



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94190237.4

[51]Int.Cl⁶

C07D277 / 64

[43]公开日 1995 年 9 月 13 日

[22]申请日 94.3.25

[30]优先权

[32]93.3.26 [33]JP[31]90550 / 93

[86]国际申请 PCT / JP94 / 00490 94.3.25

[87]国际公布 WO94 / 22845 日 94.10.13

[85]进入国家阶段日期 94.12.26

[71]申请人 千寿制药株式会社

地址 日本大阪府

共同申请人 株式会社绿十字

[72]发明人 长谷岳真 云中恭裕 清水千贺子

细野博士 青塚知士 中村义幸

松井哲夫 石川弘伦

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 谭明胜 吴大建

A61K 31 / 425

说明书页数:

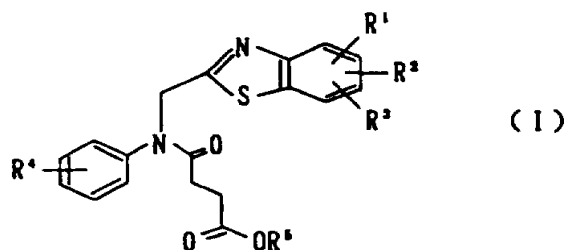
附图页数:

[54]发明名称 苯并噻唑化合物及其制法和用途

[57]摘要

本发明提供了通式 (I) 表示的苯并噻唑化合物或其药用盐, 它们对于人和哺乳动物具有抑制醛糖还原酶的活性。

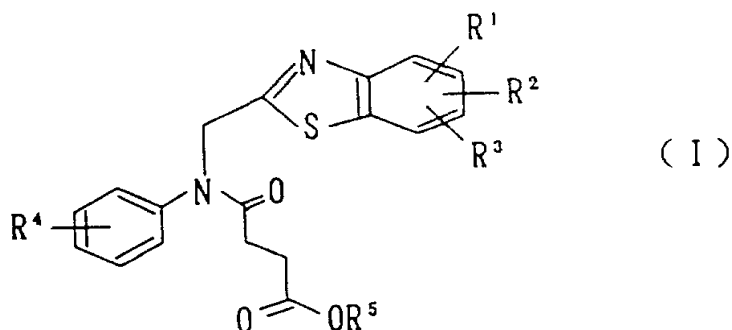
式中, R^1 表示卤原子, R^2 和 R^3 可以相同或不同地分别表示氢原子或卤原子, R^4 表示氢原子、卤原子、低级烷基、烷氧基或烷硫基, R^5 表示氢原子或低级烷基。



(BJ)第 1456 号

权利要求书

1. 由通式 (I) 表示的苯并噻唑化合物或其药用盐:



式中, R^1 表示卤原子; R^2 和 R^3 可以相同或不同并分别表示氢原子或卤原子; R^4 表示氢原子、卤原子、低级烷基、烷氧基或烷硫基; R^5 表示氢原子或低级烷基。

2. 权利要求 1 所述的苯并噻唑化合物或其药用盐, 其中, 通式 (I) 的 R^1 、 R^2 和 R^3 中的至少一个基团是氟原子或氯原子。

3. 权利要求 1 所述的苯并噻唑化合物或其药用盐, 其特征在于, 通式 (I) 的 R^1 、 R^2 和 R^3 中的 2 个基团连接在 4 和 5 位、5 和 7 位或 6 和 7 位上。

4. 权利要求 1 所述的苯并噻唑化合物或其药用盐, 其特征在于, 通式 (I) 的 R^1 、 R^2 和 R^3 连接在 4, 5, 7 位上。

5. 权利要求 1 所述的苯并噻唑化合物或其药用盐, 其特征在于, 通式 (I) 中的 R^4 是氢原子、氟原子、氯原子、溴原子、甲基、乙基、异丙基、甲氧基或甲硫基。

6. 权利要求 1 所述的苯并噻唑化合物或其药用盐, 其特征在于, 通式 (I) 中的 R^5 为氢原子、甲基或乙基。

7. 权利要求 1 所述的苯并噻唑化合物或其药用盐, 其特征在于, 它们选自下列化合物或其药用盐:

N-(4-氯苯基)-N-[(4,5,7-三氟苯并噻唑-2-基)甲基]琥珀酰胺酸

N-(4-氯苯基)-N-[(4,5-二氯苯并噻唑-2-基)甲基]琥珀酰胺酸

N-(4-甲基苯基)-[(4,5,7-三氟苯并噻唑-2-基)甲基]琥珀酰胺酸

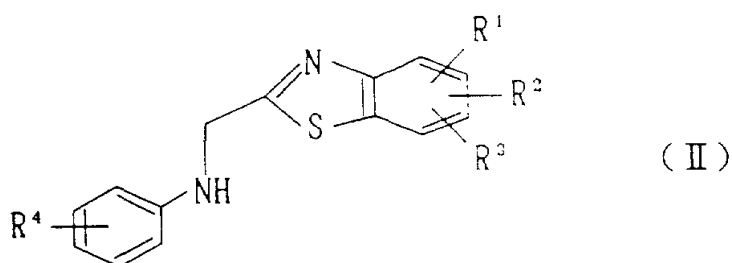
N-(2-氯苯基)-[(4,5,7-三氟苯并噻唑-2-基)甲基]琥珀酰胺酸

N-(4-甲氧基苯基)-[(4,5,7-三氟苯并噻唑-2-基)甲基]琥珀酰胺酸

N-苯基-[(4,5,7-三氟苯并噻唑-2-基)甲基]琥珀酰胺酸

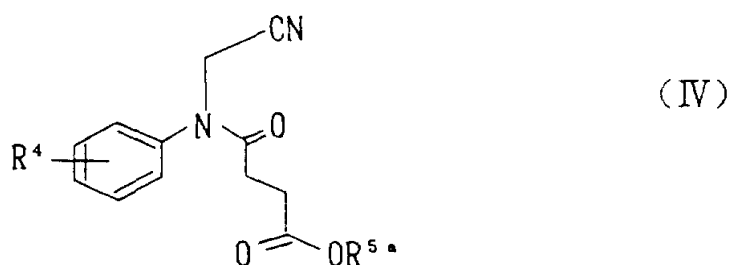
N-(2-甲硫基苯基)-[(4,5,7-三氟苯并噻唑-2-基)甲基]琥珀酰胺酸

8. 由通式(II)表示的化合物或其盐



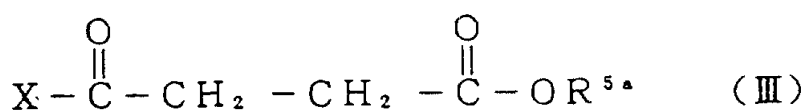
式中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各自的定义同上。

9. 由通式(IV)表示的化合物或其盐



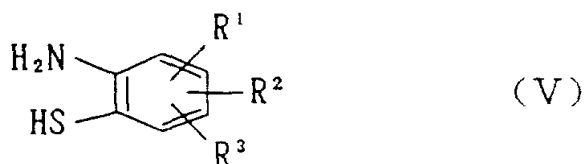
式中, R^4 和 R^{5a} 各自的定义同上。

10. 权利要求 1 所述的苯并噻唑化合物或其药用盐的制造方法, 其特征在于: 将权利要求 8 的化合物或其盐与通式 (III)



[式中, X 表示卤原子; R^{5a} 表示低级烷基] 表示的化合物反应, 另外, 如果需要, 将所获的化合物进行水解反应; 或者

将权利要求 9 的化合物或其盐与通式 (V)



[式中, R^1 、 R^2 和 R^3 各自的定义同上] 表示的化合物或其酸加成盐进行反应, 另外, 如有需要, 将所获的化合物进行水解反应。

11. 药物组合物, 其特征在于所述组合物含有权利要求 1 所述的苯并噻唑化合物或其药用盐。

12. 权利要求 11 所述的药物组合物, 其特征在于它是糖尿病并发症的治疗剂。

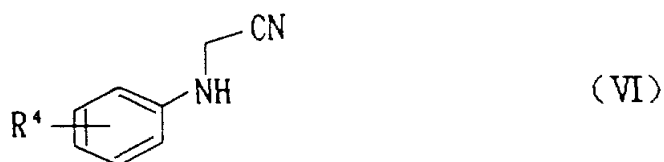
13. 权利要求 11 所述的药物组合物, 其特征在于它是醛糖还原酶抑制剂。

14. 抑制醛糖还原酶的方法, 其特征在于: 施用有效量的权利要

求 1 所述的苯并噻唑化合物或其药用盐。

15. 预防和/或治疗糖尿病并发症的方法, 其特征在于: 施用有效量的权利要求 1 所述的苯并噻唑化合物或其药用盐。

16. 制造权利要求 8 所述的化合物或其盐的方法, 其特征在于: 将权利要求 10 中所述的由通式 (V) 表示的化合物或其酸加成盐与通式 (VI)



[式中, R^4 的定义同上] 表示的化合物或其盐进行反应。

17. 制造权利要求 9 所述的化合物或其盐的方法, 其特征在于: 将权利要求 10 所述的通式 (III) 表示的化合物与权利要求 16 所述的由通式 (VI) 表示的化合物或其盐进行反应。

说明书

苯并噻唑化合物及其制法和用途

技术领域

本发明涉及具有优良的对醛糖还原酶抑制活性的新的苯并噻唑化合物及其药用的盐(以下总称为“本发明化合物”)、用于制造本发明化合物的中间体、其制造方法以及含有本发明化合物的药用组合

物。

上述的本发明化合物可用作醛糖还原酶抑制剂以及作为角膜损伤愈合缺陷、糖尿病性白内障、视网膜症、肾病、神经症等的糖尿病的并发症的预防和/或治疗剂。

技术背景

迄今为止，胰岛素及诸如合成血糖降低剂等血糖调节剂被广泛地作为糖尿病的治疗药使用，然而，伴随糖尿病还会发生种种并发症，因此，仅仅依靠控制血糖值难以防止这些并发症的发生，所以人们希望研究出新的糖尿病并发症治疗药。近年来，人们已注意到，糖尿病并发症的产生机制是由于慢性高血糖症所引起的组织内山梨糖醇和半乳糖醇的积蓄和增加的缘故。

另外，据文献报导，由于醛糖还原酶是一种可以将葡萄糖和半乳糖之类的醛糖还原成山梨糖醇和半乳糖醇的酶，所以能够抑制醛糖还原酶活性的化合物就可用于角膜损伤愈合缺陷、白内障、神经症、肾病、视网膜症等糖尿病并发症的治疗 [参见 J. H. Kinoshita et al,

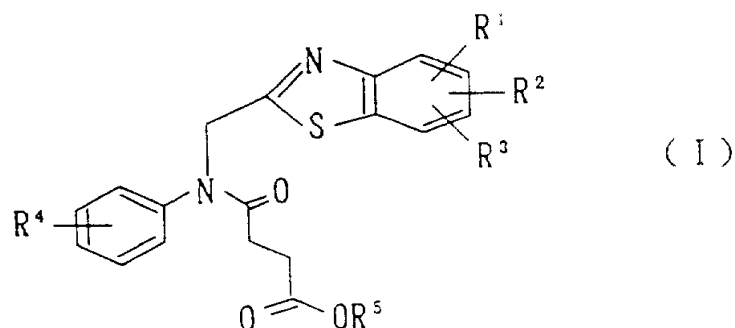
Biochem. Biophys. Acta, 158, p472 (1968); Richard Poulson et al, Biochem. Pharmacol.), 32, p1495 (1983); D. Drornik et al, Science, 182, p1145 (1973)]。

从这些文献可以看出,通过抑制醛糖还原酶来抑制山梨糖醇、半乳糖醇等多元醇的蓄积,从而进行对糖尿病并发症的预防与治疗是研究的方向。

在特开昭 57-40478 号公报和特开昭 63-107970 号公报中指出,为此目的而合成的各种化合物具有抑制醛糖还原酶的作用。然而人们还希望开发更优良的具有抑制醛糖还原酶作用的糖尿病并发症治疗剂。

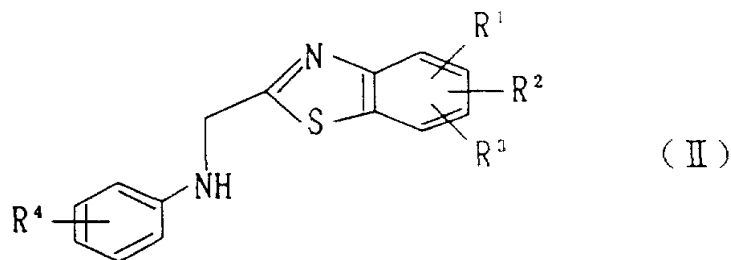
发明公开

鉴于上述情况,本发明人为了研制具有抑制醛糖还原酶的作用的糖尿病并发症治疗剂,进行了反复而深入的研究,结果发现,由下面的通式 (I) 表示的苯并噻唑化合物及其药用盐,可以达到上述目的,而且本发明人还建立了用于有效地制造该化合物的方法,于是完成了本发明。

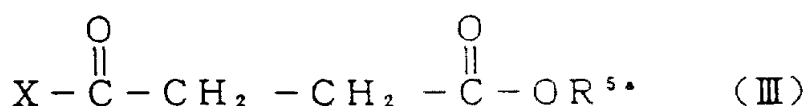


式中: R^1 表示卤原子; R^2 和 R^3 可以相同或不同, 并分别表示氢原子或卤原子; R^4 表示氢原子、卤原子、低级烷基、烷氧基或烷硫基; R^5 表示氢原子或低级烷基。

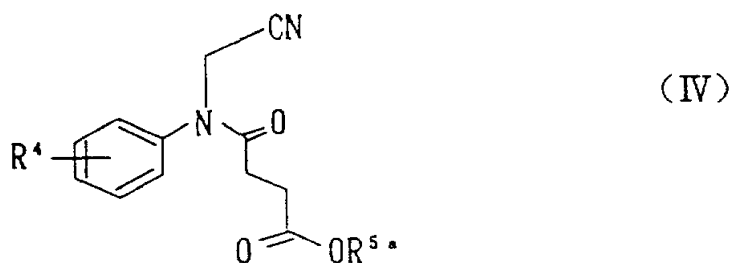
即, 本发明提供了由上述通式 (I) 表示的苯并噻唑化合物及其药用盐, 同时还提供了上述通式 (I) 表示的苯并噻唑化合物及其药用盐的制造方法, 以及含有由上述通式 (I) 表示的苯并噻唑化合物或其药用盐作为有效成分的药物组合物, 所说的制造方法的特征在于: 将通式 (II)



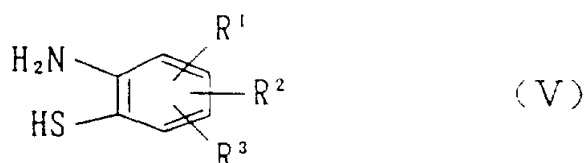
[式中: R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 的定义同上] 表示的化合物或其盐与通式 (III)



[式中: X 表示卤原子; R^{5a} 表示低级烷基] 所表示的化合物反应, 必要时, 可对所得的化合物附加进行水解反应; 或者将通式 (IV)



[式中: R^4 和 R^{5a} 的定义同上] 所表示的化合物或其盐与通式 (V)



[式中: R^1 、 R^2 和 R^3 的定义同上] 所表示的化合物或其酸加成盐反应, 必要时, 可对所得的化合物附加进行水解反应。

另外, 本发明还提供了用于制造本发明化合物的中间体, 即由通式 (II) 表示的化合物及其盐和由通式 (IV) 表示的化合物及其盐; 以及还提供了它们的制造方法。

在本发明中作为卤原子, 可以举出, 例如氟、氯、溴、碘的原子。作为低级烷基, 可以举出碳原子数为 1~6 的直链或支链的烷基, 其中优选的例子有: 甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、仲戊基、叔戊基、己基、异己基、仲己基和叔己基。而且, 这些低级烷基也可以被芳基、氨基、卤原子(可举出与上述相同的例子)、氰基、羟基等基团取代。

另外, 作为烷氧基和烷硫基, 最好是上述低级烷基的衍生物, 例如可以举出甲氧基、甲硫基等。

R^1 、 R^2 和 R^3 可以键连于苯并噻唑基的 4~7 位中的任意位置, 但它们中优选是有 2 个基团与苯并噻唑的 4 和 5 位, 5 和 7 位或 6 和 7 位结合, 最好是 R^1 、 R^2 和 R^3 与 4、5、7 位结合。另外, R^1 、 R^2 和 R^3 中优选至少有一个是, 最好是它们全部都是氟原子或氯原子。

R^4 可以取苯基的 2~4 位中的任意位置, 但当 R^4 是碳原子数在 3 以上的低级烷基、烷氧基或烷硫基时, 最好是与 3 位或 4 位结合, 特别是在 R^4 为支链时, 最好是与 4 位结合。而且, 特别优选的是, R^4 为氢原子、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、它们的烷氧基(例如甲氧基)或烷硫基(例如甲硫基)、氯原子、溴原子或氟原子。

另外, R^5 最好是氢原子、甲基或乙基; R^{5a} 最好是甲基、乙基或丙基。

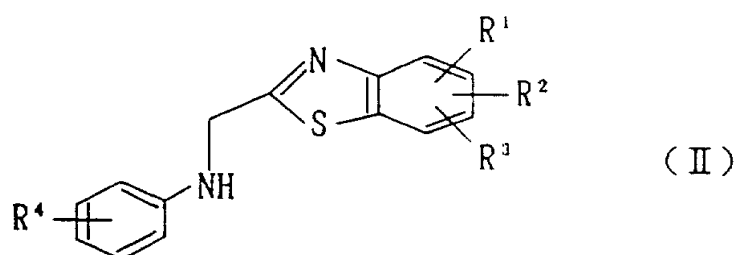
由通式 (I) 表示的苯并噻唑化合物可以是其药用盐的形式。作为这样的盐, 例如可以举出: 锂、钠、钾等碱金属盐; 钙、镁、铍等碱土金

属的盐; 铝盐; 三乙胺、吡啶等有机盐类等。

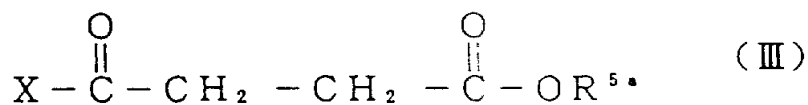
由通式 (I) 表示的本发明的化合物, 可以用各种方法来制造, 其中具有代表性的制造方法叙述如下。

制造方法 1

将通式 (II)



[式中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 的定义同上] 表示的化合物或其盐 [优选与通式 (I) 表示的苯并噻唑化合物的药用盐相同的盐类] 与通式 (III)



[式中, X 和 R^{5a} 的定义同上, X 最好是氯原子和溴原子] 表示的化合物反应, 如果需要, 可在碱的存在下, 并且最好在氩、氮、氦等惰性气氛中进行反应, 必要时, 可以附加进行水解反应, 从而制造通式 (I) 的化合物。

上述的碱, 例如可以举出: 三乙胺、N, N-二异丙基乙基胺、吡啶、1, 8-二氮杂二环 (5, 4, 0) 十一碳-7-烯、4-(二甲基氨基) 吡啶等。

上述的反应可以在常用的各种溶剂中进行, 例如, 可以在三氯甲烷、二氯甲烷、1, 2-二氯乙烷、1, 2-二甲氧基乙烷、苯或甲苯等不会对反应产生不利影响的惯用溶剂或它们的混合物中进行。特别优选的溶剂, 可以举出三氯甲烷和二氯甲烷。

反应温度没有特别的限制, 但优选为 $-50^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$, 特别优选是 $-20^{\circ}\text{C} \sim 80^{\circ}\text{C}$ 。

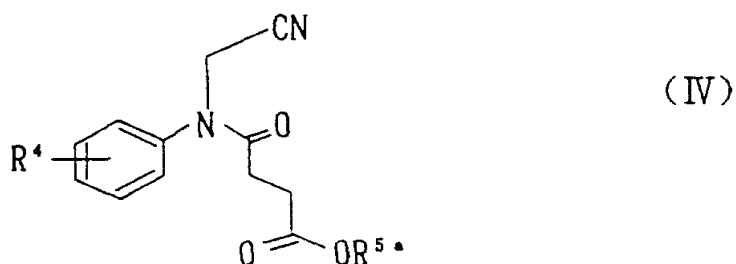
水解反应是在有碱存在下按通常的步骤来进行。适用的碱, 例如可以举出: 氢氧化钠、氢氧化钾等碱金属氢氧化物; 碳酸钠、碳酸钾等碱金属碳酸盐。

该反应通常是在溶剂的存在下进行, 例如可以在水、丙酮、二噁烷、二氯甲烷、甲醇、乙醇、丙醇、吡啶、N, N-二甲基甲酰胺等不会对反应产生不利影响的常用溶剂或其混合物中进行。

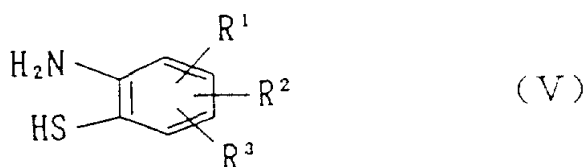
反应温度没有特别的限制, 可以从冷却直至加温的广泛温度范围下进行反应。

制造方法 2

将通式 (IV)



[式中, R^4 和 R^{5a} 的定义同上] 表示的化合物或其盐 [优选与通式 (I) 表示的苯并噻唑化合物的药用盐相同的盐类] 与通式 (V)



[式中, R^1 、 R^2 和 R^3 的定义同上] 表示的化合物或其酸加成盐 (盐酸盐等) 反应, 如果需要, 可在酸的存在下, 并且最好在氩、氮、氦等惰性气

氛中进行反应,必要时,可以附加进行水解反应,从而制造通式(I)的化合物。

这一反应通常在溶剂的存在下进行,适用的溶剂,可以举出甲醇、乙醇、丙醇等。另外,作为酸,可以举出:盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸等无机酸;甲酸、乙酸、丙酸等有机酸,其中优选的是硫酸和盐酸等强酸。反应程度优选为室温~20 0℃,特别优选为 60℃~回流温度。

另外,水解反应可按照与上述制造方法 1 同样的反应条件进行。

用上述制造法 1 或 2 制得的本发明的化合物,可以通过萃取、沉淀、分离色谱、分馏、结晶、重结晶等常用方法来分离和精制。按这样方法制得的本发明的化合物,可以根据需要,按照通常的方法将其转变成可药用的盐类。

本发明的由通式(I)表示的苯并噻唑化合物的代表性实例,可以举出如下所示的化合物:

N - [(4, 5, 7 - 三氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (2 - 甲基苯基) 琥珀酰胺酸乙酯

N - [(4, 5, 7 - 三氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (2 - 甲基苯基) 琥珀酰胺酸

N - [(4, 5 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (2 - 甲基苯基) 琥珀酰胺酸乙酯

N - [(4, 5 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (2 - 甲基苯基) 琥珀酰胺酸

N - [(5, 7 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (2 - 甲基苯基) 琥珀酰胺酸乙酯

N - [(5, 7 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (2 - 甲基苯基)

琥珀酰胺酸

$N - [(6, 7 - \text{二氟苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - N - (2 - \text{甲基苯基})$

琥珀酰胺酸乙酯

$N - [(6, 7 - \text{二氟苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - N - (2 - \text{甲基苯基})$

琥珀酰胺酸

$N - [(4, 5 - \text{二氯苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - N - (2 - \text{甲基苯基})$

琥珀酰胺酸乙酯

$N - [(4, 5 - \text{二氯苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - N - (2 - \text{甲基苯基})$

琥珀酰胺酸

$N - [(4, 5, 7 - \text{三氟苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - N - (3 - \text{甲基苯基})$

琥珀酰胺酸乙酯

$N - [(4, 5, 7 - \text{三氟苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - N - (3 - \text{甲基苯基})$

琥珀酰胺酸

$N - [(4, 5 - \text{二氯苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - N - (3 - \text{甲基苯基})$

琥珀酰胺酸乙酯

$N - [(4, 5 - \text{二氯苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - N - (3 - \text{甲基苯基})$

琥珀酰胺酸

$N - [(5, 7 - \text{二氟苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - N - (3 - \text{甲基苯基})$

琥珀酰胺酸乙酯

$N - [(5, 7 - \text{二氟苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - N - (3 - \text{甲基苯基})$

琥珀酰胺酸

$N - [(6, 7 - \text{二氟苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - N - (3 - \text{甲基苯基})$

琥珀酰胺酸乙酯

$N - [(6, 7 - \text{二氯苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - N - (3 - \text{甲基苯基})$

琥珀酰胺酸

$N - [(4, 5 - \text{二氯苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - N - (3 - \text{甲基苯基})$

琥珀酰胺酸乙酯

$N - [(4, 5 - \text{二氯苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - N - (3 - \text{甲基苯基})$

琥珀酰胺酸

$N - [(4, 5, 7 - \text{三氯苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - N - (4 - \text{甲基苯基})$

琥珀酰胺酸乙酯

$N - [(4, 5, 7 - \text{三氯苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - N - (4 - \text{甲基苯基})$

琥珀酰胺酸

$N - [(4, 5 - \text{二氯苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - N - (4 - \text{甲基苯基})$

琥珀酰胺酸乙酯

$N - [(4, 5 - \text{二氯苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - N - (4 - \text{甲基苯基})$

琥珀酰胺酸

$N - [(5, 7 - \text{二氯苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - N - (4 - \text{甲基苯基})$

琥珀酰胺酸乙酯

$N - [(5, 7 - \text{二氯苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - N - (4 - \text{甲基苯基})$

琥珀酰胺酸

$N - [(6, 7 - \text{二氯苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - N - (4 - \text{甲基苯基})$

琥珀酰胺酸乙酯

$N - [(6, 7 - \text{二氯苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - N - (4 - \text{甲基苯基})$

琥珀酰胺酸

$N - [(4, 5 - \text{二氯苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - N - (4 - \text{甲基苯基})$

琥珀酰胺酸乙酯

$N - [(4, 5 - \text{二氯苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - N - (4 - \text{甲基苯基})$

琥珀酰胺酸

$N - (3 - \text{乙基苯基}) - N - [(4, 5, 7 - \text{三氯苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲基}]$ 琥珀酰胺酸乙酯

$N - (3 - \text{乙基苯基}) - N - [(4, 5, 7 - \text{三氯苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲基}]$ 琥珀酰胺酸

$N - (3 - \text{乙基苯基}) - N - [(4, 5 - \text{二氯苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲基}]$ 琥珀酰胺酸乙酯

$N - (3 - \text{乙基苯基}) - N - [(4, 5 - \text{二氯苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲基}]$ 琥珀酰胺酸

$N - (3 - \text{乙基苯基}) - N - [(5, 7 - \text{二氯苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲基}]$ 琥珀酰胺酸乙酯

$N - (3 - \text{乙基苯基}) - N - [(5, 7 - \text{二氯苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲基}]$ 琥珀酰胺酸

$N - (3 - \text{乙基苯基}) - N - [(6, 7 - \text{二氯苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲基}]$ 琥珀酰胺酸乙酯

$N - (3 - \text{乙基苯基}) - N - [(6, 7 - \text{二氯苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲基}]$ 琥珀酰胺酸

$N - [(4, 5 - \text{二氯苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - N - (3 - \text{乙基苯基})$ 琥珀酰胺酸乙酯

$N - [(4, 5 - \text{二氯苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - N - (3 - \text{乙基苯基})$ 琥珀酰胺酸

N - (4 - 丙基苯基) - N - [(4, 5, 7 - 三氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 琥珀酰胺酸乙脂

N - (4 - 丙基苯基) - N - [(4, 5, 7 - 三氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 琥珀酰胺酸

N - (4 - 丙基苯基) - N - [(4, 5 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 琥珀酰胺酸乙脂

N - (4 - 丙基苯基) - N - [(4, 5 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 琥珀酰胺酸

N - (4 - 丙基苯基) - N - [(5, 7 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 琥珀酰胺酸乙脂

N - (4 - 丙基苯基) - N - [(5, 7 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 琥珀酰胺酸

N - (4 - 丙基苯基) - N - [(6, 7 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 琥珀酰胺酸乙脂

N - (4 - 丙基苯基) - N - [(6, 7 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 琥珀酰胺酸

N - (4 - 丙基苯基) - N - [(4, 5 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 琥珀酰胺酸乙脂

N - (4 - 丙基苯基) - N - [(4, 5 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 琥珀酰胺酸

N - [(4, 5, 7 - 三氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (4 - 异丙基苯基) 琥珀酰胺酸乙酯

N - [(4, 5, 7 - 三氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (4 - 异丙基苯基) 琥珀酰胺酸

N - [(4, 5 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (4 - 异丙基苯基) 琥珀酰胺酸乙酯

N - [(4, 5 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (4 - 异丙基苯基) 琥珀酰胺酸

N - [(5, 7 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (4 - 异丙基苯基) 琥珀酰胺酸乙酯

N - [(5, 7 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (4 - 异丙基苯基) 琥珀酰胺酸

N - [(6, 7 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (4 - 异丙基苯基) 琥珀酰胺酸乙酯

N - [(6, 7 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (4 - 异丙基苯基) 琥珀酰胺酸

N - [(4, 5 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (4 - 异丙基苯基) 琥珀酰胺酸乙酯

N - [(4, 5 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (4 - 异丙基苯基) 琥珀酰胺酸

N - [(4, 5, 7 - 三氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (2 - 甲氧基苯基) 琥珀酰胺酸乙酯

N - [(4, 5, 7 - 三氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (2 - 甲氧基苯基) 琥珀酰胺酸

N - [(4, 5 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (2 - 甲氧基苯基)

基)琥珀酰胺酸乙酯

$N - [(4, 5 - \text{二氟苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - N - (2 - \text{甲氧基苯基})$

基)琥珀酰胺酸

$N - [(5, 7 - \text{二氟苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - N - (2 - \text{甲氧基苯基})$

基)琥珀酰胺酸乙酯

$N - [(5, 7 - \text{二氟苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - N - (2 - \text{甲氧基苯基})$

基)琥珀酰胺酸

$N - [(6, 7 - \text{二氟苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - N - (2 - \text{甲氧基苯基})$

基)琥珀酰胺酸乙酯

$N - [(6, 7 - \text{二氟苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - N - (2 - \text{甲氧基苯基})$

基)琥珀酰胺酸

$N - [(4, 5 - \text{二氯苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - N - (2 - \text{甲氧基苯基})$

基)琥珀酰胺酸乙酯

$N - [(4, 5 - \text{二氯苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - N - (2 - \text{甲氧基苯基})$

基)琥珀酰胺酸

$N - [(4, 5, 7 - \text{三氟苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - N - (3 - \text{甲氧基苯基})$

基)琥珀酰胺酸乙酯

$N - [(4, 5, 7 - \text{三氟苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - N - (3 - \text{甲氧基苯基})$

基)琥珀酰胺酸

$N - [(4, 5 - \text{二氟苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - N - (3 - \text{甲氧基苯基})$

基)琥珀酰胺酸乙酯

$N - [(4, 5 - \text{二氟苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - N - (3 - \text{甲氧基苯基})$

基)琥珀酰胺酸

N - [(5, 7 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (3 - 甲氧基苯基) 琥珀酰胺酸乙酯

N - [(5, 7 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (3 - 甲氧基苯基) 琥珀酰胺酸

N - [(6, 7 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (3 - 甲氧基苯基) 琥珀酰胺酸乙酯

N - [(6, 7 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (3 - 甲氧基苯基) 琥珀酰胺酸

N - [(4, 5 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (3 - 甲氧基苯基) 琥珀酰胺酸乙酯

N - [(4, 5 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (3 - 甲氧基苯基) 琥珀酰胺酸

N - [(4, 5, 7 - 三氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (4 - 甲氧基苯基) 琥珀酰胺酸乙酯

N - [(4, 5, 7 - 三氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (4 - 甲氧基苯基) 琥珀酰胺酸

N - [(4, 5 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (4 - 甲氧基苯基) 琥珀酰胺酸乙酯

N - [(4, 5 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (4 - 甲氧基苯基) 琥珀酰胺酸

N - [(5, 7 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (4 - 甲氧基苯基) 琥珀酰胺酸乙酯

N - [(5, 7 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (4 - 甲氧基苯基)

基)琥珀酰胺酸

$N - [(6, 7 - \text{二氟苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - N - (4 - \text{甲氧基苯基})$

基)琥珀酰胺酸乙酯

$N - [(6, 7 - \text{二氟苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - N - (4 - \text{甲氧基苯基})$

基)琥珀酰胺酸

$N - [(4, 5 - \text{二氟苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - N - (4 - \text{甲氧基苯基})$

基)琥珀酰胺酸乙酯

$N - [(4, 5 - \text{二氟苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - N - (4 - \text{甲氧基苯基})$

基)琥珀酰胺酸

$N - (3 - \text{乙氧基苯基}) - N - [(4, 5, 7 - \text{三氟苯并噻唑} - 2 - \text{基})$

甲基]琥珀酰胺酸乙酯

$N - (3 - \text{乙氧基苯基}) - N - [(4, 5, 7 - \text{三氟苯并噻唑} - 2 - \text{基})$

甲基]琥珀酰胺酸

$N - (3 - \text{乙氧基苯基}) - N - [(4, 5 - \text{二氟苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲}$

基]琥珀酰胺酸乙酯

$N - (3 - \text{乙氧基苯基}) - N - [(4, 5 - \text{二氟苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲}$

基]琥珀酰胺酸

$N - (3 - \text{乙氧基苯基}) - N - [(5, 7 - \text{二氟苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲}$

基]琥珀酰胺酸乙酯

$N - (3 - \text{乙氧基苯基}) - N - [(5, 7 - \text{二氟苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲}$

基]琥珀酰胺酸

$N - (3 - \text{乙氧基苯基}) - N - [(6, 7 - \text{二氟苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲}$

基]琥珀酰胺酸乙酯

N - (3 - 乙氧基苯基) - N - [(6, 7 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 琥珀胺酸

N - [(4, 5 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (3 - 乙氧基苯基) 琥珀酰胺酸乙酯

N - [(4, 5 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (3 - 乙氧基苯基) 琥珀酰胺酸

N - [(4, 5, 7 - 三氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (4 - 丙氧基苯基) 琥珀酰胺酸乙酯

N - [(4, 5, 7 - 三氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (4 - 丙氧基苯基) 琥珀酰胺酸

N - [(4, 5 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (4 - 丙氧基苯基) 琥珀酰胺酸乙酯

N - [(4, 5 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (4 - 丙氧基苯基) 琥珀酰胺酸

N - [(5, 7 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (4 - 丙氧基苯基) 琥珀酰胺酸乙酯

N - [(5, 7 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (4 - 丙氧基苯基) 琥珀酰胺酸

N - [(6, 7 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (4 - 丙氧基苯基) 琥珀酰胺酸乙酯

N - [(6, 7 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (4 - 丙氧基苯基) 琥珀酰胺酸

N - [(4, 5 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (4 - 丙氧基苯基)

基)琥珀酰胺酸乙酯

$N - [(4, 5 - \text{二氯苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - N - (4 - \text{丙氧基苯})$

基)琥珀酰胺酸

$N - [(4, 5, 7 - \text{三氯苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - N - (2 - \text{甲硫基苯})$

基)琥珀酰胺酸乙酯

$N - [(4, 5, 7 - \text{三氯苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - N - (2 - \text{甲硫基苯})$

基)琥珀酰胺酸

$N - [(4, 5 - \text{二氯苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - N - (2 - \text{甲硫基苯})$

基)琥珀酰胺酸乙酯

$N - [(4, 5 - \text{二氯苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - N - (2 - \text{甲硫基苯})$

基)琥珀酰胺酸

$N - [(5, 7 - \text{二氯苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - N - (2 - \text{甲硫基苯})$

基)琥珀酰胺酸乙酯

$N - [(5, 7 - \text{二氯苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - N - (2 - \text{甲硫基苯})$

基)琥珀酰胺酸

$N - [(6, 7 - \text{二氯苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - N - (2 - \text{甲硫基苯})$

基)琥珀酰胺酸乙酯

$N - [(6, 7 - \text{二氯苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - N - (2 - \text{甲硫基苯})$

基)琥珀酰胺酸

$N - [(4, 5 - \text{二氯苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - N - (2 - \text{甲硫基苯})$

基)琥珀酰胺酸乙酯

$N - [(4, 5 - \text{二氯苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - N - (2 - \text{甲硫基苯})$

基)琥珀酰胺酸

N - [(4, 5, 7 - 三氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (3 - 甲硫基苯基) 琥珀酰胺酸乙酯

N - [(4, 5, 7 - 三氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (3 - 甲硫基苯基) 琥珀酰胺酸

N - [(4, 5 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (3 - 甲硫基苯基) 琥珀酰胺酸乙酯

N - [(4, 5 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (3 - 甲硫基苯基) 琥珀酰胺酸

N - [(5, 7 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (3 - 甲硫基苯基) 琥珀酰胺酸乙酯

N - [(5, 7 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (3 - 甲硫基苯基) 琥珀酰胺酸

N - [(6, 7 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (3 - 甲硫基苯基) 琥珀酰胺酸乙酯

N - [(6, 7 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (3 - 甲硫基苯基) 琥珀酰胺酸

N - [(4, 5 - 二氯苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (3 - 甲硫基苯基) 琥珀酰胺酸乙酯

N - [(4, 5 - 二氯苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (3 - 甲硫基苯基) 琥珀酰胺酸

N - [(4, 5, 7 - 三氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (4 - 甲硫基苯基) 琥珀酰胺酸乙酯

N - [(4, 5, 7 - 三氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (4 - 甲硫基苯基) 琥珀酰胺酸

N - [(4, 5 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (4 - 甲硫基苯基) 琥珀酰胺酸乙酯

N - [(4, 5 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (4 - 甲硫基苯基) 琥珀酰胺酸

N - [(5, 7 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (4 - 甲硫基苯基) 琥珀酰胺酸乙酯

N - [(5, 7 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (4 - 甲硫基苯基) 琥珀酰胺酸

N - [(6, 7 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (4 - 甲硫基苯基) 琥珀酰胺酸乙酯

N - [(6, 7 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (4 - 甲硫基苯基) 琥珀酰胺酸

N - [(4, 5 - 二氯苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (4 - 甲硫基苯基) 琥珀酰胺酸乙酯

N - [(4, 5 - 二氯苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (4 - 甲硫基苯基) 琥珀酰胺酸

N - (3 - 乙硫基苯基) - N - [(4, 5, 7 - 三氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 琥珀酰胺酸乙酯

N - (3 - 乙硫基苯基) - N - [(4, 5, 7 - 三氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 琥珀酰胺酸

N - (3 - 乙硫基苯基) - N - [(4, 5 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲

基] 琥珀胺酸乙脂

$N - (3 - \text{乙硫基苯基}) - N - [(4, 5 - \text{二氟苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲}$

基] 琥珀胺酸

$N - (3 - \text{乙硫基苯基}) - N - [(5, 7 - \text{二氟苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲}$

基] 琥珀胺酸乙脂

$N - (3 - \text{乙硫基苯基}) - N - [(5, 7 - \text{二氟苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲}$

基] 琥珀胺酸

$N - (3 - \text{乙硫基苯基}) - N - [(6, 7 - \text{二氟苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲}$

基] 琥珀胺酸乙脂

$N - (3 - \text{乙硫基苯基}) - N - [(6, 7 - \text{二氟苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲}$

基] 琥珀胺酸

$N - [(4, 5 - \text{二氟苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - N - (3 - \text{乙硫基苯}$

基) 琥珀酰胺酸乙酯

$N - [(4, 5 - \text{二氟苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - N - (3 - \text{乙硫基苯}$

基) 琥珀酰胺酸

$N - [(4, 5, 7 - \text{三氟苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - N - (4 - \text{丙硫基}$

苯基) 琥珀酰胺酸乙脂

$N - [(4, 5, 7 - \text{三氟苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - N - (4 - \text{丙硫基}$

苯基) 琥珀酰胺酸

$N - [(4, 5 - \text{二氟苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - N - (4 - \text{丙硫基苯}$

基) 琥珀酰胺酸乙酯

$N - [(4, 5 - \text{二氟苯并噻唑} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - N - (4 - \text{丙硫基苯}$

基) 琥珀酰胺酸

N - [(5, 7 - 二氯苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (4 - 丙硫基苯基) 琥珀酰胺酸乙酯

N - [(5, 7 - 二氯苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (4 - 丙硫基苯基) 琥珀酰胺酸

N - [(6, 7 - 二氯苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (4 - 丙硫基苯基) 琥珀酰胺酸乙酯

N - [(6, 7 - 二氯苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (4 - 丙硫基苯基) 琥珀酰胺酸

N - [(4, 5 - 二氯苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (4 - 丙硫基苯基) 琥珀酰胺酸乙酯

N - [(4, 5 - 二氯苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (4 - 丙硫基苯基) 琥珀酰胺酸

N - (2 - 氯苯基) - N - [(4, 5, 7 - 三氯苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 琥珀酰胺酸乙酯

N - (2 - 氯苯基) - N - [(4, 5, 7 - 三氯苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 琥珀酰胺酸

N - (2 - 氯苯基) - N - [(4, 5 - 二氯苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 琥珀酰胺酸乙酯

N - (2 - 氯苯基) - N - [(4, 5 - 二氯苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 琥珀酰胺酸

N - (2 - 氯苯基) - N - [(5, 7 - 二氯苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 琥珀酰胺酸乙酯

N - (2 - 氯苯基) - N - [(5, 7 - 二氯苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 琥

珀酰胺酸

$N-(2\text{-氯苯基})-N-[(6,7\text{-二氯苯并噻唑}-2\text{-基})\text{甲基}]\text{琥珀酰胺酸}$

珀酰胺酸乙酯

$N-(2\text{-氯苯基})-N-[(6,7\text{-二氯苯并噻唑}-2\text{-基})\text{甲基}]\text{琥珀酰胺酸}$

珀酰胺酸

$N-(2\text{-氯苯基})-N-[(4,5\text{-二氯苯并噻唑}-2\text{-基})\text{甲基}]\text{琥珀酰胺酸}$

珀酰胺酸乙酯

$N-(2\text{-氯苯基})-N-[(4,5\text{-二氯苯并噻唑}-2\text{-基})\text{甲基}]\text{琥珀酰胺酸}$

珀酰胺酸

$N-(3\text{-氯苯基})-N-[(4,5,7\text{-三氯苯并噻唑}-2\text{-基})\text{甲基}]\text{琥珀酰胺酸}$

琥珀酰胺酸乙酯

$N-(3\text{-氯苯基})-N-[(4,5,7\text{-三氯苯并噻唑}-2\text{-基})\text{甲基}]\text{琥珀酰胺酸}$

琥珀酰胺酸

$N-(3\text{-氯苯基})-N-[(4,5\text{-二氯苯并噻唑}-2\text{-基})\text{甲基}]\text{琥珀酰胺酸}$

珀酰胺酸乙酯

$N-(3\text{-氯苯基})-N-[(4,5\text{-二氯苯并噻唑}-2\text{-基})\text{甲基}]\text{琥珀酰胺酸}$

珀酰胺酸

$N-(3\text{-氯苯基})-N-[(5,7\text{-二氯苯并噻唑}-2\text{-基})\text{甲基}]\text{琥珀酰胺酸}$

珀酰胺酸乙酯

$N-(3\text{-氯苯基})-N-[(5,7\text{-二氯苯并噻唑}-2\text{-基})\text{甲基}]\text{琥珀酰胺酸}$

珀酰胺酸

$N-(3\text{-氯苯基})-N-[(6,7\text{-二氯苯并噻唑}-2\text{-基})\text{甲基}]\text{琥珀酰胺酸}$

珀酰胺酸乙酯

N - (3 - 氯苯基) - N - [(6, 7 - 二氯苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 琥珀酰胺酸

N - (3 - 氯苯基) - N - [(4, 5 - 二氯苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 琥珀酰胺酸乙脂

N - (3 - 氯苯基) - N - [(4, 5 - 二氯苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 琥珀酰胺酸

N - (4 - 氯苯基) - N - [(4, 5, 7 - 三氯苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 琥珀酰胺酸乙脂

N - (4 - 氯苯基) - N - [(4, 5, 7 - 三氯苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 琥珀酰胺酸

N - (4 - 氯苯基) - N - [(4, 5 - 二氯苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 琥珀酰胺酸乙脂

N - (4 - 氯苯基) - N - [(4, 5 - 二氯苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 琥珀酰胺酸

N - (4 - 氯苯基) - N - [(5, 7 - 二氯苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 琥珀酰胺酸乙脂

N - (4 - 氯苯基) - N - [(5, 7 - 二氯苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 琥珀酰胺酸

N - (4 - 氯苯基) - N - [(6, 7 - 二氯苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 琥珀酰胺酸乙脂

N - (4 - 氯苯基) - N - [(6, 7 - 二氯苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 琥珀酰胺酸

N - (4 - 氯苯基) - N - [(4, 5 - 二氯苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 琥珀

琥珀酰胺酸乙脂

$N-(4\text{-氯苯基})-N-[(4,5\text{-二氯苯并噻唑}-2\text{-基})\text{甲基}]$ 琥

珀酰胺酸

$N-(2\text{-溴苯基})-N-[(4,5,7\text{-三氯苯并噻唑}-2\text{-基})\text{甲基}]$

琥珀酰胺酸乙脂

$N-(2\text{-溴苯基})-N-[(4,5,7\text{-三氯苯并噻唑}-2\text{-基})\text{甲基}]$

琥珀酰胺酸

$N-(2\text{-溴苯基})-N-[(4,5\text{-二氯苯并噻唑}-2\text{-基})\text{甲基}]$ 琥

珀酰胺酸乙脂

$N-(2\text{-溴苯基})-N-[(4,5\text{-二氯苯并噻唑}-2\text{-基})\text{甲基}]$ 琥

珀酰胺酸

$N-(2\text{-溴苯基})-N-[(5,7\text{-二氯苯并噻唑}-2\text{-基})\text{甲基}]$ 琥

珀酰胺酸乙脂

$N-(2\text{-溴苯基})-N-[(5,7\text{-二氯苯并噻唑}-2\text{-基})\text{甲基}]$ 琥

珀酰胺酸

$N-(2\text{-溴苯基})-N-[(6,7\text{-二氯苯并噻唑}-2\text{-基})\text{甲基}]$ 琥

珀酰胺酸乙脂

$N-(2\text{-溴苯基})-N-[(6,7\text{-二氯苯并噻唑}-2\text{-基})\text{甲基}]$ 琥

珀酰胺酸

$N-(2\text{-溴苯基})-N-[(4,5\text{-二氯苯并噻唑}-2\text{-基})\text{甲基}]$ 琥

珀酰胺酸乙脂

$N-(2\text{-溴苯基})-N-[(4,5\text{-二氯苯并噻唑}-2\text{-基})\text{甲基}]$ 琥

珀酰胺酸

N - (3 - 溴苯基) - N - [(4, 5, 7 - 三氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基]

琥珀酰胺酸乙脂

N - (3 - 溴苯基) - N - [(4, 5, 7 - 三氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基]

琥珀酰胺酸

N - (3 - 溴苯基) - N - [(4, 5 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 琥

珀酰胺酸乙脂

N - (3 - 溴苯基) - N - [(4, 5 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 琥

珀酰胺酸

N - (3 - 溴苯基) - N - [(5, 7 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 琥

珀酰胺酸乙脂

N - (3 - 溴苯基) - N - [(5, 7 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 琥

珀酰胺酸

N - (3 - 溴苯基) - N - [(6, 7 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 琥

珀酰胺酸乙脂

N - (3 - 溴苯基) - N - [(6, 7 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 琥

珀酰胺酸

N - (3 - 溴苯基) - N - [(4, 5 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 琥

珀酰胺酸乙脂

N - (3 - 溴苯基) - N - [(4, 5 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 琥

珀酰胺酸

N - (4 - 溴苯基) - N - [(4, 5, 7 - 三氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基]

琥珀酰胺酸乙脂

N - (4 - 溴苯基) - N - [(4, 5, 7 - 三氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基]

琥珀酰胺酸

N - (4 - 溴苯基) - N - [(4, 5 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 琥

珀酰胺酸乙脂

N - (4 - 溴苯基) - N - [(4, 5 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 琥

珀酰胺酸

N - (4 - 溴苯基) - N - [(5, 7 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 琥

珀酰胺酸乙脂

N - (4 - 溴苯基) - N - [(5, 7 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 琥

珀酰胺酸

N - (4 - 溴苯基) - N - [(6, 7 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 琥

珀酰胺酸乙脂

N - (4 - 溴苯基) - N - [(6, 7 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 琥

珀酰胺酸

N - (4 - 溴苯基) - N - [(4, 5 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 琥

珀酰胺酸乙脂

N - (4 - 溴苯基) - N - [(4, 5 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 琥

珀酰胺酸

N - (2 - 氟苯基) - N - [(4, 5, 7 - 三氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基]

琥珀酰胺酸乙脂

N - (2 - 氟苯基) - N - [(4, 5, 7 - 三氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基]

琥珀酰胺酸

N - (2 - 氟苯基) - N - [(4, 5 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 琥

琥珀酰胺酸乙脂

$N-(2\text{-氟苯基})-N-[(4,5\text{-二氟苯并噻唑}-2\text{-基})\text{甲基}]$ 琥

琥珀酰胺酸

$N-(2\text{-氟苯基})-N-[(5,7\text{-二氟苯并噻唑}-2\text{-基})\text{甲基}]$ 琥

琥珀酰胺酸乙脂

$N-(2\text{-氟苯基})-N-[(5,7\text{-二氟苯并噻唑}-2\text{-基})\text{甲基}]$ 琥

琥珀酰胺酸

$N-(2\text{-氟苯基})-N-[(6,7\text{-二氟苯并噻唑}-2\text{-基})\text{甲基}]$ 琥

琥珀酰胺酸乙脂

$N-(2\text{-氟苯基})-N-[(6,7\text{-二氟苯并噻唑}-2\text{-基})\text{甲基}]$ 琥

琥珀酰胺酸

$N-(2\text{-氟苯基})-N-[(4,5\text{-二氯苯并噻唑}-2\text{-基})\text{甲基}]$ 琥

琥珀酰胺酸乙脂

$N-(2\text{-氟苯基})-N-[(4,5\text{-二氯苯并噻唑}-2\text{-基})\text{甲基}]$ 琥

琥珀酰胺酸

$N-(3\text{-氟苯基})-N-[(4,5,7\text{-三氟苯并噻唑}-2\text{-基})\text{甲基}]$

琥琥珀酰胺酸乙脂

$N-(3\text{-氟苯基})-N-[(4,5,7\text{-三氟苯并噻唑}-2\text{-基})\text{甲基}]$

琥琥珀酰胺酸

$N-(3\text{-氟苯基})-N-[(4,5\text{-二氟苯并噻唑}-2\text{-基})\text{甲基}]$ 琥

琥珀酰胺酸乙脂

$N-(3\text{-氟苯基})-N-[(4,5\text{-二氟苯并噻唑}-2\text{-基})\text{甲基}]$ 琥

琥珀酰胺酸

N - (3 - 氟苯基) - N - [(5, 7 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 琥珀酰胺酸乙酯

N - (3 - 氟苯基) - N - [(5, 7 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 琥珀酰胺酸

N - (3 - 氟苯基) - N - [(6, 7 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 琥珀酰胺酸乙酯

N - (3 - 氟苯基) - N - [(6, 7 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 琥珀酰胺酸

N - (3 - 氟苯基) - N - [(4, 5 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 琥珀酰胺酸乙酯

N - (3 - 氟苯基) - N - [(4, 5 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 琥珀酰胺酸

N - (4 - 氟苯基) - N - [(4, 5, 7 - 三氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 琥珀酰胺酸乙酯

N - (4 - 氟苯基) - N - [(4, 5, 7 - 三氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 琥珀酰胺酸

N - (4 - 氟苯基) - N - [(4, 5 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 琥珀酰胺酸乙酯

N - (4 - 氟苯基) - N - [(4, 5 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 琥珀酰胺酸

N - (4 - 氟苯基) - N - [(5, 7 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 琥珀酰胺酸乙酯

N - (4 - 氟苯基) - N - [(5, 7 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 琥

琥珀酰胺酸

N - (4 - 氟苯基) - N - [(6, 7 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 琥

琥珀酰胺酸乙酯

N - (4 - 氟苯基) - N - [(6, 7 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 琥

琥珀酰胺酸

N - (4 - 氟苯基) - N - [(4, 5 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 琥

琥珀酰胺酸乙酯

N - (4 - 氟苯基) - N - [(4, 5 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 琥

琥珀酰胺酸

N - [(4, 5, 7 - 三氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - 苯基琥珀酰

胺酸乙酯

N - [(4, 5, 7 - 三氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - 苯基琥珀酰

胺酸

N - [(4, 5 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - 苯基琥珀酰胺

酸乙酯

N - [(4, 5 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - 苯基琥珀酰胺

酸

N - [(5, 7 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - 苯基琥珀酰胺

酸乙酯

N - [(5, 7 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - 苯基琥珀酰胺

酸

N - [(6, 7 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - 苯基琥珀酰胺

酸乙酯

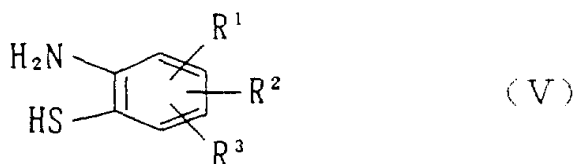
N - [(6, 7 - 二氯苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - 苯基琥珀酰胺
酸

N - [(4, 5 - 二氯苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - 苯基琥珀酰胺
酸乙酯

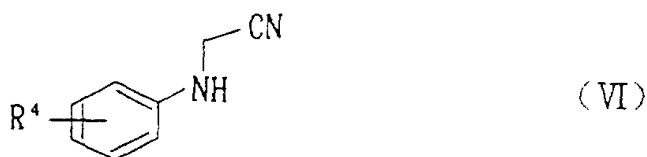
N - [(4, 5 - 二氯苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - 苯基琥珀酰胺
酸

另外, 在上述制造方法 1 中使用的本发明的中间体, 即通式 (II)
表示的化合物及其盐是新的化合物物质, 它可按以下的方法来制造:

即, 将通式 (V)



[式中, R^1 、 R^2 、 R^3 的定义同上] 表示的化合物或其酸加成盐与通式
(VI)



[式中, R^4 的定义同上] 表示的化合物或其盐 [优选的是与通式 (I) 表
示的苯并噻唑衍生物的药用盐相同的盐类] 按照与上述制造方法 2
同样的反应条件进行反应, 从而获得通式 (II) 的化合物。

此处, 通式 (V) 表示的原料化合物 (包括它的盐) 是公知的物质,
或者可以很容易地按公知的方法 (参照 Journal of Medicinal
Chemistry, Vol. 34, P108~122, 1991 年) 制得。另外, 通式 (VI) 表示的

原料化合物(包括它的盐)也是公知的物质,或者很容易地按公知的方法(参照 *Hev. Chim. Acta.* Vol. 37, p166~178, 1954 年)制得。

作为本发明的化合物的中间体的通式(II)表示的化合物,其代表性例子可以举出如下:

N-(2-甲基苯基)-N-[(4,5,7-三氟苯并噻唑-2-基)甲基]胺

N-(2-甲基苯基)-N-[(4,5-二氟苯并噻唑-2-基)甲基]胺

N-(2-甲基苯基)-N-[(5,7-二氟苯并噻唑-2-基)甲基]胺

N-(2-甲基苯基)-N-[(6,7-二氟苯并噻唑-2-基)甲基]胺

N-(2-甲基苯基)-N-[(4,5-二氯苯并噻唑-2-基)甲基]胺

N-(4-甲基苯基)-N-[(4,5,7-三氟苯并噻唑-2-基)甲基]胺

N-(4-甲基苯基)-N-[(4,5-二氟苯并噻唑-2-基)甲基]胺

N-(4-甲基苯基)-N-[(5,7-二氟苯并噻唑-2-基)甲基]胺

N-(4-甲基苯基)-N-[(6,7-二氟苯并噻唑-2-基)甲基]胺

N-(4-甲基苯基)-N-[(4,5-二氯苯并噻唑-2-基)甲基]胺

胺

N - (3 - 丙基苯基) - N - [(4, 5, 7 - 三氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 胺

N - (3 - 丙基苯基) - N - [(4, 5 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 胺

N - (3 - 丙基苯基) - N - [(5, 7 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 胺

N - (3 - 丙基苯基) - N - [(6, 7 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 胺

N - (3 - 丙基苯基) - N - [(4, 5 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 胺

N - (4 - 异丙基苯基) - N - [(4, 5, 7 - 三氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 胺

N - (4 - 异丙基苯基) - N - [(4, 5 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 胺

N - (4 - 异丙基苯基) - N - [(5, 7 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 胺

N - (4 - 异丙基苯基) - N - [(6, 7 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 胺

N - (4 - 异丙基苯基) - N - [(4, 5 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 胺

N - (2 - 甲氧基苯基) - N - [(4, 5, 7 - 三氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 胺

N - (2 - 甲氧基苯基) - N - [(4, 5 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 胺

N - (2 - 甲氧基苯基) - N - [(5, 7 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 胺

N - (2 - 甲氧基苯基) - N - [(6, 7 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 胺

N - (2 - 甲氧基苯基) - N - [(4, 5 - 二氯苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 胺

N - (3 - 乙氧基苯基) - N - [(4, 5, 7 - 三氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 胺

N - (3 - 乙氧基苯基) - N - [(4, 5 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 胺

N - (3 - 乙氧基苯基) - N - [(5, 7 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 胺

N - (3 - 乙氧基苯基) - N - [(6, 7 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 胺

N - (3 - 乙氧基苯基) - N - [(4, 5 - 二氯苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 胺

N - (4 - 丙氧基苯基) - N - [(4, 5, 7 - 三氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 胺

N - (4 - 丙氧基苯基) - N - [(4, 5 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 胺

N - (4 - 丙氧基苯基) - N - [(5, 7 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 胺

N - (4 - 丙氧基苯基) - N - [(6, 7 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 胺

N - (4 - 丙氧基苯基) - N - [(4, 5 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 胺

N - (2 - 甲硫基苯基) - N - [(4, 5, 7 - 三氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 胺

N - (2 - 甲硫基苯基) - N - [(4, 5 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 胺

N - (2 - 甲硫基苯基) - N - [(5, 7 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 胺

N - (2 - 甲硫基苯基) - N - [(6, 7 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 胺

N - (2 - 甲硫基苯基) - N - [(4, 5 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 胺

N - (4 - 丙硫基苯基) - N - [(4, 5, 7 - 三氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 胺

N - (4 - 丙硫基苯基) - N - [(4, 5 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 胺

N - (4 - 丙硫基苯基) - N - [(5, 7 - 二氯苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 胺

N - (4 - 丙硫基苯基) - N - [(6, 7 - 二氯苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 胺

N - (4 - 丙硫基苯基) - N - [(4, 5 - 二氯苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 胺

N - (2 - 氯苯基) - N - [(4, 5, 7 - 三氯苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 胺

N - (2 - 氯苯基) - N - [(4, 5 - 二氯苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 胺

N - (2 - 氯苯基) - N - [(5, 7 - 二氯苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 胺

N - (2 - 氯苯基) - N - [(6, 7 - 二氯苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 胺

N - (2 - 氯苯基) - N - [(4, 5 - 二氯苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 胺

N - (3 - 氯苯基) - N - [(4, 5, 7 - 三氯苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 胺

N - (3 - 氯苯基) - N - [(4, 5 - 二氯苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 胺

N - (3 - 氯苯基) - N - [(5, 7 - 二氯苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 胺

N - (3 - 氯苯基) - N - [(6, 7 - 二氯苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 胺

N - (3 - 氯苯基) - N - [(4, 5 - 二氯苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 胺

N - (4 - 氯苯基) - N - [(4, 5, 7 - 三氯苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 胺

N - (4 - 氯苯基) - N - [(4, 5 - 二氯苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 胺

N-(4-氯苯基)-N-[(5,7-二氯苯并噻唑-2-基)甲基]胺

N-(4-氯苯基)-N-[(6,7-二氯苯并噻唑-2-基)甲基]胺

N-(4-氯苯基)-N-[(4,5-二氯苯并噻唑-2-基)甲基]胺

N-(2-溴苯基)-N-[(4,5,7-三氯苯并噻唑-2-基)甲基]

胺

N-(2-溴苯基)-N-[(4,5-二氯苯并噻唑-2-基)甲基]胺

N-(2-溴苯基)-N-[(5,7-二氯苯并噻唑-2-基)甲基]胺

N-(2-溴苯基)-N-[(6,7-二氯苯并噻唑-2-基)甲基]胺

N-(2-溴苯基)-N-[(4,5-二氯苯并噻唑-2-基)甲基]胺

N-(3-溴苯基)-N-[(4,5,7-三氯苯并噻唑-2-基)甲基]

胺

N-(3-溴苯基)-N-[(4,5-二氯苯并噻唑-2-基)甲基]胺

N-(3-溴苯基)-N-[(5,7-二氯苯并噻唑-2-基)甲基]胺

N-(3-溴苯基)-N-[(6,7-二氯苯并噻唑-2-基)甲基]胺

N-(3-溴苯基)-N-[(4,5-二氯苯并噻唑-2-基)甲基]胺

N-(4-溴苯基)-N-[(4,5,7-三氯苯并噻唑-2-基)甲基]

胺

N-(4-溴苯基)-N-[(4,5-二氯苯并噻唑-2-基)甲基]胺

N-(4-溴苯基)-N-[(5,7-二氯苯并噻唑-2-基)甲基]胺

N-(4-溴苯基)-N-[(6,7-二氯苯并噻唑-2-基)甲基]胺

N-(4-溴苯基)-N-[(4,5-二氯苯并噻唑-2-基)甲基]胺

N - (2 - 氟苯基) - N - [(4, 5, 7 - 三氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基]

胺

N - (2 - 氟苯基) - N - [(4, 5 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 胺

N - (2 - 氟苯基) - N - [(5, 7 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 胺

N - (2 - 氟苯基) - N - [(6, 7 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 胺

N - (2 - 氟苯基) - N - [(4, 5 - 二氯苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 胺

N - (3 - 氟苯基) - N - [(4, 5, 7 - 三氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基]

胺

N - (3 - 氟苯基) - N - [(4, 5 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 胺

N - (3 - 氟苯基) - N - [(5, 7 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 胺

N - (3 - 氟苯基) - N - [(6, 7 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 胺

N - (3 - 氟苯基) - N - [(4, 5 - 二氯苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 胺

N - (4 - 氟苯基) - N - [(4, 5, 7 - 三氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基]

胺

N - (4 - 氟苯基) - N - [(4, 5 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 胺

N - (4 - 氟苯基) - N - [(5, 7 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 胺

N - (4 - 氟苯基) - N - [(6, 7 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 胺

N - (4 - 氟苯基) - N - [(4, 5 - 二氯苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 胺

N - 苯基 [(4, 5, 7 - 三氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 胺

N - 苯基 [(4, 5 - 二氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 胺

N-苯基[(5,7-二氟苯并噻唑-2-基)甲基]胺

N-苯基[(6,7-二氟苯并噻唑-2-基)甲基]胺

N-苯基[(4,5-二氯苯并噻唑-2-基)甲基]胺

另外,在上述制造方法2中使用的、由通式(IV)表示的化合物及其盐是新的物质,它们可以按以下方法来制造:即,将通式(III)表示的化合物与通式(VI)表示的化合物或其盐,按照与上述制造方法1同样的反应条件进行反应而制得。另外,由通式(III)表示的原料化合物是公知的物质,或者是很容易地按公知的方法制得。

作为本发明化合物的中间体的通式(IV)表示的化合物的代表性例子,可以举出如下所列的化合物:

N-(氟基甲基)-N-(2-甲基苯基)琥珀酰胺酸乙脂

N-(氟基甲基)-N-(3-甲基苯基)琥珀酰胺酸乙脂

N-(氟基甲基)-N-(4-甲基苯基)琥珀酰胺酸乙脂

N-(氟基甲基)-N-(3-乙基苯基)琥珀酰胺酸乙脂

N-(氟基甲基)-N-(3-丙基苯基)琥珀酰胺酸乙脂

N-(氟基甲基)-N-(4-异丙基苯基)琥珀酰胺酸乙脂

N-(4-丁基苯基)-N-(氟基甲基)琥珀酰胺酸乙脂

N-(4-叔丁基苯基)-N-(氟基甲基)琥珀酰胺酸乙脂

N-(氟基甲基)-N-(2-甲氧基苯基)琥珀酰胺酸乙脂

N-(氟基甲基)-N-(3-甲氧基苯基)琥珀酰胺酸乙脂

N-(氟基甲基)-N-(4-甲氧基苯基)琥珀酰胺酸乙脂

N-(氟基甲基)-N-(3-乙氧基苯基)琥珀酰胺酸乙脂

N-(氟基甲基)-N-(4-丙氧基苯基)琥珀酰胺酸乙脂

N-(4-丁氧基苯基)-N-(氰基甲基)琥珀酰胺酸乙酯
N-(氰基甲基)-N-(2-甲硫基苯基)琥珀酰胺酸乙酯
N-(氰基甲基)-N-(3-甲硫基苯基)琥珀酰胺酸乙酯
N-(氰基甲基)-N-(4-甲硫基苯基)琥珀酰胺酸乙酯
N-(氰基甲基)-N-(3-乙硫基苯基)琥珀酰胺酸乙酯
N-(氰基甲基)-N-(4-丙硫基苯基)琥珀酰胺酸乙酯
N-(4-丁硫基苯基)-N-(氰基甲基)琥珀酰胺酸乙酯
N-(氰基甲基)-N-(2-氯苯基)琥珀酰胺酸乙酯
N-(氰基甲基)-N-(3-氯苯基)琥珀酰胺酸乙酯
N-(氰基甲基)-N-(4-氯苯基)琥珀酰胺酸乙酯
N-(氰基甲基)-N-(2-溴苯基)琥珀酰胺酸乙酯
N-(氰基甲基)-N-(3-溴苯基)琥珀酰胺酸乙酯
N-(氰基甲基)-N-(4-溴苯基)琥珀酰胺酸乙酯
N-(氰基甲基)-N-(2-氟苯基)琥珀酰胺酸乙酯
N-(氰基甲基)-N-(3-氟苯基)琥珀酰胺酸乙酯
N-(氰基甲基)-N-(4-氟苯基)琥珀酰胺酸乙酯
N-(氰基甲基)-N-苯基琥珀酰胺酸乙酯

N-(氰基甲基)-N-(2-甲基苯基)琥珀酰胺酸甲酯
N-(氰基甲基)-N-(3-甲基苯基)琥珀酰胺酸甲酯
N-(氰基甲基)-N-(4-甲基苯基)琥珀酰胺酸甲酯
N-(氰基甲基)-N-(3-乙基苯基)琥珀酰胺酸甲酯
N-(氰基甲基)-N-(3-丙基苯基)琥珀酰胺酸甲酯
N-(氰基甲基)-N-(4-异丙基苯基)琥珀酰胺酸甲酯

N-(4-丁基苯基)-N-(氰基甲基)琥珀酰胺酸甲脂
N-(4-叔丁基苯基)-N-(氰基甲基)琥珀酰胺酸甲脂
N-(氰基甲基)-N-(2-甲氧基苯基)琥珀酰胺酸甲脂
N-(氰基甲基)-N-(3-甲氧基苯基)琥珀酰胺酸甲脂
N-(氰基甲基)-N-(4-甲氧基苯基)琥珀酰胺酸甲脂
N-(氰基甲基)-N-(3-乙氧基苯基)琥珀酰胺酸甲脂
N-(氰基甲基)-N-(4-丙氧基苯基)琥珀酰胺酸甲脂
N-(4-丁氧基苯基)-N-(氰基甲基)琥珀酰胺酸甲脂
N-(氰基甲基)-N-(2-甲硫基苯基)琥珀酰胺酸甲脂
N-(氰基甲基)-N-(3-甲硫基苯基)琥珀酰胺酸甲脂
N-(氰基甲基)-N-(4-甲硫基苯基)琥珀酰胺酸甲脂
N-(氰基甲基)-N-(3-乙硫基苯基)琥珀酰胺酸甲脂
N-(氰基甲基)-N-(4-丙硫基苯基)琥珀酰胺酸甲脂
N-(4-丁硫基苯基)-N-(氰基甲基)琥珀酰胺酸甲脂
N-(氰基甲基)-N-(2-氯苯基)琥珀酰胺酸甲脂
N-(氰基甲基)-N-(3-氯苯基)琥珀酰胺酸甲脂
N-(氰基甲基)-N-(4-氯苯基)琥珀酰胺酸甲脂
N-(氰基甲基)-N-(2-溴苯基)琥珀酰胺酸甲脂
N-(氰基甲基)-N-(3-溴苯基)琥珀酰胺酸甲脂
N-(氰基甲基)-N-(4-溴苯基)琥珀酰胺酸甲脂
N-(氰基甲基)-N-(2-氟苯基)琥珀酰胺酸甲脂
N-(氰基甲基)-N-(3-氟苯基)琥珀酰胺酸甲脂
N-(氰基甲基)-N-(4-氟苯基)琥珀酰胺酸甲脂
N-(氰基甲基)-N-苯基琥珀酰胺酸甲脂

N-(氟基甲基)-N-(2-甲基苯基)琥珀酰胺酸丙脂
N-(氟基甲基)-N-(3-甲基苯基)琥珀酰胺酸丙脂
N-(氟基甲基)-N-(4-甲基苯基)琥珀酰胺酸丙脂
N-(氟基甲基)-N-(3-乙基苯基)琥珀酰胺酸丙脂
N-(氟基甲基)-N-(3-丙基苯基)琥珀酰胺酸丙脂
N-(氟基甲基)-N-(4-异丙基苯基)琥珀酰胺酸丙脂
N-(4-丁基苯基)-N-(氟基甲基)琥珀酰胺酸丙脂
N-(4-叔丁基苯基)-N-(氟基甲基)琥珀酰胺酸丙脂
N-(氟基甲基)-N-(2-甲氧基苯基)琥珀酰胺酸丙脂
N-(氟基甲基)-N-(3-甲氧基苯基)琥珀酰胺酸丙脂
N-(氟基甲基)-N-(4-甲氧基苯基)琥珀酰胺酸丙脂
N-(氟基甲基)-N-(3-乙氧基苯基)琥珀酰胺酸丙脂
N-(氟基甲基)-N-(4-丙氧基苯基)琥珀酰胺酸丙脂
N-(4-丁氧基苯基)-N-(氟基甲基)琥珀酰胺酸丙脂
N-(氟基甲基)-N-(2-甲硫基苯基)琥珀酰胺酸丙脂
N-(氟基甲基)-N-(3-甲硫基苯基)琥珀酰胺酸丙脂
N-(氟基甲基)-N-(4-甲硫基苯基)琥珀酰胺酸丙脂
N-(氟基甲基)-N-(3-乙硫基苯基)琥珀酰胺酸丙脂
N-(氟基甲基)-N-(4-丙硫基苯基)琥珀酰胺酸丙脂
N-(4-丁硫基苯基)-N-(氟基甲基)琥珀酰胺酸丙脂
N-(氟基甲基)-N-(2-氯苯基)琥珀酰胺酸丙脂
N-(氟基甲基)-N-(3-氯苯基)琥珀酰胺酸丙脂
N-(氟基甲基)-N-(4-氯苯基)琥珀酰胺酸丙脂

N-(氟基甲基)-N-(2-溴苯基)琥珀酰胺酸丙脂

N-(氟基甲基)-N-(3-溴苯基)琥珀酰胺酸丙脂

N-(氟基甲基)-N-(4-溴苯基)琥珀酰胺酸丙脂

N-(氟基甲基)-N-(2-氟苯基)琥珀酰胺酸丙脂

N-(氟基甲基)-N-(3-氟苯基)琥珀酰胺酸丙脂

N-(氟基甲基)-N-(4-氟苯基)琥珀酰胺酸丙脂

N-(氟基甲基)-N-苯基琥珀酰胺酸丙脂

以下说明在本发明的由通式(I)表示的苯并噻唑衍生物中,具有代表性的化合物显示有效性的药理试验结果,然而,即使在这些例子中没有示出的本发明的化合物,也具有同样的效果。

1) 对醛糖还原酶的抑制作用

< 酶的制备 >

醛糖还原酶的标准品可以按 S. Hayman 的方法(参照 Journal of Biological Chemistry, Vol. 240, p877~882, 1965) 用猪的晶状体来制备。即,把冻结保存(-80℃)的猪晶状体用蒸馏水均质化,以 10,000G 的条件离心分离 15 分钟。将其上清液制成 40% 的硫酸铵溶液,再以 10,000G 的条件离心分离 10 分钟,将上清液在 0.05M 的氯化钠溶液中透析一夜,将所得的透析内液用作酶的标准样品。

< 活性测定 >

被测药物: 本发明的化合物和依帕司他(特开昭 57-40478 号公报中记载)

醛糖还原酶的活性按照上述 S. Hayman 的方法进行。即,制成一种最终浓度含有 0.4M 硫酸锂、0.1mM 的 NADPH 和作为基质的

3mM dl-甘油醛的 40mM 磷酸缓冲液 (pH6.2) 200 μ l, 然后往其中分别加入上述的酶溶液 25 μ l 和溶解于 1% 二甲基亚砷 (DMSO) 中各种不同浓度的药物溶液 25 μ l。然后使其在 25°C 反应 2 分钟, 用 COBAS FARA II 型分光光度计 (ロシシユ公司制造) 测定样品在 340nm 波长的吸光度变化。

另外, 把用 1% DMSO 代替药物溶液时测得的吸光度变化量的数值定为 100%, 基于该结果计算出药物的 50% 抑制浓度 (IC_{50}) 并示于表 1 中。

表中的 IC_{50} (M) 表示能够将醛糖还原酶的活性抑制 50% 的本发明化合物的浓度, 被测药物的编号以下面实施例的编号来表示。

表 1

被检药物	IC_{50} 值 (M)
实施例 39	1.3×10^{-8}
实施例 41	1.3×10^{-8}
实施例 65	1.5×10^{-8}
实施例 72	1.3×10^{-8}
依帕司他 ¹⁾	2.1×10^{-8}

1): 特开昭 57-40478 号公报

2) 对于具有实验性糖尿病的大鼠组织内山梨糖醇积蓄的抑制作用

被测药物: 本发明的化合物依帕司他 (特开昭 57-40478 号公报中记载)。

将 Sprague-Dawley 系大鼠 (雄性, 6 周龄, 每组 5~6 只) 停食 18 小时, 然后在乙醚麻醉下向尾静脉中注射 60mg/Kg 的链佐星 (SIGMA 公司制造), 以使其变成患糖尿病的大鼠。

在注射链佐星之后 4、8 和 24 小时, 将各种被检药物制成 0.5%

的羧甲基纤维素悬浊液, 然后按 10 或 30mg/Kg 的用量经口给各大鼠用药。在此期间, 自由地喂给饲料和水, 在最后一次给药 3 小时后, 根据 H. Y. Bergmeyer 的方法 [参见 Method s of Enzymatic Analysis, 3 卷, 1323~1330 页, 1974 年], 使用 SDH(山梨糖醇脱氢酶)和 NAD (β -烟酰胺腺嘌呤二核苷酸)的酶反应法来测定组织(红血球、从骨神经、晶状体)中的山梨糖醇含量。测定结果是以作为溶剂的 0.5% 羧甲基纤维素代替化合物来给药的对照组所测得的数据作为 100% 时的百分率(%)来表示。结果示于表 2 中。

表 2

被检药物	山梨糖醇积蓄率(%) ¹⁾		
	红血球	坐骨神经	晶状体
实施例 37 ^{a)}	16.4 **	17.8 **	55.4 **
实施例 48 ^{a)}	32.8 **	45.7 **	56.6 *
实施例 55 ^{a)}	2.5 **	27.2 **	74.4 *
实施例 65 ^{a)}	6.4 **	4.0 **	71.8 *
实施例 72 ^{a)}	19.2 **	10.8 **	50.0 **
依帕司他 ^{b)}	66.5	99.9	89.1

1): 将对照组作为 100%

Tukey's Multiple Range Test: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

a) : 10 mg/kg, b) : 30 mg/kg

然后通过下列试验来确认本发明化合物的急性毒性(安全性)。

将正常的 ICR 系小鼠(雄性, 7 周龄, 每组 5 只)停食 18 小时, 然后将实施例 37 的化合物制成 0.5% 羧甲基纤维素的悬浊液后按 300mg/Kg 的用量经口给药。对于对照组, 仅仅用 0.5% 羧甲基纤维素溶液经口给药, 在此后的 14 日内进行观察。在此期间, 向小鼠自由地投喂饲料和水。

结果表明, 凡将实施例 37 的化合物给药的小鼠无死亡例, 体重也与对照组发生同样的变化。

本发明的化合物,如上所述,对于人、牛、马、狗、小鼠、大鼠等哺乳动物具有优良的抑制醛糖还原酶的作用,并有很好的安全性,例如,对于角膜损伤愈合缺陷、糖尿病性神经症、肾病视网膜症、白内障等糖尿病并发症的预防和/或治疗是有效的。在将本发明的化合物用于对上述的疾病进行治疗和/或预防的目的而给药时,可以采用经口的或非经口的给药方式。

含有本发明化合物的药物组合物可以按下列各种形式提供,即,含有适合于外用、内服或者局部给药的有机或无机载体和/或赋形剂的固态制剂、半固态制剂和液态制剂。本发明的化合物可以与一些药理上允许的辅助成分一起,制成例如片剂、丸剂、胶囊剂、栓剂、液剂、乳剂、悬浮剂等,以适当用量的形式提供使用。所说的辅助成分包括在制造固态、半固态或液态的制剂时能有效的使用的物质,例如:水、葡萄糖、乳糖、明胶、甘露糖醇、淀粉糊、三硅酸镁、玉米淀粉、角蛋白、胶体状二氧化硅、马铃薯淀粉、尿素等。另外,还可以含有稳定剂、填充剂、着色剂和芳香剂之类的辅剂。为了保持本发明化合物的活性,还可以含有防腐剂,而且应根据有关疾病的发展或病状,使其中含有能够产生所希望的治疗效果的足够量的本发明的化合物。

在将本发明化合物给人用药的场合,希望按照对抑制醛糖还原酶有效的量,或者对于预防和/或治疗糖尿病并发症有效的量用药,例如可以通过注射、滴眼等非经口的方式或者按经口的方式给药。本发明化合物的用药量最好是根据年龄、体重、症状、治疗效果、给药方法、给药期间等情况而异,通常,在经口给药的场合,最好是按照1~2000mg/日,优选为10~600mg/日的用量范围,每天给药1~3次。

本发明的药物组合物是含有本发明化合物的组合物,如上所述,

它作为醛糖还原酶的抑制剂, 以及用于角膜损伤愈合缺陷、糖尿病性神经症、肾病、视网膜症、白内障等糖尿病并发症的预防和/或治疗是有效的。

另外, 将有效量的本发明化合物给人等哺乳动物用药, 可以抑制醛糖还原酶的活性, 并可用来预防和/或治疗角膜损伤愈合缺陷、糖尿病性神经症、肾病、视网膜症、白内障等糖尿病并发症。

以下通过实施例具体地解释本发明, 但本发明不受这些实施例的限定。

实施例 1

N-(4-氯苯基)-N-[(4,5,7-三氟苯并噻唑-2-基)甲基]琥珀酰胺酸甲酯的制备

将 N-(4-氯苯基)-N-[(4,5,7-三氟苯并噻唑-2-基)甲基]胺(300mg)和三乙胺(110mg)溶解于二氯甲烷(5ml)中并进行冰冷。往此混合物中滴入甲基琥珀酰氯(165mg), 在氩气气氛中搅拌 1.5 小时。往该反应混合物中加入饱和氯化铵水溶液, 然后用乙酸乙酯萃取。用饱和食盐水洗涤有机层, 然后用无水硫酸钠干燥, 最后蒸去溶剂。

将获得的油状残留物吸附于硅胶色谱柱上, 用二氯甲烷-乙酸乙酯溶液洗脱, 获得标题化合物(190mg)。将此化合物的结构式和物理参数示于表 3 中。

实施例 2~17

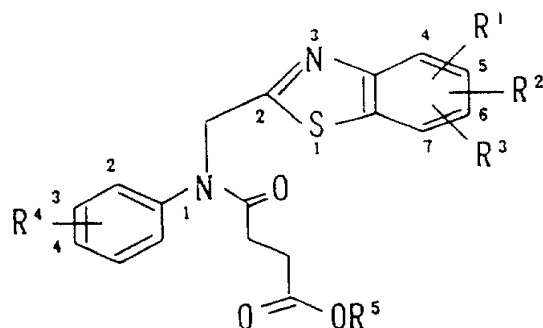
按照与实施例 1 基本上相同的方法进行, 获得了在表 3 和表 4 中所示的化合物。将这些化合物的结构式和物理参数同样地示于表 3 和表 4 中。

实施例 18

N - [(6, 7 - 二氯苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] - N - (4 - 甲氧基苯基) 琥珀酰胺酸乙酯的制备

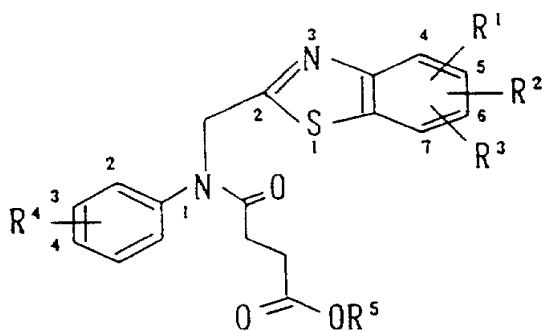
将 N - (氟基甲基) - N - (4 - 甲氧基苯基) 琥珀酰胺酸乙酯 (260mg) 和 2 - 氨基 - 5, 6 - 二氯苯硫酚盐酸盐 (196mg) 溶解于无水乙醇 (5ml) 中, 在氩气氛中加热回流。15 小时后, 蒸去溶剂, 往残留物中加水, 然后用乙酸乙酯萃取。将有机层用无水硫酸钠干燥后, 蒸去溶剂。将获得的油状物吸附于硅胶色谱柱上, 用二氯甲烷 - 乙酸乙酯洗脱, 获得标题化合物 (230mg)。该化合物的结构式和物理参数示于表 4 中。

表 3



实施例 编号	R ¹ , R ² , R ³	R ⁴	R ⁵	NMR (CDCl ₃) δ (ppm)	MS (m/z)
1	4, 5, 7-F	4-Cl	Me	2.41 ~2.46(2H), 2.66 ~2.71(2H), 3.69(3H, s), 5.25(2H, s), 7.00 ~7.43(5H)	443, 445 (CI)
2	4, 5-Cl	4-Me	Me	2.35(3H, s), 2.42~2.48(2H), 2.64 ~2.69 (2H), 3.68(3H, s), 5.29(2H, s), 7.14~7.24 (4H), 7.45(1H, d), 7.69(1H, d)	437 (CI)
3	4, 5-Cl	4-Cl	Me	2.41 ~2.45(2H), 2.65 ~2.70(2H), 3.69(3H, s), 5.28(2H, s), 7.25 ~7.40(4H), 7.47(1H, d), 7.69(1H, d)	457, 459 (CI)
4	4, 5, 7-F	4-F	Me	2.43 ~2.48(2H), 2.67 ~2.72(2H), 3.69(3H, s), 5.27(2H, s), 7.02 ~7.36(5H)	427 (CI)
5	4, 5, 7-F	4-Me	Me	2.36(3H, s), 2.43~2.48(2H), 2.64 ~2.69 (2H), 3.69(3H, s), 5.25(2H, s), 7.13 ~7.26(5H)	423 (CI)
6	4, 5-F	3-F	Et	1.24(3H, t), 2.43~2.48(2H), 2.63 ~2.68 (2H), 4.13(2H, q), 5.27(2H, s), 7.01 ~7.57(6H)	422 (EI)
7	5, 7-F	3-F	Et	1.24(3H, t), 2.43~2.48(2H), 2.65 ~2.69(2H), 4.14(2H, q), 5.23(2H, s), 6.88 ~7.49(6H)	422 (EI)
8	4, 5, 7-F	3-F	Et	1.26(3H, t), 2.42~2.48(2H), 2.64 ~2.69 (2H), 4.13(2H, q), 5.25(2H, s), 6.97 ~7.44(5H)	440 (EI)
9	4, 5, 7-F	4-Br	Et	1.26(3H, t), 2.41~2.75(4H), 4.12(2H, q), 5.23(2H, s), 7.01~7.09(1H), 7.18(2H, d), 7.55(2H, d)	503, 501 (CI)

表 4

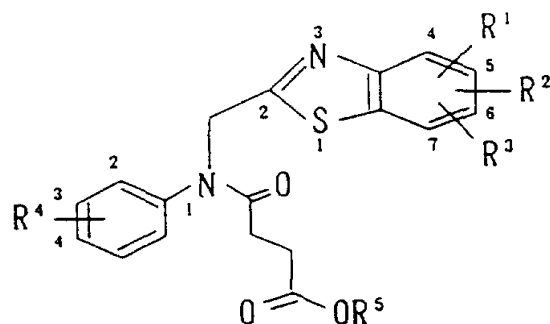


实施例 编号	R ¹ , R ² , R ³	R ⁴	R ⁵	NMR (CDCl ₃) δ (ppm)	MS (m/z)
10	4, 5, 7-F	2-OMe	E t	1. 25(3H, t), 2. 25~2.72(4H), 3. 77(3H, s), 4. 13(2H, q), 4. 87(1H, d), 5. 50(1H, d), 6. 92 ~7. 35(5H)	453 (Cl)
11	4, 5, 7-F	2-F	E t	1. 26(3H, t), 2. 37~2.76(4H), 4. 14(2H, q), 5. 03(1H, d), 5. 47(1H, d), 6. 99 ~7. 43(2H)	441 (Cl)
12	4, 5, 7-F	2-Cl	E t	1. 26(3H, t), 2. 64~2.93(4H), 4. 11(2H, q), 4. 76(1H, d), 5. 72(1H, d), 7. 02 ~7. 55(5H)	457, 459 (Cl)
13	4, 5, 7-F	3-Cl	E t	1. 25(3H, t), 2. 41~2.81(4H), 4. 14(2H, q), 5. 21(1H, d), 5. 40(1H, d), 7. 00 ~7. 43(5H)	457, 459 (Cl)
14	4, 5-F	3-Cl	E t	1. 25(3H, t), 2. 44~2.70(4H), 4. 14(2H, q), 5. 27(2H, s), 7. 20~7. 58(6H)	439, 441 (Cl)
15	4, 5-Cl	3-Cl	E t	1. 25(3H, t), 2. 44~2.69(4H), 4. 17(2H, q), 5. 29(2H, s), 7. 23~7. 71(6H)	472, 474 (Cl)
16	4, 5, 7-F	4-iso propyl	E t	1. 18 ~1. 28(9H), 2. 45 ~2.74(4H), 2. 90 ~2.97(1H), 4. 14(2H, q), 5. 27(2H, s), 7. 00 ~7. 09(1H), 7. 18(2H, d), 7. 26(2H, d)	465 (Cl)
17	5, 7-F	2-OMe	E t	1. 25(3H, t), 2. 22~2.75(4H), 3. 76(3H, s), 4. 14(2H, q), 4. 81(1H, d), 5. 52(1H, d), 6. 87 ~7. 46(6H)	435 (Cl)
18	6, 7-F	4-OMe	E t	1. 26(3H, t), 2. 41~2.46(2H), 2. 63 ~2.68 (2H), 3. 80(3H, s), 4. 14(2H, q), 5. 21(2H, s), 6. 87 ~7. 70(6H)	435 (Cl)

实施例 19~36

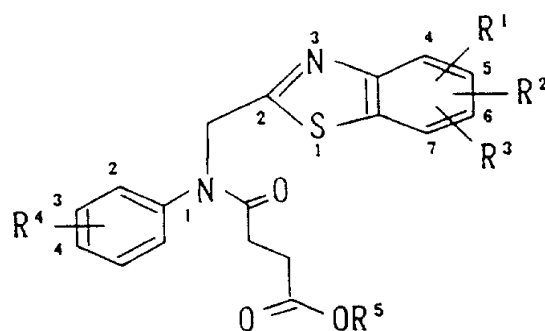
按照与实施例 18 基本上同样的方法进行, 获得了在表 5 和表 6 中所示的化合物。这些化合物的结构式和物理参数也同样示于表 5 和表 6 中。

表 5



实施例 编号	R ¹ , R ² , R ³	R ⁴	R ⁵	NMR (CDCl ₃) δ (ppm)	MS (m/z)
19	4, 5, 7-F	4-OMe	E t	1. 26(3H, t), 2. 42~2. 47(2H), 2. 64 ~2. 68(2H), 3. 81(3H, s), 4. 14(2H, q) 5. 25(2H, s), 6. 89~7. 21(5H)	453 (Cl)
20	6, 7-F	4-F	E t	1. 26(3H, t), 2. 38~2. 43(2H), 2. 64 ~2. 69 (2H), 4. 13(2H, q), 5. 21(2H, s), 7. 06 ~7. 70(6H)	423 (Cl)
21	5, 7-F	4-F	E t	1. 26(3H, t), 2. 39~2. 43(2H), 2. 64 ~2. 69 (2H), 4. 12(2H, q), 5. 23(2H, s), 6. 90 ~7. 49(6H)	423 (Cl)
22	4, 5-F	4-Cl	E t	1. 25(3H, t), 2. 40~2. 45(2H), 2. 64 ~2. 69 (2H), 4. 14(2H, q), 5. 26(2H, s), 7. 21 ~7. 57(6H)	439, 441 (Cl)
23	5, 7-F	4-Cl	E t	1. 26(3H, t), 2. 40~2. 45(2H), 2. 64 ~2. 69 (2H), 4. 12(2H, q), 5. 23(2H, s), 6. 90 ~7. 49(6H)	439, 441 (Cl)
24	5, 7-F	4-Me	E t	1. 25(3H, t), 2. 36(3H, s), 2. 42 ~2. 47(2H), 2. 62 ~2. 68(2H), 4. 14(2H, q), 5. 23(2H, s), 6. 88 ~7. 48(6H)	419 (Cl)
25	5, 7-F	3-OMe	E t	1. 25(3H, t), 2. 47~2. 52(2H), 2. 64 ~2. 69(2H), 3. 78(2H, s), 4. 14(2H, q), 5. 25(2H, s), 6. 84~7. 49(6H)	435 (Cl)
26	4, 5, 7-F	3-OMe	E t	1. 26(3H, s), 2. 47~2. 52(2H), 2. 64 ~2. 69 (2H), 3. 80(3H, s), 4. 14(2H, q), 5. 26(2H, s), 6. 84 ~7. 34(5H)	453 (Cl)
27	4, 5, 7-F	3-Et	E t	1. 19 ~1. 28(6H), 2. 44 ~2. 49(2H), 2. 61 ~2. 69(4H), 4. 14(2H, q), 5. 27(2H, s), 6. 99 ~7. 34(5H)	451 (Cl)
28	4, 5, 7-F	2-Me	E t	1. 26(3H, t), 2. 18~2. 70(4H), 2. 27(3H, s), 4. 15(2H, q), 4. 72(1H, d), 5. 63(1H, d), 7. 00 ~7. 35(5H)	437 (Cl)

表 6



实施例 编号	R ¹ , R ² , R ³	R ⁴	R ⁵	NMR (CDCl ₃) δ (ppm)	MS (m/z)
29	4, 5, 7-F	H	Me	2.43 ~ 2.48(2H), 2.64 ~ 2.70(2H), 3.69(3H, s), 5.28(2H, s), 6.99 ~ 7.46(6H)	409 (CI)
30	4, 5-F	H	Et	1.25(3H, t), 2.42 ~ 2.47(2H), 2.63 ~ 2.68 (2H), 4.14(2H, q), 5.29(2H, s), 7.20 ~ 7.57(7H)	404 (EI)
31	5, 7-F	H	Et	1.25(3H, t), 2.42 ~ 2.47(2H), 2.64 ~ 2.69 (2H), 4.14(2H, q), 5.26(2H, s), 6.89 ~ 7.49(7H)	404 (EI)
32	6, 7-F	H	Et	1.26(3H, t), 2.42 ~ 2.47(2H), 2.64 ~ 2.69 (2H), 4.14(2H, q), 5.25(2H, s), 7.24 ~ 7.69(7H)	404 (EI)
33	4, 5-Cl	H	Et	1.26(3H, t), 2.42 ~ 2.47(2H), 2.64 ~ 2.68 (2H), 4.14(2H, q), 5.31(2H, s), 7.28 ~ 7.43(5H), 7.46(1H, d), 7.69(1H, d)	438, 436 (EI)
34	4, 5-F	3-Me	Et	1.25(3H, t), 2.34(3H, s), 2.43 ~ 2.48(2H), 2.63 ~ 2.68(2H), 4.14(2H, q), 5.27(2H, s), 7.03 ~ 7.57(6H)	418 (EI)
35	4, 5, 7-F	3-Me	Et	1.26(3H, t), 2.36(3H, s), 2.44 ~ 2.49(2H), 2.63 ~ 2.68(2H), 4.14(2H, q), 5.26(2H, s), 6.99 ~ 7.31(5H)	436 (EI)
36	4, 5, 7-F	2-SCH ₃	Et	1.25(3H, t), 2.25 ~ 2.81(4H), 2.46(3H, s), 4.14(2H, q), 4.68(1H, d), 5.69(1H, d), 6.99 ~ 7.41(5H)	468 (EI)

实施例 37

N - (4 - 氯苯基) - N - [(4, 5, 7 - 三氯苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基]琥珀酰胺酸的制备

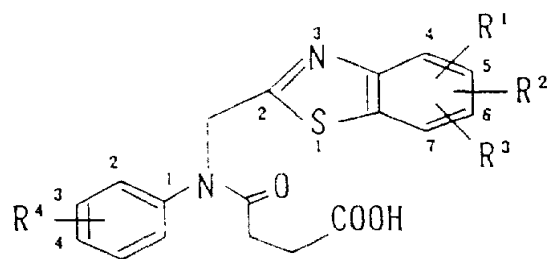
将实施例 1 的标题化合物 (190mg) 溶解于甲醇 (0.8ml)、二噁烷 (1.6ml) 和 2% (W/V) 氢氧化钠水溶液 (1.4ml) 的混合物中, 在室温下搅拌 1 小时。

用水稀释反应液, 用盐酸将其变成酸性后, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用无水硫酸钠干燥后, 蒸去溶剂, 往残留物中加入甲苯, 使之结晶, 获得标题化合物 (100mg)。该化合物的结构式和物理性质参数示于表 7 中。

实施例 38~72

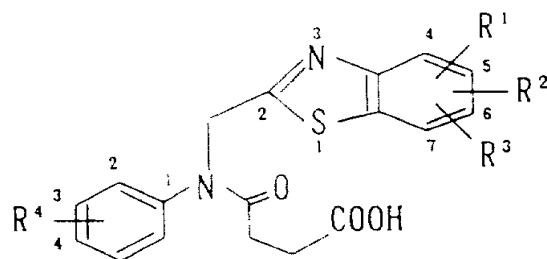
按照与实施例 37 基本上相同的方法进行, 获得了在表 7~表 10 中所示的化合物。由这些实施例获得的化合物的结构式和物理性质参数也同样示于表 7~表 10 中。

表 7



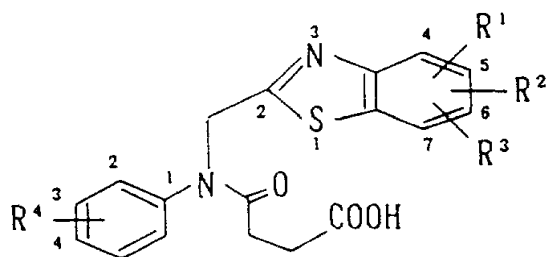
实施例 编号	R ¹ , R ² , R ³	R ⁴	NMR (CDCl ₃) δ (ppm) scale	IR(KBr) (cm ⁻¹)	MS (m/z)
37	4, 5, 7-F	4-Cl	2.42 ~2.46(2H), 2.70 ~2.75(2H), 5.25(2H, s), 7.00~7.42(5H)	2620~ 3500, 1710, 1640	429, 431 (CI)
38	4, 5-Cl	4-Me	2.35(3H, s), 2.44~2.48(2H), 2.68 ~2.72 (2H), 5.29(2H), 7.12 ~7.21(4H), 7.45(1H, d), 7.69(1H, d)	2600~ 3450, 1710, 1650	423 (CI)
39	4, 5-Cl	4-Cl	2.42 ~2.60(2H), 2.70 ~2.74(2H), 5.28(2H, s), 7.24~7.72(6H)	2600~ 3500, 1710, 1650	443, 445 (CI)
40	4, 5, 7-F	4-F	2.41 ~2.45(2H), 2.70~2.75(2H) 5.25(2H, s) 7.08~7.30(5H)	2620~ 3450, 1710, 1650	413 (CI)
41	4, 5, 7-F	4-Me	2.36(3H, s), 2.44~2.49(2H), 2.68 ~2.73 (2H), 5.26(2H, s), 6.99 ~7.26(5H)	2600~ 3400, 1710, 1640	409 (CI)
42	4, 5-F	3-F	2.46 ~2.51(2H), 2.70 ~2.75(2H), 5.27(2H, s), 7.03~7.59(6H)	2600~ 3480, 1710, 1650	394 (EI)
43	5, 7-F	3-F	2.36 ~2.41(2H), 2.61 ~2.66(2H), 5.15(2H, s), 6.81~7.41(6H)	2610~ 3450, 1710, 1650	394 (EI)
44	4, 5, 7-F	3-F	2.45 ~2.50(2H), 2.71 ~2.76(2H), 5.27(2H, s), 7.02~7.45(5H)	2600~ 3430, 1710, 1650	412 (EI)
45	4, 5, 7-F	4-Br	2.42 ~2.75(4H), 5.25(2H, s), 7.00~7.09 (1H), 7.18(2H, d), 7.56(2H, d)	2700~ 3600, 1710, 1640	473, 475 (CI)
46	4, 5, 7-F	2-OMe	2.26 ~2.75(4H), 3.76(3H, s), 4.87(1H, d), 5.51(1H, d), 6.92~7.39(5H)	2800~ 3070, 1710, 1670	425 (CI)

表 8



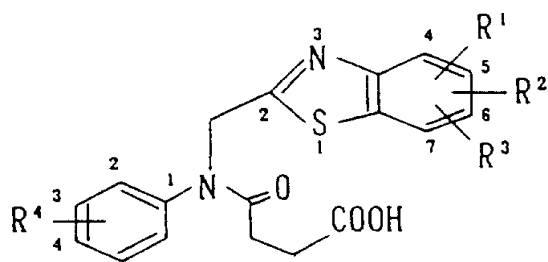
实施例 编号	R ¹ , R ² , R ³	R ⁴	NMR (CDCl ₃) δ (ppm)	IR(KBr) (cm ⁻¹)	MS (m/z)
47	4, 5, 7-F	2-F	2.34 ~2.85(4H), 5.01(1H, d), 5.49(1H, d), 6.99 ~7.44(4H)	2510~ 3400. 1710, 1660	413 (CI)
48	4, 5, 7-F	2-Cl	2.26 ~2.85(4H), 4.75(1H, d), 5.68(1H, d), 7.01, ~7.41(4H), 7.54(1H, d)	2600~ 3400. 1710, 1660	429, 431 (CI)
49	4, 5, 7-F	3-Cl	2.44 ~2.75(4H), 5.26 (2H, s), 7.00 ~7.39(5H)	2660~ 3450. 1710, 1650	429, 431 (CI)
50	4, 5-F	3-Cl	2.44 ~2.75(4H), 5.27(2H, s), 7.14 ~7.59(6H)	2700~ 3350. 1710, 1650	411, 413 (CI)
51	4, 5-Cl	3-Cl	2.41 ~2.72(4H), 5.25(2H, s), 7.18~7.35 (4H), 7.43(1H, d), 7.67(1H, d)	2700~ 3700. 1710, 1650	443, 445 (CI)
52	4, 5, 7-F	4-iso propyl	1.26 (3H, s), 1.29(3H, s), 2.45~2.74(4H), 2.87 ~2.99(1H), 5.26(2H, s), 6.99~7.04 (1H), 7.16(2H, d), 7.27(2H, d)	2900~ 3500. 1715, 1670	437 (CI)
53	5, 7-F	2-OMe	2.28 ~2.74(4H), 3.76 (3H, s), 4.81(1H, d), 5.53(1H, d), 6.88~7.47(6H)	2500~ 3450. 1710, 1660	407 (CI)
54	6, 7-F	4-OMe	2.43 ~2.48(2H), 2.68 ~2.73(2H), 3.80(3H, s), 5.22(2H, s), 6.88 ~7.71(6H)	2550~ 3450. 1710, 1660	407 (CI)
55	4, 5, 7-F	4-OMe	2.43 ~2.48(2H), 2.68 ~2.73(2H), 3.81(3H, s), 5.25(2H, s), 6.89 ~7.18(5H)	2620~ 3450. 1710, 1650	425 (CI)
56	6, 7-F	4-F	2.40 ~2.45(2H), 2.70 ~2.75(2H), 5.22(2H, s), 7.06~7.71(6H)	2600~ 3450. 1710, 1650	395 (CI)

表 9



实施例 编号	R ¹ , R ² , R ³	R ⁴	NMR (CDCl ₃) δ (ppm)	IR(KBr) (cm ⁻¹)	MS (m/z)
57	5, 7-F	4-F	2.36 ~2.45(2H), 2.70 ~2.74(2H), 5.23(2H s), 6.90~7.50(6H)	2600~ 3450, 1710, 1650	395 (Cl)
58	4, 5-F	4-Cl	2.42 ~2.46(2H), 2.69 ~2.74(2H), 5.26(2H s), 7.21~7.58(6H)	2600~ 3500, 1710, 1650	411, 413 (Cl)
59	5, 7-F	4-Cl	2.42 ~2.46(2H), 2.70 ~2.75(2H), 5.23(2H s), 6.90~7.50(6H)	2600~ 3450, 1710, 1640	411, 413 (Cl)
60	5, 7-F	4-Me	2.36(3H s), 2.44~2.49(2H), 2.68 ~2.72(2H), 5.24(2H s), 6.88 ~7.49(6H)	2600~ 3450, 1710, 1640	391 (Cl)
61	5, 7-F	3-OMe	2.49 ~2.54(2H), 2.69 ~2.74(2H), 3.78(3H s), 5.25(2H s), 6.82 ~7.50(6H)	2580~ 3450, 1710, 1650	407 (Cl)
62	4, 5, 7-F	3-OMe	2.48 ~2.53(2H), 2.69 ~2.74(2H), 3.79(3H s), 5.27(2H s), 6.82 ~7.35(5H)	2600~ 3450, 1710, 1650	425 (Cl)
63	4, 5, 7-F	3-Et	1.21(3H t), 2.45~2.50(2H), 2.61 ~2.73(4H), 5.27(2H s), 6.99 ~7.35(5H)	2600~ 3450, 1710, 1650	423 (Cl)
64	4, 5, 7-F	2-Me	2.19 ~2.74(4H), 2.23(3H s), 4.71(1H d) 5.65(1H d), 6.99~7.32(5H)	2570~ 3400, 1710, 1650	409 (Cl)
65	4, 5, 7-F	H	2.43 ~2.48(2H), 2.69 ~2.74(2H), 5.29(2H s), 6.99~7.46(6H)	2620~ 3450, 1710, 1650	395 (Cl)
66	4, 5-F	H	2.44 ~2.49(2H), 2.69 ~2.73(2H), 5.26(2H s), 6.88~7.50(7H)	2620~ 3100, 1710, 1650	376 (Cl)

表 10



实施例 编号	R ¹ , R ² , R ³	R ⁴	NMR (CDCl ₃) δ (ppm)	IR(KBr) (cm ⁻¹)	MS (m/z)
67	5, 7-F	H	2.44 ~2.48(2H), 2.69 ~2.73(2H), 5.29(2H, s), 7.21~7.58(7H)	2600~ 3070. 1710, 1650	376 (EI)
68	6, 7-F	H	2.43 ~2.48(2H), 2.69 ~2.73(2H), 5.25(2H, s), 7.24~7.70(7H)	2550~ 3470. 1730, 1670	376 (EI)
69	4, 5-Cl	H	2.44 ~2.49(2H), 2.69, ~2.74(2H), 5.31(2H, s), 7.27~7.47(6H), 7.55(1H, d)	2620~ 3450. 1710, 1650	410 (EI)
70	4, 5-F	3-Me	2.35(3H, s), 2.45~2.49(2H), 2.68 ~2.73 (2H), 5.27(2H, s), 7.02 ~7.58(6H)	2600~ 3450. 1715, 1650	390 (EI)
71	4, 5, 7-F	3-Me	2.36(3H, s), 2.46~2.50(2H), 2.69 ~2.73 (2H), 5.27(2H, s), 6.99 ~7.32(5H)	2620~ 3450. 1715, 1650	408 (EI)
72	4, 5, 7-F	2-SCH ₃	2.26 ~2.86(4H), 2.46(3H, s), 4.67(1H, d), 5.70(1H, d), 6.99~7.42(5H)	2680~ 3070. 1710, 1670	440 (EI)

实施例 73

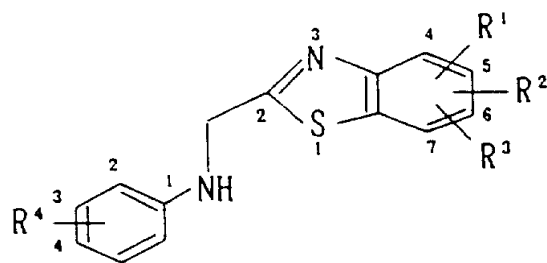
N - (4 - 氯苯基) - N - [(4, 5, 7 - 三氟苯并噻唑 - 2 - 基) 甲基] 胺的制备

将 2 - (4 - 氯苯基) 乙腈 (1g) 和 2 - 氨基 - 3, 4, 6 - 三氟苯硫酚盐酸盐 (1. 29g) 溶解于无水乙醇 (25ml) 中, 在氩气氛中加热回流。15 小时后, 蒸去溶剂, 向残留物中加水, 然后用乙酸乙酯萃取。将有机层用无水硫酸钠干燥后, 蒸去溶剂。将所得的油状物吸附于硅胶色谱柱上, 用二氯甲烷 - 乙酸乙酯洗脱, 得到标题化合物 (680mg)。该化合物的结构式和物理性质参数示于表 11 中。

实施例 74~89

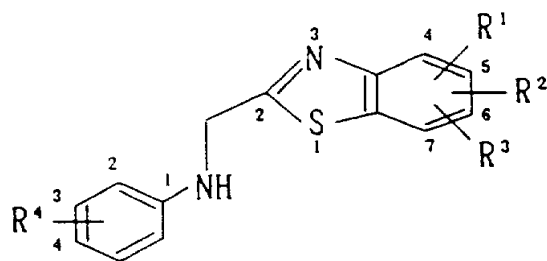
按照与实施例 73 基本上相同的方法进行, 获得在表 11 和表 12 中所示的化合物。由这些实施例获得的化合物的结构式和物理性质参数也同样示于表 11 和表 12 中。

表 11



实施例 编号	R ¹ , R ² , R ³	R ⁴	NMR (CDCl ₃) δ (ppm)	MS (m/z)
73	4, 5, 7-F	4-Cl	4.78 ~4.83(2H. bs), 6.57~7.24(5H)	329. 331 (Cl)
74	4, 5-Cl	4-Me	2.24(3H. s), 4.78~4.82(2H), 6.64(2H. d), 7.02(2H. d), 7.44(1H. d), 7.64(1H. d)	323 (Cl)
75	4, 5-Cl	4-Cl	4.77 ~4.80(2H), 6.56 ~7.15(4H), 7.43(1H. d), 7.62(1H. d)	342. 344 (Cl)
76	4, 5, 7-F	4-F	4.71(2H. s), 6.51~7.06(5H)	313 (Cl)
77	4, 5, 7-F	4-Me	2.22(3H. s), 4.76~4.81(2H), 6.55 ~7.23(5H)	309 (Cl)
78	4, 5-F	3-F	4.75(2H. s), 6.38~7.55(6H)	294 (EI)
79	5, 7-F	3-F	4.78(2H. s), 6.38~7.54(6H)	294 (EI)
80	4, 5, 7-F	3-F	4.78(2H. s), 6.35~7.18(5H)	312 (EI)
81	4, 5, 7-F	4-Br	4.76(2H. s), 6.56(2H. d), 6.99 ~7.07(1H), 7.28(2H. d)	373. 375 (Cl)

表 12



实施例 编号	R ¹ , R ² , R ³	R ⁴	NMR (CDCl ₃) δ (ppm)	MS (m/z)
82	4, 5, 7-F	2-OMe	3. 87(3H. s), 4. 78(2H. s), 6. 95 ~7. 50(5H)	325 (CI)
83	4, 5, 7-F	2-F	4. 84(2H. s), 6. 52~7. 31(5H)	313 (CI)
84	4, 5, 7-F	2-Cl	4. 86(2H. s), 6. 51~7. 33(5H)	329. 331 (CI)
85	4, 5, 7-F	3-Cl	4. 79(2H. bs), 6. 45 ~7. 30(5H)	329. 331 (CI)
86	4, 5-F	3-Cl	4. 78(2H. d), 6. 55~7. 55(6H)	311. 313 (CI)
87	4, 5-Cl	3-Cl	4. 80(2H. d), 6. 58~7. 60(6H)	343. 345 (CI)
88	4, 5, 7-F	4- 异丙基	1. 18(3H. s), 1. 21(3H. s), 2. 78 ~2. 83(1H), 4. 77(2H), 6. 63(2H. d), 6. 96 ~7. 08(1H), 7. 07(2H. d)	337 (CI)
89	5, 7-F	2-OMe	3. 88(3H. s), 4. 76(2H. s), 6. 54 ~7. 52(6H)	307 (CI)

实施例 90

N - (氰基甲基) - N - (4 - 甲基苯基) 琥珀酰胺酸乙酯的制备

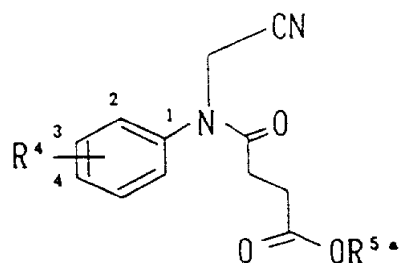
将 2 - (4 - 甲基苯基氨基) 乙腈 (600mg) 和三乙胺 (548mg) 溶解于二氯甲烷 (10ml) 中并冰冷。往其中滴加琥珀酰氯酸乙酯 (882mg)，在氩气氛中搅拌 3.5 小时。向反应混合物中加入饱和氯化铵水溶液，然后用乙酸乙酯萃取。用饱和食盐水洗涤有机层后，用无水硫酸钠干燥，蒸去溶剂。

将获得的油状残留物吸附于硅胶色谱柱上，用二氯甲烷 - 乙酸乙酯洗脱，获得标题化合物 (770mg)。该化合物的结构式和物理性质参数示于表 13 中。

实施例 91 ~ 100

按照与实施例 90 基本上相同的方法进行，得到表 13 中所示的化合物。这些化合物的结构式和物理性质参数也示于表 13 中。

表 13



实施例 编号	R ⁴	R ^{5a}	NMR (CDCl ₃) δ (ppm)	MS (m/z)
90	4-Me	Et	1.25(3H, t), 2.34~2.41(5H), 2.58~2.64(2H), 4.13(2H, q), 4.58(2H, s), 7.21~7.33(4H)	275 (Cl)
91	4-F	Et	1.25(3H, t), 2.31~2.35(2H), 2.58~2.64(2H), 4.14(2H, q), 4.58(2H, s), 7.18~7.42(4H)	279 (Cl)
92	4-Cl	Et	1.26(3H, t), 2.32~2.38(2H), 2.59~2.66(2H), 4.14(2H, q), 4.58(2H, s), 7.31~7.54(4H)	295, 297 (Cl)
93	4-OMe	Et	1.25(3H, t), 2.33~2.38(2H), 2.57~2.62(2H), 3.85(3H, s), 4.13(2H, q), 4.57(2H, s), 6.97~7.28(4H)	291 (Cl)
94	3-OMe	Et	1.25(3H, t), 2.39~2.44(2H), 2.58~2.63(2H), 3.84(3H, s), 4.12(2H, q), 4.58(2H, s), 6.89~7.43(4H)	291 (Cl)
95	3-Et	Et	1.23~1.30(6H), 2.35~2.40(2H), 2.58~2.63(2H), 2.71(2H, q), 4.13(2H, q), 4.58(2H, s), 7.14~7.43(4H)	289 (Cl)
96	2-Me	Et	1.24(3H, t), 2.15~2.78(4H), 2.32(3H, s), 4.12(2H, q), 4.26(1H, d), 4.83(1H, d), 7.27~7.38(4H)	275 (Cl)
97	H	Me	2.34~2.39(2H), 2.58~2.63(2H), 3.65(3H, s), 4.58~4.59(2H), 7.29~7.51(5H)	247 (Cl)
98	3-Me	Et	1.25(3H, t), 2.35~2.41(2H), 2.41(3H, s), 2.58~2.63(2H), 4.13(2H, q), 4.57(2H, s), 7.12~7.40(4H)	275 (Cl)
99	2-SCH ₃	Et	1.25(3H, t), 2.02~2.80(4H), 2.48(3H, s), 4.00(1H, d), 4.12(2H, q), 5.13(1H, d), 7.23~7.48(4H)	306 (Et)
100	H	Et	1.25(3H, t), 2.34~2.39(2H), 2.59~2.63(2H), 4.12(2H, q), 4.60(2H, s), 7.34~7.54(5H)	261 (Cl)

下面举出含有由通式 (I) 表示的苯并噻唑化合物或其药用盐作为有效成分的本发明的制剂例。

制剂例 1

实施例 65 的化合物	20g
乳糖	315g
玉米淀粉	125g
结晶纤维素	25g

将上述成分均匀混合后, 加入 200ml 7.5% 羟丙基纤维素水溶液, 使用直径为 0.5mm 的螺杆挤压造粒机制成颗粒后立即通过丸粒机加工成丸粒并将其干燥。使用流动造粒机将 1.9Kg 下述组成的包衣液涂在此干燥颗粒上, 得到肠溶衣颗粒剂。

包衣液组成 (“W/W”指“重量”)

羟丙基甲基纤维素苯二甲酸酯	5.0 (W/W) %
硬脂酸	0.25 (W/W) %
二氯甲烷	50.0 (W/W) %
乙醇	44.75 (W/W) %

制剂例 2

实施例 47 的化合物	20g
乳糖	100g
玉米淀粉	36g
微晶纤维素	30g
羧甲基纤维素钙	10g
硬脂酸镁	4g

将上述成分均匀混合, 在单冲压片机中用直径为 7.5mm 的冲塞

打出每片 200mg 的片剂。接着在此片剂上喷涂下述组成的包衣液, 每片被覆 10mg, 制成肠溶包衣片剂。

涂层液组成

羟丙基甲基纤维素苯二甲酸酯	8.0 (W/W) %
脂肪酸甘油酯	0.4 (W/W) %
二氯甲烷	50.0 (W/W) %
白蜡	0.1 (W/W) %
异丙醇	41.5 (W/W) %

制剂例 3

实施例 67 的化合物	200g
聚山梨酯 80	20g
PANASETO [®] 810	1780g

将上述成分混合, 完全溶解后, 使用由 100 份明胶、30 份浓甘油、0.4 份对羟基苯甲酸乙酯及 0.2 份对羟基苯甲酸丙酯组成的制备软胶囊的膜溶液, 经回转法制成每粒胶囊含有 200mg 药液的软胶囊剂。

制剂例 4

实施例 52 的化合物	100mg
乙酸钠	2mg
乙酸(调节 pH 为 5.8)	适量
蒸馏水	余量
总计 10ml/瓶	

按常规方法将上述配方制成针剂。

制剂例 5

实施例 65 的化合物	0.05g
聚山梨酸酯 80	0.2g
磷酸二氢钠·2 水合物	0.2g
磷酸氢二钠·12 水合物	0.5g
氯化钠	0.75g
对羟基苯甲酸甲酯	0.026g
对羟基苯甲酸丙酯	0.014g
无菌蒸馏水	适量
总量 100ml	

按常规方法将上述配方制成滴眼剂。

工业应用

由通式 (I) 表示的本发明的新化合物 - 苯并噻唑化合物及其药用盐, 对于人和哺乳动物具有抑制醛糖还原酶的活性, 而且安全性优异, 所以作为角膜损伤愈合缺陷、白内障、神经症、视网膜症、肾病等糖尿病并发症, 特别是白内障和神经症的治疗药剂是有效的。

另外, 由通式 (II) 和通式 (IV) 表示的新化合物 (包含它们的盐类) 适用于作为制造本发明的苯并噻唑衍生物及其药用盐类的中间体。

另外, 按照本发明的制造方法, 可以高效率地制造具有如上所述效果的由通式 (I) 表示的本发明的化合物、由通式 (II) 和通式 (IV) 表示的新化合物及它们的盐类。