



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 92112768.5

[51] Int.Cl⁵

C07D413/04

[43] 公开日 1993年4月28日

分案原申请号 87108354.X

[22] 申请日 87.12.22

[30] 优先权

[32] 86.12.22 [33] US [31] 944,316

[71] 申请人 邻位药品公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 唐纳德·W·库姆斯

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 汪 洋

C07D417/04 A61K 31/50
// (C07D413/04, 265:00, 237:00)

说明书页数: 34 附图页数:

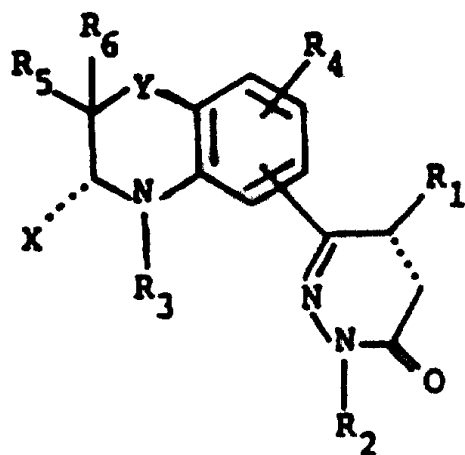
[54] 发明名称 6-苯并噁嗪基和 6-苯并噁嗪基-2,3,4,
5-四氢哒嗪-3-酮

[57] 摘要

本发明描述了苯并噁嗪基-和苯并噁嗪基哒嗪酮化合物的合成, 该类新化合物是强心剂和磷酸二酯酶抑制剂。此外, 这些化合物还可用作平滑肌松弛剂和支气管扩张剂。

>
<20

1. 下面结构式所示化合物的制备方法,



式中X 为H ;

Y 为O 或S;

R₁ 为H ,C₁-6直链或支链烷基, 或C₃-6 环烷基;

R₂ 为H, C₁-6 直链或支链烷基, C₃-6 环烷基或C₂-6 链烯基;

R₃ 为C₂-6 酰基, 芳酰基如苯甲酰基和苯乙酰基, 或烷基磺酰基如甲基磺酰基;

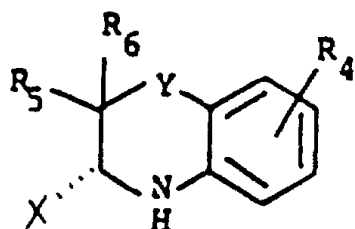
R₄ 为H, 卤素, C₁-6 直链或支链烷基, C₃-6 环烷基或C₁-6 烷氧基;

R₅和R₆ 各为H , C₁-6 直链或支链烷基或C₃-6 环烷基;

吡啶环上的C₄和C₅之间的虚线是单键;

该制备过程包括以下几步:

(a) 将下面结构式所示化合物与碱反应,

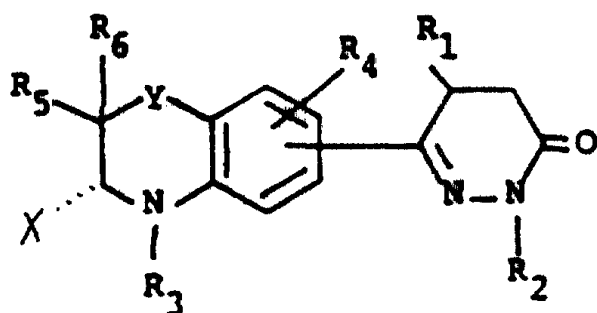


式中, X, Y, R₄, R₅ 和 R₆ 定义同上, 将反应混合物与式 RMZ 表示的酰基氯反应, 式中 Z 为氯, 溴或碘, M 为 CO 或 SO₂, RM 一起形成酰基, 芳基, 或烷基磺酰基;

(b) 用丁二酸酐处理所得产物;

(c) 亦可将所得产物用碱金属碱处理, 然后用结构式为 R₂Z 的一种卤代烷基处理反应混合物, 其中, R₂ 定义同上, Z 为氯, 溴或碘。

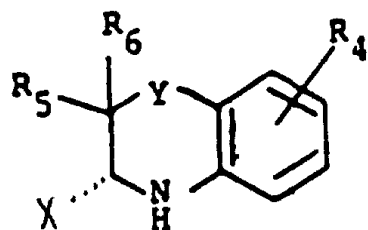
2. 制备下面结构式所示的化合物的方法



式中, X, Y, R₂, R₃, R₄, R₅, R₁ 和 R₆ 如权利要求 1 中所定义,

本方法包括以下几步:

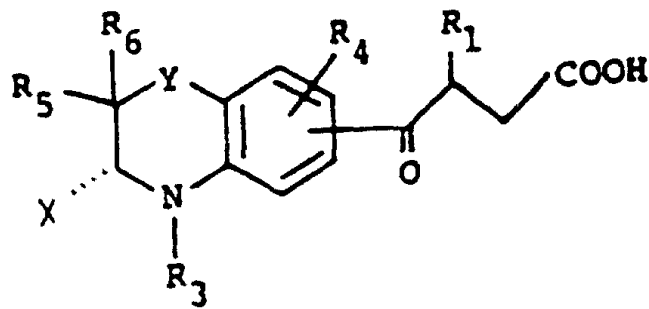
(a) 将下面结构式所示的化合物,



(式中, X, Y, R₄, R₅ 和 R₆ 定义同权利要求 1) 用碱和结构式为 RMZ 的酰基氯处理, 其中, Z 为氯, 溴, 碘, M 为 CO 或 SO₂, RM 一起形式酰基, 芳酰基或烷基磺酰基;

(b) 用结构式为 R₁CH₂COCl 的烷基酰氯处理所得产物, 其中 R₁ 定义同上;

(c) 将生成的产物转化成下面结构式所示的化合物;



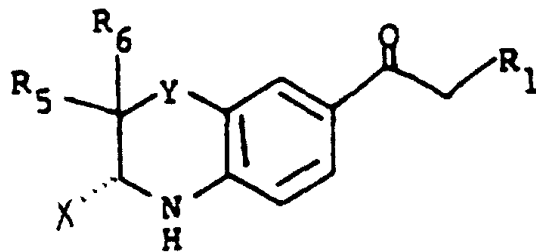
它包括用甲醛和二甲胺处理所述的酮，用碘甲烷烷基化所生成的产物，用氰化钾取代所得的季胺盐，再用无机酸水解；

(d) 将所得产物与胍反应生成 R_2 为 H 的权利要求 1 所示的化合物，

(e) 亦可将生成的产物用碘甲烷烷基化，用氰化钾取代生成的季胺盐，并水解产物生成 R_2 定义如权利要求 1 的化合物。

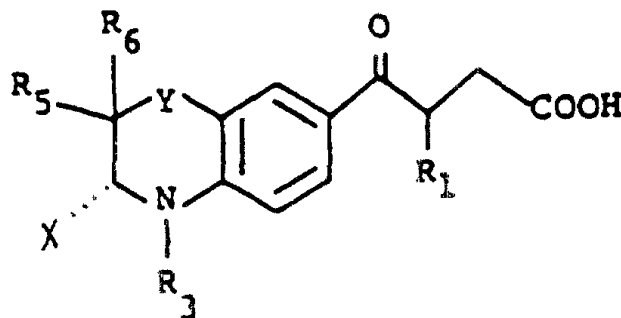
3. 合成吡嗪环连接在苯并咪唑环 C-7 位上的式 (I) 化合物的方法，它包括：

(a) 用碱和式 RMZ 的酰基氯处理下面结构式所示的化合物



式中，X, Y, R_1 , R_5 和 R_6 定义同权利要求 1，RMZ 中 Z 为氯，溴，碘；M 为 CO 或 SO；RM 一起形成酰基，芳酰基或烷基磺酰基；

(b) 将所得产物转化成下面结构式所示的化合物，



其方法是用甲醛和二甲胺处理上述酮；用碘甲烷烷基化所生成的产物，

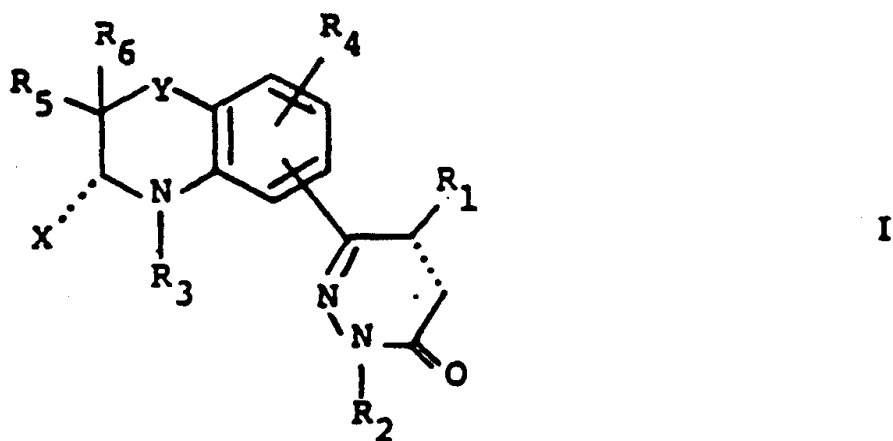
用氰化钾取代生成的季胺盐并用无机酸水解生成的腈。

(c) 用肼处理上述酸，制得权利要求1所述的化合物，其中 R_2 为H， R_3 为RCO，其中R为烷基或芳基；

(d) 亦可用 R_2Z 将上述酸烷基化，其中， R_2 定义同权利要求1，Z为氯，溴，碘。

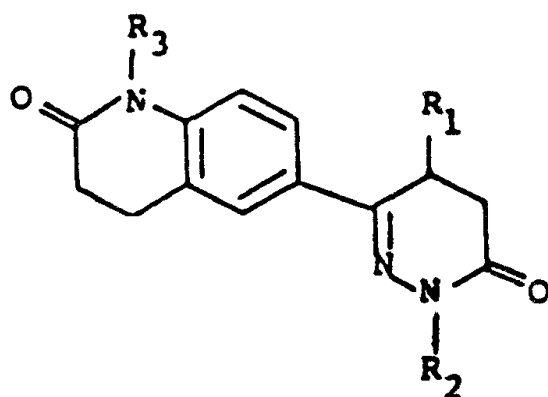
6-苯并噁嗪基和6-苯并噻嗪基-2,3,4,5-四氢噁嗪-3-酮

本发明是关于下面结构式所表示的化合物：



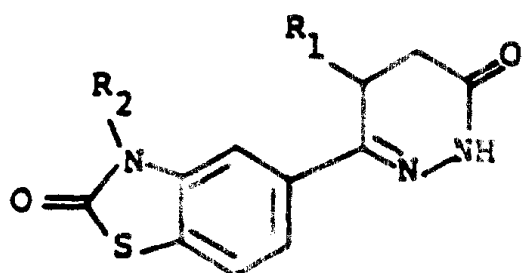
其将进一步在本文描述，这类化合物可用作强心剂、血管扩张剂、磷酸二酯酶组份Ⅲ和血小板凝聚的抑制剂。此外，也用作平滑肌松弛剂和支气管抗张剂。本发明涉及与本文中进一步定义的这类化合物的中间体。

噻啉取代的噁嗪-3-酮已表明可作为强心剂和血小板凝聚抑制剂，已公布的欧洲专利申请155,798号和英国专利2,031,404号报导了结构式Ⅱ所示的化合物，



式中 R_1, R_2 和 R_3 可为H 或低级烷基。

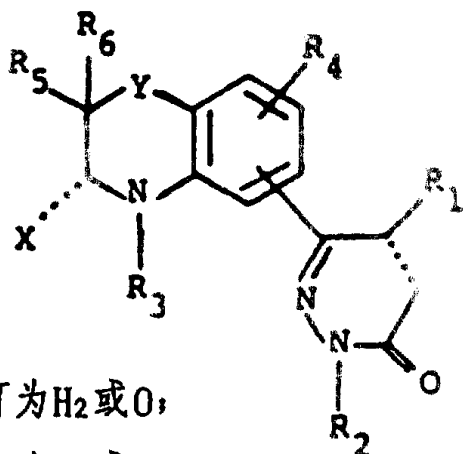
美国专利4,562,190 报导了结构式 III 所示的苯并噻唑取代的哒嗪-3-酮



III

式中 R_1 为 C_1-C_6 的烷基, R_2 为H, C_1-C_6 烷基或芳基。

本发明是关于6-苯并噻嗪基和6-苯并噻嗪基-2,3,4,5- 四氢哒嗪-3-酮, 可用结构通式 I 表示:



式中X 可为 H_2 或O;

Y 可为O 或S;

R_1 可为H, C_1-6 直链或支链烷基, 或 C_3-6 环烷基;

R_2 可为H, C_1-6 直链或支链烷基, C_3-6 环烷基或 C_2-6 链烯基;

R_3 可为H, C_1-6 直链或支链烷基或 C_3-6 环烷基。当X 为 H_2 时, R_3 也可为 C_2-6 酰基, 芳酰基如苯甲酰基和苯乙酰基, 或烷基磺酰基如甲基磺酰基;

R_4 可为H,卤素, C_1-6 直链或支链烷基, 或 C_1-6 烷氧基;

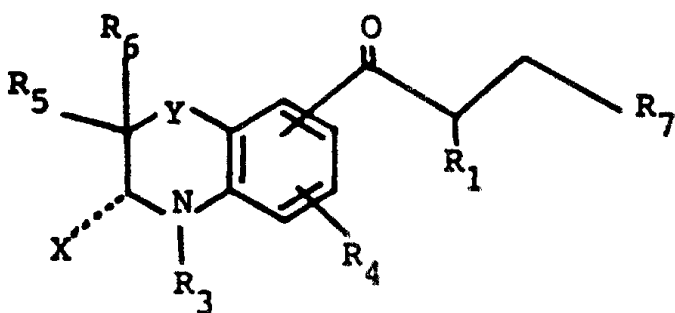
R_5 和 R_6 可各为H, C_1-6 直链或支链烷基, 或 C_3-6 环烷基;

哒嗪环上的C 和C 之间的虚线可以是单键或双键。

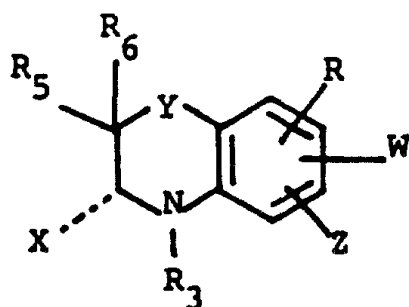
结构式 I 所示的化合物用作长效强心剂和磷酸二酯酶组份 III 的非常强的抑制剂。

本发明进一步涉及结构式 I 所示化合物的中间体，它们可用通式 IV，

V 表示



IV



V

式中， R_1, R_3, R_4, R_5 和 R_6 可各自独立地为 H, C_{1-6} ，直链或支链烷基，或 C_{3-6} 环烷基；

R_7 可为 H, C_{1-6} 直链或支链烷基，腈基 (-CN) 或单或双- C_{1-6} 烷氨基；

X 可为 H_2 或 O；

Y 可为 O 或 S；

R, W 和 Z 可各自独立地为 H, C_{1-6} 直链或支链烷基， C_{2-6} 酰基或 $-C(O)CHR_4CH_2C(O)OR_8$ ；

R_8 可为 H 或 C_{1-6} 直链或支链烷基。

在通式 IV 所示的中间体中，当 R_7 为腈基 (-CN) 或单或双- 烷氨基时，中间体也可包括它们的季胺盐。

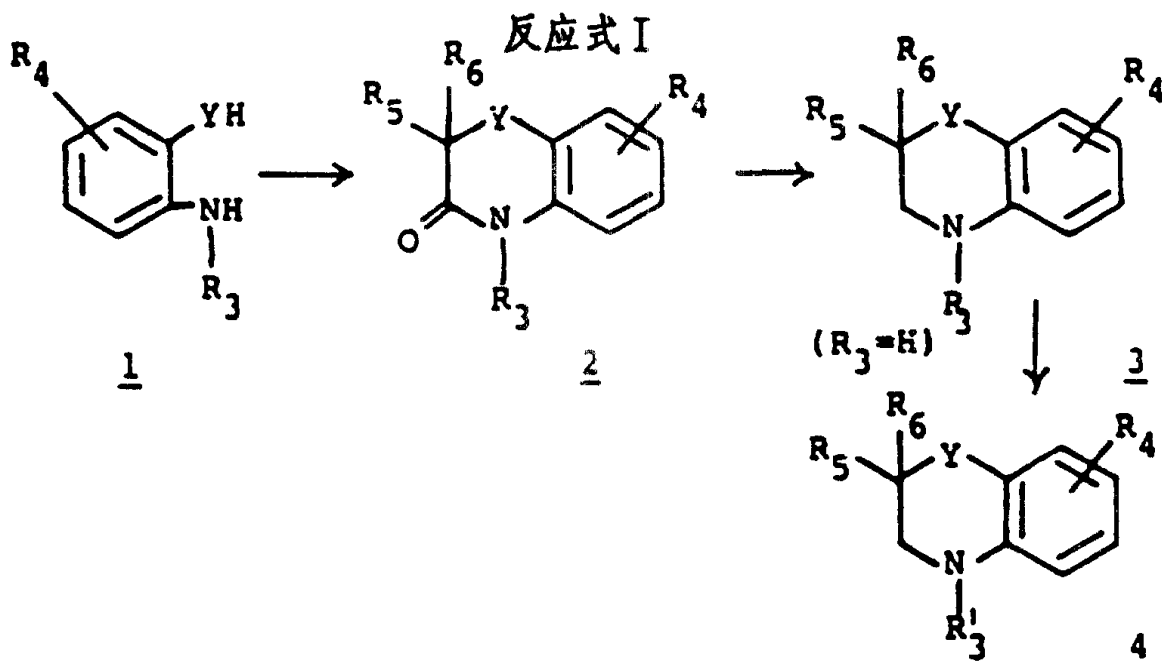
在通式 V 所示的中间体中，当 X 为 H_2 时 R_3 也可为 C_{2-6} 酰基，芳酰基或 C_{1-6} 烷基磺酰基。此外，当 R, W 和 Z 之一为 $-C(O)CHR_4CH_2C(O)OR_8$ 时，则其它的不能为相同的取代基。

本发明就其最广义的方面来说是关于具有强心、扩张血管、抗血小板凝聚和抑制磷酸二酯酶组份 III 作用的吡嗪酮类化合物，具有上述作用

的本发明哒嗪酮类化合物如上述结构式 I 所示，此类哒嗪酮化合物含有一个苯并 噁 嗪环。本发明还进一步涉及哒嗪酮的中间体。

本发明的较好化合物是其中 R_1 为 CH_3 ， R_2 和 R_3 为 H ， R_4 ， R_5 和 R_6 为 H 或 CH_3 ， X 为 O 或 H_2 ，而且哒嗪酮环是连接在苯并噁嗪环的C -7 上。

制备本发明化合物的起始原料可用反应式 I 所示的方法制得。

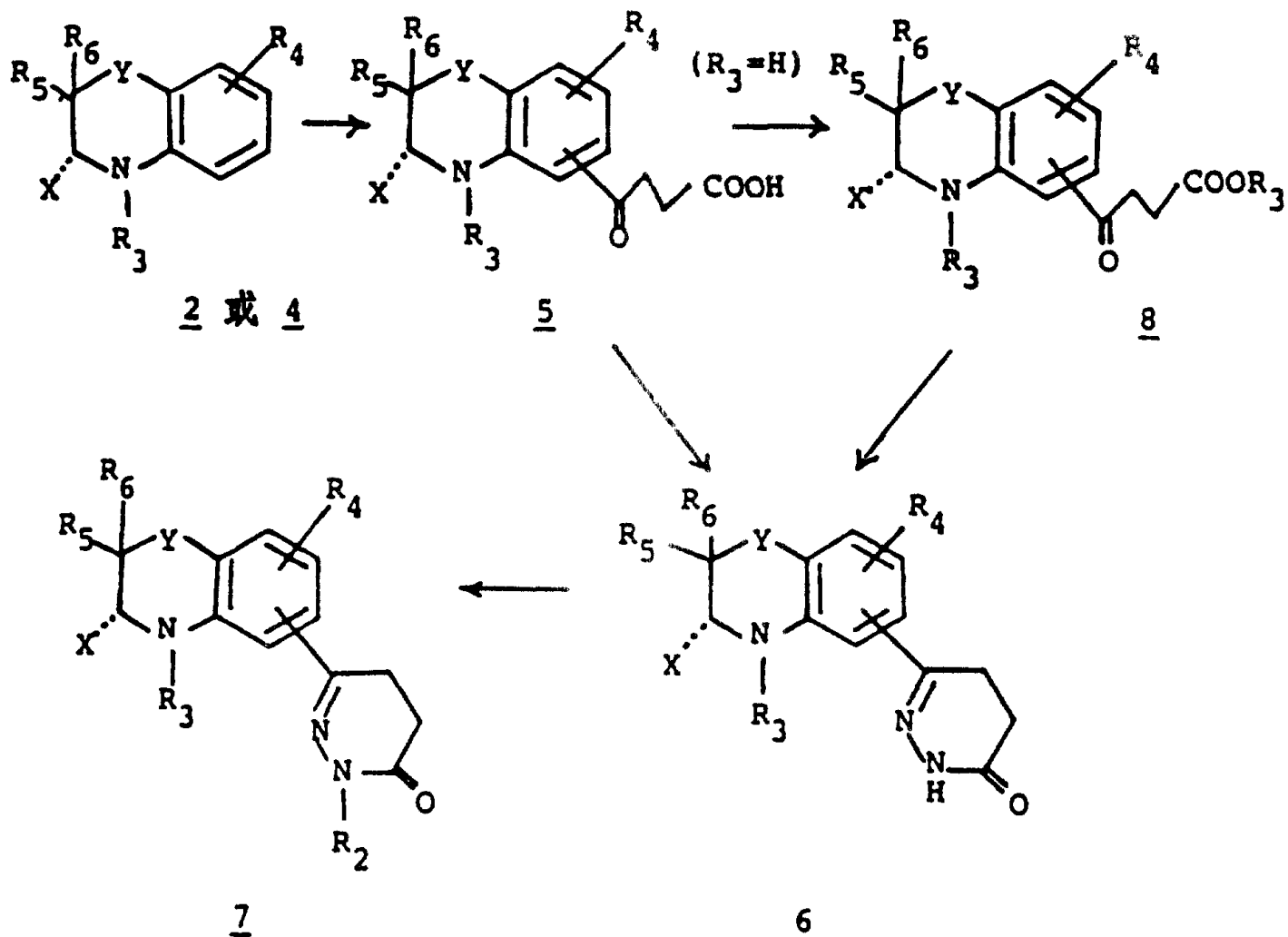


式中 R'_3 为 RCO 或 RSO_2 ，其中 R 为低级烷基而烷基基团含1-6 碳原子， R_4 ， R_5 ， R_6 的定义同前。

苯并噁嗪酮或苯并噁嗪2 可由化合物1，用Shridhar报导的方法制备，（见Org.Prep.Proc.Int.14,195(1982)），化合物2 在1 当量的乙硼烷的四氢呋喃溶液中回流数小时得苯并噁嗪或苯并噁嗪3。化合物3，其中 R_3 为 H ，用磺酰基或酰基化合物如甲基磺酰氯或乙酰氯和吡啶在溶剂如二氯甲烷中处理并回流数小时，制得苯并噁嗪或苯并噁嗪4。

结构式 I 所示化合物可按照反应式2,3 和4 所示的路线制备

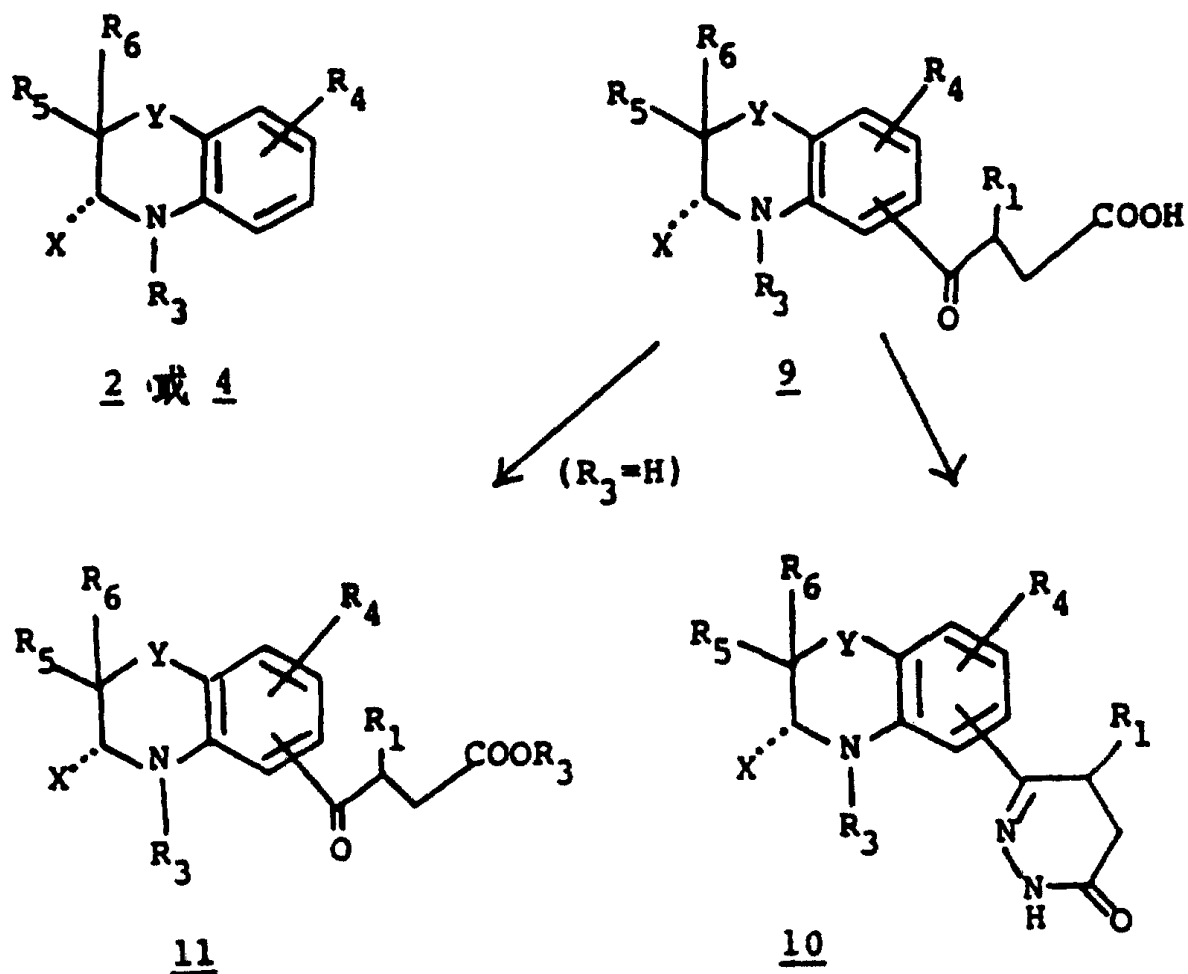
反应式2



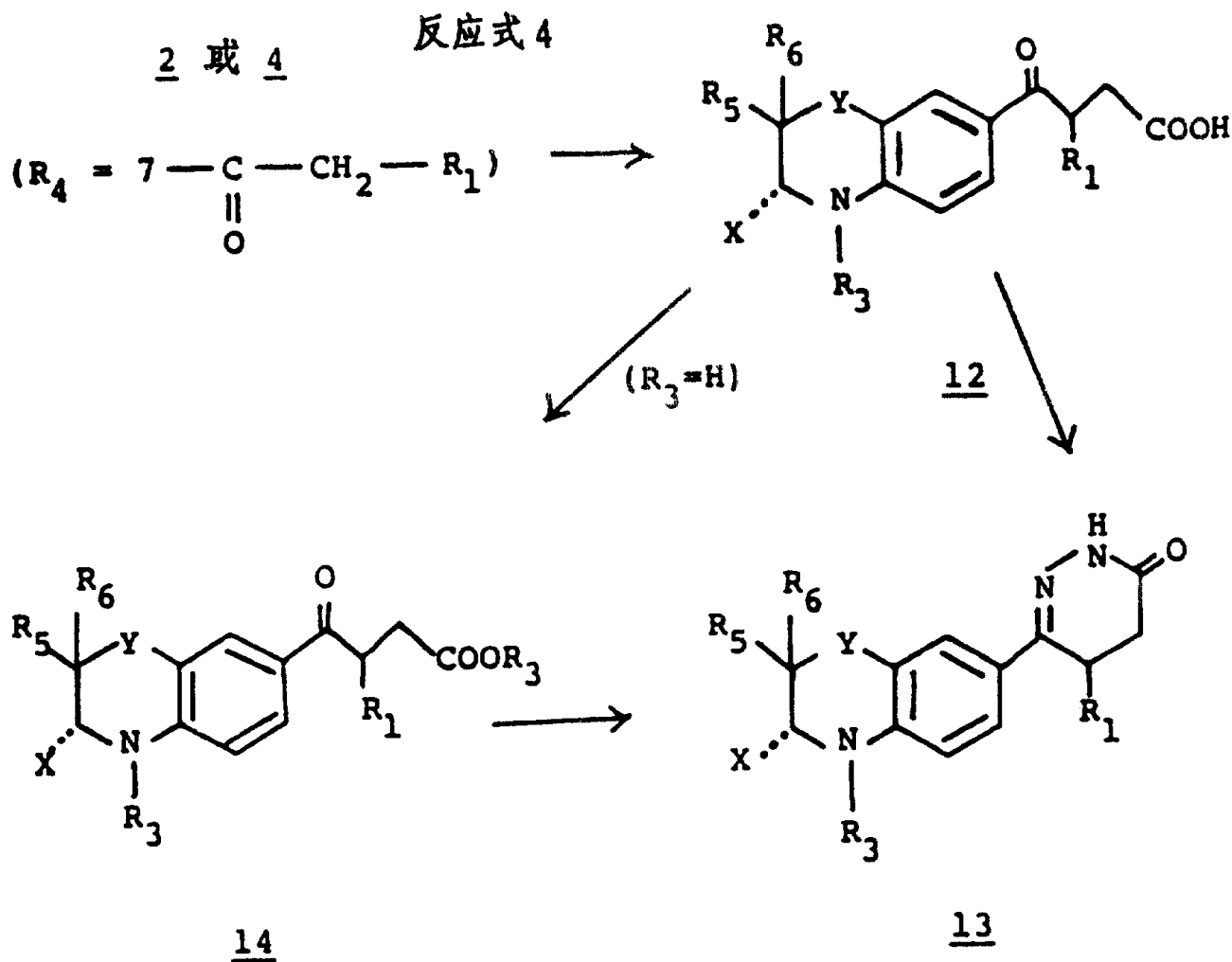
苯并噁嗪或苯并噻嗪2或4，按照Thyes报导的方法，（见J. Med. Chem. 26 800 (1983)），用丁二酸酐酰化，制得化合物5，化合物5用2,2当量的胍的醇溶液（如果醇）回流1-8小时，制得化合物6，或也可先将化合物5在HCl的醇溶液中酯化生成化合物8，而后再将化合物8与胍反应制得化合物6，化合物6在惰性溶剂如二甲基甲酰胺中，用碱金属碱如氢氧化钠处理。接着用卤代烷，（R₂X中的R₂定义如上，X为氯、溴或碘）在0-40℃下反应约0.5-8小时，可使化合物6噻嗪酮环的2位烷基化，生成化合物7。或者，化合物5（当R₃为H时）可如同上所述在4位上烷基化，制得化合物8。化合物8与胍回流，制得化合物6。用碱如三甲胺和适宜的氯代酸如乙酰氯，甲基磺酰氯，苯甲酰氯处理化合物6（X=H₂, R₃=H），制得N-酰基化衍生物7（X=H₂, R₃=酰基或磺酰基）

如上所述。

反应式 3



为制备5-烷基化咪唑酮，苯并噁唑或苯并噻唑2或4按照Thyes报导的方法，（文献同上）用丙酰氯酰化，将反应产物按照Mc Evoy和Allen报导的方法，（见J.Org.Chem.38,4044(1973)），转化成化合物9。化合物9按上述方法与胍反应或烷基化，分别制成化合物10和11，化合物11可与胍反应得化合物10，化合物10可按照上述方法，在咪唑酮环的2位上烷基化或在苯并噁唑环或苯并噻唑环的4位上酰基化。



苯并噁嗪或苯并噁嗪2或4，当R₄为环上7位上的 $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-\text{R}_1$ 时，按照McEvoy报导的方法（文献同上）转化成化合物12。化合物12可按照上述方法与肼反应或经烷基化，分别生成化合物13和14，化合物14可与肼反应生成化合物13，化合物13可按照前述方法在噁嗪酮环的2位上烷基化或在苯并噁嗪环或苯并噁嗪环的4位上酰基化。

按照常规的配药工艺可制成含有本发明的化合物作为有效成分，与药物载体形成致密均匀混合物的药物组合物。根据给药所要求的制剂剂型，例如，静脉，口服非胃肠道给药，可采用各种不同的载体。组合物也可用喷雾方式给药，在制备口服剂型组合物时，常用的药物介质均可采用，例如，在制备口服液体制剂时（如悬浮液、酞剂和溶液剂），可采用水、甘醇、油、醇、调味剂、防腐剂、着色剂等。制备口服固体制剂

时(如粉剂,胶囊剂和片剂),可采用载体如淀粉、糖、稀释剂、制粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。基于给药的考虑,则片剂和胶囊是需要用最方便的口服剂量单位剂型,在这种情况下,显然要使用固体药物载体。如果需要,也可用标准工艺制成糖衣或肠衣片剂。注射剂常用的载体常为无菌水。虽然例如为了助溶和防腐目的,也可包含其他成分。也可制成注射用的悬浮剂,此时可采用适宜的液体载体、悬浮剂等,药物组合物,如片剂、胶囊、粉剂、注射剂、茶匙剂(teaspoonful)等,一般含有的剂量单位约0.001-10毫克/公斤,最好是约0.01-0.1毫克/公斤的有效成分。

以下实施例是用于描述本发明,但并不限制本发明。

实施例1 3,4-二氢-7-(1-氧代丙基)-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪4-氨基-3-羟基苯基乙基酮(32克)溶于250毫升甲基异丁基酮和250毫升含有40克碳酸氢钠的水溶液,于0℃下加入17毫升氯乙酰氯至快速搅拌的混合物中。然后,加热回流4小时,冷却后即过滤,分离出标题化合物,并用乙醚洗涤,产率:35克(88%),熔点174.5-176℃。

用适当的起始原料,按上述步骤制备得下列化合物:

3,4-二氢-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪,熔点170-171℃;

3,4-二氢-6-甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪,熔点204.5-205.5℃;

3,4-二氢-7-甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪,熔点193-195℃;

3,4-二氢-2-甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪,熔点143-145℃;

3,4-二氢-2,2-二甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪,熔点161-163℃;

3,4-二氢-2,7-二甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪,熔点152-153℃;

3,4-二氢-4-(1-甲基乙基)-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪,油状;

3,4-二氢-4-环戊基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪, 油状;

3,4-二氢-2-甲基-4-(1-甲基乙基)-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪,
油状;

3,4-二氢-2-甲基-4-环戊基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪, 油状;

3,4-二氢-7-(1-氧代乙基)-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪, 熔点193-
196 °C.

用适当的起始原料, 按照上述步骤制备得下列化合物:

3,4-二氢-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪;

3,4-二氢-3-氧代-7-(1-氧代丙基)-1,4(2H)-苯并噁嗪;

3,4-二氢-2-甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪; 和

3,4-二氢-2,2-二甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪。

实施例2 3,4-二氢-1,4(2H)-苯并噁嗪

3,4-二氢-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪在1当量的乙硼烷的四氢呋喃溶液中回流数小时, 加入过量的氢氧化钠溶液, 产物用乙醚提取, 蒸发溶剂即得油状的标题化合物。

用适当的起始原料, 按照上述步骤制备下列化合物:

3,4-二氢-6-甲基-1,4(2H)-苯并噁嗪; 和

3,4-二氢-2-甲基-1,4(2H)-苯并噁嗪。

实施例3 3,4-二氢-2,7-二甲基-4-(1-氧代乙基)-1,4(2H)-苯并噁嗪

3,4-二氢-2,7-二甲基-1,4(2H)-苯并噁嗪溶于二氯甲烷, 依次加入各1当量的乙酰氯和三乙胺, 混合物回流数小时, 冷却, 水洗, 而后用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 蒸发有机层, 即得产物, 熔点60.5-63 °C。

用适当的起始原料, 按照上述步骤, 制备下列化合物:

3,4-二氢-4-甲基磺酰基-1,4(2H)-苯并噁嗪, 熔点74.5-77 °C;

3,4-二氢-4-(1-氧代乙基)-1,4(2H)-苯并噁嗪, 油状; 和

3,4-二氢-2-甲基-4-(1-氧代乙基)-1,4(2H)-苯并噁嗪, 熔点 80-82℃.

实施例4 4-氧代-4-(3,4-二氢-2-甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)丁酸

3,4-二氢-2-甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪(11.4克)和丁二酸酐(7克)加入到93克三氯化铝和15.3毫升二甲基甲酰胺中。混合物在70℃搅拌2.5小时,然后倾入冰中。过滤收集得到的固体并用水洗涤。真空干燥得到16.5克标题化合物(产率90%),熔点198-200℃.

用适当的起始原料,按照上述步骤制备下列化合物。

4-氧代-4-(3,4-二氢-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)丁酸, 熔点206-208℃;

4-氧代-4-(3,4-二氢-2,2-二甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)丁酸;

4-氧代-4-(3,4-二氢-7-甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)丁酸, 熔点226-228℃;

4-氧代-4-(3,4-二氢-2,7-二甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)丁酸;

4-氧代-4-(3,4-二氢-4-甲基磺酰基-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)丁酸, 熔点184-187℃;

4-氧代-4-(3,4-二氢-4-(1-氧代乙基)-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)丁酸, 熔点143-144.5℃;

4-氧代-4-(3,4-二氢-6-甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-8-基)丁酸; 和

4-氧代-4-(3,4-二氢-6-甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-7-基)丁酸。

实施例5 4-氧代-4-(3,4-二氢-4-甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并

噁嗪-6-基) 丁酸甲酯

3,4-二氢-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪的烷基化是通过将相应的酸溶于二甲基甲酰胺,加入2当量60%氢氧化钠的油悬浮液,半小时后,加入2当量的碘甲烷,混合物在氮气下搅拌12小时,然后倾倒入水中。用乙酸乙酯提取后,蒸发掉溶剂,得到产物,熔点139-140℃。

用适当的起始原料,按照上述步骤,制备下列化合物:

4-氧代-4-(3,4-二氢-2,4-二甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基) 丁酸甲酯,油状;

4-氧代-4-(3,4-二氢-4,7-二甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基) 丁酸甲酯,油状;

4-氧代-4-(3,4-二氢-2,4,7-三甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基) 丁酸甲酯,油状;

4-氧代-4-(3,4-二氢-4,6-二甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-8-基) 丁酸甲酯,油状;

4-氧代-4-(3,4-二氢-4,6-二甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-7-基) 丁酸甲酯,油状;

4-氧代-4-(3,4-二氢-2,4,7-三甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基) 丁酸甲酯,油状;

4-氧代-4-(3,4-二氢-4-甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)-3-甲基丁酸甲酯,油状;

4-氧代-4-(3,4-二氢-2,4-二甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)-3-甲基丁酸甲酯,油状;

4-氧代-4-(3,4-二氢-4,7-二甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)-3-甲基丁酸甲酯,油状;

4-氧代-4-(3,4-二氢-2,4,7-三甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)-3-甲基丁酸甲酯,油状;

4-氧代-4-(3,4-二氢-4,6-二甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-8-基)-3-甲基丁酸甲酯, 油状; 和

4-氧代-4-(3,4-二氢-4-甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-7-基)-3-甲基丁酸甲酯, 油状。

实施例6 4-氧代-4-(3,4-二氢-7-二甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)-3-甲基丁酸

A. 3,4-二氢-7-甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪用丙酰氯按照实施例4的方法酰化, 产率85%。该反应产物按以下步骤转化成标题化合物:

B. 将3,4-二氢-7-甲基-6-(1-氧代丙基)-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪(23.7克)加入到由13克二甲胺盐酸盐和15毫升37%甲醛上液的68ml醋酸酐的混合液中。在蒸气浴上加热3小时后, 加入50毫升丙酮并继续加热15分钟, 减压蒸去溶剂, 残留物溶于1N盐酸并用乙酸乙酯洗涤, 水层用氢氧化钠碱化, 过滤收集析出的结晶。将该产物溶于500毫升丙酮, 并加入10毫升碘甲烷, 加热回流过夜。过滤收集生成的固体, 并用丙酮洗涤。将该产物溶于400毫升50%甲醇水溶液, 并加入18克氰化钾的200毫升水的溶液, 室温下搅拌过夜, 收集生成的固体并水洗, 潮湿的滤饼被悬浮在500毫升的6N盐酸中并加热回流1.5小时。冷却后即析出白色沉淀。过滤收集白色沉淀并水洗, 得到19.4克(产率81%)标题化合物, 熔点169.5-172℃。

用适当的起始原料, 按照上述步骤, 制备下列化合物:

4-氧代-4-(3,4-二氢-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)-3-甲基丁酸;

4-氧代-4-(3,4-二氢-2-甲基-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)-3-甲基丁酸;

4-氧代-4-(3,4-二氢-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)-3-甲基丁酸;

4-氧代-4-(3,4-二氢-2,7-二甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)-3-甲基丁酸;

4-氧代-4-(3,4-二氢-4-(1-甲基乙基)-2-甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)-3-甲基丁酸;

4-氧代-4-(3,4-二氢-4-环戊基-2-甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)-3-甲基丁酸;

4-氧代-4-(3,4-二氢-6-甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-8-基)-3-甲基丁酸; 和

4-氧代-4-(3,4-二氢-6-甲基-1,4(2H)-苯并噁嗪-8-基)-3-甲基丁酸。

实施例7 4-氧代-4-(3,4-二氢-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-7-基)-3-甲基丁酸;

3,4-二氢-7-(1-氧代丙基)-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪(由实施例1制得)用实施例6B的方法制得标题化合物。

实施例8 6-(3,4-二氢-4-甲基磺酰基-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)-2,3,4,5-四氢吡嗪-3-酮

4-氧代-4(3,4-二氢-4-甲基磺酰基-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)丁酸乙酯悬浮于甲醇中,加入2,2当量的胍。回流此混合物并搅拌24小时。冷却后即生成所要产物的结晶,过滤收集。用乙醇重结晶得到纯标题化合物,熔点245℃。

理论值 $C_{13}H_{15}N_3O_4S$: C,50.47;H,4.90;N,13.59

实测值 C,50.46;H,4.85;N,13.67

用4-氧代-4-(3,4-二氢-4-甲基磺酰基-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)-3-乙基丁酸乙酯;4-氧代-4-(3,4-二氢-4-甲基磺酰基-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)-3-己基丁酸乙酯;或4-氧代-4-(3,4-二氢-4-甲基磺酰基-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)-3-(1-甲基乙基)丁酸乙酯作为起始原

料，按照上述步骤，可制得相应的5-乙基-5-己基-或-5-(1-甲基乙基)-
-噁嗪-3-酮衍生物。

实施例9 6-(3,4-二氢-4-甲基磺酰基-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)-2,3,4,5-四氢-2-甲基噁嗪-3-酮

6-(3,4-二氢-4-甲基磺酰基-1,4-(2H)-苯并噁嗪-6-基)-2,3,4,5-四氢噁嗪-3-酮(3克)悬浮在50毫升二甲基甲酰胺中并加入1当量60%的氢氧化钠的油悬浮液，停止放出气体后加入1当量碘甲烷。混合物放置1.5小时，而后在40℃放置1小时，混合物冷却后倾入200毫升冰水中，析出沉淀，过滤收集，水洗并用乙醇重结晶。将产物于硅胶上进行色谱纯化，用1:1的乙酸乙酯和乙醚洗脱得到0.97克标题产物，熔点162-165℃。

理论值 $C_{14}H_{17}N_3O_4S$ C,51.99; H,5.31; N,13.00

实测值 C,51.92; H,5.32; N,12.96

实施例10 6-(3,4-二氢-4-甲基磺酰基-1,4-(2H)-苯并噁嗪-6-基)-2,3,4,5-四氢-2-戊基噁嗪-3-酮

按实施例6的操作，将6-(3,4-二氢-4-甲基磺酰基-1,4-(2H)-苯并噁嗪-6-基)-2,3,4,5-四氢噁嗪-3-酮与代替碘甲烷的溴戊烷反应。可得1.46克标题化合物，熔点138-139℃。

理论值 $C_{18}H_{25}N_3O_4S$ C,56.96; H,6.65; N,11.07

实测值 C,56.67; H,6.49; N,11.03

在上述步骤用环己烷或2-溴丙烷代替溴戊烷，可制得相应的2-环己基或2-(1-甲基乙基)噁嗪酮

实施例11 6-(3,4-二氢-4-甲基磺酰基-1,4-(2H)-苯并噁嗪-6-基)-2,3,4,5-四氢-2-(2-丙烯基)噁嗪-3-酮

按照实施例9的反应步骤，6-(3,4-二氢-4-甲基磺酰基-1,4-(2H)-苯并噁嗪-6-基)-2,3,4,5-四氢噁嗪-3-酮与代替碘甲烷的烯丙基溴

反应可以获得2.03克标题化合物，熔点153-155 °C。

理论值 $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ C,54.99; H,5.49; N,12.03

实测值 C,54.94; H,5.58; N,11.92

实施例12 6-(3,4-二氢-1,4-(2H)-苯并噁嗪-6-基)-2,3,4,5-四氢吡嗪-3-酮

用4-氧代-4-(3,4-二氢-1,4-(2H)-苯并噁嗪-6-基)丁酸为起始原料，按照实施例8的方法制得标题化合物，产率60%，熔点198-199 °C。

理论值 $C_{12}H_{13}N_3O_2$ C,62.31; H,5.68; N,18.17

实测值 C,62.35; H,5.72; N,18.18

实施例13 6-(4-乙酰基-3,4-二氢-1,4-(2H)-苯并噁嗪-6-基)-2,3,4,5-四氢吡嗪-3-酮

用4-氧代-4-(3,4-二氢-4-乙酰基-1,4-(2H)-苯并噁嗪-6-基)丁酸为起始原料，按照实施例8的反应步骤制得标题化合物，产率40%，熔点156-158 °C。

理论值 $C_{14}H_{15}N_3O_3$ C,61.52; H,5.54; N,15.38

实测值 C,61.49; H,5.55; N,15.24

实施例14 6-(3,4-二氢-4-(3,4-二甲氧基苯甲酰基)-1,4-(2H)-苯并噁嗪-6-基)-2,3,4,5-四氢吡嗪-3-酮

6-(3,4-二氢-1,4-(2H)-苯并噁嗪-6-基)-2,3,4,5-四氢吡嗪-3-酮溶于二氯甲烷和1.1当量的三乙胺中。加入1.1当量的3,4-二甲氧基苯甲酰氯，混合物加热回流4小时，溶液用碳酸氢钠溶液洗涤并蒸发至干。残留物在硅胶上层析，用1:1的乙酸乙酯/乙醚洗脱，收集白色针状的标题化合物，熔点207-208 °C

理论值 $C_{21}H_{21}N_3O_5$ C,63.78; H,5.36; N,10.63

实测值 C,63.78; H,5.40; N,10.64

实施例15 6-(3,4-二氢-1,4-(2H)-苯并噁嗪-6-基)-2,3,4,5-四氢-5-甲基哒嗪-3-酮

用4-氧代-4-(3,4-二氢-1,4-(2H)-苯并噁嗪-6-基)-3-甲基丁酸作起始原料,按照实施例8的方法可制得标题化合物,熔点166-168℃

理论值 $C_{13}H_{15}N_3O_2$ C,63.65; H,6.18; N,17.13

实测值 C,63.47; H,6.22; N,16.90

用4-氧代-4-(3,4-二氢-1,4-(2H)-苯并噁嗪-6-基)-3-乙基丁酸,4-氧代-4-(3,4-二氢-1,4-(2H)-苯并噁嗪-6-基)-3-己基丁酸或4-氧代-4-(3,4-二氢-1,4-(2H)-苯并噁嗪-6-基)-3-(1-甲基乙基)丁酸,按照上述步骤可制得相应的5-乙基-,5-己基-或-5-(1-甲基乙基)-哒嗪-3-酮衍生物

实施例16 6-(4-乙酰基-3,4-二氢-1,4-(2H)-苯并噁嗪-6-基)-2,3,4,5-四氢-5-甲基哒嗪-3-酮

6-(3,4-二氢-1,4-(2H)-苯并噁嗪-6-基)-2,3,4,5-四氢-5-甲基哒嗪-3-酮悬浮于四氢呋喃中并加入1当量乙酰氯。在0℃反应0.5小时后,真空除去溶剂,产物用乙醇重结晶。产率61%,熔点185.5-186℃

理论值 $C_{15}H_{17}N_3O_3$ C,62.69; H,5.97; N,14.63

实测值 C,62.85; H,6.03; N,14.64

实施例17 6-(3,4-二氢-4-甲基磺酰基-1,4-(2H)-苯并噁嗪-6-基)-2,3,4,5-四氢-5-甲基哒嗪-3-酮

按照实施例16的方法,用甲基磺酰氯代替乙酰氯,加入吡啶到混合物中,在0℃反应小时后,混合物温热到室温,搅拌48小时,而后回流24小时,加入乙腈。混合物吸附在硅胶上,然后用乙酸乙酯洗脱,用乙醇结晶,得标题化合物,产率25%,熔点207-212℃

理论值 $C_{14}H_{17}N_3O_4S$ C,51.99; H,5.31; N,13.00

实测值 C,52.42; H,5.31; N,13.39

实施例18 6-(3,4-二氢-2-甲基-1,4-(2H)-苯并噁嗪-6-基)-2,3,4,5-四氢吡嗪-3-酮

用4-氧代-4-(3,4-二氢-2-甲基-1,4-(2H)-苯并噁嗪-6-基)丁酸为起始原料,按照实施例8的方法,可制得所要的产物,产率10%,熔点294.5-29.5℃

理论值 $C_{13}H_{15}N_3O_2$ C,63.65; H,6.18; N,17.13

实测值 C,63.37; H,6.16; N,17.41

用4-氧代-4-(3,4-二氢-2-甲基-7-戊基-1,4-(2H)-苯并噁嗪-6-基)丁酸;4-氧代-4-(3,4-二氢-2-己基-7-异丙基-1,4-(2H)-苯并噁嗪-6-基)-2-己基丁酸;4-氧代-4-(3,4-二氢-2-甲基-7-环己基-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)丁酸;4-氧代-4-(3,4-二氢-2-异丁基-7-甲氧基-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)丁酸或4-氧代-4-(3,4-二氢-2-环戊基-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)丁酸,按照上述步骤可制得它们相应的吡嗪酮衍生物。

实施例19 6-(3,4-二氢-2-甲基-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)-2,3,4,5-四氢-5-甲基吡嗪-3-酮

用4-氧代-4-(3,4-二氢-2-甲基-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)-3-甲基丁酸为起始原料,按照实施例8的方法,反应产物于硅胶上层析进一步提纯,熔点179-182℃

理论值 $C_{14}H_{17}N_3O_2$ C,64.83; H,6.62; N,16.21

实测值 C,64.51; H,6.64; N,15.84

用4-氧代-4-(3,4-二氢-2-甲基-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)-3-乙基丁酸;4-氧代-4-(3,4-二氢-2-甲基-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)-3-己基丁酸或4-氧代-4-(3,4-二氢-2-甲基-1,4(2H)-苯

并噁嗪-6-基)-3-(1-甲基乙基)丁酸,按照上述步骤,可制得相应的5-乙基-,5-己基-或-5-(1-甲基乙基)-吡嗪-3-酮衍生物。

实施例20 6-(3,4-二氢-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)-2,3,4,5-四氢吡嗪-3-酮

按照实施例8的方法,但使用4-氧代-4-(3,4-二氢-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)丁酸甲酯,可制得标题化合物,先用乙醇再用乙腈重结晶成水合物,熔点274-275 °C

理论值 $C_{12}H_{11}N_3O_3 \cdot H_2O$ C,57.70; H,4.65; N,16.83

实测值 C,57.54; H,4.50; N,16.79

实施例21 6-(3,4-二氢-4-甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)-2,3,4,5-四氢吡嗪-3-酮

用4-氧代-4-(3,4-二氢-4-甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)丁酸甲酯为起始原料,按照实施例8的方法,制得产物用层析提纯,再用乙腈重结晶数次,熔点247-247.5 °C

理论值 $C_{13}H_{13}N_3O_3$ C,60.21; H,5.06; N,16.21

实测值 C,59.85; H,4.98; N,16.26

实施例22 6-(3,4-二氢-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)-2,3,4,5-四氢-5-甲基吡嗪-3-酮

用4-氧代-4-(3,4-二氢-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)-3-甲基丁酸甲酯为起始原料,按照实施例8的方法制得标题产物,产物用乙腈重结晶,再经硅胶柱色层分离,用5%甲醇的二氯甲烷洗脱。熔点265-267 °C

理论值 $C_{13}H_{13}N_3O_3 \cdot 1/4 H_2O$ C,59.19; H,5.17; N,15.93

实测值 C,59.22; H,4.98; N,15.92

用4-氧代-4-(3,4-二氢-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)-3-乙基丁酸酯; 4-氧代-4-(3,4-二氢-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪

-6-基)-3-己基丁酸酯或4-氧代-4-(3,4-二氢-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)-3-(1-甲基乙基)丁酸酯,按照上述步骤,可制得相应的5-乙基-,5-己基-或5-(1-甲基乙基)-吡嗪-3-酮衍生物。

实施例23 6-(3,4-二氢-4-甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)-2,3,4,5-四氢-5-甲基吡嗪-3-酮

用4-氧代-4-(3,4-二氢-4-甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)-3-甲基丁酸甲酯为起始原料,按照实施例8的方法制得标题产物。产物用层析提纯,用含5%甲醇的二氯甲烷洗脱,熔点215-218℃

理论值 $C_{14}H_{14}N_3O_3$ C,61.52; H,5.54; N,15.34

实测值 C,61.80; H,5.75; N,15.63

实施例24 6-(3,4-二氢-2-甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)-2,3,4,5-四氢吡嗪-3-酮

用4-氧代-4-(3,4-二氢-2-甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)丁酸为起始原料,按照实施例8的方法制得标题化合物,产率75%,熔点275-276℃

理论值 $C_{13}H_{13}N_3O_3$ C,60.21; H,5.06; N,16.21

实测值 C,60.02; H,5.22; N,16.08

实施例25 6-(3,4-二氢-2,4-二甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)-2,3,4,5-四氢吡嗪-3-酮

用4-氧代-4-(3,4-二氢-2,4-二甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)丁酸甲酯为起始原料,按照实施例中8的方法制得标题化合物,产率25%,熔点210-211℃

理论值 $C_{14}H_{15}N_3O_3 \cdot 1/2 H_2O$ C,59.56; H,5.72; N,15.16

实测值 C,59.93; H,5.48; N,15.16

实施例26 6-(3,4-二氢-2-甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)-2,3,4,5-四氢-5-甲基吡嗪-3-酮

用4-氧代-4-(3,4-二氢-2-甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)-3-甲基丁酸为起始原料,按照实施例8的方法制得标题化合物,产率50%,熔点271-272℃

理论值 $C_{14}H_{15}N_3O_3$ C,61.52; H,5.54; N,15.38

实测值 C,61.34; H,5.59; N,15.41

用4-氧代-4-(3,4-二氢-2-甲基-7-戊基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)丁酸;4-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)丁酸;4-氧代-4-(3,4-二氢-2-乙基-7-异丙基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)丁酸;4-氧代-4-(3,4-二氢-2-甲基-7-环己基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)丁酸;4-氧代-4-(3,4-二氢-2-异丁基-7-甲氧基-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)丁酸或4-氧代-4-(3,4-二氢-2-环戊基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)丁酸,按上述步骤,可制得相应的吡嗪酮衍生物。

实施例27 6-(3,4-二氢-2,4-二甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)-2,3,4,5-四氢-5-甲基吡嗪-3-酮

用4-氧代-4-(3,4-二氢-2,4-二甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)-3-甲基丁酸甲酯为起始原料,按照实施例8的方法制得标题化合物,产率40%,熔点184-185℃

理论值 $C_{15}H_{17}N_3O_3$ C,62.70; H,5.98; N,14.63

实测值 C,62.75; H,5.95; N,14.79

实施例28 6-(3,4-二氢-7-甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)-2,3,4,5-四氢吡嗪-3-酮

用4-氧代-4-(3,4-二氢-7-甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)丁酸为起始原料,按照实施例8的方法制得标题化合物,产率55%,熔点255-257℃

理论值 $C_{13}H_{13}N_3O_3$ C,60.21; H,5.06; N,16.21

实测值

C,59.90; H,5.26; N,15.95

在上述步骤中,当使用4-氧代-4-(3,4-二氢-7-戊基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)丁酸,4-氧代-4-(3,4-二氢-2-己基-7-异丙基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)丁酸,4-氧代-4-(3,4-二氢-7-环己基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)丁酸,4-氧代-4-(3,4-二氢-2-异丁基-7-甲氧基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)丁酸或4-氧代-4-(3,4-二氢-2-环戊基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)丁酸时,可制得它们相应的哒嗪酮衍生物。

实施例29 6-(3,4-二氢-4,7-二甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)-2,3,4,5-四氢哒嗪-3-酮

用4-氧代-4(3,4-二氢-4,7-二甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)丁酸甲酯为起始原料,按照实施例8的方法,可制得标题化合物,产率47%,熔点227-228.5 °C

理论值 $C_{14}H_{15}N_3O_3$ C,61.52; H,5.54; N,15.38

实测值 C,61.65; H,5.57; N,15.26

实施例30 6-(3,4-二氢-7-甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)-2,3,4,5-四氢-5-甲基哒嗪-3-酮

用4-氧代-4-(3,4-二氢-7-甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)-3-甲基丁酸为起始原料,按照实施例中8的方法,可制得标题化合物,产率51%,熔点163-166 °C

理论值 $C_{14}H_{15}N_3O_3 \cdot 1/4 H_2O$ C,60.52; H,5.63; N,15.13

实测值 C,60.65; H,5.62; N,15.03

实施例31 6-(3,4-二氢-4,7-二甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)-2,3,4,5-四氢-5-甲基哒嗪-3-酮

用4-氧代-4-(3,4-二氢-4,7-二甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁

噻-6-基)-3-甲基丁酸酯,按照实施例8的方法,可制得标题化合物,熔点180-182 °C

理论值 $C_{15}H_{17}N_3O_3$ C,62.70; H,5.98; N,14.63

实测值 C,62.77; H,6.06; N,14.57

实施例32 6-(3,4-二氢-2,7-二甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噻嗪-6-基)-2,3,4,5-四氢吡嗪-3-酮

用4-氧代-4-(3,4-二氢-2,7-二甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噻嗪-6-基)丁酸,按照实施例8的方法,可制得标题化合物,熔点252-254 °C

理论值 $C_{14}H_{15}N_3O_3 \cdot 1/4 H_2O$ C,60.52; H,5.64; N,15.13

实测值 C,60.50; H,5.45; N,15.63

实施例33 6-(3,4-二氢-2,4,7-三甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噻嗪-6-基)-2,3,4,5-四氢吡嗪-3-酮

用4-氧代-4-(3,4-二氢-2,4,7-三甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噻嗪-6-基)丁酸甲酯为起始原料,按照实施例8的方法,可制得标题化合物,熔点210-212 °C

理论值 $C_{15}H_{17}N_3O_3$ C,62.70; H,5.98; N,14.03

实测值 C,62.85; H,6.11; N,14.93

实施例34 6-(3,4-二氢-2,7-二甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噻嗪-6-基)-2,3,4,5-四氢-5-甲基吡嗪-3-酮

用4-氧代-4-(3,4-二氢-2,7-二甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噻嗪-6-基)-3-甲基丁酸,按照实施例8的方法可制得标题化合物,熔点190-191 °C

理论值 $C_{15}H_{17}N_3O_3 \cdot 1/2 H_2O$ C,60.80; H,6.14; N,14.18

实测值 C,61.18; H,6.42; N,13.78

实施例35 6-(3,4-二氢-2,4,7-三甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并

噁嗪-6-基)-2,3,4,5-四氢-5-甲基吡嗪-3-酮

用4-氧代-4-(3,4-二氢-2,4,7-三甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)-3-甲基丁酸甲酯为起始原料,按照实施例8的方法,可制得标题化合物,熔点190-192 °C

理论值 $C_{16}H_{19}N_3O_3 \cdot 1/2 H_2O$ C,61.91; H,6.51; N,13.54

实测值 C,62.02; H,6.52; N,13.86

用4-氧代-4-(3,4-二氢-2,4-二甲基-7-戊基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)-3-甲基丁酸酯,4-氧代-4-(3,4-二氢-2-己基-4-甲基-7-异丙基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)-3-甲基丁酸酯,4-氧代-4-(3,4-二氢-2,4-二甲基-7-环己基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)-3-甲基丁酸酯,4-氧代-4-(3,4-二氢-2-异丁基-4-甲基-7-甲氧基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)-3-甲基丁酸酯,或4-氧代-4-(3,4-二氢-2-环戊基-4,7-二甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)-3-甲基丁酸酯,按照上述步骤,可制得相应的吡嗪酮衍生物。

实施例36 6-(3,4-二氢-2-甲基-4-(1-甲基乙基)-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)-2,3,4,5-四氢-5-甲基吡嗪-3-酮

用4-氧代-4-(3,4-二氢-4-(1-甲基乙基)-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)-3-甲基丁酸为起始原料,按照实施例8的方法,可制得标题化合物,熔点204-205 °C

理论值 $C_{17}H_{21}N_3O_3$ C,64.73; H,6.72; N,13.33

实测值 C,64.67; H,6.66; N,13.42

实施例37 6-(3,4-二氢-4-环戊基-2-甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)-2,3,4,5-四氢-5-甲基吡嗪-3-酮

用4-氧代-4-(3,4-二氢-4-环戊基-2-甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)-2-甲基丁酸为起始原料,按照实施例8的方法,可制

得标题化合物，熔点220-223 °C

理论值 $C_{19}H_{23}N_3O_3$ C,66.84; H,6.80; N,12.31

实测值 C,64.61; H,6.78; N,12.29

实施例38 6-(3,4-二氢-6-甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-8-基)-2,3,4,5-四氢吡嗪-3-酮

用4-氧代-4-(3,4-二氢-6-甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-8-基)丁酸为起始原料，按照实施例8的方法，可制得标题化合物，熔点266-270 °C

理论值 $C_{13}H_{13}N_3O_3$ C,60.21; H,5.06; N,16.21

实测值 C,60.13; H,5.26; N,16.28

实施例39 6-(3,4-二氢-4,6-二甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)-2,3,4,5-四氢吡嗪-3-酮

用4-氧代-4-(3,4-二氢-4,6-二甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)丁酸酯为起始原料，可制得标题化合物，产率16%，熔点266-270 °C

理论值 $C_{14}H_{15}N_3O_3$ C,61.52; H,5.54; N,15.38

实测值 C,61.18; H,5.64; N,15.36

实施例40 6-(3,4-二氢-6-甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)-2,3,4,5-四氢-5-甲基吡嗪-3-酮

用4-氧代-4-(3,4-二氢-6-甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)丁酸为起始原料，按照实施例8的方法，可制得标题化合物，产率31%，熔点252-253.5 °C。

理论值 $C_{14}H_{15}N_3O_3$ C,61.52; H,5.54; N,15.38

实测值 C,61.11; H,5.68; N,15.26

实施例41 6-(3,4-二氢-4,6-二甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噁嗪-6-基)-2,3,4,5-四氢-5-甲基吡嗪-3-酮

用4-氧代-4-(3,4-二氢-4,6-二甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并咪唑-6-基)-3-甲基丁酸甲酯为起始原料,按照实施例8,制得标题化合物,经硅胶柱层析纯化用含5%甲醇的二氯乙烷洗脱,产率15%,熔点212-213 °C

理论值 $C_{15}H_{17}N_3O_3$ C,62.69; H,5.98; N,14.63

实测值 C,62.27; H,5.92; N,14.57

实施例42 6-(3,4-二氢-6-甲基-1,4(2H)-苯并咪唑-8-基)-2,3,4,5-四氢-5-甲基咪唑-3-酮

用4-氧代-4-(3,4-二氢-6-甲基-1,4(2H)-苯并咪唑-8-基)-3-甲基丁酸乙酯为起始原料,按照实施例8的方法,制得标题化合物,产率60%,熔点160-162 °C

理论值 $C_{14}H_{17}N_3O_3$ C,64.83; H,6.62; N,16.21

实测值 C,64.87; H,6.66; N,16.31

用4-氧代-4-(3,4-二氢-6-甲基-1,4(2H)-苯并咪唑-8-基)-3-乙基丁酸酯,4-氧代-4-(3,4-二氢-6-甲基-1,4(2H)-苯并咪唑-8-基)-3-己基丁酸酯或4-氧代-4-(3,4-二氢-6-甲基-1,4(2H)-苯并咪唑-8-基)-3-(1-甲基乙基)丁酸酯,按照上述步骤可制得相应的5-乙基,5-己基或5-(1-甲基乙基)-咪唑-3-酮衍生物。

实施例43 6-(3,4-二氢-4,6-二甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并咪唑-7-基)-2,3,4,5-四氢咪唑-3-酮

用4-氧代-4-(3,4-二氢-4,6-二甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并咪唑-7-基)丁酸甲酯为起始原料,按照实施例8的方法,制得标题化合物,熔点211-213 °C

理论值 $C_{14}H_{15}N_3O_3$ C,61.52; H,5.54; N,15.38

实测值 C,61.57; H,5.49; N,15.28

实施例44 6-(3,4-二氢-2,2-二甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并咪

噻-6-基)-2,3,4,5-四氢吡嗪-3-酮

用4-氧代-4-(3,4-二氢-2,2-二甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噻嗪-6-基)丁酸为起始原料,按照实施例8的方法,制得标题化合物,熔点251-254℃。

理论值 $C_{14}H_{15}N_3O_3$ C,61.52; H,6.54; N,15.38

实测值 C,61.40; H,5.58; N,15.74

实施例45 6-(3,4-二氢-2,2,4-三甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噻嗪-6-基)-2,3,4,5-四氢吡嗪-3-酮

用4-氧代-4-(3,4-二氢-2,2,4-三甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噻嗪-6-基)丁酸甲酯,按照实施例8的方法,制得标题化合物,熔点169-171℃。

理论值 $C_{15}H_{17}N_3O_3$ C,62.69; H,5.98; N,14.63

实测值 C,62.79; H,5.86; N,14.40

实施例46 6-(3,4-二氢-3-氧代-1,4(2H)-苯并噻嗪-7-基)-2,3,4,5-四氢-5-甲基吡嗪-3-酮

用4-氧代-4-(3,4-二氢-3-氧代-1,4(2H)-苯并噻嗪-7-基)-3-甲基丁酸为起始原料,按照实施例8的方法,制得标题化合物,依次用二甲基甲酰胺一水,乙醇重结晶,熔点>300℃。

理论值 $C_{13}H_{13}N_3O_3$ C,59.18; H,5.17; N,15.93

实测值 C,58.88; H,5.04; N,16.03

用4-氧代-4-(3,4-二氢-3-氧代-1,4(2H)-苯并噻嗪-7-基)-3-乙基丁酸酯,4-氧代-4-(3,4-二氢-3-氧代-1,4(2H)-苯并噻嗪-7-基)-3-己基丁酸酯或4-氧代-4-(3,4-二氢-3-氧代-1,4(2H)-苯并噻嗪-7-基)-3-(1-甲基乙基)丁酸酯,按照上述步骤,可制得其相应的5-乙基-,5-己基-或5-(1-甲基乙基)-吡嗪-3-酮衍生物。

实施例47 6-(3,4-二氢-4-甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噻嗪-7-

- 基)- 2,3,4,5- 四氢-5- 甲基吡嗪-3- 酮

用4-氧代-4-(3,4-二氢-4- 甲基-3- 氧代-1,4(2H)- 苯并噁嗪-7-基)-3-甲基丁酸甲酯, 按照实施例8 的方法, 制得标题化合物, 产物经硅胶柱色谱层析纯化用含5%甲醇的二氯甲烷洗脱, 熔点188-190 °C

理论值 $C_{14}H_{15}N_3O_3$ C, 61.52; H, 5.54; N, 15.38

实测值 C, 61.45; H, 5.68; N, 15.15

实施例48 6-3,4-二氢-2- 甲基-3- 氧代- 1,4(2H)-苯并噁嗪-7-基)- 2,3,4,5- 四氢吡嗪-3- 酮

用4-氧代-4(3,4- 二氢-2- 甲基-3- 氧代- 1,4(2H)-苯并噁嗪-7-基) 丁酸, 按照实施例8 的方法制得标题化合物, 产物经硅胶柱层析纯化, 用含5%甲醇的二氯甲烷洗脱。用水研制, 得水合物, 熔点294-295 °C。

理论值 $C_{13}H_{13}N_3O_3 \cdot 1/4 H_2O$ C, 59.18; H, 5.15; N, 15.93

实测值 C, 59.15; H, 4.93; N, 15.83

上述各实施例中相应的2-烷基- 吡嗪酮衍生物均按照实施例9 和10 的步骤制备。上述各实施例中, 当 R_3-H 时, 相应的4-酰基-, 4-芳酰基- 或4-烷基磺酰基苯并噁嗪基衍生物均按照实施例14, 16 和17的步骤制备。

实施例49 4-(3,4- 二氢-3- 氧代- 1,4(2H)-苯并噁嗪-6- 基)- 4- 氧代丁酸

15.6 毫升二甲基甲酰胺加入到100 克三氯化铝中, 17克3,4-二氢-3- 氧代- 1,4(2H)-苯并噁嗪和10克丁二酸酐的均匀混合物加入到此热浆状物中, 在75°C下15分钟后, 将混合物倾倒入600 毫升冰中, 过滤收集沉淀, 先用水洗, 再用丙酮洗, 得到20克(产率73%)标题化合物, 分解点215 °-218°C。

理论值 $C_{12}H_{11}N_3O_4S \cdot 1/2 H_2O$ C, 52.54; H, 4.42; N, 5.11

实测值 C, 52.54; H, 4.20; N, 5.18

用适当的起始原料，按照上述步骤制备下列化合物：

4-(3,4-二氢-2-甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噻嗪-6-基)-4-氧代丁酸和

4-(3,4-二氢-2,2-二甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噻嗪-6-基)-4-氧代丁酸。

实施例50 4-(3,4-二氢-4-甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噻嗪-6-基)-4-氧代丁酸甲酯

4-(3,4-二氢-3-氧代-1,4(2H)-苯并噻嗪-6-基)-4-氧代丁酸(3克)悬浮于50毫升二甲基甲酰胺中，加入2.2当量60%氢氧化钠(1.0克)，在室温30分钟后，加入2.2当量碘甲烷(3.5克)，被系混合物过夜，混合物倾倒入冰水中，过滤收集沉淀，固体用¹H-NMR鉴定并用于下步反应(见实施例54)。

用适当的起始原料，按照上述步骤，制备下列化合物：

4-(3,4-二氢-2-甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噻嗪-6-基)-4-氧代丁酸甲酯和

4-(3,4-二氢-2,2-二甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噻嗪-6-基)-4-氧代丁酸甲酯

实施例51 4-(3,4-二氢-3-氧代-1,4(2H)-苯并噻嗪-7-基)-3-甲基-4-氧代丁酸

3,4-二氢-3-氧代-7-(1-氧代丙基)-1,4(2H)-苯并噻嗪(5克)加入到由2.25毫升甲醛溶液和2.72克二甲胺盐酸盐在7.5毫升乙酸酐的混合物中，并且加热到100℃过夜，加入20毫升丙酮，加热混合物回流15分钟后，减压除去挥发物，残留物溶于1N盐酸并用乙酸乙酯洗涤。水相部分用冰冷却并用12.5N氢氧化钠碱化，碱溶液用乙酸乙酯提取并用硫酸钠干燥，除去溶剂，残留物溶于丙酮并加入3毫升碘甲烷，混合物加热回流3小时后，冷却，过滤收集沉淀物并用丙酮洗涤，得到6.6克

曼尼期(Mannich)化合物的季胺盐。

季胺盐(6.6克)溶于20% 甲醇/水,加入3.8克氰化钾的30毫升水溶液,混合物在室温下搅拌48小时。抽滤收集产生的沉淀,得到4-(3,4-二氢-3-氧代-1,4(2H)-苯并噻嗪-7-基)-3-甲基-4-氧代丁腈,得到的腈在200毫升6N盐酸中加热回流30分钟后,冷却并用等体积的冰水稀释,收集固体,用于实施例55。

实施例52 4-(3,4-二氢-4-甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噻嗪-7-基)-3-甲基-4-氧代丁酸甲酯

4-(3,4-二氢-3-氧代-1,4(2H)-苯并噻嗪-7-基)-3-甲基-4-氧代丁酸(1.7克)溶于50毫升二甲基甲酰胺,加入0.23克60% 氢化钠,30分钟后,加入0.7毫升碘甲烷。混合物在室温搅拌3小时,然后倾倒入100毫升冰水中并用乙酸乙酯提取,有机层用盐水洗后加入硫酸钠干燥并蒸发,残留物经硅胶柱层析,用含5%甲醇的二氯甲烷洗脱。除去溶剂,得到的油状物用于实施例56。

实施例53 6-(3,4-二氢-3-氧代-1,4(2H)-苯并噻嗪-6-基)-2,3,4,5-四氢吡嗪-3-酮

4-(3,4-二氢-3-氧代-1,4(2H)-苯并噻嗪-6-基)-4-氧代丁酸(2.0克)悬浮于60毫升乙醇中,加入1毫升胍,混合物加热回流3小时后,慢慢冷却。过滤制得1.85克标题化合物,熔点299℃-302℃。

理论值 $C_{12}H_{11}N_3O_2S \cdot 1/2 H_2O$ C,53.32; H,4.48; N,15.55

实测值 C,53.02; H,4.26; N,15.94

用适当的起始原料,按照上述步骤可制得下列化合物。

4-(3,4-二氢-2-甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噻嗪-6-基)-4-氧代丁酸,和

4-(3,4-二氢-2,2-二甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噻嗪-6-基)-4-氧代丁酸

实施例54 6-(3,4-二氢-4-甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噻嗪-6-基)-2,3,4,5-四氢吡嗪-3-酮

4-(3,4-二氢-4-甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噻嗪-6-基)-4-氧代丁酸甲酯(2.5克)在70毫升含1毫升胍的乙醇中加热回流3小时,过滤得到1.5克标题化合物,熔点241-242℃

理论值 $C_{13}H_{13}N_3O_2S \cdot 1/4 H_2O$ C,55.80; H,4.88; N,15.02

实测值 C,55.64; H,4.87; N,15.06

用适当的起始原料,按照上述步骤,可制得下列化合物:

4-(3,4-二氢-2,4-二甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噻嗪-6-基)-4-氧代丁酸,和

4-(3,4-二氢-2,2,4-三甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噻嗪-6-基)-4-氧代丁酸

实施例55 6-(3,4-二氢-3-氧代-1,4(2H)-苯并噻嗪-7-基)-2,3,4,5-四氢-5-甲基吡嗪-3-酮

4-(3,4-二氢-3-氧代-1,4(2H)-苯并噻嗪-7-基)-4-氧代-3-甲基丁酸(1.2克)在含0.2毫升胍的50毫升乙醇中加热回流过夜,过滤得到白色粉末,再经硅胶层析,用含5%甲醇的二氯甲烷洗脱得180毫克标题化合物,熔点>300℃。

理论值 $C_{13}H_{13}N_3O_2S \cdot 1/4 H_2O$ C,55.80; H,4.88; N,15.02

实测值 C,56.13; H,4.75; N,15.00

实施例56 6-(3,4-二氢-4-甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噻嗪-7-基)-2,3,4,5-四氢-5-甲基吡嗪-3-酮

4-(3,4-二氢-4-甲基-3-氧代-1,4(2H)-苯并噻嗪-7-基)-4-氧代-3-甲基丁酸甲酯(1.7克)在含0.3毫升胍的50毫升乙醇中加热回流过夜,过滤,得到白色粉末,再经硅胶层析,用含5%甲醇的二氯甲烷洗脱,得到110毫克标题化合物,熔点193-194.5℃。

理论值 $C_{14}H_{15}N_3O_2S$ C,58.10; H,5.24; N,14.52

实测值 C,57.81; H,5.42; N,14.15

实施例57 3,4-二氢-3-氧代-6-氧代丙基-1,4(2H)-苯并噻嗪

4-氨基-3-硫苯基乙基酮(用K.D.Luess和R.Pohloudek-Fabini在Arch.phar.299(10),878-884(1966)中报导的方法制备)(35克)在含90克带9个结晶水的硫化钠的250毫升水溶液中加热回流。溶液冷却至室温,加入60毫升乙酸。收集生成的沉淀,用水洗得到巯基化合物。

4-氨基-3-巯基苯基乙基酮在含8.5克氢氧化钠的200毫升水溶液中搅拌,过滤生成的混合物,将22克氯乙酸钠加入到150毫升水滤液中,30分钟后,加入4毫升乙酸,并将混合物加热回流。10分钟后停止加热,在室温搅拌过夜,过滤收集黄色沉淀。水洗,干燥,得到18.5克苯并噻嗪,熔点215-220℃。

按上述用同样方法制备4-(3,4-二氢-3-氧代-1,4(2H)-苯并噻嗪-7-基)-4-氧代丁酸。起始原料为4-氨基苯基-4-氧代丁酸。(用Thyes在J.Med.Chem.26,800(1983)报导的方法,硫氰化反应按K.D.Luess和R.Pohloudek-Fabini在Arch,Pharm.299(10),878-882(1966)中报导的方法进行。

实施例58 强心作用

化合物的强心作用按照Alousi,A.A等在J.Cir.Res.45,666(1979)中报导的方法沉淀。基本方法是,成年杂种狗,用戊巴比妥麻醉并用人工呼吸,记录经过股动脉的动脉压。血压脉冲能发心率计记录心率,左心室压用Millar导管测量并求导出 dP/dt 。用电磁流量探头测量上升的主动脉血流量来测定心脏输出量,心肌收缩力用缝合在右心室的Walton Brodie应变仪来测量。同时也记录第Ⅱ导程心电图给标准剂量的多巴胺来测量心肌的应答能力。待测化合物通过静脉输注,或丸剂给药并测定对心血管参数。待测化合物对血压心率(HR), dP/dt 最大值,心肌力,心

输出量(C.O)的剂量相关的影响与予处理的对照值进行比较,并用百分数变化表示。结果见表 I

实施例59 对磷酸二酯酶的抑制作用

对磷酸二酯酶的抑制作用按照Thompson.W.J.等在Adv.Cycli. Nucleotide Res.,Ed.Booker,G.et al., Vol.10,PP.69-92(1979)中报导的方法测定。这个试验测量化合物抑制环核苷酸磷酸二酯酶的能力。该酶可将环AMP或环GMP分别转化成非环形AMP或GMP。在不同浓度下在环AMP(0.10-1.0微摩尔含有0.2微居里³H-环AMP),酶和0.05M N-三(羟甲基)氨基甲烷-Cl缓冲液(PH 7.4,含有5毫摩尔氯化镁)存在下测试化合物。在一定时间后,通过加热到100℃1分钟停止反应。冷却后,加入0.10毫升含有蛇毒液(1毫克/毫升)的溶液并进行反应30分钟。通过加入1.0毫升33%道威克斯浆中止反应并将产物从未转化的底物中分离出来,取一定量上层清液,用液体闪烁光谱法定量。结果以IC₅₀表示在表 I 中,IC₅₀为抑制50%环核苷酸磷酸二酯酶活性所需要的化合物浓度(微摩尔)。

表 I

实施例化合物	剂量 (毫克/公斤)	CF ^b	IC ₅₀ ^c
8	1.87	98	9.5
9	1.87	62	100
10	1.87	18	50
11	1.87	41	N.T. ^d
12	1.87	92	50
13	1.87	71	100
14	1.87	30	80
15	1.87	125	8
16	1.87	173	30
17	1.87	62	4
18	0.47	50	8
19	0.47	98	40
20	1.87	71	630
21	0.47	74	18
22	0.47	136	2
23	0.47	134	8
24	0.47	54	14
25	0.47	31	13
26	0.47	156	5
27	0.47	117	6
28	0.47	46	15
29	0.47	12	56
30	0.47	124	20
31	0.47	33	38
33	0.47	8	30
36	0.47	40	24
37	0.47	4	8
38	0.47	24	31
39	0.47	18	28
40	0.47	22	26
41	0.47	60	7
42	0.47	15	100
43	0.47	104	35
46	0.075	130	0.3
47	0.075	109	0.3
53	0.075	21	25
54	0.075	11	22
55	0.035	160	<0.1
56	0.027	32	<0.1

- a. 用于强心作用测定的静脉注射剂量
- b. 心肌增强的百分数
- c. 抑制50% 环核苷酸活性的微摩尔浓度
- d. 未测