

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D285/24

A61K 31/549 A61P 25/18



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 00816438. X

[45] 授权公告日 2004 年 8 月 18 日

[11] 授权公告号 CN 1162414C

[22] 申请日 2000. 11. 28 [21] 申请号 00816438. X

[30] 优先权

[32] 1999. 11. 30 [33] FR [31] 99/15034

[86] 国际申请 PCT/FR2000/003313 2000. 11. 28

[87] 国际公布 WO2001/040210 法 2001. 6. 7

[85] 进入国家阶段日期 2002. 5. 29

[71] 专利权人 瑟维尔实验室

地址 法国库伯瓦

[72] 发明人 B·皮罗特 P·德图里奥

S·博维尔 I·凯姆潘

P·勒斯塔格

审查员 王景华

[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

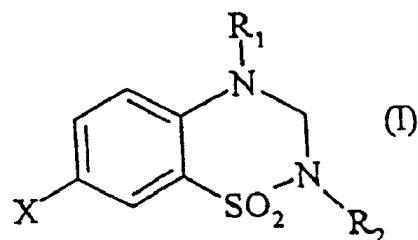
代理人 杜京英

权利要求书 3 页 说明书 10 页

[54] 发明名称 新的苯并噻二嗪衍生物、其制备方
法和含有它们的药物组合物

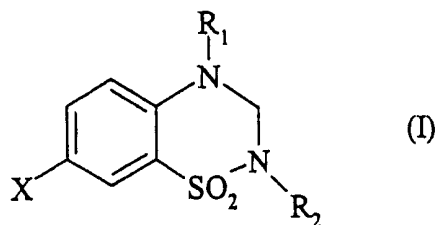
[57] 摘要

本发明涉及式(I)化合物、其存在的异构体、
及其与可药用酸形成的加成盐，其中：X 代表氟、
溴或碘原子或甲基；每个 R₁ 和 R₂ 可相同或不同，
并代表氢原子或烷基。 ∴



I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 式(I)化合物、其存在的异构体、或其与可药用酸形成的盐:



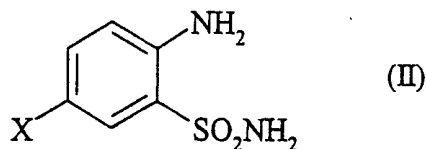
其中:

- X 代表氟、溴或碘原子或甲基,
- 每个 R_1 和 R_2 可相同或不同, 并代表氢原子或直链或支链 C_1-C_6 烷基。

2. 权利要求 1 的式(I)化合物, 其中所述化合物是 7-溴-4-乙基-2, 3-二氢-4H-1, 2, 4-苯并噻二嗪 1, 1-二氧化物。

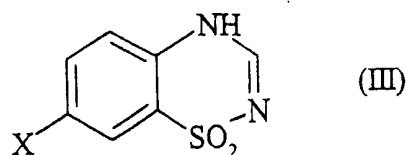
3. 权利要求 1 的式(I)化合物, 其中所述化合物是 4-乙基-7-碘-2, 3-二氢-4H-1, 2, 4-苯并噻二嗪 1, 1-二氧化物。

4. 制备式(I)化合物的方法, 其特征在于: 将式(II)化合物



其中 X 如式(I)中所定义,

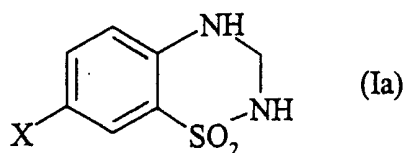
与原甲酸乙酯反应, 以生成式(III)化合物:



其中 X 如上所定义,

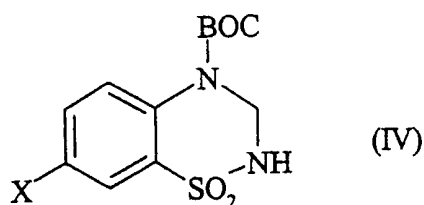
将式 (III) 化合物

- 与还原剂反应, 以生成特定的一类式 (I) 化合物—式 (Ia) 化合物:



其中 X 如上所定义,

如果需要, 将式 (Ia) 化合物与二碳酸二叔丁酯反应, 以生成式 (IV) 化合物:



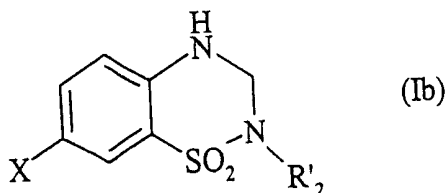
其中 X 如上所定义, 且 BOC 代表叔丁氧基羰基,

然后将式 (IV) 化合物与式 (V) 化合物反应:



其中 R'_2 代表直链或支链 C_1-C_6 烷基, 且 Y_2 代表离去基团, 选自卤素原子或甲苯磺酸酯基、甲磺酸酯基或三氟甲磺酸酯基,

以在脱保护后生成特定的一类式 (I) 化合物—式 (Ib) 化合物:



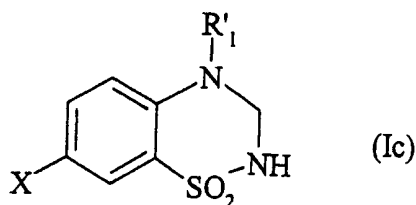
其中 X 和 R'_2 如上所定义,

- 或者将式 (III) 化合物与式 (VI) 化合物反应:



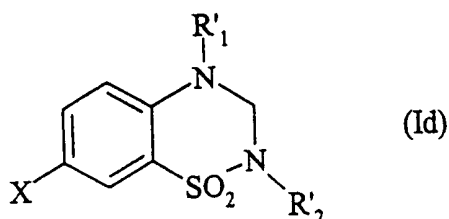
其中 R'_1 代表直链或支链 C_1-C_6 烷基, 且 Y_1 代表离去基团, 选自卤素原子或甲苯磺酸酯基、甲磺酸酯基或三氟甲磺酸酯基,

以在还原后生成特定的一类式(I)化合物—式(Ic)化合物:



其中 X 和 R'₁ 如上所定义,

如果需要, 将式(Ic)化合物与式(V)化合物反应, 以生成特定的一类式(I)化合物—式(Id)化合物:



其中 X、R'₁ 和 R'₂ 如上所定义,

式(Ia)、(Ib)、(Ic)和(Id)化合物组成了式(I)化合物的全体, 如果需要的话, 按照常规纯化技术将这些化合物纯化, 并且如果需要的话, 用可药用酸将这些化合物转化成盐。

5. 药物组合物, 其中仅含有权利要求 1-3 的任一项的化合物作为活性组分, 或者还含有一种或多种惰性无毒可药用载体。

6. 权利要求 1-3 任一项的化合物在制备用作 AMPA 调节剂药物中的用途。

7. 权利要求 1-3 任一项的化合物在制备用作记忆认知促进剂药物中的用途。

8. 权利要求 1-3 任一项的化合物在制备用作治疗精神分裂症的药物中的用途。

说明书

新的苯并噻二嗪衍生物、其制备方法 和含有它们的药物组合物

技术领域

本发明涉及新的苯并噻二嗪衍生物，其制备方法，含有它们的药物组合物，以及其作为 AMPA 受体调节剂的应用。

背景技术

通过促进脑中谷氨酸能突触传导来激活 AMPA 受体的物质可用于治疗精神分裂症（专利说明书 WO 97/07799）和与脑老化有关的认知障碍例如阿尔茨海默氏病（Ito 等人, J. Physiol. 1990, 424, 543-553）。

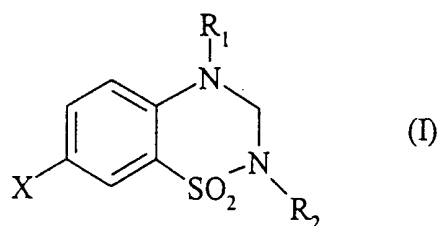
由于具有 AMPA 受体激活特性，时下有一些物质（茴拉西坦、环噻嗪、二氮嗪）正在使用。

现有技术还公开了作为正变构 AMPA 受体调节剂的苯并噻二嗪化合物（专利说明书 WO 98/12185）。

发明内容

因此，为了提高已在文献中描述的化合物的效力、选择性和生物利用度，人们特别重视合成新的 AMPA 受体调节剂化合物。

更具体来说，本发明涉及式(I)化合物、其存在的异构体、及其与可药用酸形成的加成盐：



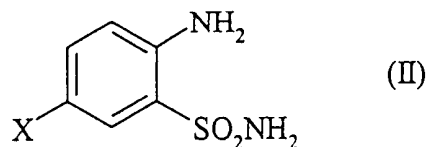
其中：

- X 代表氟、溴或碘原子或甲基，
- 每个 R_1 和 R_2 可相同或不同，并代表氢原子或直链或支链 (C_1-C_6) 烷基。

在可药用酸当中，可提及的非限制性实例有盐酸、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、

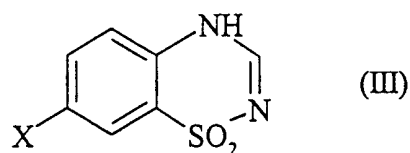
富马酸、酒石酸、马来酸、柠檬酸、抗坏血酸、草酸、甲磺酸、苯磺酸、樟脑酸。

本发明还涉及制备式(I)化合物的方法，其特征在于，将式(II)化合物



其中 X 如式(I)中所定义，

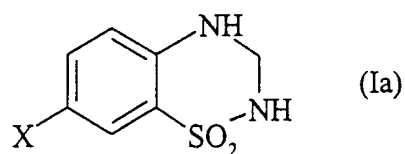
与原甲酸乙酯反应，以生成式(III)化合物：



其中 X 如上所定义，

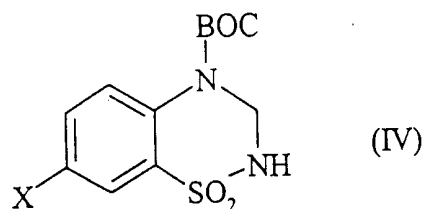
将式(III)化合物

—与还原剂反应，以生成特定的一类式(I)化合物——式(Ia)化合物：



其中 X 如上所定义，

如果需要，将式(Ia)化合物与二碳酸二叔丁酯反应，以生成式(IV)化合物：



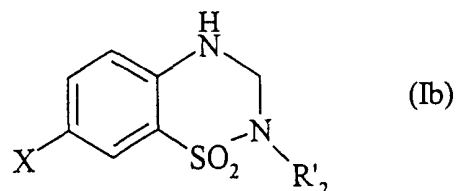
其中 X 如上所定义，且 BOC 代表叔丁氧基羰基，

然后将式(IV)化合物与式(V)化合物反应：



其中 R'_2 代表直链或支链 (C_1-C_6) 烷基，且 Y_2 代表离去基团，例如卤素原

子或甲苯磺酸酯基、甲磺酸酯基或三氟甲磺酸酯基，
以在脱保护后生成特定的一类式(I)化合物—式(Ib)化合物：



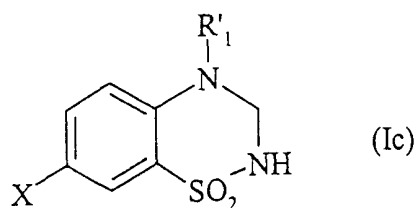
其中 X 和 R'₂ 如上所定义，

— 或者将式(III)化合物与式(VI)化合物反应：



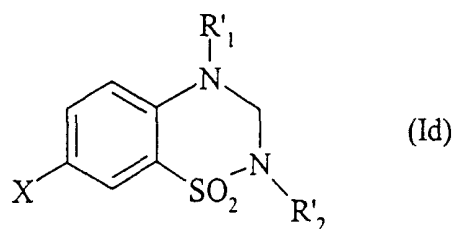
其中 R'₁ 代表直链或支链(C₁-C₆)烷基，且 Y₁ 代表离去基团，例如卤素原子或甲苯磺酸酯基、甲磺酸酯基或三氟甲磺酸酯基，

以在还原后生成特定的一类式(I)化合物—式(Ic)化合物：



其中 X 和 R'₁ 如上所定义，

如果需要，将式(Ic)化合物与式(V)化合物反应，以生成特定的一类式(I)化合物—式(Id)化合物：



其中 X、R'₁ 和 R'₂ 如上所定义，

式(Ia)、(Ib)、(Ic)和(Id)化合物组成了式(I)化合物的全体，如果需要的话，按照常规纯化技术将这些化合物纯化，并且如果需要的话，用可药用酸将这些化合物转化成加成盐。

式(II)化合物是按照 Girard 等人描述的方法制得的 (J. Chem. Soc. Perkin I 1979, 1043-1047)。

除了是新化合物以外，本发明化合物还具有 AMPA 受体激活特性，这使得它们可用于治疗与脑老化和神经变性病变有关的认知障碍，例如阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、皮克病、科尔萨科夫氏精神病、皮层前和皮层下痴呆，以及用于治疗精神分裂症。

本发明还涉及药物组合物，其中包含作为活性组分的至少一种式 (I) 化合物和一种或多种合适的惰性无毒赋形剂。在本发明药物组合物当中，可特别提及的是适于口服、非胃肠道给药（静脉内或皮下）或经鼻给药的药物组合物、片剂或糖衣丸剂、舌下施用的片剂、明胶胶囊、锭剂、栓剂、霜剂、膏剂、经皮施用的凝胶剂、注射剂、饮用悬浮剂等。

适用的剂量可根据病症的严重程度、给药途径、患者年龄和体重改变。剂量可以为 1-500 mg/天，分一次或多次施用。

具体实施方式 下述实施例举例说明本发明，但不是以任何方式限制本发明。

所用的原料是已知产物，或者可依据已知制备方法制得。

在实施例中描述的化合物的结构是依据常用的光谱技术（红外、NMR、质谱）确定的。

实施例 1：7-氟-2,3-二氢-4H-1,2,4-苯并噻二嗪 1,1-二氧化物

步骤 A：2-氨基-5-氟苯磺酰胺

该预期产物是按照在 J. Chem. Soc. Perkin I 1979, 1043-1047 中描述的方法由 4-氟苯胺制得的。

步骤 B：7-氟-4H-1,2,4-苯并噻二嗪 1,1-二氧化物

将 15 ml 原甲酸乙酯加到 10 mmol 在上一步骤中获得的化合物中，然后将该混合物回流 2 小时。返回室温后，过滤出所形成的沉淀，然后洗涤并干燥，获得了预期产物。

熔点：260-263°C

IR (KBr): 3297, 3080, 1607, 1589, 1524, 1492, 1376, 1296, 1219, 1152 和 1134 cm^{-1}

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

向悬浮在水中的 10 mmol 在上一步骤中获得的化合物中滴加 10 mmol 5% (m/v) 氢氧化钠水溶液, 然后滴加 50 mmol 5% (m/v) 硼氢化钠水溶液。搅拌 1 小时后, 通过加入 2N 盐酸将该溶液的 pH 调节至 6-7。过滤出所形成的沉淀, 洗涤, 然后干燥, 并重结晶, 获得了预期产物。
熔点: 159-165°C

IR (KBr): 3372, 3292, 1623, 1504, 1396, 1365, 1316, 1253, 1196 和 1158 cm^{-1}

实施例 2: 7-溴-2,3-二氢-4H-1,2,4-苯并噻二嗪 1,1-二氧化物

步骤 A: 7-溴-4H-1,2,4-苯并噻二嗪 1,1-二氧化物

该预期产物是按照实施例 1 步骤 B 中描述的方法由 2-氨基-5-溴苯磺酰胺 (描述在 *Il Farmaco* 1974, 29, 47-57 中) 制得的。

熔点: 279-281°C

IR (KBr): 3233, 3163, 3082, 3026, 1615, 1577, 1523, 1478, 1376, 1288, 1161, 1142 和 1090 cm^{-1}

步骤 B: 7-溴-2,3-二氢-4H-1,2,4-苯并噻二嗪 1,1-二氧化物

该预期产物是按照在实施例 1 步骤 C 中描述的方法由在上一步骤中获得的化合物制得的。

熔点: 207-212°C

IR (KBr): 3421, 3282, 1596, 1498, 1386, 1360, 1319, 1310 和 1155 cm^{-1}

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

步骤 A: 7-溴-4-乙基-4H-1,2,4-苯并噻二嗪 1,1-二氧化物

将 30 mmol 乙基溴和 30 mmol 无水碳酸钾加到悬浮在乙腈内的 10 mmol 在实施例 2 步骤 A 中获得的化合物中, 然后将该混合物回流 2 小时。然后将溶剂蒸发, 将所得固体残余物分散在水中。立即用 2N 盐酸

将该悬浮液的 pH 调节至 7。过滤出不溶物，洗涤，然后干燥，获得了预期产物。

熔点：269 – 273 °C

IR (KBr): 1611, 1584, 1549, 1473, 1434, 1410, 1395, 1305, 1279, 1258, 1162, 1120 和 1102 cm^{-1}

步骤 B: 7-溴-4-乙基-2,3-二氢-4H-1,2,4-苯并噻二嗪 1,1-二氧化物

将 30 mmol 细分散的硼氢化钠以少量多次的方式加到悬浮在异丙醇中的 10 mmol 在上一步骤中获得的化合物中。在室温搅拌 40 分钟后，通过蒸发除去溶剂，并将所得固体残余物分散在水中。然后将该悬浮液的 pH 调节至 7，之后过滤出固体，洗涤，干燥，然后重结晶，获得了预期产物。

熔点：122 – 124 °C

IR (KBr): 3222, 2975, 2964, 1594, 1547, 1497, 1470, 1336, 1320, 1263, 1167, 1153 和 1076 cm^{-1}

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

该预期产物是按照实施例 3 中描述的方法由 7-碘-4H-1,2,4-苯并噻二嗪 1,1-二氧化物（描述在 *Il Farmaco* 1974, 29, 47-57 中）制得的。

熔点：127 – 128 °C

IR (KBr): 3224, 2972, 1588, 1495, 1335, 1319, 1268, 1186, 1153 和 1070 cm^{-1}

实施例 5: 4-乙基-7-碘-2-甲基-2,3-二氢-4H-1,2,4-苯并噻二嗪 1,1-二氧化物

该预期产物是按照在实施例 3 步骤 A 中描述的方法由实施例 4 中描述的化合物和甲基碘制得的。

熔点：139 – 141 °C

IR (KBr): 2972, 1589, 1492, 1458, 1412, 1327, 1261, 1203, 1165, 1154 和 1104 cm^{-1}

实施例 6: 4, 7-二甲基-2, 3-二氢-4H-1, 2, 4-苯并噻二嗪 1, 1-二氧化物

步骤 A: 7-甲基-4H-1, 2, 4-苯并噻二嗪 1, 1-二氧化物

该预期产物是按照在实施例 1 步骤 B 中描述的方法由 2-氨基-5-甲基苯磺酰胺（描述在 J. Chem. Soc. Perkin I 1979, 1043-1047 中）制得的。

熔点：298 – 299 °C

IR (KBr): 3272, 3105, 3042, 1605, 1590, 1522, 1498, 1379, 1286, 1155, 1140 和 1067 cm^{-1}

步骤 B: 4, 7-二甲基-2, 3-二氢-4H-1, 2, 4-苯并噻二嗪 1, 1-二氧化物

该预期产物是按照实施例 3 中描述的方法由上一步骤中描述的化合物和甲基碘制得的。

熔点：149 – 151 °C

IR (KBr): 3228, 1619, 1515, 1318, 1297, 1205, 1163, 1148 和 1071 cm^{-1}

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

该预期产物是按照实施例 3 中描述的方法由实施例 6 步骤 A 中描述的化合物和乙基溴制得的。

熔点：110 – 111 °C

IR (KBr): 3235, 2974, 1621, 1512, 1338, 1316, 1299, 1266, 1251, 1188 和 1152 cm^{-1}

实施例 8：在非洲蟾蜍卵母细胞中通过 AMPA 诱导兴奋电流的实验

通过胍硫氰酸盐/苯酚/氯仿法由雄性 Wistar 大鼠的脑皮层制备 mRNAs。通过在低聚-dT 纤维素上的色谱法来分离出聚(A⁺)mRNAs，并以 50 ng/卵母细胞的剂量注射。将卵母细胞在 10℃ 培养 2-3 天以表达受体，然后在 8-10℃ 贮存。

通过 2-电极“电压钳”方法，其中将第 3 个电极置于浴中以起参照作用，在有机玻璃室内于 20-24℃ 在 OR2 培养基(J. Exp. Zool., 1973, 184, 321-334)中进行电生理记录。

所有化合物都是经由培养基施用的，并在给药期结束时测定电流。AMPA 以 30 μM 的浓度使用。对于每个测试化合物，所确定的是将仅由 AMPA (50-100 nA) 引起的电流强度增至两倍 (EC2X) 或五倍 (EC5X) 的浓度。

本发明化合物显著地增强了 AMPA 的兴奋作用。例如，实施例 3 和 4 的化合物具有在下表中列出的 EC2X 和 EC5X 值。

化合物	EC2X (μM)	EC5X (μM)
实施例 3	29 ± 6	78 ± 16
实施例 4	95 ± 31	> 300

实施例 9：在 Wistar 大鼠中的社会认识

最早在 1982 年由 THOR 和 HOLLOWAY 描述 (J. Comp. Physiol., 1982, 96, 1000-1006)，随后不同作者提出了用于测定新化合物的记忆认知作用的社会认识测试 (DANTZER 等人, 《精神药理学》(Psychopharmacology), 1987, 91, 363-368; PERIO 等人, 《精神药理学》(Psychopharmacology), 1989, 97, 262-268)。该测试是基于大鼠嗅觉记忆的自然表现及其忘记的自然倾向，并通过成年大鼠对幼小同种动物的认识来评价记忆。将随机选取的幼小大鼠 (21 天) 在饲养成年大鼠的笼子中放置 5 分钟。借助于电视录相装置，实验者观察成年大鼠的社会认识行为，并测定其整个持续时间。然后将幼小大鼠从成年大鼠的笼子中取出来，并置于其自己的笼子中直至第二次放入。给成年大鼠施用测试化合物，2 小时后，再次放置幼小大鼠 (5

分钟)。然后再次观察社会认识行为，并测定其持续时间。评价标准是2次相遇的“认识时间”之间的差异($T_2 - T_1$)，以秒表示。

所得结果表明，对于 0.3–3 mg/kg 的剂量，差异($T_2 - T_1$)为(–15)–(–30)秒，这表明即使在很低的剂量下本发明化合物也非常显著地增强了记忆能力。

实施例 10：在 Wistar 大鼠中的物体认识

在 Wistar 大鼠中的物体认识最早是由 ENNACEUR 和 DECACOUR 开发的 (Behav. Brain Res., 1988, 31, 47–59)。该测试是基于动物的自发探查活动，并且具有在人中的插曲性记忆特征。该记忆测试对衰老 (SCALL 等人, Eur. J. Pharmacol., 1997, 325, 173–180) 和胆碱能机能障碍 (BARTOLINI 等人, Pharm. Biochem. Behav. 1996, 53(2), 277–283) 敏感，并且是基于探查 2 个形状相当类似的物体——一个熟悉、另一个是新的——的差异。在测试前，让动物熟悉环境（没有物体的围墙环境）。在第一个探查期间，将大鼠置于其中有 2 个相同物体的围墙中 (3 分钟)。测定探查每个物体的持续时间。在第二探查期间 (3 分钟)——24 小时后——将两个物体中的一个用一新的物体代替。测定探查每一个物体的持续时间。评价标准是在第二个探查期间探查新物体和熟悉物体的时间的差异—— δ ，以秒表示。在每个探查期间前 30 分钟通过 IP 途径或者在每个探查期间前 60 分钟通过口服途径施用载体的对照动物以相同的方式探查熟悉物体和新的物体，这表明先前引入的物体已经被其忘记了。用促进记忆认知的化合物治疗的动物优先探查新物体，这表明先前引入的物体已经被记住了。

对于 0.3–3 mg/kg (IP 途径) 和 3–30 mg/kg (口服途径) 的剂量，所得结果表明差异—— δ 为 5–10 秒，这表明即使在很低的剂量下本发明化合物也非常显著地增强了记忆能力。

实施例 11：药物组合物

制备每片含有 10 mg 活性组分的 1000 片片剂的配方：

实施例 1 的化合物.....	10 g
羟丙基纤维素.....	2 g

小麦淀粉.....	10 g
乳糖.....	100 g
硬脂酸镁.....	3 g
滑石粉.....	3 g