

[19]中华人民共和国专利局

[11] 授权公告号 CN 1029404C



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 89103779.9

[51]Int.Cl⁶

[45]授权公告日 1995 年 8 月 2 日

C07D495 / 06

[24]颁证日 95.5.18

[21]申请号 89103779.9

[22]申请日 89.6.1

[30]优先权

[32]88.6.1 [33]US[31]201,005

[73]专利权人 史密丝克莱恩贝坎曼公司

地址 美国宾夕法尼亚州

[72]发明人 约翰·约瑟夫·拉弗蒂

罗伯特·迈克尔·迪马林尼斯

迪努海·希马特拉尔·沙

A61K 31 / 55

/(C07D495 / 06,223 : 00,333 : 00)

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 杨九昌

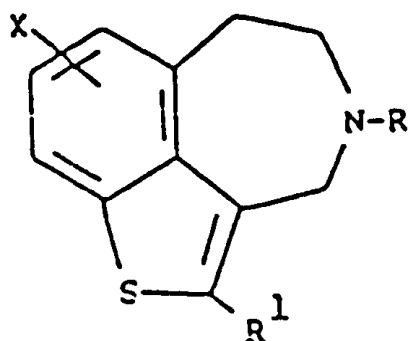
说明书页数:

附图页数:

[54]发明名称 制备 α -肾上腺素能的受体拮抗剂的方法

[57]摘要

本发明提供了制备具有如下通式的 α -肾上腺素能受体拮抗剂的方法

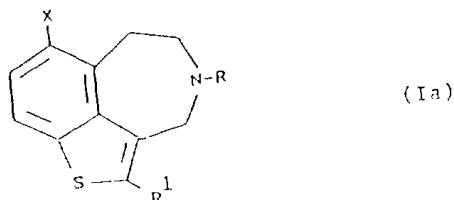


这类拮抗剂可用来产生 α -肾上腺素能受体拮抗作用,用于制备包含这些拮抗剂的药用组合物;本发明还提供了利用这些拮抗剂在哺乳动物中产生 α -肾上腺素能受体拮抗作用的方法。

1

权利要求书

1. 制备式 (Ia) 的化合物或其药物上可接受的盐的方法, 式 (Ia) 为:



式中:

X 为 H、Cl、Br、F、CN、NO₂ 或 NR¹²R¹³;

R 为 H 或 C₁₋₆ 烷基;

R¹ 为 H、C₁₋₆-烷基、CO₂R¹³、(CH₂)₁₋₃OR²、CH(R)¹³(OR²)、COR²、Cl、Br、F、CF₃、CONR³R⁴、CH₂OR⁵、SC₁₋₆ 烷基或苯基;

R¹² 为 H 或 C₁₋₆ 烷基;

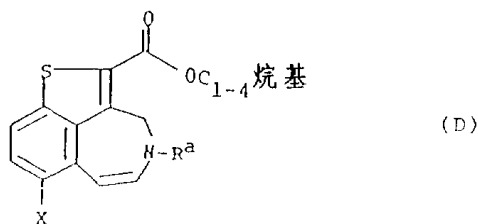
R¹³ 为 H 或 C₁₋₆ 烷基;

R²、R³ 和 R⁴ 各自独立地为 H、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₅ 链烯基或 (CH₂)₀₋₆ 芳基; 以及

R⁵ 为 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₅ 链烯基、或 (CH₂)₀₋₆ 芳基;

所述方法包括:

(a) 将式 (D) 化合物同烯胺还原剂反应, 式 (D) 为:



式中 X 的定义如上所述, R⁴ 为 C₁₋₆ 烷基;

此后:

(i) 将上述式 (D) 化合物同酯还原剂反应, 制成其中 R¹ 为 CH₂OH 的化合物, 随后:

• 同产生醛的氧化剂反应, 制成其中 R¹ 为 CHO 的化合物,

• 在碱的存在下, 同 R⁵-卤化物反应, 式中 R⁵

2

的定义如上所述, 制得其中 R¹ 为 CH₂OR⁵ 的化合物, 或

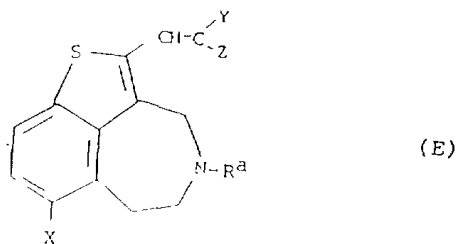
• 同醇还原剂反应, 制成其中 R¹ 为 CH₃ 的化合物; 或者

(ii) 将上述式 (D) 化合物同水解剂反应, 制得其中 R¹ 为 CO₂H 的化合物, 随后:

• 同脱羧基试剂反应, 任选地, 接着进行卤化, 制得其中 R¹ 为 H 或卤素的化合物, 或

• 同卤化剂反应, 接着同胺 HNR³R⁴ 反应, 制得其中 R¹ 为 CONR³R⁴ 的化合物, 式中 R³ 和 R⁴ 的定义如上所述; 或者

(b) 将式 (E) 化合物与乙烯基还原剂反应, 式 (E) 为:



式中 X 和 R⁴ 的定义同上, Z 和 Y 各自独立地为 H 或 C₁₋₆ 烷基; 或者

为了制备其中 R¹ 是 SC₁₋₆ 烷基的化合物, 如上所述将其中 R¹ 是 H 的化合物与一种锂化试剂反应, 然后再与 (C₁₋₆ 烷基)₂-二硫化物类化合物反应; 或者

为了制备其中 R¹ 为苯基的化合物, 如上所述将 R¹ 是 H 的化合物与一种锂化试剂反应, 接着用三烷基锡卤化物处理, 然后在钯催化剂存在下与苯基卤反应,

必要时, 随后:

• 在酸性条件下, 先同卤代甲酸烷酯反应, 随后同还原剂反应, 将其中 R 为甲基的化合物转化为相应的其中 R 为 H 的化合物;

• 形成其药物上可接受的盐。

2. 按权利要求 1 的方法, 制备了其中 X 为 Cl、Br 或 F 的化合物。

3. 按权利要求 1 的方法, 制备其¹ R 为 CH₃ 的化合物。

4. 根据权利要求 2 的方法, 制备其中 R 为 CH₃ 的化合物

3

5.按权利要求3或4的方法,制备以下的化合物:

7-氯-2-乙基-3,4,5,6-四氢-4-甲基噻吩并[4,3,2-ef][3]苯并氮杂 S ,或其可作药物用的盐。

6.按权利要求3或4的方法,制备以下的化合物:

7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基噻吩并[4,3,2-ef][3]苯并氮杂 S -2-羧酸乙酯;

7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基噻吩并[4,3,2-ef][3]苯并氮杂 S -2-甲醇;

7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基噻吩并[4,3,2-ef][3]苯并氮杂 S -2-醛;

7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基-2-(2-丙烯氧基)甲基噻吩并[4,3,2-ef][3]苯并氮杂 S ;

7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基噻吩并[4,3,2-ef][3]苯并氮杂 S -2-羧酸甲酯;

7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基噻吩并[4,3,2-ef][3]苯并氮杂 S ;

7-氯-3,4,5,6-四氢-2,4-二甲基噻吩并[4,3,2-ef][3]苯并氮杂 S ;

7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基噻吩并[4,3,2-ef][3]苯并氮杂 S -2-乙-2-醇;(或 7-氯-3,4,5,6-四氢-2,4-二甲基噻吩并[4,3,2-ef][3]苯并氮杂 S -2-甲醇)

7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基噻吩并[4,3,2-ef][3]苯并氮杂 S -2-乙酮;(或 2-乙酰基-7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基噻吩并[4,3,2-ef][3]苯并氮杂 S)

7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基噻吩并[4,3,2-ef][3]苯并氮杂 S -2-甲酰胺;

N,N-二甲基-7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基噻吩并[4,3,2-ef][3]苯并氮杂 S -2-甲酰胺;

7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基-2-(1-甲基乙基)噻吩并[4,3,2-ef][3]苯并氮杂 S ;

7-氯-2-丙基-3,4,5,6-四氢-4-甲基噻吩并[4,3,2-ef][3]苯并氮杂 S ;或

2,7-二氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基噻吩并[4,3,2-ef][3]苯并氮杂 S ;

或它们的可作药物用的盐。

7.根据权利要求1的方法制备 7-氯-2-乙基-2,3,4,5-四氢-4-甲基噻吩并[4,3,2-ef][3]苯并氮杂 S

4

或其药物上可接受的盐,该制备方法包括:在铂或钨-炭催化剂的存在下,用氢气将 7-氯-2-乙基-3,4,5,6-四氢-4-甲基噻吩并[4,3,2-ef][3]苯并氮杂 S 或其可作药物用的盐还原。

本发明涉及新的 2-取代的-3,4,5,6-四氢噻吩并[4,3,2-ef][3]苯并氮杂 S 类化合物,这类化合物是 α -肾上腺素能的受体拮抗剂。

自主神经系统分为胆碱能和肾上腺素能神经系统。去甲肾上腺素,即:肾上腺素能神经系统的神经传递质,通过与受体(肾上腺素能的受体)在效应器上或者在神经末梢相互作用而发挥其效能。肾上腺素能受体主要分为两种: α 受体和 β 受体。根据受体对一系列兴奋剂和拮抗剂的选择性, α 肾上腺素能受体进一步分成 α_1 和 α_2 亚型受体。

大量实验资料支持下述观点,即: α_2 亚型属异原肾上腺素能受体类。(有关这一论点的综述,见 Timmermans and Van Zwieten, J.Med.Chem., 25, 1389 (1982)).利用 6-氯-9-(3-甲基-2-丁烯氧基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂 S (SK & F 104078)所进行的实验证实,传统的肾上腺素能受体是异原的,可分成 SK & F 104078-不敏感的和 SK & F 104078-敏感的 α_2 肾上腺素能受体。后者可分别称为后接合 α_2 肾上腺素能受体或最好称为 α_3 肾上腺素能受体,见 1987 年 7 月 28 日公布的美国专利 No.4,683,229。

作为末梢血管弹性的主要调节剂之一,人们长时期来对 α 肾上腺素能受体作了潜心研究,以开发出能够有效改变血管弹性的药剂,供治疗高血压类疾病之用,因为就这类病而言,血管阻力的改变有益于治疗。目前临床上采用的、通过与 α 肾上腺素能受体相互配合而起作用的抗高血压化合物包括甲基多巴、可乐亭和哌唑嗪。化合物通过与 α 肾上腺素能受体相互作用起到调节交感神经紧张的作用,人们由此发现某些化合物在作用于 α_1 或 α_2 肾上腺素能受体时具有一定的选择性。选择性兴奋剂包括优先激活 α_1 受体的脱羟肾上腺素和甲氧胺,以及优先激活 α_2 肾上腺素能受体的可乐亭、 α -甲基去甲肾上腺素和蔡胺唑啉。选择性 α -肾上腺素能受体拮抗剂包括对 α_1 肾上腺素能受体具有高度选择性的

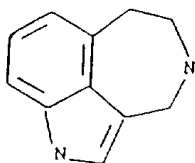
5

6

哌唑嗪, 以及 α_2 选择性阻滞剂育亨宾宁碱和罗芙素。

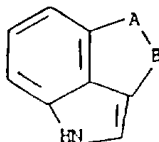
美国专利 No.4, 469, 634 (1984 年 9 月 4 日公布) 描述了烯丙氧基-和烯丙硫代-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂, 它可作为中间体, 用以制 α_2 肾上腺素能受体亲和树脂, 并作为抗高血压剂。

美国专利 No.3, 833, 591, 3, 904, 645 和 3, 906, 000 公开了具有以下基本结构的取代化合物



这些化合物可用作降血糖药。

PCT 申请号 NO 87/00522 公开了一系列具有以下通式的 4-氨基四氢苯并[c, d]吡啶类和四氢氮杂并[3, 4, 5-c, d]吡啶类:



式中 A-B 为 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NRR})-\text{CH}_2$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}-\text{CH}_2$ 。这些化合物是多巴胺兴奋剂, 可用作降压药。

本发明基于如下的发现, 即: 各种 2-取代的-3, 4, 5, 6-四氢噻吩并[4, 3, 2-e][3]苯并氮杂类化合物是 α -肾上腺素能受体拮抗剂, 或者可用于制备 α -肾上腺素能受体拮抗剂。本发明的优选化合物包括:

- 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-e][3]苯并氮杂-2-甲醇;
- 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-e][3]苯并氮杂-2-羧基乙酯;
- 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-e][3]苯并氮杂-2-羧酸甲酯;
- 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-e][3]苯并氮杂-2-羧酸乙酯;
- 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基-2-[(2-丙

烯氧基) 甲基]噻吩并[4, 3, 2-e][3]苯并氮杂;

7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-e][3]苯并氮杂;

7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-2, 4-二甲基噻吩并[4, 3, 2-e][3]苯并氮杂;

7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-e][3]苯并氮杂-2-乙醇-2;

7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-e][3]苯并氮杂-2-乙醇-2;

7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-e][3]苯并氮杂-2-羧基酰胺;

N, N-二甲基-7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-e][3]-2-苯并氮杂羧基酰胺;

7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基-2-(1-甲基)噻吩并[4, 3, 2-e][3]苯并氮杂;

7-氯-2-乙基-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-e][3]苯并氮杂;

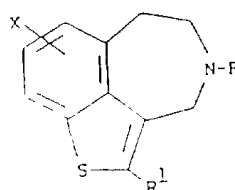
7-氯-2-丙基-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-e][3]苯并氮杂; 或

2, 7-二氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-e][3]苯并氮杂。

本发明的另一个内容是提供了抗哺乳动物(包括人)的肾上腺素能受体的方法, 该方法包括给治疗对象内服有效量的 2-取代的-3, 4, 5, 6-四氢噻吩并[4, 3, 2-e][3]苯并氮杂化合物。

本发明包括药用组合物, 该组合物包含用于本发明方法的化合物和适宜的药用载体。较为理想的是, 利用这些组合物产生 α -肾上腺素能拮抗作用, 并且该组合物中含有效量的用于本发明方法的化合物。

下式 (I) 化表本发明化合物或其药物上可接受的盐。该化合物为肾上腺素能拮抗剂, 或者可用于制备 α -肾上腺素能受体拮抗剂的化合物。式 (I) 为:



(I)

式中:

7

8

X 为 H、Cl、Br、F、I、CF₃、C₁₋₆ 烷基、COR¹⁰、CO₂R¹⁰、CONR¹⁶R¹¹、CN、NO₂、NR¹²R¹³、OR¹²、SC₁₋₄ 烷基、S(CH₂)₀₋₆ 芳基、SCF₃，或是最多上述三个取代基的任何可以使用的组合；

R 为 H、C₁₋₆ 烷基，或 C₃₋₅ 链烯基；

R¹ 为 W、(CH₂)₀₋₂ (WYZ，或 C₃₋₅ 链烯基，当双键在 1 位时例外；

R¹⁰ 为 C₁₋₆ 烷基或 (CH₂)₀₋₆ 芳基；

R¹¹ 和 R¹⁶ 各自独立地为 H、C₁₋₆ 烷基或 (CH₂)₀₋₆ 芳基；

R¹²H、C₁₋₆ 烷基、COR¹⁴ 或 SO₂R¹⁵；

R¹³ 各自独立地为 H 或 C₁₋₆ 烷基；

R¹⁴ 和 R¹⁵ 各自独立地为 C₁₋₆ 烷基或 (CH₂)₀₋₆ 芳基；

W 为 H、NO₂、C₁₋₆ 烷基、CH₂CH₂OH、CN、C(R³)₂(OR²)、CH₂SR²、COR²、CO₂R²、CONR³R⁴、SO₂NR³R⁴、SO₃R²、SO₂R⁵、SOR⁵、SR⁵、P(O)(OR³)(OR⁴)、P(O)R⁵(OR³)、P(O)R⁵R⁶、P(O)(OR²)NR³R⁴、P(O)(NR³R⁴)₂、P(O)R⁵(NR³R⁴)、Cl、Br、F、I、CF₃ 或 (CH₂)₀₋₆ 芳基；

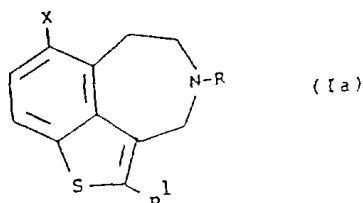
Y 和 Z 各自独立地为 H 或 C₁₋₆ 烷基；

R²、R³ 和 R⁴ 各自独立地为 H、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₅ 链烯基或 (CH₂)₀₋₆ 芳基；以及

R⁵ 和 R⁶ 各自独立地为 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₅ 链烯基、或 (CH₂)₀₋₆ 芳基。

这里所采用的 C₁₋₆ 烷基意指具有一至六个碳原子的直链或支链烷基，C₃₋₅ 链烯基意指具有 3 至 5 个碳原子的直链或支链链烯基，芳基意指未取代的或被 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素、CF₃ 或 CN 取代的苯基，它们的可以使用的组合意指苯基残基上多达三个取代基的任何组合，它可通过化学合成获得，并且是稳定的。

式 (Ia) 包括本发明的优选化合物或其药物上可接受的盐。式 (Ia) 为：



式中：

X 为 H、Cl、Br、F、I、CF₃、C₁₋₆ 烷基、COR¹⁰、CO₂R¹⁰、CONR¹⁶R¹¹、CN、NO₂、NR¹²R¹³、OR¹²、SC₁₋₄ 烷基、S(CH₂)₀₋₆ 芳基、SCF₃，

R 为 H、C₁₋₆ 烷基，或 C₃₋₅ 链烯基；

R¹ 为 W、(CH₂)₀₋₂ CWYZ，或 C₃₋₅ 链烯基，当双键在 1 位时例外；

R¹⁰ 为 C₁₋₆ 烷基或 (CH₂)₀₋₆ 芳基；

R¹¹ 和 R¹⁶ 各自独立地为 H、C₁₋₆ 烷基或 (CH₂)₀₋₆ 芳基；

R¹²H、C₁₋₆ 烷基、COR¹⁴ 或 SO₂R¹⁵；

R¹³ 各自独立地为 H 或 C₁₋₆ 烷基；

R¹⁴ 和 R¹⁵ 各自独立地为 C₁₋₆ 烷基或 (CH₂)₀₋₆ 芳基；

W 为 H、NO₂、C₁₋₆ 烷基、CH₂CH₂OH、CN、C(R³)₂(OR²)、CH₂SR²、COR²、CO₂R²、CONR³R⁴、SO₂NR³R⁴、SO₃R²、SO₂R⁵、SOR⁵、SR⁵、P(O)(OR³)(OR⁴)、P(O)R⁵(OR³)、P(O)R⁵R⁶、P(O)(OR²)NR³R⁴、P(O)(NR³R⁴)₂、P(O)R⁵(NR³R⁴)、Cl、Br、F、I、CF₃ 或 (CH₂)₀₋₆ 芳基；

Y 和 Z 各自独立地为 H 或 C₁₋₆ 烷基；

R²、R³ 和 R⁴ 各自独立地为 H、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₅ 链烯基或 (CH₂)₀₋₆ 芳基；以及

R⁵ 和 R⁶ 各自独立地为 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₅ 链烯基、或 (CH₂)₀₋₆ 芳基。

式 (I) 化合物可按反应图解 I 至 IV 所示的合成路线来制备。在图解 I 至 IV 中，W、X、Y 和 Z 如式 (I) 中所定义的。

图解 I

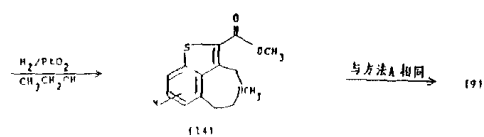
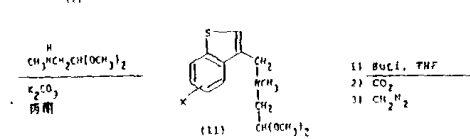
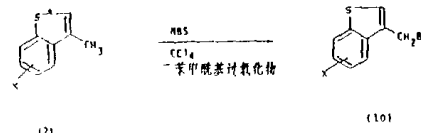
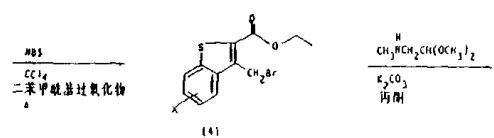
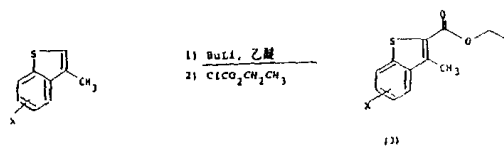
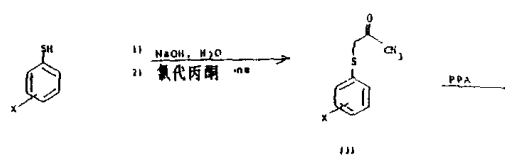
方法 A

9

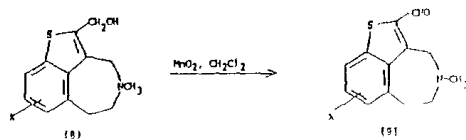
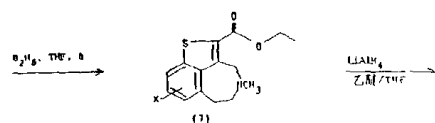
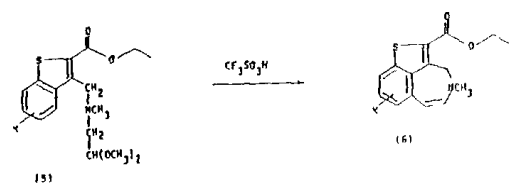
10

图解 I(续)

方法 B



图解 I(续)



反应图解 II 说明其中 2 位取代基是 CH_2CWYZ 的式 (I) 化合物的合成。在图解 II 中, X、W、Y 和 Z 如式 (I) 所限定的。按照图解 II, 于乙醚一类的适宜溶剂中, 用诸如氢化钠一类的碱进行处理, 由式 (9) 化合物和膦酸盐或盐制得式 (15) 化合物。这里所用的膦酸盐或盐是挑选出来的, 使 W 和 Y 与所期望的式 (17) 化合物中的相同。与膦酸盐有关的金属阳离子是从在该合成中该步骤所采用的碱衍生来的。适宜的金属离子包括锂、钠和钾。

将式 (9) 化合物与二烷基磷酰乙醛缩二烷基醇 (最好是二乙基磷酰乙醛缩二乙醇) 反应, 接着酸解, 制得式中 W 为 CHO 的式 (15) 化合物。

在适宜溶剂中, 最好在乙醇中, 用氢气和适宜催化剂, 最好用氧化铂, 将相应的式 (15) 化合物还原, 制得式 (16) 化合物, 其中 W 为 CO_2R^5 、 COR^5 、 SOR^5 、 SO_2R^5 、 SO_3R^{12} 、 $\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $\text{P}(\text{O})\text{OR}^3(\text{OR}^4)$ 、 $\text{P}(\text{O})\text{R}^5(\text{OR}^3)$ 、 $\text{P}(\text{O})\text{R}^5\text{R}^6$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^2)\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{NR}^3\text{R}^4)$ 或 $\text{P}(\text{O})\text{R}^5(\text{NR}^3\text{R}^4)$ 。

将其中 W 为 CHO 的式 (15) 化合物以缩醛的形式催化还原, 然后酸解, 产生其中 W 为 CHO 的式 (16) 化合物。

于适宜溶剂 (最好是异丙醇) 中, 用金属氢化物, 最好用硼氢化钠将相应的式 (15) 化合物还原, 制得其中 W 为 NO_2 或 CN 的式 (16) 化合物。

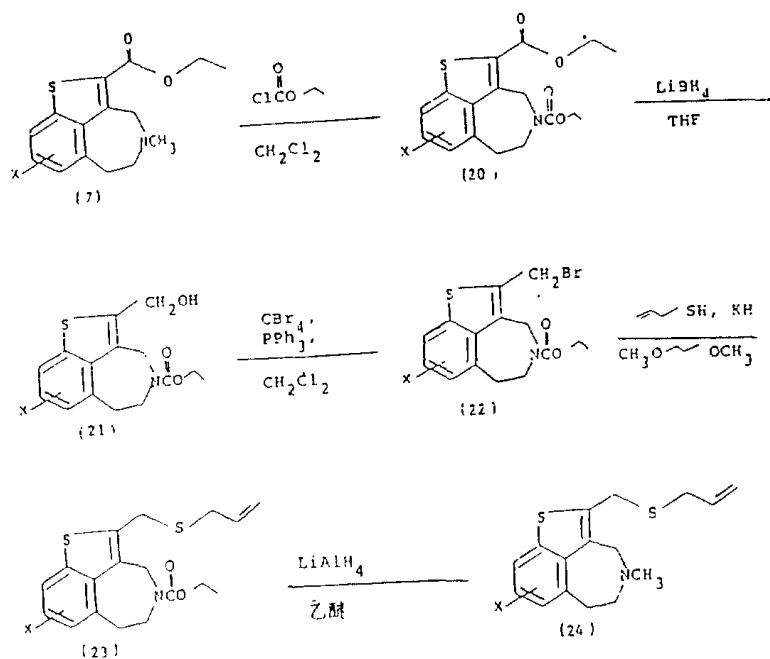
用强酸, 最好是在乙酸中的盐酸将其中 W 是 CO_2R^5 的式 (16) 化合物水解, 制得其中 W 为 CO_2H 的式 (16) 化合物。通过用亚硫酸酐一类的已知卤化剂处理, 接着与胺 NHR^3R^4 反应, 或者用胺 NHR^3R^4 处理其中 W 为 CO_2R^5 的式 (16) 化合物处理, 可从其中 W 为 CO_2H 的式 (16) 化合物制得其中 W 为 CONR^3R^4 的式 (16) 化合物。

在适宜的情性溶剂 (最好是四氢呋喃) 中, 用二异丙酰胺锂一类的强碱进行处理, 以产生阴离子, 然后用烷基卤或磺酸烷基酯烷化, 可将式 (16) 化合物转化为式 (17) 化合物。

于二甲基甲酰胺和乙醚一类的适宜溶剂中, 用烷基三苯基盐 (如甲基三苯基溴化物) 和碱 (如氢化钠) 处理式 (9) 化合物, 制得式 (18)

化合物。选用该盐, 使 Y 和 Z 与在所期望的式 (18) 化合物中的相同。在诸如乙醇之类的适宜溶剂中, 用氢气和适宜的催化剂, 最好是氧化铂, 将式 (18) 化合物还原, 从而制得式 (19) 化合物。

图解 III



反应图解 III 说明其中 2 位取代基为 W、 CH_2CWYZ 和 CWYZ 的式 (I) 化合物的形成。在图解 III 中, X 如式 (I) 中所限定的。根据图解 III, 用适宜的卤代甲酸酯, 最好用氯甲酸乙酯处理图解 I 的式 (7) 化合物, 制得式 (20) 化合物。也可采用其他卤代甲酸酯, 例如氯甲酸三氯乙酯。在适宜的溶剂 (最好是四氢呋喃) 中, 用适宜的还原剂 (例如硼氢化锂) 处理式 (20) 化合物, 得到式 (21) 化合物。在适宜的溶剂中, 最好在二氯甲烷中, 用诸如四溴化碳和三苯基膦的适宜卤化剂

处理式 (21) 化合物, 制得式 (22) 化合物。

于适宜的溶剂中, 最好在二氯甲烷中, 用适宜的试剂 (如, 亚硫酸酐或甲磺酐) 和适宜的碱例如三乙胺进行处理, 也可将式 (21) 化合物转化为氯化物或磺酸酯。可利用冠醚催化剂, 例如 18-冠醚-6, 于乙腈一类的适宜溶剂中, 用亲核试剂, 例如氰化物离子, 置换 (22) 化合物中的氯化物或磺酸酯基, 得到式 (I) 化合物, 式中 2 位取代基是 CWYZ, 其中 W 为 CN, Y 和 Z 各自为氢原子。可将这一产物进一步加工制成, 式中 2 位取代基为 CWYZ (其中 W 为 CN, Y 和 Z 各自为 C_{1-6} 烷基, 或 Y 为氢原子, Z 为 C_{1-6} 烷基) 具下述性质的式 (I) 化合物。这些产物的制备如下: 在适宜惰性溶剂 (最好是四氢呋喃) 中, 用二异丙酰胺锂之类的强碱处理式 (I) 化合物, 以产生阴离子, 然后再用烷基卤或磺酸烷酯处理, 制得所期望的式 (I) 化合物。

可按类似于制备其中 2 位取代基是 CWYZ 的化合物的方法, 制备其中 2 位取代基是 $(CH_2)_2CWYZ$ 的式 (I) 化合物。在这种情况下, 起始醇是图解 II 中的式 (17) 化合物, 其中 W 为 CH_2OH , Y 和 Z 各自为氢原子。在适宜溶剂中, 最好在二氯甲烷中, 用适宜的试剂 (例如亚硫酸酐或甲磺酐) 和适宜的碱 (例如三乙胺) 处理, 可将上述式 (17) 化合物转为氯化物或磺酸酯。可利用冠醚催化剂, 如 18-冠醚-6, 于乙腈之类的适宜溶剂中, 用亲核试剂, 如氰化物离子, 置换氯化物或磺酸酯基, 得到式 (I) 化合物, 式中 2 位取代基是 $(CH_2)_2CWYZ$, 其中 W 是 CN, Y 和 Z 各自为氢原子。在适宜惰性溶剂、最好是四氢呋喃中, 用诸如二异丙酰胺锂之类的强碱处理, 产生阴离子, 然后用烷基卤或磺酸烷酯烷化, 便可以上式 (I) 化合物制得所期望的式 (I) 化合物, 其中 2 位取代基是 $(CH_2)_2CWYZ$, W 为 CN, Y 和 Z 各自为 C_{1-6} 烷基, 或者, Y 为氢原子, Z 为 C_{1-6} 烷基。

从图解 II 式 (17) 化合物 (其中 Y 和 Z 各自为氢原子, 或者 Y 为氢原子, Z 为 C_{1-6} 烷基, W 为 C_2OH) 可制得式 (I) 化合物, 其中 2 位取代基为 C_{3-5} 链烯基, 双键在 1 位者例外。可用卤化剂 (亚硫酸酐) 和适宜的碱 (例如三乙胺) 处理所述式 (17) 化合物, 以产生相应的卤化物。可利

用上异丙酰胺锂一类的强碱处理这些化合物, 以产生所期望的式 (I) 化合物, 其中 2 位取代基是 C_{3-5} 链烯基, 双键在 1 位者例外。

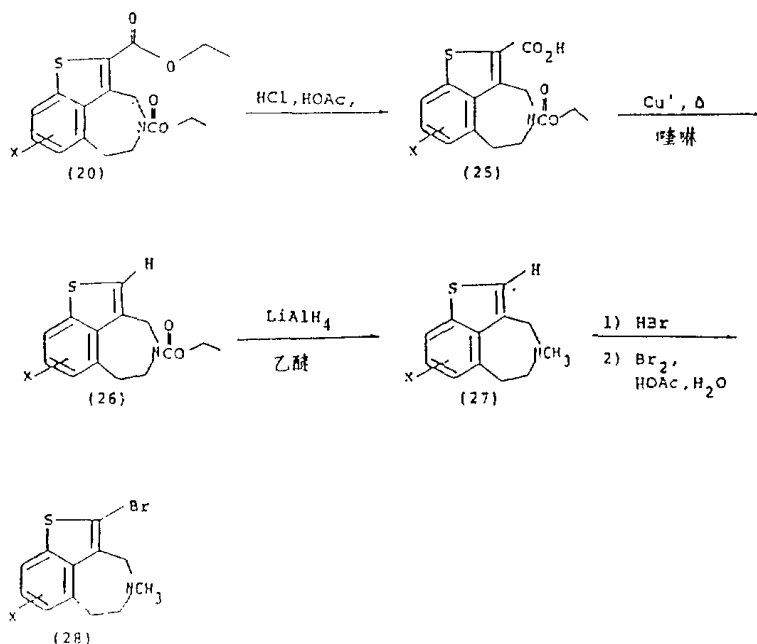
在 1, 2-二甲氧乙烷一类的适宜溶剂中, 用烷基硫醇和适宜的碱 (最好是氢化钾) 处理式 (22) 化合物, 可制得式 (23) 化合物。

在乙醚之类的适宜溶剂中, 通过用适宜的试剂 (最好是氢化铝锂) 还原, 可从式 (23) 化合物制得式 (24) 化合物。

也可用多种已知亲核试剂处理式 (22) 的化合物, 以形成式 (I) 化合物。所述亲核试剂包括: 氮化合物, 例如亚硝酸盐; 碳化合物, 例如锂乙酸叔丁酯; 硫化合物, 例如苯亚磺酸钠; 以及磷的化合物, 例如亚磷酸三乙酯。

还可利用亚硫酸酐一类的卤化剂处理图解 I 中的式 (8) 化合物, 以形成类似于式 (22) 化合物的卤代化合物, 其中甲基取代了乙氧羰基。可用多种氮、碳、硫和磷的亲核试剂处理从式 (8) 化合物得到的卤代化合物, 直接形成式 (I) 化合物。

图解 IV



图解IV说明其中2位取代基为氢或卤素的式(I)化合物的制备。在图解IV中, X如式(I)所限定的。按照图解IV, 利用强酸, 最好是溶解在乙酸中的盐酸, 将式(20)化合物水解成式(20)化合物。在150°至250℃、最好是200℃的温度下, 最好用铜粉和噻啉进行处理, 将式(25)化合物脱去羧基, 以产生式(26)化合物。于乙醚一类的适宜溶剂中, 用适宜的试剂, 最好是氢化铝锂, 将式(26)化合物还原, 以产生式(27)化合物。将式(27)化合物转化为氢溴酸化物, 并在适宜溶剂(如乙酸水溶液)中用适宜的溴化剂(最好是溴)处理, 产生式(28)化合物。

按类似方法, 用氯气处理呈盐酸化物形式的, 式(27)化合物, 得到其中2位取代基为氯的式I化合物。

在适宜溶剂(如四氢呋喃)中, 用锂化剂(如丁基锂)处理式(27)化合物, 以形成相应的2-锂衍生物, 从而可制得其中2位取代基为苯基或 SR^5 基团的式(I)化合物。用 $(R^5)_2$ -二硫化物处理上述中间体, (其中 R^5 如式(I)化合物中所限定的), 形成2- SR^5 化合物。另外, 也可用三烷基卤化锡(如三丁基氯化锡)处理2-锂中间体, 接着, 在钨催化剂存在下, 如: 在双(三苯膦)氯化钨(II)的参与下, 同芳基碘(如碘苯)反应, 产生其中2位取代基是苯基的式(I)化合物。

图解I至IV概述了其中R为甲基的式(I)化合物的制备。选用N-(C_{1-4} 烷基)氨基乙醛缩二(C_{1-4} 烷基)醇[制备图解I中式(5)和式(11)化合物时用的中间体], 以便按所希望地取代氮, 可形成其中R不是甲基的式(I)化合物。另外, 在大约50℃至100℃下, 将其中R是甲基的式(I)化合物同卤代甲酸烷酯(最好是氯甲酸三氯乙酯)反应, 形成三卤烷基氨基甲酸酯, 也可制得其中R不是甲基的式(I)化合物。将该氨基甲酸酯溶于适宜的有机溶剂(例如四氢呋喃)中, 向其中加入酸(最好是乙酸), 以及还原剂(例如锌粉), 得到其中R为氢的产物。然后, 将该产物同卤代 R^7 化合物反应(其中 R^7 为 C_{2-6} 烷基或 C_{3-5} 链烯基), 得到其中R分别为 C_{2-6} 烷基或 C_{3-5} 链烯基的式(I)化合物。

图解I中用作起始原料的取代硫酚和卤代丙酮可从市场上购得, 或可通过已知方法从现有原料合

成得到。此外, 图解I至IV中用的反应物也可从市场上购得, 或通过已知方法由现有原料合成得到。

通过专业上公知的方法, 利用无机酸或有机酸, 形成具有式(I)游离碱用途的药物上可接受的无毒性酸成盐。适宜的酸的代表例是马来酸、富马酸、苯甲酸、抗坏血酸、双羟萘酸(pamoic)、琥珀酸、双亚甲基水杨酸、甲磺酸、乙二磺酸、乙酸、丙酸、酒石酸、水杨酸、柠檬酸、葡萄糖酸、天冬氨酸、硬脂酸、软脂酸、衣康酸、乙醇酸、对氨基苯甲酸、谷氨酸、苯磺酸、盐酸、氢溴酸、硫酸、环己基氨基磺酸、磷酸和硝酸。

由于式(I)化合物是 α -肾上腺素能受体拮抗剂, 因而可用它们来治疗心血管类疾病(就治疗这类病而言, 产生血管阻力的变化是所期望的), 具体包括高血压、肺动脉高血压、充血性心力衰竭、心肌缺血、心绞痛和末梢血管病。式(I)化合物还可用于治疗良性前列腺肥大、糖尿病、青光眼、眼张力过强、肥胖、胃肠功能紊乱(包括结肠痉挛、过敏性胃肠综合症以及便秘)、阳痿和诸如抑郁症和老年性痴呆一类的大脑神经系统疾病。另外, 该化合物可用于治疗因不适宜的血小板凝聚引起的病症。

采用下述体外系统测定本发明的某些化合物 α -肾上腺素能受体活性。

利用兔主动脉, 测定 α_1 肾上腺素能受体拮抗剂活性。通过颈震荡, 将雄性新西兰白兔(2-4kg)处死。取下一部分(4cm)胸主动脉, 将其置于含冷(10℃)Krebs-Hensleit溶液的皿中。清除组织上的脂肪和结缔组织, 切成大约3mm长的小段。通过吊架(由0.25mm钨丝制成)将这些小段悬浮于10ml的组织浴中。一个吊架固定于浴中的支座, 另一个通过丝线连接于压力置换转换器。

在进行药物试验前先将组织片断平衡2小时, 在此期间, 将基础张力保持在2gm。在这一平衡过程中, 每隔30分钟洗涤组织一次。Krebs-Hensleit溶液中含可卡因(6 μ M), 以阻断神经元吸收, 还含有蔡心安, 以阻断 β 肾上腺素能受体。在平衡期间, 通常用去甲肾上腺素(0.1 μ M)激发组织一次, 以检验成活力。

获得了各主动脉片断的去甲肾上腺素累积浓度应答曲线。洗掉去甲肾上腺素之后, 将待试验的 α

肾上腺素能受体拮抗剂加到浴中。在组织与拮抗剂接触 30-60 分钟后, 在拮抗剂的存在下, 重现了去甲肾上腺素浓度应答曲线。接着, 再次洗涤组织, 加入浓度高出十倍的拮抗剂, 平衡 (30-60 分钟) 后, 在拮抗剂存在下, 确定了第三条去甲肾上腺素浓度应答曲线。

利用以下关系式, 确定与拮抗剂有关的受体分离常数 (K_B):

$$K_B = \frac{\text{拮抗剂浓度}}{\text{剂量率}-1}$$

(Furchgott, R.F., Handbook of Experimental Pharmacology, eds. Eichler, et al., pp. 283-335(Springer 1972)). 将各拮抗剂浓度下获得的 K_B 值平均, 获得各试验的平均 K_B 值。

利用分离的、过冷的豚鼠左心房, 测定化合物的 α_2 肾上腺素能受体拮抗剂活性。简言之, 取下戊巴比妥麻醉的雄性豚鼠的心脏, 分离左心房, 切开并除去无关组织, 将试验物置于 2ml 的过冷室中。将组织定速在 30 脉冲/分钟, 通过场刺激, 每隔 6 分钟激发交感神经。在刺激神经之后, 根据基础收缩和峰值收缩间的收缩力差, 测定对于神经刺激的应答。在每一次连续刺激之后, 提高 B-HT920 的浓度, 定出 B-HT920 (已知的 α_2 兴奋剂) 的浓度应答曲线。然后, 将组织同待测试的 α -肾上腺素能受体拮抗剂一道过冷三十分钟。并在拮抗剂存在下重复 B-HT920 浓度效应曲线。记录下上述 K_B 数据。有关这一试验系统的其他细节, 见 Hieble, J. P. and R. G. Pendleton, Arch.Pharmacol., 309: 217-244 (1979)。

利用狗隐静脉 (DSV) 作试验系统, 测定 α_3 肾上腺素能受体拮抗剂受体活性。经证实该试验系统是一个能表征突触后的 α_2 (α_3) 肾上腺素能受体的特性的适宜制剂, 见 Sullivan, A.T. and G.M.Drew, Arch, Pharmacol., 314: 249-58(1980)。所述试验系统的制备方法如下: 从麻醉的狗上取下外侧隐静脉, 将静脉切成 4mm 长的小段。按用于处理分离的白兔主动脉的方法, 将这些小段置于组织浴中。

通过测定试验化合物引起的特异性兴奋剂的剂

量应答曲线的移位, 确定所讨论的化合物的 α_3 肾上腺素能受体拮抗剂活性。将 α_2 , α_3 兴奋剂 B-HT 920 用来测试表 I 所列的化合物。

采用上述体外试验系统测试的具有代表性的式 (I) 化合物列于表 1。结果表明, 在一个或多个 α 肾上腺素能受体亚型处, 各试验化合物均具有活性。

表 1

7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂-2-羧酸乙酯;
7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂-2-甲醇;
7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂-2-醛;
7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂-2-羧酸甲酯;
7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基-2-[(2-丙烯氧基)甲基]噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂;
7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂;
7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-2, 4-二甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂;
7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂-2-乙-2-醇;
7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂-2-乙醇;
7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂-2-甲酰胺;
N, N-二甲基-7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]-2-苯并氮杂-甲酰胺;

7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基-2-(1-甲基)噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂;

7-氯-2-乙基-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂;

7-氯-2-丙基-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂; 或

2, 7-二氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂。

将化合物同药用载体混合制成通用的剂型, 如胶囊剂, 片剂或注射用制剂, 即得到新的药用组合物。可采用固体或液体药用载体。固体载体包括淀

粉、乳糖、硫酸钙二水合物、石膏粉、蔗糖、滑石粉、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶、硬脂酸镁和硬脂酸。液体载体包括糖浆、花生油、橄榄油、盐水和水。同样，载体稀释剂可包括任何延迟释放的物质，例如单独或与石蜡混合的甘油单硬酸酯或甘油二硬脂酸酯。固体载体量的变化范围较宽，较理想的是每剂量单位约 25mg 至约 1g。当采用液态载体时，制剂呈以下剂型，即：糖浆、剂、乳剂、软质明胶胶囊、无菌、注射液，或含水的或不含水的液体悬浮液或溶液。

按以下惯用的制药工艺生产药剂，即：混合、制粒、压制；就片剂剂型而言，必要进行混合、充填以及将成分溶解，得到所期望的口服或肠胃外用药剂。

药物剂量单位中本发明化合物的剂量将是选自每公斤体重 0.01~100mg，理想的是 0.1~50mg/kg 的有效无毒剂量。以口服、直肠、局部、吸入或注射、或连续输注等给药方式，每天 1~6 次将所选剂量施用于需要治疗的病人。最好采用口服给药的方式，因为病人使用方便。

下述实施例说明式 (I) 化合物的制备。这些实施例并不用于限制上述的本发明和以下权利要求书的范围。

实施例 1

方法 A——7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂䓪-2-羧酸乙酯

i) 1-[(4-氯苯基) 硫代]-2-丙酮

将氯丙酮 (32.3g, 0.347mol) 加到 4-氯苯硫酚 (50g, 0.347mol)、氢氧化钠 (14g, 0.347mol) 和水 (400ml) 的混合物中，将所得混合物于 25℃ 搅拌 1 小时，用乙醚提取该混合物，用水洗涤有机相，用硫酸镁干燥，浓缩产生 68g (98%) 1-[(4-氯苯基) 硫代]-2-丙酮。

ii) 5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩

将 1-[(4-氯苯基) 硫代]-2-丙酮 (50g, 0.25mol) 加到多磷酸 (300g) 中，搅拌该混合物，同时使温度逐渐升至 120℃，开始放热反应。将混合物于 130℃ 搅拌 1 小时，用水稀释，用乙醚提取，干燥有机相，浓缩，在甲醇 (200ml) 中搅拌残余物，过滤，浓缩滤液，得到 17.5g (40%) 5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩，bp 120℃ (0.6mm)。

iii) 5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-羧酸乙酯

于 0℃、氩气氛下，将含丁基锂的己烷 (2.6M, 2.3ml) 加到搅拌下的含 5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩 (1.0g, 6mmol) 的乙醚 (20ml) 溶液中。将该混合物搅拌 30 分钟，在氩气氛下，将其缓慢移至搅拌下的氯甲酸乙酯 (0.63g, 5mmol) 和乙醚 (20ml) 的溶液中。将该混合物于 0℃ 搅拌 30 分钟，于 25℃ 搅拌 1.5 小时，用水处理混合物，干燥有机相，浓缩，在己烷中研制，得到 1.0g (67%) 5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-羧酸乙酯，mp 92.5~94℃。

iv) 3-溴甲基-5-氯苯并[b]噻吩-2-羧酸乙酯

将 5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-羧酸乙酯 (9.0g, 0.035mol)、N-溴丁二酰亚胺 (6.53g, 0.037mol) 和过氧化苯甲酰 (130mg) 在四氯化碳 (150ml) 中的混合物回流，并用太阳灯照射 2 小时。将所得混悬液冷却，过滤，在甲醇中研制滤饼，产生 9.9g (85%) 甲醇不溶的 3-溴甲基-5-氯苯并[b]噻吩-2-羧酸乙酯，mp 148~150℃。

V) 5-氯-3-[N- (2, 2-二甲氧乙基) -N-甲基 (氨基甲基)]苯并[b]噻吩-2-羧酸乙酯

将 3-溴甲基-5-氯苯并[b]噻吩-2-羧酸乙酯 (11.0g, 0.033mol)、甲基氨基乙醛缩二甲醇 (4.76g, 0.04mol) 和碳酸钾 (11.4g, 0.8mol) 在无水丙酮 (200ml) 中的混合物搅拌 48 小时，过滤，浓缩滤液，得到 11.8g (96%) 5-氯-3-[N- (2, 2-二甲氧乙基) -N-甲基 (氨基甲基)]苯并[b]噻吩-2-羧酸乙酯。

vi) 7-氯-3, 4-二氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂䓪-2-羧酸乙酯

于 0℃、氩气氛下，分批将 5-氯-3-[N- (2, 2-二甲氧乙基) -N-甲基 (氨基甲基)]苯并[b]噻吩-2-羧酸乙酯加到搅拌着的三氯甲磷酸 (10ml) 中。将该混合物于 25℃ 搅拌 45 分钟，用水稀释，用氢氧化钠水溶液碱化该混合物，用乙醚提取，得到 7-氯-3, 4-二氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂䓪-2-羧酸乙酯。

vii) 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂䓪-2-羧酸乙酯

于 0℃、搅拌下，将含乙硼烷的四氢呋喃 (1M, 40ml) 加到 7-氯-3, 4-二氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂䓪-2-羧酸乙酯 (2.8g) 的四氢呋喃 (30ml) 溶液中。将混合物回

流 3 小时, 于 25℃ 搅拌 16 小时, 冷却, 用甲醇 (50ml) 处理, 回流 18 小时, 浓缩。在乙醚-己烷 (3:1) 中研制残余物, 得到 1.6g (64%) 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3] 苯并氮杂[5]-2-羧酸乙酯, mp138-140℃。用盐酸处理该游离碱, 得到 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3] 苯并氮杂[5]-2-羧酸乙酯盐酸盐, mp.240℃。

方法 B——7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3] 苯并氮杂[5]-2-羧酸甲酯

i) 3-溴甲基-5-氯苯并[b]噻吩

利用实施例 1 方法 A (iv) 的通用步骤, 用 5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩代替 5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-羧酸乙酯, 得到 2.78g (57%) 3-溴甲基-5-氯苯并[b]噻吩, mp.126-128℃。

ii) 5-氯-3-[N-(2, 2-二甲氧乙基)-N-甲基-(氨基甲基) 苯并[b]噻吩

采用实施例 1 方法 A (v) 的通用步骤, 用 3-溴甲基-5-氯苯并[b]噻吩代替 3-溴甲基-5-氯苯并[b]噻吩-2-羧酸乙酯, 得到 2.1g (95%) 5-氯-3-[N-(2, 2-二甲氧乙基)-N-甲基-(氨基甲基) 苯并[b]噻吩。

iii) 5-氯-3-[N-(2, 2-二甲氧乙基)-N-甲基-(氨基甲基) 苯并[b]噻吩-2-羧酸

充氩下, 于 -30℃, 将含有丁基锂的四氢呋喃 (2.6M, 0.04mol) 慢慢地加到含 5-氯-3-[N-(2, 2-二甲氧乙基)-N-甲基-(氨基甲基) 苯并[b]噻吩 (10g, 0.033mol) 的新鲜蒸馏的四氢呋喃 (100ml) 溶液中。将该混合物搅拌 30 分钟, 用无水二氧化碳处理 5 分钟, 升温至 25℃。用甲醇处理该混合物, 倒入冰水中, 用乙醚提取。将水相调节至 pH7.5, 用二氯甲烷提取。有机相用水洗涤, 用硫酸镁干燥, 浓缩, 得到 6.0g (54%) 5-氯-3-[N-(2, 2-二甲氧乙基)-N-甲基-(氨基甲基) 苯并[b]噻吩-2-羧酸。

iv) 5-氯-3-[N-(2, 2-二甲氧乙基)-N-甲基-(氨基甲基) 苯并[b]噻吩-2-羧酸甲酯

0℃ 下, 搅拌 5-氯-3-[N-(2, 2-二甲氧乙基)-N-甲基-(氨基甲基) 苯并[b]噻吩-2-羧酸的二氯甲烷-四氢呋喃混悬液, 并用过量重氮甲烷-乙醚处理。0℃ 下, 将该混合物搅拌 2 小时, 用氩气流处理, 浓缩, 得到 5.0g (96%) 5-氯-3-[N-

(2, 2-二甲氧乙基)-N-甲基-(氨基甲基) 苯并[b]噻吩-2-羧酸甲酯。

v) 7-氯-3, 4-二氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3] 苯并氮杂[5]-2-羧酸甲酯

采用实施例 1 方法 A (vi) 的通用步骤, 用 5-氯-3-[N-(2, 2-二甲氧乙基)-N-甲基-(氨基甲基) 苯并[b]噻吩-2-羧酸甲酯代替 5-氯-3-[N-(2, 2-二甲氧乙基)-N-甲基-(氨基甲基) 苯并[b]噻吩-2-羧酸乙酯, 得到 7-氯-3, 4-二氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3] 苯并氮杂[5]-2-羧酸甲酯。

vi) 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3] 苯并氮杂[5]-2-羧酸甲酯

将 7-氯-3, 4-二氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3] 苯并氮杂[5]-2-羧酸甲酯溶于含氧化铂 (0.3g) 的乙醇 (30ml), 在氢气 (30psi) 存在下, 将所得溶液摇振 2 小时。将混合物过滤, 浓缩, 用乙醚氯化氢处理, 得到 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3] 苯并氮杂[5]-2-羧酸甲酯盐酸盐, mp.215-216℃。

实施例 2

7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3] 苯并氮杂[5]-2-甲醇

用氢化锂铝 (0.53g, 14mmol) 处理 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3] 苯并氮杂[5]-2-羧酸甲酯 (4.0g, 13.5mmol) (按例 1 方法制备) 的乙醚 (48ml) 溶液。将该混合物搅拌 1.5 小时, 冷却, 用水 (2.0ml)、10% 氢氧化钠 (1.0ml) 和水 (2.0ml) 仔细处理。将所得混合物过滤, 蒸发溶剂, 得到 2.1g (57%) 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3] 苯并氮杂[5]-2-甲醇, mp.184-185℃。

实施例 3

7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3] 苯并氮杂[5]-2-醛

将 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3] 苯并氮杂[5]-2-甲醇 (1.6g, 6mmol) (按实施例 2 的方法制备) 溶于二氯甲烷 (150ml) 中, 充氩下, 将所得溶液同活性二氧化锰 (8.3g) 一起搅拌 2 小时。将混合物通过酸洗过的二氧化硅过滤剂 (Celite) 过滤, 用硫酸镁干燥滤液, 浓缩得到收率为 63% 的 7-氯-3, 4, 5, 6-

四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂-2-醛。

实施例 4

7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并-[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂-2-羧酸

将按例 1 所述方法制备的 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef]苯并氮杂-2-羧酸乙酯 (30g)、6N 盐酸 (300ml) 和乙酸 (300ml) 的混合物加热回流 3 小时, 冷却, 过滤, 得到 15g 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂-2-羧酸盐。减压浓缩滤液, 过滤得到另外 13g 产物。

实施例 5

7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并-[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂-2-羧叔丁酯

将 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂-2-羧酸乙酯 (按例 1 的方法制备)、5A 分子筛、叔丁醇和无水甲苯的混合物用叔丁醇钾处理, 并于 80℃ 下搅拌该混合物, 得到 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂-2-羧叔丁酯。

实施例 6

7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂-2-碳酸氯和

7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂-2-羧-2-丙烯酯

将 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂-2-羧酸盐 (按例 4 的方法制备) (28g)、亚硫酸氯 (100ml) 和甲苯 (50ml) 的混合物加热回流 5 小时, 冷却, 减压浓缩。用甲苯处理残余物, 减压浓缩, 将残余物同乙醚一起搅拌, 过滤, 得到 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂-2-碳酸氯酸盐, mp. 27℃。

将 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂-2-碳酸氯酸盐混悬于四氢呋喃, 搅拌该混悬液, 并用烯丙醇和三乙胺处理, 得到 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂-2-羧-2-丙烯酯。

实施例 7

7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-N, N, 4-三甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂-2-甲酰胺

在 -20℃ 下, 将 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂-2-碳酸氯酸盐 (0.5g) (按例 6 的方法制备) 和四氢呋喃 (30ml) 的混合物搅拌 5 分钟, 向该混合物通入二甲胺鼓泡。搅拌所得的混合物, 并将其升温至 25℃ 2 小时, 减压浓缩, 用水稀释, 用二氯甲烷提取。用硫酸镁干燥有机相, 减压浓缩, 得到油状物, 然后经硅胶层析, 用甲醇二氯甲烷洗脱 (1:10), 得到 125mg 7-氯-N, N-二甲基-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂-2-羧基酰胺, mp. 103-105℃。

实施例 8

7-氯-3, 4, 5, 6-四氢- $\alpha, \alpha, 4$ -三甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂-2-乙腈

将 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂-2-甲醇 (0.001mole) (按例 2 的方法制备) 溶于亚硫酸氯 (30ml), 将所得溶液于充氮下加热回流, 冷却, 浓缩, 得到 7-氯-2-氯甲基-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂-2-乙腈。

将 7-氯-2-氯甲基-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂-2-乙腈 (5.0mmol)、氯化钾 (10mmol) 和 18-冠醚-6 (0.1mmol) 溶于无水乙腈 (25ml) 中, 于室温下, 剧烈搅拌该溶液。将反应混合物过滤, 浓缩至其三分之一的体积, 用 5% 碳酸氢钠碱化, 用二氯甲烷提取。干燥有机相, 浓缩得到 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂-2-乙腈。

将 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂-2-乙腈 (3.0mmol) 溶于 -78℃ 的无水四氢呋喃 (25ml), 然后用二异丙酰胺锂 (6.0mmol) 处理该溶液。搅拌该混合物, 滴加入含碘甲烷 (6.0mmol) 的无水四氢呋喃 (5ml) 溶液进行处理。搅拌反应混合物, 加水使反应骤停并浓缩。用醚提取残余物, 干燥有机相, 浓缩, 得到 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢- $\alpha, \alpha, 4$ -三甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂-2-乙腈。

实施例 9

7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂-2-甲酰胺和 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂-2-腈

将 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5, 1]2-甲醛 (按例 3 的方法制备) 加到羟胺盐酸盐溶液中, 得到 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5, 1]2-甲醛肟盐酸盐。

将 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5, 1]2-羧基乙醛肟盐酸盐和三乙胺溶解于二氯甲烷, 然后搅拌该混合物, 并冷却至 -78℃, 用含有三氯甲磺酐的二氯甲烷溶液进行处理, 得到 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5, 1]2-腈。

实施例 10

2-乙酰基-7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5, 1]2-羧酸

在充氮并搅拌下, 将 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5, 1]2-羧酸乙酯 (按实施例 1 方法 A 的方法制备) (3.09g, 10mmol) 溶于乙醚 (100ml), 然后将含有甲基溴化镁的四氢呋喃 (3M, 15ml, 45mmol) 加到该溶液中。将这一混合物搅拌 1 小时, 用饱和的氯化铵水溶液处理, 用乙醚提取。用硫酸镁干燥有机相, 减压浓缩, 得到残余物, 经硅胶层析, 用甲醇-二氯甲烷 (1:10) 洗脱, 得到 2-乙酰基-7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5, 1]2-羧酸, mp.78-80℃。

实施例 11

7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5, 1]2-羧酸

将 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5, 1]2-羧酸乙酯 (按例 1 方法制备) (5.0g, 16mmol) 溶于 1, 2-二氯乙烷 (80ml), 所得溶液用氯甲酸乙酯 (8.3g, 80mmol) 处理, 加热回流 7 小时。减压浓缩该混合物, 残余物用乙醇重结晶, 得到 3g 7-氯-4-乙氧羰基-3, 4, 5, 6-四氢噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5, 1]2-羧酸乙酯。

将 7-氯-4-乙氧羰基-3, 4, 5, 6-四氢噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5, 1]2-羧酸乙酯 (3.0g) 溶于乙酸 (80ml) 和 6N 盐酸 (40ml), 然后将该混合物加热回流 10 小时, 冷却, 过滤, 得到 1.8g 7-氯-4-乙氧羰基-3, 4, 5, 6-四氢噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5, 1]2-羧酸。

将 7-氯-4-乙氧羰基-3, 4, 5, 6-四氢噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5, 1]2-羧酸 (0.6g) 和活性铜粉 (1.0g) 溶于喹啉 (10ml), 然后将所得混合物加热至 200℃ 30 分钟, 得到 7-氯-40-乙氧羰基-3, 4, 5, 6-四氢噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5, 1]2-羧酸。

将 7-氯-4-乙氧羰基-3, 4, 5, 6-四氢噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5, 1]2-羧酸 (0.5g, 1.7mmol) 溶于乙醚 (25ml), 对该溶液用氢化铝锂 (78mg, 2mmol) 处理, 并搅拌 1.5 小时。分别用水 (2 滴)、10% 氢氧化钠水溶液 (4 滴) 和水 (8 滴) 处理该混合物, 过滤, 减压浓缩滤液。用乙醚溴化氢处理残余物, 得到 0.34g (xx%) 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5, 1]2-羧酸盐酸盐, mp.248℃。

另外, 将 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5, 1]2-羧酸盐酸盐 (按例 4 的方法制备) (3.0g) 加热至 285℃ 5 分钟, 冷却, 残余物于乙醚与水间分配。用硫酸镁干燥有机相, 减压浓缩, 得到 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5, 1]2-羧酸。

实施例 12

7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-2, 4-二甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5, 1]2-羧酸

将 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5, 1]2-甲醇盐酸盐 (按例 2 的方法制备) (0.2g) 溶于乙醇, 所得溶液用浓盐酸 (5 滴) 和氧化铂 (160mg) 处理, 并将反应混合物于氢气中摇振 6 小时。将混合物过滤, 减压浓缩, 减压, 并用乙醚提取。减压浓缩有机相, 残余物经过制备性硅胶板层析, 用甲醇-二氯甲烷 (1:10) 洗脱, 得到一种油。将这种油溶解于乙醚, 用乙醚氯化氢处理, 得到 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-二甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5, 1]2-羧酸盐酸盐, mp.252℃。

实施例 13

7-氯-2-乙基-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5, 1]2-羧酸

采用实施例 12 的通用步骤, 以 7-氯-2-乙烯基-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5, 1]2-羧酸盐酸盐代替 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5, 1]2-羧酸。

甲醇盐酸盐, 得到 7-氯-2-乙基-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]盐酸盐, mp.195℃。

实施例 14

7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基-2-(2-甲基丙基)噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]

在充氮并搅拌下, 于-15℃时, 将碘化异丙基三苯基混悬于新鲜蒸馏的四氢呋喃中, 然后将含有丁基锂的己烷溶液加到上述混悬液中。将该混合物于-10℃至-15℃搅拌 20 分钟, 滴加到含 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]-2-甲醛(按例 3 的方法制备)的四氢呋喃溶液中, 得到 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基-2-(2-甲基-1-丙烯基)噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]。

采用实施例 12 的步骤, 以 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基-2-(2-甲基-1-丙烯基)噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]盐酸盐代替 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]-2-甲醇盐酸盐, 得到 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基-2-(2-甲基丙基)噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]盐酸盐。

实施例 15

7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]-2-丙酸乙酯

搅拌下, 将腈酰基乙酸三乙酯(268mg, 1.2mmol)溶于乙醚(30ml), 然后向该溶液中加入 50% 的氯化钠矿物油分散体(58mg, 1.2mmol), 并搅拌 15 分钟。将 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]-2-羧基乙醛(按实施例 1 方法制备)(300mg, 1.4mmol)溶于乙醚(30ml), 然后将该溶液加到上述混合物中, 于 25℃下搅拌 16 小时, 加水使反应骤停, 用乙醚提取。洗涤有机相, 干燥, 浓缩, 用乙醚氯化氢处理残余物, 得到 230mg (40%) (E)-3-(7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]-2-基)-2-丙酸乙酯盐酸盐, mp.234-236℃。

采用实施例 12 的通用步骤, 以 (E)-3-(7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]-2-基)-2-丙酸乙酯盐酸盐代替 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3,

2-ef][3]苯并氮杂[5]-2-甲醇盐酸盐, 得到 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]-2-丙酸乙酯盐酸盐。

实施例 16

7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并-[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]-2-丙醇

采用实施例 2 的通用步骤, 用 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]-2-丙酸乙酯(按实施例 15 的方法制备)代替 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]-2-羧酸乙酯, 得到 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]-2-丙醇。

实施例 17

7-氯-2-(3-氯丙基)-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]和 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基-2-(2-丙烯基)噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]

将亚硫酸氯和三乙胺溶解于氯仿中, 然后用该溶液处理 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]-2-丙醇盐酸盐(按实施例 16 方法制备), 得到 7-氯-2-(3-氯丙基)-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]盐酸盐。

将 7-氯-2-(3-氯丙基)-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]转化为游离碱, 用含二异丙酰胺锂的四氢呋喃溶液处理, 得到 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基-2-(2-丙烯基)噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]。

实施例 18

7-氯-3, 4, 5, 6-四氢- $\alpha, \alpha, 4$ -三甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]-2-丁腈

采用实施例 8 的通用步骤, 用 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]-2-丙醇(按实施例 16 的方法制备)代替 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]-2-甲醇, 得到 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢- $\alpha, \alpha, 4$ -三甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]-2-丁腈。

实施例 19

7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基-2-[(2-丙烯基)甲基]噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]

将 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂-2-甲醇 (按实施例 2 的方法制备) (0.2g, 0.75mmol) 溶于二甲基甲酰胺 (20ml), 然后向该溶液中加入 50% 的氢化钠分散体 (37mg, 0.78mmol), 搅拌 15 分钟, 用烯丙基碘 (126mg, 0.75mmol) 处理, 搅拌 18 小时。经过通常的加工后, 产生一种油, 将这种油溶解于乙醚, 用氯化氢处理, 得到 0.15g (58%) 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基-2-[(2-丙烯氧基)甲基]噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂 盐酸盐, mp. 140-142℃。

实施例 20

7-氯-3, 4, 5, 6-四氯-4-甲基-2-[(丙氧基)甲基]噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂

采用实施例 12 的通用步骤, 以 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基-2-[(2-丙烯氧基)甲基]噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂 盐酸盐 (按实施例 19 的方法制备) 代替 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂-2-甲醇盐酸盐, 得到 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基-2-[(丙氧基)甲基]噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂 盐酸盐。

实施例 21

7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基-2-[(3-甲基-2-丁烯氧基)甲基]噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂

采用实施例 19 的步骤, 以 3-甲基-2-丁烯基溴代替烯丙基碘, 得到 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基-2-[(3-甲基-2-丁烯氧基)甲基]噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂 盐酸盐。

实施例 22

7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基-2-[(2-丙烯基硫代)甲基]噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂

将 7-氯-4-乙氧羰基-3, 4, 5, 6-四氢噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂-2-羧酸乙酯 (按实施例 11 方法制备) 溶于四氢呋喃, 在充氢下, 搅拌该溶液, 先后加入 2M 硼氢化锂四氢呋喃溶液和硼酸三甲酯, 得到 7-氯-4-乙氧羰基-3, 4, 5, 6-四氢噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂-2-甲醇。

将 7-氯-4-乙氧羰基-3, 4, 5, 6-四氢噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂-2-甲醇和四溴化碳溶解于二氯甲烷, 于 0℃ 下搅拌该溶液, 并用三苯

膦处理。0℃ 下将该混合物搅拌 20 分钟, 浓缩, 残余物经硅胶色谱法处理, 用氯仿洗脱, 产生 2-溴甲基-7-氯-4-乙氧羰基-3, 4, 5, 6-四氢噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂。

采用实施例 19 的通用步骤, 以烯丙基硫醇代替 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂-2-甲醇, 以 2-溴甲基-7-氯-4-乙氧羰基-3, 4, 5, 6-四氢噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂 代替烯丙基碘, 得到 7-氯-4-乙氧羰基-3, 4, 5, 6-四氢-2-[(2-丙烯基硫代)甲基]噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂。

采用实施例 11 的通用步骤, 以 7-氯-4-乙氧羰基-3, 4, 5, 6-四氢-2-[(2-丙烯基硫代)甲基]噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂 取代 7-氯-4-乙氧羰基-3, 4, 5, 6-四氢噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂, 得到 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基-2-[(2-丙烯基硫代)甲基]噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂。

实施例 23

2-溴-7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂

将 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂 (按实施例 11 的方法制备) 溶于乙酸, 先后用溴化氢和溴处理该溶液, 产生 2-溴-7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂 盐酸盐。

实施例 24

7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基-2-(三氟甲基)噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂

将 7-氯-4-乙氧羰基-3, 4, 5, 6-四氢噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂 (按实施例 11 的方法制备) 溶于乙酸, 然后用含溴的乙酸溶液处理上述溶液, 得到 2-溴-7-氯-4-乙氧羰基-3, 4, 5, 6-四氢噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂。

将 2-溴-7-氯-4-乙氧羰基-3, 4, 5, 6-四氢噻吩并[4, 2, 3-ef][3]苯并氮杂、三氟甲基碘和活性铜溶于二甲基甲酰胺, 接着, 将该混合物于不锈钢压力容器中, 在 150℃, 加热, 48-72 小时, 冷却该混合物, 用水和乙酸乙酯稀释, 用经过酸洗的三氧化硅过滤剂 (Celite) 过滤, 用水和盐水洗涤有机相, 用硫酸钠干燥, 浓缩。残余物经硅胶层析, 得到 7-氯-4-乙氧羰基-3, 4, 5, 6-四

33

氢-2-(三氟甲基)噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5].

采用实施例 11 的通用步骤, 用 7-氯-4-乙氧羰基-3, 4, 5, 6-四氢-2-(三氟甲基)噻吩并[4, 3, 2-ef][3]-苯并氮杂[5]代替 7-氯-4-乙氧羰基-3, 4, 5, 6-四氢噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5], 得到 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基-2-(三氟甲基)噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5].

实施例 25

7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基-2-硝基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]

采用实施例 23 的通用步骤, 用硝酸代替溴, 得到 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基-硝基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5].

实施例 26

7-氯-3, 4, 5, 6-四氢噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]-2-羧酸乙酯。

将 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]-2-羧酸乙酯(按实例 1 的方法制备)(4.5g, 14.5mmol)、三氯乙基氯甲酸酯(12.7g, 58mmol)和碳酸钾(1.0g)于甲苯(100ml)中的混合物加热回流 72 小时, 冷却, 过滤。减压浓缩滤液, 静置, 过滤, 得到 2.1g 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-2-(三氯乙氧羰基)噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]-2-羧酸乙酯。

将 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-2-(三氯乙氧羰基)噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]-2-羧酸乙酯(2.1g)和锌粉(4.5g)溶于乙酸中的混合物, 搅拌 72 小时, 过滤, 用水洗涤滤液, 用 50% 的氢氧化钠水溶液碱化, 用乙醚提取。有机相用硫酸镁干燥, 减压浓缩, 得到 0.84g 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]-2-羧酸乙酯。

实施例 27

7-氯-4-乙基-3, 4, 5, 6-四氢噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]-2-甲醇

搅拌 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]-2-羧酸乙酯(按例 26 的方法制备)和三乙胺的无水四氢呋喃溶液, 用乙酰氯处理, 得到 4-乙酰基-7-氯-3, 4, 5, 6-四氢噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]-2-羧酸乙酯。

将 4-乙酰基-7-氯-3, 4, 5, 6-四氢噻吩并

34

[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]-2-羧酸乙酯的四氢呋喃溶液在搅拌下滴加到氢化铝锂在乙醚的混悬液中, 形成 7-氯-4-乙基-3, 4, 5, 6-四氢噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]-2-甲醇。

实施例 28

7-氯-4-乙基-3, 4, 5, 6-四氢噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]-2-醛

采用实施例 3 的通用步骤, 以 7-氯-4-乙基-3, 4, 5, 6-四氢噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]-2-甲醇(按实施例 27 的方法制备)代替 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]-2-甲醇, 得到 7-氯-4-乙基-3, 4, 5, 6-四氢噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]-2-醛。

实施例 29

7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-2-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]和 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-2-甲基-4-(2-丙烯基)噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]

采用实施例 26 的通用步骤, 以 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-2, 4-二甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5](按实施例 12 的方法制备)代替 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]-2-羧酸乙酯, 得到 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-2-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]。

将 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-2-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]的无水丙酮溶液, 用酸钾和烯丙基碘处理, 得到 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-2-甲基-4-(2-丙烯基)噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]。

实施例 30

3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]-2-羧酸乙酯

将 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]-2-羧酸乙酯盐酸盐(按实施例 1 的方法制备)和氧化铂于无水乙醇的混合物, 在氢气氛下摇振, 得到 3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]-2-羧酸乙酯盐酸盐。

实施例 31

3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基-7-硝基噻吩并[4,

3, 2-ef[3]苯并氮杂⁵-2-羧酸乙酯

将 3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef[3]苯并氮杂⁵-2-羧酸乙酯盐酸盐（按实施例 30 的方法制备）溶于硫酸，0℃下，搅拌该溶液，用 70%硝酸处理，得到 3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基-7-硝基噻吩并[4, 3, 2-ef[3]苯并氮杂⁵-2-羧酸乙酯。

实施例 32

7-氨基-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef[3]苯并氮杂⁵-2-羧酸乙酯

用 3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基-7-硝基噻吩并[4, 3, 2-ef[3]苯并氮杂⁵-2-羧酸乙酯（按实施例 31 的方法制备）代替 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef[3]苯并氮杂⁵-2-甲醇盐酸盐，采用实施例 12 的通用步骤，制得 7-氨基-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef[3]苯并氮杂⁵-2-羧酸乙酯。

实施例 33

7-二甲基氨基-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef[3]苯并氮杂⁵-2-羧酸乙酯

将 3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基-7-硝基噻吩并[4, 3, 2-ef[3]苯并氮杂⁵-2-羧酸乙酯（按实施例 31 的方法制备）、37%甲醛水溶液和氧化铂于无水乙醇中的混合物，于氢气氛下摇振，得到 7-二甲基氨基-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef[3]苯并氮杂⁵-2-羧酸乙酯。

实施例 34

7-氟-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef[3]苯并氮杂⁵-2-羧酸乙酯，7-氟-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef[3]苯并氮杂⁵-2-甲醇，和 7-氟-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef[3]苯并氮杂⁵-2-醛

采用实施例 1 的通用步骤，用 4-氟苯硫酚代替 4-氯苯硫酚，得到 7-氟-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef[3]苯并氮杂⁵-2-羧酸乙酯。

采用实施例 2 的通用步骤，用 7-氟-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef[3]苯并氮杂⁵-2-羧酸乙酯代替 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef[3]苯并氮杂⁵-2-羧酸乙酯，得到 7-氟-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef[3]苯并氮杂⁵-2-甲醇。

采用实施例 3 的通用步骤，用 7-氟-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef[3]苯并氮杂⁵-2-甲醇代替 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef[3]苯并氮杂⁵-2-甲醇，得到 7-氟-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef[3]苯并氮杂⁵-2-醛。

实施例 35

3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef[3]苯并氮杂⁵-2-甲醇

采用实施例 2 的通用步骤，以 3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef[3]苯并氮杂⁵-2-羧酸乙酯（按例 30 方法制备）代替 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef[3]苯并氮杂⁵-2-羧酸乙酯，制得 3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef[3]苯并氮杂⁵-2-甲醇盐酸盐。

实施例 36

7-溴-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef[3]苯并氮杂⁵-2-羧酸乙酯

采用实施例 1 的通用步骤，以 4-溴代苯硫酚代替 4-氯代苯硫酚，得到 7-溴-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef[3]苯并氮杂⁵-2-羧酸乙酯。

实施例 37

7, 9-二氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef[3]苯并氮杂⁵-2-羧酸乙酯

采用实施例 1 的通用步骤，以 2, 4-二氯苯硫酚代替 4-氯苯硫酚，得到 7, 9-二氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef[3]苯并氮杂⁵-2-羧酸乙酯盐酸盐。

实施例 38

7-氟基-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef[3]苯并氮杂⁵-2-羧酸乙酯，7-氟基-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef[3]苯并氮杂⁵-2-甲醇，和 7-氟基-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef[3]苯并氮杂⁵-2-醛

将 7-溴-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef[3]苯并氮杂⁵-2-羧酸乙酯（按例 36 的方法制备）与于二甲基甲酰胺中的氟化铜加热，得到 7-氟基-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef[3]苯并氮杂⁵-2-羧酸乙酯。

采用实施例 22 的通用步骤，用 7-氟基-3,

37

4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]-2-羧酸乙酯代替 7-氯-4-乙氧羰基-3, 4, 5, 6-四氢噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]-2-羧酸乙酯, 制得 7-氟基-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]-2-甲醇。

采用实施例 3 的通用步骤, 用 7-氟基-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]-2-甲醇代替 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]-2-甲醇, 制得 7-氟基-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]-2-醛。

实施例 39

9-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef]-[3]苯并氮杂[5]-2-羧酸乙酯, 9-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]-2-甲醇和 9-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]-2-醛

采用实施例 34 的通用步骤, 以 2-氯苯硫酚代替 4-氟苯硫酚, 得到 9-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]-2-羧酸乙酯, 9-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]-2-甲醇和 9-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]-2-醛

实施例 40

7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-N, N, 4-三甲基噻吩并-[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]-2-磺酰胺

用过量的氯磺酸处理 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-N, N, 4-三甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5] (按实施例 11 的方法制备), 然后小心地将该混合物倒入冰水中, 小心地加入二甲胺, 得到 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-N, N, 4-三甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]-2-磺酰胺。

实施例 41

(7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并-[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]-2-基) 膦酸二乙酯

依次用丁基锂-乙醚和氯膦酸二乙酯处理 2-溴-7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5] (按实施例 23 的方法制备), 得到 (7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]-2-基) 膦酸二乙酯。

38

实施例 42

7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基-2-(甲硫基)噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]

在 -78℃ 搅拌 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5] (0.7g, 3mmol) 的四氢呋喃 (40ml) 溶液, 然后用丁基锂四氢呋喃溶液 (2.5N, 1.8ml, 4.5mmol) 处理之, 得到 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-2-锂-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]。

用含有甲基化二硫 (0.75g, 8mmol) 的四氢呋喃 (10ml) 溶液处理 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-2-锂-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5] 溶液。使该混合物温热至 25℃, 搅拌 30 分钟, 用水处理, 用乙醚提取。有机相用硫酸镁干燥, 减压浓缩, 残余物溶于乙醚, 用氯化氢处理, 得到 0.35g (37%) 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基-2-(甲硫基)噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5] 盐酸盐, mp. 220℃ (d)。

实施例 43

7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基-2-(苯基)噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]

采用实施例 42 的通用步骤, 用氯化三丁基锡代替甲基化二硫, 得到三丁基-[2-(7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]-2-基)]-锡烷。

将三丁基-[2-(7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并-[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]-2-基)]锡烷 (0.27g, 0.5mmol) 和碘苯 (0.1g, 0.5mmol) 溶于四氢呋喃 (25ml) 中, 然后用双(三苯膦)氯化钯 (II) (19mg) 处理该溶液, 并加热回流 48 小时。用水处理该混合物, 用乙醚提取, 用硫酸镁干燥有机相, 减压浓缩。残余物经制备型硅胶板层, 用乙醚-己烷 (2:1) 洗脱, 形成一种油。将这种油溶解于乙醚, 用氯化氢处理, 得到 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基-2-(苯基)-噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5] 盐酸盐。

实施例 44

7-氯-3, 4, 5, 6-四氢- α , 4-二甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5]-2-甲醇

搅拌下, 于 0℃, 将硼氢化钠 (0.2g, 5mmol) 加到 2-乙酰基-7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并-[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂[5] (按实

39

施例 10 方法制得) (0.2g, 0.7mmol) 的甲醇 (30ml), 溶液中。将该混合物搅拌 2 小时, 用水稀释, 用乙醚提取。用硫酸镁干燥有机相, 减压浓缩, 得到 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢- α , 4-二甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂 $\frac{1}{2}$ -2-甲醇, mp.167-168℃。

实施例 45

7-氯-3, 4, 5, 6-四氢- α , α , 4-三甲基噻吩并-[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂 $\frac{1}{2}$ -2-甲醇

在充氩气和搅拌下, 将于四氢呋喃中的溴化甲基镁 (3M, 15ml, 45mmol) 加到 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂 $\frac{1}{2}$ -2-羧酸乙酯 (按例 1 方法制得) (3.09g, 10mmol) 的四氢呋喃 (60ml) 溶液中, 将该混合物搅拌 1 小时, 用饱和的氯化铵水溶液处理, 用乙醚提取。有机相用硫酸镁干燥, 减压浓缩, 得到一种油, 经硅胶层析, 用甲醇-二氯甲烷 (1:10) 洗脱, 得到 1g 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢- α , α , 4-三甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂 $\frac{1}{2}$ -2-甲醇, mp.250℃。

实施例 46

7-氯-2-[[4-(氯苄基)甲氧基]甲基]-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef]-[3]苯并氮杂 $\frac{1}{2}$

采用实施例 19 的通用步骤, 用 4-氯苄基氯代替烯丙基碘, 得到 7-氯-2-[[4-(氯苄基)甲氧基]甲基]-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂 $\frac{1}{2}$ 盐酸盐。

实施例 47

7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂 $\frac{1}{2}$ -2-甲酰胺

采用实施例 7 的通用步骤, 用氮代替二甲胺, 制得 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂 $\frac{1}{2}$ -2-甲酰胺, mp.203-204℃。

实施例 48

7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基-2-(1-甲基乙基)噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂 $\frac{1}{2}$

0℃、搅拌下, 将三乙胺 (2ml) 和甲磺酰氯 (1.1g, 10mmol) 加到 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢- α , α , 4-三甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂 $\frac{1}{2}$ -2-甲醇 (按实施例 45 的方法制备) (0.7g,

40

2.3mmol) 的二氯甲烷 (50ml) 溶液中。将该混合物搅拌 3 小时, 用水稀释, 用 10% 氢氧化钠水溶液碱化。用硫酸镁干燥有机相, 减压浓缩, 得到一种油。将这种油溶解于乙醚, 用乙醚氯化氢处理, 制得 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基-2-(1-甲基乙基)噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂 $\frac{1}{2}$ 盐酸盐, mp.203-205℃ (d)。

采用实施例 13 的通用步骤, 用 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基-2-(1-甲基乙基)噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂 $\frac{1}{2}$ 盐酸盐代替 7-氯-2-乙基-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂 $\frac{1}{2}$ 盐酸盐, 得到 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基-2-(1-甲基乙基)噻吩并-[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂 $\frac{1}{2}$, mp.225℃。

实施例 49

7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基-2-(丙基)噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂 $\frac{1}{2}$

采用实施例 13 的通用步骤, 用溴化乙基三苯基 $\frac{1}{2}$ 代替溴化甲基三苯基 $\frac{1}{2}$, 得到 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基-2-(丙基)噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂 $\frac{1}{2}$ 盐酸盐, mp.144-145℃。

实施例 50

2, 7-二氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂 $\frac{1}{2}$

采用实施例 1 方法 B 中 iii、v、vi 的通用步骤, 用 N-氯-琥珀酰亚胺代替二氧化碳, 制备得到 2, 7-二氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基噻吩并[4, 3, 2-ef][3]苯并氮杂 $\frac{1}{2}$ 盐酸盐, mp.225℃。

实施例 51

按以下表 II 所示的比例, 将有关组分过筛选、混合, 并填入硬质胶囊, 由此制得本发明化合物的药用口服剂型。

表 II

组 分	数 量
7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基噻吩并[4,3,2-ef][3]苯并氮杂 $\frac{1}{2}$ -2-	
羧酸乙酯	50mg
硬脂酸镁	5mg
乳糖	75mg

实施例 52

将表 III 所示的蔗糖、硫酸钙二水合物和式 (I) 化合物与 10% 明胶溶液一同混合, 制粒。将

湿润的颗粒过筛、干燥，并同淀粉、滑石粉和硬脂酸混合，筛选压制成片剂。

表 III

组 分	数 量
7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基噻吩并 [4,3,2-cf][3]苯并氮杂 ⁵ 2- 羧酸乙酯	100mg
硫酸钙二水合物	150mg
蔗糖	20mg
淀粉	10mg
滑石粉	5mg
硬脂酸	3mg

实施例 53

将 75mg 7-氯-3, 4, 5, 6-四氢-4-甲基-2-[
(2-丙烯氧基) 甲基]噻吩并[4, 3, 2-cf][3]苯并氮杂⁵分散于 25ml 生理盐水中，制成注射用的制
剂。

式 (I) 化合物的理想等同物是如下化合物，即：当将其施用于包括人在内的哺乳动物时，能够代谢成为足够比率和足够数量的式 (I) 化合物或任何式 (I) 化合物的活性代谢物，从而产生式 (I) 化合物生理活性的化合物。这类化合物同样包含在本发明的药用组合物中，并用于本发明的方法。

以上虽然对发明的优选实施方案作了说明，然而本发明并不限于本文所公开的细节，本发明人保留对以下权利要求书范围的内容作各种变更的权利。