



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 90106530.7

[51] Int.Cl⁵

A61K 31/41

[43] 公开日 1991年2月13日

[22] 申请日 90.6.26

[30] 优先权

[32]89.6.26 [33]JP [31]162940/89

[32]89.8.22 [33]JP [31]215607/89

[32]89.10.11 [33]JP [31]264706/89

[71] 申请人 三共株式会社

地址 日本东京

[72] 发明人 岩田宜芬 吉见健 长野光男

[74] 专利代理机构 中国专利代理有限公司

代理人 杨九昌

说明书页数: 52

附图页数:

[54] 发明名称 异恶唑啉-3-酮衍生物作为抗抑郁药的用途

[57] 摘要

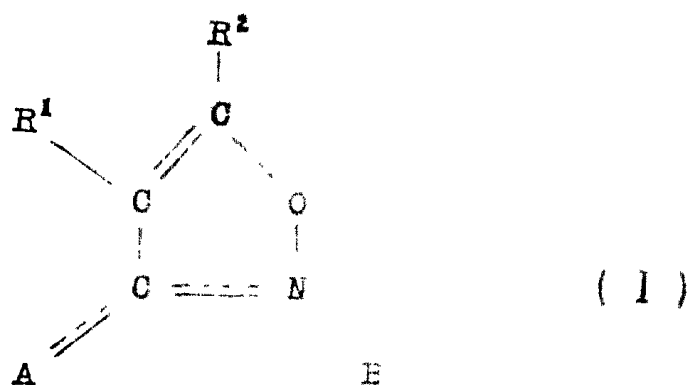
异恶唑啉-3-酮作为抗抑郁药的用途。

一种文献中公知的异恶唑啉-3-酮衍生物作为抗抑郁药的用途。

△
4
V

权 利 要 求 书

1. 一种用作抗抑郁药的药物组合物的制备方法，其中抗抑郁化合物与可药用载体或稀释剂相混合，其特征在于抗抑郁化合物是通式 (I) 的化合物



其中：

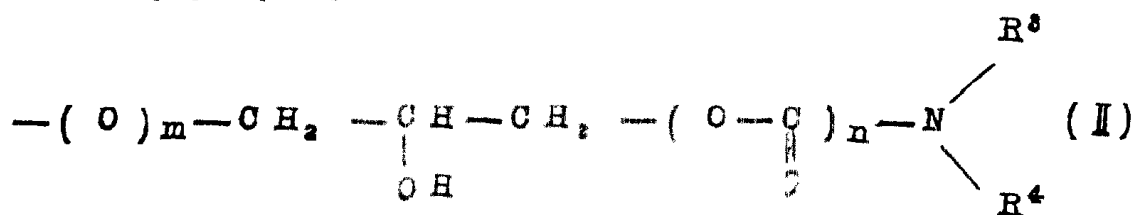
或者 (a)

环上的虚线 (----) 是单键；

环外的虚线 (====) 是双键；

A 是氧原子；

B 是通式 (II) 的基团



(其中

m 是 0，n 是 0 或 1；

R^3 ， R^4 和与之相连接的 N 原子代表总数为 5 个或 6 个环原子的脂环氨基，其中一个环原子是所说的 N 原子，一个环原子是任意选

自 N、O 或 S 的另外的杂原子，所说的脂环氨基是非取代的，或者，当存在另外的 N 杂原子时，所说的脂环氨基在所说的另外的 N 杂原子上有一个 C₁—O₂ 烷基取代基)；

R¹ 是一个 H 原子或一个卤原子；以及

R² 是一个苯基，一个有至少一个取代基 (a) 的取代苯基，该取代基 (a) 选自下面定义的取代基：

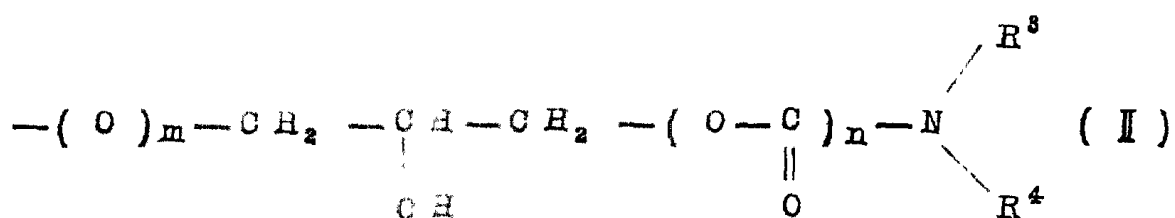
取代基 (a)：C₁—，烷基，C₁—，烷氧基，卤原子，一个硝基，一个有一个或多个 O、S 或 N 原子作为杂原子的五元或六元杂环基，或者一个取代的五元或六元杂环基，它有一个或多个 O、S 或 N 原子作为杂原子并且有至少一个取代基 (a)；

或者 (b)

环上的虚线 (==) 是双键；

环外的虚线 (---) 是单键；

A 是通式 (II) 的基团



其中

m 是 1，n 是 0；

R³ 和 R⁴ 可以相同，可以不同，它们分别代表一个 H 原子，一个 C₁—C₄ 烷基，一个苯基，一个有至少一个取代基 (b) 的取代苯基，取代基 (b) 的定义如下：

取代基 (b)：C₁—O₂ 烷基，一个 C₁—O₂ 烷氧基，一个

羟基，卤原子，一个硝基，一个氨基或者 C_2 — C_4 脂肪族羧酰氨基；
一个苯基，或一个有一个取代基 (b) 的取代苯基，或者

R^3 、 R^4 和与之相连接的 N 原子代表总数为 5 个或 6 个环原子的脂环氨基，其中一个环原子是所说的 N 原子，一个环原子是任意自 N、O 或 S 的另外的杂原子，所说的脂环氨基是非取代的，或者，当存在另外的 N 杂原子时，所说的脂环氨基在所说的另外的 N 杂原子上有一个 C_1 — C_3 烷基取代基)；

R^1 是一个 H 原子，一个卤原子，一个 C_1 — C_4 烷基，一个 C_2 — C_4 链烯基，一个 C_2 — C_4 炔基，一个苄基，一个有至少一个取代基 (b) 的取代苄基，一个苯基，或者一个有至少一个取代基 (b) 的取代苯基；以及 R^2 是一个 H 原子，一个 C_1 — C_4 烷基，一个苯基，一个有至少一个取代基 (b) 的取代苯基，一个有 O、S 或 N 原子作为杂原子的五元或六元杂环基，或者一个取代的五元或六元杂环基，它有 O、S 或 N 原子作为杂原子并且有至少一个取代基 (b)；

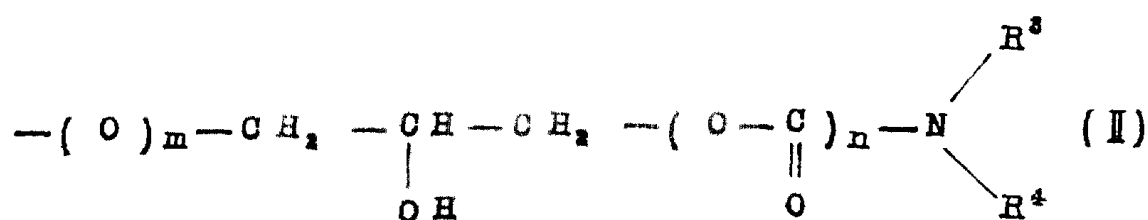
或者 (c)

环上的虚线 (====) 是单键；

环外的虚线 (====) 是双键；

A 是氧原子；

B 是通式 (II) 的基团



(其中

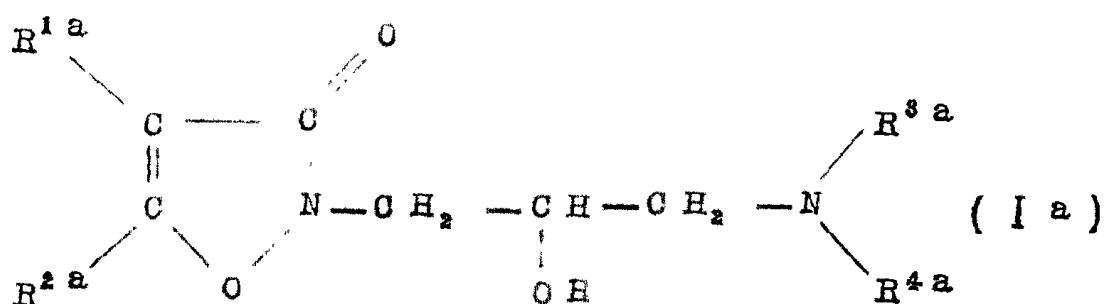
m 是0, n 是1;

R^3 、 R^4 和与之相连接的 N 原子代表总数为5个或6个环原子的脂环氨基, 其中一个环原子是所说的 N 原子, 一个环原子是任意选自 N 、 O 或 S 的另外的杂原子, 所说的脂环氨基是非取代的, 或者, 当存在另外的 N 杂原子时, 所说的脂环氨基在所说的另外的 N 杂原子上有一个 C_1 、 $-C$ 、烷基取代基);

R^1 和 R^2 连同与它们连接的 O 原子, 代表一个与异恶唑环稠合的苯环, 或者一个取代的与异恶唑环稠合的苯环, 所说的取代苯环有至少一个选自取代基(b)的取代基

或者一个该化合物的可药用酸加成盐。

2. 按照权利要求1的方法, 其中所说的通式(I)的化合物是通式(I a)的化合物



其中:

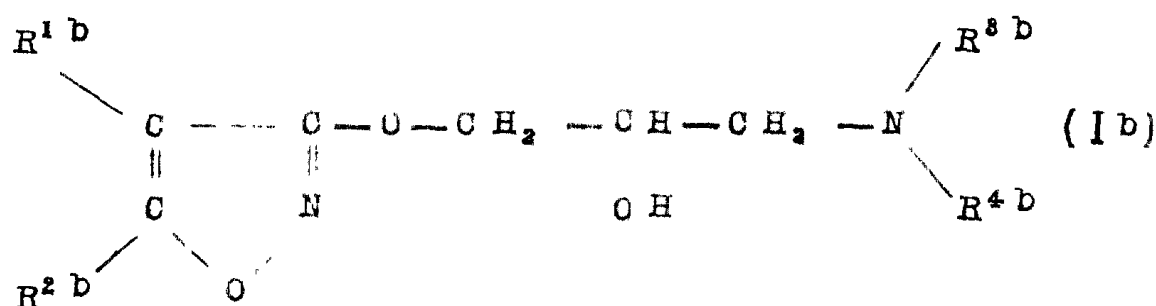
R^{1a} 是一个 H 原子或一个卤原子;

R^{2a} 是一个苯基, 一个有至少一个取代基(a)的取代苯基, 一个有一个或多个 O 、 S 或 N 原子作为杂原子的五元或六元杂环基, 或者一个取代的五元或六元杂环基, 它有一个或多个 O 、 S 或 N 原子作为杂原子并且至少有一个取代基(a); 以及

R^{3a} 、 R^{4a} 和与之相连接的N原子代表一个总数为5个或6个环原子的脂环氨基。其中一个环原子是所说的N原子。一个环原子是任选自N、O或S的另外的杂原子。所说的脂环氨基是非取代的，或者，当存在另外的N杂原子时，所说的脂环氨基在所说的另外的N杂原子上有一个 C_1 — C_3 烷基取代基。

或者一个该化合物的可药用酸加成盐。

3. 按照权利要求1的方法，其中所述通式(I)的化合物是通式(I^b)的化合物：



其中：

R^{1b} 是一个H原子，一个卤原子，一个 C_1 — C_4 烷基，一个 C_2 — C_4 链烯基，一个 C_2 — C_4 炔基，一个苄基，一个有至少一个取代基(b)的取代苄基，取代基(b)的定义如下：

取代基(b)：一个 C_1 — C_3 烷基，一个 C_2 — C_3 烷氧基，一个羟基，一个卤原子，一个硝基，一个氨基或者一个 C_2 — C_4 脂肪族羧酰氨基。

一个苯基或一个有至少一个取代基(b)的取代苯基。

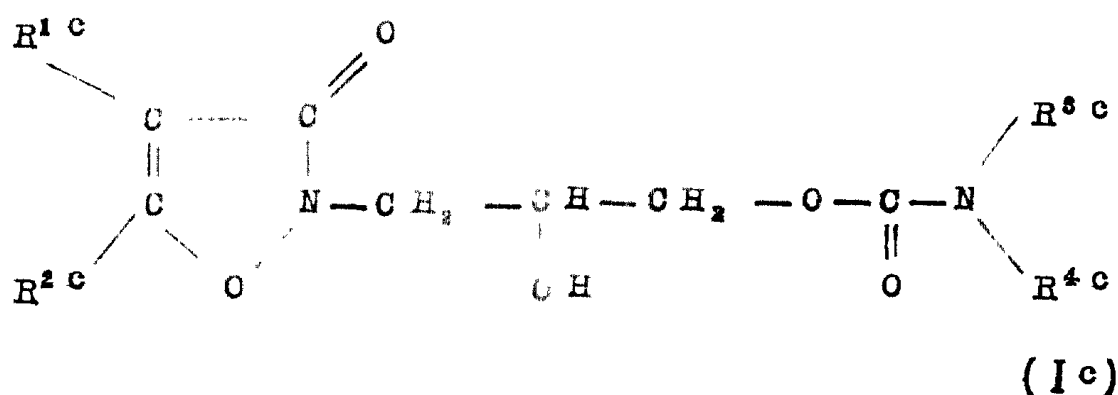
R^{2b} 是一个H原子，一个 C_1 — C_4 烷基，一个苯基，一个有至少一个取代基(b)的取代苯基，一个有O、S或N原子作为杂原子的五元或六元杂环基，或者一个取代的五元或六元杂环基，它有O、

S 或 N 原子作为杂原子，并且有至少一个取代基 (b)；以及

R^3b 和 R^4b 可以相同，可以不同，它们分别代表一个 H 原子，一个 C_1 — C_4 烷基，一个苄基，一个有至少一个取代基 (b) 的取代苄基，一个苯基或者一个有至少一个取代基 (b) 的取代苯基；或者 R^3b 、 R^4b 和与之相连接的 N 原子代表一个总数为 5 个或 6 个环原子的脂环氨基，其中一个环原子是所说的 N 原子，一个环原子是任意选自 N、O 或 S 的另外的杂原子，所说的脂环氨基是非取代的，或者，当存在另外的 N 杂原子时，所说的脂环氨基在所说的另外的 N 杂原子上有一个 C_1 — C_3 烷基取代基；

或者一个该化合物的可药用酸加成盐。

4. 按照权利要求 1 的方法，其中所述通式 (I) 化合物是通式 (Ic) 化合物：



其中：

R^1c 和 R^2c ，连同它们所连接的 C 原子代表一个与异恶唑环稠合的苯环，或者一个与异恶唑环稠合的取代苯环，所说的取代苯环有至少一个选自取代基 (b) 的取代基；以及

R^3c 、 R^4c 和与之相连接的 N 原子代表一个总数为 5 个或 6 个环原子的脂环氨基，其中一个环原子是所说的 N 原子，一个环原子是

任意选自 N、O 或 S 的另外的杂原子，所说的脂环氨基是非取代的，或者，当存在另外的 N 杂原子时，所说的脂环氨基在所说的另外的 N 杂原子上有一个 $O_1 - O_2$ 烷基取代基

或者一个该化合物的可药用酸加成盐。

5. 按照权利要求 2 的方法，其中

R^{1a} 是一个 H 原子或一个卤原子；

R^{2a} 是一个苯基，或者有至少一个卤原子作为取代基的取代苯基 以及

R^{3a} 、 R^{4a} 和与之相连接的 N 原子代表一个吗啉代基；

或者一个该化合物的可药用酸加成盐。

6. 按照权利要求 5 的方法，其中

R^{1a} 是一个 H 原子，

R^{2a} 是有一个或二个卤原子作为取代基的取代苯基， 以及

R^{3a} 、 R^{4a} 和与之相连接的 N 原子代表一个吗啉代基；

或者一个该化合物的可药用酸加成盐。

7. 按照权利要求 6 的方法，其中

R^{1a} 是一个 H 原子；

R^{2a} 是有一个或二个氯原子作为取代基的取代苯基； 以及

R^{3a} 、 R^{4a} 和与之相连接的 N 原子代表一个吗啉代基；

或者一个该化合物的盐酸化物加成盐。

8. 按照权利要求 6 的方法，其中所述通式 (I^a) 化合物选自下面一组：

5-(对氯苯基)-2-(2-羟基-3-吗啉代丙基)-异恶唑啉-3-酮。

(S)-5-(对氯苯基)-2-(2-羟基-3-吗啉代丙基)-
异恶唑啉-3-酮

及其盐酸化物。

9. 按照前面任何一个权利要求的方法，配制所述的药物组合物，
以通过非肠道途径给药或口服。

10. 按照前面任何一个权利要求的方法，配制所述药物组合物，
使得以3 mg—100 mg的剂量施用该抗抑郁化合物，每日一至三
次。

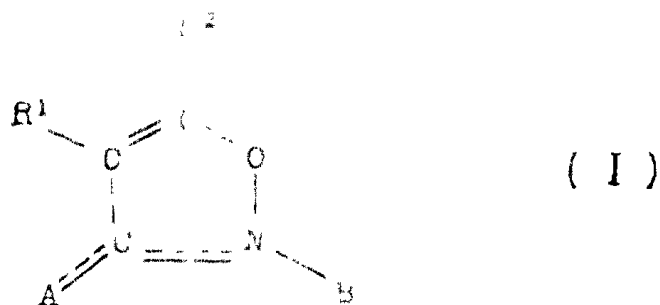
异恶唑啉—3—酮衍生 物作为抗抑郁药的用途

本发明涉及异恶唑啉—3—酮衍生物作为抗抑郁药的用途。

随着人口年龄的老化，老年性疾病迅速增加。老年性疾病之一是老年性抑郁症。的确，老年人自杀人数的增加已经是一个社会问题。于是，越来越需要研制治疗老年性疾病的治疗剂。

有效的典型抗抑郁药包括：丙咪嗪（10，11—二氢—N，N—二甲基—5H—二苯并[b，f]氮杂萘—5—丙酰胺），以及甲苯吡唑盐酸化物（1，2，3，4，10，14b—六氢—2—甲基二苯并[c，f]吡嗪[1，2—a]氮杂萘盐酸化物）。还需要进一步研制抗抑郁化合物。

本发明提供一种治疗抑郁症患者的方法，该方法包括服用一种有效量的通式（I）化合物：



其中：

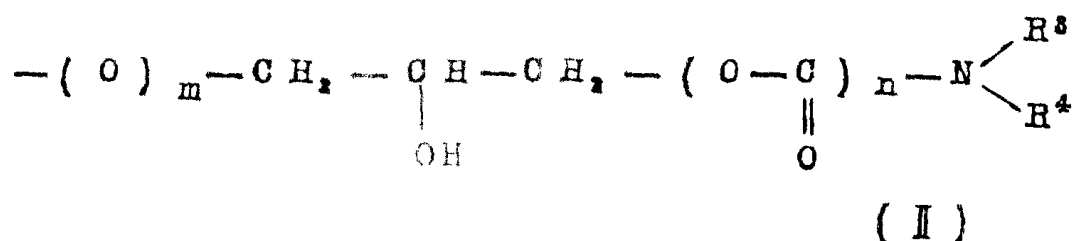
或者（a）

环上的虚线（=---）是单键；

环外的虚线（---=）是双键；

A 是氧原子

B 是通式 (II) 的基团



(其中

m 是 0, n 是 0 或 1;

R^3 、 R^4 以及与它们连接的 N 原子, 代表总数为 5 个或 6 个环原子的脂环氨基, 其中一个环原子是所说的 N 原子, 一个环原子是任意的选自 N、O 或 S 的另外的杂原子, 所说的脂环氨基是非取代的, 或者, 当存在另外的 N 杂原子时, 所说的脂环氨基在所说的另外的 N 杂原子上有一个 $\text{C}_1\text{---O}$ 烷基取代基);

R^1 是一个 H 原子或一个卤原子; 以及

R^2 是一个苯基, 一个有至少一个取代基 (a) 的取代苯基, 该取代基 (a) 选自下面定义的取代基:

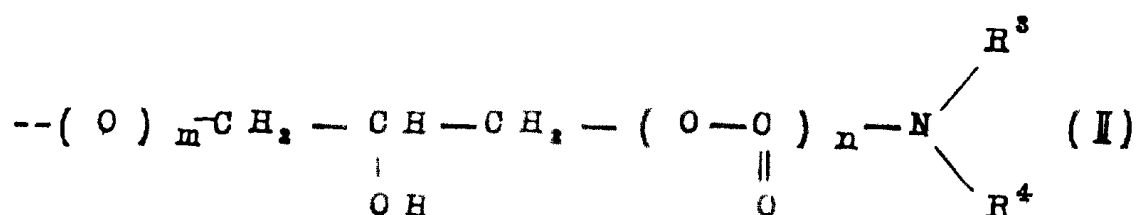
取代基 (a): $\text{C}_1\text{---}$, 烷基, $\text{C}_1\text{---O}$, 烷氧基、卤原子、或一个硝基, 一个含有一个或多个 O、S 或 N 原子作为杂原子的五元或六元杂环基, 或者一个取代的五元或六元杂环基, 它有一个或多个 O、S 或 N 原子作为杂原子, 并且有至少一个取代基 (a);

或者 (b)

环上的虚线 (====) 是双键

环外的虚线 (====) 是单键

A 是通式 (II) 的基团



(其中

m 是 1, n 是 0;

R^3 和 R^4 可以相同, 可以不同, 它们分别代表一个 H 原子; 一个 $C_1 - C_4$ 烷基; 一个苄基; 一个具有至少一个取代基 (b) 的取代苄基。取代基 (b) 的定义如下:

取代基 (b): $C_1 - C_4$ 烷基, 一个 $C_1 - C_4$ 烷氧基, 一个羟基, 卤原子, 一个硝基, 一个氨基, 或者 $C_2 - C_4$ 脂肪族羧酰氨基;

一个苄基, 或一个具有一个取代基 (b) 的取代苄基; 或者

R^3 、 R^4 和与之相连接的 N 原子, 代表总数为 5 个或 6 个环原子的脂环氨基, 其中一个环原子是所说的 N 原子, 一个环原子是任意选自 N、O 或 S 的另外的杂原子, 所说的脂环氨基是非取代的, 或者, 当存在另外的 N 杂原子时, 所说的脂环氨基在所说的另外的 N 杂原子上有一个 $C_1 - C_4$ 烷基取代基);

R^1 是一个 H 原子, 一个卤原子, 一个 $C_1 - C_4$ 烷基, 一个 $C_2 - C_4$ 链烯基, 一个 $C_2 - C_4$ 炔基, 一个苄基, 一个具有至少一个取代基 (b) 的取代苄基, 一个苯基, 或者一个具有至少一个取代基 (b) 的取代苯基;

以及 R^2 是一个 H 原子, 一个 $C_1 - C_4$ 烷基, 一个苯基, 一个具有至少一个取代基 (b) 的取代苯基, 一个含有 O、S 或 N 原子作

为杂原子的五元或六元环基，或者一个取代的含有 O、S 或 N 原子作为杂原子并且有至少一个取代基 (D) 的五元或六元杂环基，

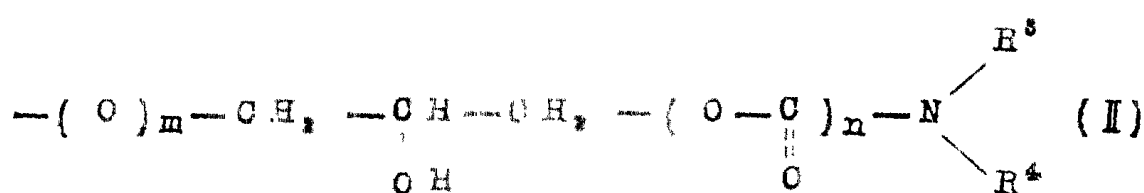
或者 (C)

环上的虚线 (====) 是单键；

环外的虚线 (====) 是双键；

A 是氧原子；

B 是通式 (II) 的基团



(其中

m 是 0，n 是 1；

R³、R⁴ 和与之相连接的 N 原子，代表总数为 5 个或 6 个环原子的脂环氨基，其中一个环原子是所说的 A 原子、一个环原子是任意选自 N、O 或 S 的另外的杂原子，所说的脂环氨基是非取代的，或者，当存在另外的 N 杂原子时，所说的脂环氨基在所说的另外的 A 杂原子上有一个 C₁-C₃ 烷基取代基；

R¹ 和 R² 连同它们所连接的碳原子，代表一个与异恶唑环稠合的苯环，或者一个与异恶唑环稠合的取代苯环，所说的取代苯环有至少一个选自取代基 (D) 的取代基；

或者一个该化合物的可药用酸加成盐。

已有报导，通式 (I) 范围内的化合物是中枢作用肌肉弛缓药 (欧洲专利说明书 2 73 744 和 3 345 74，分别于 1988. 7. 6 和 1989. 2. 21 公布)，它们可以改善大脑功能 (欧洲

专利说明书3 3 4 6 7 4, 同上, 以及欧洲专利说明书3 3 5 7 2 3, 1 9 9 0. 1 0. 4公开)。

在 (a)、(b) 和 (c) 不同的定义中, R^1 是一个氢原子, 一个卤原子, 例如 F、Cl 或 Br 原子; 一个 $C_1 - C_4$ 烷基, 例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、或叔丁基; 一个 $C_2 - C_4$ 链烯基, 例如乙烯基、烯丙基、2-丁烯基或者 2-甲基烯丙基; 一个 $C_2 - C_4$ 炔基, 例如乙炔基或 2-丙炔基; 一个苄基; 一个具有至少一个取代基 (b) 的取代的苄基, 该取代基 (b) 是含 1 至 3 个碳原子的一个或多个烷基, 例如甲基、乙基、正丙基或异丙基; 含 1 至 3 个碳原子的烷氧基, 例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基或异丙氧基; 一个卤原子, 例如 F、Cl 或 Br; 一个硝基, 一个氨基或者一般含 2 至 4 个碳原子的脂肪族酰氨基, 例如乙酰氨基或丙酰氨基; 一个苯基或者有至少一个取代基 (b) 的取代苯基;

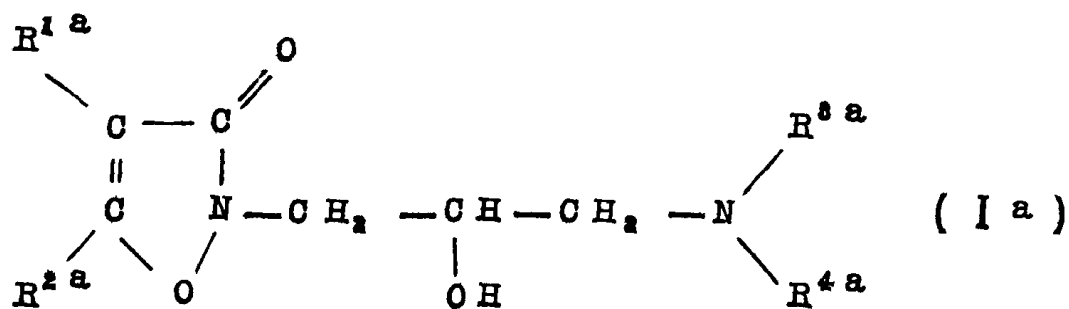
R^2 是一个 H 原子; 一个 $C_1 - C_4$ 烷基, 例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、或叔丁基; 一个苯基、一个含有至少一个取代基 (a) 的取代苯基, 该取代基 (a) 是含 1 至 3 个碳原子的一个或多个烷基, 例如甲基、乙基、正丙基或异丙基; 含 1 至 3 个碳原子的烷氧基, 例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基或异丙氧基; 一个卤原子, 例如 F、Cl 或 Br 原子, 或一个硝基, 或者有至少一个取代基 (b) 的苯基, 视具体情况而定; 一个具有一个或多个 O、S 或 N 原子作为杂原子的五元或六元杂环基, 例如呋喃基、噻吩基、噻唑基或吡啶基; 或者一个取代的五元或六元杂环基, 它有一个或多个 O、S 或 N 原子作为杂原子, 并且有至少一个取代基 (a) 或取代基 (b), 视具体情况而定;

或者, R^1 和 R^2 , 连同它们所连接的碳原子, 代表一个与异恶唑环稠合的苯环, 或者一个取代的与异恶唑环稠合的苯环, 所说的取代苯环具有至少一个选自取代基 (b) 的取代基;

R^3 , R^4 和与之相连接的 N 原子代表一个总数为 5 个或 6 个环原子的脂环氨基, 其中一个环原子是所说的 N 原子, 一个环原子是任意选自 N、O 或 S 的另外杂原子, 所说的脂环氨基是非取代的, 或者, 当存在另外的 N 杂原子时, 所说的脂环氨基在所说的另外的 N 杂原子上有一个 $C_1 - O$; 烷基取代基, 例如吗啉代基、1-哌嗪基、4-甲基-1-哌嗪基、1-吡咯烷基或哌啶子基。

或者 R^3 和 R^4 可以相同, 可以不同, 它们分别代表一个氢原子; 一个 $C_1 - O$; 烷基, 例如如上所述的那些; 一个苄基; 或者具有至少一个取代基 (b) 的取代的苄基, 一个苯基, 或者具有一个取代基 (b) 的取代苯基。

优选的是, 本发明涉及服用一种有效量的通式 (I a) 的化合物,



其中:

R^{1a} 是一个氢原子或一个卤原子;

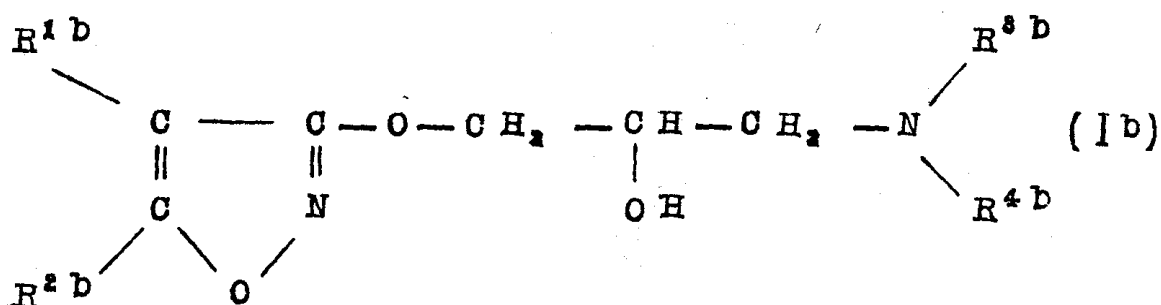
R^{2a} 是一个苯基, 一个具有至少一个取代基 (a) 的取代的苯基, 一个具有一个或多个 O、S 或 N 原子作为杂原子的五元或六元杂环基, 或者一个取代的五元或六元杂环基, 它有一个或多个 O、S 或

N 原子作为杂原子，并且有至少一个取代基 (a)；以及

R^{3a} 、 R^{4a} 和与之相连接的 N 原子代表一个总数为 5 个或 6 个环原子的脂环氨基，其中一个环原子是所说的 N 原子，一个环原子是任意选自 N、O 或 S 的另外的杂原子，所说的脂环氨基是非取代的，或者，当存在另外的 N 杂原子时，所说的脂环氨基在所说的另外的 N 杂原子上有一个 $C_1 - C_3$ 烷基取代基；

或者一个该化合物的可药用酸加成盐。

本发明还进一步涉及服用一种通式 (I b) 的化合物：



其中：

R^{1b} 是一个 H 原子，一个卤原子，一个 $C_1 - C_4$ 烷基，一个 $C_2 - C_4$ 链烯基，一个 $C_2 - C_4$ 炔基，一个苄基，一个至少有一个取代基 (b) 的取代苄基，取代基 (b) 的定义范围如下：

取代基 (b)： $C_1 - C_3$ 烷基， $C_1 - C_3$ 烷氧基，羟基，卤原子，硝基，氨基，或者 $C_2 - C_4$ 脂肪族羧酰氨基；

一个苯基或一个具有至少一个取代基 (b) 的取代的苯基；

R^{2b} 是一个 H 原子，一个 $C_1 - C_4$ 烷基，一个苯基，一个具有至少一个取代基 (b) 的取代的苯基，一个具有 O、S 或 N 原子作为杂原子的五元或六元杂环基，或者一个取代的五元或六元杂环基，它具有 O、S 或 N 原子作为杂原子并且有至少一个取代基 (b)；以

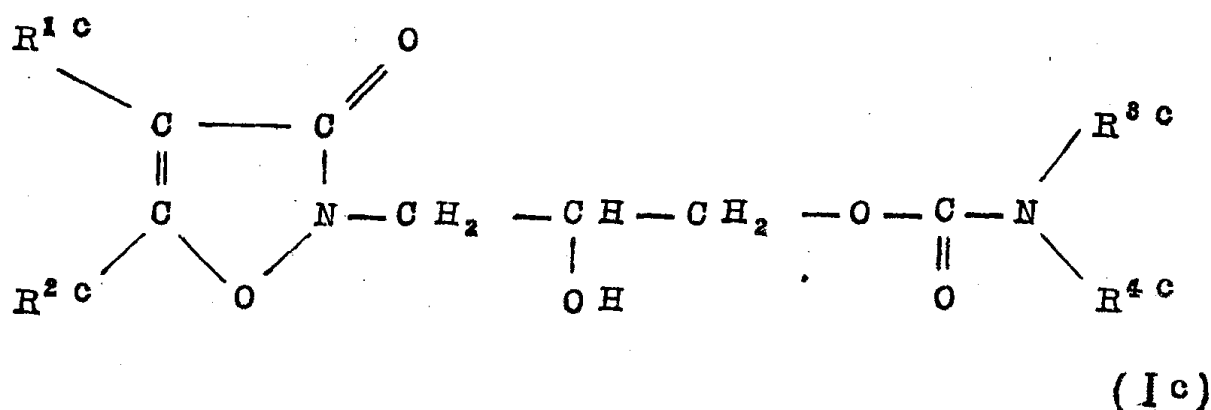
及

R^3b 和 R^4b 可以相同，可以不同，它们分别代表一个H原子，一个 $C_1 - C_4$ 烷基，一个苄基，或者有至少一个取代基 (b) 的取代苄基，苯基或者具有至少一个取代基 (b) 的取代苯基，或者

R^3b 、 R^4b 和与之相连接的N原子代表一个总数为5个或6个环原子的脂环氨基，其中一个环原子是所说的N原子，一个环原子是任意选自N、O或S的另外的杂原子，所说的脂环氨基是非取代的，或者，当存在另外的N杂原子时，所说的脂环氨基在所说的另外的N杂原子上有一个 $C_1 - C_3$ 烷基取代基；

或者一个该化合物的可药用的酸加成盐。

本发明还涉及服用一种通式 (Ic) 的化合物：



其中：

R^1c 和 R^2c ，连同它们所连接的C原子，代表一个与异恶唑环稠合的苯环，或者一个与异恶唑环稠合的取代苯环，所说的取代苯环具有至少一个选自取代基 (b) 的取代基；以及

R^3c 、 R^4c 和与之相连接的N原子代表一个总数为5个或6个环原子的脂环氨基，其中一个环原子是所说的N原子，一个环原子是任意选自N、O或S的另外的杂原子，所说的脂环氨基是非取代的，

或者，当存在另外的 N 杂原子时，所说的脂环氨基在所说的另外的 N 原子上有一个 $C_1 - C_3$ 烷基取代基；

或者一个该化合物可药用的酸加成盐。

在式 (I a) 的化合物中， R^{1a} 代表一个 H 原子，或者一个卤原子，例如 F 、 Cl 或 Br 原子。

R^{2a} 可以代表一个苯基，它是未被取代的，或者可以被至少一个（优选一个或两个）取代基任意地取代，这里的取代基选自取代基 (a)，取代基 (a) 包括含 1 至 3 个碳原子的烷基，例如甲基、乙基、正丙基或异丙基，一个含 1 至 3 个碳原子的烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基或异丙氧基，一个卤原子，例如 F 、 Cl 或 Br 原子，或者一个硝基。特别优选的取代基包括一个或两个卤原子，特别是一个或两个 Cl 原子。 R^{2a} 可以代表一个具有一个或多个 O 、 S 或 N 原子作为杂原子的五元或六元杂环基，优选的是有一个杂原子，或者有至少一个取代基 (a) 的这样的五元或六元杂环基，优选的是有一个或二个这样的取代基。杂环基的例子包括呋喃基、噻吩基、噻唑基或吡啶基，取代基 (a) 的例子在本文中有关 R^{1a} 中给出。

R^{3a} 和 R^{4a} 和与之相连接的 N 原子代表五元或六元脂环氨基，例如吗啉代基，1-哌嗪基，4-甲基-1-哌嗪基，1-吡咯烷基或哌啶子基。

在通式 (I b) 的化合物中， R^{1b} 可以代表一个 H 原子，一个卤原子，例如 F 、 Cl 或 Br 原子，一个含 1 至 4 个 C 原子的直链或支链烷基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、或叔丁基；一个含 2 至 4 个碳原子的直链或支链链烯基，例如乙烯基、烯丙基、2-丁烯基或 2-甲基烯丙基；一个含 2 至 4 个 C 原子的炔

基, 例如乙炔基或 2-丙炔基; 一个苄基; 一个被取代基 (b) 取代的取代苄基 (取代基 (b) 是含 1 至 3 个碳原子的烷基, 例如甲基、乙基、正丙基或异丙基, 一个含 1 至 3 个碳原子的烷氧基, 例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基或异丙氧基, 一个卤原子, 例如 F、Cl 或 Br; 一个硝基, 一个氨基或一般含 2 至 4 个碳原子的脂肪族酰氨基, 例如乙酰胺基或丙酰胺基); 或一个苯基, 它可以是非取代的, 或者可以被上述的用于所述苄基的取代基 (b) 任意取代。

R^2b 代表一个 H 原子; 一个含 1 至 4 个碳原子的直链或支链烷基, 具体说明见 R^1b 中的烷基; 一个苯基, 它可以是非取代的, 或者可以被如上所述的取代基 (b) 任意取代, 或者一个任意取代的五元或六元杂环基, 它含有一个 O、S 或 N 原子, 例如呋喃基、噻吩基、噻唑基或吡啶基, 任意的取代基是如上所述的取代基 (b)。

每个 R^3b 和 R^4b 都代表一个 H 原子; 一个含 1 至 4 个碳原子的直链或支链烷基, 具体说明见 R^1b 中的烷基; 一个苄基或苯基, 它是非取代的, 或者可被如上所述的取代基 (b) 任意取代, 或者 R^3 和 R^4 以及与其相连接的 N 原子可以代表五元或六元脂环氨基, 例如吗啉代基、1-哌嗪基、4-甲基-1-哌嗪基、1-吡咯烷基或哌啶子基。

在通式 (Ic) 的化合物中, R^1c 和 R^2c 以及与它们连接的碳原子, 代表一个与异恶唑环稠合的苯环, 或者一个与异恶唑环稠合的取代苯环, 取代苯环含有至少一个取代基, 取代基选自 C_1-C_3 烷基, C_1-C_3 烷氧基, 羟基, 卤原子, 硝基, 氨基或 C_2-C_4 脂肪族羧酰氨基。这些基团的具体说明参考上面的取代基 (b)。

R^3c , R^4c 和与之相连接的 N 原子代表一个总数为 5 个或 6 个

环原子的脂环氨基，其中一个环原子是所说的N原子，一个环原子是任意选自N、O或S的另外的杂原子，所说的脂环氨基是非取代的，或者，当存在另外的N杂原子时，在另外的N杂原子上，可以有一个O₁—C₂烷基。合适的例子包括吗啉代基、1—哌嗪基、4—甲基—1—哌嗪基、1—吡咯烷基或哌啶子基。

特别优选的是通式(I^a)的化合物，其中R^{1a}是一个H原子或一个卤原子，特别是一个H原子；R^{2a}是一个苯基，或者有一个或两个取代基(尤其是一个或两个卤原子)的取代的苯基，例如有一个或两个O₁原子作为取代基的取代苯基；R^{3a}、R^{4a}和与之相连接的N原子代表一个吗啉代基，以及该化合物的可药用的酸加成盐，特别是该化合物的盐酸化物加成盐。

所述通式(I)的异恶唑啉—3—酮衍生物的可药用的酸加成盐包括，例如，无机酸盐，如盐酸盐、氢溴酸盐或硫酸盐，或有机酸盐，如草酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、富马酸盐或者甲磺酸盐。

通式(I)的化合物以旋光异构体形式存在，因为存在至少一个不对称的C原子。本发明包括这些异构体和它们的混合物，包括外消旋混合物。

优选的通式(I)化合物的例子包括下表中的化合物(它们依次编号以供进一步参照)，以及这些化合物的可药用盐，尤其是这些化合物的盐酸盐。在表中，对通式(I^a)的化合物(其中R^{3a}和R^{4a}以及与之相连接的N形成了一个脂环氨基)，在R^{3a}和R^{4a}下有一个单独的条目。同样的考虑也适用于其它化学式化合物的取代基在表中，使用了下列缩写：

p h e

Pyrd

M o r

P i z

M e

P i p

N o x

M e O

T h i

E t

P r

i P r

B u

i B u

s B u

t B u

H e x

B z

A l l

B u e n

P r y n

苯基

吡咯烷基

吗啉代基

哌嗪基

甲基

哌啶基

硝基

甲氧基

噻吩基

乙基

丙基

异丙基

丁基

异丁基

仲丁基

叔丁基

己基

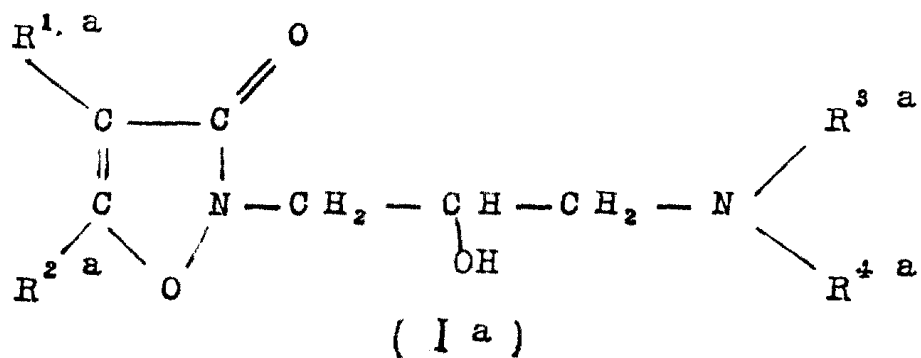
苄基

烯丙基

丁烯基

丙炔基

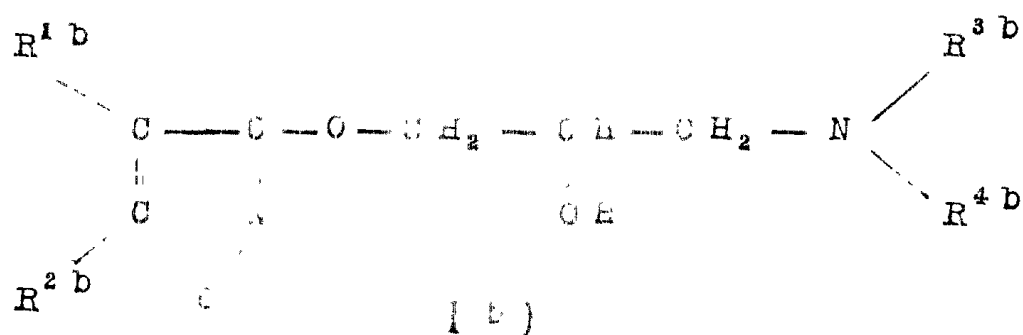
通式 (I a) 的化合物 :



编号	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}
1	H	P h e	1—Pyrd	
2	H	P h e	M o r	
3	H	P h e	1—P i z	
4	H	P h e	4—M e—1—P i z	
5	H	P h e	1—P i p	
6	C l	P h e	1—Pyrd	
7	C l	P h e	M o r	
8	C l	P h e	1—P i z	
9	C l	P h e	4—M e—1—P i z	
10	C l	P h e	1—P i p	
11	H	4—C l p h e	M o r	
12	H	3—C l p h e	M o r	
13	H	4—N o x p h e	M o r	
14	H	4—M e O p h e	M o r	
15	H	3—M e O p h e	M o r	
16	H	2—M e O p h e	M o r	
17	H	4—O H P h e	M o r	

编号	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}
18	H	4-Flphe	Mor	
19	H	2, 4-diClPhe	Mor	
20	H	2-Thi	Mor	
21	H	3-Pyr	Mor	
22	H	(S)-4-Clphe	Mor	

通式 (I^b) 的化合物:



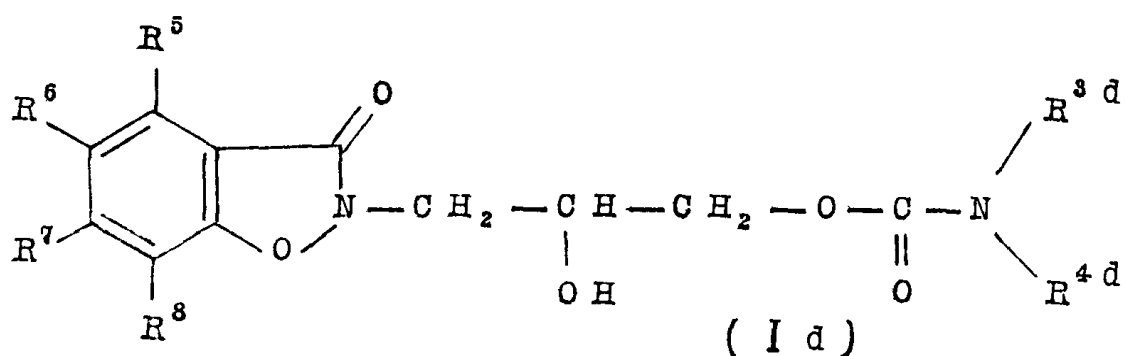
编号	R ^{1b}	R ^{2b}	R ³	R ^{4b}
23	H	Phe	H	H
24	H	Phe	H	Me
25	H	Phe	H	Et
26	H	Phe	H	Pr
27	H	Phe	H	iPr
28	H	Phe	H	u
29	H	Phe	H	iBu
30	H	Phe	H	sBu
31	H	Phe	H	Hex
32	H	Phe	H	Phe
33	H	Phe	H	Bz

34	H	Phe	Me		Me
35	H	Phe		1-Pyrd	
36	H	Phe		Mor	
37	H	Phe		1-Piz	
38	H	Phe		4-Me-1-Piz	
39	H	Phe		1-Pip	
40	Cl	Phe	H		H
41	Cl	Phe	H		Me
42	Cl	Phe	H		Et
43	Cl	Phe	H		Pr
44	Cl	Phe	H		iPr
45	Cl	Phe	H		Bu
46	Cl	Phe	H		iBu
47	Cl	Phe	H		sBu
48	Cl	Phe	H		tBu
49	Cl	Phe	H		Phe
50	Cl	Phe	H		Bz
51	Cl	Phe	Me		Me
52	Cl	Phe		1-Pyrd	
53	Cl	Phe		Mor	
54	Cl	Phe		1-Piz	
55	Cl	Phe		4-Me-1-Piz	
56	Cl	Phe		1-Pip	
57	Me	Phe	H		H

58	Me	Phe		Mor
59	iPr	Phe		Mor
60	iBu	Phe		Mor
61	All	Phe		Mor
62	2-Buen	Phe		Mor
63	2-Prn	Phe		Mor
64	Phe	Phe		Mor
65	Bz	Phe		Mor
66	H	H		Mor
67	H	Et	H	H
68	H	Me		Mor
69	H	Pr		Mor
70	H	iPr		Mor
71	H	Bu		Mor
72	H	iBu		Mor
73	H	sBu		Mor
74	H	tBu		Mor
75	Cl	Me		Mor
76	H	4-ClPhe		Mor
77	H	3-ClPhe		Mor
78	H	4-NoxPhe		Mor
79	H	4-MeOPhe		Mor
80	H	3-MeOPhe		Mor
81	H	2-MeOPhe		Mor

8 2	H	4 — OHPhe	M o r
8 3	H	4 — FlPhe	M o r
8 4	H	2, 4 — diClPhe	M o r
8 5	H	2 — Thi	M o r
8 6	H	3 — Pyr	M o r

通式 (I d) 的化合物：



编 号	R ^{3d}	R ^{4d}	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
8 7	H	H	H	H	H	H
8 8	H	H	H	Cl	H	H
8 9	H	Et	H	H	H	H
9 0	H	Pr	H	H	H	H
9 1	H	iPr	H	H	H	H
9 2	H	Bu	H	H	H	H
9 3	H	iBu	H	H	H	H
9 4	H	sBu	H	H	H	H
9 5	H	tBu	H	H	H	H
9 6	H	Phe	H	H	H	H
9 7	H	Bz	H	H	H	H

98	Me	Me	H	H	H	H
99	1—Pyrd		H	H	H	H
100	Mo r		H	H	H	H
101	1—P i z		H	H	H	H
102	4—Me—1—P i z		H	H	H	H
103	1—P i p		H	H	H	H
104	H	Me	H	H	H	Cl
105	H	Et	H	H	H	Cl
106	H	Pr	H	H	H	Cl
107	H	i Pr	H	H	H	Cl
108	H	Bu	H	H	H	Cl
119	H	i Bu	H	H	H	Cl
110	H	s Bu	H	H	H	Cl
111	H	t Bu	H	H	H	Cl
112	H	Ph e	H	H	H	Cl
113	H	B z	H	Cl	H	H
114	H	Me	H	Cl	H	H
115	1—Pyrd		H	Cl	H	H
116	Mo r		H	Cl	H	H
117	1—P i z		H	Cl	H	H
118	4—Me—1—P i z		H	Cl	H	H
119	1—P i p		H	Cl	H	H
120	H	H	H	Cl	H	H
121	H	H	H	H	H	Me

1 2 2	H	H	H	N H ₂	H	H
1 2 3	H	H	H	N H C O C H ₃	H	H
1 2 4	H	H	H	O M e	H	H

化合物 2、11、12、18、19 和 22，以及它们的盐酸化物是优选的，化合物 11 和 12 以及它们的盐酸化物是最优选的。

药理学试验已经表明，本发明所述的通式 (I) 的化合物具有抗利血平活性，并且能够加强服用单胺前体 (例如 L—D O P A 和 L—5—H T P) 后的自发性运动。下面具体说明试验中所使用的步骤：

1. 对利血平引起的鼠上睑下垂的影响

采用雄性 d d Y 鼠 (4 周龄，体重 22—27 g)，划分成需要的组，每组包括 3—6 只鼠。将试验化合物溶解或悬浮在适宜的溶剂中 (生理盐水，0.5% C M C 或 1% 二甲亚砷溶液)，在用利血平治疗之前，立即口服该试验化合物。以同样的方式给对照组的鼠服用相应的赋形剂。将一种参照化合物，丙咪嗪盐酸化物，也溶解在生理盐水中，并以同样的方式服用。

将装有试验溶液的小瓶用数字编号，贴上标签，以随机次序服用，于是记号者不知道哪些样品给了哪些鼠。

然后，给鼠皮下注射 2 m g / k g 剂量的利血平，90 分钟后，记录上睑下垂的程度。根据鼠从笼子中取出时的眼睛的形状，对上睑下垂的程度分级评分。

0	如正常的圆眼形
1	1 / 3 眼睑闭合
2	2 / 3 眼睑闭合
3	眼睑闭合

根据下述方程的得分来计算每个单位剂量的抑制率：

抑制率(%) =

$$\left(1 - \frac{\text{给予试验化合物组的总分数}}{\text{给予赋形剂的对照组的总分数}} \right) \times 100\%$$

根据下述关系对抑制率评分：

抑制率	分数
≥ 71%或更多	+
41%至70%	±
40%或更少	-

对利血平引起的鼠上睑下垂的拮抗作用结果：

化合物	剂量 (mg/kg)	鼠数	抑制率 (%)	分数
化合物 1 1	3	6	50	±
化合物 1 1	10	6	56	±
化合物 1 1	30	6	72	+
化合物 2 2	3	6	56	±
化合物 2 2	10	6	81	±
化合物 2 2	30	6	100	+
化合物 3 6	100	3	71	+
化合物 5 3	30	3	55	±
化合物 7 6	100	3	71	+
化合物 8 7	30	3	75	+
化合物 8 7	100	3	100	+
丙咪嗪盐酸	30	6	61	±

2. 化合物对使用L—DOPA治疗的鼠的自发性运动活性的加强作用

采用雄性d d Y鼠(5周龄, 体重30—33g), 划分为组, 每组有5只鼠(实验1)或15只鼠(实验2)。按照抗利血平研究中所述方法制备试验化合物, 并在服用MK—486之前20分钟, 口服该试验化合物。以同样的方法给对照组动物服用盐水。为了防止L—DOPA在外周位置分解, 在鼠的腹膜内以20mg/kg的剂量注射MK—486(甲基多巴胍), 并在30分钟后在腹膜内注射L—DOPA。鼠关在笼子中, 放在运动活性计数器(AUTOMEX—11)上, 一个笼子关1只鼠(实验1)或一个笼子关3只鼠(实验2)。在1小时中测定自发性运动活性, 并且从5个计数计算每个单位剂量的平均运动活性。采用学生式双踪t—试验(Student's two—tailed t—test), 对与对照组相对应的用化合物治疗的鼠的自发性运动活性进行统计分析。

化合物对使用L—DOPA治疗的鼠的自发性运动活性的加强作用结果

化合物	剂量 (mg/kg)	鼠数	平均运动活性 (+/- S.E.)	P
对照	—	5	160 (+/- 128)	
化合物 1 1	50	5	3355 (+/- 878)	< 0.05
对照	—	15	666 (+/- 137)	
化合物 2 2	50	15	6013 (+/- 629)	< 0.001

如上所示, 化合物11, 特别是它的(S)异构体, 即化合物22, 在50mg/kg的剂量下, 显著加强了用L—DOPA治疗

的自发性运动活性。

3. 化合物对用 L—5—HTP 治疗的鼠的自发性运动活性的加强作用

采用雄性 ddY 鼠 (4 周龄, 体重 22—25 g), 划分为组, 每组有 15 只鼠。在腹膜内注射 MK—486 (20 mg/kg) 之前, 口服试验化合物制剂或赋形剂 (对照组)。在注射 MK—486 后 30 分钟, 腹膜内注射 L—5—HTP (100 mg/kg)。注射 L—5—HTP 后 15 分钟测定自发性运动活性。为此, 将 3 只鼠放在一个运动计数器 (Automex) 中 1 小时, 记下总数。对每个剂量用 5 个这样的装置, 以消除每个装置的灵敏度的差别。因此对每个剂量总共使用 15 只鼠。从每个剂量的 5 个测量值来计算平均数和 SE, 并且采用学生式双踪 t—试验进行与对照组相对应的统计分析。

化合物对用 L—5—HTP 治疗的鼠的自发性运动活性的加强作用结果

化合物	剂量 (mg/kg)	平均自发性运动活性	P
盐水	—	2147 (+/-334)	
化合物 22	3	3544 (+/-318)	< 0.01

如上所示, 3 mg/kg 剂量的化合物 22, 即化合物 11 的 (S) 异构体显著加强了用 L—5—HTP 治疗后的自发性运动活性 ($P < 0.01$)。

4. 急性毒性

化合物 11、36 (以其盐酸化物形式), 53、76 和 87 分别溶解在 0.5% 的 CMC 溶液中, 以 300 mg/kg 的剂量给 5 只

鼠口服。持续观察5天，没有发现特殊的症状，所有的鼠都存活了。

从这些结果可以看到，通式(I)的化合物显示低毒性，不引起昏睡，并且具有抗抑郁活性，例如抗利血平活性和L-DOPA促进活性。有证据进一步表明本发明的化合物不具有抗胆碱能活性(胆碱能活性显然是由丙咪嗪造成的)，而且本发明化合物的作用方式与甲苯吡萘明显不同。

本化合物在临床上可通过非肠道途径或通过口服给药。口服该化合物显示出良好的吸收性，尤其因为盐酸化物或其它盐在水中是可溶的。举例来说，口服包括片剂、胶囊、颗粒、粉末、糖浆等形式，合适的非肠道途径制剂包括注射液、栓剂等。

可按照常规方式，使用本领域的工艺中众所周知的辅药，例如一种或多种赋形剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、矫味药等，制备本发明的药物制剂。药量可以依据病人的症状、年龄、体重和其它因素而定，但就成人口服的情形，通常一次服用3mg—100mg，优选10—50mg剂量的该活性化合物，每日一至三次。

可以按照文献中已经报导的方法制备通式(I)的异恶唑啉-3-酮衍生物及其盐。例如，可以采用下述专利说明书中所描述的方法和原料来制备本化合物：欧洲专利说明书273744，欧洲专利说明书334674，欧洲专利说明书335723，日本专利公开昭56—34674，日本专利公开昭52—31070和日本专利公开昭55—83766，以及其它文献中公开的内容在此引入作为参考。

下面的实施例说明从已知的起始化合物或从使用类似于那些用于已知化合物的方法所制备的起始化合物制备本发明的典型化合物。下文

还给出了配方的实施例。还包括一个制备起始化合物的参照实施例。

实施例 1

(S) — 5 — (对 — 氯苯基) — 2 — (2 — 羟基 — 3 — 吗啉代丙基) — 异恶唑啉 — 3 — 酮盐酸化物

1 — (a) : (R) — 2 — (3 — 氯 — 2 — 羟丙基) — 5 — (对氯苯基) — 异恶唑啉 — 3 — 酮

在 80 °C 下, 将 5 — (对 — 氯苯基) — 3 — 羟基异恶唑 (80.0 g) 缓慢地加至 (R) — (—) 3 — 氯 — 1, 2 — 环氧丙烷 (50.0 g) 的甲苯溶液 (80 ml) 中, 在 80 — 85 °C, 将反应溶液搅拌 20 小时。反应溶液冷却后, 用冷甲苯 (200 ml) 洗涤沉积的结晶沉淀, 得到 85.8 g 所需产品。

产率 72.8%, 熔点 135 — 136 °C

元素分析, C₁₂ H₁₁ N O₃ Cl₂ :

计算值: C, 50.02; H, 3.85; N, 4.86;

Cl, 24.61。

观测值: C, 50.09; H, 3.98; N, 4.89;

Cl, 24.55。

红外 (IR) 谱 λ 最大值 (KBr) cm⁻¹ :

3231, 1642, 1628

核磁共振谱 (CDCl₃) δ ppm :

3.56 — 3.76 (2H, 多重谱线)

4.10 — 4.40 (3H, 多重谱线)

6.05 (1H, 单线)

7.48 (2H, 双线, J = 9.0 Hz)

7. 60 (2H, 双线, $J=9.0\text{ Hz}$)

1-(b): (S)-5-(对-氯苯基)-2-(2-羟基-3-吗啉代丙基)-异恶唑啉-3-酮

在由步骤1-(a)得到的80.0g产品的乙醇溶液(800ml)中, 将吗啉(29.0g)和碳酸钾(46.0g)回流6小时。冷却后, 减压浓缩反应液, 将得到的残余物溶解在乙酸乙酯(800ml)中, 然后用10%的氯化钠溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥。在减压浓缩反应溶液后, 将所得固体用乙酸乙酯重结晶, 得到84.3g所需产品。

产率89.8%, 熔点121—123°C

元素分析, $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}$:

计算值: C, 56.72; H, 5.65; N, 8.27;

Cl, 10.46

观测值: C, 56.69; H, 5.77; N, 8.14;

Cl, 10.19

IR谱 λ 最大值 (KBr) cm^{-1}

3326, 1655, 1636

NMR谱 (CDCl_3) δ ppm

2.40—2.75 (2H $\times$ 3, 多重谱线)

3.72 (2H $\times$ 2, 三重线, $J=6.0\text{ Hz}$)

6.02 (1H, 单线)

7.46 (2H, 双线, $J=9.0\text{ Hz}$)

7.60 (2H, 双线, $J=9.0\text{ Hz}$)

1—(c) : (S)—5—(对氯苯基)—2—(2—羟基—3—吗啉代丙基)—异恶唑啉—3—酮盐酸化物

在 5℃, 将 4 NHCl / 二恶烷缓慢地滴至由步骤 1—(b) 得到的 60.0 g 产品的乙醇溶液中, 将反应溶液搅拌 5 分钟。在减压浓缩反应溶液后, 将所得到的固体用乙醇重结晶, 得到 61.5 g 所需的产品。

产率 92.5% 熔点 210—213℃ (分解)

元素分析: C₁₈H₂₀N₂O₄Cl₂:

计算值: C, 51.21; H, 5.37; N, 7.47;
d, 18.90。

观测值: C, 51.15; H, 5.27; N, 7.59;
Cl, 18.66。

IR 谱 λ 最大值 (KBr) cm⁻¹ :

3266, 1671。

NMR 谱 (CDCl₃) δ ppm

3.05—4.0 (2H × 5, 多重谱线),

3.95 (1H, 双线, J = 2.4 Hz),

3.97 (1H, 单线),

4.33—4.43 (1H, 多重谱线),

6.07 (1H, 单线),

7.33 (2H, 双线, J = 9.0 Hz)

7.60 (2H, 双线, J = 9.0 Hz)

²³[α]_D - 2.0° (C = 1.0, H₂O)。

实施例 2

3 — (2-羟基—3 —吗啉代丙氧基) — 5 — 苯基异恶唑盐酸化
物

2 — (a) : 3 — (2-羟基—3 —吗啉代丙氧基) — 5 — 苯基
异恶唑

将 40.0 g 3 — (2, 3 — 环氧丙氧基) — 5 — 苯基异恶唑溶解在乙醇 (400 ml) 中, 向该溶液中加入 17.6 g 吗啉, 并将混合物加热回流 5 小时, 随后减压浓缩。所得固体用乙酸乙酯重结晶, 获得 50.0 g 本标题的化合物, 其熔点为 123 — 124 °C, 呈无色柱状。

IR 谱 (KBr) cm^{-1}

3190, 1624, 1511, 1440

NMR 谱 (CDCl_3) δ ppm:

2.30 — 2.85 (2H $\times$ 3, 多重谱线),

3.20 — 3.70 (1H, 宽谱带)

3.73 (2H $\times$ 3, 三重线, $J = 4.5$),

3.90 — 4.55 (1H, 多重谱线),

4.15 — 4.50 (2H, 多重谱线),

6.18 (1H, 单线),

7.35 — 7.85 (5H, 多重谱线)。

2 — (b) : 3 — (2-羟基—3 —吗啉代丙氧基) — 5 — 苯基
— 异恶唑盐酸化物

将 5.00 g 3 — (2-羟基—3 —吗啉代丙氧基) — 5 — 苯基异恶唑溶解在乙酸乙酯 (200 ml) 中, 向该溶液中加入 4 N HCl / 二恶烷溶液 (5.0 ml), 并在室温下将混合物搅拌 10

分钟。减压浓缩反应混合物，获得5。21 g本标题的化合物，其熔点为149—150℃，呈无色粉状结晶。

IR谱(KBr) cm^{-1} :

3215, 1625, 1513, 1461。

NMR谱(D_2O) δ ppm:

3.66—4.13 (2H×3, 多重谱线),

4.50 (2H×2, 三重线, $J=4.5$),

4.69 (2H, 双重线, $J=4.5$),

4.80—5.20 (1H, 多重谱线),

6.83 (1H, 单线),

7.80—8.30 (5H, 多重谱线)。

实施例3—8

按照与实施例2相同的方法，合成下表中列出的实施例3—8的化合物。

实施例	化合物	熔点(℃)
3	4-氯-3-(2-羟基-3-吗啉代丙氧基)-5-苯基异恶唑	75—76
4	5-(对氯苯基)-3-(2-羟基-3-吗啉代丙氧基)异恶唑	114—115
5	3-(3-正己基氨基-2-羟基丙氧基)-5-苯基异恶唑	115—116
6	5-(间氯苯基)-3-(2-羟基-3-吗啉代丙氧基)异恶唑	76—77

- ### 实施例 9

5. 3 1 (1 H, 双线, $J=4, 5$),

6. 50 (2H, 单线),

7. 46—7. 90 3H, 多重谱线)

配方例 1

片剂

5—对氯苯基—2—(2—羟基—3— 吗啉代丙基)—4—异恶唑啉—3—酮	10. 0 mg
乳糖	83. 3 mg
谷物淀粉	25. 0 mg
HPO (Nippon Soda Co., Ltd.,	1. 2 mg
硬脂酸镁	0. 5 mg
总计	120 mg

采用常规方法由上述配方的成份制成 120 mg 重的片剂。

配方例 2

胶囊

3—(2—羟基—3—吗啉代丙氧基)—5— 苯基异恶唑盐酸化物	25. 0 mg
乳糖	153. 6 mg
谷物淀粉	100. 0 mg
硬脂酸镁	1. 4 mg
总计	280. 0 mg

将上述配方的粉末混合, 过 60 目筛, 将通过筛的 280 mg 粉末包入 3 号明胶胶囊。

配方例 3

胶囊

2-(3-氨基甲酰氧-2-羟丙基)-5-氯苯并异恶唑啉-3-酮	25.0 mg
乳糖	153.6 mg
谷物淀粉	100.0 mg
硬脂酸镁	1.4 mg
总计	280.0 mg

将上述配方中的淀粉粉末混合、过60目筛，并将通过筛的280 mg粉末装入3号明胶胶囊。

参照例 1

3-(2,3-环氧丙氧基)-5-苯基异恶唑

将10.00 g 3-羟基-5-苯基异恶唑溶解在50 ml 六甲基磷酰胺中，向该溶液中加入10.28 g 无水碳酸钾和6.89 g 3-氯-1,2-环氧丙烷，在室温下搅拌该混合物24小时。通过过滤从反应混合物中除去不溶性物质，滤液用200 ml 乙酸乙酯稀释，然后用10%氯化钠水溶液洗涤(200 ml × 2)。用无水硫酸镁干燥有机层后，过滤除去干燥剂，并减压蒸馏除去滤液中的溶剂，用柱色谱法，通过硅胶(展开溶剂：环己烷和乙酸乙酯的4:1混合物)纯化残余物，获得11.00 g (82.0%) 本标题的化合物，其熔点为98—99°C，呈无色针状。

IR谱(KBr) cm^{-1} :

1615, 1585, 1511, 1459, 1418。

NMR谱(CDCl_3) δ ppm:

2.75 (1H, 双重AB—双线, $J=4.5, 3.0$),

2.87 (1H, 双重AB—双线, $J=4.5, 4.5$),

3. 26—3. 50 (1 H, 多重谱线),
4. 20 (1 H, 双重 A B 一双线, $J = 1\ 2.\ 0.\ 6.\ 0$),
4. 58 (1 H, 双重 A B 一双线, $J = 1\ 2.\ 0.\ 3.\ 0$),
6. 20 (1 H, 单线),
7. 30—7. 90 (5 H, 多重谱线)。