

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl<sup>7</sup>

C07D513/04

A61K 31/54

# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 98807264.5

[43]公开日 2000年8月23日

[11]公开号 CN 1264384A

[22]申请日 1998.6.30 [21]申请号 98807264.5

[30]优先权

[32]1997.7.16 [33]DK [31]0872/1997

[32]1998.3.17 [33]DK [31]0368/1998

[86]国际申请 PCT/DK98/00288 1998.6.30

[87]国际公布 WO99/03861 英 1999.1.28

[85]进入国家阶段日期 2000.1.14

[71]申请人 诺沃挪第克公司

地址 丹麦鲍斯韦

[72]发明人 弗莱明·E·尼尔森 约翰·B·汉森  
霍尔格·C·汉森 蒂纳·M·塔格莫斯  
约翰·P·莫根森

[74]专利代理机构 柳沈知识产权律师事务所

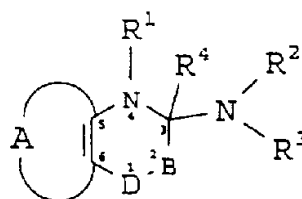
代理人 黄益芬

权利要求书 14 页 说明书 40 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 稠合 1,2,4-噻二嗪衍生物及其制备方法和用途

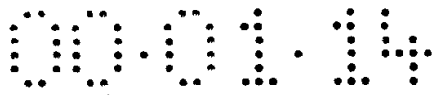
[57]摘要

本发明描述了式(I)代表的1,2,4-噻二嗪和1,4-噻二嗪衍生物,其中,A,B,D,R<sup>1</sup>,R<sup>2</sup>,R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>在说明书中定义,及其组合物和制备该化合物的方法。该化合物被用于治疗中枢神经系统,心血管系统,肺系统,肠胃系统和内分泌系统疾病。



(I)

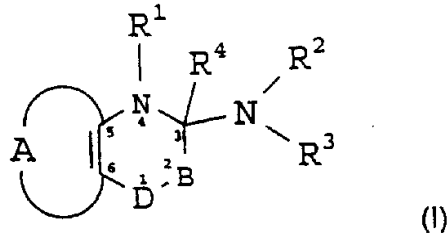
ISSN 1008-4274



# 权 利 要 求 书

1. 通式 (I) 化合物, 或与可药用酸或碱形成的盐, 或其所有旋光异构体或旋光异构体的混合物, 包括外消旋混合物, 或其所有互变异构形式,

5



10 其中,

B 代表  $>NR^5$  或  $>CR^5R^6$ , 其中  $R^5$  和  $R^6$  各自是氢; 羟基;  $C_{1-6}$  烷氧基; 或任选被卤素单或多取代的  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{3-6}$  环烷基,  $C_{2-6}$  链烯基或  $C_{2-6}$  炔基; 或  $R^5$  和  $R^4$  一起代表式 (I) 的原子 2 和 3 之间双键中的一个键;

D 代表  $-S(=O)_2-$  或  $-S(=O)-$ ; 或

15 D-B 代表  $-S(=O)(R^7)=N-$ , 其中,  $R^7$  是  $C_{1-6}$  烷基; 或任选被卤素, 羟基,  $C_{1-6}$  烷氧基, 芳氧基, 芳基烷氧基, 硝基, 氨基,  $C_{1-6}$  - 一烷基 - 或二烷基氨基, 氰基, 酰基或  $C_{1-6}$  烷氧羰基单或多取代的芳基或杂芳基;

$R^1$  是氢; 羟基;  $C_{1-6}$  烷氧基; 或任选被卤素单或多取代的  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{3-6}$  环烷基,  $C_{2-6}$  链烯基或  $C_{2-6}$  炔基, 且  $R^4$  是氢; 或  $R^4$  和  $R^5$  一起代表式

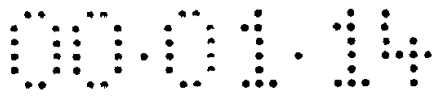
20 (I) 原子 2 和 3 之间双键中的一个键; 或  $R^1$  和  $R^4$  一起代表式 (I) 的原子 3 和 4 之间双键中的一个键;

$R^2$  是氢; 羟基;  $C_{1-6}$  烷氧基; 或任选被卤素单或多取代的  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{3-6}$  环烷基,  $C_{2-6}$  链烯基或  $C_{2-6}$  炔基;

25  $R^3$  是  $R^8$ ;  $-OR^8$ ;  $-C(=X)R^8$ ;  $-NR^8R^9$ ; 任选被卤素, 羟基,  $C_{1-6}$  烷氧基, 芳氧基, 芳基烷氧基, 硝基, 氨基,  $C_{1-6}$  - 一烷基 - 或二烷基氨基, 氰基, 氧基, 酰基或  $C_{1-6}$  烷氧羰基单或多取代的双环烷基, 芳基, 杂芳基, 芳烷基或杂芳烷基; 或被  $C_{1-6}$  烷基取代的芳基;

其中  $R^8$  是氢;  $C_{3-6}$  环烷基或 ( $C_{3-6}$  环烷基)  $C_{1-6}$  烷基, 其中  $C_{3-6}$  环烷基任选被  $C_{1-6}$  烷基, 卤素, 羟基或  $C_{1-6}$  烷氧基单或多取代; 含有

30 一个或多个氮原子, 氧原子或硫原子的 3 - 6 员饱和环; 或任选被卤素,



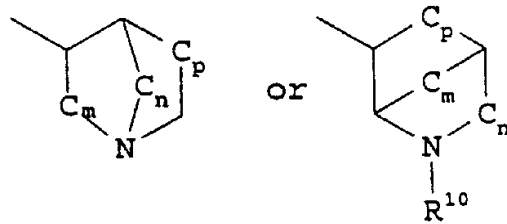
羟基,  $C_{1-6}$ 烷氧基,  $C_{1-6}$ 烷硫基,  $C_{3-6}$ 环烷基, 芳基, 芳氧基, 芳基烷氧基, 硝基, 氨基,  $C_{1-6}$ -一烷基-或二烷基氨基, 氰基, 氧基, 甲酰基, 酰基, 羧基,  $C_{1-6}$ 烷氧羰基或氨基甲酰基单或多取代的直链或支链  $C_{1-18}$ 烷基;

5 X 是 O 或 S;

$R^9$  是氢;  $C_{1-6}$ 烷基;  $C_{2-6}$ 链烯基; 任选被  $C_{1-6}$ 烷基, 卤素, 羟基或  $C_{1-6}$ 烷氧基单或多取代的  $C_{3-6}$ 环烷基; 或

10  $R^8$  和  $R^9$  与氮原子一起形成 3 - 12 员单或双环系, 其中, 一个或多个碳原子可以被氮原子, 氧原子或硫原子替换, 每个环系任选被卤素,  $C_{1-6}$ 烷基, 羟基,  $C_{1-6}$ 烷氧基,  $C_{1-6}$ 烷氧基  $C_{1-6}$ 烷基, 硝基, 氨基, 氰基, 三氟甲基,  $C_{1-6}$ -一烷基-或二烷基氨基, 氧基单或多取代; 或  $R^3$  是

15

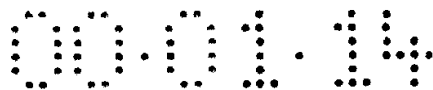


其中,  $n, m, p$  各自是 0, 1, 2, 3;  $R^{10}$  是氢; 羟基;  $C_{1-6}$ 烷氧基; 任选被  $C_{1-6}$ 烷基, 卤素, 羟基或  $C_{1-6}$ 烷氧基单或多取代的  $C_{3-6}$ 环烷基;

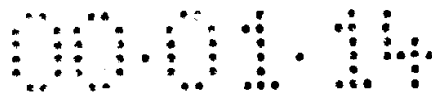
20 任选被卤素单或多取代的  $C_{1-6}$ 烷基,  $C_{2-6}$ 链烯基或  $C_{2-6}$ 炔基; 或

$R^2$  和  $R^3$  与氮原子一起形成 3 - 12 员单或双环系, 其中一个或多个碳原子可以被氮原子, 氧原子或硫原子替换, 每个环系任选被卤素,  $C_{1-6}$ 烷基, 羟基,  $C_{1-6}$ 烷氧基,  $C_{1-6}$ 烷氧基  $C_{1-6}$ 烷基, 硝基, 氨基, 氰基, 三氟甲基,  $C_{1-6}$ -一烷基-或二烷基氨基, 氧基单或多取代;

25 A 与式 (I) 中碳原子 5 和 6 一起代表含有一个或多个氮原子, 氧原子或硫原子的 5 或 6 员杂环体系, 该杂环体系任选被下列基团单或多取代: 卤素;  $C_{1-12}$ 烷基;  $C_{3-6}$ 环烷基; 羟基;  $C_{1-6}$ 烷氧基;  $C_{1-6}$ 烷氧基  $C_{1-6}$ 烷基; 硝基; 氨基; 氰基; 氰基甲基; 全卤代甲基;  $C_{1-6}$ -一烷基-或二烷基氨基; 氨基磺酰基;  $C_{1-6}$ 烷硫基;  $C_{1-6}$ 烷基磺酰基;  $C_{1-6}$ 烷基亚磺酰基;  $C_{1-6}$ 烷氧羰基氨基; 芳硫基, 芳基亚磺酰基, 芳基磺酰基, 其中芳基任选被  $C_{1-6}$ 烷基, 卤素, 羟基或  $C_{1-6}$ 烷氧基单或多取代;  $C_{1-6}$ 烷氧羰基;  $C_{1-6}$ 烷



- 氧羰基  $C_{1-6}$  烷基; 氨基甲酰基; 氨基甲酰基甲基;  $C_{1-6}$  - 一烷基 - 或二烷基氨基羰基氨基; 硫脲基;  $C_{1-6}$  - 一烷基 - 或二烷基氨基硫代羰基 - 氨基;  
 $C_{1-6}$  - 一烷基 - 或二烷基氨基磺酰基; 羧基; 羧基  $C_{1-6}$  烷基; 酰基; 芳基, 芳烷基, 芳氧基, 其中芳基任选被  $C_{1-6}$  烷基, 卤素, 羟基或  $C_{1-6}$  烷氧基单或多取代; (1,2,4 - 噁二唑 - 5 - 基) - 或 (1,2,4 - 噁二唑 - 3 - 基) -  $C_{1-6}$  烷基, 其中噁二唑基任选被  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{3-6}$  环烷基取代; 或 5 或 6 员含氮环, 任选被苯基或  $C_{1-6}$  烷基取代;
- 条件是: A 与式 (I) 的碳原子 5 和 6 不形成吡啶环, 而且, 不包括化合物 3 - 氨基咪唑并[4,5-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物和 3 - (苯甲酰氨基) 咪唑并[4,5-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物。
2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中  $R^2$  是氢或  $C_{1-6}$  烷基。
3. 根据权利要求 1 或 2 的化合物, 其中  $R^3$  是  $R^8$ ;  $-OR^8$ ;  $-NR^8R^9$  或芳基, 而芳基任选被  $C_{1-6}$  烷基取代;
- 其中,  $R^8$  是氢;  $C_{3-6}$  环烷基; ( $C_{3-6}$  环烷基)  $C_{1-6}$  烷基; 含有一个、二个或三个氮原子、氧原子或硫原子的 3 - 6 员饱和环; 或任选被卤素, 羟基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  烷硫基,  $C_{3-6}$  环烷基或芳基取代的直链或支链  $C_{1-18}$  烷基;
- $R^9$  是氢;  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{3-6}$  环烷基; 或  
 $R^8$  和  $R^9$  与氮原子一起形成一个 4 - 6 员环。
4. 根据上述任一权利要求的化合物, 其中  $R^3$  是仲  $C_{3-6}$  烷基, 叔  $C_{4-6}$  烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 ( $C_{3-6}$  环烷基) 甲基。
5. 根据上述任一权利要求的化合物, 其中 A 与式 (I) 中的碳原子 5 和 6 一起形成一个含有一个氮原子或硫原子的 5 员杂环体系, 该杂环体系任选被下列基团单或二取代: 卤素;  $C_{1-12}$  烷基;  $C_{3-6}$  环烷基; 氰基; 氰基甲基; 全卤代甲基; 氨磺酰基;  $C_{1-6}$  烷硫基;  $C_{1-6}$  烷基磺酰基;  $C_{1-6}$  烷基亚磺酰基; 芳硫基, 芳基亚磺酰基, 芳基磺酰基, 其中芳基任选被  $C_{1-6}$  烷基, 卤素, 羟基或  $C_{1-6}$  烷氧基单或多取代;  $C_{1-6}$  烷氧羰基  $C_{1-6}$  烷基; 氨基甲酰基甲基; 羧基  $C_{1-6}$  烷基; 芳氧基; (1,2,4 - 噁二唑 - 5 - 基) - 或 (1,2,4 - 噁二唑 - 3 - 基)  $C_{1-6}$  烷基, 其中噁二唑基任选被  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{3-6}$  环烷基取代; 酰基; 或 5 - 6 员含氮环, 任选被苯基或  $C_{1-6}$  烷基取代。

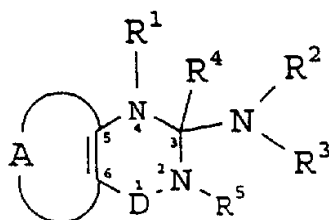


6. 根据上述任一权利要求的化合物, 其中 A 与式 ( I ) 中的碳原子 5 和 6 一起形成一个含有二个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子的 5 员杂环体系, 该杂环体系任选被下列基团取代: 卤素;  $C_{1-12}$  烷基;  $C_{3-6}$  环烷基; 氰基; 氰基甲基; 全卤代甲基; 氨磺酰基;  $C_{1-6}$  烷基磺酰基;  $C_{1-6}$  烷基亚磺酰基; 芳硫基, 芳基亚磺酰基, 芳基磺酰基, 其中芳基任选被  $C_{1-6}$  烷基, 卤素, 羟基或  $C_{1-6}$  烷氧基单或多取代;  $C_{1-6}$  烷氧羰基  $C_{1-6}$  烷基; 氨基甲酰基甲基; 羧基  $C_{1-6}$  烷基; 芳氧基; (1,2,4-噁二唑-5-基)- 或 (1,2,4-噁二唑-3-基)  $C_{1-6}$  烷基, 其中噁二唑基任选被  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{3-6}$  环烷基取代; 酰基; 或 5-6 员含氮环, 任选被苯基或  $C_{1-6}$  烷基取代。

7. 根据上述任一权利要求的化合物, 其中 A 与式 ( I ) 中的碳原子 5 和 6 一起形成一个含有二或三个氮原子的 6 员芳香杂环体系, 该杂环体系任选被下列基团取代: 卤素;  $C_{1-12}$  烷基;  $C_{3-6}$  环烷基; 氰基; 氰基甲基; 全卤代甲基; 氨磺酰基;  $C_{1-6}$  烷硫基;  $C_{1-6}$  烷基磺酰基;  $C_{1-6}$  烷基亚磺酰基; 芳硫基, 芳基亚磺酰基, 芳基磺酰基, 其中芳基任选被  $C_{1-6}$  烷基, 卤素, 羟基或  $C_{1-6}$  烷氧基单或多取代;  $C_{1-6}$  烷氧羰基  $C_{1-6}$  烷基; 氨基甲酰基甲基; 羧基  $C_{1-6}$  烷基; 芳氧基; (1,2,4-噁二唑-5-基)- 或 (1,2,4-噁二唑-3-基)  $C_{1-6}$  烷基, 其中噁二唑基任选被  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{3-6}$  环烷基取代; 酰基; 或 5-6 员含氮环, 任选被苯基或  $C_{1-6}$  烷基取代。

8. 根据上述任一权利要求的化合物, 其中 A 与式 ( I ) 中的碳原子 5 和 6 一起形成一个含有一或二个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子的 6 员非芳香杂环体系, 该杂环体系任选被下列基团取代: 卤素;  $C_{1-12}$  烷基;  $C_{3-6}$  环烷基; 氰基; 氰基甲基; 全卤代甲基; 氨磺酰基;  $C_{1-6}$  烷硫基;  $C_{1-6}$  烷基磺酰基;  $C_{1-6}$  烷基亚磺酰基; 芳硫基, 芳基亚磺酰基, 芳基磺酰基, 其中芳基任选被  $C_{1-6}$  烷基, 卤素, 羟基或  $C_{1-6}$  烷氧基单或多取代;  $C_{1-6}$  烷氧羰基- $C_{1-6}$  烷基; 氨基甲酰基甲基; 羧基  $C_{1-6}$  烷基; 芳氧基; (1,2,4-噁二唑-5-基)- 或 (1,2,4-噁二唑-3-基)  $C_{1-6}$  烷基, 其中噁二唑基任选被  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{3-6}$  环烷基取代; 酰基; 或 5-6 员含氮环, 任选被苯基或  $C_{1-6}$  烷基取代。

9. 根据权利要求 1-8 之一的化合物, 其中, 通式 ( I ) 是化合物 (Ia),



(Ia)

5

其中

$R^1$  和  $R^5$  分别是氢; 羟基;  $C_{1-6}$  烷氧基; 或任选被卤素单或多取代的  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{3-6}$  环烷基,  $C_{2-6}$  链烯基或  $C_{2-6}$  炔基, 且  $R^4$  是氢; 或

10  $R^4$  和  $R^5$  一起代表式 (I) 的原子 2 和 3 之间双键中的一个键, 且  $R^1$  定义如上; 或

$R^4$  和  $R^1$  一起代表式 (I) 的原子 3 和 4 之间双键中的一个键, 且  $R^5$  定义如上;

D 代表  $-S(=O)_2-$  或  $-S(=O)-$ ; 及

A,  $R^2$  和  $R^3$  定义如上。

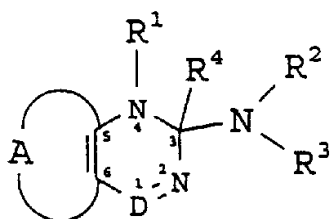
15 10. 根据权利要求 9 的化合物, 其中  $R^1$  和  $R^5$  各自是氢或  $C_{1-6}$  烷基。

11. 根据权利要求 9 或 10 的化合物, 其中  $R^1$  和  $R^4$  一起代表式 (I) 的原子 3 和 4 之间双键中的一个键。

12. 根据权利要求 9 - 11 之一的化合物, 其中  $R^4$  和  $R^5$  一起代表式 (I) 的原子 2 和 3 之间双键中的一个键。

20 13. 根据权利要求 9 - 12 之一的化合物, 其中 D 是  $-S(=O)_2-$ 。

14. 根据权利要求 1 - 8 之一的化合物, 其中通式 (I) 是化合物 (Ib),



(Ib)

25

其中

$R^1$  是氢; 羟基;  $C_{1-6}$  烷氧基; 或任选被卤素单或多取代的  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{3-6}$  环烷基,  $C_{2-6}$  链烯基或  $C_{2-6}$  炔基, 且  $R^4$  是氢; 或

30  $R^4$  和  $R^1$  一起代表式 (I) 的原子 3 和 4 之间双键中的一个键;

D 代表  $-S(=O)R^7-$ , 其中,  $R^7$  是  $C_{1-6}$  烷基; 或任选被卤素, 羟基,  $C_{1-6}$  烷

氧基, 芳氧基, 芳基烷氧基, 硝基, 氨基,  $C_{1-6}$ -一烷基-或二烷基氨基, 氰基, 酰基或  $C_{1-6}$ 烷氧羰基单或多取代的芳基或杂芳基;

A,  $R^2$  和  $R^3$  定义如上。

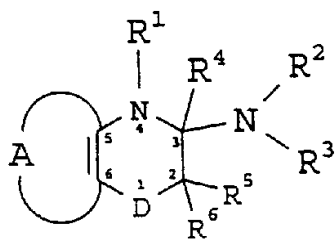
15. 根据权利要求 14 的化合物, 其中  $R^1$  是氢或  $C_{1-6}$  烷基。

5 16. 根据权利要求 14 或 15 的化合物, 其中  $R^1$  和  $R^4$  一起代表式 (I) 原子的 3 和 4 之间双键中的一个键。

17. 根据权利要求 14 - 16 之一的化合物, 其中  $R^7$  是  $C_{1-6}$  烷基, 苯基或吡啶基。

18. 根据权利要求 1 - 8 之一的化合物, 其中通式 (I) 是化合物(Ic),

10



(Ic)

15 其中

$R^1$ ,  $R^5$  和  $R^6$  各自是氢; 羟基;  $C_{1-6}$  烷氧基; 或任选被卤素单或多取代的  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{3-6}$  环烷基,  $C_{2-6}$  链烯基或  $C_{2-6}$  炔基, 且  $R^4$  是氢; 或  $R^4$  和  $R^5$  一起代表式 (I) 的原子 2 和 3 之间双键中的一个键, 且  $R^1$  和  $R^6$  定义如上; 或

20  $R^4$  和  $R^1$  一起代表式 (I) 的原子 3 和 4 之间双键中的一个键, 且  $R^5$  和  $R^6$  定义如上;

D 代表  $-S(=O)_2-$  或  $-S(=O)-$ ; 及

A,  $R^2$  和  $R^3$  定义如上。

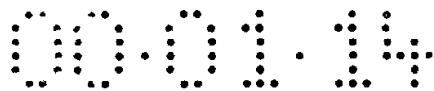
25 19. 根据权利要求 18 的化合物, 其中  $R^1$ ,  $R^5$  和  $R^6$  各自是氢或  $C_{1-6}$  烷基。

20. 根据权利要求 18 或 19 的化合物, 其中  $R^1$  和  $R^4$  一起代表式 (I) 原子的 3 和 4 之间双键中的一个键。

21. 根据权利要求 18 - 20 之一的化合物, 其中  $R^4$  和  $R^5$  一起代表式 (I) 的原子 2 和 3 之间双键中的一个键。

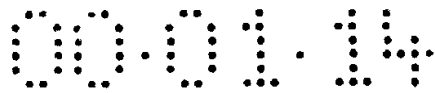
30 22. 根据权利要求 18 - 21 之一的化合物, 其中 D 是  $-S(=O)_2-$ 。

23. 下列化合物:



- 7 - 氟基 - 3 - 异丙基氨基 - 6 - 甲基 - 4H - 噻吩并[2,3-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物;
- 7 - 氟基 - 6 - 甲基 - 3 - 丙基氨基 - 4H - 噻吩并[2,3-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物;
- 5 6 - 氟 - 3 - 异戊基氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物;
- 6 - 氟 - 3 - (1 - 甲基庚基)氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物;
- 6 - 氟 - 3 - (1 - 乙基庚基)氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 10 1,1 - 二氧化物;
- 6 - 氟 - 3 - (2 - 甲基丁基)氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物;
- 6 - 氟 - 3 - (1 - 甲基己基)氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物;
- 15 6 - 氟 - 3 - 环戊基氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物;
- 6 - 氟 - 3 - 环己基甲基氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物;
- 3 - (6 - 氟 - 1,4 - 二氢 - 1,1 - 二氧噻吩并[3,2-e]-1λ<sup>6</sup>,2,4 - 噻二嗪 - 3 - 基氨基)丁酸乙酯;
- 20 3 - (6 - 氟 - 1,4 - 二氢 - 1,1 - 二氧噻吩并[3,2-e]-1λ<sup>6</sup>,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物 - 3 - 基氨基)丁酸;
- 6 - 氟 - 3 - (3 - 羟基 - 1 - 甲基丙基)氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物;
- 25 (R) - 6 - 氟 - 3 - (1 - 苯基乙基)氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物;
- (S) - 3 - 仲丁基氨基 - 6 - 氟 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物;
- 6 - 氟 - 3 - 异丙基氨基 - 4H - 噻吩并[2,3-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物;
- 30 6 - 氟 - 3 - 环戊基氨基 - 4H - 噻吩并[2,3-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物;





化物;

6 - 溴 - 3 - 异丙基氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物;

3 - 异丙基氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物;

5 6 - 氟 - 3 - 异丙基氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物;

3 - 环丁基氨基 - 5,6 - 二甲基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物;

10 3 - 环戊基氨基 - 5,6 - 二甲基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物;

3 - 异丙基氨基 - 6,7 - 二甲基 - 4H - 噻吩并[2,3-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物;

3 - 环丁基氨基 - 6,7 - 二甲基 - 4H - 噻吩并[2,3-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物;

15 3 - 环戊基氨基 - 6,7 - 二甲基 - 4H - 噻吩并[2,3-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物;

5 - 氟 - 3 - 异丙基氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物;

20 5 - 氟 - 3 - 丙基氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物;

5 - 氟 - 3 - 环戊基氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物;

5 - 氟 - 6 - 甲基 - 3 - 异丙基氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物;

25 6 - 氟 - 3 - 异丙基氨基 - 5 - 甲基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物;

6 - 氟 - 3 - 环戊基氨基 - 5 - 甲基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物;

30 6 - 氟 - 3 - 丙基氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物;

6 - 氟 - 3 - 环戊基氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物;

化物;

5 - 氟 - 3 - 丙基氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物;

5 5 - 氟 - 3 - 异丙基氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物;

3 - 异丙基氨基 - 7 - 甲基 - 4H - 噻吩并[2,3-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物;

6 - 氟 - 3 - 环丁基氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物;

10 6 - 氟 - 3 - (2 - 羟基乙基) 氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物;

(±) - 3 - 表 - 双环[2.2.1]庚 - 2 - 基氨基 - 6 - 氟 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物;

15 (R) - 6 - 氟 - 3 - (2 - 羟基丙基) 氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物;

6 - 溴 - 3 - 异丙基氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物;

5,6 - 二溴 - 3 - 异丙基氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物;

20 6 - 氟 - 3 - 环己基氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物;

6 - 氟 - 3 - (呋喃 - 2 - 基甲基) 氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物;

25 6 - 氟 - 3 - (1 - 乙基丙基) 氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物;

6 - 溴 - 3 - 环戊基氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物;

6 - 氟 - 3 - (2 - 甲基烯丙基) 氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物, 或

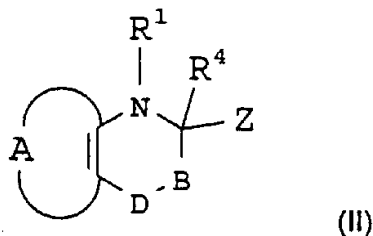
30 6 - 氟基 - 3 - 异丙基氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物。

24. 根据上述任一权利要求的化合物用作  $K_{ATP}$ -调节的钾通道的开启物。

25. 制备式 (I) 化合物的方法, 其特征在于

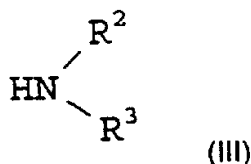
a) 将式 (II) 化合物

5



10 其中, A, B, D,  $R^1$  和  $R^4$  定义如上, Z 是离去基团, 如烷氧基, 烷硫基, 卤素, 优选氯, 溴或碘, 三甲氨基或甲基磺酰基, 与式 (III) 化合物反应,

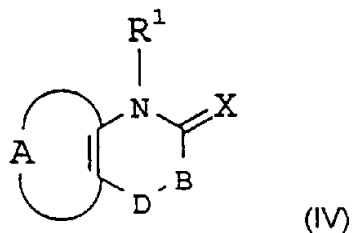
15



其中,  $R^2$  和  $R^3$  定义如上, 形成通式 (I) 化合物;

b) 将式 (IV) 化合物

20

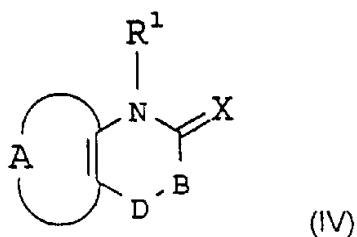


25 其中,  $R^1$  是氢, A, B, D 和 X 定义如上, 或者, B 是 NH,  $R^1$ , A, D 和 X 定义如上,

与式 (III) 化合物或其适当的盐, 在  $P_2O_5$  和高沸点叔胺或其适当的盐存在下反应, 形成通式 (I) 化合物;

c) 将式 (IV) 化合物

30

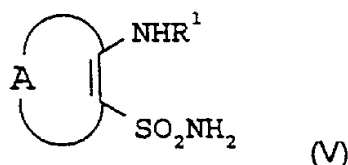


5

其中,  $R^1$  是氢, A, B, D 和 X 定义如上, 或者, B 是 NH,  $R^1$ , A, D 和 X 定义如上,

与式 (III) 化合物或其适当的盐, 在四氯化钛和与之能形成复合物的溶剂, 如四氢呋喃或甲苯和茴香醚的混合物存在下反应, 形成通式 (I) 化合物;

10 d) 将式 (V) 化合物

15 其中,  $R^1$  和 A 定义如上,

与式 (VI) 化合物反应,

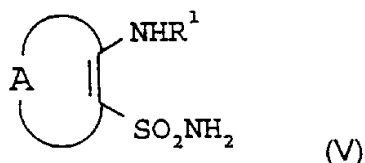


其中,  $R^3$  定义如上,

形成 D 是  $SO_2$ , B 是  $>NR^5$ ,  $R^2$  是 H, 及  $R^4$  和  $R^5$  一起形成一个键的通式 (I)

20 化合物;

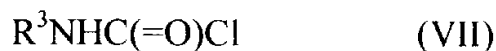
e) 将式 (V) 化合物



25

其中,  $R^1$  和 A 定义如上,

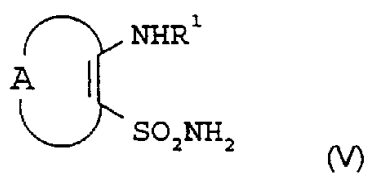
与式 (VII) 化合物反应,



其中,  $R^3$  定义如上,

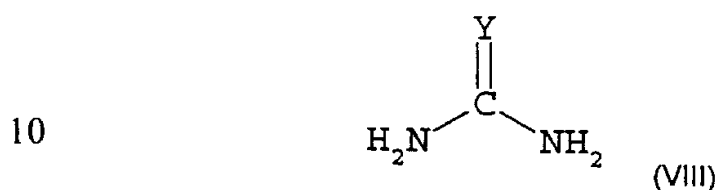
30 形成 D 是  $SO_2$ , B 是  $>NR^5$ ,  $R^2$  是 H, 及  $R^4$  和  $R^5$  一起形成一个键的通式 (I) 化合物;

f) 将式 ( V ) 化合物



5

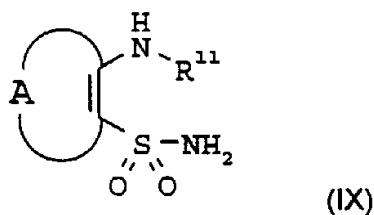
其中, R<sup>1</sup> 和 A 定义如上,  
与式 ( VIII ) 化合物或其适当的盐反应,



10

其中, Y 是 NH 或 S,  
形成 D 是 SO<sub>2</sub>, B 是 >NR<sup>5</sup>, R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 一起形成一个键, 及 R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 是 H 的  
通式 ( I ) 化合物;

15 g) 在碱存在下将式 ( IX ) 化合物或其适当的盐



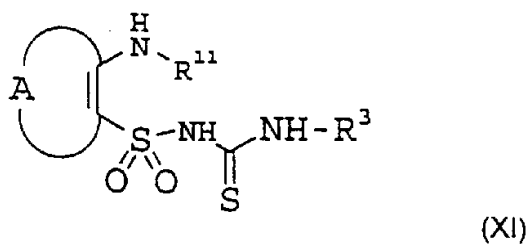
20

其中, R<sup>11</sup> 是 R<sup>1</sup> 或 EtOC(=O), 而 R<sup>1</sup> 和 A 定义如上,  
与式 ( X ) 化合物反应,

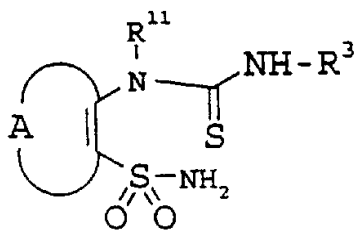


其中, R<sup>3</sup> 定义如上,

25 生成一种加合物, 它既可以是结构 XI 和 XII 二者之一, 也可以是二者的混合物,



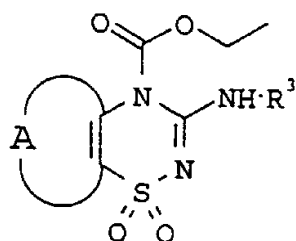
30



(XII)

5

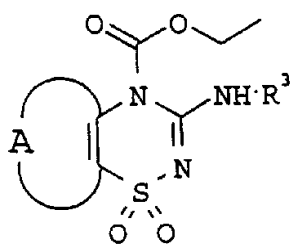
或者在适当溶剂中用光气处理形成闭环, 如果  $R^{11}$  是  $R^1$ , 则形成 D 是  $-S(=O)_2-$ , B 是  $>NR^5$ ,  $R^2$  是 H, 及  $R^4$  和  $R^5$  一起形成一个键的通式 (I) 化合物; 如果  $R^{11}$  是  $EtOC(=O)$ , 则形成通式 (XIII) 化合物;



(XIII)

10

h) 将通式 (XIII) 化合物水解, 然后脱羧基化, 比如在碱水中加热起始化  
15 合物,



(XIII)

20

形成 D 是  $-S(=O)_2-$ , B 是  $>NR^5$ ,  $R^1$  和  $R^2$  是 H, 及  $R^4$  和  $R^5$  一起形成一个键的通式 (I) 化合物。

26. 药物组合物, 含有根据权利要求 1 - 24 之一的化合物或其与可药用  
25 酸或碱形成的可药用盐, 或其旋光异构体或旋光异构体的混合物, 包括外消旋混合物, 或其互变异构形式, 以及一种或多种可药用载体或稀释剂。

27. 用于治疗内分泌系统疾病如血胰岛素过多症和糖尿病的药物组合物, 含有根据权利要求 1 - 24 之一的化合物或其与可药用酸或碱形成的可药用盐, 或其旋光异构体或旋光异构体的混合物, 包括外消旋混合物, 或其互变异构形式, 以及一种或多种可药用载体或稀释剂。

30 28. 根据权利要求 26 或 27 的药物组合物, 为口服剂量单位或胃肠外剂量单位形式。

29. 根据权利要求 26 或 27 的药物组合物, 其中所说化合物是以每天 0.05 - 1000mg 的剂量范围给药, 优选约 0.1 - 500mg/天, 更优选约 50 - 200mg/天。

5 30. 根据权利要求 1 - 24 之一的治疗用的化合物或其与可药用酸或碱形成的可药用盐, 或其旋光异构体或旋光异构体的混合物, 包括外消旋混合物, 或其互变异构形式。

31. 根据权利要求 1 - 24 之一为治疗或预防内分泌系统疾病如血胰岛素过多症和糖尿病用的化合物或其与可药用酸或碱形成的可药用盐, 或其旋光异构体或旋光异构体的混合物, 包括外消旋混合物, 或其互变异构形式。

10 32. 根据权利要求 1 - 24 之一的化合物或其与可药用酸或碱形成的可药用盐, 或其旋光异构体或旋光异构体的混合物, 包括外消旋混合物, 或其互变异构形式被作为药物的用途。

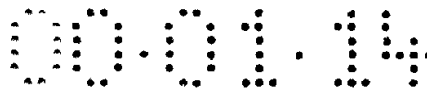
33. 根据权利要求 1 - 24 之一的化合物在制备药物中的用途。

15 34. 根据权利要求 1 - 24 之一的化合物或其与可药用酸或碱形成的可药用盐, 或其旋光异构体或旋光异构体的混合物, 包括外消旋混合物, 或其互变异构形式在制备治疗或预防内分泌系统疾病, 如血胰岛素过多症和糖尿病药物中的用途。

35. 治疗或预防内分泌系统疾病如血胰岛素过多症和糖尿病的方法, 包括给需要患者施用有效量的根据权利要求 1 - 24 之一的化合物。

20 36. 一种制备药物的方法, 该药物特别是用于治疗或预防内分泌系统疾病如血胰岛素过多症和糖尿病的, 该方法包括将根据权利要求 1 - 24 之一的式 (I) 化合物或其可药用盐制成盖伦剂型。

37. 本文所述的所有新特征或这些特征的结合。



# 说明书

## 稠合 1,2,4 - 噻二嗪衍生物及其 5 制备方法 and 用途

### 发明领域

本发明涉及 1,2,4 - 噻二嗪衍生物，其制备方法，含有这些化合物的组  
合物，以及这些化合物作为药物的用途和它们在治疗中枢神经系统、心血管  
10 系统、肺系统，肠胃系统和内分泌系统疾病中的用途。

### 发明背景

钾通道在细胞膜电位的生理学和药理学控制中起着重要的作用。在不同  
类型的钾通道中 ATP 敏感 ( $K_{ATP}$ -) 的通道是通过腺苷三磷酸 (ATP) 细胞  
内浓度的变化来调节的。已经发现， $K_{ATP}$ -通道存在于各种组织细胞中如心脏  
15 细胞，胰腺细胞，骨骼肌、平滑肌、中枢神经元和腺垂体细胞。这些通道与  
形形色色的细胞功能有关，例如与激素分泌 (来自胰腺 $\beta$ -细胞的胰岛素，来  
自腺垂体细胞的生长激素和催乳激素)、血管舒张 (在平滑肌细胞中)、心脏  
作用电位期、在中枢神经系统中释放神经递质有关。

已经发现， $K_{ATP}$ -通道的调节剂对治疗多种疾病非常重要。某些磺酰脲  
20 类化合物已经被用于治疗非胰岛素依赖性的糖尿病，其机理是通过抑制胰腺  
 $\beta$  细胞上的  $K_{ATP}$ -通道来刺激胰岛素释放。

已经发现，钾通道开启物 (含有异种基团的化合物) 能够放松心血管平  
滑肌，因此已经被用于治疗高血压。

另外，钾通道开启物可以被用作治疗哮喘和多种其它疾病的支气管扩张  
25 药。

而且，钾通道开启物已经表现出促进毛发生长的能力，因此，已经被用  
于治疗秃发。

钾通道开启物还能够放松膀胱平滑肌，因此可以用于治疗尿失禁。可以  
放松子宫平滑肌的钾通道开启物可用于治疗早产。

30 通过对中枢神经系统的钾通道作用，这些化合物可用于治疗多种神经病





和精神病，如阿尔茨海默病，癫痫和大脑局部缺血。

人们还发现，这些化合物可用于治疗良性前列腺增生，阳痿和不孕(in contraception)。

5 通过激活 $\beta$ 细胞的钾通道抑制胰岛素分泌的本发明化合物可以与其它用于治疗非胰岛素依赖性糖尿病和胰岛素依赖性糖尿病的化合物联合使用。这些化合物的实例有：胰岛素，胰岛素致敏物，如噻唑烷二酮，胰岛素促分泌素，如 repaglinide，1 - 丁基 - 3 - 对甲苯磺酰基脲，优降糖和高血糖素类肽 (GLP1)，负责葡萄糖生物合成的 $\alpha$ -葡萄糖苷酶和肝酶的抑制剂。

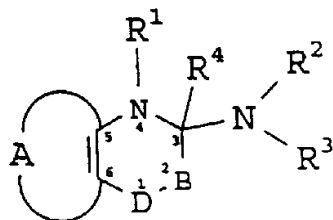
10 最近人们发现，通过激活胰腺 $\beta$ -细胞上  $K_{ATP}$ -通道，重氮氧化物 (7 - 氯 - 3 - 甲基 - 2H - 1,2,4 - 苯并噻二嗪 1,1 - 二氧化物) 和某些 3 - (烷基氨基) - 4H - 吡啶并[4,3-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物衍生物可以抑制胰岛素释放 (Pirotte B.等人,《生物化学药理学》(Biochem. Pharmacol.), 47, 1381 - 1386 (1994); Pirotte B.等人,《药物化学杂志》(J. Med. Chem.), 36, 3211 - 3213 (1993)。而且，重氮氧化物已经表现出能够延缓 BB 鼠的  
15 糖尿病发病(Vlahos WD 等人,《代谢》(Metabolism), 40, 39 - 46 (1991))。对于肥大的 zucker 鼠，重氮氧化物已经表现出能够减少胰岛素分泌和增加胰岛素受体结合，进而改善葡萄糖耐受力和减少体重增加 (Alemzadeh R.等人,《内分泌学》(Endocrinol.), 133, 705 - 712 (1993))。人们希望能够激活  $K_{ATP}$ -通道的化合物可以用于治疗以产生胰岛素过多为特征的疾病以及治  
20 疗和预防糖尿病。

EP 618 209 公开了一类在噻二嗪环上 3 位有一个烷基或烷基氨基的吡啶并噻二嗪衍生物。其要求保护对 AMPA 谷氨酸受体有拮抗作用的这些化合物。

25 在《药物化学杂志》(J. Med. Chem.), 23, 575 - 577 (1980)中描述了 4 (5) - 氨基 - 和甲氨基咪唑 - 5 (4) 甲酰胺和它们用作化疗剂的性质，特别是化合物 3 - 氨基咪唑并[4,5-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物和 N - 苯甲酰氨基咪唑并[4,5-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物。

#### 发明描述

30 本发明涉及式 (I) 稠合 1,2,4 - 噻二嗪和稠合 1,4 - 噻嗪衍生物，或与可药用酸或碱形成的盐，



(I)

其中,

5 B 代表  $>NR^5$  或  $>CR^5R^6$ , 其中  $R^5$  和  $R^6$  各自是氢; 羟基;  $C_{1-6}$  烷氧基; 或任选被卤素单或多取代的  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{3-6}$  环烷基,  $C_{2-6}$  链烯基或  $C_{2-6}$  炔基; 或  $R^5$  和  $R^4$  一起代表式 (I) 原子 2 和 3 之间双键中的一个键;

D 代表  $-S(=O)_2-$  或  $-S(=O)-$ ; 或

10 D-B 代表  $-S(=O)(R^7)=N-$ , 其中  $R^7$  是  $C_{1-6}$  烷基; 或任选被卤素, 羟基,  $C_{1-6}$  烷氧基, 芳氧基, 芳基烷氧基, 硝基, 氨基,  $C_{1-6}$  - 一烷基 - 或二烷基氨基, 氰基, 酰基或  $C_{1-6}$  烷氧羰基单或多取代的芳基或杂芳基;

$R^1$  是氢; 羟基;  $C_{1-6}$  烷氧基; 或任选被卤素单或多取代的  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{3-6}$  环烷基,  $C_{2-6}$  链烯基或  $C_{2-6}$  炔基, 且  $R^4$  是氢; 或  $R^4$  和  $R^5$  一起代表式 (I) 原子 2 和 3 之间双键中的一个键; 或  $R^1$  和  $R^4$  一起代表式 (I) 的原子 3 和 4 之间双键中的一个键;

$R^2$  是氢; 羟基;  $C_{1-6}$  烷氧基; 或任选被卤素单或多取代的  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{3-6}$  环烷基,  $C_{2-6}$  链烯基或  $C_{2-6}$  炔基;

20  $R^3$  是  $R^8$ ;  $-OR^8$ ;  $-C(=X)R^8$ ;  $-NR^8R^9$ ; 任选被卤素, 羟基,  $C_{1-6}$  烷氧基, 芳氧基, 芳基烷氧基, 硝基, 氨基,  $C_{1-6}$  - 一烷基 - 或二烷基氨基, 氰基, 氧基, 酰基或  $C_{1-6}$  烷氧羰基单或多取代的双环烷基, 芳基, 杂芳基, 芳烷基或杂芳烷基; 或被  $C_{1-6}$  烷基取代的芳基;

其中,  $R^8$  是氢;  $C_{3-6}$  环烷基或 ( $C_{3-6}$  环烷基)  $C_{1-6}$  烷基, 其中  $C_{3-6}$  环烷基任选被  $C_{1-6}$  烷基, 卤素, 羟基或  $C_{1-6}$  烷氧基单或多取代; 含有一个或多个氮原子, 氧原子或硫原子的 3 - 6 员饱和环; 或任选被

25 卤素, 羟基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  烷硫基,  $C_{3-6}$  环烷基, 芳基, 芳氧基, 芳基烷氧基, 硝基, 氨基,  $C_{1-6}$  - 一烷基 - 或二烷基氨基, 氰基, 氧基, 甲酰基, 酰基, 羧基,  $C_{1-6}$  烷氧羰基或氨基甲酰基单或多取代的直链或支链  $C_{1-18}$  烷基;

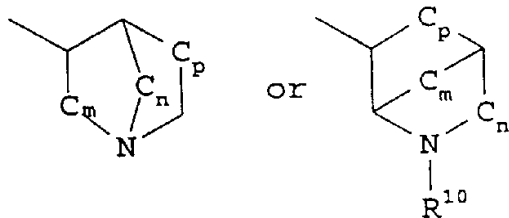
X 是 O 或 S;

30  $R^9$  是氢;  $C_{1-6}$  烷基;  $C_{2-6}$  链烯基; 任选被  $C_{1-6}$  烷基, 卤素, 羟基或  $C_{1-6}$  烷氧基单或多取代的  $C_{3-6}$  环烷基; 或

$R^8$  和  $R^9$  与氮原子一起形成 3 - 12 员单或双环系, 其中, 一个或多个碳原子可以被氮原子, 氧原子或硫原子替换, 每个环系任选被卤素,  $C_{1-6}$  烷基, 羟基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷基, 硝基, 氨基, 氰基, 三氟甲基,  $C_{1-6}$  - 一烷基 - 或二烷基氨基, 氧基单或多取代;

5 或

$R^3$  是



10 其中,  $n, m, p$  各自是 0, 1, 2, 3;  $R^{10}$  是氢; 羟基;  $C_{1-6}$  烷氧基; 任选被  $C_{1-6}$  烷基, 卤素, 羟基或  $C_{1-6}$  烷氧基单或多取代的  $C_{3-6}$  环烷基; 任选被卤素单或多取代的  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{2-6}$  链烯基或  $C_{2-6}$  炔基; 或

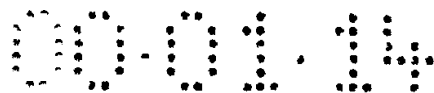
$R^2$  和  $R^3$  与氮原子一起形成 3 - 12 员单或双环系, 其中一个或多个碳原子可

15 以被氮原子, 氧原子或硫原子替换, 每个环系任选被卤素,  $C_{1-6}$  烷基, 羟基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷基, 硝基, 氨基, 氰基, 三氟甲基,  $C_{1-6}$  - 一烷基 - 或二烷基氨基, 氧基单或多取代;

A 与式 ( I ) 中的碳原子 5 和 6 一起代表含有一个或多个氮原子, 氧原子或硫原子的 5 或 6 员杂环体系, 该杂环体系任选被下列基团单或多取代: 卤素;

20  $C_{1-12}$  烷基;  $C_{3-6}$  环烷基; 羟基;  $C_{1-6}$  烷氧基;  $C_{1-6}$  烷氧基 -  $C_{1-6}$  烷基; 硝基; 氨基; 氰基; 氰基甲基; 全卤代甲基;  $C_{1-6}$  - 一烷基 - 或二烷基氨基; 氨基磺酰基;  $C_{1-6}$  烷硫基;  $C_{1-6}$  烷基磺酰基;  $C_{1-6}$  烷基亚磺酰基;  $C_{1-6}$  烷基羰基氨基; 芳硫基, 芳基亚磺酰基, 芳基磺酰基, 其中芳基任选被  $C_{1-6}$  烷基, 卤素, 羟基或  $C_{1-6}$  烷氧基单或多取代;  $C_{1-6}$  烷氧羰基;  $C_{1-6}$  烷氧羰基  $C_{1-6}$  烷基; 氨基甲酰基; 氨基甲酰基甲基;  $C_{1-6}$  - 一烷基 - 或二烷基氨基羰基氨基; 硫脲基;  $C_{1-6}$  - 一烷基 - 或二烷基氨基硫代羰基 - 氨基;  $C_{1-6}$  - 一烷基 - 或二烷基氨基磺酰基; 羧基; 羧基  $C_{1-6}$  烷基; 酰基; 芳基, 芳烷基, 芳氧基, 其中芳基任选被  $C_{1-6}$  烷基, 卤素, 羟基或  $C_{1-6}$  烷氧基单或多取代; ( 1,2,4 - 噁二唑 - 5 - 基 ) - 或 ( 1,2,4 - 噁二唑 - 3 - 基 )  $C_{1-6}$  烷基, 其中噁二唑基任选被  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{3-6}$  环烷基取代; 或

25 5 或 6 员含氮环, 任选被苯基或  $C_{1-6}$  烷基取代;



条件是：A 与式 (I) 的碳原子 5 和 6 不形成吡啶环，而且不包括化合物 3-氨基咪唑并[4,5-e]-1,2,4-噻二嗪 1,1-二氧化物和 3-(苯甲酰氨基)咪唑并[4,5-e]-1,2,4-噻二嗪 1,1-二氧化物。

属于本发明范围内的还包括式 (I) 化合物的所有旋光异构体，其中有些是有光学活性的，还包括它们的外消旋混合物。

本发明范围内还包括式 (I) 化合物的所有互变异构形式。

盐包括可药用酸加成盐，可药用金属盐或任选烷基化铵盐，例如与盐酸，氢溴酸，氢碘酸，磷酸，硫酸，三氟乙酸，三氯乙酸，草酸，马来酸，丙酮酸，丙二酸，琥珀酸，柠檬酸，酒石酸，富马酸，扁桃酸，苯甲酸，肉桂酸，甲磺酸，乙磺酸，苦味酸等形成的盐，以及与《药物科学杂志》(Journal of Pharmaceutical Science), 66, 2 (1977) (该文全部在此引作参考) 上所列的可药用盐有关的酸形成的盐，或与锂，钠，钾，镁等形成的盐。

本文所用术语“C<sub>1-6</sub>烷氧基”，不论是单独使用还是结合使用，指由醚氧连接的 C<sub>1-6</sub> 烷基构成的直链或支链一价取代基，所说醚氧具有其醚氧自由价键；所说烷氧基有 1-6 个碳原子，如甲氧基，乙氧基，丙氧基，异丙氧基，丁氧基，戊氧基。

本文所用术语“C<sub>1-6</sub>烷硫基”，不论是单独使用还是结合使用，指由二价硫原子连接的低级烷基构成的直链或支链一价取代基，所说硫原子具有该硫原子的自由价键和具有 1-6 个碳原子，如甲硫基，乙硫基，丙硫基，丁硫基，戊硫基。

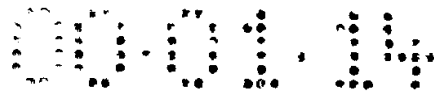
本文所用术语“C<sub>2-6</sub>链烯基”指有 2-6 个碳原子和一个双键的不饱和烃链，例如乙烯基，1-丙烯基，烯丙基，异丙烯基，正丁烯基，正戊烯基和正己烯基。

本文所用术语“C<sub>3-6</sub>环烷基”指有一定数量碳原子的饱和环烷基，例如环丙基，环丁基，环戊基和环己基。

本文所用术语“C<sub>2-6</sub>炔基”指含有三键的不饱和烃，例如，-C≡CH，-C≡CCH<sub>3</sub>，-CH<sub>2</sub>C≡CH，-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C≡CH，-CH(CH<sub>3</sub>)C≡CH 等。

本文所用术语“C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基”指有 2-12 个碳原子而且中间由氧连接的基团，例如 CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>，CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>，CH<sub>2</sub>-O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 等。

术语“卤素”指氟，氯，溴或碘。



术语“全卤代甲基”指三氟甲基，三氯甲基，三溴甲基或三碘甲基。

本文所用术语“ $C_{1-6}$ 烷基”，“ $C_{1-12}$ 烷基”和“ $C_{1-18}$ 烷基”，不论是单独使用还是结合使用，指有指定数量碳原子的直链或支链饱和烃，如甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，仲丁基，异丁基，叔丁基，正戊基，  
5 2-甲基丁基，3-甲基丁基，4-甲基戊基，新戊基，正己基，1,2-二甲基丙基，2,3-二甲基丙基，1,2,2-三甲基丙基等。所用术语“ $C_{1-18}$ 烷基”还包括仲 $C_{3-6}$ 烷基和叔 $C_{4-6}$ 烷基。

本文所用术语“ $C_{1-6}$ 一烷基氨基”指一种氨基，其中一个氢原子被有指定数量的碳原子的直链或支链饱和烃取代，如甲基氨基，乙基氨基，丙基  
10 氨基，正丁基氨基，仲丁基氨基，异丁基氨基，叔丁基氨基，正戊基氨基，2-甲基丁基氨基，正己基氨基，4-甲基戊基氨基，新戊基氨基，2,2-二甲基丙基氨基等。

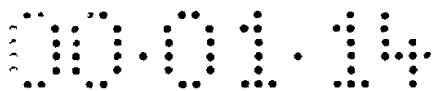
本文所用术语“ $C_{1-6}$ 二烷基氨基”指一种氨基，其中两个氢原子各自被有指定数量的碳原子的直链或支链饱和烃取代，如二甲基氨基，N-乙基  
15 -N-甲基氨基，二乙基氨基，二丙基氨基，N-(正丁基)-N-甲基氨基，二(正戊基)氨基等。

本文所用术语“酰基”指含有通过羰基连接的 $C_{1-6}$ 烷基的一价取代基，如乙酰基，丙酰基，丁酰基，异丁酰基，新戊酰基，戊酰基等。

本文所用术语“ $C_{1-6}$ 烷氧羰基”指含有通过羰基连接的 $C_{1-6}$ 烷氧基  
20 的一价取代基，如甲氧羰基，乙氧羰基，丙氧羰基，异丙氧羰基，正丁氧羰基，仲丁氧羰基，叔丁氧羰基，3-甲基丁氧羰基，正己氧羰基等。

本文所用术语“3-12员单或双环系”指式 $-NR^2R^3$ 或 $-NR^8R^9$ 表示的一价取代基，其中 $R^2$ 和 $R^3$ ，或 $R^8$ 和 $R^9$ 与氮原子一起形成3-12员单或双环系，其中一个或多个碳原子可以与氮原子，氧原子或硫原子交换，该环的实例  
25 例有：1-吡咯烷基，哌啶子基，吗啉代，硫代吗啉代，4-甲基哌嗪-1-基，7-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基，莨菪烷基等。

本文所用术语“3-6员饱和环系”指含有饱和单环的一价取代基，该环含有一个或多个选自氮原子，氧原子或硫原子的杂原子，并有3-6个碳原子和来自碳原子的游离价，包括例如2-吡咯烷基，4-哌啶基，3-吗  
30 啉基，1,4-二噁烷-2-基，5-噁唑烷基，4-异噁唑烷基或2-硫代吗啉基。



本文所用术语“双环烷基”指含有由 6 - 12 个碳原子构成的双环结构的一价取代基，如 2 - 降冰片基，7 - 降冰片基，2 - 双环[2.2.1]辛基和 9 - 双环[3.3.1]壬基。

本文所用术语“芳基”指苯基，1 - 萘基或 2 - 萘基。

5 本文所用术语“杂芳基”，不论是单独还是结合，指由 5 - 6 员单环芳香环或 9 - 10 员双环芳香环构成的一价取代基，所说环含有一个或多个选自氮原子，氧原子或硫原子的杂原子，所说杂芳基包括，例如吡咯，咪唑，吡唑，三唑，吡啶，吡嗪，嘧啶，哒嗪，异噻唑，异噁唑，噁唑，噁二唑，噻二唑，喹啉，异喹啉，喹唑啉，喹喔啉，吲哚，苯并咪唑，苯并呋喃，蝶啶和嘌呤。

本文所用术语“芳基烷基”指含有 1 - 6 个碳原子并被一个芳香烃取代的直链或支链饱和碳链，如苄基，苯乙基，3 - 苯基丙基，1 - 萘基甲基，2 - (1 - 萘基)乙基等。

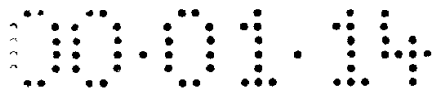
本文所用术语“芳氧基”指苯氧基，1 - 萘氧基或 2 - 萘氧基。

15 本文所用术语“芳基烷氧基”指被一个芳香烃取代的  $C_{1-6}$  烷氧基，如苄氧基，苯乙氧基，3 - 苯基丙氧基，1 - 萘基甲氧基，2 - (1 - 萘基)乙氧基等。

本文所用术语“杂芳基烷基”指含有 1 - 6 个碳原子并被一个杂芳基取代的直链或支链饱和碳链，如 (2 - 呋喃基)甲基，(3 - 呋喃基)甲基，(2 - 噻吩基)甲基，(3 - 噻吩基)甲基，(2 - 吡啶基)甲基，1 - 甲基 - 1 - (2 - 嘧啶基)乙基等。

25 本文所用术语“ $C_{1-6}$  烷基磺酰基”指由磺酰基连接的  $C_{1-6}$  烷基构成的一价取代基，如甲磺酰基，乙磺酰基，正丙磺酰基，异丙磺酰基，正丁磺酰基，仲丁磺酰基，异丁磺酰基，叔丁基磺酰基，正戊磺酰基，2 - 甲基丁磺酰基，3 - 甲基丁磺酰基，正己磺酰基，4 - 甲基戊磺酰基，新戊磺酰基和 2,2 - 二甲基丙磺酰基。

30 本文所用术语“ $C_{1-6}$  一烷基氨基磺酰基”指由磺酰基连接的  $C_{1-6}$  一烷基氨基构成的一价取代基，如甲基氨基磺酰基，乙基氨基磺酰基，正丙基氨基磺酰基，异丙基氨基磺酰基，正丁基氨基磺酰基，仲丁基氨基磺酰基，异丁基氨基磺酰基，叔丁基氨基磺酰基，正戊基氨基磺酰基，2 - 甲基丁基氨基磺酰基，3 - 甲基丁基氨基磺酰基，正己基氨基磺酰基，4 - 甲基戊基



氨基磺酰基，新戊基氨基磺酰基和 2,2 - 二甲基丙基氨基磺酰基。

本文所用术语“ $C_{1-6}$ 二烷基氨基磺酰基”指由磺酰基连接的  $C_{1-6}$  二烷基氨基构成的一价取代基，如二甲基氨基磺酰基，N - 乙基 - N - 甲基氨基磺酰基，二乙基氨基磺酰基，二丙基氨基磺酰基，N - (正丁基) - N - 5 甲基氨基磺酰基，二(正戊基)氨基磺酰基等。

本文所用术语“ $C_{1-6}$ 烷基亚磺酰基”指由亚磺酰基 (-S(=O)-) 连接的直链或支链  $C_{1-6}$  烷基构成的一价取代基，如甲基亚磺酰基，乙基亚磺酰基，异丙基亚磺酰基，丁基亚磺酰基，戊基亚磺酰基等。

本文所用术语“ $C_{1-6}$ 烷基羰基氨基”指这样的氨基，其中一个氢原子 10 被酰基取代，如乙酰氨基，丙酰氨基，异丙基羰基氨基等。

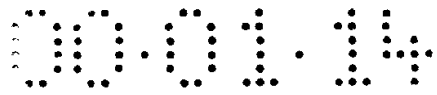
本文所用术语“(  $C_{3-6}$  环烷基)  $C_{1-6}$  烷基”，不论是单独使用还是结合使用，指含有 1 - 6 个碳原子并被一个  $C_{3-6}$  环烷基单取代的直链或支链饱和碳链，该环烷基任选被  $C_{1-6}$  烷基，卤素，羟基或  $C_{1-6}$  烷氧基单或多取代，所说术语的内容包括，例如环丙基甲基，( 1 - 甲基环丙基) 甲基， 15 - (环丙基) 乙基，环戊基甲基，环己基甲基等。

本文所用术语“芳硫基”，不论是单独使用还是结合使用，指由二价硫原子连接的芳基，其具有来自硫原子的游离价键，该芳基任选被  $C_{1-6}$  烷基，卤素，羟基或  $C_{1-6}$  烷氧基单或多取代，例如苯硫基，( 4 - 甲基苯基) 硫基，( 2 - 氯苯基) 硫基等。

本文所用术语“芳基亚磺酰基”指由亚磺酰基 (-S(=O)-) 连接的芳基，该芳基任选被  $C_{1-6}$  烷基，卤素，羟基或  $C_{1-6}$  烷氧基单或多取代，例如苯基亚磺酰基，( 4 - 氯苯基) 亚磺酰基等。

本文所用术语“芳基磺酰基”指由磺酰基连接的芳基，该芳基任选被  $C_{1-6}$  烷基，卤素，羟基或  $C_{1-6}$  烷氧基单或多取代，例如苯基磺酰基，甲苯磺酰基等。 25

本文所用术语“ $C_{1-6}$ 一烷基氨基羰基”指由羰基连接的  $C_{1-6}$  一烷基氨基构成的一价取代基，如甲基氨基羰基，乙基氨基羰基，正丙基氨基羰基，异丙基氨基羰基，正丁基氨基羰基，仲丁基氨基羰基，异丁基氨基羰基，叔丁基氨基羰基，正戊基氨基羰基，2 - 甲基丁基氨基羰基，3 - 甲基丁基氨基羰基，正己基氨基羰基，4 - 甲基戊基氨基羰基，新戊基氨基羰基和 2,2 - 二甲基丙基氨基羰基。 30



本文所用术语“ $C_{1-6}$ 二烷基氨基羰基”指由羰基连接的 $C_{1-6}$ 二烷基氨基构成的一价取代基，如二甲基氨基羰基，N-乙基-N-甲基氨基羰基，二乙基氨基羰基，二丙基氨基羰基，N-(正丁基)-N-甲基氨基羰基，二(正戊基)氨基羰基等。

5 本文所用术语“ $C_{1-6}$ 一烷基氨基羰基氨基”指这样的氨基，其中一个氮原子被 $C_{1-6}$ 一烷基氨基羰基取代，例如，甲基氨基羰基氨基，乙基氨基羰基氨基，正丙基氨基羰基氨基，异丙基氨基羰基氨基，正丁基氨基羰基氨基，仲丁基氨基羰基氨基，异丁基氨基羰基氨基，叔丁基氨基羰基氨基和2-甲基丁基氨基羰基氨基。

10 本文所用术语“ $C_{1-6}$ 二烷基氨基羰基氨基”指这样的氨基，其中一个氮原子被 $C_{1-6}$ 二烷基氨基羰基取代，例如，二甲基氨基羰基氨基，N-乙基-N-甲基氨基羰基氨基，二乙基氨基羰基氨基，二丙基氨基羰基氨基，N-(正丁基)-N-甲基氨基羰基氨基，二(正戊基)氨基羰基氨基等。

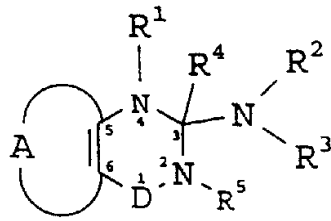
15 本文所用术语“5或6员杂环”指含有一、二或三个选自氮、氧和硫的杂原子的不饱和或饱和单环，5员环例如吡咯，呋喃，噻吩，吡咯啉，二氢呋喃，二氢噻吩，咪唑，咪唑啉，吡唑，吡唑啉，噁唑，噻唑，异噁唑，异噻唑，1,2,3-噁二唑，呋咱，1,2,3-三唑，1,2,3-噻二唑或2,1,3-噻二唑；含有两个或多个氮原子并且是6员环的芳香单环例如吡嗪，嘧啶，哒嗪，1,2,4-三嗪，1,2,3-三嗪或四嗪；含有一个或多个选自氮、氧和硫的杂原子并且是6员环的非芳香单环系例如吡喃，噻喃，哌啶，二噁烷，噁嗪，异噁嗪，二噻烷，氧硫杂环己烷(oxathine)，噻嗪，哌嗪，噻二嗪，二噻嗪或噁二嗪。

25 本文所用术语“5或6员含氮环”指由含有一个或多个氮原子并且有5或6员的不饱和或饱和单环构成的一价取代基，例如吡咯烷基，吡咯啉基，咪唑烷基，吡唑烷基，吡唑啉基，哌啶基，哌嗪基，吡咯基，2H-吡咯基，咪唑基，吡唑基，三唑基，吡啶基，吡嗪基，嘧啶基，哒嗪基，吗啉代，硫代吗啉代，异噻唑基，异噁唑基，噁唑基，噁二唑基，噻二唑基，1,3-二噁烷基和1,4-二噁烷基。

在本发明一个优选方案中通式(I)是化合物(Ia)，

30





(Ia)

5

其中

R<sup>1</sup>和R<sup>5</sup>各自是氢; 羟基; C<sub>1-6</sub>烷氧基; 或任选被卤素单或多取代的C<sub>1-6</sub>烷基, C<sub>3-6</sub>环烷基, C<sub>2-6</sub>链烯基或C<sub>2-6</sub>炔基, 且R<sup>4</sup>是氢; 或

10

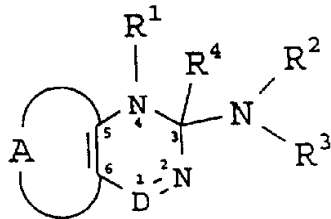
R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>一起代表式(I)的原子2和3之间双键中的一个键, 且R<sup>1</sup>定义如上; 或

R<sup>4</sup>和R<sup>1</sup>一起代表式(I)的原子3和4之间双键中的一个键, 且R<sup>5</sup>定义如上; 及

D代表-S(=O)<sub>2</sub>-或-S(=O)-.

在本发明另一优选方案中通式(I)是化合物(Ib),

15



(Ib)

20 其中

R<sup>1</sup>是氢; 羟基; C<sub>1-6</sub>烷氧基; 或任选被卤素单或多取代的C<sub>1-6</sub>烷基, C<sub>3-6</sub>环烷基, C<sub>2-6</sub>链烯基或C<sub>2-6</sub>炔基, 且R<sup>4</sup>是氢; 或

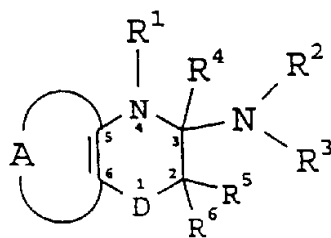
R<sup>4</sup>和R<sup>1</sup>一起代表式(I)的原子3和4之间双键中的一个键;

25

D代表-S(=O)R<sup>7</sup>, 其中, R<sup>7</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基; 或任选被卤素, 羟基, C<sub>1-6</sub>烷氧基, 芳氧基, 芳基烷氧基, 硝基, 氨基, C<sub>1-6</sub>-一烷基-或二烷基氨基, 氰基, 酰基或C<sub>1-6</sub>烷氧羰基单或多取代的芳基或杂芳基。

在本发明另一优选方案中通式(I)是化合物(Ic),

30



(Ic)

其中

$R^1$ ,  $R^5$  和  $R^6$  各自是氢; 羟基;  $C_{1-6}$  烷氧基; 或任选被卤素单或多取代的  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{3-6}$  环烷基,  $C_{2-6}$  链烯基或  $C_{2-6}$  炔基, 且  $R^4$  是氢; 或  $R^4$  和  $R^5$  一起代表式 (I) 的原子 2 和 3 之间双键中的一个键, 且  $R^1$  和  $R^6$  定义如上; 或

$R^4$  和  $R^1$  一起代表式 (I) 的原子 3 和 4 之间双键中的一个键, 且  $R^5$  和  $R^6$  定义如上;

D 代表  $-S(=O)_2-$  或  $-S(=O)-$ 。

优选的通式 (I) 是化合物 (Ia)。

10 在本发明另一优选方案中 D 是  $-S(=O)_2-$ 。

在本发明另一优选方案中  $R^1$  选自氢,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或  $C_{2-6}$  链烯基。优选的  $R^1$  是氢或  $C_{1-6}$  烷基。

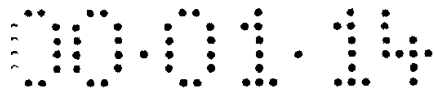
在本发明另一优选方案中  $R^1$  和  $R^4$  一起代表式 (I) 原子 3 和 4 之间双键中的一个键。

15 在本发明另一优选方案中  $R^4$  和  $R^5$  一起代表式 (I) 原子 2 和 3 之间双键中的一个键。

在本发明另一优选方案中  $R^2$  选自氢, 羟基,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或  $C_{2-6}$  链烯基。优选的  $R^2$  是氢或  $C_{1-6}$  烷基。

20 在本发明另一优选方案中  $R^3$  选自  $R^8$ ,  $-OR^8$ ,  $-NR^8R^9$  或芳基, 该芳基被  $C_{1-6}$  烷基取代; 其中,  $R^8$  是氢;  $C_{3-6}$  环烷基; ( $C_{3-6}$  环烷基)  $C_{1-6}$  烷基; 含有一、二或三个氮原子, 氧原子或硫原子的 3-6 员饱和环; 或任选被卤素, 羟基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  烷硫基,  $C_{3-6}$  环烷基或芳基取代的直链或支链  $C_{1-18}$  烷基;  $R^9$  是氢,  $C_{1-6}$  烷基, 或  $C_{3-6}$  环烷基; 或  $R^8$  和  $R^9$  与氮原子一起形成 4-6 员环, 优选 1-吡咯基, 哌啶基或吗啉基。

25 在本发明另一优选方案中  $R^3$  选自任选被  $C_{1-6}$  烷基, 卤素, 羟基或  $C_{1-6}$  烷氧基单或多取代的仲  $C_{3-6}$  烷基, 叔  $C_{4-6}$  烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 ( $C_{3-6}$  环烷基) 甲基。优选的  $R^3$  选自异丙基, 1-甲基丙基, 2-甲基丙基, 叔丁基, 1,1-二甲基丙基, 1,2-二甲基丙基, 1,2,2-三甲基丙基, 2,3-二甲基丁基, 1-乙基丙基, 1-乙基-2-甲基丙基, 1-乙基-2,2-二甲基丙基, 2,3,3-三甲基丁基, 2-甲基丁基, 1,5-二甲基己基, 3-甲基丁基, 3-甲基己基, 环丙基, 1-甲基环丙基, 环丁基, 环戊基,



环己基, 环丙基甲基, 1 - (环丙基) 乙基, 环丁基甲基, 环戊基甲基或环己基甲基。

在本发明另一优选方案中  $R^2$  和  $R^3$  与氮原子一起形成一个 6 员环, 其中, 在 2 位任选被  $C_{1-6}$  烷基取代, 所说烷基选自甲基, 乙基或异丙基。优选的 6 5 员环是哌啶, 哌嗪, 吗啉或硫代吗啉。

在本发明另一优选方案中  $R^7$  选自  $C_{1-6}$  烷基, 苯基或吡啶基。

在本发明另一优选方案中 A 与式 (I) 中碳原子 5 和 6 一起形成一个含有一个选自氮原子和硫原子的杂原子的 5 员杂环体系, 或含有两个选自氮原子、氧原子或硫原子的杂原子的 5 员杂环体系, 或含有二或三个氮原子的 6 10 员芳香杂环体系, 或含有一个或两个选自氮原子、氧原子或硫原子的杂原子的 6 员非芳香杂环体系; 这些杂环体系任选被下列基团单或二取代: 卤素;  $C_{1-12}$  烷基;  $C_{3-6}$  环烷基; 氰基; 氰基甲基; 全卤代甲基; 氨基磺酰基;  $C_{1-6}$  烷硫基;  $C_{1-6}$  烷基磺酰基;  $C_{1-6}$  烷基亚磺酰基; 芳硫基, 芳基亚磺酰基, 芳基磺酰基, 其中芳基任选被  $C_{1-6}$  烷基, 卤素, 羟基或  $C_{1-6}$  烷氧基单 15 或多取代;  $C_{1-6}$  烷氧羰基  $C_{1-6}$  烷基; 氨基甲酰基甲基; 羧基  $C_{1-6}$  烷基; 芳氧基; (1,2,4 - 噁二唑 - 5 - 基) - 或 (1,2,4 - 噁二唑 - 3 - 基)  $C_{1-6}$  烷基, 其中噁二唑基任选被  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{3-6}$  环烷基取代; 酰基; 或 5 或 6 员含氮环, 任选被苯基或  $C_{1-6}$  烷基取代。

优选 A 与碳原子 5 和 6 一起形成噻吩并[3,2-e]环或吡咯并[3,2-e]环, 噻 20 吩, 咪唑, 噻唑, 吡唑, 异噁唑或异噻唑, 吡唑并[3,2-e]环, 嘧啶并[4,5-e]环, 嘧啶并[5,4-e]环, 哒嗪并[4,5-e]环或哒嗪并[4,3-e]环, 硫代吡喃, 哌啶, 二噁烷, 噁嗪或二噻烷。

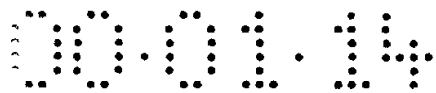
本发明优选化合物如下:

7 - 氟基 - 3 - 异丙基氨基 - 6 - 甲基 - 4H - 噻吩并[2,3-e] - 1,2,4 - 噻二 25 嗪 1,1 - 二氧化物

7 - 氟基 - 6 - 甲基 - 3 - 丙基氨基 - 4H - 噻吩并[2,3-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物

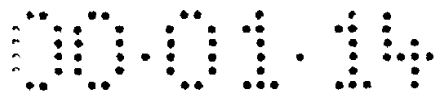
6 - 氟基 - 3 - 异戊基氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物

30 6 - 氟基 - 3 - (1 - 甲基庚基) 氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物



- 6 - 氯 - 3 - ( 1 - 乙基庚基 ) 氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪  
1,1 - 二氧化物
- 6 - 氯 - 3 - ( 2 - 甲基丁基 ) 氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪  
1,1 - 二氧化物
- 5 6 - 氯 - 3 - ( 1 - 甲基己基 ) 氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪  
1,1 - 二氧化物
- 6 - 氯 - 3 - 环戊基氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物
- 6 - 氯 - 3 - 环己基甲基氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 -  
10 二氧化物
- 3 - ( 6 - 氯 - 1,4 - 二氢 - 1,1 - 二氧噻吩并[3,2-e]-1λ<sup>6</sup>,2,4 - 噻二嗪 - 3  
- 基氨基 ) 丁酸乙酯
- 3 - ( 6 - 氯 - 1,4 - 二氢 - 1,1 - 二氧噻吩并[3,2-e]-1λ<sup>6</sup>,2,4 - 噻二嗪 - 3  
- 基氨基 ) 丁酸
- 15 6 - 氯 - 3 - ( 3 - 羟基 - 1 - 甲基丙基 ) 氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4  
- 噻二嗪 1,1 - 二氧化物
- (R) - 6 - 氯 - 3 - ( 1 - 苯基乙基 ) 氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 -  
噻二嗪 1,1 - 二氧化物
- (S) - 3 - 仲丁基氨基 - 6 - 氯 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1  
20 - 二氧化物
- 6 - 氯 - 3 - 异丙基氨基 - 4H - 噻吩并[2,3-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物
- 6 - 氯 - 3 - 环戊基氨基 - 4H - 噻吩并[2,3-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物
- 25 6 - 溴 - 3 - 异丙基氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物
- 3 - 异丙基氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物
- 6 - 氯 - 3 - 异丙基氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物
- 30 3 - 环丁基氨基 - 5,6 - 二甲基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 -  
二氧化物

- 3 - 环戊基氨基 - 5,6 - 二甲基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物
- 3 - 异丙基氨基 - 6,7 - 二甲基 - 4H - 噻吩并[2,3-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物
- 5 3 - 环丁基氨基 - 6,7 - 二甲基 - 4H - 噻吩并[2,3-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物
- 3 - 环戊基氨基 - 6,7 - 二甲基 - 4H - 噻吩并[2,3-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物
- 5 - 氟 - 3 - 异丙基氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物
- 10 5 - 氟 - 3 - 丙基氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物
- 5 - 氟 - 3 - 环戊基氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物
- 15 5 - 氟 - 6 - 甲基 - 3 - 异丙基氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物
- 6 - 氟 - 3 - 异丙基氨基 - 5 - 甲基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物
- 6 - 氟 - 3 - 环戊基氨基 - 5 - 甲基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物
- 20 6 - 氟 - 3 - 丙基氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物
- 6 - 氟 - 3 - 环戊基氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物
- 25 5 - 氟 - 3 - 丙基氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物
- 5 - 氟 - 3 - 异丙基氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物
- 3 - 异丙基氨基 - 7 - 甲基 - 4H - 噻吩并[2,3-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物
- 30 6 - 氟 - 3 - 环丁基氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物



化物

6 - 氯 - 3 - ( 2 - 羟基乙基 ) 氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪  
1,1 - 二氧化物

(±) - 3 - 表 - 双环[2.2.1]庚 - 2 - 基氨基 - 6 - 氯 - 4H - 噻吩并[3,2-e] -  
5 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物

(R) - 6 - 氟 - 3 - ( 2 - 羟基丙基 ) 氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 -  
噻二嗪 1,1 - 二氧化物

6 - 溴 - 3 - 异丙基氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧  
化物

10 5,6 - 二溴 - 3 - 异丙基氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二  
氧化物

6 - 氯 - 3 - 环己基氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧  
化物

6 - 氯 - 3 - ( 咪喃 - 2 - 基甲基 ) 氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻  
15 二嗪 1,1 - 二氧化物

6 - 氯 - 3 - ( 1 - 乙基丙基 ) 氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪  
1,1 - 二氧化物

6 - 溴 - 3 - 环戊基氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧  
化物

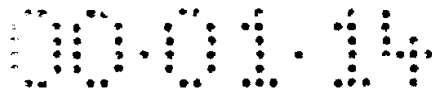
20 6 - 氯 - 3 - ( 2 - 甲基烯丙基 ) 氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二  
嗪 1,1 - 二氧化物, 或

6 - 氟基 - 3 - 异丙基氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二  
氧化物。

25 本发明化合物与钾通道相互作用, 因此被作为 ATP 调节的钾通道的开启  
物或阻断物, 进而被用于治疗多种心血管系统疾病, 如大脑局部缺血, 高血  
压, 局部缺血性心脏病, 心绞痛和冠状心脏病; 肺系统疾病; 肠胃系统疾病;  
中枢神经系统疾病; 和内分泌系统疾病。

由于一些  $K_{ATP}$ -开启物能够拮抗基础动脉或大脑动脉的血管痉挛, 所以  
本发明化合物可以用来治疗血管痉挛类疾病, 如蛛网膜下出血和偏头痛。

30 本发明化合物还可用于治疗与骨骼肌血流减少有关的疾病, 如雷诺病和  
间歇性跛行。



另外，本发明化合物还可用于治疗慢性气管疾病，包括哮喘，还可治疗逼肌不稳定性二次膀胱溢出梗阻，因此可通过尿道排出治疗肾结石。

本发明化合物还可用于治疗与胃肠可动性紊乱有关的疾病，如刺激性肠综合征。另外，这些化合物还可以用于治疗早产和痛经。

5 钾通道开启物使神经元超极化并抑制神经递质的释放，因此，人们希望这样的化合物能够用于治疗多种中枢神经系统疾病，如癫痫，局部缺血和神经变性疾病，以及控制疼痛。

此外，钾通道开启物可以促进毛发生长，因此，本发明化合物可用于治疗秃发。

10 钾通道开启物还可以放松膀胱平滑肌，因此，本发明化合物可用于治疗尿失禁。

在由于胰岛素分泌过多引起严重的低血糖形成的诸如胰岛细胞增殖症和胰岛素血症中，本发明化合物可用来减少胰岛素分泌。对于肥胖症，会常常遇到血胰岛素过多症和胰岛素阻力。这种病将会导致非胰岛素依赖性糖尿病（NIDDM）的发展。因此，人们希望钾通道开启物，尤其是本发明化合物，可以用来降低血胰岛素过多症，进而预防糖尿病和减少肥胖。在用钾通道开启物治疗明显的 NIDDM 中，本发明化合物有利于恢复葡萄糖的敏感性和正常胰岛素分泌。

20 在胰岛素依赖性糖尿病（IDDM）的早期或糖尿病前期，钾通道开启物及本发明化合物都可用来使胰腺细胞休息，进而可以防止自身免疫疾病的发展。

本发明钾通道开启物可以与免疫抑制剂或烟酰胺之类的药剂联合给药，它们将减少 $\beta$ -细胞的自身免疫变性。

25 本发明另一方面是将 $\beta$ -细胞休息与保护 $\beta$ -细胞以免细胞因子介导的 $\beta$ 细胞受损/细胞毒的治疗相结合。胰岛素需要-或1型糖尿病（IDDM）以及以后发作的 IDDM（也称为 1.5 型，例如，非胰岛素需要的 2 型糖尿病(NIIDM)患者带有抗 $\beta$ 细胞表位的自体活性，该病随后变成胰岛素需要型）具有循环自体活性的单细胞/淋巴细胞，使它们回到岛/ $\beta$ -细胞上并释放它们的细胞因子。其中一些细胞因子（例如，白介素-1b (IL-1b)，肿瘤坏死因子 a (TNFa) 和干扰素 g (IFNg)）对 $\beta$ -细胞特别有毒，例如，通过氧化氮(NO)和其它游离残基的诱导。抑制这种细胞毒性，例如通过烟酰胺（NA）联合给药，其行

生物或其它细胞因子保护的化合物对用 PCO 化合物治疗的糖尿病前期/糖尿病患者作用是本发明这一方面的实例。烟酰胺属于维生素 B 家族，并且是通过将羧基酰胺化而从烟酸衍生的。它不具备尼古丁的药理学性质。NA 被转变成 NAD<sup>+</sup>，其作为涉及组织呼吸的蛋白质的辅酶。NA 已经被认为在β-细胞上免疫发作后会影  
 5 响几个假定存在的细胞内分子的活动(events)。动物实验和早期人体非盲实验已经表明，本化合物对抵御 IDDM 和细胞因子/免疫介导的β-细胞破坏有保护作用。此项应用的另一方面涉及单独使用 PCO 化合物，或将其与细胞因子/免疫介导的β-细胞损害抑制剂联合使用，在移植中，例如给糖尿病患者进行岛(islet)移植。这些治疗方法之一或二者的使用可以降低移  
 10 植的岛/β-细胞/工程β-细胞/胰腺发生排斥的危险。

作为 K<sub>ATP</sub>-通道阻断剂的本发明化合物可以用来治疗 NIDDM。

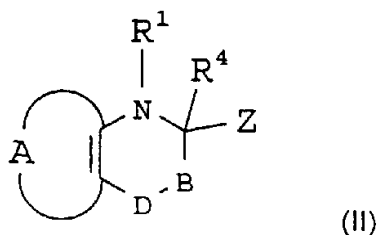
优选本发明化合物用于治疗或预防内分泌系统疾病，如血胰岛素过多症和糖尿病。

因此，本发明另一方面涉及通式 (I) 化合物或其可药用酸加成盐，用作治疗上可接受的物质，优选用作治疗血胰岛素过多症以及治疗或预防糖尿病的治疗上可接受的物质。

另外，本发明还涉及本发明式 (I) 化合物用作治疗血胰岛素过多症以及治疗或预防糖尿病药物的用途。

另一方面，本发明涉及制备上述化合物的方法。该方法包括

20 a) 将式 (II) 化合物



25 其中，A，B，D，R<sup>1</sup>和R<sup>4</sup>定义如上，Z是离去基团，如烷氧基，烷硫基，卤素，优选氯，溴或碘，三甲氨基或甲基磺酰基，与式 (III) 化合物反应，



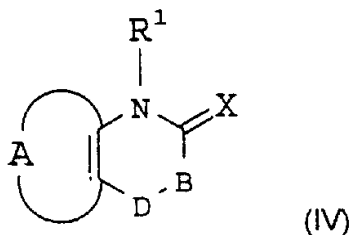


其中,  $R^2$  和  $R^3$  定义如上,

形成通式 (I) 化合物;

b) 将式 (IV) 化合物

5



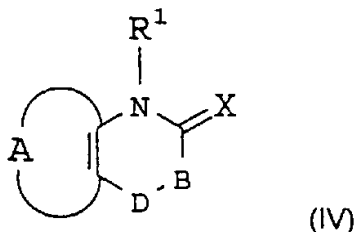
其中,  $R^1$  是氢, A, B, D 和 X 定义如上, 或者, B 是 NH,  $R^1$ , A,

10 D 和 X 定义如上,

与式 (III) 化合物或其适当的盐, 在  $P_2O_5$  和高沸点叔胺或其盐存在下反应, 形成通式 (I) 化合物;

c) 将式 (IV) 化合物

15



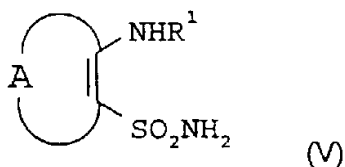
其中,  $R^1$  是氢, A, B, D 和 X 定义如上, 或者, B 是 NH,  $R^1$ , A,

20 D 和 X 定义如上,

与式 (III) 化合物或其适当的盐, 在四氯化钛和与之能形成复合物的溶剂, 如四氢呋喃, 或甲苯和茴香醚的混合物存在下反应, 形成通式 (I) 化合物;

d) 将式 (V) 化合物

25



其中,  $R^1$  和 A 定义如上,

与式 (VI) 化合物反应,

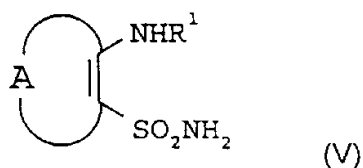
30  $R^3NCO$  (VI)

其中,  $R^3$  定义如上,

形成D是SO<sub>2</sub>, B是>NR<sup>5</sup>, R<sup>2</sup>是H, 及R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>一起形成一个键的通式(I)化合物;

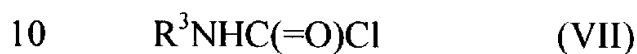
e) 将式(V)化合物

5



其中, R<sup>1</sup>和A定义如上,

与式(VII)化合物反应,

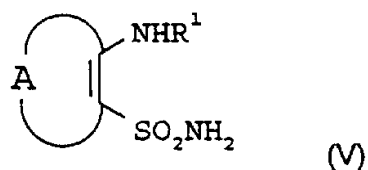


其中, R<sup>3</sup>定义如上,

形成D是SO<sub>2</sub>, B是>NR<sup>5</sup>, R<sup>2</sup>是H, 及R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>一起形成一个键的通式(I)化合物;

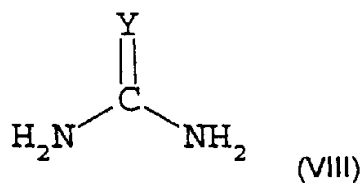
f) 将式(V)化合物

15



其中, R<sup>1</sup>和A定义如上,

20 与式(VIII)化合物或其适当的盐反应,

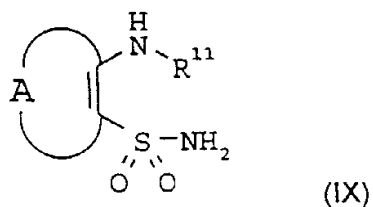


25 其中, Y是NH或S,

形成D是SO<sub>2</sub>, B是>NR<sup>5</sup>, R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>一起形成一个键, 及R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>是H的通式(I)化合物;

g) 在碱存在下将式(IX)化合物或其适当的盐

30

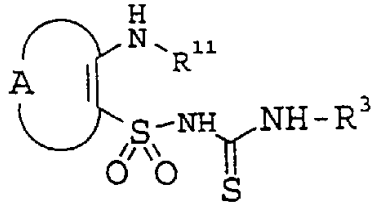


其中,  $R^{11}$  是  $R^1$  或  $\text{EtOC}(=\text{O})$ , 而  $R^1$  和  $A$  定义如上,  
与式 (X) 化合物反应,



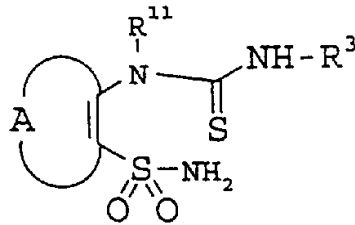
其中,  $R^3$  定义如上,

5 形成一种加合物, 它既可以是结构 XI 和 XII 二者之一, 也可以是二者的混合物,



(XI)

10

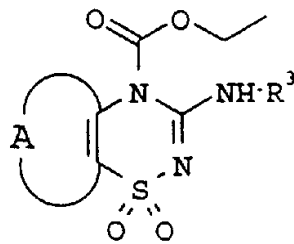


(XII)

15

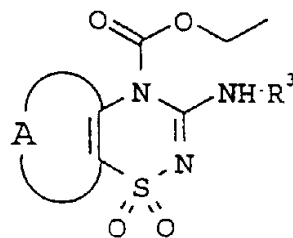
或者在适当溶剂中用光气处理形成闭环, 如果  $R^{11}$  是  $R^1$ , 则形成 D 是  $-\text{S}(=\text{O})_2-$ ,  $B$  是  $>\text{NR}^5$ ,  $R^2$  是  $\text{H}$ , 及  $R^4$  和  $R^5$  一起形成一个键的通式 (I) 化合物; 如果  $R^{11}$  是  $\text{EtOC}(=\text{O})$ , 则形成通式 (XIII) 化合物;

20



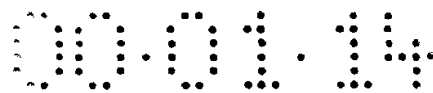
(XIII)

25 h) 将通式 (XIII) 化合物水解, 然后脱羧基化, 比如, 在碱水中加热起始化合物,



(XIII)

30



形成 D 是  $-S(=O)_2-$ , B 是  $>NR^5$ ,  $R^1$  和  $R^2$  是 H, 及  $R^4$  和  $R^5$  一起形成一个键的通式 (I) 化合物。

起始原料既可以是已知化合物, 也可以用制备已知化合物的类似方法或类似下列文献所述的已知方法制备: Huang, B.S. 等人, 《药物化学杂志》(J. Med. Chem.), 23, 575 - 7 (1980); Ofitserov V.I. 等人, *Khim. Geterotsykl. Soedin.*, 1119 - 22 (俄文) (1976); Topliss J.G., U.S. 3,641,017 (1972); Kotovskaya S.K. 等人, *Khim. -Farm. Zh.*, 13, 54 - 57 (俄文) (1979); Meyer R.F., 《杂环化学杂志》(J. Heterocycl. Chem.), 6, 407 - 408 (1969); Hattori M., Yoneda M. 和 Goto M., 《日本化学学会通讯》(Bull. Chem. Soc. Jap.), 46, 1890 - 1 (1973); Williams T.R. 和 Cram D.J., 《有机化学杂志》, 38, 20 - 26 (1973); Barnes A.C., Kennewell P.D. 和 Taylor J.B., 《化学学会杂志, 化学通讯》(J. Chem. Soc. Chem. Commun.), 1973, 776 - 777; Stoss 和 Satzinger, *Chem. Ber.*, 109, 2097 (1976); Kresze G. 和 Hatjiissaak A., 《磷和硫》(Phosphorus Sulfur), 29, 41 - 47 (1987); Dillard R.D., Yen T.T., Stark P. 和 Pavey D.E., 《药物化学杂志》, 23, 717 - 722 (1980).

### 药理学方法

本发明化合物与钾通道的相互作用能力可用多种方法测定。当使用膜片箝术 (Hamill O.P., Marty A., Neher E., Sakmann B. 和 Sigworth F.J., *Plugers Arch.*, 391, 85 - 100 (1981)) 时, 可以记录通过细胞单个通道的离子流。

20 根据以下方法通过舒张鼠主动脉环可以测定作为钾通道开启物的化合物的活性:

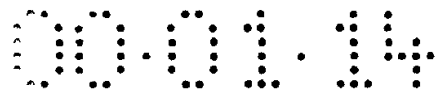
将鼠的主动脉弓和隔膜之间的一段胸主动脉切割下来, 然后根据 Taylor P.D. 等人, 《英国药理学杂志》(Brit. J. Pharmacol.), 111, 42 - 48 (1994) 所述方法, 并制备成环形标本。

25 45 分钟后, 在 2g 张力下的平衡期内, 用需要的苯福林浓度收缩环形标本以达到最大响应的 80 %。当苯福林响应达到恒定, 将有效舒张药累积地加到小容积浴池中, 用半对数摩尔增量表示, 时间间隔为 2 分钟。舒张作用被表示为收缩张力的百分比。化合物的效力被表示为促使组织 50 % 舒张所需要的浓度。

30 鼠主动脉环舒张

实施例

EC<sub>50</sub> (mM)



4                    2.8  
6                    20.5

在胰腺β-细胞中 K<sub>ATP</sub>-通道的开启可以根据 Arkhammar P.等人, 《生物化学杂志》(*J. Biol. Chem.*), 262, 5448 - 5454 (1987), 所述方法, 通过测量  
5 细胞质中游离 Ca<sup>2+</sup>浓度的一系列变化来测定。

从β细胞系流出的 <sup>86</sup>Rb<sup>+</sup>

RIN 5F 细胞系在具有 GlutamaxI 的 RPMI 1640 中生长, 补充 10 % 胎牛血清(得自 GibcoBRL, Scotland, UK), 并保持 37 °C 5 % CO<sub>2</sub>/95 % 空气的气氛中。该细胞用 Trypsin-EDTA 溶液(得自 GibcoBRL, Scotland, UK)分开,  
10 并重新悬浮于培养基中, 加入 1 mCi/ml <sup>86</sup>Rb<sup>+</sup>, 然后以 100μl/孔对应的密度为 50000 细胞/孔将其移入微滴定板(96 孔, 一簇 3596, 无菌, 得自 Coster Corporation, MA, USA) 中, 测定前生长 24 小时。

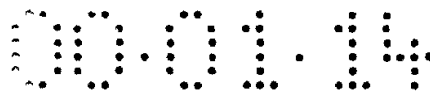
微滴定板用林格缓冲液(150mM NaCl, 10mM HEPES, 3.0mM KCl, 1.0mM CaCl<sub>2</sub>, 20mM Sucrose, pH 7.1)洗涤 4 次。加入溶解于 DMSO 的 80μl  
15 林格缓冲液和 1μl 对照或试验化合物。在室温培养 1h 后将一盖子 50μl 上清液转移到 PicoPlates (Packard Instrument Company, CT, USA) 中, 并加入 100μl MicroScint 40 (Packard Instrument Company, CT, USA)。将该滴定板放在 TopCount (Packard Instrument Company, CT, USA) 上, 用 <sup>32</sup>P 程序以 1 分钟/孔的时间进行计数。

20 用 SlideWrite (Advanced Graphics Software, Inc., CA, USA) 计算 EC<sub>50</sub> 和 E<sub>max</sub>, 采用四参数对数曲线:  $y = (a-d)/(1+(x/c)^b) + d$ , 其中 a = 零浓度时活性的估计值; b = 斜率因子; c = 曲线中间的浓度; 及 d = 浓度无穷大时活性的估计值。当在浓度无穷大处折返时, EC<sub>50</sub> = c 和 E<sub>max</sub> = d。

rin 5F 细胞中 Rb 流出物增加

25	<u>实施例</u>	<u>EC<sub>50</sub> (mM)</u>
	4	5.5
	6	31

本发明化合物在很宽的剂量范围内有效。通常, 得到满意结果的剂量每天约 0.05 - 1000mg, 优选约 0.1 - 500mg/d。最优选的剂量是约 1 -  
30 100mg/d。准确的剂量要取决于给药方式, 给药剂型, 所要治疗的对象及其体重, 主治医生或兽医的选择和经验。



给药途径可以是任何途径，只要将活性化合物输送到适当的或所要作用的部位即可，例如，口服或胃肠外给药，如直肠，经皮肤，皮下，静脉内，肌肉内或鼻内给药，优选口服给药。

典型的组合物含有式 (I) 化合物或其可药用酸加成盐，以及可药用赋形剂，该赋形剂可以是载体或稀释剂，或用载体稀释，或封装在载体中，这种载体可以是胶囊形式，香囊，纸或其它包装。在制备组合物时可以使用制备组合物的常规技术。例如，活性化合物常常要与载体混合，或用载体稀释，或封装在载体中，载体可以是安瓿，胶囊，香囊，纸或其它包装。当载体被用作稀释剂时，它可以是固体，半固体或液体，作为活性化合物的载体，赋形剂或介质。可以将活性化合物吸附在颗粒状固体容器上，例如，吸附在香囊中。合适的载体包括水，盐溶液，乙醇，聚乙二醇，聚羟基乙氧基化蓖麻油，明胶，乳糖，直链淀粉，硬脂酸镁，滑石，硅酸，脂肪酸一甘油酯和二甘油酯，季戊四醇脂肪酸酯，羟甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。制剂中还可以含有润湿剂，乳化剂和悬浮剂，防腐剂，甜味剂或矫味剂。本发明制剂可以用本领域众所周知的方法制成在给患者给药后能快速、持续或延迟释放活性成分的剂型。

药物制剂可以经过灭菌，如果需要，与辅剂、乳化剂、影响渗透压的盐、缓冲剂和/调色剂等混合，这些物质不会与活性化合物发生有害的相互作用。

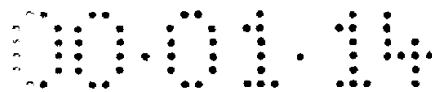
对于胃肠外使用，特别合适的制剂是注射溶液或悬浮液，优选将具有活性化合物水溶液溶解在多羟基化蓖麻油中。

采用滑石和/或碳水化合物作载体和粘结剂等片剂，糖锭剂或胶囊剂特别适用于口服给药。片剂、糖锭剂或胶囊剂优选的载体是乳糖，玉米淀粉和/或马铃薯淀粉。糖浆或酏剂也可以用在甜味载体的情况。

总之，本发明化合物被分散在单位剂量中，这种单位剂量在可药用载体中含有约 1 - 100mg 剂量。

适用于本发明方法的典型片剂可以用常规制片技术制成，通常含有：

成分	mg/片
活性化合物	5.0mg
乳糖	67.8mg Ph. Eur.
Avicel <sup>®</sup>	31.4mg
Amberlite <sup>®</sup>	1.0mg



硬脂酸镁

0.25mg Ph. Eur.

### 实施例

下列实施例将进一步说明式 ( I ) 化合物的制备方法, 并不限制本发明。

#### 实施例 1

5 7 - 氟基 - 3 - 异丙基氨基 - 6 - 甲基 - 4H - 噻吩并[2,3-e] - 1,2,4 - 噻二  
嗪 1,1 - 二氧化物

a) 4 - 氟基 - 2 - 胍基羰基 - 5 - 甲基 - 噻吩 - 3 - 磺酰胺

10 将用类似 Junquera, F. 等人, 《欧洲药物化学杂志》(Eur. J. Med. Chem.),  
23, 329 (1988) 所述方法从 3 - 氨基 - 4 - 氟基 - 5 - 甲基 - 噻吩 - 2 - 羧  
酸甲酯制备的 4 - 氟基 - 5 - 甲基 - 3 - 氨基磺酰基 - 噻吩 - 2 - 羧酸甲酯  
(2.9g) 悬浮于 10ml 乙醇。加入一水合胍(2ml), 并将混合物在室温下搅拌 1 小  
时, 然后蒸发。用水(10ml)研磨油状剩余物(3.3g), 过滤收集沉淀的晶体, 用  
水洗涤, 然后干燥, 得到标题化合物为黄色晶体(1.62g); m.p. 186 - 191 °C;  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), δ(ppm): 7.25 (br, 5H, NH/NH<sub>2</sub>), 2.51 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

15 b) 4 - 氟基 - 5 - 甲基 - 3 - 氨基磺酰基 - 噻吩 - 2 - 羰基叠氮化物

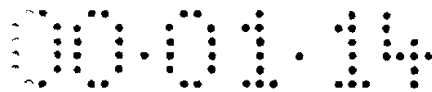
20 将亚硝酸钠(0.47g)水溶液(5ml)滴加到在 0 °C 搅拌的 4 - 氟基 - 2 - 胍基  
羰基 - 5 - 甲基 - 噻吩 - 3 - 磺酰胺(1.6g)的 38ml 1M 盐酸中。将所得混合  
物在 0 °C 继续搅拌 30 分钟, 然后过滤。滤饼用水洗涤, 然后真空干燥, 得  
到 1.35g 标题化合物; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), δ(ppm): 7.75 (br, 1H, NH<sub>2</sub>), 2.75  
(s, 1H, CH<sub>3</sub>).

c) 4 - 氟基 - 2 - 乙氧羰基氨基 - 5 - 甲基 - 噻吩 - 3 - 磺酰胺

25 将 4 - 氟基 - 5 - 甲基 - 3 - 氨基磺酰基 - 噻吩 - 2 - 羰基叠氮化物(1.35g)  
分成小批用 5 分钟时间加到回流温度下的 50ml 无水乙醇中。将所得溶液回  
流 5 分钟, 然后蒸发。用 20ml 乙酸乙酯研磨剩余物得到结晶。滤出晶体,  
用乙酸乙酯漂洗, 然后干燥, 得到标题化合物; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), δ(ppm):  
9.45 (s, 1H, NH), 7.82 (br, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.23 (q, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.51 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.25  
(t, 3H, CH<sub>3</sub>).

d) N - ( 4 - 氟基 - 2 - 乙氧羰基氨基 - 5 - 甲基 - 3 - 噻吩基磺酰基 )  
- N' - 异丙基硫脲

30 将 4 - 氟基 - 2 - 乙氧羰基氨基 - 5 - 甲基 - 噻吩 - 3 - 磺酰胺  
(0.50g), 碳酸钾(0.36g)和异硫氰酸异丙酯(300μl) 的混合物的 10ml 无水丙酮



在 55 °C 加热 18 小时，然后蒸发至干。将剩余物溶解于水(10ml)，滴加 1M 盐酸，使 pH 达到 2。滤出沉淀，用少量水漂洗，然后干燥，得到 0.34g 标题化合物； m.p. 169 - 171 °C。

5 e) 7 - 氟基 - 3 - 异丙基氨基 - 6 - 甲基 - 4H - 噻吩并[2,3-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 - 4 - 羧酸乙酯 1,1 - 二氧化物

向在 0 °C 搅拌的 N - ( 4 - 氟基 - 2 - 乙氧羰基氨基 - 5 - 甲基 - 3 - 噻吩基磺酰基 ) - N' - 异丙基硫脲(0.3g)和三乙胺(320 $\mu$ l)的 10ml 无水 THF 溶液中加入 750 $\mu$ l 20 % 光气的甲苯溶液。将混合物在 0 °C 搅拌 1 小时，然后蒸发至干。剩余物用水(10ml)研磨，滤出沉淀，滤饼用水漂洗，然后干燥，  
10 得到 0.24g 粗标题化合物； m.p. 116 - 119 °C。无需纯化，产物即可用于下步反应。

f) 7 - 氟基 - 3 - 异丙基氨基 - 6 - 甲基 - 4H - 噻吩并[2,3-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物

将 7 - 氟基 - 3 - 异丙基氨基 - 6 - 甲基 - 4H - 噻吩并[2,3-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 - 4 - 羧酸乙酯 1,1 - 二氧化物(0.15g)和 1M 氢氧化钠水溶液(5ml)混合物在室温下搅拌 1h。过滤混合物，滴加 4M 盐酸，使 pH 达到 1 - 2。搅拌 30 分钟后滤出沉淀，用少量水漂洗，然后干燥，得到标题化合物； m.p. 235 - 238 °C； <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ (ppm): 11.35 (s, 1H, NH), 7.55 (br d, 1H, NH), 3.98-3.77 (m, 1H, CH), 2.50 (s, 1H, CH<sub>3</sub>), 1.15 (d, 6H, CH<sub>3</sub>)。  
15

20 实施例 2

7 - 氟基 - 6 - 甲基 - 3 - 丙基氨基 - 4H - 噻吩并[2,3-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物

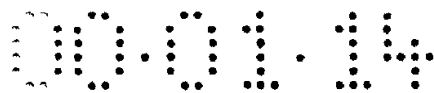
a) N - ( 4 - 氟基 - 2 - 乙氧羰基氨基 - 5 - 甲基 - 3 - 噻吩基磺酰基 ) - N' - 丙基硫脲

25 用类似实施例 1-d 所述合成方法，从 4 - 氟基 - 2 - 乙氧羰基氨基 - 5 - 甲基 - 噻吩 - 3 - 磺酰胺和异硫氰酸丙酯制备标题化合物； m.p. 167 - 168 °C。

b) 7 - 氟基 - 6 - 甲基 - 3 - 丙基氨基 - 4H - 噻吩并[2,3-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 - 4 - 羧酸乙酯 1,1 - 二氧化物

30 用类似实施例 1-e 所述合成方法，通过将 N - ( 4 - 氟基 - 2 - 乙氧羰基氨基 - 5 - 甲基 - 3 - 噻吩基磺酰基 ) - N' - 异丙基硫脲闭环，制备标题





化合物; m.p. 175 - 179 °C。

c) 7 - 氟基 - 6 - 甲基 - 3 - 丙基氨基 - 4H - 噻吩并[2,3-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物

用类似实施例 1-f 所述合成方法, 通过将 7 - 氟基 - 3 - 丙基氨基 - 6 - 甲基 - 4H - 噻吩并[2,3-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 - 4 - 羧酸乙酯 1,1 - 二氧化物水解, 然后脱羧基化, 制备标题化合物; m.p.293-298 °C; <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>), δ(ppm): 11.6(s, 1H, NH), 7.65(br, 1H, NH), 3.14(dd, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.58(s, 1H, CH<sub>3</sub>), 1.65-1.4(m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.89(t, 3H, CH<sub>3</sub>)。

实施例 3

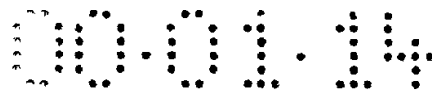
10 6 - 氯 - 3 - (3 - 甲基丁基) 氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物

a) N - (3 - 氨基 - 5 - 氯 - 2 - 噻吩基磺酰基) - N' - (3 - 甲基丁基) 硫脲

将叔丁醇钾(0.49g, 4.4mmol)加到 3 - 氨基 - 5 - 氯噻吩 - 2 - 磺酰胺盐 15 酸盐(0.5g, 2.0mmol)的无水 N,N - 二甲基甲酰胺(5ml)溶液中, 并在冰浴中搅拌。 10 分钟后将异硫氰酸 3 - 甲基丁基酯(0.31g, 2.4mmol)滴加到所得悬浮液中, 并将混合物在 0 - 20 °C 搅拌 3.5h。在 40 °C 蒸发掉大部分溶剂, 然后将剩余物溶于 25ml 水, 用脱色活性炭处理, 过滤。用乙酸将滤液酸化至 pH 3-4, 过滤后得到 0.21g (29%)标题化合物; m.p. 114 - 115 °C 分解; <sup>1</sup>H-NMR 20 (DMSO-d<sub>6</sub>): δ0.85(d, 6H, 2 × CH<sub>3</sub>), 1.40 (q, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.50 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.45 (q, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.45 (br, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.65(s, 1H, H-4), 8.30(br t, 1H, NH), 11.3(br s, 1H)。

b) 6 - 氯 - 3 - (3 - 甲基丁基) 氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物

25 将光气(0.242ml, 20%于甲苯)滴加到 N - (3 - 氨基 - 5 - 氯 - 2 - 噻吩基磺酰基) - N' - (3 - 甲基丁基) 硫脲(0.153g, 0.42mmol)和无水三乙胺(0.118ml, 0.85mmol)的无水四氢呋喃(3ml)溶液中, 并在 0 °C 搅拌。将混合物在 0 °C 搅拌 2h 后蒸干。从乙酸乙酯结晶, 滤出沉淀, 水洗后干燥, 得到 38mg (27%)标题化合物; mp230-231.5 °C, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ0.90(d, 6H, 2 30 × CH<sub>3</sub>), 1.40 (q, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.60 (m, 1H, CH), 3.20 (q, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.05 (s, 1H, H-5), 7.25 (br s, 1H, NH), 10.95(s, 1H, NH), MS: M/e 307(M + )。



#### 实施例 4

6 - 氯 - 3 - ( 1 - 甲基庚基 ) 氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪  
1,1 - 二氧化物

a) N - ( 3 - 氨基 - 5 - 氯 - 2 - 噻吩基磺酰基 ) - N' - ( 1 - 甲基庚基 )  
5 硫脲

用类似实施例 3-a 所述方法, 从 3 - 氨基 - 5 - 氯噻吩 - 2 - 磺酰胺盐  
酸盐和异硫氰酸 1 - 甲基庚基酯开始制备标题化合物, 得到浆状物 ( 产率 29  
% ); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ0.90(t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.10 (d, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.25 (m, 8H),  
1.47(m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.25 (p, 1H, CH), 6.5 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.65 (s, 1H, H-4),  
10 7.95(br, 1H, NH), 11.2(br s, 1H).

b) 6 - 氯 - 3 - ( 1 - 甲基庚基 ) 氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二  
嗪 1,1 - 二氧化物

用类似实施例 3-b 所述方法, 从 N - ( 3 - 氨基 - 5 - 氯 - 2 - 噻吩基  
磺酰基 ) - N' - ( 1 - 甲基庚基 ) 硫脲开始制备标题化合物 ( 产率 71 % );  
15 mp 179-181 °C, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ0.85(d, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.15 (d, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.30  
(m, 8H), 1.45 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.75 (p, 1H, CH), 7.05 (s, 1H, H-5), 7.10(br, s, 1H,  
NH), 10.65 (s, 1H, NH). MS: M/e 349(M +).

#### 实施例 5

6 - 氯 - 3 - ( 1 - 乙基戊基 ) 氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪  
20 1,1 - 二氧化物

a) N - ( 3 - 氨基 - 5 - 氯 - 2 - 噻吩基磺酰基 ) - N' - ( 1 - 乙基戊基 )  
硫脲

用类似实施例 3-a 所述方法, 从 3 - 氨基 - 5 - 氯噻吩 - 2 - 磺酰胺盐  
酸盐和异硫氰酸 1 - 乙基戊基酯开始制备标题化合物, 得到浆状物 ( 产率 36  
25 % ); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ0.8(2q, 6H, 2 × CH<sub>3</sub>), 1.2 (m, 4H), 1.5 (m, 4H),  
4.20(sextet, 1H, CH), 6.55 (br, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.65 (s, 1H, H-4), 7.85 (br d, 1H,  
NH), 11.3(br s, 1H, NH).

b) 6 - 氯 - 3 - ( 1 - 乙基戊基 ) 氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二  
嗪 1,1 - 二氧化物

用类似实施例 3-b 所述方法, 从 N - ( 3 - 氨基 - 5 - 氯 - 2 - 噻吩基  
磺酰基 ) - N' - ( 1 - 乙基戊基 ) 硫脲开始制备标题化合物 ( 产率 35 % );

mp 165-167.5 °C, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ0.85(2, q, 6H, 2 × CH<sub>3</sub>), 1.25 (m, 4H), 1.45(m, 4H), 3.65 (m, 1H, CH), 7.0 (br, 1H, NH), 7.05 (s, 1H, H-5), 10.65 (br s, 1H, NH). MS: M/e 335(M +).

实施例 6

5 6 - 氯 - 3 - ( 2 - 甲基丁基 ) 氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物

a) N - ( 3 - 氨基 - 5 - 氯 - 2 - 噻吩基磺酰基 ) - N' - ( 2 - 甲基丁基 ) 硫脲

10 用类似实施例 3-a 所述方法, 从 3 - 氨基 - 5 - 氯噻吩 - 2 - 磺酰胺盐  
酸盐和异硫氰酸 2 - 甲基丁基酯开始制备标题化合物, 得到浆状物 ( 产率 28 % ); mp 116.5-118 °C, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ0.8(2 d, 6H, 2 × CH<sub>3</sub>), 1.10(m, 1H), 1.30(m, 1H), 1.65(m, 1H), 3.40(m, 2H + HDO, CH<sub>2</sub>), 6.45(br, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.65(s, 1H, H-4), 8.25(br t, 1H, NH), 11.3(br s, 1H).

15 b) 6 - 氯 - 3 - ( 2 - 甲基丁基 ) 氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物

用类似实施例 3-b 所述方法, 从 N - ( 3 - 氨基 - 5 - 氯 - 2 - 噻吩基磺酰基 ) - N' - ( 2 - 甲基丁基 ) 硫脲开始制备标题化合物 ( 产率 49 % ); mp 232-234 °C, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ0.85(2 d, 6H, 2 × CH<sub>3</sub>), 1.15(m, 1H), 1.40(m, 1H), 1.60(m, 1H), 3.10(m, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.05(s, 1H, H-5), 7.25(br, 1H, NH),  
20 10.85(br s, 1H, NH). MS: M/e 307(M +).

C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> 的元素分析

计算值: C 39.02; H 4.58; N 13.65;

实测值: C 38.98; H 4.72; N 13.40。

实施例 7

25 6 - 氯 - 3 - ( 1 - 甲基己基 ) 氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物

a) N - ( 3 - 氨基 - 5 - 氯 - 2 - 噻吩基磺酰基 ) - N' - ( 1 - 甲基己基 ) 硫脲

用类似实施例 3-a 所述方法, 从 3 - 氨基 - 5 - 氯噻吩 - 2 - 磺酰胺盐  
30 酸盐和异硫氰酸 1 - 甲基己基酯开始制备标题化合物, 得到浆状物 ( 产率 43 % ); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ0.85(t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.10(d, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.25(m, 6H),

1.45(m, 2H), 4.25(m, 1H, CH), 6.50(br, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.65(s, 1H, H-4), 7.93(br, 1H, NH), 11.3(br s, 1H, NH).

b) 6-氯-3-(1-甲基己基)氨基-4H-噻吩并[3,2-e]-1,2,4-噻二嗪1,1-二氧化物

5 用类似实施例 3-b 所述方法, 从 N-(3-氨基-5-氯-2-噻吩基磺酰基)-N'-(1-甲基己基)硫脲开始制备标题化合物(产率 63 %); mp 158-162 °C, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.85(t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.15(d, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.25(m, 6H), 1.45(m, 2H), 3.75(m, 1H, CH), 7.05(s, 1H, H-5), 7.15(br s, 1H, NH), 10.75(br s, 1H, NH). MS: M/e 335(M<sup>+</sup>).

10

#### 实施例 8

6-氯-3-(环戊基)氨基-4H-噻吩并[3,2-e]-1,2,4-噻二嗪1,1-二氧化物

a) N-(3-氨基-5-氯-2-噻吩基磺酰基)-N'-环戊基硫脲

15 用类似实施例 3-a 所述方法, 从 3-氨基-5-氯噻吩-2-磺酰胺盐酸盐和异硫氰酸环戊基酯开始制备标题化合物(产率 46 %); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.30-1.70(m, 6H), 1.90(m, 2H), 4.40(sextet, 1H, CH), 6.55(br, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.65(s, 1H, H-4), 8.15(br d, 1H, NH), 11.2(br s, 1H, NH).

b) 6-氯-3-(环戊基)氨基-4H-噻吩并[3,2-e]-1,2,4-噻二嗪1,1-二氧化物

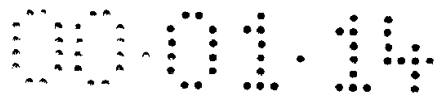
20 用类似实施例 3-b 所述方法, 从 N-(3-氨基-5-氯-2-噻吩基磺酰基)-N'-环戊基硫脲开始制备标题化合物(产率 57 %); mp 291-292 °C, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.40-1.70(m, 6H, CH<sub>3</sub>), 1.90(m, 2H), 3.95(sextet, 1H, CH), 7.05(s, 1H, H-5), 7.3(br, 1H, NH), 10.70(br s, 1H, NH). MS: M/e 305(M<sup>+</sup>).

#### 实施例 9

25 6-氯-3-(环己基甲基)氨基-4H-噻吩并[3,2-e]-1,2,4-噻二嗪1,1-二氧化物

a) N-(3-氨基-5-氯-2-噻吩基磺酰基)-N'-环己基甲基硫脲

用类似实施例 3-a 所述方法, 从 3-氨基-5-氯噻吩-2-磺酰胺盐酸盐和异硫氰酸环己基甲基酯开始制备标题化合物, 得到浆状物(产率 8 %); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.95(m, 2H), 1.25(m, 3H), 1.70(m, 6H), 3.45(d,



2H, CH<sub>2</sub>), 4.45(br, HDO + NH), 6.65(s, 1H, H-4).

b) 6 - 氯 - 3 - (环己基甲基)氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪  
1,1 - 二氧化物

用类似实施例 3-b 所述方法, 从 N - (3 - 氨基 - 5 - 氯 - 2 - 噻吩基  
5 磺酰基) - N' - 环己基甲基硫脲开始制备标题化合物 (产率 68 %); m.p. >  
200 °C 分解; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.90(m, 2H), 1.15(m, 3H), 1.70(m, 6H),  
3.05(t, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.05(s, 1H, H-5), 7.25(br, 1H, NH), 10.95(br s, 1H,  
NH).MS:M/e 333(M +).

#### 实施例 10

10 3 - (6 - 氯 - 1,4 - 二氢 - 1,1 - 二氧噻吩并[3,2-e]-1λ<sup>6</sup>,2,4 - 噻二嗪 - 3  
- 基氨基) 丁酸乙酯

a) 3 - {3 - [(3 - 氨基 - 5 - 氯噻吩 - 2 - 基)磺酰基]硫脲基} 丁酸乙酯

用类似实施例 3-a 所述方法, 从 3 - 氨基 - 5 - 氯噻吩 - 2 - 磺酰胺盐  
15 酸盐和 3 - 异硫氰基丁酸乙酯开始制备标题化合物 (产率 93 %); <sup>1</sup>H-NMR  
(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.18(d, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.20(t, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.61(m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.08(q, 2H,  
CH<sub>2</sub>), 4.58(m, 1H, CH), 6.46(br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.65(s, 1H, H-4), 8.34(br d, 1H,  
NH), 11.35(br s, 1H).

b) 3 - (6 - 氯 - 1,4 - 二氢 - 1,1 - 二氧噻吩并[3,2-e]-1λ<sup>6</sup>,2,4 - 噻二嗪 -  
3 - 基氨基) 丁酸乙酯

20 用类似实施例 3-b 所述方法, 从 3 - {3 - [(3 - 氨基 - 5 - 氯噻吩 - 2  
- 基)磺酰基]硫脲基} 丁酸乙酯开始制备标题化合物, 并经过柱色谱纯化 (产  
率 71 %); m.p. 151 - 155 °C (乙酸乙酯); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.18(t, 3H,  
CH<sub>3</sub>), 1.20(d, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.57(m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.07(q, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.17(m, 1H, CH),  
7.05(s, 1H, H-5), 7.25(br, 1H, NH), 10.99(s, 1H, NH); MS: m/e 351/353(M +).

25 C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>ClO<sub>4</sub>S<sub>2</sub> · 0.2 乙酸乙酯的元素分析;

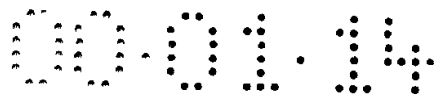
计算值: C 38.36; H 4.26; N 11.37;

实测值: C 38.35; H 4.18; N 11.58。

#### 实施例 11

30 3 - (6 - 氯 - 1,4 - 二氢 - 1,1 - 二氧噻吩并[3,2-e]-1λ<sup>6</sup>,2,4 - 噻二嗪 - 3  
- 基氨基) 丁酸

室温下将 3 - (6 - 氯 - 1,4 - 二氢 - 1,1 - 二氧噻吩并[3,2-e]-1λ<sup>6</sup>,2,4



-噻二嗪-3-基氨基)丁酸乙酯(0.5g, 1.42mmol)在5ml 2N 氢氧化钠中搅拌2小时, 将其水解成酸。溶液用脱色活性炭处理, 过滤, 并用4M 盐酸酸化至pH 2。滤出所得沉淀, 水洗并干燥, 得到294mg (64%)标题化合物; m.p.218-223 °C, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.19(d, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.49(m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.10(m, 1H, CH), 7.06(s, 1H, H-5), 7.25(br, 1H, NH), 10.99(s, 1H, NH), 12.38(br s, 1H, OH); MS: m/e 305/307(M-H<sub>2</sub>O) + ;

C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>ClO<sub>4</sub>S<sub>2</sub> 的元素分析

计算值: C 33.39; H 3.11; N 12.98;

实测值: C 33.62; H 3.11; N 12.81。

10

### 实施例 12

6-氯-3-(3-羟基-1-甲基丙基)氨基-4H-噻吩并[3,2-e]-1,2,4-噻二嗪 1,1-二氧化物

将甲苯(5ml)冷却到 10 °C, 然后先后加入氯化铝锂(114mg, 3mmol)和 0.53ml 四氢呋喃。将 3-(6-氯-1,4-二氢-1,1-二氧噻吩并[3,2-e]-1λ<sup>6</sup>,2,4-噻二嗪-3-基氨基)丁酸乙酯(352mg, 1 mmol)加到所得冷溶液中, 并将混合物在 0 °C 搅拌 2 小时, 然后在室温搅拌过夜。将混合物在冰浴上冷却, 先后滴加 10ml 水和 5-10ml 20% 硫酸。混合物用乙醚(3 × 30ml)萃取, 有机相用水洗涤, 干燥并蒸发至干。将粗产物与在水相中形成的固体混合, 并用硅胶柱色谱纯化, 乙酸乙酯/甲醇(9:1)洗脱, 得到 120mg (39%) 标题化合物; m.p.199-203 °C; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.14(d, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.65(m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.48(m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.90(m, 1H, CH), 4.60(br s, 1H, OH), 7.06(s, 1H, H-5), 7.17(br, 1H, NH), 10.86(s, 1H, NH); MS: m/e 309/311(M + );

15

20 C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>ClO<sub>3</sub>S<sub>2</sub> · 0.15 乙酸乙酯的元素分析

计算值: C 35.70; H 4.12; N 13.01;

25 实测值: C 35.7; H 4.1; N 13.1。

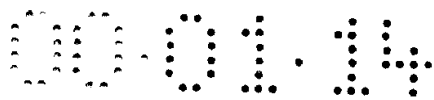
### 实施例 13

(R)-6-氯-3-(1-苯基乙基)氨基-4H-噻吩并[3,2-e]-1,2,4-噻二嗪 1,1-二氧化物

30

a) (R)-N-(3-氨基-5-氯-2-噻吩基磺酰基)-N'-(1-苯基乙基)硫脲

用类似实施例 3-a 所述方法, 从 3-氨基-5-氯噻吩-2-磺酰胺盐



酸盐和异硫氰酸 D -  $\alpha$  - 甲基苄基酯开始制备标题化合物 (产率 96 %, 不纯产物);  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.46(d, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 5.36(quint, 1H, CH), 6.45(br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.64(s, 1H, H-4), 7.2-7.4(m, 5H, ArH), 8.53(br d, 1H, NH), 11.3(br s, 1H).

5 b) (R) - 6 - 氯 - 3 - (1 - 苄基乙基) 氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物

用类似实施例 3-b 所述方法, 从粗产物(R) - N - (3 - 氨基 - 5 - 氯 - 2 - 噻吩基磺酰基) - N' - (1 - 苄基乙基) 硫脲开始制备标题化合物, 并经过硅胶柱色谱纯化, 二氯甲烷/甲醇 (19: 1) 洗脱 (产率 17 %); m.p. 10 218 - 220  $^{\circ}\text{C}$  (乙酸乙酯);  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.48(d, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.97(quint, 1H, CH), 7.10(s, 1H, H-5), 7.2-7.4(m, 5H, ArH), 7.73(br, 1H, NH), 10.81(s, 1H, NH); MS: m/e 341/343( $\text{M}^+$ );

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{ClO}_2\text{S}_2$  的元素分析

计算值: C 45.68; H 3.54; N 12.29;

15 实测值: C 45.83; H 3.55; N 12.04。

实施例 14

(S) - 3 - 仲丁基氨基 - 6 - 氯 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物

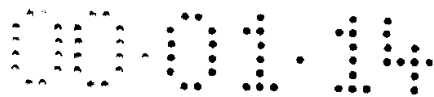
在一个密封的烧瓶中将 3,6 - 二氯 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二  
20 嗪 1,1 - 二氧化物(257mg, 1.0mmol)和(S) - (+) - 仲丁胺(0.31ml, 3.0mmol)的  
10ml 无水乙醇溶液在 80  $^{\circ}\text{C}$  搅拌 4 天。将冷却的溶液真空浓缩, 剩余物与水  
(10ml)一起搅拌, 然后用 4M 盐酸将 pH 调至 2。通过在 0  $^{\circ}\text{C}$  搅拌使最初形成  
的胶状产物结晶。滤出沉淀, 用水洗涤, 并从乙酸乙酯/甲醇重结晶, 然后在  
30  $^{\circ}\text{C}$  真空干燥过夜, 得到 181mg (62%) 纯的标题化合物; m.p. 228 - 230  $^{\circ}\text{C}$   
25 (乙酸乙酯);  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  0.88(t, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.14(d, 3H,  $\text{CH}_3$ ),  
1.49(m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.68(m, 1H, CH), 7.08(s, 1H, H-5), 7.13(br, 1H, NH),  
10.73(br s, 1H, NH); MS: m/e 293/295( $\text{M}^+$ );

$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_3\text{ClO}_2\text{S}_2$  的元素分析

计算值: C 36.79; H 4.12; N 14.30;

30 实测值: C 36.9; H 4.1; N 14.2。

实施例 15



6 - 氯 - 3 - 异丙基氨基 - 4H - 噻吩并[2,3-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物

a) N - [5 - 氯 - 3 - (异丙硫代氨基甲酰基) 氨磺酰基噻吩 - 2 - 基] 乙酰胺

5 将叔丁醇钾(135mg, 1.2mmol)加到 N - (5 - 氯 - 3 - 氨磺酰基噻吩 - 2 - 基) 乙酰胺(255mg, 1.0mmol)的无水 N,N - 二甲基甲酰胺(5ml)溶液中, 并在冰浴中搅拌。5min 后滴加异硫氰酸异丙酯(0.128ml, 1.2mmol), 并将溶液在 0 °C 搅拌 30min, 然后在室温搅拌 3h。再在溶液中加入叔丁醇钾(135mg, 1.2mmol), 并在室温下连续搅拌 1h。在 <50 °C 蒸发掉溶剂, 然后将剩余物溶  
10 于 10ml 水, 用 4M 盐酸将水溶液调至 pH 2。滤出沉淀, 水洗并干燥, 得到 274mg (77%) 标题化合物的粗产物; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.12(d, 6H, 2 × CH<sub>3</sub>), 2.28(s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 4.21(m, 1H, NCH), 7.15(s, 1H, H-4), 8.34(br d, 1H, NH), 10.26(s, 1H, NH).

b) 6 - 氯 - 3 - 异丙基氨基 - 4H - 噻吩并[2,3-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物

15 将光气(0.416ml, 20%于甲苯)滴加到 N - [5 - 氯 - 3 - (异丙硫代氨基甲酰基) 氨磺酰基噻吩 - 2 - 基] 乙酰胺(261mg, 0.73mmol)和无水三乙胺(0.209ml, 1.5mmol)的无水四氢呋喃(5ml)溶液中, 并在 0 °C 搅拌。将混合物在 0 °C 搅拌 1 小时后将其蒸发至干。在 10ml 水中研磨剩余物, 滤出沉淀并水洗。  
20 最后, 通过在室温下在 2ml 2N 氢氧化钠中搅拌 90 分钟继续脱乙酰化。用 4M 盐酸将溶液酸化至 pH 2, 滤出沉淀, 与脱色活性炭一起从乙酸乙酯重结晶, 得到 44mg (21%) 纯标题化合物; m.p. 272 - 274 °C (乙酸乙酯); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.16(d, 6H, 2 × CH<sub>3</sub>), 3.85(m, 1H, NCH), 7.23(s, 1H, H-7), 7.48(br d, 1H, NH), 11.12(s, 1H, NH); MS: m/e 279/281(M +).

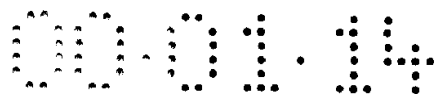
25 实施例 16

6 - 氯 - 3 - 环戊基氨基 - 4H - 噻吩并[2,3-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物

a) N - [5 - 氯 - 3 - (环戊硫代氨基甲酰基) 氨磺酰基噻吩 - 2 - 基] 乙酰胺

30 用类似实施例 15-a 所述方法, 从 N - (5 - 氯 - 3 - 氨磺酰基噻吩 - 2 - 基) 乙酰胺和异硫氰酸环戊基酯开始制备标题化合物 (粗产物的产率为 93





%);  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.3-2.0(m, 8H,  $(\text{CH}_2)_4$ ), 2.28(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.32(sext, 1H, CH), 7.16(s, 1H, H-4), 8.48(br d, 1H, NH), 10.23(br s, 1H, NH).

b) 6 - 氯 - 3 - 环戊基氨基 - 4H - 噻吩并[2,3-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物

5 用类似实施例 15-b 所述方法, 从粗产物 N - [5 - 氯 - 3 - (环戊硫代氨基甲酰基) 氨磺酰基噻吩 - 2 - 基] 乙酰胺开始制备标题化合物 (产率 32%); m.p. 280 - 282  $^{\circ}\text{C}$  (乙醇水溶液);  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.4-2.0(m, 8H,  $(\text{CH}_2)_4$ ), 3.96(sext, 1H, CH), 7.23(s, 1H, H-7), 7.62(br, 1H, NH), 11.09(s, 1H, NH); MS: m/e 305/307(M +).

10

#### 实施例 17

6 - 溴 - 3 - 异丙基氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物

15 将溴(0.12ml, 2.3mmol)滴加到 6 - 氯 - 3 - 异丙基氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物(280mg, 1.0mmol)的 10ml 乙酸溶液中, 并将混合物在密封的烧瓶中在 100  $^{\circ}\text{C}$  搅拌 24 小时。将冷却的混合物蒸发至干, 剩余物与水一起研磨, 得到固体。将其从乙醇/水 (1: 1) 重结晶, 得到 118mg (39%) 带有 10% 起始原料的标题化合物; m.p. 约 279  $^{\circ}\text{C}$  (乙醇水溶液);  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.16(d, 6H,  $2 \times \text{CH}_3$ ), 3.86(m, 1H, CH), 7.14(s, 1H, H-5), 7.18(br, 1H, NH), 10.74(s, 1H, NH); MS: m/e 323/325(M +).

20

#### 实施例 18

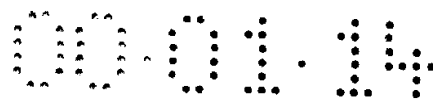
3 - 异丙基氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物

25 将粉状氢氧化钾(128mg, 2.28mmol)加到 6 - 氯 - 3 - 异丙基氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物(319mg, 1.14mmol)的 25ml 甲醇溶液中, 并将混合物在室温和大气压下用 150mg 10% 钨碳氢化 3 天。过滤除去催化剂, 用乙醇和水洗涤。合并的滤液用 4M 盐酸酸化, 然后蒸发至干。剩余物从水/乙醇重结晶, 最后与脱色活性炭一起从乙酸乙酯重结晶, 得到含有起始原料的标题化合物。经过硅胶柱色谱法除去起始原料;  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.16(d, 6H,  $2 \times \text{CH}_3$ ), 3.88(m, 1H, CH), 6.95(d, 1H, H-5), 7.03(br d, 1H, NH), 7.88(d, 1H, H-6), 10.70(br s, 1H).

30

#### 实施例 19

3 - 异丙基氨基 - 7 - 甲基 - 4H - 噻吩并[2,3-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二



## 氧化物

### a) 氰基甲磺酰胺

在-10 °C用氨将无水 THF(200ml)饱和,然后在-10 °C搅拌的同时用 20min 时间将氰基甲磺酰氯(13.9g, 根据 Sammes 等人,《化学学会杂志》(J.Chem.Soc.), 1971, 2151 - 5155, 所述方法制备)的 10ml 无水 THF 溶液分几小批加入。添加完后将温度升至 0 °C, 然后过滤反应混合物。除去滤液中的溶剂, 剩余物经硅胶柱色谱纯化, 乙酸乙酯洗脱, 得到标题化合物为米色晶体; m.p. 97-99 °C; IR(KBr),  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3316, 3328(N-H), 2266(C $\equiv$ N), 1371, 1151(SO<sub>2</sub>).

### 10 b) 2 - 氨基 - 4 - 甲基 - 噻吩 - 3 - 磺酰胺

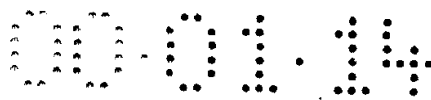
氮气下将氰基甲磺酰胺(1.0g), 2,5 - 二羟基 - 2,5 - 二甲基 - 1,4 - 二噻烷(0.75g)和三乙胺(100 $\mu$ l)的绝对乙醇(7ml)混合物在 45 - 50 °C加热 3h。蒸发除去溶剂, 剩余物在水(30ml)和乙酸乙酯(50ml)之间分配。水相用 4  $\times$  50ml 乙酸乙酯萃取。合并的乙酸乙酯相用硫酸钠干燥, 然后蒸发。剩余物经 15 硅胶柱色谱纯化, 乙酸乙酯洗脱, 得到标题化合物为黄色固体(0.65g, 产率 41%); m.p.142-144 °C; <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD),  $\delta(\text{ppm})$ : 7.19(s, 1H, C(5)H), 4.88(br, 4H, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> + H<sub>2</sub>O), 4.71(s, 2H, NH<sub>2</sub>), 2.41(s, 3H, CH<sub>3</sub>); MS:192(M<sup>+</sup>), 112(M<sup>+</sup>-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 72(CH<sub>3</sub>-C<sub>2</sub>HS<sup>+</sup>).

### c) N - ( 2 - 氨基 - 4 - 甲基 - 3 - 噻吩基磺酰基 ) - N' - 异丙基硫脲

20 氮气下将 2 - 氨基 - 4 - 甲基 - 噻吩 - 3 - 磺酰胺(0.30g), 碳酸钾(0.32g)和异硫氰酸异丙基酯(272 $\mu$ l)的无水丙酮(5ml)混合物在 50 - 55 °C加热过夜。蒸发除去溶剂, 将剩余物溶解于水(15ml)。用 4M 盐酸将溶液调至 pH 2, 并将混合物搅拌 30min。滤出沉淀的晶体, 用少量水漂洗, 然后干燥, 得到 0.24g 标题化合物(产率 54%); m.p. 118 - 120 °C。

### 25 d) 3 - 异丙基氨基 - 7 - 甲基 - 4H - 噻吩并[2,3-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物

将 20 % 光气的甲苯溶液(715 $\mu$ l)加到搅拌和冷却着的 N - ( 2 - 氨基 - 4 - 甲基 - 3 - 噻吩基磺酰基 ) - N' - 异丙基硫脲(0.22g)和三乙胺(313 $\mu$ l)的无水 THF (5ml)溶液中, 并保持温度在 5 °C 以下。搅拌 1.5h 后蒸发混合物, 30 然后用 10ml 水研磨。过滤收集沉淀, 干燥后得到 0.14g 粗产物。将所得晶体与 5ml 乙酸乙酯一起在 70 °C 加热。将混合物冷却到 0 °C 10min 后进行过滤。



用少量乙酸乙酯漂洗滤饼,干燥后得到 0.087g (产率 45 %)标题化合物为褐色晶体; m.p. 152-154 °C; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ(ppm): 7.10(br d, 1H, NH), 6.61(s, 1H, N(4)H), 6.52(s, 1H, C(6)H), 3.89(m, 1H, CH), 2.32(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.18(d, 6H, CH<sub>3</sub>).

5

#### 实施例 20

6 - 氯 - 3 - 环丁基氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物

将 3,6 - 二氯 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物 (257mg, 1.0mmol)的环丁基胺(1.0ml)溶液在密封的烧瓶中于 90 °C 搅拌 18h。

10 将溶液冷却后进行真空浓缩,剩余物与水(10ml)一起在 0 °C 搅拌,然后用 4M 盐酸将 pH 调至 2。滤出产物,用水洗,并从甲醇/乙酸乙酯重结晶,然后在室温下真空干燥,得到 155mg (53%)纯标题化合物; m.p. 315 - 317 °C 分解; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.58-1.75(m, 2H), 1.89-2.05(m, 2H), 2.19-2.30(m, 2H), 4.16(m, 1H), 7.06(s, 1H), 7.62(br s, 1H), 10.83(br s, 1H); MS: m/e 291/293(M<sup>+</sup>);

15

C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>ClO<sub>2</sub>S<sub>2</sub> 的元素分析

计算值: C 37.05; H 3.45; N 14.40;

实测值: C 37.18; H 3.48; N 14.19。

#### 实施例 21

20 6 - 氯 - 3 - (2 - 羟基乙基) 氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物

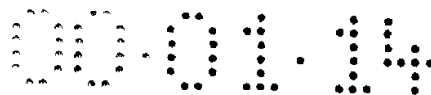
将 3,6 - 二氯 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物 (206mg, 0.8mmol)的乙醇胺(1.0ml)溶液在密封的烧瓶中于 100 °C 搅拌 18 小时。将溶液冷却后进行真空浓缩,剩余物与水(5ml)一起在 0 °C 搅拌,然后用 4M 盐酸将 pH 调至 2。滤出产物,用水洗,并从乙醇/水重结晶,得到 135mg (60%)纯标题化合物; m.p. 260 - 261 °C 分解; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.26(变形的 q, 2H), 3.50(t, 2H), 4.85(br s, 1H), 7.07(s, 1H), 7.20(br s, 1H), 10.9(br s, 1H); MS:m/e 281/283(M<sup>+</sup>);

25

C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>3</sub>ClO<sub>3</sub>S<sub>2</sub> 的元素分析

30 计算值: C 29.84; H 2.86; N 14.91;

实测值: C 30.13; H 2.84; N 14.79。



### 实施例 22

(±)-3-外型-双环[2.2.1]庚-2-基氨基-6-氯-4H-噻吩并[3,2-e]-1,2,4-噻二嗪 1,1-二氧化物

将 3,6-二氯-4H-噻吩并[3,2-e]-1,2,4-噻二嗪 1,1-二氧化物 (206mg, 0.8mmol) 的表-2-氨基降冰片烷(1.0ml)溶液在密封的烧瓶中于 100 °C 搅拌 20 小时。将混合物与水(10ml)一起在 0 °C 搅拌, 然后用 4M 盐酸将 pH 调至 2。滤出产物, 用水洗, 并从乙酸乙酯/甲醇重结晶, 得到 168mg (63%) 纯标题化合物; m.p. 323 - 324 °C 分解; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.05-1.55(m, 7H), 1.68-1.77(m, 1H), 2.18-2.28(m, 2H), 3.51(m, 1H), 7.09(s, 1H), 7.2(br s, 1H), ca.10.5(br s, 1H).; MS: m/e 331/333(M<sup>+</sup>);

C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>ClO<sub>2</sub>S<sub>2</sub> 的元素分析

计算值: C 43.43; H 4.25; N 12.66;

实测值: C 43.67; H 4.26; N 12.55。

### 实施例 23

15 (R)-6-氯-3-(2-羟基丙基)氨基-4H-噻吩并[3,2-e]-1,2,4-噻二嗪 1,1-二氧化物

将 3,6-二氯-4H-噻吩并[3,2-e]-1,2,4-噻二嗪 1,1-二氧化物 (200mg, 0.78mmol) 的(R)-(-)-1-氨基-2-丙醇(1.0ml)溶液在密封的烧瓶中于 100 °C 搅拌 18 小时。冷却溶液, 将其与水(3ml)一起在 0 °C 搅拌, 然后用 4M 盐酸将 pH 调至 2。滤出产物, 用水洗, 并在室温真空干燥, 得到 170mg (74%) 纯标题化合物; mp 210-211 °C, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.08(d, 3H), 3.0-3.1(m, 1H), 3.15-3.25(m, 1H), 3.72-3.82(m, 1H), 4.91(br s, 1H), 7.09(s, 1H), 7.14(br s, 1H), 10.95(br s, 1H).; MS: m/e 297/295(M<sup>+</sup>);

C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>ClO<sub>3</sub>S<sub>2</sub> · 0.5H<sub>2</sub>O 的元素分析

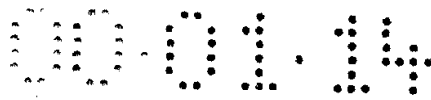
25 计算值: C 31.53; H 3.64; N 13.79;

实测值: C 31.57; H 3.58; N 13.58。

### 实施例 24

6-溴-3-异丙基氨基-4H-噻吩并[3,2-e]-1,2,4-噻二嗪 1,1-二氧化物

30 将溴(1.26ml, 25mmol)滴加到 6-氯-3-异丙基氨基-4H-噻吩并[3,2-e]-1,2,4-噻二嗪 1,1-二氧化物(2.3g, 8.2mmol)的 25ml 乙酸溶液中,



并将混合物在密封烧瓶中于 100 °C 搅拌 48 小时。将冷却的混合物蒸发至干，这时的剩余物由两种主要产物构成。将其与水一起研磨，得到固体。将固体与脱色活性炭一起从乙酸乙酯/甲醇重结晶，得到 538mg (20%) 标题化合物。在 Source RPC 15 柱上进行制备性 HPLC，用含有 0.1% TFA 的乙腈/水 (20: 80) 作洗脱剂，得到分析纯的样品； mp 282-283 °C, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.16(d, 6H), 3.86(m, 1H), 7.14(s, 1H), 7.18(br, 1H), 10.74(s, 1H); MS: m/e 323/325(M<sup>+</sup>);

C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>BrO<sub>2</sub>S<sub>2</sub> 的元素分析

计算值: C 29.64; H 3.11; N 12.96;

10 实测值: C 29.49; H 3.04; N 12.59。

#### 实施例 25

5,6 - 二溴 - 3 - 异丙基氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物

15 将上述 6 - 溴 - 3 - 异丙基氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物结晶得到的母液蒸发至干，剩余物用硅胶色谱法纯化，用二氯甲烷/甲醇 (95: 5) 洗脱。从乙酸乙酯重结晶，得到 270mg (8%) 纯标题化合物； mp 250-251 °C; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.18(d, 6H), 3.86(m, 1H), 7.18(br, 1H), 10.31(s, 1H); MS: m/e 405/403/401(M<sup>+</sup>);

C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>Br<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> 的元素分析

20 计算值: C 23.84; H 2.25; N 10.42;

实测值: C 24.14; H 2.18; N 10.25。

#### 实施例 26

6 - 氯 - 3 - 环己基氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物

25 a) N - (3 - 氨基 - 5 - 氯 - 2 - 噻吩基磺酰基) - N' - (环己基) 硫脲

用类似实施例 3-a 所述方法，从 3 - 氨基 - 5 - 氯噻吩 - 2 - 磺酰胺盐酸盐和异硫氰酸环己基酯开始制备标题化合物 (产率 78 %); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.1-1.9(m, 10H), 4.0(m, 1H), 6.45(br s, 2H), 6.66(s, 1H), 8.05(br d, 1H), 11.2(br s, 1H).

30 b) 6 - 氯 - 3 - 环己基氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物

用类似实施例 3-b 所述方法, 从 N - ( 3 - 氨基 - 5 - 氯 - 2 - 噻吩基磺酰基) - N' - ( 环己基) 硫脲开始制备标题化合物 ( 产率 66 % ); m.p. 282 - 284 °C ( 乙酸乙酯/甲醇); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.1-1.9(m, 10H), 3.55(m, 1H), 7.08(s, 1H), 7.19(br, 1H), 10.73(br s, 1H); MS: m/e 321/319(M<sup>+</sup>);

5 C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>ClO<sub>2</sub>S<sub>2</sub> 的元素分析

计算值: C 41.31; H 4.41; N 13.14;

实测值: C 41.66; H 4.45; N 12.99。

实施例 27

10 6 - 氯 - 3 - ( 呋喃 - 2 - 基甲基) 氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物

a) N - ( 3 - 氨基 - 5 - 氯 - 2 - 噻吩基磺酰基) - N' - ( 呋喃 - 2 - 基甲基) 硫脲

用类似实施例 3-a 所述方法, 从 3 - 氨基 - 5 - 氯噻吩 - 2 - 磺酰胺盐酸盐和异硫氰酸呋喃基酯开始制备标题化合物 ( 粗产物产率 92 % )。

15 b) 6 - 氯 - 3 - ( 呋喃 - 2 - 基甲基) 氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物

用类似实施例 3-b 所述方法, 从 N - ( 3 - 氨基 - 5 - 氯 - 2 - 噻吩基磺酰基) - N' - ( 呋喃 - 2 - 基甲基) 硫脲开始制备标题化合物, 经硅胶柱色谱纯化和二氯甲烷/甲醇 ( 19 : 1 ) 洗脱 ( 产率 11 % ); mp 224-225 °C;

20 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4.41(d, 2H), 6.33(m, 1H), 6.41(m, 1H), 7.05(s, 1H), 7.62(br s, 1H), 7.75(br t, 1H), 11.2(br s, 1H);

C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>N<sub>3</sub>ClO<sub>3</sub>S<sub>2</sub> 的元素分析

计算值: C 37.80; H 2.54; N 13.22;

实测值: C 37.87; H 2.51; N 13.10。

25 实施例 28

6 - 氟基 - 3 - 异丙基氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物

30 在 6 - 溴 - 3 - 异丙基氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物(243mg, 0.75mmol)的无水 N,N - 二甲基甲酰胺(2ml)溶液中加入氯化铜 ( I ) (135mg, 1.5mmol), 并将混合物在氮气下于 150 °C 搅拌 2 小时。待所得深色混合物慢慢冷却到室温后加水。加入 1N 氢氧化钠使所得悬浮液

呈碱性，过滤，用 4M 盐酸将滤液酸化。在 Source RPC 15 柱上进行制备性 HPLC，用含有 0.1% TFA 的乙腈/水（20：80）作洗脱剂，将所得沉淀纯化； LC-MS: m/e 271 (M+)<sup>+</sup>。

实施例 29

5 6 - 溴 - 3 - 环戊基氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物

10 将溴(0.12ml, 2.3mmol)滴加到 6 - 氯 - 3 - 环戊基氨基 - 4H - 噻吩并 [3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物(305mg, 1.0mmol)的 10ml 乙酸溶液中，并将混合物在密封烧瓶中于 100 °C 搅拌 21 h。将冷却的混合物蒸发至干，  
 15 剩余物与水一起研磨，得到固体。将固体从乙酸乙酯和乙醇重结晶，得到含有 33 % 原料的标题化合物(166mg, 47%)。经过制备性 HPLC 纯化，得到含有 3 % 原料的标题化合物； m.p. 287 - 294 °C 分解； <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.7(s, 1H, NH); 7.35(br s, 1H, NH); 7.13(s, 1H, H-7); 4.00(sextet, 1H); 1.9(m, 2H); 1.7 to 1.4ppm(m, 6H).

实施例 30

15 6 - 氯 - 3 - (2 - 甲基烯丙基) 氨基 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物

20 将 3,6 - 二氯 - 4H - 噻吩并[3,2-e] - 1,2,4 - 噻二嗪 1,1 - 二氧化物 (128mg, 0.5mmol)的 甲烯丙基胺(0.5ml)溶液在密封烧瓶中于 90 °C 搅拌 48 小时。将冷却了的溶液真空浓缩，剩余物与水(3ml)一起搅拌，然后加入 4M 盐酸将 pH 调至 2。滤出产物，水洗后得到 92mg (64%)纯标题化合物； m.p. 224 - 226 °C 分解； <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.72(s, 3H), 3.75(d, 2H), 4.83(s, 2H), 7.05(s, 1H), 7.45(br s, 1H), 11.0(br s, 1H).