



(12) 发明专利申请公开说明书

C07D209 / 38

C07D209 / 34

C07D263 / 58

C07D277 / 68

(11) CN 87 1 04099 A

CN 87 1 04099 A

[43] 公开日 1988年2月10日

(21) 申请号 87 1 04099

(22) 申请日 87.6.8

(30) 优先权

(31) 86.6.9 (33) JP (32) 133470 / 86

(71) 申请人 辉瑞公司

地址 巴拿马科隆

(72) 发明人 北浦良彦 伊藤文隆

罗德尼·威廉·史蒂文斯

浅井信子

(74) 专利代理机构 中国专利代理有限公司

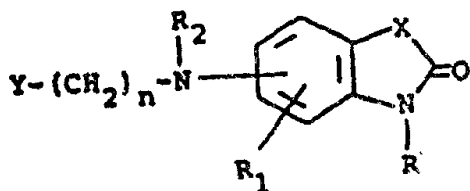
代理人 罗才希 魏金玺

(54) 发明名称 抗变态反应和消炎药剂

(57) 摘要

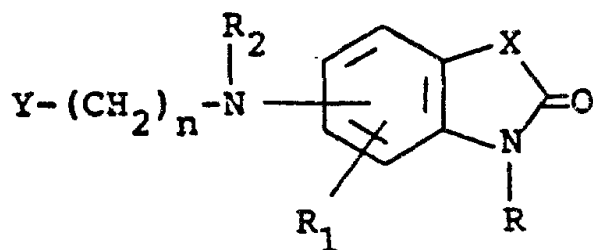
结构式如下的化合物作为抗过敏和消炎药剂。

其中 Y 是烷基、芳香基或杂环基; n 为 1—7; R 是氢、烷基、芳烷基或羧甲基; R₁ 是氢、卤素、烷基、烷氧基或三氟甲基; R₂ 是氢、烷基或烷酰基以及 X 是 C=O、CH₂、NH、O 或 S。

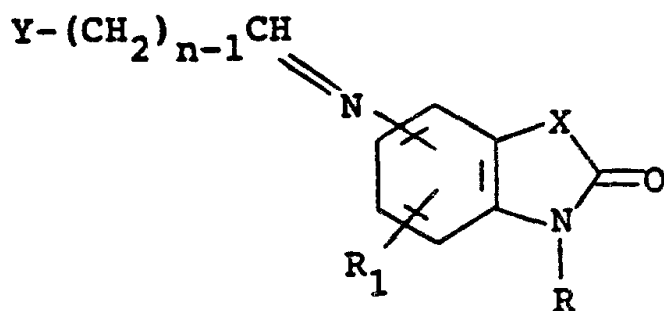


881A00758 / 20_81

1. 制备如下化学结构式化合物的方法，



其中 R 是氢、1 到 3 个碳原子的烷基、苄基或羧甲基；R₁ 是氢、氟、氯、甲氧基、甲基或三氟甲基；R₂ 是氢、1 到 3 个碳原子的烷基、1 到 3 个碳原子的烷酰基或苄基；X 是 C=O、CH₂、NH、O 或 S；n 是 1 到 7 的整数；同时，Y 是苯乙烯基、甲基、苯基氨基、苯氧基、噻吩基、呋喃基、吡啶基、苯基或被取代的苯基，其中所述取代基是甲基、甲氧基，氟或氯，本制备方法的特征在于，还原如下化学结构式化合物，



同时若有需要时，将 R₂ 是氢的那些化合物进行烷基化或酰化。

2. 根据权利要求 1 的方法，还原剂是硼氢化钠。

抗变态反应和消炎药剂

本发明是关于新的一类杂环化合物，这类化合物有一个联到苯环的烷基氨基侧链，该烷基胺基可以进一步被芳香基或带有基团的杂环芳香基所取代。这些新化合物是环氧合酶 (CO) 和脂氧合酶 (LO) 抑制剂，并可以用于治疗或减轻包括人类在内的哺乳动物发生的变态反应或炎症症状。

已知花生四烯酸是几类内源性代谢物的前体，这些代谢物为包括前列环素在内的前列腺素、血栓素和白三烯。花生四烯酸代谢的第一步是通过磷脂酶作用，从膜磷脂中释放出脂化的花生四烯酸和有关的未饱和的脂肪酸。游离的脂肪酸然后或者通过环氧合酶代谢，产生前列腺素和血栓素，或者通过脂氧合酶产生氢过氧脂肪酸，该类脂肪酸可以进一步转变成白三烯。依据结构的不同，前列腺素显示各种生理效应。例如，PGE 和 PGA 抑制胃液分泌和降低动脉血压。血栓素，特别是血栓素 A₂ 是强的血管收缩剂和血小板聚集物。白三烯是慢反应过敏物质 (SRS-A) 的生物学来源，这种物质是一种引起变态反应性支气管哮喘的化学介质。

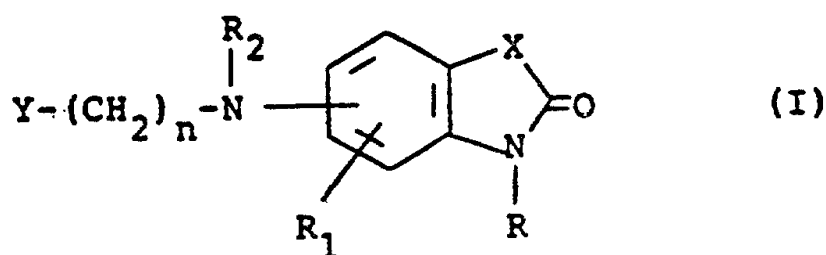
阿斯匹林和大多数非甾类消炎药物抑制环氧合酶。有关这些药物的消炎活性和镇痛活性，可以用抑制环氧合酶的作用来解释。一种药物 AA861 (2,3,5-三甲基-6-(12-羟基-5,10-十二碳二炔基)-1,4-苯并吡) 为脂氧合酶抑制活性已有报道 [见 yoshimoto et al., *Biochim, et Biophys.* 713, 470-473 (1982).] 近来已经知道 CGS-5391B [J. E. Hoch et al., *Prostagla-*

-ndins, 28, 557-571 (1984)] 作为环氧合酶和脂氧合酶双抑制剂。

本发明化合物对环氧合酶和脂氧合酶两者的抑制作用的确定，反映这些化合物在防止早期炎症和过敏性反应方面的临床价值。

根据PCT专利申请 (WO 8501289)，对用于治疗炎症和血栓形成的一些苯并噁唑酮 (benzoxazolone) 和苯并噻唑酮 (benzothiazolone) 衍生物，提出了说明和权利要求。

本发明提供如下结构式的新杂环化合物



或药物学上可接受的酸加成盐。此处 R 是氢、1-3 个碳原子的烷基、苄基或羧甲基；R₁ 是氢、氟、氯、甲氧基、甲基或三氟甲基；R₂ 是氢、1-3 个碳原子的烷基、1-3 个碳原子的烷酰基或苄基；X 是 C=O、CH₂、NH、O 或 S；n 是 0 到 7，以及 Y 是苯乙烯基、甲基、苯氨基、苯氧基、噻嗯基、咪喃基、吡啶基、苯基或取代的苯基（其中取代基是甲基、甲氧基、氟或氯）。有一个条件是当 n 是 0 时，Y 是苯乙烯基。

化合物 (I) 的药物学上可以接受的酸加成盐是用无毒的酸形成的酸加成盐，例如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐或酸式硫酸盐、磷酸盐或酸式磷酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、乳酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐和甲苯磺酸盐、

甲酸盐。

在结构式 (I) 化合物中，包括了烷氨基的 Y 和不是氢的 R_1 的取代位置不受限制，但最好是在苯并环的 4-位、5-位和 6-位上，最好是这两个基团彼此相邻。

本发明化合物中推荐的第一类化合物是 X 为 C=O 和 $n=3$ 。尤其是其中 Y 是苯基和 R, R_1 及 R_2 均为氢的化合物。

推荐的第二类是那些 X 为 CH_2 和 $n=1$ 或 3 的化合物。尤其是其中 Y 是苯基和 R, R_1 及 R_2 均为氢的化合物。

推荐的第三类是 X 为 NH, R 是 1-3 个碳原子的烷基, R_1 是 1-3 个碳原子的烷氧基和 R_2 是氢的化合物。尤其好的化合物是 Y 为苯乙烯基, $n=0$ 或 2 和 Y 为苯基, $n=1$ 或 3。

推荐的第四类是 X 是 S 和 $n=3$ 的化合物。尤其好的化合物是 Y 为苯基和 R, R_1 , R_2 均为氢。

推荐的第五类是 X 是 O; Y 是苯乙烯基、甲基、苯基、噁噁基或取代的苯基 (取代基是甲基、甲氧基、氟或氯; R 是氢或 1-3 个碳原子的烷基; R_1 是氢、氟、氯、甲氧基或甲基; R_2 是氢或 1-3 个碳原子的烷基。尤为好的化合物是 Y 是甲基或苯基, R 和 R_1 均为氢和 n 是 1、3 或 5。这类中尤为好的还有 Y 是苯基, R 和 R_2 均为氢, n 是 1、3 或 5, 同时 R_1 是甲基、甲氧基、氟或氯, 它们取代在 5-位上。

本发明化合物中特别推荐的为:

6-(3-苯基丙氨基)-2-苯并噁唑酮;

6-(5-苯基戊氨基)-2-苯并噁唑酮;

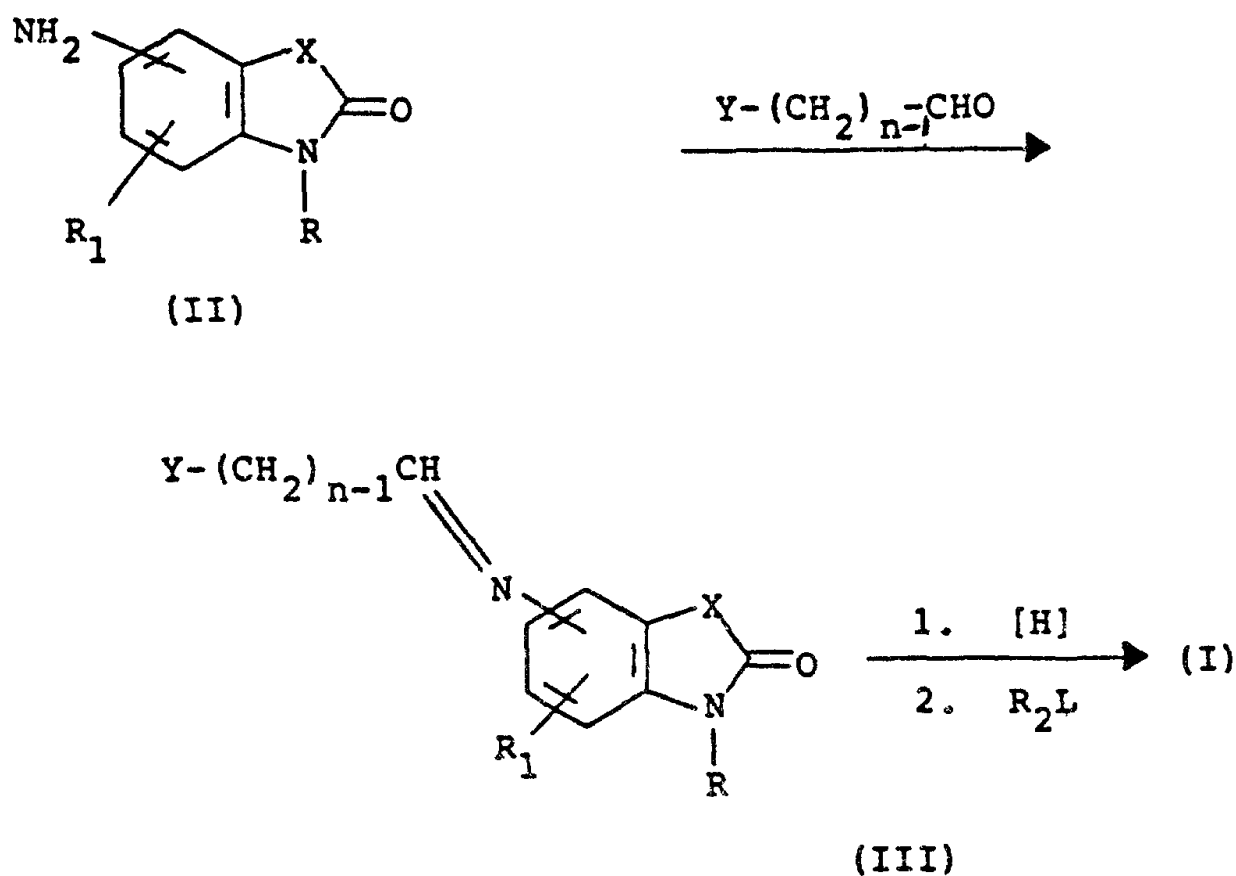
6-(正庚氨基)-2-苯并噁唑酮;

6-N-甲基-N'-(3-苯基丙氨基)-2-苯并噁唑酮;

5-氟-6-(3-苯基丙氨基)-2-苯并噁唑酮;
 5-甲基-6-(3-苯基丙氨基)-2-苯并噁唑酮;
 5-甲氧基-6-(3-苯基丙氨基)-2-苯并噁唑酮; 和
 6-(3-苯基丙氨基)-2-苯并噁唑酮。

本发明也包括制药上的配方, 它包含有药理学上可接受的载体或稀释剂和化合物(I), 本发明还包括治疗哺乳动物尤其是人的变态反应或炎症症状的方法, 它包括对哺乳动物, 给予抗变态反应或消炎有效量的式(I)化合物。

化合物(I)可以通过几种不同途径制备。在一种实施中, 按照如下反应步骤, 从结构式(II)的氨基取代化合物制备:



上面结构式中的 X、n、R 和 R₁ 与前述的规定一样, 而 L 是一个适

合的离去基团。第一步包括在脱水剂存在下用一种醛，

$Y-(CH_2)_{n-1}-CHO$ ，处理化合物(II)。反应适宜在常温下进行。温度高到 $80^{\circ}C$ 能进行反应，没有任何明显的不利影响。不和反应物和/或产物发生反应的适合的溶剂是，例如，苯、甲苯和四氢呋喃。合适的脱水剂是分子筛，虽然无机盐，例如，硫酸镁、亚硫酸氢钾和硫酸钠也可以使用。当在合适的温度下，反应在数小时内就基本上完全。反应完成后，产物(II)能够用一般的方法，如重结晶或色谱法分离和/或纯化。更为方便是不分离出这种产物，即使之就地达到第二部反应的条件。

起始化合物(II)和醛 $Y-(CH_2)_{n-1}CHO$ ，或者为已知的化合物，或者可以按文献方法制备，参看如R.L.Clark and A.A. Pessolano, *J. Am. Chem. Soc.*, 80, 1662 (1958)。

第二步包括用合适的氢源还原 $C=N$ 双键。还原反应能用几种方法进行。化合物(III)可以用氢气催化还原。通常用非均相催化剂，如铂(PtO_2)、钯(Pd/C)或镍，在例如甲醇或乙醇中，在常温下进行。加热是可以的，但通常无此必要。同样，化合物也可用金属氢化物还原。在这个反应中，适合的氢化物试剂包括硼氢化钠、氰硼氢化钠和氰硼氢化锂。反应在常温下进行，在例如甲醇或乙醇中，加入过量的氢化物试剂。用二氯化锡作为还原剂在甲醇/盐酸水溶液中能进行类似的还原反应。进行这种反应最适宜的温度是从 0° 到 $50^{\circ}C$ 。还原反应正常在数小时内完成。产物化合物(IV)用已知的标准方法分离。 R_2 不是氢的化合物(I)，能够用 R_2I 和还原产物进一步反应(即烷基取代)得到。能够用通常的方法纯化产物，例如用重结晶或色谱法。

在另一制备化合物(V)的实验中是应用如下过程：

化合物(I)具有抑制环氧合酶作用及脂氧合酶作用的活性。这种活性已为一种细胞培养试验所显示,使用大鼠腹膜腔内细胞,这种细胞能测定上述化合物对花生四烯酸代谢的效应。

化合物(I)抑制二种酶的能力使得它们能用于控制由内源性代谢物诱导出的症状,这些内源性代谢物起因于哺乳动物体内的花生四烯酸。因此,化合物在防止和治疗这些疾病上是有价值的,上述花生四烯酸代谢物的积累是引起这些病症的因素,如变态反应性支气管哮喘、皮肤病、风湿性关节炎、骨关节炎和血栓形成等疾病。这样,在治疗和减轻人体的变态反应和炎症病症方面,这些化合物将有特殊的用途。

当一种化合物(I)或其药物学上可接受的盐用作抗变态反应药剂或消炎药剂时,对人的处方可以单独用这种化合物,或者最好和药物上可接受的载体或稀释剂结合使用,根据标准的制药程序,制成药物制剂。一种化合物能够以多种常规给药途径使用,包括口服,注射和吸入。当口服给药时,此化合物的每日剂量从大约0.1到20毫克/公斤体重,最好每日约0.1到1.0毫克/公斤,一次服用或分次服用。若希望是注射给药,每日有效剂量将是0.1到1.0毫克/公斤体重。在有些情况下,使用的剂量超出这些范围可能是必要的,因为根据各个病人的年龄、体重和对药品反应不同以及症状严重程度,和所用化合物的药效,剂量将作必要的改变。

对于口服给药,化合物(I)能够以例如片剂、粉剂、锭剂、糖浆或胶囊形式,以及水溶液或悬浮液形式服用。在口服片剂形式时,通常用的载体包括乳糖和玉米淀粉,和润滑剂,例如硬脂酸镁。在胶囊情况下,使用的稀释剂是乳糖和干玉米淀粉。当需用口服悬浮液时,活性成分和乳化剂及悬浮剂一起使用。需要时可加入甜味剂和/或调

味剂。对用于肌肉、腹膜内、皮下和静脉注射的药剂，通常制成有效成分的灭菌溶液，溶液的pH应适当调节和缓冲。对于静脉注射液，应控制溶液的总浓度，使制剂是等渗的。

本发明用下述例子来说明。但是应该理解，本发明不限于这些例子的特定内容。除另有说明外，质子核磁共振谱是在60MHz测量，溶剂为全氘二甲基亚砷 (Perdeuterodimethyl Sulfoxide) (DMSO-d₆)，同时峰位置表达为从四甲基硅烷下场的百万分之几 (PPm)。峰形标注如下：s，单峰；d，双重峰；t，三重峰；g，四重峰；m，多重峰；b，宽峰。

例 1

6-(3-苯基丙基)氨基-2-苯并噁唑酮

将3-苯基丙醛(5.25毫升)加到6-氨基-2-苯并噁唑酮(6.00克)和4A型分子筛(10.0克)的干燥苯(100毫升)的悬浮液中，然后在室温下搅拌混合物1小时。加入甲醇(150毫升)，在室温下分批加入硼氢化钠(1.50克)。过滤混合物，浓缩滤液并加入5%碳酸氢钠。用二氯甲烷萃取有机物。分离出二氯甲烷相，用近饱和盐水洗涤。干燥，减压下除去溶剂，得到粗产品，然后从热乙醇中结晶得到7.07克标题化合物：熔点129°-130°C。

红外光谱(液体石蜡)：3350, 3200, 1730, 1700, 1630 cm⁻¹

核磁共振(CDC1₂)：1.10-2.25 (m, 2H), 2.50-4.40 (m, 3H),
6.20-7.55 (m, 8H), 8.80-9.40 (m, 1H)。

例 2

6-(3-苯基丙基氨基)-2-苯并噁唑酮盐酸盐

将含有6-(3-苯基丙基氨基)-2-苯并咪唑酮3.06克的甲醇溶液(40毫升)与在冰浴温度下用氯化氢气体饱和的醚溶液(40毫升)混合。过滤收集所得的固体,用乙醚洗涤,干燥,得到标题化合物(3.470克)。

熔点: 155-158°C。

IR(Nuj ol): 3230, 3020, 2600, 2450, 2360, 1780, 1740, 1630 cm^{-1} .

NMR: 1.70-2.30 (m, 2H), 2.50-2.90 (m, 2H), 3.00-3.50 (m, 2H), 6.90-7.60 (m, 8H), 11.60-11.90 (m, 1H).

例 3

6-(N-甲基-N'-3-苯基丙基氨基)-2-苯并咪唑酮盐酸盐

在-10°C将硼氢化钠(272毫克)和6-(3-苯基丙基氨基)-2-苯并咪唑酮(536毫克)的悬浮液滴加到3M硫酸(0.81毫升)和40%甲醛水溶液(0.46毫升)的混合溶液中。加毕,加入二氯甲烷(30毫升),并加入5%碳酸氢钠溶液使水相碱化。分出有机层并用近饱和盐水洗涤。在减压下蒸发干燥的溶液。得到的残留物(479毫克)溶于乙醇(10毫升),加入氯化氢气体饱和的醚溶液(30毫升)。所得的沉淀物用二氯甲烷—乙醚溶液重结晶,得337毫克标题化合物。

熔点: 136-139°C。

IR(Nuj ol): 3300, 2650, 2580, 2500, 1780, 1630 cm^{-1}

NMR: 1.50-2.20 (m, 2H), 2.40-2.90 (m, 2H),
3.15 (s, 3H), 3.30-3.80 (m, 2H),
7.00-7.90 (m, 8H).

例 4

3-甲基-6-(3-苯基丙基氨基)-2-苯并咪唑酮

按照例1的操作, 将6-氨基-3-甲基-2-苯并咪唑酮和苯基丙醛反应制备标题化合物。

熔点: 97-98°C

IR(Nuj ol): 3400, 1740, 1630, 1610 cm^{-1}

NMR: 1.60-2.30 (m, 2H), 2.50-3.20 (m, 4H),
3.30 (s, 3H), 3.40-3.80 (m, 1H),
6.20-6.90 (m, 3H), 7.25 (s, 5H).

例 5

5-(3-苯基丙基氨基)-3,3-乙撑二氧-2-羟基吡啶

按照例1的操作, 将5-氨基-3,3-乙撑二氧-2-羟基吡啶和3-苯基丙醛反应制备此标题化合物。

熔点: 106-108°C

IR(Nuj ol): 3370, 3300, 1730, 1690, 1630, 1610
 cm^{-1}

NMR: 1.75-2.20 (m, 2H), 2.50-3.75 (m, 5H),
4.20-4.80 (m, 4H), 6.30-6.85 (m, 3H),
7.00-7.70 (m, 6H).

例 6

5-苄基氨基-2-羟基吲哚

按照例1的操作,将5-氨基-2-羟基吲哚和苯甲醛反应制备此标题化合物。

熔点: 203-205°C

IR(Nuj ol): 3350, 1832, 1760 cm^{-1}

NMR: 3.25 (s, 2H), 4.16 (d, 2H, J=6Hz),
5.72-5.85 (t, 1H), 6.39 (d, 1H,
J=10Hz), 6.60-7.08 (m, 2H), 7.28
(s, 5H), 9.50 (s, 1H).

例 7

5-(3-苄基丙基氨基)-2-羟基吲哚

按照例1的操作过程,将5-氨基-2-羟基吲哚(1.48克)和3-苄基丙醛反应制备此标题化合物(1.20克)。

熔点: 120-122°C。

IR(Nuj ol) 3350, 3150, 1680, 1600 cm^{-1}

NMR (CDCl_3) 1.40-2.20 (m, 2H), 2.75 (t, 2H,
J=7Hz), 3.10 (t, 2H, J=7Hz), 3.45
(s, 2H), 6.20-6.80 (m, 3H), 7.20
(s, 5H), 8.75 (br.s., 1H).

例 8

6-(3-苄基丙基氨基)-2-苯并噻唑酮

按照例 1 的操作过程, 将 6-氨基-2-苯并噻唑酮 (1.66克) 和 3-苯基丙醛反应制备此标题化合物 (0.82克)。

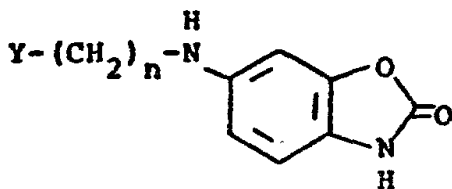
熔点: 145-149°C

IR (Nujol): 3400, 1650, 1610, 1590 cm^{-1}

NMR (CDCl_3): 1.70-2.20 (m, 2H), 2.50-3.30 (m, 4H), 4.10-4.50 (m, 1H), 6.30-7.00 (m, 3H), 7.20 (s, 5H), 10.70-11.20 (m, 1H).

例 9-24

按照例 1 和例 2 的方法, 使用 5-氨基或 6-氨基或 7-氨基-2-苯并噻唑酮和适合的醛制备下列化合物。

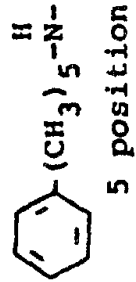
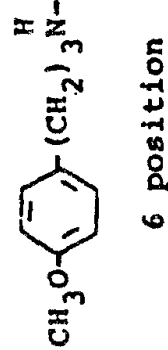
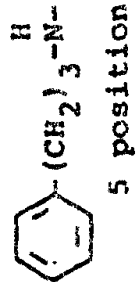
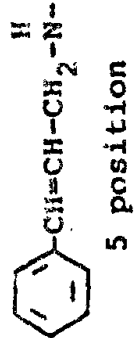
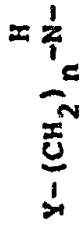


核磁共振

红外光谱(cm^{-1})

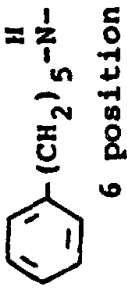
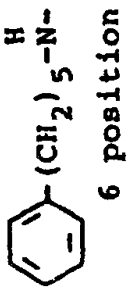
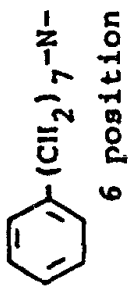
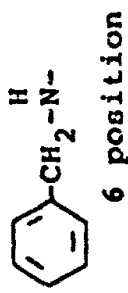
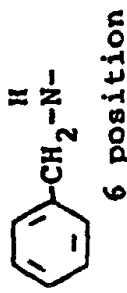
熔点
($^{\circ}\text{C}$)

形式

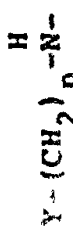


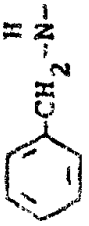



例号	形式	熔点 ($^{\circ}\text{C}$)	红外光谱(cm^{-1})	核磁共振
9	free	139-141	3220, 1765, 1730	4.15 (d, 2H, J=4Hz), 5.60-5.90 (m, 1H), 6.38- 6.50 (m, 3H), 6.78-7.03 (m, 1H), 7.30 (s, 8H), 12.19 (s, 1H)
10	free	77-79	3420, 3150, 1750, 1620, 1610	1.25 (br.s., 1H), 1.60- 2.20 (m, 2H), 2.75 (t, 2H, J=7Hz), 3.10 (t, 2H, J=7Hz), 6.10-6.45 (m, 2H), 6.90 (d, 1H, J=9Hz), 7.25 (s, 5H), 8.50-10.50 (m, 1H)
10a	HCl	248-249	3250, 2700, 1770, 1745	1.85-2.00 (m, 2H), 2.61 (t, 2H, J=7.3Hz), 3.19- 3.25 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 6.85 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.11 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.18 (d, 1H, J=8.1Hz), 7.29 (d, 1H, J=8.1Hz), 7.47 (s, 1H), 11.93 (s, 1H)
11	free	113-114	3300, 1750, 1630	1.20-2.00 (m, 6H), 2.40- 2.80 (m, 2H), 2.85-3.30 (m, 2H), 3.40-3.90 (m, 1H), 6.10-6.50 (m, 2H), 6.95 (d, 1H, J=7Hz), 7.20 (s, 5H), 9.00-9.90 (m, 1H)


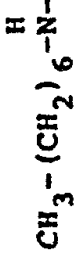
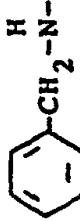

例号 γ -(CH₂)_n-N^H-N- 形式 熔点 (°C) 红外光谱 (cm⁻¹) 核磁共振

12	 γ -(CH ₂) ₅ -N ^H -N- 6 position	free	115-116	3420, 3200, 1750, 1635	1.00-2.10 (m, 6H), 2.30-3.90 (m, 5H), 6.20-7.70 (m, 8H), 8.50-9.60 (m, 1H)
13	 γ -(CH ₂) ₅ -N ^H -N- 6 position	HCl	153-155	3230, 3210, 2650, 2600, 2520, 2430, 2370, 1780, 1740 1630	1.10-2.10 (m, 6H), 2.40-2.80 (m, 2H), 3.00-3.48 (m, 2H), 7.00-7.60 (m, 8H), 11.70-12.00
13a	 γ -(CH ₂) ₇ -N ^H -N- 6 position	free	102-103	Nujol 3100, 2950, 2050, 1750	at 270MHz 1.36-1.37 (m, 6H), 1.57-1.65 (m, 4H), 2.60 (m, 3H), 3.06 (m, 3H), 3.56 (br.s, 1H), 6.37 (dd, 1H, J=8.8, 2.2Hz), 6.50 (d, 1H, J=2.2Hz), 6.83 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.14-7.30 (m, 5H), 8.21 (br.s., 1H)
14	 γ -(CH ₂) ₆ -N ^H -N- 6 position	free	168-170	3350, 1830, 1760, 1720	4.26 (d, 2H, J=6Hz), 5.99-6.18 (t, 1H), 6.34-6.86 (m, 3H), 7.32 (s, 5H), 10.80-11.0 (m, 1H)
15	 γ -(CH ₂) ₆ -N ^H -N- 6 position	HCl	185-186	3150, 1828, 1770 (KBr)	4.42 (s, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.17 7.69 (m, 7H), 8.08 (s, 1H), 11.58 (s, 1H)

例 17 形式 熔点 红外光谱 (cm⁻¹) 核磁共振



16	 <p>5 position</p>	free 141-142	3450, 3200, 1760, 1740, 1620	4.03 (s, 2H, 0-3Hz), 5.70- 6.10 (m, 1H), 6.10-6.46 (q, 1H), 6.85 (d, 1H, 1=9Hz), 7.33 (s, 5H), 10.80-11.20 (m, 1H)
17	 <p>6 position</p>	free 164-165.5	3300, 1720, 1690	3.76-3.94 (t, 2H), 5.68 5.88 (m, 2H), 6.35-6.89 (m, 4H), 7.33 (s, 5H), 11.00 (s, 1H)
18	 <p>6 position</p>	free 166-168	3220, 1862, 1765, 1730	4.05 (d, 2H, J=6Hz), 6.20- 6.47 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.90-7.52 (s, 8H), 8.00 (s, 1H), 11.67 (s, 1H)
19	 <p>6 position</p>	free 201-203	3400, 3180, 3100, 1770, 1710, 1640, 1620	3.83 (s, 3H), 4.33 (d, 2H, J=6Hz), 5.90-6.90 (m, 4H), 7.45 (d, 2H, J=8Hz), 7.90 (d, 2H, J=8Hz)

19a	CH_3 -  -6 position <chem>Cc1ccc(NC)cc1</chem>	free 151 dec.	3410, 1740, 1640, (Nuj ol)	at 270MHz, 2.35 (s, 3H), 4.0 (s, 1H), 4.26 (d, 2H, J=5.1Hz), 6.42 (dd, 1H, J=8.8, 2.2Hz), 6.54 (d, 1H, J=2.2Hz), 6.84 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.14-7.30 (m, 4H).
20	CH_3 -  -6 position <chem>Cc1ccc(NC)cc1</chem>	free 101-103	3420, 3200, 1760, 1640, 1620 (Nuj ol)	0.65-2.00 (m, 13H), 2.80- 3.30 (m, 2H), 3.40-3.80 (m, 1H), 6.20-6.65 (m, 2H), 6.85 (d, 1H, J=8Hz), 8.50-9.20 (m, 1H)
21	 -7 position <chem>Cc1ccc(NC)cc1</chem>	free 193.5-196	3200, 1760, 1650 (KBr)	3.42 (br.s., 1H), 4.42 (d, 2H, J=7Hz), 6.25- 6.38 (m, 2H), 6.7-7.0 (m, 1H), 7.34 (s, 5H), 11.38 (br.s., 1H)
22	 -7 position <chem>C=Cc1ccc(NC)cc1</chem>	free 173.5-175	3320, 1750, 1640	4.0 (m, 2H), 5.92 (m, 1H), 6.25-6.60 (m, 4H), 6.86 (d, 1H, J=8Hz), 7.34 (s, 5H), 11.25 (br.s., 1H)

核磁共振




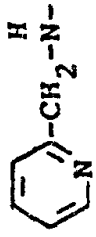
红外光谱(cm^{-1})

熔点
($^{\circ}\text{C}$)

形式

$\gamma\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-N-N-}$

例号

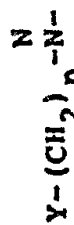
例号	$\gamma\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-N-N-}$	形式	熔点 ($^{\circ}\text{C}$)	红外光谱(cm^{-1})	核磁共振
23	 7 position	HCl	181-183	3450, 1800, 1770	1.94 (m, 2H), 2.72 (t, 2H, J=7Hz), 3.22 (t, 2H, J=7Hz), 5.18 (br.s., 2H), 6.4-6.6 (m, 2H), 6.92 (d, 1H, J=9Hz), 7.25 (s, 5H), 11.45 (br.s., 1H)
24	 6 position	free	166-168	3380, 1835, 1750, 1716	4.42 (d, 2H, J=6Hz), 5.90-6.10 (t, 1H), 6.34-7.00 (m, 5H), 7.29 (dd, 1H), 10.93 (br.s., 1H)
24a	 6 position	free	142-144	3350; 3000, 1750, 1710	at 270MHz in CDCl_3 , 4.40 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 6.25 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.47 (d, 1H, J=8.1Hz), 6.61 (s, 1H), 6.88 (d, 1H, J=8.1Hz), 7.37 (s, 1H), 9.18 (s, 1H)
24b	 6 position	free	164-167	Nujol 3400; 1780 1710; 1640	at 270MHz in CDCl_3 , 4.43 (d, 2H, J=5Hz), 4.85 (s, 1H), 6.52 (dd, 1H, J=8.1, 2.2Hz), 6.59 (d, 1H, J=2.2Hz), 6.84 (d, 1H, J=8.1Hz), 7.19-7.34 (m, 2H), 7.65-7.70 (m, 1H), 8.59 (d, 1H, J=4.4Hz)

核磁共振

红外光谱

熔点

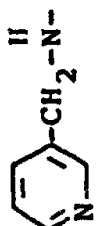

形式



(cm⁻¹)

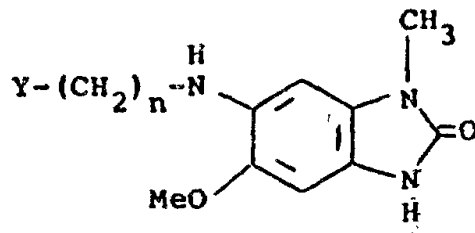
(°C)

例号

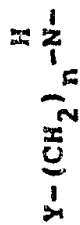
24c	 <p style="text-align: center;">6 position</p>	2HCl	205(dec)	Nujol 1760, 1630	<p>at 270MHz 4.51 (s, 2H), 6.54 (d, 1H, J=8.8Hz), 6.74 (s, 1H), 6.84 (d, 1H, J=8.1Hz), 7.98-8.03 (m, 1H), 8.40 (d, 1H, J=6.6Hz), 8.80 (d, 1H, J=5.1Hz), 8.88 (s, 1H), 11.30 (s, 1H)</p>
24d	 <p style="text-align: center;">6 position</p>	free	170(dec)	Nujol 3370, 2650 1760, 1630	<p>at 270MHz 1.87-1.98 (m, 2H), 2.75-2.85 (m, 2H), 2.96-3.44 (m, 2H), 5.56 (d, 1H, J=5.9Hz), 6.35 (dd, 1H, J=8.1, 2.2Hz), 6.51 (d, 1H, J=2.2Hz), 6.79 (d, 1H, J=8.1Hz), 7.17-7.2 7.28 (m, 2H), 7.66-7.72 (m, 1H), 8.48 (d, 1H, J=5.1Hz), 11.02 (br.s, 1H)</p>

例 25-27

按照例 1 的操作规程, 将 6-氨基-5-甲氧基-1-甲基-2-苯并咪唑酮和适当的醛反应制得下列化合物。





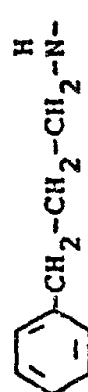
例号



熔点
(°C)

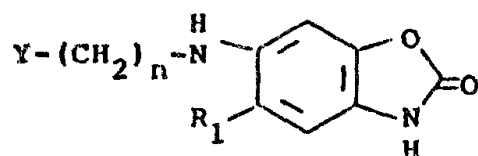
红外光谱
(KB_r)cm⁻¹

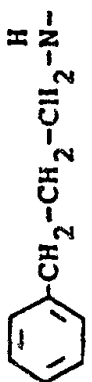
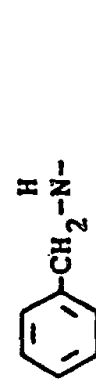
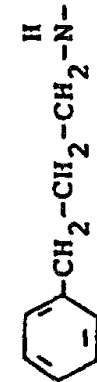
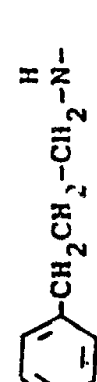
核磁共振 PPM

25		219-222	3100, 1685	3.13 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.32 (d, 2H, J=6Hz), 5.01 (t, 1H, J=6Hz), 6.32 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 7.2-7.5 (m, 5H), 10.29 (s, 1H)
26		213.5-215	3000, 1680	3.2 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.92 (m, 2H), 4.72 (t, 1H, J=3Hz), 6.39 (d, 1H, J=16Hz), 6.42 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.61 (d, 1H, J=16Hz), 7.20-7.4 (m, 5H), 10.30 (br.s., 1H)
27		182.5-184	3150, 1710	1.90 (m, 2H), 2.69 (t, 2H, J=6Hz), 3.09 (q, 2H, J=6Hz), 3.18 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.41 (t, 1H, J=3Hz), 6.26 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 7.14- 7.30 (m, 5H), 10.26 (s, 1H)

例 28-32

按照例 1 的操作过程, 将 5- 位取代的 -6-氨基 -2-苯并噁唑酮和适当的醛反应制得下列化合物。



28		CH ₃ O-	132-133	3480, 3200, 1790, 1730, 1635, 1600	1.70 (m, 2H), 2.55-3.35 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 4.00-4.35 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.24 (s, 5H), 9.30-9.70 (m, 1H)
28a		CH ₃ O-	177-179	3450, 3150, 3100, 1760, 1640	at 270MHz 3.80 (s, 3H), 4.30 (d, 2H, J=5.9Hz), 5.44 (t, 1Hz, J=5.9Hz, 6.43 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.18-7.37 (m, 5H), 11.05 (br.s, 1H)
29		F-	150-152	3400, 3200, 1760, 1730, 1645, 1620	1.70-2.25 (m, 2H), 2.50- 3.35 (m, 4H), 3.85-4.40 (m, 1H), 6.50 (d, 1H), J=7Hz), 6.72 (d, 1H, J=10Hz), 7.20 (s, 5H) 10.50-11.10 (m, 1H)
30		CH ₃ -	135-137	3400, 1750, 1640, 1620	1.70-2.45 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.60-3.55 (m, 4H), 6.50 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.25 (s, 5H)

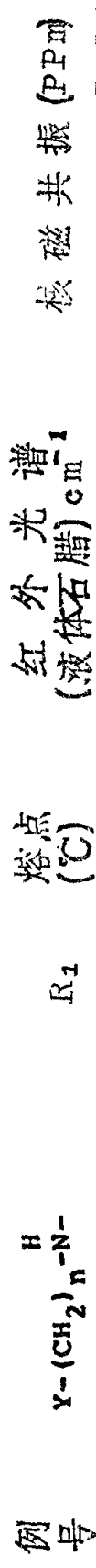
核磁共振 (PPM)

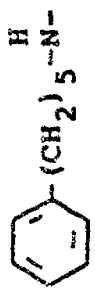

红外光谱
(液体石腊) cm^{-1}

熔点
($^{\circ}\text{C}$)

R_1

例号



31		Cl-	133-135	3450, 3150, 1760, 1640, 1610	1.50-4.70 (m, 7H), 6.50 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.30 (s, 5H), 10.70- 11.30 (m, 1H)
32		CH_3-	190-193	3450, 1750, 1645, 1590, 1580	at 270MHz 2.16 (s, 3H), 4.37 (d, 2H, $J=$ 5.9Hz), 5.53-5.58 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.30- 7.74 (m, 1H), 7.75 (d, 1H, $J=8.1\text{Hz}$), 8.43 (d, 1H, $J=2.7\text{Hz}$), 8.59 (s, 1H), 10.95 (br.s, 1H)

勘 误 表

文件名称	页	行	补 正 前	补 正 后	
说明书	1	1	抗变态反应…	抗过敏…	
		3	…胺基…	…氨基…	
		3	…被芳…杂环	…被带有芳香基	
		4	芳香基…	…芳香基的基团…	
		5	变态反应	…过敏	
		15	…变态反应…	…过敏…	
		21	etal.	et al.	
		22	…Hoch…	…Hock…	
		2	13	… 0到7 …	… 1到7 …
			16至 17	…用…的酸加成盐，	形成无毒的酸加成盐的 酸所形成的盐，
		3	2	…包括…的 Y…	含 Y 的烷氨基…
	4	6	…变态反应…	…过敏…	
		至 7	…抗变态反应或…	…抗过敏或…	
	7	7			
		9	}…变态反应	}…过敏…	
	8	10			
		5	…MH ₂ …	…MH ₂ …	
6		…Sulfoxide…	…Sulfoxide…		
7		…下场…	…低磁场…		
9	8	…g,	…g.		
	1	…甲醇溶	…甲醇		
11	5	… 205℃	… 205.5℃		