



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 91100919.1

[51]Int.Cl⁶

[45]授权公告日 1995 年 10 月 11 日

C07D279 / 16

[24]颁证日 95.7.15

[21]申请号 91100919.1

[22]申请日 91.2.8

[30]优先权

[32]90.2.8 [33]JP[31]31068 / 90

[32]90.3.7 [33]JP[31]56220 / 90

[32]90.3.9 [33]JP[31]59328 / 90

[73]专利权人 田边制药株式会社

地址 日本国大阪府大阪市

[72]发明人 大门正胜 古田土真一 安田公助

工藤幸司 前田贺代子

C07D265 / 36

[74]专利代理机构 上海专利商标事务所

A61K 31 / 54 A61K 31 / 535

代理人 全永留

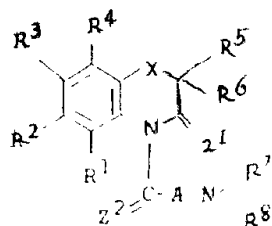
说明书页数:

附图页数:

[54]发明名称 噻嗪或咪嗪的苯并或萘并衍生物的制备方法

[57]摘要

式[1]的噻嗪(或咪嗪)衍生物,



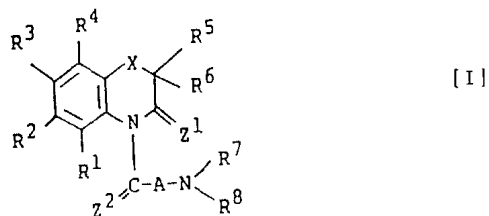
[1]

它们在大脑组织中具有钙拮抗活性,可用于局部缺血脑病和/或大脑神经细胞恶液质的预防和治疗,以及制备所述化合物的方法。

1

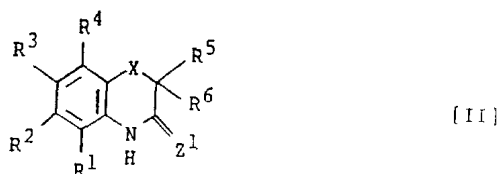
权利要求书

1. 一种制备下式 [I] 的噻吩或吡啶衍生物的方法:

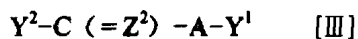


其中 R^1 和 R^2 均为氢原子, 或与苯环一起形成萘环; R^3 和 R^4 均为氢原子, 或其中一个是卤原子, 另一个是氢原子; X 是硫原子或氧原子; R^5 和 R^6 是同样的或不同的, 为 i) 氢原子, ii) 低级烷基, iii) 环戊基或环己基, iv) 取代的苯基, 其中取代的苯基上的取代基选自卤原子, 三卤代烷基, 低级烷基和低级烷氧基, v) 萘基, vi) 由一个已取代或未取代苯基所取代的低级烷基, 其中取代的苯基上的取代基选自卤原子, 三卤代烷基, 低级烷基和低级烷氧基, 或 vii) 噻吩基; Z^1 和 Z^2 中一个是氧原子, 另一个是二个氢原子; A 为低级亚烷基; R^7 和 R^8 是同样的或不同的, 为 i) 氢原子, ii) 低级烷基, iii) 低级链烯基, iv) 低级炔基, 或 v) 由取代或未取代的苯基所取代的低级烷基, 其中取代的苯基上的取代基选自卤原子, 三卤代烷基, 低级烷基和低级烷氧基, 或 R^7 和 R^8 与所连的氮原子一起形成吡咯烷基, 哌啶基, 吗啉代或咪唑基; 假如 R^1 和 R^2 均为氢原子, Z^2 是氧原子, R^5 和 R^6 中一个是取代的苯基, 萘基, 或噻吩基, 或其药学上可接受的盐, 其特征在于它包括以下步骤:

(a) 使下式的化合物

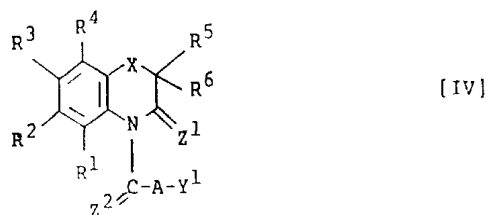


其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 X 和 Z^1 如上所定义, 或其盐与下式的化合物反应:

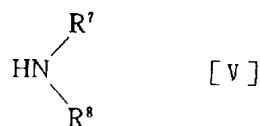


其中 Y^1 和 Y^2 是相同的或不同的, 各为反应性残基, A 和 Z 如上所定义, 得到下式的化合物:

2

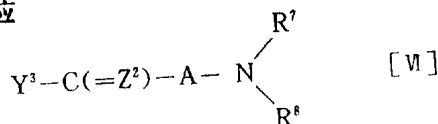


其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 X 、 A 、 Z^1 、 Z^2 和 Y^1 如上所定义, 然后使上述化合物 [IV] 与下式的胺化合物反应



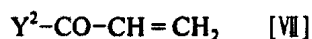
其中 R^7 和 R^8 如上所定义, 或其盐, 或

(b) 使式 (II) 的化合物或其盐与下式化合物反应

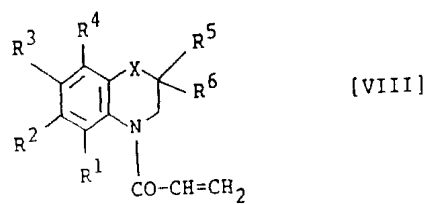


其中 Y^3 是反应性残基, Z^2 、 A 、 R^7 和 R^8 如上所定义, 或

(c) 当化合物 [I] 其中 A 是亚乙基, Z^1 是二个氢原子, Z^2 是氧原子时, 使式 [II] 化合物或其盐与下式的丙烯酸化合物反应:

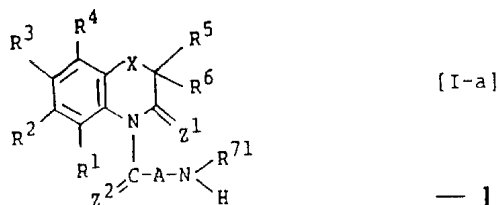


其中 Y^2 如上所定义, 以得到下式的化合物:



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 X 如上所定义, 然后使上述化合物 [VIII] 与胺化合物 [V] 或其盐反应, 或

(d) 当化合物 [I] 其中 R^7 和 R^8 中至少一个是低级烷基, 低级链烯基, 低级炔基, 或由取代或未取代的苯基取代的低级烷基时, 使下式化合物:



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 X 、 A 、 Z^1 和 Z^2 如上所定义, R^7 是氢原子, 低级烷基, 低级链烯基, 低级炔基, 或由取代或未取代苯基取代的低级烷基, 其中取代的苯基上的取代基选自卤原子, 三卤代烷基, 低级烷基和低级烷氧基, 或其盐, 与下式化合物反应:



其中 R^{81} 是低级烷基, 低级链烯基, 低级炔基, 或由取代或未取代苯基取代的低级烷基, 其中取代的苯基上的取代基选自卤原子, 三卤代烷基, 低级烷基和低级烷氧基, Y^4 是反应性残基, 任意地接着将游离形式的化合物 [I] 转变成其药学上合格的盐。

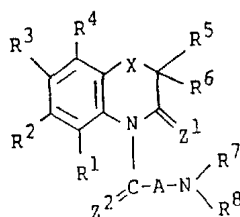
本发明涉及新颖噻嗪 (或嘧啶) 衍生物, 及其制备的方法, 这些衍生物可用于局部缺血的脑病和 / 或大脑神经细胞恶液质的预防和治疗。

脑内出血或血液栓塞引起的血液流动不调使做为神经细胞活动能量来源的葡萄糖和氧等的短缺, 并在局部缺血损伤位点引起神经细胞坏死。曾用例如氟桂嗪 (flunarizine)。二氢氯化物来治疗这种局部缺血脑病, 该药能增加大脑血液流动和促进向局部缺血位点提供葡萄糖和氧等。

另外, 最近已证实钙参与局部缺血中的细胞损伤, 并且通过抑制钙流入神经细胞可防止局部缺血中的细胞损伤 (cf. Trends in pharmacological Science, 1989, 10, 397)。因此, 非常需要发展一种钙拮抗剂, 它能直接作用在大脑细胞上。

本发明的目的是提供新颖的化合物, 它们在大脑组织中具有优秀的钙拮抗活性, 并且能用于局部缺血脑病和 / 或大脑神经细胞恶液质的预防和治疗。

本发明的新颖化合物是下式 (I) 的噻嗪 (或嘧啶) 衍生物:



[I]

其中 R^1 和 R^2 均为氢原子, 或与苯环一起形成萘

环; R^3 和 R^4 均为氢原子, 或其中一个为卤原子, 另一个为氢原子; X 是硫原子或氧原子; R^5 和 R^6 是同样的或不同的, 为 i) 氢原子, ii) 低级烷基, iii) 环烷基, iv) 取代的苯基, v) 萘基, vi) 由一个已取代或未取代苯基所取代的低级烷基, 或 vii) 含硫单杂环基; Z^1 和 Z^2 中一个是氧原子, 另一个是二个氢原子; A 为低级亚烷基; R^7 和 R^8 是同样的或不同的, 为 i) 氢原子, ii) 低级烷基, iii) 低级链烯基, iv) 低级炔基, 或 v) 由取代或未取代的苯基所取代的低级烷基, 或二个与邻近的氮原子一起形成含氮单杂环基; 假如 R^1 和 R^2 均为氢原子, Z^2 是氧原子, R^5 和 R^6 中一个是取代的苯基, 萘基, 或含硫单杂环基, 或其药学上可接受的盐。

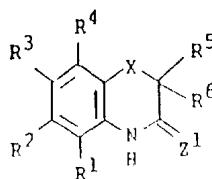
在式 (I) 的化合物中, 低级烷基, 低级亚烷基和低级烷氧基指含 1 至 6 个碳原子, 较佳为 1 至 4 个碳原子的烷基, 亚烷基和烷氧基。低级链烯基和炔基指含 2 至 6 个碳原子, 较佳为 2 到 4 个碳原子的链烯基或炔基。环烷基指含 3 到 8 个碳原子, 较佳为 5 到 6 个碳原子的环烷基。含硫单杂环包括如噻吩基, 取代的苯基包括由一或二个取代基取代的苯基, 取代基是从卤原子, 三卤代 (低级) 烷基, 低级烷基和低级烷氧基如卤代苯基, 二卤代苯基, 三卤代 (低级) 烷基苯基, 低级烷基苯基, 低级烷氧基苯基, 或二 (低级烷氧基) 苯基中选出的。含氮单杂环基包括如咪唑基, 吗啉基, 吡咯烷基, 哌啶基和哌嗪基。

较佳的化合物是式 [I] 的化合物, 其中 R^3 和 R^4 均为氧原子, R^5 和 R^6 中的一个为氢原子, 另一个是卤代苯基, 一个三卤代 (低级) 烷基苯基; A 是亚甲基或乙烯基; X 是硫原子; R^7 和 R^8 是同样的或不同的, 各为低级烷基。

本发明的化合物 [I] 可通过以下方法制备。

(a) 方法 A

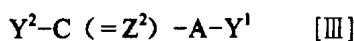
制备化合物 [I], 通过使下式的化合物



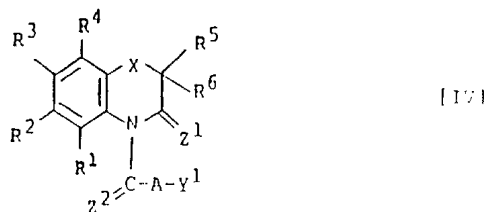
[II]

5

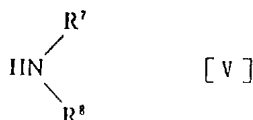
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 X 和 Z^1 如上所定义, 或其盐与下式化合物反应



其中 Y^1 和 Y^2 是相同的或不同的, 每个是反应性残基, A 和 Z^2 如上所定义, 以得到下式的化合物:



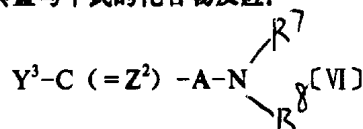
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 X 、 A 、 Z^1 、 Z^2 和 Y^1 如上所定义, 然后使上述化合物[IV]与下式的胺化合物反应:



其中 R^7 和 R^8 如上所定义, 或其盐。

(b) 方法 B

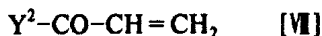
制备式[I]的化合物, 通过使式[II]的化合物或其盐与下式的化合物反应:



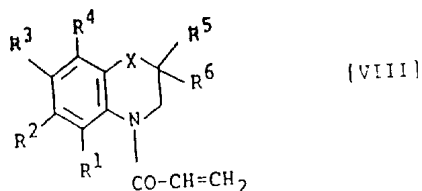
其中 Y^3 是反应性残基, Z^2 、 A 、 R^7 和 R^8 如上所定义。

(c) 方法 C

制备式[I]的化合物, 其中 A 是乙烯基, Z^1 是二个氢原子, Z^2 是氧原子, 通过使式[II]化合物或者盐与下式的丙烯酸化合物反应:



其中 Y^2 如上所定义, 以得到下式的化合物:

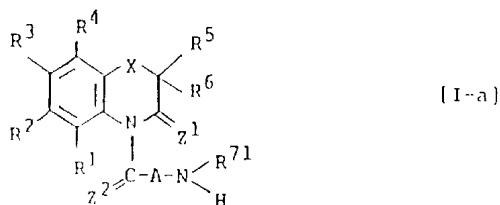


其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 X 如上所定义, 然后使上述化合物[VIII]与胺化合物[V]反应。

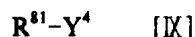
(d) 方法 D

6

制备化合物[I], 其中至少 R^7 和 R^8 中的一个为低级烷基, 低级链烯基, 低级炔基或由取代的或未取代的苯基所取代的低级烷基, 通过使下式的化合物



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 X 、 A 、 Z^1 和 Z^2 如上所定义, R^{71} 为氢原子, 低级烷基, 低级链烯基, 低级炔基, 或由已取代或未取代的苯基所取代的低级烷基, 或其盐与下式化合物反应:



其中 R^{81} 是低级烷基, 低级链烯基, 低级炔基, 或由取代的或未取代的苯基所取代的低级烷基, Y^4 是反应性残基。

在上述反应中, 式[II], [V]和[VI]中的起始化合物和式[I-a]的化合物可以游离形式或以传统酸加成盐形式运用, 如无机酸盐或有机酸盐, 反应性残基 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 包括如卤原子 (如氯原子, 溴原子等), 低级烷基磺酰基氧基, 或低级烷基苯基磺酰基氧基。

化合物[II]和化合物[III], 化合物[IV]或丙烯酸化合物[VII]之间的缩合反应, 以及化合物[I-a]和化合物[IX]之间缩合反应可在碱存在下在合适的溶剂中进行, 这些反应在冷却温度到提升温度之间进行, 较佳为 0°C 到 100°C 。

化合物[IV]式化合物[XIII]和胺化合物[V]之间的反应在碱的存在或不存在下在合适的溶剂或没有溶剂的情况下进行。该反应在冷却温度到提升温度之间进行, 较佳为 0°C 到 100°C 。

上述反应中用的碱包括任何常规碱, 较佳为三 (低级烷基) 胺, N -低级烷基吗啉, N , N -二 (低级烷基) 苯胺, 吡啶, 碱金属碳酸氢盐, 碱金属碳酸盐, 及其类似物。

上述反应中用的溶剂包括任何常规惰性溶剂, 较佳为丙酮, 甲苯, 四氢呋喃, 二氧杂环己烷, 二氯甲烷, 氯仿, 二甲基甲酰胺, 二甲亚砜, 甲醇, 乙醇及其类似物。

当 Z^1 是二个氢原子时, 上述反应不发生外消

7

旋化的,此时,当起始化合物是使用一个光学活性化合物时,其中 Z^1 是二个氢原子时,获得一个光学活性化合物[I]。

另外,化合物[I]可任意地经光学拆分,以得到每一个光学活性化合物[I]。拆分试剂可以是任何常规拆分试剂,进一步包括光学活性 3-[(5-氯代-硝基苯基) 硫代]-2-羟基-3- (4-甲氧基苯基) 丙酸。例如,使外消旋的化合物[I]与拆分试剂反应形成非对映体盐,根据每种异构体在溶剂中的溶解度的区别将盐分成每个同分异构体,接着用碱性物质处理。

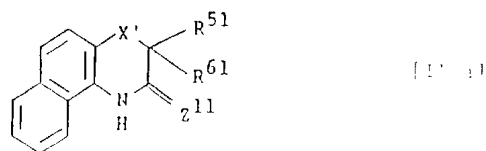
本发明所需的化合物[I]可以游离形式或以药学上可接受的盐形式运用。药学上可接受的盐包括无机酸盐(如氯化氢,溴化氢,硫酸盐等),或有机酸加成盐(如草酸盐,反丁烯二酸盐,马来酸盐等)。

本发明的化合物[I]也包括光学同分异构体,由于噻嗪或咪唑环的二位上的不对称碳原子,也包括同分异构体的混合物。

本发明的化合物[I]或其药学上可接受的盐可给恒温动物,包括人口服或非肠道使用,也可用于常规药理学制剂,如片剂,颗粒剂,胶囊剂,粉剂,注射液,及其类似物。

本发明化合物[I]或其药学上可接受的盐的剂量根据给药途径,年龄、重量和病人状态、疾病的程度及其类似物来决定剂量,但经常在每天 0.1 到 100 毫克/公斤范围之内,较佳约每天 3 到 30 毫克/公斤。

起始化合物[II]包括下式新颖化合物

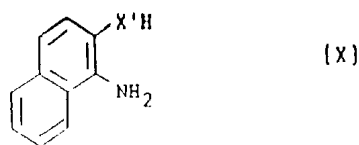


其中 X^1 是硫原子或氧原子; R^{51} 和 R^{61} 是同样的或不同的,各为 i) 氢原子, ii) 低级烷基, iii) 环烷基, iv) 取代的苯基, v) 萘基, vi) 由取代或未取代苯基所取代的低级烷基,或 vii) 含硫单杂环基; Z^{11} 为氧原子,或二个氢原子;假如 Z^{11} 是二个氢原子, R^{51} 和 R^{61} 都是氢原子时, X^1 是硫原子,由下面方法制备。

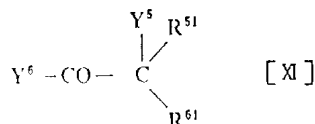
制备化合物[II-a],其中 Z^{11} 为氧原子,可以

8

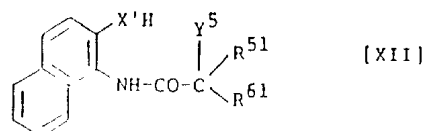
通过使下式化合物



其中 X^1 如上所定义,与下式化合物反应:

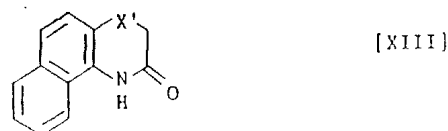


其中 Y^5 是卤原子, Y^6 是卤原子或低级烷氧基, R^{51} 和 R^{61} 如上所定义,在碱的存在或不存在下(如乙酸钠,氢氧化钾等),当获得下式的化合物时



其中 R^{51} 、 R^{61} 、 X^1 和 Y^5 如上所定义,上述化合物[XII]进一步在碱存在下(如碳酸钾等)经受环合反应。

制备化合物[II-a],其中 Z^{11} 是氧原子, R^{51} 和 R^{61} 中的一个为氢原子,另一个是取代苯基,萘基,由取代或未取代苯基所取代的低级烷基,或一个含硫单杂环基,通过卤化下式化合物:



其中 X^1 如上所定义,然后使所得 3-卤代化合物与从取代苯,萘和含硫单杂环化合物中选出的化合物在路易斯酸(如四氯化锡等)存在下反应,或使化合物[XIII]与取代或未取代苯甲醛化合物在碱存在下反应(如甲氧基钠等),接着用催化剂催化还原(如钨炭等)。

另外,其中 Z^{11} 是二个氢原子的化合物[II-a]可以通过在还原剂的存在下还原其中 Z^{11} 是氧原子的相应化合物[II-a]而制备(如碱金属氢硼化物,乙硼烷等)。

根据上述公开的步骤,另一个起始化合物[II]也可从相应的取代或未取代 2-氨基(硫代)苯酚或相应取代或未取代 1-氨基-2-萘酚(或萘硫

酚) 制得。

(活性)

测试了本发明化合物的活性。

实验 1

抗钙进入大脑突触体 (synaptosome) 的活性:

根据 The Journal of Physiology, 1989, 387, 145-423 页上公开的步骤从鼠的大脑皮层制备大脑突触体悬浮液。在悬浮液中加入荧光剂 (参见以下的“注”) 及测试药物的溶液, 并进一步加入氯化钾以去极化。在 500nm 测量混合物的荧光强度, 同时用一设备相互照射波长为 340nm 和 380nm 的波长 (CAF-100, 由 Nippon Bunko K.K 制造) 以测量细胞内钙含量。抑制钙进入突触体的测试药的活性根据峰值的荧光强度的特定变化率 (ΔR) 而计算, 按照以下等式。做为对照, 用二甲亚砜替代测试药。

钙进入的抑制率 (%) =

$$\left(1 - \frac{\text{治疗组中的平均}(\Delta R)}{\text{对照组中的平均}(\Delta R)}\right) \times 100$$

其中 $R = 340\text{nm}$ 处的荧光强度 / 380nm 处的荧光强度。

[注] 荧光剂 = 1-(2-(5'-羟基-2'-基)-6-氨基苯并咪唑-5-氧基)-2-(2'-氨基-5'-甲基苯氧基) 己烷-N, N, N', N'-四乙酸五乙酰氧基甲基酯 (商标 Fura 2-MA, 由 Dojin Ken Kyusho 制造)。

结果

当下表 1 中所示的化合物用作测试药物, 浓度为 10^{-5}M 时, 这些化合物显示如表 1 中所示的钙进入的抑制活性。(表见文后)

实验 2

保护由氰化钾引起的大脑缺氧症的活性:

给老鼠口服测试药物。处理后 1 小时, 将氰化钾 (2.4 毫克 / 千克) 注入尾巴静脉, 测量存活时间 (秒)。根据用药组和对照组中平均存活时间, 用下面方程式计算延长存活时间的比率。在对照组中, 用蒸馏水代替测试药物。

延长存活时间的比率 (%) =

$$\left(\frac{\text{治疗组中平均存活时间}}{\text{对照组中平均存活时间}} - 1\right) \times 100$$

结果:

当下面表 2 中所表示的化合物以 10 毫克 / 千克的剂量作为测试药物给药时, 这些化合物表现出如表 2A 和 2B 中所显示的存活时间延长比率。(表见文后)

本发明的化合物 [I] 可抑制钙进入大脑突触体, 并表示出卓越的中枢钙拮抗活性和 / 或在大脑血管中卓越的钙拮抗活性, 可用于由于大脑血液流动失调引起的大脑疾病在急性和慢性阶段的治疗和预防, 如蛛网膜下出血, 大脑梗塞等。本发明的化合物 [I] 还具有保护大脑神经细胞的活性。例如, 当连结四根血管, 每天二次剂量为 1.5 毫克 / 千克共四天给短暂大脑局部缺血大鼠腹膜内给药 2-(4-氯代苯基)-4-(二乙基氨基) 乙酰-3, 4-二氢-2H-1, 4-苯并噻嗪时, 与非用药组对比它使海马 CA_1 区域锥体细胞数增加约 90%。因此本发明的化合物 [I] 可有效地用于大脑神经细胞恶液质后遗症的预防, 治疗和改善, 如意识上的疾病 (如嗜眠, 迷睡, 昏迷, 木僵, 意识模糊等), 运动源麻痹 (帕金森神经机能障碍), 大脑神经病 (如排尿困难等), 说话和语言障碍 (如分节发音障碍, 失语症, 语义性失语等), 神经过敏上的疾病 (如疼痛, 联觉, 热敏感失常等), 心理上的障碍 (如痴呆, 幻觉, 谵妄, 漂泊癖, 忧郁症, 神经机能症, 情绪失禁等), 及其类似疾病, 进一步地用于预防复发, 也可以用于预防症状的加重和恶化。另外, 本发明的化合物 [I] 对心脏和循环器官表现出很小活性, 因此具有直接作用在大脑细胞上的特征。另外, 本发明的化合物 [I] 具有低毒性和高的安全性。例如, 当给小鼠口服剂量为 500 毫克 / 体重剂量的本发明化合物, 如 2-(4-氯代本基)-4-(二乙基氨基) 乙酰-3, 4-二氢-2H-1, 4-苯并噻嗪草酸盐, 3-(4-氯代苯基)-1-(二乙基氨基) 乙酰-2, 3-二氢-1H-萘并 [2, 1-b] [1, 4] 噻嗪-2[3H]-酮草酸盐时, 7 天后也无小鼠死亡。

实施例

本发明的化合物通过以下实施例来加以进一步说明, 但并不受限制。

实施例 1

(1) 在 2-(4-氯代苯基)-3-氧代-3, 4-二氢-2H-1, 4-苯并噻嗪 (4.0 克), 氢硼化钠

(2.91 克) 和四氢呋喃 (100 毫升) 的混合物中, 在室温搅拌滴加入三氯化硼醚复合体 (12.5 毫升), 混合物回流 1.5 小时。冷却后, 在混合物中滴加入 10% 盐酸 (35 毫升), 把混合物进一步回流 1 小时。将反应混合物倒入冰水中, 用碳酸钾使之成碱性, 用乙酸乙酯萃取。洗涤、干燥并蒸馏乙酸乙酯层以去除溶剂。残余物从异丙醚中重结晶, 得到晶体 2-(4-氟代苯基)-3, 4-二氢-2H-1, 4-苯并噻嗪 (3.45 克, 产率 91%)。

熔点 134—135.5℃

(2) 在含上面获得的化合物 (2.60 克) 和三乙胺 (3.6 毫升) 的二氯甲烷 (45 毫升) 的溶液中, 在冰冷却下滴加入含氯乙酰氯 (1.70 毫升) 的二氯甲烷 (5 毫升) 溶液, 在室温搅拌混合物 1 小时。蒸馏去溶剂后, 在残余物中加入乙酸乙酯和水, 并用水洗涤乙酸乙酯层, 干燥并蒸馏去溶剂。残余物在异丙醚中重结晶, 获得-4-氯代乙酰-2-(4-氟代苯基)-3, 4-二氢-2H, 4-苯并噻嗪 (3.02 克, 产率 89%)。

熔点: 122—123.5℃。

(3) 在含上述获得化合物 (1.20 克) 的四氢呋喃 (15 毫升) 溶液中加入含 15% 二甲胺的甲醇 (15 毫升) 溶液, 混合物在室温下搅拌 20 小时。蒸馏去溶剂, 在残余物中加入乙酸乙酯和碳酸氢钠水溶液。将乙酸乙酯层洗涤, 干燥和蒸馏以去除溶剂。残余物溶于乙醇-乙醚中, 加入相同量的草酸。所得沉淀物在乙醇-乙醚中重结晶, 获得-4-(二甲基氨基) 乙酰基-2-(4-氟代苯基)-3, 4-二氢-2H-1, 4-苯并噻嗪草酸盐 (1.45 克, 产率 93%)。

熔点: 171.5—172.5℃。

实施例 2 到 17

(1) 相应起始物质以实施例 1-(1) 中所描述的方法同样处理, 以得到表 3 和表 4 中所示的化合物。(表见文后)

(2) 上述 (1) 中获得的化合物或相应的化合物与氯乙酰氯以实施例 1—(2) 中描述的同样方式起反应, 得到表 5 和表 6 中所示的化合物。(表见文后)

(3) 上述 (2) 的化合物或实施例 1-(2) 中的化合物与相应胺化合物以实施例 1-(3) 描述的同样方式进行反应, 得到表 7 到 9 中所表示的化合

物。(表见文后)

实施例 18

(1) 在含 2-(4-氯代苯基)-3, 4-二氢-2H-1, 4-苯并噻嗪 (9.62 克), 碳酸氢钠 (6.0 克), 二氯甲烷 (100 毫升) 及水 (50 毫升) 的混合物中, 边搅拌边滴加入含丙烯酰氯 (5.0 克) 的二氯甲烷 (20 毫升) 溶液, 在冰冷却下在约 30 分钟内完成。混合物在室温被搅拌 3 小时。有机层被洗涤并干燥。溶剂蒸发后, 用正己烷洗涤所得结晶, 得到 2-(4-氯代苯基)-4-丙烯酰基-3, 4-二氢-1, 4-苯并噻嗪 (10.76 克, 产率 93%)。

熔点: 122—124℃。

(2) 在含上述获得的化合物 (2.21 克) 的乙醇 (50 毫升) 悬浮液中加入含 31% 二甲胺的乙醇 (20 毫升) 溶液, 在室温搅拌混合物 1 小时。蒸馏去溶剂, 在残余物中加入氯化氢-乙醇。蒸馏去乙醇, 残余物在乙醇-乙醚中重结晶, 得到 2-(4-氯代苯基)-4[3-(二甲基氨基) 丙酰基]-3, 4-二氢-2H-1, 4-苯并噻嗪氢氯化物 (2.31 克, 产率 77%)。

熔点: 188—190℃

实施例 19

相应的起始物质以实施例 18-(2) 中描述的同样方法处理, 得到表 10 中所示的化合物。(表见文后)

实施例 20

在冰冷却条件下, 在 2-(4-氯代苯基)-3, 4-二氢-2H-1, 4-苯并噻嗪 (0.52 克) 和 N, N-二甲基苯胺 (0.97 克) 的二氯甲烷 (15 毫升) 的溶液中加入二甲基氨基乙酰氯氢氯化物 (0.63 克), 在同样温度下搅拌混合物 2.5 小时。在反应混合物中, 加入碳酸氢钠水溶液, 用氯仿萃取。洗涤氯仿层, 干燥并蒸馏去溶剂。用盐酸处理残余物, 所得盐从乙醇-乙醚中重结晶, 得到 2-(4-氯代苯基)-4-(二甲基氨基) 乙酰基-3, 4-二氢-2H-1, 4-苯并噻嗪氢氯化物 (0.63 克, 产率 86%)。

熔点 253—255℃ (dec)

实施例 21

2-(4-氯代苯基)-4-(N-甲基氨基乙酰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噻嗪 (1.80 克), 烯丙基溴 (0.52 毫升), 碳酸钾 (2.55 克) 和二甲基甲酰胺 (20 毫升) 的混合物在室温被搅拌 3.5 小时。

将反应混合物倒入水中, 混合物用乙酸乙酯萃取。溶剂蒸发后, 通过硅胶柱层析法 (溶剂: 氯仿: 甲醇 = 40:1) 纯化残余物。获得的酱色状物溶于乙醚中, 然后加入 1.1 当量的草酸。获得的沉淀用醚洗涤, 并干燥, 得到粉末状的 4-(N-烯丙基-N-甲基氨基乙酰基)-2-(4-氯代苯基)-3, 4-二氢-2H-1, 4-苯并噻嗪草酸盐。

质谱 (m/z): 374, 372 (M^+)

IR $_{\max}^{\text{Nujol}}$ (cm^{-1}): 1720, 1680

实施例 22

2-(4-氯代苯基)-4-(N-甲基氨基乙酰基)-3, 4-二氢-2H-1, 4-苯并噻嗪和 2-丙炔基溴以实施例 21 描述的方法同样处理, 得到 4-[N-(2-丙炔基)-N-甲基氨基乙酰基]-2-(4-氯代苯基)-3, 4-二氢-2H-1, 4-苯并噻嗪草酸盐。

熔点: 169.5—171°C (dcc) (从乙醇—乙醚中重结晶)

实施例 23

(1) 在 2-(4-氯代苯基)-3, 4-二氢-2H-1, 4-苯并噻嗪 (1.08 克), 乙酸乙酯 (20 毫升) 和碳酸氢钠水溶液 (20 毫升) 的混合物中, 在边搅拌边置于冰冷却的条件下, 滴加入含 4-溴代丁酰氯 (0.97 克) 的乙酸乙酯 (50 毫升) 溶液。洗涤乙酸乙酯层, 干燥并蒸馏以去除溶剂。残余物在乙酸乙酯—正己烷中重结晶, 得到 4-(4-溴代丁酰基)-2-(4-氯代苯基)-3, 4-二氢-2H-1, 4-苯并噻嗪 (1.58 克, 产率 93%)。

熔点: 91—92°C

(2) 在含上述化合物 (1.91 克) 的四氢呋喃 (5 毫升) 溶液中加入含 20% 二甲胺的四氢呋喃 (5 毫升) 溶液, 在室温搅拌混合物 5 小时。反应完成后, 蒸馏去除溶剂, 在残余物中加入乙酸乙酯和碳酸氢钠水溶液。洗涤乙酸乙酯层, 干燥并蒸馏去除溶剂。油状残余物溶解于乙醇中, 加入草酸 (0.22 克)。所得沉淀物从乙醇—乙醚中重结晶, 得到 2-(4-氯代苯基)-4-[4-(二甲氨基)丁酰基]-3, 4-二氢-2H-1, 4-苯并噻嗪草酸盐 (1.03 克, 产率 76%)。

熔点: 170—170.5°C (dcc)

实施例 24

在含 1-氨基-2-萘醇 (27.81 克) 的乙醇 (500 毫升) 溶液中, 于室温加入氢碘化钠 (11.35

克)。搅拌混合物 20 分钟, 滴加入乙酸 (200 毫升), 进一步加入乙酸钠 (24.6 克)。在混合物中再滴加入 2-溴代-4-氯代苯基乙甲酯 (46.8 克), 在氢气下于室温搅拌混合物过夜。反应混合物倒入冰水中, 过滤分离所得沉淀, 洗涤, 干燥并从四氢呋喃—正己烷中重结晶, 得到晶体 3-(4-氯代苯基)-1H-苯并-[2, 1-b][1, 4]噻嗪-2 (3H)-酮 (44.45 克, 产率 82.6%)。

熔点: 235.5—237.5°C。

实施例 25 到 31

相应起始化合物以实施例 24 描述的同样方法处理, 得到表 11 中所示的化合物。(表见文后)

实施例 32

在冰冷却条件下, 在 1-氨基-2-萘酚 (9, 4 克), N, N-二甲基苯胺 (17.87 克) 和四氢呋喃 (160 毫升) 的混合物中滴加入 2-溴代-4-氯代苯基乙酰氯 (18.97 克), 搅拌混合物 1 小时。在反应混合物中加入乙酸乙酯, 洗涤乙酸乙酯层, 干燥并蒸馏去除溶剂。所得油溶于丙酮 (500 毫升) 中, 加入碳酸钾 (40.8 克), 混合物回流 2 小时, 蒸馏去丙酮。在残余物中加入水, 过滤分离沉淀物, 洗涤, 干燥, 并从四氢呋喃中重结晶, 得到 3-(4-氯代苯基)-1H-苯并[2, 1-b][1, 4]噻嗪-2 (3H)-酮 (13.29 克, 产率 72.8%)。

熔点: 230.5—232°C

实施例 33

1-氨基-2-萘酸和溴乙酰氯以实施例 32 中描述的同样方式进行反应, 得到 1H-苯并[2, 1-b][1, 4]噻嗪-2 (3H)-酮。

熔点: 219—220.5°C (从四氢呋喃中重结晶)。

实施例 34

在含 3-(4-氯代苯基)-1H-萘并[2, 1-b][1, 4]噻嗪-2 (3H)-酮 (38.45 克) 和氢碘化钠 (22.32 克) 的四氢呋喃 (1.0 升) 溶液中, 于室温边搅拌边滴加入三氟化硼醚合物复合体 (100 毫升), 混合物回流 2 小时。冷却后, 在混合物中按序加入甲醇 (200 毫升), 10% 盐酸 (300 毫升) 和浓盐酸 (150 毫升), 混合物进一步回流 4 小时。反应混合物中加入冰水, 用碳酸钾使溶液呈碱性, 并用乙酸乙酯萃取, 洗涤乙酸乙酯层, 干燥并蒸馏以去除溶剂。残余物从四氢呋喃—正己烷

15

中重结晶, 得到 3-(4-氯代苯基)-2, 3-二氢-1H-苯并[2, 1-yb][1, 4]噻嗪晶体 (32.3 克, 产率 88%)。

熔点: 185—186.5℃。

实施例 35 到 44

实施例 25 到 33 中获得的化合物以实施例 34 中描述的方法同样处理, 得到表 12 中所示的化合物。(表见文后)

注: 实施例 44 的化合物已在 Journal of the Chemical Society Vol.121, 第 647 页上公开。

实例 45

(1) 在含 3-(4-氯苯基)-2, 3-二氢-1H-苯并[2, 1-b][1, 4]噻嗪 (14.09g) 及三乙胺 (13.7g) 的二氯甲烷悬浮液 (300ml) 中于冰冷条件下滴入氯乙酰氯 (10.2g), 将此混合物在室温中搅拌一小时后, 清洗、干燥、蒸馏此反应混合物以除去溶剂。将残余物从异丙醚中结晶以得到 1-氯乙酰基-3-(4-氯苯基)-2, 3-二氢-1H-苯并[2, 1-b][1, 4]噻嗪 (15.45g, 得率 88%)。

熔点: 172—174℃

(2) 在如上获得的化合物及碘化钠的四氢呋喃悬浮液 (100ml) 中加入二乙胺 (80ml)。将此混合物在室温下混合 2 小时后, 蒸馏出溶剂和二乙胺并在残渣中加入乙酸乙酯和碳酸氢钠水溶液。清洗、干燥并浓缩乙酸乙酯层而得到油液状 3-(4-氯苯基)-1-(二乙胺基)乙酰-2, 3-二氢-1H-苯并[2, 1-b][1, 4]噻嗪 (17.08)。将此产物溶解于乙醇中并在其中加入一个当量的富马酸, 产生的沉淀物从 1% 的丙酮水液中重结晶以得到 3-(4-氯苯基)-1-(二乙胺基)乙酰-2, 3-二氢-1H-苯并[2, 1-b][1, 4]-噻嗪富马酸盐 (17.45g, 得率 81%)。

熔点: 164.5—166℃

实例 46—54

(1) 将实例 35—44 中获得的组合物和氯乙酰氯按实例 45—(1) 所述方式进行反应以得到组合物如表 13 表示。(表见文后)

(2) 将 (1) 中所获的产物和相应的胺化合物以实例 45—(2) 中所述方式进行反应而得到如表 14、15 所示的组合物。(表见文后)

实例 55—65

将实例 34、35、40A、40B、41—43 中所获的

16

产物与相应的胺化合物以实例 45 所述方式进行反应而得到如表 16 所示的化合物。(表见文后)

实例 66

在 3-(4-氯苯基)-2, 3-二氢, -1H-苯并(2-1-b)(1, 4)噻嗪 (0.62g), N, N-二甲基苯胺 (2ml) 及二氯甲烷 (15ml) 的混合液中, 于冰块冷却条件下分批加入二甲胺基乙酰氯氯化氢 (1.26g)。将此混合液在室温下搅拌两小时后加入 NaHCO₃ 液, 并将此混合物用氯仿萃取。氯仿层被清洗、干燥和蒸馏以除去溶剂。残渣则用硅胶柱层析法 (CHCl₃: 甲醇 = 30:1) 提纯而得到 3-(4-氯苯基)-1-(二甲胺基)乙酰基-2, 3-二氢-1H-苯并(2, 1-b)(1, 4)噻嗪 (0.36g, 45%) 酱色状物。

如上获得的化合物溶于醚中并在其中加入 1 当量的草酸。获得的沉淀物过滤分开并从甲醇-二甲基醚中重结晶而得到 3-(4-氯苯基)-1-(二甲胺基)乙酰-2, 3-二氢-1H-苯并(2, 1-b)(1, 4)-噻嗪草酸盐。

熔点: 216—218℃ (分解)

实例 67

(1) 于冰块冷却条件下在 3-(4-氯苯基)-2, 3-二氢-1H-苯并(2, 1-b)(1, 4)噻嗪 (1.50g), NaHCO₃ (1.0g)、二氯甲烷 (30ml) 和水 (15ml) 中边搅拌边滴入丙烯酰氯 (0.90 克) 的二氯甲烷液 (10ml)。将此混合液在室温下搅拌三小时, 然后将有机层分开、清洗、干燥并蒸馏而除去溶剂。残渣则在硅胶上层析法 (甲苯-丙酮 = 50:1) 而得到 3-(4-氯苯基)-1-烯基-2, 3-二氢-1H-苯并(2, 1-b)(1, 4)噻嗪 (1.37g, 78%) 的粉末。

质谱 (m/z): 365 (M⁺)

IR_{max}^{Nujol}(cm⁻¹): 1660, 1620.

(2) 在如上获得的化合物 (1.33g) 的四氢呋喃 (10ml) 悬浮液中滴入含 17% 的二甲胺的甲醇液 (15ml), 将此混合液在室温下搅拌一小时后, 蒸馏去溶剂而得到 3-(4-氯苯基)-1-[3-(二甲胺基)丙酰基]-2, 3-二氢-1H-苯并[2, 1-b][1, 4]-噻嗪 (1.39g) 酱色液。

将如上获得的化合物溶于乙醚中并在其中加入一当量草酸, 所得的沉淀物过滤分离并从甲醇中重结晶而得到 3-(4-氯苯基)-1-[3-(二甲胺基)

丙酰基]-2, 3-二氢-1H-萘并[2, 1-b][1, 4]-噻嗪草酸盐。

熔点: 217—219℃ (分解)

实例 69—70

将相应的反应起始物以实例 24 同样方式处理而得到如表 17 所示之化合物。(表见文后)

实例 71

(1) 将 1H-萘并[2, 1-b][1, 4]-噻嗪-2 (3H)-酮 (5.17g), 4-氯苯甲醛 (5.62g)、甲醇钠盐(sodium methoxide) (1.73g) 及二甲基甲酰胺回流 4.5 小时, 冷却后将反应混合物放入水中, 所获的沉淀物过滤分离, 清洗、干燥而后从四氢呋喃—正己烷中重结晶而得到 3-(4-氯苯基)-1H-萘并[2, 1-b][1, 4]-噻嗪-2 (3H)-酮 (4.28g)。

熔点: 277—279℃

(2) 将如上获得的组合物 (4.0g)、活性炭上的 10% 钨 (2.0 克)、四氢呋喃 (200ml) 及乙醇 (40ml) 之混合物在氢气中、大气压力下搅拌 3 小时, 反应完成后, 过滤除去 10% 钨—炭, 蒸馏除去溶剂, 残渣则由乙酸乙酯—正己烷重结晶而得到 3-(4-氯苯基)-1H-萘并[2, 1-b][1, 4]-噻嗪-2 (3H)-酮 (3.20g)。

熔点: 185—186℃

实例 72

在 1-氨基-2-萘酚 (16.9g)、N, N-二甲苯胺 (19.3g) 及四氢呋喃 (200ml) 混合物中于冰块冷却条件下滴入氯乙酰氯, 将此混合物在同样温度下搅拌一小时。反应混合物中加入乙酸乙酯, 然后清洗干燥、蒸馏该乙酸乙酯层以除去溶剂。将所得油液溶于丙酮 (500ml) 中并在其中加入碳酸钾 (75g), 然后将此混合物回流 2 小时, 蒸馏除去丙酮。将水加入残余物中, 沉淀物则过滤分离, 清洗、干燥并从四氢呋喃中重结晶而得到 1H-萘并[2, 1-b][1, 4]-噻嗪(oxazin)-2(3H)-酮 (13.1g)。

熔点: 219—220.5℃

实例 73

(1) 在 3-(4-氯苯基)-1H-萘并[2, 1-b][1, 4]-噻嗪-2 (3H)-酮 (10.0g) 及含 96% 氢氧化钠 (1.96g) 的二甲基亚砜 (150ml) 中冰块冷却条件下加入 1-溴-3-氯丙烷 (6.78g), 将混合液在室温下搅拌过夜。将反应混合液注入水中, 此混合物用乙酸乙酯萃取。将此乙酸乙酯层清洗并蒸馏

以除去溶剂。残渣则用硅胶柱层析法提纯 (洗脱剂: 正己烷: 乙酸乙酯 = 5 : 1), 接着从甲醇重结晶而得到 3-(4-氯苯基)-1-(3-氯丙基)-1H-萘并[2, 1-b][1, 4]-噻嗪-2 (3H)-酮 (8.04g)。

熔点: 110—112.5℃

(2) 将如上获得的化合物 (1.0g)、二乙胺 (3.72g)、碘化钠 (1.5g)、碳酸钾 (1.8) 及丙酮 (50ml) 之混合物回流过夜。将反应混合物蒸馏除去溶剂, 在残渣中加入水, 而后此混合液用乙酸乙酯萃取。萃取物蒸馏以除去溶剂, 残渣则用硅胶柱层析法提纯 (洗脱剂: 氯仿: 甲醇 = 20 : 1) 以得到 3-(4-氯苯基)-1-[3-(二乙胺) 丙基]-1H-萘并[2, 1-b][1, 4]-噻嗪-2 (3H)-酮油状物。

将如上获得的化合物与醚构成的溶液中加入一当量草酸, 所得沉淀物过滤分离并从甲醇—二乙基醚中重结晶而得到 3-(4-氯苯基)-1-[3-(二甲胺基) 丙基]-1H-萘并[2, 1-b][1, 4]-噻嗪-2 (3H)-酮草酸盐 (0.75g)。

熔点 190.5—192.5℃ (分解)。

实例 74—75

(1) 将实例 24 所获的化合物以实例 73 相同方式处理而得到如表 18 所示的化合物。(表见文后)

实例 76

将 3-(3-三氟甲基)-1H-萘并[2, 1-b][1, 4]-噻嗪-2(3H)-酮 (18.0g)、碳酸钾 (24.2g)、3-(二甲胺基) 丙基氢氯化物 (9.5g)、丙酮 (400ml) 及水 (4ml) 之混合液回流 48 小时, 将不溶物过滤掉而丙酮则蒸馏除去。而后在残余物中加入乙醇 (200ml) 及 10% 的盐酸 (100ml), 将此混合液回流 1 小时。乙醇被蒸馏且不溶物过滤掉之后, 所得之混合液用 NaHCO_3 碱化并用乙酸乙酯萃取。萃取物则蒸馏以除去溶剂得到 1-[3-(二甲胺基)-丙基]-3-(3-三氟甲基)-1H-萘并[2, 1-b][1, 4]-噻嗪-2 (3H)-酮 (油状物),

质谱 (m/z): 444 (M^+)

在如上获得的组合物与醚构成的溶液中加入一当量草酸, 所得沉淀物过滤分离并从乙醇—二乙基醚中重结晶而得到 1-[3-(二甲胺基)-丙基]-3-(3-三氟甲基)-1H-萘并[2, 1-b][1, 4]-噻嗪-2 (3H)-酮草酸盐 (16.23g)。

熔点: 130—133℃

实例 77—87

将实例 24、25B、26、28—29、69—72 中所获之化合物以实例 76 之同样方式处理而得到如表 19—21 所示的化合物。(表见文后)

实例 88

在 3-(4-氯苯基)-1-[3-(甲氨基)丙基]1H-苯并[2, 1-b][1, 4]-噻嗪-2(3H)-酮 (1.79g)、碳酸钾 (2.18g)、丙酮 (50ml) 的混合液中于冰块冷却条件下加入烯丙基溴 (0.65 克), 并将此混合液于室温下搅拌过夜。不溶物则过滤掉、丙酮蒸馏掉, 油状残余液则用硅胶柱层析法 (洗脱剂, 氯仿: 甲醇 = 20:1) 提纯而得到 1-[3-(N-烯丙基-N-甲胺基)丙基]-3-(4-氯苯基)-1H-苯并[2, 1-b][1, 4]-噻嗪-2(3H)-酮 (油状物)。

在如上获得的化合物醚溶液中加入一当量草酸, 将所得的沉淀物过滤分离并从乙醇-二乙基醚中重结晶而得到 1-[3-(N-烯丙基-N-甲胺基)-3-(4-氯苯基)-1H-苯并[2, 1-b][1, 4]-噻嗪-2(3H)-酮草酸盐 (1.52g)。

熔点: 172.5—175.5℃ (分解)

实例 89

将实例 74 所获的组合物如实例 88 所述方式处理而得到 3-(4-氯苯基)-1-{3-[N-甲基-N-(2-丙炔基)胺]丙基}-1H-苯并[2, 1-b][1, 4]-噻嗪-2(3H)-酮。

草酸盐: 熔点: 166—169℃ (分解, 由乙醇-二甲基醚中重结晶)

实例 90

(1) 在 (±)-12-(4-氯苯基)-3, 4-二氢-2H-1, 4-苯并噻嗪 (10.01g), 0.038 摩尔) 的吡啶液 (150ml) 中加入 (S)-N-(2-萘磺酰基) 脯氨酸 (18.57g, 0.057 摩尔), 将此混合液在室温下搅拌 4 小时。反应混合物中加入乙酸乙酯, 将混合液用 5% 盐酸、水、NaHCO₃ 液、水及盐水顺序清洗, 而后将乙酸乙酯层分离, 用硫酸钠干燥、蒸馏以除去溶剂。所得紫色液用于硅胶柱色谱法 (己烷: 乙酸乙酯 = 5:1—3:1)。首先流出的成分为 (R)-2-(4-氯苯基)-4-[(S)-N-(2-萘磺酰基) 脯氨酸] 3, 4-二氢-2H-1, 4-苯并噻嗪 (10.75g, 51%) 的晶体。

熔点: 147—151℃

此外, 接着所获的流分为 (S)-2-(4-氯苯基)-4-[(S)-N-(2-萘磺酰基) 脯氨酸] 3, 4-二氢-2H-1, 4-苯并噻嗪 (7.58g, 36%) 的晶体。

熔点: 171—174.5℃

(2) 将 (R)-2-(4-氯苯基)-4-[(S)-N-(2-萘磺酰基) 脯氨酸] 3, 4-二氢-2H-1, 4-苯并噻嗪 (9.40g, 0.017 摩尔) 悬浮于乙醇液 (10:1, 188ml) 中, 在其中加入 66% 的 KOH (11.2g, 0.172 摩尔), 而后将此混合物回流半小时, 将此反应混合液倾入冰水中并用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层用水和盐水清洗, 用硫酸钠干燥、蒸馏除去溶剂。残余物用硅胶柱色谱层析法 (CHCl₃) 提纯, 然后从乙酸乙酯—己烷重结晶两次而得到 (R)-(+)-2-(4-氯苯基)-3, 4-二氢-2H-1, 4-苯并噻嗪 (2.61g, 58%)。

熔点: 151—153℃

$[\alpha]_D^{20} + 38.0^\circ$ (C=1.0, CHCl₃)

以如上相同方式处理 (S)-2-(4-氯苯基)-4-[(S)-N-(2-萘磺酰基) 脯氨酸] 3, 4-二氢-2H-1, 4-苯并噻嗪 (7.26g, 0.0132 摩尔) 而得到 (S)-(-)-2-(4-氯苯基)-3, 4-二氢-2H-1, 4-苯并噻嗪 (2.45g, 71%)。

熔点 151—152.5℃

$[\alpha]_D^{20} + 38.4^\circ$ (C=1.0, CHCl₃)

(3) 在 (R)-(+)-2-(4-氯苯基)-3, 4-二氢-2H-1, 4-苯并噻嗪 (1.30g, 0.05mole) 及二甲胺 (1.66ml, 0.012mole) 的二氯甲烷 (16ml) 液中于冰块冷却条件下滴入氯乙酰氯 (0.79ml, 0.01mole) 的二氯甲烷液 (4) 中, 室温下搅拌 45 分。将溶剂蒸馏掉后, 在残余物中加入乙酸乙酯和水, 乙酸乙酯层用 NaHCO₃ 液、水、盐水清洗, 用硫酸钠干燥, 蒸馏而除去溶剂, 得到 (R)-4-氯乙酰基-2-(4-氯苯基)-3, 4-二氢-2H-1, 4-苯并噻嗪 (1.84g) 紫色状物。

如上获得的化合物、二乙胺 (8ml)、碘化钠 (1.49g, 0.01mole) 及四氢呋喃 (24ml) 的混合液室温下搅拌 30 分钟, 蒸馏除去挥发物质。在残余物中加入乙酸乙酯及 NaHCO₃ 水溶液, 乙酸乙酯层用水、盐水清洗, 用硫酸钠干燥、蒸馏以除去溶剂。残余物用硅胶柱色谱层析法 (CHCl₃, 二甲醇

= 50 : 1) 提纯而得到 (R) - (+) - 2- (4-氯苯基) - 4-二乙基乙酰基-3, 4-二氢-2H-1, 4-苯并噻嗪 (1.74g, 94%) 的酱色状物。质谱 (m/z): 376, 374 (M^+)

草酸盐 (由乙醇重结晶)

熔点: 133—135℃

$[\alpha]_D^{20} + 111.9^\circ$ ($C=1.0$, H_2O)

按上述方式处理 (S) - (-) - 2- (4-氯苯基) - 3, 4-二氢-2H-1, 4-苯并噻嗪 (1.30g, 0.005mole) 而得到 (S) - (-) - 2- (4-氯苯基) - 4-二乙基乙酰基-3, 4-二氢-2H-1, 4-苯并噻嗪 (1.72g, 92%) 的酱色状物。质谱 (m/z): 376, 374 (M^+)

草酸盐 (从乙醇中重结晶):

熔点 133—135℃ (分解)

$[\alpha]_D^{20} - 112.6^\circ$ ($C=1.0$, H_2O)

实例 91

将 (±) - 2- (4-氯苯基) - 4-二乙基乙酰基-3, 4-二氢-2H-1, 4-苯并噻嗪 (68.54g, 0.183mole) 及 (2S, 3S) - 3-[(5-氯-2-硝基苯基) 硫代]-2-羟基-3-(4-甲氧基苯基) 丙酸 (70.16g, 0.183mole) 溶解于乙酸乙酯 (1 升) 中, 浓缩此混合液至 500ml 然后置放。所得沉淀物过滤分离并从乙酸乙酯中重结晶两次, 得到 (R) - 异构体盐 (30.80g) 晶体。

熔点: 153—154℃

如上获得的化合物用二乙基醚— $NaHCO_3$ 水溶液处理以转变为游离基。产物用 HCl-乙醇处理得到氯化物。此产物由乙醇-二乙基醚重结晶得到 (R) - (+) - 2- (4-氯苯基) - 4-二乙基乙酰基-3, 4-二氢-2H-1, 4-苯并噻嗪氯化物 (12.88g, 17%) 的晶体。

熔点: 211.5—212.5℃

$[\alpha]_D^{20} + 128.6^\circ$ ($C=1.0$, H_2O)

按上述方式, 但以 (2R, 3R) - 3-[(5-氯-2-硝基苯) 硫代]-2-羟基-3-(4-甲氧基苯基) 丙酸作为拆分剂, 获得 (S) - (-) - 2- (4-氯苯基) - 4-二乙基乙酰基-3, 4-二氢-2H-1, 4-苯并噻嗪氯化物。

熔点 211—212.5℃

$[\alpha]_D^{20} - 126.5^\circ$ ($C=1.0$, H_2O)

实例 92

(1) 将 3- (4-氯苯基) - 2, 3-二氢-1H-萘并[2, 1-b][1, 4]噻嗪 (25.0g, 0.080mole), (S) - N- (2-萘磺酰) 脯氨酸 (25.96g, 0.080mole) 及苯 (800ml) 的混合液在 60℃ 搅拌 24 小时, 不溶物则过滤除去, 在滤液中加入乙酸乙酯, 此混合物则用 5% 氯化物、水、 $NaHCO_3$ 溶液、水、盐水顺序清洗, 乙酸乙酯层则用硫酸钠干燥蒸馏除去溶剂。残余物经硅胶柱层析色谱法 (乙酸乙酯: 己烷 = 1 : 3) 处理。第一次流出物为 (R) - 3- (4-氯苯基) - 1-[(S) - N- (2-萘磺酰基) 脯氨酸]-2, 3-二氢-1H-萘并[2, 1-b][1, 4]噻嗪 (11.97g, 25%) 的酱色液。

质谱 (m/z): 600, 598 (M^+)

$IR_{max}^{NaCl} cm^{-1}$: 1680

此外, 接着的流出物为 (S) - 3- (4-氯苯基) - 1-[(S) - N- (2-萘磺酰) 脯氨酸]-2, 3-二氢-1H-萘并[2, 1-b][1, 4]噻嗪 (12.13g, 25.3%) 的晶体、熔点 204—205℃。

(2) 将 (R) - 3- (4-氯苯基) - 1-[(S) - N- (2-萘磺酰) 脯氨酸]-2, 3-二氢-1H-萘并[2, 1-b][1, 4]噻嗪 (11.50g, 0.019mole), 86% KOH (15.0g, 0.227mole) 及乙醇水液 (10 : 1, 共 230ml) 混合液在氩中回流一小时。反应混合物倒入冰水中, 用乙酸乙酯萃取。乙酯层则用水、盐水清洗、用硫酸钠干燥、蒸馏除去溶剂。残余物用硅胶柱层析法 ($CHCl_3$) 提纯, 然后由乙酸乙酯—己烷重结晶而得到 (R) - (+) - 3- (4-氯苯基) - 2, 3-二氢-1H-萘并[2, 1-b][1, 4]噻嗪 (3.74g, 63g) 熔点 205—206℃。

$[\alpha]_D^{20} + 121.7^\circ$ ($c=1.0$, $CHCl_3$)。

以同上方式处理 (S) - 3- (4-氯苯基) - 1-[(S) - N- (2-萘磺酰基) 脯氨酸]-2, 3-二氢-1H-萘并[2, 1-b][1, 4]噻嗪 (11.50g, 0.019mole) 而得到 (S) - (-) - 3- (4-氯苯基) - 2, 3-二氢-1H-萘并[2, 1-b][1, 4]噻嗪 (3.09g, 52%)。

熔点 206—207℃。

$[\alpha]_D^{20} + 121.1^\circ$ ($c=1.0$, $CHCl_3$)。

(3) 在 (R) - (+) - 3- (4-氯苯基) - 2, 3-二氢-1H-萘并[2, 1-b][1, 4]噻嗪 (2.0g, 0.0064mole) 及三乙胺 (2, 1ml, 0.015mole) 的二氯甲烷悬浮液 (30ml) 中于冰块冷却条件下滴入氯乙酰氯 1.0ml, 0.0126mole) 的二氯甲烷

(5ml) 液, 混合物在室温下搅拌 45 分钟。蒸馏掉挥发物质后, 在残余液中加入乙酸乙酯和水, 乙酸乙酯层用 NaHCl_2 液、水和盐水清洗, 用硫酸钠干燥并蒸馏除去溶剂。此残余物用硅胶柱层析法(乙酸乙酯: 己烷 = 1: 4) 提纯以得到 (R) - 1-氯乙酰基-3- (4-氯苯基) -2, 3-二氢-1H-萘并[2, 1-b][1, 4]噻嗪 (2.40g, 96%) 的酱色状物。

如上获得的化合物 (1.20g, 0.0031mole)、碘化钠 (0.93g, 0.0062mole) 及含 10%二甲胺的四氢呋喃 (25ml) 的混合液在室温下搅拌 5.5 小时, 溶剂蒸馏去掉。在残余物中加入乙酸乙酯及 NaHCO_3 液, 乙酸乙酯层用水、盐水清洗, 用硫酸钠干燥, 蒸馏除去溶剂。残余物用硅胶柱层析法 (CHCl_3 : 甲醇 = 50: 1) 提纯而得到 (R) - (+) -3- (4-氯苯基) -1-二甲胺乙酰基-2, 3-二氢-1H-萘并[2, 1-b][1, 4]噻嗪 (1.15g, 9.4%) 的酱色状物, 质谱 m/z : 398, 396 (M^+)

草酸盐 (从甲醇-二乙基醚中重结晶)

熔点 215.5—216.5 $^{\circ}\text{C}$ (分解)

$[\alpha]_D^{20} + 297.0^{\circ}$ ($c = 1.0$, DMF)。

如上述方式, 对 (S) - (-) -3- (4-氯苯基) -2, 3-二氢-1H-萘并[2, 1-b][1, 4]噻嗪 (0.98g, 0.0031mole) 处理得到 (S) - (-) -3- (4-氯苯基) -1-二甲胺乙酰基-2, 3-二氢-1H-萘并[2, 1-b][1, 4]噻嗪 (1.19g, 95.0%) 的酱色状物、质谱 (m/z : 398, 396 (M^+))。

草酸盐 (在甲醇-二乙基醚中重结晶)

熔点 215—216.5 $^{\circ}\text{C}$ (分解)

$[\alpha]_D^{20} + 296.6^{\circ}$ ($c = 1.0$, DMF)。

实例 93

将相应反应起始物以实例 92 的方式处理, 获得 (R) - (+) -及 (S) - (-) -3- (4-氯苯基) -1-二甲胺乙酰基-2, 3-二氢-1H-萘并[2, 1-b][1, 4]噻嗪草酸。

(R) - (+) -异构体 (草酸盐: 从丙酮中重结晶)

熔点 137—140 $^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_D^{20} + 322.7^{\circ}$ ($c = 1.0$, 甲醇)。

(S) - (-) -异构体 (草酸盐: 从丙酮中重结晶)

熔点 138—140.5 $^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_D^{20} + 321.7^{\circ}$ ($c = 1.0$, 甲醇)。

实例 94

($\pm$) -1-二甲胺丙酰-3- (3-三氟甲苯) -1H-萘并[2, 1-b][1, 4]噻嗪-2 (3H) -酮 (7.53g, 0.0169 摩尔) 及 (2R, 3R) -3-[(5-氯-2-硝基苯基) 硫代]-2-羟基-3- (4-甲氧基苯基) 丙酸 (6.50g, 0.0169 摩尔) 溶解于乙酸乙酯中, 浓缩混合物并在其中加入二乙基醚, 放置过夜。所得沉淀物过滤分开并从乙酸乙酯中重结晶两次得到 (+) -异构体盐 (3.04g, 22%) 的晶体。熔点 147—148 $^{\circ}\text{C}$

将如上获得的化合物 (2.80g) 在二乙基醚- NaHCO_3 水液中搅拌。此二乙基醚层用水清洗、干燥、蒸馏除去溶剂而得 (+) -1-二甲胺丙基-3- (3-三氟甲基苯基) -1H-萘并[2, 1-b][1, 4]噻嗪-2 (3H) -酮 (1.42g, 94%) 的油状物。

质谱 (m/z): 444 (M^+)

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$: 1670

$[\alpha]_D^{20} + 80.1^{\circ}$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

草酸盐:

熔点 101—104 $^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_D^{20} + 115.9^{\circ}$ ($c = 1.0$, 甲醇)

以如上方式, 但用 (2S, 3S) -3-[(5-氯-2-硝基苯基) 硫代]-2-羟基-3- (4-甲氧基苯基) 丙酸作为拆分剂, 从而获得 (-) -1-二甲胺丙基-3- (3-三氟甲基苯基) -1H-萘并[2, 1-b][1, 4]噻嗪-酮油状物。

质量 (m/z): 444 (M^+)

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$: 1670

$[\alpha]_D^{20} + 80.5^{\circ}$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

草酸盐

熔点: 102—106 $^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_D^{20} - 118.6^{\circ}$ ($c = 1.0$, 甲醇)

[反应起始物的制备]

参考实例 1

在 2-氨基苯硫酚 (12.6g) 及乙酸钠 (23.6g) 的乙醇悬浮液 (150ml) 中加入 2-溴-4-氟苯乙醚甲酯 (23.6g), 室温搅拌此混合物过夜。蒸馏除去溶剂后将水加入至残余物中, 得到的沉淀物过滤分离, 清洗, 干燥而后由四氢呋喃-乙烷中重结晶, 得到 2- (4-氟苯基) -3-氧代-3, 4-二氢

-2H-1, 4-苯噻嗪 (21.7g) 晶体。熔点 216—219℃。

参考实例 2—4

按参考实例 1 中所述方式处理相应起始反应物得到如表 22 所示的化合物。(表见文后)

参考实例 5 在 2-氨基-5-氯苯硫酚 (0.49g) 的乙醇 (30ml) 液中加入 96% 的 KOH (1.63g), 蒸馏此混合液以除去乙醇。所得固体悬浮于甲苯 (70ml) 中, 在其中加入 2-溴-4-氯苯乙酸甲酯 (7.38g), 将混合物回流过夜。反应混合液被浓缩, 所得沉淀物过滤分离, 清洗、干燥然后由四氢呋喃-正己烷中重结晶而得到 7-氯-2-(4-氯苯基)-3-氧代-3, 4-二氢-2H-1, 4-苯并噻嗪 (6.58g) 的晶体。

熔点 230—233.5℃

参考实例 6

于 0—5℃ 下, 在 2-氯-3-氧代-3, 4-二氢-2H-1, 4-苯并噻嗪 (9.38g) 及噻吩 (7.91g) 的二氯甲烷 (250ml) 液中分批加入氯化锡 (12.2g)。在同样温度下搅拌 45 分钟后, 将此混合液倾入冰水中并分离有机层。水层则用乙酸乙酯萃取, 乙酸乙酯层与上述有机层合并并蒸馏除去溶剂。所得固体物从乙醇中重结晶, 得到 3-氧代-2-(2-噻吩基)-3, 4-二氢-2H-1, 4-苯并噻嗪 (8.17g) 晶体。

熔点 174—177℃

参考实例 7

以参考实例 6 相同方式处理相应起始反应物得到如表 23 表示组合物 (表见文后)

参考实例 8

在 2-氯苯酚 (13.5 g) 的乙酸乙酯 (150ml) 液中加入 NaHCO₃ (15g) 水溶液 (300ml), 在此混合液中于冰块冷却条件下滴入含 2-溴-4-氯苯乙酰氯 (32.2g) 的甲苯液, 同时剧烈搅拌。室温搅拌混合物一小时后, 蒸馏除去有机层中的溶剂, 将残余物溶于丙酮。在该溶液中加入碳酸钾 (20 克) 混合物在室温搅拌过夜, 蒸去溶剂, 并在残余物中加入水。此混合物用乙酸乙酯萃取。清洗乙酸乙酯层、干燥、蒸馏除去溶剂, 该残余物由乙酸乙酯-正己烷重结晶, 得到 2-(4-氯苯)-3-氧代-3, 4-二氢-2H-1, 4-苯并噻嗪 (24.0g) 晶体。熔点 180.5—181.5℃。

表1(续)

测试化合物							钙进入的抑制率 (%)	
序号	R ¹		R ²	R ⁵	Z ¹	Z ²	A	
	R ¹		R ²	R ⁵	Z ¹	Z ²	A	
7					H ₂	O	-CH ₂ -	
8					H ₂	O	-CH ₂ -	
9					O	H ₂	-CH ₂ CH ₂ -	
10					O	H ₂	-CH ₂ CH ₂ -	

表2 A

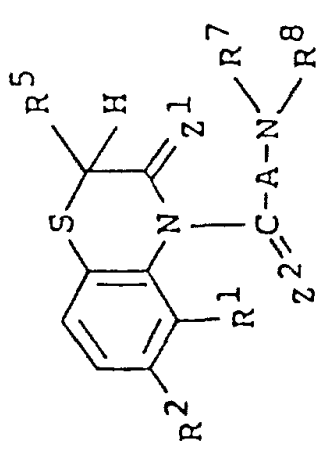
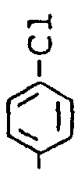
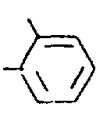
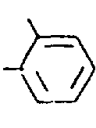
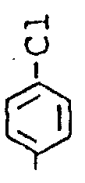
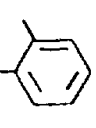
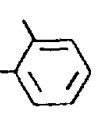
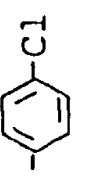
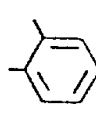
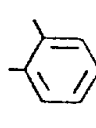
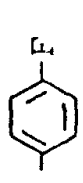
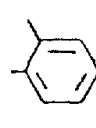
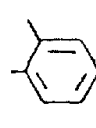
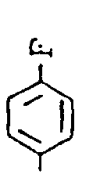
测试化合物										存活时间的 延长率 (%)
										
序号	R ¹	R ²	R ⁵	Z ¹	Z ²	A	R ⁷	R ⁸		
1	H	H		H ₂	O	-CH ₂ -	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	62	
2				H ₂	O	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃	49	
3				H ₂	O	-CH ₂ -	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	65	
4				O	H ₂	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃	62	
5				O	H ₂	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃	56	
6	H	H		H ₂	O	-CH ₂ -	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	48	

表2 B

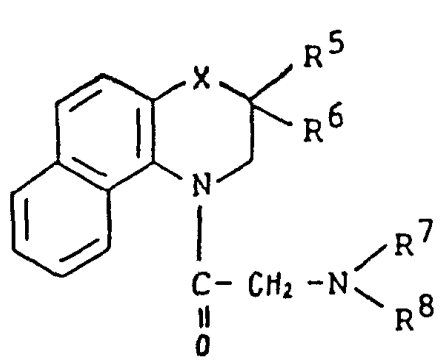
测试化合物						存活时间的延长率 (%)
						
序号	X	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	
7	S	-CH ₃	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	42
8	O	-H	-H	-CH ₃	-CH ₃	93

表3

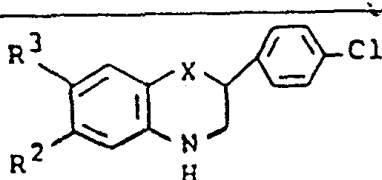
化合物 代号				
	R ²	R ³	X	熔点 (重结晶用的溶剂)
A	H	Cl	S	139 - 142°C (异丙醚)
B	H	H	O	99 - 100°C (异丙醚- 正己烷)

表 4

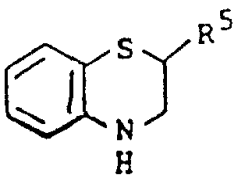
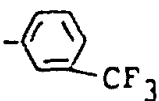
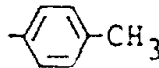
化合物 代号		
	R ⁵	熔点 (用于重结晶的溶剂) 等
C		74 - 75°C (正己烷)
D		101.5 - 103°C (异丙醚- 正己烷)
E		84 - 89°C (乙酸乙酯- 正己烷)
F		93 - 95°C (乙酸乙酯- 正己烷)
G		110 - 112°C (乙酸乙酯- 正己烷)

表5

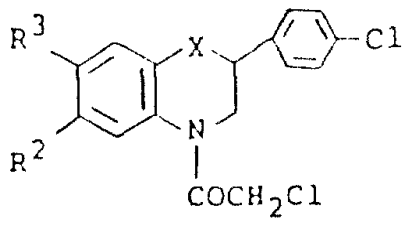
化合物 代号				
	R ²	R ³	X	熔点 (重结晶的溶剂) 等
A	H	Cl	S	119.5 - 121°C (乙酸乙酯- 正己烷)
B	H	H	O	酱色状物 MS (m/z): 321 (M ⁺), IR $\nu_{\max}^{\text{Neat}}$ (cm ⁻¹): 1670

表6

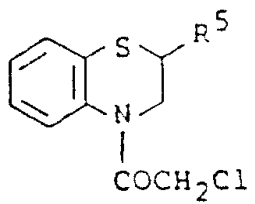
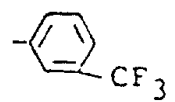
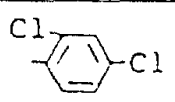
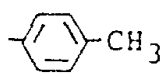
化合物 代号		
	R ⁵	熔点 (用于重结晶的溶剂) 等
C		104 - 105.5°C (乙酸乙酯- 正己烷)
D		133 - 135.5°C (乙醇)
E		93 - 97°C (乙醇)
F		酱色状物 MS (m/z): 371 (M ⁺), IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ (cm ⁻¹): 1670
G		121 - 123°C (异丙醚)

表6 (续)

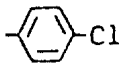
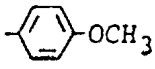
化合物代号	R ⁵	熔点 (重结晶的溶剂) 等
H		94 - 95°C (乙醇)
I		110 - 112°C (乙醚)

表7

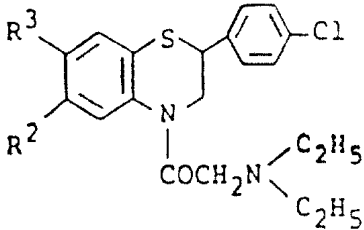
实施例 序号			
	R ²	R ³	熔点 (重结晶的溶剂)
2	H	Cl	草酸盐 : 162 - 163.5°C (乙醇- 乙醚)

表8

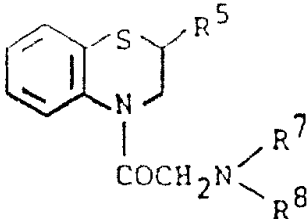
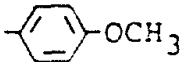
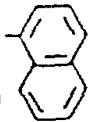
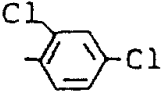
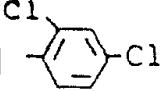
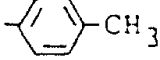
实施例 序号			
	R^5	$N \begin{matrix} R^7 \\ R^8 \end{matrix}$	熔点 (重结晶用的溶剂) 等
3		$N(C_2H_5)_2$	65-68°C (: 异丙醚- 正乙烷 草酸盐 : 143-144°C (dec.) (甲醇- 乙醚)
4		$N(C_2H_5)_2$	草酸盐 : 180-182°C (乙醇)
5		$N(C_2H_5)_2$	草酸盐 : 111-113°C (dec.) (乙醇- 乙醚)
6		$N(C_2H_5)_2$	草酸盐 : 146-148°C (dec.) (乙醇- 乙醚)
7		$N(C_2H_5)_2$	草酸盐 : 166.5-167.5°C (dec.) (乙醇- 乙醚)
8		$N(CH_3)_2$	草酸盐 : 192-194°C (dec.) (乙醇- 乙醚)
9		$N(C_2H_5)_2$	草酸盐 : 177-179°C (乙醇- 乙醚)
10		$N(C_2H_5)_2$	草酸盐 : 161-163°C (乙醇- 乙醚)

表9

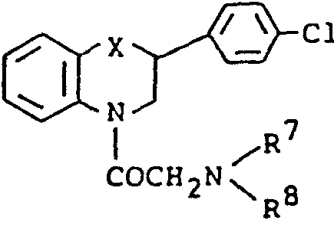
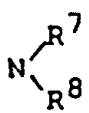
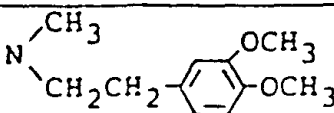
实施例 序号			
	X		熔点 (重结晶用的溶剂) 等
11	S	$N(CH_3)_2$	氢氯化物 253.5-255.5°C (dec.) (乙醇-乙醚)
12	S		草酸盐: 177-179°C (dec.) (乙醇-乙醚)
13	S		草酸盐: 197.5-198.5°C (dec.) (甲醇)
14	O	$N(CH_3)_2$	草酸盐: 211-213°C (dec.) (甲醇-乙醚)
15	O	$N(C_2H_5)_2$	草酸盐: 144-146°C (dec.) (乙醇-乙醚)
16	S	$NHCH_3$	草酸盐: 225-227°C (dec.) (甲醇)
17	S		草酸盐: 粉末 MS (m/z): 498, 496 (M^+), 345 IR _{max} Nujol (cm ⁻¹): 1720, 1670

表10

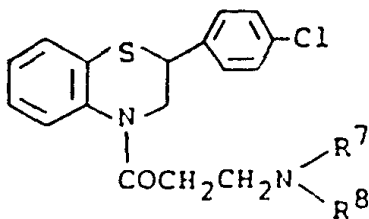
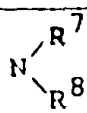
实施例 19		
		熔点 (重结晶用的溶剂)
19	$N(C_2H_5)_2$	氢氟化物 : 191-194°C (乙醇- 乙醚)

表11

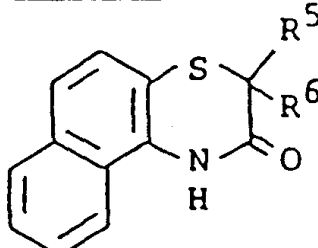
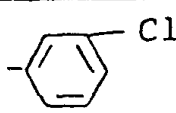
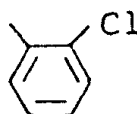
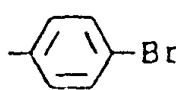
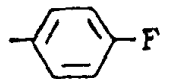
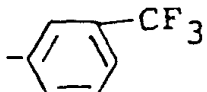
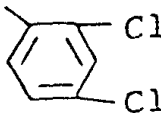
实施例 序号			
	R^5	R^6	熔点 (°C)
25A	H	H	200 - 201°C *1
25B	CH_3	CH_3	182 - 183°C *2
26	H		192 - 194°C *1
27	H		250 - 252.5°C *1
28	H		244 - 246°C *1
29	H		251 - 253°C *1
30	H		203.5 - 206°C *1
31	H		233 - 235°C *1

表12

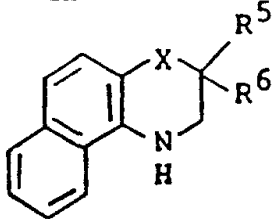
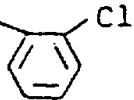
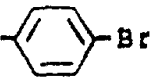
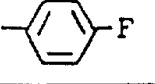
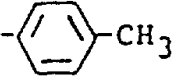
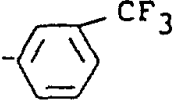
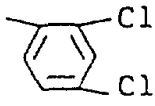
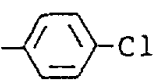
实施例 序号				
	X	R ⁵	R ⁶	熔点· (°C)
35	S	H	H	102 - 104°C *2
36	S	CH ₃	CH ₃	125 - 128°C *2
37	S	H		135.5 - 136.5°C *2
38	S	H		159 - 160.5°C *2
39	S	H		203 - 206°C *2
40A	S	H		174 - 176°C *2
40B	S	H		180 - 182°C *2
41	S	H		137 - 139°C *2
42	S	H		156 - 158°C *2
43	O	H		168 - 170°C *1
44	O	H	H	氢氟化物 211 - 214°C *3

表13

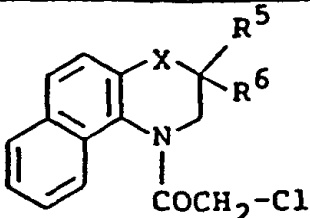
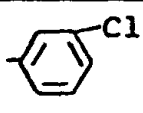
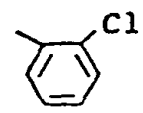
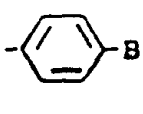
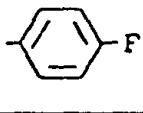
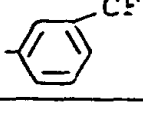
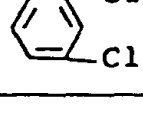
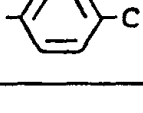
实施例 序号				
	X	R ⁵	R ⁶	物理性能等
46(1)	S	CH ₃	CH ₃	酱色 : Mass (m/z): 305 (M ⁺) IR $\nu_{\max}^{\text{Neat}}$ (cm ⁻¹): 1675
47(1)	S	H		熔点. 156 - 157.5°C *2
48(1)	S	H		熔点 139 - 141°C *3
49(1)	S	H		熔点. 178 - 180°C *4
50(1)	S	H		熔点. 125 - 127°C *4
51(1)	S	H		熔点. 143 - 145°C *4
52(1)	S	H		熔点. 123 - 125°C *4
53(1)	O	H		熔点. 132 - 134°C *3
54(1)	O	H	H	油状: Mass (m/z): 261 (M ⁺), IR $\nu_{\max}^{\text{Neat}}$ (cm ⁻¹): 1675

表 14

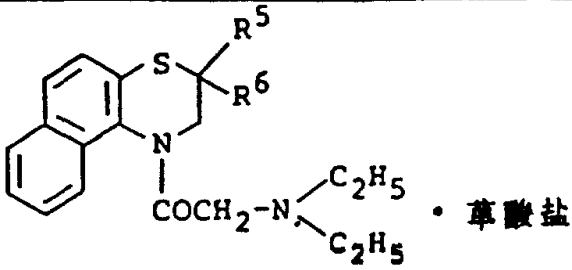
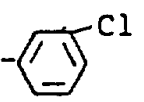
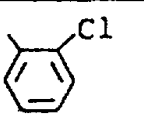
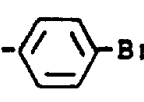
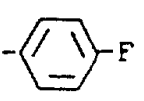
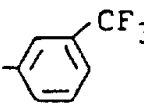
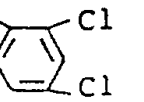
实例号			
	R ⁵	R ⁶	物理性能等
46(2)	CH ₃	CH ₃	powder: Mass (m/z): 342 (M ⁺) IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm ⁻¹): 1720, 1675
47(2)	H		熔点. 167 - 171.5°C (dec.) *5
48(2)	H		powder: Mass (m/z): 424 (M ⁺) IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm ⁻¹): 1720, 1680
49(2)	H		熔点. 182 - 184°C (dec.) *5
50(2)	H		熔点. 145 - 148°C *5
51(2)	H		粉末 : Mass (m/z): 458 (M ⁺) IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm ⁻¹): 1720, 1680
52(2)	H		粉末 : Mass (m/z): 458 (M ⁺) IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm ⁻¹): 1720, 1680

表 15

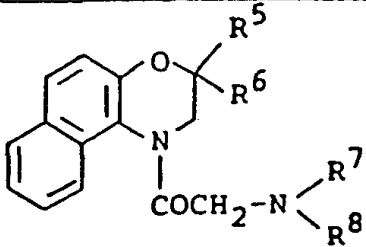
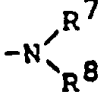
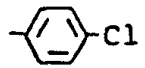
实例号				
	R ⁵	R ⁶		物理性能等
53(2)	H		N(C ₂ H ₅) ₂	草酸盐 熔点· 168 - 170°C (dec.) *5
54(2)	H	H	N(CH ₃) ₂	氢氧化物 熔点· 213 - 215°C (dec.) *5

表16

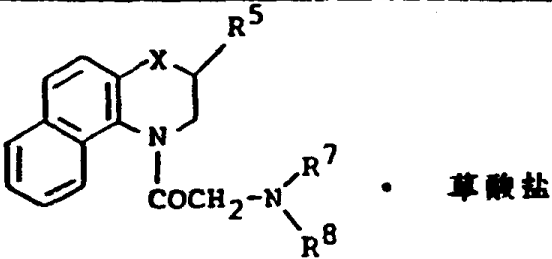
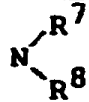
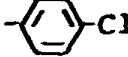
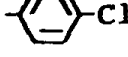
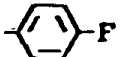
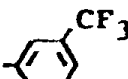
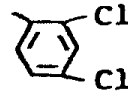
实例号				
	X	R ⁵		物理性能
55	S		N(CH ₃) ₂	熔点. 217 - 219°C (dec.) *6
56	S			熔点. 209 - 211°C (dec.) *7
57	S			熔点. 234 - 236°C (dec.) *7
58	S			熔点. 239 - 240°C (dec.) *7
59	S		NHCH ₃	熔点. 238.5-240.5°C (dec.) *7
60	S	H	N(CH ₃) ₂	熔点. 215 - 216°C (dec.) *6
61	S		N(CH ₃) ₂	熔点. 143 - 146°C *5
62	S		N(CH ₃) ₂	熔点. 215 - 217°C *5
63	S		N(CH ₃) ₂	熔点. 193 - 195°C (dec.) *5
64	S		N(CH ₃) ₂	熔点. 151 - 153°C *5
65	O		N(CH ₃) ₂	熔点. 226 - 228°C (dec.) *7

表17

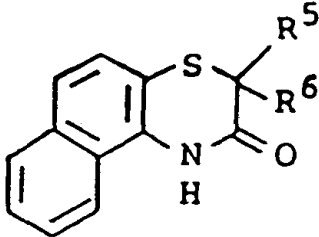
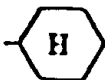
实例号			
	R ⁵	R ⁶	熔点.
69	CH ₃	H	179.5 - 181°C *1
70		H	215.5 - 217.5°C *1

表18

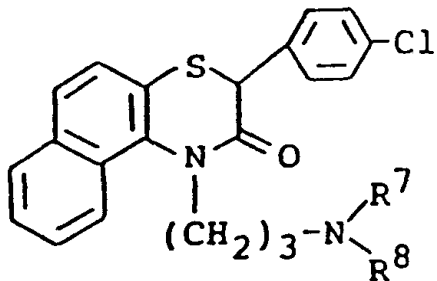
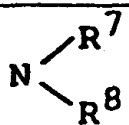
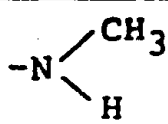
实例号		
		熔点等
74		氢氯化物 . 224.5 - 227°C *5
75		草酸盐 : 184.5 - 187.5°C (dec.) *3

表19

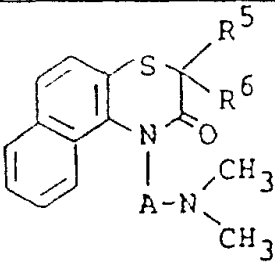
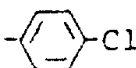
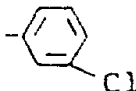
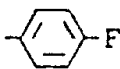
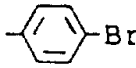
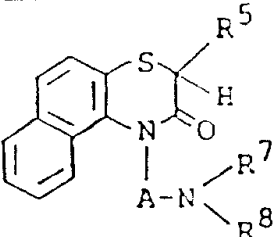
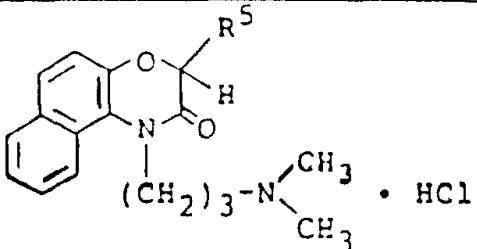
实例号				
	R ⁵	R ⁶	A	M.p.
77	CH ₃	H	-(CH ₂) ₃ -	草酸盐: 163-165°C *5
78	CH ₃	CH ₃	-(CH ₂) ₃ -	草酸盐: 169-170°C *5
79		H	-(CH ₃) ₃ -	草酸盐: 93°C (dec.) *9
80		H	-(CH ₂) ₂ -	草酸盐: 220-221.5°C (dec.) *7
81		H	-(CH ₃) ₃ -	草酸盐: 235-236.5°C (dec.) *6
82		H	-(CH ₂) ₃ -	草酸盐: 190-192.5°C (dec.) *3
83		H	-(CH ₂) ₂ -	氟化物 208.5-211.5°C *9
84		H	-(CH ₂) ₃ -	氟化物 183-185.5°C *5
85		H	-(CH ₂) ₃ -	氟化物 219-222°C *5

表20

实例号				
	R ⁵	A	-N ^{R⁷} _{R⁸}	熔点
86	-CH ₂ -  -Cl	-(CH ₂) ₃ -	-N ^{CH₃} _{CH₃}	174-176°C (dec.) *3

* 3) 从乙醇中重结晶

表21

实例号		
	R ⁵	熔点
87	H	136.5-139.5°C *5

* 5) 从乙醇-二甲基醚中重结晶

表22

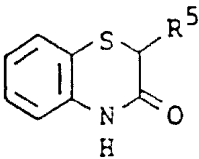
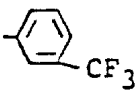
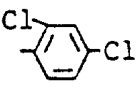
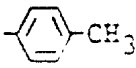
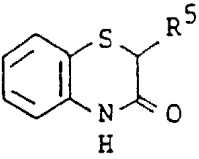
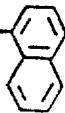
参考实例号		
	R ⁵	熔点 (重结晶溶剂)
2		159 - 161.5°C (四氢呋喃- 正- 己烷)
3		227 - 229°C (四氢呋喃- 正- 己烷)
4		199 - 201°C (四氢呋喃- 正- 己烷)

表23

参考实例号		
	R ⁵	熔点 (重结晶溶剂)
7		246.5 - 247.5°C (四氢呋喃- 乙醇)