

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200610139206.8

[51] Int. Cl.

C07D 277/66 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

A61K 31/428 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009 年 8 月 5 日

[11] 授权公告号 CN 100522954C

[51] Int. Cl. (续)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 19/06 (2006.01)

[22] 申请日 2003.3.28

[21] 申请号 200610139206.8

分案原申请号 03807275.0

[30] 优先权

[32] 2002.3.29 [33] JP [31] 097500/2002

[73] 专利权人 参天制药株式会社

地址 日本大阪府

[72] 发明人 东海真树 本田崇宏 丹羽昌史
大隅八重子 藤村健一 河野慎一

[56] 参考文献

US4479949A 1984.10.30

JP62221679A 1987.9.29

JP61083175A 1986.4.26

JP59067276A 1984.4.16

JP62221680A 1987.9.29

US4547513A 1985.10.15

JP8231399A 1996.9.10

novel calcium antagonists. synthesis and structure - activity relationship studies of benzothiazoline derivatives. Yamamoto, K. Journal of medicinal chemistry, Vol. 31 No. 5. 1988

审查员 王大为

[74] 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

代理人 杨宏军

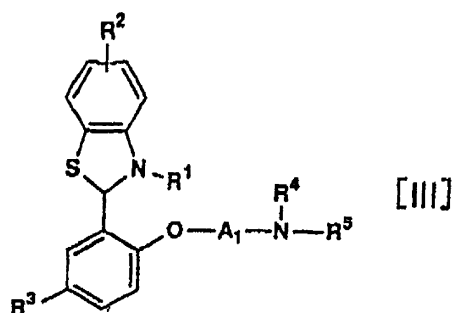
权利要求书 4 页 说明书 91 页

[54] 发明名称

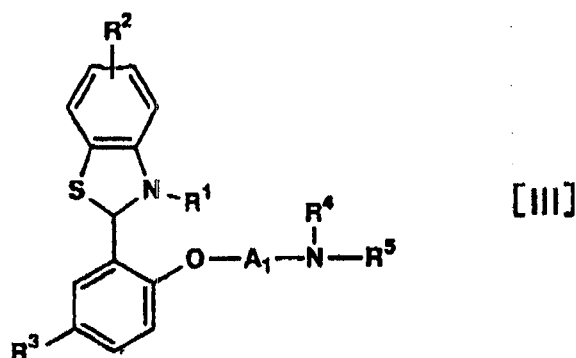
含有 2-苯基苯并噻唑啉衍生物的 κ -阿片样物质受体激动剂

[57] 摘要

本发明提供了含有 2-苯基苯并噻唑啉衍生物的 κ -阿片样物质受体激动剂。本发明的 κ -阿片样物质受体激动剂含有以通式 [III] 表示的化学结构作为基本骨架的化合物或其盐。即，在 2-苯基苯并噻唑啉的苯基上带有以氨基组作为取代基的烷基、并且在 2-苯基苯并噻唑啉的氮原子上带有酰基，对 κ -阿片样物质受体激动剂的作用极为重要。



1. 通式 [III] 表示的化合物或其盐,



式中, R^1 表示 C1-C12 酰基;

R^2 表示氢原子、卤素原子或 C1-C6 烷基, 该烷基可以被卤素原子所取代;

R^3 表示卤素原子或 C1-C6 烷氧基;

R^4 表示 C1-C6 烷基或 C3-C8 环烷基, 该烷基可以被 C3-C8 环烷基、选自苯基、甲苯基、二甲苯基、2,4,6-三甲苯基、茚基、萘基、菲基、蒽基以及芘基的芳基、羟基或其与 C1-C6 烷基羧酸或选自苯甲酸以及甲苯甲酸的芳基羧酸形成的酯或 C1-C6 烷氧基所取代;

R^4 与 R^5 结合形成可以被羟基或其与 C1-C6 烷基羧酸或选自苯甲酸以及甲苯甲酸的芳基羧酸形成的酯、C1-C6 烷氧基或 C1-C6 烷氧基 C1-C6 烷基所取代的吡咯烷环;

R^5 表示 C1-C6 烷氧基或 $-A_2-R^6$;

R^6 表示羟基或其与 C1-C6 烷基羧酸或选自苯甲酸以及甲苯甲酸的芳基羧酸形成的酯、C1-C6 烷氧基、C1-C6 烷氧基 C1-C6 烷氧基、C1-C6 烷氧基 C1-C6 烷氧基 C1-C6 烷氧基、巯基或 C1-C6 烷硫基;

A_1 以及 A_2 可以相同或不同, 表示 C1-C6 亚烷基。

在 R^4 与 R^5 结合形成被羟基或其与 C1-C6 烷基羧酸或选自苯甲酸以及甲苯甲酸的芳基羧酸形成的酯所取代的吡咯烷环时, R^2 表示卤素原子; R^4 与 R^5 结合形成被 C1-C6 烷氧基 C1-C6 烷基所取代的吡咯烷环时, R^2 表示氢原子; R^6 表示羟基或其与 C1-C6 烷基羧酸或

选自苯甲酸以及甲苯甲酸的芳基羧酸形成的酯时， R^4 表示异丙基。

2. 权利要求1记载的化合物或其盐，在通式[III]中，

R^1 表示C1-C12酰基；

R^2 表示氢原子；

R^3 表示C1-C6烷氧基；

R^4 表示C1-C6烷基；

R^4 与 R^5 结合形成可以被C1-C6烷氧基或C1-C6烷氧基C1-C6烷基所取代的吡咯烷环；

R^5 表示C1-C6烷氧基或 $-A_2-R^6$ ；

R^6 表示C1-C6烷氧基、C1-C6烷氧基C1-C6烷氧基或C1-C6烷氧基C1-C6烷氧基C1-C6烷氧基；

A_1 以及 A_2 相同或不同，表示C1-C6亚烷基。

3. 权利要求1记载的化合物或其盐，在通式[III]中，

R^1 表示C1-C12酰基；

R^2 表示卤素原子；

R^3 表示C1-C6烷氧基；

R^4 表示C1-C6烷基；

R^4 与 R^5 结合形成可以被羟基或其与C1-C6烷基羧酸或选自苯甲酸以及甲苯甲酸的芳基羧酸形成的酯或C1-C6烷氧基所取代的吡咯烷环；

R^5 表示C1-C6烷氧基或 $-A_2-R^6$ ；

R^6 表示C1-C6烷氧基、C1-C6烷氧基C1-C6烷氧基或C1-C6烷氧基C1-C6烷氧基C1-C6烷氧基；

A_1 以及 A_2 相同或不同，表示C1-C6亚烷基。

4. 权利要求1记载的化合物或其盐，在通式[III]中，

R^1 表示C1-C12酰基；

R^2 表示氢原子或卤素原子；

R^3 表示C1-C6烷氧基；

R^4 表示异丙基；

R^5 表示 $-A_2-R^6$;

R^6 表示羟基或其与 C1-C6 烷基羧酸或选自苯甲酸以及甲苯甲酸的芳基羧酸形成的酯;

A_1 以及 A_2 相同或不同, 表示 C1-C6 亚烷基。

5. 由下列化合物组成的组中选择的化合物或其盐,

3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-(2-羟基乙基)-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉

3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-异丙基-N-(2-甲氧基乙基)氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉

3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-(2-乙氧基乙基)-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉

3-乙酰基-5-氯-2-[2-(3-(N-(2-羟基乙基)-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉

3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-(2-羟基乙基)-N-异丙基氨基)-1-甲基丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉

3-乙酰基-2-[2-(3-(N-(2-乙氧基乙基)-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉

(+)-3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-异丙基-N-(2-甲氧基乙基)氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉

(+)-3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-(2-羟基乙基)-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉

(+)-3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-(2-乙氧基乙基)-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉

(+)-3-乙酰基-2-[2-(3-(N-(2-乙氧基乙基)-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉

3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-异丙基-(N-(2-甲氧基甲基氧乙基))氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉

3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-异丙基-N-(2-(2-甲氧基乙氧基甲氧基)乙基)氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉

2-[2-(3-(N-(2-乙酰基乙基)-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]-3-乙酰基-6-氯苯并噻唑啉

3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-异丙基-N-(2-苯基羧基乙基)氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉。

6. κ -阿片样物质受体激动剂, 含有权利要求 1 记载的化合物或其盐作为有效成分。

7. 镇痛或止痒剂, 含有权利要求 1 记载的化合物或其盐作为有效成分。

含有 2 - 苯基苯并噻唑啉衍生物的 κ - 阿片样物质受体激动剂

本申请是申请日为 2003 年 3 月 28 日、申请号为 03807275.0、发明名称为“含有 2 - 苯基苯并噻唑啉衍生物的 κ - 阿片样物质受体激动剂”的申请的分案申请。

技术领域

本发明涉及由 2-苯基苯并噻唑啉衍生物或其盐得到的 κ - 阿片样物质受体激动剂以及新型的 2-苯基苯并噻唑啉衍生物或其盐。本发明的 κ - 阿片样物质受体激动剂作为疼痛、搔痒等的治疗药特别有效。

背景技术

疼痛作为一种生体警告反应，会使人知觉危险状况，在生理方面起着很大的作用。另一方面，疼痛也成为患者生活质量（QOL）降低的主要原因。再有，以风湿病为代表的各种疾病所伴随的疼痛，也是引发生体机能障碍的原因之一。所以，控制疼痛可以说在医疗上是极为重要的（实验医学,18(17),2332-2337(2000)、药学会杂志,120(12),1291-1307(2000)）。

现在常用的控制疼痛药物，例如有吗啡等麻醉药性镇痛药，或消炎痛、双氯芬酸钠等非甾体类抗炎药（NSAIDs）等非麻醉药性镇痛药。

但在具有强力镇痛作用的同时，麻醉药性镇痛药具有药物依赖性副作用，其使用受到严格限制。另外，NSAIDs 虽然作为对起因于前列腺素等炎症性介质合成的疼痛的治疗药物十分有效，但却不具有麻醉药性镇痛药那样强力的镇痛作用。

近年来，作为阿片样物质受体的亚型，提出了 μ 型、 κ 型以及 δ 型 3 种受体，目前已经清楚了吗啡的药物依赖等副作用是通过 μ - 阿片样物质受体表达的。另外还发现镇痛作用可通过 μ - 阿片样物质受体、 κ - 阿片样物质受体以及 δ - 阿片样物质受体中的任一种来表达。

该发现暗示了选择性地作用于 κ - 阿片样物质受体或 δ - 阿片样物质受体的药物有可能用作解决作用于 μ - 阿片样物质受体的药物所存在问题的镇痛药。

目前, 作为选择性地作用于 κ - 阿片样物质受体的药物, 据报道有以 U50488H 为代表的具有苯基乙酸酰胺骨架的化合物, 以 Thifuadom 为代表的具有苯并二氮卓骨架的化合物, 以 Apadoline 为代表的具有吩噻嗪骨架的化合物, 以 TRK-820 为代表的具有 4,5-环氧吗啡喃骨架的化合物等 (株式会社 Mix 发行, 阿片样物质大全, 222-229 (1999))。

另外, 还有报道说通过使 κ - 阿片样物质受体活化可以缓解疼痛, κ - 阿片样物质受体激动剂作为镇痛药有效 (株式会社 Mix 发行, 阿片样物质大全, 25-36 (1999))。另外, 最近有报道说 κ - 阿片样物质受体激动剂具有止痒作用 (WO98/23290)。

另一方面, 在特开昭 58-46079、特开昭 59-67276、特开昭 60-139679 及特开昭 62-221679 号公报中报道了 2-苯基苯并噻唑啉衍生物具有钙拮抗作用和血小板凝集作用, 作为高血压、血栓症、心绞痛、心律不齐等循环系统疾病的治疗药有效。

但是该 2-苯基苯并噻唑啉衍生物对 κ - 阿片样物质受体的作用还属未知, 更何况对于其是作为激动剂起作用还是作为拮抗剂起作用完全无法推测。另外关于其镇痛作用和止痒作用也完全没有报道。

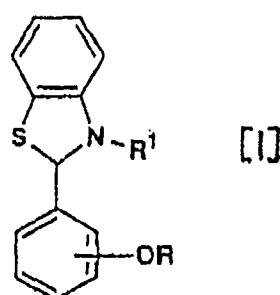
发现作为药物有效的公知的 2-苯基苯并噻唑啉衍生物的新药理作用, 以及合成作为其类似物的新的 2-苯基苯并噻唑啉衍生物并发现其有用的药理作用是非常有意义的课题。

发明内容

本发明人等为发现 2-苯基苯并噻唑啉衍生物的新的药理作用, 经深入研究, 结果发现 2-苯基苯并噻唑啉衍生物对人 κ - 阿片样物质受体具有优良的激动剂作用, 作为疼痛或搔痒的治疗药有效。再有, 通过在 2-苯基苯并噻唑啉衍生物的氨基亚烷基的氮原子上导入羟基、烷

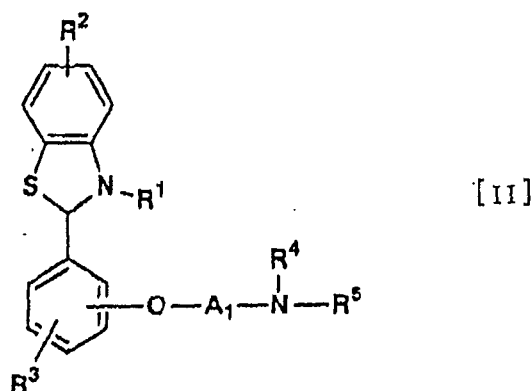
氧基或 $-A_2-R^6$ 等各种新的取代基,可以得到多种新型 2-苯基苯并噻唑啉衍生物,并发现这些物质也具有 κ -阿片样物质受体激动剂作用,从而完成了本发明。

本发明涉及含有以通式 [I] 表示的化学结构作为基本骨架的化合物或其盐的 κ -阿片样物质受体激动剂。即,在 2-苯基苯并噻唑啉的苯基上带有烷基,该烷基带有氨基组作为取代基,并且在 2-苯基苯并噻唑啉的氮原子上带有酰基,对 κ -阿片样物质受体激动剂作用的表达极为重要。



式中, R 表示带有氨基组作为取代基的烷基; R^1 表示酰基。

具体而言,提供了由通式 [II] 表示的化合物或其盐得到的 κ -阿片样物质受体激动剂。



式中, R^1 表示酰基;

R^2 以及 R^3 可以相同或不同,表示氢原子、卤素原子、烷基、环烷基、芳基、羟基或其酯、烷氧基、芳氧基、羧基或其酯、烷基羰基、芳基羰基、氨基、烷氨基、芳基氨基、氰基或硝基,该烷基、环烷基、芳基、烷氧基、芳氧基、烷基羰基、芳基羰基、烷氨基或芳基氨基可以被卤素原子、烷基、环烷基、芳基、羟基或其酯、烷氧基、芳氧基、

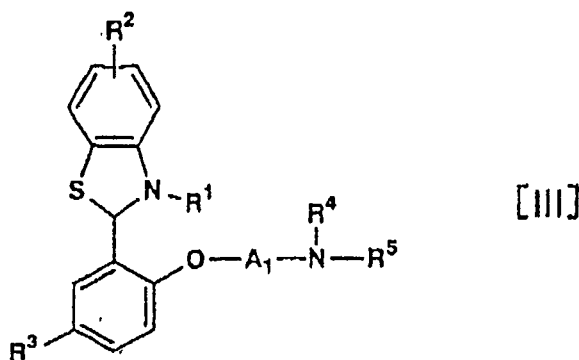
羧基或其酯、烷基羰基、芳基羰基、氨基、烷基氨基、芳基氨基、氰基或硝基所取代;

R^4 以及 R^5 可以相同或不同,表示氢原子、烷基、环烷基、芳基、羟基或其酯、烷氧基、芳氧基或酰基,该烷基、环烷基、芳基、烷氧基、芳氧基或酰基可以被卤素原子、烷基、环烷基、芳基、羟基或其酯、烷氧基、芳氧基、羧基或其酯、烷基羰基、芳基羰基、氨基、烷基氨基、芳基氨基、巯基、烷巯基、芳巯基、氰基、硝基或杂环所取代,并且上述的烷基、环烷基、芳基、烷氧基、芳氧基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基、芳基氨基、烷巯基、芳巯基或杂环可以被芳基、羟基或其酯、烷氧基、芳氧基、烷氧基烷氧基或羧基或其酯所取代;

R^4 与 R^5 结合可以形成杂环,该杂环可以被卤素原子、烷基、环烷基、芳基、羟基或其酯、烷氧基、芳氧基或羧基或其酯所取代,并且上述的烷基、环烷基、芳基、烷氧基或芳氧基可以被芳基、羟基或其酯、烷氧基、芳氧基、烷氧基烷氧基或羧基或其酯所取代;

A_1 表示亚烷基。

另外,在通式[I]以及[II]表示的化合物中,通式[III]表示的化合物或其盐是以往文献中未知的新型化合物。



式中, R^1 表示酰基;

R^2 表示氢原子、卤素原子或烷基,该烷基可以被卤素原子所取代;

R^3 表示卤素原子或烷氧基;

R^4 表示烷基或环烷基,该烷基可以被环烷基、芳基、羟基或其酯或烷氧基所取代;

R^4 与 R^5 结合可以形成被羟基或其酯、烷氧基或烷氧基烷基所取代的吡咯烷环;

R^5 表示羟基或其酯、烷氧基或 $-A_2-R^6$;

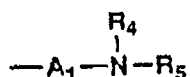
R^6 表示羟基或其酯、烷氧基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷氧基烷氧基、巯基或烷硫基;

A_1 以及 A_2 可以相同或不同, 表示亚烷基。

但是在 R^4 与 R^5 结合形成被羟基或其酯所取代的吡咯烷环时, R^2 表示卤素原子; R^4 与 R^5 结合形成被烷氧基烷基所取代的吡咯烷环时, R^2 表示氢原子; R^6 表示羟基或其酯时, R^4 表示异丙基。

对上面规定的各基团进行如下详细说明。

带有氨基组作为取代基的烷基, 是指以取代或未取代的氨基作为取代基的烷基, 具体如下面通式[II]所示。



烷基是指甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、正己基等碳原子数 1 ~ 6 的直链或支链烷基。

酰基是指取代或未取代的羧酸结构中的甲酰基、烷基羰基或芳基羰基的结构部分, 表示甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、异戊酰基、三甲基乙酰基、单氯乙酰基、三氯乙酰基、三氟乙酰基、苯甲酰基等碳原子数 1 ~ 12 的酰基。

卤素原子是指氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。

环烷基是指环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等碳原子数 3 ~ 8 的环状环烷基。

芳基是指苯基、甲苯基、二甲苯基、2,4,6-三甲苯基等单环芳香烃基、茚基、萘基、菲基、蒽基、芘基等稠环芳香烃基。

烷氧基是指甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、异戊氧基、正己氧基等碳原子数 1 ~ 6 的直链或支链的烷氧基。

杂环是指环内含有 1 ~ 4 个相同或不同的氮原子、氧原子或硫原子的饱和或不饱和单环杂环或稠和多环杂环。

作为饱和的单环杂环的具体例，例如环内含有氮原子的吡咯烷、哌啶、高哌啶、哌嗪等；环内含有氧原子的四氢呋喃、四氢吡喃等；环内含有硫原子的四氢噻吩、四氢硫代吡喃等；环内含有氮原子和氧原子的吗啉等；环内含有氮原子和硫原子的硫代吗啉等。

饱和的单环杂环可以与苯环等缩合形成四氢喹啉、四氢异喹啉等稠和多环杂环。

作为不饱和的单环杂环的具体例，例如环内含有氮原子的吡啶、嘧啶、吡咯、咪唑等；环内含有氧原子的呋喃等；环内含有硫原子的噻吩等；环内含有氮原子和氧原子的噁唑等；环内含有氮原子和硫原子的噻唑等单环杂环。

不饱和单环杂环可以与苯环等缩合形成吲哚、喹啉、菲啶、苯并咪唑、苯并噁唑、苯并噻唑等稠和多环杂环。

亚烷基是指亚甲基、亚乙基、三亚甲基、四亚甲基、五亚甲基、六亚甲基、甲基亚甲基、二甲基亚甲基、乙基亚甲基、丙基亚甲基、异丙基亚甲基、丁基亚甲基、异丁基亚甲基、仲丁基亚甲基、叔丁基亚甲基、二甲基亚乙基、乙基亚乙基、丙基亚乙基、异丙基亚乙基、甲基三亚甲基等碳原子数 1 ~ 6 的直链或支链的亚烷基。

如无特殊限定，则以下将通式[I]表示的化合物组、更具体的说是通式[II]表示的化合物组称为本化合物。

羟基的酯是指与烷基羧酸、芳基羧酸等形成的酯。烷基羧酸例如乙酸、丙酸、丁酸、戊酸、2,2-二甲基丙酸等，芳基羧酸例如苯甲酸、甲苯甲酸等。

羧基的酯，是指与烷基醇、芳基醇等形成的酯。烷基醇例如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇等，芳基醇例如苯酚、甲酚、萘酚等。

本化合物带有羧基取代基时，其羧基可以与烷基胺、芳基胺等形成酰胺。烷基胺例如甲胺、乙胺、乙基甲胺、二甲胺、二乙胺等，芳基胺例如苯胺、二苯基胺、乙基苯基胺等。

在本化合物中，羟基、巯基、氨基、烷氨基、芳基氨基或杂环的氮原子可以用保护基保护。

羟基的保护基，是指常用的苄氧基甲基、烯丙基、苄基、对甲氧基苄基、三苯甲基、四氢吡喃基、四氢呋喃基等取代或未取代的烷基；甲氧基羰基、乙氧基羰基、异丁氧基羰基、叔丁氧基羰基、烯氧基羰基、烯丙氧基羰基、苄氧基羰基、对甲氧基苄氧基羰基等取代或未取代的酯基；三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基等取代或未取代的甲硅烷基等羟基的保护基。

巯基的保护基，是指常用的甲氧基甲基、异丁氧基甲基、苄硫基甲基、苄硫基甲基、苄基、对甲氧基苄基、叔丁基、三苯甲基、四氢吡喃基等取代或未取代的烷基；乙酰基、丙酰基、丁酰基、三甲基乙酰基、苯甲酰基等、噻吩甲酰基等取代或未取代的酰基；甲氧基羰基、叔丁氧基羰基、苄氧基羰基等取代或未取代的酯基；乙硫基、叔丁硫基、苄硫基等取代硫基等巯基的保护基。

氨基、烷氨基、芳基氨基或杂环的氮原子保护基，是指常用的烯丙基、苄基、三苯甲基、(4-甲氧基苯基)二苯基甲基、二苯基甲基等取代或未取代的烷基；甲酰基、乙酰基、三氯乙酰基、三氟乙酰基、吡啶甲酰基、苯甲酰基等取代或未取代的酰基；甲氧基羰基、异丁氧基羰基、叔丁氧基羰基、2,2,2-三氯乙氧基羰基、苄氧基羰基、二苯基甲氧基羰基、苄氧基羰基等酯基；甲磺酰基、苄磺酰基、甲苄磺酰基、2,4,6-三甲基苄磺酰基等取代或未取代的磺酰基等氨基、烷氨基、芳基氨基或杂环的氮原子的保护基。

本发明中的“盐类”只要是药学允许的盐则没有特别的限制，例如与盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、硫酸、磷酸等无机酸成的盐；与乙酸、富马酸、马来酸、琥珀酸、柠檬酸、酒石酸、己二酸、乳酸、甲磺酸、三氟甲磺酸、对甲苯磺酸等有机酸成的盐；与锂、钠、钾等碱金属成的盐；与钙、镁等碱土金属成的盐；与氨、碘甲烷等成的季盐等。

本化合物中存在几何异构体或光学异构体时，这些异构体也包含在本发明的范围内。

另外，本化合物也可以采用水合物或溶剂合物的形式。

本发明优选的例子如下所示。

(1) κ -阿片样物质受体激动剂，含有通式[II]的化合物或其盐作为有效成分，其中通式[II]规定的各基团是从以下的基团中选择的、或由这些基团组合而成

1) R^2 以及 R^3 ：相同或不同，为氢原子、卤素原子、烷基或烷氧基，该烷基可以被卤素原子取代。

2) R^4 以及 R^5 ：相同或不同，为氢原子、烷基、环烷基、羟基或其酯或烷氧基，该烷基可以被烷基、环烷基、芳基、羟基或其酯、烷氧基、羧基或其酯、巯基、烷硫基或杂环所取代，并且上述的烷基或烷氧基可以被羟基或其酯、烷氧基或烷氧基烷氧基所取代。

3) R^4 以及 R^5 ： R^4 与 R^5 结合可以形成吡咯烷环或哌啶环，该吡咯烷环或哌啶环可以被烷基、羟基或其酯、烷氧基或羧基或其酯所取代，另外上述的烷基可以被羟基或其酯或烷氧基所取代。

另外，更优选含有通式[II]规定的各基团为以下基团的化合物或其盐的 κ -阿片样物质受体激动剂

R^1 ：酰基、

R^2 ：为氢原子、卤素原子或烷基，该烷基可以被卤素原子所取代，

R^3 ：为卤素原子或烷氧基、

R^4 ：为氢原子、烷基、环烷基，该烷基可以被烷基、环烷基、芳基、羟基或其酯或烷氧基所取代，上述的烷基可以被羟基或其酯或烷氧基所取代，

R^4 与 R^5 ： R^4 与 R^5 结合可以形成吡咯烷环或哌啶环，该吡咯烷环或哌啶环可以被烷基、羟基或其酯、烷氧基或羧基或其酯所取代，上述的烷基可以被羟基或其酯或烷氧基所取代，

R^5 ：为烷基、羟基或其酯或烷氧基，该烷基可以被环烷基、芳

基、羟基或其酯、烷氧基、羧基或其酯、巯基、烷硫基或杂环所取代，上述的烷氧基可以被羟基、烷氧基或烷氧基烷氧基所取代，

A_1 : 亚烷基。

特别优选含有通式 [II] 规定的各基团为以下基团的化合物或其盐的 κ -阿片样物质受体激动剂

R^1 : 酰基、

R^2 : 为氢原子、卤素原子或烷基，该烷基可以被卤素原子所取代，

R^3 为卤素原子或烷氧基、

R^4 : 为烷基或环烷基，该烷基可以被烷基、环烷基、芳基、羟基或其酯或烷氧基所取代，

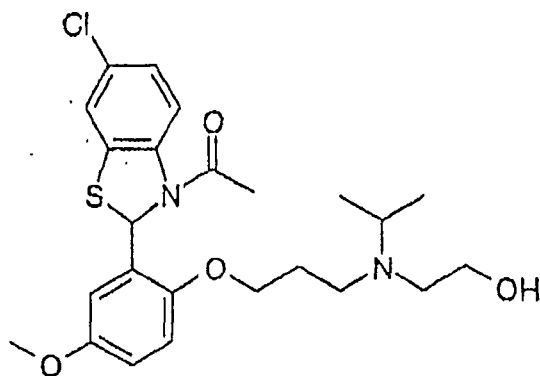
R^4 与 R^5 结合可以形成吡咯烷环，该吡咯烷环可以被烷基、羟基或其酯或烷氧基所取代，再有上述的烷基可以被羟基或其酯或烷氧基所取代，

R^5 : 为烷基、羟基或其酯或烷氧基，该烷基可以被羟基或其酯、烷氧基、巯基或烷硫基所取代，再有上述的烷氧基可以被烷氧基或烷氧基烷氧基所取代，

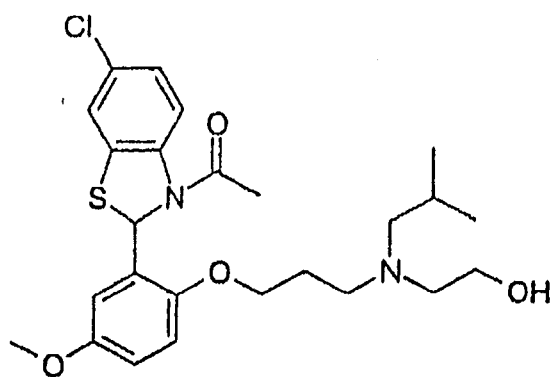
A_1 为亚烷基。

本发明特别优选的具体例，例如是含有下述化合物以及其盐的 κ -阿片样物质受体激动剂。

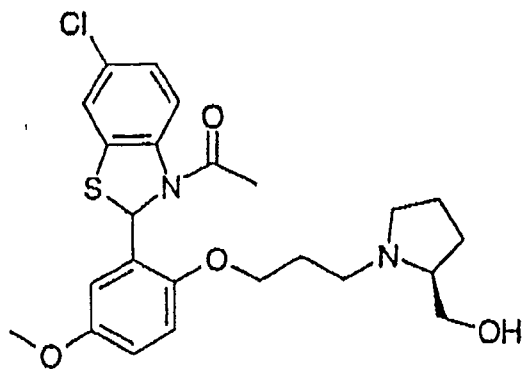
3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-(2-羟基乙基)-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉



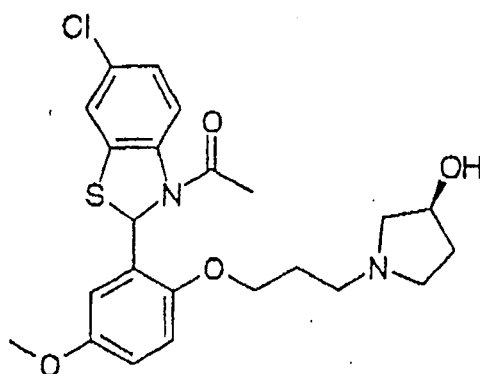
3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-(2-羟基乙基)-N-(2-甲基丙基)氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉



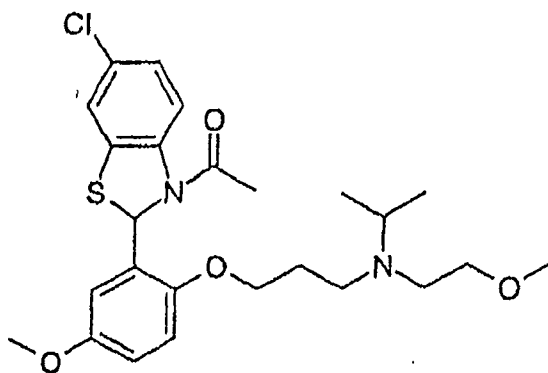
3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-((2S)-2-羟基甲基氧化偶氮苯-1-基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉



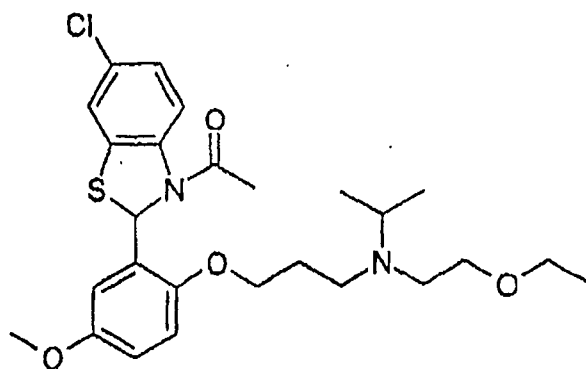
3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-((3S)-羟基氧化偶氮苯-1-基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉



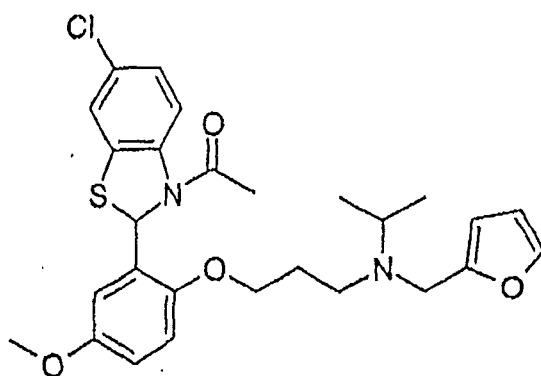
3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-异丙基-N-(2-甲氧基乙基)氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉



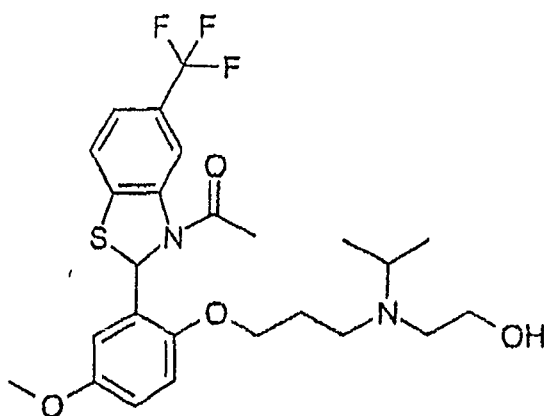
3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-(2-乙氧基乙基)-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉



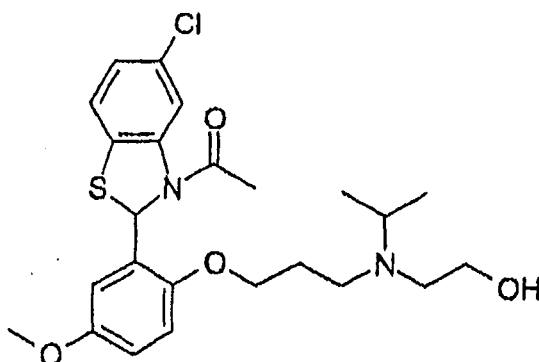
3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-(呋喃-2-基甲基)-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉



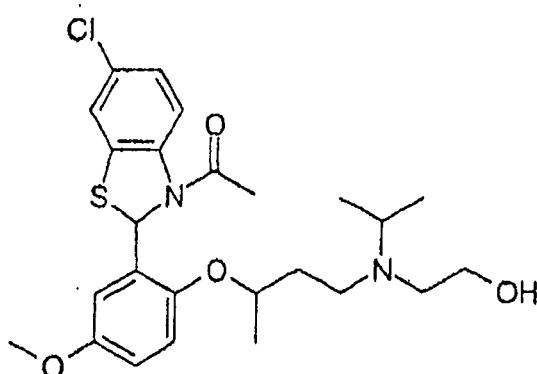
3-乙酰基-2-[2-(3-(N-(2-羟基乙基)-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]-5-三氟甲基苯并噻唑啉



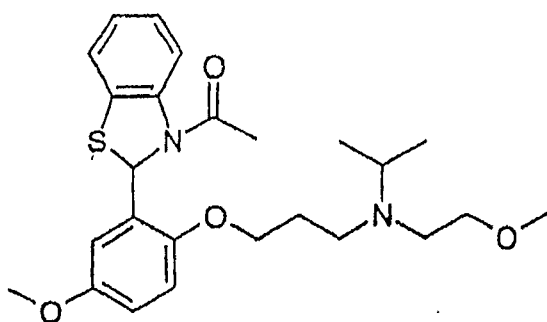
3-乙酰基-5-氯-2-[2-(3-(N-(2-羟基乙基)-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉



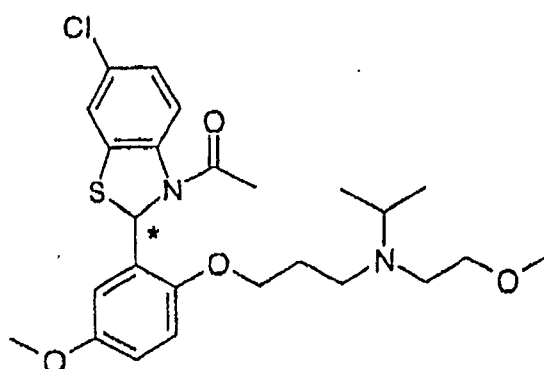
3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-(2-羟基乙基)-N-异丙基氨基)-1-甲基丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉



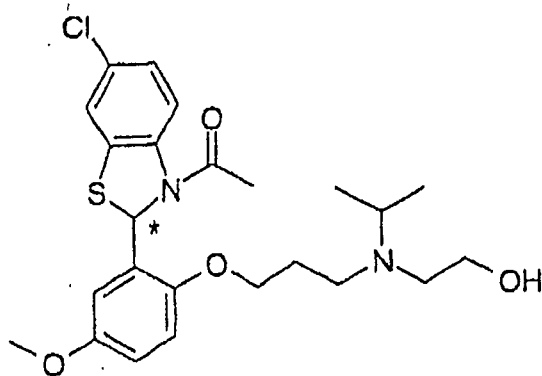
3-乙酰基-2-[2-(3-(N-异丙基-N-(2-甲氧基乙基)氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉



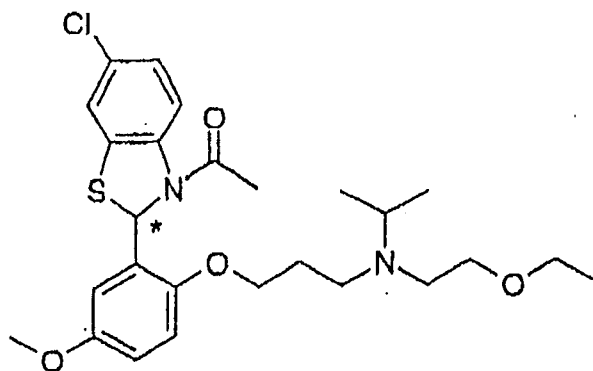
(+)-3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-异丙基-N-(2-甲氧基乙基)氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉



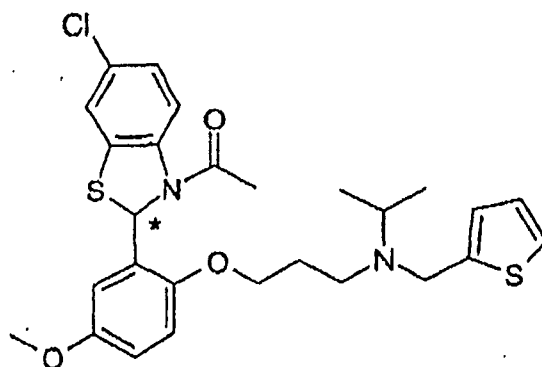
(+)-3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-(2-羟基乙基)-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉



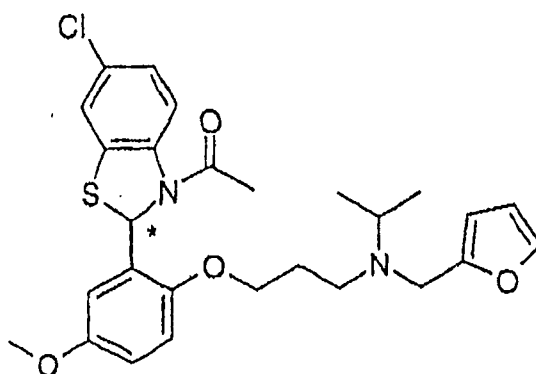
(+)-3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-(2-乙氧基乙基)-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉



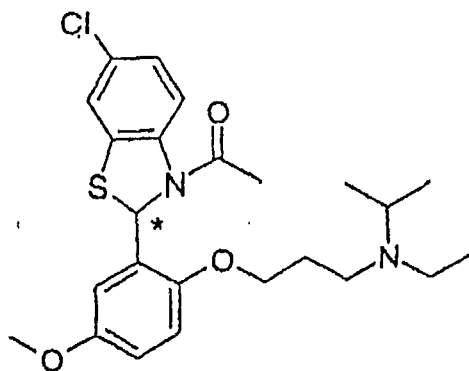
(+)-3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-异丙基-N-(噻吩-2-基甲基)氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉



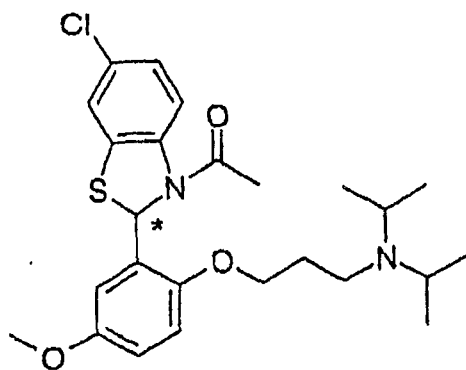
(+)-3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-(噻喃-2-基甲基)-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉



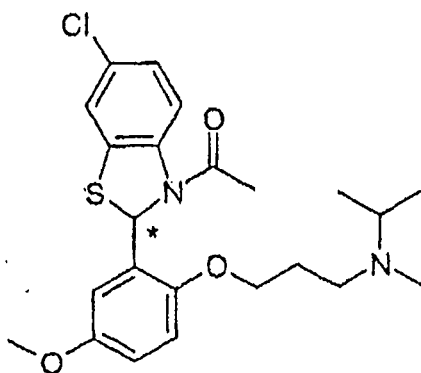
(+)-3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-乙基-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉



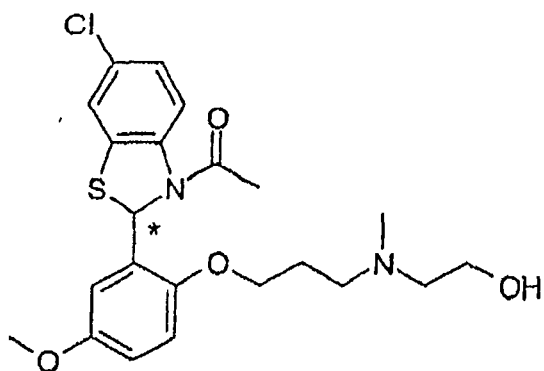
(+)-3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N,N-二异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉



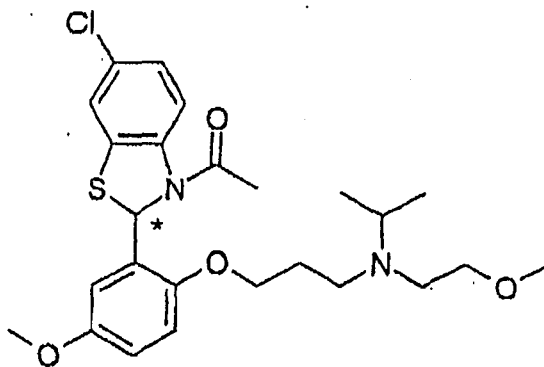
(+)-3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-异丙基-N-甲基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉



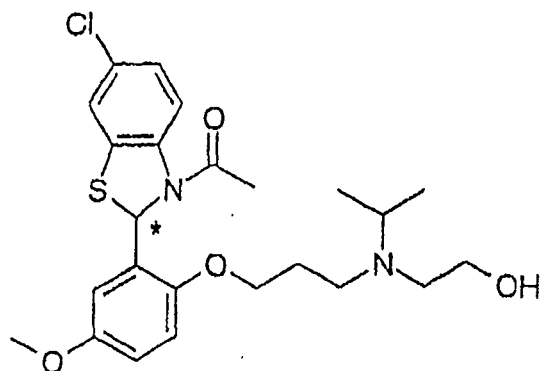
(+)-3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-(2-羟基乙基)-N-甲基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉



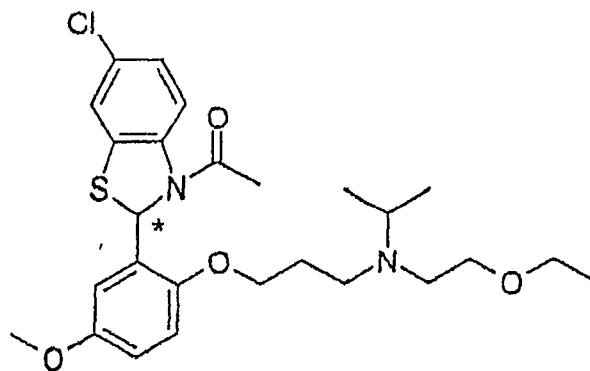
(-)-3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-异丙基-N-(2-甲氧基乙基)氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉



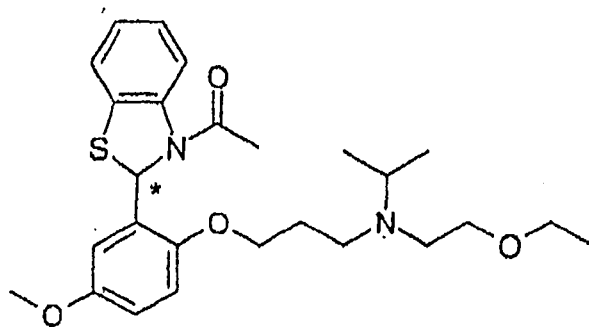
(-)-3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-(2-羟基乙基)-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉



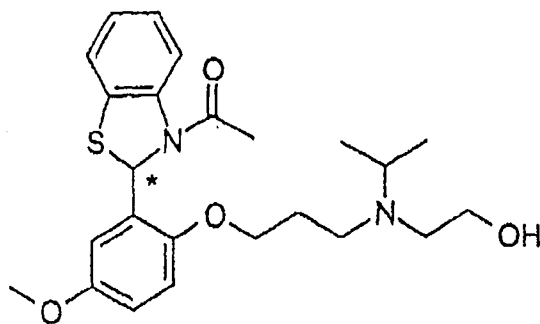
(-)-3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-(2-乙氧基乙基)-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉



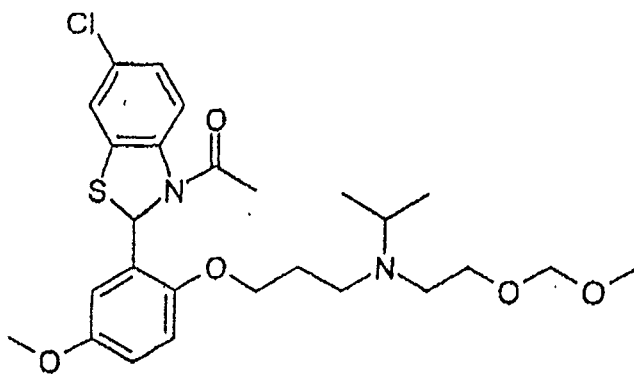
(+)-3-乙酰基-2-[2-(3-(N-(2-乙氧基乙基)-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉



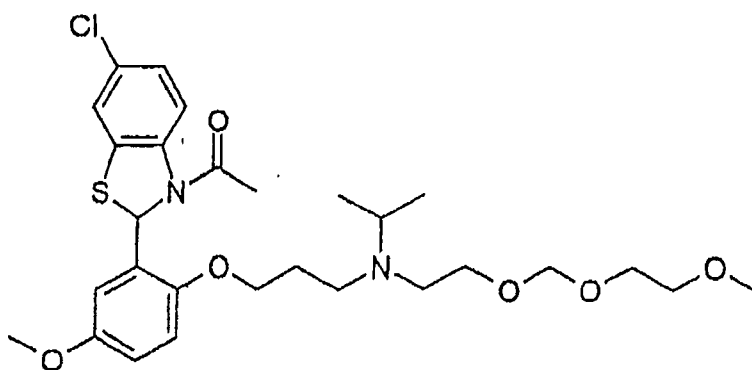
(+)-3-乙酰基-2-[2-(3-(N-(2-羟基乙基)-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉



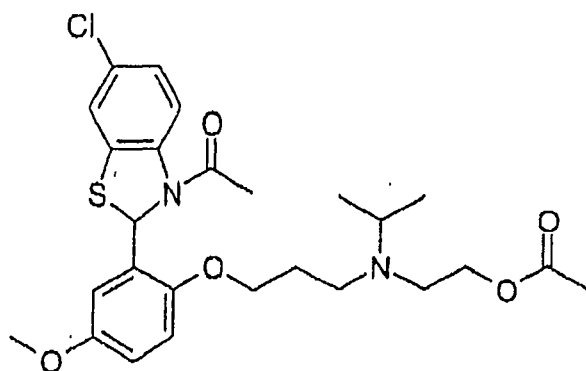
3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-异丙基-(N-(2-甲氧基甲基氧乙基))氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉



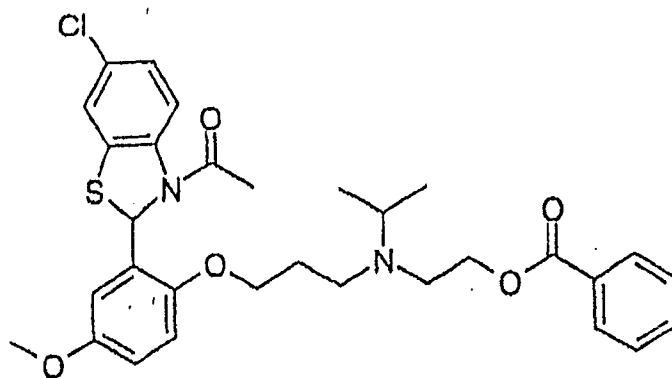
3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-异丙基-N-(2-(2-甲氧基乙氧基甲氧基)乙基)氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉



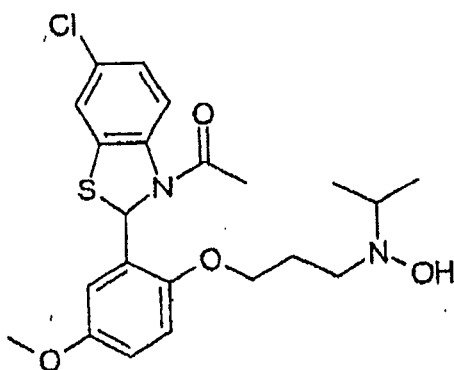
2-[2-(3-(N-(2-乙酰基乙基)-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]-3-乙酰基-6-氯苯并噻唑啉



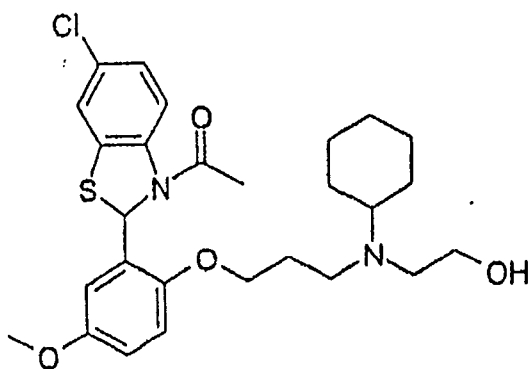
3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-异丙基-N-(2-苯基羧基乙基)氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉



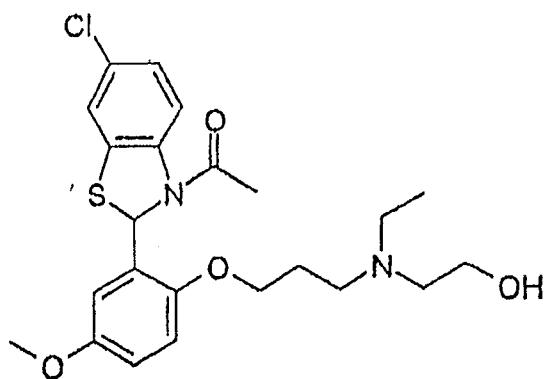
3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-羟基-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉



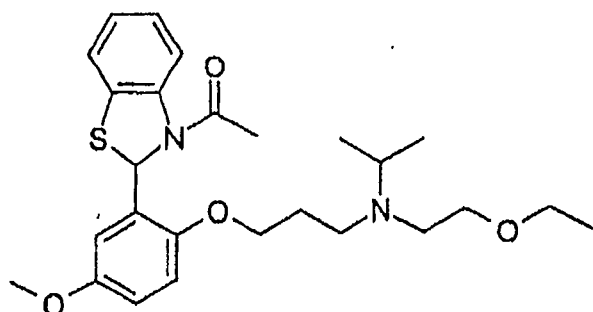
3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-环己基-N-(2-羟基乙基)氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉



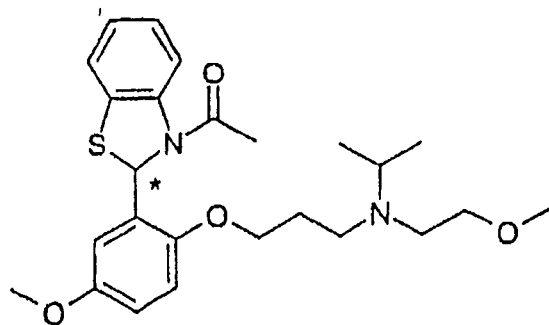
3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-乙基-N-(2-羟基乙基)氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉



3-乙酰基-2-[2-(3-(N-(2-乙氧基乙基)-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉



(+)-3-乙酰基-2-[2-(3-(N-异丙基-N-(2-甲氧基乙基)氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉



式[III]表示的化合物的优选例如下所示。

(1) 通式[III]规定的各基团为以下基团的化合物或其盐

R^1 : 酰基、

R^2 : 氢原子、

R^3 : 烷氧基、

R^4 : 烷基、

R^4 与 R^5 : R^4 与 R^5 结合可以形成被烷氧基或烷氧基烷基所取代

的吡咯烷环、

R^5 : 羟基或其酯、烷氧基或 $-A_2-R^6$ 、

R^6 : 烷氧基、烷氧基烷氧基或烷氧基烷氧基烷氧基、

A_1 以及 A_2 : 为相同或不同的亚烷基。

(2) 通式 [III] 规定的各基团为以下基团的化合物或其盐

R^1 : 酰基、

R^2 : 卤素原子、

R^3 : 烷氧基、

R^4 为烷基、

R^4 与 R^5 : R^4 与 R^5 结合可以形成被羟基或其酯或烷氧基所取代的吡咯烷环、

R^5 : 羟基或其酯、烷氧基、或 $-A_2-R^6$ 、

R^6 : 烷氧基、烷氧基烷氧基或烷氧基烷氧基烷氧基、

A_1 以及 A_2 : 相同或不同的亚烷基。

(3) 通式 [III] 规定的各基团为以下基团的化合物或其盐

R^1 : 酰基、

R^2 : 氢原子或卤素原子、

R^3 : 烷氧基、

R^4 : 异丙基、

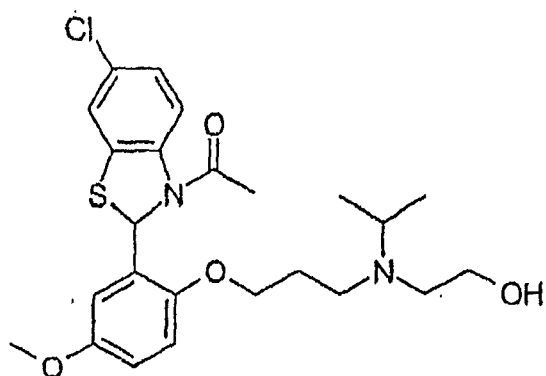
R^5 : $-A_2-R^6$ 、

R^6 : 羟基或其酯、

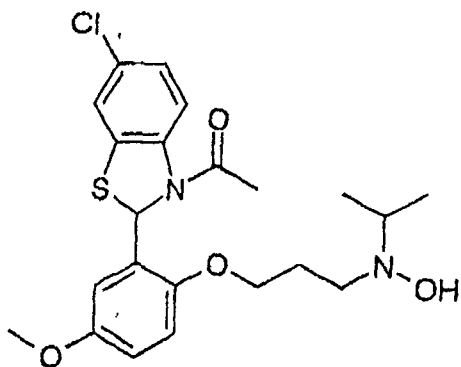
A_1 以及 A_2 : 相同或不同的亚烷基。

式[III]表示的化合物的特别优选的具体例为下述化合物以及其盐类。

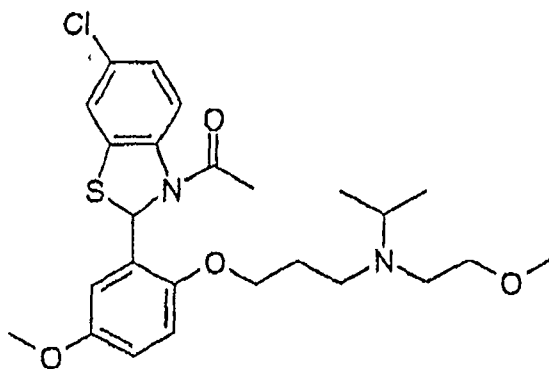
3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-(2-羟基乙基)-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉



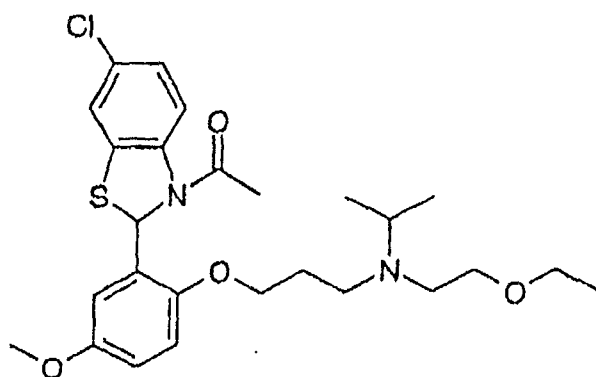
3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-羟基-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉



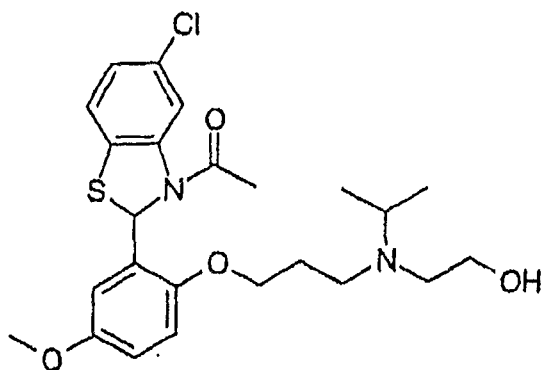
3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-异丙基-N-(2-甲氧基乙基)氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉



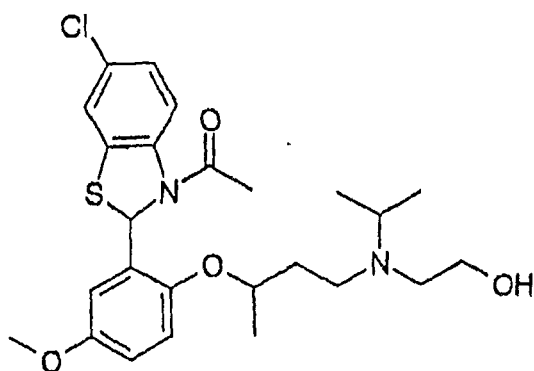
3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-(2-乙氧基乙基)-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉



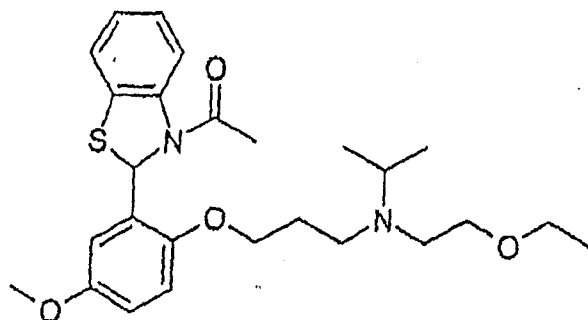
3-乙酰基-5-氯-2-[2-(3-(N-(2-羟基乙基)-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉



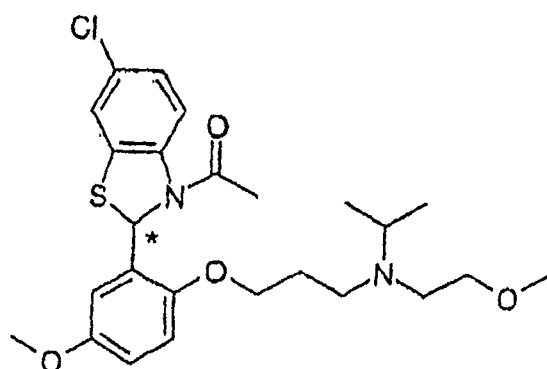
3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-(2-羟基乙基)-N-异丙基氨基)-1-甲基丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉



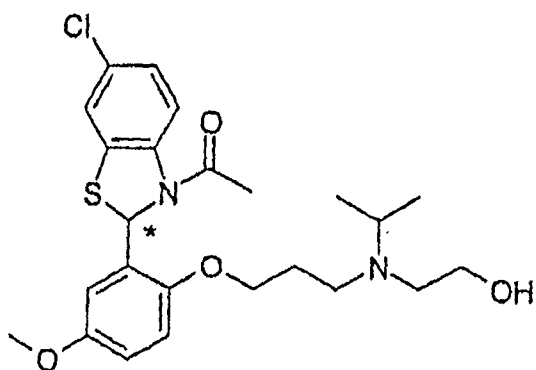
3-乙酰基-2-[2-(3-(N-(2-乙氧基乙基)-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉



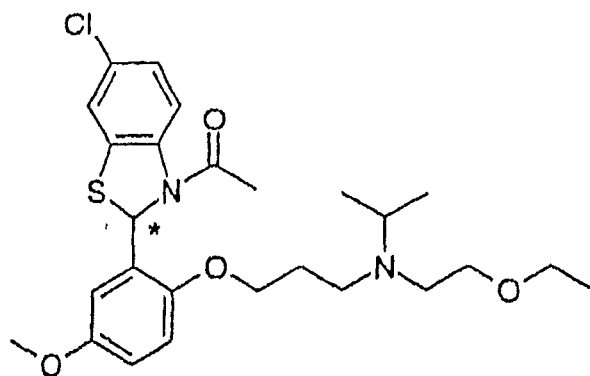
(+)-3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-异丙基-N-(2-甲氧基乙基)氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉



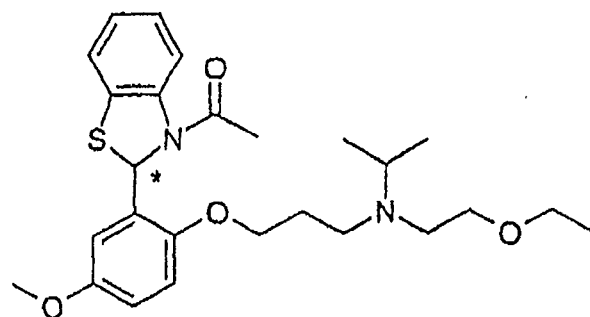
(+)-3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-(2-羟基乙基)-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉



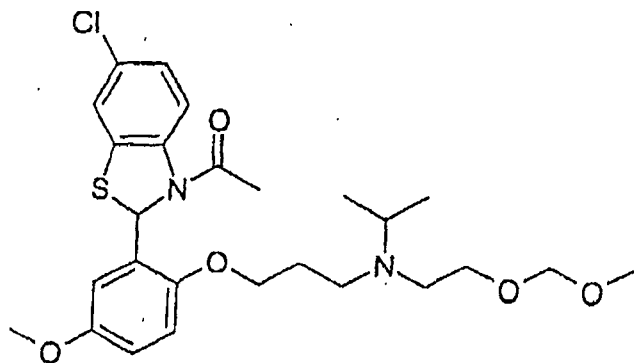
(+)-3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-(2-乙氧基乙基)-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉



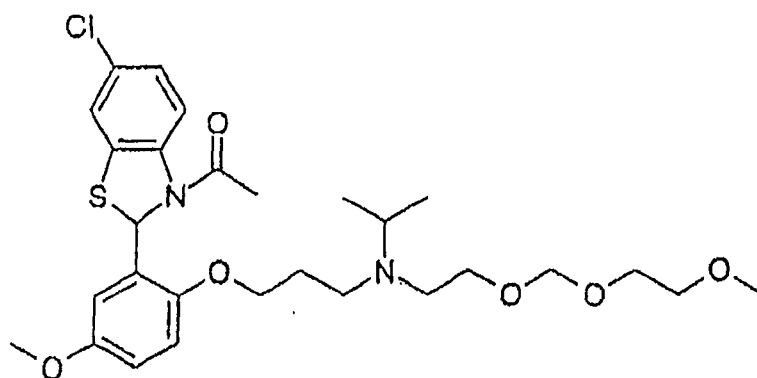
(+)-3-乙酰基-2-[2-(3-(N-(2-乙氧基乙基)-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉



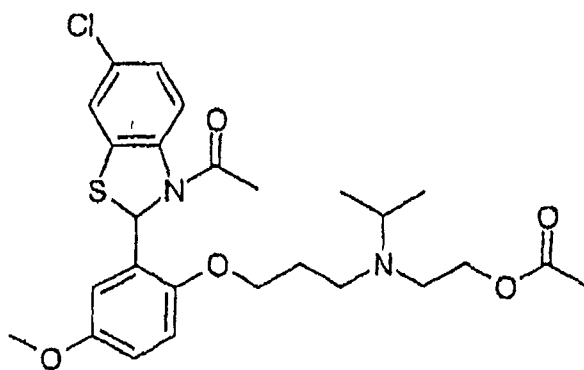
3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-异丙基-(N-(2-甲氧基甲基氧乙基))氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉



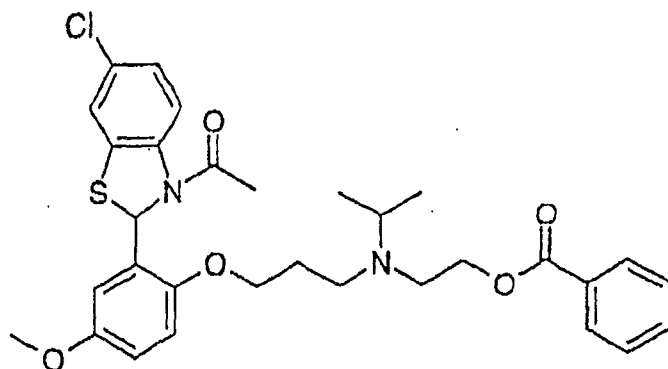
3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-异丙基-N-(2-(2-甲氧基乙氧基甲氧基)乙基)氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉



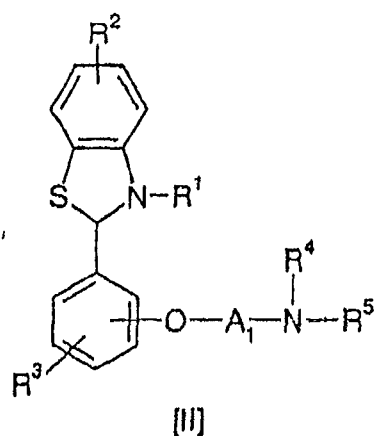
2-[2-(3-(N-(2-乙酰基乙基)-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]-3-乙酰基-6-氯苯并噻唑啉



3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-异丙基-N-(2-苯基羧基乙基)氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉

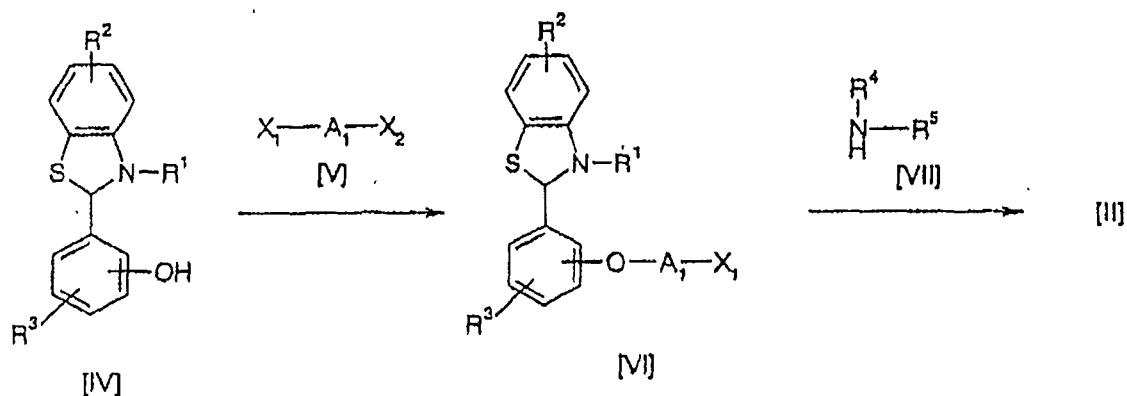


本化合物可以按照特开昭 58-46079、特开昭 59-67276、特开昭 60-139679 或特开昭 62-221679 公报中记载的方法制备，但新化合物的制备方法说明如下。这些化合物并不限于按下述方法制备，可以按照各种常用的制造方法制备。另外，本化合物的详细制备方法在后述的实施例中进行说明（本化合物的制造例部分）。



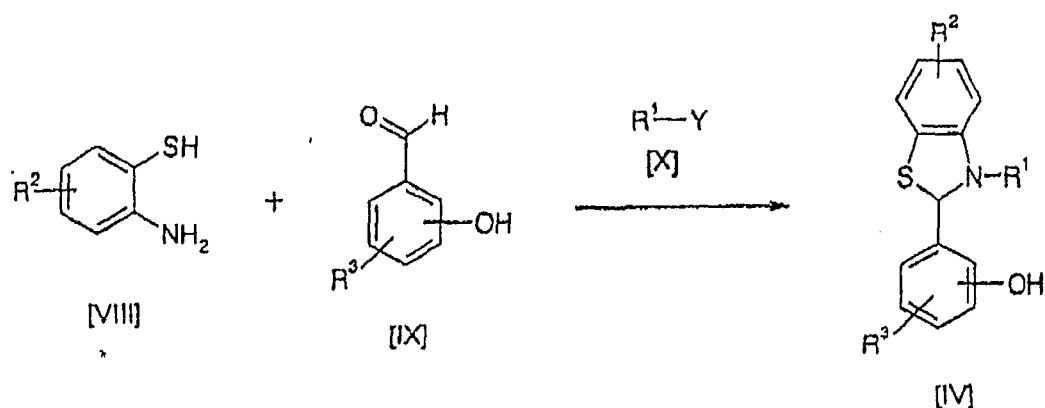
本化合物 [II] 可以按照合成路线 1 合成。即，在氢化钠等碱的存在下、0℃到 80℃的温度范围内，将化合物 [IV] 与卤代烷 [V] 在二甲基甲酰胺 (DMF) 等有机溶剂中反应 30 分钟至 24 小时合成化合物 [VI] 后，将化合物 [VI] 与胺衍生物 [VII] 在 DMF 等有机溶剂中，在碳酸钾等碱的存在下、室温至 80℃的温度范围内反应 30 分钟至 24 小时，可以得到本化合物 [II]。

合成路线 1



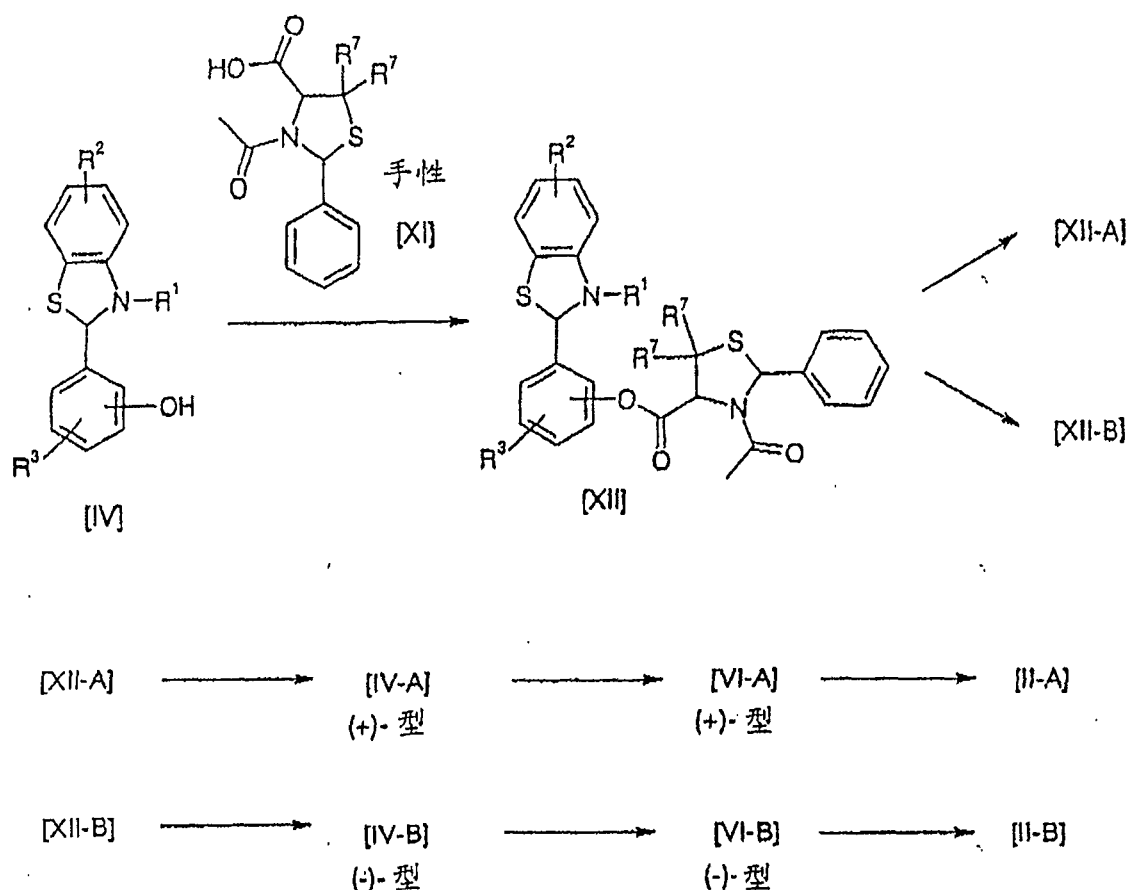
上述化合物 [IV] 可以按照合成路线 2 合成。即，将氨基硫代苯酚衍生物 [VIII] 与醛衍生物 [IX] 在甲苯等有机溶剂中、室温至 80℃ 下反应 30 分钟至 24 小时后，通过用 N-乙酰基咪唑等 R¹ 导入活性体 [X] 将苯并噻唑啉环的氮原子进行酰基化，可以得到化合物 [IV]。

合成路线 2



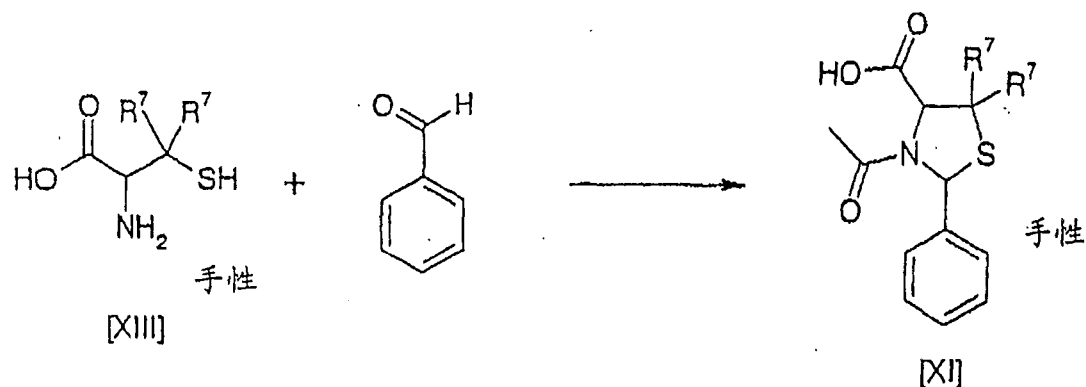
另外化合物 [IV] 可以按照合成路线 3 进行光学拆分, 分别合成光学活性体。即, 将化合物 [IV] 与羧酸衍生物 [XI] 在 DMF 等有机溶剂中, 在二甲基氨基吡啶等催化剂存在下用双环己基碳化二亚胺等缩合剂进行脱水缩合得到化合物 [XII] 后, 将得到的化合物 [XII] 用乙醇等溶剂分离结晶, 可以得到具有非对映异构体关系的光学活性体 [XII-A] 以及光学活性体 [XII-B]。再有通过将光学活性体 [XII-A] 以及光学活性体 [XII-B] 分别进行碱水解, 可以得到具有旋光性为正的光学活性体 [IV-A] 以及旋光性为负的光学活性体 [IV-B]。使用该化合物 [IV-A] 和化合物 [IV-B] 作为合成路线 1 所示方法中的起始原料, 可以得到具有旋光异构体关系的化合物 [VI-A] 以及化合物 [VI-B], 另外通过与式表示的胺衍生物反应, 可以分别得到作为光学活性体的式 [II-A] 与式 [II-B] 表示的化合物。

合成路线 3



上述合成路线 3 使用的羧酸衍生物 [XI], 可以通过合成路线 4 合成。即, 将具有光学活性的氨基硫醇衍生物 [XIII] 在水等溶剂中, 在 0°C 至室温与苯甲醛反应 1 小时至 24 小时后, 将得到的结晶在水等溶剂中, 在乙酸酐等存在下, 室温至 80°C 下反应 30 分钟至 12 小时, 可以得到羧酸衍生物 [XI]。

合成路线 4

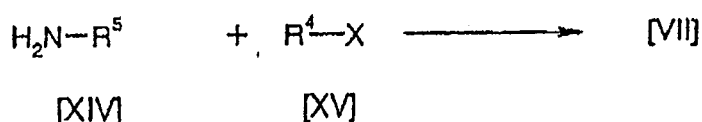


上述合成路线 1 使用的胺衍生物 [VII] 可以按照文献 (特开 2000-344821、Tetrahedron 1996, 52, (10), 3473-86、J.Med.Chem.1973,

16, 736-9、J.Am.Chem.Soc. 1946, 68, 1582) 中记载的方法、合成路线 5、合成路线 6、合成路线 7、合成路线 8 或合成路线 9 合成。

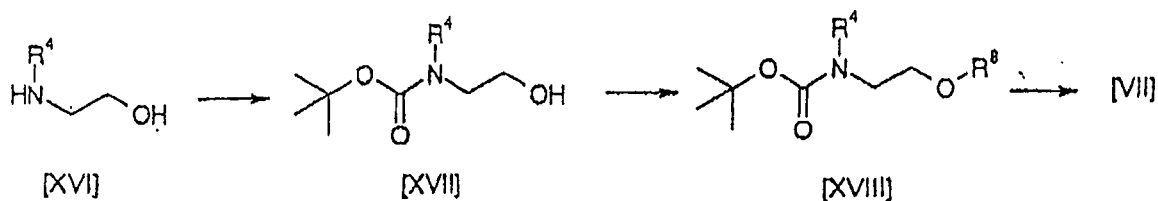
即, 在合成路线 5 中, 将化合物 [XIV] 与卤代烷在 DMF 等有机溶剂中; 在碳酸钾等碱存在下, 室温至 80℃ 反应 30 分钟至 24 小时反应, 可以得到胺衍生物 [VII]。

合成路线 5



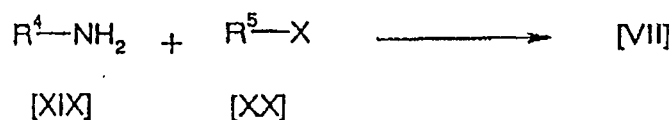
在合成路线 6 中, 将化合物 [XVI] 与二碳酸二丁酯在四氢呋喃等有机溶剂中, 0℃ 至室温反应 30 分钟至 24 小时, 将得到的化合物 [XVII] 与卤代烷在 DMF 等有机溶剂中, 在氢化钠等碱存在下, 0℃ 至室温反应 30 分钟至 24 小时后, 将得到的化合物 [XVIII] 用氯化氢乙酸乙酯溶液等脱保护, 可以得到胺衍生物 [VII]。

合成路线 6



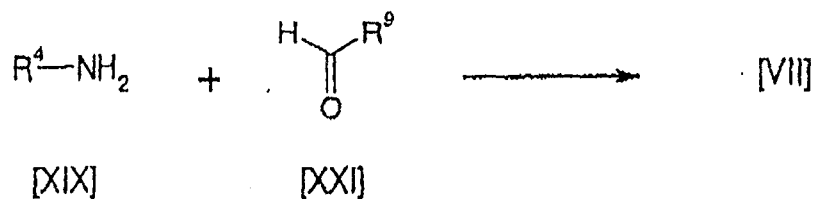
在合成路线 7 中, 将化合物 [XIX] 与化合物 [XX] 在 DMF 等有机溶剂中, 在碳酸钾等碱存在下, 室温至 80℃ 下反应 30 分钟至 24 小时, 可以得到胺衍生物 [VII]。

合成路线 7



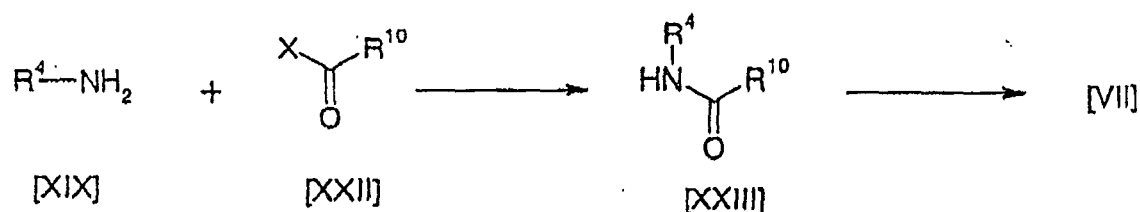
在合成路线 8 中, 将胺衍生物 [XIX] 与醛衍生物 [XXI] 在苯等有机溶剂中, 在无水硫酸钠等存在下, 室温至 60℃ 下反应 1 小时至 24 小时, 然后用硼氢化钠等还原剂还原, 可以得到胺衍生物 [VII]。

合成路线 8



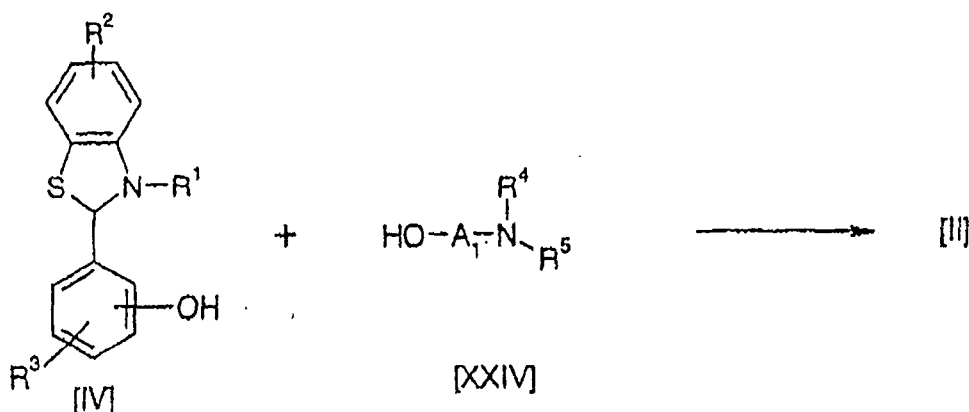
在合成路线 9 中，将胺衍生物 [XIX] 与羰基化合物 [XXII] 在二氯甲烷等有机溶剂中，在 N-甲基吗啉等碱存在下，0℃ 至室温反应 30 分钟至 24 小时，然后将得到的酰胺化合物 [XXIII] 在乙醚等有机溶剂中，用氢化铝锂等还原剂在 0℃ 至 40℃ 下反应 30 分钟至 24 小时，可以得到胺衍生物 [VII]。

合成路线 9



本发明的化合物 [II]，可以按照与合成路线 2 不同的合成路线 10 合成。即，将化合物 [IV] 与醇衍生物 [XXIV] 在四氢呋喃等有机溶剂中，在三苯基磷、偶氮二羧酸二异丙酯等缩合剂存在下，在 0℃ 至 40℃ 下反应 30 分钟至 24 小时，可以得到化合物 [II]。

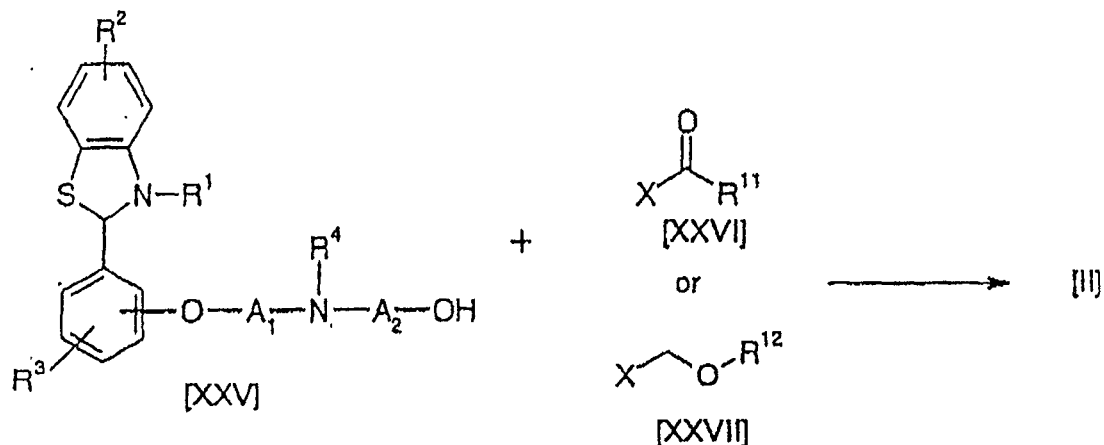
合成路线 10



本发明的化合物 [II]，可以按照与合成路线 2 不同的合成路线 11 合成。即，将化合物 [XXV] (包括在由合成路线 1 合成的化合物 [III] 中的化合物) 与酰基卤 [XXVI] 或烷基卤 [XXVII] 在二氯甲烷等有机

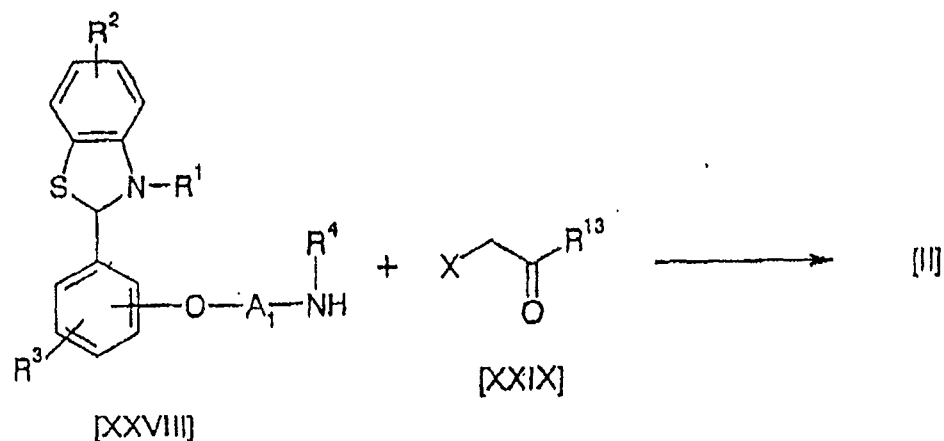
溶剂中，在吡啶等碱存在下，在 0℃ 至 40℃ 下反应 30 分钟至 24 小时反应，可以得到化合物 [II]。

合成路线 1 1



本发明的化合物 [II]，可以按照与合成路线 2 不同的合成路线 1 2 合成。即，将化合物 [XXVIII]（包括在由合成路线 1 合成的化合物 [III] 中的化合物）与烷基卤 [XXIX] 在 DMF 等有机溶剂中，在碳酸钾存在下，室温至 80℃ 下反应 30 分钟至 24 小时，可以得到化合物 [II]。

合成路线 1 2



通过上述合成路线制造的本化合物，可以使用常用的技术得到上述的盐。

为了发现本化合物的新的药理作用，在本化合物的 GTP 结合活性测定体系中实施了对 κ-阿片样物质受体的激动剂活性试验，对在这

些试验中的本化合物效果进行了评价研究。其具体情况在后述的实施例（药理试验项）中进行说明，结果发现本化合物具有优良的 κ -阿片样物质受体激动剂活性（作用）。另外，为确认该具有 κ -阿片样物质受体激动剂作用的本化合物具有镇痛效果，采用小鼠乙酸上升（rising）法实施抗侵害刺激作用试验。结果发现本化合物具有优良的镇痛效果。

如上所述，对 κ -阿片样物质受体的激动剂作用与镇痛或止痒作用密切相关，可以期待作为控制基于以下疾病产生的疼痛或搔痒的药物，这些疾病包括：风湿性疾病如慢性风湿性关节炎、全身性红斑狼疮、变形性关节病、痛风、风湿热等。

本化合物可以经口或非经口给药。给药剂型为片剂、胶囊剂、颗粒剂、散剂、注射剂、滴眼剂等，可以使用常用的技术制成制剂。

例如在制备片剂、胶囊剂、颗粒剂、散剂等经口制剂时，可以根据需要添加乳糖、甘露糖醇、淀粉、结晶纤维素、轻质无水硅酸、碳酸钙、磷酸氢钙等赋形剂；硬脂酸、硬脂酸镁、滑石等润滑剂；淀粉、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮等粘合剂；羧甲基纤维素、低取代度羟丙基纤维素、柠檬酸钙等崩解剂；羟丙基甲基纤维素、聚乙二醇、硅酮树脂等包衣剂；对羟基苯甲酸乙酯、苯甲醇等稳定化剂；甜味剂、酸味剂、香料等矫味矫臭剂等进行调剂。

另外在制备注射剂、滴眼剂等非经口剂时，可以根据需要使用氯化钠、浓甘油等等张化剂，磷酸钠、乙酸钠等缓冲剂；吐温80、聚乙二醇40、聚氧乙烯硬化蓖麻油等表面活性剂、柠檬酸钠、依地酸钠等稳定化剂；氯苄烷铵、对羟基苯甲酸酯类等防腐剂等进行调剂。

本化合物的给药量，可以根据症状、年龄、剂型等进行适当选择。例如经口制剂通常1日给药0.1~5000mg、优选1~1000mg，1次或分数次给药。

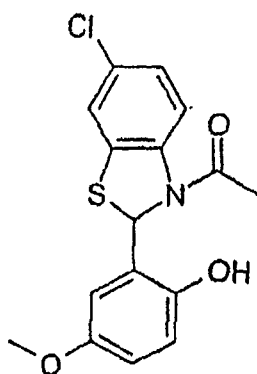
具体实施方式

下面是本化合物的制造例、制剂例以及药理试验的结果。另外，

这些例子的目的是为了更好地了解本发明，但本发明的范围并不局限于此。

参考例 1

3-乙酰基-6-氯-2-(2-羟基-5-甲氧基苯基)苯并噻唑啉 (参考化合物 1 - 1)

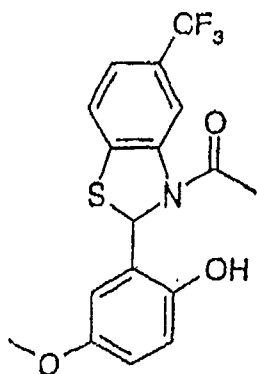


在氮气气流下，在 2-氨基-5-氯硫代苯酚 (67.7g, 427mmol) 的甲苯 (117ml)、甲醇 (13ml) 溶液中，在室温添加 2-羟基-5-甲氧基苯甲醛 (65.0g, 427mmol) 的甲苯 (59ml) 甲醇 (7ml) 溶液，50~70℃ 下搅拌 40 分钟。恢复至室温后，加入 N-乙酰基咪唑 (100g, 908mmol)，追加甲苯 (65ml)。在室温搅拌一夜后，在反应液中加入氯仿 (2000ml)、1N-盐酸 (650ml x 2) 萃取。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液 (650ml x 2)、饱和食盐水 (650ml) 洗涤，用无水硫酸镁脱水后，过滤减压浓缩滤液。将残留物在氯仿 (650ml) 中悬浊，在室温静置一夜。滤取析出的结晶，得到标题化合物 76.1g (53%)。

IR (KBr) 3296, 3072, 1636, 1502, 1456, 1444, 1374, 1320, 1272, 1195, 1037, 799 cm^{-1}

参考例 2

3-乙酰基-2-(2-羟基-5-甲氧基苯基)-5-三氟甲基苯并噻唑啉 (参考化合物 2 - 1)

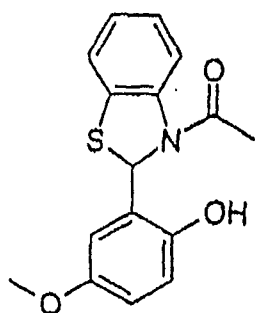


按参考例 1 同样反应, 用 2-氨基-4-三氟甲硫基苯酚 (3.3g) 得到标题化合物 2.2g (47%)。

IR (KBr) 3362, 1660, 1506, 1429, 1332 cm^{-1}

参考例 3

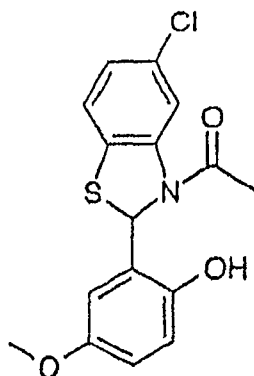
3-乙酰基-2-(2-羟基-5-甲氧基苯基)苯并噻唑啉 (参考化合物 3 - 1)



按参考例 1 同样反应, 用 2-氨基硫代苯酚 (50.0g) 得到标题化合物 92.9g (77%)。

参考例 4

3-乙酰基-5-氯-2-(2-羟基-5-甲氧基苯基)苯并噻唑啉 (参考化合物 4 - 1)

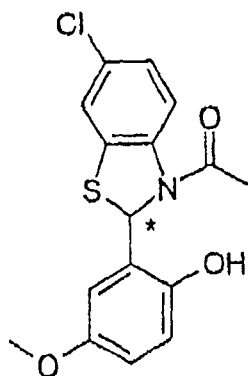


在在氮气气流下，在 2-氨基-4-氯硫代苯酚（10.5g, 65.7mmol）的甲醇（20ml）溶液中，在室温添加 2-羟基-5-甲氧基苯甲醛（10.0g, 65.7mmol）的甲醇（20ml）溶液，在室温搅拌 50 分钟后，滤取析出的结晶。在得到的结晶中加入乙酸酐（20ml, 212mmol）室温搅拌一夜后，将反应液减压浓缩。在残留物中加入甲醇（60ml）、水（10ml）、碳酸钾（5.0g），在室温搅拌一夜后，将反应液减压浓缩。残留物中加入乙酸乙酯（300ml）、1N-盐酸（200ml）萃取。将有机层用饱和食盐水（150ml）洗涤，用无水硫酸镁脱水后，过滤、减压浓缩滤液。将残留物通过硅胶柱色谱法（流动相：己烷/乙酸乙酯 = 3/1）纯化，得到标题化合物 7.7g（60%）。

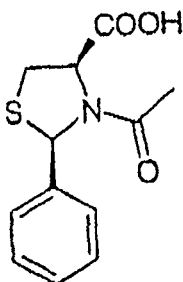
IR (neat) 3307, 2953, 1650, 1505, 1464, 1434, 1409, 1383, 1284, 1042, 809, 756 cm^{-1}

参考例 5

(+)-3-乙酰基-6-氯-2-(2-羟基-5-甲氧基苯基)苯并噻唑啉(参考化合物 5 - 1)



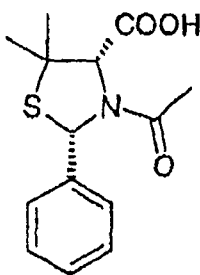
(a) (2R,4R)-3-乙酰基-2-苯基-4-噻唑烷羧酸 (参考化合物 5 - 1 a)



在 L-半胱氨酸 (400g, 2.28mol) 的水 (1500ml) 溶液中, 在室温依次加入氢氧化钠 (91.2g, 2.28mol) 的水 (1500ml) 溶液、苯甲醛 (232ml) 的甲醇 (1500ml) 溶液, 搅拌 15 分钟。在室温放置一夜后, 滤取析出的结晶, 干燥。在所得到的结晶的水 (1200ml) 溶液中, 60℃ 下用 25 分钟滴加乙酸酐 (1000ml, 11.4mol)。在同样的温度下搅拌 15 分钟后, 冰冷却下放置一夜。滤取析出的结晶, 干燥, 得到标题化合物 261.2g (46%)。

IR (KBr) cm^{-1} 1717, 1603, 1419, 1281, 1236, 1214

(b) (2S,4S)-3-乙酰基-5,5-二甲基-2-苯基-4-噻唑烷羧酸 (参考化合物 5 - 1 b)

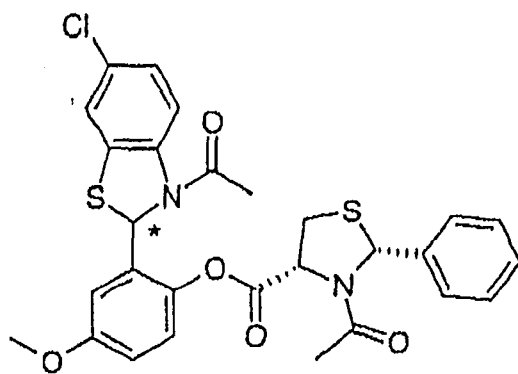


在 D-青霉胺 (150g, 1.01mol) 的水 (900ml) 溶液中, 室温加入苯甲醛 (102ml, 1.01mol) 的乙醇 (300ml) 溶液。在室温搅拌 15 分钟、冰冷却下搅拌 1.5 小时后, 滤取析出的结晶, 干燥。在所得到的结晶的水 (700ml) 溶液中 60℃ 下用 15 分钟滴加乙酸酐 (480ml, 5.05mol)。在同样的温度下搅拌 15 分钟后, 室温搅拌 15 分钟、冰冷却下搅拌 1.5 小时, 滤取析出的结晶, 干燥, 得到标题化合物 252.3g

(89%)。

IR (neat) 3392, 2920, 1730, 1618, 1411, 1196, 1178, 732 cm^{-1}

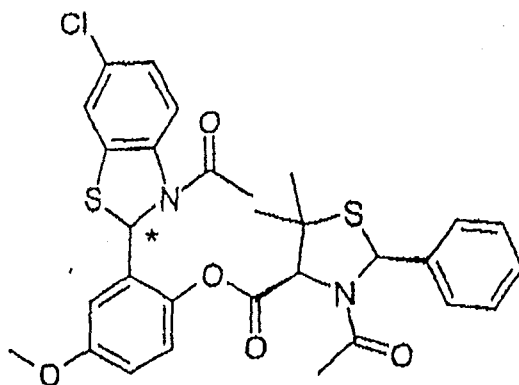
(c) (+)-3-乙酰基-2-[2-((2R,4R)-3-乙酰基-2-苯基噻唑烷-4-基羰基氧)-5-甲氧基苯基]-6-氯苯并噻唑啉 (参考化合物 5 - 1 c)



在 3-乙酰基-6-氯-2-(2-羟基-5-甲氧基苯基)苯并噻唑啉 (5.24g, 1.56mmol) 的无水 DMF (60ml) 溶液中, 室温加入(2R,4R)-3-乙酰基-2-苯基-4-噻唑烷羧酸 (5.87g, 2.34mmol)、N,N-二甲基氨基吡啶 (290mg, 2.34mol)。冰冷却后, 加入双环己基碳化二亚胺 (3.54g, 1.71mmol), 在冰冷却下搅拌 1 小时、室温搅拌 2 小时。冰冷却后, 加入水 (1ml) 在室温搅拌, 然后减压馏去反应液, 在残留物中加入氯仿 (30ml)。滤除不溶物, 在母液中加入水 (120ml), 用氯仿 (50ml) 萃取。将有机层用 10% 柠檬酸水溶液 (120ml)、饱和碳酸氢钠水溶液 (120ml)、饱和食盐水 (100ml) 依次洗涤, 用无水硫酸镁脱水。减压馏去氯仿, 在残留物中加入氯仿 (15ml), 滤除不溶物, 减压馏去母液。在残留物中加入乙醇 (600ml), 加热溶解后, 在室温静置一夜。滤取析出的结晶, 干燥, 得到标题化合物 3.87g (43%)。

IR (KBr) 3425, 1765, 1673, 1654, 1576, 1492, 1463 1142 cm^{-1}

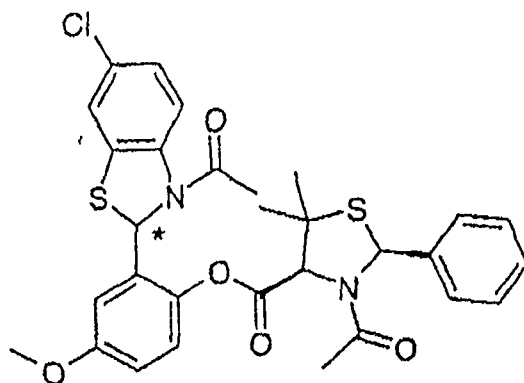
(d-1) (+)-3-乙酰基-2-[2-((2S,4S)-3-乙酰基-5,5-二甲基-2-苯基噻唑烷-4-基羰基氧)-5-甲氧基苯基]-6-氯苯并噻唑啉(参考化合物 5 - 1 d - 1)



在 3-乙酰基-6-氯-2-(2-羟基-5-甲氧基苯基)苯并噻唑啉 (127g, 0.38mol) 的无水 DMF (500ml) 溶液中, 室温加入 (2S,4S)-3-乙酰基-5,5-二甲基-2-苯基-4-噻唑烷羧酸 (102g, 0.38mol) 的无水 DMF (500ml) 溶液。在氮气氛围中, 室温边搅拌边加入 N,N-二甲基氨基吡啶 (5.58g, 45.7mmol)。冰冷却后加入偶氮二羧酸二乙酯 (87g, 0.50mol) 后, 冰冷却下搅拌 15 分钟、室温搅拌 1 小时后, 再在内温约 40℃ 下搅拌 3 天。将反应液减压浓缩后, 在残留物中加入 10% 柠檬酸水溶液 (1000ml), 用乙酸乙酯 (1000ml) 萃取。将有机层用水 (1000ml)、饱和食盐水 (1000ml) 洗涤, 用硫酸镁脱水。减压馏去乙酸乙酯后, 在残留物中加入混合溶剂 (乙醇/二异丙醚 = 200ml/1000ml), 加热溶解后, 在室温静置一夜。滤除析出的非对映异构体的另一方后, 减压馏去母液。将残留物通过硅胶柱色谱法 (流动相: 己烷/乙酸乙酯 = 1/1) 纯化, 得到标题化合物 78.0g (43%)。

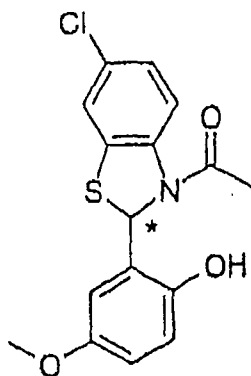
IR (neat) 3009, 1679, 1650, 1495, 1464, 1380, 1322, 1176, 1140, 757 cm^{-1}

(d-2) (+)-3-乙酰基-2-[2-((2S,4S)-3-乙酰基-5,5-二甲基-2-苯基噻唑烷-4-基羧基氧)-5-甲氧基苯基]-6-氯苯并噻唑啉 (参考化合物 5 - 1 d)



在 3-乙酰基-6-氯-2-(2-羟基-5-甲氧基苯基)苯并噻唑啉 (5g, 14.9mmol) 的无水 DMF (20ml) 溶液中, 室温加入 (2S,4S)-3-乙酰基-5,5-二甲基-2-苯基-4-噻唑烷羧酸 (6.2g, 22.2mmol)。在氮气氛围中, 室温边搅拌边加入 N,N-二甲基氨基吡啶 (270mg, 2.21mmol)。冰冷却后, 加入双环己基碳化二亚胺 (3.1g, 15.0mmol), 冰冷却下搅拌 15 分钟, 室温搅拌 3 天后在反应液中加入乙酸乙酯 (100ml)、水 (100ml), 在室温搅拌。滤除析出的不溶物后, 母液用 10% 柠檬酸 (100ml)、水 (100ml)、饱和食盐水 (100ml) 依次洗涤, 用无水硫酸镁脱水。减压馏去乙酸乙酯后, 在残留物中加入乙醇 (50ml), 加热溶解后, 在室温静置一夜。滤除析出的非对映异构体的另一方后, 减压下浓缩母液, 将残留物通过硅胶柱色谱法 (流动相: 己烷/乙酸乙酯 = 1/1) 纯化, 得到标题化合物 4.2g (47%)。

(e) (+)-3-乙酰基-6-氯-2-(2-羟基-5-甲氧基苯基)苯并噻唑啉 (参考化合物 5 - 1)



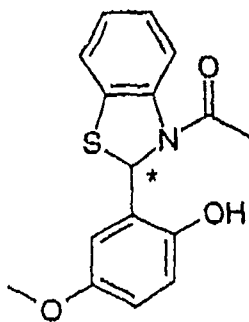
在 (+)-3-乙酰基-2-[2-((2S,4S)-3-乙酰基-5,5-二甲基-2-苯基噻唑烷-4-基羧基氧)-5-甲氧基苯基]-6-氯苯并噻唑啉 (193g, 0.32mol) 的 DMF

(2000ml) 溶液中, 冰冷却下滴加 1N-氢氧化钠水溶液 (970ml), 搅拌 30 分钟。同样的温度下在反应液中加入 1N-盐酸成酸性后, 用乙酸乙酯 (4000ml) 萃取。将有机层用饱和食盐水 (4000ml) 洗涤, 用无水硫酸镁脱水。减压馏去乙酸乙酯后, 在残留物中加入氯仿 (400ml), 滤取析出的结晶, 干燥, 得到标题化合物 55.9g。减压浓缩母液, 重复同样的操作, 得到最终的标题化合物 79.5g (74%)。

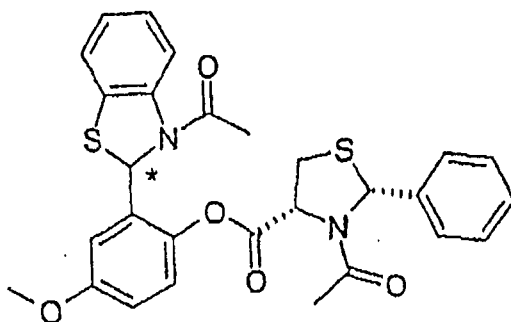
IR (neat) 3068, 1644, 1466, 1384, 1277, 1257, 1196, 1091, 808 cm^{-1}

参考例 6

(+)-3-乙酰基-2-(2-羟基-5-甲氧基苯基)苯并噻唑啉 (参考化合物 6 - 1)



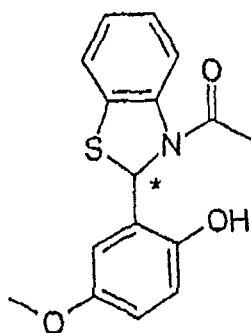
(a)(+)-3-乙酰基-2-[2-((2R,4R)-3-乙酰基-2-苯基噻唑烷-4-基羧基氧)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 (参考化合物 6 - 1 a)



按参考例 5 的 (c) 同样反应, 用 3-乙酰基-2-(2-羟基-5-甲氧基苯基)苯并噻唑啉 (27.4g) 得到标题化合物 20.0g (83%)。

IR (KBr) 3039, 2933, 1765, 1674, 1657, 1587, 1491, 1465 cm^{-1}

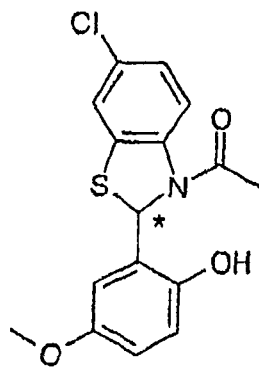
(b) (+)-3-乙酰基-2-(2-羟基-5-甲氧基苯基)苯并噻唑啉 (参考化合物 6 - 1)



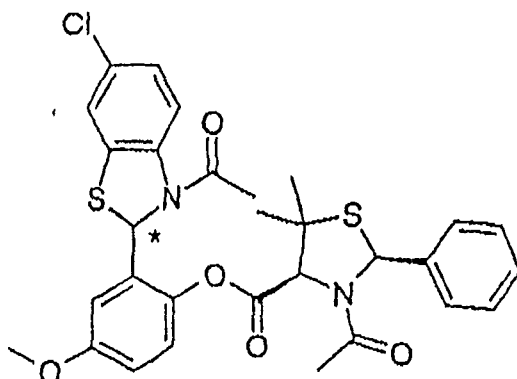
按参考例 5 的 (e) 同样反应, 用 (+)-3-乙酰基-2-[2-((2R,4R)-3-乙酰基-2-苯基噻唑烷-4-基羰基氧)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 (19.9g) 得到标题化合物 10.6g (95%)。

参考例 7

(-)-3-乙酰基-6-氯-2-(2-羟基-5-甲氧基苯基)苯并噻唑啉 (参考化合物 7 - 1)



(a) (-)-3-乙酰基-2-[2-((2S,4S)-3-乙酰基-5,5-二甲基-2-苯基噻唑烷-4-基羰基氧)-5-甲氧基苯基]-6-氯苯并噻唑啉 (参考化合物 7 - 1 a)

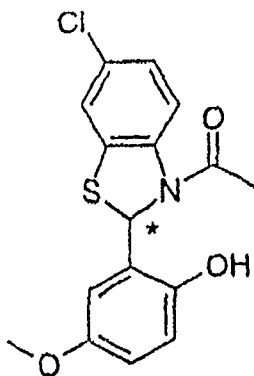


在 3-乙酰基-6-氯-2-(2-羟基-5-甲氧基苯基)苯并噻唑啉 (127g, 0.38mol) 的无水 DMF (500ml) 溶液中, 室温加入 (2S,4S)-3-乙酰基-5,5-二甲基-2-苯基-4-噻唑烷羧酸 [参考例 4(b) 记载的化合物] (102g, 0.38mol) 的无水 DMF (500ml) 溶液。在氮气氛围中室温边搅拌边加入 N,N-二甲基氨基吡啶 (5.58g, 45.7mmol)。冰冷却后, 加入偶氮二羧酸二乙酯 (87g, 0.50mol)。冰冷却下搅拌 15 分钟, 室温搅拌 1 小时后, 再在内温约 40℃ 下搅拌 3 天。将反应液减压浓缩后, 在残留物中加入 10% 柠檬酸水溶液 (1000ml), 用乙酸乙酯 (1000ml) 萃取。将有机层用水 (1000ml)、饱和食盐水 (1000ml) 洗涤, 用硫酸镁脱水后, 减压馏去乙酸乙酯。在残留物中加入混合溶剂 (乙醇/二异丙醚 = 200ml/1000ml), 加热溶解后, 在室温静置一夜。滤取析出的结晶, 干燥, 得到标题化合物 34.7g。

减压浓缩母液后, 将残留物通过硅胶柱色谱法 (流动相: 己烷/乙酸乙酯 = 1/1) 纯化, 得到标题化合物 43.8g。 (总计 43%)

IR (neat) 3008, 1680, 1654, 1494, 1464, 1383, 1139, 755 cm^{-1}

(b) (-)-3-乙酰基-6-氯-2-(2-羟基-5-甲氧基苯基)苯并噻唑啉 (参考化合物 7-1)

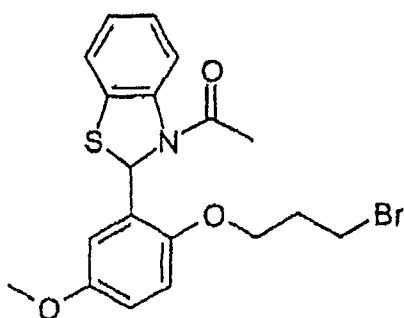


按参考例 4 (e) 同样反应, 用 (-)-3-乙酰基-2-[2-((2S,4S)-3-乙酰基-5,5-二甲基-2-苯基噻唑烷-4-基羰基氧)-5-甲氧基苯基]-6-氯苯并噻唑啉 (78.3g) 得到标题化合物 33.7g (77%)。

IR (KBr) 3068, 1643, 1509, 1467, 1385, 1350, 1277, 1196, 1092, 808 cm^{-1}

参考例 8

3-乙酰基-2-[2-(3-溴丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 (参考化合物 8 - 1)

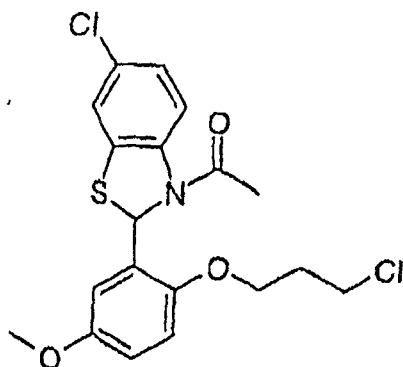


在 3-乙酰基-2-(2-羟基-5-甲氧基苯基)苯并噻唑啉 (30.0g, 8.93mmol) 的 2-丙醇溶液 (200ml) 中, 加入碳酸钾 (27.5g, 19.9mmol)、1,3-二溴丙烷 (105ml, 1.03mol)。加热回流 2 小时, 冷却至室温后, 加入水 (300ml), 用乙酸乙酯 (500ml) 萃取 2 次。乙酸乙酯层用饱和食盐水 (100ml) 洗涤 2 次, 用无水硫酸镁脱水后, 过滤浓缩。将残留物通过硅胶柱色谱法 (流动相: 己烷/乙酸乙酯 = 2/1) 纯化。在得到的油状物中加入二异丙醚, 加热回流, 溶解。放冷后, 滤取析出的结晶, 得到标题化合物 32.1g (76%)。

IR (KBr) 2952, 1672, 1591, 1576, 1499, 1468, 1379, 1278, 1210 cm^{-1}

参考例 9

3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-氯丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉(参考化合物 9 - 1)

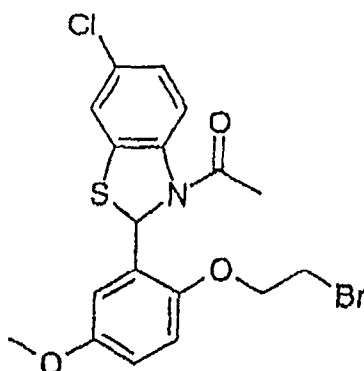


氮气氛围中在 60% 氢化钠 (680mg, 17.0mmol) 的 DMF (15ml) 溶液中, 冰冷却下依次加入 3-乙酰基-6-氯-2-(2-羟基-5-甲氧基苯基) 苯并噻唑啉 (4.68g, 14.4mmol) 的 DMF (15ml) 溶液、1-溴-3-氯丙烷 (4.2ml, 167mmol)。在 50℃ 下搅拌 1 小时后, 放冷至室温。在反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (5ml)、水 (50ml), 用乙酸乙酯 (50ml) 萃取 2 次。乙酸乙酯层用饱和食盐水 (30ml) 洗涤 2 次, 无水硫酸镁脱水后, 过滤, 减压浓缩。在得到的油状物中加入甲醇, 加热溶解。放冷后, 滤取析出的结晶, 得到标题化合物 5.39g (94%)。

IR (KBr) 2912, 1676, 1458, 1373, 1281, 1206, 1026 cm^{-1}

参考例 10

3-乙酰基-6-氯-2-[2-(2-溴乙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉(参考化合物 10 - 1)

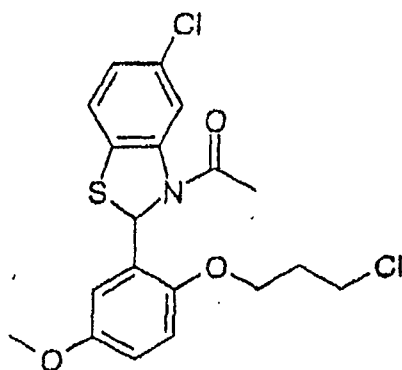


按参考例 7 同样反应, 用 3-乙酰基-6-氯-2-(2-羟基-5-甲氧基苯基)苯并噻唑啉 (2.5g) 得到标题化合物 2.2g (67%)。

IR (KBr) 1666, 1574, 1498, 1464, 1377, 1216 cm^{-1}

参考例 1 1

3-乙酰基-5-氯-2-[2-(3-氯丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉(参考化合物 1 1 - 1)

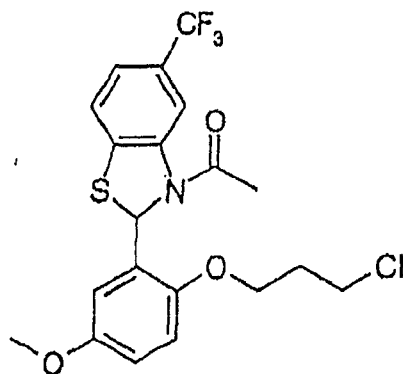


按参考例 7 同样反应, 用 3-乙酰基-5-氯-2-(2-羟基-5-甲氧基苯基)苯并噻唑啉 (3.5g) 得到标题化合物 3.3g (78%)。

IR (KBr) 2930, 1677, 1463, 1380, 1281, 1211, 1031, 806 cm^{-1}

参考例 1 2

3-乙酰基-2-[2-(3-氯丙氧基)-5-甲氧基苯基]-5-三氟甲基苯并噻唑啉(参考化合物 1 2 - 1)

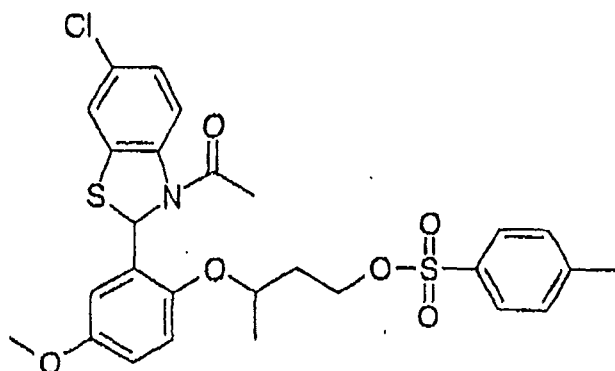


按参考例 7 同样反应, 用 3-乙酰基-2-(2-(羟基-5-甲氧基苯基)-5-三氟甲基苯并噻唑啉 (1.8g) 得到标题化合物 1.9g (89%)。

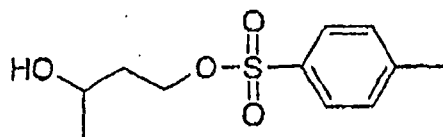
IR (KBr) 2962, 1680, 1600, 1500, 1431, 1388, 1323 cm^{-1}

参考例 13

3-乙酰基-6-氯-2-[2-(1-甲基-3-对甲苯磺酰氧基丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 (参考化合物 13-1)



(a) 3-对甲苯磺酰氧基-1-甲基-1-丙醇 (参考化合物 13-1a)

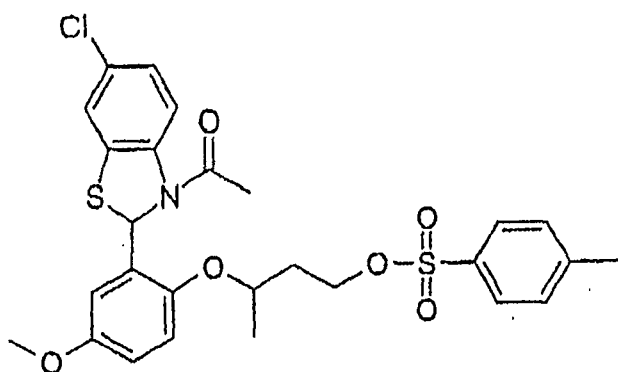


在 1,3-丁二醇 (5.07g, 56.3mmol) 的无水二氯甲烷 (20ml) 溶液中, 室温加入吡啶 (9.0ml, 111mmol)。冰冷却后, 加入对甲苯磺酰氯 (15.9g, 83.4mmol) 在室温搅拌一夜后, 加水 (60ml), 用乙酸乙酯 (100ml) 萃取。乙酸乙酯层用 1N-盐酸 (30ml)、饱和食盐水 (30ml) 洗涤, 用无水硫酸镁脱水。减压馏去乙酸乙酯后, 将得到的油状物通

过硅胶柱色谱法（流动相：己烷/乙酸乙酯 = 3/1）纯化，得到标题化合物 7.72g（57%）。

IR (neat) 3543, 3413, 2970, 2929, 1598, 1356, 1176, 948 cm^{-1}

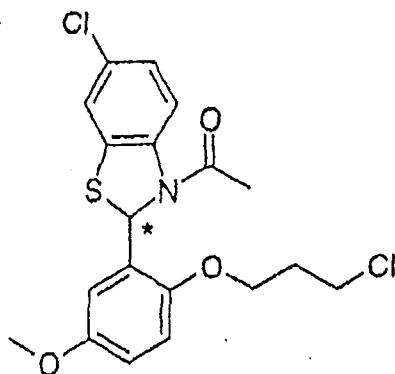
(b) 3-乙酰基-6-氯-2-[2-(1-甲基-3-对甲苯磺酰氧基丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉（参考化合物 1 3 - 1）



在 3-乙酰基-6-氯-2-(2-羟基-5-甲氧基苯基)苯并噻唑啉（2.56g, 7.62mmol）、三苯基磷（2.00g, 7.61mmol）、3-对甲苯磺酰氧基-1-甲基丙醇（1.86g, 7.61mmol）的无水四氢呋喃（10ml）溶液中，室温加入偶氮二羧酸二异丙酯（1.54g, 7.61mmol）的无水四氢呋喃（10ml）溶液，搅拌 4 小时。浓缩反应液后，将得到的油状物通过硅胶柱色谱法（流动相：己烷/乙酸乙酯 = 4/1）纯化，得到标题化合物 1.58g（37%）。

参考例 1 4

(+) 3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-氯丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉（参考化合物 1 4 - 1）



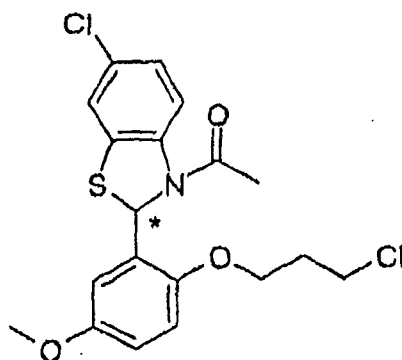
在 60% 氢氧化钠（4.50g, 0.11mol）的无水 DMF（100ml）溶液中，

冰冷却下加入 1-溴-3-氯丙烷 (106ml, 1.07mol)。然后滴加(+)-3-乙酰基-6-氯-2-(2-羟基-5-甲氧基苯基)苯并噻唑啉 (36.0g, 0.11mol) 的无水 DMF (200ml) 溶液。滴加结束后, 再搅拌 1 小时, 在反应液中加水, 用乙酸乙酯 (1000ml) 萃取。将有机层用饱和食盐水 (1000ml) 洗涤, 用无水硫酸镁脱水。减压馏去乙酸乙酯后, 在残留物中加入甲醇 (300ml), 冰冷却下搅拌。滤取析出的结晶, 干燥, 得到标题化合物 29.0g (66%)。

IR (KBr) 2940, 2835, 1871, 1755, 1671, 1576, 1497, 1464, 1347 cm^{-1}

参考例 1 5

(-)-3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-氯丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉
(参考化合物 1 5 - 1)

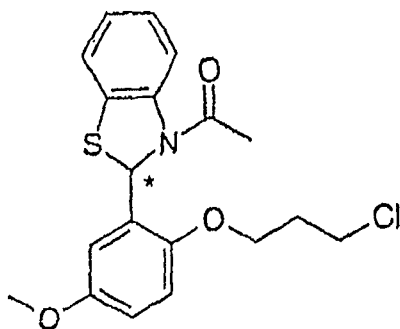


按参考例 1 2 同样反应, 用(-)-3-乙酰基-6-氯-2-(2-羟基-5-甲氧基苯基)苯并噻唑啉 (33.7g) 得到标题化合物 44.0g (定量)。

IR (neat) 2961, 2938, 1679, 1498, 1465, 1210, 1048, 810 cm^{-1}

参考例 1 6

(+)-3-乙酰基-2-[2-(3-氯丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 (参考化合物 1 6 - 1)

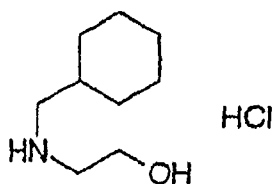


按参考例 1 2 同样反应, 用(+)-3-乙酰基-2-(2-羟基-5-甲氧基苯基)苯并噻唑啉 (3.0g) 得到标题化合物 3.1g (82%)。

IR (neat) 2959, 2834, 1675, 1578, 1497, 1466, 1379, 1277, 1210, 1048, 750 cm^{-1}

参考例 1 7

2-(环己基甲基氨基)乙醇 盐酸盐 (参考化合物 1 7 - 1)



在溴甲基环己烷 (4.50g, 25.4mmol)、乙醇胺 (7.76g, 127mmol) 的乙醇 (60ml) 溶液中, 室温加入碘化钠 (11.4g, 76.2mmol), 加热回流 18 小时。将反应液恢复至室温后, 加入乙醚 (50ml)、饱和氯化铵水溶液 (80ml)。水层用 4N-氢氧化钠水溶液调节成碱性后, 用氯仿 (100ml) 萃取。氯仿层用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠脱水。减压馏去氯仿, 在得到的油状物中室温加入 4N-氯化氢二噁烷溶液 (10ml)。滤取析出的结晶, 用乙醚洗涤, 得到标题化合物 3.85g (78%)。

IR (KBr) 3317, 3060, 2926, 2851, 1564, 1448, 1430, 1079, 1040 cm^{-1}

同样得到

2-(环丙基甲基氨基)乙醇 盐酸盐 (参考化合物 1 7 - 2)

收率: 45%

IR (neat) 3358, 2957, 2794, 1592, 1452, 1077, 1029 cm^{-1}

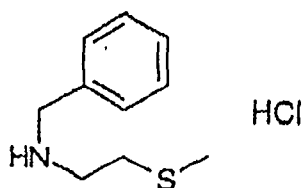
2-(1-乙基丙基氨基)乙醇 盐酸盐 (参考化合物 17-3)

收率: 60%

IR (neat) 3346, 2971, 1591, 1459, 1075 cm^{-1}

参考例 18

N-苄基-2-(甲硫基)乙胺 盐酸盐 (参考化合物 18-1)

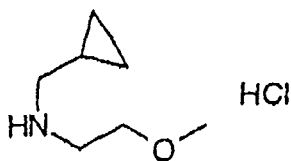


按参考例 15 同样反应, 用 2-(甲硫基)乙胺 (4.0g) 与苄基溴 (5.0g) 得到标题化合物 1.3g (21%)。

IR (KBr) 2940, 2792, 2424, 1440, 1439, 746, 702 cm^{-1}

参考例 19

N-(2-甲氧基乙基)环丙基甲胺 盐酸盐 (参考化合物 19-1)

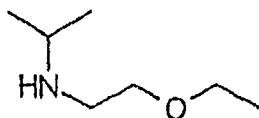


按参考例 15 同样反应, 用 2-甲氧基乙胺 (3.3g) 与(溴甲基)环丙烷 (3.0g) 得到标题化合物 1.5g (41%)。

IR (neat) 2949, 2794, 1587, 1453, 1122, 1033 cm^{-1}

参考例 20

N-(2-乙氧基乙基)异丙胺 (参考化合物 20-1)

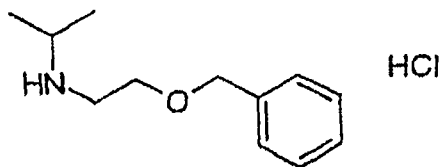


按参考例 1 5 同样反应，用 2-乙氧基乙胺（93.8g）与异丙基溴（142g）得到标题化合物 70.7g（51%）。

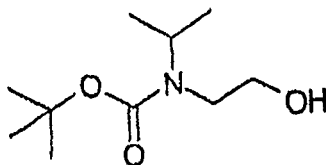
IR (neat) 2970, 2933, 2869, 2616, 1469, 1444, 1380 cm^{-1}

参考例 2 1

N-(2-苄氧基乙基)异丙胺 盐酸盐（参考化合物 2 1 - 1）



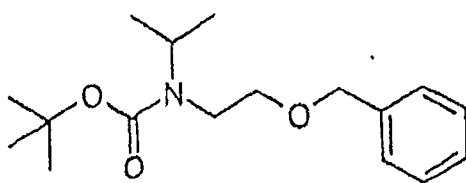
(a) 2-(N-叔丁氧基羰基-N-异丙基氨基)乙醇（参考化合物 2 1 - 1 a）



在 2-(异丙基氨基)乙醇（10.0g, 96.9mmol）的四氢呋喃（60ml）溶液中，冰冷却下加入二碳酸二丁酯（25.0g, 116mmol）的四氢呋喃（40ml）溶液。室温搅拌 3.5 小时后在反应液中加入 10%-柠檬酸水溶液（500ml），用乙酸乙酯（500ml）萃取。将有机层用饱和食盐水（500ml）洗涤，用无水硫酸镁脱水。减压馏去乙酸乙酯后，将得到的油状物通过硅胶柱色谱法（流动相：己烷/乙酸乙酯 = 1/1）纯化，得到标题化合物 24.0g（定量）。

IR (neat) 3438, 1694, 1052 cm^{-1}

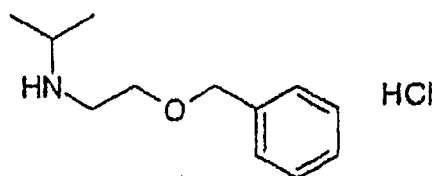
(c) N-(2-苄氧基乙基)-N-(叔丁氧基羰基)异丙胺（参考化合物 2 1 - 1 b）



在 60%氢化钠 (885mg, 22.1mmol) 的无水四氢呋喃 (20ml) 溶液中, 冰冷却下加入 2-(N-叔丁氧基羰基-N-异丙基氨基)乙醇 (3.00g, 14.8mmol)、苄基溴 (2.6ml, 22.1mmol) 的无水四氢呋喃 (30ml) 溶液, 在 60℃搅拌 4 小时。在反应液中冰冷却下加水 (100ml), 恢复至室温后用乙酸乙酯 (100ml) 萃取。将有机层用饱和食盐水 (100ml) 洗涤, 用无水硫酸镁脱水。减压馏去乙酸乙酯后, 将得到的油状物通过硅胶柱色谱法 (流动相: 己烷/乙酸乙酯 = 4/1) 纯化, 得到标题化合物 1.30g (30%)。

IR (neat) 1693, 1166, 1126, 736, 697 cm^{-1}

(c) N-(2-苄氧基乙基)异丙胺 盐酸盐(参考化合物 2 1 - 1)

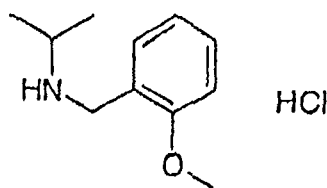


在 N-(2-苄氧基乙基)-N-(叔丁氧基羰基)异丙胺 (1.20g, 4.09mmol) 的乙酸乙酯 (3ml) 溶液中, 冰冷却下加入 4N-氯化氢乙酸乙酯溶液 (3ml)。室温搅拌 5 小时, 搅拌后, 将反应液减压浓缩。得到的固体用己烷滤取, 得到标题化合物 728mg (77%)。

IR (KBr) 2750 - 2600, 1127, 731, 696 cm^{-1}

参考例 2 2

N-(2-甲氧基苄基)异丙胺 盐酸盐 (参考化合物 2 2 - 1)

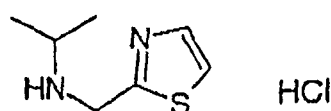


在 2-甲氧基苯甲醛 (3.14g, 23mmol) 的苯 (6ml) 溶液中, 室温加入异丙胺 (2.0ml, 24mmol) 与无水硫酸钠 (6.00g, 42mmol)。室温搅拌一夜后, 滤取反应液, 减压浓缩滤液。在得到的油状物中加入甲醇 (30ml) 后, 冰冷却下加入硼氢化钠 (0.87g, 23mmol)。室温搅拌 4 小时后, 在反应液中加入饱和食盐水 (15ml)、水 (30ml), 用乙酸乙酯 (100ml) 萃取。将有机层用饱和食盐水 (20ml) 洗涤, 用无水硫酸镁脱水。减压馏去乙酸乙酯后, 在得到的油状物中加入乙醇 (25ml), 然后室温加入 6N-盐酸 (10ml)。将反应液减压浓缩后, 在得到的油状物中加入乙醚, 滤取得到的结晶, 用乙酸乙酯洗涤, 得到标题化合物 3.00g (60%)。

IR (KBr) 3300 - 2000, 1606, 1587, 1500, 1465, 1444, 1256 cm^{-1}

同样得到

N-(1,3-噻唑-2-基甲基)异丙胺 盐酸盐 (参考化合物 2.2 - 2)



收率: 89%

IR (KBr) 3352, 2973, 2683, 2554, 2413, 1946, 1693, 1572, 1476, 1388, 1296, 1150, 886, 781 cm^{-1}

同样得到

N-(呋喃-2-基甲基)-N-异丙胺 盐酸盐 (参考化合物 2.2 - 3)

IR (KBr) 2952, 2774, 2573, 2426, 1587, 1447, 1156, 937, 760 cm^{-1}

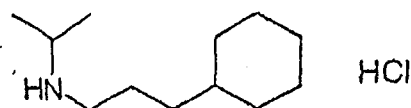
同样得到

N-(噻吩-2-基甲基)-N-异丙胺 盐酸盐 (参考化合物 2 2 - 4)

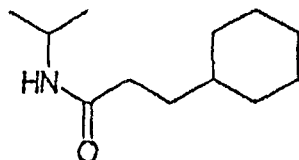
IR (KBr) 2943, 2727, 2680, 2458, 1594, 1232, 986, 735 cm^{-1}

参考例 2 3

N-异丙基-3-环己基-1-丙基胺 盐酸盐 (参考化合物 2 3 - 1)



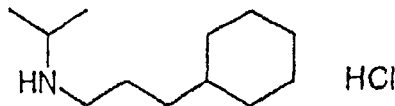
(a) N-异丙基-3-环己基丙烷酰胺 (参考化合物 2 3 - 1 a)



在 3-环己烷丙酸 (5.00g, 32mmol) 的氯仿 (50ml) 溶液中, 室温加入氯化亚硫酸 (6.0ml, 82mmol), 少量滴加二甲基甲酰胺。室温搅拌 4 小时后, 将反应液减压浓缩。在得到的油状物的二氯甲烷 (25ml) 溶液中, 冰冷却下加入异丙胺 (1.70g, 29mmol) 的二氯甲烷 (25ml) 溶液与 N-甲基吗啉 (4.5ml, 40mmol)。室温搅拌一夜后, 加水 (50ml), 用乙酸乙酯 (120ml) 萃取。将有机层用 1N-盐酸 (50ml)、0.1N-氢氧化钠水溶液 (50ml)、饱和食盐水 (20ml) 依次洗涤, 用无水硫酸镁脱水。减压馏去乙酸乙酯, 得到标题化合物 6.00g (95%)。

IR (KBr) 3304, 2923, 2851, 1637, 1547, 1449 cm^{-1}

(b) N-异丙基-3-环己基-1-丙基胺 盐酸盐 (参考化合物 2 3 - 1)



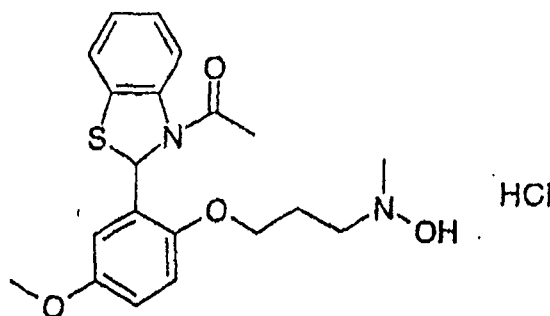
在氯化铝锂 (1.40g, 38mmol) 的乙醚 (75ml) 溶液中, 冰冷却下滴加 N-异丙基-3-环己基丙烷酰胺 (5.60g, 29mmol) 的乙醚 (50ml) 溶液。室温搅拌 2.5 小时后, 冰冷却下依次加入水 (1.3ml)、4N-氢氧化钠水溶液 (1.3ml)、水 (3.9ml), 室温搅拌一夜。过滤反应液,

减压浓缩滤液。在得到的油状物的乙醇（100ml）溶液中，室温加入2N-盐酸（28ml）后，减压浓缩。在得到的油状物中加入乙醇、乙醚后，滤取不溶物。减压浓缩滤液后，将所得到的油状物进行同样的操作，滤取不溶物。合并得到的不溶物，用乙酸乙酯洗涤，得到标题化合物 1.20g（19%）。

IR (KBr) 3100 - 2530, 1449 cm^{-1}

实施例 1

3-乙酰基-2-[2-(3-(N-羟基-N-甲基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐（化合物 1 - 1）



在 3-乙酰基-2-[2-(3-溴丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉(497mg, 1.18mmol)、N-甲基羟基胺盐酸盐（209mg, 2.36mmol）的无水 DMF 溶液（6ml）中，室温加入碳酸钾（590mg, 4.25mmol）、碘化钠（530mg, 3.54mmol）。将反应液在 60~70℃ 下搅拌 3 小时后，冷却至室温，加水（50ml），用乙酸乙酯（70ml）萃取。将有机层依次用水洗涤 2 次，用饱和食盐水洗涤，用无水硫酸钠脱水后，减压馏去乙酸乙酯，将得到的油状物通过硅胶柱色谱法（流动相：己烷/乙酸乙酯 = 2/1）纯化。在得到的油状物中加入乙酸乙酯（2ml），冰冷却下边搅拌边加入 4N-氯化氢乙酸乙酯溶液（5ml）。将反应液在同样的温度下搅拌 5 分钟后，减压馏去溶剂。在得到的油状物中加入己烷、乙酸乙酯搅拌，滤取析出的固体，减压干燥，得到标题化合物 331mg（66%）。

IR (KBr) 3416, 1672, 1499, 1466, 1381, 1209, 1041, 750 cm^{-1}

同样得到

3-乙酰基-2-[2-(3-(N-(2-羟基乙基)-N-甲基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 1 - 2)

收率: 定量

IR (neat) 3325, 2957, 2604, 1669, 1497, 1466, 1382, 1280, 1211, 1061, 752 cm^{-1}

3-乙酰基-2-[2-(3-(N,N-双(2-羟基乙基)氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 1 - 3)

收率: 91%

IR (KBr) 3331, 2958, 2586, 1664, 1498, 1467, 1369, 1318, 1279, 1244, 1213, 1049, 754 cm^{-1}

3-乙酰基-2-[2-(3-(N-苄基-N-(2-羟基乙基)氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 1 - 4)

收率: 94%

IR (neat) 3308, 2955, 2596, 1671, 1497, 1466, 1382, 1280, 1242, 1211, 1046, 751 cm^{-1}

3-乙酰基-2-[2-(3-(N-(环己基甲基)-N-(2-羟基乙基)氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 1 - 5)

收率: 76%

IR (neat) 3305, 2930, 2601, 1672, 1497, 1466, 1382, 1279, 1211, 1052, 754 cm^{-1}

3-乙酰基-2-[2-(3-(N-(2-羟基乙基)-N-(3-苯基丙基)氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 1 - 6)

收率: 56%

IR (neat) 3306, 2952, 2588, 1672, 1497, 1466, 1280, 1243, 1211,

1048, 751 cm^{-1}

3-乙酰基-2-[2-(3-(N-(2-羟基乙基)-N-(2-苯基氧乙基)氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 1 - 7)

收率: 53%

IR (neat) 3306, 2955, 2582, 1668, 1598, 1497, 1466, 1430, 1382, 1280, 1211, 1049, 752 cm^{-1}

3-乙酰基-2-[2-(3-(N-(环丙基甲基)-N-(2-羟基乙基)氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 1 - 8)

收率: 73%

IR (neat) 3306, 2957, 2589, 1667, 1498, 1467, 1383, 1280, 1211, 1045, 754 cm^{-1}

3-乙酰基-2-[2-(3-(N-(2-羟基乙基)-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 1 - 9)

收率: 78%

IR (neat) 3307, 2955, 2835, 1668, 1497, 1466, 1383, 1280, 1211, 1055, 752 cm^{-1}

3-乙酰基-2-[2-(3-(N-甲基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 1 - 10)

收率: 43%

IR (neat) 3416, 2958, 2723, 1672, 1577, 1499, 1465, 1429, 1381, 1323, 1280, 1242, 1210, 1040, cm^{-1}

3-乙酰基-2-[2-(3-(N-(乙氧基羰基甲基)-N-甲基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 1 - 11)

收率: 80%

IR (neat) 3400, 2941, 2460, 1748, 1673, 1497, 1467, 1381, 1279, 1211, 1048, 752 cm^{-1}

3-乙酰基-2-[2-(3-(N-(氨基羰基甲基)-N-甲基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 1 - 1 2)

收率: 85%

IR (neat) 3324, 3152, 3010, 2958, 1685 - 1680, 1498, 1466, 1382, 1324, 1279, 1243, 1211, 1047, 751 cm^{-1}

3-乙酰基-2-[2-(3-(N-(N,N-二甲基氨基羰基甲基)-N-甲基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 1 - 1 3)

收率: 97%

IR (neat) 2938, 1664, 1498, 1465, 1382, 1279, 1211, 1046, 751 cm^{-1}

3-乙酰基-2-[2-(3-(N-甲氧基-N-甲基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 1 - 1 4)

收率: 59%

IR (KBr) 2948, 2300, 1684, 1500, 1464, 1384, 1284, 1212, 1038, 1013, 750 cm^{-1}

3-乙酰基-2-[2-(3-(N-(2-(N,N-二甲基氨基)乙基)-N-甲基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 1 - 1 5)

收率: 59%

IR (KBr) 2961, 2623, 1668, 1466, 1381, 1279, 1242, 1210, 1040, 750 cm^{-1}

3-乙酰基-2-[2-(3-(N,N-二戊基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 1 - 1 6)

收率: 91%

IR (neat) 2957, 2594, 1672, 1497, 1466, 1382, 1324, 1280, 1243, 1210, 1046, 752 cm^{-1}

3-乙酰基-2-[2-(3-(N-苄基-N-(2-甲硫基乙基)氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 1 - 17)

收率: 43%

IR (neat) 2952, 2455, 1672, 1497, 1466, 1381, 1280, 1211, 1044, 750 cm^{-1}

3-乙酰基-2-[2-(3-(N-(苄氧基羰基甲基)-N-甲基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 1 - 18)

收率: 50%

IR (neat) 2581, 1749, 1673, 1279, 1211, 807, 751, 699 cm^{-1}

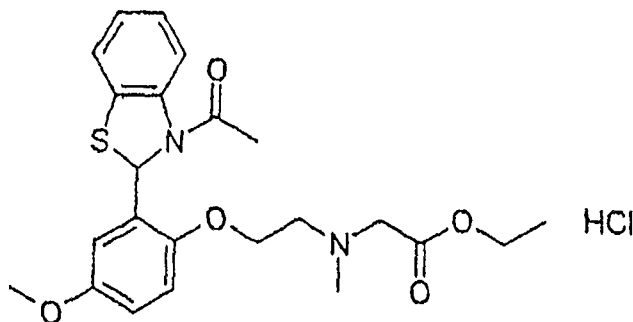
3-乙酰基-2-[2-(3-(N-羟基-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 (化合物 1 - 19)

收率: 67%

IR (KBr) 3187, 2864, 1681, 1574, 1500, 1465, 1379, 1217 cm^{-1}

实施例 2

3-乙酰基-2-[2-(2-(N-(乙氧基羰基甲基)-N-甲基氨基)乙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 2 - 1)



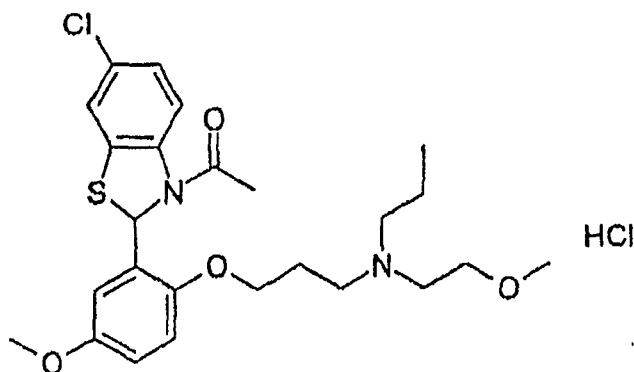
按实施例 1 同样反应, 用 3-乙酰基-2-[2-(3-溴乙氧基)-5-甲氧基苯

基]苯并噻唑啉 (500mg) 得到标题化合物 261mg (44%)。

IR (neat) 2577, 1748, 1673, 1282, 1211, 1106, 809, 752 cm^{-1}

实施例 3

3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-(2-甲氧基乙基)-N-正丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 3 - 1)



在 3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-氯丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 (451mg, 1.09mmol)、N-(2-甲氧基乙基)-正丙基胺 (259mg, 2.18mmol) 的无水二甲基甲酰胺溶液中, 室温加入碳酸钾 (229mg, 1.64mmol)、碘化钠 (493mg, 3.27mmol)。将反应液在 60~70℃ 下搅拌 3.5 小时后, 冷却至室温。加水 (50ml), 用乙酸乙酯 (70ml) 萃取。将有机层依次用水 (2 次)、饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠脱水后, 减压馏去乙酸乙酯, 将得到的油状物通过硅胶柱色谱法 (流动相: 乙酸乙酯) 纯化。在得到的油状物中加入氯仿 (2ml), 冰冷却下边搅拌边加入 4N-氯化氢乙酸乙酯溶液 (5ml)。将反应液在同样的温度下搅拌 5 分钟后, 减压馏去溶剂。在得到的油状物中加入乙醚、乙酸乙酯后, 滤取析出的固体, 减压干燥, 得到标题化合物 349mg (60%)。

IR (KBr) 2937, 2460, 1684, 1501, 1464, 1378, 1215, 1041, 811 cm^{-1}

同样得到

3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-(2-羟基乙基)-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 3 - 2)

收率: 66%

IR (KBr) 3288, 2605, 1684, 1420, 1380, 1217, 1056, 811, 745 cm^{-1}

3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-(2-环丙基甲基)-N-(2-羟基乙基)氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 3 - 3)

收率: 60%

IR (neat) 3307, 2955, 2593, 1674, 1498, 1464, 1378, 1210, 1059, 810, 754 cm^{-1}

3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-环己基-N-(2-羟基乙基)氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 3 - 4)

收率: 48%

IR (KBr) 3297, 2596, 1685, 1214, 1060, 1043, 811 cm^{-1}

3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-乙基-N-(2-羟基乙基)氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 3 - 5)

收率: 48%

IR (KBr) 3306, 2648, 1684, 1217, 1094, 1040, 811 cm^{-1}

3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-(1-乙基丙基)-N-(2-羟基乙基)氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 3 - 6)

收率: 30%

IR (KBr) 3288, 2971, 1683, 1497, 1464, 1378, 1282, 1212, 1061, 810 cm^{-1}

3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-(3-羟丙基)-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 3 - 7)

收率: 48%

IR (KBr) 3388, 1684, 1216, 1056, 811 cm^{-1}

3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-(2-羟基-2-甲基丙基)-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 3 - 8)

收率: 63%

IR (neat) 3305, 2973, 2834, 1674, 1497, 1464, 1378, 1281, 1210, 1057, 810, 754 cm^{-1}

3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-(2-羟基乙基)氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 3 - 9)

收率: 46%

IR (KBr) 3368, 2952, 2831, 1684, 1500, 1464, 1378, 1217, 1042, 814 cm^{-1}

3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-(2-羟基乙基)-N-正丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 3 - 10)

收率: 78%

IR(neat) 3312, 2963, 2619, 1672, 1497, 1463, 1377, 1210, 1045, 810, 751 cm^{-1}

3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-(2-羟基乙基)-N-(2-甲基丙基)氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 3 - 11)

收率: 61%

IR (KBr) 3308, 2600, 1684, 1213, 1094, 1057, 811 cm^{-1}

3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-((2S)-2-羟基甲基氧化偶氮苯-1-基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 3 - 12)

收率: 60%

IR (KBr) 3346, 2600 - 2500, 1684, 1215, 1041, 811 cm^{-1}

3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-((2S)-2-甲氧基甲基氧化偶氮苯-1-基)丙氧基)

基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 3 - 1 3)

收率: 64%

IR (KBr) 3424, 2600-2400, 1676, 1210, 1094, 1044, 810 cm^{-1}

3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-((3S)-羟基氧化偶氮苯-1-基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 3 - 1 4)

收率: 92%

IR (neat) 3306, 2956, 2594, 1673, 1498, 1463, 1378, 1211, 1044, 810, 755 cm^{-1}

3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-((2S)-甲氧基羰基氧化偶氮苯-1-基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 3 - 1 5)

收率: 82%

IR (KBr) 2545, 1747, 1678, 1236, 1210, 1044, 810 cm^{-1}

3-乙酰基-2-[2-(3-(N-正丁基-N-(2-羟基乙基)氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]-6-氯苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 3 - 1 6)

收率: 95%

IR (neat) 3306, 2960, 2604, 1673, 1498, 1464, 1378, 1210, 1058, 810, 755 cm^{-1}

3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-环戊基-N-(2-羟基乙基)氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 3 - 1 7)

收率: 49%

IR (neat) 3306, 2957, 2594, 1675, 1497, 1464, 1377, 1282, 1210, 1046, 810, 754 cm^{-1}

3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-(2-羟基-1-(羟基甲基)乙基)氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 3 - 1 8)

收率: 72%

IR (KBr) 3315, 2950, 1680, 1500, 1464, 1377, 1211, 1043, 809 cm^{-1}

3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-环丙基-N-(2-羟基乙基)氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 3 - 19)

收率: 87%

IR (neat) 3326, 2956, 2579, 2485, 1674, 1498, 1464, 1378, 1211, 1042, 810, 755 cm^{-1}

3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-(1,1-二甲基-2-羟基乙基)氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 3 - 20)

收率: 82%

IR (KBr) 3210, 2958, 2865, 1679, 1501, 1463, 1378, 1298, 1211, 1049, 808 cm^{-1}

3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-(2-羟基乙基)-N-(3-甲基丁基)氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 3 - 21)

收率: 80%

IR (neat) 3304, 2958, 2596, 1676, 1498, 1464, 1378, 1281, 1210, 1094, 810, 754 cm^{-1}

3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-((1S)-2-羟基-1-异丙基乙基)氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 3 - 22)

收率: 72%

IR (neat) 3334, 2458, 1673, 1211, 1058, 1045, 810 cm^{-1}

3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-乙基-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 3 - 23)

收率: 88%

IR (KBr) 2943, 2643, 1673, 1573, 1498, 1464, 1378 cm^{-1}

3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-羟基-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 (化合物 3 - 24)

收率: 79%

IR (KBr) 3418, 2943, 2643, 1673, 1573, 1498, 1464, 1378 cm^{-1}

3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-异丙基-N-(2-甲氧基乙基)氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 3 - 25)

收率: 81%

IR (neat) 2466, 1673, 1210, 1116, 1045, 810 cm^{-1}

3-乙酰基-2-[2-(3-(N-苄基-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]-6-氯苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 3 - 26)

收率: 89%

IR (neat) 2942, 2498, 1674, 1497, 1464, 1377, 1210, 1045, 810, 752 cm^{-1}

3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-环己基-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 3 - 27)

收率: 57%

IR (neat) 2939, 2487, 1674, 1497, 1464, 1377, 1210, 1052, 810, 752 cm^{-1}

3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 3 - 28)

收率: 71%

IR (KBr) 2964, 2776, 2450, 1680, 1499, 1462, 1377, 1211, 1054, 811 cm^{-1}

3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-异丁基-N-(2-甲氧基乙基)氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 3 - 29)

收率: 79%

IR (neat) 2592, 1674, 1210, 1117, 1043, 810 cm^{-1}

3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-乙基-N-(2-甲氧基乙基)氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 3 - 30)

收率: 81%

IR (neat) 2600 - 2400, 1674, 1210, 1114, 1046, 810 cm^{-1}

3-乙酰基-2-[2-(3-(N-(2-苄氧基乙基)-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]-6-氯苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 3 - 31)

收率: 73%

IR (neat) 2500 - 2400, 1674, 1210, 1106, 1046, 810, 751, 700 cm^{-1}

3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-(3-环己基丙基)-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 3 - 32)

收率: 61%

IR (KBr) 2922, 2608, 1676, 1498, 1464, 1378, 1210 cm^{-1}

3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-(2-乙氧基乙基)-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 3 - 33)

IR (neat) 2600-2400(b), 1675, 1210, 1108, 1046, 810 cm^{-1}

3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-(环丙基甲基)-N-(2-甲氧基乙基)氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 3 - 34)

收率: 73%

IR (neat) 2936, 2588, 1676, 1499, 1464, 1377, 1210, 1040, 810 cm^{-1}

3-乙酰基-2-[2-(3-(N,N-双(2-乙氧基乙基)氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]-6-氯苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 3 - 3 5)

收率: 99%

IR (neat) 2973, 2878, 2459, 1674, 1498, 1464, 1378, 1210, 1118, 1047, 810, 754 cm^{-1}

3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-异丙基-N-(2-甲氧基苄基)氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 3 - 3 6)

收率: 45%

IR (neat) 2941, 2506, 1675, 1605, 1590, 1498, 1464, 1378, 1282, 1050, 754 cm^{-1}

3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-异丙基-N-(吡啶基-2-基甲基)氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 3 - 3 7)

收率: 64%

IR (neat) 2961, 2457, 2062, 1674, 1618, 1497, 1464, 1379, 1282, 1212, 1056, 754 cm^{-1}

3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-(呋喃-2-基甲基)-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 3 - 3 8)

收率: 67%

IR (neat) 2943, 2495, 1675, 1574, 1498, 1464, 1378, 1211, 810, 751 cm^{-1}

3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-异丙基-N-(1,3-噻唑-2-基甲基)氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 3 - 3 9)

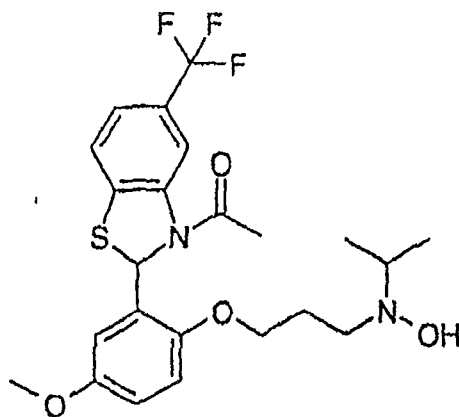
收率: 38%

IR (neat) 2941, 2496, 1668, 1574, 1498, 1465, 1378, 1282, 1210,

1054, 809 cm^{-1}

实施例 4

3-乙酰基-2-[2-(3-(N-羟基-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]-5-三氟甲基苯并噻唑啉 (化合物 4 - 1)



按实施例 3 同样反应, 用 3-乙酰基-2-[2-(3-氯丙氧基)-5-甲氧基苯基]-5-三氟甲基苯并噻唑啉 (400mg) 得到标题化合物 231mg (53%)。

IR (KBr) 3200, 2972, 1675, 1596, 1501 cm^{-1}

同样得到

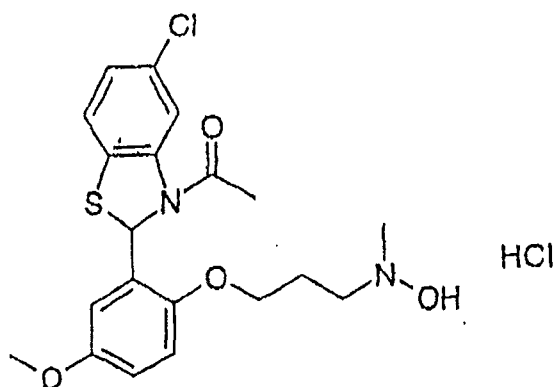
3-乙酰基-2-[2-(3-(N-(2-羟基乙基)-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]-5-三氟甲基苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 4 - 2)

收率: 50%

IR (KBr) 3338, 2970, 2632, 1680, 1595, 1499, 1430, 1323 cm^{-1}

实施例 5

3-乙酰基-5-氯-2-[2-(3-(N-羟基-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 5 - 1)



按实施例3同样反应,用3-乙酰基-5-氯-2-[2-(3-氯丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉(551mg)得到标题化合物376mg(58%)。

IR (neat) 2944, 2834, 1680, 1497, 1463, 1408, 1379, 1282, 1211, 754 cm^{-1}

同样得到

3-乙酰基-5-氯-2-[2-(3-(N-异丙基-N-(2-甲氧基乙基)氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐(化合物5-2)

收率: 87%

IR (neat) 2937, 2619, 2494, 1682, 1497, 1463, 1408, 1380, 1323, 1282, 1240, 1106, 1043, 754 cm^{-1}

3-乙酰基-5-氯-2-[2-(3-(N-(2-羟基乙基)-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐(化合物5-3)

收率: 92%

IR (neat) 3304, 2953, 2624, 1678, 1498, 1463, 1380, 1282, 1211, 1055, 754 cm^{-1}

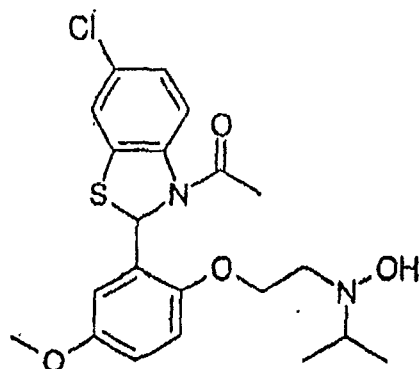
3-乙酰基-5-氯-2-[2-(3-(N-(2-羟基乙基)-N-正丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐(化合物5-4)

收率: 65%

IR (KBr) 3347, 2965, 2624, 1680, 1499, 1464, 1379, 1283, 1211, 1053, 807 cm^{-1}

实施例 6

3-乙酰基-6-氯-2-[2-(2-(N-羟基-N-异丙基氨基)乙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 (化合物 6 - 1)



按实施例 3 同样反应, 用 3-乙酰基-6-氯-2-[2-(2-溴乙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 (400mg) 得到标题化合物 234mg (59%)。

IR (KBr) 3233, 2971, 1679, 1592, 1574, 1495, 1463, 1378, 1210, 1052, 810, 756 cm^{-1}

3-乙酰基-6-氯-2-[2-(2-(N-(2-羟基乙基)-N-异丙基氨基)乙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 6 - 2)

收率: 76%

IR (neat) 3306, 2951, 2614, 1676 cm^{-1}

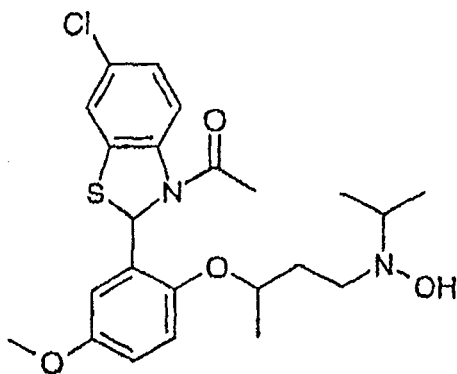
3-乙酰基-6-氯-2-[2-(2-(N-((1S)-2-羟基-1-异丙基乙基)氨基)乙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 6 - 3)

收率: 75%

IR (neat) 3322, 2800-2600, 1674, 1210, 1095, 810 cm^{-1}

实施例 7

3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-羟基-N-异丙基氨基)-1-甲基丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 (化合物 7 - 1)



按实施例3同样反应,用3-乙酰基-6-氯-2-[2-(1-甲基-3-对甲苯磺酰氧基丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉(1.70g)得到标题化合物397mg(28%)。

IR (KBr) 3280, 2975, 2935, 2835, 1679, 1573, 1494, 1465, 1377, 1210, 810, 756 cm^{-1}

同样得到

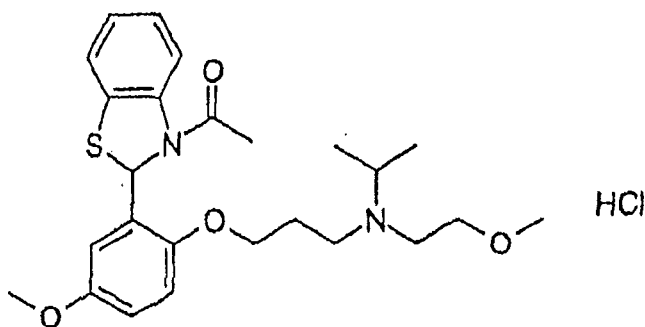
3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-(2-羟基乙基)-N-异丙基氨基)-1-甲基丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐(化合物7-2)

收率: 40%

IR (neat) 3317, 2975, 2630, 1677, 1574, 1495, 1465, 1377, 1209, 1040, 810 cm^{-1}

实施例8

3-乙酰基-2-[2-(3-(N-异丙基-N-(2-甲氧基乙基)氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐(化合物8-1)



按实施例3同样反应,用3-乙酰基-2-[2-(3-氯丙氧基)-5-甲氧基苯

基]苯并噻唑啉 (500mg) 得到标题化合物 474mg (81%)。

IR (neat) 2934, 2834, 2454, 1674, 1577, 1498, 1466, 1380, 1279, 1210, 1116, 1044, 751 cm^{-1}

同样得到

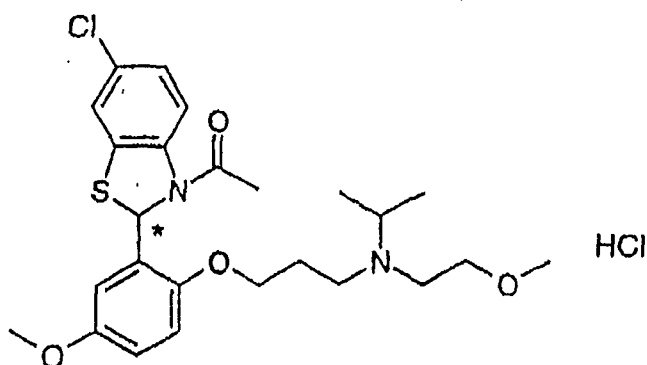
3-乙酰基-2-[2-(3-(N-(2-乙氧基乙基)-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 8 - 2)

收率: 76%

IR (neat) 2968, 2871, 2479, 1674, 1592, 1577, 1497, 1466 1322 cm^{-1}

实施例 9

(+)-3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-异丙基-N-(2-甲氧基乙基)氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 9 - 1)



按实施例 3 同样反应, 用(+)-3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-氯丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 (1.50g) 得到标题化合物 1.53g (80%)。

IR (KBr) 2938, 2835, 2607, 2495, 1677, 1499, 1465 cm^{-1}

同样得到

(+)-3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-(2-羟基乙基)-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 9 - 2)

收率: 78%

IR (neat) 3307, 2939, 2609, 1687, 1497, 1465, 1376, 1211, 1061, 810 cm^{-1}

(+)-3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-(2-乙氧基乙基)-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 9 - 3)

收率: 49%

IR (neat) 2973, 2940, 2881, 2602, 2479, 1675, 1592, 1574, 1498, 1464 cm^{-1}

(+)-3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-异丙基-N-(噻吩-2-基甲基)氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 9 - 4)

收率: 14%

IR (neat) 2937, 2478, 1675, 1499, 1464, 1377, 1238, 1043, 809, 711 cm^{-1}

(+)-3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-(呋喃-2-基甲基)-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 9 - 5)

收率: 62%

IR (neat) 2970, 2471, 1677, 1499, 1465, 1347, 1210, 1043, 809, 747 cm^{-1}

(+)-3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-((2S)-2-羟基甲基氧化偶氮苯-1-基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 9 - 6)

收率: 36%

IR (neat) 3331, 2951, 2619, 1674, 1465, 1348, 1239, 1043, 810 cm^{-1}

(+)-3-乙酰基-2-[2-(3-((2S)-2-氨基羰基氧化偶氮苯-1-基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]-6-氯苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 9 - 7)

收率: 60%

IR (neat) 3376, 2958, 1681, 1577, 1465, 1378, 1211, 1044, 810 cm^{-1}

(+)-3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-((2S)-2-甲氧基羰基氧化偶氮苯-1-基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 9 - 8)

收率: 71%

IR (neat) 2955, 2855, 2554, 1747, 1679, 1574, 1465, 1348, 1210, 1045, 810 cm^{-1}

(+)-3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-((2S)-2-甲氧基甲基氧化偶氮苯-1-基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 9 - 9)

收率: 70%

IR (neat) 2940, 2836, 2610, 1676, 1574, 1465, 1348, 1238, 1041, 810 cm^{-1}

(+)-3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-乙基-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 9 - 10)

收率: 19%

IR (KBr) 2962, 2640, 2492, 1677, 1500, 1465, 1377, 1210, 1045, 810 cm^{-1}

(+)-3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N,N-二异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 9 - 11)

收率: 10%

IR (KBr) 2964, 2653, 1679, 1499, 1465, 1377, 1210, 1047, 810 cm^{-1}

(+)-3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-异丙基-N-甲基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 9 - 12)

收率: 74%

IR (neat) 2965, 1681, 1498, 1465, 1376, 1211, 1047, 810 cm^{-1}

(+)-3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-((2S)-2-二甲基氨基羰基氧化偶氮苯-1-

基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 9 - 1 3)

收率: 67%

IR (KBr) 2954, 1656, 1574, 1464, 1379, 1159, 1042, 809 cm^{-1}

(+)-3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-(2-羟基-2-甲基丙基)-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 9 - 1 4)

收率: 35%

IR (KBr) 3331, 2957, 2639, 1676, 1499, 1465, 1379, 1210, 1056, 810 cm^{-1}

(+)-3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-羟基-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 9 - 1 5)

收率: 16%

IR (KBr) 3347, 2942, 1678, 1499, 1465, 1378, 1210, 1044, 810 cm^{-1}

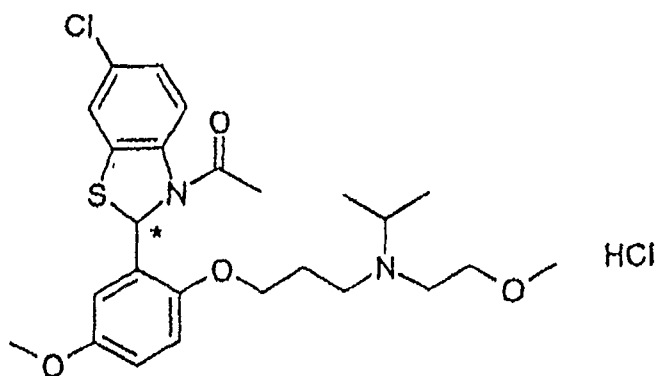
(+)-3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-(2-羟基乙基)-N-甲基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 9 - 1 6)

收率: 51%

IR (KBr) 3319, 2957, 2633, 1676, 1500, 1465, 1377, 1210, 1050, 810 cm^{-1}

实施例 1 0

(-)-3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-异丙基-N-(2-甲氧基乙基)氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 1 0 - 1)



按实施例 3 同样反应，用(-)-3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-氯丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉（1.09g）得到标题化合物 790mg（56%）。

IR (neat) 2939, 2487, 1675, 1498, 1464, 1210, 1116, 1042, 810 cm^{-1}

同样得到

(-)-3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-(2-羟基乙基)-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐（化合物 10-2）

收率：60%

IR (KBr) 3294, 2936, 2591, 1688, 1497, 1465, 1374, 1283, 1211, 1061, 810 cm^{-1}

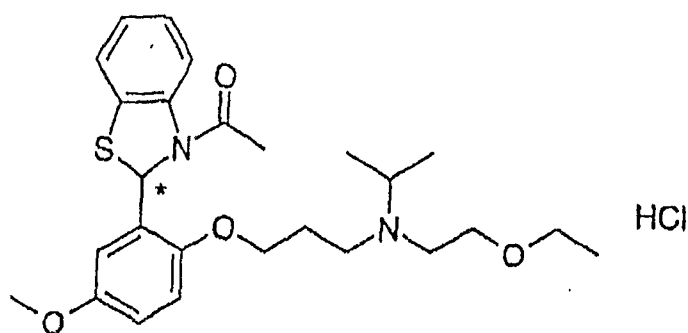
(-)-3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-(2-乙氧基乙基)-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐（化合物 10-3）

收率：61%

IR (neat) 2973, 2936, 2881, 2617, 2486, 1717, 1676, 1592, 1573, 1498, 1464 cm^{-1}

实施例 11

(+)-3-乙酰基-2-[2-(3-(N-(2-乙氧基乙基)-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐（化合物 11-1）



按实施例3同样反应,用(+)-3-乙酰基-2-[2-(3-氯丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉(966mg)得到标题化合物677mg(52%)。

IR (neat) 2968, 2611, 1967, 1675, 1592, 1577, 1497, 1466, 1380, 1278, 1210, 1160, 1107, 1046, 750 cm^{-1}

同样得到

(+)-3-乙酰基-2-[2-(3-(N-异丙基-N-(2-甲氧基乙基)氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐(化合物11-2)

收率: 95%

IR (neat) 2968, 2611, 1967, 1675, 1592, 1577, 1497, 1466, 1380, 1211, 1117, 1046, 751 cm^{-1}

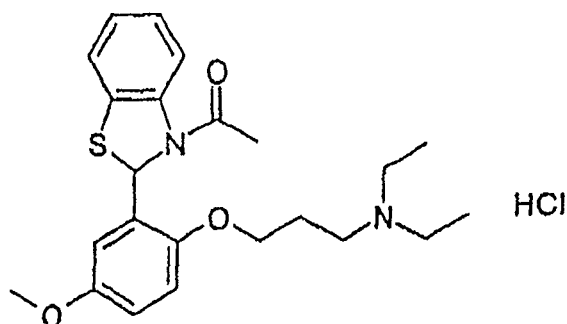
(+)-3-乙酰基-2-[2-(3-(N-(2-羟基乙基)-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐(化合物11-3)

收率: 37%

IR (neat) 3321, 2963, 2621, 1672, 1592, 1497, 1382, 1211, 1047, 752 cm^{-1}

实施例12

3-乙酰基-2-[2-(3-(N,N-二乙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐(化合物12-1)



在 3-乙酰基-2-(3-羟基-5-甲氧基苯基)苯并噻唑啉 (700mg, 2.32mmol) 三苯基磷 (609mg, 2.32mmol) 的无水四氢呋喃 (4ml) 溶液中, 室温依次加入偶氮二羧酸二异丙酯 (470mg, 2.32mmol) 的无水四氢呋喃 (1ml) 溶液、3-二甲基氨基-1-丙醇 (0.35ml, 2.32mmol) 的无水四氢呋喃 (1ml) 溶液, 搅拌 2 天。浓缩反应液后, 将得到的油状物通过硅胶柱色谱法 (流动相: 乙酸乙酯/甲醇 = 20/1) 纯化。在得到的油状物中加入乙酸乙酯 (2ml), 冰冷却下边搅拌边加入 4N-氯化氢乙酸乙酯溶液 (5ml)。将反应液在同样的温度下搅拌 10 分钟后, 减压馏去溶剂, 得到标题化合物 775mg (74%)。

IR (neat) 2944, 2581, 2468, 1672, 1498, 1466, 1382, 1279, 1244, 1210, 1044, 752 cm^{-1}

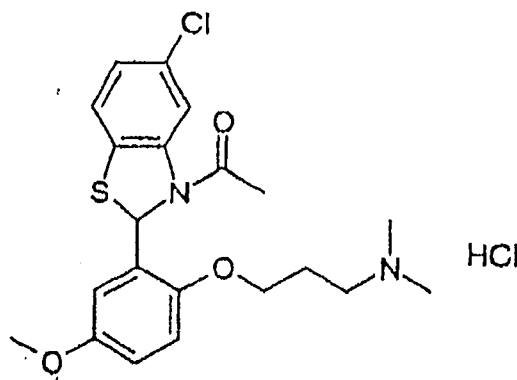
3-乙酰基-2-[2-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉
盐酸盐 (化合物 1 2 - 2)

收率: 62%

IR (KBr) 2967, 2370, 1676, 1496, 1464, 1382, 1351, 1283, 1210, 1030, 754 cm^{-1}

实施例 1 3

3-乙酰基-5-氯-2-[2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 1 3 - 1)

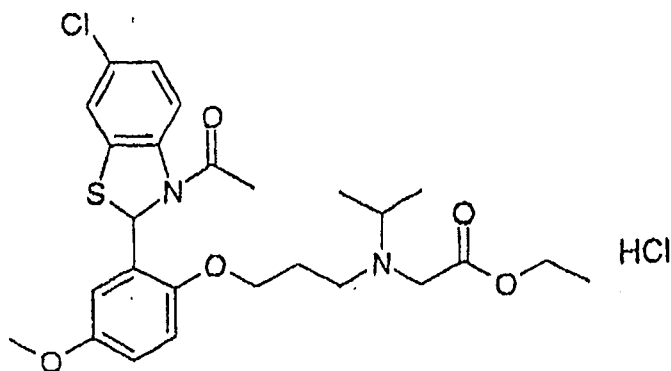


按实施例 7 同样反应，用 3-乙酰基-5-氯-2-(3-羟基-5-甲氧基苯基)苯并噻唑啉 (600mg) 得到标题化合物 407mg (50%)。

IR (KBr) 2961, 2572, 2510, 2449, 1683, 1496, 1464, 1376, 1315, 1211, 1042, 842 cm^{-1}

实施例 14

3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-乙氧基羰基甲基-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 14-1)



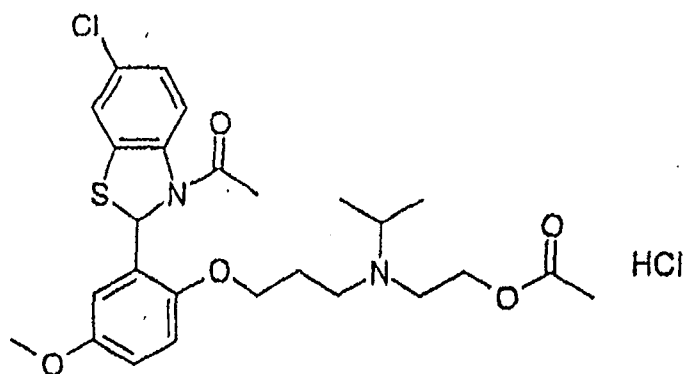
在 3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 (实施例 3 记载的化合物) (474mg, 1.08mmol) 的无水二甲基甲酰胺溶液中，室温加入碳酸钾 (299mg, 2.16mmol)、溴乙酸乙酯 (0.13ml, 1.13mmol)。将反应液在室温搅拌 1.5 小时后，加水 (30ml)，用乙醚 (50ml) 萃取。将有机层依次用水 (2 次)、饱和食盐水洗涤，用无水硫酸镁脱水。减压馏去乙醚，将得到的油状物通过硅胶柱色谱法 (流动相：己烷/乙酸乙酯 = 1/1) 纯化。在得到的油状物中加入甲醇 (2ml)，冰冷却下边搅拌边加入 10%-氯化氢甲醇溶

液 (5ml)。将反应液在同样的温度下搅拌 5 分钟后, 减压馏去溶剂, 得到标题化合物 542mg (90%)。

IR (neat) 3406, 2942, 2458, 1747, 1674, 1498, 1464, 1378, 1210, 1042, 810, 753 cm^{-1}

实施例 1 5

2-[2-(3-(N-(2-乙酰基乙基)-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]-3-乙酰基-6-氯苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 1 5 - 1)

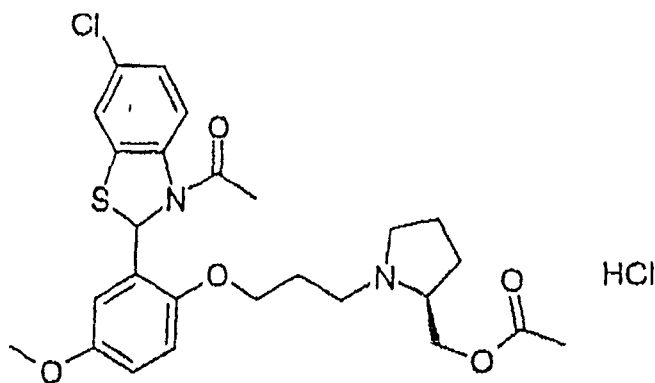


在 3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-(2-羟基乙基)-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (300mg, 0.58mmol) 的吡啶 (0.47ml, 5.80mmol) 溶液中, 冰冷却下加入乙酸酐 (0.26ml, 2.91mmol) 后, 室温搅拌 2 小时。在反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液 (50ml), 用乙酸乙酯 (50ml) 萃取。将乙酸乙酯层用饱和食盐水 (50ml) 洗涤, 用无水硫酸镁脱水后, 减压馏去乙酸乙酯。将得到的油状物溶解在乙酸乙酯 (1ml) 中, 冰冷却下加入 4N-氯化氢乙酸乙酯溶液 (0.5ml)。反应液减压浓缩, 得到标题化合物 277mg (92%)。

IR (neat) 2604, 1745, 1676, 1211, 1050, 810 cm^{-1}

实施例 1 6

3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-((2S)-2-乙酰基甲基氧化偶氮苯-1-基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 1 6 - 1)

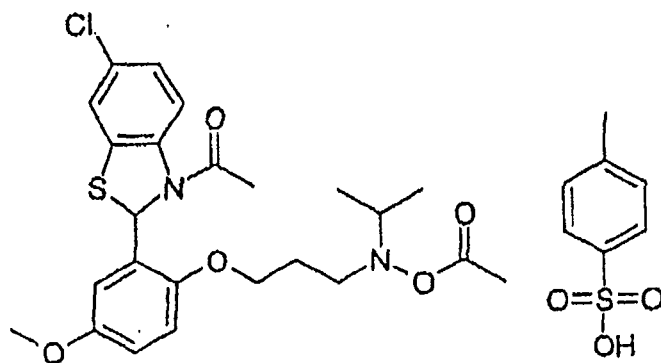


按实施例 1 5 同样反应, 用 3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-((2S)-2-羟基甲基氧化偶氮苯-1-基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 (500mg) 得到标题化合物 556mg (95%)。

IR (KBr) 2594, 1745, 1676, 1210, 1045, 810 cm^{-1}

实施例 17

2-[2-(3-(N-乙酰胺基-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]-3-乙酰基-6-氯苯并噻唑啉 对甲苯磺酸盐 (化合物 17-1)

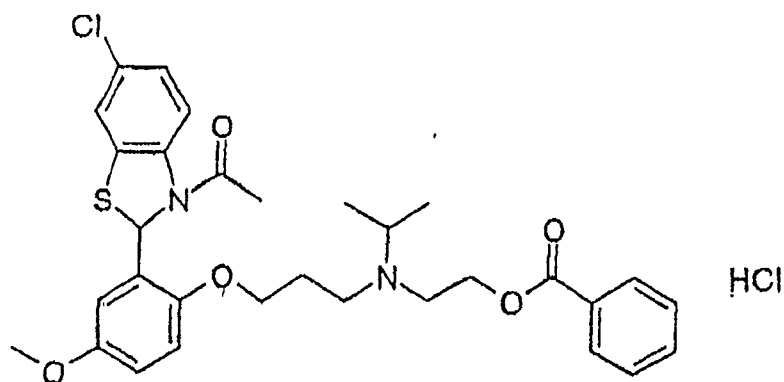


按实施例 1 5 同样反应, 用 3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-羟基-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 (300mg) 得到标题化合物 266mg (60%)。

IR (KBr) 3700 - 2000, 1805, 1722, 1679, 1573, 1499, 1464 cm^{-1}

实施例 18

3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-异丙基-N-(2-苯基羧基乙基)氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (实施例 18-1)



在 3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-(2-羟基乙基)-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (300mg, 0.58mmol)、吡啶 (0.39ml, 4.70mmol) 的二氯甲烷 (0.5ml) 溶液中, 冰冷却下加入苯甲酰氯 (0.20ml, 1.20mmol)。在同样的温度下搅拌 2 小时后, 在反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液 (50ml), 用乙酸乙酯 (50ml) 萃取。乙酸乙酯层用 10% 柠檬酸水溶液 (50ml) 洗涤, 无水硫酸镁脱水后, 减压馏去乙酸乙酯。将残留物通过硅胶柱色谱法 (流动相: 乙酸乙酯/甲醇 = 10/1) 纯化。将得到的油状物溶解在乙酸乙酯 (1ml) 中, 冰冷却下加入 4N-氯化氢乙酸乙酯溶液 (0.5ml)。将反应液减压浓缩, 得到标题化合物 211mg (62%)。

IR (neat) 2456, 1721, 1674, 1272, 1210, 1110, 1044, 810, 754, 712 cm^{-1}

同样得到

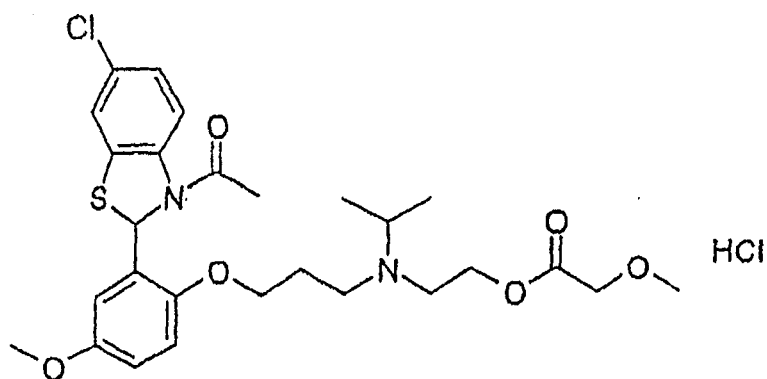
3-乙酰基-2-[2-(3-(N-(2-叔丁基羰基氧乙基)-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]-6-氯苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 18-2)

收率: 定量

IR (neat) 2494, 1730, 1678, 1465, 1282, 1158, 1045, 811 cm^{-1}

实施例 19

3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-异丙基-N-(2-甲氧基乙酰基乙基)氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (化合物 19-1)

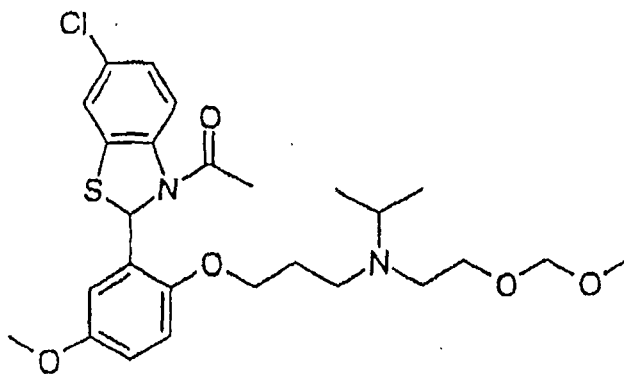


在 3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-(2-羟基乙基)-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (300mg, 0.58mmol) 的三乙胺 (0.41ml, 2.90mmol)、二氯甲烷 (1.0ml) 溶液中, 冰冷却下加入甲氧基乙酰氯 (0.08ml, 0.87mmol)。室温搅拌 2 小时后, 在反应液中加水 (50ml), 用乙酸乙酯 (50ml) 萃取。乙酸乙酯层用饱和食盐水 (50ml) 洗涤, 无水硫酸镁脱水。减压馏去乙酸乙酯后, 将残留物通过硅胶柱色谱法 (流动相: 氯仿/甲醇 = 50/1) 纯化。得到的油状物溶解在乙酸乙酯 (1ml) 中, 冰冷却下加入 4N-氯化氢乙酸乙酯溶液 (0.2ml)。将反应液减压浓缩, 得到标题化合物 340mg (定量)。

IR (neat) 2477, 1757, 1676, 1281, 1127, 1043, 810 cm^{-1}

实施例 20

3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-异丙基-(N-(2-甲氧基甲基氧乙基))氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 (化合物 20-1)



在 3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-(2-羟基乙基)-N-异丙基氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 盐酸盐 (235mg, 0.46mmol) 的二氯甲

烷 (2.0ml) 溶液中, 冰冷却下加入 N,N-二异丙基乙胺 (0.18ml, 1.01mmol)、氯二甲醚 (0.05ml, 0.55mmol)。室温搅拌 3.5 小时后, 在反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液 (50ml), 用乙酸乙酯 (50ml) 萃取。乙酸乙酯层用饱和食盐水 (50ml) 洗涤, 无水硫酸镁脱水后, 减压馏去乙酸乙酯。将残留物通过硅胶柱色谱法 (流动相: 氯仿/甲醇 = 20/1) 纯化, 得到标题化合物 124mg (52%)。

IR (neat) 1682, 1234, 1151, 1108, 1043, 810 cm^{-1}

同样得到

3-乙酰基-6-氯-2-[2-(3-(N-异丙基-N-(2-(2-甲氧基乙氧基甲氧基)乙基)氨基)丙氧基)-5-甲氧基苯基]苯并噻唑啉 (化合物 20-2)

收率: 71%

IR (neat) 1681, 1210, 1161, 1044, 810 cm^{-1}

[制剂例]

本化合物的一般制剂例如下所示。

1) 片剂

处方 1 100mg 中

本发明化合物	1mg
乳糖	66.4mg
玉米淀粉	20mg
羧甲基纤维素钙	6mg
羟丙基纤维素	4mg
硬脂酸镁	0.6mg

在上述处方的片剂中, 用包衣剂 (例如羟丙基甲基纤维素、聚乙二醇、硅树脂等常用的包衣剂) 2mg 包衣, 可以得到目的产物的包衣片剂 (以下处方的片剂也同样)。另外适当改变本发明化合物以及添加物的量, 可以得到所希望的片剂。

2) 胶囊剂

处方 1 150 mg 中

本发明化合物

5 m g

乳糖

1 4 5 m g

适当改变本发明化合物和乳糖的混合比，可以得到所希望的胶囊剂。

〔药理试验〕

1. 用 GTP 结合活性测定系统进行 κ -阿片样物质受体激动剂的活性试验

Jinmin Zhu et al.在 J.Pharmaco.Exp.Ter.,282,676-684(1997)中报告了药物的 κ -阿片样物质受体激动剂活性的评价方法,即,使用用人 κ -阿片样物质受体放射标识的鸟苷 5'-三磷酸(GTP)的方法。按照上述文献记载的方法对被检化合物的 κ -阿片样物质受体激动剂活性(作用)进行评价。

(温育用缓冲液的调制)

将 N-2-羟基乙基哌嗪-N'-2-乙烷磺酸 (HEPES, 4.77g)、氯化镁六水合物 (2.03g)、氯化钠 (5.84g)、乙二胺二乙酸二钠盐 (EDTA2Na, 0.37g)、DL-二硫苏糖醇 (DTT, 0.15g) 以及牛血清白蛋白 (BSA, 1.0g) 溶解在超纯水中, 用氢氧化钠调整 pH 至 7.4 后, 再添加超纯水至总量 1L, 调制成温育用缓冲液。

(10%二甲亚砜-温育用缓冲液的调制)

相对于二甲亚砜 (DMSO) 1 容量使用温育用缓冲液 9 容量, 调制成 10%DMSO-温育用缓冲液。

(50mM Tris - 盐酸缓冲液的调制)

将三(羟基甲基)氨基甲烷盐酸盐 (TRIZA-HCl, 66.1g) 以及三(羟基甲基)氨基甲烷 (TRIZA-Base, 9.7g) 溶解在超纯水中后, 添加至全量 10L, 调制得到 50mM Tris - 盐酸缓冲液 (pH7.4)。

(κ 受体膜标准品的调制)

冰冷却下将人 κ -阿片样物质受体膜标准品(100unit/ml)在温育用缓冲液中稀释60倍。另外,将该膜标准品在冰冷却下保存。

(被检化合物溶液的调制)

将被检化合物溶解在100%DMSO溶液中得到 10^{-3} M被检化合物溶液后,在该 10^{-3} M被检化合物溶液中加入温育用缓冲液作为 10^{-4} M被检化合物溶液。然后在 10^{-4} M被检化合物溶液中加入10%二甲亚砜-温育用缓冲液,调制成 10^{-5} M、 10^{-6} M、 10^{-7} M、 10^{-8} M或 10^{-9} M的被检化合物溶液。

(阳性对照药((-)-U-50488)溶液的调制)

在本试验中使用已知的作为 κ -阿片样物质受体激动剂的药物((-)-U50488(J.Pharmacol. Exp. Ther., 224, 7-12(1983))作为阳性对照药。

将(-)-U-50488溶解在100%DMSO溶液中作为 10^{-3} M阳性对照药溶液后,在该 10^{-3} M阳性对照药溶液中加入温育用缓冲液,作为 10^{-4} M被检化合物溶液。然后,在该 10^{-4} M阳性对照药溶液中加入10%DMSO-温育用缓冲液,调制成 10^{-6} M阳性对照药溶液。

(鸟苷5'-二磷酸(GDP)溶液的调制)

将GDP溶解在超纯水中作为 10^{-3} MGDP溶液,在该 10^{-3} MGDP溶液中加入温育用缓冲液调制成 10^{-5} MGDP溶液。

(放射性标识试剂的调制)

在 10^{-3} M的 $[^{35}\text{S}]\text{GTP } \gamma \text{ S}$ 中加入温育用缓冲液稀释,调制成 10^{-9} M放射性标识试剂。

(试验方法)

1. 在玻璃管中加入温育用缓冲液(50 μl)、10mMGDP溶液(50 μl)、 κ -阿片样物质受体膜标准品(300 μl)、被检化合物溶液以及 $[^{35}\text{S}]\text{GTP } \gamma \text{ S}$ (50 μl)后,30℃下温育60分钟。

2. 在其中加入50mMTris-盐酸缓冲液(pH7.4)使反应停止,用GF/B过滤器真空过滤后,用50mMTris-盐酸缓冲液(3ml)将GF/B

过滤器洗涤 3 次。

3. 将 GF/B 过滤器风干后, 用自动分配器 (automatic dispenser) 将 GF/B 过滤器上的残渣部分打穿, 置于小瓶中。

4. 在该小瓶中加入 Scintisol EX-H (5ml) 作为样品溶液后, 用液体闪烁计数器测定该样品溶液中的放射活性, 测定 1 分钟。另外放射活性用 CPM(counts per minute)表示。

(κ - 阿片样物质受体激动剂活性的计算式)

被检化合物对 κ - 阿片样物质受体的激动剂活性, 是以 $10^{-6}\text{M}(-)\text{-U50488}$ 的 $[^{35}\text{S}]\text{GTP } \gamma \text{ S}$ 结合作为 100% 时的 $[^{35}\text{S}]\text{GTP } \gamma \text{ S}$ 结合% 来表示。即, 可以用下式计算出 $[^{35}\text{S}]\text{GTP } \gamma \text{ S}$ 结合。

$$[^{35}\text{S}]\text{GTP } \gamma \text{ S 结合 \%} = \frac{[\text{被检化合物的 } ^{35}\text{S}]\text{GTP } \gamma \text{ S 结合(cpm)} - \text{溶剂的 } ^{35}\text{S}]\text{GTP } \gamma \text{ S 结合(cpm)}}{[\text{阳性对照药 } (10^{-6}\text{M}(-)\text{-U50488}) \text{ 的 } ^{35}\text{S}]\text{GTP } \gamma \text{ S 结合(cpm)} - \text{溶剂的 } ^{35}\text{S}]\text{GTP } \gamma \text{ S 结合(cpm)}} \times 100$$

(试验结果)

以下是试验结果之一例, 被检化合物 (化合物 3 - 2、化合物 3 - 1 1、化合物 3 - 1 2、化合物 3 - 1 4、化合物 3 - 2 5、化合物 3 - 3 3、化合物 3 - 3 8、化合物 4 - 2、化合物 5 - 3、化合物 7 - 2、化合物 8 - 1、化合物 9 - 1、化合物 9 - 2、化合物 9 - 3、化合物 9 - 4、化合物 9 - 5、化合物 9 - 1 0、化合物 9 - 1 1、化合物 9 - 1 2、化合物 9 - 1 6、化合物 1 0 - 1、化合物 1 0 - 2、化合物 1 0 - 3、化合物 1 1 - 1、化合物 1 1 - 3、化合物 2 0 - 1 以及化合物 2 0 - 2) 为 10^{-9}M 时的 $[^{35}\text{S}]\text{GTP } \gamma \text{ S}$ 结合 (κ - 阿片样物质受体激动剂) 活性 (%) 如表 1 所示。

【表 1】

被检化合物	[³⁵ S]GTP γ S 结合%
化合物 3-2	66.5
化合物 3-1 1	53.7
化合物 3-1 2	75.6
化合物 3-1 4	59.8
化合物 3-2 5	67.9
化合物 3-3 3	75.8
化合物 3-3 8	58.4
化合物 4-2	65.1
化合物 5-3	51.2
化合物 7-2	62.9
化合物 8-1	103.0
化合物 9-1	93.2
化合物 9-2	103.9
化合物 9-3	117.5
化合物 9-4	72.1
化合物 9-5	132.5
化合物 9-1 0	116.8
化合物 9-1 1	55.0
化合物 9-1 2	107.9
化合物 9-1 6	57.2
化合物 1 0-1	50.5
化合物 1 0-2	65.8
化合物 1 0-3	55.7
化合物 1 1-1	66.8
化合物 1 1-3	85.1
化合物 2 0-1	65.1
化合物 2 0-2	50.5

(上述试验结果, 是重复 1 次试验的平均值)

如上述表 1 所示, 本化合物显示出优良的 κ -阿片样物质受体激动剂活性(作用)。

2. 用小鼠乙酸上升(rising)法的抗侵害刺激作用试验

Anderson et al. 通常使用小鼠乙酸上升(rising)法(Fed.Proc., 18, 412 (1985))作为药物的镇痛效果评价方法。此处使用这种小鼠乙酸上升(rising)法进行被检化合物的抗侵害刺激作用试验, 对被检化合物的镇痛效果进行评价。

(0.7%乙酸溶液的调制)

在 99.7%乙酸中加入生理盐水得到 0.7%乙酸溶液。

(实验方法)

将被检化合物 (30mg/kg) 经口给药, 20 分钟后按小鼠体重每 10g 给予 0.1ml 的比例腹腔内给予 0.7% 乙酸溶液。然后在乙酸给药后, 通过计数从 10 分钟开始至 20 分钟之间出现的上升 (rising) 次数, 来测定抗侵害刺激作用。

抑制率用下式计算得到。

被检化合物的抗侵害刺激作用以抑制率表示, 抑制率通过 Vehicle 组的上升 (rising) 次数, 通过下式计算得出。

$$\text{抑制率(\%)} = [1 - (\text{药物给药组的上升次数} / \text{Vehicle 组的上升次数})] \times 100$$

(试验结果)

以下作为试验结果之一例, 被检化合物 (化合物 3 - 2、化合物 3 - 2 5、化合物 3 - 3 3、化合物 5 - 3、化合物 7 - 2、化合物 9 - 1、化合物 9 - 2、化合物、化合物 9 - 3、化合物 1 1 - 1、化合物 2 0 - 1 以及化合物 2 0 - 2) 的抗侵害刺激作用 (相对于 Vehicle 组的上升次数的抑制率 (%)) 如表 2 所示。

【表 2】

被检化合物	抑制率(%)
化合物 3 - 2	76.1
化合物 3 - 2 5	91.0
化合物 3 - 3 3	99.5
化合物 5 - 3	51.6
化合物 7 - 2	70.0
化合物 9 - 1	97.7
化合物 9 - 2	81.2
化合物 9 - 1 2	57.8
化合物 9 - 3	100.0
化合物 1 1 - 1	98.3
化合物 2 0 - 1	94.8
化合物 2 0 - 2	81.7

(上述试验结果是 7 例的平均值)

如上述表 2 所示, 本化合物在使用小鼠乙酸上升 (rising) 法的抗侵害刺激作用试验中显示出优良的抗侵害刺激作用。

本发明的 2 - 苯基苯并噻唑啉衍生物或其盐（本化合物）具有优良的 κ - 阿片样物质受体激动剂活性以及抗侵害刺激作用。由此，本化合物作为疼痛、搔痒等治疗药特别有效。