[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int.Cl[6]
C07D417/14
C07D417/12 A61K 31/425
A61K 31/44

[12]发明专利申请公开说明书

[21]申请号 97195279.5

[43]公开日 1999年6月30日

[11]公开号 CN 1221417A

[22]申请日 97.5.2 [21]申请号 97195279.5
[30]优先权
[32]96.7.26 [33]US [31]08/687,840
[86]国际申请 PCT/US97/07415 97.5.2
[87]国际公布 WO97/41120 英 97.11.6
[85]进入国家阶段日期 98.12.4
[71]申请人 雷迪博士研究基金会
地址 印度安得拉邦
共同申请人 雷迪和切米诺公司
[72]发明人 V·B·洛雷 B·B·洛雷
S·R·阿拉 R·B·帕拉塞里
R·拉马尼杰姆 R·查克拉巴蒂

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所
代理人 李华英

权利要求书12页 说明书54页 附图页数0页

[54]发明名称 具有抗糖尿病、降低血脂、抗高血压性能的噻唑烷二酮化合物，其制备方法及其药物组合物

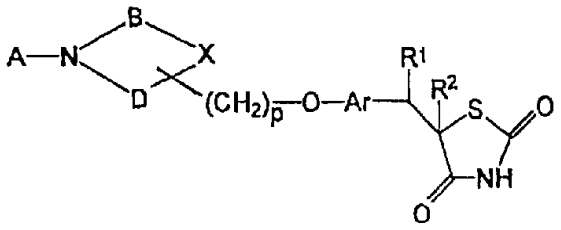
[57]摘要

本发明涉及新的抗糖尿病噻唑烷二酮化合物，其互变异构体，其衍生物，其立 体异构体，其多晶型物，其可药用盐，其可药用溶剂化物及含它们的可药用组 合物，制备抗糖尿病化合物的方法及其用途。

ISSN1008-4274

权　利　要　求　书

1．一种通式(I)的化合物，其互变异构体，立体异构体，多晶型物，可药用盐或可药用溶剂化物



(I)

其中 A 表示取代或未取代的芳香基，或取代或未取代、单独或稠合的含一个选自氮、氧和硫的杂原子的 5 元杂环基；或含一个或多个氮原子的取代或未取代的六元单独或稠合杂环基； B 和 D 各表示取代或未取代的 N 和 X 之间的烃连接基团， X 表示 CH_2 基或选自氮、氧和硫的一种杂原子；Ar 表示取代或未取代的二价芳香基或杂环基； R^1 和 R^2 相同或不同，表示氢，低级烷基，卤素，烷氧基或羟基或 R^1 和 R^2 一起表示键， p 为 0-4 的整数。

2．权利要求 1 的化合物，其中 A 为取代或未取代的环上含一个或多个氧代基的六元单独或稠合杂环基。

3．权利要求 1 的化合物，其中 N 和 X 之间的连接基 B 是饱和的或含一个或多个双键。

4．权利要求 1 的化合物，其中 N 和 X 之间的连接基 D 是饱和的或含一个或多个双键。

5．权利要求 1 的化合物，其中 B 表示的 N 和 X 之间的连接基含 1-4 个碳原子， D 表示的 N 和 X 之间的连接基含 1-4 个碳原子或表示键。

6．权利要求 1 的化合物，其中 B 和 D 表示的 N 和 X 之间的连接基是饱和的或含 1-2 个双键。

7．权利要求 1 的化合物，其中杂环含由 B 和 D 表示的烃连接基， N 和 X 为 3-5 元环。

8．权利要求 1 的化合物，其中 A 表示的芳香基含 1-2 个环。

9．权利要求1的化合物，其中A为5元杂环基，其含一个选自氮、氧或硫的杂原子。

10．权利要求1的化合物，其中A为取代芳基，取代的5元杂环基或6元杂环基，其中取代基选自羟基，氨基，卤素，取代或未取代(C_1-C_{12})烷基，(C_3-C_6)环烷基，环氨基烷基，芳基，芳烷基，杂芳基，烷氧基，芳氧基，烷氧基羰基，芳氧基羰基，氨基(C_1-C_6)烷基，羟基(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)烷氧基，硫代(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)烷硫基，酰基，羧酸衍生物，酰氧基或磺酸衍生物。

11．权利要求10的化合物，其中取代基被卤素，低级烷基，低级烷氧基，羟基或氨基取代。

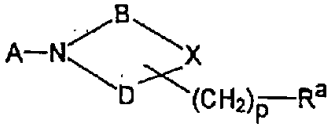
12．权利要求10的化合物，其中A表示的基团上相邻碳原子上的取代基构成取代或未取代4-7元环结构的一部分，其为芳香的或饱和或不饱和的碳环或芳香或饱和或不饱和的杂环，其中杂原子选自氮、氧或硫原子。

13．权利要求12的化合物，其中环结构上的取代基选自羟基，氨基，卤素，取代或未取代(C_1-C_{12})烷基，(C_3-C_6)环烷基，环氨基烷基，芳基，芳烷基，杂芳基，烷氧基，芳氧基，烷氧基羰基，芳氧基羰基，氨基(C_1-C_6)烷基，羟基(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)烷氧基，硫代(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)烷硫基，酰基，羧酸衍生物，酰氧基和磺酸衍生物。

14．权利要求1的化合物，其中B和D表示的连接基上的取代基选自羟基，氨基，卤素，选择性取代的直链或支链(C_1-C_{12})烷基，(C_3-C_6)环烷基，(C_1-C_6)烷氧基，(C_3-C_6)环烷氧基，芳基，杂环基，(C_2-C_6)酰基，(C_2-C_6)酰氧基，羟基(C_1-C_6)烷基，氨基(C_1-C_6)烷基，单或二(C_1-C_6)烷氧基，环(C_2-C_6)烷基氨基，相邻碳原子和连接其上的两个取代基可形成取代或未取代5-7元环结构，其可为芳香或饱和或未饱和碳环或者芳香或饱和或未饱和杂环，其中杂原子选自N、O或S，且该环结构上的取代基选自羟基，氨基，卤素，取代或未取代(C_1-C_{12})烷基，(C_3-C_6)环烷基，环氨基烷基，芳基，芳烷基，杂芳基，烷氧基，芳氧基，烷氧基羰基，芳氧基羰基，氨基(C_1-C_6)烷基，羟基(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)烷氧基，硫代(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)烷硫基，酰基，羧酸衍生物，酰氧基或磺酸衍生物。

15．一种制备权利要求 1 中定义的式(I)噻唑烷二酮衍生物，其互变异构体，其立体异构体，其多晶型物，其可药用盐及其可药用溶剂化物的方法，其包括:

a)式(V)化合物

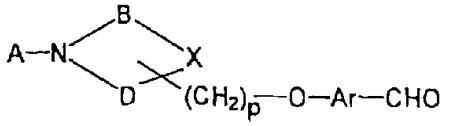


(V)

其中 A， B， D， X 和 p 如权利要求 1 定义，且 R^4 为羟基，与通式(VI)化合物反应

R^b-Ar-CHO (VI)

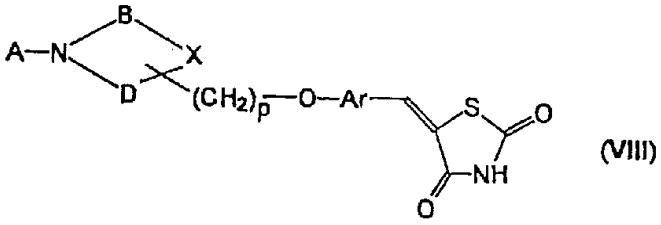
其中 Ar 如权利要求 1 定义，且 R^b 为羟基或卤原子，产生式(VII)化合物



(VII)

其中 A， B， D， X， Ar 和 p 如上定义;

b)使 a)步得到的式(VII)化合物与 2， 4-噻唑烷二酮反应，产生式(VIII)化合物



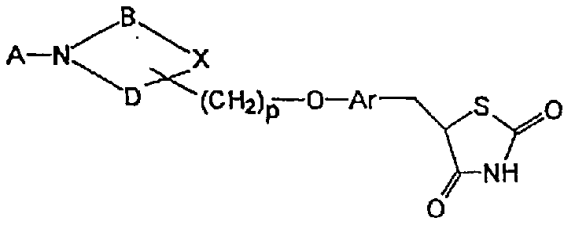
(VIII)

其中 A， B， D， X， Ar 和 p 如上定义。

16．权利要求 15 的方法，其还包括

用已知方法还原权利要求 15 步(b)中得到的式(VIII)化合物，

产生式（ IX ）化合物



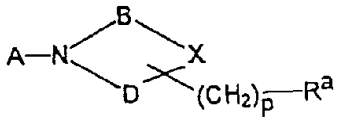
(IX)

其中 A， B， D， X， Ar 和 p 如权利要求 15 中定义。

17．权利要求 15 的方法，其还包括将式(Ⅷ)化合物拆分成其立体异构体。

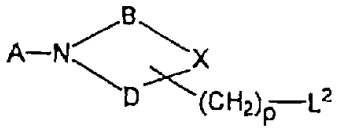
18．权利要求 16 的方法，其还包括将式(IX)化合物拆分成其立体异构体。

19．一种制备权利要求 1 中定义的式(I)噻唑烷二酮衍生物，其互变异构体，其立体异构体，其多晶型物，其可药用盐及其可药用溶剂化物的方法，其包括式(Ⅴ)化合物



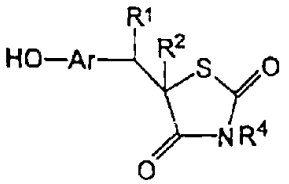
(V)

其中 A， B， D， X 和 p 如权利要求 1 中定义，且 R^a 为羟基，或式(X)化合物



(X)

其中 A， B， D， X 和 p 如权利要求 1 中定义，且 L^2 为离去基，与式(XⅢ)化合物反应



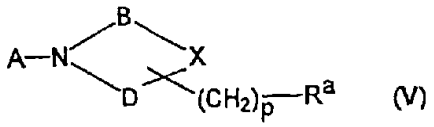
(XIII)

其中 R^1， R^2 和 Ar 如权利要求 1 中定义，且 R^4 为氢或氮保护基。

20．一种制备权利要求 1 中定义的式(I)噻唑烷二酮衍生物，其互变异构体，其立体异构体，其多晶型物，其可药用盐及其可药用溶剂化物的方法，

其包括

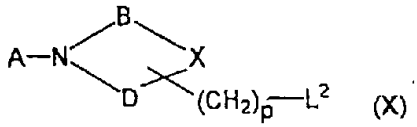
a) 式(V)化合物



(V)

其中 A， B， D， X 和 p 如权利要求 1 中定义且 R^a 为羟基或

式(X)化合物

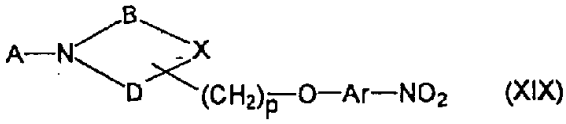


(X)

其中 A， B， D， X 和 p 如权利要求 1 中定义，且 L^2 为离去基，与式(XX)化合物反应

R^b-Ar-NO_2 (XX)

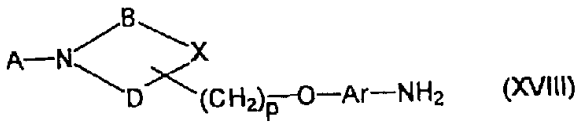
其中 R^b 为卤原子或羟基且 Ar 如权利要求 1 中定义，产生式(XIX)化合物



(XIX)

其中全部符号如权利要求 1 中定义；

b) 用已知方法还原上步(a)中得到的式(XIX)化合物，得到式(XV Ⅲ)化合物

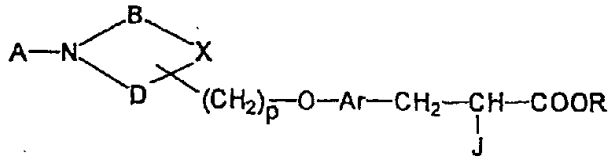


(XVIII)

其中所有符号如权利要求 1 中定义；

c) 重氮化式(XV Ⅲ)化合物，随后用丙烯酸酯/氢卤酸处理，得到式(XV

Ⅱ)化合物

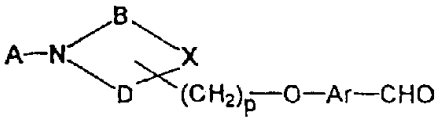


(XVII)

其中 A， B， D， X， p 和 Ar 如权利要求 1 中定义， J 为卤原子，且 R 为低级烷基，与硫脲反应，随后用酸处理；

d) 上步(c)中得到的式(XV Ⅱ)化合物与硫脲反应，随后用酸处理，得到权利要求 1 中定义的式(I)化合物，其中 R^1 和 R^2 都表示氢原子。

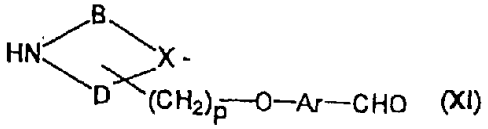
21．一种制备中间体(V Ⅱ)的方法



(VII)

其中 A， B， D， X， Ar 和 p 如权利要求 1 中定义，其包括：

a) 式(XI)化合物



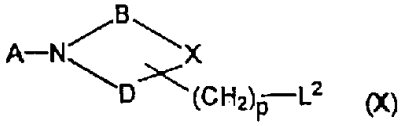
(XI)

其中 B， D， X， Ar 和 P 如上定义，与式(Ⅲ)化合物反应

$$A\text{-}L^1 \qquad (Ⅲ)$$

其中 A 如上定义， L^1 为离去基或

b) 式(X)化合物



(X)

其中 A， B， D， X 和 P 如上定义， L^2 为离去基，与式(VI)化合物反应

R^b-Ar-CHO (VI)

其中 Ar 如上定义，R^b 为羟基。

22．一种用于预防和/或治疗其中胰岛素耐药为基础病生理机制的疾病的药物组合物，其中疾病例如为Ⅱ型糖尿病，葡萄糖耐量异常，血脂异常，高血压，冠心病，包括动脉粥样硬化在内的其它心血管疾病，与肥胖和牛皮癣有关的胰岛素耐药，糖尿病并发症，多囊卵巢综合症(PCOS)，肾病包括糖尿型肾病、肾小球性肾炎、肾小球硬化症、肾综合症、高血压型肾硬化症、晚期肾病、微蛋白尿，以及饮食障碍，作为醛糖还原酶抑制剂及用于改善痴呆症的识别功能，该组合物包括权利要求 1 中定义的通式(Ⅰ)的化合物和可药用载体，稀释剂或溶剂化物。

23．权利要求 1 的化合物，其选自下组化合物

5-[4-[[1-(吡啶-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基]亚甲基]噻唑烷-2，4-二酮;

5-[4-[[1-(吡啶-2-基)-(2R)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基]亚甲基]噻唑烷-2，4-二酮;

5-[4-[[1-(吡啶-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基]甲基]噻唑烷-2，4-二酮;

5-[4-[[1-(吡啶-2-基)-(2R)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基]甲基]噻唑烷-2，4-二酮;

5-[4-[[1-(吡啶-2-基)-哌啶-4-基氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2，4-二酮;

5-[4-[[1-(吡啶-2-基)-哌啶-4-基]甲氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2，4-二酮;

5-[4-[2-[4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基]乙氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2，4-二酮;

5-[4-[[1-(吡啶-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基)甲氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2，4-二酮马来酸盐;

5-[4-[[1-(吡啶-2-基)-(2R)-吡咯烷-2-基)甲氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2，4-二酮马来酸盐;

5-[4-[[1-(吡啶-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基)甲氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2，4-二酮盐酸盐;

5-[4-[[1-(吡啶-2-基)-(2R)-吡咯烷-2-基)甲氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2，4-

二酮盐酸盐;

5-[4-[[1-(吡啶-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基)甲氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2，4-二酮钠盐;

5-[4-[[1-(吡啶-2-基)-(2R)-吡咯烷-2-基)甲氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2，4-二酮钠盐;

5-[4-[[1-(吡啶-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基)甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮马来酸盐;

5-[4-[[1-(吡啶-2-基)-(2R)-吡咯烷-2-基)甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮马来酸盐;

5-[4-[[1-(吡啶-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基)甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮钠盐;

5-[4-[[1-(吡啶-2-基)-(2R)-吡咯烷-2-基)甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮钠盐;

5-[4-[[1-(喹啉-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2，4-二酮;

5-[4-[[1-(喹啉-2-基)-(2R)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮;

5-[4-[[1-(喹啉-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮;

5-[4-[[1-(喹啉-2-基)-(2R)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮;

5-[4-[[1-(喹啉-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮马来酸盐;

5-[4-[[1-(喹啉-2-基)-(2R)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮马来酸盐;

5-[4-[[1-(喹啉-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮盐酸盐;

5-[4-[[1-(喹啉-2-基)-(2R)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮盐酸盐;

5-[4-[[1-(喹啉-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮钠盐;

5-[4-[[1-(喹啉-2-基)-(2R)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮钠盐;

5-[4-[[1-(4-甲基喹啉-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2，4-二酮;

5-[4-[[1-(4-甲基喹啉-2-基)-(2R)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2，4-二酮;

5-[4-[[1-(4-甲基喹啉-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮;

5-[4-[[1-(4-甲基喹啉-2-基)-(2R)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮;

5-[4-[[1-(4-甲基喹啉-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮马来酸盐;

5-[4-[[1-(4-甲基喹啉-2-基)-(2R)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮马来酸盐;

5-[4-[[1-(4-甲基喹啉-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮盐酸盐;

5-[4-[[1-(4-甲基喹啉-2-基)-(2R)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮盐酸盐;

5-[4-[[1-(4-甲基喹啉-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮钠盐;

5-[4-[[1-(4-甲基喹啉-2-基)-(2R)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮钠盐;

5-[4-[[1-(吡啶-2-基)吡咯烷-3-基氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2，4-二酮;

5-[4-[[1-(吡啶-2-基)-(3S)吡咯烷-3-基氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2，4-二酮及其盐;

5-[4-[[1-(吡啶-2-基)-(3R)吡咯烷-3-基氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2，4-二酮及其盐;

5-[4-[[1-(吡啶-2-基)吡咯烷-3-基氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2，4-二酮马来酸盐;

5-[4-[[1-(吡啶-2-基)吡咯烷-3-基氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2，4-二酮盐酸盐;

5-[4-[[1-(吡啶-2-基)吡咯烷-3-基氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮;

5-[4-[[1-(吡啶-2-基)-(3S)-吡咯烷-3-基氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮及其盐;

5-[4-[[1-(吡啶-2-基)-(3R)-吡咯烷-3-基氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮及其盐;

5-[4-[[4-(吡啶-2-基)吗啉-2-基]甲氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2，4-二酮及其盐;

5-[4-[[4-(吡啶-2-基)-(2S)-吗啉-2-基]甲氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2，4-二酮及其盐;

5-[4-[[4-(吡啶-2-基)-(2R)-吗啉-2-基]甲氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2，4-二酮及其盐;

5-[4-[[4-(吡啶-2-基)吗啉-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮及其盐;

5-[4-[[4-(吡啶-2-基)-(2S)-吗啉-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮及其盐;

5-[4-[[4-(吡啶-2-基)-(2R)吗啉-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮;

5-[4-[[4-(吡啶-2-基)吗啉-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮钠盐;

5-[4-[[4-(吡啶-2-基)-(2S)-吗啉-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮钠盐;

5-[4-[[4-(吡啶-2-基)-(2R)吗啉-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮钠盐;

5-[4-[[4-(吡啶-2-基)-吖丙啶-2-基]甲氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2，4-二酮;

5-[4-[[4-(吡啶-2-基)-(2S)-吖丙啶-2-基]甲氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2，4-

二酮;

5-[4-[[4-(吡啶-2-基)-(2R)-吖丙啶-2-基]甲氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2，4-二酮;

5-[4-[[4-(吡啶-2-基)-吖丙啶-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮;

5-[4-[[4-(吡啶-2-基)-(2S)-吖丙啶-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮;

5-[4-[[4-(吡啶-2-基)-(2R)-吖丙啶-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮;

5-[4-[[4-(喹啉-2-基)-吖丙啶-2-基]甲氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2，4-二酮;

5-[4-[[4-(喹啉-2-基)-(2S)-吖丙啶-2-基]甲氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2，4-二酮;

5-[4-[[4-(喹啉-2-基)-(2R)-吖丙啶-2-基]甲氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2，4-二酮;

5-[4-[[4-(喹啉-2-基)吖丙啶-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮;

5-[4-[[4-(喹啉-2-基)-(2S)-吖丙啶-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮和

5-[4-[[4-(喹啉-2-基)-(2R)-吖丙啶-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮。

24．权利要求22的药物组合物，其剂型为片剂，胶囊，粉末剂，糖浆剂，溶液剂或混悬剂。

25．一种预防或治疗其中胰岛素耐药性为基础病生理机制的疾病的方法，其包括给予需要的患者权利要求1的式(I)化合物和可药用载体，稀释剂或溶剂化物;

26．一种药物组合物，其含有作为有效成分的权利要求23的化合物和可药用载体，稀释剂或赋形剂。

27．一种降低血糖，甘油三酯和游离脂肪酸的方法，包括权利要求1的式(I)化合物和可药用载体，稀释剂或溶剂化物。

28．按照权利要求25的方法，其中疾病为Ⅱ型糖尿病，葡萄糖耐量异常，

血脂异常，高血压，冠心病，心血管疾病，动脉粥样硬化，与肥胖和牛皮癣有关的胰岛素耐药，糖尿病并发症，多囊卵巢综合症(PCOS)，肾病，包括糖尿病肾病，肾小球性肾炎，肾小球硬化症，肾综合症，高血压型肾硬化症，晚期肾病，微蛋白尿，饮食异常，或痴呆症。

29．权利要求 1-14 或 23 中任一项的化合物用于预防或治疗其中胰岛素耐药是基础病生理机制的疾病，作为醛糖还原酶抑制剂及改善痴呆症中识别功能的用途，其中疾病例如为Ⅱ型糖尿病，葡萄糖耐量异常，血脂异常，高血压，冠心病，包括动脉粥样硬化在内的其它心血管疾病，与肥胖和牛皮癣有关的胰岛素耐药，糖尿病并发症，多囊卵巢综合症(PCOS)，肾病，包括糖尿型肾病，肾小球性肾炎，肾小球硬化症，肾综合症，高血压型肾硬化症，晚期肾病，微蛋白尿以及某些饮食异常。

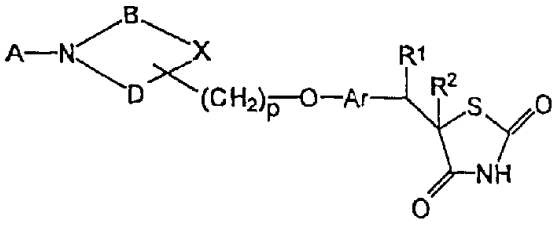
30．权利要求 1-14 或 23 中任一项的化合物用于制备预防或治疗其中胰岛素耐药是基础病生理机制的疾病、作为醛糖还原酶抑制剂及改善痴呆症中识别功能的药物的用途，其中疾病例如为Ⅱ型糖尿病，葡萄糖耐量异常，血脂异常，高血压，冠心病，包括动脉粥样硬化在内的其它心血管疾病，与肥胖和牛皮癣有关的胰岛素耐药，糖尿病并发症，多囊卵巢综合症(PCOS)，肾病，包括糖尿型肾病，肾小球性肾炎，肾小球硬化症，肾综合症，高血压型肾硬化症，晚期肾病，微蛋白尿，以及某些饮食异常。

31．一种用于预防或治疗其中胰岛素耐药为基础病生理机制的疾病、作为醛糖还原酶抑制剂和用于改善痴呆症的识别功能的药物，其包括权利要求 1-14 或 23 中任一项的化合物，其中疾病例如为Ⅱ型糖尿病，葡萄糖耐量异常，血脂异常，高血压，冠心病，心血管疾病，
动脉粥样硬化，与肥胖和牛皮癣有关的胰岛素耐药，糖尿病并发症，多囊卵巢综合症(PCOS)，肾病，糖尿型肾病，肾小球性肾炎，肾小球硬化症，肾综合症，高血压型肾硬化症，晚期肾病，微蛋白尿，以及某些饮食异常。

说　　明　　书

具有抗糖尿病、降低血脂、抗高血压性能的噻唑烷二酮化合物，其制备方法及其药物组合物

本发明涉及新的抗糖尿病化合物，其互变异构体，其衍生物，其立体异构体，其多晶型物，其可药用盐，其可药用溶剂化物及含它们的药用组合物。本发明尤其涉及通式(I)的新的噻唑烷二酮衍生物，其互变异构体，其立体异构体，其多晶型物，其可药用盐，可药用溶剂化物及含它们的药物组合物。



(I)

本发明也涉及制备上述新的噻唑烷二酮衍生物，其互变异构体，其立体异构体，其多晶型物，其可药用盐，可药用溶剂化物，新的中间体及含它们的药物组合物的方法。

本发明上面定义的通式(I)的噻唑烷二酮衍生物用于预防和/或治疗其中胰岛素耐药为基础的病生理机制的疾病或症状。这些疾病或症状的例子是II型糖尿病，葡萄糖耐量异常，血脂异常，高血压，冠心病及包括动脉粥样硬化在内的其它心血管疾病。式(I)的噻唑烷二酮衍生物用于治疗与肥胖和牛皮癣有关的胰岛素耐药性。式(I)的噻唑烷二酮衍生物也可用于治疗糖尿病并发症且可用于预防和/或治疗其它疾病如多囊卵巢综合症(PCOS)，某些肾病包括糖尿病型肾病、肾小球性肾炎、肾小球硬化症，肾综合症、高血压型肾硬化症、晚期肾病和微蛋白尿症，以及某些饮食障碍，作为醛糖还原酶抑制剂，以及用于改善痴呆症的识别功能。

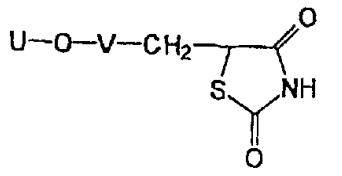
本发明背景

胰岛素耐药性是胰岛素在广泛浓度范围内发挥生理作用的能力降

低。对胰岛素耐药性而言，身体异常分泌大量胰岛素以弥补这种缺陷；否则血糖浓度不可避免升高以致发展成糖尿病。在发达国家，糖尿病是普遍问题，且它与包括肥胖、高血压、高血脂(临床研究杂志(J. Clin. Invest.), (1985) 75: 809-817, 新英格兰医学杂志(N. Engl. J. Med.)(1987) 317: 350-357; 临床内分泌代谢杂志(J. Clin. Endocrinol. Metab.), (1988) 66: 580-583; J. Clin. Invest., (1975) 68:957-969)及其它肾并发症(见专利申请WO95/21608)在内的各种异常有关。目前，越来越多的人相信胰岛素耐药性及其相关的高胰岛素血症促成了肥胖，高血压，动脉粥样硬化和2型糖尿病。胰岛素耐药性与肥胖，高血压和绞痛的结合已被描述成具有胰岛素耐药性的综合症，即中枢病因的 Link-Syndrome-X 。另外，多囊卵巢综合症(专利申请 WO95/07697)，牛皮癣(专利申请 WO95/35108)，痴呆(脑行为研究(1996)75： 1-11)等也可能由于中枢病因特征而具有胰岛素耐药性。

大量分子缺陷与胰 岛素耐药性有关。这些包括胰岛素应答细胞血浆膜上胰岛素受体表达下降及胰岛素结合到受体后激活的信号转导通路(包括葡萄糖转移和糖原合成)的改变。

由于缺损的胰岛素作用被认为比胰岛素分泌减少在非胰岛素依赖型糖尿病及其它相关并发症发展过程中更为重要，所以完全建立在刺激胰岛素释放基础上的抗糖尿治疗的内在适应性受到怀凝。最近， Takeda 开发了一类新的化合物，其为式(Ⅱ)5-(4-烷氧基苄基)-2， 4-噻唑烷二酮衍生物(参见化学药物公报（ Chem. Phar. Bull ）, 1982, 30, 3580-3600)。在式(Ⅱ)中， V 表示取代的或未取代的二价芳香基， U 表示已在各种专利文献中报导的各种基团。

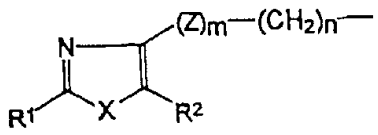


(II)

借助实施例， U 可以表示下面基因:

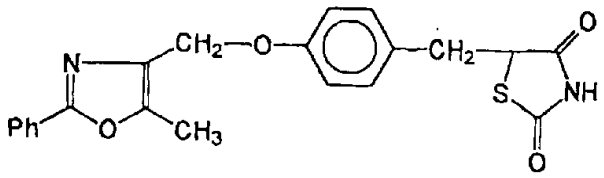
(i) 式(Ⅱ a)的基团，其中 R^1 为氢，或可被取代的烃残基或杂环残基，

R^2为氢或可被羟基取代的低级烷基，X为氧或硫原子，Z为羟基化亚甲基或羰基，m为0或1，n为1-3的整数。这些化合物公开于欧洲专利申请0177353中。



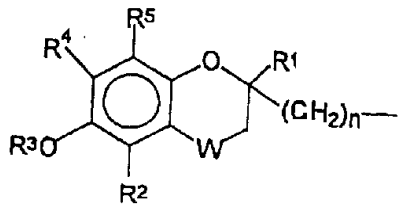
(IIa)

这些化合物的一个实例示于式(Ⅱ b)



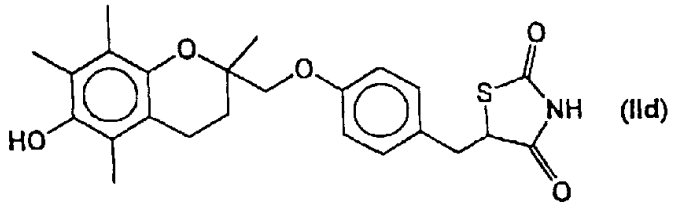
(IIb)

(ii) 式(Ⅱ c)的基团，其中R^1和R^2相同或不同，每个表示氢或C_1-C_5烷基，R^3表示氢，酰基，(C_1-C_6)烷氧基羰基，或芳烷氧羰基，R^4与R^5相同或不同，各自表示氢，C_1-C_5烷基或C_1-C_5烷氧基或R^4，R^5一起表示C_1-C_4亚烷基二氧基，n为1，2或3，W表示CH_2，CO，$CHOR^6$基，其中R^6表示这些项目中的任一个或定义R^3的基团，且可与R^3相同或不同。这些化合物公开于欧洲专利申请0139421中。



(IIc)

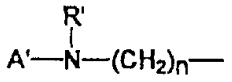
这些化合物一个实例示于(Ⅱ d)中



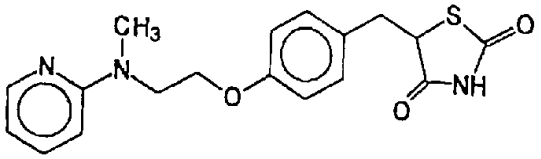
(IId)

(iii) 式(Ⅱ e)的基团，其中A^1表示取代或未取代的芳香杂环基，R^1

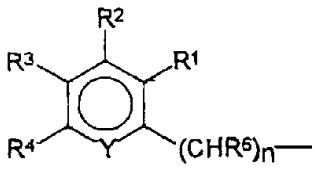
表示氢原子，烷基，酰基，芳烷基，其中芳基部分可以是取代的或未取代的，或取代或未取代的芳基， n 表示 2-6 的整数，这些化合物公开于欧洲专利 0306228 中


(IIe)

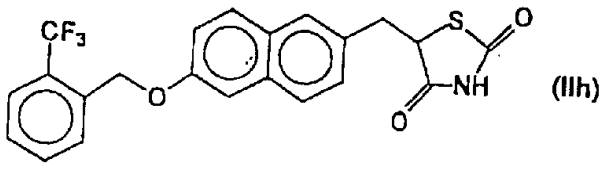
该化合物的实例示于式(Ⅱ f)中


(IIf)

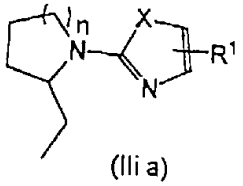
iv) 式(Ⅱ g)基团，其中 Y 表示 N 或 CR^5， R^1、 R^2、 R^3、 R^4和 R^5 表示氢、卤素、烷基等， R^6表示氢、烷基、芳基等， n 表示 0-3 的整数。这些化合物公开于欧洲专利申请 0604983 中

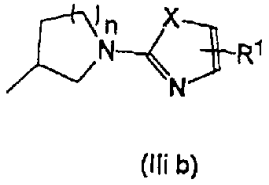

(IIg)

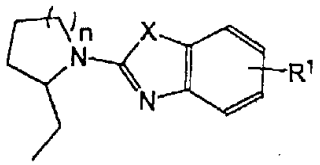
这些化合物的一个实例示于式（ IIh ）中


(IIh)

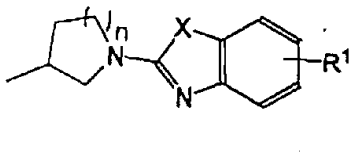
v) 式(IIi a-d)的基团，其中 R^1 表示氢原子，卤素，直链或支链(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)烷氧基，三氟甲基或氰基， X 表示 S， O 或 NR，其中 R=H 或(C_1-C_6)烷基。这些化合物公开于欧洲专利申请 0528734


(IIi a)


(IIi b)

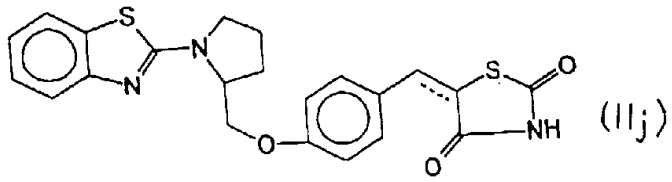


(IIi c)



(IIi d)

这类化合物的实例示于式(IIj)中



(IIj)

上述至今已知的某些抗糖尿化合物似乎具有骨髓抑制作用，心和肝毒性或效价低，因此，其治疗与控制糖尿病的常规应用不断受到限制。

本发明概述

本着开发治疗Ⅱ型糖尿病[非胰岛素依赖性糖尿病(NIDDM)]的新化合物(它们在较低剂量具有更高强度且高效低毒)的目的，我们的研究集中在安全和更优效能方面，结果开发出了上面定义的通式(I)的新的噻唑烷二酮衍生物。

因此，本发明的主要目的是提供新的噻唑烷二酮衍生物，其互变异构体，其立体异构体，其多晶型物，其可药用盐，其可药用溶剂化物，及含它们或它们的混合物的药物组合物。

本发明的另一目的是提供新的噻唑烷二酮衍生物，其互变异构体，其立体异构体，其多晶型物，其可药用盐，其可药用溶剂化物，及含它们或它们的混合物的药物组合物，其活性提高，无毒副作用或毒副作用降低。

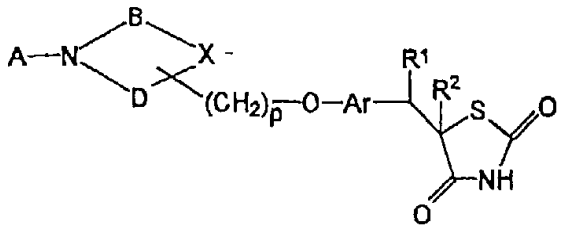
本发明另一目的是提供一种制备上述式(I)新的噻唑烷二酮衍生物，其互变异构体，其立体异构体，其多晶型物，其可药用盐及其可药用溶剂化物的方法。

本发明另一目的是提供含通式(I)化合物，其互变异构体、其立体异构体，其多晶型物，其盐、溶剂化物或其混合物和适当载体溶剂，稀释剂或

在制备这类组合物中通常使用的其它媒介的药物组合物。

本发明详细描述

本发明噻唑烷二酮衍生物具有通式(I)



(I)

在上面式(I)中，

A 表示取代或未取代的芳香基，或取代或未取代、单独或稠合的含一个选自氧、氧和硫的杂原子的 5 元杂环基；或含一个或多个氮原子的取代或未取代的六元单独或稠合杂环基，环上可含可不含一个或多个氧代基；B 和 D 各表示取代或未取代的 N 和 X 之间的烃连接基团，其可含可不含一个或多个双键； X 表示 CH_2 基或选自氮、氧和硫的一种杂原子； Ar 表示取代或未取代的二价芳香基或杂环基； R^1 和 R^2 相同或不同，表示氢，低级烷基，卤素，烷氧基或羟基或 R^1 和 R^2 一起表示键， p 为 0-4 的整数。

A 可为含 1-3 个氮原子的六元杂环基， A 可为取代或未取代的可含至多 3 个氧代基的单独或稠合环。

A 表示的适当芳香基包括苯基，萘基，菲基，优选苯基和萘基。 A 表示的适当杂环基包括呋喃基，噻吩塞，吡咯基，喹啉基， 4-吡啶酮-2-基，嘧啶基， 4-嘧啶酮-2-基，哒嗪基和 3-哒嗪酮-2-基，酞嗪基、酞嗪酮基，喹喔啉基，喹喔啉酮基，喹唑啉基，喹唑啉酮基，氮杂吲哚基，萘胺基(naphtharidinyl)，咔唑基，吲哚基，苯并呋喃基，嘧啶酮基等。

A 表示的优选基团包括吡啶基，喹啉基，吲哚基，苯并呋喃基，嘧啶酮基，喹唑啉酮基。

A 表示的更优选基团包括吡啶基和喹啉基。

A 表示的芳香或杂环基上一种或多种适当的取代基包括羟基；氨基；卤原子如氯，氟，溴，碘；取代或未取代的(C_1-C_{12})烷基，尤其是直链或

支链(C_1-C_6)烷基，如甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，异丁基，叔丁基，戊基，己基等；环烷基如环丙基，环丁基，环戊基，环己基等；环烷氧基如环丙氧基，环丁氧基，环戊氧基，环己氧基等；芳基如苯基，萘基，芳基可以是取代的；芳烷基如苯甲基或苯乙基，芳烷基可为取代的；杂芳基如吡啶基，噻吩基，呋喃基，吡咯基，噁唑基，噻唑基，咪唑基，噁二唑基，四唑基，苯并吡喃基，苯并呋喃基等，杂芳基可为取代的；杂环基如吖丙啶基，吡咯烷基，吗啉基，哌啶基，哌嗪 基等，杂环基可为取代的；芳氧基如苯氧基，萘氧基，芳氧基可为取代的；烷氧基羰基如甲氧基羰基或乙氧基羰基；芳氧羰基如选择性取代的苯氧基羰基；芳基氨基如 HNC_6H_5；氨基(C_1-C_6)烷基；羟基(C_1-C_6)烷基；(C_1-C_6)烷氧基；硫基(C_1-C_6)烷基；(C_1-C_6)烷基硫基；酰基如乙酰基，丙酰基或苯甲酰基，酰基可为取代的；酰氨基如 $NHCOCH_3$， $NHCOC_2H_5$， $NHCOC_3H_7$，$NHCOC_6H_5$；芳烷氧羰基氨基如 $NHCOOCH_2C_6H_5$，烷氧羰基氨基如 $NHCOOC_2H_5$， $NHCOOCH_3$ 等；羧酸及其衍生物，如酰胺，象 $CONH_2$，CONHMe， $CONMe_2$， CONHEt， $CONEt_2$， CONHPh 等，羧酸衍生物可为取代的；酰氧基如 OOCMe， OOCEt， OOCPh 等，其可选择性被取代；磺酸或其衍生物如 SO_2NH_2， SO_2NHMe， SO_2NMe_2，SO_2NHCF_3， SO_2NHPh 等；磺酸衍生物可为取代的。

基团 A 上所有适当取代基可为取代或未取代的。

当取代基再被取代时，所选取代基选自取代 A 的那些取代基，可以选自卤素，羟基，或硝基，或选自下列选择性取代的基团：烷基，环烷基，烷氧基，环烷氧基，芳基，芳烷基，杂环基，杂芳基，杂芳烷基，酰基，酰氧基，羟烷基，氨基，酰氨基，芳氨基，氨基烷基，芳氧基，烷氧羰基，烷基氨基，烷氧基烷基，烷硫基，硫烷基，羧酸或其衍生物，或磺酸或其衍生物。

A 表示的基团上相邻碳原子上的取代基和与其相连的碳原子也可形成取代或未取代的、芳香的，饱和或不饱和 5-7 元环结构，其可为碳环或杂环，杂环中一个或多个杂原子选自 N、 O 和 S，例如苯基，萘基，噻吩基，呋喃基，噁唑基，噻唑基，呋喃基，咪唑基，氮杂环丁基，异噁唑

基，吖庚因基等，优选苯基，呋喃基和咪唑基。环结构上的取代基可选自可取代由 A 表示的芳香和杂环基的相同的取代基。

B 表示的 N 和 X 之间的适当连接基团烃可含 1-4 个碳原子，优选 1-2 个， D 表示的 N 和 X 之间的适当连接基可表示键或 1-4 个碳原子，优选 1-2 个。式(I)化合物总具有连接基 B 和连接基 D 。无碳原子的连接基 D 意谓着连接基 D 表示键。 B 和 D 可不含双键或含 1-2 个双键，无双键或一个双键是优选的。 B 和 D 上取代基包括羟基；氨基；卤素如氯，溴或碘；选择性取代的直链或支链(C_1-C_{12})烷基，特别是(C_1-C_6)烷基如甲基，羟甲基，氨甲基，甲氧甲基，三氟甲基，乙基，异丙基，己基等，(C_3-C_6)环烷基如环丙基，氟代环丙基，环丁基，环戊基，氟代环戊基，环己基，氟代环己基等；(C_1-C_6)烷氧基；(C_3-C_6)环烷氧基；芳基如苯基；杂环基如呋喃基，噻吩基等；(C_2-C_6)酰基；(C_2-C_6)酰氧基；羟基(C_1-C_6)烷基；氨基(C_1-C_6)烷基；单或二(C_1-C_6)烷基氨基；环(C_3-C_5)烷基氨基；两个取代基和连接它们的相邻碳原子可形成取代或未取代的 5-7 元环，其可含或不含一个或多个选自 N 、 O 、 S 的杂原子；这种环可含可不含一个或多个双键。优选的环包括苯基，萘基，吡啶基，噻吩基，呋喃基，噁唑基，噻唑基，呋喃基，异噁唑基，吖庚因基等。这种环上的取代基可选自可取代由 A 表示的芳香或杂环基的相同取代基。

适当的 X 包括 CH_2， O， N 或 S 基，优选 CH_2， N 或 O，优选的环结构含有氮原子， B 和 D 表示的连接基和 X，其为吡咯烷基，哌啶基，哌嗪基，吖丙啶基和吗啉基。

更优选环结构包括氮原子， B 和 D 表示的连接基和 X，其为吡咯烷基，吗啉基或吖丙啶基。

Ar 表示的基团包括二价亚苯基，亚萘基，吡啶基，喹啉基，苯并呋喃基，苯并噁唑基，苯并噻唑基，吲哚基，二氢吲哚基，氮杂吲哚基，氮杂二氢吲哚基，茚基，吡唑基等。 Ar 表示的基团上的取代基包括直链或支链选择性卤化的(C_1-C_6)烷基和选择性卤代的(C_1-C_3)烷氧基，卤素，酰基，氨基，酰基氨基，硫基，羧酸和磺酸以及它们的衍生物。

更优选 Ar 表示取代或未取代二价亚苯基，亚萘基，苯并呋喃基，吲

哚基，二氢吲哚基，喹啉基，氮杂吲哚基，氮杂二氢吲哚基，苯并噻唑基或苯并噁唑基。

更优选 Ar 由二价亚苯基或亚萘基表示，它们可选择性被甲基、卤代甲基、甲氧基或卤代甲氧基取代。

适当的 R^1 和 R^2 包括氢；低级烷基如甲基，乙基或丙基；羟基，(C_1-C_3) 烷氧基；卤原子如氟，氯，溴或碘，或 R^1 和 R^2 一起表示键。

优选 R^1 和 R^2 都表示氢原子或 R^1 和 R^2 一起表示键。

适当的 p 为 0-4 的整数。优选 p 为 0-2，当 p 为 0 时，$(CH_2)_P$ 表示键；含 N、X 和连接基 B 和 D 的环结构直接连到氧原子上。

构成本发明一部分的可药用盐包括噻唑烷二酮部分的盐如 Li,Na,和 K 盐等碱金属盐，Ca 和 Mg 盐等碱土金属盐，有机碱如赖氨酸、精氨酸、胍、二乙醇胺，胆碱等的盐，铵盐或取代铵盐，适当的羧酸盐，例如铝盐，碱金属盐，碱土金属盐，铵盐或取代铵盐。盐可以为酸加成盐，其为硫酸盐，硝酸盐，磷酸盐，高氯酸盐，硼酸盐，氢卤酸盐，乙酸盐，酒石酸盐，马来酸盐，柠檬酸盐，琥珀酸盐，棕榈酸盐，甲磺酸盐，苯甲酸盐，水杨酸盐，羟基萘甲酸盐，苯磺酸盐，抗坏血酸盐，甘油磷酸盐，氧代戊二酸盐等。可药用溶剂化物可为水合物或包括其它结晶溶剂如醇类。

本发明特别有用的化合物包括:

5-[4-[[1-(吡啶-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基]亚甲基]噻唑烷-2，4-二酮;

5-[4-[[1-(吡啶-2-基)-(2R)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基]亚甲基]噻唑烷-2，4-二酮;

5-[4-[[1-(吡啶-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基]甲基]噻唑烷-2，4-二酮;

5-[4-[[1-(吡啶-2-基)-(2R)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基]甲基]噻唑烷-2，4-二酮;

5-[4-[[1-(吡啶-2-基)-哌啶-4-基氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2，4-二酮;

5-[4-[[1-(吡啶-2-基)-哌啶-4-基]甲氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2，4-二酮;

5-[4-[2-[4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基]乙氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2，4-二酮;

5-[4-[[1-(吡啶-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基)甲氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2，4-二酮马来酸盐;

5-[4-[[1-(吡啶-2-基)-(2R)-吡咯烷-2-基)甲氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2，4-二酮马来酸盐;

5-[4-[[1-(吡啶-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基)甲氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2，4-二酮盐酸盐;

5-[4-[[1-(吡啶-2-基)-(2R)-吡咯烷-2-基)甲氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2，4-二酮盐酸盐;

5-[4-[[1-(吡啶-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基)甲氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2，4-二酮钠盐;

5-[4-[[1-(吡啶-2-基)-(2R)-吡咯烷-2-基)甲氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2，4-二酮钠盐;

5-[4-[[1-(吡啶-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基)甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮马来酸盐;

5-[4-[[1-(吡啶-2-基)-(2R)-吡咯烷-2-基)甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮马来酸盐;

5-[4-[[1-(吡啶-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基)甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮钠盐;

5-[4-[[1-(吡啶-2-基)-(2R)-吡咯烷-2-基)甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮钠盐;

5-[4-[[1-(喹啉-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2，4-二酮;

5-[4-[[1-(喹啉-2-基)-(2R)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2，4-二酮;

5-[4-[[1-(喹啉-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮;

5-[4-[[1-(喹啉-2-基)-(2R)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮;

5-[4-[[1-(喹啉-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二

酮马来酸盐;

5-[4-[[1-(喹啉-2-基)-(2R)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮马来酸盐;

5-[4-[[1-(喹啉-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮盐酸盐;

5-[4-[[1-(喹啉-2-基)-(2R)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮盐酸盐;

5-[4-[[1-(喹啉-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮钠盐;

5-[4-[[1-(喹啉-2-基)-(2R)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮钠盐;

5-[4-[[1-(4-甲基喹啉-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2，4-二酮;

5-[4-[[1-(4-甲基喹啉-2-基)-(2R)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2，4-二酮;

5-[4-[[1-(4-甲基喹啉-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮;

5-[4-[[1-(4-甲基喹啉-2-基)-(2R)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮;

5-[4-[[1-(4-甲基喹啉-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮马来酸盐;

5-[4-[[1-(4-甲基喹啉-2-基)-(2R)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮马来酸盐;

5-[4-[[1-(4-甲基喹啉-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮盐酸盐;

5-[4-[[1-(4-甲基喹啉-2-基)-(2R)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮盐酸盐;

5-[4-[[1-(4-甲基喹啉-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮钠盐;

5-[4-[[1-(4-甲基喹啉-2-基)-(2R)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮钠盐;

5-[4-[[1-(吡啶-2-基)吡咯烷-3-基氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2，4-二酮;

5-[4-[[1-(吡啶-2-基)-(3S)吡咯烷-3-基氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2，4-二酮及其盐;

5-[4-[[1-(吡啶-2-基)-(3R)吡咯烷-3-基氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2，4-二酮及其盐;

5-[4-[[1-(吡啶-2-基)吡咯烷-3-基氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2，4-二酮马来酸盐;

5-[4-[[1-(吡啶-2-基)吡咯烷-3-基氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2，4-二酮盐酸盐;

5-[4-[[1-(吡啶-2-基)吡咯烷-3-基氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮;

5-[4-[[1-(吡啶-2-基)-(3S)-吡咯烷-3-基氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮及其盐;

5-[4-[[1-(吡啶-2-基)-(3R)-吡咯烷-3-基氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮及其盐;

5-[4-[[4-(吡啶-2-基)吗啉-2-基]甲氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2，4-二酮及其盐;

5-[4-[[4-(吡啶-2-基)-(2S)-吗啉-2-基]甲氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2，4-二酮及其盐;

5-[4-[[4-(吡啶-2-基)-(2R)-吗啉-2-基]甲氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2，4-二酮及其盐;

5-[4-[[4-(吡啶-2-基)吗啉-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮及其盐;

5-[4-[[4-(吡啶-2-基)-(2S)-吗啉-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮及其盐;

5-[4-[[4-(吡啶-2-基)-(2R)吗啉-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮;

5-[4-[[4-(吡啶-2-基)吗啉-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮钠盐;

5-[4-[[4-(吡啶-2-基)-(2S)-吗啉-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮钠盐;

5-[4-[[4-(吡啶-2-基)-(2R)吗啉-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮钠盐;

5-[4-[[4-(吡啶-2-基)-吖丙啶-2-基]甲氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2，4-二酮;

5-[4-[[4-(吡啶-2-基)-(2S)-吖丙啶-2-基]甲氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2，4-二酮;

5-[4-[[4-(吡啶-2-基)-(2R)-吖丙啶-2-基]甲氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2，4-二酮;

5-[4-[[4-(吡啶-2-基)-吖丙啶-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮;

5-[4-[[4-(吡啶-2-基)-(2S)-吖丙啶-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮;

5-[4-[[4-(吡啶-2-基)-(2R)-吖丙啶-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮;

5-[4-[[4-(喹啉-2-基)-吖丙啶-2-基]甲氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2，4-二酮;

5-[4-[[4-(喹啉-2-基)-(2S)-吖丙啶-2-基]甲氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2，4-二酮;

5-[4-[[4-(喹啉-2-基)-(2R)-吖丙啶-2-基]甲氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2，4-二酮;

5-[4-[[4-(喹啉-2-基)吖丙啶-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮;

5-[4-[[4-(喹啉-2-基)-(2S)-吖丙啶-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮和

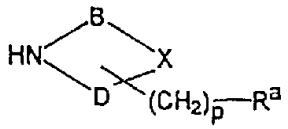
5-[4-[[4-(喹啉-2-基)-(2R)-吖丙啶-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮。

本发明的一个特征是提供了制备式(I)的新的噻唑烷二酮衍生物，其互变异构体，其立体异构体，其多晶型物，其可药用盐，其可药用溶剂化物的方法，其包括

a) 式(Ⅲ)化合物

$$A\text{-}L^1 \qquad (Ⅲ)$$

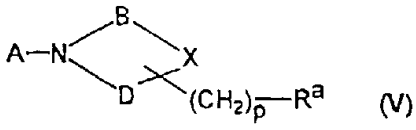
其中 A 如上定义，L^1 为卤原子如氯，溴或碘，硫烷基如硫甲基，或能与胺氮原子偶合的基团，与式(IV)化合物反应



(IV)

其中 B，D，X 和 p 如前定义，R^a 为羟基，或能用常规方法转变成羟基的基团或离去基团如 OMs，OTs，Cl，Br 或 I，产生式(V)的化合物

(V)



(V)

其中 A，B，D，R^a，X 和 p 如前定义。

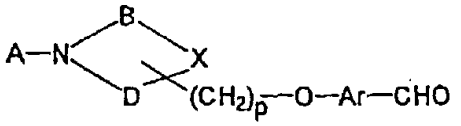
用以生产式(V)化合物的式(Ⅲ)化合物与式(IV)化合物的反应可在无溶剂或溶剂如 DMF，DMSO，丙酮，CH_3CN，THF，吡啶或乙醇存在下进行。可使用溶剂混合物。可在惰性气氛下反应。可用惰性气如 N_2，Ar 或 He 保持惰性气氛。可在碱如 K_2CO_3，Na_2CO_3，KOH，NaOH，NaH 等或其混合物存在下完成反应。碱量为 1-20 当量，优选 1-10 当量。反应温度可在 20 ℃-180 ℃之间，优选在 50 ℃-150 ℃之间。反应时间可为 1-48 小时，优选 1-12 小时。在反应中式(Ⅲ)与式(Ⅳ)化合物的比率可为 1-20 当量，优选 1-5 当量。

b) R^a 为羟基的通式(V)化合物

与通式(VI)化合物反应

$$R^b\text{-}Ar\text{-}CHO \qquad (VI)$$

其中 Ar 如前定义，且 R^b 为羟基或卤原子如氯或溴，产生式(Ⅶ)化合物



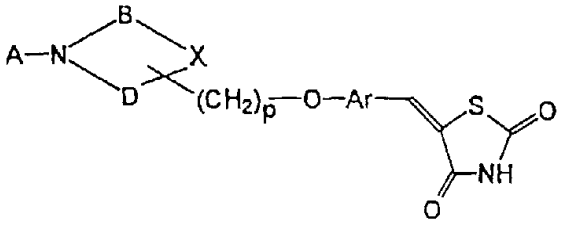
(VII)

其中 A， B， D， X， Ar 和 p 如上定义;

为生产式(VII)化合物， R^a 为羟基的式(IV)化合物与 R^b 为卤原子的式(V)化合物的反应可在溶剂如 THF 、 DMF 、 DMSO 、 DME 等或其混合物存在下进行。可在惰性气氛中进行反应，并可用惰性气如 N_2， Ar 或 He 保持惰性气氛。可在碱如 K_2CO_3， Na_2CO_3， NaH，或其混合物存在下完成反应。反应温度可在 20 ℃-120 ℃之间，优选在 30 ℃-80 ℃之间。反应时间可为 1-24 小时，优选 2-12 小时。

可用适当的偶合剂如二环己基脲，三芳基膦/氮杂二羧酸二烷基酯如 PPh_3/DEAD 等进行 R^a 为羟基的通式(V)化合物与 R^b 为羟基的通式(VI)化合物反应。可在溶剂如 THF， DME， CH_2Cl_2,$CHCl_3$，甲苯，乙腈，四氯化碳等或其混合物存在下进行反应。反应可在惰性气氛下进行，可用惰性气体如 N_2， Ar 或 He 保持惰性气氛。可在 DMAP， HOBT 存在下完成反应，它们的使用范围可为 0.05-2 当量，优选 0.25-1 当量。反应温度为 0 ℃-100 ℃，优选 20 ℃-50 ℃。反应时间为 0.5-24 小时，优选 6-12 小时。

c) 式(VII)化合物与 2， 4-噻唑烷二酮反应，生成式(VIII)化合物



(VIII)

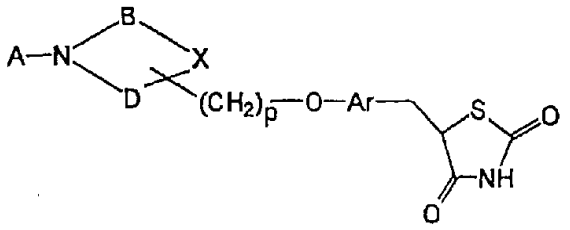
其中 A， B， D， X， Ar， P 如前定义，用常规方法除去反应中产生的水。

为得到步骤(c)中式(VIII)化合物，式(VII)化合物与 2， 4-噻唑烷二酮的反应可在乙酸钠存在下无溶剂或在溶剂如苯，甲苯，甲氧基乙醇或其混合物存在下进行。依据所用溶剂，反应温度可为 80 ℃-140 ℃。也可使用适

当的催化剂如乙酸哌啶镭或苯甲酸哌啶镭，或乙酸钠。可用迪安－斯达克（Dean Stark）水分离器或用吸水剂如分子筛等除去反应中产生的水。

如果需要

d) 用已知方法还原步骤(c)中得到的通式(Ⅷ)化合物，得到通式(IX)化合物。



(IX)

其中 A， B， D， X， Ar 和 p 如前定义。

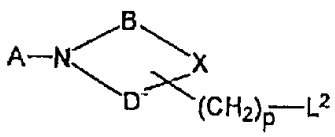
为生产式(IX)化合物,步(c)中得到的式 VIII 化合物的还原可在气态氢和催化剂如 Pd/C,Rh/C,Pt/C 等存在下进行。可使用催化剂混合物。反应也可在溶剂如二噁烷，乙酸，乙酸乙酯等存在下进行。可使用溶剂混合物。可使用大气压和 80psi 之间的压力。催化剂可为 5-10% Pd/C，所用催化剂量为 50-300%w/w 。可用金属溶剂例如镁/甲醇或甲醇中钠汞齐进行还原反应。也可在钴盐如 $CoCl_2$ 及配体，优选二齿配体如 2， 2′-二吡啶基， 1， 10-菲咯啉，联肪等存在下用碱金属硼氢化物如 $LiBH_4$,$NaBH_4$,KBH_4 等进行反应。

如果需要

(e) 拆分通式(Ⅷ)及通式(IX)化合物成其立体异构体，如果需要，

(f) 用常规方法分别将(c)和(d)中得到的通式(Ⅷ)化合物和通式(IX)化合物转化成或将其立体异构体拆分成其可药用盐，或其可药用溶剂化物。

在本发明的实施方案中，可通过将通式(V)化合物转变成通式(X)化合物可制备式(Ⅶ)化合物



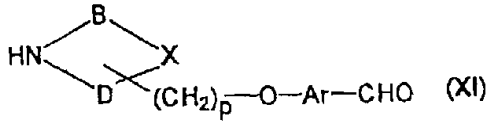
(X)

其中 A， B， D， X 和 p 如前定义， L^2 为离去基团如卤素象氯、溴或碘，或甲磺酸酯，对甲苯磺酸酯，三氟甲磺酸酯等，通式(X)化合物再与通式(VI)化合物反应，式(VI)中， Ar 如前定义， R^b 为羟基。

可在无溶剂或在碱如吡啶， DMAP，三乙胺等存在下用卤化剂如亚硫酰氯， CBr_4/PPh_3， CCl_4/PPh_3，卤化磷或用对甲苯磺酰氯，甲磺酰氯，三氟甲烷磺酰氯或酸酐将式(V)化合物转变成式(X)化合物。可使用碱混合物。这些试剂可用 1-4 当量，优选 1-2 当量。可使用温度范围为-10 ℃至 100 ℃，优选 0 ℃-60 ℃。反应时间为 0.5-24 小时，优选 1-12 小时。

为生产式(Ⅶ)化合物，式(X)化合物与式(Ⅵ) (R^b=OH))化合物的反应可在溶剂如 THF、 DMF、 DMSO、 DME 等或其混合物存在下进行。可在惰性气氛下进行反应。可用惰性气如 N_2， Ar 或 He 保持惰性气氛。可在碱如 K_2CO_3， Na_2CO_3,NaH，或其混合物存在下完成反应。反应温度可在 20 ℃-120 ℃之间，优选在 30 ℃-80 ℃之间。反应时间可为 1-24 小时，优选 2-12 小时。

在本发明另一方案中，也可通过通式(XI)化合物

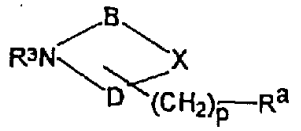


(XI)

其中 B， D， X， Ar 和 p 如上定义，与通式(Ⅲ)化合物反应制备通式(Ⅶ)化合物。

式(XI)化合物与式(Ⅲ)化合物的反应可在无溶剂或溶剂如 DMF，DMSO，丙酮，乙腈，乙醇等或其混合物存在下进行。可在惰性气氛存在下反应。可用惰性气如 N_2， Ar 或 He 保持惰性气氛。可在碱如 K_2CO_3 Na_2CO_3， KOH， NaOH， NaH 等或其混合物存在下完成反应。碱量范围为 1-20 当量，优选 1-10 当量。反应温度可在 20 ℃-180 ℃之间，优选在 50 ℃-150 ℃之间，反应时间可为 1-48 小时，优选 1-12 小时。式(Ⅲ)和(XI)化合物量可为 1-20 当量，优选 1-9 当量。

通式(ⅩⅡ)化合物

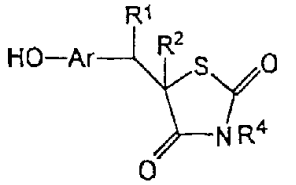


(XII)

其中 B， D， X， Ar 和 p 如前定义， R^3 为保护基，且 R^a 为离去基团，与通式(VI)(R^b=OH)的化合物进行反应，随后用常规方法除去 N-保护基，可用来制备通式(XI)的化合物。

式(VI)(R^b=OH)化合物与式(XⅡ)化合物的反应可在溶剂如 THF 、DMF 、 DMSO 、 DME 等或其混合物存在下进行。可在惰性气氛下反应。可用惰性气如 N_2， Ar 或 He 保持惰性气氛。可在碱如 K_2CO_3，Na_2CO_3， NaH，或其混合物存在下完成反应。反应温度可在 20 ℃-120 ℃之间，优选在 30 ℃-80 ℃之间。反应时间可为 1-12 小时，优选 2-6 小时。通常根据所用保护基的性质或用酸处理或通过氢化或在适当的碱存在下除去 N-保护基 R^3。

在本发明另一实施方案中，也可通过上面得到或定义的式(V)化合物，其中 R^a 为 OH，与通式(XⅢ)化合物反应。



(XIII)

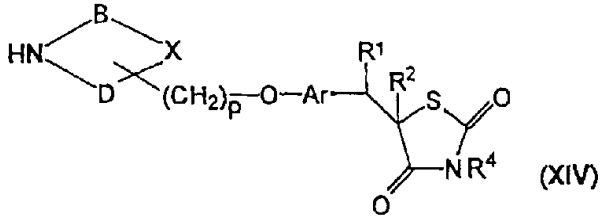
其中 R^1， R^2 和 Ar 如前定义， R^4 为氢或氮保护基，例如酰基或三芳基甲基，制备通式(I)的化合物，其互变异构体，其立体异构体，其多晶形物，其可药用盐和其可药用溶剂化物。

可用适当的偶合剂如二环己基脲，三芳基膦/氮杂二羧酸二烷基酯如 PPh_3/DEAD 等进行通式(V)化合物与通式(XⅢ)化合物反应以生产式(I)化合物。可在溶剂如 THF， DME， CH_2Cl_2,$CHCl_3$，甲苯，乙腈，四氯化碳等存在下进行反应。反应可在惰性气氛下进行，可用惰性气体如 N_2，Ar 或 He 保持惰性气氛。可在 DMAP - HOBT 存在下完成反应，它们的使用范围可为 0.05-2 当量，优选 0.25-1 当量。反应温度为 0 ℃-100 ℃，优选 20 ℃-80 ℃。反应时间为 0.5-24 小时，优选 6-12 小时。

在本发明另一实施方案中，也可通过上面得到和定义的通式(X)化合物与上面定义的式(XIII)化合物反应制备通式(I)化合物，其互变异构体，其立体异构体，其多晶型物，其可药用盐及其可药用溶剂化物。

可在溶剂如 THF， DMF； DMSO， DME 等或其混合物存在下进行式(X)化合物与式(XIII)化合物的反应，以生产式(I)化合物。反应可在惰性气氛下进行，用惰性气体如 N_2， Ar 或 He 保持惰性气氛。可在碱如氢氧化钠或氢氧化钾等碱金属氢氧化物；碳酸钠或碳酸钾等碱金属碳酸盐；氢化钠等碱金属氢化物；正丁基锂等有机金属碱，碱金属氨基化物如氨基钠，或其混合物存在下完成反应。可使用多种溶剂和碱。碱量范围为 1-5 当量，优选 1-3 当量。反应温度为 0 ℃-120 ℃，优选 20 ℃-100 ℃。反应时间为 0.5-24 小时，优选 2-12 小时。

在本发明另一方案中，可通过式(XIV)化合物

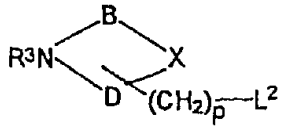


(XIV)

其中 B， D， R^1， R^2， R^4， X， Ar 和 p 如上定义，与式(III)化合物反应制备前面定义的式(I)化合物。

为生产式(I)化合物，式(XIV)化合物与式(III)化合物的反应可在无溶剂或在溶剂如 DMF， DMSO，丙酮，乙腈，乙醇和 THF 或其混合物存在下进行。可在惰性气氛下反应。可用惰性气如 N_2， Ar 或 He 保持惰性气氛。可在碱如 K_2CO_3， Na_3CO_3， KOH， NaOH， NaH，或其混合物存在下完成反应。碱量可为 1-20 当量，优选 1-6 当量。反应温度可在 20 ℃-180 ℃之间，优选在 50 ℃-150 ℃之间。反应时间可为 1-48 小时，优选 1-12 小时。通式(III)和(XIV)化合物的量可为 1-20 当量，优选 1-5 当量。

本发明另一方面提供了制备式(XIV)新中间体的方法，其包括式(XIII)化合物与式(XV)化合物反应

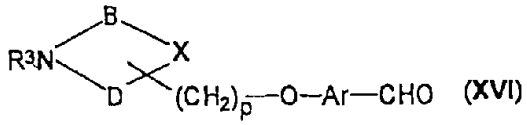


(XV)

其中 B， D， R^3， X， L^2，和 p 如上定义，随后用常规方法除去保护基。

式(XIII)化合物与式(XV)化合物的反应可在溶剂如 THF 、 DMF 、 DMSO 、 DME 等或其混合物存在下进行。可在惰性气氛下反应。可用惰性气如 N_2， Ar 或 He 保持惰性气氛。可在碱如 K_2CO_3， Na_2CO_3,NaH, 或其混合物存在下完成反应。反应温度可在 20 ℃-120 ℃之间，优选在 30 ℃-80 ℃之间。反应时间可为 1-12 小时，优选 2-6 小时。

根据本发明另一方案，也可通过式(XVI)化合物

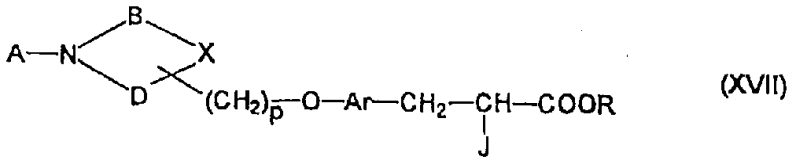


(XVI)

其中 B， D， Ar， X 和 p 如上定义， R^3 为保护基，不包括 A-$(CH_2)_k$-O-C(=Y)-，其中 A 表示芳基或杂芳基， k 为 1-4 的整数， Y 为选自 O， S 或 NR 的杂原子，其中 R 可为 H 或低级烷基或烷氧基，与 2， 4-噻唑烷二酮反应，随后用常规方法除去 N-保护基，来制备其中 R^1 和 R^2 表示键的式(XVI)化合物。

通式(XVI)化合物与 2， 4-噻唑烷二酮之间的反应可无溶剂在乙酸钠存在下或在溶剂如苯、甲苯、甲氧基乙醇或其混合物存在下进行。取决于所使用的溶剂，反应温度可为 80 ℃-140 ℃，可使用适当的催化剂如乙酸哌啶镒或苯甲酸哌啶镒或乙酸钠。用 Dean Stark 水分离器或用吸水剂如分子筛除去反应中产生的水。

在本发明另一方案中，可通过式(XVII)化合物

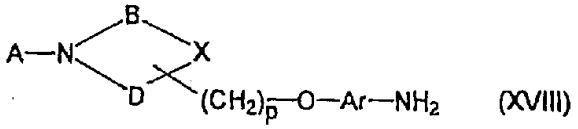


(XVII)

其中A， B， D， X， P和Ar如上定义， J为氯、溴或碘等卤原子且R为低级烷基，与硫脲反应，随后用酸处理得到其中A， B， D， X， p和Ar如上定义的式(I)化合物。

通式(XVII)化合物与硫脲的反应一般在醇溶剂如甲醇，乙醇，丙醇，异丁醇， 2-甲氧基丁醇等或 DMSO 或四氢噻吩砜存在下进行。可在 20 ℃至所用溶剂回流温度之间的温度下进行反应。可使用碱如 NaOAc, KOAc, NaOMe， NaOEt 等。通常随后用无机酸如盐酸于 20 ℃-100 ℃下处理反应。

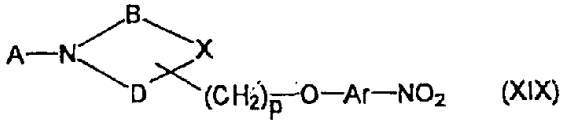
用碱金属亚硝酸盐重氮化式(XVIII)的氨基化合物，随后在氢卤酸和催化量氧化铜或卤化铜存在下用丙烯酸酯处理



(XVIII)

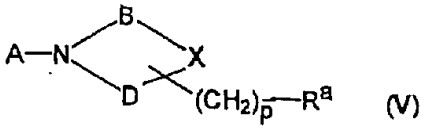
其中所有符号如上定义，可制备其中J为卤原子的式(ＸⅤⅡ)化合物。

通过普通方法还原其中全部符号如上定义的新中间体(XIX)可制备式(ＸⅤⅢ)化合物。



(XIX)

式(V)化合物



(V)

其中A， B， D， X和p如上定义， R^a为羟基或离去基团，与式(XX)

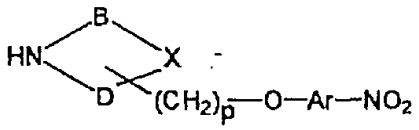
化合物反应，

$$R^b\text{-}Ar\text{-}NO_2 \qquad (XX)$$

其中 R^b 为卤原子如氯或氟或羟基， Ar 如上定义，可制备式(XIX)新中间体。

为生产式(XIX)化合物，式(V)化合物与式(XX)化合物的反应可在溶剂如 THF、 DMF、 DMSO、 DME 等或其混合物存在下进行。可在惰性气氛下反应并可用惰性气如 N_2， Ar 或 He 保持惰性气氛。可在碱如 K_2CO_3， Na_2CO_3,NaH，或其混合物存在下完成反应。反应温度可在 20 ℃-120 ℃之间，优选在 30 ℃-100 ℃之间。反应时间可为 1-12 小时，优选 2-6 小时。

在本发明另一方案中，也可通过式(XXI)化合物

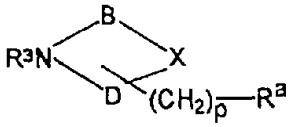


(XXI)

其中 B， D， X， Ar 和 p 如上定义，与式(Ⅲ)化合物反应，制备式(XIX)化合物。

式(XXI)化合物与式(Ⅲ)化合物的反应可在无溶剂或溶剂如 DMF、DMSO、丙酮、乙腈或乙醇存在下进行。可使用溶剂混合物。可用惰性气如 N_2， Ar 或 He 保持惰性气氛。可在无碱或在碱如 K_2CO_3， $NaCO_3$，KOH， NaOH， NaH，或其混合物存在下完成反应。碱量可为 1-20 当量，优选 1-10 当量。反应温度可在 20 ℃-180 ℃之间，优选在 50 ℃-150 ℃之间。反应时间可为 1-48 小时，优选 1-12 小时。式(Ⅲ)和(XXI)化合物的量可为 1-20 当量，优选 1-9 当量。

式(XⅡ)化合物



(XII)

其中 B， D， X， Ar 和 p 如上定义， R^3 为保护基， R^a 为离去基，与式(XX)(R^b=OH)化合物反应，随后用常规方法除去 N-保护基可制备式(XXI)化合物。

式(XX)(R^b=OH)化合物与式(XII)化合物的反应可在溶剂如 THF、DMF、DMSO、DME 等存在下进行。可使用溶剂混合物。可用惰性气氛并可用惰性气如 N_2， Ar 或 He 保持惰性气氛。可在碱如 K_2CO_3，$NaCO_3$ 或 NaH 存在下完成反应。反应温度可在 20 ℃-120 ℃之间，优选在 30 ℃-80 ℃之间。反应时间可为 1-12 小时，优选 2-6 小时。
根据所用保护基的性质，或用酸处理或氢化或在适当碱存在下除去 N-保护基 R^3。

常用的脱保护方法包括用酸如盐酸，三氟乙酸或碱如 KOH，NaOH， Na_2CO_3, $NaHCO_3$ 或 K_2CO_3 等处理。这些试剂可用作水溶液或甲醇，乙醇等醇溶液。当取代基为苄基或取代苄基时，也可在催化剂如 Pd/碳存在下用气态氢或常规的氢化转移方法实现脱保护。

式(I)化合物与 1-4 当量碱如氢氧化钠，甲醇钠，氢化钠，叔丁醇钾；氢氧化钙，氢氧化镁等在溶剂如醚、THF、甲醇、叔丁醇、二噁烷、异丙醇、乙醇等中反应，制备可药用盐。可使用溶剂混合物。也可使用有机碱象赖氨酸、缬氨酸、二乙醇胺，胆碱，胍及其衍生物等。另外，酸加成盐通过用酸如氢氯酸、氢溴酸、硝酸、硫酸、磷酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、乙酸、柠檬酸、马来酸、水杨酸、羟基萘甲酸、抗坏血酸、棕榈酸、琥珀酸、苯甲酸、苯磺酸、酒石酸等在溶剂象乙酸乙酯、醚、醇、丙酮、THF、二噁烷等中处理来制备。也可使用溶剂混合物。

用单纯对映体形式的试剂以各种可能方法或通过在单纯对映体形式的试剂或催化剂存在下进行反应或通过用常规方法拆分立体异构体混合物可制备构成本发明一部分的化合物的立体异构体，一些优选方法包括使用微生物拆分，拆分与手性酸如扁桃酸、樟脑磺酸、酒石酸、乳酸等或手性碱如番木鳖碱，金鸡纳属生物碱及其衍生物等所形成的非对映体盐。

可通过在不同条件下结晶式(I)化合物制备构成本发明一部分的各种多晶型物。例如用不同的常用溶剂或其混合物重结晶；不同温度下结晶；

在结晶过程中从极快到极慢的各种冷却方法。也可通过加热或融熔化合物，随后逐渐或慢慢冷却得到多晶型物。可通过固体探针，NMR 光谱，IR 光谱，示差扫描量热法，粉末 X-射线数据或其它这类技术测定多晶形物的存在。

本发明也提供了含有上述通式(I)化合物，其互变异构体，其立体异构体，变多晶型物，其可药用盐，其可药用溶剂化物和常用的药用载体，稀释剂等的药物组合物，其用于预防和/或治疗其中以胰岛素耐药性为基础病生理机制的疾病如Ⅱ型糖尿病，葡萄糖耐量异常，血脂异常，高血压，冠心病，包括动脉粥样硬化的其它心血管疾病，与肥胖和牛皮癣有关的胰岛素耐药，用于治疗糖尿病并发症和其它疾病如多囊卵巢综合症(PCOS)，某些肾病包括糖尿病型肾病、肾小球性肾炎、肾小球硬化症、肾综合症、高血压型肾硬化症、晚期肾病和微蛋白尿，以及某些饮食障碍，作为醛糖还原酶抑制剂及用于改善痴呆症的识别功能。

药物组合物可用常用剂型如片剂，胶囊，粉末剂，糖浆剂，溶液剂，混悬剂等，并可含有调味剂，甜味剂等，在适当的固体或液体载体或稀释剂中或在适当的灭菌介质中形成注射溶液或悬浮液。这类组合物一般含 1-25%，优选 1-15%按重量计的活性化合物，组合物其余成分为可药用载体，稀释剂或溶剂。

典型的片剂生产方法举例如下:

片剂生产实施例

a) 1) 活性成分　　30 g

2) 乳糖　　95 g

3) 玉米淀粉　　30 g

4) 羧甲基纤维素　　44 g

5) 硬脂酸镁　　1 g

200 g，共 1000 片

用水均匀混合组分 1-3，减压干燥后制粒。组分 4 和 5 与颗粒充分混合，并用压片机压成 1000 片，每片含 30mg 活性成分。

b) 1) 活性成分　　30 g

2) 磷酸钙	90 g
3) 乳糖	40 g
4) 玉米淀粉	35 g
5) 聚乙烯基吡咯烷酮	3.5 g
6) 硬脂酸镁	1.5 g
	200 g，共 1000 片

用组分 5 的水溶液均匀浸湿组分 1-4，减压干燥后制粒。加入组分 6，用压片机压制颗粒制备 1000 片，每片含 30mg 组分 1。

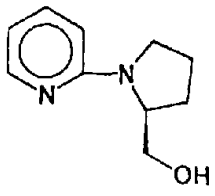
上述式(I)化合物通过口服或非肠道途径给于包括人在内的哺乳动物。优选口服给药，因为更方便并可避免可能引起的注射疼痛及刺激。然而，由于疾病或其它异常患者不能吞咽药物或口服后吸收减弱时，非肠道给药是必要的。对任一途径，每天单或分剂量范围为约 0.10-约 200mg/kg 患者体重，优选约 0.10-约 50mg/kg 体重。然而，被治疗患者的最佳剂量由负责治疗的人决定，一般先用小剂量，随后进行增加以决定最佳剂量。

适当的可药用载体包括固体填充剂或稀释剂和灭菌水或有机溶液。药物组合物中活性化合物的剂量范围需达到上述剂量范围。因此，对口服来说，化合物可与适当的固体或液体载体或稀释剂结合形成胶囊，片剂，粉末剂，糖浆，溶液剂，混悬剂等。如果需要，药物组合物可含其它组分如调味剂，甜味剂，赋形剂等。对非肠道给药来说，化合物可与灭菌水或有机介质结合形成可注射溶液或混悬液。例如可以使用芝麻或花生油溶液，丙二醇水溶液等，以及化合物的水溶可药用酸加成盐或化合物的碱或碱土金属盐的水溶液。按这种方法制备的可注射溶液然后可静脉、腹内、皮下或肌内给药，对人优选肌内给药。

下面就实施例详细解释本发明，其仅用于举例说明而不应理解为对本发明的限制。

制备例 1

(S)-2-羟甲基-1-(吡啶-2-基)吡咯烷

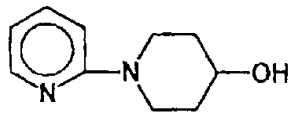


于 160 ℃在氮气氛下随着搅拌加热 2-氯吡啶(118g)和 L-脯氨醇(prolinol)(70g)的混合物 4 小时。冷却混合物至室温，倒入水中，反复用氯仿萃取，干燥(Na_2SO_4)并浓缩合并的有机萃取液。用 2 % MeOH/$CHCl_3$ 作洗脱剂柱色谱纯化粗产品，得到糖浆液状 67.3g (54.5%)标题化合物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): d 1.7 (m, 1H), 2.05 (m, 3H), 3.2-3. 9 (m, 4H), 4.25 (m, 1H), 6.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.58 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.5 (m, 1H), 8.02 (d, J = 4.2 Hz, 1H).

制备例 2

1-(吡啶-2-基)-4-哌啶醇

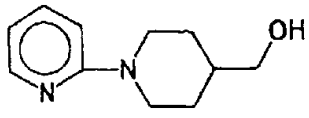


用类似于制备例 1 中所述方法由 2-氯吡啶(6.7g)和 4-哌啶醇(4g)制备半固体标题化合物(3.5g,50%)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): d 1.6 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.9 (m, 1H), 4.1 (m, 2H), 6.59 (m, 1H), 6.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.45 (m, 1H), 8.17 (d, J = 3.6 Hz, 1H).

制备例 3

4-羟基甲基-1-(吡啶-2-基)哌啶

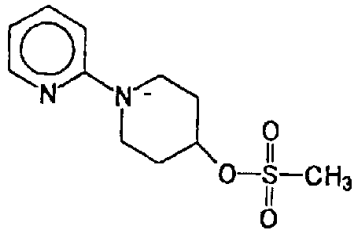


用类似于制备例 1 中所述方法由 2-氯吡啶(7.8g)和 4-羟甲基哌啶(2g)制备糖浆液状标题化合物(2.7g, 80%)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): d 1.3 (m, 2H), 1.8 (m, 3H), 2.84 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 3.54 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.32 (大约 d, J = 13.0 Hz, 2H), 6.59 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.46 (m, 1H), 8.18 (d, J = 3.6 Hz, 1H).

制备例 4

1-(吡啶-2-基)哌啶-4-基甲磺酸酯

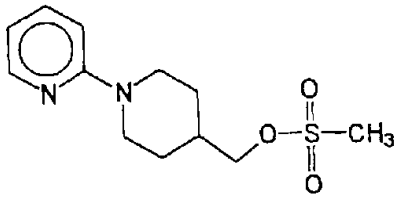


于大约 0 ℃向制备例 2 中得到的产品(3.25g)和三乙胺(8ml)在二氯甲烷(30ml)中的冰冷溶液中加入甲磺酰氯(1.7ml)。于室温搅拌混合物 12 小时。最后，用水洗反应混合物，干燥($CaCl_2$)，浓缩，得到 4.7g(100%)标题化合物，熔点 66-68 ℃

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): d 1.8 - 2.2 (m, 4H), 3.06 (s, 3H), 3.4 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 5.0 (m, 1H), 6.7 (m, 2H), 7.5 (m, 1H), 8.18 (d, J = 3.6 Hz, 1H).

制备例 5

[1-(吡啶-2-基)哌啶-4-基]甲基甲磺酸酯

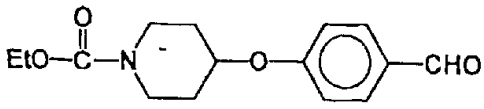


用类似于制备例 4 中所用方法由制备例 3 得到的 4-羟甲基-1-(吡啶-2-基)哌啶(1.8g)和甲磺酰氯(0.8ml)制备半固体标题化合物(2.1g， 83%)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): d 1.35 (m, 2H), 1.8 - 2.15 (m, 3H), 2.85 (t, J = 12.2 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 4.1 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.35 (大约 d, J = 12.8 Hz, 2H), 6.6 (m, 2H), 2.48 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 3.8 Hz, 1H).

制备例 6

4-[1-(乙氧羰基)哌啶-4-基氧基]苯甲醛

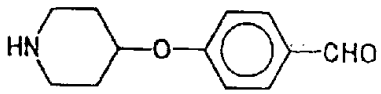


向 1-(乙氧羰基)哌啶-4-基甲磺酸酯(10g)和 4-羟基苯甲醛(5.8g)在无水 DMF(75ml)中的混合物中加入 K_2CO_3 (11g)，于 80 ℃搅拌混合物 12 小时。最后，冷却反应混合物，加水，用 EtOAc 萃取。用 5% Na_2CO_3 水溶液，随后用盐水洗 EtOAc 萃取液，在无水硫酸钠上干燥。减压蒸出溶剂，得到半固体标题化合物 7g(63.6%)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): d 1.28 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.7 - 2.1 (m, 4H), 3.45 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 4.15 (q, J = 7 Hz, 2H), 4.63 (m, 1H), 7.01 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 9.89 (s, 1H).

制备例 7

4-(哌啶-4-基氧基)苯甲醛

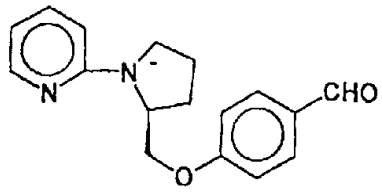


将制备例 6 中得到的化合物(4.5g)和浓 HCl (40ml)的混合物于 100 ℃搅拌 12 小时。真空浓缩反应混合物。用水稀释残余物，用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液中和，用 $CHCl_3$ 萃取，干燥($CaCl_2$)并真空浓缩，得到 3g(90%)半固体标题化合物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): d 1.75 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 4.55 (m, 1H), 7.01 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.6 Hz, 2H) 9.89 (s, 1H).

制备例 8

(S)-4-[[1-(吡啶-2-基)吡咯烷-2-基]甲氧基]苯甲醛:



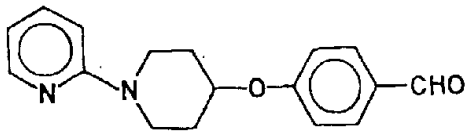
将 40g 制备例 1 中得到的产品在 300ml DMF 中的溶液在冷却的同时滴加到 16.1g (60% w/w 分散液)氢化钠在 300ml DMF 中的悬浮液中。室

温搅拌混合物 1 小时，之后室温下滴加 47.7ml 4-氯苯甲醛在 200ml DMF 中的溶液。于 80 ℃搅拌反应混合物 4 小时，最后，加水至反应混合物中。用 EtOAc 萃取混合物，在无水硫酸钠上干燥。减压蒸干溶剂。用 5-10%(梯度液)EtOAc/石油醚在硅胶上色谱分离粗产品，得到 42.5g (67%)半固体标题化合物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): d 2.1 (m, 4H), 3.3 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 3.96 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.4 (dd, J = 9.6 和 3.4 Hz, 1H), 4.55 (m, 1H), 6.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.59 (m, 1H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.18 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 9.87 (s, 1 H).

制备例 9

4-[1-(吡啶-2-基)哌啶-4-基氧基]苯甲醛



方法 A

向制备例 4 中得到的 1-(吡啶-2-基)哌啶-4-基甲磺酸酯(4.5g)和 4-羟基苯甲醛(2.5g)在无水 DMF(30ml)中的混合物中加入 K_2CO_3(9.7g)，于 80 ℃搅拌混合物 10 小时。最后，冷却反应混合物，加水，用 EtOAc 萃取。用 5% Na_2CO_3 水溶液，随后用盐水洗 EtOAc 萃取液，在无水硫酸钠上干燥。减压蒸出溶剂，得到 1.8g (36.3%)标题化合物，熔点 114-116 ℃。

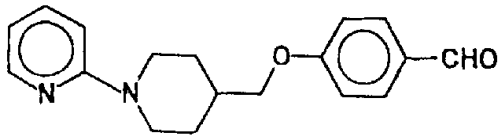
方法 B

按类似于制备例 1 中所述方法由制备例 7 中得到的 4-(4-哌啶基氧基)苯甲醛(1.0g)和 2-氯吡啶(3.6ml)也可制备浅黄色固体标题化合物(0.6g, 43%)，熔点 114 - 116 ℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz) : d 1.9 (m, 2H), 2.1 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 4.7 (m, 1 H), 6.7 (m, 2H), 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.2 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 9.89 (s, 1H).

制备例 10

4-[[1-(吡啶-2-基)哌啶-4-基]甲氧基]苯甲醛

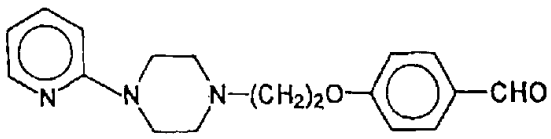


按制备例 9 方法 A 中类似方法由制备例 5 中得到的[1-(吡啶-2-基)哌啶-4-基]甲基甲磺酸酯(2.0g)和 4-羟苯甲醛(1.1g)制备半固体标题化合物(1.0g, 45%)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): d 1.45 (m, 2H), 1.8 - 2.25 (m, 3H), 2.89 (m, 2H), 3.92 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.36 (大约 d, J = 12.8 Hz, 2H), 6.62 (m, 2H), 6.99 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.83 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.19 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 9.88 (s, 1H).

制备例 11

4-[2-[4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基]乙氧基]苯甲醛

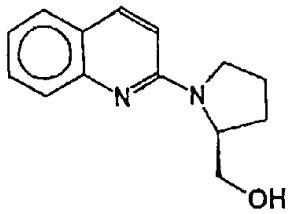


按类似于制备例 9 方法 A 的方法由 2-[4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基]乙基氯化物， HCl 盐(2g)和 4-羟基苯甲醛(1.4g)制备稠液状标题化合物(2.0g, 84%)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): d 2.78 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.96 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 5 Hz, 4H), 4.29 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 6.66 (m, 2H), 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.5 (m, 1H), 7.85 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.2 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 9.9 (s, 1H).

制备例 12

(S)-2-羟甲基-1-(喹啉-2-基)吡咯烷

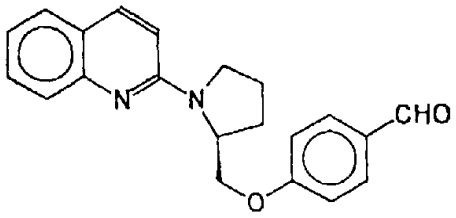


按制备例 1 中所类似方法由 2-氯喹啉(4g)和 L-脯氨醇(14.8g)制备糖浆液状标题化合物(6g, 100%)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): d 1.7 (m, 1H), 2.1 (m, 3H), 3.4 - 3.9 (m, 4H), 4.5 (m, 1H), 6.76 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.6 (m, 3H), 7.89 (d, J = 9.0 Hz, 1H).

制备例 13

(S)-4-[[1-(喹啉-2-基)吡咯烷-2-基]甲氧基]苯甲醛

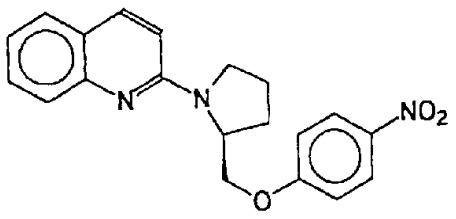


按类似于制备例 8 中所述方法由制备例 12 中得到的(S)-2-羟甲基-1-(喹啉-2-基)吡咯烷(3g)和 4-氯苯甲醛(2.8ml)制备稠液状标题化合物(1.6g, 37%)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz) : d 2.2 (m, 4H), 3.45 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 4.0 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 4.64 (dd, J = 10.0 和 3.0 Hz, 1H), 4.8 (m, 1H), 6.8 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.9 - 8.0 (复合, 9H), 9.9 (s, 1H).

制备例 14

(S)-4-[[1-(喹啉-2-基)吡咯烷-2-基]甲氧基]硝基苯



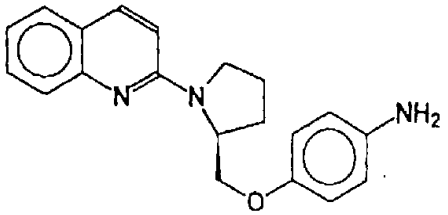
将 16.5g 制备例 12 中所得产品在 DMF(100ml)中的溶液滴加到

5.2g(在无机油中 50%w/w 分散液)氢化钠在 DMF(50ml)中的悬浮液中。室温搅拌混合物 0.5 小时，滴加 12.3g 1-氟-4-硝基苯，然后同温下搅拌混合物 12 小时。最后，加水，过滤所得固体，用过量水洗，干燥，得到 9g (36%)标题化合物，熔点 118-120 ℃

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): d 2.15 (m, 4H), 3.45 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 4.0 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 4.65 (dd, J = 10.0 和 3.2 Hz, 1H), 4.8 (bs, 1H), 6.77 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.38 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 9.2 Hz, 2H).

制备例 15

(S)-4-[[1-(喹啉-2-基)吡咯烷-2-基]甲氧基]苯胺

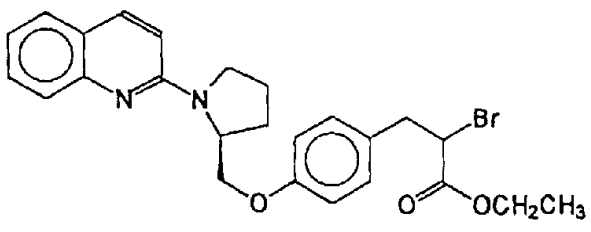


向制备例 14 中得到的(S)-4-[[1-(喹啉-2-基)吡咯烷-2-基]甲氧基]硝基苯(6g)在 EtOH (40ml)和浓 HCl (40ml)中的溶液中一小份一小份地加入铁粉(9.6g)。室温搅拌混合物 1 小时。过滤溶液，蒸干滤液。用水稀释残余物，用 $NaHCO_3$ 水溶液中和(pH ： 7)，用 $CHCl_3$ 萃取，干燥($CaCl_2$)，浓缩，得到 5.5g (100%)黑色固体标题化合物，熔点 138-140 ℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): d 2.15 (m, 4H), 3.5 (m, 1H), 3.6 - 4.0 (m, 2H), 4.37 (dd, J = 10.0 和 3.4 Hz, 1H), 4.7 (bs, 1H), 6.68 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.72 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.6 (m, 2H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 9.0 Hz, 1H).

制备例 16

2-溴代-3-[4-[[1-(喹啉-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基]丙酸乙基

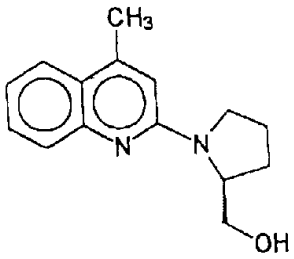


于 5 ℃以下将 $NaNO_2$ (1.2g)在水(2.1ml)中的溶液滴加到制备例 15 中所得的(S)-4-[[1-(喹啉-2-基)吡咯烷-2-基]甲氧基)苯胺(5g), HBr 水溶液(48%, 8.5ml), MeOH (15ml)和丙酮(37ml)的冰冷搅拌混合物中。于 5 ℃搅拌溶液 30 分钟，加入丙烯酸乙酯(10ml)，升温至 60 ℃。一小份一小份地将 Cu_2O 粉末(140mg)加入剧烈搅拌的混合物。N_2 气泡停止发出后，真空浓缩反应混合物。用水稀释残余物，用浓 NH_4OH 使其成碱性，用 EtOAc 萃取。用盐水洗 EtOAc 萃取液，干燥(Na_2SO_4)，真空浓缩。在硅胶上用 0-10%(梯度液)甲醇/氯仿色谱分离粗产品，得到 2.6g (34%)稠液状标题化合物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): d 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.15 (m, 4H), 3.2 (dd, J = 14.0 和 6.8 Hz, 1H), 3.35 - 3.6 (m, 2H), 3.7 (m, 1H), 3.89 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 4.2 (m, 2H), 4.3 - 4.6 (m, 2H), 4.8 (bs, 1H), 6.79 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.2 (m, 5H), 7.6 (m, 2H), 7.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.0 Hz, 1H).

制备例 17

(S)-2-羟甲基-1-(4-甲基喹啉-2-基)吡咯烷

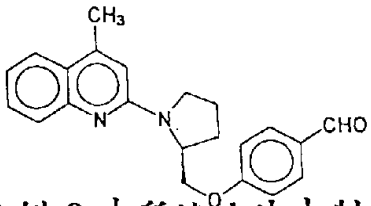


按类似于制备例 1 中所述方法由 2-氯-4-甲基喹啉(17.3g)和 L-脯氨醇(59g)制备稠液状标题化合物(22g, 94%)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): d 1.7 (m, 1H), 2.1 (m, 3H), 2.6 (s, 3H), 3.4 - 3.9 (m, 4H), 4.5 (m, 1H), 6.6 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.52 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H).

制备例 18

(S)-4-[[1-(4-甲基喹啉-2-基)吡啶烷-2-基]甲氧基]苯甲醛

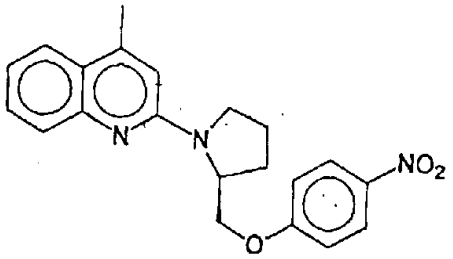


按类似于制备例 8 中所述方法由制备例 17 得到的(S)-2-羟甲基-1-(4-甲基喹啉-2-基)吡咯烷(0.5g)和 4-氟代苯甲醛(0.33ml)制备稠液状标题化合物(0.25g, 35%)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): d 2.15 (m, 4H), 2.6 (s, 3H), 3.45 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 4.0 (t, J = 9. 4 Hz, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.8 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.2 - 8.05 (复合, 8 H), 9.9 (s, 1H).

制备例 19

(S)-4-[[1-(4-甲基喹啉-2-基)吡咯烷-2-基]甲氧基硝基苯

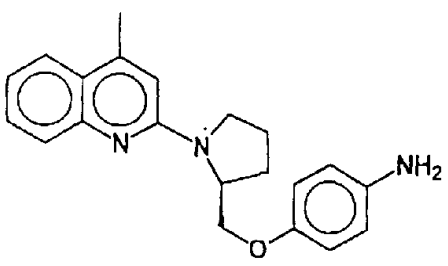


按类似于制备例 14 中所述方法由制备例 17 中得到的(S)-2-羟甲基-1-(4-甲基喹啉-2-基)吡咯烷(10g)和 1-氟-4-硝基苯(5.3ml)制备黄色固体标题化合物(8g, 53%)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): d 2.15 (m, 4H), 2.6 (s, 3H), 3.4 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 4.0 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 4.65 (dd, J = 10 和 3 Hz, 1H), 4.8 (bs, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.25 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.1 (m, 1H), 7.7 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 8.24 (d, J = 9.2 Hz, 2H).

制备例 20

(S)-4-[[1-(4-甲基喹啉-2-基)吡咯烷-2-基]甲氧基]苯胺

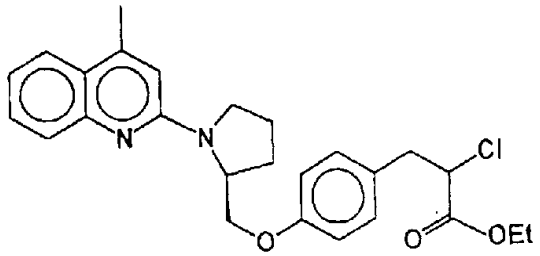


将制备例 19 中得到的(S)-4-[[1-(4-甲基喹啉-2-基)吡咯烷-2-基)甲氧基硝基苯(5g)溶于 EtOAc (20ml), 并在室温下在 10%钯/炭(0.5g)存在下用氢(50psi)还原直到停止吸入氢(大约 16 小时)为止。用硅藻土床过滤溶液，用 EtOAc 尽量洗滤板。减压蒸干合并的滤液。用 1-10%(梯度液)甲醇/氯仿硅胶色谱分离粗产品，得到 4.6g (100%)稠液状标题化合物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): d 2.1 (m, 4H), 2.6 (s, 3H), 3.5 (m, 1H), 3.6 - 3.9 (m, 2H), 4.35 (dd, J = 9.8 和 3.2 Hz, 1H), 4.7 (bs, 1H), 6.7 (m, 3H), 7.0 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.76 (t, J = 7.2 Hz, 2H).

制备例 21

2-氯-3-[4-[[1-(4-甲基喹啉-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基]丙酸乙酯

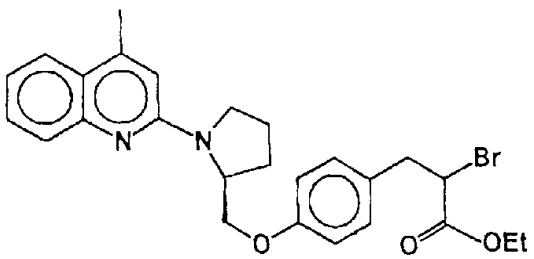


除用 HCl 替代 HBr 外，按类似于制备例 16 中所述方法由制备例 20 得到的(S)-4-[[1-(4-甲基喹啉-2-基)吡咯烷-2-基]甲氧基]苯胺(13.7g)制备稠液状标题化合物(15g, 85%)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): d 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.15 (m, 4H), 2.6 (s, 3H), 3.12 (dd, J = 14.0 和 7.6 Hz, 1H), 3.32 (dd, J = 14.2 和 7.6 Hz, 1H), 3.5 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 3.86 (t, J = 9.2 Hz,1H), 4.2 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.4 (m, 2H), 4.7 (bs, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.2 (m, 5H), 7.6 (m, 1H), 7.77 (t, J = 6.8 Hz, 2H).

制备例 22

2-溴-3-[4-[[1-(4-甲基喹啉-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基]丙酸乙酯



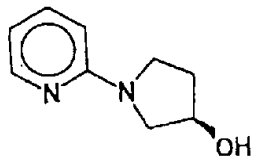
按类似于制备例 16 中所述方法由制备例 20 中得到的(S)-4-[[1-(4-甲

基喹啉-2-基)吡咯烷-2-基)甲氧基)苯胺(4.6g)制备稠液状标题化合物(1.5g, 23%)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): d 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.15 (m, 4H), 2.6 (s, 3H), 3.21 (dd, J = 14.2 和 7.0 Hz, 1H), 3.35 - 3.6 (m, 2H), 3.7 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 4.2 (m, 2H), 4.37 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 9.8 和 3.4 Hz, 1H), 4.75 (bs, 1H), 6.7 (s, 1H), 7.1 - 7.4 (m, 5H), 7.6 (m, 1H), 7.8 (m, 2H).

制备例 23

(3R)-羟基-1-(吡啶-2-基)吡咯烷

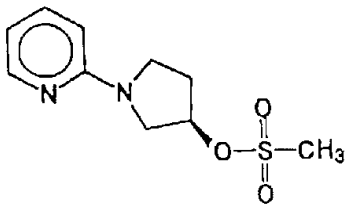


按类似于制备例 1 中所述方法由 2-氯吡啶(40g)和 L-脯氨醇(10g)制备稠液状标题化合物(2.9g, 15%)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): d 2.1 (m, 2H), 2.8 (bs, 可与 D_2O 交换), 3.6 (m, 4H), 4.6 (bs, 1H), 6.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.55 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 8.13 (d, J = 4.6 Hz, 1H).

制备例 24

(3R)-1-吡啶-2-基)-3-吡咯烷甲磺酸酯

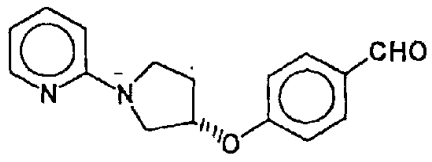


按类似于制备例 4 中所述方法由制备例 23 中得到的(3R)-3-羟基-1-(吡啶-2-基)吡咯烷(0.2g)和甲磺酰氯(0.18ml)制备稠液状标题化合物(0.3g, 100%)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): d 2.35 (m, 2H), 3.0 (s, 3H), 3.65 (m, 2H), 3.8 (m, 2H), 5.4 (m, 1H), 6.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.6 (m, 1H), 7.5 (m, 1H), 8.16 (d, J = 4.0 Hz, 1H).

制备例 25

(3S)-4-[1-(吡啶-2-基)吡咯烷-3-基氧基]苯甲醛

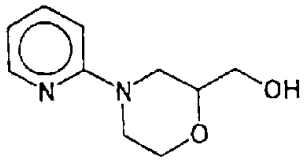


按类似于制备例 9 方法 A 中方法由制备例 24 中得到的(3R)-1-(吡啶-2-基)-3-吡咯烷甲磺酸酯(0.2g)和 4-羟基苯甲醛(0.12g)制备稠液状标题化合物(0.15g, 68%)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): d 2.35 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.8 (m,2H), 5.15 (bs, 1H), 6.4 (m, 1H), 6.6 (m, 1H), 7.0 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.84 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.16 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 9.89 (s, 1H).

制备例 26

2-羟甲基-4-(吡啶-2-基)吗啉

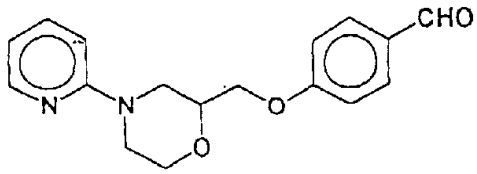


按类似于制备例 1 中所述方法由 2-氯吡啶(54.32g)和 2-羟甲基吗啉(28.0g)制备稠液状标题化合物(33.0g, 72%)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): d 2.70 - 2.90 (m, 1H), 2.98 (td, J = 11.95 and 3.33 Hz, 1H), 3.56 - 3.90 (m, 4H), 3.90 - 4.20 (m, 3H), 6.58 - 6.79 (m, 2H), 7.51 (t, J = 6.89 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 3.73 Hz, 1H).

制备例 27

4-[[4-(吡啶-2-基)吗啉-2-基)甲氧基]苯甲醛



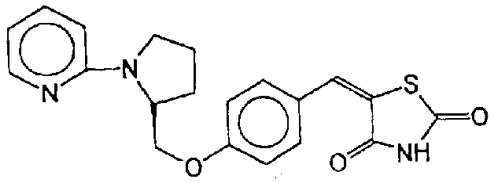
按类似于制备例 8 中所述方法由制备例 26 中得到的 2-羟甲基-4-(吡

啶-2-基)吗啉(33.5g)和 4-氟苯甲醛(27.85g)制备糖浆液状标题化合物(39.0g, 76%)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): d 2.89 (td, J = 12.36 和 1.89 Hz, 1H), 3.05 (td, J = 12.36 和 3.46 Hz, 1H), 3.70 - 4.40 (m, 7H), 6.60 - 6.80 (m, 2H), 7.06 (d, J = 8.72 Hz, 2H), 7.54 (t, J = 7.20 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.72 Hz, 2H), 8.25 (d, J = 3.83 Hz, 1H), 9.90 (s, 1H).

实施例 1

5-[4-[[1-吡啶-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2，4-二酮



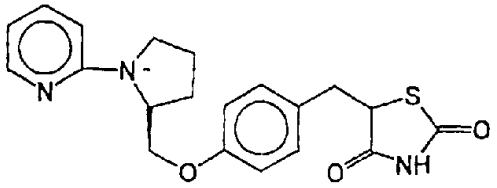
用 Dean Stark 水分离器在回流温度下加热制备例 8 中得到的(S)-4-[[1-(吡啶-2-基)吡咯烷-2-基]甲氧基]苯甲醛(33.5g)和 2，4-噻唑烷二酮(16.7g)在含哌啶(1.5g)和苯甲酸(1.8g)的甲苯(300 ml)中的溶液 1 小时。冷却并过滤反应混合物，用 H_2O 洗滤液，干燥(Na_2SO_4)，减压蒸发。用甲醇研制粗产品，过滤，得到 27.5g (60%)标题化合物，熔点 164 ℃。

$[\alpha]_D^{27}$ = - 73.6 (c. 1. 0, DMSO)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): d 2.15 (m, 4H), 3.30 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.79 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 9.0 和 3.2 Hz, 1H), 4.6 (m, 1H), 6.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.31 (d, J= 8.8 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.56 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 3.8 Hz, 1H).

实施例 2

5-[4-[[1-(吡啶-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮



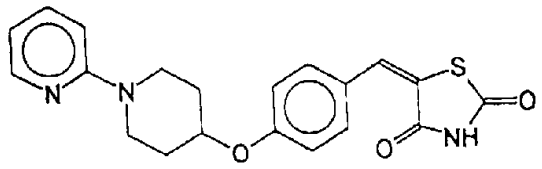
室温下向实施例 1 中得到的产品(10g)在甲醇(250ml)中的搅拌悬浮液中加入镁屑(10.8g)，室温下搅拌反应混合物 4 小时。反应混合物加到冰水中，用盐酸水溶液调节 pH 至 6.5-7.0，用氯仿(3 × 150ml)萃取溶液。用 H_2O 洗合并的萃取液，干燥($CaCl_2$)，减压除去溶剂。用 0.5%甲醇/氯仿硅胶色谱分离残余物质，得到 6.5g (65%)标题化合物，熔点 79-80 ℃。

$[\alpha]_D^{27}$ = - 107.9 (c. 1. 0, $CHCl_3$)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): d 2.1 (m, 4H), 3.05 (m, 1H), 3.2 - 3.6 (m, 3H), 3.82 (t, J = 8.8 Hz, 1H). 4.15 (m, 1H), 4.45 (m, 2H), 6.44 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.56 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.9 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (m,1H), 8.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H).

实施例 3

5-[4-[[1-(吡啶-2-基)哌啶-4-基氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2， 4-二酮:

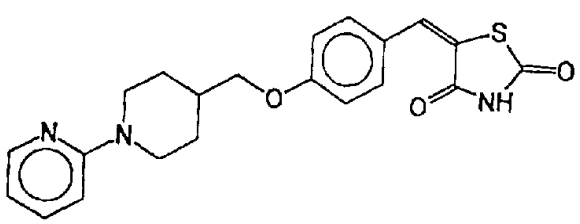


按类似于实施例 1 中所述方法由制备例 9 中得到的 4-[1-(吡啶-2-基)-4-哌啶基氧基]苯甲醛(1.5g)制备标题化合物(1.5g， 74%)，熔点 218-220 ℃

^{1}H NMR ($CDCl_3$ + DMSO-d_6, 200 MHz): d 1.9 (m, 2H), 2.1 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 4.65 (m, 1H), 6.62 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.5 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 8.18 (d, J = 4.0 Hz, 1H).

实施例 4

5-[4-[[1-(吡啶-2-基)哌啶-4-基]甲氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2， 4-二酮:

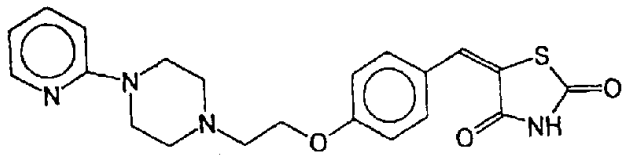


按类似于实施例 1 中所述方法由制备例 10 中得到的 4-[1-(吡啶-2-基)哌啶-4-基]甲氧基]苯甲醛(0.55g)制备标题化合物(0.46g， 63%)，熔点 233.4 ℃

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): d 1.45 (m, 2H), 1.9 - 2.2 (m, 3H), 2.9 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 3.9 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.38 (大约 d, J = 13.0 Hz, 2H), 6.61 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.5 (m, 3H), 7.75 (s, 1H), 8.18 (d, J = 3.8 Hz, 1H).

实施例 5

5-[4-[2-[4-吡啶-2-基)哌嗪-1-基]乙氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2， 4-二酮

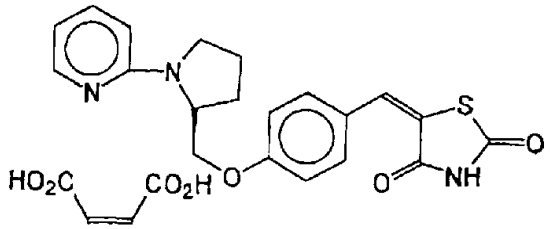


按类似于实施例 1 中所述方法由制备例 11 中得到的 4-[2-(4-吡啶-2-基)哌嗪-1-基]乙氧基]苯甲醛(1.0g)制备标题化合物(0.85g, 64%)，熔点 158-160 ℃

^{1}H NMR ($CDCl_3$ + DMSO-d_6 200 MHz): d 2.88 (m, 4H), 2.98 (m, 2H), 3.65 (m, 4H), 4.25 (m, 2H), 6.67 (m, 2H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.48 (m, 2H), 8.2 (d, J = 3.6 Hz, 1H).

实施例 6

5-[4-[[1-(吡啶-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2， 4-二酮马来酸盐



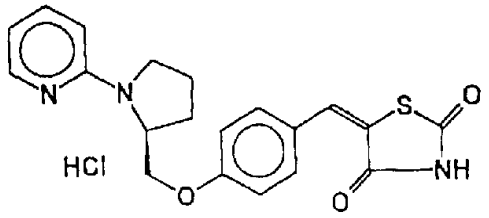
于室温下搅拌实施例 1 中得到的产品 50(g)和马来酸(16.7g)在无水丙酮(2L)中的溶液 20 小时。最后，过滤所得固体，用冷丙酮(2 × 200ml)洗，减压干燥，得到 52g (80%)标题化合物，熔点 132 ℃。

$[\alpha]_D^{27}$ = - 77.3 (c. 1. 0, DMSO)

^{1}H NMR ($CDCl_3$ + DMSO-d_6, 200 MHz): d 2.13 (bs, 4H), 3.34 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.28 (dd, J = 9.6 和 3.8 Hz, 1H), 4.53 (bs, 1H), 6.25 (s, 2H), 6.76 (m, 2H), 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.13 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 12.6 (bs, 可与 D_2O 交换)

实施例 7

5-[4-[[1-(吡啶-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2，4-二酮，盐酸盐



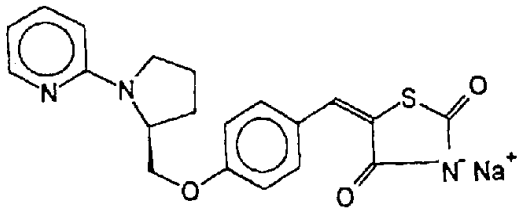
于 0 ℃向实施例 1 中得到产品(40g)在无水丙酮(2L)中的溶液中通入 HCl 气 30 分钟。过滤所得固体，用冷丙酮(2 × 200ml)洗，减压干燥，得到 33g (78%)白色固状标题化合物，熔点 241-243 ℃

$[\alpha]_D^{27}$ = - 131.9 (c. 1. 0, DMSO)

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 200 MHz): d 2.1 (m, 4H), 3.5 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 4.19 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.8 (m, 1H), 6.95 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 8.0 (m, 2H), 12.6 (bs, 可与 D_2O 交换), 14.0 (bs, 可与 D_2O 交换).

实施例 8

5-[4-[[1-(吡啶-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2，4-二酮钠盐



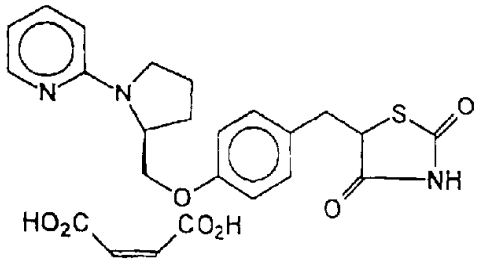
室温下向实施例 1 中得到的 5-[[4-[1-(吡啶-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2，4-二酮(1g)在 MeOH (10ml)中的溶液中加入 MeOH 中的 NaOMe[通过将 Na (66mg)溶解在 MeOH (5ml)中就地制备]。室温搅拌反应混合物 1 小时，然后用 Et_2O (10ml)稀释。过滤所得固体，在 P_2O_5 上减压干燥，得到 400mg (38%)白色固状标题化合物，熔点 254-256 ℃

$[\alpha]_D^{27}$ = - 85.2 (c. 1. 0, DMSO)

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 200 MHz): d 2.0 (m, 4H), 3.2 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 3.88 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 9.2 和 3.0 Hz, 1H), 4.4 (bs, 1H), 6.55 (m, 2H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.5 (m, 3H), 8.11 (d, J = 4.0 Hz, 1H).

实施例 9

5-[4-[[1-(吡啶-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮，马来酸盐



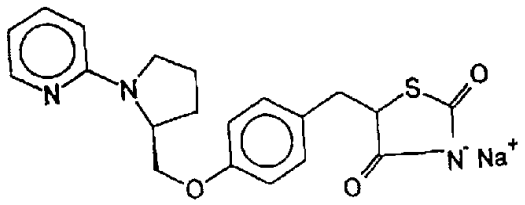
按类似于实施例 6 中所述方法由实施例 2 中得到的 5-[4-[[1-(吡啶-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮(2g)制备白色固体标题化合物(2g, 76%)，熔点 58-60 ℃

$[\alpha]_D^{27}$ = - 80.5 (c. 1.27, DMSO)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): d 2.25 (m, 4H), 3.05 - 3.4 (m, 2H), 3.6 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 4.1 (m, 2H), 4.5 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 6.3 (s, 2H), 6.7 - 7.0 (m, 4H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.69 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 4.4 Hz, 1H).

实施例 10

5-[4-[[1-(吡啶-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮，钠盐



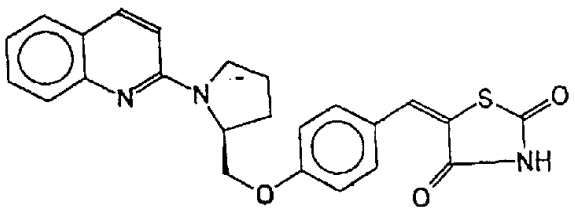
按类似于实施例 8 中所述方法由实施例 2 中得到的 5-[4-[[1-(吡啶-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2， 4-二酮(2.7g)制备白色固体标题化合物(0.7g, 25%)， 熔点 260-262 ℃

$[\alpha]_D^{27}$ = - 63.0 (c. 0. 5, DMSO)

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 200 MHz): d 2.05 (m, 4H), 2.45 - 2.7 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 3.8 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.1 (m, 2H), 4.4 (bs, 1H), 6.55 (m, 2H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.1 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.5 (m, 1H), 8.12 (d, J = 3.8 Hz, 1H).

实施例 11

5-[4-[[1-(喹啉-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2， 4-二酮;



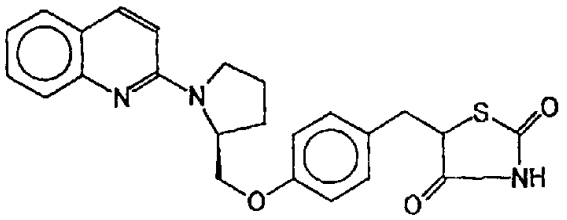
按类似于实施例 1 中所述方法由实施例 13 中得到的 4-[[1-(喹啉-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基甲氧基]苯甲醛(1.5g)制备浅黄色固体标题化合物(2g, 100%)， 熔点 260-262 ℃

$[\alpha]_D^{27}$ = + 49.2 (c. 1. 0, DMSO)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 2.15 (m, 4H), 3.45 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 4.0 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 10,0 和 2.9 Hz, 1H), 4.8 (m, 1H), 6.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.15 - 8.0 (复合, 10 H).

实施例 12

5-[4-[[1-(喹啉-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2， 4-二酮;



在回流温度下搅拌制备例 16 中得到的 2-溴-3-[4-[[1-(喹啉-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基]丙酸乙酯(2.5g)，硫脲(0.76g)， NaOAc (0.82g)和 EtOH (25ml)4 小时，用 EtOAc 萃取，干燥(Na_2SO_4)，浓缩，得到 2-亚氨基-5-[4-[[1-(喹啉-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苄基]-4-噻唑烷二酮，其无需纯化而直接用于下步。

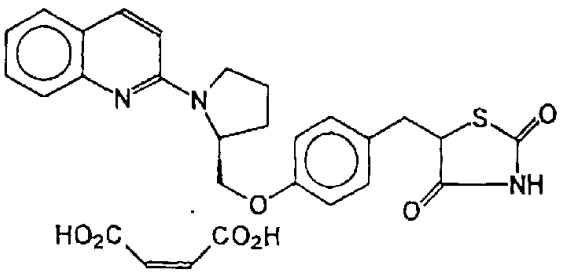
在回流温度下搅拌上述产品， 2N HCl (15ml)和 EtOH (30ml)的混合物 12 小时。真空浓缩反应混合物。用水稀释残余物，用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液中和，用乙酸乙酯萃取。用盐水洗 EtOAc 萃取液，干燥(Na_2SO_4)，真空浓缩。用 0-10% MeOH/$CHCl_3$ 作洗脱剂硅胶色谱分离残余物，得到浅黄色固状标题化合物(1.6g, 68%)，熔点： 81-83 ℃。

$[\alpha]_D^{27}$ = - 13.8 (c. 1. 0, DMSO)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): d 2.1 (m, 4H), 3.1 (dd, J = 14.0 和 10.0 Hz, 1H), 3.5 (m, 2H), 3.69 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.9 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.5 (m, 2H), 4.75 (bs, 1H), 6.78 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.2 (m, 5H), 7.6 (m, 2H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H).

实施例 13

5-[4-[[1-(喹啉-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2， 4-二酮，马来酸盐



按类似于实施例 6 中所述方法由实施例 12 中得到的 5-[4-[[1-(喹啉-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2， 4-二酮(1.0g)制备黄色

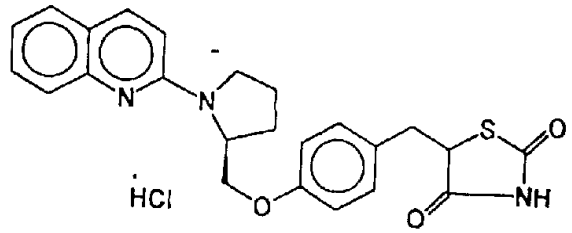
固体标题化合物(0.85g, 70%)，熔点 84-86 ℃

$[\alpha]_D^{27}$ = - 45.8 (c. 1. 0, DMSO)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): d 2.3 (m, 4H), 3.0 - 3.4 (m, 2H), 3.6 - 4.3 (m, 4H), 4.41 (dd, J = 8.0 和 4.0 Hz, 1H), 5.0 (bs, 1H), 6.33 (s, 2H), 6.8 (m, 2H), 7.1 (m, 3H), 7.5 (m, 1H), 7.75 (m, 2H), 8.2 (d, J = 9.4 Hz, 2H).

实施例 14

5-[4-[[1-(喹啉-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2， 4-二酮，盐酸盐



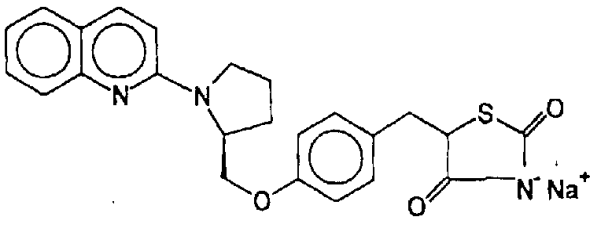
按类似于实施例 7 中所述方法由实施例 12 中得到的 5-[4-[[1-(喹啉-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2， 4-二酮(1.0g)制备黄色固体标题化合物(0.9g, 83%)，熔点 144-146 ℃

$[\alpha]_D^{27}$ = - 100.6 (c. 1. 0, DMSO)

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 200 MHz): d 2.1 (m, 4H), 2.9 - 4.3 (复合, 7 H), 4.9 (m, 1H), 6.83 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.9 (m, 1H), 7.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 9.6 Hz, 1H).

实施例 15

5-[4-[[1-(喹啉-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2， 4-二酮，钠盐



按类似于实施例 8 中所述方法由实施例 12 中得到的 5-[4-[[1-(喹啉-2-

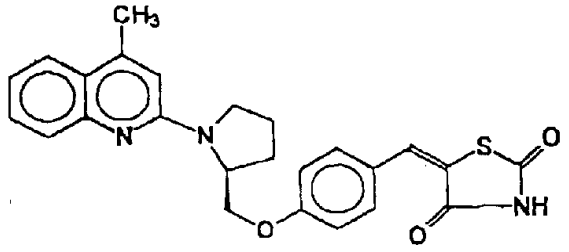
基)-(2S)-吡咯烷-2-基甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮(0.36g)制备浅黄色固体标题化合物(0.27g, 72%)，熔点 248-250 ℃

$[\alpha]_D^{27}$ = + 1.4 (c. 1. 0, DMSO)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): d 2.1 (m, 4H), 2.5 - 2.8 (m, 2H), 3.4 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 3.88 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.1 (m, 1H), 4.3 (m, 1H), 4.6 (bs, 1H), 6.9 - 7.3 (m, 6H), 7.5 - 7.8 (m, 3H), 8.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H).

实施例 16

5-[4-[[1-(4-甲基喹啉-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2，4-二酮;

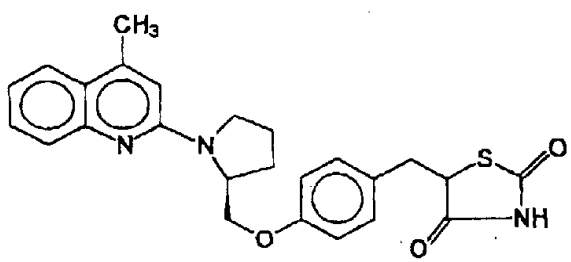


按类似于实施例 1 中所述方法由实施例 18 中得到的 4-[[1-(4-甲基喹啉-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基甲氧基]苯甲醛(1.8g)制备浅黄色固体标题化合物(1.78g, 77%)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$ + DMSO-d_6 200 MHz): d 2.1 (m, 4H), 2.6 (s, 3H), 3.45 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 3.97 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 10.0 和 3.2 Hz, 1H), 4.75 (bs, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.2 - 7.9 (复合, 9H).

实施例 17

5-[4-[[1-(4-甲基喹啉-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮;



方法 A

在 N_2 气氛下于 120-130 ℃搅拌制备例 21 中得到的 2-氯-3-[4-[[1-(4-甲基喹啉-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基]丙酸乙酯(15g)和硫脲(5g)在四氢噻吩砜(20ml)中的混合物 4 小时。冷却反应混合物至室温，加入 2-甲氧基乙醇(192ml)，水(50ml)和浓 HCl (26ml)。升温至 80 ℃，搅拌 15 小时。冷却反应混合物，用 EtOAc 稀释，用 NH_3 水溶液洗，再用水洗，干燥(Na_2SO_4)，浓缩。用 10-40%乙酸乙酯/石油醚(梯度液)作洗脱剂硅胶色谱分离粗产品，得到白色固状标题化合物(14g, 95%)，熔点 95-97 ℃。

方法 B：

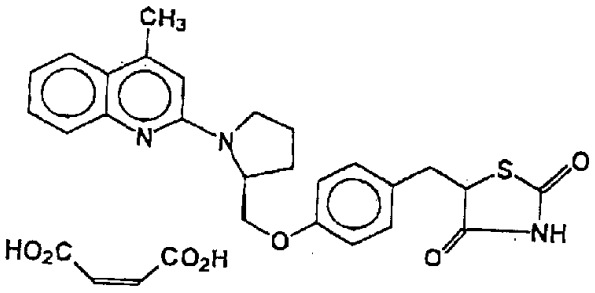
按类似于实施例 12 中所述方法由制备例 22 中得到的 2-溴-3-[4-[[1-(4-甲基喹啉-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基]丙酸乙酯(1.5g)制备白色固状标题化合物(0.12g, 15%)，熔点 95-97 ℃

$[\alpha]_D^{27}$ = - 31.5 (c. 1. 0, $CHCl_3$)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): d 2.1 (m, 4H), 2.1 (s, 3H), 3.1 (m, 1H), 3.5 (m, 2H), 3.7 (m, 1H), 3.9 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.5 (m, 2H), 4.75 (bs, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.2 (m, 5H), 7.57 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 8.2 Hz, 2H).

制备例 18

5-[4-[[1-(4-甲基喹啉-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮，马来酸盐



按类似于实施例 6 中所述方法由实施例 17 中得到的 5-[4-[[1-(4-甲基喹啉-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮(0.22g)制备白色固状标题化合物(0.21g, 78%)熔点 68-70 ℃

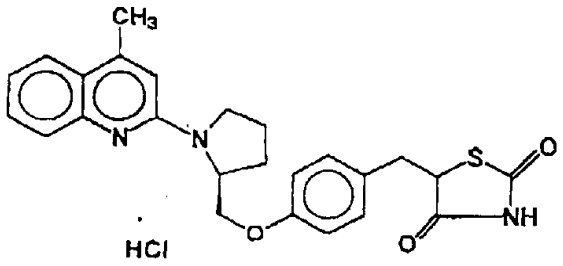
$[\alpha]_D^{27}$ = - 72.0 (c. 1. 0, DMSO)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): d 2.25 (m, 4H), 2.7 (s, 3H), 3.05 - 3.45 (m, 2H), 3.8 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.2 (m, 2H), 4.48 (dd, J = 8.0 和 4.2 Hz, 1H) 5.0

(m, 1H), 6.35 (s, 2H), 6.9 (m, 3H), 7.14 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.44 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.7 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.84 (d, 8.4 Hz, 1H), 8.1 (d, J = 8.2 Hz, 1H).'

制备例 19

5-[4-[[1-(4-甲基喹啉-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮，盐酸盐



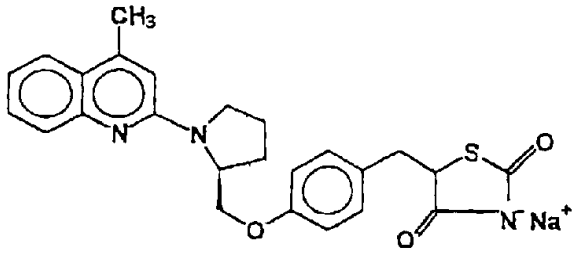
按类似于实施例 7 中所述方法由实施例 17 中得到的 5-[4-[[1-(4-甲基喹啉-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮(0.22g)制备白色固状标题化合物(0.2g, 86%)熔点 120 ℃。

$[\alpha]_D^{27}$ = - 120.5 (c. 1. 0, DMSO)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): d 2.30 (m,4H), 2.7 (s, 3H), 3.0 - 5.0 (复合, 8H), 6.7 - 8.0 (复合, 9H), 14.2 (bs, 可与 D_2O 交换).

制备例 20

5-[4-[[1-(4-甲基喹啉-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮，钠盐



按类似于实施例 8 中所述方法由实施例 17 中得到的 5-[4-[[1-(4-甲基喹啉-2-基)-(2S)-吡咯烷-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮(0.5g)制备白色固状标题化合物(0.28g, 53%)，熔点 229 ℃。

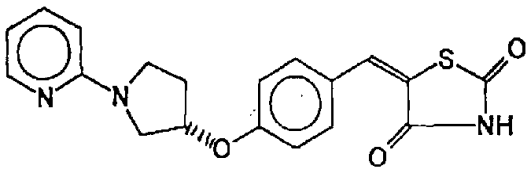
$[\alpha]_D^{27}$ = - 5.3 (c. 1. 0, DMSO)

^{1}H NMR ($CDCl_3$ + DMSO-d_6): d 2.1 (m, 4H), 2.4 - 2.7 (m, 5H), 3.4 (m,

1H), 3.65 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 4.1 (m, 1H), 4.3 (m, 1H), 4.6 (bs, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.0 - 7.3 (m, 5H), 7.6 (m, 2H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H).

制备例 21

5-[4-[[1-(4-甲基喹啉-2-基)-(3S)-吡咯烷-3-基氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2，4-二酮，



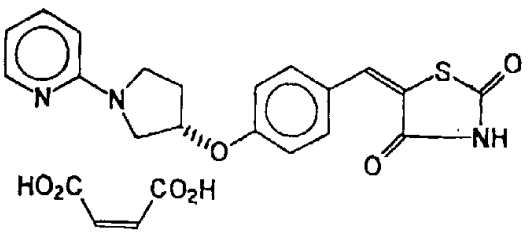
按类似于实施例 1 中所述方法由实施例 25 中得到的 4-[[1-(吡啶-2-基)-(3S)-吡咯烷-3-基氧基]苯甲醛(0.7g)制备浅黄色固状标题化合物(0.5g, 52%)，熔点 204-206 ℃。

$[\alpha]_D^{27}$ = - 20.4 (c. 0. 5, DMSO)

^{1}H NMR ($CDCl_3$ + DMSO-d_6) : d 2.3 (m, 2H), 3.3 - 3.9 (m, 4H), 5.27 (bs, 1H), 6.5 (m, 2H), 7.14 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.6 (m, 3H), 7.76 (s, 1H), 8.05 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 12.6 (bs, 可与 D_2O 交换).

实施例 22

5-[4-[[1-(吡啶-2-基)-(3S)-吡咯烷-3-基氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2，4-二酮，马来酸盐



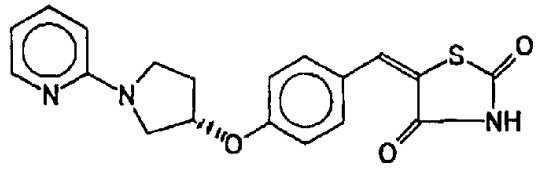
按类似于实施例 6 中所述方法由实施例 21 中得到的 5-[4-[[1-(吡啶-2-基)-(3S)-吡咯烷-3-基氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2，4-二酮(0.25g)制备浅黄色固状标题化合物(0.25g, 78%)，熔点： 176-178 ℃

$[\alpha]_D^{27}$ = - 15.0 (c. 1. 0, DMSO)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): d 2.3 (m, 2H), 4.8 (m, 4H), 5.3 (bs, 1H), 6.2 (s, 2H), 6.7 (m, 2H), 7.17 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.7 (m, 3H), 7.8 (s, 1H), 8.05 (d, J = 5 Hz, 1H).

实施例 23

5-[4-[[1-(吡啶-2-基)-(3S)-吡咯烷-3-基氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2，4-二酮，盐酸盐



HCl

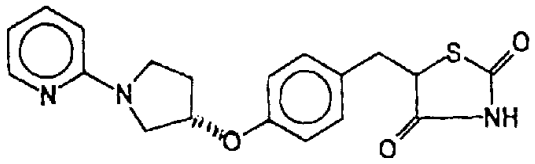
按类似于实施例 7 中所述方法由实施例 21 中得到的 5-[4-[[1-(吡啶-2-基)-(3S)-吡咯烷-3-基氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2，4-二酮(0.15g)制备白色固状标题化合物(0.13g, 78%)，熔点：256-258 ℃

$[\alpha]_D^{27}$ = - 20.44 (c. 0. 45, DMSO)

^{1}H NMR ($CDCl_3$ + DMSO-d_6): d 2.3 (m, 2H), 3.6 - 4.0 (m, 4H), 5.4 (bs, 1H), 6.9 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.2 (m, 3H), 7.6 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 8.0 (m, 2H), 12.6 (bs, 可与 D_2O 交换).

实施例 24

5-[4-[[1-(吡啶-2-基)-(3S)-吡咯烷-3-基氧基]苯基甲基]噻唑烷-2，4-二酮，



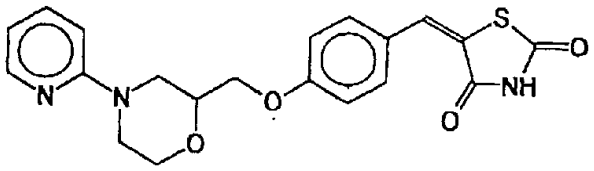
按类似于实施例 2 中所述方法由实施例 21 中得到的 5-[4-[[1-(吡啶-2-基)-(3S)-吡咯烷-3-基氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2，4-二酮(0.7g)制备白色

固状标题化合物(0.25g, 35%)，熔点： 78-80 ℃

^{1}H NMR ($CDCl_3$ + DMSO-d_6): d 2.35 (m, 2H), 3.1 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.7 (m, 2H), 3.8 (m, 2H), 4.5 (m, 1H), 5.05 (bs, 1H), 6.39 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.56 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.5 (m, 1H), 8.14 (d, J = 4.6 Hz, 1H).

实施例 25

5-[4-[[4-(吡啶-2-基)吗啉-2-基]甲氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2， 4-二酮，

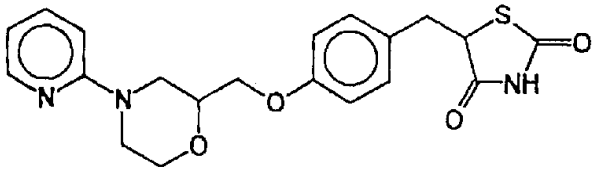


按类似于实施例 1 中所述方法由实施例 27 中得到的 4-[[4-(吡啶-2-基)-吗啉-2-基]甲氧基]苯甲醛(16.0g)制备浅黄色固状标题化合物(19g, 89%)，熔点： 188 ℃

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): d 2.82 - 3.18 (m, 2H), 3.70 - 4.40 (m, 7H), 6.61 - 6.80 (m, 2H), 7.02 (d, J = 8.72 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.72 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 6.73 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.23 (d, J = 3.10 Hz, 1H).

实施例 26

5-[4-[[4-(吡啶-2-基)吗啉-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2， 4-二酮，

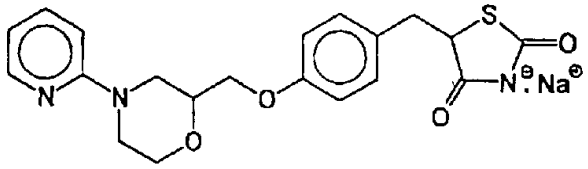


按类似于实施例 2 中所述方法由实施例 25 中得到的 5-[4-[[4-(吡啶-2-基)吗啉-2-基]甲氧基]苯基亚甲基]噻唑烷-2， 4-二酮(17.0g)制备白色固状标题化合物(5.0g, 30%)，熔点： 139-142 ℃

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): d 2.82 - 3.18, (m, 2H), 3.11 (dd, J = 14.12 和 9.78 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 14.12 和 3.73 Hz, 1H), 3.81 (td, J = 11.53 和 2.49 Hz, 1H), 3.90 - 4.35 (m, 6H), 4.48 (dd, J = 9.78 和 3.73 Hz, 1H), 6.65 - 6.75 (m, 2H), 6.91 (d, J = 8.63 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.63 Hz, 2H), 7.53 (t, J = 6.87 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 3.41 Hz, 1H),

实施例 27

5-[4-[[4-(吡啶-2-基)吗啉-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2， 4-二酮，钠盐



按类似于实施例 8 中所述方法由实施例 25 中得到的 5-[4-[[4-(吡啶-2-基)吗啉-2-基]甲氧基]苯基甲基]噻唑烷-2， 4-二酮(3.1g)制备白色固状标题化合物(2.9g, 89%)， 熔点： 272 ℃

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 200 MHz): d 2.51 - 2.92 (m, 2H), 3.20 - 3.40 (m, 1H), 3.53 - 3.72 (m, 1H), 3.74 - 4.20 (m, 7H), 4.20 - 4.40 (m, 1H), 6.69 (t, J = 5.81 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 5.81 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.57 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 4.35 Hz, 1H).

实验动物群落内突变及对饮食方案的不同敏感度使建立与肥胖和胰岛素耐药性有关的非胰岛素依赖型糖尿病动物模型成为可能。为理解疾病的病生理及新的抗糖尿病化合物的效能各实验室开发了多种遗传模型如小鼠 db/db 和 ob/ob(见糖尿病(Diabetes), (1982) 31 (1): 1-6)和 fa/fa 以及 Zucker 大鼠(Diabetes, (1983), 32： 830-838； Annu. Rep. Sankyo Res. lab. (1994). 46： 1-57)。美国 Jackson 实验室开发的纯合动物， C57 BL/KsJ-db/db 鼠肥胖，高血糖，血中胰岛素过高及胰岛素耐药(J. Clin. Invest., (1990) 85： 962-967)，而杂合的为瘦的且血糖正常。对 db/db 模型，随着年龄增长，小鼠逐渐地发展成胰岛素缺乏症，一种当血糖水平缺乏控制时人Ⅱ型糖尿病晚期常观察到的特征。模型不同，胰腺状态及其病程不同。由于该模型与Ⅱ型糖尿病模型相似，所以用于试验本发明化合物

降低血糖和甘油三酯的活性。

本发明化合物因改善胰岛素耐药性而表示出降低血糖及甘油三酯的活性。下面体内实验可证实这一点。

从美国 Jackson 实验室得到的 8-14 周龄体重 35-60 克的雄性 C57BL/KsJ-db/db 小鼠用于本实验。配给小鼠随意量的标准饲料(国家营养学会, Hyderebad, 印度)和酸化水。大于 300mg/dl 血糖的动物用于试验。每组为 4 只动物。

用含 EDTA 的肝素化毛细管由眼窦取血(100 μ l), 离心得到血浆, 随机测量血糖和甘油三酯浓度。分别用葡萄糖氧化酶和甘油-3-PO_4 氧化酶/过氧化物酶(Dr. Reddy's Lab. Diagnostic Division Kits, Hyderabad, 印度)方法光谱测量血浆葡萄糖和甘油三酯浓度。为评价生物活性, 在第六天给予试验化合物/载体后 1 小时收集血样。

将试验化合物悬浮在 0.25%羧甲基纤维素或水(对水溶化合物)内, 随后通过口服管饲法每天 10 – 30mg/kg 的剂量给予试验组, 持续 6 天。给对照组载体(剂量 10ml/kg)。 Troglitazo (100mg/kg , 每天剂量)用作标准药物, 其在第六天随机血糖浓度降低 28%。

按照下式计算试验化合物降低血糖和甘油三酯活性:

$$\text{降低血糖/甘油三酯的活性(\%)}=1-\frac{DT/DC}{TC/ZC}\times 100$$

ZC=0 天对照组值

DC=0 天治疗组值

TC=试验天对照组值

DT=试验天治疗组值

在上述试验中对任一提及的本发明化合物未观察到副作用

化合物	剂量 (mk/kg)	血糖浓度减少 (%)	甘油三酯降低 (%)
实施例 6	10	49	71
实施例 7	30	67	43
实施例 12	30	27	49
实施例 20	30	30	62
实施例 23	10	46	10
实施例 27	10	56	29

db/db 鼠实验结果表明本发明新化合物对预防或常规治疗肥胖，心血管疾病如高血压，高血脂症及其它疾病也有治疗作用，因为从文献中已知这类疾病是相互关联的。

大鼠亚急性毒性:

10 只雄性和 10 只雌性组成的重量在 120-140g 的 20 只大鼠为一组口服 100mg/kg 实施例 6 化合物，持续 28 天。每天监测行为改变和体重。在第 29 天杀死大鼠，取血用于血液和生化评价。肉眼并显微检查所有活重要器官。

实施例 6 化合物在 100mg/kg 剂量时未产生致死性。在治疗 28 天结束后，观察到血液和生化参数与对照组无显著差异。肉眼和显微观察均未发现心、肺、骨髓、肾和脾的变化。

参数	对照	实施例 6 (100 mg/kg)
血液学		-
血球蛋白(gm/dl)	15.18 ± 0.69	14.88 ± 0.46
RBC (x 10^6/mm^3)	7.33 ± 0.75	7.08 ± 0.93
WBC (x 10^3/mm^3)	8.08 ± 2.01	9.19 ± 2.11
PVC (%)	52.06 ± 2.58	52.21 ± 2.67
器官重量		
心(g)	0.59 ± 0.09	0.61 ± 0.08