[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int.Cl[7]
C07D495/04
A61K 31/55

[12]发明专利申请公开说明书

[21]申请号 98808681.6

[43]公开日 2000年10月4日

[11]公开号 CN 1268949A

[22]申请日 1998.8.31 [21]申请号 98808681.6
[30]优先权
[32]1997.9.2 [33]JP [31]236700/1997
[32]1997.10.9 [33]JP [31]277771/1997
[32]1998.6.12 [33]JP [31]165725/1998
[86]国际申请 PCT/JP98/03915 1998.8.31
[87]国际公布 WO99/11647 日 1999.3.11
[85]进入国家阶段日期 2000.2.29
[71]申请人 吉富制药株式会社
地址 日本大阪府
[72]发明人 清尾康志 田中宽 小原利行
桥本谦二 藤村成刚 堀内秀记
安松浩 木村是一

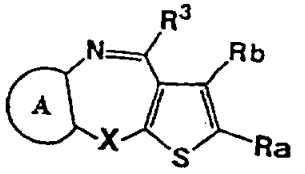
[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 刘元金 谭明胜

权利要求书13页 说明书175页 附图页数0页

[54]发明名称 稠合噻吩化合物及其医药用途

[57]摘要

通式(Ⅰ)代表的稠合噻吩化合物、其医药上可接受的盐或其水合物,式中每 个符号均如说明书中所定义。通式(Ⅰ)的化合物可用作对精神分裂症的阳性 症状、阴性症状两者都有效、显示出锥体束外运动障碍等的副作用少、粒细胞 缺乏症等严重副作用少的新型抗精神病药。这些化合物也可用作阿尔茨海默型 痴呆症和狂躁抑郁症的治疗药。



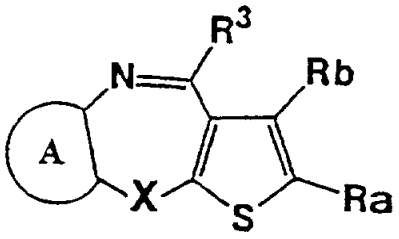
(I)

ISSN1008-4274

00.02.29

权 利 要 求 书

1. 通式（I）所示稠合噻吩化合物、其医药上可接受的盐或其水合物



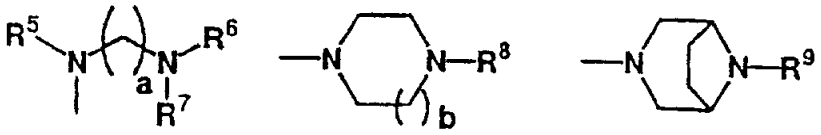
（I）

{式中，Ra、Rb 相同或不同，表示氢、烷基、环烷基、酰基、链烯基、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、羟基烷基、氨基烷基、一烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、烷氧基烷基、酰氧基烷基、酰基氨基烷基、卤素、卤代烷基或硝基；或者 Ra、Rb 也可以互相结合而形成也可以有取代基 R^1、R^2 的苯环或环已烯环（其中 R^1、R^2 相同或不同,表示氢、烷基、烷氧基、羟基、或卤素）；

X 表示 NH、N－R^4（R^4 表示烷基）、O、S、SO 或 SO_2；但 X 为 NH 时，Ra、Rb 互相结合而形成也可以有取代基 R^1、R^2 的苯环；而当 X 为 S、SO 或 SO_2 时，Ra、Rb 互相结合而形成也可以有取代基 R^1、R^2 的环已烯环或苯环；

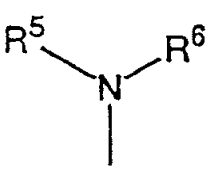
环 A 表示苯环上有 1～4 个从烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、卤素、卤代烷基、硝基、氨基、一烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基、羟基和氰基中选择的相同或不同的取代基、或者没有取代基的苯环；

R^3 表示式（1）、式（2）、式（3）、式（26）、式（27）、式（28）、式（29）或式（30）所示的基团

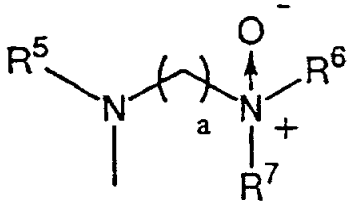


(1)　　(2)　　(3)

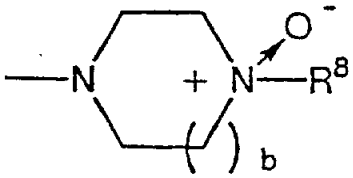
00·02·29



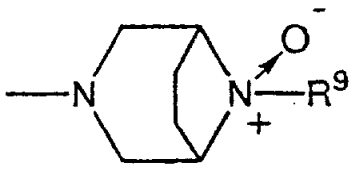
(26)



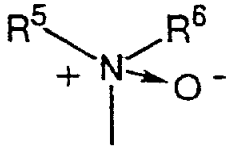
(27)



(28)



(29)



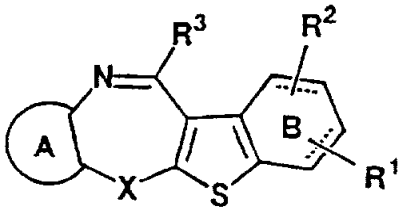
(30)

〔式（1）、式（26）、式（27）、式（30）中，R^5、R^6、R^7相同或不同，表示氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、羟基烷基、羟基烷氧基烷基、氨基烷基、一烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基或烷氧基烷基；a表示2～4的整数；

式（2）、式（28）中，R^8表示氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、羟基烷基、羟基烷氧基烷基、氨基烷基、一烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、酰基、烷氧羰基或烷氧基烷基；b表示1或2；但X为O时，R^8为芳烷基的情况除外；而当X为O时，R^8的烷基、羟基烷基或烷氧基烷基中烷基的碳数为1～4；

式（3）、式（29）中，R^9表示氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、羟基烷基、羟基烷氧基烷基、氨基烷基、一烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、酰基、烷氧羰基或烷氧基烷基〕}。

2. 权利要求1记载的稠合噻吩化合物、其医药上可接受的盐或其水合物，其中通式（I）是通式（IA）



（IA）

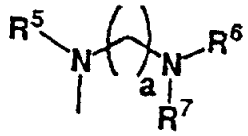
{式中，X 表示 NH、N－R^4（R^4 表示烷基）、O、S、SO 或 SO_2；

R^1、R^2 相同或不同，表示氢、烷基、烷氧基、羟基、或卤素；

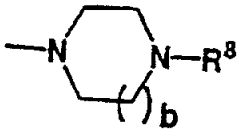
环 A 表示苯环上有 1～4 个从烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、卤素、卤代烷基、硝基、氨基、一烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基、羟基和氰基中选择的相同或不同的取代基、或者没有取代基的苯环；

环 B 表示虚线和实线所示的键为双键所示的苯环，或为单键所示的环己烯环；但 X 为 NH 时，虚线和实线所示的键为单键的情况除外；

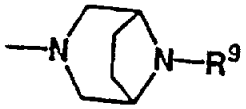
R^3 表示式（1）、式（2）、式（3）、式（26）、式（27）、式（28）、式（29）或式（30）所示的基团



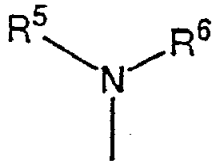
(1)



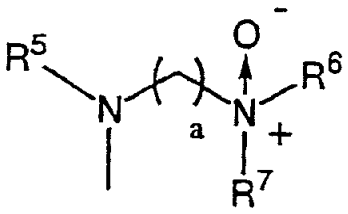
(2)



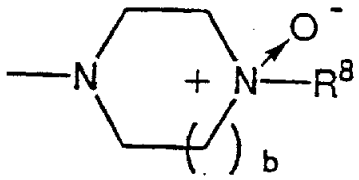
(3)



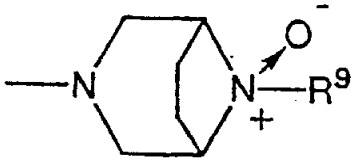
(26)



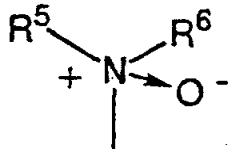
(27)



(28)



(29)



(30)

〔式（1）、式（26）、式（27）、式（30）中，R^5、R^6、R^7 相同或不同，表示氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、羟基烷基、羟基烷氧基烷基、氨基烷基、一烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基或烷氧基烷基；a 表示 2～4 的整数；

式（2）、式（28）中，R^8 表示氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、羟基烷基、羟基烷氧基烷基、氨基烷基、一烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、酰基、烷氧羰基或烷氧基烷基；b 表示 1 或 2；

式（3）、式（29）中，R^9表示氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、羟基烷基、羟基烷氧基烷基、氨基烷基、一烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、酰基、烷氧羰基或烷氧基烷基〕｝。

3．权利要求2记载的稠合噻吩化合物、其医药上可接受的盐或其水合物，其中环B是虚线和实线所示的键为双键所示的苯环。

4．权利要求2记载的稠合噻吩化合物、其医药上可接受的盐或其水合物，其中

X表示NH、O或S；

R^1、R^2相同或不同，表示氢、卤素、烷氧基或烷基；

环A表示苯环上有1～4个从烷基、烷氧基、卤素和卤代烷基中选择的相同或不同的取代基、或者没有取代基的苯环；

环B表示虚线和实线所示的键为双键所示的苯环；

R^3表示式（2）所示基团，其中R^8表示羟基烷氧基烷基、甲基或乙基，b是1。

5．权利要求2记载的稠合噻吩化合物、其医药上可接受的盐或其水合物，其中

X表示NH；

R^1、R^2相同或不同，表示氢、卤素、烷氧基或烷基；

环A表示苯环上有1～4个从烷基、烷氧基、卤素和卤代烷基中选择的相同或不同的取代基、或者没有取代基的苯环；

环B表示虚线和实线所示的键为双键所示的苯环；

R^3表示式（2）所示基团，其中R^8表示甲基或乙基，b是1。

6．权利要求2记载的稠合噻吩化合物、其医药上可接受的盐或其水合物，选自

12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

8－氟－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

8－甲基－12－(4－甲基哌嗪－1－基)－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

8－氯－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

8－溴－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

9－氟－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

9－甲基－12－(4－甲基哌嗪－1－基)－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

9－氯－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

9－溴－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

9－甲氧基－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

8, 9－二氟－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

8, 10－二氟－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

3－甲基－12－(4－甲基哌嗪－1－基)－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

8－氟－3－甲基－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

2－甲基－12－(4－甲基哌嗪－1－基)－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

8－氟－2－甲基－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

3－甲氧基－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

8－氟－3－甲氧基－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

8, 9－二氯－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

7, 8－二氯－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

3－溴－8－氟－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

3－氟－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

3－氯－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

1－甲基－12－(4－甲基哌嗪－1－基)－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

4－甲基－12－(4－甲基哌嗪－1－基)－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

3, 8－二氟－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

3－氟－8－甲基－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

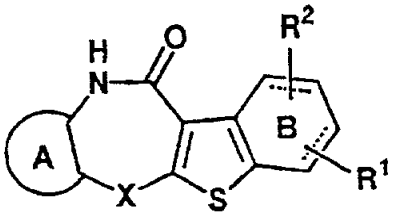
12－（4－乙基哌嗪－1－基）－8－氟－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬。

7. 一种药物，包含权利要求 2 记载的稠合噻吩化合物、其医药上可接受的盐或其水合物。

8. 权利要求 7 记载的医药，是抗精神病药。

9. 一种药物组合物，包含权利要求 2 记载的稠合噻吩化合物、其医药上可接受的盐或其水合物以及医药上可接受的添加剂。

10. 通式（IIA）所示苯并噻吩化合物



（ⅡA）

（式中，X 表示 NH、N－R^4（R^4表示烷基）、O、S、SO 或 SO_2；

R^1、R^2相同或不同，表示氢、烷基、烷氧基、羟基或卤素；

环 A 表示苯环上有 1～4 个从烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、卤素、卤代烷基、硝基、氨基、一烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基、

羟基和氰基中选择的相同或不同的取代基、或者没有取代基的苯环；

环 B 表示虚线和实线所示的键为双键所示的苯环，或为单键所示的环己烯环；但 X 为 NH 时，虚线和实线所示的键为单键的情况除外）。

11. 权利要求 10 记载的苯并噻吩化合物，其中，X 表示 NH、O 或 S；

R^1、R^2相同或不同，表示氢、卤素、烷氧基或烷基；

环 A 表示苯环上有 1～4 个从烷基、烷氧基、卤素、羟基和卤代烷基中选择的相同或不同的取代基、或者没有取代基的苯环；

环 B 是虚线和实线所示的键为双键所示的苯环，或为单键所示的环己烯环（但 X 为 NH 时，虚线和实线所示的键为单键的情况除外）。

12. 权利要求 10 记载的苯并噻吩化合物，选自

6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

8－氟－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

8－氯－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

8－溴－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

8－甲基－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

9－氟－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

9－氯－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

9－溴－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

9－甲基－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

9－甲氧基－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

8, 9－二氟－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

3－甲基－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

8－氟－3－甲基－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

3－甲氧基－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

8－氟－3－甲氧基－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

2－甲基－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

8－氟－2－甲基－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

3, 9－二甲基－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

1, 2, 3, 4－四氢－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂吖庚因－12(11H)－酮，

1, 2, 3, 4－四氢－8－甲基－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂吖庚因－12(11H)－酮，

8－氟－1, 2, 3, 4－四氢－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂吖庚因－12(11H)－酮，

[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂吖庚因－12(11H)－酮，

8－甲基－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂吖庚因－12(11H)－酮，

8－氟－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂吖庚因－12(11H)－酮，

1, 2, 3, 4－四氢－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并硫杂吖庚因－12(11H)－酮，

1, 2, 3, 4－四氢－8－甲基－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并硫杂吖庚因－12(11H)－酮，

8－氟－1, 2, 3, 4－四氢－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并硫杂吖庚因－12(11H)－酮，

[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并硫杂吖庚因－12(11H)－酮，

8－甲基－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并硫杂卓庚因－12(11H)－酮，

8－氟－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并硫杂卓庚因－12(11H)－酮，

8, 9－二氯－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

7, 8－二氯－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

9－三氟甲基－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

3－溴－8－氟－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

6－甲基－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

3－氟－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

3－氯－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

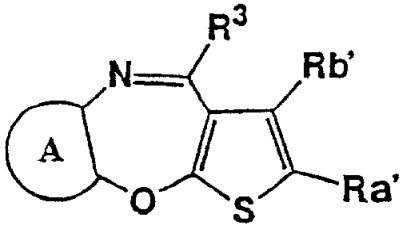
1－甲基－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

4－甲基－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

3, 8－二氟－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

3－氟－8－甲基－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮。

13. 权利要求 1 记载的稠合噻吩化合物、其医药上可接受的盐或其水合物，其中通式（I）是通式（IB）

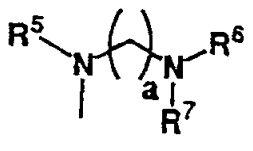


（IB）

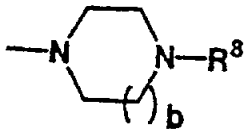
{式中，Ra′、Rb′相同或不同，表示氢、烷基、环烷基、酰基、链烯基、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、羟基烷基、氨基烷基、一烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、烷氧基烷基、酰氧基烷基、酰基氨基烷基、卤素、卤代烷基或硝基；

环A表示苯环上有1～4个从烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、卤素、卤代烷基、硝基、氨基、一烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基、羟基和氰基中选择的相同或不同的取代基、或者没有取代基的苯环；

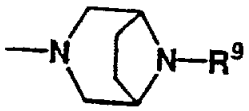
R^3表示式（1）、式（2）、式（3）、式（26）、式（27）、式（28）、式（29）或式（30）所示的基团



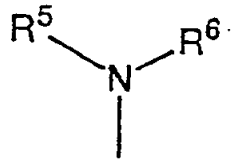
(1)



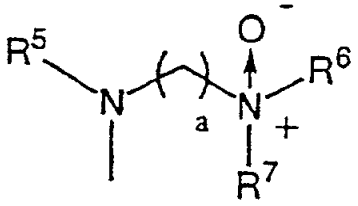
(2)



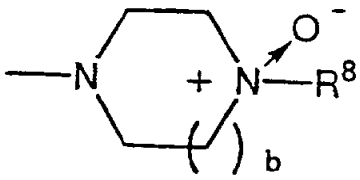
(3)



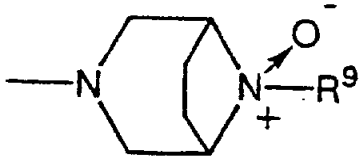
(26)



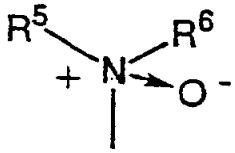
(27)



(28)



(29)



(30)

〔式（1）、式（26）、式（27）、式（30）中，R^5、R^6、R^7相同或不同，表示氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、羟基烷基、羟基烷氧基烷基、氨基烷基、一烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基或烷氧基烷基；a表示2～4的整数；

式（2）、式（28）中，R^8表示氢、碳数1～4的烷基、环烷基、碳数1～4的羟基烷基、羟基烷氧基烷基、氨基烷基、一烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、酰基、烷氧羰基或碳数1～4的烷基上有烷氧基取代

的烷氧基烷基；b 表示 1 或 2；

式（3）、式（29）中，R^9表示氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、羟基烷基、羟基烷氧基烷基、氨基烷基、一烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、酰基、烷氧羰基或烷氧基烷基〕｝。

14. 权利要求 13 记载的稠合噻吩化合物，其医药上可接受的盐或其水合物，其中

Ra′、Rb′相同或不同，表示氢或烷基，

环 A 表示苯环上有 1～4 个从烷基、烷氧基、卤素和卤代烷基中选择的相同或不同的取代基、或者没有取代基的苯环；

R^3表示式（2）所示基团，其中 R^8表示羟基烷氧基烷基、甲基或乙基，b 是 1。

15. 权利要求 13 记载的稠合噻吩化合物、其医药上可接受的盐或其水合物，其中

Ra′表示烷基

Rb′表示氢或烷基；

环 A 表示苯环上有 1 个从烷基、烷氧基和卤素中选择的取代基、或者没有取代基的苯环；

R^3表示式（2）所示基团，其中 R^8表示甲基，b 是 1。

16. 权利要求 13 记载的稠合噻吩化合物，其医药上可接受的盐或其水合物，选自

2－甲基－4－（4－甲基哌嗪－1－基）噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂吖庚因，

2－乙基－4－（4－甲基哌嗪－1－基）噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂吖庚因，

2, 8－二甲基－4－（4－甲基哌嗪－1－基）噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂吖庚因，

8－甲氧基－2－甲基－4－（4－甲基哌嗪－1－基）噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂吖庚因，

2, 6－二甲基－4－（4－甲基哌嗪－1－基）噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂吖庚因，

2, 9－二甲基－4－（4－甲基哌嗪－1－基）噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂吖庚因，

2, 3－二甲基－4－（4－甲基哌嗪－1－基）噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓因，

8－氯－2－甲基－4－（4－甲基哌嗪－1－基）噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓因，和

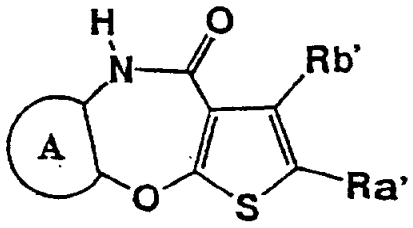
8－氟－2－甲基－4－（4－甲基哌嗪－1－基）噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓因。

17. 一种药物，包含权利要求 13 记载的稠合噻吩化合物、其医药上可接受的盐或其水合物。

18. 权利要求 17 记载的药物，是抗精神病药。

19. 一种药物组合物，包含权利要求 13 记载的稠合噻吩化合物、其医药上可接受的盐或其水合物以及医药上可接受的添加剂。

20. 通式（IIB）所示的噻吩并苯并氧杂卓因化合物



（ⅡB）

（式中，Ra′、Rb′相同或不同，表示氢、烷基、环烷基、酰基、链烯基、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、羟基烷基、氨基烷基、一烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、烷氧基烷基、酰氧基烷基、酰基氨基烷基、卤素、卤代烷基或硝基；

环 A 表示苯环上有 1～4 个从烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、卤素、卤代烷基、硝基、氨基、一烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基、羟基和氰基中选择的相同或不同的取代基、或者没有取代基的苯环）。

21. 权利要求 20 记载的噻吩并苯并氧杂卓因化合物，其中

Ra′、Rb′相同或不同，表示氢或烷基；

环 A 是苯环上有 1～4 个从烷基、烷氧基、卤素、羟基和卤代烷基中选择的相同或不同的取代基，或者没有取代基的苯环。

22. 权利要求 20 记载的噻吩并苯并氧杂卓因化合物，选自

2－甲基噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓因－4(5H)－酮，

2, 3－二甲基噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓因－4(5H)－酮，

2,8－二甲基噻吩并[2,3-b][1,5]苯并氧杂卓因－4(5H)－酮，

8－氯－2－甲基噻吩并[2,3-b][1,5]苯并氧杂卓因－4(5H)－酮，

8－氟－2－甲基噻吩并[2,3-b][1,5]苯并氧杂卓因－4(5H)－酮，

8－甲氧基－2－甲基噻吩并[2,3-b][1,5]苯并氧杂卓因－4(5H)－酮，

2,6－二甲基噻吩并[2,3-b][1,5]苯并氧杂卓因－4(5H)－酮，

2,9－二甲基噻吩并[2,3-b][1,5]苯并氧杂卓因－4(5H)－酮，和

2－乙基噻吩并[2,3-b][1,5]苯并氧杂卓因－4(5H)－酮。

说　明　书

稠合噻吩化合物及其医药用途

技术领域

本发明涉及可用于治疗精神分裂症、阿尔茨海默型痴呆症（早老性痴呆）、躁狂抑郁症等的稠合噻吩化合物、其医药用途及其合成中间体。

背景技术

精神分裂症是一种相对于总人口而言以约 1％的高频度发病的精神疾病。而且在多数情况下其予后不良，因而患者或其家庭不得不长期忍受巨大负担。因此，关于精神分裂症的发病原因或其治疗药的开发，已经进行了许多研究。

作为精神分裂症发病原因的假说，最早提出的是多巴胺过剩假说。根据这种假说，迄今为止，已经开发了各种有多巴胺受体抑制作用的化合物作为抗精神病药，收到了一定的治疗效果。

精神分裂症的症状有以妄想。幻觉等为主的阳性症状，以社会退隐、感情迟纯等为主的阴性症状，以及记忆、学习障碍等认知机能障碍等。以多巴胺受体抑制为主作用的所谓定型抗精神病药对阳性症状比较有效，但对阴性症状或认知机能障碍不太有效。而且当使用定型抗精神病药时，不能避免其多巴胺受体抑制作用引起的锥体束外副作用（张力障碍、静坐不能、迟发性运动障碍等）。这些问题显示出仅基于多巴胺过剩假说的抗精神病药开发的局限性。

为了克服以上问题，代替多巴胺受体抑制作用，研究、开发了有以血清素（5－羟色胺）受体抑制作用为主作用的抗精神病药，即血清素－多巴胺拮抗药（SDA）。作为 SDA 的代表性抗精神病药，有诸如利螺环酮（risperidone）、seroquel 等。然而，对阴性症状或认知机能障碍的有效性、或锥体束外副作用〔Ameriean Journal of Psychiatry 151, 825（1994）〕等问题，尚未完全克服。

代替多巴胺过剩假说、血清素/多巴胺假说的精神分裂症病因假说之一是谷氨酸神经机能低下假说〔Trends in Neuroscience 13, 272（1990）〕。这种假说得到下列事实支持：（1）NMDA（N－甲基－D－天冬氨酸）受体抑制药苯环利定（phencyclidine）（PCP）对人引

起包括阳性症状、阴性症状在内的、类似于精神分裂症的精神症状〔American Journal of Psychiatry 135, 1081（1978）；同杂志 148, 1301（1991）〕，或（2）精神分裂症患者的大脑皮质显示谷氨酸神经系的反应性低下〔Neuroscience Letters 121, 77（1991）〕，（3）同样存在于谷氨酸神经系中的 NMDA 受体数显示代偿性增加〔Life Science 55, 1683（1994）〕，（4）甘氨酸、D－环丝氨酸等 NMDA 受体兴奋剂能有效改善精神分裂症的阴性症状〔British Journal of Psychiatry 169, 610（1996）; American Journal of Psychiatry 152, 1213（1995），同杂志 151，1234（1994）〕等。

氯氮平（clozapine）和 olanzapine 是以不仅对精神分裂症的阳性症状有效、而且对其阴性症状也有效〔Psychopharmacology 63, 51（1992），Neuropsychopharmacology 14, 111（1996）〕为特征的非定型抗精神病药。这些非定型抗精神病药能抑制由于 PCP 或 MK－801（dizocilpine 马来酸盐）这样一些 NMDA 受体抑制药引起的谷氨酸神经系机能低下的结果而在实验动物中诱发的异常行动〔Psychopharmacology 120, 67（1995），同杂志 129，79（1997）；Pharmacology, Biochemistry and Behavior 47, 579（1994）〕或生理机能异常〔Psychopharmacology 111, 339（1993）；Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 271, 787（1994）〕，而且其抑制能力往往比定型抗精神病药强。换言之，非定型抗精神病药的优异临床效果，除先有的多巴胺受体抑制作用、血清素受体抑制作用外，还有可能依赖于改善谷氨酸神经系机能低下的作用。

NMDA 受体抑制药诱发的神经生理机能异常之一是 NMDA 受体抑制药诱发神经毒性〔Archive of General Psychiatry 52, 998（1995）〕，而且关于 MK－801 诱发神经毒性也进行了充分研究。这种神经毒性作用可能受到种种抗精神病药抑制，但其抑制能力是非定型抗精神病药氯氮平和 olanzapine 强于定型抗精神病药氟哌丁苯（氟哌啶醇）等〔Schizophrenia Research 15, 57（1995），同杂志 21，33（1996）〕。因此，通过以这种 MK－801 诱发神经毒性作用为指标，就有可能筛选具有氯氮平或 olanzapine 的特征之一的谷氨酸神经系机能低下改善作用的抗精神病药。此外，MK－801 诱发神经毒性作用也被视为在阿尔茨海默型痴呆症等种种疾病中观察到的认知机能障碍的

模型〔Brain Research－Brain Research Reviews, 20, 250－267（1995）〕，有抑制这种神经毒性的作用的化合物也能有效地用作阿尔茨海默型痴呆症、狂躁抑郁症等的治疗药。

同时，氯氮平虽然显示优异的抗精神病作用，但也引起严重的粒细胞缺乏症，因而其使用受到限制〔New England Journal of Medicine, 324, 746（1991）〕。减少这种副作用的危险性也是抗精神病药开发中要达到的重要目的之一。最近，有人报告说，这种粒细胞缺乏症的发病机制可能与作为氯氮平的代谢中间体生成的阳离子自由基有关〔CNS · Drugs 7, 137（1997）〕。因此，抑制阳离子自由基的生成以避免粒细胞缺乏症发病是重要的。

迄今为止，对 olanzapine 的化学结构加以适当变换而成的化合物已有种种报告。例如，WO 95/17400、WO 96/18621、WO 96/18623、WO 96/18629、WO 96/18630、WO 96/19479 号中记载的二苯并氧杂䓬庚因化合物，以及特公昭 42－24513、特公昭 42－24514、特公昭 43－27404、特公昭 45－20909、特公昭 45－6822、特公昭 46－29861、特公昭 48－34599、特公昭 49－40236、特公昭 47－4425 号中记载的二苯并氧杂䓬庚因或二苯并硫氮杂䓬化合物，WO 93/07143 号中记载的吡啶并苯并氧杂䓬庚因化合物，Journal of Heterocyclic Chemistry 31, 1053（1994）中记载的噻吩并苯并氧杂䓬庚因化合物，特公昭 63－8378 号中记载的二苯并硫氮杂䓬化合物等。

此外，作为苯并噻吩化合物，也已经有人报告，例如，特开昭 52－87196 号和特开昭 51－76296 号中记载的 1, 2, 3, 4－四氢苯并噻吩并[2, 3 - b] [1, 5]苯并二氮杂䓬衍生物。

然而，即使是这些化合物，也很难说解决了对阴性症状、认知机能障碍的有效性、锥体束外副作用等问题，此外，关于这些对氯氮平、olanzapine 的化学结构做了适当变换的化合物对谷氨酸神经系机能的赋活作用，尚无任何报告。

发明公开

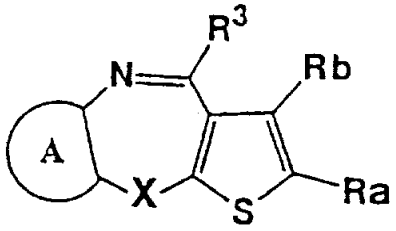
本发明者等人，着眼于谷氨酸神经机能低下假说，以开发不仅能改善精神分裂症的阳性症状、而且也能改善其阴性症状、认知机能障碍、还不显示锥体束外障碍或粒细胞缺乏症等严重副作用的化合物为目的，进行了锐意研究。其结果，发现通式（I）所示稠合噻吩化合物

有优异的多巴胺受体抑制作用和谷氨酸神经系机能低下改善作用，对小鼠、大鼠等实验动物显示抗甲基苯丙胺作用、抗阿朴吗啡作用、条件回避反应抑制作用、MK－801 诱发神经毒性抑制作用、MK－801 辨别拮抗作用、氯氮平辨别一般化作用等，因而可用作抗精神病药，而且僵住症诱发作用等对锥体束外的副作用小；此外，用辣根过氧化酶对通式（I）所示化合物的氧化反应作为本化合物代谢反应的模型反应，用 ESR（电子自旋共振）谱解析其反应中间体时，未检出相当于被认为是氯氮平显示的粒细胞缺乏症的原因的阳离子自由基中间体的反应中间体，终于完成本发明。

本发明提供可用作精神分裂症等的治疗药的稠合噻吩化合物及其重要合成中间体。此外通式（I）所示稠合噻吩化合物也可用作阿尔茨海默型痴呆症、狂躁抑郁症的治疗药。

即，本发明如下：

（1）通式（I）所示稠合噻吩化合物、其医药上可接受的盐或其水合物



（I）

{式中，Ra、Rb 相同或不同，表示氢、烷基、环烷基、酰基、链烯基、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、羟基烷基、氨基烷基、一烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、烷氧基烷基、酰氧基烷基、酰基氨基烷基、卤素、卤代烷基或硝基；或者 Ra、Rb 也可以互相结合而形成也可以有取代基 R^1、R^2 的苯环或环已烯环（其中 R^1、R^2 相同或不同，表示氢、烷基、烷氧基、羟基、或卤素）；

X 表示 NH、N－R^4（R^4 表示烷基）、O、S、SO 或 SO_2；但 X 为 NH 时，Ra、Rb 互相结合而形成也可以有取代基 R^1、R^2 的苯环；而当 X 为 S、SO 或 SO_2 时，Ra、Rb 互相结合而形成也可以有取代基 R^1、R^2 的环已烯环或苯环；

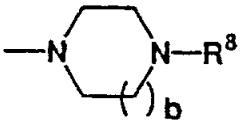
环 A 表示苯环上有 1～4 个从烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、

卤素、卤代烷基、硝基、氨基、一烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基、羟基和氰基中选择的相同或不同的取代基、或者没有取代基的苯环；

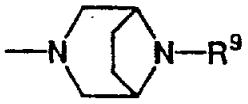
R^3表示式（1）、式（2）、式（3）、式（26）、式（27）、式（28）、式（29）或式（30）所示的基团



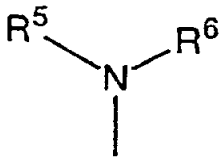
(1)



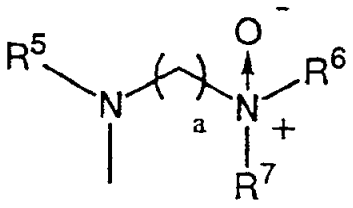
(2)



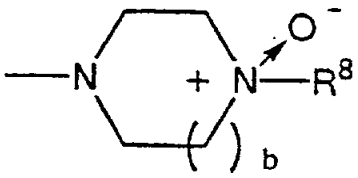
(3)



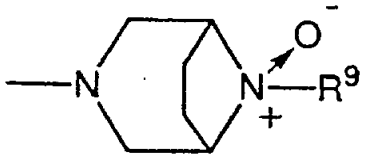
(26)



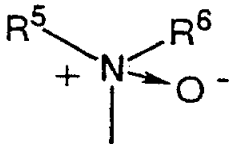
(27)



(28)



(29)



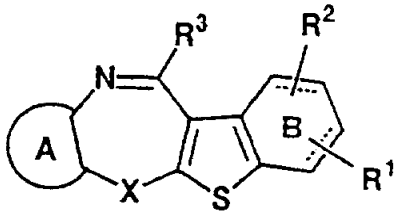
(30)

〔式（1）、式（26）、式（27）、式（30）中，R^5、R^6、R^7相同或不同，表示氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、羟基烷基、羟基烷氧基烷基、氨基烷基、一烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基或烷氧基烷基；a表示2～4的整数；

式（2）、式（28）中，R^8表示氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、羟基烷基、羟基烷氧基烷基、氨基烷基、一烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、酰基、烷氧羰基或烷氧基烷基；b表示1或2；但X为O时，R^8为芳烷基的情况除外；而当X为O时，R^8的烷基、羟基烷基或烷氧基烷基中烷基的碳数为1～4；

式（3）、式（29）中，R^9表示氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、羟基烷基、羟基烷氧基烷基、氨基烷基、一烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、酰基、烷氧羰基或烷氧基烷基〕}。

（2）上述（1）记载的稠合噻吩化合物、其医药上可接受的盐或其水合物，其中通式（I）是通式（IA）



（IA）

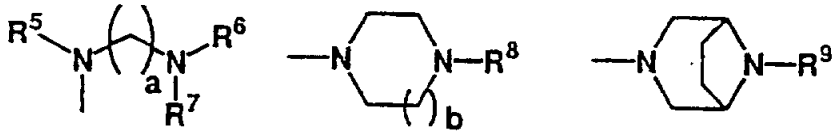
{式中，X表示NH、N－R^4（R^4表示烷基）、O、S、SO或SO_2；

R^1、R^2相同或不同，表示氢、烷基、烷氧基、羟基、或卤素；

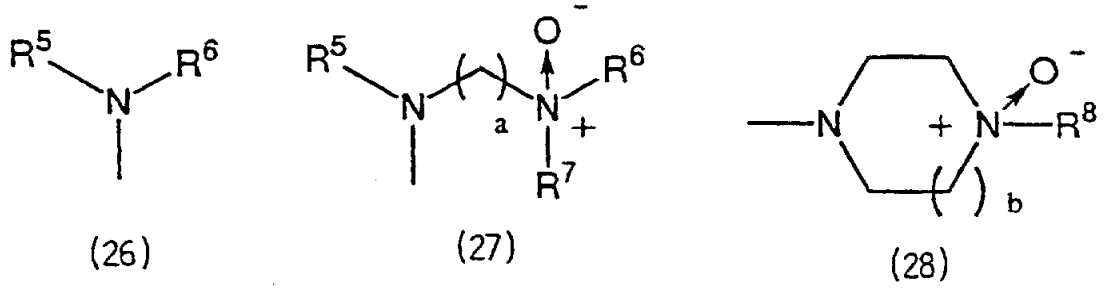
环A表示苯环上有1～4个从烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、卤素、卤代烷基、硝基、氨基、一烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基、羟基和氰基中选择的相同或不同的取代基、或者没有取代基的苯环；

环B表示虚线和实线所示的键为双键所示的苯环，或为单键所示的环己烯环；但X为NH时，虚线和实线所示的键为单键的情况除外；

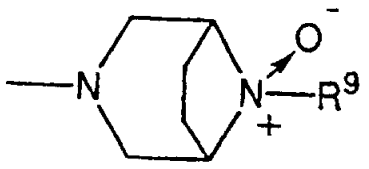
R^3表示式（1）、式（2）、式（3）、式（26）、式（27）、式（28）、式（29）或式（30）所示的基团

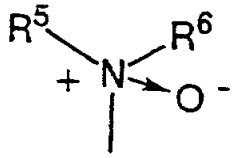


(1)　(2)　(3)



(26)　(27)　(28)





(29)　　(30)

〔式（1）、式（26）、式（27）、式（30）中，R^5、R^6、R^7相同或不同，表示氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、羟基烷基、羟基烷氧基烷基、氨基烷基、一烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基或烷氧基烷基；a 表示 2～4 的整数；

式（2）、式（28）中，R^8表示氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、羟基烷基、羟基烷氧基烷基、氨基烷基、一烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、酰基、烷氧羰基或烷氧基烷基；b 表示 1 或 2；

式（3）、式（29）中，R^9表示氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、羟基烷基、羟基烷氧基烷基、氨基烷基、一烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、酰基、烷氧羰基或烷氧基烷基〕｝。

（3）上述（2）记载的稠合噻吩化合物、其医药上可接受的盐或其水合物，其中环 B 是虚线和实线所示的键为双键所示的苯环。

（4）上述（2）记载的稠合噻吩化合物、其医药上可接受的盐或其水合物，其中

X 表示 NH、O 或 S；

R^1、R^2相同或不同，表示氢、卤素、烷氧基或烷基；

环 A 表示苯环上有 1～4 个从烷基、烷氧基、卤素和卤代烷基中选择的相同或不同的取代基、或者没有取代基的苯环；

环 B 表示虚线和实线所示的键为双键所示的苯环；

R^3表示式（2）所示基团，其中 R^8表示羟基烷氧基烷基、甲基或乙基，b 是 1。

（5）上述（2）记载的稠合噻吩化合物、其医药上可接受的盐或其水合物，其中

X 表示 NH；

R^1、R^2相同或不同，表示氢、卤素、烷氧基或烷基；

环 A 表示苯环上有 1～4 个从烷基、烷氧基、卤素和卤代烷基中选

择的相同或不同的取代基、或者没有取代基的苯环；

环 B 表示虚线和实线所示的键为双键所示的苯环；

R^3 表示式（2）所示基团，其中 R^8 表示甲基或乙基，b 是 1。

（6）上述（2）记载的稠合噻吩化合物、其医药上可接受的盐或其水合物，选自

12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

8－氟－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

8－甲基－12－(4－甲基哌嗪－1－基)－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

8－氯－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

8－溴－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

9－氟－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

9－甲基－12－(4－甲基哌嗪－1－基)－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

9－氯－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

9－溴－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

9－甲氧基－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

8, 9－二氟－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

8, 10－二氟－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

3－甲基－12－(4－甲基哌嗪－1－基)－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

8－氟－3－甲基－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻

吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

2－甲基－12－(4－甲基哌嗪－1－基)－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

8－氟－2－甲基－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

3－甲氧基－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

8－氟－3－甲氧基－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

8, 9－二氯－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

7, 8－二氯－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

3－溴－8－氟－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

3－氟－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

3－氯－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

1－甲基－12－(4－甲基哌嗪－1－基)－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

4－甲基－12－(4－甲基哌嗪－1－基)－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

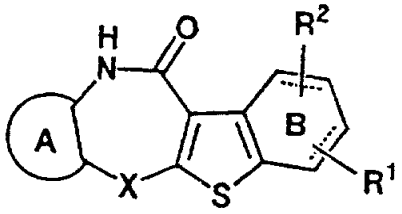
3, 8－二氟－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

3－氟－8－甲基－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

12－（4－乙基哌嗪－1－基）－8－氟－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬。

（7）通式（IA）的稠合噻吩化合物、其医药上可接受的盐或其水合物组成的药物，和该化合物与医药上可接受的添加剂组成的药物组合物，以及含有以通式（IA）的化合物为有效成分的抗精神病药。

（8）通式（IIA）所示苯并噻吩化合物



（ⅡA）

（式中，X 表示 NH、N－R^4（R^4 表示烷基）、O、S、SO 或 SO_2；

R^1、R^2 相同或不同，表示氢、烷基、烷氧基、羟基或卤素；

环 A 表示苯环上有 1～4 个从烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、卤素、卤代烷基、硝基、氨基、一烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基、羟基和氰基中选择的相同或不同的取代基、或者没有取代基的苯环；

环 B 表示虚线和实线所示的键为双键所示的苯环，或为单键所示的环己烯环；但 X 为 NH 时，虚线和实线所示的键为单键的情况除外），该化合物是合成通式（IA）化合物时的重要中间体。

（9）上述（8）记载的苯并噻吩化合物，其中，X 表示 NH、O 或 S；

R^1、R^2 相同或不同，表示氢、卤素、烷氧基或烷基；

环 A 表示苯环上有 1～4 个从烷基、烷氧基、卤素、羟基和卤代烷基中选择的相同或不同的取代基、或者没有取代基的苯环；

环 B 是虚线和实线所示的键为双键所示的苯环，或为单键所示的环己烯环（但 X 为 NH 时，虚线和实线所示的键为单键的情况除外）。

（10）上述（8）记载的苯并噻吩化合物，选自

6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

8－氟－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

8－氯－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

8－溴－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

8－甲基－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

9－氟－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

9－氯－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

9－溴－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

9－甲基－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

9－甲氧基－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

8, 9－二氟－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

3－甲基－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

8－氟－3－甲基－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

3－甲氧基－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

8－氟－3－甲氧基－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

2－甲基－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

8－氟－2－甲基－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

3, 9－二甲基－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

1, 2, 3, 4－四氢－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂吖庚因－12(11H)－酮，

1, 2, 3, 4－四氢－8－甲基－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂吖庚因－12(11H)－酮，

8－氟－1, 2, 3, 4－四氢－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂吖庚因－12(11H)－酮，

[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓庚因－12(11H)－酮，

8－甲基－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓庚因－12(11H)－酮，

8－氟－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓庚因－12(11H)－酮，

1, 2, 3, 4－四氢－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并硫杂卓庚因－12(11H)－酮，

1, 2, 3, 4－四氢－8－甲基－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并硫杂卓庚因－12(11H)－酮，

8－氟－1, 2, 3, 4－四氢－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并硫杂卓庚因－12(11H)－酮，

[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并硫杂卓庚因－12(11H)－酮，

8－甲基－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并硫杂卓庚因－12(11H)－酮，

8－氟－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并硫杂卓庚因－12(11H)－酮，

8, 9－二氯－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

7, 8－二氯－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

9－三氟甲基－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

3－溴－8－氟－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

6－甲基－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

3－氟－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

3－氯－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

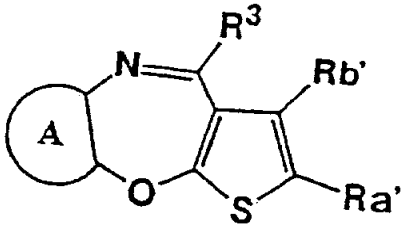
1－甲基－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

4－甲基－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

3, 8－二氟－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

3－氟－8－甲基－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮。

（11）上述（1）记载的稠合噻吩化合物、其医药上可接受的盐或其水合物，其中通式（I）是通式（IB）

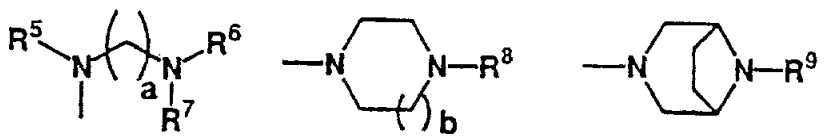


（I B）

{式中，Ra′、Rb′相同或不同，表示氢、烷基、环烷基、酰基、链烯基、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、羟基烷基、氨基烷基、一烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、烷氧基烷基、酰氧基烷基、酰基氨基烷基、卤素、卤代烷基或硝基；

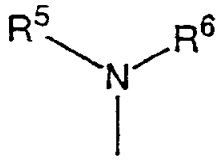
环A表示苯环上有1～4个从烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、卤素、卤代烷基、硝基、氨基、一烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基、羟基和氰基中选择的相同或不同的取代基、或者没有取代基的苯环；

R^3表示式（1）、式（2）、式（3）、式（26）、式（27）、式（28）、式（29）或式（30）所示的基团

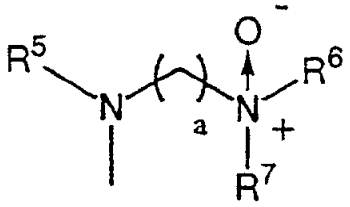


(1)　　(2)　　(3)

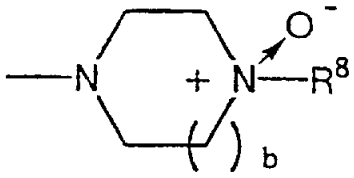
00.02.29



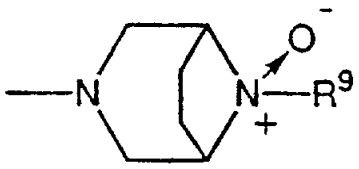
(26)



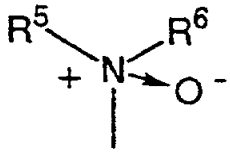
(27)



(28)



(29)



(30)

〔式（1）、式（26）、式（27）、式（30）中，R^5、R^6、R^7相同或不同，表示氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、羟基烷基、羟基烷氧基烷基、氨基烷基、一烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基或烷氧基烷基；a表示2～4的整数；

式（2）、式（28）中，R^8表示氢、碳数1～4的烷基、环烷基、碳数1～4的羟基烷基、羟基烷氧基烷基、氨基烷基、一烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、酰基、烷氧羰基或碳数1～4的烷基上有烷氧基取代的烷氧基烷基；b表示1或2；

式（3）、式（29）中，R^9表示氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、羟基烷基、羟基烷氧基烷基、氨基烷基、一烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、酰基、烷氧羰基或烷氧基烷基〕｝。

（12）上述（11）记载的稠合噻吩化合物，其医药上可接受的盐或其水合物，其中

Ra′、Rb′相同或不同，表示氢或烷基，

环A表示苯环上有1～4个从烷基、烷氧基、卤素和卤代烷基中选择的相同或不同的取代基、或者没有取代基的苯环；

R^3表示式（2）所示基团，其中R^8表示羟基烷氧基烷基、甲基或乙基，b是1。

（13）上述（11）记载的稠合噻吩化合物、其医药上可接受的盐或其水合物，其中

Ra′表示烷基

Rb′表示氢或烷基；

环 A 表示苯环上有 1 个从烷基、烷氧基和卤素中选择的取代基、或者没有取代基的苯环；

R^3表示式（2）所示基团，其中R^8表示甲基，b 是 1。

（14）上述（11）记载的稠合噻吩化合物，其医药上可接受的盐或其水合物，选自

2－甲基－4－（4－甲基哌嗪－1－基）噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓因，

2－乙基－4－（4－甲基哌嗪－1－基）噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓因，

2, 8－二甲基－4－（4－甲基哌嗪－1－基）噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓因，

8－甲氧基－2－甲基－4－（4－甲基哌嗪－1－基）噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓因，

2, 6－二甲基－4－（4－甲基哌嗪－1－基）噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓因，

2, 9－二甲基－4－（4－甲基哌嗪－1－基）噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓因，

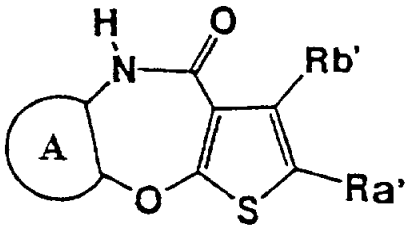
2, 3－二甲基－4－（4－甲基哌嗪－1－基）噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓因，

8－氯－2－甲基－4－（4－甲基哌嗪－1－基）噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓因，和

8－氟－2－甲基－4－（4－甲基哌嗪－1－基）噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓因。

（15）通式（IB）的稠合噻吩化合物、其医药上可接受的盐或其水合物组成的药物，和该化合物与医药上可接受的添加剂组成的药物组合物，以及含有通式（IB）的化合物作为有效成分的抗精神病药。

（16）通式（IIB）所示的噻吩并苯并氧杂卓因化合物



（ⅡB）

（式中，Ra′、Rb′相同或不同，表示氢、烷基、环烷基、酰基、链烯基、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、羟基烷基、氨基烷基、一烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、烷氧基烷基、酰氧基烷基、酰基氨基烷基、卤素、卤代烷基或硝基；

环A表示苯环上有1～4个从烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、卤素、卤代烷基、硝基、氨基、一烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基、羟基和氰基中选择的相同或不同的取代基、或者没有取代基的苯环），它是通式（IB）化合物合成时的重要中间体。

（17）上述（16）记载的噻吩并苯并氧杂卓因化合物，其中

Ra′、Rb′相同或不同，表示氢或烷基；

环A是苯环上有1～4个从烷基、烷氧基、卤素、羟基和卤代烷基中选择的相同或不同的取代基，或者没有取代基的苯环。

（18）上述（16）记载的噻吩并苯并氧杂卓因化合物，选自

2－甲基噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓因－4(5H)－酮，

2, 3－二甲基噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓因－4(5H)－酮，

2, 8－二甲基噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓因－4(5H)－酮，

8－氯－2－甲基噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓因－4(5H)－酮，

8－氟－2－甲基噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓因－4(5H)－酮，

8－甲氧基－2－甲基噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓因－4(5H)－酮，

2, 6－二甲基噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓因－4(5H)－酮，

2, 9－二甲基噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓因－4(5H)－酮，和

2－乙基噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓因－4(5H)－酮。

发明的实施形态

本发明中使用的各种符号的定义的具体例如下。

烷基表示碳数1～5的烷基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁

基、异丁基、叔丁基、戊基等。

环烷基表示碳数3～6的环烷基，例如环丙基、环戊基、环己基等。

烷氧基表示碳数1～5的烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基等。

芳基表示苯基、萘基，较好是苯基。

杂芳基表示吡啶基、呋喃基、噻吩基等。

芳烷基是碳数1～5的烷基上有芳基取代者，表示苄基、1－苯基乙基、2－苯基乙基、3－苯基丙基、4－苯基丁基等。

羟基烷基表示碳数1～5的羟基烷基，例如羟基甲基、2－羟基乙基、1－羟基乙基、3－羟基丙基、1－羟基丙基、4－羟基丁基、1－羟基－1－甲基乙基等。

羟基烷氧基烷基表示在碳数1～4的烷基上经由一个氧原子而结合了碳数1～4的羟基烷基者，例如2－（2－羟基乙氧基）乙基等。

氨基烷基表示在碳数1～5的烷基上有氨基取代者，例如氨基甲基、2－氨基乙基、1－氨基乙基、3－氨基丙基、1－氨基丙基、4－氨基丁基、1－氨基－1－甲基乙基等。

一烷基氨基烷基表示在氨基烷基的氮原子上有一个碳数1～5的烷基取代者，例如甲基氨基甲基、N－甲基－2－氨基乙基、N－甲基－1－氨基乙基、N－甲基－3－氨基丙基、N－甲基－1－氨基丙基、N－甲基－4－氨基丁基、N－甲基－1－氨基－1－甲基乙基等。

二烷基氨基烷基表示在氨基烷基的氮原子上有2个碳数1～5的烷基取代者，例如二甲基氨基甲基、N, N－二甲基－2－氨基乙基、N, N－二甲基－1－氨基乙基、N, N－二甲基－3－氨基丙基、N, N－二甲基－1－氨基丙基、N, N－二甲基－4－氨基丁基、N, N－二甲基－1－氨基－1－甲基乙基等。

烷氧基烷基表示在碳数1～5的烷基上有烷氧基取代者，例如甲氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基甲基、乙氧基乙基等。

卤素表示氟、氯、溴、碘。

卤代烷基表示碳数1～5的卤代烷基，例如氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基等。

一烷基氨基表示有一个碳数1～5的烷基取代的氨基，例如甲基氨基、乙基氨基等。

二烷基氨基表示有 2 个碳数 1～5 的烷基取代的氨基，例如二甲基氨基、二乙基氨基等。

酰基表示碳数 2～7 的酰基，例如乙酰基、丙酰基、丁酰基、新戊酰基、苯甲酰基等。

酰基氨基表示在氨基或一烷基氨基上结合了碳数 1～5 的酰基者，例如乙酰基氨基、N－乙酰基－N－甲基－氨基等。其中，酰基表示碳数 2～5 的酰基，例如乙酰基、丙酰基、丁酰基、新戊酰基等。

烷氧羰基表示碳数 2～8 的烷氧羰基，例如甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、丁氧羰基、叔丁氧羰基、苄氧羰基、戊氧羰基等。

作为环 B，较好的是虚线和实线所示的键为双键所示的苯环。

上述 R^5、R^6、R^7 和整数 a 所规定的通式（1）所示基团，具体地，可以列举 N－（N′, N′－二甲基－2－氨基乙基）氨基、N－（N′, N′－二甲基－2－氨基乙基）－N－甲基氨基等。

上述 R^8 和整数 b 所规定的通式（2）所示基团，具体地，可以列举哌嗪－1－基、4－甲基哌嗪－1－基、4－乙基哌嗪－1－基、4－丙基哌嗪－1－基、4－异丙基哌嗪－1－基、4－〔2－（2－羟基乙氧基）乙基〕哌嗪－1－基、4－甲基高哌嗪－1－基等，较好的是 4－甲基哌嗪－1－基。

上述 R^9 所规定的通式（3）所示基团，具体地，可以列举 8－甲基－3, 8－二氮杂双环[3. 2. 1]辛烷－3－基等。

上述 R^5 和 R^6 所规定的通式（26）所示基团，具体地，可以列举氨基、N, N－二甲基氨基等。

上述 R^5、R^6、R^7 和整数 a 所规定的通式（27）所示基团，具体地，可以列举 N－（N′, N′－二甲基－2－氨基乙基）氨基－N′－氧化物、N－（N′, N′－二甲基－2－氨基乙基）－N－甲基氨基－N′－氧化物等。

上述 R^8 和整数 b 所规定的通式（28）所示基团，具体地，可以列举 4－甲基哌嗪－4－氧化物－1－基等。

上述 R^9 所规定的通式（29）所示基团，具体地，可以列举 8－甲基－3, 8－二氮杂双环[3. 2. 1]辛烷－8－氧化物－3－基等。

上述 R^5 和 R^6 所规定的通式（30）所示基团，具体地，可以列举氨基－N－氧化物、N, N－二甲基氨基－N－氧化物等。

作为通式（I）所示化合物，具体地，可以列举通式（IA）所示化

合物和通式（IB）所示化合物。

作为通式（IA）的化合物、其医药上可接受的盐或其水合物，较好的是稠合噻吩化合物、其医药上可接受的盐或其水合物，其中

X 表示 NH、O 或 S；

R^1、R^2相同或不同，表示氢、卤素、烷氧基或烷基；

环 A 表示苯环上有 1～4 个从烷基、烷氧基、卤素和卤代烷基中选择的相同或不同的取代基、或者没有取代基的苯环；

环 B 表示虚线和实线所示的键为双键所示的苯环；

R^3 表示式（2）所示基团，其中 R^8 表示羟基烷氧基烷基、甲基或乙基，b 是 1。

进而，更好的是稠合噻吩化合物、其医药上可接受的盐或其水合物，其中，通式（IA）中

X 表示 NH；

R^1、R^2相同或不同表示氢、卤素、烷氧基或烷基；

环 A 表示苯环上有 1～4 个从烷基、烷氧基、卤素和卤代烷基中选择的相同或不同的取代基、或者没有取代基的苯环；

环 B 表示虚线和实线所示的键为双键所示的苯环；

R^3表示式（2）所示基团，其中 R^8表示甲基或乙基，b 是 1。

作为通式（IA）中所包含的较好化合物，可以列举下列化合物。序号表示实施例序号。

（1）12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

（2）8－氟－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

（6）8－甲基－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

（7）8－氯－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

（8）8－溴－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

（49）9－氟－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

（10）9－甲基－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

（11）9－氯－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

（12）9－溴－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

（13）9－甲氧基－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

（50）8, 9－二氟－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

（15）8, 10－二氟－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

（16）3－甲基－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

（17）8－氟－3－甲基－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

（18）2－甲基－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

（19）8－氟－2－甲基－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

（20）3－甲氧基－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

（21）8－氟－3－甲氧基－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

（22）8, 9－二氯－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

（23）7, 8－二氯－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

（25）3－溴－8－氟－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

（42）3－氟－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

（43）3－氯－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

（45）1－甲基－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

（46）4－甲基－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

（47）3, 8－二氟－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，

（48）3－氟－8－甲基－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬，和

（51）12－（4－乙基哌嗪－1－基）－8－氟－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬。

本发明中，较好也包含上述化合物的医药上可接受的盐或其水合物。

作为通式（IIA）的化合物，较好是苯并噻吩化合物，其中

X 表示 NH、O 或 S；

R^1、R^2相同或不同，表示氢、卤素、烷氧基或烷基；

环 A 表示苯环上有 1～4 个从烷基、烷氧基、卤素和卤代烷基中选择的相同或不同的取代基、或者没有取代基的苯环；

环 B 是虚线和实线所示的键为双键所示的苯环，或者为单键所示的环己烷环（但 X 为 NH 时，虚线和实线所示的键为单键的情况除外）。

作为通式（IIA）中包含的具体化合物，可以列举下列化合物。

6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

8－氟－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

8－氯－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

8－溴－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

8－甲基－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

9－氟－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－

酮，

9－氯－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

9－溴－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

9－甲基－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

9－甲氧基－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

8, 9－二氟－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

3－甲基－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

8－氟－3－甲基－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

3－甲氧基－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

8－氟－3－甲氧基－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

2－甲基－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

8－氟－2－甲基－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

3, 9－二甲基－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

1, 2, 3, 4－四氢－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂𠰁庚因－12(11H)－酮，

1, 2, 3, 4－四氢－8－甲基－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂𠰁庚因－12(11H)－酮，

8－氟－1, 2, 3, 4－四氢－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂𠰁庚因－12(11H)－酮，

[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂𠰁庚因－12(11H)－酮，

8－甲基－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂吖庚因－12(11H)－酮，

8－氟－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂吖庚因－12(11H)－酮，

1, 2, 3, 4－四氢－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并硫杂吖庚因－12(11H)－酮，

1, 2, 3, 4－四氢－8－甲基－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并硫杂吖庚因－12(11H)－酮，

8－氟－1, 2, 3, 4－四氢－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并硫杂吖庚因－12(11H)－酮，

[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并硫杂吖庚因－12(11H)－酮，

8－甲基－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并硫杂吖庚因－12(11H)－酮，

8－氟－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并硫杂吖庚因－12(11H)－酮，

8, 9－二氯－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

7, 8－二氯－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

9－三氟甲基－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

3－溴－8－氟－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

6－甲基－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

3－氟－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

3－氯－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

1－甲基－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

4－甲基－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)

－酮，

3，8－二氟－6H－[1]苯并噻吩并[2，3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮，

3－氟－8－甲基－6H－[1]苯并噻吩并[2，3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮。

作为通式（IB）的化合物，较好的是稠合噻吩化合物、其医药上可接受的盐，或其水合物，其中

Ra′、Rb′相同或不同，表示氢或甲基，

环A表示苯环上有1～4个从烷基、烷氧基、卤素和卤代烷基中选择的相同或不同的取代基、或者没有取代基的苯环，

R^3表示式（2）所示基团，其中，R^8表示羟基烷氧基烷基、甲基或乙基，b是1。

进而，更好的是稠合噻吩化合物、其医药上可接受的盐或其水合物，其中，通式（IB）中

Ra′表示烷基；

Rb′表示氢或烷基；

环A表示苯环上有1个从烷基、烷氧基和卤素中选择的取代基、或者没有取代基的苯环；

R^3表示式（2）所示基团，其中R^8表示甲基，b是1。

作为通式（IB）所包含的较好化合物，可以列举下列化合物。括号内的数字表示实施例序号。

（125）2－甲基－4－（4－甲基哌嗪－1－基）噻吩并[2，3-b] [1,5]苯并氧杂𠰁庚因，

（130）2－乙基－4－（4－甲基哌嗪－1－基）噻吩并[2，3-b] [1,5]苯并氧杂𠰁庚因，

（138）2，8－二甲基－4－（4－甲基哌嗪－1－基）噻吩并[2，3-b] [1,5]苯并氧杂𠰁庚因，

（142）8－甲氧基－2－甲基－4－（4－甲基哌嗪－1－基）噻吩并[2，3-b] [1,5]苯并氧杂𠰁庚因，

（143）2，6－二甲基－4－（4－甲基哌嗪－1－基）噻吩并[2，3-b] [1,5]苯并氧杂𠰁庚因，

（145）2，9－二甲基－4－（4－甲基哌嗪－1－基）噻吩并[2，3-b]

[1,5]苯并氧杂卓庚因，

（144）2,3－二甲基－4－（4－甲基哌嗪－1－基）噻吩并[2,3-b][1,5]苯并氧杂卓庚因，

（146）8－氯－2－甲基－4－(4－甲基哌嗪－1－基)噻吩并[2,3-b][1,5]苯并氧杂卓庚因，和

（147）8－氟－2－甲基－4－(4－甲基哌嗪－1－基)噻吩并[2,3-b][1,5]苯并氧杂卓庚因。

本发明中，较好也包含上述化合物的医药上可接受的盐或其水合物。

作为通式（IIB）的化合物，可以是噻吩并苯并氧杂卓庚因化合物，其中

Ra′、Rb′相同或不同，表示氢或烷基；

环A表示苯环上有1～4个从烷基、烷氧基、卤素、羟基、和卤代烷基中选择的相同或不同的取代基、或者没有取代基的苯环。

作为通式（IIB）包含的较好化合物，可以列举下列化合物。括号内的数字表示实施例序号。

（98）2－甲基噻吩并[2,3-b][1,5]苯并氧杂卓庚因－4(5H)－酮，

（101）2,3－二甲基噻吩并[2,3-b][1,5]苯并氧杂卓庚因－4(5H)－酮，

（102）2,8－二甲基噻吩并[2,3-b][1,5]苯并氧杂卓庚因－4(5H)－酮，

（105）8－氯－2－甲基噻吩并[2,3-b][1,5]苯并氧杂卓庚因－4(5H)－酮，

（106）8－氟－2－甲基噻吩并[2,3-b][1,5]苯并氧杂卓庚因－4(5H)－酮，

（107）8－甲氧基－2－甲基噻吩并[2,3-b][1,5]苯并氧杂卓庚因－4(5H)－酮，

（108）2,6－二甲基噻吩并[2,3-b][1,5]苯并氧杂卓庚因－4(5H)－酮，

（109）2,9－二甲基噻吩并[2,3-b][1,5]苯并氧杂卓庚因－4(5H)－酮，和

（116）2－乙基噻吩并[2,3-b][1,5]苯并氧杂卓庚因－4(5H)－酮。

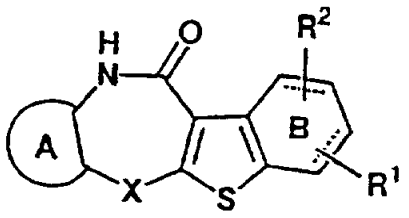
作为通式（I）、尤其通式（IA）或通式（IB）的化合物的医药上可接受的盐，可以列举与盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等无机酸的盐，与乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、乳酸、苹果酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、樟脑磺酸、抗坏血酸、马来酸、柠檬酸、酒石酸、富马酸等有机酸的盐。通式（I）、尤其通式（IA）或通式（IB）的化合物及其医药上可接受的盐也以水合物或溶剂合物的形式存在，因而，这些水合物（1/2 水合物、一水合物、二水合物、三水合物等）、溶剂合物也包含在本发明范围内。

进而，在本化合物含有不对称原子的情况下，可以以外消旋混合物或旋光异构体形式得到；此外，在有至少 2 个不对称原子的情况下，可以呈各自的非对映体或其混合物的形式。本发明也包含这些混合物以及各自的异构体。而且，本发明也包含立体异构体。

本发明化合物的合成法如下。

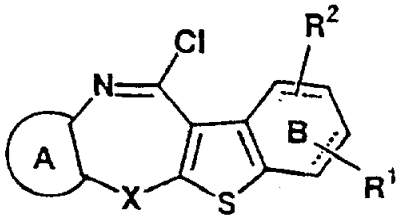
方法 1：通式（IA）所示化合物的合成法

使通式（IIA）所示的苯并噻吩化合物



（ⅡA）

（式中各符号的定义同上述），在诸如苯、甲苯、二甲苯、氯仿、1,2－二氯乙烷或这些的任意混合溶剂等不妨碍反应的溶剂中或不用溶剂，与适当的氯化剂例如亚硫酰二氯、磷酰氯、五氯化磷等在室温～170℃保持 1～24 小时，得到通式（4A）所示的化合物



（4A）

（式中各符号的定义同上述），所得到的通式（4A）化合物，在诸如

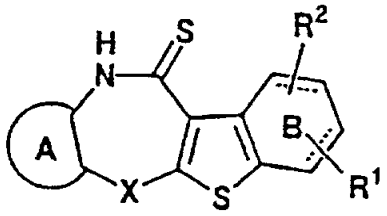
苯、甲苯、二甲苯、氯仿、1,2－二氯乙烷或这些的任意混合溶剂等不妨碍反应的溶剂中或不用溶剂，与通式（5）所示化合物

$$H-R^3 \qquad (5)$$

（式中 R^3 的定义同上述）在室温～170℃保持 1～24 小时，得到通式（IA）的化合物

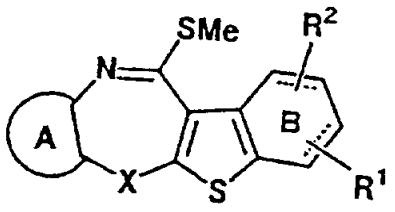
方法 2：通式（IA）所示化合物的合成法

通式（IIA）的苯并噻吩化合物，在诸如苯、甲苯、二甲苯、氯仿、1,2－二氯乙烷或这些的任意混合溶剂等不妨碍反应的溶剂中或不用溶剂，与诸如适当硫化剂例如五硫化二磷、Lawesson 试剂等在室温～170℃保持 1～24 小时，得到通式（7）所示化合物



(7)

（式中各符号的定义同上述），得到的通式（7）化合物，在诸如四氢呋喃、N,N－二甲基甲酰胺、乙腈、N－甲基吡咯烷酮、二氯甲烷、氯仿、1,2－二氯乙烷或这些的任意混合溶剂等不妨碍反应的溶剂中，在有机碱例如吡啶、三乙胺、二异丙基·乙胺等，或无机碱例如氢化钠、碳酸钾、碳酸钠、氢氧化钠、氢氧化钾、叔丁醇钾、醇钠、丁基锂等的存在下或不用碱，与适当的甲基化剂例如甲基碘、甲基溴等反应，得到通式（8）所示化合物



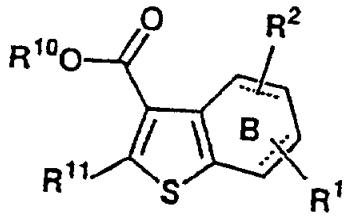
(8)

（式中各符号的定义同上述），得到的通式（7）或通式（8）化合物，

在诸如四氢呋喃、N,N－二甲基甲酰胺、乙腈、N－甲基吡咯烷酮、二氯甲烷、苯、甲苯、二甲苯、氯仿、1,2－二氯乙烷或这些的任意混合溶剂等不妨碍反应的溶剂中，或不用溶剂，与通式（5）化合物在室温～170℃保持1～24小时，得到通式（IA）。

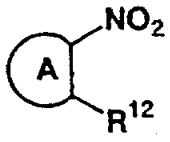
方法3：通式（IA）所示化合物中X为NH、N－R^4、O或S的化合物的合成法

例如，通式（9）所示苯并噻吩化合物



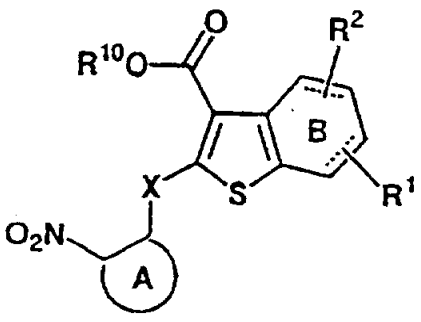
(9)

（式中 R^{10} 表示烷基、R^{11} 表示卤素、其它符号的定义同上述），在诸如N, N－二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、N－甲基吡咯烷酮、四氢呋喃、乙醇、1, 4－二噁烷或这些的任意混合溶剂等不妨碍反应的溶剂中或不用溶剂，在有机碱例如吡啶、三乙胺、二异丙基·乙胺等，或无机碱例如氢化钠、碳酸钾、碳酸钠、氢氧化钠、氢氧化钾、叔丁醇钾、醇钠、丁基锂等的存在下，与通式（10）所示化合物



(10)

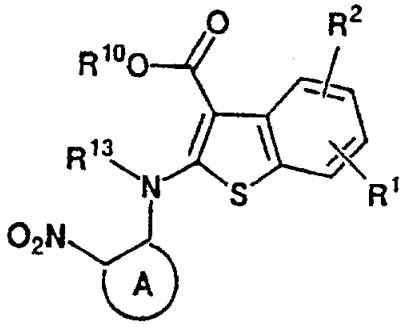
（式中 R^{12} 表示 NH_2、NH－R^4、OH或SH，环A所定义同上述）在－20℃～170℃保持1～24小时，得到通式（11）所示化合物



(11)

（式中各符号的定义同上述）。

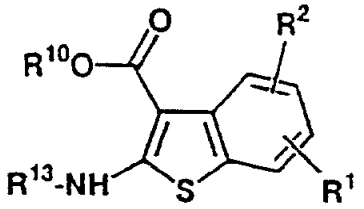
通式（11）所示化合物中 X 为 NH 或 N－R^4的通式（11a）所示化合物



(11a)

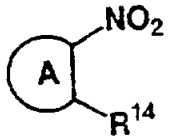
（式中 R^{13} 表示氢或烷基，其它符号的定义同上述）也可以用以下方法合成

例如，通式（12）所示苯并噻吩化合物



(12)

（式中各符号的定义同上述），在诸如 N, N－二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、N－甲基吡咯烷酮、四氢呋喃、乙醇、1, 4－二噁烷或这些的任意混合溶剂等不妨碍反应的溶剂中或不用溶剂，在有机碱例如吡啶、三乙胺、二异丙基·乙胺等，或无机碱例如氢化钠、碳酸钾、碳酸钠、氢氧化钠、氢氧化钾、叔丁醇钾、醇钠、丁基锂等的存在下，与通式（13）所示化合物



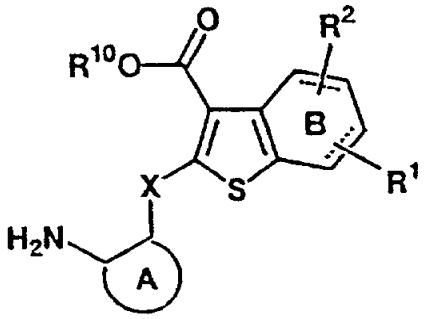
(13)

（式中 R^{14} 表示卤素，环 A 的定义同上述）在－20℃～170℃保持 1～24 小时，得到上述通式（11a）的化合物

具体地说，通式（11a）所示化合物中 R^{13} 为烷基的化合物，也可

通过使 R^{13} 为氢的化合物，在诸如 N,N－二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、N－甲基吡咯烷酮、四氢呋喃、1,4－二噁烷或这些的任意混合溶剂等不妨碍反应的溶剂中或不用溶剂，在有机碱例如吡啶、三乙胺、二异丙基·乙胺等，或无机碱例如氢化钠、碳酸钾、碳酸钠、氢氧化钠、氢氧化钾、叔丁醇钾、醇钠、丁基锂、二异丙基氨化锂等的存在下，与后述通式（6）的烷基卤在室温～170℃保持 1～24 小时来得到。

得到的通式（11）化合物，在诸如乙醇、甲醇、乙酸乙酯、二甲基甲酰胺、乙酸、水或这些的任意混合溶剂等不妨碍反应的溶剂中或不用溶剂，在适当金属催化剂例如钯－炭、钯黑、氢氧化钯、阮内镍、氧化铂等的存在下，与常压～100 大气压的氢在室温～150℃保持 1～24 小时，得到通式（14）所示化合物

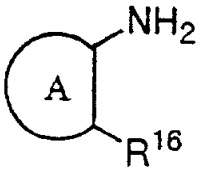


(14)

（式中各符号的定义同上述）。

要说明的是，通式（14）的化合物也可以通过使通式（11）的化合物在诸如乙醇、甲醇、1, 4－二噁烷、二甲基甲酰胺、乙酸、水或这些的任意混合溶剂等不妨碍反应的溶剂中，在适当酸类例如盐酸、乙酸等的存在下，与适当无机试剂例如铁、锌、氯化锡（II）等在－20℃～150℃保持 1～24 小时来得到。

此外，通式（14）的化合物中 X 为 S 或 O 的化合物，也可以通过使通式（9）的化合物，在诸如 N,N－二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、N－甲基吡咯烷酮、四氢呋喃、乙醇、1, 4－二噁烷或这些的任意混合溶剂等不妨碍反应的溶剂中或不用溶剂，在有机碱例如吡啶、三乙胺、二异丙基·乙胺等，或无机碱例如氢化钠、碳酸钾、碳酸钠、氢氧化钠、氢氧化钾、叔丁醇钾、醇钠、丁基锂等的存在下，与通式（25）所示化合物

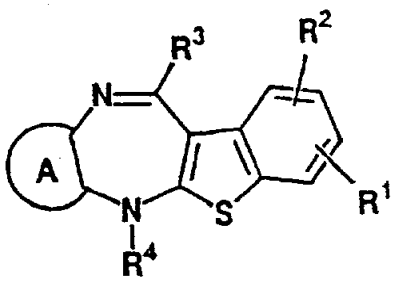


(25)

（式中 R^{16} 表示 OH 或 SH，环 A 的定义同上述）在 -25℃～150℃保持 1～24 小时来得到。

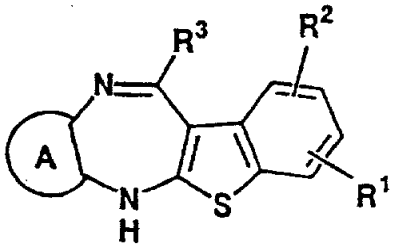
得到的通式（14）化合物，在诸如茴香醚、甲苯、二甲苯、菜（= 1, 3, 5－三甲苯）、硝基苯、1, 2－二氯乙烷或这些的任意混合溶剂等不妨碍反应的溶剂中或不用溶剂，在适当路易斯酸例如四氯化钛、四氯化锡、三氯化铝等的存在下，与通式（5）的化合物在室温～170℃保持 1～24 小时，就可以得到通式（IA）所示化合物。

方法 4：通式（IA）所示化合物中 X 为 N－R^4 的通式（IAa）所示化合物



（IAa）

（式中各符号的定义同上述），也可通过使通式（IAb）所示苯并噻吩化合物



（IAb）

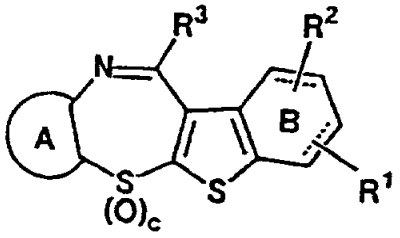
（式中各符号的定义同上述），在诸如 N, N－二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、N－甲基吡咯烷酮、四氢呋喃、1, 4－二噁烷或这些的任意混合溶剂等不妨碍反应的溶剂中或不用溶剂，在有机碱例如吡啶、三乙胺、二异丙基·乙胺等，或无机碱例如氢化钠、碳酸钾、碳酸钠、氢氧化

钠、氢氧化钾、叔丁醇钾、醇钠、丁基锂等的存在下，与通式（6）的烷基卤

$$Hal-R^4 \qquad (6)$$

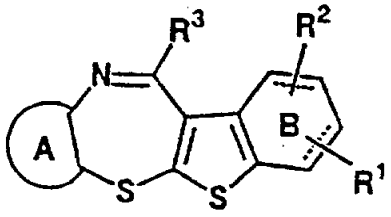
（式中 Hal 表示卤素，R^4 的定义同上述）在室温～170℃保持 1～24 小时来得到。

方法 5：通式（IA）所示化合物中 X 为 SO 或 SO_2 的通式（IAc）所示化合物



（IAc）

（式中 c 表示 1 或 2，其它各符号的定义同上述），也可通过使通式(IAd)所示苯并噻吩化合物



（IAd）

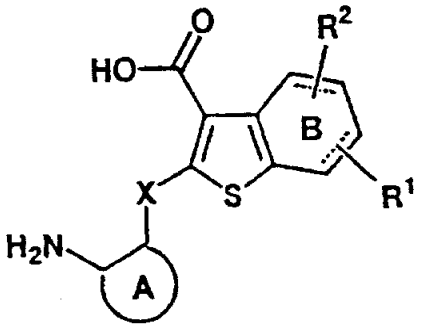
（式中各符号的定义同上述），在水、乙醇、乙酸、甲酸、二氯甲烷、氯仿或这些的任意混合溶剂等不妨碍反应的溶剂中或不用溶剂，与氧化剂例如过氧化氢，间氯过苯甲酸、过碘酸钠、过溴酸钠等在－78℃～120℃保持 1～24 小时来得到。

方法 6：通式（IIA）所示化合物的合成法

通式（14）化合物，在诸如二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃、二甲基亚砜、N, N－二甲基甲酰胺、苯、甲苯或这些的任意混合溶剂等不妨碍反应的溶剂中，与有机碱例如吡啶、三乙胺、二异丙基·乙胺等，或无机碱例如氢化钠，碳酸钾、碳酸钠、氢氧化钠、氢氧化钾、叔丁醇钾、醇钠、丁基锂等，或适当路易斯酸例如四氯化钛、四氯化锡、

三氯化铝、三氟化硼等，或适当酸例如硫酸、磷酸等，在室温～170℃保持 1～24 小时，就可以得到通式（IIA）所示化合物。

或者，使通式（14）化合物，在诸如甲醇、乙醇、水、四氢呋喃、1, 4－二噁烷或这些的任意混合溶剂等不妨碍反应的溶剂中，与适当无机碱例如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钡等在室温～150℃保持 1～24 小时，得到通式（15）所示化合物

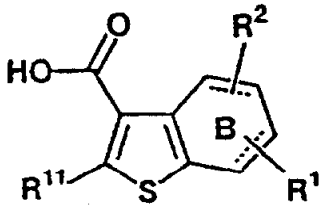


(15)

（式中各符号的定义同上述），得到的通式（15）化合物，在诸如苯、甲苯、二甲苯、己烷、乙酸乙酯、二乙醚、四氢呋喃、二噁烷、氯仿、二氯甲烷、1, 2－二氯乙烷、N, N－二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、N－甲基吡咯烷酮、吡啶或这些的任意混合溶剂等不妨碍反应的溶剂中，与适当缩合剂例如二环己基碳化二亚胺、二异丙基碳化二亚胺、N－乙基－N′－3－二甲胺基丙基碳化二亚胺、二乙基磷酰叠氮、二苯基磷酰叠氮等在室温～100℃保持 10 分钟～24 小时，可以得到通式（IIA）的化合物。

方法 7：通式（IIA）所示化合物的合成法

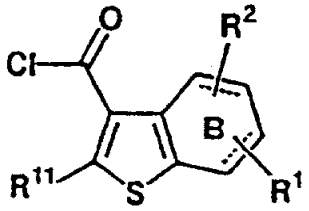
使通式（16）所示化合物



(16)

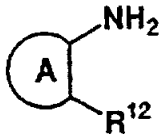
（式中各符号的定义同上述），在诸如苯、甲苯、二甲苯、氯仿、1,2－二氯乙烷或这些的任意混合溶剂等不妨碍反应的溶剂中或不用溶剂，与适当氯化剂例如亚硫酰二氯、磷酰氯、五氯化磷、草酰氯等在

室温～170℃保持 1～24 小时，得到通式（17）所示化合物



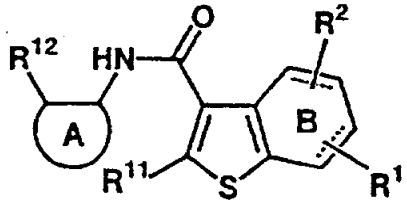
(17)

（式中各符号的定义同上述），得到的通式（17）化合物，在诸如苯、甲苯、二甲苯、己烷、乙酸乙酯、二乙醚、四氢呋喃、二噁烷、氯仿、二氯甲烷、1,2－二氯乙烷、N,N－二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、N－甲基吡咯烷酮、吡啶或这些的任意混合溶剂等不妨碍反应的溶剂中或不用溶剂，在有机碱例如吡啶、三乙胺、二异丙基·乙胺等，或无机碱例如碳酸钾、碳酸钠、氢氧化钠、氢氧化钾等的存在下，与通式（18）所示化合物



(18)

（式中各符号的定义同上述），在室温～170℃保持 10 分钟～24 小时，得到通式（19）所示化合物



(19)

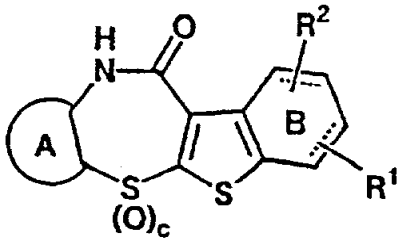
（式中各符号的定义同上述）。

此外，通式（19）的化合物，也可以通过使通式（16）的化合物与通式（18）的化合物，在诸如苯、甲苯、二甲苯、己烷、乙酸乙酯、二乙醚、四氢呋喃、二噁烷、氯仿、二氯甲烷、1, 2－二氯乙烷、N, N－二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、N－甲基吡咯烷酮、吡啶或这些的任意混合溶剂等不妨碍反应的溶剂中，与适当的缩合剂例如二环己基碳化

二亚胺、二异丙基碳化二亚胺、N－乙基－N′－3－二甲胺基丙基碳化二亚胺、二乙基磷酰叠氮、二苯基磷酰叠氮等在室温～100℃保持 10 分钟～24 小时来得到。

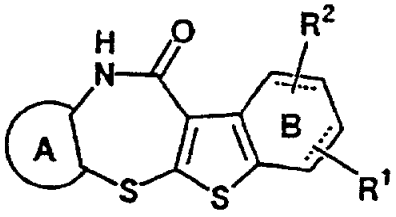
得到的通式（19）化合物，在诸如甲醇、乙醇、N, N－二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、N－甲基吡咯烷酮、六甲基磷三酰胺、苯、甲苯、二甲苯、氯仿、二氯乙烷等或这些的任意混合溶剂等不妨碍反应的溶剂中，在有机碱例如吡啶、三乙胺、N,N－二异丙基乙胺等，或无机碱例如碳酸钾、碳酸钠、氢氧化钠、氢氧化钾、氢化钠等的存在下，在室温～170℃保持 10 分钟～24 小时，就可以得到通式（IIA）所示化合物。

方法 8：通式（IIA）所示化合物中 X 为 SO 或 SO_2 的通式（IIAa）所示化合物



（ⅡAa）

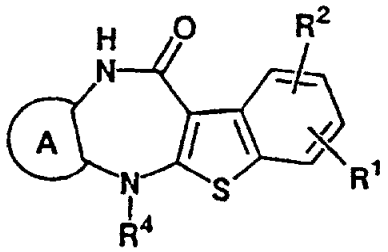
（式中各符号的定义同上述），可通过诸如使通式（IIAb）所示的苯并噻吩化合物



（ⅡAb）

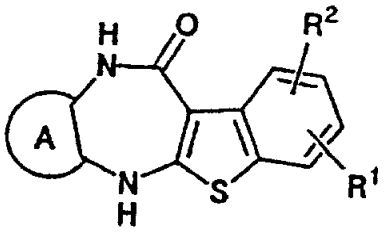
（式中各符号的定义同上述），在诸如水、乙醇、乙酸、甲酸、二氯甲烷、氯仿或这些的任意混合溶剂等不妨碍反应的溶剂中或不用溶剂，与氧化剂例如过氧化氢、间氯过苯甲酸、过碘酸钠、过溴酸钠等，在－78℃～120℃保持 1～24 小时来得到。

方法 9：通式（IIA）所示化合物中 X 为 $N－R^4$ 的通式（IIAc）所示化合物



（ⅡAc）

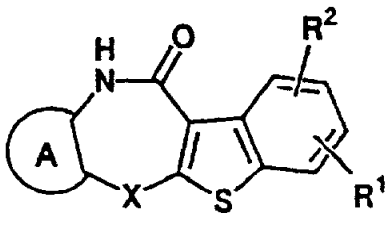
（式中各符号的定义同上述），也可以通过使通式（IIAd）所示苯并噻吩化合物



（ⅡAd）

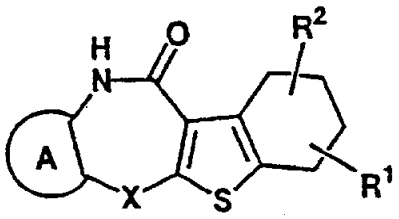
（式中各符号的定义同上述），在诸如 N, N－二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、N－甲基吡咯烷酮、四氢呋喃、1, 4－二噁烷或这些的任意混合物等不妨碍反应的溶剂中或不用溶剂，在有机碱例如吡啶、三乙胺、二异丙基乙胺等，或无机碱例如氢化钠、碳酸钾、碳酸钠、氢氧化钠、氢氧化钾、叔丁醇钾、醇钠、丁基锂、二异丙基氨化锂等的存在下，与通式（6）的烷基卤在室温～170℃保持 1～24 小时来得到。

方法 10：通式（IIA）所示化合物中环 B 为苯环的通式（IIAe）所示化合物



（ⅡAe）

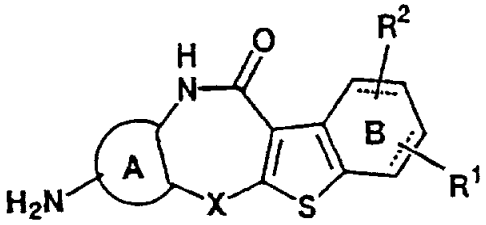
（式中各符号的定义同上述，但 X 为 NH 的情况除外），也可通过使通式（IIAf）所示 1, 2, 3, 4－四氢苯并噻吩化合物



（ⅡAf）

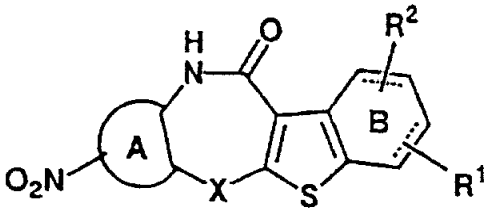
（式中各符号的定义同上述），在诸如苯、甲苯、二甲苯、苿、氯仿、四氯化碳、1，4－二噁烷或这些的任意混合溶剂等不妨碍反应的溶剂中或不用溶剂，与适当氧化剂例如硫磺、N－溴琥珀酰亚胺、N－氯琥珀酰亚胺、N－碘琥珀酰亚胺、二氯二氰基对苯醌，或适当贵金属催化剂例如钯－炭、氢氧化钯、钯黑、氧化铂，在 0℃～250℃保持 1～48 小时来得到。

方法 11：通式（IIA）所示化合物中环 A 上的取代基为氨基的通式（IIAg）所示化合物



（ⅡAg）

（式中各符号的定义同上述），也可通过使通式（IIA）所示化合物中环 A 上的取代基为硝基的通式（IIAh）所示化合物

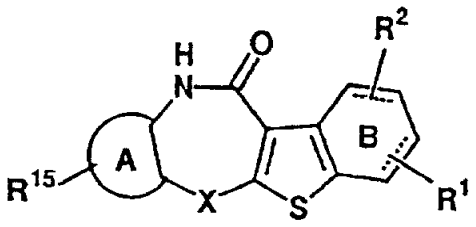


（ⅡAh）

（式中各符号的定义同上述），在诸如甲醇、乙醇、乙酸乙酯、二噁烷、苯、甲苯、二甲苯、二乙醚、氯仿、1,4－二氯乙烷或这些的任意混合溶剂等不妨碍反应的溶剂中，用钯－炭、氢氧化钯、氧化铂等作为催化剂，在 0℃～100℃、常压～100 大气压的氢气保持 10 分钟～24

小时来得到。

方法 12：通式（IIA）所示化合物中环 A 上的取代基为氰基或卤素的通式（IIAi）所示化合物

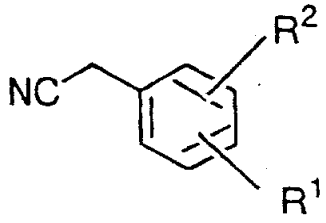


（ⅡAi）

（式中 R^{15} 表示氟、氯、溴、碘或氰基，其它符号的定义同上述），也可以通过使通式（IIAg）所示化合物，在诸如水、稀盐酸中等不妨碍反应的溶剂中，用亚硝酸钠等在－10℃～室温进行重氮化，随后与氢氟硼酸、氟化氢-吡啶、氯化钠、氯化亚铜、溴化钠、溴化亚铜、碘化钠、碘化钾等在－10℃～100℃保持来得到。

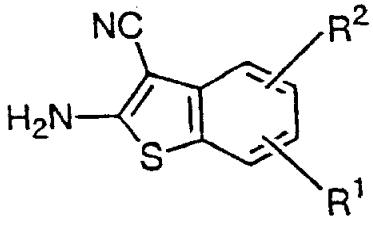
方法 13：通式（IA）所示化合物中 X 为 NH 且 B 环上虚线和实线所示的键为双键所示化合物的合成法

以通式（20）所示苄基腈化合物



（20）

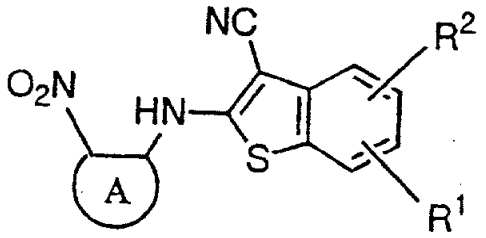
（式中各符号的定义同上述），作为起始原料，按照特开平 7－89965 号公报记载的方法，得到通式（21）所示苯并噻吩化合物



（21）

（式中各符号的定义同上述）。

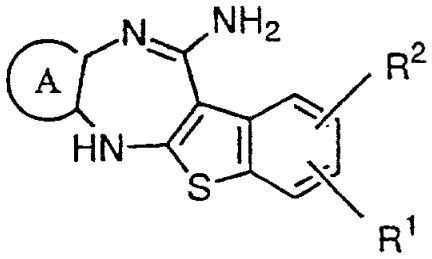
得到的通式（21）所示化合物，在诸如 N,N－二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、N－甲基吡咯烷酮、四氢呋喃、乙醇、1, 4－二噁烷或这些的任意混合溶剂等不妨碍反应的溶剂中或不用溶剂，在有机碱例如吡啶、三乙胺、二异丙基·乙胺等，或无机碱例如氢化钠、碳酸钾、碳酸钠、氢氧化钠、氢氧化钾、叔丁醇钾、醇钠、丁基锂等的存在下，与通式（13）所示化合物在－50℃～170℃保持 1～24 小时，得到通式（22）所示化合物



(22)

（式中各符号的定义同上述）。

得到的通式（22）化合物，在诸如乙醇、甲醇、1, 4－二噁烷、二甲基甲酰胺、乙酸、水或这些的任意混合溶剂等不妨碍反应的溶剂中，在适当酸类例如盐酸、硫酸、硝酸、磷酸、乙酸等的存在下，与适当还原剂例如铁、锌、氯化锡（II）等在－20℃～150℃保持 1～24 小时，得到通式（23）所示化合物

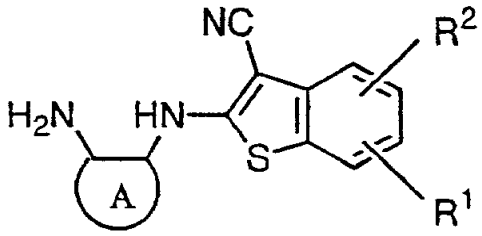


(23)

（式中各符号的定义同上述），或其与无机酸例如盐酸、硫酸。硝酸。磷酸等的盐。

要说明的是，通式（23）化合物，也可以通过使通式（22）的化合物在诸如乙醇、甲醇、乙酸乙酯、二甲基甲酰胺、乙酸、水或这些的任意混合溶剂等不妨碍反应的溶剂中或不用溶剂，在适当金属催化

剂例如钯－炭、钯黑、氢氧化钯、阮内镍、氧化铂等的存在下，与常压～100 大气压的氢气在室温～150℃保持 1～24 小时，或在盐酸、乙酸等的存在下，或在中性条件下，与适当还原剂例如亚硫酸氢钠、铁、锌、氯化锡（II）等在－20℃～150℃保持 1～24 小时而得到的通式（24）所示化合物

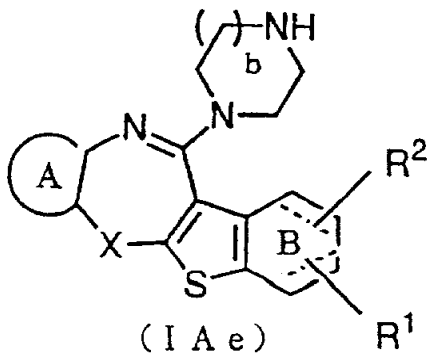


(24)

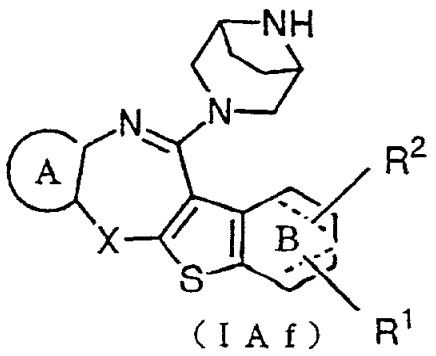
（式中各符号的定义同上述），在诸如苯、甲苯、二甲苯、二甲基亚砜、N,N－二甲基甲酰胺、1, 4－二噁烷、乙醇、甲醇、乙酸、水或这些的任意混合溶剂等不妨碍反应的溶剂中，在适当无机酸例如盐酸，硫酸、硝酸、磷酸等的存在下或不存在下，在室温～180℃保持 1～24 小时来得到。

得到的通式（23）化合物，在诸如苯、甲苯、二甲苯、二甲基亚砜、N, N－二甲基甲酰胺、或这些的任意混合溶剂等不妨碍反应的溶剂中或不用溶剂，在适当有机碱例如吡啶、三乙胺、二异丙基·乙胺等，或无机碱例如碳酸钾，碳酸钠等的存在下或碱的不存在下，与通式（1）、（2）、（3）、（26）、（27）、（28）、（29）或（30）所示化合物在室温～180℃保持 1～20 小时，得到通式（IA）所示化合物中 X 为 NH 且 B 环上虚线和实线所示的键为双键所示的化合物。

方法 14：通式（IA）所示化合物中 R^3 为通式（2）或（3）、R^8 或 R^9 为氢的通式（IAe）和通式（IAf）所示化合物

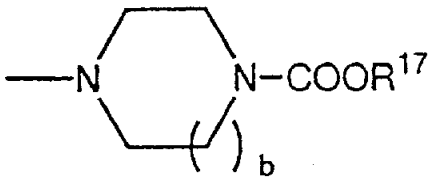


（IAe）

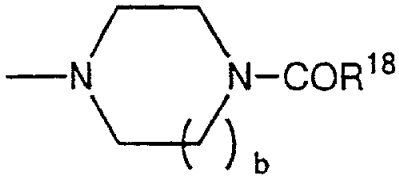


（IAf）

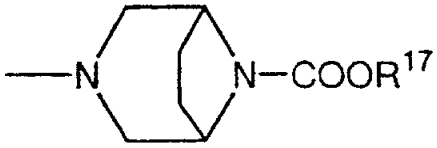
（式中各符号的定义同上述，但 X 为 NH 时虚线和实线所示的键为单键者除外），也可通过使 R^3 为通式（2a）、（2b）、（3a）和（3b）所示的烷氧羰基和酰基的化合物



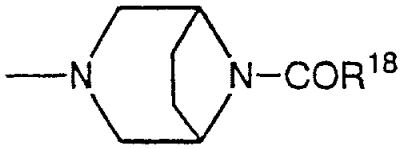
(2a)



(2b)



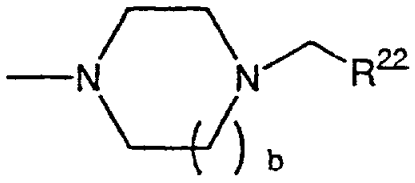
(3a)



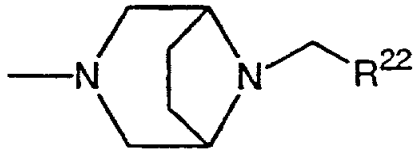
(3b)

（式中 R^{17} 表示烷基或芳烷基，R^{18} 表示烷基或芳基，b 的定义同上述），在诸如乙醇、甲醇、1, 4－二噁烷、四氢呋喃、苯、甲苯、水或这些的任意混合溶剂等不妨碍反应的溶剂中或不用溶剂，在诸如盐酸、硫酸等无机酸类或乙酸、三氟乙酸、对甲苯磺酸等有机酸的存在下，在 0℃～150℃保持 1～18 小时来得到。

此外，化合物（IAe）和（IAf）也可以通过使通式（2c）和（3c）所示化合物



(2c)

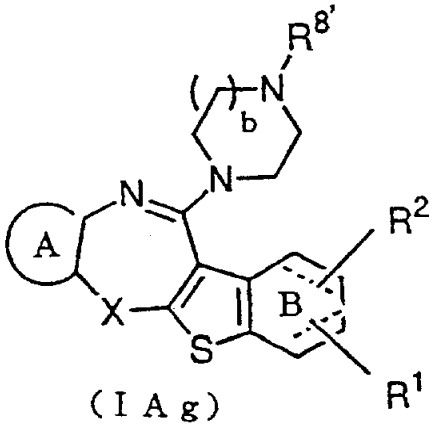


(3c)

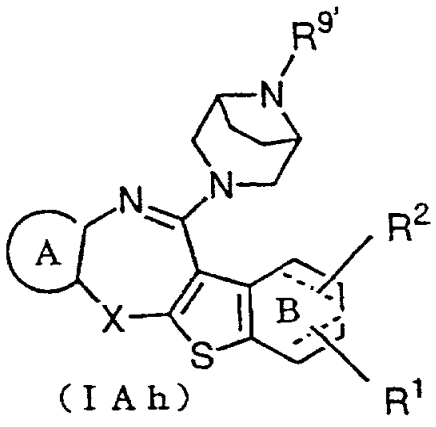
（式中 R^{22} 表示芳基，b 的定义同上述），在诸如乙醇、甲醇、乙酸乙酯、二甲基甲酰胺、乙酸、水 或这些的任意混合溶剂等不妨碍反应的溶剂中或不用溶剂，在适当金属催化剂例如钯－炭、钯黑、氢氧化钯、阮内镍、氧化铂等的存在下，与常压～100 大气压的氢气在室温～150℃保持 1～24 小时来得到。

方法 15：通式（IA）所示化合物中 R^3 为通式（2）或（3）、R^8 或

R^{9}为酰基、或烷氧羰基的通式（IAg）、（IAh）所示化合物



（I A g）



（I A h）

（式中 R$^{8'}$和 R$^{9'}$表示酰基或烷氧羰基，其它符号的定义同上述，但 X 为 NH 时虚线和实线所示的键为单键者除外），也可以通过使 R^{8}或 R^{9}为氢的化合物（IAe）和（IAf），在诸如苯、甲苯、二甲苯、氯仿、1,4－二噁烷、四氢呋喃或这些的任意混合溶剂等不妨碍反应的溶剂中或不用溶剂，在诸如吡啶、二乙胺、N, N－二甲基氨基吡啶、氢化钠、碳酸钾、碳酸钠、叔丁醇钾、醇钠、丁基锂、二异丙基氨化锂等碱试剂的存在下，与适当酰化剂例如通式（31）所示的酰卤

$$Hal-CO-R^{19} \qquad (31)$$

（式中 Hal 表示卤素，R^{19}表示烷基或芳基），或通式（32）所示的酸酐

$$(R^{19}CO)_2O \qquad (32)$$

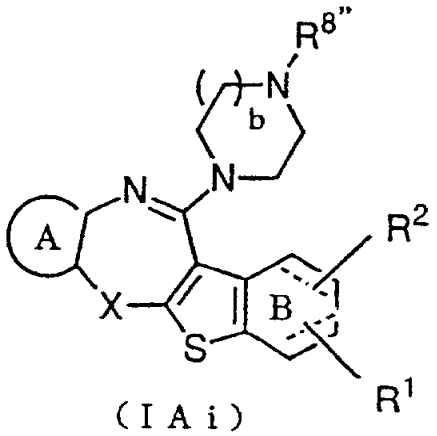
（式中 R^{19}的定义同上述），或作为烷氧羰基化剂的通式（33）所示卤代酯

$$Hal-COOR^{20} \qquad (33)$$

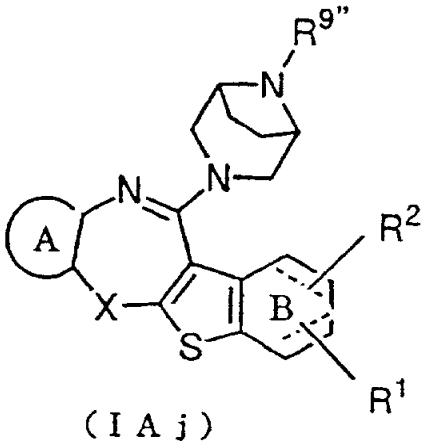
（式中 Hal 表示卤素，R^{20}表示烷基或芳烷基），在－50℃～150℃保持 10 分钟～15 小时来得到。

方法 16：通式（IA）所示化合物中 R^{3}为通式（2）或（3）、R^{8}或 R^{9}为烷基、环烷基、芳烷基、羟基烷基、羟基烷氧基烷基、氨基烷

基、一烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基或烷氧基烷基的通式（IAi）、（IAj）所示化合物



（IAi）



（IAj）

（式中，$R^{8''}$和$R^{9''}$表示烷基、环烷基、芳烷基、羟基烷基、羟基烷氧基烷基、氨基烷基、一烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基或烷氧基烷基，其它符号的定义同上述，但 X 为 NH 时虚线和实线所示的键为单键者除外），可通过使R^8或R^9为氢的化合物（IAe）和（IAf），在诸如苯、甲苯、二甲苯、氯仿、1, 4－二噁烷、四氢呋喃或这些的任意混合溶剂等不妨碍反应的溶剂中或不用溶剂，在诸如吡啶、三乙胺、N,N－二甲基氨基吡啶、氢化钠、碳酸钾、氢氧化钠、叔丁醇钾、醇钠、丁基锂、二异丙基氨化锂等碱试剂的存在下，与适当烷基化剂例如通式（34）所示化合物

$$Hal-R^{21} \qquad (34)$$

（式中 Hal 表示卤素，R^{21}表示烷基、环烷基、芳烷基、羟基烷基、羟基烷氧基烷基、氨基烷基、一烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基或烷氧基烷基），在－50℃～200℃保持 10 分钟～24 小时来得到。

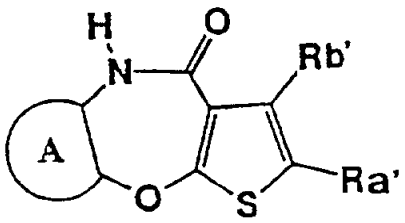
方法 17：通式（IA）所示化合物中R^3为通式（27）、（28）、（29）和（30）的化合物，可通过使对应化合物（！）、（2）、（3）和（26），在诸如二氯甲烷、氯仿、1, 2－二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二乙醚、四氢呋喃、1, 4－二噁烷、甲醇、乙醇、水或这些的任意混合溶剂等不妨碍反应的溶剂中，与适当氧化剂例如过氧化氢，间氯过苯甲酸、氢过氧化叔丁基等，在－30℃～130℃保持 10 分钟～12 小时来得到。

方法 18：通式（IIA）所示化合物中 X 为 O、S、SO 或SO_2且 B

环上虚线和实线所示的键为双键所示的化合物，也可通过使通式（IIA）所示化合物中 X 为 O、S、SO 或 SO_2 且 B 环上虚线和实线所示的键为单键所示的化合物在诸如苯、甲苯、二甲苯、苯、二氯甲烷、氯仿、乙酸乙酯、甲醇、乙醇、四氢呋喃、1, 4－二噁烷、二甲基亚砜、N,N－二甲基甲酰胺、或这些的任意混合溶剂等不妨碍反应的溶剂中，在适当氧化剂例如 2,3－二氯－5,6－二氰基－1,4－苯醌、氯醌、二氧化锰、过氧化镍、钯－炭、四乙酸铅等的存在下，在室温～200℃保持 1～24 小时来得到。

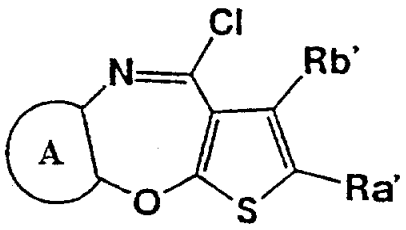
方法 19：通式（IB）所示化合物的合成法

通式（IIB）所示噻吩并苯并氧杂卓庚因酮化合物



（ⅡB）

（式中各符号的定义同上述），在适当溶剂例如苯、甲苯、二甲苯、氯仿、1,2－二氯乙烷或这些的任意混合溶剂等不妨碍反应的溶剂中或不用溶剂，与适当氯化剂例如亚硫酰二氯、磷酰氯、五氯化磷等在室温～170℃保持 1～24 小时，得到通式（4B）所示化合物



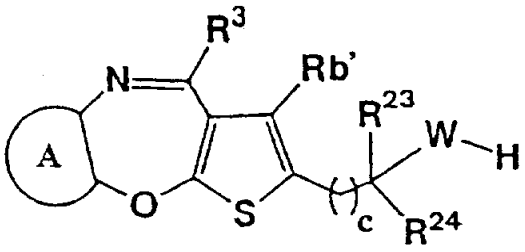
（4B）

（式中各符号的定义同上述），然后，使通式（4B）的化合物，在适当溶剂例如苯、甲苯、二甲苯、氯仿、1,2－二氯乙烷或这些的任意混合溶剂等不妨碍反应的溶剂中或不用溶剂，与通式（5）的化合物

$$H-R^3 \qquad (5)$$

（式中 R^3 的定义同上述）在室温～170℃保持 1～24 小时，得到通式（IB）所示化合物

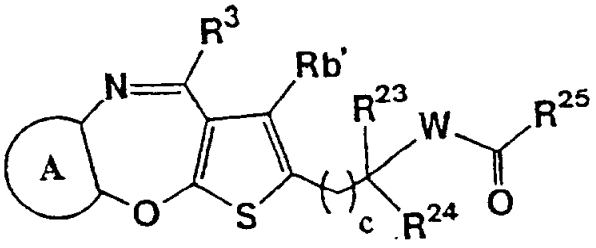
方法 20：通式（IB）化合物中 Ra′为羟基烷基、氨基烷基或一烷基氨基烷基的通式（IBa）所示化合物



（IBa）

（式中，W 表示氧原子，或者结合了一个氢或碳数 1～5 的烷基的氮原子中任何一种；R^{23}、R^{24} 相同或不同，表示氢或碳数 1～4 的烷基等；C 表示 0～4 的整数；其它各符号的定义同上述）的合成法

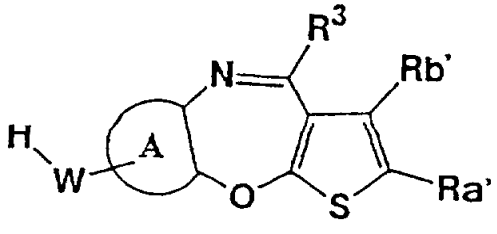
例如，使按照方法 19 合成的 Ra′为酰氧烷基或酰胺基烷基的通式（IBb）化合物



（IBb）

（式中，R^{25} 表示氢或碳数 1～4 的烷基等，其它各符号的定义同上述），在水中或水与适当溶剂例如甲醇、乙醇、吡啶、二噁烷等的混合溶剂中，与氢氧化钠、氢氧化钾、氨等碱或盐酸、氢溴酸、乙酸、甲酸、硫酸等酸，在室温～100℃保持 10 分钟～24 小时，得到通式（IBa）化合物

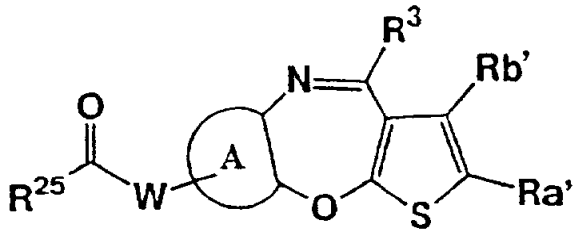
方法 21：通式（IB）化合物中环 A 上的取代基为羟基、氨基或一烷基氨基的通式（IBc）所示化合物



（IBc）

（式中各符号的定义同上述）的合成法

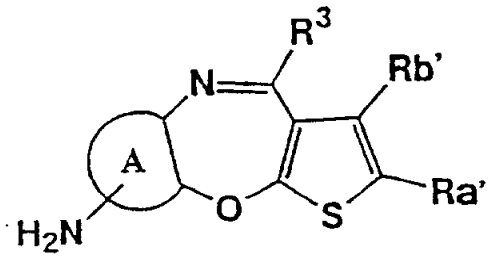
例如，使通式（IB）化合物中环 A 上的取代基为酰氧基或酰胺基的通式（IBd）所示化合物



（IBd）

（式中各符号的定义同上述），在水中或水与适当溶剂例如甲醇、乙醇、吡啶、二噁烷等的混合溶剂中，与氢氧化钠、氢氧化钾、氨等碱或盐酸、氢溴酸、乙酸、甲酸、硫酸等酸，在室温～100℃保持 10 分钟～24 小时，得到通式（IBc）的化合物。

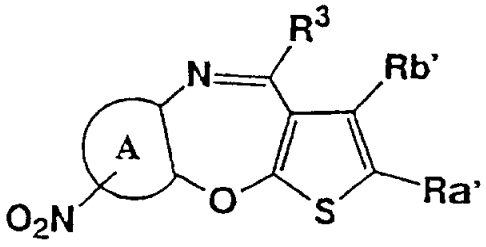
方法 22：通式（IB）化合物中环 A 上的取代基为氨基的通式（IBe）所示化合物



（IBe）

（式中各符号的定义同上述）的合成法

按照方法 19 合成的通式（IB）所示化合物中环 A 上的取代基为硝基的通式（IBf）化合物



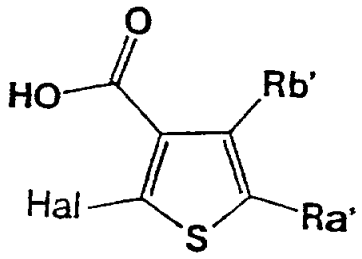
（IBf）

（式中各符号的定义同上述），在适当溶剂例如甲醇、乙醇、乙酸乙酯、二噁烷、苯、甲苯、二甲苯、二乙醚、氯仿、1，2－二氯甲烷或这

些的任意混合溶剂等不妨碍反应的溶剂中，用诸如钯－活性炭、氢氧化钯、氧化铂等作为催化剂，在 0℃～100℃与常压～100 大气压氢气保持 10 分钟～24 小时，得到通式（IBe）的化合物。

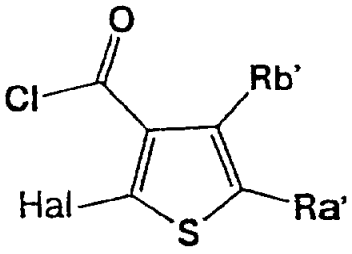
方法 23：通式（IIB）所示化合物的合成法

通式（35）所示 2－卤代－3－噻吩羧酸衍生物



(35)

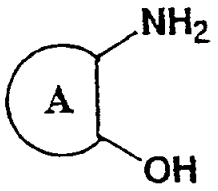
（式中，Hal 表示卤素，其它各符号的定义同上述），在适当溶剂例如苯、甲苯、二甲苯、氯仿、1,2－二氯乙烷或这些的任意混合溶剂等不妨碍反应的溶剂中或不用溶剂，与适当氯化剂例如亚硫酰二氯、磷酰氯、五氯化磷、草酰氯等，在室温～170℃保持 1～24 小时，得到通式（36）所示化合物



(36)

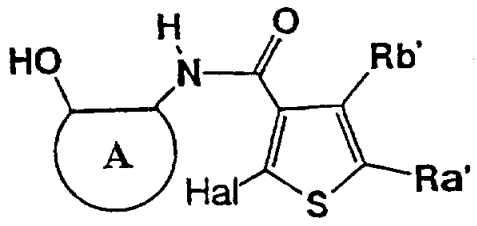
（式中各符号的定义同上述）。

得到的通式（36）化合物，在适当溶剂例如苯、甲苯、二甲苯、己烷、乙酸乙酯、二乙醚、四氢呋喃、二噁烷、氯仿、二氯甲烷、1,2－二氯乙烷、N, N－二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、N－甲基吡咯烷酮、吡啶或这些的任意混合溶剂等不妨碍反应的溶剂中或不用溶剂，在有机碱例如吡啶、三乙胺、二异丙基·乙胺等，或无机碱例如碳酸钾、碳酸钠、氢氧化钠、氢氧化钾等的存在下，与通式（37）的化合物



(37)

（式中环 A 的定义同上述），在室温～170℃保持 10 分钟～24 小时，得到通式（38）所示化合物



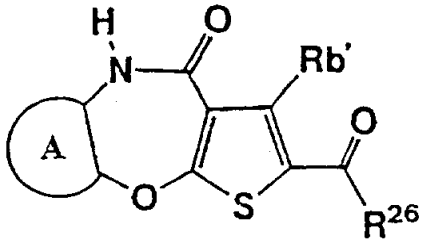
(38)

（式中各符号的定义同上述）。

此外，通式（38）的化合物也可以通过使通式（35）的化合物与通式（37）的化合物，在适当溶剂例如苯、甲苯、二甲苯、己烷、乙酸乙酯、二乙醚、四氢呋喃、二噁烷、氯仿、二氯甲烷、1,2－二氯乙烷、N,N－二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、N－甲基吡咯烷酮、吡啶或这些的任意混合溶剂等不妨碍反应的溶剂中，与适当缩合剂例如二环己基碳化二亚胺、二异丙基碳化二亚胺、N－乙基－N′－3－二甲胺基丙基碳化二亚胺、二乙基磷酰叠氮、二苯基磷酰叠氮等，在室温～100℃保持 10 分钟～24 小时来得到。

得到的通式（38）化合物，在适当溶剂例如甲醇、乙醇、N,N－二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、N－甲基吡咯烷酮、六甲基磷三酰胺、苯、甲苯、二甲苯、氯仿、二氯乙烷等或这些的任意混合溶剂等不妨碍反应的溶剂中，在有机碱例如吡啶、三乙胺、N,N－二异丙基乙胺等，或无机碱例如碳酸钾、碳酸钠、氢氧化钠、氢氧化钾、氢化钠等或乙醇钠、甲醇钠、叔丁醇钾等金属醇盐的存在下，在室温～170℃保持 10 分钟～24 小时，得到通式（IIB）化合物。

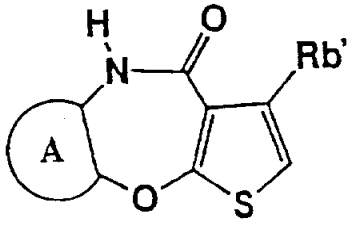
方法 24：通式（IIB）化合物中 Ra′为甲酰基以外的酰基的通式（IIBa）所示化合物



（ⅡBa）

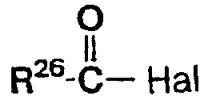
（式中 R^{26} 表示甲基、乙基、丙基、丁基、等碳数 1～4 的烷基，其它符号的定义同上述）的合成法

方法 23 合成的通式（IIB）化合物中 Ra′为氢的通式（IIBb）所示化合物



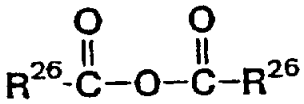
（ⅡBb）

（式中各符号的定义同上述），在适当溶剂例如硝基苯、己烷、氯仿、1,2－二氯乙烷等或这些的任意混合溶剂等不妨碍反应的溶剂中，与通式（39）



（39）

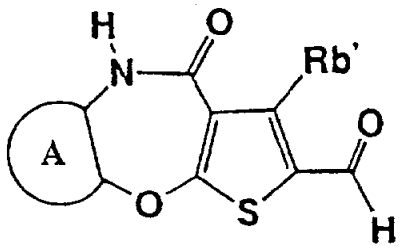
（式中各符号的定义同上述）或通式（40）



（40）

（式中 R^{26} 的定义同上述）所示化合物，在三氯化铝等的存在下，在 0℃～100℃保持 10 分钟～24 小时，得到通式（IIBa）化合物

方法 25：通式（IIB）化合物中 Ra′为甲酰基的通式（IIBc）所示化合物



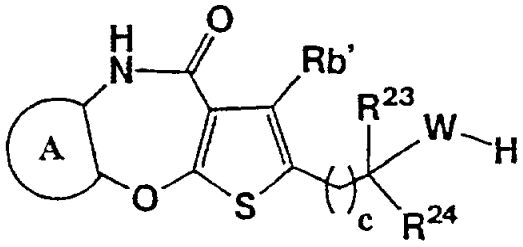
（ⅡBc）

（式中各符号的定义同上述）的合成法

在适当溶剂例如硝基苯、己烷、氯仿、1,2－二氯乙烷等或这些的任意混合溶剂等不妨碍反应的溶剂中，使通式（IIBb）化合物与二氯甲基·甲基醚等一起，在三氯化铝等的存在下，在0℃～100℃保持10分钟～24小时，得到通式（IIBc）化合物

此外，通式（IIBc）化合物也可以通过使通式（IIBb）化合物，在适当溶剂例如N, N－二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、N－甲基吡咯烷酮、六甲基磷三酰胺、苯、甲苯、二甲苯、氯仿、二氯乙烷等或这些的任意混合溶剂等不妨碍反应的溶剂中或不用溶剂，在卤化剂例如磷酰氯、光气、草酰氯、亚硫酰二氯等的存在下、与N, N－二甲基甲酰胺、N－甲基－N－甲酰苯胺、N－甲基吗啉、N, N－二异丙基甲酰胺等在0℃～100℃保持10分钟～24小时来得到。

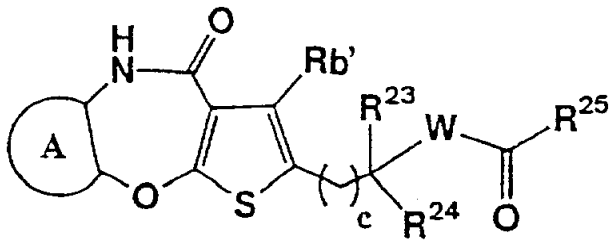
方法26：通式（IIB）中Ra′为羟基烷基、氨基烷基或一烷基氨基烷基的通式（IIBd）所示化合物



（ⅡBd）

（式中各符号的定义同上述）的合成法

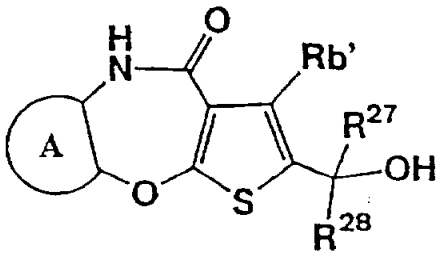
按照后述方法36合成的、Ra′为酰氧烷基或酰基氨基烷基的通式（IIBe）所示化合物



（ⅡBe）

（式中各符号的定义同上述），在适当溶剂、水中或水与适当溶剂例如甲醇、乙醇、吡啶、二噁烷等的混合溶剂中，与氢氧化钠、氢氧化钾、氨等碱或者盐酸、氢溴酸、乙酸、甲酸、硫酸等酸在室温～100℃保持10分钟～24小时，就得到通式（IIBd）化合物。

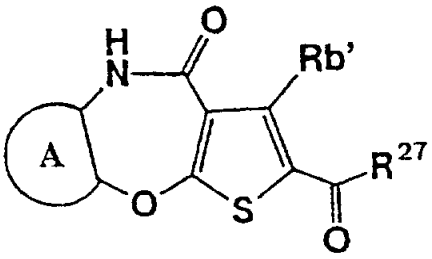
方法27：通式(IIB)化合物的Ra'为羟基烷基的化合物中通式(IIBf)所示化合物



（ⅡBf）

（式中R^{27}、R^{28}相同或不同，各自表示碳数1～4的烷基，其它各符号的定义同上述）的合成法

使诸如通式（IIBg）所示化合物



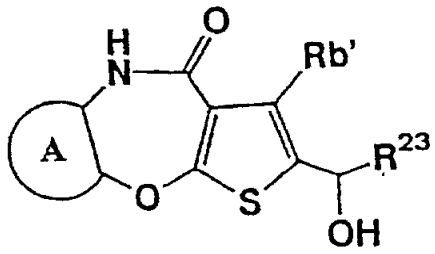
（ⅡBg）

（式中各符号的定义同上述），在适当溶剂例如苯、甲苯、二甲苯、二乙醚、四氢呋喃、氯仿、二氯乙烷或这些的任意混合溶剂等不妨碍反应的溶剂中，与通式（41）所示化合物

$$R^{28}MgBr \qquad (41)$$

（式中 R^{28} 表示碳数 1～4 的烷基）等的烷基金属化合物在 0℃～100℃保持 10 分钟～24 小时，便得到通式（IIBf）化合物。

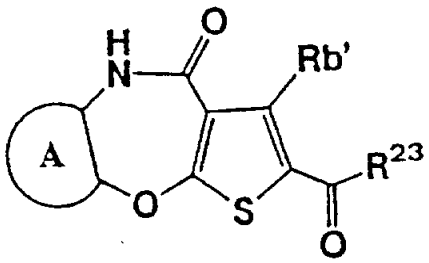
方法 28：通式（IIB）化合物的 Ra′为羟基烷基的化合物中通式（IIBh）所示化合物



（ⅡBh）

（式中各符号的定义同上述）的合成法

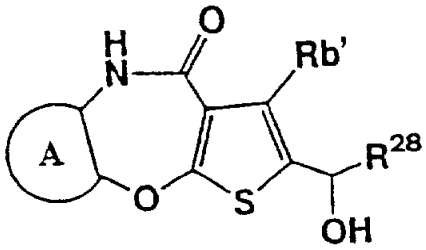
使诸如通式（IIBi）所示化合物



（ⅡBi）

（式中各符号的定义同上述），在适当溶剂例如甲醇、乙醇、苯、甲苯、二甲苯、二乙醚、四氢呋喃、氯仿、二氯乙烷或这些的任意混合溶剂等不妨碍反应的溶剂中，与硼氢化钠、氢化锂铝等在 0℃～100℃保持 10 分钟～24 小时，便得到通式（IIBh）化合物。

方法 29：通式(IIB)化合物的 Ra′为羟基烷基的化合物中通式(IIBj)所示化合物

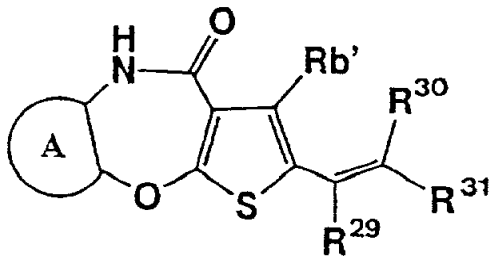


（ⅡBj）

（式中各符号的定义同上述）的合成法

使诸如通式（IIBc）化合物，在适当溶剂例如苯、甲苯、二甲苯、二乙醚、四氢呋喃。氯仿、二氯乙烷或这些的任意混合溶剂等不妨碍反应的溶剂中，与通式(41)所示化合物在 0℃～100℃保持 10 分钟～24 小时，便得到通式（IIBj）的化合物。

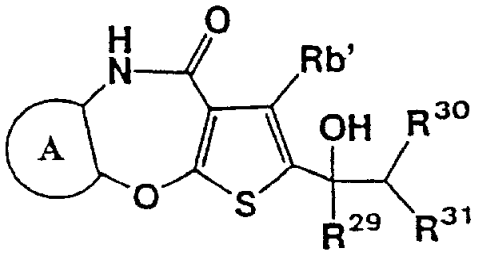
方法 30：通式（IIB）化合物的 Ra′为链烯基的化合物中通式（IIBk）所示化合物



（ⅡBk）

（式中 R^{29}、R^{30}、R^{31}相同或不同，表示氢或碳数 1～3 的烷基，其它各符号的定义同上述）的合成法

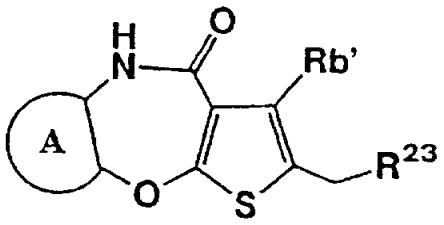
使通式（IIB）化合物的 Ra′为羟基烷基的化合物中尤其通式（IIBl）所示化合物



（ⅡBl）

（式中各符号的定义同上述），在适当溶剂例如甲醇、乙醇、N,N－二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、N－甲基吡咯烷酮、六甲基磷三酰胺、苯、甲苯、二甲苯、氯仿、二氯乙烷等或这些的任意混合溶剂等不妨碍反应的溶剂中，在诸如盐酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、三氟乙酸等酸的存在下，在室温～190℃保持，得到通式（IIBk）化合物。

方法 31：通式（IIB）化合物的 Ra′为烷基的化合物中通式（IIBm）所示化合物

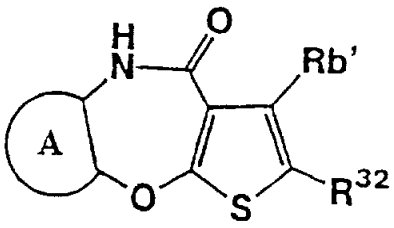


（ⅡBm）

（式中各符号的定义同上述）的合成法

通式（IIBi）化合物，在适当溶剂例如三氟乙酸、苯、甲苯、二甲苯、二乙醚、氯仿、二氯乙烷、或这些的任意混合溶剂等不妨碍反应的溶剂中，与诸如三乙基甲硅烷、氢化锂铝等在0℃～100℃保持10分钟～24小时，得到通式（IIBm）化合物。

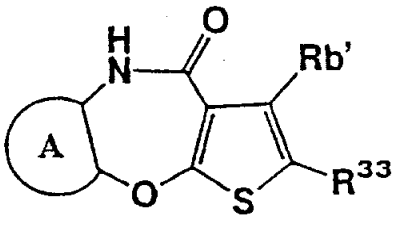
方法32：通式（IIB）所示化合物中Ra′为甲基以外的烷基的通式（IIBn）所示化合物



（ⅡBn）

（式中R^{32}表示碳数2～5的烷基，其它各符号的定义同上述）的合成法

通式（IIB）化合物中Ra′为链烯基的通式（IIBo）所示化合物

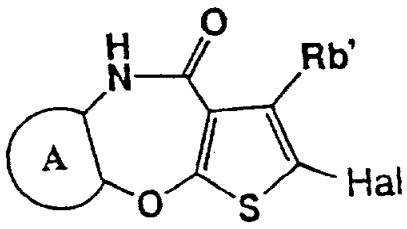


（ⅡBo）

（式中R^{33}表示碳数2～5的链烯基，其它各符号的定义同上述），在适当溶剂例如甲醇、乙醇、乙酸乙酯、二噁烷、苯、甲苯、二甲苯、二乙醚、氯仿、1，2－二氯乙烷、或这些的任意混合溶剂等不妨碍反应的溶剂中，用诸如钯－活性炭、氢氧化钯、氧化铂等作为催化剂，在0℃～100℃、常压～100大气压下与氢气保持10分钟～24小时，就可

以得到通式（IIBn）化合物

方法 33：通式（IIB）化合物中 Ra′为卤素的通式（IIBp）所示化合物

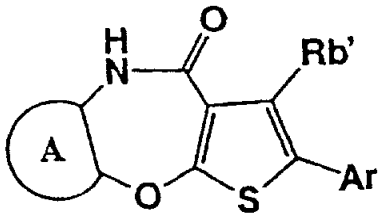


（ⅡBp）

（式中各符号的定义同上述）的合成法

通式（IIBb）化合物，在适当溶剂例如乙酸、甲醇、乙醇、乙酸乙酯、二噁烷、苯、甲苯、二甲苯、二乙醚、氯仿、1, 2－二氯乙烷或这些的任意混合溶剂等不妨碍反应的溶剂中，与诸如氟、氯、溴、碘、一氯化碘、N－溴琥珀酰亚胺、N－碘琥珀酰亚胺等在室温～100℃保持 10 分钟～24 小时，就可以得到通式（IIBp）化合物。

方法 34：通式（IIB）化合物中 Ra′为芳基或杂芳基的通式（IIBq）所示化合物



（ⅡBq）

（式中 Ar 表示芳基或杂芳基，其它符号的定义同上述）的合成法

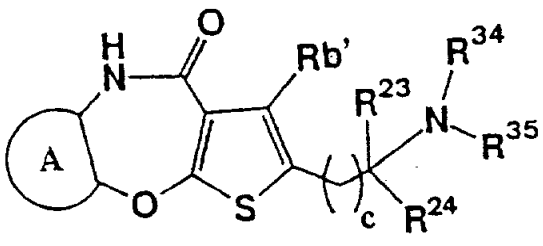
通式（IIBp）化合物，在适当溶剂例如甲醇、乙醇、乙酸乙酯、二噁烷、苯、甲苯、二甲苯、二乙醚、氯仿、1,2－二氯乙烷或这些的任意混合溶剂等不妨碍反应的溶剂中，与通式（42）所示化合物

$$Ar-Y \qquad (42)$$

（式中，Y 表示二羟基硼烷基、二乙基硼烷基、三丁基甲锡烷基、三甲基甲锡烷基等；Ar 的定义同上述）和四（三苯膦）钯等，在室温～

100℃保持 10 分钟～24 小时，就能得到通式（IIBq）化合物。

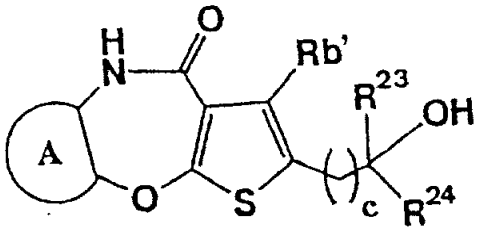
方法 35：通式（IIB）中 Ra′为氨基烷基、一烷基氨基烷基或二烷基氨基烷基的通式（IIBr）所示化合物



（ⅡBr）

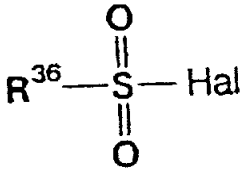
（式中，R^{34}、R^{35}相同或不同，表示氢、或者甲基、乙基、丙基、丁基、戊基等碳数 1～5 的烷基，其它各符号的定义同上述）的合成法

通式（IIB）化合物的 Ra′为羟基烷基的化合物中通式（IIBs）所示化合物



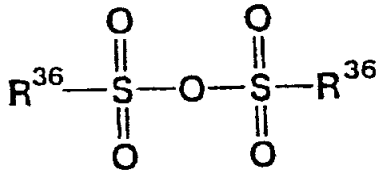
（ⅡBs）

（式中各符号的定义同上述），在适当溶剂例如苯、甲苯、二甲苯、氯仿、二氯乙烷、吡啶或这些的任意混合溶剂等不妨碍反应的溶剂中，在有机碱例如吡啶、三乙胺等，或无机碱例如碳酸钾、碳酸钠、氢氧化钠、氢氧化钾等的存在下，与通式（43）



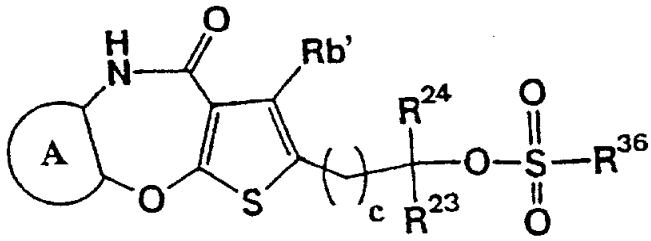
（43）

（式中 R^{36} 表示甲基、乙基、三氟甲基、苯基、4－甲基苯基等，Hal 的定义同上述）或通式（44）



(44)

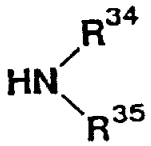
（式中 R^{36} 的定义同上述）所示化合物，在室温～170℃保持 1～24 小时，得到通式（45）所示化合物



(45)

（式中各符号的定义同上述）。

得到的通式（45）化合物，在适当溶剂例如甲醇、乙醇、二噁烷、苯、甲苯、二甲苯、二乙醚、氯仿、二氯乙烷或这些的任意混合溶剂等不妨碍反应的溶剂中，与通式（46）所示化合物



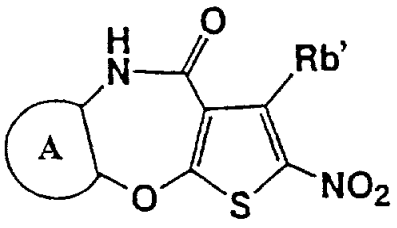
(46)

（式中各符号的定义同上述），在室温～100℃保持 10 分钟～24 小时，得到通式（IIBr）的化合物

方法 36：通式（IIB）中 Ra′为酰氧烷基或酰基氨基烷基的通式（IIBe）化合物的合成法

诸如前述的通式（IIB）化合物中 Ra′为氨基烷基、一烷基氨基烷基的通式）IIBd（化合物，在适当溶剂例如苯、甲苯、二甲苯、氯仿、二氯乙烷、吡啶或这些的任意混合溶剂等不妨碍反应的溶剂中，与前述通式（39）或通式（40）的化合物或甲酸乙酯、甲酸苯酯等，在室温～100℃保持 10 分钟～24 小时，也可以得到通式（IIBe）化合物

方法 37：通式（IIB）中 Ra′为硝基的通式（IIBt）所示化合物

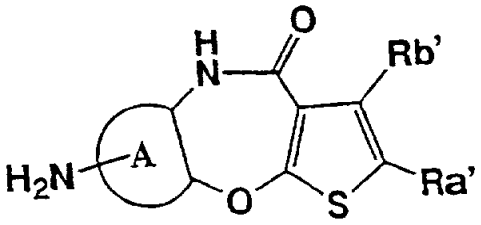


（ⅡBt）

（式中各符号的定义同上述）的合成法。

诸如通式（IIBb）化合物，用适当硝化试剂例如浓硝酸浓硫酸、硝酸乙酰、四氟硼酸硝鎓等，在 0℃～100℃进行 10 分钟～24 小时反应，也可以得到通式（IIBt）的化合物。

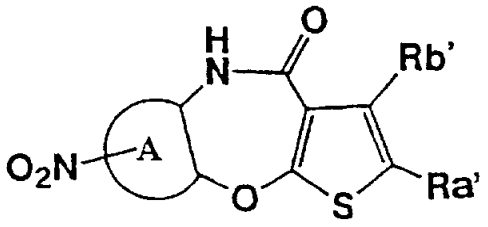
方法 38：通式（IIB）中环 A 上的取代基为氨基的通式（IIBu）所示化合物



（ⅡBu）

（式中各符号的定义同上述）的合成法。

通式（IIB）化合物中环 A 上的取代基为硝基的通式（IIBv）所示化合物

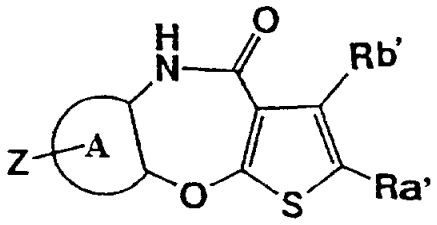


（ⅡBv）

（式中各符号的定义同上述），在适当溶剂例如甲醇、乙醇、乙酸乙酯、二噁烷、苯、甲苯、二甲苯、二乙醚、氯仿、1，2－二氯乙烷或这些的任意混合溶剂等不妨碍反应的溶剂中，用诸如钯－活性炭、氢氧化钯、氧化铂等作为催化剂，在 0℃～100℃、常压～100 大气压下与氢气保持 10 分钟～24 小时，也可以得到通式（IIBu）的化合物。

方法 39：通式（IIB）中环 A 上的取代基为氰基或卤素的通式（IIBw）

所示化合物



（ⅡBw）

（式中，Z 表示氟、氯、溴、碘、氰基，其它各符号的定义同上述）的合成法

诸如通式（IIBu）化合物，在适当溶剂例如水、稀盐酸等不妨碍反应的溶剂中，用亚硝酸钠等在－10℃～室温进行重氮化，然后与氢氟硼酸、氟化氢吡啶、氯化钠、氯化亚铜、溴化钠、溴化亚铜、碘化钠、碘化钾等在－10℃～100℃保持，也可以得到通式（IIBw）化合物。

用上述方法得到的化合物精制成无机酸盐或有机酸盐的情况进行如下。把通式（IA）或通式（IB）所示的化合物溶解在适当溶剂例如甲醇、乙醇、异丙醇、乙酸乙酯、二乙醚、二异丙醚、苯、甲苯、二甲苯、氯仿、二氯甲烷等或这些的任意混合溶剂等中，向其中添加盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等无机酸，或者乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、乳酸、苹果酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、樟脑磺酸、抗坏血酸、马来酸、柠檬酸、酒石酸、富马酸等有机酸或这些的水合物，析出的结晶用适当溶剂例如甲醇、乙醇、异丙醇、乙酸乙酯、二乙醚、二异丙醚、苯、甲苯、二甲苯、氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷等或这些的任意混合溶剂进行重结晶，就可以得到通式（IA）或通式（IB）所示化合物的无机酸盐、有机酸盐、其水合物或其溶剂合物。

所得到的、本发明涉及的化合物，都可以用从结晶、色谱法、萃取、过滤中选择的一种以上方法精制。得到的精制物为外消旋体时,可以借助于与诸如旋光性酸的分别重结晶，或通过装填了旋光性载体的柱子，分离成所希望的旋光性异构体。此外，立体异构体也可以用重结晶法、柱色谱法等进行分离。

如上所述那样得到的，本发明的通式（I）所示化合物，尤其（IA）和（IB），可用作对精神分裂症的阳性症状、阴性症状两者都有效，对锥体束外运动障碍等的副作用少，粒细胞减少症等的严重副作用少的新型抗精神病药。此外，本发明化合物（I）、尤其（IA）和（IB），也可用作阿尔茨海默型痴呆症、　狂躁抑郁症的治疗药。进而，通式

（IIA）或（IIB）所示的化合物可分别用作通式（IA）或（IB）所示化合物的重要合成中间体。

当通式（I）化合物作为药物使用时，可将本发明化合物与制剂上允许的载体（赋形剂、粘结剂、崩解剂、矫味剂、矫臭剂、乳化剂等）、稀释剂、溶解助剂等配合，得到的医药组合物按照通常方法制成制剂，所得到的片剂、胶囊剂、颗粒剂、散剂、糖浆剂、悬浮液济、溶液剂、注射剂、点滴剂、沉积剂或栓剂等剂型，经口或非经口给药。

当采用经口给药用片剂时，可以添加常用载体，包括蔗糖、乳糖、甘露糖醇、麦芽糖醇、葡萄聚糖、玉米淀粉等、以及通常的硬脂酸镁等润滑剂，或对羟基苯甲酸酯类、山梨糖类等防腐剂，抗坏血酸、α－生育酚类、半胱氨酸等抗氧剂，崩解剂、粘结剂等。当作为胶囊剂经口给药时，有效的稀释剂是乳糖或干燥玉米淀粉。经口给药用的液剂包括糖浆剂、悬浮液剂、溶液剂、乳液剂等，这些液剂也可以含有各该领域中常用的惰性稀释剂例如水。此外，这些液剂也可以添加增甜剂、或风味剂。

当以皮下注射、静脉注射、肌内注射、腹腔内注射或点滴法等的非经口给药时，通常适当调节有效成分溶液的 pH、缓冲之后灭菌等调整。作为可以使用的载体或溶剂，可以列举蒸馏水、生理食盐水、等渗食盐水等。静注使用时要调节溶质的总浓度，以使其溶液为等渗溶液。

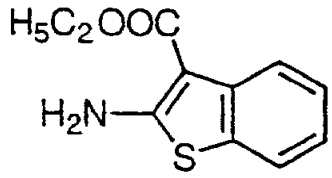
栓剂可通过使药物与适当非刺激性赋形剂，例如可可脂或聚乙二醇类这样一些常温下是固体但在肠管温度下是液体且在直肠内熔融而释放出药物的物质等，混合、制造。

给药量取决于年龄、体重、给药时间、给药方法、药物组合、患者当时正在进行治疗的病症程度，可在考虑了这些因素或其它重要因素之后决定。本发明化合物，其旋光异构体或其医药上可接受的盐可以低毒性、安全地使用，其日给药量因患者的状态或体重、化合物种类、给药途径等而异，但理想的是，例如经口给药量为约 0.01～300mg/人/日、较好为 0.1～100mg/人/日，而非经口的皮下、静脉内、肌肉内或直肠内给药量是约 0.01～50mg/人/日、较好 0.01～10mg/人/日。

以下用原料合成例、实施例、实验例详细说明本发明，但本发明不受这些的任何限制。

00.02.29

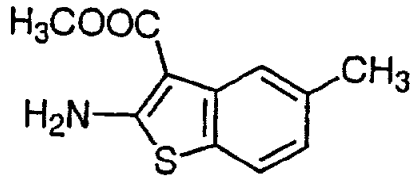
原料合成例 1



用环己酮作为起始原料，按照文献〔Archiv der Pharmazie (Weinheim)，317，675（1984）〕所述方法合成了 2－氨基苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯。

^{1}H－NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ：8.10（d，J＝7.3Hz，1H），7.50（d，J＝7.3Hz，1H），7.31（t，J＝7.3Hz，1H），7.13（t，J＝7.3Hz，1H），6.53（br，s，2H），4.42（q，J＝7.3Hz，2H），1.46（t，J＝7.3Hz，3H）

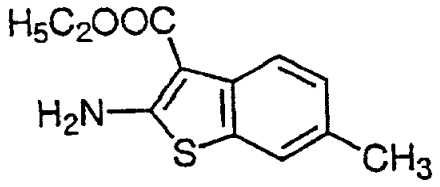
原料合成例 2



用 3－甲基环己酮作为起始原料，按照文献〔Archiv der Pharmazie (Weinheim)，317，675（1984）〕所述方法合成了 2－氨基－5－甲基苯并[b]噻吩－3－羧酸甲酯。

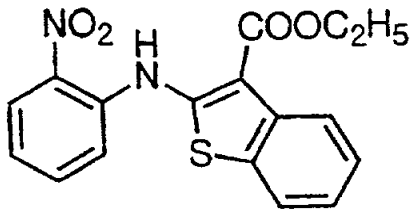
^{1}H－NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ：7.89（s，1H），7.37（d，J＝8.3Hz，1H），6.97（d，J＝8.3Hz，1H），6.49（br，s，2H），3.95（s，3H），2.43（s，3H）

原料合成例 3



用 4－甲基环己酮作为起始原料，按照文献〔Archiv der Pharmazie (Weinheim)，317，675（1984）〕所述方法合成了 2－氨基－6－甲基苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯。熔点：126－128℃。

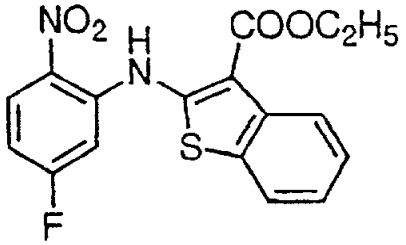
原料合成例 4



将 5g 2－氨基苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯和 2ml 2－氟硝基苯溶解在 150ml N, N－二甲基甲酰胺中，然后在 60℃加热。往其中加入 8g 碳酸钾，在 100℃搅拌 18 小时。冷却后，将反应混合物倒入冰水中，过滤收集析出的结晶，用水和二异丙醚洗涤后进行干燥，得到 5.7g 2－（2－硝基苯胺基）－苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯。

^{1}H－NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ：12.2（s，1H），8.32（d，J＝8.3Hz，1H），8.25（d，J＝8.3Hz，1H），8.10（d，J＝8.8Hz，1H），7.67－7.62（m，2H），7.42（t，J＝7.8Hz，1H），7.27（m，1H），7.16（t，J＝7.8Hz，1H），4.57（q，J＝7.3Hz，2H），1.52（t，J＝7.3Hz，3H）

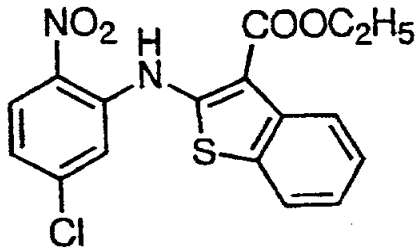
原料合成例 5



将 69.3g 2－氨基苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯和 50g 2, 4－二氟硝基苯溶解在 550ml 二甲基亚砜中，然后在 50℃加热。往其中加入 63g 碳酸钾，在 100℃搅拌 70 分钟。将反应混合物冷却到 70℃，然后倒入到 2.5 升水中。静置后将反应混合物过滤，滤取的橙色结晶用乙酸乙酯洗涤，得到 50.7g 2－（5－氟－2－硝基苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯。

熔点137－140℃. ^{1}H－NMR（400MHz, CDCl$_3$）δ：12.40（br, s, 1H），8.33－8.29（m, 2H），7.79（dd, J＝7.8, 2.9Hz, 1H），7.65（d, J＝8.3Hz, 1H），7.42（dd, J＝8.3, 8.2Hz, 1H），7.29（dd, J＝6.9, 8.3Hz, 1H），6.80－6.77（m, 1H），4.54（q, J＝6.8Hz, 2H），1.49（t, J＝6.8Hz, 3H）. IR（KBr）：3085, 2993, 1624, 1582, 1553, 1510, 1274, 1206, 1035cm^{-1}. MS：m／e 360.

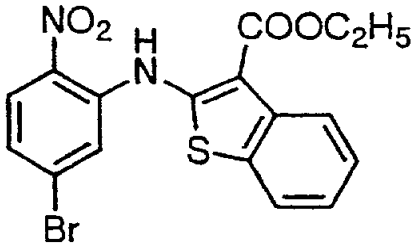
原料合成例 6



按照与原料合成例 4 所述同样的方法，用 4.0g 2－氨基苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯、3.8g 2, 4－二氯硝基苯和 55ml 二甲基亚砜制得了 3.2g 2－（5－氯－2－硝基苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯。

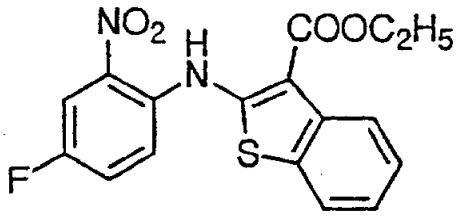
^{1}H－NMR（400MHz, CDCl$_3$）δ：12.27（br, s, 1H），8.31（d, J＝8.3Hz, 1H），8.19（d, J＝8.8Hz, 1H），8.08（s, 1H），7.65（d, J＝7.3Hz, 1H），7.41（dd, J＝7.3, 8.3Hz, 1H），7.28（dd, J＝7.8, 7.3Hz, 1H），7.06（d, 8.3Hz, 1H），4.54（q, J＝7.3Hz, 2H），1.49（t, J＝7.3Hz, 3H）

原料合成例 7



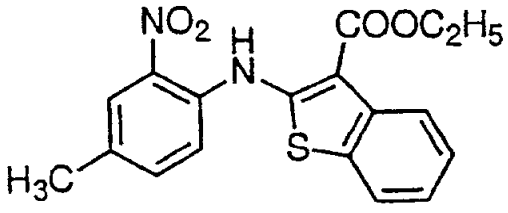
按照与原料合成例 4 所述同样的方法，用 2－氨基苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯、2, 4－二溴硝基苯和二甲基亚砜制得了 2－（5－溴－2－硝基苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯。

原料合成例 8



按照与原料合成例 4 所述同样的方法，用 2－氨基苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯、2, 5－二氟硝基苯和二甲基亚砜制得了 2－（4－氟－2－硝基苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯。

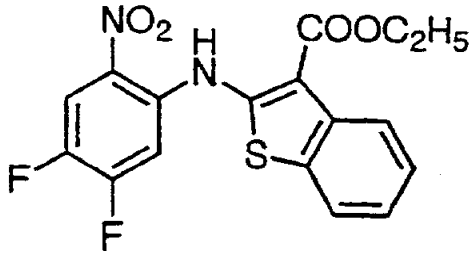
原料合成例 9



按照与原料合成例 4 所述同样的方法，用 4.0g 2－氨基苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯、3.3g 4－氟－3－硝基甲苯和 55ml 二甲基亚砜制得了 6.5g 2－（4－甲基－2－硝基苯基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯。

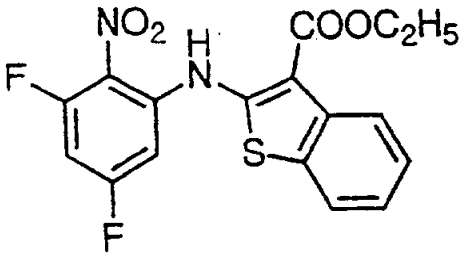
^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ：12.06（br，s，1H），8.27（d，J=8.3Hz，1H），8.01（s，1H），7.95（d，J=8.8Hz，1H），7.58（d，J=7.3Hz，1H），7.44（d，J=8.3Hz，1H），7.38（dd，J=8.8，8.3Hz，1H），7.21（d，J=7.3Hz，1H），4.53（q，J=7.3Hz，2H），2.40（s，3H），1.49（t，J=7.3Hz，3H）

原料合成例 10



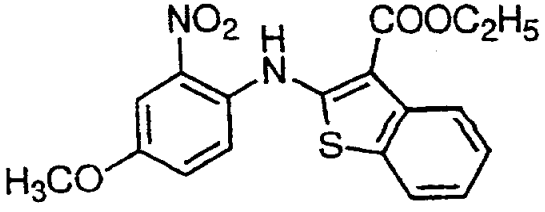
按照与原料合成例 4 所述同样的方法，用 2-氨基苯并[b]噻吩-3-羧酸乙酯、2，4，5-三氟硝基苯和二甲基亚砜制得了 2-（4，5-二氟-2-硝基苯胺基）苯并[b]噻吩-3-羧酸乙酯。

原料合成例 11



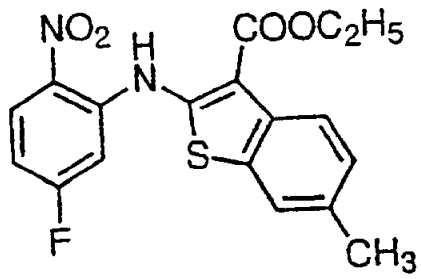
按照与原料合成例 4 所述同样的方法，用 2-氨基苯并[b]噻吩-3-羧酸乙酯、2，4，6-三氟硝基苯和二甲基亚砜制得了 2-（3，5-二氟-2-硝基苯胺基）苯并[b]噻吩-3-羧酸乙酯。

原料合成例 12



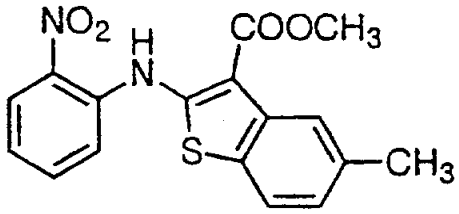
按照与原料合成例 4 所述同样的方法，用 2－氨基苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯、2－氟－5－甲氧基硝基苯和二甲基亚砜制得了 2－（4－甲氧基－2－硝基苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯。

原料合成例 13



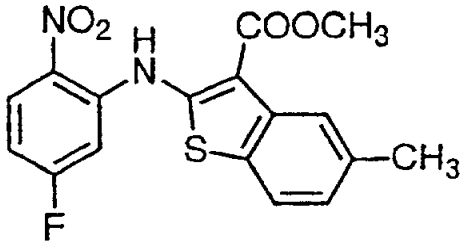
按照与原料合成例 4 所述同样的方法，用 4.5g 2－氨基－6－甲基苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯、3.1g 2, 4－二氟硝基苯和二甲基亚砜制得了 5.1g 2－（5－氟－2－硝基苯胺基）－6－甲基苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯。熔点 147－149℃。

原料合成例 14



按照与原料合成例 4 所述同样的方法，用 2－氨基－5－甲基苯并[b]噻吩－3－羧酸甲酯、2－氟硝基苯和二甲基亚砜制得了 2－（2－硝基苯胺基）－5－甲基苯并[b]噻吩－3－羧酸甲酯。

原料合成例 15

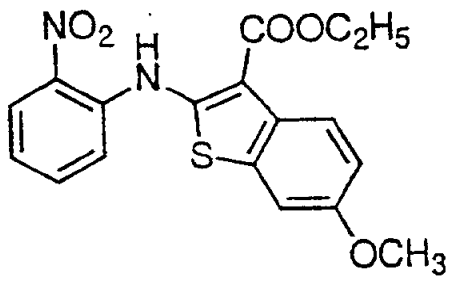


按照与原料合成例 4 所述同样的方法，用 3.11g 2－氨基－5－甲

基苯并[b]噻吩－3－羧酸甲酯、1.54ml 2, 4－二氟硝基苯和30ml二甲基亚砜制得了2－（5－氟－2－硝基苯胺基）－5－甲基苯并[b]噻吩－3－羧酸甲酯。

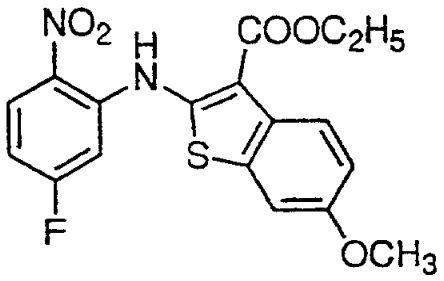
^{1}H－NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ：12.44（br，s，1H），8.34（dd，J＝9.3，3.4Hz，1H），8.14（s，1H），7.82（d，J＝8.3Hz，1H），7.55（d，J＝7.8Hz，1H），7.14（d，J＝8.3Hz，1H），6.83－6.78（m，1H），4.09（s，3H），2.49（s，3H）

原料合成例16



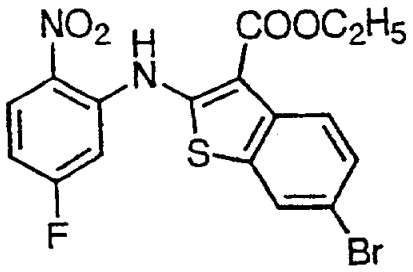
按照与原料合成例4所述同样的方法，用2－氨基－6－甲氧基苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯、2－氟硝基苯和二甲基亚砜制得了6－甲氧基－2－（2－硝基苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯。

原料合成例17



按照与原料合成例4所述同样的方法，用2－氨基－6－甲氧基苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯、2, 4－二氟硝基苯和二甲基亚砜制得了2－（5－氟－2－硝基苯胺基）－6－甲氧基苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯。

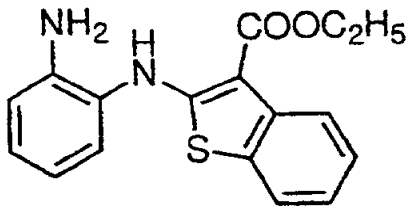
原料合成例 18



按照与原料合成例 4 所述同样的方法，用 8.8g 6－溴－2－氨基苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯、5.6g 2, 4－二氟硝基苯和 100ml 二甲基亚砜制得了 10g 6－溴－2－（5－氟－2－硝基苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯。

^{1}H－NMR（400MHz, CDCl$_3$）δ：12.35（s, 1H），8.31（dd, 1H），8.17（d, J＝8.8Hz, 1H），7.76－7.71（m, 2H），7.50（d, J＝8.8Hz, 1H），6.82（dd, 1H），4.53（q, J＝7.3Hz, 2H），1.48（t, J＝7.3Hz, 3H）

原料合成例 19

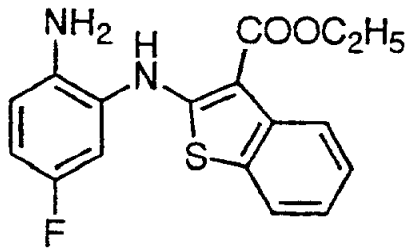


4.9g 2－（2－硝基苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯溶解在 200ml 乙酸乙酯中，加入 0.5g 10％钯/炭催化剂，在 60℃和 60kg/cm^2 氢压下搅拌 5 小时。将反应混合物冷却后，过滤除去催化剂，滤液在减压下蒸馏，由此得到 3.5g 2－（2－氨基苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯。

^{1}H－NMR（400MHz, CDCl$_3$）δ：9.61（s, 1H），8.14（d, J＝7.8Hz, 1H），7.47（d, J＝7.8Hz, 1H），7.

3 3－7．3 5（m，2H），7．1 0－7．1 2（m，2H），6．8 0－6．8 6（m，2H），4．4 7（q，J＝7．3Hz，2H），3．8 8（b r，s，2H），1．5 0（t，J＝7．3Hz，3H）

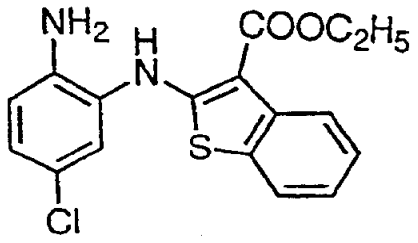
原料合成例 20



50.7g 2－（5－氟－2－硝基苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯溶解在 1000ml 乙酸乙酯中，加入 8.0g 10％钯/炭催化剂，在 55℃和 60kg/cm^2 的氢压下搅拌 5 小时。将反应混合物冷却后，过滤除去催化剂，滤液进行减压蒸馏。残留物用硅胶柱色谱法（氯仿）精制后得到 24.5g 2－（2－氨基－5－氟苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯。

熔点1 4 1－1 4 2℃．^{1}H－NMR（4 0 0MHz，CDCl$_3$）δ：9．8 7（s，1H），8．1 4（d，J＝8．8Hz，1H），7．5 0（d，J＝7．3Hz，1H），7．3 1－7．3 5（m，1H），7．1 9－7．1 1（m，2H），6．7 5－6．8 5（m，2H），3．6 9（b r，s，2H），4．4 5（q，J＝7．3Hz，2H），1．4 8（t，J＝7．3Hz，3H）．I R（K B r）：3 4 1 7，3 3 5 3，3 2 3 4，2 9 9 4，1 6 3 3，1 6 0 5，1 5 5 1，1 4 7 9，1 3 8 4，1 2 3 5，1 0 3 9 cm^{-1}．M S：m／e 3 3 0

原料合成例 21



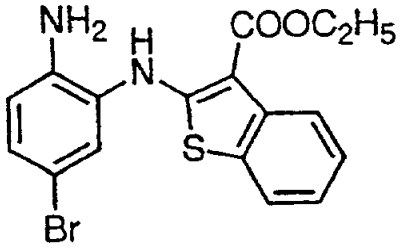
3.2g 2－（5－氯－2－硝基苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯悬浮在 40ml 乙醇中，在搅拌下加入由 7.7g 二氯化锡（II）二水合物溶解在 50ml 乙醇和 50ml 18％盐酸中所制得的溶液，在 60℃搅拌 2 小时后将反应混合物冷却至 30℃。加入碳酸钾使反应混合物成为碱性，通过硅藻土过滤后滤液用乙酸乙酯萃取，用水洗涤，用硫酸镁干燥。在自然过滤后，在减压下蒸出溶剂，得到 2.6g 2－（2－氨基－5－氯苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯。

^{1}H－NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ：9.71（s，1H），8.14（d，J＝8.3Hz，1H），7.51（d，J＝7.3Hz，1H），7.38（s，1H），.7.36（t，J＝7.3Hz，1H），7.15（dd，J＝7.8，7.3Hz，1H），7.09（d，J＝7.8Hz，1H），6.77（d，J＝8.3Hz，1H），4.47（q，J＝7.3Hz，2H），3.88（br，s，2H），1.50（t，J＝7.3Hz，3H）

原料合成例 22

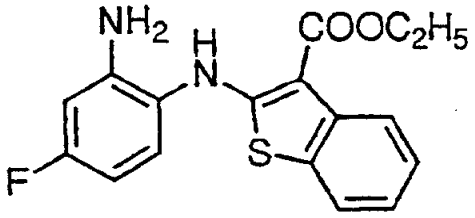
按照与原料合成例 19 所述同样的方法，用 2－（5－氯－2－硝基苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯、乙酸乙酯、10％钯/炭和氢气（60 大气压 kg/cm^2），制得了 2－（2－氨基－5－氯苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯。

原料合成例 23



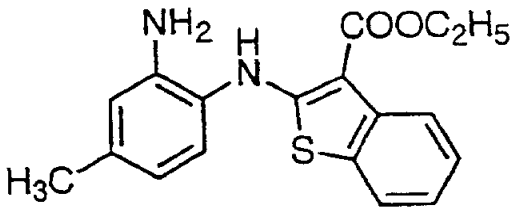
按照与原料合成例 19 所述同样的方法，用 2－（5－溴－2－硝基苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯、乙酸乙酯、10％钯/炭和氢气（60 大气压 kg/cm^2），制得了 2－（2－氨基－5－溴苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯。

原料合成例 24



按照与原料合成例 19 所述同样的方法，用 2－（4－氟－2－硝基苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯、乙酸乙酯、10％钯/炭和氢气（60 大气压 kg/cm^2），制得了 2－（2－氨基－4－氟苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯。

原料合成例 25

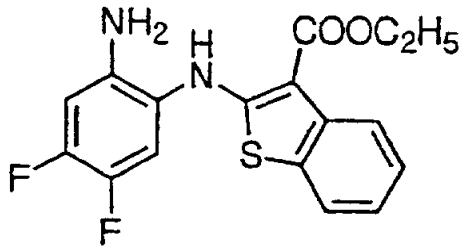


按照与原料合成例 19 所述同样的方法，用 6.5g 2－（4－甲基－2－硝基苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯、140ml 乙酸乙酯、10％钯/炭和 500mg 氢气（60 大气压 kg/cm^2），制得了 3.7g 2－（2－氨基－4－甲基苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯。

^{1}H－NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ：9.46（br，s，1H），8.12（d，J＝8.3Hz，1H），7.45（d，J＝7.3Hz，1H），7.33（dd，J＝7.3，7，8Hz，1H），7.18（d，J＝8.3Hz，1H），7.10（dd，J＝7.8，8.3Hz，1H），6.67（s，1H），6.63（d，J＝7.8Hz，1H），4.46（q，J＝7.3Hz，2H），3.83（br，s，2H），1.56（s，3H），1.26（t，J＝7.3Hz，3H）

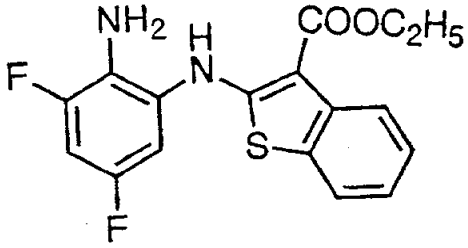
00·02·29

原料合成例 26



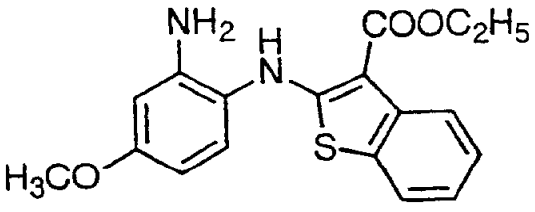
按照与原料合成例 19 所述同样的方法，用 2－（4, 5－二氟－2－硝基苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯、乙酸乙酯、10％钯/炭和氢气（60 大气压 kg/cm^2），制得了 2－（2－氨基－4, 5－二氟苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯。

原料合成例 27



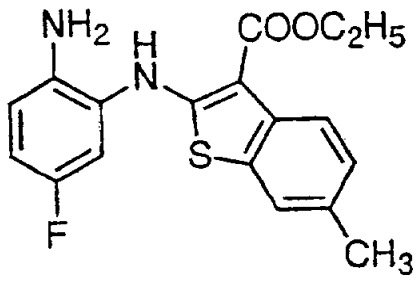
按照与原料合成例 19 所述同样的方法，用 2－（3, 5－二氟－2－硝基苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯、乙酸乙酯、10％钯/炭和氢气（60 大气压 kg/cm^2），制得了 2－（2－氨基－3, 5－二氟苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯。

原料合成例 28



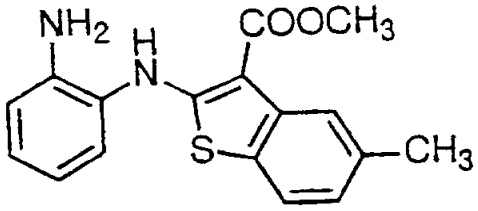
按照与原料合成例 19 所述同样的方法，用 2－（4－甲氧基－2－硝基苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯、乙酸乙酯、10％钯/炭和氢气（60 大气压 kg/cm^2），制得了 2－（2－氨基－4－甲氧基苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯。

原料合成例 29



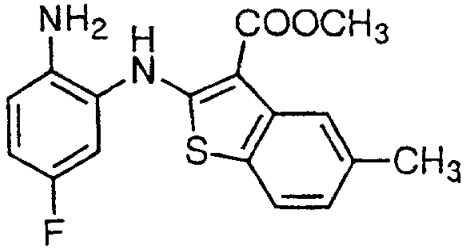
按照与原料合成例 19 所述同样的方法，用 1.9g 2－（5－氟－2－硝基苯胺基）－6－甲基苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯、200ml 乙酸乙酯、0.4g 10％钯/炭和氢气（60 大气压 kg/cm^2），制得了 1.54g 2－（2－氨基－5－氟苯胺基）－6－甲基苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯。熔点 174－175℃。

原料合成例 30



按照与原料合成例 19 所述同样的方法，用 2－（2－硝基苯胺基）－5－甲基苯并[b]噻吩－3－羧酸甲酯、乙酸乙酯、10％钯/炭和氢气（60 大气压 kg/cm^2），制得了 2－（2－氨基苯胺基）－5－甲基苯并[b]噻吩－3－羧酸甲酯。

原料合成例 31

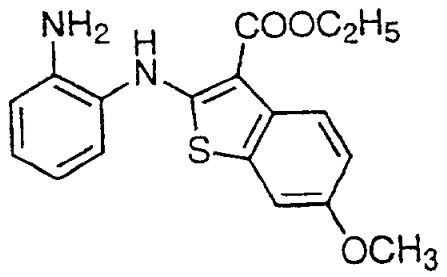


按照与原料合成例 19 所述同样的方法，用 4.42g 2－（5－氟－2

－硝基苯胺基）－5－甲基苯并[b]噻吩－3－羧酸甲酯、400ml 乙酸乙酯、10％钯/炭和 400mg 氢气（60 大气压 kg/cm^2），制得了 1.82g 2－（2－氨基－5－氟苯胺基）－5－甲基苯并[b]噻吩－3－羧酸甲酯。

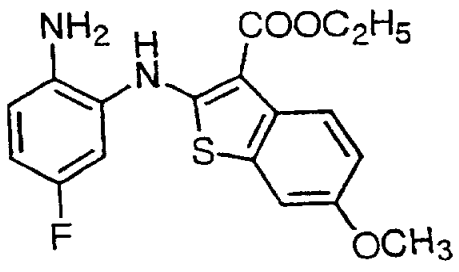
^{1}H－NMR（400MHz，CDCl$_3$）δ：9.84（s，1H），7.94（s，1H），7.40（d，J＝7.8Hz，1H），7.19（d，J＝9.3Hz，1H），6.98（d，J＝8.3Hz，1H），6.86－6.77（m，2H），4.01（s，3H），3.69（br，s，2H），2.45（s，3H）

原料合成例 32



按照与原料合成例 19 所述同样的方法，用 6－甲氧基－2－（2－硝基苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯、乙酸乙酯、10％钯/炭和氢气（60 大气压 kg/cm^2），制得了 2－（2－氨基苯胺基）－6－甲氧基苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯。

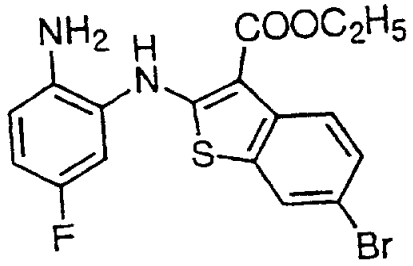
原料合成例 33



按照与原料合成例 19 所述同样的方法，用 2－（5－氟－2－硝基苯胺基）－6－甲氧基苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯、乙酸乙酯、10％钯/

炭和氢气（60 大气压 kg/cm^2），制得了 2－（2－氨基－5－氟苯胺基）－6－甲氧基苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯。

原料合成例 34



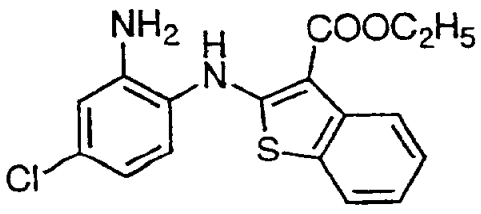
按照与原料合成例 21 所述同样的方法，用 10g 6－溴－2－（5－氟－2－硝基苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯、80ml 乙醇、80ml 18％盐酸和 20.6g 二氯化锡（II）二水合物，制得了 3.8g 6－溴－2－（2－氨基－5－氟苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯。

^{1}H－NMR（400MHz，CDCl$_3$）δ：9.81（s，1H），7.98（d，J＝8.8Hz，1H），7.60（s，1H），7.41（d，J＝8.8Hz，1H），7.13（d，J＝9.3Hz，1H），6.84－6.76（m，2H），4.44（q，J＝7.3Hz，2H），3.75（br，s，2H），1.47（t，J＝7.3Hz，3H）

原料合成例 35

此外，按照与原料合成例 19 所述同样的方法，用 6－溴－2－（5－氟－2－硝基苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯、乙酸乙酯、10％钯/炭和氢气（60 大气压 kg/cm^2），也制得了 6－溴－2－（2－氨基－5－氟苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯。

原料合成例 36



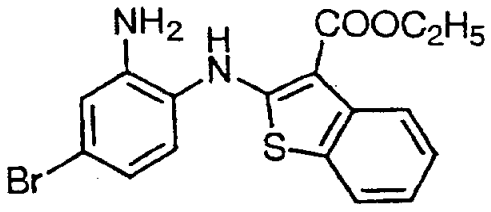
按照与原料合成例 4 所述同样的方法，用 6.0g 2－氨基苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯、5.8g 2, 5－二氯硝基苯和 70ml 二甲基亚砜，制得了 9.5g 2－（4－氯－2－硝基苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯的粗结晶。无需将其精制，按照与原料合成例 21 所述同样的方法，用 100ml 乙醇、100ml 18％盐酸和 22.5g 二氯化锡（II）二水合物，制得了 3.0g 2－（2－氨基－4－氯苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯。

^{1}H－NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ：9.51（s，1H），8.11（d，J＝8.3Hz，1H），7.46（d，J＝7.8Hz，1H），7.29（dd，J＝7.3，8.3Hz，1H），7.23（d，J＝8.3Hz，1H），7.11（dd，J＝7.3，3.8Hz，1H），6.81（s，1H），6.75（d，J＝8.3Hz，1H），4.45（q，J＝7.3Hz，2H），3.95（br，s，2H），1.48（t，J＝7.3Hz，3H）

原料合成例 37

此外，按照与原料合成例 19 所述同样的方法，用 2－（4－氯－2－硝基苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯、乙酸乙酯、10％钯/炭和氢气（60 大气压 kg/cm^2），也制得了 2－（2－氨基－4－氯苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯。

原料合成例 38



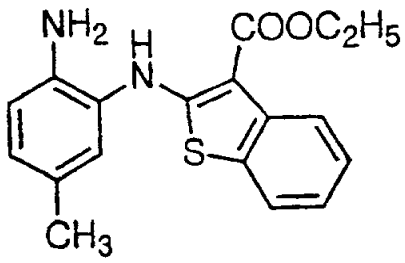
按照与原料合成例 4 所述同样的方法，用 6.0g 2－氨基苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯、8.5g 2, 5－二溴硝基苯和 70ml 二甲基亚砜，制得了 7.3g 2－（4－溴－2－硝基苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯的粗结晶。无需将其精制，按照与原料合成例 21 所述同样的方法，用 70ml 乙醇、70ml 18％盐酸和 15.7g 二氯化锡（II）二水合物，制得了 3.3g 2－（2－氨基－4－溴苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯。

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ：9.52（s，1H），8.11（d，1H），7.46（d，J=8.3Hz，1H），7.31（dd，1H），7.18（d，J=8.3Hz，1H），7.11（dd，1H），6.99（s，1H），6.90（d，1H），4.44（q，J=7.3Hz，2H），3.94（br，s，2H），1.48（t，J=7.3Hz，3H）

原料合成例 39

此外，按照与原料合成例 19 所述同样的方法，用 2-（4-溴-2-硝基苯胺基）苯并[b]噻吩-3-羧酸乙酯、乙酸乙酯、10％钯/炭和氢气（60 大气压 kg/cm^2），也制得了 2-（2-氨基-4-溴苯胺基）苯并[b]噻吩-3-羧酸乙酯。

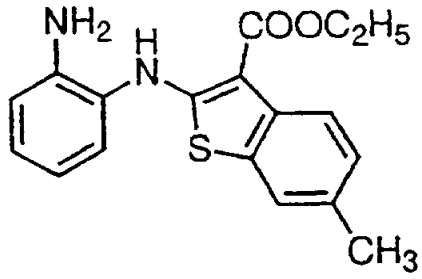
原料合成例 40



按照与原料合成例 4 所述同样的方法，用 3g 2-氨基苯并[b]噻吩-3-羧酸乙酯、2.1g 3-氟-4-硝基甲苯和 25ml 二甲基亚砜，制得了 5.4g 2-（5-甲基-2-硝基苯胺基）苯并[b]噻吩-3-羧酸乙酯。无需将其精制，用 1.5g 10％钯/炭，按照与原料合成例 19 所述同样的方法，制得了 1.6g 2-（2-氨基-5-甲基苯胺基）苯并[b]噻吩-3-羧酸乙酯。

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ：9.61（s，1H），8.14（d，J=7.8Hz，1H），7.47（d，J=7.8Hz，1H），7.32（dd，J=7.8，7.8Hz，1H），7.13（s，1H），7.10（dd，J=7.8，7.8Hz，1H），6.95（d，J=7.8Hz，1H），6.76（d，J=7.8Hz，1H），4.46（q，J=7.3Hz，2H），3.73（br，s，2H），2.28（s，3H），1.50（t，J=7.3Hz，3H）

原料合成例 41



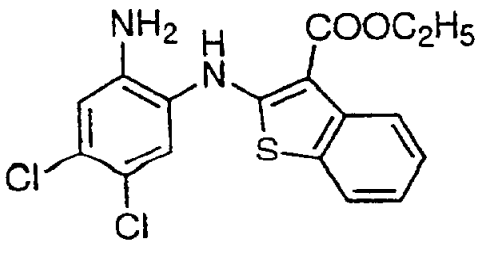
按照与原料合成例 4 所述同样的方法，用 4.18g 2－氨基－6－甲基苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯、2.5g 2－氟硝基苯和 50ml 二甲基亚砜，制得了 7.5g 6－甲基－2－（2－硝基苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯。无需将其精制，按照与原料合成例 21 所述同样的方法，用 50ml 乙醇、70ml 18％盐酸和 16g 二氯化锡（II）二水合物，制得了 3.7g 2－（2－氨基苯胺基）－6－甲基－苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯。

^{1}H－NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ：9.53（br，s，1H），7.99（d，J＝8.3Hz，1H），7.32（d，J＝7.8Hz，1H），7.25（s，1H），7.13（m，2H），6.83－6.80（m，2H），4.44（q，J＝7.3Hz，2H），3.86（br，s，2H），2.37（s，3H），1.47（t，J＝7.3Hz，3H）

原料合成例 42

此外，按照与原料合成例 19 所述同样的方法，用 6－甲基－2－（2－硝基苯胺基）－苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯、乙酸乙酯、10％钯/炭和氢气（60 大气压 kg/cm^2），也制得了 2－（2－氨基苯胺基）－6－甲基苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯。

原料合成例 43



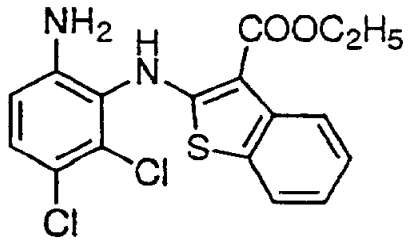
按照与原料合成例 4 所述同样的方法，用 6.0g 2－氨基苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯、6.8g 2, 4, 5－三氯硝基苯和 70ml 二甲基亚砜，制得了 10.3g 2－（4, 5－二氯－2－硝基苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯的粗结晶。无需将其精制，按照与原料合成例 21 所述同样的方法，用 100ml 乙醇、100ml 18％盐酸和 22.8g 二氯化锡（II）二水合物，制得了 5.3g 2－（2－氨基－4, 5－二氯苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯。

^{1}H－NMR（400MHz, $CDCl_3$）δ：9.33（s, 1H），8.15（d, J＝7.3Hz, 1H），7.44（d, J＝7.8Hz, 1H），7.32（dd, J＝7.8, 7.3Hz, 1H），7.25（d, J＝8.8Hz, 1H），7.12（dd, J＝7.8, 7.3Hz, 1H），6.69（d, J＝8.8Hz, 1H），4.47（q, J＝7.3Hz, 2H），4.10（br, s, 2H），1.49（t, J＝7.3Hz, 3H）

原料合成例 44

此外，按照与原料合成例 19 所述同样的方法，用 2－（4, 5－二氯－2－硝基苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯、乙酸乙酯、10％钯/炭和氢气（60 大气压 kg/cm^2），也制得了 2－（2－氨基－4, 5－二氯苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯。

原料合成例 45

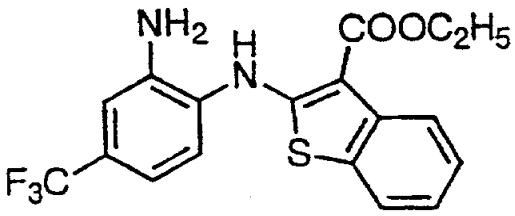


按照与原料合成例 4 所述同样的方法，用 6.6g 2－氨基苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯、7.0g 2, 3, 4－三氯硝基苯和 70ml 二甲基亚砜，制得了 12g 2－（2, 3－二氯－6－硝基苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯的粗结晶。无需将其精制，按照与原料合成例 21 所述同样的方法，用 40ml 乙醇、60ml 18％盐酸和 24.6g 二氯化锡（II）二水合物，制得了 4.2g 2－（6－氨基－2, 3－二氯苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯。

原料合成例 46

此外，按照与原料合成例 19 所述同样的方法，用 2－（2, 3－二氯－6－硝基苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯、乙酸乙酯、10％钯/炭和氢气（60 大气压 kg/cm^2），也制得了 2－（6－氨基－2, 3－二氯苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯。

原料合成例 47



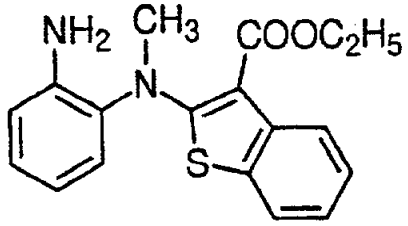
按照与原料合成例 4 所述同样的方法，用 5.0g 2－氨基苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯、5.1g 4－氟－3－硝基三氟甲苯和 65ml 二甲基亚砜，制得了 12g 2－（2－硝基－4－三氟甲基苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯。无需将其精制，按照与原料合成例 21 所述同样的方法，用 50ml 乙醇、50ml 18％盐酸和 10.9g 二氯化锡（II）二水合物，制得了 2.8g 2－（2－氨基－4－三氟甲基苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯。

^{1}H－NMR（400MHz, CDCl$_3$）δ：9.93（br, s, 1H），8.16（d, J＝8.3Hz, 1H），7.52（m, 2H），7.36（dd, J＝7.3, 8.3Hz, 1H），7.17（dd, J＝7.3, 6.9Hz, 1H），7.08（m, 2H），4.48（q, J＝7.3Hz, 2H），4.08（br, s, 2H），1.51（t, J＝7.3Hz, 3H）

原料合成例 48

此外，按照与原料合成例 19 所述同样的方法，用 2－（2－氨基－4－三氟甲基苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯、乙酸乙酯、10％钯/炭和氢气（60 大气压 kg/cm^2），也制得了 2－（2－氨基－4－三氟甲基苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯。

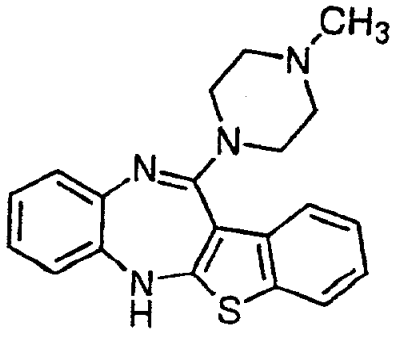
原料合成例 49



将 6.0g 2－（2－硝基苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯溶解在 120ml N, N－二甲基甲酰胺中，在 0℃一边搅拌一边慢慢加入 3.0g 叔丁氧基钾。在冰冷却下滴加 12.4g 碘化钾，然后在 0℃搅拌 5 分钟，再加热至室温。反应混合物用乙酸乙酯萃取、用饱和食盐水洗涤，然后用无水硫酸镁干燥。自然过滤后在减压下蒸出溶剂，所得残留物用硅胶柱色谱（己烷：乙酸乙酯＝4：1）分离，得到 2.8g 2－（N－甲基－2－硝基苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯的粗结晶。无需将其精制，按照与原料合成例 21 所述同样的方法，用 50ml 乙醇、50ml 18％盐酸和 12.6g 二氯化锡（II）二水合物，制得了 3.2g 2－（2－氨基－N－甲基苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯。

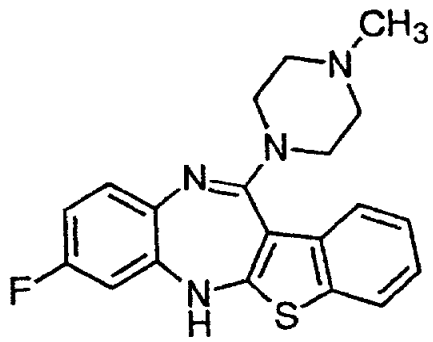
^{1}H－NMR（400MHz，$CDCl_3$） δ：8.07（d，1H），7.49（d，1H），7.30－7.24（m，2H），7.13－7.08（m，2H），6.79－6.74（m，2H），4.26（q，J＝7.3Hz，2H），4.10（br，s，2H），3.36（s，3H），1.33（t，J＝7.3Hz，3H）

实施例 1



将 3.5g 2－（2－氨基苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯和 20ml 1－甲基哌嗪溶解在 50ml 茴香醚中，在室温下一边搅拌一边滴加 3.1ml 四氯化钛。滴加完毕后，在 140℃搅拌 20 小时。将反应混合物冷却至 80℃后倒入到冰水中，滤出析出的沉淀物。滤液用 900ml 乙酸乙酯萃取，用饱和食盐水洗涤，干燥（$MgSO_4$）后在减压下蒸出溶剂。所得残留物用硅胶柱色谱（乙酸乙酯/甲醇）精制，将所得油状物溶解在 50ml 乙酸乙酯中，加入 10ml 580mg 马来酸的乙酸乙酯溶液，过滤收集析出的结晶，用乙酸乙酯/甲醇将其进行重结晶后得到 1.14g 12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬·二马来酸盐。熔点 248～249℃（分解）。

实施例 2



将 24.5g 2－（2－氨基－5－氟苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯和 135ml 1－甲基哌嗪溶解在 400ml 茴香醚中，在室温下一边搅拌一边滴加 21ml 四氯化钛。滴加完毕后在 140℃搅拌 17 小时。将反应混合物冷却至 80℃后倒入到冰水中，滤出析出的沉淀物。滤液用乙酸乙酯萃取，用饱和食盐水洗涤，用硫酸镁干燥后在减压下蒸出溶剂。所得残留物用硅胶柱色谱（乙酸乙酯/甲醇）精制，将所得到的 17g 油状物溶解在 400ml 乙酸乙酯中，加入 5.9g 马来酸在 100ml 乙酸乙酯和 20ml 乙醇中的溶液，过滤收集析出的结晶，用乙醇进行重结晶后得到 10.2g 8－氟－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬·一马来酸盐。

熔点225－227℃（分解）. ^{1}H－NMR（400MHz，DMSO－d6）δ：8.35（s，1H），7.82（d，J＝7.8Hz，1H），7.74（br，1H），7.37（dd，J＝8.3，6.8Hz，1H），7.25（dd，J＝8.3，6.8Hz，1H），6.89（dd，1H），6.78

(dd, 1H), 6.63 (dd, 1H), 6.03 (s, 2H) 2.5－4.5 (br, s, 8H), 2.82 (s, 3H). IR (KBr): 3435, 3283, 3060, 2837, 2614, 1616, 1580, 1463, 1387, 1353, 1152, 966, 865, cm^{-1}. MS: m／e 366.

元素分析：计算值：$C_{20}H_{19}FN_4S \cdot C_4H_4O_4$: C, 59.74; H, 4.80; N, 11.61%; 实测值：C, 59.71; H, 4.82; N, 11.46%。

实施例 3

或者，用 2 当量马来酸，制得 8－氟－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬·二马来酸盐·一水合物。熔点 123－125℃（分解）。

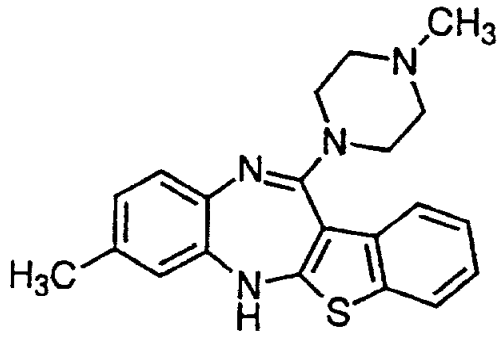
实施例 4

或者，用富马酸代替马来酸，制得 494mg 8－氟－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬·1/2 富马酸盐。熔点 193－195℃（分解）。

实施例 5

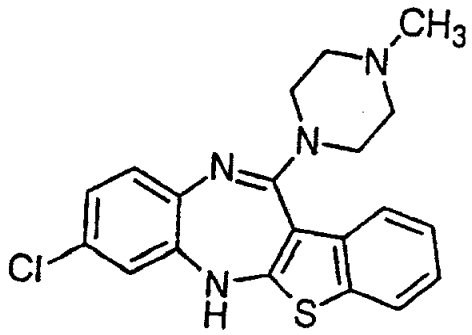
或者，用 2 当量盐酸代替马来酸，制得 8－氟－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬·二盐酸盐·三水合物。熔点 268－270℃（分解）。

实施例 6



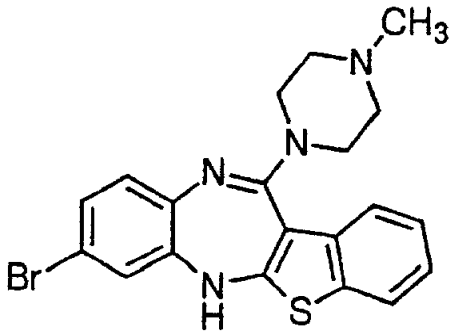
按照与实施例 1 所述同样的方法，用 1.6g 2－（2－氨基－5－甲基苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯、8ml 1－甲基哌嗪、25ml 茴香醚、1.3ml 四氯化钛和 100mg 马来酸，制得了 166mg 8－甲基－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬·3/2 马来酸盐。熔点 198－201℃（分解）。

实施例 7



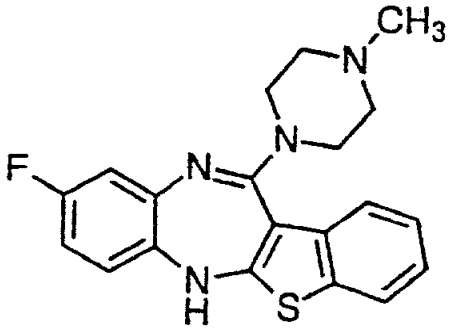
按照与实施例 1 所述同样的方法，用 2.6g 2－（2－氨基－5－氯苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯、15ml 1－甲基哌嗪、50ml 茴香醚和 2.3ml 四氯化钛，制得了 363mg 8－氯－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬。熔点 87－90℃（分解）。

实施例 8



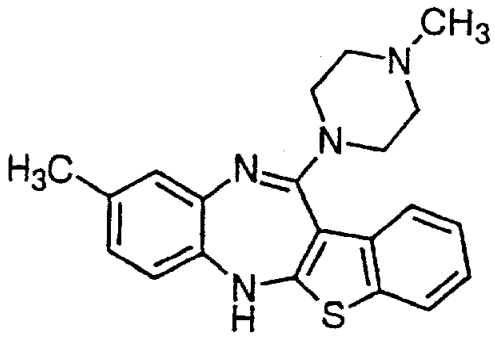
按照与实施例 1 所述同样的方法，用 2－（2－氨基－5－溴苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯、1－甲基哌嗪、茴香醚和四氯化钛，制得了 8－溴－12－(4－甲基哌嗪－1－基)－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬。

实施例 9



按照与实施例 1 所述同样的方法，用 2－（2－氨基－4－氟苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯、1－甲基哌嗪、茴香醚和四氯化钛，制得了 9－氟－12－(4－甲基哌嗪－1－基)－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬。

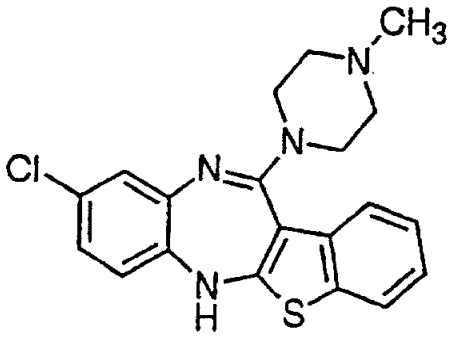
实施例 10



按照与实施例 1 所述同样的方法，用 3.7g 2－（2－氨基－4－甲基苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯、19ml 1－甲基哌嗪、60ml 茴香醚和 3.0ml 四氯化钛，制得了 1.18g 9－甲基－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬。熔点 184－186℃。

元素分析：计算值：$C_{21}H_{22}N_4S$：C, 69.58；H, 6.12；N, 15.46%；实测值：C, 69.45；H, 6.20；N, 15.11%。

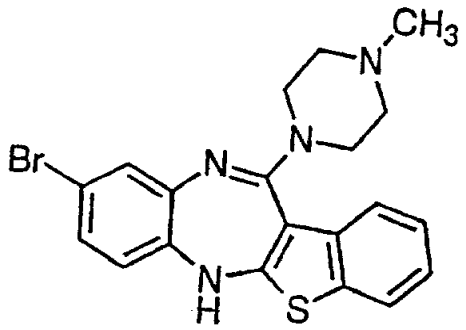
实施例 11



按照与实施例 1 所述同样的方法，用 3.0g 2－（2－氨基－4－氯苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯、17ml 1－甲基哌嗪、75ml 茴香醚、2.9ml 四氯化钛和马来酸，制得了 1.37g 9－氯－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬·二马来酸盐·1/2 水合物。

熔点 105－107℃（分解）：元素分析：计算值：$C_{20}H_{19}N_4S \cdot 2C_4H_4O_4 \cdot 1/2 H_2O$：C, 53.89；H, 4.52；N, 8.98%；实测值：C, 53.94；H, 4.45；N, 9.00%。

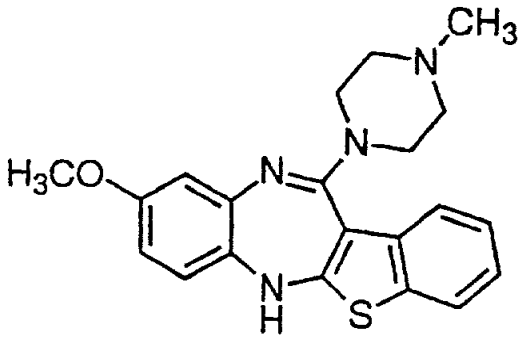
实施例 12



按照与实施例 1 所述同样的方法，用 3.3g 2－（2－氨基－4－溴苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯、17ml 1－甲基哌嗪、75ml 茴香醚、3.0ml 四氯化钛和马来酸，制得了 9－溴－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬·二马来酸盐。熔点 113－114℃（分解）。

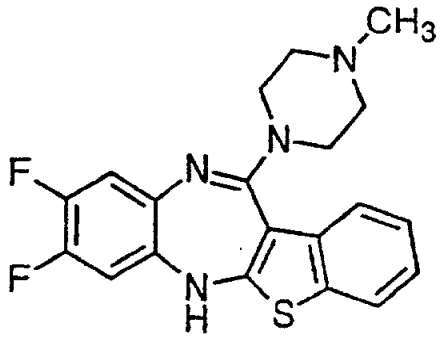
元素分析：计算值：$C_{20}H_{19}BrN_4S \cdot 2C_4H_4O_4$：C, 50.99；H, 4.13；N, 8.50%；实测值：C, 50.73；H, 4.15；N, 8.60%。

实施例 13



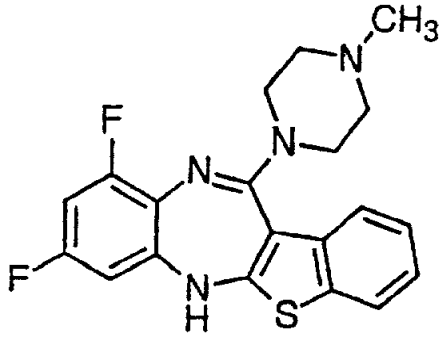
按照与实施例 1 所述同样的方法，用 2－（2－氨基－4－甲氧基苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯、1－甲基哌嗪、茴香醚和四氯化钛，制得了 9－甲氧基－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬。

实施例 14



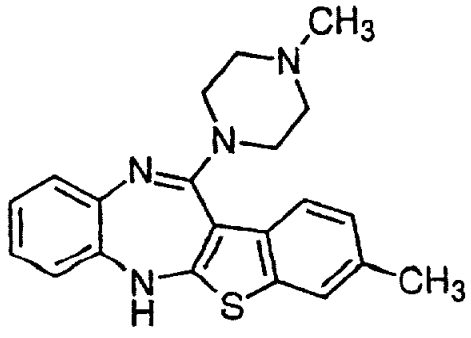
按照与实施例 1 所述同样的方法，用 2－（2－氨基－4, 5－二氟苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯、1－甲基哌嗪、茴香醚和四氯化钛，制得了 8, 9－二氟－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬。

实施例 15



按照与实施例 1 所述同样的方法，用 2－（2－氨基－3, 5－二氟苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯、1－甲基哌嗪、茴香醚和四氯化钛，制得了 8, 10－二氟－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬。

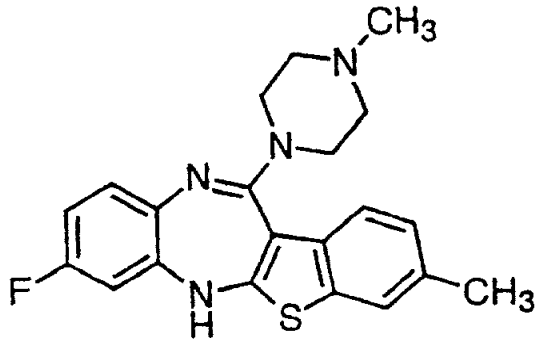
实施例 16



按照与实施例 1 所述同样的方法，用 3.7g 2－（2－氨基苯胺基）－6－甲基苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯、80ml 1－甲基哌嗪、16ml 茴香醚和 3ml 四氯化钛，制得了 1.4g 3－甲基－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬。

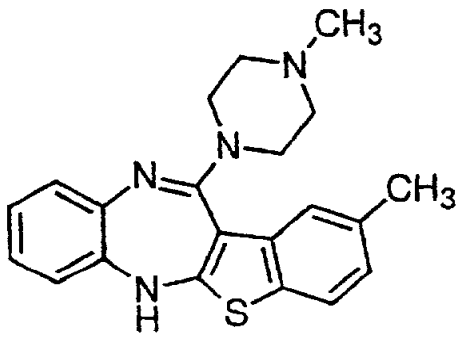
^{1}H－NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ：7.65（d，J＝8.3Hz，1H），7.38（s，1H），7.12（d，J＝8.3Hz，1H），7.03（t，J＝7.8Hz，1H），6.97（dd，J＝7.3，7.8Hz，1H），6.86（dd，J＝7.3，5.9Hz，1H），6.64（d，J＝7.8Hz，1H），5.10（br，s，1H），4.20－1.75（m，8H），2.38（s，3H），2.33（s，3H）.

实施例 17



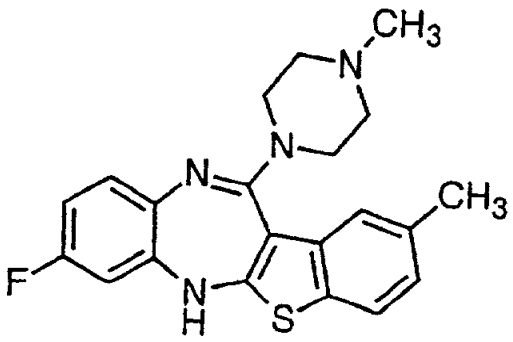
按照与实施例 1 所述同样的方法，用 2－（2－氨基－5－氟苯胺基）－6－甲基苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯、1－甲基哌嗪、茴香醚和四氯化钛及盐酸，制得了 8－氟－3－甲基－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬·二盐酸盐·3/2 水合物。熔点 273－275℃（分解）。

实施例 18



按照与实施例 1 所述同样的方法，用 2－（2－氨基苯胺基）－5－甲基苯并[b]噻吩－3－羧酸甲酯、1－甲基哌嗪、茴香醚和四氯化钛，制得了 2－甲基－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2,3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬。

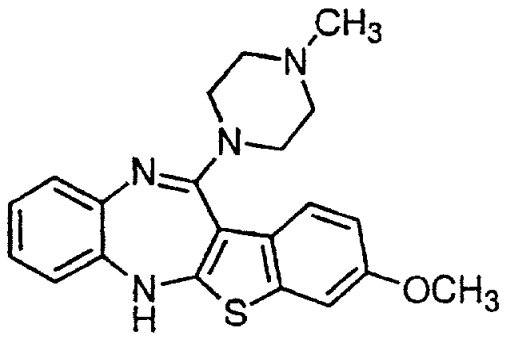
实施例 19



按照与实施例 1 所述同样的方法，用 1.82g 2－（2－氨基－5－氟苯胺基）－5－甲基苯并[b]噻吩－3－羧酸甲酯、9.7ml 1－甲基哌嗪、30ml 茴香醚，1.51ml 四氯化钛和马来酸，制得了 928mg 8－氟－2－甲基－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2,3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬·一马来酸·1/2H_2O。

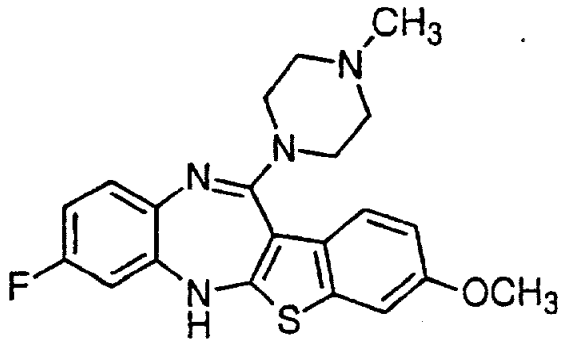
熔点：199－201℃（分解）；元素分析：计算值：$C_{21}H_{21}FN_4S \cdot C_4H_4O_4 \cdot 1/2H_2O$：C, 59.39；H, 5.18；N, 11.08%；实测值：C, 59.49；H, 4.98；N, 11.04%。

实施例 20



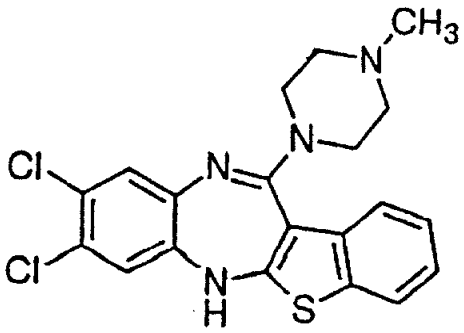
按照与实施例 1 所述同样的方法，用 2－（2－氨基苯胺基）－6－甲氧基苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯、1－甲基哌嗪、茴香醚和四氯化钛，制得了 3－甲氧基－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2,3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬。

实施例 21



按照与实施例 1 所述同样的方法，用 2－（2－氨基－5－氟苯胺基）－6－甲氧基苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯、1－甲基哌嗪、茴香醚和四氯化钛，制得了 8－氟－3－甲氧基－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬。

实施例 22

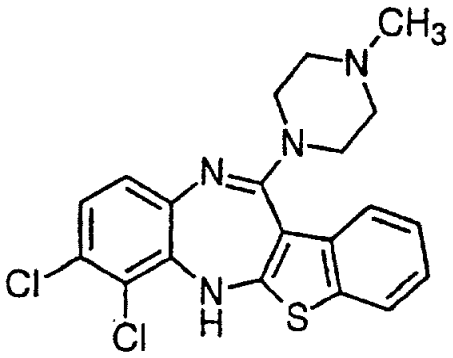


按照与实施例 1 所述同样的方法，用 5.3g 2－（2－氨基－4, 5－二氯苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯、2.7ml 1－甲基哌嗪、20ml 茴香醚和 4.8ml 四氯化钛及富马酸，制得了 571mg 8, 9－二氯－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬·一富马酸盐。熔点 243－245℃（分解）。

元素分析：计算值：$C_{20}H_{18}C_{12}N_4S \cdot C_4H_4O_4$：C, 54.04；H, 4.16；N, 10.50%；

实测值：C, 54.00；H, 4.10；N, 10.41%。

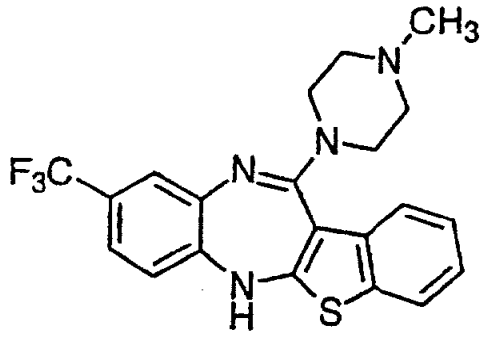
实施例 23



按照与实施例 1 所述同样的方法，用 4.2g 2－（6－氨基－2, 3－二氯苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯、22ml 1－甲基哌嗪、100ml 茴香醚、3.9ml 四氯化钛和富马酸，制得了 660mg 7, 8－二氯－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬·一富马酸盐。

熔点 235－236℃（分解）：元素分析：计算值：$C_{20}H_{18}Cl_2N_4S \cdot C_4H_4O_4$：C, 54.04；H, 4.16；N, 10.50%；实测值：C, 53.69；H, 4.19；N, 10.33%。

实施例 24

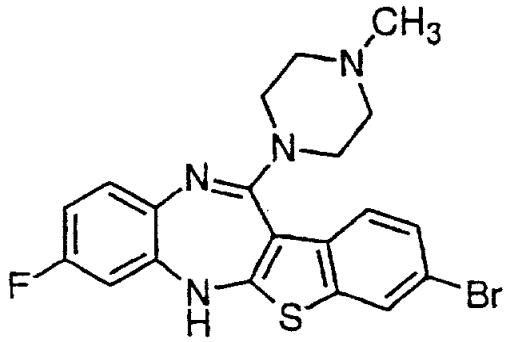


按照与实施例 1 所述同样的方法，用 2.8g 2－（2－氨基－4－三氟甲基苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯、15ml 1－甲基哌嗪、60ml 茴香醚、2.5ml 四氯化钛和富马酸，制得了 363mg 12－（4－甲基哌嗪－1－基）－9－三氟甲基－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬·二马来酸盐。

熔点 128－129℃：元素分析：计算值：$C_{21}H_{19}F_3N_4S \cdot 2C_4H_4O_4$：C, 53.70；H, 4.20；N, 8.64%；实测值：C, 53.56；H, 4.26；N, 8.56%。

00.02.29

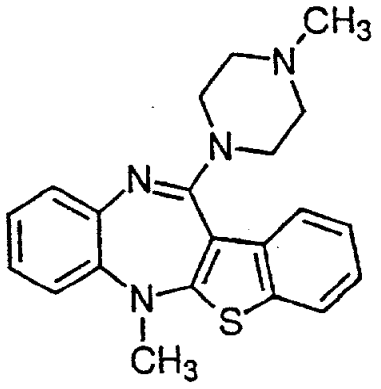
实施例 25



按照与实施例 1 所述同样的方法，用 3.8g 6－溴－2－（2－氨基－5－氟苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯、16ml 1－甲基哌嗪、85ml 茴香醚和 3.0ml 四氯化钛，制得了 1.16g 3－溴－8－氟－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬。熔点：219－221℃。

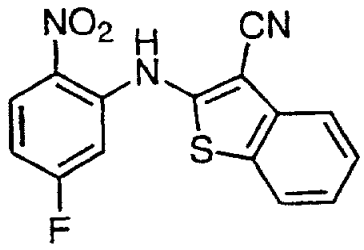
元素分析：计算值：$C_{20}H_{18}BrFN_4S$：C, 53.94；H, 4.07；N, 12.58%；实测值：C, 53.72；H, 3.88；N, 12.41%。

实施例 26



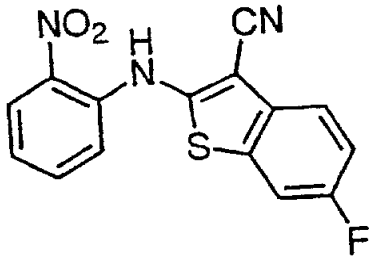
按照与实施例 1 所述同样的方法，用 3.2g 2－（N－甲基－2－硝基苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯、1－甲基哌嗪、80ml 茴香醚和 3.5ml 四氯化钛，制得了 166mg 6－甲基－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬。熔点：88－90℃。

原料合成例 50



将 276g 粉碎的碳酸钾加入到 116g 2－氨基苯并[b]噻吩－3－腈、370ml 二甲基甲酰胺和 73ml 2, 4－二氟硝基苯的溶液中，在 55℃下搅拌 5.5 小时。在冰冷却下将反应混合物搅拌 30 分钟，然后加入 1.9 升水，再搅拌 30 分钟。将析出的结晶抽吸过滤，用 1.9 升水洗涤，然后置于干燥箱中干燥一夜，得到 198g 粗结晶。将所得粗结晶悬浮于 700ml 乙酸乙酯中，在搅拌下加热回流 2 小时，同时除去水分。然后冷却，在 20℃搅拌 1 小时后将析出的结晶抽吸过滤，用 150ml 乙酸乙酯洗涤，经干燥后得到 123g 2－（5－氟－2－硝基苯胺基）苯并[b]噻吩－3－腈（红色结晶粉末）。熔点 161－163℃。

原料合成例 51

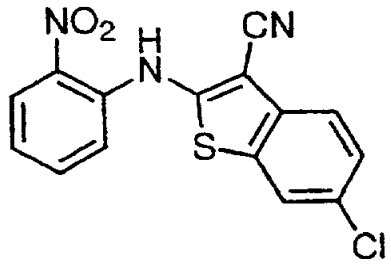


在冰冷却下将 3.5g 60％氢化钠一点一点地加入到 15g 2－氨基－6－氟苯并[b]噻吩－3－腈、140ml 四氢呋喃和 11.3g 2－氟硝基苯的溶液中，在 5℃静置 30 分钟后将析出的结晶抽吸过滤，用 120ml 异丙醚洗涤，经干燥后得到 8.0g 6－氟－2－（2－硝基苯胺基）苯并[b]噻吩－3－腈。

^{1}H－NMR（400MHz, $CDCl_3$）δ：10.13（br. s, 1H），8.28（d, J＝8.3Hz, 1H），7.75（m, 1H），7.61－7.57（m, 2H），7.43（m, 1H），7.25（m, 1H），7.10（m, 1H）

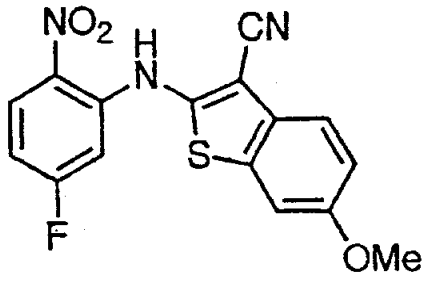
00.02.29

原料合成例 52



按照与原料合成例 51 所述同样的方法，用 2－氨基－6－氯苯并[b]噻吩－3－腈和 2－氟硝基苯，制得了 6－氯－2－（2－硝基苯胺基）苯并[b]噻吩－3－腈。

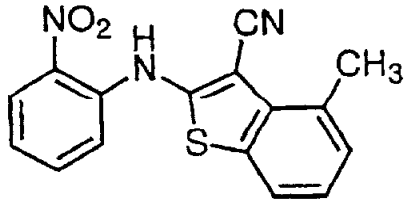
原料合成例 53



按照与原料合成例 51 所述同样的方法，用 5.2g 2－氨基－6－甲氧基苯并[b]噻吩－3－腈和 4.0g 2,4－二氟硝基苯，制得了 2.5g 6－甲氧基－2－（5－氟－2－硝基苯胺基）苯并[b]噻吩－3－腈。

^{1}H－NMR（400MHz，CDCl$_3$）δ：10.04（br，s，1H），8.33（m，1H），7.74（d，J＝8.8Hz，1H），7.23（s，1H），7.13（d，J＝8.8Hz，1H），7.04（d，J＝10.3Hz，1H），6.70（m，1H），3.88（s，3H）

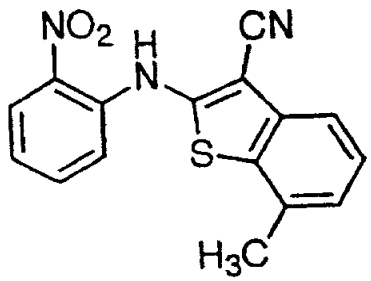
原料合成例 54



按照与原料合成例 51 所述同样的方法，用 3.8g 2－氨基－4－甲基苯并[b]噻吩－3－腈、3.5g 2－氯硝基苯和 45ml 二甲基亚砜，制得了 5.8g 4－甲基－2－（2－硝基苯胺基）苯并[b]噻吩－3－腈。

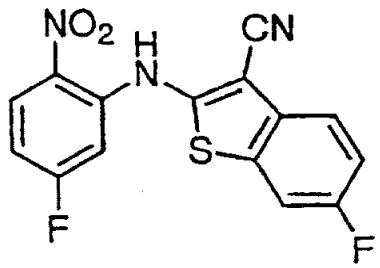
^{1}H－NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ：10.31（br，s，1H），8.28（d，J＝8.3Hz，1H），7.66－7.52（m，3H），7.27－7.11（m，2H），7.08（d，J＝7.4Hz，1H），2.81（s，3H）

原料合成例 55



按照与原料合成例 51 所述同样的方法，用 2－氨基－7－甲基苯并[b]噻吩－3－腈和 2－氟硝基苯，制得了 7－甲基－2－（2－硝基苯胺基）苯并[b]噻吩－3－腈。

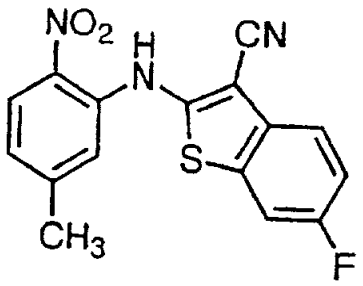
原料合成例 56



按照与原料合成例 51 所述同样的方法，用 4.9g 2－氨基－6－氟苯并[b]噻吩－3－腈和 4.1g 2，4－二氟硝基苯，制得了 7.8g 6－氟－2－（5－氟－2－硝基苯胺基）苯并[b]噻吩－3－腈。

^{1}H－NMR（400MHz，CDCl$_3$）δ：10.23（br，s，1H），8.35（dd，J＝9.3，5.1Hz，1H），7.81（dd，J＝8.8，4.9Hz，1H），7.48（d，J＝8.3Hz，1H），7.31－7.28（m，1H），7.14（d，J＝9.3Hz，1H），6.76（m，1H）。

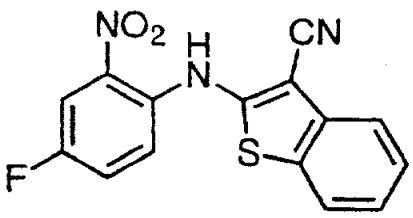
原料合成例 57



按照与原料合成例 51 所述同样的方法，用 5.0g 2－氨基－6－氟苯并[b]噻吩－3－腈、4.7g 3－氟－4－硝基甲苯和 55ml 二甲基亚砜，制得了 7.5g 6－氟－2－（5－甲基－2－硝基苯胺基）苯并[b]噻吩－3－腈。

^{1}H－NMR（400MHz，CDCl$_3$）δ：10.19（br，s，1H），8.17（d，J＝8.8Hz，1H），7.75（m，1H），7.44（d，J＝8.3Hz，1H），7.24－7.22（m，2H），6.89（d，J＝8.8Hz，1H），2.41（s，3H）

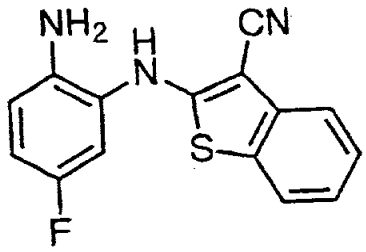
原料合成例 58



按照与原料合成例 51 所述同样的方法，用 4.0g 2－氨基苯并[b]噻吩－3－腈和 3.7g 2，5－二氟硝基苯，制得了 6.7g 2－（4－氟－2－硝基苯胺基）苯并[b]噻吩－3－腈。

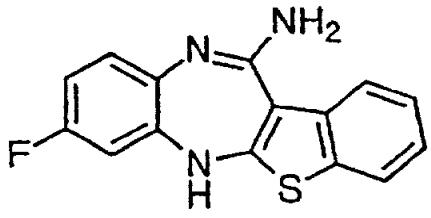
^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ：9.94（br，s，1H），8.01（m，1H），7.79（d，J=7.9Hz，1H），7.71（d，J=8.3Hz，1H），7.62（m，1H），7.50（dd，J=7.3，8.3Hz，1H），7.42-7.35（m，2H）

原料合成例 59



将 233g 86％亚硫酸氢钠悬浮于 240ml 二甲基甲酰胺中，加热到 110℃。在 110℃往该悬浮液中滴加已经加热到 65-70℃的含有 120g 2-（5-氟-2-硝基苯胺基）苯并[b]噻吩-3-腈、720ml 二甲基甲酰胺和 27.5ml 水的溶液。反应混合物在 110℃搅拌 1 小时，然后冷却到 20℃，用 1 小时的时间分 6 次加入 3.3 升水，在 20℃再搅拌 1.5 小时。抽吸过滤析出的结晶，用 2 升水洗涤后得到 158g（湿重量）2-（2-氨基-5-氟苯胺基）苯并[b]噻吩-3-腈（土黄色结晶）。熔点 178-180℃（分解）。

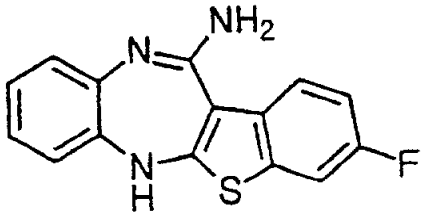
实施例 27



将 155g 2-（2-氨基-5-氟苯胺基）苯并[b]噻吩-3-腈悬浮于 250ml 甲醇和 200ml 水的混合液中，加入 42ml 35％盐酸，在搅拌下加热回流 5.5 小时。然后将反应混合物冷却，在 20℃搅拌 1 小时后抽吸过滤析出的结晶，依次用 500ml 水和 200ml 异丙醇洗涤，置于干燥箱中一夜后得到 104g 12-氨基-8-氟-6H-[1]苯并噻吩并[2,3-b]

[1,5]苯并二氮杂䓬·一盐酸盐（黄色结晶）。熔点 213－216℃（分解）。

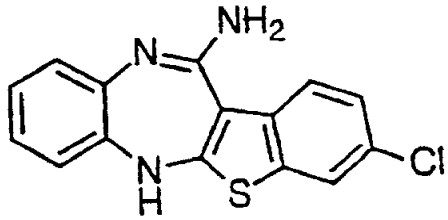
实施例 28



将 50g 二氯化锡（II）溶解在 250ml 加热到 50℃的 18％盐酸溶液中，然后加入 20g 6－氟－2－（2－硝基苯胺基）苯并[b]噻吩－3－腈在 280ml 乙醇中的悬浮液，将该混合物加热回流 4 小时。此后将反应混合物冷却到 40℃，倒入到 1 升水中，然后令其静置 30 分钟。将析出的结晶抽吸过滤，用 500ml 水洗涤后得到 15g 12－氨基－3－氟－6H－[1]苯并噻吩并[2,3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬·一盐酸盐。

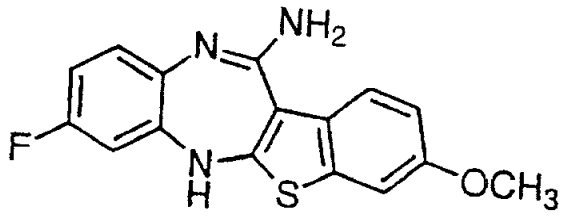
^{1}H－NMR（400MHz，DMSO－d6）δ：11.46（s，1H），9.92（s，1H），9.02（s，1H），9.00（s，1H），7.84（d，J＝6.3Hz，1H），7.69（m，1H），7.31（m，1H），7.20－6.98（m，4H）

实施例 29



按照与实施例 28 所述同样的方法，用 6－氯－2－（2－硝基苯胺基）苯并[b]噻吩－3－腈，制得了 12－氨基－3－氯－6H－[1]苯并噻吩并[2,3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬·一盐酸盐。

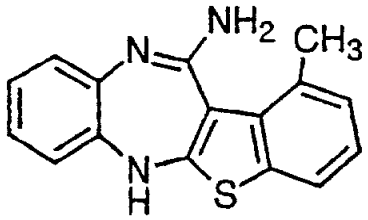
实施例 30



按照与实施例 28 所述同样的方法，用 2.5g 6－甲氧基－2－（5－氟－2－硝基苯胺基）苯并[b]噻吩－3－腈，制得了 2.1g 12－氨基－8－氟－3－甲氧基－6H－[1]苯并噻吩并[2,3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬·一盐酸盐。

H－NMR（400MHz，DMSO－d6）δ：11.68（br，s，1H），10.02（br，s，1H），9.09（br，s，1H），9.01（br，s，1H），7.58（d，J＝8.8Hz，1H），7.53（s，1H），7.10－6.95（m，3H），6.86（d，J＝9.3Hz，1H），3.78（s，3H）

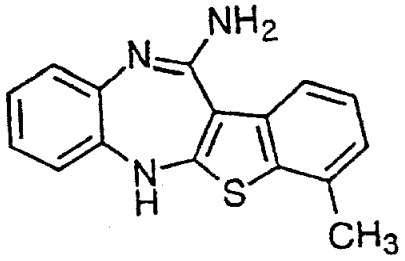
实施例 31



按照与实施例 28 所述同样的方法，用 2.5g 4－甲基－2－（2－硝基苯胺基）苯并[b]噻吩－3－腈，制得了 12－氨基－1－甲基－6H－[1]苯并噻吩并[2,3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬·一盐酸盐。

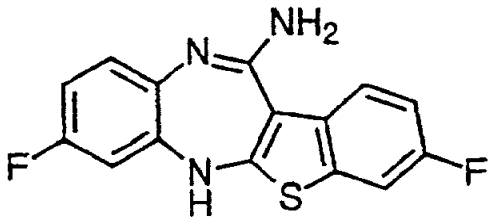
^{1}H－NMR（400MHz，DMSO－d6）δ：11.32（s，1H），10.02（s，1H），9.08（s，1H），8.64（s，1H），7.71（d，J＝7.3Hz，1H），7.27－7.15（m，5H），7.02（d，7.3Hz，1H），.2.36（s，3H）

实施例 32



按照与实施例 28 所述同样的方法，用 7－甲基－2－（2－硝基苯胺基）苯并[b]噻吩－3－腈，制得了 12－氨基－4－甲基－6H－[1]苯并噻吩并[2,3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬·一盐酸盐。

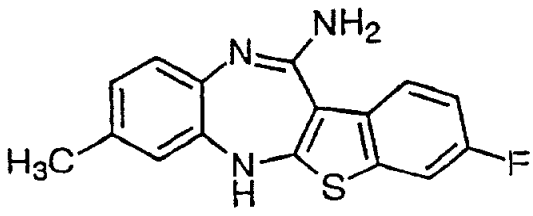
实施例 33



按照与实施例 28 所述同样的方法，用 7.8g 6－氟－2－（5－氟－2－硝基苯胺基）苯并[b]噻吩－3－腈，制得了 4.8g 12－氨基－3,8－二氟－6H－[1]苯并噻吩并[2,3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬·一盐酸盐。

^{1}H－NMR（400MHz，DMSO－d6）δ：11.51（s，1H），10.08（s，1H），9.05（s，2H），7.86（d，J＝8.7Hz，1H），7.70（m，1H），7.32（m，1H），7.11（m，1H），7.00（m，1H），6.86（d，J＝9.3Hz，1H）

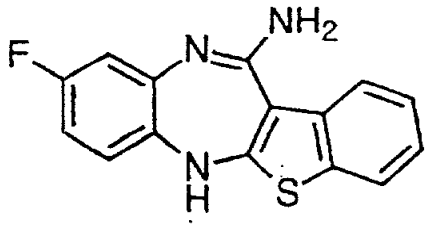
实施例 34



按照与实施例 28 所述同样的方法，用 7.4g 6－氟－2－（5－甲基－2－硝基苯胺基）苯并[b]噻吩－3－腈，制得了 8.5g 12－氨基－3－氟－8－甲基－6H－[1]苯并噻吩并[2,3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬·一盐酸盐。

^{1}H－NMR（400MHz，DMSO－d6）δ：11.53（br，s，1H），9.92（br，s，1H），9.02（br，s，1H），8.95（br，s，1H），7.84（d，J＝8.8Hz，1H），7.68（d，J＝8.7Hz，1H），7.30（dd，J＝8.3，9.3Hz，1H），6.96－6.91（m，2H），6.79（s，1H），2.22（s，3H）

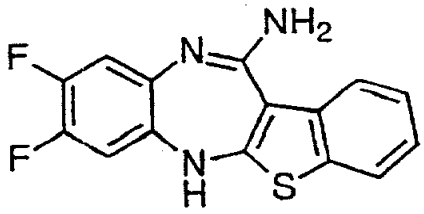
实施例 35



按照与实施例 28 所述同样的方法，用 6.7g 2－（4－氟－2－硝基苯胺基）苯并[b]噻吩－3－腈，制得了 4.8g 12－氨基－9－氟－6H－[1]苯并噻吩并[2,3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬·一盐酸盐。

^{1}H－NMR（400MHz，DMSO－d6）δ：11.73（s，1H），10.06（s，1H），9.14（s，1H），9.11（s，1H），7.87（d，J＝7.8Hz，1H），7.68（d，J＝7.8Hz，1H），7.42（dd，J＝8.3，7.3Hz，1H），7.28（dd，J＝7.8，7.3Hz，1H），7.10－7.04（m，2H），6.93（dd，J＝9.3，2.4Hz，1H）

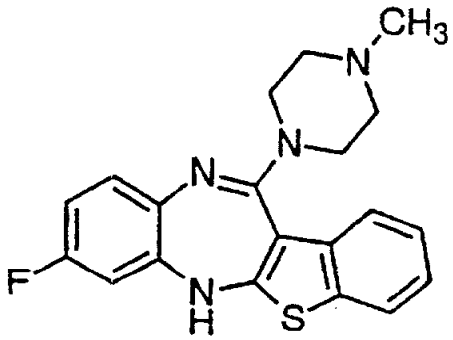
实施例 36



按照与原料合成例 51 所述同样的方法，用 5.0g 2－氨基苯并[b]噻吩－3－腈和 5.1g 2, 4, 5－三氟硝基苯，制得了 8.7g 2－（4, 5－二氟－2－硝基苯胺基）苯并[b]噻吩－3－腈的粗结晶，无需将其精制，按照与实施例 28 所述同样的方法，用 95g 二氯化锡（II）二水合物、65ml 18％盐酸和 120ml 乙醇制得了 7.7g 12－氨基－8, 9－二氟－6H－[1]苯并噻吩并[2,3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬·一盐酸盐。

^{1}H－NMR（400MHz, DMSO－d6）δ：11.36（br, s, 1H），9.97（s, 1H），9.16（br, s, 1H），9.09（br, s, 1H），7.90（d, J＝7.8Hz, 1H），7.69（d, J＝8.3Hz, 1H），7.44（t, J＝7.8Hz, 1H），7.32（dd, J＝7.8, 7.3Hz, 1H），7.21（dd, J＝7.9, 8.7Hz, 1H），7.05（t, J＝7.8Hz, 1H）

实施例 37



将 320ml 乙醇加入到 63.5g 8－氟－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬中，加热溶解后，加入 1.9g 活性炭，自然过滤，用 220ml 乙醇洗涤。将该溶液加热至 35℃，在搅拌下滴加 20.1g 马来酸在 95ml 有机溶剂中的水溶液（溶解后自然过滤）。将该溶液在 35℃搅拌 1 小时，冷却后在 20℃搅拌 2 小时，滤取析出的结晶，用 130ml 乙醇洗涤，在 50℃干燥后得到 50.8g 8－氟－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬·一马来酸盐（淡黄色结晶）。熔点 225－227℃（分解）。

用适当的有机酸或无机酸代替上述实施例中的马来酸，可以合成

下面的盐化合物。

实施例 38

8－氟－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2,3-b][1,5]苯并二氮杂䓬·一甲磺酸盐，熔点 303.5℃（分解）。

^{1}H－NMR（400MHz，DMSO－d6）δ：9.64（br，s，1H），8.36（s，1H），7.82（d，1H），7.38（dd，1H），7.25（dd，1H），6.89（dd，1H），6.79（dd，1H），6.62（d，1H），3.10－3.60（m，8H），2.85（s，3H），2.30（s，3H）．IR（KBr）：3246，1618，1518，1385 cm^{-1}．MS：m／e 366．　元素分析：计算值：　$C_{20}H_{19}FN_4S\cdot CH_4O_3S$：C，54.53；H，5.01；N，12.11%．实测值　：C，54.35；H，5.04；N，11.94%．

实施例 39

8－氟－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2,3-b][1,5]苯并二氮杂䓬·二硝酸盐。

熔点170℃（分解）．^{1}H－NMR（400MHz，DMSO－d6）δ：9.78（br，s，1H），7.92（d，1H），7.58－7.77（m，1H），7.45（dd，1H），7.33（dd，1H），6.77－6.98（m，3H），3.20－3.90（m，8H），2.84（s，3H）．IR（KBr）：3462，3043，1599，1508 cm^{-1}．MS：m／e 366．　元素分析：计算值：　$C_{20}H_{19}FN_4S\cdot 2HNO_3\cdot 0.5H_2O$：C，47.90；H，4.42；N，16.76%．实测值：：C，47.89；H，4.44；N，16.75%．

实施例 40

8－氟－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2,3-b][1,5]苯并二氮杂䓬·1.5 硫酸盐。

熔点236－239℃．^{1}H－NMR（400MHz，DMSO－d6）δ：9.69（br，1H），7.87（d，1H），7.80－7.86（m，1H），

7．42（dd，1H），7．30（dd，1H），6．60－7．10（m，3H），3．80－4．40（m，8H）．2．89（s，3H）．IR（KBr）：3406，2986，1597，1510cm^{-1}．MS：m／e366．

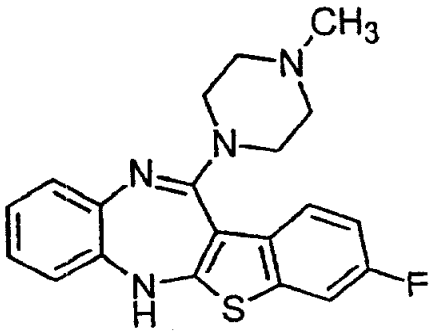
元素分析：计算值：$C_{20}H_{19}FN_4S \cdot 1.5H_2SO_4 \cdot 1.5H_2O$：C，44．43；H，4．66；N，10．36%．实测值：C，44．45；H，4．65；N，10．31%

实施例41

8－氟－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2,3-b][1,5]苯并二氮杂䓬·二磷酸盐。

熔点189－192℃．^{1}H－NMR（400MHz，DMSO－d6）δ：8．29（s，1H），7．81（d，1H），7．71（d，1H），7．35（dd，1H），7．23（dd，1H），6．87（dd，3H），6．70（d，1H），6．56（d，1H），2．40－3．90（m，8H），2．44（s，3H）．IR（KBr）：3429，2922，1597，1510cm^{-1}．MS：m／e366．元素分析：计算值：$C_{20}H_{19}FN_4S \cdot 2H_3PO_4 \cdot 1H_2O$：C，41．38；H，4．69；N，9．65%．实测值：C，41．54；H，5．11；N，9．66%．

实施例42

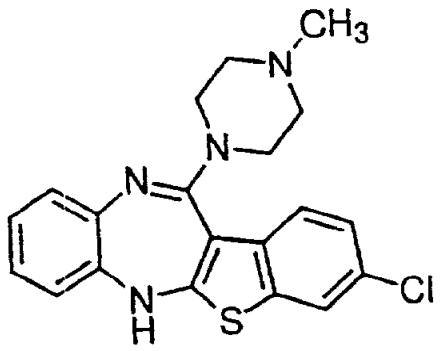


将12g 12－氨基－3－氟－6H－[1]苯并噻吩并[2,3-b][1,5]苯并二氮杂䓬·1盐酸盐溶解在140ml N－甲基哌嗪中，在搅拌下加热回流3小时。然后将反应混合物冷却到40℃，用250ml乙酸乙酯萃取，用100ml

饱和食盐水洗涤，乙酸乙酯层用硫酸镁干燥。将溶液自然过滤后在减压下蒸出溶剂，所得残留物用硅胶柱色谱（乙酸乙酯/甲醇）精制后得到 3－氟－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬的粗结晶。将所得到的粗结晶溶解在 30ml 乙酸乙酯中，加入 1.83g 马来酸在 20ml 乙醇中的溶液，滤取析出的结晶，用含水乙醇进行重结晶，得到 2.82g 3－氟－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬·1 马来酸盐。

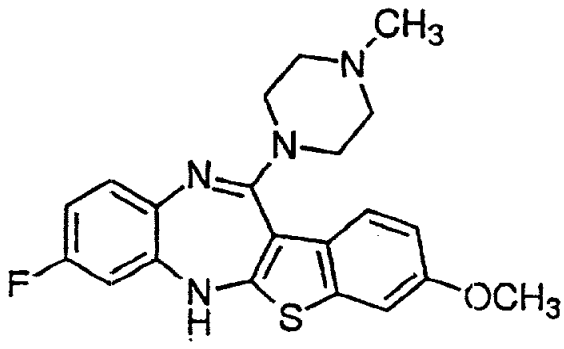
熔点 209℃；元素分析：计算值：$C_{20}H_{19}FN_4S \cdot C_4H_4O_4$：C, 59.74；H, 4.80；N, 11.61%；实测值：C, 59.66；H, 4.69；N, 11.56%。

实施例 43



按照与实施例 42 所述同样的方法，用 12－氨基－3－氯－6H－[1]苯并噻吩并[2,3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬·1 盐酸盐和 N－甲基哌嗪，制得了 3－氯－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬。

实施例 44

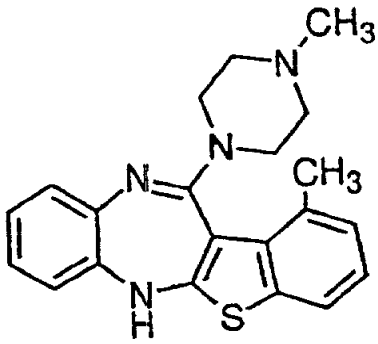


按照与实施例 42 所述同样的方法，用 1.6g 12－氨基－8－氟－3

－甲氧基－6H－[1]苯并噻吩并[2,3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬·1 盐酸盐、50ml N－甲基哌嗪和柠檬酸，制得了 1.0g 8－氟－3－甲氧基－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬的粗结晶。将该粗结晶溶解在 10ml 乙醇中，加入 552mg 柠檬酸的 10ml 乙醇溶液，析出的盐用乙酸乙酯和乙醇的混合溶剂进行重结晶，得到 204mg 8－氟－3－甲氧基－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬·1 柠檬酸盐·2 水合物。熔点 118－120℃。

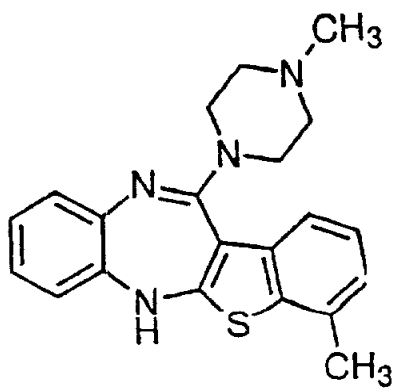
元素分析：计算值：$C_{21}H_{21}FN_4OS \cdot C_6H_8O_7 \cdot 2H_2O$：C, 51.92；H, 5.33；N, 8.97%；实测值：C, 52.18；H, 5.19；N, 8.63%。

实施例 45



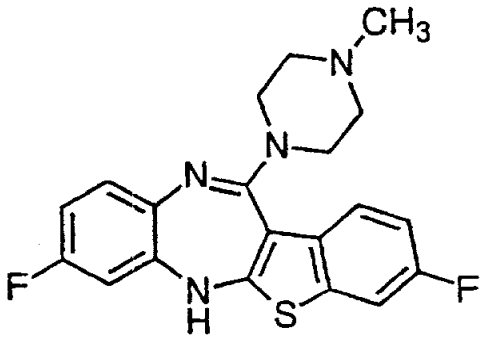
按照与实施例 42 所述同样的方法，用 12－氨基－1－甲基－6H－[1]苯并噻吩并[2,3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬·1 盐酸盐和 N－甲基哌嗪，制得了 1－甲基－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬。

实施例 46



按照与实施例 42 所述同样的方法，用 12－氨基－4－甲基－6H－[1]苯并噻吩并[2,3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬·1 盐酸盐和 N－甲基哌嗪，制得了 4－甲基－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2,3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬。

实施例 47

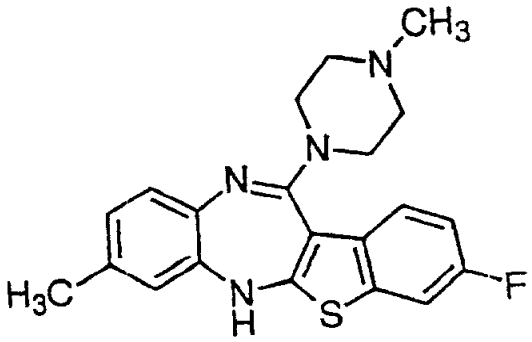


按照与实施例 42 所述同样的方法，用 8.0g 12－氨基－3, 8－二氟－6H－[1]苯并噻吩并[2,3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬·盐酸盐、100ml N－甲基哌嗪和马来酸，制得了 3.4g 3，8－二氟－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬·1 马来酸盐。熔点 211－213℃。

元素分析：计算值：$C_{20}H_{18}FN_4S \cdot C_4H_4O_4$：C, 57.59；H, 4.43；N, 11.19%。

实测值：C, 57.58；H, 4.37；N, 11.10%。

实施例 48

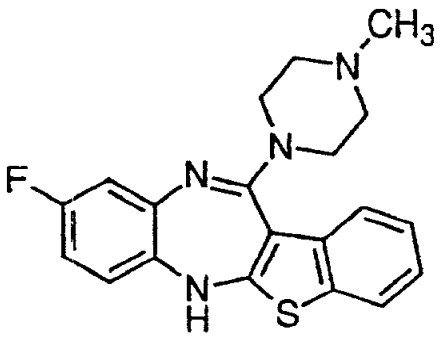


按照与实施例 42 所述同样的方法，用 8.5g 12－氨基－3－氟－8－甲基－6H－[1]苯并噻吩并[2,3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬·1 盐酸盐、100ml N－甲基哌嗪和盐酸，制得了 3－氟－8－甲基－12－（4－甲基哌嗪－

1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬·2盐酸盐。

熔点240－242℃（分解）. ^{1}H－NMR（400MHz，DMSO－d6）δ：11.82（br，s，2H），11.09（br，s，1H），7.89－7.54（m，2H），7.33－7.26（m，2H），6.98－6.96（m，2H），4.79－2.87（m，11H），2.24（s，3H）

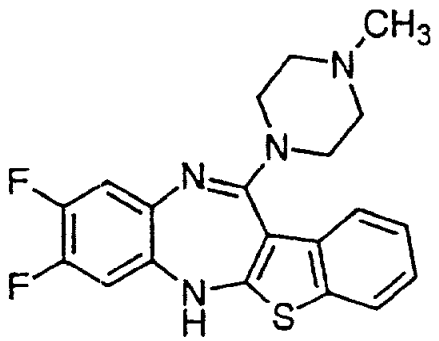
实施例 49



按照与实施例 42 所述同样的方法，用 2.0g 12－氨基－9－氟－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬·1 盐酸盐、40ml N－甲基哌嗪和马来酸，制得了 1.2g 9－氟－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬·2 马来酸盐。

熔点 136－137℃；元素分析：计算值：$C_{20}H_{19}FN_4S \cdot 2C_4H_4O_4$：C, 56.18；H, 4.55；N, 9.36%。实测值：C, 56.14；H, 4.58；N, 9.32%。

实施例 50

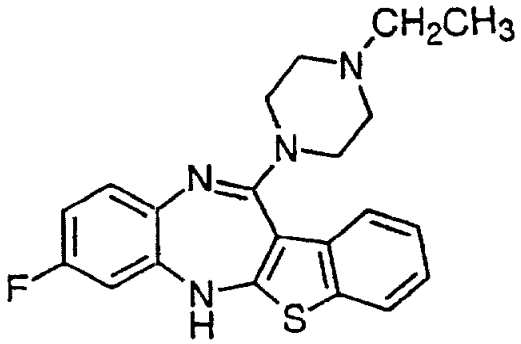


按照与实施例 42 所述同样的方法，用 4.0g 12－氨基－8, 9－二氟－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬·1 盐酸盐、40ml N－甲基哌嗪和马来酸，制得了 924mg 8, 9－二氟－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬·1 马来

酸盐。熔点 144－146℃（分解）。

元素分析：计算值：$C_{20}H_{18}F_2N_4S \cdot C_4H_4O_4$：C, 57.59；H, 4.43；N, 11.19%。实测值：C, 57.39；H, 4.44；N, 11.10%。

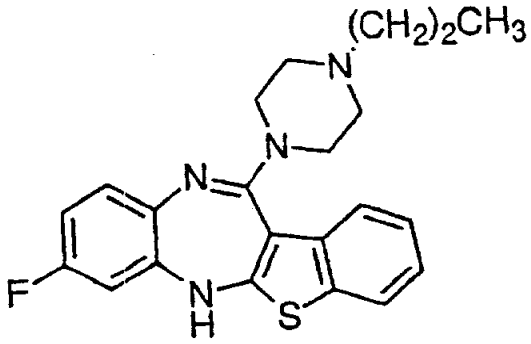
实施例 51



按照与实施例 42 所述同样的方法，用 1.3g 12－氨基－8－氟－6H－[1]苯并噻吩并[2,3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬·1 盐酸盐、25ml N－甲基哌嗪和马来酸，制得了 731mg 8－氟－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬·1 马来酸盐。

熔点 211－212℃：元素分析：计算值：$C_{21}H_{21}FN_4S \cdot C_4H_4O_4$：C, 60.47；H, 5.07；N, 11.28%。实测值：C, 60.30；H, 5.03；N, 11.18%。

实施例 52

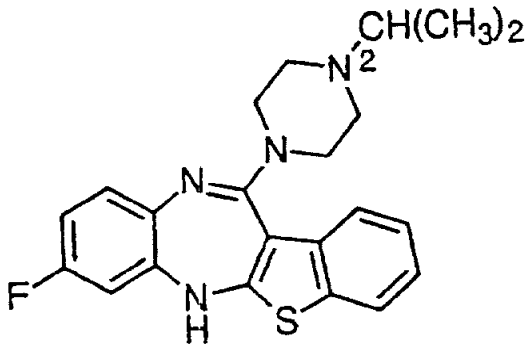


按照与实施例 42 所述同样的方法，用 1.5g 12－氨基－8－氟－6H－[1]苯并噻吩并[2,3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬·1 盐酸盐、17g N－正丙基哌嗪和 10ml 二甲基亚砜及盐酸，制得了 850mg 8－氟－12－（4－丙基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2,3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬的粗结晶。将该粗结晶溶解在 12ml 乙酸乙酯中，加入 5.5mol/l 盐酸的乙

醚溶液，得到 757mg 8－氟－12－（4－丙基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2,3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬·2 盐酸盐·1.5 水合物。

熔点 215-217℃(分解)：元素分析：计算值：$C_{22}H_{23}FN_4S \cdot 2HCl \cdot 3/2H_2O$：C, 53.44；H, 5.71；N, 11.33%。实测值：C, 53.33；H, 5.78；N, 11.14%。

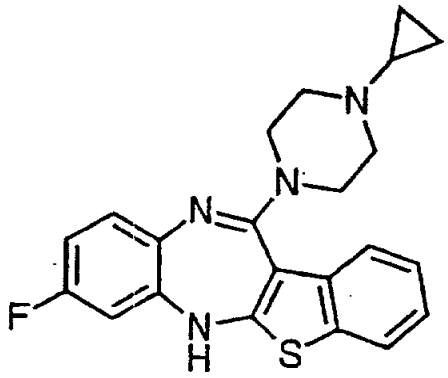
实施例 53



按照与实施例 42 所述同样的方法，用 1.5g 12－氨基－8－氟－6H－[1]苯并噻吩并[2,3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬·1 盐酸盐、17g N－异丙基哌嗪和 10ml 二甲基亚砜及马来酸，制得了 521mg 8－氟－12－（4－异丙基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2,3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬·1 马来酸盐。

熔点 217℃：元素分析：计算值：$C_{22}H_{23}FN_4S \cdot C_4H_4O_4$：C, 61.16；H, 5.33；N, 10.97%。实测值：C, 61.03；H, 5.30；N, 10.91%。

实施例 54

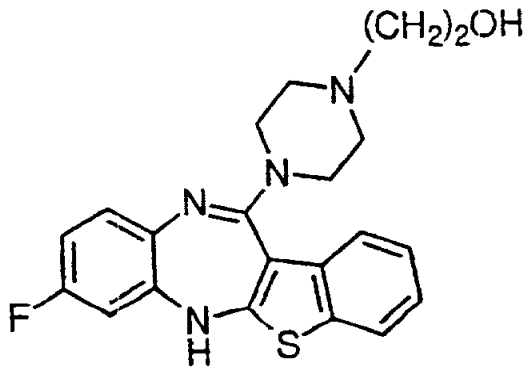


按照与实施例 42 所述同样的方法，用 1.7g 12－氨基－8－氟－6H－[1]苯并噻吩并[2,3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬·1 盐酸盐、8.0g N－环丙基哌嗪和 10ml 二甲基亚砜及马来酸，制得了 877mg 12－（4－环丙

基哌嗪－1－基）－8－氟－6H－[1]苯并噻吩并[2,3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬·1马来酸盐。

熔点 182－183℃；元素分析：计算值：$C_{22}H_{21}FN_4S \cdot C_4H_4O_4$：C, 61.40；H, 4.95；N, 11.02%。实测值：C, 61.28；H, 4.88；N, 10.82%。

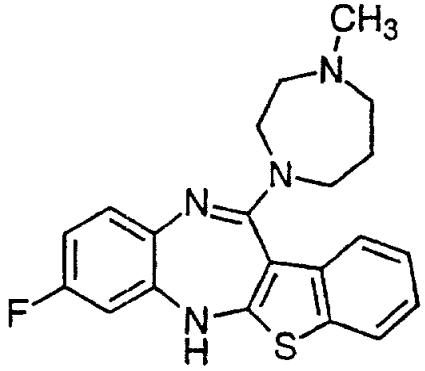
实施例 55



按照与实施例 42 所述同样的方法，用 1.3g 12－氨基－8－氟－6H－[1]苯并噻吩并[2,3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬·1盐酸盐、12.5ml N－（2－羟基乙基）哌嗪和 5ml 二甲基亚砜及马来酸，制得了 1.18g 8－氟－12－〔4－（2－羟基乙基）哌嗪－1－基〕－6H－[1]苯并噻吩并[2,3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬·2马来酸盐·1水合物。熔点 75－77℃。

元素分析：计算值：$C_{21}H_{21}FN_4OS \cdot 2C_4H_4O_4 \cdot H_2O$：C, 53.86；H, 4.83；N, 8.66%。实测值：C, 53.80；H, 4.94；N, 8.67%。

实施例 56

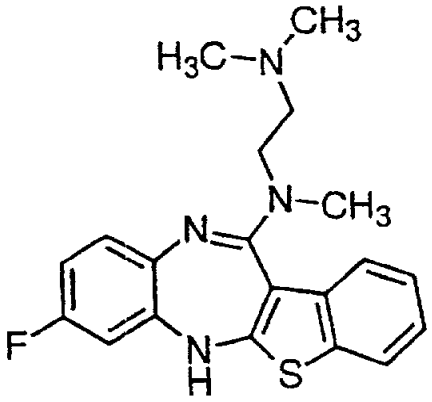


按照与实施例 42 所述同样的方法，用 1.4g 12－氨基－8－氟－6H－[1]苯并噻吩并[2,3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬·1盐酸盐、5.4g N－甲基高哌嗪和 25ml 二甲基亚砜及柠檬酸，制得了 455mg 8－氟－12－（4

－甲基高哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2,3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬·1 柠檬酸盐·0.5 水合物。熔点 98－100℃（分解）。

元素分析：计算值：$C_{21}H_{21}FN_4S \cdot C_6H_8O_7 \cdot 1/2H_2O$：C, 55.76；H, 5.20；N, 9.63%。实测值：C, 55.48；H, 5.60；N, 9.64%。

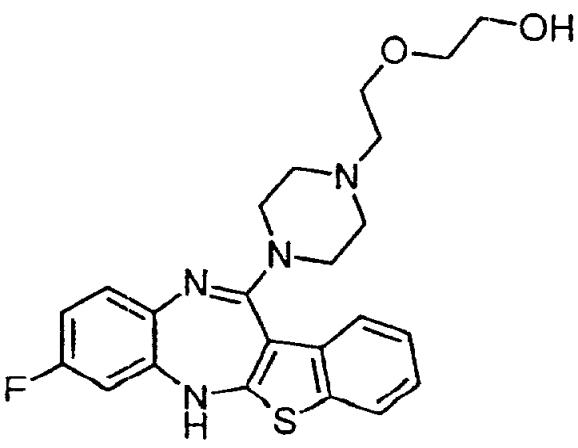
实施例 57



按照与实施例 42 所述同样的方法，用 1.3g 12－氨基－8－氟－6H－[1]苯并噻吩并[2,3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬·1 盐酸盐、13g N, N, N′－三甲基乙二胺、5ml 二甲基亚砜和柠檬酸，制得了 289mg 8－氟－12－〔N－（2－二甲基氨基乙基）－N－甲基氨基〕－6H－[1]苯并噻吩并[2,3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬·1 柠檬酸盐·1 水合物。

熔点 72－74℃（分解）。元素分析：计算值：$C_{20}H_{21}FN_4S \cdot C_6H_8O_7 \cdot H_2O$：C, 53.97；H, 5.40；N, 9.68%。实测值：C, 53.60；H, 5.27；N, 9.02%。

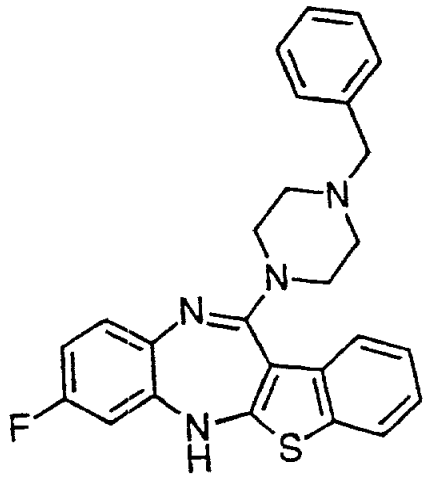
实施例 58



按照与实施例 42 所述同样的方法，用 1.6g 12－氨基－8－氟－6H－[1]苯并噻吩并[2,3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬·1 盐酸盐、13g 1－〔2－（2－羟基乙氧基）乙基〕哌嗪和 5ml 二甲基亚砜，制得了 422mg 8－氟－12－{4－〔2－（2－羟基乙氧基）乙基〕－1－哌嗪基}－6H－[1]苯并噻吩并[2,3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬。

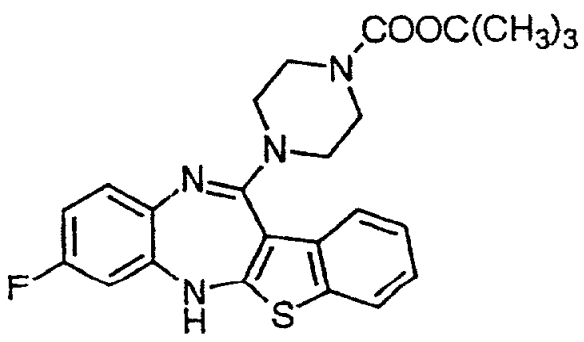
熔点 198℃；元素分析：计算值：$C_{23}H_{25}FN_4O_2S$：C, 62.71；H, 5.72；N, 12.72%。实测值：C, 62.63；H, 5.59；N, 12.57%。

实施例 59



按照与实施例 42 所述同样的方法，用 2.1g 12－氨基－8－氟－6H－[1]苯并噻吩并[2,3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬·1 盐酸盐、25g N－苄基哌嗪、10ml 二甲基亚砜和盐酸，制得了 360mg 8－氟－12－（4－苄基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2,3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬·2 盐酸盐。熔点 260－262℃。

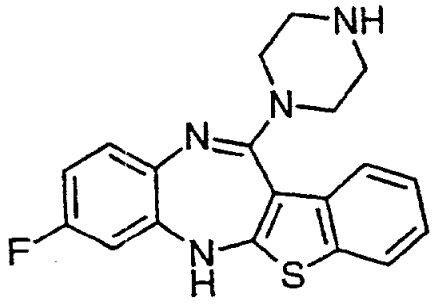
实施例 60



按照与实施例 42 所述同样的方法，用 2.0g 12－氨基－8－氟－6H－[1]苯并噻吩并[2,3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬·1 盐酸盐、5.0g 1－哌嗪羧酸叔丁酯和 15ml 二甲基亚砜，制得了 1.6g 8－氟－12－（4－叔丁氧基羰基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2,3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬。

^{1}H－NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ：7.76（d，J＝7.8Hz，1H），7.60（d，J＝7.8Hz，1H），7.32（dd，J＝7.4，7.1Hz，1H），7.22（dd，J＝9.2，8.3Hz，1H），6.97（dd，J＝8.8，2.9Hz，1H），6.70（dd，J＝8.3，2.8Hz，1H），6.42（dd，J＝8.8，2.9Hz，1H），5.18（br，s，1H），4.20－0.70（m，9H），1.44（s，9H）.

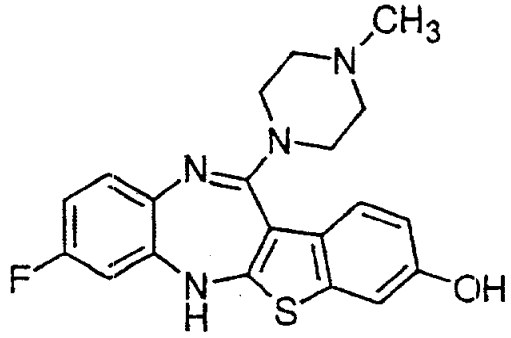
实施例 61



将 1.6g 8－氟－12－（4－叔丁氧基羰基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2,3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬溶解在 8ml 三氟乙酸中，在室温下搅拌 3 小时后减压蒸出三氟乙酸。将残留物溶解在乙酸乙酯中，加入饱和碳酸氢钠水溶液，在室温下再搅拌 2 小时，乙酸乙酯层用硫酸镁干燥。自然过滤后蒸出溶剂，用硅胶柱色谱（氯仿：甲醇＝4：1）分离精制，得到 1.7g 8－氟－12－（哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2,3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬。用马来酸将其处理后得到 347mg 8－氟－12－（哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2,3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬·3/2 马来酸盐·1/2 水合物。熔点 141－143℃（分解）。

元素分析：计算值：$C_{19}H_{17}FN_4S \cdot 3/2C_4H_4O_4 \cdot 1/2H_2O$：C, 56.17；H, 4.34；N, 10.48%。实测值：C, 56.30；H, 4.58；N, 10.08%。

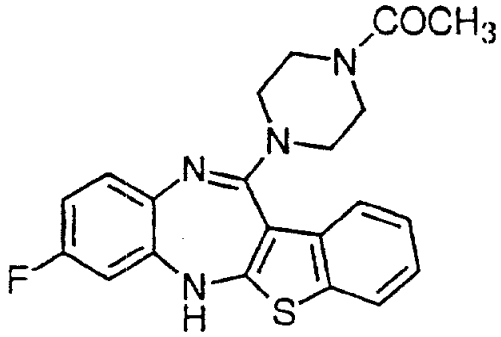
实施例 62



将 500mg 8－氟－3－甲氧基－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬溶解在 15ml 二氯甲烷中，加入 2.10ml 乙二硫醇和 2.51g 三氯化铝，在室温下搅拌 2 小时。往反应混合物中加入 50ml 水，然后加入 10％氢氧化钠水溶液，使其变成碱性。用氯仿萃取，依次用水和饱和氯化钠水溶液洗涤后用硫酸镁干燥。减压蒸出溶剂后用硅胶柱色谱（氯仿：甲醇＝5：1）分离，用乙酸乙酯重结晶后得到 251mg 8－氟－3－羟基－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬。

^{1}H－NMR（400MHz, CDCl$_3$）δ：7.59（d, 1H），7.01（d, 1H），6.96（dd, 1H），6.83（dd, 1H），6.68（m, 1H），6.41（dd, 1H），5.09（br, s, 1H），4.00－2.00（m, 8H），2.34（s, 3H）.

实施例 63

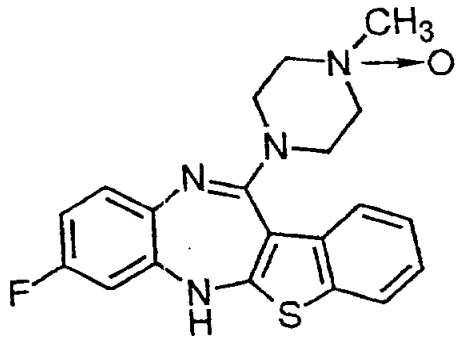


往 260mg 8－氟－12－（哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并

[2,3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬溶解于 5ml 甲苯的溶液中加入 230mg 无水乙酸和 375mg 三乙胺，然后在 80℃搅拌 30 分钟。将反应混合物冷却至室温后用氯仿萃取，用水洗涤，然后用无水硫酸镁干燥。自然过滤后在减压下蒸出溶剂，用甲醇重结晶后得到 97mg 8－氟－12－（4－乙酰基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2,3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬·1/4 水合物。熔点>290℃。

元素分析：计算值：$C_{21}H_{19}FN_4OS \cdot 1/4H_2O$：C, 63.22；H, 4.93；N, 14.04%。实测值：C, 62.97；H, 4.67；N, 13.75%。

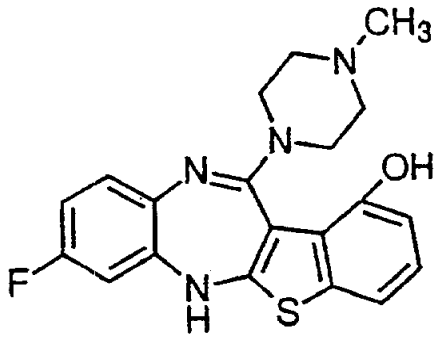
实施例 64



往 100mg 8－氟－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬的 2ml 乙醇溶液中加入 0.1ml 30％过氧化氢，在室温下搅拌 3 小时后放置一昼夜。将所得悬浮液过滤后减压蒸出溶剂，所得残留物用硅胶柱色谱（氯仿：甲醇＝5：1）精制后得到 50mg 8－氟－12－（4－甲基哌嗪－4－氧化物－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬黄色油状物。

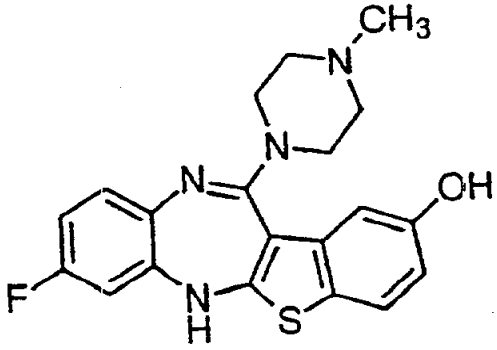
^{1}H－NMR（400MHz, $CDCl_3$）δ3.00－3.80（8H, m, $CH_2 \times 4$），3.25（3H, s, CH_3），6.46（1H, dd, J＝2.9, 8.8Hz, ArH），6.74（1H, ddd, J＝2.4, 2.9, 8.3Hz, ArH），6.97（1H, dd, J＝2.9, 8.8Hz, ArH），7.24（1H, d, J＝7.4Hz, ArH），7.37（1H, dd, J＝7.3, 7.8Hz, ArH），7.63（1H, d, J＝8.3Hz, ArH），7.72（1H, d, J＝8.3Hz, ArH）. MS：m／e 383（M＋1）.

实施例 65



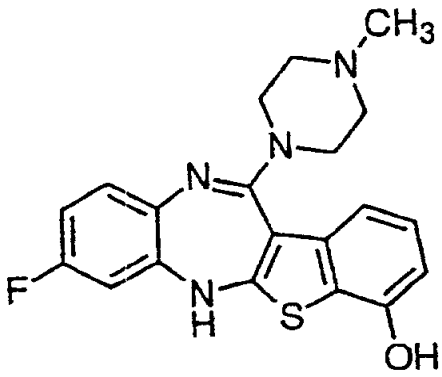
按照与实施例 62 所述同样的方法，用 8－氟－1－甲氧基－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬、二氯甲烷、乙二硫醇和三氯化铝，制得了 8－氟－1－羟基－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬。

实施例 66



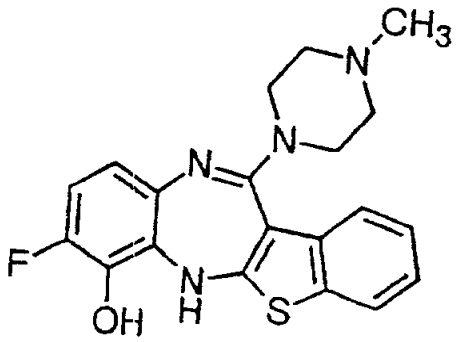
按照与实施例 62 所述同样的方法，用 8－氟－2－甲氧基－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬、二氯甲烷、乙二硫醇和三氯化铝，制得了 8－氟－2－羟基－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬。

实施例 67



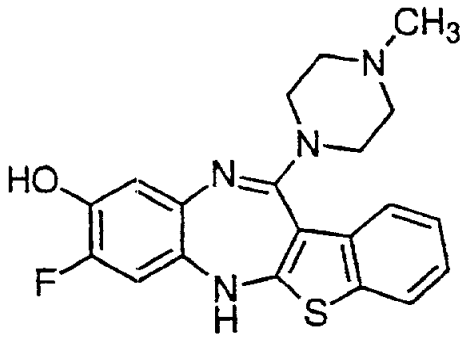
按照与实施例 62 所述同样的方法，用 8－氟－4－甲氧基－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬、二氯甲烷、乙二硫醇和三氯化铝，制得了 8－氟－4－羟基－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬。

实施例 68



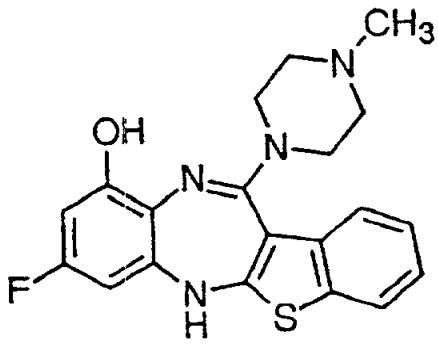
按照与实施例 62 所述同样的方法，用 8－氟－7－甲氧基－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬、二氯甲烷、乙二硫醇和三氯化铝，制得了 8－氟－7－羟基－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬。

实施例 69



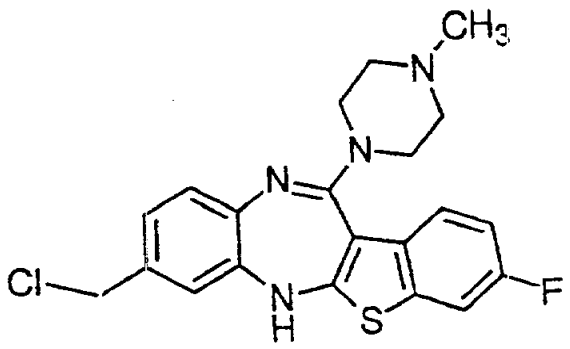
按照与实施例 62 所述同样的方法，用 8－氟－9－甲氧基－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬、二氯甲烷、乙二硫醇和三氯化铝，制得了 8－氟－9－羟基－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬。

实施例 70



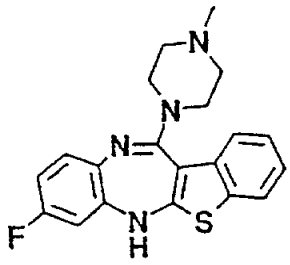
按照与实施例 62 所述同样的方法，用 8－氟－10－甲氧基－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬、二氯甲烷、乙二硫醇和三氯化铝，制得了 8－氟－10－羟基－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬。

实施例 71



将 3－氟－8－甲基－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬溶解在四氯化碳中，在 2, 2′－偶氮二异丁腈存在下使之与 N－氯琥珀酰亚胺反应，从而制得 8－氯甲基－3－氟－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬。

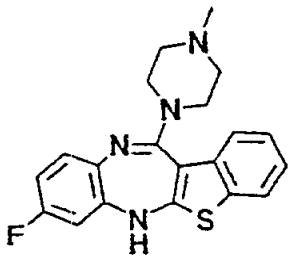
实施例 72



将 102g 12－氨基－8－氟－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬盐酸盐悬浮于 600ml 甲苯中，在搅拌下加热回流 3 小时，除去水分。然后在氮气流下冷却到 70℃，加入 300ml N－甲基哌嗪，在氮气流下加热搅拌 1.5 小时，使内部温度达到 120℃，以除去甲苯。在氮气流下在 120℃再加热 2.5 小时，然后使反应混合物冷却至 25℃。往反应混合物中加入 600ml 乙酸乙酯和 450ml 水，进行萃取操作。所得乙酸乙酯层用 300ml 水洗涤 3 次，在确认洗出水的 pH 值达到 7～8 后，在减压下蒸出溶剂，使溶液浓缩。再加入 100ml 乙腈，进行共沸浓缩，使溶剂蒸干。往残留物中加入 300ml 乙腈，加热溶解后使溶液冷却，在-10℃～-5℃搅拌 2.5 小时，使其结晶出来。将析出的结晶抽吸过滤，

用 100ml 乙腈洗涤，干燥后得到 65.5g 8－氟－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬。熔点 167－169℃。

实施例 73



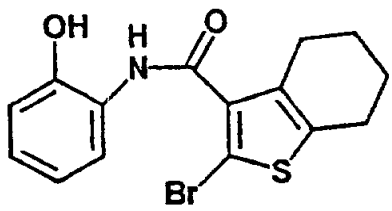
用 1 当量盐酸代替实施例 2 中的马来酸，便制得 8－氟－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－6H－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬·1 盐酸盐。

熔点：310.3℃

MS：m/e 366、

元素分析：计算值：$C_{20}H_{19}FN_4S \cdot HCl$：C, 59.62；H, 5.00；N, 13.91%。实测值：C, 59.43；H, 5.02；N, 13.88%。

原料合成例 60

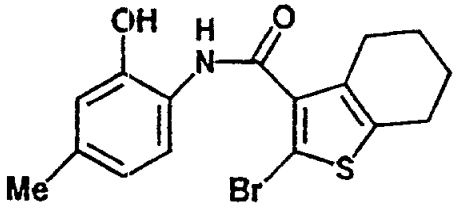


将 6g 2－溴－4, 5, 6, 7－四氢苯并[b]噻吩－3－羧酸悬浮于 30ml 亚硫酰氯中，在搅拌下加热回流 75 分钟。减压蒸出亚硫酰氯，所得残留物溶解于 50ml 甲苯中。在冰冷却下将该甲苯溶液滴加到 2.5g 2－氨基苯酚的 50ml 吡啶溶液中。在室温下搅拌 2 小时。用薄层色谱确认反应完毕后，减压蒸出溶剂。将残留物溶解在乙酸乙酯中，用稀盐酸及饱和碳酸氢钠水溶液洗涤后用硫酸镁干燥。减压蒸出溶剂，往残留物中加入二异丙基醚，过滤后得到 5.3g 2－溴－4, 5, 6, 7－四氢－N

－（2－羟基苯基）－苯并[b]噻吩－3－羧酰胺。

^{1}H－NMR（400MHz，CDCl$_3$）δ：8.65（br，1H），7.94（br，1H），7.15－7.19（m，2H），7.06（d，J＝8.3Hz，1H），6.91（m，1H），2.75－2.78（m，2H），2.67－2.70（m，2H），1.77－1.86（m，4H）

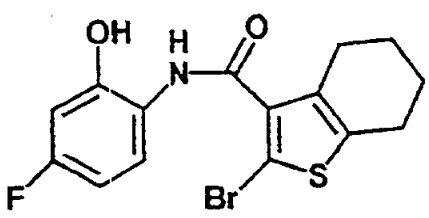
原料合成例 61



按照与原料合成例 60 所述同样的方法，用 6g 2－溴－4，5，6，7－四氢苯并[b]噻吩－3－羧酸、30ml 亚硫酰氯和 3.14g 2－氨基－5－甲基苯酚，制得了 5.8g 2－溴－4，5，6，7－四氢－N－（2－羟基－4－甲基苯基）－苯并[b]噻吩－3－羧酰胺。

^{1}H－NMR（400MHz，DMSO－d6）δ：9.66（s，1H），9.33（br，1H），7.62（d，J＝8.3Hz，1H），6.71（s，1H），6.62（d，J＝8.3Hz，1H），2.66－2.50（m，4H），2.22（s，3H），1.76－1.72（m，4H）

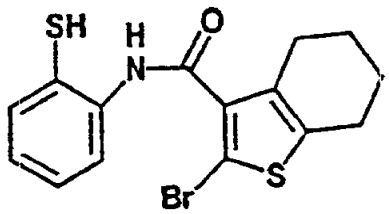
原料合成例 62



按照与原料合成例 60 所述同样的方法，用 2－溴－4，5，6，7－四氢苯并[b]噻吩－3－羧酸、亚硫酰氯和 2－氨基－5－氟苯酚，制得了 2－溴－4，5，6，7－四氢－N－（4－氟－2－羟基苯基）－苯并[b]噻吩－

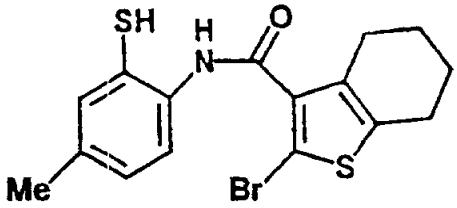
3－羧酰胺。

原料合成例 63



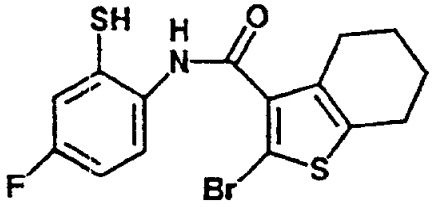
按照与原料合成例 60 所述同样的方法，用 2－溴－4, 5, 6, 7－四氢苯并[b]噻吩－3－羧酸、亚硫酰氯和 2－氨基－苯硫酚，制得了 2－溴－4, 5, 6, 7－四氢－N－（2－巯基苯基）－苯并[b]噻吩－3－羧酰胺。

原料合成例 64



按照与原料合成例 60 所述同样的方法，用 2－溴－4, 5, 6, 7－四氢苯并[b]噻吩－3－羧酸、亚硫酰氯和 2－氨基－5－甲基－苯硫酚，制得了 2－溴－4, 5, 6, 7－四氢－N－（2－巯基－4－甲基苯基）－苯并[b]噻吩－3－羧酰胺。

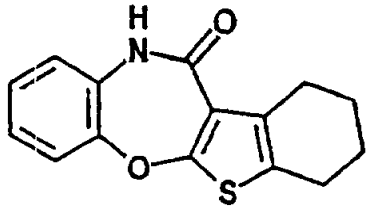
原料合成例 65



按照与原料合成例 60 所述同样的方法，用 2－溴－4, 5, 6, 7－四氢苯并[b]噻吩－3－羧酸、亚硫酰氯和 2－氨基－5－氟－苯硫酚，制得了 2－溴－4, 5, 6, 7－四氢－N－（4－氟－2－巯基苯基）－苯并[b]

噻吩－3－羧酰胺。

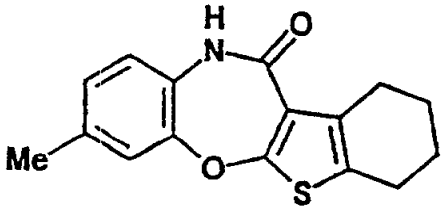
实施例 74



往 5.3g 2－溴－4, 5, 6, 7－四氢－N－（2－羟基苯基）－苯并[b]噻吩－3－羧酰胺的 50ml 二甲基亚砜溶液中加入 4.2g 碳酸钾，在 140℃搅拌 4 小时。用薄层色谱确认反应完毕后，使反应混合物冷却至室温，并将其倒入到 300ml 水中。用盐酸中和后用氯仿萃取 2 次，用饱和食盐水洗涤。有机层用硫酸镁干燥，减压蒸出溶剂，残留物用硅胶柱色谱（氯仿）精制，得到 2.1g 1, 2, 3, 4－四氢－[1]苯并噻吩并[2, 3-b][1,5]苯并氧杂吖庚因－12(11H)－酮。

^{1}H－NMR（400MHz, DMSO－d6）δ：7.81（br, 1H），7.10－7.17（m, 3H），6.98（d, J＝8.3Hz, 1H），2.75－2.78（m, 2H），2.58－2.61（m, 2H），1.73－1.83（m, 4H）。

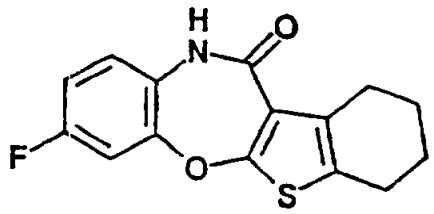
实施例 75



按照与实施例 18 所述同样的方法，用 5.8g 2－溴－4, 5, 6, 7－四氢－N－（2－羟基－4－甲基苯基）－苯并[b]噻吩－3－羧酰胺、80ml 二甲基亚砜和 4.7g 碳酸钾，制得了 1.87g 1, 2, 3, 4－四氢－8－甲基－[1]苯并噻吩并[2, 3-b][1,5]苯并氧杂吖庚因－12(11H)－酮。

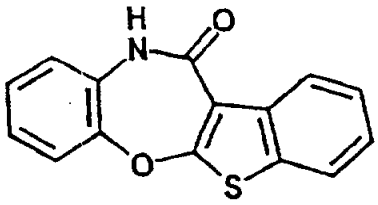
^{1}H－NMR（400MHz，DMSO－d6）δ：10．03（s，1H），7．03－6．99（m，3H），2．62－2．56（m，4H），2．25（s，3H），1．73－1．67（m，4H）

实施例 76



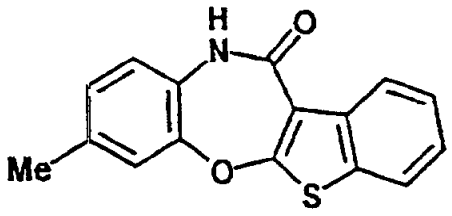
按照与实施例 74 所述同样的方法，用 2－溴－4，5，6，7－四氢－N－（4－氟－2－羟基苯基）－苯并[b]噻吩－3－羧酰胺、二甲基亚砜和碳酸钾，制得了 8－氟－1，2，3，4－四氢－[1]苯并噻吩并[2，3-b] [1,5]苯并氧杂吖庚因－12(11H)－酮。

实施例 77



将 1.5g 1，2，3，4－四氢－[1]苯并噻吩并[2，3-b] [1,5]苯并氧杂吖庚因－12(11H)－酮和 2.6g 二氯二氰基－对苯醌溶解在 45ml 苯中，在搅拌下加热回流 12 小时。将反应混合物进行减压蒸馏以除去溶剂，将残留物加入到氯仿/水的混合液中，有机层用水洗涤后用硫酸镁干燥，减压蒸出溶剂，残留物用硅胶柱色谱（氯仿）精制，得到 1.25g [1]苯并噻吩并[2，3-b] [1,5]苯并氧杂吖庚因－12(11H)－酮。熔点 240－242℃。

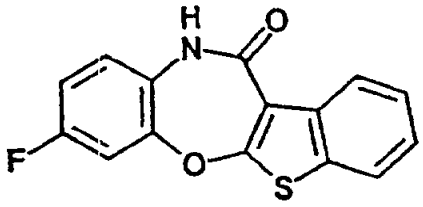
实施例 78



按照与实施例 77 所述同样的方法，用 1.87g 1, 2, 3, 4－四氢－8－甲基－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂吖庚因－12(11H)－酮、3.1g 二氯二氰基－对苯醌和 55ml 苯，制得了 1.5g 8－甲基－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂吖庚因－12(11H)－酮。

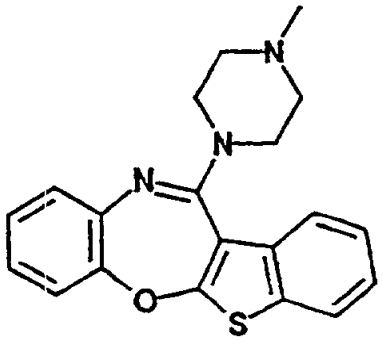
^{1}H－NMR（400MHz，DMSO－d6）δ：10.26（s，1H），8.25（d，J＝8.3Hz，1H），7.89（d，J＝7.8Hz，1H），7.43－7.38（m，2H），7.14－7.06（m，2H），7.10（s，1H），2.09（s，3H）

实施例 79



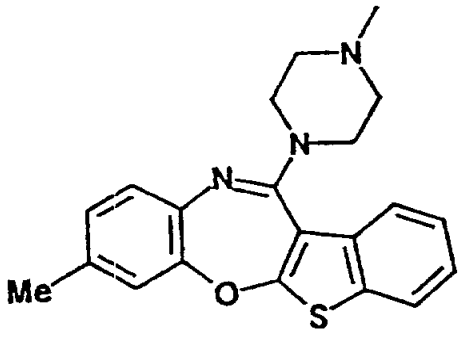
按照与实施例 77 所述同样的方法，用 8－氟－1, 2, 3, 4－四氢－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂吖庚因－12(11H)－酮、二氯二氰基－对苯醌和苯，制得了 8－氟－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂吖庚因－12(11H)－酮。

实施例 80



将 0.7g [1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂叶庚因－12(11H)－酮悬浮在 5ml 磷酰氯中，加入 0.17ml N, N－二甲基苯胺，然后在搅拌下加热回流 1 小时。在减压下与甲苯共沸蒸馏，除去溶剂，在冰冷却下往残留物中加入 10ml 1－甲基哌嗪，然后在搅拌下加热回流 40 分钟。将反应混合物冷却至室温，在减压下蒸出溶剂，然后往残留物中加入氯仿，用水和饱和食盐水洗涤后用硫酸镁干燥。减压蒸出溶剂，残留物用硅胶柱色谱（氯仿 : 甲醇 = 100 : 1）精制，将所得油状物溶解于乙酸乙酯中。往其中加入 135mg 富马酸的乙醇溶液，所得结晶用乙酸乙酯/乙醇进行重结晶后得到 264mg 12－（4－甲基哌嗪－1－基）－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂叶庚因 · 1/2 富马酸盐。熔点 240－242℃。

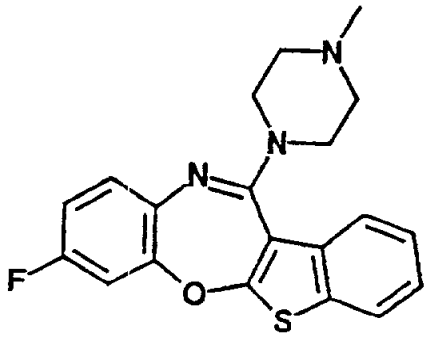
实施例 81



按照与实施例 80 所述同样的方法，用 1.5g 8－甲基－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂叶庚因－12(11H)－酮、15.3ml 磷酰氯、380mg N, N－二甲基苯胺、25ml 1－甲基哌嗪和 176mg 富马酸，制得了 221mg 8－甲基－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂叶庚因 · 1/2 富马酸盐 1/4 水合物。熔点 140－141℃（乙醇/

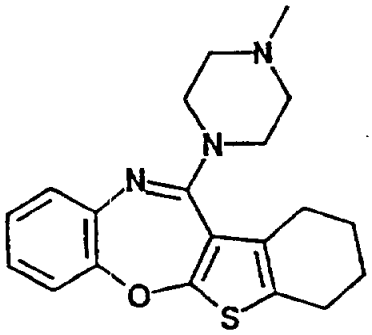
水）。

实施例 82



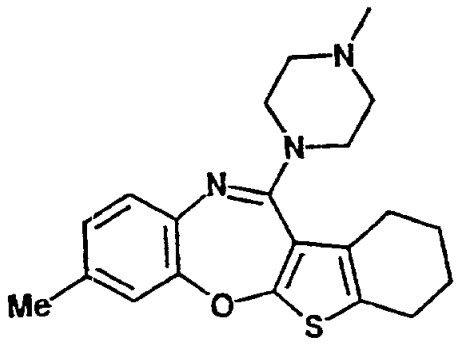
按照与实施例 80 所述同样的方法，用 8－氟－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂吖庚因－12(11H)－酮、磷酰氯、N, N－二甲基苯胺、1－甲基哌嗪，制得了 8－氟－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂吖庚因。

实施例 83



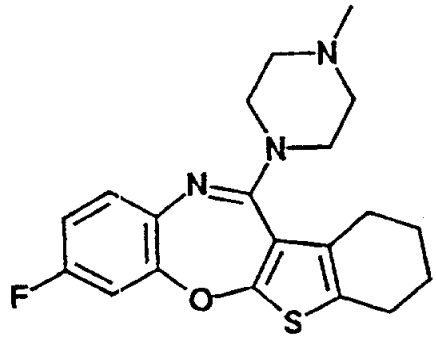
按照与实施例 80 所述同样的方法，用 0.6g 1, 2, 3, 4－四氢－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂吖庚因－12(11H)－酮、5ml 磷酰氯、0.14ml N, N－二甲基苯胺、10ml 1－甲基哌嗪和 260mg 富马酸，制得了 575mg 1, 2, 3, 4－四氢－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂吖庚因·富马酸盐。熔点 247－249℃（乙醇/水）。

实施例 84



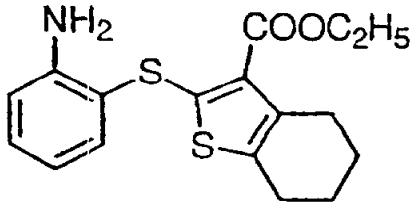
按照与实施例 80 所述同样的方法，用 1, 2, 3, 4－四氢－8－甲基－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂叶庚因－12(11H)－酮、磷酰氯、N, N－二甲基苯胺和 1－甲基哌嗪，制得了 1, 2, 3, 4－四氢－8－甲基－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂叶庚因。

实施例 85



按照与实施例 80 所述同样的方法，用 8－氟－1, 2, 3, 4－四氢－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂叶庚因－12(11H)－酮、磷酰氯、 N, N－二甲基苯胺和 1－甲基哌嗪，制得了 8－氟－1, 2, 3, 4－四氢－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂叶庚因。

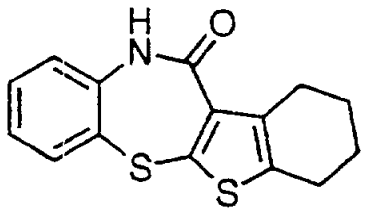
原料合成例 66



将 1.1g 2－氨基苯硫酚溶解在 25ml N, N－二甲基甲酰胺中，加入 360mg 60％氢化钠，然后在室温下搅拌 20 分钟。往该混合液中加入 2.6g 2－溴－4, 5, 6, 7－四氢苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯，在 140℃搅拌 1.5 小时，然后让其冷却至室温。反应混合物用 300ml 乙酸乙酯萃取，用 200ml 水洗涤，用无水硫酸钠干燥，然后减压蒸出溶剂。所得粗结晶用异丙醚洗涤，干燥后得到 1.4g 2－（2－氨基苯硫醇）－4, 5, 6, 7－四氢苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯。

^{1}H－NMR（400MHz, $CDCl_3$）δ：7.50（d, J＝7.4Hz, 1H）, 7.28（m, 1H）, 6.80（m, 2H）, 4.43（br, s, 2H）, 4.38（q, J＝7.3Hz, 2H）, 2.78（m, 2H）, 2.52（m, 2H）, 1.73－1.60（m, 4H）, 1.41（t, 3H）

实施例 86



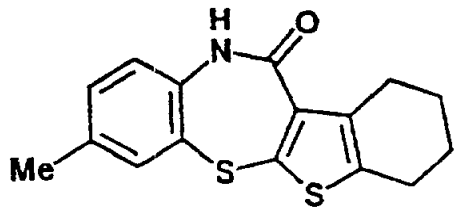
将 1.4g 2－（2－氨基苯硫醇）－4, 5, 6, 7－四氢苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯溶解于 20ml N, N－二甲基甲酰胺中，加入 170mg 60％氢化钠，然后在 80℃搅拌 1.5 小时，在 110℃搅拌 45 分钟。将反应混合物冷却，倒入到 300ml 水中，加入 35％盐酸，使溶液呈酸性。将析出的结晶过滤，得到 1.3g 1, 2, 3, 4－四氢[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并硫杂卓庚因－12(11H)－酮。

^{1}H－NMR（400MHz, $CDCl_3$）δ：8.54（br, s, 1H）, 7.79（d, 1H）, 7.64－7.45（m, 3H）, 3.27－2.82（m, 4H）, 2.36－1.57（m, 4H）

或者，按照与实施例 18 所述同样的方法，用 2－溴－4, 5, 6, 7－四氢－N－（2－巯基苯基）－苯并[b]噻吩－3－羧酰胺、二甲基亚砜和碳酸钾也制得了 1, 2, 3, 4－四氢－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并硫杂卓庚因－12(11H)－酮。

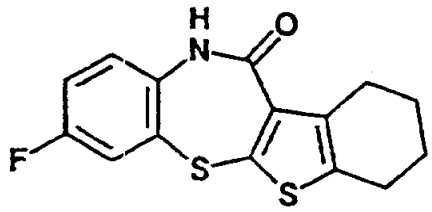
00.02.29

实施例 87



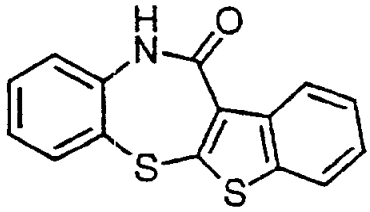
按照与实施例 18 所述同样的方法，用 2－溴－4, 5, 6, 7－四氢－N－（2－巯基－4－甲基苯基）－苯并[b]噻吩－3－羧酰胺、二甲基亚砜和碳酸钾，制得了 1.87g 1, 2, 3, 4－四氢－8－甲基－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并硫杂卓因－12(11H)－酮。

实施例 88



按照与实施例 74 所述同样的方法，用 2－溴－4, 5, 6, 7－四氢－N－（4－氟－2－巯基苯基）－苯并[b]噻吩－3－羧酰胺、二甲基亚砜和碳酸钾，制得了 8－氟－1, 2, 3, 4－四氢－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并硫杂卓因－12(11H)－酮。

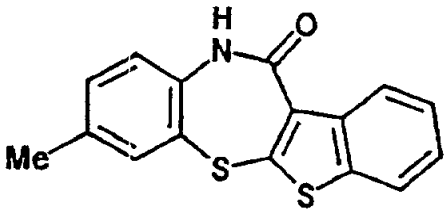
实施例 89



按照与实施例 77 所述同样的方法，用 1.2g 1, 2, 3, 4－四氢－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并硫杂卓因－12(11H)－酮、2.1g 二氯二氰基对苯醌和 20ml 甲苯，制得了 500mg [1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并硫杂卓因－12(11H)－酮。

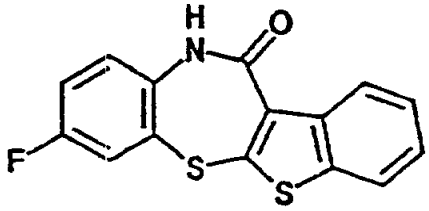
^{1}H-NMR（400MHz，DMSO-d6）δ：10.77（br，s，1H），8.10（d，J=8.3Hz，1H），7.96（d，J=6.4Hz，1H），7.56（d，J=8.4Hz，1H），7.42（m，3H），7.31（d，J=8.4Hz，1H），7.19（dd，J=7.4，7.8Hz，1H）

实施例 90



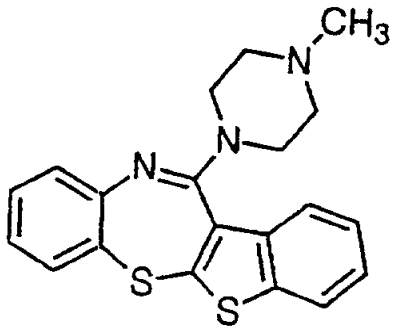
按照与实施例 77 所述同样的方法，用 1，2，3，4－四氢－8－甲基－[1]苯并噻吩并[2，3-b] [1,5]苯并硫杂叶庚因－12(11H)－酮、二氯二氰基对苯醌和苯，制得了 8－甲基－[1]苯并噻吩并[2，3-b] [1,5]苯并硫杂叶庚因－12(11H)－酮。

实施例 91



按照与实施例 77 所述同样的方法，用 1，2，3，4－四氢－8－氟－[1]苯并噻吩并[2，3-b] [1,5]苯并硫杂叶庚因－12(11H)－酮、二氯二氰基对苯醌和苯，制得了 8－氟－[1]苯并噻吩并[2，3-b] [1,5]苯并硫杂叶庚因－12(11H)－酮。

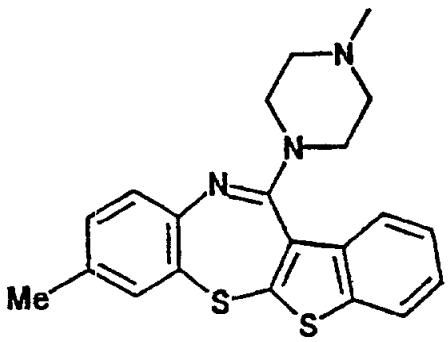
实施例 92



按照与实施例80所述同样的方法，用500mg [1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并硫杂䓬庚因－12(11H)－酮、6.3g 磷酰氯、109mg N, N－二甲基苯胺和 5ml 1－甲基哌嗪，制得了 278mg 12－（4－甲基哌嗪－1－基）－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并硫杂䓬庚因。

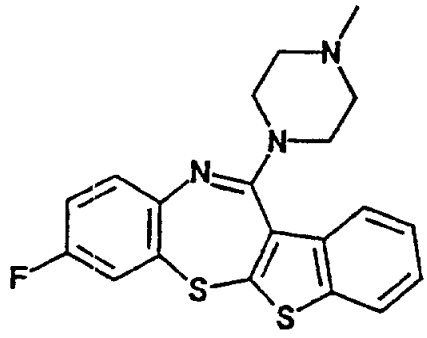
^{1}H－NMR（400MHz, CDCl$_3$）δ：7.87（d, J＝7.8Hz, 1H），7.70（d, J＝7.8Hz, 1H），7.38－7.29（m, 3H），7.20（dd, J＝7.3, 7.8Hz, 1H），7.07（d, J＝8.3Hz, 1H），6.91（dd, J＝8.3, 8.5Hz, 1H），4.11－3.84（m, 2H），3.24－3.06（m, 2H），2.76（m, 1H），2.50－2.30（m, 3H），2.33（s, 3H）.

实施例 93



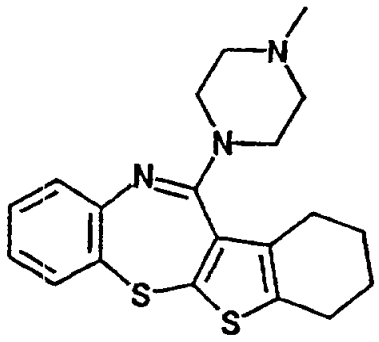
按照与实施例 80 所述同样的方法，用 8－甲基－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并硫杂䓬庚因－12(11H)－酮、磷酰氯、N, N－二甲基苯胺和 1－甲基哌嗪，制得了 8－甲基－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并硫杂䓬庚因。

实施例 94



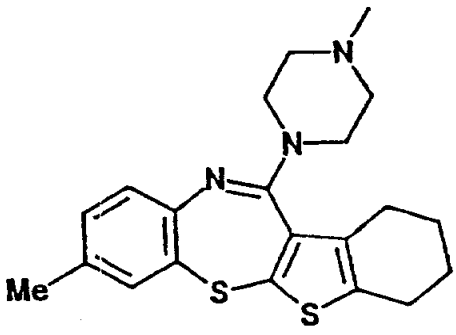
按照与实施例 80 所述同样的方法，用 8－氟－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并硫杂卓庚因－12(11H)－酮、磷酰氯、N, N－二甲基苯胺和 1－甲基哌嗪，制得了 8－氟－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并硫杂卓庚因。

实施例 95



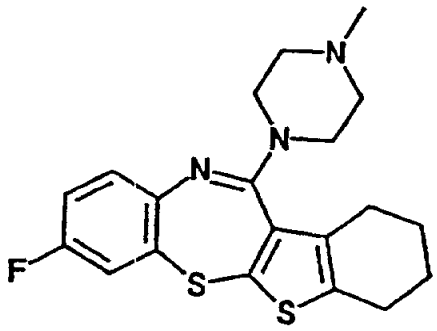
按照与实施例 80 所述同样的方法，用 1, 2, 3, 4－四氢－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并硫杂卓庚因－12(11H)－酮、磷酰氯、N, N－二甲基苯胺和 1－甲基哌嗪，制得了 1, 2, 3, 4－四氢－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并硫杂卓庚因。

实施例 96



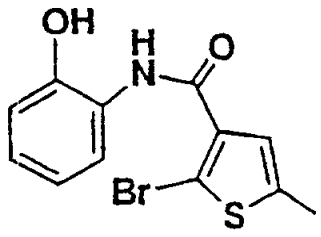
按照与实施例 80 所述同样的方法，用 1, 2, 3, 4－四氢－8－甲基－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并硫杂叶庚因－12(11H)－酮、磷酰氯、N, N－二甲基苯胺和 1－甲基哌嗪，制得了 1, 2, 3, 4－四氢－8－甲基－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并硫杂叶庚因。

实施例 97



按照与实施例 80 所述同样的方法，用 8－氟－1, 2, 3, 4－四氢－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并硫杂叶庚因－12(11H)－酮、磷酰氯、N, N－二甲基苯胺和 1－甲基哌嗪，制得了 8－氟－1, 2, 3, 4－四氢－12－（4－甲基哌嗪－1－基）－[1]苯并噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并硫杂叶庚因。

原料合成例 67

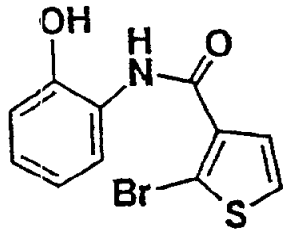


将 5g 2－溴－5－甲基－3－噻吩羧酸悬浮于 20ml 亚硫酰氯中，在搅拌下加热回流 75 分钟。减压蒸出亚硫酰氯，所得残留物溶于 5ml 甲苯中。在 0℃，将该甲苯溶液滴加到 3.7g 2－氨基苯酚的 30ml 吡啶溶液中。在室温下搅拌 6 小时，减压蒸出溶剂，所得残留物溶解于乙酸乙酯中。该溶液用稀盐酸及饱和碳酸氢钠水溶液洗涤，然后用硫酸钠干燥。减压蒸出溶剂，往残留物中加入二异丙基醚。过滤收集析出的结晶，用己烷洗涤后得到 5.5g N－（2－羟基苯基）－2－溴－5

－甲基－3－噻吩羧酰胺。

^{1}H - NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.45 (3H, s, CH_3), 6.92 (1H, t, ArH), 7.06 (1H, d, ArH), 7.16 (3H, m, ArH, 噻吩环上的 H), 8.53, 8.63 (1H, 1H, br, br, NH, OH)。

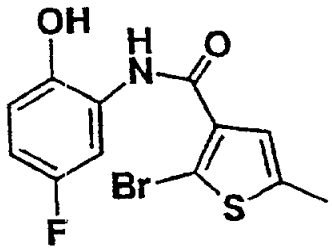
原料合成例 68



将 30g 2－溴－3－噻吩羧酸悬浮于 35ml 亚硫酰氯中，在搅拌下加热回流 1 小时。减压蒸出亚硫酰氯，将残留物溶于 10ml 甲苯中。在 0℃，将该甲苯溶液滴加到 19g 2－氨基苯酚的 100ml 吡啶溶液中。在室温下搅拌 20 分钟，减压蒸出溶剂，所得残留物溶解于乙酸乙酯中。该溶液用稀盐酸及饱和碳酸氢钠水溶液洗涤，过滤收集析出的结晶，得到 21g N－（2－羟基苯基）－5－溴－3－噻吩羧酰胺。将滤液浓缩，过滤收集析出的结晶，得到 10g N－（2－羟基苯基）－2－溴－3－噻吩羧酰胺。

^{1}H - NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.82 (1H, t, J=7.8 Hz, ArH), 6.91 (1H, d, J=8.3 Hz, ArH), 7.00 (1H, t, J=7.8 Hz, ArH), 7.40 (1H, d, J=5.3 Hz, 噻吩环上的 H), 7.68 (1H, d, J=5.9 Hz, 噻吩环上的 H), 7.81 (1H, d, J=7.8Hz, ArH), 9.30 (1H, br, NH 或 OH), 9.87 (1H, br, NH 或 OH)。

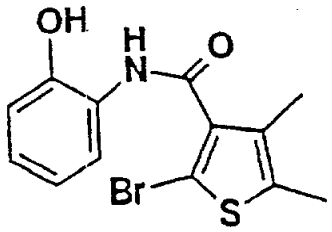
原料合成例 69



将 3g 2－溴－5－甲基－3－噻吩羧酸悬浮于 15ml 亚硫酰氯中，在搅拌下加热回流 40 分钟。减压蒸出亚硫酰氯，将残留物溶于 5ml 甲

苯中。在 0℃将该甲苯溶液滴加到 1.7g 2－氨基－4－氟苯酚的 20ml 吡啶溶液中。在室温下搅拌 1.5 小时，减压蒸出溶剂，往残留物中加入水－乙酸乙酯。过滤收集析出的结晶，得到 2.1g N－（3－氟－6－羟基苯基）－2－溴－5－甲基－3－噻吩羧酰胺。滤液用乙酸乙酯萃取 3 次，所得有机层用水洗涤。有机层用硫酸钠干燥后减压蒸出溶剂。往残留物中加入乙酸乙酯，过滤收集析出的结晶，得到 1.3g N－（3－氟－6－羟基苯基）－2－溴－5－甲基－3－噻吩羧酰胺。

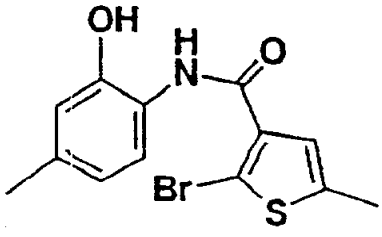
原料合成例 70



将 2.9g 2－溴－4, 5－二甲基－3－噻吩羧酸悬浮于 15ml 亚硫酰氯中，在搅拌下加热回流 65 分钟。减压蒸出亚硫酰氯，所得残留物溶于 25ml 甲苯中。在 0℃，将该甲苯溶液滴加到 1.5g 2－氨基苯酚的 30ml 吡啶溶液中。在室温下搅拌 1.5 小时，减压蒸出溶剂，加入乙酸乙酯，依次用稀盐酸、水和饱和食盐水洗涤。有机层用硫酸镁干燥，然后减压蒸出溶剂。往残留物中加入二异丙基醚，过滤收集析出的结晶，得到 3.3g N－（2－羟基苯基）－2－溴－4, 5－二甲基－3－噻吩羧酰胺。

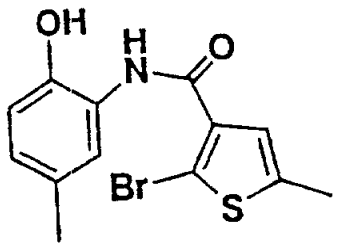
^{1}H－NMR（400MHz，CD_3OD）δ2.20（3H，s，CH_3），2.33（3H，s，CH_3），6.90（2H，m，ArH），7.03（1H，m，ArH），7.87（1H，m，ArH）

原料合成例 71



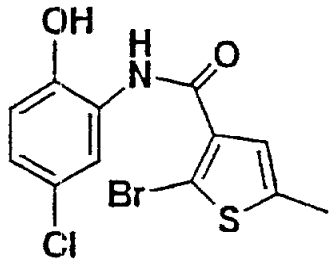
将 3g 2－溴－5－甲基－3－噻吩羧酸悬浮于 15ml 亚硫酰氯中，在搅拌下加热回流 70 分钟。减压蒸出亚硫酰氯，残留物溶于 20ml 甲苯中。在 0℃，将该甲苯溶液滴加到 1.7g 2－氨基－5－甲基苯酚的 20ml 吡啶溶液中。在室温下搅拌 2 小时，减压蒸出溶剂，加入稀盐酸－乙酸乙酯。过滤收集析出的结晶，得到 3.3g N－（2－羟基－4－甲基苯基）－2－溴－5－甲基－3－噻吩羧酰胺。熔点 210－212℃。

原料合成例 72



将 2g 2－溴－5－甲基－3－噻吩羧酸悬浮于 10ml 亚硫酰氯中，在搅拌下加热回流 50 分钟。减压蒸出亚硫酰氯，残留物溶于 20ml 甲苯中。在 0℃，将该甲苯溶液滴加到 1.1g 2－氨基－4－甲基苯酚的 20ml 吡啶溶液中。在室温下搅拌 2.5 小时，减压蒸出溶剂，加入乙酸乙酯－二异丙基醚，过滤收集析出的结晶，得到 2.6g N－（2－羟基－5－甲基苯基）－2－溴－5－甲基－3－噻吩羧酰胺。熔点 173－175℃。

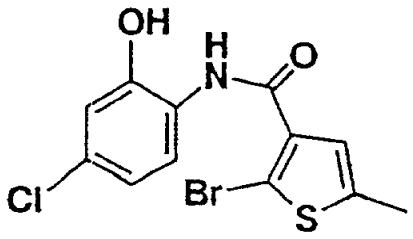
原料合成例 73



将 3.5g 2－溴－5－甲基－3－噻吩羧酸悬浮于 17 ml 亚硫酰氯中，在搅拌下加热回流 1 小时。减压蒸出亚硫酰氯，残留物溶于 20ml 甲苯中。在 0℃，将该甲苯溶液滴加到 2.3g 2－氨基－4－氯苯酚的 35ml 吡啶溶液中。在室温下搅拌 1.5 小时，减压蒸出溶剂。往残留物中加入乙酸乙酯－二异丙基醚，过滤收集析出的结晶，依次用稀盐酸、二异丙基醚洗涤，得到 4.1g N－（3－氯－6－羟基苯基）－2－溴－5－甲

基－3－噻吩羧酰胺。熔点 232－235℃。

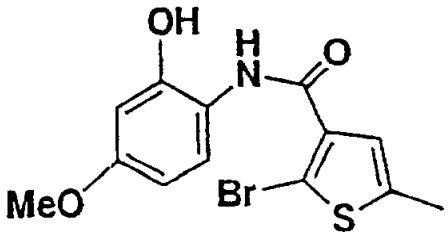
原料合成例 74



将 4.6g 2－溴－5－甲基－3－噻吩羧酸悬浮于 15 ml 亚硫酰氯中，在搅拌下加热回流 35 分钟。减压蒸出亚硫酰氯，残留物溶于 20ml 甲苯中。在 0℃，将该甲苯溶液滴加到 3.0g 2－氨基－5－氯苯酚的 15ml 吡啶溶液中。在室温下搅拌 1 小时，将反应混合物倒入到稀盐酸－乙酸乙酯中。过滤收集析出的结晶，得到 3.4g N－（4－氯－2－羟基苯基）－2－溴－5－甲基－3－噻吩羧酰胺。

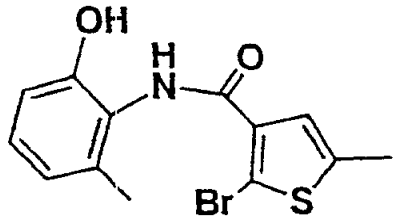
^{1}H - NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.42 (3H, s, CH_3), 6.87 (1H, d, J=8.8 Hz, ArH), 6.90 (1H, s, 噻吩环上的 H), 7.12 (1H, s, ArH), 7.84 (1H, d, J=8.8Hz, ArH), 9.23 (1H, br, NH 或 OH), 10.48 (1H, br, NH 或 OH)。

原料合成例 75



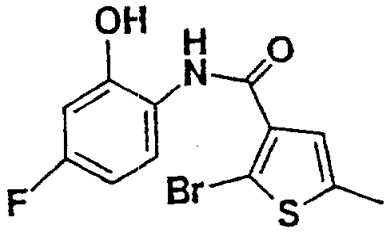
将 2.6g 2－溴－5－甲基－3－噻吩碳酰氯（按与上述同样方法从 2－溴－5－甲基－3－噻吩羧酸和亚硫酰氯制得）溶解于 20ml 甲苯中。在 0℃，将该甲苯溶液滴加到 2.0g 2－氨基－5－甲氧基苯酚的 50ml 吡啶溶液中。在室温下搅拌 2.5 小时，减压蒸出溶剂。过滤收集析出的结晶，依次用稀盐酸和二异丙基醚洗涤，得到 2.1g N－（2－羟基－4－甲氧基苯基）－2－溴－5－甲基－3－噻吩羧酰胺。熔点 183－184℃。

原料合成例 76



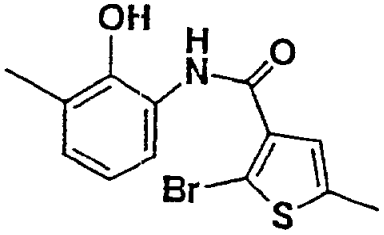
将 2.6g 2－溴－5－甲基－3－噻吩碳酰氯（按与上述同样方法从 2－溴－5－甲基－3－噻吩羧酸和亚硫酰氯制得）溶解于 20ml 甲苯中。在 0℃，将该甲苯溶液滴加到 1.4g 2－氨基－3－甲基苯酚的 30ml 吡啶溶液中。在室温下搅拌 3 小时，加入二异丙基醚－乙酸乙酯，减压蒸出溶剂。过滤收集析出的结晶，依次用稀盐酸和二异丙基醚洗涤，得到 3.0g N－（2－羟基－6－甲基苯基）－2－溴－5－甲基－3－噻吩羧酰胺。熔点 164－167℃。

原料合成例 77



用 2－溴－5－甲基－3－噻吩羧酸、亚硫酰氯和 2－氨基－5－氟苯酚，进行与原料合成例 67 同样的反应，制得了 N－（4－氟－2－羟基苯基）－2－溴－5－甲基－3－噻吩羧酰胺。

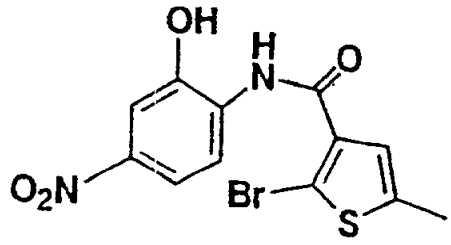
原料合成例 78



用 2-溴－5－甲基－3－噻吩羧酸、亚硫酰氯和 2－氨基－6－甲基

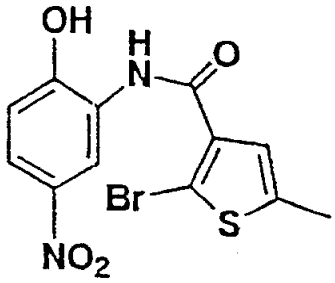
苯酚，进行与原料合成例 67 同样的反应，制得了 N－（2－羟基－3－甲基苯基）－2－溴－5－甲基－3－噻吩羧酰胺。

原料合成例 79



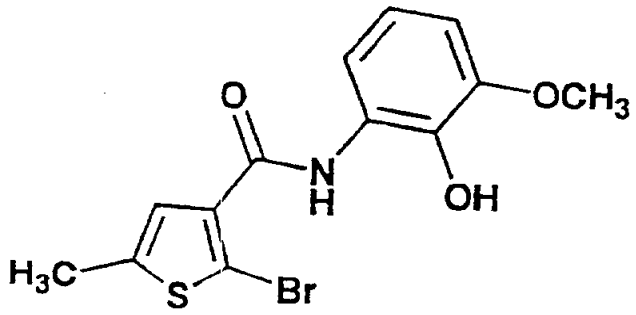
用 2-溴-5－甲基－3－噻吩羧酸、亚硫酰氯和 2－氨基－5－硝基苯酚，进行与原料合成例 67 同样的反应，制得了 N－（2－羟基－4－硝基苯基）－2－溴－5－甲基－3－噻吩羧酰胺。

原料合成例 80



用 2-溴-5－甲基－3－噻吩羧酸、亚硫酰氯和 2－氨基－4－硝基苯酚，进行与原料合成例 67 同样的反应，制得了 N－（2－羟基－5－硝基苯基）－2－溴－5－甲基－3－噻吩羧酰胺。

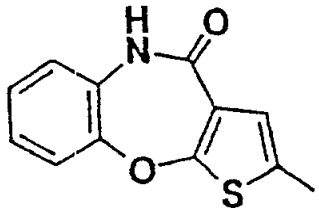
原料合成例 81



将 2.52g 2－溴－5－甲基－3－噻吩羧酸悬浮于 12ml 亚硫酰氯中，在 60℃搅拌 70 分钟。减压蒸出亚硫酰氯，残留物溶于 20ml 甲苯中。在 0℃，将该甲苯溶液滴加到 2.0g 2－氨基－6－甲氧基苯酚盐酸盐的 42ml 吡啶溶液中。在室温下搅拌 2 小时，减压蒸出溶剂，往残留物中加入乙酸乙酯－二异丙基醚。过滤收集析出的结晶，依次用 0.5N 盐酸、二异丙基醚和己烷洗涤，得到 3.46g N－（2－羟基－3－甲氧基苯基）－2－溴－5－甲基－3－噻吩羧酰胺。熔点 169－172℃。

^{1}H - NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.41 (3H, s, CH_3), 3.89 (3H, s, CH_3), 6.27 (1H, s, OH), 6.68 (1H, d, J=8.3Hz, ArH), 6.86 (1H, dd, J=8.3Hz, ArH), 7.09 (1H, s, 噻吩环上的 H), 8.62 (1H, br, s, NH)。MS: m/e 342。

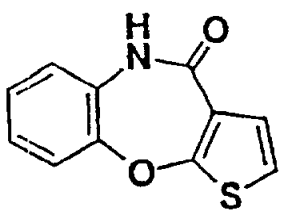
实施例 98



往 15g N－（2－羟基苯基）－2－溴－5－甲基－3－噻吩羧酰胺的 100ml 二甲基亚砜溶液中加入 13g 碳酸钾，在 140℃搅拌 1.5 小时。将反应体系冷却至室温，然后将反应混合物倒入到 800ml 水中。用盐酸中和后用氯仿萃取 2 次，用水和饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。有机层用硫酸钠干燥后减压蒸出溶剂。往残留物中加入氯仿，过滤收集结晶，得到 3.3g 2－甲基噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓庚因－4(5H)－酮。

^{1}H－NMR（400MHz, DMSO－d6）δ2.31（1H, s, CH_3）, 6.72（1H, s, H of thiophene ring）, 7.09－7.23（4H, m, ArH）, 10.12（1H, br, NH）

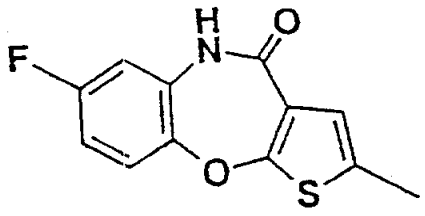
实施例 99



往 16g N－（2－羟基苯基）－2－溴－3－噻吩羧酰胺的 160ml 二甲基亚砜溶液中加入 15g 碳酸钾，在 150－160℃搅拌 25 分钟。将反应体系冷却至室温，然后将反应混合物倒入到水－乙酸乙酯中。过滤收集析出的结晶，用水和二异丙基醚洗涤，得到 5.3g 噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂吖庚因－4(5H)－酮。

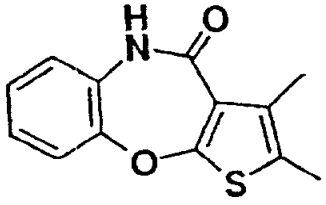
^{1}H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6) δ 7.02 (2H, s, 噻吩环上的 H), 7.12 - 7.26 (4H, m, ArH), 10.20 (1H, br, NH)。

实施例 100



往 3.3g N－（3－氟－6－羟基苯基）－2－溴－3－噻吩羧酰胺的 100ml 二甲基亚砜溶液中加入 2.8g 碳酸钾，在 140℃搅拌 1 小时。将反应体系冷却至室温，然后将反应混合物倒入到稀盐酸中，过滤收集析出的结晶。将该结晶溶于氯仿中，用饱和食盐水洗涤后用硫酸镁干燥。减压蒸出溶剂，残留物用硅胶柱色谱（氯仿 ：甲醇 = 99.5 : 0.5）精制，再在减压下蒸出溶剂。往残留物中加入乙酸乙酯，过滤析出的结晶，得到 350mg 7－氟－2－甲基噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂吖庚因－4(5H)－酮。熔点 274－275℃。

实施例 101

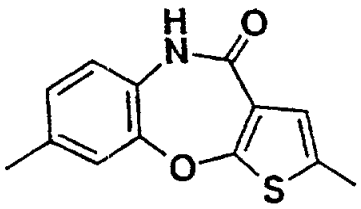


往 3.3g N－（2－羟基苯基）－2－溴－4, 5－二甲基－3－噻吩羧酰胺的 50ml 二甲基亚砜溶液中加入 2.8g 碳酸钾，在 160－170℃搅拌 20 分钟。将反应体系冷却至室温，然后将反应混合物倒入到水－乙

酸乙酯中，滤出不溶物。滤液用乙酸乙酯萃取，用水洗涤，然后用硫酸镁干燥。减压蒸出溶剂，残留物用硅胶柱色谱（己烷：乙酸乙酯=4:1）精制，得到 1.4g 2,3-二甲基噻吩并[2,3-b][1,5]苯并氧杂卓因-4(5H)-酮。

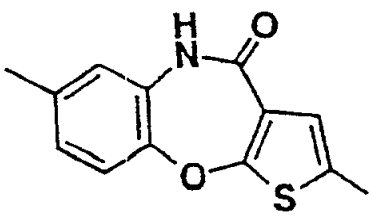
^{1}H-NMR（400MHz，DMSO-d6）δ2.13（3H，s，CH_3），2.21（3H，s，CH_3），7.11-7.22（4H，m，ArH），10.17（1H，br，NH）

实施例 102



往 3.4g N-（2-羟基-4-甲基苯基）-2-溴-3-噻吩羧酰胺的 30ml 二甲基亚砜溶液中加入 2.9g 碳酸钾，在 140-150℃搅拌 1 小时。将反应体系冷却至室温，然后将反应混合物倒入到水中。过滤收集析出的结晶，用水洗涤，然后用硅胶柱色谱（氯仿）精制，得到 1.2g 2,8-二甲基噻吩并[2,3-b][1,5]苯并氧杂卓因-4(5H)-酮。熔点 211-215℃。

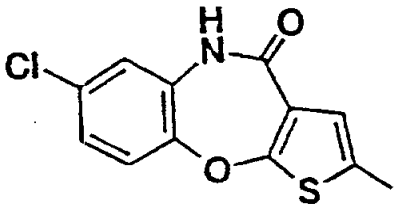
实施例 103



往 2.9g N-（2-羟基-5-甲基苯基）-2-溴-3-噻吩羧酰胺的 24ml 二甲基亚砜溶液中加入 2.4g 碳酸钾，在 140-150℃搅拌 2 小时。将反应体系冷却至室温，然后将反应混合物倒入到冰水中，过滤收集析出的结晶。滤液用氯仿萃取 2 次，有机层用硫酸钠干燥，然

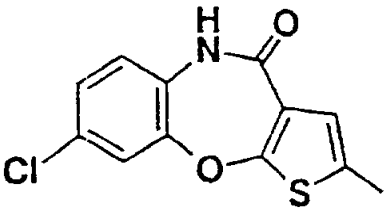
后减压蒸出溶剂。将残留物与原先的结晶合并，一起用硅胶柱色谱（氯仿：甲醇=20:1）精制，从己烷中过滤收集所得到的固体物，得到1.0g 2,7-二甲基噻吩并[2,3-b][1,5]苯并氧杂卓庚因-4(5H)-酮。熔点175-179℃。

实施例104



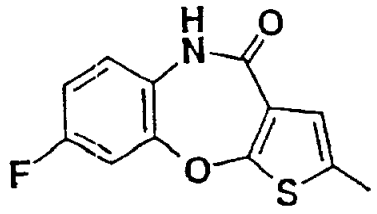
往4.1g N-（3-氯-6-羟基苯基）-2-溴-3-噻吩羧酰胺的33ml二甲基亚砜溶液中加入3.3g碳酸钾，在140-150℃搅拌75分钟。将反应体系冷却至室温，然后将反应混合物倒入到冰水中，过滤收集析出的结晶。滤液用氯仿萃取2次，有机层用硫酸钠干燥，然后减压蒸出溶剂。将残留物与原先的结晶合并，一起用硅胶柱色谱（氯仿：甲醇=20：1、己烷：乙酸乙酯=1：1-乙酸乙酯：甲醇=20：1）精制，从己烷-乙酸乙酯中过滤收集所得固体物，得到660mg 7-氯-2-甲基噻吩并[2,3-b][1,5]苯并氧杂卓庚因-4(5H)-酮。熔点250-253℃。

实施例105



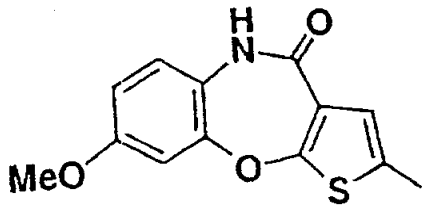
用N-（4-氯-2-羟基苯基）-2-溴-5-甲基-3-噻吩羧酰胺和碳酸钾进行同样的反应，制得了8-氯-2-甲基噻吩并[2,3-b][1,5]苯并氧杂卓庚因-4(5H)-酮。

实施例 106



用 N－（4－氟－2－羟基苯基）－2－溴－5－甲基－3－噻吩羧酰胺和碳酸钾进行同样的反应，制得了8－氟－2－甲基噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂吖庚因－4(5H)－酮。

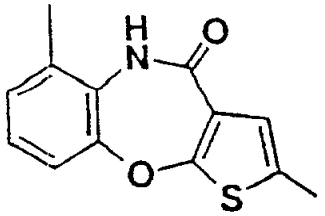
实施例 107



往 2.1g N－（2－羟基－4－甲氧基苯基）－2－溴－5－甲基－3－噻吩羧酰胺的 17ml 二甲基亚砜溶液中加入 1.7g 碳酸钾，在 145℃搅拌 2 小时。将反应体系冷却至室温，然后将反应混合物倒入到冰水中，过滤收集析出的结晶。所得结晶用硅胶柱色谱（氯仿：甲醇 = 20：0－20：1）精制,从二异丙基醚－乙酸乙酯－甲醇中过滤收集所得固体物，得到 530mg 8－甲氧基－2－甲基噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂吖庚因－4(5H)－酮。

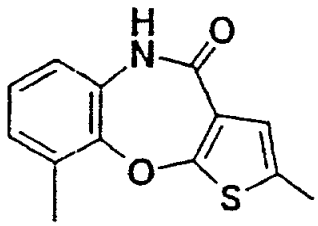
^{1}H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6) δ 2.31 (3H, s, CH_3), 3.72 (3H, s, OCH_3), 6.52 (1H, s, 噻吩环上的 H), 6.70 - 7.07 (2H, m, ArH), 7.28 (1H, d, ArH), 10.25 (1H, br, NH)。

实施例 108



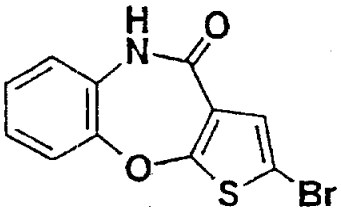
往 3.0g N－（2－羟基－6－甲基苯基）－2－溴－5－甲基－3－噻吩羧酰胺的 25ml 二甲基亚砜溶液中加入 2.5g 碳酸钾，在 145℃搅拌 2 小时。将反应体系冷却至室温，然后将反应混合物倒入到冰水中，过滤收集析出的结晶。滤液用氯仿萃取，用水洗涤 2 次，然后用硫酸钠干燥。减压蒸出溶剂，将残留物与原先得到的结晶一起进行硅胶柱色谱（氯仿：甲醇＝20：0－20：1）精制，从二异丙基醚－己烷中过滤收集所得到的固体物，得到 700mg 2, 6－二甲基噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂䓬庚因－4(5H)－酮。熔点 198－200℃。

实施例 109



用 N－（2－羟基－3－甲基苯基）－2－溴－5－甲基－3－噻吩羧酰胺与碳酸钾进行与实施例 98 同样的反应，制得了 2, 9－二甲基噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂䓬庚因－4(5H)－酮。

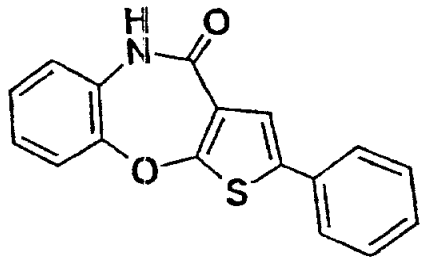
实施例 110



将 2g 噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂䓬庚因－4(5H)－酮悬浮于 30ml 乙酸中，用 30 分钟时间往该悬浮液中滴加 1.5g 溴和 10ml 乙酸溶液。在室温下搅拌 30 分钟后将反应混合物倒入到水中，过滤收集析出的结晶，用水和二异丙基醚洗涤，得到 2.2g 2－溴噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂䓬庚因－4(5H)－酮。

^{1}H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6) δ 7.12 - 7.16 (3H, m, ArH,噻吩环上的 H), 7.20 - 7.26 (2H, m, ArH), 10.29 (1H, br, NH)。

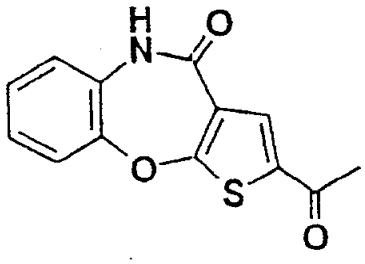
实施例 111



将 1.0g 2－溴噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓因－4(5H)－酮溶解在 8ml 2M 碳酸钠、8ml 甲苯和 8ml 乙醇的混合物中，往其中加入 620mg 苯基硼酸和 390mg 四（三苯基膦）钯，在搅拌下加热回流 80 分钟。将反应体系冷却至室温，然后加入二异丙基醚和乙酸乙酯，过滤收集析出的结晶。所得结晶用乙酸乙酯和水洗涤，得到 830mg 2－苯基噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓因－4(5H)－酮。

^{1}H－NMR（400MHz, DMSO－d6）δ7. 18－7. 46（8H, m, ArH）, 7. 65（2H, m, ArH）, 10. 34（1H, br, NH）

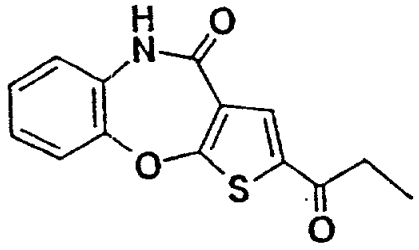
实施例 112



将 5g 噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓因－4(5H)－酮悬浮于 50ml 1, 2－二氯乙烷中，往其中加入 2.2g 乙酰氯。在冰冷却下将 15g 三氯化铝一点一点地加入到该反应体系中，在室温下搅拌 10 分钟。将反应混合物倒入到冰中，加入氯仿，搅拌 15 分钟。过滤收集析出的结晶，得到 5.2g 2－乙酰基噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓因－4(5H)－酮。

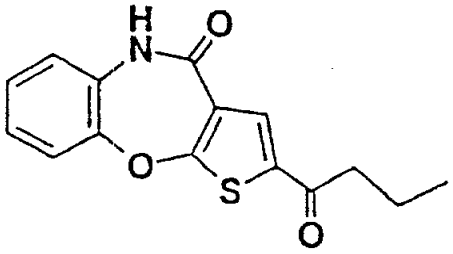
^{1}H - NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.50 (3H, s, CH_3), 6.97 (1H, d, ArH), 7.17 - 7.20 (3H, m, ArH), 7.80 (1H, s, 噻吩环上的 H)。

实施例 113



将 1.5g 噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓庚因－4(5H)－酮悬浮于 20ml 1, 2－二氯乙烷中，往其中加入 770mg 丙酰氯。在冰冷却下将 4.7g 三氯化铝一点一点地加入到该反应体系中。滤出不溶物，将滤液倒入到冰水中，然后加入氯仿。水层用氯仿萃取 2 次，合并的有机层用硫酸钠干燥。减压蒸出溶剂，过滤收集析出的结晶，得到 1.4g 2－丙酰基噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓庚因－4(5H)－酮。熔点 205－210℃（分解）。

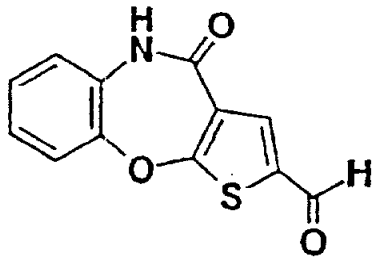
实施例 114



将 1.5g 噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓庚因－4(5H)－酮悬浮于 20ml 1, 2－二氯乙烷中，往其中加入 880ml 丁酰氯。在冰冷却下将 4.6g 三氯化铝一点一点地加入到该反应体系中，然后在室温下搅拌 45 分钟。滤出不溶物，将滤液倒入到冰水中，然后加入氯仿。有机层用水洗涤后用硫酸钠干燥。减压蒸出溶剂，加入水－乙醇，过滤收集析出的结晶。所得结晶用氯仿－二异丙基醚洗涤，得到 1.2g 2－丁酰基噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓庚因－4(5H)－酮。

^{1}H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6) δ 0.89 (3H, t, J=7.3Hz, CH_3), 1.59 (2H, m, CH_2), 2.90 (2H, t, J=7.3 Hz, CH_2), 7.14 - 7.31 (4H, m, ArH), 7.93 (1H, s, 噻吩环上的 H), 10.41 (1H, br, NH)。

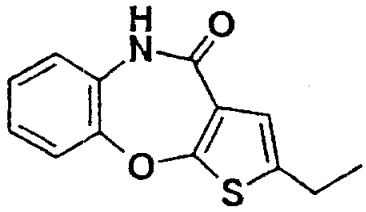
实施例 115



将 1.9g 噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓庚因－4(5H)－酮悬浮于 20ml 二氯甲烷中，往其中加入 4.0g 二氯甲基甲基醚。在冰冷却下往该反应体系中加入 4.6g 三氯化铝，搅拌 15 分钟。将反应混合物倒入到冰水－氯仿中，在室温下搅拌 20 分钟。水层用氯仿萃取 5 次，合并的有机层用硫酸钠干燥。减压蒸出溶剂，往残留物中加入二异丙基醚，过滤收集析出的结晶，得到 1.2g 2－甲酰基噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓庚因－4(5H)－酮。

^{1}H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6) δ 7.14 - 7.33 (4H, m, ArH), 8.08 (1H, s, 噻吩环上的 H), 9.81 (1H, s, HC=O), 10.45 (1H, br, NH)。

实施例 116

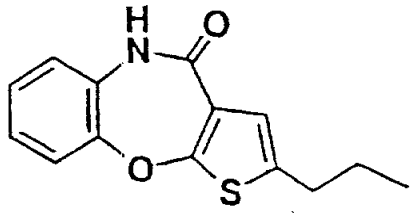


将 1.5g 2－乙酰基噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓庚因－4(5H)－酮溶解在 20ml 三氟乙酸中，往其中加入 2g 三乙基硅烷，然后在室温下搅拌 40 小时。减压蒸出溶剂，残留物溶解于氯仿中。用水及饱和碳酸氢钠水溶液洗涤，用硫酸钠干燥，然后减压蒸出溶剂。往残留物中加入氯仿和乙酸乙酯，过滤收集析出的结晶。所得到的结晶用二异丙基醚洗涤，得到 1.1g 2－乙基噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓庚因－4(5H)－酮。

^{1}H - NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.26 (3H, t, J=7.3 Hz, CH_3), 2.69 (2H,

q, J=7.0 Hz, 16.1 Hz, CH_2), 6.82 (1H, s, 噻吩环上的 H), 6.93 (1H, d, J=7.8 Hz, ArH), 7.10 - 7.18 (3H, m, ArH)。

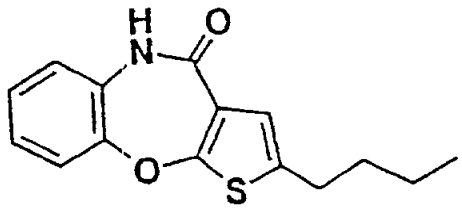
实施例 117



将 1.2g 2－丙酰基噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂吖庚因－4(5H)－酮溶解在 20ml 三氟乙酸中，往其中加入 2g 三乙基硅烷，然后在室温下搅拌 20 小时。减压蒸出溶剂，残留物溶解于氯仿中。用水及饱和碳酸氢钠水溶液洗涤，用硫酸钠干燥，然后减压蒸出溶剂。往残留物中加入氯仿和乙酸乙酯，过滤收集析出的结晶。所得到的结晶用二异丙基醚洗涤，得到 930mg 2－丙基噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂吖庚因－4(5H)－酮。

^{1}H - NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.94 (3H, t, J=7.3 Hz, CH_3), 1.61 (2H, m, CH_2), 2.60 (2H, t, J=7.3 Hz, CH_2), 6.79 (1H, s, 噻吩环上的 H), 6.91 (1H, d, J=7.3 Hz, ArH), 7.08 - 7.15 (3H, m, ArH), 7.34 (br, NH)。

实施例 118

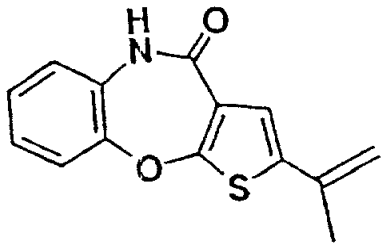


将 1.1g 2－丁酰基噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂吖庚因－4(5H)－酮溶解在 20ml 三氟乙酸中，往其中加入 1.3g 三乙基硅烷，在室温下搅拌 72 小时。减压蒸出溶剂，残留物溶解于氯仿中。用水及饱和碳酸氢钠水溶液洗涤，用硫酸钠干燥，然后减压蒸出溶剂。往残留物中加入氯仿和乙酸乙酯，过滤收集析出的结晶。所得到的结晶用二异丙基醚洗涤，得到 600mg 2－丁基噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂吖庚因－

4(5H) - 酮。

^{1}H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6) δ 0.87 (3H, t, J=7.3 Hz, CH_3), 1.30 (2H, m, CH_2), 1.52 (2H, m, CH_2), 2.65 (2H, t, J=7.8 Hz, CH_2), 6.74 (1H, s, 噻吩环上的 H), 7.11 - 7.23 (4H, m, ArH), 10.14 (1H, br, NH)。

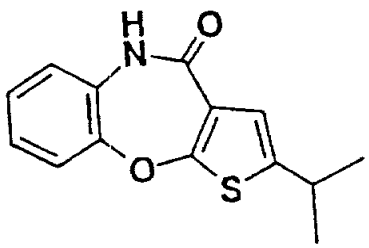
实施例 119



将 1.8g 2 - 乙酰基噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓因 - 4(5H) - 酮悬浮于 15ml 乙醚中，在冰冷却下往其中加入 20 当量的碘化甲基镁，在室温下搅拌 24 小时。在冰冷却下将反应混合物倒入到 1M 盐酸中，滤出不溶物，然后用氯仿萃取 2 次。氯仿层用硫酸钠干燥后减压蒸出溶剂。将残留物悬浮于甲苯中，加入催化量的对甲苯磺酸，在搅拌下加热回流 20 分钟。将反应体系冷却至室温，用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。减压蒸出溶剂，往残留物中加入二异丙基醚，过滤收集析出的结晶，得到 800mg 2 - 异丙烯基噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓因 - 4(5H) - 酮。

^{1}H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6) δ 2.04 (3H, s, CH_3), 5.00 (1H, s, 烯烃), 5.22 (1H, s, 烯烃), 7.00 (1H, s, 噻吩环上的 H), 7.14 - 7.27 (4H, m, ArH), 10.25 (1H, br, NH)。

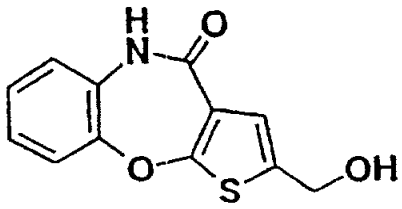
实施例 120



将780mg 2－异丙烯基噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓庚因－4(5H)－酮悬浮于40ml二噁烷中，加入100mg 10％钯/活性炭，封入氢气，然后在40℃和50个大气压下搅拌7.5小时。滤出催化剂，减压蒸出溶剂，得到600mg 2－异丙基噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓庚因－4(5H)－酮。

^{1}H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6) δ 1.21 (6H, d, J=6.8 Hz, CH_3), 3.01 (1H, m, CH), 6.75 (1H, s, 噻吩环上的H), 7.10 - 7.23 (4H, m, ArH), 10.15 (1H, br, NH)。

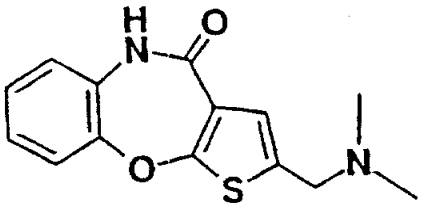
实施例121



将1.6g 2－甲酰基噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓庚因－4(5H)－酮悬浮于30ml甲醇中，加入480mg硼氢化钠，在室温下搅拌1.5小时。反应混合物用水稀释，用氯仿萃取3次。有机层用硫酸钠干燥，减压蒸出溶剂。往残留物中加入氯仿和二异丙基醚，过滤收集析出的结晶，得到1.0g 2－羟基噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓庚因－4(5H)－酮。

^{1}H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6) δ 4.47 (2H, d, CH_2), 5.52 (1H, t, OH), 6.84 (1H, s, 噻吩环上的H), 7.10 - 7.23 (4H, m, ArH), 10.14 (1H, br, NH)。

实施例122

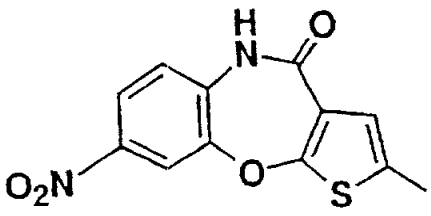


将1.0g 2－羟基噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓庚因－4(5H)－酮溶解在10ml二氯甲烷中，加入450mg三乙胺和500mg甲磺酰氯，在

室温下搅拌 15 分钟。减压蒸出溶剂，往其中加入 2M 二甲胺/甲醇，在室温下搅拌 14 小时。减压蒸出溶剂，往残留物中加入氯仿，用水洗涤，水层用氯仿萃取 2 次。有机层用硫酸钠干燥，减压蒸出溶剂。残留物用硅胶柱色谱（乙酸乙酯）精制，得到 500mg 2－（N, N－二甲基氨基甲基）噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂吖庚因－4(5H)－酮。

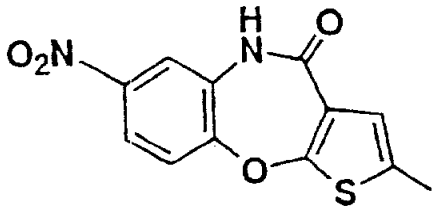
^{1}H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6) δ 1.98 (6H, s, CH_3), 3.46 (2H, s, CH_2), 6.87 (1H, s, 噻吩环上的 H), 7.12 - 7.25 (4H, m, ArH), 10.15 (1H, br, NH)。

实施例 123



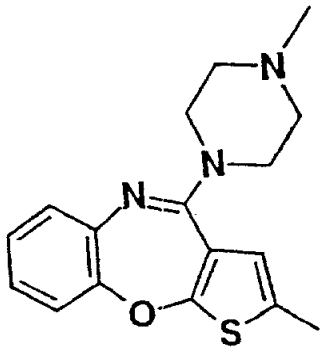
用 N－（2－羟基－4－硝基苯基）－2－溴－5－甲基－3－噻吩羧酰胺与碳酸钾进行与实施例 98 同样的反应，制得了 2－甲基－8－硝基噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂吖庚因－4(5H)－酮。

实施例 124



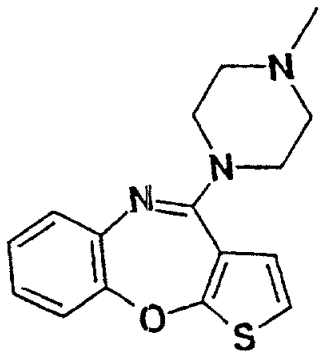
用 N－（2－羟基－5－硝基苯基）－2－溴－5－甲基－3－噻吩羧酰胺与碳酸钾进行与实施例 98 同样的反应，制得了 2－甲基－7－硝基噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂吖庚因－4(5H)－酮。

实施例 125



将 1.0g 2－甲基噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓庚因－4(5H)－酮悬浮于 6.4ml 磷酰氯中，加入 240mg N, N－二甲基苯胺，在搅拌下加热回流 1 小时。在减压下与甲苯共沸蒸馏，完全除去溶剂，往残留物中加入 25ml 1－甲基哌嗪，在搅拌下加热回流 40 分钟。将反应体系冷却至室温，减压蒸出溶剂。往残留物中加入氯仿，用水及饱和食盐水洗涤，然后用硫酸钠干燥。减压蒸出溶剂，残留物用硅胶柱色谱（氯仿：甲醇＝100：1）精制。所得化合物进一步用二异丙基醚进行重结晶，得到 520mg 2－甲基－4－（4－甲基哌嗪－1－基）噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓庚因。熔点 132－133℃。

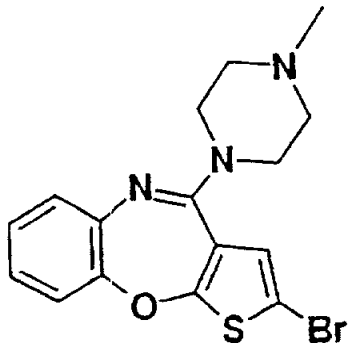
实施例 126



将 1.2g 噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓庚因－4(5H)－酮悬浮于 8.5ml 磷酰氯中，加 310mg N, N－二甲基苯胺，在搅拌下加热回流 1 小时。在减压下与甲苯共沸蒸馏，完全除去溶剂，往残留物中加入 25ml 1－甲基哌嗪，在搅拌下加热回流 40 分钟。将反应体系冷却至室温，减压蒸出溶剂。往残留物中加入氯仿，用水及饱和食盐水洗涤，然后

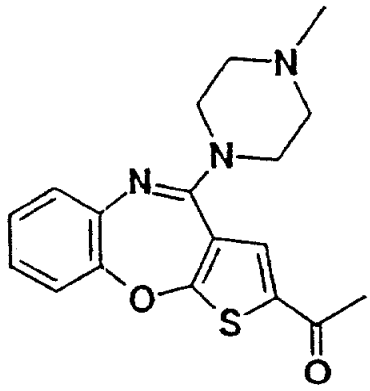
用硫酸钠干燥。减压蒸出溶剂，残留物用硅胶柱色谱（氯仿：甲醇=100：1.5）精制。将所得化合物转化成富马酸盐，用乙酸乙酯/乙醇将该盐重结晶，得到650mg 4－（4－甲基哌嗪－1－基）噻吩并[2, 3-b][1,5]苯并氧杂卓庚因富马酸盐。熔点200－202℃。

实施例127



2－溴噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓庚因－4(5H)－酮800mg悬浮在磷酰氯5ml中，添加N, N－二甲基苯胺155mg，加热回流下搅拌1小时。减压下与甲苯共沸而使溶剂完全蒸出，向残渣中添加1－甲基哌嗪10ml，在室温搅拌30分钟，然后在加热回流下搅拌5分钟。使反应体系冷却到室温，减压蒸出溶剂。向残渣中添加氯仿，用水、饱和食盐水洗涤，用硫酸钠干燥。减压蒸出溶剂，残渣用硅胶柱色谱法（氯仿：甲醇=100：1）精制。得到的化合物进一步用二异丙醚－乙酸乙酯重结晶，得到2－溴－4－（4－甲基哌嗪－1－基）噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓庚因300mg。熔点150～151℃。

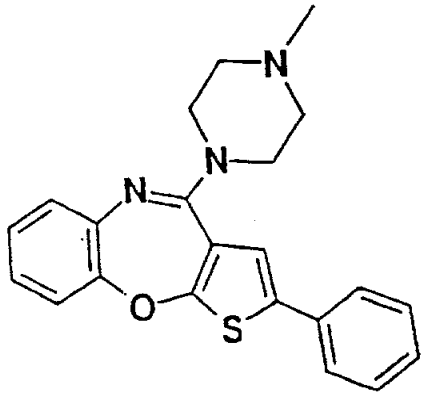
实施例128



2－乙酰基噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓庚因－4(5H)－酮1.2g悬

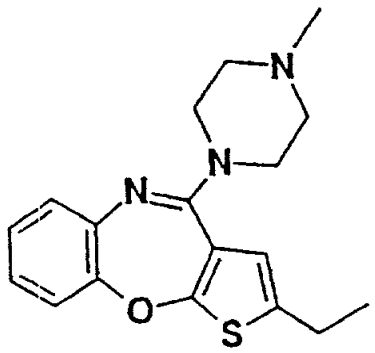
浮在磷酰氯 7ml 中，添加 N, N－二甲基苯胺 280mg，加热回流下搅拌 1.5 小时。减压下与甲苯共沸而使溶剂完全蒸出，向残渣中添加 1－甲基哌嗪 20ml，在 80℃搅拌 15 分钟。使反应体系冷却到室温，减压蒸出溶剂。向残渣中添加氯仿，用水、饱和食盐水洗涤，用硫酸钠干燥。减压蒸出溶剂，残渣用硅胶柱色谱法（氯仿 ：甲醇 = 100 ：0.5）精制。得到的化合物进一步用二异丙醚－乙酸乙酯重结晶，得到 2－乙酰基－4－（4－甲基哌嗪－1－基）噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓庚因 800mg。熔点 143－144℃。

实施例 129



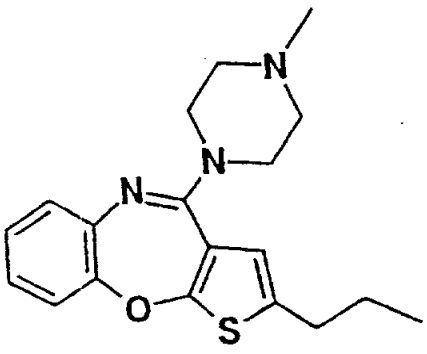
2－苯基噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓庚因－4(5H)－酮 1.2g 悬浮在磷酰氯 6.5ml 中，添加 N, N－二甲基苯胺 250mg，加热回流下搅拌 1 小时。减压下与甲苯共沸而使溶剂完全蒸出，向残渣中添加 1－甲基哌嗪 20ml，加热回流下搅拌 1 小时。使反应体系冷却到室温，减压下蒸出溶剂。向残渣中添加氯仿，用水、饱和食盐水洗涤，用硫酸钠干燥。减压蒸出溶剂，残渣用硅胶柱色谱法（氯仿 ：甲醇 = 100 ：1）精制。得到的化合物进一步用乙酸乙酯重结晶，得到 4－（4－甲基哌嗪－1－基）－2－苯基噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓庚因 620mg。熔点 163－164℃。

实施例 130



2－乙基噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓庚因－4(5H)－酮 1.1g 悬浮在磷酰氯 7ml 中，添加 N, N－二甲基苯胺 270mg，加热回流下搅拌 3 小时。减压下与甲苯共沸而使溶剂完全蒸出，向残渣中添加 1－甲基哌嗪 13ml，加热回流下搅拌 1 小时。使反应体系冷却到室温，减压下蒸出溶剂。向残渣中添加乙酸乙酯，用水、饱和食盐水洗涤，用硫酸钠干燥。减压蒸出溶剂，残渣用硅胶柱色谱法（氯仿 ：甲醇 = 100 ：1）精制。得到的化合物进一步以马来酸盐形式用乙酸乙酯－乙醇重结晶，得到 2－乙基－4－（4－甲基哌嗪－1－基）噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓庚因·二马来酸盐 630mg。熔点 154－156℃。

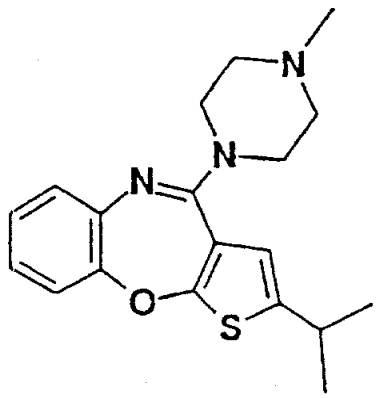
实施例 131



2－丙基噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓庚因－4(5H)－酮 900mg 悬浮在磷酰氯 6ml 中，添加 N, N－二甲基苯胺 220mg，加热回流下搅拌 1 小时。减压下与甲苯共沸而使溶剂完全蒸出，向残渣中添加 1－甲基哌嗪 10ml，加热回流下搅拌 40 分钟。使反应体系冷却到室温，减压下蒸出溶剂。向残渣中添加乙酸乙酯，用水、饱和食盐水洗涤，用硫

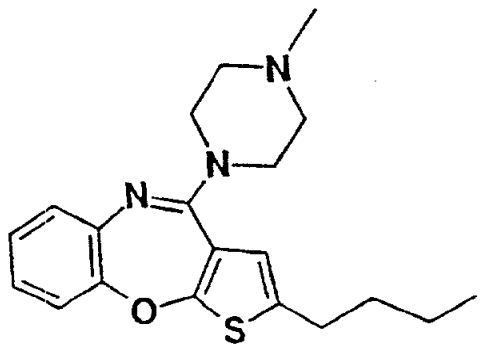
酸钠干燥。减压蒸出溶剂，残渣用硅胶柱色谱法（氯仿 ： 甲醇 = 100 : 1）精制。得到的化合物进一步以马来酸盐形式用乙酸乙酯 - 乙醇重结晶，得到 4 - （4 - 甲基哌嗪 - 1 - 基） - 2 - 丙基噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓庚因 · 二马来酸盐 550mg。熔点 175 - 177℃。

实施例 132



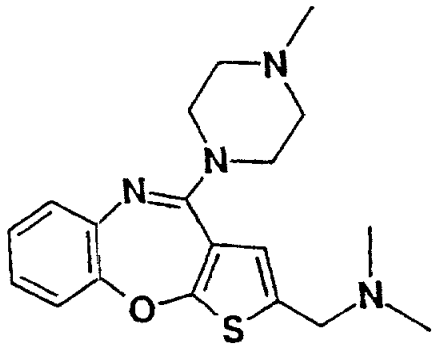
2 - 异丙基噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓庚因 - 4(5H) - 酮 550mg 悬浮在磷酰氯 3ml 中，添加 N, N - 二甲基苯胺 120mg，加热回流下搅拌 50 分钟。减压下与甲苯共沸而使溶剂完全蒸出，向残渣中添加 1 - 甲基哌嗪 6ml，加热回流下搅拌 50 分钟。使反应体系冷却到室温，减压 蒸出溶剂。向残渣中添加乙酸乙酯，用水、饱和食盐水洗涤，用硫酸钠干燥。减压蒸出溶剂，残渣用硅胶柱色谱法（氯仿）精制。得到的化合物进一步以马来酸盐形式用乙酸乙酯 - 乙醇重结晶，得到 2 - 异丙基 - 4 - （4 - 甲基哌嗪 - 1 - 基）噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓庚因 · 二马来酸盐 280mg。熔点 170 - 172℃。

实施例 133



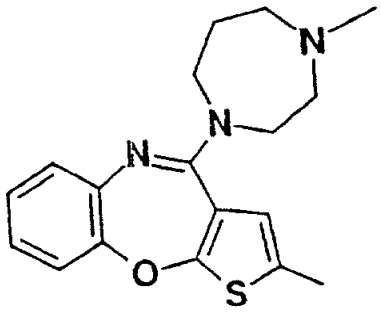
2－丁基噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓庚因－4(5H)－酮 580mg 悬浮在磷酰氯 4ml 中，添加 N, N－二甲基苯胺 130mg，加热回流下搅拌 1 小时。减压下与甲苯共沸而使溶剂完全蒸出，向残渣中添加 1－甲基哌嗪 6ml，加热回流下搅拌 2 小时。使反应体系冷却到室温，减压下蒸出溶剂。向残渣中添加氯仿，用水、饱和食盐水洗涤，用硫酸钠干燥。减压蒸出溶剂，残渣用硅胶柱色谱法（氯仿：甲醇 = 100：1）精制。得到的化合物进一步以富马酸盐形式用乙酸乙酯－乙醇重结晶，得到 2－丁基－4－（4－甲基哌嗪－1－基）噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓庚因·富马酸盐 320mg。熔点 202－204℃。

实施例 134



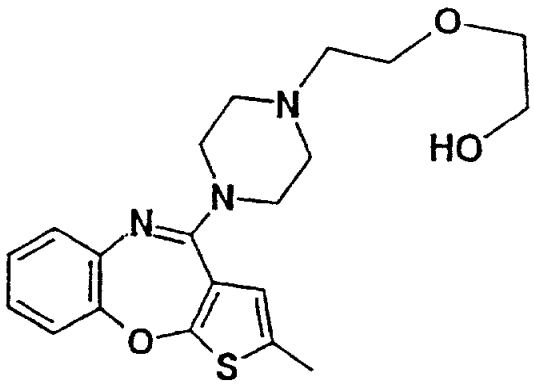
2－（N, N－二甲基氨基甲基）噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓庚因－4(5H)－酮 500mg 悬浮在磷酰氯 3ml 中，添加 N, N－二甲基苯胺 110mg，加热回流下搅拌 1 小时。减压下与甲苯共沸而使溶剂完全蒸出，向残渣中添加 1－甲基哌嗪 6ml，加热回流下搅拌 1 小时。使反应体系冷却到室温，减压下蒸出溶剂。向残渣中添加氯仿，用水、饱和食盐水洗涤，用硫酸钠干燥。减压蒸出溶剂，残渣用硅胶柱色谱法（氯仿：甲醇 = 100：1）精制。得到的化合物进一步以富马酸盐形式用乙酸乙酯－乙醇重结晶，得到 2－（N, N－二甲基氨基甲基）－4－（4－甲基哌嗪－1－基）噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓庚因·1/2 富马酸盐·1/5 水合物 71mg。熔点 188－189℃。

实施例 135



2－甲基噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓庚因－4(5H)－酮 800mg 悬浮在磷酰氯 5ml 中，添加 N, N－二甲基苯胺 218mg，加热回流下搅拌 1 小时。减压下与甲苯共沸而使溶剂完全蒸出，向残渣中添加 1－甲基高哌嗪 10ml，在 150℃搅拌 1 小时。使反应体系冷却到室温，加氯仿，用水、饱和食盐水洗涤，用硫酸钠干燥。减压蒸出溶剂，残渣用硅胶柱色谱法（氯仿）精制。得到的化合物进一步以盐酸盐形式用乙腈重结晶，得到 2－甲基－4－（4－甲基高哌嗪－1－基）噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓庚因·盐酸盐·3/4 水合物 270mg。熔点 243－245℃。

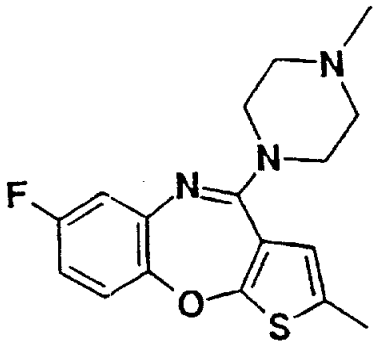
实施例 136



2－甲基噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓庚因－4(5H)－酮 600mg 悬浮在磷酰氯 4ml 中，添加 N, N－二甲基苯胺 160mg，加热回流下搅拌 30 分钟。减压下与甲苯共沸而使溶剂完全蒸出，向残渣中添加甲苯 10ml、1－〔2－（2－羟基乙氧基）乙基〕哌嗪 2.5ml，加热回流下搅拌 1 小时。使反应体系冷却到室温，加氯仿，用水、饱和食盐水洗涤，用硫酸钠干燥。溶剂减压蒸出，残渣用硅胶柱色谱法（氯仿：甲醇＝100：1）精制。得到的化合物进一步用己烷－乙酸乙酯重结晶，得到 4

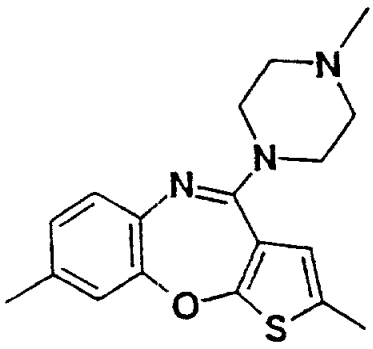
－〔4－（2－（2－羟基乙氧基）乙基）哌嗪－1－基〕－2－甲基噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓庚因 350mg。熔点 111－112℃。

实施例 137



7－氟－2－甲基噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓庚因－4(5H)－酮 500mg 悬浮在磷酰氯 5ml 中，添加 N, N－二甲基苯胺 240mg，加热回流下搅拌 1.5 小时。减压下与甲苯共沸而使溶剂完全蒸出，向残渣中添加 1－甲基哌嗪 6ml，加热回流下搅拌 1 小时。使反应体系冷却到室温，加乙酸乙酯，用水、饱和食盐水洗涤，用硫酸镁干燥。减压蒸出溶剂，残渣用硅胶柱色谱法（氯仿 ：甲醇 = 100 ：1）精制。得到的化合物进一步以马来酸盐形式用乙酸乙酯－乙醇重结晶，得到 7－氟－2－甲基－4－（4－甲基哌嗪－1－基）噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓庚因 · 二马来酸盐 450mg。熔点 137－139℃。

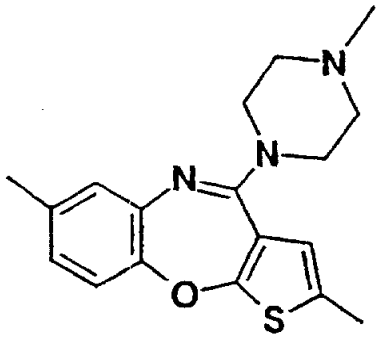
实施例 138



2, 8－二甲基噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓庚因－4(5H)－酮 1g 悬浮在磷酰氯 6ml 中，添加 N, N－二甲基苯胺 220mg，加热回流下搅拌 2.5 小时。减压下与甲苯共沸而使溶剂完全蒸出，向残渣中添加 1－甲基哌嗪 14ml，加热回流下搅拌 2.5 小时。减压蒸出溶剂，残渣用硅胶柱色谱法（氯仿 ：甲醇 = 100 ：1～20 ：1）精制。得到的化合物进一步

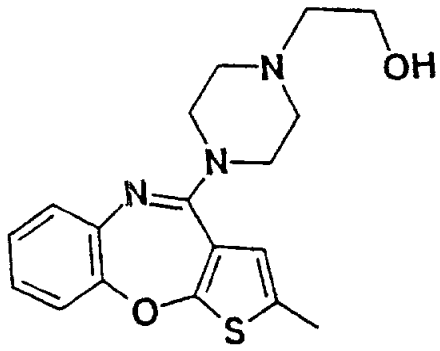
用二异丙醚－己烷重结晶，得到 2, 8－二甲基－4－（4－甲基哌嗪－1－基）噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓庚因 310mg。熔点 149－150℃。

实施例 139



2, 7－二甲基噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓庚因－4(5H)－酮 1g 悬浮在磷酰氯 6ml 中，添加 N, N－二甲基苯胺 220mg，加热回流下搅拌 2 小时。减压下与甲苯共沸而使溶剂完全蒸出，向残渣中添加 1－甲基哌嗪 14ml，加热回流下搅拌 3.5 小时。减压蒸出溶剂，残渣用硅胶柱色谱法（氯仿 ：甲醇 = 50 ：1～20 ：1）精制。得到的化合物进一步用二异丙醚－己烷重结晶，得到 2, 7－二甲基－4－（4－甲基哌嗪－1－基）噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓庚因 300mg。熔点 146－148℃。

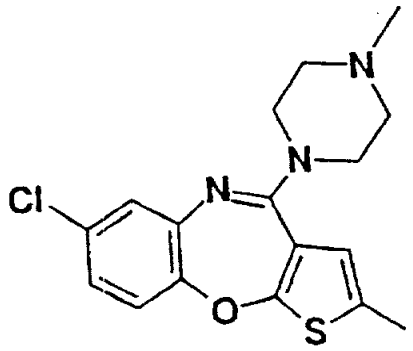
实施例 140



2－甲基噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓庚因－4(5H)－酮 1.2g 悬浮于磷酰氯 8ml 中，添加 N, N－二甲基苯胺 280mg，加热回流下搅拌 3 小时。减压下与甲苯共沸而使溶剂完全蒸出，向残渣中添加 1－（2－羟基乙基）哌嗪 15ml，在 140～150℃搅拌 2 小时。反应溶液用硅胶柱色谱法（氯仿 ：甲醇 = 50 ：1，乙酸乙酯）精制。得到的化合物进一步

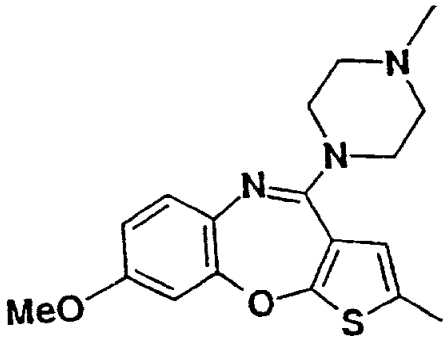
用乙酸乙酯－己烷重结晶，得到 4－〔4－（2－羟基乙基）哌嗪－1－基〕－2－甲基噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓庚因 210mg。熔点 87－89℃。

实施例 141



7－氯－2－甲基噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓庚因－4(5H)－酮 660mg 悬浮在磷酰氯 4ml 中，添加 N, N－二甲基苯胺 130mg，加热回流下搅拌 4.5 小时。减压下与甲苯共沸而使溶剂完全蒸出，向残渣中添加 1－甲基哌嗪 10ml，加热回流下搅拌 2 小时。减压下蒸出溶剂，残渣用硅胶柱色谱法（氯仿：甲醇＝20：1）精制。得到的化合物进一步以富马酸盐形式用乙酸乙酯－甲醇重结晶，得到 7－氯－2－甲基－4－（4－甲基哌嗪－1－基）噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓庚因·富马酸盐 250mg。熔点 227－228℃。

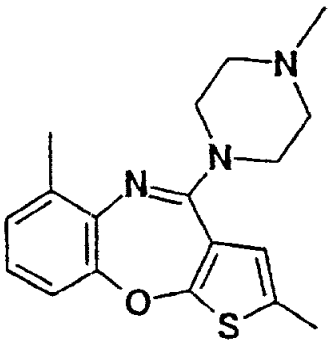
实施例 142



8－甲氧基－2－甲基噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓庚因－4(5H)－酮 530mg 悬浮在磷酰氯 3ml 中，添加 N, N－二甲基苯胺 120mg，加热回流下搅拌 1.5 小时。减压下与甲苯共沸而使溶剂完全蒸出，向残渣

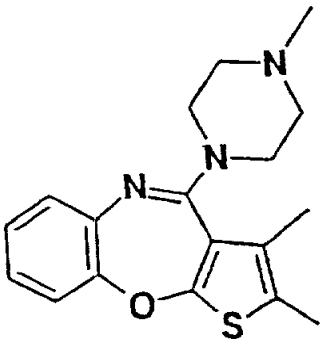
中添加 1－甲基哌嗪 9ml，加热回流下搅拌 2 小时。减压蒸出溶剂，残渣用硅胶柱色谱法（氯仿：甲醇 = 50：1）精制。得到的化合物进一步制成富马酸盐，用乙酸乙酯－己烷－甲醇重结晶，得到 8－甲氧基－2－甲基－4－（4－甲基哌嗪－1－基）噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓因·富马酸盐 330mg。熔点 219－222℃（分解）。

实施例 143



2, 6－二甲基噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓因－4(5H)－酮 860mg 悬浮在磷酰氯 5ml 中，添加 N, N－二甲基苯胺 190mg，加热回流下搅拌 1.5 小时。减压下与甲苯共沸而使溶剂完全蒸出，向残渣中添加 1－甲基哌嗪 14ml，加热回流下搅拌 1.5 小时。减压下蒸出溶剂，残渣用硅胶柱色谱法（氯仿：甲醇 = 50：1～20：1）精制。得到的化合物用己烷重结晶，得到 2, 6－二甲基－4－（4－甲基哌嗪－1－基）噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓因 490mg。熔点 114－117℃。

实施例 144

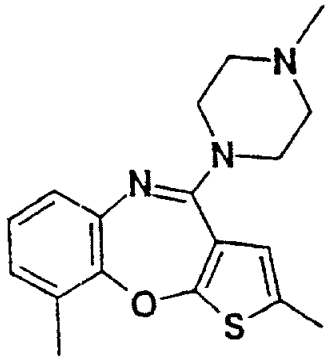


2, 3－二甲基噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓因－4(5H)－酮 1.4g 悬浮在磷酰氯 14ml 中，添加 N, N－二甲基苯胺 340mg，加热回流下搅拌 2.5 小时。减压下与甲苯共沸而使溶剂完全蒸出，向残渣中添加 1－甲基哌嗪 20ml，加热回流下搅拌 1 小时。使反应体系冷却到室温后，

加乙酸乙酯，用水、饱和食盐水洗涤。用硫酸钠干燥后，减压蒸出溶剂，残渣用硅胶柱色谱法（氯仿：甲醇=9：1）精制。得到的化合物制成富马酸盐，用乙醇重结晶，得到2,3-二甲基-4-（4-甲基哌嗪-1-基）噻吩并[2,3-b][1,5]苯并氧杂卓庚因·1/2富马酸盐。

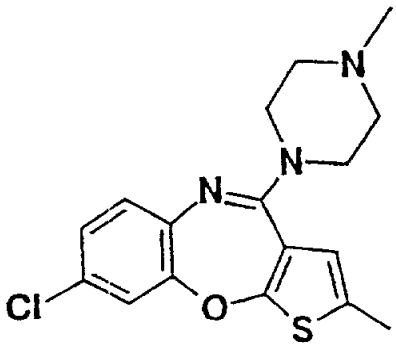
^{1}H-NMR（400MHz，DMSO-d6）δ2.03（3H，s，CH_3），2.21（3H，s，CH_3），2.26（3H，s，CH_3），2.35-3.80（8H，br，CH_2），6.61（1H，s，富马酸），6.97-7.11（4H，m，ArH）

实施例145



用2,9-二甲基噻吩并[2,3-b][1,5]苯并氧杂卓庚因-4(5H)-酮、磷酰氯，N,N-二甲基苯胺、1-甲基哌嗪，同实施例125一样进行反应，得到2,9-二甲基-4-（4-甲基哌嗪-1-基）噻吩并[2,3-b][1,5]苯并氧杂卓庚因。

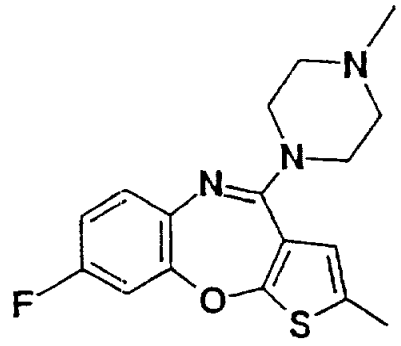
实施例146



用8-氯-2-甲基噻吩并[2,3-b][1,5]苯并氧杂卓庚因-4(5H)-

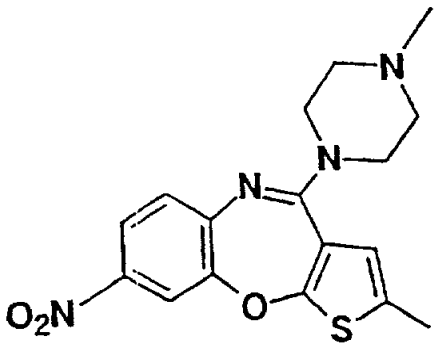
酮、磷酰氯，N, N－二甲基苯胺、1－甲基哌嗪，同实施例 125 一样进行反应，得到 8－氯－2－甲基－4－（4－甲基哌嗪－1－基）噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓因。

实施例 147



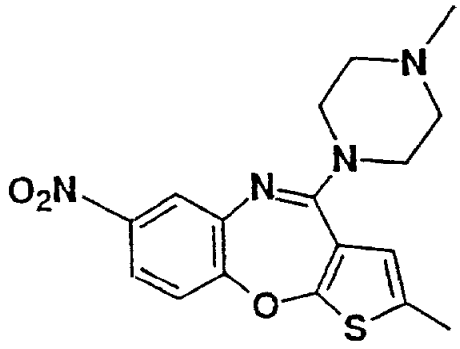
用 8－氟－2－甲基噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓因－4(5H)－酮、磷酰氯，N, N－二甲基苯胺、1－甲基哌嗪，同实施例 125 一样进行反应，得到 8－氟－2－甲基－4－（4－甲基哌嗪－1－基）噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓因。

实施例 148



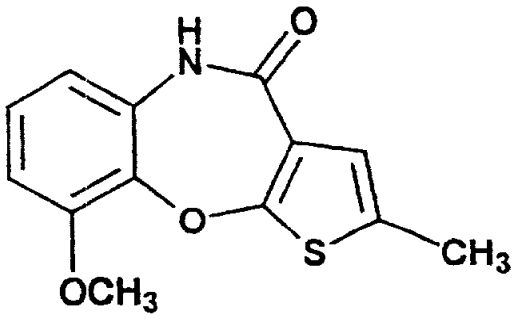
用 2－甲基－8－硝基噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓因－4(5H)－酮、磷酰氯，N, N－二甲基苯胺、1－甲基哌嗪，同实施例 125 一样进行反应，得到 2－甲基－4－（4－甲基哌嗪－1－基）－8－硝基噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓因。

实施例 149



用 2－甲基－7－硝基噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓因－4(5H)－酮、磷酰氯，N, N－二甲基苯胺、1－甲基哌嗪，同实施例 125 一样进行反应，得到 2－甲基－4－（4－甲基哌嗪－1－基）－7－硝基噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓因。

实施例 150

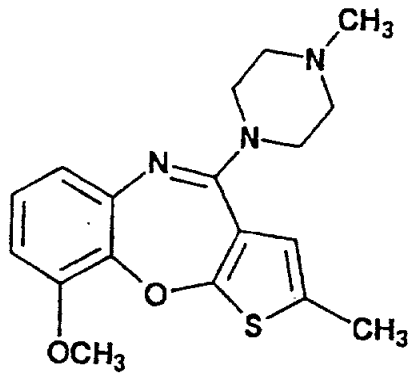


N－（2－羟基－3－甲氧基苯基）－2－溴－5－甲基－3－噻吩羧酰胺 2.30g 和甲醇钠 549mg 的 N, N－二甲基甲酰胺 12ml 溶液在加热回流下搅拌 19 小时。使反应体系冷却到室温后，把反应溶液倾入水 50ml 中。用盐酸中和后，用氯仿萃取 2 次、用水洗涤。有机层用硫酸钠干燥、减压下蒸出溶剂。残渣用硅胶柱色谱法（洗脱溶剂己烷：乙酸乙酯＝1：1）精制，得到 2－甲基－9－甲氧基噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓因－4(5H)－酮 1.87g。熔点 160－164℃。

^{1}H－NMR（400MHz, DMSO－d6）δ2. 31（3H, s, CH_3）, 3. 81（3H, s, CH_3）, 6. 71（1H, s, H of thioph

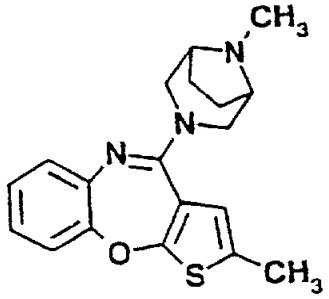
ene ring), 6.72 (1H, d, J=8.3Hz, ArH), 6.86 (1H, d, J=8.3Hz, ArH), 7.10 (1H, dd, J=8.3, 8.3Hz), 10.09 (1H, br, s, NH). MS: m/e 261.

实施例 151



2-甲基-9-甲氧基噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓因-4(5H)-酮 1.58g 悬浮在磷酰氯 13ml 中，添加 N, N-二甲基苯胺 330mg，加热回流下搅拌 2 小时。减压下与甲苯共沸而使溶剂完全蒸出，向残渣中添加 1-甲基哌嗪 20ml，加热回流下搅拌 3 小时。使反应体系冷却到室温，减压下蒸出溶剂。向残渣中添加氯仿，用水、饱和食盐水洗涤，用硫酸钠干燥。减压蒸出溶剂，残渣用硅胶柱色谱法（氯仿：甲醇=100:1）精制，得到 2-甲基-9-甲氧基-4-（4-甲基哌嗪-1-基）噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓因 1.90g，呈液体状。所得到液体中 350mg 与富马酸 77mg 溶解甲醇 20ml 中，然后减压下蒸出溶剂，得到的残渣用热乙酸乙酯洗涤，得到 2-甲基-9-甲氧基-4-（4-甲基哌嗪-1-基）噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓因·富马酸盐 240mg。熔点 239-241℃。^{1}H-NMR（400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.28 (3H, s, CH_3), 2.33 (3H, s, CH_3), 2.50 - 4.50 (8H, br, s, $CH_2\times4$), 3.78 (3H, s, CH_3), 6.51 (1H, s, 噻吩环上的 H), 6.58 (1H, d, J=7.8Hz, ArH), 6.60 (2H, s, 富马酸), 6.74 (1H, d, J=8.3 Hz, ArH), 6.98 (1H, dd, J=7.8 Hz, 8.3 Hz, ArH)。MS: m/e 343。元素分析：计算值：$C_{18}H_{21}N_3O_2S\cdot C_4H_4O_4\cdot 0.2H_2O$: C, 57.06; H, 5.53; N, 9.07%。实测值：C, 57.06; H, 5.51; N, 9.08%。

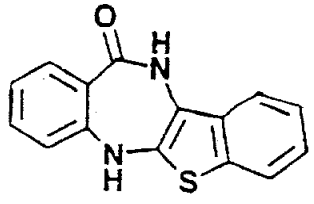
实施例 152



2－甲基噻吩并[2, 3-b] [1,5]苯并氧杂卓庚因－4－酮 370mg 溶解在磷酰氯 7.3g 中，添加 N, N－二甲基苯胺 73mg，加热回流下搅拌 40 分钟。减压下与甲苯共沸而使磷酰氯完全除去。把残渣溶解在甲苯中，用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤 2 次。有机层用硫酸钠干燥，然后减压下蒸出溶剂。残渣溶解在乙腈 10ml 中，添加 8－甲基－3, 8－二氮杂双环[3. 2. 1]辛烷·2 盐酸盐 240mg 和二异丙基·乙胺 470mg，加热回流下搅拌 4.5 小时，然后追加 8－甲基－3, 8－二氮杂双环[3. 2. 1]辛烷·2 盐酸盐 240mg 和二异丙基·乙胺 470mg，12 小时后再追加 8－甲基－3, 8－二氮杂双环[3. 2. 1]辛烷·2 盐酸盐 240mg 和二异丙基·乙胺 470mg，搅拌 6 小时。使反应体系回到室温，减压下蒸出溶剂。残渣用乙酸乙酯稀释、用水洗涤 3 次。有机层用硫酸钠干燥后，减压下蒸出溶剂，残渣用硅胶柱色谱法精制。得到的化合物进一步用二异丙醚重结晶，得到 2－甲基－4－（8－甲基－3, 8－二氮杂双环[3. 2. 1]辛烷－3－基）噻吩并[2, 3 - b] [1, 5]苯并氧杂卓庚因 300mg。

熔点：156－159℃. ^{1}H－NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ1. 80（2H，m），2. 01（2H，m），2. 33（3H，s），2. 35（3H，s），3. 17（4H，m），4. 00（2H，m），6. 29（1H，s），6. 95－7. 08（4H，m）.

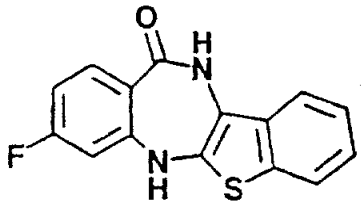
实施例 153



叔丁醇钾 718mg 悬浮在 1, 2－二甲氧基乙烷 35ml 中，加热回流时用 15 分钟时间滴加溶解在 1, 2－二甲氧基乙烷 35ml 中的 2－（2－氨基苯胺基）苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯 1.0g。30 分钟后追加叔丁醇钾 359mg，就这样加热回流 1 小时。反应结束后，反应液静置冷却到室温，倾入 0.5 当量盐酸中。混合溶液用氯仿萃取 3 次后用水洗涤、用硫酸镁干燥。溶液过滤后，减压下蒸出溶剂，析出的粗结晶用乙酸乙酯和二异丙醚洗涤，得到 6H－[1]苯并噻吩并[2,3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮 300mg。

^{1}H－NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ7.10－7.18（3H，m），7.36－7.44（2H，m），7.51（1H，d，J＝8.8Hz），7.68（1H，s），7.88（1H，d＝7.8Hz），7.97（1H，d＝7.8Hz），11.47（1H，br，s）。

实施例 154



用叔丁醇钾和 2－（2－氨基苯胺基）－5－氟苯并[b]噻吩－3－羧酸乙酯，按照与实施例 153 同样的方法，得到 8－氟－6H－[1]苯并噻吩并[2,3-b] [1,5]苯并二氮杂䓬－12(11H)－酮。

熔点：249－250℃. MS：m／e＝284. ^{1}H－NMR（270MHz，$CDCl_3$）δ11.54（1H，brs），7.97－8.00（1H，m），7.88－7.92（1H，m），7.73（1H，s），7.36－7.47（3H，m），7.10－7.18（1H，m），6.96－7.04（1H，m）。

制剂处方例

本发明化合物中通式（I）所示化合物 50mg，连同乳糖 98mg、玉米淀粉 45mg、羟丙基纤维素 3mg 一起，用捏合机充分捏合。捏合物通过 200 目筛，在 50℃干燥，再通过 24 目筛。与滑石 3mg 和硬脂酸镁 1mg

混合，用直径 9mm 的杵，得到重量 200mg 的片剂。这种片剂必要时可进行糖衣或薄膜包衣处理。

实验例 1：对 MK－801 诱发神经毒性的效果

对雄性 SD 大鼠（约 9～12 周龄）经口给药溶剂（0.5％羟丙基甲基纤维素，2ml/kg）或本发明化合物。1 小时后经皮下给药溶解在蒸馏水中的 MK－801（0.5mg/kg，1ml/kg）。MK－801 给药 4 小时后，大鼠用戊巴比妥麻醉、用生理食盐水脱血后，用福尔马林使脑灌流固定。大鼠断头后，迅速将脑取出、放入福尔马林中进行后固定。然后，脑用石蜡包埋后，制作含后部带状皮质的薄切片，用苏木精·曙红（HE）染色。用光学显微镜计数空泡化细胞数，算出相对于溶剂给药组而言的百分率（％）。

MK－801 诱发神经毒性抑制作用是用对 MK－801 给药引起的神经细胞空泡化的抑制能力来评价的，表示为相对于溶剂给药组而言的百分率（％）试验结果显示，通式（I）所示的本发明化合物有抑制 MK－801 诱发神经毒性的作用，使 MK－801 诱发神经毒性抑制 50％的有效量为 10mg/kg 以下。

实验例 2：甲苯丙胺诱发运动量亢进抑制作用

实验中以每群 15 只使用雄性 ddY 小鼠（20～30g，4 周龄）。对小鼠经口给药试验化合物 1 小时后，经皮下给药甲苯丙胺 1mg/kg 生理食盐水溶液，立即放进安装了 1 对红外线束、内尺寸 25×15×14（高度）cm 的测定装置内。以观察开始后 10～40 分钟的 30 分钟内红外线束的遮断次数作为甲苯丙胺诱发运动量亢进的指标，算出试验化合物抑制作用的 ED_{50} 值。试验结果表明，通式（I）所示的本发明化合物显示出甲苯丙胺诱发运动亢进抑制作用，使甲苯丙胺诱发运动亢进抑制 50%的有效量为 10mg/kg 以下。

实验例 3：氯氮平辨别试验

事先进行了摄食限制而使其体重为自由摄食时体重的 80％的大鼠放进配备了 2 支棍棒的 Skinner 箱中，使之学习，凡能使左右任何一支棍棒连续推动 10 次者，可以得到一粒饵料作为报酬。然后，在经腹腔内给药氯氮平 5mg/kg 时只有推动一侧的棍棒才能获得报酬、而给药生理食盐水时只有推动另一侧的棍棒才能获得报酬的条件下，对大鼠以随机顺序 1 日 1 次（1 节课）给药氯氮平或生理食盐水（但药物或生理

食盐水的给药日不能连续 3 日以上），使之获得辨别学习能力。获得辨别学习能力后，给药本发明化合物，进行相对于氯氮平而言的一般化试验。试验结果表明，通过给药通式（I）所示的本发明化合物，确认了对氯氮平的辨别刺激的一般化。

实验例 4：MK－801 辨别试验

事先进行了摄食限制而使其体重为自由摄食时体重的 80％的大鼠，放进配备了两支棍棒的 Skinner 箱中，使之学习，凡能使左右任何一支棍棒连续推动 10 次者，可以得到一粒饵料作为报酬。然后，在经腹腔内给药 MK－801 0.1mg/kg 时只有推动一侧的棍棒才能得到报酬、而给药生理食盐水时只有推动另一侧的棍棒才能得到报酬的条件下，对大鼠以随机顺序 1 日 1 次（1 节课）给药 MK－801 或生理食盐水（但药物或生理食盐水的给药日不能连续 3 日以上），使之获得辨别学习能力。获得辨别学习能力后，给药本发明化合物，进行相对于 MK－801 辨别而言的拮抗试验。试验结果表明，通过通式（I）所示的本发明化合物的给药，确认了对 MK－801 的辨别刺激效果的拮抗作用。

实验例 5：抗阿朴吗啡作用

实验中使用了每 1 组 15 只雄性 ddY 小鼠（20～30g，4 周龄）。对小鼠经口给药本发明化合物 1 小时后，经皮下给药阿朴吗啡 0.5mg/kg 抗坏血酸水溶液，立即置于安装了一对红外线束，内尺寸 25×15×14（高度）cm 的测定装置内。观察开始后立即计时，以直至 30 分钟的红外线束遮断次数作为指标。通式（I）所示的本发明化合物显示出阿朴吗啡诱发运动量亢进抑制作用，使阿朴吗啡诱发运动量亢进抑制 50％的有效量为 10mg/kg 以下。

实验例 6：条件规避反应抑制作用

在底部配备格栅、中央配备直径 2.5cm 柱子的实验箱（30×30×35（高度）cm）内，对雄性 Wistar 大鼠（250～400g，14～25 周龄）施以 5 秒钟声音（条件）刺激，随后给予 10 秒钟电击（AC 400V、0.6mA），使之学会在声音刺激提示中爬柱子来规避电击。这种条件刺激－电击负荷以 2 分钟间隔重复 10 次，把能稳定地显示 80％以上的规避率的大鼠分成 1 组 10 只，用于探讨本发明化合物的条件规避反应抑制作用。本发明化合物给药后，1、3、5 和 24 小时后测定随时间推移的条件规

避反应情况，并测定各时间本发明化合物使条件规避反应抑制 50％的有效量。试验结果表明，通式（I）所示本发明化合物使条件规避反应抑制 50％的有效量为 20mg/kg 以下。

实验例 7：僵住症诱发作用

雄性 ddY 小鼠（20～30g，4 周龄）每组 8 只用于实验。对小鼠给药试验化合物，1、3、5 和 7 小时后把前肢放在于 4cm 高度水平方向固定的棒上，测定其体姿保持 45 度姿势的时间（僵住症时间），直至最高 30 秒。试验化合物的僵住症诱发作用强度，是通过将各给药量的 4 个测定点的僵住症时间合计（作为总和值），对其平均值为 10 秒的给药量进行回归、算出 ED_{10S} 值，以此进行评价的。试验结果表明，通式（I）所示的本发明化合物的 ED_{10S} 值在 100mg/kg 以上。

实验例 8：辣根过氧化酶引起的氧化反应的中间体解析

本发明化合物 16mM 的二甲基亚砜溶液 10μl、5mM 二亚乙基三胺五乙酸的 50mM 磷酸盐缓冲溶液（pH 7.4）100μl、100mM 谷胱甘肽的 50mM 磷酸盐缓冲溶液（pH 7.4）100μl、50mM 磷酸盐缓冲液 750μl 和 5, 5－二甲基－1－吡咯啉 N－氧化物 1.1μl 混合，添加辣根过氧化酶（0.5mg/ml）的 50mM 磷酸盐缓冲溶液（pH 7.4）50μl，在 25℃温育 4.5 分钟。此反应溶液用 ESR 谱测定装置测定，其结果表明，通式（I）所示的本发明化合物在辣根过氧化酶引起的氧化反应中不生成阳离子自由基中间体。

从上述实验例可以看出，本发明的通式（I）所示化合物、尤其通式（IA）或通式（IB）所示化合物，对小鼠、大鼠等实验动物显示出抗甲苯丙胺作用、抗阿朴吗啡作用、条件规避反应抑制作用、MK－801 诱发神经毒性抑制作用、MK－801 辨别拮抗作用、氯氮平辨别一般化作用等，因而可用作抗精神病药。此外，本发明化合物也显示出僵住症诱发作用等对锥体束外产生的副作用少。进而，用通式（I）所示化合物的辣根过氧化酶引发氧化反应作为本化合物代谢反应的模型反应，用 ESR 谱解析其反应中间体时，没有检出相当于据认为是氯氮平所示粒细胞缺乏症的原因的阳离子自由基中间体的反应中间体。

本发明的通式（I）所示化合物、尤其通式（IA）或通式（IB）所示化合物，可用作对精神分裂症的阳性症状、阴性症状两者都有效、锥体束外运动障碍等的副作用少、粒细胞缺乏症等严重副作用少的新

型抗精神病药。而且，该化合物也可以用作阿尔茨海默型痴呆症、狂躁抑郁症的治疗药。

此外，通式（IIA）或（IIB）所示化合物也可分别用来作为通式（IA）或通式（IB）所示化合物的重要合成中间体。

本申请是以在日本申请的平成 9 年专利申请第 236700 号、平成 9 年专利申请第 277771 号和平成 10 年专利申请第 165725 号为基础的，这些专利申请的内容全部包含在本说明书中。