

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02819524.8

[51] Int. Cl.

C07D 279/02 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

A61K 31/5415 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 9 月 20 日

[11] 授权公告号 CN 1275951C

[22] 申请日 2002.10.2 [21] 申请号 02819524.8
[30] 优先权
[32] 2001.10.10 [33] DK [31] PA200101498
[86] 国际申请 PCT/DK2002/000654 2002.10.2
[87] 国际公布 WO2003/031422 英 2003.4.17
[85] 进入国家阶段日期 2004.4.2
[71] 专利权人 神经研究公司
地址 丹麦巴勒鲁普
[72] 发明人 A·H·古利亚夫 M·拉森
T·瓦明 C·马蒂尔森
T·H·约翰森 K·S·尼尔森
B·哈茨 J·施尔-克鲁格
审查员 胡 振

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所
代理人 李华英

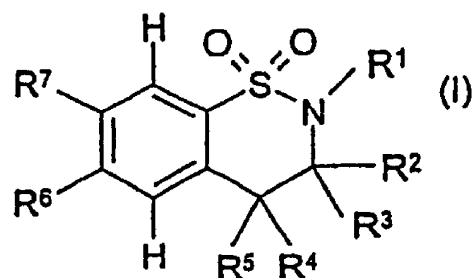
权利要求书 3 页 说明书 32 页 附图 8 页

[54] 发明名称

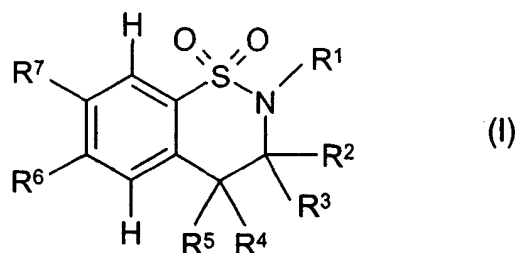
新的苯并噻嗪衍生物、其制备和应用

[57] 摘要

本发明涉及用作 AMPA 敏感性谷氨酸受体的调节剂的式 I 的新苯并噻嗪衍生物，包含这些化合物的药物组合物以及它们在治疗中的应用。



1. 式 I 的苯并噻嗪衍生物



其任何对映异构体或其对映异构体的任何混合物,或其药学上可接受的盐,

其中

R^1 代表氢、 C_{1-6} -烷基或 C_{3-7} -环烷基; 和

R^2 或 R^3 代表 C_{3-7} -环烷基或 C_{3-7} -环烯基; 和

R^2 和 R^3 中的另一个代表氢或 C_{1-6} -烷基; 和

R^4 和 R^5 都代表氢; 和

R^6 代表氢或 C_{1-6} -烷基; 和

R^7 代表 $-R^{10}-S(=O)_2R^8$ 、 $-R^{10}-S(=O)_2OR^8$ 、 $-R^{10}-S(=O)_2NR^9R^8$ 或 $-R^{10}-NR^9S(=O)_2R^8$;

其中 R^8 和 R^9 代表 C_{1-6} -烷基; 或者

R^8 和 R^9 与它们所结合的氮和/或硫原子一起形成吡咯烷-、哌啶-、哌嗪-、高哌嗪-、或吗啉环,所述杂环可以任选被 C_{1-6} -烷基或羟基取代; 和

R^{10} 不存在或代表 C_{1-6} -烷基。

2. 权利要求 1 的苯并噻嗪衍生物, 其中 R^1 代表氢。

3. 权利要求 1 的苯并噻嗪衍生物, 其中 R^2 或 R^3 代表 C_{3-7} -环烷基; 而 R^2 和 R^3 中的另一个代表氢。

4. 权利要求 1-3 中任一项的苯并噻嗪衍生物, 其中 R^7 代表 N,N-二甲基胺-1-磺酰基、哌啶-1-磺酰基、4-甲基-哌嗪-1-磺酰基、吗啉-4-磺酰基、或 4-羟基哌啶-1-磺酰基。

5. 权利要求 1 的苯并噻嗪衍生物, 所述衍生物为

(3RS)-3-环己基-7-(哌啶-1-磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-1,1-二氧化物;

(3RS)-3-环戊基-7-(哌啶-1-磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-1,1-二氧化物;

(3RS)-3-环戊基-7-(4-甲基-哌嗪-1-磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-1,1-二氧化物;

(3RS)-3-环己基-7-(4-甲基-哌嗪-1-磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-1,1-二氧化物;

(3RS)-3-环戊基-6-甲基-7-(哌啶-1-磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-1,1-二氧化物;

(3RS)-3-环戊基-6-甲基-7-(吗啉-4-磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-1,1-二氧化物;

(3RS)-3-环戊基-6-甲基-7-(4-甲基-哌嗪-1-磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-1,1-二氧化物;

(3RS)-3-环戊基-6-甲基-7-(N,N-二甲基胺-1-磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-1,1-二氧化物;

(3RS)-3-环戊基-6-甲基-7-(4-羟基哌啶-1-磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-1,1-二氧化物;

(3RS)-3-环戊基-7-(N,N-二甲基胺-1-磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-1,1-二氧化物; 或者

(3RS)-3-环戊基-7-(吗啉-1-磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-1,1-二氧化物;

或其药学上可接受的盐。

6. 药物组合物，包含治疗有效量的权利要求 1-5 之任一项目的苯并噻嗪衍生物或其药学上可接受的加成盐以及至少一种药学上可接受的载体或稀释剂。

7. 权利要求 6 的药物组合物，所述组合物用于治疗、预防或缓解对调节中枢神经系统的 AMPA 受体复合体有反应的疾病或障碍或病症。

8. 权利要求 1-5 之任一项目的苯并噻嗪衍生物或其药学上可接受的加成盐用于制备治疗、预防或缓解哺乳动物，包括人的疾病或障碍或病症的药物组合物的应用，所述疾病、障碍或病症对调节中枢神经系统的 AMPA 受体复合体有反应。

9. 根据权利要求 8 的应用，其中所述的疾病、障碍或病症选自：记忆和学习障碍、精神病症、性功能障碍、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、多发性硬化(MS)、智力损伤障碍、精神分裂症、抑郁、孤独症、阿尔茨海默氏病、学习缺陷、注意涣散多动症(ADHD)、记忆丧失、老年性痴呆、由外伤、中风、癫痫、阿尔茨海默氏病、神经毒性剂、衰老、神经变性病症、酒精中毒、物质滥用、心脏旁路手术和脑局部缺血导致的障碍或疾病。

新的苯并噻嗪衍生物、其制备和应用

技术领域

本发明涉及用作 AMPA 敏感性谷氨酸受体调节剂的新的苯并噻嗪衍生物，包含这种化合物的药物组合物和它们在治疗中的应用。

背景技术

L-谷氨酸是哺乳动物中枢神经系统中的主要兴奋性神经递质，它活化多种亲离子型和亲代谢型受体亚型。亲离子型受体可以分成三种亚型，通过选择性激动剂 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)， α -氨基-3-羟基-5-甲基异噻唑-4-丙酸(AMPA)和红藻氨酸(KA)的去极化作用定义。

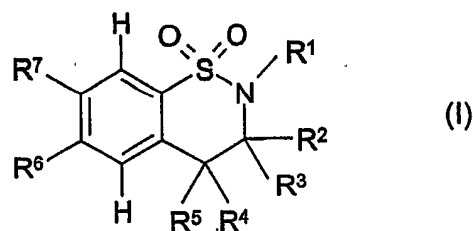
AMPA 受体由四个已知为 GluR1-GluR4 的蛋白质亚单位装配，而红藻氨酸受体由亚单位 GluR5-GluR7 及 KA-1 和 KA-2 装配。

AMPA 受体与多种疾病和病症有关，如记忆和学习障碍、精神病症、性功能障碍、智力损伤障碍、精神分裂症、抑郁、孤独症、阿尔茨海默氏病、学习缺陷、注意力缺陷、记忆丧失和老年性痴呆，或者由外伤、中风、癫痫、阿尔茨海默氏病、神经毒性剂、衰老、神经变性疾病、酒精中毒、物质滥用、心脏旁路手术或脑局部缺血导致的病症或疾病。

发明概述

本发明的一个目的是提供用作 AMPA 敏感性谷氨酸受体调节剂的新的苯并噻嗪衍生物。本发明的化合物表现出优异的稳定性，同时不丧失体外或体内活性。实际上，本发明的化合物是有效力的并高度有效地加强 AMPA 反应，表现良好的亲脂性，因而具有良好的物理化学性能，特别是穿透血/脑屏障的能力。

因此, 本发明一方面提供式 I 的苯并噻嗪衍生物



其任何对映异构体或其对映异构体的任何混合物, 或其药学上可接受的盐,

其中

R^1 代表氢、烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基或杂芳基; 和

R^2 和 R^3 彼此独立地代表氢、烷基 (除了叔丁基之外)、链烯基、炔基、环烷基、环烯基和/或饱和或部分饱和的单-或双-环杂环; 或者

R^2 和 R^3 与它们所结合的碳原子一起形成饱和或部分饱和的单环(螺)碳环; 或者

R^2 和/或 R^3 与 R^4 和/或 R^5 一起形成饱和或部分饱和的单环碳环; 和

R^4 和 R^5 彼此独立地代表氢、烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烯基和/或饱和或部分饱和的单-或双-环杂环; 或者

R^4 和 R^5 与它们所结合的碳原子一起形成饱和或部分饱和的单环碳(螺)环; 或者

R^6 代表氢、卤素、烷基、环烷基、卤代烷基或烷氧基; 和

R^7 代表氢、烷基、环烷基、羟基烷基、链烯基、炔基或卤素或下式的基团:

$-R^{10}-NR^9R^8$ 、 $-R^{10}-NO_2$ 、 $-R^{10}-OR^8$ 、 $-R^{10}-SR^8$ 、 $-R^{10}-S(=O)NR^9R^8$ 、 $-R^{10}-S(=O)R^8$ 、 $-R^{10}-S(=O)_2R^8$ 、 $-R^{10}-S(=O)_2OR^8$ 、 $-R^{10}-S(=O)_2NR^9R^8$ 、 $-R^{10}-NR^9S(=O)_2R^8$ 、 $-R^{10}-NR^{11}S(=O)_2NR^9R^8$ 、 $-R^{10}-CN$ 、 $-R^{10}-C(=NR^9)R^8$ 、 $-R^{10}-C(=NNR^9)R^8$ 、 $-R^{10}-C(=NOR^9)R^8$ 、 $-R^{10}-C(=O)R^8$ 、

-R¹⁰-C(=O)NR⁹R⁸、-R¹⁰-C(=S)R⁸、-R¹⁰-C(=O)OR⁸、-R¹⁰-C(=S)OR⁸、
 -R¹⁰-C(=O)SR⁸、-R¹⁰-C(=S)SR⁸、-R¹⁰-C(=O)NR⁹(OR⁸)、
 -R¹⁰-C(=S)NR⁹(OR⁸)、-R¹⁰-C(=O)NR⁹(SR⁸)、-R¹⁰-C(=S)NR⁹(SR⁸)、
 -R¹⁰-CH(CN)₂、-R¹⁰-C(=O)NR⁹R⁸、-R¹⁰-NR⁹C(=O)R⁸、
 -R¹⁰-NR¹¹C(=O)NR⁹R⁸、-R¹⁰-C(=S)NR⁹R⁸、-R¹⁰-CH[C(=O)R⁸]₂、
 -R¹⁰-CH[C(=S)R⁸]₂、-R¹⁰-CH[C(=O)OR⁸]₂、-R¹⁰-CH[C(=S)OR⁸]₂、
 -R¹⁰-CH[C(=O)SR⁸]₂、-R¹⁰-CH[C(=S)SR⁸]₂或-R¹⁰-CH[C(=S)NR⁹R⁸]₂;

其中 R⁸、R⁹和 R¹¹彼此独立地代表氢、烷基、链烯基、炔基、环烷基、烷氧基、羟基、芳基或杂芳基，所述芳基或杂芳基可以任选被烷基、环烷基、烷氧基、卤素、羟基、氨基、三氟甲基、三氟甲氧基或硝基取代一次或多次；或者

R⁸和 R⁹与它们所结合的原子一起形成杂环，所述杂环可以任选被烷基、环烷基、烷氧基、卤素、羟基、氨基、三氟甲基、三氟甲氧基或硝基取代一次或多次，而 R¹¹如以上定义；和

R¹⁰不存在或代表选自烷基、链烯基、炔基、环烷基、芳基或杂芳基的连接基；或者

R⁷代表单-或多环碳环或杂环基团，所述的碳环或杂环基团可以任选被选自以下的取代基取代一次或多次：烷基、环烷基、羟基烷基、链烯基、炔基或卤素或下式的基团：

-R¹⁰-NR⁹R⁸、-R¹⁰-NO₂、-R¹⁰-OR⁸、-R¹⁰-SR⁸、-R¹⁰-S(=O)NR⁹R⁸、
 -R¹⁰-S(=O)R⁸、-R¹⁰-S(=O)₂R⁸、-R¹⁰-S(=O)₂OR⁸、-R¹⁰-S(=O)₂NR⁹R⁸、
 -R¹⁰-NR⁹S(=O)₂R⁸、-R¹⁰-NR¹¹S(=O)₂NR⁹R⁸、-R¹⁰-CN、-R¹⁰-C(=NR⁹)R⁸、
 -R¹⁰-C(=NNR⁹)R⁸、-R¹⁰-C(=NOR⁹)R⁸、-R¹⁰-C(=O)R⁸、
 -R¹⁰-C(=O)NR⁹R⁸、-R¹⁰-C(=S)R⁸、-R¹⁰-C(=O)OR⁸、-R¹⁰-C(=S)OR⁸、
 -R¹⁰-C(=O)SR⁸、-R¹⁰-C(=S)SR⁸、-R¹⁰-C(=O)NR⁹(OR⁸)、
 -R¹⁰-C(=S)NR⁹(OR⁸)、-R¹⁰-C(=O)NR⁹(SR⁸)、-R¹⁰-C(=S)NR⁹(SR⁸)、
 -R¹⁰-CH(CN)₂、-R¹⁰-C(=O)NR⁹R⁸、-R¹⁰-NR⁹C(=O)R⁸、
 -R¹⁰-NR¹¹C(=O)NR⁹R⁸、-R¹⁰-C(=S)NR⁹R⁸、-R¹⁰-CH[C(=O)R⁸]₂、
 -R¹⁰-CH[C(=S)R⁸]₂、-R¹⁰-CH[C(=O)OR⁸]₂、-R¹⁰-CH[C(=S)OR⁸]₂、

$-R^{10}-CH[C(=O)SR^8]_2$ 、 $-R^{10}-CH[C(=S)SR^8]_2$ 或 $-R^{10}-CH[C(=S)NR^9R^8]_2$;

其中 R^8 、 R^9 和 R^{11} 彼此独立地代表氢、烷基、链烯基、炔基、环烷基、烷氧基、羟基、芳基或杂芳基, 所述芳基或杂芳基可以任选被烷基、环烷基、烷氧基、卤素、羟基、氨基、三氟甲基、三氟甲氧基或硝基取代一次或多次; 或者

R^8 和 R^9 与它们所结合的原子一起形成杂环, 所述杂环可以任选被烷基、环烷基、烷氧基、卤素、羟基、氨基、三氟甲基、三氟甲氧基或硝基取代一次或多次, 而 R^{11} 如以上定义; 和

R^{10} 不存在或代表选自烷基、链烯基、炔基、环烷基、芳基或杂芳基的连接基。

本发明另一方面提供包含治疗有效量的本发明的苯并噻嗪衍生物或其药学上可接受的加成盐以及至少一种药学上可接受的载体或稀释剂的药物组合物。

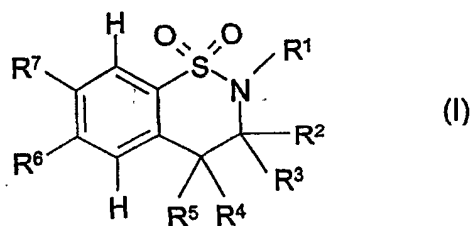
本发明第三方面提供本发明的苯并噻嗪衍生物或其药学上可接受的加成盐用于制备治疗、预防或缓解哺乳动物, 包括人的疾病或障碍或病症的药物组合物的应用, 所述的疾病、障碍或病症对调节中枢神经系统的 AMPA 受体复合体有反应。

本发明第四方面提供治疗、预防或缓解活动物体, 包括人的疾病、障碍或病症的方法, 所述疾病、障碍或病症对调节中枢神经系统的 AMPA 受体复合体有反应, 所述方法包括步骤: 给有这种需要的活动物体, 包括人施用治疗有效量的本发明的苯并噻嗪衍生物。

由以下的详细描述和实施例本领域技术人员将明显看到本发明的其它目的。

发明详述

本发明第一方面提供由式 I 代表的新的苯并噻嗪衍生物



其任何对映异构体或其对映异构体的任何混合物,或其药学上可接受的盐,

其中

R^1 代表氢、烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基或杂芳基; 和

R^2 和 R^3 彼此独立地代表氢、除了叔丁基之外的烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烯基和/或饱和或部分饱和的单-或双-环杂环; 或者

R^2 和 R^3 与它们所结合的碳原子一起形成饱和或部分饱和的单环(螺)碳环; 或者

R^2 和 R^3 与 R^4 和/或 R^5 一起形成饱和或部分饱和的单环碳环; 和

R^4 和 R^5 彼此独立地代表氢、烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烯基和/或饱和或部分饱和的单-或双-环杂环; 或者

R^4 和 R^5 与它们所结合的碳原子一起形成饱和或部分饱和的单环碳(螺)环; 或者

R^4 和 R^5 与 R^2 和/或 R^3 一起形成饱和单环碳环; 和

R^6 代表氢、卤素、烷基、环烷基、卤代烷基或烷氧基; 和

R^7 代表氢、烷基、环烷基、羟基烷基、链烯基、炔基或卤素或下式的基团:

$-R^{10}-NR^9R^8$ 、 $-R^{10}-NO_2$ 、 $-R^{10}-OR^8$ 、 $-R^{10}-SR^8$ 、 $-R^{10}-S(=O)NR^9R^8$ 、 $-R^{10}-S(=O)R^8$ 、 $-R^{10}-S(=O)_2R^8$ 、 $-R^{10}-S(=O)_2OR^8$ 、 $-R^{10}-S(=O)_2NR^9R^8$ 、 $-R^{10}-NR^9S(=O)_2R^8$ 、 $-R^{10}-NR^{11}S(=O)_2NR^9R^8$ 、 $-R^{10}-CN$ 、 $-R^{10}-C(=NR^9)R^8$ 、 $-R^{10}-C(=NNR^9)R^8$ 、 $-R^{10}-C(=NOR^9)R^8$ 、 $-R^{10}-C(=O)R^8$ 、 $-R^{10}-C(=O)NR^9R^8$ 、 $-R^{10}-C(=S)R^8$ 、 $-R^{10}-C(=O)OR^8$ 、 $-R^{10}-C(=S)OR^8$ 、

$-R^{10}-C(=O)SR^8$ 、 $-R^{10}-C(=S)SR^8$ 、 $-R^{10}-C(=O)NR^9(OR^8)$ 、
 $-R^{10}-C(=S)NR^9(OR^8)$ 、 $-R^{10}-C(=O)NR^9(SR^8)$ 、 $-R^{10}-C(=S)NR^9(SR^8)$ 、
 $-R^{10}-CH(CN)_2$ 、 $-R^{10}-C(=O)NR^9R^8$ 、 $-R^{10}-NR^9C(=O)R^8$ 、
 $-R^{10}-NR^{11}C(=O)NR^9R^8$ 、 $-R^{10}-C(=S)NR^9R^8$ 、 $-R^{10}-CH[C(=O)R^8]_2$ 、
 $-R^{10}-CH[C(=S)R^8]_2$ 、 $-R^{10}-CH[C(=O)OR^8]_2$ 、 $-R^{10}-CH[C(=S)OR^8]_2$ 、
 $-R^{10}-CH[C(=O)SR^8]_2$ 、 $-R^{10}-CH[C(=S)SR^8]_2$ 或 $-R^{10}-CH[C(=S)NR^9R^8]_2$;

其中 R^8 、 R^9 和 R^{11} 彼此独立地代表氢、烷基、链烯基、炔基、环烷基、烷氧基、羧基、芳基或杂芳基，所述芳基或杂芳基可以任选被烷基、环烷基、烷氧基、卤素、羧基、氨基、三氟甲基、三氟甲氧基或硝基取代一次或多次；或者

R^8 和 R^9 与它们所结合的原子一起形成杂环，所述杂环可以任选被烷基、环烷基、烷氧基、卤素、羧基、氨基、三氟甲基、三氟甲氧基或硝基取代一次或多次，而 R^{11} 如以上定义；和

R^{10} 不存在或代表选自烷基、链烯基、炔基、环烷基、芳基或杂芳基的连接基；或者

R^7 代表单-或多环碳环或杂环基团，所述的碳环或杂环基团可以任选被选自以下的取代基取代一次或多次：烷基、环烷基、羧基烷基、链烯基、炔基或卤素或下式的基团：

$-R^{10}-NR^9R^8$ 、 $-R^{10}-NO_2$ 、 $-R^{10}-OR^8$ 、 $-R^{10}-SR^8$ 、 $-R^{10}-S(=O)NR^9R^8$ 、
 $-R^{10}-S(=O)R^8$ 、 $-R^{10}-S(=O)_2R^8$ 、 $-R^{10}-S(=O)_2OR^8$ 、 $-R^{10}-S(=O)_2NR^9R^8$ 、
 $-R^{10}-NR^9S(=O)_2R^8$ 、 $-R^{10}-NR^{11}S(=O)_2NR^9R^8$ 、 $-R^{10}-CN$ 、 $-R^{10}-C(=NR^9)R^8$ 、
 $-R^{10}-C(=NNR^9)R^8$ 、 $-R^{10}-C(=NOR^9)R^8$ 、 $-R^{10}-C(=O)R^8$ 、
 $-R^{10}-C(=O)NR^9R^8$ 、 $-R^{10}-C(=S)R^8$ 、 $-R^{10}-C(=O)OR^8$ 、 $-R^{10}-C(=S)OR^8$ 、
 $-R^{10}-C(=O)SR^8$ 、 $-R^{10}-C(=S)SR^8$ 、 $-R^{10}-C(=O)NR^9(OR^8)$ 、
 $-R^{10}-C(=S)NR^9(OR^8)$ 、 $-R^{10}-C(=O)NR^9(SR^8)$ 、 $-R^{10}-C(=S)NR^9(SR^8)$ 、
 $-R^{10}-CH(CN)_2$ 、 $-R^{10}-C(=O)NR^9R^8$ 、 $-R^{10}-NR^9C(=O)R^8$ 、
 $-R^{10}-NR^{11}C(=O)NR^9R^8$ 、 $-R^{10}-C(=S)NR^9R^8$ 、 $-R^{10}-CH[C(=O)R^8]_2$ 、
 $-R^{10}-CH[C(=S)R^8]_2$ 、 $-R^{10}-CH[C(=O)OR^8]_2$ 、 $-R^{10}-CH[C(=S)OR^8]_2$ 、
 $-R^{10}-CH[C(=O)SR^8]_2$ 、 $-R^{10}-CH[C(=S)SR^8]_2$ 或 $-R^{10}-CH[C(=S)NR^9R^8]_2$;

其中 R^8 、 R^9 和 R^{11} 彼此独立地代表氢、烷基、链烯基、炔基、环烷基、烷氧基、羟基、芳基或杂芳基，所述芳基或杂芳基可以任选被烷基、环烷基、烷氧基、卤素、羟基、氨基、三氟甲基、三氟甲氧基或硝基取代一次或多次；或者

R^8 和 R^9 与它们所结合的原子一起形成杂环，所述杂环可以任选被烷基、环烷基、烷氧基、卤素、羟基、氨基、三氟甲基、三氟甲氧基或硝基取代一次或多次，而 R^{11} 如以上定义；和

R^{10} 不存在或代表选自烷基、链烯基、炔基、环烷基、芳基或杂芳基的连接基。

在一个更优选的实施方案中， R^1 代表氢、烷基或环烷基。

在一个进一步的更优选的实施方案中， R^1 代表氢。

在另一个优选的实施方案中， R^2 或 R^3 代表氢，而 R^2 和 R^3 中的另一个代表除了叔丁基之外的烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烯基和/或饱和或部分饱和的单-或双-环杂环。

在一个更优选的实施方案中， R^2 或 R^3 代表环烷基或环烯基，而 R^2 和 R^3 中的另一个代表代表氢或烷基。

在一个甚至更优选的实施方案中， R^2 或 R^3 代表环烷基；而 R^2 和 R^3 中的另一个代表代表氢。

在第三个优选的实施方案中， R^2 或 R^3 与它们所结合的碳原子一起形成碳环饱和(螺)环，具有 5-7 个碳原子。

在一个更优选的实施方案中， R^2 或 R^3 或者 R^4 或 R^5 分别代表具有 N、O 和/或 S 作为杂原子的饱和单-或双-环杂环；而 R^2 和 R^3 或者 R^4 和 R^5 中的另一个分别代表氢、烷基或环烷基。

在一个进一步更优选的实施方案中， R^2 或 R^3 或者 R^4 或 R^5 分别代表吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基或哌嗪基；而 R^2 和 R^3 或者 R^4 和 R^5 中的另一个分别代表氢或烷基。

在另一个更优选的实施方案中， R^4 和 R^5 均代表氢。

在第四个优选的实施方案中， R^6 代表氢或烷基。

在第五个优选的实施方案中， R^7 代表 $-R^{10}-S(=O)_2R^8$ 、

$-R^{10}-S(=O)_2OR^8$ 、 $-R^{10}-S(=O)_2NR^9R^8$ 或 $-R^{10}-NR^9S(=O)_2R^8$ ；其中 R^8 代表氢或烷基；而 R^9 代表氢或烷基；或者 R^8 和 R^9 与它们所结合的氮和/或硫原子一起形成吡咯烷、哌啶、哌嗪、高哌嗪或吗啉环，所述杂环任选被烷基或羟基取代；而 R^{10} 不存在或代表烷基。

在一个更优选的实施方案中， R^7 代表 N,N-二甲基胺-1-磺酰基、哌啶-1-磺酰基、4-甲基-哌嗪-1-磺酰基、吗啉-4-磺酰基或 4-羟基哌啶-1-磺酰基。

在一个更优选的实施方案中，苯并噻嗪衍生物为

(3RS)-3-环己基-7-(哌啶-1-磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-1,1-二氧化物；

(3RS)-3-环戊基-7-(哌啶-1-磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-1,1-二氧化物；

(3RS)-3-环戊基-7-(4-甲基-哌嗪-1-磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-1,1-二氧化物；

(3RS)-3-环己基-7-(4-甲基-哌嗪-1-磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-1,1-二氧化物；

(3RS)-3-环戊基-6-甲基-7-(哌啶-1-磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-1,1-二氧化物；

(3RS)-3-环戊基-6-甲基-7-(吗啉-4-磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-1,1-二氧化物；

(3RS)-3-环戊基-6-甲基-7-(4-甲基-哌嗪-1-磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-1,1-二氧化物；

(3RS)-3-环戊基-6-甲基-7-(N,N-二甲基胺-1-磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-1,1-二氧化物；

(3RS)-3-环戊基-6-甲基-7-(4-羟基哌啶-1-磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-1,1-二氧化物；

(3RS)-3-环戊基-7-(N,N-二甲基胺-1-磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-1,1-二氧化物；

(3RS)-3-环戊基-7-(吗啉-1-磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪

-1,1-二氧化物;

[1-(3-环戊基-1,1-二氧化-1,2,3,4-四氢-1 λ^6 -苯并[e][1,2]噻嗪-7-磺酰基)-哌啶-4-基]-二甲基-胺;

或者任何在实施例 17 中公开的作为化合物号 33a-I 的螺化合物;
或者它们的药学上可接受的盐。

取代基定义

在本发明的上下文中, 卤素代表氟、氯、溴或碘原子。

在本发明的上下文中, 卤代烷基指一价饱和直链或支链烃链(即烷基), 所述烃链被卤素取代一次或多次。优选的本发明的卤代烷基包括三卤代甲基。因此, 三卤代甲基代表例如三氟甲基、三氯甲基和类似的三卤素取代的甲基。

在本发明的上下文中, 烷基指一价饱和直链或支链烃链。烃链优选包含 1-18 个碳原子(C₁₋₁₈-烷基), 更优选包含 1-6 个碳原子(C₁₋₆-烷基; 低级烷基), 包括戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、己基和异己基。在一个优选的实施方案中, 烷基代表 C₁₋₄-烷基, 包括丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。在本发明的另一个优选的实施方案中, 烷基代表 C₁₋₃-烷基, 它可以具体是甲基、乙基、丙基或异丙基。

在本发明的上下文中, 链烯基指含有一个或多个双键的碳链, 包括二烯、三烯和多烯。在一个优选的实施方案中, 本发明的链烯基包含 2-8 个碳原子(C₂₋₈-链烯基), 更优选包含 2-6 个碳原子(C₂₋₆-链烯基), 包括至少一个双键。在一个最优选的实施方案中, 本发明的链烯基是乙烯基; 1-或 2-丙烯基; 1-、2-或 3-丁烯基或 1,3-丁二烯基; 1-、2-、3-、4-或 5-己烯基, 或 1,3-己二烯基或 1,3,5-己三烯基; 1-、2-、3-、4-、5-、6-或 7-辛烯基或 1,3-辛二烯基或 1,3,5-辛三烯基或 1,3,5,7-辛四烯基。

在本发明的上下文中, 炔基指含有一个或多个三键的碳链, 包括二炔、三炔和多炔。在一个优选的实施方案中, 本发明的炔基包含 2-8 个碳原子(C₂₋₈-炔基), 更优选 2-6 个碳原子(C₂₋₆-炔基), 包括至少

一个三键。在它的最优选的实施方案中，本发明的炔基是乙炔基；1-或 2-丙炔基；1-、2-或 3-丁炔基或 1,3-丁二炔基；1-、2-、3-、4-戊炔基或 1,3-戊二炔基；1-、2-、3-、4-或 5-己炔基或 1,3-己二炔基或 1,3,5-己三炔基；1-、2-、3-、4-、5-或 6-庚炔基或 1,3-庚二炔基或 1,3,5-庚三炔基；1-、2-、3-、4-、5-、6-或 7-辛炔基或 1,3-辛二炔基或 1,3,5-辛三炔基或 1,3,5,7-辛四炔基。

在本发明的上下文中，环烷基指环状烷基，优选包含 3-7 个碳原子(C₃₋₇-环烷基)，包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。

在本发明的上下文中，环烯基指环状烯基，优选包含 3-7 个碳原子(C₃₋₇-环烯基)，包括环戊烯基、环己烯基和环庚烯基。

在本发明的上下文中，烷氧基指“烷基-O-”基团，其中烷基如以上定义。

在本发明的上下文中，羟基烷基指“HO-烷基-”基团，其中烷基如以上定义。优选的本发明的羟基烷基包括羟基甲基、1-羟基-乙基和 2-羟基-乙基。

在本发明的上下文中，饱和或部分饱和的单环(螺)碳环指仅具有碳作为环原子的单环碳环。环结构可以为饱和或部分饱和的。优选的本发明的饱和碳环(环烷基)基团包括环戊基、环己基、环庚基和降冰片烷(二环[2.2.1]庚烷)。优选的本发明的部分饱和的碳环包括环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和降冰片烯(二环[2.2.1]庚-2-烯)。

在本发明的上下文中，饱和或部分饱和的单环碳环指仅具有碳作为环原子的单环碳环。本发明的优选的饱和碳环基团包括环戊基、环己基、环庚基和降冰片烷(二环[2.2.1]庚烷)。本发明的优选的部分饱和的碳环基团包括环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和降冰片烯(二环[2.2.1]庚-2-烯)。

在本发明的上下文中，饱和或部分饱和的单-或双-环杂环指在它的环结构中具有一个或多个杂原子的单-或双-环。优选的杂原子包括氮(N)、氧(O)和硫(S)。环可以具体为完全饱和或部分饱和的。

优选的饱和单环杂环包括吡咯烷酮、1,3-二氧戊环、咪唑烷、吡

唑烷、哌啶，高哌啶、吗啉、硫代吗啉、哌嗪和高哌嗪。

优选的饱和双环杂环包括托烷。

优选的部分饱和的双环杂环包括托烯。

在本发明的上下文中，芳基指单环或多环芳香烃基。本发明的优选的芳基的实例包括苯基、茚基、萘基、蒽基、芴基和蒽基。

在本发明的上下文中，杂芳基指芳香单-、双-或多-杂环基团，它在它的环结构中具有一个或多个杂原子。优选的杂原子包括氮(N)、氧(O)和硫(S)。本发明的优选的杂环单环基团包括 5-和 6 元杂环单环基团。优选的本发明的芳香单环杂芳基的实例包括呋喃基，特别是 2-或 3-呋喃基；噻吩基，特别是 2 或 3-噻吩基；吡咯基(azolyl)，特别是 1、2 或 3-吡咯基；噁唑基，特别是噁唑-2、4 或 5-基；噻唑基，特别是噻唑-2、4 或 5-基；咪唑基，特别是 1、2 或 4-咪唑基；吡唑基，特别是 1、3 或 4-吡唑基；异噁唑基，特别是异噁唑-3、4 或 5-基；异噻唑基，特别是异噻唑-3、4 或 5-基；噁二唑基，特别是 1,2,3-、1,2,4-、1,2,5-或 1,3,4-噁二唑-3、4 或 5-基；三唑基，特别是 1,2,3-、1,2,4-、2,1,3-或 4,1,2-三唑基；噻二唑基，特别是噻二唑-3、4 或 5-基；吡啶基，特别是 2、3 或 4-吡啶基；哒嗪基，特别是 3 或 4-哒嗪基；嘧啶基，特别是 2、4 或 5-嘧啶基；吡嗪基，特别是 2 或 3-吡嗪基；三嗪基，特别是 1,2,3-、1,2,4-或 1,3,5-三嗪基；和四唑基，特别是 1,2,3,4-或 2,1,3,4-四唑基。

本发明的最优选的单环杂芳基包括 1、2 或 3-吡咯基(azolyl)；1-、2-或 3-吡啶基；和 2、4 或 5-嘧啶基。

本发明的优选的双环芳香杂芳基的实例包括中氮茚基，特别是 2、5 或 6-中氮茚基；吲哚基，特别是 2、5 或 6-吲哚基；异吲哚基，特别是 2、5 或 6-异吲哚基；苯并呋喃基，特别是 2、5 或 6-苯并呋喃基；苯并噻吩基，特别是 2、5 或 6-噻吩基；苯并咪唑基，特别是 2、5 或 6-苯并咪唑基；苯并噻唑基，特别是 5 或 6-苯并噻唑基；嘌呤基，特别是 2 或 8-嘌呤基；喹啉基，特别是 2、3、6 或 7-喹啉基；异喹啉基，特别是 3、6 或 7-异喹啉基；噌啉基，特别是 6 或 7-噌啉基。

基；酞嗪基，特别是6或7-酞嗪基；喹唑啉基，特别是2、6或7-喹唑啉基；喹喔啉基，特别是2或6-喹喔啉基；1,8-二氮杂萘基，特别是1,8-二氮杂萘-2、3、6或7-基；和蝶啶基，特别是2、6或7-蝶啶基。

本发明的最优选的双环杂芳基包括2、3、6或7-喹啉基；和3、6或7-异喹啉基。

本发明的优选的三环芳香杂芳基的实例包括吡啶基，特别是2、3、6或7-吡啶基；吡嗪基，特别是2、3、6或7-吡嗪基；吩嗪基，特别是2、3、7或8-吩嗪基；吩噻嗪基，特别是2、3、7或8-吩噻嗪基；和吩恶嗪基，特别是2、3、7或8-吩恶嗪基。

药学上可接受的盐

本发明的苯并噻嗪衍生物可以以任何适于目标给药的形式提供。适宜的形式包括药学上(即生理学上)可接受的盐，和本发明化合物的前药形式。

药学上可接受的加成盐的实例包括但不限于无毒的无机和有机酸加成盐，如由盐酸衍生的盐酸盐、由氢溴酸衍生的氢溴酸盐、由硝酸衍生的硝酸盐，由高氯酸衍生的高氯酸盐、由磷酸衍生的磷酸盐、由硫酸衍生的硫酸盐、由甲酸衍生的甲酸盐、由乙酸衍生的乙酸盐、由乌头酸衍生的乌头酸盐、由抗坏血酸衍生的抗坏血酸盐、由苯磺酸衍生的苯磺酸盐、由苯甲酸衍生的苯甲酸盐、由肉桂酸衍生的肉桂酸盐、由柠檬酸衍生的柠檬酸盐、由双羧萘酸衍生的双羧萘酸盐、由庚酸衍生的庚酸盐、由富马酸衍生的富马酸盐、由谷氨酸衍生的谷氨酸盐、由乙醇酸衍生的乙醇酸盐、由乳酸衍生的乳酸盐、由马来酸衍生的马来酸盐、由丙二酸衍生的丙二酸盐、由扁桃酸衍生的扁桃酸盐、由甲磺酸衍生的甲磺酸盐、由萘-2-磺酸衍生的萘-2-磺酸盐、由邻苯二甲酸衍生的邻苯二甲酸盐、由水杨酸衍生的水杨酸盐、由山梨酸衍生的山梨酸盐、由硬脂酸衍生的硬脂酸盐、由琥珀酸衍生的琥珀酸盐、由酒石酸衍生的酒石酸盐、由对甲苯

磺酸衍生的甲苯-对磺酸盐等。这些盐可以通过本领域中已知和描述的方法制备。

其它可能不被认为是药学上可接受的酸如草酸,可以用于制备用作获得本发明的苯并噻嗪衍生物及其药学上可接受的酸加成盐的中间产物的盐。

本发明的苯并噻嗪衍生物的金属盐包括碱金属盐,例如含有羧基的本发明化合物的钠盐。

在本发明的上下文中,含氮化合物的“鎗盐”也被认为是药学上可接受的盐。优选的“鎗盐”包括烷基鎗盐、环烷基鎗盐和环烷基烷基鎗盐。

立体异构体

本发明的苯并噻嗪衍生物可以以(+)和(-)形式以及外消旋形式($\pm$)存在。这些异构体的外消旋物和各异构体本身在本发明的范围内。

可以通过已知的方法和技术将外消旋形式拆分成光学对映体。一种分离非对映体盐的方法是使用光学活性酸,并通过用碱处理而释放光学活性胺化合物。另一种将外消旋物拆分成光学对映体的方法基于在光学活性基质上进行色谱处理。本发明的外消旋化合物由此可以拆分成它们的光学对映体,例如,通过分级结晶 d-或 l-(酒石酸盐、扁桃酸盐或樟脑磺酸盐)盐。

还可以通过以下方法拆分本发明的苯并噻嗪衍生物:使本发明的化合物与光学活性活化的羧酸(如由(+)或(-)苯丙氨酸、(+)或(-)苯基甘氨酸、(+)或(-)樟脑酸所衍生的)反应形成非对映体酰胺,或者使本发明的化合物与光学活性氯甲酯等反应形成非对映体氨基甲酸酯。

拆分光学异构体的其它方法在本领域中是已知的。这些方法包括 Jaques J, Collet A, & Wilen S 在 "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, New York(1981)所述的方法。

光学活性化合物还可以由光学活性原料制备。

制备方法

本发明的苯并噻嗪衍生物可以通过用于化学合成的常规方法,如在操作实施例中所所述的方法制备。用于本申请所述的方法的原料是已知的,或者可以容易地通过常规方法由可商购得到的化学物质制备。

还可以使用常规方法将本发明的一种化合物转化成本发明的另一种化合物。

这里所述的本发明的终产物可以通过常规技术分离,例如通过萃取、结晶、蒸馏、色谱处理等。

药物组合物

本发明另一方面提供包含治疗有效量的本发明的苯并噻嗪衍生物的新的药物组合物。

虽然用于治疗的本发明的化合物可以原料化合物的形式给药,但优选这样引入活性成分,所述活性成分任选为生理学上可接受的盐的形式,处在同时含有一种或多种助剂、赋形剂、载体、缓冲剂、稀释剂和/或其它常规药学助剂的药物组合物中。

在一个优选的实施方案中,本发明提供包含本发明的苯并噻嗪衍生物或其药学上可接受的盐或衍生物,以及一种或多种用于其的药学上可接受的载体,并任选包含本领域中已知的其它治疗和/或预防成分的药物组合物。所述的载体必须是“可接受的”,其含义是与制剂中的其它成分相容,并对它的接受者无害。

本发明的药物组合物可以通过任何适于目标治疗的便利途径给药。优选的给药途径包括口服(特别是作为片剂、胶囊、糖衣丸、粉剂或液体形式),以及肠胃外给药,特别是皮肤、皮下、肌肉或静脉内注射。本发明的药物组合物可以由任何本领域技术人员使用适于目标制剂的标准方法和常规技术制备。如果需要的话,可以使用适于施用持续释放活性成分的组合物。

关于制剂和给药的其它细节可以见于最新版的 Remington's Pharmaceutical Sciences(Maack Publishing Co., Easton, PA)。

实际的剂量取决于所治疗的疾病的性质和严重程度,并在医师的判断范围之内,且可以通过根据本发明的特定情境滴定剂量而改变,以产生目标治疗作用。但是,目前认为单个剂量包含大约 0.1 至大约 500mg 活性成分,优选大约 1 至大约 100mg,最优选大约 1 至大约 10mg 的药物组合物适于治疗。

活性成分可以每天以一或多个剂量给药。在某些情况下,可以在低至 0.1 μ g/kg 静脉内和 1 μ g/kg 口服的剂量下实现满意的结果。目前认为剂量范围的上限为大约 10 mg/kg 静脉内和 100 mg/kg 口服。优选的范围为大约 0.1 μ g/kg 至大约 10mg/kg/天静脉内,和大约 1 μ g/kg 至大约 100 mg/kg/天口服。

治疗方法

本发明的另一方面提供一种治疗、预防或缓解活动物体,包括人的疾病或障碍或病症的方法,所述疾病、障碍或病症对调节中枢神经系统的 AMPA 受体复合体有反应,所述方法包括给有这种需要的这种活动物体,包括人施用有效量的本发明的苯并噻嗪衍生物。

在一个更优选的实施方案中,本发明提供一种治疗选自以下的疾病、障碍或病症的方法:记忆和学习障碍、精神病症、性功能障碍、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、多发性硬化(MS)、智力损伤障碍、精神分裂症、抑郁、孤独症、阿尔茨海默氏病、学习缺陷、注意涣散多动症(ADHD)、记忆丧失、老年性痴呆、由外伤、中风、癫痫、阿尔茨海默氏病、神经毒性剂、衰老、神经变性病症、酒精中毒、物质滥用、心脏旁路手术和脑局部缺血导致的障碍或疾病。

目前认为活性药物成分(API)的适宜剂量在大约 0.1 至大约 1000 mgAPI/天范围之内,更优选为大约 10 至大约 500mgAPI/天,最优选为大约 30 至大约 100mg API/天,但它取决于确切的给药模式,所给予的形式,考虑的适应症,受试者,特别是所涉及的受试者的体重,

和主管的医师或兽医的优选和实践经验。

附图的简要说明

参考附图进一步例示本发明，其中：

图 1 显示相对于由环己氯噻嗪(CT, 30 μ M)诱导的 AMPA 反应增强表示的受试物质(●Cmp. 26; ■Cmp. 27a; ▼Cmp. 28; ○Cmp. 30; □Cmp. 31)对 AMPA 反应的增强；

图 2 显示化合物 21(15 μ M)的电生理反应；

图 3 显示化合物 22(10 μ M)的电生理反应；

图 4 显示化合物 23a(分别 10、30 和 100 μ M)的电生理反应；

图 5 显示化合物 24(10 μ M)的电生理反应；

图 6 显示化合物 25(10 μ M)的电生理反应；

图 7 显示化合物 26(3 μ M)的电生理反应；和

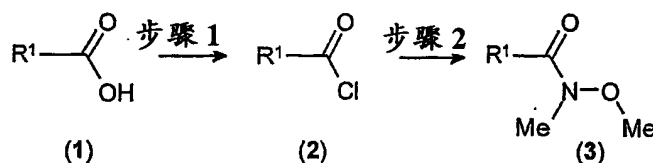
图 8 显示化合物 27a(分别 0.1、0.3、1、3、10、30 和 100 μ M)的电生理反应；

实施例

参照以下实施例进一步例示本发明，这些实施例不意在以任何方式限定所要求保护的本发明的范围。

实施例 1

构件类型 3 的形成：



方案 1

步骤 1

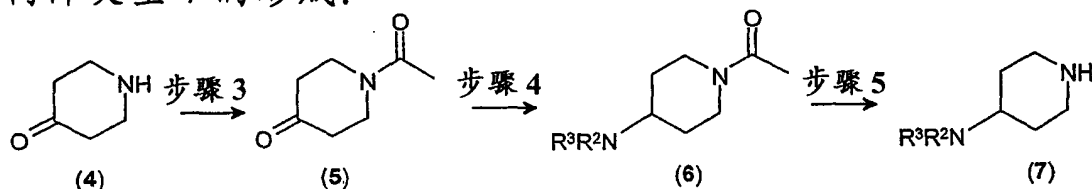
将羧酸 1(200mmol)、SOCl₂(16ml, 220mmol)和 DMF(催化量)的搅拌溶液回流 2 小时。通过蒸馏分离产物 2。

步骤 2

往-5℃下在水(150 ml)中的 K_2CO_3 (36 g, 260 mmol)的搅拌溶液加入 $MeONHMe$, HCl (14.6 g, 150 mmol)和叔丁基甲基醚(150 ml)。将酰基氯 2(200 mmol)加到剧烈搅拌的反应混合物, 使内部温度不超过 0℃。然后将反应混合物温至 RT, 并剧烈搅拌 45 分钟。分离有机相, 并用 Et_2O 萃取水相。将合并的有机级分干燥(Na_2SO_4), 过滤并蒸发至干。通过蒸馏纯化产物 3 以得到通常 65-75%的产率。

实施例 2

构件类型 7 的形成:



方案 2

步骤 3

将 4-哌啶酮镆氯化物一水合物(4)(100g, 650mmol)、 Ac_2O (237ml, 3250mmol)和 $CHCl_3$ (300ml)的悬浮液回流 60 小时。将反应混合物蒸发至干, 倾入冷(0℃)浓 NH_3 (水溶液, 500 ml), 并搅拌 1 小时。用 CH_2Cl_2 (10×150ml)萃取水相, 并将合并的有机级分干燥($MgSO_4$), 过滤并蒸发至干得到 83g(90%)N-乙酰基-4-哌啶酮(5)。

步骤 4

将胺或它的盐酸盐(1050 mmol)溶于 $MeOH$ (200 ml), 并分别用浓 HCl (水溶液)或 10 M $NaOH$ (水溶液)将 pH 调节至 8.0。加入在 $MeOH$ (150 ml)中的 5(24.7 g, 175 mmol)的溶液, 然后加入 $NaBH_3CN$ (7.9 g, 125 mmol), 并将 pH 调节至 8.0。将混合物于室温下搅拌过夜。将含有 4 M $NaOH$ (水溶液)的洗涤器连接到反应装置, 并用浓 HCl (水溶液)小心地将反应混合物的 pH 调节至 1.5。将反应

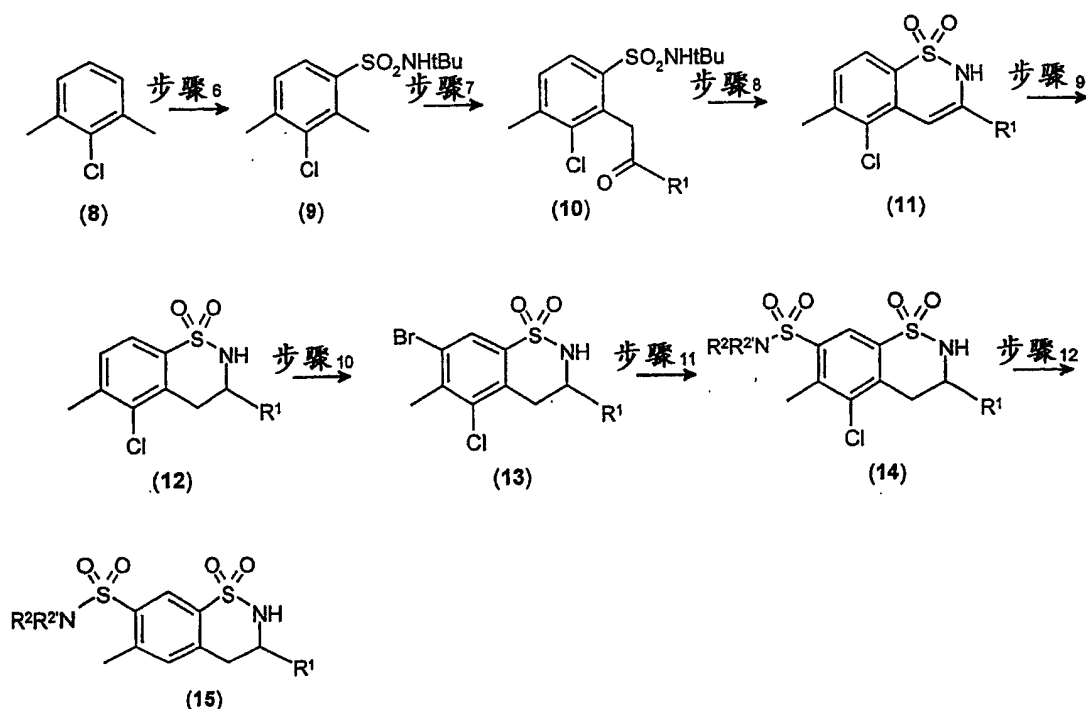
混合物搅拌 2 小时，同时保持 pH 为 1.5。将反应混合物蒸发至稠厚的悬浮液，然后加入水(100ml)。用 CH_2Cl_2 (3×50ml)洗涤水相，用 10 M NaOH 调节 pH 至 11，然后用 CH_2Cl_2 (8×125 ml)萃取。将合并的有机级分干燥(MgSO_4)，过滤并蒸发至干得到 60-70%产率的 6。

步骤 5

往在水(21 ml)中的 6(111mmol)的搅拌混合物滴加浓 HCl(21 ml)。将混合物加热至 60℃过夜，蒸发至干，加入 99% EtOH，通过过滤分离作为 7 的二盐酸盐的产物。通常所得的产率为 70-80%。

实施例 3

化合物类型 15 的形成：



方案 3

步骤 6

往 0℃下在 CHCl_3 (40ml)中的 2-氯-间二甲苯(27 ml, 200mmol)的溶液加入 HSO_3Cl (40ml, 600mmol)，使内部温度不超过 5℃。使反应

混合物温至 RT，并将其搅拌。当停止放出气体时，将反应混合物再搅拌 2 小时，然后小心地倾到冰上。用 EtOAc(2×100ml)萃取水相，并用水(100ml)洗涤合并的有机级分，干燥(Na_2SO_4)，过滤并蒸发至干。将所得的油溶于叔丁基甲基醚(50ml)，并加到 K_2CO_3 (50g)、水(200ml)、t-BuNH₂(47ml, 500mmol)和叔丁基甲基醚(50ml)的溶液。将混合物剧烈搅拌 1 小时，并通过蒸发除去有机溶剂。通过过滤分离形成的沉淀，并用 MeOH/水重结晶得到 38.1 g(69%)产率的 9。

步骤 7

将 s-BuLi(1.3 M, 在环己烷中, 92ml, 120mmol)的溶液缓慢加入 -40℃下在无水 THF(150 ml)中的 9(15.2 g, 55mmol)和 TMEDA(17ml, 110mmol)的溶液。将暗红色溶液于 -5℃下搅拌 40 分钟，然后加入 3(60mmol)。除去冷却浴，并将反应混合物于 RT 下搅拌 2 小时。然后用饱和 NH_4Cl (水溶液, 100 ml)终止反应，并用 EtOAc(3×100ml)萃取混合物。用 0.5 M HCl(水溶液, 100ml)洗涤合并的有机级分，干燥(Na_2SO_4)，过滤并蒸发至干。将所得的油溶于 MeOH(150 ml)并加热回流。加入水直至溶液变混浊。将混合物冷却，置于冰浴，并通过过滤分离产物 10。通常所得的产率为 60-70%。

步骤 8

将在三氟乙酸(80ml)中的 10(82mmol)的溶液于 RT 下搅拌 2 小时。往反应混合物中加入水(500 ml)，并通过过滤以定量产率分离产物 11。

步骤 9

往在三氟乙酸(100 ml)中的 11(50mmol)的溶液加入 Et_3SiH (9.6ml, 60mmol)，并将混合物于 RT 下搅拌 1 小时。将反应混合物蒸发至干，加入 10% Na_2CO_3 (水溶液, 50 ml)，用 EtOAc(3×150 ml)萃取。将合并的有机级分干燥(Na_2SO_4)，过滤并蒸发至干。将所得的油溶于最

少量 MeOH, 并加热回流。加入水直至溶液变混浊。将混合物冷却, 置于冰浴, 并过滤分离产物 12。通常所得的产率为 80-90%。

步骤 8, 9

步骤 8 和 9 还可以作为单罐反应进行。

步骤 10

在 1 小时内往在三氟乙酸 (15 ml) 和 H_2SO_4 (1.5 ml) 中的 12 (20 mmol) 的搅拌溶液分小部分加入 NBS (3.6 g, 20 mmol)。将反应混合物搅拌 3.5 小时, 然后加入少部分的 NBS (加入总共 4.8 g, 26.8 mmol) 直至 GCMS 指示 12 完全转化。将反应混合物倾入水, 并通过过滤分离粗产物。用 MeOH (100 ml) 将粗产物重结晶得到通常产率为 65-75% 的 13。

步骤 8, 9, 10

步骤 8、9 和 10 还可以作为单罐反应进行。

步骤 11

在 -78°C 下将 n-BuLi (2.5 M, 在己烷中, 11.2 ml, 28 mmol) 的溶液缓慢地加到在水 THF (100 ml) 中的 13 (13.2 mmol) 的搅拌溶液, 使内部温度不超过 -65°C 。将反应混合物于 -78°C 下搅拌 15 分钟, 然后缓慢加入在水 THF (25 ml) 中的饱和 $\text{SO}_2(\text{g})$ 溶液。可选择地, 使 $\text{SO}_2(\text{g})$ 冒泡通过反应混合物。将反应混合物于 -78°C 下搅拌 30 分钟, 然后加入 SO_2Cl_2 (2.25 ml, 28 mmol)。移出冷却浴, 使反应混合物升温, 并在 RT 下搅拌 1.5 小时。将反应混合物倾入 K_2CO_3 (50 g)、水 (200 ml)、叔丁基甲基醚 (50 ml) 和适宜的胺 (100 mmol) 的溶液。将混合物剧烈搅拌 1.5 小时, 并通过蒸发除去有机溶剂。将形成的沉淀滤出, 用水洗涤, 并用 MeCN/水再沉淀得到通常产率为 30-50% 的 14。

步骤 12

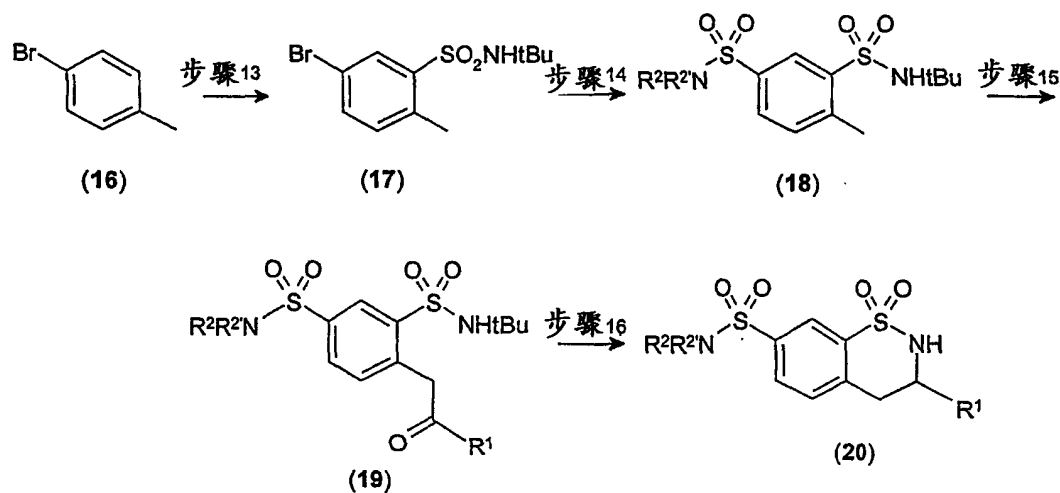
将在 96%EtOH(200 ml)和 THF(50 ml)中的 14(4.2mmol)和 10% Pd/C(催化剂)的悬浮液于 1atm 下氢化 18 小时。使反应混合物通过硅藻土过滤, 并将滤液蒸发至干。用 MeCN/水再沉淀粗产物得到产率为 75-90%的 15。

盐的形成

当产物 15 含有脂族胺部分时, 通过温和加热在 3M HCl 的 99%EtOH 溶液(20ml)中的 15(2.2mmol)的溶液制备盐酸盐。将混合物冷却至 RT, 置于冰上, 并过滤分离 15 的盐酸盐。通常得到的产率为 75-90%。

实施例 4

化合物类型 20 的形成



方案 4

步骤 13

往 0℃下在 $CHCl_3$ (250 ml)中的 4-溴甲苯(16)(102 g, 600mmol)的溶液加入 HSO_3Cl (134 ml, 2000mmol), 使内部温度不超过 5℃。使反应混合物温至 RT, 并进行搅拌。当气体产生停止时, 将反应混合物再搅拌 2 小时, 然后小心地倾到冰上(300 g)。分离有机相, 并用

CH_2Cl_2 (2×250ml)萃取水相。用水(100ml)洗涤合并的有机级分，干燥(Na_2SO_4)，过滤并蒸发至干。将所得的油溶于 THF(150 ml)，并加到 K_2CO_3 (138g)、水(300ml)、 $t\text{-BuNH}_2$ (86ml, 800mmol)和 THF(150ml)的溶液。将混合物剧烈搅拌过夜，并通过蒸发除去有机溶剂。通过过滤分离形成的沉淀，并用水洗涤产生 99.8g(54%)的 17。

步骤 14

-78℃下将 $n\text{-BuLi}$ (2.5 M, 在己烷中, 19ml, 47.5mmol)的溶液缓慢加到在无水的 THF(100 ml)中的 17(20mmol)的搅拌溶液，使内部温度不超过-70℃。将反应混合物于-78℃下搅拌 20 分钟。用 $\text{SO}_2(\text{g})$ 终止反应，使其冒泡通过反应混合物。将反应混合物于-78℃下搅拌 30 分钟，然后加入 SO_2Cl_2 (3.3ml, 40mmol)。移出冷却浴，使反应混合物升温，并在 RT 下搅拌 1.5 小时。将反应混合物倾入在无水的 THF(150 ml)中的适宜的胺(300mmol)的溶液，以得到黄色悬浮液。将悬浮液于 RT 下搅拌 1 小时，并通过蒸发将体积减至一半大小。往悬浮液中加入水(100 ml)和 4 M HCl (30 ml)，然后用 EtOAc (4×100mL)萃取。用 NaHCO_3 (100ml)洗涤合并的有机级分，干燥(Na_2SO_4)，过滤并蒸发至干。用 MeOH /水沉淀分离的油，以得到产率为 30-50%的 18，为一种白色固体。

步骤 14

可选择地，将反应混合物倾入适宜的胺的溶液，可以类似于步骤 11 所述的方法，即使用 K_2CO_3 、水、叔丁基甲基醚和适宜的胺，使磺酰氯反应成为磺酰胺。

步骤 15

在-25℃下将 $s\text{-BuLi}$ (1.3 M, 在环己烷中, 16.6ml, 21.5mmol)的溶液缓慢加到在无水的 THF(36 ml)中的 18(3.6 g, 10.8mmol)和 TMEDA(3.3ml, 21.6mmol)的溶液。将溶液于-10℃下搅拌 1 小时，然

后加入 3(12.6mmol)。移出冷却浴，并将反应混合物于 RT 下搅拌 2 小时。加入饱和 NH_4Cl (水溶液, 10ml)和水(10 ml)终止反应，并用 EtOAc (3× 60ml)萃取混合物。用饱和 NaHCO_3 (水溶液, 50ml)洗涤合并的有机级分，干燥(Na_2SO_4)，过滤并蒸发至干得到产率为 70-90% 的产物 19。

步骤 16

将在三氟乙酸(33ml)中的 19 的溶液于 RT 下搅拌过夜。往反应混合物中加入 Et_3SiH (1.72ml, 10.7mmol)，并再搅拌 1 小时。往反应混合物中加入 10% Na_2CO_3 (水溶液, 65ml)和水，并通过过滤分离形成的沉淀。用 MeCN /水再沉淀粗产物以得到通常产率为 30-60% 的 20。

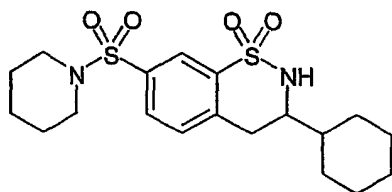
盐的形成

当产物 20 含有脂族胺部分时，通过温和加热在最少量的 3M HCl 的 99% EtOH 溶液中的 20 的溶液而制备盐酸盐。将混合物冷却至 RT，置于冰上，并通过过滤分离 20 的盐酸盐。通常所得的产率为 70-90%。

实施例 5

(3RS)-3-环己基-7-(哌啶-1-磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-1,1-二氧化物(化合物 21)

使用通用方法，得到标题化合物。



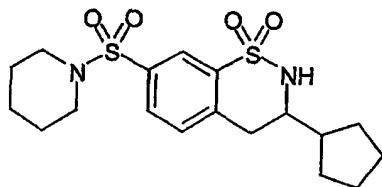
M. p.: 200-201 °C

MS(FAB+): 413(M+1)

实施例 6

(3RS)-3-环戊基-7-(哌啶-1-磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-1,1-二氧化物(化合物 22)

使用通用方法，得到标题化合物。



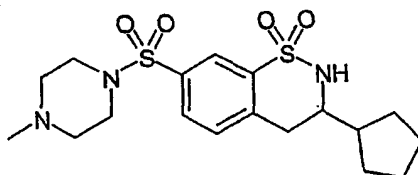
M. p.: 211-213°C

MS(FAB+): 399(M+1)

实施例 7a

(3RS)-3-环戊基-7-(4-甲基-哌嗪-1-磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-1,1-二氧化物 (化合物 23a)

使用通用方法，得到标题化合物。



M. p.: 223-225°C

MS(FAB+): 414(M+1)

实施例 7b

(3RS)-3-环戊基-7-(4-甲基-哌嗪-1-磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-1,1-二氧化物，盐酸盐(化合物 23b)

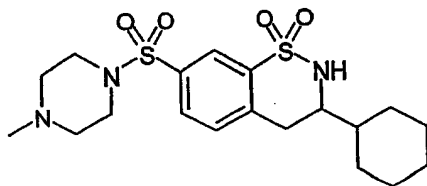
使用通用方法，得到标题化合物。

M. p.: 234-236°C。

实施例 8

(3RS)-3-环己基-7-(4-甲基-哌嗪-1-磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-1,1-二氧化物(化合物 24)

使用通用方法，得到标题化合物。



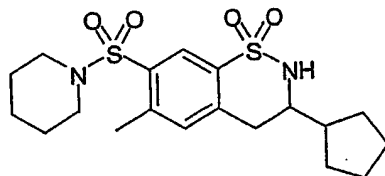
M. p.:221-224°C

MS(FAB+): 428(M+1)

实施例 9

(3RS)-3-环戊基-6-甲基-7-(哌啶-1-磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-1,1-二氧化物(化合物 25)

使用通用方法，得到标题化合物。



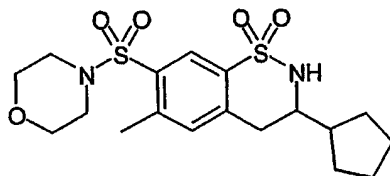
M. p.:178-180°C

MS(FAB+): 413(M+1)

实施例 10

(3RS)-3-环戊基-6-甲基-7-(吗啉-4-磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-1,1-二氧化物(化合物 26)

使用通用方法，得到标题化合物。



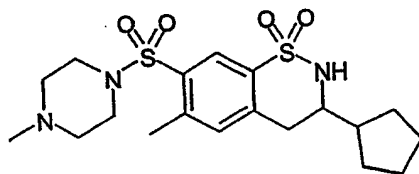
M. p.:213-216°C

MS(FAB+): 415(M+1)

实施例 11a

(3RS)-3-环戊基-6-甲基-7-(4-甲基-哌嗪-1-磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-1,1-二氧化物(化合物 27a)

使用通用方法，得到标题化合物。



M. p.:101-103°C

MS(FAB+): 428(M+1)

实施例 11b

(3RS)-3-环戊基-6-甲基-7-(4-甲基-哌嗪-1-磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-1,1-二氧化物, 盐酸盐(化合物 27b)

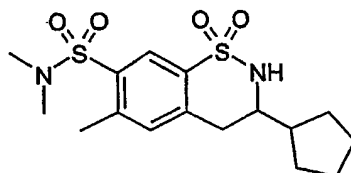
使用通用方法, 得到标题化合物。

M. p.:251°C(dec.)

实施例 12

(3RS)-3-环戊基-6-甲基-7-(N,N-二甲基胺-1-磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-1,1-二氧化物(化合物 28)

使用通用方法, 得到标题化合物。



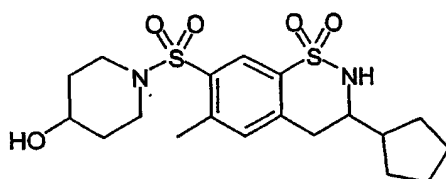
M. p.:182-185°C

MS(FAB+): 373(M+1)

实施例 13

(3RS)-3-环戊基-6-甲基-7-(4-羟基哌啶-1-磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-1,1-二氧化物(化合物 29)

使用通用方法, 得到标题化合物。



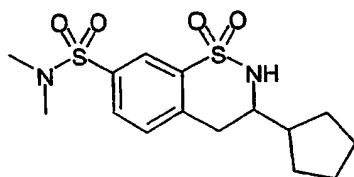
M. p.:120-140°C

MS(FAB+): 429(M+1)

实施例 14

(3RS)-3-环戊基-7-(N,N-二甲基胺-1-磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-1,1-二氧化物(化合物 30)

使用通用方法，得到标题化合物。



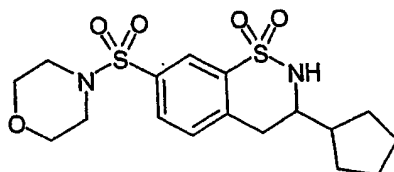
M. p.:203°C (dec.)

MS(FAB+): 359(M+1)

实施例 15

(3RS)-3-环戊基-7-(吗啉-4-磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-1,1-二氧化物(化合物 31)

使用通用方法，得到标题化合物。



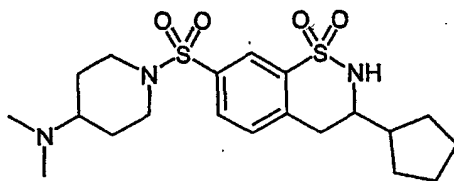
M. p.:186-196 °C (dec.)

MS(FAB+): 401(M+1)

实施例 16

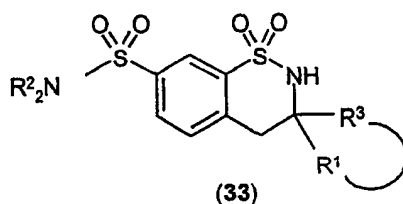
[1-(3-环戊基-1,1-二氧化-1,2,3,4-四氢-1λ⁶-苯并[e][1,2]噻嗪-7-磺酰基)-哌啶-4-基]-二甲基-胺(化合物 32)

使用通用方法，得到标题化合物。



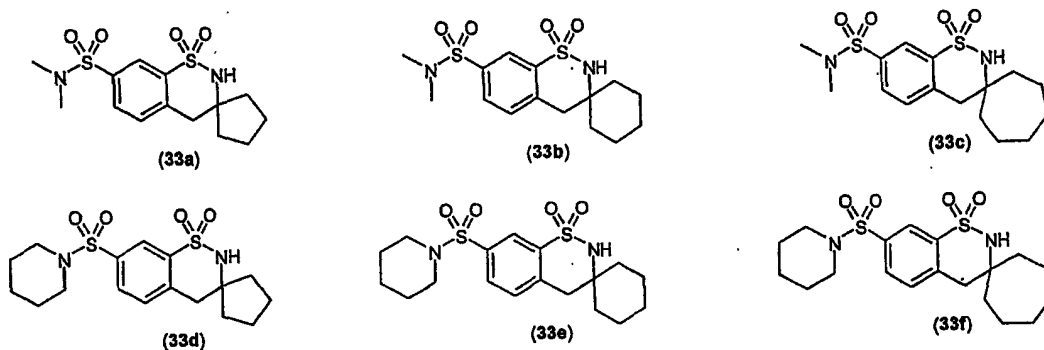
实施例 17

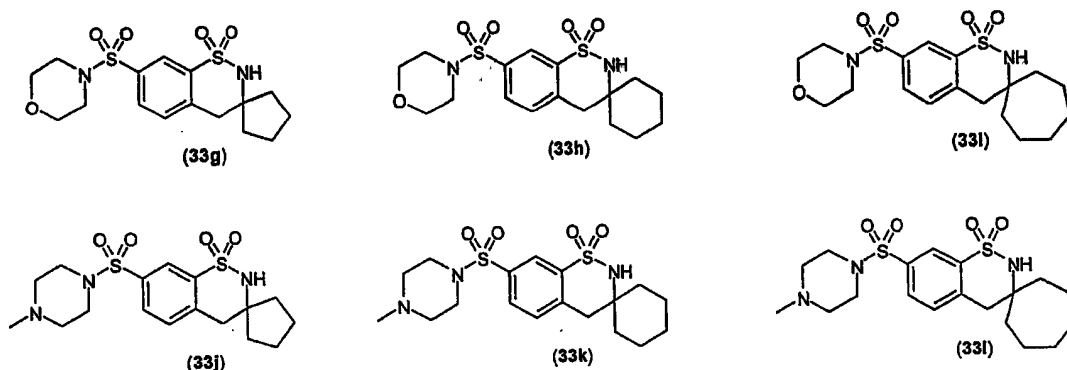
螺环化合物(化合物 33a-I)



在步骤 7(方案 3)或步骤 15(方案 4)中使用环酮制备其中存在螺环的类型 33 的化合物。通过用酸如 H_2SO_4 处理, 使用其它脱水条件如 Mitsunobu 条件, 或者使用 P_2O_5 或多磷酸, 将如此产生的中间醇进行环闭合得到化合物类型 33。可选择地, 通过以下方法进行环封合, 将醇转化成为氯化物、溴化物或甲苯磺酸盐: 分别用 SO_2Cl_2 、 SO_2Br_2 (或 $\text{Ph}_3\text{P}/\text{Br}_2$, NEt_3)或 TsCl 处理, 然后加热, 例如在碱如三乙胺存在下加热。

使用这种方法制备以下的化合物:





实施例 18

AMPA 诱导的 GABA 释放

在此实施例中，测定 AMPA 诱导的培养的皮层神经元释放 [³H]GABA 的增强。

[³H]GABA 释放：将 15-16 日龄的 NMRI 小鼠胚胎的大脑皮层切成 0.4×0.4 mm 立方体，并通过温和的胰蛋白酶消化(0.1 %(wt/vol)胰蛋白酶, 37℃, 10 分钟)解离组织。然后将细胞悬浮液(3mill/ml)接种到含有补充对氨基苯甲酸(7μM)，胰岛素(100 mU/L)和 10%(vol/vol)马血清的稍微改动的 DMEM(24.5 mM KCl)的聚-L-赖氨酸涂布的 30 mm 培替氏培养皿(3 ml/皿)。将细胞维持培养 5-7 天，并从第 2 天开始在体外加入抗有丝分裂剂阿糖胞苷(5μM)以防止神经胶质增殖。

使用 Drejer 等人(Drejer 等人 Life Sci. 1986 38 2077)所述的模型进行释放实验。在实验前 1 小时往在培替氏培养皿(30 mm)中培养的大脑皮层神经元加入 100 mM γ-乙烷基-GABA，以抑制神经元中 GABA 的降解。在实验前 30 分钟，将 5μ Ci ³H-GABA 加到每份培养物。在此预负荷期之后，用一块尼龙网状物覆盖培养皿底部的细胞单层，以保护细胞免受机械损害，并促进培养基分散遍及细胞层。

取出预负荷的培养基，并将培替氏培养皿置于由连续地将恒温的 37℃ 倾注培养基(HEPES 缓冲盐水(HBS): 10 mM HEPES, 135 mM NaCl, 5 mM KCl, 0.6mM MgSO₄, 1.0mM CaCl₂ 和 6 mM D-葡萄糖; pH 7.4)从贮器递送至微倾斜的培替氏培养皿的顶部的蠕动泵组成的

倾注系统中。从培养皿的下部连续地收集培养基，并递送至分部收集器。最初用 HBS 将细胞倾注 30 分钟(流速 2 ml/分)。然后在不存在或存在调节剂的情况下，通过将倾注培养基由 HBS 改变成为相应的含有 5 μ M AMPA 的培养基，每 4 分钟刺激细胞 30 秒。将诱导的 3 H-GABA 释放(cpm)相对于刺激之前和之后的平均基线释放(cpm)进行校正，并用于计算试验值。

这些实验的结果如图 1 所示。

将由试验物质导致的 AMPA 反应增强相对于由环己氯噻嗪 (30 μ M)诱导的 AMPA 反应增强进行表示。

实施例 19

电生理膜片钳实验

基本上如 Mathiesen 等人(Mathiesen C, Varming T & Jensen L H : In vivo and in vitro evaluation of AMPA receptor antagonists in rat hippocampal neurones and cultured mouse cortical neurons; Eur. J. Pharmacol. 1998 353 159-167)所述，使用常规全细胞膜片钳法(参见 Hamill O P, Marty A, Neher E, Sakmann B & Sigworth F J: Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches; Pflügers Arch. 1981 39 85-100)在电压钳中进行实验。

用到下列盐溶液(mM): NaCl(140), KCl(4), CaCl₂(2), MgCl₂(1), 蔗糖(30; 购自 Fluka Chemie, Buchs, Switzerland), 河豚毒素(0.0003; 购自 Alomone Labs, Jerusalem, Israel), 甲碘化比扣扣灵碱(0.005, 购自 RBI, MA, USA) 和 HEPES(10, pH 7.4)。

胞内溶液(mM): CsCl(120), CsF(20), MgCl₂(2), EGTA(10), ATP (4), HEPES(10, pH7.2)。

细胞培养

基本上如 Drejer 等人所述(Drejer J, Honore T & Schousboe A : Excitatory amino acid-induced release of 3 H-GABA from cultured

móuse cerebral cortex interneurons; J. Neurosci. 1987¹⁷ 2910-2916)
培养小鼠的新皮质神经元。

简单来说, 在无菌条件下将前脑从 NMRI 鼠胚胎(E17)取出。从 Bomholtgaard Breeding and Research Center, Ry, Denmark 得到怀孕(9 天)NMRI 小鼠。将组织切成 0.4mm 见方的小块, 并与胰蛋白酶(12.5 μ g/ml)和 DNase(2.5 μ g/ml)一起在 37 $^{\circ}$ C 下研磨 15 分钟。将细胞以 1×10^6 细胞/ml 浓度悬浮于稍微改变的 DMEM 中, 其中含有马血清(10%(v/v))、青霉素(333U/ml)、对氨基苯甲酸(1 μ g/ml)、L-谷氨酰胺(0.5mM)、胰岛素(0.08U/ml)和 KCl(23.8mM)。马血清、N₂ 补充物和培养基购自 Life Technologies(GIBCO), Roskilde, Denmark。

接着, 将细胞悬浮液接种到聚-L-赖氨酸包被的 35mm 培替氏培养皿(2ml/皿)中, 在包被前将玻璃盖片(3.5mm)放入皿中。培养 24 小时后用新鲜制备的含有代替血清的 1% N₂ 补充物的培养基替换上述培养基。

实验进行前将细胞在 37 $^{\circ}$ C(5%CO₂/95%O₂)培养 7 至 14 天。

电子学、程序和数据获取: 所用放大器是通过 ITC-16 界面由 Power Macintosh G3 计算机运行的 EPC-9(HEKA-electronics, Lambrecht, 德国)。实验条件由与放大器配合使用的 Pulse 软件设置。数据经过低通滤波以截止频率 3 倍的速率直接采样到硬盘上。

吸管和电极: 用水平电极拉出器 (Zeitz-Instrumente, Augsburg, Germany) 从硼硅酸盐玻璃(Modulohm, 哥本哈根, 丹麦)中拉出。在实验所用盐溶液中吸管的阻抗为 1.7-2.4M Ω 。吸管电极是一根氯化银导线, 参比电极是固定在实验箱上的氯化银 pellet 电极(In Vivo Metric, 海尔斯堡, 美国)。封口前即刻用开口的吸管在浴中对电极进行调零。

实验步骤: 将盖片转移到安装在装有 Nomarski 光学镜头的倒置显微镜(IMT-2, 奥林巴斯)平台上的 15 μ l 实验箱中。用胞外盐水以 2.5ml/分的流速连续倾注神经元。吉咖封口形成后(1-5G Ω , success-rate 约 90%)通过抽吸得到整个细胞构型。

将细胞保持在-60mV 保持电压，在每个实验开始时连续测量电流至少 30 秒钟以保证稳定的漏电流。

将含有 AMPA 的溶液通过一个定制的重力驱动的流程送到实验箱中，流管尖头距离细胞约 50 μ m。当 Pulse 软件控制的阀门压缩连接到流管的管道时触发应用。每 45 秒钟应用 AMPA(30 μ M)1 秒。

在得到可重复放大的响应后将待测化合物放到实验箱和含 AMPA 的溶液中。化合物一直存在直到得到新的可重复响应。

所有实验中的采样间隔为 310 μ 秒。

所有实验在室温(20-25 $^{\circ}$ C)下进行。

除非另外指出，试剂购自 Sigma, USA。

结果

这些实验的结果如以下图 2-8 所示。化合物 21、化合物 22、化合物 23a、化合物 24、化合物 25、化合物 26 和化合物 27a 均增强应用 30 μ M AMPA(细水平线)诱导的电流。

可以看出每种情况下的增强是可逆的。化合物的作用是浓度依赖性的，例如化合物 23a 和化合物 27a。在化合物 27a 的实验中，将其作用与 100 μ M 环己氯噻嗪的作用进行比较。在所有的实验中，AMPA 刺激之间的时间为 45 秒。

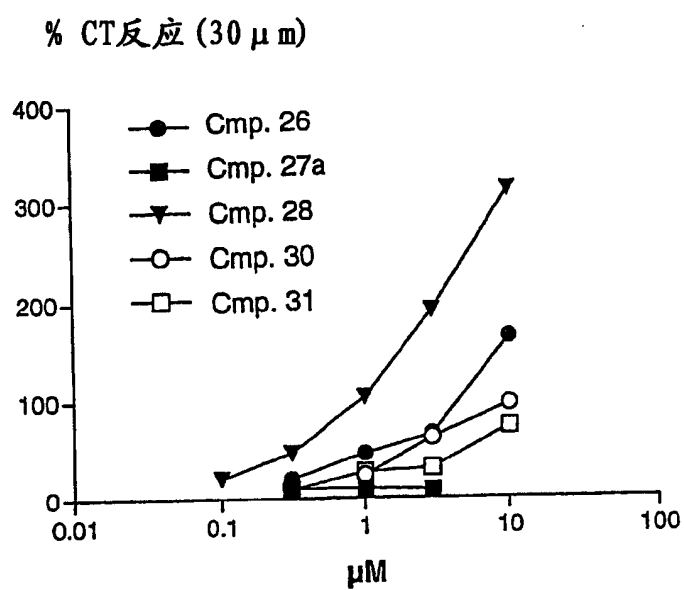


图1

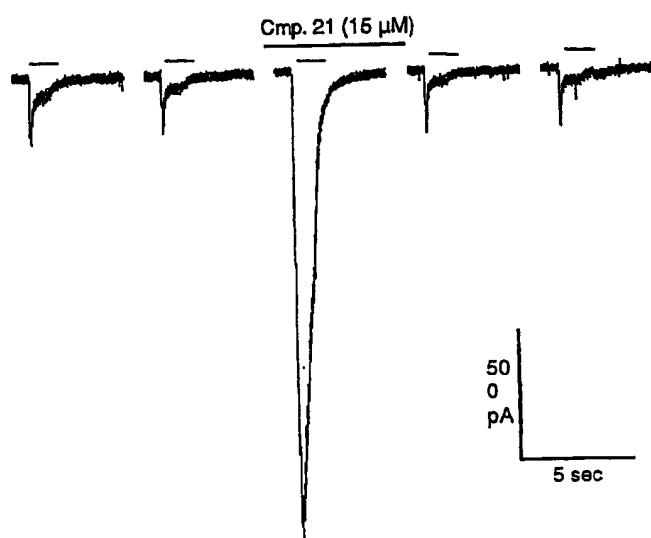


图 2

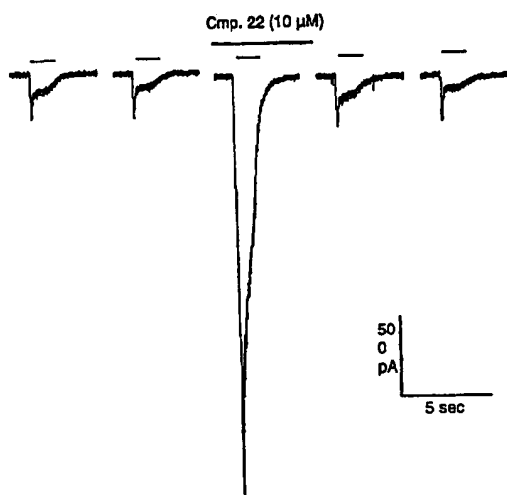


图 3

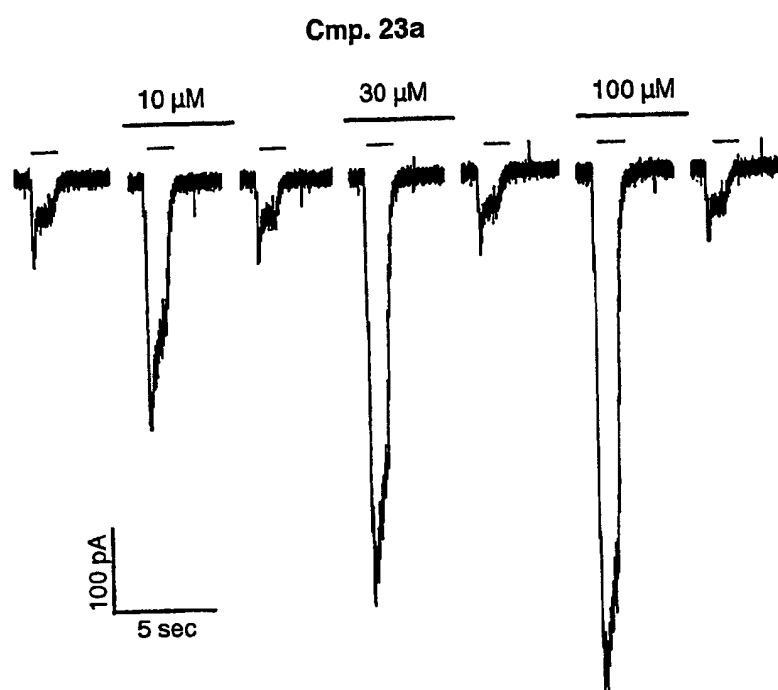


图 4

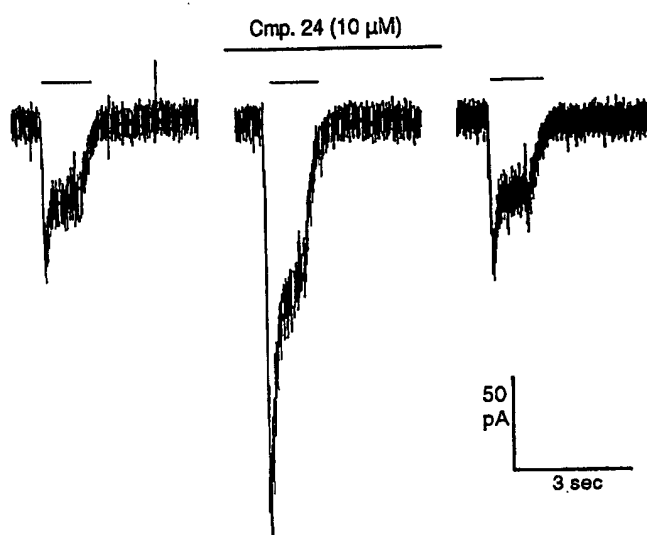


图5

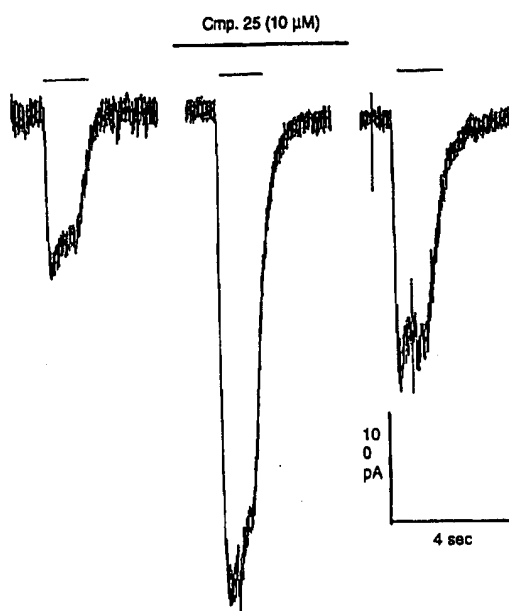


图6

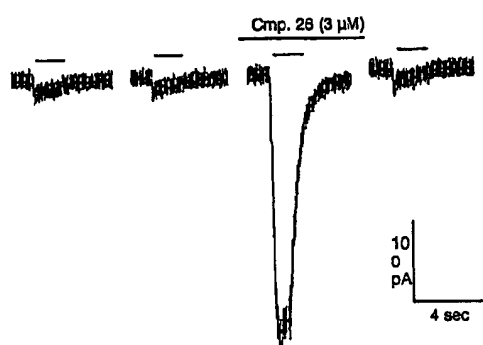


图 7

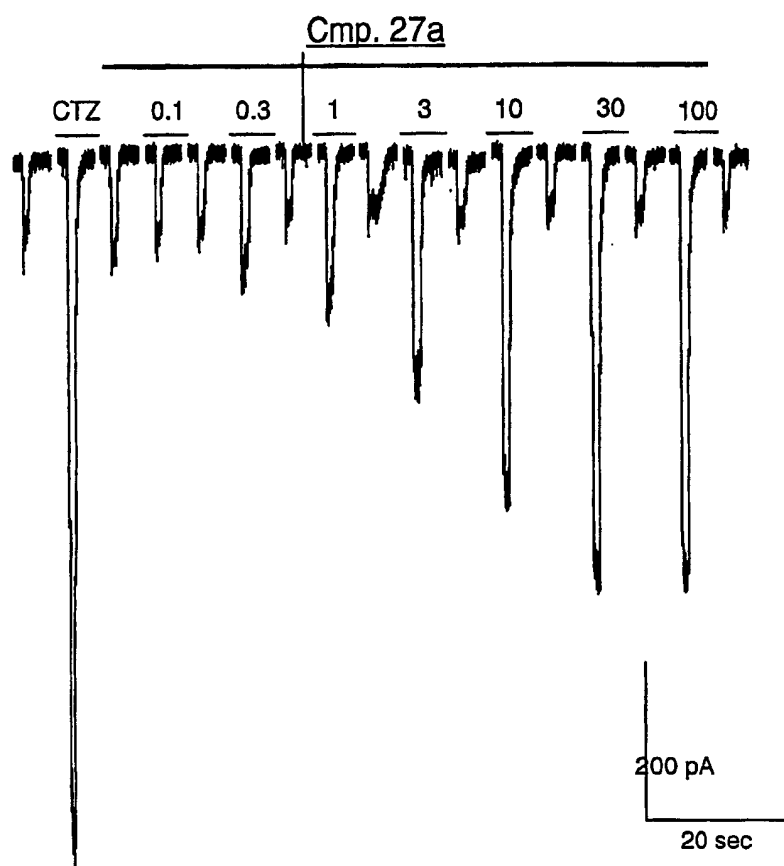


图 8