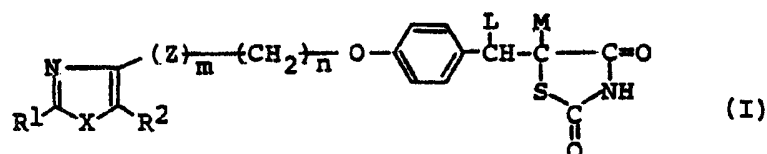
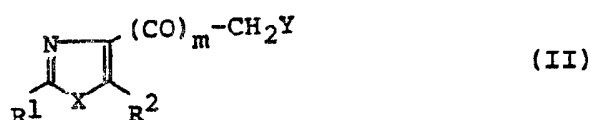


1. 制备通式 (I) 所示的化合物或其符合药用的盐的方法,

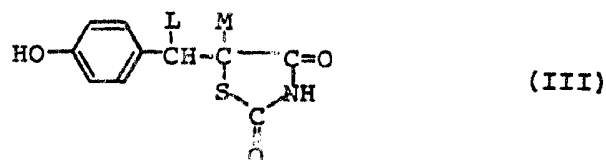


式中 R^1 代表氢或烃基或杂环基, 其中每一个都可以被取代, R^2 代表氢或可被羟基取代的低级烷基, X 代表氧原子或硫原子, Z 是一个羟基化的亚甲基或羰基, m 是0或1, n 是1至3的整数, L 和 M 分别表示一个氢原子或者 L 和 M 互相结合并共同组合生成一个键, 这个方法包括:

(1)当 Z 为羰基、 $n=1$ 时, 可使式(II)化合物与式(III)化合物或其盐反应,

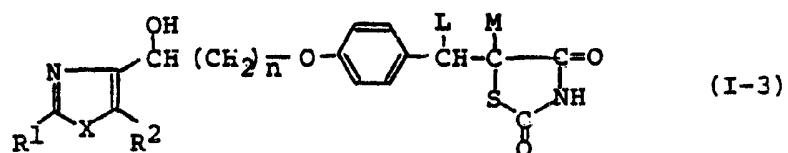
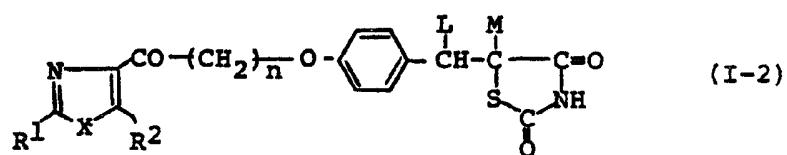


式中 Y 是一个卤原子而其它的符号如上所述,



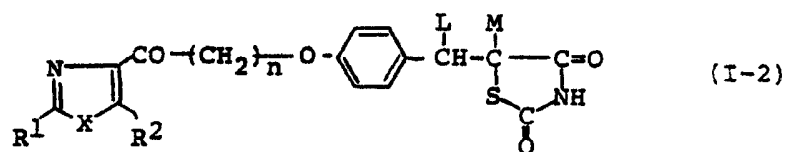
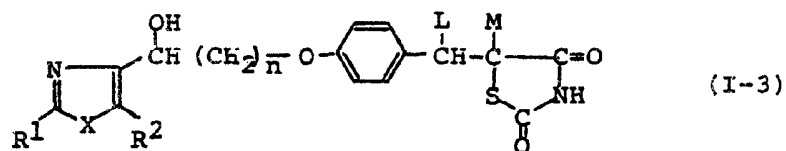
式中 L 和 M 如上述定义, 如果需要的话, 接着可将反应产物还原, 或者

(2)当 Z 为羟基化的亚甲基时, 可以使式(I-2)化合物或其盐还原, 以生成式(I-3)化合物或其盐:



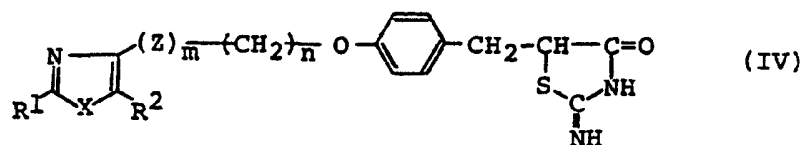
上述两式中每个符号如上述定义，或者

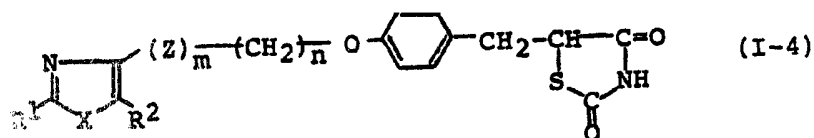
(3) 当Z为羰基时, 可以使式(I-3)化合物或其盐氧化, 以生成式(I-2)化合物或其盐:



上述两式中每个符号如上述定义，或者

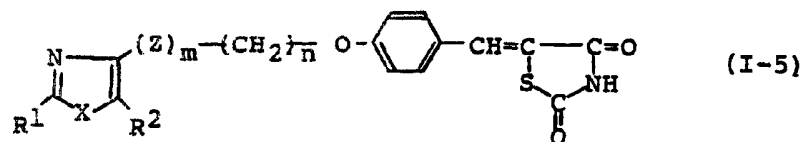
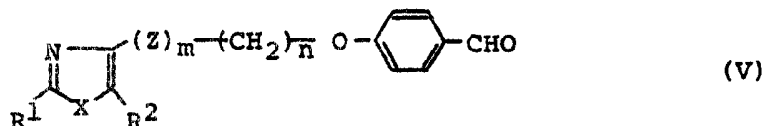
(4) 当L和M均代表氢时, 可以使式(IV)化合物或其盐水解, 以生成式(I-4)化合物或其盐:





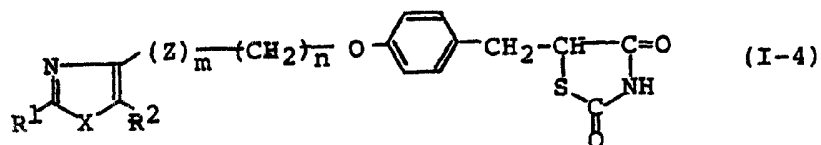
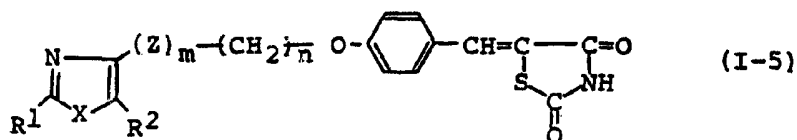
上述两式中每个符号如上述定义，或者

(5) 当L 和M 互相结合共同形成一个键时，可以使式(V) 化合物与式(VI) 化合物或其盐反应，以生成式(I-5) 化合物或其盐：



上述式子中，各符号的定义如前所述，或者

(6) 当L 和M 均代表氢时，还可以使式(I-5) 化合物或其盐还原，以生成式(I-4) 化合物或其盐：



上述两式中每个符号如上述定义。

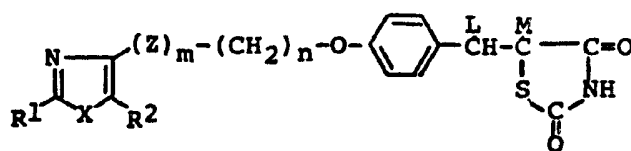
噻唑烷二酮衍生物的制备方法

本发明关于具有降低血糖和血脂作用的新噻唑烷二酮衍生物，噻唑烷二酮衍生物的生产方法和包含噻唑烷二酮衍生物的药物组合物。

在这之前，作为糖尿病的治疗剂已经使用过各种各样的二胍和磺酰脲类的化合物。然而，现在二胍的化合物几乎不使用了，因为它们使乳酸中毒，而磺酰脲类化合物显示出有效的低血糖作用，但常常导致严重的低血糖症。这样，在使用它们的时候，就要求注意预防措施。研究的糖尿病的新治疗剂希望没有这些缺点。另一方面，在日本特许公开 22686/1980 和 64586/1980，化学药品通报 30, 3563 (1982)，30, 3580 (1982) 和 32, 2267 (1984) 已经描述了各种各样噻唑烷二酮衍生物在糖尿病中显示出降低血糖和血脂的作用的实事。而且，化学和药品通报 32, 804 (1983) 已经提供被 *ciglitazone* 证明的抗糖尿病作用的说明，不过这些化合物中的任何一个作为糖尿病治疗剂未能商品化。本发明人对噻唑烷二酮进行了反复研究，结果发现了具有显著有效的降低血糖和血脂作用的完全新的衍生物。并且与已知化合物相比较，可以期望提高治疗效果。

本发明是关于：

1. 通式 (I) 的噻唑烷二酮衍生物或它的盐



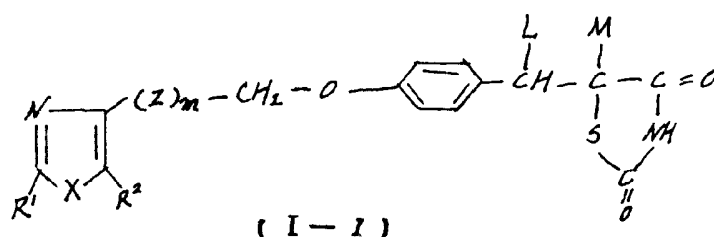
(I)

(其中 R¹ 是氢 或一个烷基或一个杂环基，每一个都可被取代，

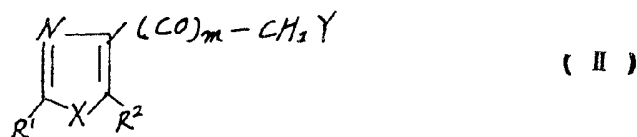
R^2 是氢或可被羟基取代的低碳原子烷基；X 是一个氧原子或一个硫原子；Z 是羟基化了的亚甲基或羰基； m 是 0 或 1； n 是一个 1 到 3 的整数；L 和 M 分别表示氢原子或 L 和 M 互相结合并共同组合生成一个链）。

2 含通式 (I) 的化合物或它的盐的药物组合物。

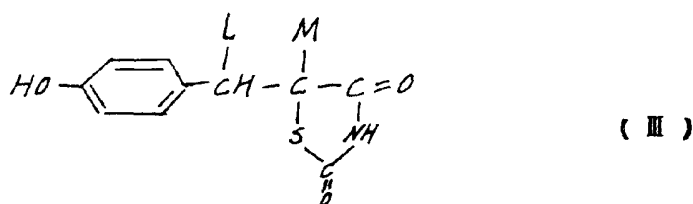
3 制备通式 (I-1) 化合物和它的盐的方法。



(其中每个符号如上述的定义)，这个方法包括通式 (II) 的化合物或通式 (III) 的化合物或它的盐进行反应，



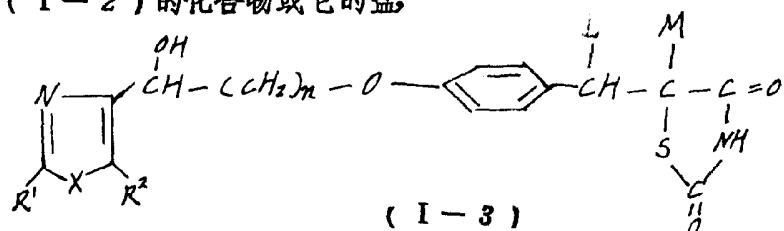
(其中 R^1 、 R^2 、X 和 m 如上述定义；Y 是一个卤原子)



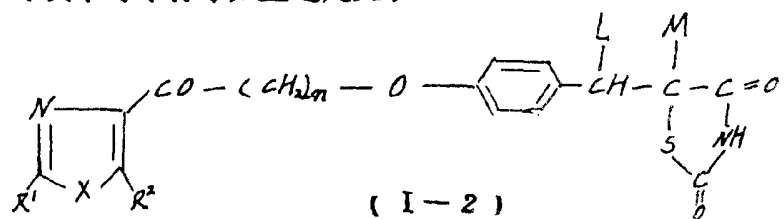
(其中每个符号如上述定义)，如果需要，紧接着还原反应产物。

4 制备通式 (I-3) 的化合物和它们的盐的方法包括还原通

式 (I - 2) 的化合物或它的盐,



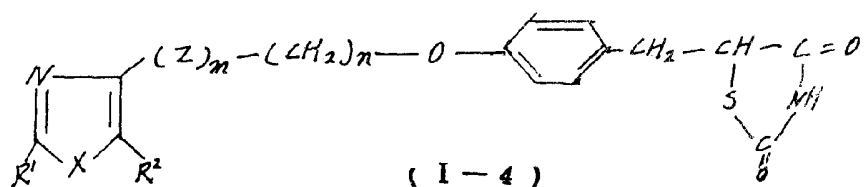
(其中每个符号如上述定义)



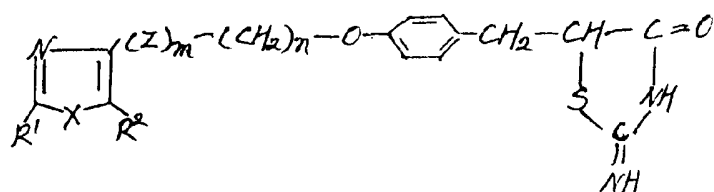
(其中每个符号如上述定义)

5. 制备通式 (I - 2) 的化合物或它的盐的方法包括氧化通式 (I - 3) 的化合物或它的盐,

6. 制备通式 (I - 4) 的化合物或它的盐的方法包括水解通式 (N) 的化合物或它的盐



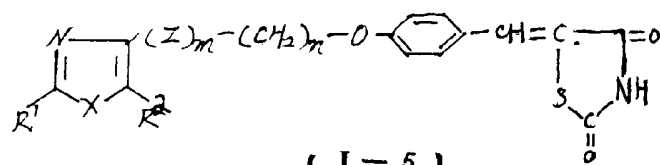
(其中每个符号如上述定义)



(N)

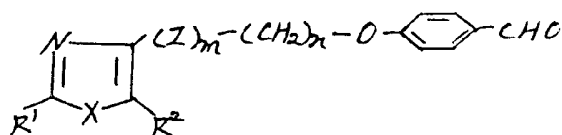
(其中每个符号如上述定义)

7 制备通过 (I - 5) 的化合物或它的盐的方法包括通式 (V) 的化合物与通式 (VI) 的化合物或它的盐进行反应,



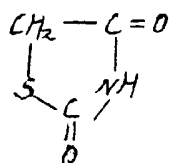
(I - 5)

(其中每个符号如上述定义)



(V)

(其中每个符号如上述定义)



(VI)

8 制备通式 (I - 4) 的化合物或它的盐的方法包括还原通式 (I - 5) 的化合物或它的盐。

在上述通式 (I)、(I - 1)、(I - 2)、(I - 3)、

(I-4)、(I-5)、(II)、(III)、(IV)和(V)中，用R¹表示的羟基有1到13个碳原子，并且包括脂肪族羟基、脂环族羟基、脂环-脂肪族羟基、芳香族-脂肪族羟基和芳香族羟基。上述的脂肪族羟基有1到8个碳原子，并且包括1到8个碳原子的饱和脂肪族羟基，例如，甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、己基、异己基、庚基和辛基，和包括2到8个碳原子的未饱和的脂肪族羟基，例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-己基、3-己基、2,4-己二烯基、5-己烯基、1-庚烯基、1-辛烯基、乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-己炔基、3-己炔基、2,4-己二炔基、5-己炔基、1-庚炔基和1-辛炔基；上述的脂环族羟基有1到8个碳原子，并且包括3到7个碳原子饱和脂环族羟基，例如，环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基，还包括5到7个碳原子的未饱和的脂环羟基，例如，1-环戊烯基、2-环戊烯基、3-环戊烯基、1-环己烯基、2-环己烯基、3-环己烯基、1-环庚烯基、2-环庚烯基、3-环庚烯基和2,4-环庚二烯基；脂环-脂肪族羟基是上述的脂环族羟基与上述的脂肪族羟基结合组成的那些基，但是有4到9个碳原子，例如，环丙基-甲基、环丙基乙基、环丁基甲基、环戊基甲基、2-环戊基甲基、3-环戊基甲基、环己基甲基、2-环己基甲基、3-环己基甲基、环己基乙基、环己基丙基、环庚基甲基和环庚基乙基，当芳香族羟基是苯基和

萘基(α -萘基和 β -萘基) 的时候, 芳香族-脂肪族烃基有 7 到 13 个碳原子, 并且包括 7 到 9 个碳原子的苯基烷基, 例如: 苄基、苯乙基、1-苯基乙基、3-苯基丙基、2-苯基丙基和 1-苯基丙基和 11 到 13 个碳原子萘基烷基, 例如: α -萘基甲基、 α -萘基乙基、 β -萘基甲基和 β -萘基乙基。

用 R^1 表示的杂环基含除了碳原子以外的从氮、氧、硫原子中选择的能够通过碳原子结合的 1 到 3 个原子作为成环原子的五节环或六节环, 它们的特殊例子包括杂芳环基, 例如: 噻嗯基(2-噻嗯基、3-噻嗯基), 呋喃基(2-呋喃基、3-呋喃基), 吡啶基(2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基), 噻唑基(2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基和噁唑基(2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基) 和饱和的杂环基, 例如, 吡咯基(2-吡咯基、3-吡咯基、4-吡咯基), 吡咯烷基(2-吡咯烷基、3-吡咯烷基), 吗啉基(2-吗啉基、3-吗啉基) 和四氢呋喃基(2-四氢呋喃基、3-四氢呋喃基)。用 R^1 表示的烃基和杂环基在它们的任意位置可以有一个取代基或几个取代基。在 R^1 包含脂环族基或 R^1 是一个饱和的杂环基的情况下, 这样的一些基在它们的环上(连氮原子在内) 可以有 1 到 3 个低碳原子烷基, 这些基有: (例如甲基、乙基、丙基、异丙基)。在 R^1 包括芳香族烃基或 R^1 是一个杂芳香族环基的情况下, (在它们的环上, 杂原子除外) 这样的一些基可以是 1 到 4 个相同的或不不同的取代基, 上述的取代基包括例如卤素(例如: 氟、氯、碘)、羟基、氰基、三氟甲基、低碳原子的烷氧基(例如: 有 1 到 4 碳原子的烷氧基, 例如: 甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基和丁氧基), 低碳原子烷基(例如: 有 1 到 4 个碳原子的烷基, 例如: 甲基、乙基、丙基、

异丙基和丁基)、低碳原子烷氧羰基(例如:有2到4个碳原子的烷氧羰基,例如:甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基等)和低碳原子硫代烷基(例如:有1到3个碳原子的硫代烷基,例如:甲硫基、乙硫基、丙硫基和异丙硫基)。

用 R^2 表示的低碳原子烷基包括有1到5个碳原子的烷基,例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基和戊基,因此,有1到4个碳原子的烷基是优选的而有1到3个碳原子的烷基是最优先的。这些烷基在它们的任意位置上可以有一个羟基或几个羟基,其中 α 位置是最优先的。

在通式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)和(III)中,当L和M互相结合并共同组合生成一个链的时候,当然这个链的两端的碳原子通过双键互相结合。在L和M互相结合并共同组合一个链的情况下,通式(I)的化合物是用通式(I-5)的化合物表示。在L和M分别表示氢原子的情况下,通式(I)的化合物是用通式(I-4)的化合物表示。

在通式(II)中,Y表示卤素,包括氯、溴和碘。

通式(I)的化合物,在它的噻唑烷环上有酸性氮,和碱生成盐。这样的盐或盐包括医药上可用的盐,例如钠盐、钾盐、铝盐、镁盐和钙盐。

通式(I)的化合物或它的盐可以通过下面的步骤制备。

通式(I)的化合物(其中 n 是1)或它的盐,就是通式(I-1)表示的化合物或它的盐(在下文统称为“化合物(I-1)”)可以通过通式(II)的化合物与通式(III)的化合物或它的盐来进行反应生成(在下文统称为“化合物(III)”),如果需要的话,紧接

着还原反应产物。

化合物(II)与化合物(III)的反应通常在适当的溶剂和碱存在下完成,并且这个反应可以得到化合物(I'),即所希望的化合物(I),其中 $m=0$ 和 $n=1$ 。

这样的溶剂的例子包括二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、四氢呋喃、二甲氧基乙烷等,而上述碱的例子包括氢化钠、氢化钾、氨基化钠、烷氧基钠(例如,甲氧基钠、乙氧基钠)、烷氧基钾(例如丁氧基钾)。这个反应首先通过一克分子的化合物(II)与2克分子的IV优先进行生成二价阴离子然后加入一克分子的化合物(II)继续进行反应。这个缩合反应通常在0°C到120°C进行,最好在20°C到100°C进行,反应时间通常是0.5到5小时。

在这个反应中,用的通式(II)的化合物,(其中 $m=1$)作为原料化合物可以产生化合物(I-1)(其中 $m=1$ 和2是羰基。如果需要的话,当进行还原的时候,这个化合物可以衍生成化合物(I-1)(其中 m 是1和2是

$$\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ -\text{OH}- \end{array}$$

通式(I-2)的化合物或它的盐(在下文统称为“化合物(I-2)”)可以通过通式(I-3)的化合物或它的盐的还原反应衍生出来(在下文统称为“化合物(I-3)”)。这个还原反应在溶剂例如烷醇中(例如甲醇、乙醇、2-丙醇、2-甲氧基乙醇),通过利用硼氢化钠可以快速地进行,如果需要的话,可以用烷醇与N,N-二甲基甲酰胺的混合物。使用的硼氢化钠的量为每克分子化合物(I-2)0.3到2克分子。反应温度是-10°C到100°C,而反应时间是0.5到5小时。

化合物 (I - 3) 可以通过氧化衍生成化合物 (I - 2)。这个氧化反应利用二甲基亚砜 (DMSO) 和亲电试剂 (例如醋酸酐、二环己基碳化二亚胺 (DCC)、五氧化二磷等)，通过活性的 DMSO 或通过氯酸氧化反应可以快速进行。

活性的 DMSO 氧化反应通过加入亲电试剂，例如醋酸酐、DCC 和五氧化二磷进行，如果需要的话，反应也可在 DMSO 与苯、吡啶、乙醚等的混合物中进行。

使用的 DMSO 的量通常大大地过量，反应温度范围为 -10°C 到 60°C ，最好是从 0°C 到 30°C ，取决于所使用的亲电试剂类型而变化，而反应时间是 1 到 30 小时。氯酸氧化反应可以通过利用 Jones 试剂 (三氧化铬—硫酸—丙酮)，含三氧化铬的醋酸、吡啶和三氧化铬或用作溶剂的二氯甲烷的预先制备的三氧化铬—吡啶络合物中进行。使用的铬 (VI) 的量为化合物 (I - 3) 的 0.5 到 2 个当量。反应温度是从 -10°C 到 60°C ，最好是 0°C 到 30°C ，而反应时间是 0.5 到 50 小时。

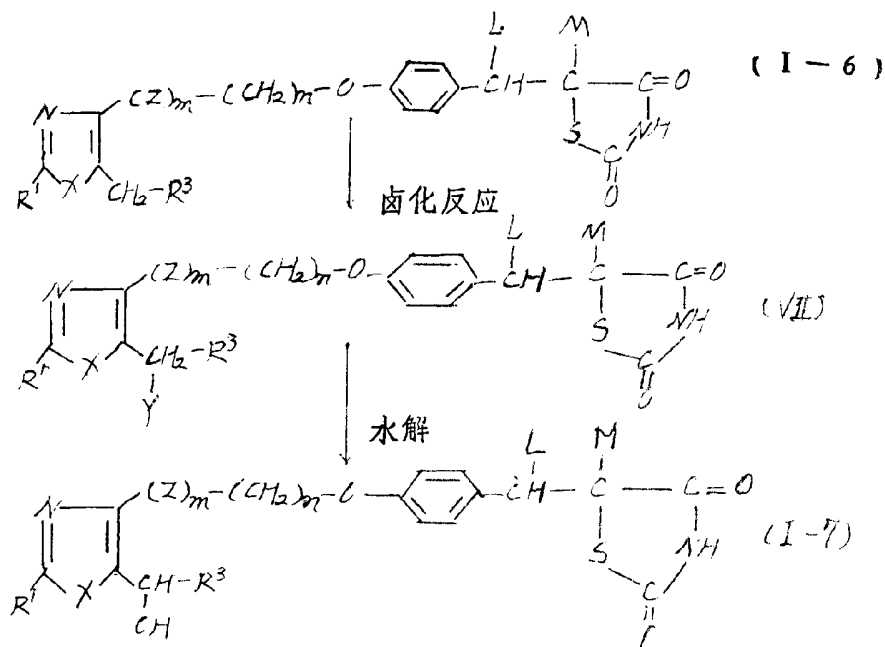
通式 (I) 的化合物或它的盐其中 L 和 M 分别是一个氢原子，即通式 (I - 4) 的化合物或它的盐 (在下文统称为 “化合物 (I - 4) ”) 可以水解通式 (N) 的化合物或它的盐来制备 (在下文统称为 “化合物 (N) ”)。这个水解反应通常在水和无机酸存在下在适当的溶剂中完成。用的溶剂通常指的是烷醇 (例如甲醇、乙醇、丙醇、2-丙醇、丁醇、异丁醇、2-甲氧基乙醇等)、二甲基亚砜、四氢噻吩砜、二噁烷、二甲氧基乙烷等。无机酸包括氢氟酸、氢溴酸、硫酸等，它们的用量为每克分子化合物 (N) 0.1 到 10 克分子，最好是 0.2 到 3 克分子。加入的水的量对每克分子化合物 (N) 通常是大大地过量。

这个反应通常是在升温或加热下进行，反应温度通常为 60°C 到 150°C 。反应时间通常是几小时到十个小时以上。

通式 (I-5) 的化合物或它的盐 (在下文统称为“化合物 (I-5)”) 可以通过通式 (V) 的化合物与通式 (VI) 的化合物或它的盐 (在下文统称为“化合物 (VI)”) 进行反应来制备。这个反应通常在适当的碱存在下在溶剂中完成。从下述溶剂和碱中进行适当地选择，作为这样的溶剂碱系统。所用的溶剂例如烷醇 (如甲醇、乙醇、丙醇、2-丙醇、丁醇、异丁醇、2-甲氧基乙醇等)、二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、四氢噻吩砜、乙腈、二噁烷、二甲氧基乙烷和醋酸，所用的碱例如胺类 (如吡咯烷、吡啶、吗啉、哌嗪、二乙胺、二乙丙胺、三乙胺等)、烷氧基钠 (如甲氧基钠、乙氧基钠)、碳酸钾、碳酸钠、氯化钠、醋酸钠、醋酸钾。化合物 (VI) 使用量是每克分子通式 (V) 的化合物 1 克分子到 5 克分子，最好是 1.5 到 3 克分子。使用的碱的量是每克分子化合物 (VI) 0.01 克分子到 3.0 克分子，最好是 0.1 克分子到 1.0 克分子。这个缩合反应通常在 0°C 到 150°C 完成，最好是 20°C 到 100°C 完成，而反应时间通常是 0.5 到 50 小时。

化合物 (I-4) 可以通过还原化合物 (I-5) 来制备。这个反应通常在适当的催化剂存在下，在溶剂中催化加氢。上述的溶剂通常提的是烷醇 (例如：甲醇、乙醇、丙醇等)。醚 (例如二噁烷、二甲氧基乙烷、四氢呋喃等)，醋酸乙酯、醋酸、二甲基甲酰胺等。催化剂包括钨黑、钨-碳、铂氧化物等。这个反应可以在通常温度和压力下进行，但是，为了加速反应进行，可以提高温度 (大约 40°C 到 100°C) 和压力。

通式 (I) 的化合物或它的盐其中的 R^2 是在 α - 位置有一个羟基的烷基, 可以通过在下面介绍的步骤来制备。



(其中 R^3 是氢或一个低碳原子烷基 (例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基等); 每个其它的符如上述定义)。

也就是说, 化合物 (I - 6) 或它的盐是化合物 (I), 其中 R^2 是用 CH_2-R^3 表示的低碳原子的烷基 [在下文统称为 “化合物 (I - 6) ”], 当卤化的时候, 得到通式 (VII) 的化合物或它的盐 [在下文统称为 “化合物 (VII) ”]。然后化合物 (VII) 通过水解转换为目的化合物 (I - 7) 或它的盐 [在下文统称为 “化合物 (I - 7) ”]。在基引发剂的存在下 (例如过氧化苯酰和 α, α' - 偶氮二

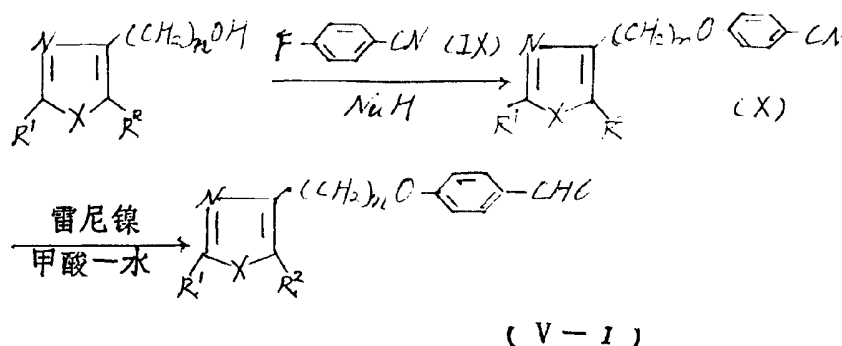
异丁腈)，化合物(VI)的卤化反应用N-溴代丁二胺或N-氯代丁二胺可以完成。这种反应通过在溶剂中(例如四氯化碳和氯仿)回流可以快速的进行，使用的基引发剂的量通常是每克分子的化合物(I-6)0.01到0.2克分子。如果必须的话，生成的 α -卤代衍生物[化合物(VI)]在分离和净化之后，可以被水解，或不分离 α -羟基衍生物[化合物(I-7)]直接水解。这个水解反应在适当的溶剂存在下通过使用无机酸使之有利地进行。上述使用的溶剂有二噁烷、四氢呋喃、二甲氧基乙烷等，而用的无机酸有氢氯酸、硫酸等，另外，反应温度为20°C到100°C，其反应时间在0.5到10小时之内。

以这种方式得到的噻唑烷二酮衍生物(I)和它的盐可以用已知的分离和净化方法(例如浓缩、在减压下浓缩、溶剂萃取、结晶、重结晶、相转移和色层分离的方法分离和提纯。

本发明的化合物(I)和它的盐对哺乳动物(鼠、鼠、狗、猫、猴子、马和人体)显示出卓越的血糖和血脂的降低作用。而用急性和亚急性毒性的术语来说，表示出低毒性。因此，噻唑烷二酮衍生物(I)和它的盐对人体用于治疗低血糖、糖尿病和它们的并发症是有价值的。关于给药方法，它们通常以这样的剂型(如片剂、胶囊、粉剂、粒剂等)口服使用。也可以以肠胃外的剂型例如，注射液、栓剂和丸剂给药。在作为糖尿病或低血糖治疗剂使用的情况下，这些化合物对成年病人通常以口服方式给药，其剂量为每天每公斤体重为0.01到10mg，或以肠胃外的方式给药，其剂量为每天每公斤体重为0.005到10mg，因此，希望给予这样的剂量，每天一次或每周二次到四次。

本发明的原料化合物(V)也可以通过如下的步骤制备。

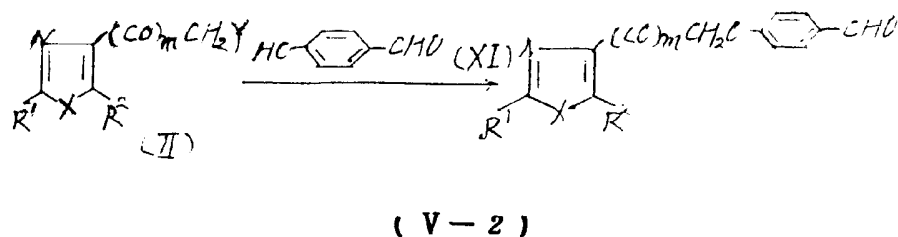
(a) 化合物 (V-1) 即化合物 (V) (其中 $m=0$) 的制备。



(其中的每一个符号如上述的定义)。

化合物 (VII) 到化合物 (X) 的反应在氢化钠存在下, 通过使化合物 (VII) 和化合物 (IX) 经过缩合反应来完成。这个反应在溶剂 (例如二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、四氢呋喃和二甲氧基乙烷), 在 -10°C 到 30°C 下进行。随后, 化合物到 (X) 到化合物 (V-1) 的反应用雷尼镍合金催化剂在甲酸水溶液中通过加热化合物来完成。

1b) 通式 (V) (其中 $m=0$ 和 $n=1$, 或 $m=n=1$ 和 $Z=-\text{CO}-$) 的化合物的化合物 (V-2) 的制备。



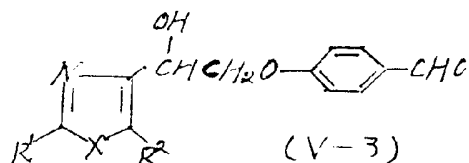
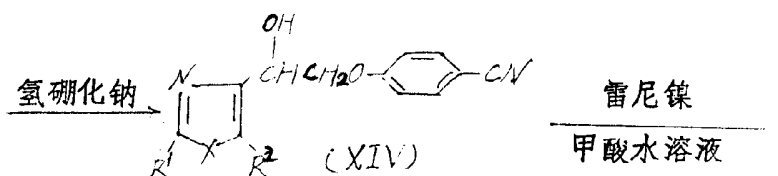
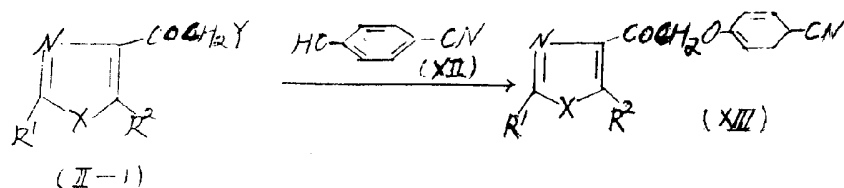
(其中每个符号如上文定义)。

化合物 (II) 与化合物 (XI) 给出化合物 (V-2) 的缩合反应

通常是在碱存在下(即碳酸钠、碳酸钾等)在 0°C 到 150°C 在溶剂(例如二甲基甲酰胺、四氢呋喃、丙酮和甲基乙基酮)中进行。

1c) 化合物 (V-3) 即化合物 (V) (其中 $m=n=1$ 和

$\text{Z} = -\overset{\text{OH}}{\underset{|}{\text{CH}}}-$) 的制备。

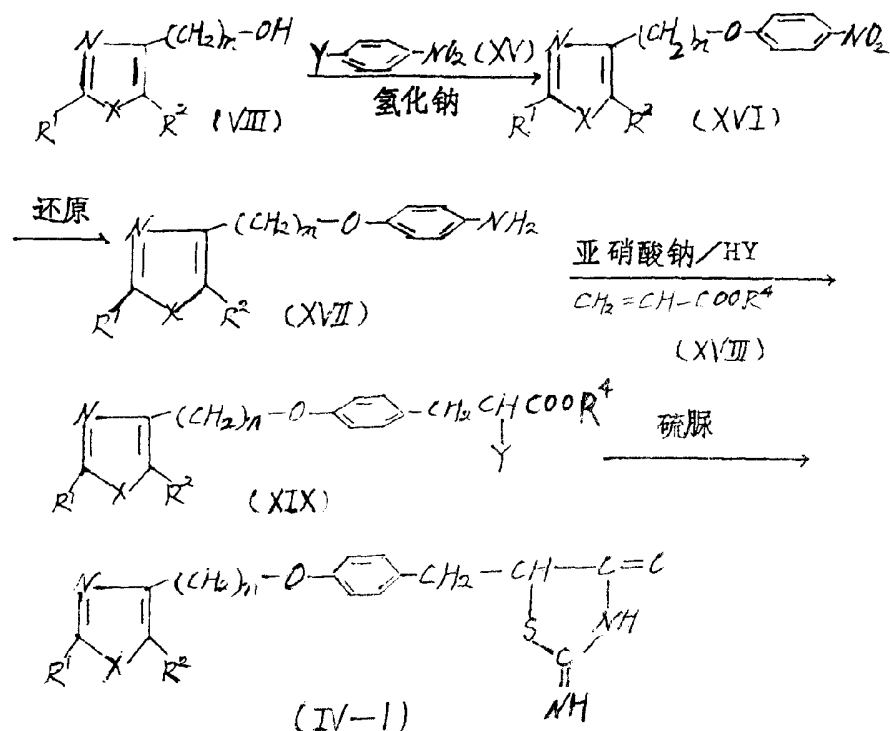


(其中每个符号如上文定义)。

化合物 (II-1) 与化合物 (XII) 的反应以相似于上面介绍的化合物 (II) 和化合物 (XI) 之间反应方法完成, 反应生成物或它们的混合物根据一般的步骤在溶剂中(例如甲醇、乙醇和 $\text{N,N}'$ -二甲基甲酰胺)用氢硼化钠还原给出化合物 (XIV), 随后, 化合物 (XIV) 通过上面介绍过化合物 (X) 衍生成化合物 (V-1) 的相似的反应转

换成化合物 (V-3)。

2a) 化合物 (N-1) 即化合物 (N) (其中 $m=0$) 的制备。



(其中 R^4 是氢或一个低碳原子烷基; 其它的符号如上述定义)。

在上述的通式 (XVIII) 和 (XIX) 中用 R^4 表示的低级烷基包括 1 到 4 个碳原子的烷基例如甲基、乙基、丙基和丁基。

化合物 (VIII) 到化合物 (XVI) 的反应是在氢化钠存在下, 通过化合物 (VIII) 与化合物 (XV) 的缩合反应完成的。这个反应可以在溶剂中例如二甲基甲酰胺和四氢呋喃中, 在 -10°C 到 30°C 下进行。

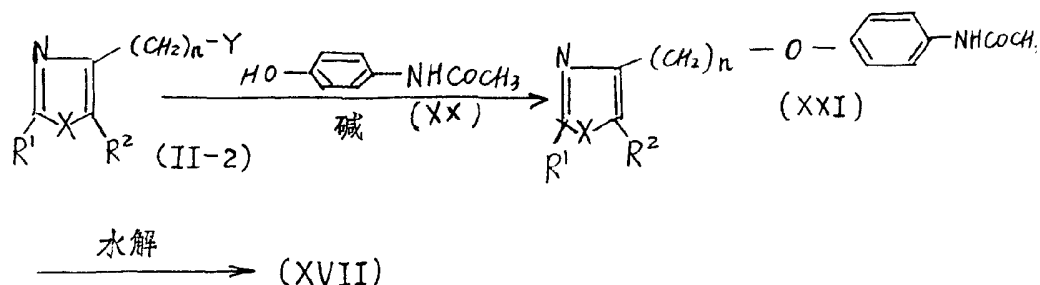
化合物 (XVI) 到化合物 (XVII) 的随后的反应, 是根据一般的方法, 用钨碳作为催化剂, 通过化合物 (XVI) 的催化还原反应, 或根据一般的方法, 用锌或铁和醋酸作为还原剂, 通过化合物 (XVI) 的还原反应快速地完成。化合物 (XVII) 可以作为纯产品分离, 如果不进行分离和提纯的话, 在下阶段进行反应。化合物 (XVII) 到化合物 (XVIII) 的反应是通过所谓的 *Messwain* 芳基化反应完成, 它包括化合物 (XVII) 在氢卤酸 (HY) 存在下的重氮化反应, 紧接着在铜催化剂 (例如氧化亚铜、氧化铜、氯化亚铜、氯化铜、溴化亚铜、溴化铜等) 存在下, 与丙烯酸和它的酯 (XVIII) 反应。化合物 (XVIII) 可以通过色层分离法提纯, 如果不进行分离和提纯的话, 也可以在下阶段进行反应。

化合物 (N-1) 可以通过化合物 (XVIII) 与硫脲的反应制备。

这个反应通常是在溶剂例如醇 (例如甲醇、乙醇、丙醇、2-丙醇、丁醇、异丁醇、2-甲氧基乙醇等)、二甲基亚砷和四氢噻吩砷中进行的。反应温度通常 20°C 到 180°C , 最好是 60°C 到 150°C 。所用的硫脲量是每克分子化合物 (XVIII) 1 到 2 克分子。这个反应继续进行, 生成氢卤化物的付产物, 它可以在醋酸钠、醋酸钾等存在下完成, 以便于收集这种付产物。所用的这些化合物的量通常是每克分子化合物 (XVIII) 1 到 1.5 克分子。这个反应可以产生化合物 (N-1), 如果需要的话, 它可以分离, 但是如果不用分离的话, 可以直接进行下步的水解。

以 R^1 表示的有羟基取代苯基的化合物 (XVII) 可以用 R^1 表示的有苄氧基取代苯基的化合物与化合物 (XV) 的缩合反应合成, 还可以通过生成化合物 (XVI) 的催化还原反应, 同时地进行硝基的还

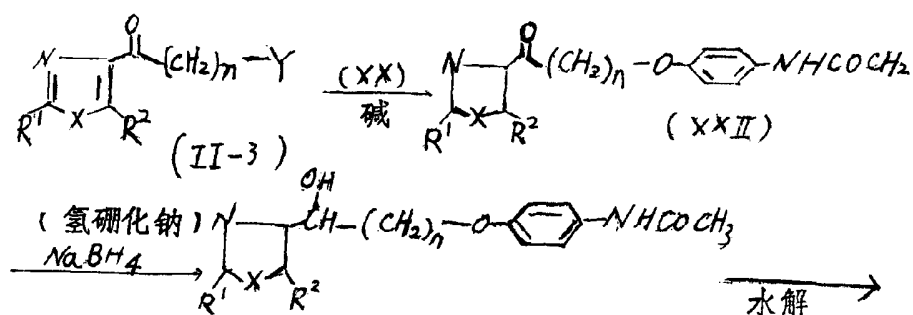
原反应及脱苄基作用来合成。化合物 (XVII) 也可以用如下步骤合成。

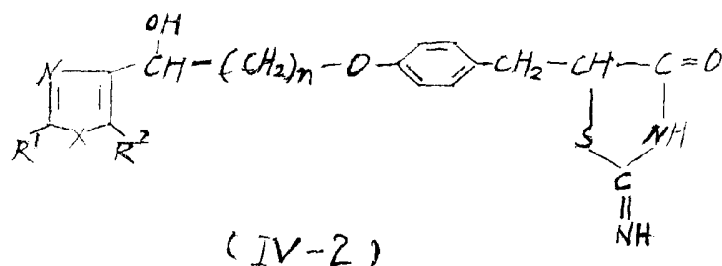
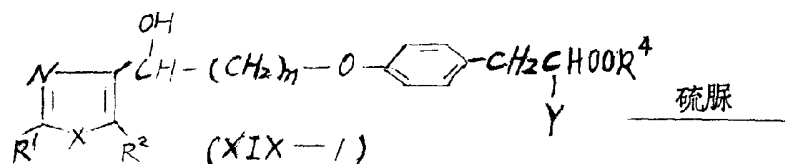
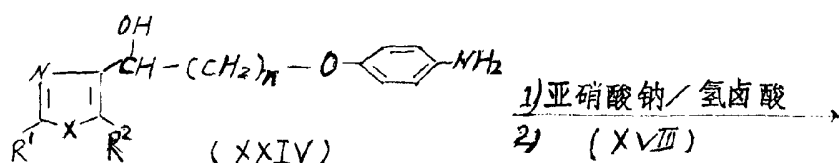


(其中每一个符号如上述定义)。

化合物 (II-2) 与化合物 (XX) 的缩合反应得到化合物 (XXI)，通常可以在溶剂 (例如二甲基甲酰胺、四氢呋喃、丙酮和甲基乙基酮) 中，在碱 (例如碳酸钠、碳酸钾等) 存在下，在 0 °C 到 50 °C 下进行。随后，化合物 (XXI) 被水解生成化合物 (XVII)。这个水解反应在回流下，在溶剂 (例如甲醇、乙醇、丙醇、2-丙醇和 2-甲氧基丙醇) 中，用无机酸 (例如氢氯酸、氢溴酸、硫酸等) 或更好是用碱金属氢氧化物 (例如氢氧化钠、氢氧化钾等) 来完成。

2b) 化合物 (N-2) 即化合物 (N) (其中 $m = 1$) 的制备。





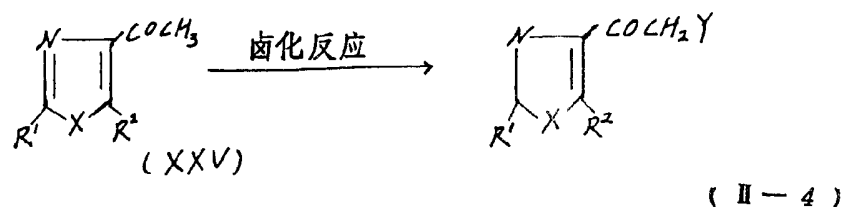
(其中每个符号如上述定义)。

化合物(II-3)与化合物(XX)的缩合反应可用相似于上述介绍的化合物(II-2)与化合物(XX)的反应完成。用一般的方法,用氢硼化钠,在甲醇或乙醇中,生成化合物(XXII)可以被还原,并得到化合物(XXIII),然后,化合物(XXIII)用相似于化合物(XXI)的上述水解方法被水解,得到化合物(XXIV)。用与在从化合物(XVII)转换成化合物(N-1)中用的相同的步骤可以经过(XK-1)将化合物XXIV转换成化合物(N-2)。

原料(II)(其中 $m=0$)用在(J. Am. Chem. Soc. 56, 470(1934)和日本特殊公开号219169(1983)中介绍的方法或

用相似于它们的步骤制备。化合物(II-4)即化合物(II)(其中 $m=1$)用下面的方法可以制备。

3)

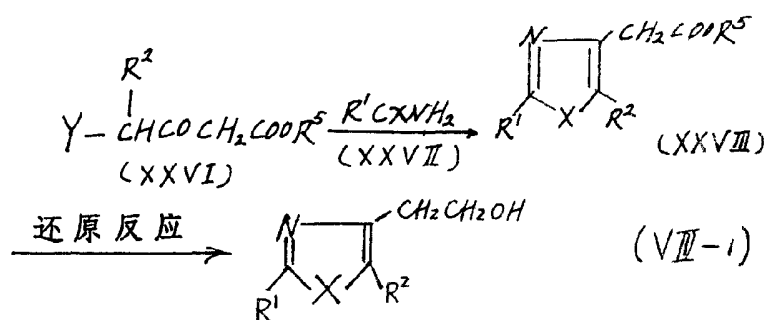


[其中每个符号如上述定义]。

这个反应通过卤化可以制备的化合物(XXV)来完成,其方法在 *Chem. Ber.*, 84 96(1951), *Nihon Kagaku Zasshi*, 86, 942(1965), *Bull. Soc. Chim. France*, 9 3862 (1968), *J. Chem. Soc., C*, 1397(1968) 和 *German Patent* 2152557, 中作了介绍,或通过与它们相似的步骤来完成。例如,卤化反应用卤素(最好是溴)在适当的溶剂(例如氯仿、四氯化碳)中在30℃到60℃下进行。

用于制备亚氨基噻唑烷化合物(N-1)的原料化合物(VII)用下述方法可以制备。

4a) 化合物(VII-1)即化合物(VII)(其中 $n=2$)的制备。



(其中R⁵是一个低碳原子烷基)。

化合物(XXVI)与化合物(XXVII)的反应在溶剂例如烷醇(例如甲醇、乙醇、丙醇等)中,容易地进行,或不用溶剂通过加热到大约40℃到150℃也容易地进行。

反应生成物(XXVIII)用一般的方法,例如用氢化锂铝还原得到化合物(VII-1)。化合物(XXVIII)(其中x=0)也可以制备,其方法是在日本特殊公开号为201771(1983)和219169(1983)中介绍过的方法,或通过与它们相似的步骤来制备。

4b) 化合物(VII)(其中n=1)也可以制备。例如用在日本特许公开号为219169(1983)中介绍的方法来制备,或通过与它们相似的步骤来制备。

下面介绍的实施例、参考实例和试验实例为特别说明本发明。但是十分清楚,本发明并不限于这些实例。

实施例1

将在油中的60%氢化钠(34g)加入在N,N-二甲基酰胺(80ml)中的5-(4-羟基苄基)-2,4-噻唑烷二酮(94g)的溶液中,混合物搅拌30分钟。然后,在室温下将在N,N-二甲基甲酰胺(20ml)中的4-氯甲基-2-苯基噻唑(96g)的溶液逐滴加入其中。在70℃搅拌1小时后,反应溶液倒入水中,含水混合物用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层用水洗涤,干燥(用MgSO₄)并浓缩,得到5-(4-(2-苯基-4-噻唑基甲氧基)苄基)-2,4-噻唑烷二酮(91g, 47.4%)。从乙醇中重结晶,得到无色针状晶体。熔点: 188-189℃

元素分析: C₂₀H₁₆N₂O₄S

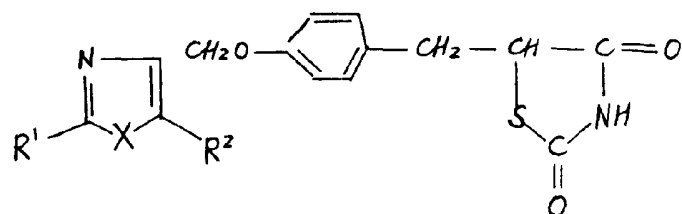
计算值: C, 63.15; H, 4.24; N, 7.36。

实验值: C, 63.19; H, 4.16; N, 7.23。

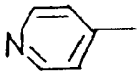
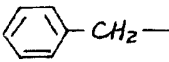
实施例 2-9

按照和实施例 1 相似的操作步骤, 得到表 1 中所表示的化合物。

表 1



实施例 序 号	R ¹	R ²	X	熔点 °C	重结晶溶剂	收率%
2		H	S	164-165	丙酮-己烷	40.5
3	C ₆ H ₇	H	O	114-115	乙醇	35.8
4	CH ₃	H	S	181-182	甲醇-二氯 甲烷	39.7
5	CH ₃	H	O	192-193	甲醇-二氯 甲烷	28.3
6		CH ₃	O	162-163	乙酸乙酯 - 己烷	79.0

实施例 序 号	R ¹	R ²	X	熔点 °C	重结晶 溶 剂	收率 %
7		H	S	205-206	甲 醇	12.6
8		H	S	209-211	甲 醇	39.8
9		CH ₃	O	258-260	甲 醇	28.9

实施例 10

将在油中的 60% 氢化钠 (132 g) 加入在 N,N-二甲基甲酰胺 (30 ml) 中的 5-(4-羟基苄基)-2,4-噻唑烷二酮 (335 g) 的溶液中, 混合物搅拌 30 分钟。然后, 在室温下将在 N,N-二甲基甲酰胺 (5 ml) 中的 4-氯甲基-2-(1-甲基环己基) 噻唑 (385 g) 的溶液逐滴加入其中。在 60 °C 搅拌 1 小时后, 反应溶液倒入水中, 含水混合物用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层用水洗涤, 干燥 (用 MgSO₄) 和浓缩。油状残余物在硅胶柱 (70 g) 中进行色谱分离。用环己烷-乙酸乙酯 (2:1, v/v) 洗脱, 得到 5-{4-[2-(1-甲基环己基)-4-噻唑基甲氧基]苄基}-2,4-噻唑烷二酮, 油状物。将在异丙醇中的 2-乙基己酸钠溶液 (2N, 3 ml) 加入该油状物中, 并用乙醚处理。分离出的结晶用过滤收集。

得到 5-〔4-〔2-〔1-甲基-环己基〕-4-噁唑基甲氧基〕苄基〕-2,4-噁唑烷二酮钠盐 (23g, 36.3%)。从甲醇中重结晶, 得到无色片状晶体。熔点 285—287℃ (分解)。

元素分析: $C_{21}H_{23}N_2O_4SNa$

计算值: C, 59.70; H, 5.49; N, 6.63。

实验值: C, 59.76; H, 5.56; N, 6.82。

实施例 11

按照和实施例 10 相似的操作步骤, 得到 5-〔4-〔1-环己基-4-噁唑基甲氧基〕苄基〕-2,4-噁唑烷二酮钠盐。收率 20.4%。从甲醇中重结晶得到无色棱晶。熔点 298—300℃ (分解)。

元素分析: $C_{20}H_{21}N_2O_4SNa$

计算值: C, 56.59; H, 4.99; N, 6.60。

实验值: C, 56.42; H, 5.02; N, 6.72。

实施例 12

将 2-亚氨基-5-〔4-〔2-〔5-甲基-2-苯基-4-噁唑基〕乙氧基〕苄基〕-4-噁唑烷酮 (*-thiazolidinone*) (18.8g), $2NHCl$ (200ml) 和乙醇 (200ml) 的混合物在回流下加热 12 小时。在减压下蒸出溶剂。残余物用碳酸氢钠的饱和水溶液中和, 用氯仿萃取。氯仿层用水洗涤, 干燥 ($MgSO_4$)。蒸出溶剂, 得到 5-〔4-〔2-〔5-甲基-2-苯基-4-噁唑基〕乙氧基〕苄基〕-2,4-噁唑烷二酮 (18.0g, 95.7%)。从乙醇中重结晶, 得到无色针状晶体。熔点 113—114℃。

元素分析: $C_{22}H_{20}N_2O_4S$

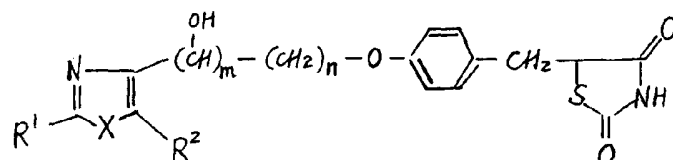
计算值: C, 64.69; H, 4.93; N, 6.86。

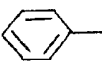
实验值: C, 64.48; H, 4.91; N, 6.75。

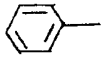
实施例 13—32

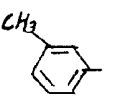
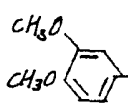
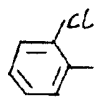
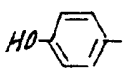
按照和实施例 12 相似的操作步骤, 得到在表 2 中表示的化合物。

表 2



实施例 序 号	m	n	R ¹	R ²	X	熔点°C	重结晶 溶 剂	收率%
13	0	1		H	O	188—189	乙 醇	55.6
14	0	2	CH ₃	H	S	142—143	甲 醇	75.2
15	0	2	CH ₃	H	O	184—185	甲醇— 二氯甲烷	46.2
16	0	2		H	S	113—114	甲 醇	90.8

实施例 序 号	m	n	R ¹	R ²	X	熔点℃	重结晶 溶 剂	收率 %
17	0	2		H	O	109—110	乙酸乙酯—己烷	67.9
18	0	2	CH ₃	CH ₃	O	200—201	甲醇—氯仿	91.2
19	0	2	C ₃ H ₇	H	O	87—88	乙醚—己烷	27.9
20	0	2	C ₂ H ₅	H	S	148—149	乙醇—二氯甲烷	84.3
21	0	2	异—C ₃ H ₇	H	S	107—108	乙酸乙酯—己烷	72.6
22	1	1		CH ₃	O	165—166	丙酮—己烷	51.5
23	0	2		C ₂ H ₅	O	109—111	己酸乙酯—己烷	88.7
24	0	2	CH ₃ O— 	CH ₃	O	167—168	乙 醇	93.5
25	0	2	CH ₃	C ₂ H ₅	O	189—190	乙醇—氯仿	90.1

实施例 序 号	m	n	R ¹	R ²	X	熔点 °C	重结晶 溶 剂	收率 %
26	0	2		CH ₃	O	114—115	甲 醇	52.1
27	0	2		CH ₃	O	144—145	甲醇— 二氯甲烷	60.0
28	1	1	CH ₃	CH ₃	O	214—215	乙醇—氯仿	33.6
29	0	2		CH ₃	O	90—100	乙酸乙酯 —己烷	83.1
30	0	2		CH ₃	O	167—168	乙醇— 二氯甲烷	89.1
31	0	2		CH ₃	O	93—94	乙醚—己烷	62.6
32	0	2		CH ₃	O	213—214	甲醇—氯仿	62.3

实施例 3 3

将 2-亚氨基-5-[4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧基)苄基]-4-噁唑烷酮(11.4g), $1\text{NH}_2\text{SO}_4$ (100ml) 和二噁烷(100ml)的混合物在 80°C 搅拌 5 小时, 倒入水中。含水混合物用氯仿萃取。氯仿层用水洗涤, 干燥(用 MgSO_4) 和浓缩。油状残余物在硅胶柱(200g)中进行色谱分离, 从用氯仿-甲醇(100:1, V/V)洗脱的馏分中得到 5-[4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧基)苄基]-2,4-噁唑烷二酮(6.7g, 58.8%)。从乙酸乙酯-己烷中重结晶得到无色片状晶体。熔点 $162-163^\circ\text{C}$ 。

元素分析: $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$

计算值: C, 63.95; H, 4.60; N, 7.10。

实验值: C, 63.84; H, 4.63; N, 6.90。

这个产物显示出的红外光谱和核磁共振谱与实施例 6 中得到的化合物的红外光谱和核磁共振谱一致。

实施例 3 4

将 2-亚氨基-5- $\langle$ 4-{2-[5-甲基-2-(1-甲基环己基)-4-噁唑基]乙氧基}苄基 $\rangle$ -4-噁唑烷酮(9.5g), 2NHCl (100ml) 和乙醇(100ml)的混合物在回流下加热 15 小时。反应溶液倒入水中, 含水混合物用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层用水洗涤, 干燥(MgSO_4) 和浓缩。油状残余物溶解在甲醇(10ml)中, 将 10g 28% 甲醇钠的甲醇溶液加入该溶液中。乙醚(100ml)加入该溶液中, 分离出的结晶用过滤收集, 从乙醇中重结晶, 得到 5- $\langle$ 4-{2-[5-甲基-2-(1-甲基环己基)-4-噁唑基]

乙氧基} 苄基>-2,4-噻唑烷二酮钠盐(51g, 51.5%)。无色棱晶, 熔点250—251°C(分解)。

元素分析: $C_{20}H_{27}N_2O_4SN_2$

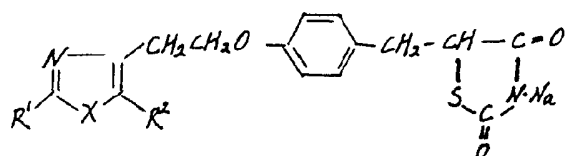
计算值: C, 61.32; H, 6.04; N, 6.22。

实验值: C, 61.47; H, 6.15; N, 6.48。

实施例 35—37

按照和实施例 34 相似的操作步骤, 得到表 3 中所表示的化合物。

表 3



实施例 序号	R ¹	R ²	X	熔 点 °C(分解)	重结晶 溶 剂	收率 %
35		H	S	289—291	甲 醇	81.0
36		H	O	269—271 (½水合物)	乙 醇	33.6
37		CH ₃	O	273—275	甲醇—乙醇	71.2

实施例 38

1) 在回流下将 N-溴丁二酰亚胺 (275g) 逐滴加入含 5-
{ 4-(2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基)苄基 }
-2,4-噁唑烷二酮 (60g) 和 α, α' -偶氮二异丁腈 (0.5g)
的四氯化碳 (150ml) 溶液中。再回流 10 分钟后, 反应混合物用水
洗涤并干燥 ($MgSO_4$)。蒸馏出溶剂, 得到 5-
{ 4-(2-(5-溴甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基)苄基 }-2,4-噁唑烷
二酮, 粗的油状物 (约 8g)。

红外光谱 (纯的) cm^{-1} : 1750, 1690。

核磁共振谱 δ (ppm) ($CDCl_3$): 3.03 (2H, t, $J=7Hz$), 2.9-
3.2 (1H, m), 3.48 (1H, d, d, $J=14$ 和 $5Hz$), 4.24 (2H, t, $J=$
 $7Hz$), 4.45 (1H, d, d, $J=9$ 和 $5Hz$), 4.61 (2H, s), 6.81 (2H, d,
 $J=9Hz$), 7.10 (2H, d, $J=9Hz$), 7.4 (3H, m), 8.0 (2H, m), 8.70
(1H, broad)。

2) 1) 中得到的油状物 (约 8g) 溶解在二噁烷 (100ml)
中, 将 $2NHCl$ (100ml) 加入该溶液中。混合物回流 7 小时后倒入水
中。含水混合物用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层用水洗涤, 干燥 (用
 $MgSO_4$) 并浓缩, 残余物在硅胶柱 (200g) 中进行色谱分离。从用
乙醚-己烷 (1:1, v/v) 洗脱的馏分中得到 5-
{ 4-(2-(5-羟基甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基)苄基 }-2,4-噁
唑烷二酮 (1.31g, 21.0%)。从丙酮-己烷中重结晶得到无色
片状晶体。熔点 $98-99^\circ C$ 。

元素分析: $C_{22}H_{20}N_2O_5S$

计算值: C, 62.25; H, 4.75; N, 6.60。

实验值: C, 62.08; H, 4.56; N, 6.49。

实施例 39

按照和实施例 1 相似的操作步骤, 得到 5-[4-(4-噻唑基甲氧基)苄基]-2,4-噻唑烷二酮。收率 18.1%。从丙酮-己烷中重结晶得到无色针状晶体。熔点 151-153°C。

元素分析: $C_{14}H_{12}N_2O_3S_2$

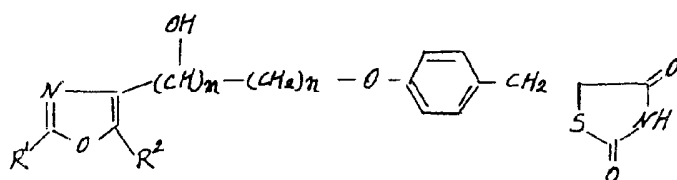
计算值: C, 52.42; H, 3.78; N, 8.74。

实验值: C, 52.75; H, 3.78; N, 8.74。

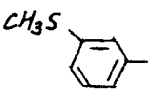
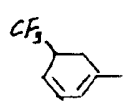
实施例 40-45

按照和实施例 12 相似的操作步骤, 得到表 4 中所表示的化合物。

表 4



实施例 序号	m	n	R ¹	R ²	熔点 °C	重结晶溶剂	收率%
40	0	2		CH ₃	135-136	丙酮-己烷	89.4
41	0	2		CH ₃	173-174	乙醇	92.1

实施例 序 号	m	n	R ¹	R ²	熔点 °C	重结晶 溶 剂	收率 %
42	0	2		CH ₃	161-162	乙 醇	95.0
43	0	2		CH ₃	163-164	乙 醇	88.0
44	1	1		CH ₃	油状物	—	55.0
45	0	3		CH ₃	130-131	乙酸乙酯 — 己烷	94.0

实施例 4 6

按照和实施例 3 4 相似的操作步骤, 得到 5- $\left\langle 4-\left\{ 2-\left[5 \right. \right. \right.$
 一甲基-2-(1-甲基-3-环己基)-4-噻唑基)乙氧基}苄
 基>-2,4-噻唑烷二酮钠盐。收率 79.2%。从甲醇-乙酸乙酯
 中重结晶得到无色棱晶。熔点 245-246 °C (分解)。

元素分析: C₂₃H₂₅N₂O₄SN_a

计算值: C, 61.59; H, 5.62; N, 6.25。

实验值: C, 61.70; H, 5.59; N, 6.01。

实施例 4 7

将乙酸酐 (1.0ml) 加入含 5-{4-[2-(2,5-二甲基-

4-噁唑基)-2-羟基乙氧基)苄基}-2,4-噁唑烷二酮(0.5g)的二甲基亚砜(10ml)溶液中,混合物放置一夜后到入水中。该混合物用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层用水洗涤,干燥(用 $MgSO_4$)和浓缩。油状残余物在硅胶柱(40g)中进行色谱分离,从用苯-丙酮(9:1, V/V)洗脱的馏分中得到5-{4-[2-(2,5-二甲基-4-噁唑基)-2-氧代乙氧基)苄基]-2,4-噁唑烷二酮(0.24g, 48.3%)。从乙酸乙酯-己烷中重结晶得到无色片状晶体,熔点161-162°C。

元素分析: $C_{17}H_{16}N_2O_5S$

计算值: C, 56.66; H, 4.47; N, 7.77。

实验值: C, 56.62; H, 4.38; N, 7.60。

实施例 48

按照和实施例 47 相似的操作步骤, 得到5-{4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)-2-氧代乙氧基)苄基]-2,4-噁唑烷二酮。收率81.3%。从乙酸乙酯-己烷中重结晶得到无色棱晶, 熔点168-169°C。

实施例 49

在回流下, 将4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)-乙氧基)苯甲醛(5.0g), 2,4-噁唑烷二酮(3.8g), 吡啶(0.32ml)和乙醇(100ml)的混合物搅拌5小时。冷却后, 分离出的结晶用过滤收集, 得到5-{4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基)亚苄基]-2,4-噁唑烷二酮(5.1g, 76.8%)。从氯仿-乙醇中重结晶, 得到无色针状晶体, 熔点213-214°C。

元素分析: $C_{22}H_{18}N_2O_4S$

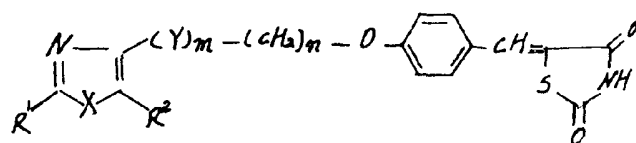
计算值: C, 65.01; H, 4.46; N, 6.89。

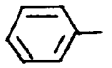
实验值: C, 64.81; H, 4.55; N, 6.78。

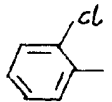
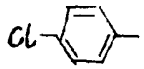
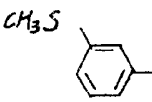
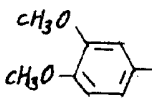
实施例 50—63

按照和实施例 48 相似的步骤, 得到在表 5 中所表示的化合物。

表 5



实施例 序 号	R ¹	R ²	X	m	Y	n	熔点 °C	重结晶 溶 剂	收率 %
50	CH ₃	H	S	0	—	2	215—216	乙醇— 氯仿	81.6
51		H	S	0	—	1	235—237	甲醇— 氯仿	89.9
52		H	S	0	—	2	210—211	甲醇— 氯仿	90.6
53		H	O	0	—	1	244—246	二甲基甲 酰胺—水	80.5

实施例 序 号	R ¹	R ²	X	m	Y	n	熔点 ℃	重结晶 溶 剂	收率 %
54		C ₂ H ₅	O	0	—	2	175— 176	乙醇— 氯仿	71.9
55		CH ₃	O	0	—	2	217— 218	乙醇— 氯仿	82.7
56		CH ₃	O	0	—	2	214— 215	乙醇— 二氯甲烷	91.2
57		CH ₃	O	0	—	2	185— 187	乙醇— 氯仿	67.0
58		CH ₃	O	0	—	2	243— 244	二甲基甲 酰胺—水	83.1
59		CH ₃	O	0	—	2	221— 222	乙醇— 氯仿	48.2
60	CH ₃	CH ₃	O	1	—CO—	1	234— 235	乙醇— 氯仿	62.7

实施例 序号	R ¹	R ²	X	m	Y	n	熔点 °C	重结晶 溶 剂	收率 %
61		CH ₃	O	1		1	252—253.5	甲醇— 氯仿	58.6
62		CH ₃	O	0	—	2	172—175	乙醇— 氯仿	53.1
63		CH ₃	O	0	—	2	158—159	乙醇— 氯仿	56.0

实施例 64

将在油中的 60% 的氢化钠 (0.24g) 加入含 5—(4—羟基亚苄基)—2,4—噻唑烷二酮 (0.664g) 的 N,N—二甲基甲酰胺 (20ml) 溶液中, 混合物搅拌 30 分钟。在冰冷却下, 将 4—氯甲基—5—甲基—2—苯基噻唑 (0.623g) 在 N,N—二甲基甲酰胺 (10ml) 中的溶液逐滴加入该混合物中。在室温下搅拌 5 小时后, 反应溶液倒入水中。含水混合物用乙酸调成酸性, 用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层用水洗涤, 干燥 (用 MgSO₄) 和浓缩。残余物在硅胶柱 (50g) 中进行色谱分离。从用乙酸乙酯—己烷 (1:2, V/V) 洗脱的馏分中得到 5—(4—(5—甲基—2—苯基—4—噻唑基甲氧基)亚苄基)—2,4—噻唑烷二酮 (0.49g, 40.8%)。从氯仿—甲醇中重结晶, 得到无色棱晶, 熔点 225—226 °C。

元素分析: $C_{21}H_{16}N_2O_4S$

计算值: C, 64.27; H, 4.11; N, 7.14。

实验值: C, 64.49; H, 3.96; N, 6.86。

实施例 65

将在油中的 60% 氢化钠 (0.24 g) 加入含 5-(4-羟基亚苄基)-2,4-噻唑烷二酮 (0.663 g) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (20 ml) 溶液中, 混合物搅拌 30 分钟。然后, 在冰冷却下将 4-溴乙酰基-5-甲基-2-苯基噻唑 (0.841 g) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (10 ml) 中的溶液逐滴加入该混合物中。在冰冷却下搅拌 30 分钟后, 反应溶液倒入冰冷的水中。含水混合物用乙酸调成酸性。沉淀的固体用过滤收集, 用水洗涤, 从丙酮中结晶, 得到 5-{4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噻唑基)-2-氧代乙氧基]亚苄基}-2,4-噻唑烷二酮 (0.42 g, 32.3%)。从氯仿-乙烷中重结晶, 得到无色针状晶体, 熔点 244—245 °C。

元素分析: $C_{22}H_{16}N_2O_5S$

计算值: C, 62.85; H, 3.84; N, 6.66。

实验值: C, 62.80; H, 3.69; N, 6.93。

实施例 66

在冰冷却下, 将硼氢化钠 (0.16 g) 加入 5-{4-[2-(2,5-二甲基-噻唑基)-2-氧代乙氧基]亚苄基}-2,4-噻唑烷二酮 (1.5 g) 在甲醇-N,N-二甲基甲酰胺 (1:1, V/V, 40 ml) 中的悬浮液中。在冰冷却下搅拌 20 分钟后, 反应溶液倒入冰水中, 含水混合物用乙酸调成酸性, 分离出的结晶用过滤收集, 得到 5-{4-[2-(2,5-二甲基-4-噻唑基)-2-

—羟基乙氧基)苄基}—2,4-噻唑烷二酮(1.47g, 92.5%)。
从氯仿—乙醇中重结晶, 得到无色棱晶, 熔点223—224℃。

元素分析: $C_{17}H_{18}N_2O_5S$

计算值: C, 56.66; H, 4.47; N, 7.77。

实验值: C, 56.36; H, 4.55; N, 7.56。

实施例 6 7

按照和实施例 6 6 相似的操作步骤, 得到5—{4—{2—羟基—2—(5—甲基—2—苄基—4—噻唑基)乙氧基}亚苄基}—2,4—噻唑烷二酮(与在实施例 6 1 中从5—{4—{2—(5—甲基—2—苄基—4—噻唑基)—2—氧代乙氧基}亚苄基}—2,4—噻唑烷二酮得到的化合物相同。熔点252—253℃。收率98.4%

实施例 6 8

将0.32ml 28%甲醇钠的甲醇溶液逐滴加入5—{4—{2—(5—甲基—2—苄基—4—噻唑基)乙氧基}亚苄基}—2,4—噻唑烷二酮(0.50g)在甲醇(10ml)中的悬浮液中。反应溶液浓缩, 用乙醚稀释。分离出的结晶用过滤收集, 得到5—{4—{2—(5—甲基—2—苄基—4—噻唑基)乙氧基}亚苄基}—2,4—噻唑烷二酮的钠盐(0.43g, 81.6%)。从甲醇中重结晶, 得到无色棱晶, 熔点286—288℃(分解)。

元素分析: $C_{22}H_{21}N_2O_4SNa$

计算值: C, 61.68; H, 4.00; N, 6.54。

实验值: C, 61.44; H, 3.82; N, 6.85。

实施例 6 9

在70℃和大气压力下，将5-〔4-〔2-〔5-甲基-2-苯基-4-噁唑基〕乙氧基〕亚苄基〕-2,4-噻唑烷二酮(500mg), 10% Pd-C(50% w.e.t, 10g)和乙酸(50ml)的搅拌的混合物加氢3小时。将甲醇(20ml)和氯仿(20ml)加入该混合物中，全部混合物在60℃加热5分钟，然后加热过滤，滤液真空浓缩。残余物的乙酸乙酯溶液依次用饱和碳酸氢钠水溶液和水洗涤，在硫酸镁上干燥。除去溶剂，残余物从乙醇中重结晶，得到5-〔4-〔2-〔5-甲基-2-苯基-4-噁唑基〕乙氧基〕苄基〕-2,4-噻唑烷二酮(与在实施例12中得到的化合物相同)，晶体(415mg, 82.7%)。熔点113-114℃。

实施例70

在40℃和大气压下，将5-〔4-〔2-〔5-甲基-2-苯基-4-噁唑基〕-2-氧代乙氧基〕亚苄基〕-2,4-噻唑烷二酮(1.0g)，Pd-黑催化剂(3g)和二噁烷(100ml)搅拌的混合物加氢。4小时后，再加Pd-黑催化剂(3g)，继续加氢4小时。过滤出催化剂，浓缩滤液，得到5-〔4-〔2-〔5-甲基-2-苯基-4-噁唑基〕-2-氧代乙氧基〕苄基〕-2,4-噻唑烷二酮(与在实施例48中得到的化合物相同)，晶体(0.95g, 94.1%)。从乙酸乙酯-己烷中重结晶得到无色针状晶体，熔点168-169℃。

参考实施例 1

将丁酰胺 (1988 g) 和 1,3-二氯丙酮 (2414 g) 的混合物在 130 °C 加热 1.5 小时。冷却后混合物用水稀释。用碳酸氢钠的水溶液中和。用乙酸乙酯萃取。萃取液用水洗涤。干燥 (用 $MgSO_4$) 和浓缩。残余物在硅胶柱中用丙酮-己烷 (1:9) 作为洗脱液进行色谱分离来提纯。得到 4-氯甲基-2-丙基噁唑。油状物 (1070 g, 35.3%)。

核磁共振 ($CDCl_3$) δ : 0.97 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.79 (2H, Sext, $J=7.5$ Hz), 2.72 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 4.47 (2H, s), 7.53 (1H, s)。

参考实施例 2

将苯甲酰胺 (600 g) 和 4-氯乙酰乙酸乙酯 (494 g) 在 120 °C 加热 2 小时。冷却后将碳酸氢钠水溶液加入其中。混合物用乙酸乙酯萃取。萃取液用水洗涤。干燥 (用 $MgSO_4$) 和浓缩。残余物在硅胶柱中用乙酸乙酯-己烷 (1:9) 作为洗脱液进行色谱分离来提纯。得到 2-苯基-4-噁唑乙酸乙酯油状物 (264 g, 28.0%)。

核磁共振 ($CDCl_3$) δ : 1.27 (3H, t, $J=7$ Hz), 3.68 (3H, s), 4.14 (2H, q, $J=7$ Hz), 7.4 (3H, m), 7.67 (1H, s), 8.0 (2H, m)。

参考实施例 3

将环己烷硫代甲酰胺 (50 g), 4-氯乙酰乙酸乙酯 (574 g) 和乙醇 (50 ml) 的混合物在回流下加热 1 小时。用水稀释后混合物用乙酸乙酯萃取。萃取液用碳酸氢钠水溶液和水洗涤。干燥 (用 $MgSO_4$) 和浓缩。残余物在硅胶柱中用乙酸乙酯-己烷 (1:4) 作

为洗脱液进行色谱分离来提纯，得到2-环己基-4-噻唑乙酸乙酯，油状物(6.3 g, 70.9%)。

红外光谱(纯的): 1735, 1255 cm^{-1} 。

核磁共振谱(CDCl_3) δ : 1.28(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.2~2.3(10H, m), 2.97(1H, m), 3.77(2H, s), 4.17(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 7.0(1H, s)。

参考实施例4

在1.5小时内，在搅拌和冰冷却下，将5-甲基-2-苯基-4-噻唑乙酸乙酯(54 g)在无水乙醚(150 ml)中的溶液逐滴加入氢化锂铝(88 g)在无水乙醚(700 ml)中的悬浮液中。将乙酸乙酯(20 ml)在冰冷却下逐滴加入其中，然后，小心地加入水(50 ml)。得到的白色沉淀过滤出去，浓缩滤液，得到2-(5-甲基-2-苯基-4-噻唑基)乙醇，晶体(45.8 g, 96.2%)。从乙酸乙酯-己烷中重结晶得到无色条状晶体，熔点73~74 $^{\circ}\text{C}$ 。

参考实施例5

将2-(25-二甲苯-4-噻唑基)乙醇(170 g)和4-氟硝基苯(170 g)溶解在N, N-二甲基甲酰胺(150 ml)中，在油中的60%氢化钠(60 g)在剧烈搅拌下逐滴加入该溶液中。在室温下搅拌1小时后，反应混合物倒入水(1 l)中，分离出的晶体用过滤收集，从乙酸乙酯-己烷中重结晶，得到4-(2-(25-二甲苯-4-噻唑基)乙氧基)硝基苯(27.5 g, 82.0%)。无色柱状晶体，熔点97~98 $^{\circ}\text{C}$ 。

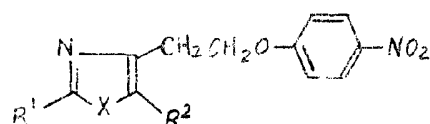
元素分析: $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$

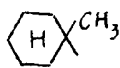
计算值: C, 59.94; H, 5.38; N, 10.68。

实验值, C, 59.72; H, 5.46; N, 10.63。

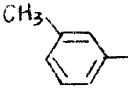
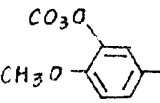
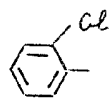
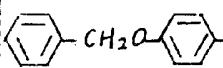
按照和上述操作步骤相似的操作步骤, 得到在表 6 中表示的化合物。

表 6



R ¹	R ²	X	熔点 °C	重结晶溶剂	收率 %
CH ₃	H	S	101-102	甲醇-乙醚	70.0
CH ₃	H	O	101-102	甲醇	71.3
	H	S	102-103	甲醇	50.2
	H	O	112-113	甲醇	92.2
	CH ₃	O	油状物	—	92.0
	CH ₃	O	94-95	甲醇	80.1

R^1	R^2	X	溶 点 $^{\circ}\text{C}$	重结晶溶剂	收率 %
C_8H_7	H	O	70-71	乙醚-已烷	47.6
	H	S	62-63	甲 醇	73.2
	H	O	61-62	甲 醇	70.6
C_8H_5	H	S	63-64	乙酸乙酯 - 已烷	75.7
异- C_8H_7	H	S	62-63	乙酸乙酯 - 已烷	67.8
	C_2H_5	O	71-72	乙 醇	91.6
$\text{CH}_3\text{O}-$ 	CH_3	O	113-114	乙酸乙酯 - 已烷	82.1
CH_3	C_2H_5	O	89-90	乙醚-已烷	77.6
	CH_3	O	油状物	—	70.5
	CH_3	O	121-122	甲烷 - 二氯甲烷	69.1

R ¹	R ²	X	溶 点 °C	重 结 晶 溶 剂	收 率 %
	CH ₃	O	107-108	甲醇-水	74.7
	CH ₃	O	79-80	乙 醇	85.4
	CH ₃	O	124-125	乙醇-氯仿	91.5
	CH ₃	O	89-90	乙醚-己烷	58.0
	CH ₃	O	137-138	甲醇- 二氯甲烷	74.2

参考实施例 6

1) 4 - [2 - (5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基) - 乙氧基] 硝基苯 (10.5 g) 在甲醇 (100 ml) 中的溶液在 10 % Pd - C (50 % wet , 3.0 g) 催化剂上进行催化加氢。过滤出催化剂后, 浓缩滤液得到油状氨基衍生物。这个氨基衍生物溶解在丙酮 (100 ml) - 甲醇 (100 ml) 中, 再加入 47 % HBr 水溶液 (22 g)。在温度不高于 5 °C 下将含 NaNO₂ (24 g) 的水 (8 ml) 溶液逐滴加入该溶液中。溶液在 5 °C 搅拌 15 分钟后加入丙烯酸甲酯 (16.3 g) 升温到 38 °C。在剧烈搅拌下将氧化亚铜粉末 (1 g) 一点一点地加

入该混合物中。继续搅拌至氮气释放停止后，浓缩反应混合物。残余物用氨水调成碱性，含水混合物用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层用水洗涤，干燥（用 $MgSO_4$ ）和浓缩，得到 2-溴-3-{4-(2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基)丙酸甲酯}，粗的油状物（12.6g, 88.7%）。

红外光谱（纯的） C_{max}^{-1} : 1735。

核磁共振谱 δ (PPM) ($CDCl_3$): 2.33 (3H, s), 2.93 (2H, t, $J = 7$ Hz), 3.0-3.5 (2H, m), 3.65 (3H, s), 4.0-4.4 (3H, m), 6.6-7.2 (4H, m), 7.4 (3H, m), 7.9 (2H, m)。

2) 将硫脲 (2.1g) 和乙酸钠 (2.3g) 加入 1) 中得到的油状物的乙醇 (100ml) 溶液中，混合物在回流下搅拌 3 小时。浓缩反应混合物，残余物用饱和碳酸氢钠水溶液中和，再加入乙醚 (50ml) - 己烷 (50ml)。搅拌 10 分钟后，分离出的结晶用过滤收集，得到 2-亚氨基-5-{4-(2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基)苄基}-4-噁唑烷酮 (6.1g, 53.5%)。从乙醇中重结晶得到无色棱晶，熔点 212-213 $^{\circ}C$ 。

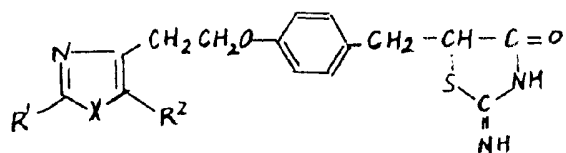
元素分析: $C_{18}H_{17}N_3O_3S$

计算值: C, 64.85; H, 5.19; N, 10.31。

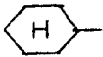
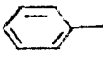
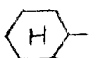
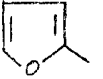
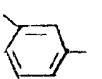
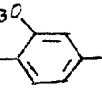
实验值: C, 64.85; H, 5.00; N, 10.25。

按照和上述操作步骤相似的操作步骤，得到表 7 中表示的化合物。收率用根据起始硝基衍生物计算的总收率表示。

表 7



R ¹	R ²	X	溶 点 ℃	重 结 晶 溶 剂	收 率 %
CH ₃	H	S	185-186	甲 醇	28.4
CH ₃	H	O	202-204	甲醇- 二氯甲烷	46.6
	H	S	182-183	甲 醇	44.9
	H	O	211-213	甲醇- 二氯甲烷	42.3
CH ₃	CH ₃	O	239-240	甲醇- 二氯甲烷	56.0
	CH ₃	O	180-181	乙 醇	51.6
C ₈ H ₇	H	O	175-176	甲 醇	38.3
	H	S	182-184	甲 醇	32.1

R^1	R^2	X	溶 点 $^{\circ}\text{C}$	重 结 晶 溶 剂	收 率 %
	H	O	203-205	甲醇- 二氯甲烷	38.4
C_2H_5	H	S	168-169	甲 醇	46.9
异- C_3H_7	H	S	172-173	甲醇- 二氯甲烷	42.5
	C_2H_5	O	190-191	乙 醇	23.7
CH_3O 	CH_3	O	213-214	乙 醇	53.5
CH_3	C_2H_5	O	208-209	乙醇-氯仿	33.8
	CH_3	O	171-172	乙醇-水	38.8
	CH_3	O	222-224	甲醇- 二氯甲烷	41.0
CH_3 	CH_3	O	194-195	乙 醇	45.0
CH_3O 	CH_3	O	197-198	乙醇-氯仿	32.6

参考实施例7

将含溴(10.5g)的氯仿(10ml)溶液在50℃加入含4-乙酰基-5-甲基-2-苯基噁唑(120g)的氯仿(100ml)中的搅拌溶液中。接着混合物在55℃加热30分钟,然后倒入饱和碳酸氢钠水溶液(500ml)中。分离出氯仿层,水层用氯仿萃取。混合的氯仿层用水洗涤并干燥(用 $MgSO_4$)。蒸发溶剂,得到4-溴乙酰基-5-甲基-2-苯基噁唑,晶体(145g, 86.3%)。从乙酸乙酯-己烷中重结晶,得到无色条状晶体,熔点88-89℃

参考实施例8

1) 4-溴乙酰基-5-甲基-2-苯基噁唑(338g), 对-羟基-N-乙酰苯胺, 碳酸钾(276g)和甲乙酮(400ml)的混合物在回流下搅拌3小时。蒸出溶剂, 将水(300ml)和乙醚(300ml)-己烷(100ml)加入残余物中。混合物在室温下搅拌10分钟, 用过滤回收分离出的4-(4-乙酰氨基苯氧基乙酰基)-5-甲基-2-苯基噁唑, 晶体(235g, 58.3%)。从乙醇中重结晶, 得到无色棱晶, 熔点175-176℃。

元素分析, $C_{20}H_{18}N_2O_4$

计算值, C, 68.56; H, 5.18; N, 8.00。

实验值, C, 68.53; H, 5.15; N, 8.05。

2) 将1)中得到的4-(4-乙酰氨基苯氧基乙酰基)-5-甲基-2-苯基噁唑(75g)悬浮在甲醇(80ml)中, 在冰冷却下将硼氢化物(810mg)分批加入该悬浮液中。混合物搅拌30分钟。加入乙酸(2ml)后, 溶液倒入水中, 含水混合物用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层用水洗涤, 干燥($MgSO_4$)和浓缩, 得到4-(2-羟基-2

- (5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基) 乙氧基) - N - 乙酰苯胺
(6.8 g, 90.7%)。从乙酸乙酯中重结晶, 得到无色针状晶体, 熔点 166~167℃。

元素分析, C₂₀H₂₀N₂O₄S

计算值, C, 68.17; H, 5.72; N, 7.95。

实验值, C, 68.26; H, 5.65; N, 8.11。

3) 将 4 - (2 - 羟基 - 2 - (5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基) 乙氧基) - N - 乙酰基苯胺 (11.5 g), 4 N KOH (100 ml) 和乙醇 (100 ml) 的混合物在回流下加热 24 小时。反应溶液倒入水中, 分离出的结晶用过滤收集, 从乙醇中重结晶, 得到 4 - (羟基 - 2 - (5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基) 乙氧基) 苯胺 (9.7 g, 96.0%) 无色棱晶, 熔点 134~140℃。

元素分析, C₁₈H₁₈N₂O₃

计算值, C, 69.66, H, 5.85; N, 9.03。

实验值, C, 69.43, H, 5.76; N, 8.95。

4) 将 4 - (2 - 羟基 - 2 - (5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基) 乙氧基) 苯胺 (18.5 g) 溶液在甲醇 (50 ml) - 丙酮 (150 ml) 中, 47% HBr 水溶液加入该溶液中。然后在温度不大于 5℃ 将含 NaNO₂ (4.5 g) 的水 (10 ml) 溶液逐滴加入该混合物中。全部混合物在 5℃ 搅拌 15 分钟, 将丙烯酸甲酯加入该混合物中, 接着升温到 38℃。在剧烈搅拌下将氧化亚铜 (2.9 g) 一点一点地加入反应溶液中, 继续搅拌直到氮气释放完为止。浓缩后, 残余物同氨水调成碱性。用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层用水洗涤, 干燥 (用 MgSO₄) 和浓缩, 得到 2 - 溴 - 3 - { 4 - (2 - 羟基 - 2 - (5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 -

噁唑基)乙氧基)苄基}丙酸甲酯,粗的油状物(27.0g, 98.5%)。

红外光谱(纯的) cm^{-1} : 3300, 1735。

该磁共振 δ (PPM) (CDCl_3): 2.40(3H, S), 3.0(1H, broad), 3.11(1H, d, d, $J=1.4$ 和 7 Hz), 3.39(1H, d, d, $J=1.4$ 和 7 Hz), 3.68(3H, S), 4.0-4.5(3H, m), 5.05(1H d, d, $J=8$ 和 5 Hz), 6.0-7.2(4H, m), 7.4(3H, m), 7.9(2H, m)。

5) 4) 中得到的油状物溶解在乙醇(270ml)中,将硫脲(4.5g)和乙酸钠(4.8g)加入该溶液中。混合物在回流下搅拌4小时后浓缩。残余物用饱和碳酸氢钠水溶液中和。水(300ml)-乙醚(200ml)加入该混合物中,在室温下搅拌30分钟。分离出的结晶用过滤收集,得到2-氨基-5-{4-(2-羟基-2-(5-甲基-2-苄基-4-噁唑基)乙氧基)苄基}-4-噁唑烷酮(13.5g, 54.0%)。从甲醇-氯仿中重结晶,得到无色针状晶体,熔点238~239℃。

元素分析, $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$

计算值, C, 62.40; H, 5.00; N, 9.22。

实验值, C, 62.24; H, 4.77; N, 9.79。

参考实施例9

按照和参考实施例8相似的操作步骤,得到下列化合物。

1) 4-(4-乙酰氨基苯氧基乙酰基)-2,5-二甲基噁唑, 熔点223~224℃, 收率55.9%。

2) 4-(2-(2,5-二甲基-4-噁唑基)-2-羟基乙氧基)乙酰苯胺, 熔点157~158℃, 收率93.3%。

3) 4-(2-(2,5-二甲基-4-噁唑基)-2-羟基乙氧基)苯胺, 油状物。红外光谱(纯的) cm^{-1} : 3300(broad)。收率99.1%。

4) 2-亚氨基-5-{4-(2-羟基-2,5-二甲基-4-噁唑基)乙氧基}苄基}-4-噁唑烷酮, 熔点238~239℃。收率54.0%。

参考实施例10

1) 4-氯甲基-5-甲基-2-苯基噁唑(120g), 对-羟基乙酰苯胺(131g), 碳酸钾(16.6g)和二甲基甲酰胺(150ml)的混合物在110℃搅拌3小时, 到入水中, 含水混合物用乙酸乙酯萃取, 乙酸乙酯层用水洗涤, 干燥(用 MgSO_4)和浓缩, 得到4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧基)-N-乙酰苯胺(180g, 95.7%)。从乙醇中重结晶得到无色片状晶体, 熔点154~155℃。

元素分析: $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$

计算值: C, 70.79; H, 5.63; N, 8.69。

实验值: C, 70.67; H, 5.57; N, 8.58。

2) 将1)中得到的4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧基)-N-乙酰苯胺(175g), 4N KOH(150ml)和乙醇(150ml)的混合物在回流下加热20小时, 浓缩到原来体积的约 $\frac{1}{2}$ 。分离出的结晶用过滤收集, 得到4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧基)苯胺(147g, 96.7%)。从乙醇中重结晶, 得到无色棱晶, 熔点129~130℃。

元素分析: $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$

计算值, C, 72.84; H, 5.75; N, 9.99。

实验值, C, 72.79; H, 5.70; N, 9.87。

3) 2) 中得到 4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧基)苯胺(14.5 g)进行和在参考实施例 8 中 4) 和 5) 反应相似的反应, 得到 2-亚氨基-5-(4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧基)苯基)-4-噁唑烷酮(11.8 g, 57.3%)。从氯仿甲醇中重结晶, 得到无色片状晶体, 熔点 257~258℃。

元素分析, C₂₁H₁₉N₃O₃S

计算值, C, 64.11; H, 4.87; N, 10.68。

实验值, C, 64.16; H, 4.80; N, 10.80。

参考实施例 11

还原铁(10.6 g)在 70℃ 分批加入 4-{2-[2-(2-氯苯基)-5-甲基-4-噁唑基]乙氧基}硝基苯(22.9 g), 乙酸(150 ml)和水(50 ml)的混合物中。在 80℃ 搅拌 2 小时后, 过滤出不溶的物质, 滤液在减压下浓缩。水加入滤液中, 含水混合物用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层用水洗涤, 干燥(用 MgSO₄)和浓缩, 得到 4-{2-[2-(2-氯苯基)-5-甲基-4-噁唑基]乙氧基}苯胺, 粗的油状物(20.5 g, 97.6%)。

核磁共振 δ (PPM) (CDCl₃): 2.35(3H, s), 2.93(2H, t, J=7 Hz), 3.77(2H, s), 4.15(2H, t, J=7 Hz), 6.56(3H, d, J=9 Hz), 6.75(2H, d, J=9 Hz), 7.2~7.5(3H, m), 7.9(1H, m)。

2) 1) 中得到的油状物(20.5 g)溶解在丙酮(100 ml)-甲醇(100 ml)中, 47% HBr 水溶液(45 g)加入该溶液

中。然后，在温度不高于50℃，将NaNO₂(4.8g)在水(10ml)中的溶液逐滴加入其中。在50℃搅拌15分钟后，将丙烯酸甲酯(3.3g)加入混合物中，全部混合物升温到38℃。在剧烈搅拌下将氧化亚铜(2g)一点一点地加入其中，继续搅拌直到氮气释放完为止。在减压下浓缩反应溶液，残余物用氨水调成碱性。乙酸乙酯层用水洗涤，干燥(用MgSO₄)和浓缩，得到2-溴-3-<4-{2-(2-(2-氯苯基)-5-甲基-4-噁唑基)乙氧基}苄基>丙酸甲酯，粗的油状物(24.5g)。

核磁共振δ P P m (CDCl₃) : 2.37(3H, s), 2.97(2H, t, J=7 Hz), 3.12(1H, d, d, J=1.4和7 Hz), 3.38(1H, d, d, J=1.4和7 Hz), 4.1-4.4(3H, m), 6.7-7.5(7H, m), 7.9(1H, m)。

3) 2)中得到的油状物(24.5g)溶解于乙醇(250ml)中，然后硫脲(4.9g)和乙酸钠(5.2g)加入该溶液中。混合物在回流下加热10小时，浓缩。水倒入残余物中，分离出的结晶用过滤收集。从乙醇-二氯甲烷中重结晶，得到5-<4-{2-(2-(2-氯苯基)-5-甲基-4-噁唑基)乙氧基}苄基>-2-亚氨基-4-噁唑烷酮(9.6g, 34.1%)，熔点174~176℃。

元素分析，C₂₂H₂₀N₂O₃SCl

计算值，C, 59.79; H, 4.56; N, 9.51。

实验值，C, 59.69; H, 4.60; N, 9.34。

参考实施例 12

按照和参考实施例11相似的步骤，得到2-亚氨基-5-<4-{2-(5-甲基-2-(2-噁吩基)-4-噁唑基)乙氧基}

苄基-4-噻唑烷酮，晶体（收率53.1%，根据相应的硝基衍生物计算）。从甲醇-二氯甲烷中重结晶，得到无色棱晶，熔点171~172℃。

元素分析：C₂₀H₁₉N₃O₃S₂

计算值：C, 58.09；H, 4.63, N, 10.16。

实验值：C, 57.86；H, 4.59；N, 10.04。

参考实施例 13

含4-{2-{2-(4-苄氧苄基)-5-甲基-4-噻唑基}乙氧基}硝基苯(10.65g)的甲醇(200ml)溶液在10% Pd-C(50% Wet, 40g)上进行催化加氢。过滤出催化剂后，浓缩滤液，得到4-{2-{2-(4-羟基苄基)-5-甲基-4-噻唑基}乙氧基}苯胺(6.21g, 78.2%)。从甲醇中重结晶，得到褐色的棱晶，熔点184~185℃。

元素分析：C₁₈H₁₈N₂O₃

计算值：C, 69.66；H, 5.85；N, 9.03。

实验值：C, 69.69；H, 5.87；N, 9.01。

2) 1)中得到的晶体(6.11g)溶解在丙酮(40ml)-甲醇(20ml)中。将47% HBr 水溶液(7.7ml)加入该溶液中。然后，含NaNO₂(1.44g)的水(3ml)溶液在不高于5℃的温度下逐滴加入混合物中。在5℃搅拌15分钟后，将丙烯酸甲酯(12ml)加入混合的溶液中，全部溶液升温到38℃。在剧烈搅拌下将氧化亚铜粉末一点一点地加入该混合物中。继续搅拌直到氮气释放停止后，浓缩反应混合物。残余物用氨水调成碱性，用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层用水洗涤，干燥(用MgSO₄)和浓缩，得到2-溴-3- α -4-

{ 2 - [2 - (4 - 羟基苯基) - 5 - 甲基 - 4 - 噁唑基] 乙氧基 } 苄基 > 丙酸甲酯。粗的晶体。

3) 2) 中得到的全部晶体溶解在乙醇 (100 ml) 中, 硫脲 (228 g) 和乙酸钠 (246 g) 加入该溶液中。混合物在搅拌下搅拌 2 小时。反应混合物倒入水中, 分离出的结晶用过滤收集, 依次用水和乙醚洗涤。从甲醇和二氯甲烷中重结晶, 得到 2 - 亚氨基 - 5 - < 4 - { 2 - [2 - (4 - 羟基苯基) - 5 - 甲基 - 4 - 噁唑基] 乙氧基 } 苄基 > - 4 - 噻唑烷酮 (535 g, 66.5%), 无色棱晶, 熔点 175 ~ 177 °C。

元素分析: $C_{22}H_{21}N_3O_4S \cdot \frac{1}{2}H_2O$

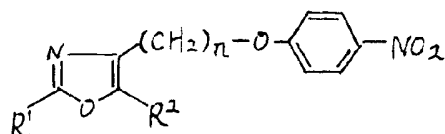
计算值: C, 61.10; H, 5.13; N, 9.72。

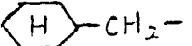
实验值: C, 61.02; H, 4.92; N, 9.56。

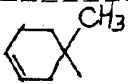
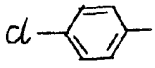
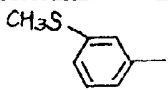
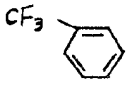
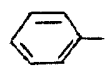
参考实施例 14

按照和参考实施例 5 相似的操作步骤, 得到在表 8 中表示的化合物。

表 8



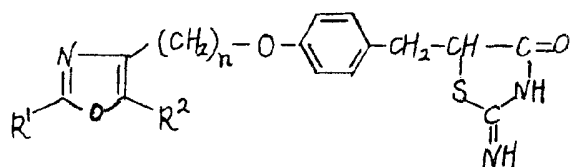
n	R ¹	R ²	熔点 °C	重结晶溶剂	收率 %
2	 -CH ₂ -	CH ₃	油状物	—	80.3

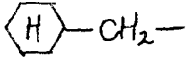
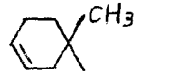
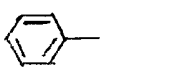
n	R ¹	R ²	熔点 ℃	重结晶溶剂	收率 %
2		CH ₃	油状物	—	80.8
2		CH ₃	153-154	乙酸、乙酯	94.7
2		CH ₃	104-105	甲醇	87.5
2		CH ₃	112-113	乙酸乙酯- 己烷	92.4
3		CH ₃	111-112	乙酸乙酯- 己烷	90.0

参考实施例 15

按照和参考实施例 6 相似的操作步骤，得到表 9 中表示的化合物。
(收率用根据起始硝基衍生物的总收率表示)。

表 9



n	R ¹	R ²	熔点 ℃	重结晶溶剂	收率 %
2		CH ₃	180-182	甲 醇	41.7
2		CH ₃	136-138	乙酸乙酯	37.3
2		CH ₃	179-180	乙 醇	36.1

参考实施例 16

按照和参考实施例8相似的操作步骤。得到下列化合物。

1) 4-(4-乙酰氨基苯氧基乙酰基)-2-环己基-5-甲基-噁唑。熔点158~159℃, 收率48.1%。

2) 4-{2-[2-(2-环己基-5-甲基-4-噁唑基)-2-羟基乙氧基]-N-乙酰苯胺}。熔点125~126℃, 收率98.4%。

3) 4-{2-[2-(2-环己基-5-甲基-4-噁唑基)-2-羟基乙氧基]苯胺}。油状物。红外光谱(纯的) cm^{-1} : 3350(broad)。收率98.1%。

4) 5-{4-[2-[2-(2-环己基-5-甲基-4-噁唑基)-2-羟基乙氧基]苄基]-2-亚氨基-4-噻唑烷酮}。熔点167~168℃。收率34.4%。

参考实施例 17

按照和参考实施例11相似的操作步骤。得到下列化合物。

1) 4-{2-[2-(4-氯苯基)-5-甲基-4-噁唑基]}

乙氧基}苯胺。熔点145~146℃。收率59.9%。

2) 2-溴-3-<4-{2-(2-(4-氯苯基)-5-甲基-4-噁唑基)乙氧基}苯基>丙酸甲酯。油状物。红外光谱(纯的) cm^{-1} : 1740。收率92.7%。

3) 5-<4-{2-(2-(4-氯苯基)-5-甲基-4-噁唑基}苯基>-2-亚氨基-4-噁唑烷酮。熔点238~239℃。收率49.5%。

参考实施例18

1) 含4-{2-(5-甲基-2-(3-甲基苯硫基)-4-噁唑基)乙氧基}硝基苯(8.8g)的甲苯(100ml)溶液在10% Pd-C(50% Wet, 10g)上进行催化加氢。过滤出催化剂。得到4-{2-(5-甲基-2-(3-甲基苯硫基)-4-噁唑基)乙氧基}苯胺(5.9g, 72.8%)。从乙酰乙酯-己烷中重结晶。得到无色棱晶。熔点110~111℃。

元素分析, $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$

计算值, C, 67.03; H, 5.92; N, 8.23。

实验值, C, 67.20; H, 5.94; N, 8.12。

2) 1)中得到的晶体进行与参考实施例13-2)和3)中相似的反应。得到2-亚氨基-5-<4-{2-(5-甲基-2-(3-甲基苯硫基)-4-噁唑基)乙氧基}苯基>-4-噁唑烷酮。从乙酸乙酯-甲醇中重结晶。得到无色棱晶。熔点182~183℃

元素分析, $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$

计算值, C, 60.91; H, 5.11; N, 9.26。

实验值, C, 60.42; H, 4.76; N, 9.06。

参考实施例 19

按照和参考实施例 18 相似的操作步骤，得到下列化合物。

1) 4 - { 2 - (5 - 甲基 - 2 - (3 - 三氟甲基苯基) - 4 - 噁唑基) 乙氧基 } 苯胺，熔点 121 ~ 122 °C，收率 92.5 %。

2) 2 - 亚氨基 - 5 - < 4 - { 2 - (5 - 甲基 - 2 - (3 - 氟甲基苯基) - 4 - 噁唑基) 乙氧基 } 苄基 > - 4 - 噁唑烷酮，熔点 212 ~ 213 °C，收率 42.2 %。

参考实施例 20

在石英管中在氮气流下，含 (2) - 5 - { 4 - (2 - (5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基) 乙氧基) 亚苄基 } - 2, 4 - 噁唑烷二酮 (200 mg) 的乙腈 (750 ml) 溶液用 300 W 高压水银灯照射 3 小时。蒸出溶剂，产生的结晶在硅胶柱 (200 g) 中进行色谱分离。用 已烷 - 乙酸乙酯 (1 : 1, V / V) 洗脱。得到 (20) - 5 - { 4 - (2 - (5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基) 乙氧基) 亚苄基 } - 2, 4 - 噁唑烷二酮 (40 mg, 20.0 %)。从二氯甲烷 - 乙醇中重结晶，产生无色针状晶体，熔点 216 ~ 217 °C。

元素分析，C₂₂H₁₈N₂O₄S

计算值，C, 65.01; H, 4.46; N, 6.89。

实验值，C, 64.69; H, 4.26; N, 7.11。

接着用 已烷 - 乙酸乙酯 (1 : 1, V / V) 洗脱，回收 (2) - 5 - { 4 - (2 - (5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基) 乙氧基) 亚苄基 } - 2, 4 - 噁唑烷二酮 (138 mg, 69.0 %)。

参考实施例 21

将 2 - (5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基) 乙醇 (6.0 g) 和

4-氟苄腈 (5.4 g) 溶解在四氢呋喃 (70 ml) 中, 在冰冷却和剧烈搅拌下将在油中的 60% 氢氧化钠 (1.4 g) 加入该溶液中。反应混合物在室温下搅拌 18 小时后倒入冰冷的水 (0.5 l) 中。含水混合物用乙酸中和, 分离出的结晶用过滤收集, 得到 4-(2-(5-甲基-2-苯基-4-噻唑基)乙氧基)苄腈 (7.0 g, 77.5%)。从乙醚-己烷中重结晶, 得到无色棱晶, 熔点 119~120 °C。

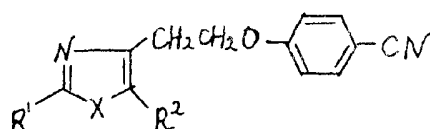
元素分析, C₁₈H₁₄N₂O₂,

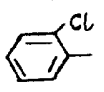
计算值, C, 74.98; H, 5.30; N, 9.20。

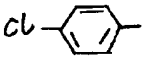
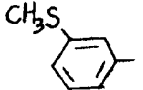
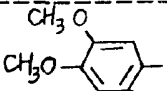
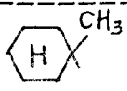
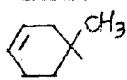
实验值, C, 74.90; H, 5.01; N, 9.28。

按照和上述相似的操作步骤, 得到在表 10 中表示的化合物。

表 10



R ¹	R ²	X	熔点 °C	重结晶溶剂	收率 %
CH ₃	H	S	75.5-76.5	乙醚-己烷	57.7
	H	S	90-91	乙醚-己烷	67.8
	C ₂ H ₅	O	128.5-130	乙醚-己烷	65.8
	CH ₃	O	105-106	乙醚	59.6

R ¹	R ²	X	熔点 ℃	重结晶溶剂	收率 %
	CH ₃	O	134-135	乙醚-己烷	74.9
	CH ₃	O	110-111.5	乙醚-己烷	83.1
	CH ₃	O	128-129	丙酮-己烷	90.3
	CH ₃	O	89-91	乙醚-己烷	74.8
	CH ₃	O	油状物	—	59.7
	CH ₃	O	油状物	—	42.6

参考实施例 22

4 - (2 - (5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基) - 乙氧基) 苄腈 (6.5 g)，阮内镍合金催化剂 (6.5 g) 和 70 % 甲酸 (100 ml) 在回流下加热 2 小时。过滤出不溶物质，滤液在减压下浓缩。水加入残余物中，混合物用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层用水洗涤，干燥 (用 MgSO₄) 和浓缩。剩余的油状物在硅胶柱中进行色谱分离，从用氯仿 - 己烷 (1 : 1, V / V) 洗脱和馏分中得到 4 - (2 - (5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基) 乙氧基) 苯甲醛，晶体 (5.2 g, 78.5%)。

从乙醚-已烷中重结晶。得到无色针状晶体。熔点 $82 \sim 84^{\circ}\text{C}$ 。

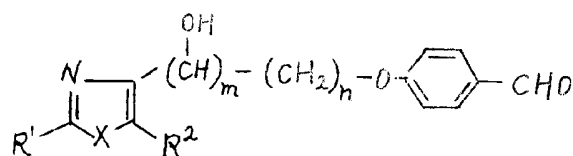
元素分析: $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_2$

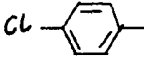
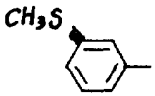
计算值: $\text{C}, 74.25; \text{H}, 5.57; \text{N}, 4.56$ 。

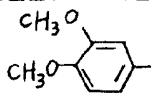
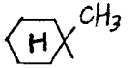
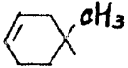
实验值: $\text{C}, 74.47; \text{H}, 5.52; \text{N}, 4.34$ 。

按照和上述相似的操作步骤。得到在表 I 中表示的化合物。

表 I I



R^1	R^2	X	m	n	熔点 $^{\circ}\text{C}$	重结晶溶剂	收率 %
CH_3	H	S	0	2	69-70	乙醚-已烷	75.5
	H	S	0	2	60-61	乙醚-已烷	71.4
	C_2H_5	O	0	2	油状物	—	85.2
	CH_3	O	0	2	74-75	乙醚-已烷	81.0
	CH_3	O	0	2	113-114	乙醚-已烷	59.5
	CH_3	O	0	2	81-82	乙醚-已烷	54.5

R ¹	R ²	x	m	n	熔点 ℃	重结晶溶剂	收率 %
	CH ₃	0	0	2	85-89	乙 醚	70.3
	CH ₃	0	0	2	油 状 物	—	95.5
	CH ₃	0	0	2	75-76	乙醚-已烷	80.6
	CH ₃	0	0	2	油 状 物	—	68.2
	CH ₃	0	1	1	136-137	丙 酮	71.1

参考实施例 23

4-氯甲基-5-甲基-2-苯基噁唑(312g), 4-羟基苯甲醛(183g), 碳酸钾(228g)和二甲基甲酰胺(40ml)在110℃加热搅拌1小时。反应溶液倒入冰冷的水中。分离出的结晶用过滤收集。得到4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)甲氧基苯甲醛(440g, 99.8%)。从乙醚-已烷中重结晶得到无色棱晶。熔点112~113℃。

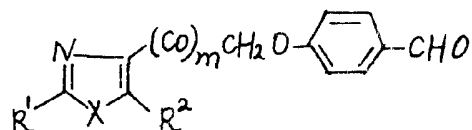
元素分析: C₁₈H₁₅NO₂

计算值: C, 73.71; H, 5.15; N, 4.87。

实验值: C, 73.87; H, 5.26; N, 4.81。

用和上述相似的操作步骤。得到在表 1 2 中表示的化合物。

表 1 2



R ¹	R ²	X	m	熔点 ℃	重结晶溶	收率 %
	H	S	0	88-89	乙醚-已烷	94.7
	H	O	0	99.5-100.5	丙酮-已烷	88.7
	CH ₃	O	1	175-177	氯仿-乙醇	80.4
CH ₃	CH ₃	O	1	130.5-132	乙醇	94.3

参考实施例 2 4

4-溴乙酰基-5-甲基-2-苯基噁唑(70g)，对-氟基苯酚(30g)，碳酸钾(69g)和甲乙酮(100ml)的混合物在回流下加热2小时。反应混合物在减压下浓缩。水(100ml)乙醚(100ml)加入残余物中。搅拌混合物，用过滤收集结晶。从氯仿-乙醇中重结晶得到4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)-2-氧代乙氧基]苯腈(63g, 78.8%)黄色棱晶。

熔点 202~203℃。

参考实施例 25

将碘化钠(0.654g)加入4-(2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)-2-氧代乙氧基)苄腈(5.5g)在甲醇-(100ml)-N,N-二甲基甲酰胺(50ml)中的悬浮液中。接着在室温下搅拌1小时。反应溶液倒入水中。分离出的结晶用过滤收集。得到4-(2-羟基-2-(5-甲基-苯基-4-噁唑基)乙氧基)苄腈(5.1g, 92.7%)。从丙酮中重结晶。得到无色针状晶体。熔点176~177℃。

试验实施例

鼠血糖和血脂降低作用。

试验化合物以在CE-2粉状含物(CLEA Japan Inc, Tokyo)中含有0.001%或0.005%的含物混合物供给KKAY鼠(雄性, 8~10周, 每5只鼠一组)。允许动物随便吃食物和水。血试样从鼠的眶静脉丛中采取。血糖用葡萄糖氧化酶法测量。血浆甘油三酯(TG)用商业上可得到的检验用具, cleantech TG-S用具测量。根据下列公式的计算应用有关的测量结果。结果在表13中表示, 其中给出了用具有相似化学结构的已知化合物得到的数据作为比较。

$$\frac{\text{对照组测量结果} - \text{处理组测量结果}}{\text{对照组测量结果}} \times 100$$

表 13

化 合 物 (实施例序号)	血糖降低作用 (%)		T G 降低作用 (%)	
	0.001 %	0.005 %	0.001 %	0.005 %
1	—	48 ^{****}	—	51 ^{***}
2	—	28 ^{***}	—	32 [*]
6	23 ^{***}	41 ^{****}	17 ^{**}	44 ^{****}
7	—	25 ^{**}	—	30 ^{**}
8	—	21 ^{**}	—	35 [*]
11	55 ^{****}	59 ^{****}	67 ^{****}	66 ^{****}
13	—	42 ^{****}	—	52 ^{***}
14	—	37 ^{****}	—	42 ^{***}
15	39 ^{****}	52 ^{****}	54 ^{***}	63 ^{***}
16	41 ^{****}	58 ^{****}	51 ^{**}	68 ^{***}
17	—	55 ^{****}	—	56 ^{****}
18	—	52 ^{****}	—	65 ^{****}
19	—	55 ^{****}	—	37 ^{***}
20	—	56 ^{****}	—	45
21	54 ^{****}	58 ^{****}	62 ^{****}	81 ^{****}
22	49 ^{****}	55 ^{****}	55 ^{****}	79 ^{****}
23	53 ^{****}	55 ^{****}	63 ^{****}	72 ^{****}
24	—	46 ^{****}	—	45 ^{***}
25	50 ^{****}	50 ^{****}	41 ^{****}	49 ^{****}
26	50 ^{****}	51 ^{****}	41 ^{****}	72 ^{****}
27	55 ^{****}	51 ^{****}	52 ^{****}	62 ^{****}

化 合 物 (实施例序号)	血糖降低作用 (%)		T G 降低作用 (%)	
	0.001 %	0.005 %	0.001 %	0.005 %
33	21 ***	53 *****	23	54 *****
36	51 *****	52 *****	58 *****	71 *****
46	50 *****	55 *****	65 *****	67 *****
49	41 *****	57 *****	41 *****	57 *****
51	—	54 *****	—	59 *****
52	—	31 *****	—	30 **
54	—	52 *****	—	58 *****
56	—	55 *****	—	57 *****
57	—	33 *	—	29
58	36 *****	56 *****	54 *****	60 *****
62	—	66 *****	—	51 *****
63	26 *****	59 *****	37 *	61 *****
对照化合物, Ciglitazone	—	10	—	-13

t - test, * P 0.05, ** P 0.02, *** P 0.01

**** P 0.001

1) 5 - (4 - (1 - 甲基环己基甲氧基)) 苄基 - 2, 4 - 噻唑烷二酮。

(结果)

正如从表 13 中明显看到的, 本发明的化合物统计学已证明有显著的血糖或/和 TG 降低作用, 而对照化合物, 以在本试验中应用的剂量, 没有表现出显著的作用

片剂生产实施例

a) (1)	5 - { 4 - { 2 - (5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噻唑基) 乙氧基 } 苄基 } - 2, 4 - 噻唑烷二酮	10 g
(2)	乳 糖	50 g
(3)	玉米淀粉	15 g
(4)	羟甲基纤维素钙	44 g
(5)	硬脂酸镁	1 g
		1000 片 120 g

组分(1)、(2)和(3)的总量以及 30 g 组分(4)与水混合, 混合物在真空下干燥并制成颗粒。得到的颗粒与 14 g 组分(4)和 1 g 组分(5)混合, 混合物用压片和压成片, 制备 1000 片, 每片含 10 mg 组分(1)。

b) (1)	5 - { 4 - { 2 - (5 - 甲基 - 苯基 - 4 - 噻唑基) 乙氧基 } 亚苄基 } - 2, 4 - 噻唑烷二酮	30 g
(2)	乳 糖	50 g
(3)	玉米淀粉	15 g
(4)	羟甲基纤维素钙	44 g
(5)	硬脂酸镁	1 g
		1000 片 140 g

组分(1)、(2)和(3)的总量以及 30 g 组分(4)与水混合, 混合物在真空下干燥并制成颗粒。得到的颗粒与 14 g 组分(1)和 1 g 组分(5)

混合。混合物用压片机压成片，制备1000片，每片含30mg组分
(1)。