[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl[6]
C07D275/02
C07D333/48

[12]发明专利说明书

[21] ZL 专利号 93120706.1

[45]授权公告日 1997 年 8 月 13 日

[11] 授权公告号 CN 1035614C

[22]申请日 93.10.28 [24]颁证日 97.5.21
[21]申请号 93120706.1
[30]优先权
[32]92.10.28[33]JP[31]289972/92
[73]专利权人 盐野义制药株式会社
地址 日本大阪府
[72]发明人 松本佐市 钓达男
稻垣雅尚 城山博邦
[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 杨丽琴
[56]参考文献

CN86105036A	C07D277/14
EP204964	C07D207/38
EP334119	C07D333/16

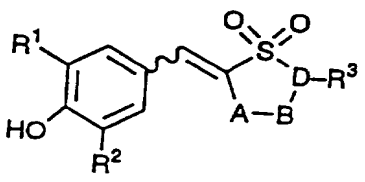
审查员 曾武宗

权利要求书 3 页 说明书 74 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 亚苄基衍生物

[57]摘要

用下面式Ⅰ表示的具有抗炎活性的亚苄基衍生物：



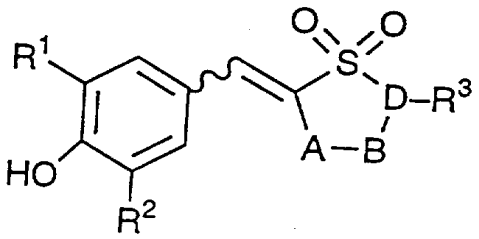
其中 A 是$-CH_2-$或$-CH_2CH_2$;B 是一个键或$-CH_2-$,-CHOH-、-CO-、-O-，或 A 和 B 可以在一起形成-CH=CH-；D 是=N-或=CH-；R^1和R^2各自是氢、低级烷基或低级烷氧基；R^3是氢、低级烷基、环烷基、低级烷氧基、芳烷氧基、杂芳烷氧基、低级烷基羰基、芳羰基、取代或未取代的氨基甲酰基，或下式基团：

$-(CH_2)n-R^4$

其中R^1是氢、羟基、取代或未取代的氨基、芳基、杂芳基、羟基羰基或低级烷氧羰基；n 是 0—3 整数。

权 利 要 求 书

1.一种式 I 表示的化合物



I

式中，

A 是-CH_2-或-CH_2CH_2-；

B 是一个键，-CH_2-，-CHOH-，-CO-，-O-，或

A 和 B 可以在一起形成-CH = CH；

D 是 = N-或 = CH-；

R^1和R^2各自是氢，C_1-C_8烷基或C_1-C_6烷氧基；

R^3是氢，C_1-C_8烷基，C_3-C_7环烷基，C_1-C_6烷氧基，

芳基取代的C_1-C_6烷氧基，其中，芳基是任选地用卤原子、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_8烷基或硝基取代的苯基或萘基，

杂芳基取代的C_1-C_6烷氧基，其中，杂芳基是含 1-4 个杂原子的环基，乙酰基，丙酰基，丁酰基，戊酰基，己酰基，庚酰基，辛酰基，苯甲酰基，4-氯苯甲酰基，4-甲氧基苯甲酰基，4-硝基苯甲酰基，3,4-二氯苯甲酰基，3,4-二甲氧基苯甲酰基，3,4-二硝基苯甲酰基，1-萘基，2-萘基，氨基甲酰基，在其氮原子上被选自以下基团的一个或多个取代基任选地取代：

C_1-C_8烷基、C_1-C_6烷氧基、羟基、C_3-C_7环烷基、芳基

取代的 C_1-C_8 烷基，其中，芳基是用卤原子、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_8 烷基或硝基任选取代的苯基或萘基、

C_1-C_6 烷氧基取代的 C_1-C_8 烷基， C_2-C_9 烷基羰酰基，苯甲酰基， 4-氯苯甲酰基， 4-甲氧基苯甲酰基， 4-硝基苯甲酰基， 3,4-二氯苯甲酰基， 3,4-二甲氧基苯甲酰基， 3,4-二硝基苯甲酰基， 1-萘基， 2-萘基， C_3-C_7 环烷氧基，以及，芳基取代的 C_1-C_6 烷氧基，其中，芳基是用卤原子、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷基或硝基任选地取代的苯基或萘基，或

R^3 为下式表示的基团， $-(CH_2)_n-R^4$

此式中

R^4 是氢，羟基，单取代或二取代的氨基，其中，所述取代基选自下述基团:

C_1-C_8 烷基和芳基取代的 C_1-C_8 烷基，其中，芳基是用卤原子，

C_1-C_6 烷氧基， C_1-C_8 烷基或硝基任选地取代的苯基或萘基，用卤原子、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_8 烷基或硝基任选地取代的苯基或萘基，含 1-4 个杂原子的环基，羟基羰基，甲氧羰基，乙氧羰基，丙氧羰基，异丙氧羰基，丁氧羰基，异丁氧羰基，四丁氧羰基，以及，

n 是 0-3 的整数。

2.根据权利要求 1 所述的化合物，其中， R^1 和 R^2 各自是叔丁基。

3.根据权利要求 1 或 2 所述的化合物，其中 A 是 $-CH_2-$； B 是 $-CH_2-$ 和 D 是 = N-。

4.根据权利要求 1 或 2 所述的化合物，其中， R^3 是 C_1-C_8 烷基或 C_3-C_7 环烷基。

5.根据权利要求 3 所述的化合物，其中， R^3 是 C_1-C_8 烷基或 C_3-

C_7环烷基。

6.一种抗炎剂，所述抗炎剂含有权利要求 1 所述的化合物作活性成分。

说　明　书

亚苄基衍生物

本发明涉及具有抗炎活性的新的亚苄基衍生物。

非类固醇抗炎药如溶菌酶氯化物等对改善风湿病最初症状和急性炎症已经有效，但对改善伴有骨破坏的慢性风湿病的发展症状，或对治疗骨关节炎等无效。另外，常规药物由于它们的强作用可以引起胃溃疡。

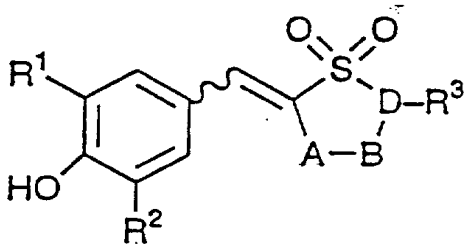
近来，很显然白三烯类（LT）、特别 LTB_4 等是花生四烯酸与 5—脂肪氧合酶的新陈代谢路径中代谢产品，它们是炎性反应的重要介质。这也可以认为白细胞介素—1（IL—1）作为细胞活素一种类型是造成炎症的原因，特别地主要是慢性风湿病的原因。在上述症状下，业已考虑到抑制 LTB_4 和 IL—1 二者产生的那些化合物作抗炎药是很有前途的。这类化合物比常规非类固醇抗炎药更有用，因为予期它们不但对急性炎症而且对慢性炎症如慢性风湿病等有效。

作抗炎药有用的各种化合物已经指示在日本专利公开（KOKAI）中专利号 NOS 79944/1983，257967/1986，42977/1987，305028/1989，4729/1990，256645/1990，270865/1990，日本专利 WO89/503782 等。为了获得治疗慢性炎症如胃病有效而付作用更低的化合物，业已继续不断要求开发能够有效抑制产生炎症介质如前列腺素 E_2（PGE_2）、LTB_4、IL—1 等的化合物。

本发明人已经发现某种类型的亚苄基衍生物大大地抑制产

生 PGE_2 以及细胞活素如 LTB_4、IL—1 等，并已完成本发明。

因此，本发明提供式 I 的化合物



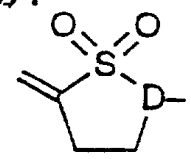
I

其中：A 是—CH_2—或—CH_2CH_2—；B 是一个键或—CH_2—，—CHOH—，—CO—，—O—或 A 和 B 在一起形成—CH=CH—；D 是=N—或=CH—；R^1 和 R^2 各自是氢，低级烷基或低级烷氧基；R^3 是氢，低级烷基，环烷基、低级烷氧基、芳烷氧基、杂芳烷氧基、低级烷基羰基、芳羰基、取代或未取代的氨基甲酰基，或下式基团：

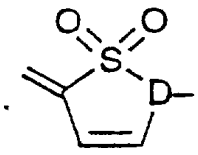
$$-(CH_2)_n-R^4$$

其中：R^4 是氢、羟基、取代或未取代氨基、芳基、杂芳基、羟基羰基或低级烷氧羰基；和 n 是 0—3 整数。

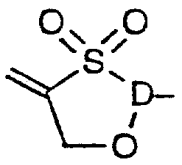
式 I 中典型的化合物包括是在式 I 中含硫的杂环用下式表示的那些化合物：



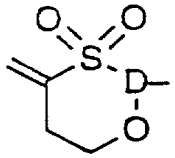
(a)



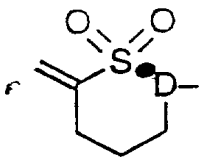
(b)



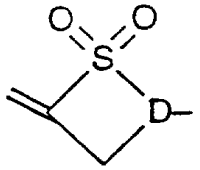
(c)



(d)



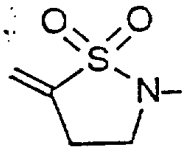
(e)



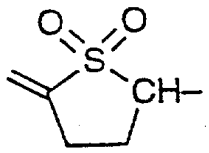
(f)

其中 D 是 =N—或、 =CH—。

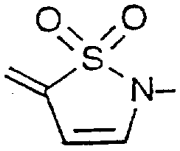
优选式 I 的化合物包括在式 I 中含硫杂环用下式表示的那些化合物。



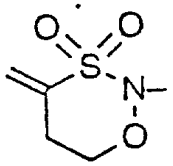
(a–1)



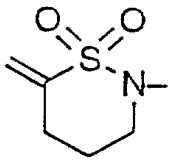
(a–2)



(b–1)



(d–1)



(e–1)

从上面式明显可以看出：化合物 1 可以立体结构 (E) —和 (Z) —类二者存在。类似地，这个说明书中所述的化合物 I 应该包括 (E) —和 (Z) —二者异构体，除非另有说明。

本发明目的，正如这里揭示和权利要求中保护的，下列术语定义如下。

术语“纸级烷基”是直链或支链 C_1—C_8 烷基，包括甲基、乙

基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、仲戊基、叔戊基、正已基、新已基、异已基、仲已基、叔已基、庚基和辛基。优选低级烷基是直链或支链 C_1—C_4 烷基，最优选低级烷基是甲基或乙基。

术语“低级烷氧基”是直链或支链 1—6 个碳原子烷氧基，包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、仲戊氧基、叔戊氧基、正已氧基、新已氧基、异已氧基、仲已氧基和叔已氧基。优选低级烷氧基是 C_1—C_3 烷氧基，最优选烷氧基是甲氧基。

术语“环烷基”是 3—7 个碳原子的环烷基，包括环丙基、环丁基、环戊基、环已基和环庚基。特别优选 C_3—C_5 环烷基。

术语“芳基”是取代或未取代的苯基或萘基。芳基可以从选自一个或二个以上卤素，低级烷氧基、低级烷基和硝基的取代基所取代。芳基的例子包括苯基、4—氯苯基、4—甲氧基苯基、4—硝基苯基，3，4—二氯苯基，3，4—二甲氧苯基，3，4—二硝基苯基、1—萘基和 2—萘基。

术语“芳基烷氧基”是用芳基取代上面所定义的烷氧基所形成的基团。芳基烷氧基包括苄氧基、4—氯苄氧基、4—甲氧基苄氧基、3，4—二氯苄氧基、3，4—二甲氧基苄氧基、4—硝基苄氧基、2—苯基乙氧基、2—（4—氯苯基）乙氧基、2—(4—甲氧基苯基)乙氧基，1—萘基甲氧基和 2—萘基甲氧基。最优选芳基烷氧基是苄氧基。

术语“杂芳基”是含 1—4 杂原子的环基。例子包括吡啶基，噻唑基，异噻唑基，噁唑基，异噁唑基，咪唑基，三唑基和四唑基。本发明目的优选的是吡啶基，噻唑基、噁唑基和咪唑基，

最优选的是吡啶基。

术语“杂芳基烷氧基”是杂芳基取代上面定义的烷氧基所生成的基团。例子包括 2—吡啶基甲氧基、3—吡啶基甲氧基、4—吡啶基甲氧基、2—咪唑基甲氧基、4—咪唑基甲氧基、2—噻唑基甲氧基和 4—噻唑基甲氧基。

“低级烷基羰基”的例子包括乙酰基，丙酰基、丁酰基、戊酰基、已酰基、庚酰基和辛酰基。

“芳基羰基”例子包括苯甲酰基、4—氯苯甲酰基、4—甲氧基苯甲酰基、4—硝基苯甲酰基、3，4—二氯苯甲酰基、3，4—二甲氧基苯甲酰基、3，4—二硝基苯甲酰基，1—萘酰基和 2—萘酰基。

术语“取代的或未取代的氨基甲酰基”是在氮原子用一个或多个选自低级烷基，低级烷氧基、羟基、环烷基、芳烷基、烷氧基烷基、烷基羰基、芳基羰基、环烷氧和芳烷氧基取代基作为取代基的氨基甲酰基。优选取代基是低级烷基，低级烷氧基和羟基。取代的氨基甲酰基的例子包括 N—甲基氨基甲酰基，N，N—二甲基氨基甲酰基、N—羟基氨基甲酰基、N—甲基—N—羟基氨基甲酰基、N—甲氧基氨基甲酰基、N—甲氧基—N—甲基氨基甲酰基，N—乙基氨基甲酰基、N，N—二乙基氨基甲酰基、N—乙基—N—羟基—氨基甲酰基、N—丙基氨基甲酰基、N，N—二丙基氨基甲酰基和 N—丙基—N—羟基氨基甲酰基。

术语“卤素”是氟、氯、溴和碘。

“低级烷氧羰基”的例子包括甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、异丙氧羰基、丁氧基羰基、异丁氧基羰基和叔一丁氧基羰基。

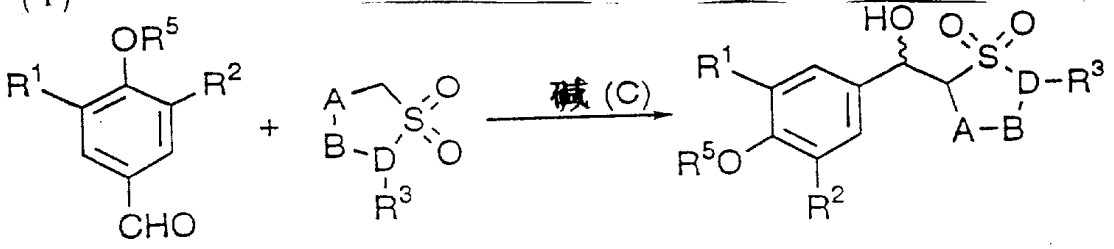
术语“取代氨基”是单或二取代氨基，取代基选自上面定

义的低级烷基和芳烷基。

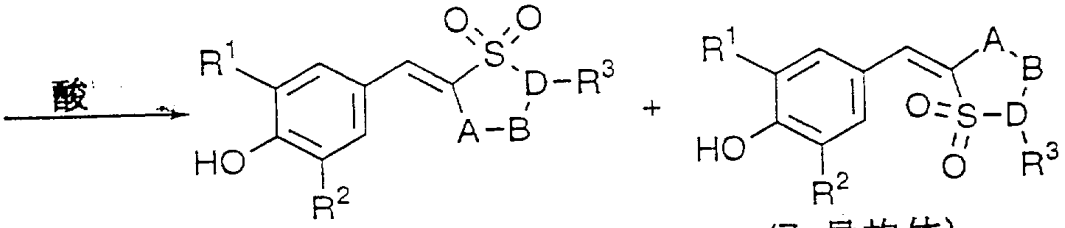
本发明化合物与下面试验实施例所述作为对照化合物使用的 E5110 和 1—对氯苯甲酰—5—甲氧—2—甲基吲哚醋酸（消炎痛）相比较，已经表明在体外抑制产生 PGE_2，LTB_4 和 IL—1 有良好活性。另外，在体内业已证明式 I 化合物抑制只有一点胃粘膜损伤的水肿，证明它们是良好的非类固醇抗炎剂。

本发明的亚苄基衍生物是新的，例如用下面 1—4 所述方法可以制备，然而，本发明决不限于这些制备方法而且，包括用任何另外已知方法制得所有的式 I 化合物。

(1)



6　　4　　7

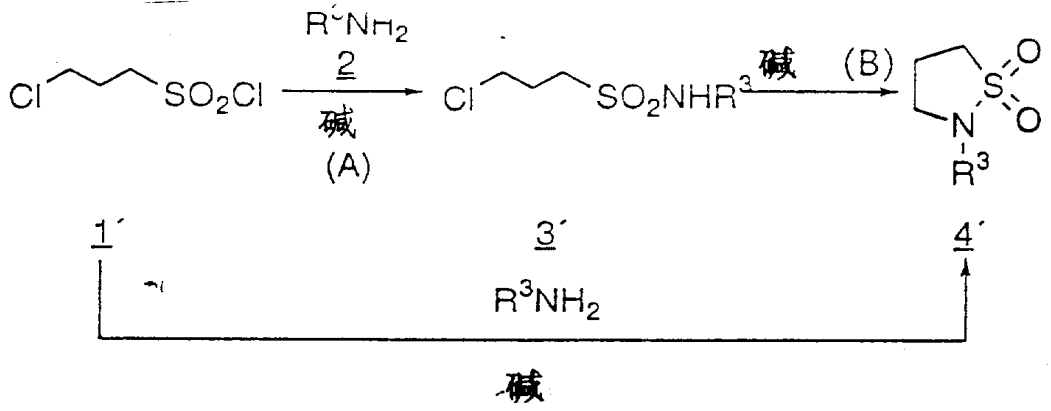


(E-异构体)　　(Z-异构体)

8　　9

其中，A、B、D、R^1、R^2 和 R^3 定义如上，R^5 是氢或羟基保护基。

例如，按照下面反应方案，可以制备起始原料之一，含硫化合物 4。



其中 R^3 定义如上。

3—氯丙基磺酰氯 1[1] 与胺 2 反应，得氨磺酰中间体 3[1]。

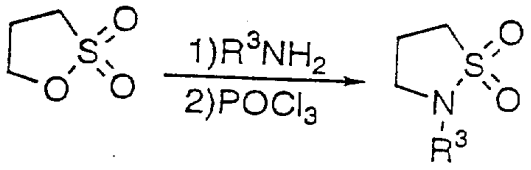
如果必要，反应在碱（A）存在下，在一种溶剂中进行，溶剂选自乙醚、氯仿、二氯甲烷、二氯甲烷、二氯乙烷、四氢呋喃、二甲氧基乙烷、二乙氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯 、乙酸乙酯、乙酸甲酯等，这些溶剂中也可以含水。胺（R^3NH_2）可以是氢氯化物。

必要情况下所用的碱（A）包括碱金属的碱，如氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠和碳酸氢钾等，及有机碱，如吡啶，4—N，N—二甲氨基吡啶（DMAP）、三乙胺、二异丁基乙胺、1，8—二氮杂双环［5，4，0］十一碳—7—烯（DBU），1，4—二氮杂双环［2，2，2］辛烷（DABCO）等。当用碱金属碱时，必要时优选加入相转移催化剂。优选相转移催化剂的例子是季铵盐，如 N—苄基三甲铵盐、四丁基铵盐等。

氨磺酰中间体 3' 转成含硫化合物 4' 的反应，可在碱（B）存在下，在选自上面所述的那些溶剂中进行。优选无水溶剂，如二甲亚砜、二甲基甲酰胺等。除了上面所述的那些化合物外，氢化钠和氢化锂可以作碱 B 用。

另外，含硫化合物 4' 可马上从化合物 1' 而不用分离磺酰胺中间体 3' 来制备。在这种情况下，将化合物 1' 与胺 2 在合适

溶剂在 2 当量碱存在下进行反应。该溶剂和碱可以选自上面列举的那些化合物外，特别优选用氢化钠作碱和二甲基甲酰胺作溶剂。



5'　　4'

另外，所要的含硫化合物 4' 也可从商业上可得到的 r—磺内酯 5' 得到。(见参考实施例)。即化合物 5' 与胺 (R^3NH_2) 反应，所得产品用脱水剂处理。进行反应可以不用溶剂，如果必要，反应也可以在上面所述的溶剂中进行。可用的脱水剂实例包括常用的那些化合物，如三氯氧化磷、亚硫酰氯、五氯化磷、五氧化二磷等，其中优选三氯氧化磷。

化合物 6 中的 R^5 的代表氢或羟基保护基，羟基保护基包括甲氧基甲基、甲氧基乙氧基甲基、三甲基甲硅烷基和叔一丁基二甲基甲硅烷基，优选，R^5 是羟基保护基，特别是甲氧基甲基。

在前面所得的化合物 6 和 4 之间的醛醇反应是在碱 (C) 存在下于合适溶剂中进行。碱 (C) 的例子包括有机锂盐，如正丁基锂，仲丁基锂、叔丁基锂、苯基锂、二异丙基氨化锂、二乙基氨化锂、六甲基二硅氮烷锂(lithium hexamethyldisilazane)等，碱金属碱，如氢化钠、叔丁醇钾等，特别优选二异丙基氨化锂或六甲基二硅氮烷锂。

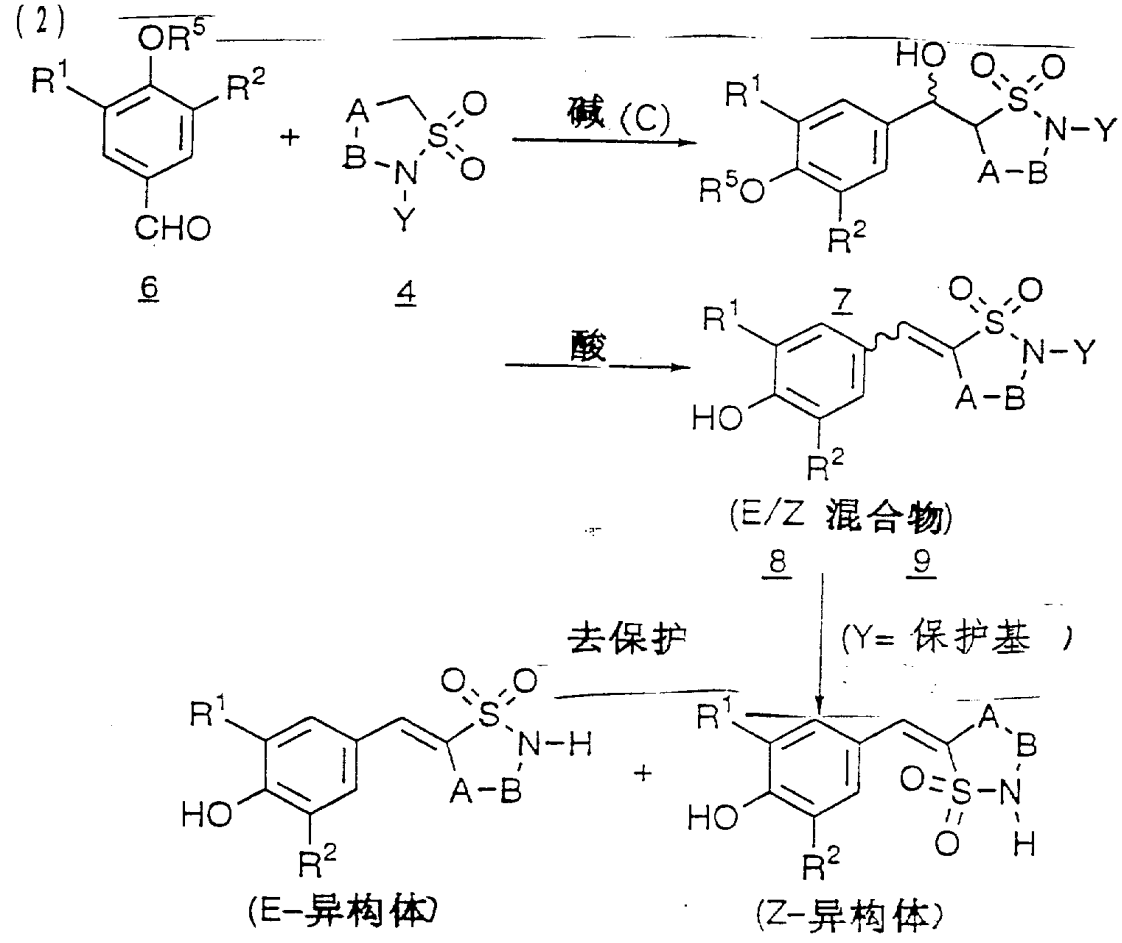
反应溶剂的例子包括醚溶剂，如二乙醚，四氢呋喃、二甲氧乙烷、二乙氧乙烷等、或烃类溶剂，如正已烷、环已烷等。如果需要，反应优选在作为锂金属配位体的试剂存在下进行，如四甲基

亚乙基胺、六甲基磷酰胺等。

进行反应的温度范围从－80℃到＋50℃，其中，优选低温范围。

在酸存在下，使醛醇加成化合物 7 转成化合物 8 和 9 的混合物。酸的例子包括有机酸，如三氟乙酸，对一甲苯磺酸、樟脑磺酸等，无机酸如硫酸、盐酸等。另外，常用的脱水剂，如亚硫酰氯、甲烷磺酰氯、氯化铝、三氯氧化磷、五氯化磷等可以用。优选地反应在加热下于芳烃如苯、甲苯、二甲苯等，卤代烃如氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷等，或醚溶剂，如四氢呋喃、二甲氧基乙烷、二乙氧基乙烷等存在下进行。

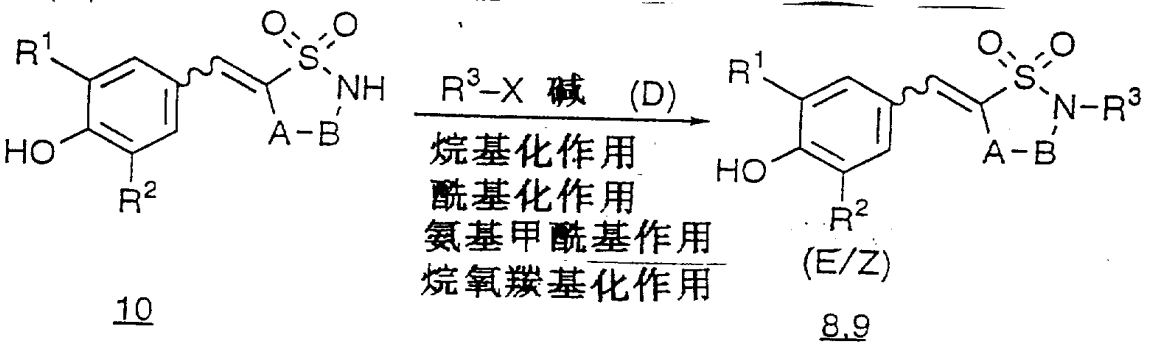
(2)



6　　4　　7　　8　　9　　10a　　10b

上面式中的碱（C）定义如上。Y 是 N—保护基团，如叔丁氧基羰基、苄氧基羰基、苄基、4—甲氧基苄基、3，4—二甲氧苄基、4—硝基苄基等。醛醇的反应条件类似于上面反应方案 1 所述的那些条件。在醛醇加成化合物 7 转成化合物 10a 和 10b 混合物中所用的脱水剂和去保护剂，包括对一甲苯磺酸和三氟乙酸、氯化铝、四氯化钛等。这些反应溶剂，温度等条件类似于反应方案 1 中所述的那些条件。（E）和（Z）异构体的混合物去保护，得式 I 化合物 10a 和 10b，其中：D 是 =N—和 R^3 是 H。

(3)



10　　8,9

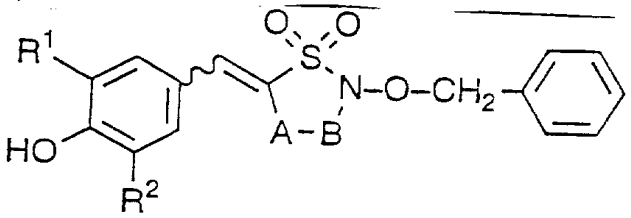
在这个反应中，所要的取代基 R^3 加到本发明式 1 化合物中，其中 D 是 =N—，R^3 是 H，得各种各样衍生物。当 R^3—X 是烷基化试剂时，所用的碱（D）包括碱金属碱，如氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾、氢氧化锂等，或有机碱，如吡啶、三乙胺、二异丙基乙胺等。烷基化作用优选用氢氧化钠或碳酸钾在合适季铵盐作相转移催化剂存在下反应。

在 R^3X 是酰化剂情况下，作为碱（D），优选用有机碱，如吡啶，4—二甲氨基吡啶、三乙胺、二异丙基乙胺等。

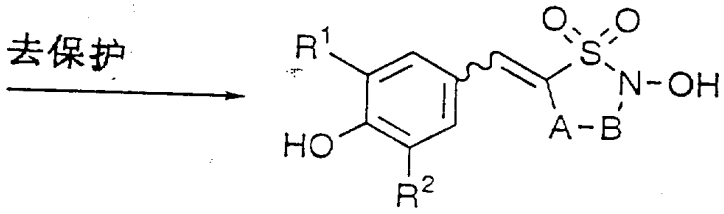
当 R^3X 是氨基甲酰化剂或烷氧基羰基化剂时，作为碱（D），优选使用有机锂碱，如正丁基锂、六甲基二硅氮烷锂、二异丙

基氨化锂。本发明不限于这些碱的使用，但上面所述的有机碱，如吡啶、三乙胺、二异丙基乙胺等，或碱金属碱也是有利的。

(4)



8,9



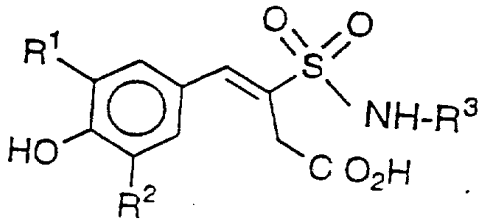
11a , 11b

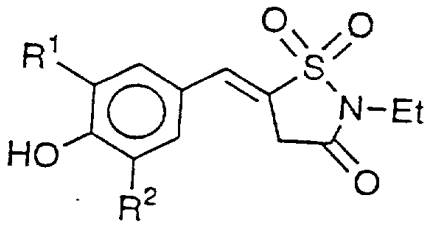
其中 D 是 $=N-$，R^3 是 OH 的式 I 化合物 11a 和 11b 是通过用去保护剂进行化合物 8 和 9 去一苄基化而得到的。去保护通过钯碳或氧化钯氢化，或通过用路易斯酸，如氯化铝、四氯化钛等，如果必要与茴香醚、2，6—二一叔丁基苯酚等来进行。

除了卤代烃，如二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷等外，硝基甲烷、苯、甲苯、二甲苯等也可以用作反应溶剂。

上面所列（1）、（2）、（3）和（4）的方法，通常用于本发明化合物 1 的制备，该方法在下面实施例 1—35 加以说明。

制备本发明化合物 1 也可用新的下式化合物与氯代碳酸乙酯在常规脱水剂，如三乙胺存在下反应开环得下式化合物 8。





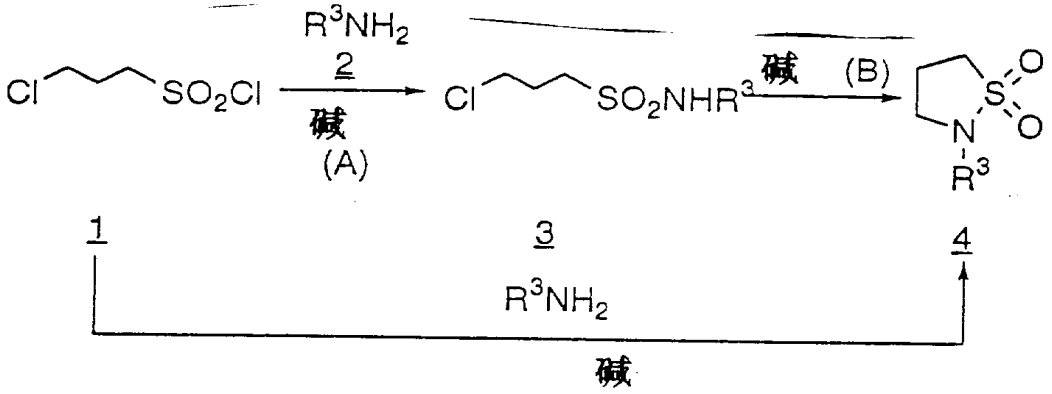
脱水剂的例子包括氯代甲酸乙酯，三乙胺、三氯氧化磷、亚硫酰氯、DCC（二环已基碳化二亚胺）等。通过选用合适起始化合物和反应条件，这个方法通常也用于本发明式I化合物的制备。

作抗炎剂的本发明式I化合物可以口服或肠胃外施药。在口服施药时，本发明化合物以常用制剂施药，固体形式，如片、粉、颗粒、胶囊等；溶液；油状悬浮剂；液体制剂，如糖浆、剂等。在肠胃外施药时，本发明化合物制成水溶液或油状悬浮剂注射或外用。在制剂制备中，常规赋形剂、粘接剂、润滑剂、水性溶剂、油溶剂、乳化剂、悬浮剂等可以用，而另外添加剂，如防腐剂，稳定剂等也可以包括在内。

虽然，本发明化合物合适日剂量取决于施药方式、年龄、病人体重和病的程度，治疗病的种类，在成年病人时，通常10—500mg之间，优选50—100mg口服剂量，而1—250mg，优选5—10mg肠胃外施用，分1—5次服用。

下面实施例进一步说明本发明，而不是对其的限制。

实施例中所用缩写字如下说明：LDA＝二异丙基氨化锂；MOM＝甲氧基甲基；P—TsOH＝对一甲苯磺酸；THF＝四氢呋喃；DMF＝N，N—二甲基甲酰胺；HMPA＝六甲基磷酰胺；LiHMDS＝六甲基二硅氮烷基锂；DBU＝1，8—二氮杂双环［5，4，0］十一碳—7—烯；和 DIBAL＝二异丁基铝氢化物。



制备 1（R^3＝Et）

N—乙基—1，2—异噻唑烷—1，1—二氧化物（4a）

在冰冷却下边搅拌将乙胺（70%水溶液，4.4g，68.3mmol）在 15 分钟内滴入到 3—氯丙基磺酰氯 1（6.1g，34.5mmol）的乙醚（25ml）溶液中。室温，把所得混合物搅拌 1 小时，真空浓缩。把苯（100ml）加到残留物中，真空蒸馏掉溶剂。把乙醚（150ml）加到残留物中，过滤除去不溶物质。真空蒸馏过滤物除去乙醚，得无色晶状（m，p＝30—32℃）的 6.96g（产量，约 100%）N—乙基—3—氯代丙基磺酰胺粗品（中间体 3a）。在冰冷却下，向这个中间体 3a（6.96g，34.5mmol）的 THF（50ml）的溶液中 15 分钟内搅拌着缓慢加入氢化钠（60%在油中，1.52g，38.0mmol），室温又搅拌反应混合物 30 分钟。

加乙醚（50ml）之后，过滤混合物以除去不溶物，真空蒸馏过滤液以除去溶剂，得浅黄色油状物 4.93g（96%）目的化合物 4a。

IR（$CHCl_3$）cm^{-1}：3018，2976，2868，1452，1306，1220，1179，1129，1015。

NMR（$CDCl_3$）δ：1.24（3H，t，J=7.4Hz，CH_3），2.28—2.42（2H，m，CH_2），3.10（2H，q，J=7.4Hz，CH_2），3.15（2H，t，J=7.6Hz，CH_2），3.22—3.29（2H，m，CH_2）。

制备 2（R^3=Me）

N—甲基—1，2—异噻唑烷—1，1—二氧化物（4b）

把 3—氯丙基磺酰氯 1（6.8g，94.9mmol）、甲胺盐酸化物（13.5g，200mmol）和碳酸钾（27.6g，200mmol）依次加到乙酸乙酯（500ml）中。加 N—苄基三甲基铵氯化物（约 200mg）之后，室温搅拌所得混合物 2 小时，于无水硫酸钠上干燥。通过少量硅胶过滤混合物，真空浓缩滤液，得浅黄色油状物 12g（74%）粗品 N—甲基—3—氯代丙基磺胺（中间体 3b）。

把 DBU(10.79ml, 72.12mmol)加到上面中间体 3b（11.79g，68.69mmol）的苯（300ml）溶液中，室温，搅拌所得混合物 24 小时，通过少量硅胶过滤，滤液经真空蒸馏除去溶剂，得无色固体（m.p=36—40℃）7.0g（75%）目的化合物 4b。

IR（$CHCl_3$）cm^{-1}：3016，1451，1307，1218，1187，1127。

NMR（$CDCl_3$）δ：2.27—2.42（2H，m，CH_2）2.69（3H，s，CH_3），3.11—3.20（2H，m，CH_2），3.22（2H，t，J=6.8Hz，CH_2）。

制备 3（R^3=$CH_2CH(CH_3)_2$）

N—异丁基—1，2—异噻唑烷—1，1—二氧化物（4C）

把 3—氯丙基磺酰氯 1（7.08g，40mmol），异丁胺（7.3g，100mmol）和碳酸氢钠（3.36g，40mmol）依次加到乙酸乙酯（200ml）和水（20ml）的混合物中。向混合物加 N—苄基三甲基铵氯化物（约 100mg）。室温搅拌所得混合物 3 小时，用类似于制备 2 所述的方法处理，得 8.19g（96%）无色结晶（m.p=68—69℃）的粗品 N—异丁基—3—氯丙基磺酰胺（中间体 3C）。

把 DBU（3.3ml，22mmol）加到所述中间体 3c（4.27g，20mmol）的苯（60ml）溶液中，用类似制备 2 所述的方法，处理反应混合物，得无色油状 3.37g（95%）目的化合物 4c。

IR（$CHCl_3$）cm^{-1}：3016，2956，1465，1304，1226，1131，1024。

NMR（$CDCl_3$）δ：0.95（6H，d，J=6.6Hz，$(CH_3)_2$），1.75—1.96（1H，m，CH_2），2.27—2.42（2H，m，CH_2），2.80（2H，d，J=7.4Hz，CH_2），3.10—3.19（2H，m，CH_2），3.24（2H，t，J=6.8Hz，CH_2）。

制备 4（R^3=环丙基）

N—环丙基—1，2—异噻唑烷—1，1—二氧化物（4d）

把 3—氯丙基磺酰氯 1（7.08g，40mmol），环丙胺（6.0g，105mmol）和碳酸氢钠（3.7g，44mmol）加到乙醚（200ml）和水（10ml）的混合物中。用类似制备 3 所述的方法，处理所得混合物，得 8.0g（约 100%）粗品 N—环丙基—3—氯丙基磺酰胺（中间体 3d），为晶状（m.p=48—49.5℃）。

在苯中（30ml），把上述中间体 3d（1.98g，10mmol）与 DBU（1.65ml，11mmol）反应，反应混合物用类似制备 2 的所述方法反应，得 1.40g（87%）浅黄色油状目的化合物 4d。

IR（$CHCl_3$）cm^{-1}：3016，1309，1221，1140，1026。

NMR ($CDCl_3$) δ：0.60—0.85 (4H，m，环丙基 1)，2.20—2.40 (3H，mCH_2＋CH)，3.15—3.25 (2H，m，CH_2)，3.32 (2H，t，J＝6.6Hz，CH_2)。

制备 5 (R^3＝－$CH_2CH_2CH_3$)

N—正丙基—1，2—异噻唑烷—1，1—二氧化物 (4e)

把 3—氯丙基磺酰氯 1 (7.08g，40mmol)，环丙胺 (5.90g，100mmol)、碳酸钾 (5.52g，40mmol) 和少量氯化 N—苄基三甲基铵 (约 100mg) 于乙醚 (200ml) 和水 (20ml) 的混合物中搅拌 3 小时。用类似制备 2 所述的方法处理反应混合物，得 8.0g (约 100%) 粗品 N—正丙基—3—氯丙基磺酰胺 (中间体 3e)，晶状 (m.p＝47.5—48℃)。

用类似制备 2 所述的方法，把上述中间体 3e (2.0g，10mmol) 于苯 (30ml) 中与 DBU (1.65ml，11mmol) 反应，得 1.41g (86%) 目的化合物 4e，从浅黄色到无色油状物。

IR ($CHCl_3$) cm^{-1}：3018，2962，2868，1304，1224，1130，1019。

NMR ($CDCl_3$) δ：0.96 (3H，t，J＝7Hz，CH_3)，1.52—1.72 (2H，m，CH_2)，2.28—2.42 (2H，m，CH_2)，2.94—3.04 (2H，m，CH_2)，3.10—3.20 (2H，m，CH_2)，3.25 (2H，t，J＝6.7Hz，CH_2)。

制备 6 (R^3＝OCH_3)

N—甲氧基—1，2—异噻唑烷—1，1—二氧化物 (4f)

用制备 5 所述的类似方法，把 3—氯丙基磺酰氯 1 (7.08g，40mmol)，O—甲基羟胺氢氯化物 (3.76g，40mmol) 和碳酸钾 (5.80g，42mmol) 进行反应，得 7.02 (94%) 粗品 N—甲氧基—3—氯丙基磺酰胺 (中间体 3f)，无色到浅黄色油状物。

用制备 1 所述的类似方法，把中间体 3f（6. 25g，33. 3mmol）与氢化钠（60%于油中，1. 47g，36. 7mmol）反应，得无色油状 3. 70g（73%）目的化合物 4f。

IR（$CHCl_3$）cm^{-1}：3022，1355，1249，1222，1165，1138，1035，1011。

NMR（$CDCl_3$）δ：2. 37—2. 50（2H，m，CH_2），3. 20—3. 14（2H，m，CH_2），3. 50（2H，t，J=7. 0Hz，CH_2），3. 81（2H，s，OCH_3）。

制备 7（$R^3=OCH_2C_6H_5$）

N—苄氧基—1，2—异噻唑烷—1，1—二氧化物（4g）

室温，把 3—氯丙基磺酰氯 1（30. 28g，0. 17mol），O—苄基羟胺氢氯化物（27. 3g，0. 17mol）、碳酸钾（50g，0. 36mol）和硫酸四丁铵（约 500mg），于乙醚和水（1：1）（100ml）混合物中互相进行反应 24 小时，用乙酸乙酯提取反应混合物。提取物经硅胶柱色谱纯化，从用乙酸乙酯/正已烷混合物（1：4）洗脱馏分得到 18. 4g（41%）浅黄色油状品 N—苄氧基—3—氯丙基磺酰胺（中间体 3g）

把氢化钠（60%于油中，2. 94g，73. 4mmol）加到上面中间体 3g（18. 4g，69. 9mmol）的 THF（150ml）溶液中，用制备 1 所述的类似方法进行反应。产品经硅胶柱色谱纯化。从用乙酸乙酯/正已烷（1：5）混合物洗脱馏分得到 10. 75g（68%）无色晶体的目的化合物 4g。m. p=52—54℃。

IR（$CHCl_3$）cm^{-1}：3022，2956，1453，1354，1165，1140，1081. 1000。

NMR（$CDCl_3$）δ：2. 30—2. 48（2H，m，CH_2），3. 04—3. 14（2H，m，CH_2），3. 45（2H，t，J=6. 9Hz，CH_2），5. 00（2H，

s，OCH_2），7.30—7.45（5H，m，C_6H_5）。

制备 8（R^3=4—甲氧基苄基）

N—（4—甲氧苄基）—1，2—异噻唑烷—1，1—二氧化物（4h）

用制备 3 所述的类似方法，在乙酸乙酯（400ml）和水（40ml）的混合物中，把 3—氯丙基磺酰氯 1（17.7g，0.1mol）、对—甲氧基苄胺（15.0g，0.11mol）和碳酸氢钠（8.4g，0.1mol）进行反应，得 19.1g（69%）无色结晶粗品 N—（4—甲氧基苄基）—3—氯丙基磺酰胺（中间体 3h）（m.p=78—80℃）。

在苯中（150ml），把上面中间体 3h（11.11g，40mmol）与 DBU（6.6ml，40mmol）反应。用制备 2 所述的类似方法处理所得混合物，得 8.89g（92%）晶状目的化合物 4h（m.p=48—51℃）。

IR（$CHCl_3$）cm^{-1}：3016，1612，1511，1304，1245，1136，1034。

NMR（$CDCl_3$）δ：2.20—2.38（2H，m，CH_2），3.09（2H，t，J=6.8Hz，CH_2），3.14—3.24（2H，m，CH_2），3.81（3H，s，OCH_3），4.12（2H，s，CH_2），6.84—6.94（2H，m，CH_2），7.22—7.32（4H，m，芳族—H）

制备 9（R^3=3，4—二甲氧基苄基）

N—（3，4—二甲氧基苄基）—1，2—异噻唑烷—1，1—二氧化物（4i）

用制备 2 所述的类似方法，处理 3—氯丙基磺酰氯 1（8.85g，50mmol）、3，4—二甲氧基苄胺（9.0ml，60mmol）和碳酸钾（4.13g，30mmol），得 14.5g（94%）粗品 N—（3，4—二甲氧基苄基）—3—氯丙基磺酰胺（中间体 3i）。用制备 1 所

述的类似方法处理中间体 3i，得目的化合物 4i（收率：69%）。

IR（$CHCl_3$）cm^{-1}：3018，1516，1307，1262，1225，1155，1138，1027。

NMR（$CDCl_3$）δ：2.22—2.38（2H，m，CH_2），3.11（2H，t，J=6.7Hz，CH_2），3.16—3.25（2H，m，CH_2），3.88（3H，s，OCH_3），3.89（3H，s，OCH_3），4.12（2H，s，CH_2），6.79—6.91（3H，m，芳族—H）。

制备 10（$R^3=C_6H_5$）

N—苯基—1，2—异噻唑烷—1，1—二氧化物（4j）

在—20到—30℃，把 3—氯丙基磺酰氯 1（1.456g，8.23-mmol）在约 5 分钟内滴入到苯胺（0.5ml，8.23mmol）的吡啶（5ml）溶液加完后，室温搅拌反应混合物 45 分钟。真空浓缩反应混合物，残留物经硅胶柱色谱。从用乙酸乙酯/正已烷（1：2）混合物洗脱馏分得黄色油状 1.683g（88%）N—苯基—3—氯丙基磺酰胺（中间体 3j），用制备 1 所述的类似方法处理得浅黄色固体化合物 4j（收率 57%）。

IR（$CHCl_3$）cm^{-1}：3020，1598，1495，1315，1139。

NMR（$CDCl_3$）δ：2.46—2.60（2H，m，CH_2），3.34—3.42（2H，m，CH_2），3.78（2H，t，J=6.6Hz，CH_2），7.10—7.40（5H，m，C_6H_5）。

制备 11（R^3=4—氯苯基）

N—（4—氯苯基）—1，2—异噻唑烷—1，1—二氧化物（4k）

按照制备 10 的类似方法，把 3—氯丙基磺酰氯与 4—氯苯胺于吡啶中反应，得 N—（4—氯苯基）—3—氯丙基磺酰胺（中间体 3k）（收率 93%）。用制备 2 所述的类似方法。用 DBU 处理

中间体 3k，得无色晶体目的化合物 4k（收率 68%）（m. p=110.5—111.5℃）。

IR ($CHCl_3$) cm^{-1}：3010，2960，1595，1493，1300，1267，1131。

NMR ($CDCl_3$) δ：2.47—2.61 (2H，m，CH_2)，3.35—3.43 (2H，m，CH_2)，3.76 (2H，t，J=6.4Hz，CH_2)，7.16—7.36 (4H，m，芳香—H)。

制备 12 (R^3=2—吡啶基)

N—（2—吡啶基）—1，2—异噻唑烷—1，1—二氧化物 (4l)

用制备 10 所述的类似方法，把 3—氯丙基磺酰氯与 2—氨基吡啶进行反应，得浅黄色固体 N—（2—吡啶基）—3—氯丙基磺酰胺（中间体 3l）（收率 54%）。在冰冷却下，把氢化钠（60%于油中，401mg，10mmol）加到这个中间体 3l（2.138g，9.11mmol）的 DMF（30ml）溶液中。在 85℃，搅拌所得混合物 30 分钟，真空蒸馏除去溶剂，残留物于硅胶柱进行色谱纯化。从经乙酸乙酯/正已烷（1:1）洗脱的馏份得 1.806g(100%) 黄色固体目的化合物 4l。

IR ($CHCl_3$) cm^{-1}：3022，1592，1473，1434，1139。

NMR ($CDCl_3$) δ：2.47—2.60 (2H，m，CH_2)，3.43 (2H，t，J=7.5Hz，CH_2)，4.05 (2H，t，J=6.6Hz，CH_2)，6.88—7.02 (1H，m，CH)，7.26—7.35 (1H，m，CH) 7.58—7.70 (1H，m，CH) 8.33 (1H，d，J=4.4Hz，CH)。

制备 13 (R^3=3—吡啶基)

N—（3—吡啶基）—1，2—异噻唑烷—1，1—二氧化物 (4m)

按照制备 10 的类似方法，把 3—氯丙基磺酰氯（17. 28g，41. 1mmol）与 3—氨基吡啶（4. 6g，49. 3mmol）在吡啶（15ml）中反应，得 4. 50g（46%）无色固体粗品 N—（3—吡啶基）—3—氯丙基磺酰胺（中间体 3m）。

用制备 12 所述的类似方法，在 DMF（5ml）中，用氢化钠（60%于油中，43. 5mg，1. 09mmol）处理中间体 3m（232mg，0. 988mmol），得 190mg（97%）无色固体目的化合物 4m。

IR（$CHCl_3$）cm^{-1}：3022，2960，1590，1484，1482，1319，1142。

NMR（$CDCl_3$）δ：2. 53—2. 67（2H，m，CH_2），3. 38—3. 45（2H，m，CH_2），3. 83（2H，t，J=6. 6Hz，CH_2），7. 28—7. 36（1H，m，CH），7. 73—7. 79（1H，m，CH），8. 41（1H，d，J=4. 6Hz，CH）8. 46（1H，d，J=2. 4Hz，CH）。

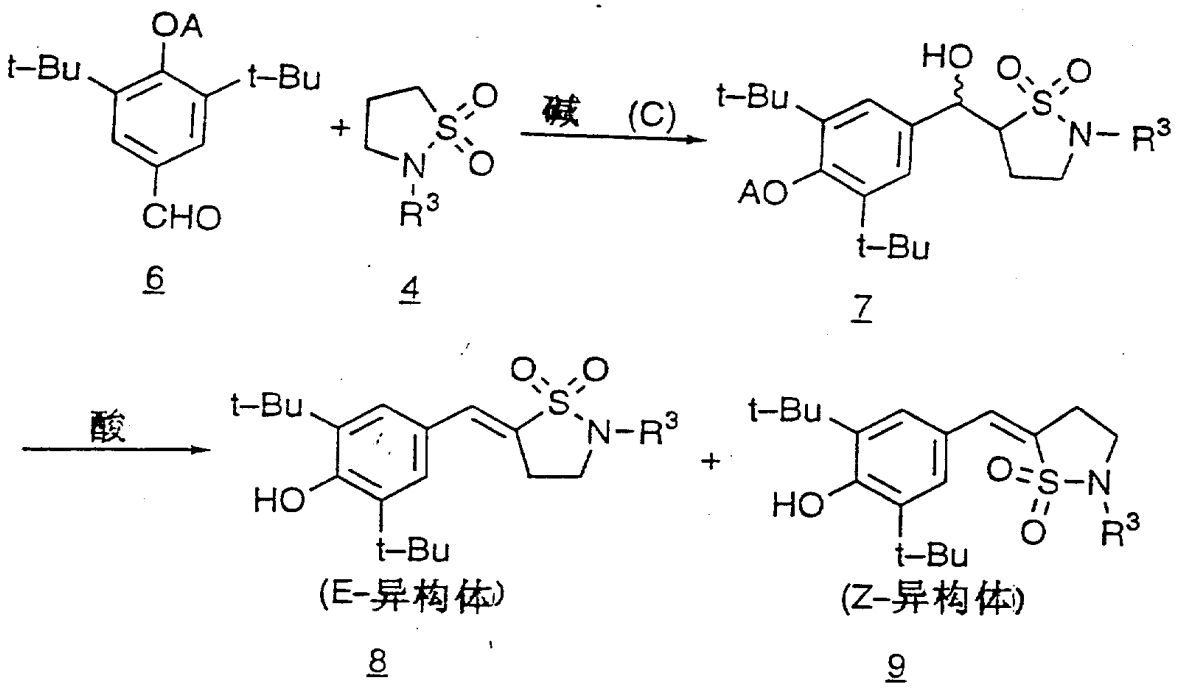
制备 14（R^3=4—吡啶基）

N—（4—吡啶基）—1，2—异噻唑烷—1，1—二氧化物（4n）

在冰冷却下，搅拌着把氢化钠（60%于油中 2. 17g，54. 3mmol）在约 5 分钟内慢慢加到 3—氯丙基磺酰氯 1（3ml，24. 7mmol）和 4—氨基吡啶（2. 32g，24. 7mmol）的 DMF（25ml）的溶液中。50℃，再搅拌又 30 分钟后，反应混合物经硅胶柱色谱。从用二氯甲烷/甲醇（10：1）混合物洗脱的馏份得 1. 294g（27%）黄色固体目的化合物 4n。

IR($CHCl_3$)cm^{-1}:3024,2956,1597,1504,1320,1143.

NMR($CDCl_3$)δ:2.53-2.67(2H,m,CH_2),3.43(2H,t,J=7.6Hz,CH_2),3.81(2H,t,J=6.6Hz,CH_2),7.08(2H,d,J=5.4Hz,CH),8.49(2H,d,J=5.4Hz,CH).



实施例 1 (R^3=Et)

(E) —2—乙基—5— (3, 5—二—叔—丁基—4—羟基) 亚苄基—1, 2—异噻唑烷—1, 1—二氧化物 (8a) 和它的 (Z) —异构体 (9a)。

搅拌着于 20 分钟内，把在冰水浴中的正—丁基锂的已烷 (1.6M, 69.5ml, 111mmol) 滴加到二异丙胺 (15.5ml, 110.6mmol) 中。加完之后，再搅 15 分钟，反应混合物冷到—78℃，接着加 THF (100ml)。搅拌下于 15 分钟内，把 N—乙基—1, 2—异噻唑烷—1, 1—二氧化物 4a (15g, 100.5mmol)、3, 5—二—叔—丁基—4—甲氧基甲氧基苯甲醛 6 (25g, 90.5mol) (和 HMPA (30ml) 的 THF (70ml) 溶液，滴入反应混合物中。在相同温度，反应混合物又搅拌 30 分钟，温热到室温，倾入冷的 2N—Hcl (100ml) 中，用乙酸乙酯 (2×250ml) 提取，乙酸乙酯相用稀碳酸氢钠水溶液 (300ml) 和饱和盐水 (300ml) 洗涤，于

无水硫酸钠上干燥，真空蒸馏除去溶剂。残留物经硅胶柱色谱纯化，用正乙烷/乙酸乙酯（4：1到1：1）洗脱，得21.3g（55%）醛醇加成化合物7a，呈无色固体。

把对一甲苯磺酸水合物（2.49g，13mmol）加到加成化合物7a（8.5g，19.9mmol）的甲苯（150ml）溶液中。所得混合物加热回流30分钟，倾入碳酸氢钠的稀水溶液中（150ml）中，用乙酸乙酯（150ml×2）提取。用水（150ml）和饱和盐水（150ml）洗有机相，于无水硫酸钠上干燥，真空蒸馏除去溶剂。残留物经硅胶柱色谱，从用正已烷/乙酸乙酯（3：1）洗脱的馏分依次得目的化合物9a（376mg，7%）和8a（2.59g，36%）

化合物8a：m. p=135—137℃

IR（KBr）cm^{-1}：3610，3440，2970，2880，1645，1597，1430，1290，1173，1151，1139。

NMR（$CDCl_3$）δ：1.29（2H，t，J=7.2Hz，CH_3），1.45（18H，s，2×Bu^t），3.07—3.19（4H，m，CH_2），3.28（2H，q，J=7.2Hz，CH_2），5.50（1H，s，OH），7.24—7.26（3H，m，2×芳族—H，CH）。

元素分析（$C_{20}H_{31}NO_3S$）

计算值：C，65.71；H，8.55；N，3.83；S，8.77

实测值：C，65.65；H，8.43；N，3.85；S，8.78。

化合物9a：m. p. =137—138℃。

IR（KBr）cm^{-1}：3560，2975，1637，1600，1431，1289，1275，1168，1150，1111。

NMR（$CDCl_3$）δ：1.26（3H，t，J=7.2Hz，CH_3），1.45（18H，s，2×Bu^t），3.00（2H，dt，J.2.0，6.0Hz，CH_2），3.15（2H，q，J=7.2Hz，CH_2），3.25（2H，t，J=6.0Hz，CH_2），

5.47 (1H, s, OH), 6.73 (1H, t, J=2.0Hz, CH), 7.52 (2H, s, 2×芳族—H)。

元素分析 ($C_{20}H_{31}NO_3S$)

计算值：C, 65.71; H, 8.55; N, 3.83; S, 8.77

实测值：C, 65.68; H, 8.43; N, 3.61; S, 8.66

实施例 2 ($R^3=CH_3$)

(E) —2—甲基—5— (3, 5—二—叔—丁基—4—羟基) 亚苄基—1, 2—异噻唑烷—1, 1—二氧化物 (8b) 和它 (Z) —异构体 (9b)。

用实施例 1 所述的类似方法，醛醇反应是用化合物 6 (3.34g, 12mmol) 和 N—甲基—1, 2—异噻唑烷—1, 1—二氧化物 4b (1.35g, 10mmol) 进行，得 1.65g (40%) 加成化合物 7b。把对一甲苯磺酸水合物 (160mg) 加到加成化合物 7b (1.60g, 3.87mmol) 的甲苯 (30ml) 溶液中，所得混合物加热回流 30 分钟。反应产品经硅胶柱色谱，从经正—已烷/乙酸乙酯 (3：7) 混合物洗脱的馏分，得到目的化合物 8b (580mg, 43%) 和 9b (200mg, 15%)。

化合物 8b: m. p=168—170℃。

IR ($CHCl_3$) cm^{-1}：3620, 2956, 1435, 1292, 1218, 1149。

NMR ($CDCl_3$) δ：1.45 (18H, s, 2×Bu^t), 2.76 (3H, s, NCH_3), 3.07—3.18 (2H, m, CH_2), 3.20—3.32 (2H, m, CH_2), 5.51 (1H, s, OH), 7.23—7.29 (3H, m, 2×芳族—H, CH)。

无素分析 ($C_{19}H_{29}NO_3S$)

计算值：C, 64.92; H, 8.32; N, 3.98; S, 9.12

实测值：C, 64.62; H, 8.31; N, 3.95; S, 9.14。

化合物 9b：m. p. =152—163℃。

IR ($CHCl_3$) cm^{-1}：3622，2956，1433，1293，1241，1160，1010。

NMR ($CDCl_3$) δ：1.45 (18H，s，2×Bu^t)，2.75 (3H，s，NCH_3)，2.95—3.05 (2H，m，CH_2)，3.16—3.26 (2H，m，CH_2)，5.49 (1H，s，OH)，6.75 (1H，t，J=2.2Hz，CH)，7.58 (2H，s，2×芳族—H)。

无素分析 ($C_{19}H_{29}NO_3S$)

计算值：C，64.92；H，8.32；N，3.98；S，9.12

实测值：C，64.61；H，8.29；N，3.95；S，9.07。

实施例 3 (R^3=$CH_2CH(CH_3)_2$)

(E) —2—异丁基—5— (3，5—二—叔—丁基—4—羟基) 亚苄基—1，2—异噻唑烷—1，1—二氧化物 (8c)

用实施例 1 所述的类似方法，醛醇反应是用化合物 6 (2.78g，19mmol) 和 N—异丁基—1，2—异噻唑烷—1，1—二氧化物 4c (1.95g，11mmol) 进行，得 3.67g (81%) 加成化合物 7c。

用实施例 1 的类似方法，用对一甲苯磺酸水合物 (360mg) 处理在甲苯 (50ml) 中的这个加成化合物 7c (3.60g，7.9mmol)。产品经硅胶柱色谱纯化，从用正已烷—乙酸乙酯 (1：3) 混合物洗脱的馏分得目的化合物 8c (1.30g，42%)。

m. p=167—170℃。

IR ($CHCl_3$) cm^{-1}：3620，2956，1646，1435，1289，1240，1148，1081。

NMR ($CDCl_3$) δ：0.97 (6H，d，J=6.4Hz，$(CH_3)_2$)，1.45 (18H，s，2×Bu^t)，1.81—2.02 (1H，m，CH)，2.87 (2H，d，J=7.4Hz，CH_2)，3.06—3.18 (2H，m，CH_2)，3.22—3.33

(2H，m，CH_2)，5. 50 (1H，s，OH)，7. 23—7. 27 (3H，m，2×芳族—H，CH)。

无素分析 ($C_{22}H_{35}NO_3S$)

计算值：C，67.14；H，8.96；N，3.56；S，8.15

实测值：C，66.85；H，8.99；N，3.58；S，8.11。

实施例 4 (R^3=环丙基)

(E) —2—环丙基—5— (3，5—二—叔—丁基—4—羟基)亚苄基—1，2—异噻唑烷—1，1—二氧化物 (8d)

按照实施例 1 所述的类似方法，醛醇反应是用化合物 6 (2.67g，9.6mmol) 和 N—环丙基—1，2—异噻唑烷—1，1—二氧化物 4d (1.29g，8.0mmol) 进行，得 3.09g (88%) 加成化合物 7d。加成化合物 7d (3.0g，7mmol) 的甲苯 (50ml) 与对—甲苯磺酸水合物 (300mg) 一起处理。用实施例 3 类似方法纯化反应产品，得到 1.03g (40%) 目的化合物 8d。

m. p=202—204℃。

IR ($CHCl_3$) cm^{-1}：3620，2956，1434，1297，1237，1145。

NMR ($CDCl_3$) δ：0.68—0.90 (4H，m，2×CH_2)，1.44 (18H，s2×Bu^t)，2.28—2.40 (1H，m，CH)，3.08 (2H，dt，J=2.6，6.7Hz，CH_2)，3.36 (2H，t，J=6.7Hz，CH_2)，5.51 (1H，s，OH)，7.20—7.25 (3H，m，2×芳族—H，CH)。

无素分析 ($C_{21}H_{31}NO_3S$)

计算值：C，66.81；H，8.28；N，3.71；S，8.49

实测值：C，66.67；H，8.29；N，3.71；S，8.38。

实施例 5 (R^3=$CH_2CH_2CH_3$)

(E) —2—正丙基—5— (3，5—二—叔—丁基—4—羟基)亚苄基—1，2—异噻唑烷—1，1—二氧化物 (8e) 和它的 (Z) —

异构体（9e）

按照实施例1的类似方法，醛醇反应是用化合物6（2.78g，10mmol）和N—正—丙基—1，2—异噻唑烷—1，1—二氧化物4e（1.35g，8.27mmol）进行，得1.5g（41%）加成化合物7e。用实施例1所述的类似方法，用对一甲苯磺酸水合物（400mg）处理加成化合物7e。反应产品经硅胶柱色谱，从用正已烷—乙酸乙酯（1：4）洗脱的馏分得目的化合物8e（810mg，26%）和9e（120mg，3.8%）。

化合物8e：m.p=181—183℃。

IR（$CHCl_3$）cm^{-1}：3616，2954，1435，1298，1146。

NMR（$CDCl_3$）δ：0.98（3H，t，J=7.4Hz，CH_3），1.45（18H，s2×Bu^t），1.57—1.78（2H，m，CH_2），2.98—3.20（4H，m，2×CH_2），3.22—3.34（2H，m，CH_2），5.50（1H，s，OH），7.23—7.27（3H，m，2×芳族—H，CH）。

元素分析（$C_{21}H_{33}NO_3S$）

计算值：C，66.45；H，8.76；N，3.69；S，8.45

实测值：C，66.25；H，8.74；N，3.70；S，8.33。

化合物9e：m.p=123—124.5℃。

IR（$CHCl_3$）cm^{-1}：3622，2958，1433，1289，1164。

NMR（$CDCl_3$）δ：0.96（3H，t，J=7.4Hz，CH_3），1.45（18H，s2×Bu^t），1.55—1.72（2H，m，CH_2），2.95—3.08（4H，m，2×CH_2），3.20—3.29（2H，m，CH_2），5.47（1H，s，OH），6.74（1H，t，J=2.1Hz，CH），7.57（2H，s，2×芳族—H）。

实施例6（R^3=OCH_3）

（E）—2—甲氧基—5—（3，5—二—叔—丁基—4—羟基）

亚苄基—1，2—异噻唑烷—1，1—二氧化物 〔8f〕和它的（Z）—异构体（9f）

按照实施例1所述的类似方法，醛醇反应是用化合物6（5.56g，20mmol）和N—甲氧基—1，2— 异噻唑烷—1，1—二氧化物4f（3.32g，22mmol）进行，得6.89g（80%）加成化合物7f。用实施例1所述的类似方法，用对一甲苯磺酸水合物（1g）处理在甲苯（100ml）加成化合物7f（6.89g，16mmol）。反应产品经硅胶柱色谱纯化，从用正—已烷—乙酸乙酯（6：1）洗脱的馏分得目的化合物8f（2.40g，41%）和9f（500mg，8.5%）。

化合物8f：m. p=166—168℃。

IR（$CHCl_3$）cm^{-1}：3616，2952，1639，1436，1340，1240，1158，1002。

NMR（$CDCl_3$）δ：1.45（18H，s2×Bu^t），3.11（2H，dt，J=2.8，7.0Hz，CH_2），3.66（2H，t，J=7Hz，CH_2），3.81（3H，s，OCH_3），5.55（1H，s，OH），7.25—7.35（3H，m，2×芳族—H，CH）。

无素分析（$C_{19}H_{29}NO_4S$）

计算值：C，62.10；H，7.95；N，3.81；S，8.72

实测值：C，61.90；H，7.88；N，3.91；S，8.67。

化合物9f：m. p=173—176℃。

IR（$CHCl_3$）cm^{-1}：3616，2950，1431，1341，1240，1155，1010。

NMR（$CDCl_3$）δ：1.45（18H，s2×Bu^t），3.12（2H，dt，J=2.2，6.8Hz，CH_2），3.61（2H，t，J=6.8Hz，CH_2），3.61（3H，s，OCH_3），5.49（1H，s，OH），7.01（1H，t，J=2.2Hz，CH_2），7.49（2H，s，2×芳族—H）。

无素分析（$C_{19}H_{29}NO_4S\times0.4H_2O$）

计算值：C，60.90；H，8.02；N，3.74；S，8.56

实测值：C，61.08；H，7.76；N，3.75；S，8.61。

实施例 7（$R^3=OCH_2C_6H_5$）

（E）—2—苄氧基—5—（3，5—二—叔—丁基—4—羟基）亚苄基—1，2—异噻唑烷—1，1—二氧化物（8g）

按照实施例 1 所述的类似方法，醛醇反应是用化合物 6（15g，54mmol）和 N—苄氧基—1，2—异噻唑烷—1，1—二氧化物 4g（10.23g，45mmol）进行，得 15.51g（68%）加成化合物 7g。用实施例 1 所述的类似方法，用对—甲苯磺酸水合物（1g）处理加成化合物 7g（10.21g，20.2mmol）的甲苯（150ml），用少量硅胶过滤反应产品，真空浓缩滤液，得 5.32g（59%）目的化合物 8g（m.p=134—135℃）。

IR（$CHCl_3$）cm^{-1}：3620，2956，1639，1436，1339，1241，1159。

NMR（$CDCl_3$）δ：1.44（18H，s2×Bu^t），3.09（2H，dt，J=2.6，6.8Hz，CH_2），3.58（2H，t，J=6.8Hz，CH_2），5.02（2H，s，OCH_2），5.53（1H，s，OH），7.25—7.45（8H，m，7×芳族—H，CH）。

无素分析（$C_{25}H_{33}NO_4S$）

计算值：C，67.69；H，7.50；N，3.16；S，7.23

实测值：C，67.52；H，7.59；N，3.18；S，7.16。

实施例 8（R^3=4—甲氧基苄基）

（E）—2—（4—甲氧基苄基）-5—（3，5—二—叔—丁基—4—羟基）亚苄基—1，2—异噻唑烷—1，1—二氧化物（8h）和它的（Z）—异构体（9h）

按照实施例 1 所述的类似方法，醛醇反应是用化合物 6（9g，32mmol）和 N—（4—甲氧基苄基）—1，2—异噻唑烷—1，1—二氧化物 4h（7. 24g，30mmol）进行，得 13. 61g（84%）加成化合物 7h。用实施例 1 所述的类似方法，用对一甲苯磺酸水合物（1. 3g）处理在甲苯（150ml）中加成化合物 7h（12. 6g，24. 2mmol），得到 8. 83g 目的化合物 8h 和 9h 的混合物。

实施例 9（R^3=3，4-二甲氧基苄基）

（E）—2—（3，4—二甲氧基苄基）—5—（3，5—二—叔—丁基—4—羟基）亚苄基—1，2—异噻唑烷—1，1—二氧化物（8i）和它的（Z）—异构体（9i）

按照实施例 1 所述的类似方法，醛醇反应是用化合物 6（5. 6g，20mmol）和 N—（3，4—二甲氧基苄基）—1，2—异噻唑烷—1，1—二氧化物 4i（5. 85g，21. 6mmol）进行，得 9. 25g（78%）加成化合物 7i。用实施例 1 所述的类似方法，把加成化合物 7i（4g，7. 3mmol）经脱水和去保护，得目的化合物 8i 和 9i 的混合物（2. 5g）。

实施例 10（R^3=C_6H_5）

（E）—2—苯基—5—（3，5—二—叔—丁基—4—羟基）亚苄基—1，2—异噻唑烷—1，1—二氧化物（8j）和其（Z）—异构体（9j）

按照实施例 1 所述的类似方法，醛醇反应是用化合物 6（2. 47g，8. 88mmol）和 N—苯基—1，2—异噻唑烷—1，1—二氧化物 4j（2. 19g，11. 10mmol）进行，得 3. 184g（75%）加成化合物 7j。，用对一甲苯磺酸水合物（750mg）处理在甲苯（100ml）中的加成化合物 7j（3. 184g，6. 69mmol），得目的化合物 8j（667mg，24%）和 9j（110mg，4%）

化合物 8j：m. p=195—196℃。

IR ($CHCl_3$) cm^{-1}：3560，3520，1960，1636，1593，1492，1430，1295，1268，1105，1092。

NMR ($CDCl_3$) δ：1. 47 (18H，s2×Bu^t)，3. 31 (2H，dt，J=2. 6，6. 6Hz，CH_2)，3. 80 (2H，t，J=6. 6Hz，CH_2)，5. 54 (1H，s，OH) 7. 17—7. 26 (2H，m，芳族—H，CH) 7. 29 (2H，s，2×芳族—H)，7. 38—7. 42 (4H，m，4×芳族—H)。

无素分析 ($C_{24}H_{31}NO_3S\times0.1H_2O$)

计算值：C，69. 39；H，7. 61；N，3. 37；S，7. 72

实测值：C，69. 27；H，7. 60；N，3. 39；S，7. 61。

化合物 9j：m. p=172—174℃。

IR (KBr) cm^{-1}：3540，2960，1629，1598，1503，1435，1305，1255，1140，1118。

NMR ($CDCl_3$) δ：1. 44 (18H，s2×Bu^t)，3. 17 (2H，dt，J=2. 6，6. 2Hz，CH_2)，3. 77 (2H，t，J=6. 2Hz，CH_2)，5. 49 (1H，s，OH)，6. 84 (1H，t，J=2. 0Hz，CH)，7. 18—7. 40 (5H，m，5×芳族—H) 7. 59 (2H，s，2×芳族—H)。

无素分析 ($C_{24}H_{31}NO_3S\times0.1H_2O$)

计算值：C，69. 39；H，7. 61；N，3. 37；S，7. 72

实测值：C，69. 28；H，7. 56；N，3. 39；S，7. 69。

实施例 11 (R^3=4—氯苯基)

(E) —2— (4—氯苯基) —5— (3，5—二—叔—丁基—4—羟基) 亚苄基—1，2—异噻唑烷—1，1—二氧化物 (8k) 和其 (Z) —异构体 (9k)

按照实施例 1 所述的类似方法，醛醇反应是用化合物 6 (2. 25g，8. 09mmol)，和 N— (4—氯苯基) —1，2—异噻唑烷

—1，1—二氧化物 4k（2.34g，10.1mmol）进行，得 2.54g（62%）加成化合物 7k。用对一甲苯磺酸水合物（250mg）处理在甲苯（70ml）中的加成化合物 7k（2.53g，4.96mmol），得目的化合物 8k（859mg，39%）和 9K（263mg，12%）。

化合物 8k: m.p. = 245-246°C.

IR(KBr)cm^{-1}:3560,2960,1644,1592,1491,1430,1280,1105,1090.

NMR($CDCl_3$)δ:1.46(18H,s,2×Bu^t),3.30(2H,dt,J=2.6,6.6Hz,CH_2),3.76(2H,t,J=6.6Hz,CH_2),5.55(1H,s,OH),7.28(2H,s,2×芳族 -H),7.26-7.40(5H,m,4×芳族 -H,CH).

元素分析 ($C_{24}H_{30}NO_3SCl$)

计算值:C,64.34;H,6.75;N,3.13;S,7.16;Cl,7.91

实测值:C,64.59;H,6.78;N,3.28;S,7.17;Cl,7.87.

化合物 9k: m.p. = 207-209°C.

IR(KBr)cm^{-1}:3540,2955,1635,1595,1494,1432,1300,1270,1130.

NMR($CDCl_3$)δ:1.44(18H,s,2×Bu^t),3.17(2H,dt,J=2.0,6.4Hz,CH_2),3.73(2H,t,J=6.4Hz,CH_2),5.51(1H,s,OH),6.86(1H,t,J=2.0Hz,CH),7.34(4H,s,4 芳族 -H),7.57(2H,s,2 芳族 -H).

元素分析 ($C_{24}H_{30}NO_3SCl$)

计算值:C,64.34;H,6.75;N,3.13;S,7.16;Cl,7.91

实测值:C,64.14;H,6.80;N,3.23;S,7.06,Cl,7.95.

实施例 12（R^3=2—吡啶基）

（E）—2—（2—吡啶基）—5—（3，5—二—叔—丁基—4—羟基）亚苄基—1，2—异噻唑烷—1，1—二氧化物（81）和其（Z）—异构体（91）

按照实施例 1 所述的类似方法，醛醇反应是用化合物 6

(208mg，0.75mmol)，和 N—（2—吡啶基）—1，2—异噻唑烷—1，1—二氧化物 41（149g，0.75mmol）进行，得 233mg（65%）加成化合物 71。用对一甲苯磺酸水合物（60mg）处理在甲苯（5ml）中的加成化合物 71（231mg，0.485mmol），得目的化合物 81（96mg，48%）和 91（19mg，9%）。

化合物 81: m.p. = 177-179°C.

IR(KBr)cm^{-1}:3570,2960,1646,1600,1587,1472,1431,1300,1105,1085.

NMR($CDCl_3$)δ:1.47(18H,s,2×Bu^t),3.31(2H,dt,J=2.4,6.8Hz,CH_2),4.08(2H,t,J=6.8Hz,CH_2),5.55(1H,s,OH),6.99-7.05(1H,m,CH),7.28(2H,s,2×芳族-H),7.38(1H,t,J=2.4Hz,Py-H),7.55-7.74(2H,m, 2×Py-H),8.33-8.36(1H,m,Py-H).

元素分析 ($C_{23}H_{30}N_2O_3S$)

计算值:C,66.63;H,7.29;N,6.76;S,7.73

实测值:C,66.31;H,7.30;N,6.72;S,7.66.

化合物 91: m.p. = 198-199°C.

IR(KBr)cm^{-1}:3550,2960,1626,1594,1570,1470,1429,1312,1302,1272,1140,1115.

NMR($CDCl_3$)δ:1.46(18H,s,2×Bu^t),3.16(2H,dt,J=2.0,6.6Hz,CH_2),4.06(2H,t,J=6.6Hz,CH_2),5.51(1H,s,OH),6.87(1H,t,J=2.0Hz,CH),6.96-7.04(1H,m,Py-H),7.58(2H,s,2×芳族-H),7.54-7.73(2H,m,2×Py-H),8.32-8.37(1H,m,Py-H).

元素分析 ($C_{23}H_{30}N_2O_3S$)

计算值:C,66.63;H,7.29;N,6.76;S,7.73

实测值:C,66.40;H,7.23;N,6.71;S,7.53.

实施例 13（R^3=3—吡啶基）

（E）—2—（3—吡啶基）—5—（3，5—二—叔—丁基—4—羟基）亚苄基—1，2—异噻唑烷—1，1—二氧化物（8m）

按照实施例 1 所述的类似方法，醛醇反应是用化合物 6

(1.474g，5.30mmol)，和 N—（3—吡啶基）—1，2—异噻唑烷—1，1—二氧化物 4m（1.051g，5.30mmol）进行，得 1.522g（60%）加成化合物 7m。用对一甲苯磺酸水合物（400mg）处理在甲苯（40ml）中的加成化合物 7m（1.522g，3.19mmol），得 358mg（27%）目的化合物 8m。

M.p. = 207-209°C.

IR(KBr)cm^{-1}:3625,3040,2960,1640,1590,1480,1431,1305,1152.

NMR($CDCl_3$)δ:1.47(18H,s,2×Bu^t),3.36(2H,dt,J=2.4,6.4Hz,CH_2),3.84(2H,t,J=6.4Hz,CH_2),5.59(1H,s,OH),7.29(2H,s,2×芳族 -H),7.29-7.40(2H,m,CH,Py-H),7.84-7.93(1H,m,Py-H),8.37-8.64(2H,m,2×Py-H).

Eleme元素分析alysis($C_{23}H_{30}N_2O_3S$)

计算值:C,66.63;H,7.29;N,6.76;S,7.73

实测值:C,66.31;H,7.27;N,6.69;S,7.47.

实施例 14（R^3=4—吡啶基）

（E）—2—（4—吡啶基）—5—（3，5—二—叔—丁基—4—羟基）亚苄基—1，2—异噻唑烷—1，1—二氧化物（8n）

按照实施例 1 所述的类似方法，醛醇反应是用化合物 6（2.59g，9.36mmol）和 N—（4—吡啶基）—1，2—异噻唑烷—1，1—二氧化物 4n（2.05g，10.4mmol）进行，得 2.721g（61%）加成化合物 7n。用对一甲苯磺酸水合物（433mg）处理在甲苯（80ml）中的加成化合物 7n（1.65g，3.46mmol），得 658mg（46%）目的化合物 8n。

M.p. = 213-214.5°C.

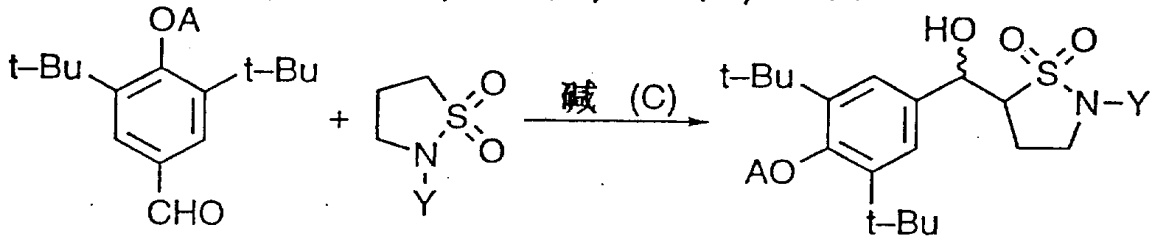
IR(KBr)cm^{-1}:3400,2955,1643,1591,1502,1437,1316,1153.

NMR($CDCl_3$)δ:1.47(18H,s,2×Bu^t),3.37(2H,dt,J=2.2,6.8Hz,CH_2),3.82(2H,t,J=6.8Hz,CH_2),5.61(1H,s,OH),7.21-7.25(4H,m,2×芳族 -H,2×Py-H),7.42(1H,t,J=2.2Hz,CH),8.50-8.58(2H,m,2×Py-H).

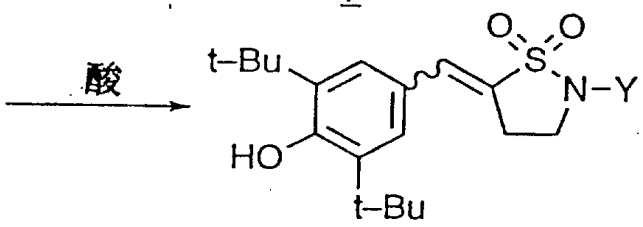
元素分析 ($C_{23}H_{30}N_2O_3S$)

计算值:C,66.63;H,7.29;N,6.76;S,7.73

实测值:C,66.46;H,7.18;N;6.66;S,7.49.

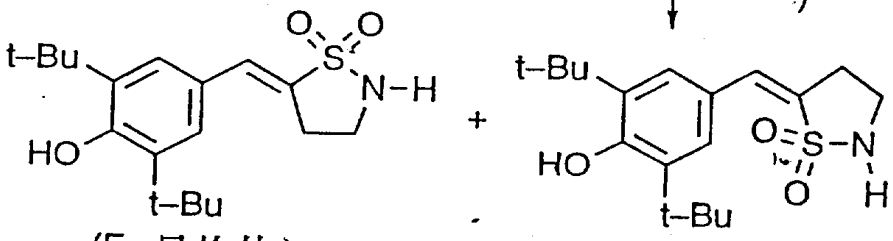


6 4 7



(E/Z 混合物)

去保护ion (Y=Der去保护基)



(E-异构体) (Z-I异构体)

10a 10b

实施例 15 (R^3=H) (Y=$CO_2C(CH_3)_3$)

(E) —5— (3, 5—二—叔—丁基—4—羟基) 亚苄基—1, 2—异噻唑烷—1, 1—二氧化物 (10a)

按照实施例 1 所述的类似方法，醛醇反应是用化合物 6 和 N—（叔 —丁氧基羰基）—1，2—异噻唑烷—1，1—二氧化物 40 进行的，而 N—（叔—丁氧基羰基）—1，2—异噻唑烷—1，1—二氧化物是按照反应方案 1 的方法，从起始原料 3—氯丙基磺酰氯和碳酸叔丁酯制得，得粗加成化合物 70。把对一甲苯磺酸水合物加到在甲苯中的粗加成化合物 70 的溶液中，所得混合物加热回流 45 分钟，然后经硅胶柱色谱，从用正已烷/乙酸乙酯（2：1）混合物洗脱的馏份中，得目的化合物 10a（收率 8.5%）。

M.p. = 233-234°C.

IR($CHCl_3$)cm^{-1}:3618,2952,1435,1366,1311,1240,1155,1070.

NMR($CDCl_3$)δ:1.45(18H,s,2×Bu^t),3.18(2H,dt,J=2.6,6.8Hz,CH_2),3.42-3.60(2H,m,CH_2),4.05-4.25(1H,宽 ,NH),5.52(1H,s,OH),7.22-7.27(3H m,2×芳族 -H,CH).

Eleme元素分析 ($C_{18}H_{27}NO_3S\times0.35H_2O$)

计算值:C,62.89;H,8.12;N,4.07;S,9.38

实测值:C,63.10;H,7.90;N,4.17;S,9.11.

实施例 16（R^3=H）（Y=4—甲氧基苄基）（Z）—5—（3，5—二叔丁基—4—羟基）亚苄基—1，2—异噻唑烷—1，1—二氧化物（10b）

向按照实施例 8 所述的相似方法获得的醛醇反应的加成化合物 7h（13.16g，25.3mmol）的甲苯（150ml）溶液中加入对甲苯磺酸水合物（1.3g）。将所得的混合物加热回流 30 分钟并通过少量硅胶过滤。 滤液蒸馏以除去溶剂得到粗品（E）和（Z）—2—（4—甲氧苄基）—5—（3，5—二叔丁基—4—羟基）亚苄基—1，2—异噻唑烷—1，1—二氧化物 8h 和 9h 的混合

物（8.83g）。向混合物的二氯甲烷（150ml）溶液中加入四氯化钛（4.1ml）。将所得混合物在0℃下搅拌30分钟然后在硅胶上进行柱色谱。从用正已烷/乙酸乙酯（1：1）洗脱到的组分中得到化合物10a（3.35g，41%）和10b（120mg，1.5%）。化合物10a的理化数据与实施例15中得到的真正样品的相符。

化合物10b=m.p. 161—164℃

IR($CHCl_3$)cm^{-1}:3620,2954,1432,1371,1312,1241,1157.

NMR($CDCl_3$)δ:1.45(18H,s,2×Bu^t),3.11(2H,dt,J=2.1,6.7Hz,CH_2),3.39-3.51(2H,m,CH_2),4.26-4.40(1H,宽 ,NH),5.49(1H,s,OH),6.80(1H,t,J=2.1Hz,CH),7.55(2H,s,2×芳族 -H).

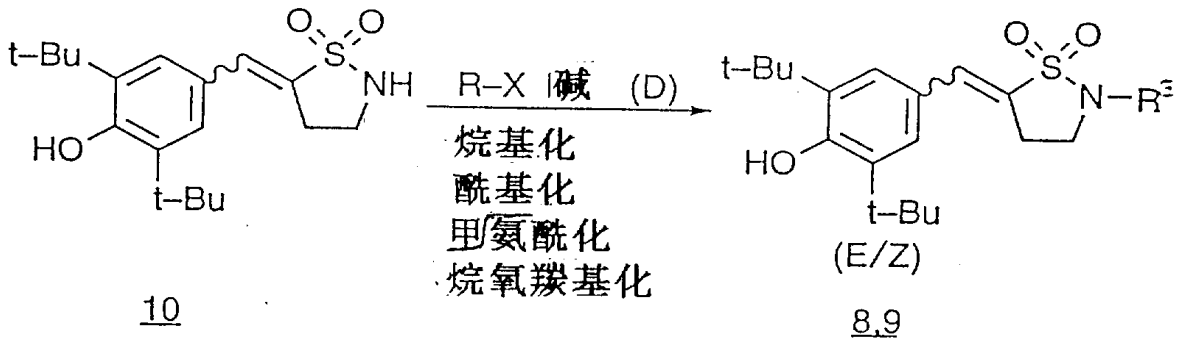
元素分析 ($C_{18}H_{27}NO_3S$)

计算值:C,63.72;H,8.08;N,4.13;S,9.45

实测值:C,63.64;H,8.14;N,4.06;S,9.36.

实施例17（R^3=H）（Y=3，4—二甲氧苄基）

向实施例9得到的醛醇反应的加成化合物7i（4.0g，7.3mmol）的二甲苯（50ml）溶液中加入等摩尔量的2，6—二叔丁基苯酚，茴香醚和对甲苯磺酸水合物。将所得混合物加热回流45分钟在硅胶上进行柱色谱得到化合物10a（580mg，24%）和10b（85mg，3.5%）。化合物10a和10b的理化数据分别与实施例15和16中得到的真正样品的相符。



10　　8,9

实施例 18 ($R^3=CH_2CO_2C_2H_5$)

(E) —2—乙氧羰基甲基—5— (3, 5—二叔丁基—4—羟基) 亚苄基—1, 2—异噻唑烷—1, 1—二氧化物 (8p)

将 (E) —5— (3, 5—二叔丁基—4—羟基) 亚苄基—1, 2—异噻唑烷—1, 1—二氧化物 10a (500mg, 1. 48mmol), 碘乙酸乙酯 (240μl, 2mmol), 2N 氢氧化钠水溶液 (1. 5ml, 3mmol) 和少量 N—苄基三甲基氯化铵依次加入氯仿 (20ml) 和水 (10ml) 的混合物中。将所得混合物在室温下搅拌 24 小时, 然后按常规方式处理。将产物在硅胶上用柱色谱法纯化得到 300mg (49%) 目的化合物 8p。

IR($CHCl_3$)cm^{-1}:3620,2956,1747,1435,1298,1229,1160.

NMR($CDCl_3$)δ:1.29(3H,t,J=7.2Hz,CH_3),1.45(18H,s,2×Bu^t),3.19(2H,dt,J=2.6,6.6Hz,CH_2),3.51(2H,t,J=6.6Hz,CH_2),3.87(2H,s,CH_2CO),4.23(2H,q,J=7.2Hz,CH_2),5.52(1H,s,OH),7.22-7.30(3H,m,2×芳族 -H,CH).

实施例 19 ($R^3=CH_2COOH$)

(E) —2—羧甲基—5— (3, 5—二叔丁基—4—羟基) 亚苄

基—1，2—异噻唑烷—1，1—二氧化物（8q）

将按实施例18所述相似方法得到的化合物8q（610mg，1.44mmol）和2N—氢氧化钠水溶液（1.5ml）加到THF（10ml）和甲醇（4ml）混合物中。将所得混合物在0℃搅拌30分钟。加入乙酸乙酯（50ml）后，将反应混合物用1N盐酸水溶液（20ml）和饱和盐水（20ml）洗涤，用无水硫酸钠干燥并真空蒸馏除去溶剂得到445mg（78%）目的化合物8q（m. p. =175—178℃）。

IR($CHCl_3$)cm^{-1}:3620,2954,1735,1435,1297,1240,1149.

NMR($CDCl_3$)δ:1.45(18H,s,2×Bu^t),3.20(2H,dt,J=2.6,6.6Hz,CH_2),3.51(2H,t,J=6.6Hz,CH_2),3.95(2H,s,CH_2CO),5.54(1H,s,OH),7.25(2H,s,2×芳族 -H).

Eleme元素分析 ,($C_{20}H_{29}NO_5S$)

计算值:C,60.46;H,7.41;N,3.53;S,8.07

实测值:C,60.34;H,7.40;N,3.56;S,8.04.

实施例20（$R^3=CH_2CH_2OH$）

（E）—2—（2—羟乙基）—5—（3，5—二叔丁基—4—羟基）亚苄基—1，2—异噻唑烷—1，1—二氧化物（8r）

将化合物10a（675mg，2mmol），2—碘乙醇（624μl，8mmol），2N—氢氧化钠水溶液（2ml）和少量N—苄基三甲基氯化铵加到二氯甲烷（20ml）和水（10ml）的混合物中。将所得混合物加热回流3天并常规方法处理，将产物进行硅胶柱色谱。从正已烷/乙酸乙酯（7：3）洗脱到的组分中得到190mg（25%）目的化合物8r（m. p. =156—157℃）。

IR($CHCl_3$)cm^{-1}:3620,2950,1434,1290,1240,1151,1066.

NMR($CDCl_3$)δ:1.45(18H,s,2×Bu^t),3.16(2H,dt,J=2.4,6.5Hz,CH_2),3.30(2H,m,CH_2),3.41(2H,t,J=6.5Hz,CH_2),3.87(2H,t,J=5.2Hz),5.53(1H,s,OH),7.23-7.29(3H,m,2×芳族 -H,CH).

元素分析 ($C_{20}H_{31}NO_4S$)

计算值:C,62.96;H,8.19;N,3.67;S,8.40

实测值:C,62.72;H,8.27;N,3.69;S,8.21.

实施例 21 (R^3=$CH_2CH_2N(CH_3)_2$)

(E)—2(2—二甲氨基 乙基)—5—(3,5—二叔丁基—4—羟基)亚苄基—1,2—异噻唑烷—1,1—二氧化物 (8s)

将化合物 10a (843mg, 2.5mmol), N,N—二甲基—2—溴乙基胺 (750mg, 5mmol), 2N—氢氧化钠水溶液 (3ml, 6mmol) 和少量 N—苄基三甲基氯化铵加到氯仿 (30ml) 和水 (10ml) 的混合物中。将所得混合物在冰冷却下搅拌 2 小时。将氯仿层用水洗涤 (20ml×2) 并用无水硫酸钠干燥。将溶液真空蒸馏除去氯仿得到 950mg (93%) 目的化合物,为结晶物 (m.p. =160—165℃)。

IR($CHCl_3$)cm^{-1}:3620,2956,1435,1290,1148.

NMR($CDCl_3$)δ:1.45(18H,s,2×Bu^t),2.29(6H,s,$N(CH_3)2$),2.60(2H,t,J=6.6Hz,CH_2),3.12(2H,dt,J=2.2,6.6Hz,CH_2),3.20(2H,t,J=6.6Hz,CH_2),3.38(2H,t,J=6.6Hz,CH_2),5.51(1H,s,OH),7.21-7.28(3H,m,2×芳族 -H,CH).

元素分析 ($C_{22}H_{36}N_2O_3S\times0.2CH_2Cl_2$)

计算值:C,62.65;H,8.62;N,6.58;S,7.53;Cl,3.33

实测值:C,62.32;H,8.60;N,6.71;S,7.56;Cl,3.24.

实施例 22 (R^3=$COCH_3$)

(E)—2—乙酰基—5—(3,5—二叔丁基—4—羟基)亚苄基—1,2—异噻唑烷—1,1—二氧化物 (8t)

在冰冷却下向化合物 10a (585mg, 1.74mmol) 的吡啶 (10ml) 和少量 4,—N,N—二甲氨基吡啶溶液中滴加乙酸酐 (6ml)。将所得混合物在室温下搅拌 1 小时并真空浓缩。将残余物溶解在乙酸乙酯中并将溶液通过少量硅胶过滤。将滤液真空浓缩得到 360mg (55%) 目的化合物,为结晶状物 (m. p. = 177—179℃)。

IR($CHCl_3$)cm^{-1}:3618,2958,1695,1435,1379,1297,1153,1117.

NMR($CDCl_3$)δ:1.46(18H,s,2×Bu^t),2.53(3H,s,$COCH_3$),3.20(2H,dt,J=2.2,7.0Hz,CH_2),3.86(2H,t,J=7.0Hz,CH_2),5.60(1H,s,OH),7.52(2H,s,2×芳族 -H),7.39(1H,t,J=2.2Hz,CH).

元素分析 ($C_{20}H_{29}NO_4S$)

计算值:C,63.30;H,7.70;N,3.69;S,8.45

实测值:C,63.27;H,7.83;N,3.64;S,8.22.

实施例 23 (R^3=N—甲基 -N- 甲氧基)

(E)—2—(N—甲基—N—甲氧基)氨基甲酰基—5—(3,5—二叔丁基—4—羟基)亚苄基—1,2—异噻唑烷—1,1—二氧化物 (8u)

将化合物 10a (450mg, 1.33mmol) 和 N—甲基—N—甲氧基—O—苯基氨基甲酸酯 (300mg, 1.66mmol) 溶解在 THF (10ml) 和 HMPA (10ml) 混合物中。在搅拌下向溶液中滴加六甲基二硅氮烷锂 (LiHMDS) 的 THF 溶液 (1M, 3.2ml) 并冷却至 −40℃。反应溶液热至室温后,将其倒入 1N 盐酸水溶液 (20ml) 中。然后将混合物用乙酸乙酯 (30ml) 萃取。将乙酸乙

酯层用水（30ml）和饱和盐水（30ml）洗涤，用无水硫酸钠干燥并真空蒸馏除去溶剂。将残余物进行硅胶柱色谱。从正已烷/乙酸乙酯（7：3）混合物洗脱到的组分得到目的化合物 8u（230mg，41%）。

IR($CHCl_3$)cm^{-1}:3620,2958,1673,1435,1388,1330,1240,1207,1155,1092.

NMR($CDCl_3$)δ:1.45(18H,s,2×Bu^t),3.21(2H,dt,J=2.2,6.8Hz,CH_2),3.31(3H,s,NCH_3),3.78(3H,s,OCH_3),3.89(2H,t,J=6.8Hz),5.54(1H,s,OH),7.23(2H,s,2×芳族 -H),7.31(1H,t,J=2.2Hz,CH).

实施例 24（R^3=N—苄氧基—N—甲氧甲基）

（E）—2（N—苄氧基—N—甲氧甲基）氨基甲酰基—5—（3，5—二叔丁基—4—羟基）亚苄基—1，2—异噻唑烷—1，1—二氧化物（8v）

按实施例 23 所述相似方法用 LiHMDS 的 THF 溶液（1M，4.0ml）处理在 THF（90ml）和 HMPA（300ml）混合物中的化合物 10a（424mg，1.26mmol）和 N—苄氧基—N—甲氧甲基—O—苯基氨基甲酸酯（722mg，2.52mmol）。将反应产物进行硅胶柱色谱。从正已烷/乙酸乙酯（3：1）混合物洗脱到的组分中得到目的化合物 8v（600mg，90%）。

NMR($CDCl_3$)δ:1.45(18H,s,2×Bu^t),3.18(2H,dt,J=2.0,6.8Hz,CH_2),3.45(3H,s,OCH_3),3.79(2H,t,J=6.8Hz,CH_2),4.94(2H,s,OCH_2),5.02(2H,s,OCH_2),5.54(1H,s,OH),7.22(2H,s,2×aromatic-H),7.30(1H,t,J=2.0Hz,CH),7.30-7.55(5H,m,5×芳族 -H).

实施例 25（R^3=CONHOH）

（E）—2（羟基氨基甲酰基）—5—（3，5—二叔丁基—4—羟基）亚苄基—1，2—异噻唑烷—1，1—二氧化物（8w）

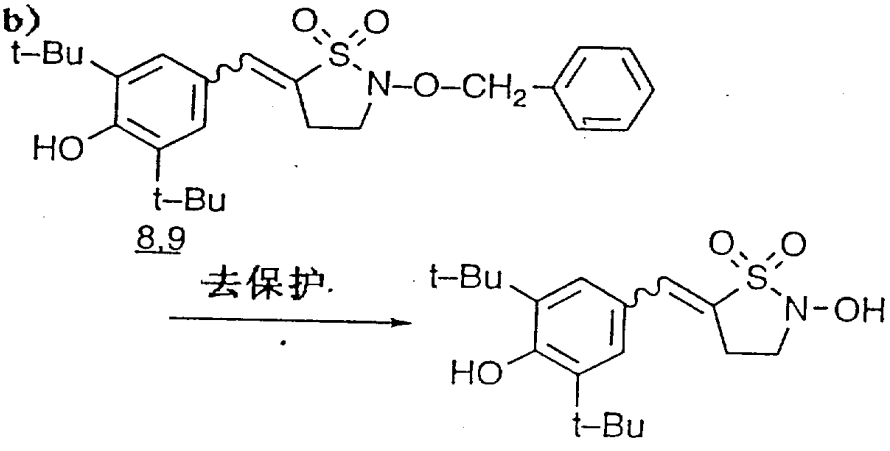
在冰冷却下向从实施例 24 得到的化合物 8v（600mg，1.13mmol）的二氯甲烷（8ml）溶液中加入四氯化钛（500μl，4.56mmol）并将所得混合物搅拌 1.5 小时。加入 2N 盐酸水溶液（10ml）后，将反应混合物在室温下搅拌 30 分钟然后用二氯甲烷（20ml）萃取。将有机层用饱和盐水（20ml）洗涤，用无水硫酸钠干燥并真空蒸馏除去溶剂。将残余物进行硅胶柱色谱，从正已烷/乙酸乙酯（1：1）混合物洗脱到的组分中得到目的化合物 8w（150mg，33%）。

IR($CHCl_3$)cm^{-1}: 3618,2956,1707,1434,1320,1151,1100.

NMR($CDCl_3$)δ:1.45(18H,s,2×Bu^t),3.23(2H,dt,J=2.2,7.0Hz,CH_2),3.94(2H,t,J=7.0Hz,CH_2),5.61(1H,s,OH),6.85-6.95(1H,宽 ,OH),7.24(2H,s,2×芳族 -H),7.30(1H,t,J=2.2Hz,CH),8.61(1H,s,NH).

实施例 26

(E)—2—羟基—5—（3，5—二叔丁基—4—羟基）亚苄基—1，2—异噻唑烷—1，1—二氧化物（11a）及其（Z）—异构体（11b）



8,9

11a ;11b

按照实施例 1，用化合物 6a 和 N—苄氧基—1，2—异噻唑烷—1，1—二氧化物进行醛醇反应。将由醛醇反应得到的加成化合物用对甲苯磺酸水合物处理得到粗品 2—苄氧基—5—（3，5—二叔丁基—4—羟基）亚苄基—1，2—异噻唑烷—1，1—二氧化物。在搅拌及冰冷却下向粗二氧化物（4.44g，10mmol）的二氯甲烷（80ml）溶液中滴加四氯化钛（4.4ml，40mmol）。在相同温度下再搅拌 2 小时后，向反应混合物中加入 1N 盐酸水溶液（50ml）。分出二氯甲烷层用水（50ml）和饱和盐水（50ml）洗涤，用无水硫酸钠干燥并真空蒸馏除去溶剂。将残余物进行硅胶柱色谱。从正已烷/乙酸乙酯（3：1）混合物洗脱到的组分中依次得到目的化合物 11b（178mg，5%）和 11a（1.6g，45%）。

化合物 11a: m.p. = 177-182°C（分介　）

IR(KBr)cm^{-1}:3560,3430,1425,1330,1240,1155,1130,1115.

NMR($CDCl_3$)δ:1.45(18H,s,2×Bu^t),3.18(2H,dt,J=2.6,6.8Hz,CH_2),3.89(2H,t,J=6.8Hz,CH_2),5.56(1H,s,OH),6.18-6.30(1H,宽　.,OH),7.26-7.35(3H,m,2×芳族　-H,CH).

元素分析　($C_{18}H_{27}NO_4S$)

计算值:C,61.16;H,7.70;N,3.96;S,9.07

实测值:C,60.86;H,7.68;N,3.93;S,8.90.

化合物 11b: m.p. = 190-198°C（分介　）

IR($CHCl_3$)cm^{-1}:3622,3540,3020,2954,1632,1431,1340, 1241,1157.

NMR($CDCl_3$)δ:1.45(18H,s,2×Bu^t),3.17(2H,dt,J=2.2,6.8Hz,CH_2),3.62(2H,m,CH_2),5.51(1H,s,OH),6.22(1H,s,OH)7.04(1H,t,J=2.2Hz,CH),7.49(2H,s,2×芳族　-H).

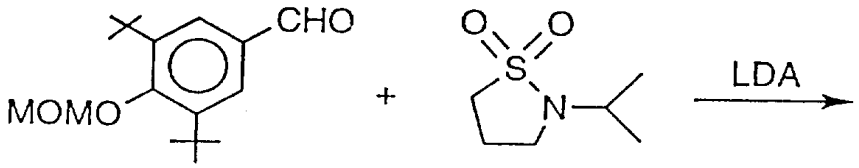
元素分析　　($C_{18}H_{27}NO_4S$)

计算值:C,60.16;H,7.70;N,3.96;S,9.07

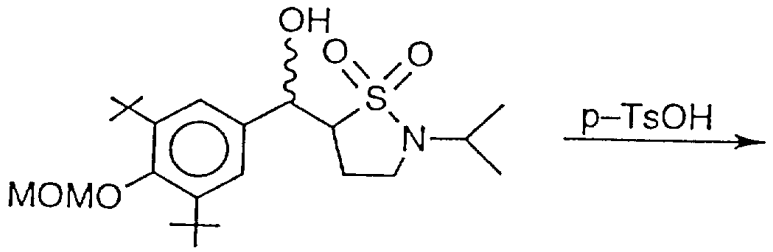
实测值:C,60.67;H,7.58;N,3.96;S,8.87.

实施例 27

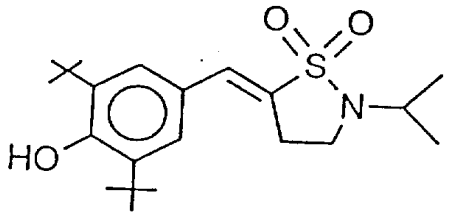
(E)—2—异丙基—5—(3,5—二叔丁基—4—羟基)亚苄基—1,2—异噻唑烷—1,1—二氧化物 (8x)



6a　　4p



7p



8x

按照实施例 1 的相似方法,用 N—异丙基—1,2—异噻唑烷—1,1—二氧化物 (4P) (3. 65g, 22. 4mmol) 和 3,5—二叔丁基—

4—甲氧甲氧基苯甲醛（6a）（5. 28g，19. 0mmol）进行醛醇反应得到 6. 27g（74. 7%）加成化合物（7p），为一白色粉末。向加成化合物 7p（6. 27g）的甲苯（120ml）溶液中加入对甲苯磺酸水合物（600mg）。将混合物加热回流 30 分钟，冷却，用水（100ml）洗涤两次，用无水硫酸钠干燥并真空蒸馏除去溶剂。将结晶残余物用甲醇重结晶得到 2. 16g（30%）目的化合物，为无色晶体。

化合物 8x: m.p. = 148-150°C.

IR(KBr)cm^{-1}:3550, 2960, 1645, 1600, 1432, 1273, 1173.

NMR($CDCl_3$)δ:1.29(6H, d, J=6.6 Hz, 2 × CH_3), 1.45(18H, s, 2 × Bu^t), 3.07 - 3.14(2H, m, CH_2), 3.29 - 3.35(2H, m, CH_2), 3.94(1H, sept, CH), 5.48(1H, s, OH), 7.22(1H, t, J=2.8 Hz, CH), 7.23(2H, s, Ar-H).

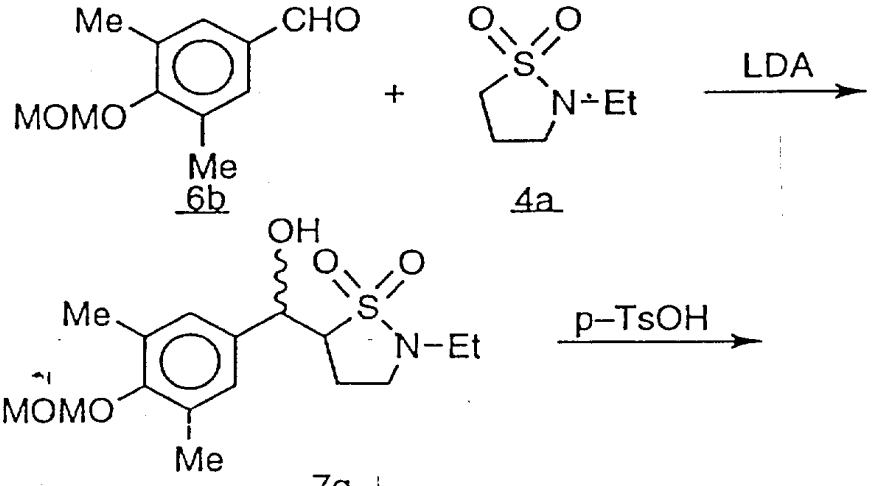
元素分析 ($C_{21}H_{33}NO_3S$)

计算值:C,66.45;H,8.76;N,3.69;S,8.45

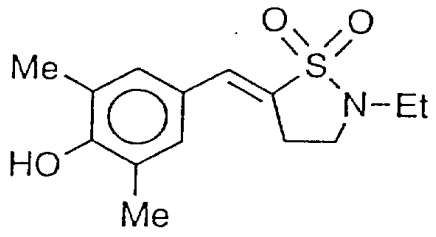
实测值:C,66.37;H,9.01;N,3.67;S,8.28.

实施例 28

(E) —2—乙基—5— (3，5—二甲基—4—羟基) 亚苄基—1，2—异噻唑烷—1，1—二氧化物 (8y)



6b　　4a　　7q



8y

按照实施例 1 的相似方法，用 N—乙基—1，2—异噻唑烷—1，1—二氧化物（4a）（2. 5g，16. 8mmol）和 3，5—二甲基—4—甲氧甲氧基苯甲醛（6b）（2. 92g，15mmol）进行醛醇反应得到 4. 01g（77. 8%）加成化合物（7q），为一白色粉末。向醛醇加成化合物 7q（3. 75g，10. 9mmol）的甲苯（100ml）溶液中加入对甲苯磺酸水合物（200mg）。将混合物加热回流 30 分钟。将反应混合物冷却，用水（100ml）洗涤两次，用无水硫酸钠干燥并真空蒸馏除去溶剂。将结晶残余物用甲醇重结晶得到 1. 63g（53%）目的化合物，为无色晶体。

化合物 8y: m.p. = 167-168°C.

IR(Nujol)cm^{-1}: 3399, 1641, 1593, 1489, 1461, 1272, 1217, 1170, 1145, 1128.

NMR($CDCl_3$)δ:1.29(3H, t, J=7.4 Hz, CH_3), 2.26(6H, s, 2 × CH_3), 3.05 - 3.36(6H, m, 2 × CH_2, NCH_2), 5.00(1H, 宽 , OH), 7.04(2H, s, Ar-H), 7.15(1H, t, J=2.8 Hz, CH).

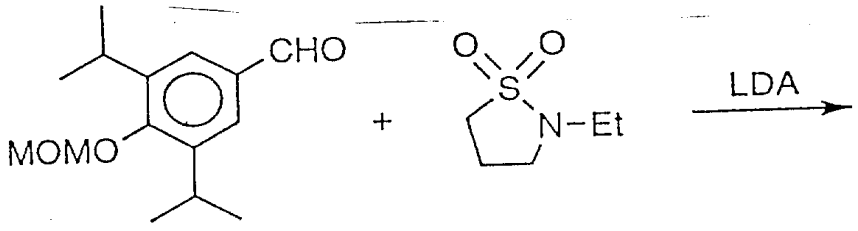
元素分析 ($C_{14}H_{19}NO_3S$)

计算值:C,59.76;H,6.81;N,4.98;S,11.39

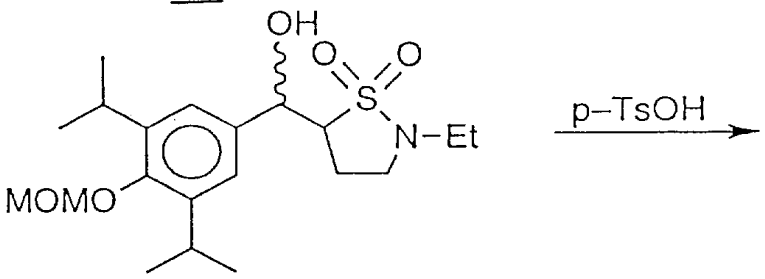
实测值:C,59.56;H,6.85;N,4.99;S,11.38.

实施例 29

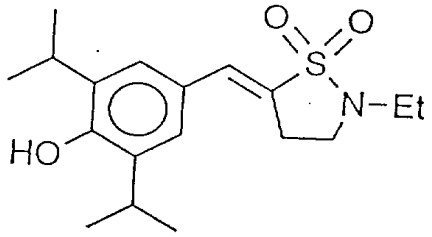
(E)—2—乙基—5—(3,5—二异丙基—4—羟基)亚苄基—1,2—异噻唑烷—1,1—二氧化物 (8z)



6c　　4a



7r



8z

按照实施例1的相似方法,使用N—乙基—1,2—异噻唑烷—1,1—二氧化物 (4a) (4.9g, 32.8mmol) 和3,5—二异丙基—4—甲氧甲氧基苯甲醛 (6c) (7.51g, 30mmol) 进行醛醇反应得到6.07g (50.6%) 加成化合物 (7r),为白色粉末。向醛醇加成化合物7r (5.0g, 20mmol) 的甲苯 (100ml) 溶液中加入对甲苯磺酸水合物 (200mg)。将混合物加热回流30分钟。将反应混合物冷却,用水 (100ml) 洗涤两次,用无水硫酸钠干燥并真空蒸馏除去溶剂。将结晶残余物用甲醇重结晶得到3.24g (48%) 目的化合物8Z,为无色晶体。

化合物 8z: m.p. = 167-168°C.

IR(液体石蜡)cm^{-1}:3413, 1644, 1600, 1472, 1276, 1194, 1153 1115.

NMR($CDCl_3$)δ: 1.27(12H, d, J=6.6 Hz, 2 × $CH(CH_3)_2$), 3.06 - 3.36(8H, m, 3 × CH_2, 2 × CH), 5.13(1H, s, OH), 7.12(2H, s, Ar-H), 7.24(1H, t, J=2.8 Hz, CH).

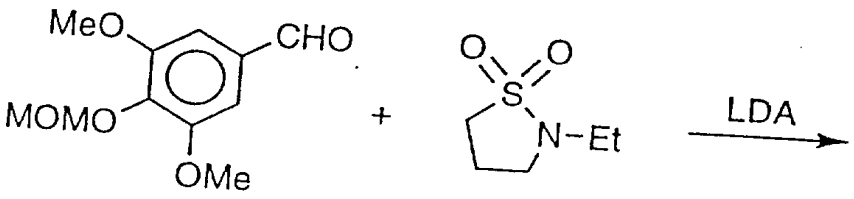
元素分析 ($C_{18}H_{27}NO_3S$)

计算值:C,64.06;H,8.07;N,4.15;S,9.50

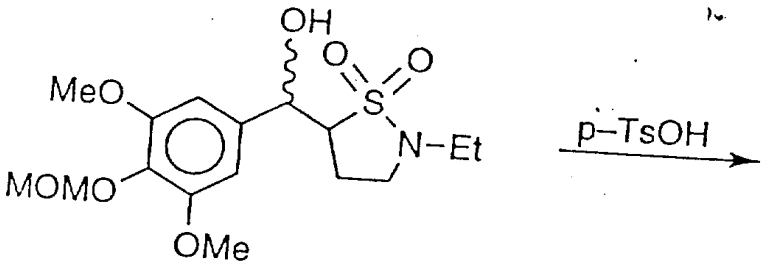
实测值:C,64.03;H,8.02;N,4.11;S,9.46.

实施例 30

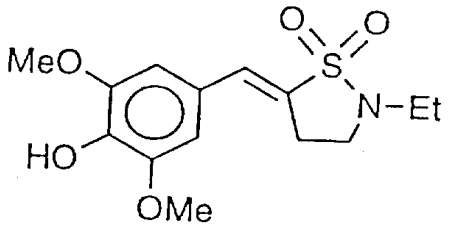
(E)—2—乙基—5—(3,5—二甲氧基—4—羟基)亚苄基—1,2—异噻唑烷—1,1—二氧化物 (8Ia)



6d 4a



7s



8Ia

按照实施例 1 的相似方法，用 N—乙基—1，2—异噻唑烷—1，1—二氧化物（4a）（5. 22g，35mmol）和 3，5—二甲氧基—4—甲氧甲氧基苯甲醛（6d）（6. 77g，30mmol）进行醛醇反应得到 8. 42g（74. 8%）加成化合物 7s，为白色粉末。向醛醇加成化合物 7s（4. 28g，11. 4mmol）的甲苯（100ml）溶液中加入对甲苯磺酸水合物（200mg）。将混合物加热回流 30 分钟。将反应混合物冷却，用水（100ml）洗两次，用无水硫酸钠干燥并真空蒸馏除去溶剂，将所得结晶残余物用甲醇重结晶得到 1. 64g（46%）目的化合物 8Ia，为无色针状晶体。

化合物 8Ia: m.p. = 164-166°C.

IR(Nujol)cm^{-1}:3434, 1643, 1607, 1593, 1517, 1454, 1321, 1273, 1251, 1219, 1172, 1149, 1109.

NMR($CDCl_3$)δ:1.30(3H, t, J=7.4 Hz, CH_3), 3.10 - 3.37(6H, m, 3 × CH_2), 3.92(6H, s, 2 × OCH_3), 5.76(1H, s, OH), 6.65(2H, s, Ar-H), 7.20(1H, t, J=2.8 Hz, CH).

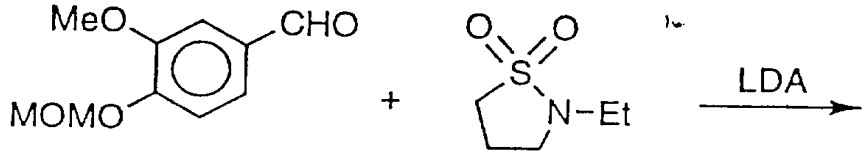
元素分析： ($C_{14}H_{19}NO_5S$)

计算值:C,53.66;H,6.11;N,4.47;S,10.23

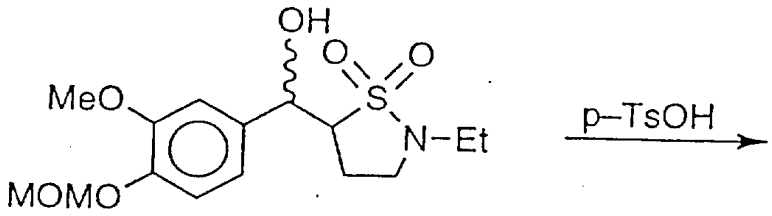
实测值:C,53.45;H,6.06;N,4.44;S,10.33.

实施例 31

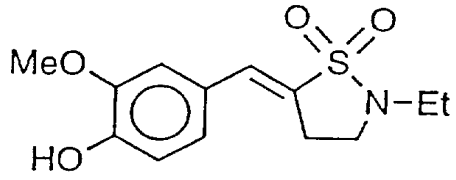
（E）—2—乙基—5—（3—甲氧基—4—羟基）亚苄基—1，2—异噻唑烷—1，1—二氧化物（8Ib）



6e　　4a



7t



8Ib

按照实施例 1 的相似方法，用 N—乙基—1，2—异噻唑烷—1，1—二氧化物 4a（5. 00g，33. 5mmol）和 3—甲氧基—4—甲氧甲氧基苯甲醛（6e）（5. 88g，30mmol）进行醛醇反应得到 4. 35g（42%）加成化合物 7t，为白色粉末。向醛醇加成化合物 7t（4. 30g，12. 4mmol）的甲苯（100ml）溶液中加入对甲苯磺酸水合物（200mg）。将混合物加热回流 30 分钟。将反应混合物冷却，

用水（200ml）洗涤两次，用无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱。将正已烷／乙酸乙酯（2：1）洗脱的成分分离并用二氯甲烷/二异丙基醚的混合物重结晶得到 2.7g（31.8%）目的化合物，为无色晶体。

化合物 8Ib: m.p. = 146-148°C.

IR(液体石蜡)cm^{-1}:3404, 2924, 1646, 1611, 1594, 1516, 1462, 1270, 1149, 1130.

NMR($CDCl_3$)δ:1.29(3H, t, J=7.4 Hz, CH_3), 3.08 - 3.18(2H, m, CH_2), 3.17(2H, q, J=7.4 Hz, 2 × CH_2), 3.26 - 3.34(2H, m, CH_2), 3.92(3H, s, OCH_3), 5.88(1H, s, OH), 6.86 - 7.02(3H, m, Ar-H), 7.21(1H, t, J=2.8 Hz, CH).

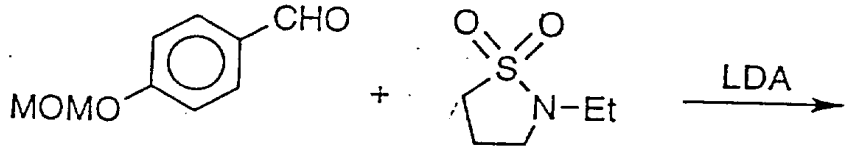
元素分析 ($C_{13}H_{17}NO_4S$)

计算值:C,55.11;H,6.05;N,4.94;S,11.32

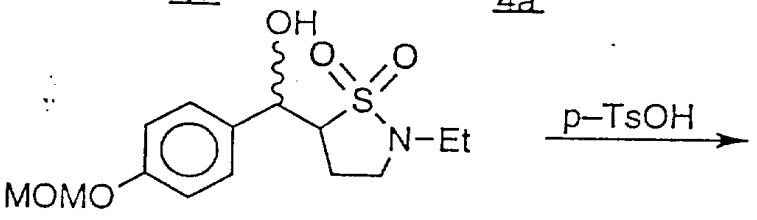
实测值:C,54.75;H,6.11;N,4.99;S,11.23.

实施例 32

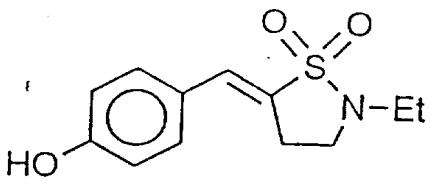
(E)—2—乙基—5—（4—羟基）亚苄基—1，2—异噻唑烷—1，1—二氧化物（8Ic）



6f 4a



7u



8Ic

按照实施例 1 的相似方法，用 N—乙基—1，2—异噻唑烷—1，1—二氧化物 4a（3. 28g，22mmol）和 4—甲氧甲氧基苯甲醛（6f）（3. 32g，20mmol）进行醛醇反应得到 4. 10g（65%）加成化合物 7u，为白色粉末。向醛醇加成化合物 7u（4. 00g，12. 7mmol）的甲苯（100ml）溶液中加入对甲苯磺酸水合物（200mg）。将混合物加热回流 30 分钟。将反应混合物用水（200ml）洗涤两次，用无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱。将正已烷/乙酸乙酯（3：2）洗脱的组分分离并用二氯甲烷和二异丙基醚混合物重结晶得到 1. 0g（31. 1%）目的化合物，为无色晶体。

化合物 8Ic: m.p. = 135-138°C.

IR(液体石蜡)cm^{-1}:3346, 2914, 1646, 1605, 1584, 1513, 1453, 1376, 1282, 1223, 1136.

NMR($CDCl_3$)δ:1.29(3H, t, J=7.2 Hz, CH_3), 3.04 - 3.12(2H, m, CH_2), 3.17(2H, q, J=7.2 Hz, CH_2), 3.27 - 3.33(2H, m, CH_2), 5.59(1H, s, OH), 6.85 - 6.90(2H, m, Ar-H), 7.19(1H, t, J=2.8 Hz, CH), 7.24 - 7.30(4H, m, Ar-H).

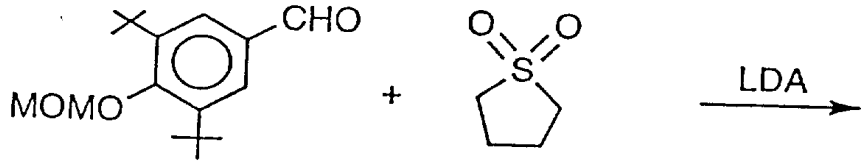
元素分析 ($C_{12}H_{15}NO_3S$)

计算值:C,56.90;H,5.97;N,5.53;S,12.66

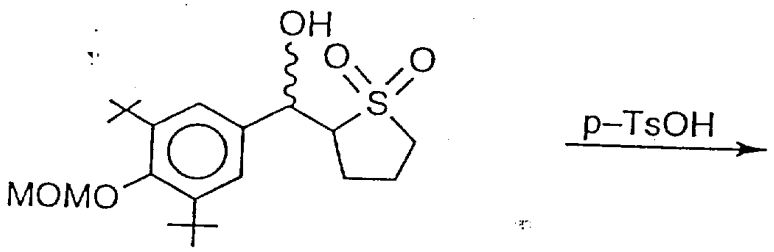
实测值:C,56.74;H,5.98;N,5.52;S,12.41.

实施例 33

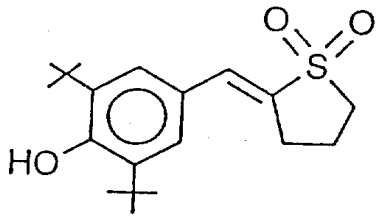
（E）—2—（3，5—二叔丁基—4—羟基）亚苄基—环丁砜



6a　　4q



7v



8Id

按照实施例 1 的相似方法，用环丁砜 4q（2. 4g，20mmol）和 3，5—二叔丁基—4—甲氧甲氧基苯甲醛 6a（5. 57g，20mmol）进行醛醇反应得到 5. 58g（70%）加成化合物 7v，为白色粉末。向醛醇加成化合物 7v（4. 00g，10. 0mmol）的甲苯（100ml）溶液中加入对甲苯磺酸水合物（200mg）。将混合物加热回流 30 分钟。将反应混合物用水（200ml）洗涤两次，用无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱。收集正已烷/乙酸乙酯

(3：1) 洗脱的组分，真空浓缩并用正已烷／乙醚混合物重结晶得到 1.346g (40%) 目的化合物，为无色晶体。

化合物 8Id: m.p. = 152-154°C.

IR(液体石蜡)cm^{-1}:3608, 2914, 1638, 1597, 1461, 1376, 1285, 1214, 1133.

NMR($CDCl_3$)δ:1.45(18H, s, 2 × Bu^t), 2.31(2H, q, J=7 Hz, CH_2), 3.00 - 3.07(4H, m, 2 × CH_2), 5.51(1H, s, OH), 7.22(1H, t, J=2.6Hz, CH), 7.26(2H, s, Ar-H).

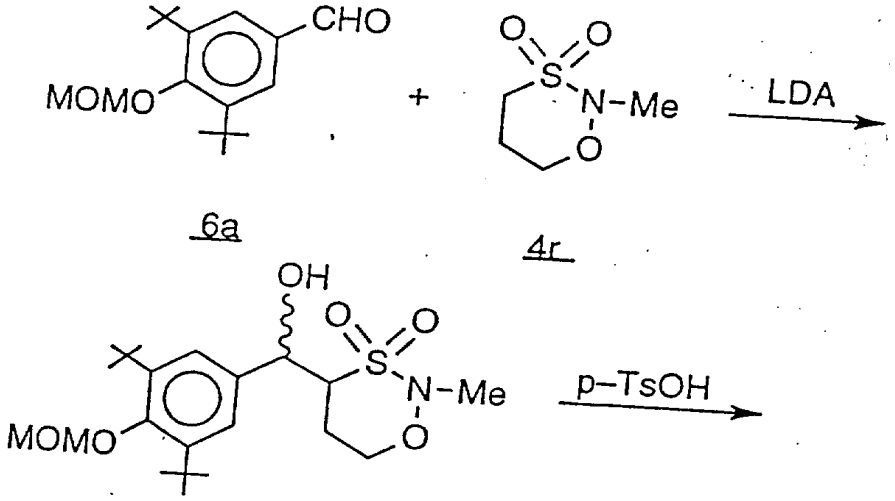
元素分析 ($C_{19}H_{28}O_3S$)

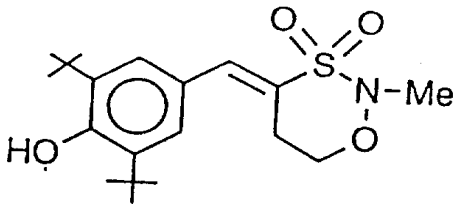
计算值:C,67.82;H,8.38;S,9.53

实测值:C,67.90;H,8.38;S,9.34.

实施例 34

(E) —6— (3，5—二叔丁基—4—羟基) 亚苄基—2—甲基—4，5—二氢—6H—1，3，2—噻噁嗪—1，1—二氧化物 (8Ie)





8Ie

按照实施例 1 的相似方法，用 N—甲基—1，3，2—噻噁嗪—1，1—二氧化物 4r（575g，3.80mmol）和 3，5—二叔丁基—4—甲氧甲氧基苯甲醛 6a（846g，304mmol）进行醛醇反应得到 1.458g 加成化合物 7w，为白色粉末。向醛醇加成化合物 7w（1.458g）的甲苯（50ml）溶液中加入对甲苯磺酸水合物（150mg）。将混合物加热回流 30 分钟。将反应产物进行硅胶柱色谱并从正已烷/乙酸乙酯（6：1）混合物洗脱的组分中得到目的化合物（511mg，43%），为无色晶体。

化合物 8Ie: m.p. = 215-216.5°C.

IR(KBr)cm^{-1}:3599, 3438, 2960, 1637, 1599, 1437, 1326, 1298, 1153.

NMR($CDCl_3$)δ:1.44(18H. s, 2 × Bu^t), 3.00(3H, s, CH_3), 3.26 - 3.32(2H, m, CH_2), 4.12 - 4.17(2H, m, CH_2), 5.49(1H, s, OH), 7.15(2H, s, Ar-H), 7.55(1H, 宽 , CH).

元素分析 ($C_{19}H_{29}NO_4S$)

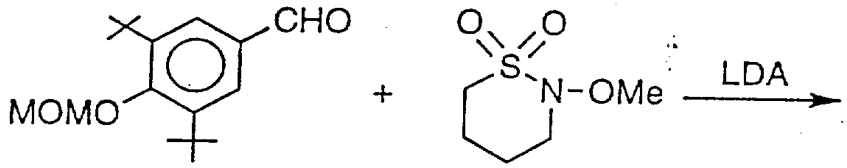
计算值:C,62.10;H,7.95;N,3.81;S,8.72

实测值:C,62.03;H,7.91;N,3.92;S,8.51.

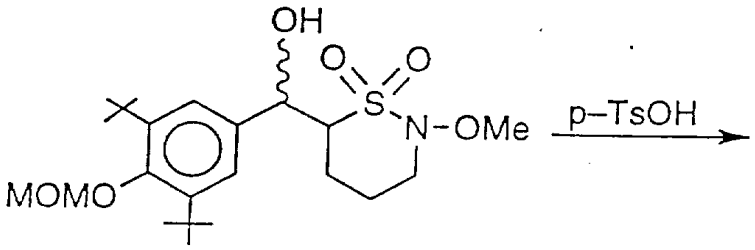
实施例 35

(E) —6— (3，5—二叔丁基—4—羟基) 亚苄基—2—甲氧

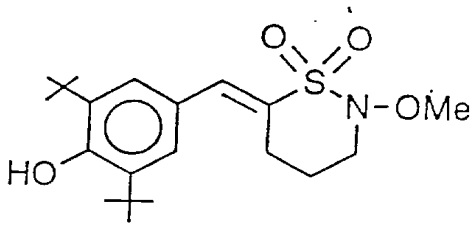
基—3，4，5，6—四氢—1，2—噻嗪—1，1—二氧化物（8If）



6a　　4s



7x



8If

按照实施例1的相似方法，用N—甲氧基—3，4，5，6—四氢—1，2—噻嗪—1，1—二氧化物4s（2. 73 g，16. 5mmol）和3，5—二叔丁基—4—甲氧甲氧基苯甲醛6a（5. 0g，18mmol）进行醛醇反应得到7. 3g加成化合物7x。向醛醇加成化合物7x（2. 1g，4. 73mmol）的甲苯（100ml）溶液中加入对甲苯磺酸水合物（200mg）并将混合物加热回流30分钟。将反应产物进行硅胶柱色谱并从正已烷/乙酸乙酯（4：1）洗脱的组分中得到目的化合物（750mg，42%），为褐色粉末。

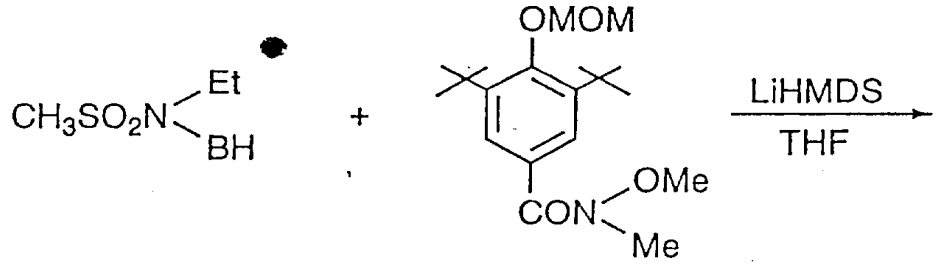
IR($CHCl_3$)cm^{-1}:3618, 2950, 1630, 1435, 1340, 1238, 1161.

NMR($CDCl_3$)δ:1.45(18H, s, 2 × Bu^t), 1.80 - 1.95(2H, m, CH_2), 3.04(2H, t, J=6.0 Hz, CH_2), 3.77 - 3.83(2H, m, CH_2), 3.80(3H, s, OCH_3), 5.46(1H, s, OH), 7.20(2H, s, Ar-H), 7.46(1H, s, CH).

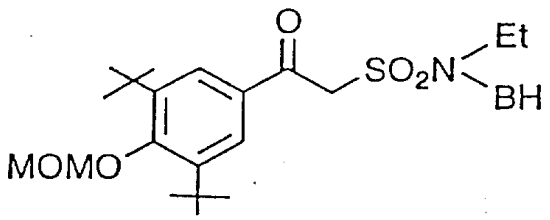
实施例 36

(E) —5— (3, 5—二叔丁基—4—羟基) 亚苄基—2—乙基—1, 2—异噻唑烷—3—酮—1, 1—二氧化物 (8Ig)

(1) (3, 5—二叔丁基—4—甲氧甲氧基苯甲酰基) —N—乙基—N—二苯基甲基甲磺酰胺 (14)



12 13



$\left(BH=CH(C_6H_5)_2\right)$ 14

按常规方式，将甲磺酰氯与二苯基甲基胺在三乙胺存在下进行反应，然后在碳酸钾存在下将所得产物用碘乙烷处理可合成化合物 (12)。按常规方式将 3, 5—二叔丁基—4—羟基苯甲酸转化为酰氯并将酰氯与 N, O—二甲基羟胺反应，随后将苯酚的羟

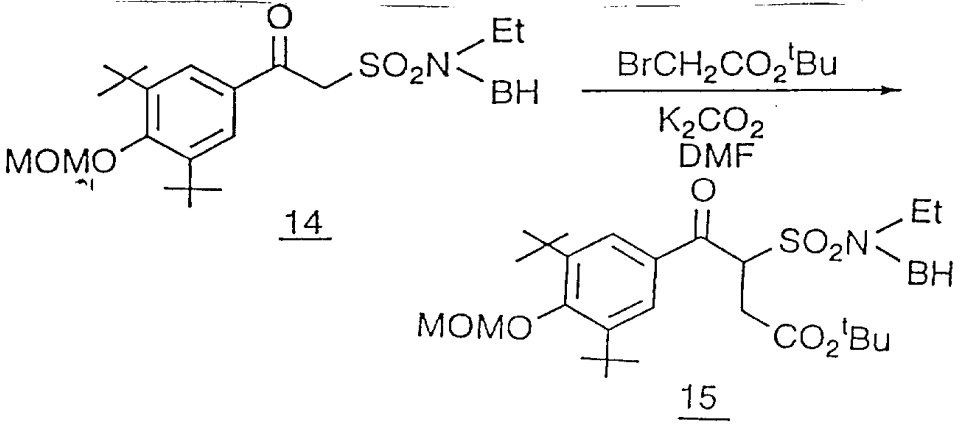
基甲氧甲基化来制备化合物（13）。

将化合物（12）（16.82g，58mmol）的THF（200ml）溶液冷至－50℃。向该溶液中缓慢滴加二（三甲基甲硅烷基）氨化锂的THF溶液（1.0M）（64ml，64mmol）并将混合物在－50℃搅拌30分钟。随后，将化合物（13）（17.7g，52.2mmol）的THF（100ml）溶液缓慢滴加到混合物中。将反应溶液热至室温后，向其中加入饱和氯化铵水溶液（500ml）。将所得混合物用乙酸乙酯（400ml）萃取。取出有机层，用饱和碳酸氢钠水溶液（500ml）和饱和盐水（500ml）洗涤用无水硫酸钠干燥并真空蒸馏除去溶剂。将残留物用硅胶柱色谱纯化，用正已烷/乙酸乙酯（9：1至7：1）洗脱得到27.2g（92%）化合物14，为无色油。

IR($CHCl_3$)cm^{-1}:2960,1673,1339,1188.

NMR($CDCl_3$)δ:0.83(3H,t,J=7.0Hz,CH_3),1.45(18H,s,2×^{t}Bu),3.56(2H,q,J=7.0Hz,CH_2),3.65(3H,s,CH_3),4.37(2H,s,CH_2),6.42(1H,s,CH),7.31-7.38(10H,m,10×芳族 -H),7.89(2H,s,2×芳族 -H).

（2） 3—（3，5—二叔丁基—4—甲氧甲氧基苯甲酰基）—3—（N—乙基—N—二苯基甲基氨磺酰基）丙酸叔丁酯（15）



14 15

将（3，5—二叔丁基—4—甲氧甲氧基苯甲酰基）—N—乙基—N—二苯基甲基甲磺酰胺（14）（27. 0g，47. 7mmol），溴乙酸叔丁酯（9. 25ml，57. 3mmol）和碳酸钾（9. 89g，71. 6mmol）的 DMF（300ml）悬浮液在室温下搅拌 18 小时。向悬浮液中加入水（600ml）并用乙酸乙酯（800ml）萃取反应混合物，分出有机层，用水（300ml）和饱和盐水（500ml）洗涤，用无水硫酸钠干燥并真空蒸馏除去溶剂。当用正已烷充分洗涤后，将所得浅黄色固体真空浓缩得到 26. 75g（82%）化合物 15，为无色粉末（m. p. 104—105℃）。

IR(KBr)cm^{-1}:3435,1735,1677,1340,1164,1147.

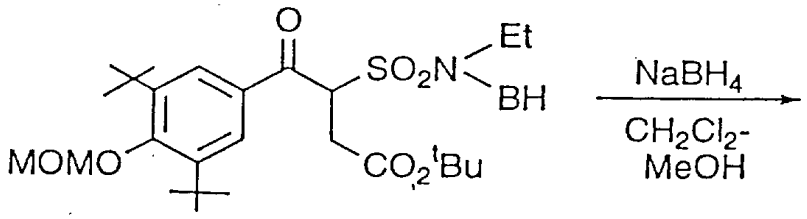
NMR($CDCl_3$)δ:0.77(3H,t,J=7.0Hz,CH_3),1.21(9H,s,^{t}Bu),1.44(18H,s,2×^{t}Bu),2.83(1H,dd,J=3.2,16.8Hz,CH_2×1/2),3.29-3.51(3H,m,CH_2+CH_2×1/2),3.65(3H,s,CH_3),4.90(2H,s,CH_2),5.28(1H,dd,J=3.2,10.4Hz,CH),6.39(1H,s,CH),7.31-7.34(10H,m,10×芳族 -H),7.96(2H,s,2×芳族 -H).

元素分析 ($C_{39}H_{53}NO_7S$)

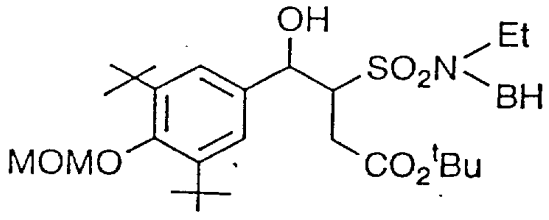
计算值 C,68.90;H,7.86;N,2.06;S,4.72

实测值 C,68.80;H,7.93;N,2.16;S,4.55.

(3) 4—(3，5—二叔丁基—4—甲氧甲氧基苯基)—4—羟基—3—(N—乙基—N—二苯基甲基氨磺酰基)丁酸叔丁酯(16)



15



16

在冰冷却下向3—(3，5—二叔丁基—4—甲氧甲氧基苯甲酰基)—3—(N—乙基—N—二苯基甲基氨磺酰基)丙酸叔丁酯(15) (22.6g，33.2mmol)在MeOH (180ml)和CH_2Cl_2 (180ml)混合物中的溶液中分批加入硼氢化钠(1.89g，49.

9mmol)。将所得混合物热至室温并搅拌45分钟。然后向混合物中依次加入丙酮（5ml）和饱和氯化铵水溶液（400ml）并将反应溶液用二氯甲烷（400ml）萃取。分出有机层，用水（400ml）和饱和盐水（400ml）洗涤，用无水硫酸钠干燥并真空蒸馏除去溶剂。当用正已烷充分洗涤后，所得浅粉色固体得到21.8g(96%)化合物（16）为无色粉末。

IR(KBr)cm^{-1}:3499,2970,1737,1600,1319,1151.

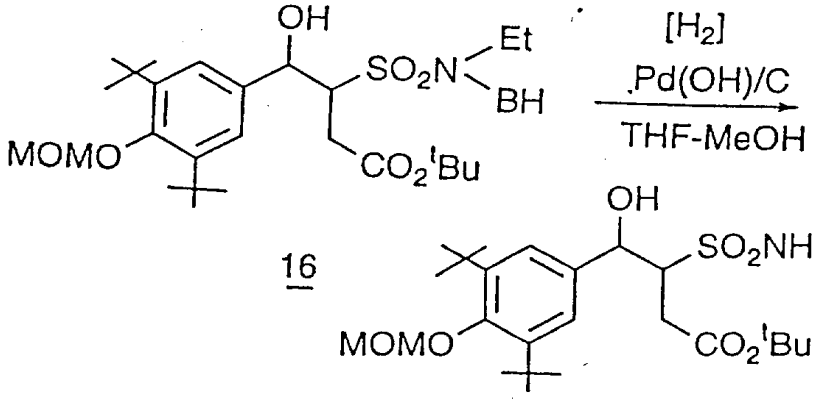
NMR($CDCl_3$)δ:0.84(3H,t,J=7.0Hz,CH_3),1.21(9H,s,^{t}Bu),1.41(18H,s,2×^{t}Bu),2.22(1H,dd,J=6.6,17.6Hz,CH_2×1/2),2.48(1H,dd,J=4.2,17.6Hz,CH_2×1/2),3.37-3.58(2H,m,CH_2),3.62(3H,s,CH_3),3.92-4.07(1H,m,CH),4.14(1H,d,J=2.2Hz,OH),4.86(2H,s,CH_2),4.97(1H,dd,J=2.2,9.2Hz,CH),6.47(1H,s,CH),7.19(2H,s,2×芳族 -H),7.32-7.34(10H,m,10×芳族- -H).

元素分析 ($C_{39}H_{55}NO_7S\cdot 0.7H_2O$)

计算值 C,67.44;H,8.18;N,2.02;S,4.62

实测值 C,67.50;H,8.06;N,2.15;S,4.51.

（4） 4—（3，5—二叔丁基—4—甲氧甲氧基苯基）—4—羟基—3—（N—乙基氨磺酰基）丁酸叔丁酯（17）



16

17

在氢气及室温下，将 4—（3，5—二叔丁基—4—甲氧甲氧基苯基）—4—羟基—3—（N—乙基—N—二苯基甲基氨磺酰基）丁酸叔丁酯（16）（20. 8g。30. 5mmol）和氢氧化钯—碳（3. 05g）在 THF（100ml）和甲醇（200ml）混合物中的悬浮液搅拌 5 小时。通过硅藻土滤除催化剂并将滤液浓缩。将残余物用乙醚—正已烷重结晶得到 13. 69g（87%）化合物（17）（m. p=96—97℃）。

IR(KBr)cm^{-1}:3441,3298,2966,1736,1635,1367,1152.

NMR($CDCl_3$)δ:1.15(3H,t,J=7.4Hz,CH_3),1.36(9H,s,^tBu),

1.44(18H,s,2×^tBu),2.31(1H,dd,J=5.6,17.6Hz,CH_2×1/2),2.80

(1H,dd,J=6.6,17.6Hz,CH_2×1/2),3.00-3.27(2H,m,CH_2),3.40

(1H,d,J=4.8Hz,OH),3.64(3H,s,CH_3),3.97(1H,ddd,J=5.6,6.6,

8.2Hz,CH),4.19-4.25(1H,m,NH),4.89(2H,s,CH_2),4.95(1H,dd,

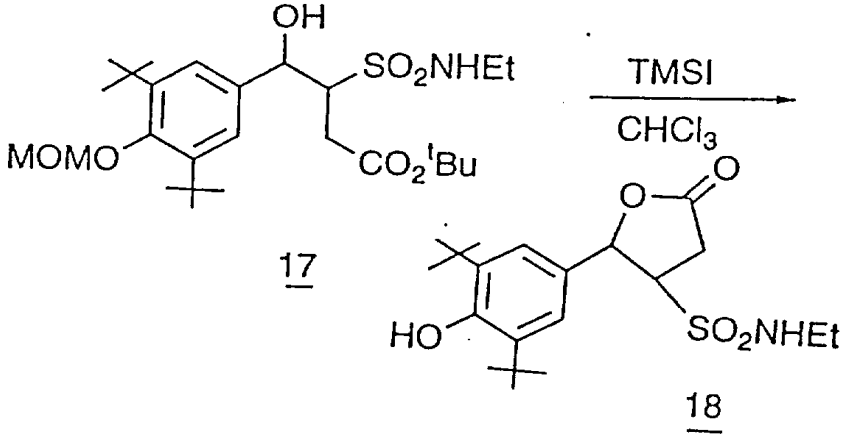
J=4.8,8.2Hz,CH),7.27(2H,s,2×芳族 -H).

元素分析 ($C_{26}H_{45}NO_7S$)

计算值 C,60.56;H,8.80;N,2.72;S,6.22

实测值 C,60.37;H,8.72;N,2.69;S,6.17.

(5) 5—（3，5—二叔丁基—4—羟基苯基）—4—（N—乙基氨磺酰基）—γ—丁内酯（18）



17 18

在冰冷却下向 4—（3，5—二叔丁基—4—甲氧甲氧基苯基）—4—羟基—3—（N—乙基氨磺酰基）丁酸叔丁酯（17）（1. 10g，2. 13mmol）的氯仿（30ml）溶液中一批加入碘三甲基甲硅烷（TMSI）（0. 91ml，6. 39mmol）并将所得溶液在相同温度下搅拌 30 分钟。加入 5%硫代硫酸钠水溶液（70ml）后，将反应混合物用二氯甲烷（60ml）萃取两次。将合并的有机层用饱和盐水（70ml）洗涤（×2），用无水硫酸钠干燥并真空蒸馏除去溶剂。将残余物用硅胶柱色谱纯化，用正已烷/乙酸乙酯（3：1）洗脱得到 481mg（57%）化合物（18），为无色固体。M. P. =129—131℃。

IR($CHCl_3$)cm^{-1}:3626,3374,3288,2960,1785,1436,1331.

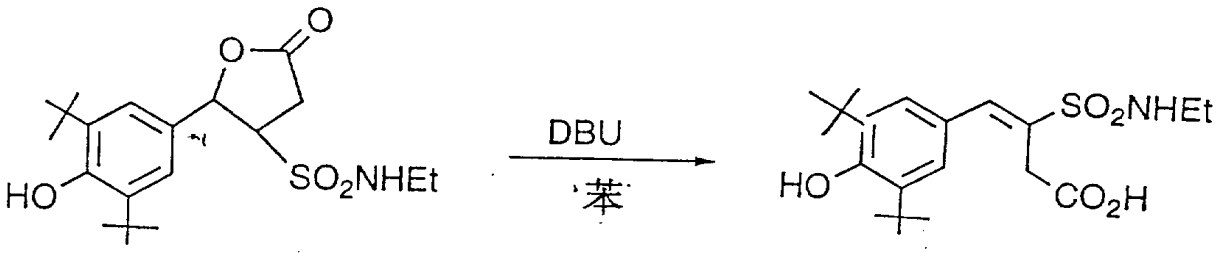
NMR($CDCl_3$)δ:1.08(3H,t,J=7.2Hz,CH_3),1.44(18H,s,2×^{t}Bu), 2.90-3.22(2H,m,CH_2),3.07(2H,d,J=7.6Hz,CH_2),3.94(1H,dt,J=5.0,7.6Hz,CH),4.25(1H,broad t,J=6.0Hz,NH),5.38(1H,s,OH),5.72(1H,d,J=5.0Hz,CH),7.12(2H,s,2×芳族 -H).

元素分析 ($C_{20}H_{31}NO_5S$)

计算值 C,60.43;H,7.86;N,3.52;S,8.07

实测值 C,60.32;H,7.84;N,3.55;S,7.85.

(6) (E)—4—（3，5—二叔丁基—4—羟基苯基）-3-（N—乙基氨磺酰基）—3—丁烯酸（19）



18 19

向 5—（3，5—二叔丁基—4—羟苯基）—4—（N—乙基氨磺酰基）—γ—丁内酯（18）（1.516g，3.81mmol）的苯（50ml）溶液中加入 DBU（1.14ml，7.62mmol）并将混合物在相同条件下搅拌 30 分钟，随后加入 1N HCl（60ml）。将反应混合物用乙酸乙酯（70ml）萃取。分出有机层，用水（60ml）和饱和盐水（60ml）洗涤并用无水硫酸钠干燥。将溶液真空蒸馏除去溶剂得到 1.52g（定量）化合物 19，为无色固体。M. P＝169—172℃。

IR(KBr)cm^{-1}:3604,3267,2958,1719,1631,1596,1430,1326,1158.

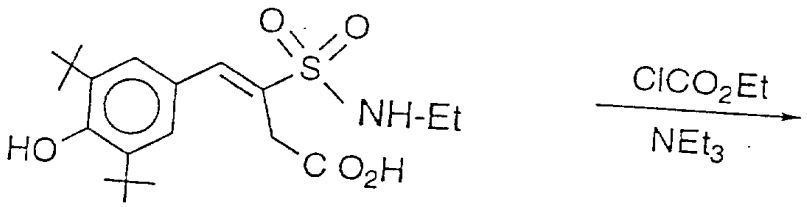
NMR(CD_3OD)δ:1.15(3H,t,J=7.4Hz,CH_3),1.43(18H,s,2×^{t}Bu),2.99(2H,q,J=7.4Hz,CH_2),3.63(2H,s,CH_2),7.29(2H,s,2×芳族H),7.58(1H,s,CH).

元素分析 ($C_{20}H_{31}NO_5S$)

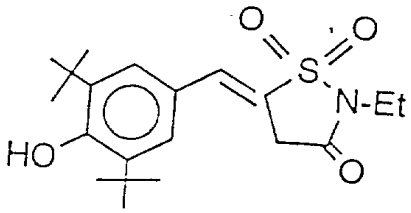
计算值 C,60.43;H,7.86;N,3.52;S,8.07

实测值 C,60.36;H,7.95;N,3.54;S,7.87.

(7) (E)—5—（3，5—二叔丁基—4—羟基）亚苄基—2—乙基—1，2—异噻唑烷—3—酮—1，1—二氧化物（8Ig）



19



81g

在搅拌及用水冷却下向E－4－（3,5－二叔丁基－4－羟苯基）－3－(N－乙氨基磺酰基)－3－丁烯酸19 (1.52 g , 3.81 mmol）和三乙胺（0. 737ml，1. 5当量）的二氯甲烷(60ml）溶液中滴加氯碳酸乙酯（0. 437ml，1. 2当量）并将混合物再搅拌50分钟。加入水（60ml）后，将反应混合物用二氯甲烷（50ml）萃取。将有机层用饱和盐水（70ml）洗涤，用无水硫酸盐干燥并真空蒸馏除去溶剂。将所得粗晶体用乙醚洗涤得到1. 30g（89. 9%）目的化合物，为无色晶体。

化合物 8Ig: m.p. = 188-190°C.

IR(KBr)cm^{-1}:3559, 2960, 1715, 1641, 1598, 1434, 1317, 1159.

NMR($CDCl_3$)δ:1.38(3H, t, CH_3), 1.46(18H, s, 2 × Bu^t), 3.74(2H, q, J=7.2 Hz, CH_2), 3.80(2H, d, J=2.4 Hz, CH_2), 5.64(1H, s, OH), 7.23(2H, s, Ar-H), 7.45(1H, t, J=2.4 Hz, CH).

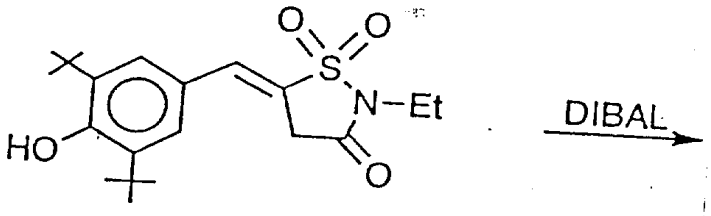
元素分析　　($C_{20}H_{29}NO_4S$)

计算值:C,63.30;H,7.70;N,3.69;S,8.45

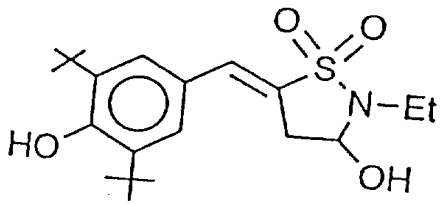
实测值:C,63.07;H,7.71;N,3.72;S,8.30.

实施例 37

(E)—5—(3,5—二叔丁基—4—羟基)亚苄基—2—乙基—3—羟基—1,2—异噻唑烷—1,1—二氧化物 (8Ih)



8Ig



8Ih

在搅拌下向化合物 8Ig (870mg, 2.29mmol) 的二氯甲烷 (30ml) 溶液中滴加二异丁基氢化铝 (DIBAL) 的已烷溶液 (1.0M, 4.22ml) 并冷却至—40℃以下。5分钟后,将饱和氯化铵 (30ml) 加入反应混合物中,并将所得淤浆用硅藻土过滤向滤液中加入饱和氯化铵) 水溶液 (70ml) 并将混合物用乙酸乙酯 (100ml) 萃取。将有机层用饱和盐水 (100ml) 洗涤,用无水硫酸钠干燥并真空蒸馏除去溶剂。将所得粗晶体用正已烷/乙醚混合物重结晶得到 762mg (87.2%) 目的化合物,为无色晶体。

化合物 8Ih: m.p. = 138-141°C.

IR(KBr)cm^{-1}:3610, 3427, 2968, 1653, 1595, 1432, 1261, 1214, 1147.

NMR(d_6-丙酮)δ:1.27(3H, t, J=7.0 Hz, CH_3), 1.48(18H, s, 2 × Bu^t), 3.01 - 3.12(1H, m, CH), 3.27(2H, q, J=7.0 Hz, CH_2), 3.57(1H, m, CH), 5.21 - 5.24(1H, m, CH(OH)), 5.35(1H, broad, OH), 7.18(1H, t, J=2.4 Hz, CH), 7.37(2H, s, Ar-H).

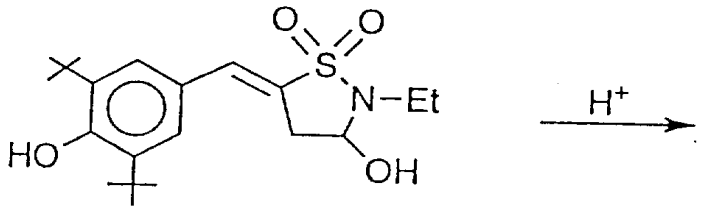
Eleme元素分析 ($C_{20}H_{31}NO_4S$)

计算值:C,62.96;H,8.19;N,3.67;S,8.40

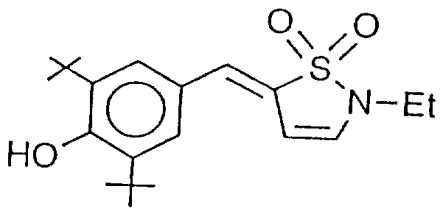
实测值:C,63.05;H,8.26;N,3.67;S,8.33.

实施例 38

(E) —5— (3, 5—二叔丁基—4—羟基) 亚苄基—2—乙基—二氢—5H—1, 2—异噻唑—1, 1—二氧化物 (8Ii)



8Ih



8Ii

向化合物 8Ih (342mg, 0. 896mmol) 的 THF (30ml) 溶液中加入 2N 盐酸(1 滴)。将混合物在室温下搅拌 3 小时并加入饱和碳

酸氢钠水溶液（35ml）。将反应混合物用乙酸乙酯（30ml）萃取，并将有机层用饱和盐水（35ml）洗涤，用无水硫酸钠干燥并真空蒸馏除去溶剂。将所得粗品体用正已烷／乙醚混合物重结晶得到 296mg（90. 8%）目的化合物，为橙色晶体。

化合物 8Ii: m.p. = 135-137°C.

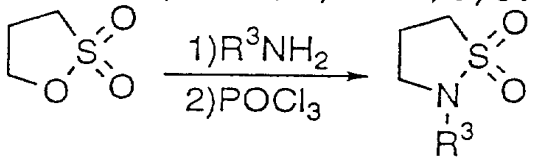
IR(KBr)cm^{-1}:3608, 3472, 2961, 1593, 1560, 1435, 1392, 1300, 1212, 1153.

NMR($CDCl_3$)δ:1.40(3H, t, J=7.2 Hz, CH_3), 1.43(18H, s, 2 × Bu^t), 3.52(2H, q, J=7.2 Hz, CH_2), 5.50(1H, s, OH), 6.22(1H, dd, J=0.8, 6.2 Hz, CH), 6.54(1H, dd, J=1.8, 6.2 Hz, CH), 6.84(1H, 宽 , CH), 7.30(2H, s, Ar-H).

元素分析 ($C_{20}H_{29}NO_3S$)

计算值:C,66.08;H,8.04;N,3.85;S,8.82

实测值:C,66.53;H,8.08;N,3.82;S,8.68.



5 4

参考实施例 1 (R^3=$CH_2CH_2CH_3$)

N—正丙基—1，2—异噻唑烷—1，1—二氧化物（4e）

在搅拌及冰冷却下向 γ—磺内酯（12. 2g，0. 1mol）中加入正丙胺（5. 9g，0. 1mmol）。在反应进行过程中，固化内容物。向固体产物中加入磷酰氯（10ml）。将反应混合物加热回流 2 小时，然后真空蒸馏除去残留的磷酰氯。向残余物中加入乙醚（100ml）后，滤除不溶物。将乙醚层用无水硫酸钠干燥并真空蒸馏除去溶剂得到目的化合物 4e（15. 2g，93%），为无色油。该产物与制备例 5 中得到的真正样品相符。

参考实施例 2 (R^3=$CH_2CH(CH_3)_2$)

N—异丁基—1，2—异噻唑烷—1，1—二氧化物（4c）

按照参考实施例 1 的相似方法，将 γ—磺内酯（12. 2g，0.

1mol）异丁胺（7. 3g，0. 1mol）和磷酰氯（10ml）进行反应得到目的化合物 4c（15. 9g，93%）。该产物与制备例 3 中得到的真正样品相符。

上面实施例中所制备的本发明式 I 化合物可通过体外及体内试验评价其作为抗炎药物的用途。下列试验实施例中的一个对照化合物 E—5110 是 N—甲氧基—3—（3，5—二叔丁基—4—羟基亚苄基）—2—吡咯烷酮，它在日本专利公开（KOKAI）257967/1986 中有所描述。

试验 1

对鼠滑液膜细胞中 PGE_2 产生的抑制活性

收集 LEW/CrJ 雄性鼠（300—350g 重）的滑液膜组织并在恒定条件下传代培养至细胞数达到足够进行试验。将培养的细胞以 4—10^3 细胞/160μl/孔的浓度放入 96—孔盘中并在 CO_2 培养器中培养 72 小时。在每个孔中加入同时含有不同浓度受试药物和人 IL—1β（20μl）的溶液（20μl）（最终浓度：30U/ml）并将反应在 CO_2 培养器中进行 15 小时。将上清液在—80℃下保藏至测定 PGE_2。在将保藏的样品融化后使用 ^{125}I—PGE_2 通过 RIA 测定 PGE_2。结果列于下表 1 中。

试验 2

对鼠腹腔细胞中 LTB_4 产生的抑制活性

给 Jci—SD 雄性鼠（300—350g 重）腹膜内注射含 0. 1%牛血清白蛋白（BSA）和 25U/ml 肝素的 Hanks 溶液（10ml）。收集腹水并在 4℃及 1500rpm 下离心 5 分钟。将细胞部分（沉淀）悬浮在含 0. 1%BSA 的 Hanks 溶液中并将细胞密度调至 1×10^6 个细胞/ml。将调整过的悬浮液（800μl；8×10^5 个细胞）转移到聚丙烯管中并在 37℃培养 10 分钟。加入含不同浓度受试药物

的溶液（100μl）后，将试管再培养 10 分钟，之后加入 Ca一离子载体 A23187（100μl，最终浓度，1μm）。将反应进行 15 分钟，然后通过冰冷却使其停止。将悬浮液在 4℃及 3000rpm 下离心 5 分钟以收集上清液，将其保存在一80℃至测定时为止。在将保存的样品融化后使用^{3}H一LTB_4通过 RIA 测定 LTB_4。结果列于下表 1 中。

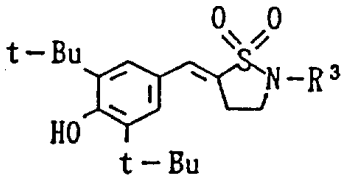
试验 3

对 THP—1 细胞中 LPS 激活下 IL—1 产生的抑制活性

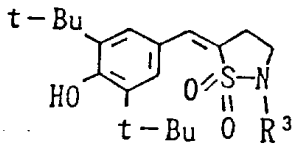
将 THP—1 细胞分散在 RPMI1640 中。向 24 孔盘的每一孔中加 800μl 分散体（5×10^{6} 个细胞/ml），100μl 含各种浓度受试药物的溶液和 100μl LPS（最终浓度 10μg/ml）并开始反应。将反应混合物在 37℃下放置 24 小时。收集上清液并在 3000rpm 下离心 10 分钟。用^{125}I—IL—1β 通过 RIA 测定上清液中的 IL—1。结果列于下表 1 中。

表1　　体外试验结果

化合物 No.	R^3	IC_{50} (μM) PGE_2 (鼠 SVC)	LTB_4 (鼠 PEC)	IL-1 (THP-1)
8a	Et	<0.001	6.0	10
8b	Me	<0.001	2.8	21
8f	OMe	0.001	3.0	>100
8g	$OCH_2H_6H_5$	0.18	2.5	11
81	2-吡啶基	1.0	3.0	19
8w	CONHOH	0.024	6.0	20
8u	CON(OMe)Me	0.1	28	100



10a	H	0.03	>100	>100
11a	OH	0.013	9.5	90
8b	Me	<0.001	1.8	29
8f	OMe	<0.001	1.5	---
8l	2-吡啶基	>1	1.4	100
11b	OH	0.012	9.6	90
E-5110		0.005	6.0	>100
消炎痛		0.002	>100	>100



试验 4

对角叉菜胶引起鼠水肿的抑制活性

按 Winter 氏方法（Winter, C. A. 等, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., Vol. 111: 54 (1962)）的改进方法进行试验。也就是，将禁食 24 小时的 LEW/CrJ 雄性鼠（6 周龄，140—170g 重）分成若干组，每组含 7 到 8 只鼠。给药 1 小时后，每只动物在右后腿足底皮下注射 0.1ml 1%λ—角叉菜胶（PICININ—A, Zushikagaku）溶液以引起水肿。右后腿的体积用体积测定仪器通过注射前及注射后 5 个小时内每一小时水置换方法来测定。药物的效果通过计算按 Dunnett—t 试验而测得的给药组相对于给载体组的水肿抑制率来评价。药物的抗水肿效果可用 ED_{50} (mg/kg) 来表达，它是以给角叉菜胶后 3 或 4 小时的抑制率为基础通过回归分析而获得。结果列于下表 2 中。

试验 5

鼠胃粘膜损伤形成的抑制作用

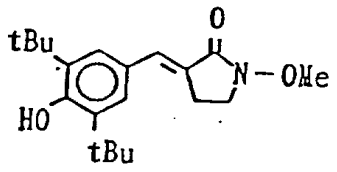
根据受试药物的剂量将 LEW/CrJ 雄性鼠（6 周龄，140—160g 重）分成若干组，每组 6 只。试验前已禁食 24 小时的动物给药，6 小时后将动物用乙醚麻醉并放血杀死。取出胃并灌入生理盐水（约 6ml）。随后，将胃浸在 15%福尔马林溶液中共约 15

分钟并沿着胃大弯将其切开。用体视显微镜观察胃损伤状况，测定显示胃损伤的鼠的数目和出血斑的大小。损伤的程度用损伤指数（mm）来表示，损伤指数是给药组的每一组出血斑大小的累积值。药效的强度用 UD_{50} (mg/kg) 来表示，它是根据施用给定剂量药物的组中显示损伤的鼠的数目通过概率方法来计算。结果列于下表 2 中。

表 2　　体内试验结果

	化合物 No.	R^3	水肿（鼠角叉菜胶）(ED_{50})
	8a	Et	1.7
对照化合物	E-5110		3
	消炎痛		0.8

	化合物	No.	R^3	剂量 (po) mg/kg	No. 患者	鼠胃粘膜损伤形成的抑制作用 损伤发生的数	UD_{50}, mg/kg	损伤指数 (mm)
	8a		Et	3	7	0	>400	0.00±0.00
				10	7	1		0.04±0.04
				30	7	0		0.0C±0.00
				100	7	1		0.17±0.17
				400	7	1		0.03±0.03
对照化合物	E-5110			0.3	6	0	1	0 ±0
				1	6	4		0.58±0.32
				3	6	6		4.52±1.31
				10	12	12		4.0 ±1.14
				30	12	12		6.47±1.77
				100	12	12		11.6 ±2.44
	消炎痛 n			1	6	0	3	0 ±0
				3	6	3		1.83±0.95
				10	24	24		8.15±1.5
				30	24	24		19.5 ±2.1

E-5110: 

从试验结果明显地看出，本发明化合物具有抑制 PGE_2，LTB_4，IL—1 等产生的活性，同时对胃粘膜无不良付作用，因此可用作用于治疗炎症的医疗制剂的活性成分。

医疗制剂

粒剂	
化合物 8a	20mg
乳糖	250mg
玉米淀粉	115mg
羟丙基纤维素	115mg

将上面物质用常规润湿方法制成颗粒以得到粒剂。