

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02809145.0

C07D 327/02 (2006.01)  
C07C 323/22 (2006.01)  
A61K 31/39 (2006.01)  
A61P 9/10 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006年7月19日

[11] 授权公告号 CN 1264836C

[22] 申请日 2002.3.20 [21] 申请号 02809145.0

[30] 优先权

[32] 2001.3.22 [33] FR [31] 01/03877

[86] 国际申请 PCT/FR2002/000969 2002.3.20

[87] 国际公布 WO2002/081464 法 2002.10.17

[85] 进入国家阶段日期 2003.10.30

[71] 专利权人 皮埃尔法布雷医药公司

地址 法国布洛涅-比扬古

[72] 发明人 B·瓦谢 F·卡斯坦蒂-屈西阿特

G·约翰 B.勒格朗

审查员 夏凤娟

[74] 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司

代理人 程伟

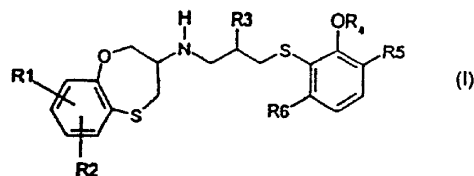
权利要求书 15 页 说明书 77 页 附图 4 页

## [54] 发明名称

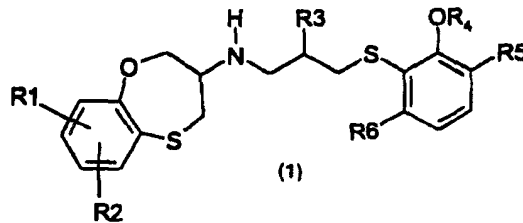
苯并噁嗪派生物及其在制备药物中的用途

## [57] 摘要

本发明涉及通式(1)所示的3-芳基硫代-丙基-氨基-3,4-二氢-2H-1,5-芳基噁嗪派生物,其中,R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>相同或不同,其代表氢原子,氟原子或氯原子,羟基,烷基,环丙基,烷氧基,环丙氧基,或当它们占据相邻的位置,与带有它们的碳原子形成有5个非芳族环的含碳环或含氧杂环;R<sub>3</sub>代表烷基,羟基或甲氧基;R<sub>4</sub>代表氢原子或甲基;和R<sub>5</sub>和R<sub>6</sub>相同或不同,其代表氢原子,烷基,烷氧基,烷基硫代基,烷基氨基;或OR<sub>4</sub>和R<sub>5</sub>与带有它们的碳原子形成非芳环的五元或六元的含有至少一个氧原子的杂环,和它们药学上可接受的加成盐。



1. 通式 (1) 所示的 3-芳基硫代丙基氨基-3,4-二氢-2H-1,5-芳基-噁嗪派衍生物



5

其中,

$R_1$  和  $R_2$  相同或不同, 其代表:

- 氢原子;
- 氟原子或氯原子;
- 羟基;
- 线型或支链的含有 1 到 3 个碳原子的烷基;

10

$R_3$  代表:

- 线型或支链的含有 1 到 3 个碳原子的烷基;
- 羟基或甲氧基;

15

$R_4$  代表:

- 氢原子或甲基; 和

$R_5$  和  $R_6$  相同或不同, 其代表:

- 氢原子;
- 线型或支链的含有 1 到 3 个碳原子的烷基;
- 线型或支链的含有 1 到 3 个碳原子的烷氧基;

20

假设如果  $R_4$  代表甲基, 则  $R_5$  代表氢原子, 或

$OR_4$  和  $R_5$  基团与带有它们的碳原子形成非芳环的五元或六元的包括至少一个氧原子的杂环, 并且  $R_6$  如上所定义,

其与药学上可接受的无机酸或有机酸的加成盐和这些加成盐的水化物,

25

和其互变异构体, 对映异构体和对映异构体的混合物, 和立体异构体, 纯的或外消旋与非外消旋的混合物。

2. 根据权利要求1所述的衍生物, 其特征在于,

$R_1$  和  $R_2$  相同或不同, 其代表:

- 氢原子;
- 5 - 氟原子或氯原子;
- 羟基;
- 选自甲基, 乙基, 丙基和异丙基的烷基;

$R_3$  代表:

- 选自甲基, 乙基, 丙基和异丙基的烷基;
- 10 - 羟基或甲氧基;

$R_4$  代表:

- 氢原子或甲基; 和

$R_5$  和  $R_6$  相同或不同, 其代表:

- 氢原子;
- 15 - 选自甲基, 乙基和异丙基的烷基;
- 选自甲氧基, 乙氧基, 丙氧基和异丙氧基的烷氧基;

$R_4R_5$  代表基团- $CH_2CH_2$ -, 并且  $R_6$  如上所定义,

其与药学上可接受的无机酸或有机酸的加成盐和这些加成盐的水化物,

- 20 和其互变异构体, 对映异构体和对映异构体的混合物, 和立体异构体, 纯的或外消旋或非外消旋的混合物。

3. 根据权利要求1所述的衍生物, 其特征在于其选自如下化合物:

- 25 3-[3-(2-甲氧基苯基硫代)-2-甲氧基丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪;

3-[3-(2-甲氧基苯基硫代)-2-羟基丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪 ;

3-[3-(2-羟基苯基硫代)-2-羟基丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪 ;

- 30 3-[3-(2-甲氧基苯基硫代)-2-甲基丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪 ;

3-[3-(2-甲氧基苯基硫代)-2-乙基丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派；

3-[3-(2-甲氧基苯基硫代)-2-(n-丙基)丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派；

5 3-[3-(2-甲氧基苯基硫代)-2-(异丙基)丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派；

3-[3-(2-甲氧基苯基硫代)-2-甲基丙基]氨基-7-甲基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派；

10 3-[3-(2-甲氧基苯基硫代)-2-甲基丙基]氨基-6-甲基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派；

3-[3-(2-羟基-3-甲基苯基硫代)-2-甲基丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派；

3-[3-(2-羟基苯基硫代)-2-甲基丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派；

15 3-[3-(2-羟基-3-乙基苯基硫代)-2-甲基丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派；

3-[3-(2,3-二氢-苯并呋喃-7-硫代)-2-甲基丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派；

20 3-[3-(2-羟基-3-甲基苯基硫代)-2-乙基丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派；

3-[3-(2-羟基-3-甲基苯基硫代)-2-(异丙基)丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派；

3-[3-(2-羟基-3-甲基苯基硫代)-2-甲基丙基]氨基-6-甲基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派；

25 3-[3-(2-羟基-3-甲氧基苯基硫代)-2-甲基丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派；

3-[3-(2,3-二甲氧基苯基硫代)-2-甲基丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派；

30 3-[3-(2-羟基-3-(异丙基)苯基硫代)-2-甲基丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派；

3-[3-(2-羟基-6-甲基苯基硫代)-2-甲基丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-

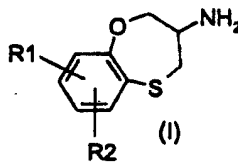
苯并噻嗪派,

其与药学上可接受的无机酸或有机酸的加成盐和这些加成盐的水化物,

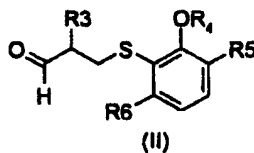
和其互变异构体, 对映异构体和对映异构体的混合物, 和立体异构体, 纯的或外消旋或非外消旋的混合物。

4. 制备根据权利要求 1-3 中任一项所述的通式 (I) 所示的化合物的方法, 其中  $R_3$  代表线型或支链的含有 1 到 3 个碳原子的烷基或甲氧基, 并且  $R_4$  代表甲基, 其特征在于如通式 (I) 所示的胺

10



其中  $R_1$  和  $R_2$  如权利要求 1 中所定义, 或其盐的一种, 和通式 (II) 所示的醛反应

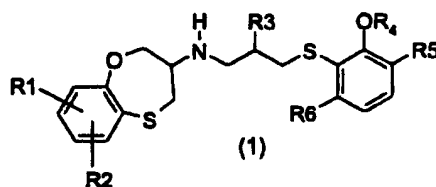


15

其中  $R_3$  代表线型或支链的含有 1 到 3 个碳原子的烷基或甲氧基,  $R_4$  代表甲基并且  $R_5$  和  $R_6$  如权利要求 1 所定义,

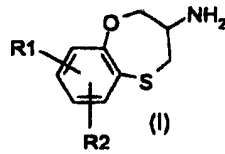
在还原剂存在的条件下并且在 -20°C 到 +25°C 的温度下,

20 得到通式 (1) 所示的化合物。



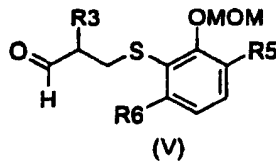
5. 制备根据权利要求 1-3 中任一项所述的通式 (1) 所示化合物的方法, 其中  $R_3$  代表线型或支链的含有 1 到 3 个碳原子的烷基或甲氧基, 并且  $R_4$  代表氢原子, 其特征在于通式 (I) 所示的胺

25



其中  $R_1$  和  $R_2$  如权利要求 1 中所定义, 或其盐的一种, 和通式 (V)

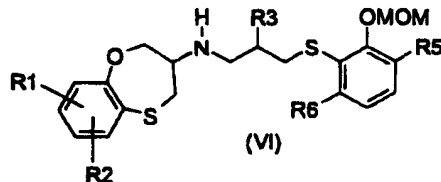
5 所示的化合物反应



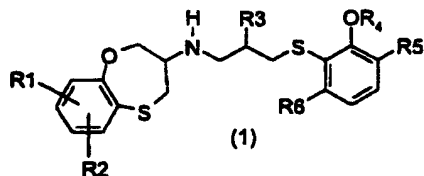
其中  $R_3$  代表线型或支链的含有 1 到 3 个碳原子的烷基或甲氧基,

10 并且  $R_5$  和  $R_6$  如权利要求 1 所定义, 在还原剂存在的条件下以及在  $-20$   $^{\circ}\text{C}$  到  $25^{\circ}\text{C}$  的温度下,

得到式 (VI) 所示的化合物



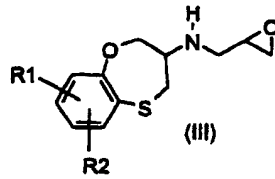
15 其水解得到通式 (1) 所示的化合物



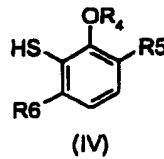
其中  $R_3$  代表线型或支链的含有 1 到 3 个碳原子的烷基或甲氧基并

20 且  $R_4$  代表氢原子。

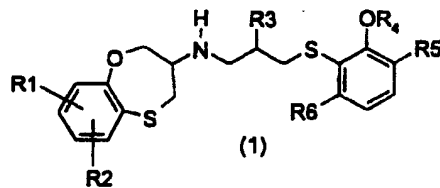
6. 制备根据权利要求 1 和 2 中所述的通式 (1) 所示的化合物的方法, 其中  $R_3$  是羟基, 其特征在于通式 (III) 所示的环氧化物



其中  $R_1$  和  $R_2$  如权利要求 1 中所定义，  
5 与通式 (IV) 所示的芳基硫醇反应



其中  $R_4$ ,  $R_5$  和  $R_6$  如权利要求 1 所定义，  
10 在质子溶剂中，在无机碱存在的条件下并且在  $20^\circ\text{C}$  到  $70^\circ\text{C}$  的温度  
下，得到通式 (1) 所示的化合物



其中  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  和  $R_6$  如权利要求 1 所定义并且  $R_3$  是羟基。  
15

7. 根据权利要求 1 和 2 中任一项所述的通式 (1) 所示的衍生物，  
其特征在于，在 3,4-二氢-2H-1,5-苯并噻嗪片段的 C(3) 不对称碳原子  
上具有 (R) 绝对构型，而带有  $R_3$  基团的不对称碳原子为 (S) 绝对构  
型。

20

8. 根据权利要求 7 所述的通式 (1) 的衍生物，其特征在于，其  
选自如下立体异构体：

3-(R)-[3-(2-甲氧基苯基硫代)-2-(S)-甲氧基丙基]-氨基-3,4-二氢  
-2H-1,5-苯并噻嗪；

25 3-(R)-[3-(2-甲氧基苯基硫代)-2-(S)-羟基丙基]-氨基-3,4-二氢

- 2H-1,5-苯并噁嗪派;
- 3-(R)-[3-(2-羟基苯基硫代)-2-(S)-羟基丙基]-氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派;
- 3-(R)-[3-(2-甲氧基苯基硫代)-2-(S)-甲基丙基]-氨基-3,4-二氢
- 5 -2H-1,5-苯并噁嗪派;
- 3-(R)-[3-(2-甲氧基苯基硫代)-2-(S)-乙基丙基]-氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派;
- 3-(R)-[3-(2-甲氧基苯基硫代)-2-(S)-(n-丙基)丙基]-氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派;
- 10 3-(R)-[3-(2-甲氧基苯基硫代)-2-(S)-(异丙基)丙基]-氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派;
- 3-(R)-[3-(2-甲氧基苯基硫代)-2-(S)-甲基丙基]-氨基-7-甲基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派;
- 3-(R)-[3-(2-甲氧基苯基硫代)-2-(S)-甲基丙基]-氨基-6-甲基-3,4-二
- 15 氢-2H-1,5-苯并噁嗪派;
- 3-(R)-[3-(2-羟基-3-甲基苯基硫代)-2-(S)-甲基丙基]-氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派;
- 3-(R)-[3-(2-羟基苯基硫代)-2-(S)-甲基丙基]-氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派;
- 20 3-(R)-[3-(2-羟基-3-乙基苯基硫代)-2-(S)-甲基丙基]-氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派;
- 3-(R)-[3-(2,3-二氢苯并呋喃-7-硫代)-2-(S)-甲基丙基]-氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派;
- 3-(R)-[3-(2-羟基-3-甲基苯基硫代)-2-(S)-乙基丙基]-氨基-3,4-二氢-
- 25 2H-1,5-苯并噁嗪派;
- 3-(R)-[3-(2-羟基-3-甲基苯基硫代)-2-(S)-(异丙基)丙基]-氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派;
- 3-(R)-[3-(2-羟基-3-甲基苯基硫代)-2-(S)-甲基丙基]-氨基-6-甲基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派;
- 30 3-(R)-[3-(2-羟基-3-甲氧基苯基硫代)-2-(S)-甲基丙基]-氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派;



3- (R)- [3- (2, 3-二甲氧基苯基硫代)-2- (S)-甲基丙基]-氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噻嗪;

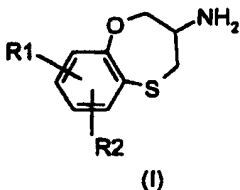
3- (R)- [3- (2-羟基-3-异丙基苯基硫代)-2- (S)-甲基丙基]-氨基-3, 4-二氢-2H-1, 5-苯并噻嗪;

5 3- (R)- [3- (2-羟基-6-甲基苯基硫代)-2- (S)-甲基丙基]-氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噻嗪;

其与药学上可接受的无机酸或有机酸的加成盐和这些加成盐的水化物,

10 和其互变异构体, 对映异构体和对映异构体的混合物, 和立体异构体, 纯的或外消旋或非外消旋混合物。

### 9. 通式(I)所示的胺



15 其中,

$R_1$  和  $R_2$  相同或不同, 其代表:

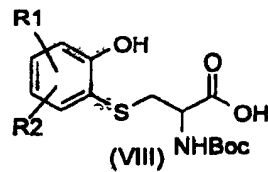
- 氢原子;
- 氟原子或氯原子;
- 羟基;
- 20 - 线型或支链的含有 1 到 3 个碳原子的烷基;

在通式 (1) 的化合物的合成中作为中间体。

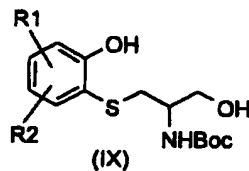
10. 根据权利要求 9 所述的胺, 其中所述 C(3)不对称碳原子具有 (R) 绝对构型。

25

11. 制备根据权利要求 9 和 10 任一项所述的通式 (I) 所示的化合物的方法, 其特征在于通式 (VIII) 所示的 N-Boc-(2-羟基苯基)半胱氨酸



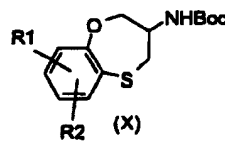
转变为通式(IX)所示的伯醇



5

其根据单罐技术使用简单或络合的氢硼化物还原混有原位形成的醛的中间体来完成，

然后所述的化合物 (IX) 环化产生相应的环化合物(X)

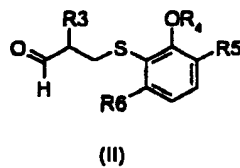


10

其用质子酸处理生成通式 (I) 所示的胺，如果需要可以成盐。

12. 通式 (II) 所示的醛

15



其中

R<sub>3</sub> 代表：

20 - 线型或支链的含有 1 到 3 个碳原子的烷基或甲氧基；

R<sub>4</sub> 代表：

- 氢原子或甲基； 和

R<sub>5</sub> 和 R<sub>6</sub> 相同或不同，其代表：

- 氢原子；

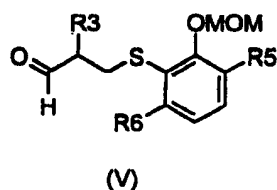
- 线型或支链的含有 1 到 3 个碳原子的烷基；
- 线型或支链的含有 1 到 3 个碳原子的烷氧基；

如果  $R_4$  代表甲基，则  $R_5$  代表氢原子，含有 1 到 3 个碳原子的烷氧基，或

- 5         $OR_4$  和  $R_5$  基团与带有它们的碳原子形成非芳环的五元或六元的包括至少一个氧原子的杂环，并且  $R_6$  如上所定义，  
       用作合成通式为 (1) 的化合物的中间体。

- 10        13. 根据权利要求 12 所述的醛，其中所述带有  $R_3$  基团的不对称碳原子具有 (S) 绝对构型。

14. 通式 (V) 所示的醛



15

其中

$R_3$  代表：

- 线型或支链的含有 1 到 3 个碳原子的烷基或甲氧基；和
- $R_5$  和  $R_6$  相同或不同，其代表：

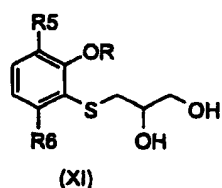
20

- 氢原子；
  - 线型或支链的含有 1 到 3 个碳原子的烷基；
- 在通式 (1) 的化合物的合成中用作中间体。

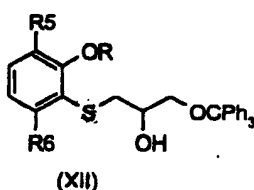
- 25        15. 根据权利要求 14 所述的醛，其中所述带有  $R_3$  基团的不对称碳原子具有 (S) 绝对构型。

16. 制备根据权利要求 12 所述的通式为 (IIa) 的化合物，其中  $R_3$  代表甲氧基，和根据权利要求 14 所述的通式为 (Va) 的化合物，其中  $R_3$  代表甲氧基的方法，其特征在于，3-芳基硫代-1,2-丙二醇型 (XI)

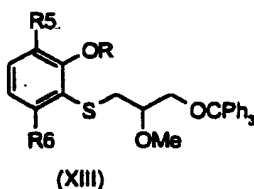
中间体的伯醇官能团，



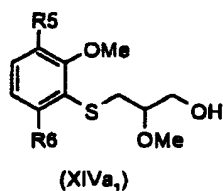
- 5 其中 R 代表甲基或甲氧甲基并且 R<sub>5</sub> 和 R<sub>6</sub> 如权利要求 1 所定义，  
其以通式为 (XII) 的三苯甲基醚的形式被保护



- 10 以碱金属醇盐的形式活化然后用甲基卤或硫酸二甲酯甲基化得到  
通式 (XIII) 的化合物

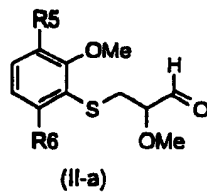


- 15 其中 R 如上所定义，并且伯醇官能团通过在质子酸介质中三苯甲  
基的水解释放，并获得如下的化合物，  
- 当 R 是甲基，为通式 (XIVa<sub>1</sub>) 的化合物



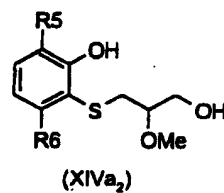
20

其伯醇被氧化并获得通式(IIa)所示的化合物



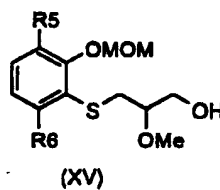
- 当 R 是甲氧甲基，获得通式为 (XIVa2) 的化合物

5



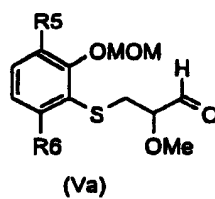
其酚官能团通过使用氯甲基甲醚的化学选择性烷基化被保护，获得通式 (XV) 的化合物

10



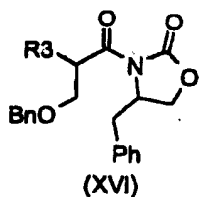
其伯醇被氧化并获得通式 (Va) 所示的化合物

15



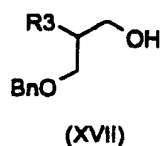
17. 制备根据权利要求 12 所述的通式为 (II) 的化合物，和根据权利要求 14 所述的通式为 (V) 的化合物，其中 R<sub>3</sub> 代表烷基的方法，其特征在于，

20 - 通式为 (XVI) 的化合物



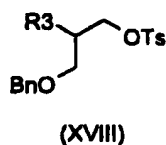
其中 R<sub>3</sub> 代表线型或支链的包括 1 到 3 个碳原子的烷基，被还原并  
获得通式为 (XVII) 的醇，

5



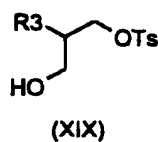
其转变为通式为 (XVIII) 的 P-甲苯磺酸酯 (甲苯磺酸酯)

10

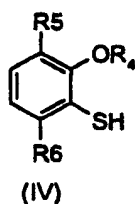


其在钯催化剂存在的条件下氢解得到化合物 (XIX)

15



它和通式为 (IV) 的化合物反应，任选以碱金属盐的形式，



20

其中

R<sub>4</sub> 代表：

- 氢原子或甲基，和

$R_5$  和  $R_6$  相同或不同，其代表：

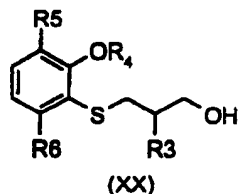
- 氢原子；
- 线型或支链的含有 1 到 3 个碳原子的烷基；
- 线型或支链的含有 1 到 3 个碳原子的烷氧基；

5 如果  $R_4$  代表甲基，则  $R_5$  代表氢原子，含有 1 到 3 个碳原子的烷氧基，或

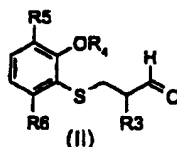
$OR_4$  和  $R_5$  基团与带有它们的碳原子形成非芳环的五元或六元的包括至少一个氧原子的杂环，并且  $R_6$  如上所定义，

- 或 3-溴-2-甲基丙-1-醇和通式 (IV) 的化合物反应，

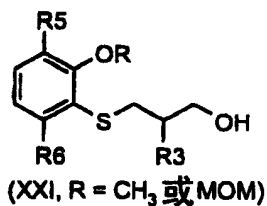
10 并获得通式为 (XX) 的化合物



15 如果  $R_4$  是烷基或和相邻的  $R_5$  基团形成杂环，则通式为 (XX) 的化合物直接氧化为通式 (II) 的醛

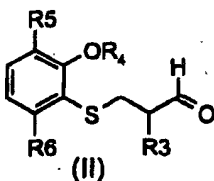


20 如果  $R_4$  是氢原子，则通式为 (XX) 的化合物的酚官能团转变为通式为 (XXI) 的化合物

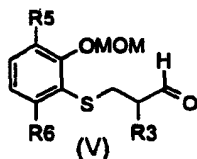


25 其中 R 代表甲氧甲基 (XXIa, R=MOM) 或甲基 (XXIb, R=CH<sub>3</sub>),

然后醇 (XXIa) 氧化为醛 (II)



5 并且醇 (XXIb) 氧化为醛 (V)



10 18. 根据权利要求 1, 2, 3, 7 和 8 中的一项所述的化合物在制备治疗以下疾病的药物中的用途, 所述疾病包括稳定型绞痛, 不稳定心绞痛, 心机能不全, 长期的先天性 QT 综合症, 心肌梗塞, 心律失常, 脑缺血, 暂时缺血性休克, 外伤性或缺血性的神经病变, 癫痫, 和神经病来源的疼痛和神经退行性疾病。

15 19. 一种药物组合物, 其特征在于其包括, 作为活性成分的根据权利要求 1, 2, 3, 7 和 8 中的一项所述的化合物的至少一种, 结合惰性药物载体或其它药学上可接受的赋形剂和任选的其它药物。

20 20. 根据权利要求 19 所述的药物组合物在制备治疗以下疾病的药物中的用途, 所述疾病包括稳定型绞痛, 不稳定心绞痛, 心机能不全, 长期的先天性 QT 综合症, 心肌梗塞, 和心律失常。

25 21. 根据权利要求 19 所述的药物组合物在制备治疗以下疾病的药物中的用途, 所述疾病包括脑缺血, 暂时缺血性休克, 外伤性或缺血性的神经病变, 和癫痫。

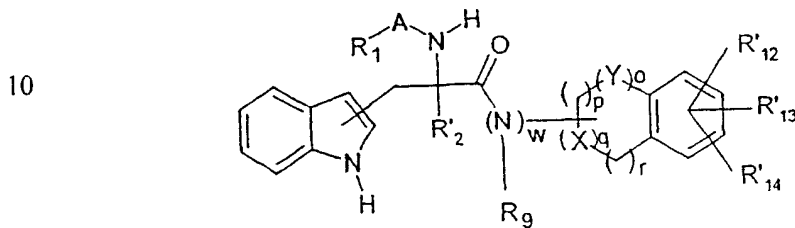
22. 根据权利要求 19 所述的药物组合物在制备治疗以下疾病的药物中的用途, 所述疾病包括神经病来源的疼痛和神经退行性疾病。



苯并噁嗪派衍生物及其在制备药物中的用途

本发明的主题是3-芳基硫代丙基氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派  
5 (benzoxathiepine)衍生物，它们的制备方法和它们作为药物的用途。

如下式的吲哚衍生物



其中，

15  $R_1 = C_3-C_{12}$  环烷基或聚  $(C_3-C_{12})$  环烷基；

$A = (CH_2)_nCO, SO_2, S(O), NHCO, (CH_2)_nCOO, SCO, O(CH_2)_nCO,$   
或  $HC=CHCO$ ；

$R_2 = C_1-C_6$  烷基,  $HC=CH_2, CCH, (CH_2)_n \cdot CH=CH_2, (CH_2)_n \cdot CCH,$   
 $(CH_2)_nAr, (CH_2)_nOR', (CH_2)_nOAr, (CH_2)_nCO_2R',$  或  $(CH_2)_nNR_5R_6$ ；

20  $R_9 = H, C_1-C_6$  烷基,  $(CH_2)_nCO_2R', (CH_2)_nOAr, (CH_2)_nAr,$  或  
 $(CH_2)_nNR_5R_6$ ；

$R'_{12} = R'_{13} = R'_{14} =$  卤素；

$X$  和  $Y = O, S, N, CH_2, CHR_{12}, NR_{12}, NR_{12}CO, CN, C=C,$   
CO 或一个键；

25  $W=0$  或  $1; n=n'=0-6$ ；

$R_5$  和  $R_6 = H$  或  $C_1-C_6$  烷基；

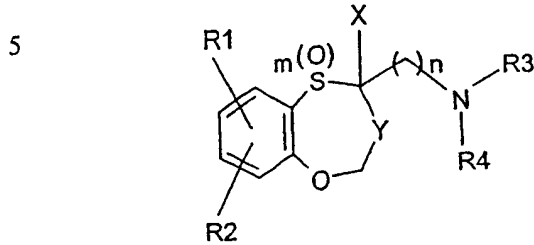
$R' = H$  或  $C_1-C_6$  烷基；

$Ar =$  碳或芳杂环, 碳或杂环, 单-或多环残基；

$R_{12} = H$ ；

在国际申请 WO 93 / 03721 中要求权利保护，作为用于抑郁治疗鞘细胞激动素的拮抗剂。

如下式的 3-氧-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噻嗪派



10 其中；

$R_1$  和  $R_2 = H$ , 烷基, 烷氧基, OH 或卤素；

$R_3$  和  $R_4 = H$ , 烷基, 环烷基, 芳烷基或杂环；

$X = H$ ,  $CO_2H$ , 烷基或芳基；

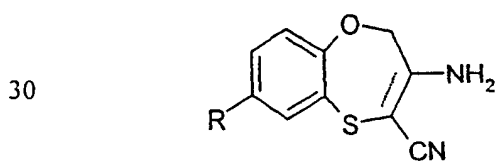
$Y = (C=O)$  或  $CH_2OR_5$ ；

15  $m = 0-2$ ；  $n = 1-6$ ；

20  $R_5 = H$ ,  $C_1-C_6$  烷基, 非取代的或被 1 到 3 个卤素原子取代的苯基 ( $C_1-C_6$ ) 烷基或  $C_1-C_4$  烷基或  $C_1-C_4$  烷氧基或亚甲二氧基或氨基或硝基或羟基；未取代的氨基甲酰基或被一个  $C_1-C_4$  烷基取代的氨基甲酰基, 未取代的苯基或被 1 到 3 个卤素原子或  $C_1-C_4$  烷基或  $C_1-C_4$  烷氧基或亚甲二氧基或氨基或硝基或羟基取代的苯基；未取代的苯基 ( $C_1-C_4$ ) 烷基或被 1 到 3 个卤素原子或  $C_1-C_4$  烷基或  $C_1-C_4$  烷氧基或亚甲二氧基或氨基或硝基或羟基取代的苯基 ( $C_1-C_4$ ) 烷基,

25 在专利 EP 300 088 和 EP 145 494 和国际申请 WO 85/02617 中要求权利, 不仅作为 5-羟色胺 5-HT<sub>2</sub> 受体亚型拮抗剂而且是钙通道拮抗剂。同样的化合物在专利 EP 667 156 中要求权利作为用于眼科疾病治疗的药剂。

如下式的 3-氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噻嗪派-4-腈的制备



其中：

$R = H, OCH_3, CH_3,$  或  $C_1$ ;

在 Chem. Pharm. Bull., 1987, 35, 1919 和 WO 85/02617 中公开。

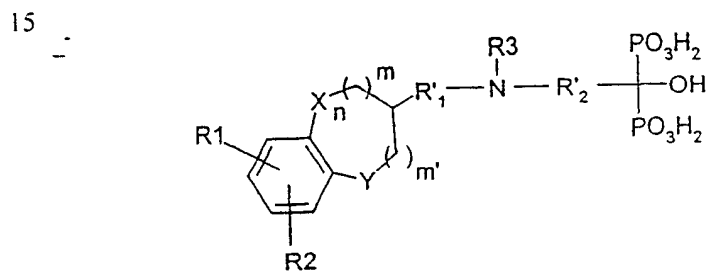
1,5-苯并噁嗪派-2-酮-4-芳基作为苯并噁嗪派类似物在 Synth. Commun., 1996, 26, 4459 和 Med. Sci. Res. 1996, 24, 589 中报道。

4-羟基-1,5-苯并噁嗪派在 Phosphorus Sulfur 1983, 14, 151 和 J. Heterocyclic.Chem. 1994, 31, 1151 中描述。

1,5-苯并噁嗪派-2,4-二酮在 J. Heterocyclic. Chem. 1982, 19, 1241 和 Rapid Commun. Mass Spectrom. 1991, 5, 137 中报道。

各种取代的 2,3-二氢-1,4-苯并噁嗪派, 和硫氮草酮相关的, 在 J. Org. Chem., 1999, 64, 2219 中描述。其它的作为舒缓激肽受体激动剂(FR 2 756 566; J. Med. Chem. 2000, 43, 2382 和 2387)或神经肽 Y 抑制剂(WO 98/35941)或作为转化酶抑制剂(US 5 723 457) 被要求权利。

如下通式的二磷酸



其中：

$R_1$  和  $R_2$  彼此相互独立, 其代表氢原子,  $C_1$ - $C_7$  烷基,  $C_1$ - $C_7$  烷氧基, 卤素或三氟甲基;

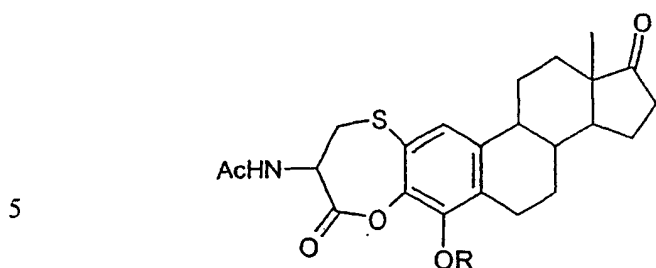
$R_3$  代表氢原子或  $C_1$ - $C_7$  烷基;

25  $X$  和  $Y$  彼此相互独立, 其代表硫原子或氧原子;

$R'_1$  和  $R'_2$  彼此相互独立, 其代表  $C_1$ - $C_7$  烷氧基;

$n=0$  或  $1$ ;  $m$  和  $m'$  彼此相互独立,  $=0, 1$  或  $2$ ;  $n, m$  和  $m'$  的总合  $=1, 2,$  或  $3$ ; 在专利 EP 481 920 中作为钙交换调节剂被要求权利。

30 如下式的 1,5-苯并噁嗪派衍生物:



在 *Steroids* 1998, 63 (12), 672 和 1996, 61(5), 296 中描述并用作药物代谢动力学工具。

- 10 3-芳基硫代丙基氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派生物从未被描述作为电压依赖的钠离子通道开放剂, 活化剂, 激动剂, 调节剂, 阻断剂, 抑制剂或拮抗剂。

冠状动脉机能不全, 其包括各种各样的病理(例如, 无症状心肌缺血, 稳定型心绞痛, 不稳定心绞痛, 心肌梗塞等), 一直是工业化  
15 国家发病和死亡的主要原因之一。在未来几年内, 人口的老齡化将进一步加剧这种状况(*Nature Medecine*, 1998, 4, 1241)。在冠状动脉机能不全中, 收缩功能的状况是预后的主要决定因素。事实上, 在收缩功能的发病仅仅能通过治疗限制, 阻止被缺血损害区域心肌细胞的变化。

- 20 两个规则使延缓遭受缺血的心脏细胞的死亡成为可能并由此限制续发的功能障碍的程度:

- 组织的快速重新给氧;
- 细胞中离子平衡的维持。

然而, 一方面, 在血栓治疗和心脏外科取得的进步形成正面冲击,  
25 在临床益处方面可以定量(*Lancet* 1994, 343, 311; *Arch. Intern. Med.* 1996, 156, 1382), 另一方面, 细胞保护剂本身所作的贡献到目前为止事实上并不存在(*Scrip Magazine* Nov. 1998, p. 15)。

这是因为用于冠状动脉机能不全的药物(例如,  $\beta$ -阻断剂, 钙抑制剂, 硝基衍生物)都是间接作用, 主要通过血液动力学现象。因而, 硝  
30 基衍生物主要通过静脉和冠状血管扩张起作用,  $\beta$ -阻断剂降低心律并由此降低心脏做功, 钙通道抑制剂改善心脏灌注。尼可地尔不但是硝化物也是 ATP 依赖的钾通道活化剂, 是一个血管舒张剂并降低心脏做

功(Eur. Heart J. 1999, 20, 51; Drugs 2000, 60(4), 955)。曲美他嗪具有舒张血管作用并作用于遭受缺血的细胞的能量代谢( Dictionnaire Vidal®第 47 版, p. 1940, 1998)。

由此得出结论是, 能直接保护缺血状态(慢性或急性的)的心脏  
5 细胞并因此对保持心脏功能有贡献而对血液动力无显著影响的药物是非常需要的。

涉及细胞死亡的机制和在血液循环重建后对抗心脏功能的恢复机制是丰富而复杂的。这是因为它们的相关作用随时间变化并且它们的作用是叠加的。然而, 已经知道心肌缺血破坏了特别是钠通道和  $\text{Na}^+/\text{K}^+$   
10 泵的作用。后者是心脏细胞中  $\text{Na}^+$  离子排出的主要机制(J. Mol. Cell Cardiol. 1998, 30, 337)。这些结合的影响可能包括在缺血时观察到的钠离子的细胞内聚集(Circ. Res. 1999, 84, 1401)。这种钠离子的细胞内聚集通过钠-钙交换已经在缺血发作时引起钙过载并且在再灌注时这种情况进一步加剧(Circulation 1994, 90, 391; J. Mol. Cell. Cardiol. 2000,  
15 32, 1169)。这种钙离子在细胞内浓度的额外上升降低了收缩性并减弱细胞支架。一次收缩能由此引发并导致心脏细胞的死亡。而且, 一个细胞的收缩能损害邻近的细胞并进一步扩大组织内坏死的区域(Circ. Res., 1999, 85, 280; News Physiol. Sc. 2000, 15, 326)。遭受的心脏细胞在收缩功能方面的有害改变通过心脏功能的有害改变全面反应出来。  
20 来。

对于在导致心肌细胞死亡的方法的最初由钠过载所产生的主要影响, 许多以阻止它为目标化合物已经被描述(Pharmacol. Res. 1999,  
39, 169)。目前, 钠离子进入细胞的两个不同的路线是试图治疗介入的主题: 电压依赖的钠通道和钠-质子交换器, 虽然后者在缺血性发作中的  
25 的作用是有争议的(J. Mol. Cell. Cardiol., 1998, 30, 829; Circulation 2000, 102, 1977; J. Mol. Cell Cardiol., 2000, 32, 1897)。 $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$  共同转运器是钠离子进入细胞的第三条路线但是它在缺血过程中的作用目前还未知(Am. J. Physiol. 1999, 276, C576)。

几个钠-质子交换器抑制剂已经有记载, 例如, 举例说明, 化合物  
30 FR183998 和 FR168888(Fujisawa), SM-20550(Sumitomo), KB-R9032(Organon), MS-31-038(Mitsui), EMD-96785(Merck KgaA),

卡立泊来德 (cariporide) (Aventis), TY-12533 (Eur. J. Pharmacol., 2000, 404, 221), BIIB-513 (Am. J. Physiol., 2000, 279, H1563) 和国际申请 WO 99/43663, WO99/61414 和 WO 99/55690 中的主题。然而, 这类化合物对于冠状疾病的临床上效果还需要进一步确证 (Circulation 5 2000, 102, 3032)。

电压依赖的钠通道阻断剂, 这一部分已经成为热点研究的学科好几十年了。因此获得了大量的化合物。根据与钠通道相互作用的模式, 后者可被分为三大主要的亚类。

第一亚类组成了 I 类抗心律失常药, 局部麻醉药及一些抗惊厥药 (Trends in Pharmacological Science, 1992, 13, 352)。这个亚类的几个典型的药物是临床可用的。I 类抗心律失常药, 局部麻醉药及一些抗惊厥药, 例如, 举例来说, 利多卡因, 苯妥英, 氟卡尼和奎尼丁, 在心肌和神经钠通道上具有共同的作用位点 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1996, 93, 9270)。然而, 这些药剂不发挥或仅仅轻微地 15 发挥心脏细胞保护活性。另外, 它们在冠状疾病治疗上的用途存在很高的副作用风险。这是因为临床上已经表明化合物例如恩卡尼和氟卡尼在电生理条件有害作用时, 例如, 举例说明, 在缺血的过程中, 具有很强的心律失常潜在性 (Am. J. Cardiol., 1996, 7 (supp. 4A), 12)。

第二亚类包括神经钠通道阻断剂或调节剂, 其不出现对心脏的电压依赖钠通道的显著影响。属于这个亚类的化合物主要声称用于中枢和 / 或周围神经系统的疾病和障碍的治疗 (Exp. Opin. Pharmacother., 1999, 1, 61; Brain Res. Rev., 1998, 26, 16; Trends in Pharmacological Science, 1995, 16, 309)。这个亚型结合了各种化学类别的化合物 (Ion Channel Modulator, 1997, 12, 594; Annual Reports in Medicinal Chemistry 25 1998, 33, 51; J. Med. Chem., 2001, 44, 115), M50463 (Brain Res., 1999, 815, 131), NS-7 (Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 1997, 355, 601), T-477 (Eur. J. Pharmacol., 2000, 398 (2), 209), SUN N8075 (J. Med. Chem. 2000, 43, 3372), 某些芳基哌啶衍生物 (Bioorg. Med. Chem. Lett., 1999, 9, 2999), 某些芳基哌啶丙醇衍生物 (WO 99/23072), 30 某些哌啶醇衍生物 (WO 00/61558), 某些吡嗪衍生物 (WO 98/38174), 某些 N,N-二芳基胍衍生物 (J. Med. Chem., 1998, 41, 3298), 某些苯甲

酰胍衍生物(EP 822182), 某些磺酰氰氨衍生物(DE19820064 和 DE19804251), 某些 4-氨基吡啶生物 (Drug Dev. Res. 1998, 44, 8), 某些 3-氨基吡咯衍生物 (J. Med Chem. 1998, 41, 63), 某些芳基(芳杂环)衍生物(WO 00/57877), 某些 5-萘-1-基-1,3-二氧杂环己烷衍生物  
5 (WO 98/55474), 某些苯并二氢吡喃衍生物(WO 98/47889), 某些环醚衍生物(WO 98/08842), 某些醌衍生物(WO 97/07109), 某些被二苯基取代的杂环衍生物(DE 19816880), 某些苯并吗啡烷衍生物(DE 19740110) 和某些苯并吡啶衍生物(DE 19834714)。这些衍生物作为心脏细胞保护剂的优点是是有限的。

10 第三亚类包括的化合物作用于心脏钠离子通道但是和第 I 类抗心律失常剂的机制相比是通过不同的机制。因为它们阻断了未失活的钠离子通道并由此减少钠离子流中的慢失活成分。这样的例子是衍生物 R 56865, 最初作为抗缺氧 / 抗低氧剂被开发 (EP 0 184 257), 其通过电压依赖钠通道的心脏保护作用只是后来揭示的(J. Cardiovasc.  
15 Pharmacol., 1998, 31, 800)。其它衍生物, 尤其是声称作为心脏细胞保护剂的, 成为这个亚型的一部分。它们是, 例如, 衍生物 CRE-319M2 (Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 1998, 358 (supp. 2), 508), 1-顺-地尔硫草(Eur. J. Pharmacol., 2000, 391, 217), KC 12291 (Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 1998, 358, 554), CP-060S  
20 (J. Cardiovasc. Pharmacol., 1999, 33, 70), ST-6 (Drug Data Report, 2000, 22, 790), 苯并吡喃酮衍生物公开于在国际申请 WO 96/12718, 苯并(噻/噁)嗪公开于国际申请 WO 97/05134 和 WO 00/43391, 芳基异硫脲公开于国际申请 WO 00/43011。

25 然而, 虽然属于第三亚类的化合物表现出作为心脏细胞保护剂的很大潜力, 但是没有一个是完全满意的。

- 因为它们对于其它电压依赖离子通道, 尤其是  $K^+$ 和 / 或  $Ca^{++}$ 通道的选择性不充分;

- 或因为它们对于神经和 / 或(骨骼和 / 或平滑)肌电压依赖钠离子通道的选择性不充分;

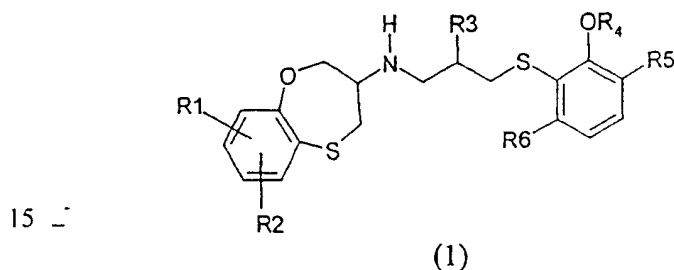
30 - 或因为它们对于钠离子流中的快速失活成分的选择性不充分;

- 或因为它们和其它受体和 / 或酶系统的相互作用。

属于第三亚型但比以前的分子更有选择性的新分子的发展因此是十分需要的。

事实上，本发明人意外发现，从 3-芳基硫代丙基氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噻嗪衍生的化合物能专门的对抗由缺血引起的钠过载，通过直接并选择性地作用于未失活的电压依赖钠通道。这种化合物能减轻由缺血引起的钠过载，完全是细胞保护并因此是心脏保护的，出于这种原因，它们是潜在的能用于和钠过载相关疾病的治疗，尤其是有很大治疗需求的冠状动脉机能不全。

10 本发明的主题因此是和通式 (1) 相符的新型化合物族



其中，

$R_1$  和  $R_2$  相同或不同，其代表：

- 氢原子；
- 20 - 氟原子或氯原子；
- 羟基；
- 线型或支链的含有 1 到 3 个碳原子的烷基；
- 环丙基；
- 环丙氧基；或
- 25 - 当  $R_1$  和  $R_2$  占据芳环的相邻位置，则它们与带有它们的碳原子形成非芳环的五元的包括氧的杂环或含碳环；

$R_3$  代表：

- 线型或支链的含有 1 到 3 个碳原子的烷基；
- 羟基或甲氧基；

30  $R_4$  代表：

- 氢原子或甲基； 和



$R_5$  和  $R_6$  相同或不同, 其代表:

- 氢原子;
- 线型或支链的含有 1 到 3 个碳原子的烷基;
- 线型或支链的含有 1 到 3 个碳原子的烷氧基;
- 5 - 线型或支链的含有 1 到 3 个碳原子的烷基硫代基;
- 烷基氨基;

假设如果  $R_4$  代表甲基, 则  $R_5$  代表氢原子, 含有 1 到 3 个碳原子的烷氧基, 线型或支链的含有 1 到 3 个碳原子的烷基硫代基或烷基氨基, 或

- 10  $OR_4$  和  $R_5$  基团与带有它们的碳原子形成非芳环的五元或六元的包括至少一个氧原子的杂环, 并且  $R_6$  如上所定义,

其与药学上可接受的无机酸或有机酸的加成盐和这些加成盐的水化物,

- 15 和其互变异构体, 对映异构体和对映异构体的混合物, 和立体异构体, 纯的或外消旋与非外消旋的混合物。

本发明更具体的主题是通式 (1) 所示的衍生物,

其中:

$R_1$  和  $R_2$  相同或不同, 其代表:

- 氢原子;
- 20 - 氟原子或氯原子;
- 羟基;
- 选自甲基, 乙基, 丙基和异丙基的烷基;
- 环丙基;
- 选自甲氧基, 乙氧基, 丙氧基和异丙氧基的烷氧基;
- 25 - 环丙氧基; 或
- 如果  $R_1$  和  $R_2$  占据芳环上的相邻位置, 则  $R_1R_2$  代表  $-CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-OCH_2CH_2-$ ,  $-OCH_2O-$  或  $-CH_2CH_2O-$ ;

$R_3$  代表:

- 选自甲基, 乙基, 丙基和异丙基的烷基;
- 30 - 羟基或甲氧基;

$R_4$  代表:

- 氢原子或甲基；和
- $R_5$  和  $R_6$  相同或不同，其代表：
  - 氢原子；
  - 选自甲基，乙基和异丙基的烷基；
  - 5 - 选自甲氧基，乙氧基，丙氧基和异丙氧基的烷氧基；
  - 选自甲硫基，乙硫基和异丙硫基的烷基硫代基；
  - 选自 N-甲氨基和 N,N-二甲氨基的烷基氨基；或
- $R_4R_5$  代表选自  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ， $-\text{CH}_2\text{O}-$ ， $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ， $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$  和  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_4-$  的基团并且  $R_6$  如上所定义，
- 10 其药学上可接受的无机酸或有机酸的加成盐和这些加成盐的水化物，
  - 和其互变异构体，对映异构体和对映异构体的混合物，和立体异构体，纯的或外消旋或非外消旋的混合物。
  - 在本发明的具体实施方案中，通式 (1) 的衍生物选自：
- 15 3-[3-(2-甲氧基苯基硫代)-2-甲氧基丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派；
  - 3-[3-(2-甲氧基苯基硫代)-2-羟基丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派；
  - 3-[3-(2-羟基苯基硫代)-2-羟基丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁
  - 20 嗪派；
  - 3-[3-(2-甲氧基苯基硫代)-2-甲基丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派；
  - 3-[3-(2-甲氧基苯基硫代)-2-乙基丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派；
  - 25 3-[3-(2-甲氧基苯基硫代)-2-(n-丙基)丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派；
  - 3-[3-(2-甲氧基苯基硫代)-2-(异丙基)丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派；
  - 3-[3-(2-甲氧基苯基硫代)-2-甲基丙基]氨基-7-甲基-3,4-二氢
  - 30 -2H-1,5-苯并噁嗪派；
  - 3-[3-(2-甲氧基苯基硫代)-2-甲基丙基]氨基-6-甲基-3,4-二氢

-2H-1,5-苯并噁嗪派；

3-[3-(2-羟基-3-甲基苯基硫代)-2-甲基丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派；

5 3-[3-(2-羟基苯基硫代)-2-甲基丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派；

3-[3-(2-羟基-3-乙基苯基硫代)-2-甲基丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派；

3-[3-(2,3-二氢-苯并呋喃-7-硫代)-2-甲基丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派；

10 3-[3-(2-羟基-3-甲基苯基硫代)-2-乙基丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派；

3-[3-(2-羟基-3-甲基苯基硫代)-2-(异丙基)丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派；

15 3-[3-(2-羟基-3-甲基苯基硫代)-2-甲基丙基]氨基-6-甲基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派；

3-[3-(2-羟基-3-甲氧基苯基硫代)-2-甲基丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派；

3-[3-(2,3-二甲氧基苯基硫代)-2-甲基丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派；

20 3-[3-(2-羟基-3-(异丙基)苯基硫代)-2-甲基丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派；

3-[3-(2-羟基-6-甲基苯基硫代)-2-甲基丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派，

25 其与药学上可接受的无机酸或有机酸的加成盐和这些加成盐的水化物，

和其互变异构体，对映异构体和对映异构体的混合物，和立体异构体，纯的或外消旋或非外消旋的混合物。

30 通式(1)的化合物可以以各种互变异构体的形式存在。这种互变异构体虽然没有明确地在本申请中叙述，以简化扩展式子的图解代表，但也包括在本发明的申请范围中。

本发明的化合物在其结构中包括两个不对称碳原子。出于这种原

因，它们以对映异构体和非对映异构体的形式存在。本发明不仅涉及每一种纯的立体异构体，也就是说伴有少于5%的另一种立体异构体或另外的立体异构体的混合物，而且涉及一种或更多种立体异构体以各种比例5 的混合物。本发明的化合物因此能以纯的立体异构体或立体异构体的外消旋或非外消旋混合物参与。然而，在通式(1)所示的四种存在的立体异构体中，其中对映异构体其中3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪啶片段的C(3)不对称碳原子有(R)绝对构型的和其中带有R<sub>3</sub>基团的不对称碳原子有(S)绝对构型的，在各种情况下都是优选的。

用于标明通式(1)分子中立体源性(stereogenic)碳原子的绝对构型的标志R和S如Cahn-Ingold-Prelog优先规则中所定义(E. L. Eliel and S. H. Wilen Stereochemistry of Organic Compounds, 1994, John Wiley & Sons, Inc., chap. 5, 104-12)。

本发明的另一个具体实施方案中，通式(1)的衍生物在3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪啶片段的C(3)不对称碳原子上有(R)绝对构型并且15 带有R<sub>3</sub>基团的不对称碳原子有(S)绝对构型。

在本发明的另外一个优选的实施方案中，通式(1)所示的衍生物选自下面的立体异构体：

3-(R)-[3-(2-甲氧基苯基硫代)-2-(S)-甲氧基丙基]-氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪啶；

20 3-(R)-[3-(2-甲氧基苯基硫代)-2-(S)-羟基丙基]-氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪啶；

3-(R)-[3-(2-羟基苯基硫代)-2-(S)-羟基丙基]-氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪啶；

25 3-(R)-[3-(2-甲氧基苯基硫代)-2-(S)-甲基丙基]-氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪啶；

3-(R)-[3-(2-甲氧基苯基硫代)-2-(S)-乙基丙基]-氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪啶；

3-(R)-[3-(2-甲氧基苯基硫代)-2-(S)-(n-丙基)丙基]-氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪啶；

30 3-(R)-[3-(2-甲氧基苯基硫代)-2-(S)-(异丙基)丙基]-氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪啶；

3-(R)-[3-(2-甲氧基苯基硫代)-2-(S)-甲基丙基]-氨基-7-甲基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派;

3-(R)-[3-(2-甲氧基苯基硫代)-2-(S)-甲基丙基]-氨基-6-甲基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派;

5 3-(R)-[3-(2-羟基-3-甲基苯基硫代)-2-(S)-甲基丙基]-氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派;

3-(R)-[3-(2-羟基苯基硫代)-2-(S)-甲基丙基]-氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派;

10 3-(R)-[3-(2-羟基-3-乙基苯基硫代)-2-(S)-甲基丙基]-氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派;

3-(R)-[3-(2,3-二氢苯并呋喃-7-硫代)-2-(S)-甲基丙基]-氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派;

3-(R)-[3-(2-羟基-3-甲基苯基硫代)-2-(S)-乙基丙基]-氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派;

15 3-(R)-[3-(2-羟基-3-甲基苯基硫代)-2-(S)-(异丙基)丙基]-氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派;

3-(R)-[3-(2-羟基-3-甲基苯基硫代)-2-(S)-甲基丙基]-氨基-6-甲基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派;

20 3-(R)-[3-(2-羟基-3-甲氧基苯基硫代)-2-(S)-甲基丙基]-氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派;

3-(R)-[3-(2,3-二甲氧基苯基硫代)-2-(S)-甲基丙基]-氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派;

3-(R)-[3-(2-羟基-3-异丙基苯基硫代)-2-(S)-甲基丙基]-氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派;

25 3-(R)-[3-(2-羟基-6-甲基苯基硫代)-2-(S)-甲基丙基]-氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派;

其与药学上可接受的无机酸或有机酸的加成盐和这些加成盐的水化物,

30 和其互变异构体,对映异构体和对映异构体的混合物,和立体异构体,纯的或外消旋或非外消旋混合物。

本发明也涉及通式(1)的化合物与药学上可接受的无机酸或有机

酸的加成盐和任选这些加成盐的水化物。

本发明也应用于通式(1)衍生物的制备方法。

用于通式(1)所示化合物制备的化学方法依赖于  $R_3$  和  $R_4$  取代基的性质。

- 5 通式(1)的化合物能通过方法(a)、(b)或(c)的其中之一获得，在下面的方案 A[此处未示]中描述，其在附图 1 中图解说明。

### 方案 A

根据方法(a)，当  $R_3$  基团是除羟基以外的基团并且  $R_4$  代表甲基时：  
10 通式(1)的化合物通过用通式(I)的伯胺或通式(I)的伯胺的盐对通式(II)的醛进行还原性胺化制备。通式(II)的醛在被用于还原性胺化反应之前能被分离，或可以不预先分离直接用于还原性胺化反应。所述的用于还原性胺化反应的还原剂能是简单的或络合的氢硼化物，例如，举例说明，氢硼化钠，氢硼化钾，氰基硼氢钠，或三乙酰氧基  
15 氢硼化钠。

根据方法(b)，当  $R_3$  是羟基时：通式(1)化合物通过用通式(IV)的适当芳基苯硫酚对通式(III)的环氧化物进行区域选择性开环制备 (Synth.Comm., 1996, 26 (23), 4459)。通式(III)的环氧本身从  
20 3-[(1-氯-2-羟基丙基)氨基]-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派型母体得到，它们因为没有分离所以未在方案 A 中提及。这是因为本发明人发现实验中更加有利的是不分离所述的中间体，而是直接用于随后的分子内环化作用，并只分离纯的通式(III)的环氧化物。所述的环氧化物(III)从通式(I)的伯胺和商业提供的表氯醇的反应中产生，根据有机化学的常规技术 (J.Org. Chem., 1990, 55 (9), 2920; WO00/48987)。在本发明  
25 人使用的实验条件下，通式(I)的胺在表氯醇上的亲核进攻不但是化学的而且是区域选择性的。

根据方法(c)，当  $R_3$  是除羟基以外的基团并且  $R_4$  是氢原子时：通式(VI)的中间体化合物从通式(I)的胺和通式(V)的醛制备，根据在方法(a)中描述的相同的方法。在接下来的化合物(VI)的酚官  
30 能团的脱保护阶段使得到所需的通式(1)的化合物成为可能(Eur. J. Org.

Chem., 2000, 18, 3223)。

通式 (I) 化合物能通过一种或多种选自液相色谱技术的方法纯化。如果需要它们接着能通过药学上可接受的有机或无机酸成盐。

5 通式 (I) 的伯胺的制备在下面的方案 B 中描述, 其在附图 2 中作图解说明。

### 方案 B

N-Boc-(2-羟基苯基)半胱氨酸型 (VIII) 中间体以在国际申请 WO 00 / 20441 中披露的 N-Boc-(4-羟基苯基)-L-半胱氨酸的相同制备方式  
10 制备。通式(VIII)的化合物的羧酸官能团接着转变为伯醇官能团。这个反应可有利地通过根据有机化学技术人员公知的单罐技术用简单的或络合的氢硼化合物原位形成的混合了醛的中间体的还原来进行。通式 (IX) 的伯醇接着环化, 例如, 通过分子内的 Mitsunobu 反应, 获得相应的环化合物 (X)。通式 (I) 的伯胺通过使用质子酸对叔丁氧基羰基进行裂解获得, 例如, 举例说明, 三氟乙酸, (T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 1999, John Wiley & Sons, Inc., 3rd ed., chap. 7, 518-25)。如果需要通式 (I) 的伯胺能成盐并以氢氯化物或氢溴化物的形式储存, 它是沉淀的, 在标准的温度和光照条件下不吸湿并稳定。

20 用于制备通式 (II) 和 (V) 的醛的化学方法取决于  $R_3$  和  $R_4$  取代基的性质。

通式 (IIa) 和 (Va) 的醛, 特别是  $R_3$  是甲氧基的通式 (II) 和 (V) 的化合物能根据下面方案 C 描述的方法制备, 其在附图 3 中图解说明。

### 25 方案 C

3-芳基硫代-1,2-丙二醇型(XI)中间体的伯醇官能团, 以在专利 FR1064619 披露的相似的方法制备, 并根据与 Kim 描述的 (J.Org. Chem.,1992, 57 (5), 1605) 相似的方法以三苯甲基醚的形式保护。通式 (XII) 的化合物的仲醇官能团, 以碱金属醇盐的形式活化, 然后用甲基卤或硫酸二甲酯甲基化, 制得相应的通式 (XIII) 的化合物。通式 (XIII) 的化合物的伯醇官能团随后通过在质子酸性介质中的三苯甲

基的水解释放(T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 1999, John Wiley & Sons, Inc., 3rd ed., chap 2., 102-4)。

根据路线 (a), 当  $R_4$  为甲基时, 通式 (IIa) 的醛通过通式 (XIV) 的伯醇的氧化获得。所述的反应能根据有机化学家公知的常规技术用活化的二甲亚砷衍生物进行, 例如, 举例说明, 被三氧化硫-吡啶络合物活化的二甲亚砷, 被草酰氯活化的二甲亚砷或被高价碘型氧化剂活化的二甲亚砷, 例如, 举例说明, Dess-Martin 试剂。

对于通式 (XIII) 的中间体, 当 R 基代表甲氧甲基 (MOM) 时, 伯醇官能团在酸性介质中的脱三苯甲基作用通过酚官能团上带有的甲氧甲基 (MOM) 的水解来完成。在这种情况下, 由此获得的化合物是二羟衍生物 (XIV,  $R_4=H$ )。所述中间体 (XIV,  $R_4=H$ ) 的酚官能团根据路线 (b) 在进行伯醇官能团的氧化前必须保护。这根据和 *J.Org. Chem.*,1998, 63 (10), 3260 中描述的相同的实验步骤, 使用氯甲基甲醚对酚官能团进行化学选择性烷基化实。接着以与路线 (a) 中醇 (XIV,  $R_4=CH_3$ ) 氧化成醛 (IIa) 相似的方法将伯醇(XV)氧化成通式 (Va) 的醛。

通式 (II) 和 (V) 的醛的制备, 其中  $R_3$  基代表烷基, 具体而言是通式 (IIb-g) 和 (Vb-j) 的醛的制备, 在下面方案 D 中描述, 其在附图 4 中图解说明。

#### 方案 D

通式 (IIb-g) 和 (Vb-j) 的醛从通式 (XX) 的 2-烷基-3-(芳基硫代)丙-1-醇型的共同母体衍生。这个中间体通过适当的通式 (IV) 的芳硫醇或从所述芳硫醇衍生的碱金属盐与商业提供的 3-溴-2-甲基丙-1-醇或与通式 (XIX) 的 2-烷基-3-羟基丙基 p-甲苯磺酸盐的反应而获得, 其制备方法在下文描述。

根据 Fukumoto 在 *J.Org. Chem.*,1996, 61 (2), 677 中描述的方法制备的通式 (XVI) 的化合物在四氢呋喃(THF)中用氢硼化锂还原为醇 (XVII), 根据和 *J.Org. Chem.*,1994, 59 (18), 5317 或在 *Synth. Commun.*, 1990, 20 (2), 307 中描述的类似的实验步骤。通式 (XVII)



的化合物的伯醇官能团先转变为通式 (XVIII) 的 p-甲苯磺酸酯 (甲苯磺酸酯)。然后通式 (XVIII) 的化合物能根据与在 J.Am.chem.SOC.,1999,121(43),9967 中描述的相似方法在钨催化剂存在的条件下通过氢解脱苄基作用, 获得预期的化合物 (XIX)。

5 根据路线 (a), 通式为 (XX) 的中间体, 其中  $R_4$  是甲基或和相邻的  $R_5$  基形成杂环, 能直接氧化为通式为 (II) 的醛, 根据和上面描述的把醇 (XIV,  $R_4=CH_3$ ) 氧化为醛 (IIa) (参考, 方案 C, 路线 (a)) 类似的方法。然而, 当通式为 (XX) 的母体中带有  $R_3$  的不对称碳原子的对映异构体纯度必须保持在通式为 (1) 的最终化合物中时, 使用下  
10 面的限制:

- 醇 (XX) 氧化成醛 (II) 的反应根据由根据 Evans (J.Am.Chem.Soc.,1993,115(24),11446) 改进的 Swern 方法进行;

- 通式 (II) 的醛不分离而直接用于下面的还原性胺化步骤 (参考方案 A, 方法 (a))。

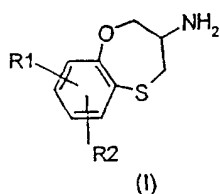
15 根据路线 (b), 通式为 (XX) 的化合物的酚官能团转变为甲氧甲基醚 (XXIa,  $R=MOM$ ) 或甲基醚 (XXIb,  $R=CH_3$ )。接着, 醇 (XXI) 氧化为醛 (II) 或 (V) 的反应根据和将醇 (XX) 转变为醛 (II) 相同的制备方法进行 (参考方案 D, 路线 (a))。对醇 (XX) 氧化成醛 (II) 的  
20 反应的限制和在下面的还原性胺化反应中对所述醛的使用的限制也应用于将醇 (XXI) 氧化成醛 (II) 或 (V) 的反应以及它们在还原性胺化反应中的使用。

通式 (IV) 的芳硫醇型化合物, 其用作通式为 (II) 和 (V) 的醛制备和某些通式为 (I) 的伯胺制备的中间体, 有商业提供或在文献中描述。(也就是 Heterocycles 1999,50 (2), 681 ; J. Heterocyclic Chem.,  
25 1998,35 (3), 699 ; JP 08143533 ; JP 06293640 ; Synth. Commun., 1994, 24(1), 35 ; J. Org. Chem., 1994, 59 (16), 4618 ; Drug Metab. Dispos., 1992,20 (5), 688 ; J. Org. Chem., 1990, 55 (9), 2736 ; J. Med. Chem., 1990,33 (5), 1491 ; J. Med. Chem., 1989, 32 (10), 2399 ; EP 200 212 ; J. Org. Chem., 1979,44 (26), 4971 ; J. Pharm. Sci., 1976, 65 (10), 1554 ; DE  
30 2411826 ; Gazz. Chim. Ital., 1969, 99(11),1095 ; Gazz. Chim. Ital., 1969, 99 (4), 397 ; J. Am. Chem. Soc., 1955,77,568)或根据为说明本发明而列

举的实施例中描述的步骤制备。

本发明的另一个主题面是通式 (I) 所示的胺

5



10

其中，

$R_1$  和  $R_2$  相同或不同的，其代表：

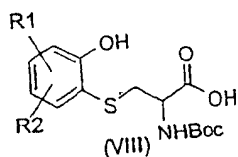
- 氢原子；
- 氟原子或氯原子；
- 羟基；
- 15 - 线型或支链的含有 1 到 3 个碳原子的烷基；
- 环丙基；
- 线型或支链的含有 1 到 3 个碳原子的烷氧基；
- 环丙氧基；或
- 当  $R_1$  和  $R_2$  占据芳环上的相邻位置，它们与带有它们的碳原子形
- 20 成非芳环的五元的包括氧的杂环或含碳环；

在通式 (I) 的化合物的合成中作为中间体。

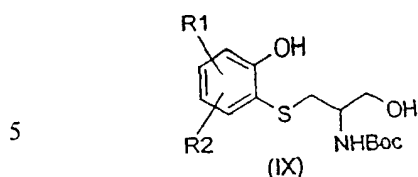
在本发明的特别有利的实施方案中，通式 (I) 所示的胺是 C(3) 不对称碳原子有 (R) 绝对构型的那些。

25 本发明的另一个主题是通式 (I) 所示化合物的制备方法，其特征

30

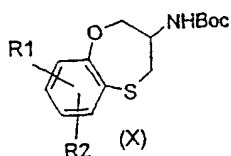


转变为通式(IX)所示的伯醇



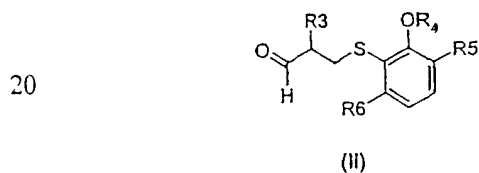
其根据单罐技术使用简单或络合的氢硼化物还原混有原位形成的醛的中间体来完成，

10 然后所述的化合物 (IX) 环化产生相应的环化合物(X)



其用质子酸处理生成通式 (I) 所示的胺，如果需要可以成盐。

本发明的另一个主题是通式 (II) 所示的醛



其中

R<sub>3</sub> 代表：

25 - 线型或支链的含有 1 到 3 个碳原子的烷基或甲氧基；

R<sub>1</sub> 代表：

- 氢原子或甲基； 和

R<sub>5</sub> 和 R<sub>6</sub> 相同或不同的，其代表：

- 30
- 氢原子；
  - 线型或支链的含有 1 到 3 个碳原子的烷基；
  - 线型或支链的含有 1 到 3 个碳原子的烷氧基；
  - 线型或支链的含有 1 到 3 个碳原子的烷基硫代基；

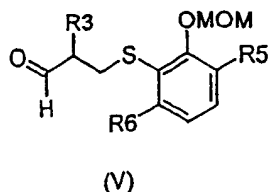
- 烷基氨基;

如果  $R_4$  代表甲基, 则  $R_5$  代表氢原子, 含有 1 到 3 个碳原子的烷氧基, 线型或支链的含有 1 到 3 个碳原子的烷基硫代基或烷基氨基, 或  $OR_4$  和  $R_5$  基团与带有它们的碳原子形成非芳环的五元或六元的包括至少一个氧原子的杂环, 并且  $R_6$  如上所定义, 用作通式为 (1) 的化合物的合成的中间体。

在本发明的特别的实施方案中, 通式(II)的醛是那些其中带有  $R_3$  基团的不对称碳原子具有 (S) 绝对构型。

本发明的另一个主题是式 (V) 所示的醛

10



15

其中

$R_3$  代表:

- 线型或支链的含有 1 到 3 个碳原子的烷基或甲氧基; 和  $R_5$  和  $R_6$  相同或不同的, 其代表:

20

- 氢原子;
- 线型或支链的含有 1 到 3 个碳原子的烷基;
- 线型或支链的含有 1 到 3 个碳原子的烷氧基;
- 线型或支链的含有 1 到 3 个碳原子的烷基硫代基;
- 烷基氨基;

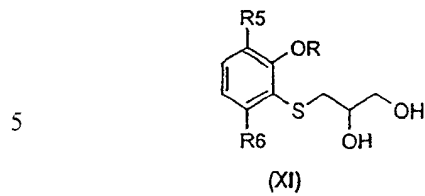
25

在通式 (1) 的化合物的合成中用作中间体。

在本发明的有益的实施方案中, 通式 (V) 的醛是那些其中带有  $R_3$  基团的不对称碳原子具有 (S) 绝对构型。

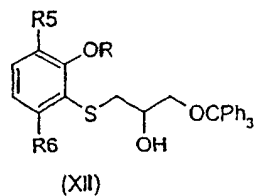
本发明的另一个主题是通式为 (IIa) 的化合物, 其中  $R_3$  代表甲氧基, 和通式 (Va) 的化合物其中  $R_3$  代表甲氧基的制备方法, 其特征在于, 3-芳基硫代-1,2-丙二醇型 (XI) 中间体的伯醇官能团,

30



其中 R 代表甲基或甲氧甲基 (MOM) 并且 R<sub>5</sub> 和 R<sub>6</sub> 如权利要求 1 所定义, 其以通式为 (XII) 的三苯甲基醚的形式被保护

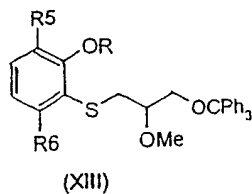
10



15

以碱金属醇盐的形式活化然后用甲基卤或硫酸二甲酯甲基化得到通式 (XIII) 化合物

20

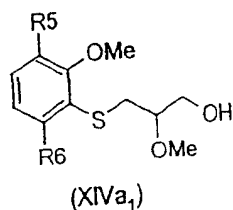


其中 R 如上所定义, 并且伯醇官能团通过在质子酸介质中三苯甲基的水解释放, 并获得如下的化合物,

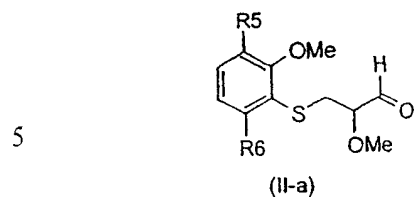
25

- 当 R 是甲基, 为通式 (XIVa<sub>1</sub>) 的化合物

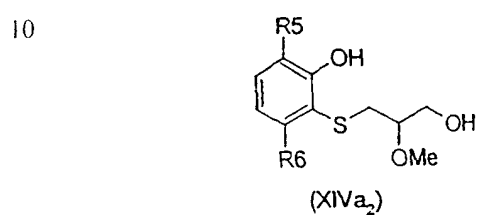
30



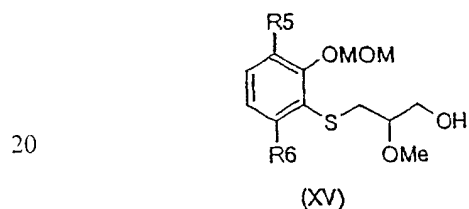
其伯醇被氧化并获得通式(IIa)所示的化合物



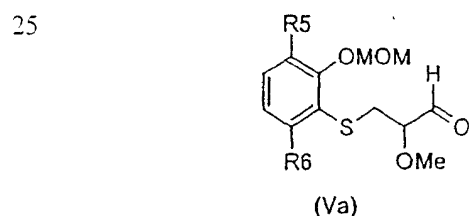
- 当 R 是甲氧甲基，获得通式为 (XIVa<sub>2</sub>) 的化合物



15 其酚官能团通过使用氯甲基甲醚的化学选择性烷基化被保护，获得通式 (XV) 的化合物



其伯醇被氧化并获得通式 (Va) 所示的化合物

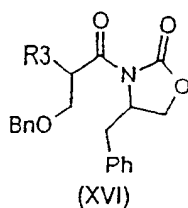


30

本发明的另一个主题是通式 (II) 和通式 (V) 的化合物，具体而言是通式(IIb-g)的化合物和通式(Vb-j)的化合物的制备方法，其中 R<sub>3</sub> 代表烷基，其特征在于，

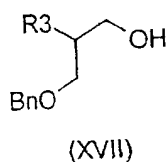
## - 通式 (XVI) 的化合物

5



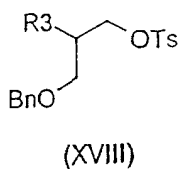
其中 R<sub>3</sub> 代表线型或支链的包括 1 到 3 个碳原子的烷基，被还原并  
10 获得通式为 (XVII) 的醇，

15



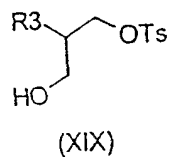
其转变为通式为 (XVIII) 的 P-甲苯磺酸酯 (甲苯磺酸酯)

20



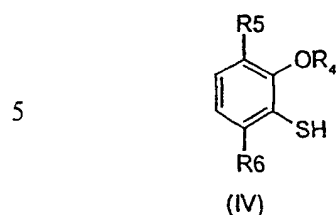
其在钯催化剂存在的条件下氢解得到化合物 (XIX)

25



30

它和通式 (IV) 化合物反应，任选以碱金属盐的形式，



其中

10

$R_4$  代表:

- 氢原子或甲基, 和

$R_5$  和  $R_6$  相同或不同, 其代表:

15

- 氢原子;

- 线型或支链的含有 1 到 3 个碳原子的烷基;

- 线型或支链的含有 1 到 3 个碳原子的烷氧基;

- 线型或支链的含有 1 到 3 个碳原子的烷基硫代基;

- 烷基氨基,

20

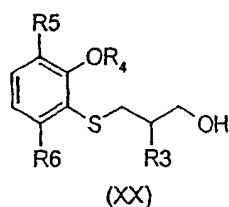
如果  $R_4$  代表甲基, 则  $R_5$  代表氢原子, 含有 1 到 3 个碳原子的烷氧基, 线型或支链的含有 1 到 3 个碳原子的烷基硫代基或烷基氨基, 或

$OR_4$  和  $R_5$  基团与带有它们的碳原子形成非芳环的五元或六元的包括至少一个氧原子的杂环, 并且  $R_6$  如上所定义,

- 或 3-溴-2-甲基丙-1-醇和通式 (IV) 的化合物反应,

并获得通式为 (XX) 的化合物

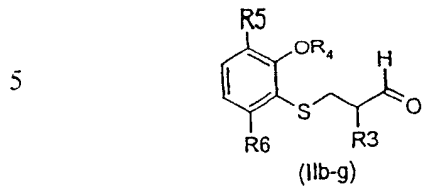
25



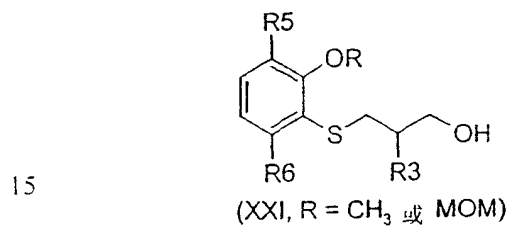
30

如果  $R_4$  是烷基或和相邻的  $R_5$  基团形成杂环, 则通式为 (XX) 的化合物直接氧化为通式 (IIb-g) 的醛



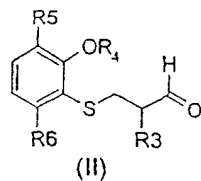


或如果 R<sub>4</sub> 是氢原子，则通式 (XX) 的化合物的酚官能团转变为通  
10 式 (XXI) 的化合物



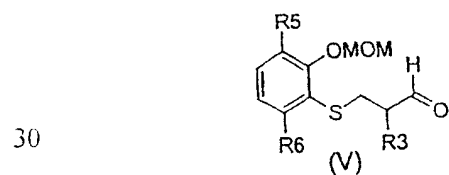
其中 R 代表甲氧甲基 (XXIa, R=MOM) 或甲基 (XXIb, R=CH<sub>3</sub>),  
然后醇 (XXIa) 氧化为醛 (II)

20



25

并且醇 (XXIb) 氧化为醛 (V)



本发明的另一个主题是药物组合物，其包括作为活性成分的通式  
为 (1) 的衍生物的至少一种，或其加成盐或其加成盐水化物的一种，

结合一种或多种惰性药物载体或其它药学上可接受的赋形剂和任选的其它药物。

根据本发明的药物组合物可以是，举例说明，口服，鼻腔，舌下，直肠或胃肠外给药的组合物。例如可以口服给药的组合物可以制成可  
5 服的片剂，硬胶囊，颗粒，粉末和溶液或悬浮剂。

用于选定给药形式的适当配方已有描述，例如在以下文献中：  
Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 19th Edition, 1995,  
Mack Publishing Compny.

本发明化合物的有效剂量可以根据多种参数变化，例如，举例说  
10 明，选择的给药途径，治疗个体的体重，年龄，性别，病理的性质和  
敏感性。因此，适宜的剂量应该由相关的专家根据认为相关的参数决  
定。虽然本发明化合物的有效剂量能较大的变化，每天的剂量范围应  
该在 0.01mg 到 100mg 之间，以每 kg 治疗个体的体重计。然而本发明  
化合物优选的是每天的剂量可以是每 kg 被治疗个体体重用 0.10mg 到  
15 50mg。

根据本发明的药物组合物是用于稳定型心绞痛，不稳定心绞痛，  
心机能不全，长期的先天性 QT 综合症，心肌梗塞，心律失常的治疗。

它们也能用于脑缺血，暂时缺血性休克，外伤性或缺血性的神经  
病变，和癫痫的治疗，和用于神经病来源的疼痛和神经退行性疾病的  
20 治疗。

## 实施例

下面的实施例用于说明本发明但不以任何方式限制本发明。

- 实施例 1 到 4 说明根据方案 B 进行中间体 I 的合成，
- 25 - 实施例 5 到 6 说明根据方案 C 进行中间体 IIa 的合成，
- 实施例 7 到 15 说明根据方案 D 进行中间体 IIb-g 的合成，
- 实施例 16 到 17 说明方案 A 中方法 b 的中间体 III 的合成，
- 实施例 18 到 25 说明根据方案 D 中路线 c 进行中间体 V 的合成，
- 实施例 26 到 34 说明根据方案 A 的方法 c 进行中间体 VIa-j 的合  
30 成，和

- 参考实施例 1 到 26 说明根据方案 A 进行通式为 (1) 的化合物的合成。

在下文的实施例和参考实施例中：

(i) 反应的进程通过薄层色谱法 (TLC) 监测，因此反应时间只  
5 通过指示监测；

(ii) 不同的晶型能获得不同的熔点；本申请中所说的熔点是  
根据所述方法制备的产品的熔点并且未校正；

(iii) 根据本发明获得的产品的结构通过核磁共振 (NMR) 谱，  
红外 (IR) 光谱和元素百分数分析确证，最终产物的纯度通过 TLC 确  
10 证，反应中间体和最终产物的对映异构纯度通过手性相 HPLC (chiral  
phase HPLC) 确定。

(iv) NMR 谱以指示溶剂记录。化学位移 ( $\delta$ ) 以相对于四甲基硅  
的百万分之几 (ppm) 表示。信号的多重性的表示：s, 单峰；d, 双峰；  
t, 三重峰；q, 四重峰；m, 多重峰；b, 宽峰；

(v) 单位的不同的符号有它们通常的意义： $\mu\text{g}$  (微克)；mg (毫  
15 克)；g (克)；ml (毫升)；mV (毫伏)； $^{\circ}\text{C}$  (摄氏度)；mmol (毫摩  
尔)；nmol (纳摩尔)；cm (厘米)；nm (纳米)；min (分钟)；ms (毫  
秒)；Hz (赫兹)； $[\alpha]$  (比旋光，在 589nm,  $25^{\circ}\text{C}$  和浓度为 c 时测量；  
在本发明中量度  $\text{deg}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{g}^{-1}$  通常是可以理解的)；压力以毫巴 (mb) 给  
20 出；

(vi) 缩写有下面的含义：M.p. (熔点)；B.p. (沸点)；AUC (曲  
线下面积)；

(vii) 术语“室温”理解为从  $20^{\circ}\text{C}$  到  $25^{\circ}\text{C}$  的温度。

### 25 实施例 1：3-(R)-氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派(Ia-1)

• 步骤 1：2-(R)-叔-丁氧基羰基氨基-3-(2-羟基苯基硫代)丙-1-醇(IXa-1)

74.45 克(0.237mol)的 N-Boc-(2-羟基苯基)-L-半胱氨酸(VIII)和  
300ml 蒸馏过的四氢呋喃加入保持在惰性气氛中的圆底烧瓶中。该混合  
物冷却到  $-10^{\circ}\text{C}$  然后滴加 26ml(0.236mol)的 N-甲基吗啉。在  $-10^{\circ}\text{C}$  下搅拌  
30 15 分钟后，滴加 22.7ml (0.237mol) 氯甲酸乙酯。该混合物在  $-10^{\circ}\text{C}$  下  
搅拌 30 分钟然后在冷条件下滤除形成的沉淀。滤液直接回收入圆底烧

瓶中并且冷却到 $-10^{\circ}\text{C}$ 。然后 13.45g (0.35mol) 氢硼化钠溶于 50ml 水的溶液在混合物的温度不超过 $-10^{\circ}\text{C}$ 的条件下加入。在加料的最后，混合物重新加热到室温并搅拌 12 小时。混合物减压浓缩，用 250ml 的硫酸氢钾水溶液 (2N) 酸化并用二氯甲烷萃取。合并的有机相用盐水洗涤，在硫酸钠上干燥，过滤并减压浓缩。获得 61.41g (0.205mol) 的黄色油状的本标题化合物(IXa-1)，其不进行另外的纯化直接用于下一步。

粗收率：86%

$[\alpha] = -44.2$  (c = 0.371, 甲醇)

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$ : 1.38 (s, 9H) ; 2.80 (dd, 1H) ; 3.03 (dd, 1H) ; 3.35 (bs, 1H) ; 3.49 (m, 2H) ; 4.78 (m, 1H) ; 6.74 (m, 3H) ; 7.02 (m, 1H) ; 7.23 (m, 1H) ; 9.72 (bs, 1H)。

• 步骤 2: 3-(R)-叔-丁氧基羰基氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派(Xa-1)

[空白](0.205mol)的 2-叔-丁氧基羰基氨基-3-(2-羟基苯基硫代)丙-1-醇(IXa-1)，300ml 蒸馏的四氢呋喃和 53.80g (0.205mol) 的三苯膦加入保持在惰性气氛中的圆底烧瓶中。该混合物冷却到  $0^{\circ}\text{C}$  然后滴加 31.9ml (0.205mol) 的偶氮二羧酸乙酯。该混合物室温搅拌 24 小时。四氢呋喃减压蒸发然后残余物在乙醚中吸收。形成的沉淀过滤除去并且滤液减压浓缩。残余物在硅胶上用闪蒸色谱法(flash chromatography)纯化(洗脱液：二氯甲烷/环己烷=80:20)。回收 48g (0.170mol) 粉红色油状的本标题化合物 (Xa-1)。

收率：83%

$[\alpha] = +15.2$  (c = 0.493, 甲醇)

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.47 (s, 9H) ; 2.93 (dd, 1H) ; 3.07 (dd, 1H) ; 3.95 (d, 1H) ; 4.27 (bs, 1H) ; 4.34 (d, 1H) ; 5.64 (bd, 1H) ; 7.00 (m, 2H) ; 7.18 (td, 1H) ; 7.41 (d, 1H)。

HPLC(手性 OD(chiracel OD), 己烷 / 异丙醇=(92:8), 0.5ml/min): 化合物 (Xa-1); 保留时间=12.71min; 化合物 (Xa-2); 保留时间=14.05min; AUCs 的比率 (Xa-1) / (Xa-2) =98:2。

30

• 步骤 3: 3-(R)-氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派 (Ia-1)

48g (0.170mol) 的 3-(R)-叔-丁氧基羰基氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪啉(Xa-1)和 120ml 溶于乙醇的氢氯酸 (2N) 加入装有回流冷凝器的圆底烧瓶中。该混合物升温到 80°C 保持 2 到 3 小时。该混合物冷却，减压浓缩然后用乙醚稀释。形成的沉淀滤除，用乙醚洗涤并抽干。获得 19g (0.087mol) 白色固体状的本标题化合物的氢氯化物 (Ia-1)。

收率: 50%

M.P.: 235°C

$[\alpha] = +48.9$  (c = 0.350, 甲醇)

元素分析  $C_9H_{12}ClNOS$  :

10 计算 % : C 49.65 H 5.56 N 6.43

实测: C 49.59 H 5.63 N 6.32

$^1H$  NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  : 3.12 (dd, 1H) ; 3.21 (dd, 1H) ; 3.81 (m, 1H) ; 4.21 (dd, 1H) ; 4.31 (dd, 1H) ; 7.09 (m, 2H) ; 7.28 (td, 1H) ; 7.45 (dd, 1H) ; 8.64 (bs, 可交换)。

15 HPLC (手性包装的 AD(chiralpack AD), 己烷/乙醇/二乙胺 (95 : 4.95 : 0.05), 1 ml/min): 化合物 (Ia-1), 保留时间 = 25.26 min; 化合物 (Ia-2), 保留时间 = 23.48 min; AUCs 比率 (Ia-1)/(Ia-2) = 98 : 2.

### 实施例 2 : 3-(S)-氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪啉(Ia-2)

20 本标题化合物的氢氯化物 (Ia-2) 的制备依据的反应顺序和 3-(R)-氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪啉(Ia-1) 合成所使用的相同, 但是用 N-Boc-(2-羟基苯基)-D-半胱氨酸代替 N-Boc-(2-羟基苯基)-L-半胱氨酸为起始原料。

M.P.: 210°C (升华)

25  $[\alpha] = -44.8$  (c = 0.402, 甲醇)

元素分析  $C_9H_{12}ClNOS$  :

计算 % : C 49.65 H 5.56 N 6.43

实测: C 49.68 H 5.57 N 6.50

30  $^1H$  NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  : 3.12 (dd, 1H) ; 3.21 (dd, 1H) ; 3.80 (bs, 1H) ; 4.20 (d, 1H) ; 4.31 (dd, 1H) ; 7.09 (m, 2H) ; 7.28 (m, 1H) ; 7.45 (d, 1H) ; 8.63 (bs, 可交换)。

HPLC (手性包装的 AD, 己烷/乙醇/二乙胺 (95 : 4.95 : 0.05), 1 ml/min): 化合物 (Ia-2), 保留时间 = 23.07 min; 化合物 (Ia-1), 保留时间 = 24.99 min; AUC 比率 (Ia-2)/(Ia-1) = 96 : 4。

5 **实施例 3: 3-(R)-氨基-7-甲基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派(Ib)**

本标题化合物 (Ib) 的制备依据的反应顺序和 3-(R)-氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派(Ia-1)合成所使用的相同, 但是用 2-羟基-5-甲基苯硫酚 (IVb) 代替 2-羟基苯硫酚为起始原料。本标题化合物 (Ib) 以黄色的油状形式获得。

10 收率: 60%

$[\alpha] = +46$  (c = 0.106, 甲醇)

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.65 (bs, 可交换 H); 2.26 (s, 3H); 2.76 (dd, 1H); 3.15 (dd, 1 H); 3.42 (m, 1H); 4.05 (m, 2H); 6.92 (m, 2H); 7.19 (d, 1H)。

15

16 **实施例 4: 3-(R)-氨基-6-甲基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派(Ic)**

• 步骤 1: 2-羟基-6-甲基苯硫酚(IVc)

5.3g (0.077mol)的亚硝酸钠溶于 12ml 水的溶液滴加入包括 14g 冰, 14ml 36%的氢氯酸和 8.62g (0.07mol)的 2-氨基-m-甲酚的圆底烧瓶中。  
20 该混合物保持在 0°C, 接着缓慢倾入保持在 40°C的 15g (0.093mol) 乙基黄原酸钾溶于 20ml 水的溶液中。移去加热浴并且该混合物搅拌 3 小时然后用乙醚萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 在硫酸镁上干燥, 过滤并减压浓缩。残余物在硅胶上用闪蒸色谱法纯化 (洗脱液: 环己烷 / 二氯甲烷=65:35)。获得的油状物在 20ml 乙醇中吸收并且混合物加  
25 热到 100°C。20ml 的氢氧化钾的乙醇溶液(7N)然后滴加进去。在 100°C 保持 4 小时后, 混合物冷却, 减压浓缩, 用氢氯酸 (2N) 酸化然后用乙醚萃取。合并的有机相用硫酸镁干燥, 过滤并减压浓缩获得黄色的油状物,其不经过分离直接用于下一步。

30 • 步骤 2: 3-(R)-氨基-6-甲基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派(Ic)

本标题化合物 (Ic) 的氯化物的制备依据的反应顺序和合成

3-(R)-氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪啉(Ia-1)所使用的类似, 但是用 2-羟基-6-甲基苯硫酚(IVc)代替 2-羟基苯硫酚作为起始原料。

M.P.>250 °C

$[\alpha] = +101.4$  (c = 0.313, 甲醇)

5 元素分析  $C_{10}H_{14}ClNOS$  :

计算 %: C 51.83 H 6.09 N 6.04

实测: C 51.64 H 6.12 N 5.89

$^1H$  NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 2.37 (s, 3H) ; 3.16 (m, 2H) ; 3.79 (m, 1H) ;  
4.20 (1d, 1H) ; 4.30 (dd, 1H) ; 6.94 (d, 1H) ; 7.03 (d, 1H) ; 7.14 (m, 1H) ;  
10 8.59 (bs, 3 可交换 H)。

#### 实施例 5: 2-(S)-甲氧基-3-(2-甲氧基苯基硫代)-丙醛(IIa-1)

• 步骤 1: 1-(3-三苯基甲氧基-2-(S)-羟基-丙基硫代)-2-甲氧基苯(XII-1)  
19.3g(0.09mol)的 1-(3-羟基-2-(S)-羟基-丙基硫代)-2-甲氧基苯  
15 (XI-1), 150ml 的乙腈, 11ml(0.136mol)的吡啶和 27.5g(0.098mol)的三苯  
基氯甲烷加入到惰性气氛下的圆底烧瓶中。该溶液在室温下搅拌 5 小  
时。混合物减压浓缩并且残余的吡啶通过和甲苯共沸蒸馏除去。残余  
物用水吸收并用二氯甲烷萃取。合并的有机相用硫酸钠干燥, 过滤并  
蒸发, 残余物在硅胶上用闪蒸色谱法纯化(洗脱液: 环己烷/二氯甲烷 =  
20 30 : 70)。回收 34.8g (0.076mol) 黄色油状的本标题化合物 (XII-1)。

收率: 85%

$[\alpha] = -7.1$  (c = 0.225, 甲醇)

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 2.80 (d, 1H) ; 2.93 (dd, 1H) ; 3.14 (dd, 1H) ;  
3.23 (d, 2H) ; 3.77 (m, 1H); 3.87 (s, 3H) ; 6.88 (m, 2H) ; 7.25 (m, 10H) ;  
25 7.34 (dd, 1H); 7.41 (d, 6H)。

• 步骤 2: 1-(3-三苯基甲氧基-2-(S)-甲氧基-丙基硫代)-2-甲氧基苯  
(XIII-1)

34.8g (0.076mol) 的 1-(3-三苯基甲氧基-2-(S)-羟基-丙基硫代)-2-  
30 甲氧基苯(XII-1)溶于 50ml 蒸馏过的四氢呋喃中的溶液, 滴加入保持在  
惰性气氛下, 包括 3.5g 氢化钠 (0.087mol) 在 30ml 蒸馏过的四氢呋喃  
的悬浮液的圆底烧瓶中。混合物在室温下搅拌 3 小时, 然后加入 5.1ml

(0.082mol) 的甲基碘。室温搅拌 2 小时后, 混合物减压浓缩然后残余物用二氯甲烷吸收。获得的溶液冷却而后用冰水稀释。相分离并且水相用二氯甲烷萃取。合并的有机相用水和盐水洗涤, 在硫酸镁上干燥, 过滤并减压浓缩。残余物在硅胶上用闪蒸色谱法纯化(洗脱液:二氯甲烷 / 环己烷= 70 : 30)。得到 35.8g (0.076mol) 油状的本标题化合物 (VIII-1)。

收率: 100%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 3.01 (dd, 1H); 3.16 (dd, 1H); 3.25 (dd, 2H); 3.36 (s, 3H); 3.43 (m, 1H); 3.85 (s, 3H); 6.86 (m, 2H); 7.41 (m, 10H), 7.35 (m, 1H), 7.43 (d, 6H)。

• 步骤 3: 2-(S)-甲氧基-3-(2-甲氧基苯基硫代)-丙-1-醇(XIV-1)

35.8g (0.076mol) 的 1-(3-三苯基甲氧基-2-(S)-甲氧基-丙基硫代)-2-甲氧基苯(XIII-1)和 150ml 的氢氯酸在乙醇中的溶液 (2.5N) 加入到在惰性气氛下的圆底烧瓶中。该混合物在室温下搅拌 4 小时。形成的白色沉淀过滤除去并且滤液减压浓缩。残余物在硅胶上用闪蒸色谱法纯化(洗脱液:二氯甲烷 / 乙酸乙酯 = 90 :10)。得到 13.4g (0.058mol) 橙色油状的本标题化合物 (XIV-1)。

收率: 77%

$[\alpha] = -15.5$  (C = 0.0780, 甲醇)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.99 (t, 1H); 2.97 (dd, 1H); 3.15 (dd, 1H); 3.42 (s, 3H); 3.44 (m, 1H); 3.65 (m, 1H); 3.83 (m, 1H); 3.90 (s, 3H); 6.87 (d, 1H); 6.93 (t, 1H); 7.23 (td, 1H); 7.35 (dd, 1H)。

• 步骤 4: 2-(S)-甲氧基-3-(2-甲氧基苯基硫代)-丙醛(IIa-1)

4g (0.017mol) 的 2-(S)-甲氧基-3-(2-甲氧基苯基硫代)-丙-1-醇 (XIV-1), 100ml 的二氯甲烷和 11.13g (0.026mol) 的 Dess-Martin 试剂加入到在惰性气氛下的圆底烧瓶中。该混合物在室温下搅拌 3 小时。随后加入 190ml 饱和的硫代硫酸钠水溶液, 接着加入 190ml 的饱和碳酸氢钠水溶液, 该混合物用二氯甲烷萃取。结合的有机相用水和盐水洗涤, 在硫酸镁上干燥, 过滤并减压浓缩。残余物在硅胶上用闪蒸色



谱法纯化(洗脱液:二氯甲烷 / 乙酸乙酯=95 : 5)。得到 1.2g (0.005mol) 黄色油状的本标题化合物 (IIa-1)。

收率: 31%

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.13 (dd, 1H); 3.23 (dd, 1H); 3.47 (s, 3H); 3.70 (m, 1H); 3.90 (s, 3H); 6.88 (dd, 1H); 6.92 (td, 1H); 7.26 (td, 1H); 7.38 (dd, 1H); 9.68 (d, 1H)。

### 实施例 6: 2-(R)-甲氧基-3-(2-甲氧基苯基硫代)-丙醛(IIa-2)

本标题化合物(IIa-2)的获得通过如同实施例 5 的制备方法实现, 但在步骤 1 中 1-(3-羟基-2-(S)-羟基-丙基硫代)-2-甲氧基苯(XI-1)替换为 1-(3-羟基-2-(R)-羟基-丙基硫代)-2-甲氧基苯(XI-2)

收率: 90%

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.12 (dd, 1H); 3.23 (dd, 1H); 3.47 (s, 3H); 3.70 (m, 1H); 3.90 (s, 3H); 6.89 (m, 2H); 7.26 (m, 1H); 7.38 (dd, 1H); 9.67 (d, 1H)。

### 实施例 7: 2-(S)-甲基-3-(2-甲氧基苯基硫代)-丙醛(IIb-1)

• 步骤 1: 2-(S)-甲基-3-(2-甲氧基苯基硫代)-丙-1-醇(XXb-1)

2.2ml (0.021mol) 的 3-溴-2-(S)-甲基-1-丙醇加入惰性气氛下的圆底烧瓶中。滴加 20ml 的氢氧化钠水溶液 (1N), 接着加入 2.3ml (0.019 mol) 的 2-甲氧基苯硫酚。该混合物升到 90°C 维持 4 小时, 然后冷却到室温。然后加入 50ml 的水并且此混合物用二氯甲烷萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 在硫酸钠上干燥, 过滤并减压浓缩。残余物在硅胶上用闪蒸色谱法纯化(洗脱液:二氯甲烷 / 甲醇 =99:1)。回收得到 4g (0.019mol) 无色油状的本标题化合物 (XXb-1)。

收率: 100%

$[\alpha] = +22.2$  (c = 0.982, 甲醇)

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 0.95 (d, 3H); 1.74 (m, 1H); 2.61 (dd, 1H); 3.01 (dd, 1H); 3.34 (m, 2H); 3.80 (s, 3H); 4.61 (t, 1 可交换 H); 6.94 (m, 2H); 7.14 (td, 1H); 7.23 (dd, 1H)。

• 步骤 2: 2-(S)-甲基-3-(2-甲氧基苯基硫代)-丙醛(IIb-1)

0.61ml (0.007mol) 的草酰氯和 20ml 的二氯甲烷加入在惰性气氛下的圆底烧瓶中。该混合物冷却到-78℃然后加入 1ml (0.014mol) 的二甲亚砷。在-78℃搅拌 15 分钟后，滴加 1.5g (0.007mol) 的 2-(S)-甲基-3-(2-甲氧基苯基硫代)-丙-1-醇(XXb-1)溶于 15ml 的二氯甲烷所得的溶液。该混合物在在-78℃搅拌 1 小时然后加入 2ml (0.014mol) 的三乙胺。在-78℃保持 15 分钟后，该混合物重新加热到-10℃并在这个温度下搅拌 45 分钟。这个步骤中醛不分离直接用于下面的还原性胺化反应。

#### 10 实施例 8: 2-(R)-甲基-3-(2-甲氧基苯基硫代)-丙醛(IIb-2)

本标题化合物(IIb-2)的获得通过如同实施例 7 的制备方法实现，但是在步骤 1 中使用 3-溴-2-(R)-甲基-1-丙醇代替 3-溴-2-(S)-甲基-1-丙醇。本标题的化合物，如同醛(IIb-1)一样不分离直接用于下面的还原性胺化反应。

15

#### 1- 实施例 9: 2-(S)-甲基-3-(2,3-二氢苯并呋喃-7-硫代)-丙醛(IIc)

• 步骤 1: 2,3-二氢苯并呋喃-7-硫醇 (IVd)

3ml (0.026mol) 的 2,3-二氢苯并呋喃和 50ml 的乙醚加入惰性的气氛中。该混合物冷却到 0℃然后滴加 11.5ml (0.029mol) 的 n-叔丁锂在己烷中的溶液 (2.5M)。在此滴加的最后，混合物进行回流 24 小时然后在分批加入 0.92g (0.029mol) 的升华硫前冷却到 0℃。混合物加热回流 2 小时并在加入 6ml 的氢氯酸 (10N) 前重新冷却到 0℃。相分离并且水相用乙醚萃取。合并的有机相用氢氯酸水溶液和水洗涤然后用氢氧化钠水溶液 (1N) 萃取。合并的碱液相用乙醚洗涤，酸化并用乙醚萃取。合并的醚相在硫酸钠上干燥，过滤并减压浓缩。残余物在硅胶上用闪蒸色谱法纯化(洗脱液:环己烷 / 醚 =90:10)制得 0.4g (0.0026mol) 的本标题化合物 (IVd)。

收率: 10%

<sup>1</sup>H NMR(d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 3.20 (t, 2H); 4.55 (m, 2H); 4.79 (bs, 1 可交换 H); 6.72 (m, 1H); 7.01 (m, 2H)。

30

• 步骤 2: 2-(S)-甲基-3-(2,3-二氢苯并呋喃-7-硫代)-丙醛(IIc)

本标题化合物(IIc)的获得通过如同实施例 7 的制备方法实现,但是在步骤 1 中,使用 2,3-二氢苯并呋喃-7-硫醇 (IVd) 代替 2-甲氧基苯硫酚。本标题的化合物,如同醛(IIb-1)一样不分离直接用于下面的还原性  
5 胺化反应。

**实施例 10: 2-(S)-乙基-3-(2-甲氧基苯基硫代)-丙醛(IIId-1)**

• 步骤 1: 2-(R)-乙基-3-苄氧基-丙-1-醇(XVIIId-1)

3.08g (0.0084mol) 的 4-(R)-苄基-3-(2-(R)-(苄氧基甲基丁酰基)噁  
10 唑烷-2-酮(XVIIId-1), 70ml 的乙醚和 0.17ml (0.0092mol) 的水加入保持在惰性气氛下的圆底烧瓶中。该混合物冷却到 0°C 然后滴加 4.6ml  
(0.0092mol) 溶于四氢呋喃的氢硼化锂 (2N)。该混合物在 0°C 搅拌 1  
小时然后氢氧化钠水溶液 (1N) 足量加入使相变澄清。相分离并且水  
相用乙醚萃取。合并的有机相用水和盐水洗涤, 在硫酸钠上干燥, 过  
15 滤并减压浓缩。残余物在硅胶上用闪蒸色谱法纯化(洗脱液:环己烷 / 乙  
酸乙酯 =70 :30)。回收得到 1.34g (0.0069mol) 无色油状的本标题化合  
物(XVIIId-1)。

收率: 82%

$[\alpha] = +21 (c = 0.634, \text{CDCl}_3)$

20  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta : 0.92 (\text{t}, 3\text{H}) ; 1.31 (\text{m}, 2\text{H}) ; 1.80 (\text{m}, 1\text{H}) ; 2.59$   
(m, 1H); 3.48 (t, 1H); 3.63 (m, 2H); 3.73 (m, 1H); 4.52 (s, 1H); 4.53 (s,  
1H); 7.32 (m, 5H)。

• 步骤 2: 2-(S)-乙基-3-苄氧基丙基 p-甲苯-磺酸盐(XVIIIId-1)

25 1.34g (0.0069mol) 的 2-(R)-乙基-3-苄氧基-丙-1-醇(XVIIId-1), 12ml  
的二氯甲烷, 1.31g (0.0069mol) 的甲苯磺酰氯和 0.084g (0.0007mol)  
的 4-二甲氨基吡啶加入保持在惰性气氛中的圆底烧瓶中。该混合物冷  
却到 0°C 然后滴加 0.89ml (0.011mol) 的吡啶。在冰箱中放置过夜, 该  
混合物用 10% 的柠檬酸水溶液水解。相分离并且水相用乙醚萃取。合  
30 并的有机相用水和盐水洗涤, 在硫酸镁上干燥, 过滤并减压浓缩。残  
余物在硅胶上用闪蒸色谱法纯化(洗脱液:二氯甲烷 / 环己烷=750 :25)。

获得 1.54g (0.0044mol) 的本标题化合物(XVIIIId-1)。

收率: 64%

$[\alpha] = +4$  (c = 0.326,  $\text{CDCl}_3$ )

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0.85 (t, 3H); 1.37 (m, 2H); 1.84 (m, 1H); 2.41 (s, 3H); 3.38 (m, 2H); 4.07 (s, 1H); 4.08 (s, 1H); 4.38 (s, 2H); 7.28 (m, 7H); 7.78 (d, 2H)。

• 步骤 3: 2-(S)-乙基-3-羟基丙基 p-甲苯-磺酸盐(XIXd-1)

1.5g (0.0043mol) 的 2-(S)-乙基-3-苄氧基丙基 p-甲苯-磺酸盐 (XVIIIId-1), 12ml 的乙醇和 0.29g 的 20% 的氢氧化钾加入 100ml 的圆底烧瓶中。该混合物在室温下在轻微氢压下剧烈搅拌。反应一个小时后, 混合物通过 C 盐过滤并且固体用乙醇洗涤。滤液减压浓缩, 并且残余物在硅胶上用闪蒸色谱法纯化(洗脱液:二氯甲烷 / 环己烷=80 :20)。回收得到 1.02g (0.0039mol) 的无色油状的本标题化合物(XIXd-1)。

收率: 92%

$[\alpha] = -6.2$  (c = 0.423,  $\text{CDCl}_3$ )

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0.88 (t, 3H); 1.33 (m, 2H); 1.52 (t, 1H); 1.74 (m, 1H); 2.45 (s, 3H); 3.57 (m, 1H); 3.65 (m, 1H); 4.05 (dd, 1H); 4.12 (dd, 1H); 7.35 (d, 2H); 7.80 (d, 2H)。

• 步骤 4: 2-(S)-乙基-3-(2-甲氧基苯基硫代)-丙-1-醇(XXd-1)

0.47ml (0.0038mol) 的 2-甲氧基苯硫酚溶于 5ml 的二甲基甲酰胺所得的溶液滴加到保持在惰性气氛下, 包括冷却到 0°C 的 0.19g (0.0047mol) 的氢化钠悬浮于 10ml 的二甲基甲酰胺所形成的悬浮液的圆底烧瓶中。该混合物重新加热到室温并搅拌 1 小时, 然后加入 0.99g (0.0038mol) 的 2-(S)-乙基-3-羟基丙基 p-甲苯-磺酸(XIXd-1), 溶于 10ml 的二甲基甲酰胺,。室温搅拌 2 小时后, 在高真空下二甲基甲酰胺蒸发除去并且残余物用二氯甲烷处理。有机相用水和盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物在硅胶上用闪蒸色谱法纯化(洗脱液:二氯甲烷 / 甲醇=98 :2)。回收得 0.87g (0.0038mol) 的油状本标题化合物(XXd-1)。

收率: 100%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 0.94 (t, 3H) ; 1.49 (m, 2H) ; 1.74 (m, 1H) ; 1.80 (m, 1H) ; 2.98 (m, 2H) ; 3.68 (m, 1H) ; 3.76 (m, 1H) ; 3.90 (s, 3H) ; 6.86 (d, 1H) ; 6.93 (td, 1H) ; 7.19 (td, 1 H) ; 7.32 (dd, 1 H)。

HPLC (手性 OD, 己烷/异丙醇 (90 : 10), 1 ml/min) : 化合物  
5 (XXd-1),保留时间 = 11.44 min ; 化合物 (XXd-2),保留时间= 13.23 min ; AUC 比率 (XXd-1)/(XXd-2) = 99.9 : 0.1.

• 步骤 5: 2-(S)-乙基-3-(2-甲氧基苯基硫代)-丙醛(II d-1)

本标题化合物(II d-1)的获得通过如同实施例 7 的制备方法实现,  
10 但是在步骤 2 中 2-(S)-甲基-3-(2-甲氧基苯基硫代)-丙-1-醇 (XXb-1) 替换为 2-(S)-乙基-3-(2-甲氧基苯基硫代)-丙-1-醇 (XXd-1)。本标题的化合物, 如同醛(IIb-1), 不分离而直接用于下面的还原性胺化反应。

**实施例 11: 2-(R)-乙基-3-(2-甲氧基苯基硫代)-丙醛(II d-2)**

本标题化合物(II d-2)的获得通过如同实施例 10 的制备方法实现,  
15 但是在步骤 1 中, 4-(R)-苄基-3-(2-(R)-(苄氧基)丁酰基)噁唑烷-2-酮 (XVI d-1) 替换为 4-(S)-苄基-3-(2-(S)-(苄氧基甲基)丁酰基)噁唑烷-2-酮 (XVI d-2)。本标题的化合物, 如同醛(II d-1), 不分离而直接用于下面的还原性胺化反应。

20

**实施例 12: 2-(S)-(n-丙基)-3-(2-甲氧基苯基硫代)-丙醛(II e-1)**

本标题化合物(II e-1)的获得通过如同实施例 10 的制备方法实现,  
但是在步骤 1 中, 用 4-(R)-苄基-3-(2-(R)-(苄氧基甲基) -戊氧基  
(pentanoyl) )噁唑烷-2-酮(XVI e-1)代替 4-(R)-苄基-3-(2-(R)-(苄氧基甲  
25 基)丁酰基)噁唑烷-2-酮(XVI d-1)。本标题的化合物, 如同醛(II d-1), 不分离而直接用于下面的还原性胺化反应。

**实施例 13: 2-(R)-(n-丙基)-3-(2-甲氧基苯基硫代)-丙醛(II e-2)**

本标题化合物(II e-2)的获得通过如同实施例 10 的制备方法实现,  
30 但是在步骤 1 中, 用 4-(S)-苄基-3-(2-(S)-(苄氧基甲基) -戊氧基)噁唑烷-2-酮(XVI e-2)代替 4-(R)-苄基-3-(2-(R)-(苄氧基甲基)丁酰基)噁唑烷-2-

酮(XVIId-1)。本标题的化合物，如同醛(IIId-1)，不分离而直接用于下面的还原性胺化反应。

#### 实施例 14: 2-(S)-异丙基-3-(2-甲氧基苯基硫代)-丙醛(IIIf)

5 本标题化合物(IIIf)的获得通过如同实施例 10 的制备方法实现，但是在步骤 1 中，用 4-(R)-苄基-3-(2-(R)-苄氧基甲基-3-甲基丁酰基)噁唑烷-2-酮(XVIIf)代替 4-(R)-苄基-3-(2-(R)-(苄氧基甲基)丁酰基)噁唑烷-2-酮(XVIId-1)。本标题的化合物，如同醛(IIId-1)，不分离而直接用于下面的还原性胺化反应。

10

#### 实施例 15: 2-(S)-甲基-3-(2,3-二甲氧基苯基硫代)-丙醛(IIg)

##### • 步骤 1: 2-巯基-6-甲氧基苯酚(IVg)

化合物(IVg)根据 Tanabe 报道(Heterocycles, 1999, 50 (2), 681)的方法从愈创木酚制备。粗反应产物在四氢呋喃/水(1:1)的  
15 混合物中吸收并用 1 当量的三苯膦在 60°C 处理 2 到 3 小时然后用氢氧化钠水溶液(1N)处理。混合物用戊烷再用二氯甲烷洗涤。水相用氢  
16 氯酸水溶液(1N)酸化并用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯相用硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩得到黄色油状物，不进行另外的纯化直接用于下一步。

<sup>1</sup>H NMR(d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 3.77 (s, 3H); 4.58 (s, 1H); 6.67 (m, 1H);  
20 6.74 (dd, 1H); 6.81 (dd, 1H); 9.12 (s, 1H)。

##### • 步骤 2: 2-(S)-甲基-3-(2-羟基-3-甲氧基-苯基硫代)丙-1-醇(XXg)

0.57g 2-巯基-6-甲氧基苯酚(IVg)溶于 5ml 的二甲基甲酰胺所形成的溶液滴加到保持在惰性气氛下，包括 0.13g (0.0032mol) 的氢化钠和  
25 5ml 的二甲基甲酰胺的圆底烧瓶中。30 分钟后，加入 0.34ml(0.0033mol) 的溴-2-(S)-甲基-1-丙醇，该混合物室温搅拌 5 小时。混合物减压浓缩，在氢氯酸水溶液(1N)中吸收并用二氯甲烷萃取。合并的有机相用硫酸钠干燥，过滤并浓缩，残余物在硅胶上用闪蒸色谱法纯化(洗脱液: 二氯甲烷)。回收得 0.615g (0.0027mol) 的黄色油状的本标题化合物  
30 (XXg)。

收率: 84%

$^1\text{H NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO}) \delta$  : 0.93 (d, 3H) ; 1.69 (m, 1H) ; 2.58 (dd, 1H) ; 2.97 (dd, 1H) ; 3.32 (m, 2H) ; 3.78 (s, 3H) ; 4.58 (bs, 1H) ; 6.77 (m, 3H) ; 8.87 (bs, 1H)。

5 • 步骤 3: 2-(S)-甲基-3-(2,3-二甲氧基苯基硫代)-丙-1-醇(XXIb)

0.43g (0.0019mol) 的 2-(S)-甲基-3-(2-羟基-3-甲氧基苯基硫代)丙-1-醇(XXg), 10ml 的丙酮和 0.26g (0.0019mol) 的碳酸钾加入保持在惰性气氛的圆底烧瓶中。15 分钟后, 加入 0.12ml (0.0019mol) 的甲基碘并且该混合物在 60°C 加热 8 小时。混合物减压浓缩。残余物用水吸收并且水相用二氯甲烷萃取。合并的有机相用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。获得的残余物不进行另外的纯化用于下一步。

$^1\text{H NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO}) \delta$  : 0.95 (d, 3H) ; 1.75 (m, 1H) ; 2.62 (dd, 1H) ; 3.02 (dd, 1H) ; 3.37 (m, 2H) ; 3.70 (s, 3H) ; 3.79 (s, 3H) ; 4.63 (t, 1H) ; 6.85 (m, 2H) ; 7.04 (m, 1H)。

15

— • 步骤 4: 2-(S)-甲基-3-(2,3-二甲氧基苯基硫代)-丙醛(IIg)

本标题化合物(IIg)的获得通过如同实施例 7 的制备方法实现, 但是在步骤 2 中, 使用 2-(S)-甲基-3-(2,3-二甲氧基苯基硫代)-丙-1-醇(XXIb)代替 2-(S)-甲基-3-(2-二甲氧基苯基硫代)-丙-1-醇 (XXb-1)。本标题的化合物, 如同醛(IIb-1), 不分离直接用于下面的还原性胺化反应。

20

**实施例 16: 3-(R)-([S]-3,4 环氧丙基)氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噻嗪派(III-1)**

0.85g (0.0047mole) 的 3-(R)-氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噻嗪派(IIa-1), 15ml 的 2-丙醇和 0.41ml(0.0052mol) 的 (S)-表氯醇加入保持在惰性气氛的圆底烧瓶中。该混合物加热到 60°C 保持 12 小时然后冷却到室温。然后加入 0.37g (0.0066mol) 研磨的氢氧化钾, 室温搅拌 3 小时后, 溶剂减压蒸发。残余物用二氯甲烷吸收。获得的溶液用水和盐水洗涤, 硫酸镁干燥, 过滤并减压浓缩。残余物在硅胶上用闪蒸色谱法纯化 (洗脱液: 二氯甲烷 / 甲醇=98:2)。获得的本标题化合物为 0.69g (0.0029mol)。

30

收率: 62%

$[\alpha] = +22.1$  ( $c=0.227$ , 甲醇)

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 2.17 (bs, 1H); 2.56 (dd, 1H); 2.65 (m, 2H); 2.84 (m, 2H), 3.00 (m, 1H); 3.11 (m, 1H); 3.17 (bs, 1H); 3.93 (dd, 1H); 4.16 (dd, 1H); 6.98 (m, 2H); 7.18 (td, 1H); 7.34 (d, 1H)。

- 5 HPLC (手性包装的 AD, 己烷/乙醇 (90 : 10), 1 ml/min) : 化合物 (III-1), 保留时间 = 24.04 min ; 化合物 (III-2), 保留时间 = 29.81 min ; AUCs 比率 (III-1) / (III-2) = 97 : 3。

10 **实施例 17: 3-(R)-([(R)-3,4-环氧丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噻嗪 (III-2)**

白色油状本标题化合物 (III-2) 的获得通过和实施例 16 类似的制备方法实现, 但(S)-表氯醇被(R)-表氯醇代替。

收率 55%。

$[\alpha] = +56$  ( $c=0.256$ , 甲醇)

- 15  $^1\text{H NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.08 (bs, 1H); 2.65 (m, 1H); 2.75 (dd, 1H); 2.80 (m, 1H); 2.97 (dd, 1H); 3.05 (dd, 1H); 3.12 (m, 2H); 3.28 (m, 1H); 4.09 (dd, 1H); 4.29 (dd, 1H); 6.96 (m, 2H); 7.14 (td, 1H); 7.35 (dd, 1H)。

20 **实施例 18: 2-(S)-甲基-3-(2-(甲氧基甲氧基)苯基硫代)-丙醛(Vb)**

- 步骤 1: 2-(S)-甲基-3-(2-羟基苯基硫代)-丙-1-醇(XXh)

本标题的化合物 (XXh) 的获得通过与实施例 7 中相似的制备方法实现, 但在步骤 1 中, 用 2-甲氧基苯硫酚用 2-羟基苯硫酚代替。

收率: 100%

- 25  $^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 0.94 (d, 3H); 1.71 (m, 1H), 2.58 (dd, 1H); 2.98 (dd, 1H); 3.34 (m, 2H); 4.59 (bs, 1 可交换 H); 6.77 (m, 2H); 7.00 (m, 1H); 7.18 (m, 1H); 9.68 (bs, 1 可交换 H)。

- 步骤 2: 2-(S)-甲基-3-(2-(甲氧基甲氧基)苯基硫代)-丙-1-醇(XXIa)

- 30 2.47g (0.012mol) 的 2-(S)-甲基-3-(2-羟基苯基硫代)-丙-1-醇(XXh), 25ml 的二氯甲烷, 12.5ml (0.024mol) 的氢氧化钠水溶液 (2N), 0.55ml (0.0012mol) 的 Aliquat 336 和 0.9ml (0.012mol) 的氯甲基甲醚加入 100ml 的圆底烧瓶中。该混合物在室温搅拌 24 小时然后相分离。有机



相用氢氯酸水溶液 (1N), 氢氧化钠水溶液 (1N), 水和盐水连续洗涤然后用硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物在硅胶上用闪蒸色谱法纯化 (洗脱液: 二氯甲烷 / 丙酮=96:4)。回收 1.1g (0.0045mol) 白色油状的本标题化合物 (XXIa)。

5 收率: 38%

$^1\text{H NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO}) \delta$ : 0.96 (d, 3H); 1.74 (m, 1H); 2.63 (dd, 1H); 3.04 (dd, 1H); 3.36 (t, 2H), 3.40 (s, 3H); 4.62 (t, 1 可交换 H); 5.23 (s, 2H); 6.98 (td, 1H); 7.05 (dd, 1H); 7.12 (td, 1H); 7.25 (dd, 1H)。

10 • 步骤 3: 2-(S)-甲基-3-(2-(甲氧基甲氧基)苯基硫代)-丙醛(Vb)

本标题化合物(Vb)的获得通过如同实施例 7 的制备方法实现, 但是在步骤 2 中, 使用 2-(S)-甲基-3-(2-(甲氧基甲氧基)苯基硫代)-丙-1-醇 (XXIa) 代替 2-(S)-甲基-3-(2-甲氧基苯基硫代)-丙-1-醇 (XXb-1)。本标题的化合物, 如同醛(IIb-1), 不分离直接用于下面的还原性胺化反应。

15

— 实施例 19: 2-(S)-甲基-3-(2-甲氧基甲氧基-3-甲基-苯基硫代)-丙醛(Vc)

本标题化合物(Vc)的获得通过如同实施例 18 的制备方法实现, 但是在步骤 1 中, 用 2-羟基-3-甲基苯硫酚 (IVa) 代替 2-羟基苯硫酚。本标题的化合物, 如同醛(Vb), 不分离直接用于下面的还原性胺化反应。

20

实施例 20: 2-(S)-甲基-3-(2-甲氧基甲氧基-3-乙基-苯基硫代)-丙醛(Vd)

本标题化合物(Vd)的获得通过如同实施例 18 的制备方法实现, 但是在步骤 1 中, 用 2-羟基-3-乙基苯硫酚 (IVe) 代替 2-羟基苯硫酚。本标题的化合物, 如同醛(Vb), 不分离直接用于下面的还原性胺化反应。

25

实施例 21: 2-(S)-乙基-3-(2-甲氧基甲氧基-3-甲基-苯基硫代)-丙醛(Ve)

• 步骤 1: 2-(S)-乙基-3-(2-羟基-3-甲基苯基硫代)-丙-1-醇(XXj)

0.78g (0.0034mol) 橙色油状的本标题化合物 (XXj) 通过如同实施例 10 的制备方法获得, 但是在步骤 4 中, 2-甲氧基苯硫酚被 2-羟基-3-甲基苯硫酚代替 (IVa)。

30

收率: 79%

$^1\text{H NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO}) \delta$  : 0.84 (t, 3H) ; 1.40 (m, 2H) ; 1.51 (m, 1H); 2.16 (s, 3H) ; 2.71 (dd, 1H) ; 2.86 (dd, 1H) ; 3.39 (dd, 1H) ; 3.46 (dd, 1H) ; 4.55 (bs, 1 可交换 H) ; 6.73 (t, 1H) ; 6.96 (d, 1H) ; 7.10 (d, 1H) ; 8.48 (bs, 1 可交换 H)。

5

• 步骤 2: 2-(S)-乙基-3-(2-甲氧基甲氧基-3-甲基-苯基硫代)-丙醛(Ve)

本标题化合物(Ve)的获得通过如同实施例 18 的制备方法实现, 但是在步骤 2 中, 用 2-(S)-乙基-3-(2-羟基-3-甲基苯基硫代)-丙-1-醇(XXj) 代替 2-(S)-甲基-3-(2-羟基苯基硫代)-丙-1-醇(XXh)。本标题的化合物, 如同醛(Vb), 不分离直接用于下面的还原性胺化反应。

10

**实施例 22: 2-(S)-异丙基-3-(2-甲氧基甲氧基-3-甲基-苯基硫代)-丙醛(Vf)**

本标题化合物(Vf) 的获得通过如同实施例 21 的制备方法实现, 但是在步骤 1 中, 用 2-(S)-异丙基-3-羟基丙基 p-甲苯磺酸盐 (XIXf) 代替 2-(S)-乙基-3-羟基丙基 p-甲苯磺酸盐 (XIXd-1)。本标题的化合物, 如同醛(Vb), 不分离直接用于下面的还原性胺化反应。

15

-

**实施例 23: 2-(S)-甲基-3-(2-甲氧基甲氧基-3-甲氧基-苯基硫代)-丙醛(Vg)**

本标题化合物(Vg)的获得通过如同实施例 18 的制备方法实现, 但是在步骤 1 中, 用 2-巯基-6-甲氧基苯酚(IVg)代替 2-羟基苯硫酚。本标题的化合物, 如同醛(Vb), 不分离直接用于下面的还原性胺化反应。

20

**实施例 24: 2-(S)-甲基-3-(2-甲氧基甲氧基-3-(异丙基)-苯基硫代)-丙醛(Vh)**

25

• 步骤 1: 2-羟基-3-(异丙基)苯硫酚 (IVh)

黄色油状的本标题化合物 (IVh) 的获得通过如实施例 15 的制备方法实现, 但是在步骤 1 中, 用 2-异丙基苯酚代替愈创木酚。本标题的化合物, 以粗产物形式用于下面的 S-烷基化步骤, 得到中间体(XXh)

30

$^1\text{H NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO}) \delta$  : 1.14 (d, 6H) ; 3.27 (m, 1H); 4.64 (bs, 1H) ; 6.73 (m, 1H) ; 6.96 (m, 1H); 7.10 (m, 1H); 8.54 (bs, 1H)。

•步骤 2: 2-(S)-甲基-3-(2-甲氧基甲氧基-3-(异丙基)-苯基硫代)-丙醛(Vh)

本标题化合物(Vh)的获得通过如同实施例 18 的制备方法实现, 但是在步骤 1 中, 用 2-羟基-3-(异丙基)苯硫酚(IVh)代替 2-羟基苯硫酚。本标题的化合物, 如同醛(Vb), 不分离直接用于下面的还原性胺化反应。

**实施例 25: 2-(S)-甲基-3-(2-甲氧基甲氧基-6-甲基-苯基硫代)-丙醛(Vj)**

本标题化合物(Vj)的获得通过如同实施例 18 的制备方法实现, 但是在步骤 1 中, 用 2-羟基-6-甲基苯酚(IVc)代替 2-羟基苯硫酚。本标题的化合物, 如同醛(Vb), 不分离直接用于下面的还原性胺化反应。

**实施例 26: 3-(R)-[3-(2-甲氧基甲氧基-3-甲基苯基硫代)-2-(S)-乙基丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪(VIa)**

通式(I)的胺和在还原性胺化反应中使用的还原剂的量以通式为(XXI)的醇变成通式(V)的醛的定量氧化反应为基准计算。0.43g (0.0024mol)的 3-(R)-氨基基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪(Ia-1)溶于 5ml 的二氯甲烷中的溶液, 加入到保持在-10°C的, 理论值为 0.0023mol 的, 包括来自醇(XXIj)氧化成醛(Ve)的反应介质的醛(Ve)的溶液中。在-10°C搅拌 10 分钟后, 加入 0.75g (0.0035mol)的三乙酰氧基氢硼化钠, 该混合物在-10°C搅拌 1 小时 30 分钟然后用 10%的碳酸钠溶液水解。相分离并且水相用二氯甲烷萃取。合并的有机相用水和盐水洗涤, 在硫酸镁上干燥, 过滤并减压浓缩。残余物在硅胶上用闪蒸色谱法纯化(洗脱液=环己烷/乙酸乙酯=70:30)。回收得到 0.42g (0.0097mol)油状的本标题化合物(VIa)。

收率: 41%

$^1\text{H NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO}) \delta$ : 0.88 (t, 3H); 1.45 (m, 2H), 1.60 (m, 1H); 1.98 (m, 1H); 2.24 (s, 3H); 2.64 (bs, 2H); 2.84 (m, 2H); 3.05 (m, 3H); 3.53 (s, 3H); 3.93 (dd, 1H); 4.14 (dd, 1H); 4.99 (s, 2H); 7.00 (m, 4H); 7.18 (m, 2H); 7.46 (d, 1H)。

**实施例 27: 3-(R)-[3-(2-甲氧基甲氧基-3-甲基苯基硫代)-2-(S)-甲基丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪(VIb)**

本标题化合物(VIb)的获得通过如同实施例 26 的制备方法实现,但是用 2-(S)-甲基-3-(2-甲氧基甲氧基-3-甲基苯基硫代)-丙醛 (Vc) 代替 2-(S)-乙基-3-(2-甲氧基甲氧基-3-甲基苯基硫代)-丙醛 (Ve)。

收率: 70%

5  $^1\text{H NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO}) \delta$ : 1.00 (d, 3H); 1.76 (m, 1H); 2.02 (bs, 1 可交换 H); 2.24 (s, 3H); 2.60 (m, 2H); 2.70 (dd, 1H); 2.81 (dd, 1H); 3.09 (m, 3H); 3.53 (s, 3H); 3.92 (dd, 1H); 4.16 (dd, 1H); 4.99 (s, 2H); 7.00 (m, 4H); 7.17 (m, 2H); 7.33 (d, 1H)。

10 **实施例 28: 3-(R)-[3-(2-甲氧基甲氧基-3-甲基苯基硫代)-2-(S)-(异丙基)丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪(VIc)**

本标题化合物(VIc)的获得通过如同实施例 26 的制备方法实现,但是用 2-(S)-异丙基-3-(2-甲氧基甲氧基-3-甲基苯基硫代)-丙醛 (Vf) 代替 2-(S)-乙基-3-(2-甲氧基甲氧基-3-甲基苯基硫代)-丙醛 (Ve)。本标题的  
15 化合物不需要另外的纯化直接用于下面步骤。

收率: 18%

**实施例 29: 3-(R)-[3-(2-(甲氧基甲氧基)苯基硫代)-2-(S)-甲基丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪(VId)**

20 本标题化合物(VId)的获得通过如同实施例 26 的制备方法实现,但是用 2-(S)-甲基-3-(2-(甲氧基甲氧基)苯基硫代)-丙醛 (Vb) 代替 2-(S)-乙基-3-(2-(甲氧基甲氧基)-3-甲基苯基硫代)-丙醛 (Ve)。

收率: 77%

25  $^1\text{H NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO}) \delta$ : 1.01 (d, 3H); 1.77 (m, 1H); 2.02 (bs, 1 可交换 H); 2.60 (m, 2H); 2.70 (dd, 1H); 2.81 (dd, 1H); 3.10 (m, 3H); 3.40 (s, 3H); 3.92 (dd, 1H); 4.16(dd, 1H); 5.23 (s, 2H); 7.10 (m, 6H); 7.32 (m, 2H)。

30 **实施例 30: 3-(R)-[3-(2-甲氧基甲氧基-3-乙基苯基硫代)-2-(S)-甲基丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪(VIe)**

本标题化合物(VIe)的获得通过如同实施例 26 的制备方法实现,但

是用 2-(S)-甲基-3-(2-甲氧基甲氧基-3-乙基苯基硫代)-丙醛 (Vd) 代替 2-(S)-乙基-3-(2-甲氧基甲氧基-3-甲基苯基硫代)-丙醛 (Ve)。

收率: 23%

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.09 (d, 3H) ; 1.22 (t, 3H) ; 1.83 (bs,1H) ; 1.93 (m, 1H); 2.72 (m, 5H) ; 2.95 (dd, 1H) ; 3.09 (m, 3H) ; 3.64 (s, 3H) ; 5.08 (s, 2H) ; 4.06 (dd, 1H) ; 4.25 (dd, 1H) ; 6.99 (m, 4H) ; 7.14 (m, 2H) ; 7.35 (dd, 1H)。

10 实施例 31: 3-(R)-[3-(2-甲氧基甲氧基-3-(异丙基)苯基硫代)-2-(S)-甲基丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派(VIh)

本标题化合物(VIh)的获得通过如同实施例 26 的制备方法实现, 但是用 2-(S)-甲基-3-(2-甲氧基甲氧基-3-(异丙基)苯基硫代)-丙醛 (Vh) 代替 2-(S)-乙基-3-(2-甲氧基甲氧基-3-甲基苯基硫代)-丙醛 (Ve)。

收率: 30%

15 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.10 (d, 3H) ; 1.21 (d, 6H) ; 1.70 (bs,1H) ; 1.92 (m, 1H) ; 2.63 (dd, 1H); 2.77 (m, 2H) ; 2.94 (dd, 1H) ; 3.10 (m, 3H) ; 3.42 (m, 1H); 3.64 (s, 3H) ; 4.06 (dd, 1H); 4.24 (dd, 1H); 5.07 (s, 2H) ; 6.96 (m, 2H) ; 7.11 (m, 4H) ; 7.35 (d, 1H)。

20 实施例 32: 3-(R)-[3-(2-甲氧基甲氧基-3-甲基苯基硫代)-2-(S)-甲基丙基]氨基-6-甲基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派(VIg)

本标题化合物(VIg)的获得通过如同实施例 26 的制备实现, 但是用 2-(S)-甲基-3-(2-甲氧基甲氧基-3-甲基苯基硫代)-丙醛 (Vc) 代替 2-(S)-乙基-3-(2-甲氧基甲氧基-3-甲基苯基硫代)-丙醛 (Ve) 并用 3-(R)-氨基-6-甲基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派(Ic)代替 3-(R)-氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派(Ia-1)

收率: 52%

30 <sup>1</sup>H NMR(d<sub>6</sub>-DMSO) δ : 1.00 (d, 3H) ; 1.78 (bs,1H) ; 2.24 (s, 3H) ; 2.31 (s, 3H) ; 2.55 (bs, 1H) ; 2.69 (m, 2H) ; 2.86 (bs, 1H) ; 3.10 (m, 3H) ; 3.53 (s, 3H) ; 3.94 (bs,1H) ; 4.18 (bd, 1H) ; 4.99 (s, 2H) ; 6.81 (d, 1H) ; 6.92 (d, 1H) ; 7.03 (m, 3H) ; 7.18 (m, 1H)。

**实施例 33: 3-(R)-[3-(2-甲氧基甲氧基-3-甲氧基苯基硫代)-2-(S)-甲基丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪(VIi)**

本标题化合物(VIi)的获得通过如同实施例 26 的制备方法实现, 但是用 2-(S)-甲基-3-(2-甲氧基甲氧基-3-甲氧基苯基硫代)-丙醛 (Vg) 代替 2-(S)-乙基-3-(2-甲氧基甲氧基-3-甲基苯基硫代)-丙醛 (Ve)

收率: 76%

$^1\text{H NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO}) \delta$ : 1.00 (d, 3H); 1.77 (m, 1H); 2.02 (m, 1H); 2.55 (m, 1H); 2.64 (m, 1H); 2.70 (dd, 1H); 2.81 (dd, 1H); 3.09 (m, 3H); 3.54 (s, 3H); 3.77 (s, 3H); 3.92 (dd, 1H); 4.16 (dd, 1H); 5.05 (s, 2H); 6.96 (m, 5H); 7.17 (m, 1H); 7.33 (d, 1H)。

**实施例 34: 3-(R)-[3-(2-甲氧基甲氧基-6-甲基苯基硫代)-2-(S)-甲基丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪(VIj)**

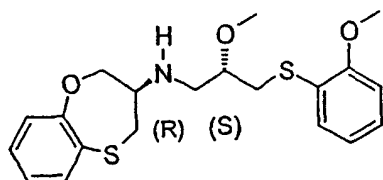
本标题化合物(VIj)的获得通过如同实施例 26 的制备方法实现, 但是用 2-(S)-甲基-3-(2-甲氧基甲氧基-6-甲基苯基硫代)-丙醛 (Vj) 代替 2-(S)-乙基-3-(2-甲氧基甲氧基-3-甲基苯基硫代)-丙醛 (Ve)

收率: 74%

$^1\text{H NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO}) \delta$ : 0.96 (d, 3H); 1.56 (m, 1H); 1.88 (bs, 1H); 2.45 (s, 3H); 2.59 (m, 3H); 2.75 (dd, 1H); 2.89 (m, 3H); 3.42 (s, 3H); 3.86 (dd, 1H); 4.09 (dd, 1H); 5.24 (s, 2H); 6.95 (m, 4H); 7.16 (m, 2H); 7.33 (dd, 1H)。

**参考实施例 1: 3-(R)-[3-(2-甲氧基苯基硫代)-2-(S)-甲氧基丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪(1-1)**

25



30

1.43g(0.0063mol)的2-(S)-甲氧基-3-(2-甲氧基苯基硫代)丙醛(IIa-1)

和 5ml 的 1,2-二氯乙烷加入保持在惰性气氛下的圆底烧瓶中。滴加 0.60g (0.0063mol) 的 3-(R)-氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派(Ia-1)溶于 5 ml 的 1,2-二氯乙烷形成的溶液。该混合物冷却到 0°C 然后加入 1g (0.0047mol) 的三乙酰氧基氢硼化钠。该溶液在室温下搅拌 5 小时然后后 10% 的碳酸氢钠水溶液水解。相分离并且水相用二氯甲烷萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 硫酸镁干燥, 过滤并减压浓缩。残余物在硅胶上用闪蒸色谱法纯化(洗脱液: 二氯甲烷 / 乙酸乙酯=90:10)。回收得到 0.88 g (0.0022mol) 的黄色油状本标题化合物 (1-1)。

收率: 36%

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.96 (bs, 1 可交换 H); 2.81 (dd, 1H); 2.98 (m, 2H); 3.12 (m, 4H); 3.41 (s, 3H); 3.49 (m, 1H); 3.90 (s, 3H); 4.16 (m, 2H); 6.86 (d, 1H); 6.94 (m, 3H); 7.12 (t, 1H); 7.20 (t, 1H); 7.35 (m, 2H)。

0.88g(0.0022mol)的产物 (1-1) 溶于 3ml 的甲醇然后加入 0.23g (0.0020mol) 的马来酸溶于 2ml 的甲醇形成的溶液。获得的溶液浓缩然后加入乙醚。形成的沉淀滤出, 用乙醚洗涤并在 50°C 真空干燥。获得 0.90g (0.0018mol) 化合物 (1-1) 的马来酸盐白色固体。

M.P.: 122°C

$[\alpha] = -15.3$  (c = 0.300, 甲醇)

元素分析  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{NO}_7\text{S}_2$ :

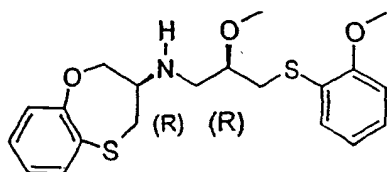
计算 %: C 56.79 H 5.76 N 2.76

实测: C 56.42 H 5.81 N 2.96

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$ : 3.22 (m, 8H); 3.36 (s, 3H); 3.78 (bs, 1H); 3.84 (s, 3H); 4.30 (bd, 1H); 4.46 (bd, 1H); 6.04 (s, 2H); 7.00 (m, 4H); 7.24 (m, 2H); 7.38 (m, 2H), 8.90 (bs, 2 可交换 H)。

HPLC (手性 OD, 己烷/异丙醇 (90 : 10), 1 ml/min): 化合物 (1-1), 保留时间 = 25.40 min; 化合物 (1-2), 保留时间 = 21.99 min; AUCs 比率 (1-1)/(1-2) = 95 : 5。

**参考实施例 2: 3-(R)-[3-(2-甲氧基苯基硫代)-2-(R)-甲氧基丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪派(1-2)**



5

化合物(1-2)的获得通过如同参考实施例 1 的制备方法实现, 但是用 2-(R)-甲氧基-3-(2-甲氧基苯基硫代)丙醛 (IIa-2) 代替 2-(S)-甲氧基-3-(2-甲氧基苯基硫代)丙醛 (IIa-1)。

收率: 33%

10  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.95 (bs, 1 可交换 H); 3.03 (m, 7H); 3.41 (s, 3H); 3.50 (m, 1H); 3.90 (s, 3H); 4.16 (m, 2H); 6.86 (d, 1H); 6.93 (m, 3H); 7.12 (td, 1H); 7.21 (td, 1H); 7.34 (m, 2H)。

0.79g(0.002mol)的产物 (1-2) 溶于 3ml 的甲醇然后加入 0.21g (0.0018mol) 的马来酸溶于 2ml 的甲醇形成的溶液。获得的溶液浓缩  
15 然后加入乙醚。形成的沉淀滤出, 用乙醚洗涤并在 50°C 真空干燥。获得 0.90g (0.0018mol) 化合物 (1-2) 的马来酸盐白色固体。

M.P.: 116°C

$[\alpha] = +60.5$  (c = 0.228, 甲醇)

元素分析  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_7\text{S}_2$ :

20 计算 %: C 56.79 H 5.76 N 2.76

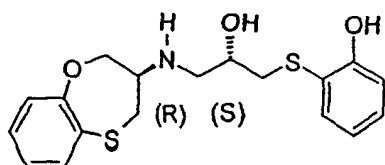
实测: C 56.55 H 5.69 N 2.92

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 3.21 (m, 8H); 3.36 (s, 3H); 3.81 (bs, 1H); 3.84 (s, 3H); 4.26 (bd, 1H); 4.43 (bd, 1H); 6.04 (s, 2H); 7.03 (m, 4H); 7.24 (m, 2H); 7.35 (d, 1H); 7.42 (d, 1H); 8.83 (bs, 2 可交换 H)。

25 HPLC (手性 OD, 己烷/异丙醇 (90:10), 1 ml/min): 化合物 (1-2), 保留时间 = 20.75 min; 化合物 (1-1), 保留时间 = 25.47 min; AUCs 比率, (1-2)/(1-1) = 86:14。

30 参考实施例 3: 3-(R)-[3-(2-羟基苯基硫代)-2-(S)-羟基丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噻嗪(1-3)





5

0.5g(0.0021mol )的 3-(R)-([(S)-3,4-环氧丙基]氨基)-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪(III-1)和 15ml 的乙醇加入保持在惰性气氛下的圆底烧瓶中。接着滴加 0.22ml (0.0021mol) 的 2-羟基苯硫酚, 在室温下搅拌 15 分钟后加入 0.45g(0.0042mol)的碳酸钠。该混合物室温搅拌 12 小时然后减压浓缩。残余物用二氯甲烷吸收获得的溶液用水洗涤然后硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。残余物在硅胶上用闪蒸色谱法纯化(洗脱液=二氯甲烷/甲醇=96:4)。回收得到 0.58 g (0.0016mol) 浅黄色油状的化合物 (1-3)。

收率: 76%

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 2.60 (m, 1H); 2.93 (m, 6H); 3.63 (m, 1H); 3.97 (dd, 1H); 4.12 (dd, 1H); 6.78 (m, 2H); 7.00 (m, 3H); 7.17 (td, 1H); 7.25 (dd, 1H); 7.33 (dd, 1H)。

0.57g(0.0016mol)的产物 (1-3) 溶于 3ml 的甲醇然后加入 0.13g (0.0014mol) 的草酸溶于 2ml 的甲醇形成的溶液。获得的溶液浓缩然后加入乙醚。形成的沉淀滤出, 用乙醚洗涤并在 50°C 真空干燥。得到 0.52g (0.0011mol) 化合物 (1-3) 的草酸盐白色固体。

M.P.: 176-7°C

$[\alpha] = -5.2$  (c = 0.309, 甲醇)

元素分析:  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_7\text{S}_2$ :

计算 %: C 52.96 H 5.11 N 3.09

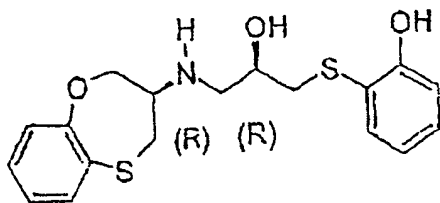
实测: C 52.90 H 5.15 N 3.26

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 2.97 (m, 3H); 3.22 (m, 3H); 3.72 (bs, 1H); 3.91 (m, 1H); 4.35 (m, 2H); 6.79 (td, 1H); 6.85 (dd, 1H); 7.06 (m, 3H); 7.24 (m, 2H); 7.40 (dd, 1H)。

HPLC (手性包装的 AD, 己烷/乙醇 (50:50), 1 ml/min): 化合物 (1-3), 保留时间 = 23.08 min; 化合物 (1-4), 保留时间 = 19.40 min; AUCs 比率, (1-3)/(1-4) = 99:1。

**参考实施例 4: 3-(R)-[3-(2-羟基苯基硫代)-2-(R)-羟基丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噻嗪(1-4)**

5



10 化合物(1-4)的获得通过如同参考实施例 3 的制备方法实现, 但是用 3-(R)-[(R)-3,4-环氧丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噻嗪(III-2)代替 3-(R)-[(S)-3,4-环氧丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噻嗪(III-1)。

收率: 95%

15  $^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 2.68 (m, 2H); 2.89 (m, 3H); 3.10 (m, 2H); 3.63 (m, 1H), 3.93 (dd, 1H); 4.12 (dd, 1H); 6.79 (m, 2H); 7.00 (m, 3H); 7.17 (td, 1H); 7.25 (dd, 1H); 7.34 (dd, 1H)。

0.50g(0.0014mol)的产物(1-4)溶于 3 ml 的甲醇然后加入 0.12g (0.0013mol) 的草酸溶于 2 ml 的甲醇形成的溶液。获得的溶液浓缩形成的沉淀滤出, 用乙醚洗涤并在 50 $^\circ\text{C}$  真空干燥。获得 0.53g  
20 (0.0011mol) 化合物(1-4)的草酸盐白色固体。

M.P.: 135 $^\circ\text{C}$

$[\alpha] = +60.48$ ( $c = 0.248$ , 甲醇)

元素分析:  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_7\text{S}_2$ :

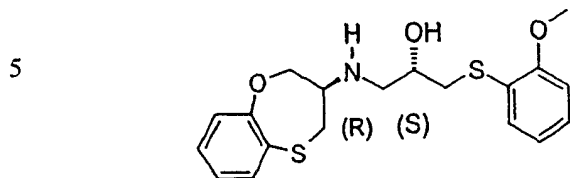
Calc. %: C 52.96 H 5.11 N 3.09

25 实测: C 53.33 H 5.12 N 3.15

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 2.96 (m, 3H); 3.23 (m, 3H); 3.68 (bs, 1H); 3.90 (m, 1H); 4.46 (m, 2H); 6.79 (t, 1H); 6.85 (d, 1H); 7.05 (m, 3H); 7.25 (m, 2H); 7.40 (dd, 1H)。

HPLC (手性包装的 AD, 己烷/乙醇 (50 : 50), 1 ml/min): 化合物  
30 (1-4), 保留时间 = 18.70 min; 化合物 (1-3), 保留时间 = 22.71 min; AUCs 比率, (1-4)/(1-3) = 96 : 4。

**参考实施例 5: 3-(R)-[3-(2-甲氧基苯基硫代)-2-(S)-羟基丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噻嗪(1-5)**



化合物(1-5)的获得通过如同参考实施例 3 的制备方法实现, 但是  
10 用 2-甲氧基苯硫酚代替 2-羟基苯硫酚。

收率: 38%

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 2.12 (bs, 1 可交换 H); 2.64 (m, 1H); 2.81 (m, 2H); 2.89 (dd, 1H); 3.06 (m, 3H); 3.65 (m, 1H); 3.81 (s, 3H); 3.97 (dd, 1H); 4.13 (dd, 1H); 5.07 (d, 1 可交换 H); 6.95 (m, 4H); 7.16 (m, 2H);  
15 7.31 (m, 2H)。

0.20g(0.0005mol)的产物 (1-5) 溶于 3 ml 的甲醇然后加入 0.06g (0.0005mol) 的马来酸溶于 2 ml 的甲醇形成的溶液。获得的溶液浓缩然后加入乙醚。形成的沉淀滤出, 用乙醚洗涤并在 50°C 真空干燥。获得 0.14g (0.0003mol) 化合物 (1-5) 的马来酸盐白色固体。

20 M.P.: 133-5°C

$[\alpha] = -3.2$  ( $c = 0.436$ , 甲醇)

元素分析  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_7\text{S}_2$ :

Calc. %: C 55.97 H 5.51 N 2.84

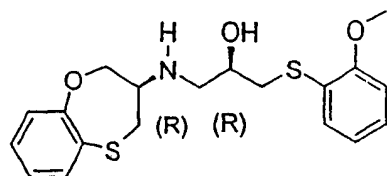
实测: C 55.83 H 5.40 N 2.93

25  $^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 3.03 (m, 3H); 3.25 (d, 2H); 3.30 (bs, 1H); 3.83 (s, 3H); 3.86 (bs, 1H); 3.99 (bs, 1H); 4.32 (bd, 1H); 4.47 (bd, 1H); 5.85 (bs, 1H); 6.03 (s, 2H); 7.00 (m, 4H); 7.22 (m, 2H); 7.32 (dd, 1H); 7.41 (dd, 1H)。

HPLC (手性 OD, 己烷/乙醇 (80:20), 1 ml/min): 化合物 (1-5), 保留时间 = 20.04 min; 化合物 (1-6), 保留时间 = 16.29 min; AUCs 比率, (1-5)/(1-6) = 95:5。  
30

**参考实施例6: 3-(R)-[3-(2-甲氧基苯基硫代)-2-(R)-羟基丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噻嗪(1-6)**

5



化合物(1-6)的获得通过如同参考实施例 5 的制备方法实现, 但是  
10 用 3-(R)-([(R)-3,4-环氧丙基]氨基)-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噻嗪 (III-2)  
代替 3-(R)-([(S)-3,4-环氧丙基]氨基)-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噻嗪  
(III-1)。

收率: 70%

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 2.13 (bs, 1 可交换 H); 2.68 (m, 2H); 2.88 (m,  
15 2H); 2.99 (dd, 1H); 3.10 (m, 2H); 3.65 (m, 1H); 3.81 (s, 3H); 3.93 (dd,  
1H); 4.12 (dd, 1H); 5.07 (d, 1 可交换 H); 6.95 (m, 4H); 7.16 (m, 2H);  
7.31 (m, 2H)。

0.52g(0.0014mol)的产物 (1-6) 溶于 3ml 的甲醇然后加入 0.15g  
(0.0013mol) 的马来酸溶于 2ml 的甲醇的溶液。获得的溶液浓缩然后  
20 加入乙醚。形成的沉淀滤出, 用乙醚洗涤并在 50°C 真空干燥。得到 0.59g  
(0.0012mol) 化合物 (1-6) 的马来酸盐白色固体。

M.P.: 136-8°C

$[\alpha] = +60.3$  ( $c = 0.745$ , 甲醇)

元素分析  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_7\text{S}_2$ :

25 计算 %: C 55.97 H 5.51 N 2.84

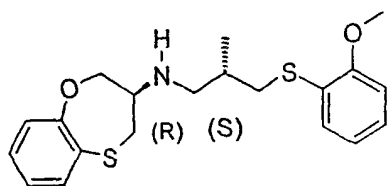
实测: C 55.99 H 5.59 N 2.96

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 3.03 (m, 3H); 3.26 (d, 2H); 3.30 (bs, 1H);  
3.83 (s, 3H); 3.86 (bs, 1H); 4.00 (bs, 1H); 4.26 (bd, 1H); 4.44 (bd, 1H);  
5.85 (bs, 1H); 6.03 (s, 2H); 7.04 (m, 4H); 7.22 (m, 2H); 7.33 (dd, 1H);  
30 7.43 (dd, 1H)。

HPLC ( 手性 OD, 己烷/乙醇 (80 : 20), 1 ml / min) : 化合物 (1-6), 保留时间 = 16.29 min ; 化合物 (1-5), 保留时间 = 20.04 min ; AUCs 比率, (1-6)/(1-5) = 97: 3。

5 参考实施例 7: 3-(R)-[3-(2-甲氧基苯基硫代)-2-(S)-甲基丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噻嗪(1-7)

10



15

化合物 (1-7) 的获得通过如同实施例 26 的制备方法实现, 但是从包括 2-(S)-甲基-3- (2-甲氧基-苯基硫代)-丙醛 (IIb-1) 代替 2-(S)-乙基-3-

20

收率: 58%

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.10 (d, 3H) ; 1.68 (bs, 1 可交换 H) ; 1.91 (m, 1H) ; 2.63 (dd, 1H); 2.78 (m, 2H) ; 2.93 (dd, 1H); 3.10 (m, 3H) ; 3.90 (s, 3H) ; 4.07 (dd, 1H); 4.23 (dd, 1H); 6.84 (d, 1H); 6.91 (m, 3H) ; 7.14 (m, 2H) ; 7.33 (m, 2H)。

25

2.85g(0.0076mol)的产物 (1-7) 溶于 5ml 的甲醇然后加入 0.84g (0.0072mol) 的反丁烯二酸溶于 3ml 的甲醇形成的溶液。获得的溶液浓缩然后加入异丙醚。形成的沉淀滤出, 用异丙醚洗涤并在 50 °C 真空干燥。获得 3.36g (0.0068mol) 化合物 (1-7) 的反丁烯二酸盐白色固体。

M.P.=133-4°C

$[\alpha] = -1.2$  (c = 0.446, 甲醇)

元素分析  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_6\text{S}_2$ :

计算 % : C 58.63 H 5.95 N 2.85

30

实测: C 58.53 H 5.89 N 2.74

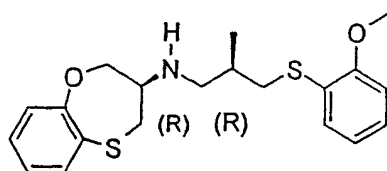
$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 1.01 (d, 3H) ; 1.80 (m, 1H) ; 2.59 (dd, 1H) ; 2.69 (m, 2H) ; 2.87 (dd, 1H); 3.11 (m, 3H) ; 3.81 (s, 3H) ; 3.98 (dd, 1H) ;

4.19 (dd, 1H) ; 6.61 (s, 2H) ; 6.96 (m, 4H) ; 7.16 (m, 2H) ; 7.27 (d, 1H);  
7.34 (d, 1H)。

HPLC (手性 OD, 己烷/异丙醇 (80 : 20), 1 ml/min : 化合物(1-7),  
保留时间 = 13.09 min ; 化合物 (1-8), 保留时间 = 9.15 min ; AUCs 比  
5 率, (1-7)/(1-8) = 99 : 1。

**参考实施例 8: 3-(R)-[3-(2-甲氧基苯基硫代)-2-(R)-甲基丙基]氨基-3,4-  
二氢-2H-1,5-苯并噻嗪(1-8)**

10



15 化合物 (1-8) 的获得通过如同实施例 26 的制备方法实现, 但是从  
包括 2- (R)-甲基-3- (2-甲氧基-苯基硫代)-丙醛 (IIb-2) 代替 2- (S)-乙基  
-3- (2-甲氧基甲氧基-3-甲基苯基硫代)-丙醛 (Ve) 的反应混合物开始。

收率: 58%

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.10 (d, 3H) ; 1.68 (bs, 1 可交换 H) ; 1.91 (m,  
20 1H) ; 2.63 (dd, 1H); 2.78 (m, 2H) ; 2.93 (dd, 1H) ; 3.10 (m, 3H) ; 3.90 (s,  
3H) ; 4.07 (dd, 1H) ; 4.23 (dd, 1H) ; 6.84 (d, 1H) ; 6.91 (m, 3H) ; 7.14 (m,  
2H) ; 7.33 (m, 2H)。

0.60g(0.0016mol)的产物 (1-8) 溶于 3ml 的甲醇然后加入 0.18g  
(0.0015mol) 的马来酸溶于 2ml 的甲醇的溶液。获得的溶液浓缩然后  
25 加入乙醚。形成的沉淀滤出, 用乙醚洗涤并在 50°C 真空干燥。获得 0.72g  
(0.0014mol) 化合物 (1-8) 的马来酸盐白色固体。

M.P.=140°C

[α]= + 52.4 (c = 0.254. 甲醇)

元素分析 C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>6</sub>S<sub>2</sub> :

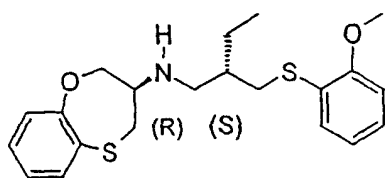
30 计算 % : C 58.63 H 5.95 N 2.85

实测: C 58.48 H 5.99 N 3.13

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 1.11 (d, 3H) ; 2.13 (m, 1H) ; 2.83 (dd, 1H); 2.98 (m, 1H) ; 3.06 (dd, 1H) ; 3.24 (m, 4H) ; 3.82 (s, 3H) ; 4.33 (bd, 1H) ; 4.44 (bd, 1H) ; 6.03 (s, 2H) ; 7.02 (m, 4H) ; 7.24 (m, 3H) ; 7.40 (d, 1H)。

HPLC (手性包装的 AS, 甲醇, 1 ml/min) : 化合物 (1-7), 保留时间 = 10.67 min ; 化合物 (1-8), 保留时间 = 8.81 min ; AUCs 比率, (1-8)/(1-7) = 87 : 13。

**参考实施例 9: 3-(R)-[3-(2-甲氧基苯基硫代)-2-(S)-乙基丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噻嗪(1-9)**



化合物 (1-9) 的获得通过如实施例 26 的制备方法实现, 但是从包括 2- (S)-乙基-3- (2-甲氧基-苯基硫代)-丙醛 (IId-1) 代替 2- (S)-乙基-3- (2-甲氧基甲氧基-3-甲基-苯基硫代)-丙醛 (Ve) 的反应混合物开始。

收率: 93%

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 0.87 (t, 3H) ; 1.44 (m, 2H) ; 1.59 (m, 1H); 1.98 (bs, 1H) ; 2.64 (m, 2H) ; 2.82 (m, 2H) ; 3.04 (m, 3H) ; 3.80 (s, 3H) ; 3.93 (dd, 1H); 4.14 (dd, 1H) ; 6.96 (m, 4H) ; 7.15 (m, 2H) ; 7.28 (dd, 1H) ; 7.33 (dd, 1H)。

1.1g (0.0028mol) 的产物 (1-9) 溶于 5ml 的甲醇然后加入 0.29g (0.0025mol) 的反丁烯二酸溶于 3ml 的甲醇形成的溶液。获得的溶液浓缩然后加入戊烷。形成的沉淀滤出, 用戊烷洗涤并在 50°C 真空干燥。获得 1.19g (0.0023mol) 化合物 (1-9) 的反丁烯二酸盐白色固体。

M.P.: 86-8°C

$[\alpha]_D = -8$  (c= 0.512, 甲醇)

元素分析  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_6\text{S}_2$ :

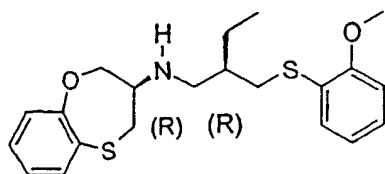
Calc.% C 59.38 H 6.18 N 2.77

实测: C 59.32 H 6.18 N 2.98

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 0.87 (t, 3H) ; 1.44 (m, 2H) ; 1.63 (m, 1H) ; 2.68 (m, 2H) ; 2.85 (m, 2H) ; 3.02 (dd, 1H) ; 3.11 (m, 2H) ; 3.80 (s, 3H) ; 3.97 (dd, 1H) ; 4.16 (dd, 1H); 6.61 (s, 2H) ; 6.96 (m, 4H) ; 7.16 (m, 2H) ; 7.29 (dd, 1H); 7.34 (m, 1H)。

- 5 HPLC (手性 OD, 己烷/异丙醇 (95 : 5), 1 ml/min): 化合物 (1-9), 保留时间 = 16.62 min ; 化合物 (1-10), 保留时间 = 14.69 min ; AUCs 比率, (1-9)/(1-10) = 97 : 3。

10 参考实施例 10: 3-(R)-[3-(2-甲氧基苯基硫代)-2-(R)-乙基丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噻嗪(1-10)



化合物 (1-10) 的获得通过如同实施例 26 的制备方法实现, 但是从包括 2-(R)-乙基-3-(2-甲氧基-苯基硫代)-丙醛(IIId-2) 代替 2-(S)-乙基-3-(2-甲氧基甲氧基-3-甲基苯基硫代)-丙醛 (Ve) 的反应混合物开始。

20 收率: 49%

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 0.86 (t, 3H) ; 1.43 (m, 2H) ; 1.56 (m, 1H) ; 2.89 (m, 7H) ; 3.80 (s, 3H) ; 3.91 (dd, 1H); 4.14 (dd, 1H); 6.95 (m, 4H) ; 7.24 (m, 4H)。

25 0.17g(0.0044mol)的产物 (1-10) 溶于 3ml 的甲醇然后加入 0.05g (0.0043mol) 的马来酸溶于 2ml 的甲醇形成的溶液。获得的溶液浓缩然后加入乙醚。形成的沉淀滤出, 用乙醚洗涤并在 50°C 真空干燥。获得 0.15g (0.0030mol) 化合物 (1-10) 的马来酸盐白色固体。

M.P.: 140°C

$[\alpha]_D^{25} = +71.7$  (c = 0.318, 甲醇)

30 元素分析  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_6\text{S}_2$  :

计算 %: C 59.38 H 6.18 N 2.77

实测: C 59.20 H 6.07 N 2.93

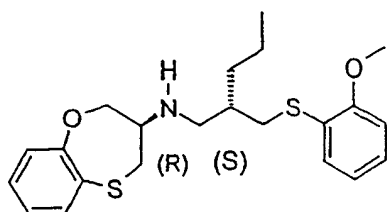


$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 0.90 (t, 3H) ; 1.52 (m, 2H) ; 1.99 (m, 1H) ; 3.16 (m, 7H) ; 3.82 (s, 3H) ; 4.33 (bd, 1H) ; 4.44 (m, 1H) ; 6.04 (s, 2H) ; 7.02 (m, 4H) ; 7.24 (m, 3H) ; 7.40 (d, 1H)。

HPLC (手性 OD, 己烷/异丙醇 (95 : 5), 1 ml/min) : 化合物 (1-10),  
5 保留时间 = 14.01 min ; 化合物 (1-9), 保留时间 = 16.47 min ; AUCs  
比率, (1-10)/(1-9) = 98 : 2。

**参考实施例 11: 3-(R)-[3-(2-甲氧基苯基硫代)-2-(S)-(n-丙基)丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噻嗪(1-11)**

10



15

化合物 (1-11) 的获得通过如同实施例 26 的制备方法实现, 但是从包括 2- (S)-(n-丙基)-3- (2-甲氧基-苯基硫代)-丙醛 (IIe-1)代替 2- (S)-乙基-3- (2-甲氧基甲氧基-3-甲基苯基硫代)-丙醛 (Ve) 的反应混合物开始。

20 收率: 80%

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 0.85 (t, 3H) ; 1.33 (m, 4H) ; 1.65 (m, 1H) ; 1.96 (m, 1H) ; 2.63 (m, 2H) ; 2.82 (m, 2H) ; 3.03 (m, 3H) ; 3.80 (s, 3H) ; 3.92 (dd, 1H); 4.14 (dd, 1H); 6.95 (m, 4H) ; 7.16 (m, 2H) ; 7.28 (d, 1H); 7.34 (d, 1H)。

25 0.31g(0.0077mol)的产物 (1-11) 溶于 3ml 的甲醇然后加入 0.08g (0.0070mol) 的马来酸溶于 2ml 的甲醇形成的溶液。获得的溶液浓缩然后加入乙醚。形成的沉淀滤出, 用乙醚洗涤并在 50℃真空干燥。获得 0.31g (0.0060mol) 化合物 (1-11) 的马来酸盐白色固体。

M.P.: 132-3℃

30  $[\alpha] = -12.7$  (c = 0.434, 甲醇)元素分析  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_6\text{S}_2$  :

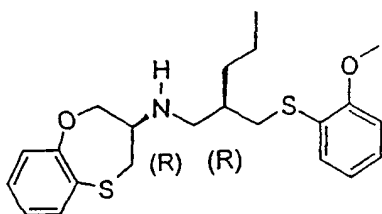
计算 % : C 60.09 H 6.40 N 2.70

实测： C 60.13 H 6.29 N 2.87

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 0.87 (t, 3H); 1.32 (m, 2H); 1.45 (m, 2H); 2.05 (bs, 1H); 3.13 (m, 8H); 3.82 (s, 3H); 4.33 (bd, 1H); 4.43 (bd, 1H); 6.04 (s, 2H); 7.02 (m, 4H); 7.24 (m, 3H); 7.40 (d, 1H)。

- 5 HPLC (手性包装的 AD, 己烷/乙醇 (97 : 3), 1 ml/min) : 化合物 (1-11), 保留时间 = 8.65 min ; 化合物 (1-12), 保留时间 = 9.16 min ; AUCs 比率, (1-11)/(1-12) = 93 : 7。

10 **参考实施例 12: 3-(R)-[3-(2-甲氧基苯基硫代)-2-(R)-(n-丙基)丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噻嗪(1-12)**



- 20 化合物 (1-12) 的获得通过如同实施例 26 的制备方法实现, 但是从包括 2- (R)-(n-丙基)-3- (2-甲氧基-苯基硫代)-丙醛 (Ile-2) 代替 2- (S)-乙基-3- (2-甲氧基甲氧基-3-甲基苯基硫代)-丙醛 (Ve) 的反应混合物开始。

收率: 47%

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.90 (t, 3H); 1.37 (m, 2H); 1.46 (m, 2H); 1.81 (m, 1 H); 2.74 (m, 2H); 3.03 (m, 5H); 3.90 (s, 3H); 4.08 (dd, 1H); 4.20 (dd, 1H); 6.84 (d, 1H); 6.94 (m, 3H); 7.14 (m, 2H); 7.34 (m, 2H)。

- 25 0.16g(0.0039mol)的产物 (1-12) 溶于 3ml 的甲醇然后加入 0.04g (0.0034mol) 的马来酸溶于 2ml 的甲醇形成的溶液。获得的溶液浓缩然后加入乙醚。形成的沉淀滤出, 用乙醚洗涤并在 50°C 真空干燥。获得 0.12g (0.0023mol) 化合物 (1-12) 的马来酸盐白色固体。

M.P.: 131-3°C

- 30  $[\alpha]_D^{25} = +63.3$  (c = 0.216, 甲醇)

元素分析  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_6\text{S}_2$ :

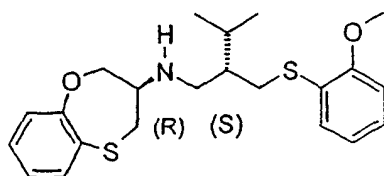
计算%: C 60.09 H 6.40 N 2.70

实测: C 60.15 H 6.56 N 2.79

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 0.87 (t, 3H); 1.32 (m, 2H); 1.46 (m, 2H); 2.05 (bs, 1H); 3.16 (m, 8H); 3.82 (s, 3H); 4.33 (bd, 1H); 4.43 (bs, 1H); 6.04 (s, 2H); 7.02 (m, 4H); 7.24 (m, 3H); 7.40 (d, 1H)。

5 HPLC (手性包装的 AD, 己烷/乙醇 (97 : 3), 1 ml/min) : 化合物 (1-12), 保留时间 = 9.15 min ; 化合物 (1-11), 保留时间 = 8.66 min ; AUCs 比率 (1-12)/(1-11) = 94 : 6。

10 参考实施例 13: 3-(R)-[3-(2-甲氧基苯基硫代)-2-(S)-(异丙基)丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噻嗪(1-13)



15

化合物 (1-13) 的获得通过如同实施例 26 的制备方法实现, 但是从包括 2-(S)-异丙基-3-(2-甲氧基苯基硫代)-丙醛 (IIf) 代替 2-(S)-乙基-3-(2-甲氧基甲氧基-3-甲基苯基硫代)-丙醛 (Ve) 的反应混合物开始。

20 收率: 70%

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 0.88 (d, 3H); 0.90 (d, 3H); 1.46 (m, 1H); 1.92 (m, 2H); 2.65 (m, 2H); 2.82 (dd, 1H); 2.91 (m, 2H); 3.08 (m, 2H); 3.80 (s, 3H); 3.94 (dd, 1H); 4.13 (dd, 1H); 6.95 (m, 4H); 7.15 (m, 2H); 7.32 (m, 2H)。

25 0.31g(0.0077mol)的产物 (1-13) 溶于 3ml 的甲醇然后加入 0.08g (0.0069mol) 的马来酸溶于 2ml 的甲醇形成的溶液。获得的溶液浓缩然后加入乙醚。形成的沉淀滤出, 用乙醚洗涤并在 50°C 真空干燥。获得 0.32g (0.0061mol) 化合物 (1-13) 的马来酸盐白色固体。

M.P.: 114-5°C

30  $[\alpha] = -29.6$  ( $c = 0.361$ , 甲醇)

元素分析  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_6\text{S}_2$  :

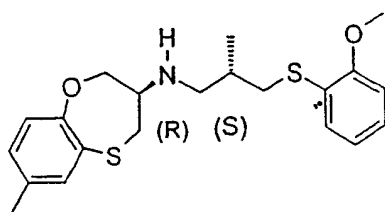
计算 % : C 60.09 H 6.40 N 2.70

实测： C 60.03 H 6.61 N 2.83

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 0.89 (d, 3H); 0.93 (d, 3H); 1.90 (bs, 1H);  
2.02 (m, 1H); 2.94 (dd, 1H); 3.06 (m, 3H); 3.30 (m, 3H); 3.81 (s, 3H),  
4.32 (bd, 1H); 4.44 (bs, 1H); 6.04 (s, 3H); 6.97 (m, 2H); 7.08 (m, 2H);  
5 7.22 (m, 2H); 7.31 (dd, 1H); 7.41 (dd, 1H)。

**参考实施例 14: 3-(R)-[3-(2-甲氧基苯基硫代)-2-(S)-甲基丙基]氨基-7-甲基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪(1-14)**

10



15 化合物 (1-14) 的获得通过如同实施例 26 的制备方法实现, 但是从包括 2-(S)-甲基-3-(2-甲氧基-苯基硫代)-丙醛 (IIb-1) 代替 2-(S)-乙基-3-(2-甲氧基甲氧基-3-甲基苯基硫代)-丙醛 (Ve) 以及用 3-(R)-氨基-7-甲基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪 (Ib) 代替 3-(R)-氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪 (Ia-1) 的反应混合物开始。

20 收率: 36%

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.10 (d, 3H); 1.68 (bs, 1H); 1.91 (m, 1H); 2.25 (s, 3H); 2.62 (dd, 1H); 2.77 (m, 2H); 2.92 (dd, 1H); 3.08 (m, 3H); 3.90 (s, 3H); 4.00 (dd, 1H); 4.20 (dd, 1H); 6.88 (m, 4H); 7.15 (m, 2H); 7.31 (dd, 1H)。

25 0.22g(0.0056mol)的产物 (1-14) 溶于 3ml 的甲醇然后加入 0.065g (0.0056mol) 的马来酸溶于 2ml 的甲醇形成的溶液。获得的溶液浓缩并形成白色沉淀, 将其滤出并在 50°C 真空干燥。获得 0.25g(0.0049mol) 化合物 (1-14) 的马来酸盐白色固体。

M.P.: 148°C

30  $[\alpha]_D = -12.2$  (c = 0.302, 甲醇)

元素分析  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_6\text{S}_2$ :

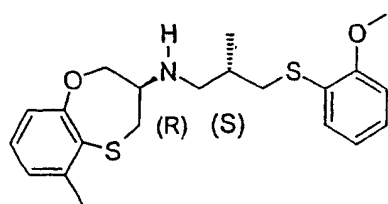
计算 %: C 59.38 H 6.18 N 2.77

实测: C 59.63 H 6.20 N2.95

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 1.10 (d, 3H) ; 2.13 (m, 1H) ; 2.23 (s, 3H) ;  
2.81 (dd, 1H) ; 2.97 (m, 1H) ; 3.09 (dd, 1H) ; 3.25 (m, 4H) ; 3.78 (bs, 1H) ;  
3.82 (s, 3H) ; 4.24 (bd, 1H) ; 4.41 (bd, 1H) ; 6.04 (s, 2H) ; 6.99 (m, 4H) ;  
5 7.19 (m, 2H) ; 7.28 (d, 1H)。

**参考实施例 15: 3-(R)-[3-(2-甲氧基苯基硫代)-2-(S)-甲基丙基]氨基-6-甲基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噻嗪(1-15)**

10



15

无色油状的化合物 (1-15) 的获得通过如同实施例 26 的制备方法实现, 但是从包括 2-(S)-甲基-3-(2-甲氧基-苯基硫代)-丙醛 (IIb-1) 代替 2-(S)-乙基-3-(2-甲氧基甲氧基-3-甲基苯基硫代)-丙醛 (Ve) 以及用 3-(R)-氨基-6-甲基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噻嗪 (Ic) 代替 3-(R)-氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噻嗪 (Ia-1) 的反应混合物开始。

20

收率: 23%

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 1.00 (d, 3H) ; 1.75 (m, 1H) ; 1.99 (bs, 1H) ;  
2.31 (s, 3H) ; 2.53 (m, 1H) ; 2.66 (m, 2H) ; 2.84 (dd, 1H) ; 3.09 (m, 3H) ;  
3.80 (s, 3H) ; 3.92 (dd, 1H) ; 4.17 (bd, 1H) ; 6.81 (d, 1H) ; 6.94 (m, 3H) ;  
7.02 (t, 1H) ; 7.15 (td, 1H) ; 7.27 (d, 1H)。

25

0.10g(0.0026mol)的产物 (1-15) 溶于 3ml 的甲醇然后加入 0.03g (0.0026mol) 的马来酸溶于 2ml 的甲醇形成的溶液。获得的溶液浓缩然后加入乙醚。形成的沉淀滤出, 用乙醚洗涤并在 50°C 真空干燥。获得 0.11g (0.0022mol) 化合物 (1-15) 的马来酸盐白色固体。

M.P.: 111-3°C

30

$[\alpha] = +16.3$  (C = 0.214, 甲醇)

元素分析  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_6\text{S}_2$  :

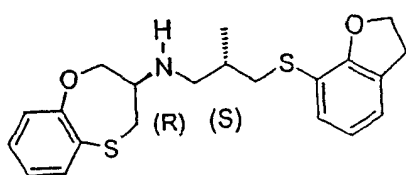
计算 % : C 59.38 H 6.18 N 2.77

实测: C 58.74 H 6.20 N 3.01

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$ : 1.10 (d, 3H) ; 2.12 (bs, 1H) ; 2.33 (s, 3H) ;  
2.81 (dd, 1H) ; 2.99 (bs, 1H) ; 3.09 (dd, 1H) ; 3.28 (bm, 5H) ; 3.82 (s, 3H) ;  
4.39 (bm, 2H) ; 6.04 (s, 2H) ; 6.90 (d, 1H) ; 6.97 (m, 3H) ; 7.10 (t, 1H) ;  
5 7.20 (td, 1H) ; 7.28 (dd, 1H)。

参考实施例 16: 3-(R)-[3-(2,3 二氢苯并呋喃-7-硫代)-2-(S)-甲基丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪(1-16)

10



15

无色油状的化合物 (1-16) 的获得通过如同实施例 26 的制备方法实现, 但是从包括 2-(S)-甲基-3-(2,3-二氢苯并呋喃-7-硫代)-丙醛(IIc) 代替 2-(S)-乙基-3-(2-甲氧基甲氧基-3-甲基苯基硫代)-丙醛 (Ve) 的反应混合物开始。

收率: 40%

20

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$ : 0.96 (d, 3H) ; 1.70 (m, 1H) ; 1.97 (bs, 1H);  
2.67 (m, 4H) ; 3.07 (m, 3H) ; 3.19 (t, 2H) ; 3.32 (s, 3H) ; 3.89 (dd, 1H);  
4.14 (bd, 1H); 4.54 (t, 2H), 6.79 (t, 1H) ; 6.97 (m, 2H); 7.08 (m, 2H) ; 7.17  
(m, 1H) ; 7.33 (d, 1H)。

25

0.20g(0.0005mol)的产物 (1-16) 溶于 3ml 的甲醇然后加入 0.055g  
(0.0005mol) 的马来酸溶于 2ml 的甲醇形成的溶液。获得的溶液浓缩  
然后加入乙醚。形成的沉淀滤出, 用乙醚洗涤并在 50°C 真空干燥。获得  
0.15g (0.0003mol) 化合物 (1-16) 的马来酸盐白色固体。

M.P.: 116-8°C

$[\alpha]_D^{25} = +8.2$  (c = 0.291, 甲醇)

30

元素分析  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_6\text{S}_2$  :

计算 % : C 59.62 H 5.80 N 2.78

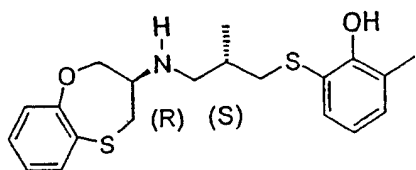
实测: C 59.51 H 5.70 N 3.06

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 1.07 (d, 3H) ; 2.06 (bs,1H) ; 2.83 (m, 1H) ; 2.95 (bs,1H) ; 3.08 (m, 2H) ; 3.21 (t, 2H) ; 3.25 (m, 2H) ; 3.79 (bs,1H) ; 4.33 (bd, 1H) ; 4.42 (bs,1H) ; 4.56 (t, 2H) ; 6.04 (s, 2H) ; 6.82 (t, 1H) ; 7.09 (m, 4H) ; 7.24 (td, 1H) ; 7.40 (d, 1H)。

5

**参考实施例 17: 3-(R)-[3-(2-羟基-3-甲基-苯基硫代)-2-(S)-甲基丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噻嗪(1-17)**

10



0.69g(0.0016mol)的 3-(R)-[3-(2-甲氧基甲氧基-3-甲基-苯基硫代)-2-(S)-甲基丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噻嗪(VIb), 10ml 的甲醇和 3ml 的氢氯酸(5N)加入 100ml 的圆底烧瓶。该混合物升温到 50℃ 维持 12 小时。甲醇减压蒸发, 然后加入 3ml 的氢氧化钠水溶液(5N)并且该混合物用二氯甲烷萃取。合并的有机相用硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物在硅胶上用闪蒸色谱法纯化(洗脱液: 二氯甲烷 / 甲醇=99: 1)。回收得到 0.31g(0.0008mol)无色油状的化合物(1-17)。

20

收率: 37%

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 0.98 (d, 3H) ; 1.73 (m, 1H) ; 2.16 (s, 3H) ; 2.61 (m, 3H) ; 2.81 (dd, 1H); 2.96 (dd, 1H); 3.07 (m, 2H) ; 3.92 (dd, 1H); 4.15 (dd, 1H); 6.72 (t, 1H); 6.98 (m, 3H) ; 7.16 (m, 2H) ; 7.34 (d, 1H)。

25

0.31g(0.0008mol)的产物(1-17)溶于 3ml 的甲醇然后加入 0.09g (0.0008mol) 的马来酸溶于 2ml 的甲醇形成的溶液。获得的溶液浓缩然后加入乙醚。形成的沉淀滤出, 用乙醚洗涤并在 50℃真空干燥。获得 0.25g (0.0005mol) 化合物(1-17)的马来酸盐白色固体。

M.P.: 124-6℃

30

$[\alpha]_D = -1.2$  (c = 0.255, 甲醇)

元素分析  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_6\text{S}_2$ :

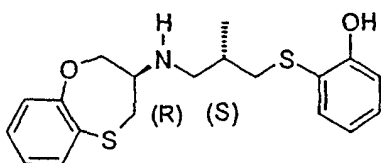
计算 % : C 59.63 H 5.94 N 2.85

实测: C 59.23 H 5.78 N 2.80

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 1.09 (d, 3H); 2.07 (bs, 1H); 2.17 (s, 3H); 2.75 (dd, 1H); 2.98 (m, 2H); 3.16 (bs, 1H); 3.26 (m, 2H); 3.80 (bs, 1H); 4.35 (bd, 1H); 4.45 (bd, 1H); 6.04 (s, 2H); 6.76 (t, 1H); 7.00 (d, 1H); 7.06 (m, 2H); 7.16 (d, 1H); 7.25 (td, 1H); 7.39 (dd, 1H)。

**参考实施例 18: 3-(R)-[3-(2-羟基苯基硫代)-2-(S)-甲基丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噻嗪(1-18)**

10



15 浅黄色油状的化合物 (1-18) 的获得通过如同参考实施例 17 的制备方法实现, 但是 3-(R)-[3-(2-甲氧基甲氧基-3-甲基-苯基硫代)-2-(S)-甲基-丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噻嗪 (VIb) 用 3-(R)-[3-(2-甲氧基甲氧基) 苯基硫代]-2-(S)-甲基-丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噻嗪 (VIc) 代替。

20 收率: 95%

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 0.99 (d, 3H); 1.73 (m, 1H); 2.59 (m, 3H); 2.80 (m, 1H); 3.05 (m, 3H); 3.91 (dd, 1H); 4.15 (bd, 1H); 6.78 (m, 2H); 6.99 (m, 3H); 7.19 (m, 2H); 7.33 (m, 1H)。

25 1.2g(0.0033mol)的产物 (1-18) 溶于 5ml 的甲醇然后加入 0.3g (0.0026mol) 的马来酸溶于 3ml 的甲醇形成的溶液。获得的溶液浓缩然后加入乙醚。形成的沉淀滤出, 用乙醚洗涤并在 50°C 真空干燥。获得 0.88g (0.0018mol) 化合物 (1-18) 的马来酸盐白色固体。

M.P.: 119-21°C

$[\alpha]_D^{25}$  = 15.3 (c = 0.416, 甲醇)

30 元素分析  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_6\text{S}_2$ :

计算 %: C 57.84 H 5.70 N 2.93

实测: C 57.51 H 5.82 N 2.80

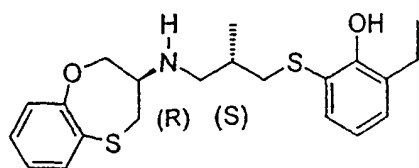


$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 1.09 (d, 3H) ; 2.1 (m, 1H) ; 2.79 (dd, 1H) ; 2.95 (m, 1H) ; 3.05 (dd, 1H) ; 3.18 (m, 1H) ; 3.29 (m, 3H) ; 3.81 (bs, 1H) ; 4.35 (bd, 1H) ; 4.45 (bd, 1H) ; 6.04 (s, 2H) ; 6.82 (m, 2H) ; 7.06 (m, 3H) ; 7.24 (m, 2H) ; 7.39 (dd, 1H)。

5

**参考实施例 19: 3-(R)-[3-(2-羟基-3-乙基-苯基硫代)-2-(S)-甲基丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪(1-19)**

10



无色油状的化合物 (1-19) 的获得通过如同参考实施例 17 的制备方法实现, 但是 3-(R)-[3-(2-甲氧基甲氧基-3-甲基苯基硫代)-2-(S)-甲基丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪 (VIb) 用 3-(R)-[3-(2-甲氧基甲氧基-3-乙基-苯基硫代)-2-(S)-甲基丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噁嗪 (VIe) 代替。

收率: 33%

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.04 (d, 3H) ; 1.22 (t, 3H) ; 1.91 (m, 1H) ; 2.67 (q, 2H) ; 2.79 (m, 4H) ; 3.05 (m, 2H) ; 3.15 (m, 1H) ; 4.02 (dd, 1H) ; 4.34 (dd, 1H) ; 6.77 (t, 1H) ; 6.98 (m, 2H) ; 7.13 (m, 2H) ; 7.32 (dd, 1H) ; 7.37 (dd, 1H)。

0.11g(0.0003mol)的产物 (1-19) 溶于 3ml 的甲醇然后加入 0.033g (0.00028mol) 的马来酸溶于 2ml 的甲醇形成的溶液。获得的溶液浓缩然后加入乙醚。形成的沉淀滤出, 用乙醚洗涤并在 50°C 真空干燥。获得 0.075g (0.0015mol) 化合物 (1-19) 的马来酸盐白色固体。

M.P.: 120°C

$[\alpha] = +1.4$  ( $c = 0.280$ , 甲醇)

元素分析  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_6\text{S}_2$  :

计算 % : C 59.38 H 6.18 N 2.77

实测: C 59.18 H 6.28 N 2.68

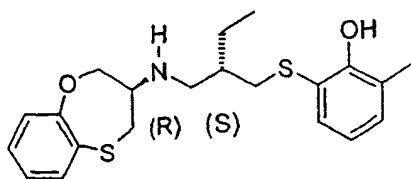
30

$^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 1.11 (m, 6H) ; 2.07 (bs, 1H) ; 2.58 (q, 2H) ; 2.74 (dd, 1H) ; 2.99 (m, 2H) ; 3.21 (m, 3H) ; 3.79 (bs, 1H) ; 4.34 (bd, 1H) ; 4.42 (bs, 1H) ; 6.04 (s, 2H) ; 6.80 (t, 1H) ; 7.05 (m, 3H) ; 7.17 (d, 1H) ; 7.24 (td, 1H) ; 7.39 (d, 1H) ; 8.56 (bs, 1 可交换 H)。

5

**参考实施例 20: 3-(R)-[3-(2-羟基-3-甲基-苯基硫代)-2-(S)-乙基丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噻嗪(1-20)**

10



无色油状的化合物 (1-20) 的获得通过如同参考实施例 17 的制备  
15 方法实现, 但是 3-(R)-[3-(2-甲氧基甲氧基-3-甲基苯基硫代)-2-(S)-甲基  
丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噻嗪(VIb)用 3-(R)-[3-(2-甲氧基甲氧  
基-3-甲基苯基硫代)-2-(S)-乙基丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噻嗪  
(VIa) 代替。

收率: 91%

20  $^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 0.85 (t, 3H) ; 1.42 (m, 2H) ; 1.57 (m, 1H);  
2.16 (s, 3H) ; 2.66 (m, 2H) ; 2.85 (m, 3H) ; 3.07 (m, 2H) ; 3.94 (dd, 1H) ;  
4.14 (dd, 1H) ; 6.72 (t, 1H); 6.98 (m, 3H) ; 7.17 (m, 2H) ; 7.34 (d, 1H)。

0.32g(0.0008mol)的产物 (1-20) 溶于 3ml 的甲醇然后加入 0.09g  
(0.0008mol) 的马来酸溶于 2ml 的甲醇形成的溶液。获得的溶液浓缩  
25 然后加入乙醚。形成的沉淀滤出, 用乙醚洗涤并在 50°C 真空干燥。获  
得 0.31g (0.0006mol) 化合物 (1-20) 的马来酸盐白色固体。

M.P.: 111-2°C

$[\alpha]_D = -7.8$  (c = 0.332, 甲醇)

元素分析  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_6\text{S}_2$  :

30 计算 % : C 59.38 H 6.18 N 2.77

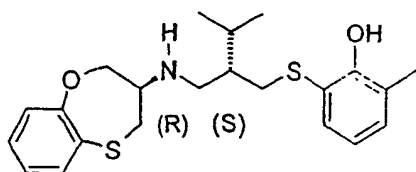
实测: C 59.04 H 6.28 N 2.84

$^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 0.87 (t, 3H) ; 1.52 (m, 2H) ; 1.94 (bs, 1H) ; 2.17 (s, 3H) ; 3.07 (m, 6H) ; 3.81 (bs, 1H) ; 4.34 (bd, 1H) ; 4.43 (bd, 1H) ; 6.04 (s, 2H) ; 6.76 (t, 1H) ; 7.00 (d, 1H) ; 7.06 (m, 2H) ; 7.16 (d, 1H) ; 7.25 (td, 1H) ; 7.40 (d, 1H) ; 8.64 (bs, 可交换 H)。

5

**参考实施例 21: 3-(R)-[3-(2-羟基-3-甲基-苯基硫代)-2-(S)-(异丙基)丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噻嗪(1-21)**

10



化合物 (1-21) 在这步不需纯化, 直接成盐, 其获得通过如同参考  
15 实施例 17 的制备方法实现, 但是 3-(R)-[3-(2-甲氧基甲氧基-3-甲基-苯  
基硫代)-2-(S)-甲基丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噻嗪 (VIb) 用  
3-(R)-[3-(2-甲氧基甲氧基-3-甲基苯基硫代)-2-(S)-(异丙基)丙基]氨基  
-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噻嗪 (VIc) 代替。

粗收率: 84%

20 0.083g(0.0002mol)的产物 (1-21) 溶于 3ml 的甲醇然后加入 0.024g  
(0.0002mol) 的马来酸溶于 2ml 的甲醇形成的溶液。获得的溶液浓缩  
然后加入乙醚。形成的沉淀滤出, 用乙醚洗涤并在 50°C 真空干燥。获  
得 0.08g (0.00015mol) 化合物 (1-21) 的马来酸盐白色固体。

M.P.: 127°C

25  $[\alpha]_D = -29.4$  (c = 0.211, 甲醇)

元素分析  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_6\text{S}_2$ :

计算 %: C 60.09 H 6.40 N 2.70

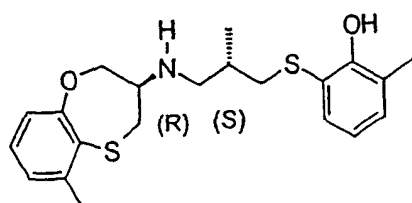
实测: C 59.85 H 6.43 N 2.77

30  $^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 0.85 (d, 3H) ; 0.90 (d, 3H) ; 1.85 (bs, 1H) ;  
2.01 (bs, 1H) ; 2.17 (s, 3H) ; 2.86 (dd, 1H) ; 2.96 (dd, 1H) ; 3.10 (bs, 1H) ;  
3.29 (bs, 3H) ; 3.83 (bs, 1H) ; 4.34 (d, 1H) ; 4.44 (bs, 1H) ; 6.04 (s, 2H) ; 6.76  
(t, 1H) ; 7.00 (d, 1H) ; 7.07 (m, 2H) ; 7.17 (d, 1H) ; 7.25 (t, 1H) ; 7.40 (d,

1H); 8.65 (bs, 可交换 H)。

**参考实施例 22: 3-(R)-[3-(2-羟基-3-甲基-苯基硫代)-2-(S)-甲基丙基]氨基-6-甲基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噻嗪(1-22)**

5



10

无色油状化合物 (1-22) 的获得通过如同参考实施例 17 的制备方法实现, 但是 3-(R)-[3-(2-甲氧基甲氧基-3-甲基-苯基硫代)-2-(S)-甲基丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噻嗪 (VIb) 用 3-(R)-[3-(2-甲氧基甲氧基-3-甲基-苯基硫代)-2-(S)-甲基丙基]氨基-6-甲基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噻嗪 (VIg) 代替。

15

收率: 95%

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 0.98 (d, 3H); 1.74 (m, 1H); 2.16 (s, 3H); 2.31 (s, 3H); 2.55 (m, 1H); 2.41 (m, 2H); 2.86 (m, 1H); 2.96 (dd, 1H); 3.11 (m, 2H); 3.94 (bs, 1H); 4.17 (bd, 1H); 6.72 (t, 1H); 6.81 (d, 1H); 6.92 (d, 1H); 6.97 (d, 1H); 7.03 (t, 1H); 7.14 (d, 1H)。

20

0.315g(0.0008mol)的产物 (1-22) 溶于 3ml 的甲醇然后加入 0.084g (0.0007mol) 的马来酸溶于 2ml 的甲醇形成的溶液。获得的溶液浓缩然后加入乙醚。形成的沉淀滤出, 用乙醚洗涤并在 50°C 真空干燥。获得 0.35g (0.0007mol) 化合物 (1-22) 的马来酸盐白色固体。

25

M.P.: 108-9°C

$[\alpha] = +13.4$  ( $c = 0.209$ , 甲醇)

元素分析  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_6\text{S}_2$ :

计算 %: C 59.38 H 6.18 N 2.77

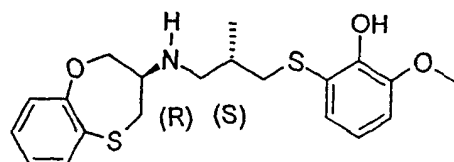
实测: C 59.38 H 6.26 N 3.00

30

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 1.09 (d, 3H); 2.06 (m, 1H); 2.17 (s, 3H); 2.33 (s, 3H); 2.75 (dd, 1H); 2.99 (m, 2H); 3.16 (bs, 1H); 3.27 (m, 3H);

3.79 (bs, 1H) ; 4.39 (m, 2H) ; 6.04 (s, 2H) ; 6.76 (t, 1H); 6.90 (d, 1H); 7.00 (m, 2H) ; 7.10 (t, 1H); 7.16 (d, 1H)。

5 参考实施例 23: 3-(R)-[3-(2-羟基-3-甲氧基-苯基硫代)-2-(S)-甲基丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噻嗪(1-23)



10

化合物 (1-23) 在这步不需纯化, 直接成盐, 其获得通过如同参考实施例 17 的制备方法实现, 但是 3-(R)-[3-(2-甲氧基甲氧基-3-甲基-苯基硫代)-2-(S)-甲基丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噻嗪 (VIb) 用 3-(R)-[3-(2-甲氧基甲氧基-3-甲氧基苯基硫代)-2-(S)-甲基丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噻嗪 (VIi) 代替。

15 粗收率: 73%

0.13g (0.0003mol)的产物 (1-23) 溶于 3ml 的甲醇然后 0.035g (0.0003mol) 的马来酸溶于 2ml 的甲醇形成的溶液。获得的溶液浓缩然后加入乙醚。形成的沉淀滤出, 用乙醚洗涤并在 50°C 真空干燥。获得 0.103g (0.0002mol) 化合物 (1-23) 的马来酸盐白色固体。

M.P.: 137-9°C

[ $\alpha$ ]= -11.6 (c = 0.268, 甲醇)

元素分析 C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>7</sub>S<sub>2</sub>:

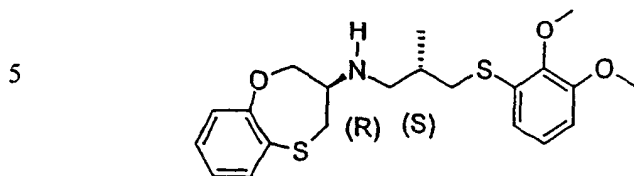
25 计算 %: C 56.78 H 5.76 N 2.76

实测: C 56.82 H 5.85 N 2.89

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 1.08 (d, 3H) ; 2.07 (m, 1H) ; 2.79 (dd, 1H) ; 2.96 (m, 1H) ; 3.04 (dd, 1H); 3.17 (m, 1H); 3.27 (m, 3H) ; 3.79 (s, 3H) ; 4.35 (bd, 1H) ; 4.44 (bd, 1H) ; 6.04 (s, 2H) ; 6.77 (m, 1H) ; 6.86 (m, 2H) ; 7.06 (m, 2H) ; 7.24 (m, 1H); 7.39 (d, 1H); 8.79 (bs, 可交换) ; 9.02 (bs,可交换)。

30

**参考实施例 24: 3-(R)-[3-(2,3-二甲氧基苯基硫代)-2-(S)-甲基丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噻嗪(1-24)**



化合物 (1-24) 的获得通过如同实施例 26 的制备方法实现, 但是从包括 2-(S)-甲基-3-(2,3-二甲氧基苯基硫代)-丙醛 (IIg) 代替 2-(S)-乙基-3-(2-甲氧基甲氧基-3-甲基苯基硫代)-丙醛 (Ve) 的反应混合物开始。

收率: 37%

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.00 (d, 3H); 1.78 (m, 1H); 2.02 (bs, 1H); 2.62 (m, 3H); 2.81 (dd, 1H); 3.08 (m, 3H); 3.70 (s, 3H); 3.78 (s, 3H); 3.92 (dd, 1H); 4.17 (dd, 1H); 6.86 (m, 2H); 7.01 (m, 3H); 7.17 (m, 1H); 7.33 (d, 1H)。

0.22g(0.0005mol)的产物 (1-24) 溶于 3ml 的甲醇然后加入 0.057g (0.0005mol) 的马来酸溶于 2ml 的甲醇形成的溶液。获得的溶液浓缩然后加入乙醚。形成的沉淀滤出, 用乙醚洗涤并在 50°C 真空干燥。获得 0.175g (0.0003mol) 化合物 (1-24) 的马来酸盐白色固体。

M.P.: 117-9°C

$[\alpha]_D^{25} = +1$  (c = 0.270, 甲醇)

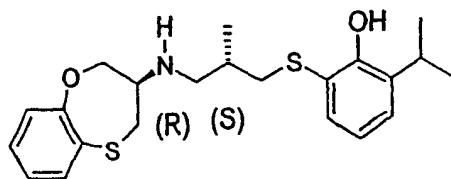
元素分析  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_7\text{S}_2$ :

计算 %: C 57.56 H 5.99 N 2.68

实测: C 57.16 H 5.82 N 2.92

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$ : 1.11 (d, 3H); 2.14 (bs, 1H); 2.82 (dd, 1H); 2.98 (bs, 1H); 3.11(dd, 1H); 3.17 (bs,1H); 3.30 (m, 3H); 3.72 (s, 3H); 3.79 (s, 3H); 4.34 (bd, 1H); 4.40 (bs, 1H); 6.89 (m, 2H); 7.06 (m, 3H); 7.25 (m, 1H); 7.40 (dd, 1H); 8.78 (bs, 可交换 H)。

**参考实施例 25: 3-(R)-[3-(2-羟基-3-(异丙基)苯基硫代)-2-(S)-甲基丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噻嗪(1-25)**



5

无色油状的化合物 (1-25) 的获得通过如同参考实施例 17 的制备方法实现, 但是 3-(R)-[3-(2-甲氧甲氧基-3-甲基苯基硫代)-2-(S)-甲基丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噻嗪派 (VIb) 用 3-(R)-[3-(2-甲氧基甲氧基-3-(异丙基)苯基硫代)-2-(S)-甲基丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噻嗪派 (VIh) 代替。

10 收率: 68%

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.05 (d, 3H); 1.23 (d, 6H); 1.55 (bs, 可交换 H); 1.91 (m, 1H); 2.76 (m, 3H); 2.86 (dd, 1H); 3.04 (m, 2H); 3.14 (bs, 1H); 15 3.32 (m, 1H); 4.02 (dd, 1H); 4.33 (dd, 1H); 6.80 (m, 1H); 6.97 (m, 2H); 7.15 (m, 2H); 7.34 (m, 2H)。

0.124g(0.0003mol)的产物 (1-25) 溶于 3ml 的甲醇然后加入 0.036g (0.0003mol) 的马来酸溶于 2ml 的甲醇形成的溶液。获得的溶液浓缩然后加入乙醚。形成的沉淀滤出, 用乙醚洗涤并在 50°C 真空干燥。获得 20 得 0.155g (0.0003mol) 化合物 (1-25) 的马来酸盐白色固体。

M.P.: 126°C

$[\alpha]_D^{25} = +4.1$  (c = 0.245, 甲醇)

元素分析  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_6\text{S}_2$ :

计算%: C 60.09 H 6.40 N 2.69

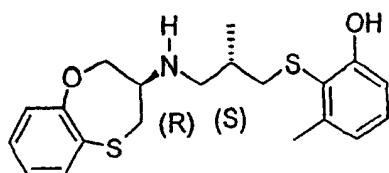
25 实测: C 59.70 H 6.33 N 2.72

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 1.09 (d, 3H); 1.15 (d, 6H); 2.08 (m, 1H); 2.75 (dd, 1H); 2.98 (m, 2H); 3.16 (bs, 1H); 3.27 (m, 4H); 3.78 (bs, 1H); 4.34 (bd, 1H); 4.43 (bd, 1H); 6.04 (s, 2H); 6.84 (t, 1H); 7.06 (m, 3H); 7.18 (d, 1H); 7.24 (t, 1H); 7.39 (d, 1H); 8.52 (bs, 可交换); 8.76 (bs, 可交 30 换)。

参考实施例 26: 3-(R)-[3-(2-羟基-6-甲基-苯基硫代)-2-(S)-甲基丙基]氨

## 基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噻嗪(1-26)

5



无色油状的化合物(1-26)的获得通过如同参考实施例17的制备方法实现,但是3-(R)-[3-(2-甲氧基甲氧基-3-甲基苯基硫代)-2-(S)-甲基丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噻嗪(VIb)用3-(R)-[3-(2-甲氧基甲氧基-6-甲基苯基硫代)-2-(S)-甲基丙基]氨基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并噻嗪(VIj)代替。

收率: 88%

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$ : 0.95 (d, 3H); 1.61 (m, 1H); 2.40 (s, 3H); 2.60 (m, 2H); 2.77 (dd, 1H); 2.88 (dd, 1H); 3.00 (m, 2H); 3.88 (dd, 1H); 4.11 (dd, 1H); 6.71 (m, 2H); 6.99 (m, 3H); 7.17 (m, 1H); 7.33 (dd, 1H)。

0.39g(0.001mol)的产物(1-26)溶于3ml的甲醇然后加入0.105g(0.0009mol)的马来酸溶于2ml的甲醇形成的溶液。获得的溶液浓缩然后加入乙醚。形成的沉淀滤出,用乙醚洗涤并在50°C真空干燥。获得0.37g(0.0007mol)化合物(1-26)的马来酸盐白色固体。

M.P.: 153-4°C

$[\alpha] = 0$  (c=0.2, 甲醇)

元素分析  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_6\text{S}_2$ :

计算 %: C 58.63 H 5.95 N 2.85

实测: C 58.53 H 5.97 N 3.04

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$ : 1.06 (d, 3H); 1.96 (m, 1H); 2.42 (s, 3H); 2.71 (dd, 1H); 2.91 (dd, 2H); 3.15 (m, 1H); 3.24 (bs, 2H); 3.76 (bs, 1H); 4.36 (m, 2H); 6.04 (s, 2H); 6.74 (d, 2H); 7.05 (m, 3H); 7.24 (m, 1H); 7.39 (dd, 1H)。

通式(1)的化合物及其治疗学上可接受的盐显示出有利的药理学特性,尤其是在心肌细胞保护方面的特性。

这是因为它们通过抑制由藜芦碱诱导的大鼠分离左心房的收缩而



被认为对心肌细胞有活性，并且由于认为藜芦碱减慢钠离子通道的失活，并且产生再现在缺血期间发现的钠过载的持续久的钠流。此药理测试根据 Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.,1993,348,184 中所述的技术进行操作，具体如下所述。

- 5 选用的是 400-450 克的雄性 Wistar 大鼠 (OFA, Iffa Credo, France)。在应用于试验之前，这些动物被隔离 4-8 天，它们可自由获得标准的实验室食物。测试开始前 24 小时，它们被单独隔离。通过一个 0.22um 的滤器过滤的水随意地可从一个自动分配器处获得。隔离的区域和实验室都具有空调装置（温度：20±3℃；相对湿度：55±5%），并且在上午七点至晚上七点间给予照明。所有的大鼠都被根据实验室动物的道德规范进行对待（实验室动物保护和应用指导，美国农业部门，公共卫生保健，国家卫生出版机构，第 85-23，1985 年修订 (Guide for the Care and the Use of Laboratory Animals, U.S. Department of Agriculture, Public Health Service, National Institutes of Health Publication No. 85-23, Revised 1985)）并依据地方研究动物道德规范委员会的建议执行（第 15 31 号）议定书。

- 这些动物以腹膜内给药使用致死剂量的苯巴比妥钠（50mg/kg）致死。打开胸腔，迅速切除并放置好左心房，让其处于垂直位置，并放置入包含 20ml 克雷布斯(krebs)液体的器官容器中（氯化钠，119mmol; 20 氯化钾，5.6mmol; 硫酸镁，1.17mmol; 氯化钙，2.1mmol; 磷酸二氢钠，1mmol; 碳酸氢钠，25mmol; 葡萄糖，10mmol; PH=7.4）。该浴保持 34℃ 的恒温条件，同时持续鼓泡通入氧气/二氧化碳（95:5）的混合物。通过应用两个电极（Campden, 刺激器 915, Phymep, 巴黎, 法国）给予心房频率为 4 赫兹（脉冲持续时间 1 毫秒）的电流刺激。应用传感器 25 （Statham; UC2）测量收缩力。放大器连接到 MP100 的界面上（Biopac 系统, Goleta, CA, USA），类似的信号被同时进行数字化处理并分析（Acknowledge III, Biopac 系统）。在回到平衡状态 30 分钟后，测试产品或赋形剂的浓缩物加入器官容器中。在加入测试产品或赋形剂十五分钟后，加入藜芦碱（100µg/ml）。在加入产品或赋形剂之前和在马上 30 要加入藜芦碱之前测定收缩时的张力变化，如此检测测试产物或赋形剂任何负面或正面的增强收缩力影响。由藜芦碱诱导的最大收缩幅度

测定为不随时间而变。测试产品足量溶解于 DMSO 以获得浓度等于 10mmol 的母液。母液随后由克雷布斯液体稀释至测试产品的所需浓度。最后 DMSO 的最高浓度是 0.1%。

5 组间结果的统计学分析（产物对赋形剂）进行方差 ANOVA 分析和随后的 Dunett 检验。

本发明化合物的细胞保护活性同样在麻醉动物的阻断-再灌注模型上得到体内论证。

10 因此，本发明的化合物能够使接着会产生再灌注的局部缺血导致的心电图电紊乱趋于正常，其实现没有对血液动力学参数产生显著影响。所述的测试根据 J. Cardiovasc. Pharmacol., 1995,25,126 中描述的技术进行，具体如下所述。

15 选用的是 2.2-2.7 公斤的雄性新西兰兔子（Elevage des Dombes, Romans, Chatillon-sur-Chalaronne, 法国）。这些动物被隔离 4-8 天，在应用于试验之前它们可自由获得标准的实验室食物。它们被单独隔离。通过一个 0.22um 的滤器过滤的水可从一个自动分配器处随意获得。隔离的区域和实验室都具有空调装置（温度：20±3℃；相对湿度：55±5%），并且在上午七点至晚上七点间给予照明。所有的动物都被按照实验室动物的道德规范进行对待（实验室动物保护和应用指导，美国农业部门，公共卫生保健，国家卫生出版机构，第 85-23，1985 年修  
20 订）并根据地方实验动物道德规范委员会的建议执行议定书（第 28 号）。这些动物用苯巴比妥钠（60mg/kg）通过放置在耳静脉的导管进行静脉给药（i.v.）麻醉。动物配备呼吸辅助装置（683 啮齿动物 / 小动物呼吸机，Havard Appàratus, Les Ulis, France）。吸入的气体混合物富集氧气。调节呼吸的节奏，流量体积和气体混合物中氧气的百分数使血液  
25 中的气体在生理限度内。聚乙烯导管插入颈动脉，用于动脉压的测量和取样用于血液气体的分析（ABL 510, Radiometer, Copenhagen, Denmark）。麻醉通过根据需要注射苯巴比妥钠来维持。在整个实验的过程中使用加热毯（Homothermic Blanket, Havard Apparatus）使动物的体温保持在 38-39℃。各种导管用包括肝素（150U.I./ml）的无菌盐水  
30 （0.9%）冲洗。记录 ECG（DII 衍生）以测量心律（RR 间隔）和 ST 部分振幅的变化。把动脉压力数字化并同时分析（Dataflow®, Crystal

Biotech, Northboro, MA)。从第四肋间隙打开胸廓，并切开心包以暴露左冠状动脉。结扎线 (Vicryl®, 5/0, Ethicon, 法国, 巴黎) 从此动脉下穿过。在进行心电图检查以期发现任何心肌损伤 (高于 0.25mv ST 段持续抬高) 的信号后，系统观察持续 30 分钟的稳定期。任何有可能心肌损伤的动物都被排除出此项研究。测试化合物或赋形剂，以 1% 的甲基纤维素溶液，以 1ml / kg 的比例通过挠性橡胶制成的胃管口服给药 (P.O.)。麻醉在测试化合物或赋形剂给药 60 分钟后进行。然后冠状动脉结扎 10 分钟，即麻醉后 60 分钟，结扎线接着完全松弛 10 分钟，然后在操作最后复原。心脏被切除并用甲醛溶液 (10%) 灌注。没有被甲醛固定的表面被认为是有危险的表面。

实验中测量的参数是：

- 收缩舒和张时的动脉压；
- 心律 (通过 RR 间隔测量)；
- ST 部分的振幅。

所有上面的参数在阻塞前，阻塞后 5min 和 10min 和再灌注后 5 min, 10min 和 20min 测量。

如以非限制性实施例给出的获得的通式(I)的化合物的一些结果，以及选来作为参考产品的衍生的 R56865 (非失活的钠通道阻断剂)，阿替洛尔 ( $\beta$ -阻断剂) 和硫氮草酮 (钙离子通道阻断剂) 的结果，在下表中报告：

化合物或对照物	用藜芦碱抑制 IC <sub>50</sub> 的收缩	在 2.5mg / kg 的 ST 部分的抑制%	动脉压 % 变化 P.O.	心律 % 变化
1-1	0.64	85	8	2
1-7	0.14	69	5	0
R56865	0.25	0	-	-
阿替洛尔	>10	49	-9	-13
硫氮草酮	>10	30	-27	-5

因此测试化合物的结果表明通式 (1) 的化合物；

- 对抗由藜芦碱引起的持续性钠离子流；

- 使接着为再灌注的局部缺血引起的 ECG 中的电紊乱趋向正常化。

这些本发明化合物的体外活性与在本试验中无活性的产品 R56865, 阿替洛尔和硫氮萘酮有同样的数量级。

5 本发明的这些化合物的体内活性高于所有对照物 (R56865, 阿替洛尔和硫氮萘酮) 的活性。此外, 应当指出, 通过口服途径以 2.5mg/kg 的剂量给药时, 本发明的这些产品和在此模型中有活性的对照产品相比, 能有效的抑制 ST 部分的上升而不显著改变心律和动脉压。

10 本发明的分子因而通过专门和未失活的钠离子通道的相互作用来对抗钠离子过载。它们不存在血液动力学影响的情况下具有体内的心脏保护活性。

因此, 本发明的化合物及其治疗学上可接受的盐具有潜在的作为药物的用途, 具体而言是在心脏病学领域, 尤其是在治疗某些心血管疾病方面, 例如, 举例说明, 心脏缺血, 稳定型绞痛, 不稳定绞痛, 15 心机能不全, 心肌梗塞, 心律失常或长期的先天性 QT 综合症。

本发明的化合物也具有足够的活性调节神经钠通道和适宜的药物动力学性能, 对中枢和/或周围神经系统有活性。因此, 本发明的某些化合物也被认为能用于疾病或障碍的治疗, 例如, 脑缺血, 暂时缺血性休克, 外伤性或缺血性的神经病变, 神经退行性疾病 (Trends in 20 Pharmacological Science 1995, 16, 309; Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2000, 27(8),569), 神经病来源的癫痫和疼痛 (Brain Res. 2000,871 (1), 98)。

25 本发明的化合物能口服, 鼻腔, 舌下, 直肠或胃肠外给药。本发明化合物的两种制备方法在下文以非限制的配方实施例给出。治疗学上可接受的成分和其它东西能以其它比例引入而不改变本发明的范围。在下文用于配方实施例中的术语“活性成份”指的是通式 (1) 的化合物或其与药学上可接受的无机酸或有机酸的加成盐和这些加成盐的水化物。

## 配方实施例 1：片剂

	活性成分	100g
	乳糖	570g
	玉米淀粉	200g
5	十二烷基硫酸钠	5g
	聚乙烯吡咯烷酮	10g
	微晶纤维素	100g
	饱和植物油	15g

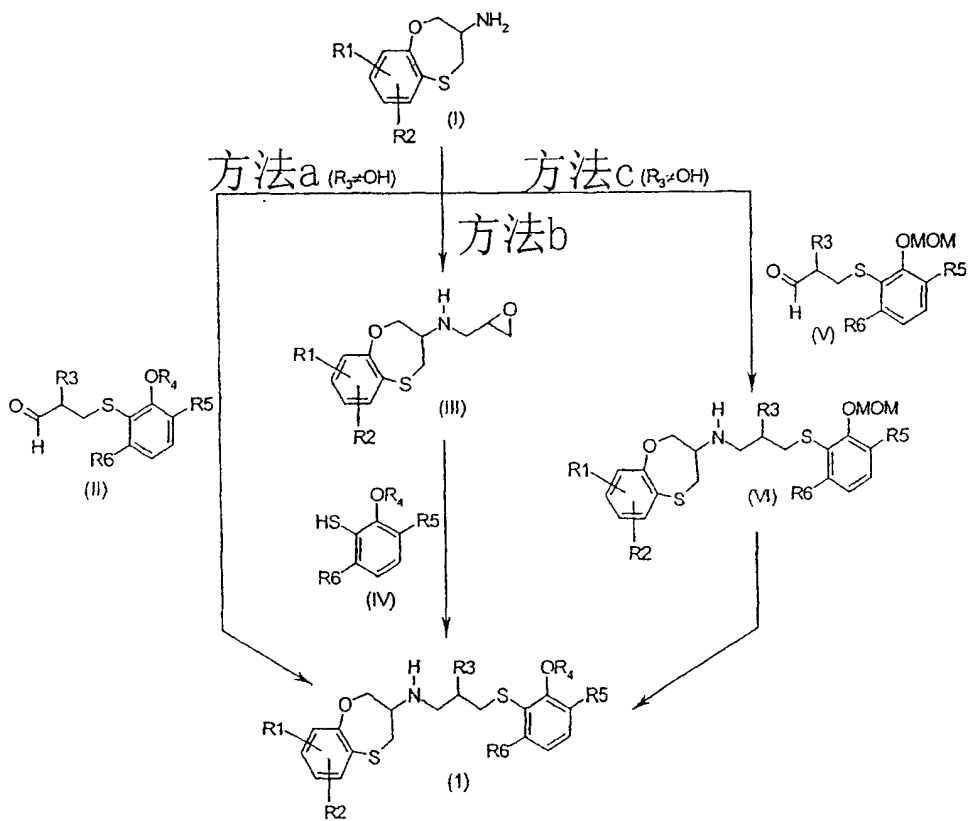
即 10000 片，每片包括 10mg 的活性成份。

10

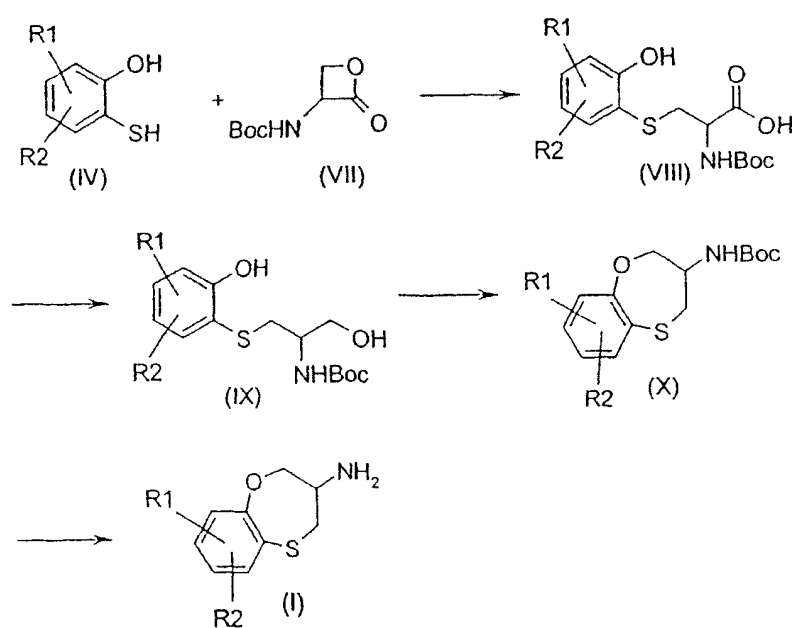
## 配方实施例 2：注射溶液

	活性成份	10mg
	乙酸	20mg
	乙酸钠	5.9mg
15	无菌蒸馏水	q.s. 2ml

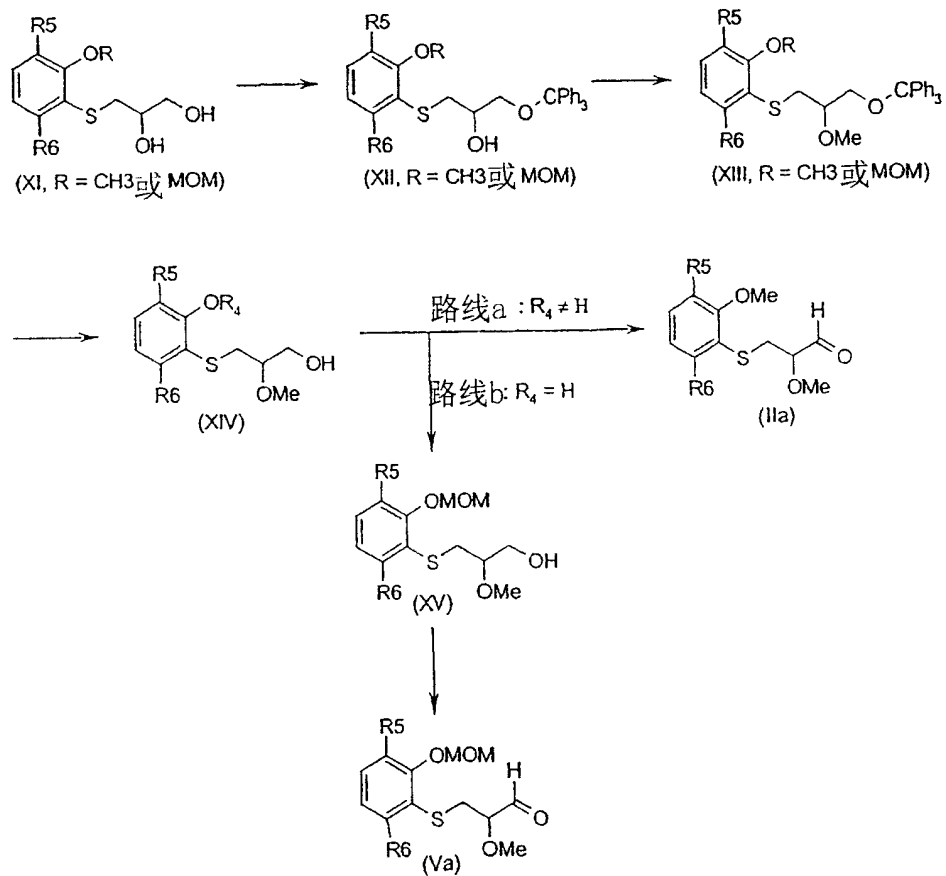
无菌的瓶或管。



## 方案 A

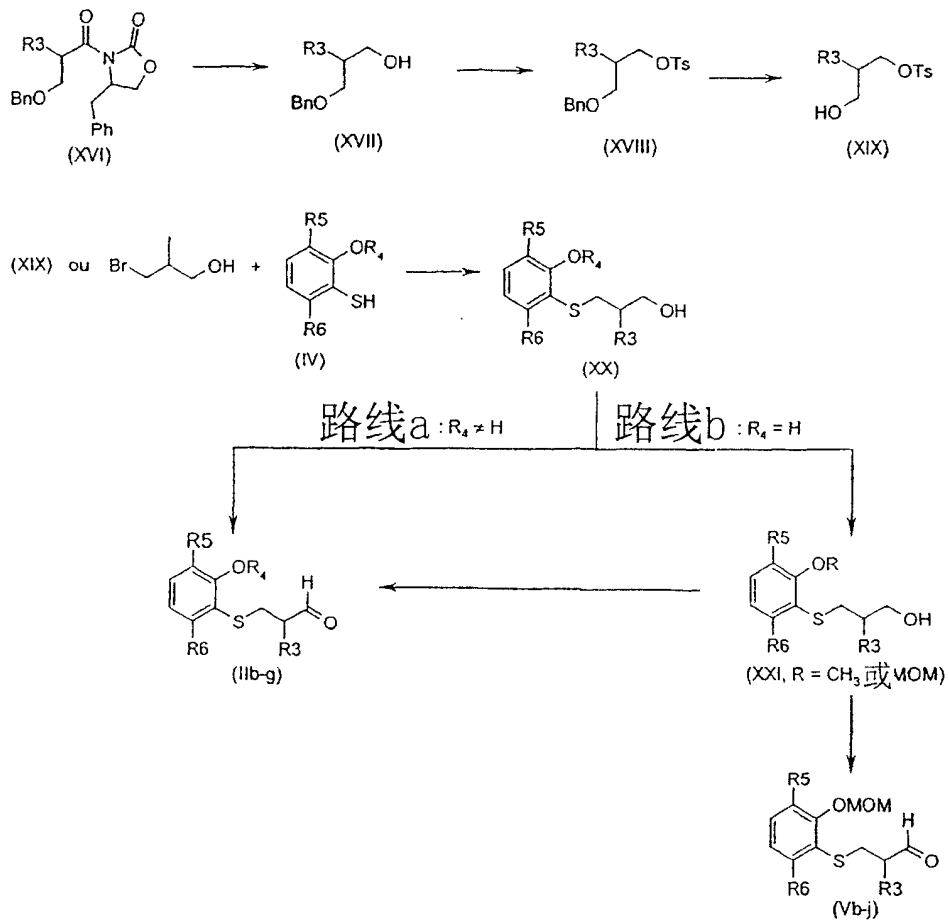


## 方案 B



### 方案 C





## 方案 D