[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580002567.1

[51] Int. Cl.
C07D 209/44 (2006.01)
C07D 217/06 (2006.01)
C07D 223/16 (2006.01)
A61K 31/4035 (2006.01)
A61K 31/472 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 2 月 7 日

[11] 公开号 CN 1910149A

[51] Int. Cl. (续)
A61P 11/06 (2006.01)
[22] 申请日 2005.1.21
[21] 申请号 200580002567.1
[30] 优先权
[32] 2004. 1.22 [33] US [31] 10/761,323
[86] 国际申请 PCT/SE2005/000062 2005.1.21
[87] 国际公布 WO2005/070887 英 2005.8.4
[85] 进入国家阶段日期 2006.7.17
[71] 申请人 瑞思拜尔锐特略斯股份公司
地址 瑞典伦德
[72] 发明人 S·斯科格瓦尔 M·达伦斯古斯曼
H·比约克 M·伯格伦德
O·斯特纳

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司
代理人 沙永生

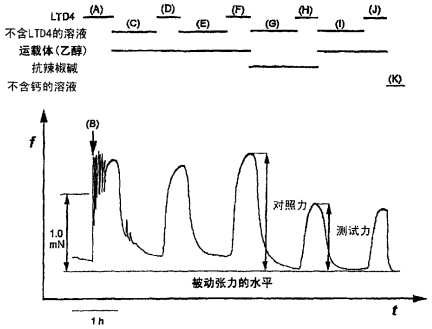
权利要求书 12 页 说明书 88 页 附图 7 页

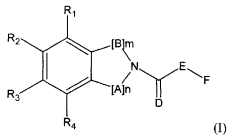
[54] 发明名称

支气管舒张化合物

[57] 摘要

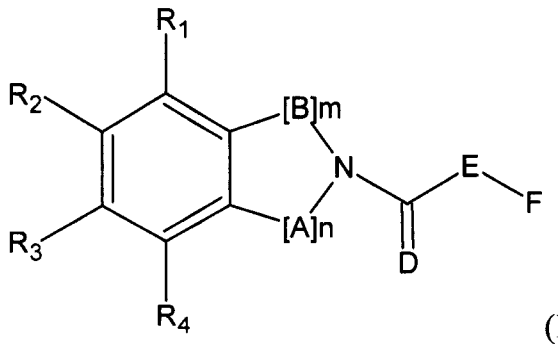
一种通式(I)的化合物，包括其药学上可接受的酸加成盐。式中 A 是 CHR_9，其中 R_9 是 H、C_1-C_6 烷基；n 是 1－3；B 是 CHR_{10}，其中 R_{10} 是 H、C_1-C_6 烷基；m 是 1 或 2；D 是 O 或 S；E 是 $CR_{11}R_{12}$ 或 NR_{13}，其中 R_{11} 和 R_{12} 各自独立的是 H 或 C_1-C_6 烷基，R_{13} 是 H 或 C_1-C_6 烷基；F 是 C_1-C_{18} 烷基或 R_4-R_7 环烷基，其可以是单不饱和或双不饱和和/或取代的，用于治疗和预防以支气管收缩为特征的肺病；还揭示了一种药物组合物，其包含通式(I)的化合物、药学上可接受的载体和任选的抗哮喘药，该药物组合物的制备方法，以及治疗或预防此类疾病的方法。





(I)

1. 一种通式(I)的化合物，包括其药学上可接受的酸加成盐，



(I)

式中：

R_1-R_4 各自独立地是 H；C_1-C_6 烷基；卤素；NR_5R_6，其中 R_5 和 R_6 各自独立地是 H、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 酰基；OR_7，其中 R_7 是 H、C_1-C_6 烷基或 C_2-C_6 酰基；CN；COR_8，其中 R_8 是 H、C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基；

A 是 CHR_9，其中 R_9 是 H、C_1-C_6 烷基；

n 是 1-3；

B 是 CHR_{10}，其中 R_{10} 是 H、C_1-C_6 烷基；

m 是 1 或 2；

D 是 O 或 S；

E 是 $CR_{11}R_{12}$ 或 NR_{13}，其中 R_{11} 和 R_{12} 各自独立地是 H 或 C_1-C_6 烷基，其中 R_{13} 是 H 或 C_1-C_6 烷基；

F 是 C_1-C_{18} 烷基或 C_4-C_7 环烷基，其中烷基或环烷基可以是单不饱和或双不饱和和/或被烷基、芳基、取代芳基、杂芳基、取代杂芳基取代的，其中，所述 C_1-C_{18} 烷基、所述 C_4-C_7 环烷基和所述烷基、芳基、取代芳基、杂芳基、取代杂芳基取代基各自独立地任选进一步被一个至三个独立选自 F、Cl、Br 的取代基取代；

前提是，

如果 R_1 和 R_2 是 H，n 是 2，m 是 1，D 是 S，E 是 NH，F 是 2-(4-氯苯基)乙基或辛基，R_3 和 R_4 不都是 OH 或 OH 和 OCH_3；

如果 R_1 和 R_4 是 H，n 是 1 到 3，m 是 1，D 是 S，E 是 NH，F 是 2-(4-氯苯基)乙基或辛基，R_2 和 R_3 不都是 OH 或 OH 和 OCH_3；

如果 R_1、R_3 和 R_4 是 H，n 是 2，m 是 1，D 是 O，E 是 2-苯基乙基，R_2 不是二甲氨基；

如果 R_1 和 R_4 是 H，n 是 2 或 3，m 是 1，R_2 和 R_3 不都是 OCH_3；

R_1-R_4 中不超过 3 个是 H；

n+m 是从 2 到 4；

如果，p 是 2 或 3，F 不是 $-(CH_2)_p$-噻吩基；

如果 R_1 和 R_4 是 H，m 是 2，n 是 1，D 是 O，E 是 CH_2，F 是 CH_3，R_2 和 R_3 不都是 OH。

2. 如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，R_9 和 R_{10} 是 H。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物，其特征在于，无论 R_9 和 R_{10} 是否为 H，R_{11} 独立地为 H。

4. 如权利要求 1-3 中任一项所述的化合物，其特征在于，无论 R_9、R_{10} 和 R_{11} 中的一个或多个是否为 H，R_{12} 也独立地为 H。

5.如权利要求 1-4 中任一项所述的化合物，其特征在于，无论 R_9、R_{10}、R_{11}、R_{12} 中的一个或多个是否为 H，R_{13} 独立地为 H。

6. 如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，R_{11} 和 R_{13} 是 H。

7. 如权利要求 6 所述的化合物，其特征在于，R_9 和 R_{10} 是 H。

8. 如权利要求 7 所述的化合物，其特征在于，R_{12} 是 H。

9. 如权利要求 1-8 中任一项所述的化合物，其特征在于，F 是 ω-(C_1-C_3)R_{14}，R_{14} 是取代或未取代的芳基或杂芳基。

10. 如权利要求 9 所述的化合物，其特征在于，R_{14} 是一取代、二取代或三取代的芳基或一取代、二取代或三取代杂的芳基，其中所述一取代、二取代或三取代是用 C_1-C_6 烷基、芳基、杂芳基、卤素、羟基、C_1-C_3 烷氧基、亚甲二氧基、硝基、氰基、羧基 C_1-C_6 烷基、$R_{15}CO$ 中的任何一种进行的，其中 R_{15} 是 H、C_1-C_6 烷基、芳基；氨基；烷基氨基、二烷基氨基；全部或部

分氟化的 C_1-C_6 烷基；前提是，在二取代或三取代的情况下，取代基是相同或不同的。

11. 如权利要求 10 所述的化合物，其特征在于，在所述一取代、二取代或三取代中至少一个取代基选自 C_1-C_6 烷基、芳基、F、Cl、Br、甲基、三氟甲基、硝基、甲氧基。

12.如权利要求 10 所述的化合物，其特征在于，在所述一取代、二取代或三取代中至少两个取代基选自 C_1-C_6 烷基、芳基、F、Cl、Br、甲基、三氟甲基、硝基、甲氧基。

13.如权利要求 1-12 中任一项所述的化合物，其特征在于，R_1-R_4 中至少一个是卤素。

14. 如权利要求 13 所述的化合物，其特征在于，R_1-R_4 中所述的至少一个是 R_1 或 R_4。

15.如权利要求 13 或 14 所述的化合物，其特征在于，所述卤素是氯或溴。

16.如权利要求 13 或 14 所述的化合物，所述卤素是氯。

17.如权利要求 13-16 中任一项所述的化合物，其特征在于，除了所述的至少一个卤素外，其余的 R_1-R_4 中至少一个是羟基或甲氧基。

18.如权利要求 1-12 中任一项所述的化合物，其特征在于，R_1-R_4 中至少两个是卤素。

19.如权利要求 18 所述的化合物，其特征在于，所述卤素是氯和/或溴。

20.如权利要求 19 所述的化合物，其特征在于，所述卤素是氯。

21.如权利要求 18-20 中任一项所述的化合物，其特征在于，R_1-R_4 中所述的至少两个包括 R_1 和/或 R_4。

22.如权利要求 18-21 中任一项所述的化合物，其特征在于，除了所述的至少两个卤素外，其余的 R_1-R_4 中至少一个是羟基或甲氧基。

23.如权利要求 22 所述的化合物，其特征在于，其余的 R_1-R_4 中的两个各自独立地是羟基或甲氧基或亚甲二氧基。

24.如权利要求 1-12 中任一项所述的化合物，其特征在于，R_1 至 R_4 中的至少一个各自独立地是羟基或甲氧基或亚甲二氧基。

25.如权利要求 24 所述的化合物，其特征在于，R_1-R_4 中的至少两个是羟基，

26.如权利要求 25 所述的化合物，其特征在于，所述羟基由邻苯二酚结构组成。

27.如权利要求 26 所述的化合物，其特征在于，所述邻苯二酚结构是二甲基化的。

28.如权利要求 25 所述的化合物，其特征在于，R_1 至 R_4 中的一个是 羟基，另一个是甲氧基。

29.如权利要求 25 所述的化合物，其特征在于，所述羟基和甲氧基是邻位关系。

30.如权利要求 1-12 中任一项所述的化合物，其特征在于，所述 R_1 至 R_4 中的至少一个是羟基或甲氧基，R_1 至 R_4 中的至少另一个是氯或溴。

31.如权利要求 30 的化合物，其特征在于， 所述 R_1 至 R_4 中的至少另一个是氯。

32.如权利要求 30 或 31 的化合物，其特征在于，所述羟基或甲氧基和所述氯或溴是邻位关系。

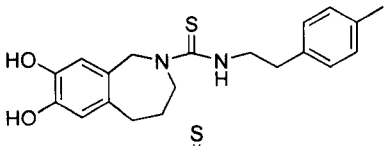
33.如权利要求 1-12 中任一项所述的化合物，其特征在于，R_1 至 R_4 中至少两个是甲氧基或者由亚甲二氧基组成。

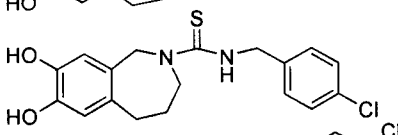
34.如权利要求 1-33 中任一项所述的化合物，其特征在于，D 优选为 O。

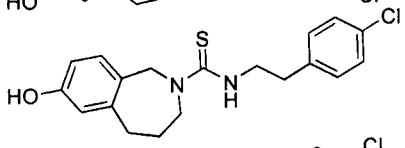
35.如权利要求 1-33 中任一项所述的化合物，其特征在于，D 优选为 S。

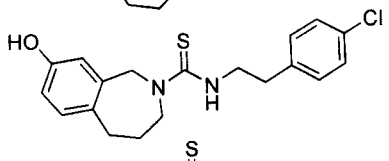
36.如权利要求 1-35 中任一项所述的化合物，以药学上可接受的酸加成盐形式。

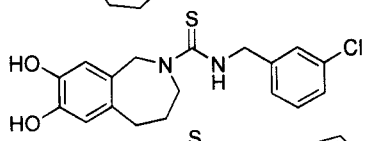
37.以下化合物中的任何一种:

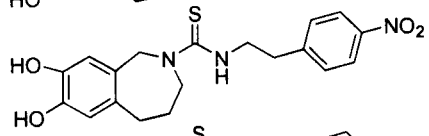
Res-1-84 

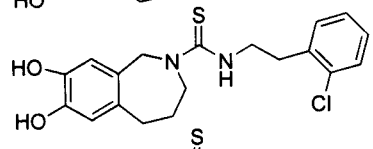
Res-1-86 

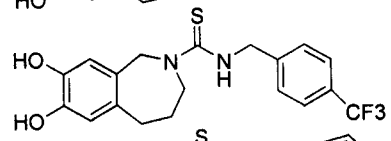
Res-2-75 

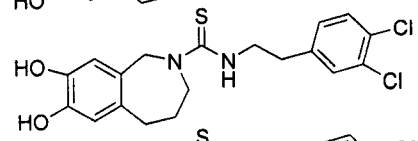
Res-2-83 

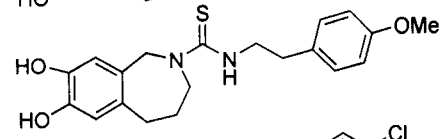
Res-3-5 

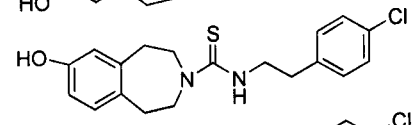
Res-3-6 

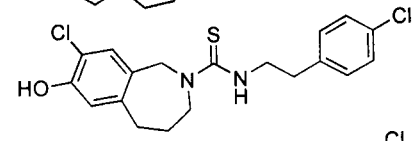
Res-3-15 

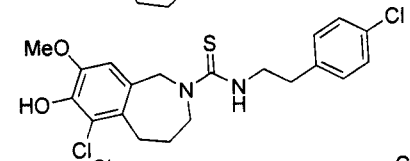
Res-3-22 

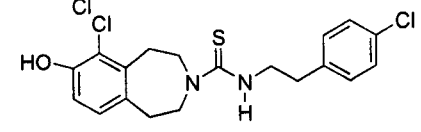
Res-3-29 

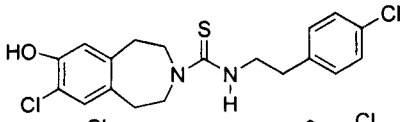
Res-3-31 

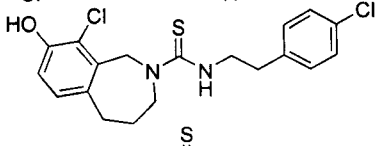
Res-3-73 

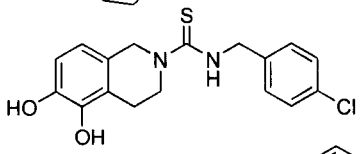
Res-5-19 

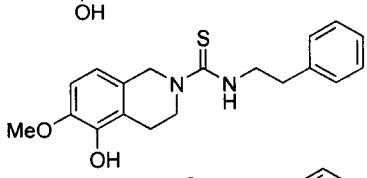
Res-5-33A 

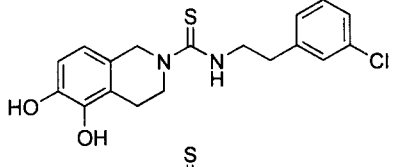
Res-5-48B 

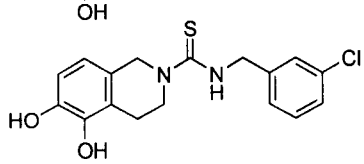
Res-5-48C 

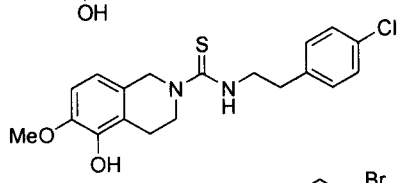
Res-5-60B 

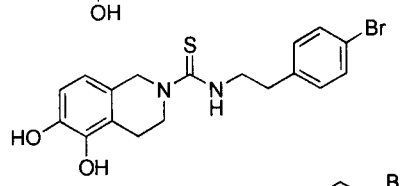
Res-1-67 

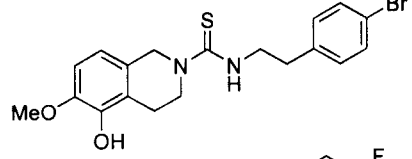
Res-2-5by 

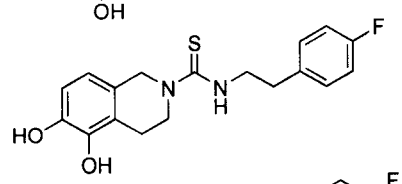
Res-2-7 

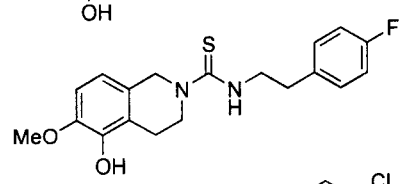
Res-2-13 

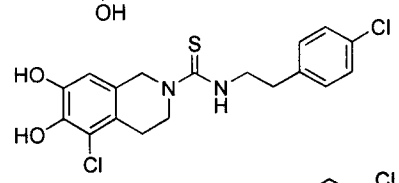
Res-2-29by 

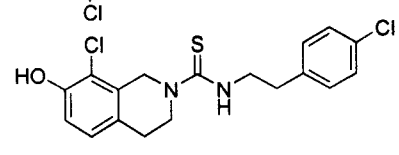
Res-2-31 

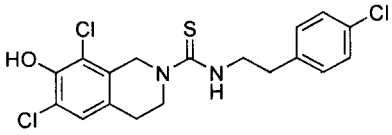
Res-2-31by 

Res-2-43 

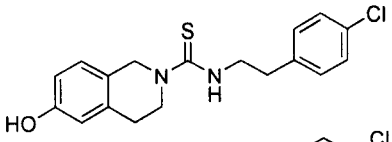
Res-2-43by 

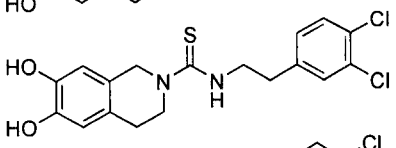
Res-4-11 

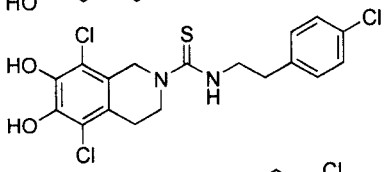
Res-4-77-1 

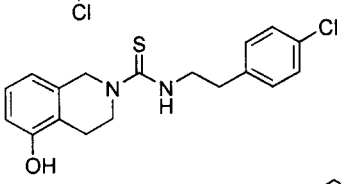
Res-4-93 

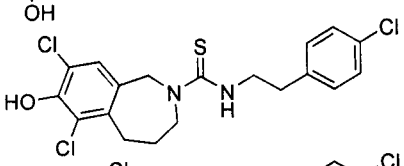
38.以下化合物中的任何一种:

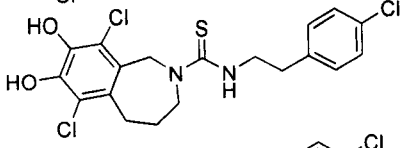
Res-4-33 

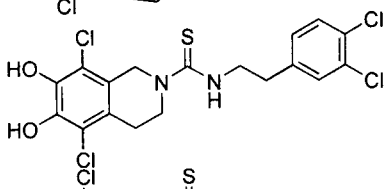
Res-4-81 

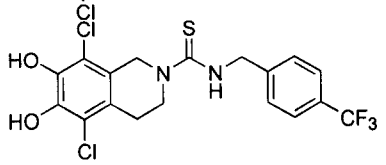
Res-4-95 

Res-5-7 

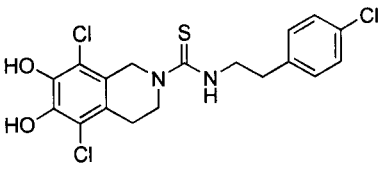
Res-5-21 

Res-5-32 

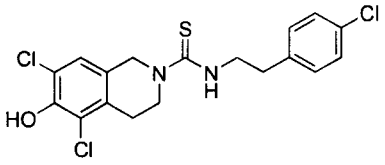
Res-6-25 

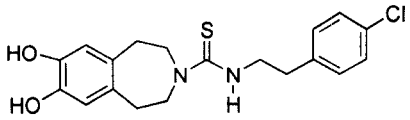
Res-6-27 

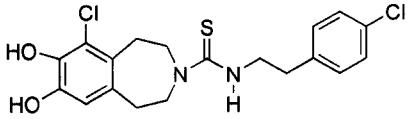
39.化合物

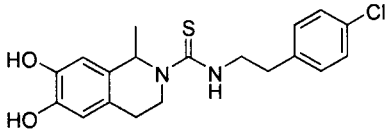
Res-4-95 

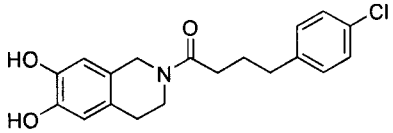
40.以下化合物中的任何一种:

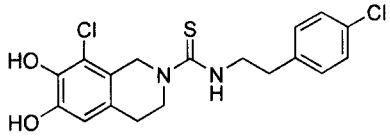
Res-6-91 

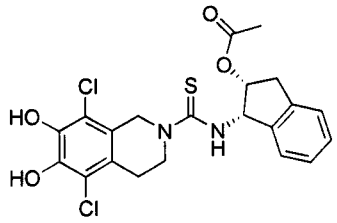
Res-7-7 

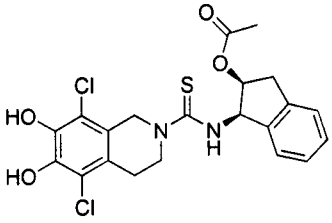
Res-7-10 

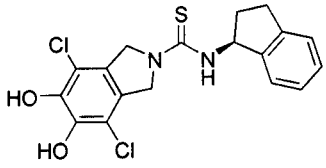
Res-7-43 

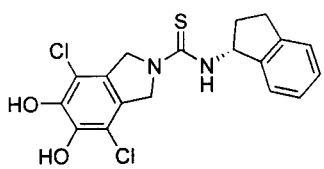
Res-7-55 

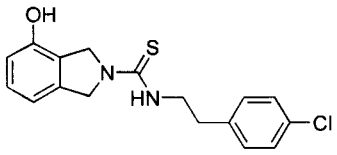
Res-8-13 

Res-9-55 

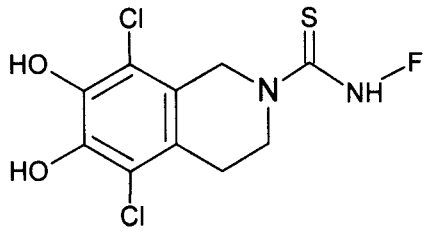
Res-9-57 

Res-9-93 

Res-11-1 

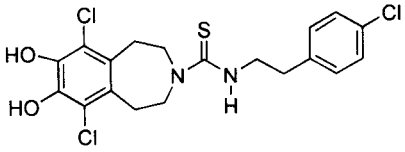
Res-11-55 

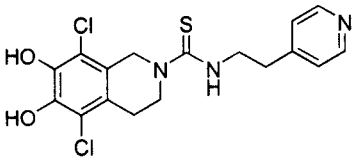
41. 如权利要求 1 所述的化合物，其包括结构单元

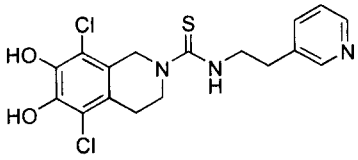


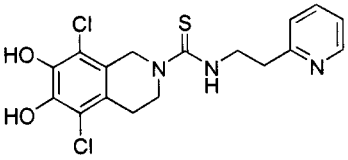
或其中 m 为 0、n 是 1，或 m 和 n 是 2 和/或其中一个或两个 Cl 是 Br 的相应单元。

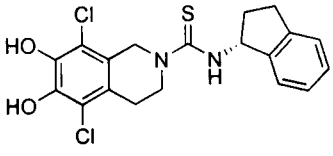
42.以下化合物中的任何一种：

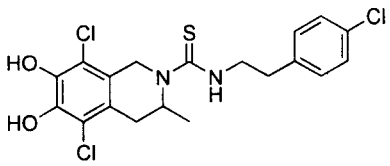
Res-7-5 

Res-7-31 

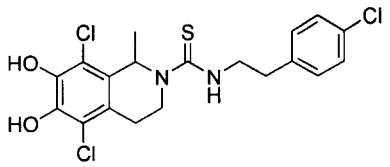
Res-7-35 

Res-7-39 

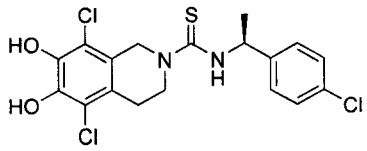
Res-7-65 



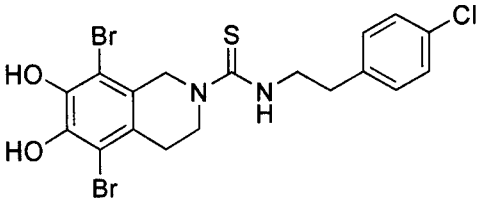
Res-8-35



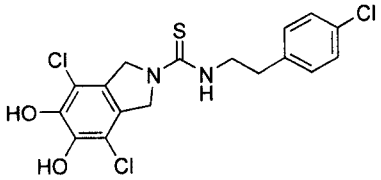
Res-8-37



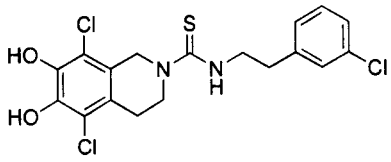
Res-8-61



Res-8-83

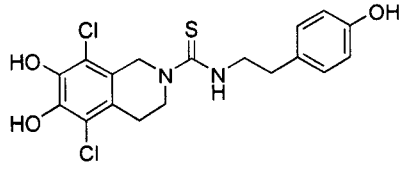


Res-9-77

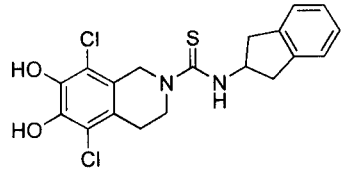


Res-11-23

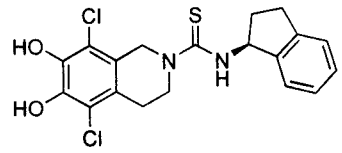
43. 以下化合物中的任何一种：



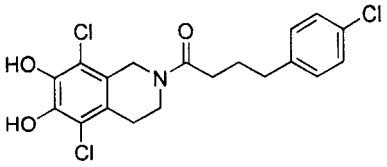
Res-7-25

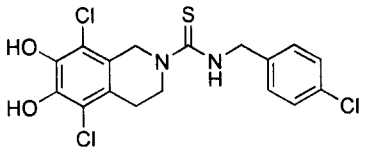


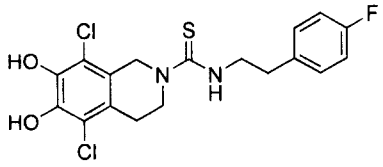
Res-7-51

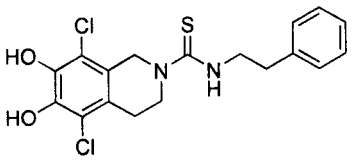


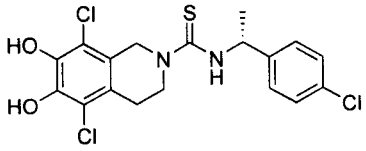
Res-7-53

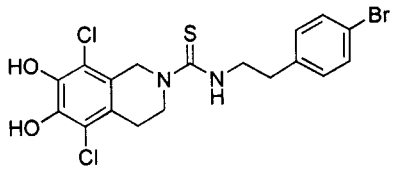
Res-7-57 

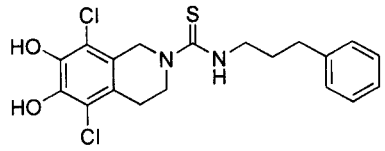
Res-7-79 

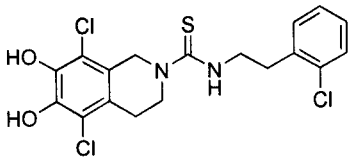
Res-7-81 

Res-7-85 

Res-8-63 

Res-9-1 

Res-9-3 

Res-11-21 

44. 如权利要求 36-43 中任一项所述的化合物，是药学上可接受的酸加成盐的形式。

45.一种药物组合物，其包含支气管收缩舒张有效剂量的如权利要求 1-44 中任一项所述的化合物和药学上可接受的载体。

46.如权利要求 1-44 中任一项所述的化合物在治疗中的应用。

47.如权利要求 1-44 中任一项所述的化合物在预防或治疗以支气管收缩为特征的呼吸系统疾病中的应用。

48.如权利要求 47 所述的应用，其特征在于，所述疾病是哮喘、慢性阻塞性肺病－包括慢性支气管炎和肺气肿、支气管扩张、囊性纤维化病、细支气管炎或支气管肺发育不良。

49.如权利要求 1-44 中任一项所述的化合物在制造用于治疗或预防以支气管收缩为特征的呼吸系统疾病的药物中的应用。

50.如权利要求 49 所述的应用，其特征在于，所述疾病是哮喘、慢性阻塞性肺病－包括慢性支气管炎和肺气肿、支气管扩张、囊性纤维化病、细支气管炎或支气管肺发育不良。

51.一种治疗或预防以支气管收缩为特征的肺病的方法，其包括向需要的人给予支气管收缩舒张剂量的如权利要求 1 至 44 中任一项所述的化合物。

52.如权利要求 51 所述的方法，其特征在于，所述疾病是哮喘、慢性阻塞性肺病－包括慢性支气管炎和肺气肿、支气管扩张、囊性纤维化病、细支气管炎或支气管肺发育不良。

53 一种用于治疗以支气管收缩为特征的病症的药物组合物，其包含抗哮喘药、如权利要求 1 至 44 中任一项所述的化合物和药学上可接受的载体。

54.一种治疗以支气管收缩为特征的病症的方法，其包括同时或相继地给予药理有效剂量的如权利要求 1 至 44 中任一项所述的化合物和抗哮喘药。

55.如权利要求 53 所述的药物组合物或如权利要求 54 所述的方法，其特征在于，所述抗哮喘药选自 β_2-激动剂、抗胆碱能药、皮质类固醇和钙拮抗剂。

56.如权利要求 55 所述的药物组合物或方法，其特征在于，所述药理有效剂量的 β_2-激动剂、抗胆碱能药、皮质类固醇和钙拮抗剂相当于在治疗相同病症时，当 β_2-激动剂、 抗胆碱能药、皮质类固醇或钙拮抗剂单独给药时确定有疗效的剂量的 0.1 至 1.0。

支气管舒张化合物

技术领域

本发明涉及新的支气管舒张化合物，包含此类化合物的药物组合物，以及治疗或缓解支气管收缩伴随病症的方法。

发明背景

气道阻塞，伴随支气管平滑肌收缩状态的增加，是许多呼吸系统疾病中突出的，特别是哮喘、慢性阻塞性肺病(包括慢性支气管炎和肺气肿)、支气管扩张、囊性纤维化病、细支气管炎和支气管肺发育不良。许多影响支气管和呼吸系统其它部分的因素可相互不依赖或组合引起支气管收缩。治疗或预防支气管收缩的可用方法在许多方面是不足的。因此，迫切需要能够对收缩的支气管产生舒张作用的新化合物。

发明目的

本发明的一个目的是提供一种用于治疗或预防支气管收缩和用于治疗如哮喘之类的支气管收缩为突出的疾病。

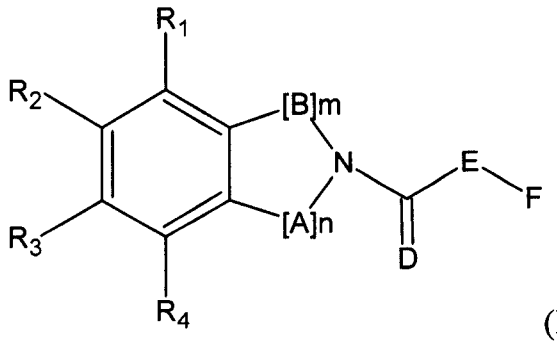
本发明的另一个目的是提供包含所述化合物的药物组合物。

本发明的另一个目的是提供通过向需要的人给予此类化合物来治疗或预防支气管收缩的方法。

本发明的其它目的通过以下发明内容、其优选实施方式的说明和所附权利要求将会是显而易见的。

发明内容

依据本发明，揭示了一种通式(I)的化合物，包括其药学上可接受的酸加成盐，



(I)

式中：

R_1-R_4 各自独立地是 H； C_1-C_6 烷基； 卤素； NR_5R_6， 其中 R_5 和 R_6 各自独立地是 H、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 酰基；OR_7，其中 R_7 是 H、C_1-C_6 烷基或 C_2-C_6 酰基；CN；COR_8，其中 R_8 是 H、C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基；

A 是 CHR_9，其中 R_9 是 H、C_1-C_6 烷基；

n 是 1-3；

B 是 CHR_{10}，其中 R_{10} 是 H、C_1-C_6 烷基；

m 是 1 或 2；

D 是 O 或 S；

E 是 $CR_{11}R_{12}$ 或 NR_{13}，其中 R_{11} 和 R_{12} 各自独立的是 H 或 C_1-C_6 烷基，其中 R_{13} 是 H 或 C_1-C_6 烷基；

F 是 C_1-C_{18} 烷基或 C_4-C_7 环烷基，其中烷基或环烷基可以是单不饱和或双不饱和和/或被烷基、芳基、 取代芳基， 杂芳基、取代杂芳基取代的，其中，所述 C_1-C_{18} 烷基、所述 C_4-C_7 环烷基和所述烷基、芳基、取代芳基、杂芳基、取代杂芳基取代基各自独立地任选被一个至三个独立选自 F、Cl、Br 的取代基进一步取代；

前提是，

如果 R_1 和 R_2 是 H，n 是 2，m 是 1，D 是 S，E 是 NH，F 是 2-(4-氯苯基)乙基或辛基，R_3 和 R_4 不都是 OH 或 OH 和 OCH_3；

如果 R_1 和 R_4 是 H，n 是 1 到 3，m 是 1，D 是 S，E 是 NH，F 是 2-(4-氯苯基)乙基或辛基，R_2 和 R_3 不都是 OH 或 OH 和 OCH_3；

如果 R_1、R_3 和 R_4 是 H，n 是 2，m 是 1，D 是 O，E 是 2-苯基乙基，R_2 不是二甲氨基；

如果 R_1 和 R_4 是 H，n 是 2 或 3，m 是 1，R_2 和 R_3 不都是 OCH_3；

R_1-R_4 中不超过 3 个是 H；

n+m 是从 2 到 4；

如果，p 是 2 或 3，则 F 不是 $-(CH_2)_p$-噻吩基；

如果 R_1 和 R_4 是 H，m 是 2，n 是 1，D 是 O，E 是 CH_2，F 是 CH_3，R_2 和 R_3 不都是 OH。

在通式 (I)的化合物中，R_9 和 R_{10} 优选为 H。无论 R_9 和 R_{10} 是否为 H，优选的 R_{11} 也是 H。无论 R_9、R_{10}、R_{11} 中的一个或多个是否为 H，优选的 R_{12} 也是 H。

在通式(I)的化合物中，R_{11} 特别优选为 H，特别是如果 R_9 和 R_{10} 是 H 的情况；在此情况下，R_{12} 也优选为 H。

上文提到的药学上可接受的加成盐包括通式(I)的化合物能够形成的可治疗用的活性无毒加成盐形式。它们可简单通过用合适的无机酸或合适的有机酸处理碱形式而得到，无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等，有机酸例如乙酸、丙酸、甲磺酸、苯磺酸、乳酸、苹果酸、柠檬酸、酒石酸、丁二酸、马来酸等。术语酸加成盐还包括通式(I)的化合物能形成的水合物和溶剂加成形式，诸如水合物和醇化物。

依据本发明的第一个优选方面，在通式(I)的化合物中，F 是 ω-(C_1-C_3)R_{14}，其中 R_{14} 是取代或未取代的芳基或杂芳基。优选的 R_{14} 是一取代、二取代或三取代芳基或一取代、二取代或三取代杂芳基，其中所述一取代、二取代或三取代是用任何 C_1-C_6 烷基、芳基、杂芳基、卤素、羟基、C_1-C_3 烷氧基、亚甲二氧基、硝基、氰基、羧基 C_1-C_6 烷基、$R_{15}CO$ 进行，其中 R_{15} 是 H、C_1-C_6 烷基、芳基；氨基；烷基氨基、二烷基氨基；全部或部分氟化的 C_1-C_6 烷基；前提是，在二取代或三取代的情况下，取代基是相同或不同的。更优选的是至少一个取代基选自 C_1-C_6 烷基、芳基、F、Cl、Br、甲基、三氟甲基、硝基、甲氧基。也优选的是至少两个取代基选自 C_1-C_6 烷基、芳基、F、Cl、Br、甲基、三氟甲基、硝基和甲氧基。

依据本发明的第二个优选方面，在通式(I)的化合物中，R_1-R_4中的至少一个是卤素；较佳的是所述R_1-R_4中的至少一个(last of)是R_1或R_4。优选的卤素是氯。

依据本发明的第三个优选方面，在通式(I)的化合物中，R_1-R_4中的至少一个是卤素，较佳的是所述R_1-R_4中的至少一个是R_1或R_4，而优选的卤素是氯或溴，较佳的是氯，而除了所述的至少一个是卤素外，余下的R_1-R_4中至少一个是羟基或甲氧基。

依据本发明的第四个优选方面，在通式(I)的化合物中，R_1-R_4中的至少两个是卤素，具体是氯或溴，更优选的是氯，较佳的是R_1和/或R_4；除了所述的至少两个卤素外，余下的R_1-R_4中至少一个、优选两个各自独立的是羟基或甲氧基或亚甲二氧基。

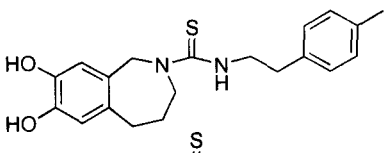
依据本发明的第五个优选方面，在通式(I)的化合物中，R_1至R_4中至少一个、优选至少两个各自独立的是羟基或甲氧基或亚甲二氧基，更优选的是羟基，更加优选的是与可二甲基化的邻苯二酚结构有关的羟基。还优选的是R_1至R_4中的一个是羟基，另一个是甲氧基，优选是邻位关系。

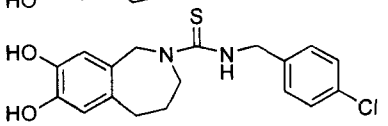
依据本发明的第六个优选方面，在通式(I)的化合物中，R_1至R_4中的至少一个是羟基或甲氧基，余下的R_1至R_4中至少一个是氯或溴，优选是氯，其中，所述羟基或甲氧基和所述氯或溴是邻位关系。

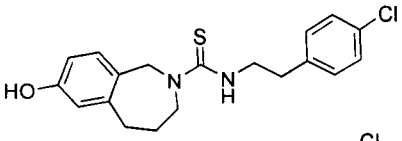
依据本发明的第七个优选方面，在通式(I)的化合物中，R_1-R_4中至少两个是甲氧基或由亚甲二氧基组成。

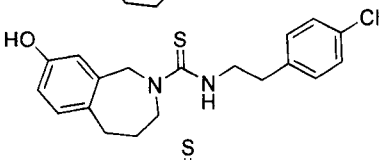
依据本发明的第八个优选方面，在通式(I)的化合物中，优选D是S或O，最优选是S。

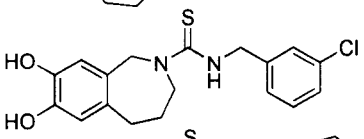
依据本发明的第九个优选方面，优选的是由通式(I)组成的下列化合物：

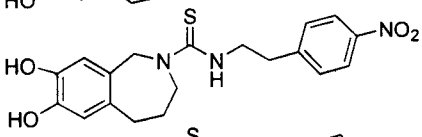
Res-1-84 

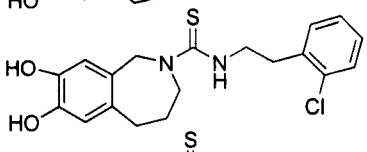
Res-1-86 

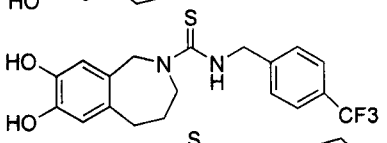
Res-2-75 

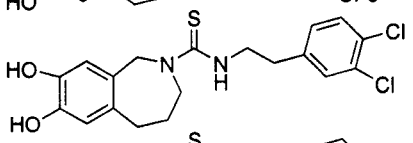
Res-2-83 

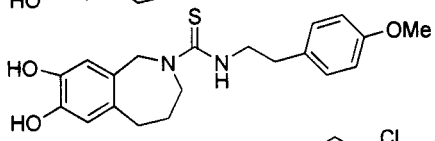
Res-3-5 

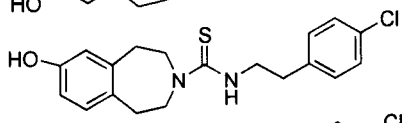
Res-3-6 

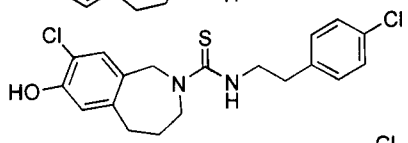
Res-3-15 

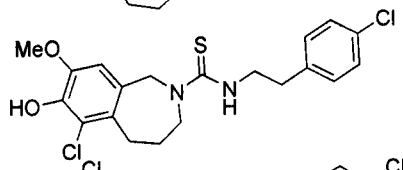
Res-3-22 

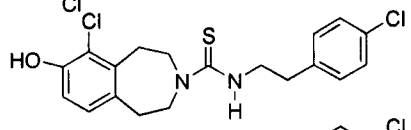
Res-3-29 

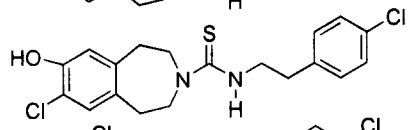
Res-3-31 

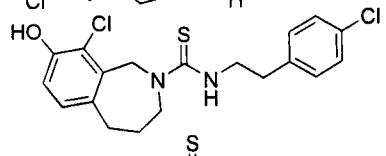
Res-3-73 

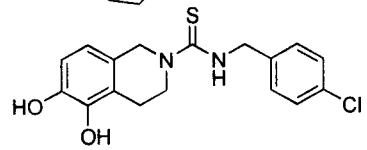
Res-5-19 

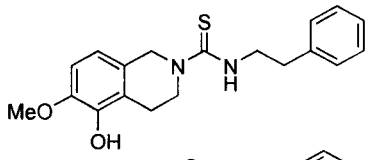
Res-5-33A 

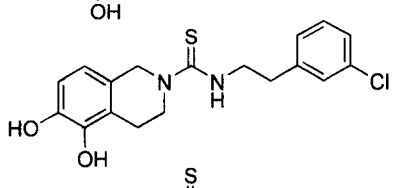
Res-5-48B 

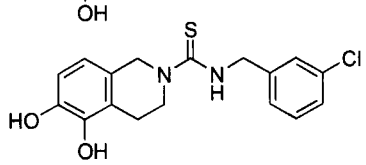
Res-5-48C 

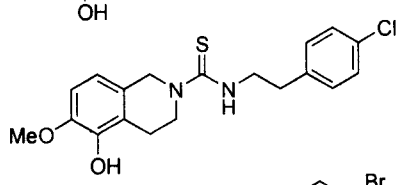
Res-5-60B 

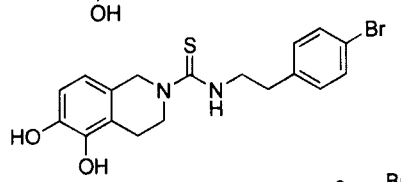
Res-1-67 

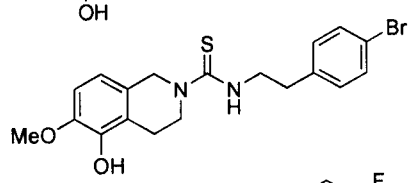
Res-2-5by 

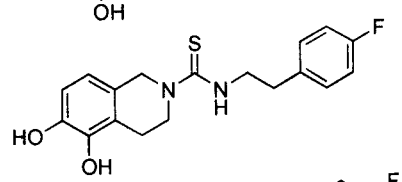
Res-2-7 

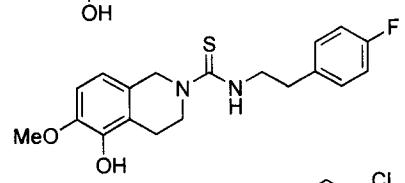
Res-2-13 

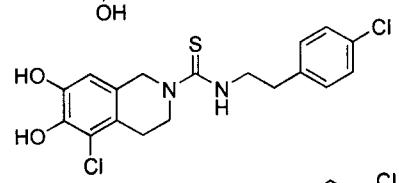
Res-2-29by 

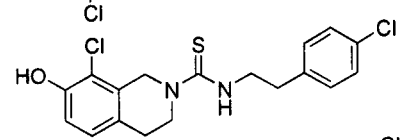
Res-2-31 

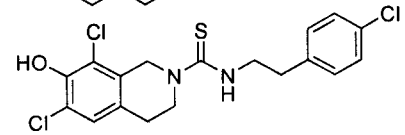
Res-2-31by 

Res-2-43 

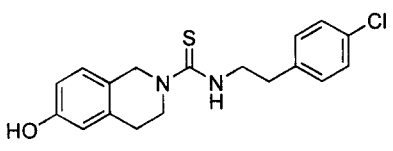
Res-2-43by 

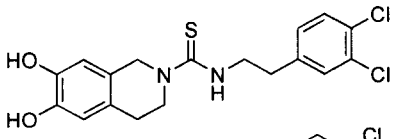
Res-4-11 

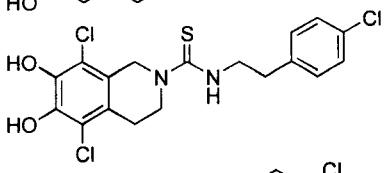
Res-4-77-1 

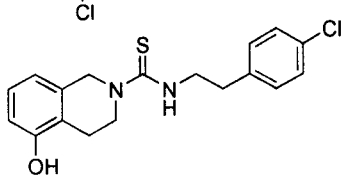
Res-4-93 

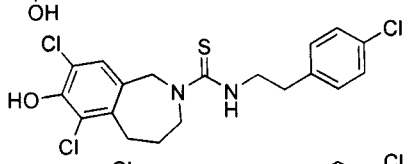
依据本发明的第十个优选方面，更优选的是由通式(I)组成的以下化合物:

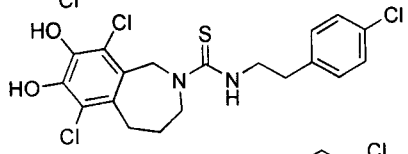
Res-4-33 

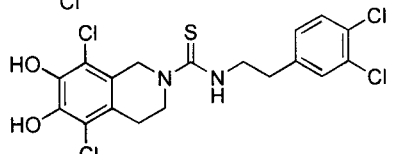
Res-4-81 

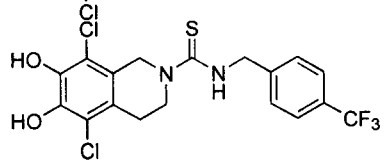
Res-4-95 

Res-5-7 

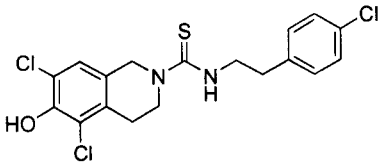
Res-5-21 

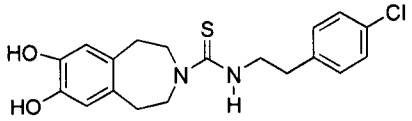
Res-5-32 

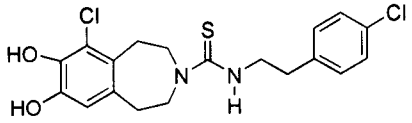
Res-6-25 

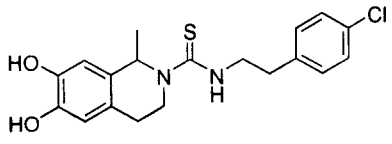
Res-6-27 

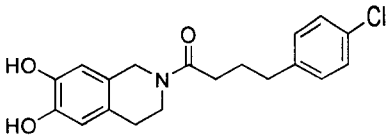
依据本发明的第十一个方面，特别优选的是由通式(I)组成的以下化合物:

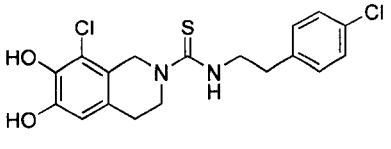
Res-6-91 

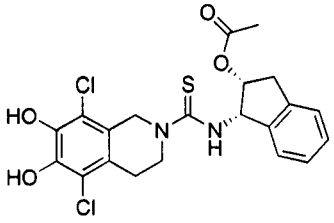
Res-7-7 

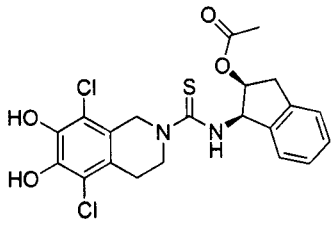
Res-7-10 

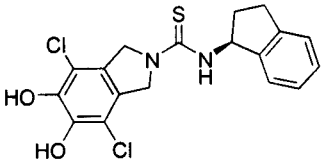
Res-7-43 

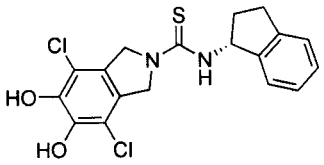
Res-7-55 

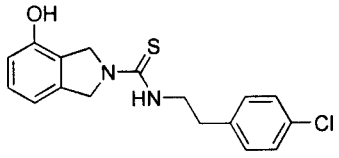
Res-8-13 

Res-9-55 

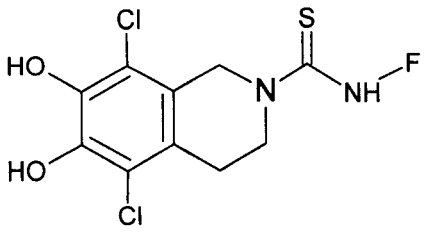
Res-9-57 

Res-9-93 

Res-11-1 

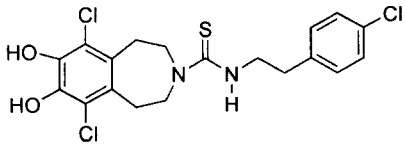
Res-11-55 

依据本发明的第十二个方面，包含结构单元

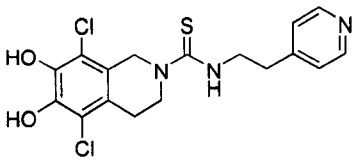


或其中 m 为 0、n 是 1，或 m 和 n 是 2 和/或其中一个或两个 Cl 是 Br 的相应单元的通式(I)的化合物是最优选的，诸如选自以下的化合物：

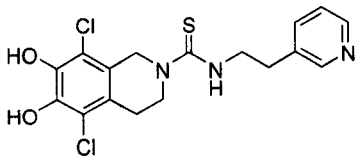
Res-7-5



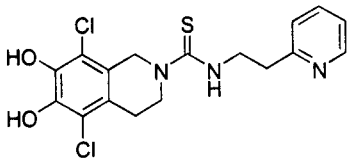
Res-7-31



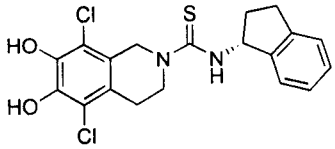
Res-7-35



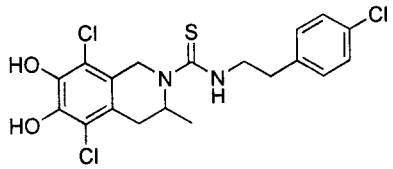
Res-7-39



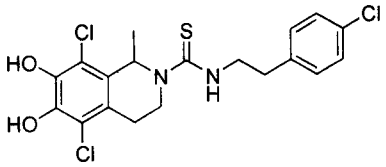
Res-7-65



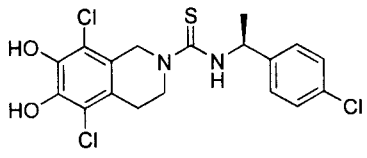
Res-8-35



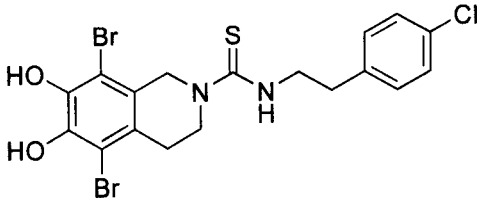
Res-8-37

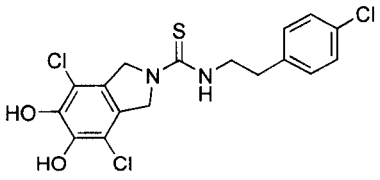


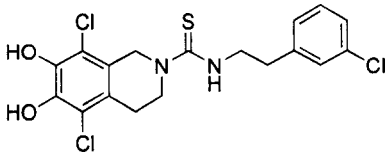
Res-8-61



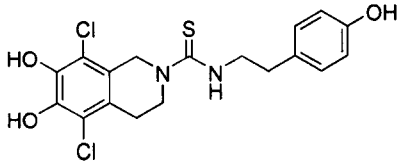
Res-8-83

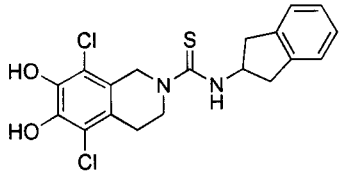


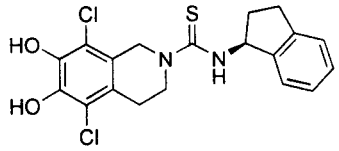
Res-9-77 

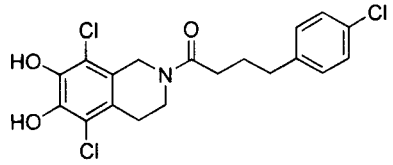
Res-11-23 

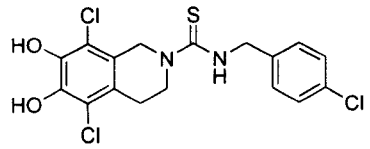
更多这样的化合物选自:

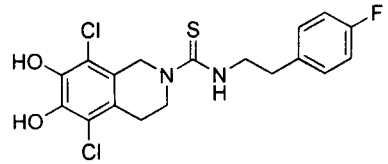
Res-7-25 

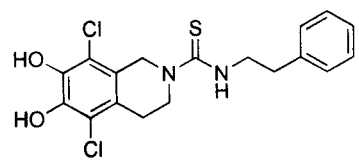
Res-7-51 

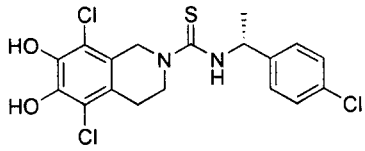
Res-7-53 

Res-7-57 

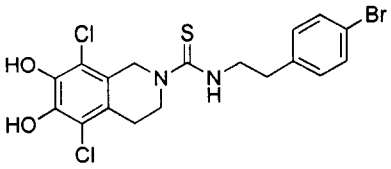
Res-7-79 

Res-7-81 

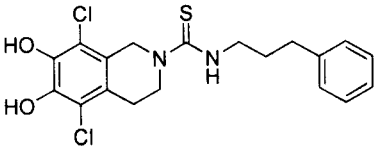
Res-7-85 



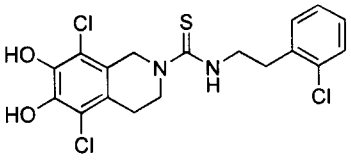
Res-8-63



Res-9-1



Res-9-3



Res-11-21

术语"C_1-C_6 烷基" 包括直链和支链烷基，诸如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、2-甲基丁基， 己基， 2-甲基戊基。

术语 "C-C_6 酰基" 包括直链和支链酰基，诸如乙酰基、丙酰基、丁酰基、 异丁酰基。

术语"卤素"包括 F、Cl、Br、I。

已经在包含人支气管制备物的模型中测试了本发明化合物抑制支气管收缩或支气管舒张效果。在优选的实施方式部分对该模型进行了详细描述。特别优选的依据本发明的化合物是在该模型中、在重量/重量基础上表现出与抗辣椒碱(capsazepine)相同甚至更好的支气管舒张效果的化合物。

最优选的依据本发明的化合物是在该模型中、在重量/重量基础上表现出比抗辣椒碱更好的支气管效果的化合物。

本发明的化合物及其药学上可接受的酸加成盐可用于治疗支气管收缩为主要因素的疾病，诸如哮喘。本发明化合物可以阻断由支气管收缩激动剂引起的支气管组织的收缩。

因此，本发明的化合物可用作抑制上述疾病或预防上述疾病的药物。所述用作治疗药物或方法包括向病人系统性给予抵制支气管收缩的有效量的药物。

本发明的化合物可以根据给药目的配制成不同药物剂型。所述药物剂型或组合物被认为是新颖的，因此构成本发明的另一个方面。而且所述组合物的制备还构成本发明的另一个方面。为了制备本发明的药物组合物，将有效量的特定化合物，包括酸加成盐形式作为活性组分与药学上可接受的载体均匀混合，该载体根据给药所需的制备形式可以为各种形式。这些药物组合物最好以优选适合口服、经直肠、经皮或注射给药的单一剂型。特别优选的是通过吸入给药。

例如，在制备口服剂型的组合物时，可以采用常用的药物介质中的任何一种，例如在制备口服液体制剂如混悬剂、糖浆剂、酏剂和溶液剂时，可使用的介质如水、二醇、油、醇等，或者在制备粉末剂、丸剂、胶囊和片剂时，可使用固体载体如淀粉、糖、高岭土、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。因为片剂和胶囊容易给药，所以它们代表最有利的口服剂量单位形式，在此情况下，显然使用固体药物载体。对于胃肠外组合物，载体通常包括无菌水，至少无菌水应占大部分，尽管可包含其它组分，例如，用来促进溶解的组分。例如，注射用溶液剂可以这样的方式制备， 其中载体包括盐水溶液、葡萄糖溶液或盐水和葡萄糖溶液的混合物。注射用混悬剂也可以使用合适的液体载体、悬浮剂等来制备。在适于经皮给药的组合物中，载体任选包括渗透增强剂和/或合适的润湿剂，它们任选与少量任何种类的合适添加剂混合，这些添加剂不会对皮肤造成明显有害的作用。所述添加剂可以促进对皮肤的给药和/或有助于制备所需的组合物。这些组合物可以不同的方法给药，例如，作为经皮贴剂、作为滴剂(spot-on)或者作为软膏剂。通式(I)的化合物的酸加成盐由于比相应的碱形式的水溶解性要高，所以显然更适用于制备水性组合物。特别有利的是以容易给药和剂量均一的剂量单位形式配制上述药物组合物。说明书和权利要求书中使用的剂量单位形式是指适合作为单一剂量的物理离散单位，各单位含有根据产生所需疗效而计算出的预定量的活性组分以及所需的药物载体。此类剂量单位形式的例子是片剂(包括划痕片或包衣片)、胶囊、丸剂、粉末包、糯米纸囊剂、注射用溶液或混悬液、茶匙容量(teaspoonful)、汤匙容量(表 spoonful)等，以及它们的各个组合形式。通过吸入给药将使高比例的传递的剂量达到作用部位，即通常是支气管和肺。吸入

可通过口或鼻途径进行。可使用常规的肺敷料器，诸如含有合适的用于气雾剂的推进剂的加压喷雾器，和用于细粉末形式的制剂的粉末喷雾设备。适合通过吸入途径给药的药物组合物在本领域是已知的。将化合物溶解在合适的运载体中，或者作为细粉末使用，诸如粒径约为 2 微米至 20 微米的微粒化粉末。经吸入给药的指定日剂量比口服剂量低 10 倍以上。使用能计量的设备或通过预定量的单剂量优选计量满意的剂量可容易地通过实验确定。

鉴于本发明的组合物在治疗支气管收缩为主要因素的疾病中的有用性，很明显本发明提供一种治疗患这种疾病的温血动物的方法，所述方法包括系统性给予药物有效量的通式(I)的化合物或其药学上可接受的酸加成盐与药学上可接受的载体的混合物。本领域技术人员在治疗支气管收缩为重要因素的疾病中可以容易地确定该有效量。一般来说，考虑的有效量每千克体重 0.01 毫克至 4 毫克，优选为每千克体重 0.04 毫克至 2 毫克。

确切的剂量和给药频率取决于具体所使用的通式(I)的化合物、治疗的具体病症、被治疗病症的严重程度、年龄、体重和具体病人的一般身体情况以及个体可摄入的其它药物，这些对本领域技术人员来说是众所周知的。此外，明显的是，可根据被治疗者的反应和/或根据医师对本发明化合物处方的评价来减少或增加所述的有效日用量。因此，以上体积的有效日用量范围只是指导性的，不旨在限制本发明的范围或用途。

依据本发明的一个优选方面，本发明的化合物可与抗哮喘药，特别是与选自 β_2-激动剂、抗胆碱能药、皮质类固醇和钙拮抗药的抗哮喘药组合，用来治疗哮喘和相关病症。还揭示了药物组合物，其包含支气管舒张量的本发明的化合物与药理学上气道有效量的 β_2-激动剂、抗胆碱能药、皮质类固醇、钙通道阻滞剂或它们的混合物、以及药学上可接受的载体的组合，以及用该药物组合物对患哮喘或以支气管收缩为特征的相关病症的病人进行给药。

β_2-激动剂优先选自: 副肾素；沙丁胺醇；阿米待罗；班布特罗；比托特罗；布酚宁；溴沙特罗；卡布特罗；西马特罗；克仑特罗；氯丙那林；可尔特罗；地诺帕明；双羟乙麻黄碱；二羟非君；多培沙明；多沙米诺；左多巴酚丁胺；依坦特罗；麻黄碱；肾上腺素；副肾素；依普罗醇；乙非君；乙基去甲肾上腺素；非诺特罗；培罗替克；丙瑞啶；酚丙喘宁；氟丁特罗；福莫

特罗；依福莫特罗(eformoterol)；r,r-福莫特罗；海索那林；异波帕胺；异普瑞洛尔(isoeharine)；异丁特罗；伊莫特罗；异克舒令；异丁特罗；异皮诺罗(isoprenolol)；异丙肾上腺素；左旋沙丁胺醇(levalbuterol)；沙丁胺醇的 r-形式；左沙丁胺醇；左异丙肾上腺素；异丙肾上腺素的 l-形式；马布特罗；美卢君；美舒令；美他特罗；异丙喘宁；甲氧那明；那地特罗；奥昔非君；奥西那林；吡库特罗；吡布特罗；普瑞特罗；丙卡特罗；普罗托醇；喹丙那林；瑞普特罗；利米特罗；利托君；柳丁胺醇；沙丁胺醇；沙美特罗；索特瑞醇；磺酰特罗(sulphonterol)；ta-2005；特布他林；曲托喹酚；妥洛特罗；扎莫特罗；齐帕特罗；ar-c68397aa；盐酸 4-羟基-7-[2-[2-[3-苯基乙氧基丙烷-1-磺酰基]乙基氨基]乙基]-3h-苯并噻唑-2-酮；chf-1035；盐酸 rac-5,6-二异丁酰氧基-2-甲基氨基-1,2,3,4-四氢萘；hoku-81；1-(2-氯-4-羟基苯基)-2-叔丁基氨基乙醇；异丁特罗；1-(3,5-二羟基苯基)-2-(叔丁基氨基)乙醇二异丁酸酯；美卢君；4-(2-叔丁基氨基-1-羟基乙基)-3-氯苯酚；ta-2005；8-羟基-5-[(1r)-1-羟基-2-[n-[(1r)-2-(对-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]-氨基]乙基]2-羟基喹啉；噻拉米特；5-氯-3-[4-(2-羟基乙基)-1-哌嗪基]羰基-甲基-2-苯并噻唑啉酮；曲托喹酚；(1,2,3,4-四氢-1-((3,4,5-三甲氧基苯基)甲基)-6,7-异喹啉二醇)；去福莫特罗(desformoterol)；((r,r)或(s,s)-3-氨基-4-羟基-α-(2-(4-甲氧基-苯基)-1-甲基乙基)氨基)甲基)-苯甲醇；4-羟基-7-[2-{[2-{[3-(2-苯基乙氧基)丙基]磺酰基}-乙基]-氨基}-乙基]-2(3h)-苯并噻唑酮；1-(2-氟-4-羟基苯基)-2-[4-(1-苯并咪唑基)-2-甲基-2-丁基氨基]-乙醇；1-[3-(4-甲氧基苄基-氨基)-4-羟基苯基]-2-[4-(1-苯并咪唑基)-2-甲基-2-丁基氨基]乙醇；1-[2h-5-羟基-3-氧代-4h-1,4-苯并噁嗪-8-基]-2-[3-(4-n,n-二甲基氨基苯基)-2-甲基-2-丙基氨基]乙醇；1-[2h-5-羟基-3-氧代-4h-1,4-苯并噁嗪-8-基]-2-[3-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-2-丙基氨基]乙醇；1-[2h-5-羟基-3-氧代-4h-1,4-苯并噁嗪-8-基]-2-[3-(4-正丁氧基-苯基)-2-甲基-2-丙基氨基]乙醇；1-[2h-5-羟基-3-氧代-4h-1,4-苯并噁嗪-8-基]-2-{4-[3-(4-甲氧基苯基)-1,2,4-三唑-3-基]-2-甲基-2-丁基氨基}乙醇；5-羟基-8-(1-羟基-2-异丙基氨基-丁基)-2h-1,4-苯并噁嗪-3-(4h)-酮；1-(4-氨基-3-氯-5-三氟甲基苯基)-2-叔丁基氨基)乙醇；1-(4-乙氧基羰基氨基-3-氰基-5-氟苯基)-2-(叔丁基氨基)乙醇。

抗胆碱能药优先选自:阿地芬宁，阿尔维林，安布溴铵(ambutonium，bromide)，胺戊酰胺，阿米西群，磷酸安普洛托品，甲溴辛托品，阿朴阿托品，阿托品，阿托品，甲氧氮芥(n-oxide)，贝那替秦，贝那利秦，苄替米特，苯咯溴，苯咯溴铵，甲磺酸苄托品，甲硫贝弗宁(bevonium methyl，sulfate)，比哌立登，布托溴铵，布莫(buzepide)，胺苯戊酯，卡拉美芬，氯苄沙明，氯苯沙明，西托溴铵，克利溴铵，环戊君，环宁(cyclonium)，环喷托酯，赛克立明， 达非那新，地普托品，右苄替米特，硫酸地布托林，双环维林， 二乙嗪，双苯美林，双己维林，甲硫酸二苯甲哌，双哌维林，胃欢，依美铵(emepronium)，依美溴铵，甲桥苯齐林(endobenzyline)，普罗吩胺，乙苄托品，乙苄海明，依托多林，尤卡托品，苯维溴铵，芬托铵(fentonium)，芬托溴铵，黄酮哌酯，氟托铵(flutropium)，氟托溴铵，葡萄糖吡咯(glycopyrrolate)，海特铵(heteronium)，环苯甲哌甲硫酸盐，后马托品，甲溴后马托品(homatropine， methyl， bromide)，奥氰胺(hyocyamine)，莨菪碱，异丙托铵，异丙托溴铵，异丙铵(isopropamide)，异丙碘铵，阿托美品， 甲氯沙明，甲哌佐酯，溴美喷酯，甲卡拉芬，甲胺太林，溴甲胺太林，美噻吨，溴化甲基东莨菪碱(methscopolamin bromide)，n-(1,2-二苯基乙基)烟酰胺，溴丁东莨菪碱，辛戊胺，氧托溴铵，奥昔布宁，羟苄利明，奥芬铵(oxyphenonium)，奥芬溴铵，戊哌立特，喷噻铵(penthienate)，喷噻溴铵，苯卡巴胺，芬格鲁胺，哌苯偶酯，溴哌喷酯，哌立度酯(piperdolate)， 乙哌苯乙酯，哌苯乙醇，泊尔定甲硫酸盐，普立地诺，吡芬铵(prifinium)， 丙环定，吡芬溴铵，丙胺太林，溴丙胺太林，奥昔利平，丙哌维林，丙吡咯吗嗪，东莨菪碱，N-氧化东莨菪碱，司洛铵(stilonium)，曼陀罗，舒托泊铵，替仑西平，噻昔诺(thihexinol)，双苯乙硫酯，替莫胺(tiemonium)，替莫碘胺，噻哌铵(timepidium)，噻哌溴铵，噻托溴铵，替喹胺(tiquizium)，替喹溴胺，托特罗定，曲地碘铵，盐酸苯海索，二苯乙酸莨菪酯，齐酸甲氧托品，托吡卡胺，曲司铵(trospium)，曲司氯铵，戊乙胺脂，戊沙溴铵，珍托铵(xenytropium)。

皮质类固醇 优先选自:21-乙酰氧基-孕烯诺龙；阿氯米松； 阿尔孕酮；安西奈德；倍氯米松；倍他米松；戊酸倍他米松；布地奈德；氯泼尼松；环

索奈德；氯倍他索；丙酸氯倍米松；氯倍他松；丁氯倍他松；氯可托龙；氯泼尼醇；皮质酮；可的松；可的伐唑；地夫可特；地奈德；去羟米松(desoximethasone)；地塞米松；二氟拉松；二氟可龙；二氟泼尼酯；甘草次酸；氟扎可特；氟氯奈德；二氟美松；特戊酸二氟美松；氟尼缩松；氟轻松；醋酸氟新诺龙(fluorocinolone acetonide)；己酸氟可龙(fluorocortolone hexanoate)；戊酸二氟米松；醋酸氟轻松；氟可丁(fluocortine)；丁基氟可龙(butylfluocortolone)；氟米龙；醋酸氟培龙；醋酸氟泼尼定；氟瑞定松(fluprednisonole)；氟氢缩松；丙酸氟替卡松；福莫可他；哈西奈德；丙酸卤倍他索；卤米松；醋酸卤泼尼松；氢可他酯；氢化可的松；醋酸氢化可的松；丁酸氢化可的松；磷酸氢化可的松；氢化可的松 21-丁二酸钠；叔丁基醋酸氢化可的松；依他波酸氯替泼诺；马泼尼酮；甲羟松；甲泼尼松；甲基泼尼龙；莫米松糠酸酯(momethasone furoate)；帕拉米松；泼尼卡酯；泼尼松龙；泼尼松龙；21-二乙基氨基乙酸酯；泼尼松龙磷酸钠；泼尼松龙丁二酸钠；泼尼松龙 21-间-磺苯甲酸钠；泼尼松龙 21-硬酯酰乙醇酸酯；泼尼松龙叔丁基乙酸酯；泼尼松龙 21-三甲基乙酸酯；泼尼松；泼尼松龙戊酸酯；泼尼立定；泼尼立定 21-二乙基氨基乙酸酯；利美索龙；替可的松；曲安西龙；曲安奈德(triamcinolone acetonoide)；苯曲安奈德；己曲安奈德。

钙阻滞剂优先选自:(S)-依莫帕米；8363-S；阿米洛利；氨氯地平；氨氯地平；阿尼帕米；叠氮平(azidopine)；贝尼地平；苄普地尔；卡罗维林；CD349；CERM-11956；桂利嗪；CV4093；D-600；D-888；DHP-218；二氯呋利；地伐嗪(dilfiazine)；地尔硫䓬；二丙哌文(dipropervine)；依莫帕米；非洛地平；芬地林；氟瑞定(floridine)；氟桂利嗪；戈洛帕米；GX 1048；碘地平(iodipine)；伊拉地平；KW3049；拉西地平；乐卡地平；利多氟嗪；MDL72567；甲硫地平；米贝拉地尔；米氟嗪；尼卡地平；硝苯地平；尼古地平；尼鲁地平；尼伐地平；尼莫地平；尼索地平；尼群地平；尼伐地平(nivaldipine)；奥索地平；哌克昔林；苯妥英；匹莫齐特；伊拉地平；普拉地平；普尼拉明；达罗地平；R-56865；R-58735；雷诺嗪(ranolzine)；Ro18-3981；柳的平(ryosidine)；Smith Kline 9512；TC81；特罗地林；硫利达嗪；噻帕米；伐尼地平；维拉帕米；YM-09730-5；(4S)DHP。

β_2-激动剂对于小人支气管给出迅速但弱的舒张效果。当这些物质与能强烈但缓慢产生舒张效果的本发明化合物一起给药时，结果是迅速产生强效且长久的舒张效果。例如，当 β_2-激动剂叔丁喘宁与本发明的化合物组合使用时，前者以每天最多三次 2 到 10 毫克、优选约 5 毫克的量经吸入给药。

皮质类固醇是针对哮喘的最重要疗法之一。它们减少气道中的炎症，并且减少支气管过度反应性，因而减少对额外支气管扩张剂的需要。通过类固醇和本发明的化合物联合给药，抵制了炎症性过程，减少了自发产生的气道收缩的趋势。例如，皮质类固醇布地奈德可与本发明的化合物组合以每天 400-1600 微克的量经吸入给药。

抗胆碱能药对于患 COPD(慢性阻塞性肺疾病(Chronic Obstructive Pulmonary Disease)) 的病人来说是优选的支气管扩张剂，尽管它的舒张效果是弱的。如果抗胆碱能药与本发明的化合物联合进行给药，则可以显著提高舒张效果。本发明的化合物对于小人支气管具有突出的舒张效果，小人支气管是引起 COPD 的病理变化的部位。例如，抗胆碱能药异丙托溴铵可以每天 4 次、40 微克的剂量与本发明的化合物联合给药。

电压操纵型钙通道(VOC)的拮抗剂已经作为针对哮喘的支气管扩张剂进行了测试。虽然它们可以使小人支气管出现一些舒张，但是此舒张效果比它们对于例如小动脉的舒张效果要弱得多。用 VOC 拮抗剂使小人支气管相当快地产生产支气管舒张，但是逐渐下降，尽管 VOC 抑制剂持续存在。但是，如果 VOC 拮抗剂与本发明的化合物对病人联合给药时，舒张将是迅速、强效且长久的。例如，钙通道阻滞剂硝苯地平可以每天 2 次、40 毫克的剂量与本发明的化合物联合给药。

一般来说，选自 β_2-激动剂、抗胆碱能药、皮质类固醇和钙拮抗剂的抗哮喘药将与本发明的化合物以治疗量对病人联合给药，所述治疗量相当于当 β_2-激动剂、 抗胆碱能药、皮质类固醇或钙拮抗剂单独给药时能使治疗有效的已确定剂量的 0.1 至 1.0 的剂量。

依据本发明，还揭示了用于治疗哮喘及相关病症的口服的药物组合物，选自 β_2-激动剂、抗胆碱能药、皮质类固醇和钙拮抗剂与药物学上可接受的载体，因此 β_2-激动剂、抗胆碱能药、皮质类固醇或钙拮抗剂的单剂量的治疗量

相当于当 β_2-激动剂、抗胆碱能药、皮质类固醇或钙拮抗剂单独给药时能使治疗有效的已确定剂量的 0.1 至 1.0 的剂量。

除非另有说明，说明书中的所有份数都是重量份数。

附图简要说明

现在参考附图中说明的若干优选但非限制性的实施方式对本发明进行更详细的解释，其中：

图 1-6 是本发明的化合物的支气管舒张效果与抗辣椒碱、一些现有技术中的其它化合物的支气管舒张效果相比较的图表。

图 7 是确定抗辣椒碱作为示例性测试化合物的支气管舒张效果的时间相对于力的图。在(B)处，通过选择性力将制备物机械拉伸。

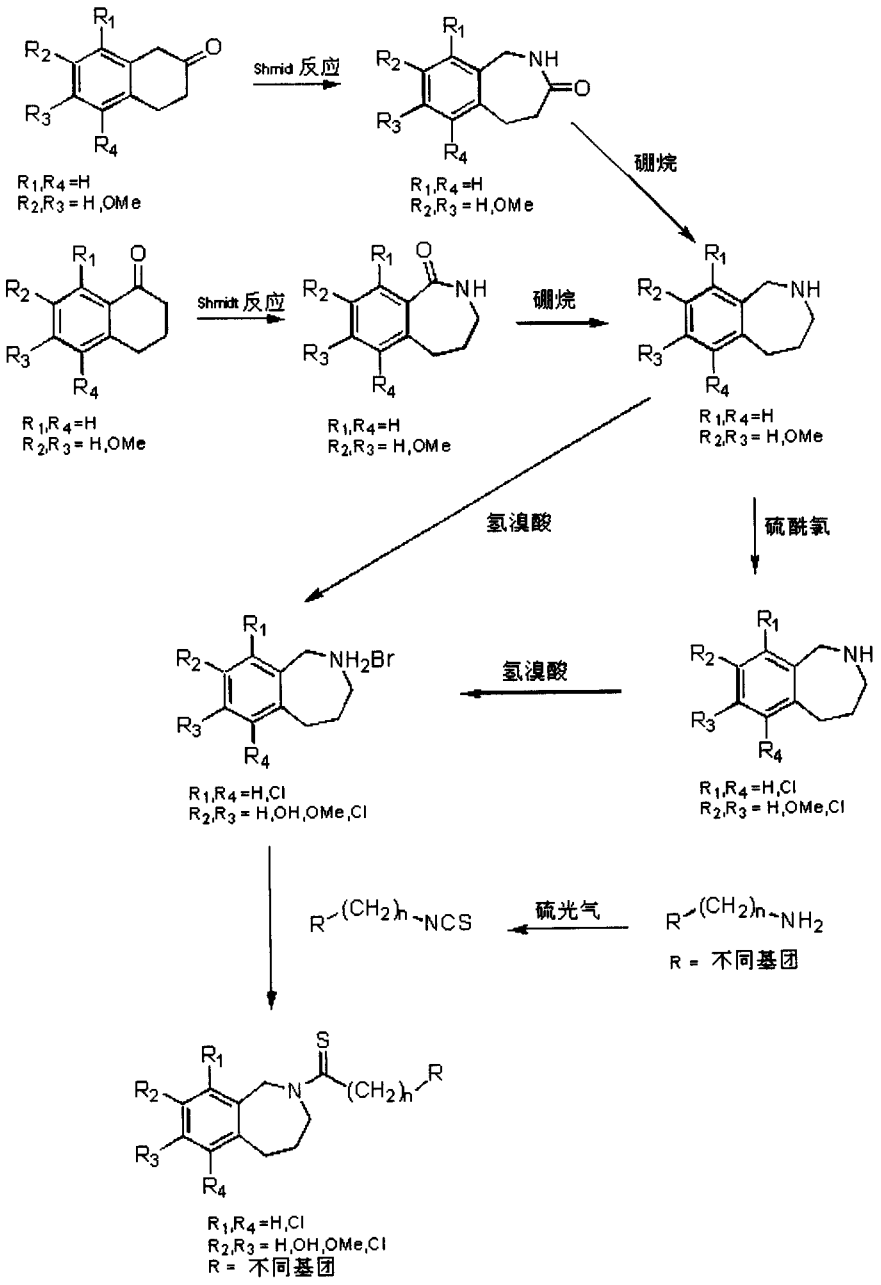
本发明优选实施方式的描述

A. 合成本发明的取代硫脲化合物(D = S)

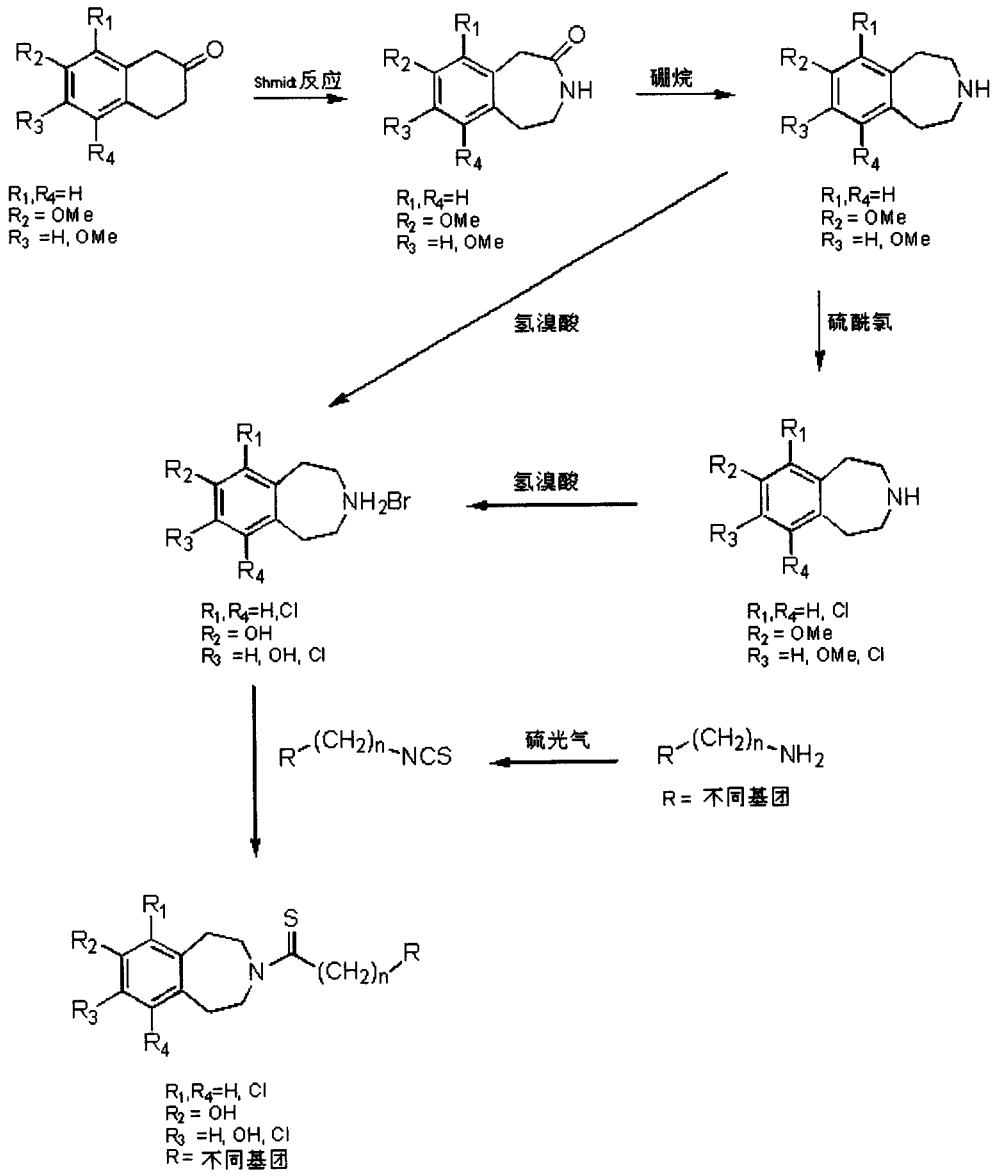
实施例 1. 合成 1,3,4,5-四氢-2*H*-2-苯并氮杂䓬(benzazepine) -2-碳硫代酰胺(carbothioamide)和 1,2,4,5-四氢-3*H*-3-苯并氮杂䓬-3-碳硫代酰胺

由可商购的 1-或 2-四氢萘酮开始合成本发明的 1,3,4,5-四氢-2*H*-2-苯并氮杂䓬-2-碳硫代酰胺和 1,2,4,5-四氢-3*H*-3-苯并氮杂䓬-3-碳硫代酰胺。四氢萘酮经施密特(Schmidt)反应转化为相应的苯并氮杂䓬酮。然后用硼烷将苯并氮杂䓬酮还原为相应的苯并氮杂䓬。在某些情况下，使用硫酰氯使苯并氮杂䓬的芳环氯化。在浓氢溴酸中，甲氧基芳基醚在回流下裂解。质子化的苯并氮杂䓬与异硫氰酸酯偶联，得到 1,3,4,5-四氢-2*H*-2-苯并氮杂䓬-2-碳硫代酰胺或 1,2,4,5-四氢-3*H*-3-苯并氮杂䓬-3-碳硫代酰胺，其中异硫氰酸酯由相应的胺通过与硫光气反应来合成。反应方案 A 和 B 中描述了反应途径。

反应方案 A. 合成 1,3,4,5-四氢-2H-2-苯并氮杂䓬-2-碳硫代酰胺



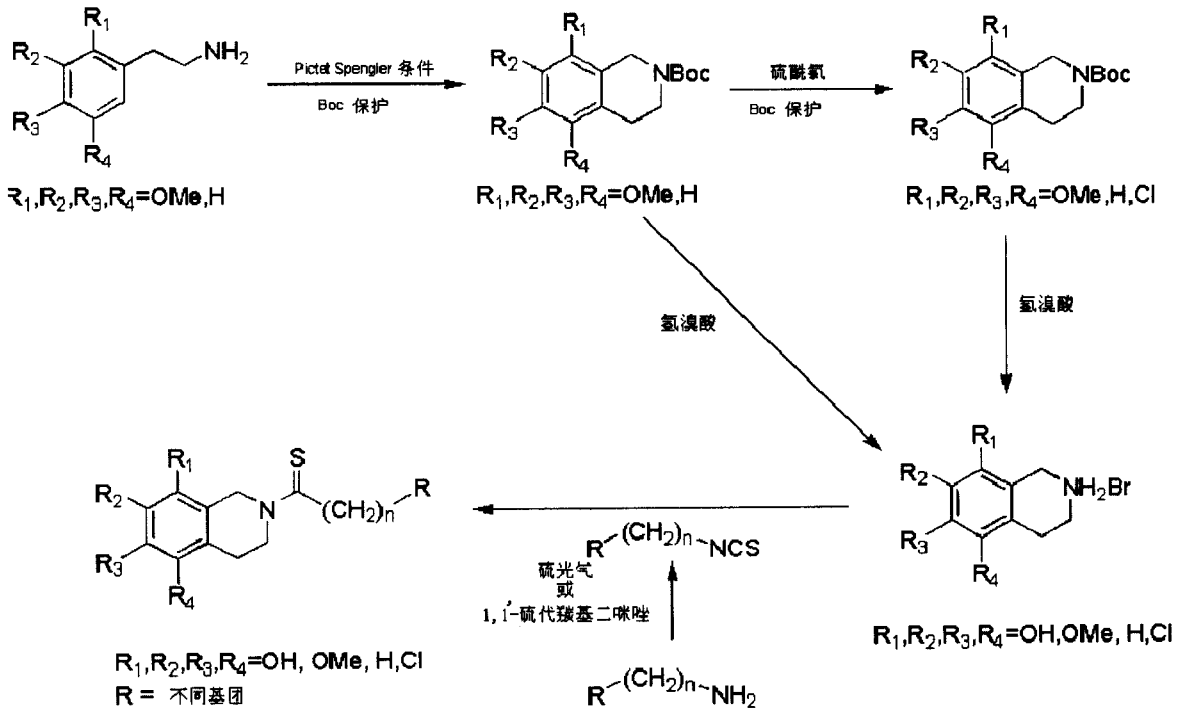
反应方案 B. 合成 1,2,4,5-四氢-3H-3-苯并氮杂䓬-3-碳硫代酰胺



实施例 2. 合成 3,4-二氢异喹啉-2(1*H*)-碳硫代酰胺

由 2-(甲氧基苯基)-乙胺开始合成本发明的 3,4-二氢异喹啉-2(1*H*)-碳硫代酰胺 。在改性的 Pictet-Spengler 条件和 Boc-保护下使胺环化，以简化纯化。在某些情况下，使用硫酰氯和 BOC-保护使环胺氯化，以简化纯化。在浓氢溴酸中，甲氧基芳基醚在回流下裂解，Boc-基团也发生裂解。质子化的胺与异硫氰酸酯偶联，得到 3,4-二氢异喹啉-2(1*H*)-碳硫代酰胺，其中异硫氰酸酯由相应的胺通过与硫光气或 1,1'-硫代羰基二咪唑反应来合成。反应方案 C 中说明了反应途径。

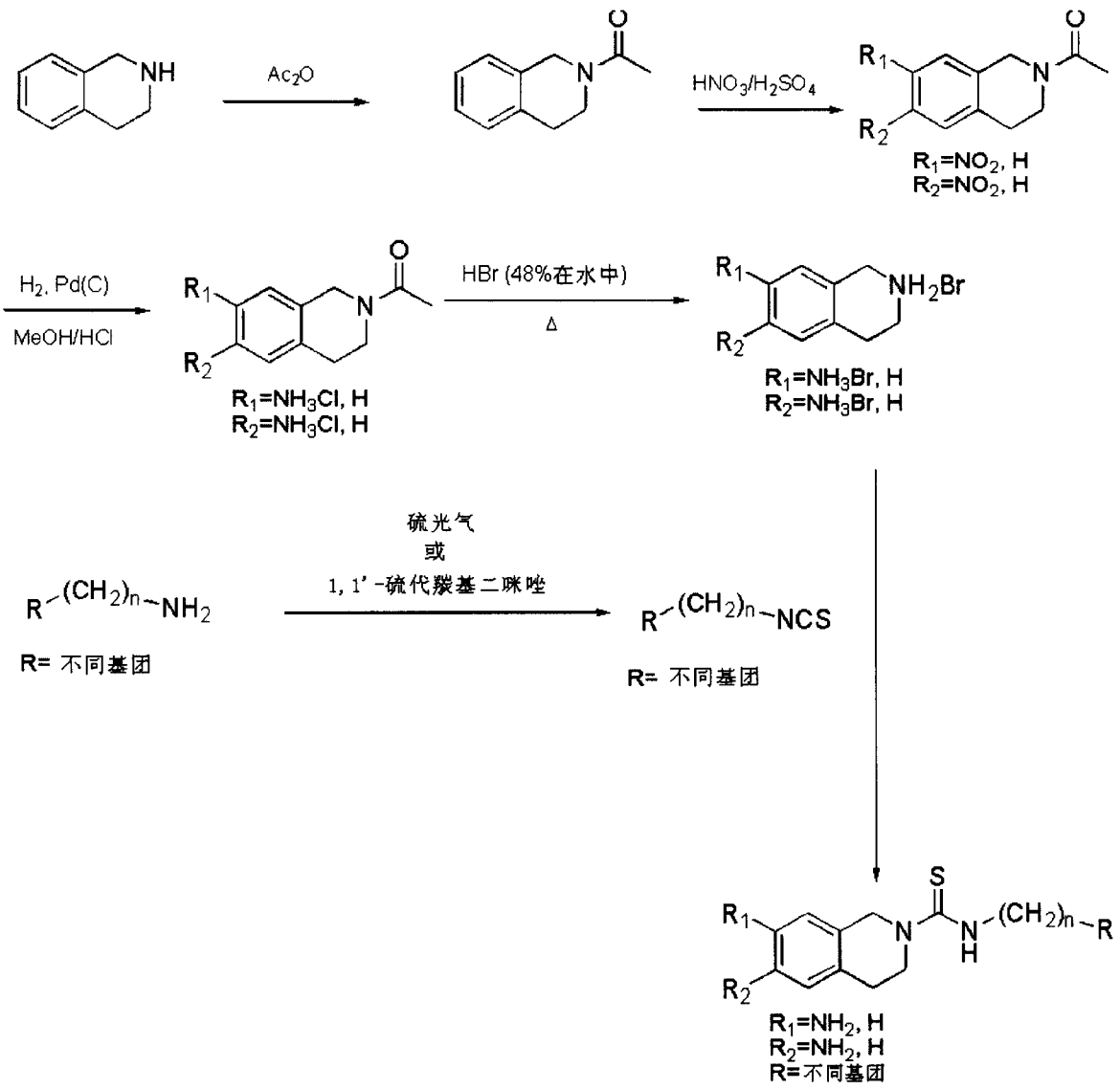
反应方案 C. 合成 3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺



实施例 2A. 合成氨基-3,4-二氢异喹啉-2(1*H*)-碳硫代酰胺

由 1,2,3,4-四氢异喹啉通过乙酰化反应，接着分别用乙酸酐和硝酸与硫酸的混合物对芳环进行硝化处理，来合成本发明的氨基-3,4-二氢异喹啉-2(1*H*)-碳硫代酰胺。硝基被催化氢化，然后用氢溴酸使酰胺水解。所得的胺与异硫氰酸酯偶联，其中异硫氰酸酯由相应的胺通过与硫光气或 1,1'-硫代羰基二咪唑反应来得到。反应方案 C1 中说明了反应途径。

反应方案 C1. 合成氨基-N-[2-(4-氯苯基)乙基]-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺

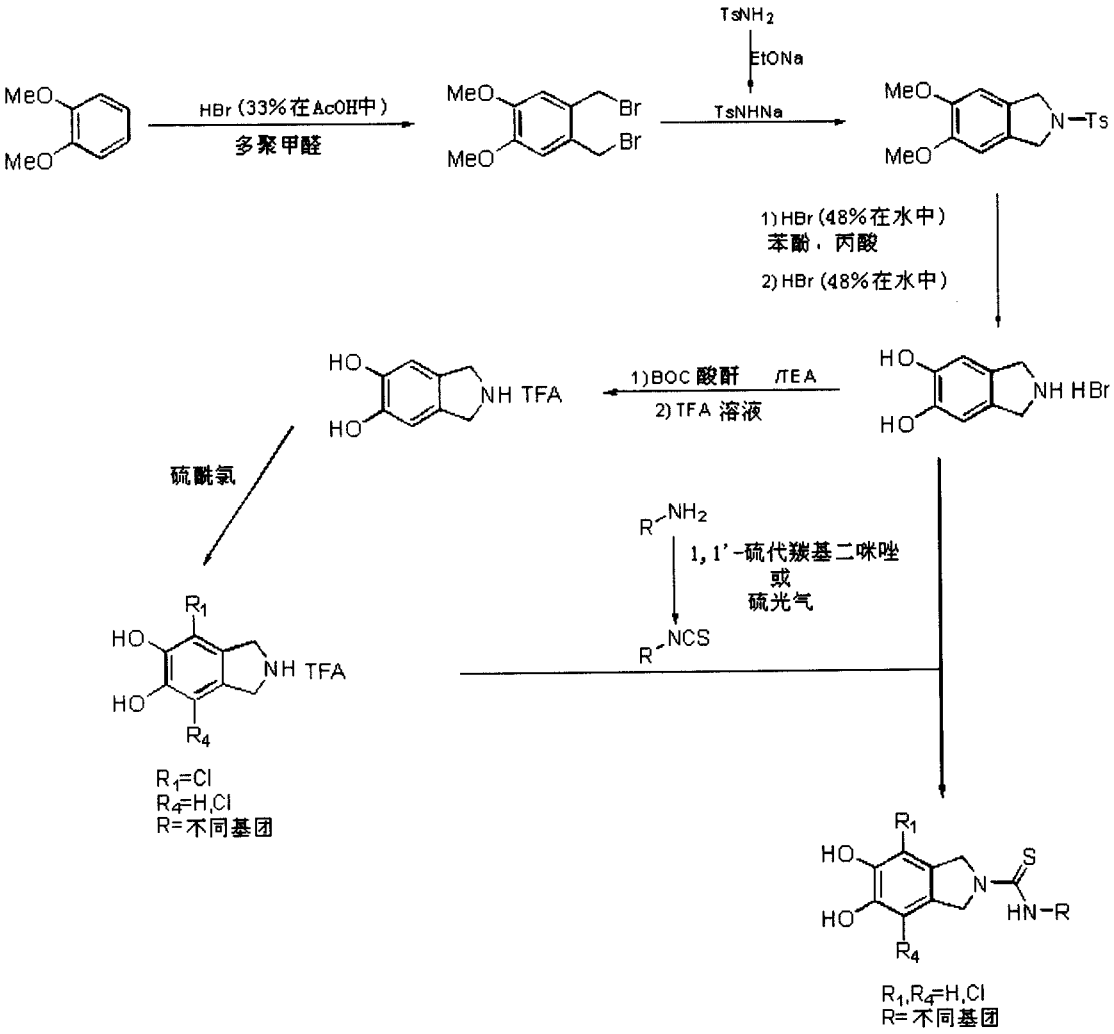


实施例 2B. 合成 1,3-二氢-2*H*-异吲哚-2-碳硫代酰胺

由 1,2-二甲氧基苯合成本发明的 1,3-二氢-2*H*-异吲哚-2-碳硫代酰胺，1,2-二甲氧基苯通过与多聚甲醛在 HBr (33%，在 AcOH 中)中反应转化为 1,2-双(溴甲基)-4,5-二甲氧基苯。该二卤化物通过与甲苯磺酰基酰胺的钠盐(TsNHNa)反应而环化，生成 N-甲苯磺酰基二氢异吲哚啉环体系，其中甲苯磺酰基酰胺的钠盐由甲苯磺酰基酰胺与乙醇钠反应而合成。在 HBr (48%，在 H_2O 中)、苯酚和 丙酸的混合物中，甲氧基芳基醚在回流下进行裂解。对二氢异吲哚啉氢溴酸盐进行 Boc-保护和去保护反应，以改变抗衡离子。使用硫酰氯使二氢异吲哚啉三氟乙酸酯氯化，并与不同的异硫氰酸酯偶联，该异硫氰酸酯已经由相应的胺通过与硫光气或 1,1'-硫代羰基二咪唑反应而合成。氯化生成相应

的 1,3-二氢-2*H*-异吲哚-2-碳硫代酰胺。当不需要进行氯化时，二氢异吲哚啉氢溴酸盐直接进行偶联。反应方案 C2 中说明了反应途径。

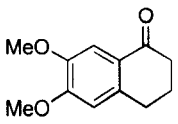
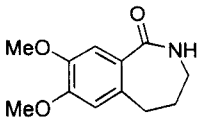
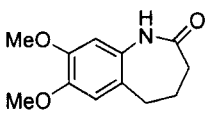
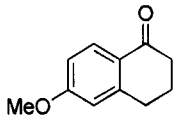
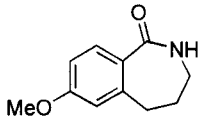
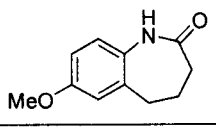
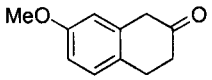
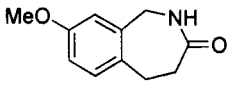
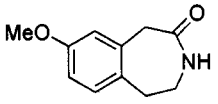
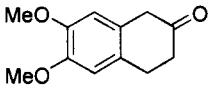
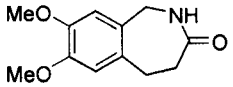
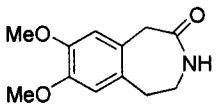
反应方案 C2. 合成 1,3-二氢-2H-异吲哚-2-碳硫代酰胺



实施例 3. 合成四氢-苯并氮杂**䓬**酮

将四氢萘酮 (1 当量) 溶解在甲磺酸中。该溶液在冰浴上冷却，在 30 分钟内加入 NaN_3 (1.3 当量)。然后将该混合物在室温下搅拌 1 8 个小时。然后在冰浴上冷却，加入饱和 $NaHCO_3$ 溶液，直到略显碱性。用 CH_2Cl_2 萃取水相，有机相进行干燥($MgSO_4$)和浓缩。剩余物在硅胶上进行色谱处理(梯度洗脱，40-100%EtOAc 在 CH_2Cl_2 中)。四氢萘酮原料和相应的苯并氮杂**䓬**酮列于表 1 中。

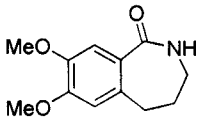
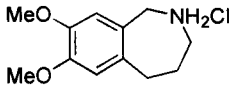
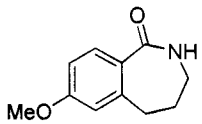
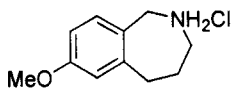
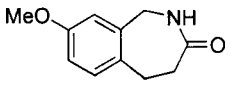
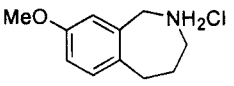
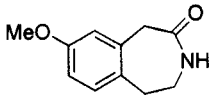
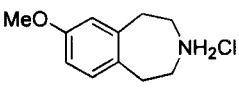
表 1.合成四氢-苯并氮杂萘酮

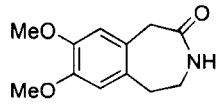
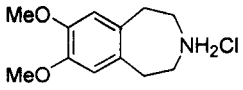
四氢萘酮	苯并氮杂萘酮	产率/异构体比例
	 	65% 4:1
	 	60% 6:1
	 	63% 1:2
	 	65% 1:7

实施例 4. 合成四氢-苯并氮杂萘

使四氢-苯并氮杂萘酮 (1 当量)悬浮在 THF (干燥)中，将该悬浮液在氮气下在冰浴上冷却。然后滴入硼烷的 THF(3 当量)溶液。然后使反应混合物回流(70℃)过夜。在此之后，将该混合物在冰浴上冷却，加入大量过量的 MeOH 和 5N HCl 溶液(等量)。将该溶液加热到 90℃，并保持 2 小时。然后蒸发掉溶剂。从 CH_2Cl_2 和 MeOH 混合物中重结晶盐酸化物来进行纯化。苯并氮杂萘酮原料和相应的苯并氮杂萘列于表 2 中。

表 2. 合成苯并氮杂萘

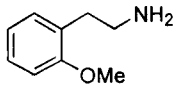
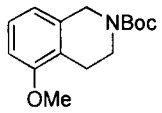
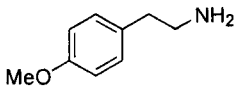
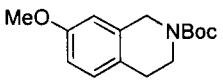
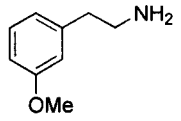
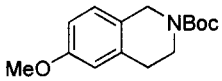
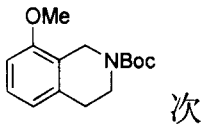
苯并氮杂萘酮	苯并氮杂萘盐酸化物	产率
		85 %
		94%
		定量
		定量

		44%

实施例 5. 合成甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉

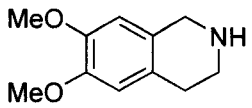
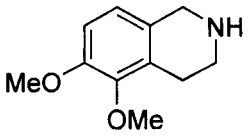
将 2-(甲氧基苯基)乙胺 (1 当量)、多聚甲醛 (5 当量) 和 $MgSO_4$ (3 当量)悬浮在 CH_2Cl_2 (干燥)中。在搅拌 2 小时后，过滤掉固体。浓缩滤液。将剩余物溶解在三氟乙酸(干燥)中，并在氮气下回流过夜。将该混合物倒入冰水混合物中。用 NaOH (6M)使水相呈碱性，并用 CH_2Cl_2 进行萃取。有机相进行干燥($MgSO_4$)和浓缩。将剩余的油溶解在 THF 中。向该溶液中加入二碳酸二叔丁酯(1.2 当量)和三乙胺(3 当量)。将该混合物搅拌 3 小时，然后浓缩。将剩余物溶解在 EtOAc 中，用 Na_2CO_3 (饱和)洗涤。有机相进行干燥($MgSO_4$)和浓缩。剩余物在硅胶上进行色谱处理(6:1 庚烷: EtOAc)。2-苯基乙(etyl)胺原料和相应的四氢异喹诺酮列于表 3 中。

表 3. 合成甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉

原料	1,2,3,4-四氢-异喹啉	产率 (经过 3 步)
		26%
		47%
	 主要  次要	47% 异构体比例 5:1

实施例 6. 合成二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉

按照先前所述合成 6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉和 5,6-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉(*J.Med.Chem*, 1994, (37), 1942-1954)。通过该步骤，合成 6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉和 5,6-二甲氧基-1,2,3,4- 四氢异喹啉：

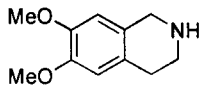
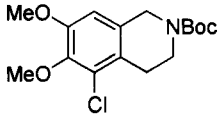
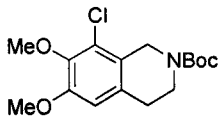
实施例6A 可商购的1,2,3,4-四氢异喹啉

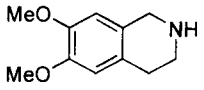
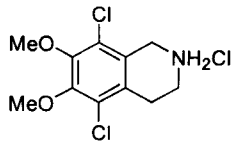
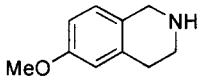
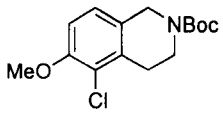
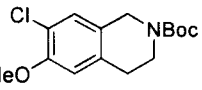
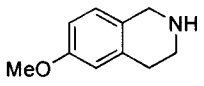
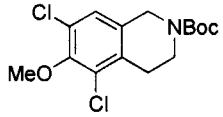
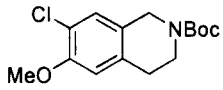
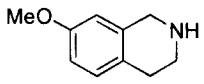
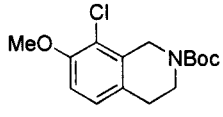
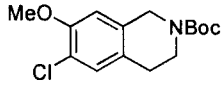
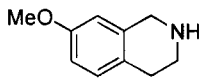
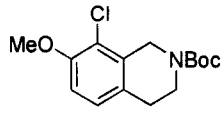
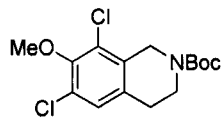
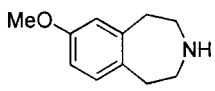
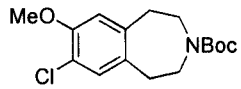
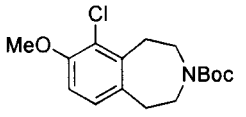
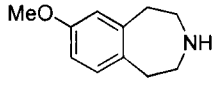
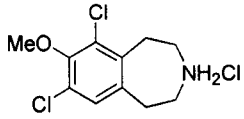
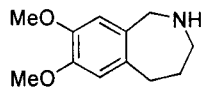
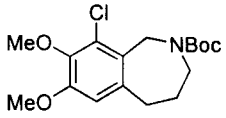
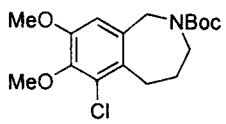
6,7-二甲氧基-1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸化物 (CAS: 63283-42-1)、6,7-二甲氧基-3-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸化物 (CAS: 6266-97-3)和 1-苄基-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸化物 (CAS: 81165-23-3)可从市场上购得，从 Acros Organics 经由 Labora AB (Upplands Väsby, 瑞典)购买。 1,2,3,4-四氢异喹啉也可以从市场上购得，从 EMKA-Chemie 经由 KB Chemtronica (Stockholm, 瑞典)购买。

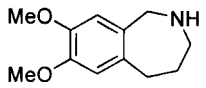
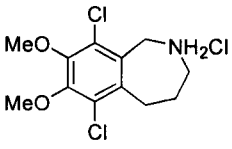
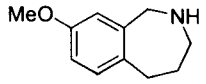
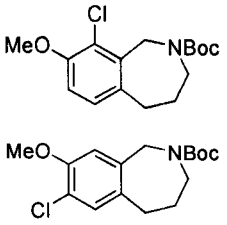
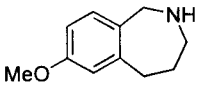
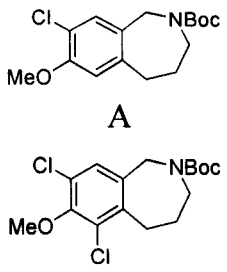
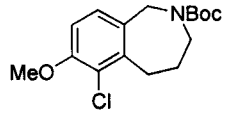
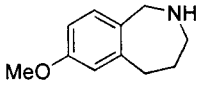
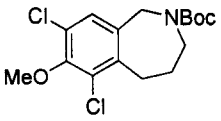
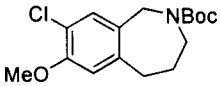
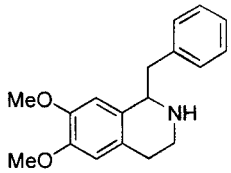
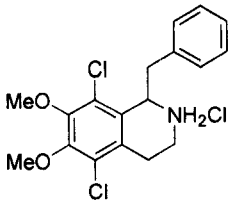
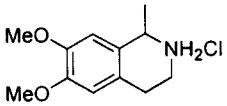
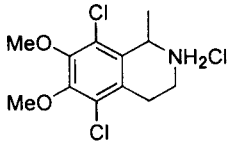
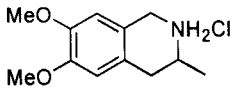
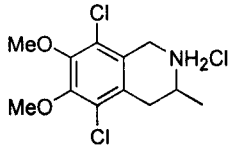
实施例 7. 1,2,3,4-四氢异喹啉或苯并氮杂**萘**中芳环的氯化

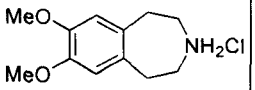
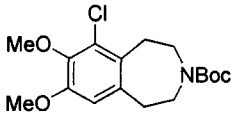
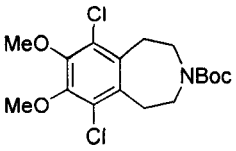
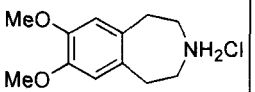
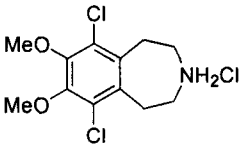
将原料 (1,2,3,4-四氢异喹啉或苯并氮杂**萘**；1 当量)悬浮在乙酸 (冰醋酸)中，滴入 SO_2Cl_2 (1.2 当量、2.2 当量或 3.0 当量, 根据具体情况)。在搅拌 2.5 小时后，将该混合物浓缩。加入甲苯，再次浓缩该混合物。当需要纯化以使胺容易进行 Boc-保护时，该步骤通过将剩余物悬浮在 THF 或 DMF 中来进行。向该浆料中加入二碳酸二叔丁酯(1.2 当量)和三乙胺(3 当量)。将该混合物搅拌 3 小时，然后进行浓缩。将剩余物溶解在 EtOAc 中，用 Na_2CO_3 (饱和)洗涤。有机相进行干燥($MgSO_4$)和浓缩。剩余物在硅胶上进行色谱处理(庚烷:EtOAc)。四氢异喹啉或苯并氮杂**萘**原料和它们的氯化产物列于表 4 中。

*表 4. 1,2,3,4-四氢异喹啉和苯并氮杂**萘**的氯化*

原料	当量 SO_2Cl_2	产物	产率/异构体比例
	1.2	 主要  次要	51% 1.7:1

	2.2		79% (无 Boc)
	1.2	 主要  次要	35% 5.5:1
	3.0	 主要  次要	29% 1.5:1
	1.1	 主要  次要	45% 3:1
	2.2	 主要  次要	57% 2.2:1
	1.2	 主要  次要	42% 2:1
	3.0		定量 (无 Boc)
	1.2	 	45% 1:1

	2.2		定量 (无 Boc)
	1.2		50% 1:1
	1.2	 A B  C	70% 4.5:2.2:1 A:B:C
	2.2	 主要  次要	58% 11:1
	3.0		66%
	2.5		定量 (无 Boc)
	2.5		定量 (无 Boc)

	1.2	 主要  次要	26%
	3.0		67% (无 Boc)

实施例 7A. 合成 1-(3,4-二氢异喹啉-2(1*H*)-基)乙酮(ethanone)

1,2,3,4-四氢异喹啉 (1 当量)在冰上冷却，滴入乙酸酐(1.5 当量)。将该混合物搅拌 2 小时，然后用 EtOAc 稀释。有机相用 $NaHCO_3$ (饱和)进行洗涤、干燥($MgSO_4$)和浓缩，得到 1-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙酮 (58%)。

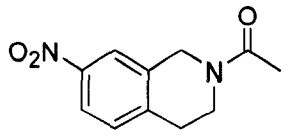
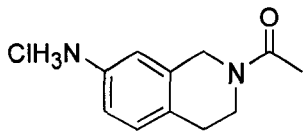
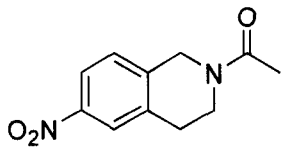
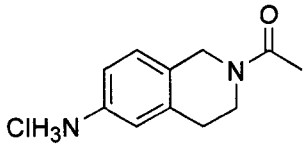
实施例 7B. 合成 1-(3,4-二氢-一硝基异喹啉-2(1H)-基)乙酮

1-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙酮在冰上冷却，滴入浓硝酸和浓硫酸的 1:1 混合物。将该混合物在冰上搅拌 4 小时，然后倒入冰水混合物中。用 EtOAc 萃取水相。混合有机相用 $NaHCO_3$ (饱和)洗涤、干燥($MgSO_4$)和浓缩，得到作为区域异构体(regioisomer)的粗混合物的 1-(3,4-二氢-一硝基异喹啉-2(1H)-基)乙酮 (84%)。通过 HPLC (Microsorb, 二氧化硅 5μm, 250x21.4 毫米, 20 毫升/分钟的 100% EtOAc, 在 300 纳米处检测)得到纯异构体：1-(3,4-二氢-7-硝基异喹啉-2(1H)-基)乙酮 (21%)和 1-(3,4-二氢-6-硝基异喹啉-2(1H)-基)乙酮 (13%)。

实施例 7C. 合成 1-(氨基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙酮盐酸化物

将 1-(3,4-二氢-硝基异喹啉-2(1H)-基)乙酮溶解在 MeOH 中，加入一些 HCl (10%，在水中)和钯/碳 (5%)。然后将该混合物在氮气下搅拌 1 小时，通过硅藻土(celite)过滤，浓缩，得到 1-(氨基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙酮 盐酸化物。通过该方法得到的不同 1-(3,4-二氢-硝基异喹啉-2(1H)-基)乙酮示于表 4A 中。

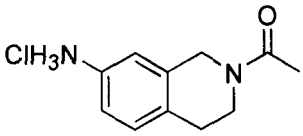
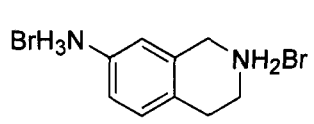
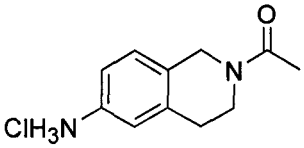
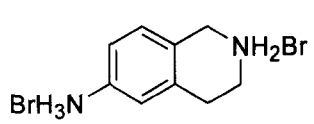
表 4A. 1-(3,4-二氢-硝基异喹啉-2(1H)-基)乙酮的催化氢化

原料	产物	产率
		89%
		定量

实施例 7D. 合成 1,2,3,4-四氢异喹啉胺二氢溴化物

将 1-(氨基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙酮的盐酸化物溶解在浓 HBr (48%，在 H_2O 中)，加热到回流，并保持 4 小时。然后将该混合物浓缩，得到 1,2,3,4-四氢-异喹啉胺二氢溴化物。由该方法得到的两种 1,2,3,4-四氢异喹啉胺示于表 4B 中。

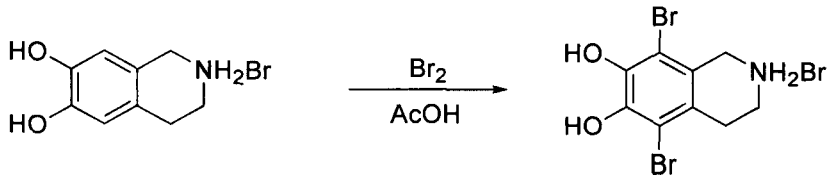
表 4B 1-(氨基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙酮的水解

原料	产物	产率
		91%
		80%

实施例 7E. 合成 5,8-二溴-6,7-二羟基-1,2,3,4-四氢-异喹啉 氢溴化物。

依据反应方案 C3 合成标题化合物。将 6,7-二羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉氢溴化物 (1 当量)悬浮在冰乙酸中，加入溴 (3 当量)。在室温下搅拌 9 小时后，加入环戊烷。将所得浆料浓缩，得到 5,8-二溴-6,7-二羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉氢溴化物，该产物直接使用而无需进一步纯化。

反应方案 C3. 由 6,7-二羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉 氢溴化物合成 5,8-二溴-6,7-二羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉 氢溴化物

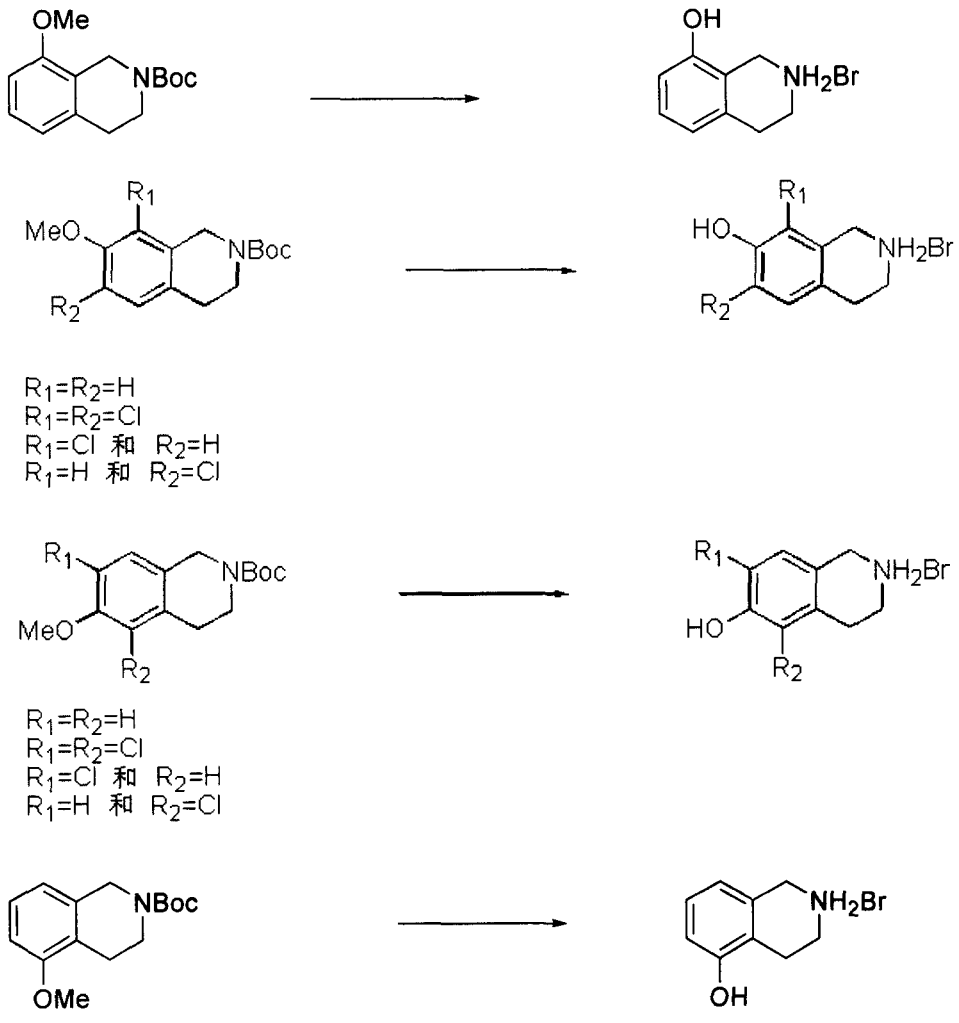


实施例 8. 甲基-芳基醚的脱甲基化

将甲基-芳基醚 (有或没有有 Boc-保护的胺)溶解在浓氢溴酸中。将该混合物加热到 105℃，并保持 3 小时，然后进行浓缩。将剩余物悬浮在 EtOAc 中，进行浓缩，得到相应的苯酚，为灰色固体。产率是定量的。去保护的胺与异硫氰酸酯偶联，而无需进一步纯化。

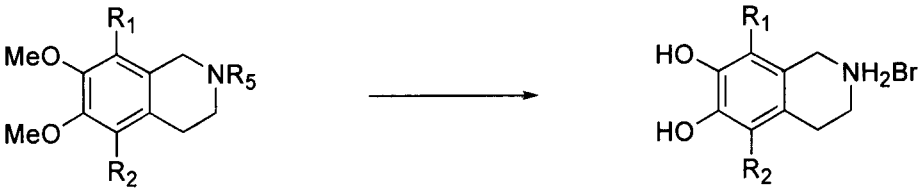
方案 D 和 E 中分别说明了甲氧基- 和二甲氧基-异喹啉的脱甲基化与甲氧基-和二甲氧基-四氢苯并氮杂䓬的脱甲基化。

反应方案 D. 甲氧基- 和二甲氧基-异喹啉的脱甲基化

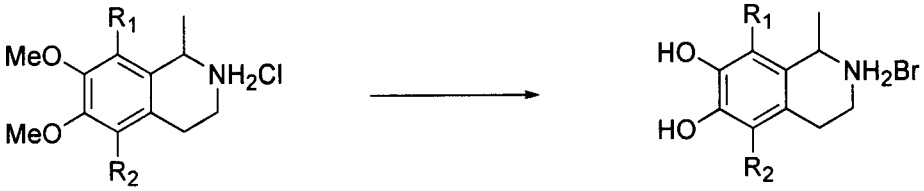




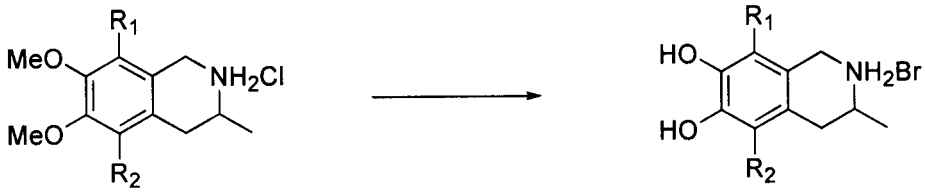
R=OH 或OMe



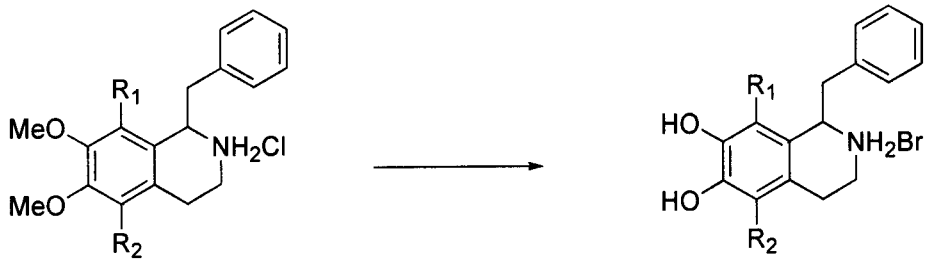
R_1=R_2=H, R_5=H_2Cl
R_1=R_2=Cl, R_5=H_2Cl
R_1=H, R_2=Cl, R_5=Boc
R_1=Cl, R_2=H, R_5=Boc



R_1=R_2=H
R_1=R_2=Cl

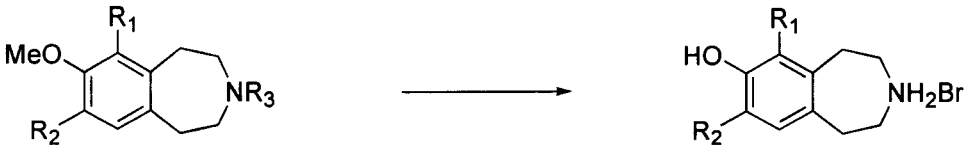


R_1=R_2=H
R_1=R_2=Cl

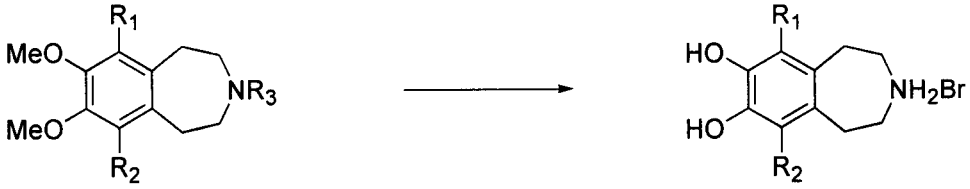


R_1=R_2=H
R_1=R_2=Cl

反应方案 E. 甲氧基- 和二甲氧基-四氢苯并氮杂䓬的脱甲基化



$R_1=R_2=H$, $R_3=H_2Cl$
$R_1=R_2=Cl$, $R_3=H_2Cl$
$R_1=Cl$, $R_2=H$, $R_3=Boc$
$R_1=H$, $R_2=Cl$, $R_3=Boc$

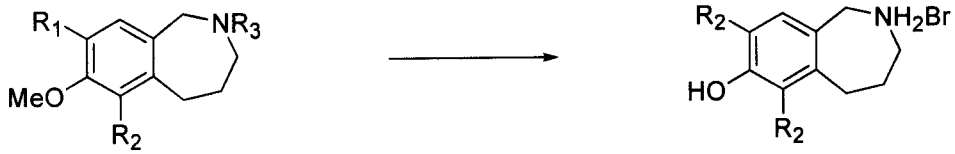


$R_1=R_2=H$, $R_3=H_2Cl$
$R_1=R_2=Cl$, $R_3=Boc$
$R_1=Cl$, $R_2=H$, $R_3=Boc$

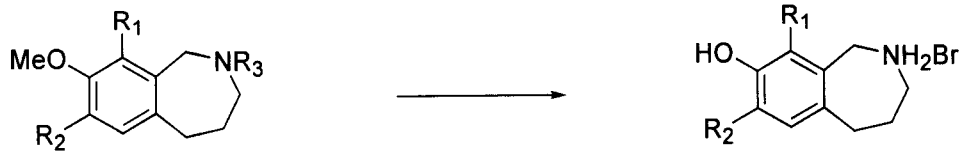


$R_1=R_2=H$, $R_3=H_2Cl$
$R_1=R_2=Cl$, $R_3=H_2Cl$
$R_1=Cl$, $R_2=H$, $R_3=Boc$
$R_1=H$, $R_2=Cl$, $R_3=Boc$

R_6=OMe 或 OH 如果
R_1=H 且 R_2=Cl 则
R_6=OH



$R_1=R_2=H$, $R_3=H_2Cl$
$R_1=R_2=Cl$, $R_3=Boc$
$R_1=Cl$, $R_2=H$, $R_3=Boc$
$R_1=H$, $R_2=Cl$, $R_3=Boc$



$R_1=R_2=H$, $R_3=H_2Cl$
$R_1=Cl$, $R_2=H$, $R_3=Boc$
$R_1=H$, $R_2=Cl$, $R_3=Boc$

实施例 8A. 合成 1,2-双(溴甲基)-4,-5-二甲氧基苯

按照以前所述合成 1,2-双(溴甲基)-4,-5-二甲氧基苯(*Helvetica Chimica Acta*, 1993, (76), 2445-2453)。

实施例 8B. 合成 *N*-甲苯磺酰基二氢异吲哚

甲苯磺酰基酰胺*单钠盐 (TsNHNa)*。向搅拌着的 新鲜制备的 NaOEt(1 当量)的无水 EtOH 回流溶液中加入甲苯磺酰基酰胺(1 当量)。该混合物回流 2 小时，然后冷却。通过过滤收集不溶的 TsNHNa，用无水乙醇洗涤，在真空下干燥。

N-甲苯磺酰基二氢异吲哚。在 N_2 气氛下，向 80℃的搅拌着的 TsNHNa (1 当量)的 DMF (干燥)溶液中滴入 1,2-双(溴甲基)-4,5-二甲氧基苯 (1 当量)的 DMF 溶液。1 小时后，再加入 TsNHNa (1 当量)，并将该混合物在 80℃搅拌 4 小时。然后浓缩该反应混合物，用氯仿萃取固体剩余物。有机相用 1M NaOH 进行洗涤、干燥($MgSO_4$)和浓缩。固体剩余物用 MeOH 进行洗涤，并在减压下干燥，生成 *N*-甲苯磺酰基二氢异吲哚 (84%)。

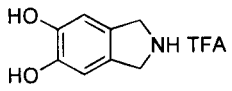
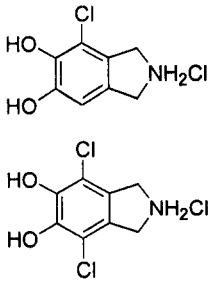
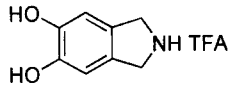
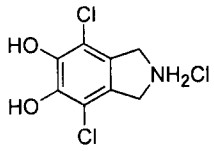
实施例 8C. 合成 5,6-二羟基异吲哚啉氢溴化物

按照以前所述由 *N*-甲苯磺酰基二氢异吲哚合成 5,6-二羟基异吲哚啉氢溴化物(EP 0 227 986 A1)。

实施例 8D. 5,6-二羟基异吲哚啉体系中芳环的氯化

向溶解在 DMF (干燥)中的 5,6-二羟基异吲哚啉 氢溴化物中加入二碳酸二叔丁酯(1.2 当量)和三乙胺(2 当量)。将该混合物搅拌 1 小时，然后进行浓缩。将剩余物溶解在 EtOAc 中，用水洗涤。有机相进行干燥($MgSO_4$)和浓缩。将剩余物溶解在 80%三氟乙酸、19%二氯甲烷和 1%苯甲醚(anisol)的混合物中，并搅拌 1 小时。蒸发后，留下 5,6-二羟基异吲哚啉 三氟乙酸盐灰色固体。使该盐悬浮在冰乙酸中，滴入 SO_2Cl_2 (2.0 当量或 3.0 当量)。在搅拌 2.5 小时后，浓缩该混合物。加入甲苯，再次浓缩该混合物。原料和产物示于表 4C 中。

表 4C.5,6-二羟基异吲哚啉体系中芳环的氯化

原料	当量 SO_2Cl_2	产物	产率/异构体比例
	2		30% 1:1
	3		定量

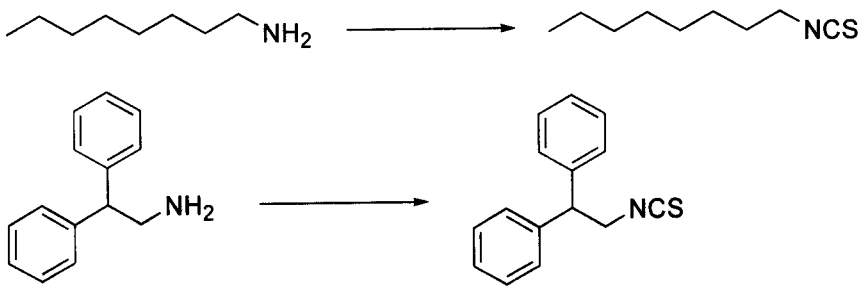
实施例 9. 使用硫光气由胺合成异硫氰酸酯

将硫光气 ($CSCl_2$, 1.1 当量)溶解在 EtOAc 中，在冰上搅拌。向该冷溶液中滴入胺(1 当量)和三乙胺的 EtOAc 溶液。使该混合物达到室温。在 2.5 小时后，用 EtOA 稀释该混合物，并用水洗涤。有机相进行干燥($MgSO_4$)和浓缩。剩余的红棕色液体在硅胶上进行色谱处理(庚烷:EtOAc)。合成过程用反应方案 F 进行说明。

反应方案 F. 由胺合成异硫氰酸酯



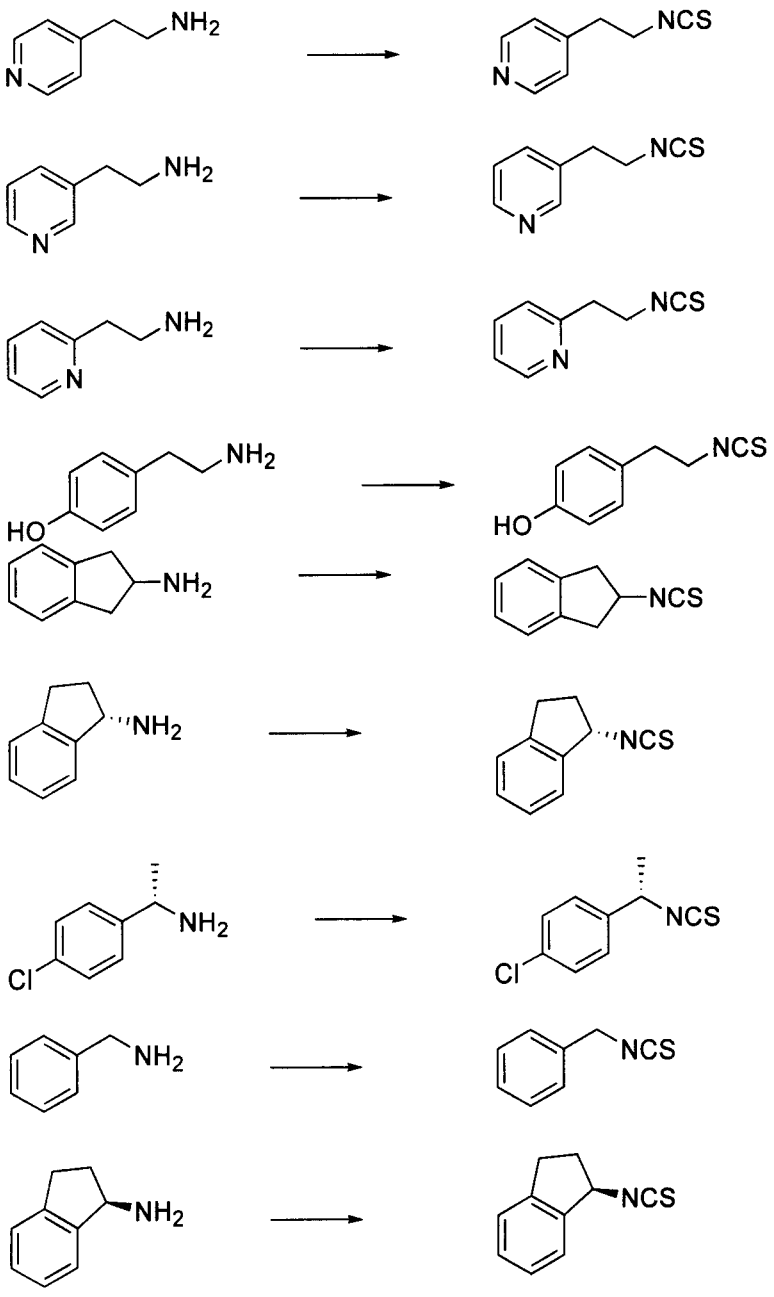
n=1 则 R= *p*-Cl, *p*-CF_3, *p*-*tert*-Bu, *m*-Cl
n=2 则 R=H, *p*-F, *o*-Cl, *m*-Cl, *p*-Cl, *m*,*p*-diCl, *p*-Br, *p*-Me, *p*-OMe, *p*-NO_2, *p*-Phenyl, *p*-*tert*-Bu,
n=3 则 R=H

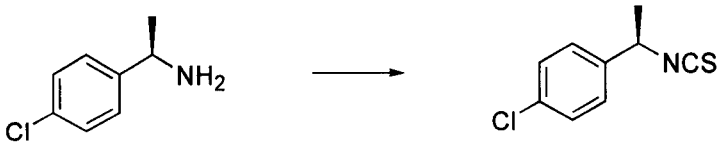


实施例 9A. 使用 1,1'-硫代羰基二咪唑由胺合成异硫氰酸酯

在 50℃，将 1,1'-硫代羰基二咪唑 (1.2 当量)溶解在 DMF 中。向该溶液中逐滴加入胺(1 当量)和三乙胺(1 当量)的 DMF 溶液。或者，购得的胺的氯化盐或溴化盐与 3 当量三乙胺一起使用。将该混合物在室温搅拌 2 小时。然后用水稀释该混合物，用 EtOAc 萃取。混合有机相用水进行洗涤、干燥($MgSO_4$)和浓缩。剩余物在硅胶上进行色谱处理(庚烷:EtOAc)。反应方案 F1 中说明了该合成过程。

反应方案 F1, 使用 1,1'-硫代羰基二咪唑由胺合成异硫氰酸酯(isohiocyanate)。

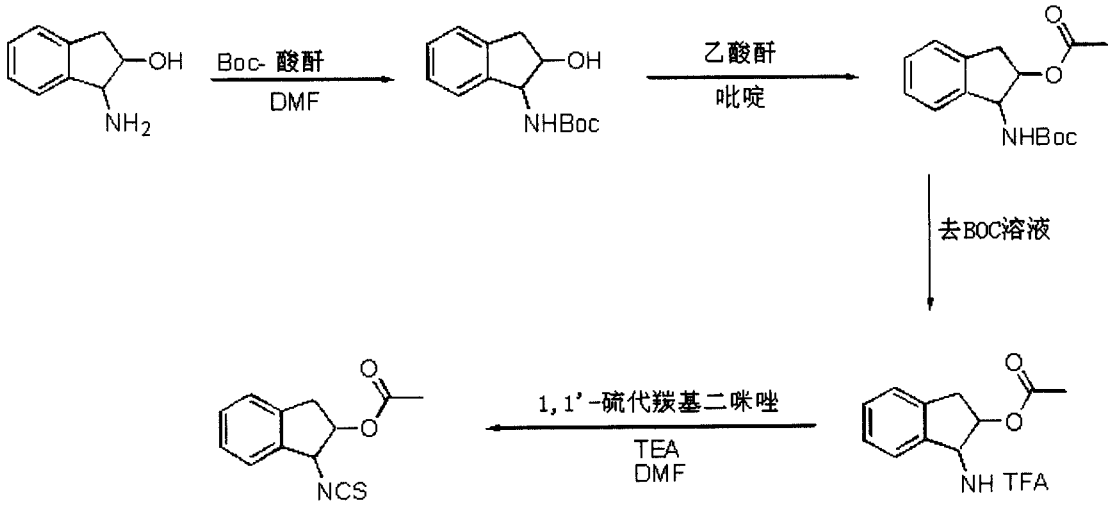




实施例 9B. 合成(1*R*,1*S*)-1-异硫氰酸根合-2,3-二氢-1*H*-茚-2-基-乙酸酯和(1*S*,2*R*)-1-异硫氰酸根合-2,3-二氢 -1*H*-茚-2-基乙酸酯

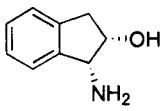
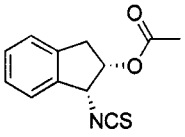
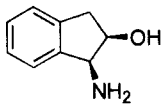
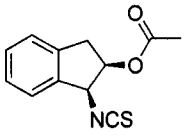
依据反应方案 F2 合成标题化合物。

*反应方案 F2. 合成 (*1R,*1S)-1-异硫氰酸根合-2,3-二氢-1H-茚-2-基-乙酸酯和(1S,2R)-1-异硫氰酸根合-2,3-二氢 -1H-茚-2-基乙酸酯。*



使表 4 中相应的顺式-1-氨基-2-茚满醇(1 当量)悬浮在干燥的 DMF 中。向该悬浮液中加入二碳酸二叔丁酯(1.2 当量)的 DMF 溶液。将该混合物在室温下搅拌 1 小时，用水稀释，用 EtOAc 进行萃取。有机相用水进行洗涤、干燥($MgSO_4$)和浓缩。将剩余物溶解在乙酸酐中，加入几滴吡啶。将反应混合物在室温下搅拌 30 分钟，然后加入 EtOH，并浓缩该混合物。将剩余物溶解在 80％三氟乙酸、19％二氯甲烷和 1％苯甲醚的混合物中。将该反应混合物搅拌 30 分钟，浓缩该混合物。将剩余物和三乙胺(1 当量)溶解在 DMF(干燥)中，在 50℃加入 1,1'-硫代羰基二咪唑 (1.2 当量)的 DMF 溶液。将该混合物在室温搅拌 2 小时。然后用水稀释，用 EtOAc 进行萃取。混合有机层用水进行洗涤、干燥($MgSO_4$)和浓缩。剩余物在硅胶上进行色谱处理(庚烷:EtOAc)。

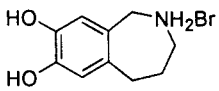
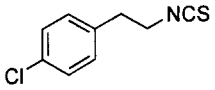
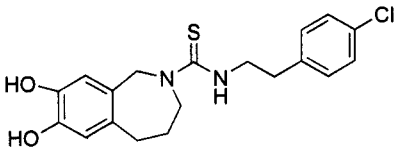
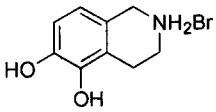
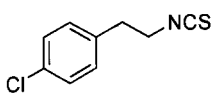
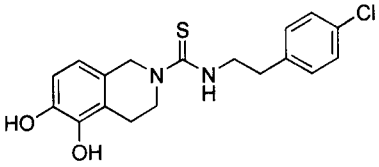
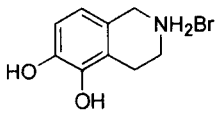
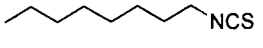
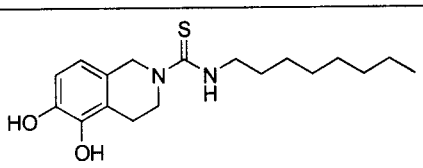
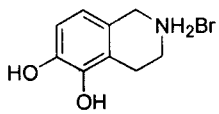
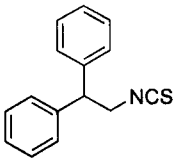
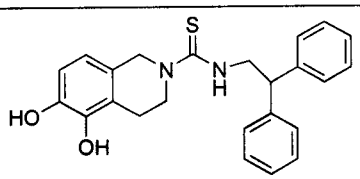
表 4D. 合成 1-异硫氰酸根合-2,3-二氢-1H-茚-2-基-乙酸酯

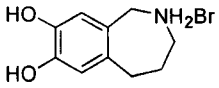
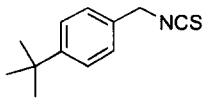
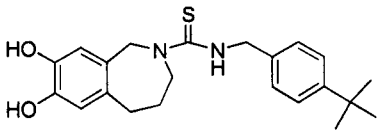
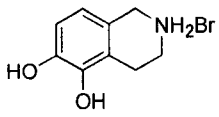
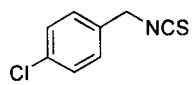
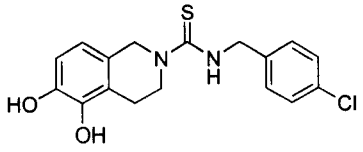
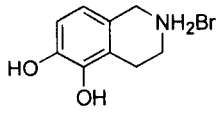
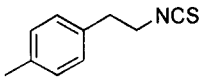
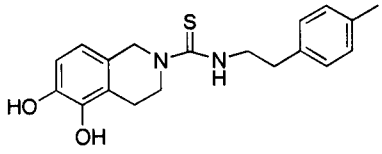
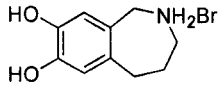
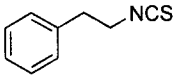
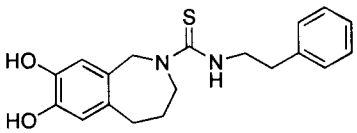
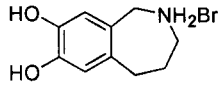
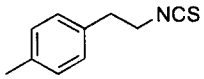
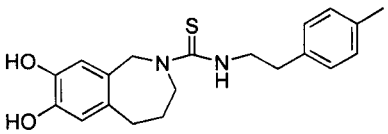
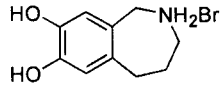
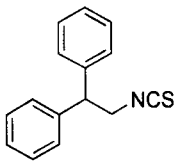
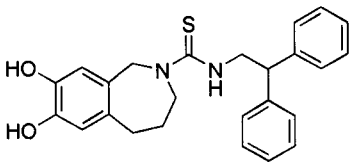
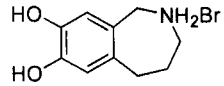
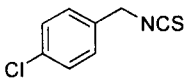
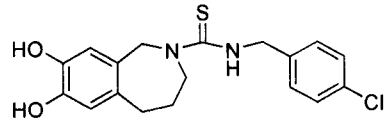
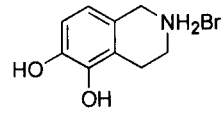
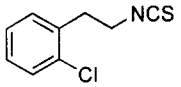
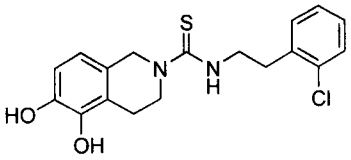
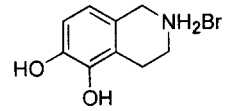
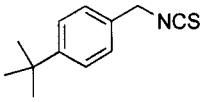
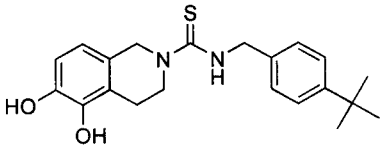
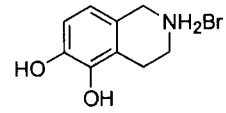
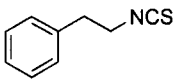
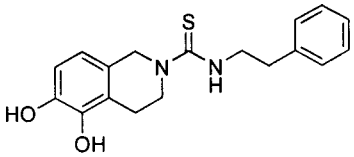
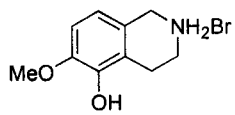
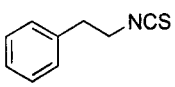
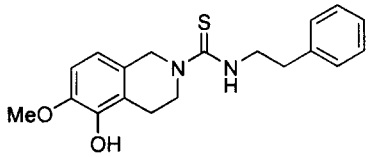
胺	异硫氰酸酯	产率 (经过 4 步)
		51%
		60%

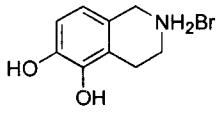
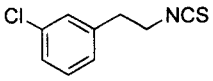
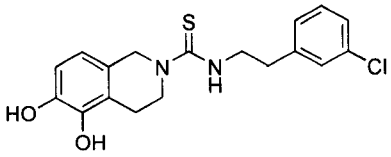
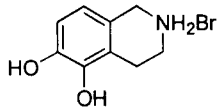
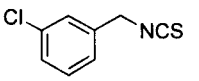
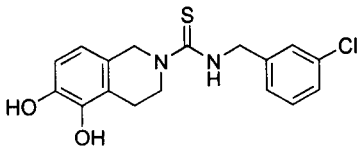
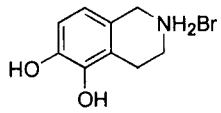
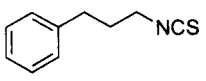
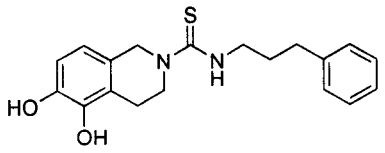
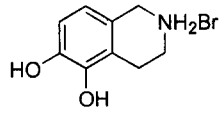
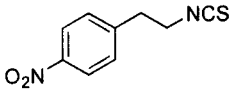
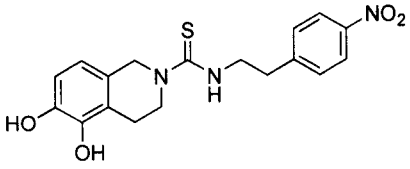
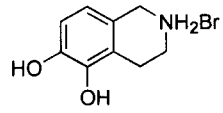
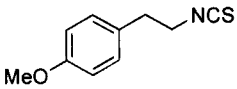
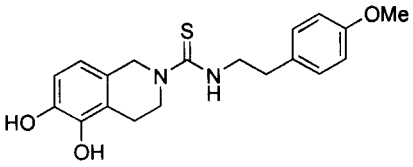
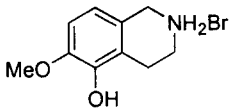
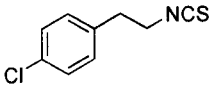
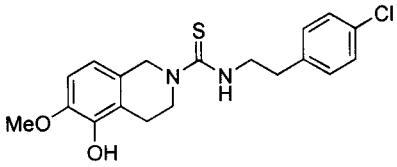
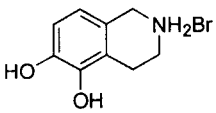
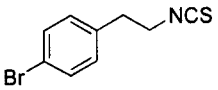
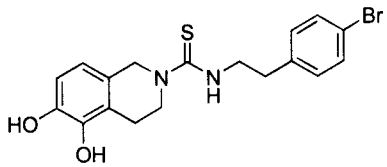
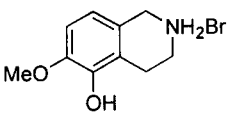
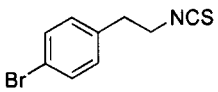
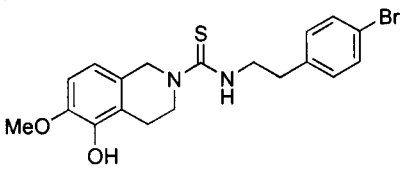
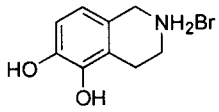
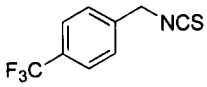
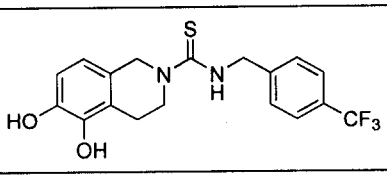
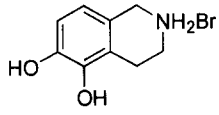
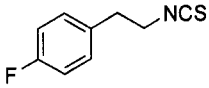
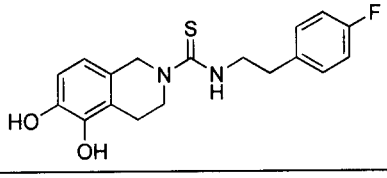
实施例 10. 通过胺/异硫氰酸酯偶联合成 本发明的取代硫脲化合物

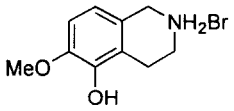
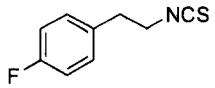
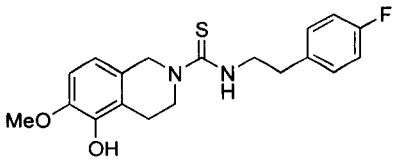
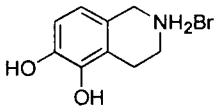
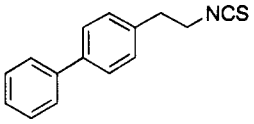
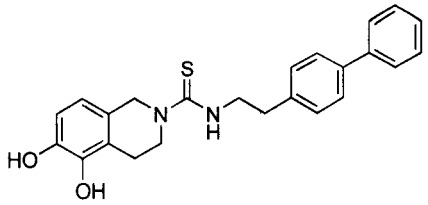
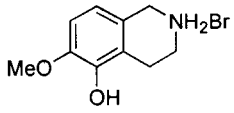
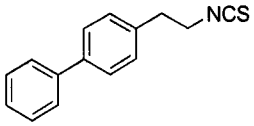
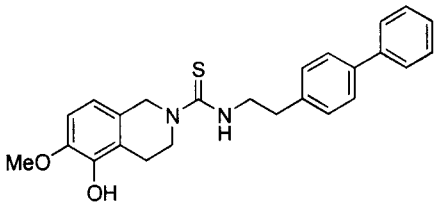
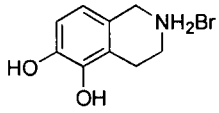
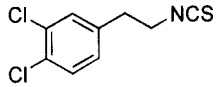
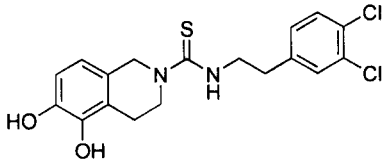
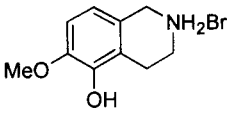
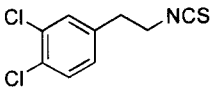
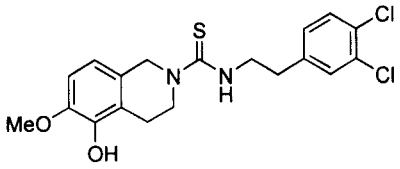
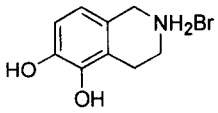
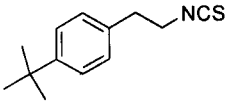
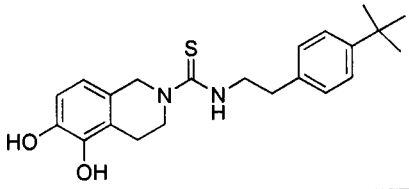
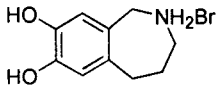
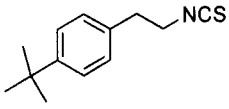
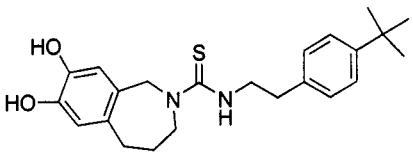
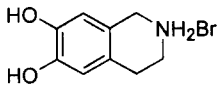
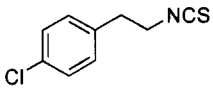
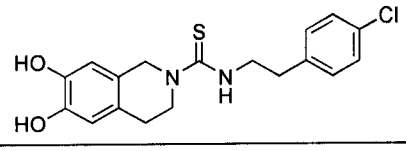
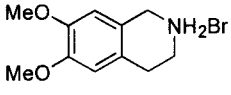
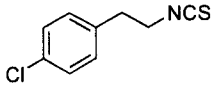
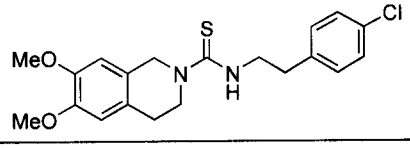
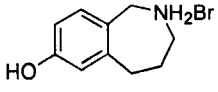
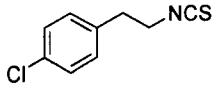
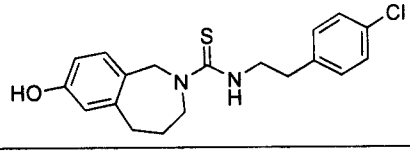
将二环胺(1 当量)的氢溴酸盐溶解在 DMF 中，加入三乙胺(3 当量)。将该混合物搅拌 15-30 分钟，然后加入异硫氰酸酯(1.2 当量)。将该混合物再搅拌 65 小时，然后进行浓缩。将剩余物溶解在 EtOAc 中，用水洗涤。有机相进行干燥($MgSO_4$)和浓缩，得到通常为黄色油状的粗产物。该硫脲在硅胶上进行色谱处理(庚烷:EtOAc)。这样制备的取代硫脲列于表 5 中。

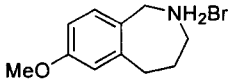
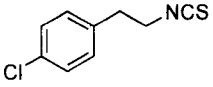
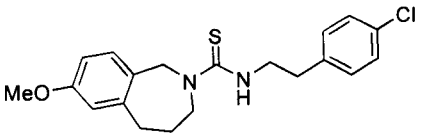
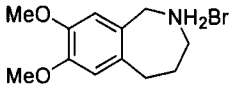
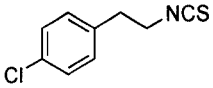
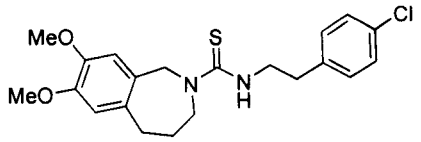
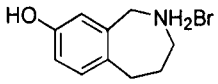
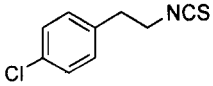
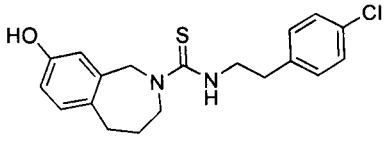
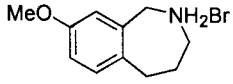
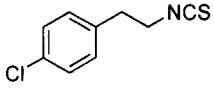
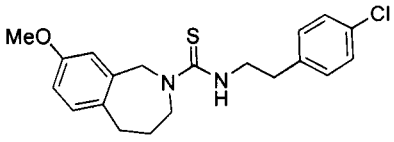
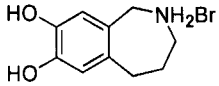
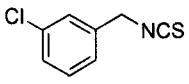
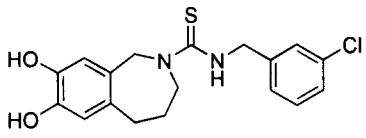
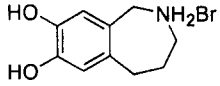
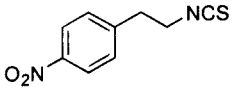
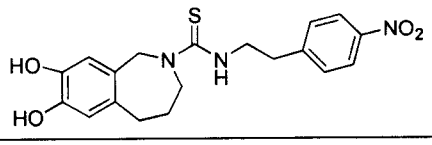
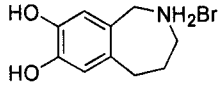
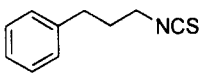
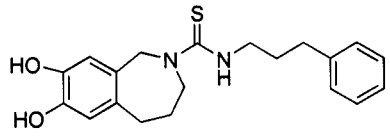
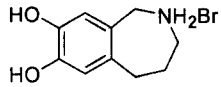
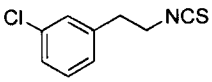
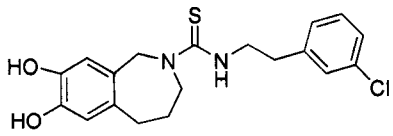
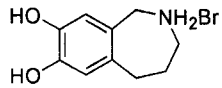
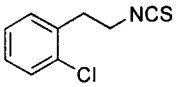
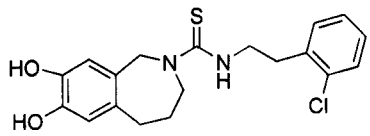
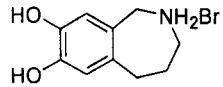
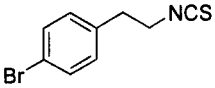
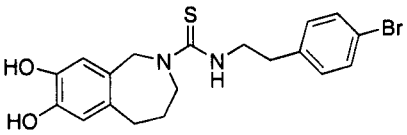
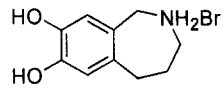
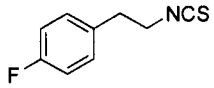
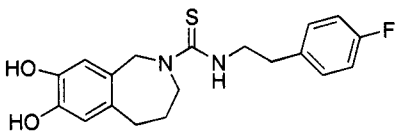
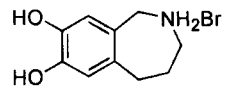
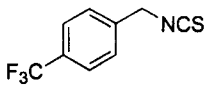
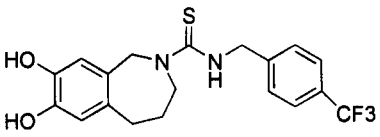
表 5. 通过胺/异硫氰酸酯偶联得到的通式(I)的取代硫脲

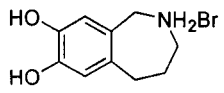
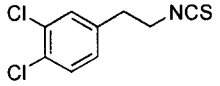
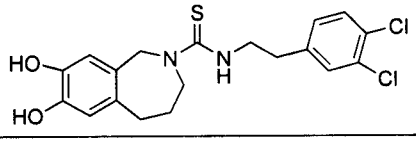
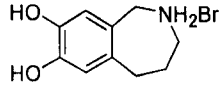
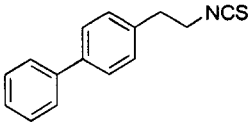
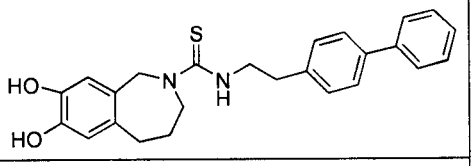
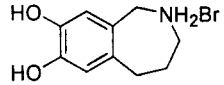
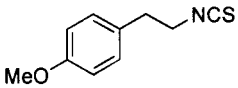
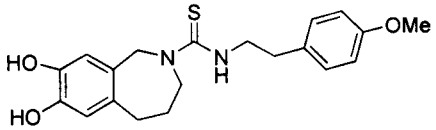
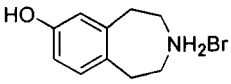
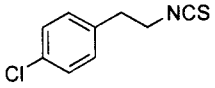
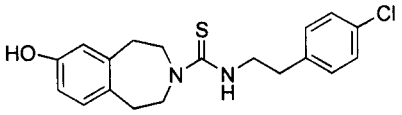
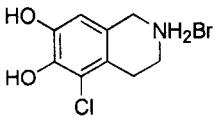
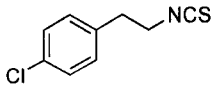
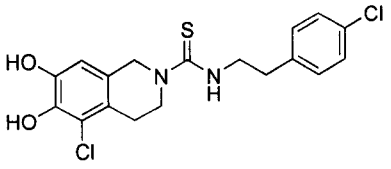
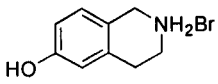
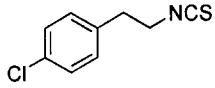
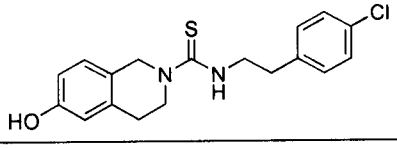
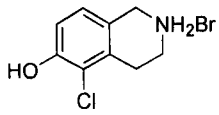
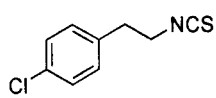
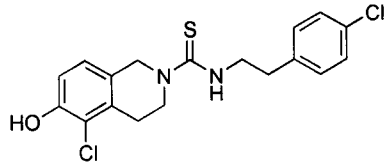
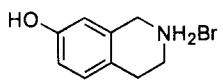
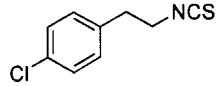
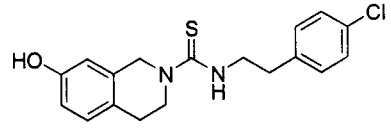
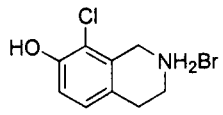
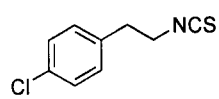
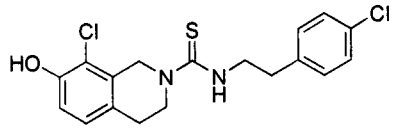
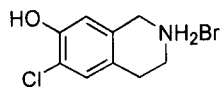
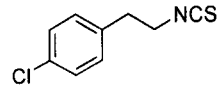
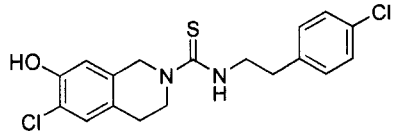
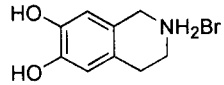
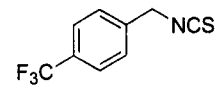
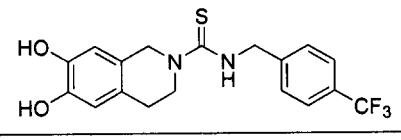
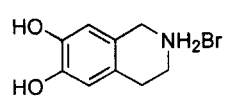
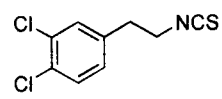
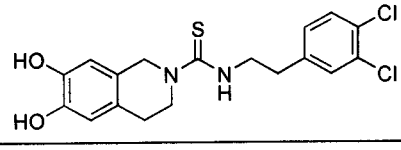
名称/编号	胺	异硫氰酸酯	取代硫脲
抗辣椒碱 (现有技术)			
Res-1-45 (现有技术)			
Res-1-53 (现有技术)			
Res-1-59			

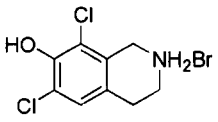
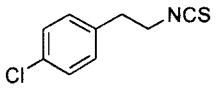
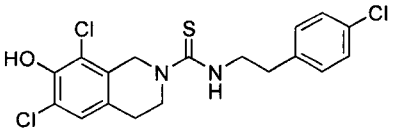
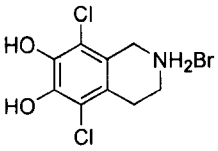
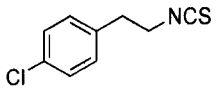
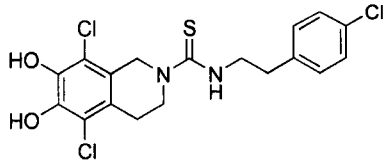
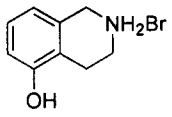
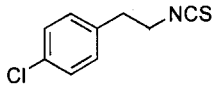
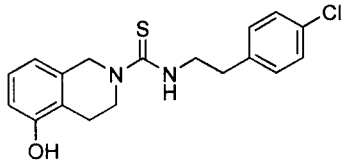
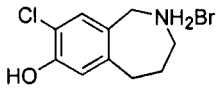
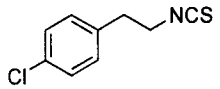
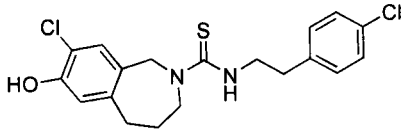
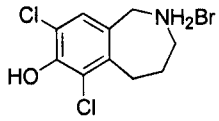
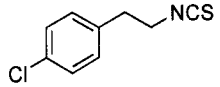
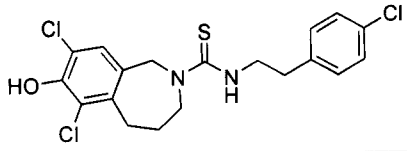
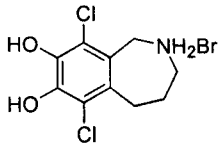
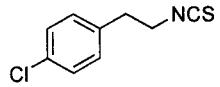
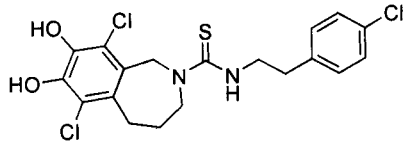
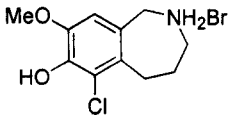
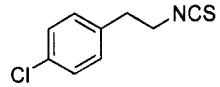
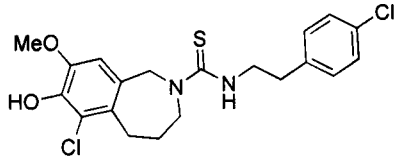
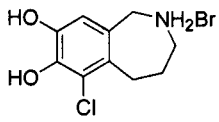
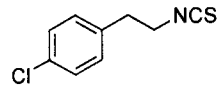
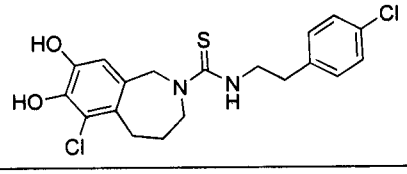
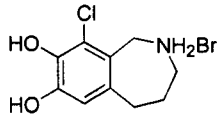
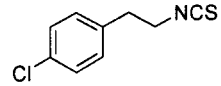
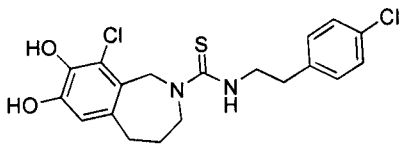
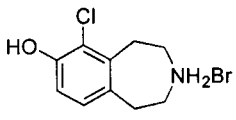
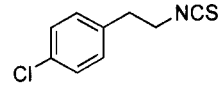
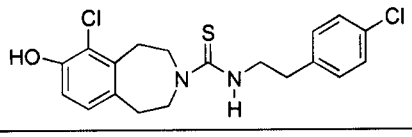
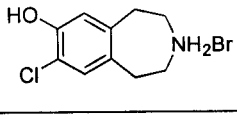
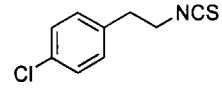
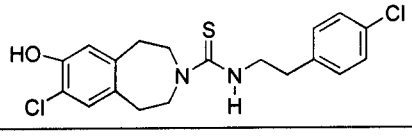
Res-1-63			
Res-1-67			
Res-1-79			
Res-1-83			
Res-1-84			
Res-1-85			
Res-1-86			
Res-2-1			
Res-2-3			
Res2-5			
Res-2-5by			

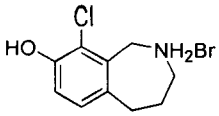
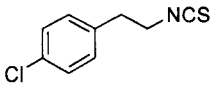
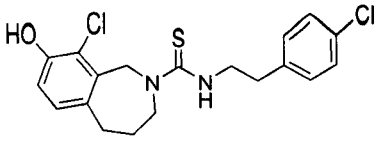
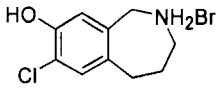
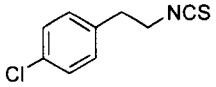
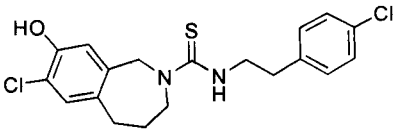
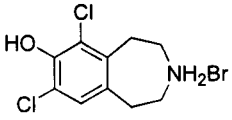
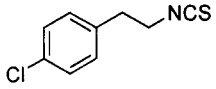
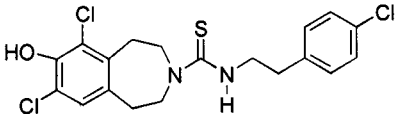
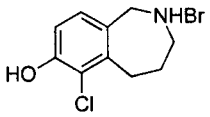
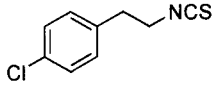
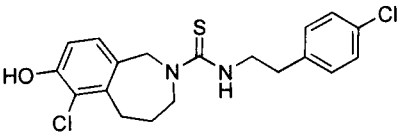
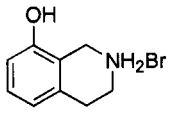
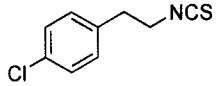
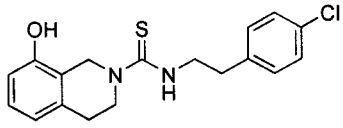
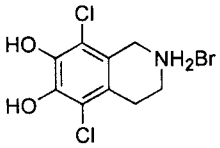
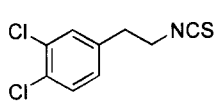
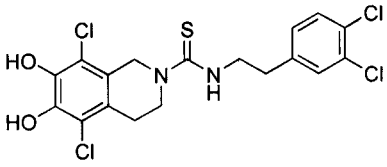
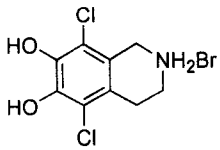
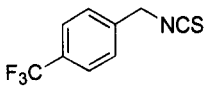
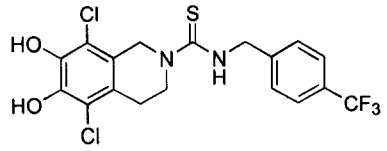
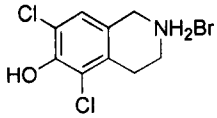
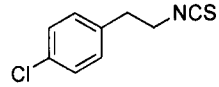
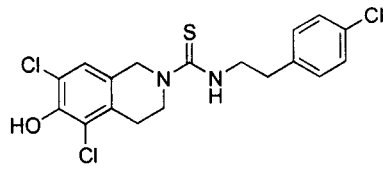
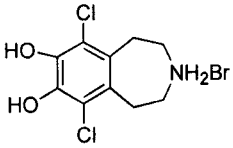
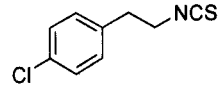
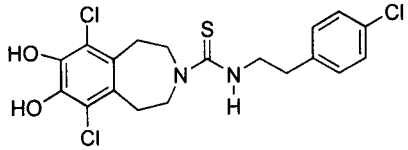
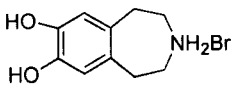
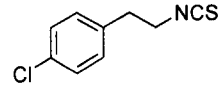
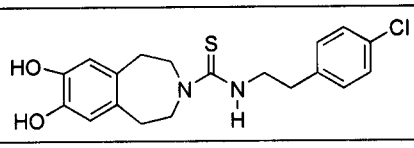
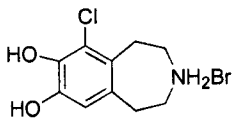
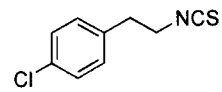
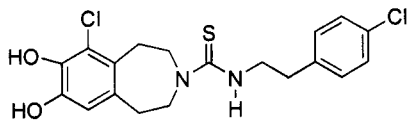
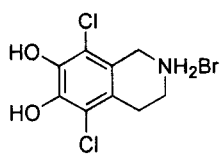
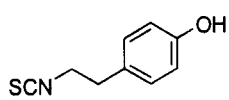
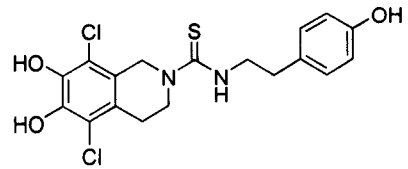
Res-2-7			
Res-2-13			
Res-2-15			
Res-2-17			
Res-2-19			
Res-2-29by			
Res-2-31			
Res-2-31by			
Res-2-41			
Res-2-43			

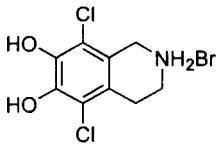
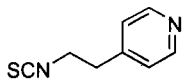
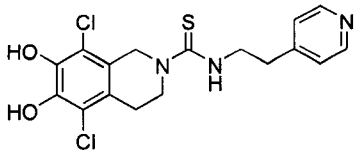
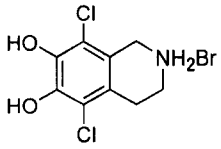
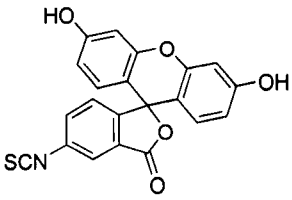
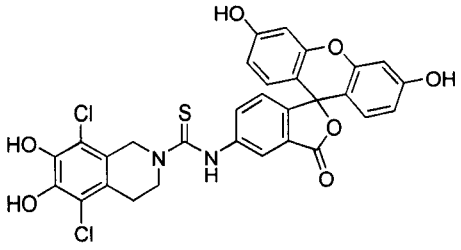
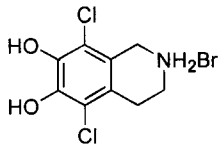
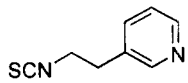
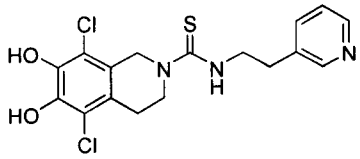
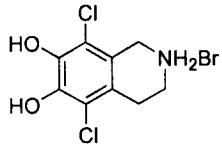
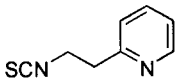
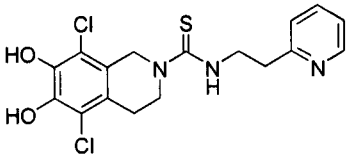
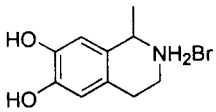
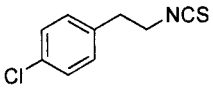
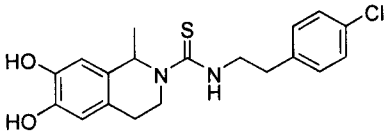
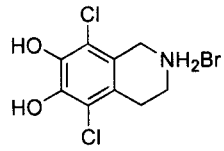
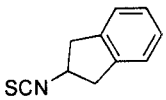
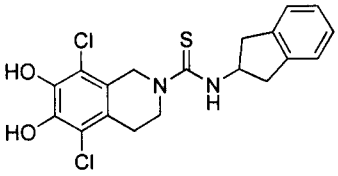
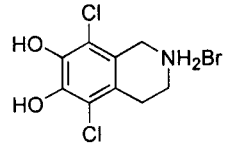
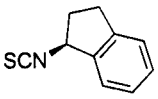
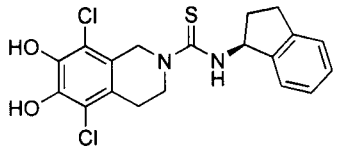
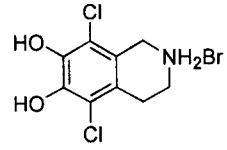
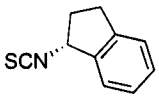
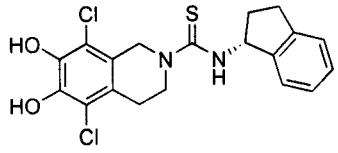
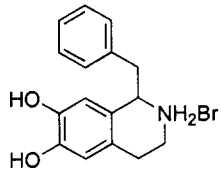
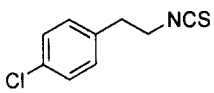
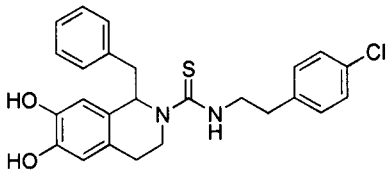
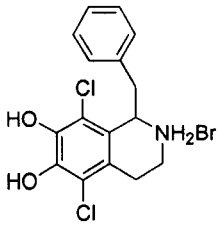
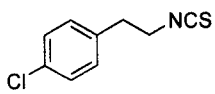
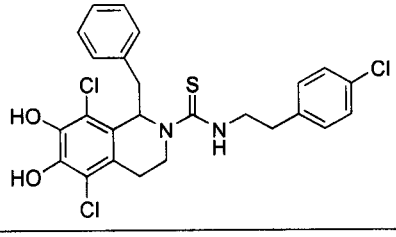
Res-2-43by			
Res-2-47			
Res-2-47by			
Res-2-49			
Res-2-49by			
Res-2-57			
Res-2-59			
Res-2-69 (现有技术)			
Res-2-73			
Res-2-75			

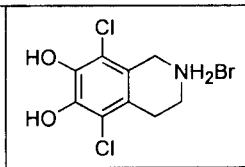
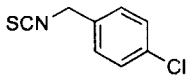
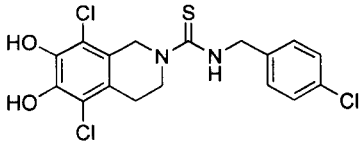
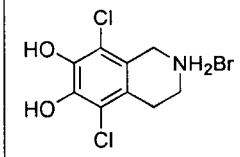
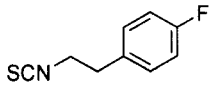
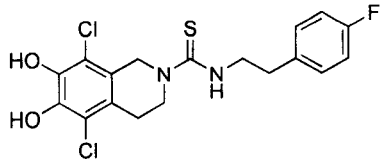
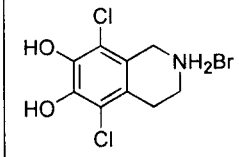
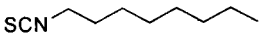
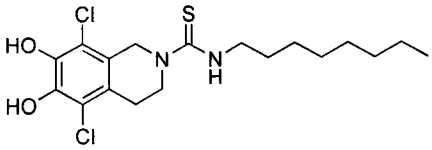
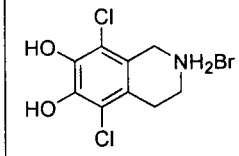
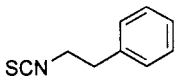
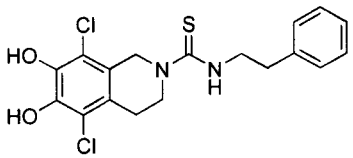
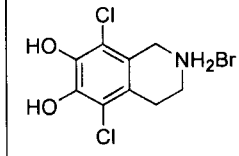
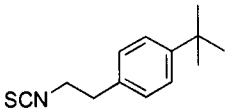
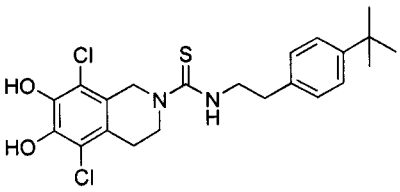
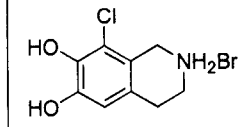
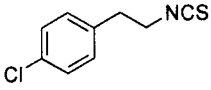
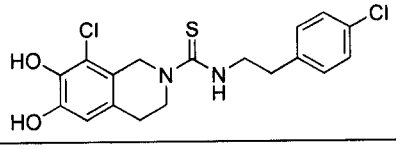
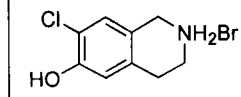
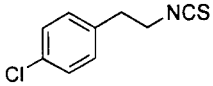
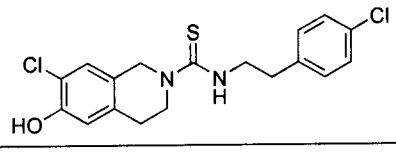
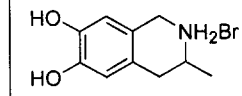
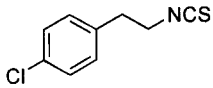
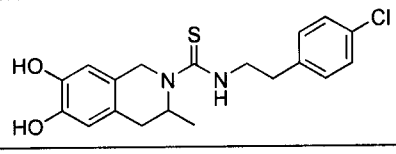
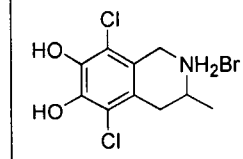
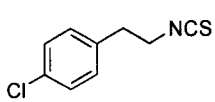
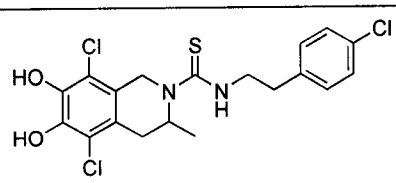
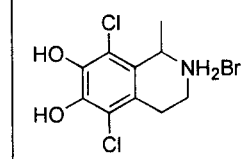
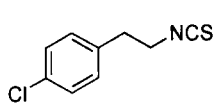
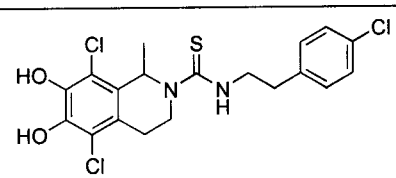
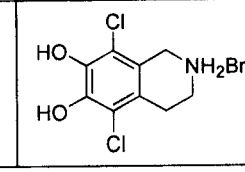
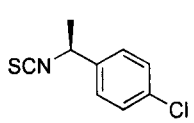
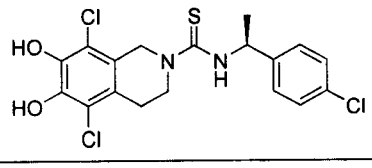
Res-2-77			
Res-2-79 (现有技术)			
Res-2-83			
Res-2-85			
Res-3-5			
Res-3-6			
Res-3-8			
Res-3-14			
Res-3-15			
Res-3-16			
Res-3-21			
Res-3-22			

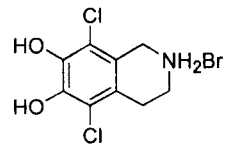
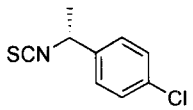
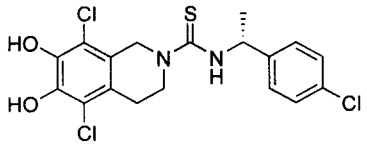
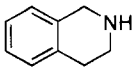
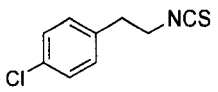
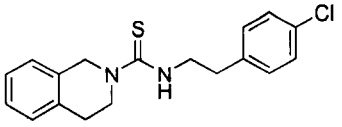
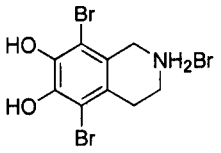
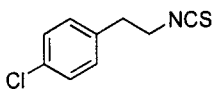
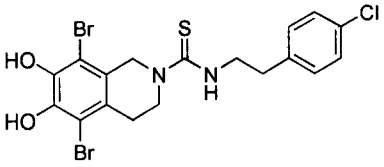
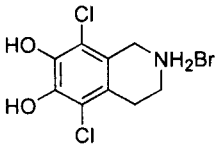
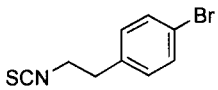
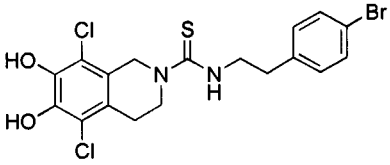
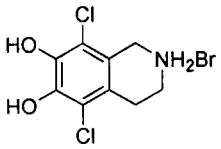
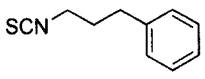
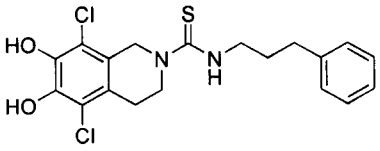
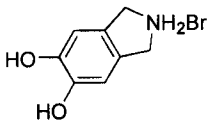
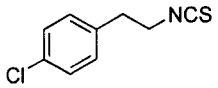
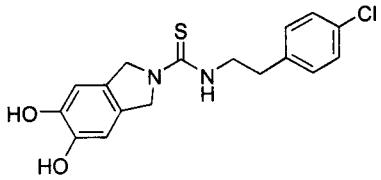
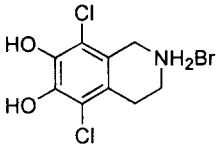
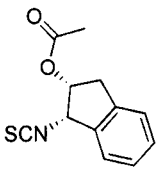
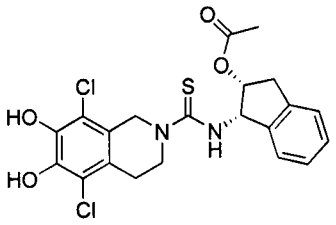
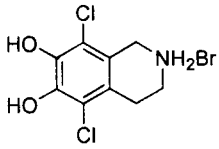
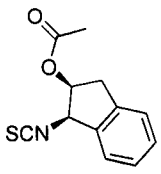
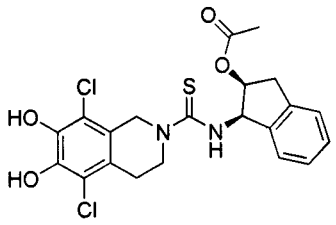
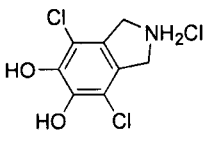
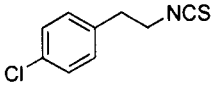
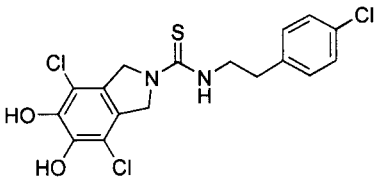
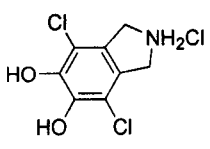
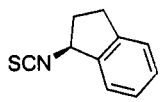
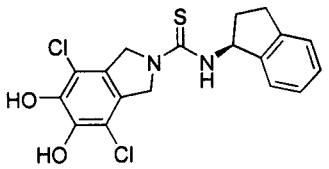
Res-3-29			
Res-3-30			
Res-3-31			
Res-3-73			
Res-4-11			
Res-4-33			
Res-4-47			
Res-4-61			
Res-4-77-1			
Res-4-77-2			
Res-4-79			
Res-4-81			

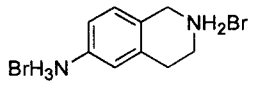
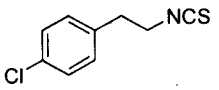
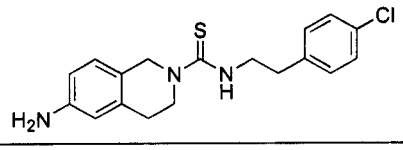
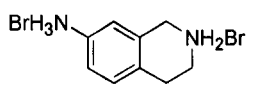
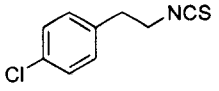
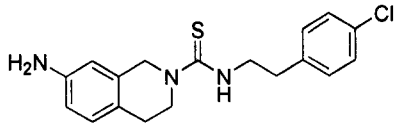
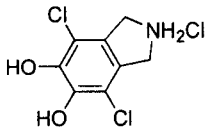
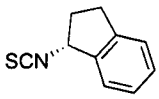
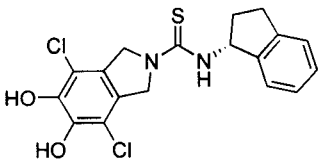
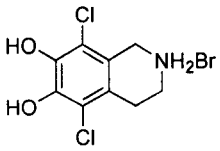
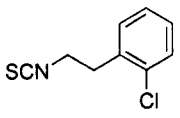
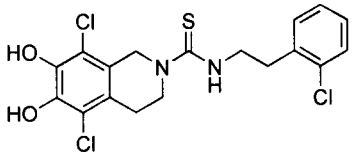
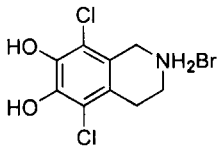
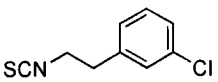
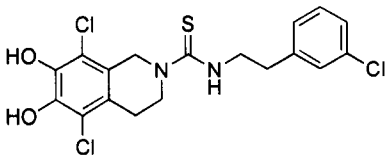
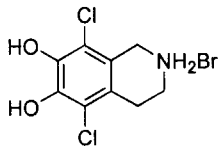
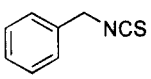
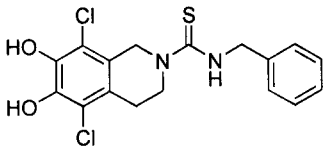
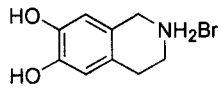
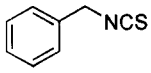
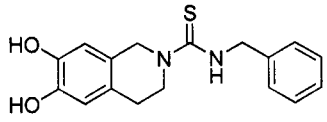
Res-4-93			
Res-4-95			
Res-5-7			
Res-5-19			
Res-5-21			
Res-5-32			
Res-5-33A			
Res-5-33B			
Res-5-34			
Res-5-48B			
Res-5-48C			

Res-5-60B			
Res-5-60C			
Res-5-61			
Res-5-89			
Res-6-23			
Res-6-25			
Res-6-27			
Res-6-91			
Res-7-5			
Res-7-7			
Res-7-10			
Res7-25			

Res-7-31			
Res-7-33			
Res-7-35			
Res-7-39			
Res7-43			
Res-7-51			
Res-7-53			
Res-7-65			
Res-7-73			
Res-7-77			

Res-7-79			
Res-7-81			
Res-7-83			
Res-7-85			
Res-7-93			
Res-8-13			
Res-8-23			
Res-8-29			
Res-8-35			
Res-8-37			
Res-8-61			

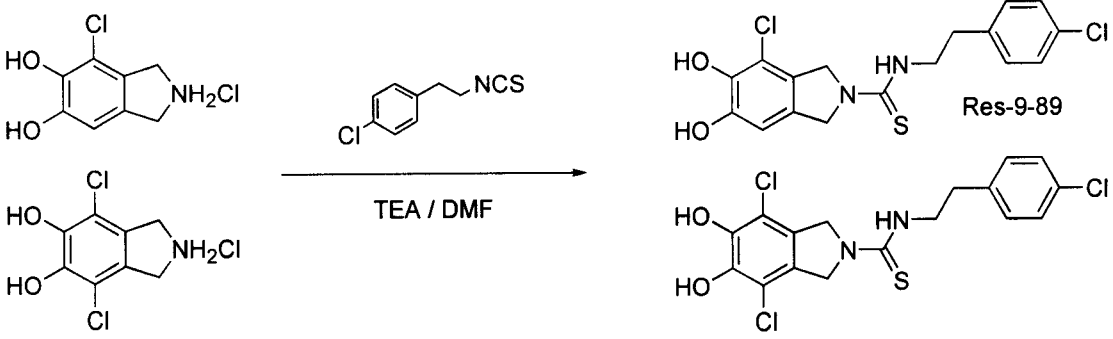
Res-8-63			
Res-8-71			
Res-8-83			
Res-9-1			
Res-9-3			
Res-9-51 (现有技术)			
Res-9-55			
Res-9-57			
Res-9-77			
Res-9-93			

Res-10-17			
Res-10-25			
Res-11-1			
Res-11-21			
Res-11-23			
Res-11-35			
Res-11-39			

实施例 10A. 4-氯-*N*-[2-(4-氯苯基)乙基]-5,6-二羟基-1,3-二氢-2*H*-异吲哚-2-碳硫代酰胺 (Res 9-89)

依据反应方案 F3 合成标题化合物。

反应方案 F3. 合成 4-氯-N-[2-(4-氯苯基)乙基]-5,6-二羟基-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-碳硫代酰胺 (Res 9-89)。

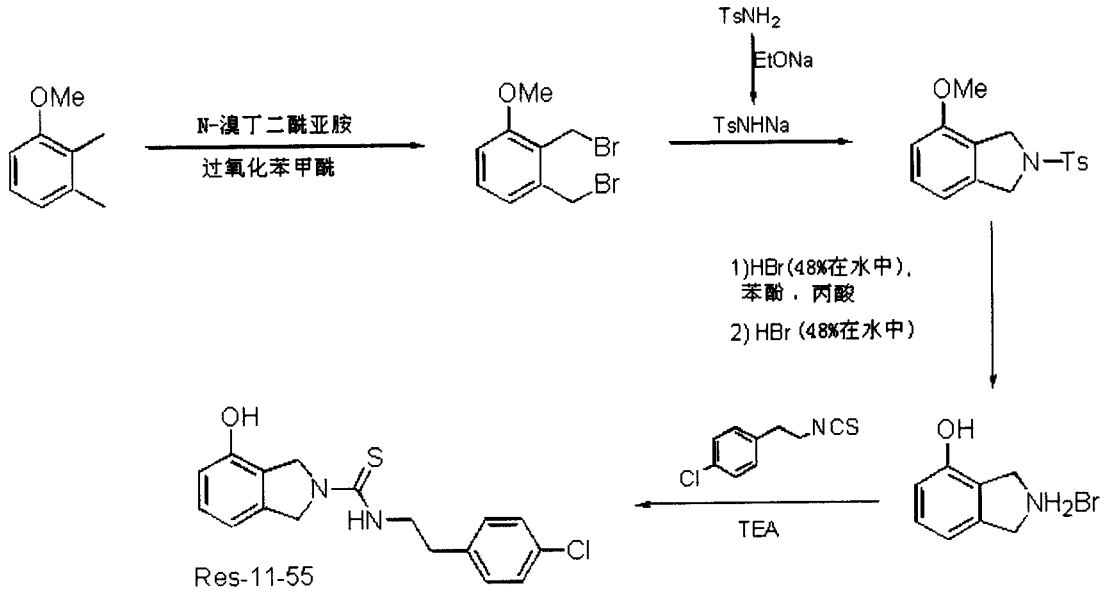


按照与实施例 10 中相同的方式处理 4-氯-5,6-二羟基异吲哚啉·HCl 和 4,7-二氯-5,6-二羟基异吲哚啉·HCl 的混合物，得到 4-氯-*N*-[2-(4-氯苯基)乙基]-5,6-二羟基-1,3-二氢-2*H*-异吲哚-2-碳硫代酰胺和 4,7-二氯-*N*-[2-(4-氯苯基)-乙基]-5,6-二羟基-1,3-二氢-2*H*-异吲哚-2-碳硫代酰胺的混合物。用 HPLC (Microsorb, 二氧化硅 5μm, 250x10 毫米，4 毫升/分钟的庚烷:EtOAc, 在 300 纳米处检测)纯化该混合物。

实施例 10B. 合成 *N*-[2-(4-氯苯基)乙基]-4-羟基-1,3-二氢-2*H*-异吲哚-2-碳硫代酰胺 (Res 11-55)

依据反应方案 F4 合成标题化合物。

反应方案 F4. 合成 N-[2-(4-氯苯基)乙基]-4-羟基-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-碳硫代酰胺 (Res 11-55)



将 2,3-二甲基苯甲醚(1 当量)、N-溴丁二酰亚胺 (2 当量)和过氧化苯甲酰(催化剂)在四氯化碳中回流 20 个小时。冷却后，过滤掉不溶的物质，用少量四氯化碳萃取。将滤液和用于萃取的四氯化碳混合，浓缩，得到含有 2,3-双-(溴甲基)苯甲醚的油状剩余物。按照与实施例 8B 中所述相同的方式处理在 DMF(干燥)中的 2,3-双-(溴甲基)苯甲醚 (1 当量)和 TsNHNa (4 当量)，得到 4-甲氧基-2-甲苯基磺酰基异吲哚啉。

将剧烈搅拌着的 4-甲氧基-2-甲苯基磺酰基异吲哚啉 (1 当量)、HBr (48%，在 H_2O 中)、苯酚 (2.5 当量)和丙酸 (0.5 当量)的混合物在 N_2 下回流 4 小时。浓缩该溶液，向剩余物中加入 HBr (48%，在 H_2O 中)。再将该混合物在 N_2 下回流 3 小时。使溶液冷却，加入 H_2O 和 $CHCl_3$。分离水相，用活性碳处理，进行浓缩，并用二乙醚洗涤晶体剩余物，得到 4-羟基-异吲哚啉的氢溴酸盐。

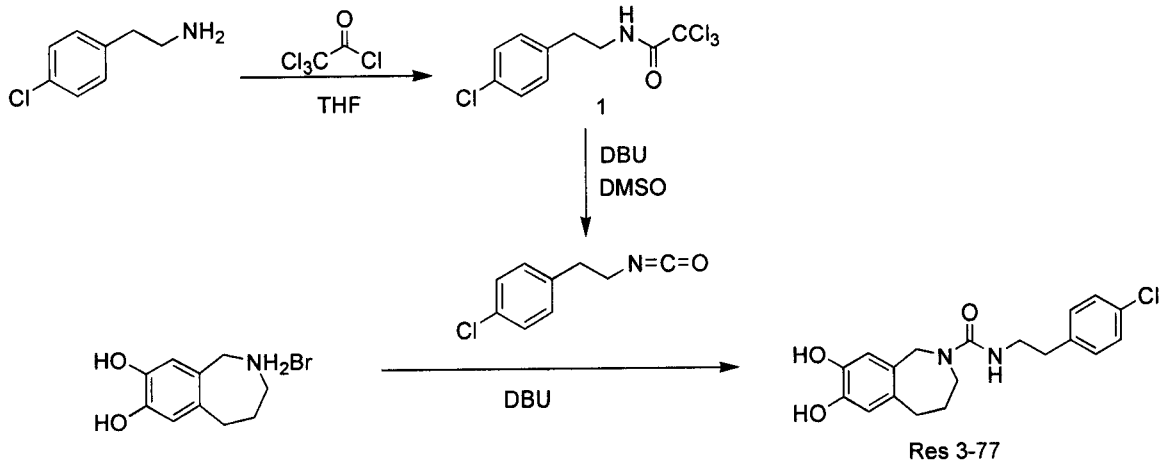
按照实施例 10 中所述处理 4-羟基异吲哚啉 氢溴化物(1 当量)，生成 *N*-[2-(4-氯苯基)乙基]-4-羟基-1,3-二氢-2*H*-异吲哚-2-碳硫代酰胺 (Res 11-55)。

B. 合成本发明的取代脲化合物 (D = O)

实施例 11. 合成 *N*-[2-(4-氯苯基)乙基]-7,8-二羟基-1,3,4,5-四氢-2*H*-2-苯并氮杂䓬-2-羧酰胺 (Res 3-77)

依据反应方案 G 合成标题化合物。

反应方案 G. 合成 N-[2-(4-氯苯基)乙基]-7,8-二羟基-1,3,4,5-四氢-2H-2-苯并氮杂䓬-2-羧酰胺



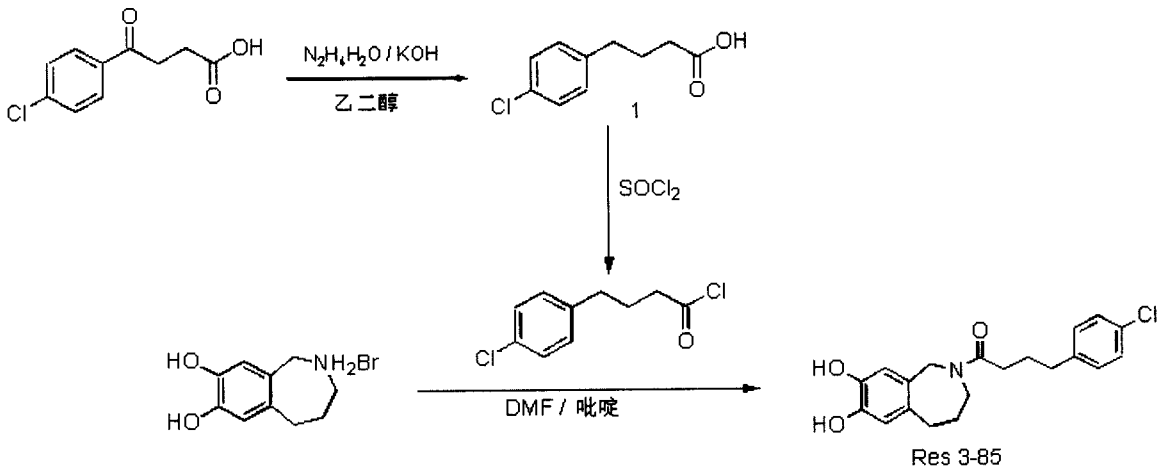
2,2,2-三氯-N-[2-(2-氯苯基)乙基]乙酰胺: 将三氯乙酰氯 (1 当量)在氮气下溶解在 THF (干燥)中，向该溶液中滴入 2-(4-氯苯基)乙胺 (1 当量)。将该反应混合物在室温下搅拌 3.5 小时。浓缩该混合物，剩余物在硅胶上进行色谱处理(石油醚: EtOAc，3:1)，生成白色晶体 2,2,2-三氯-N-[2-(2-氯苯基)乙基]乙酰胺(53 %)。

将溴化 7,8-二羟基-2,3,4,5-四氢-1*H*-2-苯并氮杂䓬鎓溶解在 DMSO (干燥)中，加入 DBU (1 当量)，将该溶液搅拌 15 分钟。然后加入 2,2,2-三氯-N-[2-(2-氯苯基)乙基]乙酰胺和 DBU(1 当量) 。不分离中间体 2-(4-氯苯基)乙基异氰酸酯。将该反应混合物在 80℃搅拌 48 小时。向该溶液中加入 CH_2Cl_2，用 HCl (3%，在 H_2O 中)和 $NaHCO_3$ (饱和)洗涤有机相。有机相进行干燥($MgSO_4$)和浓缩。剩余物在硅胶上进行色谱处理(2% MeOH，在 CH_2Cl_2 中)。

实施例 12. 2-[4-(4-氯苯基)丁酰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-2-苯并氮杂䓬-7,8-二醇 (Res 3-85)

依据反应方案 H 合成标题化合物。

反应方案 H. 合成 2-[4-(4-氯苯基)丁酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂䓬-7,8-二醇



4-(4-氯苯基)丁酸. (1)4-(4-氯苯基)-4-氧代丁酸 (1 当量)、KOH (3 当量)和水合肼(2.2 当量) 的混合物在乙二醇中、在 120-130℃共沸回流 5 小时，然后使温度缓慢升高到 180℃。在 190℃回流下继续加热 3 小时。使反应混合物冷却到 25℃，用水稀释，然后倒入 2.5N HCl 中，得到白色晶体 4-(4-氯苯基)-丁酸 (89%)。

溶液 A. 将 4-(4-氯苯基)丁酸 (1.6 当量)溶解在 $SOCl_2$ 中，在氮气下回流 4 小时。然后蒸发剩余的 $SOCl_2$，将剩余物溶解在 DMF (干燥)中。

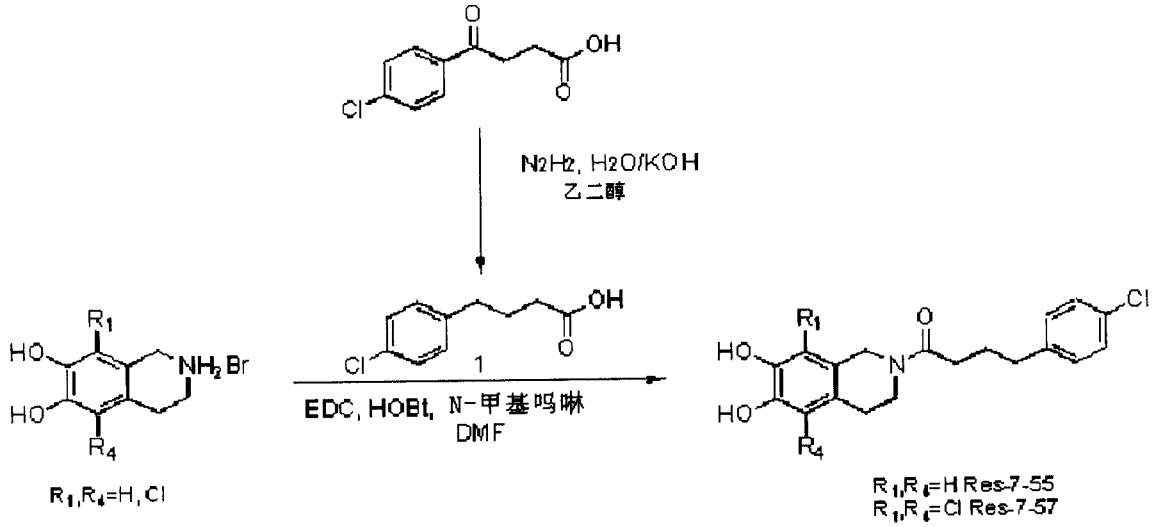
溶液 B. 将溴化 7,8-二羟基-2,3,4,5-四氢-1*H*-2-苯并氮杂䓬鎓(1 当量)溶解在 DMF (干燥)中，加入吡啶(1 当量)，将该溶液在室温下搅拌 30 分钟。

然后将溶液 A 倒入溶液 B 中，加入吡啶(9 当量)。将反应混合物在氮气下、在室温搅拌 24 小时。然后浓缩该混合物，剩余物在硅胶上进行色谱处理(梯度洗脱，0-5% MeOH，在 CH_2Cl_2 中)。

实施例 12A. 合成 2-[4-(4-氯苯基)丁酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-6,7-二醇 (Res-7-55)和 5,8-二氯-2-[4-(4-氯苯基)丁酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-6,7-二醇 (Res-7-57)

依据反应方案 H1 合成标题化合物。

反应方案 H1. 合成 2-[4-(4-氯苯基)丁酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-6,7-二醇 (Res-7-55) 和 5,8-二氯-2-[4-(4-氯-苯基)丁酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-6,7-二醇 (Res-7-57)



将方案 H1 的 4-(4-氯苯基)丁酸 (1) (1 当量)和合适的 1,2,3,4-四氢异喹啉的氢溴化物 (1 当量)溶解在 DMF (干燥)中，然后加入 1-羟基-苯并三唑、HOBt (1 当量)、N'-(3-二甲基-氨基丙基)-N-乙基碳二亚胺盐酸化物、EDC (1.05 当量)和 N-甲基-吗啉 (3 当量)。将该反应混合物在室温下搅拌 18 小时。然后浓缩该反应混合物，剩余物在硅胶上进行色谱处理 (庚烷:EtOAc)。

实施例 13. 本发明化合物的产率和物理数据

概要. 用以下光谱仪中的任一种记录 ^{1}H-NMR 光谱和 ^{13}C-NMR 光谱：Bruker 300-DRX (在 300/75 MHz)、Bruker DRX-400 (在 400/100 MHz)或 Bruker ARX-500 (500/125 MHz)。CD_3OD (3.31/49.0 ppm)、$CDCl_3$ (7.26/77.2

ppm)和$(CD_3)_2SO$ (2.50/39.5 ppm)用作 NMR 的溶剂(圆括号中表示校准值)。在 MicroMass Q-TOF Micro 光谱仪上记录 ESI-MS 光谱。如果没有另外说明，则各化合物作为油状物得到。

Res-1-45. N-[2-(4-氯苯基)乙基]-5,6-二羟基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。 产率: 44%。物理数据如以前所报导(J. Med. Chem, 1994, 37, 1942-1954)。

Res-1-53. 5,6-二羟基-N-辛基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。 产率: 33%。物理数据如以前所报导 (J. Med. Chem, 1994, 37, 1942-1954)。

Res-2-69. N-[2-(4-氯苯基)乙基]-6,7-二羟基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。 产率: 73%。物理数据如以前所报导(J. Med. Chem, 1994, 37, 1942-1954)。

Res-*1-59. N-(2,2-二苯基乙基)-5,6-二羟基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。*产率: 47%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 2.75 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.78 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 4.22 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.69 (t, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.40 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.63 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.28 (m, 8H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 23.6, 46.5, 50.3, 50.8, 51.1, 114.2, 118.0, 123.6, 126.2, 127.5, 127.5, 129.4, 129.4, 129.4, 129.4, 129.5, 129.5, 129.5, 129.5, 143.4, 143.8, 143.8, 144.6, 181.8。ESI-MS 计算 $C_{24}H_{25}N_2O_2S$(M+H) 405.1656，实测值 405.1636。

Res-*1-63. N-(4-叔丁基苄基)-7,8-二羟基-1,3,4,5-四氢-2H-2-苯并氮杂萘-2-碳硫代酰胺。*产率: 42%. ^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 1.28 (s, 9H), 1.82 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 4.12 (bs, 2H), 4.72 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.09 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.29 (d, *J*=8.1 Hz, 2H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 28.9, 31.8, 31.8, 31.8, 34.8, 35.2, 50.0, 54.9. 54.9, 118.2, 118.4, 126.2, 126.2, 126.4, 128.0, 128.0, 134.2, 137.3, 143.8, 145.3, 150.8, 181.6。ESI-MS 计算 $C_{22}H_{29}N_2O_2S$ (M+H) 385.1949, 实测值 385.1972。

*Res-1-67. N-(4-氯苄基)-5,6-二羟基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。*产率: 36%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 2.87 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.98 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.52 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.67 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.29 (m, 4H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 23.8, 46.9, 49.2, 50.5, 114.3, 118.1, 123.7, 126.3, 129.3, 129.3, 130.0, 130.0, 133.5, 139.7, 143.5, 144.7, 181.9。ESI-MS 计算 $C_{17}H_{18}ClN_2O_2S$ (M+H) 349.0777，实测值 349.0808。

*Res-1-79. 5,6-二羟基-N-[2-(4-甲基苯基)乙基]-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。*产率: 33%。^{1}H-NMR (CD_3OD 300 MHz) δ 2.28 (s, 3H), 2.83 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.89 (t, J=7.5 Hz, 2H), 3.81 (t, J=7.5 Hz, 2H), 3.91 (t, J=6.0 Hz, 2H), 4.75 (s, 2H), 6.49 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.66 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.08 (m, 4H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 75 MHz) δ 21.1, 23.7, 36.0, 46.6, 48.3, 50.2, 114.2, 118.0, 123.7, 126.3, 129.8, 129.8, 130.0, 130.0, 136.7, 137.6, 143.5, 144.7, 181.6。ESI-MS 计算 $C_{19}H_{23}N_2O_2S$ (M+H) 343.1480，实测值 343.1471。

*Res-1-83. 7,8-二羟基-N-(2-苯基乙基)-1,3,4,5-四氢-2H-2-苯并氮杂䓬-2-碳硫代酰胺。*产率: 58%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 1.76 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 2.87 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 3.76 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 4.03 (bs, 2H), 4.67 (s, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.24 (m, 2H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 28.8, 34.7, 36.4, 48.2, 54.2, 58.3, 118.2, 118.3, 127.2, 128.8, 129.4, 129.4, 129.9, 129.9, 134.1, 140.7, 143.8, 145.4, 181.2。 ESI-MS 计算 $C_{19}H_{23}N_2O_2S$ (M+H) 343.1480，实测值 343.1493。

*Res-1-84. 7,8-二羟基-N-[2-(4-甲基苯基)乙基]-1,3,4,5-四氢-2H-2-苯并氮杂䓬-2-碳硫代酰胺。*产率: 50%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 1.75 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.76 (m, 2H), 2.81 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 3.73 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 4.03 (bs, 2H), 4.66 (s, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.04 (d, *J*=1.9 Hz, 4H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 21.1, 28.8, 34.7, 35.9, 48.3, 54.9, 55.2, 118.2, 118.3, 129.1, 129.8, 129.8, 130.1, 130.1, 134.1, 136.8, 137.5, 143.8, 145.4, 181.1。ESI-MS 计算 $C_{20}H_{25}N_2O_2S$ (M+H) 357.1636， 实测值 385.1641。

*Res-1-85. N-(2,2-二苯基乙基)-7,8-二羟基-1,3,4,5-四氢-2H-2-苯并氮杂䓬-2-碳硫代酰胺。*产率: 88%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 1.61 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 3.84 (bs, 2H), 4.15 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 4.51 (bs, 2H), 4.57 (t, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 7.22 (m, 10H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 28.6, 34.5, 50.9, 51.1, 53.7, 55.5, 117.9, 118.2, 127.6, 127.7, 129.2, 129.3, 129.3, 129.3, 129.3, 129.5, 129.5, 129.5, 129.5, 129.6, 133.8, 143.7, 143.8, 145.3, 181.3。ESI-MS 计算 $C_{25}H_{27}N_2O_2S$ (M+H) 419.1793，实测值 419.1789。

*Res-1-86. N-(4-氯苄基)-7,8-二羟基-1,3,4,5-四氢-2H-2-苯并氮杂䓬-2-碳硫代酰胺。*产率: 63%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 1.82 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 4.12 (bs, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.11 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.21 (d, *J*=8.4 Hz, 2H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 28.8, 34.9, 49.3, 49.8, 55.0, 118.3, 118.5, 128.7, 129.3, 129.3, 129.8, 129.8, 133.4, 134.3, 139.4, 143.7, 145.3, 181.9。 ESI-MS 计算 $C_{18}H_{20}ClN_2O_2S$ (M+H) 363.0934，实测值 363.0906。

*Res-2-1. N-[2-(2-氯苯基)乙基]-5,6-二羟基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。*产率: 32%。^{1}H-NMR (CD_3OD 300 MHz) δ 2.84 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.11 (t, *J*=6.5 Hz, 2H), 3.88 (t, *J*=6.5 Hz, 2H), 3.92 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 4.76 (s, 2H), 6.48 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.66 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.35 (m, 1H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 75 MHz) δ 23.8, 34.0, 46.2, 46.7, 50.3, 114.3, 118.0, 123.7, 126.3, 128.0, 129.0, 130.4, 132.4, 135.1, 138.4, 143.5, 144.7, 181.8。ESI-MS 计算 $C_{18}H_{20}ClN_2O_2S$ (M+H) 363.0934，实测值 363.0946。

*Res-2-3. N-(4-叔丁基苄基)-5,6-二羟基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。*产率: 19%。^{1}H-NMR (CD_3OD 300 MHz) δ 1.30 (s, 9H), 2.87 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.98 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.88 (s, 2H), 6.51 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.66 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.25 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, *J*=8.2 Hz, 2H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 75 MHz) δ 23.8, 31.8, 31.8, 31.8, 35.3, 46.9, 49.9, 50.5, 114.3, 118.1,

123.8, 126.2, 126.2, 126.3, 128.3, 128.3, 137.6, 143.5, 144.7, 150.9, 182.2。ESI-MS 计算 $C_{21}H_{26}N_2NaO_2S$ (M+Na) 393.1613，实测值 393.1638。

Res-2-5. 5,6-二羟基-N-(2-苯基乙基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。 产率: 25%。^{1}H-NMR (CD_3OD 300 MHz) δ 2.84 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.95 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 3.84 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 3.92 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 4.77(s, 2H), 6.50 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.67 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.24 (m, 5H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 75 MHz) δ 23.8, 36.5, 46.6, 48.3, 50.3, 114.3, 118.0, 123.7, 126.3, 127.2, 129.4, 129.4, 130.0, 130.0, 140.9, 143.5, 144.7, 181.7。ESI-MS 计算 $C_{18}H_{21}N_2O_2S$ (M+H) 329.1323，实测值 329.1304。

Res-2-5by. 5-羟基-6-甲氧基-N-(2-苯基乙基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。 产率: 23%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 2.85 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.95 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.93 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 4.81 (s, 2H), 6.61 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.81 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.24 (m, 5H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 23.7, 36.5, 46.6, 48.3, 50.3, 56.5, 110.6, 117.6, 123.3, 127.2, 127.8, 129.4, 129.4, 129.9, 129.9, 138.5, 140.9, 147.4, 181.6。ESI-MS 计算 $C_{19}H_{23}N_2O_2S$ (M+H) 343.1480，实测值 343.1461。

Res-2-7. N-[2-(3-氯苯基)乙基]-5,6-二羟基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。 产率: 61%。^{1}H-NMR (CD_3OD 300 MHz) δ 2.84 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.94 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 3.83 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 3.91 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 4.76 (s, 2H), 6.49 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.66 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.20 (m, 4H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 75 MHz) δ 23.7, 36.0, 46.7, 47.8, 50.3, 114.3, 118.0, 123.7, 126.3, 127.3, 128.4, 130.0, 130.9, 135.1, 143.2, 143.5, 144.7, 181.7。ESI-MS 计算 $C_{18}H_{20}ClN_2O_2S$ (M+H) 363.0934，实测值 363.0936。

Res-2-13. N-(3-氯苄基)-5,6-二羟基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。 产率: 33%。^{1}H-NMR (CD_3OD 300 MHz) δ 2.87 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.98 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.51 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.67 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.24 (m, 4H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 75 MHz) δ 23.8, 47.0, 49.3, 50.6, 114.3, 118.1,

123.7, 126.2, 126.8, 127.8, 128.9, 130.8, 135.1, 143.3, 143.5, 144.7, 182.4。ESI-MS 计算 $C_{17}H_{18}ClN_2O_2S$ (M+H) 349.0777，实测值 349.0787。

Res-2-15. 5,6-二羟基-N-(3-苯基丙基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。 产率: 16%。^{1}H-NMR (CD_3OD 300 MHz) δ 1.98 (m, 2H), 2.65 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 2.84 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.68 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 3.88 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.50 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.66 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.20 (m, 5H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 75 MHz) δ 23.8, 32.2, 34.4, 46.6, 46.7, 50.2, 114.3, 118.0, 123.7, 126.3, 126.8, 129.3, 129.3, 129.4, 129.4, 143.3, 143.4, 144.7, 181.6。ESI-MS 计算 $C_{19}H_{23}N_2O_2S$ (M+H) 343.1480，实测值 343.1489。

Res-2-17. 5,6-二羟基-N-[2-(4-硝基苯基)乙基]-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。 产率: 17%。^{1}H-NMR (CD_3OD 300 MHz) δ 2.84 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.09 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 3.90 (m, 4H), 4.75 (s, 2H), 6.47 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.66 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.45 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 8.12 (d, *J*=8.8 Hz, 2H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 75 MHz) δ 23.7, 36.2, 46.7, 47.3, 50.3, 114.2, 118.0, 123.7, 124.5, 124.5, 126.2, 131.1, 131.1, 143.5, 144.7, 147.9, 149.0, 181.8。ESI-MS 计算 $C_{18}H_{20}N_3O_4S$ (M+H) 374.1174，实测值 374.1175。

Res-2-19. 5,6-二羟基-N-[2-(4-甲氧基苯基)乙基]-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。 产率: 19%。^{1}H-NMR (CD_3OD 300 MHz) δ 2.86 (m, 4H), 3.75 (s, 3H) 3.80 (m, 2H), 3.91 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 4.76 (s, 2H), 6.49 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.66 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.81 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.13 (d, *J*=8.7 Hz, 2H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 75 MHz) δ 23.7, 35.5, 46.6, 48.4, 50.2, 55.6, 114.2, 114.8, 114.8, 118.0, 123.7, 125.0, 126.3, 130.8, 130.8, 132.8, 144.7, 145.5, 181.6。ESI-MS 计算 $C_{19}H_{23}N_2O_3S$ (M+H) 359.1429，实测值 359.1431。

Res-2-29by. N-[2-(4-氯苯基)乙基]-5-羟基-6-甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。 产率: 17%。^{1}H-NMR (CD_3OD 300 MHz) δ 2.85 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.94 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.93 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 4.80 (s, 2H), 6.60 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.81 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.22 (m, 4H)。^{13}C-

NMR (CD_3OD 75 MHz) δ 23.6, 35.7, 46.6, 47.9, 50.3, 56.5, 110.6, 117.7, 123.2, 127.7, 129.4, 129.4, 131.6, 131.6, 133.3, 139.7, 144.6, 147.3, 181.9。ESI-MS 计算 $C_{19}H_{22}ClN_2O_2S$ (M+H) 377.1090，实测值 377.1076。

*Res-2-31.N-[2-(4-溴苯基)乙基]-5,6-二羟基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-*碳硫代酰胺。产率: 34%。^{1}H-NMR (CD_3OD 300 MHz) δ 2.84 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.91 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 3.82 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 3.91 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 4.75 (s, 2H), 6.48 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.67 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.13 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.38 (d, *J*=8.3 Hz, 2H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 75 MHz) δ 23.7, 35.7, 46.6, 47.8, 50.3, 114.2, 118.0, 120.9, 123.7, 126.3, 131.9, 131.9, 132.4, 132.4, 140.1, 143.5, 144.7, 181.6。ESI-MS 计算 $C_{18}H_{20}BrN_2O_2S$ (M+H) 407.0429，实测值 407.0435。

*Res-2-31by. N-[2-(4-溴苯基)乙基]-5-羟基-6-甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。*产率: 15%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 2.88 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.92 (t, J=7.6 Hz, 2H), 3.83 (t, J=7.6 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.91 (t, J=6.0 Hz, 2H), 4.79 (s, 2H), 6.62 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.78 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, J=8.4 Hz, 2H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 23.3, 35.5, 46.2, 47.5, 49.9, 56.4, 110.3, 117.5, 120.6, 122.9, 127.3, 131.5, 131.5, 132.1, 132.1, 139.4, 144.0, 146.9, 181.3。ESI-MS 计算 $C_{19}H_{21}BrN_2NaO_2S$ (M+Na) 443.0405，实测值 443.0436。

*Res-2-41. 5,6-二羟基-N-[4-(三氟甲基)苄基]-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。*产率: 22%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 2.89 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 4.00 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 6.52 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.67 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.49 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.58 (d, *J*=8.1 Hz, 2H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 23.8, 47.0, 49.4, 50.6, 114.3, 118.1, 123.7, 125.8 (q, J_F=202 Hz), 126.1 (q, J_F=4 Hz), 126.1 (q, J_F=4 Hz), 126.3, 128.8, 128.8, 129.9 (q, J_F=24 Hz), 143.5, 144.8, 145.6, 182.6。ESI-MS 计算 $C_{18}H_{18}F_3N_2O_2S$ (M+H) 383.1072，实测值 383.1041。

*Res-2-43. N-[2-(4-氟苯基)乙基]-5,6-二羟基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。*产率: 22%。^{1}H-NMR (CD_3OD 300 MHz) δ 2.84 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.92 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 3.81 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 3.91 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 4.76 (s, 2H), 6.49 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.67 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.97 (m, 2H), 7.21 (m, 2H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 75 MHz) δ 23.7, 35.6, 46.6, 48.2, 50.3, 114.2, 115.9 (d, J_F=21 Hz), 115.9 (d, J_F=21 Hz), 118.0, 123.7, 126.3, 131.5 (d, J_F=10 Hz), 131.5 (d, J_F=10 Hz), 136.7 (d, J_F=3 Hz), 143.5, 144.7, 162.9 (d, J_F=241 Hz), 181.6。ESI-MS 计算 $C_{18}H_{20}FN_2O_2S$ (M+H) 347.1229，实测值 347.1221。

Res-2-43by. N-[2-(4-氟苯基)乙基]-5-羟基-6-甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。 产率: 9%. ^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 2.86 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.94 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 3.82 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.94 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 4.81 (s, 2H), 6.62 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.82 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.99 (m, 2H), 7.23 (m, 2H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 23.7, 35.6, 46.6, 48.2, 50.3, 56.5, 110.7, 115.9 (d, J_F=21 Hz), 115.9 (d, J_F=21 Hz), 117.7, 123.3, 127.8, 131.6 (d, J_F=8 Hz), 131.6 (d, J_F=8 Hz), 136.8, 144.7, 147.4, 162.8 (d, J_F=241 Hz), 181.9。ESI-MS 计算 $C_{19}H_{22}FN_2O_2S$ (M+H) 361.1386，实测值 361.1379。

*Res-2-47. N-[2-(1,1'-联苯-4-基)乙基]-5,6-二羟基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。*产率: 18%。^{1}H-NMR (CD_3OD 300 MHz) δ 2.87 (t, J=5.9 Hz, 2H), 2.99 (t, J=7.5 Hz, 2H), 3.90 (m, 4H), 4.77 (s, 2H), 6.59 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.67 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.40 (m, 2H), 7.53 (m, 4H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 75 MHz) δ 23.4, 35.8, 46.6, 47.8, 49.9, 114.0, 117.9, 123.4, 125.9, 127.5, 127.5, 127.7, 127.7, 129.4, 129.4, 130.1, 130.1, 139.4, 140.0, 140.3, 141.8, 144.2, 154.0, 181.1。ESI-MS 计算 $C_{24}H_{24}N_2O_2S$ (M+H) 405.1636，实测值 405.1645。

*Res-2-47by. N-[2-(1,1'-联苯-4-基)乙基]-5-羟基-6-甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。*产率: 14%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 2.87 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.00 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.88 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 3.96 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 4.81 (s, 2H), 6.61 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.80 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.32 (m, 3H),

7.42 (t, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.52 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.58 (d, *J*=7.8 Hz, 2H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 23.7, 36.0, 46.6, 48.1, 50.3, 56.5, 110.7, 117.7, 123.3, 127.8, 127.9, 127.9, 128.0, 128.0, 128.1, 129.8, 129.8, 130.5, 130.5, 140.1, 140.5, 142.4, 144.6, 147.4, 181.9。ESI-MS 计算 $C_{25}H_{26}N_2NaO_2S$ (M+Na) 441.1613，实测值 441.1619。

*Res-2-49. N-[2-(3,4-二氯苯基)乙基]-5,6-二羟基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。*产率: 21%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 2.84 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.94 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 3.83 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 3.99 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 4.76 (s, 2H), 6.49 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.66 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J*=8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.38 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.40 (d, *J*=1.9 Hz, 1H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 23.8, 35.5, 46.7, 47.5, 50.3, 114.3, 118.0, 123.3, 126.3, 130.0, 131.0, 131.4, 132.0, 133.0, 141.8, 143.5, 144.7, 181.8。ESI-MS 计算 $C_{18}H_{18}Cl_2N_2O_2S$ (M+H) 397.0544，实测值 397.0579。

*Res-2-49by. N-[2-(3,4-二氯苯基)乙基]-5-羟基-6-甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。*产率: 30%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 2.85 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.97 (t, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.83 (t, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H) 3.92 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 4.80 (s, 2H), 6.60 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.80 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.14 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.38 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 23.7, 35.4, 46.6, 47.5, 50.3, 56.6, 110.7, 117.7, 123.2, 127.7, 130.0, 131.0, 131.4, 132.0, 133.1, 141.8, 144.6, 147.4, 181.9。ESI-MS 计算 $C_{19}H_{21}Cl_2N_2O_2S$ (M+H) 411.0701，实测值 411.0718。

*Res-2-57. N-[2-(4-叔丁基苯基)乙基]-5,6-二羟基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。*产率: 12%。^{1}H-NMR (CD_3OD 300 MHz) δ 1.29 (s, 9H), 2.84 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.91 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 3.82 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 3.93 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 4.75 (s, 2H), 6.49 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.67 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.14 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.30 (d, *J*=8.3 Hz, 2H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 75 MHz) δ 23.7, 31.8, 31.8, 31.8, 35.2, 35.9, 46.6, 48.3, 50.2, 114.2, 118.0, 123.7, 126.2, 126.3, 126.3, 129.6, 129.6,

137.8, 143.5, 144.7, 150.1, 181.6。ESI-MS 计算 $C_{22}H_{29}N_2O_2S$ (M+H) 385.1949，实测值 385.1905。

*Res-2-59. N-[2-(4-叔丁基苯基)乙基]-7,8-二羟基-1,3,4,5-四氢-2H-2-苯并氮杂萘-2-碳硫代酰胺。*产率: 72%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 1.28 (s, 9H), 1.72 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.83 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 3.74 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 4.00 (bs, 2H), 4.66 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.07 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.28 (d, *J*=8.3 Hz, 2H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 28.8, 31.8, 31.8, 31.8, 34.7, 35.2, 35.8, 48.2, 54.5, 55.3, 118.2, 118.4, 126.3, 126.31, 128.5, 129.6, 129.6, 134.1, 137.6, 143.7, 145.3, 150.1, 181.1。ESI-MS 计算 $C_{23}H_{31}N_2O_2S$ (M+H) 399.2107，实测值 399.2108。

*Res-2-73. N-[2-(4-氯苯基)乙基]-6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。*产率: 83%。^{1}H-NMR (CD_3OD 3.31ppm) δ 2.83 (t, *J*=5.8 Hz, 2H), 2.95 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.84 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 3.96 (t, *J*=5.8 Hz, 2H), 4.79 (s, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.23 (m, 4H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 29.1, 35.7, 47.0, 47.9, 50.3, 56.5, 56.6, 111.0, 112.8, 126.6, 128.7, 129.4, 129.4, 131.6, 131.6, 133.0, 139.7, 149.2, 149.5, 182.1。ESI-MS 计算 $C_{20}H_{24}ClN_2O_2S$ (M+H) 391.1247，实测值 391.1251。

*Res-2-75. N-[2-(4-氯苯基)乙基]-7-羟基-1,3,4,5-四氢-2H-2-苯并氮杂萘-2-碳硫代酰胺。*产率: 63%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 1.77 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.85 (t, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.75 (t, *J*=7.0 Hz, 2H), 4.07 (bs, 2H), 4.70 (s, 2H), 6.50 (dd, *J*=8.1, 2.5 Hz, 1H), 6.61, (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.06 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.10 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.22 (d, *J*=8.4 Hz, 2H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 28.6, 35.6, 36.7, 47.8, 49.6, 54.5, 113.1, 117.8, 128.5, 129.4, 129.4, 131.5, 131.5, 131.6, 132.9, 139.5, 144.3, 158.1, 181.2。ESI-MS 计算 $C_{19}H_{22}ClN_2OS$ (M+H) 361.1141，实测值 361.1118。

*Res-2-77. N-[2-(4-氯苯基)乙基]-7-甲氧基-1,3,4,5-四氢-2H-2-苯并氮杂萘-2-碳硫代酰胺。*产率: 87%。^{1}H-NMR ($(CD_3)_2SO$ 400 MHz) δ 1.70 (m, 2H), 2.80

(t, *J*=7.5 Hz, 2H), 2.89 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.04 (bs, 2H), 4.77 (s, 2H), 6.63 (dd, *J*= 8.2, 2.6 Hz, 1H), 6.76, (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 7.18 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.29 (d, *J*= 8.2 Hz, 1H), 7.31 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.45 (t, *J*=5.1 Hz, 1H)。^{13}C-NMR ($(CD_3)_2SO$ 100 MHz) δ 27.3, 34.0, 34.4, 46.5, 52.2, 53.4, 54.9, 109.9, 115.5, 128.21, 128.21, 129.2, 130.5, 130.5, 130.6, 130.7, 138.5, 143.2, 158.4, 179.4。ESI-MS 计算 $C_{20}H_{24}ClN_2OS$ (M+H) 375.1298，实测值 375.1323。

*Res-2-79. N-[2-(4-氯苯基)乙基]-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-2H-2-苯并氮杂䓬-2-碳硫代酰胺。*产率: 26%。^{1}H-NMR ($(CD_3)_2SO$ 400 MHz) δ 1.69 (m, 2H), 2.78 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 2.85 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.72 (s, 3H) 4.07 (bs, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.14 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.29 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.51 (t, *J*=5.1 Hz, 1H)。^{13}C-NMR ($(CD_3)_2SO$ 100 MHz) δ 27.3, 33.7, 34.2, 46.6, 53.7, 54.6, 55.5, 55.7, 113.9, 114.4, 125.0, 128.2, 128.2, 130.4, 130.4, 130.6, 134.0, 138.5, 145.9, 162.3, 179.7。ESI-MS 计算 $C_{21}H_{26}ClN_2O_2S$ (M+H)405.1403，实测值 405.1426。

*Res-2-83. N-[2-(4-氯苯基)乙基]-8-羟基-1,3,4,5-四氢-2H-2-苯并氮杂䓬-2-碳硫代酰胺。*产率: 62%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 1.74 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 2.85 (t, *J*=7.4 Hz, 2H) 3.75 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 4.02 (bs, 2H), 4.78 (s, 2H), 6.60 (dd, *J*=8.1, 2.6 Hz, 1H), 6.82 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 6.96 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.10 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.19 (d, *J*=8.4 Hz, 2H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 28.7, 34.6, 35.6, 47.9, 54.5, 55.7, 115.0, 118.0, 129.4, 129.4, 131.5, 131.5, 131.7, 132.9, 133.4, 138.6, 139.5, 156.5, 181.4。ESI-MS 计算 $C_{19}H_{22}ClN_2OS$ (M+H) 361.1141，实测值 361.1155。

*Res-2-85. N-[2-(4-氯苯基)乙基]-8-甲氧基-1,3,4,5-四氢-2H-2-苯并氮杂䓬-2-碳硫代酰胺。*产率: 49%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 1.77 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.87 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.75 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.08 (bs, 2H), 4.80 (s, 2H), 6.72 (dd, *J*=8.3, 2.7 Hz, 1H), 6.92 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 7.07 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.08 (d, *J*= 8.5 Hz, 2H), 7.18 (d, *J*=8.5 Hz)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100

MHz) δ 27.5, 33.5, 34.4, 46.6, 53.7, 54,4, 54.5, 112.1, 115.7, 128.2, 128.2 130.3, 130.3, 130.5, 131.7, 133.5, 137.5, 138.3, 158.1, 180.3。ESI-MS 计算 $C_{20}H_{24}ClN_2OS$ (M+H) 375.1298，实测值 375.1334。

*Res-3-5. N-(3-氯苄基)-7,8-二羟基-1,3,4,5-四氢-2H-2-苯并氮杂萘-2-碳硫代酰胺。*产率: 40%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 1.83 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 4.13 (bs, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.06 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.16 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.19 (m, 2H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 28.9, 34.8, 49.2, 49.4, 55.0, 118.2, 118.5, 126.5, 127.7, 128.1, 128.7, 130.7, 134.2, 135.1, 143.2, 143.8, 145.4, 182.0。ESI-MS 计算 $C_{18}H_{20}ClN_2O_2S$ (M+H) 363.0934，实测值 363.0952。

*Res-3-6. 7,8-二羟基-N-[2-(4-硝基苯基)乙基]-1,3,4,5-四氢-2H-2-苯并氮杂萘-2-碳硫代酰胺。*产率: 45%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 1.72 (m, 2H), 2.76 (m, 2H), 3.00 (t, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.83 (t, *J*=7.0 Hz, 2H), 4.03 (bs, 2H), 4.66 (s, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.30 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 8.05 (d, *J*=8.3 Hz, 2H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 28.8, 34.9, 36.2, 47.2, 54.7, 55.0, 118.2, 118.3, 124.4, 124.4, 128.8, 131.0, 131.0, 134.2, 143.7, 145.3, 147.9, 148.9, 181.3。ESI-MS 计算 $C_{19}H_{22}N_3O_4S$ (M+H) 388.1331，实测值 388.1337。

*Res-3-8. 7,8-二羟基-N-(3-苯基丙基)-1,3,4,5-四氢-2H-2-苯并氮杂萘-2-碳硫代酰胺。*产率: 37%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 1.79 (m, 2H), 1.88 (dd, *J*=7.0 Hz, 7.0 Hz, 2H), 2.55 (t, *J*=7.0 Hz, 2H), 2.79 (m, 2H), 3.60 (t, *J*=7.0 Hz, 2H), 4.08 (bs, 2H), 4.65 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.13 (m, 3H), 7.24 (m, 2H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 28.9, 32.3, 34.2, 34.8, 46.6, 54.7, 54.7, 118.3, 118.3, 126.7, 128.8, 129.3, 129.3, 129.4, 129.4, 134.2, 143.3, 143.8, 145.4, 181.1。ESI-MS 计算 $C_{20}H_{25}N_2O_2S$ (M+H) 357.1636，实测值 357.1641。

*Res-3-14. N-[2-(3-氯苯基)乙基]-7,8-二羟基-1,3,4,5-四氢-2H-2-苯并氮杂萘-2-碳硫代酰胺。*产率: 66%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 1.76 (m, 2H),

2.76 (m, 2H), 2.87 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 3.75 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 4.01 (bs, 2H), 4.68 (s, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.05 (dd, *J*=7.1, 1.7 Hz, 1H), 7.18 (m, 3H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 28.8, 34.7, 36.0, 47.8, 54.3, 55.5, 118.2, 118.3, 127.3, 128.4, 128.6, 129.9, 130.9, 134.1, 135.1, 143.1, 143.7, 145.3, 181.2。ESI-MS 计算 $C_{19}H_{22}ClN_2O_2S$ (M+H) 377.1090，实测值 377.1063。

Res-3-15. N-[2-(2-氯苯基)乙基]-7,8-二羟基-1,3,4,5-四氢-2H-2-苯并氮杂䓬-2-碳硫代酰。 产率: 22%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 1.75 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 3.15 (t, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.80 (t, *J*=7.0 Hz, 2H), 4.02 (bs, 2H), 4.70 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.3 (m, 1H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 28.8, 33.9, 34.7, 46.2, 54.1, 55.2, 118.2, 118.3, 128.1, 129.0, 130.0, 130.3, 132.5, 132.7, 134.1, 138.3, 143.8, 145.3, 181.4。ESI-MS 计算 $C_{19}H_{22}ClN_2O_2S$ (M+H) 377.1090，实测值 377.1046。

Res-3-16. N-[2-(4-溴苯基)乙基]-7,8-二羟基-1,3,4,5-四氢-2H-2-苯并氮杂䓬-2-碳硫代酰胺。 产率: 32%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 1.74 (m, 2H), 2.76 (m, 2H), 2.84 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 3.75 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 4.02 (bs, 2H), 4.69 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.05 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.38 (d, *J*=8.3 Hz, 2H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 28.8, 34.8, 35.8, 47.8, 54.5, 55.6, 118.2, 118.4, 120.9, 128.8, 131.9, 131.9, 132.4, 132.4, 134.1, 140.1, 143.7, 145.3, 181.2。ESI-MS 计算 $C_{19}H_{22}BrN_2O_2S$ (M+H) 421.0585，实测值 421.0535。

Res-3-21. N-[2-(4-氟苯基)乙基]-7,8-二羟基-1,3,4,5-四氢-2H-2-苯并氮杂䓬-2-碳硫代酰胺。 产率: 26.4%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 1.75 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 2.85 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 3.75 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 4.03 (bs, 2H), 4.68 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.95 (m, 2H), 7.13 (m, 2H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 28.8, 34.8, 35.5, 48.1, 54.3, 55.2, 116.0 (d, J_F=21 Hz), 116.0 (d, J_F=21 Hz), 118.2, 118.4, 128.8, 131.5 (d, J_F=8 Hz), 131.5 (d, J_F=8 Hz), 134.1, 136.6 (d, J_F=3 Hz), 143.8, 154.4, 163.0 (d, J_F=251 Hz), 181.2。ESI-MS 计算 $C_{19}H_{22}FN_2O_2S$ (M+H) 361.1386，实测值 361.1373。

*Res-3-22. 7,8-二羟基-N-[4-(三氟甲基)苄基]-1,3,4,5-四氢-2H-2-苯并氮杂䓬-2-碳硫代酰胺。*产率: 24%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 1.84 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 4.15 (bs, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.29 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.52 (d, *J*=8.0 Hz, 2H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 28.9, 34.9, 49.49, 55.01, 55.01, 118.3, 118.6, 125.9 (q, J_F=275 Hz), 126.06 (q, J_F=4 Hz), 126.06 (q, J_F=4 Hz), 128.6, 128.6, 128.7, 130.3 (q, J_F=120 Hz), 134.3, 143.8, 145.4, 145.4, 182.2。ESI-MS 计算 $C_{19}H_{20}F_3N_2O_2S$ (M+H) 397.1197，实测值 397.1193。

*Res-3-29. N-[2-(3,4-二氯苯基)乙基]-7,8-二羟基-1,3,4,5-四氢-2H-2-苯并氮杂䓬-2-碳硫代酰胺。*产率: 38%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 1.75 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 2.88 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.76 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.01 (bs, 2H), 4.70 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.02 (dd, *J*=8.2, 2.0 Hz, 2H), 7.32 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=2.0 Hz 1H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 28.8, 34.7, 35.4, 47.5, 54.1, 55.5, 118.2, 118.4, 128.8, 130.0, 130.9, 131.4, 132.0, 133.0, 134.1, 141.7, 143.7, 145.3, 181.3。ESI-MS 计算 $C_{19}H_{20}Cl_2N_2O_2SNa$ (M+Na) 433.0521，实测值 433.0545。

*Res-3-30. N-[2-(1,1'-联苯-4-基)乙基]-7,8-二羟基-1,3,4,5-四氢-2H-2-苯并氮杂䓬-2-碳硫代酰胺。*产率: 44%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 1.76 (m, 2H), 2.76 (m, 2H), 2.91 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 3.80 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 4.03 (bs, 2H), 4.70 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.23 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.29 (tt, *J*=7.3, 1.2 Hz, 1H), 7.42 (1, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.50 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.58 (dt, *J*=7.3, 1.2 Hz, 2H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 28.8, 34.7, 36.0, 48.2, 54.2, 55.1, 118.2, 118.4, 127.9, 127.9,128.0, 128.0, 128.1, 128.8, 129.8, 129.8, 130.4, 130.4, 134.1, 139.9, 140.4, 142.3, 143.8, 145.4, 181.2。ESI-MS 计算 $C_{25}H_{27}N_2O_2S$ (M+H) 419.1793，实测值 419.1818。

*Res-3-31. 7,8-二羟基-N-[2-(4-甲氧基苯基)乙基]-1,3,4,5-四氢-2H-2-苯并氮杂䓬-2-碳硫代酰胺。*产率: 48%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 1.75 (m, 2H),

2.77 (m, 2H), 2.79 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 3.72 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.03 (bs, 2H), 4.66 (s, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.79 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.05 (d, *J*=8.3 Hz, 2H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 28.8, 34.8, 35.5, 54.3, 55.1, 55.7, 58.3, 114.9, 114.9, 118.2, 118.3, 128.8, 130.8, 130.8, 132.7, 134.1, 143.8, 145.4, 159.6, 181.1。ESI-MS 计算 $C_{20}H_{25}N_2O_3S$ (M+H) 373.1586，实测值 373.1554。

*Res-3-73. N-[2-(4-氯苯基)乙基]-7-羟基-1,2,4,5-四氢-3H-3-苯并氮杂䓬-3-碳硫代酰胺。*产率: 72%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 2.83 (m, 4H), 2.92 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 3.81 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 3.89 (t, *J*=4.6 Hz, 2H), 3.95 (t, *J*=4.6 Hz, 2H), 6.54 (dd, *J*=8.1, 2.5 Hz, 1H), 6.57 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 6.91 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.18 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.24 (d, *J*=8.5 Hz, 2H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 35.7, 36.3, 37.4, 48.0, 51.5, 51.9, 113.9, 117.9, 129.4, 129.4, 131.6, 131.6, 132.0, 132.0, 133.0, 139.7, 142.4, 156.8, 181.6。ESI-MS 计算 $C_{19}H_{22}ClN_2OS$ (M+H) 361.1141，实测值 361.1148。

*Res 3-77. N-[2-(4-氯苯基)乙基]-7,8-二羟基-1,3,4,5-四氢-2H-2-苯并氮杂䓬-2-羧酰胺。*产率: 29%。^{1}H-NMR (CD_3OD 3.31 ppm): 1.46 (m, 2H), 2.50 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 2.60 (m, 2H), 3.12 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 3.40 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 6.43 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.83 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.99 (d, *J*=8.4 Hz, 2H)。^{13}C-NMR (CD_3OD, 49.0 ppm) δ 24.4, 34.3, 35.6, 41.9, 49.9, 51.2, 116.8, 117.1, 128.2, 128.2, 128.4, 130.3, 130.3, 131.7, 133.3, 138.5, 142.5, 143.8, 158.3。HRMS (ES+) 计算 $C_{19}H_{21}ClN_2O_3$ (M^+) 360.1241，实测值 360.1241。

Res 3-85. 2-[4-(4-氯苯基)丁酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂䓬-7,8-二醇。产率: 19%。^{1}H-NMR ($CDCl_3$ 7.27 ppm): δ 1.74 (m, 2H), 1.91 (m,2H), 2.31 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 2.59 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 2.90 (m, 2H), 3.69 (bs, 2H), 4.48 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 7.03 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.20 (d, *J*=8.3 Hz, 2H)。^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 77.0 ppm) δ 26.3, 29.6, 32.2, 34.4, 34.5, 51.0, 52.5, 116.0, 117.0, 128.4, 128.4, 129.1, 129.7, 129.7, 132.5, 132.8, 139.8, 142.0, 143.6, 172.5。ESI-MS 计算 $C_{20}H_{23}ClN_2O_3$ (M+H) 360.1366，实测值 360.1375。

*Res-4-11. 5-氯-N-[2-(4-氯苯基)乙基]-6,7-二羟基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。*产率: 24%。^{1}H-NMR (*CD_3OD* 400 MHz) δ 2.81 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.93 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 3.82 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 3.95 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 4.77 (s, 2H), 6.55 (s, 1H), 7.23 (m, 4H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 26.9, 35.6, 46.5, 47.9, 50.3, 112.2, 121.2, 125.0, 126.4, 129.4, 129.4, 131.5, 131.5, 133.0, 139.6, 142.1, 146.0, 182.0。ESI-MS 计算 $C_{18}H_{19}Cl_2N_2O_2S$ (M+H) 397.0544，实测值 397.0585。

*Res-4-33. N-[2-(4-氯苯基)乙基]-6-羟基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。*产率: 74%。^{1}H-NMR (CD_3OD 300 MHz) δ 2.82 (t, *J*=5.9 Hz, 2H), 2.92 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 3.83 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 3.89 (t, *J*=5.9 Hz, 2H), 4.73 (s, 2H), 6.64 (m, 2H), 6.95 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.19 (m, 4H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 75 MHz) δ 29.5, 35.3, 46.3, 47.4, 49.4, 114.3, 114.9, 124.7, 127.9, 129.0, 129.0, 130.8, 130.8, 132.5, 137.2, 138.6, 156.5, 181.0。ESI-MS 计算 $C_{18}H_{20}ClN_2OS$ (M+H) 347.0985，实测值 347.0988。

*Res-4-47. 5-氯-N-[2-(4-氯苯基)乙基]-6-羟基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。*产率: 80%。^{1}H-NMR (CD_3OD 300 MHz) δ 2.92 (t, *J*=5.9 Hz, 2H), 2.94 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 3.83 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 3.99 (t, *J*=5.9 Hz, 2H), 4.81 (s, 2H), 6.82 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.93 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.23 (m, 4H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 75 MHz) δ 27.6, 35.6, 46.2, 47.9, 50.2, 115.5, 121.7, 126.3, 127.1, 129.4, 129.4, 131.6, 131.6, 133.0, 135.2, 139.6, 153.2, 182.2。ESI-MS 计算 $C_{18}H_{19}Cl_2N_2OS$ (M+H) 381.0595，实测值 381.0626。

*Res-4-61. N-[2-(4-氯苯基)乙基]-7-羟基-3,4-二氢-异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。*产率: 22%。^{1}H-NMR (CD_3OD 300 MHz) δ 2.80 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.93 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 3.84 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 3.89 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 4.80 (s, 2H), 6.61 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.66 (dd, *J*=8.2, 2.4 Hz, 1H), 6.99 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.21 (m, 4H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 75 MHz) δ 28.5, 35.3, 46.6, 47.5, 50.2, 113.3, 114.8,

126.7, 129.0, 129.0, 129.5, 130.9, 130.9, 132.6, 134.8, 138.6, 156.1, 181.1。ESI-MS 计算 $C_{18}H_{20}ClN_2OS$ (M+H) 347.0985，实测值 347.1000。

Res-4-77-1. 8-氯-N-[2-(4-氯苯基)乙基]-7-羟基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。产率: 53%。^{1}H-NMR ($CDCl_3$ 300 MHz) δ 2.74 (t, *J*=5.7 Hz, 2H), 2.89 (t, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.11, (bs, 2H), 3.85 (t, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.93 (t, *J*=5.7 Hz, 2H), 4.66 (s, 2H), 6.76 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.86 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.11 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.20 (d, *J*=8.4 Hz, 2H)。^{13}C-NMR ($CDCl_3$ 75 MHz) δ 27.9, 34.5, 45.7, 46.7, 47.4, 114.1, 117.9, 127.2, 127.5, 128.6, 128.6, 130.1, 130.1, 130.6, 132.2, 137.5, 150.8, 181.2。ESI-MS 计算 $C_{18}H_{19}Cl_2N_2OS$ (M+H) 381.0595，实测值 381.0612。

Res-4-77-2. 6-氯-N-[2-(4-氯苯基)乙基]-7-羟基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。产率: 55%。^{1}H-NMR ($CDCl_3$ 300 MHz) δ 2.77 (t, *J*=5.9 Hz, 2H), 2.84 (bs, 2H), 2.92 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.77 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.87 (t, *J*=5.9 Hz, 2H), 4.76 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.14 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.24 (d, *J*=8.4 Hz, 2H)。^{13}C-NMR ($CDCl_3$ 75 MHz) δ 27.6, 34.6, 45.3, 46.7, 49.0, 114.0, 118.9, 127.3, 128.5, 128.6, 128.6, 130.1, 130.1, 132.2, 132.8, 137.5, 150.8, 180.9。ESI-MS 计算 $C_{18}H_{19}Cl_2N_2OS$ (M+H) 381.0595，实测值 381.0616。

Res-4-79. 6,7-二羟基-N-[4-(三氟甲基)苄基]-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。产率: 54%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 2.79 (t, *J*=5.8 Hz, 2H), 4.00 (t, *J*=5.8 Hz, 2H), 4.82 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.51 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.61 (d, *J*=8.2 Hz, 2H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 29.1, 47.5, 49.4, 50.4, 114.0, 115.7, 125.4, 126.0 (q, J_F=269 Hz), 126.1 (q, J_F=4 Hz), 126.1 (q, J_F=4 Hz), 127.6, 128.8, 128.8, 129.9 (q, J_F=32 Hz), 145.1, 145.5, 145.6, 182.7。ESI-MS 计算 $C_{18}H_{18}F_3N_2O_2S$ (M+H) 383.1041，实测值 383.1076。

Res-4-81. N-[2-(3,4-二氯苯基)乙基]-6,7-二羟基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。产率: 37%。^{1}H-NMR (CD_3OD 300 MHz) δ 2.74 (t, *J*=5.9 Hz, 2H), 2.95 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 3.83 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 3.90 (t, *J*=5.9 Hz, 2H), 4.71 (s, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.16 (dd, *J*=8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J*=8.2 Hz, 1H),

7.41 (d, *J*=2.0 Hz, 1H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 75 MHz) δ 27.8, 34.3, 46.0, 46.4, 49.0, 112.7, 114.5, 124.2, 126.3, 128.8, 129.8, 130.2, 130.8, 131.9, 140.6, 143.9, 144.2, 180.7。ESI-MS 计算 $C_{18}H_{19}Cl_2N_2O_2S$ (M+H) 397.0544，实测值 397.0533。

*Res-4-93. 6,8-二氯-N-[2-(4-氯苯基)乙基]-7-羟基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。*产率: 56%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 2.78 (t, *J*=5.7 Hz, 2H), 2.94 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 3.84 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 3.93 (t, *J*=5.7 Hz, 2H), 4.89 (s, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.22 (m, 4H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 28.6, 35.6, 46.1, 48.0, 49.5, 121.1, 121.5, 128.7, 129.3, 129.4, 129.4, 131.5, 131.5, 132.0, 133.0, 139.5, 139.6, 148.9, 182.8。ESI-MS 计算 $C_{18}H_{18}Cl_3N_2O_2S$ (M+H) 415.0205，实测值 415.0214。

*Res-4-95. 5,8-二氯-N-[2-(4-氯苯基)乙基]-6,7-二羟基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。*产率: 51%。浅黄色固体，熔点: 83-86°C，^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 2.77 (t, *J*=5.8 Hz, 2H), 2.93 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 3.82 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 3.95 (t, *J*=5.8 Hz, 2H), 4.85 (s, 2H), 7.20 (m, 4H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 27.1, 35.5, 45.8, 47.9, 49.3, 118.4, 120.2, 124.2, 125.8, 129.4, 129.4, 131.5, 131.5, 133.0, 139.5, 142.6, 142.9, 182.5。ESI-MS 计算 $C_{18}H_{18}Cl_3N_2OS$ (M+H) 431.0154，实测值 431.0210。

*Res-5-7. N-[2-(4-氯苯基)乙基]-5-羟基-3,4-二氢-异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。*产率: 65%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 2.81 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.94 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 3.83 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 3.96 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 4.84 (s, 2H), 6.62 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.67 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.01 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.23 (m, 4H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 23.6, 35.7, 46.6, 47.9, 50.7, 113.8, 118.3, 123.1, 128.0, 129.4, 129.4, 131.5, 131.5, 133.0, 135.8, 139.6, 155.8, 182.0。ESI-MS 计算 $C_{18}H_{20}ClN_2OS$ (M+H) 347.0985，实测值 347.1006。

*Res-5-19. 8-氯-N-[2-(4-氯苯基)乙基]-7-羟基-1,3,4,5-四氢-2H-2-苯并氮杂䓬-2-碳硫代酰胺。*产率: 38%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 1.75 (m, 2H), 2.84 (m, 4H), 3.75 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.02 (bs, 2H), 4.73 (s, 2H), 6.73 (s, 1H), 7.08

(d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.19 (d, *J*=8.1 Hz, 2H). 7.29 (s, 1H)。^{13}C-NMR (CD_3OD, 100 MHz) δ 28.5, 35.3, 35.6, 47.8, 49.7, 54.5, 118.1, 119.0, 129.4, 129.4, 130.1, 131.5, 131.5, 132.0, 132.9, 139.4, 142.0, 153.4, 181.3。ESI-MS 计算 $C_{19}H_{21}Cl_2N_2OS$ (M+H) 395.0751，实测值 395.0804。

Res-5-21. 6,8-二氯-N-[2-(4-氯苯基)乙基]-7-羟基-1,3,4,5-四氢-2H-2-苯并氮杂䓬-2-碳硫代酰胺。产率: 71%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 1.78 (m, 2H), 2.85 (t, *J*=7.3 Hz, 2H) 3.13 (m, 2H), 3.75 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 3.97 (bs, 2H), 4.83 (s, 2H), 7.09 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.21 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 27.2, 30.6, 35.5, 47.8, 53.23, 54.68, 119.5, 123.5, 129.4, 129.4, 130.3, 131.0, 131.5, 131.5, 133.0, 139.5, 139.9, 150.0, 181.7。ESI-MS 计算 $C_{19}H_{19}Cl_3N_2OSNa$ (M+Na) 451.0182，实测值 451.0182。

Res-5-32. 6,9-二氯-N-[2-(4-氯苯基)乙基]-7,8-二羟基-1,3,4,5-四氢-2H-2-苯并氮杂䓬-2-碳硫代酰胺。产率: 44%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 1.82 (m, 2H), 2.88 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.06 (m, 2H), 3.82 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.07 (bs, 2H), 4.92 (s, 2H), 7.14 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.23 (d, *J*=8.4 Hz, 2H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 27.2, 29.9, 35.5, 47.9, 51.1, 53.1, 120.2, 121.3, 126.3, 129.5, 129.5, 131.5, 131.5, 131.8, 133.1, 139.4, 142.1, 143.7, 181.7。ESI-MS 计算 $C_{19}H_{20}Cl_3N_2O_2S$ (M+H) 445.0311，实测值 445.0313。

Res-5-33A. 6-氯-N-[2-(4-氯苯基)乙基]-7-羟基-8-甲氧基-1,3,4,5-四氢-2H-2-苯并氮杂䓬-2-碳硫代酰胺。产率: 31%。^{1}H-NMR (CD_3OD 500 MHz) δ 1.77 (m, 2H), 2.87 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 3.09 (m, 2H), 3.77 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.98 (bs, 2H), 4.83 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.06 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.20 (d, *J*=8.4 Hz, 2H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 125 MHz) δ 26.3, 28.5, 34.4, 46.6, 52.1, 54.3, 55.6, 112.0, 120.5, 128.2, 128.2, 128.2, 130.3, 130.3, 131.2, 131.8, 138.4, 142.3, 145.7, 180.3。ESI-MS 计算 $C_{20}H_{23}Cl_2N_2O_2S$ (M+H) 425.0857，实测值 425.0874。

Res-5-33B. 6-氯-N-[2-(4-氯苯基)乙基]-7,8-二羟基-1,3,4,5-四氢-2H-2-苯并氮杂䓬-2-碳硫代酰胺。产率: 31%。^{1}H-NMR (CD_3OD 500 MHz) δ 1.75 (m, 2H),

2.87 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 3.03 (m, 2H), 3.75 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 4.93 (bs, 2H), 4.77 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 7.01 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.21 (d, *J*=8.4 Hz, 2H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 125 MHz) δ 27.6, 29.6, 35.6, 47.8, 52.8, 55.5, 116.8, 122.1, 129.4, 129.4, 129.6, 130.7, 131.6, 131.6, 133.0, 139.6, 142.3, 144.7, 181.4。ESI-MS 计算 $C_{19}H_{19}Cl_2N_2O_2S$ (M-H) 409.0545，实测值 409.0557。

*Res-5-34. 9-氯-N-[2-(4-氯苯基)乙基]-7,8-二羟基-1,3,4,5-四氢-2H-2-苯并氮杂䓬-2-碳硫代酰胺。*产率: 48%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 1.80 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.87 (t, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.82 (t, *J*=7.0 Hz, 2H), 4.21 (bs, 2H), 4.80 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 7.13 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.22 (d, *J*=8.4 Hz, 2H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 28.7, 35.5, 35.5, 47.9, 50.7, 55.4, 116.8, 121.1, 125.4, 129.5, 129.5, 131.5, 131.5, 133.1, 135.2, 139.4, 141,0, 146.6, 181.3。ESI-MS 计算 $C_{19}H_{21}Cl_2N_2O_2S$ (M+H) 411.0701，实测值 411.0674。

*Res-5-48B. 6-氯-N-[2-(4-氯苯基)乙基]-7-羟基-1,2,4,5-四氢-3H-3-苯并氮杂䓬-3-碳硫代酰胺。*产率: 12%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 2.90 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 2.96 (t, *J*=5.5 Hz, 2H), 3.20 (t, *J*=5.5 Hz, 2H), 3.78 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 3.89 (t, *J*=5.5 Hz, 2H), 4.04 (t, *J*=5.5 Hz, 2H), 6.70 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.89 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.16 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.24 (d, *J*=8.4 Hz, 2H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 32.6, 35.6, 35.8, 48.0, 49.7, 51.1, 114.8, 114.8, 129.5, 129.5, 129.9, 131.6, 131.6, 133.0, 133.1, 139.1, 139.7, 153.1, 182.2。ESI-MS 计算 $C_{19}H_{21}Cl_2N_2OS$ (M+H) 395.0751，实测值 395.0769。

*Res-5-48C. 7-氯-N-[2-(4-氯苯基)乙基]-8-羟基-1,2,4,5-四氢-3H-3-苯并氮杂䓬-3-碳硫代酰胺。*产率: 28%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 2.82 (m, 4H), 2.92 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 3.80 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 3.89 (bs, 2H), 3.96 (bs, 2H), 6.69 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.16 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.24 (d, *J*=8.5 Hz, 2H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 35.6, 36.0, 36.8, 48.0, 51.3, 51.6, 118.7, 119.3, 129.4, 129.4, 131.6, 131.6, 132.0, 133.0, 133.4, 139.7, 141.3, 152.4, 181.8。ESI-MS 计算 $C_{19}H_{21}Cl_2N_2OS$ (M+H) 395.0751，实测值 395.0755。

Res-5-60B. 9-氯-N-[2-(4-氯苯基)乙基]-8-羟基-1,3,4,5-四氢-2H-2-苯并氮杂䓬-2-碳硫代酰胺。产率: 23%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 2.82 (m, 2H), 2.86 (m, 4H), 3.81 (t, *J*=7.1 Hz, 2H), 4.19 (bs, 2H), 4.94 (s, 2H), 6.75 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.94 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.12 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.21 (d, *J*=8.4 Hz, 2H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 28.5, 35.0, 35.4, 47.9, 51.4, 54.9, 116.1, 120.8, 129.5, 129.5, 130.3, 131.5, 131.5, 133.1, 135.1, 135.6, 139.3, 152.8, 181.6。ESI-MS 计算 $C_{19}H_{21}Cl_2N_2OS$ (M+H) 395.0751，实测值 395.0757。

Res-5-60C.7-氯-N-[2-(4-氯苯基)乙基]-8-羟基-1,3,4,5-四氢-2H-2-苯并氮杂䓬-2-碳硫代酰胺。产率: 23%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 1.74 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 3.86 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 3.74 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 3.95 (bs, 2H), 4.83 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.10 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.20 (d, *J*=8.4 Hz, 2H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 28.6, 34.5, 35.5, 47.8, 53.9, 55.6, 119.7, 119.9, 129.4, 129.4, 131.5, 131.6, 131.6, 132.9, 134.9, 137.9, 139.5, 151.9, 181.6。ESI-MS 计算 $C_{19}H_{21}Cl_2N_2OS$ (M+H) 395.0765，实测值 395.0765。

Res-5-61. 7,9-二氯-N-[2-(4-氯苯基)乙基]-8-羟基-1,3,4,5-四氢-2H-2-苯并氮杂䓬-2-碳硫代酰胺。产率: 42%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 2.89 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 2.95 (t, *J*=5.6 Hz, 2H), 3.17 (t, *J*=5.6 Hz, 2H), 3.77 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 3.86 (t, *J*=5.6 Hz, 2H), 4.40 (t, *J*=5.6 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.16 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.23 (d, *J*=8.4 Hz, 2H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 32.2, 35.6, 35.6, 48.0, 49.7, 50.7, 120.8, 123.8, 129.4, 129.4, 130.1, 131.5, 131.5, 133.0, 133.7, 137.9, 139.7, 149.1, 182.3。ESI-MS 计算 $C_{19}H_{19}Cl_3N_2OSNa$ (M+Na) 451.0182，实测值 451.0228。

Res-5-89. 6-氯-N-[2-(4-氯苯基)乙基]-7-羟基-1,3,4,5-四氢-2H-2-苯并氮杂䓬-2-碳硫代酰胺。产率: 36%。^{1}H-NMR (CD_3OD 300 MHz) δ 1.78 (bs, 2H), 2.86 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 3.12 (bs, 2H), 3.75 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 3.97 (bs, 2H), 4.77 (s, 2H), 6.66 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.08 (m, 3H), 7.21 (d, *J*=7.4 Hz, 2H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 75 MHz) δ 27.2, 30.2, 35.5, 47.7, 53.0, 55.0, 114.0, 121.9, 129.4, 129.4,

129.6, 129.9, 131.5, 131.5, 133.0, 139.5, 140.9, 154.0, 181.3。ESI-MS 计算 $C_{19}H_{21}Cl_2N_2OS$ (M+H) 395.0752，实测值 395.0749。

Res-6-23. N-[2-(4-氯苯基)乙基]-8-羟基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。 产率: 55%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 2.74 (t, *J*=5.7 Hz, 2H), 2.85 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 3.75 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 3.94 (t, *J*=5.7 Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 6.55 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.56 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.92 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.14 (m, 4H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 29.7, 35.8, 46.1, 47.0, 48.0, 113.2, 120.2, 120.9, 128.3, 129.4, 129.4, 131.6, 131.6, 133.0, 137.6, 139.7, 154.9, 182.3。ESI-MS 计算 $C_{18}H_{20}ClN_2OS$ (M+H) 347.0985，实测值 347.0993。

Res-6-27. 5,8-二氯-6,7-二羟基-N-[4-(三氟甲基)苄基]-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。 产率: 50%. ^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 2.78 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.97 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 7.41 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.51 (d, *J*=8.1 Hz, 2H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 27.3, 46.1, 49.6, 49.9, 118.5, 120.3, 125.8 (q, J_F=269 Hz), 125.9, 126.1 (q, J_F=4 Hz), 126.1 (q, J_F=4 Hz), 128.8, 128.8, 130.0 (q, J_F=32 Hz), 140.8, 142.7, 143.0, 145.5, 183.5。ESI-MS 计算 $C_{18}H_{16}Cl_2N_2O_2S$ (M+H) 451.0261，实测值 451.0365。

Res-6-91. 5,7-二氯-N-[2-(4-氯苯基)乙基)]-6-羟基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺: 58%。^{1}H-NMR (CD_3OD 300 MHz) δ 2.84 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.92 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 3.81 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 3.98 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 4.79 (s, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.17 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.22 (d, *J*=8.6 Hz, 2H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 75 MHz) δ 27.5, 35.6, 46.0, 47.9, 49.8, 121.1, 122.8, 126.6, 127.7, 129.4, 129.4, 131.5, 131.5, 133.0, 133.9, 139., 149.2, 182.2。ESI-MS 计算 $C_{18}H_{18}Cl_3N_2OS$ (M+H) 415.0205，实测值 415.0195。

Res-7-5. 6,9-氯-N-[2-(4-氯苯基)乙基]-7,8-二羟基-1,2,4,5-四氢-3H-3-苯并氮杂䓬-3-碳硫代酰胺。 产率: 24%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 2.85 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 3.21 (t, *J*=5.8 Hz, 4H), 3.74 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 3.95 (t, *J*=5.8 Hz, 4H), 7.14 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.24 (d, *J*=8.4 Hz, 2H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz)

δ 31.5, 31.5, 35.6, 48.0, 49.0, 49.0, 121.0, 121.0, 129.5, 129.5, 129.7, 129.7, 131.5, 131.5, 133.0, 139.7, 142.4, 142.4, 182.6。ESI-MS 计算 $C_{19}H_{20}Cl_3N_2O_2S$ (M+H) 445.0311，实测值 445.0282。

*Res-7-7. N-[2-(4-氯苯基)乙基]-7,8-二羟基-1,2,4,5-四氢-3H-3-苯并氮杂䓬-3-碳硫代酰胺。*产率: 60%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 2.76 (bs, 4H), 2.93 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 3.82 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 3.92 (bs, 4H), 6.55 (s, 2H), 7.19 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.27 (d, *J*=8.4 Hz, 2H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 35.7, 36.6, 36.6, 48.0, 51.9, 51.9, 118.5, 118.5, 129.4, 129.4, 131.6, 131.6, 132.4, 132.4, 133.0, 139.8, 144.2, 144.2, 181.5。ESI-MS 计算 $C_{19}H_{20}ClN_2O_2S$ (M-H) 475.0934，实测值 475.0931。

*Res-7-10. 6-氯-N-[2-(4-氯苯基)乙基]-7,8-二羟基-1,2,4,5-四氢-3H-3-苯并氮杂䓬-3-碳硫代酰胺。*产率: 20%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 2.90 (m, 4H), 3.10 (bs, 2H), 3.79 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 3.90 (bs, 2H), 3.98 (bs, 2H), 6.55 (s, 1H), 7.17 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.24 (d, *J*=8.4 Hz, 2H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 31.9, 35.6, 36.3, 48.0, 49.8, 51.2, 116.6, 122.4, 129.0, 129.4, 129.4, 131.6, 131.6, 132.7, 133.0, 139.7, 141.4, 145.2, 182.0。ESI-MS 计算 $C_{19}H_{21}Cl_2N_2O_2S$ (M+H) 411.0701，实测值 411.0694。

*Res-7-25. 5,8-二氯-6,7-二羟基-N-[2-(4-羟基苯基)乙基]-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。*产率: 20%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 2.80 (t, *J*=5.9 Hz, 2H), 2.84 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 3.78 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 3.96 (t, *J*=5.9 Hz, 2H), 4.87 (s, 2H), 6.69 (dd, *J*=6.5, 2.0 Hz, 2H), 7.03 (dd, *J*=6.5, 2.0 Hz, 2H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 27.2, 35.4, 45.8, 47.9, 49.3, 116.2, 116.2, 118.5, 120.3, 124.3, 125.9, 130.8, 130.8, 131.6, 142.7, 142.9, 156.8, 182.5。ESI-MS 计算 $C_{18}H_{19}Cl_2N_2O_3S$ (M+H) 413.0493，实测值 431.0503。

*Res-7-31. 5,8-二氯-6,7-二羟基-N-(2-吡啶-4-基乙基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。*产率: 13%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 2.79 (t, *J*=5.8 Hz, 2H), 3.03 (t, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.90 (t, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.97 (t, *J*=5.8 Hz, 2H), 4.85

(s, 2H), 7.30 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 8.38 (d, *J*=6.0 Hz, 2H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 27.1, 35.6, 45.9, 46.9, 49.3, 118.5, 120.3, 124.2, 125.9, 126.2, 126.2, 142.7, 143.03, 149.8, 149.8, 151.7, 182.8。ESI-MS 计算 $C_{17}H_{18}Cl_2N_3O_2S$ (M+H) 498.0497，实测值 498.0514。

*Res-7-33. 5,8-二氯-N-(3′,6′-二羟基-3-氧代-3H-螺[2-苯并呋喃-1,9′-呫吨(xanthen)]-5-基)-6,7-二羟基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。*产率: 51%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 2.96 (t, *J*=5.6 Hz, 2H), 4.19 (t, *J*=5.6 Hz, 2H), 5.04 (s, 2H), 6.54 (dd, *J*=8.7, 3.4 Hz, 2H), 6.67 (d, *J*=3.4 Hz, 2H), 6.69 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.13 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J*=8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.95 (d, *J*=1.7 Hz, 1H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 27.3, 47.0, 50.2, 103.5, 103.5, 111.7, 111.7, 113.9, 113.9, 118.4, 120.4, 121.8, 123.9, 125.4, 125.8, 129.3, 130.4, 130.4, 133.6, 142.9, 143.2, 144.1, 149.2, 154.4, 154.4, 161.9, 161.9, 171.3, 183.6。ESI-MS 计算 $C_{30}H_{21}Cl_2N_2O_7S$ (M+H) 623.0447，实测值 623.0457。

*Res-7-35. 5,8-二氯-6,7-二羟基-N-(2-吡啶-3-基乙基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。*产率: 39%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 2.77 (t, *J*=5.8 Hz, 2H), 3.01 (t, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.87 (t, *J*=7.1 Hz, 2H), 4.08 (t, *J*=5.8 Hz, 2H), 4.84 (s, 2H), 7.31 (dd, *J*=7.8, 4.9 Hz, 1H), 7.70 (ddd, *J*=7.8, 1.8, 1.6 Hz, 1H), 8.35 (dd, *J*=4.9, 1.6 Hz, 1H), 8.41 (d, *J*=1.8 Hz, 1H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 27.1, 33.3, 45.8, 47.4, 49.3, 118.4, 120.2, 124.2, 125.1, 125.8, 137.4, 138.9, 142.6, 142.9, 147.7, 150.3, 182.7。ESI-MS 计算 $C_{17}H_{18}Cl_2N_3O_2S$ (M+H) 398.0497，实测值 398.0460。

*Res-7-39. 5,8-二氯-6,7-二羟基-N-(2-吡啶-2-基乙基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。*产率: 14%。^{1}H-NMR ($(CD_3)_2SO$ 400 MHz) δ 2.69 (t, *J*=5.7 Hz, 2H), 3.02 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.91 (t, *J*=5.7 Hz, 2H), 4.89 (s, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.68 (dt, *J*= 7.7, 1.8 Hz, 1H), 8.04 (t, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.49 (d, *J*=4.2 Hz, 1H)。^{13}C-NMR ($(CD_3)_2SO$ 100 MHz) δ 25.8, 36.8, 43.8, 45.2, 48.2, 117.5,

119.4, 121.5, 123.2, 123.4, 124.4, 136.5, 141.5, 141.8, 149.0, 159.3, 180.1。ESI-MS 计算 $C_{17}H_{18}Cl_2N_3O_2S$ (M+H) 398.0497，实测值 398.0478。

*Res-7-43. 5,8-二氯-N-[2-(4-氯苯基)乙基]-6,7-二羟基-1-甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。*产率: 87%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 1.40 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 2.69 (m, 2H), 2.91 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.81 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 4.40 (bs, 1H), 5.64 (bs, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 7.16 (d, *J*= 8.1 Hz, 2H), 7.21 (d, *J*= 8.1 Hz, 2H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 21.5, 28.7, 35.7, 43.0, 47.9, 55.4, 114.2, 115.9, 126.4, 129.4, 129.4, 130.7, 131.5, 131.5, 132.9, 139.6, 145.0, 145.1, 175.3。ESI-MS 计算 $C_{19}H_{22}ClN_2O_2S$ (M+H) 377.1091，实测值 377.1085。

*Res-7-51. 5,8-二氯-N-2,3-二氢-1H-茚-2-基-6,7-二羟基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)- 碳硫代酰胺。*产率: 24%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 2.81 (t, *J*=5.8 Hz, 2H), 2.95 (dd, *J*=15.7, 7.6 Hz, 2H), 3.34 (dd, *J*=15.7, 7.9 Hz, 2H), 3.98 (t, *J*=5.8 Hz, 2H), 4.89 (s, 2H), 5.27 (m, 1H), 7.14 (m, 4H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 27.3, 40.0, 40.0, 46.0, 49.7, 58.3, 118.5, 120.2, 124.3, 125.4, 125.4, 125.9, 127.6, 127.6, 142.4, 142.4, 142.6, 142.9, 182.7。ESI-MS 计算 $C_{19}H_{19}Cl_2N_2O_2S$ (M+H) 409.0544，实测值 409.0529。

*Res-7-53. 5,8-二氯-N-[(1S)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-6,7-二羟基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。*产率: 28%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 1.95 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.84 (m, 3H), 3.00 (m, 1H), 4.01 (m, 2H), 4.95 (ABq, *J*=24 Hz, 1H), 4.99 (ABq, *J*=24 Hz, 1H), 6.21 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.22 (m, 4H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 27.3, 30.9, 34.4, 46.2, 50.0, 62.6, 118.5, 120.2, 124.4, 125.0, 125.6, 126.0, 127.5, 128.6, 142.7, 143.0, 144.4, 144.9, 182.9。ESI-MS 计算 $C_{19}H_{19}Cl_2N_2O_2S$ (M+H) 409.0544，实测值 409.0538。$[\alpha]_D^{22}$ +19 (*c*=0.052, MeOH)。

Res-7-55. 2-[4-(4-氯苯基)丁酰基]-1,2,3,4-四氢-异喹啉-6,7-二醇。 几何异构体混合物。产率: 48%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 1.92 (m, 2H), 2.45 (t, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.67 (m, 4H), 2.62 (ma) (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.71 (mi) (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 4.45 (mi) (s, 2H), 4.50 (ma) (s, 2H), 6.55 (m, 2H), 7.20 (m, 4H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 28.0, 28.7 (mi), 29.6 (ma), 33.5, 35.5, 41.7 (mi), 45.0 (ma), 45.0(ma), 48.0 (mi), 113.7 (mi), 113.9 (ma), 115.9 (mi), 116.1 (ma), 124.9, 126.3, 129.4, 129.4, 129.5, 131.1, 131.1, 132.3, 141.9, 145.0, 174.0。ESI-MS 计算 $C_{19}H_{21}ClNO_3$ (M+H) 346.1210，实测值 346.1212。

Res-7-57. 5,8-二氯-2-[4-(4-氯苯基)丁酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-6,7-二醇。 几何异构体混合物。产率: 21%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 1.93 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 2.73 (mi) (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.79 (ma) (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.69 (ma) (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.78 (mi) (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 4.51 (mi) (s, 2H), 4.60 (ma) (s, 2H), 7.19 (m, 4H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 27.0 (mi), 27.9, 28.1 (ma), 33.1 (ma), 33.6 (mi), 35.4 (mi), 35.5 (ma), 40.4 (mi), 43.6 (ma), 43.9 (ma), 46.9 (mi), 118.7, 124.01, 125.17, 129.4, 129.4, 131.0, 131.1, 131.1, 132.8, 141.6, 141.9, 142.8, 173.9。ESI-MS 计算 $C_{19}H_{19}Cl_3NO_3$ (M+H) 414.0431，实测值 414.0417。

Res-7-65. 5,8-二氯-N-[(1R)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-6,7-二羟基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。 产率: 40%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 1.95 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.84 (m, 3H), 3.00 (m, 1H), 4.01 (m, 2H), 4.95 (ABq, *J*=24 Hz, 1H), 4.99 (ABq, *J*=24 Hz, 1H), 6.21 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.22 (m, 4H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 27.3, 30.9, 34.4, 46.2, 50.0, 62.6, 118.5, 120.2, 124.4, 125.0, 125.6, 126.0, 127.5, 128.6, 142.7, 143.0, 144.4, 144.9, 182.9。ESI-MS 计算 $C_{19}H_{19}Cl_2N_2O_2S$ (M+H) 409.0544，实测值 409.0543。$[\alpha]_D^{22}$ –19 (*c*=0.085, MeOH)。

Res-7-73. 1-苄基-N-[2-(4-氯苯基)乙基]-6,7-二羟基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。 产率: 97%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 2.75 (bs, 4H), 2.97 (m,

1H), 3.26 (bs, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.87 (bs, 3H), 5.90 (bs, 1H), 6.22 (bs, 1H), 6.58 (s, 1H), 7.15 (m, 9H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 28.1, 35.6, 43.0, 44.4, 47.8, 62.1, 115.5, 115.6, 126.9, 127.4, 128.8, 129.2, 129.2, 129.4, 129.4, 130.8, 130.8, 131.4, 131.4, 132.9, 139.5, 139.7, 144.4, 145.4, 181.6。ESI-MS 计算 $C_{25}H_{26}ClN_2O_2S$ (M+H) 453.1404，实测值 453.1394。

Res-7-77. 1-苄基-5,8-二氯-N-[2-(4-氯苯基)乙基]-6,7-二羟基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。产率: 75%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 2.60 (m, 1H), 2.81 (m, 3H), 3.08 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.67 (m, 3H), 4.17 (bs, 1H), 6.48 (bs, 1H), 7.20 (m, 9H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 26.0, 35.4, 40.4, 42.3, 47.8, 59.1, 119.0, 125.8, 127.6, 129.3, 129.3, 129.5, 129.5, 130.7, 130.7, 131.5, 131.5, 133.0, 139.3, 139.6, 142.7, 143.3, 152.5, 153.8, 182.9。ESI-MS 计算 $C_{25}H_{24}Cl_3N_2O_2S$ (M+H) 521.0624，实测值 521.0619。

Res-7-79. 5,8-二氯-N-(4-氯苄基)-6,7-二羟基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。产率: 65%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 2.82 (t, *J*=5.8 Hz, 2H), 4.01 (t, *J*=5.8 Hz, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 7.25 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.3 (d, *J*=8.6 Hz, 2H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 27.3, 46.1, 49.6, 49.8, 118.4, 120.2, 124.2, 125.9, 129.3, 129.3, 130.1, 130.1, 133.5, 139.5, 142.6, 142.9, 183.6。ESI-MS 计算 $C_{17}H_{16}Cl_3N_2O_2S$ (M+H) 416.9998，实测值 417.0017。

Res-7-81. N-[2-(4-氟苯基)乙基]-5,8-二氯-6,7-二羟基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。产率: 75%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 2.76 (t, *J*=5.8 Hz, 2H), 2.91 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 3.80 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 3.94 (t, *J*=5.8 Hz, 2H), 4.84 (s, 2H), 6.93 (m, 2H), 7.19 (m, 2H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 27.1, 35.4, 45.8, 48.2, 49.3, 115.9 (d, *J*=21 Hz), 115.9 (d, *J*=21 Hz), 118.4, 120.2, 124.2, 125.8, 131.5 (d, J_F=8 Hz), 131.5 (d, J_F=8 Hz), 136.6 (d, J_F=3 Hz), 142.5, 142.8, 162.9 (d, J_F=241 Hz), 182.4。ESI-MS 计算 $C_{18}H_{18}Cl_2FN_2O_2S$ (M+H) 415.0450，实测值 415.0446。

Res-7-83. 5,8-二氯-6,7-二羟基-N-辛基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺. 产率: 59%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 0.88 (t, *J*=7.0 Hz, 3H), 1.30 (m, 10H), 1.62 (bs, 2H), 2.81 (t, *J*=5.8 Hz, 2H), 3.61 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 3.98 (t, *J*=5.8 Hz, 2H), 4.89 (s, 2H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 14.4, 23.7, 27.2, 28.0, 30.3, 30.4, 30.5, 33.0, 45.8, 47.1, 49.4, 118.4, 120.2, 124.3, 125.9, 142.6, 142.9, 182.4。ESI-MS 计算 $C_{18}H_{27}Cl_2N_2O_2S$ (M+H) 405.1170，实测值 405.1162。

Res-7-85. 5,8-二氯-6,7-二羟基-N-(2-苯基乙基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。产率: 66%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 2.84 (t, *J*=5.9 Hz, 2H), 2.93 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 3.83 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 3.94 (t, *J*=5.9 Hz, 2H), 4.84 (s, 2H), 7.20 (m, 5H), ^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 27.1, 36.3, 45.3, 48.3, 49.3, 118.4, 120.2, 124.2, 125.9, 127.2, 129.4, 129.4, 129.9, 129.9, 140.7, 142.6, 142.9, 182.4。ESI-MS 计算 $C_{18}Cl_2H_{19}N_2O_2S$ (M+H) 397.0544，实测值 397.0532。

Res-7-93. N-[2-(4-叔丁基苯基)乙基]-5,8-二氯-6,7-二羟基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。产率: 25%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 1.27, (s, 9H), 2.77 (t, *J*=5.8 Hz, 2H), 2.90 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 3.82 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 3.96 (t, *J*=5.8 Hz, 2H), 4.84 (s, 2H), 7.12 (d, *J*=8.4, 2H), 7.27 (d, *J*=8.4 Hz, 2H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 27.1, 31.8, 31,8, 31.8, 35.2, 35.7, 45.9, 48.3, 49.3, 118.4, 120.3, 124.3, 125.9, 126.3, 126.3, 129.7, 129.7, 137.7, 142.7, 142.9, 150.1, 182.5。ESI-MS 计算 $C_{22}H_{27}Cl_2N_2O_2S$ (M+H) 453.1170，实测值 453.1161。

Res-8-13. 8-氯-N-[2-(4-氯苯基)乙基]-6,7-二羟基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。产率: 53%。^{1}H-NMR (CD_3OD 300 MHz) δ 2.72 (t, *J*=5.5 Hz, 2H), 2.93 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.83 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.93 (t, *J*=5.5 Hz, 2H), 4.79 (s, 2H), 6.57 (s, 1H), 7.20 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.24 (t, *J*=8.6 Hz, 2H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 75 MHz) δ 29.1, 35.6, 46.6, 47.9, 48.9, 114.3, 119.5, 122.9, 128.1, 129.4, 129.4, 131.5, 131.5, 133.0, 139.6, 141.7, 146.2, 182.3。ESI-MS 计算 $C_{18}H_{19}Cl_2N_2O_2S$(M+H) 397.0544，实测值 397.0531。

*Res-8-23. 7-氯-N-[2-(4-氯苯基)乙基]-6-羟基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。*产率: 53%。^{1}H-NMR ($CDCl_3$:CD_3OD, 5:1, 300 MHz) δ 2.68 (t, *J*=5.8 Hz, 2H), 2.82 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 3.75 (m, 4H), 3.89 (bs, 1H), 4.60 (s, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.05 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.13 (t, *J*=8.3 Hz, 2H)。^{13}C-NMR ($CDCl_3$:CD_3OD, 5:1, 75 MHz) δ 28.3, 34.6, 45.3, 46.7, 48.2, 115.5, 118.5, 125.1, 127.3, 128.5, 128.5, 130.1, 130.1, 132.0, 135.0, 137.6, 151.3, 180.6。ESI-MS 计算 $C_{18}H_{19}Cl_2N_2OS$(M+H) 381.0595，实测值 381.0588。

*Res-8-29. N-[2-(4-氯苯基)乙基]-6,7-二羟基-3-甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。*产率: 91%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 1.02 (d, *J*=6.6 Hz, 3H) 2.50 (dd, *J*=15.6, 2.2 Hz, 1H), 2.95 (m, 3H), 3.85 (m, 2H), 4.32 (d, *J*=15.3 Hz, 1H), 4.73 (d, *J*=15.3 Hz, 1H), 5.39 (bs, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 7.22 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.27 (t, *J*=8.5 Hz, 2H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 17.5, 35.1, 35.7, 47.1, 47.9, 51.1, 113.7, 116.6, 123.8, 125.2, 129.4, 129.4, 131.6, 131.6, 133.0, 145.1, 145.6, 181.4。ESI-MS 计算 $C_{19}H_{22}ClN_2O_2S$ (M+H) 377.1091，实测值 377.1084。

*Res-8-35. 5,8-二氯-N-[2-(4-氯苯基)乙基]-6,7-二羟基-3-甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。*产率: 52%。^{1}H-NMR (CD_3OD 300 MHz) δ 1.05 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 2.85 (d. *J*=3.3 Hz, 2H), 2.96 (dt, *J*=1.8, 7.5 Hz, 2H), 3.86 (m, 2H), 4.29 (d, *J*=17.1 Hz, 1H), 5.04 (d, *J*=17.1 Hz, 1H), 5.46 (bs, 1H), 7.22 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.26 (t, *J*=8.8 Hz, 2H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 75 MHz) δ 17.0, 32.7, 35.6, 45.2, 47.9, 49.8, 119.6, 120.8, 122.6, 123.6, 129.4, 129.4, 131.5, 131.5, 133.0, 139.6, 143.0, 143.2, 182。ESI-MS 计算 $C_{19}H_{20}Cl_3N_2O_2S$ (M+H) 445.0311，实测值 445.0296。

*Res-8-37. 5,8-二氯-N-[2-(4-氯苯基)乙基]-6,7-二羟基-1-甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。*产率: 58%。^{1}H-NMR (CD_3OD 300 MHz) δ 1.48 (d, *J*=6.6 Hz, 3H), 2.85 (m, 2H), 2.94 (t, *J*=6.9 Hz, 2H), 3.56 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 4.23 (bs, 1H), 6.29 (bs, 1H), 7.19 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.23 (t, *J*=8.6 Hz, 2H)。^{13}C-

NMR (CD_3OD 75 MHz) δ 19.4, 26.6, 35.6, 41.5, 47.9, 53.8, 118.4, 120.2, 122.3, 125.1, 129.4, 129.4, 131.5, 131.5, 133.0, 139.6, 142.8, 143.1, 181.7。ESI-MS 计算 $C_{19}H_{20}Cl_3N_2O_2S$(M+H) 445.0311，实测值 445.0302。

*Res-8-61. 5,8-二氯-N-[(1S)-1-(4-氯苯基)乙基]-6,7-二羟基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。*产率: 54%。^{1}H-NMR ($CDCl_3$ 300 MHz) δ 1.60 (d, *J*=6.9 Hz, 3H), 2.88 (t, *J*=5.9 Hz, 2H), 4.03 (t, *J*=5.9 Hz, 2H), 4.83 (s, 2H), 5.70 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 5.82 (dq, *J*=7.4, 6.9 Hz, 1H), 7.31 (s, 4H) ^{13}C-NMR ($CDCl_3$ 75 MHz) δ 21.9, 26.1, 45.1, 47.6, 54.2, 116.7, 118.5, 123.1, 125.5, 128.0, 128.0, 128.9, 128.9, 133.2, 139.5, 139.6, 141.7, 181.3。ESI-MS 计算 $C_{18}H_{18}Cl_3N_2O_2S$(M+H) 431.0155，实测值 431.0148。$[\alpha]_D^{20}$ +38 (*c*=0,21, $CHCl_3$)。

*Res-8-63. 5,8-二氯-N-[(1R)-1-(4-氯苯基)乙基]-6,7-二羟基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。*产率: 53%。^{1}H-NMR ($CDCl_3$ 300 MHz) δ 1.60 (d, *J*=6.9 Hz, 3H), 2.90 (t, *J*=5.9 Hz, 2H), 4.04 (t, *J*=5.9 Hz, 2H), 4.83 (s, 2H), 5.70 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 5.82 (dq, *J*=7.4, 6.9 Hz, 1H), 7.31 (s, 4H)。^{13}C-NMR ($CDCl_3$ 75 MHz) δ 21.9, 26.2, 45.1, 47.5, 54.2, 116.7, 118.5, 123.2, 125.7, 128.0, 128.0, 129.0, 129.0, 133.3, 139.4, 139.6, 141.7, 181.3。ESI-MS 计算 $C_{18}H_{18}Cl_3N_2O_2S$(M+H) 431.0155，实测值 431.0135。$[\alpha]_D^{20}$ -32 (*c*=0,21, $CHCl_3$)。

*Res-8-71. N-[2-(4-氯苯基)乙基]-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。*产率: 96%。^{1}H-NMR ($CDCl_3$ 300 MHz) δ 2.92 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.96 (t, *J*=6.8 Hz, 2H), 3.86 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.96 (dt, *J*=5.8, 6.8 Hz, 2H), 4.85 (s, 2H), 5.42 (bs, 1H), 7.22 (m, 8H)。^{13}C-NMR ($CDCl_3$ 75 MHz) δ 29.0, 34.8, 45.5, 46.8, 49.4, 126.6, 126.9, 127.4, 127.9, 128.9, 128.9, 130.3, 130.3, 132.5, 133.0, 135.3, 137.6, 181.5。ESI-MS 计算 $C_{18}H_{20}ClN_2S$ (M+H) 331.1036，实测值 331.1022。

*Res-8-83. 5,8-二溴-N-[2-(4-氯苯基)乙基]-6,7-二羟基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。*产率: 70%。^{1}H-NMR (CD_3OD 300 MHz) δ 2.84 (t, *J*=5.9 Hz, 2H), 2.95 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 3.84 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 3.93 (t, *J*=5.9 Hz, 2H), 4.88 (s, 2H), 7.19 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.25 (d, *J*=8.6 Hz, 2H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 75

MHz) δ 28.9, 34.6, 45.3, 46.9, 49.7, 108.5, 111.0, 124.8, 127.8, 129.1, 129.1, 130.3, 130.3, 132.7, 137.4, 140.1, 140.3, 181.8。ESI-MS 计算 $C_{18}H_{16}Br_2ClN_2O_2S$(M-H) 516.8988，实测值 516.8996。

Res-9-1. N-[2-(4-溴苯基)乙基]-5,8-二氯-6,7-二羟基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。产率: 40%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 2.77 (t, *J*=5.8 Hz, 2H), 2.90 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 3.81 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 3.94 (t, *J*=5.8 Hz, 2H), 4.84 (s, 2H), 7.11 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, *J*=8.4 Hz, 2H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 27.1, 35.6, 45.8, 47.8, 49.3, 118.4, 120.3, 120.9, 124.2, 125.8, 131.9, 131.9, 132.4, 132.4, 140.0, 142.6, 142.9, 182.5。ESI-MS 计算 $C_{18}H_{18}Cl_2BrN_2O_2S$ (M+H) 474.9649，实测值 474.9658。

Res-9-3. 5,8-二氯-6,7-二羟基-N-(3-苯基丙基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。产率: 50%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 1.96 (m, 2H), 2.64 (t, *J*=5.8 Hz, 2H), 2.79 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 3.67 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 3.93 (t, *J*=5.8 Hz, 2H), 4.83 (s, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.21 (m, 4H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 27.2, 32.0, 34.4, 45.8, 46.8, 49.3, 118.5, 120.2, 124.3, 125.9, 126.8, 129.3, 129.3, 129.4, 129.4, 142.6, 142.9, 143.2, 182.4。ESI-MS 计算 $C_{19}H_{21}Cl_2N_2O_2S$ (M+H) 411.0701，实测值 411.0692。

Res-9-51. N-[2-(4-氯苯基)乙基]-5,6-二羟基-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-碳硫代酰胺。产率: 86%。物理数据如以前所报导(J.Med.Chem, 1994, 37, 1942-1954)。

Res-9-55. (1R,2S)-1-{[(5,8-二氯-6,7-二羟基-3,4-二氢-异喹啉-2(1H)-基)碳酸亚硫酰基(carbonothioyl)]氨基}-2,3-二氢-1H-茚-2-基乙酸酯。产率: 46%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 1.95 (s, 3H), 2.87 (m, 2H), 3.02 (d, *J*=17.1 Hz, 1H), 3.25 (dd, *J*=5.4, 17.1 Hz, 1H), 3.94 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.95 (ABq, *J*=16.8 Hz, 1H), 5.00 (ABq, *J*=16.8 Hz, 1H), 5.69 (t, *J*=5.4 Hz, 1H), 6.46 (d, *J*=5.4 Hz, 1H) 7.23 (m, 3H), 7.33 (m, 1H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 21.0, 27.2, 38.3, 46.5, 50.1, 63.6, 76.9, 118.4, 120.3, 124.2, 125.1, 125.8, 125.9, 128.0, 129.1, 140.8,

141.9, 142.6, 142.9, 172.2, 183.9。ESI-MS 计算 $C_{21}H_{21}Cl_2N_2O_4S$ (M+H) 467.0599，实测值 467.0609。$[\alpha]_D^{22}$ +36 (*c*=0.542, MeOH)。

*Res-9-57. (1S,2R)-1-{[(5,8-二氯-6,7-二羟基-3,4-二氢-异喹啉-2(1H)-基)碳酸亚硫酰基]氨基}-2,3-二氢-1H-茚-2-基乙酸酯。*产率: 29%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 1.95 (s, 3H), 2.87 (m, 2H), 3.02 (d, *J*=17.1 Hz, 1H), 3.25 (dd, *J*=5.4, 17.1 Hz, 1H), 3.94 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.95 (ABq, *J*=16.8 Hz, 1H), 5.00 (ABq, *J*=16.8 Hz, 1H), 5.69 (t, *J*=5.4 Hz, 1H), 6.46 (d, *J*=5.4 Hz, 1H) 7.23 (m, 3H), 7.33 (m, 1H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 21.0, 27.2, 38.3, 46.5, 50.1, 63.6, 76.9, 118.4, 120.3, 124.2, 125.1, 125.8, 125.9, 128.0, 129.1, 140.8, 141.9, 142.6, 142.9, 172.2, 183.9。ESI-MS 计算 $C_{21}H_{21}Cl_2N_2O_4S$ (M+H) 467.0599，实测值 467.0587。$[\alpha]_D^{22}$ –37 (*c*=0.542, MeOH)。

*Res-9-77. 4,7-二氯-N-[2-(4-氯苯基)乙基]-5,6-二羟基-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-碳硫代酰胺。*产率: 78%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 2.93 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 3.78 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 4.76 (bs, 4H), 7.22 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.27 (d, *J*=8.6 Hz, 2H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 35.8, 47.8, 54.0, 58.5, 115.0, 115.0, 126.8, 126.8, 129.5, 129.5, 131.5, 131.5, 133.0, 139.5, 144.2, 144.2, 180.0。ESI-MS 计算 $C_{17}H_{16}Cl_3N_2O_2S$ (M+H) 416.9998，实测值 416.9994。

*Res-9-89. 4-氯-N-[2-(4-氯苯基)乙基]-5,6-二羟基-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-碳硫代酰胺。*产率: 27%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 2.92 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 3.78 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 4.68 (bs, 4H), 6.64 (s, 1H), 7.21 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.26 (d, *J*=8.5 Hz, 2H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 35.9, 47.7, 53.5, 58.8, 108.5, 116.1, 126.5, 128.2, 129.4, 129.4, 131.5, 131.5, 133.0, 139.5, 142.8, 147.9, 179.8。ESI-MS 计算 $C_{17}H_{17}Cl_2N_2O_2S$ (M+H) 383.0388，实测值 383.0360。

*Res-9-93. 4,7-二氯-N-[(1S)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-5,6-二羟基-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-碳硫代酰胺。*产率: 13%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 1.99 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 4.87 (bs, 4H), 6.19 (t, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.20 (m, 3H), 7.34 (m, 1H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 30.9, 34.3, 54.5, 58.0,

62.3, 115.0, 115.0, 125.0, 125.6, 126.9, 127.5, 127.5, 128.6, 128.6, 144.3, 144.4, 144.9, 180.2。ESI-MS 计算 $C_{18}H_{17}Cl_2N_2O_2S$ (M+H) 395.0388，实测值 395.0386。$[\alpha]_D^{22}$ +13 (*c*=0.205, MeOH)。

*Res-10-17. 6-氨基-N-[2-(4-氯苯基)乙基]-3,4-二氢-异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。*产率: 72%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 2.77 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.93 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 3.82 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 3.89 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 4.71 (s, 2H), 6.57 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J*=8.0, 2.3 Hz, 1H), 6.87 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.25 (d, *J*=8.6 Hz, 2H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 29.9, 35.8, 47.1, 47.9, 50.1, 115.2, 115.7, 124.1, 128.0, 129.4, 129.4, 131.5, 131.5, 133.0, 137.4, 139.7, 147.6, 181.8。ESI-MS 计算 $C_{18}H_{21}ClN_3S$ (M+H) 346.1145，实测值 346.1140。

*Res-10-25. 7-氨基-N-[2-(4-氯苯基)乙基]-3,4-二氢-异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。*产率: 80%。^{1}H-NMR ($(CD_3)_2SO$ 400 MHz) δ 2.67 (t, *J*=5.7 Hz, 2H), 2.86 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.85 (t, *J*=5.7 Hz, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 6.34 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.42 (dd, *J*=8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.83 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.34 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.72 (t, *J*=5.0 Hz, 1H)。^{13}C-NMR ($(CD_3)_2SO$ 100 MHz) δ 27.2, 34.2, 45.7, 46.5, 49.3, 111.0, 112.9, 121.2, 128.3, 128.3, 128.5, 130.5, 130.5, 130.7, 133.9, 138.6, 146.9, 180.6。ESI-MS 计算 $C_{18}H_{21}ClN_3S$ (M+H) 346.1145，实测值 346.1135。

*Res-11-1. 4,7-二氯-N-[(1R)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-5,6-二羟基-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-碳硫代酰胺。*产率: 38%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 1.99 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 4.87 (bs, 4H), 6.19 (t, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.20 (m, 3H), 7.34 (m, 1H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 30.9, 34.3, 54.5, 58.0, 62.3, 115.0, 115.0, 125.0, 125.6, 126.9, 127.5, 127.5, 128.6, 128.6, 144.3, 144.4, 144.9, 180.2。ESI-MS 计算 $C_{18}H_{17}Cl_2N_2O_2S$ (M+H) 395.0388，实测值 395.0399。$[\alpha]_D^{22}$ –11 (*c*=0.205, MeOH)。

Res-11-21. 5,8-二氯-N-[2-(2-氯苯基)乙基]-6,7-二羟基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。产率: 67%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 2.76 (t, *J*=5.8 Hz, 2H), 3.10 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.87 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.95 (t, *J*=5.8 Hz, 2H), 4.83 (s, 2H), 7.13 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.31 (m, 1H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 27.1, 33.8, 45.8, 46.3, 49.3, 118.4, 120.2, 124.2, 125.9, 128.0, 129.0, 130.4, 132.4, 135.1, 138.4, 142.5, 142.8, 182.6。ESI-MS 计算 $C_{18}H_{18}Cl_3N_2O_2S$ (M+H) 431.0155，实测值 431.0149。

Res-11-23. 5,8-二氯-N-[2-(3-氯苯基)乙基]-6,7-二羟基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。产率: 65%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 2.79 (t, *J*=5.8 Hz, 2H), 2.95 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 3.83 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 3.96 (t, *J*=5.8 Hz, 2H), 4.85 (s, 2H), 7.18 (m, 4H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 27.1, 35.8, 45.8, 47.8, 49.3, 118.5, 120.3, 124.3, 125.9, 127.3, 128.4, 130.0, 130.9, 135.2, 142.7, 142.9, 143.2, 182.7。ESI-MS 计算 $C_{18}H_{18}Cl_3N_2O_2S$ (M+H) 431.0155，实测值 431.0152。

Res-11-35. N-苄基-5,8-二氯-6,7-二羟基-3,4-二氢-异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。产率: 24%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 2.81 (t, *J*=5.8 Hz, 2H), 4.00 (t, *J*=5.8 Hz, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.28 (m, 4H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 27.3, 46.0, 49.6, 50.2, 118.5, 120.2, 124.3, 125.9, 127.9, 128.4, 128.4, 129.3, 129.3, 140.5, 142.6, 142.9, 183.1。ESI-MS 计算 $C_{17}H_{17}Cl_2N_2O_2S$ (M+H) 383.0388，实测值 383.0379。

Res-11-39. N-苄基-6,7-二羟基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-碳硫代酰胺。产率: 51%。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 2.72 (t, *J*=5.9 Hz, 2H), 3.93 (t, *J*=5.9 Hz, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.88 (bs, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.28 (m, 4H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 29.0, 47.4, 50.0, 50.3, 114.0, 115.7, 125.4, 127.6, 127.8, 128.4, 128.4, 129.3, 129.3, 140.6, 145.0, 145.3, 182.2。ESI-MS 计算 $C_{17}H_{19}N_2O_2S$ (M+H) 315.1167，实测值 315.1149。

Res 11-55. N-[2-(4-氯苯基)乙基]-4-羟基-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-碳硫代酰胺。产率 %。^{1}H-NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 2.94 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 3.80 (t, *J*=7.5

Hz, 2H), 4.63 (bs, 4H), 6.73 (m, 2H), 7.10 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.25 (m, 4H)。^{13}C-NMR (CD_3OD 100 MHz) δ 35.9, 47.7, 54.5, 57.9, 110.1, 116.2, 124.4, 127.6, 129.5, 129.5, 131.5, 131.5, 133.0, 138.5, 139.6, 158.6, 179.9。ESI-MS 计算 $C_{17}H_{18}ClN_2OS$ (M+H) 333.0828，实测值 333.0837。

实施例 14. 支气管舒张测试

设备和材料

切开和封固肺组织制备物。肺组织是从由于肺癌而遭受叶切除术或肺切除术(pulmectomia)的病人得到的。于室温下将该组织放置在以 10 毫升/分钟的流速连续灌注生理盐水溶液(PSS)的切割室中。在该叶的切口部分识别气道，得到 10-20 毫米长、1-2 毫米直径的支气管。将该支气管切割成宽约 2-3 毫米的环。切开各支气管环，得到大致直角长方形制备物，其一端与力传感器连接的小钢钩连接，而制备物的另一端与固定钩连接。然后调节一段时间，如下文所述。将该制备物固定在含有 12%氧气和 6% CO_2 的气氛中。

实验室.实验室的体积为 5 毫升。以 3 毫升/分钟的流速向其中灌注 PSS。将两个制备物固定在该室中，然后对它们进行平行测试。为了测试机械张力，各力传感器(AME 801, SensoNor A/S, Horten, Norway)与测微螺旋连接。将待测物、参比物(抗辣椒碱)和递质(LTD 4)注入到制备物的上游。

材料. *PPS (生理盐水溶液，单位为 mM)*: NaCl, 117；KCl, 4.87；$MgSO_4$, 0.60；$NaHCO_3$, 25.0；$CaCl_2$, 1.60；葡萄糖, 5.23。用 94％氧气和 6％二氧化碳的混合物饱和该溶液，使实验室中的 pH 为 7.40 ± 0.05。所有物质都作为溶解在运载体乙醇或 DMSO 中的储备溶液来制备。白三稀 *D4 (LTD4； Cayman Ltd.)*: 10 微升 100 μM 的乙醇储备溶液。*抗辣椒碱 (Sigma Aldrich)*: 10 微升 0.1 M 的乙醇储备溶液。待测物质: 10-100 微升 0.01-0.1 M 的乙醇或 DMSO 储备溶液。 *用于确定被动张力水平的溶液*: 不含钙的 PSS + 2 mM EGTA + 20 mM 咖啡因。为了排除测试物质运载体的影响，分别将乙醇或 DMSO 在除测试物质存在期间以外的整个实验过程中加入。

测试步骤

图 7 显示了一个示例性的测试，其中，大写字母表示对测试体系的干扰。用于制备物的材料是来自男性偶然吸烟者(41 岁)但上皮细胞完整的支气管(内径约为 1 毫米)。

调整和拉伸。在如上所述固定后，在实验室中用低被动张力(tone)进行调整。气体组成变为 94%(体积/体积)的氧气。在短期调整后，将具有 10nM LTD4 的 PSS 加入到实验室制备物的上游(A)。将该制备物反复拉伸(B)，直到其产生约 150 毫克的收缩力。当收缩稳定时，给予不含白三烯的溶液 1 小时(C)，导致舒张。第二次注射 10nM LTD4(D)，使制备物回到张力的状态。在张力峰值时，再次给予不含白三烯的溶液(E)。在第三次注射 10 nM LTD4(F)后，该制备物回到张力的状态。在峰值时，加入具有 10 μM 抗辣椒碱的 PSS(G)，导致舒张。在与抗辣椒碱接触 1 小时后，加入 LTD4，导致收缩(H)。与对照 LTD4 收缩(F)相比，观察到明显较弱的收缩(H)。为了得到测试物的支气管舒张效果的测量结果，对实验中记录的测试力和对照力进行了比较。在本发明的实验中，记录到由对照力引起的约 55%的收缩力(测试力)剩余。在 1 小时后回到基线条件(I)，再次注入 10 nM LTD4(J)，以确定 VR1 受体抑制作用的可逆性。在步骤 C-F 和 I-J 期间，有每 100 毫升 PSS10 微升乙醇存在，以补偿潜在运载体效应。在 20 分钟内加入不含钙的溶液，加入 2 mM EGTA 和 20 mM 咖啡因，以确定被动张力水平(K)，而完成该实验。如果收缩 D 和 F 间的收缩差异少于 15%，支气管组织制备物被认为是稳定的，因此适合用于评价测试物。

依据本发明的支气管舒张化合物和一些现有技术的化合物通过在测试体系中替换抗辣椒碱来测试支气管舒张，结果示于图 1-6 中。通过将该结果(用 LTD4 阻断收缩的%)与用抗辣椒碱所得结果比较，得到候选物的支气管舒张能力的测试结果。如果在与测试物接触后的剩余收缩大于与抗辣椒碱接触后的剩余收缩，测试物在支气管舒张性能方面不如抗辣椒碱有效。另一方面，如果在与测试物接触后的剩余收缩小于与抗辣椒碱接触后的剩余收缩，测试物在支气管舒张性能方面比抗辣椒碱更有效。

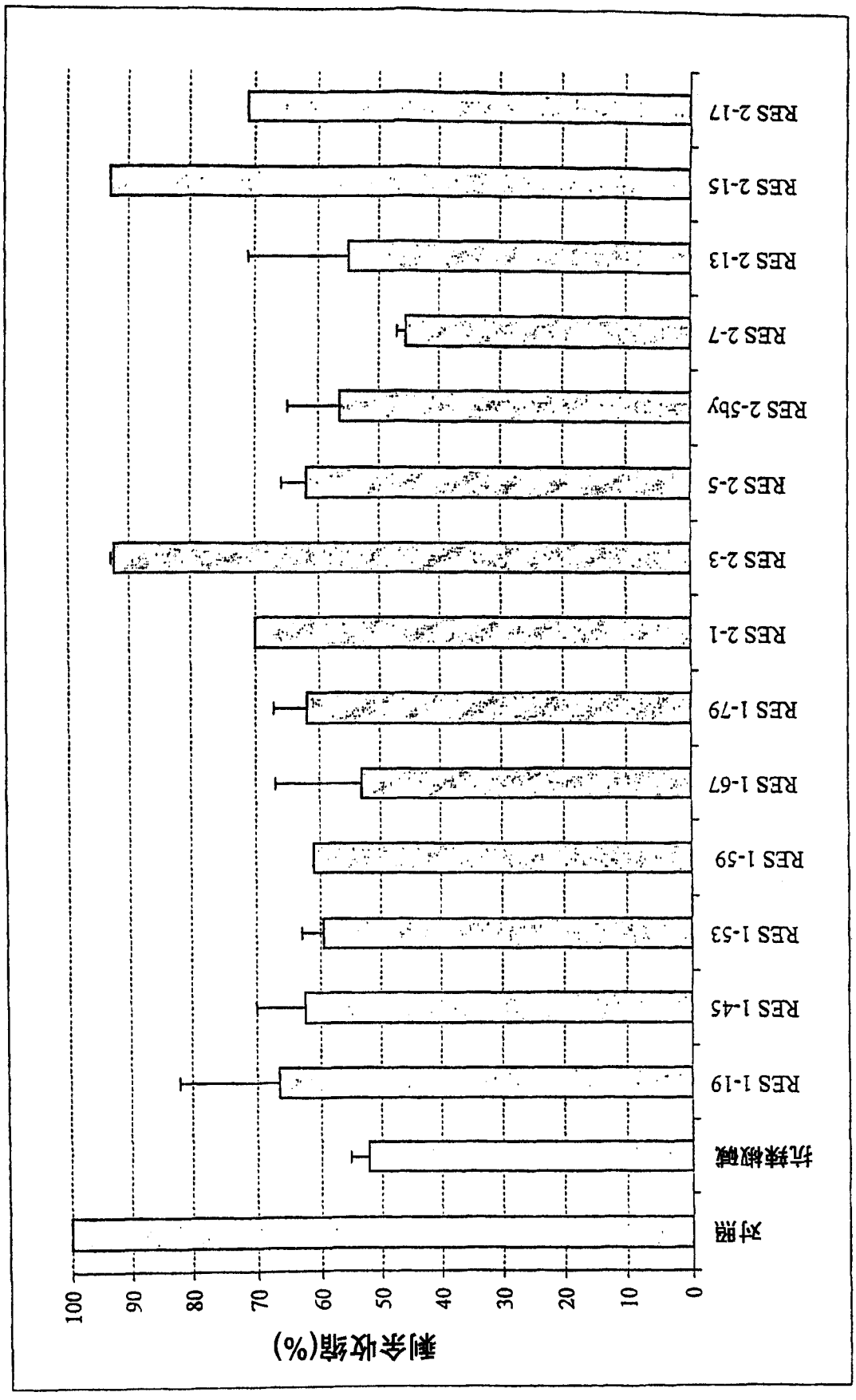

剩余收缩(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
对照
抗辣椒碱
RES 1-19
RES 1-45
RES 1-53
RES 1-59
RES 1-67
RES 1-79
RES 2-1
RES 2-3
RES 2-5
RES 2-5by
RES 2-7
RES 2-13
RES 2-15
RES 2-17

图 1

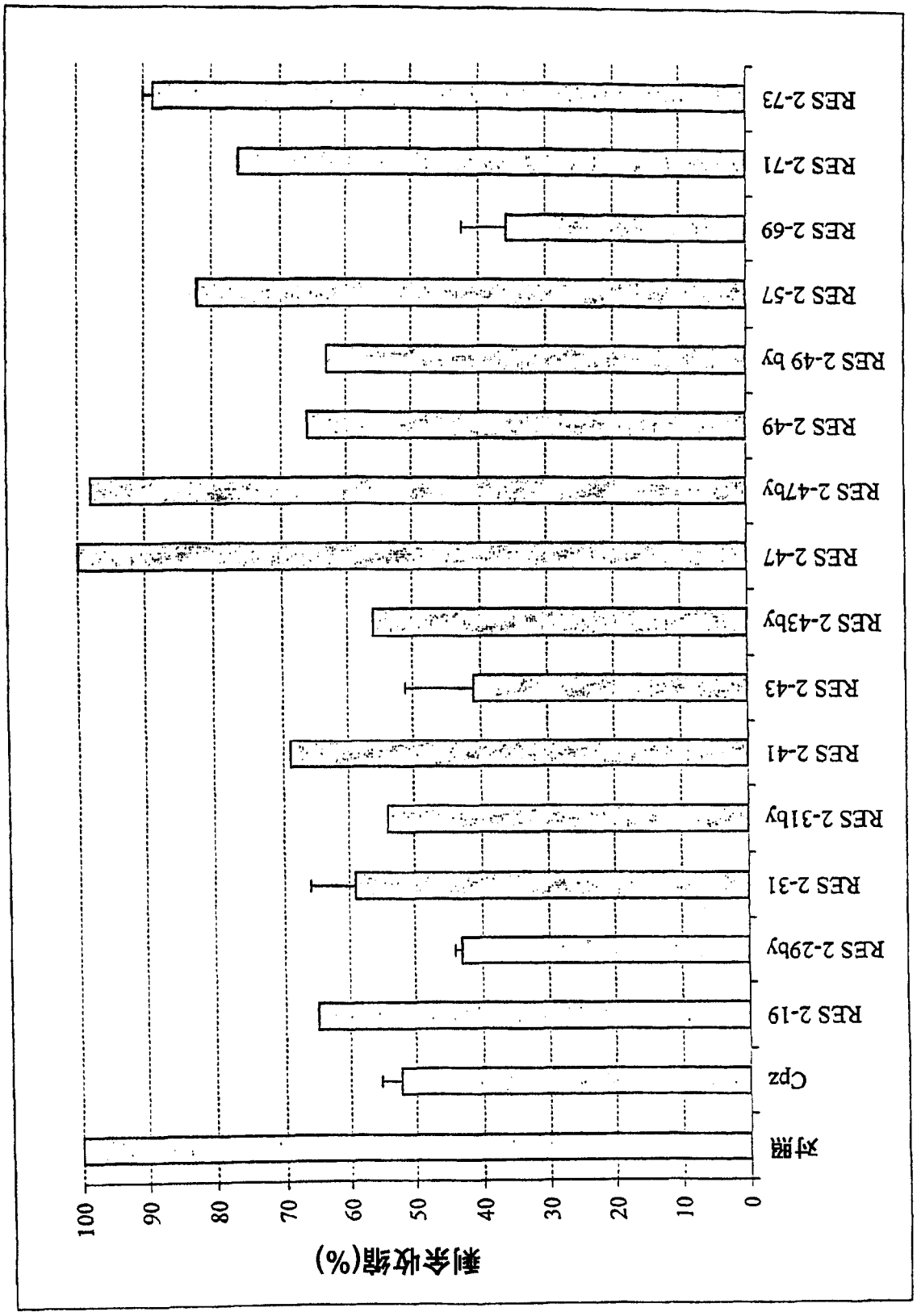

剩余收缩(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
对照
Cpz
RES 2-19
RES 2-29by
RES 2-31
RES 2-31by
RES 2-41
RES 2-43
RES 2-43by
RES 2-47
RES 2-47by
RES 2-49
RES 2-49 by
RES 2-57
RES 2-69
RES 2-71
RES 2-73

图 2

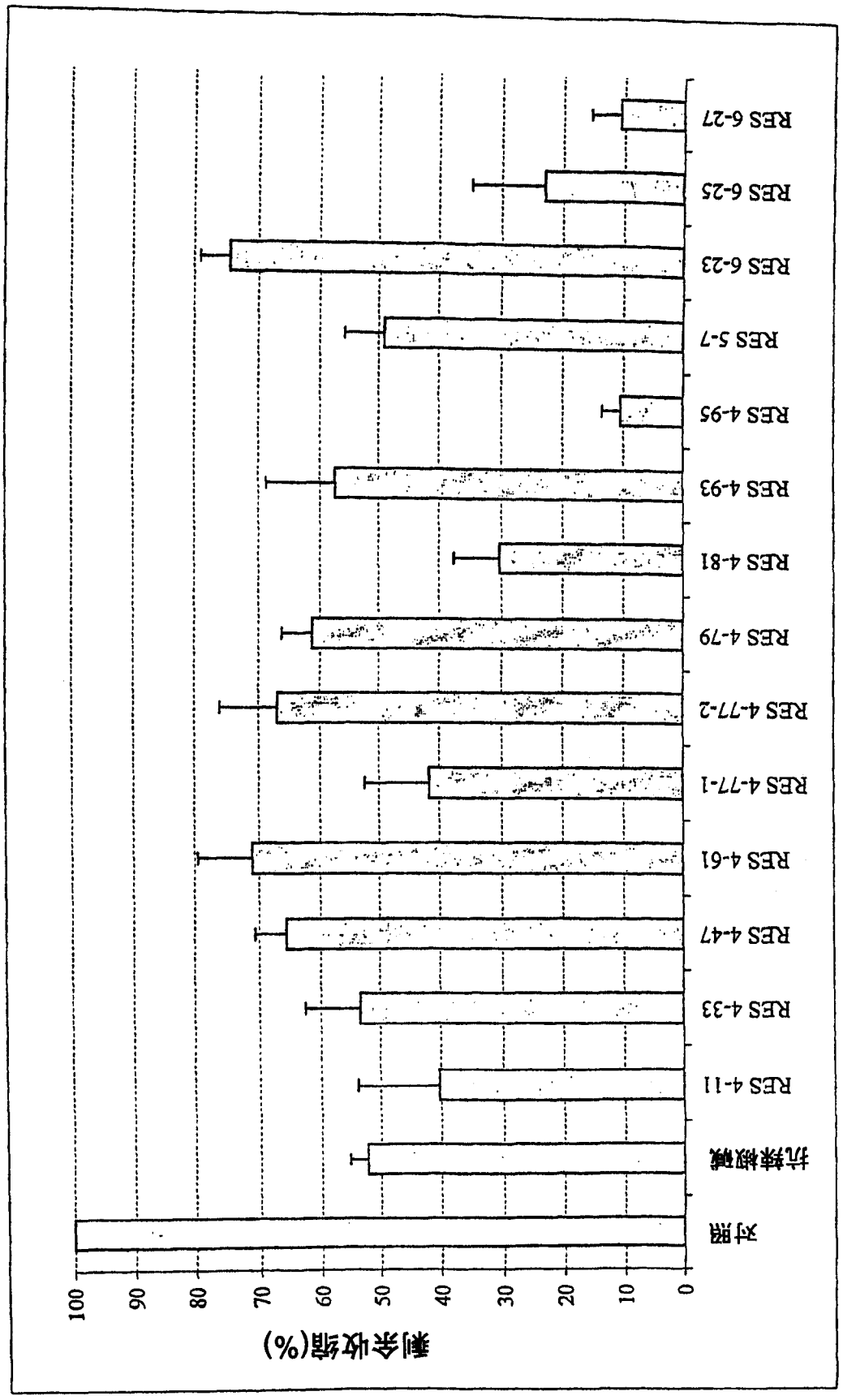

剩余收缩(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
对照
抗辣椒碱
RES 4-11
RES 4-33
RES 4-47
RES 4-61
RES 4-77-1
RES 4-77-2
RES 4-79
RES 4-81
RES 4-93
RES 4-95
RES 5-7
RES 6-23
RES 6-25
RES 6-27

图 3

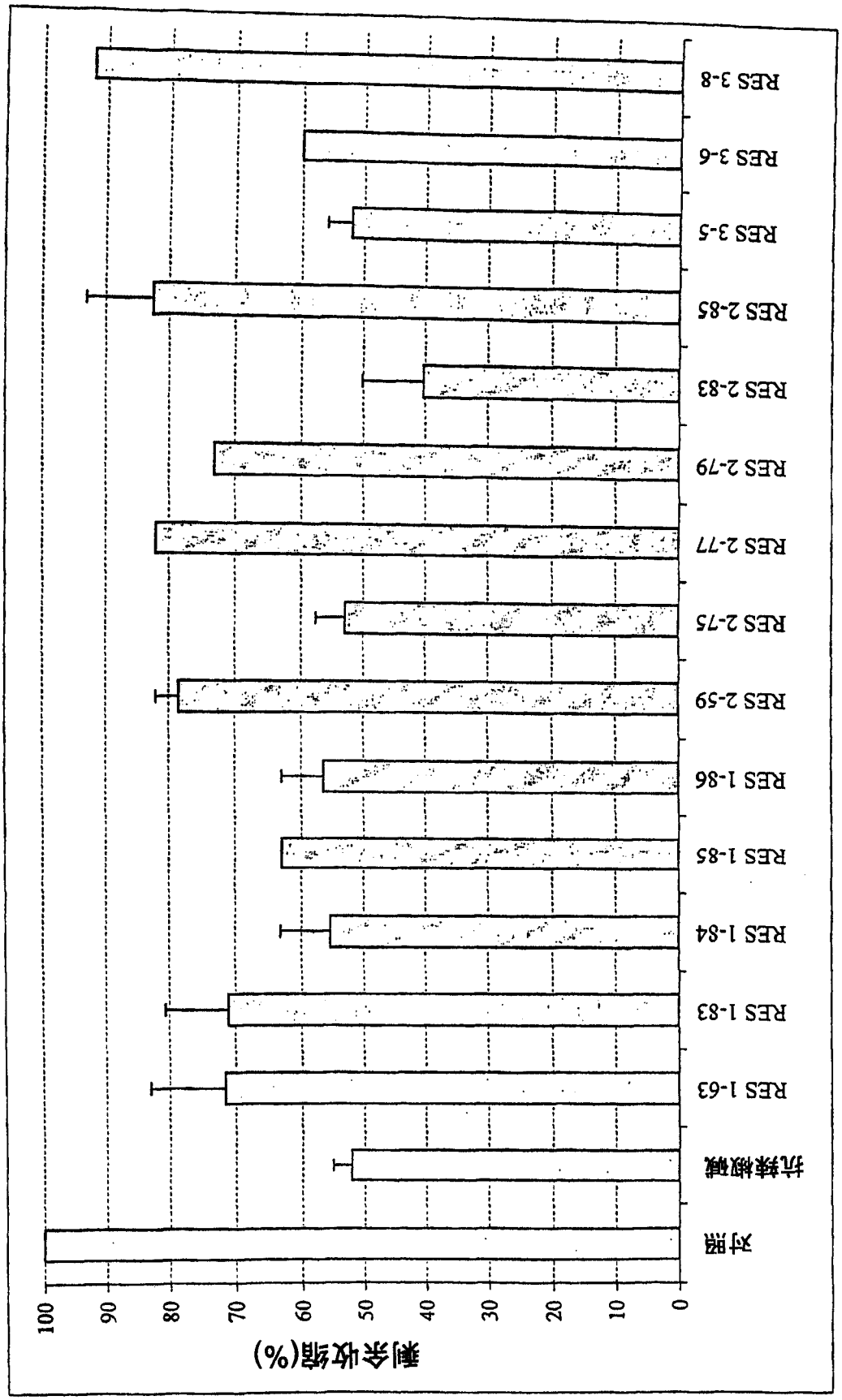

剩余收缩(%)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
对照
抗辣椒碱
RES 1-63
RES 1-83
RES 1-84
RES 1-85
RES 1-86
RES 2-59
RES 2-75
RES 2-77
RES 2-79
RES 2-83
RES 2-85
RES 3-5
RES 3-6
RES 3-8

图 4

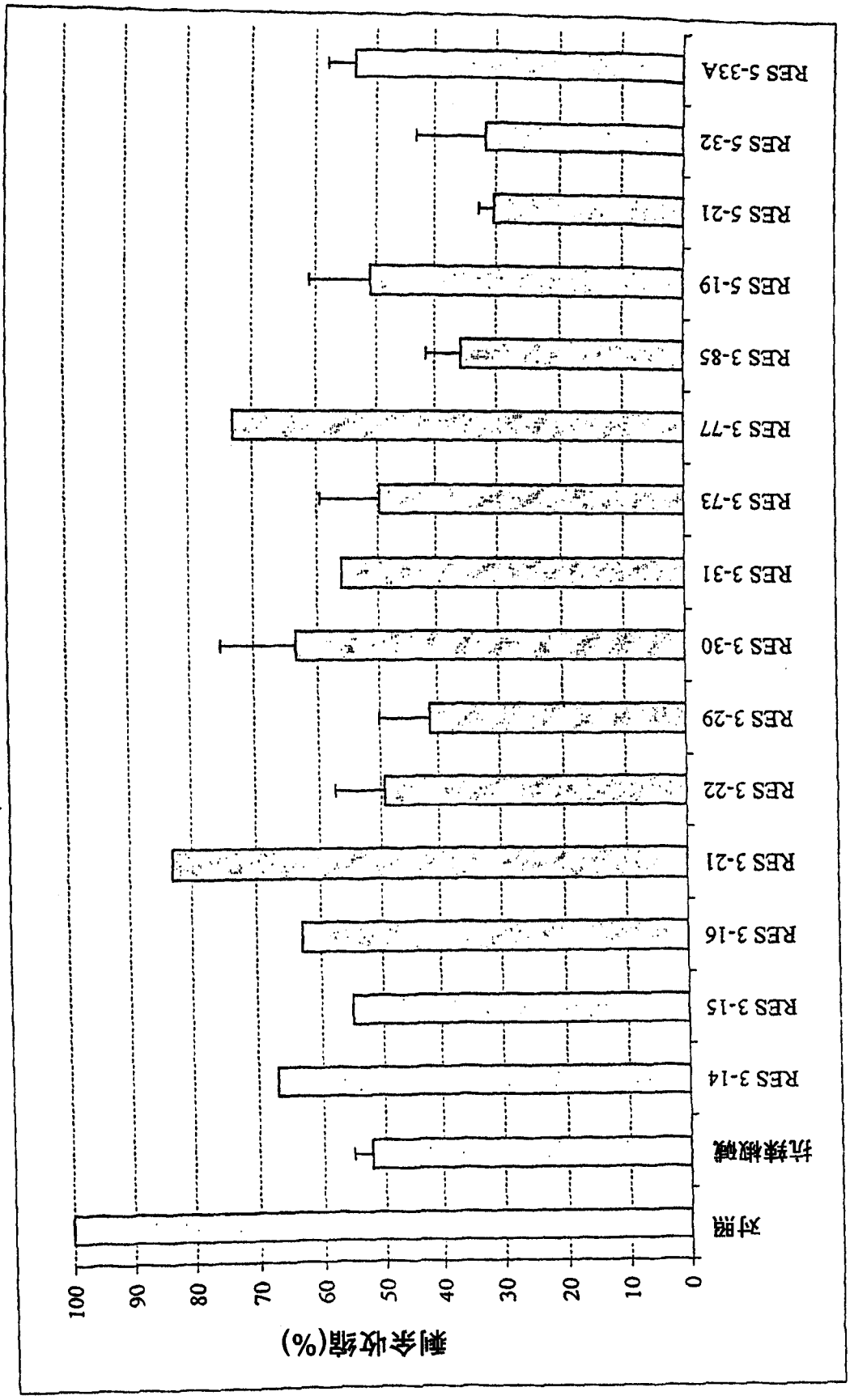

剩余收缩(%)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
对照
抗辣椒碱
RES 3-14
RES 3-15
RES 3-16
RES 3-21
RES 3-22
RES 3-29
RES 3-30
RES 3-31
RES 3-73
RES 3-77
RES 3-85
RES 5-19
RES 5-21
RES 5-32
RES 5-33A

图 5

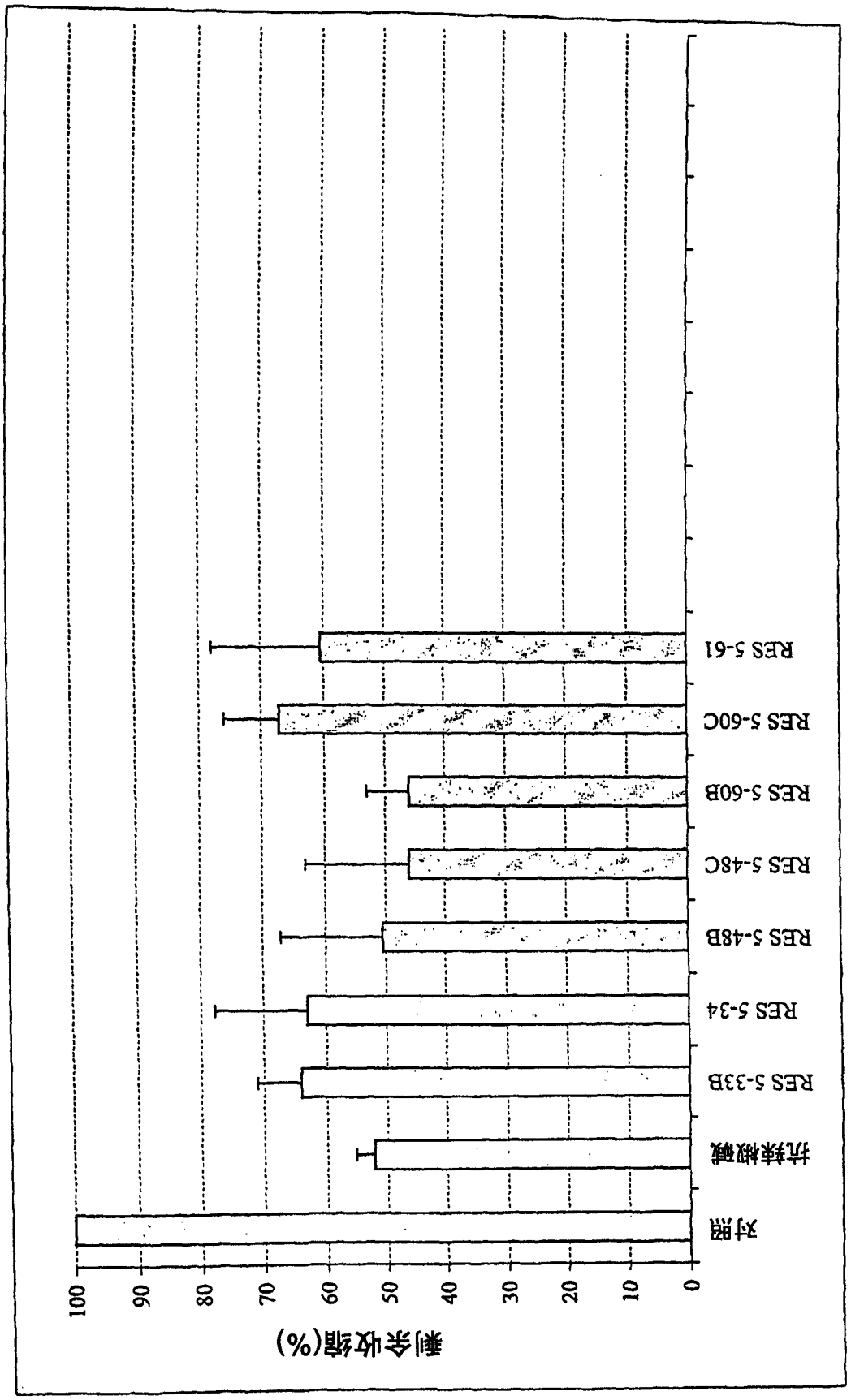

剩余收缩(%)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
对照
抗辣椒碱
RES 5-33B
RES 5-34
RES 5-48B
RES 5-48C
RES 5-60B
RES 5-60C
RES 5-61

图 6

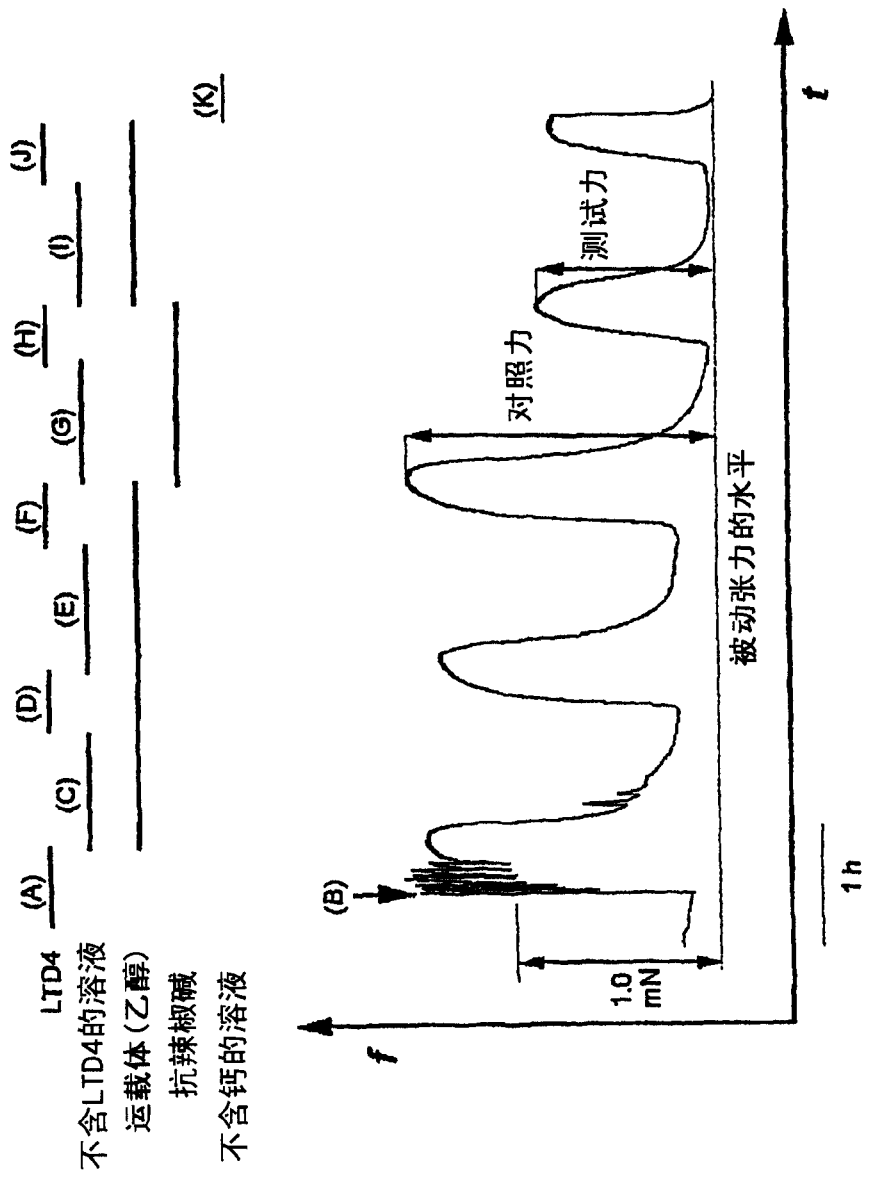

LTD4
不含LTD4的溶液
运载体（乙醇）
抗辣椒碱
不含钙的溶液
(A)
(B)
(C)
(D)
(E)
(F)
(G)
(H)
(I)
(J)
(K)
f
t
1.0 mN
1 h
对照力
测试力
被动张力的水平

图 7