[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 200410048273.X

[51] Int. Cl.
C07D 279/02 (2006.01)
C07D 285/24 (2006.01)
C07D 513/02 (2006.01)
A61K 31/5415 (2006.01)
A61K 31/542 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 9 月 13 日

[11] 授权公告号 CN 1274678C

[51] Int. Cl. (续)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

[22] 申请日 2004.6.14

[21] 申请号 200410048273.X

[30] 优先权

[32] 2003.6.13 [33] FR [31] 0307117

[71] 专利权人 瑟维尔实验室

地址 法国库伯瓦

[72] 发明人 P·德索 A·科尔迪 P·莱塔热

审查员 彭斌

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 安佩东

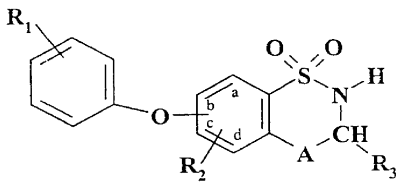
权利要求书 10 页 说明书 25 页

[54] 发明名称

新的苯并噻嗪和苯并噻二嗪化合物，其制备方法以及包含所述化合物的药物组合物

[57] 摘要

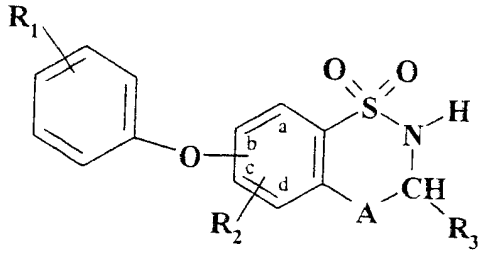
式(I)的化合物、其异构体和其加成盐：其中：R_1表示杂环基，R_2表示氢、卤素或羟基，A 表示 CR_4R_5或 NR_4，R_3表示氢原子、烷基或环烷基，R_4表示氢原子或烷基，或 A 表示氮原子并和相邻的 $-CHR_3-$基团形成环见右下式，其中，m 表示 1、2 或 3，R_5表示氢或卤素。 药物。



(I)



1. 式(I)的化合物，它们的对映异构体或非对映异构体或它们与可药用酸或碱形成的加成盐：



(I),

其中：

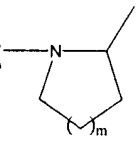
R_1表示杂环基，

R_2表示氢原子、卤原子或羟基，

A表示CR_4R_5或NR_4，

R_3表示氢原子、直链或支链$(C_1\text{-}C_6)$烷基或$(C_3\text{-}C_7)$环烷基，

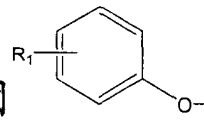
R_4表示氢原子或直链或支链$(C_1\text{-}C_6)$烷基，或

A表示氮原子并和相邻的$\text{-}CHR_3\text{-}$基团形成环，其中，m表示1、2或3，

R_5表示氢或卤原子，

杂环基团应理解为是指单环或二环，芳族或非芳族基团，其包含1至4个相同或不同的选自氮、氧和硫的杂原子，任选地被选自下述的一个或多个相同或不同的基团取代：卤素、直链或支链$(C_1\text{-}C_6)$烷基、直链或支链$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、直链或支链$(C_1\text{-}C_6)$多卤代烷基、直链或支链$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基-羰基、氧代、硫代、羧基、直链或支链$(C_1\text{-}C_6)$酰基、直链或支链$(C_1\text{-}C_6)$多卤代烷氧基、羟基、氰基、硝基、 任选地被一个或多个直链或支链$(C_1\text{-}C_6)$烷基取代的氨基、 任选地被一个或多个直链或支链$(C_1\text{-}C_6)$烷基取代的氨基磺酰基和$(C_1\text{-}C_6)$烷基磺酰基氨基。

2. 权利要求1的式(I)化合物，其中，R_2表示氢原子。

3. 权利要求 1 的式(I)化合物，其中，基团  是在携带它的苯基的 b 位。

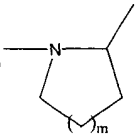
4. 权利要求 1 的式(I)化合物，其中，R_1 是单环杂环基。

5. 权利要求 4 的式(I)化合物，其中，R_1 是芳族单环杂环基。

6. 权利要求 1 的式(I)化合物，其中，R_1 是四唑基、呋喃基或噁唑基。

7. 权利要求 1 的式(I)化合物，其中，R_1 是在携带它的苯氧基环结构的间位。

8. 权利要求 1 的式(I)化合物，其中，R_1 是在携带它的苯氧基环结构的对位。

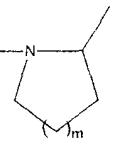
9. 权利要求 1 的式(I)化合物，其中，A 表示氮原子并和相邻的-CHR_3-基团形成环 ，其中，m 表示 1、2 或 3。

10. 式(I)的化合物，其是 7-[3-(1H-四唑-5-基)苯氧基]-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪 5,5-二氧化物。

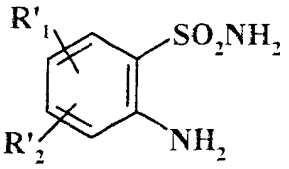
11. 式(I)的化合物，其是 7-[3-(3-呋喃基)苯氧基]-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪 5,5-二氧化物。

12. 式(I)的化合物，其是 7-[3-(1,3-噁唑-5-基)苯氧基]-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪 5,5-二氧化物。

13. 权利要求 1 的式(I)化合物的制备方法，其中，

A 表示 NR_4 或 A 表示氮原子并和相邻的 CHR_3 形成环 ，其中，m 表示 1、2 或 3，

其特征在于，采用式(II)的化合物作为原料：



(II),

其中：

R'_1 表示直链或支链(C_1-C_6)烷氧基，

R'_2 表示氢原子、卤原子或直链或支链(C_1-C_6)烷氧基，

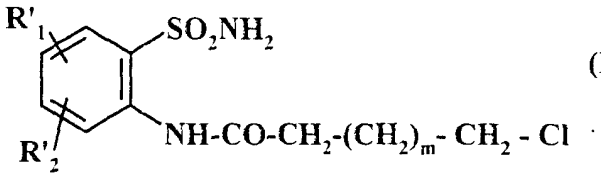
将该化合物

(a) 在碱存在下，在四氢呋喃或乙腈介质中与式(III)的酰氯反应：

$$Cl\text{-}CH_2\text{-}(CH_2)_m\text{-}CH_2\text{-}COCl \qquad (III),$$

其中，m 如式(I)所定义，

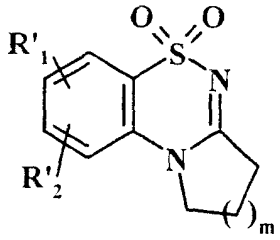
获得式(IV)的化合物：



(IV),

其中，R'_1 和 R'_2 如前所定义，

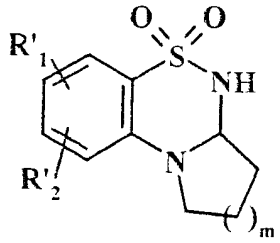
然后，将该化合物在碱性介质中进行环化，获得式(V)的化合物：



(V),

其中，R'_1、R'_2 和 m 如前所定义，

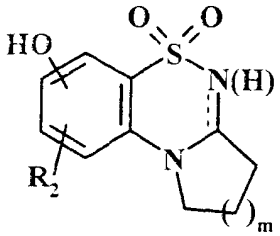
将该化合物任选地在醇或二甲基甲酰胺介质中，在硼氢化钠存在下进行还原，获得式(VI)的化合物：



(VI),

其中，R'_1、R'_2和 m 如前所定义，

将式(V)或(VI)的化合物用三溴化硼处理，获得式(VII)的化合物：

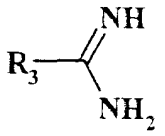


(VII),

其中，R_2如式(I)所定义，m 如前所定义，

(b) 或者如下所述进行环化：

* 在式(VIII)的脒的存在下环化：



(VIII),

其中，R_3如式(I)所定义

获得式(IX)的化合物：

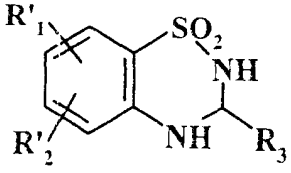


(IX),

其中，R'_1、R'_2和 R_3如前所定义，

将该化合物：

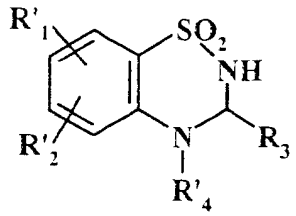
- 或者采用金属氢化物还原，获得式(X)的化合物：



(X),

其中，R'_1、R'_2和R_3如前所定义，

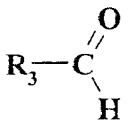
● 或者在烷基化试剂R'_4-X存在下采用强碱进行烷基化，其中，R'_4表示直链或支链(C_1-C_6)烷基且X表示卤原子，然后还原，获得式(XI)的化合物：



(XI),

其中，R'_1、R'_2、R_3和R'_4如前所定义，

*在式(XII)的醛的存在下环化：



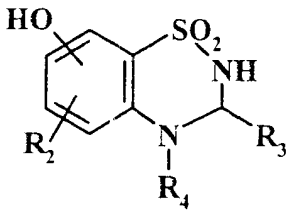
(XII),

其中，R_3如式(I)所定义，

获得如前所定义的式(X)的化合物，

其中，在式(X)或(XI)的化合物中，

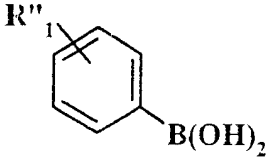
将基团R'_1，以及，当基团R'_2表示直链或支链(C_1-C_6)烷氧基时，基团R'_2转化成羟基，获得式(XIII)的化合物：



(XIII),

其中，R_2、R_3和R_4如式(I)所定义，

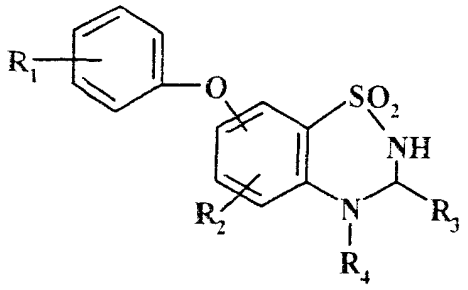
将式(VII)或(XIII)的化合物与式(XIV)的硼酸化合物反应：



(XIV),

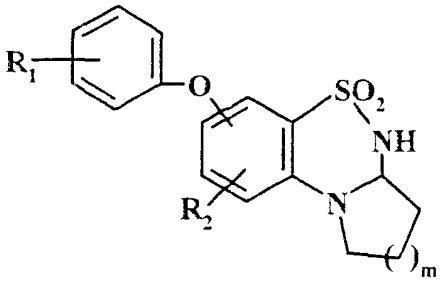
其中，R''_1表示氰基或杂环基，

当其表示氰基时，在任选地将基团 R''_1 转化成相应的四唑基后，获得式(I/a_1)或(I/a_2)的化合物，它们是式(I)化合物的具体情况：



(I/a_1),

其中，R_1、R_2、R_3和 R_4 如式(I)所定义，

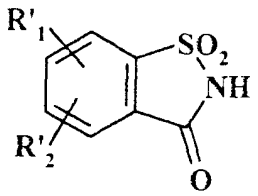


(I/a_2),

其中，R_1、R_2和 m 如式(I)所定义，

如果需要的话，采用常规纯化技术将式(I/a_1)和(I/a_2)的化合物纯化，如果需要的话，采用常规分离技术将其分离成其异构体，以及如果需要的话，采用可药用酸或碱将其转化成加成盐。

14. 其中 A 表示 CR_4R_5 基团的权利要求 1 的式(I)化合物的制备方法，其特征在于，采用式(XV)的化合物作为原料：



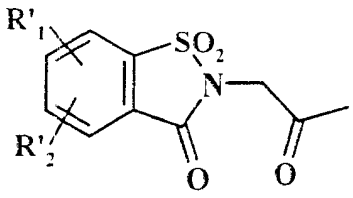
(XV),

其中：

R'_1 表示直链或支链(C_1-C_6)烷氧基，

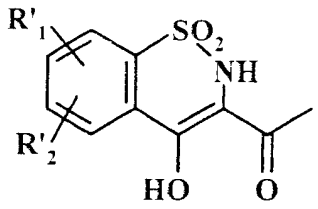
R'_2 表示氢原子、卤原子或直链或支链(C_1-C_6)烷氧基，

将其在二甲基甲酰胺存在下用氯代丙酮处理，获得式(XVI)的化合物：


(XVI),

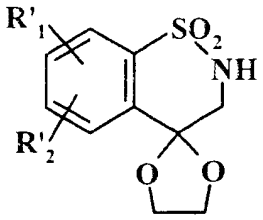
其中 R'_1 和 R'_2 如前所定义，

在碱性介质中，使其进行重排，获得式(XVII)的化合物：


(XVII),

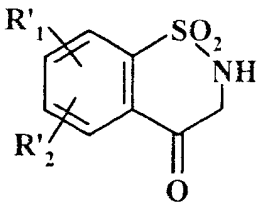
其中，R'_1 和 R'_2 如前所定义，

将其在苯介质中，在过量的乙二醇和催化量的对甲苯磺酸存在下进行加热回流以脱乙酰化，获得式(XVIII)的化合物：


(XVIII),

其中，R'_1 和 R'_2 如前所定义，

将其在酸性介质中进行水解，获得式(XIXa)的化合物：

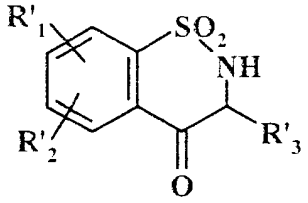

(XIXa),

其中，R'_1 和 R'_2 如前所定义，

根据所需的基团 R_3 的性质，将其氮原子任选地用保护基保护，然后，在用强碱处理后，用式 R'_3-P 的化合物处理，

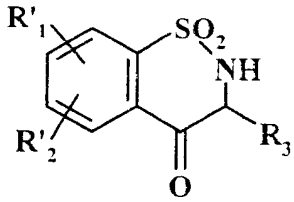
其中，R'_3 表示直链或支链(C_1-C_6)烷基或(C_3-C_7)-环烷基且 P 表示离去基团，

在对氮原子脱保护后，获得式(XIX'a)的化合物：


(XIX'a),

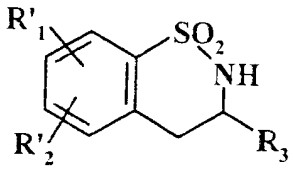
其中，R'_1、R'_2和R'_3如前所定义，

其中，用式(XIX)表示的式(XIXa)或(XIX'a)的化合物：


(XIX),

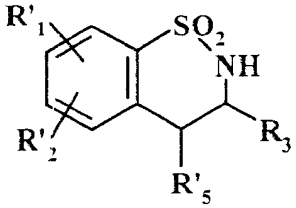
其中，R'_1和R'_2如前所定义且R_3如式(I)所定义：

--或者进行催化还原，获得式(XX)的化合物：


(XX),

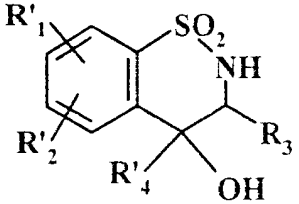
其中，R'_1和R'_2如前所定义，

--或者通过用氢化物处理而转化成醇，其羟基通过用适当的试剂处理而转化成卤原子，获得式(XXI)的化合物：


(XXI),

其中，R'_1、R'_2和R_3如前所定义且R'_5表示卤原子，

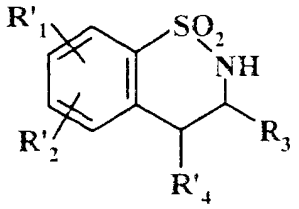
--或者用有机镁化合物 R'_4MgBr 处理，其中，R'_4 表示直链或支链(C_1-C_6)烷基，获得式(XIXb)的化合物：


(XIXb),

其中，R'_1、R'_2、R_3和R'_4如前所定义，

将式(XIXb)的化合物

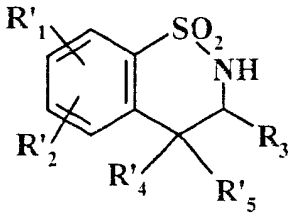
--或者进行催化还原，获得式(XXII)的化合物：



(XXII),

其中，R'_1、R'_2、R_3和R'_4如前所定义，

--或者将其羟基用适宜的试剂处理而转化成卤原子，获得式(XXIII)的化合物：

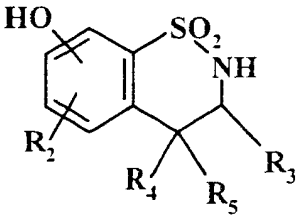


(XXIII),

其中，R'_1、R'_2、R_3和R'_4如前所定义且R'_5表示卤原子，

其中，在式(XX)至(XXIII)的化合物中，

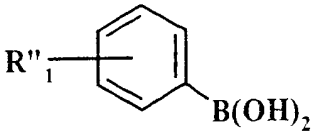
将基团R'_1，以及，当基团R'_2表示直链或支链(C_1-C_6)烷氧基时，基团R'_2转化成羟基，获得式(XXIV)的化合物：



(XXIV),

其中，R_2、R_3、R_4和R_5如式(I)所定义，

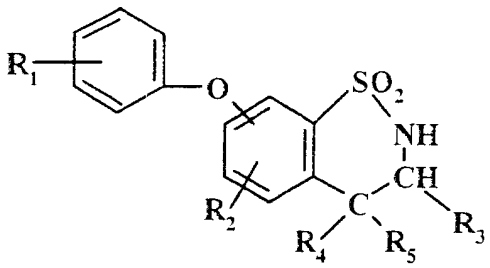
将式(XXIV)的化合物与式(XIV)的硼酸化合物反应：



(XIV),

其中，R''_1表示氰基或杂环基，

当其表示氰基时，在任选地将基团 R''_1 转化成相应的四唑基后，获得式(I/b)的化合物，其是式(I)化合物的具体情况：



(I/b),

其中，R_1、R_2、R_3、R_4和R_5如式(I)所定义，

如果需要的话，采用常规纯化技术将式(I/b)的化合物纯化，如果需要的话，采用常规分离技术将其分离成其异构体，以及如果需要的话，采用可药用酸或碱将其转化成加成盐。

15. 药物组合物，其包含权利要求 1-12 任一项的化合物作为活性成分，并包含一种或多种惰性、无毒、可药用的赋形剂或载体。

16. 用作作为 AMPA 调节剂的药物的权利要求 15 的药物组合物，其包含权利要求 1-12 任一项的化合物作为活性成分。

新的苯并噻嗪和苯并噻二嗪化合物，其制备方法以及包含所述化合物的药物组合物

技术领域

本发明涉及新的苯并噻嗪和苯并噻二嗪化合物，其制备方法及包含所述化合物的药物组合物。

背景技术

人们已经认识到，兴奋性氨基酸，特别是谷氨酸在神经原可塑性的生理学过程以及学习和记忆的机理中起着重要的作用。病理生理学研究已清楚表明，谷氨酸能神经传递的缺陷与早老性痴呆的发展有着紧密的关系(Neuroscience and Biobehavioral reviews, 1992, 16, 13-24; Progress in Neurobiology, 1992, 39, 517-545)。

此外，近年来的大量工作表明存在兴奋性氨基酸受体的亚型和其功能性相互作用(Molecular Neuropharmacology, 1992, 2, 15-31)。

在这些受体中，AMPA(α-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑-丙酸)受体似乎在很大程度上与生理学神经原兴奋性现象有关，特别是与记忆过程中的那些现象有关。例如，业已表明，学习与在海马中 AMPA 和其受体的结合的增加有关，而海马是大脑中对于记忆和认知过程所必需的一个区域。类似地，益智剂如缩氨脲近年来已被认同以正向方式调节神经原细胞的 AMPA 受体(Journal of Neurochemistry, 1992, 58, 1199-1204)。

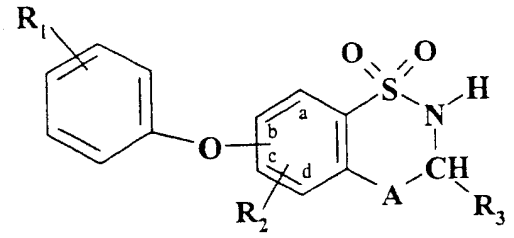
在文献中已报导了具有苯甲酰胺结构的化合物具有这种相同的作用机理，并可改善记忆行为(Synapse, 1993, 15, 326-329)。特别是化合物 BA 74 是这些新的药理学试剂中最具活性的化合物。

最后，欧洲专利申请 EP 692 484 描述了一种苯并噻二嗪化合物，其具有对 AMPA 流的促进作用，专利申请 WO 99/42456 具体描述了作为 AMPA 受体调节剂的特定的苯并噻二嗪化合物。

发明内容

令人惊奇地，本发明所涉及的苯并噻嗪和苯并噻二嗪化合物不仅是新的，而且表现出对 AMPA 流的药理学活性明显优于在现有技术中描述的具有类似结构的化合物的活性。它们可用作用于治疗或预防与以下因素相关的记忆和认知障碍的 AMPA 调节剂：年龄、焦虑或抑郁综合征、进行性神经变性性疾病、早老性痴呆、皮克氏病、亨廷顿舞蹈病、精神分裂症、急性神经变性性疾病后遗症、局部缺血后遗症和癫痫后遗症。

更具体地，本发明涉及式(I)的化合物，它们的对映异构体和非对映异构体，以及它们与可药用酸或碱形成的加成盐：



(I),

其中：

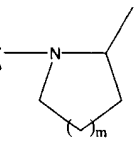
R_1 表示杂环基，

R_2 表示氢原子、卤原子或羟基，

A 表示 CR_4R_5 或 NR_4，

R_3 表示氢原子、直链或支链$(C_1\text{-}C_6)$烷基或$(C_3\text{-}C_7)$环烷基，

R_4 表示氢原子或直链或支链$(C_1\text{-}C_6)$烷基，或

A 表示氮原子并和相邻的-CHR_3-基团形成环，其中，m 表示 1、2 或 3，

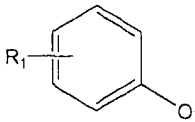
R_5 表示氢或卤原子，

杂环基团应理解为是指单环或二环，芳族或非芳族基团，其包含 1 至 4 个相同或不同的选自氮、氧和硫的杂原子，任选地被选自下述的一个或多个相同或不同的基团取代：卤素、直链或支链$(C_1\text{-}C_6)$烷基、直链或支链$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、直链或支链$(C_1\text{-}C_6)$多卤代烷基、直链或支链$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基-羰基、氧代、硫代、羧基、直链或支链$(C_1\text{-}C_6)$酰基、直链或支链$(C_1\text{-}C_6)$多卤代烷氧基、羟基、氰基、硝基、氨基(任选地被一个或多个直链或支链$(C_1\text{-}C_6)$

烷基取代)、氨基磺酰基(任选地被一个或多个直链或支链(C_1-C_6)烷基取代)和(C_1-C_6)烷基磺酰基氨基。

在所述可药用酸中，可提及但不限于：盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、乙酸、三氟乙酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、富马酸、酒石酸、马来酸、柠檬酸、抗坏血酸、甲磺酸、樟脑酸等。

在所述可药用碱中，可提及但不限于：氢氧化钠、氢氧化钾、三乙胺、叔丁胺等。

基团  —优选位于携带它的苯基的 b 位。

优选 R_1 为单环杂环基。

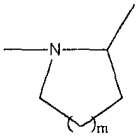
更优选地，R_1 表示含有 1-4 个杂原子的芳族单环杂环基团，所述杂原子选自氮、硫和氧，尤其是氮和氧，例如，四唑基、三唑基、咪唑基、吡唑基、吡咯基、吡啶基、呋喃基、噁唑基和噁二唑基。

同样优选 R_1 表示含有 1-4 个选自氧、硫和氮的杂原子的单环杂环基团，尤其是氧杂噻二唑基、二氢噁二唑基和吗啉基。

有利地是，R_1 表示被直链或支链(C_1-C_6)烷基如甲基或被氧代或硫代基团取代或未被取代。

R_1 基团优选在携带它的苯氧基环结构的间位或对位。

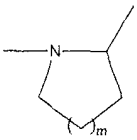
优选 R_2 为氢原子。

本发明优选的化合物为：其中，A 表示氮原子并和相邻的-CHR_3-基团形成环  ，其中，m 表示 1、2 或 3，优选 1。

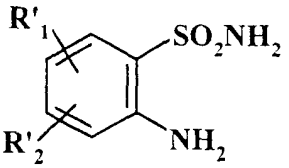
本发明优选的化合物为：7-[3-(1H-四唑-5-基)苯氧基]-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪 5,5-二氧化物、7-[3-(3-呋喃基)苯氧基]-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪 5,5-二氧化物和7-[3-(1,3-噁唑-5-基)苯氧基]-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪。

本发明优选化合物的对映异构体、非对映异构体和其与可药用酸或碱的加成盐构成了本发明的整体。

本发明也涉及式(I)化合物的制备方法。

式(I)化合物的制备方法，其中，A 表示 NR_4 或 A 表示氮原子并和相邻的 CHR_3 形成环 ，其中，m 表示 1、2 或 3，

其特征在于，采用式(II)的化合物作为原料：



(II),

其中：

R'_1 表示直链或支链(C_1-C_6)烷氧基，

R'_2 表示氢原子、卤原子或直链或支链(C_1-C_6)烷氧基，

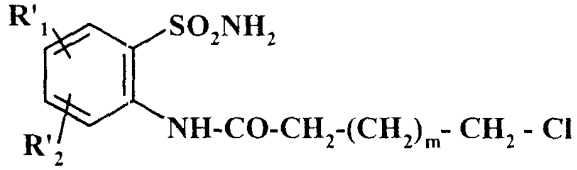
将该化合物

(a) 在碱存在下，在四氢呋喃或乙腈介质中与式(III)的酰氯反应：

$$Cl\text{-}CH_2\text{-}(CH_2)_m\text{-}CH_2\text{-}COCl \qquad (III),$$

其中，m 如式(I)所定义，

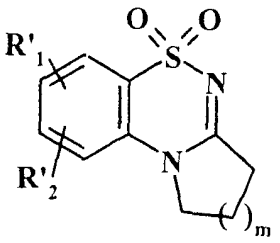
获得式(IV)的化合物：



(IV),

其中，R'_1 和 R'_2 如前所定义，

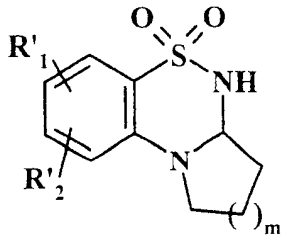
然后，将该化合物在碱性介质中进行环化，获得式(V)的化合物：



(V),

其中，R'_1、R'_2 和 m 如前所定义，

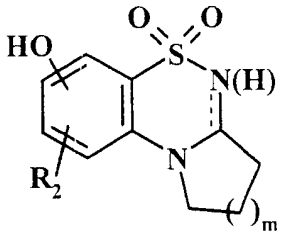
将该化合物任选地在醇或二甲基甲酰胺介质中，在硼氢化钠存在下进行还原，获得式(VI)的化合物：



(VI),

其中，R'_1、R'_2和 m 如前所定义，

将式(V)或(VI)的化合物用三溴化硼处理，获得式(VII)的化合物：

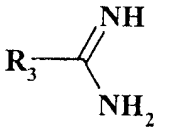


(VII),

其中，R_2如式(I)所定义，m 如前所定义，

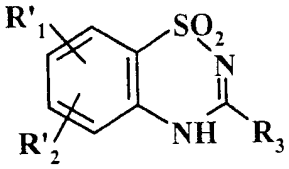
(b) 或者如下所述进行环化：

* 在式(VIII)的脒的存在下环化：



(VIII),

其中，R_3如式(I)所定义，获得式(IX)的化合物：

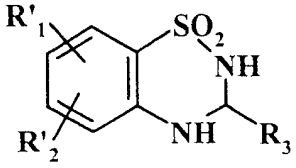


(IX),

其中，R'_1、R'_2和 R_3如前所定义，

将该化合物：

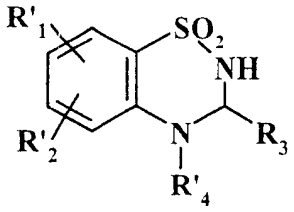
- 或者采用金属氢化物还原，获得式(X)的化合物：



(X),

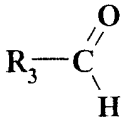
其中，R'_1、R'_2和 R_3如前所定义，

● 或者在烷基化试剂 R'_4-X 存在下采用强碱进行烷基化，其中，R'_4 表示直链或支链(C_1-C_6)烷基且 X 表示卤原子，然后还原，获得式(XI)的化合物：


(XI),

其中，R'_1、R'_2、R_3 和 R'_4 如前所定义，

*在式(XII)的醛的存在下环化：

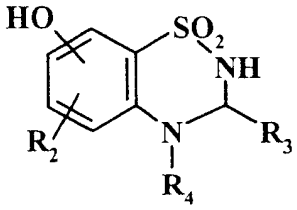

(XII),

其中，R_3 如式(I)所定义，

获得如前所定义的式(X)的化合物，

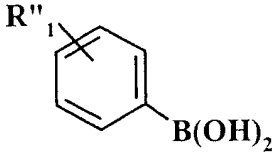
其中，在式(X)或(XI)的化合物中，

将基团 R'_1，以及，当基团 R'_2 表示直链或支链(C_1-C_6)烷氧基时，基团 R'_2 转化成羟基，获得式(XIII)的化合物：


(XIII),

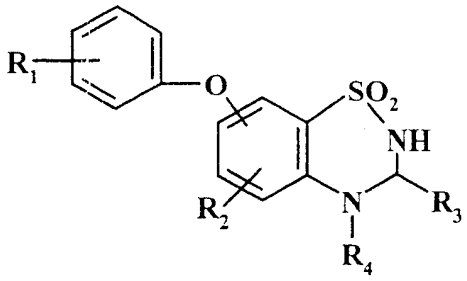
其中，R_2、R_3 和 R_4 如式(I)所定义，

将式(VII)或(XIII)的化合物与式(XIV)的硼酸化合物反应：


(XIV),

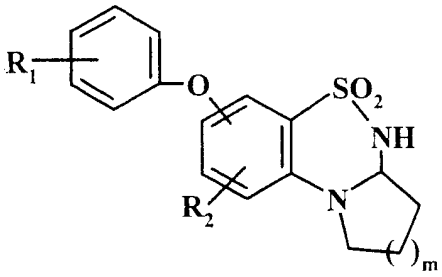
其中，R''_1 表示氰基或杂环基，

(当其表示氰基时，在任选地将基团 R''_1 转化成相应的四唑基后)，获得式(I/a_1)或(I/a_2)的化合物，它们是式(I)化合物的具体情况：



(I/a_1),

其中，R_1、R_2、R_3和R_4如式(I)所定义，

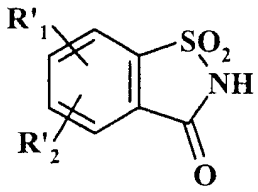


(I/a_2),

其中，R_1、R_2和m如式(I)所定义，

如果需要的话，采用常规纯化技术将式(I/a_1)和(I/a_2)的化合物纯化，如果需要的话，采用常规分离技术将其分离成其异构体，以及如果需要的话，采用可药用酸或碱将其转化成加成盐。

其中A表示CR_4R_5基团的式(I)化合物的制备方法，其特征在于，采用式(XV)的化合物作为原料:



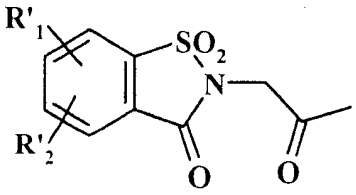
(XV),

其中:

R'_1表示直链或支链(C_1-C_6)烷氧基，

R'_2表示氢原子、卤原子或直链或支链(C_1-C_6)烷氧基，

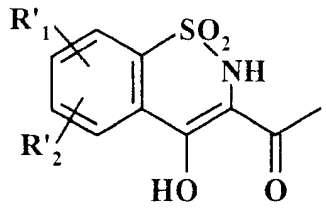
将其在二甲基甲酰胺存在下用氯代丙酮处理，获得式(XVI)的化合物:



(XVI),

其中R'_1和R'_2如前所定义，

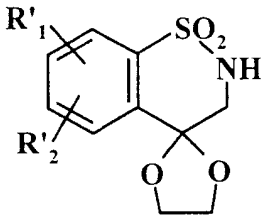
在碱性介质中，使其进行重排，获得式(XVII)的化合物：



(XVII),

其中，R'_1和R'_2如前所定义，

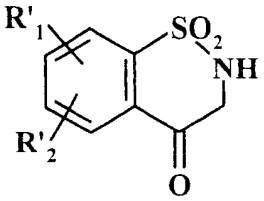
将其在苯介质中，在过量的乙二醇和催化量的对甲苯磺酸存在下进行加热回流以脱乙酰化，获得式(XVIII)的化合物：



(XVIII),

其中，R'_1和R'_2如前所定义，

将其在酸性介质中进行水解，获得式(XIXa)的化合物：



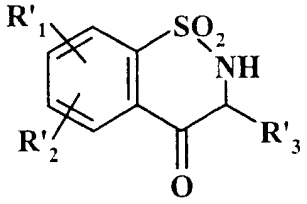
(XIXa),

其中，R'_1和R'_2如前所定义，

根据所需的基团R_3的性质，将其氮原子任选地用保护基保护，然后，在用强碱处理后，用式R'_3-P的化合物处理，

其中，R'_3表示直链或支链(C_1-C_6)烷基或(C_3-C_7)-环烷基且P表示离去基团，

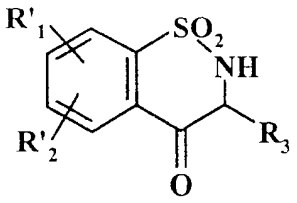
在对氮原子脱保护后，获得式(XIX'a)的化合物：



(XIX'a),

其中，R'_1、R'_2和R'_3如前所定义，

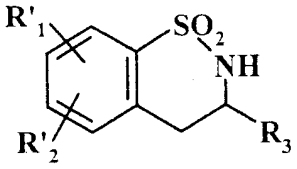
其中，用式(XIX)表示的式(XIXa)或(XIX'a)的化合物：



(XIX),

其中，R'_1和R'_2如前所定义且R_3如式(I)所定义：

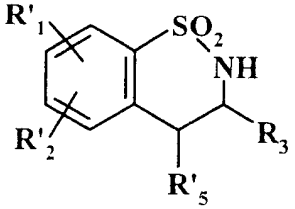
--或者进行催化还原，获得式(XX)的化合物：



(XX),

其中，R'_1和R'_2如前所定义，

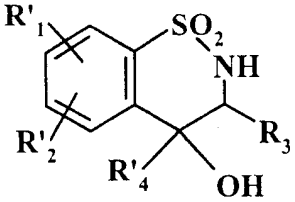
--或者通过用氢化物处理而转化成醇，其羟基通过用适当的试剂处理而转化成卤原子，获得式(XXI)的化合物：



(XXI),

其中，R'_1、R'_2和R_3如前所定义且R'_5表示卤原子，

--或者用有机镁化合物 R'_4MgBr 处理，其中，R'_4表示直链或支链(C_1-C_6)烷基，获得式(XIXb)的化合物：

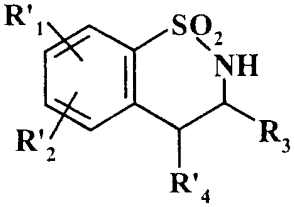


(XIXb),

其中，R'_1、R'_2、R_3和R'_4如前所定义，

将式(XIXb)的化合物

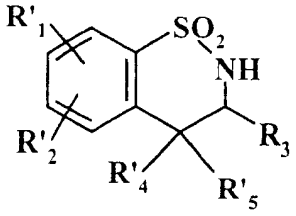
--或者进行催化还原，获得式(XXII)的化合物：



(XXII),

其中，R'_1、R'_2、R_3和R'_4如前所定义，

--或者将其羟基用适宜的试剂处理而转化成卤原子，获得式(XXIII)的化合物：



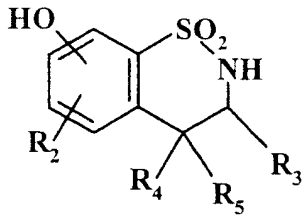
(XXIII),

其中，R'_1、R'_2、R_3和R'_4如前所定义且R'_5表示卤原子，

其中，在式(XX)至(XXIII)的化合物中，

将基团R'_1，以及，当基团R'_2表示直链或支链(C_1-C_6)烷氧基时，基团R'_2转化成羟基，

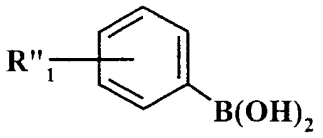
获得式(XXIV)的化合物：



(XXIV),

其中，R_2、R_3、R_4和R_5如式(I)所定义，

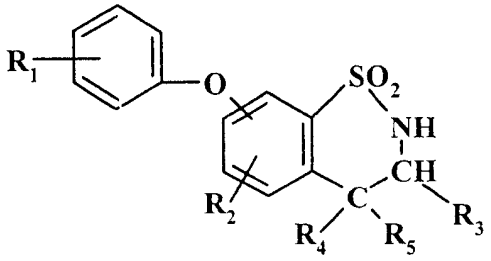
将式(XXIV)的化合物与式(XIV)的硼酸化合物反应：



(XIV),

其中，R''_1表示氰基或杂环基，

(当其表示氰基时，在任选地将基团 R''_1 转化成相应的四唑基后)，获得式(I/b)的化合物，其是式(I)化合物的具体情况：



(I/b),

其中，R_1、R_2、R_3、R_4和R_5如式(I)所定义，

如果需要的话，采用常规纯化技术将式(I/b)的化合物纯化，如果需要的话，采用常规分离技术将其分离成其异构体，以及如果需要的话，采用可药用酸或碱将其转化成加成盐。

本发明也涉及药物组合物，其包含式(I)的化合物作为活性成分，并包含一种或多种惰性、无毒、可药用的赋形剂或载体。在本发明的药物组合物中，可具体提及那些适于口服、非肠道(静脉内或皮下)或经鼻给药的药物组合物，片剂或糖衣丸、舌下片剂、明胶胶囊、锭剂、栓剂、霜剂、软膏剂、皮肤凝胶、注射制剂、可饮用悬浮液等。

有用的剂量可根据疾病的性质和严重程度、给药途径以及患者的年龄和体重而改变，其范围为 1-500mg/天，单次或分多次给药。

下述实施例用于说明本发明，但不以任何方式限制本发明的范围。

所采用的原料均为公知的产品，或者可按照公知的制备方法制备。

在实施例中所述的化合物的结构式按照常规光谱技术(红外、NMR、质谱等)确定。

实施例

实施例 1: 7-[3-(1H-四唑-5-基)苯氧基]-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪 5,5-二氧化物

步骤 A: 3-[(5,5-二氧化物-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪-7-基)氧基]苯酚

将 68.75mmol BBr_3 的 25ml 二氯甲烷溶液滴加至冷却至 0℃的 27.50mmol 7-甲氧基-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪 5,5-二氧化物的 350ml 二氯甲烷溶液中。在室温下搅拌 24 小时。将反应混合物倒入冰和水的混合物中，将悬浮液搅拌 30 分钟。滤出沉淀物，用水冲洗几次，抽滤并真空干燥获得目的产物。

熔点: > 300℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	50.41	4.23	11.76	13.46
实测值	50.00	4.19	11.28	13.41

步骤 B: 3-[(5,5-二氧化物-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪-7-基)-氧基]苄腈

将包含 7.06mmol 上述步骤所述产物、11.02mmol 3-氰基苯基硼酸、11.02mmol 醋酸铜(II)、22mmol 吡啶和约 500mg 4Å 分子筛在 200ml 二氯甲烷中的悬浮液搅拌 24 小时。加入 100ml 二氯甲烷将反应混合物稀释，将悬浮液过滤。将滤液浓缩，然后直接置于硅胶柱上，用二氯甲烷/甲醇 95/5 体系洗脱。合并包含目的产物的级分并蒸发，将残余物加入少量乙醚中。滤除固体后，回收目的产物，为白色粉末。

熔点: 229-233℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	60.17	3.86	12.38	9.45
实测值	59.42	3.96	12.29	9.63

步骤 C: 7-[3-(1H-四唑-5-基)苯氧基]-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]-苯并噻二嗪 5,5-二氧化物

将 0.35mmol 二-正丁基氧化锡加至包含 3.53mmol 上述步骤获得的产物和 7.07mmol 叠氮基三甲基硅烷在 50ml 二噁烷中的溶液中，将混合物回流 24 小时。将混合物降至室温，蒸出二噁烷，将残余物再溶解于甲醇中，将混合物再次浓缩。将残余物加入乙酸乙酯中并用 10%碳酸氢钠溶液萃取。合并碱性水相，用乙酸乙酯洗涤一次，用 1N HCl 酸化。滤出形成的白色沉淀物，获得目的产物。

熔点: 155℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	53.40	3.69	21.98	8.39
实测值	53.17	3.67	22.19	7.81

步骤 D: 7-[3-(1H-四唑-5-基)苯氧基]-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪 5,5-二氧化物

将 10ml 乙醇和 0.52mmol 上述步骤获得的产物在 1.58mmol $NaBH_4$ 存在下回流 30 分钟。将混合物降至室温并加入 10ml 1N HCl。搅拌悬浮液，然后过滤获得目的产物，为白色粉末，将其用乙醇进行重结晶，获得标题化合物。

熔点: 266-272℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	53.12	4.20	21.86	8.34
实测值	53.14	4.36	21.93	8.56

实施例 2: 7-[3-(1-甲基-1H-四唑-5-基)苯氧基]-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪 5,5-二氧化物

步骤 A: 7-[3-(1-甲基-2H-四唑-5-基)苯氧基]-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪 5,5-二氧化物

将 200μl (0.39mmol)双(三正丁基)锡氧化物加至实施例 1 获得的产物(300mg, 0.78mmol)的 20ml 无水乙醇悬浮液中，将溶液回流 10 分钟。蒸出乙醇，加入 1ml 甲基碘，在室温下搅拌过夜。滤出沉淀物，获得 1-和 2-甲基-2H-四唑异构体的混合物，将其纯化获得标题化合物。

步骤 B: 7-[3-(1-甲基-2H-四唑-5-基)苯氧基]-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪 5,5-二氧化物

按照实施例 1 步骤 D 的方法，以步骤 A 中获得的产物作为原料。

熔点: 202-204℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	54.26	4.55	21.09	8.05
实测值	54.14	4.63	20.30	7.88

实施例 3: 7-[3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯氧基]-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪 5,5-二氧化物

步骤 A: 7-[3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯氧基]-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪 5,5-二氧化物

将用 4ml 乙腈稀释的 163μl 甲基碘滴加至实施例 1 步骤 C 获得的产物(500mg)在 4ml 水和 105mg NaOH 的溶液中。将混合物回流 2 小时然后将反应混合物降至室温。滤出形成的沉淀物，其相应于标题化合物。

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	54.54	4.07	21.20	8.09
实测值	54.52	4.24	20.72	8.18

步骤 B: 7-[3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯氧基]-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪 5,5-二氧化物

按照实施例 1 步骤 D 的方法，以步骤 A 获得的化合物作为原料。

熔点: 226℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	54.26	4.55	21.09	8.05
实测值	54.06	4.78	20.01	8.19

以下实施例 4-12 按照实施例 1 所述方法制备，在步骤 B 中采用适宜的硼酸，并将官能团转化成所需的杂芳基。

实施例 4: 7-[3-(1H-咪唑-2-基)苯氧基]-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪 5,5-二氧化物

实施例 5: 7-[3-(1H-咪唑-1-基)苯氧基]-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪 5,5-二氧化物

实施例 6: 7-[3-(1H-咪唑-5-基)苯氧基]-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪 5,5-二氧化物

实施例 7: 7-[3-(1H-1,2,3-三唑-5-基)苯氧基]-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪 5,5-二氧化物

实施例 8: 7-[3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯氧基]-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪 5,5-二氧化物

实施例 9: 7-[3-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯氧基]-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪 5,5-二氧化物

实施例 10: 7-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯氧基]-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪 5,5-二氧化物

实施例 11: 7-[3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯氧基]-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪 5,5-二氧化物

实施例 12: 7-[3-(4H-1,2,4-三唑-基)苯氧基]-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪 5,5-二氧化物

实施例 13: 3-{3-[(5,5-二氧化物-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪-7-基)氧基]苯基}-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

步骤 A: 3-[(5,5-二氧化物-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪-7-基)氧基]-N'-羟基苯甲亚胺酸酰胺(carboximidamide)

将 616μl (4.42mmol)三乙胺加至羟基胺盐酸盐(307mg, 4.42mmol)的 1.5ml DMSO 溶液中，将悬浮液搅拌 10 分钟。滤出沉淀物并将滤液浓缩。然后向滤液中加入 250mg (0.737mmol)实施例 1 步骤 B 获得的产物，将溶

液在 75°C 下搅拌 16 小时。将反应混合物降至室温，用水进行沉淀。观察到树胶状白色糊状物，加入 CH_2Cl_2 使其变得更硬。滤出沉淀物获得标题化合物。

熔点: 165-169℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	54.83	4.33	15.04	8.61
实测值	55.07	4.18	14.66	8.95

步骤 B: 3-[(5,5-二氧化物-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪-7-基)-氧基]-N'-[(乙氧羰基)氧基]苯甲亚胺酸酰胺

将 65μl (0.65mmol)氯甲酸乙酯滴加至冷却到 0℃的步骤 A 获得的产物(244mg, 0.65mmol)的 1.5ml DMF 和 59μl (0.72mmol)吡啶溶液中。在 0℃下搅拌 30 分钟并用水沉淀反应混合物。滤出沉淀物获得标题化合物。

熔点: 101-105℃

步骤 C: 3-{3-[(5,5-二氧化物-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪-7-基)氧基]苯基}-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

将上述步骤获得的产物(220mg, 0.49mmol)在二甲苯(3ml)中回流搅拌 2 小时。将混合物降至室温，滤出沉淀物获得标题化合物。

熔点: >250℃

步骤 D: 3-{3-[(5,5-二氧化物-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]-苯并噻二嗪-7-基)氧基]苯基}-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

按照实施例 1 步骤 D 的方法，以步骤 C 获得的产物为原料。

熔点: 241-244℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	53.99	4.03	13.99	8.01
实测值	54.28	4.01	13.50	7.92

实施例 14: 3-{3-[(5,5-二氧化物-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]-苯并噻二嗪-7-基)氧基]苯基}-1,2,4-噁二唑-5(4H)-硫酮

步骤 A: 3-{3-[(5,5-二氧化物-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪-7-基)氧基]苯基}-1,2,4-噁二唑-5(4H)-硫酮

向实施例 13 步骤 A 获得的产物(300mg, 0.81mmol)的 6ml CH_3CN 悬浮液中加入 239mg (1.21mmol)硫羰基二咪唑, 然后加入 481μl (3.22mmol) DBU。将反应溶液在室温下搅拌 1 小时。蒸发至干并进行硅胶色谱处理(CH_2Cl_2/MeOH 95/5)。将包含所形成产物的级分蒸发后，将残余物在 MeOH 中研制, 通过过滤回收标题化合物。

熔点: 228-230℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	52.16	3.40	13.52	15.47
实测值	54.27	3.72	13.43	15.76

步骤 B: 3-{3-[(5,5-二氧化物-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]-苯并噻二嗪-7-基)氧基]苯基}-1,2,4-噁二唑-5(4H)-硫酮

按照实施例 1 步骤 D 的方法，采用步骤 A 获得的产物作为原料。

熔点: 231-235℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	51.91	3.87	13.45	15.40
实测值	51.68	3.98	13.07	15.49

实施例 15: 7-[3-(2-氧化物-3H-1,2,3,5-氧杂噻二唑-4-基)苯氧基]-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪 5,5-二氧化物

步骤 A: 7-[3-(2-氧化物-3H-1,2,3,5-氧杂噻二唑-4-基)苯氧基]-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪 5,5-二氧化物

向冷却至 0℃的实施例 13 步骤 A 获得的产物(250mg, 0.67mmol)的 15ml THF 悬浮液中加入 109μl (1.34mmol)吡啶, 然后滴加溶解于 3ml CH_2Cl_2 中的 72μl (1.01mmol)亚硫酰氯。在 0℃下搅拌 30 分钟, 将混合物升至室温, 再搅拌 1 小时。蒸发至干, 将残余物在水中研制而形成固体。滤出沉淀物获得标题化合物。

步骤 B: 7-[3-(2-氧化物-3H-1,2,3,5-氧杂噻二唑-4-基)苯氧基]-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪 5,5-二氧化物

按照实施例 1 步骤 D 的方法，采用步骤 A 获得的产物作为原料。

熔点: 178-182℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	48.56	3.84	13.32	15.25
实测值	48.62	3.84	13.27	15.49

实施例 16: 7-[3-(2-呋喃基)苯氧基]-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]-苯并噻二嗪 5,5-二氧化物

步骤 A: 7-(3-溴苯氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪 5,5-二氧化物

按照实施例 1 步骤 B 的方法，采用(3-溴苯基)硼酸和实施例 1 步骤 A 获得的产物作为原料。

步骤 B: 7-[3-(2-呋喃基)苯氧基]-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪 5,5-二氧化物

将步骤 A 获得的产物(200mg, 0.50mmol)、222μl (0.66mmol) 2-(三丁基甲锡烷基)呋喃和 30mg (0.025mmol)四-三苯基膦在 4ml 甲苯中的悬浮液回流 45 分钟。真空蒸出甲苯, 将残余物进行硅胶色谱处理(CH_2Cl_2/丙酮 96/4), 获得标题化合物。

熔点: 186-189℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	63.15	4.24	7.36	8.43
实测值	62.85	4.22	7.37	8.40

步骤 C: 7-[3-(2-呋喃基)苯氧基]-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪 5,5-二氧化物

按照实施例 1 步骤 D 的方法，采用步骤 B 获得的产物作为原料。

熔点: 178-180℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	62.81	4.74	7.32	8.38
实测值	63.11	4.82	7.28	8.34

实施例 17: 7-[3-(3-呋喃基)苯氧基]-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]-苯并噻二嗪 5,5-二氧化物

步骤 A: 7-[3-(3-呋喃基)苯氧基]-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪 5,5-二氧化物

氮气氛下, 将实施例 16 步骤 A 获得的产物(300mg, 0.76mmol)、111mg (0.99mmol) 3-呋喃硼酸、137mg (0.99mmol) K_2CO_3 和 45mg (0.038mmol) 四-三苯基膦在 6ml 乙醇和 1.8ml 水的混合物中的悬浮液在 80℃下加热 3 小时。真空蒸出乙醇并将残余物加入水和 1N HCl 中。滤出沉淀物获得标题化合物。

熔点: 128-132℃

步骤 B: 7-[3-(3-呋喃基)苯氧基]-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]-苯并噻二嗪 5,5-二氧化物

按照实施例 1 步骤 D 的方法，采用步骤 A 获得的产物作为原料。

熔点: 186-189℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	62.81	4.74	7.32	8.38
实测值	62.43	4.77	7.33	8.43

实施例 18: 7-[3-(1,3-噁唑-5-基)苯氧基]-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪 5,5-二氧化物

按照实施例 17 的方法，在步骤 A 中用 1,3-噁唑-5-基硼酸代替 3-呋喃硼酸。

熔点: 210℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	59.52	4.47	10.96	8.36
实测值	59.47	4.51	10.68	8.74

实施例 19: 7-(3-吡啶-2-基苯氧基)-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪 5,5-二氧化物

步骤 A: 7-(3-吡啶-2-基苯氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪 5,5-二氧化物

按照实施例 16 步骤 B 的方法，采用 2-(三丁基甲锡烷基)吡啶作为原料。

熔点: 205-207℃

步骤 B: 7-(3-吡啶-2-基苯氧基)-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]-苯并噻二嗪 5,5-二氧化物

按照实施例 1 步骤 D 的方法，采用步骤 A 获得的产物作为原料。

熔点: 129℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	64.10	4.87	10.68	8.15
实测值	64.30	5.07	10.55	7.71

实施例 20: 7-[3-(1H-吡咯-1-基)苯氧基]-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪 5,5-二氧化物

将 250mg (0.75mmol) {3-[(5,5-二氧化物-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]-苯并噻二嗪-7-基)氧基]苯基}胺和 137μl (1.06mmol) 2,5-二甲氧基四氢呋喃加至 2.5ml 水、1.25ml AcOH 和 3.75ml 1,2-二氯乙烷的两相混合物中。在 80℃下搅拌 1 小时; 将混合物降至室温并用 CH_2Cl_2 萃取。将有机相用饱和 NaCl 水溶液洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥。将标题化合物进行硅胶柱色谱纯化(CH_2Cl_2/庚烷 70/30)。

熔点: 169-170℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	62.97	5.02	11.02	8.41
实测值	63.14	5.18	10.85	8.15

实施例 21: 7-(3-吗啉-4-基苯氧基)-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪 5,5-二氧化物

将 300mg (0.90mmol) {3-[(5,5-二氧化物-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪-7-基)氧基]苯基}胺、192mg Na_2CO_3 (1.81mmol)、5mg NaI、126μl 2-溴乙醚(0.905mmol)在 6ml CH_3CN 中的混合物回流过夜。将悬浮液过滤; 将滤液蒸发, 加入 CH_2Cl_2 中, 用饱和 NaCl 溶液洗涤。真空蒸发后, 将目的产物通过硅胶色谱纯化(CH_2Cl_2/丙酮 96/4)。

熔点: 199-202℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	59.83	5.77	10.47	7.99
实测值	59.38	6.05	10.31	8.03

实施例 22: 7-[4-(1H-四唑-5-基)苯氧基]-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪 5,5-二氧化物

步骤 A: 4-[(5,5-二氧化物-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪-7-基)-氧基]苄腈

按照实施例 1 步骤 B 的方法，用 4-氰基苯基硼酸代替 3-氰基苯基硼酸作为原料。

熔点: 239-242℃

步骤 B: 7-[4-(1H-四唑-5-基)苯氧基]-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]-苯并噻二嗪 5,5-二氧化物

按照实施例 1 步骤 C 的方法，采用步骤 A 获得的产物作为原料。

步骤 C: 7-[4-(1H-四唑-5-基)苯氧基]-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪 5,5-二氧化物

按照实施例 1 步骤 D 的方法，采用步骤 B 获得的产物作为原料。

熔点: 215-219℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	53.12	4.20	21.86	8.34
实测值	53.98	4.11	21.32	8.68

实施例 23: 5-{3-[(5,5-二氧化物-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]-苯并噻二嗪-7-基)氧基]苯基}-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮

步骤 A: 3-[(5,5-二氧化物-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪-7-基)氧基]苯甲酸甲酯

按照实施例 1 步骤 B 的方法，用[3-(甲氧羰基)苯基]硼酸代替 3-氰基苯基硼酸。

熔点: 239-242℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	58.06	4.33	7.52	8.61
实测值	52.53	4.01	7.84	9.00

步骤 B: 3-[(5,5-二氧化物-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪-7-基)-氧基]苯甲酰肼

将 500mg (1.34mmol)步骤 A 获得的产物和 978μl (20.13mmol)肼一水合物在 MeOH (30ml)和 DMF (6ml)的混合物中的悬浮液回流 24 小时。蒸出 MeOH, 向反应混合物中加入水, 滤出沉淀物，其相应于标题化合物。

熔点: 197-201℃

步骤 C: 5-{3-[(5,5-二氧化物-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪-7-基)氧基]苯基}-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮

将 150mg (0.40mmol)步骤 B 获得的产物、85mg (0.52mmol) 1,1'-羰基二咪唑和 95μl (0.68mmol) Et_3N 在 THF (3.7ml)和 DMF (3.7ml)混合物中的悬浮液回流 3 小时。将混合物降至室温，用 1N HCl 酸化。形成白色沉淀物，将其过滤，获得标题化合物。

步骤 D: 5-{3-[(5,5-二氧化物-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪-7-基)氧基]苯基}-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮

按照实施例 1 步骤 D 的方法，采用步骤 C 获得的产物作为原料。

熔点: 254-258℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	53.99	4.03	13.99	8.01
实测值	54.31	4.27	13.24	7.72

本发明产物的药理学研究

在非洲蟾蜍卵母细胞中由 AMPA 诱导的兴奋性电流研究

a-方法:

mRNA 由雄性 Wistar 大鼠的小脑皮层制备，采用硫氰酸胍盐/苯酚/氯仿法。通过在低-dT 纤维素上进行色谱处理而分离出多(A^+)mRNA，并以 50ng/卵母细胞的水平注射。在 18°C 下将卵母细胞培养 2-3 天以使受体表达，然后在 8-10°C 下贮藏。

通过使用双电极的“电压钳(voltage-clamp)”法，第三电极置于用作参比的浴中，在 20-24°C 下于 OR2 介质中在 Plexiglass®室中对电生理学进行记录(J. Exp. Zool., 1973, 184, 321-334)。

经培养介质应用所有化合物，在应用结束时测量电流。AMPA 的使用浓度为 10μM。对于每一个研究的化合物，测定产生两倍(EC2X)或五倍(EC5X)于仅由 AMPA 诱导的电流强度(5-50 nA)的浓度。

b-结果:

本发明的化合物在很大程度上加强了 AMPA 的兴奋性作用，它们的活性明显优于对比的化合物。实施例 1 化合物的 EC2X 为 0.2μM, EC5X 为 0.8μM, 实施例 17 的化合物的 EC2X 为 4.5μM, EC5X 为 11.5μM, 实施例 18 的化合物的 EC2X 为 0.66μM, EC5X 为 4μM。

药物组合物

制备 1000 片片剂的配方，每片包含 100mg 的 7-[3-(3-呋喃基)-苯氧基]-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪 5,5-二氧化物(实施例 17)

7-[3-(3-呋喃基)-苯氧基]-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪 5,5-二氧化物(实施例 17)	100 g
羟基丙基纤维素	2 g
小麦淀粉	10 g
乳糖	100 g
硬脂酸镁	3 g
滑石	3g