



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 91101868.9

[51] Int.Cl⁵

C07D277 / 32

[43] 公开日 1991年10月9日

[22] 申请日 91.3.27

[30] 优先权

[32] 90.3.27 [33] US [31] 499,937

[32] 91.1.18 [33] US [31] 640,711

[71] 申请人 沃纳-兰伯特公司

地址 美国密歇根州

[72] 发明人 维亚克策斯罗·A·切滕科

罗德里克·J·索伦森 戴维·T·康纳

保罗·C·乌南斯特

杰加迪什·C·西尔卡

[74] 专利代理机构 中国专利代理有限公司

代理人 孟八一 罗才希

C07D277 / 34 C07D263 / 34

C07D233 / 28

说明书页数: 49 附图页数:

[54] 发明名称 2-取代的噻唑啉酮、咪唑啉酮和咪唑啉酮类的 3,5-二叔丁基-4-羟基苯基亚甲基衍生物的制备方法

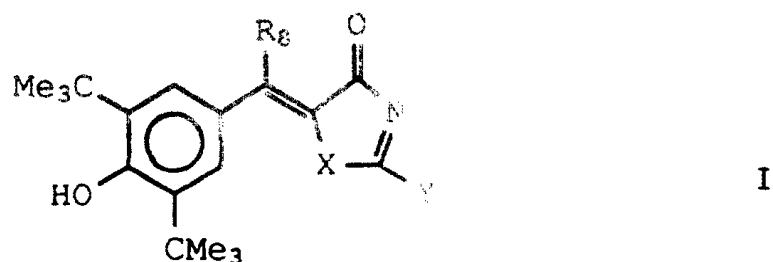
[57] 摘要

用于制备新的 2-取代的噻唑啉酮、咪唑啉酮和咪唑啉酮的 3,5-二叔丁基-4-羟基苯基亚甲基衍生物的方法。

>20<

权 利 要 求 书

1. 制备式 (I) 化合物及其可药用碱或酸加成盐的方法, 式 (I) 为:



式中

Me 是甲基;

X 是 S、O、NH、或 N-低级烷基;

R₈ 是氢或甲基;

Y 是 SCH₃, SOCH₃, SO₂CH₃, NR₁R₂, NHCN,

$\begin{matrix} Z \\ || \\ \text{NHCNR}_3 \end{matrix}$, $\begin{matrix} S \\ || \\ \text{NHNHCNH}_2 \end{matrix}$, $\begin{matrix} \text{NH} \\ || \\ \text{NHNHCNH}_2 \end{matrix}$, N(OR₆)R₄,

$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CHCO}_2\text{R}_4 \end{matrix}$, (CH₂)_mCO₂R₄,

N(OH)COR₅, NR₄W, S(CH₂)_nCO₂R₆, 或
NR₇COR₆;

n 是 1、2 或 3;

m 是 1 至 5;

R₁ 和 R₂ 独立为 H、低级烷基、芳烷基或 (CH₂)_nNR₆R₇;

R₃ 是 H、低级烷基或芳基;

R_5 是低级烷基、芳基或 CF_3 ；

R_6 是 H 或低级烷基；

R_7 是低级烷基；

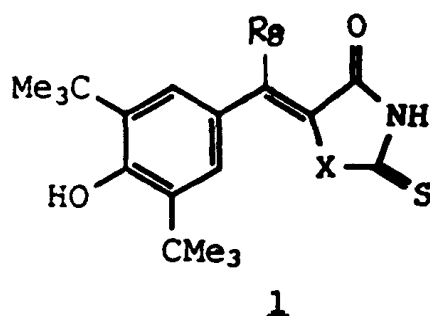
Z 是 O、S、NH、NCN ；

W 是 CO_2R_7 (其中 R_7 的定义如前述)、 $(CH_2)_mCOOH$ 、 CH_3

$CHCOOH$ 、 $(CH_2)_mOH$ 、或 $C(CH_2OH)_3$ ；

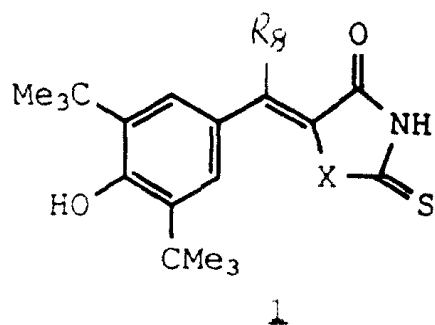
该方法包括：

(A) 在醇性溶剂例如甲醇、乙醇或异丙醇中，于约 24—100°C，使下式 (1) 化合物与胺例如羟胺、N-甲基羟胺和 N,N-二甲基乙胺缩合，式 (1) 为：



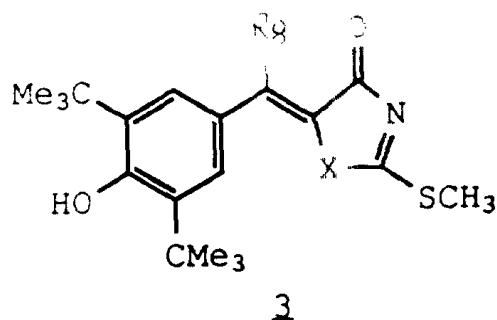
式中 X 的定义如前所述；或

(B) 在二噁烷中，在三乙胺存在下，于 0—50°C，使下式 (1) 化合物与碘甲烷、碘代异丙烷或溴代乙腈反应，得到式中 Y 是 SR (其中 R 是甲基、异丙基或 CH_2CO_2H) 的式 I 化合物，式 (1) 为：



式中 X 的定义如前所述；并如，如有必要，还包括：

(a) 在例如前述的醇性溶剂中，在约 24 - 100°C，使式 (3) 产物与下述胺缩合，例如，N-异丙基羟胺、N-环己基羟胺、甲氧基胺、含水甲胺、含水二甲胺、胍或氨基硫脲，式 (3) 为：



式中 X 的定义如前所述，或者，

(b) 在叔丁醇钾存在下，在前述醇性溶剂中，于约 40 - 100°C，使下式 (3) 化合物与氨基氰、甘氨酸、dl-丙氨酸，2-氰基乙酰胺缩合，

和由本领域已知方法制得的含有各种 Y 的其他式 I 化合物。

2. 权利要求 1 的方法，其中 X 是 S。
3. 权利要求 1 的方法，其中 X 是 O。
4. 权利要求 1 的方法，其中 X 是 NH。

5. 权利要求 1 的方法, 其中 X 是 $N(CH_2)_{0-5}-CH_3$ 。
6. 权利要求 1 的方法, 其中 Y 是 SCH_3 。
7. 权利要求 1 的方法, 其中 Y 是 $SOCH_3$ 。
8. 权利要求 1 的方法, 其中 Y 是 $N(OR_6)R^4$ 。
9. 权利要求 2 的方法, 其中所述式 (I) 化合物是 (Z) - 5 - [[3, 5 - 二 (1, 1 - 二甲基乙基) - 4 - 羟基苯基] 亚甲基] - 2 - 亚氨基 - 4 - 噻唑啉酮。
10. 权利要求 2 的方法, 其中所述式 (I) 化合物是 (Z) - 5 - [[3, 5 - 二 (1, 1 - 二甲基乙基) - 4 - 羟基苯基] 亚甲基] - 2 - 亚氨基 - 4 - 噻唑啉酮甲磺酸盐。
11. 权利要求 2 的方法, 其中所述式 (I) 化合物是 5 - [[3, 5 - 二 (1, 1 - 二甲基乙基) - 4 - 羟基苯基] 亚甲基] - 2 - 氨基 - 4 - (5 H) - 噻唑啉酮。
12. 权利要求 9 的方法, 其中所述化合物是其马来酸盐。
13. 权利要求 9 的方法, 其中所述化合物是其 盐酸盐。
14. 权利要求 9 的方法, 其中所述化合物是其 4 - 甲基苯磺酸盐。
15. 权利要求 9 的方法, 其中所述化合物是其 2 - 羟基乙磺酸盐。
16. 权利要求 2 的方法, 其中所述化合物是 (Z) - 5 - [[3, 5 - 二 (1, 1 - 二甲基乙基) - 4 - 羟基苯基] 亚甲基] - 2 - (羟甲基氨基) - 4 (5 H) - 噻唑啉酮。
17. 权利要求 2 的方法, 其中所述化合物是 (Z) - 5 - [[3, 5 - 二 (1, 1 - 二甲基乙基) - 4 - 羟基苯基] 亚甲基] - 2 -

(甲氧基甲氨基) - 4 (5H) - 噻唑酮。

18. 权利要求17的方法, 其中所述化合物为其单盐酸盐。

19. 权利要求2的方法, 其中所述化合物是(Z) - 5 - [[3, 5 - 二(1, 1 - 二甲基乙基) - 4 - 羟基苯基]亚甲基] - 2, 4 - 噻唑烷二酮2 - 肟。

20. 权利要求2的方法, 其中所述化合物是4 - [[5 - [[3, 5 - 二(1, 1 - 二甲基乙基) - 4 - 羟基苯基]亚甲基] - 4, 5 - 二氢 - 4 - 氧 - 2 - 噻唑基]氨基]丁酸。

21. 权利要求2的方法, 其中所述化合物是5 - [[3, 5 - 二(1, 1 - 二甲基乙基) - 4 - 羟基苯基]亚甲基] - 2 - [((二甲基氨基)(亚氨基)甲基)氨基] - 4 (5H) - 噻唑酮。

22. 权利要求2的方法, 其中所述化合物是5 - [[3, 5 - 二(1, 1 - 二甲基乙基) - 4 - 羟基苯基]亚甲基] - 2 - [(2 - 羟基乙基)亚氨基] - 4 - 噻唑啉酮。

23. 权利要求2的方法, 其中所述化合物是5 - [[3, 5 - 二(1, 1 - 二甲基乙基) - 4 - 羟基苯基]亚甲基] - 2 - [[2 - 羟基 - 1, 1 - 二(羟甲基)乙基]氨基] - 4 (5H) - 噻唑酮。

24. 权利要求2的方法, 其中所述化合物是(Z) - 5 - [[3, 5 - 二(1, 1 - 二甲基乙基) - 4 - 羟基苯基]亚甲基] - 2, 4 - 噻唑烷二酮2 - 肟的2 - 羟基 - N, N, N - 三甲基乙铵盐。

25. 权利要求2的方法, 其中所述化合物是(Z) - 5 - [[3, 5 - 二(1, 1 - 二甲基乙基) - 4 - 羟基苯基]亚甲基] - 2 - (甲硫基) - 4 (5H) - 噻唑酮。

26. 权利要求2的方法, 其中所述化合物是(Z) - N - [5 -

[[3, 5-二(1, 1-二甲基乙基) - 4-羟基苯基] 亚甲基] - 4-氧-2-噻唑啉亚基] 甘氨酸。

27. 权利要求 2 的方法, 其中所述化合物是 (Z) - 2 - [5 - [[3, 5-二(1, 1-二甲基乙基) - 4-羟基苯基] 亚甲基] - 4-氧-2-噻唑啉亚基] 肼硫代甲酰胺。

28. 权利要求 2 的方法, 其中所述化合物是 (Z) - 5 - [[3, 5-二(1, 1-二甲基乙基) - 4-羟基苯基] 亚甲基] - 2 - [羟基(1-甲基乙基) 氨基] - 4 (5 H) - 噻唑酮。

29. 权利要求 2 的方法, 其中所述化合物是 [5 - [[3, 5-二(1, 1-二甲基乙基) - 4-羟基苯基] 亚甲基] - 4, 5-二氢-4-氧-2-噻唑基] 氨基氰。

30. 权利要求 2 的方法, 其中所述化合物是 [5 - [[3, 5-二(1, 1-二甲基乙基) - 4-羟基苯基] 亚甲基] - 4, 5-二氢-4-氧-2-噻唑基] 氨基氰的 2-羟基 - N, N, N-三甲基乙铵盐。

31. 权利要求 2 的方法, 其中所述化合物是 (Z) - 5 - [[3, 5-二(1, 1-二甲基乙基) - 4-羟基苯基] 亚甲基] - 2 - [[2 - (二甲基氨基) 乙基] 氨基] - 4 (5 H) - 噻唑酮。

32. 权利要求 2 的方法, 其中所述化合物是 (Z) - [[5 - [[3, 5-二(1, 1-二甲基乙基) - 4-羟基苯基] 亚甲基] - 4, 5-二氢-4-氧-2-噻唑基] 硫] 乙酸。

33. 权利要求 2 的方法, 其中所述化合物是 (E) - N - [5 - [[3, 5-二(1, 1-二甲基乙基) - 4-羟基苯基] 亚甲基] - 4-氧-2-噻唑啉亚基] - DL - 丙氨酸。

34. 权利要求2的方法, 其中所述化合物是(Z)-5-[[3, 5-二(1, 1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-2-(环己基羟氨基)-4(5H)-噻唑酮。

35. 权利要求2的方法, 其中所述化合物是(Z)-5-[[3, 5-二(1, 1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-2-[(1-甲基乙基)硫]-4(5H)-噻唑酮。

36. 权利要求2的方法, 其中所述化合物是(Z)-N-[5-[[3, 5-二(1, 1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-4, 5-二氢-4-氧-2-噻唑基]胍。

37. 权利要求2的方法, 其中所述化合物是(Z)-N-[5-[[3, 5-二(1, 1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-4, 5-二氢-4-氧-2-噻唑基]胍单盐酸盐。

38. 权利要求2的方法, 其中所述化合物是(Z)-5-[[3, 5-二(1, 1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]- α -氰基-4, 5-二氢-4-氧-2-噻唑乙酰胺。

39. 权利要求2的方法, 其中所述化合物是5-[[3, 5-二(1, 1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-2-[甲氧基氨基]-4(5H)-噻唑酮。

40. 权利要求2的方法, 其中所述化合物是5-[[3, 5-二(1, 1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-2-[甲基氨基]-4(5H)-噻唑酮。

41. 权利要求40的方法, 其中所述化合物是其盐酸盐。

42. 权利要求2的方法, 其中所述化合物是5-[[3, 5-二(1, 1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-2-[二甲

氨基] - 4 (5 H) - 噻唑酮。

4 3. 权利要求 4 2 的方法, 其中所述化合物是其盐酸盐。

4 4. 权利要求 2 的方法, 其中所述化合物是 [[5 - [[3, 5 - 二 (1, 1 - 二甲基乙基) - 4 - 羟基苯基] 亚甲基] - 4 - 氧 2 - 噻唑啉亚基] 乙酸乙酯。

4 5. 权利要求 4 的方法, 其中所述化合物是 (Z) - 5 - [[3, 5 - 二 (1, 1 - 二甲基乙基) - 4 - 羟基苯基] 亚甲基] - 1, 5 - 二氢 - 2 - (甲硫基) - 4 H - 咪唑 - 4 - 酮。

4 6. 权利要求 5 的方法, 其中所述化合物是 (Z) - 5 - [[3, 5 - 二 (1, 1 - 二甲基乙基) - 4 - 羟基苯基] 亚甲基] - 1, 5 - 二氢 - 1 - 甲基 - 2 - (甲硫基) - 4 H - 咪唑 - 4 - 酮。

4 7. 权利要求 3 的方法, 其中所述化合物是 5 - [[3, 5 - 二 (1, 1 - 二甲基乙基) - 4 - 羟基苯基] 亚甲基] - 2 - (甲硫基) - 4 (5 H) - 噻唑酮。

4 8. 权利要求 3 的方法, 其中所述化合物是 [5 - [[3, 5 - 二 (1, 1 - 二甲基乙基) - 4 - 羟基苯基] 亚甲基] - 4, 5 - 二氢 - 4 - 氧 - 2 - 噻唑基] 氨基氰。

4 9. 权利要求 3 的方法, 其中所述化合物是 [5 - [[3, 5 - 二 (1, 1 - 二甲基乙基) - 4 - 羟基苯基] 亚甲基] - 4, 5 - 二氢 - 4 - 氧 - 2 - 噻唑基] 氨基氰胆碱盐。

5 0. 权利要求 5 的方法, 其中所述化合物是 5 - [[3, 5 - 二 (1, 1 - 二甲基乙基) - 4 - 羟基苯基] 亚甲基] - 4, 5 - 二氢 - 1 - 甲基 - 4 - 氧 - 1 H - 咪唑 - 2 - 基 - 氨基氰。

5 1. 权利要求 3 的方法, 其中所述化合物是 [5 - [[3, 5 -

二(1, 1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-4, 5-二氢-4-氧-2-噁唑基]胍。

52. 权利要求3的方法, 其中所述化合物是〔5-〔〔3, 5-二(1, 1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-4, 5-二氢-4-氧-2-噁唑基]胍甲磺酸盐。

53. 权利要求5的方法, 其中所述化合物是5-〔〔3, 5-二(1, 1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-4, 5-二氢-1-甲基-4-氧-1H-咪唑-2-基]胍。

54. 权利要求2的方法, 其中所述化合物是〔5-〔〔3, 5-二(1, 1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-4-氧-2-噁唑啉亚基]乙酸乙酯。

55. 权利要求4的方法, 其中所述化合物是5-〔〔3, 5-二(1, 1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-1, 5-二氢-2-(甲硫基)-4H-咪唑-4-酮。

56. 权利要求5的方法, 其中所述化合物是5-〔〔3, 5-二(1, 1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-1, 5-二氢-1-甲基-2-(甲硫基)-4H-咪唑-4-酮。

57. 权利要求5的方法, 其中所述化合物是5-〔〔3, 5-二(1, 1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-4, 5-二氢-1-甲基-4-氧-1H-咪唑-2-基]氨基氰。

58. 权利要求5的方法, 其中所述化合物是N-〔5-〔〔3, 5-二(1, 1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-4, 5-二氢-1-甲基-4-氧-1H-咪唑-2-基]胍。

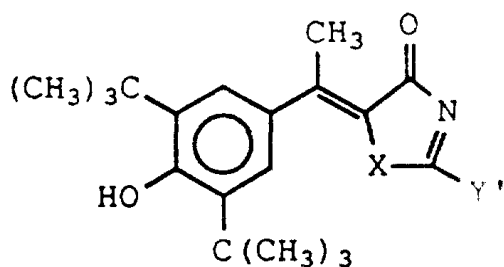
59. 权利要求2的方法, 其中所述化合物是5-〔1-〔3,

5-二(1, 1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚乙基]-2-(甲硫基)-4(5H)-噻唑酮。

60. 权利要求2的方法, 其中所述化合物是[5-[1-[3, 5-二(1, 1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚乙基]-4, 5-二氢-4-氧-2-噻唑基]氨基氰。

61. 权利要求2的方法, 其中所述化合物是N-[5-[1-[3, 5-二(1, 1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚乙基]-4, 5-二氢-4-氧-2-噻唑基]胍。

62. 制备下式(II)化合物或其可药用碱或酸加成盐的方法, 式(II)为:



II

式中X是O、S、NH或N-低级烷基;

Y' 是OH或SH,

该方法包括:

使3, 5-二(1, 1-二甲基乙基)-4-羟基苯乙酮与(a) 2, 4-噻唑烷二酮或(b) 绕丹宁; 和乙酸铵缩合, 即, 在甲苯中, 在氮气氛围中将上述反应物加热回流, 得到式II化合物。

63. 权利要求62的方法, 其中所述化合物是5-[1-[3, 5-二(1, 1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚乙基]-2, 4-

噻唑烷二酮。

64. 权利要求62的方法，其中所述化合物是5-[1-[3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚乙基]-2-硫代-4-噻唑啉酮。

2-取代的噻唑啉酮、 噁唑啉酮和咪唑啉酮类的 3, 5-二叔丁 基-4-羟基苯基亚甲基衍生物的制备方法

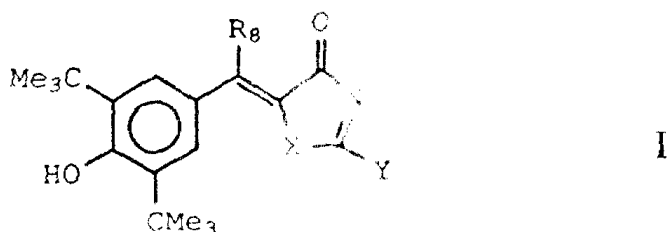
曾有人作为许多化合物的一部分而公开了 2-取代的噻唑啉酮、噁唑啉酮和咪唑啉酮类的 3, 5-二叔丁基-4-羟基苯基衍生物。

例如, 1988年5月25日提交的申请号为 07/198, 528 的美国专利申请(现已放弃); 1989年4月10日提交的申请号为 07/334, 346 的美国专利申请(现已放弃)和 1989年7月5日提交的申请号为 07/375, 794 的美国专利申请公开了包含 3, 5-二叔丁基-4-苯酚的噻唑啉酮、咪唑啉酮和噁唑啉酮类化合物。事实上, 前述三篇专利申请的发明背景中的公开内容引用了其他公开内容, 因此, 在本申请中也将它们用作对比文献。但是, 本发明化合物与这些公开内容的区别是在各噻唑啉酮、噁唑啉酮或咪唑啉酮环系的 2-位含有取代基。

其他参考文献公开了在各种其他环(如: 噻二唑、噁二唑或三唑)上含有本发明所述的 2-取代基的化合物。参见: 1988年11月29日提交的申请号为 07/277, 171 的美国专利申请(现已放弃)和 1989年10月30日提交的申请号为 07/426, 814 的未决美国专利申请。但是, 这些参考文献在以下两个方面均与本发明不同: 即, 杂芳环部分和处于杂芳环与 3, 5-二叔丁基-4-羟基苯基部分之间的取代基。本发明限于由亚

甲基连接的环。

本发明涉及式 I 新化合物及其药用碱或酸加成盐：

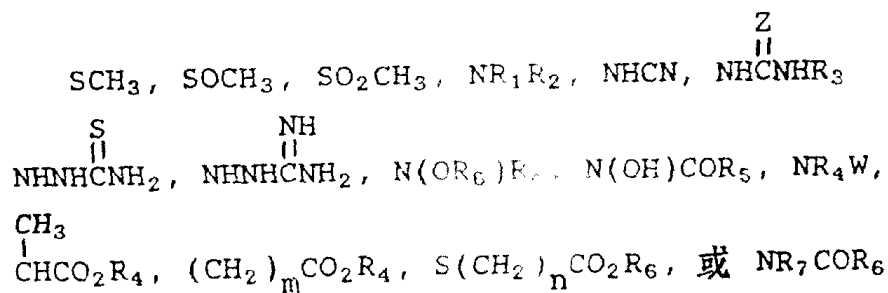


式中，M 是甲基；

X 是 S、O、NH 或 N-低级烷基；

R₈ 是氢或甲基；

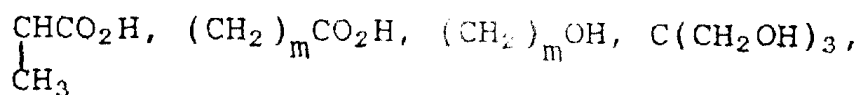
Y 是



其中

Z 是 O、S、NH、NCN

W 是 CO₂R₇ 其中 R₇ 在这里的定义是



n 是 1、2、3；

m 是 1 至 5；

R₁、R₂ 独立为 H、低级烷基、芳烷基、或 (CH₂)_nNR₆R₇；

R₃ 是 H、烷基或芳基；

R₄ 是 H 或烷基；

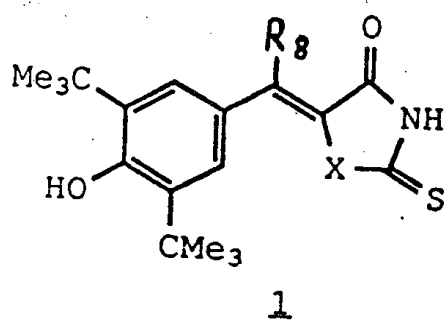
R₅ 是烷基、芳基、或 CF₃ ；

R₆ 是 H 或低级烷基；

R₇ 是低级烷基。

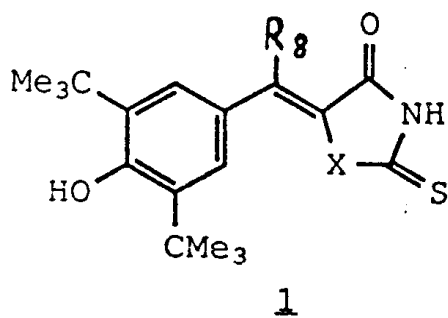
本发明还涉及制备前述定义的式 I 化合物及其可药用碱或酸加成盐的方法，该方法包括：

(A) 在醇性溶剂例如甲醇、乙醇或异丙醇中，于约 24 - 100°C，使下式 (I) 化合物与胺例如羟胺、N-甲基羟胺和 N,N-二甲基乙胺缩合，式 (I) 为：



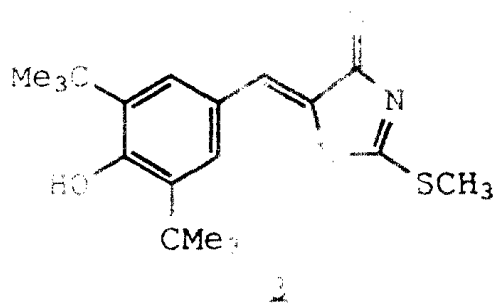
式中 X 的定义如前所述；或

(B) 在二噁烷中，在三乙胺存在下，于约 0 - 50°C，使下式 (I) 化合物与碘甲烷、碘代异丙烷或溴代乙酸反应，得到式中 Y 是 SR (其中 R 是甲基、异丙基或 CH₂CO₂H) 的式 I 化合物，式 (I) 为：



式中 X 的定义如前所述；并且，如有必要，还包括：

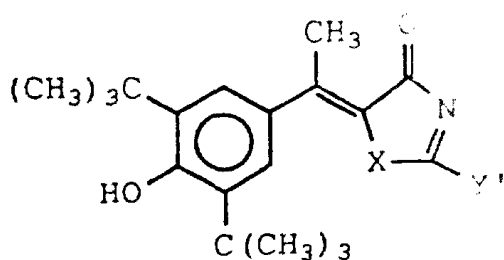
(a) 在例如前述的醇性溶剂中，在约 24—100°C，使式 (3) 产物与下述胺缩合，例如 3-异丙基羟胺、N-环己基羟胺、甲氧基胺、含水甲胺、含水二甲胺、胍或氨基硫脲，式 (3) 为：



式中 X 的定义如前所述；或者

(b) 在叔丁醇钾存在下，在前述醇性溶剂中，于约 40—100°C，使式 (3) 化合物与氨基氰、甘氨酸、dl-丙氨酸、2-氰基乙酰胺缩合。

本发明还涉及式 II 新化合物或其药用碱或酸加成盐：



式中

X 是 S、O、NH 或 N-低级烷基；

Y' 是 OH 或 SH。

本发明还涉及前述定义的式 II 化合物或其药用碱或酸加成盐的制备方法，该方法包括：使 3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-

羟基苯乙酮与 (a) 2, 4-噻唑烷二酮或 (b) 绕丹宁; 和乙酸铵缩合, 即, 在甲苯中, 在氮气氛下, 将上述反应物加热回流, 得到式 II 化合物。

本发明还涉及用于治疗下述病症的药用组合物, 这些病症包括, 例如, 风湿性关节炎、骨关节炎、其他炎症、牛皮癣、过敏性疾病、肠炎、胃肠溃疡、包括局部缺血性心脏病及粥样硬化在内的心血管疾病、和局部缺血诱发的细胞损伤、特别是由中风引起的脑损伤, 尤其是由炎症, 该组合物包含抗炎、抗牛皮癣、抗过敏、抗溃疡、抗局部缺血、抗粥样硬化或细胞保护有效量的式 I 或 II 化合物或前述定义的 I 或 II 化合物的药用盐以及药用载体。

本发明还涉及治疗患有前述疾病的哺乳动物, 特别是人之前述病症的方法, 该方法包括以单元剂型施用前述定义的式 I 或 II 化合物或它们的盐。

本发明还提供了所有这些式 I 或 II 化合物或它们的盐在制备医用治疗剂中的应用。

本发明的药用组合物或治疗方法其含意包括可理解为对前文提及的某一病症有预防作用的组合物或治疗方法。

式 I 或 II 化合物具有 5-脂氧合酶、环氧化酶抑制剂活性, 或者可同时抑制上述两种酶, 因此, 提供了本发明药用组合物和方法的用途。

优选的式 I 化合物是: (Z)-5-[[3, 5-二(1, 1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-2-亚氨基-4-噻唑啉酮甲磺酸盐 (1: 1); (Z)-5-[[3, 5-二(1, 1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-2-(甲氧基甲氨基)-4-(5H)-

噻唑酮单盐酸盐；(Z)-5-[[[3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-2,4-噻唑烷二酮2-肟；
 (Z)-5-[[[3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-2-(甲硫基)-4(5H)-噻唑酮；(Z)-5-[[[3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-2-[[羟基(1-甲基乙基)氨基]-4(5H)-噻唑酮；[5-[[[3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-4,5-二氢-4-氧-2-噻唑基]氨基氰胆碱盐；5-[[[3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-2-(甲硫基)-4(5H)-噻唑酮；[5-[[[3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-4,5-二氢-4-氧-2-噻唑基]氨基氰和5-[[[3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-4,5-二氢-1-甲基-4-氧-1H-咪唑-2-基-氨基氰。

更加优选的是：(Z)-5-[[[3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-2-亚氨基-4-噻唑啉酮甲磺酸盐(1:1)；(Z)-5-[[[3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-2-(甲氧基甲氨基)-4(5H)-噻唑酮单盐酸盐；(Z)-5-[[[3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-2-[[羟基(1-甲基乙基)氨基]-4(5H)-噻唑酮和[5-[[[3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-4,5-二氢-4-氧-2-噻唑基]氨基氰胆碱盐。

最优选的是：(Z)-5-[[[3,5-二(1,1-二甲基乙基)

基)-4-羟基苯基]亚甲基]-2-亚氨基-4-噻唑啉酮甲磺酸盐(1:1);和(Z)-5-[[3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-2-(甲氧基甲氨基)-4(5H)-噻唑啉酮单盐酸盐。

在本发明中,“低级烷基”是含1至6个碳的烷基,意指甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基以及它们的异构体。

卤素是氯、碘、溴或氟。

芳基是未取代的苯基或由1、2或3个取代基取代的苯基,所述取代基是一个或多个下列取代基:含有1至4个碳的烷基、OR₄(其中R₄独立地如前述定义所述)、SR₄(其中R₄独立地如前述定

义所述)、 $R_4-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{O}$ (其中R₄独立地如前述定义所述)、C(O)OR₄(其中R₄独立地如前述定义所述)、羟基甲基、NR₆R₇(其中R₆和R₇各自独立地如前述定义所述)、或硝基或卤素。

芳烷基是前述定义的芳基并通过亚烷基相连,所述亚烷基是例如亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基以及它们的异构体。

Me是甲基。

本发明化合物可含有几何异构体,因此,本发明包含各个异构体及其混合物。采用本领域已知的方法可以制备或分离得到各个异构体。

本领域的普通技术人员能够认识到,所选出的式I或II化合物的互变异构形式属于本发明的范畴。

式I或II化合物可以以其游离碱和游离酸形式应用,还可以以其碱成盐和酸成盐形式应用。所有应用形式均在本发明范围之内。事实

上，以其盐的形式应用的效果与游离酸或游离碱形式应用效果一致。本发明范围内药学上可接受的适宜盐是下述的盐：分别由无机酸（如盐酸和硫酸）和有机酸（如甲磺酸、苯磺酸和对甲苯磺酸）等衍生而得的盐酸盐、硫酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐等；或者是由碱（如适宜的有机和无机碱）衍生的盐。制备本发明化合物的盐所采用的适宜无机碱的实例包括氨、钠、锂、钾、钙、镁、铝、锌等的氢氧化物、碳酸盐和碳酸氢盐。

也可以用适宜的有机碱制备盐。适合于制备本发明化合物药学上可接受的碱成盐的碱包括无毒、而且其碱性强至能形成上述盐的有机碱。这些有机碱构成一大类，其范围为专业人员所熟知。为了解释之目的举例如下，此类有机碱可包括：单、二和三烷基胺（如甲胺、二甲胺和三乙胺）；单、二和三羟基烷基胺（如单、二和三乙醇胺）；氨基酸（如精氨酸和赖氨酸）；胆碱；胍；N-甲基葡萄糖胺；N-甲基哌嗪；吗啉；乙二胺；N-苄基苯乙胺；三（羟甲基）氨基甲烷等〔例如：参见“Pharmaceutical Salts”，*J. Pharm. Sci.*，66（1），1-19（1977）〕。

所述碱性化合物的酸成盐可按下法制备：将式 I 化合物的游离碱溶于含有适宜酸或碱的水或水醇溶液或其它适宜溶剂中，然后蒸发该溶液，分离出盐；或者将式 I 化合物的游离碱与酸反应，将含有酸性基团的式 I 化合物与碱反应，反应在有机溶剂中进行，这样生成的盐可直接分离出来或浓缩溶液而得到。

上述的式 I 或 II 化合物的碱成盐按下法制备：将适宜的碱与化学计算当量的式 I 酸性化合物反应，得到其药学上可接受的碱成盐。

本发明化合物也可以其水合物或溶剂化物形式存在。

本发明化合物作为 5-脂氧合酶或环氧化酶的抑制剂或它们二者的抑制剂的应用或者在治疗有关疾病或症状中的应用，可通过它们在各种标准试验中的作用来加以解释。每种标准试验详述如下：

ARBL/ARBC 全细胞 5-脂氧合酶和环氧化酶的测定

材料

由美国典型培养物保藏中心 (Rockville, MD) 得到大鼠嗜碱白血病细胞系 (RBL-1)。

分别由 Amersham (Arlington Heights, IL) 和 Seragen (Boston, MA) 得到 LTB_4 和 PGF_2 放射免疫测试 (RIA) 盒。

由 GIBCO (Grand Island NY) 得到所有的组织培养基。

方法

用 12% 胎牛血清补充的 Eagle's 最低必需培养基悬浮培养 RBL-1 细胞，培养在供给空气-5% 二氧化碳的 37°C 培养箱中进行。离心收集细胞。用冷的磷酸盐缓冲盐水 pH 7.4 (PBS; NaCl , 7.1 g; Na_2HPO_4 , 1.15 g; KH_2PO_4 , 0.2 g; KCl , 0.2 g/升) 洗涤。最后将细胞以 2×10^6 个细胞/ml 的密度悬浮于含 1.0 mM 钙离子的 PBS 中。在有和没有试验药物 (于 DMSO 中) (1% 的 DMSO 不影响花生四烯酸代谢) 的条件下，于室温将细胞培养 10 分钟。加入钙离子载体 A23187 (5 μM)，并将细胞在 37°C 培养 7 分钟。将试管置冰上冷却 10 分钟使反应停止。离心分离细胞，上清液于 -20°C 下储存。采用供货商提供的放射免疫测试盒分析各等份试样 (100 μl) 中的 LTB_4 和 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 。

表 I 包含由该全细胞测试所得的生化数据，即，根据引起 50%

抑制所需受试化合物的量计算的 IC_{50} 值或在给定浓度 (μM) 下对 LTB_4 或 $PGF_{2\alpha}$ 形成的抑制百分率。

角叉莱胶诱发的大鼠足爪水肿 - 2 (CFE2)

测试: 方案

将 100 mg 角叉莱胶 (Marine Colloidal Div., Springfield, NJ) 溶解在 10 ml 灭菌盐水 (0.9%) 溶液 (Travenal) 中, 由此制得角叉莱胶溶液 (1%, w/v)。将该溶液涡流混合 30 - 45 分钟。在用角叉莱胶感染前 1 小时, 给动物服用受试化合物。将每只大鼠在轻微麻醉下在其右前爪足底皮下注入 0.1 ml 1% 角叉莱胶溶液, 以诱发足爪水肿。用角叉莱胶感染后立即用水银体积描证器 (Buxco Electronics) 测量初始足爪体积。用角叉莱胶感染后 5 小时测量水肿体积。以 Δ 水肿值表示足爪感染后 5 小时与初始体积之间的差别。用每一组受试动物的 Δ 水肿值计算试验剂量化合物参照赋形剂对照组所达到的水肿抑制百分率。对产生百分抑制的剂量进行正规偏差值分析以计算出表 I 中的数据 (肿胀抑制率达到所示百分比所需剂量)。

分支杆菌诱发大鼠支架脚垫水肿测试 (MFE): 方案

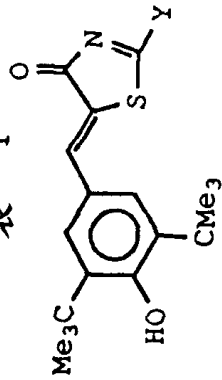
通过在冰浴中超声处理 10 分钟将酪酸分支杆菌 (5 mg/ml) 悬浮于石蜡油中。在第 0 天将 0.1 ml 分支杆菌混合物注入轻度麻醉的大鼠左前爪诱发支架脚垫水肿。在注入后 72 小时用水银体积描记器测定注射后前爪的肿胀体积。在注射分支杆菌前 1 小时及第 1 和第 2 天, 将大鼠分组, 用受试化合物 (混悬于含 0.2% 吐温-80 的 0.5% 羟丙基甲基纤维素中) 或赋形剂处理。通过比较接受受试化合物和赋形剂处理大鼠的前爪体积变化来确定肿胀受抑制的程度。

按照正规偏差值分析计算 ID_{40} （抑制肿胀 40% 所需剂量），或表示为在以 μM 表示的剂量下所达到的百分抑制率，即 $\% / \mu M$ 。

产生胃溃疡的能力（UD）：方案

将远系繁殖的雄性 Wistar 大鼠（100-250g）禁食 24 小时。禁食后，口服受试化合物（每千克 2 ml 0.5% 羟丙基甲基纤维素），大鼠再次禁食和禁水 6 小时，然后用 CO_2 处死大鼠以便于切除胃，沿胃大弯切开，评价胃溃疡是否存在。以在给定剂量下患胃溃疡的大鼠的百分率或 UD_{50} （引起 50% 大鼠患胃溃疡的剂量）来表示结果。

表 I



实施例号	Y	IC ₅₀ (μM)		ID ₄₀ (μM / mg/kg)		胃溃疡的产生 UD ₅₀
		ARBL	ARBC	CFE	MFE	
1B	NH ₂	100% @ 10 ^b	80% @ 10 ^d	<10	<10	N @ 200 ^e
3	N(CH ₃) OCH ₃	1.7 ^a	0.33 ^c	41% @ 10	13.2	
4	NHOH	100% @ 10 ^b	81% @ 10 ^d	32% @ 10 17% @ 30		
5	SCH ₃	0.5/0.8 ^a	<0.6 ^c	47% @ 30 36% @ 10	27% @ 2 23% @ 50	
12	CH ₃ NH-CHCOOH	100% @ 10 ^b	55% @ 10 ^d			
7	S NH-NH-C-NH ₂	0.39 ^a	4.55 ^c			
9	NHCN	0.63 ^a	0.16 ^c	49% @ 30 32% @ 3		
16	NH NH-C-NH ₂	100% @ 10 ^b	87% @ 10 ^d			

a. 对 LTB₄ 抑制的 IC₅₀

b. 浓度为 10 μM 时的百分抑制

c. 对 PGF_{2α} 的 IC₅₀d. PGF_{2α} 的百分抑制

e. N 是在受试剂量下无作用

因此，本发明还包括用于治疗上述某一疾病或病症的药用组合物，该组合物含有一种治疗上述病症有效量的前述式 I 或 II 化合物或其盐及药学上可接受的载体。

本发明还包括用于治疗患有上述病症的哺乳动物（包括人）的方法，该方法包括将含有式 I 或 II 化合物或其盐的相应药用组合物通过口服或非肠道途径（最好是口服）给予上述的哺乳动物。

水平一般的医生或兽医均能容易地确定具有上述疾病的任一种或多种症状的医治对象。不论所选择的给药途径如何，如上述药用组合物中所述，本发明的式 I 化合物通过制药专业所公知的方法可制剂成药学上可接受的剂型。

本发明化合物可以以下述的口服单元剂型给药：如片剂、胶囊、丸剂、粉剂或粒剂。它们也可以以坐药或栓剂形式由直肠或阴道给药；它们还可以用制药专业熟知的形式由非肠道（如皮下、静脉或肌内）给药。也可将它们直接用于患部（如滴入眼内或吸入等形式给药）。就哮喘或变态反应，特别是皮肤病（如红斑、银屑病和粉刺）的治疗而言，本发明化合物还可以油膏、胶状物等形式局部给药。然而，优选的给药途径一般是口服。

本发明化合物以有效而无毒的剂量用于治疗中。一般水平的医生或兽医很容易确定和给出化合物的有效量，以阻止或抑制所治疗病情的发展。在所述治疗过程中，医生或兽医应该首先用相对低的剂量，然后加大剂量，直至得到最大反应。

在确定何时使用脂氧合酶、环氧化酶抑制剂或脂氧合酶/环氧化酶双重抑制剂时，当然必须要特别考虑下述因素：所诊治的具体病症和其严重程度、以及待治疗者的年龄、性别、体重等，并且，这一确

定属于主治医生的技术范围。

在作为药物使用时，欲达到疗效所需的式 I 或 II 化合物或其可药用盐的用量当然会随下述因素而异：具体的化合物、给药途径、接受治疗的哺乳动物以及所涉及的具体病症。在用于患有或可能患有前文所述任何病症的哺乳动物时，式 I 或 II 化合物或其可药用盐的适宜剂量是每千克体重采用 $0.1 \mu\text{g}$ 至 500mg 上述化合物。就全身给药而言，剂量可在每千克体重 0.5 至 500mg 的范围，最优选的剂量是 0.5 至 50mg/kg 哺乳动物体重，每天分 2 至 3 次服用。就局部给药（例如，施用于皮肤或眼睛）而言，适宜的剂量是每千克体重 0.1ng 至 $100 \mu\text{g}$ ，典型为大约 $0.1 \mu\text{g/kg}$ 上述化合物。

就一般口服治疗或预防无论何种原因引起的关节炎或炎症而言，式 I 或 II 化合物或其生理可接盐的适宜剂量可以遵循前文所述剂量，但优选剂量是 $1 - 10 \text{mg}$ 上述化合物/千克（哺乳动物体重），最优选的是 $1 - 5 \text{mg}$ /千克，例如， $1 - 2 \text{mg}$ /千克。

可以认为：一般水平的医生或兽医很容易确定或开出（处方）为预防或阻止所诊治病症发展应服用的有效量的该化合物。在该过程中，医生或兽医开始可以采用相对低的剂量，然后逐渐加大剂量直到最大的反应为止。

尽管可以单独服用活性成份，但最好采用包含某一式 I 或 II 化合物或其可药用酸加成盐或碱式盐及可药用载体的药物配方。这类配方构成了本发明的另一特征。

除了式 I 化合物外，该药用组合物还可以含有其他活性成份，例如，环氧化酶抑制剂，非甾体抗炎药（NSAID）、末稍止痛药，例

如，苯酰吡酸钠、二氟苯水杨酸等。式 I 化合物与第二活性成份之重量比是可以改变的，取决于每一成份的有效剂量。一般采用每一成份的有效剂量。因此，例如在将式 I 或 II 化合物与 NSAID 配伍时，式 I 化合物与 NSAID 的重量比一般是大约 1000：1 至大约 1：1000，优选是大约 200：1 至大约 1：200。式 I 化合物与其他活性成份配伍一般也应在前述范围之内，但是，在每一情况中都应采用每一活性成份的有效剂量。

一般式 I 化合物按前述比例与其他活性成份配伍。

NSAID 按其特征可分为五组：

- (1) 丙酸衍生物；
- (2) 乙酸衍生物；
- (3) 灭酸衍生物；
- (4) 联苯羧酸衍生物；
- (5) 噁酰胺衍生物 (oxicams)

或者上述化合物的可药用盐。

可使用的丙酸衍生物包括：布洛芬、布洛芬铝、茛萘苯丙酸、优洛芬、萘普生、苯噁丙酸、氟联苯丙酸、苯氧苯丙酸、联苯丁酮酸、吡丙芬、氟苄唑丙酸、oxaprozin、双吡苯丙酸、miroprofen、苯噁硫丙酸、噻丙吩、烯氨苯丙酸、苯噻丙酸、氟联苯丙酸和氟环己苯酰丙酸。具有类似止痛和消炎作用的结构相关的丙酸衍生物也应包括在这一组。

因此，本发明所限定的“丙酸衍生物”是具有游离 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ (根据需要它们可呈可药用盐基团的形式，例如， $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COO}^-\text{Na}^+$ 或

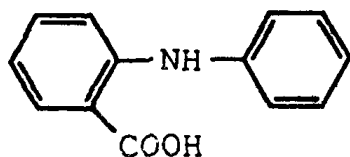
-CH₂CH₂COO⁻Na⁺) 的非麻醉止痛/非甾体消炎药, 在该衍生物中所述游离 -CH(CH₃)COOH 或 -CH₂CH₂COOH 基一般直接或通过羰基连接在环系, 最好是连接在芳香环系。

可采用的乙酸衍生物包括: 消炎痛(它是优选的 NSAID)、苏灵大、苯甲酰吡酸、苯酰吡酸钠、双氯高灭灵、二氯苯氧苯乙酸、烯氯苯乙酸、异丁苯乙酸、氧萘乙酸、乙氧萘乙酸、噻庚乙酸、叠氮吡酸、醋炎痛、双苯噻酸、氯环萘酸、oxpinac、和氯苯噻唑乙酸。具有类似止痛和消炎作用的结构相关的乙酸衍生物也应属于这一组。

因此, 本发明所限定的“乙酸衍生物”是具有游离 -CH₂COOH 基(根据需要, 它可呈可药用盐基团, 例如, -CH₂COO⁻Na⁺ 的形式)的非麻醉止痛/非甾体消炎药, 在这类衍生物中, 所述 -CH₂COOH 基一般直接连接于环系, 最好是连接于芳环或杂芳环系。

可以采用的灭酸衍生物包括: 甲灭酸、甲氯灭酸、氟灭酸、氮氟灭酸、和邻甲氯灭酸。具有类似止痛和消炎作用的结构相关的灭酸衍生物也应属于这一组。

因此, 本发明所限定的“灭酸衍生物”是含有下述碱性结构的非麻醉止痛/非甾体消炎药:

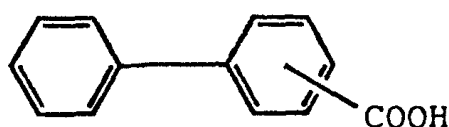


该碱性结构可以带有多种取代基, 并且其中的游离 -COOH 基可以呈可药用盐基团(例如, -COO⁻Na⁺)的形式。

可以采用的联苯羧酸衍生物包括: 二氯苯水杨酸和氟苯乙酰水杨

酸。具有类似止痛和消炎作用的结构相关的联苯羧酸衍生物也应属于这一组。

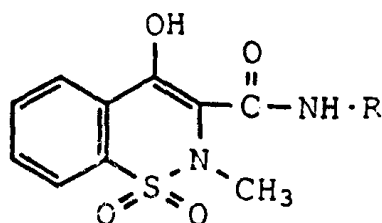
因此，本发明限定的“联苯羧酸衍生物”是含有下述碱式结构的非麻醉止痛/非甾体消炎药：



它可以带有多种取代基，并且其中的游离 $-COOH$ 基可以呈可药用盐基团（例如， $-COO^-Na^+$ ）的形式。

可用于本发明的噁酰胺类（oxicams）包括：炎痛喜康、噻氧噻嗪、异噻噻酰胺和4-羟基-1,2-苯并噻嗪1,1-二氧化物4-(N-苯基)-甲酰胺。具有类似止痛和消炎作用的结构相关的噁酰胺类也应属于这一组。

因此，本发明限定的“噁酰胺类”是具有下述通式的非麻醉止痛/非甾体消炎药：



其中R是芳环或杂芳环系。

也可采用下述NSAID：醋炎痛、烯氨苯丙酸、苯酰高灭酸钠、amipoprofen、anitrazafen、噻氨苄啉酯、醋硫葡金、苄

吲酸赖氨酸盐、炎痛静、双苯硫胺、溴四唑吡啶、丁苯唑酸、氯卡唑丙酸、桂吲乙酸、环丙噻酮、氯环茛酸、氯苄叉胺酯、苄氨硫吲唑、甲吲醋肟酸、delmetacin、detomidine、dexindoprofen、diacerein、di-fisalamine、difenpyramide、emorfazone、苯乙氨基萘酸、塞庚苯胺、甲噻啉唑、etersalate、乙哌乙酸、etofenamate、fanetizole mesylate、二氯苯氧乙酸、氯环苯乙酸、苯吲柳酸、氟苯丙胺、双苯噻酸、戊烯保泰松、氟噻氨基酯、氟氨基烟酸、flunoxaprofen、氟丙噻酮、fopirtoline、磷酸柳酯、furcloprofen、乙氧茛乙酸、葡灭痛、guaimesal、丁苯丙氧肟酸、三苯唑酸、羟烟甲苯胺、异丙茛乙酸、氧萘乙酸、异噁嗪酰胺、lefetamine HCl、leflunomide、氯苯甲咪唑、氯苯唑酸钙、苯噻唑氨基酯、loxoprofen、细胞溶素、氯胺烟酸盐、甲氯灭酸钠、甲氯唑噁酮、microprofen、nabumetone、异丙吲吡酮、nimesulide、苯吡丙酸、吲肟酸、苯氧氟萘唑、oxaprozin、哌异噁唑柠檬酸盐、pimeprofen、pimetacin、氯氟吡唑酸、甲苯吡啉酮、吡丙芬、双吡苯丙酸、丙谷炎痛马来酸盐、丙噻酮、pyridoxiprofen、噻氧噻嗪、噻丙芬、talmetacin、氟烟酰胺、tenoxicam、thiazolinobutazone、thielavin B、tiaprofenicacid、tiaramide HCl、氟磺咪唑、timegadine、苯噻硫丙酸、邻甲氯灭酸、tolpadol、tryptamid、ufenamate、和 zidometacin。

最后，还可采用的NSAID包括：水杨酸盐，特别是阿斯匹林、

和保泰松及其可药用盐。

包含式 I 化合物的药用组合物还可以含有作为第二活性成份的抗组胺药，例如，苯海拉明、乘晕宁、噻吡二胺、非那根、等等。另外，它们也可以包含如欧洲专利申请 11,067 中公开的那些前列腺素拮抗剂或如美国专利 4,237,160 中公开的那些血栓烷 A₂ 拮抗剂。它们还可以含有如美国专利 4,325,961 所述的组氨酸脱羧酶抑制剂，例如， α -氟甲基组氨酸。另外，式 I 或 II 化合物最好与 H₁ 或 H₂ 受体拮抗剂配伍，所述拮抗剂包括：甲氰咪胍、雷咪替丁、丁苯哌丁醇、抑感灵、temelastine、acrivastine、loratadine、cetirizine、tazifylline、萘苄啉、欧洲专利 81102976.8 中公开的氨基噻二唑类化合物和例如下述专利文献公开的其他化合物：美国专利 4,283,408；4,362,736；4,394,508 和欧洲专利申请 40,696。该药用组合物还可以含有 K⁺/H⁺ ATP 酶抑制剂，例如，美国专利 4,255,431 中公开的 omeprazole 等。在这一自然段所列出的各参考文献均用作本发明的对比文献。

式 I 或 II 化合物一般按下述方法制得，这也构成了本发明的另一方面。

一般采用下述方法之一制备式 I 或 II 化合物。

用于制备作为抗炎药的 2-取代噻唑啉酮、咪唑啉酮和咪唑啉酮的 3,5-二叔丁基-4-羟基苯基亚甲基衍生物的通法。

用于制备亚苄基化合物 2 的通法是：使硫酮 1 < Iso Katsumi et al Chem.Pharm.Bull., 34 (4); 1619 - 1627 (1986) > 在诸如甲醇、乙醇、异丙醇的羟基溶剂中于 24 - 100°C

下与诸如羟胺、N-甲基羟胺、和N,N-二甲基乙胺缩合，并释放硫化氢。通过类似于1989年10月30日提交的申请号为426,814的美国专利申请和已发表的欧洲专利申请89121896.8所述的方法可以制备如本发明式I化合物中所述含不同定义的Y基团的化合物，因此上述两篇文献也作为本发明的对比文献。

制备前述化合物2的另一方法是：在醇性溶剂中，于24-100°C，使甲硫基化合物3与胺缩合，并释放出甲硫醇。所述胺包括：N-异丙基羟胺、N-环己基羟胺、甲氧基胺、含水甲胺、含水二甲胺、胍和氨基硫脲。

制备前述化合物2的再一个方法是：在诸如甲醇、乙醇、异丙醇的醇性溶剂中，在叔丁醇钾存在下，于40-100°C，使甲硫基化合物3与氨基氰、甘氨酸、dl-丙氨酸及2-氰基乙酰胺缩合。

可将3,5-二叔丁基-4-羟基-2-甲硫基化合物3作为起始物用于各种转化。在二噁烷中，在三乙胺存在下，于0-50°C，由化合物1与碘甲烷反应，可以合成化合物3。

类似地，化合物1与碘代异丙烷或溴代乙酸反应，得到式中 $R = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 的所期化合物4。

根据所给出的类似反应或适用于制备本发明式I或II化合物之前述方法的其他已知反应，本领域技术人员能够确定在反应顺序及适宜的反应条件中的改变。

引入和除去上述适宜氧保护基是有机化学技术领域的公知技术，参见：J.F.W.McOmie 编著的“有机化学中的保护基”一书的43页及其后诸页、95页及其后诸页（New York, 1973）；

J.F.W.McOmie , *Advances in Organic Chemistry* ,
Vol.3 , 159 - 190 (1963) ; J.F.W.McOmie , *Chem.
& Ind.* , 603 (1979) , 和 T.W.Greene , “有机合成中的
保护基” , Wiley (New York) , 1981 , 第2、3和7章。

适宜的氧保护基的实例是：苄基、三烷基硅烷基、乙氧基乙基、
甲氧基乙氧基甲基、甲氧基甲基、三烷基硅乙基、等等。

在本文所述用于制备本发明化合物的方法中，有机化学领域技术
人员均能够熟练地确定对保护基的要求，因此，尽管可能不明确解释
这类基团，但本文所述方法必然包括适宜保护基的应用。

采用惯用方法，例如，提取、蒸馏、层析等可以分离本文所述的
反应产物。

本文没有叙述的起始原料是市场销售的已知物，或者可按本领域
公知方法制得。

由适宜的碱或酸与化学计算当量的式 I 或 II 化合物反应，可以制
得前述式 I 或 II 化合物的盐。

通过下述具有代表性的实施例进一步详细阐述了本发明。这些实
施例并不意味着是对本发明的限制。

实施例 1

(Z) - 5 - [[3 , 5 - 二 (1 , 1 - 二甲基乙基) - 4 - 羟基苯
基] 亚甲基] - 2 - 亚氨基 - 4 - 噻唑啉酮

将 3 , 5 - 二叔丁基 - 4 - 羟基苯甲醛 (9 . 4 g , 0 . 0 4
mole)、假海硫因 (4 . 7 g , 0 . 0 4 0 5 mole)、乙酸钠
(8 . 3 g , 0 . 1 mole) 和冰乙酸 (2 0 0 m l) 的混合物搅拌
加热回流 2 1 小时。将冷却后的混合物加到冰水中，过滤沉淀出的固

体，并用水洗涤。将固体残留物溶于乙醚中，依次用水、碳酸氢钠水溶液和水洗涤。干燥提取液，除去溶剂，得到9.4 g 残留物，将粗产物用甲醇-乙酸乙酯重结晶，得到3.8 g (38%) (Z)-5-[[3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-2-亚氨基-4-噻唑啉酮，m.p. 277-279°C。

元素分析： $C_{18}H_{24}N_2O_2S$ ：

计算值：C, 65.03; H, 7.28; N, 8.43; S, 9.64.

实测值：C, 64.90; H, 7.30; N, 8.21; S, 9.50.

实施例 1 B

(Z)-5-[[3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-2-亚氨基-4-噻唑啉酮甲磺酸盐(1:1)

将甲磺酸(0.75 g, 0.0078 mole)的四氢呋喃(4ml)溶液于室温下加到搅拌着的(Z)-5-[[3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-2-亚氨基-4-噻唑啉酮(2.32 g, 0.007 mole)的四氢呋喃(189 ml)溶液中。将该混合物搅拌25分钟，在减压下低于30°C除去溶剂，用乙醚研制残留物，收集所得固体，用乙醚洗涤，得到2.99 g 固体，m.p. 252°C(分解)，残留物经甲醇-乙醚重结晶，得到2.67 g (89.3%) (Z)-5-[[3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-2-亚氨基-4-噻唑啉酮甲磺酸盐(1:1)，m.p. 252°C(分解)。

元素分析： $C_{18}H_{24}N_2O_2S \cdot CH_3SO_3H \cdot 0.13H_2O$ ：

计算值：C, 52.96; H, 6.61; N, 6.50; S, 14.88.

实测值：C, 52.58; H, 6.57; N, 6.38; S, 14.94.

实施例 2

(Z)-5-[[3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-2-(羟甲基氨基)-4(5H)-噻唑酮

将N-甲基羟胺盐酸盐(12.52 g, 0.15 mole)、碳酸钡(14.8 g, 0.075 mole)、乙醇(50 ml)和水(50 ml)的混合物于室温下搅拌10分钟,在该反应物中加入5-[[3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-2-硫代-4-噻唑啉酮(参见: Ikuo Katsumi et al., Chem. Pharm. Bull., 34 (4), 1619 - 1627 (1986)) (17.5 g, 0.05 mole)和乙醇(600 ml),并将所得混合物搅拌回流8小时。然后将该反应混合物冷却,过滤,于45℃减压除去溶剂,用冰-水处理残留物,过滤分离所得固体,用水洗涤,用二氯甲烷提取。干燥有机层,浓缩,得到19 g残留物。残留物经硅胶(214 g)闪层析纯化,先用二氯甲烷、再用二氯甲烷-甲醇(9:1)洗脱,得到11.5 g纯产物。经甲醇-乙酸乙酯重结晶,得到8.6 g (48%) (Z)-5-[[3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-2-(羟甲基氨基)-4(5H)-噻唑酮, m.p. 199-200℃(分解)。

元素分析:

$C_{19}H_{26}N_2O_3S$:

计算值: C, 62.96; H, 7.23; N, 7.73; S, 8.84.

实测值: C, 62.72; H, 7.23; N, 7.43; S, 8.59.

实施例 3

(Z)-5-[[3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-2-(甲氧基甲基氨基)-4(5H)-噻唑酮单盐

酸盐

用氯化氢乙醚溶液处理 (Z)-5-[[3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-2-(甲氧基甲基氨基)-4(5H)-噻唑酮(8.3g, 0.022 mole)的50ml二氯甲烷溶液, 得到9.1g(定量收率)纯产物, m.p. 177-179°C, 经二氯甲烷-甲醇-乙醚重结晶, 得到6.0g(66%)分析纯的(Z)-5-[[3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-2-(甲氧基甲基氨基)-4(5H)-噻唑酮单盐酸盐, m.p. 177-179°C。

元素分析: $C_{20}H_{28}N_2O_3S \cdot HCl$:

计算值: C, 58.17; H, 7.08; N, 6.78; S, 7.76; Cl, 8.58.

实测值: C, 58.60; H, 7.20; N, 6.81; S, 7.85; Cl, 8.31.

实施例4

(Z)-5-[[3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-2,4-噻唑烷二酮2-肟

将盐酸羟胺(40.75g, 0.59 mole)、叔丁醇钾(60.6g, 0.54 mole)和甲醇(500ml)的混合物于室温下搅拌25分钟。然后加入5-[[3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-2-硫代-4-噻唑啉酮(49.64g, 0.14 mole)的甲醇(2.5升)溶液, 将该混合物搅拌回流23小时, 然后将反应混合物冷却, 过滤, 于45°C减压蒸除溶剂, 用冰-水处理残留物, 分离形成的固体, 用水洗涤, 然后溶在乙醚中。干燥有机层, 得到15g固体, 后者经乙醚-甲苯重结晶, 得到14.6g(30%)纯净的(Z)-5-[[3,5-

二(1, 1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-2, 4-噻唑烷二酮2-肟, m.p. 241°C (分解)。

采用适宜的相应起始物, 按实施例2所述方法, 通过BaCO₃也可制得实施例4化合物。

实施例5

(Z)-5-[[3, 5-二(1, 1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-2-(甲硫基)-4(5H)-噻唑酮

将5-[(3, 5-二(1, 1-二甲基乙基)-4-羟基苯基)亚甲基]-2-硫代-4-噻唑啉酮(69.9 g, 0.2 mole)和三乙胺(20.24 g, 0.2 mole)的二噁烷(1.1升)溶液于室温下搅拌1小时, 加入碘甲烷(141.9 g, 1 mole), 将该反应混合物再搅拌20小时。将该混合物过滤, 于40°C以下减压除去过量的溶剂。将冷却后的混合物加到冰水中, 用氯仿提取, 用水洗涤该溶液, 浓缩后剩下残留物。先用甲苯, 再用甲醇对上述残留物进行重结晶, 得到19.2 g (26%) 纯产物, m.p. 159-160°C。合并滤液, 蒸发, 残留物经甲醇重结晶, 又得到20.7 g (29%) 产物, 即为(Z)-5-[[3, 5-二(1, 1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-2-(甲硫基)-4(5H)-噻唑酮, m.p. 159-160°C。

元素分析: C₁₉H₂₅NO₂S₂

计算值: C, 62.77; H, 6.93; N, 3.85; S, 17.64.

实测值: C, 62.80; H, 6.54; N, 3.47; S, 17.72.

实施例6

(Z)-N-[[5-[[3, 5-二(1, 1-二甲基乙基)-4-

羟基苯基]亚甲基]-4-氧-2-噻唑啉亚基]甘氨酸

将甘氨酸(2.25 g, 0.03 mole)、叔丁醇钾(2.81 g, 0.025 mole)和乙醇(700 ml)的混合物于室温下搅拌15分钟,将5-[[3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-2-(甲硫基)-4(5H)噻唑酮(7.27 g, 0.02 mole)加到反应物中,并将该混合物搅拌回流20小时,将该混合物过滤,于40℃减压除去溶剂,用冰水处理残留物,用1N盐酸水溶液酸化,用乙醚提取,用水洗涤有机层,干燥,除去溶剂,得到7.75 g固体,将该固体粗品用四氢呋喃-乙醚重结晶,得到2.95 g(38%)纯净的(Z)-N-[[5-[[3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-4-氧-2-噻唑啉亚基]甘氨酸, m.p. 260℃(分解)。

元素分析: $C_{20}H_{26}N_2O_4S \cdot 0.25C_4H_8O$:

计算值: C, 61.74; H, 6.91; N, 6.86; S, 7.85.

实测值: C, 61.82; H, 7.08; N, 6.50; S, 7.55.

实施例7

(Z)-2-[[5-[[3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-4-氧-2-噻唑啉亚基]肼硫代甲酰胺

将5-[[3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-2-(甲硫基)-4(5H)-噻唑酮(6.13 g, 0.0169 mole)和氨基硫脲(1.53 g, 0.0169 mole)在乙醇(300 ml)中的混合物搅拌回流7小时,于室温下放置过夜后,过滤分离产物,用乙醇洗涤,得到5.78 g固体。后者经DMF-甲醇重结晶,得到3.4 g(47%)纯净的(Z)-2-

[5-[[[3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-4-氧-2-噻唑啉亚基]肼硫代甲酰胺, m.p. 200-202°C.

元素分析: $C_{19}H_{26}N_4O_2S_2 \cdot H_2O$:

计算值: C, 53.75; H, 6.65; N, 13.20.

实测值: C, 53.76; H, 6.48; N, 13.24.

实施例 8

(Z)-5-[[[3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-2-[[羟基(1-甲基乙基)氨基]-4(5H)-噻唑酮

将 N-异丙基羟胺盐酸盐 (5.5 g, 0.049 mole)、叔丁醇钾 (4.83 g, 0.043 mole) 和乙醇 (500 ml) 的混合物于室温下搅拌 15 分钟, 然后加入 5-[[[3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-2-(甲硫基)-4(5H)-噻唑酮 (7.27 g, 0.02 mole), 并将该混合物搅拌回流 6 小时。减压除去溶剂后, 将经过冷却的反应混合物倒入含有 1 N 盐酸的冰-水混合物中, 并用乙醚提取。用水洗涤有机层, 干燥, 蒸除溶剂, 得到 7.7 g 残留物, 该残留物经硅胶 (202 g) 闪层析纯化, 先用二氯甲烷、再用二氯甲烷-甲醇 (9:1) 洗脱, 得到 7.0 g 纯化产物。后者经二氯甲烷-乙酸乙酯-乙醚重结晶, 得到 4.2 g (54%) 纯净的 (Z)-5-[[[3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-2-[[羟基(1-甲基乙基)氨基]-4(5H)-噻唑啉酮, m.p. 208°C (分解)。

元素分析:



计算值: C, 64.58; H, 7.74; N, 7.17.

实测值: C, 64.52; H, 7.67; N, 6.92.

实施例 9

[5-[[3, 5-二(1, 1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-4, 5-二氢-4-氧-2-噻唑基]氨基氰

将氨基氰(5.04 g, 0.12 mole)和叔丁醇钾(12.28 g, 0.11 mole)的乙醇(1升)溶液于室温下搅拌15分钟, 然后在该溶液中加入5-[[3, 5-二(1, 1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-2-(甲硫基)-4(5H)-噻唑酮(36.36 g, 0.1 mole), 将该混合物搅拌回流23小时, 除去溶剂(约650 ml)后, 将该反应混合物冷却, 倒入含有1N盐酸的冰水混合物中, 滤出固体, 用水洗涤, 然后溶解在乙醚-乙酸乙酯中, 用水洗涤有机层, 干燥, 除去溶剂, 得到35.7 g固体, 后者经甲醇重结晶, 得到25.1 g(70%)纯净的[5-[[3, 5-二(1, 1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-4, 5-二氢-4-氧-2-噻唑基]氨基氰, m.p. 240-242°C.

元素分析: $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} \cdot 0.2\text{CH}_3\text{OH}$

计算值: C, 63.38; H, 6.59; N, 11.55; S, 8.81.

实测值: C, 63.18; H, 6.70; N, 11.55; S, 8.75.

实施例 9 B

[5-[[3, 5-二(1, 1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-4, 5-二氢-4-氧-2-噻唑基]氨基氰胆碱盐

将胆碱碳酸氢盐(12.1 g, 0.034 mole, 46.6%水溶

液) 加到〔5-〔〔3, 5-二(1, 1-二甲基乙基)-4-羟基苯基〕亚甲基〕-4, 5-二氢-4-氧-2-噻唑基〕氨基氰(12.7 g, 0.035 mole) 溶液中。将该混合物回流2小时。除去溶剂后, 将残留物用乙酸乙酯溶解, 然后冷却, 过滤分离沉淀, 用乙酸乙酯洗涤, 得到15 g 纯产物, m.p. 189-190°C, 后者经甲醇-乙酸乙酯重结晶, 得到14.02 g (89.3%) 白色晶体状分析纯〔5-〔〔3, 5-二(1, 1-二甲基乙基)-4-羟基苯基〕亚甲基〕-4, 5-二氢-4-氧-2-噻唑基〕氨基氰胆碱盐, m.p. 189-190°C。

元素分析: $C_{19}H_{23}N_3O_2S \cdot C_5H_{14}NO$:

计算值: C, 62.58; H, 7.88; N, 12.16; S, 6.96.

实测值: C, 62.53; H, 7.86; N, 12.21; S, 7.14.

实施例 10

(Z)-5-〔〔3, 5-二(1, 1-二甲基乙基)-4-羟基苯基〕亚甲基〕-2-〔〔2-(二甲基氨基)乙基〕氨基-4(5H)-噻唑酮

将5-〔〔3, 5-二(1, 1-二甲基乙基)-4-羟基苯基〕亚甲基〕-2-硫代-4-噻唑啉酮(6.99 g, 0.02 mole)、N, N-二甲基氨基乙胺(5.29 g, 0.06 mole) 和乙醇(250 ml) 的混合物搅拌回流7.5小时, 减压蒸除溶剂, 残留物经甲苯重结晶, 得到5.7 g 固体, 后者经甲醇-乙酸乙酯-甲苯重结晶, 得到3.4 g (42%) 纯净的(Z)-5-〔〔3, 5-二(1, 1-二甲基乙基)-4-羟基苯基〕亚甲基〕-2-〔〔2-(二甲基氨基)乙基〕氨基-4(5H)-噻唑酮, m.p. 209-

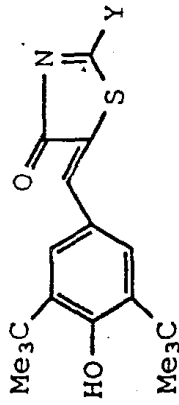
211°C。

元素分析: $C_{22}H_{33}N_3O_2S$:

计算值: C, 65.48; H, 8.24; N, 10.41.

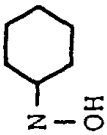
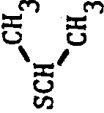
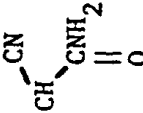

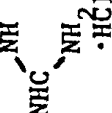

实测值: C, 65.38; N, 8.34; S, 10.19.

按实施例 1-10 的方法, 采用适宜的相应起始物, 制得了下述实施例化合物。



实施例号	Y	mp °C	产率 % g	方法 实施例	层析洗 脱溶剂	纯化溶剂	经验分子式	元素分析				
								计算值	N	S		
1C	$\text{NH}_2 \cdot \text{HCCO}_2\text{H}$ \parallel HCCOOH	198-200	45 6.1	1B		甲醇-乙醚	$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_4$	58.91; 58.76;	6.29; 6.40;	6.25; 6.54;	7.15; 7.15	
1D	$\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$	237-239	69 9.31	1B		甲醇-乙酸乙酯	$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ HCl	58.60; 58.66;	6.82; 6.90;	7.59; 7.54;	8.69; 8.38;	9.61; 9.45
1E	$\text{NH}_2 \cdot \text{H}_3\text{C}$ 	205-207	96 14.5	1B		甲醇-乙酸乙酯	$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{S}$	59.50; 59.33;	6.39; 6.59;	5.55; 5.46		
1F	$\text{NH}_2 \cdot \text{HO}$ 	>140	23 2.2	1B		甲醇-乙酸乙酯	$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{S}$	52.38; 51.93;	6.60; 6.70;	6.11; 6.08;	13.98; 13.95	
3A	$-\text{N}-\text{CH}_3$ $ $ OCH_3	187-189 (分解)	27 3.0	2	$\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{CH}_3\text{OH}$ 2 95:5	二氯甲烷- 乙酸乙酯	$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$	63.80; 63.93;	7.49; 7.10;	7.74; 7.44;	8.52; 8.48	

实施例号	Y	mp°C	产率 — %	方法 — g	层析洗 脱溶剂	纯化溶剂	经验分子式	元素分析			
								计算值	H / 实测值	N	S
4C	$\begin{array}{c} \text{N-O}^- \\ \\ \text{H} \\ \text{HO}-(\text{CH}_2)_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \end{array}$	178-180	27	3.0	9B	甲醇—乙酸乙酯	$\begin{array}{l} \text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \\ \text{C}_5\text{H}_{14}\text{NO} \end{array}$	61.17; 60.60	8.26; 8.35	9.30; 9.21	7.10; 6.94
6A	$\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{H}$	239-240	65	2.7	6	四氢呋喃—乙酸乙酯	$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	63.13; 63.04	7.22; 7.38	6.69; 6.68	7.66; 7.60
7A	$\text{NHC}(\text{CH}_2\text{OH})_3$	157-162	23	1.5	7	二氯甲烷—乙醚—己烷(层析洗脱溶剂: 二氯甲烷: 甲醇 = 9: 1)	$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$	60.53; 60.12	7.39; 7.34	6.42; 6.19	7.34; 7.30
8A	$\begin{array}{c} \text{NHCN}(\text{CH}_3)_2 \\ \\ \text{NH} \end{array}$	293-295	63	7.0	8	DMF—乙醇	$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$	62.66; 62.33	7.51; 7.79	13.92; 13.76	7.96; 8.20
10A	$\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	266-267	25	1.85	10	甲醇	$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$	63.80; 63.58	7.50; 7.17	7.44; 7.19	8.51; 8.52
11	$\text{SCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	191-192	51	5.93	5	乙醚—甲苯	$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{S}_2$	58.94; 58.87	6.18; 6.40	3.44; 3.35	15.74; 15.65
12	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{NCH} \\ \\ \text{CO}_2\text{H} \end{array}$	281 (分解)	30	2.45	6	四氢呋喃—乙酸乙酯	$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	62.35; 62.61	6.98; 6.86	6.92; 6.67	7.93; 7.78

实施例号	Y	mp°C	产率 %	方法 实施例	层析洗 脱溶剂	纯化溶剂	经验分子式	元素分析			
								计算值	H	N	S
13		213-215 (分解)	29	8	CH ₂ Cl ₂ :CH ₃ OH	二氯甲烷-乙 酸乙酯-己烷	C ₂₄ H ₃₄ N ₂ O ₃ S	66.94; 66.67;	7.96; 7.88;	6.50; 6.39;	7.45; 7.39
14		154-155	27	5		甲苯-己烷	C ₂₁ H ₂₉ N ₂ O ₂ S	64.41; 64.81;	7.46; 7.45;	3.58; 3.29;	16.38; 16.59
15		274-276	10	9	氯仿: 甲醇 = 9: 1	四氢呋喃-乙 醇	C ₂₁ H ₂₅ N ₃ O ₃ S	63.12; 62.70;	6.31; 6.46;	10.52; 10.12;	8.03; 7.79
16		267-268	31	8		甲醇-乙醇	C ₁₉ H ₂₆ N ₄ O ₂ S 0.6 mole H ₂ O	59.23; 59.61;	7.12; 7.21;	14.54; 14.12;	8.32; 8.42
16A		217-220	24	1B		甲醇-乙酸乙 酯	C ₁₉ H ₂₆ N ₄ O ₂ S HCl	55.53; 55.37;	6.62; 6.70;	13.63; 13.56;	7.80; 7.74; 8.53; 8.77
17		245-246	77	8		甲醇	C ₁₉ H ₂₆ N ₂ O ₃ S	62.96; 62.65;	7.23; 7.03;	7.73; 7.44;	8.84; 8.89

实施例号	Y	mp°C	产率 — % g	方法 — 实施例	层析洗 脱溶剂	纯化溶剂	经验分子式	元素分析				
								计算值	实测值	Cl		
18	NHCH ₃	308-310	69 2.4	7		DMF-EtOAc	C ₁₉ H ₂₆ N ₂ O ₂ S	65.86; 65.52	7.56; 7.73	8.09; 8.12	9.25 8.91	
18A	NHCH ₃ ·HCl	308-310	90 1.88	1B		甲醇—乙醚	C ₁₉ H ₂₆ N ₂ O ₂ S·HCl	59.59; 59.04	7.11; 7.18	7.31; 7.01	8.37; 8.41	9.26 9.48
19	NMe ₂	247-249	77 2.76	7		甲醇	C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O ₂ S	66.63; 66.52	7.83; 7.75	7.77; 7.64	8.89 8.69	
19A	NMe ₂ ·HCl	247-249	75 1.8	1B		甲醇—乙醚	C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O ₂ S·HCl	60.51; 60.13	7.36; 7.37	7.06; 6.95	8.08; 8.04	8.93 8.87
32A	CH ₂ COOC ₂ H ₅	225-227	37 1.5	32		甲醇	C ₂₂ H ₂₉ NO ₄ S	65.48; 65.39	7.24; 7.22	3.47; 3.53	7.95 7.81	

实施例 20

5-[[3, 5-二(1, 1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-2-硫代-4-噁唑啉酮

将 14.1 g (0.060 mole) 3, 5-二叔丁基-4-羟基苯甲醛、7.0 g (0.060 mole) 2-硫代-4-噁唑啉酮、17.4 g (0.21 mole) 乙酸钠及 75 ml 乙酸的混合物在氮气氛中搅拌加热回流 20 小时, 将该反应混合物冷却后加到 900 g 冰-水中, 滤出沉淀产物, 用水洗涤, 由此得到 16.2 g (81% 收率) 噁唑产物, 该产物适用于下一步反应。

将上述粗产物的样品进行硅胶层析纯化, 先用含 2.5% 乙酸乙酯的二氯甲烷, 再用含 25% 乙酸乙酯的二氯甲烷洗脱, 将层析产物用含水乙腈重结晶, 得到纯化 5-[[3, 5-二(1, 1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-2-硫代-4-噁唑啉酮, m. p. 240°C (分解)。

元素分析: $C_{18}H_{23}NO_3S$:

计算值: C, 64.83; H, 6.95; N, 4.20.

实测值: C, 65.00; H, 6.95; N, 4.17.

实施例 20A

用于制备前述化合物的另一方法详述如下:

将 18.8 g (0.080 mole) 3, 5-二叔丁基-4-羟基苯甲醛、10.0 g (0.085 mole) 2-硫代-4-噁唑啉酮、28 ml 乙酸和 1.6 g (0.018 mole) β -丙氨酸在 80 ml 甲苯中的混合物搅拌加热回流(带有迪安-斯达克分水器) 4 小时, 从冷却后的反应混合物中滤出沉淀出的粗产物, 用己烷洗涤, 经含水

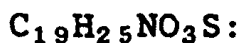
乙腈重结晶，得到 11.1 g (41%) 噁唑啉酮产物，与前述制备的化合物相同，即为 5-[[3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-2-硫代-4-噁唑啉酮。

实施例 2 1

5-[[3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-2-(甲硫基)-4(5H)-噁唑啉酮

在冰浴中冷却溶有 5.0 g (0.015 mole) 5-[[3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-2-硫代-4-噁唑啉酮的 75 ml 四氢呋喃溶液，用 2.4 ml (1.7 g, 0.017 mole) 三乙胺处理之，在冰冷却下将该混合物搅拌 1 小时，然后用 4.5 ml (10.3 g, 0.072 mole) 碘甲烷处理，撤去冰浴，将该混合物再搅拌 24 小时，将该反应混合物过滤，用新鲜的四氢呋喃将滤饼洗涤数次，合并滤液并蒸发，将残留物层析纯化(硅胶，用含 2.5-5% 乙酸乙酯的二氯甲烷洗脱)，得到 4.3 g (83%) 纯化硫醚，即 5-[[3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-2-(甲硫基)-4(5H)-噁唑啉酮。样品经乙酸乙酯/己烷重结晶，m.p. 164-166°C。

元素分析：



计算值：C, 65.67; H, 7.25; N, 4.03.

实测值：C, 65.72; H, 7.20; N, 3.81.

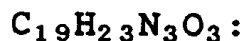
实施例 2 2

[5-[[3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-4,5-二氢-4-氧-2-噁唑基]氨基氰

将 0.38 g (0.0090 mole) 氨基氰的 50 ml 乙醇悬液

在冰中冷却，分少量多次地加入 0.93 g (0.0083 mole) 叔丁醇钾。搅拌 15 分钟后，加入 2.6 g (0.0075 mole) 5-[[3, 5-二(1, 1-二甲基乙基)-4-羟基苯基] 亚甲基] -2-(甲硫基)-4(5H)-噁唑酮，然后再加入 25 ml 乙醇。将该混合物搅拌回流 3 小时，然后冷却，使产物的钾盐沉淀出来，滤出该盐，用乙醚洗涤数次，悬浮于 100 ml 冷水中，用 1.0 ml 乙酸酸化，将该混合物搅拌 30 分钟，用乙酸乙酯 (4 × 75 ml) 提取，合并有机层，用盐水 (2 × 150 ml) 洗涤，干燥 (无水 Na₂SO₄)，蒸发，得到 1.0 g (38%) 腓产物，即 [5-[[3, 5-二(1, 1-二甲基乙基)-4-羟基苯基] 亚甲基] -4, 5-二氢-4-氧-2-噁唑基] 氨基氰。经己烷：乙酸乙酯重结晶的样品，m.p. 220 (分解)。

元素分析：



计算值： C, 66.84; H, 6.79; N, 12.31.

实测值： C, 66.81; H, 6.83; N, 11.92.

实施例 23

[5-[[3, 5-二(1, 1-二甲基乙基)-4-羟基苯基] 亚甲基] -4, 5-二氢-4-氧-2-噁唑基) 氨基氰胆碱盐

将标题化合物的母体氨基氰 (0.95 g, 0.0028 mole) 的 10 ml 甲醇溶液与含有 1.0 g (0.0028 mole) 46% 胆碱碳酸氢盐水溶液的 5 ml 甲醇溶液反应，在蒸汽浴上将该混合物加热数分钟使之溶解，过滤，冷却，蒸发滤液，将残留物再溶于甲醇中，反复蒸发 3 次。将最后的玻璃状残留物在 40 ml 己烷中搅拌，过滤，得到 0.64 g (53%) 胆碱盐，即 [5-[[3, 5-二(1,

1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-4,5-二氢-4-氧-2-咪唑基]氨基胍胆碱盐, m.p. 85°C (分解)。

元素分析: $C_{24}H_{36}N_4O_4 \cdot 0.5H_2O$:

计算值: C, 63.55; H, 8.22; N, 12.35.

实测值: C, 63.92; H, 8.38; N, 12.31.

实施例 24

5-[[[3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-2-硫代-4-咪唑啉酮

将 3,5-二叔丁基-4-羟基苯甲醛 (30.0 g, 128 mmols)、2-海硫因 (14.8 g, 128 mmols)、乙酸钠 (36 g) 在乙酸 (200 ml) 中的混合物在氮气氛中搅拌加热回流。24 小时后, 将该混合物冷却, 并将其倒入水 (2 升) 中搅拌, 1 小时后, 滤出产物, 用水洗涤 3 次, 干燥, 用乙腈重结晶, 得到 5-[[[3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-2-硫代-4-咪唑啉酮 (24.6 g), m.p. 278-279°C (分解)。

实施例 25

5-[[[3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-1,5-二氢-2-(甲硫基)-4H-咪唑-4-酮

将碘甲烷 (0.5 ml, 8 mmols) 加到搅拌下的 5-[[[3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-2-硫代-4-咪唑啉酮 (2.5 g, 7.5 mmols) 和二异丙基乙胺 (1.35 ml, 7.7 mmols) 的乙醇 (25 ml) 混悬液中, 并在惰性气氛中, 于室温下搅拌该混合物, 5 小时后, 将所得溶液倒

入水(150 ml)中搅拌。1小时后,滤出沉淀,用水冲洗3次,干燥,得到5-[[3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-1,5-二氢-2-(甲硫基)-4H-咪唑-4-酮(2.6 g), m.p. 248-249°C。

实施例 26

5-[[3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-1-甲基-2-硫代-4-咪唑啉酮

将3,5-二叔丁基-4-羟基苯甲醛(19.0g, 81mmols)、1-甲基-2-硫代-4-咪唑啉酮(10.6g, 81mmols)和β-丙氨酸(4.7g, 53mmols)在乙酸(150 ml)中的混合物在惰性气氛中搅拌加热回流,5小时后,将该混合物冷却,倒入水(1.5升)中搅拌,1小时后,滤出产物,用水洗涤3次,干燥。经乙腈重结晶,得到5-[[3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-1-甲基-2-硫代-4-咪唑啉酮(17.5g), m.p. 242-244°C。

实施例 27

5-[[3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-1,5-二氢-1-甲基-2-(甲硫基)-4H-咪唑-4-酮

将碘甲烷(1.2 ml, 19 mmols)加到搅拌着的5-[[3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-1-甲基-2-硫代-4-咪唑啉酮(4.0 g, 12 mmols)和二异丙基乙胺(2.4 ml, 14 mmols)在乙醇(50 ml)中的混悬液中,在惰性气氛中,于室温下搅拌该混合物。18小时后,将该混

合物在水(300 ml)中搅拌1小时, 滤出产物, 用水洗涤3次, 干燥, 用乙酸乙酯重结晶, 得到纯净的5-[[3, 5-二(1, 1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-1, 5-二氢-1-甲基-2-(甲硫基)-4H-咪唑-4-酮(3.0 g), m.p. 177-179°C, 含有0.25当量的结晶溶剂。

实施例28

5-[[3, 5-二(1, 1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-4, 5-二氢-1-甲基-4-氧-1H-咪唑-2-基-氨基氰

将氨基氰(0.2 g, 4.8 mmols)加到5-[[3, 5-二(1, 1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-1, 5-二氢-1-甲基-2-(甲硫基)-4H-咪唑-4-酮(1.5 g, 3.9 mmols)和叔丁醇钾(0.5 g, 4.3 mmols)的乙醇(25 ml)溶液中, 在惰性气氛中搅拌该混合物并加热回流。2.5小时后, 将该混合物冷却, 然后将其倒入水(200 ml)中, 用磷酸酸化, 搅拌。半小时后, 滤出产物, 用水洗涤3次, 干燥, 用乙腈重结晶, 得到5-[[3, 5-二(1, 1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-4, 5-二氢-1-甲基-4-氧-1H-咪唑-2-基-氨基氰(0.7 g), m.p. 257-259°C(分解)。

起始物

按照 Kenyon, J. Am. Chem. Soc. 93 (1971) 5542 的方法制备 1-甲基-2-硫代-4-咪唑啉酮

所有的其他试剂均由市场购得。

实施例 29

[5-[[3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-4,5-二氢-4-氧-2-噁唑基]胍

在冰中冷却溶有 2.0 g (0.021 mole) 盐酸胍的 75 ml 乙醇溶液, 分次加入 2.2 g (0.020 mole) 叔丁醇钾处理之。将该混合物搅拌 15 分钟, 然后迅速过滤使之进入含 4.6 g (0.013 mole) 5-[[3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-2-(甲硫基)-4(5H)-噁唑酮的 75 ml 乙醇混悬液中。将这个新的反应混合物搅拌回流 3 小时, 然后冷却, 过滤。蒸除 50% 的滤液, 并将其加到 500 g 冰-水中。滤出沉淀出的固体, 用水洗涤, 溶解在 200 ml 乙酸乙酯中, 用盐水 (3 × 200 ml) 洗涤该溶液, 干燥 (无水 Na₂SO₄), 蒸发。残留物经硅胶层析纯化, 用含 10% 乙腈的乙酸乙酯洗脱。得到纯净的产物 [5-[[3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-4,5-二氢-4-氧-2-噁唑基]胍, 2.6 g (收率 55%)。由含水乙腈重结晶的样品 m.p. 258°C (分解)。

元素分析: C₁₉H₂₆N₄O₃:

计算值: C, 63.66; H, 7.31; N, 15.63.

实测值: 63.93; H, 7.25; N, 15.57.

实施例 30

[5-[[3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-4,5-二氢-4-氧-2-噁唑基]胍甲磺酸盐

将 1.80 g (0.0050 mole) 标题化合物的母体胍衍生物溶解在 80 ml 温热的 2-丙醇中, 用含 0.5 g (0.0052 mole)

甲磺酸的 50 ml 2-丙醇溶液处理前一溶液。加入少量的 2-丙醇和热水使形成的沉淀再溶解。将该溶液趁热过滤，并使之缓慢冷却至室温，沉淀出 0.76 g (收率 3.3%) 甲磺酸盐，m.p. 278°C (分解)。

元素分析: $C_{19}H_{26}N_4O_3 \cdot CH_4O_3S$

计算值: C, 52.84; H, 6.65; N, 12.33.

实测值: C, 52.70; H, 6.75; N, 12.19.

实施例 31

5-[[[3, 5-二(1, 1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-4, 5-二氢-1-甲基-4-氧-1H-咪唑-2-基-胍

将盐酸胍 (1.7 g, 18 mmol) 加到 5-[[[3, 5-二(1, 1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-1, 5-二氢-1-甲基-2-(甲硫基)-4H-咪唑-4-酮 (3.0 g, 8 mmol) 和叔丁醇钾 (1.5 g, 13 mmol) 在乙醇 (50 ml) 中的混合物中，在惰性气氛下搅拌加热回流。24 小时后，使该混合物冷却，倒入水 (300 ml) 中，搅拌。半小时后，滤出产物，用水冲洗 3 次，干燥。经乙醇/DMF 重结晶，得到纯净的 5-[[[3, 5-二(1, 1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-4, 5-二氢-1-甲基-4-氧-1H-咪唑-2-基-胍 (0.6 g)，m.p. 288-290°C (分解)。

中间体的制备: (4-氧-2-噻唑啉亚基) 乙酸甲酯 (E: Z 异构体之混合物)

将叔丁醇钾 (112.2 g, 1 mole) 和甲醇 (400 ml) 的混合物保持在 -10° 至 -6°C，用 20 分钟加入巯基乙酸甲酯

(106.14 g, 1 mole) 和氰基乙酸甲酯 (99.09g, 1mole) 的混合物, 待加料完成后, 在约 -6°C 连续搅拌 20 分钟, 然后在室温下搅拌 1.5 小时。用乙醚 (约 1.5 升) 稀释该混合物, 滤出沉淀, 用乙醚洗涤, 空气干燥。然后将该沉淀溶解在冰水中, 小心地用 4 N 盐酸酸化, 过滤分离产物, 用水洗涤, 干燥, 得到 119 g 白色固体, 经四氢呋喃-乙酸乙酯重结晶, 得到 80.95 g (47%) 分析纯的产物, m.p. $171-172^{\circ}\text{C}$ 。

元素分析: $\text{C}_6\text{H}_7\text{NO}_3\text{S}$:

计算值: C, 41.61; H, 4.07; N, 8.09

实测值: C, 41.56; H, 4.11; N, 8.05

实施例 3 2

[5-[[3, 5-二(1, 1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-4-氧-2-噻唑啉亚基]乙酸甲酯 (5 位的双键是 Z 式, 2 位的双键是 E: Z 异构体的混合物)

将 3, 5-二叔丁基-4-羟基苯甲醛 (23.4 g, 0.1 mole)、(4-氧-2-噻唑啉亚基)乙酸乙酯 (17.52 g, 0.101 mole)、哌啶 (3 ml) 和乙醇 (1 升) 的混合物搅拌回流 21 小时, 然后将该反应混合物冷却, 过滤分离沉淀, 得到 31.4 g 固体, m.p. $256-258^{\circ}\text{C}$, 经四氢呋喃-乙酸乙酯重结晶, 得到 19.4 g (50%) 分析纯的产物, 即为 [5-[[3, 5-二(1, 1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-4-氧-2-噻唑啉亚基]乙酸甲酯, m.p. $257-259^{\circ}\text{C}$ 。

元素分析: $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{S}$:

计算值: C, 64.75; H, 6.99; N, 3.60; S, 8.23

实测值: C, 64.59; H, 6.89; N, 3.65; S, 8.03

实施例 3 3

5-[[3, 5-二(1, 1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-1, 5-二氢-2-(甲硫基)-4H-咪唑-4-酮

将碘甲烷(0.5 ml, 8 mmol)、5-[[3, 5-二(1, 1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-2-硫代-4-咪唑啉酮(2.5 g, 7.5 mmol)和二异丙基乙胺(1.35 ml, 7.7 mmol)在25 ml乙醇中的混合物在氮气中于室温搅拌18小时, 然后倒入150 ml水中搅拌, 滤出沉淀, 用水冲洗, 干燥, 得到纯净产物(2.5 g), 即5-[[3, 5-二(1, 1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-1, 5-二氢-2-(甲硫基)-4H-咪唑-4-酮, m.p. 248-249°C。

实施例 3 4

5-[[3, 5-二(1, 1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-1, 5-二氢-1-甲基-2-(甲硫基)-4H-咪唑-4-酮

将碘甲烷(0.7 ml, 11 mmol)、5-[[3, 5-二(1, 1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-1-甲基-2-硫代-4-咪唑啉酮(2.5 g, 7 mmol)和二异丙基乙胺(1.5 ml, 8.5 mmol)在25 ml乙醇中的混合物(其中加了足够的四氢呋喃以实现溶解)在氮气中于室温下搅拌过夜, 然后倒入冰水中搅拌。滤出沉淀, 用水冲洗, 干燥, 经乙酸乙酯重结晶, 得到产物(1.6 g), 即为5-[[3, 5-二(1, 1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-1, 5-二氢-1-甲基-2-(甲硫基)-4H-咪唑-4-酮, m.p. 177-178°C, 含有

0.25当量的重结晶溶剂。

实施例35

5-[[[3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-4,5-二氢-4-甲基-4-氧-1H-咪唑-2-基]氨基氰

用氨基氰(0.2g, 4.8mmoles)处理5-[[[3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-1,5-二氢-1-甲基-2-(甲硫基)-4H-咪唑-4-酮(1.5g, 3.9mmoles)、叔丁醇钾(0.5g, 4.3mmoles)在25ml乙醇中的溶液,加热回流2.5小时,将该混合物倒入200ml水中搅拌,用磷酸酸化,滤出沉淀,用水冲洗,干燥,经乙腈重结晶,得到纯净产物(0.7g),即为5-[[[3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-4,5-二氢-1-甲基-4-氧-1H-咪唑-2-基]氨基氰, m.p. 257-259°C (分解)。

实施例36

N-[[5-[[[3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-4,5-二氢-1-甲基-4-氧-1H-咪唑-2-基]胍

用叔丁醇钾(1.5g, 13mmoles)处理5-[[[3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-1,5-二氢-1-甲基-2-(甲硫基)-4H-咪唑-4-酮(3.0g, 8mmoles)、盐酸胍(1.7g, 18mmoles)和50ml乙醇的混合物,加热回流20小时,然后倒入400ml水中搅拌,滤出

沉淀，用水冲洗，干燥，经丙酮重结晶，得到产物（1.4g），
m.p. 286—287°C（分解），经DMF/EtOH重结晶的样品是
分析纯样品，即为N-〔5-〔〔3,5-二（1,1-二甲基乙基
-4-羟基苯基）亚甲基〕-4,5-二氢-1-甲基-4-氧-
1H-咪唑-2-基〕胍，m.p. 288—290°C（分解）。

实施例37

5-〔1-〔3,5-二（1,1-二甲基乙基）-4-羟基苯基〕
亚乙基〕-2,4-噻唑烷二酮

在氮气氛下，搅拌3,5-二（1,1-二甲基乙基）-4-羟
基乙酰苯（Tet.Lett.1981,5293）（4.0g,16mmoles）、
2,4-噻唑烷二酮（3.0g,26mmoles）和乙酸铵（1.9
g,25mmoles）在12ml甲苯中的混合物，加热回流48小时
然后用旋转蒸发器蒸除溶剂，在20ml甲醇中短暂地煮沸残留物，
冷却，滤出沉淀，用甲醇冲洗，干燥，得到5-〔1-〔3,5-二
（1,1-二甲基乙基）-4-羟基苯基〕亚乙基〕-2,4-噻唑
烷二酮纯净产物（3.7g），m.p. 253—254°C。

实施例38

5-〔1-〔3,5-二（1,1-二甲基乙基）-4-羟基苯基〕
亚乙基〕-2-硫代-4-噻唑啉酮

采用迪安-斯达克分水器，在氮气氛中将3,5-二（1,1-
二甲基乙基）-4-羟基乙酰苯（20.2g,81mmoles）、绕
丹宁（11.8g,86mmoles）和乙酸铵（6.6g,86mmoles
在110ml甲苯中的混合物加热回流3天，再加入乙酸铵（3.0
g,37mmoles），继续加热，共反应96小时。将该混合物在冰

浴中冷却，滤出沉淀产物，先用甲苯、再用乙醇冲洗，干燥，得到金黄色结晶(22.2g)，m.p. 244-246°C。经乙腈重结晶，得到分析纯样品，即为5-[1-[3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚乙基]-2-硫代-4-噻唑啉酮，熔点未改变。

实施例39

5-[1-[3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚乙基]-2-(甲硫基)-4(5H)-噻唑啉酮

在氮气氛中，室温下，将5-[1-[3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-2-硫代-4-噻唑啉酮(1.6g, 4mmoles)、碘甲烷(0.45ml, 7mmoles)和二异丙基乙胺(1.1ml, 6mmoles)在20ml乙醇中的混合物搅拌16小时，然后倒入200ml水中搅拌。滤出沉淀，用水冲洗，干燥，得到产物(1.4g)，即为5-[1-[3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚乙基]-2-(甲硫基)-4(5H)-噻唑啉酮，m.p. 206-209°C。经乙腈重结晶，得到分析纯样品，m.p. 224-226°C。

实施例40

[5-[1-[3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚乙基]-4,5-二氢-4-氧-2-噻唑基]氨基氰

在氮气氛中，将叔丁醇钾(0.9g, 8mmoles)加到搅拌着的5-[1-[3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚乙基]-2-(甲硫基)噻唑啉酮(2.5g, 7mmoles)在30ml乙醇中的混悬液中，然后加入氨基氰(0.4g, 10mmoles)，

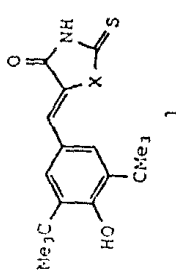
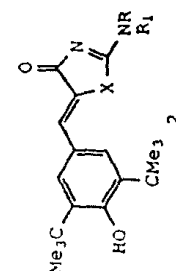
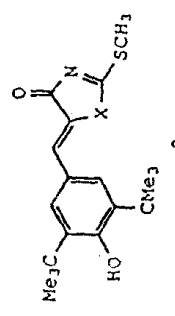
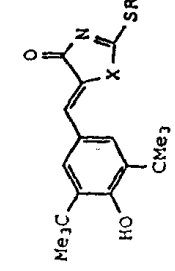
将该混合物加热回流。2小时后，将该混合物冷却，并在200 ml水中搅拌之，用 H_3PO_4 酸化，滤出沉淀，用水冲洗，干燥，得到产物(2.3 g)，取一部分样品经乙腈重结晶，得到分析纯产品，即为[5-[1-[3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚乙基]-4,5-二氢-4-氧-2-噻唑基]氨基胍，
m.p. 229-230°C。

实施例41

N-[5-[1-[3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚乙基]-4,5-二氢-4-氧-2-噻唑基]胍

在氮气气氛中，将叔丁醇钾(1.2 g, 10 mmol)加到搅拌着的5-[1-[3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚乙基]-2-(甲硫基)噻唑酮(2.5 g, 7 mmol)在30 ml乙醇中的混悬液中，然后加入盐酸胍(1.4 g, 15 mmol)，将该混合物加热回流。2小时后，将该混合物冷却，倒入200 ml水中搅拌，滤出沉淀，用水冲洗，干燥，得到产物(2.5 g)，经乙醇/乙腈重结晶，得到分析纯样品，即为N-[5-[1-[3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚乙基]-4,5-二氢-4-氧-2-噻唑基]胍，m.p. 277°C(分解)。

勘 误 表

文件名称	页	行	补 正 前	补 正 后
说明书	2 3 14 20	4 9-10 14-15 13 倒7	M 式 (I) 可接盐 (漏了化合物1、2、3和4的结构式)	Mc 式 (I) 可接受的盐  1  2  3  4 1- 甲基
	45	4	4- 甲基	