

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/428



[12] 发明专利说明书

A61K 31/429 A61K 31/4439

A61K 31/454 A61P 3/04

[21] ZL 专利号 00804220.9

[45] 授权公告日 2004 年 8 月 11 日

[11] 授权公告号 CN 1161120C

[22] 申请日 2000.2.5 [21] 申请号 00804220.9

[30] 优先权

[32] 1999. 2. 26 [33] DE [31] 19908537.4

[86] 国际申请 PCT/EP2000/000925 2000.2.5

[87] 国际公布 WO2000/051602 德 2000.9.8

[85] 进入国家阶段日期 2001.8.23

[71] 专利权人 阿文蒂斯药物德国有限公司

地址 德国法兰克福

[72] 发明人 G·杰恩 K·盖森 H-J·兰格

M·毕克尔

审查员 康 蕾

[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

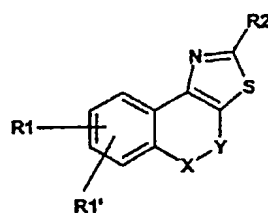
代理人 吴亦华

权利要求书 1 页 说明书 22 页

[54] 发明名称 多环 2-氨基噻唑体系在预防或治疗肥胖的药物制备中的用途

[57] 摘要

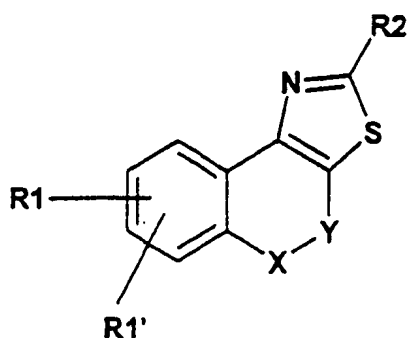
本发明涉及多环的 2-氨基噻唑体系及其生理学上可接受的盐和生理学上的功能衍生物用途。本发明描述式(I)化合物及其生理学上可接受的盐和生理学上的功能衍生物在药物制备中的用途，其中各原子团具有所述含义，该药物用于肥胖的预防或治疗。



(1)

ISSN 1008-4274

1、式 I 化合物或其生理学上可耐受的盐的用途，



其中

Y 是直接的键；

X 是 CH₂；

R1 是 F、Cl、Br、CN、O-(C₁-C₆)-烷基，其中在烷基原子团中一个、一个以上或全部的氢可以被氟代替；

-O-苯基，该苯基原子团是未取代的或被 F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基取代至多两次；

吡啶基；

R1' 是 H、F、Cl、Br；

R2 是 NH₂、NHR₃、NR₄R₅；

R3 是 (C₁-C₆)-烷基、CHO；

R4 是 C₁-C₆-烷基；

R5 是 C₁-C₆-烷基；

用于制备药物，该药物用于肥胖的预防或治疗。

2、如权利要求 1 所要求保护的式 I 化合物的用途，与一种或多种其它减食欲活性成分结合，用于制备药物，该药物用于肥胖的预防或治疗。

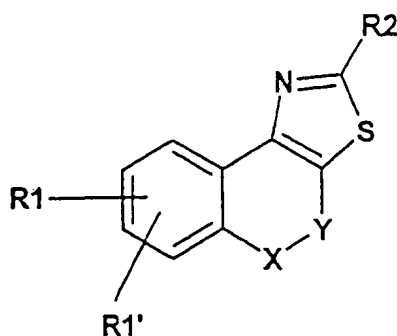
多环 2-氨基噻唑体系在 预防或治疗肥胖的药物制备中的用途

本发明涉及多环的 2-氨基噻唑体系及其生理学上可耐受的盐和生理学上的功能衍生物在药物制备中的用途，该药物用于肥胖的预防或治疗。

2-氨基噻唑体系在 R. Gupta 等《印度药物科学杂志》1991, 53, 245-248 中被描述为抗炎物质。

为了提供显示治疗学上可利用的减食欲作用的化合物，在此目的的基础上完成了本发明。

本发明因此涉及式 I 化合物的用途，



其中

Y 是直接的键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

X 是 CH_2 、O、NH、NR₆、S;

R₁、R₁' 彼此独立地是 H、F、Cl、Br、I、CF₃、CN、NO₂、COOH、COO(C₁-C₆)-烷基、CONH₂、CONH(C₁-C₆)-烷基、CON[(C₁-C₆)-烷基]₂、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₂-C₆)-炔基、O-(C₁-C₆)-烷基，其中在烷基、烯基和炔基原子团中一个、一个以上或全部的氢可以被氟代替，或者一个氢可以被 OH、OC(O)CH₃、OC(O)H、O-CH₂-Ph、NH₂、NH-CO-CH₃ 或 N(COOCH₂Ph)₂ 代替；

SO_2-NH_2 、 $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基、 $\text{SO}_2\text{N}[(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基]₂、

S-(C₁-C₆)-烷基、S-(CH₂)_n-苯基、SO-(C₁-C₆)-烷基、SO-(CH₂)_n-苯基、SO₂-(C₁-C₆)-烷基、SO₂-(CH₂)_n-苯基，其中 n 可以是 0-6，该苯基原子团可以被 F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基或 NH₂ 取代至多两次；

NH₂、NH-(C₁-C₆)-烷基、N((C₁-C₆)-烷基)₂、NH(C₁-C₇)-酰基、苯基、联苯基、O-(CH₂)_n-苯基，其中 n 可以是 0-6，1-或 2-萘基、2-、3-或 4-吡啶基、2-或 3-咪唑基、2-或 3-噻吩基，该苯基、联苯基、萘基、吡啶基、咪唑基或噻吩基环有可能各自被 F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、NH₂、NH-(C₁-C₆)-烷基、N((C₁-C₆)-烷基)₂、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-烷基或 CONH₂ 取代至多三次；

1, 2, 3-三唑-5-基，该三唑环有可能在 1-、2-或 3-位被甲基或苄基取代；

四唑-5-基，该四唑环有可能在 1-或 2-位被甲基或苄基取代；

R2 是 NH₂、NHR₃、NR₄R₅；

R3 是 (C₁-C₆)-烷基、CN、CHO、CO-NH₂、CH=NH、C(S)-NH₂、C(=NH)-NH-苯基，该苯基环有可能被 F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、NH₂、NH(C₁-C₆)-烷基、N((C₁-C₆)-烷基)₂、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-烷基、CONH₂ 取代至多两次；

苯基、CH₂-苯基，该苯基环有可能被 F、Cl、Br、I、OH、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₂-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烷基、NH₂、NH-(C₁-C₆)-烷基、N((C₁-C₆)-烷基)₂、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-烷基、CONH₂ 取代至多 3 次；

联苯基、1-或 2-萘基、4-吡啶基、2-或 3-咪唑基、2-或 3-噻吩基、5-四唑基，该联苯基、萘基、吡啶基、咪唑基或噻吩基环有可能被 F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、NH₂、NH-(C₁-C₆)-烷基、N((C₁-C₆)-烷基)₂、

$\text{SO}_2\text{-CH}_3$ 、 COOH 、 $\text{COO-(C}_1\text{-C}_6\text{)-烷基}$ 、 CONH_2 取代至多两次；

$\text{CH}_2\text{-苯基}$ 、 $\text{CH}_2\text{-2-吡啶基}$ 或 $\text{CH}_2\text{-4-吡啶基}$ ，其中该苯基或吡啶基环有可能被 F、Cl、Br、I、OH、 CF_3 、 NO_2 、CN、 OCF_3 、 $\text{O-(C}_1\text{-C}_6\text{)-烷基}$ 、 $\text{(C}_1\text{-C}_6\text{)-烷基}$ 、 NH_2 、 $\text{NH-(C}_1\text{-C}_6\text{)-烷基}$ 、 $\text{N((C}_1\text{-C}_6\text{)-烷基)}_2$ 、

$\text{SO}_2\text{-CH}_3$ 、 COOH 、 $\text{COO-(C}_1\text{-C}_6\text{)-烷基}$ 、 CONH_2 取代一次或两次；

R4 是 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基}$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-环烷基}$ 、 $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-烯基}$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-炔基}$ 、苯基、 $\text{CH}_2\text{-苯基}$ ，该苯基环有可能被 F、Cl、Br、I、OH、 CF_3 、 NO_2 、CN、 OCF_3 、 $\text{O-(C}_1\text{-C}_6\text{)-烷基}$ 、 $\text{(C}_1\text{-C}_6\text{)-烷基}$ 、 NH_2 、 $\text{NH-(C}_1\text{-C}_6\text{)-烷基}$ 、 $\text{N((C}_1\text{-C}_6\text{)-烷基)}_2$ 、 $\text{SO}_2\text{-CH}_3$ 、 COOH 、 $\text{COO-(C}_1\text{-C}_6\text{)-烷基}$ 、 CONH_2 取代一次或两次；

R5 是 H、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基}$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-环烷基}$ 、 $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-烯基}$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-炔基}$ 、苯基、 $\text{CH}_2\text{-苯基}$ ，该苯基环有可能被 F、Cl、Br、I、OH、 CF_3 、 NO_2 、CN、 OCF_3 、 $\text{O-(C}_1\text{-C}_6\text{)-烷基}$ 、 $\text{(C}_1\text{-C}_6\text{)-烷基}$ 、 NH_2 、 $\text{NH-(C}_1\text{-C}_6\text{)-烷基}$ 、 $\text{N((C}_1\text{-C}_6\text{)-烷基)}_2$ 、 $\text{SO}_2\text{-CH}_3$ 、 COOH 、 $\text{COO-(C}_1\text{-C}_6\text{)-烷基}$ 、 CONH_2 取代一次或两次；或者

R4 和 R5 一起形成基团 $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_2\text{-苯基)-CH}_2\text{-CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ 之一；

R6 是 $\text{(C}_1\text{-C}_6\text{)-烷基}$ 、酰基、 $\text{(C=O)-(C}_1\text{-C}_6\text{)-烷基}$ 、 $\text{(C=O)-(C}_3\text{-C}_6\text{)-环烷基}$ 、苯基、萘基、吡啶基、 $\text{-SO}_2\text{-苯基}$ 、 $\text{-SO}_2\text{-萘基}$ ；

及其生理学上可耐受的盐和生理学上的功能衍生物，用于制备药物，该药物用于肥胖的预防或治疗。

优选这样的式 I 化合物的用途，其中一个或多个原子团具有下列含义：

Y 是直接的键、 $\text{-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ ；

X 是 CH_2 、O；

R1 是 F、Cl、Br、I、 CF_3 、CN、 NO_2 、 COOH 、 $\text{COO(C}_1\text{-C}_6\text{)-烷基}$ 、 CONH_2 、 $\text{CONH(C}_1\text{-C}_6\text{)-烷基}$ 、 $\text{CON[(C}_1\text{-C}_6\text{)-烷基]}_2$ 、 $\text{(C}_1\text{-C}_6\text{)-烷$

基、 (C_2-C_6) -烯基、 (C_2-C_6) -炔基、 $O-(C_1-C_6)$ -烷基，其中在烷基、烯基和炔基原子团中一个、一个以上或全部的氢可以被氟代替，或者一个氢可以被 OH 、 $OC(O)CH_3$ 、 $OC(O)H$ 、 $O-CH_2-Ph$ 、 NH_2 、 $NH-CO-CH_3$ 或 $N(COOCH_2Ph)_2$ 代替；

SO_2-NH_2 、 $SO_2NH(C_1-C_6)$ -烷基、 $SO_2N[(C_1-C_6)$ -烷基] $_2$ 、 $S-(C_1-C_6)$ -烷基、 $S-(CH_2)_n$ -苯基、 $SO-(C_1-C_6)$ -烷基、 $SO-(CH_2)_n$ -苯基、 $SO_2-(C_1-C_6)$ -烷基、 $SO_2-(CH_2)_n$ -苯基，其中 n 可以是 0-6，该苯基原子团可以被 F 、 Cl 、 Br 、 OH 、 CF_3 、 NO_2 、 CN 、 OCF_3 、 $O-(C_1-C_6)$ -烷基、 (C_1-C_6) -烷基、 NH_2 取代至多两次；

苯基、 O -苯基，该苯基原子团有可能被 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 CF_3 、 NO_2 、 CN 、 OCF_3 、 $O-(C_1-C_6)$ -烷基、 (C_1-C_6) -烷基、 NH_2 、 $NH-(C_1-C_6)$ -烷基、 $N((C_1-C_6)$ -烷基) $_2$ 、 SO_2-CH_3 、 $COOH$ 、 $COO-(C_1-C_6)$ -烷基、 $CONH_2$ 取代至多两次；

$R1'$ 是 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CF_3 、 CN 、 NO_2 、 $COOH$ 、 $COO(C_1-C_6)$ -烷基、 $CONH_2$ 、 $CONH(C_1-C_6)$ -烷基、 $CON[(C_1-C_6)$ -烷基] $_2$ 、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_2-C_6) -烯基、 (C_2-C_6) -炔基、 $O-(C_1-C_6)$ -烷基，其中在烷基、烯基和炔基原子团中一个、一个以上或全部的氢可以被氟代替，或者一个氢可以被 OH 、 $OC(O)CH_3$ 、 $OC(O)H$ 、 $O-CH_2-Ph$ 、 NH_2 、 $NH-CO-CH_3$ 或 $N(COOCH_2Ph)_2$ 代替；

SO_2-NH_2 、 $SO_2NH(C_1-C_6)$ -烷基、 $SO_2N[(C_1-C_6)$ -烷基] $_2$ 、 $S-(C_1-C_6)$ -烷基、 $S-(CH_2)_n$ -苯基、 $SO-(C_1-C_6)$ -烷基、 $SO-(CH_2)_n$ -苯基、 $SO_2-(C_1-C_6)$ -烷基、 $SO_2-(CH_2)_n$ -苯基，其中 n 可以是 0-6，该苯基原子团可以被 F 、 Cl 、 Br 、 OH 、 CF_3 、 NO_2 、 CN 、 OCF_3 、 $O-(C_1-C_6)$ -烷基、 (C_1-C_6) -烷基、 NH_2 取代至多两次；

苯基、 O -苯基，该苯基原子团有可能被 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 CF_3 、 NO_2 、 CN 、 OCF_3 、 $O-(C_1-C_6)$ -烷基、 (C_1-C_6) -烷基、 NH_2 、 $NH-(C_1-C_6)$ -烷基、 $N((C_1-C_6)$ -烷基) $_2$ 、 SO_2-CH_3 、 $COOH$ 、 $COO-(C_1-C_6)$ -烷基、 $CONH_2$ 取代至多两次；

$R2$ 是 NH_2 、 $NHR3$ 、 $NR4R5$ ；

R3 是 (C_1-C_6) -烷基、CN、CHO、CO-NH₂、CH=NH、C(S)-NH₂、C(=NH)-NH-苯基，该苯基环有可能被 F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、NH₂、NH-(C₁-C₆)-烷基、N((C₁-C₆)-烷基)₂、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-烷基、CONH₂ 取代至多两次；

苯基、CH₂-苯基，该苯基环有可能被 F、Cl、Br、I、OH、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₂-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烷基、NH₂、NH-(C₁-C₆)-烷基、N((C₁-C₆)-烷基)₂、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-烷基、CONH₂ 取代一至三次；

R4 是 C₁-C₆-烷基、C₃-C₆-环烷基、C₂-C₆-烯基、C₃-C₆-炔基、苯基、CH₂-苯基，该苯基环有可能被 F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、NH₂、NH-(C₁-C₆)-烷基、N((C₁-C₆)-烷基)₂、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-烷基、CONH₂ 取代一次或两次；

R5 是 C₁-C₆-烷基、C₃-C₆-环烷基、C₂-C₆-烯基、C₃-C₆-炔基、苯基、CH₂-苯基，该苯基环有可能被 F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、NH₂、NH-(C₁-C₆)-烷基、N((C₁-C₆)-烷基)₂、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-烷基、CONH₂ 取代一次或两次；或者

R4 和 R5 一起形成基团 CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂、CH₂-CH₂-N(CH₂-苯基)-CH₂-CH₂、CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂、CH₂-CH₂-CH₂-CH₂ 之一；

及其生理学上可耐受的盐和生理学上的功能衍生物，用于制备药物，该药物用于肥胖的预防或治疗。

特别优选这样的式 I 化合物的用途，其中一个或多个原子团具有下列含义：

Y 是直接的键；

X 是 CH₂；

R1 是 F、Cl、Br、CF₃、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₆)-烷基，其中在烷基原子团中一个、一个以上或全部的氢可以被氟代

替;

$\text{SO}_2\text{-NH}_2$ 、 $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $\text{SO}_2\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}]_2$ 、 $\text{SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $\text{SO}_2\text{-(CH}_2)_n$ -苯基, 其中 n 可以是 0-6, 该苯基原子团可以被 F、Cl、Br、OH、 CF_3 、 NO_2 、CN、 OCF_3 、 $\text{O-(C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 NH_2 取代至多两次;

苯基、 O-苯基 , 该苯基原子团有可能被 F、Cl、Br、OH、 CF_3 、 NO_2 、CN、 OCF_3 、 $\text{O-(C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基取代至多两次;

吡啶基;

R1' 是 H、F、Cl、Br、 CF_3 、CN、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $\text{O-(C}_1\text{-C}_6)$ -烷基, 其中在烷基原子团中一个、一个以上或全部的氢可以被氟代替;

$\text{SO}_2\text{-NH}_2$ 、 $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $\text{SO}_2\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}]_2$ 、 $\text{SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $\text{SO}_2\text{-(CH}_2)_n$ -苯基, 其中 n 可以是 0-6, 该苯基原子团可以被 F、Cl、Br、OH、 CF_3 、 NO_2 、CN、 OCF_3 、 $\text{O-(C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 NH_2 取代至多两次;

苯基, 该苯基原子团有可能被 F、Cl、Br、OH、 CF_3 、 NO_2 、CN、 OCF_3 、 $\text{O-(C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基取代至多两次;

吡啶基;

R2 是 NH_2 、 NHR_3 、 NR_4R_5 ;

R3 是 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、CN、CHO、 CO-NH_2 、 CH=NH 、 C(S)-NH_2 、 C(=NH)-NH-苯基 , 该苯基环有可能被 F、Cl、Br、OH、 CF_3 、 NO_2 、CN、 OCF_3 、 $\text{O-(C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 NH_2 、 $\text{NH-(C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}]_2$ 取代至多两次;

R4 是 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基;

R5 是 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基; 或者

R4 和 R5 一起形成 $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ 基团;

及其生理学上可耐受的盐, 用于制备药物, 该药物用于肥胖的预防或治疗。

本发明还涉及外消旋物、外消旋混合物和纯对映体形式的式 I 化合物和它们的非对映体及其混合物的用途。

取代基 R1、R1'、R2、R3、R4、R5 和 R6 中的烷基、烯基和炔基原子团可以是直链的或支链的。

由于水溶性高于它们所基于的原始化合物，药学上可接受的盐特别适合于药用。这些盐必须具有药学上可接受的阴离子或阳离子。本发明化合物的适合的药学上可接受的酸加成盐是无机酸的盐，酸例如盐酸、氢溴酸、磷酸、偏磷酸、硝酸、磺酸和硫酸，和有机酸的盐，酸例如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡糖酸、乙醇酸、羟乙磺酸、乳酸、乳糖酸、马来酸、苹果酸、甲磺酸、琥珀酸、对甲苯磺酸、酒石酸和三氟乙酸。出于药用目的，特别优选地使用氯化物。适合的药学上可接受的碱式盐是铵盐、碱金属盐（例如钠和钾盐）和碱土金属盐（例如镁和钙盐）。

与药学上不可接受的阴离子所形成的盐同样包括在本发明范围内，因为它们是可用于制备或纯化药学上可接受的盐的中间体，和/或可用于非治疗的、例如体外应用中的中间体。

本文所用的术语“生理学上的功能衍生物”涉及根据本发明的化合物的任意生理学上可耐受的衍生物，例如酯，它们一旦对哺乳动物、例如人给药后，能够（直接或间接）生成该化合物或其活性代谢产物。

本发明的进一方面是本发明式 I 化合物的药物前体的应用。这类药物前体能够在体内代谢成为本发明式 I 化合物。这些药物前体本身可以是活性的或无活性的。

本发明化合物也可以以各种多晶型形式存在，例如无定形和结晶的多晶型形式。本发明化合物的全部多晶型形式都包括在本发明范围内，是本发明的进一步方面内容。

以下关于“式(I)化合物”的全部称谓都指代如上所述的式(I)化合物和如本文所述的它们的盐、溶剂化物和生理学上的功能衍生物。

为了达到所需生物学作用而必需的式(I)化合物的量取决于多种因素,例如所选择的具体化合物、预期用途、给药方式和患者的临床状况。每日剂量一般在0.3mg至100mg(通常从3mg至50mg)每天每千克体重的范围内,例如3-10mg/kg/天。静脉内剂量例如可以在0.3mg至1.0mg/kg范围内,可以以输液方式给药,给药速率为10ng至100ng每千克每分钟。适合于这些目的的输注溶液例如可以含有0.1ng至10mg、通常从1ng至10mg每毫升。单一剂量例如可以含有1mg至10g活性成分。注射用安瓿例如可以含有1mg至100mg,可口服给药的单一剂量制剂例如片剂或胶囊剂,例如可以含有1.0至1000mg,通常从10至600mg。在药学上可接受的盐的情况下,上述重量数据基于从该盐衍生的苯并硫氮杂草(Benzothiazepin)离子的重量。关于上述疾病的预防或治疗,可以使用式(I)化合物的化合物本身,但是它们优选地是与可相容的载体所形成的药物组合物的形式。该载体当然必须是可相容的,也就是说它与组合物的其它成分是相容的,并且对患者的健康无害。载体可以是固体或液体,或二者皆是,优选地与化合物配制成单一剂量,例如可以含有0.05至95重量%活性成分片剂。同样还可以存在其他药学上的活性物质,包括其他式(I)化合物。根据本发明的药物组合物可以通过已知的药学方法之一加以制备,制备方法的本质在于将各成分与药理学上可接受的载体和/或赋形剂混合。

根据本发明的药物组合物是适合于口服、直肠、局部、经口(例如舌下)和肠胃外(例如皮下、肌肉、真皮内或静脉内)给药的那些,不过在每种具体情况下,最适合的给药方式取决于所治疗疾病的性质与严重性和在每种情况下所用式(I)化合物的性质。包衣制剂和包衣缓释制剂也包括在本发明范围内。耐酸和耐胃液的制剂是优选的。适合的耐胃液包衣包括乙酸纤维素的邻苯二甲酸酯、聚乙酸乙烯酯的邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素的邻苯二甲酸酯和异丁烯酸与异丁烯酸甲酯的阴离子聚合物。

适合于口服给药的药物组合物可以是独立的单位,例如是胶囊

剂、扁囊剂、锭剂或片剂，它们均含有一定量的式(I)化合物；例如是粉末或颗粒；例如是在水性或非水性液体中的溶液或悬浮液；或者例如是水包油或油包水型乳剂。已如上述，这些组合物可以通过任意适合的药学方法加以制备，制备方法包括使活性成分与载体（它可以由一种或多种另外的成分组成）接触的步骤。一般来说，组合物是这样制备的，将活性成分与液体和/或微粉碎的固体载体均匀一致地混合，然后如果必要的话，使产物成型。因此片剂例如可以是这样制备的，压制酌情与一种或多种其他成分混合的化合物粉末或颗粒，或者使其成型。压制片可以这样制备，在适合的机械中，将自由流动形式、例如粉末或颗粒形式的化合物压片，化合物是已酌情与粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂和/或一种（或多种）表面活性剂/分散剂混合过的。成型片可以这样制备，在适合的机械中，使粉状化合物成型，化合物是已用惰性液体稀释剂湿润过的。

适合于经口（舌下）给药的药物组合物包括可吮吸的片剂，其中含有式(I)化合物与矫味剂（通常是蔗糖）和阿拉伯胶或黄芪胶，以及软锭剂，其中在惰性基质中含有化合物，惰性基质例如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶。

适合于肠胃外给药的药物组合物优选地包含式(I)化合物的无菌水性制剂，该制剂优选与预期接受者的血液是等渗的。这些制剂优选地是静脉内给药的，不过给药也可以采取皮下、肌内或真皮内注射剂的方式。这些制剂优选可以这样制备，将化合物与水混合，赋予所得溶液无菌和与血液等渗。根据本发明的可注射组合物一般含有0.1至5重量%的活性化合物。

适合于直肠给药的药物组合物优选地是单一剂量的栓剂形式。它们可以这样制备，将式(I)化合物与一种或多种常规的固体载体混合，例如可可脂，然后使所得混合物成型。

适合于对皮肤局部用药的药物组合物优选地是软膏剂、霜剂、洗剂、糊剂、喷雾剂、气雾剂或油剂的形式。可用载体是矿脂、羊毛脂、聚乙二醇、醇和两种或多种这些物质的组合。活性成分的浓度

一般是组合物重量的 0.1 至 15%，例如 0.5 至 2%。

透皮给药也是可能的。适合于透皮用药的药物组合物可以是单一硬膏剂的形式，硬膏剂适合于长期与患者表皮紧密接触。这种类型的硬膏剂适宜含有酌情被缓冲的活性成分的水溶液，活性成分溶解和/或分散在粘合剂中或者分散在聚合物中的。适合的活性成分浓度约为 1% 至 35%，优选约为 3% 至 15%。尤其可行的是，活性成分可以通过电转运作用或离子电渗疗法加以释放，例如《药学研究》2(6): 318 (1986) 所述。

下列制备例起到阐述发明的目的，不过并不限制发明。

实施例 A

软胶囊，每粒含有 100mg 活性成分：

	每粒
活性成分	100mg
从椰子油分馏的甘油三酯混合物	400mg
胶囊内容物	500mg

实施例 B

乳剂，每 5ml 含有 60mg 活性成分：

	每 100ml 乳剂
活性成分	1.2g
中性油	适量
羧甲基纤维素钠	0.6g
聚氧乙烯硬脂酸酯	适量
纯甘油	0.2 至 2.0g
矫味剂	适量
水（去离子的或蒸馏的）	加至 100ml

实施例 C

直肠药物，每枚栓剂含有 40mg 活性成分：

	每枚栓剂
活性成分	40mg

栓剂基质 加至 2g

实施例 D

片剂，每片含有 40mg 活性成分：

	每片
乳糖	600mg
玉米淀粉	300mg
可溶淀粉	20mg
硬脂酸镁	40mg
	<hr/>
	1000mg

实施例 E

包衣片，每片含有 50mg 活性成分：

	每片
活性成分	50mg
玉米淀粉	100mg
乳糖	60mg
二代磷酸钙	30mg
可溶淀粉	5mg
硬脂酸镁	10mg
胶体二氧化硅	5mg
	<hr/>
	260mg

实施例 F

下列配方适合于制备硬胶囊的内容物：

a)	活性成分	100mg
	玉米淀粉	300mg
		<hr/>
		400mg
b)	活性成分	140mg
	乳糖	180mg
	玉米淀粉	180mg
		<hr/>
		500mg

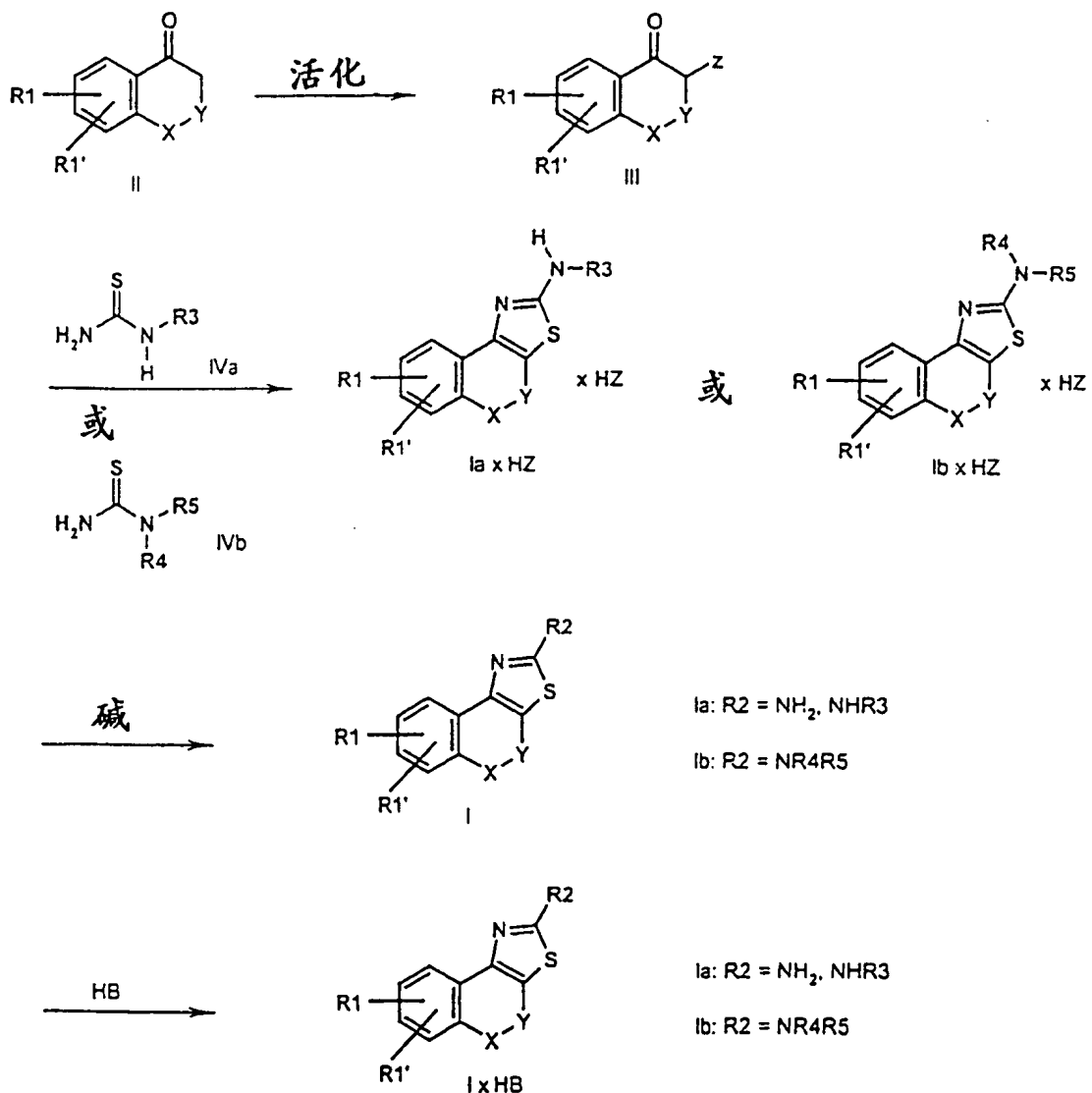
实施例 G

按照下列配方可以制备滴剂 (1ml 中 100mg 活性成分=20 滴) :

活性成分	10g
苯甲酸甲酯	0.07g
苯甲酸乙酯	0.03g
96%乙醇	5ml
软化水	加至 100ml

本发明进而涉及制备通式 I 化合物的方法, 该方法包括按照下列反应流程制备通式 I 化合物:

反应流程 1:



其中 R1、R1'、X 和 Y 具有所述含义的通式 II 二环酮是商业上可得到的，或者可以按照文献已知的方法加以制备。

其中 R1 或 R1' 是芳基原子团的式 II 二环酮可以这样获得，在 Pd(0) 的催化下，硼酸酯加成到其中 R1 和/或 R1' 是溴、碘或三氟甲磺酰氧基的式 II 化合物上（例如 N. Miyaura 和 A. Suzuki 《化学评论》 95, 2457-83 (1995) 或 T. Oh-e, N. Miyaura 和 A. Suzuki 《有机化学杂志》 58, 2201-08 (1993)）。

其中 R1 或 R1' 是炔基原子团或烯基原子团的通式 II 二环酮例如可以按照 K. Sonagashira 等 《四面体快报》 4467 (1975) 和 S. Takahashi 等 《合成》 627 (1980) 所述的方法（钯催化的例如三甲基甲硅烷基乙炔或炔烃的反应）或 E. Negishi 等 《有机化学杂志》 62, 8957-60 (1997) 所述的方法（溴化炔基锌）或 A. Hassner 等 《有机化学杂志》 49, 2546 (1984) 所述的方法（三烷基锡炔、三烷基锡乙烯基或烯丙基化合物、1-烯基硼化合物或乙烯基化合物）加以制备。

通式 II 二环酮最简单地通过与溴的反应而被活化，得到通式 III α -溴酮 ($Z=\text{Br}$)。不过，活化后的通式 III 化合物中的 Z 也可以有利地是 Cl、I、 $\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-4-\text{NO}_2$ 、 $\text{O}-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ 、 $\text{O}-\text{SO}_2-\text{CF}_3$ 、 $\text{O}-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-4-\text{CH}_3$ 或 $\text{O}-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ 。

通式 I x HZ 化合物是这样得到的，使通式 IVa 或 IVb 硫脲反应，其中 $\text{R}_2=\text{NH}_2$ 、 NHR_3 或 $\text{R}_2=\text{NR}_4\text{R}_5$ ，原子团 R2、R3、R4 和 R5 具有所述含义。该操作有利地是这样进行的，化合物 III 与硫脲 IVa 或 IVb 按 1:1 至 1:1.5 的摩尔比反应。该反应有利地在惰性溶剂中进行，例如极性有机溶剂，例如二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、二甲亚砜、二噁烷、四氢呋喃、乙腈、硝基甲烷或二甘醇二甲醚。不过，被证实特别有利的溶剂是乙酸甲酯与乙酸乙酯，短链醇、例如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇，和低级二烷基酮、例如丙酮、2-丁酮或 2-己酮。也可以使用所述反应介质的混合物；也可以使用所述溶剂与本身不太适合的溶剂的混合物，例如甲醇与苯、

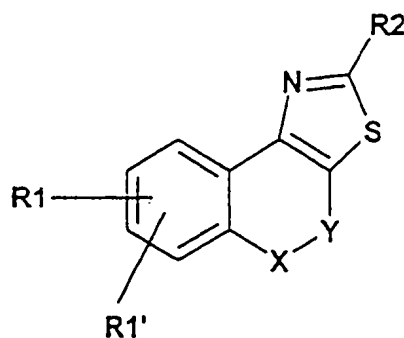
乙醇与甲苯、甲醇与二乙醚或叔丁基甲基醚、乙醇与四氯甲烷、丙酮与氯仿、二氯甲烷或1,2-二氯乙烷的混合物，其中在每种情况下以过量使用较极性溶剂为宜。可以将反应物悬浮或溶解在特定的反应介质中。反应物基本上也可以在没有溶剂的存在下进行反应，尤其是在特定的硫酰胺具有低熔点的情况下。反应仅是轻微放热的，可以在 -10°C 与 150°C 之间进行，优选在 50°C 与 100°C 之间。在 50°C 与 80°C 之间的温度范围通常证实是特别可取的。

反应时间基本上依赖于反应温度，在较高和较低的温度下，反应时间分别在2分钟与3天之间。在可取的温度范围内，反应时间一般在5分钟与48小时之间。

所得通式 $\text{Ia} \times \text{HZ}$ 与 $\text{Ib} \times \text{HZ}$ 的化合物盐可以用有机或无机碱转化为式 I 的游离碱化合物 (Ia : $\text{R}_2=\text{NH}_2$, NHR_3 ; Ib : $\text{R}_2=\text{NR}_4\text{R}_5$)。通过与式 HB 的有机或无机酸反应，通式 I 化合物可以转化为通式 $\text{I} \times \text{HB}$ 的它们的酸加成盐。适合的无机酸 HB 例如：氢卤酸，例如盐酸和氢溴酸，以及硫酸、磷酸和氨基磺酸。可以提到的有机酸 HB 例如：甲酸、乙酸、苯甲酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、酒石酸、柠檬酸、L-抗坏血酸、水杨酸、羟乙磺酸、甲磺酸、三氟甲磺酸、1,2-苯并异噻唑-3(2H)-酮、6-甲基-1,2,3-噁噻嗪-4(3H)-酮-2,2-二氧化物。

除了实施例所述衍生物以外，按照本发明还得到了下表所收集的通式 I 化合物及其酸加成产物：

表 1: 实施例



式 I

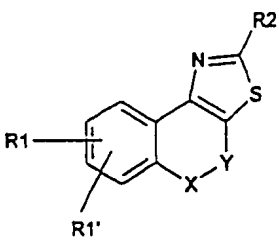
实施例	R ₁ ; R ₁ '	R ₂	Y	X	盐	熔点 [°C]
1	6-Cl; H	N(CH ₃) ₂	-	CH ₂	HBr	298
2	6-CN; H	N(CH ₃) ₂	-	CH ₂	HBr	>300
3	6-Cl; H	NH-C(S)-NH ₂	-	CH ₂	-	215
4	6-Cl; H	NH-CN	-	CH ₂	-	225
5	6-Cl; H	N(CH ₃) ₂	-	CH ₂	HCl	219
6	6-Cl; H	NH-CHO	-	CH ₂	-	295
7	6-Cl; H	NH-C(=NH)-NH- C ₆ H ₅	-	CH ₂	-	210
8	6-Cl; H	NH-(C=NH)-NH- C ₆ H ₄ -4-Cl	-	CH ₂	-	195
9	6-Cl; H	NH-C(O)CH ₃	-	CH ₂	-	305
10	6-Cl; H	NH-CO-NH ₂	-	CH ₂	HBr	295
11	5-SO ₂ -NH ₂ ; 6-Cl	NH ₂	-	CH ₂	HBr	305
12	5-Cl; H	NH(CH ₃)	CH ₂	O	HCl	196
13	5-SO ₂ -CH ₃ ; H	NH ₂	-	CH ₂	HCl	>230
14	5-SO ₂ -CH ₃ ; H	NH(CH ₃)	-	CH ₂	HCl	>230
15	5-SO ₂ -CH ₃ ; 6 Cl	NH ₂	-	CH ₂	HCl	>250
16	6-(C ₆ H ₄ -4-OCH ₃); H	NH(CH ₃)	-	CH ₂	-	190
17	6-(OC ₆ H ₄ -4-Cl); H	NH(CH ₃)	-	CH ₂	HCl	241
18	6-O-CH ₂ -CF ₂ -CF ₃ ; H	NH(CH ₃)	-	CH ₂	HCl	258
19	6-O-CH ₂ -CF ₃ ; H	NH(CH ₃)	-	CH ₂	HCl	242
20	6-O-CH ₂ -CF ₃ ; H	NH ₂	-	CH ₂	HCl	235
21	6-O-CH ₂ -CF ₂ -CF ₃ ; H	NH ₂	-	CH ₂	HCl	216
22	7-(C ₆ H ₄ -4-CF ₃); H	NH(CH ₃)	-	CH ₂	-	221
23	7-(C ₆ H ₄ -4-CF ₃); H	NH ₂	-	CH ₂	-	227
24	5-(C ₆ H ₄ -4-Cl); H	N(CH ₃) ₂	-	CH ₂	HOAc	260
25	5-(C ₆ H ₄ -4-CF ₃); H	NH ₂	-	CH ₂	HBr	232
26	6-(吡啶-3-基); H	NH(CH ₃)	-	CH ₂	HCl	225
27	6-(OC ₆ H ₄ -3-CH ₃); H	NH ₂	-	CH ₂	HCl	174
28	6-(OC ₆ H ₄ -3-CH ₃); H	NH(CH ₃)	-	CH ₂	HCl	178
29	6-OC ₆ H ₅ ; H	NH ₂	-	CH ₂	HCl	148
30	6-O-CH ₂ -CF ₂ -CF ₂ - CF ₃ ; H	NH(CH ₃)	-	CH ₂	HCl	237
31	5-(C ₆ H ₄ -4-Cl); H	N(CH ₃) ₂	-	CH ₂	HBr	254
32	6-O-C ₆ H ₄ -4-Cl; H	NH ₂	-	CH ₂	HCl	216
33	6-Cl; H	吡啶-1-基	-	CH ₂	-	95

式 I 化合物以其对脂质代谢的有利效果而出众,它们作为减食欲剂是特别适合的。化合物可以独立使用,或者结合其它减食欲的活性成分。这种类型的其他减食欲活性成分例如参见 Roten Liste 第 01 章减重剂/食欲抑制剂标题下。化合物适合于预防、特别是治疗肥胖。如下试验化合物的活性:

生物试验模型:

试验对雄性 NMRI 小鼠的减食欲作用。撤去饲料 24 小时后,将供试产物通过管饲法给药。保持动物独处,并且可自由饮水,产物给药后 30 分钟供应炼乳。在 7 小时内,每半小时测定一次炼乳的消耗量,观察动物的一般行为。将所测量的乳品消耗量与未治疗的对照动物进行比较。

表 2: 受治疗动物与未治疗动物相比,通过累计乳品消耗量的减少所测量的减食欲作用。

化合物/实施例  式 I	口服剂量 [mg/kg]	动物数/受治 疗动物的累 计乳品消耗 量 N/[ml]	动物数/未治 疗动物的累 计乳品消耗 量 N/[ml]	累计乳品消 耗量的减少 %, 以对照动 物的%计
实施例 1	50	12 / 1,76	12 / 4,05	56
实施例 2	50	5 / 0,76	5 / 5,14	85
实施例 6	50	5 / 0,96	5 / 4,20	77
实施例 18	50	5 / 0,38	5 / 3,84	90
实施例 19	50	5 / 0,28	5 / 3,82	93
实施例 20	50	5 / 0,46	5 / 3,82	88
实施例 26	50	5 / 0,68	5 / 2,94	77
实施例 27	50	5 / 0,74	5 / 3,54	79
实施例 30	50	5 / 0,14	5 / 3,58	96

下列详细的实施例起到阐述发明的目的，但不限制发明。所述分解点是未经校正的，一般依赖于加热速率。

制备实施例 1

2-二甲氨基-8H-茚并[1,2-d]噻唑-6-腈的氢溴化物（实施例 02 化合物）

a) 1-氧代二氢茚-5-腈

将 9.5g 5-溴-1-二氢茚酮和 4.93g CuCN 悬浮在 10ml 二甲基甲酰胺中，在回流下沸腾 4 小时。在搅拌下将 18g 氯化铁(III)的 5ml 浓盐酸与 30ml 水溶液滴加到冷却的深棕色粘性悬液中，混合物然后在 70℃ 下搅拌 30 分钟。反应混合物用 50ml 甲苯摇动萃取三次，合并有机相，用 50ml 2N 盐酸和 50ml 2N 氢氧化钠溶液摇动萃取，然后用水洗至中性。甲苯萃取液经硫酸镁干燥，在真空中浓缩，残余物从正庚烷中重结晶。得到 1-氧代二氢茚-5-腈，熔点 123-125℃。

b) 2-溴-1-氧代二氢茚-5-腈

将 1-氧代二氢茚-5-腈在冰乙酸中用溴溴化，加入催化量的 48% HBr 水溶液，得到 2-溴-1-氧代二氢茚-5-腈，熔点 115-118℃。

c) 2-二甲氨基-8H-茚并[1,2-d]噻唑-6-腈的氢溴化物

将 236mg 2-溴-1-氧代二氢茚-5-腈在回流下与 156mg N,N-二甲基硫脲在 10ml 无水丙酮中加热 3 小时。反应混合物在真空中浓缩；残余物用少量丙酮搅拌，用吸滤法滤出，用丙酮洗涤，在真空中干燥。得到 2-二甲氨基-8H-茚并[1,2-d]噻唑-6-腈的氢溴化物，熔点 >300℃。

制备实施例 2

N-(6-氯-8H-茚并[1,2-d]噻唑-2-基)甲酰胺（实施例 6 化合物）

a) 2-溴-5-氯-1-二氢茚酮

5-氯-1-二氢茚酮在冰乙酸中用溴溴化，加入催化量的 48% HBr 水溶液，得到 2-溴-5-氯-1-二氢茚酮，熔点 94-96℃。得到少量对应的二溴化合物，为副产物。

b) 6-氯-8H-茚并[1,2-d]噻唑-2-基胺

在室温下，将 10g 2-溴-5-氯-1-二氢茚酮溶于 300ml 无水甲醇，加入 4.6g 硫脲。在室温下搅拌 5 小时后，在真空中除去溶剂，将残余物在丙酮中搅拌，用吸滤法滤出，用丙酮洗涤，在真空中干燥。盐在乙酸乙酯中的悬液用三乙胺中和。有机相用水洗涤两次，再用饱和盐水洗涤两次，经硫酸镁干燥，过滤，然后在真空中浓缩。得到 6-氯-8H-茚并[1,2-d]噻唑-2-基胺，进一步反应时无需进一步纯化。

c) N-(6-氯-8H-茚并[1,2-d]噻唑-2-基)甲酰胺

在 60℃ 下，将 1.1g 游离碱在 19ml 乙酸酐与 7.5ml 甲酸的混合物中搅拌 3 小时。反应混合物在室温下搅拌过夜，然后加入冰水，简单搅拌后，用吸滤法滤出沉淀，用水洗涤若干次。在真空中干燥后，N-(6-氯-8H-茚并[1,2-d]噻唑-2-基)甲酰胺的熔点为 295℃。

制备实施例 3

N-(6-氯-8H-茚并[1,2-d]噻唑-2-基)-N'-苯基胍(实施例 7 化合物)

a) (6-氯-8H-茚并[1,2-d]噻唑-2-基)硫脲的氢溴化物

在室温下，将 10g 2-溴-5-氯-1-二氢茚酮溶于 400ml 无水乙醇，加入 11g 二硫代缩二脲。在室温下 5 小时后，用吸滤法滤出(6-氯-8H-茚并[1,2-d]噻唑-2-基)硫脲的氢溴化物的黄色沉淀，用乙醇洗涤，干燥，用在下一阶段时无需纯化。

b) 6-氯-8H-茚并[1,2-d]噻唑-2-基-氨脒

在回流下，将 3.63g 上述化合物溶于 500ml 2N 氢氧化钠溶液。历经 20 分钟向该溶液中滴加 4.2g 乙酸铅(II) 3-水合物的 50ml 水溶液。一小时后，用热吸滤法滤出沉淀(硫化铅)。滤液用冰乙酸酸化，在 0℃ 下用吸滤法滤出已经生成的沉淀。用甲醇沸腾硫化铅沉淀，得到进一步的产物。得到 6-氯-8H-茚并[1,2-d]噻唑-2-基-氨脒，熔点 225℃。

c) N-(6-氯-8H-茚并[1,2-d]噻唑-2-基)-N'-苯基胍

在室温下，将 0.26g 6-氯-8H-茚并[1,2-d]噻唑-2-基-氨脒悬浮

在 10ml 乙醇中，加入 0.1 苯胺后，加热至回流 6 小时。反应混合物在真空中浓缩，残余物经过硅胶色谱纯化，用 5/1 二氯甲烷/乙酸乙酯洗脱。得到 N-(6-氯-8H-茚并[1,2-d]噻唑-2-基)-N'-苯基脒，在 210℃ 下熔化并分解。

制备实施例 4

5-甲磺酰-8H-茚并[1,2-d]噻唑-2-基胺的氢氯化物(实施例 13 化合物)

a) 2-氨基-5-甲磺酰-8,8a-二氢茚并[1,2-d]噻唑-3a-醇的氢氯化物

将 2.3g 2-溴-6-甲磺酰-1-二氢茚酮溶于 50ml 丙酮，在搅拌下加入 0.67g 硫脲。溶液最初是澄清的，但是几分钟后，环闭合的化合物的氢溴化物沉淀结晶出来。在室温下搅拌 4 小时后，用吸滤法滤出固体，溶于约 30ml 甲醇，加入 1ml 三乙胺。几分钟后再一次开始沉淀。15 分钟后，加入 150ml 水，在室温下搅拌使产物生成完全。用吸滤法滤出沉淀，用水洗涤，风干。溶于乙酸乙酯，加入氢氯酸乙醚溶液，用吸滤法滤出所生成的产物，在真空中干燥，得到 2-氨基-5-甲磺酰-8,8a-二氢茚并[1,2-d]噻唑-3a-醇的氢氯化物，分解点 241℃。

b) 5-甲磺酰-8H-茚并[1,2-d]噻唑-2-基胺的氢氯化物

在室温下，将 1g a) 下所得化合物在 100ml 50%浓盐酸中搅拌 10 小时，用吸滤法滤出产物，用冷水简单洗涤。得到 5-甲磺酰-8H-茚并[1,2-d]噻唑-2-基胺的氢氯化物，熔点 230℃。

制备实施例 5

6-氯-5-甲磺酰-8H-茚并[1,2-d]噻唑-2-基胺的氢氯化物(实施例 15 化合物)

从 2-溴-5-氯-6-甲磺酰-1-二氢茚酮开始，按前述方式得到 6-氯-5-甲磺酰-8H-茚并[1,2-d]噻唑-2-基胺的氢氯化物，熔点 >260℃。

制备实施例 6

甲基[6-(2, 2, 3, 3, 3-五氟丙氧基)-8H-茚并[1, 2-d]噻唑-2-基]胺的氢氯化物(实施例 18 化合物)

a) 5-(2, 2, 3, 3, 3-五氟丙氧基)-1-二氢茚酮

将 6.5g 5-氟-1-二氢茚酮溶于 50ml 无水二甲基乙酰胺, 加入 36.5g 无水研磨过的碳酸钾和 12.9g 2, 2, 3, 3, 3-五氟丙醇后, 在 95-100℃ 下搅拌 10 小时。然后在真空中蒸馏除去溶剂; 向残余物中加入 300ml 水, 含水相用乙酸乙酯萃取若干次。有机相用水洗涤, 经硫酸钠干燥, 在真空中浓缩。经过硅胶纯化得到 5-(2, 2, 3, 3, 3-五氟丙氧基)-1-二氢茚酮, 为棕色的油, 在一定时间后结晶; 熔点 52-54℃。

b) 2-溴-5-(2, 2, 3, 3, 3-五氟丙氧基)-1-二氢茚酮

将 6.9g 5-(2, 2, 3, 3, 3-五氟丙氧基)-1-二氢茚酮溶于 100ml 乙酸乙酯, 滴加 3.9g 溴的 15ml 乙酸乙酯溶液。溶液短时加热至回流, 然后滴加其余溴溶液。然后在室温下搅拌 2 小时。反应溶液在真空中浓缩, 得到 2-溴-5-(2, 2, 3, 3, 3-五氟丙氧基)-1-二氢茚酮, 为一种油, 用在下一阶段时无需进一步纯化。

c) 甲基[6-(2, 2, 3, 3, 3-五氟丙氧基)-8H-茚并[1, 2-d]噻唑-2-基]胺的氢氯化物

将 1.79g 2-溴-5-(2, 2, 3, 3, 3-五氟丙氧基)-1-二氢茚酮溶于 60ml 乙酸乙酯, 加入 450mg N-甲基硫脲的 20ml 乙酸乙酯悬液。反应溶液在室温下搅拌 7 小时; 用吸滤法滤出浅白沉淀, 用乙酸乙酯洗涤, 然后干燥。将所得氢溴化物溶于 60ml 甲醇, 加入 1.53g 三乙胺后, 在室温下搅拌 5 小时。溶液浓缩; 残余物在加入水后结晶。将干燥后的游离碱溶于乙酸乙酯, 加入 HCl 乙醚溶液, 直到反应呈酸性。在室温下 3 小时后, 用吸滤法滤出所生成的晶体, 在真空中干燥。为了制备不饱和的体系, 将干燥后的晶体在 35ml 冰乙酸中加热至回流 2 小时。在真空中蒸馏出溶剂, 固体残余物用二异丙醚搅拌, 用吸滤法滤出, 在真空中干燥。得到甲基[6-(2, 2, 3, 3, 3-五氟丙氧基)-8H-茚并[1, 2-d]噻唑-2-基]胺的氢氯化物, 熔点 258℃。

制备实施例 7

甲基(6-吡啶-3-基-8H-茚并[1,2-d]噻唑-2-基)胺的氢氯化物
(实施例 26 化合物)

a) 5-吡啶-3-基-1-二氢茚酮

将 13.26g 3-溴吡啶溶于 160ml 二乙醚, 冷却至 -60°C 。历经 30 分钟向该溶液中滴加 52ml 1.6 摩尔正丁基锂的正己烷溶液。使溶液温热至 -30°C , 在该温度下, 在搅拌下滴加 9.5ml 硼酸三甲酯。随后将反应混合物在回流下加热 3 小时, 然后冷却至 0°C , 滴加 6.1ml 1,3-丙二醇。该混合物在 0°C 下搅拌 30 分钟, 然后滴加 5.46ml 甲磺酸, 再搅拌 30 分钟。然后加入 20g 硅藻土, 混合物温热至室温, 过滤, 滤液浓缩, 残余物在 700ml 甲苯中搅拌, 重新过滤后, 在真空中蒸馏除去溶剂。无需进一步纯化, 将 4.1g 残余物(3-[1,3,2]二氧杂borinan-2-基吡啶)与 4.22g 5-溴-1-二氢茚酮和 4.24g 碳酸钠一起溶于 100ml 甲苯与 20ml 乙醇和 20ml 水的混合物。溶液用氩脱气, 然后加入 112mg 乙酸钨(II)和 262mg 三苯膦。反应混合物在回流下沸腾 4 小时, 冷却至室温, 在真空中蒸馏除去混合物中的乙醇成分。然后在搅拌下加入 50ml 0.5N 氢氧化钠溶液, 分离出有机相, 含水相用甲苯摇动萃取。合并后的有机相连续用水和饱和盐水摇动萃取, 经硫酸镁干燥, 在真空中浓缩, 经过硅胶纯化, 用 1/1 乙酸乙酯/正庚烷洗脱。得到 5-吡啶-3-基-1-二氢茚酮, 熔点 $103-106^{\circ}\text{C}$ 。

b) 2-氯-5-吡啶-3-基-1-二氢茚酮

将 3.22g 5-吡啶-3-基-1-二氢茚酮溶于 160ml 二氯甲烷, 在 0°C 下, 历经 15 分钟滴加 1.34ml 磺酰氯的 40ml 二氯甲烷溶液。在 0°C 下搅拌 30 分钟, 再在室温下搅拌 60 分钟后, 缓慢加入 50ml 饱和碳酸氢钠溶液。分离出有机相, 用水洗涤, 经硫酸镁干燥, 在真空中浓缩, 经过硅胶色谱纯化, 用 50/1 二氯甲烷/甲醇洗脱。得到 2-氯-5-吡啶-3-基-1-二氢茚酮, 熔点 $103-105^{\circ}\text{C}$ (另外得到 2,2-二氯-5-吡啶-3-基-1-二氢茚酮, 熔点 109°C)。

c) 甲基(6-吡啶-3-基-8H-茚并[1,2-d]噻唑-2-基)胺的氢氯化

物

将 366mg 2-氯-5-吡啶-3-基-1-二氢茚酮与 203mg N-甲基硫脲溶于 5ml 甲醇, 加热至回流 7 小时。反应混合物冷却, 加入 20ml 丙酮后, 用吸滤法滤出沉淀, 用丙酮洗涤, 在真空中干燥。得到甲基(6-吡啶-3-基-8H-茚并[1,2-d]噻唑-2-基)胺的氢氯化物, 熔点 225℃。

制备实施例 8

6-间-甲苯氧基-8H-茚并[1,2-d]噻唑-2-基胺的氢氯化物(实施例 27 化合物)

a) 5-间-甲苯氧基-1-二氢茚酮

将 5g 5-氟-1-二氢茚酮溶于 50ml 无水二甲基甲酰胺, 加入 18.2g 无水、粉碎的碳酸钾和 3.57g 间-甲基苯酚。反应混合物在 110℃ 下搅拌 6 小时。在真空中蒸馏除去溶剂, 将残余物与 100ml 水混合, 搅拌 2 小时。含水残余物用乙酸乙酯萃取, 有机萃取液用水洗涤 3 次, 经硫酸钠干燥, 过滤, 在真空中浓缩。得到 5-间-甲苯氧基-1-二氢茚酮, 为棕色的油, 进一步反应时无需进一步纯化。

b) 2-溴-5-间-甲苯氧基-1-二氢茚酮

类似于 5-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)-1-二氢茚酮的溴化作用(例 6)进行 5-间-甲苯氧基-1-二氢茚酮的溴化作用, 得到 2-溴-5-间-甲苯氧基-1-二氢茚酮, 为淡棕色油。

c) 6-间-甲苯氧基-8H-茚并[1,2-d]噻唑-2-基胺的氢氯化物

将 1.4g 上述溴酮溶于 14ml 丙酮, 加入 340mg 硫脲的 20ml 丙酮溶液后, 在室温下搅拌 7 小时。用吸滤法滤出已经分离出来的晶体(2-氨基-6-间-甲苯氧基-8,8a-二氢茚并[1,2-d]噻唑-3a-醇的氢溴化物), 在真空中干燥。如例 6 所述, 也将这种氢溴化物转化为游离碱, 进一步转化为氢氯化物。将 2-氨基-6-间-甲苯氧基-8,8a-二氢茚并[1,2-d]噻唑-3a-醇的氢氯化物悬浮在 30ml 冰乙酸中, 在搅拌下加热至回流。2 小时后, 溶液在真空中浓缩, 残余物用二异丙醚搅拌, 用吸滤法滤出, 在真空中干燥。得到 6-间-甲苯氧基-8H-茚并[1,2-d]噻唑-2-基胺的氢氯化物, 熔点 174℃。