

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D417/12

C07D413/12 A61K 31/54

A61K 31/535



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 00805327.8

[45] 授权公告日 2003 年 12 月 3 日

[11] 授权公告号 CN 1129599C

[22] 申请日 2000.1.21 [21] 申请号 00805327.8

[30] 优先权

[32] 1999.1.22 [33] FR [31] 99/00,706

[86] 国际申请 PCT/FR00/00137 2000.1.21

[87] 国际公布 WO00/43391 法 2000.7.27

[85] 进入国家阶段日期 2001.9.21

[71] 专利权人 皮埃尔法博赫药品公司

地址 法国布洛涅 - 比扬古

[72] 发明人 J-P·里 J-F·帕托伊塞奥

G·约翰 B·莱格兰德

Y·弗斯科尔

审查员 姚 云

[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

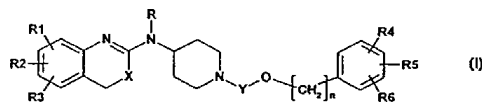
代理人 王 杰

权利要求书 6 页 说明书 48 页

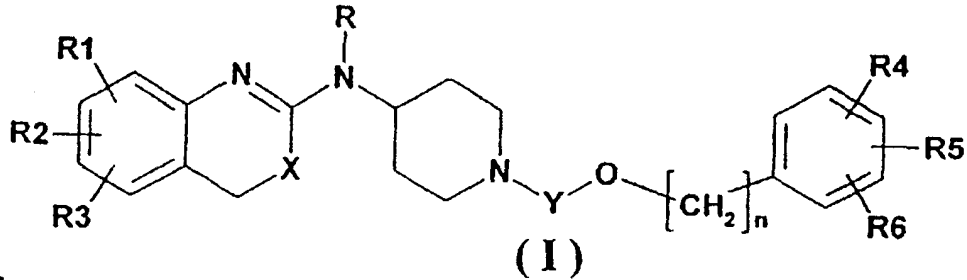
[54] 发明名称 取代的苯并噻嗪/噁嗪 - 2 - 胺衍生物、共制备方法及其应用

[57] 摘要

本发明涉及新型取代的 N - 苯并噻嗪/噁嗪 - 2 - 基 - 1 - 芳基烷氧基烷基 - 4 - 哌啶胺, 它们的制备方法及其治疗用途。本发明涉及式 (I) 的化合物, 其中: X 表示氧或硫原子; Y 表示 C₂₋₆ 支化或非支化亚烷基或者 -CH₂ - CH(OH) - CH₂ - 基; R 表示氢、C₁₋₇ 饱和或不饱和、支化或非支化烷基; R₁ 到 R₆ 可以相同或不同, 表示氢, C₁₋₅ 支化或非支化、饱和或不饱和烷基, C₁₋₅ 支化或非支化、饱和或不饱和烷氧基, 卤基, 硝基, 羟基, C₂₋₃ 酰基或酰氧基, C₁₋₅ 烷基氨基, 三氟甲基或三氟甲氧基; n 是 1 - 6 的整数; 以及它们的纯对映异构体或它们的混合物, 和式 I 化合物的治疗学上可接受的无机或有机盐和它们的可能的水合物。



1、式 I 的取代的 N-烷基-N-[1-[ω-(芳基烷氧基)烷基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪/噁嗪-2-胺:



其中

- X 表示氧或硫原子

- Y 表示

*含有 2-6 个碳原子的支化或非支化亚烷基或者

*-CH₂-CH(OH)-CH₂-基

- R 表示氢或甲基,

- R₁ 到 R₃ 可以相同或不同, 表示

*氢,

*甲基,

*甲氧基,

*卤基,

R₄ 到 R₆ 可以相同或不同, 表示

*氢,

*甲氧基,

*卤基,

n 是 1-6 的整数,

以及它们的绝对映异构体或它们的混合物, 和式 I 化合物的治疗学上可接受的无机或有机盐和它们的可能的水合物。

2、权利要求 1 的化合物, 其特征在于它选自下列化合物:

N-甲基-N-[1-[5-(4-氟苄氧基)戊基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐

N-甲基-N-[1-[4-(4-氟苄氧基)丁基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐

N-甲基-N-[1-[3-(4-氟苄氧基)丙基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐

N-甲基-N-[1-[2-(4-氟苄氧基)乙基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐

N-甲基-N-[1-[4-[2-(4-氟苄基)乙氧基]丁基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐

N-甲基-N-[1-[3-[2-(4-氟苄基)乙氧基]丙基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐

N-甲基-N-[1-[3-[2-(4-氟苄基)乙氧基]丙基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺二盐酸盐

N-甲基-N-[1-[3-[3-(4-氟苄基)丙氧基]丙基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐

N-甲基-N-[1-[2-[2-(4-氟苄基)乙氧基]乙基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐

N-甲基-N-[1-[5-(3,4-二氟苄基甲氧基)戊基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐

N-甲基-N-[1-[4-(3,4-二氟苄基甲氧基)丁基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐

N-甲基-N-[1-[3-(3,4-二氟苄基甲氧基)丙基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐

N-甲基-N-[1-[4-[2-(3,4-二氟苄基)乙氧基)丁基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐

N-甲基-N-[1-[3-[2-(3,4-二氟苄基)乙氧基)丙基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐

N-甲基-N-[1-[5-(4-甲氧基苄基甲氧基)戊基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐

N-甲基-N-[1-[4-(4-甲氧基苄基甲氧基)丁基]哌啶-4-基]-4H-3,1-

苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐

N-甲基-N-[1-[3-(4-甲氧基苯基甲氧基)丙基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐

N-甲基-N-[1-[4-[2-(4-甲氧基苯基)乙氧基)丁基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐

N-甲基-N-[1-[3-[2-(4-甲氧基苯基)乙氧基)丙基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐

N-甲基-N-[1-[2-[2-(4-甲氧基苯基)乙氧基)乙基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐

N-甲基-N-[1-(2-苯基甲氧基乙基)哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐

N-甲基-N-[1-[3-(2-苯基乙氧基)丙基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐

N-甲基-N-[1-[2-羟基-3-(4-氟苯基甲氧基)丙基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺半富马酸盐

N-甲基-N-[1-[2-羟基-3-[2-(4-甲氧基苯基)乙氧基]-丙基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐

6,N-二甲基-N-[1-[3-[2-(4-氟苯基)乙氧基]丙基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐

6-氯-N-甲基-N-[1-[3-[2-(4-氟苯基)乙氧基]丙基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐

N-甲基-N-[1-[3-[2-(4-氟苯基)乙氧基]丙基]哌啶-4-基]-6,7,8-三甲氧基-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐

N-[1-[3-[2-(3,4-二氟苯基)乙氧基]丙基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺二富马酸氢盐

N-[1-[3-[2-(4-氟苯基)乙氧基]丙基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺二富马酸氢盐

N-[1-[3-[2-(4-氟苯基)乙氧基]丙基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺二盐酸盐水合物

N-甲基-N-[1-[3-[2-(4-氟苯基)乙氧基]丙基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺

N-甲基-N-[1-[3-[3-(4-氟苯基)丙氧基]丙基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺

N-甲基-N-[1-[3-[2-(3,4-二氟苯基)乙氧基)丙基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺

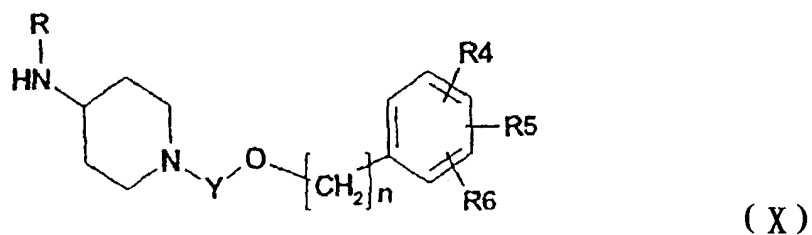
N-甲基-N-[1-[3-(2-苯基乙氧基)丙基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺

6,N-二甲基-N-[1-[3-[2-(4-氟苯基)乙氧基]丙基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺

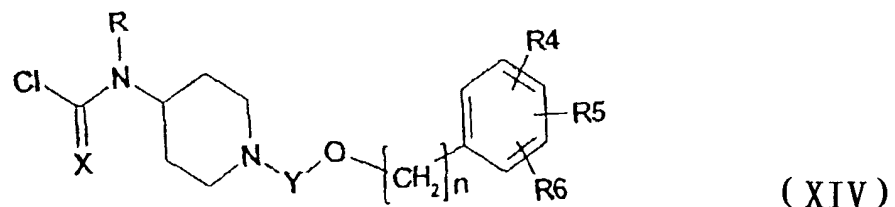
6-氟-N-甲基-N-[1-[3-[2-(4-氟苯基)乙氧基]丙基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺

N-甲基-N-[1-[3-[2-(4-氟苯基)乙氧基]丙基]哌啶-4-基]-6,7,8-三甲氧基-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺

3、权利要求1的式I的化合物的制备方法,其特征在于中间体胺(X):



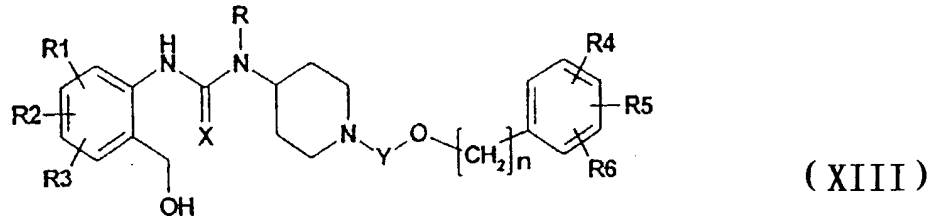
以式XIV的氨基甲酰氯或硫代氨基甲酰氯的形式活化:



没有进行分离的该中间产物可以通过使三光气或硫光气与胺X在碱存在下在质子惰性卤化溶剂或醚中反应来制备;然后它与式XIII的邻氨基苄醇在以上溶剂中在10℃~40℃的温度下缩合:



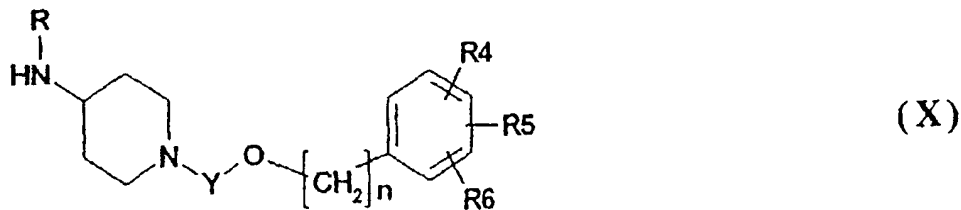
得到中间体羟甲基脲或羟甲基硫脲 XIII, 它一般通过结晶来回收:



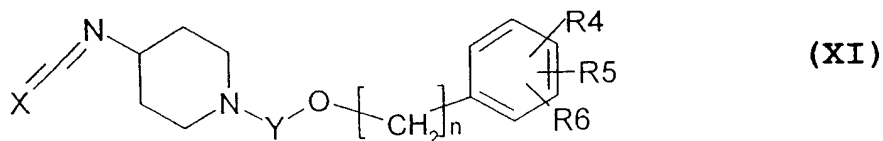
该产物很容易在浓氢酸水溶液中在 20℃ ~ 80℃ 的温度下被环化, 得到通式 (I) 的化合物,

在式 X、XII、XIV 和 XIII 中, 基团 R₁ - R₆、n、X 和 Y 具有与在 I 中相同的含义, 并且基团 R 表示甲基。

4、权利要求 1 的式 I 的化合物的制备方法, 其特征在于中间体胺 X:



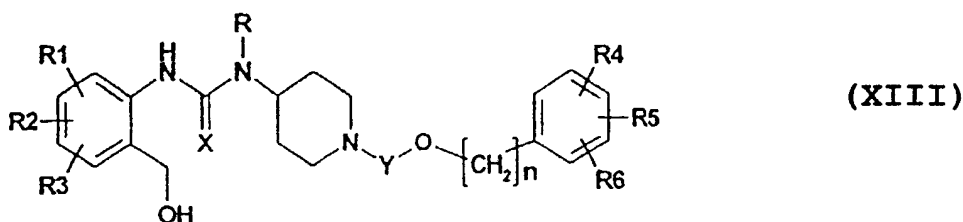
以式 XI 的异氰酸酯或异硫氰酸酯的形式活化:



该化合物可容易地与式 XII 的邻氨基苄醇反应,



生成式 XIII 的羟基脲或羟基硫脲,



该化合物很容易在氢酸水溶液中环化，得到通式 I 的化合物，其中在式 X, XI, XII 和 XIII 中，基团 $R_1 \sim R_6$, n , X 和 Y 具有与在 I 中相同的含义，并且基团 R 表示氢。

5、药物组合物，其特征在于它含有作为活性成分的、至少一种权利要求 1 的、与惰性药物载体或其它药学可接受的赋形剂结合的、可以与或不与其它药物结合的化合物。

6、权利要求 1 的化合物在制备用于慢性稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛和变异型心绞痛、无症状性心肌缺血，再梗塞形成，再闭塞和再狭窄的症状性和预防性治疗的药物中的应用。

7、权利要求 1 的化合物在制备用于脑缺血、脑血管意外、暂时性缺血发作和神经变性疾病的药物中的应用。

8、权利要求 1 的化合物在制备预防和治疗动脉粥样硬化的药物中的应用。

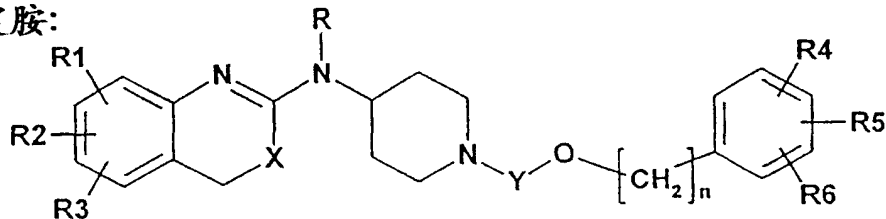
9、权利要求 1 的化合物在制备治疗心肌功能不全和高血压的药物中的应用。

10、权利要求 1 的化合物在制备治疗疼痛、偏头痛和癫痫症的药物中的应用。

取代的苯并噻嗪/噁嗪-2-胺衍生物、
其制备方法及其应用

技术领域

本发明涉及式 I 的新型取代的 N-苯并噻嗪/噁嗪-2-基-1-芳基烷氧基烷基-4-哌啶胺:



(I)

(其中各基团如本发明所定义), 还涉及其制备方法及其治疗应用。

背景技术

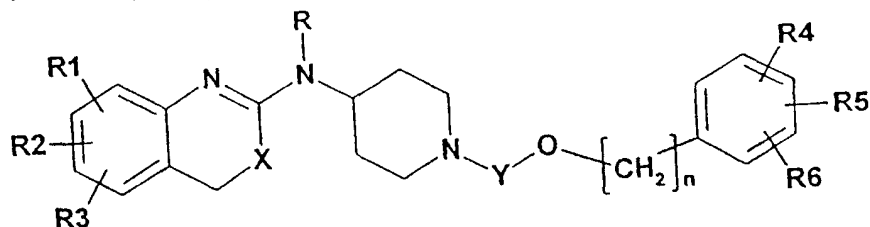
在申请人的近期专利(WO 97/05134)中, 提及了尤其在心肌局部缺血的治疗中具有治疗价值的 N-烷基-N-[1-(ω-芳氧基烷基)-4-哌啶]-4H-3, 1-苯并噻嗪-2-胺。

在结构/活性研究过程中, 决定通过引入亚烷基来增加苯基和氧之间的空间以衡量这种结构改变对细胞保护活性产生的影响。哌啶氮用芳基烷氧基烷基而不是芳氧基烷基取代使呈现优于基本系列化合物的活性的一类新型化合物得到确认。该新型系列化合物构成了本发明的主题。

发明内容

要求保护的分子:

本发明的分子属于取代的 N-烷基-N-[1-(ω-(芳基烷氧基)烷基)哌啶-4-基]-4H-3, 1-苯并噻嗪/噁嗪-2-胺类, 具有式 I 的结构:



(I)

其中

- X 表示氧或硫原子

- Y 表示

*含有 2-6 个碳原子的支化或非支化亚烷基或者

*基团 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$

- R 表示氢、含有 1-7 个碳原子的饱和或不饱和、支化或非支化烷基,

- R_1 到 R_6 可以相同或不同, 表示

*氢,

*含有 1-5 个碳原子的支化或非支化、饱和或不饱和的烷基,

*含有 1-5 个碳原子的支化或非支化、饱和或不饱和的烷氧基,

*卤基,

*硝基,

*羟基,

*含有 2-3 个碳原子的酰基或酰氧基,

*含有 1-5 个碳原子的二烷基氨基,

*三氟甲基或三氟甲氧基,

n 是 1-6 的整数。

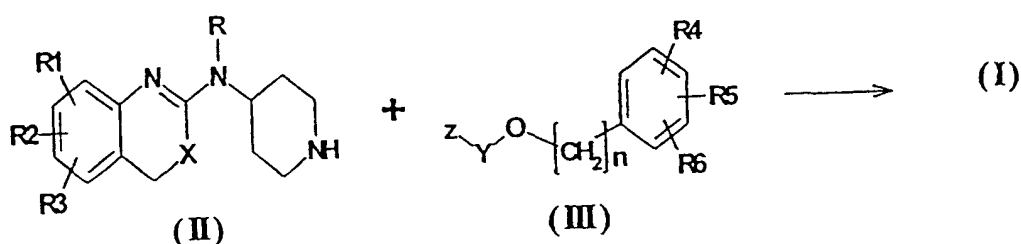
本发明还包括治疗学上可接受的式 I 化合物的无机或有机盐及其任选的水合物。本发明还涉及要求保护的衍生物的制备方法及其作为药物的应用。式 I 的本发明分子具有显著的细胞保护性能, 它的活性优于在专利 W097/05134 中要求保护的基本家族化合物的活性。

式 I 化合物的合成:

式 I 化合物可以根据两条主路线, 即通过 N-烷基化或杂环化封端来制备。

1) 经最后 N-烷基化的合成:

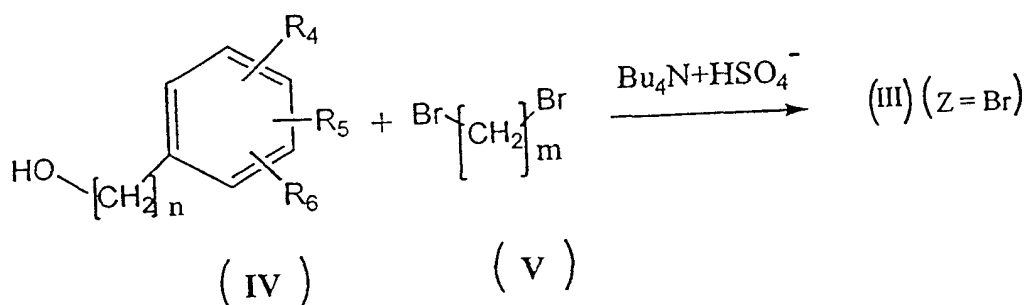
a) 当 Y 表示亚烷基时, 式 I 的化合物一般通过在有机或无机碱存在下在有机溶剂中根据以下反应将式 III 的芳基烷氧基烷基卤或其甲磺酸酯与 N-(吡啶-4-基)-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺 II 缩合来制备:



其中 Z = Cl、Br、I 或 MeSO_3^- 。

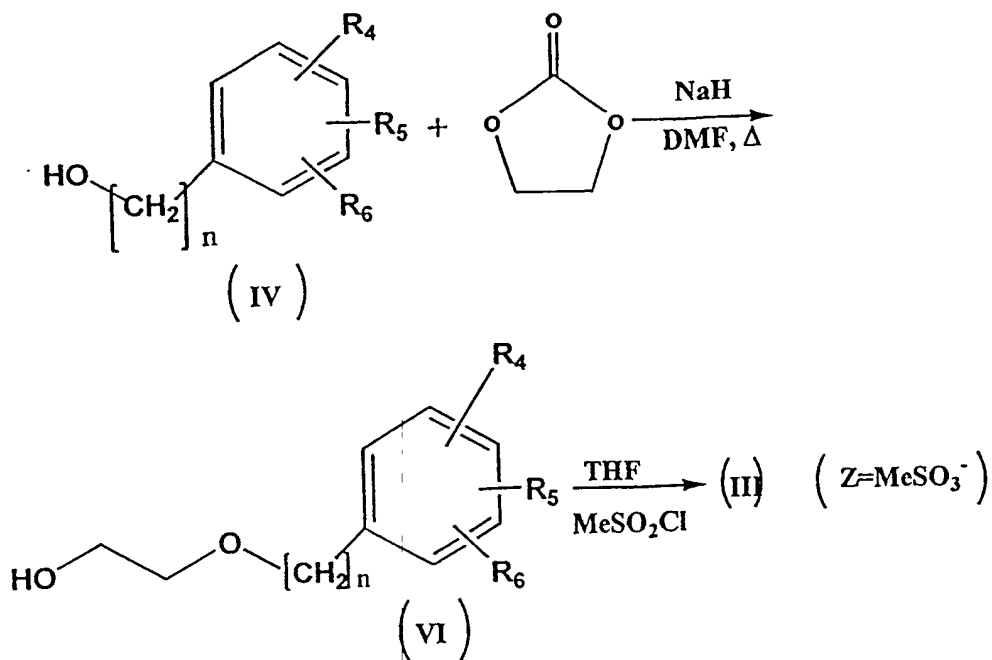
醚 III 的制备方法根据在二价亚烷基 Y 中碳链的长度来变化。

*当主链 Y 含有多于 3 个碳原子时，根据 A.W. Burgstahler 等 (J. Org. Chem., 1977, 42, 566-8) 根据以下反应通过在强碱性介质中使用相转移催化剂如四丁基硫酸氢铵缩合过量的 1, ω -二溴链烷烃 V 与相应的醇 IV 来制备醚：

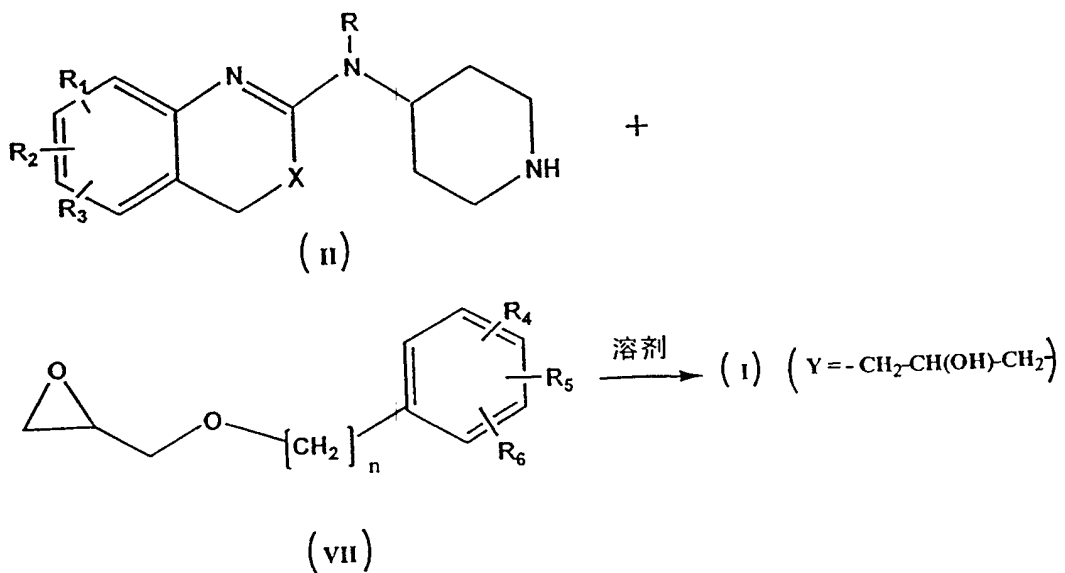


*当 Y 表示三亚甲基时，应用于 1, 3-二溴丙烷的上述反应以低收率 (10 - 30%) 得到了预期的衍生物 III 和尤其是形成烯丙基醚。在这种情况下，优选使用 1-溴-3-氯丙烷以大约 50 - 60% 的收率制备含氯衍生物 III (Z = Cl)。

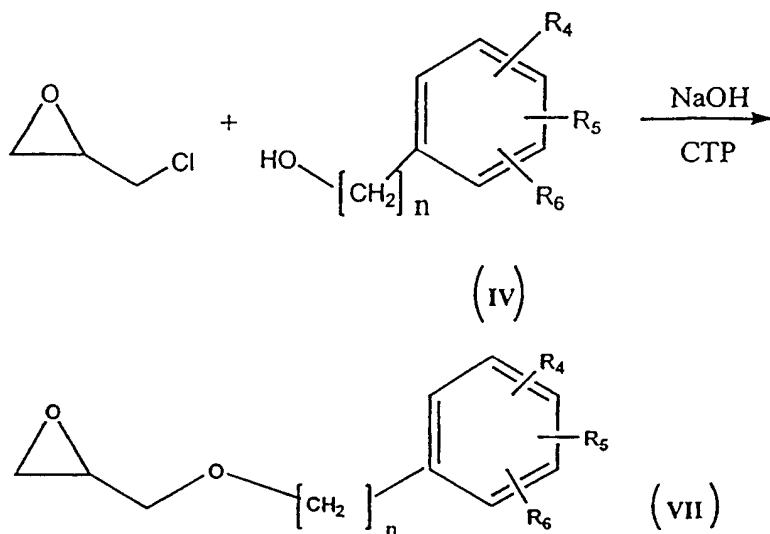
*当 Y 表示亚乙基时，前述反应不能够进行，优选根据 Van den Brock L. A. G., Vermaas D. J. 等 (Recueil Trav. Chim. 荷兰, 1994, 113, 507-516) 在氯化钠存在下缩合起始醇 IV 与碳酸乙二醇酯。在这种情况下，获得了中间产物 (2-芳基烷氧基) 乙醇 VI，在根据以下反应用甲磺酰氯处理之后，它能以甲磺酸盐 III (Z = MeSO_3^-) 的形式活化：



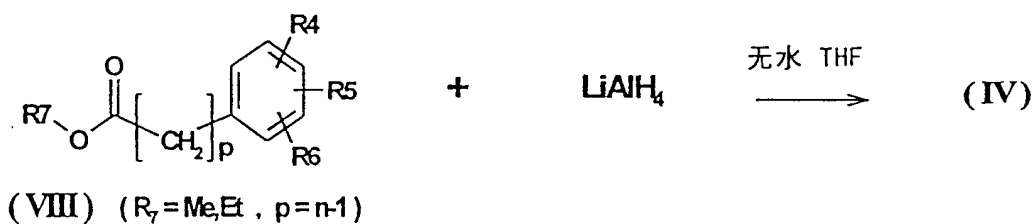
b) 当 Y 表示基团 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$ 时, 根据以下反应, 以类似方式但是通过使用芳基烷氧基甲氧基环氧化物 VII 作为烷基化剂制备本发明的化合物 I:



缩水甘油醚 VII 通过早已描述的方法 (Mouzin G. 等, Synthesis, 1983, 117-119) 借助相转移催化法根据以下反应缩合表氯醇与相应的醇 IV 来制备:



- 当起始醇 IV 不能商购时, 它们可以通过在铝氢化物存在下经过还原由相应的乙酯或甲酯 VIII 来获得:

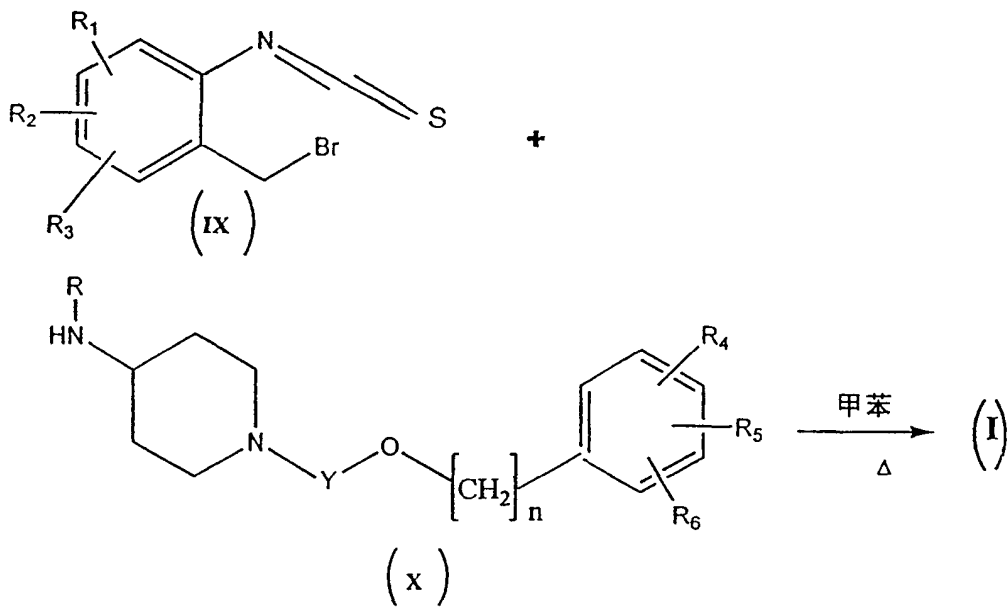


- 杂环 III 的合成早已描述在基本系列 WO 97/05314 的申请中。

2) 通过最后杂环化的制备:

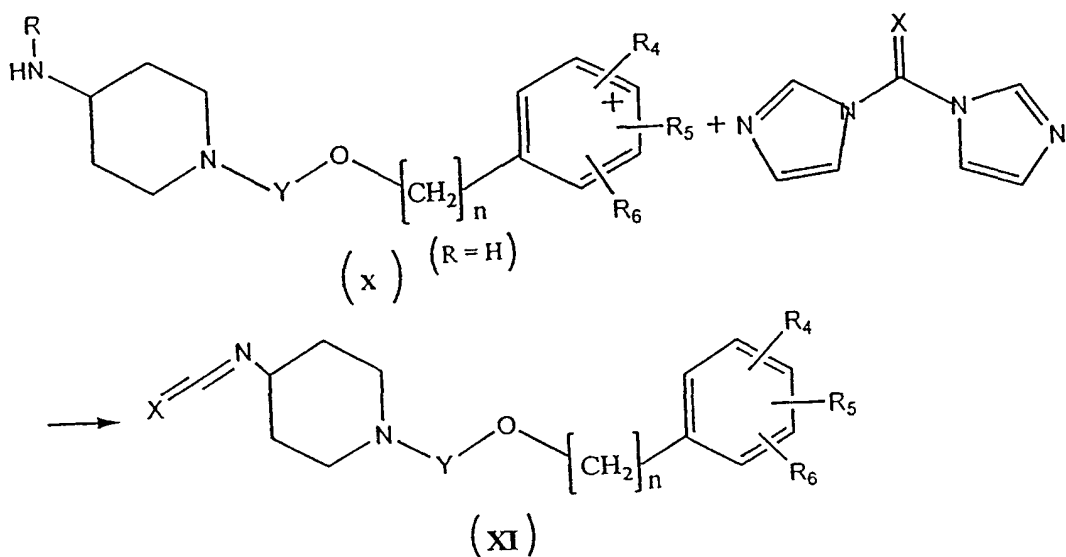
化合物 I 可以使用连接于杂环的胺的两种活化类型通过最后环化来制备。

a) 在第一种情况下, 芳族胺可以如在专利 WO 97/05134 中描述的那样通过与适当地被取代的氨基哌啶 X 反应来以异硫氰酸邻溴甲基苯基酯 IX 的形式活化:

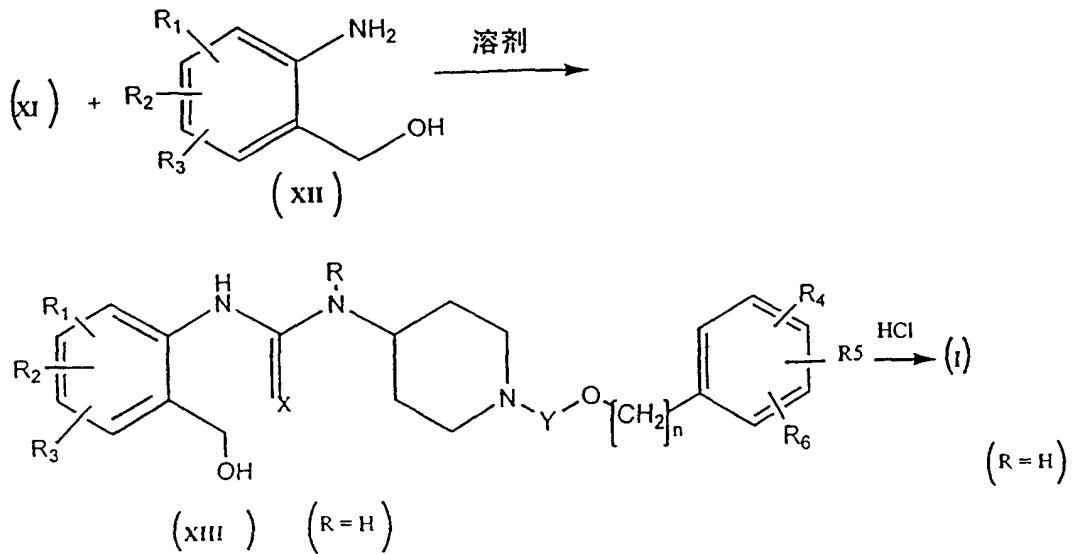


b) 活化还可以从由哌啶核提供的胺来获得。活化过程可以根据基团 R 的性质以两种方式进行，且总是以两步法进行：

- 如果 R 是氢，胺 X 可以通过根据 Staab H. A. 和 G. Walther (Ann., 1962, 657, 104-107) 的描述与三光气或(硫)羰基二咪唑反应来以异(硫)氰酸酯 XI 的形式被活化，例如：

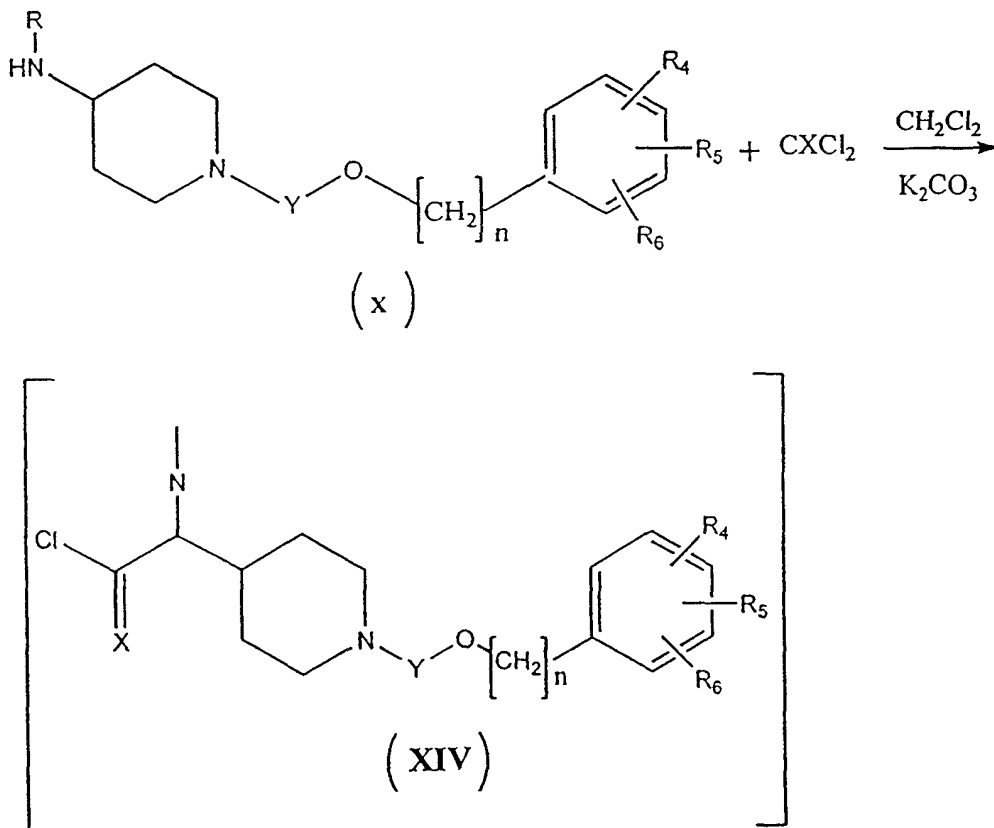


该化合物易于与适合取代的邻氨基苄基醇 XII 反应以产生羟基(硫)脲 XIII (R=H)，它容易在含水强酸性介质中被环化成属于本发明主题的式 I 化合物，如在专利申请 WO 97/05314 中描述的那样：



在采用 NaH 得到钠化合物处理之后通过 I (R = H) 与烷基卤进行 N-烷基化反应，以类似方式制备其中 R = 烷基的化合物 I。

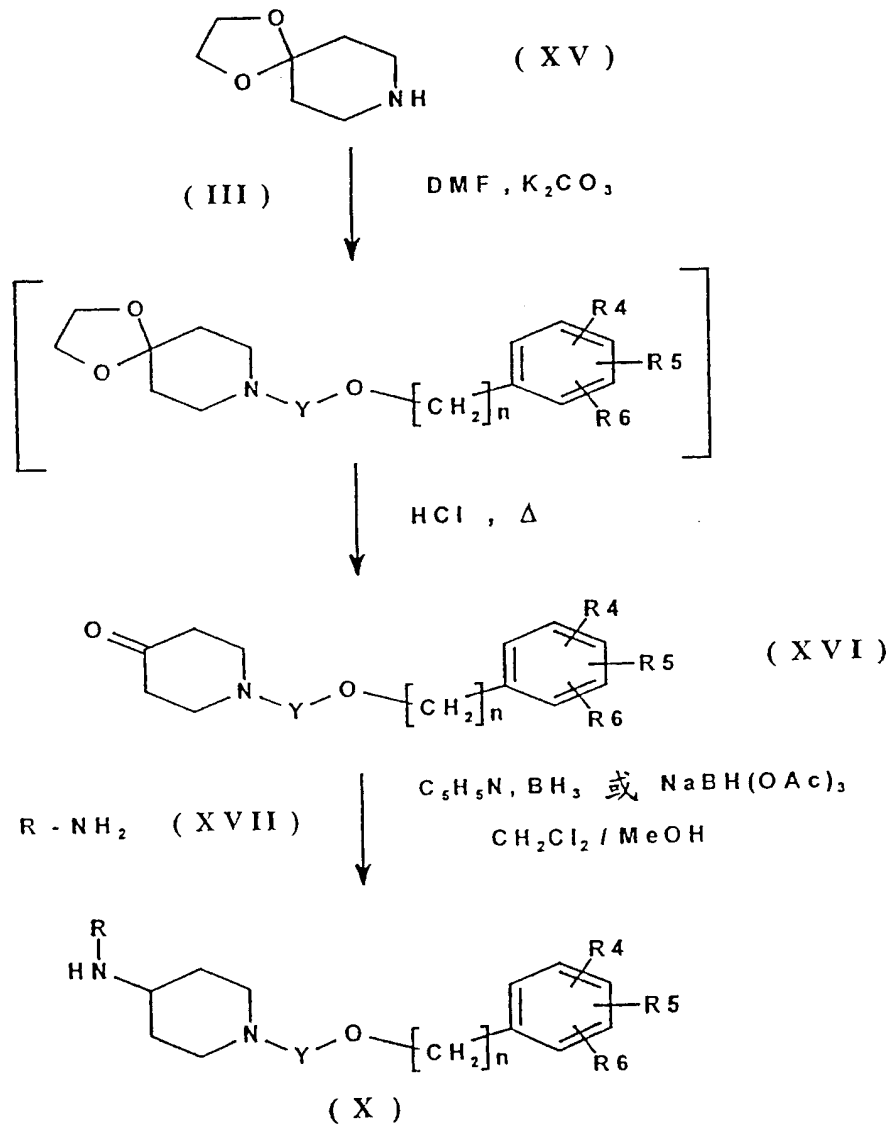
- 当 R 不是氢时，胺 X 的活化用硫光气或三光气进行，得到处在碱性介质中在质子惰性溶剂中的(硫代)氨基甲酰氯 XIV。



该衍生物未经分离，可直接加到邻氨基苄基醇 XII 中，在质子惰性卤化溶剂或醚溶剂中，在 10~40℃ 的温度下缩合，得到相应羟基(硫)脲 XIII，它一般通过结晶来回收，该产物很容易在浓氢酸水溶液中，在 20℃~80℃ 的温度下被环化，得到通式 (I) 的化合物。

*当它们不能商购时，氨基苄基醇 XII 通过还原适当地被取代的相应邻氨基苯甲酸酯来制备。

*氨基哌啶 X 通过采用在基础专利 W097/05314 中描述的方法来制备：根据以下路线采用相应的卤醚 III 使受保护的 4-哌啶酮 XV 进行 N-烷基化，随后使所得化合物去保护，得到酮胺 XVI，再用胺 R-NH₂ (XVII) 在硼烷-吡啶或三乙酸硼氢化钠存在下进行还原胺化：



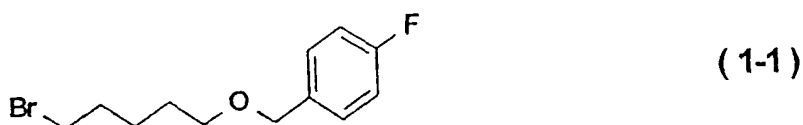
具体实施方式

实施例 1:

N-甲基-N-[1-[5-(4-氟苄氧基)戊基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐(1)

1.1) 1-[5-溴戊氧基甲基]-4-氟苯(1.1)

在 25 °C 下强烈搅拌含有 2g(15.8mmol)4-氟苄基醇、18.3g(79mmol)1,5-二溴戊烷、3.2g(79mmol)氢氧化钠颗粒在 6.4ml 水中的溶液和 270mg(0.79mmol)四丁基硫酸氢铵的混合物 2 天。反应混合物用醚萃取，用水和盐水洗涤，然后用无水硫酸钠干燥。在去除无机盐之后，将混合物在真空下蒸发到干燥，残余油在真空下精馏。回收了 5.12g(收率: 63%)式 1.1 的无色油:



经验式: $C_{12}H_{16}BrFO$

分子量: 275.168

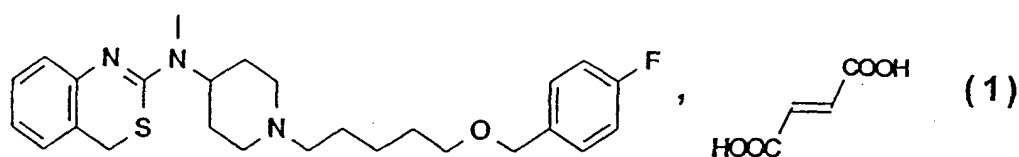
无色油

沸点: 97 - 102 °C / 0.1mbar

NMR ($CDCl_3$) δ : 1.15 - 1.73 (m, 4H); 1.75 - 1.95 (m, 2H); 3.28 - 3.56 (m, 4H); 4.44 (s, 2H); 6.9 - 7.1 (m, 2H); 7.2 - 7.37 (m, 2H).

1.2) N-甲基-N-[1-[5-(4-氟苄氧基)戊基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐(1)。600mg(2.3mmol)N-甲基-N-(4-哌啶基)-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺(根据专利 W097/05134 制备)和 633mg(2.3mmol)1-[5-溴戊氧基甲基]-4-氟苯在 10ml DMF 中的溶液用 480mg(3.5mmol)干燥、研磨过的 K_2CO_3 和少量碘化钾处理，然后在搅拌下在 90 °C 加热 3 小时。在冷却到 30 - 40 °C 之后，该混合物在真空下蒸发到干燥，残留物分配在 CH_2Cl_2 /水混合物中。进行相分离。有机相用水和盐水洗涤，然后用无水硫酸钠干燥。在去除无机物和蒸发滤液后获得的残留物通过快速色谱法来纯化，用 95/4.5/0.5 $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 混合物洗脱。合并含有预期化合物的馏分，蒸发到干燥状态，得到 710mg 底料，再将其溶解在乙醇

中，用溶解在 2ml 热乙醇中的 1 当量富马酸处理。使混合物缓慢回复到 25 °C，然后过滤式 1 的盐晶体 (m=740mg, 收率: 56%):



经验式: $C_{30}H_{38}FN_3O_5S$

分子量: 571.71

白色晶体

熔点: 167°C

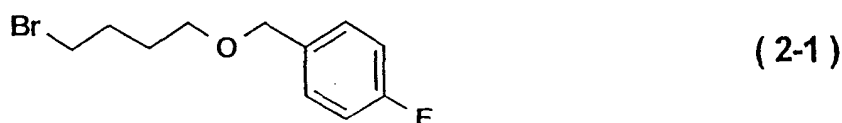
RMN (DMSO d_6) δ : 1,2-1,75 (m, 8H); 1,8-2,1 (m, 2H); 2,25-2,65 (m, 4H); 3 (s, 3H); 3,1-3,3 (m, 2H); 3,41 (t, 2H); 3,94 (s, 2H); 4,25-4,6 (m, 1H); 4,41 (s, 2H); 6,55 (s, 2H); 6,93 (t, 2H); 7,06-7,23 (m, 4H); 7,26-7,42 (m, 2H); 10-12 (m, 2H).

实施例 2:

N-甲基-N-[1-[4-(4-氟苄氧基)丁基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐 (2)

2.1) 1-[4-溴丁氧基甲基]-4-氟苯 (2.1)

通过将实施例 1.1 的操作方式应用于 10.3g 1,4-二溴丁烷，以 61% 的收率制备式 2.1 的化合物:



经验式: $C_{11}H_{14}BrFO$

分子量: 261.13

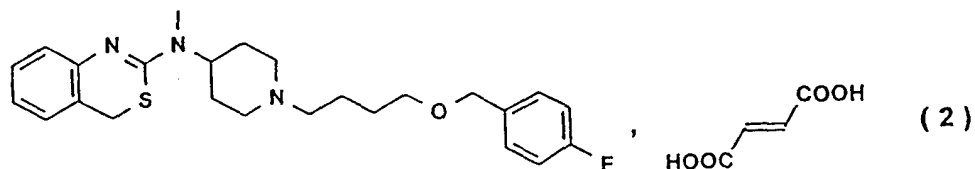
无色油

沸点: 123 - 125°C / 0.46mbar

RMN ($CDCl_3$) δ : 1,6-1,82 (m, 2H); 1,85-2,1 (m, 2H); 3,32-3,58 (m, 2H); 4,44 (s, 2H); 6,92-7,08 (m, 2H); 7,22-7,35 (m, 2H).

2.2) N-甲基-N-[1-[4-(4-氟苄氧基)丁基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并

噻嗪-2-胺富马酸氢盐(2)。660mg(2.53mmol)上述溴化合物 2.1 与 600mg (2.3mmol) N-甲基-N-(4-哌啶基)-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺经过缩合得到 792mg(收率: 62%)式 2 的白色晶体:



经验式: $C_{29}H_{36}FN_3O_5S$

分子量: 557.67

白色晶体

熔点: 174 - 175°C

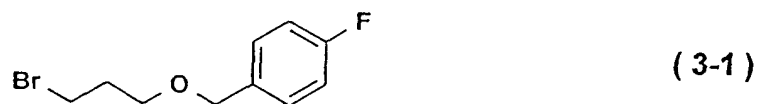
RMN ($CDCl_3$) δ : 1,4-1,7 (m, 6H); 1,76-2,1 (m, 2H); 2,32 (t, 2H); 2,42-2,64 (m, 2H); 2,99 (s, 3H); 3,06-3,15 (m, 2H); 3,41 (t, 2H); 3,91 (s, 2H); 4,25-4,6 (m, 1H); 4,4 (s, 2H); 6,55 (s, 2H); 6,91 (t, 2H); 7,07-7,25 (m, 4H); 7,25-7,4 (m, 2H); 10,5-12,5 (m, 2H).

实施例 3:

N-甲基-N-[1-[3-(4-氟苄氧基)丙基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐(3)

3.1) 1-[3-溴丙氧基甲基]-4-氟苯(3.1)

根据实施例 1.1 的方法, 16g 1,3-二溴丙烷与 2g(15.8mmol)4-氟苄基醇经过缩合在蒸馏后得到 1.05g(收率: 27%)无色油状式 3.1 的化合物:



经验式: $C_{10}H_{12}BrFO$

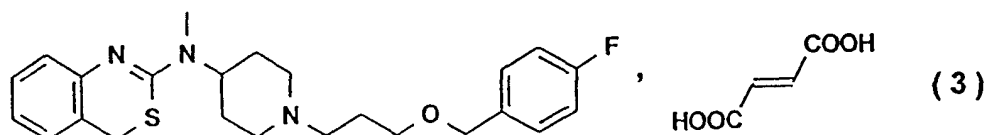
分子量: 247.11

无色油

沸点: 92 - 95°C (0.63mbar)

RMN ($CDCl_3$) δ : 2,05-2,25 (m, 2H); 3,45-3,70 (m, 4H); 4,48 (s, 2H); 6,95-7,12 (m, 2H); 7,22-7,4 (m, 2H).

3.2) N-甲基-N-[1-[3-(4-氟苄氧基)丙基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐(3)。根据实施例 1.2, 586mg(2.24mmol)N-甲基-N-(4-哌啶基)-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺用 582mg(2.35mmol)上述溴衍生物 3.1 进行N-烷基化得到 785mg(收率: 64%)式 3 的化合物:



经验式: $C_{28}H_{34}FN_3O_5S$

分子量: 543.64

白色晶体

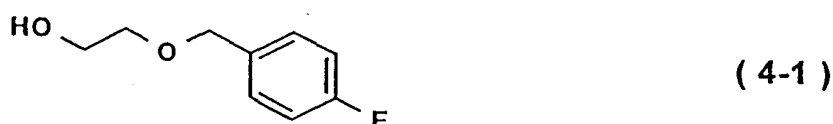
熔点: 163 - 164°C

RMN (DMSO d_6) δ : 1,57-2,1 (m, 6H); 2,34 (t, 2H); 2,55-2,7 (m, 2H); 3,02 (s, 3H); 3,08-3,2 (m, 2H); 3,48 (t, 2H); 3,96 (s, 2H); 4,25-4,57 (m, 1H); 4,45 (s, 2H); 6,6 (s, 2H); 6,95 (t, 2H); 7,05-7,28 (m, 4H); 7,3-7,5 (m, 2H); 11-13 (m, 2H).

实施例 4:

N-甲基-N-[1-[2-(4-氟苄氧基)乙基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐(4)

4.1) 4-氟-1-[2-羟基乙氧基甲基]苯(4.1)。将 4g(31.7mmol)4-氟苄醇在 30ml 干燥 DMF 中的溶液冷却到 0°C, 然后用 3.8g(95mmol)60% 氢氧化钠处理 25 分钟。然后在 25°C 下继续搅拌 100 分钟, 随后滴加溶解在 20ml DMF 中的 3.6g(63.4mmol)碳酸乙二醇酯, 在 25°C 下继续搅拌该混合物 1 小时。将反应混合物倒入碎冰中, 用醚萃取, 用水和盐水洗涤, 并用无水硫酸钠干燥。过滤该无机盐, 滤液蒸发到干燥, 然后通过快速色谱法纯化残留油, 再用 90/10 和然后用 70/30 石油醚/乙酸乙酯混合物洗脱。以通常的方式回收含有预期醚的馏分, 得到 5.95g(收率: 56%)式 4.1 的羟基醚:



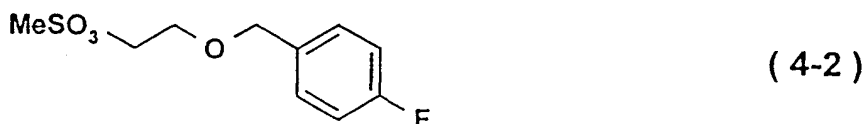
经验式: $C_9H_{11}FO_2$

分子量: 170.18

浅黄色油

RMN ($CDCl_3$) δ : 2,1 (m, 1H); 3,52-3,63 (m, 2H); 3,75 (t, 2H); 4,51 (s, 2H); 6,95-7,12 (m, 2H); 7,14-7,45 (m, 2H).

4.2) 甲磺酸 2-[4-氟苄氧基]乙酯(4.2)。将 1.5g(8.8mmol) 上述醇 4.1 在 15ml 干燥 THF 中的溶液冷却到 $0^\circ C$, 然后用 1.84ml(1.34g; 13.2mmol) 三乙胺和通过滴加 1.11g(9.7mmol) 甲磺酰氯来处理。让所得混合物回到 $25^\circ C$, 并在该温度下另外保持 1/2 小时, 然后过滤混合物, 将 20ml 水加到滤液中, 所得混合物用醚萃取, 然后用水和盐水洗涤, 在硫酸钠上干燥。在蒸发到干燥后回收 2.29g(收率 92%) 甲磺酸酯, 它具有结构式 4.2:



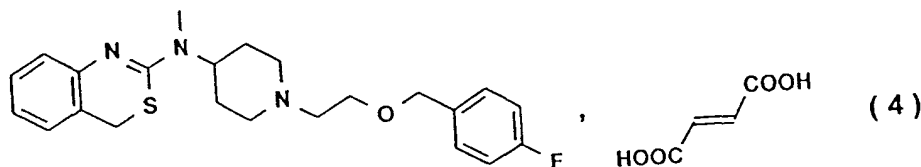
经验式: $C_{10}H_{13}FO_4S$

分子量: 248.26

黄色油

RMN ($CDCl_3$) δ : 3,03 (s, 3H); 3,65-3,8 (m, 2H); 4,35-4,45 (m, 2H); 4,54 (s, 2H); 6,95-7,12 (m, 2H); 7,22-7,38 (m, 2H).

4.3) N-甲基-N-[1-[2-(4-氟苄氧基)乙基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐(4)。使用甲磺酸 2-[4-氟苄氧基]乙酯(627mg 或 2.53mmol)和应用实施例 1.2 的方法, 制备 920mg(收率: 76%) 式 4 的白色粉料:



经验式: $C_{27}H_{32}FN_3O_5S$

分子量: 529.61

白色晶体

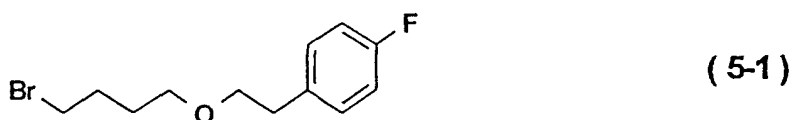
熔点: 160 - 161°C

RMN (DMSO d_6) δ : 1,45-2,05 (m, 4H) ; 2,33 (t, 2H) ; 2,71 (t, 2H) ; 3,01 (s, 3H) ; 3-3,15 (m, 2H) ; 3,59 (t, 2H) ; 3,93 (s, 2H) ; 4,25-4,52 (m, 1H) ; 4,47 (s, 2H) ; 6,59 (s, 2H) ; 6,93 (t, 2H) ; 7,05-7,28 (m, 4H) ; 7,3-7,46 (m, 2H) ; 11-3 (m, 2H).

实施例 5:

N-甲基-N-[1-[4-[2-(4-氟苯基)乙氧基]丁基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐 (5)

5.1) 4-氟-1-[2-[4-溴丁氧基]乙基]苯 (5.1)。根据 1.1, 将 2g (14.3mmol) 4-氟-苯乙醇用 15.4g (71.3mmol) 1,4-二溴丁烷进行 O-烷基化得到了 3.1g (收率: 79%) 式 5.1 的化合物:



经验式: $C_{12}H_{16}BrFO$

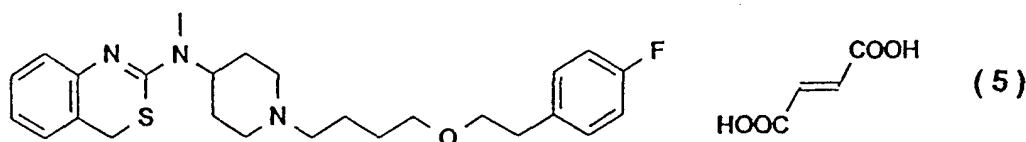
分子量: 275.16

无色油

沸点: 115 - 120°C / 0.24mbar

RMN ($CDCl_3$) δ : 1,6-1,8 (m, 2H) ; 1,8-2,05 (m, 2H) ; 2,85 (t, 2H) ; 3,3-3,5 (m, 4H) ; 3,6 (t, 2H) ; 6,9-7,05 (m, 2H) ; 7,07-7,26 (m, 2H).

5.2) N-甲基-N-[1-[4-[2-(4-氟苯基)乙氧基]丁基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐 (5)。将方法 1.2 应用于 665mg (2.41mmol) 上述溴衍生物 5.1 得到 780mg (收率: 59%) 式 5 的盐:



经验式: $C_{30}H_{38}FN_3O_5S$

分子量: 571.69

白色晶体

熔点: 173-174℃

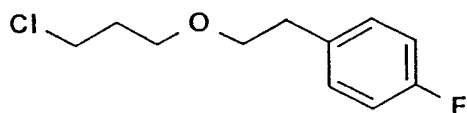
RMN (DMSO d_6) δ : 1,35-2,1 (m, 8H); 2,29 (t, 2H); 2,42-2,57 (m, 2H); 2,78 (t, 2H); 3 (s, 3H); 3-3,2 (m, 2H); 3,37 (t, 2H); 3,53 (t, 2H); 3,93 (s, 2H); 4,39 (m, 1H); 6,56 (s, 2H); 6,92 (t, 2H); 7-7,32 (m, 6H); 11,5-13 (m, 2H).

实施例 6:

N-甲基-N-[1-[3-[2-(4-氟苯基)乙氧基]丙基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐 (6)

6.1) 4-氟-1-[2-(3-氯丙氧基)乙基]苯 (6.1)

搅拌含有 86g (2.14mol) NaOH 颗粒在 86g 水中的溶液, 然后冷却到 25℃, 此后, 依次用 20g (0.143mol) 4-氟苯乙醇、113ml (1.14mol) 1-溴-3-氯丙烷以及 4.85g (14mmol) 四丁基硫酸氢铵处理。在 25℃ 下强烈搅拌 4 小时, 然后用醚萃取, 用水和盐水洗涤, 再用无水硫酸钠干燥。在去除无机盐之后, 将滤液蒸发到干燥, 残余油在真空下精馏, 产生 20.3g (收率: 65%) 式 6.1 的产物:



(6-1)

经验式: $C_{11}H_{14}ClFO$

分子量: 216.67

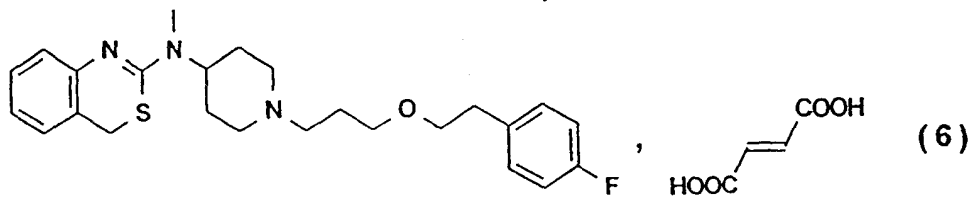
无色油

沸点: 94-97℃ / 0.4mbar

RMN ($CDCl_3$) δ : 2,08 (q, 2H); 2,85 (t, 2H); 3,46 (t, 2H); 3,55 (t, 2H); 3,63 (t, 2H); 6,97 (t, 2H); 7,1-7,2 (m, 2H).

6.2) N-甲基-N-[1-[3-[2-(4-氟苯基)乙氧基]丙基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐 (6)。1.48g (6.83mmol) 上述化合物 6.1 和 1.7g (6.5mmol) N-甲基-N-(4-哌啶基)-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺在 18ml DMF 中的溶液用 945mg (6.83mmol) 研磨过的 K_2CO_3 和 20mg 碘化钾处理, 然后在 80℃ 的油浴中保持 4 小时。在冷却到 25℃ 之后, 该混合物如在实施例 1.2

中那样处理，在通过快速色谱法纯化之后，得到 3.12g 粗底料，再以通常方式成盐，得到式 6.2 的化合物(收率: 68%):



经验式: $C_{29}H_{36}FN_3O_5S$

分子量: 557.67

白色晶体

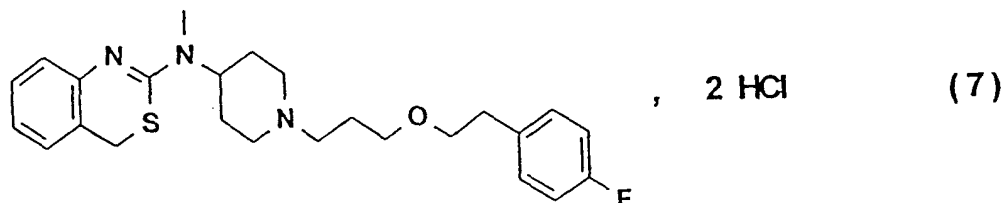
熔点: 163-164°C

RMN (DMSO d_6) δ : 1,6-1,72 (m, 4H); 1,75-1,95 (m, 2H); 2,24 (t, 2H); 2,4-2,58 (m, 2H); 2,79 (t, 2H); 3,02 (s, 3H); 3-3,14 (m, 2H); 3,41 (t, 2H); 3,55 (t, 2H); 3,94 (s, 2H); 4,37 (m, 1H); 6,58 (s, 2H); 6,85-6,98 (m, 2H); 7,02-7,2 (m, 4H); 7,25-7,3 (m, 2H); 10-12 (m, 2H).

实施例 7:

N-甲基-N-[1-[3-[2-(4-氟苯基)乙氧基]丙基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺二盐酸盐(7)

425mg 在实施例 6.2 中获得的基料在 4ml 无水乙醇中的溶液在冰浴上冷却，然后滴加 0.9ml 盐酸在乙醇中的 2.3N 溶液。在搅拌 10 分钟之后，加入 3-4 体积乙醚，同时用玻璃棒搅动。该混合物在电冰箱中放置一整夜，然后过滤掉所形成的盐晶体，用醚冲洗，然后在活性硅胶存在下在真空干燥器中干燥: $m=152mg$ (收率: 63%) 式 7 的晶体:



经验式: $C_{25}H_{34}Cl_2FN_3OS$

分子量: 514.52

吸湿性白色晶体 (收率: 3.2% H_2O)

分解温度 $>110^\circ C$

RMN (DMSO d_6) 1,88-2,08 (m, 4H); 2,4-2,53 (m, 2H); 2,81 (t, 2H); 3-3,23 (m, 4H); 3,27 (s, 3H); 3,47 (t, 2H);

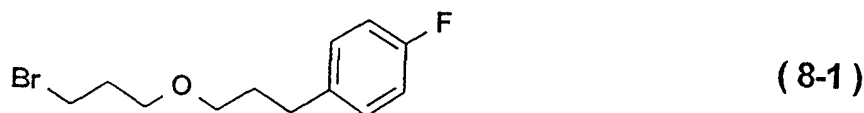
3,5-3,65 (m, 4H) ; 4,3 (s, 2H) ; 4,57 (m, 1H) ; 7,11 (t, 2H) ; 7,2-7,45 (m, 6H) ; 7,54 (m, 1H) ; 11,16 (m, 1H).

实施例 8:

N-甲基-N-[1-[3-[3-(4-氟苯基)丙氧基]丙基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐 (8)

8.1) 1-[3-(3-溴丙氧基)丙基]-4-氟苯 (8.1)

根据程序 1.1, 在 13g 1,3-二溴丙烷存在下采用 2g (13mmol) 3-(4-氟苯基)丙基醇为原料进行醚化反应, 在用快速色谱法纯化后得到 1.05g (收率: 29%) 式 8.1 的化合物:



经验式: $C_{12}H_{16}BrFO$

分子量: 275.17

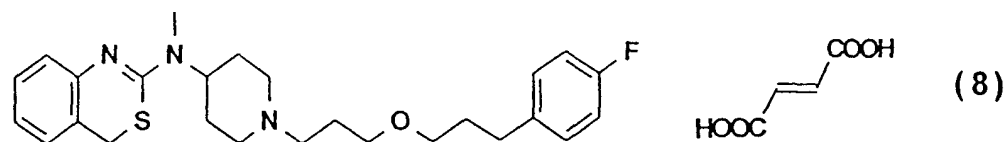
琥珀色油

沸点: 94-97°C / 0.1mbar

RMN ($CDCl_3$) δ : 1,75-1,95 (m, 2H) ; 2-2,18 (m, 2H) ; 2,64 (t, 2H) ; 3,4 (t, 2H) ; 3,51 (t, 4H) ; 6,95 (t, 2H) ; 7,05-7,2 (m, 2H).

8.2) N-甲基-N-[1-[3-[3-(4-氟苯基)丙氧基]丙基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐 (8.2).

使用实施例 1.1 的方法, 但用 600mg (2.3mmol) 上述溴衍生物 8.1 为原料, 制备了 995mg (收率 75%) 式 8 化合物:



经验式: $C_{30}H_{38}FN_3O_5S$

分子量: 571.71

白色晶体

熔点: 176°C

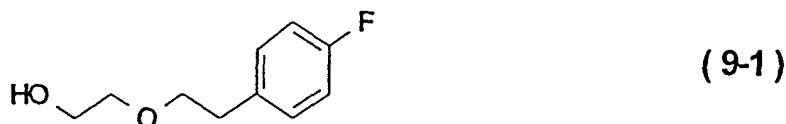
RMN ($DMSO-d_6$) δ : 1,57-2,07 (m, 8H) ; 2,34 (t, 2H) ; 2,52-

2,66 (m, 4H) ; 3,01 (s, 3H) ; 3,05-3,22 (m, 2H) ; 3,25-3,45 (m, 4H) ; 3,94 (s, 2H) ; 4,04 (m, 1H) ; 6,57 (s, 2H) ; 6,93 (t, 2H) ; 7-7,3 (m, 6H) ; 10-12 (m, 2H).

实施例 9:

N-甲基-N-[1-[2-[2-(4-氟苯基)乙氧基]乙基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐(9)

9.1) 4-氟-1-[2-[2-羟乙氧基]乙基]苯(9.1)。根据程序 4.1 采用 4g(28.5mmol)4-氟苯乙醇和 5.03g(57mmol)碳酸乙二醇酯为原料, 制备 2.1g(收率: 40%)式 9.1 的羟基醚:



经验式: $C_{10}H_{13}FO_2$

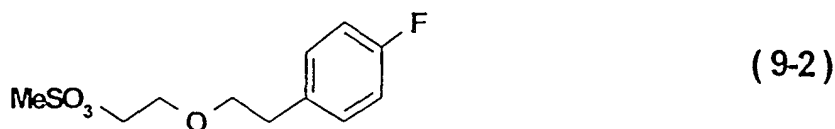
分子量: 184.20

浅黄色油

RMN ($CDCl_3$) δ : 1,82 (s, 1H) ; 2,86 (t, 2H) ; 3,5-3,8 (m, 6H) ; 6,9-7,05 (m, 2H) ; 7,12-7,24 (m, 2H).

9.2) 甲磺酸 2-[2-(4-氟苯基)乙氧基]乙酯(9.2)

根据 4.2, 在 616mg(5.4mmol)甲磺酰氯存在下处理 900mg 上述醇 9.1, 得到 1.17g (收率: 91%) 式 9.2 的黄色油:



经验式: $C_{11}H_{15}FO_4S$

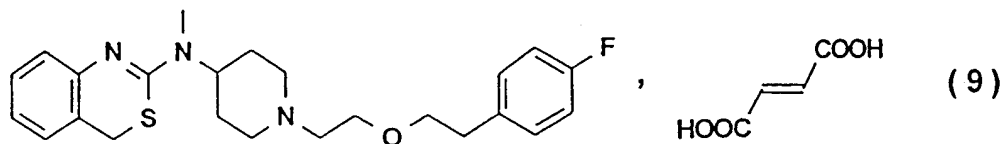
分子量: 262.29

黄色油

RMN ($CDCl_3$) δ : 2,83 (t, 2H) ; 2,92 (s, 3H) ; 3,55-3,7 (m, 4H) ; 4,26-4,37 (m, 2H) ; 6,9-7,04 (m, 2H) ; 7,08-7,23 (m, 2H).

9.3) N-甲基-N-[1-[2-[2-(4-氟苯基)乙氧基]乙基]哌啶-4-基]-4H-

3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐(9)。根据实施例 1.2 的方法,用 773mg (2.95mmol)上述甲磺酸酯 9.2 为原料,获得 920mg(收率: 63%)式 9 的化合物:



经验式: $C_{28}H_{34}FN_3O_5S$

分子量: 543.64

粉状白色晶体

熔点: 145-6℃

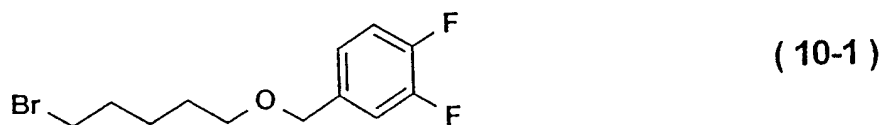
RMN (DMSO d_6) δ : 1,52-1,68 (m, 2H) ; 1,72-1,9 (m, 2H) ; 2,23 (t, 2H) ; 2,61 (s, 2H) ; 2,8 (t, 2H) ; 2,95-3,1 (m, 5H) ; 3,5-3,63 (m, 4H) ; 3,94 (s, 2H) ; 4,32 (m, 1H) ; 6,6 (s, 2H) ; 6,88-6,97 (m, 2H) ; 7,05-7,21 (m, 4H) ; 7,25-7,32 (m, 2H) ; 11-13 (m, 2H).

实施例 10:

N-甲基-N-[1-[5-(3,4-二氟苯基甲氧基)戊基]吡啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐(10)

10.1) 1-(5-溴戊氧基甲基)-3,4-二氟苯(10.1)

根据在实施例 1.1 中描述的方法,2g(13.9mmol)3,4-二氟苄醇在 16g 1,5-二溴戊烷存在下醚化,得到 2.96g(收率: 72%)式 10.1 的化合物:



经验式: $C_{12}H_{15}BrF_2O$

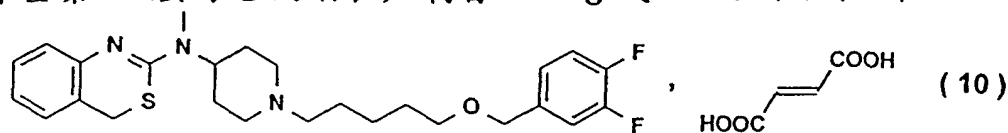
分子量: 293.16

无色油

沸点: 110-120℃/0.1mbar

RMN (CDCl₃) δ : 1,4-1,74 (m, 4H) ; 1,77-1,98 (m, 2H) ; 3,33-3,56 (m, 4H) ; 4,44 (s, 2H) ; 6,95-7,24 (m, 3H).

10.2) N-甲基-N-[1-[5-(3,4-二氟苯基甲氧基)戊基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐(10)。用 674mg(2.3mmol)上述溴衍生物 10.1 为原料和根据 1.2 使 600mg(2.3mmol) N-甲基-N-(4-哌啶基)-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺与它们缩合, 制备 882mg 式 10 的晶体(收率: 65%):



经验式: $C_{30}H_{37}F_2N_3O_5S$

分子量: 589.71

略带其它颜色的白色晶体

熔点: 169℃

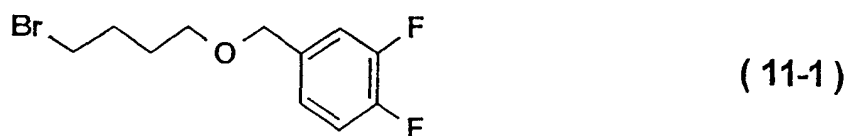
RMN (DMSO d_6) δ : 1,2-1,8 (m, 8H); 1,8-2,07 (m, 2H); 2,3 (t, 2H); 2,4-2,6 (m, 2H); 3,01 (s, 3H); 3-3,25 (m, 2H); 3,43 (t, 2H); 3,95 (s, 2H); 4,25-4,55 (m, 1H); 4,44 (s, 2H); 6,58 (s, 2H); 6,96 (t, 2H); 7,03-7,27 (m, 3H); 7,3-7,45 (m, 2H); 11-13 (m, 2H).

实施例 11:

N-甲基-N-[1-[4-(3,4-二氟苯基甲氧基)丁基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐(11)

11.1) 1-(4-溴丁氧基甲基)-3,4-二氟苯(11.1)

将程序 1.1 应用于 2g(13.9mmol) 3,4-二氟苄醇和 15g 1,4-二溴丁烷得到 2.80g(收率: 72%)式 11.1 的化合物:



经验式: $C_{11}H_{13}BrF_2O$

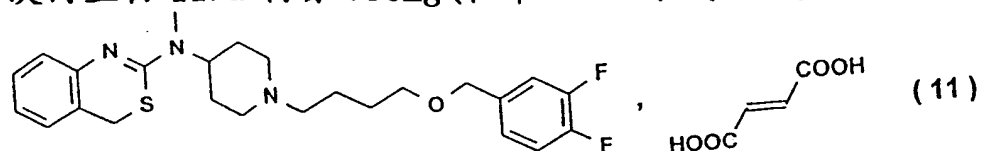
分子量: 279.13

无色油

熔点: 120-125℃/0.3mbar

RMN ($CDCl_3$) δ : 1,65-1,85(m, 2H); 1,89-2,07 (m, 2H); 3,38-3,58 (m, 4H); 4,44 (s, 2H); 6,95-7,25 (m, 3H).

11.2) N-甲基-N-[1-[4-(3,4-二氟苯基甲氧基)丁基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐(11).方法1.1应用于642mg(2.3mmol)上述溴衍生物11.1制备790mg(收率:60%)式11的衍生物:



经验式: $C_{29}H_{35}F_2N_3O_5S$

分子量: 575.68

白色晶体

熔点: 170°C

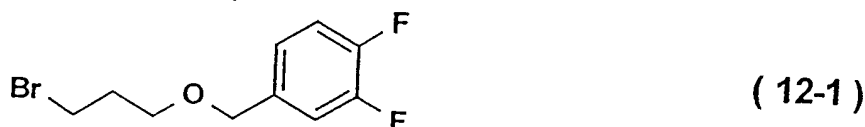
RMN (DMSO d_6) δ : 1,45-1,76 (m, 6H); 1,78-2,08 (m, 2H); 2,3 (t, 2H); 2,4-2,6 (m, 2H); 3,02 (s, 3H); 3-3,22 (m, 2H); 3,45 (t, 2H); 3,95 (s, 2H); 4,25-4,55 (m, 1H); 4,45 (s, 2H); 6,58 (s, 2H); 6,94 (t, 2H); 7,1-7,25 (m, 3H); 7,3-7,45 (m, 2H); 10,5-12,5 (m, 2H).

实施例 12:

N-甲基-N-[1-[3-(3,4-二氟苯基甲氧基)丙基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐(12)

12.1) 1-(3-溴丙氧基甲基)-3,4-二氟苯(12.1)

本化合物根据程序1.1以21%的收率制备,它具有结构式12.1:



经验式: $C_{10}H_{11}BrF_2O$

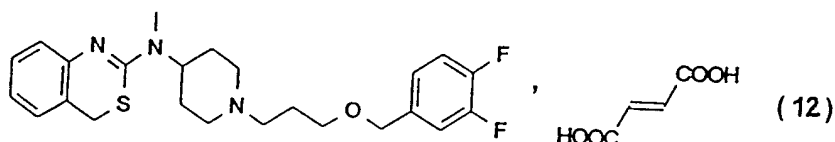
分子量: 265.10

无色油

沸点: 92-94°C/0.18mbar

RMN ($CDCl_3$) δ : 2,13 (q, 2H); 3,45-3,65 (m, 4H); 4,46 (s, 2H); 6,95-7,23 (m, 3H).

12.2) N-甲基-N-[1-[3-(3,4-二氟苯基甲氧基)丙基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐(12).根据程序1.2,330mg(1.25mmol)上述化合物12.1经过缩合得到370mg(收率:52%)式12的粉末:



经验式: $C_{28}H_{33}F_2N_3O_5S$

分子量: 561.65

粉状白色晶体

熔点: 168°C

RMN (DMSO d_6) δ : 1,53-2,06 (m, 6H); 2,3 (t, 2H); 2,5-2,68 (m, 2H); 3,01 (s, 3H); 3-3,22 (m, 2H); 3,48 (t, 2H); 3,94 (s, 2H); 4,28-4,52 (m, 1H); 4,44 (s, 2H); 6,58 (s, 2H); 6,93 (t, 2H); 7,1-7,27 (m, 3H); 7,3-7,45 (m, 2H); 10,5-12,5 (m, 2H).

实施例 13:

N-甲基-N-[1-[4-[2-(3,4-二氟苯基)乙氧基]丁基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐(13)

13.1) 3,4-二氟苯乙醇(13.1)。5g(29mmol)3,4-二氟苯基乙酸甲酯(通过Fischer反应用相应的酸起始以92%的收率制备)在30ml无水THF中的溶液用29ml $LiAlH_4$ 在THF中的2M溶液在0°C进行处理。在搅拌另外1小时之后滴加30ml乙酸乙酯,随后添加10ml水,在25°C搅拌该混合物10分钟,用无水硫酸钠干燥,再去掉不溶性无机物。滤液被蒸发到干燥,再用快速色谱法纯化,用97/03石油醚/乙酸乙酯混合物洗脱。如此获得3.6g(收率:77%)式13.1的醇:



经验式: $C_8H_8F_2O$

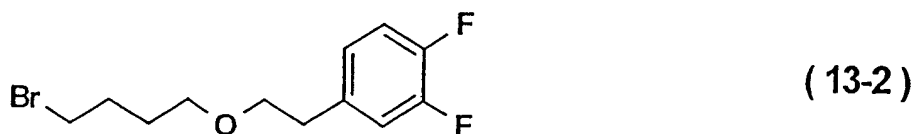
分子量: 158.15

淡琥珀色油

RMN ($CDCl_3$) δ : 2,39 (s, 1H); 2,77 (t, 2H); 3,77 (t, 2H); 6,82-7,15 (m, 3H).

13.2) 1-[2-(4-溴丁氧基)乙基]-3,4-二氟苯 13.2。用1.2g(7.6mmol)上述醇13.1开始,通过根据方法1.1的反应,以78%的收率制备式13.2

的化合物:



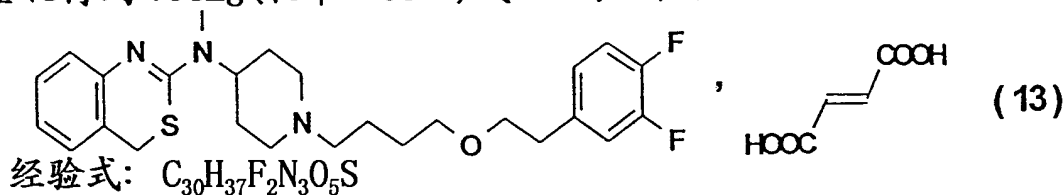
经验式: $C_{12}H_{15}BrF_2O$

分子量: 293.16

淡琥珀色油

RMN ($CDCl_3$) δ : 1,6-1,78 (m, 2H); 1,81-2,04 (m, 2H); 2,83 (t, 2H); 3,36-3,52 (m, 4H); 3,61 (t, 2H); 6,85-7,2 (m, 3H).

13.3) N-甲基-N-[1-[4-[2-(3,4-二氟苯基)乙氧基]丁基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐(13)。600mg(2.3mmol)N-甲基-N-(4-哌啶基)-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺用 674mg 上述溴化合物 13.2 进行 N-烷基化得到 795mg(收率: 65%)式 13 的化合物:



经验式: $C_{30}H_{37}F_2N_3O_5S$

分子量: 589.71

略带其它颜色的白色晶体

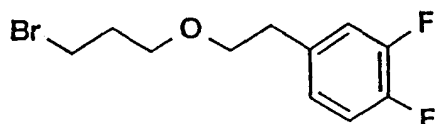
熔点: 163°C

RMN ($DMSO-d_6$) δ : 1,4-1,78 (m, 6H); 1,78-2,08 (m, 2H); 2,3 (t, 2H); 2,42-2,58 (m, 2H); 2,80 (t, 2H); 3,02 (s, 3H); 3-3,2 (m, 2H); 3,38 (t, 2H); 3,56 (t, 2H); 3,94 (s, 2H); 4,4 (m, 1H); 6,57 (s, 2H); 6,94 (t, 2H); 7,1-7,42 (m, 5H); 11-13 (m, 2H).

实施例 14:

N-甲基-N-[1-[3-[2-(3,4-二氟苯基)乙氧基]丙基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐(14)

14.1) 1-[2-(3-溴丙氧基)乙基]-3,4-二氟苯(14.1)。使用实施例 1.1 的方法, 类似地, 以 32% 的收率制备式 14.1 的化合物:



(14-1)

经验式: $C_{11}H_{13}BrF_2O$

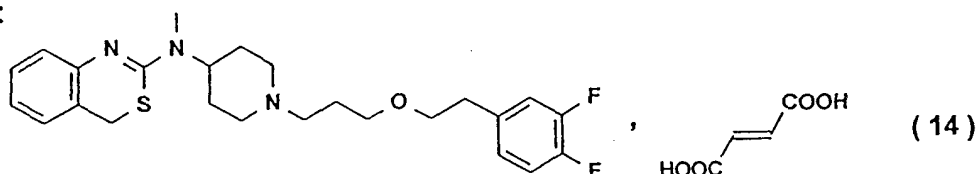
分子量: 279.13

无色油

沸点: $85-90^{\circ}C/0.13mbar$

RMN ($CDCl_3$) δ : 2,05 (q, 2H); 2,7-2,9 (m, 4H); 3,4-3,7 (m, 4H); 6,8-7,2 (m, 3H).

14.2) N-甲基-N-[1-[3-[2-(3,4-二氟苯基)乙氧基]丙基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐(14)。430mg(1.53mmol)上述溴衍生物 14.1 根据操作模式 1.2 经过缩合产生 512mg(收率: 58%)式 14 的衍生物:

经验式: $C_{29}H_{35}F_2N_3O_5S$

分子量: 575.68

粉状白色晶体

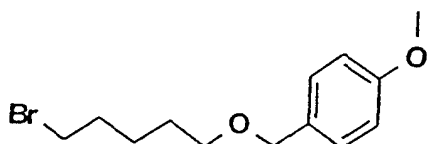
熔点: $162^{\circ}C$

RMN ($DMSO-d_6$) δ : 1,55-2,1 (m, 6H); 2,31 (t, 2H); 2,4-2,57 (m, 2H); 2,80 (t, 2H); 3,02 (s, 3H); 3-3,18 (m, 2H); 3,42 (t, 2H); 3,57 (t, 2H); 3,95 (s, 2H); 4,4 (m, 1H); 6,58 (s, 2H); 6,94 (t, 2H); 7,02-7,45 (m, 5H); 9-11 (m, 2H).

实施例 15:

N-甲基-N-[1-[5-(4-甲氧基苯基甲氧基)戊基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐(15)

15.1) 1-(5-溴戊氧基甲基)-4-甲氧基苯(15.1)。它根据方法 1.1 由 2g(15mmol)对甲氧基苄醇以 90%的收率制备, 具有结构式 15.1:



(15-1)

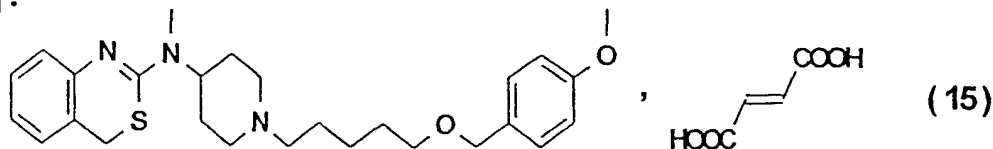
经验式: $C_{13}H_{19}BrO_2$

分子量: 287.20

淡琥珀色油

RMN ($CDCl_3$) δ : 1,4-1,75 (m, 4H); 1,75-1,98 (m, 2H);
3,32-3,5 (m, 4H); 3,80 (s, 3H); 4,44 (s, 2H); 6,88 (d,
2H); 7,26 (d, 2H).

15.2) N-甲基-N-[1-[5-(4-甲氧基苯基甲氧基)戊基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐 (15)。该衍生物根据方法 1.2 用 660mg (2.3mmol) 前述溴衍生物起始来制备。获得 718mg (收率: 53%) 式 15 的粉料:



经验式: $C_{31}H_{41}N_3O_6S$

分子量: 583.75

白色晶体

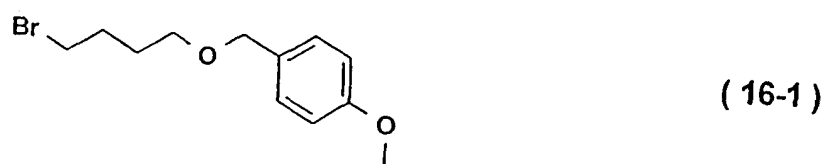
熔点: 163°C

RMN ($DMSO-d_6$) δ : 1,22-1,82 (m, 8H); 1,84-2,1 (m, 2H);
2,25-2,68 (m, 4H); 3 (s, 3H); 3,08-3,24 (m, 2H); 3,38
(t, 2H); 3,74 (s, 3H); 3,94 (s, 2H); 4,3-4,55 (m, 1H);
4,36 (s, 2H); 6,56 (s, 2H); 6,82-7,06 (m, 4H); 7,08-7,32
(m, 4H); 12-14 (m, 2H).

实施例 16:

N-甲基-N-[1-[4-(4-甲氧基苯基甲氧基)丁基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐 (16)

16.1) 1-(4-溴丁氧基甲基)-4-甲氧基苯 (16.1)。该化合物如在 1.1 中所述那样以 70% 的收率制备, 具有结构式 16.1:



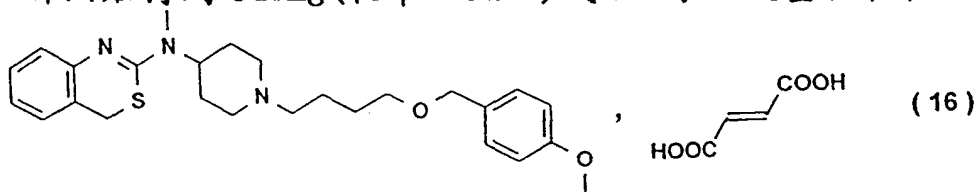
经验式: $C_{12}H_{17}BrO_2$

分子量: 273.18

无色油

RMN ($CDCl_3$) δ : 1,64-1,8 (m, 2H); 1,83-2,08 (m, 2H); 3,35-3,54 (m, 4H); 3,81 (s, 3H); 4,44 (s, 2H); 6,87 (d, 2H); 7,26 (d, 2H).

16.2) N-甲基-N-[1-[4-(4-甲氧基苯基甲氧基)丁基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐。630mg(2.3mmol)上述溴衍生物 16.1 与 600mg(2.3mmol)N-甲基-N-(4-哌啶基)-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺反应, 在成盐作用后得到 849mg(收率: 64%)式 16 的 N-烷基化合物:



经验式: $C_{30}H_{39}N_3O_6S$

分子量: 569.72

白色晶体

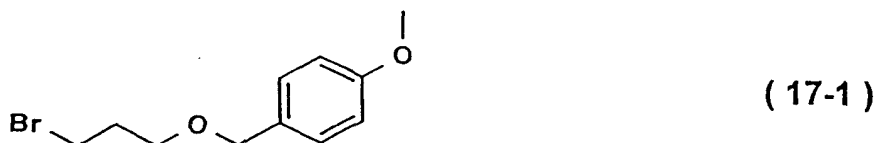
熔点: 165°C

RMN ($DMSO-d_6$) δ : 1,4-2,06 (m, 8H); 2,34 (t, 2H); 2,45-2,62 (m, 2H); 2,99 (s, 3H); 3,04-3,2 (m, 2H); 3,38 (t, 2H); 3,72 (s, 3H); 3,92 (s, 2H); 4,28-4,52 (m, 1H); 4,35 (s, 2H); 6,55 (s, 2H); 6,8-7 (m, 4H); 7,05-7,28 (m, 4H); 9-11 (m, 2H).

实施例 17:

N-甲基-N-[1-[3-(4-甲氧基苯基甲氧基)丙基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐 (17)

17.1) 1-(3-溴丙氧基甲基)-4-甲氧基苯 (17.1)。程序 1.1 应用于 3g(22mmol)4-甲氧基苄醇, 以 33% 的收率获得式 17.1 化合物:



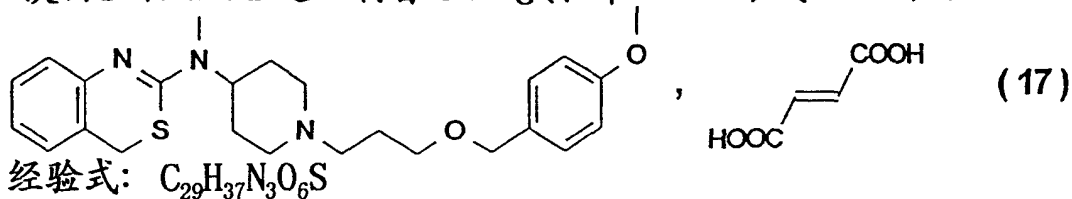
经验式: $C_{11}H_{15}BrO_2$

分子量: 259.51

淡琥珀色油

RMN (CDCl₃) δ : 2,11 (q, 2H) ; 3,45-3,62 (m, 4H) ; 3,79 (s, 3H) ; 4,44 (s, 2H) ; 6,86 (d, 2H) ; 7,26 (d, 2H).

17.2) N-甲基-N-[1-[3-(4-甲氧基苯基甲氧基)丙基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐(17). 再次根据实施例 1.2 的方法, 用 620mg 相应溴衍生物 17.1 起始制备 910mg(收率: 71%) 式 17 化合物:



分子量: 555.70

白色晶体

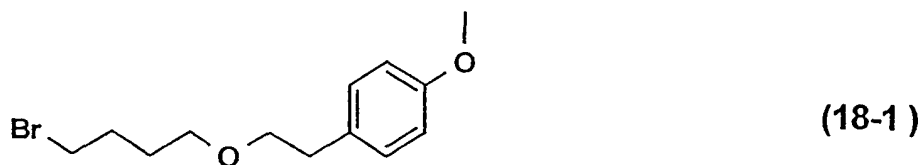
熔点: 166°C

RMN (DMSO d₆) δ : 1,58-2,08 (m, 6H) ; 2,34 (t, 2H) ; 2,6 (t, 2H) ; 3,03 (s, 3H) ; 3,04-3,23 (m, 2H) ; 3,44 (t, 2H) ; 3,76 (s, 3H) ; 3,96 (s, 2H) ; 4,39 (s, 2H) ; 4,2-4,6 (m, 1H) ; 6,59 (s, 2H) ; 6,84-7,03 (m, 4H) ; 7,1-7,32 (m, 4H) ; 8,5-11 (m, 2H).

实施例 18:

N-甲基-N-[1-[4-[2-(4-甲氧基苯基)乙氧基]丁基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐(18)

18.1) 1-[2-(4-溴丁氧基)乙基]-4-甲氧基苯(18.1)。如实施例 1.1 那样进行, 用 2g(13.1mmol)4-甲氧基苯乙醇起始, 制备 3.3g(收率: 88%) 式 18.1 的溴衍生物:



经验式: C₁₃H₁₉BrO₂

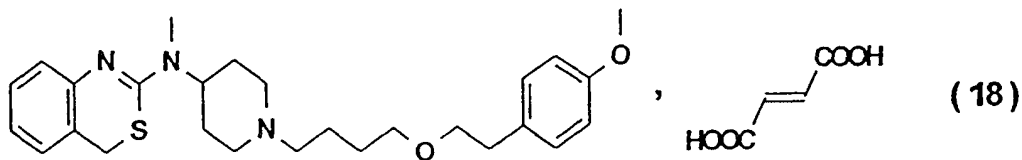
分子量: 287.19

无色油

RMN (CDCl₃) δ : 1,6-1,8 (m, 2H) ; 1,8-2 (m, 2H) ; 2,80 (t, 2H) ; 3,32-3,5 (m, 4H) ; 3,57 (t, 2H) ; 3,77 (s, 3H) ; 6,81

(d, 2H) ; 7,12 (d, 2H) .

18.2) N-甲基-N-[1-[4-[2-(4-甲氧基苯基)乙氧基]丁基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐 (18)。通过应用实施例 1.1 描述的方法, 用 846mg 溴衍生物 18.1 起始以 63% 的收率同样制备式 18 化合物:



经验式: $C_{31}H_{41}N_3O_6S$

分子量: 583.726

白色晶体

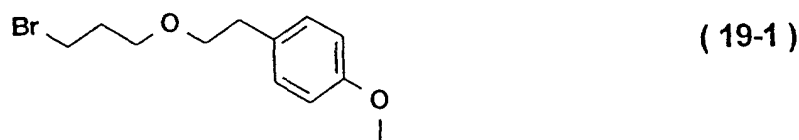
熔点: 156°C

RMN (DMSO d_6) δ : 1,4-2,1 (m, 8H) ; 2,36 (t, 2H) ; 2,45-2,63 (m, 2H) ; 2,74 (t, 2H) ; 3,03 (s, 3H) ; 3,04-3,22 (m, 2H) ; 3,39 (t, 2H) ; 3,53 (t, 2H) ; 3,72 (s, 3H) ; 3,96 (s, 2H) ; 4,43 (m, 1H) ; 6,58 (s, 2H) ; 6,8-7,03 (m, 4H) ; 7,1-7,24 (m, 4H) ; 11-13 (m, 2H) .

实施例 19:

N-甲基-N-[1-[3-[2-(4-甲氧基苯基)乙氧基]丙基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐 (19)

19.1) 1-[2-(3-溴丙氧基)乙基]-4-甲氧基苯 (19.1)。将方法 1.1 应用于 4-甲氧基苯乙醇以 22% 的收率制备了式 19.1 化合物:



经验式: $C_{12}H_{17}BrO_2$

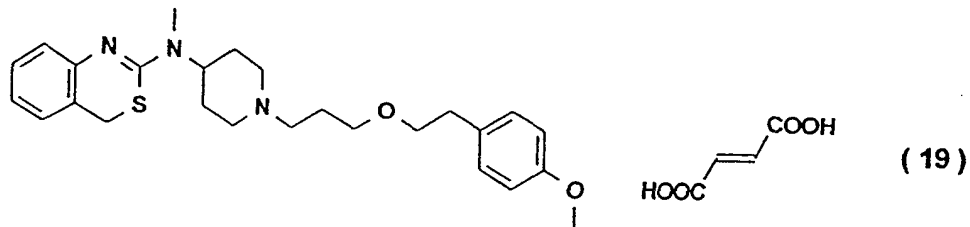
分子量: 273.17

无色油

沸点: 103 - 105°C / 0.08mbar

RMN ($CDCl_3$) δ : 2,1 (q, 2H) ; 2,83 (t, 2H) ; 3,42-3,68 (m, 6H) ; 3,8 (s, 3H) ; 6,85 (d, 2H) ; 7,15 (d, 2H) .

19.2) N-甲基-N-[1-[3-[2-(4-甲氧基苯基)乙氧基]-丙基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐 (19)。通过根据程序 1.2 使 660mg (2.4mmol) 上述溴衍生物 19.1 反应, 制备 915mg (收率: 69%) 式 19 化合物:



经验式: $C_{30}H_{39}N_3O_6S$

分子量: 569.70

白色晶体

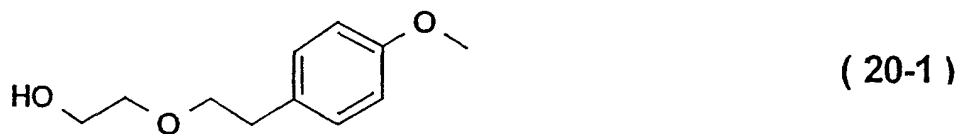
熔点: 155℃

RMN (DMSO d_6) δ : 1,52-2,03 (m, 6H) ; 2,28 (t, 2H) ; 2,4-2,55 (m, 2H) ; 2,71 (t, 2H) ; 3 (s, 3H) ; 3-3,2 (m, 2H) ; 3,39 (t, 2H) ; 3,5 (t, 2H) ; 3,69 (s, 3H) ; 3,99 (s, 2H) ; 3,37 (m, 1H) ; 6,56 (s, 2H) ; 6,73-6,98 (m, 4H) ; 7,02-7,22 (m, 4H) ; 8,5-10,5 (m, 2H).

实施例 20:

N-甲基-N-[1-[2-[2-(4-甲氧基苯基)乙氧基]乙基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐 (20)

20.1) 2-[2-(4-甲氧基苯基)乙氧基]乙醇 (20.1)。如在实施例 4.1 中所述那样进行, 但用 5g (32.8mmol) 2-(4-甲氧基苯基)乙醇起始, 制备 2.6g (收率: 40%) 式 20.1 化合物:



经验式: $C_{11}H_{16}O_3$

分子量: 196.24

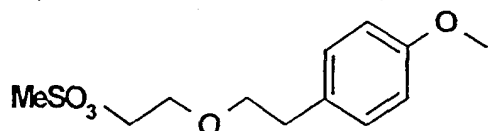
无色油

RMN ($CDCl_3$) δ : 1,89 (s, 1H) ; 2,87 (t, 2H) ; 3,58 (t, 2H) ; 3,63-3,75 (m, 4H) ; 3,81 (s, 3H) ; 6,86 (d, 2H) ;

7,36 (d, 2H).

20.2) 甲磺酸 2-[2-(4-甲氧基苯基)乙氧基]乙酯 (20.2)。

0.52ml (6.7mmol) 甲磺酰氯与 1.2g 上述醇 20.1 根据 4.2 反应, 得到 1.56g (收率: 93%) 式 20.2 化合物:



(20-2)

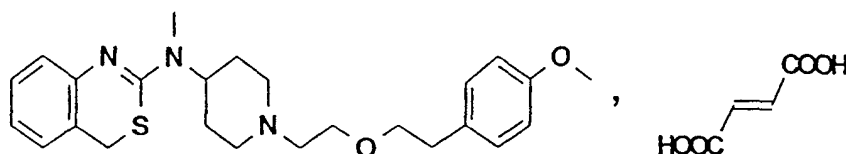
经验式: $C_{12}H_{18}O_5S$

分子量: 274.32

浅黄色液体

RMN ($CDCl_3$) δ : 2,86 (t, 2H); 2,96 (s, 3H); 3,65-3,75 (m, 4H); 3,80 (s, 3H); 4,32-4,42 (m, 2H); 6,85 (d, 2H); 7,15 (d, 2H).

20.3) N-甲基-N-[1-[2-[2-(4-甲氧基苯基)乙氧基]-乙基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐 (20)。方法 1.2 应用于 800mg (2.90mmol) 上述甲磺酸酯 20.2, 得到 615mg (收率: 41%) 式 20 化合物:



(20)

经验式: $C_{29}H_{37}N_3O_6S$

分子量: 555.67

白色晶体

熔点: 152-3°C

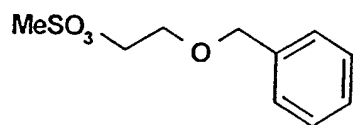
RMN ($DMSO-d_6$) δ : 1,5-1,63 (m, 2H); 1,75-1,92 (m, 2H); 2,52 (t, 2H); 2,63 (t, 2H); 2,74 (t, 2H); 3,02 (s, 3H); 3-3,1 (m, 2H); 3,5-3,6 (m, 4H); 3,70 (s, 3H); 3,94 (s, 2H); 4,33 (m, 1H); 6,6 (s, 2H); 6,84 (d, 2H); 6,93 (q, 2H); 7,1-7,2 (m, 4H); 10-12 (m, 2H).

实施例 21:

N-甲基-N-[1-(2-苯基甲氧基乙基)哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-

胺富马酸氢盐(21)

21.1) 甲磺酸 2-苄基甲氧基乙酯(21.1)。用 2g(13.1mmol)2-苄氧基乙醇起始和通过采用在实施例 4.2 中描述的方法, 制备 3.02g(收率: 94%)式 21.1 的油:



(21-1)

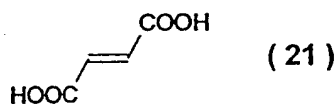
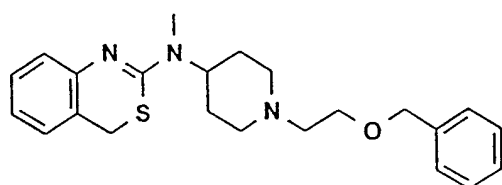
经验式: $C_{10}H_{14}O_4S$

分子量: 230.27

浅黄色油

RMN ($CDCl_3$) δ : 3,02 (s, 3H); 3,65-3,77 (m, 2H); 4,34-4,43 (m, 2H); 4,56 (s, 2H); 7,32 (s, 5H).

21.2) N-甲基-N-[1-(2-苄基甲氧基乙基)哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐(21)。580mg(2.5mmol)上述甲磺酸酯 21.1 与 600mg(2.3mmol)N-甲基-N-[4-哌啶基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺根据方法 1.2 反应, 得到 870mg(收率: 74%)式 21 的粉料:



(21)

经验式: $C_{27}H_{33}N_3O_5S$

分子量: 511.62

白色晶体

熔点: 166-7°C

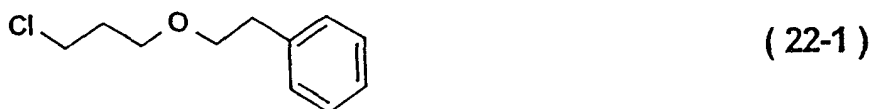
RMN ($DMSO-d_6$) δ : 1,52-2,02 (m, 4H); 2,32 (t, 2H); 2,71 (t, 2H); 3 (s, 3H); 3-3,17 (m, 2H); 3,59 (t, 2H); 3,93 (s, 2H); 4,35 (m, 1H); 4,83 (s, 2H); 6,58 (s, 2H); 6,92 (t, 2H); 7,09-7,2 (m, 2H); 7,2-7,4 (m, 5H); 11-13 (m, 2H).

实施例 22:

N-甲基-N-[1-[3-(2-苄基乙氧基)丙基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪

-2-胺富马酸氢盐(22)

22.1) 1-(2-苯基乙氧基)-3-氯丙烷(22.1)。通过根据在实施例 6.1 中描述的方法用 20g(0.164mmol) 苯乙醇起始来制备 24.32g(收率: 75%) 式 22.1 的化合物:



经验式: $C_{11}H_{15}ClO$

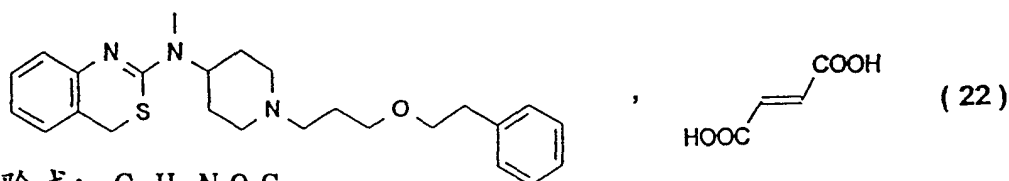
分子量: 198.68

无色油

沸点: 85 - 90°C / 0.15mbar

RMN ($CDCl_3$) δ : 2,07 (q, 2H); 2,88 (t, 2H); 3,5-3,68 (m, 4H); 7,17-7,3 (m, 5H).

22.2) N-甲基-N-[1-[3-(2-苯基乙氧基)丙基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐(22)。根据在实施例 1.2 中描述的程序, 通过缩合 523mg(2.63mmol) 上述氯衍生物(22.1)与 665mg(2.51mmol) N-甲基-N-(4-哌啶基)-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺, 制备 698mg(收率: 51%) 下式化合物:



经验式: $C_{29}H_{37}N_3O_5S$

分子量: 539.67

粉状白色晶体

熔点: 166°C

RMN ($DMSO-d_6$) δ : 1,6-1,73 (m, 4H); 1,78-1,92 (m, 2H); 2,17 (t, 2H); 2,45 (t, 2H); 2,8 (t, 2H); 3,02 (s, 3H); 3-3,1 (m, 2H); 3,42 (t, 2H); 3,57 (t, 2H); 3,94 (s, 2H); 4,35 (m, 1H); 6,59 (s, 2H); 6,88-6,97 (m, 2H); 7,1-7,5 (m, 7H); 12-14 (m, 2H).

实施例 23:

N-甲基-N-[1-[2-羟基-3-(4-氟苯基甲氧基)丙基]哌啶-4-基]-4H-

3, 1-苯并噻嗪-2-胺半富马酸盐 (23)

23.1) 1-(4-氟苯基甲氧基)-2,3-环氧丙烷 (23.1)。在 25℃ 下强烈搅拌 55ml 50% (重量) 苛性钠液、1.38g (4mmol) 四丁基硫酸氢铵和 78ml 表氯醇的混合物, 然后在 10-15 分钟内用 12.7g (0.1mol) 4-氟苄醇 (通过滴加) 处理, 同时保持温度低于 28℃。继续搅拌 3 小时 30 分钟, 该混合物再用醚萃取, 分别用碳酸氢钠、水和盐水洗涤, 以及用无水硫酸钠干燥。在去除无机盐后, 蒸发滤液到干燥, 得到具有结构式 23.1 (收率: 75%) 的苍白色油, 再在真空下精馏:



经验式: $C_{10}H_{11}FO_2$

分子量: 182.19

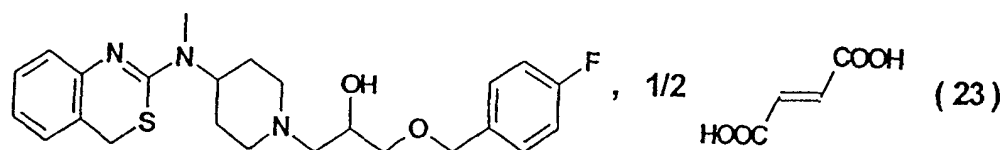
无色油

沸点: 90-92℃/0.15mbar

RMN ($CDCl_3$) δ : 2,62 (q, 1H); 2,81 (t, 1H); 3,15-3,25 (m, 1H); 3,32-3,48 (m, 1H); 3,78 (dd, 1H); 4,55 (q, 2H); 7,03 (t, 2H); 7,22-7,34 (m, 2H).

23.2) N-甲基-N-[1-[2-羟基-3-(4-氟苯基甲氧基)丙基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺半富马酸盐 (23)。580mg (3.2mmol) 上述环氧化物 23.1 在 8ml 乙醇中的溶液用 800mg (3.06mmol) N-甲基-N-(4-哌啶基)-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺处理, 并在 25℃ 下搅拌一整夜。蒸发反应混合物到干燥, 残余物然后通过快速色谱法纯化, 用 97.5/2.25/0.25 $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 混合物洗脱, 得到浅黄色油 (m=1.20g; 收率: 85%)。

上述基料以通常方式成盐。沉淀式 23 的半富马酸盐 (m=1.05g; 总收率: 68%)。



经验式: $C_{26}H_{32}N_3O_4S$

分子量: 501.60

粉状白色晶体

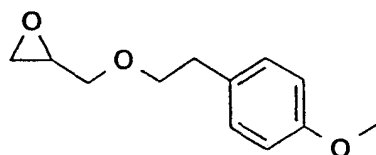
熔点: 155 - 156°C

RMN (DMSO d_6) δ : 1,5-1,63 (m, 2H) ; 1,75-1,85 (m, 2H) ; 2,17-2,3 (m, 2H) ; 2,3-2,52 (m, 2H) ; 3,02 (s, 3H) ; 3-3,09 (m, 2H) ; 2,8-3,5 (m, 1H) ; 3,3-3,47 (m, 2H) ; 3,75-3,85 (m, 1H) ; 3,94 (s, 2H) ; 4,32 (m, 1H) ; 4,48 (s, 2H) ; 6,58 (s, 1H) ; 6,85-6,98 (m, 2H) ; 7,1-7,23 (m, 4H) ; 7,35-7,42 (m, 2H) ; 11-13 (m, 1H).

实施例 24:

N-甲基-N-[1-[2-羟基-3-[2-(4-甲氧基苯基)乙氧基]-丙基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐 (24)

24.1) 1-[2-(4-甲氧基苯基)乙氧基]-2,3-环氧丙烷 (24.1)。根据方法 23.1, 通过在 25ml 表氯醇和 18ml 50% 苛性钠液的混合物中的 4.8g (31.5mmol) 4-甲氧基苯乙醇和 430mg Bu_4NHSO_4 缩合, 制备 4.42g (收率: 67%) 式 24.1 的缩水甘油醚:



(24-1)

经验式: $C_{12}H_{16}O_3$

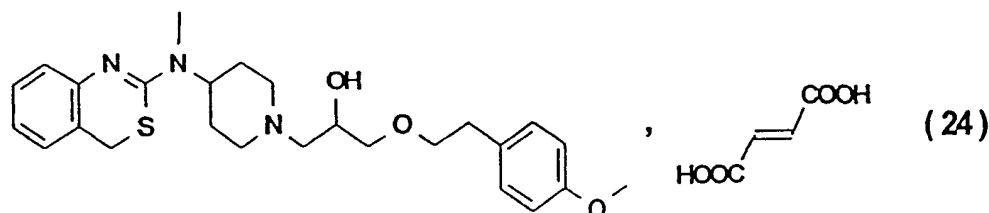
分子量: 208.25

无色油

沸点: 130 - 135°C / 0.25mbar

RMN ($CDCl_3$) δ : 2,6 (s, 1H) ; 2,78 (s, 1H) ; 2,79-2,91 (m, 2H) ; 3 (s, 1H) ; 3,34-3,5 (m, 1H) ; 3,5-3,89 (m, 3H) ; 3,9 (s, 3H) ; 6,83 (d, 2H) ; 7,14 (d, 2H).

24.2) N-甲基-N-[1-[2-羟基-3-[2-(4-甲氧基苯基)乙氧基]-丙基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐 (24)。使用实施例 23.2 的方法, 但用 620mg (2.9mmol) 上述缩水甘油醚 (24.1) 起始, 制备 692mg (收率: 41%) 式 24 化合物:



经验式: $C_{30}H_{39}N_3O_7S$

分子量: 585.70

略带其它颜色的白色晶体

熔点: 132-3℃

RMN (DMSO d_6) δ : 1,5-1,67 (m, 2H) ; 1,8-1,98 (m, 2H) ;
 2,25-2,48 (m, 4H) ; 2,74 (t, 2H) ; 3,02 (s, 3H) ; 3,08 (t,
 2H) ; 2,9-3,2 (m, 1H) ; 3,3-3,39 (m, 2H) ; 3,57 (t, 2H) ;
 3,71 (s, 3H) ; 3,73-3,78 (m, 1H) ; 3,94 (s, 2H) ; 4,36 (m,
 1H) ; 6,59 (s, 2H) ; 6,84 (d, 2H) ; 6,88-6,97 (m, 2H) ;
 7,06-7,21 (m, 4H) ; 10-12 (m, 2H).

实施例 25:

6, N-二甲基-N-[1-[3-[2-(4-氟苯基)乙氧基]丙基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐 (25)

25.1) 2-氨基-5-甲基苄醇 (25.1)。在冰浴上冷却的 3.80g (0.1mol) $LiAlH_4$ 在 200ml 无水 THF 中的悬浮液通过滴加 17.95g (0.1mol) 2-氨基-5-甲基苯甲酸乙酯溶解在 150ml THF 中的溶液来进行处理。在该温度下搅拌该混合物另外 1 小时, 然后升温到 25℃, 在 25℃ 继续搅拌另外 4 小时。冷却混合物到 0℃, 滴加 30ml 乙酸乙酯来处理, 然后滴加 10ml 水, 该混合物用无水硫酸钠干燥, 过滤出不溶性物质。蒸发混合物到干燥, 得到琥珀色油, 再在异丙基醚中匀浆, 得到 9.42g (收率: 68%) 式 25.1 的粉料:



经验式: $C_8H_{11}NO$

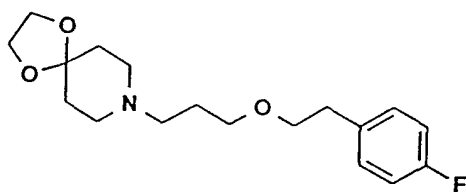
分子量: 137.18

淡棕色粉料

熔点: 124℃

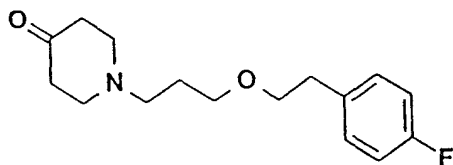
RMN (DMSO d_6) δ : 2,13 (s, 3H) ; 4,33 (d, 2H) ; 4,68 (s, 2H) ; 4,95 (t, 1H) ; 6,51 (d, 1H) ; 6,7-6,8 (m, 1H) ; 6,86 (s, 1H).

25.2) 1-[3-[2-(4-氟苯基)乙氧基]丙基]-4-哌啶酮 (25.2)。
17.5g (81mmol) 1-氟-4-[2-(3-氯丙氧基)乙基]苯 (根据实施例 22.1 制备) 在 175ml DMF 中的溶液在搅拌下在 25℃ 用 10.4ml 1,4-二氧杂-8-氮杂螺 [4,5]癸烷 (11.6g 或 81mmol) 和 12.4g (85mmol) 的 98/02 K_2CO_3/KI 的精细研磨混合物进行处理, 然后在 80℃ 加热该混合物 5 小时。不溶性物质通过过滤去除, 在真空下蒸发所获得的溶液到干燥。残余物由式 25-2-1 的受保护的氨基酮组成, 不必进行分离。



(25-2-1)

该化合物用 160ml 6N 盐酸处理, 在搅拌下在 100℃ 加热 2 小时。在冷却到 25℃ 之后, 不可成盐的物质用 CH_2Cl_2 萃取, 分离出水相, 冷却到 0℃, 用 10N 氢氧化钠碱化到 pH12-13。氨基酮用 CH_2Cl_2 萃取, 然后分别用水和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发到干燥: 获得 17.3g 式 25.2 的粗残余物:



(25-2)

经验式: $C_{16}H_{22}FNO_2$

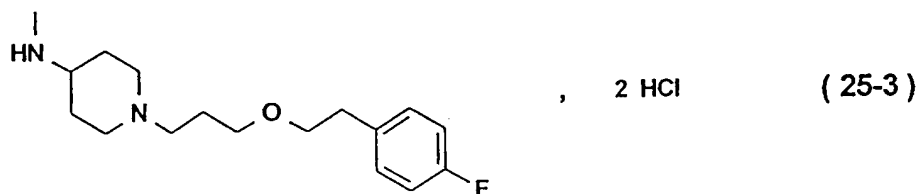
分子量: 279.35

浅橙色粘性油

RMN ($CDCl_3$) δ : 1,5-1,85 (m, 2H) ; 2,36-2,58 (m, 6H) ; 2,72 (t, 4H) ; 2,85 (t, 2H) ; 3,5 (t, 2H) ; 3,61 (t, 2H) ; 6,91-7 (m, 2H) ; 7,1-7,2 (m, 2H).

25.3) 4-甲氨基-1-[3-[2-(4-氟苯基)乙氧基]-丙基]哌啶二盐酸盐 (25.3)。14.7g (52.6mmol) 上述酮胺 (25.2) 在 150ml CH_2Cl_2 中的溶液用 3.5g (52.6mmol) 甲胺盐酸盐处理, 然后加入甲醇, 直到完全溶解为止。在 25℃ 搅拌 3 小时之后, 混合物在冰浴上冷却, 分批添加 14.5g (68.5mmol) 三乙酸硼氢化钠, 最后滴加 3ml 乙酸。在 25℃ 继续搅拌一整夜。将反应混合物倒入冰中, 再碱化到 pH12-13 为止。释放出的碱以通常方式萃取, 得到绿色的油。

在溶解在 70ml 无水乙醇中之后, 通过添加 2.5N 盐酸乙醇溶液在 0℃ 制备盐酸盐。在搅动后盐结晶出来, 再通过过滤回收 13.6g (收率: 70%) 式 25.3 的晶体:



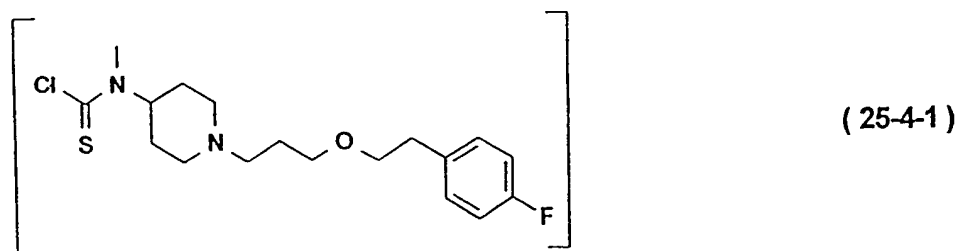
经验式: $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}$

分子量: 367.34

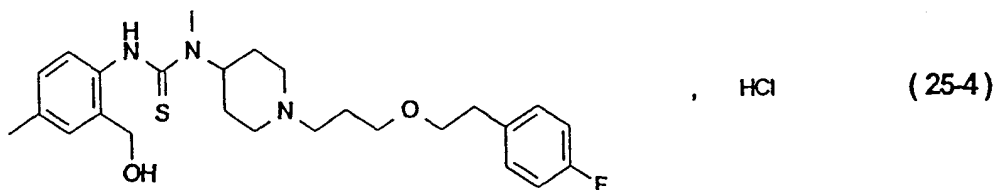
略带其它颜色的白色晶体

RMN (DMSO d_6) δ : 1,9-2,05 (m, 4H); 2,12-2,3 (m, 2H); 2,50 (s, 3H); 2,8 (t, 2H); 2,84-3 (m, 4H); 3,17 (m, 1H); 3,45 (t, 2H); 3,5-3,6 (m, 4H); 7,11 (t, 2H); 7,28 (dd, 2H); 9,42 (m, 2H); 10,7 (m, 1H).

25.4) 1-[1-[3-[2-(4-氟苯基)乙氧基]丙基]哌啶-4-基]-1-甲基-3-(2-羟甲基-4-甲基苯基)硫脲盐酸盐 (25.4)。将 0.39ml (580mg, 5mmol) 硫光气加到在冰浴上冷却的 700mg (5mmol) K_2CO_3 在 10ml CH_2Cl_2 中的悬浮液中, 再放置在氮气流下, 随后在 20 分钟内滴加 1.47g (5mmol) 上述二胺 (游离碱形式的 25.3) 的溶液。在搅拌另外 1 小时后, 不溶性物质通过过滤去除, 将含有中间化合物 (25.4.1) 的滤液:



滴加到 690mg (5mmol) 2-氨基-5-甲基苄醇在 30ml CH_2Cl_2 中的溶液中, 继续搅拌 1 小时。蒸发反应混合物到干燥, 形成的残余物在醚中匀浆, 得到 1.86g (收率: 73%) 式 25.4 化合物:



经验式: $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{ClFN}_3\text{O}_2\text{S}$

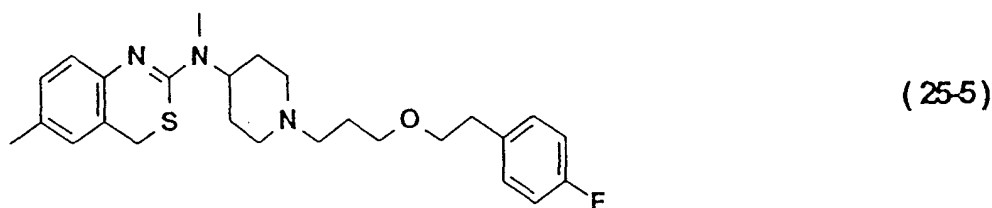
分子量: 510.09

乳白色晶体

熔点: 112-115 $^\circ\text{C}$

RMN (CDCl_3) δ : 1,9-2,13 (m, 4H); 2,33 (s, 3H); 2,5-2,68 (m, 2H); 2,72-2,85 (m, 4H); 2,89-2,98 (m, 2H); 3,2 (s, 3H); 3,40-3,63 (m, 5H); 3,88 (t, 2H); 4,58 (s, 2H); 5,73 (m, 1H); 6,9-7,03 (m, 3H); 7,08-7,24 (m, 4H); 7,53 (d, 1H); 8,31 (s, 1H); 12 (m, 1H).

25.5) 6,N-二甲基-N-[1-[3-[2-(4-氟苯基)-乙氧基]丙基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐 (25)。1.75g (3.43mmol) 上述羟基硫脲 (25.4) 在 4ml 浓盐酸中的混合物在 50 $^\circ\text{C}$ 下加热 20 分钟。然后将反应混合物倒入到碎冰中, 用氢氧化钠碱化到 pH10-12 为止, 然后用乙酸乙酯萃取, 分别用水和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤以及蒸发到干燥, 得到结晶的 1.39g (收率: 82%) 式 25.5 的油:



经验式: $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}$

分子量: 455.62

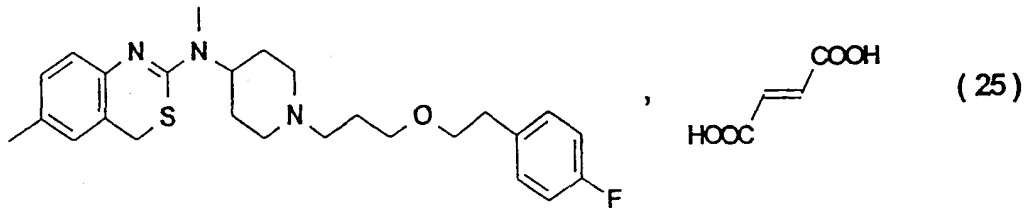
米色晶体

熔点: 70 $^\circ\text{C}$

RMN (CDCl_3) δ : 1,65-1,93 (m, 6H); 2-2,1 (m, 2H); 2,3 (s, 3H); 2,39 (t, 2H); 2,84 (t, 2H); 2,92-2,98 (m, 2H);

3,01 (s, 3H) ; 3,47 (t, 2H) ; 3,6 (t, 2H) ; 3,81 (s, 2H) ;
4,37 (m, 1H) ; 6,87 (s, 1H) ; 6,92-7,05 (m, 4H) ; 7,12-7,2
(m, 2H).

以通常方式用 1.16g 在乙醇中的上述基料起始制备富马酸盐, 得到
1.21g 式 25 的化合物:



经验式: $C_{30}H_{38}FN_3O_5S$

分子量: 571.69

白色晶体

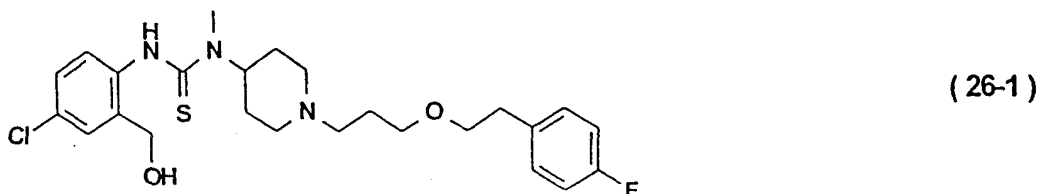
熔点: 169-172°C

RMN (DMSO d_6) δ : 1,58-1,75 (m, 4H) ; 1,8-1,93 (m, 2H) ;
2,18-2,29 (m, 5H) ; 2,43-2,51 (m, 2H) ; 2,79 (t, 2H) ; 2,99
(s, 3H) ; 3-3,09 (m, 2H) ; 3,41 (t, 2H) ; 3,55 (t, 2H) ;
3,9 (s, 2H) ; 4,34 (m, 1H) ; 6,58 (s, 2H) ; 6,8 (d,
1H) ; 6,93-7 (m, 2H) ; 7,1 (t, 2H) ; 7,25-7,3 (m, 2H) ; 12-
14 (m, 2H).

实施例 26:

6-氯-N-甲基-N-[1-[3-[2-(4-氟苯基)乙氧基]丙基]哌啶-4-基]-4H-
3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐 (26)

26.1) 1-[1-[3-[2-(4-氟苯基)乙氧基]丙基]哌啶-4-基]-1-甲基-3-
[4-氯-2-羟甲基]-苯基]硫脲 (26.1)。如在实施例 25.4 中所述那样, 但
用 880mg (3mmol) 二胺 25.3 起始, 制备硫代氨基甲酰氯 25.4.1 的溶液,
再将它加到 470mg (3.7mmol) 2-氨基-5-氯苄醇的溶液中。在这种情况下,
羟基硫脲通过快速色谱法纯化, 得到式 26.1 的浅色油 (m=1.1g; 收率: 74
%):



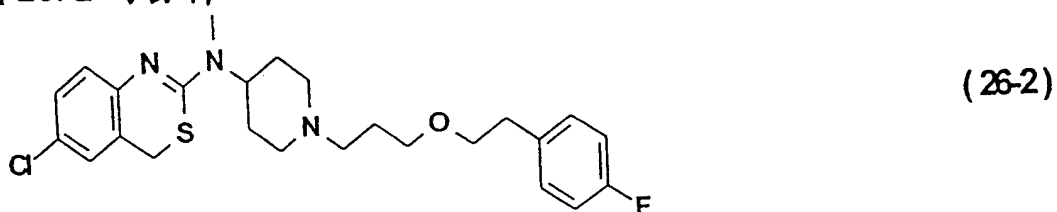
经验式: $C_{25}H_{33}ClFN_3O_2S$

分子量: 494.05

琥珀色油

RMN ($CDCl_3$) δ : 1,5-1,9 (m, 6H); 2,02-2,15 (m, 2H); 2,39 (t, 2H); 2,84 (t, 2H); 2,92-3 (m, 2H); 3,11 (s, 3H); 3,44 (t, 2H); 3,6 (t, 2H); 4,59 (s, 2H); 5,18 (m, 1H); 6,95-7 (m, 2H); 7,13-7,22 (m, 2H); 7,23-7,33 (m, 2H); 7,72 (d, 1H); 7,98 (s, 1H).

26.2) 6-氯-N-甲基-N-[1-[3-[2-(4-氟苯基)-乙氧基]丙基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐 (26)。750mg(1.52mmol) 上述基料 26.1 在 4ml 浓盐酸中根据实施例 25.5 的程序环化, 得到 690mg(收率: 96%) 式 26.2 的粉料:



经验式: $C_{25}H_{31}ClFN_3OS$

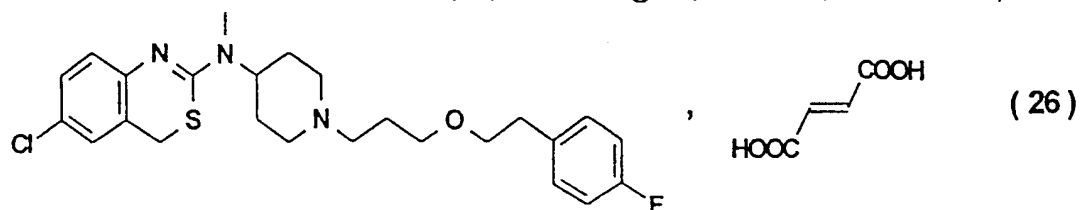
分子量: 476.04

白色晶体

熔点: 72°C

RMN ($CDCl_3$) δ : 1,63-1,92 (m, 6H); 2-2,09 (m, 2H); 2,32-2,44 (m, 2H); 2,8-2,87 (m, 2H); 2,93-3,02 (m, 2H); 3,09 (s, 3H); 3,47 (t, 2H); 3,55-3,63 (m, 2H); 3,81 (s, 2H); 4,38 (m, 1H); 6,92-7 (m, 3H); 7,05 (d, 1H); 7,12-7,2 (m, 3H).

以通常方式成盐的上述基料得到 695mg 式 26 的晶体 (总收率: 78%):



经验式: $C_{29}H_{35}ClFN_3O_5S$

分子量: 592.11

白色晶体

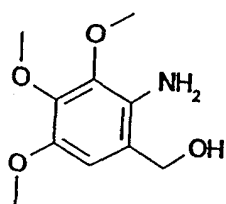
熔点: 167-170°C

RMN (DMSO d_6) δ : 1,6-1,72 (m, 4H); 1,6-1,72 (m, 2H); 2,15 (t, 2H); 2,42 (t, 2H); 2,79 (t, 2H); 2,95-3,05 (m, 5H); 3,41 (t, 2H); 3,55 (t, 2H); 3,96 (s, 2H); 4,33 (m, 1H); 6,58 (s, 2H); 6,90 (d, 1H); 7,10 (t, 2H); 7,15-7,31 (m, 4H); 13 (m, 2H).

实施例 27:

N-甲基-N-[1-[3-[2-(4-氟苯基)乙氧基]丙基]哌啶-4-基]-6,7,8-三甲氧基-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐 (27)

27.1) 2-氨基-3,4,5-三甲氧基苄醇 (27.1)。根据实施例 25.1 的程序, 通过还原 12.06g (50mmol) 3,4,5-三甲氧基-邻氨基苯甲酸甲酯, 以 82% 的收率制备式 27.1 的化合物:



(27-1)

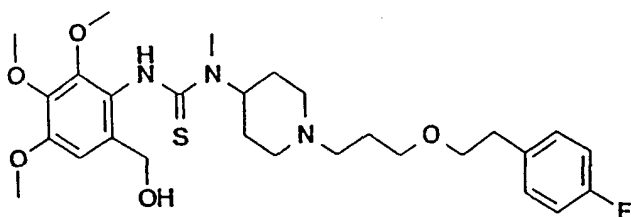
经验式: $C_{10}H_{15}NO_4$

分子量: 213.23

淡棕色晶体

熔点: 56-58°C

27.2) 1-[1-[3-[2-(4-氟苯基)乙氧基]丙基]哌啶-4-基]-1-甲基-3-(6-羟甲基-2,3,4-三甲氧基苯基)硫脲 (27.2)。用 880mg (3mmol) 二胺 25.3 起始, 如在实施例 25.4 中所述那样制备中间体硫代氨基甲酰氯, 再与 640mg (3mmol) 2-氨基-3,4,5-三甲氧基苄醇 27.1 缩合, 在通过快速色谱法纯化后, 得到 1.22g (收率: 73%) 式 27.2 的油:



(27-2)

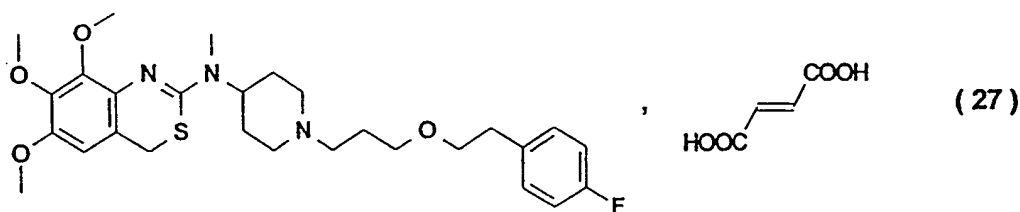
经验式: $C_{28}H_{40}FN_3O_5S$

分子量: 549.69

琥珀色粘性油

RMN ($CDCl_3$) δ : 1,65-1,85 (m, 6H); 2,06-2,16 (m, 2H); 2,35-2,45 (m, 2H); 2,84 (t, 2H); 2,95-3,03 (m, 2H); 3,19 (s, 3H); 3,46 (t, 2H); 3,6 (t, 2H); 3,84-3,92 (m, 11H); 4,51 (m, 1H); 5,19 (m, 1H); 6,63 (s, 1H); 6,84 (s, 1H); 6,92-7 (m, 2H); 7,14-7,21 (m, 2H).

27.3) N-甲基-N-[1-[3-[2-(4-氟苯基)乙氧基]-丙基]哌啶-4-基]-6,7,8-三甲氧基-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺富马酸氢盐 (27)。通过进行 950mg (2.73mmol) 上述羟基硫脲 27.2 的环化, 根据实施例 25.5 描述的方法, 制备 698mg (收率: 62%) 式 27 的白色粉料:



经验式: $C_{32}H_{42}FN_3O_8S$

分子量: 677.74

粉状淡棕色晶体

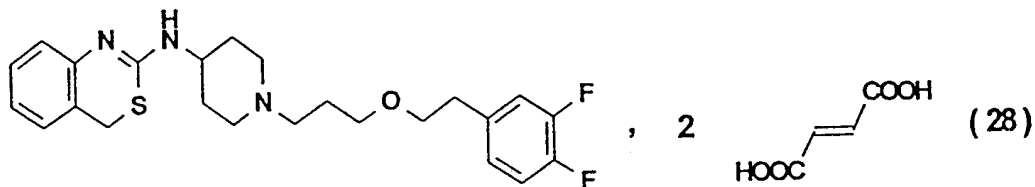
熔点: 68°C

RMN ($DMSO-d_6$) δ : 1,62-1,73 (m, 4H); 1,8-1,92 (m, 2H); 2,19 (t, 2H); 2,46 (t, 2H); 2,79 (t, 2H); 3,01 (s, 3H); 3-3,08 (m, 2H); 3,41 (t, 2H); 3,55 (t, 2H); 3,69 (s, 3H); 3,74 (s, 3H); 3,83 (s, 3H); 3,87 (s, 2H); 4,39 (m, 1H); 6,58 (s, 2H); 6,62 (s, 1H); 7,1 (t, 2H); 7,27 (t, 2H); 12-14 (m, 2H).

实施例 28:

N-[1-[3-[2-(3,4-二氟苯基)乙氧基]丙基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺二富马酸氢盐 (28)

通过根据实施例 1.2 的程序在 385mg (3.56mmol) 98/02 K_2CO_3/KI 在 8ml DMF 中的溶液存在下缩合 910mg (3.23mmol) 1-[2-(3-溴-丙氧基)乙基]-3,4-二氟苯 (在实施例 14.1 中制备) 与 800mg (3.23mmol) N-(4-哌啶基)-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺 (如在专利申请 WO 97-05134 中所述制备), 在添加 2 当量马来酸后, 制备 985mg (收率: 45%) 式 28 的粉料:



经验式: $C_{32}H_{37}F_2N_3O_9S$

分子量: 677.70

粉状淡棕色晶体

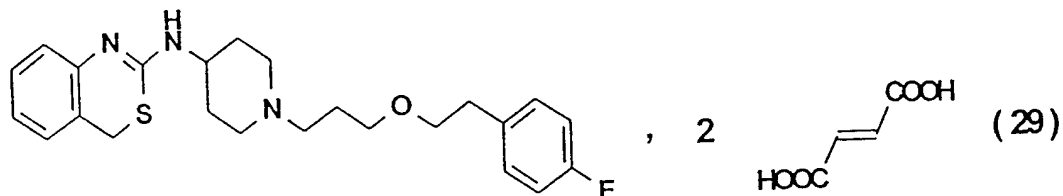
熔点: 166 - 168°C

RMN (DMSO d_6) δ : 1,52-1,67 (m, 2H); 1,69-1,80 (m, 2H); 1,91-2,01 (m, 2H); 2,42-2,53 (m, 2H); 2,62 (t, 2H); 2,8 (t, 2H); 3,02-3,13 (m, 2H); 3,42 (t, 2H); 3,55 (t, 2H); 3,91 (s, 2H); 4,03 (m, 1H); 6,58 (m, 4H); 6,85-6,97 (m, 2H); 7,03-7,2 (m, 2H); 7,27-7,38 (m, 2H); 7,1-7,8 (m, 1H); 11,5-13,5 (m, 4H).

实施例 29:

N-[1-[3-[2-(4-氟苯基)乙氧基]丙基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺二富马酸氢盐 (29)

按照上述实施例进行操作, 以 42% 的收率制得式 29 化合物:



经验式: $C_{32}H_{38}F_2N_3O_9S$

分子量: 678.70

浅乳白色晶体

熔点: 162 - 163°C

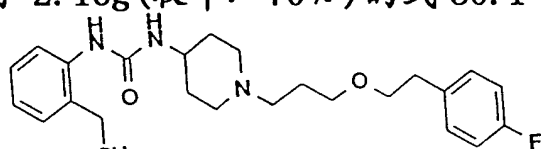
RMN (DMSO d_6) δ : 1,52-1,66 (m, 2H); 1,68-1,83 (m, 2H); 1,94-2,01 (m, 2H); 2,4-2,52 (m, 2H); 2,61 (t, 2H); 2,79

(t, 2H) ; 3,03-3,1 (m, 2H) ; 3,41 (t, 2H) ; 3,55 (t, 2H) ;
3,9 (s, 2H) ; 4,03 (m, 1H) ; 6,58 (s, 4H) ; 6,87-6,97 (m,
2H) ; 7,05-7,19 (m, 4H) ; 7,24-7,3 (m, 2H) ; 7-7,6 (m,
1H) ; 11,8-13 (m, 4H).

实施例 30:

N-[1-[3-[2-(4-氟苯基)乙氧基]丙基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噁嗪-2-胺二盐酸盐合物(30)

30.1) 1-[1-[3-[2-(4-氟苯基)乙氧基]丙基]哌啶-4-基]-3-(2-羟甲基苯基)脲(30.1)。将 0.77g(2.58mmol)的三光气在 50ml 的干燥 CH_2Cl_2 中的溶液冷却到 0°C ，然后滴加 2.01g(7.17mmol)的 4-氨基-1-[3-[2-(4-氟苯基)乙氧基]丙基]哌啶(以 52% 的收率如在实施例 25.3 中所述那样制备，但使用乙酸铵作为胺化剂)和 1.1ml(7.88ml)的三乙胺在 20ml 的干燥 CH_2Cl_2 中的溶液。该反应混合物在 25°C 搅拌一整夜，然后滴加 885mg(7.17mmol)的邻氨基苄醇和 1ml 的三乙胺在 25ml 的干燥 CH_2Cl_2 中的溶液。继续在 25°C 下搅拌 7 小时，反应混合物然后分别用水和盐水洗涤，用无水硫酸钠干燥和蒸发到干燥。残留褐色油在异丙基醚中匀浆，获得了 2.16g(收率: 70%)的式 30.1 的化合物:



(30-1)

经验式: $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{FN}_3\text{O}_3$

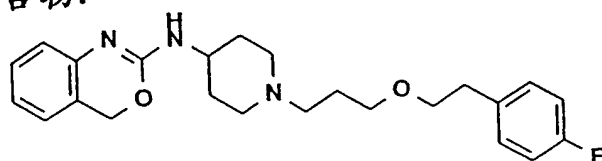
分子量: 429.52

黑棕色粉料

RMN (CDCl_3) δ : 1,35-1,47 (m, 2H) ; 1,65-1,78 (m, 2H) ;
1,86-1,99 (m, 2H) ; 2,05 (t, 2H) ; 2,34 (t, 2H) ; 2,72-2,88
(m, 4H) ; 3,44 (t, 2H) ; 3,55-3,74 (m, 3H) ; 4,66 (s, 2H) ;
5,08 (m, 1H) ; 6,96 (t, 2H) ; 7,02 (t, 1H) ; 7,11-7,21 (m,
3H) ; 7,23-7,3 (m, 2H) ; 7,57 (s, 1H) ; 7,79 (d, 1H).

30.2) N-[1-[3-[2-(4-氟苯基)乙氧基]丙基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噁嗪-2-胺二盐酸盐合物(30)。如在实施例 25.5 中所述那样进行，但用 1.75g(4.07mmol)的上述羟基脲(30.1)起始，以 61% 的收率制备了式 30

的化合物:



2 HCl , H₂O (30)

经验式: C₂₄H₃₄Cl₂FN₃O₃

分子量: 502.49

粉状白色晶体

熔点: 158 - 159℃

RMN (CD₃OD) δ : 1,87-2,4 (m, 6H) ; 2,86 (t, 2H) ; 2,95-3,4 (m, 4H) ; 3,57 (t, 2H) ; 3,67 (t, 4H) ; 4,14 (m, 1H) ; 7,01 (t, 2H) ; 7,12-7,35 (m, 5H) ; 7,39-7,45 (m, 1H).

生物学实验:

本发明的式 I 化合物和它们的治疗学上可接受的盐具有理想的药理学性能。

这些衍生物通过抑制由藜芦碱诱发的大鼠离体左心房的舒张收缩，从而对体外心肌细胞是有活性的。

它们还能够消除由根据 Langendorff 技术灌注的离体豚鼠心的普遍性缺血诱发的舒张收缩。

这些化合物还对麻醉兔子的缺血 - 再灌注具有体内活性：它们抑制由缺血 - 再灌注引起的在心电图中的电微扰，未产生任何显著的血液动力学影响，并且不是心抑制药。

这种化合物可用于预防或治疗所有类型的冠状动脉疾病、心脏和大脑缺血以及动脉粥样硬化、心功能不全、疼痛、偏头痛和癫痫症。

1) 药理学研究:

用属于本发明主题的化学分子进行的实验同时在“活体内”和“活体外”试验中证实了对心血管系统具有理想的活性。

a) “活体外”作用

1) 对由藜芦碱诱发的大鼠离体左心房收缩的抑制过程根据 Le Grand 等 (Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol(1993) 348p 184-190) 的技术来进行。结果在表 I 中给出。抑制的百分数以测试化合物的 10⁻⁷M 的浓

度为基准。

化合物 编号	实施例 5	实施例 6	实施例 14	实施例 23	R56865*	Sabeluzole **	对照 ***
10 ⁻⁷ M 的 抑制%	63%	41%	32%	35%	32%	5%	26%

* N-(1-(4-(4-氟苯氧基)丁基)-4-哌啶基)-N-甲基-2-苯并噻唑胺。

**在专利 EP0 184 257 中提及和正在开发的 N-(1-(2-羟基-3-(4-氟苯氧基)丙基)哌啶-4-基)-N-甲基-2-苯并噻唑胺。

***N-甲基-N-[1-[4-(3,4-二氟苯氧基)丁基]哌啶-4-基]-4H-3,1-苯并噻嗪-2-胺 (申请人的 WO 97/05134)。

本发明的化合物在 10 μM 的浓度下不会减弱收缩力。

2) 对由灌注离体豚鼠心的普遍性缺血诱发的舒张收缩的抑制过程根据由 Le Grand B. 等 (Am. J. Physiol. 269, H533-H540 (1995)) 描述的技术来进行。收集的豚鼠心用改良 Krebs 溶液灌注, 在稳定 20 分钟之后, 加入溶解在水中或在 1% DMSO 水溶液中的测试化合物。在 15 分钟之后, 普遍性缺血由停止冠状动脉灌注 50 分钟诱发, 随后再灌注 1 小时。测量在本发明化合物存在下缺血性肌收缩的抑制, 以赋形剂组中获得的抑制为基准。结果作为在 1 μM 浓度下的非限制性实例在表 II 中给出。

表 II

化合物	实施例 6	实施例 14	对照*** F	HOE 694 ****
1 μM 的舒张挛 缩抑制%	79%	77%	48%	17%

***参见表 I

**** 3-(甲基磺酰基-4-哌啶子基苯甲酰基)胍盐酸盐 (EP 418 499)

b) “活体内”作用

根据 Verscheure 等 (J. Cardiovasc Pharmacol (1995) 25 p126-133) 的方法, 本发明的化合物在麻醉兔子的缺血-再灌注试验中经口服给药也是有活性的。实施例 6 和 14 的化合物的结果作为非限制性实施例在下表

III 中给出:

表 III

化合物编号	剂量 mg/kg 口服	对 ST 段过 高的抑制%	呈现有再灌注心 律不齐的动物数	心率改 变%	动脉压力 改变%
6	0.63	42%	3/5	-7	0
14	0.63	83%	0/5	-5	3
R 56865*`	10	100%	0/5	5	15
Sabeluzole **	2.5	0%	2/5	0	27
	10	34%	3/4	0	12
对照*** F	0.63	31%	1/5	0	5

*, **, ***: 参见表 I

2) 治疗应用:

本发明的化合物和它们的治疗学上可接受的盐可用作医药产品。

这些化合物更具体地适合用于预防性治疗下述心血管疾病的心脏病学中:

*心肌缺血和冠状动脉疾病, 更具体地在下列疾病发作过程中:

- 慢性稳定型心绞痛,
- 不稳定型心绞痛和变异型心绞痛 (Prinzmetal's angina),

*无症状性心肌缺血, 以及再闭塞、再狭窄和再梗塞形成的预防,

*脑缺血和更特别地在:

- 脑血管意外,
- 短暂性缺血发作,
- 神经变性疾病,

*动脉粥样硬化,

*心肌功能不全,

*高血压。

这些化合物还可用于治疗癫痫、偏头痛和疼痛。这些化合物可以经口、非肠道或直肠给药。各种剂型包括促进药品制备和吸收的无活性助剂; 有效组分还可以与其它物质结合。

这些药品可以是固体形式（片剂或凝胶胶囊）或在使用时配制的液体形式（悬浮液、乳液、糖浆、溶液或类似物）或栓剂。活性成分以 0.1 - 10mg/kg 体重的平均剂量给药。

两种制剂作为非限制性实例给出。各成分和其它治疗学上可接受的成分可以其它比例引入，不会变更本发明的范围。

实施例 31:

在使用时配制的可注射溶液。

1) 可注射制剂用的无菌非光化性玻璃烧瓶，制剂含有：

N-甲基-N-[1-[3-[2-(3,4-二氟苯基)乙氧基]丙基]哌啶-4-基]-4H-3,1-
苯并噻嗪-2-胺马来酸氢盐----- 5 mg

2) 含有以下成分的溶剂的无菌玻璃安瓿

丙二醇----- 100 mg

无水葡萄糖----- 50 mg

无菌蒸馏水适量至----- 2 ml

实施例 32:

可崩解片剂

N-甲基-N-[1-[3-[2-(3,4-二氟苯基)乙氧基]丙基]哌啶-4-基]-4H-3,1-
苯并噻嗪-2-胺马来酸氢盐----- 30 mg

乳糖水合物----- 80 mg

微晶纤维素----- 20 mg

硬脂酸镁----- 4 mg

玉米淀粉----- 16 mg

滑石----- 4 mg

聚乙烯基吡咯烷酮----- 6 mg

总重量----- 160 mg

避热和避湿贮存的可崩解片剂。