



〔12〕发明专利申请公开说明书

〔21〕 申请号 88103660.9

〔51〕 Int.Cl
C07D277 / 82

〔43〕 公开日 1989年2月1日

〔22〕申请日 88.6.17

〔30〕优先权

〔32〕87.6.17 〔33〕JP 〔31〕150987 / 87

〔71〕申请人 伟材株式会社

地址 日本东京都

〔72〕发明人 阿部信也 宫本光明 田中政行 赤板
光三 林憲司 川原哲也 片山敏 佐
久间义范 铃木起 山津功〔74〕专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
代理部

代理人 孙令华

C07D417 / 04 A61K 31 / 38
A61K 31 / 44

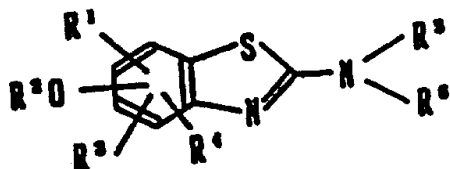
说明书页数: 76

附图页数:

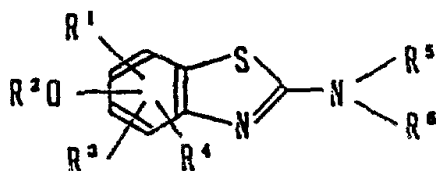
〔54〕发明名称 苯并噻唑衍生物

〔57〕摘要

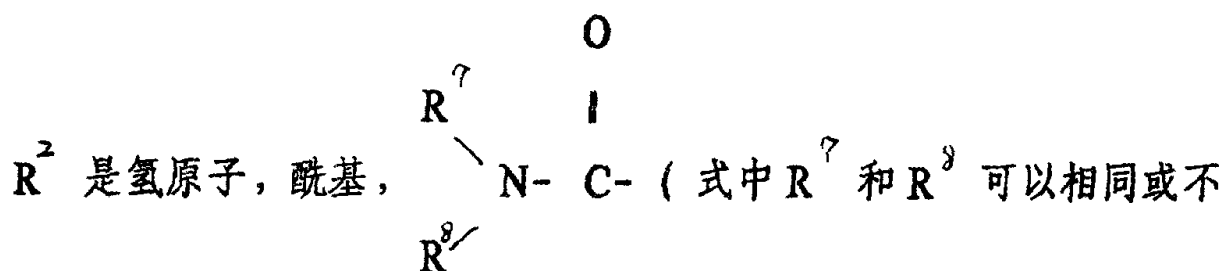
公开了一种用下式表示的苯并噻唑化合物, 该化合物能有效地抑制白三烯(Leukotriene)的生成。它可用于防治过敏、哮喘、皮肤病、过敏性鼻炎和心血管系统疾病。下式中, R^{20} 为酯或酰胺, $-NR^5R^6$ 为各种氨基。



1. 一种用下式表示的苯并噻唑化合物及其可用作药物的盐：



式中 R^1 、 R^3 和 R^4 可以相同或不同，各为氢原子、低级烷基、卤原子、酰基、羟基、低级烷氧基、羟基低级烷基、硝基、氨基或低级二烷基氨基，其条件是 R^1 、 R^3 和 R^4 中的任何两个要能相互结合而形成只含碳原子或除碳原子外还含一个氮原子的芳环，

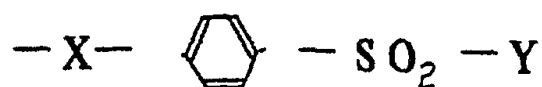


同，各为氢原子或低级烷基)，

R^5 和 R^6 可以相同或不同，各为

1) 氢原子，

2) 用下式表示的基团



式中 X 为 $-\text{CO}-$ 或 $-\text{CH}_2-$, Y 为 $-\text{N} \begin{matrix} \nearrow \text{R}^9 \\ \searrow \text{R}^{10} \end{matrix}$ (式中 R^9 和 R^{10} 可

以相同或不同, 各为氢原子、低级烷基、卤原子、低级烷氧基、羟基低级烷基或低级二烷基) 或低级烷基,

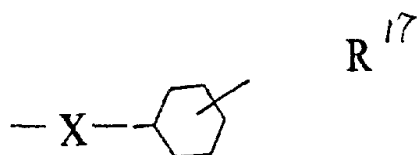
3) 用下式表示的基团:



式中 A 为碳原子或氮原子, X 为 $-\text{CO}-$ 或 $-\text{CH}_2-$, R^{11} 和 R^{12} 可以相同或不同, 各为氢原子、卤原子、氨基甲酰基、 $-\text{COOR}^{13}$ (式中 R^{13}

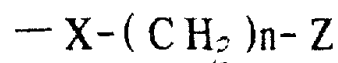
为氢原子或低级烷基)、 $-\text{N} \begin{matrix} \nearrow \text{R}^{14} \\ \searrow \text{R}^{15} \end{matrix}$ (式中 R^{14} 和 R^{15} 可以相同或不同, 各为氢原子或低级烷基)、 $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}^{16}$ (式中 R^{16} 为低级烷基)、或双偶氮基

4) 用下式表示的基团



式中 X 为 $-\text{CO}-$ 或 $-\text{CH}_2-$, R^{17} 为氢原子、羟基或低级烷基,

5) 用下式表示的基团



式中 X 为 $-\text{CO}-$ 或 $-\text{CH}_2-$, n 为 0 ~ 10 的整数, Z 为 $-\text{COOR}^{18}$

(式中 R^{18} 为氢原子或低级烷基)、 $-N \begin{matrix} \nearrow R^{19} \\ \searrow R^{20} \end{matrix}$ (式中 R^{19} 和 R^{20} 可以相同

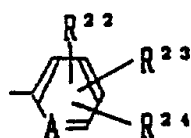
或不同, 各为氢原子或低级烷基)、 $-CONHR^{21}$ (式中 R^{21} 为氢原子, 低级烷基或环烷基)、低级烷氧基、环烷基、氰基或羟基,

6) 低级烷基

7) 羟基低级烷基

8) 低级链烯基

9) 用下式表示的基团



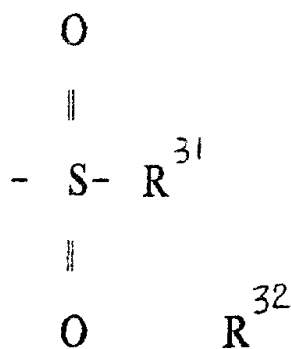
式中 A 为碳原子或氮原子, R^{22} 、 R^{23} 和 R^{24} 可以相同或不同, 各为氢原子、低级烷基、低级烷氧基、卤原子、氨基磺酰基、 $-(CH_2)_a-COOR^{25}$ (式中 a 为 0 ~ 6 的整数, R^{25} 为氢原子或低级烷基)、 $-O-(CH_2)_b-COOR^{26}$ (式中 b 为 1 ~ 6 的整数, R^{26} 为氢原子或低级烷基)。

$CON \begin{matrix} \nearrow R^{27} \\ \searrow R^{28} \end{matrix}$ (式中 R^{27} 和 R^{28} 可以相同或不同, 各为氢原子或低级烷基

)、或 $-SO_2N \begin{matrix} \nearrow R^{29} \\ \searrow R^{30} \end{matrix}$ (式中 R^{29} 和 R^{30} 可以相同或不同, 各为氢原子或

低级烷基) 或

10) 用下式表示的基团:



式中 R^{31} 为低级烷基, $-\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{R}^{32} \\ \diagdown \text{R}^{33} \end{array}$ (式中 R^{32} 和 R^{33} 可以相同或不同,

各为氢原子或低级烷基), 或取代的或未取代的苯基, 或

11) R^5 和 R^6 可相互结合形成环, 环中除碳原子外还含一个氮原子和一个氧原子, 该环可以是未取代的或取代的。

2. 按权利要求1所述的苯并噻唑化合物及其可用作药物的盐, 其中 R^5 为氢, R^6 为2)

3. 按权利要求1所述的苯并噻唑化合物及其可用作药物的盐, 其中 R^5 和 R^6 均为氢。

4. 按权利要求1所述的苯并噻唑化合物及其可用作药物的盐, 其中 R^5 为氢, R^6 为3)

5. 按权利要求1所述的苯并噻唑化合物及其可用作药物的盐, 其中 R^5 为氢, R^6 为9)

6. 按权利要求1所述的苯并噻唑化合物及其可用作药物的盐, 其中 R^5 和 R^6 均为7)

7. 按权利要求1所述的苯并噻唑化合物及其可用作药物的盐, 其中苯并噻唑环的6-位上有 R^{20} 基团。

8. 按权利要求7所述的苯并噻唑化合物及其可用作药物的盐, 其中 R^2 为氢。

9. 按权利要求7或8所述的苯并噻唑化合物及其可用作药物的盐, 其

中 R^1 、 R^3 和 R^4 各为氢、卤原子或低级烷基。

10. 按权利要求7或8所述的苯并噻唑化合物及其可用作药物的盐，其中 R^1 、 R^3 和 R^4 各为低级烷基。

11. 按权利要求10所述的苯并噻唑化合物及其可用作药物的盐，其中低级烷基为甲基。

12. 按权利要求1所述的苯并噻唑化合物及其可用作药物的盐，其中苯并噻唑含5,7-二异丙基和6-羟基。

13. 按权利要求1所述的苯并噻唑化合物及其可用作药物的盐，其中 $-OR^2$ 连接在环的6-位上， R^2 为氢， R^1 、 R^3 和 R^4 各为氢、卤素或低级烷基， R^5 为氢， R^6 为2)。

14. 按权利要求13所述的苯并噻唑化合物及其可用作药物的盐，其中X为亚甲基。

15. 按权利要求13所述的苯并噻唑化合物及其可用作药物的盐，其中X为 $-CO-$ 。

16. 按权利要求13所述的苯并噻唑化合物及其可用作药物的盐，其中X为亚甲基，Y为氨基。

17. 按权利要求1所述的苯并噻唑化合物及其可用作药物的盐，它是6-羟基-2-(4-氨磺酰基苄氨基)-4,5,7-三甲基苯并噻唑。

18. 按权利要求1所述的苯并噻唑化合物及其可用作药物的盐，这些化合物选自：

6-羟基-2-(4-羧基苄氨基)-4,5,7-三甲基苯并噻唑，

6-羟基-2-氨基-4,5,7-三甲基苯并噻唑

6-羟基-2-(4-羧基苄氨基)-5,7-二异丙基苯并噻唑，

6-羟基-2-(N,N-二(2-羧乙基)氨基)-5,7-二异丙基苯并噻唑，

6-羟基-2-(2-吡啶基甲氨基)-5,7-二异丙基苯并噻唑，

6-羟基-2-(4-氨磺酰基苄氨基)-5,7-二溴苯并噻唑。

4-羟基-2-(4-氨磺酰基苄氨基)-5,7-二溴苯并噻唑。

19. 一种药物组合物，该组合物含有治疗有效量的权利要求1所述的苯并噻唑化合物或其可用作药物的盐和一种可用于药物的载体。

20. 一种由于能抑制5-脂肪氧合酶而能抑制白三烯(leukotriene)生成的治疗组合物，该组合物包含治疗有效量的权利要求1所述的苯并噻唑化合物或其可用作药物的盐和一种可用于药物的载体。

21. 一种含有权利要求1所述的苯并噻唑化合物或其可用作药物的盐的抗过敏剂。

22. 一种处理由于生成白三烯(leukotriene)而引起的疾病的方法，该方法是将治疗有效量的权利要求1所述的苯并噻唑化合物或其可用作药物的盐引入病人的机体。

23. 权利要求22所述的方法，其中所述的疾病为哮喘病。

苯并噻唑衍生物

本发明涉及一种具有极好的药物活性的苯并噻唑衍生物。

哮喘病的发作是维持生命所需反应的并发的综合结果。一般认为，哮喘病的发作主要是由于受抗原-抗体反应的触发而产生并释出的各种化学介体使空气通道变得狭窄。

已知的化学介体的例子有组胺，前列腺素，和 $SR S-A$ 。其中， $SR S-A$ 已在1979年由瑞典 Samuelson 教授证明为白三烯 (leukotrienes) C_4 和 D_4 。从那时起， $SR S-A$ 由于其与哮喘病发作的关系而一直引起人们注意很长时间。

此外还证明：白三烯是在皮肤反应和鼻粘膜反应时释出的，吸入白三烯引起哮喘病发作，而且在哮喘病人的血液或支气管肺泡的清洗液 (BA CF) 中白三烯的浓度大大增加。根据这些事实，人们认为白三烯很可能是引起哮喘病发作的主要介体。

迄今所研制的抗哮喘剂都基于这样的想法，即认为必须抑制化学介体的释出。这种抗哮喘剂的典型例子是1969年以来投入市场的 Intal。但在包括 Intal 在内的传统的抗哮喘剂中，介体释出抑制浓度在活体外和活体内是不同的。而且对作用的机理还很不了解，因此没有几个医生对传统的抗哮喘剂的临床效果表示满意。因此迫切需要研制一种具有极好的临床效果的抗哮喘剂。

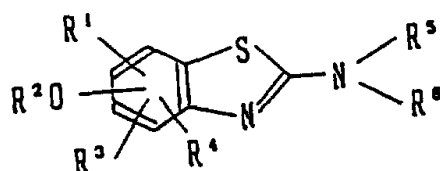
在这种情况下，本发明人进行了长时间的大量研究，以研制出一种治疗哮喘病的药剂，该药剂不仅在临床试验中具有极好的效果，而且由于抑制5-脂肪氧合酶而对白三烯的释出具有极好的抑制作用。

研究结果，本发明人发现下述苯并噻唑衍生物可达到上述目的，从而

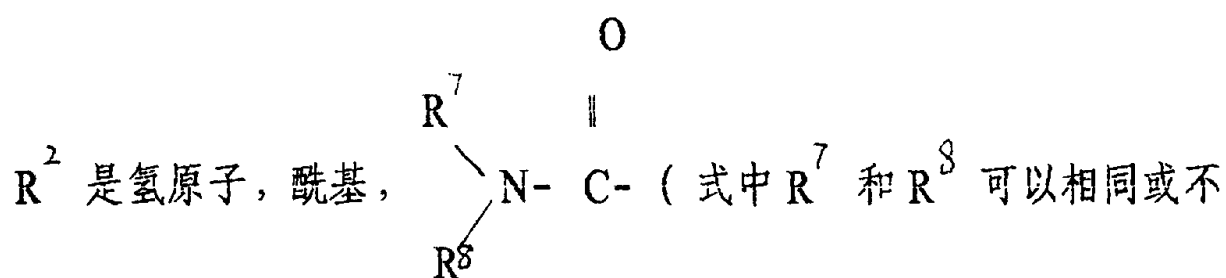
完成了本发明。

因此，本发明的一个目的是提供一种可用作抗哮喘剂的新型苯并噻唑衍生物及其可用作药物的盐。本发明的另一目的是提供一种制备该化合物或其药用盐的方法。本发明还有一个目的是提供一种以该化合物或其可用作药物的盐作为有效成分的药物。

本发明的目的化合物为用下面的通式 (I) 表示的苯并噻唑衍生物及其可用作药物的盐：



式中 R^1 、 R^3 和 R^4 可以相同或不同，各为氢原子、低级烷基、卤原子、酰基、羟基、低级烷氧基、羟基低级烷基、硝基、氨基或低级二烷基氨基，其条件是 R^1 、 R^3 和 R^4 中的任何两个要能相互结合而形成只含碳原子或除碳原子外还含一个氮原子的芳环；

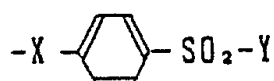


同，各为氢原子或低级烷基)；

R^5 和 R^6 可以相同或不同，各为

1) 一个氢原子，

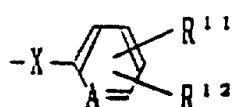
2) 用下式表示的基团：



式中 X 为 $-\text{CO}-$ 或 $-\text{CH}_2-$, Y 为 $-\text{N} \begin{matrix} \nearrow \text{R}^9 \\ \searrow \text{R}^{10} \end{matrix}$ (式中 R^9 和 R^{10} 可

以相同或不同, 各为氢原子、低级烷基、卤原子、低级烷氧基、羟基低级烷基或低级二烷基) 或低级烷基,

3) 用下式表示的基团:

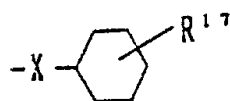


式中 A 为碳原子或氮原子, X 为 $-\text{CO}-$ 或 $-\text{CH}_2-$, R^{11} 和 R^{12} 可以相同或不同, 各为氢原子、卤原子、氨基甲酰基、 $-\text{COOR}^{13}$ (式中 R^{13}

为氢原子或低级烷基)、 $-\text{N} \begin{matrix} \nearrow \text{R}^{14} \\ \searrow \text{R}^{15} \end{matrix}$ (式中 R^{14} 和 R^{15} 可以相同或不同

, 各为氢原子或低级烷基)、 $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}^{16}$ (式中 R^{16} 为低级烷基) 或双偶氮基 (tetrazoyl),

4) 用下式表示的基团:



式中 X 为 $-\text{CO}-$ 或 $-\text{CH}_2-$, R^{17} 为氢原子、羟基或低级烷基,

5) 用下式表示的基团:



式中 X 为 $-\text{CO}-$ 或 $-\text{CH}_2-$, n 为 $0 \sim 10$ 的整数, Z 为 $-\text{COOR}^{18}$ (

式中 R^{18} 为氢原子或低级烷基)、 $-\text{N} \begin{matrix} \text{R}^{19} \\ \diagup \\ \text{R}^{20} \end{matrix}$ (式中 R^{19} 和 R^{20} 可以相同或

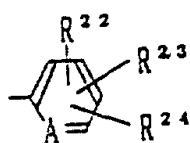
不同, 各为氢原子或低级烷基)、 $-\text{CONHR}^{20}$ (式中 R^{20} 为氢原子, 低级烷基或环烷基)、低级烷氧基、环烷基、氰基或羟基,

6) 低级烷基,

7) 羟基低级烷基,

8) 低级链烯基,

9) 用下式表示的基团:



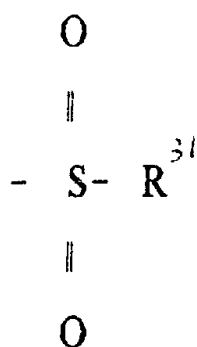
式中 A 为碳原子或氮原子; R^{22} 、 R^{23} 和 R^{24} 可以相同或不同, 各为氢原子、低级烷基、低级烷氧基、卤原子、氨基磺酰基、 $-(\text{CH})_a-\text{COOR}^{25}$ (式中 a 为 $0 \sim 6$ 的整数, R^{25} 为氢原子或低级烷基)、 $-\text{O}-(\text{CH})_b-\text{COOR}^{26}$ (式中 b 为 $1 \sim 6$ 的整数, R^{26} 为氢原子或低级烷基)、

$\text{CON} \begin{matrix} \text{R}^{27} \\ \diagup \\ \text{R}^{28} \end{matrix}$ (式中 R^{27} 和 R^{28} 可以相同或不同, 各为氢原子或低级烷基

)、或- $\text{SO}_2 \text{N} \begin{array}{l} \swarrow \text{R}^{29} \\ \searrow \text{R}^{30} \end{array}$ (式中 R^{29} 和 R^{30} 可以相同或不同, 各为氢原子

或低级烷基) 或

10) 用下式表示的基团;



式中 R^{31} 为低级烷基, $-\text{N} \begin{array}{l} \swarrow \text{R}^{32} \\ \searrow \text{R}^{33} \end{array}$ (式中 R^{32} 和 R^{33} 可以相同或不同,

各为氢原子或低级烷基), 或取代的或未取代的苯基, 或

11) R^5 和 R^6 可相互结合形成环, 环中除碳原子外还含一个氮原子和一个氧原子, 该环可以是未取代的或取代的。

最好在本发明的苯并噻唑的定义中 R^5 为氢, R^6 为2); R^5 和 R^6 均为氢; R^5 为氢而 R^6 为3); R^5 为氢和 R^6 为9); R^5 和 R^6 均为7); 或苯并噻唑环的6-位含 R^{20} 。

较为可取的化合物包括:

6-羟基-2-(4-氨磺酰基苄氨基)-4,5,7-三甲基-苯并噻唑,

6-羟基-2-(4-羧基苄氨基)-4,5,7-三甲基苯并噻唑,

6-羟基-2-氨基-4,5,7-三甲基苯并噻唑,

6-羟基-2-(4-羧基苄氨基)-5,7-二异丙基苯并噻唑,

6-羟基-2-(N, N-二(2-羟乙基)氨基)-5,7-二异丙基苯并噻唑,

6-羟基-2-(2-吡啶基甲氨基)-5,7-二异丙基苯并噻唑,

6-羟基-2-(4-氨磺酰基苄氨基)-5,7-二溴苯并噻唑, 和

4-羟基-2-(4-氨磺酰基苄氨基)-5,7-二溴苯并噻唑。

本发明还提供一种药物组合物, 该组合物包括治疗有效量的上述苯并噻唑化合物或其可用作药物的盐和一种可用于药物的载体; 提供一种由于抑制5- 脂肪氧合酶而对leukotriene 生成起抑制作用的治疗组合物, 该组合物包括治疗有效量的上述苯并噻唑化合物或其可用作药物的盐和一种可用于药物的载体; 和提供一种包含上述苯并噻唑化合物或其可用作药物的盐的抗过敏剂。

此外, 本发明还提供了一种为由于生成leukotriene 而患病的病人治病的方法, 即将治疗有效量的上述苯并噻唑化合物或其可用作药物的盐引入病人的机体中。

就本发明的(I) 式化合物而言, 在以上1)~10) 项中的 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^7 、 R^8 、 R^5 和 R^6 的定义中所用的术语“低级烷基”是指 C_{1-6} 直链或支链烷基, 其例子有甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 异丁基, 仲丁基, 戊基, 异戊基, 新戊基, 叔戊基, 1- 甲基丁基, 2- 甲基丁基, 1,2- 二甲基丙基, 己基, 异己基, 1- 甲基戊基, 2- 甲基戊基, 3- 甲基戊基, 1,1- 二甲基丁基, 1,2- 二甲基丁基, 2,2- 二甲基丁基, 1,3- 二甲丁基, 2,3- 二甲基丁基, 3,3- 二甲基丁基, 1- 乙基丁基, 2- 乙基丁基, 1,1,2- 三甲基丙基, 1,2,2,-三甲基丙基, 1- 乙基-1- 甲基丙基, 和1-乙基-2-甲基丙基。其中, 以甲基、乙基、丙基、异丙基等更为可取。

在以上1)~10) 项中的 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 的定义中所用的术语“低级烷氧基”是指 C_{1-6} 直链或或支链烷氧基, 其例子有甲氧基, 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, 戊氧基, 异戊氧基, 新戊氧基, 叔戊氧基, 1- 甲基丁氧基, 2- 甲基丁氧基, 1,2- 二甲基丙氧基和己氧基。其中, 以甲氧基、乙氧基等更为可取。

在以上 R 、 R 、 R 、 R 和 R 的定义中所用的术语“羟基低

级烷基”是指含有上述 C_{1-6} 低级烷基且在该低级烷基的任一碳原子上连接有羟基的基团，其较为可取的例子有羟甲基、2-羟乙基、1-羟乙基和3-羟丙基。

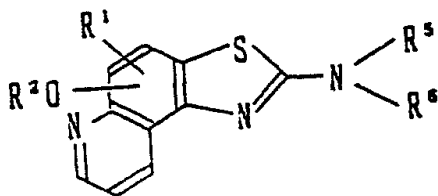
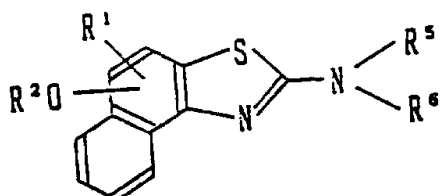
在 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 的定义中出现的 R^1 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{22} 、 R^{23} 和 R^{24} 的定义中所用的术语“卤原子”是指氯、溴、碘和氟。其中以氯和溴更为可取。

在 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 的定义中所用的术语“酰基”是指由脂环、芳环和杂环衍生的任何酰基。其中较为可取的酰基的例子有低级链烷酰基，如甲酰基，乙酰基，丙酰基，丁酰基，戊酰基，异戊酰基和新戊酰基；芳酰基，如苯甲酰基，甲苯酰基和萘酰基；以及杂芳酰基，如糠酰基，烟酰基和异烟酰基。

在 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^9 和 R^{10} 的定义中所用的术语“低级二烷基氨基”是指由上述低级烷基衍生的低级二烷基氨基。最为可取的低级二烷基氨基的例子是二甲基氨基。

在 R^1 、 R^3 和 R^4 的定义中所述的“ R^1 、 R^3 和 R^4 中的任何两个要能相互结合而形成只含碳原子或除碳原子外还含一个氮原子的芳环”是指例如苯并噻唑环中的苯基环上的4~7位的相邻碳原子相互结合而形成的苯环、吡啶环或嘧啶环。

其较为可取的例子有：



其中 R^1 、 R^2 、 R^5 和 R^6 的定义同前。

在 R^2 的定义中所用的术语“低级烷氧羰基”是指由上述 C_{1-6} 低级烷氧基衍生的低级烷氧羰基。其较为可取的例子有甲氧羰基，乙氧羰基，正丙氧羰基，异丙氧羰基，正丁氧羰基和异丁氧羰基。

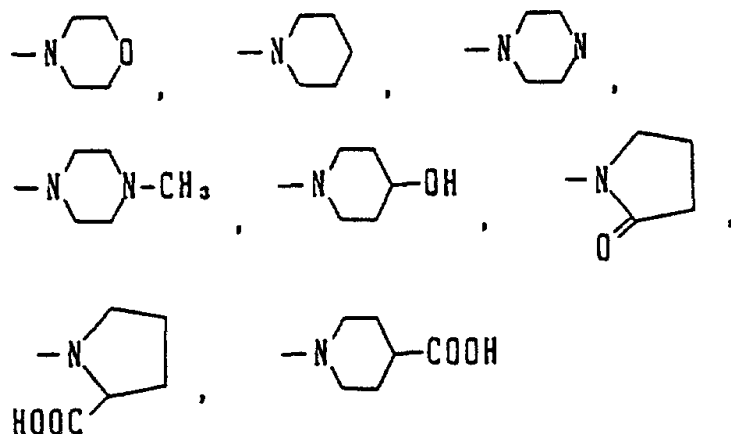
在 R^5 和 R^6 的定义中的第5)项中所用的术语“环烷基”是指环戊基、环己基等。

在 R^5 和 R^6 的定义中，术语“低级链烯基”是指由上述 C_{1-6} 低级烷基衍生物的低级链烯基。其较为可取的例子有1-丙烯基，2-丁烯基，2-甲基-1-丙烯基和4-甲基-2-丁烯基。

在 R^5 和 R^6 的定义中的第10)项的 R^{31} 定义中所述的“取代或未取代的苯基”，其较为可取有取代基的例子有低级烷基(如甲基)，低级烷氧基(如甲氨基)和氨基甲酰基。

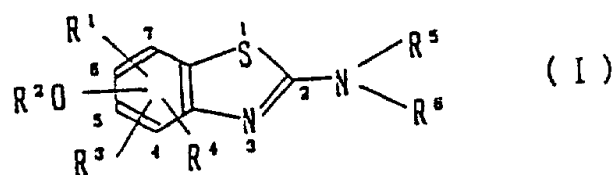
在 R^5 和 R^6 的定义的第11)项中，“ R^5 和 R^6 相互结合，形成除碳原子外还含一个氮原子和一个氧原子的环，该环可以是未取代的或取代的”的词句中所述的环的例子有含氮或氧的、含5员和6员环，如吗啉基，哌嗪基和吡咯烷基。这些环可以是未取代或取代的。取代基的例子有 C_{1-6} 低级烷基(如甲基和乙基)，羟基，羧基和用“=O”表示的基团。

其中以下列基团最为可取：



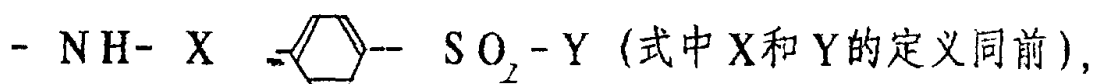
术语“可用作药物的盐”包括无机酸盐，如盐酸盐，氢溴酸盐，硫酸盐和磷酸盐；有机酸盐，如乙酸盐；马来酸盐，酒石酸盐，甲磺酸盐，苯磺酸盐和甲苯磺酸盐；氨基酸盐，如精氨酸盐，天冬氨酸盐和谷氨酸盐。此外，本发明的某些化合物呈金属盐形式，如Na、K、Ca和Mg盐，这些金属盐也属于本发明的可用作药物的盐的范围。而且，本发明的有些化合物可呈水合物形式。本发明的化合物在含有特定的取代基时可具有不对称碳原子，使其可以立体异构体的形式存在。当然，这些也属本发明的范围。

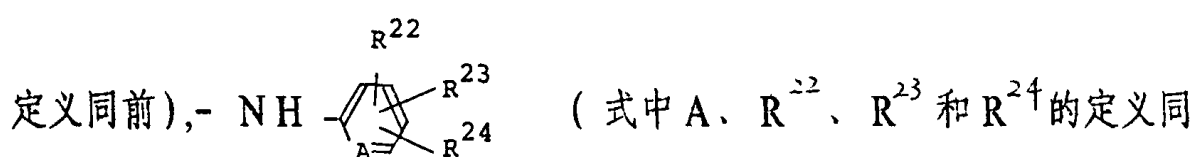
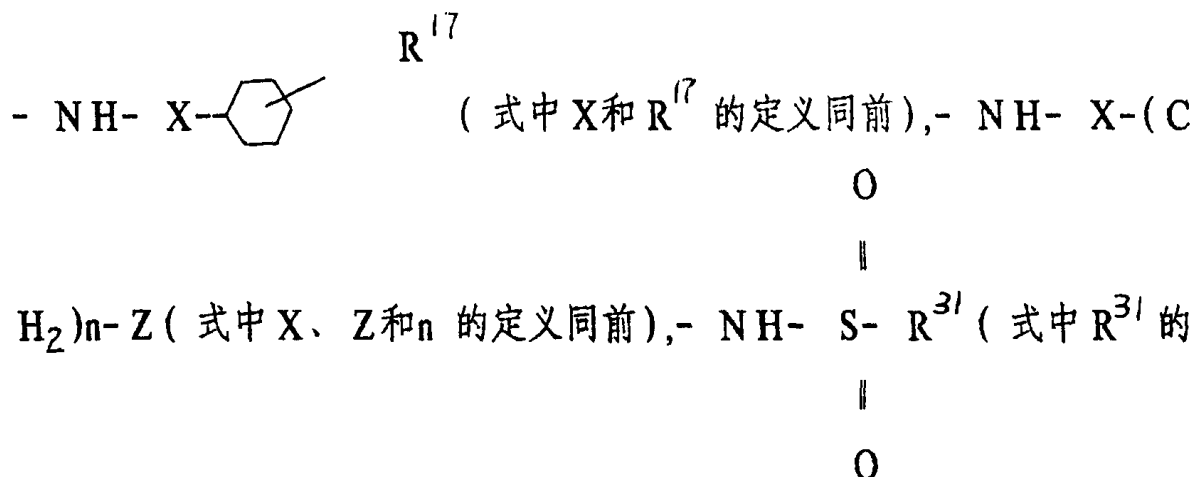
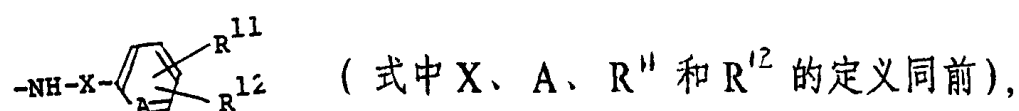
本发明的(I)式化合物具有下列含苯并噻唑骨架的结构：



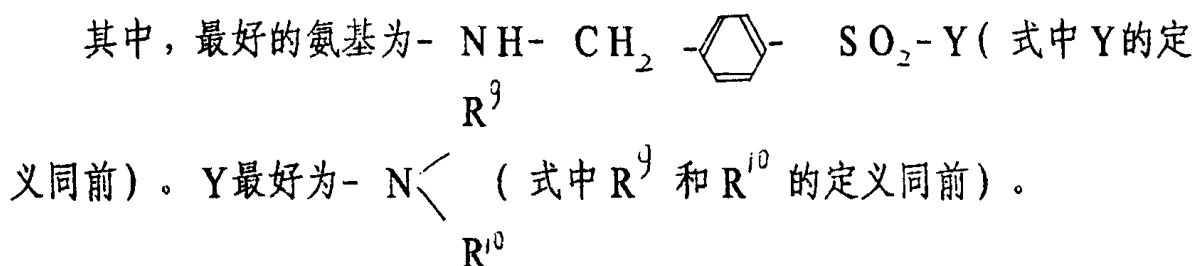
式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 的定义同前。具体地说，本发明的(I)式化合物具有苯并噻唑骨架，其2-位被各种氨基(包括环氨基)取代。而且，组成苯并噻唑骨架的苯基环上可含有多达4个取代基。这里要指出，用式 $-OR^2$ 表示的基团最好是连接在6-位上， R^2 最好是H。

用式- $N \begin{matrix} \nearrow R^5 \\ \searrow R^6 \end{matrix}$ 表示的各种氨基的定义同前，其较为可取有例子有





前)。在上述氨基中，当 X 为 $-\text{CH}_2-$ 时能获得很好的结果。



因此，本发明的化合物的结构特征在于其苯并噻唑骨架的苯基环上的取代基之一为 $-\text{OR}^2$ 且苯并噻唑骨架的 2-位为各种氨基所取代。

本发明的化合物可用作基于抑制 leukotriene 制释出的原理而研制的药物，特别是用作抗过敏剂和防治哮喘病的药剂，它具有新型结构，该结构是具有这种药物效果的传统化合物所没有的。

本发明的化合物可用各种方法制备。下面要介绍本发明的化合物的典

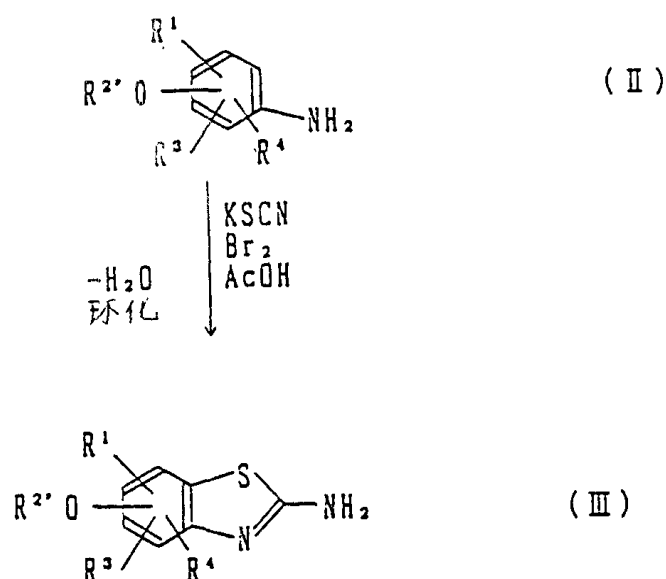
型制备方法。

在通式(I)中, 当 R^2 为 H 时, 即当 4-, 5-, 6-, 和 7-位都是羟基时, 制备目标化合物的方法是进行反应时使羟基以甲醚的形式受到保护并在最后一步进行脱甲基作用以制得每种目标化合物(例如, 按照下面所要介绍的方法 8 进行)。

在下面的方法 1、3、5、6 和 7 中, $R^{2'}$ 除 R^2 的定义中所提到的基团外还包括甲基。当 R^2 为甲基时, 该化合物并不是目标化合物, 而是可在任一方法中用作原料的制原料的化合物。

方法 1

当通式(I)中 R^5 和 R^6 各为氢原子时, 本发明的化合物可用例如以下的方法制备:



具体地说, 用通常的方法使式(II)所表示的化合物环化以制得式(III)所表示的化合物, 式(III)化合物为目标化合物之一。

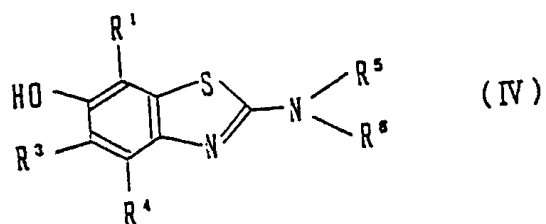
在该反应中, 含氨基的式(II)化合物用硫氰酸钾和溴环化。例如, 该反应可按 Beilstein, 27(2), p334 所述的方法进行。反应所用的溶剂的

例子有醋酸-水溶剂体系，其中醋酸与水之比为1:1 ~ 95:5。

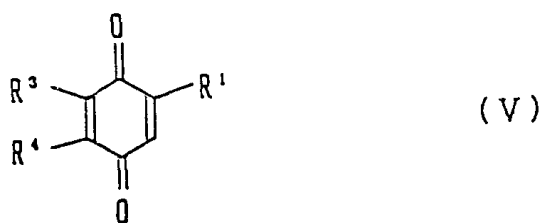
反应温度一般为0 °C ~ 室温。

方法2

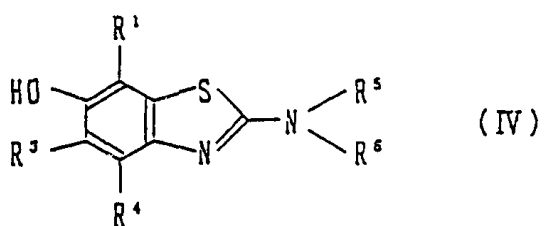
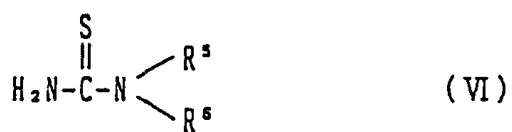
当通式(I)的目标化合物是用下式表示的化合物时：



这种化合物也可通过以下的环化作用制备：



+



式中 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 的定义同前。

在该方法中，化合物 (IV) 是按 J. Org. Chem., 35, 4103 (1970) 中所述的方法，使 1,4-苯醌 (V) 在浓盐酸的存在下与硫脲 (VI) 缩合而制得的。

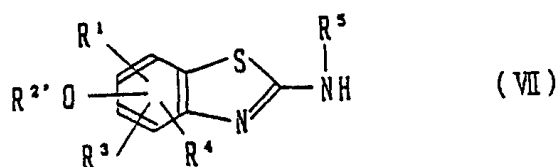
用甲醇、乙醇等作溶剂，反应温度在 0°C 至溶剂回流温度的范围内。

方法3(用酰基卤进行酰胺化的方法)

O

||

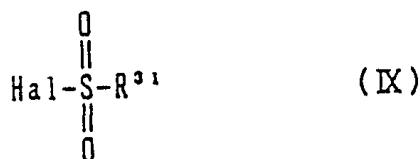
当通式 (I) 中 R^6 为 $-\text{C}(=\text{O})-\text{J}$ (式中 J 的定义同前) 或 $-\text{SO}_2-\text{R}^{31}$ (式中 R^{31} 的定义同前) 时，本发明的化合物也可用以下的方法制备：



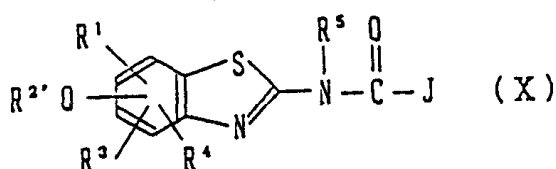
+



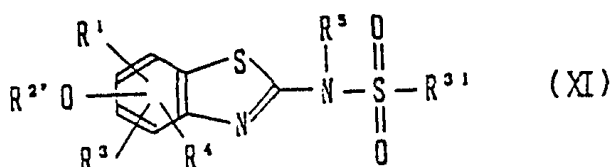
或



↓



or



式中 R^1 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 $R^{3'}$ 的定义同前，J 代表第 2) ~ 5) 项中所述的 R^5 和 R^6 定度中相同基团，但不包括 -X- 所表示的基团，Hal 为卤素。

具体地说，本方法包括酰胺化反应，即：使含一个氨基的化合物 (VII) 与酰基卤 (VIII) 或 (IX) 最好在碱的存在下进行反应以制得酰胺化合物 (X) 或 (XI)。

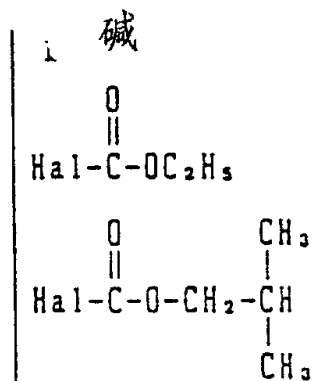
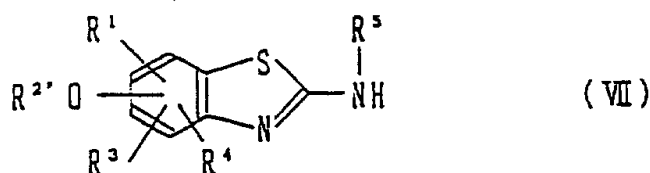
酰基卤可使用酰基氯和酰基溴。碱的例子包括碱金属的碳酸盐和碳酸氢盐 (如碳酸氢钠，碳酸钾和碳酸钠)，碱金属氢氧化物 (如氢氧化钠和氢氧化钾) 和有机碱 (如三乙胺，吡啶和二乙苯胺，还可含氢氧化钠)。

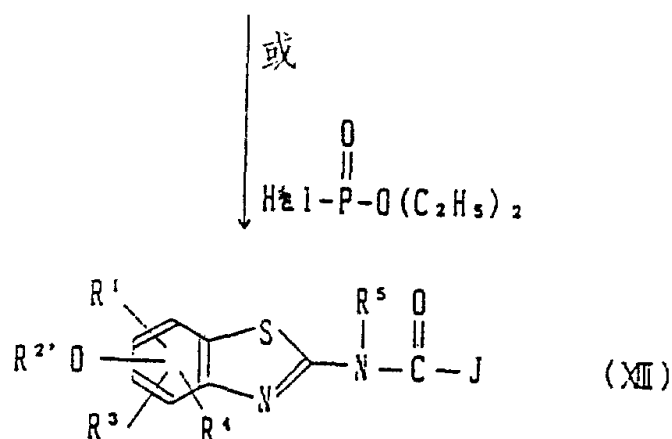
适用的溶剂选自那些不会参与反应的溶剂。

方法 4 (用酸酐进行酰胺化)



当式 (I) 中的 R^6 为 -C- J (式中 J 的定义同前) 时，本发明的化合物也可用以下的方法制备：





式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 J 的定义同前。

本方法包括使含有一个氨基的化合物 (VII) 与氯甲酸乙酯、氯甲酸异丁酯或氯磷酸二乙酯反应以制得混合酸酐，然后再使所得的酸酐与羧酸 (XII) 反应以制得酰胺化合物 (XIII)。

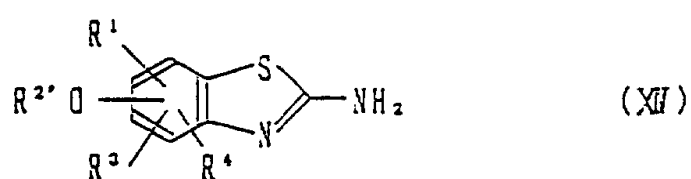
任何碱都可用于本方法。而且，任何不会参与反应的溶剂都可用作本方法的溶剂。较为可取的溶剂的例子有四氢呋喃和 N, N -二甲基甲酰胺。反应温度在制备混合酸酐阶段宜为 0°C ，在以后阶段可在 0°C 至溶剂回流温度的范围内。

方法5(经席夫碱制成)

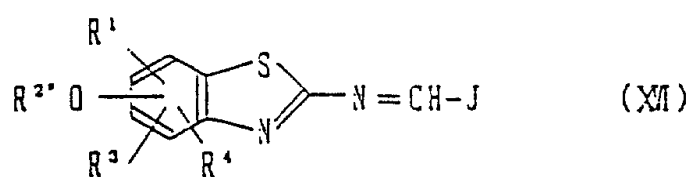
—————

当通式 (I) 中的 $\text{N} \begin{matrix} \diagup \text{R}^5 \\ \diagdown \text{R}^6 \end{matrix}$ 是 $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{J}$ (式中 J 的定义同前

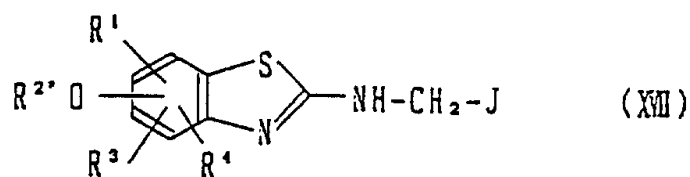
) 时, 本发明的化合物也可用以下的方法制备:



+



还原

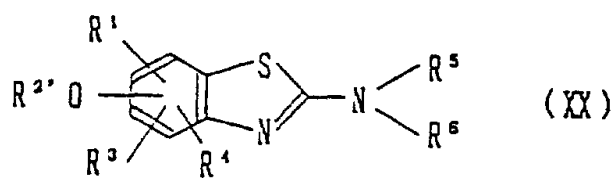
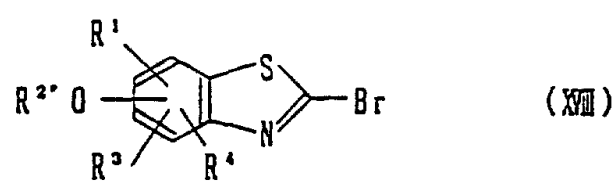
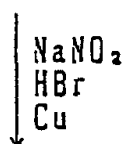
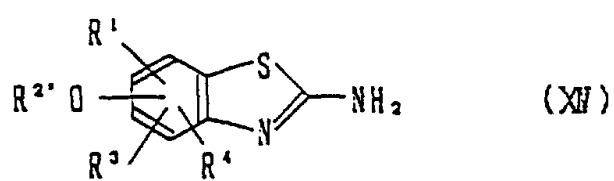


式中 R^1 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 R^4 和 J 的定义同前。

在本方法中，含一个氨基的化合物 (XIV) 与酸酐 (XV) 反应，同时除去生成的水，从而制得席夫碱。任何不会参与反应的溶剂都可用作这里的溶剂。宜采用的溶剂的例子有苯和甲苯。反应温度在室温至溶剂回流温度的范围内。加少量醋酸铵能使反应进行迅速。

然后将所得的席夫碱 (XVI) 还原为胺化合物 (XVII)。所用的还原剂的例子有氢化铝锂，硼氢化钠和氰基硼氢钠。此外，还可在含有钨-碳、氧化铂、阮内镍之类物质的催化剂存在下进行催化还原。任何不会参与反应的溶剂均可用作本反应的溶剂。反应温度为 0 °C 至溶剂回流温度。宜用于本反应的溶剂的例子为：用氢化铝作还原剂时宜用四氢呋喃和二乙醚作溶剂；用硼氢化钠或氰基硼氢钠作还原剂时宜采用甲醇、乙醇以及由水和醇所组成的混合溶剂；进行催化还原时宜用醋酸乙酯、甲醇和乙醇作溶剂。

方法6(经异溴化物制成)



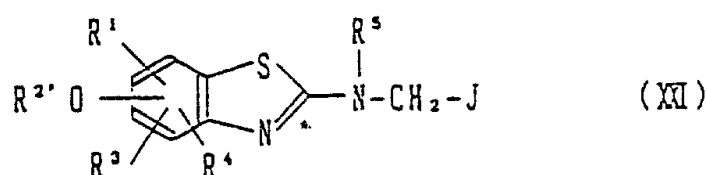
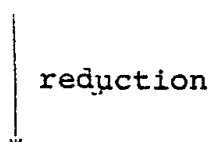
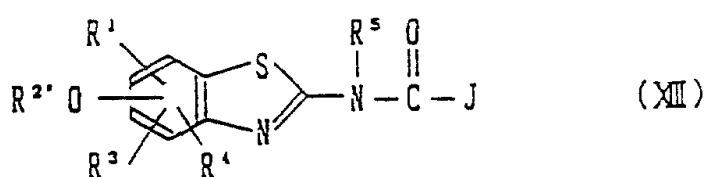
式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 的定义同前。

按照《有机合成》合订本卷 I, p135 所述的方法使含有一个氨基的化合物 (XIV) 进行重氮化, 并使所得的重氮盐分解以制得亚氨基溴化合物 (XVII)。重氮化剂的例子有亚硝酸钠和氢溴酸。在重氮盐分解时用氢溴酸和铜。任何不会参与反应的溶剂均可在这里用作溶剂, 氢溴酸也可用作溶剂。反应温度为 0°C 至溶剂回流温度。

使亚氨基溴化合物 (XVII) 与胺在碱的存在下进行反应以制得化合物 (XX)。这里可以使用任何碱, 任何不会参与反应的溶剂都可在这里用作溶剂。而且, 本反应可以在没有任何溶剂的情况下进行。反应温度的选用范围为室温至 180°C 。

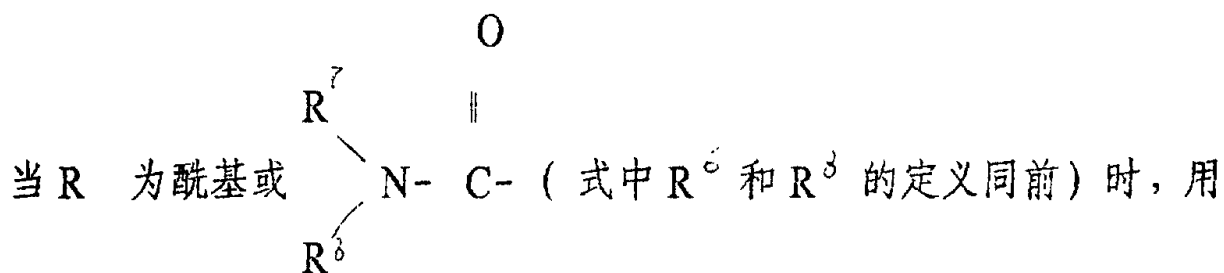
方法7(将酰胺化合物还原为胺化合物)

当通式 (I) 中的 R^6 为 $-\text{CH}_2-\text{J}$ (式中 J 的定义同前) 时, 本发明的化合物也可用以下的方法制备:



式中 R^1 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 J 的定义同前。

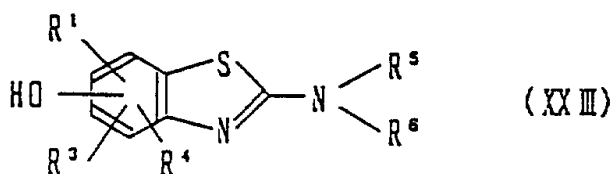
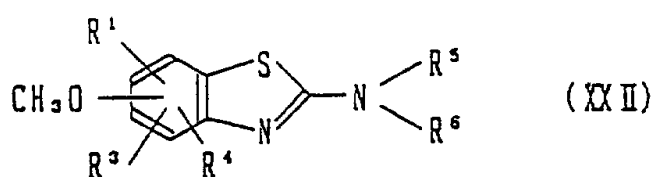
酰胺 (XIII) 被还原成胺制 (XXI)。用氢化铝锂和乙硼烷作还原剂。任何不会参与反应的溶剂均可用作该反应的溶剂。宜采用的溶剂的例子有四氢呋喃和二乙醚。反应温度的选用范围为室温至溶剂回流温度。



乙硼烷作还原剂; 而当 $R^{2'}$ 为其它基团时则用氢化铝锂作还原剂。

方法8(脱甲基作用)

当通式 (I) 中的 $R^{2'}$ 为 H 时, 也可用以下的方法制备本发明制化合物:

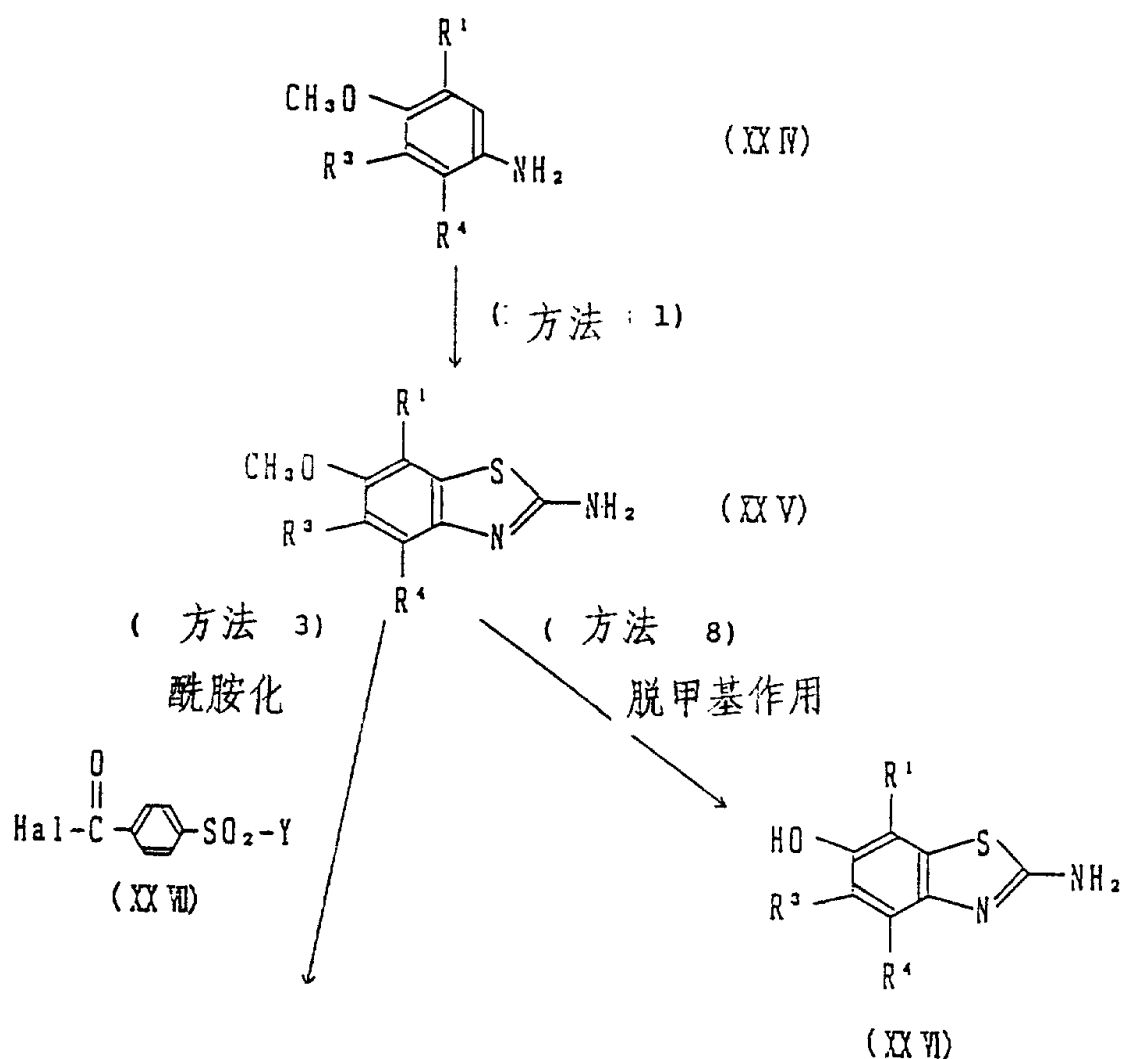


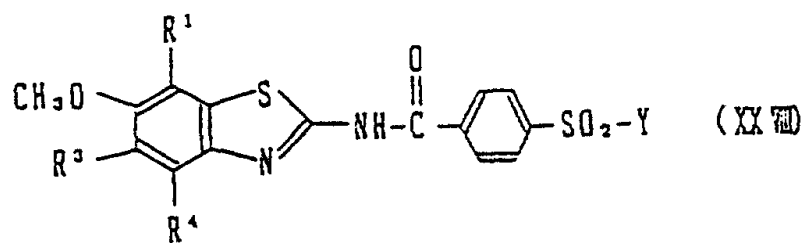
式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 的定义同前。

使甲基化合物 (XXII) 脱甲基变为脱甲基化合物 (XXIII)。所使用的脱甲基剂的例子有三溴化硼，碘化三甲基硅和溴化氢/醋酸。任何不会参与反应的溶剂均可在这里用作溶剂。尤为适合的溶剂为二氯甲烷。三氯甲烷等。反应温度为 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 至溶剂回流温度。

如上所述，当 R^2 为 H 时，一般是将羟基以甲醚的形式受到保护的化合物作原料进行反应，并在制备每种目标化合物的最后阶段进行脱甲基作用，从而制得每种目标化合物。

为了便于理解，下面给出一个具体的实例。

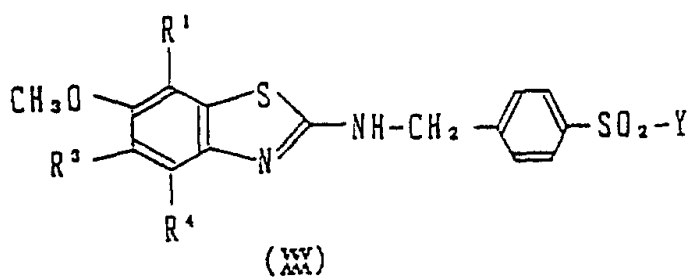
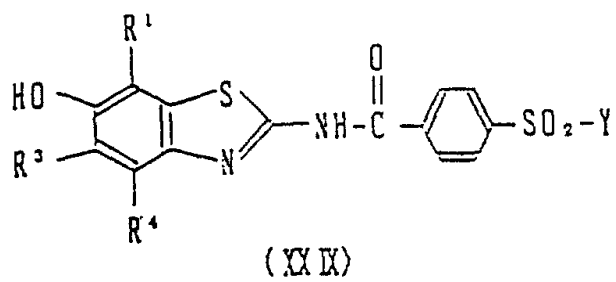




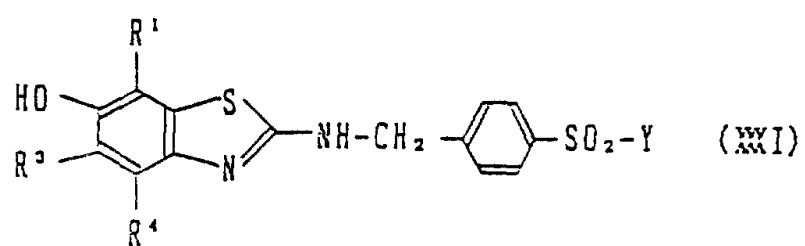
(方法 7)
还原

(方法 8)

脱甲基作用



(方法 8)
脱甲基作用



式中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 X 的定义同前，Hal 为一卤原子。

下面通过药物试验的实例来更详细地说明本发明的效果。

药物试验的实例

对豚鼠的肺切片生成 leukotriene C (LT) 的影响

试验方法

将抗卵清蛋白豚鼠血清 (1/10 稀释液; 0.5 毫升/100 克) 用静脉注射方法注入一雄性 Har Hey 豚鼠 (300~350 克) 中以便使其被动致敏。被动致敏 16~18 小时后, 通过 Tyrode 溶液循环排除血液并将肺摘除。将摘除的肺用冰冷却, 切成 1 毫米×1 毫米×1 毫米的小块。将这些小块清洗, 并将 15 毫克小块悬浮在 1.8 毫升 Tyrode 溶液中, 接着在 37°C 下培育 5 分钟。加 3 μ m 试验化合物 (本发明的化合物) 溶液, 并培育 10 分钟。再加抗原溶液 (卵清蛋白; 最终浓度为 10 微克/毫升), 接着再培育 15 分钟。使混合物通过尼龙网以进行过滤。取 100 微升 (μ l) 的滤液用 RZ A 装置测定 leukotriene C (LTC) 的量。

试验结果

每种化合物 (用下面要介绍的实施例中所采用的编号表示) 的 leukotriene C (LTC) 释出抑制百分比示于表 I 中。

表 I 中的化合物编号与实施例中的化合物编号一致。

表 1

化合物号	抑制百分比 3uM (%)	化合物号	抑制百分比 3uM (%)
8	75	33	46
9	36	34	70
10	78	35	68
13	35	37	39
17	35	40	32
19	36	51	56
20	33	52	62
21	48	53	69
22	61	54	58
24	95	57	42
25	36	58	64
26	8	59	71
28	34	60	36
29	43	61	36
30	79	64	32
31	62	68	70

表 1 (续)

化合物号	抑制百分比 3uM (%)	化合物号	抑制百分比 3uM (%)
32	44	69	42
70	30	103	48
71	53	106	49
75	50	108	30
76	72	110	41
86	31	113	49
87	32	115	39
88	79	117	51
90	41	122	34
91	53	123	71
92	64	124	72
93	83	126	66
94	79	128	60
95	72	134	88
96	77	135	41
98	60	136	67
99	43	137	40
101	37	141	53

从以上的药物试验结果可以明显地看出，本发明的化合物能抑leukotriene的生成。因此，本发明的化合物可用作基于抑leukotriene 制生成的原理的药物。本发明的化合物对于抗过敏（特别是哮喘）和抗其它被认为是由leukotrienes引起的疾病（例如牛皮癣和湿疹之类的皮肤病，过敏性鼻炎和心血管系统病）都是有效的。

本发明人进行的各种试验还表明，本发明的化合物由于阻止了5-脂肪氧合酶的生成而抑制了leukotriene 的生成，而且口服该化合物对治疗哮喘能够产生疗效。因此，本发明的化合物特别适合于用作防治剂，并且，是非常宝贵的。

此外，本发明的化合物毒性低，非常安全，因此从这些方面来看也是很有用的。

具体地说，本发明的所有化合物的安全性表现在（豚鼠Har Hey，重300 ~ 350 克）一次口服300毫克/公斤后并未严重中毒。

因此，本发明化合物可用作通过抑制5-脂肪氧合酶而对leukotriene的生成起抑制作用的治疗组合物。

具体地说，本发明的化合物可用作那些被认为是由leukotrienes引起的疾病（如牛皮癣、湿疹之类的皮肤病，过敏性鼻炎和哮喘之类的过敏疾病）的防治剂。本发明的化合物尤其可用作抗哮喘剂。

本发明的化合物作成药片、药粉、药丸、胶囊、药浆或吸入剂等形式作为这些疾病的防治剂引入病人机体。本发明的化合物的剂量随症状、年龄、疾病种类等不同而有很大的变化。总的来说，该化合物使用的剂量对每个成人来说为每天约0.1 ~ 1000毫克，最好为1 ~ 500 毫克，可以一次使用，也可以分几次使用。

药物制剂是按照通常的方法利用药物制剂常用的载体由本发明的化合物制成的。

具体地说，制备口服用固体制剂时是将有效成分与赋形剂、必要的话还有粘合剂、崩解剂(disintegrator)、润滑剂、着色剂、矫味药等混合，接着制成片剂、包衣片剂、药丸、药粉和胶囊。

赋形剂的例子有乳糖，玉米淀粉，蔗糖，葡萄糖，山梨醇，结晶纤维素和二氧化硅。粘合剂的例子有聚乙烯醇，聚乙烯醚，乙基纤维素，甲基纤维素，阿拉伯树胶，黄蓍胶，明胶，虫胶，羟丙基纤维素，羟丙基甲基纤维素，柠檬酸钙，糊精和果胶。润滑剂的例子有硬脂酸镁，滑石，聚乙二醇，二氧化硅和氢化植物油。任何经政府允许可加在药物中的着色剂都可用作这里的着色剂。矫味药的例子有可可粉，薄荷醇，芳香粉，薄荷粉，冰片和肉桂皮粉。当然，糖衣、明胶衣以及需要的话其它合适的包衣可用于这些药片和药丸。

制备非经肠道的药剂时，在有效成分中还加入PH调节剂、缓冲剂，稳定剂、加溶剂等，接着按照通常的方法制备可用于皮下注射、肌肉注射和静脉注射的非经肠道药剂。

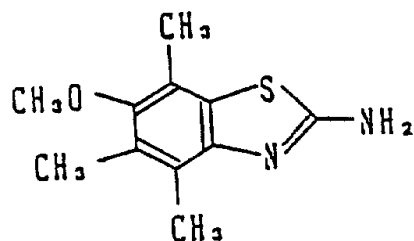
下面将介绍本发明的实施例。不用说，本发明并不只是限于这些实施例。

虽然下面的实施例也包括原料，但每种目标化合物都有一个化合物编号。

此外在表2 ~12的 $^1\text{H-NMR}$ 栏中，可被 D_2O 取代的活性氢没有加上标记。

实施例1

2-氨基-6-甲氧基-4,5,7-三甲基苯并噻唑



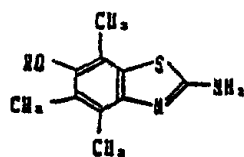
将100 克1-氨基-4- 甲氧基-2,3,5- 三甲基苯溶于1000毫升醋酸和50毫升水中。在室温下将212 克硫氰酸钾加入所生成的溶液中。用冰冷却反应混合物，滴加37.5毫升溴，接着搅拌30分钟。加1 N氢氧化钠水溶液使反应混合物中和。通常过滤分离出所生成的不溶物质并用水洗涤。用甲醇 / 四氢呋喃使固体再结晶，从而制得123 克标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.16 (3H, s)、2.24
(3H, s)、2.35 (3H, s)、3.59 (3H, s)

实施例2

重复实施例1 的操作以制备表2 所示化合物。

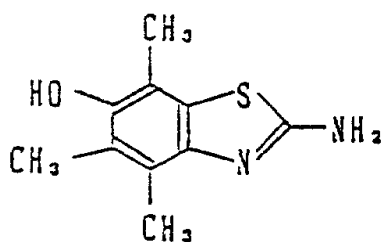
表 2



化合物编号	R	熔点 (°C)	¹ H-NMR
1		186~190	(CDCl ₃ -CD ₃ OD) δ ; 1.24 (6H, d, J=8Hz), 1.92 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.5~2.9 (1H, m)
2		274~278	(DMSO-d ₆) δ ; 2.00 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.40 (3H, s), 7.36 (2H, d, J=8Hz), 8.04 (2H, d, J=8Hz)
3'		248~252	(DMSO-d ₆) δ ; 1.37 (9H, s), 2.00 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.39 (3H, s)
4		247~250	(DMSO-d ₆) δ ; 2.04 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.70 (3H, d, J=4.5Hz)
5		247~251	(DMSO-d ₆) δ ; 1.10 (3H, t, J=7Hz), 2.07 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.36 (3H, s), 3.10 (2H, m)
6		240~242	(DMSO-d ₆) δ ; 2.01 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.88 (3H, s), 3.04 (3H, s)
7		150~151	(DMSO-d ₆) δ ; 0.97 (6H, d, J=8Hz), 2.04 (3H, s), 1.8~2.2 (1H, m), 2.13 (3H, s), 2.36 (3H, s), 4.00 (2H, d)

实施例3

2-氨基-6-羟基-4,5,7-三甲基苯并噻唑



将5 克在实施例1 中制得的2-氨基-6-甲氧基-4,5,7-三甲基苯并噻唑悬浮在100 毫升二氯甲烷中。在此悬浮液中加入50毫升1 M三溴化硼二氯甲烷溶液，接着加热回流30分钟。将反应混合物倒入冰/水中，并加碳酸氢钠水溶液以使其中和。通过过滤分离出生成的结晶并用四氢呋喃/甲醇使其重结晶，从而制得4.0 克标题化合物（白色结晶）。

熔点(°C):268 ~272(盐酸盐)

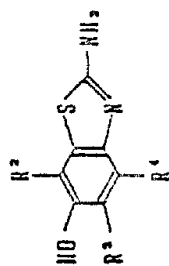
H -NMR(DM SO- d_6)(盐酸盐) δ :2.16

(3H, S),2.22(3H, S),2.32(3H, S)

实施例4

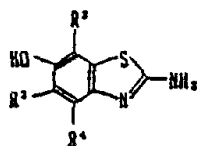
相继按实施例1 和3 的方法制得表3 所示的化合物。

表 3



化合物编号	R ²	R ³	R ⁴	盐	熔点 (°C)	¹ H-NMR
8	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	盐酸盐	268 ~ 272	(DMSO-d ₆) δ: 2.16 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.32 (3H, s)
9	CH ₃ -CH- CH ₃	CH ₃ -	CH ₃ -	"	225 ~ 227	(DMSO-d ₆) δ: 1.24 (6H, d, J=8Hz), 2.13 (3H, s), 2.30 (3H, s), 3.30 (1H, m)
10	CH ₃ -CH- CH ₃	CH ₃ -CH- CH ₃	"	"	200 ~ 202	(DMSO-d ₆) δ: 1.17 (6H, d, J=8Hz), 2.08 (6H, d, J=8Hz), 3.1 ~ 3.6 (2H, m), 7.15 (1H, s)
11	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3-\text{C}- \end{array}$	CH ₃ -	CH ₃ -	无	255 ~ 258 (分解)	(DMSO-d ₆) δ: 2.20 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.71 (3H, s)
12	Cl	Cl	"	盐酸盐	215 ~ 219 (分解)	(DMSO-d ₆) δ: 7.50 (1H, s)
13	Br	Br	"	"	210 ~ 214	(DMSO-d ₆) δ: 7.50 (1H, s)
14	CH ₃ -CH- HO	CH ₃ -	CH ₃ -	无	232 ~ 235	(DMSO-d ₆) δ: 1.31 (3H, d, J=8Hz), 2.13 (3H, s), 2.35 (3H, s), 5.05 (1H, m)

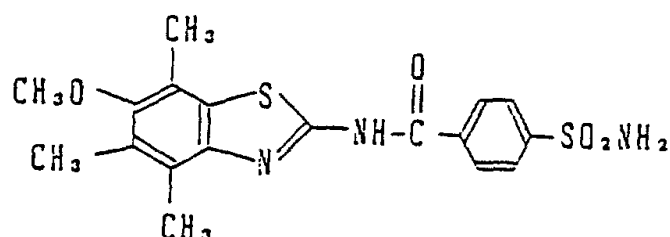
表 3 (续)



化合物编号	R ²	R ³	R ⁴	Salt	熔点 (°C)	¹ H-NMR
15					>300 (分解)	(DMSO-d ₆) δ : 1.38 (6H, d, J=8Hz), 3.6 (1H, m), 7.4~7.7 (2H, m), 8.2~8.4 (2H, m)
16					265 ~ 270	(CDCl ₃ -CO ₂ OD) δ : 1.73 (9H, s), 7.4~7.8 (2H, m), 7.9~8.3 (2H, m)
17				无	208 ~ 210	(DMSO-d ₆) δ : 7.47 (1H, s), 7.60 (1H, dd, J=10Hz, 6Hz), 8.66 (1H, dd, J=10Hz, 2.5Hz), 8.84 (1H, dd, J=6Hz, 2.5Hz)
18				无	120 ~ 122	(DMSO-d ₆) δ : 2.18 (3H, s), 2.24 (6H, s)
19				盐酸盐	188 ~ 194 (分解)	(DMSO-d ₆) δ : 2.36 (3H, s), 7.20 (2H, s)
20				"	170 ~ 174 (分解)	(DMSO-d ₆) δ : 7.00 (1H, d, J=10Hz), 7.20 (1H, d, J=10Hz)
21				"	178 ~ 181 (分解)	(DMSO-d ₆) δ : 6.95 (1H, s)
22				无	182 ~ 186	(DMSO-d ₆) δ : 1.44 (9H, s), 2.48 (3H, s), 6.68 (1H, s)
23				盐酸盐	159 ~ 162 (分解)	(DMSO-d ₆) δ : 7.0~7.3 (3H, m)

实施例5

6-甲氧基-2-(4-氨基磺酰基苯甲酰氨基)-4,5,7-三甲基苯并噻唑

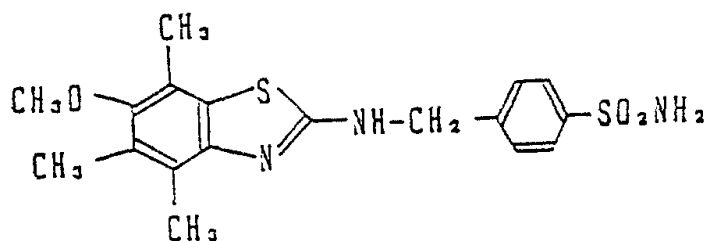


将68克4-氨基磺酰基苯甲酸悬浮在500 毫升二甲氨基乙烷中。再将50毫升亚硫酰(二)氯加入该悬浮液中,接着加热回流5 小时。进行真空蒸馏以除去二甲氧基乙烷、亚硫酰(二)氯和氯化氢。将残余物溶于500 毫升四氢呋喃中。用冰冷却该溶液,同时加50克2-氨基-6-甲氧基-4,5,7-三甲基苯并噻唑(用实施例1 的方法由1-氨基-4-甲氧基-2,3,5-三甲基苯合成而得)和100 毫升吡啶,接着在室温下搅拌1 小时。将反应混合物倒入冰/水中,然后在盐酸存在下在酸性条件下用醋酸乙酯萃取。有机相用水洗涤,然后用无水硫酸镁干燥。蒸馏除去溶剂,残余物用甲醇再结晶,从而制得41.4克标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.24(3H, s)、2.38
(3H, s)、2.52(3H, s)、3.63(3H, s)、7.49(2H,
br, s)、7.89(2H, d, $J=10\text{Hz}$)、8.20(2H, d,
 $J=10\text{Hz}$)、12.83(1H, br, s)

实施例6

6-甲氧基-2-(4-氨基磺酰基苄氨基)-4,5,7-三甲基苯并噻唑

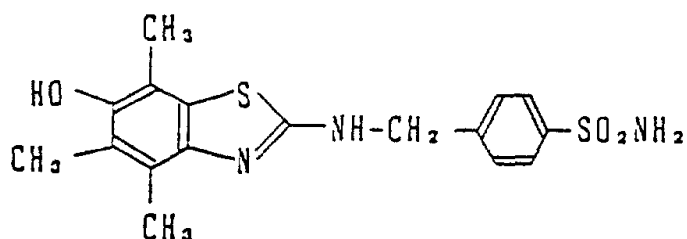


将38.7克氢化铝锂悬浮在1.2升四氢呋喃中。在室温和搅拌的情况下将41.4克6-甲氧基-2-(4-氨基磺酰基苄氨基)-4,5,7-三甲基苯并噻唑加入该悬浮液中。使混合物加热回流40分钟后用冰冷却反应混合物，然后加水。加浓盐酸使生成的白色沉淀溶解。再加碳酸氢钠饱和水溶液，以使pH值调节至4~5，接着用醋酸乙酯萃取。有机相用水洗涤，用无水硫酸镁干燥，并蒸馏除却溶剂。用丙酮/甲醇使残余物再结晶，从而制得20.7克标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.14(3H, s)、2.22
(3H, s)、2.34(3H, s)、3.56(3H, s)、4.58(2H,
d, $J=7$)、7.23(2H, br, s)、7.47(2H, d, $J=10$)、
7.72(2H, d, $J=10$)、8.32(1H, br, t, $J=7$)

实施例7

6-羟基-2-(4-氨基磺酰基苄氨基)-4,5,7-三甲基苯并噻唑

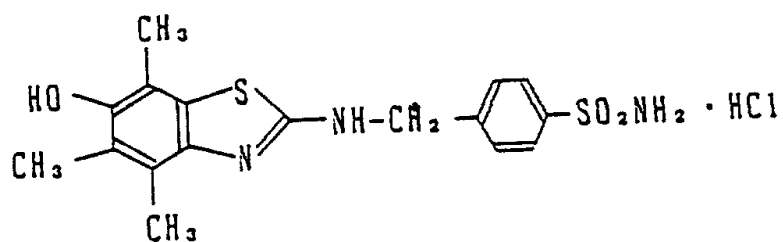


使20.7克6-甲氧基-2-(4-氨基磺酰基苄氨基)-4,5,7-三甲基苯并噻唑悬浮在500 毫升二氯甲烷中。在室温和搅拌的情况下将200 毫升1 M三溴化硼二氯甲烷液加入该悬浮液中，接着加热回流30分钟。使反应混合物冷却后将其倒入碳酸氢钠饱和水溶液中以使其中和，然后用醋酸乙酯萃取。有机相用水洗涤并用无水硫酸镁干燥。蒸馏除去溶剂，通过过滤分离出生成的结晶，从而制得19.5克标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.13 (3H, s)、2.20 (3H, s)、2.35 (3H, s)、4.57 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.24 (2H, br, s)、7.50 (2H, d, $J=9\text{Hz}$)、7.74 (2H, d, $J=9\text{Hz}$)、8.84 (1H, br, s)、8.14 (1H, br, t, $J=7\text{Hz}$)

实施例8

6-羟基-2-(4-氨基磺酰基苄氨基)-4,5,7-三甲基苯并噻唑氢氯化物



加热使19.5克6-羟基-2-(4-氨基磺酰基苄氨基)-4,5,7-三甲基苯并噻唑溶于2升乙醇中。将溶有氯化氢的乙醇加入此溶液中，接着进行冷却过滤分离出生成的结晶，从而制得19.5克白色结晶状标题化合物。

熔点(°C):210(分解)

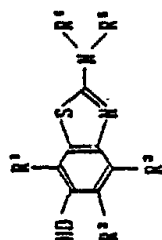
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.15(3H, s)、2.20
(3H, s)、2.38(3H, s)、4.84(2H, br, s)、7.56
(2H, d, $J=9\text{Hz}$)、7.78(2H, d, $J=9\text{Hz}$)

实施例9

—————

相继按实施例1、5、6、和7的方法进行操作以制备表4所示的化合物。

4



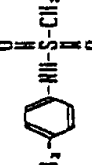
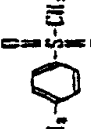
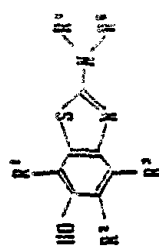
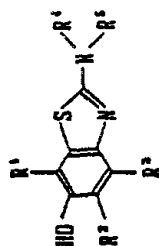
化合物编号	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	盐	熔点 (°C)	^1H-NMR
24	CH_3-	CH_3-	CH_3-	II	$-CH_2CH(CH_3)CH_3$	盐酸盐	222 ~ 226	(DMSO- d_6) δ : 0.94 (6H, d, J=10Hz), 2.00 (1H, m), 2.14 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.36 (3H, s), 3.13 (2H, m)
25	CH_3-	CH_3-	CH_3-	II	$-CH_2-$ 	"	140 ~ 142	(DMSO- d_6) δ : 0.80 ~ 2.00 (1H, m), 2.14 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.36 (3H, s), 3.30 (2H, m)
26	CH_3-	CH_3-	CH_3-	II	$-CH_2CH_3$	"	216 ~ 213	(DMSO- d_6) δ : 1.28 (3H, t, J=8Hz), 2.19 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.40 (3H, s), 3.51 (2H, q, J=8Hz)
27	CH_3-	CH_3-	CH_3-	II	$-CH_2CH_2N(CH_3)CH_3$	无	易潮解	(DMSO- d_6) δ : 2.11 (3H, s), 2.18 (9H, s), 2.33 (3H, s), 2.43 (2H, t, J=7Hz), 3.32 (2H, m)
28	CH_3-	CH_3-	CH_3-	II	$-CH_2-$ 	盐酸盐	145 ~ 147	(DMSO- d_6) δ : 2.16 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.04 (6H, s), 4.73 (2H, s), 7.53 (4H, s)
29	CH_3-	CH_3-	CH_3-	II	$-CH_2-$ 	"	154 ~ 157	(DMSO- d_6) δ : 2.18 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.99 (3H, s), 4.73 (2H, s), 7.23 (2H, d, J=9Hz), 7.45 (2H, d, J=9Hz)
30	CH_3-	CH_3-	CH_3-	II	$-CH_2-$ 	无	204 ~ 205	(DMSO- d_6) δ : 2.10 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.33 (3H, s), 3.16 (3H, s), 4.59 (2H, d, J=8Hz), 7.60 (2H, d, J=9Hz) 7.85 (2H, d, J=9Hz)

表 4 (续)



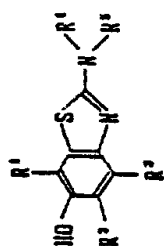
化合物编号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	盐	熔点 (°C)	¹ H-NMR
31	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	H		盐酸盐	222 ~ 225	(DMSO-d ₆) δ: 2.14 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.36 (3H, s), 3.13 (4H, t, J=6Hz), 3.48 (4H, t, J=6Hz), 4.80 (2H, s), 7.56 (2H, d, J=9Hz), 7.71 (2H, d, J=9Hz)
32	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	H		无	203 ~ 206	(CDCl ₃) δ: 1.09 (6H, t, J=8Hz), 2.19 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.40 (3H, s), 3.17 (4H, t, J=8Hz), 4.56 (2H, s), 7.36 (2H, d, J=9Hz), 7.62 (2H, d, J=9Hz)
33	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	H		无	105 ~ 107	(DMSO-d ₆) δ: 2.14 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.78 (2H, t, J=7Hz), 3.33 (2H, t, J=7Hz), 4.56 (2H, d, J=9Hz), 7.50 (2H, d, J=9Hz), 7.68 (2H, d, J=9Hz)
34	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	H		盐酸盐	210 (分解)	(DMSO-d ₆) δ: 2.15 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.38 (3H, s), 4.84 (2H, s), 7.56 (2H, d, J=9Hz), 7.78 (2H, d, J=9Hz)
35	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	-CH ₂ CH ₃		"	135 ~ 138	(DMSO-d ₆) δ: 0.96 (3H, t, J=8Hz), 2.16 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.76 (2H, t, J=8Hz), 4.80 (2H, s), 7.62 (2H, d, J=9Hz), 7.81 (2H, d, J=9Hz)

表 4 (续)



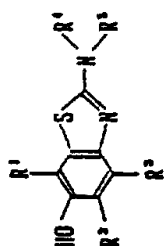
化合物编号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	盐	熔点 (°C)	¹ H-NMR
36						盐酸盐	198 ~ 200	(DMSO-d ₆) δ : 1.00 (6H, d, J=8Hz), 1.18 (6H, d, J=8Hz), 1.30 (6H, d, J=8Hz), 1.97 (1H, m), 3.20~3.70 (4H, m), 7.36 (1H, s)
37						盐酸盐	170 ~ 172	(DMSO-d ₆) δ : 1.16 (6H, d, J=8Hz), 1.28 (6H, d, J=8Hz), 3.20~3.70 (2H, d, J=10Hz), 4.90 (2H, s), 7.28 (1H, s), 7.61 (2H, d, J=10Hz), 7.84 (2H, d, J=10Hz)
38						无	101 ~ 102	(DMSO-d ₆) δ : 1.12 (6H, d, J=8Hz), 1.26 (6H, d, J=8Hz), 3.10 (4H, t, J=6Hz), 3.30~3.60 (6H, m), 4.58 (2H, d, J=6Hz), 6.98 (1H, s), 7.48 (2H, d, J=10Hz), 7.70 (2H, d, J=10Hz)
39						无	110 ~ 112	(DMSO-d ₆) δ : 1.14 (6H, d, J=7Hz), 1.26 (6H, d, J=7Hz), 2.96~3.64 (2H, m), 3.18 (3H, s), 4.64 (2H, d, J=8Hz), 7.00 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=10Hz), 7.88 (2H, d, J=10Hz)
40						无	150 ~ 151	(DMSO-d ₆) δ : 0.98 (3H, t, J=8Hz), 1.15 (6H, d, J=7Hz), 1.28 (6H, d, J=7Hz), 2.16 (2H, m, J=8Hz), 3.20~3.70 (2H, m), 4.60 (2H, d, J=6Hz), 7.04 (1H, s), 7.52 (2H, d, J=10Hz), 7.75 (2H, d, J=10Hz)

表 4 (续)



化合物编号	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	盐	熔点 (°C)	^1H -NMR
41						无	272 ~ 275	(DMSO-d ₆) δ : 4.76 (2H, s), 6.70 (1H, dd, J=10Hz, 3Hz), 7.06 (1H, d, J=3Hz), 7.20 (1H, d, J=10Hz), 7.54 (2H, d, J=10Hz), 7.81 (2H, d, J=10Hz)
42		CH ₃ -	CH ₃ -			盐酸盐	168 ~ 170	(DMSO-d ₆) δ : 1.24 (6H, d, J=7Hz), 2.13 (3H, s), 2.36 (3H, s), 3.30 (1H, m), 4.76 (2H, s), 7.50 (2H, d, J=10Hz), 7.74 (2H, d, J=10Hz)
43	CH ₃ -	CH ₃ -				"	195 ~ 198	(DMSO-d ₆) δ : 2.24 (6H, s), 4.90 (2H, s), 7.19 (1H, s), 7.60 (2H, d, J=10Hz), 7.80 (2H, d, J=10Hz)
44	CH ₃ -					"	95 ~ 100	(CHCl ₃) δ : 1.00 (6H, d, J=7Hz), 1.22 (9H, s), 2.24 (3H, s), 2.60 (1H, m), 3.04 (2H, d, J=6Hz), 6.98 (1H, s)
45						无	232 ~ 234 (分解)	(DMSO-d ₆) δ : 1.34 (6H, d, J=8Hz), 3.5 ~ 3.7 (1H, m), 4.65 (2H, d, J=6Hz), 7.2 ~ 7.4 (2H, m), 7.54 (2H, d, J=10Hz), 7.75 (2H, d, J=10Hz), 8.0 ~ 8.3 (2H, m)

表 4 (续)

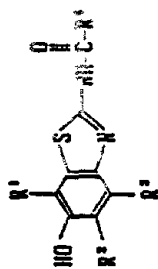


化合物编号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	盐	熔点 (°C)	¹ H-NMR
46		CH ₃ -	CH ₃ -	H		无	156 ~ 157	(DMSO-d ₆) δ: 1.28 (3H, d, J=8Hz), 2.14 (3H, s), 2.38 (3H, s), 4.58 (2H, d, J=8Hz), 5.08 (1H, m), 7.48 (2H, d, J=10Hz), 7.76 (2H, d, J=10Hz)
47		CH ₃ -	CH ₃ -	H		无	228 ~ 230	(DMSO-d ₆) δ: 2.22 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.72 (3H, s), 4.68 (2H, d, J=8Hz), 7.63 (2H, d, J=10Hz), 7.86 (2H, d, J=10Hz)
48						无	229 ~ 230	(DMSO-d ₆) δ: 1.94 (6H, s), 2.02 (3H, s), 4.49 (2H, d, J=7Hz), 7.32 (2H, d, J=10Hz), 7.56 (2H, d, J=10Hz)
49	CH ₃ -		H	H		盐酸盐	218 ~ 220	(DMSO-d ₆) δ: 1.22 (3H, s), 1.32 (3H, s), 4.58 (2H, s), 7.6 ~ 7.9 (4H, m)

实施例10

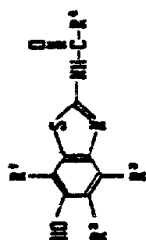
相继按实施例1，5和7的方法进行操作以制备表5所示的化合物。

表 5



化合物编号	R^1	R^2	R^3	R^4	熔点 (°C)	^1H-NMR
50	CH_3-	CH_3-	CH_3-	$-CH(CH_3)-CH_3$	226~227	($CDCl_3$) δ : 1.26 (6H, d, $J=8Hz$), 2.28 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.40~2.70 (1H, m)
51	CH_3-	CH_3-	CH_3-		273~276	($DMSO-d_6$) δ : 2.20 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.51 (3H, s), 7.50 (1H, dd, $J=8Hz, 6Hz$), 8.36 (1H, m, $J=8Hz$), 8.70 (1H, dd, $J=6Hz, 3Hz$), 9.12 (1H, d, $J=3Hz$)
52	CH_3-	CH_3-	CH_3-		205~208	($DMSO-d_6$) δ : 2.21 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.52 (3H, s), 1.10~2.40 (11H, m)
53	CH_3-	CH_3-	CH_3-	$-CH_3$	230~232	($DMSO-d_6$) δ : 2.16 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.46 (3H, s)
54	CH_3-	CH_3-	CH_3-		171~173	($DMSO-d_6$) δ : 2.22 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.52 (3H, s), 7.40~7.70 (3H, m), 8.00~8.20 (2H, m)
55	CH_3-	CH_3-	CH_3-		>300	($DMSO-d_6$) δ : 2.24 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.52 (3H, s), 8.06 (2H, d, $J=9Hz$), 8.24 (2H, d, $J=9Hz$)
56	CH_3-	CH_3-	CH_3-		>300	($DMSO-d_6$) δ : 2.24 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.52 (3H, s), 7.96 (2H, d, $J=10Hz$), 8.27 (2H, d, $J=10Hz$)
57	CH_3-	CH_3-	CH_3-	$-CH_2-N(CH_3)_2$	182~185	($CDCl_3$) δ : 2.29 (3H, s), 2.38 (6H, s), 2.42 (3H, s), 2.57 (3H, s), 3.20 (2H, s)

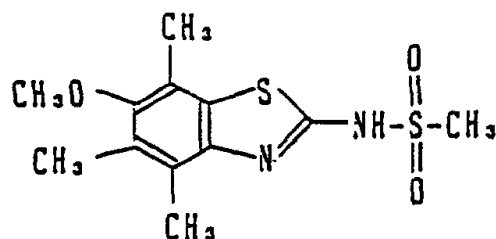
表 5 (续)



化合物编号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	熔点 (°C)	¹ H-NMR
58	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	194~196	(DMSO-d ₆) δ: 2.16 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.93 (6H, s)
59	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	-OCH ₃ , CH ₃	155~156	(CDCl ₃) δ: 1.24 (3H, t, J=8Hz), 2.26 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.52 (3H, s), 4.26 (2H, q, J=8Hz)
60	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	-CO ₂ Et	219~220	(DMSO-d ₆) δ: 1.22 (3H, t, J=8Hz), 2.16 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.46 (3H, s), 4.2 (2H, q, J=8Hz)
61	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	-CO ₂ H	232~235	(DMSO-d ₆) δ: 2.16 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.44 (3H, s)
62	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	-CH ₂ CO ₂ Et	240~241	(DMSO-d ₆) δ: 1.22 (3H, t, J=8Hz), 2.19 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.43 (3H, s), 3.57 (2H, s), 4.09 (2H, q, J=8Hz)
63	CH ₃	CH ₃ -	CH ₃ -	-CH ₂ CO ₂ H	>300	(DMSO-d ₆) δ: 2.21 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.48 (3H, s), 3.50 (2H, s)
64	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et	209~210	(CDCl ₃) δ: 1.26 (3H, t, J=8Hz), 2.29 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.76 (4H, s), 4.18 (2H, q, J=8Hz)
65	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	242~245	(DMSO-d ₆) δ: 2.16 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.40~2.68 (4H, m)
66	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et	177~178	(CDCl ₃) δ: 1.26 (3H, t, J=8Hz), 1.98~2.24 (2H, m), 2.20~2.60 (4H, m), 2.30 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.56 (2H, s), 4.14 (2H, q, J=8Hz)
67	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	260~263	(DMSO-d ₆) δ: 1.74~2.02 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.20~2.60 (4H, m), 2.32 (3H, s), 2.48 (3H, s)
68	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	123~125	(DMSO-d ₆) δ: 1.24 (6H, d, J=7Hz), 1.41 (6H, d, J=7Hz), 3.00 (6H, s), 3.1~3.7 (2H, m), 7.26 (1H, s)

实施例11

2-甲基磺酰氨基-6-甲氧基-4,5,7-三甲基苯并噻唑



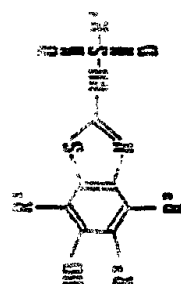
将1.0 克按实施例1 的方法制得的2-氨基-6-甲氧基-4,5,7-三甲基苯并噻唑溶于50毫升四氢呋喃中。再加2.5 克叔丁氧钾，并在室温下搅拌30分钟。然后再加3.5 毫升甲磺酰氯，并在室温下搅拌1 小时。将反应混合物倒入冰/ 水中，接着用醋酸乙酯萃取。有机相用水洗涤，并用无水硫酸镁干燥。然后进行真空蒸馏以除去溶剂。残余物用硅胶柱色谱法提纯，从而制得600 毫克标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.26 (3H, s)、2.30 (6H, s)、3.40 (3H, s)、3.68 (3H, s)

实施例12

相继按实施例11和7 的方法操作以制得表6 所示的化合物。

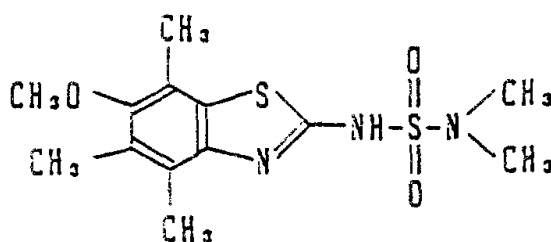
表 6



化合物编号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	熔点 (°C)	¹ H-NMR
69	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	-CH ₃	238~241	(DMSO-d ₆) δ : 2.15 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.97 (3H, s)
70	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -		233~235	(DMSO-d ₆) δ : 1.26 (6H, d, J=7Hz), 2.16 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.29 (3H, s), 3.14 (1H, m)
71	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -		197~198	(CDCl ₃) δ : 2.19 (3H, s), 2.23 (6H, s), 1.26~1.52 (3H, m), 7.97 (2H, dd, J=4Hz)
72			H	-CH ₃	269~271	(DMSO-d ₆) δ : 1.16 (6H, d, J=7Hz), 1.30 (6H, d, J=7Hz), 2.95 (3H, s), 3.16~3.60 (2H, m), 6.92 (1H, s)
73	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -		>300	(DMSO-d ₆) δ : 2.13 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.26 (3H, s), 7.93 (4H, s)

实施例13

2-甲基氨基磺酰基氨基-6-甲氧基-4,5,7-三甲基苯并噻唑



将1.0 克按实施例1 的方法制得的2-氨基-6- 甲氧基-4,5,7- 三甲基苯并噻唑 溶于50毫升四氢呋喃中。加0.8 克55% 氢化钠和2 毫升二甲氨基磺酰氯，加热回流1 小时。使反应混合物在室温下冷却，并倒入冰/ 水中，然后醋酸乙酯萃取有机相用水洗涤并用无水硫酸镁干燥。然后进行真空蒸馏以除去溶剂。残余物用硅胶柱色谱法提纯，从而制得0.4 毫克标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.04(3H, s)、2.14(3H, s)、2.56(3H, s)、2.91(6H, s)、3.66(3H, s)

实施例14

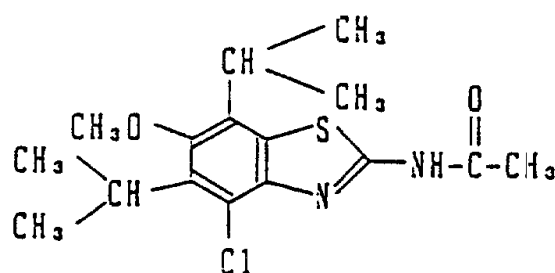
相继按实施例13和7 的方法操作，以制得表7 所示的化合物。

表 7

化合物 编号		熔 点 (°C)	$^1\text{H-NMR}$
74		146~148	(DMSO- d_6) δ : 2.16 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.68 (6H, s)
75		140~143	(DMSO- d_6) δ : 1.26 (6H, d, J=7Hz), 1.38 (6H, d, J=7Hz), 3.00 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.0 ~ 3.6 (2H, m), 7.36 (1H, s)

实施例15

2-乙酰氨基-4-氯-5,7-二异丙基-6-甲氧基苯并噻唑



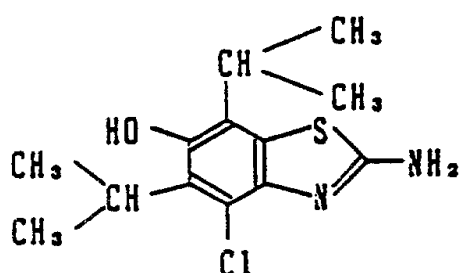
将2.0 克相继按实施例1 和5 的方法重复操作而制得的2-乙酰氨基-5,7-二异丙基-6-甲氧基苯并噻唑溶于5 毫升苯中。再加1 毫升硫酰氯,然后在室温下搅拌1 小时。将反应混合物倒入冰/ 水中,接着用醋酸乙酯萃取。有机相用水洗涤,并用无水硫酸镁干燥。然后进行真空蒸馏以除去溶剂。残余物用硅胶柱色谱法提纯,从而制得2.1 毫克标题化合物,它是一种油状物质。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (6H, d, $J=7\text{Hz}$)、
1.50 (6H, d, $J=7\text{Hz}$)、2.26 (3H, s)、3.78 (3H,
s)、3.6 ~4.0 (2H, m)

实施例16

化合物编号76

2-氨基-4-氯-5,7-二异丙基-6-羟基苯并噻唑



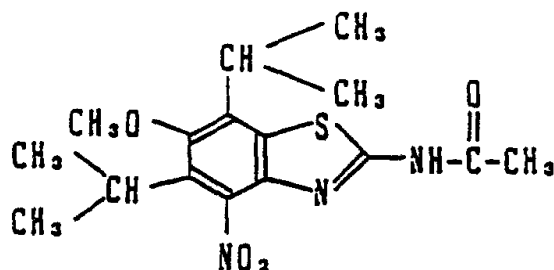
将2.0克按实施例15的方法制得的2-乙酰氨基-4-氯-5,7-二异丙基-6-甲氧基苯并噻唑溶于50毫升甲醇中。然后加6毫升5 N氢氧化钠水溶液，加热回流1小时，将反应混合物冷却，并加水，接着用醋酸乙酯萃取。有机相用水洗涤，并用无水硫酸镁干燥。然后进行真空蒸馏以除去溶剂。使残余物在50毫升二氯甲烷中悬浮，接着按实施例7的方法操作，从而制得1.2克白色标题化合物。

熔点(°C) 250~255(分解)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.24(6H, d, $J=7\text{Hz}$)、
1.34(6H, d, $J=7\text{Hz}$)、3.3—3.8(2H, m)

实施例17

2-乙酰氨基-5,7-二异丙基-6-甲氧基-4-苯并噻唑

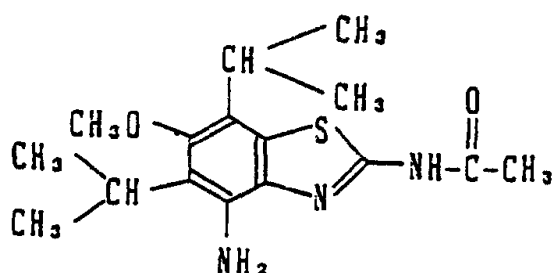


将3.0 克相继按实施例1 和5 的方法重复操作而制得的2-乙酰氨基-5,7-二异丙基-6-甲氧基-苯并噻唑溶于50毫升醋酸中。然后将2 毫升浓硝酸和几滴浓硫酸加入所生成的溶液中，接着在室温下搅拌1 小时。将水加入反应混合物中，然后用醋酸乙酯萃取。有机相用水洗涤，并用无水硫酸镁干燥。然后进行真空蒸馏以除去溶剂。残余物用硅胶柱色谱法提纯，从而制得2.1 克标题化合物，它是一种油状物质。

• $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (6H, d, $J=8\text{Hz}$)、
1.40 (6H, d, $J=8\text{Hz}$)、2.35 (3H, s)、3.2 —3.8
(2H, m)、3.78 (3H, s)

实施例18

2-乙酰氨基-4-氨基-5,7-二异丙基-6-甲氧基苯并噻唑



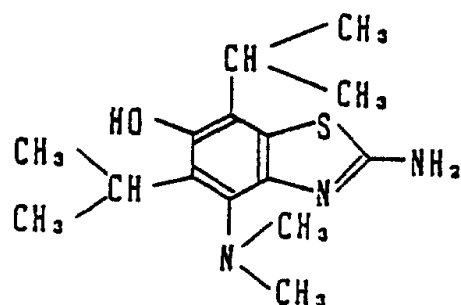
将1.6 克在实施例17中制得的2-乙酰氨基-5,7-二异丙基-6-甲氧基-4-硝基苯并噻唑溶于3 毫升甲醇中。在生成的溶液中加入催化量的钨-碳粉末(10 %),在4 公斤/厘米² 下进行加氢作用。加氢作用开始1 小时后滤去钨-碳粉末,并进行真空蒸馏以除去甲醇,从而制得1.3 克标题化合物,它是一种油状物质

• ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.37 (6H, d, J=2Hz)、
1.45 (6H, d, J=2Hz)、2.23 (3H, s)、3.4 -3.8
(2H, m)、3.73 (3H, s)

实施例19

化合物编号77

2-氨基-5,7-二异丙基-4-二甲氨基-6-羟基苯并噻唑



将1.3 克在实施例18中制得的2-乙酰氨基-2- 氨基-5,7- 二异丙基-6- 甲氧基苯并噻唑溶于30毫升乙腈中。将0.4 克氰基硼氢钠和0.5 毫升甲醛水溶液(37 %) 加入此溶液中, 并在室温下搅拌1 小时。然后将水加入反应混合物中, 接着用醋酸乙酯萃取。有机相用水洗涤, 并用无水硫酸镁干燥。然后进行真空蒸馏以除去溶剂。残余物用实施例16的方法处理, 从而制得0.9 克呈白色结晶状的标题化合物。

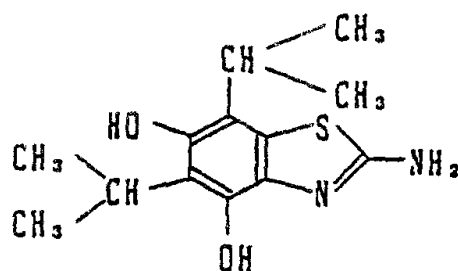
• m.p. (°C): 150 ~ 152

• ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.20 (6H, d, J=2Hz)、
1.48 (6H, d, J=2Hz)、2.93 (6H, s)、3.2 -4.2

实施例20

化合物编号77

2-氨基-4,6- 二羟基-5,7- 二异丙基苯并噻唑



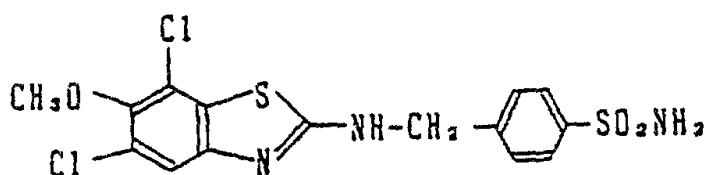
将4.1 克在实施例18中制得的2-乙酰氨基-4-氨基-5,7-二异丙基-6-甲氧基苯并噻唑溶于20毫升浓盐酸中。将1.5 克亚硝酸钠加入该溶液中，接着在室温下搅拌30分钟。再加1 毫升浓硫酸，并在室温下搅拌30分钟。然后将水加入反应混合物，并用醋酸乙酯萃取。有机相用水洗涤，并用无水硫酸镁干燥。然后进行真空蒸馏以除去溶剂。残余物用实施例16的方法处理，从而制得0.6 克呈白色结晶状的标题化合物。

• m.p. (°C): 254 ~ 257

• $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.24 (6H, d, $J=8\text{Hz}$)、
1.28 (6H, d, $J=8\text{Hz}$)、3.0 - 3.6 (2H, m)

实施例21

5,7-二氯-6-甲氧基-2-(4-氨基磺酰基苄氨基)苯并噻唑



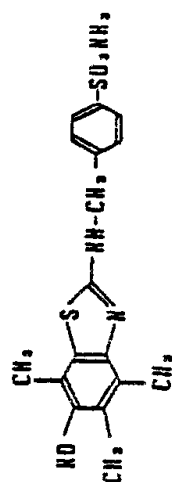
将2.0 克按实施例5 的方法制得的5,7-二氯-6- 甲氧基-2-(4-氨磺酰基苄氨基) 苯并噻唑溶于50毫升四氢呋喃中。然后在室温下加15毫升1 M 乙硼烷四氢呋喃溶液，加热回流1 小时。使反应混合物冷却。然后加氯化铵水溶液，并用醋酸乙酯萃取。有机相用水洗涤，并用无水硫酸镁干燥。然后进行真空蒸馏以除去溶剂。残余物用硅胶色谱法提纯，从而制得0.7 克标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.82 (3H, s)、4.67
(2H, d, $J=6\text{Hz}$)、7.48 (1H, s)、7.52 (2H, d, $J=$
10Hz) 、7.82 (2H, d, $J=10\text{Hz}$)

实施例22

按实施例21的方法制备表8 所示化合物

表 8

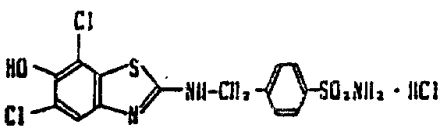
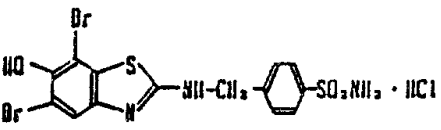
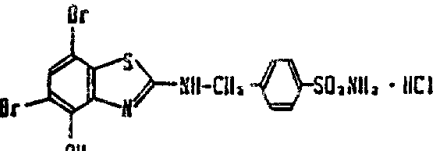


化合物编号	R	盐	熔点 (°C)	$^1\text{H-NMR}$
79		无	237 ~ 238	(DMSO-d ₆) δ : 1.52 (9H, s), 1.96 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.34 (3H, s), 4.58 (2H, d, J=6Hz), 7.46 (2H, d, J=10Hz), 7.72 (2H, d, J=10Hz)
80		=	189 ~ 190	(DMSO-d ₆) δ : 1.30 (6H, d, J=7Hz), 2.00 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.38 (3H, s), 3.00 (1H, m), 4.52 (2H, d, J=6Hz), 7.50 (2H, d, J=10Hz), 7.74 (2H, d, J=10Hz)
81		=	280 ~ 285	(DMSO-d ₆) δ : 2.06 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.44 (6H, s), 4.62 (2H, s), 7.27 (2H, d, J=8Hz), 7.98 (2H, d, J=8Hz), 7.42 (2H, d, J=10Hz), 7.74 (2H, d, J=10Hz)
82		盐酸盐	223 ~ 226	(DMSO-d ₆) δ : 2.03 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.92 (3H, s), 3.10 (3H, s), 4.81 (2H, s), 7.56 (2H, d, J=10Hz), 7.80 (2H, d, J=10Hz)
83		无	245 ~ 248	(DMSO-d ₆) δ : 2.01 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.63 (3H, d, J=4.5Hz), 4.60 (2H, d, J=6Hz), 7.46 (2H, d, J=10Hz), 7.70 (2H, d, J=10Hz)
84		=	236 ~ 237	(DMSO-d ₆) δ : 1.06 (3H, t, J=7Hz), 2.01 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.34 (3H, s), 3.04 (2H, m), 4.60 (2H, d, J=6Hz), 7.44 (2H, d, J=10Hz), 7.76 (2H, d, J=10Hz)

实施例23

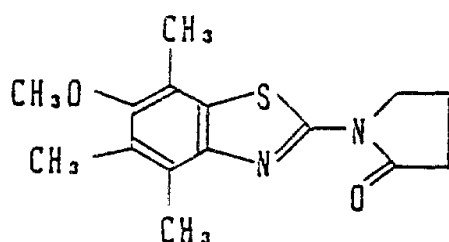
相继按实施例21和7 的方法进行操作以制得表9 所示的化合物

表 9

化合物编号		熔点 (°C)	$^1\text{H-NMR}$
85		199 ~ 203	(DMSO- d_6) δ ; 4.68 (2H, s), 7.36 (1H, s), 7.56 (2H, d, $J=10\text{Hz}$), 7.80 (2H, d, $J=10\text{Hz}$)
86		188 ~ 190	(DMSO- d_6) δ ; 4.64 (2H, s), 7.44 (2H, d, $J=10\text{Hz}$), 7.50 (1H, s), 7.72 (2H, d, $J=10\text{Hz}$)
87		142 ~ 145 (分解)	(DMSO- d_6) δ ; 4.44 (2H, s), 6.50 (1H, s), 7.41 (2H, d, $J=10\text{Hz}$), 7.73 (2H, d, $J=10\text{Hz}$)
88		206 ~ 210	(CDCl_3) δ ; 1.20 (3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.6 ~ 2.1 (2H, m), 2.1 ~ 2.5 (2H, m), 2.20 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.44 (3H, s), 3.36 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 4.10 (2H, q, $J=8\text{Hz}$)
89		205 ~ 208	(DMSO- d_6) δ ; 1.6 ~ 2.0 (2H, m), 2.0 ~ 2.4 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.7 ~ 4.0 (2H, m)

实施例24

6-甲氧基-2-(2-氧吡咯烷)-4,5,7-三甲基苯并噻唑



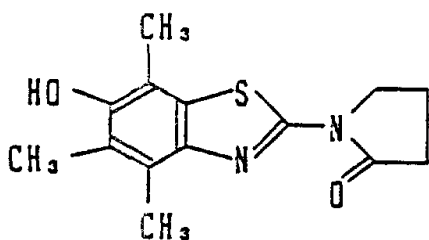
将0.36克按实施例21的方法制得的2-(3-乙氧羰基丙氨基)-6-甲氧基-4,5,7-三甲基苯并噻唑溶于5毫升甲醇、6毫升四氢呋喃和1毫升水中。然后加0.31克氢氧化钾，并在50℃下搅拌30分钟。进行真空蒸馏以除去溶剂，在残余物中加入20毫升苯和2毫升亚硫酰(二)氯。将反应混合物倒入冰/水中，接着用醋酸乙酯萃取。有机相用水洗涤，并用无水硫酸镁干燥。然后进行真空蒸馏以除去溶剂。残余物用硅胶柱色谱法提纯，从而制得0.3克标题化合物。

• $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.0 – 2.4 (2H, m) 、
2.30 (3H, s) 、 2.43 (3H, s) 、 2.56 (3H, s) 、
2.5 – 2.9 (2H, m) 、 3.68 (3H, s) 、 4.20 (2H,
t, $J=7\text{Hz}$)

实施例25

化合物编号90

6-羟基-2-(2-氧吡咯烷)-4,5,7-三甲基苯并噻唑



用0.3 克在实施例24中制得的6-甲氧基-2-(2-氧吡咯烷)-4,5,7-三甲基苯并噻唑作原料，按实施例7 的方法制得0.2 克标题化合物，它是一种浅棕色固体。

• m.p. (°C): 215 ~ 220

• $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.22 (3H, s)、2.34

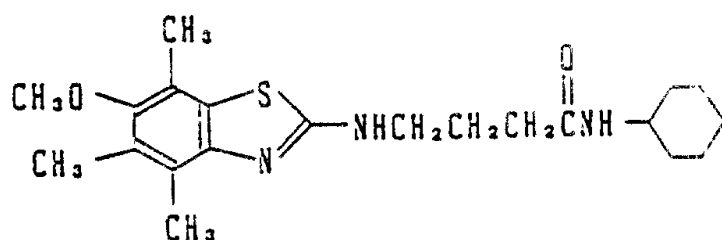
(3H, s)、2.50 (3H, s)、2.0 — 2.35 (2H, m)、

2.35 — 2.7 (2H, m) 、4.12 (2H, t, $J=6\text{Hz}$)

实施例26

2-(3- 环己基氨基甲酰基丙氨基) -6- 甲氧基- 4,5,7-三甲基苯并噻

唑



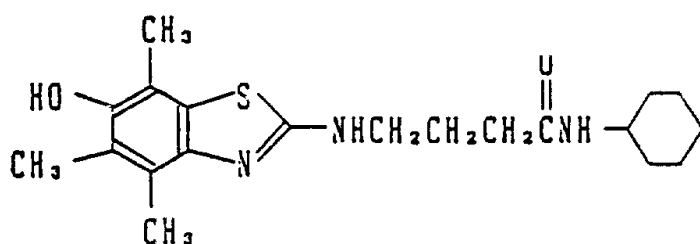
将2.1 克按实施例21的方法制得的2-(3- 乙氧羰基丙氨基)-6-甲氧基-4,5,7- 三甲基苯并噻唑溶于6 毫升环己胺中。将生成的溶液在150 °C是加热1 小时。蒸馏除去环己胺，残余物用硅胶柱色谱法提纯，从而制得标题化合物。它是一种油状物质。

• $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.8 – 2.2 (12H, m)、
2.26 (3H, s)、2.34 (3H, s)、2.48 (3H, s)、
2.2 – 2.9 (3H, m) 、3.42 (2H, t, $J=6\text{Hz}$)、
3.70 (3H, s)

实施例27

化合物编号91

2-(3- 环己基氨基甲酰基丙氨基)-6-羟基 -4,5,7-三甲基苯并噻唑

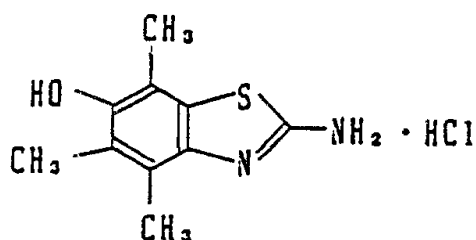


用0.5 克在实施例26中制得的2,3-环己基氨基甲酰基丙氨基)-6-甲
氨基-4,5,7-三甲基苯并噻唑作原料,按实施例7的方法制得0.4 克呈白
色结晶状的标题化合物。

- m.p. (°C): 150 ~ 154
- $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.0 — 2.1 (12H, m)、
2.14 (3H, s)、2.20 (3H, s)、2.34 (3H, s)、2.1
— 2.5 (3H, m)、3.44 (2H, t, $J=6\text{Hz}$)

实施例28

2-氨基 -6-羟基 -4,5,7-三甲基苯并噻唑氢氯化物



将2 克硫脲溶于5 毫升乙醇中。然后加1.8 毫升浓盐酸和6.7 克2,3,
6-三甲基-1,4- 苯醌,并在室温下搅拌2 小时。通过过滤分离出所生成的
结晶,并用乙腈洗涤,从而制得2.5 克呈白色结晶状的标题化合物[按 J.
Ovg, Chem., 35, 4103 (1970)的方法制备]

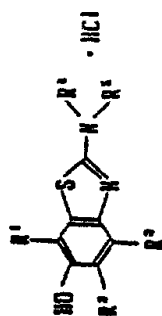
熔点 (°C): 268 ~ 272 (分解)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.16 (3H, s)、2.22
(3H, s)、2.32 (3H, s)

实施例29

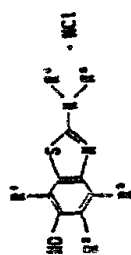
按实施例28的方法制备表10所示化合物

表 10



化合物编号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	熔点 (°C)	¹ H-NMR
92	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	H	H	268 ~ 272 (分解)	(DMSO-d ₆) δ : 2.16 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.32 (3H, s)
93	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	H	-CH ₃	246 ~ 249	(CD ₃ COO) δ : 2.23 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.18 (3H, s)
94	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	-CH ₃	-CH ₃	230 ~ 233	(CD ₃ COO) δ : 2.29 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.50 (3H, s), 3.47 (6H, s)
95	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	H	-CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	181 ~ 183	(DMSO-d ₆) δ : 0.90 (3H, t, J=8Hz), 1.20~1.75 (6H, m), 2.16 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.38 (3H, s), 3.40~3.65 (2H, m)
96	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	H	-CH ₃ -CH=CH-CH ₃	186 ~ 188	(DMSO-d ₆) δ : 1.72 (6H, s), 2.14 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.36 (3H, s), 4.38 (2H, d, J=7Hz), 5.22 (1H, t, J=7Hz)
97	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	H		145 ~ 147	(DMSO-d ₆) δ : 2.22 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.52 (3H, s), 1.2 ~ 2.2 (5H, m)
98	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	H		200 ~ 202 (分解)	(DMSO-d ₆) δ : 2.20 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.44 (3H, s), 6.77 (2H, d, J=10Hz), 7.53 (2H, d, J=10Hz)
99	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	H		160 ~ 162	(DMSO-d ₆) δ : 2.28 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.56 (3H, s), 3.84 (3H, s), 6.93 (2H, d, J=10Hz), 7.42 (2H, d, J=10Hz)

表 10 (续)

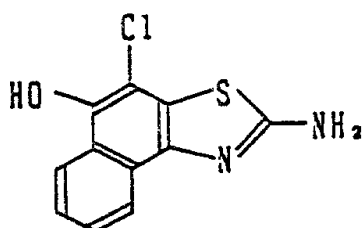


化合物编号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	熔点 (°C)	¹ H-NMR
100	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	H		214 ~ 217	(DMSO-d ₆) δ: 1.2 (CH ₃ , s), 2.18 (CH ₂ , s), 3.26 (CH ₂ , s), 3.71 (CH ₂ , s), 4.16 (CH ₂ , s, J=4Hz), 7.10 (CH, d, J=9Hz), 7.50 (CH, d, J=9Hz)
101	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	H		310 ~ 320 (分解)	(DMSO-d ₆) δ: 2.20 (CH ₃ , s), 2.20 (CH ₃ , s), 2.28 (CH ₂ , s), 1.92 (CH, s)
102	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	H		250 ~ 260 (分解)	(DMSO-d ₆) δ: 2.22 (CH ₃ , s), 2.25 (CH ₃ , s), 2.40 (CH ₂ , s), 1.70 (CH, s), 6.91 (CH, d, J=9Hz), 7.10 (CH, d, J=9Hz)
103	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	H		186 ~ 190	(DMSO-d ₆) δ: 2.20 (CH ₃ , s), 2.20 (CH ₃ , s), 2.50 (CH ₂ , s), 1.70 (CH, d, J=9Hz), 7.96 (CH, d, J=9Hz)
104	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	H		232 ~ 236	(DMSO-d ₆) δ: 2.21 (CH ₃ , s), 2.41 (CH ₂ , s), 1.84 (CH, s), 6.11 (CH, d, J=9Hz), 7.16 (CH, d, J=9Hz)
105	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	H		255 ~ 260	(DMSO-d ₆) δ: 2.21 (CH ₃ , s), 2.24 (CH ₂ , s), 2.40 (CH ₂ , s), 6.5 ~ 7.1 (CH, s), 7.11 ~ 7.9 (CH, s)
106	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	H		254 ~ 258	(DMSO-d ₆) δ: 2.21 (CH ₃ , s), 2.24 (CH ₂ , s), 2.40 (CH ₂ , s), 7.52 (CH, s)
107	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	H		160 ~ 165	(DMSO-d ₆) δ: 2.21 (CH ₃ , s), 2.24 (CH ₂ , s), 2.50 (CH ₂ , s), 8.12 (CH, s)
108	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	H		245 ~ 248	(DMSO-d ₆) δ: 1.2 (CH ₃ , s), 2.25 (CH ₂ , s), 2.46 (CH ₂ , s), 2.4 ~ 2.6 (CH ₂ , s), 2.6 ~ 2.9 (CH ₂ , s), 7.10 (CH, d, J=9Hz), 7.50 (CH, d, J=9Hz)
109	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	H		167 ~ 170	(DMSO-d ₆) δ: 1.2 (CH ₃ , s), 2.25 (CH ₂ , s), 2.46 (CH ₂ , s), 2.4 ~ 2.6 (CH ₂ , s), 2.6 ~ 2.9 (CH ₂ , s), 7.10 (CH, d, J=9Hz), 7.50 (CH, d, J=9Hz)
110	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	H	H	136 ~ 138	(DMSO-d ₆) δ: 2.16 (CH ₃ , s), 2.16 (CH ₂ , s), 2.87 (CH, s)

实施例30

化合物编号111

2-氨基-4-氯-5-羟基萘[1,2-d]噻唑



使5克在实施例28中制得的2-氨基-5-羟基萘[1,2-d]噻唑[J. Org. Chem., 35, 4103 (1970)]在50毫升醋酸中悬浮。将氯气通入该悬浮液中，接着在室温下搅拌10分钟。通过过滤分离出反应混合物中所含的结晶使其溶于醋酸乙酯用碳酸氢钠饱和水溶液洗涤，然后用无水硫酸镁干燥。进行真空蒸馏以除去溶剂，残余物用硅胶柱色谱法提纯，从而制得2.0克呈白色结晶状的标题化合物。

• m.p. (°C): > 300

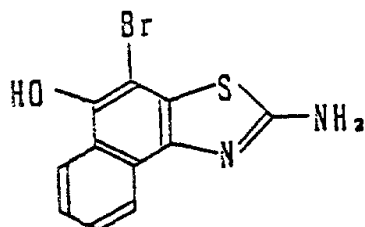
• $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.22 (2H, s)、7.4
-7.7 (2H, m)、8.2 -8.4 (2H, m)、8.90 (1H,
s)

实施例 31

用实施例30的方法制备下面的化合物。

化合物编号112

2-氨基-4- 溴-5- 羟基萘[1,2-d] 噻唑

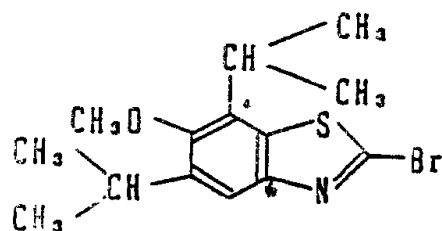


• m.p. (°C): > 300

• $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.10 (2H, s)、7.3
-7.6 (2H, m)、8.0 -8.3 (2H, m)、8.75 (1H,
s)

实施例32

2-溴-5,7- 二异丙基-6- 甲氧基苯并噻唑

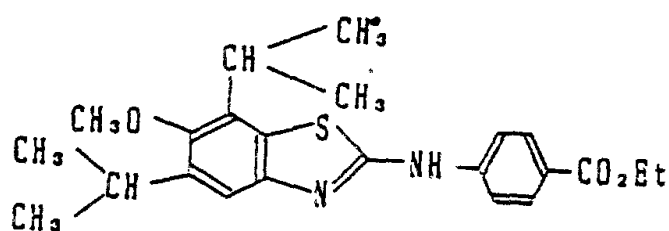


将52克2-氨基-5,7-二异丙基-6-甲氧基苯并噻唑(系由1-氨基-3,5-二异丙基-6-甲氧基苯按照 Beilstein27(2)p.334的方法合成而得)溶于700 毫升四氢呋喃中。在该溶液用冰冷却的情况下,将58毫升47% 氢溴酸加入,接着再加18克亚硝酸钠。将混合物搅拌1 小时,并加2.5 克铜粉。将混合物逐渐加热,并在50℃下搅拌1 小时。然后使反应混合物冷却,加水,用醋酸乙酯萃取。有机相用水洗涤,并用无水硫酸镁干燥。然后进行真空蒸馏以除去溶剂,残余物用硅胶色谱法提纯,从而制得32克标题化合物,它是一种油状物质。

• $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (6H, d, $J=7\text{Hz}$)、
1.36 (6H, d, $J=7\text{Hz}$)、3.2 — 3.6 (2H, m)、3.72
(3H, s)、7.64 (1H, s)

实施例33

5,7-二异丙基-2-(乙氧羰基苯氨基)-6-甲氧基苯并噻唑

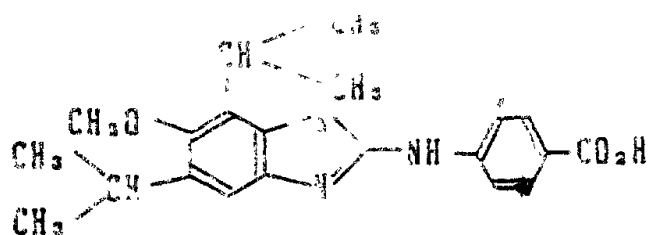


使32克在实施例32中制得的2-溴-5,7-二异丙基-6-甲氧基苯并噻唑与50克4-乙氧羰基苯胺混合。使该混合物在100℃下搅拌30分钟。将反应混合物在室温下冷却，并将凝固的反应产物溶于醋酸乙酯/四氢呋喃混合物中，接着用水洗涤。用无水硫酸镁干燥有机相。进行真空蒸馏以除去溶剂，残余物用硅胶色谱法提纯，从而制得38克标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (6H, d, $J=7\text{Hz}$)、
 1.36 (6H, d, $J=7\text{Hz}$)、1.36 (3H, t, $J=8\text{Hz}$)、
 3.2 — 3.5 (2H, m)、3.70 (3H, s)、4.30 (2H, q, $J=8\text{Hz}$)、
 7.40 (1H, s)、7.50 (2H, d, $J=9\text{Hz}$)、
 7.98 (2H, d, $J=9\text{Hz}$)

实施例34

2-(4-羧基苯氨基)-5,7-二异丙基-6-甲氧基苯并噻唑



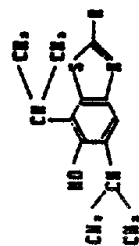
将38克在实施例33中制得的5,7-二异丙基-2-(4-乙氧羰基)-6-甲氧基苯并噻唑溶于100 毫升甲醇与100 毫升四氢呋喃组成的混合溶剂中。在此溶液中加入30毫升10 N氢氧化钠水溶液，并加热回流1 小时。反应混合物冷却后用2 N盐酸使其中和。通过过滤分离出生成的结晶，用水洗涤并干燥，从而制得34克标题化合物。

• $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.26 (6H, d, $J=7\text{Hz}$)、
 1.36 (6H, d, $J=7\text{Hz}$)、3.2 — 3.6 (2H, m)、3.72
 (3H, s)、7.28 (1H, s)、7.66 (2H, d, $J=9\text{Hz}$)、
 7.94 (2H, d, $J=9\text{Hz}$)

实施例35

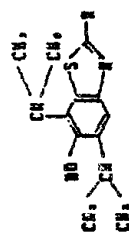
相继按实施例32、33、34、和7 的方法或先后按实施例32、33和7 的方法制备表11所示化合物。

表 11



化合物编号	R	盐	熔点 (°C)	¹ H-NMR
113		盐酸盐	195 ~ 197	(DMSO-d ₆) δ: 1.22 (6H, d, J=7Hz), 1.28 (6H, d, J=7Hz), 3.2 ~ 3.6 (2H, m), 7.24 (1H, s), 7.80 (1H, s)
114		"	148 ~ 150	(DMSO-d ₆) δ: 1.28 (6H, d, J=7Hz), 1.30 (6H, d, J=7Hz), 1.38 (3H, s, J=6 Hz), 3.2 ~ 3.7 (2H, m), 7.14 (2H, s, J=8Hz), 7.24 (1H, s), 7.30 (1H, s)
115		"	173 ~ 175	(DMSO-d ₆) δ: 1.18 (6H, d, J=7Hz), 1.28 (6H, d, J=7Hz), 3.2 ~ 3.6 (2H, m), 7.20 (1H, s), 7.7 ~ 7.7 (5H, s)
116		"	201 ~ 204	(DMSO-d ₆) δ: 1.21 (6H, d, J=7Hz), 1.24 (6H, d, J=7Hz), 2.1 ~ 2.4 (2H, m), 4.53 (2H, s), 7.16 (1H, s), 7.24 (5H, s)
117		"	218 ~ 220	(DMSO-d ₆) δ: 1.24 (6H, d, J=7Hz), 1.32 (6H, d, J=7Hz), 3.2 ~ 3.6 (2H, m), 7.11 (1H, s), 7.16 (1H, s), 7.18 (1H, s), 7.24 (5H, s)
118		无	223 ~ 224	(DMSO-d ₆) δ: 1.22 (6H, d, J=7Hz), 1.28 (6H, d, J=7Hz), 3.2 ~ 3.6 (2H, m), 7.11 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.70 (1H, s)
119		无	231 ~ 234 (分解)	(DMSO-d ₆) δ: 1.16 (6H, d, J=7Hz), 1.25 (6H, d, J=7Hz), 3.0 ~ 3.4 (2H, m), 7.11 (1H, s), 7.21 (1H, s), 7.24 (5H, s)
120		无	295 ~ 299 (分解)	(DMSO-d ₆) δ: 1.19 (6H, d, J=7Hz), 1.34 (6H, d, J=7Hz), 3.0 ~ 3.4 (2H, m), 7.11 (1H, s), 7.21 (1H, s), 7.24 (5H, s)
121		无	219 ~ 222	(DMSO-d ₆) δ: 1.17 (6H, d, J=7Hz), 1.28 (6H, d, J=7Hz), 3.1 ~ 3.7 (2H, m), 7.20 (1H, s), 7.3 ~ 7.6 (2H, m), 7.80 (1H, s), 7.82 (1H, s)
122		无	279 ~ 281	(DMSO-d ₆) δ: 1.20 (6H, d, J=7Hz), 1.28 (6H, d, J=7Hz), 3.2 ~ 3.6 (2H, m), 7.24 (1H, s), 7.66 (2H, s, J=10Hz), 7.82 (2H, s, J=10 Hz)

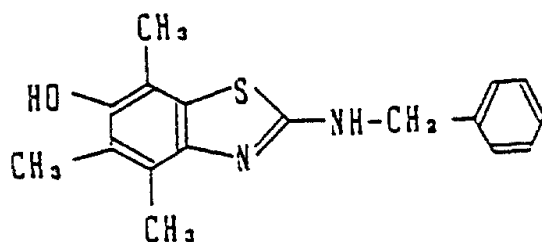
表 11 (续)



化合物编号	R	盐	熔点 (°C)	¹ H-NMR
123		盐酸盐	171 ~ 173	(DMSO-d ₆) δ: 1.18 (6H, d, J=7Hz), 1.28 (6H, d, J=7Hz), 2.2 ~ 2.7 (2H, m), 3.5 ~ 3.9 (2H, m), 7.20 (1H, s)
124		"	170 ~ 172	(DMSO-d ₆) δ: 1.18 (6H, d, J=7Hz), 1.28 (6H, d, J=7Hz), 2.2 ~ 2.7 (2H, m), 3.5 ~ 3.9 (2H, m), 7.20 (1H, s)
125		无	187 ~ 188	(DMSO-d ₆) δ: 1.21 (6H, d, J=7Hz), 1.36 (6H, d, J=7Hz), 2.30 (2H, m), 3.40 (2H, m), 3.50 (2H, m), 3.56 (1H, s), 7.22 (1H, s)
126		无	222 ~ 224	(DMSO-d ₆) δ: 1.21 (6H, d, J=7Hz), 1.24 (6H, d, J=7Hz), 2.3 ~ 2.8 (2H, m), 3.40 (2H, m), 3.50 (2H, m), 3.56 (1H, s), 7.20 (1H, s), 7.22 (1H, s)
127		无	208 ~ 209	(DMSO-d ₆) δ: 1.21 (6H, d, J=7Hz), 1.36 (6H, d, J=7Hz), 2.3 ~ 2.8 (2H, m), 3.40 (2H, m), 3.50 (2H, m), 3.56 (1H, s), 7.20 (1H, s)
128		无	201 ~ 203	(DMSO-d ₆) δ: 1.21 (6H, d, J=7Hz), 1.36 (6H, d, J=7Hz), 2.3 ~ 2.8 (2H, m), 3.40 (2H, m), 3.50 (2H, m), 3.56 (1H, s), 7.20 (1H, s)
129		盐酸盐	247 ~ 251 (分解)	(DMSO-d ₆) δ: 1.21 (6H, d, J=7Hz), 1.36 (6H, d, J=7Hz), 2.3 ~ 2.8 (2H, m), 3.40 (2H, m), 3.50 (2H, m), 3.56 (1H, s), 7.20 (1H, s)
130		无	246 ~ 249	(DMSO-d ₆) δ: 1.21 (6H, d, J=7Hz), 1.36 (6H, d, J=7Hz), 2.3 ~ 2.8 (2H, m), 3.40 (2H, m), 3.50 (2H, m), 3.56 (1H, s), 7.20 (1H, s)
131		无	215 ~ 217	(DMSO-d ₆) δ: 1.21 (6H, d, J=7Hz), 1.36 (6H, d, J=7Hz), 2.3 ~ 2.8 (2H, m), 3.40 (2H, m), 3.50 (2H, m), 3.56 (1H, s), 7.20 (1H, s)
132		无	186 ~ 188	(DMSO-d ₆) δ: 1.21 (6H, d, J=7Hz), 1.36 (6H, d, J=7Hz), 2.3 ~ 2.8 (2H, m), 3.40 (2H, m), 3.50 (2H, m), 3.56 (1H, s), 7.20 (1H, s)

实施例 36

2-苄氨基-6-羟基-4,5,7-三甲基苯并噻唑



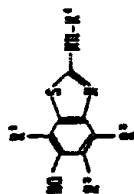
将5.0 克2-氨基-6-甲氧基-4,5,7-三甲基苯并噻唑溶于100 毫升苯中。然后加5.9 克苯甲醛和3.5 克醋酸铵并加热回流5 小时，同时用抽水装置除去生成的水。使反应混合物在室温下冷却，用水洗涤，用无水硫酸镁干燥。然后进行真空蒸馏以除去溶剂。使残余物溶于100 毫升乙醇中。将1.5 克硼氢化钠加入该溶液中，同时用冰冷却溶液。将混合物搅拌30分钟。进行真空蒸馏以除去乙醇并将水加入残余物中，然后用醋酸乙酯萃取。有机相用水洗涤，并用无水硫酸镁干燥。然后进行真空蒸馏以除去溶剂。用实施例7 的方法处理残余物，从而制得4.9 克标题化合物。

• $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.17 (3H, s)、2.20 (3H, s)、2.37 (3H, s)、4.76 (2H, s)、7.2 — 7.5 (5H, m)

实施例37

用实施例36的方法制备表12所示化合物，

表 12



化合物编号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	盐	熔点 (°C)	¹ H-NMR
133	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -		HBr盐	207 ~ 210	(MSD-4.) δ : 2.14 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.28 (3H, s), 4.76 (2H, s), 7.55 (2H, d, J=10Hz), 7.86 (2H, d, J=10 Hz)
134	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -		盐酸盐	201 ~ 204	(MSD-4.) δ : 2.17 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.37 (3H, s), 4.76 (2H, s), 7.2 ~ 7.5 (5H, s)
135	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -		无	>300	(MSD-4.) δ : 2.12 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.34 (3H, s), 4.56 (2H, s), 4.76 (2H, s), 7.48 (2H, d, J=10Hz), 7.82 (2H, d, J=10Hz)
136	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -		盐酸盐	122 ~ 124	(MSD-4.) δ : 2.13 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.40 (3H, s), 4.76 (2H, s), 7.50 (2H, d, J=10Hz), 7.87 (2H, d, J=10Hz)
137	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -		"	203 ~ 205	(MSD-4.) δ : 2.16 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.37 (3H, s), 4.76 (2H, s), 7.48 (1H, d, J=3Hz), 7.54 (1H, s), 7.60 (1H, d, J=3Hz)
138			"		无	300 >	(MSD-4.) δ : 1.15 (6H, d, J=7Hz), 1.25 (6H, d, J=7Hz), 3.2 ~ 3.7 (2H, s), 4.68 (2H, s), 6.38 (1H, s), 7.35 (2H, d, J=9Hz), 7.83 (2H, d, J=9Hz)
139			"		无	71 ~ 74	(DCI.) δ : 1.21 (6H, d, J=7Hz), 1.34 (6H, d, J=7Hz), 3.1 ~ 3.4 (2H, s), 3.86 (3H, s), 4.63 (2H, s), 7.17 (1H, s), 7.34 (2H, d, J=9Hz), 7.91 (2H, d, J=9Hz)
140			"		无	212 ~ 214	(MSD-4.) δ : 1.16 (6H, d, J=7Hz), 1.29 (6H, d, J=7Hz), 3.2 ~ 3.6 (2H, s), 4.68 (2H, s), 4.82 (2H, s), 7.81 (1H, s), 7.42 (2H, d, J=10Hz), 7.86 (2H, d, J=10Hz)
141	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -		盐酸盐	231 ~ 235 (分解)	(MSD-4.) δ : 2.18 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.40 (3H, s), 4.86 (2H, s), 7.52 (2H, d, J=9Hz), 7.92 (2H, d, J=9Hz)