



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 96194390.4

[43]公开日 1998年7月1日

[11] 公开号 CN 1186489A

[22]申请日 96.5.30

[30]优先权

[32]95.6.2 [33]JP[31]159781/1995

[32]96.5.24 [33]JP[31]153139/96

[86]国际申请 PCT/JP96/01459 96.5.30

[87]国际公布 WO96/38428 日 96.12.5

[85]进入国家阶段日期 97.12.2

[71]申请人 杏林制药株式会社

地址 日本东京都

[72]发明人 前田敏夫 野村昌弘 栗野胜也

木下进 佐藤浩也 村上浩二 角田雅树

[74]专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任公
司

代理人 文 琦

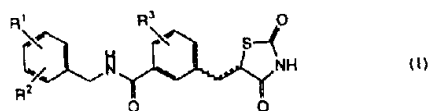
权利要求书 7 页 说明书 20 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 N-苄基二氧代噻唑烷基苯甲酰胺衍生物及其制造方法

[57]摘要

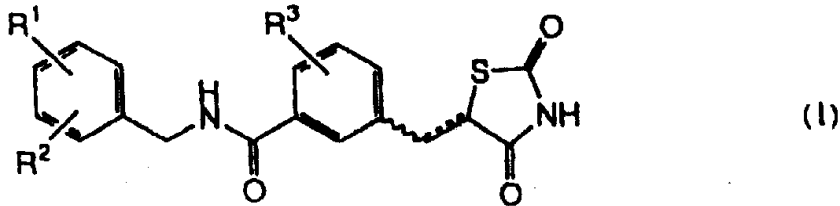
本发明提供了改善胰岛素的抵抗性，具有很强降低血糖作用和降低血脂作用的新的 N-苄基二氧代噻唑烷基苯甲酰胺衍生物及其制造方法，涉及用通式 (1) 表示的 N-苄基二氧代噻唑烷基苯甲酰胺衍生物及其制造方法，

[式中，R¹，R² 相同或不同、表示氢、碳原子数 1—4 的低级烷基、碳原子数 1—3 的低级烷氧基、碳原子数 1—3 的低级卤代烷基、卤原子、羟基、硝基、可用碳原子数 1—3 的低级烷基取代的氨基、及杂环、或者 R¹ 和 R² 结合，形成亚甲基二氧基，R³ 表示碳原子数 1—3 的低级烷氧基、羟基、卤原子，虚线表示和实线组合可形成双键或单键]。



权利要求书

1. 用通式 (1) 表示的 N-苄基二氧代噻唑烷基苯甲酰胺衍生物及其药理上可允许的盐,



[式中, R^1 , R^2 相同或不同、表示氢、碳原子数 1-4 的低级烷基、碳原子数 1-3 的低级烷氧基、碳原子数 1-3 的低级卤代烷基、碳原子数 1-3 的低级卤代烷氧基、卤原子、羟基、硝基、可用碳原子数 1-3 的低级烷基取代的氨基、及杂环、或者 R^1 和 R^2 结合, 形成亚甲基二氧基、 R^3 表示碳原子数 1-3 的低级烷氧基、羟基、卤原子、虚线表示和实线组合可形成双键或单键]。

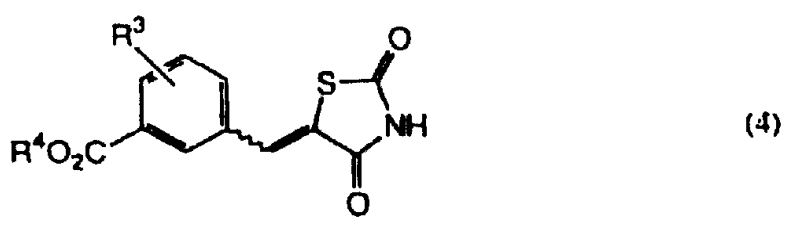
2. 权利要求 1 所述的 N-苄基二氧代噻唑烷基苯甲酰胺衍生物及其药理上可允许的盐, 其中的化合物是 N-(4-三氟甲基苄基)-5-(2, 4-二氧代噻唑烷-5-基) 甲基-2-甲氧基苯甲酰胺。

3. 权利要求 1 所述的 N-苄基二氧代噻唑烷基苯甲酰胺衍生物及其药理上可允许的盐, 其中的化合物是 N-(4-三氟甲基苄基)-5-(2, 4-二氧代噻唑烷-5-基) 甲基-2-异丙氧基苯甲酰胺。

4. 权利要求 1 所述的 N-苄基二氧代噻唑烷基苯甲酰胺衍生物及其药理上可允许的盐, 其中的化合物是 N-(4-三氟甲基苄基)-5-(2, 4-二氧代噻唑烷-5-基) 甲基-2-乙氧基苯甲酰胺。

5. 权利要求 1 所述的 N-苄基二氧代噻唑烷基苯甲酰胺衍生物及其药理上可允许的盐, 其中的化合物是 N-(4-三氟甲基苄基)-5-(2, 4-二氧代噻唑烷-5-基) 甲基-2-氟苯甲酰胺。

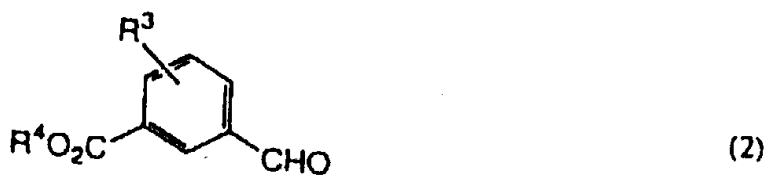
6. 用通式 (4) 表示的化合物的制造方法,



[式中, R³表示碳原子数 1—3 的低级烷氧基、羟基、卤原子, R⁴表示碳原子数 1—3 的低级烷基]。
其特征是将式 (3) 的化合物,

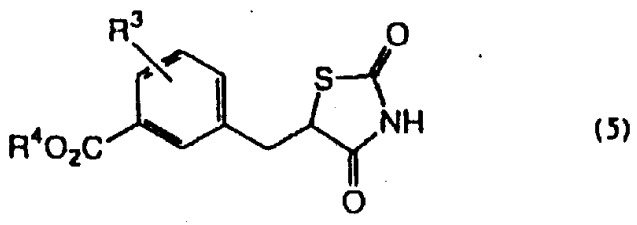


通式 (2) 表示的化合物作用,

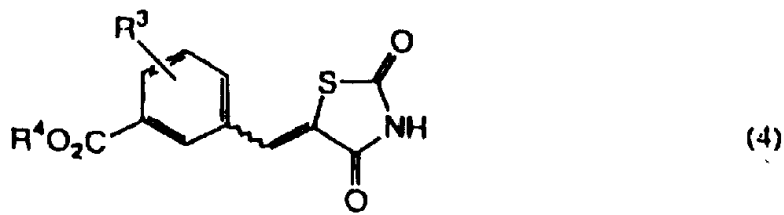


[式中, R³, R⁴如上所述]

7. 通式 (5) 表示的化合物的制造方法,

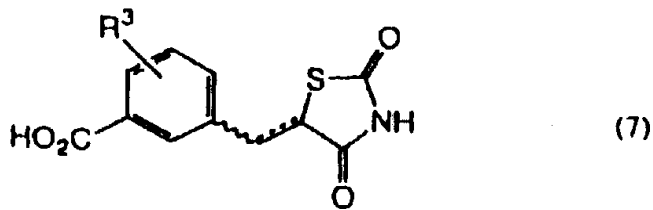


[式中, R³表示碳原子数 1—3 的低级烷氧基、羟基、卤原子, R⁴表示碳原子数 1—3 的低级烷基]。
其特征是将通式 (4) 表示的化合物进行还原,



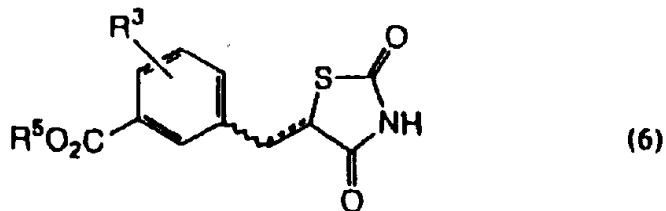
[式中, R^3 , R^4 如上所述],

8. 通式 (7) 表示的化合物的制造方法,



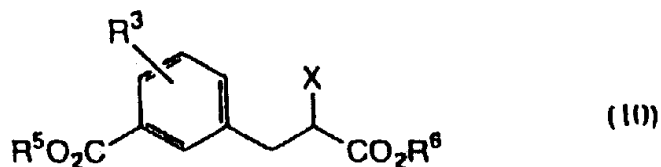
[式中, R^3 表示碳原子数 1—3 的低级烷氧基、羟基、卤原子, 虚线表示和实线组合可形成双键或单键],

其特征是将通式 (6) 表示的化合物进行加水分解,



[式中, R^3 和虚线如上所述, R^5 表示碳原子数 1—3 的低级烷基]。

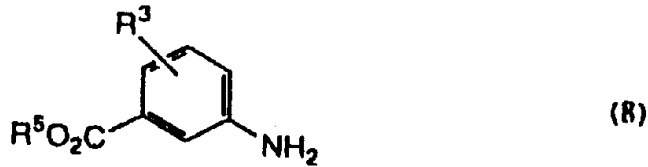
9. 通式 (10) 表示的化合物的制造方法,



[式中, R^3 表示碳原子数 1—3 的低级烷氧基、羟基、卤原子, R^5 表示碳原子数 1—3 的低级烷基, R^6 表示碳原子数 1—3 的低级烷基]

基, X 表示卤原子],

其特征是将通式 (8) 表示的化合物,



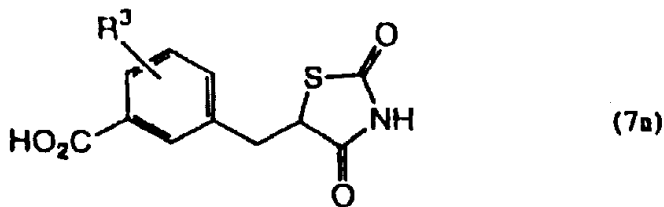
[式中, R³ 和 R⁵ 如上所述],

在卤化氢的存在下作成重氮盐后, 与通式 (9) 表示的化合物作用,



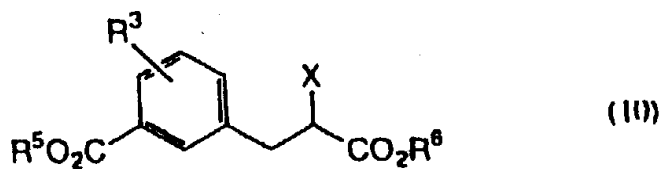
[式中, R⁶ 如上所述]。

10. 通式 (7a) 表示的化合物的制造方法,



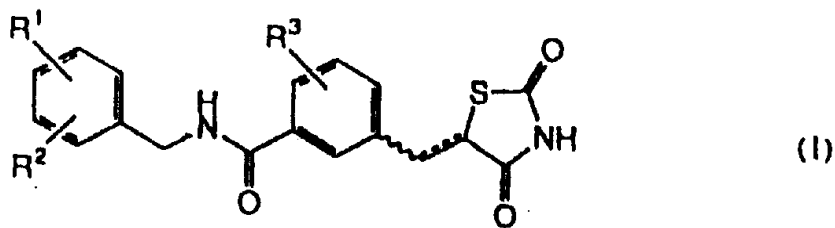
[式中, R³ 表示碳原子数 1—3 的低级烷氧基、羟基、卤原子],

其特征是将通式 (10) 表示的化合物,



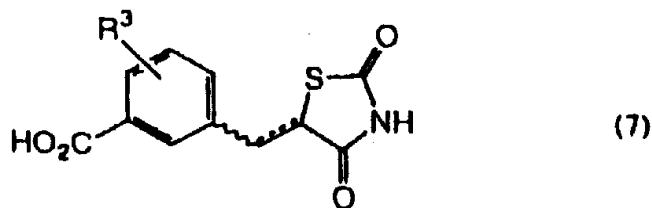
[式中, R³ 如上所述, R⁵ 表示碳原子数 1—3 的低级烷基、R⁶ 表示碳原子数 1—3 的低级烷基, X 表示卤原子], 与硫脲作用后, 再进行水解而制成。

11. 通式 (1) 表示的 N-苄基二氧代噻唑烷基苯甲酰胺衍生物的制造方法,

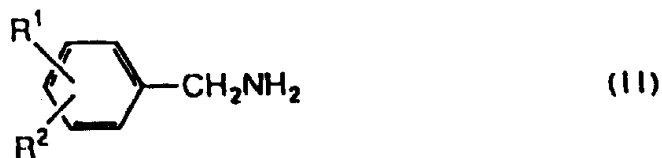


[式中, R^1 , R^2 相同或不同、表示氢、碳原子数 1-4 的低级烷基、碳原子数 1-3 的低级烷氧基、碳原子数 1-3 的低级卤代烷基、碳原子数 1-3 的低级卤代烷氧基、卤原子、羟基、硝基、可用碳原子数 1-3 的低级烷基取代的氨基、及杂环、或者 R^1 和 R^2 结合, 形成亚甲基二氧基、 R^3 表示碳原子数 1-3 的低级烷氧基、羟基、卤原子、虚线表示和实线组合可形成双键或单键]。

其特征是将通式 (7) 表示的化合物,

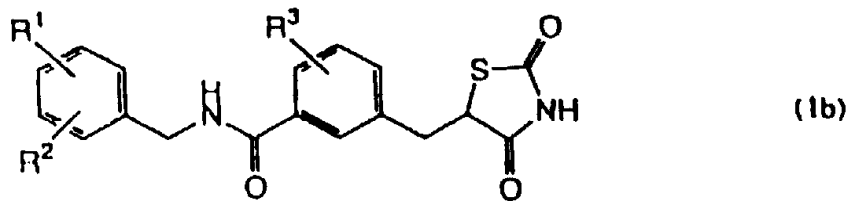


[式中, R^3 和虚线如上所述] 与通式 (11) 的化合物作用而制成,



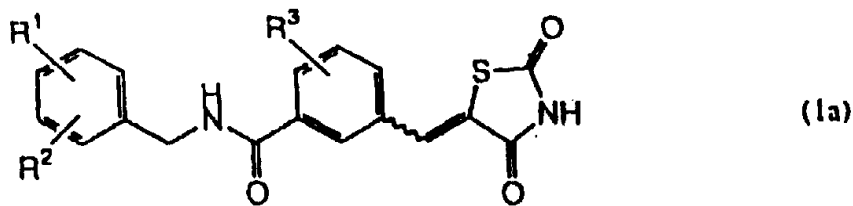
[式中, R^1 , R^2 如上所述]。

12. 通式 (1b) 表示的 N-苄基二氧代噻唑烷基苯甲酰胺衍生物的制造方法,



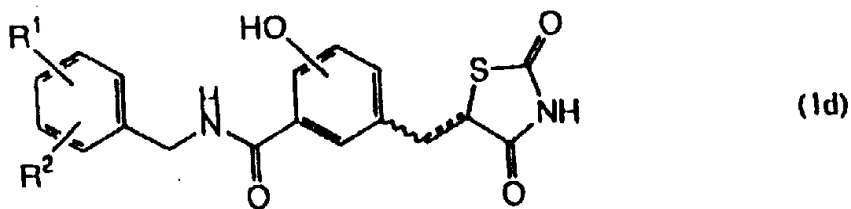
[式中, R^1 , R^2 相同或不同、表示氢、碳原子数 1—4 的低级烷基、碳原子数 1—3 的低级烷氧基、碳原子数 1—3 的低级卤代烷基、碳原子数 1—3 的低级卤代烷氧基、卤原子、羟基、硝基、可用碳原子数 1—3 的低级烷基取代的氨基、及杂环、或者 R^1 和 R^2 结合, 形成亚甲基二氧基、 R^3 表示碳原子数 1—3 的低级烷氧基、羟基、卤原子、虚线表示和实线组合可形成双键或单键]。

其特征是将通式 (1a) 表示的化合物进行还原而制成,



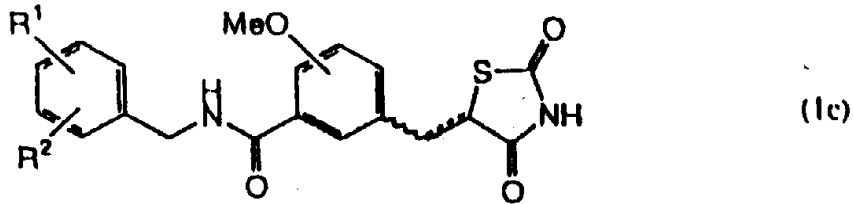
[式中, R^1 , R^2 和 R^3 如上所述]。

13. 通式 (1d) 表示的 N-苄基二氧代噻唑烷基苯甲酰胺衍生物的制造方法,



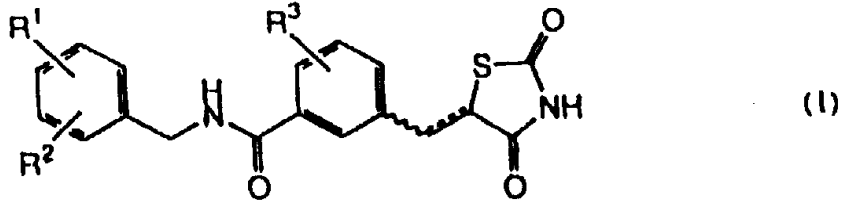
[式中, R^1 , R^2 相同或不同、表示氢、碳原子数 1—4 的低级烷基、碳原子数 1—3 的低级烷氧基、碳原子数 1—3 的低级卤代烷基、卤原子、羟基、硝基、可用碳原子数 1—3 的低级烷基取代的氨基、及杂环、或者 R^1 和 R^2 结合, 形成亚甲基二氧基, 虚线表示和实线组合可形成双键或单键]。

其特征是将通式 (1c) 表示的化合物与路易斯酸作用而制成,



[式中, R^1 , R^2 、虚线如上所述]。

14. 一种降低血糖药, 其特征至少含有一种以上用通式 (1) 表示的 N-苄基二氧代噻唑烷基苯甲酰胺衍生物及药理学上可允许的盐作为有效成份,



[式中, R^1 , R^2 相同或不同、表示氢、碳原子数 1-4 的低级烷基、碳原子数 1-3 的低级烷氧基、碳原子数 1-3 的低级卤代烷基、卤原子、羟基、硝基、可用碳原子数 1-3 的低级烷基取代的氨基、及杂环、或者 R^1 和 R^2 结合, 形成亚甲基二氧基, R^3 表示碳原子数 1-3 的低级烷氧基、羟基、卤原子, 虚线表示和实线组合可形成双键或单键]。

说明书

N-苄基二氧代噻唑烷基苯甲酰胺衍生物及其制造方法

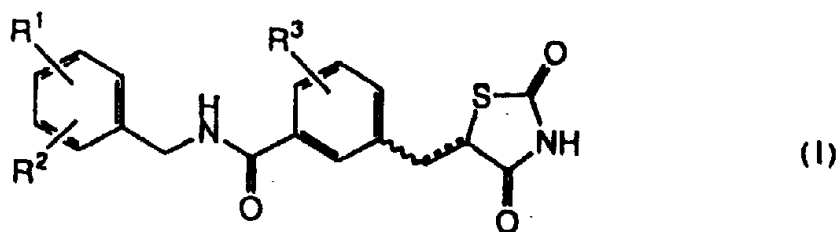
本发明涉及改善糖尿病及高血脂症的新的 N-苄基二氧代噻唑烷基苯甲酰胺衍生物及其制造方法。

以往，作为口服糖尿病治疗剂是使用双胍系及磺酰脲系。可是双胍系化合物会引起乳酸酸中毒或低血糖，而磺酰脲系会引起重病或延迟性低血糖，由于存在上述的副作用，因此希望开发出没有上述缺点的新的糖尿病治疗剂。另外，还知道噻唑烷-2,4-二酮衍生物等显示降低血糖及降低血中脂质作用 (Journal of Medicinal Chemistry, 第 35 卷, p.1853 (1992), 专利申请公开第 1-272573 号公报)，这些化合物中，连接噻唑烷-2,4-二酮环和芳香环的中间苯环的取代位置都是在对位，中间的苯环上没有取代基，进而，前者的芳香环是噻唑环，后者是结合磺酰胺等，与本发明的化合物 N-苄基二氧代噻唑烷基苯甲酰胺衍生物的结构完全不同。

占据糖尿病患者的大多数的胰岛素非依赖型 (NIDDM) 中，希望有能改善胰岛素的抵抗性、安全性高的有效的下降血糖药。

本发明者们对于改善胰岛素的抵抗性、安全性高的有效的下降血糖药进行了反复研究的结果，发现了用下式 (1) 表示的新的 N-苄基二氧代噻唑烷基苯甲酰胺衍生物具有优良的降低血糖作用、降低血脂的作用，从而完成了本发明。

即本发明是用通式 (1) 表示的 N-苄基二氧代噻唑烷基苯甲酰胺衍生物及其药理上可允许的盐，





[式中, R^1 , R^2 相同或不同、表示氢, 碳原子数 1—4 的低级烷基、碳原子数 1—3 的低级烷氧基、碳原子数 1—3 的低级卤代烷基、碳原子数 1—3 的低级卤代烷氧基、卤原子、羟基、硝基、可用碳原子数 1—3 的低级烷基取代的氨基、及杂环、或者 R^1 和 R^2 结合, 形成亚甲基二氧基, R^3 表示碳原子数 1—3 的低级烷氧基、羟基或卤原子, 虚线表示和实线组合可形成双键或单键]。

本发明中用通式 (1) 表示的化合物盐类是常用的盐, 可举出金属盐如碱金属盐 (例如钠盐、钾盐等)、碱土类金属盐 (例如钙盐、镁盐等)、铝盐等药理学上可允许的盐。另外, 本发明的通式 (1) 中还包括由于双键产生的立体异构体及由于噁唑烷而产生的光学异构体, 所以这样的异构体及它们的混合物也都包括在本发明的范围内。

本发明的通式 (1) 中, 所说的“低级烷基”, 可举出甲基、乙基、丙基、丁基等或者直链或支链的碳原子数 1—4 的低级烷基。

所说的“低级烷氧基”, 可举出甲氧基、乙氧基、丙氧基丁氧基等或者直链或支链的碳原子数 1—3 的低级烷氧基。

所说的“低级卤代烷基”, 可举出三氟甲基、直链或支链的碳原子数 1—3 的卤代烷基。

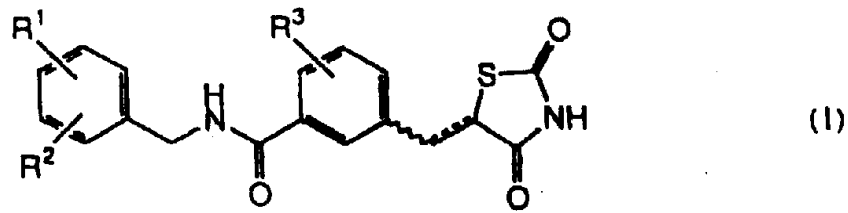
所说的“低级卤代烷氧基”, 可举出三氟甲氧基、直链或支链的碳原子数 1—3 的卤代烷氧基。

所说的“卤原子”可举出氟原子、氯原子、溴原子、碘原子。

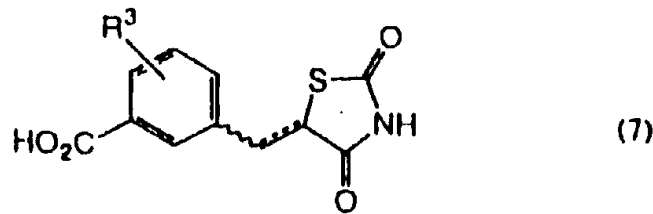
所说的“可用低级烷基取代的氨基”, 是指氨基、或者用甲基、乙基、丙基等、直链或支链的碳原子数 1—3 的低级烷基 1 或 2 个取代了的甲氨基、乙氨基、二甲氨基、二乙氨基等。

按照本发明用上述式 (1) 表示的化合物可以用以下的方法制造。

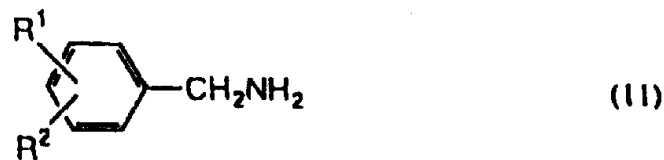
式 (1) 的化合物可以通过式 (11) 的化合物与式 (7) 的化合物作用来制造。



[式中, R^1 , R^2 相同或不同、表示氢、碳原子数 1-4 的低级烷基、碳原子数 1-3 的低级烷氧基、碳原子数 1-3 的低级卤代烷基、碳原子数 1-3 的低级卤代烷氧基、卤原子、羟基、硝基、可用碳原子数 1-3 的低级烷基取代的氨基、及杂环、或者 R^1 和 R^2 结合, 形成亚甲基二氧基, R^3 表示碳原子数 1-3 的低级烷氧基、羟基、卤原子、虚线表示和实线组合可形成双键或单键]



[式中, R^3 、虚线如上所述]

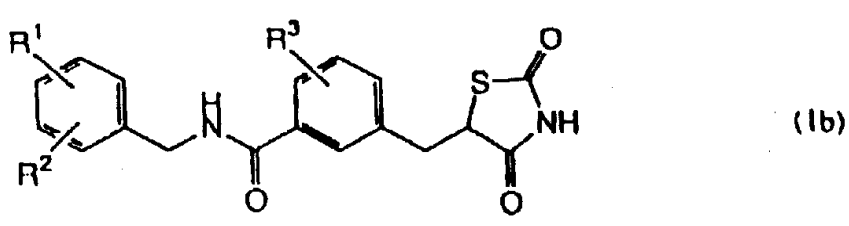


[式中, R^1 , R^2 、如上所述]

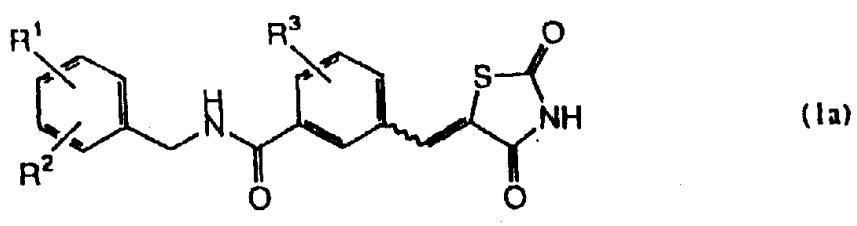
反应是在有机溶剂, 例如二甲基亚砷、N, N-二甲基甲酰胺等中, 用缩合剂, 例如 1-乙基-3-(3'-二甲氨基丙基) 碳化二亚胺、氰基磷酸二乙酯进行处理的。另外必要时也可以添加有机碱, 例如三乙胺等。

反应温度是冰冷-室温。

用通式 (1b) 表示的化合物, 可以通过还原通式 (1a) 的化合物来制造。



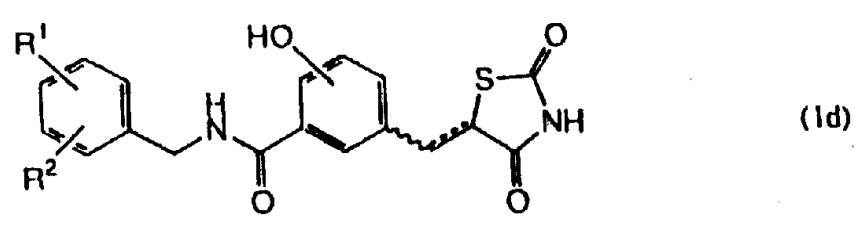
[式中、R¹、R²、R³如上所述]



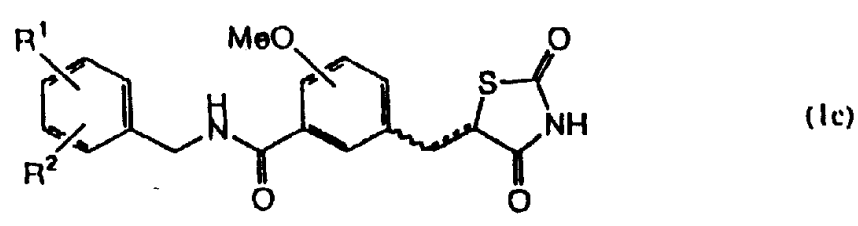
[式中、R¹、R²、R³如上所述]

反应是在有机溶剂，例如乙醇、醋酸乙酯、N，N-二甲基甲酰胺等中、或其混合溶剂中，在室温—加热下、钨/碳等催化剂存在下、常压 4kg/cm² 下通过加氢进行处理。或者在有机溶剂，例如乙醇等的醇溶液中、或与水的混合溶剂中，在室温—加热下、与钠汞齐进行处理。

用通式 (1d) 表示的化合物，可以通过通式 (1c) 的化合物与路易斯酸作用来制造。



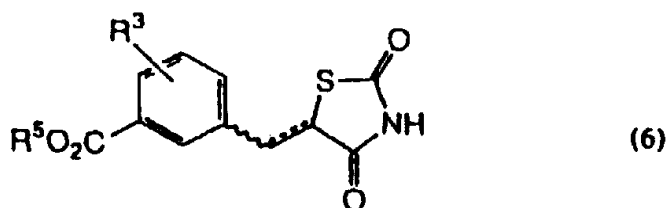
[式中、R¹、R²、虚线如上所述]



[式中、 R^1 、 R^2 、虚线如上所述]

反应是在有机溶剂,例如二氯甲烷、三氯甲烷等中,在 -78°C 室温下,用路易斯酸如三溴化硼等进行处理。

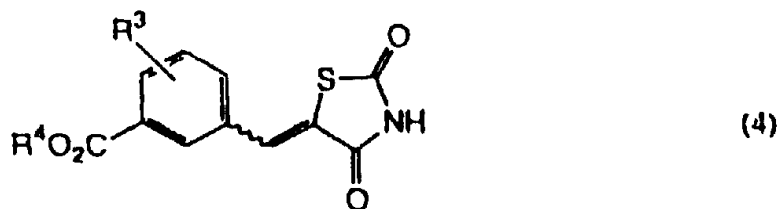
用通式(7)表示的化合物,可以通过加水分解通式(6)的化合物来制造。



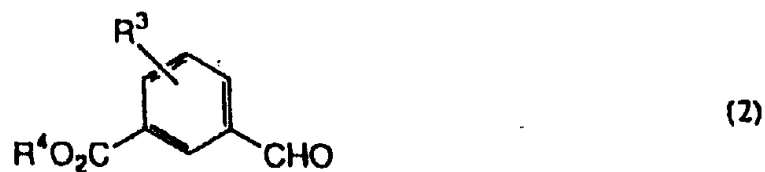
[式中、 R^3 、虚线如上所述、 R^5 表示碳原子1-3的低级烷基]

反应是在酸性或碱性条件下,反应温度是在冷却-溶剂回流下进行,例如在醋酸和浓盐酸的混合溶剂中加热回流。

用通式(4)表示的化合物,可以通过通式(2)的化合物与式(3)的化合物作用来制造。



[式中、 R^3 、虚线如上所述、 R^4 表示氢或碳原子数1-3的低级烷基]



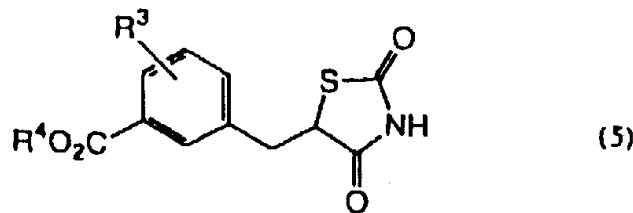
[式中、 R^3 及 R^4 、如上所述]



反应是在有机溶剂，例如苯、甲苯、二甲苯等中，在反应温度是室温—溶剂回流下进行，而优选的温度是溶剂回流温度。另外，作为催化剂可以适当添加仲胺（哌啶等）或者醋酸盐类（醋酸铵等）和醋酸。

另外，也可以在没有溶剂下与碱（醋酸钠、哌啶等）一起加热来进行。

用通式 (5) 表示的化合物，可通过还原通式 (4) 的化合物来制造式 (5)

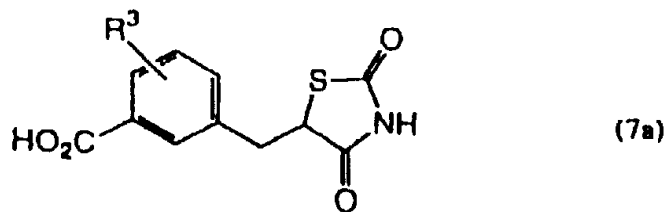


[式中，R³、R⁴如上所述]

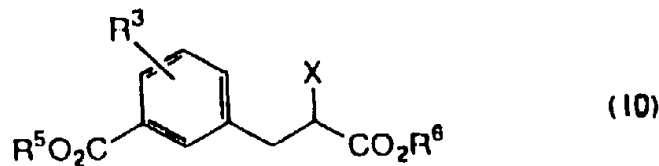
反应是在有机溶剂，例如乙醇、醋酸乙酯、N，N—二甲基甲酰胺等中、或其混合溶剂中，在室温—加热下、钨/碳等催化剂存在下、常压 4kg/cm² 下通过加氢进行处理。

或者在有机溶剂，例如乙醇等的醇溶液中、或与水的混合溶剂中，在室温—加热下、与钠汞齐进行处理。

用通式 (7a) 表示的化合物，可以通过通式 (10) 的化合物与硫脲作用后，水解而得到。



[式中、R³如上所述]

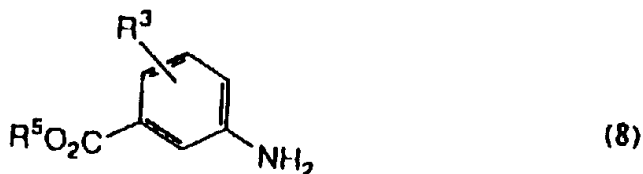


[式中、R³、R⁵如上所述] R⁶表示碳原子数 1—3 的低级烷基、

X表示卤原子]

通式(10)的化合物和硫脲的反应是在有机溶剂中,例如乙醇等的醇中,在室温—溶剂回流的温度下进行,但是优选的是溶剂回流温度。必要时可以添加碱(醋酸钠等)。以后的加水分解反应是在酸性的条件下进行,例如在盐酸和有机溶剂(环丁砜等)的混合溶剂中加热回流。

通式(10)的化合物可通过将通式(8)的化合物作成重氮盐后与通式(9)的化合物进行米尔文芳基化(Meerwein Arylation)来制造。



[式中、 R^3 、 R^5 如上所述]



[式中、 R^6 如上所述]

反应是在有机溶剂,例如甲醇、乙醇等的醇类、丙酮、甲乙酮等的酮类、水及这些的混合溶剂中,在盐酸、氢溴酸等的卤化氢存在下,将通式(8)的化合物重氮化后,在通式(9)化合物的存在下与催化剂量的氧化亚铜、氯化亚铜等的亚铜盐类作用来进行的。

以下通过具体例说明本发明,但是本发明不受这些例的限制。实施例中使用的略语代表以下的意义。

$^1\text{H NMR}$	质子核磁共振谱
MS	质谱
CDCl_3	重氯化氯仿
DMF	N, N-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砷
THF	四氢呋喃

d_6 -DMSO

重氯化二甲基亚砷

实施例 1

5-(2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基-2-甲氧基苯甲酸甲酯

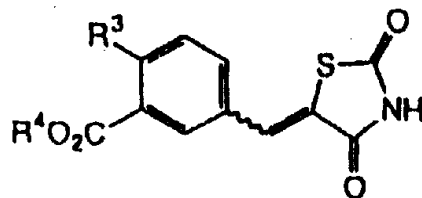
将 5-甲酰基-2-甲氧基苯甲酸甲酯 (490mg)、噻唑烷-2,4-二酮 (358mg)、醋酸铵 (401mg)、醋酸 (0.8ml)、苯 (10ml) 的混合物加在迪因斯达克脱水装置, 进行 4 小时回流。冷却后, 过滤析出的结晶, 用苯、20% 丙酮水溶液洗涤后, 干燥, 得到结晶状的化合物 634mg (86%)。

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO), δ : 3.83(3H, s), 3.90(3H, s), 7.34(1H, d, $J = 9.3\text{Hz}$), 7.79(1H, s), 7.76-7.83(1H, m), 7.87-7.92(1H, m), 12.59(1H, s)

实施例 2-3

与实施例 1 相同地得到表 1 的化合物。

表 1



实施例	R^3	R^4	性状	MS(m/z): M^+
2	EtO	Et	结晶	—
3	i-PrO	H	结晶	307

实施例 4

5-(2,4-二氧代噻唑烷-5-基)甲基-2-甲氧基苯甲酸甲酯

将 5-(2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基-2-甲氧基苯甲酸甲酯 (9.52g) 悬浮在 DMF (250ml) 中, 在室温、 $3.5\text{kg}/\text{cm}^2$



的氢气加压下的 10% 钨/碳 (10.0g) 进行氢化。反应后, 过滤溶液, 浓缩, 将水加在残留物上, 用醋酸乙酯萃取。用饱和盐水洗涤有机层, 用无水硫酸钠干燥, 减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱 (展开溶剂 二氯甲烷: 丙酮 = 50: 1) 精制, 得到非结晶状的化合物 5.88g (61%)。

MS (m/z): 295 (M⁺)

实施例 5

5-(2, 4-二氧代噻唑烷-5-亚基) 甲基-2-甲氧基苯甲酸

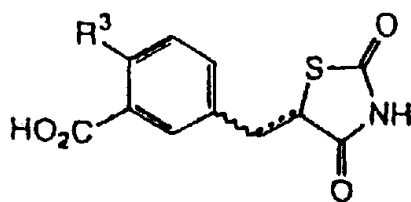
将 5-(2, 4-二氧代噻唑烷-5-亚基) 甲基-2-甲氧基苯甲酸甲酯 (629mg) 的醋酸-浓盐酸 (1: 1, 18.0ml) 悬浮液加热回流 6 小时。冷却后, 加入水 (36ml) 过滤结晶, 水洗后, 干燥得到结晶状的化合物 599 mg (100%)。

¹H NMR (d₆-DMSO), δ: 3.89(3H, s), 7.31(1H, d, J = 8.8 Hz), 7.76(1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz), 7.79(1H, s), 7.89(1H, d, J = 2.4Hz), 12.58(1H, s), 12.91(1H, br)

实施例 6-7

与实施例 5 相同地得到表 2 的化合物。

表 2



实施例	R ³	虚线部分	性状	MS(m/z): M ⁺
6	MeO	单键	结晶	—
7	Eto	双键	结晶	293

实施例 8

2-溴-3-(3-甲氧羰基-4-氟苯基)丙酸甲酯

在 5-氨基-2-氟苯甲酸甲酯 (4.12g) 的 47% 氢溴酸 (11.4ml)、甲醇 (20ml)、丙酮 (50ml) 溶液中, 在盐-冰冷却搅拌下, 缓慢地滴入将亚硝酸钠 (1.88g) 溶解在水 (3ml) 后, 保持内温 -5°C 以下的溶液。直接搅拌 30 分钟后, 取下冰浴, 加入丙烯酸甲酯 (13.3ml), 一边激烈搅拌一边少量地加入氧化亚铜 (225mg)。当不发生氮气后, 在减压下浓缩反应液。将残留物溶解在醋酸乙酯中, 而后顺次用水、饱和碳酸钠水溶液、水进行洗涤, 再用无水硫酸钠干燥, 减压下浓缩。将残留物用硅胶柱色谱 (展开溶剂 正己烷: 醋酸乙酯 = 10: 1) 精制, 得到油状的化合物 3.48g (45%)。

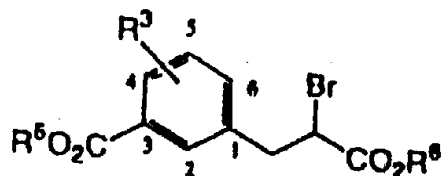
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3), δ : 3.25(1H, dd, $J = 7.3, 14.6\text{Hz}$), 3.46(1H, dd, $J = 7.8, 14.2\text{Hz}$), 3.75(3H, s), 3.93(3H, s), 4.38(1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.09(1H, dd, $J = 8.8, 10.8\text{Hz}$), 7.38(1H, ddd, $J = 2.4, 4.4, 8.8\text{Hz}$), 7.80(1H, dd, $J = 2.4, 6.3\text{Hz}$)

MS(m/z): 318, 320(M^+)

实施例 9-10

与实施例 8 相同地得到表 3 的化合物。

表 3



实施例	R^3	R^5	R^6	性状	$^1\text{MS(m/z):M}^+$
9	6-MeO	Et	Me	油状物	344
10	2-MeO	Me	Me	油状物	330, 332

实施例 11

5-(2,4-二氧代噻唑烷-5-基)甲基-2-氟苯甲酸

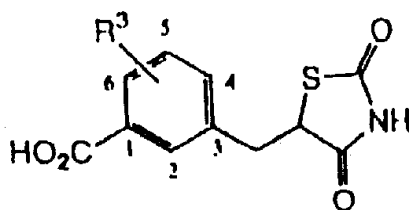
将硫脲 (356mg) 加在 2-溴-3-(3-甲氧羰基-4-氟苯基)丙酸甲酯 (1.22g) 的乙醇 (40ml) 的溶液中, 加热回流 11 小时。冷却后, 减压下浓缩, 残留物中加入水 (50ml), 搅拌下用饱和碳酸钠水溶液调节 pH 到 8 后, 加入乙醚 (20ml)、正己烷 (40ml), 直接搅拌 10 分钟。过滤结晶, 水洗后, 干燥。将得到固体溶解在环丁砜 (10ml) 中, 加入 6N 盐酸 (20ml) 加热回流 8 小时, 注入冰水中, 滤取析出的结晶。水洗后干燥, 得到结晶状的化合物 403 mg (39%)。

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO), δ : 3.22(1H, dd, $J = 8.3, 14.2\text{Hz}$), 3.51(1H, dd, $J = 4.4, 14.2\text{Hz}$), 4.95(1H, dd, $J = 4.4, 8.3\text{Hz}$), 7.27(1H, dd, $J = 8.3, 10.8\text{Hz}$), 7.51(1H, ddd, $J = 2.5, 4.9, 8.3\text{Hz}$), 7.74(1H, dd, $J = 2.5, 6.8\text{Hz}$), 12.05(1H, s), 13.28(1H, s)
MS(m/z): 269(M^+)

实施例 12-13

与实施例 11 相同地得到表 4 的化合物。

表 4



实施例	R^3	性状	MS(m/z): M^+
12	4-MeO	结晶	281
13	2-MeO	结晶	281

实施例 14

N-(4-三氟甲基苄基)-5-(2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基-2-甲氧基苯甲酸

在氩气氛、室温搅拌下将氨基磷酸二甲酯 (615mg)、三乙胺 (370mg) 加在 5-(2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基-2-甲氧基苯甲酸 (1.00g)、4-三氟甲基苄胺 (627mg) 的 DMF (10ml) 的溶液中, 并直接搅拌 5 小时。将反应液注入到冰水中后, 滤取析出的结晶, 水洗、干燥后, 得到结晶的目的化合物 1.31g (84%)。进而, 将其从乙醇中重结晶, 得到黄色棱晶状的化合物。

熔点: 210.0-211.5°C

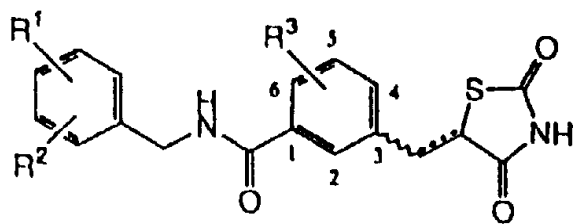
元素分析值 (%): $C_{20}H_{15}F_3N_2O_4S$

	C	H	N
计算值	55.04	3.46	6.42
实测值	55.30	3.46	6.48

实施例 15-38

与实施例 14 相同地得到表 5 及表 6 的化合物。

表 5



实施例	R ¹ · R ²	R ³	虚线部分	熔点℃ (重结晶溶剂)	分子式	元素分析值(%) 计算值/实测值
						C H N
15	H	6-MeO	单键	非晶体	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₄ S	61.61 4.90 7.56 61.94 5.10 7.35
16	H	6-MeO	双键	209.0 ~ 212.0 (己烷)	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₄ S	61.94 4.38 7.61 62.32 4.50 7.48
17	3-CF ₃	6-MeO	单键	145.0 ~ 147.0 (醋酸乙酯-己烷)	C ₂₀ H ₁₇ F ₃ N ₂ O ₄ S	54.79 3.91 6.39 54.68 3.85 6.27
18	3-CF ₃	6-MeO	双键	188.0 ~ 190.0 (乙醇)	C ₂₀ H ₁₅ F ₃ N ₂ O ₄ S · H ₂ O	52.86 3.77 6.17 52.78 3.72 6.18
19	2-CF ₃	6-MeO	单键	179.0 ~ 181.0 (醋酸乙酯-己烷)	C ₂₀ H ₁₇ F ₃ N ₂ O ₄ S	54.79 3.91 6.39 54.58 3.98 6.30
20	2-CF ₃	6-MeO	双键	197.0 ~ 199.0 (乙醇)	C ₂₀ H ₁₅ F ₃ N ₂ O ₄ S · 1/4H ₂ O	54.47 3.55 6.35 54.60 3.42 6.37
21	3,5-CF ₃	6-MeO	双键	237.0 ~ 239.0 (DMF-乙醇)	C ₂₁ H ₁₄ F ₆ N ₂ O ₄ S · 1/2H ₂ O	49.12 2.95 5.46 49.04 3.01 5.43
22	4-t-Bu	6-MeO	单键	135.0 ~ 136.0 (醋酸乙酯-己烷)	C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₄ S	64.77 6.14 6.57 64.97 6.31 6.32
23	4-t-Bu	6-MeO	双键	185.0 ~ 188.0 (乙醇)	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₄ S · H ₂ O	62.62 5.92 6.33 62.85 5.94 6.15
24	4-CF ₃ O	6-MeO	双键	166.0 ~ 168.0 (乙醇)	C ₂₀ H ₁₅ F ₃ N ₂ O ₅ S	53.09 3.34 6.19 52.83 3.68 5.88
25	4-MeO	6-MeO	双键	209.0 ~ 211.0 (DMF-乙醇)	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₅ S	60.29 4.55 7.03 60.35 4.55 7.03
26	3,4-MeO	6-MeO	单键	非晶体	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₆ S · 1/4H ₂ O	57.99 5.21 6.44 58.02 5.44 6.15

表 6

实施例	R ¹ · R ²	R ³	虚线部分	熔点℃ (重结晶溶剂)	分子式	元素分析值(%) 计算值/实测值
						C H N
27	3,4-亚甲基二氧基	6-MeO	双键	238.0 ~ 241.0 (DMF-乙醇)	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O ₆ S	58.24 3.91 6.79 58.17 3.98 6.80
28	4-F	6-MeO	单键	非晶体	C ₁₉ H ₁₇ FN ₂ O ₄ S · 1/2H ₂ O	57.41 4.56 7.05 57.12 4.61 7.24
29	4-CF ₃	4-MeO	单键	204.0 ~ 207.0 (乙醇)	C ₂₀ H ₁₇ F ₃ N ₂ O ₄ S	54.79 3.91 6.39 54.76 3.92 6.55
30	3,4-亚甲基二氧基	4-MeO	单键	134.0 ~ 137.0 (二氯甲烷)	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₆ S	57.96 4.38 6.76 57.78 4.41 6.74
31	H	4-MeO	单键	95.0 ~ 98.0 (乙醇)	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₄ S · 3/5H ₂ O	59.85 5.09 7.35 59.79 5.18 7.37
32	4-CF ₃	2-MeO	单键	197.0 ~ 199.0 (乙醇)	C ₂₀ H ₁₇ F ₃ N ₂ O ₄ S	54.79 3.91 6.39 54.70 3.84 6.39
33	4-CF ₃	6-EtO	双键	227.0 ~ 229.0 (DMF-乙醇)	C ₂₁ H ₁₇ F ₃ N ₂ O ₄ S · 1/2H ₂ O	54.90 3.95 6.10 54.83 3.82 5.98
34	3,4-亚甲基二氧基	6-EtO	双键	213.0 ~ 215.0 (DMF-乙醇)	C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O ₆ S	59.14 4.25 6.57 58.99 4.32 6.70
35	4-CF ₃	6-i-Pro	双键	231.0 ~ 232.0 (乙醇)	C ₂₂ H ₁₉ F ₃ N ₂ O ₄ S	56.89 4.12 6.03 56.68 4.11 6.02
36	4-CF ₃	6-F	单键	145.0 ~ 146.0 (二氯甲烷)	C ₁₉ H ₁₄ F ₄ N ₂ O ₃ S	53.52 3.31 6.57 53.36 3.22 6.62
37	4-(Me) ₂ N	6-MeO	双键	203.0 ~ 208.0 (乙醇洗涤)	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₄ S	*
38	4-Me	6-MeO	双键	170.0 ~ 172.0 (乙醇)	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₄ S	MS(m/z) 382(M ⁺)

* $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO), δ : 2.86(6H, s), 3.94(3H, s), 4.38(2H, d, $J = 5.9\text{Hz}$), 6.69(2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.18(2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.28(1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.74(1H, dd, $J = 2.2, 7.9\text{Hz}$), 7.78(1H, s), 7.95(1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$), 8.59(1H, t, $J = 5.9\text{Hz}$), 12.30(1H, br)

实施例 39

N-(4-三氟甲基苄基)-5-(2,4-二氧代噻唑烷-5-基)甲基-2-甲氧基苯甲酰胺

将 N-(4-三氟甲基苄基)-5-(2,4-二氧代噻唑烷-5-基)甲基-2-甲氧基苯甲酰胺 (500mg) 悬浮在乙醇 (70ml) 中, 在室温、 3.0kg/cm^2 的氢气加压下的 10% 钨/碳 (500mg) 进行氢化。反应后, 过滤反应液, 浓缩, 将残留物用硅胶柱色谱 (展开溶剂 二氯甲烷: 丙酮 = 50: 1) 精制, 得到结晶的目的化合物 403mg (80%)。进而, 将其从醋酸乙酯中重结晶, 得到无色粉末晶体精制的目的化合物。熔点 $176.0-177.5^\circ\text{C}$

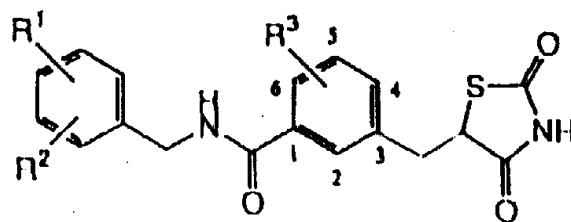
元素分析值 (%) : $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$

	C	H	N
计算值	54.79	3.91	6.39
实测值	54.75	3.84	6.40

实施例 40-48

与实施例 39 相同地得到表 7 的化合物。

表 7



实施例	R ¹ · R ²	R ³	熔点℃ (重结晶溶剂)	分子式	元素分析值(%) 计算值/实测值 C H N
40	3,5-CF ₃	6-MeO	167.0 ~ 169.0 (乙醇)	C ₂₁ H ₁₆ F ₆ N ₂ O ₄ S	49.80 3.19 5.53 50.00 3.06 5.54
41	4-Me	6-MeO	非晶体	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₄ S	62.48 5.24 7.29 62.20 5.23 7.30
42	4-CF ₃ O	6-MeO	非晶体	C ₂₀ H ₁₇ F ₃ N ₂ O ₅ S	52.86 3.77 6.17 52.68 3.80 6.45
43	4-MeO	6-MeO	非晶体	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₅ S · 1/4H ₂ O	59.31 5.11 6.92 59.24 5.03 6.94
44	3,4-亚甲基二氧基	6-MeO	非晶体	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₆ S · 1/4H ₂ O	57.33 4.46 6.69 57.10 4.38 6.89
45	4-(Me) ₂ N	6-MeO	非晶体	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₄ S · 1/4H ₂ O	60.33 5.68 10.05 60.48 5.66 10.13
46	4-CF ₃	6-EtO	159.0 ~ 162.0 (乙醇)	C ₂₁ H ₁₉ F ₃ N ₂ O ₄ S	55.74 4.23 6.19 55.65 4.25 6.34
47	3,4-亚甲基二氧基	6-EtO	非晶体	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₆ S	58.87 4.71 6.54 58.59 4.85 6.72
48	4-CF ₃	6-i-Pro	158.0 ~ 158.5 (醋酸乙酯-乙烷)	C ₂₂ H ₂₁ F ₃ N ₂ O ₄ S	56.65 4.54 6.01 56.70 4.44 5.98



实施例 49

N-(4-三氟甲基苄基)-5-(2,4-二氧代噻唑烷-5-基)甲基-2-羟基苯甲酰胺

在氩气氛、干冰-丙酮冷却搅拌下，将 1.0N 的三溴化硼-二氯甲烷溶液 (2.20ml) 缓慢地滴入到 N-(4-三氟甲基苄基)-5-(2,4-二氧代噻唑烷-5-基)甲基-2-甲氧基苯甲酰胺 (800mg) 的无水二氯甲烷 (30ml) 的悬浮液中。室温下搅拌 6 小时后，放置 3 日。加入水，搅拌 30 分钟后，减压浓缩。残留物中加入醋酸乙酯，水洗后用无水硫酸钠干燥。将减压浓缩的残留物用硅胶柱色谱 (展开溶剂 二氯甲烷: 丙酮=40: 1) 精制，得到结晶的目的化合物 618mg (80%) 进而，将其从乙醇中重结晶，得到淡褐色粉末晶状的化合物。熔点 146.0-148.5°C

元素分析值 (%) : $C_{19}H_{15}F_3N_2O_4S$

	C	H	N
计算值	53.77	3.56	6.60
实测值	53.92	3.88	6.49

实施例 50

(-)-N-(4-三氟甲基苄基)-5-(2,4-二氧代噻唑烷-5-基)甲基-2-甲氧基苯甲酰胺

将实施例 39 得到的 (±)-N-(4-三氟甲基苄基)-5-(2,4-二氧代噻唑烷-5-基)甲基-2-甲氧基苯甲酰胺 1.00g 加热溶解在醋酸乙酯 20ml 中，冷却后，加入 L(-)-苯乙胺 0.276g，室温下放置一周。过滤析出的结晶用醋酸乙酯洗涤后干燥，得到白色鳞片状晶体的 L(-)-苯乙胺 0.753g。进而，用醋酸乙酯进行重结晶，得到二次结晶 0.142g 及三次结晶 0.0908g。熔点 191-193°C、旋光度 $[\alpha]_D = -87^\circ (C=0.24, THF)$

元素分析值 (%) : $C_{28}H_{28}F_3N_3O_4S$

	C	H	N
计算值	60.10	5.04	7.51
实测值	60.24	5.05	7.43



将一次结晶 0.753g 在冰冷下加入到 1N 盐酸 20 ml 中，搅拌 5 分钟后过滤、水洗结晶、加热干燥。用乙醇重结晶得到的结晶，得到白色粉末状晶体目的物 0.532g。熔点 194—195°C、旋光度 $[\alpha]_D = -100^\circ (C=0.24, THF)$

元素分析值 (%) : $C_{20}H_{17}F_3N_2O_4S$

	C	H	N
计算值	54.79	3.91	6.39
实测值	54.72	3.90	6.35

为了测定光学纯度，采取得到的结晶一部分(大约 1mg)，溶解在 3ml 的甲醇中，在冰冷下加入重氮甲烷—乙醚溶液 0.2ml，室温下搅拌 5 分钟后，减压蒸出溶剂。进而，用减压蒸馏泵，用一小时蒸出残留溶剂后，将残渣溶解在甲醇中，用液相色谱(柱：克拉赛尔 AD (大赛尔)，洗脱溶剂：(己烷：异丙醇=70：30)，流速：1.0ml/min，测定波长： $\lambda=230nm$ ，保持时间：22.31min)测定光学纯度，是 99.2%ee。

实施例 51

(+)-N-(4-三氟甲基苄基)-5-(2,4-二氧代噻唑烷-5-基)甲基-2-甲氧基苯甲酰胺

将实施例 39 得到的 (±)-N-(4-三氟甲基苄基)-5-(2,4-二氧代噻唑烷-5-基)甲基-2-甲氧基苯甲酰胺 1.00g 用 D(±)-苯乙胺盐与实施例 50 相同地进行光学拆分，作为 D(±)-苯乙胺盐，以白色鳞片状结晶得到一次结晶 0.742g、二次结晶 0.143g、三次结晶 0.0587g。熔点 191—193°C、旋光度 $[\alpha]_D = 87^\circ (C=0.24, THF)$

元素分析值 (%) : $C_{28}H_{28}F_3N_3O_4S$

	C	H	N
计算值	60.10	5.04	7.51
实测值	59.95	5.19	7.49

与实施例 50 相同地用 1N 的盐酸处理一次结晶 0.742g,用乙醇重结晶,得到白色粉末结晶的目的物 0.510g。熔点 194—195°C、旋光度 $[\alpha]_D = 100^\circ (C=0.24, THF)$

元素分析值 (%) : $C_{20}H_{17}F_3N_2O_4S$

	C	H	N
计算值	54.79	3.91	6.39
实测值	54.88	4.03	6.42

为了测定光学纯度,与实施例 50 相同地用重氮甲烷 N-甲基化后,用液相色谱(柱:克拉赛尔 AD (大赛尔),洗脱溶剂:(己烷:异丙醇=70:30),流速:1.0ml/min,测定波长: $\lambda=230nm$,保持时间:30.64min)测定光学纯度,是 99.2%ee。

试验例 1

使用遗传性肥胖小鼠 (C57BL ob/ob),试验前从尾静脉采血,测定血糖值。按血糖没有差别地分组,将实施例 36、39、46 及 48 的化合物以 10mg/kg 的用量经口给药,共 5 日。耐糖能试验是在绝食一夜后,经口投入葡萄糖 2g/kg。测定 0 分钟、30 分钟及 60 分钟的血糖值。从下式求出血糖下降率。

$$\text{下降率 (\%)} = \frac{\{ (\text{载体对照组织的葡萄糖给药后 0 分钟、30 分钟及 60 分钟的血糖值总和}) - \text{各组的葡萄糖给药后 0 分钟、30 分钟及 60 分钟的血糖值的总和} \}}{\text{载体对照组的葡萄糖给药后 0 分钟、30 分钟及 60 分钟的血糖值总和}} \times 100$$

其结果表示在表 8 中。从这些结果可以看出本发明的化合物具有很强的降低血糖作用。

表 8

化 合 物	用 量 (mg/kg)	血中血糖下降率 (%)
实施例 36	10	43
实施例 39	10	47
实施例 46	10	37
实施例 48	10	45

试验例 2

使用遗传性肥胖小鼠 (C57BL ob/ob), 试验前从尾静脉采血, 测定血中的甘油三酸酯值及血中游离脂肪酸值, 分组。将实施例 39 的化合物以下述的量, 经口给药 2 周后, 测定血中的甘油三酸酯值及血中游离脂肪酸值, 从下式可以求出血糖下降率各参数。

$$\text{下降率}(\%) = \frac{(\text{载体对照组的测定值}) - (\text{投与各化合物组的测定值})}{(\text{载体对照组的测定值})} \times 100$$

其结果表示在表 9 中。从这些结果可以看出本发明的化合物具有很强的降低脂质作用。

表 9

分子式	用 量 (mg/kg)	血中甘油三酸酯下降率 (%)	血中游离脂肪酸 下降率 (%)
实施例 39	1	28	26
	3	42	29

如上所述, 通过本发明所涉及的 N-苄基二氧代噻唑烷基苯甲酰胺衍生物, 可以改善胰岛素非依赖型糖尿病的抵抗性, 可以得到具有强烈降低血糖作用的、安全性高的药剂。