

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D333/64

C07D417/14



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 00121170.6

[45] 授权公告日 2003 年 10 月 8 日

[11] 授权公告号 CN 1123570C

[22] 申请日 2000.7.28 [21] 申请号 00121170.6

[30] 优先权

[32] 1999.8.2 [33] EP [31] 99115222.4

[71] 专利权人 霍夫曼-拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 贝恩德·容汉斯

米凯兰杰洛·斯卡洛内

托马斯·阿尔伯特·蔡比格

审查员 陈 真

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司

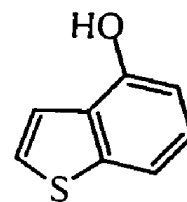
代理人 胡交宇

权利要求书 7 页 说明书 20 页

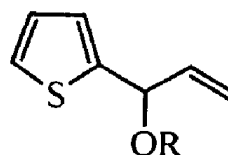
[54] 发明名称 制备苯并噻吩衍生物的方法

[57] 摘要

一种制备式 I 的化合物的方法包括式 II 的化合物的环羰基化, 其中 -OR 的定义如说明书所述。式 I 的化合物是药物活性物质, 例如, 5-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]-7-苯并噻吩基-甲基]-2,4-噁唑烷二酮以及相应的钠盐的构成材料。



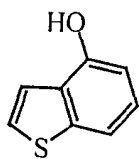
I



II

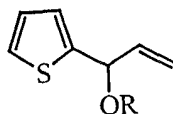
I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种制备式I的化合物的方法



I

包括式II的化合物的环羰基化



II

其中

-OR是式-O-(CO)-R', -O-(CO)-O-R'', 或者-O-(PO)-(OR'')₂的一个基团, 其中 R'是烷基, 全氟代-C₁₋₂₀-烷基, 芳基, R''是烷基, 芳基或者苄基或者基团-OR是卤素或者芳氧基基团;

然后皂化。

2. 按照权利要求1所述的方法, 其中, 环羰基化反应是在一种碱和一种含有过渡金属化合物和一种配体的催化剂的存在下进行的。

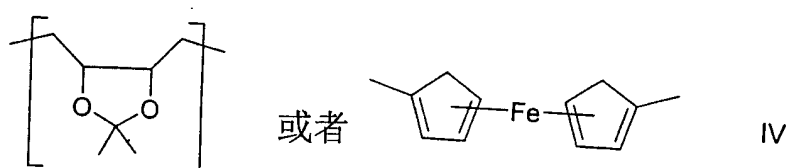
3. 按照权利要求1或2所述的方法, 其中, 该过渡金属化合物是钯盐。

4. 按照权利要求3所述的方法, 其中, 该过渡金属化合物选自Pd(OAc)₂, Pd₂dba₃, PdCl₂, Pd₂Cl₂(π-烯丙基)₂, PdCl₂(NCMe)₂, [Pd(NCMe)₄](BF₄)₂, 或Pd/C。

5. 按照权利要求4所述的方法, 其中, 该过渡金属是Pd(OAc)₂。

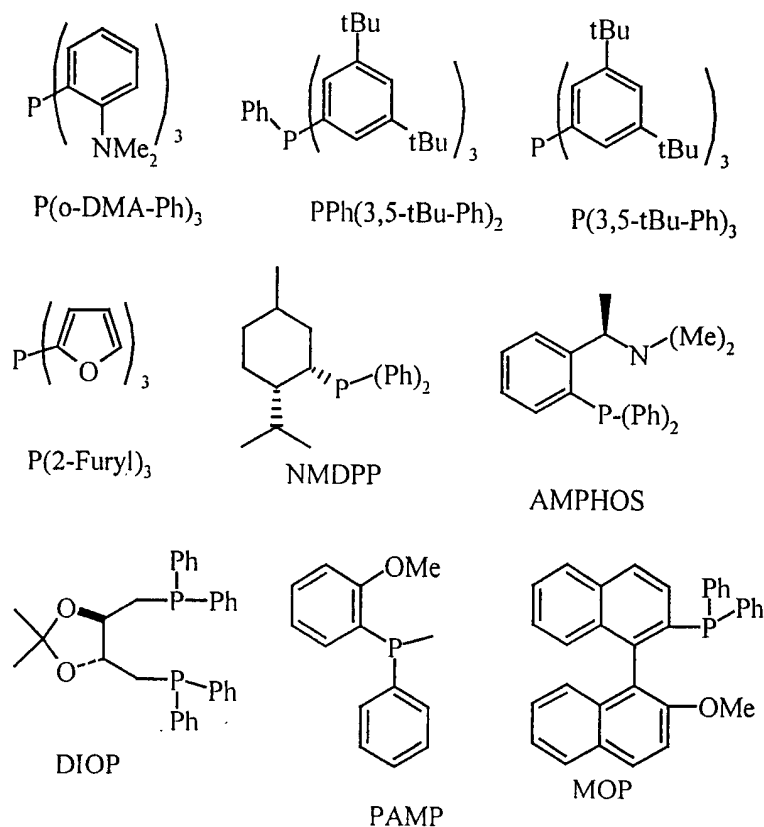
6. 按照权利要求2所述的方法, 其中, 所述的配体为P(R¹)(R²)(R³)或者(R¹)(R²)P-(X)-P(R¹)(R²), 其中 R¹, R²和R³ 每一个独立地是C₁₋₈-烷

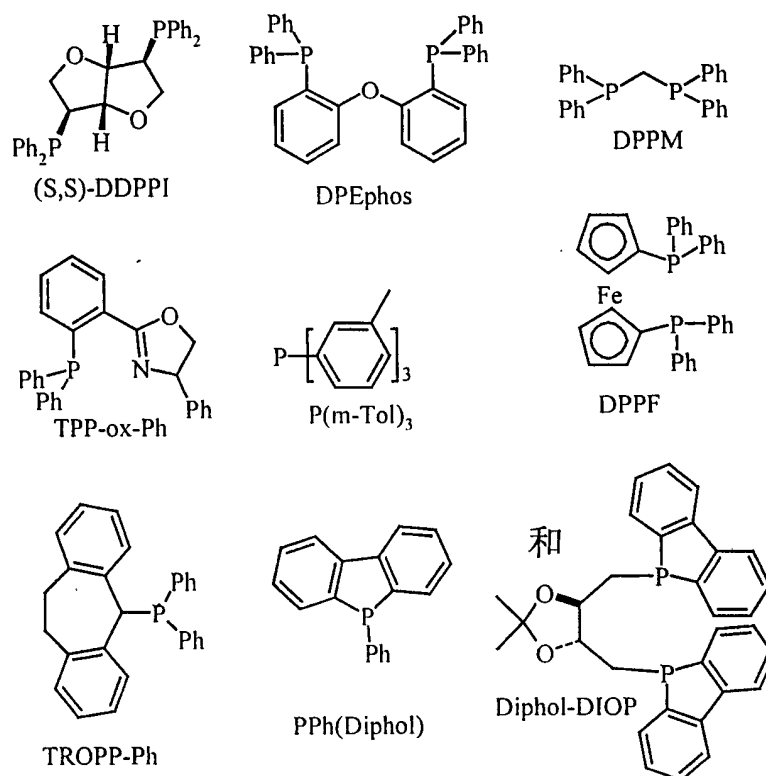
基, 环己基, 苄基, 萘基, 2-或 3-吡咯基, 2-或 3-呋喃基, 2-或 3-苯硫基, 2-或 3-或 4-吡啶基, 苯基或者被 C_{1-4} -烷基, C_{1-4} -烷氧基, 卤素, 三氟甲基, 低级烯化二氧基或者苯基取代的苯基, X是二萘基, 6,6'-二甲基-或者6,6'-二甲氧基二苯基-2,2'-二基, 或者基团- $(CH_2)_n$ -, $-CH_2CH_2-P(C_6H_5)-CH_2CH_2-$,



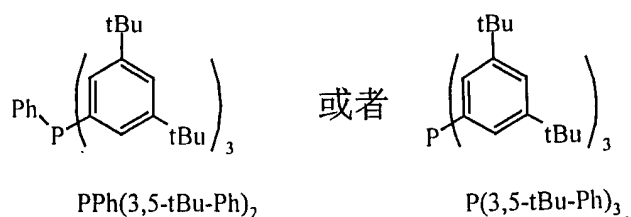
之一, n是一个1-8的整数。

7. 按照权利要求6所述的方法, 其中该配体选自下组: 三苯基磷, 和





8. 按照权利要求7所述的方法, 其中, 该配体是三苯膦,

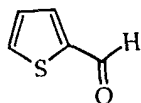


9. 按照权利要求1所述的方法, 其中, 环羰基化反应是在选自下组的一种碱的存在下进行的: 三-烷基-胺, 二-烷基-芳基胺, 吡啶类, 烷基-N-哌啶, NaOH, KOH或者碳酸盐类。

10. 按照权利要求9所述的方法, 其中, 环羰基化反应是在三乙基胺的存在下进行的。

11. 按照权利要求1所述的方法, 其中, 式II的化合物的制备是

通过式III的噻吩碳醛



III

与一种式乙烯基-金属-X试剂反应，其中 -金属-X 为 $-\text{MgCl}$ ， $-\text{MgBr}$ ， $-\text{MgI}$ 或者 $-\text{Li}$ ，然后与一种选自下组的酸衍生物反应： $(\text{R}'-\text{CO})_2\text{O}$ ， $\text{R}''\text{O}-(\text{CO})-\text{Cl}$ ， $\text{Cl}-(\text{PO})(\text{OR}'')_2$ ，或者 $\text{R}''-(\text{CO})-\text{Hal}$ ，其中 R' 是烷基，全氟代- C_{1-20} -烷基，芳基， R'' 是烷基，芳基或者苄基和 Hal 是 Cl 或者 Br 。

12. 按照权利要求11所述的方法，其中，酸衍生物是乙酸酐 (acetanhydride)。

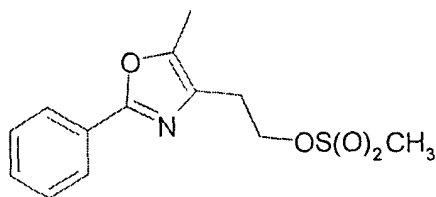
13. 按照权利要求11所述的方法，其中，乙烯基-金属-X-试剂是乙烯基氯化镁。

14. 按照权利要求11所述的方法，其中，式II的化合物是通过噻吩碳醛与乙烯基氯化镁反应然后通过与乙酸酐反应制备的。

15. 按照权利要求1所述的方法，其中，式I的化合物是4-羟基苯并噻吩。

16. 按照权利要求1所述的方法，其中，皂化反应是在一种甲苯中的氢氧化钠的两相混合物中，或者在一种甲醇中的甲基钠的均相混合物中进行的。

17. 按照权利要求1所述的方法，其中，式I的化合物通过与式V的甲磺酰化合物在碱性条件下反应转化成4-[2-(苯并噻吩-4-基氧)-乙基]-5-甲基-2-苯基-噁唑



V

18. 按照权利要求17所述的方法，其中，4-[2-(苯并噻吩-4-基氧)-

乙基]-5-甲基-2-苯基-噁唑通过硝化反应被转化成5-甲基-4-[2-(7-硝基-苯并噁吩-4-基氧)-乙基]-2-苯基-噁唑。

19. 按照权利要求18所述的方法, 其中, 5-甲基-4-[2-(7-硝基-苯并噁吩-4-基氧)-乙基]-2-苯基-噁唑通过氢化反应被转化成5-甲基-4-[2-(7-氨基-苯并噁吩-4-基氧)-乙基]-2-苯基-噁唑。

20. 按照权利要求19所述的方法, 其中, 5-甲基-4-[2-(7-氨基-苯并噁吩-4-基氧)-乙基]-2-苯基-噁唑与 $\text{HHal}/\text{NaNO}_2$ 反应, 然后与 $\text{CH}=\text{CHCOOCH}_3/\text{Cu(I)Hal}$ 反应, 其中Hal是Br或者Cl, 被转化成甲基-2-溴-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯并噁吩-7-基]-丙酸酯。

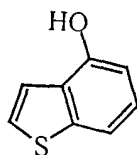
21. 按照权利要求20所述的方法, 其中, 甲基-2-溴-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯并噁吩-7-基]-丙酸酯与硫脲的反应产生2-亚氨基-5-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯并噁吩-7-基]-甲基-噁唑烷-4-酮。

22. 按照权利要求21所述的方法, 其中, 2-亚氨基-5-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯并噁吩-7-基]-甲基-噁唑烷-4-酮通过在酸性条件下反应转化成5-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯并噁吩-7-甲基]-2,4-噁唑烷二酮-2,4-噁唑烷二酮。

23. 按照权利要求22所述的方法, 其中, 5-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯并噁吩-7-甲基]-2,4-噁唑烷二酮-2,4-噁唑烷二酮通过在碱性条件下反应被转化成5-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯并噁吩-7-甲基]-2,4-噁唑烷二酮-2,4-噁唑烷二酮-Na-盐。

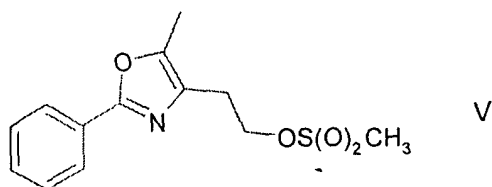
24. 按照权利要求1所述的制备5-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯并噁吩-7-甲基]-2,4-噁唑烷二酮-2,4-噁唑烷二酮的方法, 包括:

a) 将式I的化合物转化成4-[2-(苯并噁吩-4-基氧)-乙基]-5-甲基-2-苯基-噁唑, 这是通过将式I的化合物



I

与式V的甲磺酰化合物



在碱性条件下反应进行的；然后

b) 将4-[2-(苯并噁吩-4-基氧)-乙基]-5-甲基-2-苯基-噁唑硝化，得到5-甲基-4-[2-(7-硝基-苯并噁吩-4-基氧)-乙基]-2-苯基-噁唑；

c) 将5-甲基-4-[2-(7-硝基-苯并噁吩-4-基氧)-乙基]-2-苯基-噁唑氢化，得到5-甲基-4-[2-(7-氨基-苯并噁吩-4-基氧)-乙基]-2-苯基-噁唑；

d) 将5-甲基-4-[2-(7-氨基-苯并噁吩-4-基氧)-乙基]-2-苯基-噁唑与HHal/NaNO₂和CH=CHCOOCH₃/Cu(I)Hal反应，其中Hal是Br或者Cl，得到甲基-2-溴-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯并噁吩-7-基]-丙酸酯；然后

e) 将甲基-2-溴-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯并噁吩-7-基]-丙酸酯与硫脲反应，得到2-亚氨基-5-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯并噁吩-7-基]-甲基噁唑烷-4-酮；然后

f) 将2-亚氨基-5-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯并噁吩-7-基]-甲基噁唑烷-4-酮在酸性条件下反应，得到5-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯并噁吩-7-甲基]-2,4-噁唑烷二酮-2,4-噁唑烷二酮；

g) 然后任选地将 5-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯并噁吩-7-甲基]-2,4-噁唑烷二酮-2,4-噁唑烷二酮在碱性条件下反应，得到 5-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯并噁吩-7-甲基]-2,4-噁唑烷二酮-2,4-噁唑烷二酮-Na-盐。

25. 按照权利要求1至24中任意一项所述的方法在制备5-[4-[2-(5-

甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]-7-苯并噻吩基-甲基]-2,4-噻唑烷二酮中的应用。

26. 按照权利要求1至24中任意一项所述的方法在制备5-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯并噻吩-7-甲基]-2,4-噻唑烷二酮-2,4-噻唑烷二酮-Na-盐中的应用。

27. 5-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯并噻吩-7-甲基]-2,4-噻唑烷二酮-2,4-噻唑烷二酮-Na-盐。

5

制备苯并噻吩衍生物的方法

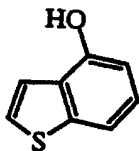
本发明涉及一种新的制备苯并噻吩衍生物的方法，特别是涉及一种制备4-羟基苯并噻吩的方法。4-羟基苯并噻吩是一些药物活性化合物的构成部分，例如，5-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]-7-苯并噻吩基甲基]-2,4-噁唑烷二酮。这种化合物在现有技术中是已知的，并被描述于例如国际专利申请WO 94/27995。它特别适用于预防和治疗I型和II型糖尿病。

制备4-羟基苯并噻吩已被描述于Iwasaki等(1991) J. Org. Chem. 1991. 56, 1922。其中在高装载量的催化剂的存在下进行初级乙酸烯丙酯 (primary allyl acetate) 的环羰基化。而且，该方法的特征在于至少五个步骤，它们中的部分需要特别严格的反应条件。

我们意外地发现，使用本发明的方法可在温和的条件下通过较少的步骤可高产率地生产4-羟基苯并噻吩。

本发明的方法涉及式I的4-羟基苯并噻吩。

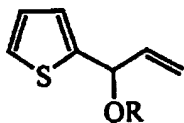
20



I

包括式II的化合物的环羰基化

25



II

其中

30

-OR是式-O-(CO)-R'， -O-(CO)-O-R''， 或者-O-(PO)-(OR'')₂的一个

基团, 其中 R'是烷基, 全氟代-C₁₋₂₀-烷基, 芳基, R''是烷基, 芳基或者苄基或者基团-OR是卤素或者芳氧基基团;
然后皂化。

5 本方法提供了一种在温和的条件下进行的环羰基化反应。此外, 进行环羰基化反应的底物(式II的化合物)不需要纯化, 例如通过蒸馏, 而是可以“粗品”的形式使用。

按照本发明, 术语“环羰基化”是指在环结构的形成中羰基基团的引入。

10 术语“皂化”是指在酸性或碱性的条件下, 优选碱性条件下酯的水解。

术语“过渡金属化合物”是指一种金属-磷复合物化合物其中术语金属是指Pd, Pt, Ru, Co, Rh或者Ni, 优选Pd。

15 术语“配体”是指磷, 砷或者锑化氢衍生物, 优选磷衍生物, 其通式为P(R¹)(R²)(R³), (R¹)(R²)P-(X)-P(R¹)(R²), As(R¹)(R²)(R³)或者Sb(R¹)(R²)(R³), 优选P(R¹)(R²)(R³), 其中 R¹, R², 和R³的定义如下文所述。

术语“烷基”是指1至9个碳原子(除非另有说明)的支链或直链的单共价键烷基残基, 优选1个至4个(低级)碳原子。该术语代表的例子包括甲基, 乙基, 正-丙基, 异丙基, 异-丁基, 正-丁基, 叔-丁基等。

20 术语“芳基”是指一种单价碳环芳香残基, 例如苯基, 它可被卤素, 低级-烷基, 低级-烷氧基, 低级烯化二氧基, 羧基, 三氟甲基等独立地任选取代。

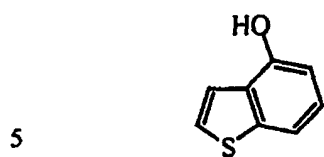
术语“芳氧基”, 表示一种式芳基-O-的基团, 其中术语“芳基”的定义同上文所述。苯氧基是芳氧基基团的一个例子。

25 术语“烷氧基”, 单独地或与其它术语组合, 表示一种式烷基-O-的基团, 其中术语“烷基”的定义同上文所述, 例如甲氧基, 乙氧基, 正-丙氧基, 异丙氧基, 正-丁氧基, 异丁氧基, 仲丁氧基和叔丁氧基, 优选甲氧基和乙氧基。

30 术语“烯化二氧基”是指C_{1,3}-烷基-二氧基基团, 例如亚甲基二氧基, 亚乙基二氧基或者亚丙基二氧基。

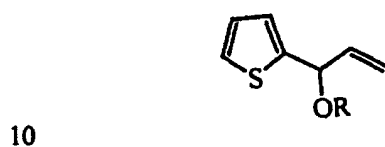
术语“卤素”是指氯，氟，和溴。

具体地说，本发明涉及一种制备式I的化合物



I

包括式II的化合物的环羰基化



II

其中

-OR是一种式 $-O-(CO)-R'$ ， $-O-(CO)-O-R''$ 或者 $-O-(PO)-(OR'')_2$ 的基团，其中 R' 是烷基，全氟代- C_{1-20} -烷基，芳基， R'' 是烷基，芳基或者苄基或者基团-OR是卤素或者芳氧基基团；

15

然后进行皂化。

在本发明的一个优选的实施方案中，环羰基化反应是在一种碱和一种含有过渡金属化合物和一种配体的催化剂的存在下进行的。

可用于本发明方法的过渡金属化合物包括Pd, Pt, Ru, Co, Rh-或者Ni的盐，也包括Pd/C。将过渡金属化合物用作催化剂描述于例如 Matsuzaka等 (1988) J. Org. Chem. 53 3832。优选的过渡金属化合物为钯的盐，例如Pd(OAc)₂，Pd₂dba₃，PdCl₂，Pd₂Cl₂(π -烯丙基)₂，PdCl₂(NCMe)₂，[Pd(NCMe)₄](BF₄)₂，最优选Pd(OAc)₂。所述的催化剂在现有技术中是已知的(例如US Patent No.5,380,861；羰基化反应，羰基化合物的直接合成，

20

25 H.M. Colquhoun, D.J. Thompson, M.V. Trigg, Plenum Press, 1991) 和/或可从商业途径获得(例如从Fluka, Buchs, Switzerland或者Strem Chemicals, Kehl, Germany获得)。

催化剂中的过渡金属化合物的配体可选自膦，肟或者锑化氢衍生物，优选膦衍生物，其通式为P(R¹)(R²)(R³)，(R¹)(R²)P-(X)-P(R¹)(R²)，As(R¹)(R²)(R³)或者Sb(R¹)(R²)(R³)，优选P(R¹)(R²)(R³)，其中X，R¹，R²，

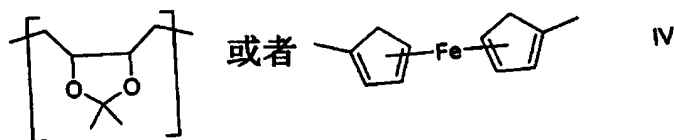
30

和 R^3 的定义如下文所述。

特别适用的配体为手性的和非手性的单-和二磷化合物，例如描述于Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, vol. El, page 106 et seq. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1982, 和Aspects Homog. Catal., 4, 145-
5 202 (1981)的化合物，特别是式



的化合物，其中 R^1 , R^2 和 R^3 每一个独立地是 C_{1-8} -烷基，环己基，
10 苄基，蔡基，2-或 3-吡咯基，2-或 3-呋喃基，2-或 3-苯硫基，2-或 3-或 4-吡啶基，苯基或者被 C_{1-4} -烷基， C_{1-4} -烷氧基，卤素，三氟甲基，低级烯化二氧基或者苯基取代的苯基，X是二蔡基，6,6'-二甲基-或者6,6'-二甲氧基二苯基-2,2 - 二基，或者基团 $-(CH_2)_n-$ ， $-CH_2CH_2-P(C_6H_5)-CH_2CH_2-$ ，
15

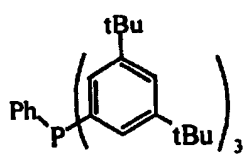
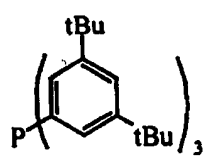
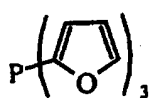
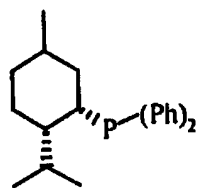


20

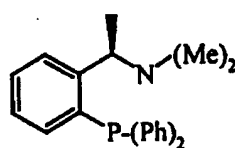
n 是一个1-8的整数。

适当的磷配体的例子示于程式1

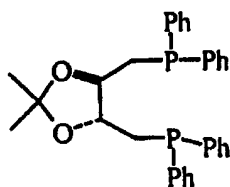
程式1

P(o-DMA-Ph)₃PPh(3,5-tBu-Ph)₂P(3,5-tBu-Ph)₃P(2-Furyl)₃

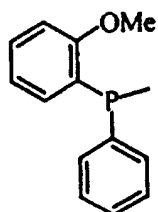
NMDPP



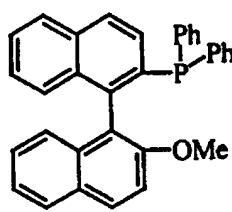
AMPHOS



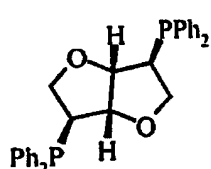
DIOP



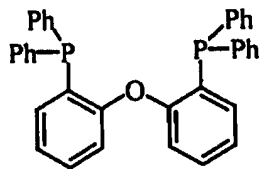
PAMP



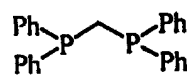
MOP



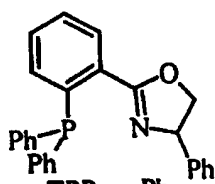
(S,S)-DDPPI



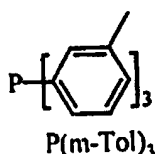
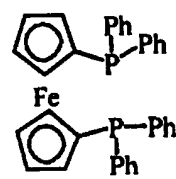
DPEphos



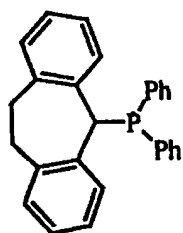
DPPM



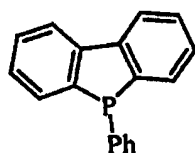
TPP-ox-Ph

P(m-Tol)₃

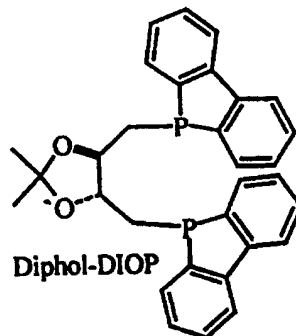
DPPF



TROPP-Ph



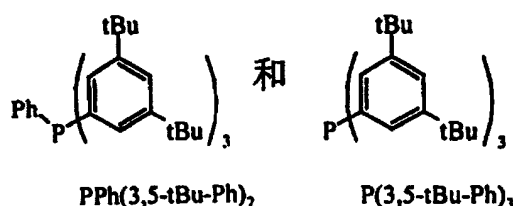
PPh(Diphol)



Diphol-DIOP

最优选的磷配体为三苯基磷,

5



过渡金属复合体的制备通过相应的钯-磷复合体进行详细描述: 钯-磷复合体化合物可方便地从钯组分和一种磷配体原位形成。这些钯组分是例如金属钯, 可任选地将其支撑在一种载体材料上, 例如碳, 或0-, 2-或4-价钯的复合体或盐上, 例如钯-双(二亚苄基丙酮), 氯化钯, 乙酸钯等。对于原位制备, 磷配体/过渡金属化合物比率(摩尔/摩尔; P/Pd) 为约0.1:1至100:1, 优选约6:1至15:1。适用的磷配体例如手性的和非手性的单-和二磷化合物, 例如描述于Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, volume EI, page 106 et. seq. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1982, and Aspects Homog. Catal., 4, 145-202 (1981)的那些磷配体, 特别是上述的那些磷配体。

对于原位制备钯-磷复合体化合物氯化钯-(II)或者乙酸钯-(II), 可使用钯-二氯-双(乙腈)和一种双(二苯基磷基)烷。

而且, 本发明的方法包括使用用于环羰基化反应的碱类, 例如叔碱例如三-烷基-胺, 二-烷基-芳基胺, 吡啶类, 烷基-N-哌啶, 以及例如无机碱类, 例如NaOH, KOH或者碳酸盐类。具体的例子包括(烷基)₃胺, 例如三乙基胺, 乙基-二异丙基-胺, 吡啶, N-甲基-哌啶, 碳酸氢钠, 碳酸氢钾, 碳酸钠等, 优选的碱是三乙基胺。

用于上述反应的溶剂是公知的。优选的溶剂是芳香族溶剂, 例如甲苯, 二甲苯, 苯, 卤代烃, 例如CH₂Cl₂, 腈类, 例如乙腈, 酯, 例如乙酸乙酯, 酰胺, 例如DMF, 醚, 例如THF, 二噁烷, 尿烷, 例如TMU, 亚砜类, 例如DM80, 以及它们的混合物。优选的溶剂是甲苯。

上述羰基化反应的条件可在一定的范围内变动。

温度可在40℃和170℃之间变动, 优选在60-120℃之间变动, 反应

最好是在约90℃进行的。

底物/催化剂比率(摩尔/摩尔; S/Pd)为1至10000, 优选100至5000, 更优选1000至2000, 最优选1200至1500。

对于原位制备来说, 上述的磷配体/过渡金属化合物比率(摩尔/摩尔; 5 P/Pd) 为0.1:1至100:1, 优选6:1至15:1。

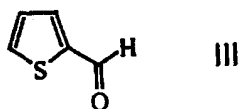
一氧化碳压力的上限仅由所使用的高压釜的说明书限定。在一氧化碳的压力为1巴的低压下羰基化反应仍可进行。优选一氧化碳的压力为约20至70巴, 优选35至60巴。

我们意外地发现, 式II化合物的“粗品”可用于制备式I的化合物。
10 粗品材料的制备是通过使用有机溶剂收集式II的化合物, 例如1-(2-噻吩基)烯丙基乙酸酯, 干燥后不经过纯化进行的。这种材料的制备示于实施例1。实施例2 B显示使用该粗品初始材料制备式I的化合物。

环羰基化反应后是皂化反应。皂化反应的条件是已知的, 并被描述于例如“Practical Organic Chemistry”, A.I. Vogel, Longmans Ed., 1967,
15 p. 390-393。在本发明的一个优选的实施方案中, 皂化反应是在一种氢氧化钠水溶液和甲苯的两相混合物中进行的, 或者是在甲醇中的甲基钠的均匀混合物中进行的。

式II的化合物可通过已知的方法制备, 例如通过式III的噻吩碳醛(示于程式2a; 可通过商业途径从Fluka, Aldrich得到)

20



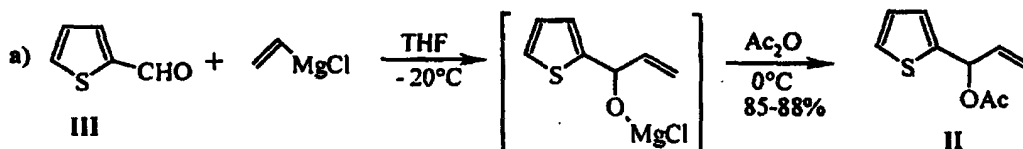
与一种乙烯基-金属-X试剂反应, 其中 -金属-X 为 -MgCl, -MgBr, -MgI或者-Li, 优选 -MgCl 或者 -MgBr, 然后与一种酸衍生物反应。
25 其它的烯丙基化合物, 例如相应的烯丙基卤化物或者烯丙基三烷基铵盐, 也是适用的试剂。酸衍生物可选自下组的化合物: (R'-CO)₂O, R''O-(CO)-Cl, Cl-(PO)(OR'')₂, R'-(CO)-Hal 其中 R'是烷基, 全氟代-C₁₋₂₀-烷基, 芳基, R''是烷基, 芳基或者苄基和Hal是Cl或者Br。优选的酸衍生物是(R'-CO)₂O, 特别是乙酸酐(acetanhydride)。最优选的乙烯基-
30 金属-X-试剂是乙烯基氯化镁或者乙烯基溴化镁。

在本发明的最优实施方案中，式II的化合物是通过乙烯基氯化镁反应然后通过乙酸酐反应制备的，如程式2，a)所示。

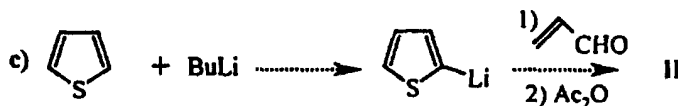
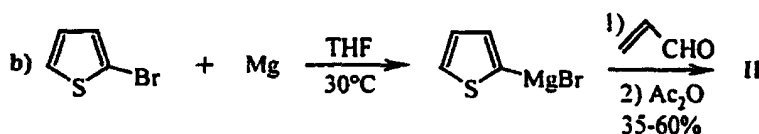
其它的制备化合物III的方法示于程式2。

程式2:

5



10



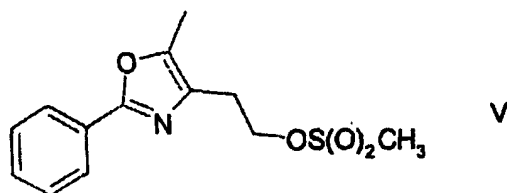
15

式I的化合物可用于制备药物活性的物质，例如5-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]-7-苯并噻吩基-甲基]-2,4-噻唑烷二酮及其盐，特别是相应的钠盐。一种用于制备这种化合物的方法公开于例如国际专利申请WO 98/42704。

此外，该化合物可通过下述方法制备：

20

在第一个步骤中，式I的化合物通过与式V的甲磺酰化合物在碱性条件下反应转化成4-[2-(苯并噻吩-4-基氧)-乙基]-5-甲基-2-苯基-噁唑



25

该反应可在例如DMF的溶剂中与例如碳酸钠，碳酸钾或碳酸铯，优选碳酸钾反应；或者在THF中与KtBu反应；或者在甲苯和KOH中与相转移催化剂反应。

上述过程之后可进行4-[2-(苯并噻吩-4-基氧)-乙基]-5-甲基-2-苯基-噁唑的硝化反应，得到5-甲基-4-[2-(7-硝基-苯并噻吩-4-基氧)-乙基]-2-苯基

30

-噁唑。通常硝酸被用于硝化反应，这可在室温至约50℃，优选室温下进行。

上述过程中得到的5-甲基-4-[2-(7-硝基-苯并噁吩-4-基氧)-乙基]-2-苯基-噁唑可通过氢化转化成5-甲基-4-[2-(7-氨基-苯并噁吩-4-基氧)-乙基]-2-苯基-噁唑。氢化反应(H_2 /Raney 镍)的条件在现有技术中是已知的。氢气的压力可以是1至10巴，优选1巴。

上述过程后可继续将5-甲基-4-[2-(7-氨基-苯并噁吩-4-基氧)-乙基]-2-苯基-噁唑与 $HHal/NaNO_2$ 反应，然后与 $CH=CHCOOCH_3/Cu(I)Hal$ 反应，其中Hal是Br或者Cl，优选Br。在Hal是Br的情况下，产物为甲基-2-溴-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯并噁吩-7-基]-丙酸酯。

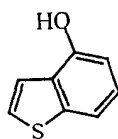
甲基-2-溴-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯并噁吩-7-基]-丙酸酯与硫脲的反应将产生2-亚氨基-5-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯并噁吩-7-基]-甲基-噁唑烷-4-酮。该反应通常是在烷醇例如乙醇中进行。

然后，化合物(2-亚氨基-5-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯并噁吩-7-基]-甲基-噁唑烷-4-酮)可通过在酸条件下反应转化成5-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯并噁吩-7-甲基]-2,4-噁唑烷二酮。该反应可在1-4巴，优选1巴的条件下进行。酸性条件可通过在适当的溶剂中的有机酸或无机酸来提供，例如HCl/乙醇。

该反应可任选地继续进行，将5-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯并噁吩-7-甲基]-2,4-噁唑烷二酮转化成相应的盐，优选通过在碱性条件下(优选用THF中的NaOH)反应转化成钠盐(5-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯并噁吩-7-甲基]-2,4-噁唑烷二酮-Na-盐)。

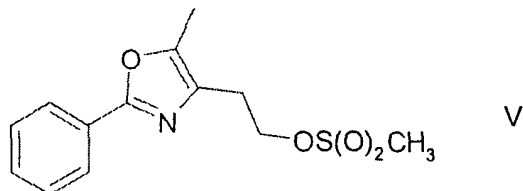
本发明的再一个实施方案包括一种制备5-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯并噁吩-7-甲基]-2,4-噁唑烷二酮 和/或 5-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯并噁吩-7-甲基]-2,4-噁唑烷二酮钠盐的方法，包括：

a) 将式I的化合物转化成4-[2-(苯并噁吩-4-基氧)-乙基]-5-甲基-2-苯基-噁唑，这是通过将式I的化合物



与式V的甲磺酰化合物

5



10 在碱性条件下反应进行的；然后

b) 将4-[2-(苯并噻吩-4-基氧)-乙基]-5-甲基-2-苯基-噁唑硝化，得到5-甲基-4-[2-(7-硝基-苯并噻吩-4-基氧)-乙基]-2-苯基-噁唑；

c) 将5-甲基-4-[2-(7-硝基-苯并噻吩-4-基氧)-乙基]-2-苯基-噁唑氢化，得到5-甲基-4-[2-(7-氨基-苯并噻吩-4-基氧)-乙基]-2-苯基-噁唑；然后

15 d) 将5-甲基-4-[2-(7-氨基-苯并噻吩-4-基氧)-乙基]-2-苯基-噁唑与HHal/NaNO₂和CH=CHCOOCH₃/Cu(I)Hal反应，其中Hal是Br或者Cl，得到甲基-2-溴-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯并噻吩-7-基]-丙酸酯；然后

20 e) 将甲基-2-溴-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯并噻吩-7-基]-丙酸酯与硫脲反应，得到2-亚氨基-5-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯并噻吩-7-基]-甲基噻唑烷-4-酮；然后

f) 将2-亚氨基-5-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯并噻吩-7-基]-甲基噻唑烷-4-酮在酸性条件下反应，得到5-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯并噻吩-7-甲基]-2,4-噻唑烷二酮；

25 g) 然后任选地将5-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯并噻吩-7-甲基]-2,4-噻唑烷二酮在碱性条件下反应，得到5-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯并噻吩-7-甲基]-2,4-噻唑烷二酮-Na-盐。

30 本发明还包括使用上述的任何一种方法制备5-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]-7-苯并噻吩基-甲基]-2,4-噻唑烷二酮和5-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯并噻吩-7-甲基]-2,4-噻唑烷二酮-Na-盐。

本发明的再一个实施方案包括化合物 5-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯并噻吩-7-甲基]-2,4-噻唑烷二酮-Na-盐。

下文中的实施例说明本发明的优选的实施方案，不限定本发明的范围。

5

实施例

实施例1

1-(2-噻吩基)烯丙基乙酸酯

10

向一个1.5升的配有一个机械搅拌器，一个温度计和一个氩气入口的4-颈玻璃烧瓶中装入112.2克的2-噻吩碳醛(1.00 摩尔)和100毫升的THF，并向得到的溶液中在-20℃在1.5小时的时间内逐滴加入650毫升的乙烯基氯化镁在THF中的1.7 M的溶液。在滴加过程中，借助于丙酮/干冰浴将温度控制在-20和-25℃之间，然后在35分钟的时间内升高至0℃并在此温度保持20分钟。向得到的棕色的悬浮液在约0℃在40分钟的时间内加入132.7克的乙酸酐(1.30 摩尔)。卸去冷却浴，并在搅拌1小时后将400毫升的去离子水在10-15℃在20分钟的时间内加入。将该两相的黄色-棕色混合物在室温下再搅拌1小时，并借助于500毫升的己烷转移至一个分离漏斗中。将合并的有机相用3 x 200毫升的去离子水洗涤，干燥(Na₂SO₄，15分钟搅拌)并旋转蒸发(T_{温浴} 35℃，12毫巴，1小时)。将具有这种质量的材料定义为“粗品”，也适用于环羰基化(参见实施例2 B)。将这种橙色-棕色油(199.7克)再一个由500毫升的两颈圆底烧瓶，一个水冷蒸馏头和一个分级取样器组成的装置中蒸馏。将含有低沸点组分的初馏物(黄色油)在室温和55℃和0.5-0.6毫巴之间在T_头收集，主要的级分在59-62℃的T_头(T_罐 63-67℃)和0.4毫巴收集。

25

产率: 161.53克(88.6%)的1-(2-噻吩基)烯丙基乙酸酯，淡黄色油。

实施例2 A

4-羟基苯并噻吩

30

将一个高压釜在氩气流中装入27.34克的 1-(2-噻吩基)烯丙基乙酸酯 (0.150 摩尔, 蒸馏的), 28.4毫升的乙酸酐(30.6克, 0.30摩尔), 42.0毫升的三乙基胺(30.7 克, 0.30 摩尔), 23.6毫克的乙酸钨 (0.105 毫摩尔)和
5 0.264克的三苯基膦 (1.00 毫摩尔), 全部是借助于53毫升的甲苯进行的。然后将高压釜密封, 在缓慢搅拌下(150 rpm)抽真空两次至0.2巴, 并用氩气加压至8巴, 然后用20巴的一氧化碳加压三次, 并排气, 最后用50巴的一氧化碳加压。将反应混合物搅拌(500 rpm)并在120℃加热, 并在50巴恒定的总压力下进行羰基化反应6小时。冷却之后, 将高压釜排气并
10 通过抽真空至约0.2巴并用氩气加压至8巴进行4次改变一氧化碳气氛。将得到的黑色的溶液倒入0.5升含有120毫升的冰水的烧瓶中, 并将该两相溶液在室温下搅拌1小时。将水相用80毫升的甲苯在一个分离漏斗中抽提, 然后将合并的有机相用3 x 30毫升, 总量90毫升的去离子水洗涤, 通过旋转蒸发(50℃ /60 毫巴)将总重量降低至46克。

15 将含有粗乙酸酯的残留物在氩气下借助于25毫升的甲苯转移至一个0.35升的玻璃烧瓶中。在加入82毫升的4N氢氧化钠(328 毫摩尔)后, 将混合物在50℃剧烈搅拌(1200 rpm) 1.5小时, 然后, 在冷却后, 转移至一个0.5升的分离漏斗中。在除去有机层后, 将黑色的水相用80毫升的甲苯抽提, 并将合并的有机相用2 x 20毫升, 总量40毫升的去离子水进行再
20 抽提。将合并的水相用1.0克的木炭处理, 在室温下在氩气中搅拌5分钟, 并通过一种Speedex层过滤。将滤饼用20毫升, 总量60毫升的去离子水清洗三次。将透明棕色的合并的相浓缩, 直至蒸馏不出甲苯, 然后在冰浴中冷却至5℃后, 在氩气下在35分钟的时间内加入75毫升的25% HCl, 并将温度借助于冰浴控制在15℃。将得到的浓稠的晶体悬浮液在一个冰
25 浴中(内部温度2-3℃)搅拌1小时, 并在一个烧结的玻璃滤膜上过滤。将滤饼用50毫升, 总量150毫升的冰冷的水洗涤三次, 并在一个旋转式蒸发器上在50℃/1毫巴的条件下干燥至恒定重量。

产率: 18.9克(84%) 的4-羟基苯并噻吩

熔点 76-78℃, 含量: 98%.

实施例2 B

4-羟基苯并噻吩

在氩气流中将一个高压釜装入27.34克的1-(2-噻吩基)烯丙基乙酸酯
5 (0.150 摩尔, 粗品量, 见实施例1), 28.4毫升的乙酸酐(30.6 克, 0.30 摩尔), 42.0毫升的三乙基胺 (30.7 克, 30 摩尔), 23.6毫克的乙酸钼 (0.105 毫摩尔)和0.264克的三苯基磷 (1.00 毫摩尔), 全部是借助于53毫升的甲苯进行的。然后将高压釜密封, 在缓慢搅拌下(150 rpm)抽真空两次至0.2 巴, 并用氩气加压至8巴, 然后用20巴的一氧化碳加压三次, 并排气,
10 最后用50巴的一氧化碳加压。将反应混合物搅拌(500 rpm)并在120℃加热, 并在50巴恒定的总压力下进行羰基化反应6小时。冷却之后, 将高压釜排气并通过抽真空至约0.2巴并用氩气加压至8巴进行4次改变一氧化碳气氛。将得到的黑色的溶液倒入0.5升含有120毫升的冰水的烧瓶中, 并将该两相溶液在室温下搅拌1小时。将水相用80毫升的甲苯在一个分
15 离漏斗中抽提, 然后将合并的有机相用3 x 30毫升, 总量90毫升的去离子水洗涤, 通过旋转蒸发(50℃ /60 毫巴)将总重量降低至46克。

将含有粗乙酸酯的残留物通过17克的硅胶(直径3厘米)过滤并将滤膜用150毫升的甲苯洗涤。将合并的有机相通过旋转蒸发降低到总重量40 克, 并在氩气下借助于20毫升的甲苯转移至一个0.35升的玻璃烧瓶中。
20 在加入82毫升的4N氢氧化钠(328 毫摩尔)后, 将混合物在50℃剧烈搅拌 (1200 rpm) 1.5小时, 然后, 在冷却后, 转移至一个0.5升的分离漏斗中。在除去有机层后, 将黑色的水相用80毫升的甲苯抽提, 并将合并的有机相用2 x 20毫升, 总量40毫升的去离子水进行再抽提。将合并的水相用1.0 克的木炭处理, 在室温下在氩气中搅拌5分钟, 并通过一种Speedex层过
25 滤。将滤饼用20毫升, 总量60毫升的去离子水清洗三次。将透明棕色的合并的相浓缩, 直至蒸馏不出甲苯, 然后在冰浴中冷却至5℃后, 在氩气下在35分钟的时间内加入75毫升的25% HCl, 并将温度借助于冰浴控制在15℃。将得到的浓稠的晶体悬浮液在一个冰浴中(内部温度2-3℃)搅
拌1小时, 并在一个烧结的玻璃滤膜上过滤。将滤饼用50毫升, 总量150
30 毫升的冰冷的水洗涤三次, 并在一个旋转式蒸发器上在50℃/1毫巴的条

件下干燥至恒定重量。

产率: 16.5克(73%) 的4-羟基苯并噻吩, 棕色结晶

熔点 75-76°C, 含量: 95%。

5

实施例3

磷配体的变化

将4.93毫克的乙酸钯和57.57毫克的三苯基膦在10毫升的甲苯中的溶液在一个手套箱(O_2 小于1 ppm)中搅拌1小时。向一个35毫升的高压釜中
10 装入0.40克的蒸馏的1-(2-噻吩基)烯丙基乙酸酯, 0.42毫升的乙酸酐, 0.62毫升的三乙基胺和1.0毫升的上述的催化剂溶液。将高压釜用30巴的一氧化碳调整并用70巴的一氧化碳加压。在120°C进行环羰基化反应2小时。GC-分析表明, 转化率为96%, 4-乙酰氧基苯并噻吩的含量为91%。

15 A) 实施例3.1-3.6:

按照实施例3, 表1总结了下述实验, 这些实验是用磷配体而不是三苯基膦进行的。

表 1

实施例	P-配体 ^{b)}	%转化率 ^{a)}	4-乙酰氧基苯并噻吩的百分含量 ^{a)}
3.1	$PPh(3,5-tBu-Ph)_2$	92	87
3.2	$P(3,5-tBu-Ph)_3$	93	88
3.3	AMPHOS	99	95
3.4	NMDPP	98	94
3.5	$P(2-呋喃基)_3$	96	90
3.6	$P(o-DMA-Ph)_3$ ^{c)}	13	12

20 a) 通过GC测定(面积-%)。

b) 见程式1中的结构。

c) $P/Pd=2$

B) 实施例3.7-3.23:

使用其它的磷配体进行实施例3.7至3.23。反应是按照上述的说明进行的。但是，高压釜是用50巴的一氧化碳进行加压的，环羰基化反应是在90℃进行16-18小时。

表 2

实施例编号	P-配体 ^{b)}	P/Pd ^{c)}	转化百分率 ^{a)}	百分含量 ^{a)}
3.7	PPh(3,5-tBu-Ph) ₂	2	>99	94
3.8	P(3,5-tBu-Ph) ₃	2	>99	97
3.9	PAMP	2	>99	92
3.10	MOP	2	>99	92
3.11	P(2-呋喃基) ₃	10	>99	85
3.12	TROPP-Ph	6	>99	95
3.13	PPh(Diphol)	6	>99	88
3.14	(S,S)-DDPPI	2	>99	92
3.15	DPEphos	2	99	40
3.16	DPPM	2	40	30
3.17	DIOP	4	99	72
3.18	P(O-nC ₄ H ₉) ₃	6	99	86
3.19	Diphol-DIOP	2	99	71
3.20	DPPF	2	>99	81
3.21	TPP-ox-Ph	1	85	44
3.22	P(m-Tol) ₃	6	>99	83
3.23	P(n-Bu) ₃	6	95	70

a) 4-乙酰氧基苯并噻吩的含量%，通过GC (面积%)测定。

10 b) 参见程式1的结构。

c) 磷-与-钯的摩尔比率。

实施例4

环羰基化反应: CO压力和S/Pd比率

- 将6.0克的蒸馏的1-(2-噻吩基)烯丙基乙酸酯与6.2 毫克的乙酸钯，
5 72.1 毫克的三苯基膦，6.3毫升的乙酸酐和9.3毫升的三乙基胺如实施例2A所述反应4小时。GC-分析表明，转化率为98%，e-乙酰氧基苯并噻吩的含量为94%。

实施例4.1-4.7:

10

按照实施例4表2总结了在不同的反应条件下(CO压力和S/Pd比率)进行的实验。

表 2

实施例 编号	Pco [巴] ^{a)}	S/Pd	T [°C]	% 产率 ^{b)}		
				2小时	4小时	6小时
4.1	70	1200	120	99	-	-
4.2	70	''	100	90	98	没有检测
4.3	40	''	120	96	99	>99
4.4	20	''	''	67	88	89
4.5	70	1500	''	97	>99	-
4.6	50	''	''	没有检测	没有检测	>99
4.7	40	''	''	92	97	98

15 a) 在室温下检测

b) 通过GC检测(面积-%)

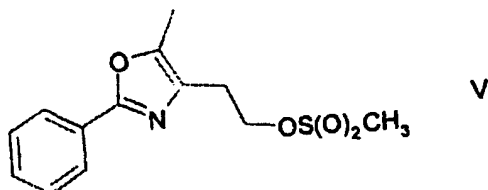
实施例5

4-[2-(苯并噻吩-4-基氧)-乙基]-5-甲基-2-苯基-噁唑

20

将218克(1.45 摩尔)的4-羟基-苯并噻吩和511克(1.82 摩尔)的式V的

甲磺酰化合物



溶解在5.4升的DMF中，然后加入555克(4.02 摩尔)的碳酸钾(干燥)。将反应混合物在100至105℃搅拌6至8小时。将得到的悬浮液冷却至5℃并加入7升水。将悬浮液在5℃搅拌30分钟。将沉淀用抽气机滤出，并用10 550毫升的DMF/水(1:1)和1.1升的水洗涤。将沉淀在0至5℃在1升的MEK(甲基乙基酮)搅拌30分钟。然后将沉淀用抽气机滤出，并在50℃干燥。

产率: 365克(=75 %) 4-[2-(苯并噁吩-4-基氧)-乙基]-5-甲基-2-苯基-噁唑。

熔点126℃/129-131℃

15

实施例6

5-甲基-4-[2-(7-硝基-苯并噁吩-4-基氧)-乙基]-2-苯基-噁唑

将286克(0.853 摩尔)的4-[2-(苯并噁吩-4-基氧)-乙基]-5-甲基-2-苯基-20 噁唑悬浮在6.3升的冰乙酸中。将温度升高至60℃。将得到的透明的溶液冷却至25℃。在3分钟的时间内加入132毫升(3.18 摩尔)的100 %硝酸。将反应混合物冷却至低于30℃。在结晶之后，将悬浮液在18至20℃搅拌1小时。将沉淀用抽气机滤出并用2 x 600毫升的叔-丁基甲基醚洗涤。将残留物悬浮在4升的乙醚中15分钟。加入在3升水中的200克(1.9 摩尔)的25 碳酸钠。将得到的悬浮液搅拌1小时。将乙醚蒸馏除去然后加入2升水。将悬浮液搅拌30分钟。将沉淀用抽气机滤出，用水洗涤并干燥(50℃，24小时)。

产率: 210克的5-甲基-4-[2-(7-硝基-苯并噁吩-4-基氧)-乙基]-2-苯基-噁唑(=70%)。

30 熔点 149-151℃。

实施例7

5-甲基-4-[2-(7-氨基-苯并噻吩-4-基氧)-乙基]-2-苯基-噁唑

- 5 将50克(1.052 摩尔)的5-甲基-4-[2-(7-硝基-苯并噻吩-4-基氧)-乙基]-2-苯基-噁唑在20至25℃溶解在1升的THE中。将75毫升的Lewatit M 600(OH⁻形式)(Bayer AG)用约100毫升的THF洗涤, 加入5-甲基-4-[2-(7-硝基-苯并噻吩-4-基氧)-乙基]-2-苯基-噁唑溶液中并在室温下搅拌1小时。然后将Lewatit M 600材料用抽气机过滤, 并用100毫升的THF洗涤。
- 10 将12.5克的Raney nickel加入到合并的THE溶液中, 然后对5-甲基-4-[2-(7-硝基-苯并噻吩-4-基氧)-乙基]-2-苯基-噁唑在标准压力下氢化。反应混合物的温度不应超过35至40℃。将氢气压力在6小时的时间内提高至6巴。氢化后将反应混合物搅拌1小时。然后用抽气机将催化剂滤除, 将THF蒸馏出去, 加入180毫升的乙醇, 并将残留物煮沸30分钟。将反应混合物在0℃搅拌1小时。用抽气机滤除沉淀并将残留物用25毫升的乙醇洗涤
- 15 并在50℃干燥24小时(真空)。

产率: 42.4克的5-甲基-4-[2-(7-氨基-苯并噻吩-4-基氧)-乙基]-2-苯基-噁唑(= 92 %)。

熔点122-126℃。

20

实施例8

甲基-2-溴-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯并噻吩-7-基]-丙酸酯

- 25 将320克(0.91摩尔)的5-甲基-4-[2-(7-氨基-苯并噻吩-4-基氧)-乙基]-2-苯基-噁唑溶解在6.4升丙酮中。在30秒的时间内将900毫升水中的三分之一的320毫升(2.74 摩尔)的48 % HBr加入。在冷却至0至4℃并结晶后, 将悬浮液在0至4℃搅拌1小时。然后将剩余的在水中的48 % HBr溶液在15分钟内在0至4℃加入, 并在这一温度下搅拌15分钟, 然后在15分钟内在
- 30 3至5℃加入在180毫升水中的63.9克(0.93 摩尔)亚硝酸钠, 并在3至5℃搅

拌30分钟。向该反应混合物中在10至14℃加入1230毫升的甲基丙烯酸酯
CH=CHCOOCH₃ (13.6 摩尔)然后加入3.2克溴化铜(I)。将温度在30分钟
内升高至20至25℃, 然后在这一温度下搅拌1小时并在30℃搅拌30分钟。
将1.8升水加入该反应混合物中, 然后在40℃的温度下蒸馏丙酮/甲基丙
5 烯酸酯CH=CHCOOCH₃。加入终体积约21.1升的水以分离剩余的甲基丙
烯酸酯CH=CHCOOCH₃。终体积为约2升。将黑色的沉淀通过加入4.5升
乙醚并搅拌15分钟进行溶解。将这种两相反应混合物过滤并将水相用2
升的乙醚抽提。在用2升的2%NaCl水溶液抽提后将乙醚溶液合并并蒸
馏。向残留物中加入2升的乙醚并再次蒸馏。向残留物中加入3升的乙醇
10 并煮沸。加入15克的活性碳并搅拌15分钟。过滤并冷却至室温后形成一
种沉淀。将悬浮液在室温下搅拌1小时并在0℃再搅拌1小时。在用冷的
乙醇洗涤后将沉淀物在50℃ (真空)干燥24小时。

产率: 310克的甲基-2-溴-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-
苯并噻吩-7-基]-丙酸酯(= 68 %)。

15 熔点97至99℃。

实施例9

2-亚氨基-5-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯并噻吩-7-基]
-甲基-噁唑烷-4-酮

20

将190克(0.380 摩尔)的5-甲基-4-[2-(7-氨基-苯并噻吩-4-基氧)-乙
基]-2-苯基-噁唑悬浮在2.85升的乙醇中。加入31.6克(0.415摩尔)的硫脲和
34.8克的乙酸钠。在煮沸约18小时(回流)后, 将反应混合物冷却至0至4
℃并在这一温度下搅拌1.5小时。将沉淀物用抽气机过滤并用250毫升的
25 冷的乙醇洗涤两次。向残留物中加入1.9升的水, 将混合物搅拌10分钟并
将沉淀用抽气机过滤并在80℃ (真空)干燥24小时。

产率: 147克的2-亚氨基-5-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧
基]-苯并噻吩-7-基]-甲基-噁唑烷-4-酮(84 %);

m.p: 224-227℃。

30

实施例10

5-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯并噻吩-7-基]-
-7-甲基]-2,4-噻唑烷二酮

5 将283.3克(0.61 摩尔)的2-亚氨基-5-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-
乙氧基]-苯并噻吩-7-基]-甲基-噻唑烷-4-酮悬浮在2.83升的乙醇中。加入
2.83升的2 N的盐酸。将得到的悬浮液搅拌18小时(回流)。将悬浮液冷却
1小时至0至4℃并在这一温度下再搅拌2小时。将沉淀用抽气机过滤并用
285毫升的乙醇洗涤两次。向残留物中加入2.83升的水，并将悬浮液搅拌
10 30分钟，将沉淀用抽气机过滤并用2升的水洗涤。将沉淀在80℃干燥24
小时，然后溶解在545毫升DMF (85至90℃)中。向溶液中加入4.95升的乙
醇(25℃)。将得到的悬浮液在0至4℃搅拌2小时。将沉淀用抽气机过滤，
用270毫升的冷乙醇洗涤并在80℃干燥24小时(真空)。

产率： 246克的5-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯并噻
15 吩-7-甲基]-2,4-噻唑烷二酮 (87%);

熔点： 224-227℃。

实施例11

5-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯并噻吩-7-甲基]
20 -2,4-噻唑烷二酮-Na-盐

将(5-{4-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯并[b]噻吩-7-基甲
基}-2,4-噻唑烷二酮) (5.8 克)溶解在热THF (87毫升)中。加入6毫升水中的
氢氧化钠(0.5克)溶液。并将溶液冷却至室温。将另一个部分(87毫升)
25 的THF加入该溶液中，并在短小时后观察到结晶。将150毫升的溶剂通
过热蒸馏出去。将悬浮液冷却至约0℃并搅拌2小时。滤出固体并在80℃
干燥。

产率： 5.6克的 5-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯并噻
吩-7-甲基]-2,4-噻唑烷二酮-Na-盐(93%);

30 熔点： > 300℃ (分解)。