



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102086212 A

(43) 申请公布日 2011.06.08

(21) 申请号 200910242030.2

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2009.12.03

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/4162 (2006.01)

(71) 申请人 沈阳药科大学

A61P 31/10 (2006.01)

地址 110016 辽宁省沈阳市文化路 103 号

A61P 17/00 (2006.01)

申请人 四川科伦药业股份有限公司

(72) 发明人 郭春 苏昕 刘扬 李翠丽 孙历

邢昭彬 梁隆 黄耀宗

(74) 专利代理机构 北京太兆天元知识产权代理

有限责任公司 11108

代理人 张韬

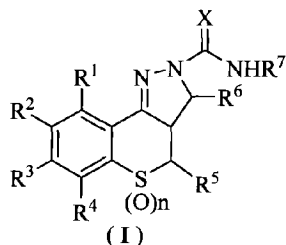
权利要求书 4 页 说明书 14 页

(54) 发明名称

抗真菌剂-2,3,4,5-四氢-4H-苯并[b]噻喃并[4,3-c]吡唑-2-甲酰胺衍生物

(57) 摘要

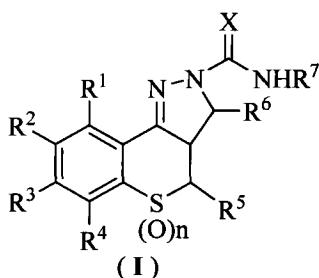
本发明涉及一种 2,3,4,5-四氢-4H-苯并[b]噻喃并[4,3-c]吡唑-2-甲酰胺衍生物及其制备方法,其化合物的结构式为:



。本发明还涉及它的药学

上可接受的盐和以该衍生物或其盐为活性成分的药物。本发明所涉及的衍生物的结构系根据药物化学中的拼合原理得到的,本发明人对该类化合物进行了系统、广泛的研究,对其结构中的多个位点进行修饰和改造,并采用二倍浓度稀释法对其体外抗真菌活性进行了测试。作为新型抗真菌剂,该类化合物对临床上常见的致病真菌有较强的杀灭作用,并能克服目前临床上广泛使用的唑类抗真菌药的毒副作用大、易产生耐药性等缺陷。

1. 一种式 (I) 的 2,3,4,5-四氢-4H-苯并 [b] 噻喃并 [4,3-c] 吡唑-2-甲酰胺衍生物或其盐,其化合物的结构式如下:



其中:

$n = 0 \sim 2$;

$X = O, S$;

$R^1, R^2, R^3, R^4 = H$ 原子, 卤素原子, 羟基, 氰基, 硝基, 三氟甲基, 烷基, 芳基, 烷氧基, 氨基及 N- 取代的氨基;

R^1, R^2, R^3, R^4 可以相同, 也可以不同;

$R^5 = H$ 原子, 卤素原子, 烷基, 芳基, 含 1 ~ 4 个氮原子的 5 ~ 6 元芳杂环, 脂肪胺及芳胺;

$R^6 = H$ 原子, 烷基, 芳基, 芳杂环;

$R^7 = H$ 原子, 烷基, 芳基, 含 1 ~ 4 个氮原子的 5 ~ 6 元芳杂环。

2. 如权利要求 1 所述的衍生物或其盐, 其特征在于该衍生物为:

8-氟-3-苯基-2,3,4,5-四氢-4H-苯并 [b] 噻喃并 [4,3-c] 吡唑-2-甲酰胺, 8-氟-3-苯基-2,3,4,5-四氢-4H-苯并 [b] 噻喃并 [4,3-c] 吡唑-2-硫代甲酰胺, N-(4-三氟甲基苯基)-8-氟-3-(4-甲氧基苯基)-2,3,4,5-四氢-4H-苯并 [b] 噻喃并 [4,3-c] 吡唑-2-甲酰胺, N-(4-三氟甲基苯基)-8-氟-3-(4-甲氧基苯基)-2,3,4,5-四氢-4H-苯并 [b] 噻喃并 [4,3-c] 吡唑-2-硫代甲酰胺, N-(4-甲氧基苯基)-8-氟-3-(4-甲氧基苯基)-2,3,4,5-四氢-4H-苯并 [b] 噻喃并 [4,3-c] 吡唑-2-甲酰胺, N-(3,5-二氯苯基)-8-氟-3-(4-甲氧基苯基)-2,3,4,5-四氢-4H-苯并 [b] 噻喃并 [4,3-c] 吡唑-2-甲酰胺, N-(3,4-二氯苯基)-8-氟-3-(4-甲氧基苯基)-2,3,4,5-四氢-4H-苯并 [b] 噻喃并 [4,3-c] 吡唑-2-甲酰胺, N-(3,4-二氯苯基)-8-氟-3-(3-甲氧基-4-羟基苯基)-2,3,4,5-四氢-4H-苯并 [b] 噻喃并 [4,3-c] 吡唑-2-甲酰胺, N-(3,4-二氯苯基)-8-氟-3-(2-呋喃基)-2,3,4,5-四氢-4H-苯并 [b] 噻喃并 [4,3-c] 吡唑-2-甲酰胺, N-(3,4-二氯苯基)-8-氟-3-(2-呋喃基)-2,3,4,5-四氢-4H-苯并 [b] 噻喃并 [4,3-c] 吡唑-2-硫代甲酰胺, 8-氯-3-苯基-2,3,4,5-四氢-4H-苯并 [b] 噻喃并 [4,3-c] 吡唑-2-甲酰胺, 8-氯-3-苯基-2,3,4,5-四氢-4H-苯并 [b] 噻喃并 [4,3-c] 吡唑-2-硫代甲酰胺, N-(4-三氟甲基苯基)-8-氯-3-(2-噻吩基)-2,3,4,5-四氢-4H-苯并 [b] 噻喃并 [4,3-c] 吡唑-2-甲酰胺, N-(3,4-二氯苯基)-8-氯-3-(2-呋喃基)-2,3,4,5-四氢-4H-苯并 [b] 噻喃并 [4,3-c] 吡唑-2-甲酰胺, N-(3,4-二氯苯基)-8-氯-3-(2-呋喃基)-2,3,4,5-四氢-4H-苯并 [b] 噻喃并 [4,3-c] 吡唑-2-硫代甲酰胺, N-(4-三氟甲基苯基)-8-氯-3-(4-甲氧基苯基)-2,3,4,5-四氢-4H-苯并 [b] 噻喃并 [4,3-c] 吡唑-2-甲

酰胺, N-(4-三氟甲基苯基)-8-氯-3-(4-甲氧基苯基)-2,3,4,5-四氢-4H-苯并[b]噻喃并[4,3-c]吡啶-2-硫代甲酰胺。

3. 如权利要求1或2所述的衍生物或其盐,其特征在于该衍生物盐是盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、磷酸盐、甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、三氟乙酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐或对甲苯磺酸盐。

4. 一种具有抗真菌作用的药物,其特征在于该药物含有2,3,4,5-四氢-4H-苯并[b]噻喃并[4,3-c]吡啶-2-甲酰胺衍生物或其盐作为活性成分。

5. 如权利要求4所述的药物,其特征在于该药物中加入常规辅料,按照常规工艺,制成药学上可接受的片剂、胶囊剂、锭剂、散剂、颗粒剂、口服液、注射剂或软膏剂等。

6. 如权利要求4或5所述的药物,其特征在于该药物每单位制剂中含有上式(I)2,3,4,5-四氢-4H-苯并[b]噻喃并[4,3-c]吡啶-2-甲酰胺衍生物或其盐10-500mg。

7. 如权利要求6所述的药物,其特征在于该药物每单位制剂中含有上式(I)2,3,4,5-四氢-4H-苯并[b]噻喃并[4,3-c]吡啶-2-甲酰胺衍生物或其盐50-300mg。

8. 如权利要求1所述的衍生物或其盐的制备方法,其特征在于该衍生物的制备方法包括如下步骤:

(1)6-氟-3-苯亚甲基-4-硫色满酮的制备:在500mL反应瓶中依次加入18.2g(0.1mol)6-氟-4-硫色满酮,10.6g(0.1mol)苯甲醛和200mL85%磷酸,于90℃搅拌反应6小时,冷却后将反应液慢慢倾入200g冰水中,生成紫色沉淀,抽滤,得6-氟-3-苯亚甲基-4-硫色满酮粗品,以氯仿-乙醇混合溶剂重结晶得精品;(2)8-氟-3-苯基-2,3,4,5-四氢-4H-苯并[b]噻喃并[4,3-c]吡啶-2-甲酰胺的制备:在100mL反应瓶中加入2.7g(0.01mol)6-氟-3-苯亚甲基-4-硫色满酮,50mL无水乙醇,加热到50℃使之溶解,再加入1.5g(0.02mol)氨基脲和醋酸钠1.6g(0.02mol),以盐酸调反应液pH=3,加热回流反应6小时,冷却到室温,析出固体,抽滤后得8-氟-3-苯基-2,3,4,5-四氢-4H-苯并[b]噻喃并[4,3-c]吡啶-2-甲酰胺粗品,硅胶柱层析法精制,其中所用洗脱剂为:石油醚:乙酸乙酯=40:1,得精品。

9. 如权利要求1所述的衍生物或其盐的制备方法,其特征在于该衍生物的制备方法包括如下步骤:

在100mL反应瓶中加入2.7g(0.01mol)6-氟-3-苯亚甲基-4-硫色满酮,2.3g(0.1mol)氨基硫脲,100ml无水乙醇中,滴加冰醋酸0.1ml,加热回流反应5小时,冷却到室温,析出固体,抽滤,10ml无水乙醇淋洗,干燥后得8-氟-3-苯基-2,3,4,5-四氢-4H-苯并[b]噻喃并[4,3-c]吡啶-2-硫代甲酰胺粗品,硅胶柱层析法精制,其中所用洗脱剂为:石油醚:乙酸乙酯=40:1,得精品。

10. 如权利要求1所述的衍生物的制备方法,其特征在于该衍生物的制备方法包括如下步骤:

(1)6-氟-3-(2-呋喃亚甲基)-4-硫色满酮的制备:在100mL反应瓶中依次加入6g(0.15mol)NaOH,60mL水,溶解后加入30mL无水乙醇,搅拌下加入21.8g(0.12mol)6-氟-4-硫色满酮和13.4g(0.14mol)呋喃甲醛,室温下搅拌2.5小时,抽滤,滤饼用20ml无水乙醇淋洗,抽干后得6-氟-3-(2-呋喃亚甲基)-4-硫色满酮粗品,用氯仿-乙醇混合溶媒做溶剂进行重结晶得6-氟-3-(2-呋喃亚甲基)-4-硫色满酮精品

为黄色固体；(2)N-(3,4-二氯苯基)-8-氟-3-(2-呋喃基)-2,3,4,5-四氢-4H-苯并[b]噻喃并[4,3-c]吡啶-2-甲酰胺的制备：在250mL反应瓶中加入2.6g(0.01mol)上面制得的6-氟-3-(2-呋喃亚甲基)-4-硫色满酮,25mL无水乙醇,加热到50℃使之溶解,再加入4.3g(0.02mol)4-(3,4-二氯苯基)氨基脒,加热回流12小时,冷却到室温后析出固体,抽滤、干燥后得N-(3,4-二氯苯基)-8-氟-3-(2-呋喃基)-2,3,4,5-四氢-4H-苯并[b]噻喃并[4,3-c]吡啶-2-甲酰胺粗品,硅胶柱层析法精制,其中所用洗脱剂为：石油醚：乙酸乙酯=40：1,得精品。

11. 如权利要求1所述的衍生物或其盐的制备方法,其特征在于该衍生物的制备方法包括如下步骤：

(1)6-氯-3-(2-呋喃亚甲基)-4-硫色满酮的制备：在100mL反应瓶中依次加入6g(0.15mol)NaOH,60mL水,溶解后加入30mL无水乙醇,搅拌下加入23.8g(0.12mol)6-氯-4-硫色满酮和13.4g(0.14mol)呋喃甲醛,室温下搅拌2小时,抽滤,滤饼用10ml无水乙醇淋洗,抽干后得6-氯-3-(2-呋喃亚甲基)-4-硫色满酮粗品,用氯仿-乙醇混合溶媒做溶剂进行重结晶得6-氯-3-(2-呋喃亚甲基)-4-硫色满酮精品为黄色固体；(2)N-(3,4-二氯苯基)-8-氯-3-(2-呋喃基)-2,3,4,5-四氢-4H-苯并[b]噻喃并[4,3-c]吡啶-2-甲酰胺的制备：在250mL反应瓶中加入2.8g(0.01mol)上面制得的6-氯-3-(2-呋喃亚甲基)-4-硫色满酮,25mL无水乙醇,加热到50℃使之溶解,再加入4.3g(0.02mol)4-(3,4-二氯苯基)氨基脒,加热回流12小时,冷却到室温后析出固体,抽滤、干燥后得N-(3,4-二氯苯基)-8-氯-3-(2-呋喃基)-2,3,4,5-四氢-4H-苯并[b]噻喃并[4,3-c]吡啶-2-甲酰胺粗品,硅胶柱层析法精制,其中所用洗脱剂为：石油醚：乙酸乙酯=40：1,得精品。

12. 如权利要求1所述的衍生物或其盐的制备方法,其特征在于该衍生物的制备方法包括如下步骤：

(1)6-氯-3-(2-噻吩亚甲基)-4-硫色满酮的制备：在100mL反应瓶中依次加入6g(0.15mol)NaOH,60mL水,溶解后加入30mL无水乙醇,搅拌下加入23.8g(0.12mol)6-氯-4-硫色满酮和15.7g(0.14mol)噻吩甲醛,室温下搅拌2.5小时,抽滤,滤饼用20ml无水乙醇洗,抽干后6-氯-3-(2-噻吩亚甲基)-4-硫色满酮粗品,用氯仿-乙醇混合溶媒做溶剂进行重结晶得6-氯-3-(2-噻吩亚甲基)-4-硫色满酮；(2)N-(4-三氟甲基苯基)-8-氯-3-(2-噻吩基)-2,3,4,5-四氢-4H-苯并[b]噻喃并[4,3-c]吡啶-2-甲酰胺的制备：在250mL反应瓶中加入2.9g(0.01mol)上面制得的6-氯-3-(2-噻吩亚甲基)-4-硫色满酮,25mL无水乙醇,加热到50℃使之溶解,再加入4.4g(0.02mol)4-(4-三氟甲基苯基)氨基脒,加热回流12小时,冷却到室温后析出固体,抽滤、干燥后得N-(4-三氟甲基苯基)-8-氯-3-(2-噻吩基)-2,3,4,5-四氢-4H-苯并[b]噻喃并[4,3-c]吡啶-2-甲酰胺粗品,硅胶柱层析法精制,其中所用洗脱剂为：石油醚：乙酸乙酯=40：1,得精品。

13. 如权利要求1所述的衍生物或其盐的制备方法,其特征在于该衍生物的制备方法包括如下步骤：

(1)6-氟-3-(4-甲氧基苯亚甲基)-4-硫色满酮的制备：在500mL反应瓶中依次加入18.2g(0.1mol)6-氟-4-硫色满酮,13.6g(0.1mol)对甲氧基苯甲醛和200mL85%磷

酸,于 90℃ 搅拌反应 6 小时,冷却后将反应液慢慢倾入 200g 冰水中,生成沉淀,抽滤,得 6-氟-3-(4-甲氧基苯亚甲基)-4-硫色满酮粗品,以氯仿-乙醇混合溶剂重结晶得精品;
(2)N-(4-三氟甲基苯基)-8-氟-3-(4-甲氧基苯基)-2,3,4,5-四氢-4H-苯并[b]噻喃并[4,3-c]吡唑-2-甲酰胺的制备:在 250mL 反应瓶中加入 3.0g(0.01mol) 上面制得的 6-氟-3-(4-甲氧基苯亚甲基)-4-硫色满酮,25mL 无水乙醇,加热到 50℃ 使之溶解,再加入 4.4g(0.02mol) 4-(4-三氟甲基苯基)氨基脒,加热回流 10 小时,冷却到室温后析出固体,抽滤、干燥后得 N-(4-三氟甲基苯基)-8-氟-3-(4-甲氧基苯基)-2,3,4,5-四氢-4H-苯并[b]噻喃并[4,3-c]吡唑-2-甲酰胺粗品,硅胶柱层析法精制,其中所用洗脱剂为:石油醚:乙酸乙酯=40:1,得精品。

14. 如权利要求 1 所述的衍生物或其盐的制备方法,其特征在于该衍生物的制备方法包括如下步骤:

在 250mL 反应瓶中加入 3.0g(0.01mol) 上面制得的 6-氟-3-(4-甲氧基苯亚甲基)-4-硫色满酮,25mL 无水乙醇,加热到 50℃ 使之溶解,再加入 4.3g(0.02mol) 4-(3,4-二氯苯基)氨基脒,加热回流 12 小时,冷却到室温后析出固体,抽滤、干燥后得 N-(3,4-二氯苯基)-8-氟-3-(4-甲氧基苯基)-2,3,4,5-四氢-4H-苯并[b]噻喃并[4,3-c]吡唑-2-甲酰胺粗品,硅胶柱层析法精制,其中所用洗脱剂为:石油醚:乙酸乙酯=40:1,得精品。

15. 如权利要求 1 或 2 所述的衍生物或其盐在制备用于治疗或预防真菌感染药物中的应用。

16. 如权利要求 3 所述的衍生物或其盐在制备用于治疗或预防真菌感染药物中的应用。

17. 如权利要求 4、5 或 7 所述的药物在制备用于治疗或预防真菌感染药物中的应用。

18. 如权利要求 6 所述的药物在制备用于治疗或预防真菌感染药物中的应用。

19. 如权利要求 15、16、17、18 所述的应用,其特征在于其中所述的真菌感染为内脏和皮肤真菌感染。

20. 如权利要求 15、16、17、18 所述的应用,其特征在于其中所述的真菌感染为手术后真菌感染。

抗真菌剂 -2,3,4,5-四氢 -4H- 苯并 [b] 噻喃并 [4,3-c] 吡 啶 -2- 甲酰胺衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及医药技术领域,特别是涉及一种抗真菌的衍生物及其药学上可接受的盐。

背景技术

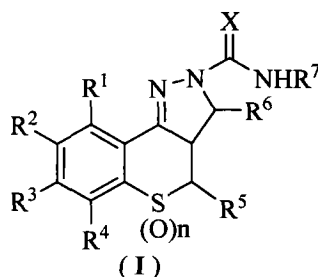
[0002] 真菌病是多发、难治的病症。近年来,由于临床上抗生素、激素、免疫抑制剂等药物的大量使用,导管、插管、器官移植等大型手术的普遍开展,使真菌感染,尤其是深部真菌的感染日趋严重,但目前临床上用于治疗真菌病的药物却十分匮乏。唑类抗真菌药物仍是首选,这类抗真菌药虽然有一定疗效,但因其毒副作用明显,且对深部真菌的感染疗效较差,使其临床应用受到限制。因此,研发高效、低毒和具有新的作用机制的抗真菌药物仍是一项十分有意义的工作。

发明内容

[0003] 本发明的目的是提供一种 2,3,4,5-四氢 -4H- 苯并 [b] 噻喃并 [4,3-c] 吡啶 -2- 甲酰胺衍生物及其制备方法,还提供一种其药学上可接受的盐,还提供一种涉及以该衍生物或其盐为活性成分的药物。

[0004] 本发明衍生物的结构式如式 (I) 化合物及其药学上可接受的盐。

[0005]



[0006] 其中：

[0007] $n = 0 \sim 2$

[0008] $X = O, S$

[0009] $R^1, R^2, R^3, R^4 = H$ 原子, 卤素原子, 羟基, 氰基, 硝基, 三氟甲基, 烷基, 芳基, 烷氧基, 氨基及 N- 取代的氨基。

[0010] $R^5 = H$ 原子, 卤素原子, 烷基, 芳基, 含 1 ~ 4 个氮原子的 5 ~ 6 元芳杂环, 脂肪胺及芳胺。

[0011] $R^6 = H$ 原子, 烷基, 芳基, 芳杂环。

[0012] $R^7 = H$ 原子, 烷基, 芳基, 含 1 ~ 4 个氮原子的 5 ~ 6 元芳杂环。

[0013] 按照本发明,在取代基的定义中：

[0014] 优选的 R^1, R^4 为 H 原子, 卤素原子, 甲基, 三氟甲基, 乙基。

- [0015] 更为优选的 R^1, R^4 为 H 原子。
- [0016] 优选的 R^2, R^3 为 H 原子, 卤素原子, 甲基, 三氟甲基。
- [0017] 更为优选的 R^2, R^3 为卤素原子, 三氟甲基。
- [0018] 优选的 R^5 为 H 原子, 甲基, 苄基, 芳基, 含 1 ~ 4 个氮原子的 5 ~ 6 元芳杂环。
- [0019] 更为优选的 R^5 为 H 原子, 苄基。
- [0020] 优选的 R^6 为芳基, 5 ~ 6 元芳杂环。
- [0021] 更为优选的 R^6 为芳基。
- [0022] 优选的 R^7 为 H 原子, 烷基, 芳基, 含 1 ~ 4 个氮原子的 5 ~ 6 元芳杂环。
- [0023] 更为优选的 R^7 为 H 原子, 芳基。
- [0024] 按照本发明, 特别优选的上式 (I) 2, 3, 4, 5- 四氢 -4H- 苯并 [b] 噻喃并 [4, 3-c] 吡啶 -2- 甲酰胺衍生物选自:
- [0025] 8- 氟 -3- 苯基 -2, 3, 4, 5- 四氢 -4H- 苯并 [b] 噻喃并 [4, 3-c] 吡啶 -2- 甲酰胺, 8- 氟 -3- 苯基 -2, 3, 4, 5- 四氢 -4H- 苯并 [b] 噻喃并 [4, 3-c] 吡啶 -2- 硫代甲酰胺, N-(4- 三氟甲基苯基) -8- 氟 -3-(4- 甲氧基苯基) -2, 3, 4, 5- 四氢 -4H- 苯并 [b] 噻喃并 [4, 3-c] 吡啶 -2- 甲酰胺, N-(4- 三氟甲基苯基) -8- 氟 -3-(4- 甲氧基苯基) -2, 3, 4, 5- 四氢 -4H- 苯并 [b] 噻喃并 [4, 3-c] 吡啶 -2- 硫代甲酰胺, N-(4- 甲氧基苯基) -8- 氟 -3-(4- 甲氧基苯基) -2, 3, 4, 5- 四氢 -4H- 苯并 [b] 噻喃并 [4, 3-c] 吡啶 -2- 甲酰胺, N-(3, 5- 二氯苯基) -8- 氟 -3-(4- 甲氧基苯基) -2, 3, 4, 5- 四氢 -4H- 苯并 [b] 噻喃并 [4, 3-c] 吡啶 -2- 甲酰胺, N-(3, 4- 二氯苯基) -8- 氟 -3-(4- 甲氧基苯基) -2, 3, 4, 5- 四氢 -4H- 苯并 [b] 噻喃并 [4, 3-c] 吡啶 -2- 甲酰胺, N-(3, 4- 二氯苯基) -8- 氟 -3-(3- 甲氧基 -4- 羟基苯基) -2, 3, 4, 5- 四氢 -4H- 苯并 [b] 噻喃并 [4, 3-c] 吡啶 -2- 甲酰胺, N-(3, 4- 二氯苯基) -8- 氟 -3-(2- 呋喃基) -2, 3, 4, 5- 四氢 -4H- 苯并 [b] 噻喃并 [4, 3-c] 吡啶 -2- 甲酰胺, N-(3, 4- 二氯苯基) -8- 氟 -3-(2- 呋喃基) -2, 3, 4, 5- 四氢 -4H- 苯并 [b] 噻喃并 [4, 3-c] 吡啶 -2- 硫代甲酰胺, 8- 氯 -3- 苯基 -2, 3, 4, 5- 四氢 -4H- 苯并 [b] 噻喃并 [4, 3-c] 吡啶 -2- 甲酰胺, 8- 氯 -3- 苯基 -2, 3, 4, 5- 四氢 -4H- 苯并 [b] 噻喃并 [4, 3-c] 吡啶 -2- 硫代甲酰胺, N-(4- 三氟甲基苯基) -8- 氯 -3-(2- 噻吩基) -2, 3, 4, 5- 四氢 -4H- 苯并 [b] 噻喃并 [4, 3-c] 吡啶 -2- 甲酰胺, N-(3, 4- 二氯苯基) -8- 氯 -3-(2- 呋喃基) -2, 3, 4, 5- 四氢 -4H- 苯并 [b] 噻喃并 [4, 3-c] 吡啶 -2- 甲酰胺, N-(3, 4- 二氯苯基) -8- 氯 -3-(2- 呋喃基) -2, 3, 4, 5- 四氢 -4H- 苯并 [b] 噻喃并 [4, 3-c] 吡啶 -2- 硫代甲酰胺, N-(4- 三氟甲基苯基) -8- 氯 -3-(4- 甲氧基苯基) -2, 3, 4, 5- 四氢 -4H- 苯并 [b] 噻喃并 [4, 3-c] 吡啶 -2- 甲酰胺, N-(4- 三氟甲基苯基) -8- 氯 -3-(4- 甲氧基苯基) -2, 3, 4, 5- 四氢 -4H- 苯并 [b] 噻喃并 [4, 3-c] 吡啶 -2- 硫代甲酰胺;
- [0026] 或本发明的上式 (I) 2, 3, 4, 5- 四氢 -4H- 苯并 [b] 噻喃并 [4, 3-c] 吡啶 -2- 甲酰胺衍生物与酸生成它的药学上可接受的盐, 包括无机盐或有机盐, 例如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、磷酸盐、甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、三氟乙酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐等。
- [0027] 本发明药物含有上式 (I) 2, 3, 4, 5- 四氢 -4H- 苯并 [b] 噻喃并 [4, 3-c] 吡啶 -2- 甲酰胺衍生物或其药学上可接受的盐作为活性成分。本发明的药物可以是化合物本身与药学上可接受的稀释剂、辅助剂和 / 或载体混合的药物, 也可以本发明化合物为活性成分之

一的组合物与药学上可接受的稀释剂、辅助剂和 / 或载体混合的药物。

[0028] 本发明药物加入常规辅料,按照常规工艺制成药学上可接受的片剂、胶囊剂、锭剂、散剂、颗粒剂、口服液、注射剂、软膏剂或各种缓控释制剂等。

[0029] 本发明药物所用的载体是药学领域中可获得的常见类型,包括:口服制剂用的粘合剂、润滑剂、崩解剂、助溶剂、稀释剂、稳定剂、悬浮剂、无色素、矫味剂等;可注射制剂用的防腐剂、加溶剂、稳定剂等;局部制剂用的基质、稀释剂、润滑剂、防腐剂等。药物制剂可以经口服或胃肠外方式(例如静脉内、皮下、腹膜内或局部)给药,如果某些药物在胃部条件下是不稳定的,可将其配制成肠衣片剂。

[0030] 上式(I)2,3,4,5-四氢-4H-苯并[b]噻喃并[4,3-c]吡唑-2-甲酰胺类化合物用于患者的临床剂量可以根据:活性成分在体内的治疗功效和生物利用度、它们的代谢和排泄速率和患者的年龄、性别、疾病期来进行适当调整。成人的每日剂量一般应当为10-500mg,优选为50-300mg。因此,当本发明的药物被制成各种剂型时,每单位制剂含有上式(I)2,3,4,5-四氢-4H-苯并[b]噻喃并[4,3-c]吡唑-2-甲酰胺衍生物或其盐10-500mg,优选为50-300mg。

[0031] 本发明所述的单位制剂是制成常用的药用剂型的计量单位,每单位制剂即片剂表述为每片、胶囊剂表述为每粒、颗粒剂表述为每袋或口服液表述为每支等。

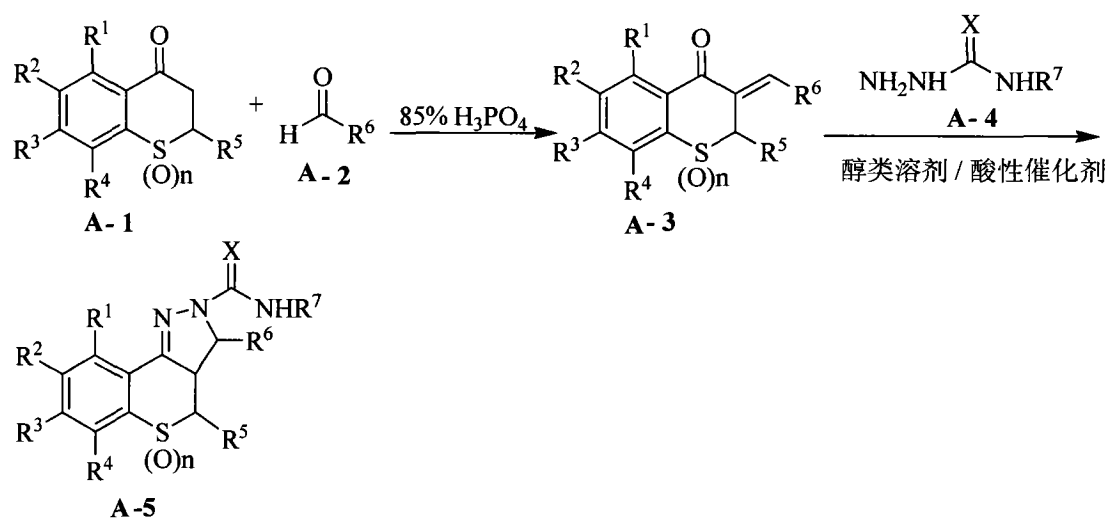
[0032] 本发明的化合物可作为活性成分用于治疗或预防真菌感染,本发明也包括给予患有或易患有此病的病人治疗有效量。

[0033] 本发明化合物的制备方法如下:

[0034] 合成路线A描述了本发明式(I)化合物的制备,所有的原料都是通过示意图中描述的方法、有机化学领域普通技术人员熟知的方法制备的或者可商购。本发明的全部最终化合物都是通过示意图中描述的方法或与其类似的方法制备的,这些方法是有机化学领域普通技术人员熟知的。这些示意图中应用的全部可变因数如下文的定义。

[0035] 按照本发明的式(I)化合物,在下述的目标化合物合成路线中, $n = 0 \sim 2$; $X = 0$, S; 取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 如前面所定义。

[0036]



[0037] 目标化合物的合成路线A

[0038] 将 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 取代的硫色满类化合物 (A-1) 与 R^6 取代苯甲醛 (A-2) 在 85%

磷酸中反应得 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 取代的 3- 苯亚甲基 -4- 硫色满酮 (A-3)，(A-3) 与 R^7 取代的氨基 (硫) 脲类化合物 (A-4) 及催化量的酸性催化剂在醇类溶剂中，于 $0 \sim 100^\circ\text{C}$ 反应 1 ~ 12 小时，得到目标化合物 (A-5)。

[0039] 所述酸性催化剂包括质子酸、盐酸、硫酸、磷酸和乙酸、苯磺酸、苯甲酸等有机酸； BF_3 、 AlCl_3 、 FeCl_3 、 SnCl_4 等 Lewis 酸，催化剂的用量为化合物 (A-3) 摩尔数的 1 ~ 20%，醇类包括 C_1 - C_4 醇。

[0040] 本发明的上式 (I) 2,3,4,5- 四氢 -4H- 苯并 [b] 噻喃并 [4,3-c] 吡唑 -2- 甲酰胺衍生物与酸生成它的药学上可接受的盐，包括无机盐或有机盐，例如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、磷酸盐、甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、三氟乙酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐等。

[0041] 本发明所涉及的 2,3,4,5- 四氢 -4H- 苯并 [b] 噻喃并 [4,3-c] 吡唑 -2- 甲酰胺衍生物的结构系根据药物化学中的拼合原理得到的，本发明人对该类化合物进行了系统、广泛的研究，对其结构中的多个位点进行修饰和改造，合成了一系列结构新颖的 2,3,4,5- 四氢 -4H- 苯并 [b] 噻喃并 [4,3-c] 吡唑 -2- 甲酰胺衍生物，并采用二倍浓度稀释法对其体外抗真菌活性进行了测试。对临床上常见的致病真菌有较强的杀灭作用，并能克服目前临床上广泛使用的唑类抗真菌药的毒副作用大、易产生耐药性等缺陷。由于按照本发明的上式 (I) 的 2,3,4,5- 四氢 -4H- 苯并 [b] 噻喃并 [4,3-c] 吡唑 -2- 甲酰胺衍生物具有潜在的抗真菌作用，因此，它在临床上可用作抗真菌剂。

[0042] 下述实验例用于进一步说明但不限于本发明。

[0043] 实验例 1

[0044] 二倍浓度稀释法对本发明的上式 (I) 的 2,3,4,5- 四氢 -4H- 苯并 [b] 噻喃并 [4,3-c] 吡唑 -2- 甲酰胺衍生物的抗真菌活性进行了体外评价。

[0045] 产孢丝状真菌药敏试验方法：

[0046] (参照美国国家临床实验室标准化委员会 (NCCLS) 公布的 2003 年版产孢丝状真菌药敏试验方案，培养及稀释用培养基均用 PDA 培养基)

[0047] 1. 抗真菌药物稀释液的制备：使用一次性使用的无菌 96 孔板进行药敏检测；对于每种受试真菌，使用不含抗真菌药物的马铃薯葡萄糖琼脂 (PDA) 培养基孔作为生长对照孔；首先吸取所用的稀释剂，在第一管中加入药物的储存液，顺次进行倍比稀释；

[0048] 2. 真菌接种液的制备：大多数真菌必须在 35°C 用马铃薯葡萄糖琼脂 (PDA) 培养基活化 7 天，在孵育 7 天的菌落上加入含有 0.01ml 吐温 20 的 0.85% 盐水 1ml，制备悬液。用分光光度计调整菌悬液浓度；曲霉菌的 A 值 (光密度值) 调整至 0.09 ~ 0.11；根霉菌 A 值 (光密度值) 调整至 0.15 ~ 0.17；1 : 50 稀释后得到 2 倍终浓度的接种悬液，其浓度为 $0.4 \sim 5 \times 10^4 \text{CFU/ml}$ 。

[0049] 3. 孵育：所有的 96 孔板在 35°C 静置孵育；根霉菌 21 ~ 26h 后判读 MIC，曲霉菌在 46 ~ 50h 判读 MIC。

[0050] 酵母样真菌药敏试验方法：

[0051] (参照美国国家临床实验室标准化委员会 (NCCLS) 公布的酵母菌药敏试验方案，培养及稀释用培养基均用 SDA 培养基)

[0052] 1. 抗真菌药物稀释液的制备：(1) 用 $13 \times 100\text{mm}$ 的无菌试管进行试验；(2) 对照管

内只含有沙保罗葡萄糖琼脂 (SDA) 培养基和受试菌株而不含抗真菌药物；

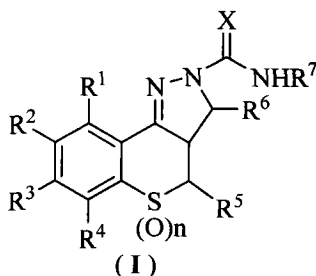
[0053] 2. 菌接种液的制备：(1) 所有受试菌株至少应在沙保罗葡萄糖琼脂 (SDA) 培养基上转种 2 次，以确保其纯度和生长力，培养温度自始至终应为 35℃。(2) 应选择经 24 小时培养的念珠菌的直径大于 1mm 的菌落 5 个，将其用 0.85% 的盐水制成悬液。(3) 将其浓度调至 $1 \times 10^6 \sim 5 \times 10^6$ 细胞 /ml。接种时将其用沙保罗葡萄糖琼脂 (SDA) 培养基稀释 2000 倍，其最终菌浓度为 $0.5 \times 10^3 \sim 2.5 \times 10^3$ 细胞 /ml。

[0054] 3. 液体培养基的接种：将 0.1ml 的抗真菌药物的梯度稀释液分装在已编号的 13×100mm 试管中，在生长对照管中，仅加入 0.1ml 的稀释液而不含药物。在调好菌接种液之后，将 0.9ml 的菌接种液加入相应的试管内并将其摇匀，这将使每一梯度的抗真菌药物稀释 10 倍，而培养基被稀释 1.11 倍。

[0055] 4. 培养：将试管在 35℃ 有氧环境中培养 46 ~ 50 小时（不要摇动），而新生隐球菌则需培养 70 ~ 74 小时，才能观测结果。



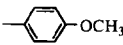
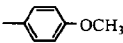
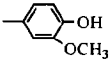
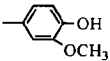


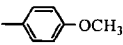
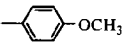
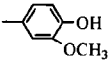
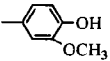

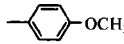

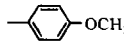

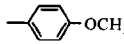

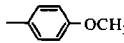
[0056] 本发明中进行了抗真菌活性测定的部分化合物的结构如表 1，测定结果如表 2。

[0057]

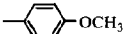
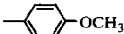
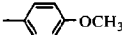
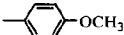
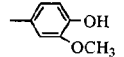
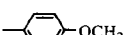
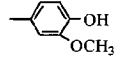
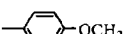

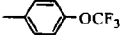

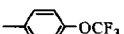

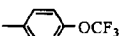
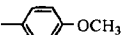
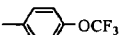
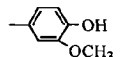


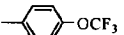

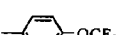

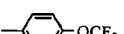
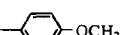
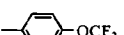
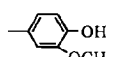


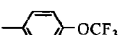

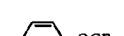

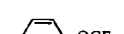
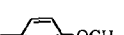

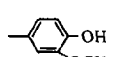


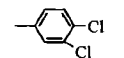

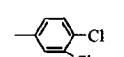

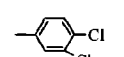


[0058] 表 1 化合物的结构

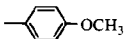
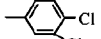
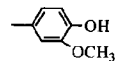
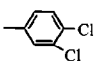
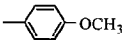
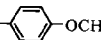
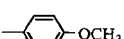
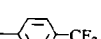
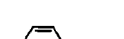



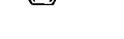
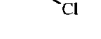
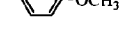
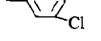
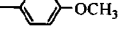
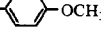
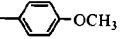
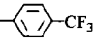
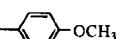
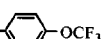
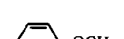
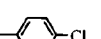

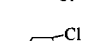

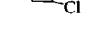
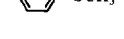
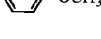
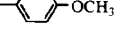
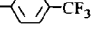
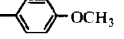
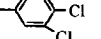
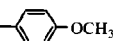
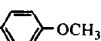
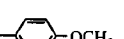
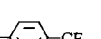




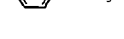
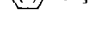
[0059]

化合物	X	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
1	0	0	H	Cl	H	H	H		H
2	S	0	H	Cl	H	H	H		H
3	0	0	H	Cl	H	H	H		H
4	S	0	H	Cl	H	H	H		H
5	0	0	H	Cl	H	H	H		H
6	S	0	H	Cl	H	H	H		H
7	0	0	H	F	H	H	H		H
8	S	0	H	F	H	H	H		H
9	0	0	H	F	H	H	H		H
10	S	0	H	F	H	H	H		H
11	0	0	H	F	H	H	H		H
12	S	0	H	F	H	H	H		H
13	0	0	H	Cl	H	H	H		
14	S	0	H	Cl	H	H	H		
15	0	0	H	Cl	H	H	H		
16	0	0	H	Cl	H	H	H		

[0060]

17	0	0	H	Cl	H	H	H		
18	S	0	H	Cl	H	H	H		
19	0	0	H	Cl	H	H	H		
20	S	0	H	Cl	H	H	H		
21	0	0	H	Cl	H	H	H		
22	0	0	H	Cl	H	H	H		
23	0	0	H	Cl	H	H	H		
24	0	0	H	Cl	H	H	H		
25	0	0	H	Cl	H	H	H		
26	0	0	H	F	H	H	H		
27	0	0	H	F	H	H	H		
28	0	0	H	F	H	H	H		
29	0	0	H	F	H	H	H		
30	0	0	H	F	H	H	H		
31	0	0	H	F	H	H	H		
32	0	0	H	F	H	H	H		
33	0	0	H	F	H	H	H		
34	0	0	H	F	H	H	H		
35	0	0	H	F	H	H	H		
36	0	0	H	Cl	H	H	H		
37	0	0	H	Cl	H	H	H		
38	0	0	H	Cl	H	H	H		

[0061]

39	0	0	H	Cl	H	H	H		
40	0	0	H	Cl	H	H	H		
41	0	0	H	Cl	H	H	H		
42	0	0	H	Cl	H	H	H		
43	0	0	H	Cl	H	H	H		
44	0	0	H	F	H	H	H		
45	0	0	H	F	H	H	H		
46	0	0	H	F	H	H	H		
47	0	0	H	F	H	H	H		
48	0	0	H	F	H	H	H		
49	0	0	H	F	H	H	H		
50	0	0	H	F	H	H	H		
51	0	0	H	Cl	H	Cl	H		
52	0	0	H	Cl	H	Cl	H		
53	0	0	H	Cl	H	Cl	H		
54	0	2	H	Cl	H	H	H		
55	0	2	H	Cl	H	H	H		
56	0	2	H	F	H	H	H		
57	0	2	H	F	H	H	H		
58	0	2	H	Cl	H	Cl	H		
59	0	2	H	Cl	H	Cl	H		
60	0	2	H	Cl	H	Cl	H		

[0062] 表 2 抗真菌活性测定结果

[0063]

化 合 物	MIC(μ g/ml)									
	白色念 珠菌	新型隐 球菌	申克氏孢 子丝菌	红色酵 母菌	烟色曲 霉菌	丛生毛 霉菌	石膏样 毛癣菌	疣状毛 发癣菌	根霉 菌	青霉 菌
1	64	128	64	32	64	32	16	64	16	16
2	32	32	64	32	32	64	32	64	16	64
3	32	64	128	42	64	64	16	64	2	8
4	128	64	32	128	64	64	128	64	16	16
5	32	32	64	32	64	32	32	64	32	64
6	16	64	128	42	128	42	64	64	16	64
7	16	64	16	64	32	64	32	64	128	64
8	64	128	16	128	64	128	64	128	32	64
9	64	128	16	16	128	16	64	16	42	64
10	32	32	64	32	32	32	128	32	128	64
11	64	64	128	64	32	128	64	64	32	128
12	16	128	16	64	16	16	16	64	32	64
13	16	64	32	128	64	16	16	128	64	2
14	128	64	16	16	128	16	16	16	64	64
15	32	16	16	16	64	16	16	32	128	2
16	42	16	32	64	128	16	16	128	16	64
17	128	64	64	16	32	32	64	64	32	64
18	32	128	8	64	64	32	64	32	64	32
19	42	64	64	64	128	64	128	64	128	64
20	64	32	64	128	16	64	16	64	16	64
21	128	64	128	64	32	128	32	128	32	128
22	16	64	16	64	128	128	32	128	128	32
23	32	128	32	16	16	32	32	64	32	8
24	32	64	128	64	64	16	64	128	42	128
25	64	32	64	32	64	8	64	128	128	32
26	16	64	128	64	8	128	64	128	8	32
27	16	64	16	64	16	64	32	64	32	16
28	32	128	32	128	32	128	64	128	16	128
29	64	32	64	32	64	16	64	128	128	32
30	64	128	64	32	64	32	64	64	32	8
31	32	64	64	32	128	64	128	64	64	128
32	32	64	8	42	16	64	16	64	8	32
33	64	8	32	128	32	128	32	64	128	42
34	2	64	64	32	64	32	64	128	32	16
35	64	128	128	42	64	128	64	32	8	32
36	64	8	16	64	32	32	128	42	64	42
37	64	128	64	64	64	64	32	128	64	64
38	64	32	64	128	64	8	64	32	2	64

[0064]

39	128	64	128	32	64	32	128	42	64	128
40	16	64	16	64	128	64	128	64	128	16
41	32	128	32	64	16	64	128	16	64	2
42	64	32	64	64	8	128	32	64	32	2
43	42	64	64	32	64	32	64	64	128	42
44	64	64	128	64	128	64	128	128	32	128
45	128	64	16	64	16	64	16	64	64	32
46	32	8	32	128	32	128	32	128	128	42
47	128	64	64	32	64	32	64	32	64	64
48	32	128	128	64	8	128	8	64	64	64
49	42	64	16	64	8	64	16	64	128	8
50	64	32	32	64	64	128	32	16	128	16
51	32	64	64	16	64	64	8	128	64	64
52	32	32	128	64	32	128	32	64	32	64
53	42	64	16	64	128	64	42	64	128	42
54	64	64	32	8	64	128	64	128	32	128
55	64	128	42	64	64	64	128	42	64	32
56	16	32	8	64	64	32	32	128	16	42
57	64	64	32	8	64	64	64	32	16	64
58	128	128	42	64	16	128	128	42	64	64
59	64	32	32	64	64	32	16	64	8	128
60	16	64	64	32	64	16	64	64	128	16
酮康唑	64	128	32	2	64	128	16	3	16	32
氟康唑	1	64	128	32	2	4	128	64	0.5	1
伊曲康唑	2	32	64	32	8	2	64	32	16	0.5

[0065] 由表 2 数据可知：本发明所涉及的 2,3,4,5-四氢-4H-苯并[b]噻喃并[4,3-c]吡唑-2-甲酰胺衍生物 1-60 对所测试的真菌均表现出不同程度的体外抑制活性，其中有部分化合物对部分测真菌的体外抑制活性与阳性对照药（酮康唑、氟康唑、伊曲康唑）的活性接近。

[0066] 下述实施例均能实现上述实验例的效果

具体实施方式

[0067] 实施例 1：8-氟-3-苯基-2,3,4,5-四氢-4H-苯并[b]噻喃并[4,3-c]吡唑-2-甲酰胺的制备

[0068] 步骤 1：6-氟-3-苯亚甲基-4-硫色满酮的制备

[0069] 在 500mL 反应瓶中依次加入 18.2g (0.1mol) 6-氟-4-硫色满酮，10.6g (0.1mol) 苯甲醛和 200mL 85% 磷酸，于 90℃ 搅拌反应 6 小时，冷却后将反应液慢慢倾入 200g 冰水中，生成紫色沉淀，抽滤，得 6-氟-3-苯亚甲基-4-硫色满酮粗品，以氯仿-乙醇混合溶剂重结晶得精品 22.2g，收率为 82.2%，mp：131-133℃。

[0070] 步骤 2：8-氟-3-苯基-2,3,4,5-四氢-4H-苯并[b]噻喃并[4,3-c]吡唑-2-甲酰胺的制备

[0071] 在 100mL 反应瓶中加入 2.7g(0.01mol)6-氟-3-苯亚甲基-4-硫色满酮,50mL 无水乙醇,加热到 50℃使之溶解,再加入 1.5g(0.02mol)氨基脒和醋酸钠 1.6g(0.02mol),以盐酸调反应液 pH = 3,加热回流反应 6 小时,冷却到室温,析出固体,抽滤后得 8-氟-3-苯基-2,3,4,5-四氢-4H-苯并[b]噻喃并[4,3-c]吡唑-2-甲酰胺粗品,硅胶柱层析法精制,其中所用洗脱剂为石油醚:乙酸乙酯=40:1,得精品 2.0g,收率为 61%,mp:176-178℃。LC-MS(m/z):327[M+H]⁺,¹H-NMR(300MHz, CDCl₃):2.58-2.89(t,2H),3.88-4.01(m,1H,CH),4.96-5.10(d,J=11.4Hz,1H,CH),6.35(s,2H,NH₂),

[0072] 6.74-6.77(d,J=8.7Hz,2H,ArH),7.13-7.18(m,1H,ArH),

[0073] 7.08-7.25(m,5H,ArH)。

[0074] 实施例 2:8-氟-3-苯基-2,3,4,5-四氢-4H-苯并[b]噻喃并[4,3-c]吡唑-2-硫代甲酰胺的制备

[0075] 在 100mL 反应瓶中加入 2.7g(0.01mol)6-氟-3-苯亚甲基-4-硫色满酮,2.3g(0.1mol)氨基硫脒,100ml 无水乙醇,滴加冰醋酸 0.1ml,加热回流反应 5 小时,冷却到室温,析出固体,抽滤,10ml 无水乙醇淋洗,干燥后得 8-氟-3-苯基-2,3,4,5-四氢-4H-苯并[b]噻喃并[4,3-c]吡唑-2-硫代甲酰胺粗品,硅胶柱层析法精制,其中所用洗脱剂为石油醚:乙酸乙酯=40:1,得精品 2.3g,收率为 67%,mp:190-193℃。LC-MS(m/z):343[M+H]⁺,¹H-NMR(300MHz, CDCl₃):2.05(s,2H,NH₂),2.18-2.41(m,1H,CH),2.61-2.93(t,2H),3.76-3.91(d,J=11.4Hz,1H,CH),6.94-7.17(d,J=8.7Hz,2H,ArH),7.23-7.38(m,1H,ArH),7.12-7.21(m,5H,ArH)。

[0076] 实施例 3:N-(3,4-二氯苯基)-8-氟-3-(2-呋喃基)-2,3,4,5-四氢-4H-苯并[b]噻喃并[4,3-c]吡唑-2-甲酰胺制备

[0077] 步骤 1:6-氟-3-(2-呋喃亚甲基)-4-硫色满酮的制备

[0078] 在 100mL 反应瓶中依次加入 6g(0.15mol)NaOH,60mL 水,溶解后加入 30mL 无水乙醇,搅拌下加入 21.8g(0.12mol)6-氟-4-硫色满酮和 13.4g(0.14mol)呋喃甲醛,室温下搅拌 2.5 小时,抽滤,滤饼用 20ml 无水乙醇淋洗,抽干后得 6-氟-3-(2-呋喃亚甲基)-4-硫色满酮粗品,用氯仿-乙醇混合溶媒做溶剂进行重结晶得 6-氟-3-(2-呋喃亚甲基)-4-硫色满酮精品为黄色固体,得量 23.7g,产率为 76%,mp:150-152℃。

[0079] 步骤 2:N-(3,4-二氯苯基)-8-氟-3-(2-呋喃基)-2,3,4,5-四氢-4H-苯并[b]噻喃并[4,3-c]吡唑-2-甲酰胺制备

[0080] 在 250mL 反应瓶中加入 2.6g(0.01mol)上面制得的 6-氟-3-(2-呋喃亚甲基)-4-硫色满酮,25mL 无水乙醇,加热到 50℃使之溶解,再加入 4.3g(0.02mol)4-(3,4-二氯苯基)氨基脒,加热回流 12 小时,冷却到室温后析出固体,抽滤、干燥后得 N-(3,4-二氯苯基)-8-氟-3-(2-呋喃基)-2,3,4,5-四氢-4H-苯并[b]噻喃并[4,3-c]吡唑-2-甲酰胺粗品,硅胶柱层析法精制,其中所用洗脱剂为石油醚:乙酸乙酯=40:1,得精品 2.7g,收率为 58.4%,mp:212-214℃。LC-MS(m/z):461[M+H]⁺,¹H-NMR(300MHz, CDCl₃):2.74-2.77(d,J=9.0Hz,2H,CH₂),3.98-4.08(m,1H,CH),5.72-5.76(d,J=11.2Hz,1H,CH),6.33-6.35(d,J=3.0Hz,2H,CH),7.00-7.06(m,2H,ArH),7.17-7.22(m,1H,CH),7.32(s,1H,ArH),7.51(d,J=1.7Hz,2H,ArH),7.78-7.82(dd,J=3.0Hzand9.0Hz,1H,ArH),8.08(s,1H,NH)。

[0081] 实施例 4 :N-(3,4-二氯苯基)-8-氯-3-(2-呋喃基)-2,3,4,5-四氢-4H-苯并[b]噻喃并[4,3-c]吡啶-2-甲酰胺的制备

[0082] 步骤 1 :6-氯-3-(2-呋喃亚甲基)-4-硫色满酮的制备

[0083] 在 100mL 反应瓶中依次加入 6g(0.15mol)NaOH,60mL 水,溶解后加入 30mL 无水乙醇,搅拌下加入 23.8g(0.12mol)6-氯-4-硫色满酮和 13.4g(0.14mol)呋喃甲醛,室温下搅拌 2 小时,抽滤,滤饼用 10ml 无水乙醇淋洗,抽干后得 6-氯-3-(2-呋喃亚甲基)-4-硫色满酮粗品,用氯仿-乙醇混合溶媒做溶剂进行重结晶得 6-氯-3-(2-呋喃亚甲基)-4-硫色满酮精品为黄色固体,得量 23.5g,产率为 71%,mp :164-166℃。

[0084] 步骤 2 :N-(3,4-二氯苯基)-8-氯-3-(2-呋喃基)-2,3,4,5-四氢-4H-苯并[b]噻喃并[4,3-c]吡啶-2-甲酰胺的制备

[0085] 在 250mL 反应瓶中加入 2.8g(0.01mol)上面制得的 6-氯-3-(2-呋喃亚甲基)-4-硫色满酮,25mL 无水乙醇,加热到 50℃使之溶解,再加入 4.3g(0.02mol)4-(3,4-二氯苯基)氨基脒,加热回流 12 小时,冷却到室温后析出固体,抽滤、干燥后得 N-(3,4-二氯苯基)-8-氯-3-(2-呋喃基)-2,3,4,5-四氢-4H-苯并[b]噻喃并[4,3-c]吡啶-2-甲酰胺的制备粗品,硅胶柱层析法精制,其中所用洗脱剂为石油醚:乙酸乙酯=40:1,得精品 2.5g,收率为 52.5%,mp :204-205℃。LC-MS(m/z) :479[M+H]⁺,¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) : 2.70-2.73(d, J = 9.0Hz, 2H, CH₂), 3.96-4.06(m, 1H, CH), 5.95-5.99(d, J = 11.1Hz, 1H, CH), 6.92-6.93(d, J = 3.0Hz, 1H, CH), 6.97-6.98(d, J = 3.0Hz, 1H, CH), 7.14-7.17(d, J = 9.0Hz, 1H, ArH), 7.21-7.23(d, J = 3.0Hz, 2H, ArH), 7.34-7.35(d, J = 3.0Hz, 2H, ArH), 7.82(s, 1H, NH), 8.09-8.13(m, 2H, ArH)。

[0086] 实施例 5 :N-(4-三氟甲基苯基)-8-氯-3-(2-噻吩基)-2,3,4,5-四氢-4H-苯并[b]噻喃并[4,3-c]吡啶-2-甲酰胺的制备

[0087] 步骤 1 :6-氯-3-(2-噻吩亚甲基)-4-硫色满酮的制备

[0088] 在 100mL 反应瓶中依次加入 6g(0.15mol)NaOH,60mL 水,溶解后加入 30mL 无水乙醇,搅拌下加入 23.8g(0.12mol)6-氯-4-硫色满酮和 15.7g(0.14mol)噻吩甲醛,室温下搅拌 2.5 小时,抽滤,滤饼用 20ml 无水乙醇洗,抽干后 6-氯-3-(2-噻吩亚甲基)-4-硫色满酮粗品,用氯仿-乙醇混合溶媒做溶剂进行重结晶得 6-氯-3-(2-噻吩亚甲基)-4-硫色满酮,得量 23.5g,产率为 81%,mp :210-212℃。

[0089] 步骤 2 :N-(4-三氟甲基苯基)-8-氯-3-(2-噻吩基)-2,3,4,5-四氢-4H-苯并[b]噻喃并[4,3-c]吡啶-2-甲酰胺的制备

[0090] 在 250mL 反应瓶中加入 2.9g(0.01mol)上面制得的 6-氯-3-(2-噻吩亚甲基)-4-硫色满酮,25mL 无水乙醇,加热到 50℃使之溶解,再加入 4.4g(0.02mol)4-(4-三氟甲基苯基)氨基脒,加热回流 12 小时,冷却到室温后析出固体,抽滤、干燥后得 N-(4-三氟甲基苯基)-8-氯-3-(2-噻吩基)-2,3,4,5-四氢-4H-苯并[b]噻喃并[4,3-c]吡啶-2-甲酰胺粗品,硅胶柱层析法精制,其中所用洗脱剂为石油醚:乙酸乙酯=40:1,得精品 3.2g,收率为 65.4%,mp :246-248℃。LC-MS(m/z) :493[M+H]⁺,¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) : 2.71-2.74(d, J = 9.0Hz, 2H, CH₂), 3.97-4.15(m, 1H, CH), 5.98-6.01(d, J = 11.8Hz, 1H, CH), 6.93-6.94(d, J = 3.0Hz, 1H, CH), 6.95-6.96(d, J = 3.0Hz, 1H, CH), 7.17-7.23(t, 1H, CH), 7.53-7.56(d, J = 9.0Hz, 2H, ArH), 7.66-7.69(d, J = 9.0Hz, 2H, ArH), 8.12-8.13(d,

$J = 3.0\text{Hz}$, 1H, ArH), 8.24 (s, 1H, NH)。

[0091] 实施例 6 :N-(4-三氟甲基苯基)-8-氟-3-(4-甲氧基苯基)-2,3,4,5-四氢-4H-苯并[b]噻喃并[4,3-c]吡啶-2-甲酰胺的制备

[0092] 步骤 1 :6-氟-3-(4-甲氧基苯亚甲基)-4-硫色满酮的制备

[0093] 在 500mL 反应瓶中依次加入 18.2g (0.1mol) 6-氟-4-硫色满酮, 13.6g (0.1mol) 对甲氧基苯甲醛和 200mL 85% 磷酸, 于 90℃ 搅拌反应 6 小时, 冷却后将反应液慢慢倾入 200g 冰水中, 生成沉淀, 抽滤, 得 6-氟-3-(4-甲氧基苯亚甲基)-4-硫色满酮粗品, 以氯仿-乙醇混合溶剂重结晶得精品 2.72g, 收率为 72.4%, mp :172-174℃。

[0094] 步骤 2 :N-(4-三氟甲基苯基)-8-氟-3-(4-甲氧基苯基)-2,3,4,5-四氢-4H-苯并[b]噻喃并[4,3-c]吡啶-2-甲酰胺的制备

[0095] 在 250mL 反应瓶中加入 3.0g (0.01mol) 上面制得的 6-氟-3-(4-甲氧基苯亚甲基)-4-硫色满酮, 25mL 无水乙醇, 加热到 50℃ 使之溶解, 再加入 4.4g (0.02mol) 4-(4-三氟甲基苯基)氨基脲, 加热回流 10 小时, 冷却到室温后析出固体, 抽滤、干燥后得 N-(4-三氟甲基苯基)-8-氟-3-(4-甲氧基苯基)-2,3,4,5-四氢-4H-苯并[b]噻喃并[4,3-c]吡啶-2-甲酰胺粗品, 硅胶柱层析法精制, 其中所用洗脱剂为石油醚:乙酸乙酯=40:1, 得精品 2.4g, 收率为 48%, mp :257-258℃。LC-MS (m/z) :501 [M+H]⁺, ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : 2.50-2.59 (t, 2H, CH₂), 3.76 (s, 3H, CH₃), 3.99-4.08 (m, 1H, CH), 5.66-5.70 (d, J = 11.4Hz, 1H, CH), 6.84-6.87 (d, J = 8.7Hz, 2H, ArH), 6.99-7.07 (m, 3H, ArH), 7.15-7.20 (m, 1H, ArH), 7.52-7.55 (d, J = 8.7Hz, 2H, ArH), 7.64-7.67 (d, J = 8.7Hz, 2H, ArH), 7.82-7.86 (dd, 1H, ArH), 8.26 (s, 1H, NH)。

[0096] 实施例 7 :N-(3,4-二氯苯基)-8-氟-3-(4-甲氧基苯基)-2,3,4,5-四氢-4H-苯并[b]噻喃并[4,3-c]吡啶-2-甲酰胺的制备

[0097] 在 250mL 反应瓶中加入 3.0g (0.01mol) 上面制得的 6-氟-3-(4-甲氧基苯亚甲基)-4-硫色满酮, 25mL 无水乙醇, 加热到 50℃ 使之溶解, 再加入 4.3g (0.02mol) 4-(3,4-二氯苯基)氨基脲, 加热回流 12 小时, 冷却到室温后析出固体, 抽滤、干燥后得 N-(3,4-二氯苯基)-8-氟-3-(4-甲氧基苯基)-2,3,4,5-四氢-4H-苯并[b]噻喃并[4,3-c]吡啶-2-甲酰胺粗品, 硅胶柱层析法精制, 其中所用洗脱剂为石油醚:乙酸乙酯=40:1, 得精品 2.8g, 收率为 56%, mp :224-226℃。LC-MS (m/z) :502 [M+H]⁺, ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : 2.50-2.54 (t, 2H, CH₂), 3.76 (s, 3H, CH₃), 3.98-4.08 (m, 1H, CH), 5.64-5.68 (d, J = 11.4Hz, 1H, CH), 6.84-6.87 (d, J = 8.7Hz, 1H, ArH), 6.99-7.09 (m, 3H, ArH), 7.33 (s, 2H, ArH), 7.80-7.84 (m, 2H, ArH), 8.12 (s, 1H, NH)。

[0098] 实施例 8 :片剂的制备

[0099] 取 8-氟-3-苯基-2,3,4,5-四氢-4H-苯并[b]噻喃并[4,3-c]吡啶-2-甲酰胺或其盐酸盐精品 10g, 加入常规辅料, 按照常规工艺制成药学上可接受的片剂 1000 片, 其中每片含 8-氟-3-苯基-2,3,4,5-四氢-4H-苯并[b]噻喃并[4,3-c]吡啶-2-甲酰胺或其盐酸盐为 10mg。

[0100] 实施例 9 :胶囊剂的制备

[0101] 取 8-氟-3-苯基-2,3,4,5-四氢-4H-苯并[b]噻喃并[4,3-c]吡啶-2-硫代甲酰胺或其硫酸盐精品 20g, 加入常规辅料, 按照常规工艺制成药学上可接受的胶囊 1000 粒,

其中每粒含 8-氟--3-苯基-2,3,4,5-四氢-4H-苯并[b]噻喃并[4,3-c]吡啶-2-硫代甲酰胺或其硫酸盐为 20mg。

[0102] 实施例 10 :口服液的制备

[0103] 取 N-(3,4-二氯苯基)-8-氟-3-(2-呋喃基)-2,3,4,5-四氢-4H-苯并[b]噻喃并[4,3-c]吡啶-2-甲酰胺或其氢溴酸盐精品 300g,加入常规辅料,按照常规工艺制成药学上可接受的口服液 1000 支,其中每支含 N-(3,4-二氯苯基)-8-氟-3-(2-呋喃基)-2,3,4,5-四氢-4H-苯并[b]噻喃并[4,3-c]吡啶-2-甲酰胺或其氢溴酸盐为 300mg。

[0104] 实施例 11 :缓释片剂的制备

[0105] 取 N-(3,4-二氯苯基)-8-氯-3-(2-呋喃基)-2,3,4,5-四氢-4H-苯并[b]噻喃并[4,3-c]吡啶-2-甲酰胺或其乙酸盐精品 15g,加入常规辅料,按照常规工艺制成药学上可接受的缓释片剂 1000 片,其中每片含 N-(3,4-二氯苯基)-8-氯-3-(2-呋喃基)-2,3,4,5-四氢-4H-苯并[b]噻喃并[4,3-c]吡啶-2-甲酰胺或其乙酸盐为 15mg。

[0106] 实施例 12 :颗粒剂的制备

[0107] 取 N-(4-三氟甲基苯基)-8-氯-3-(2-噻吩基)-2,3,4,5-四氢-4H-苯并[b]噻喃并[4,3-c]吡啶-2-甲酰胺或其马来酸盐精品 50g,加入常规辅料,按照常规工艺制成药学上可接受的颗粒剂 1000 袋,其中每袋含 N-(4-三氟甲基苯基)-8-氯-3-(2-噻吩基)-2,3,4,5-四氢-4H-苯并[b]噻喃并[4,3-c]吡啶-2-甲酰胺或其马来酸盐为 50mg。

[0108] 实施例 13 :注射剂的制备

[0109] 取 N-(4-三氟甲基苯基)-8-氟-3-(4-甲氧基苯基)-2,3,4,5-四氢-4H-苯并[b]噻喃并[4,3-c]吡啶-2-甲酰胺或其酒石酸盐精品 200g,加入常规辅料,按照常规工艺制成药学上可接受的注射剂 1000 瓶,其中每瓶含 N-(4-三氟甲基苯基)-8-氟-3-(4-甲氧基苯基)-2,3,4,5-四氢-4H-苯并[b]噻喃并[4,3-c]吡啶-2-甲酰胺或其酒石酸盐为 200mg。

[0110] 实施例 14 :软膏剂的制备

[0111] 取 N-(3,4-二氯苯基)-8-氟-3-(4-甲氧基苯基)-2,3,4,5-四氢-4H-苯并[b]噻喃并[4,3-c]吡啶-2-甲酰胺或其甲磺酸盐精品 120g,加入常规辅料,按照常规工艺制成药学上可接受的软膏剂 1000 贴,其中每贴含 N-(3,4-二氯苯基)-8-氟-3-(4-甲氧基苯基)-2,3,4,5-四氢-4H-苯并[b]噻喃并[4,3-c]吡啶-2-甲酰胺或其甲磺酸盐为 120mg。

[0112] 实施例 15 :锭剂的制备

[0113] 取 N-(3,4-二氯苯基)-8-氟-3-(4-甲氧基苯基)-2,3,4,5-四氢-4H-苯并[b]噻喃并[4,3-c]吡啶-2-甲酰胺或其对甲苯磺酸盐精品 40g,加入常规辅料,按照常规工艺制成药学上可接受的锭剂 1000 锭,其中每锭中含 N-(3,4-二氯苯基)-8-氟-3-(4-甲氧基苯基)-2,3,4,5-四氢-4H-苯并[b]噻喃并[4,3-c]吡啶-2-甲酰胺或其对甲苯磺酸盐为 40mg。