

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D261/20

[12] 发明专利说明书

C07D498/04 A61K 31/42

A61K 31/425 A61K 31/435

A61K 31/495



[21] ZL 专利号 95195758.9

[43] 授权公告日 2003 年 1 月 15 日

[11] 授权公告号 CN 1098843C

[22] 申请日 1995.8.29 [21] 申请号 95195758.9

[30] 优先权

[32] 1994.8.30 [33] JP [31] 205363/1994

[32] 1995.6.16 [33] JP [31] 150571/1995

[86] 国际申请 PCT/JP95/01714 1995.8.29

[87] 国际公布 WO96/06837 日 1996.3.7

[85] 进入国家阶段日期 1997.4.18

[71] 专利权人 三共株式会社

地址 日本东京都

[72] 发明人 小岛孝一 酒井纯一 相泽有一

佐復直纯 狐塚政雄 吉见建二

金子勲 小山和男

[56] 参考文献

JP476302 1972.02.23

JP488630 1993.03.13

JP52-29734 1977.08.03

WO947490 1994.04.14

审查员 李虹奇

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

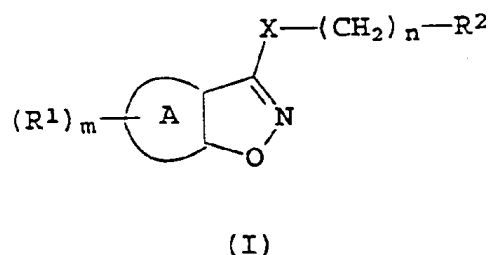
代理人 吴玉和 王景朝

权利要求书 10 页 说明书 185 页

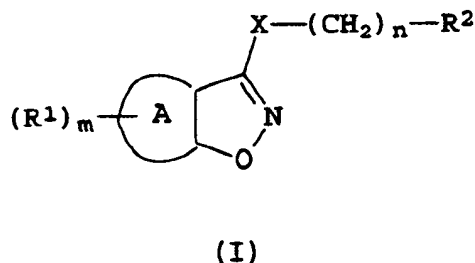
[54] 发明名称 异噁唑衍生物

[57] 摘要

具有显著的单胺氧化酶抑制剂活性并且可用作神经病(帕金森病)等病症的治疗剂或预防剂的下列通式的异噁唑衍生物: [其中 R¹表示氢原子; 卤原子; 烷基; 烷氧基; 羟基; 烷硫基; 氨基; 链烷酰基; 链烷酰氨基; 链烷酰氧基; 烷氧羰基; 羧基; (烷硫基)硫代羰基; 氨基甲酰基; 硝基或氰基; R²表示氨基; m 表示 1-3 的整数; n 表示 1-6 的整数; 环 A 表示苯基、萘基和杂环; X 表示氧原子或硫原子]。



1. 下列式(I)化合物或其药物上可接受的盐,



- 5 其中 R^1 表示氢原子；卤原子；具有1~6个碳原子的烷基；被卤素-或被具有1~4个碳原子的烷氧基-取代的并且具有1~4个碳原子的烷基；具有1~6个碳原子的烷氧基；具有1~6个碳原子的卤代烷氧基；羟基；具有1~6个碳原子的烷硫基；氨基；其中烷基部分具有1~6个碳原子的单烷基氨基；其中每一烷基部分独立地具有1~6个碳原子的二烷基氨基；具有1~6个碳原子的链烷酰基；具有1~6个碳原子的链烷酰氨基；具有1~6个碳原子的链烷酰氧基；具有1~6个碳原子的烷氧羰基；羧基；其中烷硫基部分具有1~6个碳原子的 烷硫基 硫代羰基；氨基甲酰基；其中烷基部分具有1~6个碳原子的单烷基氨基甲酰基；其中每一烷基部分独立地具有1~6个碳原子的二烷基氨基甲酰基；硝基或氰基基团，
- 10 R^2 表示氨基基团，
 m 表示1-3的整数，
 n 表示1-6的整数，
 环A表示与异噁唑环稠合的苯环，与异噁唑环稠合的萘环或与异噁唑环稠合的含有1或2个选自氧原子、氮原子和硫原子的杂原子的5-或6-元芳杂
- 15 环，和
 X 表示氧原子或硫原子，
 条件是，当 m 是2或3的整数时，所述各取代基 R^1 相同或不同。

2. 根据权利要求1的化合物或其药物上可接受的盐，其中 R^1 表示氢原子、卤原子、具有1~4个碳原子的烷基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、2-氯乙基、2,2,2-三氟乙基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、具有1~4个碳原子的烷氧基、氟甲氧基、氯甲氧基、二氟甲氧基、二氯甲氧基、

25

三氟甲氧基、三氯甲氧基、1-氟乙氧基、2-氟乙氧基、2-氯乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、羟基、具有1~4个碳原子的烷硫基、氨基、其中烷基部分具有1~4个碳原子的单烷基氨基、其中每一烷基部分独立地具有1~4个碳原子的二烷基氨基、甲酰基、乙酰基、甲酰氨基、乙酰氨基、具有1~4个碳原子的链烷酰氧基、具有1~4个碳原子的烷氧羰基、羧基、甲硫基、硫代羰基、乙硫基、硫代羰基、氨基甲酰基、甲基氨基甲酰基、乙基氨基甲酰基、二甲基氨基甲酰基、二乙基氨基甲酰基、硝基或氰基基团。

3.根据权利要求1的化合物或其药物上可接受的盐，其中R¹表示氢原子、卤原子、具有1~4个碳原子的烷基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、2,2,2-三氟乙基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、具有1~4个碳原子的烷氧基、二氟甲氧基、羟基、具有1~4个碳原子的烷硫基、氨基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、二乙氨基、甲酰基、乙酰基、甲酰氨基、乙酰氨基、具有1~4个碳原子的烷氧羰基、羧基、氨基甲酰基、甲基氨基甲酰基、乙基氨基甲酰基、二甲基氨基甲酰基、二乙基氨基甲酰基、硝基或氰基基团。

4.根据权利要求1的化合物或其药物上可接受的盐，其中R¹表示氢原子、氟原子、氯原子、溴原子、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、羟基、甲硫基、乙硫基、氨基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、甲酰氧基、乙酰氧基、甲氧羰基、乙氧羰基、羧基、氨基甲酰基、硝基或氰基基团。

5.根据权利要求1的化合物或其药物上可接受的盐，其中R¹表示氢原子、氟原子、氯原子、溴原子、甲基、甲氧基、甲硫基、二氟甲氧基、甲氧羰基、硝基或氰基基团。

6.根据权利要求1-5中任一权利要求的化合物或其药物上可接受的盐，其中m是2。

7.根据权利要求1-5中任一权利要求的化合物或其药物上可接受的盐，其中m是1。

8.根据权利要求1-5中任一权利要求的化合物或其药物上可接受的盐，其中n是2-4。

9.根据权利要求1-5中任一权利要求的化合物或其药物上可接受的盐，其中n是2。

10.根据权利要求1-5中任一权利要求的化合物或其药物上可接受的盐,其中环A是苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或哒嗪基环。

5 11.根据权利要求1-5中任一权利要求的化合物或其药物上可接受的盐,其中环A是苯基、萘基或吡啶基环。

12.根据权利要求1-5中任一权利要求的化合物或其药物上可接受的盐,其中环A是苯基或吡啶基环。

10 13.根据权利要求1-5中任一权利要求的化合物或其药物上可接受的盐,其中环A是苯基环。

14.根据权利要求1-5中任一权利要求的化合物或其药物上可接受的盐,其中X是氧原子。

15.根据权利要求1的化合物或其药物上可接受的盐,所述化合物选自

- 15 3-(2-氨基乙氧基)苯并异噁唑,
3-(2-氨基乙硫基)苯并异噁唑,
3-(2-氨基乙氧基)-氟苯并异噁唑,
3-(2-氨基乙硫基)-氟苯并异噁唑,
3-(2-氨基乙氧基)-氟-甲基苯并异噁唑,
20 3-(2-氨基乙硫基)-氟-甲基苯并异噁唑,
3-(2-氨基乙氧基)-氟-甲硫基苯并异噁唑,
3-(2-氨基乙氧基)-氟-甲氧羰基苯并异噁唑,
3-(2-氨基乙氧基)-氟-氨基甲酰基苯并异噁唑,
3-(2-氨基乙氧基)-氟-氰基苯并异噁唑,
25 3-(2-氨基乙硫基)-氟-氰基苯并异噁唑,
3-(2-氨基乙氧基)-氯苯并异噁唑,
3-(2-氨基乙硫基)-氯苯并异噁唑,
3-(2-氨基乙氧基)-二氯苯并异噁唑,
3-(2-氨基乙硫基)-二氯苯并异噁唑,
30 3-(2-氨基乙氧基)-氯-甲基苯并异噁唑,
3-(2-氨基乙硫基)-氯-甲基苯并异噁唑,
3-(2-氨基乙氧基)-氯-氨基甲酰基苯并异噁唑,

- 3-(2-氨基乙氧基)-氯-氰基苯并异噁唑，
3-(2-氨基乙硫基)-氯-氰基苯并异噁唑，
3-(2-氨基乙氧基)-二氯-甲基苯并异噁唑，
3-(2-氨基乙氧基)-溴苯并异噁唑，
5 3-(2-氨基乙氧基)-溴-甲基苯并异噁唑，
3-(2-氨基乙氧基)-甲基苯并异噁唑，
3-(2-氨基乙硫基)-甲基苯并异噁唑，
3-(2-氨基乙氧基)-二甲基苯并异噁唑，
3-(2-氨基乙氧基)-甲基-甲氧基苯并异噁唑，
10 3-(2-氨基乙氧基)-甲基-甲硫基苯并异噁唑，
3-(2-氨基乙氧基)-甲基-甲氧羰基苯并异噁唑，
3-(2-氨基乙氧基)-甲基-氨基甲酰基苯并异噁唑，
3-(2-氨基乙氧基)-甲基-氰基苯并异噁唑，
3-(2-氨基乙氧基)-三氟甲基苯并异噁唑，
15 3-(2-氨基乙氧基)-甲氧基苯并异噁唑，
3-(2-氨基乙硫基)-甲氧基苯并异噁唑，
3-(2-氨基乙氧基)-二氟甲氧基苯并异噁唑，
3-(2-氨基乙氧基)-羟基苯并异噁唑，
3-(2-氨基乙氧基)-氨基苯并异噁唑，
20 3-(2-氨基乙硫基)-氨基苯并异噁唑，
3-(2-氨基乙氧基)-甲氨基苯并异噁唑，
3-(2-氨基乙氧基)-二甲氨基苯并异噁唑，
3-(2-氨基乙氧基)-乙酰氧基苯并异噁唑，
3-(2-氨基乙氧基)-羧基苯并异噁唑，
25 3-(2-氨基乙氧基)-甲氧羰基苯并异噁唑，
3-(2-氨基乙氧基)-氨基甲酰基苯并异噁唑，
3-(2-氨基乙氧基)-硝基苯并异噁唑，
3-(2-氨基乙硫基)-硝基苯并异噁唑，
3-(2-氨基乙氧基)-氰基苯并异噁唑，
30 3-(2-氨基乙氧基)-萘并异噁唑，
3-(2-氨基乙氧基)-吡啶并异噁唑，
3-(2-氨基乙氧基)-氯吡啶并异噁唑，

3-(2-氨基乙硫基)-氯吡啶并异噁唑，
3-(2-氨基乙氧基)-甲基吡啶并异噁唑，和
3-(2-氨基乙氧基)-三氟甲基吡啶并异噁唑。

16. 根据权利要求1的化合物及其药物上可接受的盐，所述化合物选自：

5 自：

3-(2-氨基乙氧基)-1,2-苯并异噁唑，
3-(2-氨基乙氧基)-5-氟-1,2-苯并异噁唑，
3-(2-氨基乙氧基)-5-氟-4-甲基-1,2-苯并异噁唑，
3-(2-氨基乙硫基)-5-氟-1,2-苯并异噁唑，
10 3-(2-氨基乙氧基)-5-氟-1,2-苯并异噁唑，
3-(2-氨基乙氧基)-5,7-二氟-1,2-苯并异噁唑，
3-(2-氨基乙硫基)-5-氟-7-甲基-1,2-苯并异噁唑，
3-(2-氨基乙硫基)-5-氟-1,2-苯并异噁唑，
3-(2-氨基乙氧基)-6-氟-1,2-苯并异噁唑，
15 3-(2-氨基乙氧基)-7-氟-1,2-苯并异噁唑，
3-(2-氨基乙氧基)-5-溴-1,2-苯并异噁唑，
3-(2-氨基乙氧基)-5-甲基-1,2-苯并异噁唑，
3-(2-氨基乙硫基)-5-甲基-1,2-苯并异噁唑，
3-(2-氨基乙氧基)-6-甲基-1,2-苯并异噁唑，
20 3-(2-氨基乙氧基)-7-甲基-1,2-苯并异噁唑，
3-(2-氨基乙氧基)-5-甲氧基-1,2-苯并异噁唑，
3-(2-氨基乙硫基)-5-甲氧基-1,2-苯并异噁唑，
3-(2-氨基乙氧基)-5-二氟甲氧基-1,2-苯并异噁唑，
3-(2-氨基乙氧基)-5-氟-4-甲硫基-1,2-苯并异噁唑，
25 3-(2-氨基乙氧基)-5-甲氧羰基-1,2-苯并异噁唑，
3-(2-氨基乙氧基)-5-硝基-1,2-苯并异噁唑，
3-(2-氨基乙硫基)-5-硝基-1,2-苯并异噁唑，
3-(2-氨基乙氧基)-4-氰基-1,2-苯并异噁唑，和
3-(2-氨基乙氧基)吡啶并[3,2-d]异噁唑。

30 17. 根据权利要求1的化合物及其药物上可接受的盐，所述化合物选自：

3-(2-氨基乙氧基)-4,7-二甲基-1,2-苯并异噁唑，

3 - (2 - 氨基乙氧基) - 4 - 氟 - 7 - 甲基 - 1,2 - 苯并异噁唑, 和
3 - (2 - 氨基乙氧基) - 4 - 三氟甲基吡啶并[3,2-d]异噁唑。

18. 根据权利要求1的化合物及其药物上可接受的盐, 所述化合物是
3 - (2 - 氨基乙氧基) - 4 - 氟基 - 5 - 氟 - 1,2 - 苯并异噁唑。

5 19. 根据权利要求1的化合物及其药物上可接受的盐, 所述化合物是
3 - (2 - 氨基乙氧基) - 5 - 氟 - 4 - 甲基 - 1,2 - 苯并异噁唑。

20. 一种药物组合物, 其中含有有效量的权利要求1-19中任一项所述的
式(I)化合物或其药物上可接受的盐和与之混合的药用载体或稀释剂。

21. 权利要求1 - 19中任一项所述的至少一种式(I)的异噁唑衍生物
10 或其药物上可接受的盐在制备治疗和预防神经病的药物中的应用。

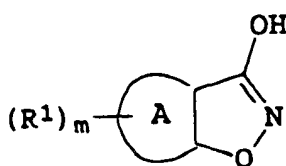
22. 根据权利要求21的应用, 其中所述的神经病选自帕金森病、抑
郁症和老年性痴呆。

23. 根据权利要求21或22的应用, 其中所述化合物是3 - (2 - 氨基
乙氧基) - 4 - 氟基 - 5 - 氟 - 1,2 - 苯并异噁唑。

15 24. 根据权利要求21或22的应用, 其中所述化合物是3 - (2 - 氨基
乙氧基) - 5 - 氟 - 4 - 甲基 - 1,2 - 苯并异噁唑。

25. 制备权利要求1所述的式(I)化合物或其药物上可接受的盐的方
法, 所述方法包括:

(1)将下列通式(XV)化合物与卤化剂反应, 得到下列通式(XVI)的卤代-异
20 噁唑衍生物,



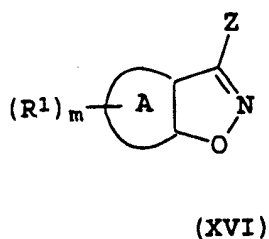
(XV)

其中R¹表示氢原子; 卤原子; 具有1~6个碳原子的烷基; 被卤素-
或具有1~4个碳原子的烷氧基-取代的并且具有1~4个碳原子的烷基; 具
25 有1~6个碳原子的烷氧基; 具有1~6个碳原子的卤代烷氧基; 羟基; 具
有1~6个碳原子的烷硫基; 氨基; 其中烷基部分具有1~6个碳原子的单

烷基氨基；其中每一烷基部分独立地具有1~6个碳原子的二烷基氨基；具有1~6个碳原子的链烷酰基；具有1~6个碳原子的链烷酰氨基；具有1~6个碳原子的链烷酰氧基；具有1~6个碳原子的烷氧羰基；羧基；其中烷硫基部分具有1~6个碳原子的(烷硫基)硫代羰基；氨基甲酰基；其中烷基部分具有1~6个碳原子的单烷基氨基甲酰基；其中每一烷基部分独立地具有1~6个碳原子的二烷基氨基甲酰基；硝基或氰基基团，

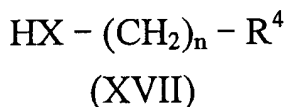
m表示1-3的整数，

A表示与异噁唑环稠合的苯环，与异噁唑环稠合的萘环或与异噁唑环稠合的含有1或2个选自氧原子、氮原子和硫原子的杂原子的5-或6-元芳杂环，

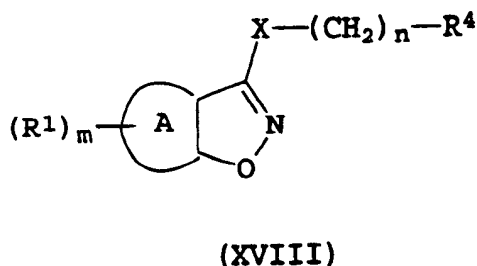


其中R¹、m和A如上所述，Z表示卤原子，

随后将所述化合物(XVI)与下列通式(XVII)化合物反应，得到下列通式(XVIII)异噁唑衍生物，

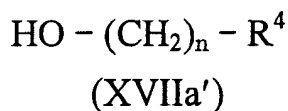


其中R⁴表示被保护的氨基，n表示1-6的整数，并且X表示氧原子或硫原子；



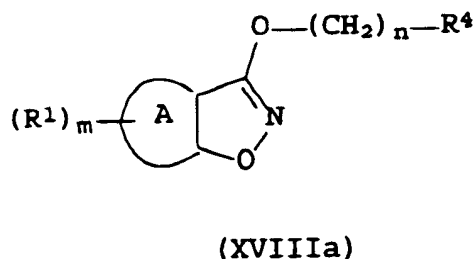
其中 R^1 、 R^4 、 m 、 n 、 A 和 X 如上所述, 或者
 (2)在磷衍生物和偶氮-化合物存在下, 将化合物(XV)与下列通式(XVIIa')化合物反应, 得到下列通式(XVIIIa)异噁唑衍生物,

5



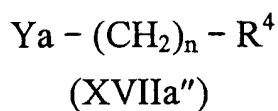
其中 R^4 如上所述;

10

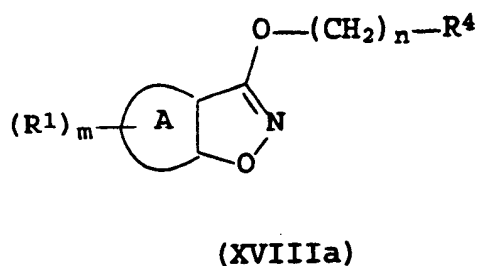


其中 R^1 、 R^4 、 m 、 n 、 A 和 X 如上所述, 或者
 (3)在惰性溶剂中, 在碱存在下, 将化合物(XV)与下列通式(XVIIa'')化合物反应, 得到下列通式(XVIIIa)的异噁唑衍生物,

15



其中 R^4 和 n 如上所述, 并且 Ya 为离去基团,



20

其中 R^1 、 R^4 、 m 、 n 、 A 和 X 如上所述；或者
 (4) 由上述步骤(1)、(2)或(3)中制得的通式(XVIII)或(XVIIIa)中脱除氨基保护基，制得如权利要求1所述的式(I)化合物。

5 26. 根据权利要求25的方法，

其中 R^1 表示氢原子、氟原子、氯原子、溴原子、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、羟基、甲硫基、乙硫基、氨基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、甲酰氧基、乙酰氧基、甲氧羰基、乙氧羰基、羧基、氨基甲酰基、硝基或氰基基团，

10 n 是2，和

环 A 表示苯基、萘基或吡啶基环。

27. 根据权利要求25的方法，其中 R^1 表示氢原子、氟原子、氯原子、溴原子、甲基、甲氧基、甲硫基、二氟甲氧基、甲氧羰基、硝基或氰基基团，

15 R^4 表示叔丁氧羰基氨基，

m 是2，

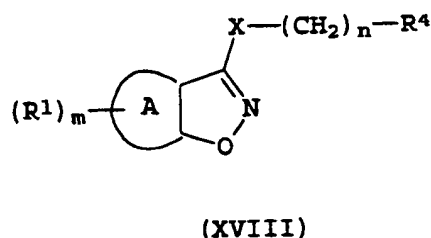
n 是2，

环 A 表示苯基或吡啶基环，

X 表示氧原子，和

20 Z 表示氟原子或氯原子。

28. 式(XVIII)的化合物，



其中， R^1 、 m 、 n 、 A 和 X 如权利要求1中所定义， R^4 是被选自下列的基团保护的氨基：

25 C_1 - C_6 链烷酰基；

被卤素或 C_1 - C_4 烷氧基取代的 C_1 - C_4 链烷酰基；

不饱和的 C_1 - C_4 链烷酰基；

可被卤素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄烷氧羰基、C₆-C₁₀芳基或硝基取代的C₆-C₁₀芳基羰基;

可被卤素或三C₁-C₄烷基甲硅烷基取代的C₁-C₄烷氧羰基;

C₂-C₅链烯氧羰基;

5 芳基二羰基基团;

芳烷基基团; 和

可被甲氧基或硝基取代的C₇-C₁₅芳烷氧基羰基基团。

29. 根据权利要求28的式(XVIII)的化合物, 其中, R⁴是被选自下列的基团保护的氨基: C₁-C₄链烷酰基、三氟乙酰基、甲氧基乙酰基、苯
10 甲酰基、 α -萘甲酰基、 β -萘甲酰基、4-甲氧基苯甲酰基、4-硝基苯甲酰基、甲氧羰基、乙氧羰基、叔丁氧羰基、2,2,2-三氟乙氧羰基、三乙基甲硅烷基甲氧羰基、2-三甲基甲硅烷基乙氧羰基、乙烯氧羰基、烯丙氧羰基、邻苯二甲酰基、苄基、苄氧羰基和硝基苄氧羰基基团。

30. 根据权利要求29的式(XVIII)的化合物, 其中, R⁴是被选自下列
15 的基团保护的氨基: 甲酰基、乙酰基、苯甲酰基、4-甲氧基苯甲酰基、4-硝基苯甲酰基、甲氧羰基、乙氧羰基、叔丁氧羰基、邻苯二甲酰基、苄基、苄氧羰基和对硝基苄氧羰基基团。

异噁唑衍生物

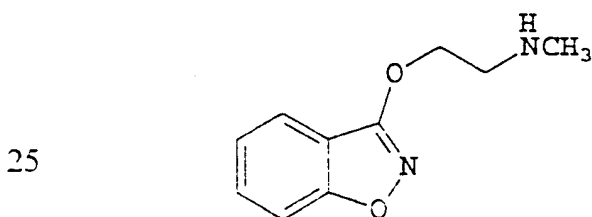
[技术领域]

- 5 本发明涉及具有B型和A型单胺氧化酶抑制活性(特别是具有显著的B型单胺氧化酶抑制作用)以及对神经病包括帕金森病、抑郁症和早老性痴呆(特别是帕金森病)具有治疗或预防作用的异噁唑衍生物。本发明还涉及含有异噁唑衍生物活性成分的单胺氧化酶抑制剂。

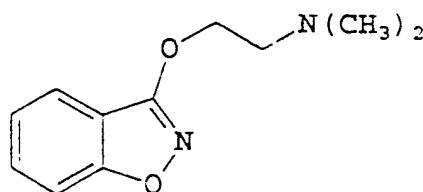
[背景技术]

- 10 帕金森病是一种慢性进行性疾病,可引起运动不能、肌强直和震颤,结果会使黑质中多巴胺能神经元退化。现已发现,帕金森病是由于多巴胺大脑浓度降低引起的,多巴胺是一种神经递质,特别是在尾状核和壳核中引起基底神经节退化、脉管和炎症变化。为了补充大脑特别是纹状体中所减少的多巴胺,最有效的治疗方法并且经常使用的方法是施用左旋多巴。
- 15 但是,由于严重的副反应,使得单独使用左旋多巴进行治疗存在许多问题。最近,进行了许多通过抑制B型单胺氧化酶(一种多巴胺分解酶)和阻止多巴胺分解来治疗帕金森病的试验并且已经开发了一种单胺氧化酶抑制剂-deprenyl。

- 现在,日本专利昭47-6302中公开了苯并异噁唑衍生物例如化合物A和B,它们通常作用于神经系统并且具有心血管作用,可用作局麻药、抗组胺剂、抗炎药、强壮药和镇痉药。
- 20



(化合物 A)



(化合物 B)

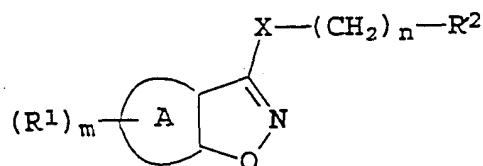
- 另外, Farmaco, Ed. Sci., 23, 1081 (1968), ibid., 24, 440 (1969), 中指出, 化合物B具有抗炎作用并且具有局部(浸润)麻醉作用。但是, 对于所述化合物A和B的单胺氧化酶抑制活性则全然不知。
- 30

[发明内容]

本发明人长期潜心研究了异噁唑类化合物的合成和药理学活性，目的在于寻找帕金森病的显著治疗剂，发现具有特定结构的异噁唑衍生物对B型和A型单胺氧化酶具有强抑制作用(对B型单胺氧化酶的抑制作用特别强)并且对神经病包括帕金森病、抑郁症和老年性痴呆(特别是帕金森病)具有治疗或预防作用，因而完成了本发明。

本发明提供了具有显著的B型单胺氧化酶抑制活性和A型单胺氧化酶抑制活性的异噁唑衍生物，它们的合成方法以及含有异噁唑衍生物活性成分的单胺氧化酶抑制剂。

10 本发明所述异噁唑衍生物为下列通式(I)化合物，



15

(I)

其中 R^1 表示氢原子；卤原子； C_1 - C_6 烷基；卤素-或 C_1 - C_4 烷氧基-取代的 C_1 - C_4 烷基； C_1 - C_6 烷氧基；卤代 C_1 - C_6 烷氧基；羧基； C_1 - C_6 烷硫基；氨基；单 C_1 - C_6 烷基氨基；二 C_1 - C_6 烷基氨基； C_1 - C_6 链烷酰基； C_1 - C_6 链烷酰氨基； C_1 - C_6 链烷酰氧基； C_1 - C_6 烷氧羰基；羧基；(C_1 - C_6 烷硫基)硫代羰基；氨基甲酰基；单 C_1 - C_6 烷基氨基甲酰基；二 C_1 - C_6 烷基氨基甲酰基；硝基或氰基基团，

R^2 表示氨基基团，

m 表示1-3的整数，

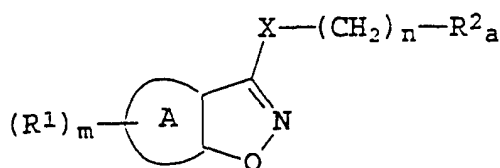
25 n 表示1-6的整数，

环A表示与异噁唑环稠合的苯环，与异噁唑环稠合的萘环或与异噁唑环稠合的含有1或2个选自氧、氮和硫杂原子的5或6元芳杂环，和

X表示氧原子或硫原子，

条件是，当 m 是2或3的整数时，所述各取代基 R^1 相同或不同。

30 另外，本发明单胺氧化酶抑制剂活性成分为下列通式(II)的异噁唑衍生物，



(II)

其中 R^1 、 m 、 n 、环A和X如上述定义，并且

R^2_a 表示氨基；单 C_1 - C_4 烷基氨基；二 C_1 - C_4 烷基氨基；或者含有1个氮原子并且任意地含有另一个氮原子或氧原子的5或6元杂环(条件是有关基团经所述氮原子连接)。

所述通式(I)和(II)中，上述 R^1 的定义中所述“卤原子”可以是氟、氯、溴或碘原子，优选氟、氯或溴原子，并且更优选氟或氯原子。

上述 R^1 的定义中所述“ C_1 - C_6 烷基基团”是1-6个碳原子的直链或支链烷基基团，它们可以是例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、2-甲基丁基、新戊基、1-乙基丙基、己基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基或2-乙基丁基基团，优选 C_1 - C_4 烷基，并且更优选甲基或乙基。特别优选的是甲基。

上述 R^1 的定义中所述“卤素-或 C_1 - C_4 烷氧基取代的 C_1 - C_4 烷基基团”是被上述卤素或下述 C_1 - C_4 烷氧基取代的上述 C_1 - C_4 烷基基团；所述卤素-取代的烷基基团可以是例如氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、2-氯乙基、2,2,2-三氟乙基、3-氟丙基、3-氯丙基、3-溴丙基、4-氟丁基或4-氯丁基基团，而所述烷氧基-取代的烷基基团可以是甲氧基甲基、乙氧基甲基、丙氧基甲基、丁氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基乙基、丙氧基乙基、丁氧基乙基、丙氧基丙基或丁氧基丁基基团，优选氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、2-氯乙基、2,2,2-三氟乙基、甲氧基甲基或甲氧基乙基基团，并且更优选氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、2,2,2-三氟乙基、甲氧基甲基和甲氧基乙基基团，而进一步优选的是三氟甲基、2,2,2-三氟乙基或甲氧基甲基。特别优选的是三氟甲基。

上述 R^1 的定义中所述“ C_1 - C_6 烷氧基基团”是上述“ C_1 - C_6 烷基基团”与氧原子键合的基团并且它们可以是甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基

基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、异戊氧基、2-甲基丁氧基、新戊氧基、1-乙基丙氧基、己氧基、4-甲基戊氧基、3-甲基戊氧基、2-甲基戊氧基、1-甲基戊氧基、3,3-二甲基丁氧基、2,2-二甲基丁氧基、1,1-二甲基丁氧基、1,2-二甲基丁氧基、1,3-二甲基丁氧基、2,3-二甲基丁氧基或2-乙基丁氧基，优选C₁-C₄烷氧基基团，并且更优选甲氧基或乙氧基基团。特别优选的是甲氧基。

上述R¹的定义中所述“卤代-C₁-C₆烷氧基基团”是上述卤原子与上述C₁-C₆烷氧基键合的基团并且它们可以是氟甲氧基、氯甲氧基、溴甲氧基、碘甲氧基、二氟甲氧基、二氯甲氧基、二溴甲氧基、三氟甲氧基、三氯甲氧基、1-氟乙氧基、2-氟乙氧基、2-氯乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、2,2,2-三氯乙氧基、3-氟丙氧基、3-溴丙氧基、4-氟丁氧基、5-氟戊氧基或6-碘己氧基基团，优选氟甲氧基、氯甲氧基、二氟甲氧基、二氯甲氧基、三氟甲氧基、三氯甲氧基、1-氟乙氧基、2-氟乙氧基、2-氯乙氧基或2,2,2-三氟乙氧基基团，并且更优选氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或2,2,2-三氟乙氧基基团。特别优选的是二氟甲氧基。

上述R¹的定义中所述“C₁-C₆烷硫基基团”是上述“C₁-C₆烷基基团”与硫原子键合的基团并且它们可以是甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基、异丁硫基、仲丁硫基、叔丁硫基、戊硫基、异戊硫基、2-甲基丁硫基、新戊硫基、1-乙基丙硫基、己硫基、4-甲基戊硫基、3-甲基戊硫基、2-甲基戊硫基、1-甲基戊硫基、3,3-二甲基丁硫基、2,2-二甲基丁硫基、1,1-二甲基丁硫基、1,2-二甲基丁硫基、1,3-二甲基丁硫基、2,3-二甲基丁硫基或2-乙基丁硫基基团，优选C₁-C₄烷硫基基团，并且更优选甲硫基或乙硫基基团。特别优选的是甲硫基。

上述R¹的定义中所述“单C₁-C₆烷基氨基基团”是上述“C₁-C₆烷基基团”与氨基键合的基团，它们可以是甲氨基、乙氨基、丙氨基、异丙氨基、丁氨基、异丁氨基、仲丁氨基、叔丁氨基、戊氨基或己氨基基团，优选单C₁-C₄烷基氨基基团，并且更优选甲氨基或乙氨基基团。特别优选的是甲氨基。

上述R¹的定义中所述“二C₁-C₆烷基氨基基团”可以是例如二甲氨基、乙基甲基氨基、甲基丙基氨基、异丙基甲基氨基、丁基甲基氨基、异丁基甲基氨基、仲丁基甲基氨基、叔丁基甲基氨基、二乙氨基、乙基丙基氨基、乙基异丙基氨基、二丙基氨基、二丁基氨基、二戊基氨基或

二乙基氨基基团, 优选二C₁-C₄烷基氨基基团, 并且更优选二甲基氨基或二乙基氨基基团。特别优选的是二甲基氨基。

上述R¹的定义中所述“C₁-C₆链烷酰基基团”是1-6个碳原子的直链或支链链烷酰基并且可以是甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基(pentanoyl)、新戊酰基、戊酰基(valeryl)或异戊酰基基团, 优选C₁-C₄链烷酰基基团, 并且更优选甲酰基或乙酰基。

上述R¹的定义中所述“C₁-C₆链烷酰氨基基团”是1-6个碳原子的直链或支链链烷酰氨基基团并且可以是甲酰氨基、乙酰氨基、丙酰氨基、丁酰氨基、异丁酰氨基、戊酰氨基(pentanoylamino)、新戊酰氨基、戊酰氨基(valerylamino)或异戊酰氨基基团, 优选C₁-C₄链烷酰氨基基团, 并且更优选甲酰氨基或乙酰氨基基团。

上述R¹的定义中所述“C₁-C₆链烷酰氧基基团”是1-6个碳原子的直链或支链链烷酰氧基基团并且可以是甲酰氧基、乙酰氧基、丙酰氧基、丁酰氧基、异丁酰氧基、戊酰氧基(pentanoyloxy)、新戊酰氧基、戊酰氧基(valeryloxy)或异戊酰氧基基团, 优选C₁-C₄链烷酰氧基基团, 并且更优选甲酰氧基或乙酰氧基。

上述R¹的定义中所述“C₁-C₆烷氧羰基基团”可以是甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、异丙氧羰基、丁氧羰基、异丁氧羰基、仲丁氧羰基、叔丁氧羰基、戊氧羰基或己氧羰基基团, 优选C₁-C₄链烷氧羰基基团, 并且更优选甲氧羰基或乙氧羰基。特别优选的是甲氧羰基。

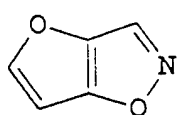
上述R¹的定义中所述“(C₁-C₆烷硫基)硫代羰基基团”是与1-6个碳原子的直链或支链烷硫基键合的硫代羰基基团并且可以是(甲硫基)硫代羰基、(乙硫基)硫代羰基、(丙硫基)硫代羰基、(异丙硫基)硫代羰基、(丁硫基)硫代羰基、(异丁硫基)硫代羰基、(仲丁硫基)硫代羰基、(叔丁硫基)硫代羰基、(戊硫基)硫代羰基或(己硫基)硫代羰基基团, 优选(C₁-C₄烷硫基)硫代羰基基团, 并且更优选(甲硫基)硫代羰基或(乙硫基)硫代羰基。最优选的是(甲硫基)硫代羰基。

上述R¹的定义中所述“单C₁-C₆烷基氨基甲酰基”基团可以是甲基氨基甲酰基、乙基氨基甲酰基、丙基氨基甲酰基、异丙基氨基甲酰基、丁基氨基甲酰基、异丁基氨基甲酰基、仲丁基氨基甲酰基、叔丁基氨基甲酰基、戊基氨基甲酰基或己基氨基甲酰基基团, 优选单C₁-C₄烷基氨基甲酰基基团, 并且更优选甲基氨基甲酰基或乙基氨基甲酰基。

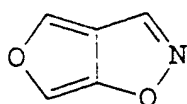
上述 R^1 的定义中所述“二 C_1 - C_6 烷基氨基甲酰基基团”可以是二甲基氨基甲酰基、乙基甲基氨基甲酰基、二乙基氨基甲酰基、二丙基氨基甲酰基、二异丙基氨基甲酰基、二丁基氨基甲酰基、二异丁基氨基甲酰基、二仲丁基氨基甲酰基、二叔丁基氨基甲酰基、二戊基氨基甲酰基或二己基氨基甲酰基基团, 优选二 C_1 - C_4 烷基氨基甲酰基, 并且更优选二甲基氨基甲酰基或二乙基氨基甲酰基。特别优选的是二甲基氨基甲酰基。

上述环A定义中所述“与异噁唑环稠合的含有1或2个选自氧、氮和硫杂原子的5或6元芳杂环”可以是例如呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或哒嗪基环, 优选呋喃基、噻吩基或吡啶基环, 并且更优选吡啶基环。

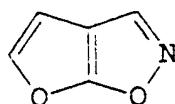
而且, 上述与呋喃基、噻吩基或吡啶基环稠合的异噁唑化合物是具有下列式(III)-(XII)所示结构的化合物。优选的是具有式(III)、(IV)、(IX)、(X)、(XI)或(XII)结构的化合物, 并且更优选的是具有式(IX)、(X)、(XI)或(XII)的化合物, 进一步优选的是具有式(IX)或(XII)的化合物。特别优选的是具有式(XII)所示结构的化合物。



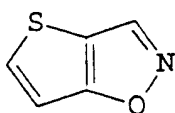
(III)



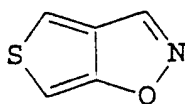
(IV)



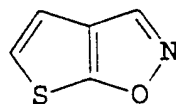
(V)



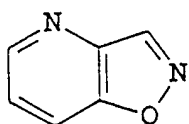
(VI)



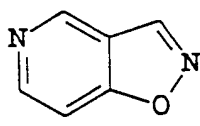
(VII)



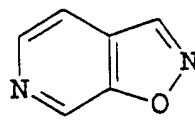
(VIII)



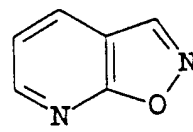
(IX)



(X)



(XI)



(XII)

上述 R^2_a 定义中所述“单 C_1 - C_4 烷基氨基基团”如上述 R^1 中所述并且特别优选的是甲氨基。

上述 R^2_a 定义中所述“二 C_1 - C_4 烷基氨基基团”如上述 R^1 中所述并且特别优选的是二甲氨基。

5 上述 R^2_a 定义中所述“含有1个氮原子并且任意地含有另一个氮原子或氧原子的5或6元杂环(条件是所述基团经有关氮原子连接)”可以是例如吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡咯烷基、吡咯啉基、咪唑烷基、咪唑啉基、吡唑烷基、吡唑啉基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基基团, 优选哌啶基或吗啉基。

10 如果本发明式(I)和(II)化合物中 R^1 是碱性基团如氨基或烷基氨基基团, 则根据常规方法通过用酸处理可以将其转变成相应的药物上可接受的盐。例如, 在室温下, 于溶剂(例如醚类, 特别是二噁烷)中, 将所述化合物(I)或(II)用相应的酸处理5-30分钟并且经过滤沉淀出的结晶或者减压下蒸除溶剂可以得到盐。此类盐可以是无机酸盐例如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、高氯酸盐、硫酸盐或磷酸盐, 磺酸盐例如甲磺酸盐、三氟甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐或对甲苯磺酸盐, 羧酸盐例如富马酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、草酸盐和马来酸盐, 或者氨基酸盐例如谷氨酸盐或天冬氨酸盐。

15 如果本发明化合物(I)和(II)中 R^1 是酸性基团例如羟基或羧基, 则用常规方法通过用碱处理可以将其转变成相应的药物上可接受的盐。例如, 在室温下, 于溶剂(例如醚类, 特别是乙醚或四氢呋喃)中, 将所述化合物(I)或(II)用相应的碱处理5-30分钟并且经过滤沉淀出的结晶或者减压下蒸除溶剂可以得到所述化合物(I)或(II)的盐。此类盐可以是碱金属盐例如钠盐或钾盐, 碱土金属盐例如钙盐或镁盐, 或者有机胺盐例如胍、三乙胺或二环己基胺盐。

20 本发明化合物(I)或(II)或其盐在放置在空气中时或者在重结晶时可以吸湿、吸水或变成水合物, 而这些含有水分子的盐也包括在本发明范围内。

30 本发明化合物(I)或(II)或其盐在其分子中可含有不对称碳原子, 因而, 可以存在R-和S-构象的立体异构体。这些单一化合物以及以它们任何比例存在的混合物也包括在本发明范围内。

下列化合物是优选的本发明化合物(I);

- (1) R^1 是氢、卤素、 C_1 - C_4 烷基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、2-氯乙基、2,2,2-三氟乙基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、 C_1 - C_4 烷氧基、氟甲氧基、氯甲氧基、二氟甲氧基、二氯甲氧基、三氟甲氧基、三氯甲氧基、1-氟乙氧基、2-氟乙氧基、2-氯乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、羟基、 C_1 - C_4 烷硫基、氨基、单 C_1 - C_4 烷基氨基、二 C_1 - C_4 烷基氨基、甲酰基、乙酰基、甲酰氨基、乙酰氨基、 C_1 - C_4 链烷酰氧基、 C_1 - C_4 烷氧羰基、羧基、(甲硫基)硫代羰基、(乙硫基)硫代羰基、氨基甲酰基、甲基氨基甲酰基、乙基氨基甲酰基、二甲基氨基甲酰基、二乙基氨基甲酰基、硝基或氰基基团的化合物。
- 10 (2) R^1 是氢、卤素、 C_1 - C_4 烷基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、2,2,2-三氟乙基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、 C_1 - C_4 烷氧基、二氟甲氧基、羟基、 C_1 - C_4 烷硫基、氨基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、二乙氨基、甲酰基、乙酰基、甲酰氨基、乙酰氨基、 C_1 - C_4 烷氧羰基、羧基、氨基甲酰基、甲基氨基甲酰基、乙基氨基甲酰基、二甲基氨基甲酰基、二乙基氨基甲酰基、硝基或氰基基团的化合物。
- 15 (3) R^1 是氢、氟、氯、溴、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、羟基、甲硫基、乙硫基、氨基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、甲酰氧基、乙酰氧基、甲氧羰基、乙氧羰基、羧基、氨基甲酰基、硝基或氰基基团的化合物。
- 20 (4) R^1 是氢、氟、氯、溴、甲基、甲氧基、甲硫基、二氟甲氧基、甲氧羰基、硝基或氰基基团的化合物。
- (5) m 是2的化合物。
- (6) m 是1的化合物。
- (7) n 是2-4的化合物。
- 25 (8) n 是2的化合物。
- (9) 所述环A是苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或哒嗪基环的化合物。
- (10) 所述环A是苯基、萘基或吡啶基环的化合物。
- 30 (11) 所述环A是苯基或吡啶基环的化合物。
- (12) 所述环A是苯基环的化合物。
- (13) X 是氧的化合物。

- (14)3-(2-氨基乙氧基)苯并异噻唑,
3-(2-氨基乙硫基)苯并异噻唑,
3-(2-氨基乙氧基)-氟苯并异噻唑,
3-(2-氨基乙硫基)-氟苯并异噻唑,
5 3-(2-氨基乙氧基)-氟-甲基苯并异噻唑,
3-(2-氨基乙硫基)-氟-甲基苯并异噻唑,
3-(2-氨基乙氧基)-氟-甲硫基苯并异噻唑,
3-(2-氨基乙氧基)-氟-甲氧羰基苯并异噻唑,
3-(2-氨基乙氧基)-氟-氨基甲酰基苯并异噻唑,
10 3-(2-氨基乙氧基)-氟-氟基苯并异噻唑,
3-(2-氨基乙硫基)-氟-氟基苯并异噻唑,
3-(2-氨基乙氧基)-氯苯并异噻唑,
3-(2-氨基乙硫基)-氯苯并异噻唑,
3-(2-氨基乙氧基)-二氯苯并异噻唑,
15 3-(2-氨基乙硫基)-二氯苯并异噻唑,
3-(2-氨基乙氧基)-氯-甲基苯并异噻唑,
3-(2-氨基乙硫基)-氯-甲基苯并异噻唑,
3-(2-氨基乙氧基)-氯-氨基甲酰基苯并异噻唑,
3-(2-氨基乙氧基)-氯-氟基苯并异噻唑,
20 3-(2-氨基乙硫基)-氯-氟基苯并异噻唑,
3-(2-氨基乙氧基)-二氯-甲基苯并异噻唑,
3-(2-氨基乙氧基)-溴苯并异噻唑,
3-(2-氨基乙氧基)-溴-甲基苯并异噻唑,
3-(2-氨基乙氧基)-甲基苯并异噻唑,
25 3-(2-氨基乙硫基)-甲基苯并异噻唑,
3-(2-氨基乙氧基)-二甲基苯并异噻唑,
3-(2-氨基乙氧基)-甲基-甲氧基苯并异噻唑,
3-(2-氨基乙氧基)-甲基-甲硫基苯并异噻唑,
3-(2-氨基乙氧基)-甲基-甲氧羰基苯并异噻唑,
30 3-(2-氨基乙氧基)-甲基-氨基甲酰基苯并异噻唑,
3-(2-氨基乙氧基)-甲基-氟基苯并异噻唑,
3-(2-氨基乙氧基)-三氟甲基苯并异噻唑,

- 3-(2-氨基乙氧基)-甲氧基苯并异噻唑,
 3-(2-氨基乙硫基)-甲氧基苯并异噻唑,
 3-(2-氨基乙氧基)-二氟甲氧基苯并异噻唑,
 3-(2-氨基乙氧基)-羟基苯并异噻唑,
 5 3-(2-氨基乙氧基)-氨基苯并异噻唑,
 3-(2-氨基乙硫基)-氨基苯并异噻唑,
 3-(2-氨基乙氧基)-甲氨基苯并异噻唑,
 3-(2-氨基乙氧基)-二甲氨基苯并异噻唑,
 3-(2-氨基乙氧基)-乙酰氧基苯并异噻唑,
 10 3-(2-氨基乙氧基)-羧基苯并异噻唑,
 3-(2-氨基乙氧基)-甲氧羰基苯并异噻唑,
 3-(2-氨基乙氧基)-氨基甲酰基苯并异噻唑,
 3-(2-氨基乙氧基)-硝基苯并异噻唑,
 3-(2-氨基乙硫基)-硝基苯并异噻唑,
 15 3-(2-氨基乙氧基)-氰基苯并异噻唑,
 3-(2-氨基乙氧基)-萘并异噻唑,
 3-(2-氨基乙氧基)-吡啶并异噻唑,
 3-(2-氨基乙氧基)-氯吡啶并异噻唑,
 3-(2-氨基乙硫基)-氯吡啶并异噻唑,
 20 3-(2-氨基乙氧基)-甲基吡啶并异噻唑, 或
 3-(2-氨基乙氧基)-三氟甲基吡啶并异噻唑,

选自(1)-(4)、(5)-(6)、(7)-(8)、(9)-(12)和(13)组中的1-5种组合中的任何一种化合物也是优选的, 例如所给出的下列组合。

- (15) (1)和(7),
 25 (16) (2)、(7)和(9),
 (17) (2)、(8)和(10),
 (18) (3)、(8)和(10),
 (19) (3)、(5)、(8)和(11),
 (20) (4)、(8)和(10),
 30 (21) (4)、(5)、(8)和(11),
 (22) (4)、(5)、(8)和(12)。

下列化合物是优选的本发明作为单胺氧化酶抑制剂活性成分的化合物(II);

- 5 (1) R^1 是氢、卤素、 C_1 - C_4 烷基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、2-氯乙基、2,2,2-三氟乙基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、 C_1 - C_4 烷氧基、氟甲氧基、氯甲氧基、二氟甲氧基、二氯甲氧基、三氟甲氧基、三氯甲氧基、1-氟乙氧基、2-氟乙氧基、2-氯乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、羟基、 C_1 - C_4 烷硫基、氨基、单 C_1 - C_4 烷基氨基、二 C_1 - C_4 烷基氨基、甲酰基、乙酰基、甲酰氨基、乙酰氨基、 C_1 - C_4 链烷酰氧基、 C_1 - C_4 烷氧羰基、羧基、(甲硫基)硫代羰基、(乙硫基)硫代羰基、氨基甲酰基、甲基氨基甲酰基、乙基氨基甲酰基、二甲基氨基甲酰基、二乙基氨基甲酰基、硝基或氰基基团的化合物。
- 10 (2) R^1 是氢、卤素、 C_1 - C_4 烷基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、2,2,2-三氟乙基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、 C_1 - C_4 烷氧基、二氟甲氧基、羟基、 C_1 - C_4 烷硫基、氨基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、二乙氨基、甲酰基、乙酰基、甲酰氨基、乙酰氨基、 C_1 - C_4 烷氧羰基、羧基、氨基甲酰基、甲基氨基甲酰基、乙基氨基甲酰基、二甲基氨基甲酰基、二乙基氨基甲酰基、硝基或氰基基团的化合物。
- 15 (3) R^1 是氢、氟、氯、溴、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、羟基、甲硫基、乙硫基、氨基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、甲酰氧基、乙酰氧基、甲氧羰基、乙氧羰基、羧基、氨基甲酰基、硝基或氰基基团的化合物。
- 20 (4) R^1 是氢、氟、氯、溴、甲基、甲氧基、甲硫基、二氟甲氧基、甲氧羰基、硝基或氰基基团的化合物。
- (5) R^2_a 是氨基、甲氨基、二甲氨基、哌啶基或吗啉基基团的化合物。
- 25 (6) R^2_a 是氨基、哌啶基或吗啉基基团的化合物。
- (7) R^2_a 是氨基的化合物。
- (8) m 是2的化合物。
- (9) m 是1的化合物。
- (10) n 是2-4的化合物。
- 30 (11) n 是2的化合物。

(12)所述环A是苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或哒嗪基环的化合物。

(13)所述环A是苯基、萘基或吡啶基环的化合物。

5 (14)所述环A是苯基或吡啶基环的化合物。

(15)所述环A是苯基环的化合物。

(16)X是氧的化合物。

(17)3-(2-氨基乙氧基)苯并异噁唑，

3-(2-氨基乙硫基)苯并异噁唑，

10 3-(2-氨基乙氧基)-氟苯并异噁唑，

3-(2-氨基乙硫基)-氟苯并异噁唑，

3-(2-氨基乙氧基)-氟-甲基苯并异噁唑，

3-(2-氨基乙硫基)-氟-甲基苯并异噁唑，

3-(2-氨基乙氧基)-氟-甲硫基苯并异噁唑，

15 3-(2-氨基乙氧基)-氟-甲氧羰基苯并异噁唑，

3-(2-氨基乙氧基)-氟-氨基甲酰基苯并异噁唑，

3-(2-氨基乙氧基)-氟-氟基苯并异噁唑，

3-(2-氨基乙硫基)-氟-氟基苯并异噁唑，

3-(2-氨基乙氧基)-氯苯并异噁唑，

20 3-(2-氨基乙硫基)-氯苯并异噁唑，

3-(2-氨基乙氧基)-二氯苯并异噁唑，

3-(2-氨基乙硫基)-二氯苯并异噁唑，

3-(2-氨基乙氧基)-氯-甲基苯并异噁唑，

3-(2-氨基乙硫基)-氯-甲基苯并异噁唑，

25 3-(2-氨基乙氧基)-氯-氨基甲酰基苯并异噁唑，

3-(2-氨基乙氧基)-氯-氟基苯并异噁唑，

3-(2-氨基乙硫基)-氯-氟基苯并异噁唑，

3-(2-氨基乙氧基)-二氯-甲基苯并异噁唑，

3-(2-氨基乙氧基)-溴苯并异噁唑，

30 3-(2-氨基乙氧基)-溴-甲基苯并异噁唑，

3-(2-氨基乙氧基)-甲基苯并异噁唑，

3-(2-氨基乙硫基)-甲基苯并异噁唑，

- 3-(2-氨基乙氧基)-二甲基苯并异噻唑,
3-(2-氨基乙氧基)-甲基-甲氧基苯并异噻唑,
3-(2-氨基乙氧基)-甲基-甲硫基苯并异噻唑,
3-(2-氨基乙氧基)-甲基-甲氧羰基苯并异噻唑,
5 3-(2-氨基乙氧基)-甲基-氨基甲酰基苯并异噻唑,
3-(2-氨基乙氧基)-甲基-氟基苯并异噻唑,
3-(2-氨基乙氧基)-三氟甲基苯并异噻唑,
3-(2-氨基乙氧基)-甲氧基苯并异噻唑,
3-(2-氨基乙硫基)-甲氧基苯并异噻唑,
10 3-(2-氨基乙氧基)-二氟甲氧基苯并异噻唑,
3-(2-氨基乙氧基)-羟基苯并异噻唑,
3-(2-氨基乙氧基)-氨基苯并异噻唑,
3-(2-氨基乙硫基)-氨基苯并异噻唑,
3-(2-氨基乙氧基)-甲氨基苯并异噻唑,
15 3-(2-氨基乙氧基)-二甲氨基苯并异噻唑,
3-(2-氨基乙氧基)-乙酰氧基苯并异噻唑,
3-(2-氨基乙氧基)-羧基苯并异噻唑,
3-(2-氨基乙氧基)-甲氧羰基苯并异噻唑,
3-(2-氨基乙氧基)-氨基甲酰基苯并异噻唑,
20 3-(2-氨基乙氧基)-硝基苯并异噻唑,
3-(2-氨基乙硫基)-硝基苯并异噻唑,
3-(2-氨基乙氧基)-氟基苯并异噻唑,
3-(2-氨基乙氧基)-萘并异噻唑,
3-(2-氨基乙氧基)-吡啶并异噻唑,
25 3-(2-氨基乙氧基)-氟吡啶并异噻唑,
3-(2-氨基乙硫基)-氟吡啶并异噻唑,
3-(2-氨基乙氧基)-甲基吡啶并异噻唑, 或
3-(2-氨基乙氧基)-三氟甲基吡啶并异噻唑,

选自(1)-(4)、(5)-(7)、(8)-(9)、(10)-(11)、(12)-(15)和(16)组中的1-6种
30 组合中的任何一种化合物也是优选的, 例如所给出的下列组合。

(17) (1)、(5)和(10),

(18) (2)、(7)、(10)和(12),

- (19) (2)、(7)、(11)和(13),
 (20) (3)、(7)、(11)和(13),
 (21) (3)、(7)、(8)、(11)和(14),
 (22) (4)、(7)、(11)和(13),
 5 (23) (4)、(7)、(8)、(11)和(14),
 (24) (4)、(7)、(8)、(11)和(15).

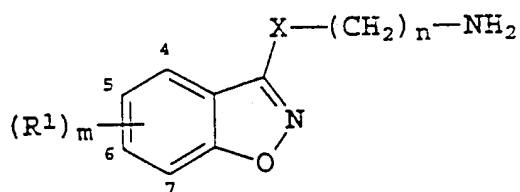
本发明典型的化合物是下列表中所示的化合物, 但不仅限于这些化合物。

表中所用缩略语如下。

- 10 Ac: 乙酰基
 Et: 乙基
 Me: 甲基
 Ph: 苯基
 Pip: 哌啶子基
 15 Pr: 异丙基
 Mor: 吗啉代

条件是 $(R^1)_m$ 表示环A上所有的1、2或3个取代基。

[表 1]



(Ia)

化合物号	$(R^1)_m$	n	X
1-1	H	1	O
1-2	H	1	S
1-3	H	2	O
1-4	H	2	S
1-5	H	3	O
1-6	H	3	S
1-7	H	4	O
1-8	H	4	S
1-9	H	5	O

1-10	H	5	S
1-11	H	6	O
1-12	H	6	S
1-13	4-F	2	O
1-14	4-F	2	S
1-15	5-F	2	O
1-16	5-F 4-F	2	O
1-17	5-F 6-F	2	O
1-18	5-F 7-F	2	O
1-19	5-F 4-Cl	2	O
1-20	5-F 6-Cl	2	O
1-21	5-F 7-Cl	2	O
1-22	5-F 4-Me	2	O
1-23	5-F 6-Me	2	O
1-24	5-F 7-Me	2	O
1-25	5-F 4-OMe	2	O
1-26	5-F 6-OMe	2	O
1-27	5-F 7-OMe	2	O
1-28	5-F 4-CN	2	O
1-29	5-F 6-CN	2	O
1-30	5-F 7-CN	2	O
1-31	5-F	2	S
1-32	5-F 4-F	2	S
1-33	5-F 6-F	2	S
1-34	5-F 7-F	2	S
1-35	5-F 4-Cl	2	S
1-36	5-F 6-Cl	2	S
1-37	5-F 7-Cl	2	S
1-38	5-F 4-Me	2	S
1-39	5-F 6-Me	2	S

1-40	5-F	7-Me	2	S
1-41	5-F	4-OMe	2	S
1-42	5-F	6-OMe	2	S
1-43	5-F	7-OMe	2	S
1-44	5-F	4-CN	2	S
1-45	5-F	6-CN	2	S
1-46	5-F	7-CN	2	S
1-47	6-F		2	O
1-48	6-F		2	S
1-49	7-F		2	O
1-50	7-F		2	S
1-51	4-Cl		2	O
1-52	4-Cl		2	S
1-53	5-Cl		2	O
1-54	5-Cl	4-F	2	O
1-55	5-Cl	6-F	2	O
1-56	5-Cl	7-F	2	O
1-57	5-Cl	4-Cl	2	O
1-58	5-Cl	6-Cl	2	O
1-59	5-Cl	7-Cl	2	O
1-60	5-Cl	4-Me	2	O
1-61	5-Cl	6-Me	2	O
1-62	5-Cl	7-Me	2	O
1-63	5-Cl	4-OMe	2	O
1-64	5-Cl	6-OMe	2	O
1-65	5-Cl	7-OMe	2	O
1-66	5-Cl	4-CN	2	O
1-67	5-Cl	6-CN	2	O
1-68	5-Cl	7-CN	2	O
1-69	5-Cl		2	S

1-70	5-Cl	4-F	2	S
1-71	5-Cl	6-F	2	S
1-72	5-Cl	7-F	2	S
1-73	5-Cl	4-Cl	2	S
1-74	5-Cl	6-Cl	2	S
1-75	5-Cl	7-Cl	2	S
1-76	5-Cl	4-Me	2	S
1-77	5-Cl	6-Me	2	S
1-78	5-Cl	7-Me	2	S
1-79	5-Cl	4-OMe	2	S
1-80	5-Cl	6-OMe	2	S
1-81	5-Cl	7-OMe	2	S
1-82	5-Cl	4-CN	2	S
1-83	5-Cl	6-CN	2	S
1-84	5-Cl	7-CN	2	S
1-85	6-Cl		2	O
1-86	6-Cl	7-Cl	2	O
1-87	6-Cl	4-Me	2	O
1-88	6-Cl	5-Me	2	O
1-89	6-Cl	7-Me	2	O
1-90	6-Cl	4-OMe	2	O
1-91	6-Cl	5-OMe	2	O
1-92	6-Cl	7-OMe	2	O
1-93	6-Cl	4-CN	2	O
1-94	6-Cl	5-CN	2	O
1-95	6-Cl	7-CN	2	O
1-96	6-Cl		2	S
1-97	7-Cl		2	O
1-98	7-Cl	4-Me	2	O
1-99	7-Cl	5-Me	2	O

1-100	7-Cl	6-Me	2	O
1-101	7-Cl	4-OMe	2	O
1-102	7-Cl	5-OMe	2	O
1-103	7-Cl	6-OMe	2	O
1-104	7-Cl	4-CN	2	O
1-105	7-Cl	5-CN	2	O
1-106	7-Cl	6-CN	2	O
1-107	7-Cl		2	S
1-108	7-Cl	4-Me	2	S
1-109	7-Cl	5-Me	2	S
1-110	7-Cl	6-Me	2	S
1-111	7-Cl	4-OMe	2	S
1-112	7-Cl	5-OMe	2	S
1-113	7-Cl	6-OMe	2	S
1-114	7-Cl	4-CN	2	S
1-115	7-Cl	5-CN	2	S
1-116	7-Cl	6-CN	2	S
1-117	4-Br		2	O
1-118	4-Br		2	S
1-119	5-Br		2	O
1-120	5-Br	4-F	2	O
1-121	5-Br	6-F	2	O
1-122	5-Br	7-F	2	O
1-123	5-Br	4-Cl	2	O
1-124	5-Br	6-Cl	2	O
1-125	5-Br	7-Cl	2	O
1-126	5-Br	4-Me	2	O
1-127	5-Br	6-Me	2	O
1-128	5-Br	7-Me	2	O
1-129	5-Br	4-OMe	2	O

1-130	5-Br 6-OMe	2	O
1-131	5-Br 7-OMe	2	O
1-132	5-Br 4-CN	2	O
1-133	5-Br 6-CN	2	O
1-134	5-Br 7-CN	2	O
1-135	5-Br	2	S
1-136	6-Br	2	O
1-137	6-Br	2	S
1-138	7-Br	2	O
1-139	7-Br	2	S
1-140	4-Me	2	O
1-141	4-Me	2	S
1-142	5-Me	2	O
1-143	5-Me 6-Me	2	O
1-144	5-Me 7-Me	2	O
1-145	5-Me 4-OMe	2	O
1-146	5-Me 6-OMe	2	O
1-147	5-Me 7-OMe	2	O
1-148	5-Me 4-CN	2	O
1-149	5-Me 6-CN	2	O
1-150	5-Me 7-CN	2	O
1-151	5-Me	2	S
1-152	5-Me 6-Me	2	S
1-153	5-Me 7-Me	2	S
1-154	5-Me 4-OMe	2	S
1-155	5-Me 6-OMe	2	S
1-156	5-Me 7-OMe	2	S
1-157	5-Me 4-CN	2	S
1-158	5-Me 6-CN	2	S
1-159	5-Me 7-CN	2	S

1-160	6-Me	2	O
1-161	6-Me 7-Me	2	O
1-162	6-Me 4-OMe	2	O
1-163	6-Me 5-OMe	2	O
1-164	6-Me 7-OMe	2	O
1-165	6-Me 4-CN	2	O
1-166	6-Me 5-CN	2	O
1-167	6-Me 7-CN	2	O
1-168	6-Me	2	S
1-169	7-Me	2	O
1-170	7-Me 4-OMe	2	O
1-171	7-Me 5-OMe	2	O
1-172	7-Me 6-OMe	2	O
1-173	7-Me 4-CN	2	O
1-174	7-Me 5-CN	2	O
1-175	7-Me 6-CN	2	O
1-176	7-Me	2	S
1-177	7-Me 4-OMe	2	S
1-178	7-Me 5-OMe	2	S
1-179	7-Me 6-OMe	2	S
1-180	7-Me 4-CN	2	S
1-181	7-Me 5-CN	2	S
1-182	7-Me 6-CN	2	S
1-183	4-Et	2	O
1-184	4-Et	2	S
1-185	5-Et	2	O
1-186	5-Et	2	S
1-187	6-Et	2	O
1-188	6-Et	2	S
1-189	7-Et	2	O

1-190	7-Et	2	S
1-191	4-OMe	2	O
1-192	4-OMe	2	S
1-193	5-OMe	2	O
1-194	5-OMe 4-CN	2	O
1-195	5-OMe 6-CN	2	O
1-196	5-OMe 7-CN	2	O
1-197	5-OMe	2	S
1-198	6-OMe	2	O
1-199	6-OMe	2	S
1-200	7-OMe	2	O
1-201	7-OMe 4-Me	2	O
1-202	7-OMe 5-OMe	2	O
1-203	7-OMe 6-OMe	2	O
1-204	7-OMe 4-CN	2	O
1-205	7-OMe 5-CN	2	O
1-206	7-OMe 6-CN	2	O
1-207	7-OMe	2	S
1-208	7-OMe 4-Me	2	S
1-209	7-OMe 5-OMe	2	S
1-210	7-OMe 6-Me	2	S
1-211	7-OMe 4-CN	2	S
1-212	7-OMe 5-CN	2	S
1-213	7-OMe 6-CN	2	S
1-214	4-OEt	2	O
1-215	4-OEt	2	S
1-216	5-OEt	2	O
1-217	5-OEt	2	S
1-218	6-OEt	2	O
1-219	6-OEt	2	S

1-220	7-OEt	2	O
1-221	7-OEt	2	S
1-222	4-OCHF ₂	2	O
1-223	4-OCHF ₂	2	S
1-224	5-OCHF ₂	2	O
1-225	5-OCHF ₂ 4-F	2	O
1-226	5-OCHF ₂ 6-F	2	O
1-227	5-OCHF ₂ 7-F	2	O
1-228	5-OCHF ₂ 4-Cl	2	O
1-229	5-OCHF ₂ 6-Cl	2	O
1-230	5-OCHF ₂ 7-Cl	2	O
1-231	5-OCHF ₂ 4-Me	2	O
1-232	5-OCHF ₂ 6-Me	2	O
1-233	5-OCHF ₂ 7-Me	2	O
1-234	5-OCHF ₂ 4-OMe	2	O
1-235	5-OCHF ₂ 6-OMe	2	O
1-236	5-OCHF ₂ 7-OMe	2	O
1-237	5-OCHF ₂ 4-CN	2	O
1-238	5-OCHF ₂ 6-CN	2	O
1-239	5-OCHF ₂ 7-CN	2	O
1-240	5-OCHF ₂	2	S
1-241	6-OCHF ₂	2	O
1-242	6-OCHF ₂	2	S
1-243	7-OCHF ₂	2	O
1-244	7-OCHF ₂	2	S
1-245	4-OH	2	O
1-246	4-OH	2	S
1-247	5-OH	2	O
1-248	5-OH 4-F	2	O
1-249	5-OH 6-F	2	O

1-250	5-OH 7-F	2	O
1-251	5-OH 4-Cl	2	O
1-252	5-OH 6-Cl	2	O
1-253	5-OH 7-Cl	2	O
1-254	5-OH 4-Me	2	O
1-255	5-OH 6-Me	2	O
1-256	5-OH 7-Me	2	O
1-257	5-OH 4-OMe	2	O
1-258	5-OH 6-OMe	2	O
1-259	5-OH 7-OMe	2	O
1-260	5-OH 4-CN	2	O
1-261	5-OH 6-CN	2	O
1-262	5-OH 7-CN	2	O
1-263	5-OH	2	S
1-264	6-OH	2	O
1-265	6-OH	2	S
266	7-OH	2	O
267	7-OH	2	S
268	4-SMe	2	O
269	4-SMe 5-F	2	O
270	4-SMe 6-F	2	O
271	4-SMe 7-F	2	O
272	4-SMe 5-Cl	2	O
273	4-SMe 6-Cl	2	O
274	4-SMe 7-Cl	2	O
275	4-SMe 5-Me	2	O
276	4-SMe 6-Me	2	O
277	4-SMe 7-Me	2	O
278	4-SMe 5-OMe	2	O
1-279	4-SMe 6-OMe	2	O

1-280	4-SMe 7-OMe	2	O
1-281	4-SMe 5-CN	2	O
1-282	4-SMe 6-CN	2	O
1-283	4-SMe 7-CN	2	O
1-284	4-SMe	2	S
1-285	5-SMe	2	O
1-286	5-SMe	2	S
1-287	6-SMe	2	O
1-288	6-SMe	2	S
1-289	7-SMe	2	O
1-290	7-SMe	2	S
1-291	4-NH ₂	2	O
1-292	4-NH ₂	2	S
1-293	5-NH ₂	2	O
1-294	5-NH ₂	2	S
1-295	5-NH ₂ 4-F	2	S
1-296	5-NH ₂ 6-F	2	S
1-297	5-NH ₂ 7-F	2	S
1-298	5-NH ₂ 4-Cl	2	S
1-299	5-NH ₂ 6-Cl	2	S
1-300	5-NH ₂ 7-Cl	2	S
1-301	5-NH ₂ 4-Me	2	S
1-302	5-NH ₂ 6-Me	2	S
1-303	5-NH ₂ 7-Me	2	S
1-304	5-NH ₂ 4-OMe	2	S
1-305	5-NH ₂ 6-OMe	2	S
1-306	5-NH ₂ 7-OMe	2	S
1-307	5-NH ₂ 4-CN	2	S
1-308	5-NH ₂ 6-CN	2	S
1-309	5-NH ₂ 7-CN	2	S

1-310	6-NH ₂	2	O
1-311	6-NH ₂	2	S
1-312	7-NH ₂	2	O
1-313	7-NH ₂ 4-F	2	O
1-314	7-NH ₂ 5-F	2	O
1-315	7-NH ₂ 6-F	2	O
1-316	7-NH ₂ 4-Cl	2	O
1-317	7-NH ₂ 5-Cl	2	O
1-318	7-NH ₂ 6-Cl	2	O
1-319	7-NH ₂ 4-Me	2	O
1-320	7-NH ₂ 5-Me	2	O
1-321	7-NH ₂ 6-Me	2	O
1-322	7-NH ₂ 4-OMe	2	O
1-323	7-NH ₂ 5-OMe	2	O
1-324	7-NH ₂ 6-OMe	2	O
1-325	7-NH ₂ 4-CN	2	O
1-326	7-NH ₂ 5-CN	2	O
1-327	7-NH ₂ 6-CN	2	O
1-328	7-NH ₂	2	S
1-329	7-NH ₂ 4-F	2	S
1-330	7-NH ₂ 5-F	2	S
1-331	7-NH ₂ 6-F	2	S
1-332	7-NH ₂ 4-Cl	2	S
1-333	7-NH ₂ 5-Cl	2	S
1-334	7-NH ₂ 6-Cl	2	S
1-335	7-NH ₂ 4-Me	2	S
1-336	7-NH ₂ 5-Me	2	S
1-337	7-NH ₂ 6-Me	2	S
1-338	7-NH ₂ 4-OMe	2	S
1-339	7-NH ₂ 5-OMe	2	S

1-340	7-NH ₂ 6-OMe	2	S
1-341	7-NH ₂ 4-CN	2	S
1-342	7-NH ₂ 5-CN	2	S
1-343	7-NH ₂ 6-CN	2	S
1-344	4-NHMe	2	O
1-345	4-NHMe	2	S
1-346	5-NHMe	2	O
1-347	5-NHMe 4-F	2	O
1-348	5-NHMe 6-F	2	O
1-349	5-NHMe 7-F	2	O
1-350	5-NHMe 4-Cl	2	O
1-351	5-NHMe 6-Cl	2	O
1-352	5-NHMe 7-Cl	2	O
1-353	5-NHMe 4-Me	2	O
1-354	5-NHMe 6-Me	2	O
1-355	5-NHMe 7-Me	2	O
1-356	5-NHMe 4-OMe	2	O
1-357	5-NHMe 6-OMe	2	O
1-358	5-NHMe 7-OMe	2	O
1-359	5-NHMe 4-CN	2	O
1-360	5-NHMe 6-CN	2	O
1-361	5-NHMe 7-CN	2	O
1-362	5-NHMe	2	S
1-363	6-NHMe	2	O
1-364	6-NHMe	2	S
1-365	7-NHMe	2	O
1-366	7-NHMe 4-F	2	O
1-367	7-NHMe 5-F	2	O
1-368	7-NHMe 6-F	2	O
1-369	7-NHMe 4-Cl	2	O

1-370	7-NHMe 5-Cl	2	O
1-371	7-NHMe 6-Cl	2	O
1-372	7-NHMe 4-Me	2	O
1-373	7-NHMe 5-Me	2	O
1-374	7-NHMe 6-Me	2	O
1-375	7-NHMe 4-OMe	2	O
1-376	7-NHMe 5-OMe	2	O
1-377	7-NHMe 6-OMe	2	O
1-378	7-NHMe 4-CN	2	O
1-379	7-NHMe 5-CN	2	O
1-380	7-NHMe 6-CN	2	O
1-381	7-NHMe	2	S
1-382	4-OAc	2	O
1-383	4-OAc	2	S
1-384	5-OAc	2	O
1-385	5-OAc 4-F	2	O
1-386	5-OAc 6-F	2	O
1-387	5-OAc 7-F	2	O
1-388	5-OAc 4-Cl	2	O
1-389	5-OAc 6-Cl	2	O
1-390	5-OAc 7-Cl	2	O
1-391	5-OAc 4-Me	2	O
1-392	5-OAc 6-Me	2	O
1-393	5-OAc 7-Me	2	O
1-394	5-OAc 4-OMe	2	O
1-395	5-OAc 6-OMe	2	O
1-396	5-OAc 7-OMe	2	O
1-397	5-OAc 4-CN	2	O
1-398	5-OAc 6-CN	2	O
1-399	5-OAc 7-CN	2	O

1-400	5-OAc	2	S
1-401	6-OAc	2	O
1-402	6-OAc	2	S
1-403	7-OAc	2	O
1-404	7-OAc	2	S
1-405	4-COOMe	2	O
1-406	4-COOMe 5-F	2	O
1-407	4-COOMe 6-F	2	O
1-408	4-COOMe 7-F	2	O
1-409	4-COOMe 5-Cl	2	O
1-410	4-COOMe 6-Cl	2	O
1-411	4-COOMe 7-Cl	2	O
1-412	4-COOMe 5-Me	2	O
1-413	4-COOMe 6-Me	2	O
1-414	4-COOMe 7-Me	2	O
1-415	4-COOMe 5-OMe	2	O
1-416	4-COOMe 6-OMe	2	O
1-417	4-COOMe 7-OMe	2	O
1-418	4-COOMe 5-CN	2	O
1-419	4-COOMe 6-CN	2	O
1-420	4-COOMe 7-CN	2	O
1-421	4-COOMe	2	S
1-422	5-COOMe	2	O
1-423	5-COOMe 4-F	2	O
1-424	5-COOMe 6-F	2	O
1-425	5-COOMe 7-F	2	O
1-426	5-COOMe 4-Cl	2	O
1-427	5-COOMe 6-Cl	2	O
1-428	5-COOMe 7-Cl	2	O
1-429	5-COOMe 4-Me	2	O

1-430	5-COOMe 6-Me	2	O
1-431	5-COOMe 7-Me	2	O
1-432	5-COOMe 4-OMe	2	O
1-433	5-COOMe 6-OMe	2	O
1-434	5-COOMe 7-OMe	2	O
1-435	5-COOMe 4-CN	2	O
1-436	5-COOMe 6-CN	2	O
1-437	5-COOMe 7-CN	2	O
1-438	5-COOMe	2	S
1-439	6-COOMe	2	O
1-440	6-COOMe	2	S
1-441	7-COOMe	2	O
1-442	7-COOMe 4-F	2	O
1-443	7-COOMe 5-F	2	O
1-444	7-COOMe 6-F	2	O
1-445	7-COOMe 4-Cl	2	O
1-446	7-COOMe 5-Cl	2	O
1-447	7-COOMe 5-Br	2	O
1-448	7-COOMe 4-Me	2	O
1-449	7-COOMe 5-Me	2	O
1-450	7-COOMe 6-Me	2	O
1-451	7-COOMe 4-OMe	2	O
1-452	7-COOMe 5-OMe	2	O
1-453	7-COOMe 6-OMe	2	O
1-454	7-COOMe 4-CN	2	O
1-455	7-COOMe 5-CN	2	O
1-456	7-COOMe 6-CN	2	O
1-457	7-COOMe	2	S
1-458	4-COOH	2	O
1-459	4-COOH	2	S

1-460	5-COOH	2	O
1-461	5-COOH	2	S
1-462	6-COOH	2	O
1-463	6-COOH	2	S
1-464	7-COOH	2	O
1-465	5-CF ₃ 4-Me	2	O
1-466	5-CF ₃ 7-Me	2	O
1-467	5-CF ₃ 4-CN	2	O
1-468	5-CF ₃ 7-CN	2	O
1-469	5-CF ₃ 4-CF ₃	2	O
1-470	5-CF ₃ 7-CF ₃	2	O
1-471	4-CF ₃	2	O
1-472	4-CF ₃ 5-Me	2	O
1-473	4-CF ₃ 5-F	2	O
1-474	4-CF ₃ 5-OMe	2	O
1-475	4-CF ₃ 5-SMe	2	O
1-476	4-CF ₃ 5-CN	2	O
1-477	4-CF ₃ 5-N(Me) ₂	2	O
1-478	4-CF ₃ 5-NO ₂	2	O
1-479	4-CF ₃ 5-Cl	2	O
1-480	7-CF ₃	2	O
1-481	4-CONH ₂	2	O
1-482	4-CONH ₂ 5-F	2	O
1-483	4-CONH ₂ 6-F	2	O
1-484	4-CONH ₂ 7-F	2	O
1-485	4-CONH ₂ 5-Cl	2	O
1-486	4-CONH ₂ 6-Cl	2	O
1-487	4-CONH ₂ 7-Cl	2	O
1-488	4-CONH ₂ 5-Me	2	O
1-489	4-CONH ₂ 6-Me	2	O

1-490	4-CONH ₂ 7-Me	2	O
1-491	4-CONH ₂ 5-OMe	2	O
1-492	4-CONH ₂ 6-OMe	2	O
1-493	4-CONH ₂ 7-OMe	2	O
1-494	4-CONH ₂ 5-CN	2	O
1-495	4-CONH ₂ 6-CN	2	O
1-496	4-CONH ₂ 7-CN	2	O
1-497	4-CONH ₂	2	S
1-498	5-CONH ₂	2	O
1-499	5-CONH ₂	2	S
1-500	6-CONH ₂	2	O
1-501	6-CONH ₂	2	S
1-502	7-CONH ₂	2	O
1-503	5-SMe 4-Me	2	O
1-504	5-SMe 5-CN	2	O
1-505	5-SMe 7-Me	2	O
1-506	5-SMe 7-CN	2	O
1-507	5-CN 4-Me	2	O
1-508	5-CN 4-CN	2	O
1-509	7-CONH ₂ 4-Me	2	O
1-510	5-CN 7-CN	2	O
1-511	7-CONH ₂ 6-Me	2	O
1-512	7-SMe 5-Cl	2	O
1-513	7-SMe 5-Br	2	O
1-514	7-SMe 5-NO ₂	2	O
1-515	7-SMe 5-OMe	2	O
1-516	7-SMe 5-CN	2	O
1-517	7-SMe 4-CN	2	O
1-518	7-CONH ₂	2	S
1-519	4-NO ₂	2	O

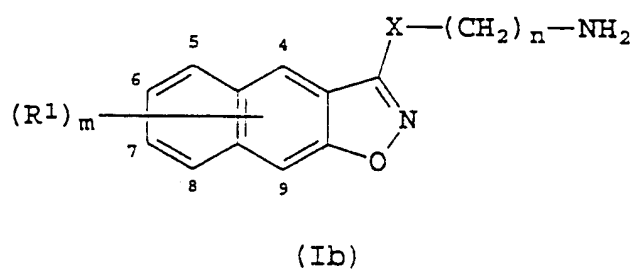
1-520	4-NO ₂	2	S
1-521	5-NO ₂	2	O
1-522	5-NO ₂ 4-F	2	O
1-523	5-NO ₂ 6-F	2	O
1-524	5-NO ₂ 7-F	2	O
1-525	5-NO ₂ 4-Cl	2	O
1-526	5-NO ₂ 6-Cl	2	O
1-527	5-NO ₂ 7-Cl	2	O
1-528	5-NO ₂ 4-Me	2	O
1-529	5-NO ₂ 6-Me	2	O
1-530	5-NO ₂ 7-Me	2	O
1-531	5-NO ₂ 4-OMe	2	O
1-532	5-NO ₂ 6-OMe	2	O
1-533	5-NO ₂ 7-OMe	2	O
1-534	5-NO ₂ 4-CN	2	O
1-535	5-NO ₂ 6-CN	2	O
1-536	5-NO ₂ 7-CN	2	O
1-537	5-NO ₂	2	S
1-538	5-NO ₂ 4-F	2	S
1-539	5-NO ₂ 6-F	2	S
1-540	5-NO ₂ 7-F	2	S
1-541	5-NO ₂ 4-Cl	2	S
1-542	5-NO ₂ 6-Cl	2	S
1-543	5-NO ₂ 7-Cl	2	S
1-544	5-NO ₂ 4-Me	2	S
1-545	5-NO ₂ 6-Me	2	S
1-546	5-NO ₂ 7-Me	2	S
1-547	5-NO ₂ 4-OMe	2	S
1-548	5-NO ₂ 6-OMe	2	S
1-549	5-NO ₂ 7-OMe	2	S

1-550	5-NO ₂ 4-CN	2	S
1-551	5-NO ₂ 6-CN	2	S
1-552	5-NO ₂ 7-CN	2	S
1-553	6-NO ₂	2	O
1-554	6-NO ₂	2	S
1-555	7-NO ₂	2	O
1-556	7-NO ₂	2	S
1-557	7-NO ₂ 4-F	2	S
1-558	7-NO ₂ 5-F	2	S
1-559	7-NO ₂ 6-F	2	S
1-560	7-NO ₂ 4-Cl	2	S
1-561	7-NO ₂ 5-Cl	2	S
1-562	7-NO ₂ 6-Cl	2	S
1-563	7-NO ₂ 4-Me	2	S
1-564	7-NO ₂ 5-Me	2	S
1-565	7-NO ₂ 6-Me	2	S
1-566	7-NO ₂ 4-OMe	2	S
1-567	7-NO ₂ 5-OMe	2	S
1-568	7-NO ₂ 6-OMe	2	S
1-569	7-NO ₂ 4-CN	2	S
1-570	7-NO ₂ 5-CN	2	S
1-571	7-NO ₂ 6-CN	2	S
1-572	4-CN	2	O
1-573	4-CN	2	S
1-574	5-CN	2	O
1-575	5-CN	2	S
1-576	6-CN	2	O
1-577	6-CN	2	S
1-578	7-CN	2	O
1-579	7-CN	2	S

1-580	5-OMe 4-Me	2	O
1-581	7-Me 4-Me	2	O
1-582	6-Me 4-Me	2	O
1-583	5-Me 4-Me	2	O
1-584	4-N(Me) ₂	2	O
1-585	4-N(Me) ₂	2	S
1-586	5-N(Me) ₂	2	O
1-587	5-N(Me) ₂	2	S
1-588	6-N(Me) ₂	2	O
1-589	6-N(Me) ₂	2	S
1-590	7-N(Me) ₂	2	O
1-591	7-N(Me) ₂	2	S
1-592	4-Cl 6-Me	2	O
1-593	4-Cl 6-Me	2	S
1-594	4-F 5-Me	2	O
1-595	4-F 5-Me	2	S
1-596	4-F 7-Me	2	O
1-597	4-F 7-Me	2	S
1-598	5-Cl 7-CONH ₂	2	O
1-599	5-Cl 7-CONH ₂	2	S
1-600	5-F 4-CS ₂ Me	2	O
1-601	5-F 4-CS ₂ Me	2	S
1-602	5-F 4-CF ₃	2	S
1-603	7-CF ₃	2	S
1-604	4-F 7-Cl	2	O
1-605	4-F 7-Cl	2	S
1-606	4-F 7-CN	2	O
1-607	4-F 7-CN	2	S
1-608	7-F 4-Cl	2	O
1-609	7-F 4-Cl	2	S

1-610	7-F	4-Me	2	O
1-611	7-F	4-Me	2	S
1-612	7-F	4-CN	2	O
1-613	7-F	4-CN	2	S
1-614	4-Me	7-CN	2	O
1-615	4-Me	7-CN	2	S
1-616	5-F	7-F 4-Me	2	O
1-617	5-F	7-F 4-Me	2	S
1-618	5-Cl	7-Cl 4-Me	2	O
1-619	5-Cl	7-Cl 4-Me	2	S
1-620	5-Cl	7-Cl 4-COOH	2	O
1-621	5-Cl	7-Cl 4-COOH	2	S
1-622	5-Cl	7-Cl 4-COOMe	2	O
1-623	5-Cl	7-Cl 4-COOMe	2	S
1-624	5-Cl	7-Cl 4-CONH ₂	2	O
1-625	5-Cl	7-Cl 4-CONH ₂	2	S
1-626	5-Cl	7-Cl 4-CN	2	O
1-627	5-Cl	7-Cl 4-CN	2	S

〔表 2〕



化合物号	(R ¹) _m	n	X
2-1	H	1	O
2-2	H	1	S

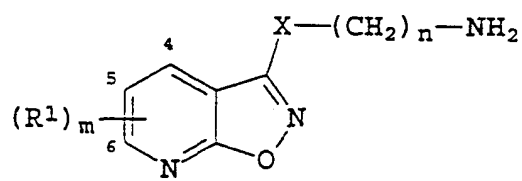
2-3	H	2	O
2-4	4-F	2	O
2-5	5-F	2	O
2-6	6-F	2	O
2-7	7-F	2	O
2-8	8-F	2	O
2-9	9-F	2	O
2-10	4-Cl	2	O
2-11	5-Cl	2	O
2-12	6-Cl	2	O
2-13	7-Cl	2	O
2-14	8-Cl	2	O
2-15	9-Cl	2	O
2-16	5-NHMe	2	O
2-17	6-NHMe	2	O
2-18	7-NHMe	2	O
2-19	4-Me	2	O
2-20	5-Me	2	O
2-21	6-Me	2	O
2-22	7-Me	2	O
2-23	8-Me	2	O
2-24	9-Me	2	O
2-25	5-N(Me) ₂	2	O
2-26	6-N(Me) ₂	2	O
2-27	7-N(Me) ₂	2	O
2-28	8-N(Me) ₂	2	O
2-29	4-OMe	2	O
2-30	5-OMe	2	O
2-31	6-OMe	2	O
2-32	7-OMe	2	O

2-33	8-OMe	2	O
2-34	9-OMe	2	O
2-35	5-OEt	2	O
2-36	6-OEt	2	O
2-37	7-OEt	2	O
2-38	8-OEt	2	O
2-39	5-OCHF ₂	2	O
2-40	6-OCHF ₂	2	O
2-41	7-OCHF ₂	2	O
2-42	8-OCHF ₂	2	O
2-43	5-NO ₂	2	O
2-44	6-NO ₂	2	O
2-45	7-NO ₂	2	O
2-46	8-NO ₂	2	O
2-47	4-CN	2	O
2-48	5-CN	2	O
2-49	6-CN	2	O
2-50	7-CN	2	O
2-51	8-CN	2	O
2-52	9-CN	2	O
2-53	H	2	S
2-54	4-F	2	S
2-55	5-F	2	S
2-56	6-F	2	S
2-57	7-F	2	S
2-58	8-F	2	S
2-59	9-F	2	S
2-60	4-Cl	2	S
2-61	5-Cl	2	S
2-62	6-Cl	2	S

2-63	7-Cl	2	S
2-64	8-Cl	2	S
2-65	9-Cl	2	S
2-66	5-NHMe	2	S
2-67	6-NHMe	2	S
2-68	7-NHMe	2	S
2-69	4-Me	2	S
2-70	5-Me	2	S
2-71	6-Me	2	S
2-72	7-Me	2	S
2-73	8-Me	2	S
2-74	9-Me	2	S
2-75	5-N(Me) ₂	2	S
2-76	6-N(Me) ₂	2	S
2-77	7-N(Me) ₂	2	S
2-78	8-N(Me) ₂	2	S
2-79	4-OMe	2	S
2-80	5-OMe	2	S
2-81	6-OMe	2	S
2-82	7-OMe	2	S
2-83	8-OMe	2	S
2-84	9-OMe	2	S
2-85	5-OEt	2	S
2-86	6-OEt	2	S
2-87	7-OEt	2	S
2-88	8-OEt	2	S
2-89	5-OCHF ₂	2	S
2-90	6-OCHF ₂	2	S
2-91	7-OCHF ₂	2	S
2-92	8-OCHF ₂	2	S

2-93	5-NO ₂	2	S
2-94	6-NO ₂	2	S
2-95	7-NO ₂	2	S
2-96	8-NO ₂	2	S
2-97	4-CN	2	S
2-98	5-CN	2	S
2-99	6-CN	2	S
2-100	7-CN	2	S
2-101	8-CN	2	S
2-102	9-CN	2	S
2-103	H	3	O
2-104	H	3	S
2-105	H	4	O
2-106	H	4	S
2-107	H	5	O
2-108	H	5	S
2-109	H	6	O
2-110	H	6	S

〔表 3〕



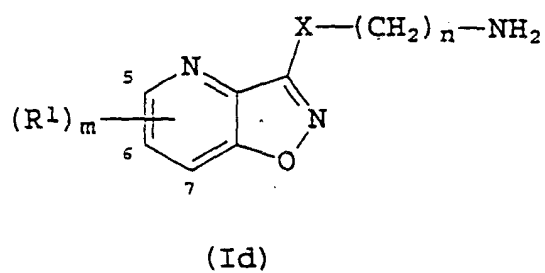
化合物号	(R ¹) _m	n	X
3-1	H	1	O
3-2	H	2	O

3-3	H	2	S
3-4	H	3	O
3-5	4-F	2	O
3-6	4-F	2	S
3-7	4-F	3	O
3-8	4-F	4	O
3-9	5-F	2	O
3-10	5-F	2	S
3-11	5-F	3	O
3-12	6-F	2	O
3-13	6-F	2	S
3-14	6-F	3	O
3-15	4-Cl	2	O
3-16	4-Cl	2	S
3-17	4-Cl	3	O
3-18	5-Cl	2	O
3-19	5-Cl	2	S
3-20	5-Cl	3	O
3-21	6-Cl	2	O
3-22	6-Cl	2	S
3-23	6-Cl	3	O
3-24	4-Cl 6-Cl	2	O
3-25	4-Cl 6-Cl	2	S
3-26	4-Br	2	O
3-27	4-Br	2	S
3-28	5-Br	2	O
3-29	5-Br	2	S
3-30	5-Br	3	O
3-31	6-Br	2	O
3-32	6-Br	2	S

3-33	6-Br	3	O
3-34	4-Br 6-Cl	2	O
3-35	4-Br 6-Cl	2	S
3-36	4-Me	2	O
3-37	4-Me	2	S
3-38	5-Me	2	O
3-39	5-Me	2	S
3-40	5-Me	3	O
3-41	6-Me	2	O
3-42	6-Me	2	S
3-43	6-Me	3	O
3-44	6-Me 4-Cl	2	O
3-45	6-Me 4-Cl	2	S
3-46	4-CN	2	O
3-47	4-CN	2	S
3-48	5-CN	2	O
3-49	5-CN	2	S
3-50	5-CN	3	O
3-51	6-CN	2	O
3-52	6-CN	2	S
3-53	6-CN	3	O
3-54	6-CN 4-Cl	2	O
3-55	6-Et 4-Cl	2	S
3-56	4-OMe	2	O
3-57	4-OMe	2	S
3-58	5-OMe	2	O
3-59	5-OMe	2	S
3-60	5-OMe	3	O
3-61	6-OMe	2	O
3-62	6-OMe	2	S

3-63	6-OMe	3	O
3-64	4-OEt	2	O
3-65	4-OEt	2	S
3-66	5-OEt	2	O
3-67	5-OEt	2	S
3-68	5-OEt	3	O
3-69	6-OEt	2	O
3-70	6-OEt	2	S
3-71	6-OEt	3	O
3-72	4-NO ₂	2	O
3-73	4-NO ₂	2	S
3-74	4-NO ₂	3	O
3-75	5-NO ₂	2	O
3-76	5-NO ₂	2	S
3-77	5-NO ₂	3	O
3-78	6-NO ₂	2	O
3-79	6-NO ₂	2	S
3-80	6-NO ₂	3	O
3-81	4-NO ₂ 6-Cl	2	O
3-82	4-NO ₂ 6-Cl	2	S
3-83	4-CF ₃	2	O
3-84	4-CF ₃	2	S
3-85	5-CF ₃	2	O
3-86	5-CF ₃	2	S
3-87	5-CF ₃	3	O
3-88	6-CF ₃	2	O
3-89	6-CF ₃	2	S
3-90	6-CF ₃	3	O

〔表 4〕

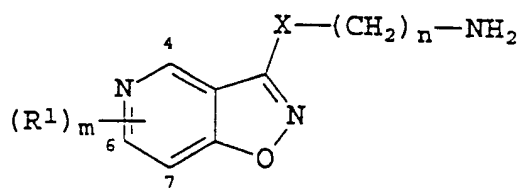


化合物号	(R ¹) _m	n	X
4-1	H	1	O
4-2	H	2	O
4-3	H	2	S
4-4	H	3	O
4-5	5-F	2	O
4-6	5-F	2	S
4-7	5-F	3	O
4-8	6-F	2	O
4-9	6-F	2	S
4-10	6-F	3	O
4-11	7-Cl	2	O
4-12	7-Cl	2	S
4-13	7-Cl	3	O
4-14	5-Cl	2	O
4-15	5-Cl	2	S
4-16	5-Cl	3	O
4-17	6-Cl	2	O
4-18	6-Cl	2	S
4-19	6-Cl	3	O
4-20	7-Br	2	O
4-21	7-Br	2	S

4-22	5-Br	2	O
4-23	5-Br	2	S
4-24	5-Br	3	O
4-25	6-Br	2	O
4-26	6-Br	2	S
4-27	6-Br	3	O
4-28	7-Br 6-Cl	2	O
4-29	7-Br 6-Cl	2	S
4-30	7-Me	2	O
4-31	7-Me	2	S
4-32	5-Me	2	O
4-33	5-Me	2	S
4-34	5-Me	3	O
4-35	6-Me	2	O
4-36	6-Me	2	S
4-37	6-Me	3	O
4-38	6-Me 7-Cl	2	O
4-39	6-Me 7-Cl	2	S
4-40	7-CN	2	O
4-41	7-CN	2	S
4-42	5-CN	2	O
4-43	5-CN	2	S
4-44	5-CN	3	O
4-45	6-CN	2	O
4-46	6-CN	2	S
4-47	6-CN	3	O
4-48	6-CN 7-Cl	2	O
4-49	6-Et 7-Cl	2	S
4-50	7-OMe	2	O
4-51	7-OMe	2	S

4-52	5-OMe	2	O
4-53	5-OMe	2	S
4-54	5-OMe	3	O
4-55	6-OMe	2	O
4-56	6-OMe	2	S
4-57	6-OMe	3	O
4-58	7-OEt	2	O
4-59	7-OEt	2	S
4-60	5-OEt	2	O
4-61	5-OEt	2	S
4-62	5-OEt	3	O
4-63	6-OEt	2	O
4-64	6-OEt	2	S
4-65	6-OEt	3	O
4-66	7-NO ₂	2	O
4-67	7-NO ₂	2	S
4-68	7-NO ₂	3	O
4-69	5-NO ₂	2	O
4-70	5-NO ₂	2	S
4-71	5-NO ₂	3	O
4-72	6-NO ₂	2	O
4-73	6-NO ₂	2	S
4-74	6-NO ₂	3	O
4-75	7-NO ₂ 6-Cl	2	O
4-76	7-NO ₂ 6-Cl	2	S

〔表 5〕



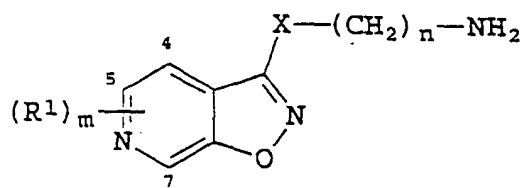
(Ie)

化合物号	$(R^1)_m$	n	X
5-1	H	1	O
5-2	H	2	O
5-3	H	2	S
5-4	H	3	O
5-5	4-F	2	O
5-6	4-F	2	S
5-7	4-F	3	O
5-8	6-F	2	O
5-9	6-F	2	S
5-10	6-F	3	O
5-11	7-Cl	2	O
5-12	7-Cl	2	S
5-13	7-Cl	3	O
5-14	4-Cl	2	O
5-15	4-Cl	2	S
5-16	4-Cl	3	O
5-17	6-Cl	2	O
5-18	6-Cl	2	S
5-19	6-Cl	3	O
5-20	7-Br	2	O
5-21	7-Br	2	S

5-22	4-Br	2	O
5-23	4-Br	2	S
5-24	4-Br	3	O
5-25	6-Br	2	O
5-26	6-Br	2	S
5-27	6-Br	3	O
5-28	7-Br 6-Cl	2	O
5-29	7-Br 6-Cl	2	S
5-30	7-Me	2	O
5-31	7-Me	2	S
5-32	4-Me	2	O
5-33	4-Me	2	S
5-34	4-Me	3	O
5-35	6-Me	2	O
5-36	6-Me	2	S
5-37	6-Me	3	O
5-38	6-Me 7-Cl	2	O
5-39	6-Me 7-Cl	2	S
5-40	7-CN	2	O
5-41	7-CN	2	S
5-42	4-CN	2	O
5-43	4-CN	2	S
5-44	4-CN	3	O
5-45	6-CN	2	O
5-46	6-CN	2	S
5-47	6-CN	3	O
5-48	6-CN 7-Cl	2	O
5-49	6-Et 7-Cl	2	S
5-50	7-OMe	2	O
5-51	7-OMe	2	S

5-52	4-OMe	2	O
5-53	4-OMe	2	S
5-54	4-OMe	3	O
5-55	6-OMe	2	O
5-56	6-OMe	2	S
5-57	6-OMe	3	O
5-58	7-OEt	2	O
5-59	7-OEt	2	S
5-60	4-OEt	2	O
5-61	4-OEt	2	S
5-62	4-OEt	3	O
5-63	6-OEt	2	O
5-64	6-OEt	2	S
5-65	6-OEt	3	O
5-66	7-NO ₂	2	O
5-67	7-NO ₂	2	S
5-68	7-NO ₂	3	O
5-69	4-NO ₂	2	O
5-70	4-NO ₂	2	S
5-71	4-NO ₂	3	O
5-72	6-NO ₂	2	O
5-73	6-NO ₂	2	S
5-74	6-NO ₂	3	O
5-75	7-NO ₂ 6-Cl	2	O
5-76	7-NO ₂ 6-Cl	2	S

〔表 6〕

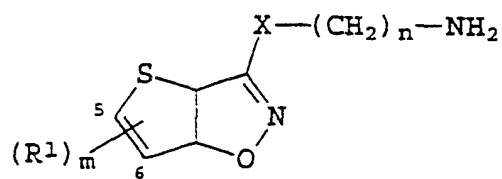


化合物号	(R ¹) _m	n	X
6-1	H	1	O
6-2	H	2	O
6-3	H	2	S
6-4	H	3	O
6-5	4-F	2	O
6-6	4-F	2	S
6-7	4-F	3	O
6-8	5-F	2	O
6-9	5-F	2	S
6-10	5-F	3	O
6-11	7-Cl	2	O
6-12	7-Cl	2	S
6-13	7-Cl	3	O
6-14	4-Cl	2	O
6-15	4-Cl	2	S
6-16	4-Cl	3	O
6-17	5-Cl	2	O
6-18	5-Cl	2	S
6-19	5-Cl	3	O
6-20	7-Br	2	O
6-21	7-Br	2	S

6-22	4-Br	2	O
6-23	4-Br	2	S
6-24	4-Br	3	O
6-25	5-Br	2	O
6-26	5-Br	2	S
6-27	5-Br	3	O
6-28	7-Br 5-Cl	2	O
6-29	7-Br 5-Cl	2	S
6-30	7-Me	2	O
6-31	7-Me	2	S
6-32	4-Me	2	O
6-33	4-Me	2	S
6-34	4-Me	3	O
6-35	5-Me	2	O
6-36	5-Me	2	S
6-37	5-Me	3	O
6-38	5-Me 7-Cl	2	O
6-39	5-Me 7-Cl	2	S
6-40	7-CN	2	O
6-41	7-CN	2	S
6-42	4-CN	2	O
6-43	4-CN	2	S
6-44	4-CN	3	O
6-45	5-CN	2	O
6-46	5-CN	2	S
6-47	5-CN	3	O
6-48	5-CN 7-Cl	2	O
6-49	5-Et 7-Cl	2	S
6-50	7-OMe	2	O
6-51	7-OMe	2	S

6-52	4-OMe	2	O
6-53	4-OMe	2	S
6-54	4-OMe	3	O
6-55	5-OMe	2	O
6-56	5-OMe	2	S
6-57	5-OMe	3	O
6-58	7-OEt	2	O
6-59	7-OEt	2	S
6-60	4-OEt	2	O
6-61	4-OEt	2	S
6-62	4-OEt	3	O
6-63	5-OEt	2	O
6-64	5-OEt	2	S
6-65	5-OEt	3	O
6-66	7-NO ₂	2	O
6-67	7-NO ₂	2	S
6-68	7-NO ₂	3	O
6-69	4-NO ₂	2	O
6-70	4-NO ₂	2	S
6-71	4-NO ₂	3	O
6-72	5-NO ₂	2	O
6-73	5-NO ₂	2	S
6-74	5-NO ₂	3	O
6-75	7-NO ₂ 5-Cl	2	O
6-76	7-NO ₂ 5-Cl	2	S

〔表 7〕

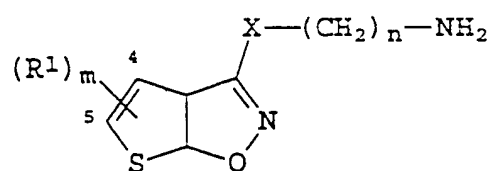


(Ig)

化合物号	$(R^1)_m$	n	X
7-1	H	2	O
7-2	H	2	S
7-3	5-F	2	O
7-4	5-F	2	S
7-5	6-F	2	O
7-6	6-F	2	S
7-7	5-Cl	2	O
7-8	5-Cl	2	S
7-9	6-Cl	2	O
7-10	6-Cl	2	S
7-11	6-Cl	3	O
7-12	5-Br	2	O
7-13	5-Br	2	S
7-14	6-Br	2	O
7-15	6-Br	2	S
7-16	5-Me	2	O
7-17	5-Me	2	S
7-18	6-Me	2	O
7-19	6-Me	2	S
7-20	5-Et	2	O
7-21	5-Et	2	S

7-22	6-Et	2	O
7-23	6-Et	2	S
7-24	5-OMe	2	O
7-25	5-OMe	2	S
7-26	6-OMe	2	O
7-27	6-OMe	2	S
7-28	5-OEt	2	O
7-29	5-OEt	2	S
7-30	6-OEt	2	O
7-31	6-OEt	2	S
7-32	5-NO ₂	2	O
7-33	5-NO ₂	2	S
7-34	6-NO ₂	2	O
7-35	6-NO ₂	2	S

〔表 8〕

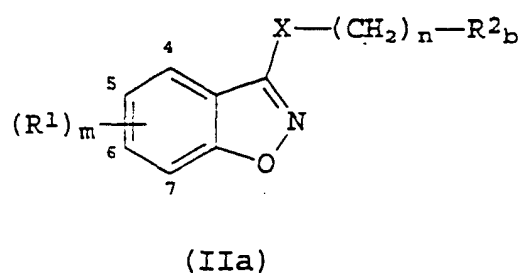


(Ih)

化合物号	$(R^1)_m$	n	X
8-1	H	2	O
8-2	H	2	S
8-3	4-F	2	O
8-4	4-F	2	O
8-5	5-F	2	O
8-6	5-F	2	S

8-7	4-Cl	2	O
8-8	5-Cl	2	O
8-9	4-Br	2	O
8-10	4-Br	2	S
8-11	5-Br	2	O
8-12	5-Br	2	S
8-13	4-Me	2	O
8-14	4-Me	2	S
8-15	5-Me	2	O
8-16	5-Me	2	S
8-17	4-Et	2	O
8-18	4-Et	2	S
8-19	5-Et	2	O
8-20	5-Et	2	S
8-21	4-OMe	2	O
8-22	4-OMe	2	S
8-23	5-OMe	2	O
8-24	5-OMe	2	S
8-25	4-OEt	2	O
8-26	4-OEt	2	S
8-27	5-OEt	2	O
8-28	5-OEt	2	S
8-29	4-NO ₂	2	O
8-30	4-NO ₂	2	S
8-31	5-NO ₂	2	O
8-32	5-NO ₂	2	S

〔表 9〕



化合物号	(R ¹) _m	n	R ² _b	X
9-1	H	2	NHMe	O
9-2	H	2	NMe ₂	O
9-3	H	2	Pip	O
9-4	H	2	Mor	O
9-5	H	2	NHMe	S
9-6	H	2	NMe ₂	S
9-7	H	2	Pip	S
9-8	H	2	Mor	S
9-9	4-F	2	Pip	O
9-10	4-F	2	Mor	O
9-11	4-F	2	Pip	S
9-12	4-F	2	Mor	S
9-13	5-F	2	NHMe	O
9-14	5-F	2	NMe ₂	O
9-15	5-F	2	Pip	O
9-16	5-F	2	Mor	O
9-17	5-F	2	NHMe	S
9-18	5-F	2	NMe ₂	S
9-19	6-F	2	NHMe	O
9-20	6-F	2	NMe ₂	O
9-22	6-F	2	Mor	O

9-23	6-F	2	NHMe	S
9-24	6-F	2	NMe ₂	S
9-25	7-F	2	NHMe	O
9-26	7-F	2	NMe ₂	O
9-27	7-F	2	Pip	O
9-28	7-F	2	Mor	O
9-29	5-F 7-Cl	2	NHMe	O
9-30	5-F 7-Cl	2	NMe ₂	O
9-31	5-F 7-Cl	2	Pip	O
9-32	5-F 7-Cl	2	Mor	O
9-33	5-F 7-Cl	2	NHMe	S
9-34	5-F 7-Cl	2	NMe ₂	S
9-35	7-F 5-Cl	2	Pip	O
9-36	7-F 5-Cl	2	Mor	O
9-37	4-Cl	2	NHMe	O
9-38	4-Cl	2	NMe ₂	O
9-39	4-Cl	2	Pip	O
9-40	4-Cl	2	Mor	O
9-41	4-Cl	2	NHMe	S
9-42	4-Cl	2	NMe ₂	S
9-43	5-Cl	2	NHMe	O
9-44	5-Cl	2	NMe ₂	O
9-45	5-Cl	2	Pip	O
9-46	5-Cl	2	Mor	O
9-47	5-Cl	2	NHMe	S
9-48	5-Cl	2	NMe ₂	S
9-49	6-Cl	2	NHMe	O
9-50	6-Cl	2	NMe ₂	O
9-51	6-Cl	2	Pip	O
9-52	6-Cl	2	Mor	O

9-53	7-Cl	2	NHMe	O
9-54	7-Cl	2	NMe ₂	O
9-55	7-Cl	2	Pip	O
9-56	7-Cl	2	Mor	O
9-57	4-Cl 6-Cl	2	NHMe	O
9-58	4-Cl 6-Cl	2	NMe ₂	O
9-59	4-Cl 6-Cl	2	Pip	O
9-60	4-Cl 6-Cl	2	Mor	O
9-61	5-Cl 7-Cl	2	NHMe	O
9-62	5-Cl 7-Cl	2	NMe ₂	O
9-63	5-Cl 7-Cl	2	Pip	O
9-64	5-Cl 7-Cl	2	Mor	O
9-65	5-Cl 7-Cl	2	NHMe	S
9-66	5-Cl 7-Cl	2	NMe ₂	S
9-67	5-Cl 7-Cl	2	Pip	S
9-68	5-Cl 7-Cl	2	Mor	S
9-69	4-Br	2	Pip	O
9-70	5-Br	2	NHMe	O
9-71	5-Br	2	NMe ₂	O
9-72	5-Br	2	Pip	O
9-73	5-Br	2	Mor	O
9-74	6-Br	2	NHMe	O
9-75	6-Br	2	NMe ₂	O
9-76	6-Br	2	Pip	O
9-77	6-Br	2	Mor	O
9-78	7-Br	2	NHMe	O
9-79	7-Br	2	NMe ₂	O
9-80	7-Br	2	Pip	O
9-81	7-Br	2	Mor	O
9-82	4-Br 6-Cl	2	Pip	O

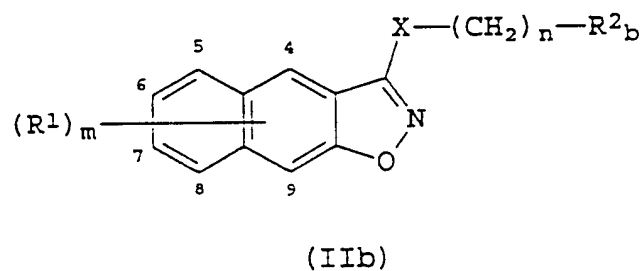
9-83	5-Br 7-Cl	2	Pip	O
9-84	4-Me	2	NHMe	O
9-85	4-Me	2	NMe ₂	O
9-86	4-Me	2	Pip	O
9-87	4-Me	2	Mor	O
9-88	5-Me	2	NHMe	O
9-89	5-Me	2	NMe ₂	O
9-90	5-Me	2	Pip	O
9-91	5-Me	2	Mor	O
9-92	5-Me	2	NHMe	S
9-93	5-Me	2	NMe ₂	S
9-94	5-Me	2	Pip	S
9-95	5-Me	2	Mor	S
9-96	6-Me	2	NHMe	O
9-97	6-Me	2	NMe ₂	O
9-98	6-Me	2	Pip	O
9-99	6-Me	2	Mor	O
9-100	7-Me	2	NHMe	O
9-101	7-Me	2	NMe ₂	O
9-102	7-Me	2	Pip	O
9-103	7-Me	2	Mor	O
9-104	5-Me 7-Cl	2	Pip	O
9-105	5-Me 7-Cl	2	Pip	S
9-106	6-Me 4-Cl	2	Pip	O
9-107	7-Me 5-Cl	2	Pip	O
9-108	7-Me 5-Cl	2	Pip	S
9-109	4-Et	2	Pip	O
9-110	4-Et	2	Mor	O
9-111	5-Et	2	Pip	O
9-112	5-Et	2	Mor	O

9-113	6-Et	2	Pip	O
9-114	6-Et	2	Mor	O
9-115	7-Et	2	Pip	O
9-116	7-Et	2	Mor	O
9-117	5-Et 7-Cl	2	Mor	O
9-118	6-Et 4-Cl	2	Mor	O
9-119	7-Et 5-Cl	2	Mor	O
9-120	4-OMe	2	NHMe	O
9-121	4-OMe	2	NMe ₂	O
9-122	4-OMe	2	Pip	O
9-123	4-OMe	2	Mor	O
9-124	4-OMe	2	NHMe	S
9-125	4-OMe	2	NMe ₂	S
9-126	4-OMe	2	Pip	S
9-127	4-OMe	2	Mor	S
9-128	5-OMe	2	NHMe	O
9-129	5-OMe	2	NMe ₂	O
9-130	5-OMe	2	Pip	O
9-131	5-OMe	2	Mor	O
9-132	5-OMe	2	NHMe	S
9-133	5-OMe	2	NMe ₂	S
9-134	5-OMe	2	Pip	S
9-135	5-OMe	2	Mor	S
9-136	6-OMe	2	NHMe	O
9-137	6-OMe	2	NMe ₂	O
9-138	6-OMe	2	Pip	O
9-139	6-OMe	2	Mor	O
9-140	7-OMe	2	NHMe	O
9-141	7-OMe	2	NMe ₂	O
9-142	7-OMe	2	Pip	O

9-143	7-OMe	2	Mor	O
9-144	5-OMe 7-Cl	2	Pip	O
9-145	7-OMe 5-Cl	2	Pip	O
9-146	4-OEt	2	Pip	O
9-147	4-OEt	2	Mor	O
9-148	5-OEt	2	Pip	O
9-149	5-OEt	2	Mor	O
9-150	6-OEt	2	Pip	O
9-151	6-OEt	2	Mor	O
9-152	7-OEt	2	Pip	O
9-153	7-OEt	2	Mor	O
9-154	5-OEt 7-Cl	2	Mor	O
9-155	7-OEt 5-Cl	2	Mor	O
9-156	4-NO ₂	2	NHMe	O
9-157	4-NO ₂	2	NMe ₂	O
9-158	4-NO ₂	2	Pip	O
9-159	4-NO ₂	2	Mor	O
9-160	4-NO ₂	2	NHMe	S
9-161	4-NO ₂	2	NMe ₂	S
9-162	4-NO ₂	2	Pip	S
9-163	4-NO ₂	2	Mor	S
9-164	5-NO ₂	2	NHMe	O
9-165	5-NO ₂	2	NMe ₂	O
9-166	5-NO ₂	2	Pip	O
9-167	5-NO ₂	2	Mor	O
9-168	5-NO ₂	2	NHMe	S
9-169	5-NO ₂	2	NMe ₂	S
9-170	5-NO ₂	2	Pip	S
9-171	5-NO ₂	2	Mor	S
9-172	6-NO ₂	2	NHMe	O

9-173	6-NO ₂	2	NMe ₂	O
9-174	6-NO ₂	2	Pip	O
9-175	6-NO ₂	2	Mor	O
9-176	7-NO ₂	2	NHMe	O
9-177	7-NO ₂	2	NMe ₂	O
9-178	7-NO ₂	2	Pip	O
9-179	7-NO ₂	2	Mor	O
9-180	4-NO ₂ 6-Cl	2	Pip	O
9-181	5-NO ₂ 7-Cl	2	Pip	O
9-182	5-NO ₂ 7-Cl	2	Pip	S

〔表 10〕

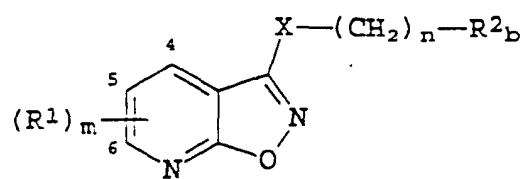


化合物号	(R ¹) _m	n	R ² _b	X
10-1	H	2	NHMe	O
10-2	H	2	NMe ₂	O
10-3	H	2	Pip	O
10-4	H	2	Mor	O
10-5	H	2	NHMe	S
10-6	H	2	NMe ₂	S
10-7	H	2	Pip	S
10-8	H	2	Mor	S
10-9	4-F	2	NHMe	O
10-10	5-F	2	NMe ₂	O

10-11	6-F	2	Pip	O
10-12	7-F	2	Mor	O
10-13	8-F	2	Pip	O
10-14	9-F	2	Mor	O
10-15	5-F	2	NMe ₂	S
10-16	6-F	2	Pip	S
10-17	7-F	2	Mor	S
10-18	8-F	2	Pip	S
10-19	5-Cl	2	NMe ₂	O
10-20	6-Cl	2	Pip	O
10-21	7-Cl	2	Mor	O
10-22	8-Cl	2	Pip	O
10-23	5-Cl	2	NMe ₂	S
10-24	6-Cl	2	Pip	S
10-25	7-Cl	2	Mor	S
10-26	8-Cl	2	Pip	S
10-27	8-Br	2	Pip	O
10-28	5-Br	2	NMe ₂	S
10-29	5-Me	2	NMe ₂	O
10-30	6-Me	2	Pip	O
10-31	7-Me	2	Mor	O
10-32	8-Me	2	Pip	O
10-33	5-Me	2	NMe ₂	S
10-34	6-Me	2	Pip	S
10-35	7-Me	2	Mor	S
10-36	8-Me	2	Pip	S
10-37	8-Et	2	Pip	O
10-38	5-Et	2	NMe ₂	S
10-39	5-OMe	2	NMe ₂	O
10-40	6-OMe	2	Pip	O

10-41	7-OMe	2	Mor	O
10-42	8-OMe	2	Pip	O
10-43	5-OMe	2	NMe ₂	S
10-44	6-OMe	2	Pip	S
10-45	7-OMe	2	Mor	S
10-46	8-OMe	2	Pip	S
10-47	8-OEt	2	Pip	O
10-48	5-OEt	2	NMe ₂	S
10-49	8-OCHF ₂	2	Pip	O
10-50	5-OCHF ₂	2	NMe ₂	S
10-51	5-NO ₂	2	NMe ₂	O
10-52	6-NO ₂	2	Pip	O
10-53	7-NO ₂	2	Mor	O
10-54	8-NO ₂	2	Pip	O
10-55	5-NO ₂	2	NMe ₂	S
10-56	6-NO ₂	2	Pip	S
10-57	7-NO ₂	2	Mor	S
10-58	8-NO ₂	2	Pip	S
10-59	5-CN	2	NMe ₂	O
10-60	6-CN	2	Pip	O
10-61	7-CN	2	Mor	O
10-62	8-CN	2	Pip	O
10-63	5-CN	2	NMe ₂	S
10-64	6-CN	2	Pip	S
10-65	7-CN	2	Mor	S
10-66	8-CN	2	Pip	S

〔表 11〕



化合物号	$(R^1)_m$	n	R^2_b	X
11-1	H	2	NHMe	O
11-2	H	2	NMe ₂	O
11-3	H	2	Pip	O
11-4	H	2	Mor	O
11-5	H	2	NHMe	S
11-6	H	2	NMe ₂	S
11-7	H	2	Pip	S
11-8	H	2	Mor	S
11-9	4-F	2	Pip	O
11-10	4-F	2	Mor	O
11-11	4-F	2	Pip	S
11-12	4-F	2	Mor	S
11-13	5-F	2	NHMe	O
11-14	5-F	2	NMe ₂	O
11-15	5-F	2	Pip	O
11-16	5-F	2	Mor	O
11-17	5-F	2	NHMe	S
11-18	5-F	2	NMe ₂	S
11-19	6-F	2	NHMe	O
11-20	6-F	2	NMe ₂	O
11-21	6-F	2	Pip	O

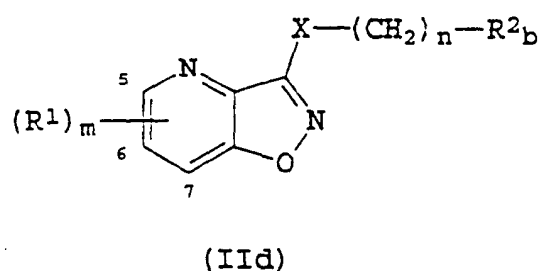
11-22	6-F	2	Mor	O
11-23	4-Cl	2	NHMe	O
11-24	4-Cl	2	NMe ₂	O
11-25	4-Cl	2	Pip	O
11-26	4-Cl	2	Mor	O
11-27	4-Cl	2	NHMe	S
11-28	4-Cl	2	NMe ₂	S
11-29	5-Cl	2	NHMe	O
11-30	5-Cl	2	NMe ₂	O
11-31	5-Cl	2	Pip	O
11-32	5-Cl	2	Mor	O
11-33	5-Cl	2	NHMe	S
11-34	5-Cl	2	NMe ₂	S
11-35	5-Cl	2	Pip	S
11-36	5-Cl	2	Mor	S
11-37	6-Cl	2	NHMe	O
11-38	6-Cl	2	NMe ₂	O
11-39	6-Cl	2	Pip	O
11-40	6-Cl	2	Mor	O
11-41	4-Cl 6-Cl	2	NHMe	O
11-42	4-Cl 6-Cl	2	NMe ₂	O
11-43	4-Cl 6-Cl	2	Pip	O
11-44	4-Br	2	Mor	O
11-45	5-Br	2	NHMe	O
11-46	5-Br	2	NMe ₂	O
11-47	5-Br	2	Pip	O
11-48	5-Br	2	Mor	O
11-49	5-Br	2	NHMe	S
11-50	5-Br	2	NMe ₂	S
11-51	6-Br	2	NHMe	O

11-52	6-Br	2	NMe ₂	O
11-53	6-Br	2	Pip	O
11-54	6-Br	2	Mor	O
11-55	4-Br 6-Cl	2	Pip	O
11-56	4-Me	2	NHMe	O
11-57	4-Me	2	NMe ₂	O
11-58	4-Me	2	Pip	O
11-59	4-Me	2	Mor	O
11-60	4-Me	2	NHMe	S
11-61	4-Me	2	NMe ₂	S
11-62	4-Me	2	Pip	S
11-63	4-Me	2	Mor	S
11-64	5-Me	2	NHMe	O
11-65	5-Me	2	NMe ₂	O
11-66	5-Me	2	Pip	O
11-67	5-Me	2	Mor	O
11-68	5-Me	2	NHMe	S
11-69	5-Me	2	NMe ₂	S
11-70	6-Me	2	NHMe	O
11-71	6-Me	2	NMe ₂	O
11-72	6-Me	2	Pip	O
11-73	6-Me	2	Mor	O
11-74	6-Me 4-Cl	2	Pip	O
11-75	4-Et	2	Pip	O
11-76	4-Et	2	Mor	O
11-77	5-Et	2	Pip	O
11-78	5-Et	2	Mor	O
11-79	5-Et	2	Pip	S
11-80	5-Et	2	Mor	S
11-81	6-Et	2	Pip	O

11-82	6-Et	2	Mor	O
11-83	6-Et 4-Cl	2	Mor	O
11-84	4-OMe	2	NHMe	O
11-85	4-OMe	2	NMe ₂	O
11-86	4-OMe	2	Pip	O
11-87	4-OMe	2	Mor	O
11-88	4-OMe	2	NHMe	S
11-89	4-OMe	2	NMe ₂	S
11-90	4-OMe	2	Pip	S
11-91	4-OMe	2	Mor	S
11-92	5-OMe	2	NHMe	O
11-93	5-OMe	2	NMe ₂	O
11-94	5-OMe	2	Pip	O
11-95	5-OMe	2	Mor	O
11-96	5-OMe	2	NHMe	S
11-97	5-OMe	2	NMe ₂	S
11-98	5-OMe	2	Pip	S
11-99	5-OMe	2	Mor	S
11-100	6-OMe	2	NHMe	O
11-101	6-OMe	2	NMe ₂	O
11-102	6-OMe	2	Pip	O
11-103	6-OMe	2	Mor	O
11-104	4-OEt	2	Pip	O
11-105	4-OEt	2	Mor	O
11-106	4-OEt	2	Pip	S
11-107	4-OEt	2	Mor	S
11-108	5-OEt	2	Pip	O
11-109	5-OEt	2	Mor	O
11-110	5-OEt	2	Pip	S
11-111	5-OEt	2	Mor	S

11-112	6-OEt	2	Pip	O
11-113	6-OEt	2	Mor	O
11-114	4-NO ₂	2	NHMe	O
11-115	4-NO ₂	2	NMe ₂	O
11-116	4-NO ₂	2	Pip	O
11-117	4-NO ₂	2	Mor	O
11-118	4-NO ₂	2	NHMe	S
11-119	4-NO ₂	2	NMe ₂	S
11-120	4-NO ₂	2	Pip	S
11-121	4-NO ₂	2	Mor	S
11-122	5-NO ₂	2	NHMe	O
11-123	5-NO ₂	2	NMe ₂	O
11-124	5-NO ₂	2	Pip	O
11-125	5-NO ₂	2	Mor	O
11-126	5-NO ₂	2	NHMe	S
11-127	5-NO ₂	2	NMe ₂	S
11-128	5-NO ₂	2	Pip	S
11-129	5-NO ₂	2	Mor	S
11-130	6-NO ₂	2	NHMe	O
11-131	6-NO ₂	2	NMe ₂	O
11-132	6-NO ₂	2	Pip	O
11-133	6-NO ₂	2	Mor	O
11-134	4-NO ₂ , 6-Cl	2	Pip	O

〔表 12〕



化合物号	$(R^1)_m$	n	R^2_b	X
12-1	H	2	NHMe	O
12-2	H	2	NMe ₂	O
12-3	H	2	Pip	O
12-4	H	2	Mor	O
12-5	H	2	NHMe	S
12-6	H	2	NMe ₂	S
12-7	H	2	Pip	S
12-8	H	2	Mor	S
12-9	7-F	2	Pip	O
12-10	7-F	2	Mor	O
12-11	7-F	2	Pip	S
12-12	7-F	2	Mor	S
12-13	5-F	2	NHMe	O
12-14	5-F	2	NMe ₂	O
12-15	5-F	2	Pip	O
12-16	5-F	2	Mor	O
12-17	5-F	2	NHMe	S
12-18	5-F	2	NMe ₂	S
12-19	6-F	2	NHMe	O
12-20	6-F	2	NMe ₂	O
12-21	6-F	2	Pip	O

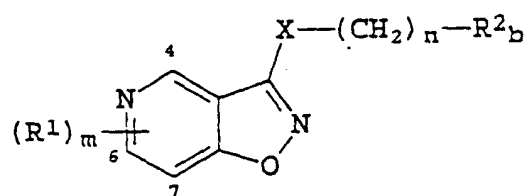
12-22	6-F	2	Mor	O
12-23	7-Cl	2	NHMe	O
12-24	7-Cl	2	NMe ₂	O
12-25	7-Cl	2	Pip	O
12-26	7-Cl	2	Mor	O
12-27	7-Cl	2	NHMe	S
12-28	7-Cl	2	NMe ₂	S
12-29	5-Cl	2	NHMe	O
12-30	5-Cl	2	NMe ₂	O
12-31	5-Cl	2	Pip	O,
12-32	5-Cl	2	Mor	O
12-33	5-Cl	2	NHMe	S
12-34	5-Cl	2	NMe ₂	S
12-35	5-Cl	2	Pip	S
12-36	5-Cl	2	Mor	S
12-37	6-Cl	2	NHMe	O
12-38	6-Cl	2	NMe ₂	O
12-39	6-Cl	2	Pip	O
12-40	6-Cl	2	Mor	O
12-41	7-Cl 6-Cl	2	NHMe	O
12-42	7-Cl 6-Cl	2	NMe ₂	O
12-43	7-Cl 6-Cl	2	Pip	O
12-44	7-Br	2	Mor	O
12-45	5-Br	2	NHMe	O
12-46	5-Br	2	NMe ₂	O
12-47	5-Br	2	Pip	O
12-48	5-Br	2	Mor	O
12-49	5-Br	2	NHMe	S
12-50	5-Br	2	NMe ₂	S
12-51	6-Br	2	NHMe	O

12-52	6-Br	2	NMe ₂	O
12-53	6-Br	2	Pip	O
12-54	6-Br	2	Mor	O
12-55	7-Br 6-Cl	2	Pip	O
12-56	7-Me	2	NHMe	O
12-57	7-Me	2	NMe ₂	O
12-58	7-Me	2	Pip	O
12-59	7-Me	2	Mor	O
12-60	7-Me	2	NHMe	S
12-61	7-Me	2	NMe ₂	S
12-62	7-Me	2	Pip	S
12-63	7-Me	2	Mor	S
12-64	5-Me	2	NHMe	O
12-65	5-Me	2	NMe ₂	O
12-66	5-Me	2	Pip	O
12-67	5-Me	2	Mor	O
12-68	5-Me	2	NHMe	S
12-69	5-Me	2	NMe ₂	S
12-70	6-Me	2	NHMe	O
12-71	6-Me	2	NMe ₂	O
12-72	6-Me	2	Pip	O
12-73	6-Me	2	Mor	O
12-74	6-Me 7-Cl	2	Pip	O
12-75	7-Et	2	Pip	O
12-76	7-Et	2	Mor	O
12-77	5-Et	2	Pip	O
12-78	5-Et	2	Mor	O
12-79	5-Et	2	Pip	S
12-80	5-Et	2	Mor	S
12-81	6-Et	2	Pip	O

12-82	6-Et	2	Mor	O
12-83	6-Et 7-Cl	2	Mor	O
12-84	7-OMe	2	NHMe	O
12-85	7-OMe	2	NMe ₂	O
12-86	7-OMe	2	Pip	O
12-87	7-OMe	2	Mor	O
12-88	7-OMe	2	NHMe	S
12-89	7-OMe	2	NMe ₂	S
12-90	7-OMe	2	Pip	S
12-91	7-OMe	2	Mor	S
12-92	5-OMe	2	NHMe	O
12-93	5-OMe	2	NMe ₂	O
12-94	5-OMe	2	Pip	O
12-95	5-OMe	2	Mor	O
12-96	5-OMe	2	NHMe	S
12-97	5-OMe	2	NMe ₂	S
12-98	5-OMe	2	Pip	S
12-99	5-OMe	2	Mor	S
12-100	6-OMe	2	NHMe	O
12-101	6-OMe	2	NMe ₂	O
12-102	6-OMe	2	Pip	O
12-103	6-OMe	2	Mor	O
12-104	7-OEt	2	Pip	O
12-105	7-OEt	2	Mor	O
12-106	7-OEt	2	Pip	S
12-107	7-OEt	2	Mor	S
12-108	5-OEt	2	Pip	O
12-109	5-OEt	2	Mor	O
12-110	5-OEt	2	Pip	S
12-111	5-OEt	2	Mor	S

12-112	6-OEt	2	Pip	O
12-113	6-OEt	2	Mor	O
12-114	7-NO ₂	2	NHMe	O
12-115	7-NO ₂	2	NMe ₂	O
12-116	7-NO ₂	2	Pip	O
12-117	7-NO ₂	2	Mor	O
12-118	7-NO ₂	2	NHMe	S
12-119	7-NO ₂	2	NMe ₂	S
12-120	7-NO ₂	2	Pip	S
12-121	7-NO ₂	2	Mor	S
12-122	5-NO ₂	2	NHMe	O
12-123	5-NO ₂	2	NMe ₂	O
12-124	5-NO ₂	2	Pip	O
12-125	5-NO ₂	2	Mor	O
12-126	5-NO ₂	2	NHMe	S
12-127	5-NO ₂	2	NMe ₂	S
12-128	5-NO ₂	2	Pip	S
12-129	5-NO ₂	2	Mor	S
12-130	6-NO ₂	2	NHMe	O
12-131	6-NO ₂	2	NMe ₂	O
12-132	6-NO ₂	2	Pip	O
12-133	6-NO ₂	2	Mor	O
12-134	7-NO ₂ 6-Cl	2	Pip	O

〔表 13〕



(IIe)

化合物号	$(R^1)_m$	n	R^2_b	X
13-1	H	2	NHMe	O
13-2	H	2	NMe ₂	O
13-3	H	2	Pip	O
13-4	H	2	Mor	O
13-5	H	2	NHMe	S
13-6	H	2	NMe ₂	S
13-7	H	2	Pip	S
13-8	H	2	Mor	S
13-9	7-F	2	Pip	O
13-10	7-F	2	Mor	O
13-11	7-F	2	Pip	S
13-12	7-F	2	Mor	S
13-13	4-F	2	NHMe	O
13-14	4-F	2	NMe ₂	O
13-15	4-F	2	Pip	O
13-16	4-F	2	Mor	O
13-17	4-F	2	NHMe	S
13-18	4-F	2	NMe ₂	S
13-19	6-F	2	NHMe	O
13-20	6-F	2	NMe ₂	O
13-21	6-F	2	Pip	O

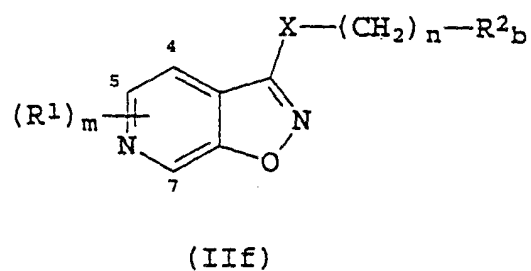
13-22	6-F	2	Mor	O
13-23	7-Cl	2	NHMe	O
13-24	7-Cl	2	NMe ₂	O
13-25	7-Cl	2	Pip	O
13-26	7-Cl	2	Mor	O
13-27	7-Cl	2	NHMe	S
13-28	7-Cl	2	NMe ₂	S
13-29	4-Cl	2	NHMe	O
13-30	4-Cl	2	NMe ₂	O
13-31	4-Cl	2	Pip	O
13-32	4-Cl	2	Mor	O
13-33	4-Cl	2	NHMe	S
13-34	4-Cl	2	NMe ₂	S
13-35	4-Cl	2	Pip	S
13-36	4-Cl	2	Mor	S
13-37	6-Cl	2	NHMe	O
13-38	6-Cl	2	NMe ₂	O
13-39	6-Cl	2	Pip	O
13-40	6-Cl	2	Mor	O
13-41	7-Cl 6-Cl	2	NHMe	O
13-42	7-Cl 6-Cl	2	NMe ₂	O
13-43	7-Cl 6-Cl	2	Pip	O
13-44	7-Br	2	Mor	O
13-45	4-Br	2	NHMe	O
13-46	4-Br	2	NMe ₂	O
13-47	4-Br	2	Pip	O
13-48	4-Br	2	Mor	O
13-49	4-Br	2	NHMe	S
13-50	4-Br	2	NMe ₂	S
13-51	6-Br	2	NHMe	O

13-52	6-Br	2	NMe ₂	O
13-53	6-Br	2	Pip	O
13-54	6-Br	2	Mor	O
13-55	7-Br 6-Cl	2	Pip	O
13-56	7-Me	2	NHMe	O
13-57	7-Me	2	NMe ₂	O
13-58	7-Me	2	Pip	O
13-59	7-Me	2	Mor	O
13-60	7-Me	2	NHMe	S
13-61	7-Me	2	NMe ₂	S
13-62	7-Me	2	Pip	S
13-63	7-Me	2	Mor	S
13-64	4-Me	2	NHMe	O
13-65	4-Me	2	NMe ₂	O
13-66	4-Me	2	Pip	O
13-67	4-Me	2	Mor	O
13-68	4-Me	2	NHMe	S
13-69	4-Me	2	NMe ₂	S
13-70	6-Me	2	NHMe	O
13-71	6-Me	2	NMe ₂	O
13-72	6-Me	2	Pip	O
13-73	6-Me	2	Mor	O
13-74	6-Me 7-Cl	2	Pip	O
13-75	7-Et	2	Pip	O
13-76	7-Et	2	Mor	O
13-77	4-Et	2	Pip	O
13-78	4-Et	2	Mor	O
13-79	4-Et	2	Pip	S
13-80	4-Et	2	Mor	S
13-81	6-Et	2	Pip	O

13-82	6-Et	2	Mor	O
13-83	6-Et 7-Cl	2	Mor	O
13-84	7-OMe	2	NHMe	O
13-85	7-OMe	2	NMe ₂	O
13-86	7-OMe	2	Pip	O
13-87	7-OMe	2	Mor	O
13-88	7-OMe	2	NHMe	S
13-89	7-OMe	2	NMe ₂	S
13-90	7-OMe	2	Pip	S
13-91	7-OMe	2	Mor	S
13-92	4-OMe	2	NHMe	O
13-93	4-OMe	2	NMe ₂	O
13-94	4-OMe	2	Pip	O
13-95	4-OMe	2	Mor	O
13-96	4-OMe	2	NHMe	S
13-97	4-OMe	2	NMe ₂	S
13-98	4-OMe	2	Pip	S
13-99	4-OMe	2	Mor	S
13-100	6-OMe	2	NHMe	O
13-101	6-OMe	2	NMe ₂	O
13-102	6-OMe	2	Pip	O
13-103	6-OMe	2	Mor	O
13-104	7-OEt	2	Pip	O
13-105	7-OEt	2	Mor	O
13-106	7-OEt	2	Pip	S
13-107	7-OEt	2	Mor	S
13-108	4-OEt	2	Pip	O
13-109	4-OEt	2	Mor	O
13-110	4-OEt	2	Pip	S
13-111	4-OEt	2	Mor	S

13-112	6-OEt	2	Pip	O
13-113	6-OEt	2	Mor	O
13-114	7-NO ₂	2	NHMe	O
13-115	7-NO ₂	2	NMe ₂	O
13-116	7-NO ₂	2	Pip	O
13-117	7-NO ₂	2	Mor	O
13-118	7-NO ₂	2	NHMe	S
13-119	7-NO ₂	2	NMe ₂	S
13-120	7-NO ₂	2	Pip	S
13-121	7-NO ₂	2	Mor	S
13-122	4-NO ₂	2	NHMe	O
13-123	4-NO ₂	2	NMe ₂	O
13-124	4-NO ₂	2	Pip	O
13-125	4-NO ₂	2	Mor	O
13-126	4-NO ₂	2	NHMe	S
13-127	4-NO ₂	2	NMe ₂	S
13-128	4-NO ₂	2	Pip	S
13-129	4-NO ₂	2	Mor	S
13-130	6-NO ₂	2	NHMe	O
13-131	6-NO ₂	2	NMe ₂	O
13-132	6-NO ₂	2	Pip	O
13-133	6-NO ₂	2	Mor	O
13-134	7-NO ₂ , 6-Cl	2	Pip	O

〔表 14〕



化合物号	(R ¹) _m	n	R ² _b	X
14-1	H	2	NHMe	O
14-2	H	2	NMe ₂	O
14-3	H	2	Pip	O
14-4	H	2	Mor	O
14-5	H	2	NHMe	S
14-6	H	2	NMe ₂	S
14-7	H	2	Pip	S
14-8	H	2	Mor	S
14-9	7-F	2	Pip	O
14-10	7-F	2	Mor	O
14-11	7-F	2	Pip	S
14-12	7-F	2	Mor	S
14-13	4-F	2	NHMe	O
14-14	4-F	2	NMe ₂	O
14-15	4-F	2	Pip	O
14-16	4-F	2	Mor	O
14-17	4-F	2	NHMe	S
14-18	4-F	2	NMe ₂	S
14-19	5-F	2	NHMe	O
14-20	5-F	2	NMe ₂	O
14-21	5-F	2	Pip	O

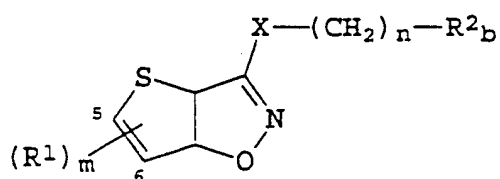
14-22	5-F	2	Mor	O
14-23	7-Cl	2	NHMe	O
14-24	7-Cl	2	NMe ₂	O
14-25	7-Cl	2	Pip	O
14-26	7-Cl	2	Mor	O
14-27	7-Cl	2	NHMe	S
14-28	7-Cl	2	NMe ₂	S
14-29	4-Cl	2	NHMe	O
14-30	4-Cl	2	NMe ₂	O
14-31	4-Cl	2	Pip	O
14-32	4-Cl	2	Mor	O
14-33	4-Cl	2	NHMe	S
14-34	4-Cl	2	NMe ₂	S
14-35	4-Cl	2	Pip	S
14-36	4-Cl	2	Mor	S
14-37	5-Cl	2	NHMe	O
14-38	5-Cl	2	NMe ₂	O
14-39	5-Cl	2	Pip	O
14-40	5-Cl	2	Mor	O
14-41	7-Cl 5-Cl	2	NHMe	O
14-42	7-Cl 5-Cl	2	NMe ₂	O
14-43	7-Cl 5-Cl	2	Pip	O
14-44	7-Br	2	Mor	O
14-45	4-Br	2	NHMe	O
14-46	4-Br	2	NMe ₂	O
14-47	4-Br	2	Pip	O
14-48	4-Br	2	Mor	O
14-49	4-Br	2	NHMe	S
14-50	4-Br	2	NMe ₂	S
14-51	5-Br	2	NHMe	O

14-52	5-Br	2	NMe ₂	O
14-53	5-Br	2	Pip	O
14-54	5-Br	2	Mor	O
14-55	7-Br 5-Cl	2	Pip	O
14-56	7-Me	2	NHMe	O
14-57	7-Me	2	NMe ₂	O
14-58	7-Me	2	Pip	O
14-59	7-Me	2	Mor	O
14-60	7-Me	2	NHMe	S
14-61	7-Me	2	NMe ₂	S
14-62	7-Me	2	Pip	S
14-63	7-Me	2	Mor	S
14-64	4-Me	2	NHMe	O
14-65	4-Me	2	NMe ₂	O
14-66	4-Me	2	Pip	O
14-67	4-Me	2	Mor	O
14-68	4-Me	2	NHMe	S
14-69	4-Me	2	NMe ₂	S
14-70	5-Me	2	NHMe	O
14-71	5-Me	2	NMe ₂	O
14-72	5-Me	2	Pip	O
14-73	5-Me	2	Mor	O
14-74	5-Me 7-Cl	2	Pip	O
14-75	7-Et	2	Pip	O
14-76	7-Et	2	Mor	O
14-77	4-Et	2	Pip	O
14-78	4-Et	2	Mor	O
14-79	4-Et	2	Pip	S
14-80	4-Et	2	Mor	S
14-81	5-Et	2	Pip	O

14-82	5-Et	2	Mor	O
14-83	5-Et 7-Cl	2	Mor	O
14-84	7-OMe	2	NHMe	O
14-85	7-OMe	2	NMe ₂	O
14-86	7-OMe	2	Pip	O
14-87	7-OMe	2	Mor	O
14-88	7-OMe	2	NHMe	S
14-89	7-OMe	2	NMe ₂	S
14-90	7-OMe	2	Pip	S
14-91	7-OMe	2	Mor	S
14-92	4-OMe	2	NHMe	O
14-93	4-OMe	2	NMe ₂	O
14-94	4-OMe	2	Pip	O
14-95	4-OMe	2	Mor	O
14-96	4-OMe	2	NHMe	S
14-97	4-OMe	2	NMe ₂	S
14-98	4-OMe	2	Pip	S
14-99	4-OMe	2	Mor	S
14-100	5-OMe	2	NHMe	O
14-101	5-OMe	2	NMe ₂	O
14-102	5-OMe	2	Pip	O
14-103	5-OMe	2	Mor	O
14-104	7-OEt	2	Pip	O
14-105	7-OEt	2	Mor	O
14-106	7-OEt	2	Pip	S
14-107	7-OEt	2	Mor	S
14-108	4-OEt	2	Pip	O
14-109	4-OEt	2	Mor	O
14-110	4-OEt	2	Pip	S
14-111	4-OEt	2	Mor	S

14-112	5-OEt	2	Pip	O
14-113	5-OEt	2	Mor	O
14-114	7-NO ₂	2	NHMe	O
14-115	7-NO ₂	2	NMe ₂	O
14-116	7-NO ₂	2	Pip	O
14-117	7-NO ₂	2	Mor	O
14-118	7-NO ₂	2	NHMe	S
14-119	7-NO ₂	2	NMe ₂	S
14-120	7-NO ₂	2	Pip	S
14-121	7-NO ₂	2	Mor	S
14-122	4-NO ₂	2	NHMe	O
14-123	4-NO ₂	2	NMe ₂	O
14-124	4-NO ₂	2	Pip	O
14-125	4-NO ₂	2	Mor	O
14-126	4-NO ₂	2	NHMe	S
14-127	4-NO ₂	2	NMe ₂	S
14-128	4-NO ₂	2	Pip	S
14-129	4-NO ₂	2	Mor	S
14-130	5-NO ₂	2	NHMe	O
14-131	5-NO ₂	2	NMe ₂	O
14-132	5-NO ₂	2	Pip	O
14-133	5-NO ₂	2	Mor	O
14-134	7-NO ₂ 5-Cl	2	Pip	O

〔表 15〕



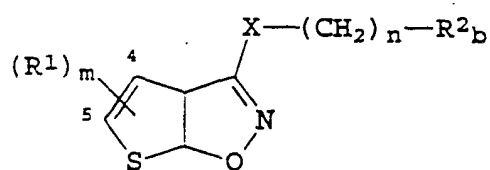
(IIg)

化合物号	$(R^1)_m$	n	R^2_b	X
15-1	H	2	NHMe	O
15-2	H	2	NMe ₂	O
15-3	H	2	Pip	O
15-4	H	2	Mor	O
15-5	H	2	NHMe	S
15-6	H	2	NMe ₂	S
15-7	H	2	Pip	S
15-8	H	2	Mor	S
15-9	5-F	2	NHMe	O
15-10	5-F	2	NMe ₂	O
15-11	5-F	2	Pip	O
15-12	5-F	2	Mor	O
15-13	6-F	2	NHMe	O
15-14	6-F	2	NMe ₂	O
15-15	6-F	2	Pip	O
15-16	6-F	2	Mor	O
15-17	6-F	2	NHMe	S
15-18	6-F	2	NMe ₂	S
15-19	6-F	2	Pip	S
15-20	6-F	2	Mor	S
15-21	5-Cl	2	NHMe	O

15-22	5-Cl	2	NMe ₂	O
15-23	5-Cl	2	Pip	O
15-24	5-Cl	2	Mor	O
15-25	6-Cl	2	NHMe	O
15-26	6-Cl	2	NMe ₂	O
15-27	6-Cl	2	Pip	O
15-28	6-Cl	2	Mor	O
15-29	6-Cl	2	NHMe	S
15-30	6-Cl	2	NMe ₂	S
15-31	6-Cl	2	Pip	S
15-32	6-Cl	2	Mor	S
15-33	5-Br	2	Mor	O
15-34	6-Br	2	NHMe	O
15-35	6-Br	2	NMe ₂	O
15-36	6-Br	2	Pip	O
15-37	6-Br	2	Mor	O
15-38	5-Me	2	NHMe	O
15-39	5-Me	2	NMe ₂	O
15-40	5-Me	2	Pip	O
15-41	5-Me	2	Mor	O
15-42	6-Me	2	NHMe	O
15-43	6-Me	2	NMe ₂	O
15-44	6-Me	2	Pip	O
15-45	6-Me	2	Mor	O
15-46	6-Me	2	NHMe	S
15-47	6-Me	2	NMe ₂	S
15-48	6-Me	2	Pip	S
15-49	6-Me	2	Mor	S
15-50	5-Et	2	Pip	O
15-51	5-Et	2	Mor	O

15-52	6-Et	2	Pip	O
15-53	6-Et	2	Mor	O
15-54	5-MeO	2	NHMe	O
15-55	5-MeO	2	NMe ₂	O
15-56	5-MeO	2	Pip	O
15-57	5-MeO	2	Mor	O
15-58	6-MeO	2	NHMe	O
15-59	6-MeO	2	NMe ₂	O
15-60	6-MeO	2	Pip	O
15-61	6-MeO	2	Mor	O
15-62	6-MeO	2	NHMe	S
15-63	6-MeO	2	NMe ₂	S
15-64	6-MeO	2	Pip	S
15-65	6-MeO	2	Mor	S
15-66	5-EtO	2	Pip	O
15-67	5-EtO	2	Mor	O
15-68	6-EtO	2	Pip	O
15-69	6-EtO	2	Mor	O
15-70	5-NO ₂	2	NHMe	O
15-71	5-NO ₂	2	NMe ₂	O
15-72	5-NO ₂	2	Pip	O
15-73	5-NO ₂	2	Mor	O
15-74	6-NO ₂	2	NHMe	O
15-75	6-NO ₂	2	NMe ₂	O
15-76	6-NO ₂	2	Pip	O
15-77	6-NO ₂	2	Mor	O
15-78	6-NO ₂	2	NHMe	S
15-79	6-NO ₂	2	NMe ₂	S
15-80	6-NO ₂	2	Pip	S
15-81	6-NO ₂	2	Mor	S

〔表 16〕



(IIh)

化合物号	$(R^1)_m$	n	R^2_b	X
16-1	H	2	NHMe	O
16-2	H	2	NMe ₂	O
16-3	H	2	Pip	O
16-4	H	2	Mor	O
16-5	H	2	NHMe	S
16-6	H	2	NMe ₂	S
16-7	H	2	Pip	S
16-8	H	2	Mor	S
16-9	4-F	2	Pip	O
16-10	4-F	2	Mor	O
16-11	4-F	2	Pip	S
16-12	4-F	2	Mor	S
16-13	5-F	2	NHMe	O
16-14	5-F	2	NMe ₂	O
16-15	5-F	2	Pip	O
16-16	5-F	2	Mor	O
16-17	4-Cl	2	NHMe	O
16-18	4-Cl	2	NMe ₂	O
16-19	4-Cl	2	Pip	O
16-20	4-Cl	2	Mor	O

16-21	4-Cl	2	NHMe	S
16-22	4-Cl	2	NMe ₂	S
16-23	4-Cl	2	Pip	S
16-24	4-Cl	2	Mor	S
16-25	5-Cl	2	NHMe	O
16-26	5-Cl	2	NMe ₂	O
16-27	5-Cl	2	Pip	O
16-28	5-Cl	2	Mor	O
16-29	4-Br	2	NHMe	O
16-30	4-Br	2	NMe ₂	O
16-31	4-Br	2	Pip	O
16-32	5-Br	2	Mor	O
16-33	4-Me	2	NHMe	O
16-34	4-Me	2	NMe ₂	O
16-35	4-Me	2	Pip	O
16-36	4-Me	2	Mor	O
16-37	4-Me	2	NHMe	S
16-38	4-Me	2	NMe ₂	S
16-39	4-Me	2	Pip	S
16-40	4-Me	2	Mor	S
16-41	5-Me	2	NHMe	O
16-42	5-Me	2	NMe ₂	O
16-43	5-Me	2	Pip	O
16-44	5-Me	2	Mor	O
16-45	4-Et	2	Pip	O
16-46	4-Et	2	Mor	O
16-47	5-Et	2	Pip	O
16-48	5-Et	2	Mor	O
16-49	4-MeO	2	NHMe	O
16-50	4-MeO	2	NMe ₂	O

5	16-51	4-MeO	2	Pip	O
	16-52	4-MeO	2	Mor	O
	16-53	4-MeO	2	NHMe	S
	16-54	4-MeO	2	NMe ₂	S
	16-55	4-MeO	2	Pip	S
10	16-56	4-MeO	2	Mor	S
	16-57	5-MeO	2	NHMe	O
	16-58	5-MeO	2	NMe ₂	O
	16-59	5-MeO	2	Pip	O
	16-60	5-MeO	2	Mor	O
15	16-61	4-EtO	2	Pip	O
	16-62	4-EtO	2	Mor	O
	16-63	5-EtO	2	Pip	O
	16-64	5-EtO	2	Mor	O
	16-65	4-NO ₂	2	NHMe	O
20	16-66	4-NO ₂	2	NMe ₂	O
	16-67	4-NO ₂	2	Pip	O
	16-68	4-NO ₂	2	Mor	O
	16-69	4-NO ₂	2	NHMe	S
	16-70	4-NO ₂	2	NMe ₂	S
25	16-71	4-NO ₂	2	Pip	S
	16-72	4-NO ₂	2	Mor	S
	16-73	5-NO ₂	2	NHMe	O
	16-74	5-NO ₂	2	NMe ₂	O
	16-75	5-NO ₂	2	Pip	O
	16-76	5-NO ₂	2	Mor	O

可给出下列所述化合物作为 适宜的本发明通式 (I) 异噁唑衍生物
 [式 (Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id) 和 (Ie)]: 1-3, 1-13, 1-15, 1-19,
 30 1-22, 1-25, 1-28, 1-31, 1-38, 1-41, 1-44, 1-47, 1-

- 48, 1-49, 1-50, 1-51, 1-53, 1-56, 1-59, 1-60, 1-62, 1-66, 1-68, 1-69, 1-72, 1-75, 1-76, 1-85, 1-96, 1-97, 1-98, 1-107, 1-119, 1-122, 1-125, 1-126, 1-128, 1-135, 1-142, 1-148, 1-151, 1-160, 1-168, 1-169, 1-170, 1-173, 1-176, 1-185, 1-186, 1-191, 1-193, 1-197, 1-198, 1-199, 1-200, 1-204, 1-207, 1-216, 1-217, 1-218, 1-219, 1-220, 1-221, 1-224, 1-231, 1-240, 1-241, 1-242, 1-243, 1-244, 1-247, 1-263, 1-264, 1-265, 1-266, 1-267, 1-268, 1-269, 1-272, 1-275, 1-277, 1-278, 1-281, 1-283, 1-284, 1-285, 1-286, 1-287, 1-291, 1-292, 1-293, 1-294, 1-310, 1-311, 1-312, 1-328, 1-346, 1-362, 1-363, 1-364, 1-365, 1-381, 1-384, 1-400, 1-401, 1-402, 1-403, 1-404, 1-405, 1-406, 1-414, 1-421, 1-422, 1-423, 1-429, 1-435, 1-438, 1-439, 1-440, 1-441, 1-442, 1-448, 1-457, 1-460, 1-461, 1-462, 1-463, 1-464, 1-465, 1-471, 1-473, 1-474, 1-480, 1-481, 1-482, 1-490, 1-497, 1-498, 1-499, 1-500, 1-501, 1-502, 1-518, 1-519, 1-520, 1-521, 1-528, 1-534, 1-537, 1-550, 1-553, 1-554, 1-555, 1-556, 1-572, 1-573, 1-574, 1-575, 1-576, 1-577, 1-578, 1-579, 1-580, 1-581, 1-582, 1-583, 1-586, 1-594, 1-596, 1-598, 1-618, 2-3, 2-53, 3-2, 3-3, 3-18, 3-19, 3-41, 3-83, 4-2, 4-3, 5-2, 5-3, 6-2 或 6-3
- 15 更优选的是下列序号所示的化合物 1-3、1-13、1-15、1-22、1-28, 1-31, 1-38, 1-44, 1-51, 1-53, 1-59, 1-60, 1-62, 1-68, 1-69, 1-75, 1-76, 1-85, 1-97, 1-98, 1-107, 1-119, 1-126, 1-128, 1-142, 1-148, 1-151, 1-160, 1-169, 1-170, 1-173, 1-176, 1-191, 1-193, 1-197, 1-200, 1-207, 1-224, 1-247, 1-269, 1-275, 1-277, 1-293, 1-294, 1-312, 1-328, 1-346, 1-365, 1-384, 1-405, 1-406, 1-414, 1-422, 1-441, 1-464, 1-473, 1-480, 1-481, 1-482, 1-490, 1-498, 1-502, 1-521, 1-537, 1-556, 1-572, 1-574, 1-580, 1-581, 1-583, 1-586, 1-594, 1-596, 1-598, 1-618, 2-3, 3-2, 3-18, 3-19, 3-41, 3-83 或 4-2
- 20

特别优选的是下列化合物:

- 25 化合物1-3: 3-(2-氨基乙氧基)-1,2-苯并异噻唑,
化合物1-15: 3-(2-氨基乙氧基)-5-氟-1,2-苯并异噻唑,
化合物1-22: 3-(2-氨基乙氧基)-5-氟-4-甲基-1,2-苯并异噻唑,
化合物1-31: 3-(2-氨基乙硫基)-5-氟-1,2-苯并异噻唑,
化合物1-53: 3-(2-氨基乙氧基)-5-氟-1,2-苯并异噻唑,
30 化合物1-59: 3-(2-氨基乙氧基)-5,7-二氟-1,2-苯并异噻唑,
化合物1-62: 3-(2-氨基乙硫基)-5-氟-7-甲基-1,2-苯并异噻唑,
化合物1-69: 3-(2-氨基乙硫基)-5-氟-1,2-苯并异噻唑,

- 化合物1-85: 3-(2-氨基乙氧基)-6-氯-1,2-苯并异噻唑,
化合物1-97: 3-(2-氨基乙氧基)-7-氯-1,2-苯并异噻唑,
化合物1-119: 3-(2-氨基乙氧基)-5-溴-1,2-苯并异噻唑,
化合物1-142: 3-(2-氨基乙氧基)-5-甲基-1,2-苯并异噻唑,
5 化合物1-151: 3-(2-氨基乙硫基)-5-甲基-1,2-苯并异噻唑,
化合物1-160: 3-(2-氨基乙氧基)-6-甲基-1,2-苯并异噻唑,
化合物1-169: 3-(2-氨基乙氧基)-7-甲基-1,2-苯并异噻唑,
化合物1-193: 3-(2-氨基乙氧基)-5-甲氧基-1,2-苯并异噻唑,
化合物1-197: 3-(2-氨基乙硫基)-5-甲氧基-1,2-苯并异噻唑,
10 化合物1-224: 3-(2-氨基乙氧基)-5-二氟甲氧基-1,2-苯并异噻唑,
化合物1-269: 3-(2-氨基乙氧基)-5-氟-4-甲硫基-1,2-苯并异噻唑,
化合物1-422: 3-(2-氨基乙氧基)-5-甲氧羰基-1,2-苯并异噻唑,
化合物1-521: 3-(2-氨基乙氧基)-5-硝基-1,2-苯并异噻唑,
化合物1-537: 3-(2-氨基乙硫基)-5-硝基-1,2-苯并异噻唑,
15 化合物1-572: 3-(2-氨基乙氧基)-4-氰基-1,2-苯并异噻唑, 或
化合物3-2: 3-(2-氨基乙氧基)吡啶并[3,2-d]异噻唑。

可给出下列所述化合物作为适宜的作为本发明单胺氧化酶抑制剂活性成分的本发明通式(II)所示异噻唑衍生物[式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)]:

- 20 1-3, 1-13, 1-15, 1-19, 1-22, 1-25, 1-28, 1-31, 1-38, 1-41, 1-44, 1-47,
1-48, 1-49, 1-50, 1-51, 1-53, 1-56, 1-59, 1-60, 1-62, 1-66, 1-68, 1-69, 1-72, 1-75, 1-76,
1-85, 1-96, 1-97, 1-98, 1-107, 1-119, 1-122, 1-125, 1-126, 1-128, 1-135, 1-142, 1-148,
1-151, 1-160, 1-168, 1-169, 1-170, 1-173, 1-176, 1-185, 1-186, 1-191, 1-193, 1-197, 1-
198, 1-199, 1-200, 1-204, 1-207, 1-216, 1-217, 1-218, 1-219, 1-220, 1-221, 1-224, 1-
25 231, 1-240, 1-241, 1-242, 1-243, 1-244, 1-247, 1-263, 1-264, 1-265, 1-266, 1-267, 1-
268, 1-269, 1-272, 1-275, 1-277, 1-278, 1-281, 1-283, 1-284, 1-285, 1-286, 1-287, 1-
291, 1-292, 1-293, 1-294, 1-310, 1-311, 1-312, 1-328, 1-346, 1-362, 1-363, 1-364, 1-
365, 1-381, 1-384, 1-400, 1-401, 1-402, 1-403, 1-404, 1-405, 1-406, 1-414, 1-421, 1-
422, 1-423, 1-429, 1-435, 1-438, 1-439, 1-440, 1-441, 1-442, 1-448, 1-457, 1-460, 1-
30 461, 1-462, 1-463, 1-464, 1-465, 1-471, 1-473, 1-474, 1-480, 1-481, 1-482, 1-490, 1-
497, 1-498, 1-499, 1-500, 1-501, 1-502, 1-518, 1-519, 1-520, 1-521, 1-528, 1-534, 1-

537, 1-550, 1-553, 1-554, 1-555, 1-556, 1-572, 1-573, 1-574, 1-575, 1-576, 1-577, 1-578, 1-579, 1-580, 1-581, 1-582, 1-583, 1-586, 1-594, 1-596, 1-598, 1-618, 2-3, 2-53, 3-2, 3-3, 3-18, 3-19, 4-2, 4-3, 5-2, 5-3, 6-2, 6-3, 9-1, 9-2, 9-5, 9-6, 10-1, 10-2, 10-5, 10-6, 11-1, 11-2, 11-5, 11-6, 12-1, 12-2, 12-5, 12-6, 13-1, 13-2, 13-5, 13-6, 14-1, 14-2, 14-5, 14-6, 15-1, 15-2, 15-5, 15-6, 16-1, 16-2, 16-5 或 16-6.

更优选的是下列序号所示化合物1-3, 1-13, 1-15, 1-22, 1-28, 1-31, 1-44, 1-51, 1-53, 1-59, 1-60, 1-62, 1-68, 1-69, 1-75, 1-76, 1-85, 1-97, 1-98, 1-107, 1-119, 1-126, 1-128, 1-142, 1-148, 1-151, 1-160, 1-169, 1-170, 1-173, 1-176, 1-191, 1-193, 1-197, 1-200, 1-207, 1-224, 1-247, 1-269, 1-275, 1-277, 1-293, 1-294, 1-312, 1-328, 1-346, 1-365, 1-384, 1-405, 1-406, 1-414, 1-422, 1-441, 1-464, 1-473, 1-480, 1-481, 1-482, 1-490, 1-498, 1-502, 1-521, 1-537, 1-556, 1-572, 1-574, 1-580, 1-581, 1-583, 1-586, 1-594, 1-596, 1-598, 1-618, 2-3, 3-2, 3-18, 3-19, 3-41, 3-83 或 4-2。

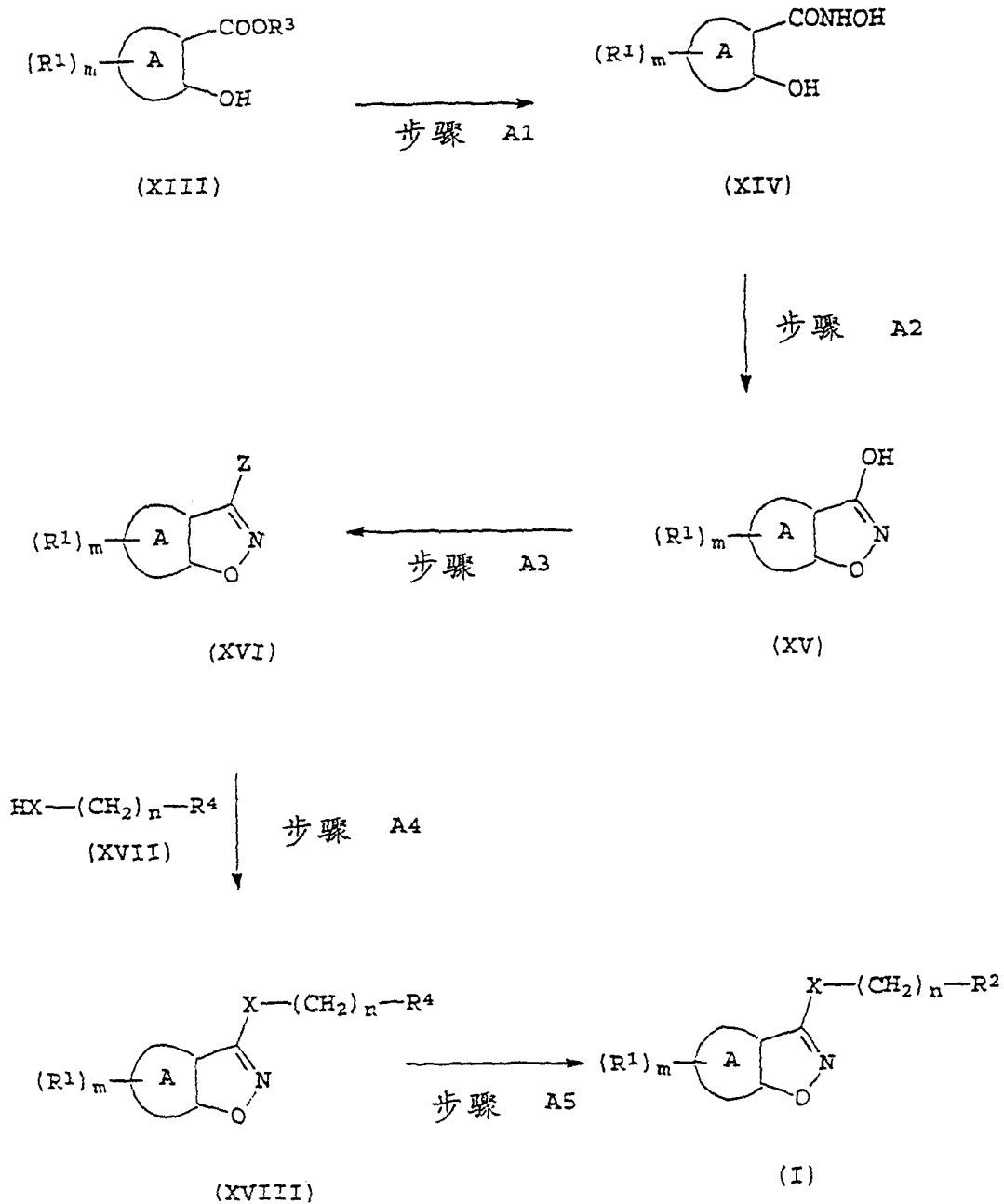
15 特别优选的是下列化合物:

- 化合物1-3: 3-(2-氨基乙氧基)-1,2-苯并异噻唑,
化合物1-15: 3-(2-氨基乙氧基)-5-氟-1,2-苯并异噻唑,
化合物1-22: 3-(2-氨基乙氧基)-5-氟-4-甲基-1,2-苯并异噻唑,
化合物1-31: 3-(2-氨基乙硫基)-5-氟-1,2-苯并异噻唑,
20 化合物1-53: 3-(2-氨基乙氧基)-5-氟-1,2-苯并异噻唑,
化合物1-59: 3-(2-氨基乙氧基)-5,7-二氟-1,2-苯并异噻唑,
化合物1-62: 3-(2-氨基乙硫基)-5-氟-7-甲基-1,2-苯并异噻唑,
化合物1-69: 3-(2-氨基乙硫基)-5-氟-1,2-苯并异噻唑,
化合物1-85: 3-(2-氨基乙氧基)-6-氟-1,2-苯并异噻唑,
25 化合物1-97: 3-(2-氨基乙氧基)-7-氟-1,2-苯并异噻唑,
化合物1-119: 3-(2-氨基乙氧基)-5-溴-1,2-苯并异噻唑,
化合物1-142: 3-(2-氨基乙氧基)-5-甲基-1,2-苯并异噻唑,
化合物1-151: 3-(2-氨基乙硫基)-5-甲基-1,2-苯并异噻唑,
化合物1-160: 3-(2-氨基乙氧基)-6-甲基-1,2-苯并异噻唑,
30 化合物1-169: 3-(2-氨基乙氧基)-7-甲基-1,2-苯并异噻唑,
化合物1-193: 3-(2-氨基乙氧基)-5-甲氧基-1,2-苯并异噻唑,
化合物1-197: 3-(2-氨基乙硫基)-5-甲氧基-1,2-苯并异噻唑,

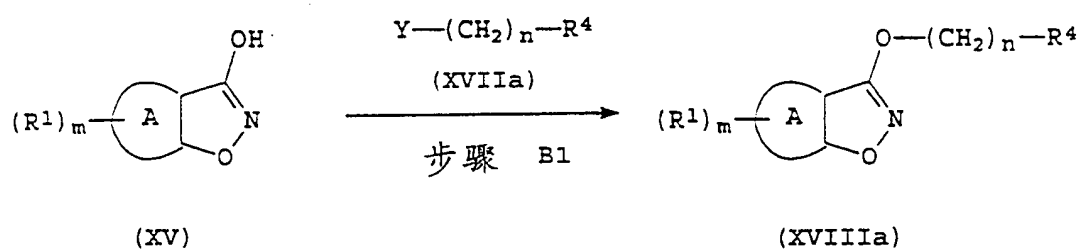
- 化合物1-224: 3-(2-氨基乙氧基)-5-二氟甲氧基-1,2-苯并异噻唑,
化合物1-269: 3-(2-氨基乙氧基)-5-氟-4-甲硫基-1,2-苯并异噻唑,
化合物1-422: 3-(2-氨基乙氧基)-5-甲氧羰基-1,2-苯并异噻唑,
化合物1-521: 3-(2-氨基乙氧基)-5-硝基-1,2-苯并异噻唑,
5 化合物1-537: 3-(2-氨基乙硫基)-5-硝基-1,2-苯并异噻唑,
化合物1-572: 3-(2-氨基乙氧基)-4-氟基-1,2-苯并异噻唑, 或
化合物3-2: 3-(2-氨基乙氧基)吡啶并[3,2-d]异噻唑。

本发明化合物的合成方法如下所示。

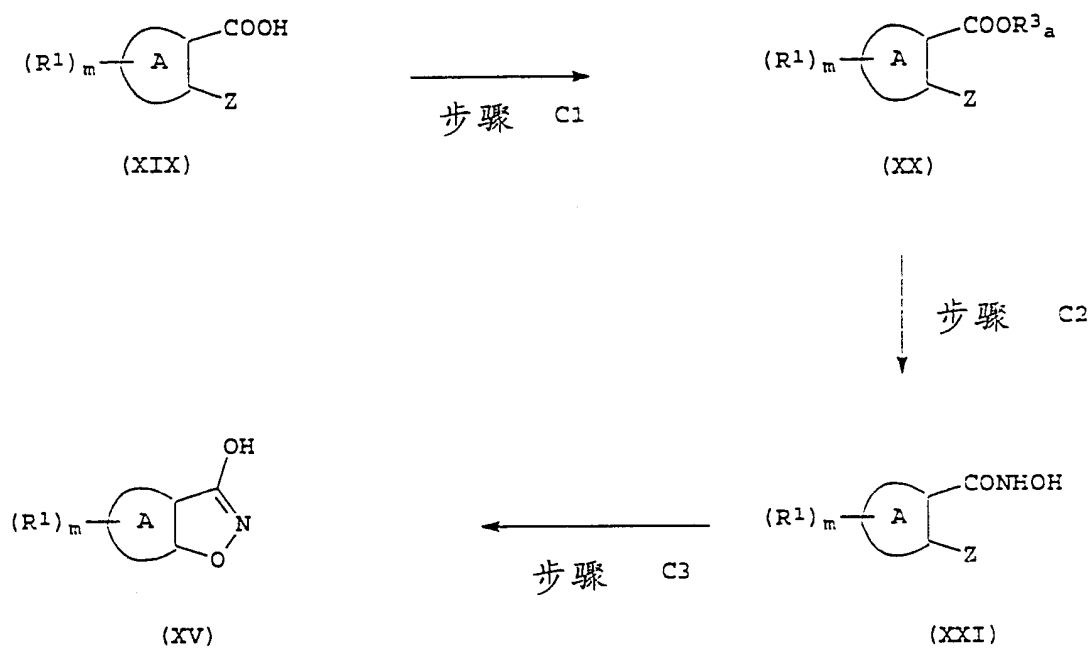
〔方法A〕



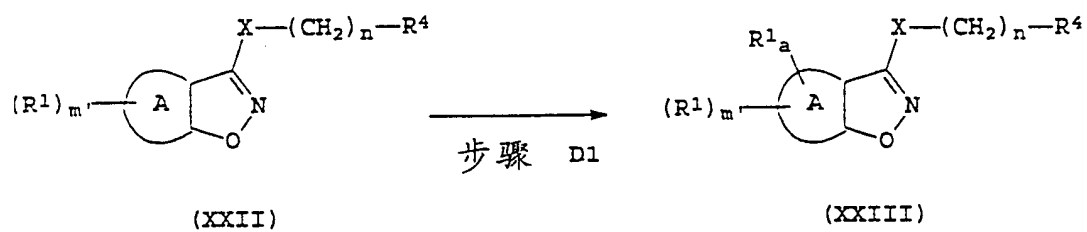
〔方法B〕



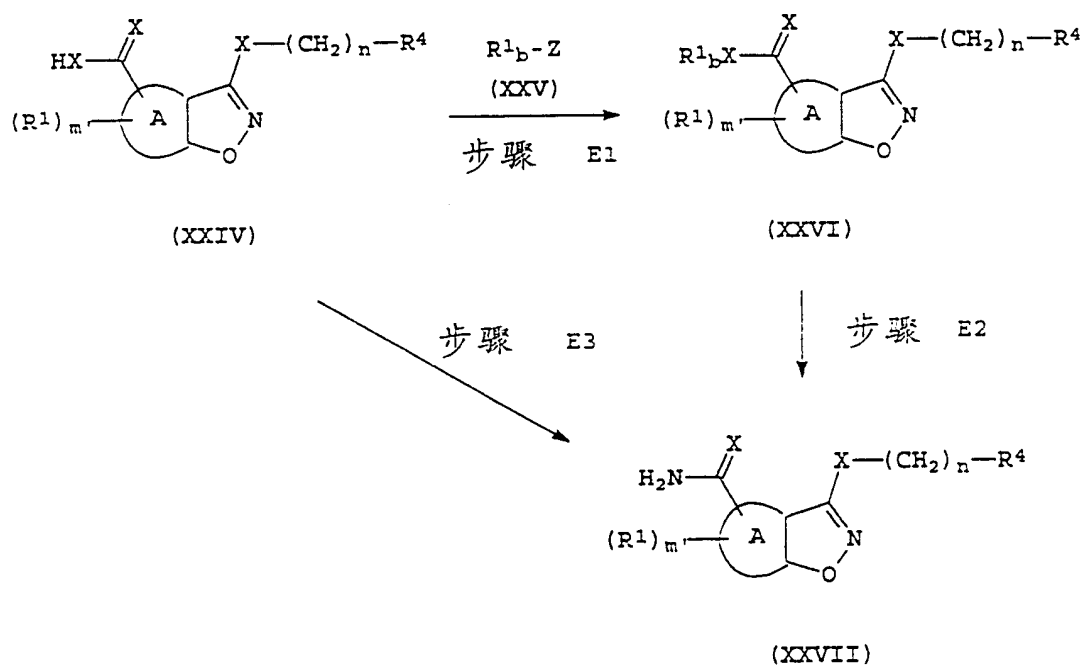
〔方法C〕



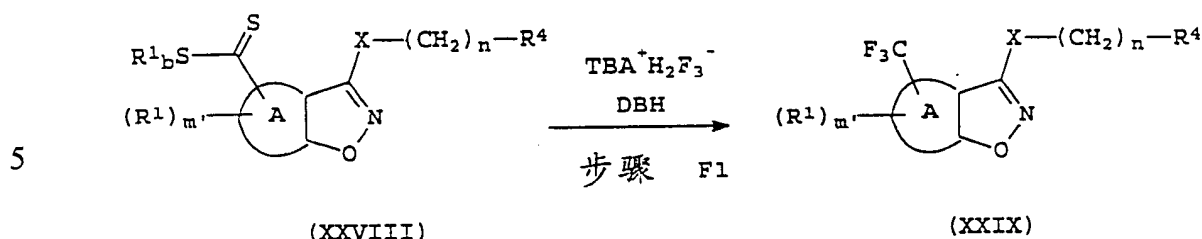
〔方法D〕



〔方法E〕

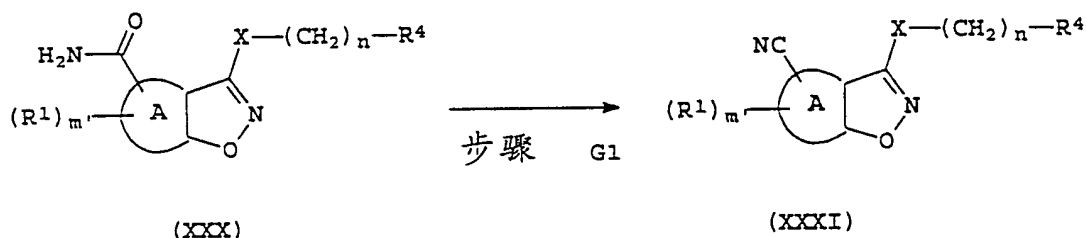


〔方法F〕



〔方法G〕

10



15

上式中, R^1 、 R^2 、 m 、 n 、环A和X如上所述, 当 R^1_a 表示 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_1 - C_6 烷氧羰基、羧基、二硫代羧基或(C_1 - C_6 烷硫基)硫代羧基基团时, R^1_b 表示 C_1 - C_6 烷基, R^3 表示酯残基, R^3_a 表示 C_1 - C_4 烷基, R^4 表示被保护的氨基, Y表示羟基或离去基团, Z表示卤原子以及 m' 表示1或2的整数。

20

R^1_a 中所述 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷硫基基团中的 C_1 - C_6 烷基部分如上所述; R^1_a 可以是例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、2-甲基丁基、新戊基、1-乙基丙基、己基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基、异丁硫基、仲丁硫基、叔丁硫基、戊硫基、异戊硫基、2-甲基丁硫基、新戊硫基、1-乙基丙硫基、己硫基、4-甲基戊硫基、3-甲基戊硫基、2-甲基戊硫基、1-甲基戊硫基、3,3-二甲基丁硫基、2,2-二甲基丁硫基、1,1-二甲基丁硫基、1,2-二甲基丁硫基、1,3-二甲基丁硫基、2,3-二甲基丁硫基、2-乙基丁硫基、甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、异丙氧羰基、丁氧羰基、异丁氧羰基、仲丁氧羰基、叔丁氧羰基、戊氧羰基、己氧羰基

30

基、羧基、二硫代羧基或(甲硫基)硫代羧基基团, 优选C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷硫基、C₁-C₄烷氧羰基、羧基或二硫代羧基基团, 并且更优选甲基、乙基、甲硫基、乙硫基或羧基。

5 R¹_b中所述C₁-C₆烷基如上所述并且可以是例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、2-甲基丁基、新戊基、1-乙基丙基、己基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、1,1-二甲基戊基、1,2-二甲基戊基、1,3-二甲基戊基、2,3-二甲基戊基或2-乙基丁基基团, 优选C₁-C₄烷基基团, 并且更优选甲基或乙基。

10 R³中所述酯残基可以是例如C₁-C₆烷基基团例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基或己基; 或者是取代的C₁-C₄烷基基团(所述取代基可以是卤原子、C₁-C₄烷氧基、卤素-或C₁-C₄烷氧基-取代的C₁-C₄烷氧基基团、C₆-C₁₄芳基或被1-3个选自C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、硝基、卤素和氰基的基团取代的C₆-C₁₄芳基)例如2-
15 氟乙基、2-氯乙基、2-溴乙基、2,2-二溴乙基、2,2,2-三氟乙基、3-氟丙基、4-氯丁基、甲氧基甲基、1,1-二甲基-1-甲氧基甲基、乙氧基甲基、正丙氧基甲基、异丙氧基甲基、正丁氧基甲基、叔丁氧基甲基、1-乙氧基乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、1-(异丙氧基)乙基、3-甲氧基丙基-4-甲氧基丁基、氟甲氧基甲基、2,2,2-三氟乙氧基甲基、二(2-氯乙氧基)甲基、3-氟丙氧基
20 甲基、4-氯丁氧基乙基、二溴甲氧基乙基、2-氯乙氧基丙基、氟甲氧基丁氧基、2-甲氧基乙氧基甲基、乙氧基甲氧基乙基、甲氧基乙氧基丙基、甲氧基乙氧基丁基、苄基、苄基、3-苄基丙基、4-苄基丁基、 α -萘基甲基、 β -萘基甲基、二苄基甲基、三苄基甲基、 α -萘基二苄基甲基、9-蒎基甲基、4-甲基苄基、2,4,6-三甲基苄基、3,4,5-三甲基苄基、4-甲氧基苄基、
25 4-甲氧基苄基二苄基甲基、2-硝基苄基、4-硝基苄基、4-氯苄基、4-溴苄基、4-氟苄基、4-氟基苄基二苄基甲基、二(2-硝基苄基)甲基或胡椒基基团, 优选C₁-C₄烷基、2-氟乙基、2-氯乙基、2-溴乙基、2,2,2-三氟乙基、甲氧基甲基、乙氧基甲基、氟甲氧基甲基、2,2,2-三氟乙氧基甲基、二(2-氯乙氧基)甲基、苄基、苄基、4-甲基苄基、2,4,6-三甲基苄基、4-甲氧基苄基、
30 4-硝基苄基、4-氯苄基或4-氟基苄基基团, 并且更优选甲基、乙基、2,2,2-三氟乙基、甲氧基甲基、乙氧基甲基、氟甲氧基甲基、2,2,2-

三氯乙氧基甲基、苄基、苄乙基、4-甲基苄基、4-甲氧基苄基、4-硝基苄基、4-氯苄基或4-氟基苄基基团。特别优选的是甲基或乙基。

R^3_a 中所述 C_1 - C_4 烷基可以是例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，优选甲基或乙基，并且更优选甲基。

- 5 R^4 中所述被保护的氨基基团的保护基并没有具体限定并且可以是通常用于氨基基团保护的任何基团，可以是例如 C_1 - C_6 链烷酰基如甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、新戊酰基、戊酰基、异戊酰基或己酰基基团；卤素-或 C_1 - C_4 烷氧基-取代的 C_1 - C_4 链烷酰基例如
- 10 氯乙酰基、二氯乙酰基、三氯乙酰基、三氟乙酰基、3-氟丙酰基、4,4-二氯丁酰基、甲氧基乙酰基、丁基乙酰基、乙氧基丙酰基或丙氧基丁酰基基团；不饱和的 C_1 - C_4 链烷酰基例如丙烯酰基、丙炔酰基、异丁烯酰基(methacryloyl)、丁烯酰基或异丁烯酰基(isocrotonoyl)基团；可被卤素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷氧羰基、 C_6 - C_{10} 芳基或硝基取代的
- 15 C_6 - C_{10} 芳基羰基基团例如苯甲酰基、 α -萘甲酰基、 β -萘甲酰基、2-氟苯甲酰基、2-溴苯甲酰基、2,4-二氯苯甲酰基、6-氯- α -萘甲酰基、4-甲苯甲酰基、4-丙基苯甲酰基、4-叔丁基苯甲酰基、2,4,6-三甲基苯甲酰基、6-乙基- α -萘甲酰基、4-甲氧苯甲酰基、4-丙氧基苯甲酰基、4-叔丁氧基苯甲酰基、6-乙氧基- α -萘甲酰基、2-乙氧羰基苯甲酰基、4-叔丁氧羰基苯甲酰基、6-甲氧羰基- α -萘甲酰基、4-苯基苯甲酰基、4-苯基- α -萘甲酰基、6- α -萘基苯甲酰基、4-硝基苯甲酰基、2-硝基苯甲酰基或6-硝基- α -萘甲酰基基团；可被卤素或三 C_1 - C_4 烷基甲硅烷基取代的 C_1 - C_4 烷氧羰基基团例如甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、异丁氧羰基、丁氧羰基、异丁氧羰基、仲丁氧羰基、叔丁氧羰基、氯甲氧羰基、2,2,2-三氯乙氧羰基、2-氟丙氧羰基、2-溴-叔丁氧羰基、2,2-二溴-叔丁氧羰基、三乙基甲硅烷基甲氧羰基、2-三甲基甲硅烷基乙氧羰基、4-三丙基甲硅烷基丁氧羰基或叔丁基二甲基甲硅烷基丙氧羰基基团； C_2 - C_5 链烯氧羰基基团例如乙烯氧羰基、烯丙氧羰基、1,3-丁二烯氧羰基或2-戊烯氧羰基基团；芳基二羰基基团例如邻苯二甲酰基；芳烷基基团例如苄基、苄乙基、3-苯基丙基、4-苯基丁基、 α -萘基甲基、 β -萘基甲基、二苯甲基、三苯甲基、 α -萘基
- 25 二苯基甲基或9-蒽基甲基基团；或者可被甲氧基或硝基取代的 C_7 - C_{15} 芳基烷氧羰基基团例如苄氧羰基、(1-苯基)苄氧羰基、 α -萘基甲氧羰基、 β -萘基甲氧羰基、9-蒽基甲氧羰基、对-甲氧基苄氧羰基或对-硝基苄氧
- 30

羰基基团, 优选C₁-C₄链烷酰基、三氟乙酰基、甲氧基乙酰基、苯甲酰基、 α -萘甲酰基、 β -萘甲酰基、甲氧苯甲酰基、硝基苯甲酰基、C₁-C₄烷氧羰基、甲氧羰基、乙氧羰基、叔丁氧羰基、2,2,2-三氟乙氧羰基、三乙基甲硅烷基甲氧羰基、2-三甲基甲硅烷基乙氧羰基、烯氧羰基、烯丙氧羰基、邻苯二甲酰基、苄基、苄氧羰基或硝基苄氧羰基基团, 并且更优选甲酰基、乙酰基、苯甲酰基、4-甲氧苯甲酰基、4-硝基苯甲酰基、甲氧羰基、乙氧羰基、丁氧羰基、叔丁氧羰基、邻苯二甲酰基、苄基、苄氧羰基或对-硝基苄氧羰基基团。特别优选的是叔丁氧羰基。

Y中所述离去基团并没有具体限制, 只要其通常能够以亲核性残基形式脱除并且可以是例如卤原子如氟、氯、溴或碘原子; C₁-C₄烷磺酰氧基基团例如甲磺酰氧基、乙磺酰氧基、丙磺酰氧基或丁磺酰氧基基团; 卤代C₁-C₄烷磺酰氧基基团例如三氟甲磺酰氧基、2,2,2-三氟乙磺酰氧基、3,3,3-三溴丙磺酰氧基或4,4,4-三氟丁磺酰氧基基团; 或者可含有1-3个C₁-C₄烷基的C₆-C₁₀芳磺酰氧基基团例如苯磺酰氧基、 α -萘磺酰氧基、 β -萘磺酰氧基、对甲苯磺酰氧基、4-叔丁基苯磺酰氧基、2, 4, 6-三甲基苯磺酰氧基或6-乙基- α -萘磺酰氧基基团。优选氯、溴、碘原子; 甲磺酰氧基、乙磺酰氧基、三氟甲磺酰氧基、2,2,2-三氟乙磺酰氧基; 苯磺酰氧基、甲苯磺酰氧基或2, 4, 6-三甲基苯磺酰氧基基团, 并且更优选氯、溴、碘原子; 甲磺酰氧基、三氟甲磺酰氧基、苯磺酰氧基、对甲苯磺酰氧基或2, 4, 6-三甲基苯磺酰氧基。

Z中所述卤原子可以是例如氟、氯、溴或碘原子, 并且优选氟或氯原子。

本发明所述原料化合物(XIII)或(XIX)是公知的化合物或者可按公知方法合成[例如Chem. Abstr., 49, 11594(1955), Tetrahedron, 38, 1457(1982), 日本专利Kokai Hei3-294267, Synth. Commun., 9, 731(1979), J. Org. Chem., 44, 3292(1979)或Chem. Ber., 100, 954(1967)]。

所述通式(XVII)化合物可以是公知化合物或者可按公知方法合成[例如Synthesis, 366(1990), 或J. Med. Chem., 34, 1258(1991)]。

所述其中环A为吡啶基环的通式(XV)化合物可以是公知化合物或者可以按公知方法合成[例如J. Med. Chem., 32, 2116(1989)或J. Chem. Soc. (C), 172(1968)]。

方法A是所述化合物(I)的合成方法。

步骤A1中,在碱存在下,于惰性溶剂中用羧胺处理通式(XIII)化合物以制得通式(XIV)化合物。

所用溶剂并没有具体限定,只要其不干扰所述反应并能溶解一定量的所述原料,其可以是例如脂肪烃如己烷、庚烷、石油醚或石油醚;芳香烃例如苯、甲苯或二甲苯;卤代烃例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、二氯乙烷、氯代苯或二氯代苯;醚例如乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷或二甘醇二甲醚;醇例如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇或异丁醇;酰胺例如甲酰胺、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺或六甲基磷酰胺;亚砷例如二甲亚砷或四氢噻吩砷;水或上述有机溶剂的含水混合物。优选醚类、醇类、酰胺类、亚砷类或这些有机溶剂的含水混合物,并且更优选醇(特别是甲醇或乙醇)或含水醇(特别是含水甲醇或含水乙醇)。

所用的碱可以是例如碱金属碳酸盐如碳酸钠、碳酸钾或碳酸锂;碱金属碳酸氢盐例如碳酸氢钠、碳酸氢钾或碳酸氢锂;碱金属氢化物例如氢化钠、氢化钾或氢化锂;碱金属氢氧化物例如氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化锂;碱金属链烷醇盐例如甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾或甲醇锂;碱金属硫醇盐例如甲硫醇钠或乙硫醇钠;有机胺例如三乙胺、三丁基胺、二异丙基乙基胺、N-甲基吗啉、吡啶、4-(N,N-二甲氨基)吡啶、N,N-二甲苯胺、N,N-二乙基苯胺、1,5-二氮杂双环[4,3,0]壬-5-烯、1,4-二氮杂双环[2,2,2]辛烷(DABCO)或1,8-二氮杂双环[5,4,0]十一-7-烯(DBU);烷基锂例如甲基锂、乙基锂或丁基锂;烷基氯化锂例如二异丙基氯化锂或二环己基氯化锂。优选碱金属碳酸盐、碱金属氢氧化物或碱金属链烷醇盐,并且更优选碱金属氢氧化物(特别是氢氧化钠或氢氧化钾)。

所述反应温度可以根据所述原料和试剂而变化,但通常在-10~100℃范围内并优选在0~50℃范围内。

所述反应时间可以根据所述原料、试剂或反应温度而变化,但通常在10分钟至10小时范围内并优选在30分钟至5小时范围内。

反应完成后,按常规方法由所述反应混合物中分离出此步骤的目的化合物。例如反应完成后,蒸发除去溶剂,向所述残余物中加入水以使水层酸化,并过滤沉淀出的化合物。或者向所述反应混合物中加入水并加入疏水性溶剂(例如苯、乙醚、乙酸乙酯)以萃取所述目的化合物。所述有机层用水洗涤,无水硫酸镁干燥并将溶剂蒸发,得到所述目的化合物。

如果需要, 可用常规方法例如重结晶、再沉淀、色谱法将所得目的化合物进行纯化或者通过加入酸将其转变成盐。

步骤A2中, 所述通式(XV)化合物可根据Chem.Ber.,100,954(1967)中所述的反应按照下述方法由通式(XIV)制得。

- 5 (1)在惰性溶剂中, 与亚硫酸氯、光气或它们的等同物(例如双光气)进行反应, 然后
- (2)在惰性溶剂中与碱反应。

步骤(1)和(2)中所用溶剂并没有具体限定, 只要它们不干扰反应并能溶解一定量的所述原料。它们可以是例如脂肪烃如己烷、庚烷、石油英
10 或石油醚; 芳香烃例如苯、甲苯或二甲苯; 卤代烃例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、二氯乙烷、氯代苯或二氯代苯; 醚例如乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷或二甘醇二甲醚; 或亚砷例如二甲亚砷或四氢噻吩砷。优选卤代烃类(特别是二氯甲烷、氯仿、四氯化碳或二氯乙烷)或醚类(特别是乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃或二噁烷), 并且更
15 优选醚类(特别是乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃或二噁烷)。

步骤(2)中所用的碱可以是例如碱金属碳酸盐如碳酸钠、碳酸钾或碳酸锂; 碱金属碳酸氢盐例如碳酸氢钠、碳酸氢钾或碳酸氢锂; 碱金属氢化物例如氢化锂、氢化钠或氢化钾; 碱金属氢氧化物例如氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化锂; 碱金属链烷醇盐例如甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾或
20 甲醇锂; 碱金属硫醇盐例如甲硫醇钠或乙硫醇钠; 有机胺例如三乙胺、三丁基胺、二异丙基乙基胺、N-甲基吗啉、吡啶、4-(N,N-二甲氨基)吡啶、N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺、1,5-二氮杂双环[4,3,0]壬-5-烯、1,4-二氮杂双环[2,2,2]辛烷(DABCO)或1,8-二氮杂双环[5,4,0]十一-7-烯(DBU); 烷基锂例如甲基锂或丁基锂; 或烷基氨基化锂例如二异丙基氨基化锂
25 或二环己基氨基化锂。优选有机胺, 并且更优选三乙胺、三丁基胺、二异丙基乙基胺、吡啶、1,5-二氮杂双环[4,3,0]壬-5-烯、1,4-二氮杂双环[2,2,2]辛烷(DABCO)或1,8-二氮杂双环[5,4,0]十一-7-烯(DBU)。特别优选的是三乙胺。

所述步骤(1)和(2)的反应温度可以根据所述原料或试剂而变化, 但通常
30 常在-10~100℃范围内并优选在0~50℃范围内。

所述步骤(1)和(2)的反应时间可以根据所述原料、试剂或反应温度而变化, 但通常在10分钟至10小时范围内并优选在15分钟至5小时范围内。

反应完成后,按常规方法由所述反应混合物中分离出此步骤的目的化合物。例如通过蒸除溶剂,向所述反应混合物中加入水,使水层酸化,过滤沉淀出的产物;或者通过加入疏水性溶剂(例如苯、乙醚、乙酸乙酯),用水洗涤萃取液,将其用无水硫酸镁干燥并蒸除溶剂,分离出所述目的化合物。如果需要,可经重结晶、再沉淀或色谱法将所得目的化合物进行纯化。

步骤A3中,在有或者没有碱存在下(优选在碱存在下),于惰性溶剂中或者不用溶剂下,将所述化合物(XV)与卤化剂进行反应,合成所述化合物(XVI)。

10 所述卤化剂可以是例如磷酰氯、三溴氧化磷、三碘氧化磷或五氯化磷,并且优选磷酰氯、五氯化磷或它们的混合物。

所用溶剂并没有具体限定,只要它们不干扰反应并能溶解一定量的所述原料,它们可以是例如脂肪烃如己烷、庚烷、石油醚或石油醚;芳香烃例如苯、甲苯或二甲苯;卤代烃例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、二氯乙烷、氯代苯或二氯代苯;醚例如乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷或二甘醇二甲醚;或亚砷例如二甲亚砷或四氢噻吩砷,优选卤代烃类(特别是二氯甲烷)或醚类(特别是四氢呋喃或二噁烷),并且更优选醚类(特别是乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃或二噁烷)。

所用的碱可以是例如碱金属碳酸盐如碳酸钠、碳酸钾或碳酸锂;碱金属碳酸氢盐例如碳酸氢钠、碳酸氢钾或碳酸氢锂;碱金属氢化物例如氢化锂、氢化钠或氢化钾;碱金属氢氧化物例如氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化锂;或有机胺例如三乙胺、三丁基胺、二异丙基乙基胺、N-甲基吗啉、吡啶、4-(N,N-二甲氨基)吡啶、N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺、1,5-二氮杂双环[4,3,0]壬-5-烯、1,4-二氮杂双环[2,2,2]辛烷(DABCO)或1,8-二氮杂双环[5,4,0]十一-7-烯(DBU),优选碱金属碳酸盐或有机胺,并且更优选有机胺(特别是三乙胺或吡啶)。

所述反应温度可以根据所述原料或试剂而变化,但通常在0~150℃范围内并优选在10~100℃范围内。

30 所述反应时间可以根据所述原料、试剂或反应温度而变化,但通常在30分钟至10小时范围内并优选在1至5小时范围内。

反应完成后,按常规方法由所述反应混合物中分离出此步骤的目的化合物。例如通过蒸除溶剂,向所述反应混合物中加入水,随后加入疏

水性溶剂(例如苯、乙醚、乙酸乙酯),以萃取所述化合物,有机层用水洗涤,用无水硫酸镁干燥并蒸除溶剂,分离出所述目的化合物。如果需要,可经重结晶、再沉淀或色谱法将所得目的化合物进行纯化。

步骤4中,在碱存在下,于惰性溶剂中,将所述化合物(XVI)与所述
5 通式(XVII)化合物进行反应,合成所述化合物(XVIII)。

所用溶剂并没有具体限定,只要它们不干扰反应并能溶解一定量的所述原料,它们可以是例如脂肪烃如己烷、庚烷、石油醚或石油醚;芳香烃例如苯、甲苯或二甲苯;卤代烃例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、二氯乙烷、氯代苯或二氯代苯;醚例如乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃、
10 二噁烷、二甲氧基乙烷或二甘醇二甲醚;或酰胺例如甲酰胺、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺或六甲基磷酰胺;或亚砷例如二甲亚砷或四氢噻吩砷。优选醚、酰胺或亚砷,并且更优选醚(特别是乙醚、四氢呋喃或二噁烷)或酰胺(特别是二甲基甲酰胺)。

所用的碱可以是例如碱金属碳酸盐如碳酸钠、碳酸钾或碳酸锂;碱
15 金属碳酸氢盐例如碳酸氢钠、碳酸氢钾或碳酸氢锂;碱金属氢化物例如氢化锂、氢化钠或氢化钾;碱金属氢氧化物例如氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化锂;或有机胺例如三乙胺、三丁基胺、二异丙基乙基胺、N-甲基吗啉、吡啶、4-(N,N-二甲氨基)吡啶、N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺、1,5-二氮杂双环[4,3,0]壬-5-烯、1,4-二氮杂双环[2,2,2]辛烷(DABCO)或1,8-
20 二氮杂双环[5,4,0]十一-7-烯(DBU);烷基锂例如甲基锂、乙基锂或丁基锂;烷基氯化锂例如二异丙基氯化锂或二环己基氯化锂,优选碱金属碳酸盐、碱金属氢化物或有机胺,并且更优选碱金属碳酸盐(特别是碳酸钠或碳酸钾)或碱金属氢化物(特别是氢化钠)。

为了加速反应,可加入冠醚例如二苯并-18-冠-6。

25 所述反应温度可以根据所述原料或试剂而变化,但通常在-10~150℃范围内并优选在0~80℃范围内。

所述反应时间可以根据所述原料、试剂或反应温度而变化,但通常在30分钟至30小时范围内并优选在1至10小时范围内。

反应完成后,按常规方法由所述反应混合物中分离出此步骤的目的
30 化合物。例如通过适当地中和所述反应混合物,如果存在,滤除不溶物,蒸发除去溶剂,向所述反应混合物中加入水,随后加入疏水性溶剂(例如苯、乙醚、乙酸乙酯),以萃取所述化合物,有机层用水洗涤,用无水硫

酸镁干燥并蒸除溶剂，分离出所述目的化合物。如果需要，可经重结晶、再沉淀或色谱法将所得目的化合物进行纯化。

步骤A5中，脱除所述氨基保护基，制得所述化合物(I)。

5 氨基保护基的脱除可以根据所述保护基的类型而变化，可用如下所述的普通有机合成化学中公知的方法进行。

当所述氨基保护基是C₁-C₆链烷酰基基团(优选甲酰基或乙酰基); C₆-C₁₀芳基羰基基团(优选苯甲酰基); 可被卤素或三C₁-C₄烷基甲硅烷基取代的C₁-C₄烷氧羰基基团(优选甲氧羰基、乙氧羰基、叔丁氧羰基、2-三甲基甲硅烷基乙氧羰基、2-溴-叔丁氧羰基或2,2-二溴-叔丁氧羰基); 可被甲氧基或硝基取代的C₂-C₅链烯氧羰基基团(优选乙烯氧羰基)或可被甲氧基或硝基取代的C₇-C₁₅芳基烷氧羰基基团(优选苄氧羰基、(1-苯基)苄氧羰基、9-蒎基甲氧羰基、对-甲氧基苄氧羰基或对-硝基苄氧羰基)中的任何一个基团时，其可以通过在惰性溶剂或含水溶剂中用酸处理脱除。此时，可以盐的形式得到所述目的产物。

15 所用的酸可以是例如盐酸、硫酸、磷酸、氢溴酸或三氟乙酸并且优选盐酸、硫酸、氢溴酸或三氟乙酸中的任何一种酸。

所用溶剂并没有具体限定，只要它们不干扰反应并能溶解一定量的所述原料，它们可以是例如脂肪烃如己烷、庚烷、石油醚或石油醚；芳香烃例如苯、甲苯或二甲苯；卤代烃例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、二氯乙烷、氯代苯或二氯代苯；醚例如乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷或二甘醇二甲醚；或酯例如乙酸甲酯或乙酸乙酯；醇例如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇或丁醇；酰胺例如甲酰胺、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺或六甲基磷酰胺；亚砷例如二甲亚砷或四氢噻吩砷；脂肪酸例如甲酸或乙酸；或者水或上述溶剂的含水混合物，优选卤代烃、醚、醇、脂肪酸；水或上述溶剂的含水混合物，并且更优选卤代烃(特别是二氯甲烷)、醚(特别是四氢呋喃或二噁烷)、脂肪酸(特别是乙酸)，水或上述溶剂的含水混合物。

所述反应温度可以根据所述原料、溶剂或所用的酸而变化，但通常在-10~150℃范围内并优选在0~60℃范围内。

30 所述反应时间可以根据所述原料、溶剂或所用的酸而变化，但通常在5分钟至20小时范围内并优选在10分钟至5小时范围内。

反应完成后,按常规方法由所述反应混合物中分离出此步骤的目的化合物。例如通过过滤所述反应混合物中沉淀出的所述目的产物,或者通过适当地中和所述反应混合物,蒸发除去溶剂,向所述反应混合物中加入水,随后加入疏水性溶剂(例如苯、乙醚、乙酸乙酯),以萃取所述化合物,有机层用水洗涤,用无水硫酸镁干燥并蒸除溶剂,分离出所述目的化合物。如果需要,可经重结晶、再沉淀或色谱法将所得目的化合物进行纯化。

当所述氨基保护基是链烷酰基、芳基羰基、烷氧羰基、链烯氧羰基、芳基二羰基、芳烷基或芳基烷氧羰基基团时,其可以通过在惰性溶剂或含水溶剂中用碱处理脱除。

所用的碱可以是例如碱金属碳酸盐如碳酸钠、碳酸钾或碳酸锂;碱金属碳酸氢盐例如碳酸氢钠、碳酸氢钾或碳酸氢锂;碱金属氢化物例如氢化锂、氢化钠或氢化钾;碱金属氢氧化物例如氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化锂;碱金属链烷醇盐例如甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾或甲醇锂;碱金属硫醇盐例如甲硫醇钠或乙硫醇钠,更优选碱金属碳酸盐(特别是碳酸钠或碳酸钾)、碱金属氢氧化物(特别是氢氧化钠或氢氧化钾)、碱金属链烷醇盐(特别是甲醇钠、乙醇钠或叔丁醇钾)或有机胺(特别是胍或甲胺)。

所用溶剂并没有具体限定,只要它们不干扰反应并能溶解一定量的所述原料,它们可以是例如脂肪烃如己烷、庚烷、石油醚或石油醚;芳香烃例如苯、甲苯或二甲苯;卤代烃例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、二氯乙烷、氯代苯或二氯代苯;醚例如乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷或二甘醇二甲醚;醇例如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇或丁醇;酰胺例如二甲基乙酰胺或六甲基磷酰胺;亚砷例如二甲亚砷或四氢噻吩砷;或上述溶剂的含水混合物,优选卤代烃、醚、醇或上述溶剂的含水混合物,并且更优选醚(特别是四氢呋喃或二噁烷)、醇(特别是甲醇或乙醇)或上述溶剂的含水混合物。

所述反应温度可以根据所述原料、溶剂或所用的碱而变化,但通常在-10~150℃范围内并优选在0~50℃范围内。

所述反应时间可以根据所述原料、溶剂或所用的碱而变化,但通常在30分钟至20小时范围内并优选在1至5小时范围内。

反应完成后,按常规方法由所述反应混合物中分离出此步骤的目的化合物。例如通过由反应混合物中过滤沉淀出的所述产物,或者通过蒸发除去溶剂,加入水使水层呈碱性以滤出沉淀的产物,或者加入疏水性溶剂(例如苯、乙醚、乙酸乙酯),以萃取所述化合物,含有目的产物的有机层用水洗涤,用无水硫酸镁干燥并蒸除溶剂,得到所述目的化合物。如果需要,可经重结晶、再沉淀或色谱法将所得目的化合物进行纯化。

当所述氨基保护基是叔丁氧羰基基团时,其也可以通过在惰性溶剂中用甲硅烷基化合物或路易斯酸处理脱除。

所用甲硅烷基化合物可以是例如三甲基甲硅烷基氯化物、三甲基甲硅烷基碘化物或三甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯,而所用路易斯酸可以是氯化铝。

所用溶剂并没有具体限定,只要它们不干扰反应并能溶解一定量的所述原料,它们可以是例如卤代烃例如二氯甲烷、氯仿或四氯化碳;醚例如乙醚、四氢呋喃或二噁烷;或腈例如乙腈,优选卤代烃(特别是二氯甲烷或氯仿)或腈(特别是乙腈)。

所述反应温度可以根据所述原料、试剂或溶剂而变化,但通常在-20~100℃范围内并优选在0~50℃范围内。

所述反应时间可以根据所述原料、试剂、溶剂或所述反应温度而变化,但通常在10分钟至10小时范围内并优选在30分钟至3小时范围内。

反应完成后,按常规方法由所述反应混合物中分离出此步骤的目的化合物。例如通过蒸发除去溶剂,向反应混合物中加入水使水层呈碱性并滤出沉淀的产物,或者加入疏水性溶剂(例如苯、乙醚、乙酸乙酯),以萃取所述化合物,含有目的产物的有机层用水洗涤,用无水硫酸镁干燥并蒸除溶剂,分离出所述目的化合物。如果需要,可经重结晶、再沉淀或色谱法将所得目的化合物进行纯化。

在所述氨基保护基是烯丙氧羰基的情况下,其可以用经钨和三苯基膦或四羰基镍催化氢化脱除芳烷基基团相似的反应条件包括溶剂、反应温度和时间等条件脱除。

在所述氨基保护基是芳烷基或C₇-C₁₁芳基烷氧羰基基团的情况下,其可以通过在惰性溶剂中用还原剂处理(优选在催化剂存在下进行催化氢化)或者用氧化剂容易地脱除。

在所述催化氢化以脱除所述保护基的反应中所用的溶剂不没有具体限定，只要它们不参加反应并且可以是例如脂肪烃如己烷或环己烷；芳香烃例如甲苯、苯或二甲苯；醚例如乙醚、四氢呋喃或二噁烷；酯例如乙酸乙酯或乙酸丙酯；醇例如甲醇、乙醇或异丙醇；脂肪酸例如甲酸和乙酸；或这些有机溶剂的含水混合物。优选脂肪烃、芳香烃、醚、酯、醇、脂肪酸或这些溶剂的含水混合物，并且更优选醇(特别是甲醇或乙醇)、脂肪酸(特别是甲酸或乙酸)或这些溶剂的含水混合物。

所用催化剂并没有具体限定，只要是催化氢化中通常使用的并且可以是例如钌-碳、阮内镍、铑-氧化铝或钌-硫酸钡。优选钌-碳或阮内镍。

所述氢气的压力并没有具体限定，但通常在1~10个大气压范围内并优选是1个大气压。

所述反应温度可以根据所述原料、溶剂或所用的催化剂而变化，但通常在0~100℃范围内并优选在10~50℃范围内。

所述反应时间可以根据所述原料、溶剂、所用的催化剂或所述反应温度而变化，但通常在15分钟至10小时范围内并优选在30分钟至3小时范围内。

反应完成后，按常规方法由所述反应混合物中分离出此步骤的目的化合物。例如通过滤除催化剂后蒸发除去溶剂，加入水，使水层呈碱性并滤出沉淀的产物，或者通过加入疏水性溶剂(例如苯、乙醚、乙酸乙酯)，以萃取所述化合物，含有所述目的产物的有机层用水洗涤，用无水硫酸镁干燥并蒸除溶剂，分离出所述目的化合物。如果需要，可经重结晶、再沉淀或色谱法将所得目的化合物进行纯化。

在所述脱除所述保护基的氧化反应中所用的溶剂并没有具体限定，只要它们不参加反应并且可以是例如酮如丙酮；卤代烃例如二氯甲烷、氯仿或四氯化碳；腈例如乙腈；醚例如乙醚、四氢呋喃或二噁烷；酰胺例如二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺或六甲基磷酰胺；亚砷例如二甲亚砷；或者这些有机溶剂的含水混合物。优选酮类、卤代烃类、腈类、醚类、酰胺类、亚砷类或这些溶剂的含水混合物中的任何一种，并且更优选酮类(特别是丙酮)、卤代烃类(特别是二氯甲烷)、腈类(特别是乙腈)、酰胺类(特别是六甲基磷酰胺)、亚砷类(特别是二甲亚砷)或这些溶剂的含水混合物。

所用氧化剂可以是例如过硫酸钾、过硫酸钠、硝酸铈铵(CAN)或2,3-二氯-5,6-二氯基对苯醌(DDQ), 并优选硝酸铈铵(CAN)或2,3-二氯-5,6-二氯基对苯醌(DDQ)。

所述反应温度可以根据所述原料、溶剂或所用的氧化剂而变化, 但通常在0~150℃范围内并优选在10~50℃范围内。

所述反应时间可以根据所述化合物、溶剂或所用的氧化剂而变化, 但通常在15分钟至24小时范围内并优选在30分钟至5小时范围内。

反应完成后, 按常规方法由所述反应混合物中分离出此步骤的目的化合物。例如通过滤除氧化剂后蒸发除去溶剂, 加入水使水层呈碱性并滤出沉淀的产物, 或者通过加入疏水性溶剂(例如苯、乙醚、乙酸乙酯), 以萃取所述化合物, 含有所述目的产物的有机层用水洗涤, 用无水硫酸镁干燥并蒸除溶剂, 分离出所述目的化合物。如果需要, 可经重结晶、再沉淀或色谱法将所得目的化合物进行纯化。

方法B是方法A中中间体化合物(XVIII)中的其中X为氧的所述化合物(XVIIIa)的合成方法。

步骤B1中, 通过将所述化合物(XV)与通式(XVIIa)的化合物进行反应制备所述化合物(XVIIIa)。

当Y是羟基时, 所述反应根据Bull.Chem.Soc.Jap.,40,2380(1967)中所述Mitsunobu反应进行, 即在膦-化合物和偶氮-化合物存在下, 于惰性溶剂中, 将所述化合物(XV)与相应的化合物(XVIIa)进行脱氢缩合。

所用溶剂并没有具体限定, 只要它们不干扰反应并能溶解一定量的所述原料, 它们可以是例如脂肪烃如己烷、庚烷、石油醚或石油醚; 芳香烃例如苯、甲苯或二甲苯; 卤代烃例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、二氯乙烷、氯代苯或二氯代苯; 醚例如乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷或二甘醇二甲醚。优选脂肪烃、芳香烃或醚, 并且更优选醚(特别是乙醚或四氢呋喃)。

所用膦-化合物可以是例如三C₁-C₆烷基膦例如三甲基膦、三乙基膦、三丙基膦、三丁基膦、三戊基膦或三己基膦; 三C₆-C₁₀芳基膦例如三苯基膦、三苄基膦或三萘基膦; 或者具有C₁-C₄烷基取代基的三C₆-C₁₀芳基膦例如甲苯基二苯基膦、三甲苯基膦、三苄基膦、三丁苯基膦或三-6-乙基-2-萘基膦。优选三C₁-C₆烷基膦(特别是三甲基膦、三乙基膦、三

丙基膦或三丁基膦)或三C₆-C₁₀芳基膦(特别是三苯基膦、三茚基膦或三萘基膦),并且更优选三C₆-C₁₀芳基膦(特别是三苯基膦)。

所用偶氮-化合物可以是例如偶氮二甲酸二C₁-C₄烷基酯如偶氮二甲酸二甲酯、偶氮二甲酸二乙酯、偶氮二甲酸二丙酯或偶氮二甲酸二丁酯并优选偶氮二甲酸二甲酯或偶氮二甲酸二乙酯。

所述反应温度可以根据所述原料或试剂而变化,但通常在-10~100℃范围内并优选在0~50℃范围内。

所述反应时间可以根据所述原料、试剂或反应温度而变化,但通常在15分钟至48小时范围内并优选在30分钟至24小时范围内。

10 反应完成后,按常规方法由所述反应混合物中分离出此步骤的目的化合物。例如通过滤除可能存在的不溶物并蒸发除去溶剂,或者通过在除去溶剂后向残余物中加入水,加入疏水性溶剂(例如苯、乙醚、乙酸乙酯),以萃取所述化合物,用水洗涤,用无水硫酸镁干燥并蒸除溶剂,得到所述目的化合物。如果需要,可经重结晶、再沉淀或色谱法将所得目的化合物进行纯化。

15 当Y是离去基团时,通过在碱存在下,于惰性溶剂中,将化合物(XV)与相应的化合物(XVIIa)进行反应制备所述化合物(XVIIIa)。

所用溶剂并没有具体限定,只要其不干扰所述反应并能溶解一定量的所述原料。它们可以是例如脂肪烃如己烷、庚烷、石油醚或石油醚;芳香烃例如苯、甲苯或二甲苯;卤代烃例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、二氯乙烷、氯代苯或二氯代苯;醚例如乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷或二甘醇二甲醚;酰胺例如甲酰胺、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺或六甲基磷酰胺;或亚砷例如二甲亚砷或四氢噻吩砷。优选酰胺或亚砷,并且更优选酰胺(特别是二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺或六甲基磷酰胺)。

25 所用的碱可以是例如碱金属碳酸盐如碳酸钠、碳酸钾或碳酸锂;碱金属碳酸氢盐例如碳酸氢钠、碳酸氢钾或碳酸氢锂;碱金属氢化物例如氢化锂、氢化钠或氢化钾;碱金属氢氧化物例如氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化锂;碱金属链烷醇盐例如甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾或甲醇锂;30 碱金属硫醇盐例如甲硫醇钠或乙硫醇钠;有机胺例如三乙胺、三丁基胺、二异丙基乙基胺、N-甲基吗啉、吡啶、4-(N,N-二甲氨基)吡啶、N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺、1,5-二氮杂双环[4,3,0]壬-5-烯、1,4-二氮杂双

环[2,2,2]辛烷(DABCO)或1,8-二氮杂双环[5,4,0]十一-7-烯(DBU); 烷基锂例如甲基锂、乙基锂或丁基锂; 烷基氯化锂例如二异丙基氯化锂或二环己基氯化锂。优选碱金属碳酸盐、碱金属氢化物或碱金属氢氧化物, 并且更优选碱金属氢化物(特别是氯化钠)。

5 为了加速反应, 可以加入冠醚例如二苯并-18-冠-6。

所述反应温度可以根据所述原料和试剂而变化, 但通常在 $-10 \sim 100^{\circ}\text{C}$ 范围内并优选在 $0 \sim 50^{\circ}\text{C}$ 范围内。

所述反应时间可以根据所述原料、试剂或反应温度而变化, 但通常在30分钟至20小时范围内并优选在1至5小时范围内。

10 反应完成后, 按常规方法由所述反应混合物中分离出此步骤的目的化合物。例如适当地中和所述反应混合物, 如果存在, 滤除不溶物, 蒸发除去溶剂, 向所述残余物中加入水, 加入疏水性溶剂(例如苯、乙醚、乙酸乙酯)以萃取所述化合物, 含有所述目的化合物的有机层用水洗涤, 用无水硫酸镁干燥并蒸除溶剂, 分离出所述目的化合物。如果需要, 可
15 经重结晶、再沉淀或色谱法将所得目的化合物进行纯化。

方法C是另一种合成所述化合物(XV)的方法, 化合物(XV)是方法A中的中间体或者方法B中的原料。

步骤C1中, 通过将通式(XIX)的化合物与重氮 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷烃反应制备通式(XX)的化合物。

20 重氮 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷烃可以是重氮甲烷、重氮乙烷、重氮丙烷或重氮丁烷中的任何一种并优选重氮甲烷。

所用溶剂并没有具体限定, 只要其不干扰所述反应并能溶解一定量的所述原料。它们可以是例如脂肪烃如己烷、庚烷、石油醚或石油醚; 芳香烃例如苯、甲苯或二甲苯; 卤代烃例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、
25 二氯乙烷、氯代苯或二氯代苯; 醚例如乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷或二甘醇二甲醚; 酯例如乙酸甲酯或乙酸乙酯; 或者上述溶剂的混合物。优选卤代烃、醚、酯或上述溶剂的混合物, 并且更优选醚(特别是乙醚)、酯(特别是乙酸乙酯)或上述溶剂的混合物。

30 所述反应温度可以根据所述原料和试剂而变化, 但通常在 $-10 \sim 100^{\circ}\text{C}$ 范围内并优选在 $10 \sim 50^{\circ}\text{C}$ 范围内。

所述反应时间可以根据所述原料、试剂或反应温度而变化, 但通常在10分钟至10小时范围内并优选在15分钟至3小时范围内。

反应完成后,按常规方法由所述反应混合物中分离出此步骤的目的化合物。例如通过蒸发除去溶剂分离出所述目的化合物。如果需要,可经重结晶、再沉淀或色谱法将所得目的化合物进行纯化。

步骤C2中,通过在碱存在下,于惰性溶剂中,将所述化合物(XX)与
5 羟胺反应制备通式(XXI)的化合物。

所述溶剂和碱如步骤A1中所述。

所述反应温度可以根据所述原料和试剂而变化,但通常在-10~100℃范围内并优选在10~50℃范围内。

所述反应时间可以根据所述原料、试剂或反应温度而变化,但通常
10 在10分钟至10小时范围内并优选在30分钟至5小时范围内。

反应完成后,按常规方法由所述反应混合物中分离出此步骤的目的化合物。例如通过蒸发除去溶剂,向残余物中加入水使水层呈酸性并过滤沉淀的产物,或者通过向所述反应混合物中加入水,使水层呈酸性,加入疏水性溶剂(例如苯、乙醚、乙酸乙酯),以萃取所述目的化合物,用
15 水洗涤萃取的有机层,用无水硫酸镁干燥并蒸除溶剂,分离出所述目的化合物。如果需要,可经重结晶、再沉淀或色谱法将所得目的化合物进行纯化。

步骤C3中,通过将所述化合物(XXI)与碱在惰性溶剂中反应制备所述化合物(XV)。

所用溶剂并没有具体限定,只要其不干扰所述反应并能溶解一定量的所述原料。它们可以是例如脂肪烃如己烷、庚烷、石油醚或石油醚;芳香烃例如苯、甲苯或二甲苯;卤代烃例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、二氯乙烷、氯代苯或二氯代苯;或醚例如乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷或二甘醇二甲醚;酰胺例如甲酰胺、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺或六甲基磷酰胺;亚砷例如二甲亚砷或四氢噻吩砷;
25 或者水。优选酰胺、亚砷或水,并且更优选水。

所用的碱可以是例如碱金属碳酸盐如碳酸钠、碳酸钾或碳酸锂;碱金属碳酸氢盐例如碳酸氢钠、碳酸氢钾或碳酸氢锂;碱金属氢化物例如氢化锂、氢化钠或氢化钾;碱金属氢氧化物例如氢氧化钠、氢氧化钾或
30 氢氧化锂;有机胺例如三乙胺、三丁基胺、二异丙基乙基胺、N-甲基吗啉、吡啶、4-(N,N-二甲氨基)吡啶、N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺、1,5-二氮杂双环[4,3,0]壬-5-烯、1,4-二氮杂双环[2,2,2]辛烷(DABCO)或1,8-

二氮杂双环[5,4,0]十一-7-烯(DBU); 烷基锂例如甲基锂、乙基锂或丁基锂; 或烷基氯化锂例如二异丙基氯化锂或二环己基氯化锂。优选碱金属碳酸盐、碱金属碳酸氢盐或碱金属氢氧化物, 并且更优选碱金属氢氧化物(特别是氢氧化钠或氢氧化钾)。

- 5 所述反应温度可以根据所述原料和试剂而变化, 但通常在0~150℃范围内并优选在10~100℃范围内。

所述反应时间可以根据所述原料、试剂或反应温度而变化, 但通常在10分钟至10小时范围内并优选在15分钟至5小时范围内。

- 10 反应完成后, 按常规方法由所述反应混合物中分离出此步骤的目的化合物。例如通过使所述反应混合物呈酸性并过滤沉淀出的产物或者使所述反应混合物呈酸性, 加入疏水性溶剂(例如苯、乙醚、乙酸乙酯)以萃取所述化合物, 含有所述目的化合物的有机层用水洗涤, 用无水硫酸镁干燥并蒸除溶剂, 分离出所述目的化合物。如果需要, 可经重结晶、再沉淀或色谱法将所得目的化合物进行纯化。

- 15 方法D是其中方法A中中间体化合物(XVIII)的环A上的取代基含有 R^1_a 的所述化合物(XXIII)的合成方法。

- 步骤D1中, 通过在碱存在下, 于惰性溶剂中, 将所述化合物(XXII)与卤代 C_1 - C_6 烷烃、二氧化碳、二硫化碳、二 C_1 - C_6 烷基二硫化物、碳酸二 C_1 - C_6 烷基酯、S-(三氟甲基)二苯并噻吩翁三氟甲磺酸盐或S-(三氟甲
20 基)-3,7-二硝基二苯并噻吩翁三氟甲磺酸盐(优选卤代 C_1 - C_6 烷烃或二氧化碳)反应制备所述化合物(XXIII)。

卤代 C_1 - C_6 烷烃可以是例如氯甲烷、溴甲烷、碘甲烷、氯乙烷、碘乙烷、溴丙烷、碘丁烷、碘戊烷或碘己烷。优选溴甲烷或碘甲烷, 并且更优选碘甲烷。

- 25 二 C_1 - C_6 烷基二硫化物可以是例如二甲基二硫化物、二乙基二硫化物、二丙基二硫化物、二丁基二硫化物、二戊基二硫化物或二己基二硫化物, 并且优选二甲基二硫化物或二乙基二硫化物。

- 碳酸二 C_1 - C_6 烷基酯可以是例如碳酸二甲酯、碳酸二乙酯、碳酸二丙酯、碳酸二异丙基酯、碳酸二丁酯、碳酸二仲丁基酯、碳酸二叔丁基酯、
30 碳酸二戊酯或碳酸二己酯, 并且优选碳酸二甲酯或碳酸二乙酯。

所用溶剂并没有具体限定, 只要其不干扰所述反应并能溶解一定量的所述原料。它们可以是例如脂肪烃如己烷、庚烷、石油醚或石油醚;

芳香烃例如苯、甲苯或二甲苯；卤代烃例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、二氯乙烷、氯代苯或二氯代苯；醚例如乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷或二甘醇二甲醚；二胺例如N, N, N', N'-四亚甲基二胺；酰胺例如甲酰胺、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、六甲基磷酰胺或六甲基磷酰胺；或亚砷例如二甲亚砷或四氢噻吩砷。优选醚、酰胺或亚砷，并且更优选醚(特别是四氢呋喃)。

所用的碱可以是例如碱金属氢化物例如氢化锂、氢化钠或氢化钾；烷基锂例如甲基锂、乙基锂、丁基锂或仲丁基锂；或烷基氯化锂例如二异丙基氯化锂、二环己基氯化锂、二(三甲基甲硅烷基)氯化锂、二(三甲基甲硅烷基)氯化钾或二(三甲基甲硅烷基)氯化钠。优选烷基锂(特别是丁基锂)或烷基氯化锂(特别是二异丙基氯化锂)。

所述反应温度可以根据所述原料和试剂而变化，但通常在-100 ~ 30℃范围内并优选在-70 ~ 0℃范围内。

所述反应时间可以根据所述原料、试剂或反应温度而变化，但通常在5分钟至10小时范围内并优选在10分钟至5小时范围内。

反应完成后，按常规方法由所述反应混合物中分离出此步骤的目的化合物。例如通过蒸发除去溶剂，或者通过蒸发除去溶剂，向所述残余物中加入水，加入疏水性溶剂(例如苯、乙醚、乙酸乙酯)以萃取所述化合物，萃取的有机层用水洗涤，用无水硫酸镁干燥并蒸除溶剂，分离出所述目的化合物。如果需要，可经重结晶、再沉淀或色谱法将所得目的化合物进行纯化。

当此步骤中所述目的化合物用于下一步骤时，则所述反应完成后无需进行分离或纯化。

方法E是其中方法A中中间体化合物(XVIII)的环A上的取代基含有氨基甲酰基的所述化合物(XXVII)以及方法F中用作原料的所述化合物((XXVIII))的合成方法。

步骤E1中，通过在碱存在下，于惰性溶剂中，将所述化合物(XXIV)与通式(XXV)化合物反应制备所述化合物(XXVI)。当化合物(XXVI)中X是硫原子时，其是方法F中的原料化合物(XXVIII)。

所用溶剂并没有具体限定，只要其不干扰所述反应并能溶解一定量的所述原料。它们可以是例如脂肪烃如己烷、庚烷、石油醚或石油醚；芳香烃例如苯、甲苯或二甲苯；卤代烃例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、

- 二氯乙烷、氯代苯或二氯代苯；醚例如乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷或二甘醇二甲醚；二胺例如N,N,N',N'-四亚甲基二胺；酰胺例如甲酰胺、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、六甲基磷酰胺或六甲基磷酰胺；或亚砷例如二甲亚砷或四氢噻吩砷。优选酰胺或亚砷，并且更优选酰胺(特别是二甲基甲酰胺)。

- 所用的碱可以是例如碱金属碳酸盐如碳酸钠、碳酸钾或碳酸锂；碱金属碳酸氢盐例如碳酸氢钠、碳酸氢钾或碳酸氢锂；碱金属氢化物例如氢化锂、氢化钠或氢化钾；碱金属氢氧化物例如氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化锂；有机胺例如三乙胺、三丁基胺、二异丙基乙基胺、N-甲基吗啉、吡啶、4-(N,N-二甲氨基)吡啶、N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺、1,5-二氮杂双环[4,3,0]壬-5-烯、1,4-二氮杂双环[2,2,2]辛烷(DABCO)或1,8-二氮杂双环[5,4,0]十一-7-烯(DBU)；烷基锂例如甲基锂、乙基锂或丁基锂；或烷基氨基化锂例如二异丙基氨基化锂或二环己基氨基化锂。优选碱金属碳酸盐、碱金属碳酸氢盐或碱金属氢氧化物，并且更优选碱金属碳酸盐(特别是碳酸钠、碳酸钾或碳酸锂)。

所述反应温度可以根据所述原料和试剂而变化，但通常在-10~100℃范围内并优选在0~50℃范围内。

所述反应时间可以根据所述原料、试剂或反应温度而变化，但通常在30分钟至30小时范围内并优选在1至20小时范围内。

- 反应完成后，按常规方法由所述反应混合物中分离出此步骤的目的化合物。例如通过蒸发除去溶剂，或者通过蒸发除去溶剂，向所述残余物中加入水，加入疏水性溶剂(例如苯、乙醚、乙酸乙酯)以萃取所述化合物，萃取的有机层用水洗涤，用无水硫酸镁干燥并蒸除溶剂，分离出所述目的化合物。如果需要，可经重结晶、再沉淀或色谱法将所得目的化合物进行纯化。

步骤E2中，通过在惰性溶剂中，将所述化合物(XXVI)与氨气或浓氨水溶液反应制备所述化合物(XXVII)。当化合物(XXVII)中X是硫原子时，则所述化合物(XVIII)中的环A上的取代基含有氨基甲酰基基团。

- 所用溶剂并没有具体限定，只要其不干扰所述反应并能溶解一定量的所述原料。它们可以是例如脂肪烃如己烷、庚烷、石油醚或石油醚；芳香烃例如苯、甲苯或二甲苯；卤代烃例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、二氯乙烷、氯代苯或二氯代苯；或醚例如乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃、

二噁烷、二甲氧基乙烷或二甘醇二甲醚；醇例如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇或异丁醇；二胺例如N, N, N', N'-四亚甲基二胺；酰胺例如甲酰胺、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺或六甲基磷酰胺；或亚砷例如二甲亚砷或四氢噻吩砷。优选醚或醇，并且更优选醇(特别是甲醇或乙醇)。

- 5 所述反应温度可以根据所述原料和试剂而变化，但通常在-10 ~ 100℃范围内并优选在0 ~ 50℃范围内。

所述反应时间可以根据所述原料、试剂或反应温度而变化，但通常在1至30小时范围内并优选在3至20小时范围内。

- 10 反应完成后，按常规方法由所述反应混合物中分离出此步骤的目的化合物。例如通过蒸发除去溶剂，或者通过蒸发除去溶剂，向所述残余物中加入水，加入疏水性溶剂(例如苯、乙醚、乙酸乙酯)以萃取所述化合物，萃取的有机层用水洗涤，用无水硫酸镁干燥并蒸除溶剂，分离出所述目的化合物。如果需要，可经重结晶、再沉淀或色谱法将所得目的化合物进行纯化。

- 15 步骤E3中，还可通过将所述化合物(XXIV)与氨在惰性溶剂中缩合制备所述化合物(XXVII)并且可以在例如叠氮化物法、活性酯法、混合酸酐法或缩合法(优选混合酸酐法)等的常规肽合成方法条件下进行。

- 20 在上述叠氮化物法中，在-10 ~ 100℃(优选0 ~ 50℃)温度下，于惰性溶剂(例如酰胺如甲酰胺、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺或六甲基磷酰胺，优选二甲基甲酰胺)中，用胼处理所述化合物(XXIV)。通过与亚硝酸盐(酯)反应，然后用氨处理，将所合成的氨基酸胼转变成叠氮化物。

所用亚硝酸盐(酯)化合物可以是例如碱金属亚硝酸盐如亚硝酸钠或亚硝酸烷基酯例如亚硝酸异戊酯。

- 25 所述反应优选是在惰性溶剂中进行，所述惰性溶剂可以是酰胺例如甲酰胺、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺或六甲基磷酰胺；亚砷例如二甲亚砷或四氢噻吩砷；或吡咯烷酮例如N-甲基吡咯烷酮，优选酰胺(特别是二甲基甲酰胺)。

另外，此方法中的第2步(形成叠氮化物的反应和与氨的反应)可以按一锅法进行。

- 30 所述反应温度可以根据所述原料或试剂而变化，但形成叠氮化物的反应通常是在-70 ~ 50℃(优选-50 ~ 0℃)范围内进行，而与氨的反应是在-70 ~ 50℃(优选-10 ~ 10℃)范围内进行。

所述反应时间可以根据所述原料、试剂或反应时间而变化,但形成叠氮化物的反应通常是在5分钟至3小时(优选10分钟至1小时)范围内进行,而与氨的反应是在5小时以上并优选在10小时至5天范围内进行。

反应完成后,按常规方法由所述反应混合物中分离出此步骤的目的化合物。例如通过蒸发除去溶剂,或者通过蒸发除去溶剂,向所述残余物中加入水,加入疏水性溶剂(例如苯、乙醚、乙酸乙酯)以萃取所述化合物,萃取的有机层用水洗涤,用无水硫酸镁干燥并蒸除溶剂,分离出所述目的化合物。如果需要,可经重结晶、再沉淀或色谱法将所得目的化合物进行纯化。

10 所述活性酯法是通过在惰性溶剂中用酯形成试剂处理所述化合物(XXIV)并在惰性溶剂中用氨处理所合成的活性酯来完成。

两步反应中所用的溶剂并没有具体限定,只要其不干扰所述反应并能溶解一定量的所述原料。它们可以是例如卤代烃例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、二氯乙烷、氯代苯或二氯代苯;醚例如乙醚、二异丙基醚、15 四氢呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷或二甘醇二甲醚;酰胺例如甲酰胺、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺或六甲基磷酰胺;或腈例如乙腈。优选醚(特别四氢呋喃)或酰胺(特别是二甲基甲酰胺)。

所用活性酯形成试剂可以是例如N-羟基化合物如N-羟基琥珀酰亚胺、1-羟基苯并三唑或N-羟基-5-降冰片烯-2,3-二甲酰亚胺(dicarboximide) 20 或二硫化物例如二吡啶基二硫化物。所述活性酯化反应优选是在缩合剂例如二环己基碳化二亚胺、羰基二咪唑或三苯基膦的存在下进行。

所述反应温度可以根据所述原料或试剂而变化,但所述活性酯化反应通常是在-70~150℃(优选-10~100℃)范围内进行,而与氨的反应是在-20~100℃(优选0~50℃)范围内进行。

25 所述反应时间可以根据所述原料、试剂或反应时间而变化,但所述两步反应通常是在30分钟至80小时(优选1至48小时)范围内进行。

反应完成后,按常规方法由所述反应混合物中分离出此步骤的目的化合物。例如通过蒸发除去溶剂,或者通过蒸发除去溶剂,向所述残余物中加入水,加入疏水性溶剂(例如苯、乙醚、乙酸乙酯)以萃取所述化合物,萃取的有机层用水洗涤,用无水硫酸镁干燥并蒸除溶剂,分离出所述目的化合物。如果需要,可经重结晶、再沉淀或色谱法将所得目的化合物进行纯化。

30

所述混合酸酐法是通过在碱存在下,于惰性溶剂中用混合酸酐处理所述化合物(XXIV)并在惰性溶剂中用氨处理所产生的混合酸酐来完成。

合成混合酸酐的反应中所用溶剂并没有具体限定,只要其不干扰所述反应并能溶解一定量的所述原料。它们可以是例如卤代烃例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、二氯乙烷、氯代苯或二氯代苯;醚例如乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷或二甘醇二甲醚;或酰胺例如甲酰胺、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺或六甲基磷酰胺,并且优选醚(特别是四氢呋喃)。

所述混合酸酐形成试剂可以是例如C₁-C₄-烷基卤代碳酸酯如乙基氯碳酸酯或异丁基氯碳酸酯;C₁-C₅链烷酰卤例如新戊酰氯;或C₁-C₄烷基氰基磷酸酯或C₆-C₁₄芳基氰基磷酸酯例如二乙基氰基磷酸酯或二苯基氰基磷酸酯。优选C₁-C₄烷基卤代碳酸酯(特别是异丁基氯碳酸酯)。

所用的碱可以是例如碱金属碳酸盐如碳酸钠、碳酸钾或碳酸锂;或有机胺例如三乙胺、三丁基胺、二异丙基乙基胺、N-甲基吗啉、吡啶、4-(N,N-二甲氨基)吡啶、N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺、1,5-二氮杂双环[4,3,0]壬-5-烯、1,4-二氮杂双环[2,2,2]辛烷(DABCO)或1,8-二氮杂双环[5,4,0]十一-7-烯(DBU),并且优选有机胺(特别是三乙胺)。

所述制备混合酸酐反应的反应温度可以根据所述原料或试剂而变化,但通常在-50~100℃(优选-10~50℃)范围内。

所述制备混合酸酐反应的反应时间可以根据所述原料、试剂或反应温度而变化,但通常在5分钟至20小时(优选10分钟至10小时)范围内。

所述混合酸酐与氨反应中所用的溶剂并没有具体限定,只要其不干扰所述反应并能溶解一定量的所述原料。它们可以是例如醚例如乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷或二甘醇二甲醚;或酰胺例如甲酰胺、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺或六甲基磷酰胺,并且优选醚(特别是四氢呋喃)。

所述混合酸酐与氨反应的反应温度可以根据所述原料或试剂而变化,但通常在-30~100℃(优选0~80℃)范围内。

所述混合酸酐与氨反应的反应时间可以根据所述原料、试剂或反应时间而变化,但通常在5分钟至24小时(优选10分钟至5小时)范围内。

反应完成后,按常规方法由所述反应混合物中分离出此步骤的目的化合物。例如通过蒸发除去溶剂,或者通过蒸发除去溶剂,向所述残余

物中加入水, 加入疏水性溶剂(例如苯、乙醚、乙酸乙酯)以萃取所述化合物, 萃取的有机层用水洗涤, 用无水硫酸镁干燥并蒸除溶剂, 分离出所述目的化合物。如果需要, 可经重结晶、再沉淀或色谱法将所得目的化合物进行纯化。

- 5 所述缩合反应通过在缩合剂存在下, 于惰性溶剂中, 用氨直接处理所述化合物(XXIV)来完成。

所用缩合剂可以是例如二环己基碳化二亚胺、羰基二咪唑或1-甲基-2-氯吡啶翁碘化物-三乙胺, 并且优选二环己基碳化二亚胺。

此反应可以在上述合成活性酯的相似的反应条件下进行。

- 10 反应完成后, 按常规方法由所述反应混合物中分离出此步骤的目的化合物。例如通过蒸发除去溶剂, 或者通过蒸发除去溶剂, 向所述残余物中加入水, 加入疏水性溶剂(例如苯、乙醚、乙酸乙酯)以萃取所述化合物, 萃取的有机层用水洗涤, 用无水硫酸镁干燥并蒸除溶剂, 分离出所述目的化合物。如果需要, 可经重结晶、再沉淀或色谱法将所得目的化合物进行纯化。
- 15

方法F是另一种合成其中在方法A中中间体化合物(XVIII)环A上含有作为取代基的三氟甲基基团的所述化合物(XXIX)的方法。

- 步骤F1中, 根据Chemistry Letters, 827(1992)所述方法, 通过在惰性溶剂中将所述化合物(XXVIII)与三氟二氢四丁基铵($\text{TBA}^+\text{H}_2\text{F}_3^-$)和1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(DBH)反应合成所述化合物(XXIX)。
- 20

- 所用溶剂并没有具体限定, 只要其不干扰所述反应并能溶解一定量的所述原料。它们可以是例如卤代烃例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、二氯乙烷、氯代苯或二氯代苯; 或醚例如乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷或二甘醇二甲醚, 并且优选卤代烃(特别是二氯甲烷)。
- 25

所述反应温度可以根据所述原料或试剂而变化, 但通常在 $-30 \sim 100^\circ\text{C}$ 范围内并优选在 $0 \sim 50^\circ\text{C}$ 范围内。

所述反应时间可以根据所述原料、试剂或反应温度而变化, 但通常在10分钟至5小时范围内并优选在30分钟至3小时范围内。

- 30 反应完成后, 按常规方法由所述反应混合物中分离出此步骤的目的化合物。例如通过蒸发除去溶剂, 向所述反应混合物中加入水, 加入疏水性溶剂(例如苯、乙醚、乙酸乙酯)以萃取所述化合物, 萃取液用水洗涤,

用无水硫酸镁干燥并蒸除溶剂，分离出所述目的化合物。如果需要，可经重结晶、再沉淀或色谱法将所得目的化合物进行纯化。

方法G是另一种合成其中在方法A中中间体化合物(XVIII)环A上含有作为取代基的氟基基团的所述化合物(XXXI)的方法。

- 5 步骤G1中，通过于惰性溶剂中将所述化合物(XXX)与脱水剂反应制备所述化合物(XXXI)。

所用溶剂并没有具体限定，只要其不干扰所述反应并能溶解一定量的所述原料。它们可以是例如脂肪烃如己烷、庚烷、石油醚或石油醚；芳香烃例如苯、甲苯或二甲苯；卤代烃例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、二氯乙烷、氯代苯或二氯代苯；醚例如乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷或二甘醇二甲醚；酯例如乙酸甲酯或乙酸乙酯；酮例如丙酮；酰胺例如甲酰胺、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、六甲基磷酰胺或六甲基磷三酰胺；或亚砷例如二甲亚砷或四氢噻吩砷。优选醚、酰胺或亚砷，并且更优选酰胺(特别是二甲基甲酰胺)。

- 15 所用脱水剂可以是例如磷酰氯、三氯乙酸酐、甲磺酰氯、对甲苯磺酰氯或五氧化二磷，并且优选磷酰氯。

所述反应温度可以根据所述原料或试剂而变化，但通常在-30~100℃范围内并优选在-10~30℃范围内。

- 20 所述反应时间可以根据所述原料、试剂或反应温度而变化，但通常在5分钟至10小时范围内并优选在10分钟至3小时范围内。

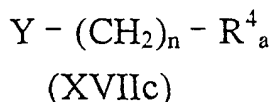
反应完成后，按常规方法由所述反应混合物中分离出此步骤的目的化合物。例如通过蒸发除去溶剂，向所述反应混合物中加入水，加入疏水性溶剂(例如苯、乙醚、乙酸乙酯)以萃取所述化合物，萃取液用水洗涤，用无水硫酸镁干燥并蒸除溶剂，分离出所述目的化合物。如果需要，可经重结晶、再沉淀或色谱法将所得目的化合物进行纯化。

25 作为单胺氧化酶抑制剂的所述化合物(II)是公知化合物，或者通过如步骤A4中所述，将所述化合物(XVI)与下列通式化合物反应，并且，如果需要，如步骤5所述脱除氨基或烷氨基保护基合成得到，



其中X如上所述, R^4_a 除了其氨基和单C₁-C₄烷基氨基基团被保护以外其余与 R^2_a 相同,

另外, 所述化合物(II)中X上带有氧原子的化合物可通过如步骤B1中所述, 将所述化合物(XVI)与下列通式化合物反应, 并且, 如果需要, 如
5 步骤A5所述脱除氨基或烷氨基保护基合成得到,



其中 R^4_a 和Y如上所述。

10 由于本发明所述异噁唑衍生物(I)和(II)具有显著的B型和A型单胺氧化酶抑制作用(对B型单胺氧化酶的抑制作用特别显著), 因此可用作帕金森病、抑郁症和早老性痴呆(特别是帕金森病)的治疗剂或预防剂, 并且具有较低的毒性。

[本发明最佳实施方案]

15 在下列实施例、制剂和试验方法部分更详细地描述了本发明, 但本发明并不仅限于这些实施例。

实施例1

3-(2-氨基乙氧基)-5-氯-1,2-苯并异噁唑盐酸盐

(a)5-氯水杨酸乙酯

20 室温搅拌下, 向5-氯水杨酸(500g)的乙醇(2L)悬浮液中加入浓硫酸(40ml)。将反应混合物回流12小时后, 减压蒸除溶剂并将残余物溶于乙酸乙酯。有机层用10% NaCl溶液和4%碳酸氢钠溶液洗涤, 然后减压蒸发, 用无水硫酸镁干燥。过滤后, 减压蒸除溶剂, 得到浅黄色油状所述标题化合物(514g, 88%)。

25 IR谱(KBr) $\nu_{\max} \text{cm}^{-1}$: 1680, 1475

NMR谱(DMSO- d_6) δ ppm: 1.42(3H, t, J=7.3Hz),

4.43(2H, q, J=7.3Hz), 6.93(1H, d, J=7.3Hz), 7.35(1H, dd, J=7.3Hz, J=2.5Hz),

7.82(1H, d, J=2.5Hz), 11.80(1H, s).

(b)5-氯水杨基羧肟酸(salicylcarbohydroxamic acid)

30 将羟胺盐酸盐(197g)溶于水(400ml)并冷至5℃。加入氢氧化钾(545g)的甲醇(1.5L)溶液, 在相同温度搅拌下, 滴加5-氯水杨酸乙酯(500g)的甲醇(400ml)溶液。于5-10℃温度下搅拌30分钟后, 于室温下继续搅拌3小

时。减压蒸除溶剂并将残余物溶于冰水(6L)。用浓盐酸将溶液的pH调至2, 经过滤沉淀出的结晶并用水洗涤, 得到无色结晶状所述标题化合物(438g, 93%)。

熔点: 216 - 222 °C

5 IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3127, 1618, 1577, 1523, 1492, 1413;

NMR谱(DMSO-d₆) δ ppm: 6.96(1H, d, J=7.3Hz),

7.43(1H, dd, J=7.3Hz, J=2.5Hz), 9.31-9.52 (1H, brs), 10.88-11.03(1H, brs),

11.66-11.87(1H, brs).

(c) 5-氯-3-羟基-1,2-苯并异噻唑

10 于10-20 °C 搅拌下, 向5-氯水杨基羧酐(216g)的四氢呋喃(600ml)溶液种滴加亚硫酸氯(100ml)。于相同温度下搅拌2小时后, 将反应混合物减压蒸发, 将残余物溶于二噁烷(600ml)并冷至0-5 °C。向所述反应混合物中加入三乙胺(383ml)并于室温下搅拌1小时。减压蒸除溶剂, 向残余物中加入冰水(3L)。用浓盐酸将混合物的pH调至2, 过滤沉淀出的结晶并用水
15 洗涤。经乙酸乙酯中重结晶, 得到无色针状结晶状所述标题化合物(172g, 88%)。

熔点: 219 - 222 °C

IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3400-2000, 1613, 1560, 1516;

NMR谱(DMSO-d₆) δ ppm: 7.43-7.72(2H, m), 7.82(1H, d, J=2.5Hz),

20 10.78-11.02(1H, brs)。

(d) 2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙醇

于冰冷却并搅拌下, 向2-氨基乙醇(6.1g)的四氢呋喃和水(1:1, 100ml)溶液中加入二碳酸二叔丁基酯(21.8g)。将反应混合物于相同温度下搅拌1小时, 然后于室温下搅拌5小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯(200ml),
25 用水洗涤, 有机层用无水硫酸镁干燥。过滤后, 减压蒸除溶剂, 得到无色油状所述标题化合物(15.3g)。

Rf: (环己烷 : 乙酸乙酯 = 1 : 1): 0.35;

NMR谱(CDCl₃) δ ppm: 1.45(9H, s), 2.35-2.50(1H, brs),

3.29(2H, q, J=5.3Hz), 3.71(2H, q, J=5.3Hz), 4.85-5.05(1H, brs)。

30 (e) 3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5-氯-1,2-苯并异噻唑

于冰冷却并搅拌下, 向三苯基膦(0.87g)的四氢呋喃(10ml)溶液中滴加偶氮二甲酸二乙酯(0.57g)。将反应混合物于相同温度下搅拌10分钟, 然

后向反应混合物中连续加入2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙醇(0.48g)和5-氯-3-羟基-1,2-苯并异噁唑(0.51g), 于冰冷却下搅拌10分钟并于室温下搅拌24小时。减压蒸除溶剂, 残余物经硅胶柱色谱纯化, 用环己烷/乙酸乙酯(4/1)作洗脱剂, 经异丙醇中重结晶得到无色结晶状所述标题化合物(0.70g)。

5 熔点: 106 - 107°C

IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3376, 1706, 1611, 1541, 1525;

NMR谱(CDCl₃) δ ppm: 1.46(9H,s), 3.64(2H, q, J=5.1Hz),

4.50(2H,t,J=5.1Hz), 4.95(1H,brs), 7.37(1H,d,J=8.8Hz),

7.49(1H,dd,J=8.8Hz,J=2.0Hz), 7.63(1H,d,J=2.0Hz).

10 (f)3-(2-氨基乙氧基)-5-氯-1,2-苯并异噁唑盐酸盐

向3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5-氯-1,2-苯并异噁唑(0.50g)中加入4N-盐酸/1,4-二噁烷溶液(4.0ml)并于室温下搅拌15分钟。过滤沉淀出的结晶后, 用1,4-二噁烷洗涤, 得到无色结晶状所述标题化合物(0.38g)。

熔点: 217 - 221°C (分解);

15 IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3300-2400, 1612, 1534, 1519;

NMR谱(DMSO-d₆) δ ppm: 3.33(2H, t, J=5.1Hz), 4.61(2H, t, J=5.1Hz),

7.73(2H,d,J=1.4Hz), 7.88(1H,d,J=1.4Hz), 8.28(3H,brs)。

实施例2

3-(2-氨基乙氧基)-1,2-苯并异噁唑盐酸盐

20 (a)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-1,2-苯并异噁唑

按照实施例1(e)所述相似的方法反应和处理, 由3-羟基-1,2-苯并异噁唑和2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙醇制得所述标题化合物, 产率为68%。

熔点: 106 - 107°C

IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3326, 1716, 1707, 1615, 1536;

25 NMR谱(CDCl₃) δ ppm: 1.46(9H, s), 3.65(2H, q, J=5.1Hz),

4.51(2H,t,J=5.1Hz), 4.90-5.05(1H, brs), 7.26-7.66(4H,m)。

(b)3-(2-氨基乙氧基)-1,2-苯并异噁唑盐酸盐

按照实施例1(f)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-1,2-苯并异噁唑制得所述标题化合物, 产率为98%。

30 熔点: 194 - 197°C (分解);

IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3300-2400, 1614, 1541, 1521;

NMR谱(D₂O) δ ppm: 3.60(2H, t, J=5.1Hz), 4.94(2H, t, J=5.1Hz),

7.41-7.80(4H,m)。

实施例3

3-(3-氨基丙氧基)-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

(a)3-(N-叔丁氧羰基氨基)丙醇

- 5 按照实施例1(d)所述相似的方法反应和处理, 由3-氨基丙醇(0.75g)和二碳酸二叔丁基酯(2.18)制得所述标题化合物(1.65g)。

Rf(环己烷 : 乙酸乙酯=1:1): 0.35;

NMR谱(CDCl₃)δppm: 1.49(9H,s), 1.70(2H, q, J=5.9Hz),

2.85-2.95(1H,brs), 3.33(2H,q,J=5.9Hz), 3.70(2H,q,J=5.9Hz),

- 10 4.65-4.90(1H,brs)。

(b)3-(3-(N-叔丁氧羰基氨基)丙氧基)-1,2-苯并异噻唑

按照实施例1(e)所述相似的方法反应和处理, 由3-羟基-1,2-苯并异噻唑和3-(N-叔丁氧羰基氨基)丙醇制得所述标题化合物, 产率为75%。

熔点: 59 - 60℃

- 15 IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3383, 1690, 1613, 1539, 1521;

NMR谱(CDCl₃)δppm: 1.44(9H,s), 2.05-2.13(2H, m),

3.36(2H,q,J=6.3Hz), 4.52(2H,t,J=5.9Hz), 4.70-4.85(1H, brs),

7.25-7.65(4H,m)。

(c)3-(3-氨基丙氧基)-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

- 20 按照实施例1(f)所述相似的方法反应和处理, 由3-(3-(N-叔丁氧羰基氨基)丙氧基)-1,2-苯并异噻唑制得所述标题化合物, 产率为96%。

熔点: 146 - 147℃ (分解);

IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3300-2400, 1615, 1541, 1536;

NMR谱(D₂O)δppm: 2.29-2.36(2H,m), 3.31(2H, t, J=7.3Hz),

- 25 4.59(2H,t,J=5.9Hz), 7.40-7.78(4H,m)。

实施例4

3-(4-氨基丁氧基)-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

(a)4-(N-叔丁氧羰基氨基)丁醇

- 30 按照实施例1(d)所述相似的方法反应和处理, 由4-氨基丁醇(0.89g)和二碳酸二叔丁基酯(2.18)制得所述标题化合物(1.80g)。

Rf(环己烷 : 乙酸乙酯=1:1): 0.35;

NMR谱(CDCl₃)δppm: 1.44(9H,s), 1.55-1.65(4H, m),

3.16(2H,q,J=5.9Hz), 3.67(2H,q,J=5.9Hz), 4.55-4.75(1H, brs)。

(b)3-(4-(N-叔丁氧羰基氨基)丁氧基)-1,2-苯并异噻唑

按照实施例1(e)所述相似的方法反应和处理, 由3-羟基-1,2-苯并异噻唑和4-(N-叔丁氧羰基氨基)丁醇制得所述标题化合物, 产率为71%。

- 5 IR谱(KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3321, 1701, 1615, 1539, 1509;
NMR谱(CDCl_3) δppm : 1.14(9H, s), 1.62-1.74(2H,m),
1.91-1.97(2H,m), 3.15-3.27(2H,brs), 4.46(2H,t,J=6.5Hz), 4.55-4.70(1H,brs),
7.24-7.66(4H,m)。

(c)3-(4-氨基丁氧基)-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

- 10 按照实施例1(f)所述相似的方法反应和处理, 由3-(4-(N-叔丁氧羰基氨基)丁氧基)-1,2-苯并异噻唑制得所述标题化合物, 产率为97%。

熔点: 138 - 139°C (分解);

- IR谱(KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3300-2400, 1613, 1541;
NMR谱(D_2O) δppm : 1.88-1.97(2H,m), 1.99-2.06(2H, m),
15 3.14(2H,t,J=7.6Hz), 4.50(2H,t,J=6.1Hz), 7.39-7.78(4H,m)。

实施例5

3-(2-氨基乙氧基)-5-氟-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

(a)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5-氟-1,2-苯并异噻唑

- 20 按照实施例1(e)所述相似的方法反应和处理, 由5-氟-3-羟基-1,2-苯并异噻唑和2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙醇制得所述标题化合物, 产率为60%。

IR谱(KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3338, 1707, 1623, 1543, 1534, 1504;
NMR谱(CDCl_3) δppm : 1.46(9H,s), 3.64(2H, q, J=5.1Hz),
4.50(2H,t,J=5.1Hz), 4.88-5.03(1H,brs), 7.22-7.42(3H,m)。

(b)3-(2-氨基乙氧基)-5-氟-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

- 25 按照实施例1(f)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5-氟-1,2-苯并异噻唑制得所述标题化合物, 产率为98%。

熔点: 209 - 211°C (分解);

- IR谱(KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3300-2400, 1621, 1606, 1538, 1505;
NMR谱(D_2O) δppm : 3.59(2H, t, J=5.1Hz), 4.73(2H,t,J=5.1Hz),
30 7.42-7.58(3H,m)。

实施例6

3-(2-氨基乙氧基)-5-甲氧基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

(a)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5-甲氧基-1,2-苯并异噻唑

按照实施例1(e)所述相似的方法反应和处理,由3-羟基-5-甲氧基-1,2-苯并异噻唑和2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙醇制得所述标题化合物,产率为74%。

- 5 IR谱(KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3255, 1698, 1615, 1540, 1508;
 NMR谱(CDCl_3) δppm : 1.46(9H,s), 3.65(2H, q, $J=5.1\text{Hz}$), 3.86(3H,s),
 4.50(2H,t, $J=5.1\text{Hz}$), 4.90-5.05(1H,brs), 6.98(1H,d, $J=2.6\text{Hz}$),
 7.15(1H,dd, $J=9.2\text{Hz}$, $J=2.6\text{Hz}$), 7.33(1H,d, $J=9.2\text{Hz}$).

(b)3-(2-氨基乙氧基)-5-甲氧基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

- 10 按照实施例1(f)所述相似的方法反应和处理,由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5-甲氧基-1,2-苯并异噻唑制得所述标题化合物,产率为96%。

熔点: 210 - 212°C (分解);

IR谱(KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3300-2400, 1606, 1538, 1521, 1505;

- 15 NMR谱(D_2O) δppm : 3.59(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 3.90(3H, s),
 4.71(2H,t, $J=5.1\text{Hz}$), 7.22(1H,d, $J=2.6\text{Hz}$), 7.32(1H,dd, $J=9.2\text{Hz}$, $J=2.6\text{Hz}$),
 7.48(1H,d, $J=9.2\text{Hz}$).

实施例7

3-(2-氨基乙氧基)-5-甲基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

- 20 (a)5-甲基水杨酸乙酯

按照实施例1(a)所述相似的方法反应和处理,由5-甲基水杨酸制得所述标题化合物,产率为84%。

(b)5-甲基水杨基羧酐

- 25 按照实施例1(b)所述相似的方法反应和处理,由5-甲基水杨酸乙酯制得所述标题化合物,产率为94%。

熔点: 172 - 175°C (分解);

NMR谱($\text{DMSO}-d_6$) δppm : 2.22(3H,s), 6.78(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$),
 7.17(1H,d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.50(1H,s), 9.25(1H,s), 11.33(1H,s), 11.95(1H,s).

(c)3-羟基-5-甲基-1,2-苯并异噻唑

- 30 按照实施例1(c)所述相似的方法反应和处理,由5-甲基水杨基羧酐制得所述标题化合物,产率为94%。

熔点: 95 - 97°C;

NMR谱(CDCl_3) δ ppm: 2.45(3H,s), 7.13-7.43(3H, m),
9.02-9.15(1H, brs).

(d)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5-甲基-1,2-苯并异噻唑

按照实施例1(e)所述相似的方法反应和处理, 由3-羟基-5-甲基-1,2-
5 苯并异噻唑和2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙醇制得所述标题化合物, 产率为69%。

IR谱(KBr) $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$: 3367, 1717, 1614, 1538-1522;

NMR谱(CDCl_3) δ ppm: 1.46(9H,s), 2.45(3H,s), 3.64(2H,q, $J=5.1\text{Hz}$),
4.50(2H,t, $J=5.1\text{Hz}$), 4.90-5.05(1H, brs), 7.31-7.52(3H,m).

10 (e)3-(2-氨基乙氧基)-5-甲基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

按照实施例1(f)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基
氨基)乙氧基)-5-甲基-1,2-苯并异噻唑制得所述标题化合物, 产率为97%。

熔点: 218 - 220°C (分解);

IR谱(KBr) $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$: 3300-2400, 1625, 1612, 1536, 1502;

15 NMR谱($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2.43(3H, s), 3.26-3.41(3H, m),
4.60(2H,t, $J=5.1\text{Hz}$), 7.48-7.55(3H,m), 8.32(3H, brs).

实施例8

3-(2-氨基乙氧基)-5-硝基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

(a)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5-硝基-1,2-苯并异噻唑

20 按照实施例1(e)所述相似的方法反应(再继续反应3小时)和处理, 由3-
羟基-5-硝基-1,2-苯并异噻唑和2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙醇制得所述标题
化合物, 产率为74%。

熔点: 136 - 137°C;

IR谱(KBr) $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$: 3346, 1688, 1624, 1555, 1531;

25 NMR谱(CDCl_3) δ ppm: 1.46(9H, s), 3.67(2H, q, $J=5.1\text{Hz}$),
4.55(2H,t, $J=5.1\text{Hz}$), 4.87-5.05(1H, brs), 7.56(1H,d, $J=9.2\text{Hz}$),
8.46(1H,dd, $J=9.2\text{Hz}$, $J=2.2\text{Hz}$), 8.62(1H,d, $J=2.2\text{Hz}$).

(b)3-(2-氨基乙氧基)-5-硝基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

按照实施例1(f)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基
30 氨基)乙氧基)-5-硝基-1,2-苯并异噻唑制得所述标题化合物, 产率为99%。

熔点: 228 - 231°C (分解);

IR谱(KBr) $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$: 3300-2400, 1620, 1543, 1519;

NMR谱(DMSO- d_6) δ ppm: 3.36(2H,t,J=5.1Hz), 4.66(2H,t,J=5.1Hz),
7.93(2H,d,J=9.2Hz), 8.34(3H,brs), 8.54(1H,dd,J=9.2Hz,J=2.2Hz),
8.74(1H,d,J=2.2Hz).

实施例9

5 3-(2-氨基乙氧基)-7-氯-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

(a)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-7-氯-1,2-苯并异噻唑

按照实施例1(e)所述相似的方法反应和处理,由3-羟基-7-氯-1,2-苯并异噻唑和2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙醇制得所述标题化合物,产率为62%。

熔点: 64 - 65°C;

10 IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm $^{-1}$: 3355, 1714, 1690, 1615, 1556, 1538;

NMR谱(CDCl $_3$) δ ppm: 1.46(9H, s), 3.65(2H,q,J=5.1Hz),

4.53(2H,t,J=5.1Hz), 4.87-5.03(1H,brs), 7.23(1H,dd,J=8.0Hz,J=8.0Hz),

7.52-7.58(2H,m).

(b)3-(2-氨基乙氧基)-7-氯-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

15 按照实施例1(f)所述相似的方法反应和处理,由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-7-氯-1,2-苯并异噻唑制得所述标题化合物,产率为98%。

熔点: 198 - 200°C (分解);

IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm $^{-1}$: 3300-2400, 1616, 1599, 1541, 1516;

NMR谱(DMSO- d_6) δ ppm: 3.35(2H,t,J=5.1Hz), 4.65(2H,t,J=5.1Hz),

20 7.44(1H,dd,J=8.0Hz,J=8.0Hz), 7.79(1H,d,J=8.0Hz), 7.83(1H,d,J=8.0Hz),

8.34(3H,brs).

实施例10

3-(2-氨基乙氧基)吡啶并[3,2-d]异噻唑盐酸盐和3-(2-氨基乙氧基)吡啶并[3,2-d]异噻唑二盐酸盐

25 (a)2-氯烟酸甲酯

于室温搅拌下,向2-氯烟酸(15.75g)的乙酸乙酯(200ml)悬浮液中加入过量重氮甲烷(乙醚溶液)。将反应混合物于相同温度下搅拌30分钟,减压蒸除溶剂并将残余物溶于乙酸乙酯,加入活性碳。将所述混合物过滤,然后减压蒸发,得到所述标题化合物(15.5g)。

30 (b)2-氯吡啶-3-羧肟酸(carbohydroxamic acid)

于冰冷却并搅拌下,向羟胺盐酸盐(6.75g)的水(25ml)溶液中加入氢氧化钠溶液(7.65g氢氧化钠的50ml溶液),向此搅拌下的溶液中加入2-氯烟

酸甲酯(15.5g)的甲醇溶液。于室温下搅拌2.5小时后,于冰冷却下用6N-盐酸将pH调至3.5。1小时后,经过滤沉淀出的结晶并用水,然后用甲醇-乙醚混合物(1:1)洗涤,得到所述标题化合物(11.0g)。

熔点: 179°C;

5 IR谱(液体石蜡) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3154, 1645, 1580;

NMR谱(DMSO- d_6) δppm : 7.34(1H, dd, $J=7.5\text{Hz}$, $J=5.0\text{Hz}$),

7.80(1H, dd, $J=7.5\text{Hz}$, 2.0Hz), 8.42(1H, dd, $J=5.0\text{Hz}$, $J=2.0\text{Hz}$), 9.30(1H, s), 11.00Hz(1H, s).

(c)3-羟基吡啶并[3,2-d]异噻唑

10 向10%氢氧化钠水溶液(26ml)中加入2-氯吡啶-3-羧腈酸(2.60g)并回流30分钟。于冰冷却下用6N-盐酸将pH调至2.0后,令反应混合物于室温下静置30分钟。经过滤沉淀出的结晶并用水,然后用甲醇-乙醚混合物(1:1)洗涤,得到所述标题化合物(1.68g)。

熔点: 258°C;

IR谱(液体石蜡) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 2750-2050, 1620, 1600;

15 NMR谱(DMSO- d_6) δppm : 7.40(1H, dd, $J=8.0\text{Hz}$, $J=5.0\text{Hz}$),

8.40-8.70(2H, m).

(d)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)吡啶并[3,2-d]异噻唑

按照实施例1(e)所述相似的方法反应和处理,由3-羟基吡啶并[3,2-d]异噻唑和2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙醇制得所述标题化合物,产率为61%。

20 熔点: 127 - 128°C;

IR谱(KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3335, 1716, 1707, 1615, 1605, 1537;

NMR谱(CDCl_3) δppm : 1.46(9H, s), 3.65(2H, q, $J=5.1\text{Hz}$),

4.54(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 4.85-5.05(1H, brs), 7.31(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}$, $J=4.6\text{Hz}$),

8.06(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}$, $J=1.5\text{Hz}$), 8.61(1H, dd, $J=4.6\text{Hz}$, $J=1.5\text{Hz}$).

25 (e)3-(2-氨基乙氧基)吡啶并[3,2-d]异噻唑二盐酸盐

按照实施例1(f)所述相似的方法反应和处理,由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)吡啶并[3,2-d]异噻唑制得所述标题化合物,产率为99%。

熔点: 204 - 210°C (分解);

IR谱(KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3300-2400, 1606, 1538, 1508;

30 NMR谱(DMSO- d_6) δppm : 3.35(2H, td, $J=5.1\text{Hz}$, $J=5.1\text{Hz}$),

4.65(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 7.54(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}$, $J=4.6\text{Hz}$),

8.34(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}$, $J=1.5\text{Hz}$), 8.34(3H, brs),

8.70(1H,dd,J=4.6Hz,J=1.5Hz)。

(f)3-(2-氨基乙氧基)吡啶并[3,2-d]异噁唑盐酸盐

于冰冷却并搅拌下，向3-(2-氨基乙氧基)吡啶并[3,2-d]异噁唑二盐酸盐的水(10ml)溶液中加入1N氢氧化钠水溶液(16ml)，然后将混合物于相同温度下搅拌5分钟。将反应混合物减压蒸发，经甲醇-水混合物(1:1)中重结晶，得到无色结晶状所述标题化合物(3.2g,94%)。

熔点：210 - 213℃（分解）；

IR谱(KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3012, 3003, 2968, 2899, 2845, 2803, 2752, 1636, 1615, 1606, 1538, 1509;

10 NMR谱(DMSO- d_6) δ ppm: 3.35(2H,t,J=5.1Hz), 4.65(2H,t,J=5.1Hz), 7.54 (1H,dd,J=7.9Hz,J=4.6Hz), 8.34 (1H, dd, J=7.9 Hz, J=1.5 Hz), 8.36(3H,brs), 8.70(1H,dd,J=4.6Hz,J=1.5Hz)。

实施例11

3-(2-氨基乙氧基)-6-氯-1,2-苯并异噁唑盐酸盐

15 (a)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-6-氯-1,2-苯并异噁唑

按照实施例1(e)所述相似的方法反应和处理，由3-羟基-6-氯-1,2-苯并异噁唑和2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙醇制得所述标题化合物，产率为60%。

熔点：95 - 96℃；

IR谱(KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3398, 1698, 1614, 1541, 1519;

20 NMR谱(CDCl_3) δ ppm: 1.46(9H,s), 3.64(2H,q,J=5.1Hz), 4.50(2H,t,J=5.1Hz), 4.88-5.02(1H,brs), 7.27(1H,dd,J=8.4Hz,J=1.5Hz), 7.47(1H,d,J=1.5Hz), 7.55(1H,d,J=8.4Hz)。

(b)3-(2-氨基乙氧基)-6-氯-1,2-苯并异噁唑盐酸盐

按照实施例1(f)所述相似的方法反应和处理，由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-6-氯-1,2-苯并异噁唑制得所述标题化合物，产率为97%。

熔点：198 - 202℃（分解）；

IR谱(KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3300-2400, 1612, 1537;

NMR谱(DMSO- d_6) δ ppm: 3.34(2H,t,J=5.1Hz), 4.62(2H,t,J=5.1Hz),

7.48(1H,dd,J=8.4Hz,J=1.5Hz), 7.81(1H,d,J=8.4Hz), 7.92(1H,d,J=1.5Hz),

30 8.36(3H,brs)。

实施例12

3-(2-氨基乙氧基)-5,7-二氯-1,2-苯并异噁唑盐酸盐

(a)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5,7-二氯-1,2-苯并异噻唑

按照实施例1(e)所述相似的方法反应和处理, 由3-羟基-5,7-二氯-1,2-苯并异噻唑和2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙醇制得所述标题化合物, 产率为68%。

5 熔点: 94 - 95℃;

IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3359, 1678, 1542, 1524;

NMR谱(CDCl₃) δ ppm: 1.46(9H,s), 3.64(2H,q,J=5.1Hz),

4.51(2H,t,J=5.1Hz), 4.85-5.00(1H,brs), 7.54(2H,d,J=1.0Hz).

(b)3-(2-氨基乙氧基)-5,7-二氯-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

10 按照实施例1(f)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5,7-二氯-1,2-苯并异噻唑制得所述标题化合物, 产率为92%。

熔点: 198 - 203℃ (分解);

IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3300-2400, 1600, 1541, 1514;

15 NMR谱(DMSO-d₆) δ ppm: 3.34(2H,t,J=5.1Hz), 4.63(2H,t,J=5.1Hz),

7.91(1H,d,J=2.0Hz), 8.03(1H,d,J=2.0Hz), 8.31(3H,brs).

实施例13

3-(2-氨基乙氧基)-7-甲基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

(a)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-7-甲基-1,2-苯并异噻唑

20 按照实施例1(e)所述相似的方法反应和处理, 由3-羟基-7-甲基-1,2-苯并异噻唑和2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙醇制得所述标题化合物, 产率为66%。

熔点: 54 - 55℃;

IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3332, 1713, 1699, 1615, 1539, 1506;

25 NMR谱(CDCl₃) δ ppm: 1.46(9H,s), 2.51(3H,s), 3.65(2H,q,J=5.1Hz),

4.51(2H,t,J=5.1Hz), 4.90-5.06(1H,brs), 7.15-7.47(3H,m).

(b)3-(2-氨基乙氧基)-7-甲基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

按照实施例1(f)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-7-甲基-1,2-苯并异噻唑制得所述标题化合物, 产率为96%。

30 熔点: 195 - 197℃ (分解);

IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3300-2400, 1614, 1545, 1520, 1505;

NMR谱(DMSO-d₆) δ ppm: 2.47(3H,s), 3.34(2H,t,J=5.1Hz),

4.62(2H,t, J=5.1Hz), 7.28-7.61(3H, m)。

实施例14

3-(2-氨基乙氧基)-6-甲基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

(a)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-6-甲基-1,2-苯并异噻唑

- 5 按照实施例1(e)所述相似的方法反应和处理, 由3-羟基-6-甲基-1,2-苯并异噻唑和2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙醇制得所述标题化合物, 产率为64%。

熔点: 128 - 129℃;

IR谱(KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3331, 1718, 1708, 1629, 1613, 1534;

- 10 NMR谱(CDCl_3) δppm : 1.46(9H,s), 2.50(3H,s), 3.65(2H,q,J=5.1Hz), 4.49(2H,t,J=5.1Hz), 4.90-5.05(1H,brs), 7.10(1H,d,J=8.0Hz), 7.23(1H,s), 7.50(1H,d,J=8.0Hz)。

(b)3-(2-氨基乙氧基)-6-甲基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

- 15 按照实施例1(f)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-6-甲基-1,2-苯并异噻唑制得所述标题化合物, 产率为92%。

熔点: 207 - 212℃ (分解);

IR谱(KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3300-2400, 1618, 1600, 1533;

- 20 NMR谱($\text{DMSO}-d_6$) δppm : 2.48(3H,s), 3.33(2H,t,J=5.1Hz), 4.59(2H,t,J=5.1Hz), 7.23(1H,d,J=8.0Hz), 7.46(1H,s), 7.65(1H,d,J=8.0Hz), 8.33(3H,brs)。

实施例15

3-(2-氨基乙氧基)-5-溴-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

(a)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5-溴-1,2-苯并异噻唑

- 25 按照实施例1(e)所述相似的方法反应和处理, 由3-羟基-5-溴-1,2-苯并异噻唑和2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙醇制得所述标题化合物, 产率为67%。

熔点: 123 - 124℃;

IR谱(KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3313, 1699, 1683, 1611, 1545;

- 30 NMR谱(CDCl_3) δppm : 1.46(9H,s), 3.64(2H,q,J=5.1Hz), 4.50(2H,t,J=5.1Hz), 4.85-5.00(1H,brs), 7.33(1H,d,J=8.9Hz), 7.62(1H,dd,J=8.9Hz,J=1.9Hz), 7.80(1H,d,J=1.9Hz)。

(b)3-(2-氨基乙氧基)-5-溴-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

按照实施例1(f)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5-溴-1,2-苯并异噻唑制得所述标题化合物, 产率为95%。

熔点: 220 - 224°C (分解);

IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3300-2400, 1611, 1535, 1516;

- 5 NMR谱(DMSO-d₆) δ ppm: 3.38(2H,t,J=5.1Hz), 4.61(2H,t,J=5.1Hz), 7.67(1H,d,J=8.9Hz), 7.83(1H,dd,J=8.9Hz,J=1.9Hz), 8.02(1H,d,J=1.9Hz), 8.25(3H,brs).

实施例16

3,5-二氯-1,2-苯并异噻唑

- 10 与室温搅拌下1小时内, 向5-氯-3-羟基-1,2-苯并异噻唑(100g)的磷酸氯(80ml)悬浮液中滴加吡啶(48ml), 然后将混合物回流5小时。将反应混合物加入冰水(500ml)中并用乙酸乙酯萃取, 合并的萃取液用无水硫酸镁干燥。减压蒸除溶剂, 残余物于石油醚中重结晶, 得到无色针状所述标题化合物(102g,92%)。

- 15 熔点: 43 - 44°C;

IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 1648, 1419, 1285;

NMR谱(CDCl₃) δ ppm: 7.59(2H,d,J=1.5Hz), 7.70(1H,brs).

实施例17

3-(2-氨基乙氧基)-5-氟-4-甲基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

- 20 (a)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5-氟-1,2-苯并异噻唑

- 于5°C下向三苯基膦(0.87g)的四氢呋喃(20ml)溶液中加入偶氮二甲酸二乙酯(0.57g)并将混合物于相同温度下搅拌15分钟。然后加入5-氟-3-羟基-1,2-苯并异噻唑(0.46g)并将混合物于相同温度下搅拌15分钟, 随后加入N-叔丁氧羰基乙醇胺(0.48g)并于室温下搅拌24小时。减压蒸除溶剂, 残余物经硅胶柱色谱纯化, 用环己烷/乙酸乙酯(9/1)作洗脱剂, 得到无色粉末状所述标题化合物(0.53g,60%)。

熔点: 104 - 105°C;

IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3338, 1707, 1623, 1543, 1534, 1504;

NMR谱(CDCl₃) δ ppm: 1.46(9H,s), 3.64(2H,q,J=5.1Hz),

- 30 4.50(2H,t,J=5.1Hz), 4.95(1H,brs), 7.22-7.42(3H,m).

b)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5-氟-4-甲基-1,2-苯并异噻唑

于-70℃氮气气氛并搅拌下,向3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5-氟-1,2-苯并异噻唑(0.27g)的四氢呋喃(10ml)溶液中滴加二异丙基氯化锂(1.1ml,1.5M环己烷溶液),再加入碘甲烷(0.13g)之前,将混合物于相同温度下搅拌15分钟。于-70℃下搅拌15分钟后,令温度升至0℃。将反应混合物倾入冰水(40ml)中,用乙酸乙酯萃取两次(每次40ml),将合并的萃取液用无水硫酸镁干燥并过滤。减压蒸除溶剂,残余物经硅胶柱色谱纯化,用环己烷/乙酸乙酯(9/1)作洗脱剂,得到无色粉末状所述标题化合物(0.22g,产率94%)。

熔点: 124 - 127℃;

10 IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3353, 1688, 1539, 1505;

NMR谱(CDCl₃) δ ppm: 1.45(9H,s), 2.50(3H,d,J=2.0Hz),

3.65(2H,q,J=5.1Hz), 4.49(2H,t,J=5.1Hz), 4.88(1H,brs), 7.15-7.30(2H,m).

(c)3-(2-氨基乙氧基)-5-氟-4-甲基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

15 将3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5-氟-4-甲基-1,2-苯并异噻唑(0.15g)溶于4N盐酸/二噁烷溶液(1.4ml)中并搅拌15分钟。将反应混合物减压蒸发并过滤沉淀出的结晶。用乙酸乙酯(3ml)洗涤结晶,得到无色粉末状所述标题化合物(0.13g,产率98%)。

熔点: 213 - 215℃ (分解);

IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3300-2400, 1630, 1583, 1537, 1505;

20 NMR谱(DMSO-d₆) δ ppm: 2.51(3H,d,J=2.0Hz), 3.34(2H,q,J=5.1Hz),

4.62(2H,t,J=5.1Hz), 7.45-7.55(2H,m), 8.33(3H,brs).

实施例18

3-(2-氨基乙氧基)-4-氨基甲酰基-5-氟-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

(a)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-4-羧基-5-氟-1,2-苯并异噻唑

25 于-70℃氮气气氛下,向3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5-氟-1,2-苯并异噻唑(0.30g)的四氢呋喃(20ml)溶液中滴加二异丙基氯化锂(1.4ml,1.5M环己烷溶液)并将反应混合物于相同温度下搅拌15分钟。通入二氧化碳气10分钟并令温度升至0℃。将反应混合物倾入冰水(40ml)中并用乙醚洗涤两次(每次40ml)。分出水层,用磷酸二氢钾将pH调至4后,用乙酸乙酯萃取两次(每次40ml)。合并的萃取液用无水硫酸镁干燥,过滤并减压蒸除溶剂,得到无色油状所述标题化合物(0.31g,产率90%)。

30

IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3474, 3358, 3326, 3194, 1683, 1673, 1611, 1538, 1503;

NMR谱(CDCl_3) δ ppm: 1.38(9H,s), 3.62(2H,q,J=5.1Hz),

4.52(2H,t,J=5.1Hz), 5.27(1H,brs), 6.04(1H,brs), 6.40(1H,brs),

5 7.34(1H,t,J=9.1Hz), 7.48(1H,dd,J=9.1Hz, J=3.6Hz).

(b)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-4-氨基甲酰基-5-氟-1,2-苯并异噻唑

于5℃搅拌下, 向3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-4-羧基-5-氟-1,2-苯并异噻唑(0.31g)的四氢呋喃(20ml)溶液中加入氯甲酸叔丁基酯(0.14g)和三乙胺(0.11g), 然后将混合物搅拌15分钟。向反应混合物中加入氨饱和的四氢呋喃溶液(于室温下饱和, 5ml)并搅拌15分钟。将反应混合物倾入冰水(40ml)中, 用乙醚萃取(两次, 每次40ml), 将合并的萃取液用无水硫酸镁干燥并过滤。减压蒸除溶剂, 残余物经硅胶柱色谱纯化, 用环己烷/乙酸乙酯(4/1)作洗脱剂, 得到无色粉末状所述标题化合物(0.24g, 产率78%)。

15 熔点: 63 - 65℃;

IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3473, 3359, 3327, 3195, 1683, 1673, 1612, 1538, 1503;

NMR谱(CDCl_3) δ ppm: 1.38(9H, s), 3.62(2H,q,J=5.1Hz),

4.52(2H,t,J=5.1Hz), 5.27(1H,brs), 6.04(1H,brs), 6.40(1H,brs),

20 7.34(1H,t,J=9.5Hz), 7.48(1H,dd,J=9.5Hz,J=3.6Hz).

(c)3-(2-氨基乙氧基)-4-氨基甲酰基-5-氟-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

按照实施例17(c)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-4-氨基甲酰基-5-氟-1,2-苯并异噻唑(25mg)和4N盐酸/二噁烷溶液(0.2ml)制得无色粉末状所述标题化合物(20mg, 99%)。

25 熔点: 201 - 205℃ (分解);

IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3382, 3400-2400, 1656, 1605, 1590, 1543;

NMR谱($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 3.30(2H,t,J=5.1Hz), 4.62(2H,t,J=5.1Hz),

7.63(1H,t,J=9.5Hz), 7.77(1H,dd,J=9.5Hz,J=3.6Hz), 7.86(1H,brs),

8.19(4H,brs).

30 实施例19

3-(2-氨基乙氧基)-4-氟基-5-氟-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

(a)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-4-氟基-5-氟-1,2-苯并异噻唑

于5℃搅拌下,向3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-4-氨基甲酰基-5-氟-1,2-苯并异噁唑(0.25g)的二甲基甲酰胺(2.0ml)溶液中加入磷酰氯(0.12g),然后将混合物于相同温度下搅拌15分钟。将反应混合物倾入冰水(20ml)中,用乙酸乙酯萃取(两次,每次20ml),合并的萃取液用无水硫酸镁干燥并过滤。减压蒸除溶剂,残余物经硅胶柱色谱纯化,用环己烷/乙酸乙酯(4/1)作洗脱剂,得到无色粉末状所述标题化合物(0.20g,产率87%)。

熔点: 116 - 117℃;

IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3368, 2240, 1702, 1532, 1507;

10 NMR谱(CDCl₃) δ ppm: 1.45(9H, s), 3.67(2H, q, J=5.1Hz),

4.54(2H, t, J=5.1Hz), 5.05(1H, brs), 7.43(1H, t, J=9.5Hz),

7.68(1H, dd, J=9.5Hz, J=3.6Hz).

(b)3-(2-氨基乙氧基)-4-氟基-5-氟-1,2-苯并异噁唑盐酸盐

按照实施例17(c)所述相似的方法反应和处理,由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-4-氟基-5-氟-1,2-苯并异噁唑(0.17g)和4N盐酸/二噁烷溶液(1.3ml)制得无色粉末状所述标题化合物(0.12g,产率96%)。

熔点: 190 - 193℃ (分解);

IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3300-2400, 2240, 1607, 1541, 1505;

NMR谱(DMSO-d₆) δ ppm: 3.34(2H, t, J=5.2Hz), 4.72(2H, t, J=5.2Hz),

20 7.91(1H, t, J=9.5Hz), 8.19(1H, dd, J=9.5Hz, J=3.7Hz), 8.30(3H, brs).

实施例20

3-(2-氨基乙氧基)-5-氟-4-甲氧羰基-1,2-苯并异噁唑盐酸盐

(a)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5-氟-4-甲氧羰基-1,2-苯并异噁唑

于5℃下向3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-4-羧基-5-氟-1,2-苯并异噁唑(0.31g)的乙醚(20ml)溶液中加入重氮甲烷/乙醚溶液直至反应混合物变成黄色,然后将混合物搅拌15分钟。将反应混合物减压蒸发,得到油状所述标题化合物(0.32g,产率100%)。

IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3457, 1733, 1713, 1541, 1504;

NMR谱(CDCl₃) δ ppm: 1.46(9H, s), 3.62(2H, q, J=5.1Hz), 4.01(3H, s),

30 4.49(2H, t, J=5.1Hz), 5.08(1H, brs), 7.35(1H, t, J=9.5Hz),

7.52(1H, dd, J=9.5Hz, J=3.6Hz).

(b)3-(2-氨基乙氧基)-5-氟-4-甲氧羰基-1,2-苯并异噁唑盐酸盐

按照实施例17(c)所述相似的方法反应和处理,由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5-氟-4-甲氧羰基-1,2-苯并异噁唑(0.18g)和4N-盐酸/二噁烷溶液(1.3ml)制得无色粉末状所述标题化合物(0.15g,产率97%)。

熔点: 168 - 170°C (分解);

- 5 IR谱(KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3300-2400, 1729, 1584, 1539, 1501;
NMR谱(DMSO- d_6) δppm : 3.31(2H,t,J=5.1Hz), 3.96(3H, s),
4.62(2H,t,J=5.1Hz), 7.73(2H,t,J=9.5Hz), 7.96(2H,dd,J=9.5Hz,J=3.6Hz),
8.23(3H,brs).

实施例21

- 10 3-(2-氨基乙氧基)-5-氟-4-甲硫基-1,2-苯并异噁唑盐酸盐

(a)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5-氟-4-甲硫基-1,2-苯并异噁唑

- 15 于-70°C 氮气气氛并搅拌下,向3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5-氟-1,2-苯并异噁唑(0.30g)的四氢呋喃(20ml)溶液中滴加二异丙基氯化锂(1.50ml,1.5M环己烷溶液),于相同温度下搅拌15分钟后,加入二甲基二硫化物(0.21g)。将反应混合物于-70°C下搅拌15分钟,然后令温度升至0°C。将反应混合物倾入冰水(40ml)中,用乙酸乙酯萃取(两次,每次40ml),合并的萃取液用无水硫酸镁干燥。过滤后,减压蒸除溶剂,残余物经硅胶柱色谱纯化,用环己烷/乙酸乙酯(9/1)作洗脱剂,得到无色粉末状所述标题化合物(0.32g,产率94%)。

- 20 熔点: 91 - 92°C;

IR谱(KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3335, 1694, 1618, 1540;

NMR谱(CDCl_3) δppm : 1.45(9H, s), 2.60(3H,d,J= 2.1Hz),
3.67(2H,q,J=5.1Hz), 4.50(2H,t,J=5.1Hz), 5.04(1H,brs), 7.20-7.30(2H,m).

(b)3-(2-氨基乙氧基)-5-氟-4-甲硫基-1,2-苯并异噁唑盐酸盐

- 25 按照实施例17(c)所述相似的方法反应和处理,由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5-氟-4-甲硫基-1,2-苯并异噁唑(0.18g)和4N盐酸/二噁烷溶液(1.3ml)制得无色粉末状所述标题化合物(0.15g,产率99%)。

熔点: 183 - 185°C (分解);

IR谱(KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3400-2400, 1617, 1592, 1535;

- 30 NMR谱(DMSO- d_6) δppm : 2.57(3H,d,J=1.4Hz), 3.35(3H,t,J=5.1Hz),
4.64(2H,t,J=5.1Hz), 7.59(1H,t,J=9.5Hz), 7.63(1H,dd,J=9.5Hz, J=3.6Hz),
8.24(3H,brs).

实施例22

3-(2-氨基乙氧基)-4-甲氧羰基-1,2-苯并异噁唑盐酸盐和3-(2-氨基乙氧基)-7-甲氧羰基-1,2-苯并异噁唑盐酸盐

(a)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-1,2-苯并异噁唑

- 5 于5℃搅拌下,向三苯基膦(0.95g)的四氢呋喃(20ml)溶液中加入偶氮二甲酸二乙酯(0.63g),然后于相同温度下搅拌15分钟。向反应混合物中加入3-羟基-1,2-苯并异噁唑(0.45g)并搅拌15分钟,然后加入N-叔丁氧羰基乙醇胺(0.53g)并将混合物于室温下搅拌24小时。减压蒸除溶剂,残余物经硅胶柱色谱纯化,用环己烷/乙酸乙酯(9/1)作洗脱剂,得到所述标题化合物(0.63g,68%)。

熔点: 106 - 107℃;

IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3326, 1716, 1707, 1615, 1536;

NMR谱(CDCl₃) δ ppm: 1.46(9H, s), 3.65(2H, q, J=5.1Hz),

4.51(2H, t, J=5.1Hz), 4.90-5.05(1H, brs), 7.26-7.66(4H, m).

- 15 (b)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-4-甲氧羰基-1,2-苯并异噁唑和3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-7-甲氧羰基-1,2-苯并异噁唑

- 于-70℃氮气氛围并搅拌下,向3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-1,2-苯并异噁唑(0.28g)的四氢呋喃(30ml)溶液中滴加丁基锂(1.40ml, 1.6M己烷溶液),并将混合物于相同温度下搅拌15分钟。向反应混合物中通入二氧化碳气10分钟并令温度升至0℃。将反应混合物倾入冰水(40ml)中并用乙醚萃取(两次,每次40ml)。分出水层,用磷酸二氢钾将pH调至4后,用乙酸乙酯萃取(两次,每次40ml)。合并的萃取液用无水硫酸镁干燥并过滤。减压蒸除溶剂,得到3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-4-甲氧羰基-1,2-苯并异噁唑和3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-7-甲氧羰基-1,2-苯并异噁唑无色油状混合物(0.31g,92%)。

- 25 将所得混合物溶于乙醚(15ml),然后冷至5℃,滴加重氮甲烷/乙醚溶液直至反应混合物变成黄色,然后将混合物于相同温度下搅拌15分钟。减压蒸除溶剂,残余物经硅胶柱色谱纯化,用环己烷/乙酸乙酯(4/1)作洗脱剂,分别得到无色粉末状所述标题化合物3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-4-甲氧羰基-1,2-苯并异噁唑(0.15g,45%)和3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-7-甲氧羰基-1,2-苯并异噁唑(0.08g,24%)。

3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-4-甲氧羰基-1,2-苯并异噁唑的有关数据。

熔点: 95 - 96°C;

IR谱(KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3397, 1705, 1601, 1533, 1524, 1503;

5 NMR谱(CDCl_3) δppm : 1.46(9H, s), 3.66(2H, q, $J=5.1\text{Hz}$), 3.99(3H, s), 4.51(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 5.29(1H, brs), 7.55-7.65(2H, m), 7.85(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$).

3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-7-甲氧羰基-1,2-苯并异噁唑的有关数据。

熔点: 90 - 91°C;

10 IR谱(KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3387, 1718, 1693, 1620, 1610, 1552, 1525;

NMR谱(CDCl_3) δppm : 1.46(9H, s), 3.66(2H, q, $J=5.1\text{Hz}$), 4.03(3H, s), 4.54(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 4.96(1H, brs), 7.37(1H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 7.85(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.23(3H, d, $J=8.0\text{Hz}$).

(c)3-(2-氨基乙氧基)-4-甲氧羰基-1,2-苯并异噁唑盐酸盐

15 按照实施例17(c)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-4-甲氧羰基-1,2-苯并异噁唑(0.10g)和4N盐酸/二噁烷溶液(1.0ml)制得无色粉末状所述标题化合物(0.08g, 产率100%).

熔点: 169 - 172°C (分解);

IR谱(KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3300-2400, 1718, 1601, 1525, 1499;

20 NMR谱($\text{DMSO}-d_6$) δppm : 3.34(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 3.93(3H, s), 4.62(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 7.75-7.85(2H, m), 7.95(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.23(3H, brs).

(d)3-(2-氨基乙氧基)-7-甲氧羰基-1,2-苯并异噁唑盐酸盐

25 按照实施例17(c)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-7-甲氧羰基-1,2-苯并异噁唑(0.08g)和4N-盐酸/二噁烷溶液(1.0ml)制得无色粉末状所述标题化合物(0.06g, 产率100%).

熔点: 211 - 213°C (分解);

IR谱(KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3300-2400, 1730, 1719, 1618, 1608, 1550, 1502;

NMR谱($\text{DMSO}-d_6$) δppm : 3.36(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 3.95(3H, s),

4.65(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 7.56(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 8.10(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$),

30 8.23(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.30(3H, brs).

实施例23

3-(2-氨基乙氧基)-4-氨基甲酰基-1,2-苯并异噁唑盐酸盐和3-(2-氨基乙氧

基)-7-氨基甲酰基-1,2-苯并异噁唑盐酸盐

(a)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-4-氨基甲酰基-1,2-苯并异噁唑

和3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-7-氨基甲酰基-1,2-苯并异噁唑

- 于-70℃氮气氛围并搅拌下,向3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-1,2-苯并异噁唑(0.55g)的四氢呋喃(30ml)溶液中滴加丁基锂(3.0ml,1.6M己烷溶液),并将混合物于相同温度下搅拌15分钟。向反应混合物中通入二氧化碳气10分钟并令温度升至0℃。将反应混合物倾入冰水(40ml)中并用乙醚萃取(两次,每次40ml)。分出水层,用磷酸二氢钾将pH调至4后,用乙酸乙酯萃取(两次,每次40ml)。合并的萃取液用无水硫酸镁干燥,过滤并减压蒸除溶剂,得到3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-4-羧基-1,2-苯并异噁唑和3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-7-羧基-1,2-苯并异噁唑无色油状混合物(0.48g)。

- 然后,将所得混合物溶于四氢呋喃(30ml),于5℃搅拌下,向此溶液中加入氯甲酸异丁基酯(0.23g)和三乙胺(0.18g),然后将混合物搅拌15分钟,随后加入氨-饱和的四氢呋喃溶液(室温下饱和,5ml)并搅拌15分钟。将反应混合物倾入冰水(40ml)中,用乙酸乙酯萃取(两次,每次40ml),合并的萃取液用无水硫酸镁干燥并过滤。减压蒸除溶剂,残余物经硅胶柱色谱纯化,用环己烷/乙酸乙酯(4/1)作洗脱剂,分别得到无色粉末状3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-4-氨基甲酰基-1,2-苯并异噁唑(0.30g,47%)和3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-7-氨基甲酰基-1,2-苯并异噁唑(0.17g,26%)。

3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-4-氨基甲酰基-1,2-苯并异噁唑的有关数据。

熔点: 119 - 120℃;

- IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3488, 3443, 3358, 3196, 1688, 1663, 1610, 1592, 1533;

NMR谱(CDCl₃) δ ppm: 1.42(9H,s), 3.70(2H,q,J=5.1Hz), 4.62(2H,t,J=5.1Hz), 4.93(1H,brs), 5.91(1H,brs), 7.60-7.70(2H,m), 7.79(1H,brs), 8.14(1H,d,J=7.0Hz)。

- 3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-7-氨基甲酰基-1,2-苯并异噁唑的有关数据。

熔点: 151 - 153℃;

IR谱(KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3463, 3396, 3353, 3304, 3232, 3182, 1716, 1680, 1618, 1544;

NMR谱(CDCl_3) δppm : 1.46(9H,s), 3.67(2H,q,J=5.1Hz), 4.54(2H,t,J=5.1Hz), 4.97(1H,brs), 5.95(1H,brs), 7.14(1H,brs), 7.44(1H,t,J=7.0Hz), 7.83(1H,d,J=7.0Hz), 8.35(1H,d,J=7.0Hz).

5

(b)3-(2-氨基乙氧基)-4-氨基甲酰基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

按照实施例17(c)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-4-氨基甲酰基-1,2-苯并异噻唑(0.10g)和4N-盐酸/二噁烷溶液(1.0ml)制得无色粉末状所述标题化合物(0.08g, 产率100%).

10

熔点: 210 - 213°C (分解);

IR谱(KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3383, 3300-2400, 1656, 1605, 1590, 1543;

NMR谱($\text{DMSO}-d_6$) δppm : 3.57(2H,t,J=5.1Hz), 4.64(2H,t,J=5.1Hz), 7.58(1H,d,J=7.0Hz), 7.71(1H,brs), 7.73(1H,dd,J=9.0Hz,J=7.0Hz), 7.79(1H,d,J=9.0Hz), 7.99(1H,brs), 8.21(3H,brs).

15

(c)3-(2-氨基乙氧基)-7-氨基甲酰基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

按照实施例17(c)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-7-氨基甲酰基-1,2-苯并异噻唑(0.05g)和4N-盐酸/二噁烷溶液(1.0ml)制得无色粉末状所述标题化合物(0.04g, 产率100%).

熔点: 227 - 230°C (分解);

20

IR谱(KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3461, 3180, 3300-2400, 1675, 1618, 1596, 1547;

NMR谱($\text{DMSO}-d_6$) δppm : 3.34(2H,t,J=5.1Hz), 4.65(2H,t,J=5.1Hz), 7.50(1H,t,J=7.0Hz), 7.77(1H,brs), 7.83(1H,brs), 7.95(1H,d,J=7.0Hz), 8.05(1H,d,J=7.0Hz), 8.31(3H,brs).

25

实施例24

3-(2-氨基乙氧基)-4-氟基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

(a)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-4-氟基-1,2-苯并异噻唑

30

于5°C搅拌下, 向3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-4-氨基甲酰基-1,2-苯并异噻唑(0.15g)的二乙基甲酰胺(1.5ml)溶液中加入磷酰氯(0.9g), 然后将混合物于相同温度下搅拌15分钟。将反应混合物倾入冰水(20ml)中, 用乙酸乙酯萃取(两次, 每次20ml), 合并的萃取液用无水硫酸镁干燥。过滤

后,减压蒸除溶剂,残余物经硅胶柱色谱纯化,用环己烷/乙酸乙酯(4/1)作洗脱剂,得到无色粉末状所述标题化合物(0.13g,93%)。

熔点: 116 - 117°C;

IR谱(KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3370, 2232, 1701, 1601, 1530;

5 NMR谱(CDCl_3) δppm : 1.45(9H, s), 3.69(2H, q, $J=5.1\text{Hz}$),

4.55(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 5.08(1H, brs), 7.60-7.75(3H, m).

(b)3-(2-氨基乙氧基)-4-氟基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

按照实施例17(c)所述相似的方法反应和处理,由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-4-氟基-1,2-苯并异噻唑(0.10g)和4N-盐酸/二噁烷溶液
10 (1.0ml)制得无色粉末状所述标题化合物(0.08g,产率100%)。

熔点: 210 - 213°C (分解);

IR谱(KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3400-2400, 2234, 1601, 1538;

NMR谱(DMSO-d_6) δppm : 3.35(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 4.72(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$),

7.87(1H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 7.98(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.09(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.26(3H, brs).

15 实施例25

3-(2-氨基乙氧基)-7-氟基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

(a)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-7-氟基-1,2-苯并异噻唑

于5°C搅拌下,向3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-7-氨基甲酰基-1,2-苯并异噻唑(0.10g)的二甲基甲酰胺(1.0ml)溶液中加入磷酰氯(0.06g),然
20 后将混合物于相同温度下搅拌15分钟。将反应混合物倾入冰水(20ml)中,用乙酸乙酯萃取(两次,每次20ml),合并的萃取液用无水硫酸镁干燥。过滤后,减压蒸除溶剂,残余物经硅胶柱色谱纯化,用环己烷/乙酸乙酯(4/1)作洗脱剂,得到无色粉末状所述标题化合物(0.09g,90%)。

熔点: 91 - 92°C;

25 IR谱(KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3437, 3349, 3316, 2238, 1719, 1701, 1688,

1621, 1607, 1546, 1528;

NMR谱(CDCl_3) δppm : 1.45(9H, s), 3.66(2H, q, $J=5.1\text{Hz}$),

4.54(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 4.92(1H, brs), 7.40(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.86(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$),

7.90(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$).

30 (b)3-(2-氨基乙氧基)-7-氟基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

按照实施例17(c)所述相似的方法反应和处理,由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-7-氟基-1,2-苯并异噻唑(0.07g)和4N-盐酸/二噁烷溶(1.0ml)

制得无色粉末状所述标题化合物(0.05g,产率100%)。

熔点: 205 - 208℃ (分解);

IR谱(KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3241, 3400-2400, 2239, 1623, 1607, 1547;

5 NMR谱(DMSO- d_6) δppm : 3.36(2H,t,J=5.1Hz), 4.67(2H,t,J=5.1Hz),
7.61(1H,t,J=8.1Hz), 8.18(1H,d,J=8.1Hz), 8.26(1H,d,J=8.1Hz), 8.34(3H,brs).

实施例26

3-(2-氨基乙硫基)-5-氟-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

(a)3-氟-5-氟-1,2-苯并异噻唑

10 向5-氟-3-羟基异噻唑(1.0g)的吡啶(0.53ml)溶液中加入磷酰氯(0.89g)并将混合物回流8小时。将反应混合物倾入冰水中,用乙酸乙酯萃取,将合并的萃取液用饱和盐水洗涤并用无水硫酸镁干燥。过滤后,减压蒸除溶剂,残余物经硅胶柱色谱纯化,得到无色油状所述标题化合物(0.85g, 77%)。

(b)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙硫基)-5-氟-1,2-苯并异噻唑

15 氮气氛围搅拌下,向3-氟-5-氟-1,2-苯并异噻唑(0.83g)的二甲基甲酰胺(8ml)溶液中加入2-叔丁氧羰基氨基乙硫醇(0.86g)和碳酸钾(0.67g),然后将混合物于80℃下搅拌3小时。将反应混合物倾入冰水中,用乙酸乙酯萃取,将合并的萃取液用盐水洗涤并用无水硫酸镁干燥。过滤后,减压蒸除溶剂,残余物经硅胶柱色谱纯化,得到无色粉末状所述标题化合物
20 (1.21g, 80%)。

NMR谱(CDCl_3) δppm : 1.44(9H,s), 3.41(2H,t,J=6.2Hz),

3.58(2H, td, J=6.2Hz, J=6.2Hz), 4.98(1H, brs), 7.21-7.51(3H, m)。

(c)3-(2-氨基乙硫基)-5-氟-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

25 于5℃搅拌下,向3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙硫基)-5-氟-1,2-苯并异噻唑(0.20g)的二噁烷(2ml)溶液中加入4N-盐酸/二噁烷溶液(0.8ml),然后将混合物于室温下搅拌30分钟。反应完成后,减压蒸除溶剂,残余物于乙醇和乙酸乙酯中重结晶,得到无色针状所述标题化合物(0.14g)。

熔点: 202 - 206℃ (分解);

IR谱(KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 2992, 2955, 2915, 1594, 1511, 1493;

30 NMR谱(DMSO- d_6) δppm : 3.25(2H,t,J=7.1Hz), 3.53(2H,t,J=7.1Hz),
7.60-7.86(3H, m), 8.22(3H, brs)。

实施例27

3-(2-氨基乙硫基)-7-氯-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

(a)3,7-二氯-1,2-苯并异噻唑

按照实施例26(a)所述相似的方法反应和处理, 由7-氯-3-羟基-1,2-苯并异噻唑(0.85g)制得所述标题化合物(0.73g, 78%)。

(b)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙硫基)-7-氯-1,2-苯并异噻唑

按照实施例26(b)所述相似的方法反应和处理, 由3,7-二氯-1,2-苯并异噻唑(0.20g)制得所述标题化合物(0.22g, 63%)。

NMR谱(CDCl_3) δ ppm: 1.43(9H,s), 3.42(2H,t,J=6.2Hz),

3.60(2H,td,J=6.2Hz,J=6.2Hz), 5.01(1H,brs), 7.24(1H,t,J=9.1Hz),

7.48(1H,d,J=9.1Hz), 7.56(1H,d,J=9.1Hz).

(c)3-(2-氨基乙硫基)-7-氯-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

按照实施例26(c)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙硫基)-7-氯-1,2-苯并异噻唑(0.15g)制得所述标题化合物(0.12g, 定

熔点: 196 - 201°C (分解);

IR谱(KBr) $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$: 2971, 2909, 1592, 1502, 1492;

NMR谱($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 3.26(2H,t,J=7.1Hz), 3.56(2H,t,J=7.1Hz),

7.45(1H,t,J=7.9Hz), 7.79(1H,d,J=7.9Hz), 7.86(1H,d,J=7.9Hz), 8.20(3H,brs).

20 实施例28

3-(2-氨基乙硫基)-7-甲基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

(a)3-氯-7-甲基-1,2-苯并异噻唑

按照实施例26(a)所述相似的方法反应和处理, 由3-羟基-7-甲基-1,2-苯并异噻唑(0.35g)制得所述标题化合物(0.30g, 77%)。

25 (b)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙硫基)-7-甲基-1,2-苯并异噻唑

按照实施例26(b)所述相似的方法反应和处理, 由3-氯-7-甲基-1,2-苯并异噻唑(0.24g)制得所述标题化合物(0.24g, 55%)。

NMR谱(CDCl_3) δ ppm: 1.43(9H,s), 2.52(3H,s), 3.42(2H,t,J=6.2Hz),

3.58(2H,td,J=6.2Hz,J=6.2Hz), 5.12(1H,brs), 7.18(1H,t,J=9.1Hz),

30 7.33(1H,d,J=9.1Hz), 7.40(1H,d,J=9.1Hz).

(c) 3-(2-氨基乙硫基)-7-甲基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

按照实施例26(c)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧

羰基氨基)乙硫基)-7-甲基-1,2-苯并异噻唑(0.10g)制得所述标题化合物(0.08g, 定量)。

熔点: 198 - 203 °C (分解);

IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 2985, 2913, 1598, 1501;

5 NMR谱(DMSO-d₆) δ ppm: 2.51(3H,s), 3.24(2H,t,J=7.1Hz),
3.54(2H,t,J=7.1Hz), 7.33(1H,t,J=7.4Hz), 7.52(1H,d,J=7.4Hz),
7.58(1H,d,J=7.4Hz), 8.22(3H,brs).

实施例29

3-(2-氨基乙硫基)-5,7-二氯-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

10 (a)3,5,7-三氯-1,2-苯并异噻唑

按照实施例26(a)所述相似的方法反应和处理, 由5,7-二氯-3-羟基-1,2-苯并异噻唑(2.00g)制得所述标题化合物(1.81g, 83%)。

(b)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙硫基)-5,7-二氯-1,2-苯并异噻唑

15 按照实施例26(b)所述相似的方法反应和处理, 由3,5,7-三氯-1,2-苯并异噻唑(0.23g)制得所述标题化合物(0.25g, 68%)。

NMR谱(CDCl₃) δ ppm: 1.43(9H,s), 3.42(2H,t,J=6.2Hz),

3.58(2H,td,J=6.2Hz,J=6.2Hz), 5.03(1H,brs), 7.48(1H,s), 7.56(1H,s).

(c)3-(2-氨基乙硫基)-5,7-二氯-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

20 按照实施例26(c)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙硫基)-5,7-二氯-1,2-苯并异噻唑(0.22g)制得所述标题化合物(0.18g, 定量)。

熔点: 199 - 202 °C (分解);

IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3003, 2970, 2915, 1590, 1480;

25 NMR谱(DMSO-d₆) δ ppm: 3.25(1H,t,J=6.9Hz), 3.54(2H,t,J=6.9Hz),
8.00(1H,s), 8.06(1H,s), 8.18(3H, brs).

实施例30

3-(2-氨基乙硫基)-7-硝基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

(a)3-氯-7-硝基-1,2-苯并异噻唑

30 按照实施例26(a)所述相似的方法反应和处理, 由3-羟基-7-硝基-1,2-苯并异噻唑(1.05g)制得所述标题化合物(0.93g, 80%)。

(b)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙硫基)-7-硝基-1,2-苯并异噻唑

按照实施例26(b)所述相似的方法反应和处理, 由3-氯-7-硝基-

1,2-苯并异噻唑 (0.23g) 制得所述标题化合物(0.20g,51%)。

NMR谱(CDCl_3) δ ppm: 1.43(9H, s), 3.48(2H,t,J=6.2Hz),

3.62(2H,td,J=6.2Hz,J=6.2Hz), 4.98(1H,brs), 7.50(1H,t,J=9.1Hz),

7.94(1H,d,J=9.1Hz), 8.44(1H,d,J=9.1Hz)。

5 (c)3-(2-氨基乙硫基)-7-硝基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

按照实施例26(c)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙硫基)-7-硝基-1,2-苯并异噻唑(0.18g)制得所述标题化合物(0.14g, 定量)。

熔点: 193 - 196°C (分解);

10 IR谱(KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 2990, 2924, 2882, 1620, 1589, 1532, 1512;

NMR谱($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 3.28(2H,t,J=7.1Hz), 3.61(2H,t,J=7.1Hz),

7.69(1H,t,J=7.9Hz), 8.24(3H,brs), 8.29(1H,d,J=7.9Hz), 8.57(1H,d,J=7.9Hz)。

实施例31

3-(2-氨基乙硫基)-7-甲氧基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

15 (a)3-氯-7-甲氧基-1,2-苯并异噻唑

按照实施例26(a)所述相似的方法反应和处理, 由3-羟基-7-甲氧基-1,2-苯并异噻唑(0.80g)制得所述标题化合物(0.61g,69%)。

(b)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙硫基)-7-甲氧基-1,2-苯并异噻唑

按照实施例26(b)所述相似的方法反应和处理, 由3-氯-7-甲氧基-1,2-苯并异噻唑(0.26g)制得所述标题化合物(0.25g,54%)。

20 NMR谱(CDCl_3) δ ppm: 1.44(9H, s), 3.42(2H,t,J=6.2Hz),

3.58(2H,td,J=6.2Hz,J=6.2Hz), 4.04(3H,s), 5.02(1H,brs), 6.98(1H,d,J=9.1Hz),

7.15(1H,d,J=9.1Hz), 7.23(1H,t,J=9.1Hz)。

(c)3-(2-氨基乙硫基)-7-甲氧基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

25 按照实施例26(c)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙硫基)-7-甲氧基-1,2-苯并异噻唑(120mg)制得所述标题化合物(90mg,定量)。

熔点: 232 - 237°C (分解);

IR谱(KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3019, 2969, 2907, 1619, 1600, 1512;

30 NMR谱($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 3.25(2H,t,J=7.1Hz), 3.54(2H,t,J=7.1Hz),

3.98(3H,s), 7.27-7.40(3H,m), 8.21(3H, brs)。

实施例32

3-(2-氨基乙硫基)-7-氨基-1,2-苯并异噻唑二盐酸盐

(a)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙硫基)-7-氨基-1,2-苯并异噻唑

于冰冷却并搅拌下, 向3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙硫基)-7-硝基-1,2-
 5 苯并异噻唑(250mg)的90%乙酸水溶液(2ml)中加入锌粉(250mg), 然后将
 混合物于室温下搅拌30分钟。反应完成后, 反应混合物经硅藻土过滤,
 将滤液减压浓缩。向残余物中加入水, 然后用乙酸乙酯萃取。合并的萃
 取液用盐水洗涤并用无水硫酸镁干燥。过滤后, 减压蒸除溶剂, 残余物
 10 经硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯作洗脱剂, 得到所述标题化合物(230mg,
 定量)。

NMR谱(CDCl_3) δ ppm: 1.43(9H,s), 3.41(2H,t,J=6.2Hz),
 3.59(2H,td,J=6.2Hz,J=6.2Hz), 4.08(2H,brs), 5.02(1H,brs),
 6.82(1H,d,J=8.7Hz), 6.96(1H,d,J=8.7Hz), 7.12(1H,t,J=8.7Hz).

(b)3-(2-氨基乙硫基)-7-氨基-1,2-苯并异噻唑二盐酸盐

按照实施例26(c)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基
 15 氨基)乙硫基)-7-氨基-1,2-苯并异噻唑(140mg)制得所述标题化合
 物(120mg, 定量)。

熔点: 157-160°C (分解);

IR谱(KBr) $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$: , 3035, 2969, 2884, 2807, 2581, 1631, 1614,
 20 1570, 1521, 1504;

NMR谱($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 3.24(2H,t,J=7.0Hz), 3.52(2H,t,J=7.0Hz),
 4.05-5.35(2H,brs), 6.88(2H,d,J=7.9Hz), 7.12(1H,t,J=7.9Hz), 8.23(3H,brs).

实施例33

3-(2-氨基乙硫基)-5-甲氧基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

25 (a)3-氯-5-甲氧基-1,2-苯并异噻唑

按照实施例26(a)所述相似的方法反应和处理, 由3-羟基-5-甲氧基-
 1,2-苯并异噻唑(920mg)制得所述标题化合物(730mg, 71%)。

(b)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙硫基)-5-甲氧基-1,2-苯并异噻唑

按照实施例26(b)所述相似的方法反应和处理, 由3-氯-5-甲氧基-1,2-
 30 苯并异噻唑(260mg)制得所述标题化合物(280mg, 61%)。

NMR谱(CDCl_3) δ ppm: 1.43(9H, s), 3.40(2H,t,J=6.2Hz),
 3.58(2H, td, J=6.2Hz, J=6.2Hz), 3.86(3H, s), 5.02(1H, brs), 6.91(1H, s),

7.18(1H, d, J=9.1Hz), 7.43(1H, d, J=9.1Hz).

(c)3-(2-氨基乙硫基)-5-甲氧基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

按照实施例26(c)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙硫基)-5-甲氧基-1,2-苯并异噻唑(240mg)制得所述标题化合物

5 (190mg, 定量)。

熔点: 213 - 217°C (分解);

IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 2997, 2947, 2883, 1592, 1514, 1495;

NMR谱(DMSO-d₆) δ ppm: 3.23(2H, t, J=7.1Hz), 3.52(2H, t, J=7.1Hz),

3.84(3H, s), 7.16(1H, s), 7.32(1H, d, J=9.1Hz), 7.69(1H, d, J=9.1Hz),

10 8.17(3H, brs).

实施例34

3-(2-氨基乙硫基)-5-甲基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

(a)3-氯-5-甲基-1,2-苯并异噻唑

按照实施例26(a)所述相似的方法反应和处理, 由3-羟基-5-甲基-1,2-
15 苯并异噻唑(1.02g)制得所述标题化合物(0.81g, 71%)。

(b)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙硫基)-5-甲基-1,2-苯并异噻唑

按照实施例26(b)所述相似的方法反应和处理, 由3-氯-5-甲基-1,2-苯并异噻唑(90mg)制得所述标题化合物(90mg, 56%)。

NMR谱(CDCl₃) δ ppm: 1.44(9H, s), 2.46(3H, s), 3.40(2H, t, J=6.2Hz),
20 3.58(2H, td, J=6.2Hz, J=6.2Hz), 5.02(1H, brs), 7.38(2H, d, J=9.1Hz), 7.42(1H, s).

(c)3-(2-氨基乙硫基)-5-甲基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

按照实施例26(c)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙硫基)-5-甲基-1,2-苯并异噻唑(80mg)制得所述标题化合物(60mg, 定量)。

25 熔点: 132 - 135°C (分解);

IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 2996, 2919, 1600, 1592, 1497;

NMR谱(DMSO-d₆) δ ppm: 2.44(3H, s), 3.24(2H, t, J=7.1Hz),

3.53(2H, t, J=7.1Hz), 7.54(1H, d, J=8.5Hz), 7.55(1H, s), 7.65(1H, d, J=8.5Hz),

8.21(3H, brs).

30 实施例35

3-(2-氨基乙硫基)-5-硝基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

(a)3-氯-5-硝基-1,2-苯并异噻唑

按照实施例26(a)所述相似的方法反应和处理, 由3-羟基-5-硝基-1,2-苯并异噻唑(1.02g)制得所述标题化合物(0.63g, 56%)。

(b)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙硫基)-5-硝基-1,2-苯并异噻唑

按照实施例26 (b) 所述相似的方法反应和处理, 由3-氯-5-硝基-1,2-苯并异噻唑 (560mg) 制得所述标题化合物 (560mg, 58%)。

NMR谱(CDCl₃)δppm: 1.44(9H, s), 3.47(2H, t, J=6.2Hz),

3.62(2H, td, J=6.2Hz, J=6.2Hz), 4.96(1H, brs), 7.64(1H, d, J=9.1Hz),

8.48(1H, d, J=9.1Hz), 8.56(1H, s).

(c)3-(2-氨基乙硫基)-5-硝基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

按照实施例26(c)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙硫基)-5-硝基-1,2-苯并异噻唑 (250mg) 制得所述标题化合物 (200mg, 定量)。

熔点: 183 - 186°C (分解);

IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3031, 2971, 2892, 1619, 1594, 1530;

NMR谱(DMSO-d₆)δppm: 3.26(2H, t, J=7.1Hz), 3.59(2H, t, J=7.1Hz),

8.03(1H, d, J=9.1Hz), 8.24(3H, brs), 8.56(1H, d, J=9.1Hz), 8.72(1H, s).

实施例36

3-(2-氨基乙硫基)-5-氨基-1,2-苯并异噻唑二盐酸盐

(a)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙硫基)-5-氨基-1,2-苯并异噻唑

按照实施例32(a)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙硫基)-5-硝基-1,2-苯并异噻唑 (150mg) 制得所述标题化合物(140mg, 定量)。

NMR谱(CDCl₃) δppm: 1.43(3H, s), 3.37(2H, t, J=6.1Hz),

3.57(2H, td, J=6.2Hz, J=6.2Hz), 3.91(2H, brs), 5.03(1H, brs), 6.77(1H, s),

6.94(1H, d, J=8.7Hz), 7.33(1H, d, J=8.7Hz).

(b)3-(2-氨基乙硫基)-5-氨基-1,2-苯并异噻唑二盐酸盐

按照实施例26(c)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙硫基)-5-硝基-1,2-苯并异噻唑(200mg)制得所述标题化合物(200mg, 定量)。

熔点: 201 - 205°C (分解);

IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3045, 3021, 2946, 2885, 1628, 1582, 1494;

NMR谱(DMSO-d₆)δppm: 3.26(2H, t, J=7.0Hz), 3.35 - 4.85(2H, brs),

3.55(2H,t,J=7.0Hz), 7.54(1H,d,J=6.5Hz), 7.56(1H,s), 7.80(1H,d,J=6.5Hz),
8.24(3H,brs).

实施例37

3-(2-氨基乙氧基)-1,2-萘并[2,3-e]异噁唑盐酸盐

5 (a)3-羟基-1,2-萘并[2,3-e]异噁唑

按照实施例1(a)、1(b)和1(c)所述相似的方法反应和处理, 由3-羟基-2-萘甲酸(10.0g)制得所述标题化合物(3.1g,31%).

IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3044, 3001, 2940, 2869, 2824, 2746, 2696,
2661, 2623, 1770, 1645, 1618, 1598, 1573, 1521;

10 NMR谱(DMSO-d₆) δ ppm: 7.45-7.65(2H, m), 8.01(1H, s),
8.04(1H,d,J=8.4Hz), 8.15(1H,d,J=8.4Hz), 8.43(1H,s), 12.67(1H,brs).

(b)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-1,2-萘并[2,3-e]异噁唑

按照实施例1(e)所述相似的方法反应和处理, 由3-羟基-1,2-萘并[2,3-e]异噁唑(0.46g)和2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙醇制得所述标题
15 化合物(0.59g, 72%).

熔点: 148 - 149°C;

IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3314, 1707, 1643, 1545, 1535;

NMR谱(CDCl₃) δ ppm: 1.47(9H, s), 3.70(2H,q,J=5.1Hz),

4.59(2H,t,J=5.1Hz), 5.01(1H,brs), 7.33-7.60(2H,m), 7.81(1H,s),

20 7.94(1H,d,J=8.4Hz), 8.00(1H,d,J=8.4Hz), 8.22(1H,s).

(c)3-(2-氨基乙氧基)-1,2-萘并[2,3-e]异噁唑盐酸盐

按照实施例1(f)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-1,2-萘并[2,3-e]异噁唑(0.50g)制得所述标题化合物(0.40g, 99%).

25 熔点: 207 - 213°C (分解);

IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3300-2400, 1641, 1615, 1545, 1516, 1505;

NMR谱(DMSO-d₆) δ ppm: 3.39(2H,q,J=5.1Hz), 4.71(2H,t,J=5.1Hz),

7.50-7.70(2H,m), 8.09(1H,d,J=8.4Hz), 8.13(1H,s), 8.18(1H,d,J=8.4Hz),

8.36(3H,brs), 8.47(1H,s).

30 实施例38

3-(2-氨基乙硫基)-5-氯-1,2-苯并异噁唑盐酸盐

(a)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙硫基)-5-氯-1,2-苯并异噁唑

按照实施例26(b)所述相似的方法反应和处理,由3,5-二氯-1,2-苯并异噁唑(0.53g)制得所述标题化合物(0.63g,62%)。

熔点: 95 - 96°C;

IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3283, 1687, 1523;

5 NMR谱(CDCl₃) δ ppm: 1.44(9H, s), 3.42(2H, t, J=6.3Hz),
3.58(2H, q, J=6.3Hz), 4.98(1H, brs), 7.47(1H, d, J=8.8Hz),
7.52(1H, dd, J=8.8Hz, J=1.5Hz), 7.57(1H, d, J=1.5Hz).

(b)3-(2-氨基乙硫基)-5-氯-1,2-苯并异噁唑盐酸盐

按照实施例22(c)所述相似的方法反应和处理,由3-(2-(N-叔丁氧羰基
10 氨基)乙硫基)-5-氯-1,2-苯并异噁唑(0.52g)制得所述标题化合物(0.41g, 97%)。

熔点: 201 - 206°C (分解);

IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3300-2400, 1588, 1524;

15 NMR谱(DMSO-d₆) δ ppm: 3.24(2H, q, J=7.0Hz), 3.55(2H, t, J=7.0Hz),
7.75(1H, dd, J=8.9Hz, J=2.0Hz), 7.83(1H, d, J=8.9Hz), 7.95(1H, d, J=2.0Hz),
8.23(3H, brs).

实施例39

3-(2-氨基乙硫基)-5-氯-4-甲基-1,2-苯并异噁唑盐酸盐

(a)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙硫基)-5-氯-4-甲基-1,2-苯并异噁唑

20 按照实施例17(b)所述相似的方法反应和处理,由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙硫基)-5-氯-1,2-苯并异噁唑(0.11g)制得所述标题化合物(0.10g, 91%)。

NMR谱(CDCl₃) δ ppm: 1.44(9H, s), 2.55(3H, s), 3.42(2H, t, J=6.1Hz),

3.58(2H, td, J=6.1Hz, J=6.1Hz), 5.02(1H, brs), 7.19-7.34(2H, m).

25 (b)3-(2-氨基乙硫基)-5-氯-4-甲基-1,2-苯并异噁唑盐酸盐

按照实施例1(f)所述相似的方法反应和处理,由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙硫基)-5-氯-4-甲基-1,2-苯并异噁唑(0.09g)制得所述标题化合物(0.07g, 定量)。

熔点: 209 - 212°C (分解);

30 IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3103, 2963, 2901, 1499;

NMR谱(DMSO-d₆) δ ppm: 2.53(3H, s), 3.26(2H, t, J=6.9Hz),

3.55(2H, t, J=6.9Hz), 7.53-7.65(2H, m), 8.20(3H, brs).

实施例40

3-(2-氨基乙硫基)-5-氟-4-氰基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

(a)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙硫基-5-氟-4-氨基甲酰基-1,2-苯并异噻唑

按照实施例18(a)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙硫基)-5-氟-1,2-苯并异噻唑(0.30g)制得3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙硫基-5-氟-4-羧基-1,2-苯并异噻唑(0.25g, 74%)。然后, 按照实施例18(b)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙硫基-5-氟-4-羧基-1,2-苯并异噻唑(0.23g)制得所述标题化合物(0.16g, 70%)。

NMR谱(CDCl_3) δ ppm: 1.43(9H, s), 3.35(2H, t, $J=6.1\text{Hz}$),
 3.58(2H, td, $J=6.1\text{Hz}$, $J=6.1\text{Hz}$), 5.03(1H, brs), 6.02(1H, brs), 6.29(1H, brs),
 7.37(1H, t, $J=8.9\text{Hz}$), 7.62(1H, dd, $J=3.8\text{Hz}$, $J=8.9\text{Hz}$).

(b)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙硫基-5-氟-4-氰基-1,2-苯并异噻唑

按照实施例19(a)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙硫基-5-氟-4-氨基甲酰基-1,2-苯并异噻唑(0.14g)制得所述标题化合物(0.12g, 92%)。

NMR谱(CDCl_3) δ ppm: 1.45(9H, s), 3.46(2H, t, $J=6.0\text{Hz}$),
 3.60(2H, td, $J=6.0\text{Hz}$, $J=6.0\text{Hz}$), 4.97(1H, brs), 7.45(1H, t, $J=8.9\text{Hz}$),
 7.77(1H, dd, $J=3.9\text{Hz}$, $J=8.9\text{Hz}$).

(c)3-(2-氨基乙硫基)-5-氟-4-氰基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

按照实施例1(f)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙硫基)-5-氟-4-氰基-1,2-苯并异噻唑(0.11g)制得所述标题化合物(0.09g, 定量)。

熔点: 215 - 219°C (分解);

IR谱(KBr) $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$: 3436, 3090, 3005, 1494;

NMR谱($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 3.27(2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 3.59(2H, t, $J=6.9\text{Hz}$),
 7.94(1H, t, $J=9.4\text{Hz}$), 8.19(3H, brs), 8.30(1H, dd, $J=3.9\text{Hz}$, $J=9.4\text{Hz}$).

实施例41

3-(2-氨基乙氧基)-7-甲氧基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

(a)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-7-甲氧基-1,2-苯并异噻唑

按照实施例1(e)所述相似的方法反应和处理, 由3-羟基-7-甲氧基-1,2-苯并异噻唑(0.33g)制得所述标题化合物(0.39g, 63%)。

熔点: 98 - 99°C;

IR谱(KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3348, 1708, 1683, 1624, 1615, 1542, 1533, 1509;

NMR谱(CDCl_3) δppm : 1.46(9H, s), 3.64(2H, q, $J=5.1\text{Hz}$), 4.03(3H, s), 4.51(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 4.97(1H, brs), 6.95-7.00(1H, m), 7.15-7.20(2H, m).

5 (b)3-(2-氨基乙氧基)-7-甲氧基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

按照实施例1(f)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-7-甲氧基-1,2-苯并异噻唑(0.30g)制得所述标题化合物(0.23g, 96%).

熔点: 208 - 213°C (分解);

10 IR谱(KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3022, 2983, 2909, 2840, 1627, 1614, 1546, 1509;

NMR谱($\text{DMSO}-d_6$) δppm : 3.30(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 3.97(3H, s), 4.61(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 7.20-7.25(1H, m), 7.30-7.35(2H, m), 8.29(3H, brs).

实施例42

15 3-(2-氨基乙氧基)-5-甲氧羰基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

(a)5-溴-3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-1,2-苯并异噻唑

按照实施例1(e)所述相似的方法反应和处理, 由5-溴-3-羟基-1,2-苯并异噻唑(4.30g)和2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙醇制得所述标题化合物(4.80g, 67%).

20 熔点: 123 - 124°C;

IR谱(KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3313, 1699, 1683, 1611, 1545;

NMR谱(CDCl_3) δppm : 1.46(3H, s), 3.64(2H, q, $J=5.1\text{Hz}$),

4.50(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 4.92(1H, brs), 7.33(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$),

7.62(1H, dd, $J=8.9\text{Hz}$, $J=1.9\text{Hz}$), 7.80(1H, d, $J=1.9\text{Hz}$).

25 (b)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5-甲氧羰基-1,2-苯并异噻唑

按照实施例22(b)所述相似的方法反应和处理, 由5-溴-3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-1,2-苯并异噻唑(1.00g)制得所述标题化合物(0.27g, 29%).

熔点: 154 - 155°C;

30 IR谱(KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3326, 1720, 1702, 1687, 1629, 1611, 15477;

NMR谱(CDCl_3) δppm : 1.46(9H, s), 3.66(2H, q, $J=5.1\text{Hz}$),

3.96(3H, s), 4.53(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 4.97(1H, brs), 7.47(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$),

8.24(1H, dd, J=8.8Hz, J=1.6Hz), 8.41(1H, d, J=1.6Hz).

(c)3-(2-氨基乙氧基)-5-甲氧羰基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

按照实施例22(c)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5-甲氧羰基-1,2-苯并异噻唑(0.20g)制得所述标题化合物

5 (0.16g, 98%).

熔点: 211 - 213°C;

IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3300-2400, 1718, 1625, 1610, 1544;

NMR谱(DMSO-d₆) δ ppm: 3.37(2H, q, J=5.1Hz), 3.91(3H, s),

4.63(2H, t, J=5.1Hz), 7.80(1H, d, J=8.8Hz), 8.26(1H, dd, J=8.8Hz, J=1.6Hz),

10 8.44(1H, d, J=1.6Hz).

实施例43

3-(2-氨基乙氧基)-5-甲氨基-1,2-苯并异噻唑二盐酸盐和

3-(2-氨基乙氧基)-5-二甲氨基-1,2-苯并异噻唑二盐酸盐

(a)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5-甲氨基-1,2-苯并异噻唑和

15 3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5-二甲氨基-1,2-苯并异噻唑

于5°C搅拌下, 向5-氨基-3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-1,2-苯并异噻唑(0.88g)的四氢呋喃(10ml)溶液中加入硼氢化钠(0.66g), 滴加37%甲醛水溶液(0.99g)和3M硫酸(1.0ml)的四氢呋喃(10ml)溶液, 并于5°C作为搅拌15分钟。于室温下搅拌1.5小时后, 将反应混合物冷至5°C, 加入37%甲醛水溶液(3.0g)和硼氢化钠(0.66g)并于相同温度下搅拌30分钟。将反应混合物倾入冰水(100ml)中并用乙酸乙酯萃取(两次, 每次50ml)。有机层用无水硫酸镁干燥并过滤。减压蒸除溶剂, 残余物经硅胶柱色谱纯化, 用环己烷/乙酸乙酯(4/1)作洗脱剂, 得到3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5-甲氨基-1,2-苯并异噻唑(0.49g, 53%)和3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5-二甲氨基-1,2-苯并异噻唑(0.14g, 15%)。

25 甲氨基-1,2-苯并异噻唑(0.14g, 15%)。

3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5-甲氨基-1,2-苯并异噻唑的有关数据。

熔点: 122 - 123°C;

IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3392, 3317, 1695, 1673, 1636, 1611, 1548,

30 1538, 1523;

NMR谱(CDCl₃) δ ppm: 1.46(9H, s), 2.88(3H, s), 3.64(2H, q, J=5.1Hz),

3.79(1H, brs), 4.49(2H, t, J=5.1Hz), 4.99(1H, brs), 6.64(1H, d, J=2.3Hz),

6.87(1H, dd, $J=8.9\text{Hz}$, $J=2.3\text{Hz}$), 7.23(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$).

3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5-二甲氨基-1,2-苯并异噻唑的有关数据。

IR谱(KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3387, 2979, 2934, 1703, 1547, 1526, 1507;

5 NMR谱(CDCl_3) δppm : 1.46(9H, s), 2.97(6H, s), 3.65(2H, m),

4.49(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 4.99(1H, brs), 6.78(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$),

7.10(1H, dd, $J=9.2\text{Hz}$, $J=2.4\text{Hz}$), 7.30(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$).

(b)3-(2-(氨基乙氧基)-5-甲氨基-1,2-苯并异噻唑二盐酸盐

按照实施例1(f)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5-甲氨基-1,2-苯并异噻唑(0.30g)制得所述标题化合物(0.27g, 99%).

熔点: 240 - 250°C (分解);

IR谱(KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3030, 2961, 2889, 2841, 2756, 2720, 2683,

2646, 2609, 2579, 2535, 2506, 2479, 2421, 2379, 1623, 1604, 1567,

1544, 1528;

NMR谱($\text{DMSO}-d_6$) δppm : 2.84(3H, s), 3.34(2H, q, $J=5.1\text{Hz}$),

4.61(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 7.43(1H, brs), 7.49(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.64(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$),

8.34(3H, brs).

(c)3-(2-(氨基乙氧基)-5-二甲氨基-1,2-苯并异噻唑二盐酸盐

按照实施例1(f)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5-二甲氨基-1,2-苯并异噻唑制得所述标题化合物。

熔点: 150 - 160°C (分解);

IR谱(KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3500-3200, 3100-2800, 2700-2400, 1626,

1551, 1467, 1434;

25 NMR谱($\text{DMSO}-d_6$) δppm : 3.06(6H, s),

3.34(2H, dd, $J=10.6\text{Hz}$, $J=5.5\text{Hz}$), 4.62(2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 7.8-7.5(3H, m),

8.37(2H, brs).

实施例44

3-(2-氨基乙氧基)-5-二氟甲氧基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

30 (a)5-羟基-3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-1,2-苯并异噻唑

按照实施例1(e)所述相似的方法反应和处理, 由3,5-二羟基-1,2-苯并异噻唑(0.50g)制得所述标题化合物(0.60g, 62%).

熔点: 152 - 153℃;

IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3286, 1672, 1543, 1529;

NMR谱(CDCl₃) δ ppm: 1.38(9H, s), 3.40(2H, q, J=5.1Hz),
4.34(2H, t, J=5.1Hz), 6.88(1H, d, J=2.5Hz), 7.08(1H, dd, J=8.9Hz, J=2.5Hz),

5 7.42(1H, d, J=8.9Hz), 9.68(1H, s).

(b)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5-二氟甲氧基-1,2-苯并异噻唑

向5-羟基-3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-1,2-苯并异噻唑(100mg)的二甲基甲酰胺(4ml)溶液中加入甲醇钠(90mg)并将混合物于室温下搅拌10分钟, 然后通入氯二氟甲烷气20分钟。将反应混合物倾入冰水(30ml)
10 中, 用乙酸乙酯萃取(两次, 每次30ml), 将合并的萃取液用无水硫酸镁干燥并过滤。减压蒸除溶剂, 残余物经硅胶柱色谱纯化, 用环己烷/乙酸乙酯(9/1)作洗脱剂, 制得无色粉末状所述标题化合物(19mg, 16%)。

熔点: 155 - 156℃;

IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3322, 1699, 1683, 1541;

15 NMR谱(CDCl₃) δ ppm: 1.46(9H, s), 3.65(2H, q, J=5.1Hz),
4.51(2H, t, J=5.1Hz), 4.94(1H, brs), 6.52(1H, t, J=73.4Hz), 7.30-7.50(3H, m).

(c)3-(2-氨基乙氧基)-5-二氟甲氧基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

按照实施例1(f)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5-二氟甲氧基-1,2-苯并异噻唑(25mg)制得所述标题化合物
20 (20mg, 95%)。

熔点: 162 - 164℃ (分解);

IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3300-2400, 1618, 1599, 1544, 1497;

NMR谱(DMSO-d₆) δ ppm: 3.34(2H, q, J=5.1Hz), 4.63(2H, t, J=5.1Hz),
4.62(1H, brs), 7.27(1H, d, J=73.6Hz), 7.54(1H, dd, J=9.0Hz, J=2.3Hz),

25 7.58(1H, d, J=2.3Hz), 7.75(1H, d, J=9.0Hz), 8.29(3H, brs).

实施例45

3-(2-氨基乙氧基)-7-氨基-1,2-苯并异噻唑二盐酸盐

(a)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-7-硝基-1,2-苯并异噻唑

按照实施例1(e)所述相似的方法反应和处理, 由3-羟基-7-硝基-1,2-苯并异噻唑(1.80g)制得所述标题化合物(2.20g, 68%)。
30

熔点: 116 - 117℃;

IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3359, 3307, 1718, 1700, 1691, 1628, 1604,

1553;

NMR谱(CDCl_3) δ ppm: 1.46(9H, s), 3.67(2H, q, $J=5.1\text{Hz}$),
4.57(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 4.93(1H, brs), 7.46(1H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 7.99(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$),
8.41(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$).

5 (b)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-7-氨基-1,2-苯并异噻唑

按照实施例32(a)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-7-硝基-1,2-苯并异噻唑(1.50g)制得所述标题化合物(1.26g, 93%).

熔点: 107 - 108°C;

10 IR谱(KBr) $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$: 3438, 3349, 1700, 1640, 1604;

NMR谱(CDCl_3) δ ppm: 1.46(9H, s), 3.64(2H, q, $J=5.1\text{Hz}$), 4.03(2H, s),
4.50(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 4.98(1H, brs), 6.79(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.00(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$),
7.07(1H, t, $J=7.9\text{Hz}$).

(c)3-(2-氨基乙氧基)-7-氨基-1,2-苯并异噻唑二盐酸盐

15 按照实施例1(f)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-7-氨基-1,2-苯并异噻唑(0.26g)制得所述标题化合物(0.23g, 98%).

熔点: 185 - 195°C (分解);

20 IR谱(KBr) $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$: 3300-2400, 3026, 2870, 2583, 1640, 1611,
1582, 1553, 1525, 1509;

NMR谱($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 3.33(2H, q, $J=5.1\text{Hz}$), 4.59(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$),
6.88(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 6.97(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.10(1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 8.33(3H, brs).

实施例46

3-(2-氨基乙氧基)-7-羧基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

25 按照实施例18(a)所述相似的方法反应和处理, 然后按照实施例1(e)的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-1,2-苯并异噻唑(0.28g)制得所述标题化合物(0.036g, 14%).

熔点: 123 - 126°C (分解);

30 IR谱(KBr) $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$: 3140, 3081, 3024, 2960, 2896, 1714, 1620,
1615, 1553, 1548, 1495;

NMR谱($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 3.36(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 4.65(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$),
7.53(1H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 8.05(1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 8.18(1H, d, $J=7.1\text{Hz}$),

8.32(3H, brs).

实施例47

3-(2-氨基乙氧基)-5-羟基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

按照实施例1(f)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5-羟基-1,2-苯并异噻唑(0.20g)制得所述标题化合物(0.16g, 97%).

熔点: 205 - 209℃ (分解);

IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3467, 3388, 3112, 3024, 2932, 1617, 1541, 1528, 1503;

10 NMR谱(DMSO-d₆) δ ppm: 3.32(2H,t,J=5.1Hz), 4.57(2H,t,J=5.1Hz), 7.01(1H,d,J=2.5Hz), 7.13(1H,dd,J=9.0Hz,J=2.5Hz), 7.45(1H,d,J=9.0Hz), 8.26(3H,brs), 9.84(1H,s).

实施例48

3-(2-氨基乙氧基)-5-乙酰氧基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

15 (a)5-乙酰氧基-3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-1,2-苯并异噻唑

于5℃搅拌下, 向3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5-羟基-1,2-苯并异噻唑(100mg)的四氢呋喃(5ml)溶液中加入三乙胺(44mg)和乙酰氯(34mg), 然后将混合物于相同温度下搅拌15分钟。甲方反应混合物倾入冰水(40ml)中, 用乙酸乙酯萃取(两次, 每次40ml), 合并的萃取液用无水硫酸镁干燥并过滤。减压蒸除溶剂, 残余物经硅胶柱色谱纯化, 用环己烷/乙酸乙酯(9/1)作洗脱剂, 得到无色粉末状所述标题化合物(101mg, 88%).

熔点: 108 - 110℃ (分解);

IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3346, 1767, 1705, 1626, 1618, 1541, 1529;

25 NMR谱(CDCl₃) δ ppm: 1.46(9H,s), 2.34(3H, s), 3.63(2H,q,J=5.1Hz), 4.50(2H,t,J=5.1Hz), 4.94(1H,brs), 7.25(1H,dd,J=9.0Hz,J=2.2Hz), 7.39(1H,d,J=2.2Hz), 7.43(1H,d,J=9.0Hz).

(b)3-(2-氨基乙氧基)-5-乙酰氧基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

按照实施例1(f)所述相似的方法反应和处理, 由5-乙酰氧基-3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-1,2-苯并异噻唑(80mg)制得所述标题化合物(59mg, 98%).

熔点: 168 - 170℃ (分解);

IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3064, 3002, 2962, 2891, 2741, 1748, 1726, 1618, 1592, 1545, 1510;

NMR谱(DMSO-d₆) δ ppm: 2.31(3H, s), 3.31(2H, q, J=5.1Hz), 4.62(2H, t, J=5.1Hz), 7.46(1H, dd, J=9.0Hz, J=2.2Hz), 7.55(1H, d, J=2.2Hz),

5 7.71(1H, d, J=9.0Hz), 8.27(3H, brs).

实施例49

3-(2-氨基乙氧基)-7-甲氨基-1,2-苯并异噻唑二盐酸盐

(a)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-7-甲氨基-1,2-苯并异噻唑

按照实施例43(a)所述相似的方法反应和处理, 由7-氨基-3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-1,2-苯并异噻唑(0.88g)制得所述标题化合物(0.12g, 13%).

熔点: 162 - 164℃;

IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3346, 3312, 1709, 1639, 1626, 1550, 1514;

15 NMR谱(CDCl₃) δ ppm: 1.46(9H, s), 2.99(3H, d, J=5.0Hz), 3.63(2H, q, J=5.1Hz), 3.63(1H, q, J=5.0Hz), 4.49(2H, t, J=5.1Hz), 4.98(1H, brs), 6.64(1H, d, J=7.8Hz), 6.92(1H, d, J=7.8Hz), 7.15(1H, t, J=7.8Hz).

(b)3-(2-氨基乙氧基)-7-甲氨基-1,2-苯并异噻唑二盐酸盐

按照实施例1(f)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-7-甲氨基-1,2-苯并异噻唑(80mg)制得所述标题化合物(72mg, 99%).

熔点: 171 - 181℃ (分解);

IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3026, 2965, 2912, 2866, 2786, 2730, 2638, 2600, 1573, 1546, 1504;

25 NMR谱(DMSO-d₆) δ ppm: 2.82(3H, s), 3.33(2H, q, J=5.1Hz), 4.59(2H, t, J=5.1Hz), 6.65(1H, d, J=7.9Hz), 6.89(1H, d, J=7.9 Hz), 7.16(1H, t, J=7.9Hz), 8.34(3H, brs).

实施例50

5-氨基-3-(2-氨基乙氧基)-1,2-苯并异噻唑二盐酸盐

(a)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5-硝基-1,2-苯并异噻唑

30 按照实施例1(e)所述相似的方法反应和处理, 由3-羟基-5-硝基-1,2-苯并异噻唑(2.70g)制得所述标题化合物(3.60g, 74%).

熔点: 136 - 137℃;

IR谱(KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3346, 1688, 1624, 1555, 1531;

NMR谱(CDCl_3) δppm : 1.46(9H, s), 3.67(2H, q, $J=5.1\text{Hz}$),

4.55(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 4.95(1H, brs), 7.56(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$),

8.46(1H, dd, $J=9.2\text{Hz}$, $J=2.2\text{Hz}$), 8.62(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$).

5 (b)5-氨基-3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-1,2-苯并异噻唑

按照实施例32(a)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5-硝基-1,2-苯并异噻唑(2.00g)制得所述标题化合物(1.65g, 91%).

熔点: 134 - 135°C;

10 IR谱(KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3470, 3442, 3384, 3360, 3325, 3276, 1699, 1639;

NMR谱(CDCl_3) δppm : 1.46(9H, s), 3.63(2H, q, $J=5.1\text{Hz}$), 3.70(2H, s),

4.47(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 4.95(1H, brs), 6.83(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$),

6.92(1H, dd, $J=8.9\text{Hz}$, $J=2.7\text{Hz}$), 7.23(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$).

15 (c)5-氨基-3-(2-氨基乙氧基)-1,2-苯并异噻唑二盐酸盐

按照实施例1(f)所述相似的方法反应和处理, 由5-氨基-3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-1,2-苯并异噻唑(0.24g)制得所述标题化合物(0.21g, 99%).

熔点: 182 - 202°C (分解);

20 IR谱(KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3428, 3379, 2963, 2859, 2726, 2665, 2581, 1656, 1637, 1628, 1609, 1549, 1507;

NMR谱($\text{DMSO}-d_6$) δppm : 3.46(2H, q, $J=5.1\text{Hz}$),

4.63(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 7.57(1H, dd, $J=8.9\text{Hz}$, $J=2.0\text{Hz}$), 7.67(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$),

7.93(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 8.35(3H, brs).

25 实施例51

3-(2-氨基乙氧基)-4,7-二甲基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

(a)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-4,7-二甲基-1,2-苯并异噻唑

于-70°C 氮气气氛并搅拌下, 向3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-7-甲基-1,2-苯并异噻唑(0.15g)的四氢呋喃(5ml)溶液中滴加丁基锂(0.7ml, 1.6M 己烷溶液), 将混合物于相同温度下搅拌10分钟, 然后将温度升至0°C。将反应混合物冷至-70°C后, 加入碘甲烷并令温度升至0°C。将反应混合物请如冰水(40ml)中, 用乙酸乙酯萃取(两次, 每次40ml), 合并的萃取液用

无水硫酸镁干燥并过滤。减压蒸除溶剂，残余物经硅胶柱色谱纯化，用环己烷/乙酸乙酯(9/1)作洗脱剂，得到无色粉末状所述标题化合物(0.12g, 80%)。

熔点: 78 - 79℃;

5 IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3352, 1694, 1604, 1543, 1517;

NMR谱(CDCl₃) δ ppm: 1.45(9H, s), 2.44(3H, s), 2.56(3H, s),
4.26(2H, q, J=5.1Hz), 4.49(2H, t, J=5.1Hz), 4.90(1H, brs), 6.89(1H, d, J=7.3Hz),
7.15(1H, d, J=7.3Hz).

(b)3-(2-氨基乙氧基)-4,7-二甲基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

10 按照实施例1(f)所述相似的方法反应和处理，由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-4,7-二甲基-1,2-苯并异噻唑(0.10g)制得所述标题化合物(0.08g, 定量)。

熔点: 222 - 225℃ (分解);

IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3300-2400, 1601, 1561, 1542, 1511;

15 NMR谱(DMSO-d₆) δ ppm: 2.40(3H, s), 2.57(3H, s),
3.35(2H, t, J=5.1Hz), 4.60(2H, t, J=5.1Hz), 7.01(1H, d, J=7.3Hz),
7.31(1H, d, J=7.3Hz), 8.31(3H, brs).

实施例52

3-(2-氨基乙氧基)-4-甲氧基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

20 (a)2-氟-6-甲氧基苯甲酸甲酯

于室温搅拌下，向6-氟水杨酸(5.00g)的二甲基甲酰胺(50ml)溶液中加入无水碳酸钾(6.00g)和碘甲烷(6.0ml)，然后于室温下剧烈搅拌12小时。反应完成后，反应混合物用乙醚稀释，用水洗涤并用无水硫酸镁干燥。减压蒸除溶剂，得到油状所述标题化合物(5.80g, 98%)。

25 NMR谱(CDCl₃) δ ppm: 3.86(3H, s), 3.93(3H, s), 6.70-6.80 (2H, m),
7.28-7.37(1H, m).

(b)2-氟-6-甲氧基苯氧肟酸

按照实施例1(b)所述相似的方法反应和处理，由2-氟-6-甲氧基苯甲酸甲酯和肟胺盐酸盐制得所述标题化合物(44%)。

30 NMR谱(CDCl₃ + MeOH-d₄) δ ppm: 3.92(3H, s), 6.75-6.86(2H, m),
7.35-7.45(1H, m).

(c)3-羟基-4-甲氧基-1,2-苯并异噻唑

将2-氟-6-甲氧基苯氧肟酸(2.55g)和氢氧化钾(4.50g)溶于丁醇(25ml)中并回流4小时。反应完成后,将反应混合物调至酸性,用乙酸乙酯萃取,萃取液用水洗涤并用无水硫酸镁干燥。减压蒸除溶剂,残余物于异丙基醚中重结晶,得到所述标题化合物(2.05g, 90%)。

5 熔点: 183 - 185 °C;

NMR谱(CDCl₃) δ ppm: 4.02(3H, s), 6.65(1H, d, J = 8.2Hz),
6.99(1H, d, J=8.2Hz), 7.50 (1H, t, J=8.2Hz)。

(d)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-4-甲氧基-1,2-苯并异噻唑

按照实施例1(e)所述相似的方法反应和处理,由3-羟基-4-甲氧基-1,2-
10 苯并异噻唑制得所述标题化合物(81%)。

NMR谱(CDCl₃) δ ppm: 1.46(9H, s), 3.65(2H, s), 3.96(3H, s),
4.50(2H, t, J=5.1Hz), 5.06(1H, brs), 6.61(1H, d, J=8.2Hz), 7.02(1H, d, J=8.2Hz),
7.43(1H, t, J=8.2Hz)。

(e)3-(2-氨基乙氧基)-4-甲氧基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

按照实施例1(f)所述相似的方法反应和处理,由3-(2-(N-叔丁氧羰基
15 氨基)乙氧基)-4-甲氧基-1,2-苯并异噻唑制得所述标题化合物(82%)。

熔点: 193 - 197 °C;

IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3435, 3220, 2960, 1630, 1615, 1535, 1505;

NMR谱(DMSO-d₆) δ ppm: 3.34(2H, t, J=5.2Hz), 3.92(3H, s),
20 4.60(2H, t, J=5.2Hz), 6.86(1H, d, J=8.4Hz), 7.17(1H, d, J=8.4Hz),
7.58(1H, t, J=8.4Hz)。

实施例53

3-(2-氨基乙氧基)-4-甲氧基-7-甲基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

按照实施例1(f)所述相似的方法反应和处理,由3-(2-(N-叔丁氧羰基
25 氨基)乙氧基)-4-甲氧基-1,2-苯并异噻唑制得所述标题化合物。

熔点: 208 - 211 °C;

IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3160, 2840, 1640, 1620, 1540, 1520, 1510;

NMR谱(DMSO-d₆) δ ppm: 2.35(3H, s), 3.33(2H, t, J=5.4Hz),
3.89(3H, s), 4.59(2H, t, J=5.4Hz), 6.75(1H, d, J=8.1Hz), 7.37(1H, d, J=8.1Hz),
30 8.30(3H, brs)。

实施例54

3-(2-氨基乙氧基)-4-氟-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

(a)2,6-二氟苯氧肟酸

按照实施例1(b)所述相似的方法反应和处理, 由2,6-二氟苯甲酸甲酯和羟胺盐酸盐制得所述标题化合物(65%)。

NMR谱(DMSO- d_6) δ ppm: 7.14-7.25(2H, m), 7.50-7.60(1H, m),

5 9.40(1H, brs), 11.15(1H, brs)。

(b)3-羟基-4-氟-1,2-苯并异噁唑

按照实施例52(c)所述相似的方法反应和处理, 由2,6-二氟苯氧肟酸制得所述标题化合物(36%)。

熔点: 175 - 178°C;

10 NMR谱(DMSO- d_6) δ ppm: 7.09(1H, t, $J=8.5$ Hz), 7.40(1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.57-7.65 (1H, m)。

(c)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-4-氟-1,2-苯并异噁唑

按照实施例1(e)所述相似的方法反应和处理, 由3-羟基-4-氟-1,2-苯并异噁唑制得所述标题化合物(67%)。

15 NMR谱($CDCl_3$) δ ppm: 1.47(9H, s), 3.65(2H, m), 4.51(2H, t, $J=5.1$ Hz), 4.90-5.06(1H, brs), 6.91(1H, t, $J=8.5$ Hz), 7.23(1H, t, $J=8.5$ Hz), 7.44-7.52(1H, m)。

(d)3-(2-氨基乙氧基)-4-氟-1,2-苯并异噁唑盐酸盐

按照实施例1(f)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-4-氟-1,2-苯并异噁唑制得所述标题化合物(75%)。

20 熔点: 230 - 233°C (分解);

IR谱(KBr) $\nu_{max}cm^{-1}$: 3435, 2970, 1635, 1620, 1545, 1520, 1510;

NMR谱(DMSO- d_6) δ ppm: 3.34(2H, t, $J=5.2$ Hz), 4.66(2H, t, $J=5.2$ Hz),

7.21(1H, t, $J=8.3$ Hz), 7.53(1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.68-7.74(1H, m), 8.35(3H, brs)。

实施例55

25 3-(2-氨基乙氧基)-4-氟-5-甲基-1,2-苯并异噁唑盐酸盐和

3-(2-氨基乙氧基)-4-氟-7-甲基-1,2-苯并异噁唑盐酸盐

按照实施例51(a), 然后按照实施例1(f)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-氨基乙氧基)-4-氟-1,2-苯并异噁唑制得3-(2-氨基乙氧基)-4-氟-5-甲基-1,2-苯并异噁唑盐酸盐和3-(2-氨基乙氧基)-4-氟-7-甲基-1,2-苯并异噁唑盐酸盐。

30

(a)3-(2-氨基乙氧基)-4-氟-5-甲基-1,2-苯并异噁唑盐酸盐的有关数据。

熔点: 201 - 208°C;

IR谱(KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3430, 3305, 2840, 1645, 1615, 1540, 1515;

NMR谱(DMSO- d_6) δppm : 2.32(3H, s), 3.34(2H, q, $J=5.0\text{Hz}$),

4.64(2H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 7.42(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.60(1H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 8.27(3H, brs).

(b)3-(2-氨基乙氧基)-4-氟-7-甲基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐的有关数据。

5 熔点: 196 - 202°C;

IR谱(KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 2975, 1635, 1550, 1520;

NMR谱(DMSO- d_6) δppm : 2.42(3H, s), 3.35(2H, t, $J=5.2\text{Hz}$),

4.65(2H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 7.10(1H, t, $J=8.9\text{Hz}$), 7.47-7.51(1H, m), 8.32(3H, brs).

实施例56

10 3-(2-氨基乙硫基)-5-氯-7-甲基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

(a)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙硫基)-5-氯-7-甲基-1,2-苯并异噻唑

按照实施例17(b)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙硫基)-5-氯-1,2-苯并异噻唑(0.20g)制得所述标题化合物(0.13g, 62%)。

15 NMR谱(CDCl_3) δppm : 1.44(9H, s), 2.51(3H, s), 3.40(2H, t, $J=6.3\text{Hz}$),

3.58(2H, q, $J=6.3\text{Hz}$), 5.07(1H, brs), 7.29(1H, s), 7.36(1H, s).

(b)3-(2-氨基乙硫基)-5-氯-7-甲基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

按照实施例1(f)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙硫基)-5-氯-7-甲基-1,2-苯并异噻唑(0.12g)制得所述标题化合物

20 (0.10g, 定量)。

熔点: 205 - 208°C (分解);

IR谱(KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 2966, 2927, 2848, 2802, 1481;

NMR谱(DMSO- d_6) δppm : 2.50(3H, s), 3.23(2H, t, $J=6.9\text{Hz}$),

3.53(2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 7.62(1H, s), 7.74(1H, s), 8.19(3H, brs).

25 实施例57

3-(2-氨基乙硫基)-5-氯-7-氟基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

(a)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙硫基)-5-氯-7-羧基-1,2-苯并异噻唑

按照实施例18(a)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙硫基)-5-氯-1,2-苯并异噻唑(0.51g)制得所述标题化合物(0.42g,

30 72%)。

(b)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙硫基)-5-氯-7-氨基甲酰基-1,2-苯并异噻唑

按照实施例18(b)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙硫基)-5-氯-7-羧基-1,2-苯并异噻唑(0.20g)制得所述标题化合物(0.17g, 85%)。

IR谱(KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3471, 3354, 3143, 1693, 1678;

5 NMR谱(CDCl_3) δppm : 1.45(9H, s), 3.45(2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 3.59(2H, q, $J=6.1\text{Hz}$), 4.96(1H, brs), 5.97(1H, brs), 7.12(1H, brs), 7.73(1H, s), 8.34(1H, s).

(c)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙硫基)-5-氯-7-氟基-1,2-苯并异噻唑

10 按照实施例19(a)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙硫基)-5-氯-7-氨基甲酰基-1,2-苯并异噻唑(0.15g)制得所述标题化合物(0.13g, 90%)。

IR谱(KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3366, 2240, 1685;

NMR谱(CDCl_3) δppm : 1.45(9H, s), 3.46(2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 3.60(2H, q, $J=6.2\text{Hz}$), 4.96(1H, brs), 7.81(1H, s), 7.84(1H, s).

15 (d)3-(2-氨基乙硫基)-5-氯-7-氟基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

按照实施例1(f)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙硫基)-5-氯-7-氟基-1,2-苯并异噻唑(0.12g)制得所述标题化合物(0.10g, 定量)。

熔点: 178 - 181°C (分解);

20 IR谱(KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3432, 3038, 2990, 2235, 1607, 1598, 1588;

NMR谱($\text{DMSO}-d_6$) δppm : 3.25(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.57(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 8.23(3H, brs), 8.42(1H, s), 8.49(1H, s).

实施例58

3-(2-氨基乙氧基)-5-氯吡啶并[3,2-d]异噻唑盐酸盐

25 (a)2,5-二氯烟酸甲酯

于冰冷却搅拌下, 向2,5-二氯烟酰氯(5.0g)溶于甲醇(30ml)中, 然后于室温下搅拌30分钟。减压蒸除溶剂, 残余物溶于乙醚并用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。萃取液用无水硫酸镁干燥并过滤。减压蒸除溶剂, 残余物经硅胶柱色谱纯化, 用环己烷/乙酸乙酯(30/1)作洗脱剂, 得到所述
30 标题化合物(4.2g, 86%)。

NMR谱(CDCl_3) δppm : 3.98(3H, s), 8.16(1H, s), 8.48(1H, s).

(b)2,5-二氯吡啶-3-羧酸

按照实施例10(b)所述相似的方法反应和处理, 由2,5-二氯烟酸甲酯(4.2g)制得所述标题化合物(3.3g, 79%)。

IR谱(KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3187, 3073, 3058, 2985, 2906, 2851, 1661, 1575, 1553;

5 NMR谱(DMSO- d_6) δ ppm: 8.11(1H, s), 8.58(1H, s), 9.50(1H, s), 11.40(1H, s)。

(c)3-羟基-5-氯吡啶并[3,2-d]异噻唑

按照实施例10(c)所述相似的方法反应和处理, 由2,5-二氯吡啶-3-羧酸(1.5g)制得所述标题化合物(0.82g, 66%)。

10 IR谱(KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3193, 3166, 3069, 3055, 3003, 2919, 2821, 2783, 2734, 2689, 2633, 2587, 2550, 1697, 1615, 1602, 1554, 1508;

NMR谱(DMSO- d_6) δ ppm: 8.40(1H, s), 8.63(1H, s), 12.90(1H, brs)。

(d)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5-氯吡啶并[3,2-d]异噻唑

按照实施例1(e)所述相似的方法反应和处理, 由3-羟基-5-氯吡啶并[3,2-d]异噻唑制得所述标题化合物(0.27g, 73%)。

IR谱(KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3360, 1709, 1701, 1599, 1537, 1525;

NMR谱(CDCl_3) δ ppm: 1.46(9H, s), 3.64(2H, q, $J=5.2\text{Hz}$), 4.52(2H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 4.90(1H, brs), 8.03(1H, s), 8.54(1H, s)。

(e)3-(2-氨基乙氧基)-5-氯吡啶并[3,2-d]异噻唑盐酸盐

20 按照实施例1(f)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5-氯吡啶并[3,2-d]异噻唑(0.21g)制得所述标题化合物(0.19g, 定量)。

熔点: 225 - 230°C (分解);

IR谱(KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3065, 3036, 2978, 2900, 1604, 1598, 1535;

25 NMR谱(DMSO- d_6) δ ppm: 3.34(2H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 4.64(2H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 8.25(3H, brs), 8.50(1H, s), 8.76(1H, s)。

实施例59

3-(2-氨基乙硫基)-5-氯吡啶并[3,2-d]异噻唑盐酸盐

(a)3,5-二氯吡啶并[3,2-d]异噻唑

30 按照实施例16所述相似的方法反应和处理, 由5-氯-3-羟基吡并[3,2-d]异噻唑(0.27g)制得所述标题化合物(0.21g, 73%)。

NMR谱(CDCl_3) δ ppm: 8.08(1H, s), 8.64(1H, s)。

(b)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙硫基)-5-氯吡啶并[3,2-d]异噻唑

按照实施例26(b)所述相似的方法反应和处理, 由3,5-二氯吡啶并[3,2-d]异噻唑(0.10g)制得所述标题化合物(0.12g, 71%)。

IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3369, 1688, 1530;

5 NMR谱(CDCl_3) δ ppm: 1.46(9H, s), 3.44(2H, t, $J=6.3\text{Hz}$),
3.59(2H, q, $J=6.3\text{Hz}$), 4.97(1H, brs), 7.95(1H, s), 8.57(1H, s)。

(c)3-(2-氨基乙硫基)-5-氯吡啶并[3,2-d]异噻唑盐酸盐

按照实施例1(f)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙硫基)-5-氯吡啶并[3,2-d]异噻唑(0.10g)制得所述标题化合物(0.08g,
10 定量)。

熔点: 194 - 198°C (分解);

IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3040, 3001, 2909, 1586, 1515;

NMR谱($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 3.24(2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.55(2H, t, $J=7.1\text{Hz}$),
8.17(3H, brs), 8.69(1H, s), 8.79(1H, s)。

15 实施例60

3-(2-氨基乙氧基)-4-甲氧羰基-7-甲基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

(a)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-4-甲氧羰基-7-甲基-1,2-苯并异噻唑

按照实施例22(b)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-7-甲基-1,2-苯并异噻唑制得所述标题化合物(91%)。

20 熔点: 62 - 64°C;

IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3380, 1715, 1703, 1621, 1591, 1534, 1513;

NMR谱(CDCl_3) δ ppm: 1.46(9H, s), 2.56(3H, s), 3.66(2H, q),

3.97(3H, s), 4.51(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 5.33(1H, brs), 7.35(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$),

7.78(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$)。

25 (b)3-(2-氨基乙氧基)-4-甲氧羰基-7-甲基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

按照实施例17(c)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-4-甲氧羰基-7-甲基-1,2-苯并异噻唑制得所述标题化合物(97%)。

熔点: 200 - 202°C (分解);

30 IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3184, 3003, 2953, 1699, 1608, 1591, 1534,
1511;

NMR谱($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2.53(3H, s), 3.34(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$),

3.91(3H,s), 4.61(2H,t,J=5.1Hz), 7.59(1H,d,J=7.5Hz), 7.76(1H,d,J=7.5Hz),
8.19(3H,brs).

实施例61

3-(2-氨基乙氧基)-4-氨基甲酰基-7-甲基-1,2-苯并异噁唑盐酸盐

5 (a)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-4-氨基甲酰基-7-甲基-1,2-苯并异噁唑

按照实施例23(a)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-7-甲基-1,2-苯并异噁唑制得所述标题化合物(83%)。

熔点: 140 - 141°C;

10 IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3451, 3351, 3199, 1705, 1675, 1618, 1585, 1539, 1525, 1509;

NMR谱(CDCl₃) δ ppm: 1.43(9H, s), 2.56(3H, s),
3.70(2H,q,J=5.1Hz), 4.61(2H,t,J=5.1Hz), 4.94(1H,brs), 5.89(1H,brs),
7.41(1H,d,J=7.6Hz), 7.80(1H,brs), 8.06(1H,d,J=7.6Hz).

15 (b)3-(2-氨基乙氧基)-4-氨基甲酰基-7-甲基-1,2-苯并异噁唑盐酸盐

按照实施例17(c)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-4-氨基甲酰基-7-甲基-1,2-苯并异噁唑制得所述标题化合物(99%)。

熔点: 202 - 205°C (分解);

20 IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3435, 3347, 3293, 3203, 2950, 1901, 1687, 1659, 1608, 1581, 1544, 1512;

NMR谱(DMSO-d₆) δ ppm: 2.50(3H, s), 3.34(2H,t,J=5.1Hz),
4.64(2H,t,J=5.1Hz), 7.53(2H,s), 7.64(1H,brs), 7.92(1H,brs), 8.22(3H,brs).

实施例62

25 3-(2-氨基乙氧基)-4-氟基-7-甲基-1,2-苯并异噁唑盐酸盐

(a)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-4-氟基-7-甲基-1,2-苯并异噁唑

按照实施例24(a)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-4-氨基甲酰基-7-甲基-1,2-苯并异噁唑制得所述标题化合物(95%)。

30 熔点: 84 - 85°C;

IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3452, 3397, 2231, 1716, 1597, 1552, 1541, 1509;

NMR谱(CDCl_3) δ ppm: 1.45(9H, s), 2.59(3H, s),
3.68(2H, q, $J=5.1\text{Hz}$), 4.54(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 5.10(1H, brs), 7.40(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$),
7.54(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$).

(b)3-(2-氨基乙氧基)-4-氟基-7-甲基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

- 5 按照实施例17(c)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-4-氟基-7-甲基-1,2-苯并异噻唑制得所述标题化合物(96%).

熔点: $208 - 211^\circ\text{C}$;

- 10 IR谱(KBr) $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$: 3099, 3036, 2966, 2908, 2873, 2850, 2754,
2733, 2232, 1598, 1542, 1514;

NMR谱($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2.56(3H, s), 3.39(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$),
4.71(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 7.68(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.87(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 8.26(3H, brs).

实施例63

3-(2-氨基乙氧基)-7-甲基-4-甲硫基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

- 15 (a)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-7-甲基-4-甲硫基-1,2-苯并异噻唑

- 70 $^\circ\text{C}$ 氮气气氛并搅拌下, 向3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-7-甲基-1,2-苯并异噻唑(0.15g)的四氢呋喃(20ml)溶液中滴加丁基锂(0.75ml, 1.6M 己烷溶液), 将混合物于相同温度下搅拌15分钟, 随后加入二甲基二硫化物(0.11g)。将反应混合物倾入冰水(40ml)中, 用乙酸乙酯萃取(两次, 每次40ml), 合并的萃取液用无水硫酸镁干燥并过滤。减压蒸除溶剂, 残余物经硅胶柱色谱纯化, 用环己烷/乙酸乙酯(9/1)作洗脱剂, 得到无色粉末状所述标题化合物(0.15g, 88%)。

熔点: $85 - 86^\circ\text{C}$;

- 25 IR谱(KBr) $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$: 3376, 1699, 1627, 1589, 1549, 1533;
NMR谱(CDCl_3) δ ppm: 1.46(9H, s), 2.44(3H, s), 2.53(3H, s),
3.66(2H, q, $J=5.1\text{Hz}$), 4.49(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 5.07(1H, brs), 6.86(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$),
7.22(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$).

(b)3-(2-氨基乙氧基)-7-甲基-4-甲硫基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

- 30 按照实施例17(c)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-7-甲基-4-甲硫基-1,2-苯并异噻唑制得所述标题化合物(94%).

熔点: $216 - 218^\circ\text{C}$ (分解);

IR谱(KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 2940, 2917, 2883, 1629, 1593, 1541, 1508;

NMR谱(DMSO- d_6) δppm : 2.39(3H, s), 2.53(2H, s),

3.34(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 4.61(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 7.03(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$),

7.41(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 8.26(3H, brs).

5 实施例64

3-(2-氨基乙氧基)-7-氯-4-甲基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

(a)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-7-氯-4-甲基-1,2-苯并异噻唑

按照实施例51(a)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-7-氯-1,2-苯并异噻唑制得所述标题化合物, 产率93%。

10 IR谱(KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3355, 1691, 1605, 1551, 1536;

NMR谱(CDCl_3) δppm : 1.45(9H, s), 2.57(3H, s),

3.65(2H, q, $J=5.1\text{Hz}$), 4.50(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 4.87(1H, brs), 6.94(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$),

7.37(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$).

(b)3-(2-氨基乙氧基)-7-氯-4-甲基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

15 按照实施例17(c)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-7-氯-4-甲基-1,2-苯并异噻唑制得所述标题化合物, 产率98%。

熔点: 215 - 218°C (分解);

IR谱(KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3194, 2967, 2892, 1606, 1540;

20 NMR谱(DMSO- d_6) δppm : 2.60(3H, s), 3.35(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$),

4.63(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 7.17(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.66(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 8.24(3H, brs).

实施例65

3-(2-氨基乙氧基)-5,7-二氯-4-甲基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

(a)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5,7-二氯-4-甲基-1,2-苯并异噻唑

25 按照实施例51(a)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5,7-二氯-1,2-苯并异噻唑制得所述标题化合物, 产率95%。

熔点: 109 - 111°C;

IR谱(KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3354, 1697, 1616, 1552, 1528;

NMR谱(CDCl_3) δppm : 1.46(9H, s), 2.59(3H, s),

30 3.63(2H, q, $J=5.1\text{Hz}$), 4.50(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 4.93(1H, brs), 7.58(1H, s).

(b)3-(2-氨基乙氧基)-5,7-二氯-4-甲基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

按照实施例17(c)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基

氨基)乙氧基)-5,7-二氯-4-甲基-1,2-苯并异噻唑制得所述标题化合物, 产率99%。

熔点: 222 - 225°C (分解);

IR谱(KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3062, 2970, 2897, 2770, 1618, 1596, 1542, 1521;

NMR谱(DMSO- d_6) δppm : 2.56(3H, s), 3.38(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 4.62(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 7.90(1H, s), 8.28(3H, brs)。

实施例66

3-(2-氨基乙氧基)-7-氨基甲酰基-5-氯-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

10 (a)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-7-氨基甲酰基-5-氯-1,2-苯并异噻唑

按照实施例18(a), 随后按照实施例18(b)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5-氯-1,2-苯并异噻唑制得所述标题化合物, 产率88%。

IR谱(KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3428, 3375, 3297, 3187, 1691, 1658, 1620, 1560, 1531;

NMR谱(CDCl_3) δppm : 1.46(9H, s), 3.66(2H, q, $J=5.1\text{Hz}$), 4.53(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 4.94(1H, brs), 5.99(1H, brs), 7.08(1H, brs), 7.80(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 8.31(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$)。

(b)3-(2-氨基乙氧基)-7-氨基甲酰基-5-氯-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

20 按照实施例17(c)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-7-氨基甲酰基-5-氯-1,2-苯并异噻唑制得所述标题化合物, 产率98%。

熔点: 232 - 237°C (分解);

IR谱(KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3450, 3339, 3290, 3238, 3164, 3082, 3047, 3011, 2952, 2878, 2847, 2818, 2766, 2688, 1672, 1626, 1608, 1594, 1547, 1520;

NMR谱(DMSO- d_6) δppm : 3.47(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 4.63(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 7.94(1H, brs), 7.97(1H, brs), 8.03(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 8.05(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 8.33(3H, brs)。

30 实施例67

3-(2-氨基乙氧基)-5-氯-7-氟基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

(a)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5-氯-7-氟基-1,2-苯并异噻唑

按照实施例24(a)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5-氯-7-氨基甲酰基-1,2-苯并异噁唑制得所述标题化合物, 产率92%。

熔点: 141 - 143°C;

5 IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3364, 2244, 1684, 1609, 1547, 1527;

NMR谱(CDCl₃) δ ppm: 1.45(9H, s), 3.62(2H, q, J=5.1Hz),

4.53(2H, t, J=5.1Hz), 4.90(1H, brs), 7.81(1H, d, J=2.2Hz), 7.88(1H, d, J=2.2Hz).

(b)3-(2-氨基乙氧基)-5-氯-7-氟基-1,2-苯并异噁唑盐酸盐

10 按照实施例17(c)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5-氯-7-氟基-1,2-苯并异噁唑制得所述标题化合物, 产率94%。

熔点: 211 - 214°C (分解);

IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3070, 3047, 2943, 2878, 2810, 2769, 2739, 2685, 2637, 2243, 1611, 1586, 1548, 1507;

15 NMR谱(DMSO-d₆) δ ppm: 3.34(2H, t, J=5.1Hz), 4.65(2H, t, J=5.1Hz), 8.32(1H, d, J=2.2Hz), 8.39(3H, brs), 8.48(1H, d, J=2.2Hz).

实施例68

3-(2-氨基乙氧基)吡啶并[2,3-d]异噁唑盐酸盐

(a)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)吡啶并[2,3-d]异噁唑

20 按照实施例1(e)所述相似的方法反应和处理, 由3-羟基吡啶并[2,3-d]异噁唑制得所述标题化合物, 产率63%。

熔点: 94 - 95°C;

IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3374, 3247, 1754, 1698, 1678, 1587, 1529;

NMR谱(CDCl₃) δ ppm: 1.44(9H, s), 3.68(2H, q, J=5.1Hz),

25 4.59(2H, t, J=5.1Hz), 5.12(1H, brs), 7.50(1H, dd, J=8.6Hz, J=4.4Hz),

7.81(1H, dd, J=8.6Hz, J=1.4Hz), 8.68(1H, dd, J=4.4Hz, J=1.4Hz).

(b)3-(2-氨基乙氧基)吡啶并[2,3-d]异噁唑盐酸盐

按照实施例1(f)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)吡啶并[2,3-d]异噁唑制得所述标题化合物, 产率89%。

30 熔点: 217 - 222°C (分解);

IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3070, 3020, 2980, 2911, 2870, 2783, 2700, 2658, 2601, 1631, 1586, 1541;

NMR谱(DMSO- d_6) δ ppm: 3.35(2H,t,J=5.1Hz),
4.72(2H,t,J=5.1Hz), 7.73(1H,dd,J=8.6Hz,J=4.4Hz), 8.21(1H,d,J=8.6Hz),
8.32(3H,brs), 8.73(1H,d,J=4.4Hz).

实施例69

5 3-(2-氨基乙氧基)-4-三氟甲基吡啶并[3,2-d]异噻唑盐酸盐

(a)4-三氟甲基烟酸N-氧化物

将4-三氟甲基烟酸(5.00g)溶于乙酸(20ml)和31%过氧化氢(5ml)溶液中并于100℃下搅拌10小时。减压蒸除溶剂,得到固体状所述标题化合物(5.40g,定量)。

10 熔点: 210-215℃(分解);

NMR谱(CDCl₃) δ ppm: 7.61(1H,d,J=6.9Hz), 8.32(1H,d,J=6.9Hz),
8.56(1H, s).

(b)2-氯-4-三氟甲基烟酸甲酯

15 将磷酰氯(4.0ml)和五氯化磷(4.0g)加入到4-三氟甲基烟酸N-氧化物(2.00g)中并将混合物于100℃下搅拌4小时。减压蒸除磷酰氯。在冰冷却下,向残余物中加入甲醇(30ml),然后于室温下搅拌30分钟。向反应混合物中加入碳酸氢钠水溶液后,将pH调至碱性,混合物用乙醚萃取并用水洗涤,将萃取液用无水硫酸镁干燥。过滤后,减压蒸除溶剂,然后残余物经硅胶柱色谱纯化,用己烷/乙酸乙酯(9/1)作洗脱剂,得到油状所述标题化合物(310mg,14%)。

20 NMR谱(CDCl₃) δ ppm: 4.01(3H, s), 7.54(1H,d,J=5.3Hz),
8.65(1H, d, J=5.3Hz).

(c)3-羟基-4-三氟甲基吡啶并[3,2-d]异噻唑

25 于室温下,将羟胺盐酸盐(450mg)和氢氧化钠(520mg)的水溶液(5ml)加入到2-氯-4-三氟甲基烟酸甲酯(300mg)中,然后将混合物于室温下搅拌5天。向反应混合物中加入了稀释的盐酸水溶液后,pH调至酸性,混合物用乙酸乙酯萃取。合并的萃取液用无水硫酸镁干燥。减压蒸除溶剂,残余物于乙酸乙酯中重结晶,得到固体状所述标题化合物(180mg,67%)。

熔点: 196-202℃;

30 NMR谱(DMSO- d_6) δ ppm: 7.81(1H,d,J=4.9Hz), 8.88(1H,d,J=4.9Hz),
13.30(1H, brs).

(d)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-4-三氟甲基吡啶并[3,2-d]异噻唑

按照实施例1(e)所述相似的方法反应和处理, 由3-羟基-4-三氟甲基吡啶并[3,2-d]异噻唑和2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙醇制得所述标题化合物, 产率75%。

NMR谱(CDCl_3) δ ppm: 1.45(9H, s), 3.65(2H, q, $J=5.2\text{Hz}$),
4.55(2H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 4.90(1H, brs), 7.56(1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 8.77(1H, d, $J=4.9\text{Hz}$).

(e)3-(2-氨基乙氧基)-4-三氟甲基吡啶并[3,2-d]异噻唑盐酸盐

按照实施例1(f)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-4-三氟甲基吡啶并[3,2-d]异噻唑制得所述标题化合物, 产率96%。

熔点: $203 - 207^\circ\text{C}$;

IR谱(KBr) $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$: 3100, 2970, 1600, 1540;

NMR谱(DMSO-d_6) δ ppm: 3.34(2H, t, $J=5.5\text{Hz}$),
4.71(2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 7.94(1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 8.26(3H, brs), 8.97(1H, d, $J=4.8\text{Hz}$).

实施例70

3-(2-氨基乙氧基)-7-三氟甲基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

(a)2-氟-3-三氟甲基苯甲酸甲酯

按照实施例52(a)所述相似的方法反应和处理, 由2-氟-3-三氟甲基苯甲酸制得油状所述标题化合物。

NMR谱(CDCl_3) δ ppm: 3.96(3H, s), 7.31 (1H, t, $J=5.0\text{Hz}$),

7.79(1H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 8.18 (1H, t, $J=5.0\text{Hz}$).

(b)2-氟-3-三氟甲基苯氧肟酸

按照实施例52(b)所述相似的方法反应和处理, 由2-氟-3-三氟甲基苯甲酸甲酯制得所述标题化合物。

NMR谱(DMSO-d_6) δ ppm: 7.46(1H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 7.82(2H,).

(c)3-羟基-7-三氟甲基-1,2-苯并异噻唑

按照实施例52(c)所述相似的方法反应和处理, 由2-氟-3-三氟甲基苯氧肟酸制得固体状所述标题化合物。

熔点: $204 - 207^\circ\text{C}$;

NMR谱(DMSO-d_6) δ ppm: 7.54(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.98(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$),

8.09(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 12.80(1H, brs).

(d)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-7-三氟甲基-1,2-苯并异噻唑

按照实施例1(e)所述相似的方法反应和处理, 由3-羟基-7-三氟甲基-1,2-苯并异噻唑和2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙醇制得固体状所述标题化合物, 产率65%。

NMR谱(CDCl_3) δ ppm: 1.45(9H, s), 3.65(2H, q, $J=5.2\text{Hz}$),

5 4.54(2H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 4.52(1H, brs), 7.39(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.79(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$),

7.85(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$).

(e)3-(2-氨基乙氧基)-7-三氟甲基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

按照实施例1(f)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-7-三氟甲基-1,2-苯并异噻唑制得所述标题化合物, 产率

10 77%。

熔点: $190 - 194^\circ\text{C}$;

IR谱(KBr) $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$: 2970, 2905, 1615, 1555, 1510;

NMR谱($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 3.37(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$),

4.68(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 7.62(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 8.09(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$),

15 8.16(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.44(3H, brs).

实施例71

3-(2-氨基乙氧基)-4-氯-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

(a)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-4-氯-1,2-苯并异噻唑

按照实施例1(e)所述相似的方法反应和处理, 由3-羟基-4-氯-1,2-苯并异噻唑和2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙醇制得所述标题化合物, 产率63%。

20 熔点: $110 - 111^\circ\text{C}$;

IR谱(KBr) $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$: 3357, 1691, 1607, 1537;

NMR谱($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.46(9H, s), 3.66(2H, q, $J=5.1\text{Hz}$),

4.51(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 4.99(1H, brs), 7.23(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.34(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$),

25 7.44(1H, dd, $J=8.4\text{Hz}$, $J=7.6\text{Hz}$).

(b)3-(2-氨基乙氧基)-4-氯-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

按照实施例17(c)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-4-氯-1,2-苯并异噻唑制得所述标题化合物, 产率99%。

熔点: $221 - 226^\circ\text{C}$ (分解);

30 IR谱(KBr) $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$: 3440, 3070, 3006, 2969, 2898, 1610, 1538,

1515;

NMR谱($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 3.35(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 4.65(2H, t, $J=5.4\text{Hz}$),

7.42 - 7.49(1H,m), 7.62 - 7.71(2H, m), 8.23(3H, brs).

实施例72

3-(2-氨基乙氧基)-6-甲基吡啶并[3,2-d]异噻唑盐酸盐

(a)2-氯-6-甲基烟酸乙酯

- 5 按照实施例1(a)所述相似的方法反应和处理, 由2-氯-6-甲基烟酸制得所述标题化合物。

NMR谱(CDCl_3) δ ppm: 1.41(3H,t,J=7.2Hz), 2.59(3H, s), .

4.41(2H, q, J=7.2Hz), 7.16(1H, d, J=7.2Hz), 8.08(1H, d, J=7.2Hz).

(b)2-氯-6-甲基吡啶-3-羧酸

- 10 按照实施例10(b)所述相似的方法反应和处理, 由2-氯-6-甲基烟酸乙酯制得所述标题化合物。

NMR谱(DMSO-d_6) δ ppm: 2.51(3H, s), 7.33(1H,d,J=7.8Hz),

7.75(1H, d, J=7.8Hz).

(c)3-羟基-6-甲基吡啶并[3,2-d]异噻唑

- 15 按照实施例10(c)所述相似的方法反应和处理, 由2-氯-6-甲基吡啶-3-羧酸制得所述标题化合物。

IR谱(KBr) $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$: 2985, 2907, 2739, 2559, 1663, 1610, 1595, 1561, 1541;

NMR谱(DMSO-d_6) δ ppm: 2.60(3H, s), 7.30(1H,d,J=8.0Hz),

- 20 8.14(1H, d, J=8.0Hz).

(d)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-6-甲基吡啶并[3,2-d]异噻唑

按照实施例1(e)所述相似的方法反应和处理, 由3-羟基-6-甲基吡啶并[3,2-d]异噻唑和2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙醇制得所述标题化合物, 产率71%。

- 25 熔点: 151 - 152°C;

IR谱(KBr) $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$: 3332, 1718, 1708, 1614, 1609, 1534;

NMR谱(CDCl_3) δ ppm: 1.45(9H, s), 2.69(3H, s),

3.64(2H,q,J=5.1Hz), 4.51(2H,t,J=5.1Hz), 4.94(1H,brs), 7.15(1H,d,J=8.0Hz),

7.90(1H,d,J=8.0Hz).

- 30 (e)3-(2-氨基乙氧基)-6-甲基吡啶并[3,2-d]异噻唑盐酸盐

按照实施例1(f)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基

氨基)乙氧基)-6-甲基吡啶并[3,2-d]异噻唑制得所述标题化合物, 产率97%。

熔点: 209 - 213 °C (分解);

IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3426, 3063, 3000, 2938, 1669, 1609, 1565,
5 1536, 1506;

NMR谱(DMSO-d₆) δ ppm: 2.63(3H, s), 3.30 - 3.40(2H, m),
4.62(2H, t, J=5.1Hz), 7.40(1H, d, J=8.0Hz), 8.18(1H, d, J=8.0Hz), 8.29(3H, brs).

实施例73

3-(2-氨基乙氧基)-5-氯-4-甲基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐和

10 3-(2-氨基乙氧基)-5-氯-7-甲基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

(a)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5-氯-4-甲基-1,2-苯并异噻唑和

3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5-氯-7-甲基-1,2-苯并异噻唑

按照实施例17(b)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5-氯-1,2-苯并异噻唑制得3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-
15 5-氯-4-甲基-1,2-苯并异噻唑, 产率为40%, 和3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5-氯-7-甲基-1,2-苯并异噻唑, 产率为37%。

3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5-氯-4-甲基-1,2-苯并异噻唑的有关数据。

熔点: 140 - 141 °C;

20 IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3351, 1688, 1615, 1601, 1537;

NMR谱(CDCl₃) δ ppm: 1.46(9H, s), 2.62(3H, s),
3.66(2H, q, J=5.1Hz), 4.50(2H, t, J=5.1Hz), 4.88(1H, brs), 7.19(1H, d, J=8.8Hz),
8.83(1H, d, J=8.8Hz).

3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5-氯-7-甲基-1,2-苯并异噻唑的有关
25 数据。

熔点: 94 - 95 °C;

IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3333, 1686, 1611, 1539;

NMR谱(CDCl₃) δ ppm: 1.46(9H, s), 2.48(3H, s),
3.63(2H, q, J=5.1Hz), 4.49(2H, t, J=5.1Hz), 4.94(1H, brs), 7.29(1H, d, J=1.8Hz),
30 7.44(1H, d, J=1.8Hz).

(b)3-(2-氨基乙氧基)-5-氯-4-甲基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

按照实施例17(c)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基

氨基)乙氧基)-5-氯-4-甲基-1,2-苯并异噻唑制得所述标题化合物, 产率99%。

熔点: 223 - 226°C (分解);

IR谱(KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3451, 3009, 2970, 1645, 1618, 1605, 1536;

5 NMR谱(DMSO- d_6) δppm : 2.62(3H, s), 3.34(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$),
4.63(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 7.52(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.68(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 8.28(3H, brs).

(c)3-(2-氨基乙氧基)-5-氯-7-甲基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

按照实施例17(c)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5-氯-7-甲基-1,2-苯并异噻唑制得所述标题化合物, 产率
10 98%。

熔点: 208 - 211°C (分解);

IR谱(KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3428, 3056, 2966, 2894, 2770, 1608, 1541, 1517;

15 NMR谱(DMSO- d_6) δppm : 2.46(3H, s), 3.34(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$),
4.60(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 7.59(1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 7.69(1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 8.32(3H, brs).

实施例74

3-(2-氨基乙氧基)-5-溴-4-甲基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐和

3-(2-氨基乙氧基)-5-溴-7-甲基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

(a)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5-溴-4-甲基-1,2-苯并异噻唑和

20 3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5-溴-7-甲基-1,2-苯并异噻唑

按照实施例17(b)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5-溴-1,2-苯并异噻唑制得3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5-溴-4-甲基-1,2-苯并异噻唑, 产率为7%, 和3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5-溴-7-甲基-1,2-苯并异噻唑, 产率为68%。

25 3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5-溴-4-甲基-1,2-苯并异噻唑的有关数据。

熔点: 140 - 141°C;

IR谱(KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3350, 1688, 1618, 1595, 1538;

30 NMR谱(CDCl_3) δppm : 1.46(9H, s), 2.64(3H, s),
3.66(2H, q, $J=5.1\text{Hz}$), 4.50(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 4.88(1H, brs), 7.14(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$),
7.63(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5-溴-7-甲基-1,2-苯并异噻唑的有关

数据。

熔点: 79 - 80℃;

IR谱(KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3350, 1692, 1612, 1535;

NMR谱(CDCl_3) δppm : 1.46(9H, s), 2.48(3H, s),

5 3.65(2H, q, $J=5.1\text{Hz}$), 4.49(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 4.95(1H, brs), 7.29(1H, d, $J=1.8\text{Hz}$),
7.44(1H, d, $J=1.8\text{Hz}$).

(b)3-(2-氨基乙氧基)-5-溴-4-甲基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

按照实施例17(c)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5-溴-4-甲基-1,2-苯并异噻唑制得所述标题化合物, 产率
10 96%。

熔点: 208 - 212℃ (分解);

IR谱(KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3436, 3000, 1615, 1599, 1535;

NMR谱($\text{DMSO}-d_6$) δppm : 2.64(3H, s), 3.34(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$),
4.63(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 7.46(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.82(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 8.24(3H, brs).

15 (c)3-(2-氨基乙氧基)-5-溴-7-甲基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

按照实施例17(c)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5-溴-7-甲基-1,2-苯并异噻唑制得所述标题化合物, 产率
98%。

熔点: 212 - 215℃ (分解);

20 IR谱(KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3339, 3054, 2968, 2925, 2892, 1606, 1546,
1516;

NMR谱($\text{DMSO}-d_6$) δppm : 2.46(3H, s), 3.33(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$),
4.60(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 7.70(1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 7.82(1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 8.28(3H, brs).

实施例75

25 3-(2-氨基乙氧基)-4,5-二甲基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

(a)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-4,5-二甲基-1,2-苯并异噻唑

按照实施例51(a)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5-甲基-1,2-苯并异噻唑制得所述标题化合物, 产率73%。

熔点: 125 - 126℃;

30 IR谱(KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3352, 1694, 1678, 1620, 1609, 1539;

NMR谱(CDCl_3) δppm : 1.46(9H, s), 2.33(3H, s), 2.51(3H, s),

3.65(2H,q,J=5.1Hz), 4.49(2H,t,J=5.1Hz), 4.90(1H,brs), 7.13(1H,d,J=8.5Hz),
7.29(1H,d,J=8.5Hz).

(b)3-(2-氨基乙氧基)-4,5-二甲基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

按照实施例17(c)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基
5 氨基)乙氧基)-4,5-二甲基-1,2-苯并异噻唑制得所述标题化合物, 产率
96%。

熔点: 180 - 183 °C (分解);

IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3434, 2971, 2924, 2751, 1643, 1612, 1538;

NMR谱(DMSO-d₆) δ ppm: 2.32(3H, s), 2.51(3H, s),

10 3.34(2H,t,J=5.1Hz), 4.61(2H,t,J=5.1Hz), 7.31(1H,d,J=8.5Hz),

7.43(1H,d,J=8.5Hz), 8.28(3H,brs).

实施例76

3-(2-氨基乙氧基)-4-甲基-5-甲氧基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

(a)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-4-甲基-5-甲氧基-1,2-苯并异噻唑

15 按照实施例51(a)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基
氨基)乙氧基)-5-甲氧基-1,2-苯并异噻唑制得所述标题化合物, 产率88%。

熔点: 137 - 138 °C;

IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3361, 1689, 1618, 1538;

NMR谱(CDCl₃) δ ppm: 1.45(9H, s), 2.46(3H, s),

20 3.65(2H, q, J=5.1Hz), 3.87(3H, s), 4.48(2H, t, J=5.1Hz), 4.90(1H, brs),

7.12(1H, d, J=8.9Hz), 7.18(1H, d, J=8.9Hz).

(b)3-(2-氨基乙氧基)-4-甲基-5-甲氧基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

按照实施例17(c)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基
氨基)乙氧基)-4-甲基-5-甲氧基-1,2-苯并异噻唑制得所述标题化合物, 产
25 率99%。

熔点: 173 - 176 °C (分解);

IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3423, 3008, 2971, 2920, 2842, 1617, 1601,
1536, 1500;

NMR谱(DMSO-d₆) δ ppm: 2.44(3H, s), 3.35(2H,t,J=5.1Hz),

0 3.84(3H,s), 4.60(2H,t,J=5.1Hz), 7.35(1H,d,J=9.0Hz), 7.40(1H,d,J=9.0Hz),

8.32(3H,brs).

实施例77

3-(2-氨基乙氧基)-5-氨基甲酰基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

(a)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5-氨基甲酰基-1,2-苯并异噻唑

按照实施例23(a)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5-溴-1,2-苯并异噻唑制得所述标题化合物, 产率12%。

熔点: 178 - 180℃;

IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3348, 3197, 1717, 1672, 1624, 1599, 1543;NMR谱(CDCl₃) δ ppm: 1.46(9H, s), 3.65(2H, q, J=5.1Hz),

4.53(2H, t, J=5.1Hz), 5.00(1H, brs), 5.50 - 6.50(2H, brs), 7.49(1H, d, J=8.8Hz),

10 8.04(1H, d, J=8.8Hz), 8.16(1H, s).

(b)3-(2-氨基乙氧基)-5-氨基甲酰基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

按照实施例17(c)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5-氨基甲酰基-1,2-苯并异噻唑制得所述标题化合物, 产率96%。

15 熔点: 218 - 222℃ (分解);

IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3429, 3353, 3317, 3195, 2977, 2901, 1671, 1622, 1596, 1546, 1501;NMR谱(DMSO-d₆) δ ppm: 3.33(2H, t, J=5.1Hz),

4.64(2H, t, J=5.1Hz), 7.51(1H, s), 7.72(1H, d, J=8.8Hz), 8.18(1H, s),

20 8.21(1H, d, J=8.8Hz), 8.31(3H, brs), 8.40(1H, s).

实施例78

3-(2-氨基乙氧基)-5-氟基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

(a)3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5-氟基-1,2-苯并异噻唑

按照实施例24(a)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5-氨基甲酰基-1,2-苯并异噻唑制得所述标题化合物, 产率92%。

熔点: 138 - 140℃;

IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3349, 2233, 1717, 1708, 1623, 1605, 1540, 1527;30 NMR谱(CDCl₃) δ ppm: 1.46(9H, s), 3.65(2H, q, J=5.1Hz),

4.53(2H, t, J=5.1Hz), 4.93(1H, brs), 7.56(1H, d, J=8.8Hz), 7.79(1H, d, J=8.8Hz),

8.04(1H, s).

(b)3-(2-氨基乙氧基)-5-氟基-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

按照实施例17(c)所述相似的方法反应和处理, 由3-(2-(N-叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-5-氟基-1,2-苯并异噻唑制得所述标题化合物, 产率96%。

熔点: 212 - 216°C (分解);

5 IR谱(KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3171, 3096, 3058, 3029, 2953, 2239, 1624, 1601, 1544, 1518;

NMR谱(DMSO-d₆) δ ppm: 3.34(2H, t, J=5.1Hz), 4.65(2H, t, J=5.1Hz), 7.91(1H, d, J=8.8Hz), 8.12(1H, d, J=8.8Hz), 8.35(3H, brs), 8.43(1H, s).

10 试验方法1

单胺氧化酶抑制活性

按照Biochem.Pharmacol.,12,1439(1963)和J.Neurochem.,35,109(1980)所述方法进行测定。将210 μ l磷酸盐缓冲液(pH7.4)和30 μ l试验化合物(溶于10%DMSO-水溶液中)加入到30 μ l鼠脑(30 μ g蛋白质)的粗品线粒体样品中, 将混合物于38°C下预孵育20分钟。此后, 加入¹⁴C-2-苯乙胺(PEA, 最终浓度: 20 μ M), 以测定B-型单胺氧化酶抑制活性; 并加入¹⁴C-5-羟色胺(5-HT, 最终浓度: 100 μ M), 以测定A-型单胺氧化酶抑制活性, 将混合物分别于38°C下反应20分钟。反应完成后, 通过加入2N-HCl(200 μ l)使反应物悬浮, 用溶剂(乙酸乙酯:甲苯=1:1)萃取经所述反应产生的¹⁴C-标记的代谢产物, 并用液体闪烁计数器测定¹⁴C的放射活性, 以确定能引起对照组所述¹⁴C放射活性降低50%时的化合物浓度(IC₅₀)。结果如表17所示。

表17.单胺氧化酶抑制活性

25

实施例号	B - 型单胺氧化酶抑制活性 (IC ₅₀)
1*)	0.37nM
2	1.85nM
5*)	1.35nM
6*)	5.60nM
7*)	0.56nM

8*)	0.56nM
9	20.0nM
10(e)	10.2nM
10(f)	13.5nM
11	2.8nM
12	26.5nM
13	27.5nM
14	21.5nM
15*)	0.32nM
17	4.2nM
21	4.7nM
24	6.8nM
26	2.7nM
33	4.5nM
34	2.2nM
35	9.0nM
38	2.95nM
42	18.0nM
44	6.0nM
56	6.6nM
.....	
化合物A**)	2.35μM
化合物B***)	4.70μM

注:

*)表明B-型单胺氧化酶抑制活性是A-型单胺氧化酶抑制活性的4500-55000倍。

5 **)3-(2-N-甲氨基)乙氧基-1,2-苯并异噻唑。

***)3-(2-N,N'-二甲氨基)乙氧基-1,2-苯并异噻唑。

制剂实施例1

硬胶囊剂

通过向每一标准硬明胶胶囊中装入100mg实施例1所述粉末状化合物、150mg乳糖、50mg纤维素和6mg硬脂酸镁制得单剂量的胶囊剂,将所制备的单剂量胶囊剂洗涤并干燥,得到硬胶囊剂。

[工业实用性]

- 5 本发明所述异噁唑衍生物(I)和(II)具有显著的B-型单胺氧化酶抑制活性和A-型单胺氧化酶抑制活性(特别是对B-型单胺氧化酶具有强抑制作用)并且具有较底的毒性,因此它们可用作神经病例如帕金森病、抑郁症、老年性痴呆等(特别是帕金森病)的治疗剂或预防剂。

- 10 当本发明所述化合物(I)和(II)或其药物上可接受的盐用作上述神经病的治疗剂或预防剂时,所述化合物可以以其本身或与适宜的药物上可接受的赋形剂、稀释剂等混合以片剂、胶囊剂、颗粒剂、粉剂、糖浆等形式口服用药,或者经注射或栓剂非口服用药。

- 15 这些制剂可用添加剂经常规方法制得,所述添加剂例如赋形剂(如糖衍生物例如乳糖、蔗糖、果糖、甘露糖醇和山梨糖醇;淀粉衍生物例如玉米淀粉、马铃薯淀粉、 α -淀粉、糊精和羧甲基淀粉;纤维素衍生物例如微晶纤维素、低取代的羟丙基纤维素、羟丙甲基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲酸纤维素钙和内交联的羧甲基纤维素钠;阿拉伯胶;葡聚糖;支链淀粉(pullulan);硅酸盐衍生物例如轻无水硅酸、合成硅酸铝和硅酸铝镁;磷酸盐例如磷酸钙;碳酸盐例如碳酸钙;硫酸盐例如硫酸钙等)、
20 粘合剂(如上述赋形剂;明胶;聚乙烯吡咯烷酮;聚乙二醇等)、衰变剂(如上述赋形剂;交联的羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、经化学修饰的淀粉例如交联的聚乙烯吡咯烷酮、纤维素衍生物等)、润滑剂(如滑石;硬脂酸;硬脂酸金属盐例如硬脂酸钙和硬脂酸镁;硅胶;虫胶例如蜂胶和鲸蜡;硼酸;乙二醇;羧酸例如富马酸和己二酸;羧酸钠例如苯甲酸钠;
25 硫酸盐例如硫酸钠;亮氨酸;十二烷基硫酸盐例如十二烷基硫酸钠、十二烷基硫酸镁;硅酸例如硅酸酐和硅酸水合物;上述赋形剂中所述淀粉衍生物)、杀虫剂(如对羟基苯甲酸酯例如羟苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯;醇例如氯丁醇、苯甲醇和苯乙二醇;氯化苯甲烃铵;酚类例如苯酚和甲苯酚;乙基汞硫代水杨酸钠;乙酸酐;山梨酸等)、调味剂或增味剂
30 (如通常使用的甜味剂、酸味剂、香味剂等)、稀释剂和注射用溶剂(例如水、乙醇和甘油等)。所用剂量可根据症状、年龄等而有所不同,但优选的是,在口服情况下,成人每天每次施用的最低量为1mg(优选10mg)而最

高量为2000mg(优选400mg), 在静脉内给药的情况下, 每天每次的最低量为0.1mg(优选1mg)而最高量为500mg(优选300mg), 并且根据症状的不同, 每天可用药1-6次。