

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 95104547.4

C07D277/34

C07D263/44

C07D271/07 C07C275/64

A61K 31/425 A61K 31/42

A61K 31/17

[45] 授权公告日 2001 年 5 月 9 日

[11] 授权公告号 CN 1065532C

[22] 申请日 1995.3.23 [24] 颁证日 2001.1.13

[21] 申请号 95104547.4

[30] 优先权

[32] 1994.3.23 [33] JP [31] 051541/1994

[73] 专利权人 三共株式会社

地址 日本东京都中央区日本桥本町丁目 5 番 1 号

[72] 发明人 藤田岳 藤本光一 吉冈孝雄
柳泽宏明 藤原俊彦 堀越大能
小口实 和田邦雄

[56] 参考文献

EP - A - 236624 1987. 9.16 C07D309/40

WO - A - 9207850 1992. 5.14 C07D27734

审查员 周胡斌

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 杨九昌

权利要求书 14 页 说明书 175 页 附图页数 0 页

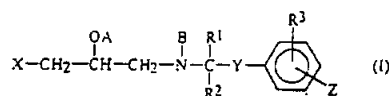
[54] 发明名称 噻唑烷和噻唑烷衍生物,其制备过程及其物用途

[57] 摘要

本发明涉及通式(I)的化合物

式中:R¹, R², R³, A, B, X, Y 和 Z 的定义如说明书中所述,

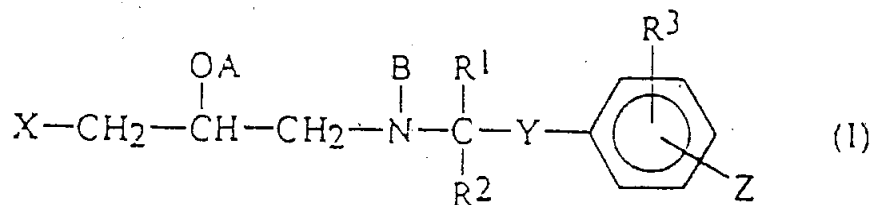
该化合物的盐、酯、溶剂化物和其药物前体以及含有式(I)化合物或其盐、酯、溶剂化物作为其活性成分的药物组合物。本发明的化合物或含有该化合物作为其活性成分的药用组合物可以用来治疗和/或预防一系列疾病,包括一种或多种高血脂,高血糖,肥胖症,葡萄糖耐力缺乏,胰岛素抗性和糖尿病综合症等疾病。



ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1.通式 (I) 的化合物或其盐、酯、溶剂化物:



式中:

R^1 和 R^2 可以相同也可以不同, 各自代表氢原子或具有 1-8 个碳原子的烷基, 或者 R^1 和 R^2 一起代表通式为 $-(\text{CH}_2)_k$ 的基团, 式中 k 代表 2-6 的一个整数;

R^3 代表氢原子, 具有 1-4 个碳原子的烷基, 具有 1-4 个碳原子的烷氧基, 卤素原子或羟基基团;

A 和 B 可以相同也可以不同, 各自代表氢原子, 具有 1-8 个碳原子的烷基, 其中具有 1-5 个碳原子的烷基并被一个如下面所定义的芳基取代的芳烷基, 具有 1-11 个碳原子脂肪族羧酰基, 具有 2-6 个碳原子并且被一个如下面所定义的芳基所取代的脂肪族羧酰基, 其中芳基部分如下面所定义的芳香族羧酰基, 通式为 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 的氨基甲酰基,

其中 R^6 和 R^7 可以相同也可以不同, 各自代表氢原子, 具有

1-11 个碳原子的烷基。其中具有 1-5 个碳原子的烷基被一个如下面所定义的芳基取代的如下面所定义的芳基或芳烷基；

或者 A 和 B 一起代表通式为 $>C=O$ 的基团，通式为 $>C=S$ 的基团，通式为 $-C(=O)-C(=O)-$ 的基团，通式为 $-CH_2C(=O)-$ 的基团，通式为 $-CH_2CH_2-$ 的基团，通式为 $-SO_2-$ 的基团或通式为 $-CH_2SO_2-$ 的基团；

X 代表通式为 $W-(CH_2)_m-X^1$ 的基团，

式中 W 代表如下面所定义的芳基，其中 1-3 个是氧和 / 或硫和 / 或氮杂原子的、并且是未被取代或被至少一个如下面所定义的取代基 α 所取代的具有 5 或 6 个环原子的杂环基团，或者该杂环基团与至少一个具有 5 或 6 个环原子的碳环和杂环系稠合并且该杂环基团是未被取代或被至少一个如下面所定义的取代基 α 所取代的杂环基团，

X^1 代表一个单键，氧原子，硫原子或通式为 $>NR^4$ 的基团，

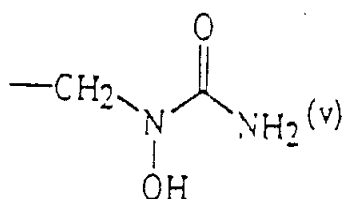
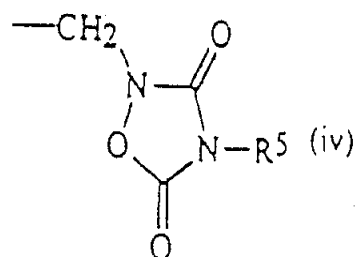
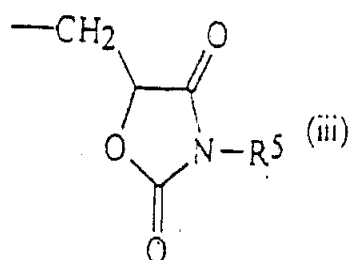
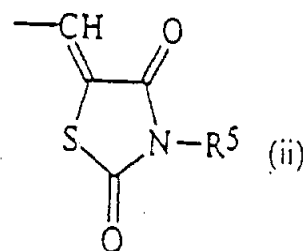
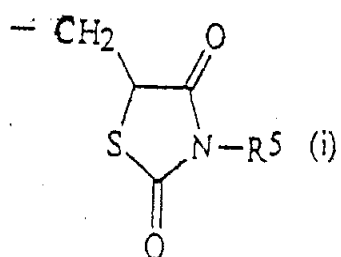
式中 R^4 代表氢原子、具有 1-8 个碳原子的烷基、其中具有 1-5 个碳原子的烷基被至少一个如下面所定义的芳基所取代的芳烷基、或如下面所定义的芳基，以及

m 代表 0 或 1-8 之间的一个整数；

Y 代表通式为 $-(CH_2)_n-Y^1-$ 的基团，

式中 Y^1 代表一个单键，氧原子或硫原子，n 代表 1-5 之间的一个整数；

Z 代表通式为 (i), (ii), (iii), (iv) 或 (v) 的基团：



式中 R^5 代表氢原子，具有 2-5 个碳原子的羧基烷基，总共具有 2-12 个碳原子的链烷酰氧基烷基，被环烷基取代的总共具有 6-12 个碳原子的链烷酰氧基烷基，总共具有 5-17 个碳原子的环烷基羧基氧基烷基，总共具有 3-17 个碳原子的烷氧基羧基氧基烷基，被环烷基取代的总共具有 6-17 个碳原子的烷氧基羧基氧基烷基，或者总共具有 5-17 个碳原子的环烷氧基羧基氧基烷基；

所述的芳基是碳环芳基团，它具有 6-14 个环碳原子并且是未被取代的或者被至少一个如下面所定义的取代基 α 所取代；以及

所述的取代基 α 选自具有 1-4 个碳原子的烷基，具有 1-4 个碳原子的烷氧基，具有 1-4 个碳原子的卤代烷基，羟基，卤素原子，

苯基, 硝基和通式为 $-NR^aR^b$ 的基团的组,

式中 R^a 和 R^b 可以相同也可以不同, 各自代表氢原子, 具有 1-8 个碳原子的烷基, 其中具有 1-5 个碳原子的烷基被一个如上面所定义的芳基取代的芳烷基, 如上面所定义的芳基, 具有 1-11 个碳原子的脂肪族羧酰基, 具有 2-6 个碳原子并且被一个如上面所定义的芳基所取代的脂肪族羧酰基, 或其中芳基部分如上面所定义的芳香族羧酰基, 其条件是由 R^a 或 R^b 所代表的或包括在 R^a 或 R^b 基团中的任何一个芳基本身不被通式为 $-NR^aR^b$ 的基团再取代。

2. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^1 和 R^2 可以相同也可以不同, 各自代表氢原子或具有 1-6 个碳原子的烷基。

3. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^3 代表氢原子、具有 1-4 个碳原子的烷基、甲氧基、乙氧基或丙氧基或卤素原子。

4. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 A 和 B 可以相同也可以不同, 各自代表氢原子、具有 1-4 个碳原子的烷基、具有 1-6 个碳原子的脂肪族酰基或氨基甲酰基, 或者 A 和 B 一起形成通式为 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-CH_2C(=O)-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 或 $-S(=O)(=O)-$ 的基团。

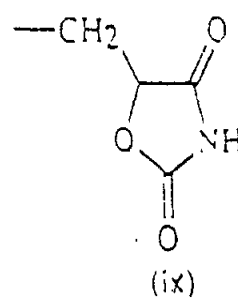
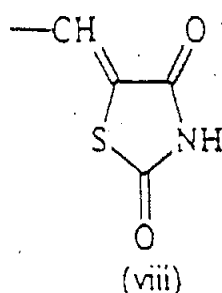
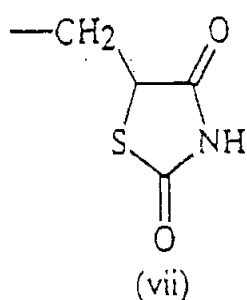
5. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 X 代表通式为 $W-(CH_2)_m-X'$ 的基团,

式中 W 代表芳基, 它具有 6-10 个环碳原子并且是未被取代的或被 1-3 个取代基 α 取代,

X' 代表单键、氧原子、硫原子或式中 R^4 代表氢原子或具有 1-4 个碳原子的烷基的通式为 $-N(-R^4)-$ 的基团;

m 是 0 或 1-8 之间的一个整数。

6. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 Z 代表通式为 (Vii)、(Viii) 或 (ix) 的基团:



7. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^1 和 R^2 可以相同也可以不同, 各自代表氢原子或具有 1-6 个碳原子的烷基;

R^3 代表氢原子、具有 1-4 个碳原子的烷基、甲氧基、乙氧基或丙氧基或卤素原子;

A 和 B 可以相同也可以不同, 各自代表氢原子、具有 1-4 个碳原子的烷基、具有 1-6 个碳原子的脂肪族酰基或氨基甲酰基, 或者 A 和 B 一起形成通式为 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-CH_2C(=O)-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 或 $-S(=O)(=O)-$ 的基团;

X 代表通式为 $W-(CH_2)_m-X'$ 的基团,

式中 W 代表芳基, 它具有 6-10 个环碳原子并且是未被取代的或被 1-3 个取代基 α 取代,

X' 代表单键、氧原子、硫原子或式中 R^4 代表氢原子或具有 1-4 个碳原子的烷基的通式为 $-N(-R^4)-$ 的基团;

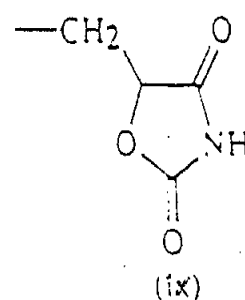
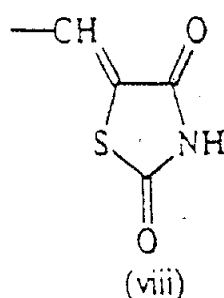
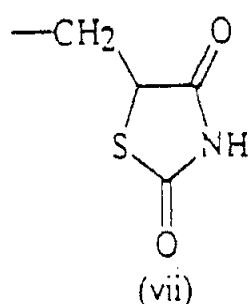
m 是 0 或 1-8 之间的一个整数；

Y 是通式为 $-(CH_2)_n-Y'$ 的基团，

式中，Y' 代表单键，氧原子或硫原子，以及

n 是 1-5 之间的一个整数；以及

Z 代表通式为 (Vii)、(Viii) 或 (ix) 的基团：



8. 权利要求 1 所述的化合物，其中 R^1 和 R^2 可以相同也可以不同，各自代表氢原子或具有 1-4 个碳原子的烷基。

9. 权利要求 1 所述的化合物，其中 R^3 代表氢原子、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基或氟或氯原子。

10. 权利要求 1 所述的化合物，其中 A 和 B 可以相同也可以不同，各自代表氢原子、甲基、乙基、丙基、乙酰基、丙酰基、丁酰基或氨基甲酰基，或者 A 和 B 一起形成通式为 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、或 $-CH_2CH_2-$ 的基团。

11. 权利要求 1 所述的化合物，其中 X 代表通式为 $W-(CH_2)_m-X'$ 的基团，

式中 W 代表苯基，它是未被取代的或被 1-3 个取代基 α 取代，

X' 代表单键、氧原子、硫原子或式中 R^4 代表氢原子或甲基、乙基或丙基的通式为 $-N(-R^4)-$ 的基团；

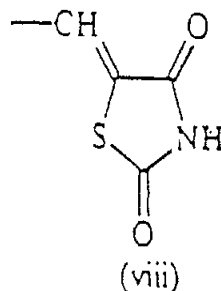
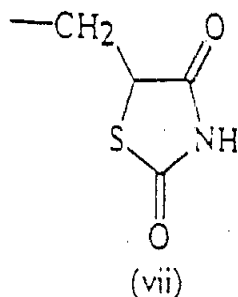
m 是 0 或 1-6 之间的一个整数；

12. 权利要求 1 所述的化合物，其中 Y 是通式为 $-(CH_2)_n-Y'-$ 的基团，

式中 Y' 代表氧原子或硫原子，以及

n 是 1-5 之间的一个整数。

13. 权利要求 1 所述的化合物，其中 Z 代表通式为 (Vii) 或 (Viii) 的基团：



14. 权利要求 1 所述的化合物，其中：

R^1 和 R^2 可以相同也可以不同，各自代表氢原子或具有 1-4 个碳原子的烷基；

R^3 代表氢原子、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基或氟或氯原子；

A 和 B 可以相同也可以不同，各自代表氢原子、甲基、乙基、丙基、乙酰基、丙酰基、丁酰基或氨基甲酰基，或者 A 和 B 一起形成通式为 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、或 $-CH_2CH_2-$ 的基团；

X 代表通式为 $W-(CH_2)_m-X'$ 的基团,

式中 W 代表苯基, 它是未取代的或被 1-3 个取代基 α 取代,

X' 代表单键、氧原子、硫原子或式中 R^4 代表氢原子或甲基、

乙基或丙基的通式为 $-N(-R^4)-$ 的基团;

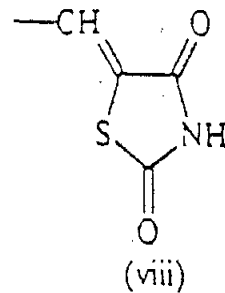
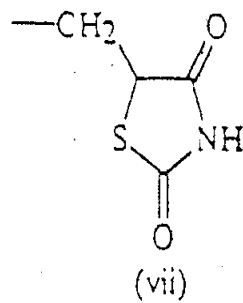
m 是 0 或 1-6 之间的一个整数;

Y 是通式为 $-(CH_2)_n-Y'$ 的基团,

式中 Y' 代表氧原子或硫原子, 以及

n 是 1-5 之间的一个整数; 以及

Z 代表通式为 (Vii) 或 (Viii) 的基团:



15. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^1 和 R^2 一起代表氢原子或其中之一代表氢原子, 而另一个代表具有 1-4 个碳原子的烷基。

16. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^3 代表氢原子、甲基或甲氧基或氯原子。

17. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 A 和 B 可以相同也可以不同, 各自代表氢原子、甲基、乙基、乙酰基、丙酰基或氨基甲酰基, 或者 A 和 B 一起形成通式为 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、或

-CH₂CH₂-的基团。

18. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 X 代表通式为
W-(CH₂)_m-X'-的基团,

式中 W 代表苯基, 它是未取代的或被 1-3 个选自由卤素原子和
甲基、乙基、羟基、苯基、氨基、二甲基氨基、甲氧基和乙氧基所
组成的组中的取代基取代,

X' 代表单键、氧原子、硫原子或通式为-NH-或-N(Me)-
的基团;

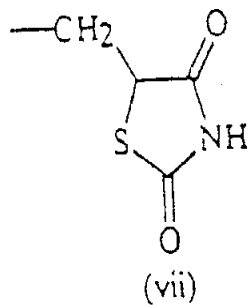
m 是 0 或 1-6 之间的一个整数。

19. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 Y 是通式为-(CH₂)_n-Y'
-的基团,

式中 Y' 代表氧原子或硫原子, 以及

n 是 1-3 之间的一个整数。

20. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 Z 代表通式为 (Vii) 的基
团:



21. 权利要求 1 所述的化合物，其中：

R^1 和 R^2 一起代表氢原子或其中之一代表氢原子，而另一个代表具有 1-4 个碳原子的烷基；

R^3 代表氢原子、甲基或甲氧基或氯原子；

A 和 B 可以相同也可以不同，各自代表氢原子、甲基、乙基、乙酰基、丙酰基或氨基甲酰基，或者 A 和 B 一起形成通式为 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、或 $-CH_2CH_2-$ 的基团；

X 代表通式为 $W-(CH_2)_m-X'$ 的基团，

式中 W 代表苯基，它是未取代的或被 1-3 个选自由卤素原子和甲基、乙基、羟基、苯基、氨基、二甲基氨基、甲氧基和乙氧基所组成的组中的取代基取代，

X' 代表单键、氧原子、硫原子或通式为 $-NH-$ 或 $-N(Me)-$ 的基团；

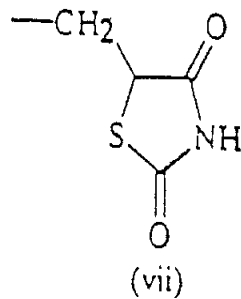
m 是 0 或 1-6 之间的一个整数；

Y 是通式为 $-(CH_2)_n-Y'$ 的基团，

式中 Y' 代表氧原子或硫原子，以及

n 是 1-3 之间的一个整数；以及

Z 代表通式为 (Vii) 的基团：



22. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^1 和 R^2 一起代表氢原子或其中之一代表氢原子, 而另一个代表甲基、乙基、丙基或异丙基。

23. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^3 代表氢原子、甲基或氯原子。

24. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 A 代表氢原子, B 代表氢原子或甲基、乙基或乙酰基, 或者 A 和 B 一起形成通式为 $-C(=O)-$ 或 $-C(=S)-$ 的基团。

25. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 X 代表通式为 $W-(CH_2)_m-X'$ 的基团,

式中 W 代表被卤素取代的苯基、苯基苯基、甲氧基苯基或苯基,

X' 代表氧原子或硫原子;

m 是 0 或 1-6 之间的一个整数。

26. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 Y 是通式为 $-CH_2O-$ 或 $-(CH_2)_2O-$ 的基团。

27. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^1 和 R^2 一起代表氢原子或其中之一代表氢原子, 而另一个代表甲基、乙基、丙基或异丙基;

R^3 代表氢原子、甲基或氯原子;

A 代表氢原子, B 代表氢原子或甲基、乙基或乙酰基, 或者 A

和 B 一起形成通式为 $-C(=O)-$ 或 $-C(=S)-$ 的基团;

X 代表通式为 $W-(CH_2)_m-X'$ 的基团,

式中 W 代表被卤素取代的苯基、苯基苯基、甲氧基苯基或苯基,

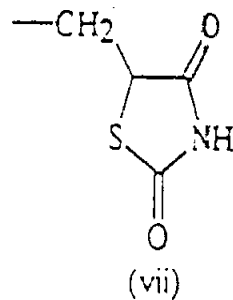
X' 代表氧原子或硫原子;

m 是 0 或 1-6 之间的一个整数;

Y 代表通式为 $-CH_2O-$ 或 $-(CH_2)_2-O-$ 的基团;

以及

Z 代表通式为 (Vii) 的基团:



28. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^1 和 R^2 一起代表氢原子或其中之一代表氢原子, 而另一个代表甲基或乙基。

29. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^3 代表氢原子。

30. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 A 代表氢原子, B 代表氢原子或甲基, 或者 A 和 B 一起形成通式为 $-C(=O)-$ 或 $-C(=S)-$

的基团。

31. 权利要求 1 所述的化合物，其中 X 代表通式为 $W-(CH_2)_m-O-$ 的基团，

式中 W 代表苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基或 4-苯基苯基，以及

m 是 0 或 1-6 之间的一个整数。

32. 权利要求 1 所述的化合物，其中 Y 代表通式为 $-CH_2O-$ 的基团。

33. 权利要求 1 所述的化合物，其中 R^1 和 R^2 一起代表氢原子或其中之一代表氢原子，而另一个代表甲基或乙基；

R^3 代表氢原子；

A 代表氢原子，B 代表氢原子或甲基，或者 A 和 B 一起形成通式为 $-C(=O)-$ 或 $-C(=S)-$ 的基团；

X 代表通式为 $W-(CH_2)_m-O-$ 的基团，

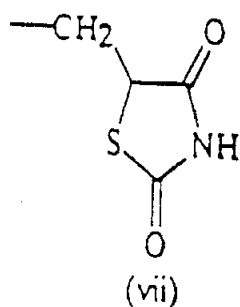
式中 W 代表苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基或 4-苯基苯基，以及

m 是 0 或 1-6 之间的一个整数；

Y 是通式为 $-CH_2O-$ 的基团；

以及

Z 代表通式为 (Vii) 的基团：



34. 权利要求 1 所述的下列化合物或其盐、酯或溶剂化物：

5-{4-[2-(3-苯基-2-羟基丙氨基)丙氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮；

5-{4-[2-(5-3'-氯苯氧基甲基-2-氧代噻唑烷-3-基)乙氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮；

5-{4-[2-(5-3'-氯苯氧基甲基-2-氧代噻唑烷-3-基)丙氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮；

5-{4-[2-(5-3'-氯苯氧基甲基-2-硫代噻唑烷-3-基)丙氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮；

5-{4-[2-(3-6'-苯基己氧基-2-羟基丙氨基)丙氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮；以及

5-{4-[2-(5-3'-氯苯氧基甲基-2-氧代噻唑烷-3-基)丁氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮。

35. 一种用于治疗或预防糖尿病或高血脂的药物组合物，该药物组合物包括有效含量的活性化合物，该化合物与一种药物可接受的载体或稀释液混合，其中所述的活性化合物是至少一种根据权利要求 1-34 中任意一个所述的化合物。

说明书

噻唑烷和噻唑烷衍生物，其制备过程及其药物用途

本发明涉及一系列可以被认为是噻唑烷和噻唑烷衍生物的化合物。它还提供了使用这些化合物的方法及组合物，以及它们的制备方法。

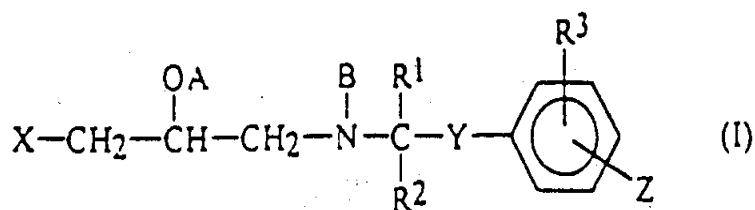
这些一般类的化合物公开在欧洲专利公开 008203, 139421, 441605, 208420, 528734, 177353, 306208 和 356214, 以及在 WO92 / 07850, 92 / 07839, 91 / 07107, 92 / 02520 和 92 / 03425 中。

因此，本发明的目的在于提供一系列可以被认为是噻唑烷和噻唑烷衍生物或其开环衍生物的新化学化合物。

本发明更进一步的以及更特别的目的在于提供这样一些化合物，这些化合物中至少有一些可以用来治疗和 / 或预防各种疾病，包括一种或多种高血脂，高血糖，肥胖症，葡萄糖耐力缺乏，抗胰岛素性和糖尿病综合症。

本发明的其它目的及优点随着下面的描述将变得显而易见。

因此，本发明提供了通式 (I) 的化合物及其盐、酯、溶剂化物以及药物前体：



式中:

R^1 和 R^2 可以相同也可以不同, 各自代表氢原子或具有 1-8 个碳原子的烷基, 或者 R^1 和 R^2 一起代表通式为 $-(CH_2)_k-$ 的基团 (式中 k 代表 2-6 的一个整数);

R^3 代表氢原子, 具有 1-4 个碳原子的烷基, 具有 1-4 个碳原子的烷氧基, 卤素原子或羟基基团;

A 和 B 可以相同也可以不同, 各自代表氢原子, 具有 1-8 个碳原子的烷基, 芳烷基 (其中具有 1-5 个碳原子的烷基被一个如下面所定义的芳基取代), 具有 1-11 个碳原子脂肪族羧基酰基, 具有 2-6 个碳原子并且被一个如下面所定义的芳基所取代的脂肪族羧基酰基, 芳香族羧基酰基 (其中芳基部分如下面所定义), 通式为 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 的氨基甲酰基,

其中 R^6 和 R^7 可以相同也可以不同, 各自代表氢原子, 具有 1-11 个碳原子的烷基, 芳基 (如下面所定义) 或芳烷基 (其中具有 1-5 个碳原子的烷基被一个如下面所定义的芳基取代);

或者 A 和 B 一起代表通式为 $>C=O$ 的基团, 通式为 $>C=S$ 的基团, 通式为 $-C(=O)-C(=O)-$ 的基团, 通式为 $-\text{CH}_2C(=O)-$ 的基团, 通式为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 的基团, 通式为 $-\text{SO}_2-$ 的基团或通式为 $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ 的基团;

X 代表通式为 $W-(CH_2)_m-X^1$ 的基团,

式中 W 代表如下面所定义的芳基, 具有 5 或 6 个环原子 (其中 1-3 个是选自由氧, 硫和氮杂原子组成的组中的杂原子) 并且未被取代或被至少一个选自由如下面所定义的取代基 α 所组成的组中的取代基所取代的杂环基团, 或者与至少一个选自由具有 5 或 6 个环原子的碳环和杂环组成的组中的环系稠合的并且未被取代或被至少一个选自由如下面所定义的取代基 α 所组成的组中的取代基所取代的杂环基团,

X^1 代表一个单键, 氧原子, 硫原子或通式为 $>NR^4$ 的基团,

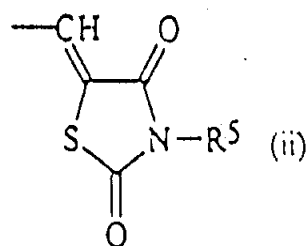
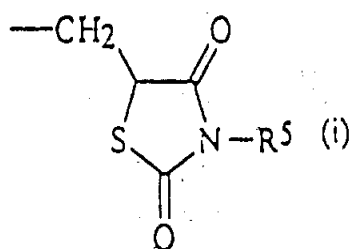
式中 R^4 代表氢原子, 具有 1-8 个碳原子的烷基, 芳烷基 (其中具有 1-5 个碳原子的烷基被至少一个如下面所定义的芳基所取代) 或如下面所定义的芳基, 以及

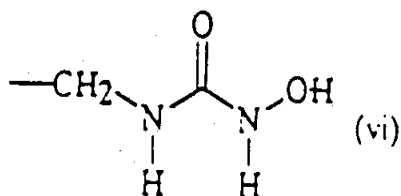
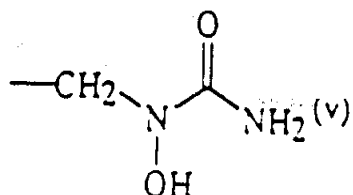
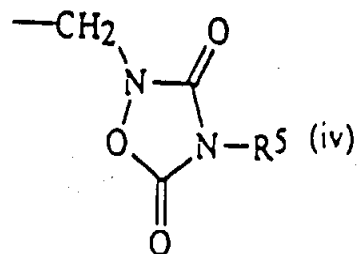
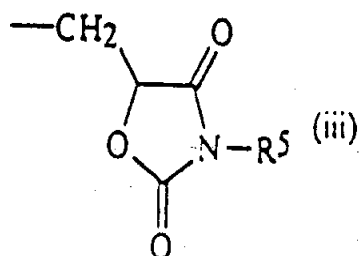
m 代表 0 或 1-8 之间的一个整数;

Y 代表通式为 $-(CH_2)_n-Y^1$,-

式中 Y_1 代表一个单键, 氧原子或硫原子, n 代表 1-5 之间的一个整数;

Z 代表通式为 (i), (ii), (iii), (iv), (v) 或 (vi) 的基团:





式中 R^5 代表氢原子，具有 2-5 个碳原子的羧基烷基，总共具有 2-12 个碳原子的链烷酰氧基烷基，被环烷基取代的总共具有 6-12 个碳原子的链烷酰氧基烷基，总共具有 5-17 个碳原子的环烷基羰基氧基烷基，总共具有 3-17 个碳原子的烷氧基羰基氧基烷基，被环烷基取代的总共具有 6-17 个碳原子的烷氧基羰基氧基烷基，或者总共具有 5-17 个碳原子的环烷氧基羰基氧基烷基；

所述的芳基是碳环芳基团，它具有 6-14 个环碳原子并且是未取代的或者被至少一个选自由如下面所定义的取代基 α 所组成的组中的取代基所取代；以及

所述的取代基 α 选自由具有 1-4 个碳原子的烷基，具有 1-4 个碳原子的烷氧基，具有 1-4 个碳原子的卤代烷基，羟基，卤素原子，苯基，硝基和通式为 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 的基团所组成的组，

式中 R^a 和 R^b 独立地选自由氢原子，具有 1-8 个碳原子的烷基，芳烷基（其中具有 1-5 个碳原子的烷基被一个如上面所定义的

芳基取代), 如上面所定义的芳基, 具有 1-11 个碳原子脂肪族羧基酰基, 具有 2-6 个碳原子并且被一个如上面所定义的芳基所取代的脂肪族羧基酰基, 芳香族羧基酰基 (其中芳基部分如上面所定义), 只要由 R^a 或 R^b 所代表的或包括在 R^a 或 R^b 基团中的任何一个芳基本身不被通式为 $-NR^aR^b$ 的基团再取代即可。

本发明还提供了用于治疗或预防糖尿病或高血脂的药物组合物, 该组合物包括有效含量的与一种药物可接受的载体或稀释剂混合的活性化合物, 所述的活性化合物选自由上面所定义的通式 (I) 的化合物及其盐、酯和溶剂化物及其药物前体所组成的组。

本发明还提供了用于治疗或预防哺乳动物 (可以是人) 糖尿病或高血脂的方法, 它包括向所述的哺乳动物施加有效含量的活性化合物, 所述的活性化合物选自由如上所定义的通式 (I) 的化合物及其盐、酯和溶剂化物及其药物前体所组成的组。

本发明还提供了用于制备本发明的化合物的方法, 该方法在下文将详细的描述。

在本发明的化合物中, 当 R^1 或 R^2 代表烷基时, 它们可以是直链的或支链的具有 1-8 个碳原子的烷基, 其例子包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、1, 1-二甲基丙基、1, 2-二甲基丙基、2, 2-二甲基丙基、己基、2-己基、3-己基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1, 1-二甲基丁基、1, 2-二甲基丁基、1, 3-二甲基丁基、2, 2-二甲基丁基、2, 3-二甲基丁基、3, 3-二甲基丁基、1, 1, 2-三甲基丙基、1, 2, 2-三甲基丙基、庚基、2-庚基、3-庚基、4-庚基、3, 3-二甲基戊基、辛基、1-甲基

庚基、2-乙基己基和 1, 1, 3, 3-四甲基丁基。优选的烷基是那些直链的或支链的具有 1-6 个碳原子的烷基，其中我们优选那些具有 1-4 个碳原子的烷基，特别是甲基和乙基。

另外， R^1 和 R^2 可以一起代表通式为 $-(CH_2)_k-$ 的基团，式中 k 代表 2-6 之间的一个整数。这类基团的例子包括亚乙基，三亚甲基，四亚甲基，五亚甲基和六亚甲基，其中我们优选三亚甲基，四亚甲基和五亚甲基。

当 R^3 代表直链的或支链的烷基时，它可以具有 1-4 个碳原子，这类烷基的例子包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基，其中我们优选甲基。

当 R^3 代表直链的或支链的烷氧基时，它可以具有 1-4 个碳原子，这类烷氧基的例子包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基，其中我们优选甲氧基。

当 R^3 代表卤素原子时，它可以是氟、氯、溴或碘原子，优选地是氟或氯原子。

当 R^3 代表除氢之外的基团或原子时，它可以相对于用 Y 代表的基团的连接位置位于本环上的任何位置上，即邻位、间位或对位。其中优选的位置是邻位或间位。

当 A 和 / 或 B (可以相同也可以不同) 各自代表烷基时，它们可以是直链的或支链的具有 1-8 个碳原子的烷基，这类基团的例子包括和上述针对 R^1 和 R^2 所举例的烷基基团相同的基团。

当 A 和 / 或 B 代表芳烷基时，优选地它可以总共具有 7-11 个碳原子，并且是具有 1-5 个碳原子的烷基，该烷基可以被如上所定义并在下面举例说明的一个芳基所取代。该基团的烷基部分的例子是

具有 1-5 个碳原子的烷基基团，这些烷基基团包括在由 R^1 代表的烷基基团中（优选地是甲基和乙基基团），芳基部分的例子包括在下面针对 W 而列出的芳基基团中（优选地是苯基和萘基，特别是苯基）。优选的芳烷基的特定例子包括苄基、2-苯基乙基（= 苄基）、1-苯基乙基、3-苯基丙基、2-苯基丙基、1-苯基丙基、4-苯基丁基、1-苯基丁基、5-苯基戊基、1-萘基甲基和 2-萘基甲基，其中优选的是苄基和苄基，苄基是最优选的。

当 A 和 / 或 B 代表脂肪族酰基时，它可以是直链的或支链的具有 1-11 个碳原子的脂肪族酰基，这类脂肪族酰基的例子包括甲酰基、乙酰基、丙酰基、异丙酰基、丁酰基、异丁酰基、新戊酰基、戊酰基、己酰基、庚酰基、辛酰基、壬酰基、癸酰基和十一酰基，其中优选地是乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基和新戊酰基，最优选地是乙酰基和新戊酰基。

当 A 和 / 或 B 代表脂肪族羧基酰基时，该基团具有 2-6 个碳原子并且被一个如上面所定义的芳基取代，它优选地总共具有 8-12 个碳原子。该基团的脂肪族酰基部分的例子是具有 2-6 个碳原子的酰基基团，该基团包括在由上面 A 所代表的脂肪族酰基基团中（优选地为乙酰基和丙酰基），芳基部分的例子包括在下文针对 W 而列出的芳基基团中（优选地为苯基和萘基，特别是苯基）。优选的被芳香基取代的脂肪族酰基的特定例子包括苄基乙酰基、3-苄基丙酰基、4-苄基丁酰基、5-苄基戊酰基和 6-苄基己酰基，其中优选的是苄基乙酰基。

当 A 和 / 或 B 代表芳香族酰基时，该芳基如上面所定义，芳基部分的例子包括在下面针对 W 而列出的芳基基团中（优选的是苯基

和萘基，特别是苯基)。优选的基团是总共具有 7-11 个碳原子的基团，其例子包括苯甲酰基、1-萘酰基和 2-萘酰基，其中优选的是苯甲酰基。

当 A 和 / 或 B 代表氨基甲酰基时，它可以是未取代的氨基甲酰基，也可以是取代的氨基甲酰基，优选地总共具有 2-12 个碳原子。这类基团可以由通式 $\text{-CONR}^6\text{R}^7$ 表示，

其中 R^6 和 R^7 可以相同也可以不同，各自代表氢原子，具有 1-11 个碳原子的直链或支链烷基，芳烷基（例如前面针对 A 和 B 所举例的，优选地总共具有 7-11 个碳原子）或具有 6-10 个环碳原子的芳基。当 R^6 和 R^7 相同并且都代表氢原子时，该化合物是未取代的氨基甲酰基。

当 R^6 和 / 或 R^7 代表具有 1-11 个碳原子的直链和支链烷基时，它可以是任何一个前面针对 R^1 和 R^2 所列举的烷基以及壬基，癸基和十一烷基。在这些基团中甲基、乙基和丙基是优选的，最优选的是甲基和乙基。

当 R^6 和 / 或 R^7 代表芳烷基时，它可以是如上面所定义的并且优选地总共具有 7-11 个碳原子。这类芳烷基的例子包括前面针对 A 和 B 所列举的基团，优选的是苄基和苯乙基，最优选的是苄基。

当 R^6 和 / 或 R^7 代表具有 6-10 个碳原子的芳基时，其例子包括在下面针对 W 所列举的芳基基团中，特别是苯基、1-萘基和 2-萘基，其中最优选的是苯基。

因此，取代的氨基甲酰基是其中 R^6 和 R^7 由选自上面所列出的基团的组合而成的上面所给出的通式的基团，其例子包括：

- 1) 取代的由氢原子和烷基组合而成的氨基甲酰基，例如甲基氨

基甲酰基、乙基氨基甲酰基、丙基氨基甲酰基、异丙基氨基甲酰基、丁基氨基甲酰基、异丁基氨基甲酰基、仲丁基氨基甲酰基、叔丁基氨基甲酰基、戊基氨基甲酰基、己基氨基甲酰基、庚基氨基甲酰基、辛基氨基甲酰基、壬基氨基甲酰基和癸基氨基甲酰基；

2) 取代的由两个烷基组合而成的氨基甲酰基，这两个烷基可以相同也可以不同，优选地它们具有 1-4 个碳原子，例如二甲基氨基甲酰基、N-甲基-N-乙基氨基甲酰基、N-甲基-N-丙基氨基甲酰基、N-甲基-N-异丙基氨基甲酰基、N-甲基-N-丁基氨基甲酰基、N-甲基-N-戊基氨基甲酰基、N, N-二乙基氨基甲酰基、N-乙基-N-丙基氨基甲酰基、N-乙基-N-丁基氨基甲酰基、二丙基氨基甲酰基、N-丙基-N-丁基氨基甲酰基和 N, N-二丁基氨基甲酰基；

3) 取代的由氢原子和芳烷基组合而成的氨基甲酰基，例如苄基氨基甲酰基、2-苄基乙基氨基甲酰基、1-苄基乙基氨基甲酰基、3-苄基丙基氨基甲酰基、4-苄基丁基氨基甲酰基、5-苄基戊基氨基甲酰基、1-萘基甲基氨基甲酰基和 2-萘基甲基氨基甲酰基；

4) 取代的由烷基和芳烷基组合而成的氨基甲酰基，例如 N-甲基-N-苄基氨基甲酰基、N-乙基-N-苄基氨基甲酰基、N-丙基-N-苄基氨基甲酰基、N-丁基-N-苄基氨基甲酰基和 N-甲基-N-(2-苄基乙基)氨基甲酰基；

5) 取代的由烷基和芳基组合而成的氨基甲酰基，例如 N-甲基-N-苄基氨基甲酰基、N-乙基-N-苄基氨基甲酰基、N-丙基-N-苄基氨基甲酰基、N-丁基-N-苄基氨基甲酰基、N-甲基-N-萘基氨基甲酰基和 N-乙基-N-萘基氨基甲酰基；

6) 取代的由氢原子和芳基组合而成的氨基甲酰基, 例如苯基氨基甲酰基;

7) 取代的由两个芳基组合而成的氨基甲酰基, 这两个芳基可以相同也可以不同, 优选地为相同的, 例如二苯基氨基甲酰基。

当 X 代表通式为 $W-(CH_2)_m-X^1$ 的基团时 (式中 m 和 W 定义同前, X^1 代表通式为 $>NR^4$ 的基团, 其中 R^4 代表具有 1-8 个碳原子的直链或支链烷基), 该烷基可以是任何一种和在前面针对 R^1 和 R^2 所列举的烷基相同的烷基, 优选地为甲基。

当 R^4 代表芳烷基时, 它可以是如上面所定义的并且优选地总共有 7-11 个碳原子。这类芳烷基的例子包括前面针对 A 和 B 列举的基团, 优选地为苄基和苯乙基, 最优选的为苄基。

当 R^4 代表具有 6-10 个碳原子的芳基时, 其例子包括在后面针对 W 而列出的芳基基团中, 特别是苯基, 1-萘基和 2-萘基, 其中苯基最优选。

当 W 代表芳基时, 它是一种碳环芳基, 该碳环芳基具有 6-10 个环上碳原子并且可以是未取代的, 也可以是被至少一个选自前面所定义并在下面列举的取代基 α 所组成的组中的取代基取代的, 优选的未取代的基团的例子包括苯基、1-萘基和 2-萘基, 其中优选的是苯基。尽管对取代基的数量没有限制 (除了由于可取代的位置的数量以及可能由于空间有限而产生的限制以外), 我们一般优选的是 1-5 个取代基, 更优选的是 1-3 个取代基, 最优选的是 1 个取代基。优选的取代基的例子包括 2-、3-和 4-氯苯基, 2-、3-和 4-氟苯基, 2-、3-和 4-溴苯基, 2-、3-和 4-甲基苯基, 2-、3-和 4-乙基苯基, 2-、3-和 4-叔丁基苯基, 2-、3-和 4-甲氧基苯基, 2-、3-和

4-羟基苯基, 2-、3-和 4-苯基苯基, 2-、3-和 4-硝基苯基, 2-、3-和 4-氨基苯基, 2-、3-和 4-甲氨基苯基, 2-、3-和 4-N-乙酰基-N-甲氨基苯基, 2-、3-和 4-苄氨基苯基, 2-、3-和 4-N-甲基-N-苯氨基苯基, 2-、3-和 4-三氟甲基苯基, 4-羟基-3, 5-二甲基苯基, 3, 5-二叔丁基-4-羟基苯基, 4-羟基-2, 3, 5-三甲基苯基和 2, 5-二甲基苯基。

当 W 代表杂环基团时, 它可以是具有 5 个或 6 个环上原子的基团, 其中 1-3 个环上原子是选自由氧、硫和氮原子组成的组中的杂原子。当这些基团具有 3 个杂原子时, 我们优选的是全部 3 个、2 个或 1 个是氮原子, 相应地没有、或只有 1 个或 2 个是氧和 / 或硫原子。当这些基团具有二个环上杂原子时, 我们优选的是二个、一个或没有一个是氮原子, 相应地没有, 或仅有一个或二个是氧和 / 或硫原子。该基团可以是饱和的也可以是未饱和的, 当它是未饱和的基团时, 它可以是芳香族的或非芳香族的。该杂环基团任选地还可以与一个具有五个或六个环上原子的碳环或杂环系稠合。这些基团可以是取代的也可以是未取代的, 如果是取代的, 该取代基选自由如上所定义的并且在下面例举的取代基 α 所组成的组。尽管对取代基的数量没有限制 (除了由于可取代的位置的数量以及可能由于空间有限而产生的限制以外), 我们一般优选的是 1-4 个取代基, 更优选的是 1 个或 2 个取代基, 最优选的是 1 个取代基。

未饱和的基团的例子包括 2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-噻唑基、4-噻唑基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、5-嘧啶基、2-吡喃基、4-吡喃基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、2-噁唑基和 5-噁唑基。

饱和的可以用 W 表示的杂环基团的例子包括 2-四氢呋喃基、3-四氢呋喃基、2-四氢噻吩基、3-四氢噻吩基、1-吡咯烷基、3-吡咯烷基、2-哌嗪基、哌啶子基、2-哌啶基、吗啉代、3-吗啉基、2-四氢吡喃基、4-四氢吡喃基、1, 4-二噁烷-2-基、1, 3-二噁烷-4-基和 1, 3-二噁烷-5-基。

当 W 代表稠合的杂环基团时，该杂环部分（它可以是任何一种在上面所定义并列举的基团）和另一种基团（可以是碳环或杂环，优选地是碳环，可以是饱和的或未饱和的）稠合。可以和杂环基团稠合的基团的例子包括苯、环戊烷、环己烷、呋喃、吡喃和吡啶环。这类被稠合的环状基团的例子包括 2-苯并呋喃基、2-2H-苯并吡喃基、2-苯并噻吩基、2-二氢吲哚基、3-二氢吲哚基、2-二氢苯并呋喃基、2-苯并二氢吡喃基、1, 4-苯并二噁烷-2-基、4-喹啉基和 1-异喹啉基。

在这些杂环基团中优选的是代有 1 个或 2 个氧、硫或 / 和氮原子的 5 元或 6 元未饱和、饱和的且稠合的杂环基团，最优选的是代有 1 个或 2 个氧、硫或 / 和氮原子的 5 元或 6 元饱和的和未饱和的杂环基团。

当取代基 α 代表烷基时，它可以是具有 1-4 个碳原子的，优选地具有 1 个或 2 个碳原子的直链或支链烷基，其例子包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。其中我们优选的是具有 1 个或 2 个碳原子的烷基，最优选的是甲基。

当取代基 α 代表烷氧基时，它可以是具有 1-4 个碳原子，优选的具有 1 个或 2 个碳原子的直链或支链烷氧基，其例子包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧

基，其中我们优选具有1个或2个碳原子的烷氧基，最优选的是甲氧基。

当取代基 α 代表卤代烷基时，它可以是具有1-4个碳原子，优选地具有1个或2个碳原子的直链或支链卤代烷基，其例子包括氯甲基、氟甲基、三氯甲基、三氟甲基、二氟甲基、二氯甲基、2, 2, 2-三氯乙基、2-氯乙基、2-氟乙基和2, 2, 2-三溴乙基。

当取代基 α 代表卤素原子时，它可以是氟、氯、溴或碘原子，优选地是氟或氯原子。

当取代基 α 代表氨基时，它可以是通式为 $-NR^aR^b$ 的基团，其中 R^a 和 R^b 定义同前，尤其是：

1) 当 R^a 和 / 或 R^b 代表具有1-8个碳原子的直链或支链烷基，该烷基例如可以包括和前面针对 R^1 和 R^2 所列举的烷基基团相同的基团。

2) 当 R^a 和 / 或 R^b 代表总共具有7-11个碳原子的芳烷基时，该芳烷基例如可包括前面针对 A 和 B 所列举的芳烷基相同的基团。

3) 当 R^a 和 / 或 R^b 代表具有6-10个碳原子的芳基时，该芳基例如可以包括和前面针对 R^6 和 R^7 所列举的芳基基团相同的基团。

4) 当 R^a 和 / 或 R^b 代表具有1-11个碳原子的直链或支链脂肪族酰基时，该脂肪族酰基可以包括前面针对 A 和 B 所列举的脂肪族酰基相同的基团。

5) 当 R^a 和 / 或 R^b 代表具有8-12个碳原子的芳香族脂肪族酰基时，该芳香族脂肪族酰基可以包括前面针对 A 和 B 所列举的芳香族脂肪族酰基相同的基团。

6) 当 R^a 和 / 或 R^b 代表具有7-11个碳原子的芳香族酰基时，

该芳香族酰基可以包括前面针对 A 和 B 所列举的芳香族酰基相同的基团。

因此，当取代基 α 是氨基时，它可以是未取代的氨基或者是下列基团中的一个：

1) 具有 1-8 个碳原子的直链或支链烷基氨基的例子包括甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、异丙基氨基、丁基氨基、异丁基氨基、仲丁基氨基、叔丁基氨基、戊基氨基、2-戊基氨基、3-戊基氨基、2-甲基丁基氨基、3-甲基丁基氨基、1, 1-二甲基丙基氨基、1, 2-二甲基丙基氨基、2, 2-二甲基丙基氨基、己基氨基、2-己基氨基、3-己基氨基、2-甲基戊基氨基、3-甲基戊基氨基、4-甲基戊基氨基、1, 1-二甲基丁基氨基、1, 2-二甲基丁基氨基、1, 3-二甲基丁基氨基、2, 2-二甲基丁基氨基、2, 3-二甲基丁基氨基、3, 3-二甲基丁基氨基、1, 1, 2-三甲基丙基氨基、1, 2, 2-三甲基丙基氨基、庚基氨基、2-庚基氨基、3-庚基氨基、4-庚基氨基、3, 3-二甲基戊基氨基、辛基氨基、1-甲基庚基氨基、2-乙基己基氨基和 1, 1, 3, 3-四甲基丁基氨基。

2) 每一个烷基部分具有 1-8 个碳原子的直链或支链二烷基氨基的例子包括二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基、二异丙基氨基、二丁基氨基、二异丁基氨基、二仲丁基氨基、二叔丁基氨基、二戊基氨基、二己基氨基、二庚基氨基、二辛基氨基、N-甲基-N-乙基氨基、N-甲基-N-丙基氨基、N-甲基-N-异丙基氨基、N-甲基-N-丁基氨基、N-甲基-N-异丁基氨基、N-甲基-N-仲丁基氨基、N-甲基-N-叔丁基氨基、N-甲基-N-戊基氨基、N-甲基-N-己基氨基、N-甲基-N-庚基氨基、N-甲基-N-辛基氨基、N-乙基-N-丙

基氨基、N-乙基-N-异丙基氨基、N-乙基-N-丁基氨基、N-乙基-N-异丁基氨基、N-乙基-N-仲丁基氨基、N-乙基-N-叔丁基氨基、N-乙基-N-戊基氨基、N-乙基-N-己基氨基、N-乙基-N-庚基氨基、N-乙基-N-辛基氨基、N-丙基-N-异丙基氨基、N-丙基-N-丁基氨基、N-丙基-N-异丁基氨基、N-丙基-N-仲丁基氨基、N-丙基-N-叔丁基氨基、N-丙基-N-戊基氨基、N-丙基-N-己基氨基、N-丙基-N-庚基氨基、N-丙基-N-辛基氨基、N-丁基-N-异丙基氨基、N-丁基-N-异丁基氨基、N-丁基-N-仲丁基氨基、N-丁基-N-叔丁基氨基、N-丁基-N-戊基氨基、N-丁基-N-己基氨基、N-丁基-N-庚基氨基和N-丁基-N-辛基氨基。

3) 优选地总共具有 7-11 个碳原子的芳烷基氨基的例子包括苄基氨基、2-苄基乙基氨基、1-苄基乙基氨基、3-苄基丙基氨基、2-苄基丙基氨基、1-苄基丙基氨基、4-苄基丁基氨基、1-苄基丁基氨基、5-苄基戊基氨基、1-萘基甲基氨基和 2-萘基甲基氨基。

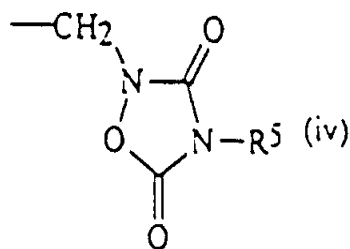
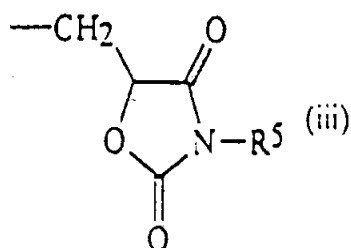
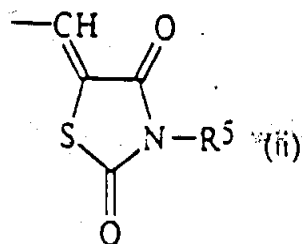
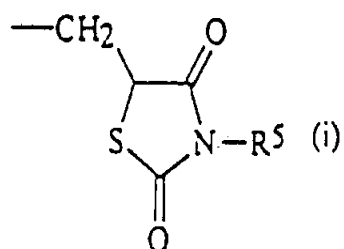
4) 具有 6-10 个碳原子的芳氨基的例子包括苄基氨基、1-萘基氨基、2-萘基氨基。

5) 具有 1-11 碳原子的直链或支链脂肪族酰氨基的例子包括甲酰氨基、乙酰氨基、丙酰氨基、异丙酰氨基和丁酰氨基团。

6) 具有总共 8-12 碳原子的芳香族脂肪族酰氨基的例子包括苯基乙酰氨基、3-苄基丙酰氨基、4-苄基丁酰氨基、5-苄基戊酰氨基和 6-苄基己酰氨基团。

7) 具有 7-11 个碳原子的芳香族酰氨基的例子包括苯甲酰氨基、1-萘酰氨基和 2-萘酰氨基团。

当 Z 代表通式 (i), (ii), (iii) 或 (iv) 的基团时:



R^5 如上所定义并在下面例举。

1) 当 R^5 代表具有 2-5 个碳原子的直链的或支链的羧基烷基时，这类基团的例子包括羧甲基、1-羧乙基、2-羧乙基、1-羧丙基、3-羧丙基、1-羧丁基、4-羧丁基和 1-羧基-1-甲基乙基。

2) 当 R^5 代表总共具有 2-12 个碳原子的直链的或支链的链烷酰氧基烷基时，该链烷酰氧基烷基具有 1 个链烷酰基部分（具有 1-6 个碳原子）和一个烷基部分（具有 1-6 个碳原子，优选地具有 1-4 个碳原子）。这类链烷酰氧基烷基的特定例子包括乙酰氧基甲基、丙酰氧基甲基、丁酰氧基甲基、异丁酰氧基甲基、新戊酰氧基甲基、

1-新戊酰氧基乙基、1-乙酰氧基乙基、1-异丁酰氧基乙基、1-新戊酰氧基丙基、2-甲基-1-新戊酰氧基丙基、2-新戊酰氧基丙基、1-异丁酰氧基乙基、1-异丁酰氧基丙基、1-乙酰氧基丙基、1-乙酰氧基-2-甲基丙基、1-丙酰氧基乙基、1-丙酰氧基丙基、2-乙酰氧基丙基和1-丁酰氧基乙基。

3) 当 R^5 代表被1个环烷基取代并且总共具有6-12个碳原子的直链的或支链的链烷酰氧基烷基时, 该环烷基部分优选地具有3-7个环上碳原子(例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基)。该链烷酰氧基烷基具有1个链烷酰基部分(优选地具有2-6个碳原子)和一个烷基部分(具有1-6个碳原子, 优选地具有1-4个碳原子)。这类被环烷基取代的链烷酰氧基烷基的例子包括环己基乙酰氧基甲基、1-(环己基乙酰氧基)乙基、1-(环己基乙酰氧基)丙基、2-甲基-1-(环己基乙酰氧基)丙基、环戊基乙酰氧基甲基、1-(环戊基乙酰氧基)乙基、1-(环戊基乙酰氧基)丙基和2-甲基-1-(环戊基乙酰氧基)丙基。

4) 当 R^5 代表总共具有5-17个碳原子的直链的或支链的环烷基羧基氧基烷基时, 该环烷基羧基氧基烷基具有一个环烷基部分(具有3-10个碳原子, 优选地具有3-7个碳原子), 它可以是单环的或多环的, 例如如上面所列举的萜烯基, 如香叶基、橙花基、里哪基、植基、葑基(特别是间和对葑基)、苧基、萜烷基、蒎烷基、冰片基、降萜烷基、降蒎烷基、降冰片基、葑烯基、萜烯基或降冰片烯基, 或金刚烷基。其烷基部分具有1-6个碳原子, 优选地具有1-4个碳原子, 优选地为甲基、乙基或丙基。如果需要, 该环烷基部分可以被至少一个具有1-4个碳原子的烷基取代。这类烷基的例子包括甲基、

乙基、丙基、丁基。这类具有 5-17 个碳原子的直链或支链的环烷基羰基氧基烷基（它可以在环烷基环上被至少一个如上所述的烷基取代基取代）的例子包括 1-甲基环己基羰基氧基甲基、环戊基羰基氧基甲基、1-环己基羰基氧基乙基、1-环戊基羰基氧基乙基、1-环庚基羰基氧基乙基、1-甲基环戊基羰基氧基甲基、2-甲基-1-（1-甲基环己基羰基氧基）丙基、1-（1-甲基环己基羰基氧基）丙基、2-（1-甲基环己基羰基氧基）丙基、1-（环己基羰基氧基）丙基、2-（环己基羰基氧基）丙基、2-甲基-1-（1-甲基环戊基羰基氧基）丙基、1-（1-甲基环戊基羰基氧基）丙基、2-（1-甲基环戊基羰基氧基）丙基、1-（环戊基羰基氧基）丙基、2-（环戊基羰基氧基）丙基、1-（1-甲基环戊基羰基氧基）乙基、1-（1-甲基环戊基羰基氧基）丙基、金刚烷基羰基氧基甲基和 1-金刚烷基羰基氧基乙基。

5) R^5 代表具有 3-17 个碳原子的直链的或支链的烷氧基羰基氧基烷基时，该烷氧基羰基氧基烷基具有一个烷氧基部分（具有 1-10 个碳原子，优选地具有 1-6 个碳原子，更优选地具有 1-4 个碳原子）和一个烷基部分（具有 1-6 个碳原子，优选地具有 1-4 个碳原子）。特别优选的是 1-（烷氧基羰基氧基）乙基。这类烷氧基羰基氧基烷基的例子包括 1-甲氧基羰基氧基乙基、1-乙氧基羰基氧基乙基、1-丙氧基羰基氧基乙基、1-异丙氧基羰基氧基乙基、1-丁氧基羰基氧基乙基、1-异丁氧基羰基氧基乙基、1-仲丁氧基羰基氧基乙基、1-叔丁氧基羰基氧基乙基、1-（1-乙基丙氧基羰基氧基）乙基和 1-（1, 1-二丙基丁氧基羰基氧基）乙基。

这类烷氧基羰基氧基烷基的另外一个例子具有一个烷氧基部分和一个烷基部分，这两个部分均具有 1-6 个碳原子，优选地具有 1-4

个碳原子。这类烷氧基羰基氧基烷基的例子包括 2-甲基-1-(异丙氧基羰基氧基)丙基、2-(异丙氧基羰基氧基)丙基、异丙氧基羰基氧基甲基、叔丁氧基羰基氧基甲基、甲氧基羰基氧基甲基和乙氧基羰基氧基甲基。

6) 当 R^5 代表被 1 个环烷基取代并且总共具有 6-17 个碳原子的直链的或支链的烷氧基羰基氧基烷基时, 该环烷基具有 3-7 个环碳原子并且如上面所列举。该烷氧基羰基氧基烷基具有 1 个烷氧基羰基部分 (具有 2-6 个碳原子) 和一个烷基部分 (具有 1-6 个碳原子, 优选地具有 1-4 个碳原子)。这类被环烷基取代的烷氧基羰基氧基烷基的例子包括环丙基甲氧基羰基氧基甲基、环丁基甲氧基羰基氧基甲基、环戊基甲氧基羰基氧基甲基、环己基甲氧基羰基氧基甲基、1-(环丙基甲氧基羰基氧基)乙基、1-(环丁基甲氧基羰基氧基)乙基、1-(环戊基甲氧基羰基氧基)乙基和 1-(环己基甲氧基羰基氧基)乙基。

7) 当 R^5 代表具有 5-17 个碳原子的直链的或支链的环烷氧基羰基氧基烷基时, 该环烷氧基羰基氧基烷基具有 1 个环烷基部分 (具有 3-10 个碳原子, 优选地具有 3-7 个碳原子), 该部分可以是单环的或多环的并且如上面所列举。其烷基部分具有 1-6 个碳原子, 优选地具有 1-4 个碳原子, 优选地它是甲基、乙基或丙基。如果需要, 该环烷基部分可以被至少一个具有 1-4 个碳原子的烷基取代, 这类烷基的例子包括甲基、乙基、丙基和丁基。这类具有 5-17 个碳原子的直链或支链的环烷氧基羰基氧基烷基 (它在环烷基环上可以被至少一个如上所述的烷基取代基取代) 的例子包括 1-甲基环戊氧基羰基氧基甲基、1-甲基环己氧基羰基氧基甲基、环戊氧基羰基氧基甲

基、1-环己氧基羰基氧基乙基、1-环戊氧基羰基氧基乙基、1-环庚氧基羰基氧基乙基、2-甲基-1-(1-甲基环己氧基羰基氧基)丙基、1-(1-甲基环己氧基羰基氧基)丙基、2-(1-甲基环己氧基羰基氧基)丙基、1-(环己氧基羰基氧基)丙基、2-(环己氧基羰基氧基)丙基、2-甲基-1-(1-甲基环戊氧基羰基氧基)丙基、1-(1-甲基环戊氧基羰基氧基)丙基、2-(1-甲基环戊氧基羰基氧基)丙基、1-(环戊氧基羰基氧基)丙基、2-(环戊氧基羰基氧基)丙基、1-(1-甲基环戊氧基羰基氧基)乙基、1-(1-甲基环戊氧基羰基氧基)丙基、金刚烷氧基羰基氧基甲基和1-金刚烷氧基羰基氧基乙基。

当本发明的化合物含有一个羧基时，例如Z的通式中的 R^5 代表羧基烷基时，本发明的化合物可以形成酯，它可以通过常用的酯化技术而制备。对酯的性能没有特别的限制，只要当将所得到的化合物用于药物上时，该化合物是药物可接受的，也就是说它与母体化合物相比不是低活性的或无法接受的低活性，也不是高毒性的，或无法接受的高毒性。但是当该化合物用于非药物用途时，例如作为制备其它化合物过程中的中间体，即使是这样一个限制也不需要，因此对所形成的酯的性能没有限制。

酯基团的例子包括：

具有1-20碳原子，更优选地具有1-10个碳原子的烷基，例如针对 R^1 和 R^2 所列举的那些烷基以及本领域内熟知的高级烷基，例如壬基、癸基、十二烷基、十三烷基、十五烷基、十八烷基、十九烷基和二十烷基；

具有3-7个碳原子的环烷基，例如环丙基、环丁基、环戊基、

环己基和环庚基；

芳烷基，其中烷基部分具有 1-3 个碳原子而且芳基部分是具有 6-14 个碳原子的碳环芳基，它可以是取代的也可以是未取代的，如果是取代的，则它至少具有一个取代基，例如在前面所定义并列举的取代基 α ，尽管未取代的基团是优选的；这类芳烷基的例子包括苄基、苄乙基、1-苄乙基、3-苄丙基、2-苄丙基、1-萘基甲基、2-萘基甲基、2-(1-萘基)乙基、2-(2-萘基)乙基、二苯甲基、三苯甲基、双(邻硝基苯基)甲基、9-蒽基甲基、2, 4, 6-三甲基苄基、4-溴代苄基、2-硝基苄基、4-硝基苄基、3-硝基苄基、4-甲氧基苄基和胡椒基；

具有 2-6 个碳原子的链烯基，例如乙烯基、烯丙基、2-甲基烯丙基、1-丙烯基、异丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基和 5-己烯基，其中乙烯基、烯丙基，2-甲基烯丙基、1-丙烯基、异丙烯基和丁烯基是优选的，最优选的是烯丙基和 2-甲基烯丙基；

具有 1-6 个碳原子，优选的具有 1-4 个碳原子的卤代烷基，其中烷基部分如上面针对烷基基团所定义并列举的，卤素原子是氯、氟、溴或碘，例如 2, 2, 2-三氯乙基、2-卤代乙基（如 2-氯乙基、2-氟乙基、2-溴乙基或 2-碘乙基）、2, 2-二溴乙基和 2, 2, 2-三溴乙基；

取代的甲硅烷基烷基，其中烷基部分如上面所定义并列举，甲硅烷基具有 3 个以下选自具有 1-6 个碳原子的烷基和苯基的取代基，所述的苯基是未取代的或至少具有一个选自如上面所定义并列举的取

代基 α 的取代基, 例如 2-三 (C_1-C_4) 烷基甲硅烷基乙基, 特别是 2-三甲基甲硅烷基乙基;

苯基, 其中该苯基是未取代的或被至少一个选自由前面所定义并列举的取代基 α 所组成的组中的取代基取代的, 优选地具有至少一个具有 1-4 个碳原子的烷基或酰氨基, 例如苯基, 甲苯基和苯甲酰氨基苯基;

苯甲酰甲基, 它可以是未取代的或具有至少一个如前面所定义并列举的取代基 α , 例如苯甲酰甲基本身或对溴代苯甲酰甲基;

环状和无环萜烯基, 例如香叶基、橙花基、里哪基、植基、 α -蒎基 (特别是间和对 α -蒎基)、 β -蒎基、 β -萜烷基、 β -蒎烷基、冰片基、降萜烷基、降萜烷基、降冰片基、 α -蒎烯基、 β -蒎烯基和降冰片烯基;

烷氧基甲基, 其中烷氧基部分具有 1-6 个碳原子, 优选地具有 1-4 个碳原子, 并且其本身可以被单个未取代的烷氧基取代, 例如甲氧基甲基、乙氧基甲基、丙氧基甲基、异丙氧基甲基、丁氧基甲基和甲氧基乙氧基甲基;

脂肪族酰氧基烷基, 其中酰基优选地是链烷酰基, 优选地是具有 2-6 个碳原子的链烷酰基, 烷基部分具有 1-6 个碳原子, 优选地具有 1-4 个碳原子, 例如乙酰氧基甲基、丙酰氧基甲基、丁酰氧基甲基、异丁酰氧基甲基、新戊酰氧基甲基、1-新戊酰氧基乙基、1-乙酰氧基乙基、1-异丁酰氧基乙基、1-新戊酰氧基丙基、2-甲基-1-新戊酰氧基丙基、2-新戊酰氧基丙基、1-异丁酰氧基乙基、1-异丁酰氧基丙基、1-乙酰氧基丙基、1-乙酰氧基-2-甲基丙基、1-丙酰氧基乙基、1-丙酰氧基丙基、2-乙酰氧基丙基和 1-丁酰氧基乙基;

被环烷基取代的脂肪族酰氧基烷基, 其中该酰基优选地是链烷酰

基,更优选地是具有 2-6 个碳原子的链烷酰基,该环烷基取代基具有 3-7 个碳原子,并且该烷基部分具有 1-6 个碳原子,优选地具有 1-4 个碳原子,例如环己基乙酰氧基甲基、1-(环己基乙酰氧基)乙基、1-(环己基乙酰氧基)丙基、2-甲基-1-(环己基乙酰氧基)丙基、环戊基乙酰氧基甲基、1-(环戊基乙酰氧基)乙基、1-(环戊基乙酰氧基)丙基和 2-甲基-1-(环戊基乙酰氧基)丙基;

烷氧基羰基氧基烷基,特别是 1-(烷氧基羰基氧基)乙基,其中烷氧基部分具有 1-10 个碳原子,优选地具有 1-6 个碳原子,更优选地具有 1-4 个碳原子,该烷基部分具有 1-6 个碳原子,优选地具有 1-4 个碳原子,例如 1-甲氧基羰基氧基乙基、1-乙氧基羰基氧基乙基、1-丙氧基羰基氧基乙基、1-异丙氧基羰基氧基乙基、1-丁氧基羰基氧基乙基、1-异丁氧基羰基氧基乙基、1-仲丁氧基羰基氧基乙基、1-叔丁氧基羰基氧基乙基、1-(1-乙基丙氧基羰基氧基)乙基和 1-(1,1-二丙基丁氧基羰基氧基)乙基,以及其它烷氧基羰基氧基烷基,其中该烷氧基和烷基两者均具有 1-6 个碳原子,优选的具有 1-4 个碳原子,例如 2-甲基-1-(异丙氧基羰基氧基)丙基、2-(异丙氧基羰基氧基)丙基、异丙氧基羰基氧基甲基、叔丁氧基羰基氧基甲基、甲氧基羰基氧基甲基和乙氧基羰基氧基甲基;

环烷基羰基氧基烷基和环烷氧基羰基氧基烷基,其中该环烷基具有 3-10 个碳原子,优选地具有 3-7 个碳原子,该环烷基可以是单环的或多环的并且任选地被至少一个(优选地仅一个)具有 1-4 个碳原子的烷基(例如选自上面所列举的烷基)取代,并且该烷基部分具有 1-6 个碳原子,优选地具有 1-4 个碳原子(例如选自上面所列举的烷基),最优选的是甲基、乙基或丙基,例如 1-甲基环己基羰基氧

基甲基、1-甲基环己氧基羰基氧基甲基、环戊氧基羰基氧基甲基、环戊基羰基氧基甲基、1-(环己氧基羰基氧基)乙基、1-(环己基羰基氧基)乙基、1-(环戊氧基羰基氧基)乙基、1-(环戊基羰基氧基)乙基、1-(环庚氧基羰基氧基)乙基、1-(环庚基羰基氧基)乙基、1-甲基环戊基羰基氧基甲基、1-甲基环戊氧基羰基氧基甲基、2-甲基-1-(1-甲基环己基羰基氧基)丙基、1-(1-甲基环己基羰基氧基)丙基、2-(1-甲基环己基羰基氧基)丙基、1-(环己基羰基氧基)丙基、2-(环己基羰基氧基)丙基、2-甲基-1-(1-甲基环戊基羰基氧基)丙基、1-(1-甲基环戊基羰基氧基)丙基、2-(1-甲基环戊基羰基氧基)丙基、1-(环戊基羰基氧基)丙基、2-(环戊基羰基氧基)丙基、1-(1-甲基环戊基羰基氧基)乙基、1-(1-甲基环戊基羰基氧基)丙基、金刚烷氧基羰基氧基甲基、金刚烷基羰基氧基甲基、1-金刚烷氧基羰基氧基乙基和1-金刚烷基羰基氧基乙基；

环烷基烷氧基羰基氧基烷基，其中该烷氧基具有单个环烷基取代基，该环烷基取代基具有3-10个碳原子，优选地具有3-7个碳原子并且是单环或多环的，例如环丙基甲氧基羰基氧基甲基、环丁基甲氧基羰基氧基甲基、环戊基甲氧基羰基氧基甲基、环己基甲氧基羰基氧基甲基、1-(环丙基甲氧基羰基氧基)乙基、1-(环丁基甲氧基羰基氧基)乙基、1-(环戊基甲氧基羰基氧基)乙基和1-(环己基甲氧基羰基氧基)乙基。

萜烯基羰基氧基烷基和萜烯氧基羰基氧基烷基，其中该萜烯基如前面所列举，优选地为环状萜烯基，例如1-(α -萜基氧基羰基氧基)乙基、1-(α -萜基羰基氧基)乙基、 α -萜基氧基羰基氧基甲基、 α -萜基羰

基氧基甲基、1-(3-蒎烷基氧基羰基氧基)乙基、1-(3-蒎烷基羰基氧基)乙基、3-蒎烷基氧基羰基氧基甲基和3-蒎烷基羰基氧基甲基；

5-烷基或5-苯基(可以被至少一个如上面所定义并列举的取代基 α 的取代基取代)(2-氧代-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基)烷基,其中每一个烷基(可以相同也可以不同)具有1-6个碳原子,优选地具有1-4个碳原子,例如(5-甲基-2-氧代-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基)甲基、(5-苯基-2-氧代-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基)甲基、(5-异丙基-2-氧代-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基)甲基、(5-叔丁基-2-氧代-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基)甲基和1-(5-甲基-2-氧代-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基)乙基;以及

其它基团,特别是容易从体内除去的基团,例如2-苯并[c]呋喃酮基、2,3-二氢化茛基和2-氧代-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基。

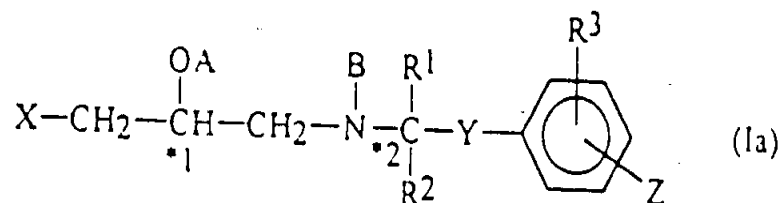
在上述基团中,我们特别优选的是具有1-10个碳原子的直链和支链烷基,例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、1,1-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、1,1-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1-甲基-1-乙基丙基、庚基、1-甲基-1-乙基丁基、2-甲基-2-乙基丁基、辛基、1-甲基庚基、2-乙基己基和1,1,3,3-四甲基丁基。

当本发明的化合物在其分子中含有一个碱性基团时,例如当B代表氢原子、烷基或芳烷基时,当X的通式中的W具有作为取代基

的氨基时，或者当 X^1 代表通式为 $>NR^4$ 的基团时，本发明的化合物可以通过常规方法用酸转变成盐。对这类盐的性质没有特别的限制，只要当该化合物用于药物时，该化合物是药物可接受的。但是，当该化合物用于非药物用途时，例如作为制备其它物质过程中的中间体，即使这个限制也不需要，因此对所形成的盐的性质没有任何限制。这类盐的例子包括：与无机酸的盐，特别是与氢卤酸（例如氢氟酸、氢溴酸、氢碘酸或氢氯酸）、硝酸、高氯酸、碳酸、硫酸或磷酸的盐；与低级烷基磺酸的盐，例如与甲磺酸、三氟甲磺酸或乙磺酸的盐；与芳基磺酸的盐，例如与苯磺酸或对甲苯磺酸的盐；与有机羧酸的盐，例如与乙酸、富马酸、酒石酸、草酸、马来酸、苹果酸、琥珀酸、苯甲酸、扁桃酸、抗坏血酸、乳酸、葡糖酸或柠檬酸的盐；与氨基酸的盐，例如与谷氨酸或天冬氨酸的盐。我们优选的是药物可接受的盐。

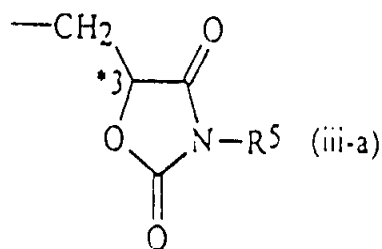
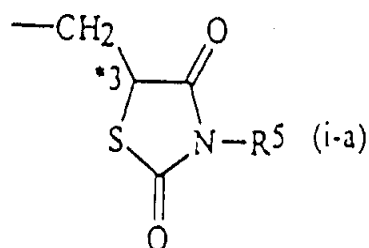
，当 Z 的通式中的 R^5 代表氢原子或羧烷基时，本发明的化合物可以通过常规方法用碱转变成盐。这类盐的例子包括：与碱金属的盐，例如钠、钾或锂的盐；与碱土金属的盐，例如钡或钙盐；与另外一种金属的盐例如镁或铝盐；铵盐；有机碱盐，例如与甲胺、二甲胺、三乙胺、二异丙胺、环己胺或二环己胺的盐；以及与碱性氨基酸的盐，例如赖氨酸或精氨酸盐。我们优选的是药物可接受的盐。

本发明的通式 (I) 的化合物可以以各种异构体的形式存在。因此，如通式 (Ia) 所示：



(其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 A 、 B 、 X 、 Y 和 Z 如前面所定义), 带 *1 标志的碳原子始终是不对称碳原子, 带 *2 标志的碳原子当 R^1 和 R^2 是不同的基团时为不对称的碳原子。

更进一步地, 当 Z 代表通式 (i-a) 或 (iii-a) 的基团时:

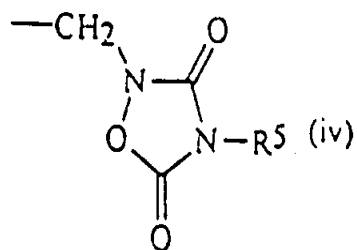
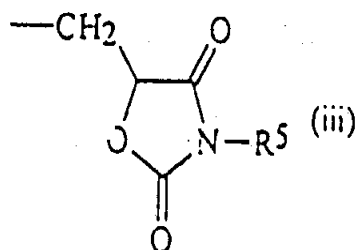
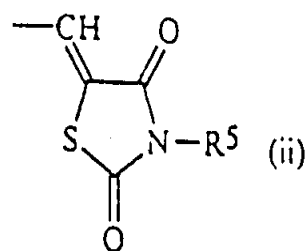
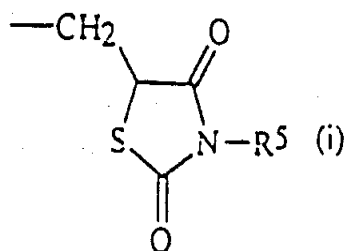


(式中 R^5 如前面所定义), 带 *3 标志碳原子也是不对称碳原子。

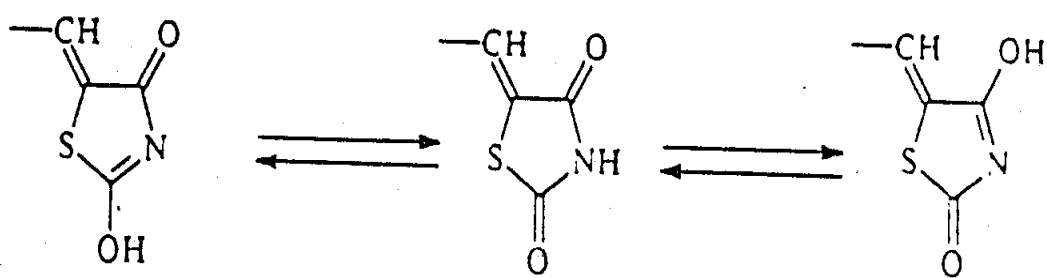
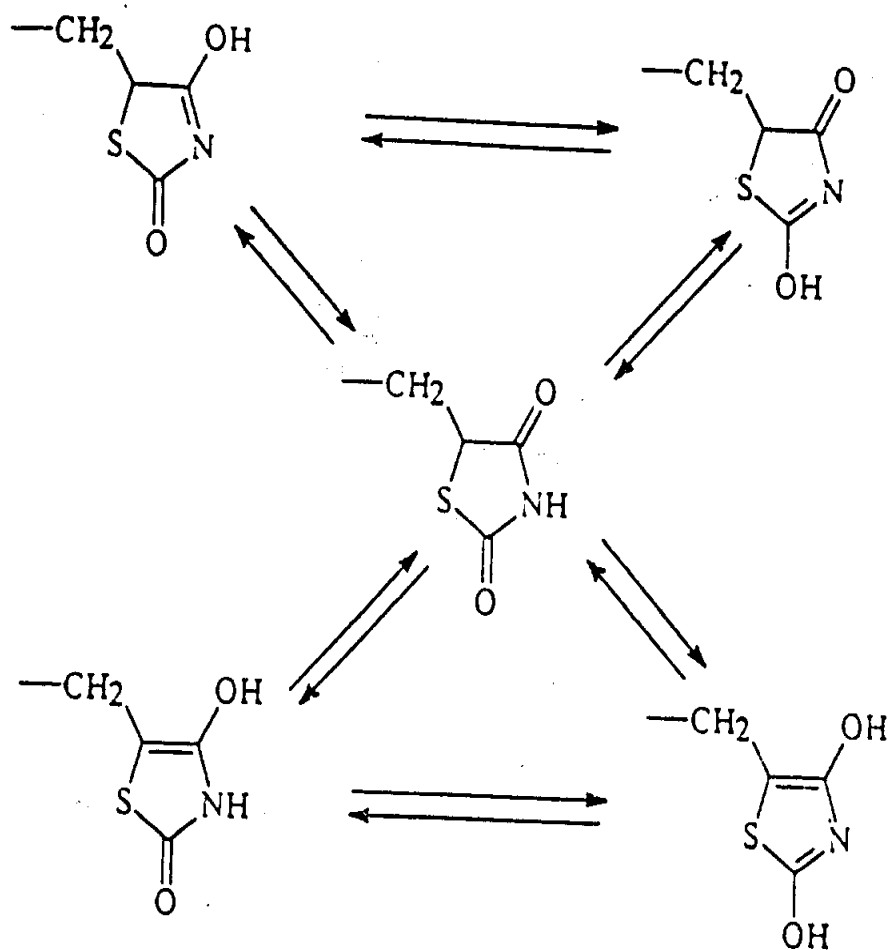
尽管这些异构体在本文中均用一个分子通式 (I) 代表, 本发明包括单个的, 分离的异构体以及混合物, 包括其外消旋物, 并且该异构体可以以任何比例存在于这类混合物中。当采用立体有择合成技术

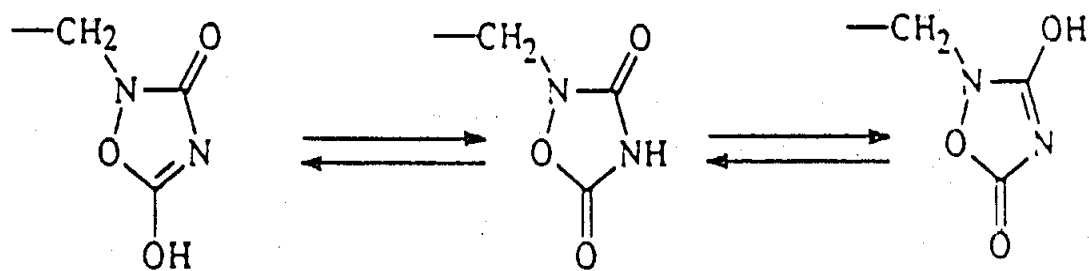
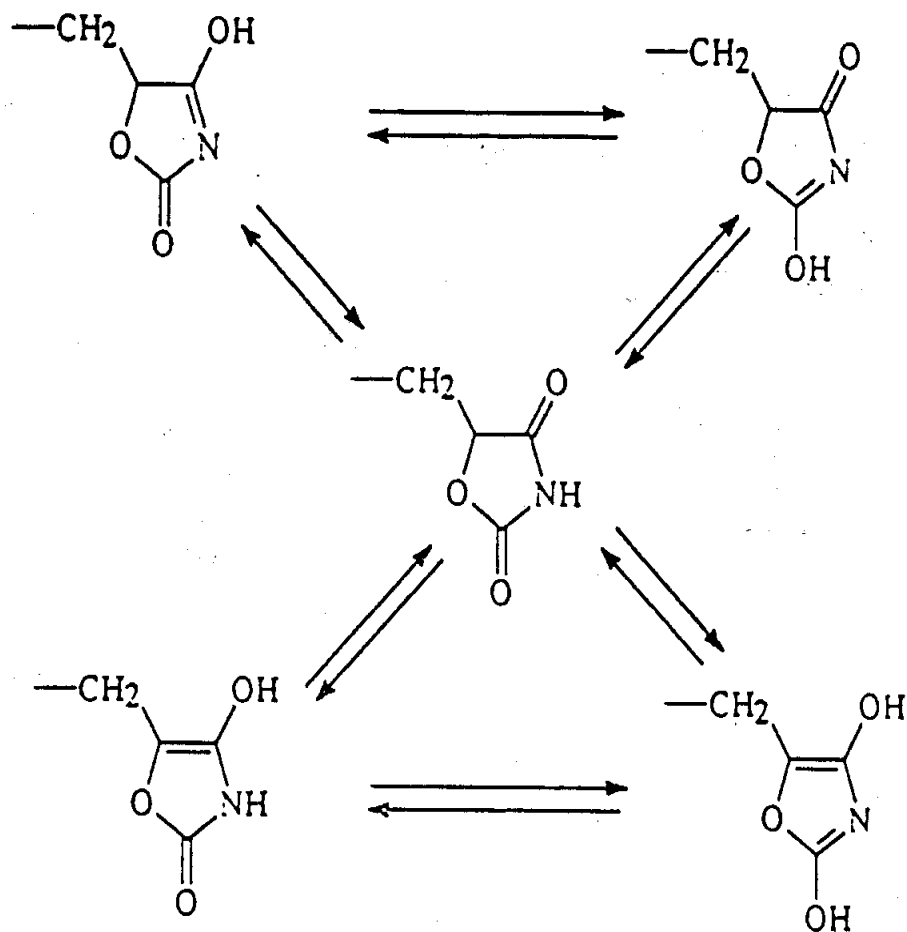
或任选地采用光学活性化合物作为起始原料时，可以直接制备单个异构体；另一方面如果制备异构体的混合物，单个异构体可以通过常规的拆分技术而获得。

此外当 Z 代表通式 (i)、(ii)、(iii) 或 (iv) 的基团：



并且 R^5 代表氢原子时，所得到的化合物可以形成互变异构体，如下列方案 α 、 β 、 γ 和 δ 所示：





在上面通式 (I) 中, 所有以此为基础的互变异构体以及这些互变体的当量混合物或非当量混合物均用一个通式表示。因此所有这些异构体以及这些异构体的混合物均包括在本发明中。

此外, 本发明还包括通式 (I) 化合物的所有溶剂化物, 例如水合物, 及其盐和酯 (当相应的化合物能够形成溶剂化物时)。

本发明还包括所有可以通过代谢作用在活的哺乳动物, 例如人类体内转变成通式 (I) 的化合物或其盐或酯的化合物, 即所述的通式 (I) 的化合物及其盐或酯的“药物前体”。

在本发明的化合物中, 我们优选的是那些通式 (I) 的化合物及其盐和酯, 其中:

(1) R^1 和 R^2 可以相同也可以不同, 各自代表氢原子或具有 1-6 个碳原子的烷基;

R^3 代表氢原子、具有 1-4 个碳原子的烷基、甲氧基、乙氧基或丙氧基或卤素原子;

A 和 B 可以相同也可以不同, 各自代表氢原子、具有 1-4 个碳原子的烷基、具有 1-6 个碳原子的脂肪族酰基或氨基甲酰基, 或者 A 和 B 一起形成通式为 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-CH_2C(=O)-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 或 $-S(=O)(=O)-$ 的基团;

X 代表通式为 $W-(CH_2)_m-X'$ 的基团,

式中 W 代表芳基, 它具有 6-10 个环碳原子并且是未取代的或被 1-3 个选自由前面所定义的取代基 α 所组成的组中的取代基取代,

X' 代表单键、氧原子、硫原子或通式为 $-N(-R^4)-$ 的基团 (式中 R^4 代表氢原子或具有 1-4 个碳原子的烷基);

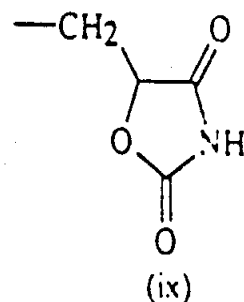
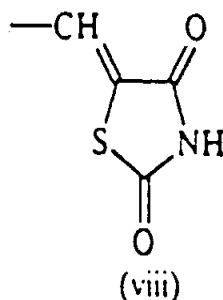
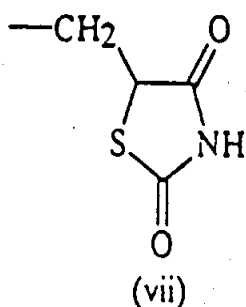
m 是 0 或 1-8 之间的一个整数;

Y 是通式为 $-(CH_2)_n-Y'$ 的基团,

式中 Y' 代表单键、氧原子或硫原子, 以及

n 是 1-5 之间的一个整数; 以及

Z 代表通式为 (Vii)、(Viii) 或 (ix) 的基团:



更优选的本发明的化合物是那些通式 (I) 的化合物及其盐和酯, 其中:

(2) R^1 和 R^2 可以相同也可以不同, 各自代表氢原子或具有 1-4 个碳原子的烷基;

R^3 代表氢原子、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基或氟或氯原子;

A 和 B 可以相同也可以不同, 各自代表氢原子、甲基、乙基、丙基、乙酰基、丙酰基、丁酰基或氨基甲酰基, 或者 A 和 B 一起形成通式为 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、或 $-CH_2CH_2-$ 的基团;

X 代表通式为 $W-(CH_2)_m-X'$ 的基团,

式中 W 代表苯基, 它是未取代的或被 1-3 个选自由前面所定义的取代基 α 所组成的组中的取代基取代,

X' 代表单键、氧原子、硫原子或通式为 $-N(-R^4)-$ 的基团

(式中 R^4 代表氢原子或甲基、乙基或丙基);

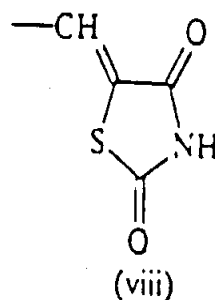
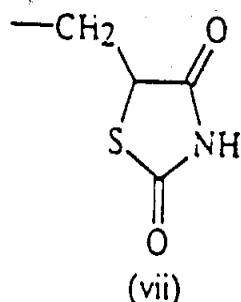
m 是 0 或 1-6 之间的一个整数;

Y 是通式为 $-(CH_2)_n-Y'$ 的基团,

式中 Y' 代表氧原子或硫原子, 以及

n 是 1-5 之间的一个整数; 以及

Z 代表通式为 (Vii) 或 (Viii) 的基团:



更优选的本发明的化合物是那些通式 (I) 的化合物及其盐和酯, 其中:

(3) R^1 和 R^2 一起代表氢原子或其中之一代表氢原子, 而另一个代表具有 1-4 个碳原子的烷基;

R^3 代表氢原子、甲基或甲氧基或氯原子;

A 和 B 可以相同也可以不同, 各自代表氢原子、甲基、乙基、乙酰基、丙酰基或氨基甲酰基, 或者 A 和 B 一起形成通式为 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、或 $-CH_2CH_2-$ 的基团;

X 代表通式为 $W-(CH_2)_m-X'$ 的基团,

式中 W 代表苯基, 它是未取代的或被 1-3 个选自由卤素原子和

甲基、乙基、羟基、苯基、氨基、二甲基氨基、甲氧基和乙氧基所组成的组中的取代基取代，

X' 代表单键、氧原子、硫原子或通式为 -NH- 或 -N(Me)- 的基团；

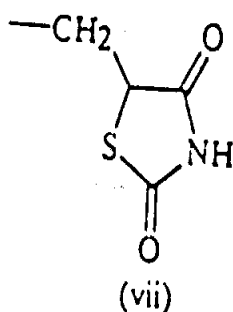
m 是 0 或 1-6 之间的一个整数；

Y 是通式为 $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-Y'}$ 的基团，

式中 Y' 代表氧原子或硫原子，以及

n 是 1-3 之间的一个整数；以及

Z 代表通式为 (Vii) 的基团；



更优选的本发明的化合物是那些通式 (I) 的化合物及其盐和酯，其中：

(4) R^1 和 R^2 一起代表氢原子或其中之一代表氢原子，而另一个代表甲基、乙基、丙基或异丙基；

R^3 代表氢原子、甲基或氯原子；

A 代表氢原子, B 代表氢原子或甲基、乙基或乙酰基, 或者 A 和 B 一起形成通式为 $-C(=O)-$ 或 $-C(=S)-$ 的基团;

X 代表通式为 $W-(CH_2)_m-X'$ 的基团,

式中 W 代表被卤素取代的苯基、苯基苯基、甲氧基苯基或苯基,

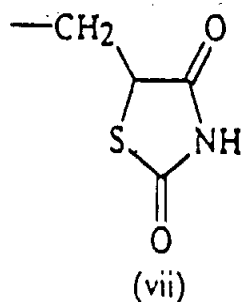
X' 代表氧原子或硫原子;

m 是 0 或 1-6 之间的一个整数;

Y 代表通式为 $-CH_2O-$ 或 $-(CH_2)_2-O-$ 的基团;

以及

Z 代表通式为 (Vii) 的基团:



最优选的本发明的化合物是那些通式 (I) 的化合物及其盐和酯, 其中:

(5) R^1 和 R^2 一起代表氢原子或其中之一代表氢原子, 而另一个代表甲基或乙基;

R^3 代表氢原子;

A 代表氢原子, B 代表氢原子或甲基, 或者 A 和 B 一起形成通式为 $-C(=O)-$ 或 $-C(=S)-$ 的基团;

X 代表通式为 $W-(CH_2)_m-O-$ 的基团,

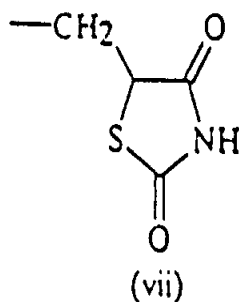
式中 W 代表苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基或 4-苯基苯基, 和

m 是 0 或 1-6 之间的一个整数;

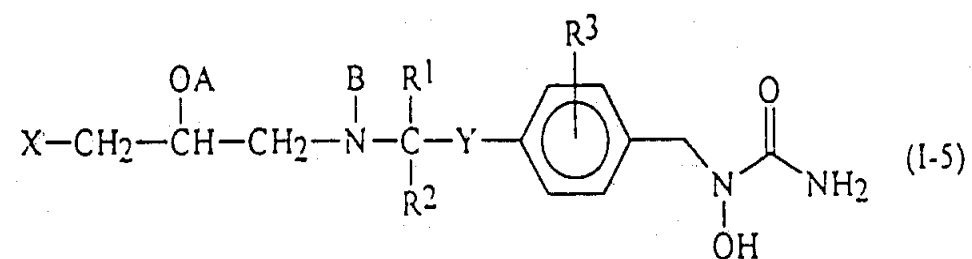
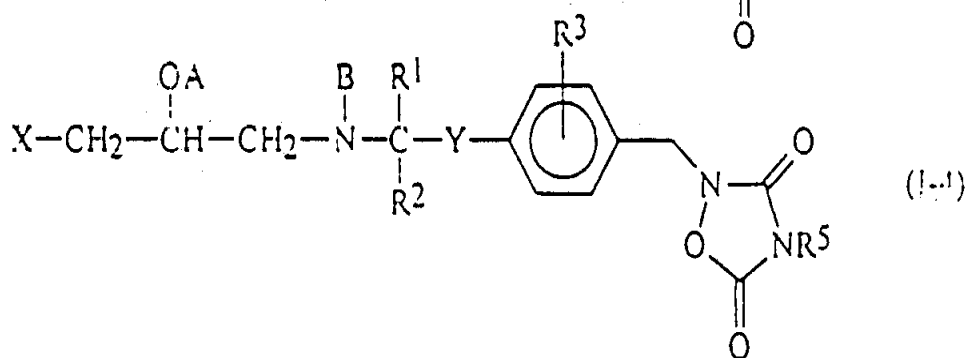
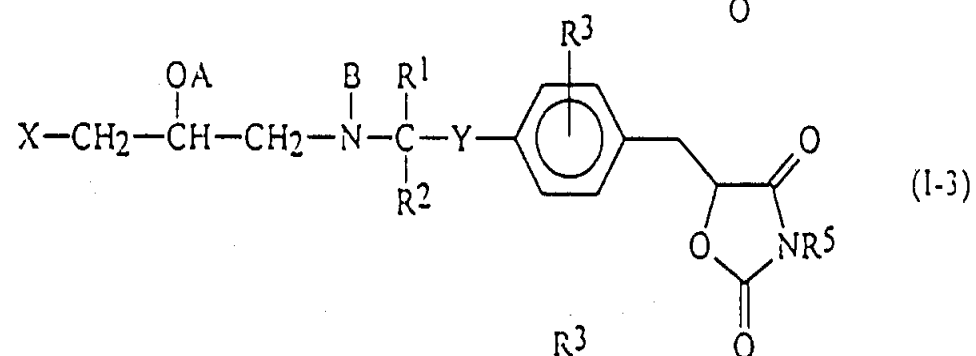
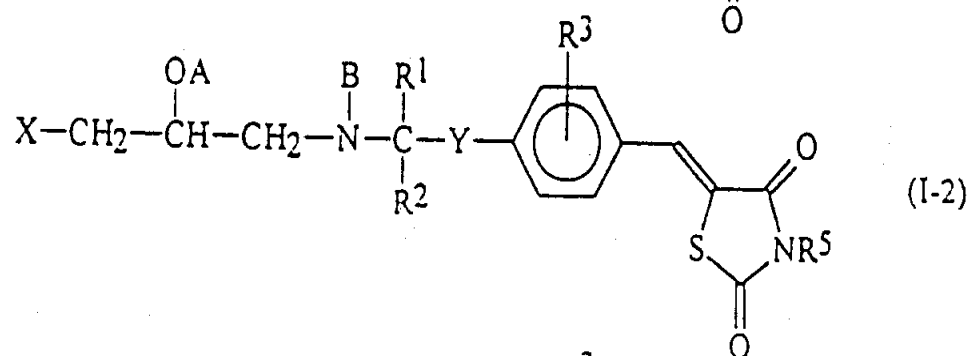
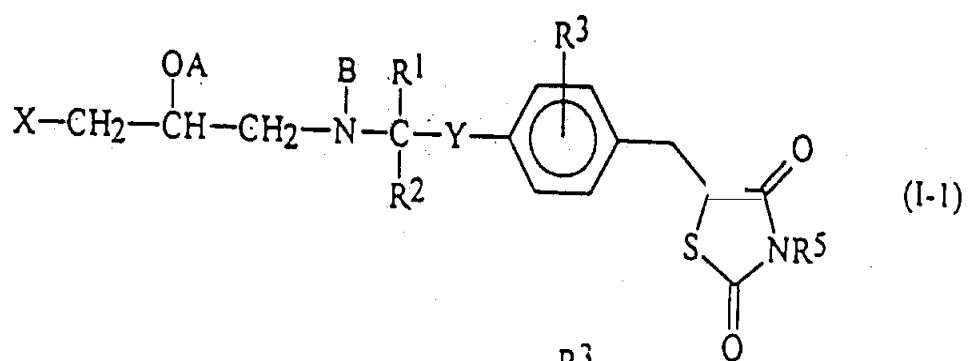
Y 是通式为 $-CH_2O-$ 的基团;

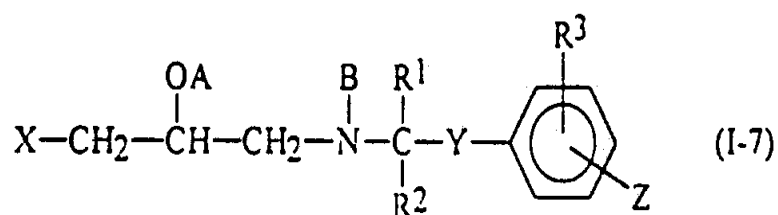
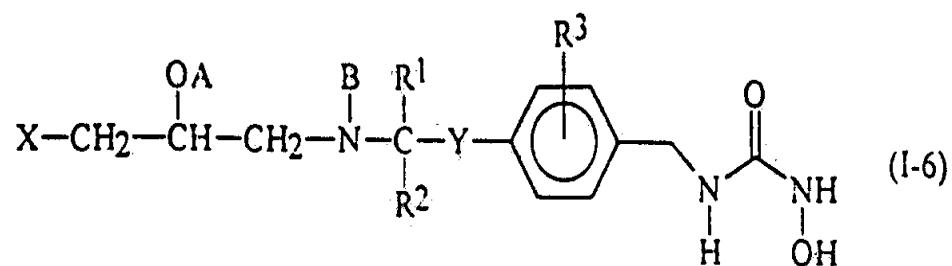
以及

Z 代表通式为 (Vii) 的基团:



本发明的一些化合物的例子在下列通式 (I-1) - (I-7) 中给出:





在上述通式中，取代基分别如下列表 1-7 中之一所定义。也就是说表 1 与通式 (I-1) 有关，表 2 与通式 (I-2) 有关，以此类推，直到与通式 (I-7) 有关的表 7。在该表中，采用下列缩写：

Ac	乙酰基
Boz	苯甲酰基
Bu	丁基
iBu	异丁基
tBu	叔丁基
Bz	苄基
Car	氨基甲酰基
Et	乙基
Etc	乙氧基羰基

Hp	庚基
Hx	己基
Me	甲基
Mec	甲氧基羰基
Oc	辛基
Ph	苯基
Piv	新戊酰基
Pn	戊基
Pr	丙基
iPr	异丙基
Prn	丙酰基
Pyr	吡啶基

在表 7 中, 取代基 R^3 和 Z 相对 Y 的位置表示在位于该取代基标志之后表中括号内。

表 1

化合物	X	A	B	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁵
1-1	Ph	H	H	-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-2	Ph	H	H	-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-3	Ph	-CO-		-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-4	Ph	-CO-		-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-5	Ph	-CS-		-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-6	Ph	-CS-		-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-7	Ph	-CH ₂ -CO-		-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-8	Ph	-CH ₂ -CO-		-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-9	Ph	-CO-CO-		-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-10	Ph	-CO-CO-		-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-11	Ph	-SO ₂ -		-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-12	Ph	-SO ₂ -		-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-13	Ph	Ac	Ac	-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-14	Ph	Bz	Bz	-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-15	PhO-	H	H	-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-16	PhO-	H	H	-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-17	PhO-	H	H	-CH ₂ -O-	iBu	H	H	H
1-18	PhO-	H	H	-CH ₂ -O-	H	H	Me	H
1-19	PhO-	H	H	-CH ₂ -O-	H	H	-OMe	H
1-20	PhO-	H	H	-CH ₂ -O-	H	H	Cl	H
1-21	PhO-	H	H	-CH ₂ -O-	H	H	OH	H
1-22	PhO-	H	H	-(CH ₂) ₂ -O-	H	H	H	H
1-23	PhO-	H	H	-(CH ₂) ₃ -O-	H	H	H	H
1-24	PhO-	H	H	-(CH ₂) ₄ -O-	H	H	H	H

表 1(续)

化合物	X	A	B	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
1-25	PhO-	H	Me	-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-26	PhO-	H	Bu	-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-27	PhO-	H	Bz	-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-28	PhO-	Me	Bz	-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-29	PhO-	Bz	H	-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-30	PhO-	H	Ac	-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-31	PhO-	Ac	Ac	-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-32	PhO-	H	Piv	-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-33	PhO-	Me	Ac	-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-34	PhO-	H	Boz	-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-35	PhO-	H	3-PhPrn	-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-36	PhO-	H	H ₂ NCO-	-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-37	PhO-	H	MeNHCO-	-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-38	PhO-	H	BuNHCO-	-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-39	PhO-	H	Et ₃ NCO-	-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-40	PhO-	H	PhNHCO-	-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-41	PhO-	H	BzNHCO-	-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-42	PhO-	Ac	PhNHCO-	-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-43	PhO-	Me	EtNHCO-	-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-44	PhO-	Ac	Me	-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-45	PhO-	Ac	Me	-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-46	PhO-	Ac	Me	-CH ₂ -O-	Me	H	H	-CH ₂ OAc
1-47	PhO-	-CO-		-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-48	PhO-	-CO-		-CH ₂ -O-	Me	H	H	H

表 1(续)

1-49	PhO-	-CO-	-(CH ₂) ₂ -O-	H	H	H	H
1-50	PhO-	-CS-	-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-51	PhO-	-CS-	-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-52	PhO-	-SO ₂ -	-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-53	PhO-	-COCO-	-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-54	PhO-	-CH ₂ CO-	-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-55	PhO-	-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-56	PhO-	-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-57	PhO-	-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ -O-	Me	Me	H	H
1-58	PhO-	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -O-	Me	Me	H	H
1-59	PhO-	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -O-	Me	H	Cl	H
1-60	PhN(Me)-	-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ -O-	H	H	OH	H
1-61	PhO-	-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ -O-	H	H	H	-CH ₂ OPiv
1-62	PhO-	-CH ₂ SO ₂ -	-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-63	BzO-	H	H	-CH ₂ -O-	H	H	H
1-64	BzO-	H	H	-CH ₂ -O-	Me	H	H
1-65	BzO-	-CO-	-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-66	BzO-	-CS-	-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-67	BzO-	-CO-	-(CH ₂) ₂ -O-	H	H	H	H
1-68	2-PhEtO-	H	H	-CH ₂ -O-	H	H	H
1-69	2-PhEtO-	H	H	-CH ₂ -O-	Me	H	H
1-70	2-PhEtO-	-CO-	-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-71	2-PhEtO-	-CS-	-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-72	2-PhEtO-	-CH ₂ CO-	-CH ₂ -O-	H	H	H	-CH ₂ CO ₂ Me

表 1(续)

化合物	X	A	B	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁵
1-73	3-PhPrO-	H	H	-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-74	3-PhPrO-	H	H	-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-75	3-PhPrO-	-CO-		-CH ₂ -O-	H	H	Cl	H
1-76	3-PhPrO-	-CS-		-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-77	4-PhBuO-	H	H	-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-78	4-PhBuO-	H	H	-CH ₂ -O-	Me	Me	H	H
1-79	4-PhBuO-	-CO-		-CH ₂ -O-	H	Me	H	H
1-80	4-PhBuO-	-(CH ₂) ₂ -		-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-81	5-PhPnO-	H	H	-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-82	5-PhPnO-	-CO-		-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-83	6-PhHxO-	H	H	-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-84	6-PhHxO-	-CO-		-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-85	7-PhHpO-	H	H	-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-86	7-PhHpO-	-CO-		-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-87	8-PhOcO-	H	H	-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-88	8-PhOcO-	-CO-		-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-89	8-PhOcO-	-CS-		-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-90	8-PhOcO-	-CS-		-CH ₂ -O-	Me	H	H	-CH(Me)OAc
1-91	3-ClPhO-	H	H	-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-92	3-ClPhO-	H	H	-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-93	3-ClPhO-	-CO-		-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-94	3-ClPhO-	-CO-		-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-95	3-ClPhO-	-CS-		-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-96	3-ClPhO-	-CH ₂ -O-		-CH ₂ -O-	Me	H	H	H

表 1(续)

化合物	X	A	B	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
1-97	2-ClPhO-	H	H	-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-98	2-ClPhO-	-CO-		-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-99	4-ClPhO-	H	H	-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-100	4-ClPhO-	-CO-		-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-101	4-ClPhO-	-CS-		-(CH ₂) ₂ -O-	Me	H	H	EtcMe
1-102	3-MePhO-	H	H	-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-103	3-MePhO-	-CO-		-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-104	4-tBuPhO-	H	H	-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-105	3-MeOPhO-	H	H	-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-106	3-MeOPhO-	-CS-		-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-107	4-MeOPhO-	H	H	-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-108	3-BrPhO-	H	H	-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-109	3-BrPhO-	-CO-		-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-110	3-HOPhO-	H	H	-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-111	3-HOPhO-	-CO-		-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-112	3-NO ₂ PhO-	H	H	-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-113	3-NO ₂ PhO-	-CO-		-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-114	3-NH ₂ PhO-	H	H	-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-115	3-NH ₂ PhO-	-CO-		-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-116	4-MeNHPhO-	H	H	-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-117	3-MeNAcPhO-	H	H	-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-118	3-MeNAcPhO-	-CO-		-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-119	3-BzNHPhO-	-CS-		-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-120	3-BzNHPhO-	-CS-		-CH ₂ -	H	H	H	H

表 1(续)

化合物	X	A	B	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁵
1-121	3-PhNMePhO-	H	H	-CH ₂ -	H	H	H	H
1-122	3-PhNMePhO-	-CO-		-(CH ₂) ₃ O-	H	H	H	H
1-123	PhO-	H	H	-CH ₂ -S-	H	H	H	H
1-124	PhO-	-CO-		-CH ₂ -S-	H	H	H	H
1-125	3-CF ₃ PhO-	H	H	-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-126	3-CF ₃ PhO-	-CO-		-CH ₂ -S-	Me	H	H	H
1-127	PhS-	H	H	-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-128	PhS-	-CO-		-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-129	4-HOPhS-	-CH ₂ SO ₂ -		-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-130	Me(2-Pyr)N-	H	H	-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-131	Me(2-Pyr)N-	-CO-		-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-132	Me(2-Pyr)N-	-CS-		-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-133	Me(2-Pyr)N-	-CH ₂ CO-		-CH ₂ -O-	Me	H	H	-CH ₂ CO ₂ Me
1-134	Me(2-Pyr)N-	-(CH ₂) ₂ -		-(CH ₂) ₃ O-	H	H	H	H
1-135	Me(2-Pyr)N-	-(CH ₂) ₂ -		-CH ₂ -	H	H	H	H
1-136	iPr(2-Pyr)N-	-CO-		-CH ₂ -O-	H	H	H	-CH ₂ OPiv
1-137	iPr(2-Pyr)N-	-SO ₂ -		-CH ₂ -O-	Me	Me	Cl	H
1-138	2-PyrS-	H	H	-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-139	3-HO-2-PyrS-	-CO-		-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-140	4-PyrS-	H	H	-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-141	4-PyrS-	-CO-		-CH ₂ -O-	Me	H	H	2-EtcEt
1-142	4-PyrS-	-CS-		-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-143	PhO-	H	H	-CH ₂ -O-	-(CH ₂) ₂ -		H	H
1-144	PhO-	H	H	-CH ₂ -O-	-(CH ₂) ₃ -		H	H

表 1(续)

化合物	X	A	B	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁵
1-145	PhO-	H	H	-CH ₂ -O-	-(CH ₂) ₄ -		H	H
1-146	PhO-	H	H	-CH ₂ -O-	-(CH ₂) ₃ -		H	H
1-147	3-ClPhO-	-CO-		-CH ₂ -O-	-(CH ₂) ₃ -		H	MecMe
1-148	4-MePhS-	-CO-		-(CH ₂) ₂ -O-	-(CH ₂) ₃ -		H	H
1-149	Me(2-Pyr)N-	-CS-		-(CH ₂) ₂ -O-	-(CH ₂) ₄ -		-OMe	H
1-150	Me(2-Pyr)N-	-(CH ₂) ₂ -		-CH ₂ -O-	-(CH ₂) ₄ -		Me	—CH—OPiv Me
1-151	Bz(2-Pyr)N-	H	H	-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-152	Bz(2-Pyr)N-	-CO-		-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-153	Ph(2-Pyr)N-	H	H	-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-154	Ph(2-Pyr)N-	-CS-		-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-155	Ph(2-Pyr)N-	H	Ac	-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-156	Me(2-Pyr)N-	Ac	MeCar	-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-157	Me(2-Pyr)N-	EtCar	EtCar	-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-158	3-ClPhO-	H	H	-CH ₂ -S-	Me	H	H	H
1-159	3-ClPhO-	-CO-		-CH ₂ -S-	Me	H	H	H
1-160	5-PhPnO-	H	H	-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-161	4-PhBuO-	H	H	-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-162	6-PhHxO-	H	H	-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-163	8-PhOcO-	H	H	-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-164	BzO-	-CO-		-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-165	2-PhEtO-	-CO-		-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-166	3-PhPrO-	-CO-		-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-167	5-PhPnO-	-CO-		-CH ₂ -O-	Me	H	H	H

表 1(续)

化合物	X	A	B	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
1-168	6-PhHxO-	-CO-		-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-169	8-PhOcO-	-CO-		-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-170	7-PhHpO-	-CO-		-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-171	3-FPhO-	-CO-		-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-172	3-FPhO-	-CS-		-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-173	4-MeOPhO-	-CO-		-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-174	4-MeOPhO-	-CS-		-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-175	3-(NMe ₂)PhO-	H	H	-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-176	3-(NMe ₂)PhO-	H	H	-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-177	3-(NMe ₂)PhO-	-CO-		-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-178	4-(NMe ₂)PhO-	-CS-		-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-179	4-PhPhO-	H	H	-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-180	4-PhPhO-	-CO-		-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-181	4-PhPhO-	-CS-		-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-182	PhS-	H	H	-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-183	PhN(Me)-	H	H	-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-184	PhN(Me)-	-CO-		-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-185	(3-ClPh)N(Me)-	-CS-		-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-186	3-ClBzO-	H	H	-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-187	3-ClBzO-	-CO-		-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-188	3-ClBzO-	-CS-		-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-189	3-ClBzO-	-CS-		-CH ₂ -O-	Me	H	H	Na
1-190	3-ClPhO-	H	H	-CH ₂ -O-	H	Et	H	H

表 1(续)

化合物	X	A	B	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
1-191	3-ClPhO-	-CO-		-CH ₂ -O-	H	Et	H	H
1-192	3-ClPhO-	-CS-		-CH ₂ -O-	H	Et	H	H
1-193	3-ClPhO-	-CO-		-CH ₂ -O-	Pr	H	H	H
1-194	3-ClPhO-	-CS-		-CH ₂ -O-	Pr	H	Me	H
1-195	3-ClPhO-	-CO-		-CH ₂ -O-	iPr	H	H	H
1-196	3-ClPhO-	-CS-		-CH ₂ -O-	iPr	H	H	H
1-197	3-ClPhO-	-CO-		-CH ₂ -O-	Me	Me	H	H
1-198	3-ClPhO-	-CO-		-(CH ₂) ₂ -O-	H	H	H	H
1-199	3-ClPhO-	-CS-		-(CH ₂) ₂ -O-	H	H	H	H
1-200	3-ClPhO-	-CO-		-(CH ₂) ₃ -O-	H	H	H	H
1-201	3-ClPhO-	-(CH ₂) ₂ -		-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-202	3-MeOPhO-	-CO-		-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-203	3-MeOPhO-	-CS-		-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-204	7-PhHpO-	H	H	-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-205	PhO-	H	Me	-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-206	3-ClPhO-	H	Me	-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
1-207	4-PhPhO-	H	H	-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-208	4-PhPhO-	-CO-		-CH ₂ -O-	H	H	H	H
1-209	4-PhPhO-	-CS-		-CH ₂ -O-	H	H	H	H

表 2

化合物	X	A	B	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁵
2-1	PhO-	H	H	-CH ₂ -O-	H	H	H	H
2-2	PhO-	-CO-		-CH ₂ -O-	H	H	H	H
2-3	3-ClPhO-	H	H	-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
2-4	3-ClPhO-	-CS-		-CH ₂ -O-	Me	H	H	-CH ₂ OAc
2-5	3-ClBzO-	H	Me	-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
2-6	4-BrPhO-	-CH ₂ SO ₂ -		-(CH ₂) ₄ -O-	Me	Me	H	H
2-7	3-FPhO-	-(CH ₂) ₂ -		-(CH ₂) ₃ -O-	Pn	H	H	H
2-8	4-CF ₃ PhO-	H	H	-CH ₂ -O-	Me	H	OH	H
2-9	3-NO ₂ PhO-	-CO-		-CH ₂ -O-	H	H	H	-CH ₂ CO ₂ Bu
2-10	3-(3-MePh)PrO-	-CS-		-CH ₂ -O-	H	H	H	H
2-11	3,5-diMe-4-HOBzO-	-COCO-		-CH ₂ -O-	Me	H	Me	H
2-12	2-(4-FPh)EtO-	-CO-		-CH ₂ -O-	Me	H	Me	H
2-13	3-(3,5-di ^t Bu-4-HOPh)PrO-	H	Ac	-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
2-14	2-ClPhO-	H	MeCar	-CH ₂ -O-	Me	H	H	H

表 3

化合物	X	A	B	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁵
3-1	PhO-	H	H	-CH ₂ -O-	H	H	H	H
3-2	PhO-	-CO-		-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
3-3	3-ClPhO-	-CO-		-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
3-4	3-ClPhO-	Ac	Ac	-CH ₂ -O-	H	H	H	H
3-5	4-HO-2,3,5-triMePhO-	H	H	-(CH ₂) ₂ -O-	Me	Me	H	H
3-6	3-(4-ClPh)PrO-	H	PhCar	-CH ₂ -O-	iBu	H	H	2-CO ₂ HEt
3-7	2,5-diMePhO-	-CS-		-CH ₂ -O-	H	H	H	H
3-8	2,5-diMePhO-	-CS-		-CH ₂ -O-	H	H	Me	H
3-9	4-MeOPhO-	H	Me ₂ NCO-	-CH ₂ -O-	H	H	H	H
3-10	Ph	-CH ₂ CO-		-CH ₂ -O-	Ph	H	H	H
3-11	PhS-	H	H	-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
3-12	PhS-	-CO-		-CH ₂ -O-	H	H	H	H
3-13	Me(2-Pyr)N-	H	H	-CH ₂ -O-	H	H	H	H
3-14	Me(2-Pyr)N-	-CS-		-CH ₂ -O-	Me	H	H	H

表 4

化合物	X	A	B	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁵
4-1	PhO-	H	H	-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
4-2	PhO-	-CO-		-CH ₂ -O-	H	H	H	H
4-3	PhS-	-CO-		-CH ₂ -O-	H	H	H	H
4-4	PhS-	-CS-		-CH ₂ -O-	H	H	H	H
4-5	PhS-	H	Ac	-CH ₂ -O-	H	H	H	H
4-6	3-ClPhO-	H	H	-CH ₂ -	H	H	H	H
4-7	3-ClPhO-	H	EtCar	-CH ₂ -O-	Me	Me	-OMe	-CH ₂ OAc
4-8	Ph	-SO ₂ -		-CH ₂ -O-	Me	H	H	H
4-9	2-CF ₃ PhO-	H	PhO-	-CH ₂ -O-	H	H	H	H
4-10	4-Me ₂ NPhO-	-COCO-		-CH ₂ -O-	H	H	H	H
4-11	Me(2-Pyr)N-	H	H	-CH ₂ -O-	H	H	H	H
4-12	Me(2-Pyr)N-	-CO-		-(CH ₂) ₂ -O-	H	H	H	2-CO ₂ HEt
4-13	Et(2-Pyr)N-	-CH ₃ CO-		-CH ₂ -O-	Me	H	Cl	H
4-14	Pn(2-Pyr)N-	H	H	-CH ₂ -O-	H	H	OH	H

表 5

化合物	X	A	B	Y	R ¹	R ²	R ³
5-1	Ph	-CO-		-CH ₂ -O-	H	H	H
5-2	PhO-	-CS-		-CH ₂ -O-	H	H	H
5-3	PhO-	H	H	-(CH ₂) ₄ -O-	Me	Me	-OiPr
5-4	3-ClPhO-	-CO-		-CH ₂ -O-	Me	Me	H
5-5	4-ClBzO-	-CO-		-CH ₂ -O-	Me	H	H
5-6	2-(3-ClPh)EtO-	-CO-		-CH ₂ -O-	H	H	H
5-7	4-HOPhS-	-CO-		-CH ₂ -O-	H	H	H
5-8	3-CF ₃ PhO-	-CH ₂ CO-		-CH ₂ -O-	H	H	H
5-9	3-CF ₃ PhO-	-COCO-		-CH ₂ -O-	Bu	H	H
5-10	Ac(2-Pyr)N-	Ac	Ac	-CH ₂ -O-	H	H	H
5-11	Bz(2-Pyr)N-	H	Ac	-CH ₂ -O-	H	H	H
5-12	Bu(2-Pyr)N-	-CO-		-CH ₂ -O-	H	H	H
5-13	Me(2-Pyr)N-	-CH ₂ SO ₂ -		-CH ₂ -O-	Bu	H	H
5-14	3-(3,5-di <i>t</i> Bu-4-HOPh)PrO-	-CO-		-(CH ₂) ₂ -O-	H	H	H

表 6

化合物	X	A	B	Y	R ¹	R ²	R ³
6-1	Ph	-CO-		-CH ₂ -O-	H	H	H
6-2	PhO-	-CS-		-CH ₂ -O-	H	H	H
6-3	PhO-	-CS-		-CH ₂ -O-	H	H	Cl
6-4	PhO-	-(CH ₂) ₂ -		-(CH ₂) ₂ -O-	Me	H	H
6-5	3-ClPhO-	-CO-		-CH ₂ -O-	H	H	H
6-6	4-HO-2,3,5-triMePhO-	-CO-		-CH ₂ -O-	H	H	H
6-7	4-HO-2,3,5-triMePhO-	-CO-		-CH ₂ -O-	H	H	-OMe
6-8	PhS-	-CO-		-CH ₂ -O-	H	H	H
6-9	3-CF ₃ PhO-	-CS-		-CH ₂ -O-	H	H	H
6-10	Me(2-Pyr)N-	-CO-		-CH ₂ -O-	H	H	H
6-11	Me(2-Pyr)N-	-CS-		-CH ₂ -O-	H	H	H
6-12	Me(2-Pyr)N-	-CS-		-(CH ₂) ₃ -O-	Me	Me	H
6-13	2-PyrS-	-CO-		-CH ₂ -O-	H	H	H
6-14	2-PyrS-	-CO-		-CH ₂ -O-	Me	Me	H

表 7

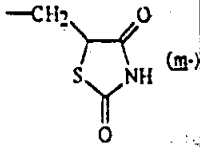
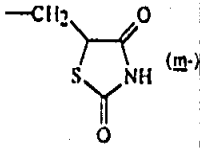
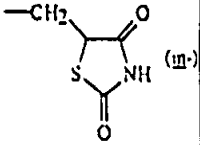
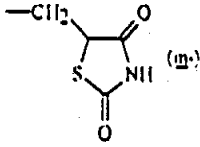
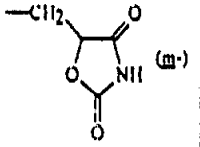
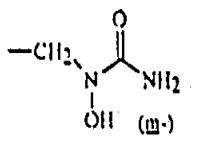
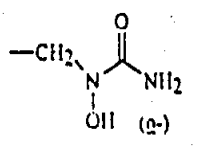
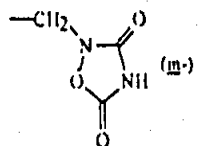
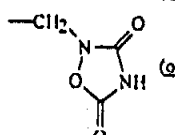
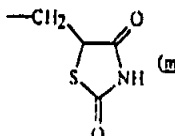
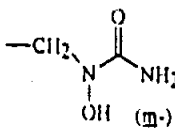
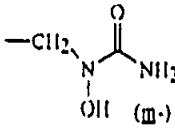
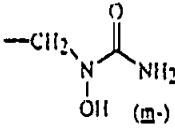
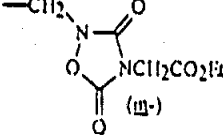
化合物	X	A	B	Y	R ¹	R ²	R ³	Z
7-1	PhO-	H	H	-CH ₂ -O-	H	H	H	
7-2	PhO-	-CO-		-CH ₂ -O-	H	H	H	
7-3	PhO-	-CS-		-CH ₂ -O-	H	H	H	
7-4	3-ClPhO-	-CO-		-CH ₂ -O-	H	H	H	
7-5	3-ClPhO-	-CO-		-CH ₂ -O-	H	H	H	
7-6	3-ClPhO-	-CO-		-CH ₂ -O-	H	H	H	
7-7	3-ClPhO-	-CO-		-CH ₂ -O-	H	H	H	
7-8	3-ClPhO-	-CO-		-CH ₂ -O-	H	H	H	

表 7(续)

化合物	X	A	B	Y	R ¹	R ²	R ³	Z
7-9	3-ClPhO-	-CO-		-CH ₂ -O-	H	H	H	
7-10	3-CF ₃ PhO-	-CO-		-CH ₂ -O-	H	H	H	
7-11	4-PhBuO-	-CO-		-CH ₂ -O-	H	H	H	
7-12	2-(3-ClPh)EtO-	-(CH ₂) ₂ -		-CH ₂ -O-	Me	Me	Me (g-)	
7-13	Me(2-Pyr)N-	-CO-		-(CH ₂) ₄ -O-	H	H	H	
7-14	2-PyrS-	-COCO-		-CH ₂ -O-	H	H	H	

在上面所列的化合物中, 我们特别优选下列化合物, 也就是说化合物 1-2、1-4、1-48、1-49、1-51、1-64、1-69、1-79、1-91、1-92、1-93、1-94、1-95、1-128、1-158、1-159、1-160、1-161、1-162、1-163、1-164、1-165、1-166、1-167、1-168、1-169、1-170、1-171、1-173、1-176、1-177、1-179、1-180、1-181、1-184、1-186、1-187、1-188、1-189、1-190、1-191、1-192、1-193、1-195、1-197、1-200、1-201、1-204、1-205、1-206、1-207、1-208 和 1-209, 在这些化合物中更优选的是 1-2、1-4、1-51、1-64、1-69、1-79、1-91、1-93、1-94、1-95、1-158、1-159、1-160、1-161、1-162、1-164、1-169、1-170、1-173、1-177、1-179、1-180、1-181、1-186、1-187、1-188、1-189、1-190、1-191、1-192、1-193、1-195、1-204、1-205、1-206 和 1-209。更进一步优选的化合物是 1-2、1-4、1-64、1-91、1-93、1-94、1-95、1-159、1-161、1-162、1-164、1-173、1-179、1-186、1-191、1-193、1-195、1-205 和 1-206。

最优选的化合物是:

1-2. 5-{4-[2-(3-苯基-2-羟基丙氨基)丙氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮;

1-93. 5-{4-[2-(5-3'-氯苯氧基甲基-2-氧代噻唑烷-3-基)乙氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮;

1-94. 5-{4-[2-(5-3'-氯苯氧基甲基-2-氧代噻唑烷-3-基)丙氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮;

1-95. 5-{4-[2-(5-3'-氯苯氧基甲基-2-硫代噻唑烷-3-基)丙氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮;

1-162. 5-{4-[2-(3-6' -苯基己氧基-2-羟基丙氨基)丙氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮; 以及

1-191. 5-{4-[2-(5-3' -氯苄氧基甲基-2-氧代噻唑烷-3-基)丁氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮, 其中我们特别优选的是化合物 1-2、1-94 和 1-95。

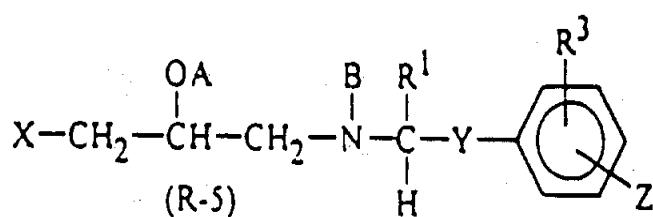
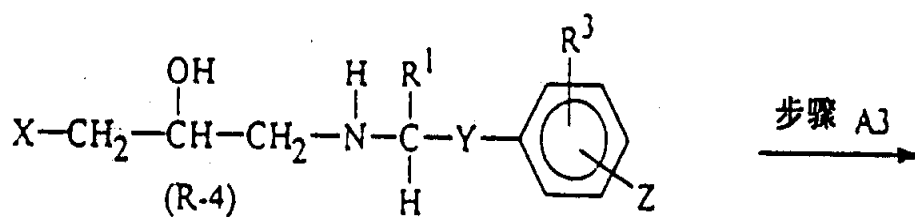
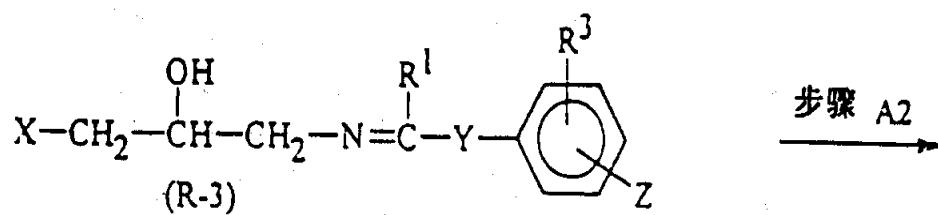
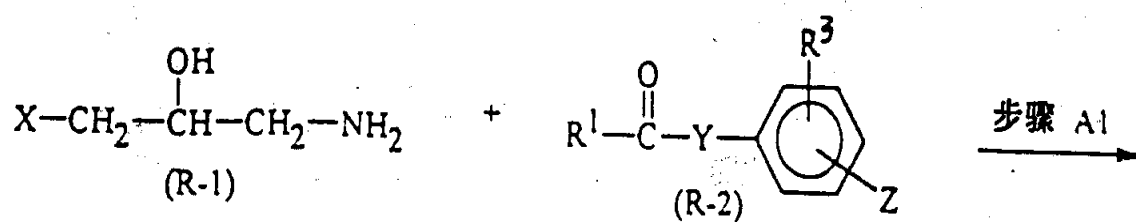
本发明的化合物可以通过多种本领域已知的用于制备这类化合物的方法制得。

例如它们可以通过下列反应方案 A、B、C 和 F 制得:

反应方案 A

该方案代表可以用来制备任何一种本发明的化合物的总方案:

反应方案 A:



在上述通式中，X、Y、R¹、R³、A、B和Z如前面所定义。

步骤 A1

在步骤 A1 中，通过将通式 (R-1) 的氨基醇和通式 (R-2) 的化合物反应而获得通式 (R-3) 的化合物。化合物 (R-2) 是一种已知的化合物，并且可以通过已知的方法获得，例如通过常规的方法将卤代丙酮和苯酚化合物反应，举例来说如日本临时专利公开 JP-6-25118 中所公开的。

步骤 A1 的反应可以在一种脱水剂的存在下或者没有脱水剂存在的条件下进行，例如该脱水剂可以是：一种碱金属碳酸盐的酐，如无水碳酸钠或无水碳酸钾；一种碱金属硫酸盐的酐，如无水硫酸钠；一种碱土金属氯化物的酐，如无水氯化钙；一种碱土金属硫酸盐的酐，如无水硫酸镁；或一种分子筛。

该反应通常并优选地在一种溶剂的存在下进行。对所用的溶剂的性质没有特别的限制，只要它对所涉及的反应或试剂没有副作用并且它可以将反应试剂至少溶解至一定程度即可。合适的溶剂的例子包括：烃类，如苯、甲苯、二甲苯、己烷和庚烷；卤代烃，如氯仿、二氯甲烷和四氯化碳；醚，如二乙醚、四氢呋喃和二噁烷；酰胺，如二甲基甲酰胺，二甲基乙酰胺和六甲基磷酰三胺；醇类，如甲醇和乙醇；亚砜，如二甲基亚砜或环丁砜；或任何两种或两种以上这类溶剂的混合物。

该反应可以在一个很宽的温度范围内进行，精确的反应温度并不是本发明的关键。一般来说，我们发现在从用冰冷却的温度至回流温度之间的一个温度下进行该反应是比较方便的。反应所需的时间也随着多种因素而变化，主要是随着反应温度以及所使用的试剂和溶剂的

性质而变化。但是只要该反应在上面所述的优选条件下进行，通常 0.5-10 小时的时间就足够了。

该反应优选的是在烃类或醇类溶剂中、在从用冰冷却的温度至回流温度之间的一个温度下进行 1-5 小时的时间。更优选地，反应是在苯中在回流温度下进行 1-3 小时，从而进行脱水。

步骤 A2

在步骤 A2 中，通过将通式 (R-3) 的化合物还原获得通式 (R-4) 的化合物。

该反应通常通过在一种还原剂的存在下或者在一种催化剂的存在下加氢而进行。

当将通式 (R-3) 的化合物在一种还原剂的存在下加氢时，该还原剂可以是一种金属氢化物，例如氢硼化锂、氢硼化钠、氰基氢硼化钠、氢化铝锂或二异丙基氢化铝。

该反应通常并优选地在一种溶剂的存在下进行。对所用的溶剂的性质没有特别的限制，只要它对所涉及的反应或试剂没有副作用并且它可以将反应试剂至少溶解至一定程度即可。合适的溶剂的例子包括：烃类，如苯、甲苯、二甲苯、己烷和庚烷；醚，如二乙醚、四氢呋喃和二恶烷；酰胺，如二甲基甲酰胺，二甲基乙酰胺和六甲基磷酰三胺；醇类，如甲醇、乙醇和异丙醇；或任何两种或两种以上这类溶剂的混合物。

该反应可以在一个很宽的温度范围内进行，精确的反应温度并不是本发明的关键。一般来说，我们发现在从用冰冷却的温度至加热，例如回流温度之间的一个温度下进行该反应是比较方便的。反应所需的时间也随着多种因素而变化，主要是随着反应温度以及所使用的试

剂和溶剂的性质而变化。但是只要该反应在上面所述的优选条件下进行，通常 0.5 小时至几天的时间就足够了。

该反应优选地是在醇类溶剂中、在氢硼化钠或氰基氢硼化钠的存在下、在用冰冷却时或在从用冰冷却至 50℃ 的一个温度下进行 1 小时至 1 天。

当通式 (R-3) 的化合物在一种催化剂的存在下加氢时，合适的催化剂的例子包括常用的催化加氢催化剂，如碳上钯和氧化铂。

该反应通常并优选地在一种溶剂的存在下进行。对所用的溶剂的性质没有特别的限制，只要它对所涉及的反应或试剂没有副作用并且它可以将反应试剂至少溶解至一定程度即可。合适的溶剂的例子包括：醚，如二乙醚、四氢呋喃和二噁烷；酰胺，如二甲基甲酰胺，二甲基乙酰胺；醇类，如甲醇、乙醇和异丙醇；有机酸酯，如乙酸甲酯或乙酸乙酯；或任何两种或两种以上这类溶剂的混合物。

步骤 A3

在步骤 A3 中，通过将通式 (R-4) 的化合物烷基化、芳烷基化、酰基化或氨基甲酰基化获得通式 (R-5) 的化合物。

该烷基化及芳烷基化反应通常是通过在一种酸性结合剂的存在下或没有酸性结合剂存在的条件下将通式 (R-4) 的化合物与烷基卤化物或芳烷基卤化物反应，或者与链烷磺酸的烷基或芳烷基酯起反应，或者与一种芳基磺酸起反应（例如与甲磺酸、苯磺酸或甲苯磺酸）而获得。

该反应通常并优选地在一种溶剂的存在下进行。对所用的溶剂的性质没有特别的限制，只要它对所涉及的反应或试剂没有副作用并且它可以将反应试剂至少溶解至一定程度即可。合适的溶剂的例子包

括：烃类，如苯、甲苯、二甲苯、己烷和庚烷；醚，如二乙醚、四氢呋喃和二恶烷；酰胺，如二甲基甲酰胺，二甲基乙酰胺和六甲基磷酰三胺；亚砒，如二甲基亚砒；卤代烃，如二氯甲基、氯仿和 1, 2-二氯乙烷；环丁砒；或任何两种或两种以上这类溶剂的混合物。

该反应可以在一个很宽的温度范围内进行，精确的反应温度并不是本发明的关键。一般来说，我们发现在从用冰冷却的温度至加热，如在回流下的温度之间的一个温度下进行该反应是比较方便的。反应所需的时间也随着多种因素而变化，主要是随着反应温度以及所使用的试剂和溶剂的性质而变化。但是只要该反应在上面所述的优选条件下进行，通常 0.5 小时至几天的时间就足够了。

该酰基化反应通常是在一种酸性结合剂的存在下或在没有酸性结合剂存在的条件下进行。合适的酰基化剂包括酰基卤化物和酸酐。

该反应通常并优选地在一种溶剂的存在下进行。对所用的溶剂的性质没有特别的限制，只要它对所涉及的反应或试剂没有副作用并且它可以将反应试剂至少溶解至一定程度即可。合适的溶剂的例子包括：烃类，如苯、甲苯、二甲苯、己烷和庚烷；醚，如二乙醚、四氢呋喃和二恶烷；酰胺，如二甲基甲酰胺，二甲基乙酰胺和六甲基磷三酰胺；亚砒，如二甲基亚砒；卤代烃，如二氯甲基、氯仿和 1, 2-二氯乙烷；环丁砒；或任何两种或两种以上这类溶剂的混合物。

该反应可以在一个很宽的温度范围内进行，精确的反应温度并不是本发明的关键。一般来说，我们发现在从用冰冷却的温度至加热，如在回流下的温度之间的一个温度下进行该反应是比较方便的。反应所需的时间也随着多种因素而变化，主要是随着反应温度以及所使用的试剂和溶剂的性质而变化。但是只要该反应在上面所述的优选条件

下进行，通常 0.5 小时至几天的时间就足够了。

当 A 和 B 结合起来代表如 $>C=O$ 、 $>C=S$ 、 $-C(=O)-C(=O)-$ 、 $-CH_2C(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 或 $-CH_2SO_2-$ 的基团时，优选地使用羰基化试剂（如光气、二光气、三光气、羰基二咪唑或氯甲酸酯，如氯甲酸乙酯），硫代羰基化试剂（如硫代光气或硫代羰基二咪唑），草酰氯，卤代乙酰卤化物（如氯乙酰氯或溴乙酰溴），磺酰氯或卤代甲磺酰卤化物（如氯甲磺酰氯）作为反应试剂。

该反应通常在一种酸性结合剂的存在下或没有酸性结合剂存在的条件下进行。当采用该酸性结合剂时，它可以是一种有机碱，如三乙胺、二异丙基乙胺或吡啶；或一种无机碱，例如碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾或碳酸氢钾。

该反应通常并优选地在一种溶剂的存在下进行。对所用的溶剂的性质没有特别的限制，只要它对所涉及的反应或试剂没有副作用并且它可以将反应试剂至少溶解至一定程度即可。合适的溶剂的例子包括：烃类，如苯、甲苯、二甲苯、己烷和庚烷；卤代烃，如氯仿、二氯甲烷、1, 2-二氯乙烷和四氯化碳；醚，如二乙醚、四氢呋喃和二噁烷；酰胺，如二甲基甲酰胺，二甲基乙酰胺和六甲基磷酰三胺；脲，如 N, N'-二甲基咪唑二酮；亚砒，如二甲基亚砒；腈类，如乙腈和丙腈；环丁砒；或任何两种或两种以上这类溶剂的混合物。

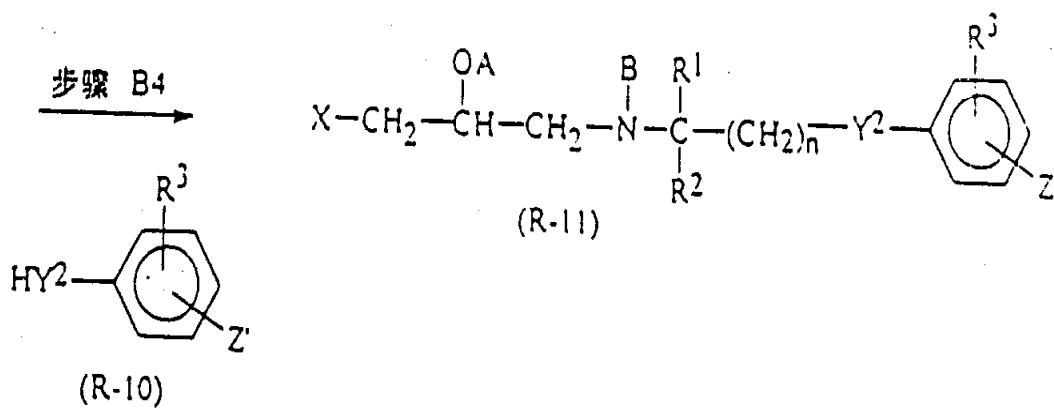
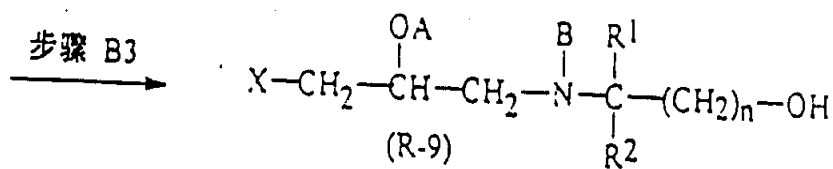
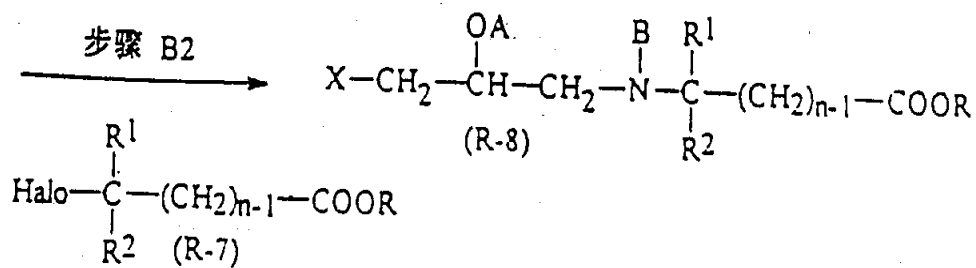
该反应可以在一个很宽的温度范围内进行，精确的反应温度并不是本发明的关键。一般来说，我们发现在从用冰冷却的温度至该反应混合物的回流温度之间的一个温度下，优选地在用冰冷却的温度下或在该温度至 50℃ 内的一个温度下进行该反应是比较方便的。反应所需的时间也随着多种因素而变化，主要是随着反应温度以及所使用的

试剂和溶剂的性质而变化。但是通常 0.5 小时至 50 小时的时间，更优选地 5-50 小时就足够了。

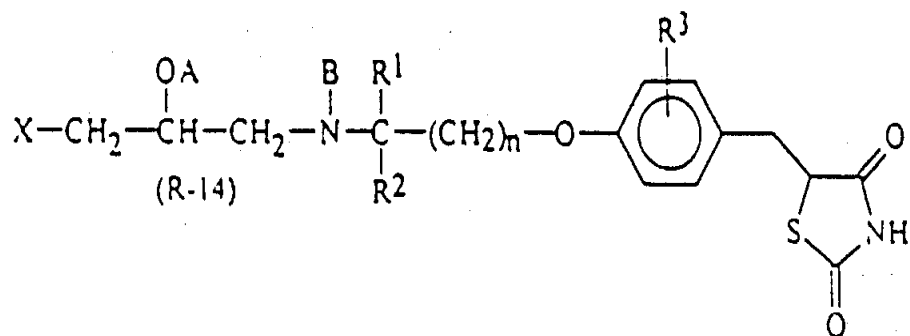
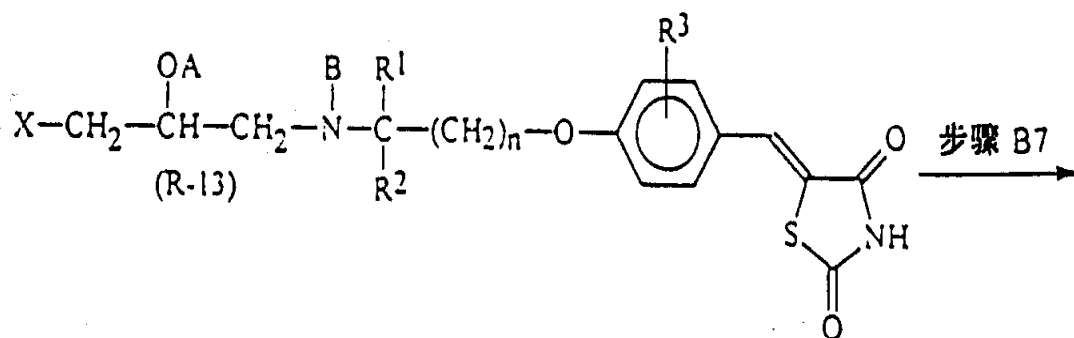
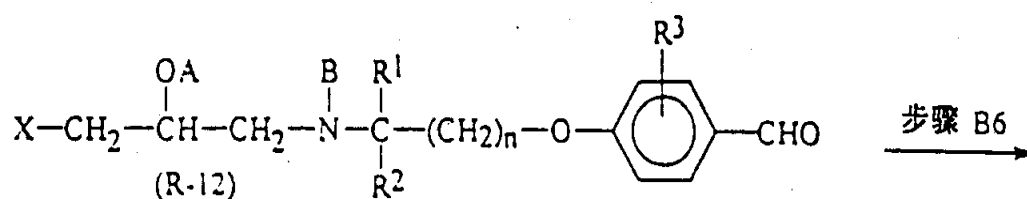
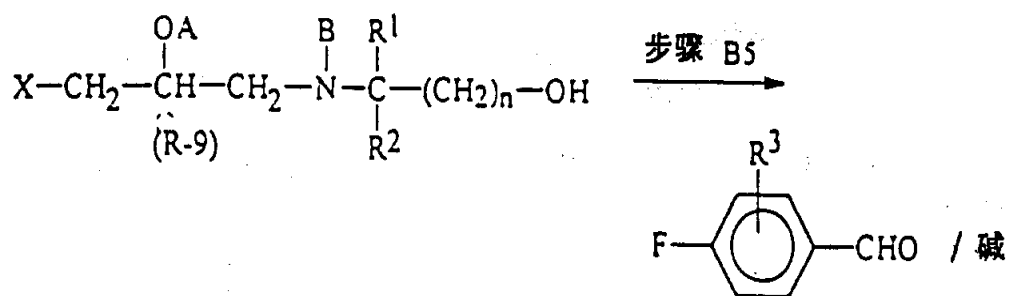
反应方案 B

本方案提供了获得本发明的特定化合物的几种途径，它采用和反应方案 A 中相同的原料

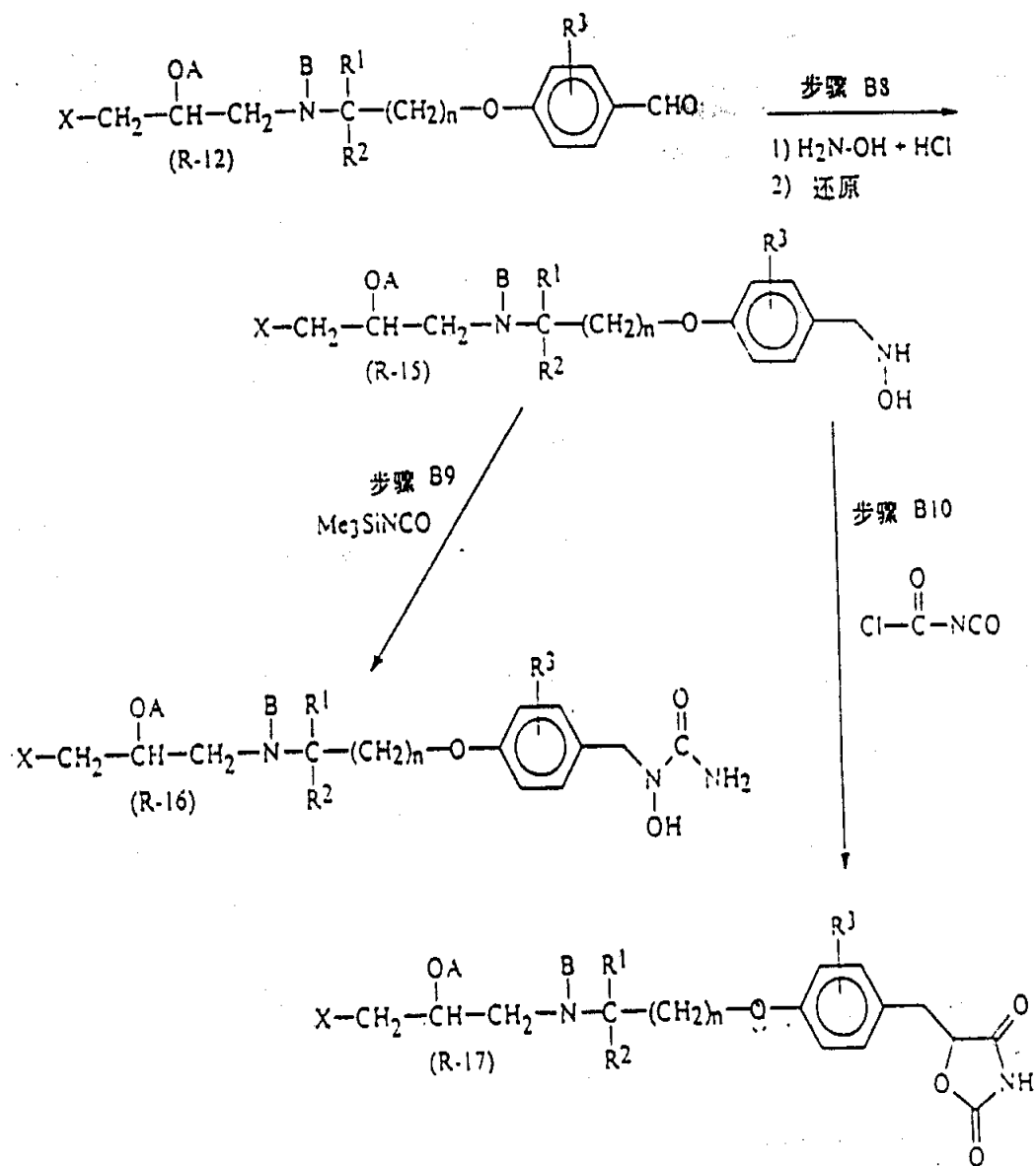
反应方案 B1:



反应方案 B2:



反应方案 B3:



在上述通式中:

X、A、B、 R^1 、 R^2 、 R^3 、n 和 Z 如上面所定义;

R 代表直链或支链的低级烷基, 优选地具有 1-6 个碳原子, 更优选地具有 1-4 个碳原子, 例如前面针对 R^1 所列举的那些烷基, 特别是甲基或乙基;

Y^2 代表氧原子或硫原子;

卤素代表卤原子, 例如氯原子、溴原子或碘原子; 以及

Z' 代表通式 (i)、(ii)、(iii) 和 (iv) 的基团, 式中 R^5 代表三苯基甲基。

步骤 B1

在步骤 B1 中, 通过将通式 (R-1) 的化合物烷基化、芳烷基化、酰基化或氨基甲酰基化而获得通式 (R-6) 的化合物。该反应基本上和反应方案 A 中步骤 A3 中所述的相同, 并且可以在相同的反应条件下、利用相同的反应试剂进行。

步骤 B2

在步骤 B2 中, 通过将通式 (R-6) 的化合物在一种碱的存在下或没有碱存在的条件下与通式 (R-7) 的化合物反应而获得通式 (R-8) 的化合物。当 B 代表酰基或氨基甲酰基时, 优选地首先将通式 (R-6) 的化合物与一种碱, 如氢化钠接触, 然后将所得到的化合物与通式 (R-7) 的化合物起反应。

该反应通常并优选地在一种溶剂的存在下进行。对所用的溶剂的性质没有特别的限制, 只要它对所涉及的反应或试剂没有副作用并且它可以将反应试剂至少溶解至一定程度即可。合适的溶剂的例子包括: 烃类, 如苯、甲苯、二甲苯、己烷和庚烷; 醚类, 如二乙醚、四

氢呋喃和二噁烷；酰胺，如二甲基甲酰胺，二甲基乙酰胺和六甲基磷酰三胺；亚砷，如二甲基亚砷；卤代烃，如二氯甲烷、氯仿和 1, 2-二氯乙烷；环丁砜；或任何两种或两种以上这类溶剂的混合物。

该反应可以在一个很宽的温度范围内进行，精确的反应温度并不是本发明的关键。一般来说，我们发现在从用冰冷却的温度至加热温度之间的一个温度下进行该反应是比较方便的。反应所需的时间也随着多种因素而变化，主要是随着反应温度以及所使用的试剂的性质而变化。但是通常 0.5 小时至几天的时间就足够了。

步骤 B3

在步骤 B3 中，通过将通式 (R-8) 的化合物还原而获得通式 (R-9) 的化合物。对所用的还原剂的性质没有特别的限制，任何一种常用于这类反应中的还原剂均可用在这里。其例子包括金属氢化物，如氢硼化钠、氢硼化锂、氢化铝锂和二异丁基氢化铝。

该反应通常并优选地在一种溶剂的存在下进行。对所用的溶剂的性质没有特别的限制，只要它对所涉及的反应或试剂没有副作用并且它可以将反应试剂至少溶解至一定程度即可。合适的溶剂的例子包括：烃类，如苯、甲苯、二甲苯、己烷和庚烷；醚类，如二乙醚、四氢呋喃和二噁烷；酰胺，如二甲基甲酰胺，二甲基乙酰胺和六甲基磷酰三胺；醇类，如甲醇、乙醇和异丙醇；或任何两种或两种以上这类溶剂的混合物。

该反应可以在一个很宽的温度范围内进行，精确的反应温度并不是本发明的关键。一般来说，我们发现在从用冰冷却的温度至加热温度之间的一个温度下进行该反应是比较方便的。反应所需的时间也随着多种因素而变化，主要是随着反应温度以及所使用的试剂的性质而

变化。但是通常 0.5 小时至几天的时间就足够了。

优选地该反应是在一种醇类溶剂中、在氢硼化锂的存在下进行一小时至一天，其反应温度为从室温至该反应混合物的回流温度之间的一个温度。

步骤 B4

在步骤 B4 中，通过首先将通式 (R-9) 的化合物和通式 (R-10) 的化合物进行普通的 Mitsunobu 反应 [O. Mitsunobu, Synthesis, p.1 (1981)], 然后除去三苯基甲基而获得通式 (R-11) 的化合物。

在第一步反应中的反应通常并优选地在一种溶剂的存在下进行。对所用的溶剂的性能没有特别的限制，只要它对所涉及的反应或试剂没有副作用并且它可以将反应试剂至少溶解至一定程度即可。合适的溶剂的例子包括：烃类，如苯、甲苯、二甲苯、己烷和庚烷；卤代烃，如氯仿、二氯甲烷和四氯化碳；醚类，如二乙醚、四氢呋喃和二恶烷；酰胺，如二甲基甲酰胺，二甲基乙酰胺和六甲基磷酰三胺；或任何两种或两种以上这类溶剂的混合物。

该反应可以在一个很宽的温度范围内进行，精确的反应温度并不是本发明的关键。一般来说，我们发现在从用冰冷却的温度至加热温度之间的一个温度下，优选地在用冰冷却的温度下或在用冰冷却的温度至 60℃ 的温度范围内进行该反应是比较方便的。反应所需的时间也随着多种因素而变化，主要是随着反应温度以及所使用的试剂的性质而变化。但是通常是几小时至几天的时间，更优选地 5 小时至三天的时间就足够了。

第二步反应通常是通过在一种溶剂的存在下或没有溶剂存在的条

件下将所得到的化合物与一种酸，如乙酸、三氟乙酸或盐酸接触，或者通过将所得到的化合物在一种溶剂中进行催化加氢反应而进行。

当通过将所得到的化合物在一种溶剂的存在下或没有溶剂存在的条件下与一种酸接触而进行该反应时，该反应可以通过常用的方法而实现（例如参见 T.W.Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons; 和 J.F.W.Mcomie, *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press）。

当将所得到的化合物在一种溶剂中进行催化加氢反应时，任何一种常用于这类反应中的催化剂均可以使用，例如碳上钯。

该反应通常并优选地在一种溶剂的存在下进行。对所用的溶剂的性质没有特别的限制，只要它对所涉及的反应或试剂没有副作用并且它可以将反应试剂至少溶解至一定程度即可。合适的溶剂的例子包括：烃类，如苯、甲苯、二甲苯、己烷和庚烷；醚类，如二乙醚、二噁烷和四氢呋喃；醇类，如甲醇、乙醇和异丙醇；酸类，如甲酸、乙酸和丙酸；酰胺，如二甲基甲酰胺，二甲基乙酰胺和六甲基磷酰三胺；或任何两种或两种以上这类溶剂的混合物。

该反应可以在一个很宽的温度范围内进行，精确的反应温度并不是本发明的关键。一般来说，我们发现在大约室温的范围内的一个温度下或在加热下进行该反应是比较方便的。反应所需的时间也随着多种因素而变化，主要是随着反应温度以及所使用的试剂的性质而变化。但是通常是几小时至几天的时间，更优选地 1 小时至三天的时间就足够了。

通常是在大气压力下或在加压下，优选地是在超计大气压下进行该反应。

步骤 B5

在步骤 B5 中，通过将通式 (R-9) 的化合物与 4-氟苯甲醛衍生物，如 2-甲氧基-4-氟苯甲醛或 3-甲基-4-氟苯甲醛在一种碱如氢氧化钠的存在下起反应而获得通式 (R-12) 的化合物。

该反应通常并优选地在一种溶剂的存在下进行。对所用的溶剂的性质没有特别的限制，只要它对所涉及的反应或试剂没有副作用并且它可以将反应试剂至少溶解至一定程度即可。合适的溶剂的例子包括：烃类，如苯、甲苯、二甲苯、己烷和庚烷；醚类，如二乙醚、四氢呋喃和二恶烷；酰胺，如二甲基甲酰胺，二甲基乙酰胺和六甲基磷酰三胺；或任何两种或两种以上这类溶剂的混合物。

该反应可以在一个很宽的温度范围内进行，精确的反应温度并不是本发明的关键。一般来说，我们发现在从用冰冷却的温度至加热，优选地在用冰冷却的温度至 60℃ 的温度下进行该反应是比较方便的。反应所需的时间也随着多种因素而变化，主要是随着反应温度以及所使用的试剂的性质而变化。但是通常是几小时至几天的时间，更优选地 3 小时至三天的时间就足够了。

步骤 B6

在步骤 B6 中，通过将通式 (R-12) 的化合物与噻唑烷-2, 4-二酮起反应而获得通式 (R-13) 的化合物。

该反应可以在一种催化剂的存在下或没有催化剂存在的条件下进行。当该反应在一种催化剂存在的条件下进行时，合适的催化剂的例子包括乙酸钠、乙酸吡啶鎓和苯甲酸吡啶鎓。

该反应通常并优选地在一种溶剂的存在下进行。对所用的溶剂的性质没有特别的限制，只要它对所涉及的反应或试剂没有副作用并且

它可以将反应试剂至少溶解至一定程度即可。合适的溶剂的例子包括：烃类，如苯、甲苯、二甲苯、己烷和庚烷；醚类，如二乙醚、四氢呋喃和二恶烷；醇类，如甲醇、乙醇和异丙醇；酰胺，如二甲基甲酰胺，二甲基乙酰胺和六甲基磷酰三胺；卤代烃，如二氯甲烷、氯仿和 1, 2-二氯乙烷；腈类，如乙腈和丙腈；酯类，如甲酸乙酯和乙酸乙酯；或任何两种或两种以上这类溶剂的混合物。

该反应可以在一个很宽的温度范围内进行，精确的反应温度并不是本发明的关键。一般来说，我们发现在加热的同时进行该反应是比较方便的。反应所需的时间也随着多种因素而变化，主要是随着反应温度以及所使用的试剂的性质而变化。但是通常是几小时至几天的时间就足够了。

步骤 B7

在步骤 B7 中，通过将通式 (R-13) 的化合物进行还原（例如通过催化加氢反应）或通过金属氢化物还原而获得通式 (R-14) 的化合物。

当将通式 (R-13) 的化合物进行催化加氢反应时，可以采用任何一种常用于这类反应中的催化剂，例如碳上钯。

该反应通常并优选地在一种溶剂的存在下进行。对所用的溶剂的性质没有特别的限制，只要它对所涉及的反应或试剂没有副作用并且它可以将反应试剂至少溶解至一定程度即可。合适的溶剂的例子包括：烃类，如苯、甲苯、二甲苯、己烷和庚烷；醚类，如二乙醚、四氢呋喃和二恶烷；醇类，如甲醇、乙醇和异丙醇；酸类，如甲酸、乙酸和丙酸；酰胺，如二甲基甲酰胺，二甲基乙酰胺和六甲基磷酰三胺；或任何两种或两种以上这类溶剂的混合物。

该反应可以在一个很宽的温度范围内进行，精确的反应温度并不是本发明的关键。一般来说，我们发现在大约室温的范围内的一个温度下或在加热下进行该反应是比较方便的。反应所需的时间也随着多种因素而变化，主要是随着反应温度以及所使用的试剂的性质而变化。但是通常是几小时至几天的时间，更优选的是一小时至三天的时间就足够了。

通常是在大气压力下或在加压下，优选地是在超计大气压下进行该反应。

当将通式 (R-13) 的化合物通过金属氢化物而还原时，该反应可以通过 WO 93 / 1309 中所述的方法进行。

步骤 B8

在步骤 B8 中，通过将通式 (R-12) 中的化合物与羟基胺起反应、然后还原而获得通式 (R-15) 的化合物。

通式 (R-12) 的化合物与羟基胺（氢氯化物）的反应通常并优选地在一种溶剂的存在下进行。对所用的溶剂的性质没有特别的限制，只要它对所涉及的反应或试剂没有副作用并且它可以将反应试剂至少溶解至一定程度即可。合适的溶剂的例子包括：烃类，如苯、甲苯、二甲苯、己烷和庚烷；醚类，如二乙醚、四氢呋喃和二噁烷；醇类，如甲醇、乙醇和异丙醇；酰胺，如二甲基甲酰胺，二甲基乙酰胺和六甲基磷酰三胺；卤代烃，如二氯甲烷、氯仿和 1, 2-二氯乙烷；腈类，如乙腈和丙腈；酯类，如甲酸乙酯和乙酸乙酯；胺类，如吡啶和三乙胺；或任何两种或两种以上这类溶剂的混合物。

该反应可以在一个很宽的温度范围内进行，精确的反应温度并不是本发明的关键。一般来说，我们发现在大约室温的范围内的一个温

度下或在加热下进行该反应是比较方便的。反应所需的时间也随着多种因素而变化，主要是随着反应温度以及所使用的试剂的性质而变化。但是通常是几小时至几天的时间，优选地一小时至三天的时间就足够了。

随后进行的还原反应基本上与反应方案 A 中步骤 A2 所述的相同，并且可以在相同的反应条件下进行以及采用相同的试剂。

步骤 B9

在步骤 B9 中，通过将通式 (R-15) 的化合物与异氰酸三甲基甲硅烷酯反应而获得通式 (R-16) 的化合物。

该反应通常并优选地在一种溶剂的存在下进行。对所用的溶剂的性质没有特别的限制，只要它对所涉及的反应或试剂没有副作用并且它可以将反应试剂至少溶解至一定程度即可。合适的溶剂的例子包括：烃类，如苯、甲苯、二甲苯、己烷和庚烷；醚类，如二乙醚、四氢呋喃和二噁烷；酰胺，如二甲基甲酰胺，二甲基乙酰胺和六甲基磷酰三胺；卤代烃，如二氯甲烷、氯仿和 1, 2-二氯乙烷；腈类，如乙腈和丙腈；酯类，如甲酸乙酯和乙酸乙酯；或任何两种或两种以上这类溶剂的混合物。

该反应可以在一个很宽的温度范围内进行，精确的反应温度并不是本发明的关键。一般来说，我们发现在从用冰冷却的温度至加热之间的一个温度下，更优选地是在用冰冷却的温度下或在用冰冷却的温度至 60℃ 的范围内进行该反应是比较方便的。反应所需的时间也随着多种因素而变化，主要是随着反应温度以及所使用的试剂的性质而变化。但是通常是几小时至几天的时间，优选地一小时至三天的时间就足够了。

步骤 B10

在步骤 B10 中，通过将通式 (R-15) 的化合物与氯代羰基异氰酸酯(chlorocarbonyl isocyanate)反应而获得通式 (R-17) 的化合物。

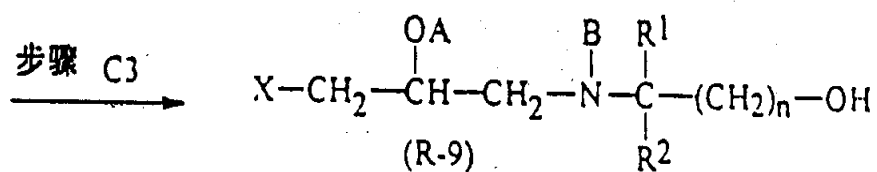
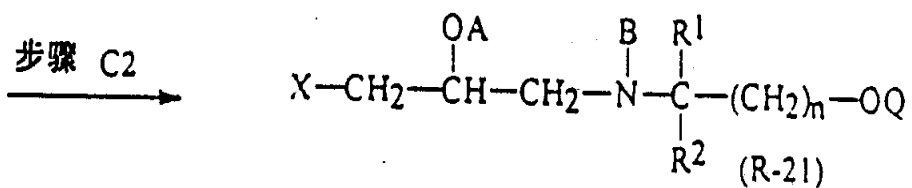
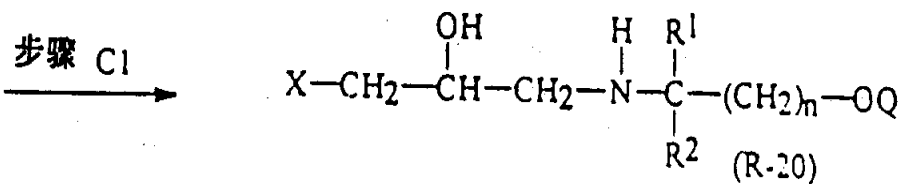
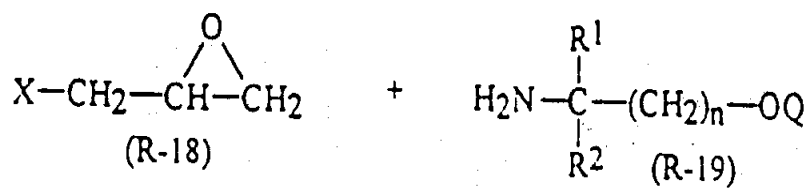
该反应通常并优选地在一种溶剂的存在下进行。对所用的溶剂的性质没有特别的限制，只要它对所涉及的反应或试剂没有副作用并且它可以将反应试剂至少溶解至一定程度即可。合适的溶剂的例子包括：烃类，如苯、甲苯、二甲苯、己烷和庚烷；醚类，如二乙醚、四氢呋喃和二恶烷；酰胺，如二甲基甲酰胺，二甲基乙酰胺和六甲基磷酰三胺；卤代烃，如二氯甲烷、氯仿和 1, 2-二氯乙烷；腈类，如乙腈和丙腈；酯类，如甲酸乙酯和乙酸乙酯；或任何两种或两种以上这类溶剂的混合物。

该反应可以在一个很宽的温度范围内进行，精确的反应温度并不是本发明的关键。一般来说，我们发现在从用冰冷却的温度至加热之间的一个温度下，更优选地是在用冰冷却的温度下或在用冰冷却的温度至 60℃ 的范围内进行该反应是比较方便的。反应所需的时间也随着多种因素而变化，主要是随着反应温度以及所使用的试剂的性质而变化。但是通常是几十分钟至一天的时间就足够了。

反应方案 C

该反应方案提供了另外一种制备通式 (R-9) 的化合物的方法(参见反应方案 B1 和 B2)。

反应方案 C



在上述通式中:

X、A、B、R¹、R²和n如前面所定义, 并且

Q代表醇类的保护基团, 如叔丁基二甲基甲硅烷基。

步骤 C1

在步骤 C1 中, 通过将通式 (R-18) 的化合物与通式 (R-19) 的化合物起反应而获得通式 (R-20) 的化合物。

该反应通常并优选地在一种溶剂的存在下进行。对所用的溶剂的性质没有特别的限制, 只要它对所涉及的反应或试剂没有副作用并且它可以将反应试剂至少溶解至一定程度即可。合适的溶剂的例子包括: 烃类, 如苯、甲苯、二甲苯、己烷和庚烷; 醚类, 如二乙醚、四氢呋喃和二噁烷; 醇类, 如甲醇、乙醇和异丙醇; 酰胺, 如二甲基甲酰胺, 二甲基乙酰胺和六甲基磷酰三胺; 卤代烃, 如二氯甲烷、氯仿和 1, 2-二氯乙烷; 腈类, 如乙腈和丙腈; 酯类, 如甲酸乙酯和乙酸乙酯; 或任何两种或两种以上这类溶剂的混合物。

该反应可以在一个很宽的温度范围内进行, 精确的反应温度并不是本发明的关键。一般来说, 我们发现在加热下, 优选地在 50℃ 下或在反应混合物的回流温度下进行该反应是比较方便的。反应所需的时间也随着多种因素而变化, 主要是随着反应温度以及所使用的试剂的性质而变化。但是通常是几十分钟至几天的时间就足够了。

步骤 C2

在步骤 C2 中, 通过将通式 (R-20) 的化合物烷基化、芳烷基化、酰基化或氨基甲酰基化而获得通式 (R-21) 的化合物。该反应基本上和反应方案 A 中步骤 A3 中所述的相同, 它可以在相同的反应条件以及利用相同的试剂进行。

步骤 C3

在步骤 C3 中，通过从通式 (R-21) 的化合物中除去保护基团 Q 而获得通式 (R-9) 的化合物。

该反应一般是通过将通式 (R-21) 的化合物与一种酸，如乙酸、三氟乙酸、盐酸或氢氟酸接触、或将它与一种能产生氟离子的化合物，如氟化三丁铵在一种溶剂存在下或没有溶剂存在的条件下进行接触，或者将它在一溶剂中进行催化加氢反应而进行。

涉及将该化合物与一种酸或氟离子在一溶剂的存在下或没有溶剂存在的条件下进行接触的反应可以通过常用方法而实现（例如参见 T.W.Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons; 和 J. F. W. Mcomie, *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press）。

当将通式 (R-21) 的化合物进行催化加氢反应时，可以采用任何一种常用于这类反应的催化剂，如碳上钯。

该反应通常并优选地在一溶剂的存在下进行。对所用的溶剂的性质没有特别的限制，只要它对所涉及的反应或试剂没有副作用并且它可以将反应试剂至少溶解至一定程度即可。合适的溶剂的例子包括：烃类，如苯、甲苯、二甲苯、己烷和庚烷；醚类，如二乙醚、四氢呋喃和二噁烷；醇类，如甲醇、乙醇和异丙醇；酸类，如甲酸、乙酸和丙酸；酰胺，如二甲基甲酰胺，二甲基乙酰胺和六甲基磷酰三胺；或任何两种或两种以上这类溶剂的混合物。

该反应可以在一个很宽的温度范围内进行，精确的反应温度并不是本发明的关键。一般来说，我们发现在大约室温的范围内的一个温度下或在加热下进行该反应是比较方便的。反应所需的时间也随着多

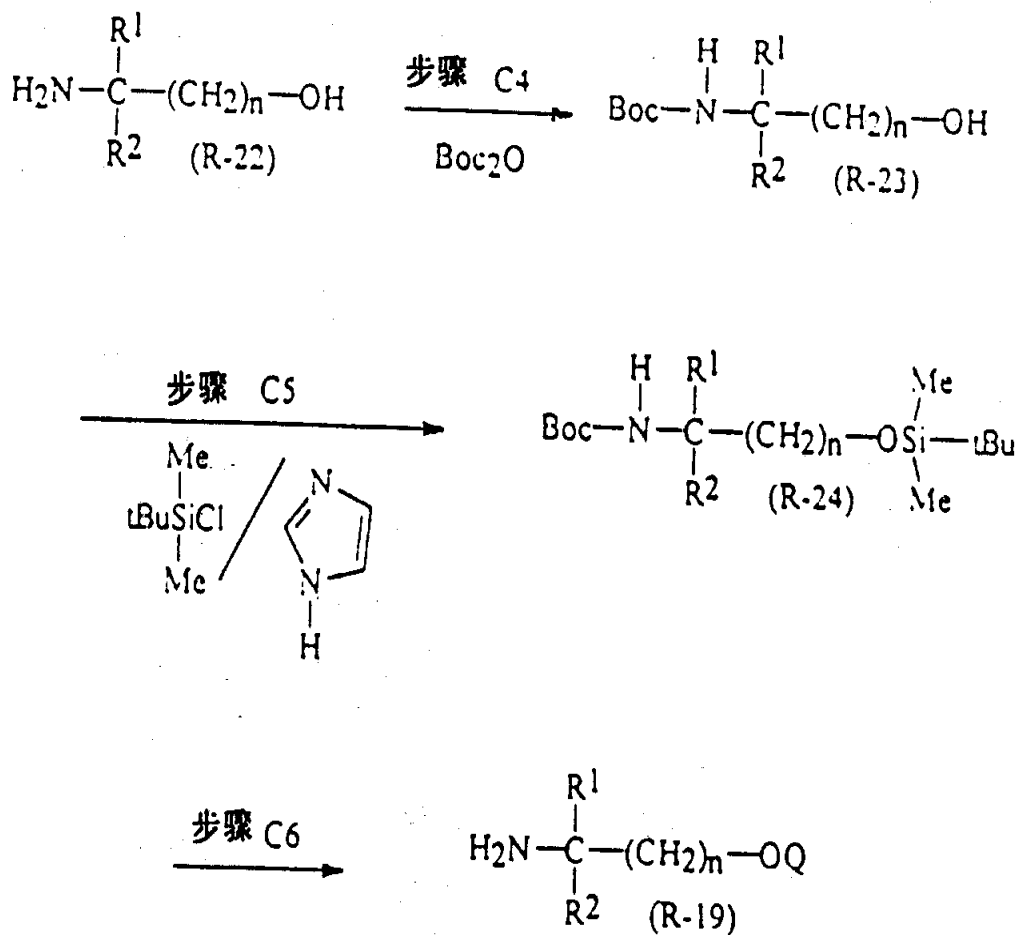
种因素而变化，主要是随着反应温度以及所使用的试剂的性质而变化。但是通常是几小时至几天，更优选地为一小时至三天的时间就足够了。

该反应通常是在大气压力或加热下，优选地是在超计大气压下进行。

反应方案 C1

用于步骤 C1 中的通式 (R-19) 的化合物可以按反应方案 C1 中所表示的那样制备：

反应方案 C1



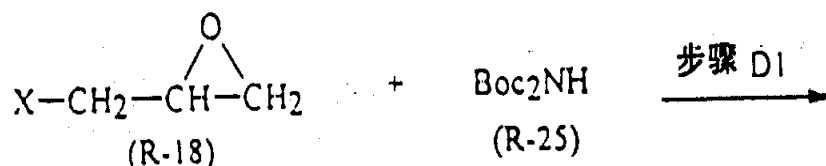
在上述通式中, R^1 、 R^2 和 n 如上面所定义, Boc 代表叔丁氧羰基。

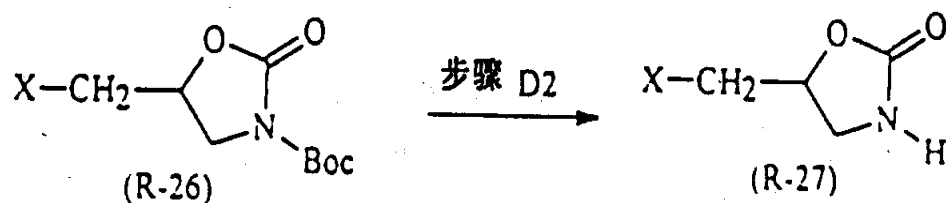
因此, 通过将通式 (R-22) 的化合物转化成经过 N-叔丁氧羰基化的通式 (R-23) 的化合物、然后通过邻位-甲硅烷基化而获得通式 (R-24) 的化合物、随后除去叔丁氧羰基而获得通式 (R-19) 的化合物。这些反应可以通过常用方法而实现 (例如参见 T.W.Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons; 和 J. F. W. Mcomie, *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press)。

反应方案 D

该反应方案表明了制备通式 (R-27) 的化合物的方法, 该化合物是通式 (R-6) 的化合物, 在该通式 (R-6) 中, A 和 B 一起代表羰基, 通式 (R-27) 的化合物然后可以如前面在反应方案 B 中所述的那样使用。

反应方案 D





在上述通式中，X 和 Boc 如前面所定义。

步骤 D1

在步骤 D1 中，通过首先将通式 (R-25) 的化合物与氢化钠反应、然后将所得到的化合物与通式 (R-18) 的化合物起反应而获得通式 (R-26) 的化合物。

该反应通常并优选地在一种溶剂的存在下进行。对所用的溶剂的性质没有特别的限制，只要它对所涉及的反应或试剂没有副作用并且它可以将反应试剂至少溶解至一定程度即可。合适的溶剂的例子包括：烃类，如苯、甲苯、二甲苯、己烷和庚烷；醚类，如二乙醚、四氢呋喃和二恶烷；酰胺，如二甲基甲酰胺，二甲基乙酰胺和六甲基磷酰三胺；卤代烃，如二氯甲烷、氯仿和 1, 2-二氯乙烷；腈类，如乙腈和丙腈；酯类，如甲酸乙酯和乙酸乙酯；或任何两种或两种以上这类溶剂的混合物。其中，我们优选的是酰胺类。

该第一步反应可以在一个很宽的温度范围内进行，精确的反应温度并不是本发明的关键。一般来说，我们发现在从用冰冷却的温度至加热之间的一个温度下进行该反应是比较方便的。反应所需的时间也随着多种因素而变化，主要是随着反应温度以及所使用的试剂的性能而变化。但是通常 0.5 小时至 5 小时的时间就足够了。

该第二步反应可以在一个很宽的温度范围内进行，精确的反应温度并不是本发明的关键。一般来说，我们发现在从室温至 100℃ 之间的一个温度下进行该反应是比较方便的。反应所需的时间也随着多种因素而变化，主要是随着反应温度以及所使用的试剂的性质而变化。但是通常 1 小时至几天的时间就足够了。

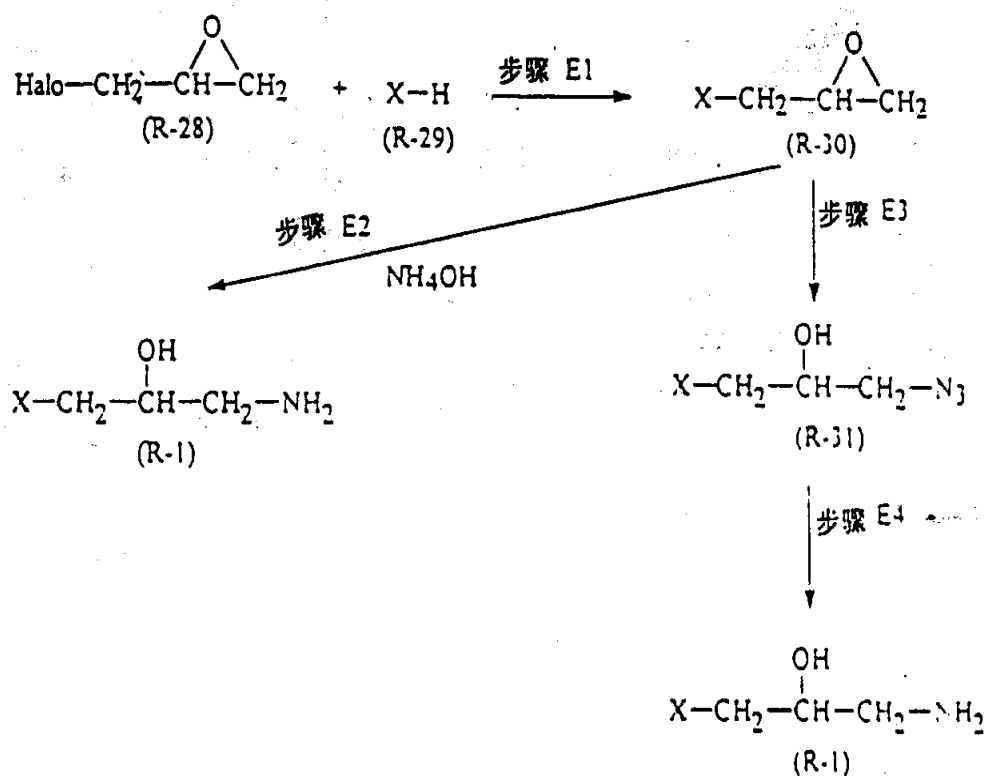
步骤 D2

在步骤 D2 中，通过将通式 (R-26) 的化合物进行除去由 Boc 代表的叔丁氧基羰基的反应而获得通式 (R-27) 的化合物（例如参见 T.W.Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons; 和 J.F.W.Mcomie, *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press）。

反应方案 E

该反应方案描述了制备化合物 (R-1) 的方法，该化合物在前面的反应方案 A 和 B 中用作原料。

反应方案 E



在上面的通式中，X 和 Halo 如前面所定义。

步骤 E1

在步骤 E1 中，通过将通式 (R-29) 的化合物与通式 (R-28) 的化合物起反应而获得通式 (R-30) 的化合物。该反应通常在一种碱的存在下或没有碱存在的条件下进行。对所用的碱的性质没有特别

的限制，任何一种常用于这类反应中的碱均可用在这里。其例子包括：碱金属碳酸盐，如碳酸钠和碳酸钾；碱金属碳酸氢盐，如碳酸氢钠；碱金属氢化物如氢化钠。

该反应通常并优选地在一种溶剂的存在下进行。对所用的溶剂的性质没有特别的限制，只要它对所涉及的反应或试剂没有副作用并且它可以将反应试剂至少溶解至一定程度即可。合适的溶剂的例子包括：烃类，如苯、甲苯、二甲苯、己烷和庚烷；醚类，如二乙醚、四氢呋喃和二噁烷；醇类，如甲醇、乙醇和异丙醇；酰胺，如二甲基甲酰胺，二甲基乙酰胺和六甲基磷酰三胺；卤代烃，如二氯甲烷、氯仿和 1, 2-二氯乙烷；腈类，如乙腈和丙腈；酯类，如甲酸乙酯和乙酸乙酯；或任何两种或两种以上这类溶剂的混合物。

该反应可以在一个很宽的温度范围内进行，精确的反应温度并不是本发明的关键。一般来说，我们发现在大约室温的范围内的一个温度下或在加热下进行该反应是比较方便的。反应所需的时间也随着多种因素而变化，主要是随着反应温度以及所使用的试剂的性质而变化。但是通常几十分钟至几天的时间就足够了。

步骤 E2

在步骤 E2 中，通过将通式 (R-30) 的化合物与氨起反应而获得通式 (R-1) 的化合物。

该反应通常并优选地在一种溶剂的存在下进行。对所用的溶剂的性质没有特别的限制，只要它对所涉及的反应或试剂没有副作用并且它可以将反应试剂至少溶解至一定程度即可。合适的溶剂的例子包括：烃类，如苯、甲苯、二甲苯、己烷和庚烷；醚类，如二乙醚、四氢呋喃和二噁烷；醇类，如甲醇、乙醇和异丙醇；酰胺，如二甲基

甲酰胺，二甲基乙酰胺和六甲基磷酰三胺；卤代烃，如二氯甲烷、氯仿和 1, 2-二氯乙烷；腈类，如乙腈和丙腈；酯类，如甲酸甲酯、甲酸乙酯和乙酸乙酯；水；或任何两种或两种以上这类溶剂的混合物。

该反应可以在一个很宽的温度范围内进行，精确的反应温度并不是本发明的关键。一般来说，我们发现在大约室温的范围内的一个温度下或在加热下进行该反应是比较方便的。反应所需的时间也随着多种因素而变化，主要是随着反应温度以及所使用的试剂的性质而变化。但是通常几十分钟至几小时的时间就足够了。

该反应通常也是在大气压力下或在一个封闭的试管中进行。

步骤 E3

在步骤 E3 中，通过将通式 (R-30) 的化合物与一种碱金属叠氮化物，如叠氮化锂、叠氮化钠或叠氮化钾起反应而获得通式 (R-31) 的化合物。

该反应通常并优选地在一种溶剂的存在下进行。对所用的溶剂的性质没有特别的限制，只要它对所涉及的反应或试剂没有副作用并且它可以将反应试剂至少溶解至一定程度即可。合适的溶剂的例子包括：烃类，如苯、甲苯、二甲苯、己烷和庚烷；醚类，如二乙醚、四氢呋喃和二恶烷；醇类，如甲醇、乙醇和异丙醇；酰胺，如二甲基甲酰胺，二甲基乙酰胺和六甲基磷酰三胺；卤代烃，如二氯甲烷、氯仿和 1, 2-二氯乙烷；腈类，如乙腈和丙腈；酯类，如甲酸甲酯、甲酸乙酯和乙酸乙酯；或任何两种或两种以上这类溶剂的混合物。

该反应可以在一个很宽的温度范围内进行，精确的反应温度并不是本发明的关键。一般来说，我们发现在大约室温的范围内的一个温度下或在加热下进行该反应是比较方便的。反应所需的时间也随着多

种因素而变化，主要是随着反应温度以及所使用的试剂的性质而变化。但是通常几十分钟至几天的时间就足够了。

步骤 E4

在步骤 E4 中，通过将通式 (R-31) 的化合物与氢化铝锂反应或将通式 (R-31) 的化合物进行催化加氢反应而获得通式 (R-1) 的化合物。

通式 (R-31) 的化合物与氢化铝锂的反应通常并优选地在一种溶剂的存在下进行。对所用的溶剂的性质没有特别的限制，只要它对所涉及的反应或试剂没有副作用并且它可以将反应试剂至少溶解至一定程度即可。合适的溶剂的例子包括：烃类，如苯、甲苯、二甲苯、己烷和庚烷；醚类，如二乙醚、四氢呋喃和二恶烷；或任何两种或两种以上这类溶剂的混合物。

该反应可以在一个很宽的温度范围内进行，精确的反应温度并不是本发明的关键。一般来说，我们发现在从用冰冷却的温度至加热之间的一个温度下进行该反应是比较方便的。反应所需的时间也随着多种因素而变化，主要是随着反应温度以及所使用的试剂的性质而变化。但是通常几十分钟至一天的时间就足够了。

当将通式 (R-31) 的化合物在一种催化剂的存在下进行加氢时，合适的催化剂的例子包括常用的催化加氢催化剂，如碳上钯或氧化铂。

该反应通常并优选地在一种溶剂的存在下进行。对所用的溶剂的性质没有特别的限制，只要它对所涉及的反应或试剂没有副作用并且它可以将反应试剂至少溶解至一定程度即可。合适的溶剂的例子包括：烃类，如苯、甲苯、二甲苯、己烷和庚烷；醚类，如二乙醚、四

氢呋喃和二噁烷；醇类，如甲醇、乙醇和异丙醇；酰胺，如二甲基甲酰胺，二甲基乙酰胺和六甲基磷酰三胺；卤代烃，如二氯甲烷、氯仿和 1, 2-二氯乙烷；腈类，如乙腈和丙腈；酯类，如甲酸乙酯和乙酸乙酯；或任何两种或两种以上这类溶剂的混合物。

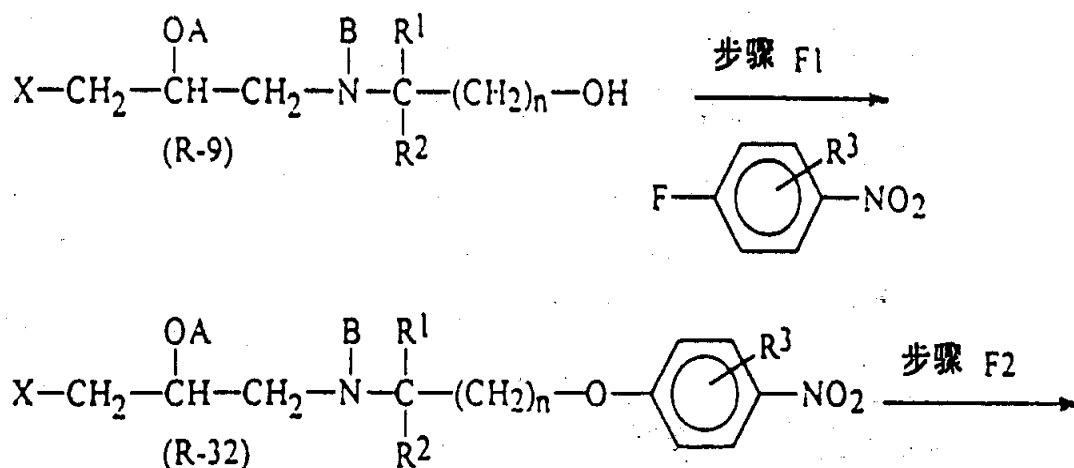
该反应可以在一个很宽的温度范围内进行，精确的反应温度并不是本发明的关键。一般来说，我们发现在大约室温的范围内的一个温度下或在加热下进行该反应是比较方便的。反应所需的时间也随着多种因素而变化，主要是随着反应温度以及所使用的试剂的性质而变化。但是通常几十分钟至几小时的时间就足够了。

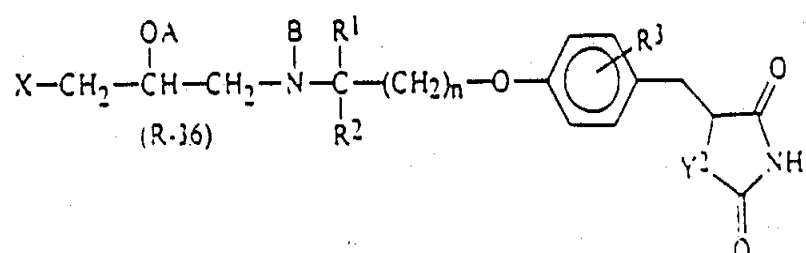
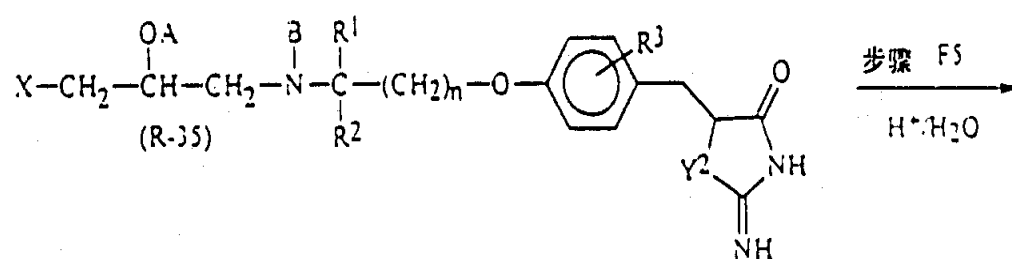
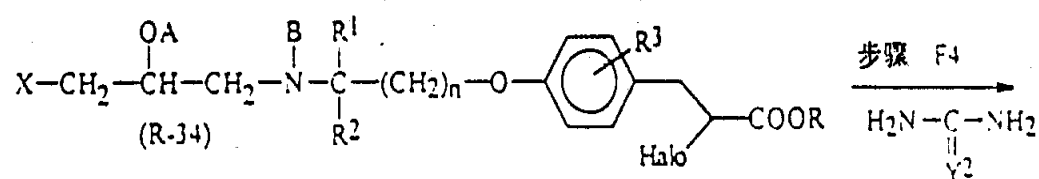
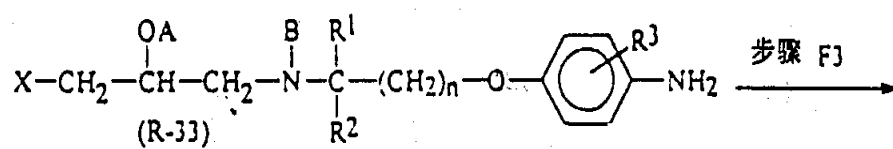
该反应通常是在大气压力下或在加压下，优选地在超计大气压下进行。

反应方案 F

该反应方案提供了另一种制备通式 (R-36) 的化合物的途径，该化合物被包括在本发明的通式 (I) 的化合物中。

反应方案 F





在上述通式中，X、A、B、R¹、R²、R³、Y²、R、n 和 Halo 如前面所定义。

步骤 F1

在步骤 F1 中，通过将通式 (R-9) 的化合物与氟-4-硝基苯在一种碱的存在下反应而获得通式 (R-32) 的化合物。

该反应通常并优选地在一种溶剂的存在下进行。对所用的溶剂的性质没有特别的限制，只要它对所涉及的反应或试剂没有副作用并且它可以将反应试剂至少溶解至一定程度即可。合适的溶剂的例子包括：芳香烃，如苯、甲苯和二甲苯；醚类，如二乙醚、四氢呋喃和二恶烷；酰胺，如二甲基甲酰胺，二甲基乙酰胺和六甲基磷酰三胺；或任何两种或两种以上这类溶剂的混合物。

对所用的碱的性质没有特别的限制，只要它对该反应没有副作用即可，任何常用于这类反应中的碱均可以在这里使用。合适的碱的例子包括：氢化钠、氢化钾、氢氧化钠、氢氧化钾、丁基锂和二异丙基氮化锂。

该反应可以在一个很宽的温度范围内进行，精确的反应温度并不是本发明的关键。一般来说，我们发现在从用冰冷却的温度至加热之间的一个温度下进行该反应是比较方便的。反应所需的时间也随着多种因素而变化，主要是随着反应温度以及所使用的试剂的性质而变化。但是通常一小时至几天的时间就足够了。

步骤 F2

在步骤 F2 中，通式 (R-33) 的化合物是通过将通式 (R-32) 的化合物还原而得到的。

该反应可以采用常用的催化剂加氢反应或常用的用乙酸锌或盐酸

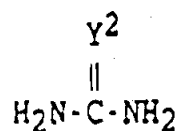
锡还原硝基的方法进行。

步骤 F3

在步骤 F3 中, 通过将通式 (R-33) 的化合物进行 Meerwein 芳基化反应而得到通式 (R-34) 的化合物。该反应通常是按照日本临时专利公开 JP55-22657 中所述的方法和 S.Oae 等人的方法 (Bull.Chem.Soc.Jpn., Vol.53, P.1065 (1980)) 进行。

步骤 F4

在步骤 F4 中, 通过将通式 (R-34) 的化合物与通式为:



的化合物起反应而获得通式 (R-35) 的化合物 (式中 Y^2 代表氧原子或硫原子)。可以将所得的通式 (R-35) 的化合物分离, 但也可以将它不经分离而用于步骤 F5 中。

步骤 F5

在步骤 F5 中, 通过将通式 (R-35) 的化合物进行用酸催化的水解反应而获得通式 (R-36) 的化合物。步骤 F4 和 F5 通常按照日本临时专利公开 JP55-22657 中所述的方法进行。

在完成上述任何一个反应之后, 将各个步骤所获得的化合物通过常用的方法提纯; 合适的方法包括柱色谱、重结晶或再沉淀或其任意组合。例如在一种合适的回收方法中, 通过加入溶剂而将该反应混合物萃取, 然后将该溶剂从该萃取物中蒸发掉。将所得到的残余物施加到色谱柱上 (利用二氧化硅凝胶), 从而获得纯净的所需化合物。

生物活性

本发明的化合物在使用遗传性糖尿病动物的试验中显示出极好的低血糖活性。因此，可以认为本发明的化合物可以用于治疗和/或预防糖尿病、糖尿病综合症、高血脂、由肥胖引起的高血压、骨质疏松等等。

本发明的化合物可以以多种形式施用，这取决于所治疗的疾病和病人的状况，正如本领域所熟知的那样。举例来说，当化合物是口服给药时，可以将它制成片剂、胶囊、颗粒、粉末或糖浆；用于肠胃外给药时，可以将它们制成注射液（静脉内、肌肉内或皮下）、滴液输入制剂或栓剂。当用于通过眼部粘液膜途径给药时，可以将它们制成眼药滴液或眼药膏。这些配方可以通过常规手段而制备，如果需要可以将该活性成份与任何一种常用的添加剂混合，例如载体、粘结剂、分散剂、润滑剂、矫正剂、增溶剂、悬浮助剂、乳化剂或涂覆剂。虽然剂量随着病人的症状、年龄和体重，要治疗或预防的疾病的性质及程度，给药途径和药物的形式而变化，对于治疗糖尿病、糖尿病综合症和/或高血脂，成年病人每天的剂量为 0.01-2000 毫克的化合物，可以以一次剂量或以分开的剂量给药。

本发明化合物的活性通过下列试验描述。

试验 1

低血糖活性

所用的试验动物是 KK 系的高血糖雄性小鼠，每只鼠的体重超过 40 克。以下表 8 中所示的数量给每只鼠口服试验化合物，然后使其自由进食 18 小时。结束时在不用麻醉的条件下从尾静脉中抽取血液。通过葡萄糖分析仪（GL-101，由 Mitsubishi Kasei 公司制造或

Glucoroder, 由 Shino Test 公司制造) 测定血液葡萄糖量 (BGL)。

通过下列等式计算血液葡萄糖降低率:

$$\text{血液葡萄糖降低率 (\%)} = [(BGL_s - BGL_t) / BGL_s] \times 100$$

式中:

BGL_s 是仅仅服用溶剂而没有活性化合物组的 BGL; 而且

BGL_t 是服用试验化合物组的 BGL。

其结果示于下表 8 中, 其中本发明的每一种化合物由下列描述其制备过程的实施例的编号表示。

表 8

实施例 的化合物	剂 量 (mg / kg)	葡萄糖降 低率%
1	1	28.5
6	1	19.2
7	1	36.3
11	1	24.3
13	1	29.9
15	1	19.1
18	1	10.5
19	1	15.8
20	1	37.9
22	1	14.3
28	1	13.6
29	1	18.1
31		
(弱极性)	1	21.6
35	1	13.5
36(极性)	1	13.7
41	1	18.2
45(极性)	1	23.9
45		
(弱极性)	1	27.2

表 8(续)

实施例 的化合物	剂 量 (mg / kg)	葡萄糖降 低速度%
47(极性)	1	34.7
50 (弱极性)	1	17.5
51(极性)	1	20.8

由表 8 可以看出本发明的化合物具有特别好的活性。

试验 2

醛糖还原酶的抑制

将牛眼晶醛糖还原酶分离并按 S.Hyman 和 J.H.Kinoshita 的方法 (J.Biol.Chem., 240, 877 (1965)) 和 K.Inagaki, I.Miwa 和 J.Okuda 的方法 (Arch.Biochem.Biophys., 316, 337 (1982)) 提纯, 并按 Varma 等人的方法 (Biochem.Pharmac., 25, 2505 (1976)) 对其活性进行光度测定。对于本发明的化合物其酶活性的抑制是在 5 微克 / 毫升的浓度下测定的, 其结果示于下表 9 中。

表 9

实施例 的化合物	抑 制(%) 在 $5\mu\text{g/ml}$ 下	IC_{50} ($\mu\text{g/ml}$)
1	89.6	0.11
2	63.2	2.8
4	84.5	1.1
8	67.2	2.2
10(弱极性)	60.1	2.0
10(极性)	88.3	0.40
16	59.2	3.3
19	56.1	3.9
20	69.1	1.8
21	58.7	2.5
22	70.1	1.7
23	70.7	1.6
24(弱极性)	71.7	0.98
25(弱极性)	57.1	2.0
25(极性)	82.0	0.22
26	74.2	0.55
27	54.9	1.9
30	68.6	1.8
31(弱极性)	67.8	1.9

表 9(续)

实施例 的化合物	抑 制(%) 在 $\mu\text{g/ml}$ 下	IC_{50} ($\mu\text{g/ml}$)
31(极性)	88.1	0.42
32	54.6	2.9
33	85.5	0.32
34	62.0	1.9
37	55.2	3.9
38	80.1	0.71
40	80.9	0.87
41	57.4	3.2
42	74.0	0.95
43	65.9	0.61
46	61	2.9
47(弱极性)	57.6	1.6
47(极性)	86.6	0.23
49	77.8	0.49
50	—	0.32
52	72.8	0.94
53	77.6	1.1
54	69.1	1.0
55	62.7	1.4

实验 3

毒性

在分成5组的雄性F144大鼠上测试本发明的化合物的毒性。以 50 毫克/公斤体重的计量将试验化合物口服给药到每一只试验动物中达二周，所用的试验化合物是实施例 20、45（极性、弱极性）和 47（极性）。将该动物连续观察二周，并且在这期间它们没有显示出由于该试验化合物所引起的反常。在血液检查中，它们的血红细胞素仅有少量增加（这可能是由于实施例 45 的化合物（弱极性）而引起的）。根据向每只动物施加的基本剂量来看，死亡率为零表明本发明的化合物具有极低的毒性。

因此，本发明的化合物具有极好的活性，同时其毒性很低，这使得它们特别适用于医疗用途。

通过下列非限制性实施例对本发明作进一步说明。在这些实施例中，所给出的化合物编号是在上表 1-7 中所给出的。在这些实施例中所用的一些起始物质的制备过程由后面的制备过程描述。旋光率的数据是通过在室温下测量而获得的。

实施例 1

5-{4-[2-(5-3'-氯苯氧基甲基-2-氧代噻唑烷-3-基)

丙氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮(化合物 1-94)

将 3 毫升三氟乙酸在用冰冷却的同时加入到 330 毫克 5-{4-[2-(5-3'-氯苯氧基甲基-2-氧代噻唑烷-3-基)丙氧基]苄基}-3-三苯基甲基噻唑烷-2,4-二酮（其制备如制备过程 6 中所述），将该化合物在室温下搅拌 2 小时。在结束时通过加入碳酸氢钠的水溶液而将该反应混合物中和，然后用乙酸乙酯萃取。用氯化钠的水溶液

冲洗该萃取物，然后将它在无水硫酸钠上干燥。通过减压蒸发将乙酸乙酯从萃取物中除去，并且通过二氧化硅凝胶柱色谱、利用乙酸乙酯和己烷的体积比为 2:3 的混合物作洗脱液而将所得到的残余物提纯，结果获得 160 毫克的标题化合物，其熔点为 50.9–52.5°C，其 R_f 值为 0.45（在二氧化硅凝胶薄层色谱上，利用乙酸乙酯和己烷的体积比为 2:1 的混合物作为显影溶剂（展开剂，下同））。

实施例 2

5-{4-[2-(3-3'-氯苯氧基)-2-羟基丙氨基]

丙氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮(化合物 1-92)

将 148 毫克氰基硼氢钠在用冰冷却的同时加入到 100 毫克 3-(3-氯苯氧基)-2-羟基丙胺（其制备过程如制备过程 13 中所述）和 139 毫克 5-[4-(2-氧代丙氧基)苄基]噻唑烷-2,4-二酮在 3 毫升无水甲醇中的溶液中。在氮气流下将该混合物在室温下搅拌 7 小时。搅拌结束时，将该反应混合物放置一整夜，之后将它倒入水中并用乙酸乙酯萃取。用饱和的氯化钠水溶液冲洗该萃取物并在无水硫酸钠上干燥。通过减压蒸发从萃取物中除去溶剂并且通过二氧化硅凝胶薄层色谱将所得到的残余物提纯（利用乙酸乙酯和乙醇体积比为 8:1 的混合物作为显影溶剂），结果获得 92 毫克的标题化合物，其 R_f 值为 0.30（在二氧化硅凝胶薄层色谱上，利用乙酸乙酯和乙醇体积比为 10:1 的混合物作为显影溶剂）。

实施例 3

5-{4-[2-(3-苯氧基)-2-羟基丙氨基]

丙氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮(化合物 1-16)

重复和例 2 相似的过程，除了采用 0.98 克 3-苯氧基-2-羟基丙

胺（其制备如制备过程 15 中所述），3.39 克 5-[4-(2-氧代丙氧基)苄基]噻唑烷-2,4-二酮，1.11 克氰基硼氢钠和 60 毫升无水甲醇。通过二氧化硅凝胶柱色谱将所产生的粗产物提纯（采用乙酸乙酯和乙醇体积比为 10:1 的混合物作为洗脱液），结果获得 1.92 克的标题化合物，其熔点为 64-68℃。

实施例 4

5-{4-[2-(5-苯氧基甲基-2-氧代噻唑烷-3-基)

丙氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮(化合物 1-48)

将 211 毫克 N, N'-羰基二咪唑在用冰冷却的同时加入到 500 毫克 5-{4-[2-(3-苯氧基-2-羟基丙氨基)丙氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮（其制备如例 3 中所述）在 5 毫升无水二甲基甲酰胺中的溶液中，然后在室温下将混合物搅拌 5 小时。搅拌结束时，通过减压蒸发将二甲基甲酰胺从该反应混合物中除去，将水加入到所得到的残余物中，然后用乙酸乙酯进行萃取。用氯化钠水溶液将该萃取物再冲洗并在无水硫酸钠上干燥。通过减压蒸发从该萃取物中除去乙酸乙酯，并通过二氧化硅凝胶柱色谱，采用梯度洗脱法，用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:1-2:1 的混合物作为洗脱液将所得到的残余物提纯，结果获得 410 毫克的标题化合物，其熔点为 54-56℃。

实施例 5

5-{4-[2-(3-3'-氯苯氧基-2-羟基丙氨基)

乙氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮(化合物 1-91)

按照在实施例 2 中所述的工艺，采用 600 毫克 3-(3-氯苯氧基)-2-羟基丙胺（其制备如制备过程 13 中所述），800 毫克 5-[4-(2-氧代乙氧基)苄基]噻唑烷-2,4-二酮(其制备如制备过程 20 中

所述), 570 毫克氨基硼氢钠和 40 毫升无水甲醇, 结果获得 180 毫克的标题化合物, 其 Rf 值为 0.35 (在二氧化硅凝胶薄层色谱上, 采用乙醇和乙酸乙酯体积比为 1:4 的混合物作为显影溶剂)。

实施例 6

5-{4-[2-(5-3'-氯苯氧基甲基-2-氧代噁唑烷-3-基)

乙氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮(化合物 1-93)

按照在实施例 4 中所述的工艺, 采用 180 毫克 5-{4-[2-(3-3'-氯苯氧基-2-羟基丙氨基)乙氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮 (其制备如实施例 5 中所述), 65 毫克 N, N'-羰基二咪唑和 10 毫升无水二甲基甲酰胺, 结果获得 53 毫克的标题化合物, 其熔点为 58-63°C, Rf 值为 0.27 (在二氧化硅凝胶薄层色谱上, 采用乙酸乙酯和己烷体积比为 2:1 的混合物作为显影溶剂)。

实施例 7

5-{4-[2-(3-苄基-2-羟基丙氨基)丙氧基]苄基}

噻唑烷-2,4-二酮(化合物 1-2)

将 550 毫克 3-苄基-2-羟基丙胺 (其制备如制备过程 17 中所述) 和 1.0 克 5-[4-(2-氧代丙氧基)苄基]噻唑烷-2,4-二酮悬浮于 30 毫升无水苯中, 在除去水的同时将所得到的悬浮液回流加热 30 分钟。随后通过减压蒸发除去溶剂。将所得到的油状产物溶解于 20 毫升无水甲醇中, 在用冰冷却的同时将 670 毫克氨基硼氢钠加入到该溶液中, 在氮气流下将该混合物搅拌 2 小时。此后将该反应混合物放置过夜, 然后通过减压蒸发除去溶剂。将水加入到所产生的残余物中, 然后用乙酸乙酯进行萃取。用饱和的氯化钠水溶液将该萃取物冲洗并且在无水硫酸钠上干燥。通过减压蒸发将溶剂从该萃取物中除

去，将所产生的残余物施加到二氧化硅凝胶柱色谱上，用乙酸乙酯和乙醇体积比为 5：1 的混合物进行洗脱，并且从乙酸乙酯中结晶，结果获得 590 毫克的标题化合物，其熔点为 145-152℃。

实施例 8

5-{4-[2-(5-苄基-2-氧代咪唑烷-3-基)

丙氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮(化合物 1-4)

按照在实施例 4 中所述的工艺，采用 300 毫克 5-{4-[2-(3-苄基-2-羟基丙氨基)丙氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮（其制备如实施例 7 中所述），120 毫克 N, N'-羰基二咪唑和 10 毫升无水二甲基甲酰胺。将所得到的粗产物施加到二氧化硅凝胶色谱柱上，然后用乙酸乙酯和己烷体积比为 3：2 的混合物进行洗脱，结果获得 200 毫克的标题化合物，其熔点为 60-70℃。

实施例 9

5-{4-[2-(3-3'-氯苄氧基-2-羟基丙氨基)

丙基硫]苄基}噻唑烷-2,4-二酮(化合物 1-158)

按照在实施例 2 中所述的工艺，采用 1.0 克 3-(3-氯苄氧基)-2-羟基丙胺（其制备如制备过程 13 中所述），1.5 克 5-[4-(2-氧代丙基硫)苄基]噻唑烷-2,4-二酮(其制备如制备过程 18 中所述)，940 毫克氰基硼氢钠和 30 毫升无水甲醇。将得到的粗产物施加到二氧化硅凝胶色谱柱上，并用乙酸乙酯和乙醇体积比为 10：1 的混合物进行洗脱，结果获得 1.52 克的标题化合物，其 Rf 值为 0.44（在二氧化硅凝胶薄层色谱上，采用乙酸乙酯和乙醇体积比为 10：1 的混合物作为显影溶剂）。

实施例 10

5-{4-[2-(5-3'-氯苯氧基甲基)-2-氧代噁唑烷-3-基]

丙基硫]苄基}噻唑烷-2,4-二酮(化合物 1-159)

按照在实施例 4 中所述的工艺, 采用 300 毫克 5-{4-[2-(3-3'-氯苯氧基-2-羟基丙氨基)丙基硫]苄基}噻唑烷-2,4-二酮(其制备如实施例 9 中所述), 470 毫克 N, N'-羰基二咪唑和 20 毫升无水二甲基甲酰胺。将所得到的粗产物施加到二氧化硅凝胶色谱柱上, 并用乙酸乙酯和己烷体积比为 3:2 的混合物进行洗脱, 结果分别获得一种强极性的非对映体和一种弱极性非对映体。通过逆相制备性高性能液相色谱将各种非对映体提纯[柱, YMC-Pack ODS-A, 由 YMC 公司制造的产品的商标名; 洗脱液: 乙腈, 水, 乙酸和三乙胺体积比为 100:100:1:1 的混合物], 结果由强极性非对映体获得 110 毫克的标题化合物, 其 R_f 值为 0.15 (在二氧化硅凝胶薄层色谱上, 采用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:1 的混合物作为显影溶剂), 以及由弱极性非对映体获得 120 毫克的标题化合物, 其 R_f 值为 0.25 (在二氧化硅凝胶薄层色谱上, 采用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:1 的混合物作为显影溶剂)。

实施例 11

5-[4-{2(R)-[5(S)-(3-氯苯氧基甲基)-2-氧代噁唑烷

-3-基]丙氧基}苄基]噻唑烷-2,4-二酮(化合物 1-94)

重复和实施例 1 中所述相似的工艺, 除了采用 0.96 克 5-[4-{2(R)-[5(S)-(3-氯苯氧基甲基)-2-氧代噁唑烷-3-基]丙氧基}苄基]-3-三苯基甲基噻唑烷-2,4-二酮(其制备如制备过程 29 中所述), 4 毫升二氯甲烷和 4 毫升三氟乙酸, 结果获得 0.52 克的标题化合物, 其熔点为 48-53°C (软化), 其 $[\alpha]_D = +54.0^\circ$ (甲醇, c=1.000)。

实施例 12

5-[4-{2 (S) -[5(R)-(3-氯苯氧基甲基)-2-氧代噁唑烷
-3-基]丙氧基}苄基]噻唑烷-2,4-二酮(化合物 1-94)

重复和实施例 1 中所述相似的工艺, 除了采用 0.73 克 5-[4-{2 (S) -[5(R)-(3-氯苯氧基甲基)-2-氧代噁唑烷-3-基]丙氧基}苄基]-3-三苯基甲基噻唑烷-2,4-二酮 (其制备如制备过程 37 中所述), 4 毫升二氯甲烷和 4 毫升三氟乙酸, 结果获得 0.39 克的标题化合物, 其熔点为 55-60℃ (软化), 其 $[\alpha]_D = -52.4^\circ$ (甲醇, $c = 0.990$)。

实施例 13

5-[4-{2(S)-[5(S)-(3-氯苯氧基甲基)-2-氧代噁唑烷
-3-基]丙氧基}苄基]噻唑烷-2,4-二酮(化合物 1-94)

重复和实施例 1 中所述相似的工艺, 除了采用 286 毫克 5-[4-{2 (S) -[5(S)-(3-氯苯氧基甲基)-2-氧代噁唑烷-3-基]丙氧基}苄基]-3-三苯基甲基噻唑烷-2,4-二酮 (其制备如制备过程 41 中所述), 1 毫升二氯甲烷和 1 毫升三氟乙酸, 结果获得 150 毫克的标题化合物, 其熔点为 54-56℃, 其 $[\alpha]_D = +41.8^\circ$ (甲醇, $c = 0.975$)。

实施例 14

5-[4-{2 (R) -[5(R)-(3-氯苯氧基甲基)-2-氧代噁唑烷
-3-基]丙氧基}苄基]噻唑烷-2,4-二酮(化合物 1-94)

重复和实施例 1 中所述相似的工艺, 除了采用 0.57 克 5-[4-{2 (R) -[5(R)-(3-氯苯氧基甲基)-2-氧代噁唑烷-3-基]丙氧基}苄基]-3-三苯基甲基噻唑烷-2,4-二酮 (其制备如制备过程 45 中所述), 2 毫升二氯甲烷和 2 毫升三氟乙酸, 结果获得 280 毫克的标题化合物, 其熔点为 52-53℃, 其 $[\alpha]_D = -39.7^\circ$ (甲醇, $c = 0.965$)。

实施例 15

5-{4-[2-(3-苄氧基-2-羟基丙氨基)

丙氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮(化合物 1-64)

重复和在实施例 2 中所述相似的工艺,除了采用 545 毫克 3-苄氧基-2-羟基丙胺(其制备如制备过程 48 中所述),700 毫克 5-[4-(2-氧代丙氧基)苄基]噻唑烷-2,4-二酮,470 毫克氨基硼氢钠和 60 毫升无水甲醇。将所得到的粗产物施加到二氧化硅凝胶色谱柱上,并用乙酸乙酯和乙醇体积比为 10:1-5:1 的混合物作为洗脱液进行梯度洗脱。通过逆相制备性高性能液相色谱将所得到的产物进一步提纯[YMC-Pack ODS-A,由 YMC 公司制造的产品的商标名,采用乙腈,水,乙酸和三乙胺体积比为 50:50:1:1 的混合物作为洗脱液],结果获得 130 毫克的标题化合物,它是一种淡黄色玻璃状固体,其 R_f 值为 0.16(在二氧化硅凝胶薄层色谱上,采用乙酸乙酯和乙醇体积比为 10:1 的混合物作为显影溶剂)。

实施例 16

5-{4-[2-(3-5'-苄基戊氧基-2-羟基丙氨基)

丙氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮(化合物 1-160)

重复和在实施例 2 中所述相似的工艺,除了采用 820 毫克 3-(5-苄基戊氧基)-2-羟基丙胺(其制备如制备过程 51 中所述),840 毫克 5-[4-(2-氧代丙氧基)苄基]噻唑烷-2,4-二酮,540 毫克氨基硼氢钠和 80 毫升无水甲醇。将所得到的粗产物施加到二氧化硅凝胶色谱柱上,并用乙酸乙酯和乙醇体积比为 10:1-5:1 的混合物作为洗脱液进行梯度洗脱。通过逆相制备性高性能液相色谱将所得到的产物进一步提纯[YMC-Pack ODS-A,由 YMC 公司制造的产品的商标

名], 采用乙腈, 水, 乙酸和三乙胺体积比为 50 : 50 : 1 : 1 的混合物作为洗脱液], 结果获得 250 毫克的标题化合物, 它是一种淡黄色的油, 其 Rf 值为 0.35 (在二氧化硅凝胶薄层色谱上, 采用乙酸乙酯和乙醇体积比为 5 : 1 的混合物作为显影溶剂)。

实施例 17

5-{4-[2-(3-3' -苯基丙氧基)-2-羟基丙氨基)
丙氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮(化合物 1-74)

重复和在实施例 2 中所述相似的工艺, 除了采用 720 毫克 3-(3-苯基丙氧基)-2-羟基丙胺 (其制备如制备过程 54 中所述), 800 毫克 5-[4-(2-氧代丙氧基)苄基]噻唑烷-2,4-二酮, 540 毫克氰基硼氢钠和 70 毫升无水甲醇。将所得到的粗产物施加到二氧化硅凝胶色谱柱上, 并用乙酸乙酯和乙醇体积比为 10 : 1-5 : 1 的混合物作为洗脱液进行梯度洗脱。通过逆相制备性高性能液相色谱将所得到的产物进一步提纯[YMC-Pack ODS-A, 由 YMC 公司制造的产品]的商标名, 采用乙腈, 水, 乙酸和三乙胺体积比为 50 : 50 : 1 : 1 的混合物作为洗脱液], 结果获得 380 毫克的标题化合物, 它是一种淡黄色玻璃状固体, 其 Rf 值为 0.29 (在二氧化硅凝胶薄层色谱上, 采用乙酸乙酯和乙醇体积比为 5 : 1 的混合物作为显影溶剂)。

实施例 18

5-{4-[2-(3-2' -苯基乙氧基)-2-羟基丙氨基)
丙氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮(化合物 1-69)

重复和在实施例 2 中所述相似的工艺, 除了采用 0.70 克 3-(2-苯基乙氧基)-2-羟基丙胺 (其制备如制备过程 57 中所述), 1.00 克 5-[4-(2-氧代丙氧基)苄基]噻唑烷-2,4-二酮, 0.71 克氰基硼氢钠和

20 毫升无水甲醇。将所得到的粗产物用二氧化硅凝胶柱色谱提纯，用乙酸乙酯作为洗脱液，结果获得 0.92 克的标题化合物，其熔点为 46-49℃（软化）。

实施例 19

5-{4-[2-(3-4'-苯基丁氧基)-2-羟基丙氨基]

丙氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮(化合物 1-161)

重复和在实施例 2 中所述相似的工艺，除了采用 1.20 克 3-(4-苯基丁氧基)-2-羟基丙胺（其制备如制备过程 60 中所述），1.00 克 5-[4-(2-氧代丙氧基)苄基]噻唑烷-2,4-二酮，0.71 克氰基硼氢钠和 20 毫升无水甲醇，将所得到的粗产物用二氧化硅凝胶柱色谱提纯，采用乙酸乙酯和乙醇体积比为 8:1 的混合物作为洗脱液，结果获得 1.34 克的标题化合物，其熔点为 32-37℃（软化）。

实施例 20

5-{4-[2-(3-6'-苯基己氧基)-2-羟基丙氨基]

丙氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮(化合物 1-162)

重复和在实施例 2 中所述相似的工艺，除了采用 864 毫克 3-(6-苯基己氧基)-2-羟基丙胺（其制备如制备过程 63 中所述），800 毫克 5-[4-(2-氧代丙氧基)苄基]噻唑烷-2,4-二酮，540 毫克氰基硼氢钠和 50 毫升无水甲醇。将所得到的粗产物用二氧化硅凝胶柱色谱提纯，用乙酸乙酯和乙醇体积比为 1:0-5:1 的混合物作为洗脱液进行梯度洗脱，结果获得 500 毫克的标题化合物，它是一种淡黄色的油，其 R_f 值为 0.42（在二氧化硅凝胶薄层色谱上，采用乙酸乙酯和乙醇体积比为 5:1 的混合物作为显影溶剂）。

实施例 21

5-{4-[2-(3-8'-苯基辛氧基)-2-羟基丙氨基)

丙氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮(化合物 1-163)

重复和在实施例 2 中所述相似的工艺,除了采用 0.96 克 3-(8-苯基辛氧基)-2-羟基丙胺(其制备如制备过程 66 中所述),0.80 克 5-[4-(2-氧代丙氧基)苄基]噻唑烷-2,4-二酮,0.54 克氰基硼氢钠和 50 毫升无水甲醇。将所得到的粗产物用二氧化硅凝胶柱色谱提纯,采用乙酸乙酯和乙醇体积比为 10:1-5:1 的混合物作为洗脱液进行梯度洗脱,结果获得 360 毫克的标题化合物,其 R_f 值为 0.43 (在二氧化硅凝胶薄层色谱上,采用乙酸乙酯和乙醇体积比为 5:1 的混合物作为显影溶剂)。

实施例 22

5-{4-[2-(5-苄氧基甲基)-2-氧代噻唑烷-3-基)

丙氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮(化合物 1-164)

重复和在实施例 4 中所述相似的工艺,除了采用 200 毫克 5-{4-[2-(3-苄氧基)-2-羟基丙氨基)丙氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮(其制备如实施例 15 中所述),73 毫克 N, N'-羰基二咪唑和 20 毫升无水二甲基甲酰胺。将所得到的粗产物用二氧化硅凝胶柱色谱提纯,采用乙酸乙酯和己烷体积比为 2:1-3:1 的混合物作为洗脱液进行梯度洗脱,结果获得 160 毫克的标题化合物,它是一种淡黄色玻璃状固体,它是 R_f 值为 0.49 的弱极性非对映体(在二氧化硅凝胶薄层色谱上,采用乙酸乙酯和己烷体积比为 3:1 的混合物作为显影溶剂)和 R_f 值为 0.38 的极性非对映体(在二氧化硅凝胶薄层色谱上,采用乙酸乙酯和己烷体积比为 3:1 的混合物作为显影溶剂)的混合物。

实施例 23

5-{4-[2-(5-2'-苯基乙氧基甲基-2-氧代噁唑烷-3-基)

丙氧基]苄基}噁唑烷-2,4-二酮(化合物 1-165)

重复和在实施例 4 中所述相似的工艺,除了采用 700 毫克 5-{4-[2-(3-2'-苯基乙氧基-2-羟基丙氨基)丙氧基]苄基}噁唑烷-2,4-二酮(其制备如实施例 18 中所述),250 毫克 N,N'-羰基二咪唑和 10 毫升无水二甲基甲酰胺。将所得到的粗产物用二氧化硅凝胶柱色谱提纯,采用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:1 的混合物作为洗脱液,结果获得 650 毫克的标题化合物,它是 Rf 值为 0.74 的极性非对映体(在二氧化硅凝胶薄层色谱上,采用乙酸乙酯作为洗脱液)和 Rf 值为 0.80 的弱极性非对映体(在二氧化硅凝胶薄层色谱上,也采用乙酸乙酯作为洗脱液)比例为 1:1 的混合物。

实施例 24

5-{4-[2-(5-3'-苯基丙氧基甲基-2-氧代噁唑烷-3-基)

丙氧基]苄基}噁唑烷-2,4-二酮(化合物 1-166)

重复和在实施例 4 中所述相似的工艺,除了采用 600 毫克 5-{4-[2-(3-3'-苯基丙氧基-2-羟基丙氨基)丙氧基]苄基}噁唑烷-2,4-二酮(其制备如实施例 17 中所述),206 毫克 N,N'-羰基二咪唑和 60 毫升无水二甲基甲酰胺。将所得到的粗产物施放到二氧化硅凝胶色谱柱上,采用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:1-3:2 的混合物作为洗脱液,进行梯度洗脱,结果分别获得一种极性非对映体和弱极性非对映体。通过逆相制备性高性能液相色谱将各种非对映体提纯[YMC-Pack ODS-A,由 YMC 公司制造的产品的商标名,采用乙腈和水体积比为 1:1 的混合物作为洗脱液],结果由极性非对映体获得

98 毫克的标题化合物，其 Rf 值为 0.46（在二氧化硅凝胶薄层色谱上，采用乙酸乙酯和己烷体积比为 2:1 的混合物作为显影溶剂），并且由弱极性非对映体获得 189 毫克的标题化合物，其 Rf 值为 0.52（在二氧化硅凝胶薄层色谱上，采用乙酸乙酯和己烷体积比为 2:1 的混合物作为显影溶剂）。

实施例 25

5-{4-[2-(5-4'-苯基丁氧基甲基-2-氧代噁唑烷-3-基)
丙氧基]苄基}噁唑烷-2,4-二酮(化合物 1-79)

重复和在实施例 4 中所述相似的工艺，除了采用 550 毫克 5-{4-[2-(3-4'-苯基丁氧基-2-羟基丙氧基)丙氧基]苄基}噁唑烷-2,4-二酮（其制备如实施例 19 中所述），180 毫克 N, N'-羰基二咪唑和 10 毫升无水二甲基甲酰胺。将所得到的粗产物用二氧化硅凝胶柱色谱提纯，采用己烷和乙酸乙酯体积比为 2:1 的混合物作为洗脱液，通过逆相制备性高性能液相色谱将产物进一步提纯[YMC-Pack ODS-A, 由 YMC 公司制造的产品商标名，采用乙腈、水、乙酸和三乙胺体积比为 100:100:1:1 的混合物作为洗脱液]，结果分别获得一种极性非对映体和弱极性非对映体。由该极性非对映体获得 170 毫克的标题化合物，其 Rf 值为 0.71（在二氧化硅凝胶薄层色谱上，采用乙酸乙酯作为显影溶剂）并且由弱极性非对映体获得 160 毫克的标题化合物，其 Rf 值为 0.79（在二氧化硅凝胶薄层色谱上，采用乙酸乙酯作为显影溶剂）。

实施例 26

5-{4-[2-(5-5'-苯基戊氧基甲基-2-氧代噁唑烷-3-基)
丙氧基]苄基}噁唑烷-2,4-二酮(化合物 1-167)

重复和在实施例 4 中所述相似的工艺,除了采用 600 毫克 5-{4-[2-(3-5'-苯基戊氧基-2-羟基丙氨基)丙氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮(其制备如实施例 16 中所述),194.3 毫克 N,N'-羰基二咪唑和 60 毫升无水二甲基甲酰胺。将所得到的粗产物用二氧化硅凝胶柱色谱提纯,采用乙酸乙酯和己烷体积比为 2:1 的混合物作为洗脱液,结果获得 520 毫克的标题化合物,它是一种淡黄色油,它是 Rf 值为 0.61 的弱极性非对映体(在二氧化硅凝胶薄层色谱上,采用乙酸乙酯和己烷体积比为 2:1 的混合物作为显影溶剂)和 Rf 值为 0.52 的极性非对映体(在二氧化硅凝胶薄层色谱上,采用乙酸乙酯和己烷体积比为 2:1 的混合物作为显影溶剂)的混合物。

实施例 27

5-{4-[2-(5-6'-苯基己氧基甲基-2-氧代噻唑烷-3-基)丙氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮(化合物 1-168)

重复和在实施例 4 中所述相似的工艺,除了采用 690 毫克 5-{4-[2-(3-6'-苯基己氧基-2-羟基丙氨基)丙氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮(其制备如实施例 20 中所述),217 毫克 N,N'-羰基二咪唑和 20 毫升无水二甲基甲酰胺。将所得到的粗产物用二氧化硅凝胶柱色谱提纯,采用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:1-3:2 的混合物作为洗脱液进行梯度洗脱,结果获得 502 毫克的标题化合物,它是一种淡黄色油,它是 Rf 值为 0.63 的弱极性非对映体(在二氧化硅凝胶薄层色谱上,采用乙酸乙酯和己烷体积比为 3:2 的混合物作为显影溶剂)和 Rf 值为 0.56 的极性非对映体(在二氧化硅凝胶薄层色谱上,采用乙酸乙酯和己烷体积比为 3:2 的混合物作为显影溶剂)的混合物。

实施例 28

5-{4-[2-(5-8'-苯基辛氧基甲基-2-氧代噁唑烷-3-基)
丙氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮(化合物 1-169)

重复和在实施例 4 中所述相似的工艺,除了采用 660 毫克 5-{4-[2-(3-8'-苯基辛氧基-2-羟基丙氨基)丙氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮(其制备如实施例 21 中所述),197 毫克 N,N'-羰基二咪唑和 20 毫升无水二甲基甲酰胺。将所得到的粗产物通过二氧化硅凝胶柱色谱提纯,采用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:1 的混合物作为洗脱液,结果获得 550 毫克的标题化合物,它是一种 Rf 值分别为 0.58 和 0.65 的极性非对映体和弱极性非对映体的混合物(在二氧化硅凝胶薄层色谱上,采用乙酸乙酯和己烷体积比为 3:2 的混合物作为显影溶剂)。

实施例 29

5-{4-[2-(5-7'-苯基庚氧基甲基-2-氧代噁唑烷-3-基)
丙氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮(化合物 1-170)

重复和在实施例 4 中所述相似的工艺,除了采用 590 毫克 5-{4-[2-(3-7'-苯基庚氧基-2-羟基丙氨基)丙氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮(其制备如实施例 56 中所述),181 毫克 N,N'-羰基二咪唑和 15 毫升无水二甲基甲酰胺。将所得到的粗产物通过二氧化硅凝胶柱色谱提纯,采用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:1 的混合物作为洗脱液,结果获得 383 毫克的标题化合物,它是一种 Rf 值分别为 0.29 和 0.37 的极性非对映体和弱极性非对映体的混合物(在二氧化硅凝胶薄层色谱上,采用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:1 的混合物作为显影溶剂)。

实施例 30

5-{4-[2-(5-3'-氟苯氧基甲基-2-氧代噁唑烷-3-基)

丙氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮(化合物 1-171)

重复和在实施例 1 中所述相似的工艺,除了采用 390 毫克 5-{4-[2-(3-3'-氟苯氧基甲基-2-氧代噁唑烷-3-基)丙氧基]苄基}-3-三苯基甲基噻唑烷-2,4-二酮(其制备如制备过程 74 中所述), 2 毫升三氟乙酸和 2 毫升二氯甲烷, 结果获得 200 毫克的标题化合物, 其熔点为 50-53℃。

实施例 31

5-{4-[2-(5-4'-甲氧基苯氧基甲基-2-氧代噁唑烷-3-基)

丙氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮(化合物 1-173)

(a) 重复和在实施例 1 中所述相似的工艺,除了采用 0.68 克 5-{4-[2-(5-4'-甲氧基苯氧基甲基-2-氧代噁唑烷-3-基)丙氧基]苄基}-3-三苯基甲基噻唑烷-2,4-二酮(弱极性异构体,由制备过程 78 (a) 获得), 2 毫升三氟乙酸和 2 毫升二氯甲烷, 结果由该弱极性非对映体获得 280 毫克的标题化合物, 其熔点为 49-52℃。

(b) 重复和在实施例 1 中所述相似的工艺,除了采用 840 毫克 5-{4-[2-(5-4'-甲氧基苯氧基甲基-2-氧代噁唑烷-3-基)丙氧基]苄基}-3-三苯基甲基噻唑烷-2,4-二酮(极性异构体,由制备过程 78 (b) 获得), 2 毫升三氟乙酸和 2 毫升二氯甲烷, 结果由该极性非对映体获得 440 毫克的标题化合物, 其熔点为 54-58℃。

实施例 32

5-{4-[2-(3-3'-二甲基氨基苯氧基-2-羟基丙氨基)

丙氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮(化合物 1-176)

重复和在实施例 2 中所述相似的工艺,除了采用 1.20 克 3-(3-二甲基氨基苯氧基)-2-羟基丙胺(其制备如制备过程 81 中所述), 1.81 克 5-[4-(2-氧代丙氧基)苄基]噻唑烷-2,4-二酮, 0.96 克氰基硼氢钠和 50 毫升无水甲醇。将所得到的粗产物通过二氧化硅凝胶柱色谱提纯,采用乙酸乙酯和乙醇体积比 20:1 的混合物作为洗脱液,并且由乙醇中重结晶,结果获得 0.74 克的标题化合物,其熔点为 92.1-98℃。

实施例 33

5-{4-[2-(5-3'-二甲基氨基苯氧基甲基-2-氧代噻唑烷-3-基)丙氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮(化合物 1-177)

重复和在实施例 4 中所述相似的工艺,除了采用 500 毫克 5-{4-[2-(3-3'-二甲基氨基苯氧基-2-羟基丙氨基)丙氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮(其制备如实施例 32 中所述), 195 毫克 N, N'-羰基二咪唑和 5 毫升无水二甲基甲酰胺。将所得到的粗产物通过二氧化硅凝胶柱色谱提纯,采用乙酸乙酯和己烷体积比为 2:1 的混合物作为洗脱液,结果获得 380 毫克的标题化合物,其熔点为 55.5-57.1℃。

实施例 34

5-{4-[2-(3-4'-苄基苯氧基-2-羟基丙氨基)丙氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮(化合物 1-179)

重复和在实施例 2 中所述相似的工艺,除了采用 1.00 克 3-(4-苄基苯氧基)-2-羟基丙胺(其制备如制备过程 84 中所述), 1.46 克 5-[4-(2-氧代丙氧基)苄基]噻唑烷-2,4-二酮, 0.52 克氰基硼氢钠和 40 毫升无水甲醇。将所得到的粗产物通过二氧化硅凝胶柱色谱提

纯，采用乙酸乙酯和甲醇体积比 1:0-10:1 的混合物作为洗脱液，进行梯度洗脱。然后如实施例 10 中所述通过逆相液体色谱将其进一步提纯（采用乙腈和水体积比为 1:1 的混合物作为洗脱液），结果获得 174 毫克的标题化合物，其熔点为 76.7-80.3℃。

实施例 35

5-{4-[2-(5-4'-苯基苯氧基甲基-2-氧代噁唑烷-3-基)丙氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮(化合物 1-180)

重复和在实施例 4 中所述相似的工艺，除了采用 500 毫克 5-{4-[2-(3-4'-苯基苯氧基-2-羟基丙氧基)丙氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮（其制备如实施例 34 中所述），195 毫克 N, N'-羰基二咪唑和 10 毫升无水二甲基甲酰胺。将所得到的粗产物通过二氧化硅凝胶柱色谱提纯，采用乙酸乙酯和己烷体积比为 3:2 的混合物作为洗脱液，结果获得 0.44 克的标题化合物，其熔点为 73.1-75.4℃。

实施例 36

5-{4-[2-(5-4'-苯基苯氧基甲基-2-硫代噁唑烷-3-基)丙氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮(化合物 1-181)

向 500 毫克 5-{4-[2-(3-4'-苯基苯氧基-2-羟基丙氧基)丙氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮（其制备如实施例 34 中所述）在 10 毫升无水二氯甲烷中的溶液中加入 218 毫克 N, N'-硫代羰基二咪唑，将该混合物在温室下搅拌 1 小时。搅拌结束时，向该反应混合物中加入水，然后用乙酸乙酯进行萃取。将萃取物在无水硫酸钠上干燥，并通过减压蒸发除去乙酸乙酯。通过二氧化硅凝胶柱色谱，利用乙酸乙酯和己烷体积比为 2:3 的混合物作为洗脱液将所产生的残余物提纯。然后向实施例 10 中所述的那样，通过逆相液体色谱将其进一步

提纯（采用乙腈和水体积比为 60：40 的混合物作为洗脱液），结果由极性非对映体获得 136 毫克的标题化合物，其熔点为 58.7-60.8℃，并且由弱极性非对映体获得 165 毫克的标题化合物，其熔点为 177.6-180.3℃。

实施例 37

5-{4-[2-(3-苯基硫-2-羟基丙氨基)-
丙氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮(化合物 1-182)

重复和在实施例 2 中所述相似的工艺，除了采用 2.95 克 3-苯基硫-2-羟基丙胺（其制备如制备过程 87 中所述），3 克 5-[4-(2-氧代丙氧基)苄基]噻唑烷-2,4-二酮，1.0 克氰基硼氢钠和 100 毫升无水甲醇，结果获得 1.74 克的标题化合物，其熔点为 176-177℃。

实施例 38

5-{4-[2-(5-苯基硫代甲基-2-氧代噁唑烷-3-基)
丙氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮(化合物 1-128)

重复和在实施例 4 中所述相似的工艺，除了采用 1.2 克 5-{4-[2-(3-苯基硫-2-羟基丙氨基)丙氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮（其制备如实施例 37 中所说），0.52 克 N, N'-羰基二咪唑和 20 毫升无水二甲基甲酰胺，结果获得 1.15 克的标题化合物，它是 Rf 值为 0.30（极性）和 Rf 值为 0.38（弱极性）的两种非对映体比例为 1：1 的混合物（在二氧化硅凝胶薄层色谱上，采用乙酸乙酯和己烷体积比为 1：1 的混合物作为显影溶剂）。

实施例 39

5-[4-{2-[3-(N-甲基-N-苯基氨基)-2-羟基丙氨基]
丙氧基}苄基]噻唑烷-2,4-二酮(化合物 1-183)

重复和在实施例 2 中所述相似的工艺, 除了采用 1.55 克 3-(N-甲基-N-苄基氨基)-2-羟基丙胺 (其制备如制备过程 90 中所述), 1.6 克 5-[4-(2-氧代丙氧基)苄基]噻唑烷-2,4-二酮, 0.4 克氰基硼氢钠和 50 毫升无水甲醇, 结果获得 1.39 克的标题化合物, 其熔点为 115-125℃。

实施例 40

5-[4-{2-[5-(N-甲基-N-苄基氨基甲基)-2-氧代噻唑烷-3-基]丙氧基}苄基]噻唑烷-2,4-二酮(化合物 1-184)

重复和在实施例 4 中所述相似的工艺, 除了采用 0.9 克 5-[4-{2-[3-(N-甲基-N-苄基氨基)-2-羟基丙氨基]丙氧基}苄基]噻唑烷-2,4-二酮 (其制备如实施例 39 中所述), 0.36 克 N, N'-羰基二咪唑和 20 毫升无水二甲基甲酰胺, 结果获得 0.6 克的标题化合物, 其 Rf 值为 0.24 (在二氧化硅凝胶薄层色谱上, 利用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:1 的混合物作为显影溶剂)。

实施例 41

5-{4-[2-(3-3'-氯苄氧基-2-羟基丙氧基)丙氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮(化合物 1-186)

重复和在实施例 2 中所述相似的工艺, 除了采用 3.00 克 3-(3-氯苄氧基)-2-羟基丙胺 (纯度: 57%, 其制备如制备过程 93 中所述), 5.00 克 5-[4-(2-氧代丙氧基)苄基]噻唑烷-2,4-二酮, 2.64 克氰基硼氢钠和 100 毫升无水甲醇。将所得到的粗产物通过二氧化硅凝胶柱色谱提纯, 采用乙酸乙酯和乙醇体积比 10:1-4:1 的混合物作为洗脱液, 进行梯度洗脱。然后通过逆相柱色谱将其进一步提纯 (采用乙腈和水体积比为 3:7 的混合物作为洗脱液), 结果获得 302 毫克

的标题化合物，其熔点为 52-53℃（软化）。

实施例 42

5-{4-[2-(5-3'-氯苄氧基甲基-2-氧代噁唑烷-3-基)丙氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮(化合物 1-187)

重复和在实施例 4 中所述相似的工艺，除了采用 300 毫克 5-{4-[2-(3-3'-氯苄氧基-2-羟基丙氨基)丙氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮（其制备如实施例 41 中所述），115 毫克 N, N'-羰基二咪唑和 5 毫升无水二甲基甲酰胺。将所得到的粗产物施加到二氧化硅凝胶色谱柱上，并且采用乙酸乙酯和己烷体积比为 3:2-2:1 的混合物作为洗脱液，进行梯度洗脱，结果获得 206 毫克的标题化合物，其 Rf 值为 0.25（在二氧化硅凝胶薄层色谱上，利用乙酸乙酯和己烷体积比为 2:1 的混合物作为显影溶剂）。

实施例 43

5-{4-[2-(5-3'-氯苄氧基甲基-2-硫代噁唑烷-3-基)丙氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮(化合物 1-188)

重复和在实施例 36 中所述相似的工艺，除了采用 300 毫克 5-{4-[2-(3-3'-氯苄氧基-2-羟基丙氨基)丙氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮（其制备如实施例 41 中所述），125 毫克 N, N'-硫代羰基二咪唑和 5 毫升无水二氯甲烷。将所得到的粗产物通过二氧化硅凝胶柱色谱提纯，采用乙酸乙酯和己烷体积比为 2:3 的混合物作为洗脱液，结果获得 191 毫克的标题化合物，其 Rf 值为 0.35（在二氧化硅凝胶薄层色谱上，利用乙酸乙酯和己烷体积比为 2:1 的混合物作为显影溶剂）。

实施例 44

5-{4-[2-(5-3'-氯苄氧基甲基-2-硫代噁唑烷-3-基)

丙氧基]苄基}噁唑烷-2,4-二酮钠盐(化合物 1-189)

将 68 毫克 5-{4-[2-(5-3'-氯苄氧基甲基-2-硫代噁唑烷-3-基)丙氧基]苄基}噁唑烷-2,4-二酮(其制备如实施例 43 中所述)溶解在 2 毫升甲醇中,然后并且将用 1 毫升甲醇稀释 24 毫克甲醇钠(作为 28%重量/体积的甲醇溶液)而获得的溶液加入到所得到的溶液中。将该混合物在室温下搅拌 1 小时。搅拌结束时通过减压蒸发除去溶剂,结果获得 50 毫克的标题化合物,其熔点为 238.7-240℃(伴随分解)。

实施例 45

5-{4-[2-(5-3'-氯苄氧基甲基-2-硫代噁唑烷-3-基)

丙氧基]苄基}噁唑烷-2,4-二酮(化合物 1-95)

重复和在实施例 36 中所述相似的工艺,除了采用 300 毫克 5-{4-[2-(3-3'-氯苄氧基-2-羟基丙氨基)丙氧基]苄基}噁唑烷-2,4-二酮(其制备如实施例 2 中所述),127 毫克 N,N'-硫代羰基二咪唑和 5 毫升无水二甲基甲酰胺。将所得到的粗产物用二氧化硅凝胶柱色谱提纯,采用乙酸乙酯和己烷体积比为 2:3 的混合物作为洗脱液。然后如实施例 10 所述的那样,通过逆相柱色谱将其进一步提纯(采用乙腈和水体积比为 1:1 的混合物作为洗脱液),结果由极性非对映体获得 87 毫克的标题化合物,其熔点为 50.3-52.8℃,并且由弱极性非对映体获得 78 毫克的标题化合物,其熔点为 50.6-53.1℃。

实施例 46

5-{4-[2-(3-3'-氯苄氧基-2-羟基丙氨基)

丁氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮(化合物 1-190)

重复和在实施例 2 中所述相似的工艺,除了采用 1.50 克 3-(3-氯苯氧基)-2-羟基丙胺(其制备如制备过程 13 中所述), 2.61 克 5-[4-(2-氧代丁氧基)苄基}噻唑烷-2,4-二酮,(其制备如制备过程 95 中所述), 1.40 克氰基硼氢钠和 40 毫升无水甲醇。将所得到的粗产物通过二氧化硅凝胶柱色谱提纯,采用乙酸乙酯和乙醇体积比 1:0-10:1 的混合物作为洗脱液,进行梯度洗脱。然后如实施 10 所述的那样,通过逆相柱色谱将其进一步提纯(采用乙腈和水体积比为 3:7 的混合物作为洗脱液),结果获得 2.97 克的标题化合物,其熔点为 49.5-52.8℃(软化)。

实施例 47

5-{4-[2-(5-3'-氯苯氧基甲基-2-氧代噻唑烷-3-基)

丁氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮(化合物 1-191)

重复和在实施例 4 中所述相似的工艺,除了采用 5.48 克 5-{4-[2-(3-3'-氯苯氧基-2-羟基丙氨基)丁氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮(其制备如实施例 46 中所述), 2.11 克 N, N'-羰基二咪唑和 60 毫升无水二甲基甲酰胺。将所得到的粗产物用二氧化硅凝胶柱色谱提纯,采用乙酸乙酯和己烷体积比为 2:3-2:1 的混合物作为洗脱液进行梯度洗脱。然后如实施例 10 所说的那样,通过逆相柱色谱将其进一步提纯(采用乙腈和水体积比为 9:11 的混合物作为洗脱液),结果由极性非对映体获得 1.91 克的标题化合物,其熔点为 150.5-154.4℃,并且由弱极性非对映体获得 1.90 克的标题化合物,其熔点为 54.4-55.4℃(软化)。

实施例 48

5-{4-[2-(5-3'-氯苯氧基甲基-2-硫代噁唑烷-3-

基)丁氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮(化合物 1-192)

重复和在实施例 36 中所述相似的工艺,除了采用 250 毫克 5-{4-[2-(3-3'-氯苯氧基-2-羟基丙氨基)丁氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮(其制备如实施例 46 中所述),102 毫克 N,N'-硫代羰基二咪唑和 5 毫升无水二氯甲烷。将所得到的粗产物施加到二氧化硅凝胶色谱柱上,并且采用乙酸乙酯和己烷体积比为 2:3 的混合物作为洗脱液进行洗脱。然后如实施例 10 所述的那样,通过逆相柱色谱将其进一步提纯(采用乙腈和水体积比为 1:1 的混合物作为洗脱液),结果由极性非对映体获得 87 毫克的标题化合物,其熔点为 54.1-56.0℃,并且由弱极性非对映体获得 85 毫克的标题化合物,其熔点为 57.7-59.0℃。

实施例 49

5-{4-[2-(5-苯氧基甲基-2-硫代噁唑烷-3-基)

丙氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮(化合物 1-51)

重复和在实施例 36 中所述相似的工艺,除了采用 205 毫克 5-{4-[2-(3-苯氧基-2-羟基丙氨基)丙氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮(其制备如实施例 3 中所述),95 毫克 N,N'-硫代羰基二咪唑和 5 毫升无水二甲基甲酰胺。将所得到的粗产物用二氧化硅凝胶柱色谱提纯,采用己烷和乙酸乙酯体积比为 1:1 的混合物作为洗脱液,结果获得 190 毫克的标题化合物,其熔点为 53-58℃(软化)。

实施例 50

5-{4-[2-(5-3'-氯苯氧基甲基-2-氧代噁唑烷-3-基)

戊氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮(化合物 1-193)

(a) 重复和在实施例 1 中所述相似的工艺, 除了采用 1.58 克 5-{4-[2-(5-3'-氯苯氧基甲基-2-氧代噁唑烷-3-基)戊氧基]苄基}-3-三苯基甲基噻唑烷-2,4-二酮(弱极性异构体, 由制备过程 100 获得), 2 毫升三氟乙酸和 4 毫升二氯甲烷, 结果由该弱极性非对映体获得 516 毫克的标题化合物, 其熔点为 50-52℃。

(b) 重复和在实施例 1 中所述相似的工艺, 除了采用 1.45 克 5-{4-[2-(5-3'-氯苯氧基甲基-2-氧代噁唑烷-3-基)戊氧基]苄基}-3-三苯基甲基噻唑烷-2,4-二酮(极性异构体, 由制备过程 100 获得), 2 毫升三氟乙酸和 4 毫升二氯甲烷, 结果由该极性非对映体获得 314 毫克的标题化合物, 其熔点为 53-55℃。

实施例 51

5-{4-[2-(5-3'-氯苯氧基甲基-2-氧代噁唑烷-3-基)-3-甲基丁氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮(化合物 1-195)

(a) 重复和在实施例 1 中所述相似的工艺, 除了采用 0.92 克 5-{4-[2-(5-3'-氯苯氧基甲基-2-氧代噁唑烷-3-基)-3-甲基丁氧基]苄基}-3-三苯基甲基噻唑烷-2,4-二酮[弱极性异构体, 由制备过程 101 (a) 获得], 2 毫升三氟乙酸和 4 毫升二氯甲烷, 结果由该弱极性非对映体获得 145 毫克的标题化合物, 其熔点为 51-53℃。

(b) 重复和在实施例 1 中所述相似的工艺, 除了采用 1.18 克 5-{4-[2-(5-3'-氯苯氧基甲基-2-氧代噁唑烷-3-基)-3-甲基丁氧基]苄基}-3-三苯基甲基噻唑烷-2,4-二酮[极性异构体, 由制备过程 101 (b) 获得], 2 毫升三氟乙酸和 4 毫升二氯甲烷, 结果由该极性非对映体获得 177 毫克的标题化合物, 其熔点为 57-58℃。

实施例 52

5-{4-[2-(5-3'-氯苯氧基甲基-2-氧代 噁唑烷-3-基)

-2-甲基丙氧基]苄基}噁唑烷-2,4-二酮(化合物 1-197)

向 1.50 克 5-{4-[2-(5-3'-氯苯氧基甲基-2-氧代 噁唑烷-3-基)-2-甲基丙氧基]苄基}-2-亚氨基噁唑烷-4-酮和硫脲(其制备如制备过程 111 中所述)和 15 毫升、6N 含水盐酸的混合物中加入 4 毫升甲醇,并将该混合物回流加热 5 小时。结束时通过加入碳酸氢钠的水溶液而将该反应混合物中和,并且用乙酸乙酯萃取该混合物。用氯化钠的水溶液冲洗该萃取物并且在无水硫酸钠上干燥。通过减压蒸发从该萃取物中除去乙酸乙酯,将所得到的残余物施加到二氧化硅凝胶色谱柱上,并用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:1 的混合物作为洗脱液进行洗脱。然后通过逆相制备性高性能液相色谱将其进一步提纯[YMC-Pack ODS-A,由 YMC 公司制造的产品商标名,采用乙腈和水体积比为 1:1 的混合物作为洗脱液],结果获得 454 毫克的标题化合物,其熔点为 55-58℃。

实施例 53

5-{4-[3-(5-苯氧基甲基-2-氧代 噁唑烷-3-基)

丙氧基]苄基}噁唑烷-2,4-二酮(化合物 1-49)

重复和在实施例 1 中所述相似的工艺,除了采用 1.98 克 5-{4-[3-(5-苯氧基甲基-2-氧代 噁唑烷-3-基)丙氧基]苄基}-3-三苯基甲基噁唑烷-2,4-二酮(其制备如制备过程 115 所述),2 毫升三氟乙酸和 4 毫升二氯甲烷,结果获得 1.18 克的标题化合物,其熔点为 41-43℃

实施例 54

5-{4-[4-(5-3'-氯苯氧基甲基-2-氧代 噁唑烷-3-基)

丁氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮(化合物 1-200)

重复和在实施例 1 中所述相似的工艺,除了采用 1.42 克 5-{4-[4-(5-3'-氯苄氧基甲基-2-氧代噻唑烷-3-基)丁氧基]苄基}-3-三苯基甲基噻唑烷-2,4-二酮(其制备如制备过程 118 所述),2 毫升三氟乙酸和 4 毫升二氯甲烷,结果获得 910 毫克的标题化合物,其熔点为 40-42℃。

实施例 55

5-{4-[2-(2-3'-氯苄氧基甲基吗啉代)

丙氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮(化合物 1-201)

重复和在实施例 1 中所述相似的工艺,除了采用 1.24 克 5-{4-[2-(2-3'-氯苄氧基甲基吗啉代)丙氧基]苄基}-3-三苯基甲基噻唑烷-2,4-二酮(其制备如制备过程 122 所述),4 毫升三氟乙酸和 2 毫升二氯甲烷,结果获得 181 毫克的标题化合物,其熔点为 51-52℃。

实施例 56

5-{4-[2-(3-7'-苄基庚氧基-2-羟基丙氨基)

丙氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮(化合物 1-204)

重复和在实施例 2 中所述相似的工艺,除了采用 836 毫克 3-(7-苄基庚氧基)-2-羟基丙胺(其制备如制备过程 69 中所述),800 毫克 5-[4-(2-氧代丙氧基)苄基]噻唑烷-2,4-二酮,540 毫克氟基硼氢钠和 50 毫升无水甲醇,结果获得 74 毫克的标题化合物,其 R_f 值为 0.21(在二氧化硅凝胶薄层色谱上,利用乙酸乙酯和乙醇体积比为 5:1 的混合物作为显影溶剂)。

实施例 57

5-[4-{2-[N-(3-3'-氯苯氧基-2-羟基丙基)-N-

甲氧基]丙氧基}苄基]噻唑烷-2,4-二酮(化合物 1-206)

向 300 毫克 5-[4-{2-(3-3'-氯苯氧基-2-羟基丙氨基)丙氧基}苄基]噻唑烷-2,4-二酮 (其制备如实施例 2 中所述) 在 20 毫升甲苯和二噁烷体积比为 1:1 的混合物中的溶液中加入 180 毫克多聚甲醛和 30 毫克对甲苯磺酸, 并将该混合物回流加热 3 小时。然后将混合物搅拌 2 天, 此后再加入 180 毫克多聚甲醛和 30 毫克对甲苯磺酸, 将混合物回流加热 8 小时。结束时通过减压蒸发从该反应混合物中除去溶剂。将碳酸氢钠的水溶液加入到残余物中, 并用乙酸乙酯萃取该混合物。用饱和氯化钠水溶液冲洗该萃取物并在无水硫酸钠上干燥。通过减压蒸发从萃取物中除去乙酸乙酯, 通过逆相制备性高性能液相色谱将所得到的残余物进一步提纯[YMC-Pack ODS-A, 由 YMC 公司制造的产品的商标名, 采用乙腈和水体积比为 1:1 的混合物作为洗脱液], 结果获得 78 毫克的标题化合物, 其熔点为 64-67℃ (软化)。

实施例 58

5-[4-{2-(3-4'-苄基苯氧基-2-羟基丙氨基)

乙氧基}苄基]噻唑烷-2,4-二酮(化合物 1-207)

重复和在实施例 2 中所述相似的工艺, 除了采用 0.42 克 3-(4-苄基苯氧基)-2-羟基丙胺, 10 毫升无水甲醇, 0.21 克氰基硼氢钠和 0.52 克 5-[4-(2-氧代乙氧基)苄基]噻唑烷-2,4-二酮, 结果获得一种粗产物, 然后通过二氧化硅凝胶柱色谱将其提纯, 采用乙酸乙酯和甲醇体积比为 1:0-3:1 的混合物作为洗脱液进行梯度洗脱, 然后再进行逆相制备性高性能液相色谱[YMC-Pack ODS-A, 由 YMC 公

司制造的产品的商标名,采用乙腈和水体积比为3:7-7:13的混合物作为洗脱液],结果获得222毫克的标题化合物,其熔点为83-86℃。

实施例 59

5-{4-[2-(5-4'-苯基苯氧基甲基-2-硫代噁唑烷
-3-基)乙氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮(化合物 1-209)

重复和在实施例 4 中所述相似的工艺,除了采用 50 毫克 5-{4-[2-(3-4'-苯基苯氧基-2-羟基丙氨基)乙氧基]苄基}噻唑烷-2,4-二酮,1 毫升无水二氯甲烷和 22 毫克 N, N'-硫代羰基二咪唑,结果获得一种粗产物,然后通过逆相制备性高性能液相色谱将其提纯[YMC-Pack ODS-A,采用乙腈和水体积比为1:1-11:9的混合物作为洗脱液],结果获得 42 毫克的标题化合物,其熔点为 68-70℃。

制备过程 1

3-氯苯氧基甲基环氧乙烷

将 50 毫升 40.96 克表溴醇在无水二甲基甲酰胺中的溶液滴加到 35.70 克 3-氯苯酚、47.67 克碳酸钾和 200 毫升无水二甲基甲酰胺的混合物中,将该混合物在 62℃ 下加热 3.5 小时。结束时通过减压蒸发从该反应混合物中除去二甲基甲酰胺,将水加入到所得到的残余物中,并用乙酸乙酯萃取该混合物。然后用氯化钠水溶液冲洗该萃取物并在无水硫酸钠上干燥。通过减压蒸发从萃取物中除去乙酸乙酯,通过二氧化硅凝胶柱色谱将所得到的残余物提纯,采用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:4 的混合物作为洗脱液,结果获得 43.43 克的标题化合物,其 R_f 值为 0.45 (在二氧化硅凝胶薄层色谱上,利用乙酸乙酯和

己烷体积比为 1:4 的混合物作为显影溶剂)。

制备过程 2

5-(3-氯苯氧基甲基)-3-叔丁氧基羰基噁唑烷-2-酮

用己烷冲洗 2.18 克氢化钠 (作为 55% 重量的矿物油分散液), 加入 50 毫升二甲基甲酰胺, 然后在用冰冷却的同时向该混合物中滴加 13.3 克二-叔丁基亚氨基二羧酸酯在 60 毫升二甲基甲酰胺中的溶液。加入完成时, 向该混合物中再加入 50 毫升二甲基甲酰胺, 然后在相同的温度下将该反应混合物搅拌一小时, 然后在室温下搅拌 2 小时。结束时向该反应混合物中加入 350 毫升二甲基甲酰胺和 9.2 克 3-氯苯氧基甲基环氧乙烷 (其制备如制备过程 1 中所述)。将该混合物在室温下搅拌 2 天, 此后在 70℃ 加热 3 小时。结束时通过在用冰冷却的同时加入 2N 盐酸水溶液将该反应混合物的 pH 值调节到 4。通过减压蒸发从该反应混合物中除去溶剂, 将水加入到残余物中, 并用乙酸乙酯进行萃取, 用氯化钠水溶液冲洗该萃取物并在无水硫酸钠上干燥。通过减压蒸发从萃取物中除去乙酸乙酯, 通过二氧化硅凝胶柱色谱将所得到的残余物提纯, 采用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:3-3:1 的混合物作为洗脱液进行梯度洗脱, 结果获得 9.80 克的标题化合物, 其熔点为 116.2-124.0℃。

制备过程 3

5-(3-氯苯氧基甲基)噁唑烷-2-酮

在用冰冷却的同时, 将 4 毫升三氟乙酸加入到 1.97 克 5-(3-氯苯氧基甲基)-3-叔丁氧基羰基噁唑烷-2-酮 (其制备如制备过程 2 中所述) 在 4 毫升无水四氢呋喃中的溶液中, 将该混合物在室温下搅拌 1 小时。结束时通过减压蒸发从该反应混合物中除去四氢呋喃和三

氟乙酸，结果获得 1.23 克的标题化合物，其 Rf 值为 0.43（在二氧化硅凝胶薄层色谱上，利用乙酸乙酯作为显影溶剂）。

制备过程 4

2-[5-(3-氯苯氧基甲基)-2-氧代噁唑烷-3-基]丙酸乙酯

用己烷冲洗 0.17 克氢化钠（作为 55% 重量的矿物油分散液），加入 15 毫升二甲基甲酰胺，然后在用冰冷却的同时向该混合物中滴加 1.85 克 5-(3-氯苯氧基甲基)噁唑烷-2-酮（其制备如制备过程 3 中所述）在 10 毫升二甲基甲酰胺中的溶液。向该混合物中再加入 50 毫升二甲基甲酰胺，然后在室温下将该反应混合物搅拌 2 小时。随后在用冰冷却的同时向该反应混合物中加入 1.76 克 2-溴丙酸乙酯在 5 毫升二甲基甲酰胺中的溶液。将该混合物在室温下搅拌 1 小时，结束时通过减压蒸发从该反应混合物中除去二甲基甲酰胺，将水加入到所产生的残余物中，并用乙酸乙酯进行萃取，用氯化钠水溶液冲洗该萃取物并在无水硫酸钠上干燥。通过减压蒸发从萃取物中除去乙酸乙酯，通过二氧化硅凝胶柱色谱将所得到的残余物提纯，采用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:1 的混合物作为洗脱液，结果获得 1.05 克的标题化合物，其 Rf 值为 0.38（在二氧化硅凝胶薄层色谱上，利用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:1 的混合物作为显影溶剂）。

制备过程 5

2-[5-(3-氯苯氧基甲基)-2-氧代噁唑烷-3-基]丙醇

(a) 在冰冷却的同时将 0.4 克硼氢化锂加入到 2.95 克 2-[5-(3-氯苯氧基甲基)-2-氧代噁唑烷-3-基]丙酸乙酯（其制备如制备过程 4 中所述）在 25 毫升四氢呋喃中的溶液中，然后向所得到的混合物中滴加 0.37 毫升甲醇和 5 毫升四氢呋喃的混合物。将该反应混合

物在室温下搅拌 2 小时，结束时通过减压蒸发从该反应混合物中除去四氢呋喃，将氯化钠的水溶液加入到所产生的残余物中，并用乙酸乙酯进行萃取，将该萃取物在无水硫酸钠上干燥。通过减压蒸发从萃取物中除去乙酸乙酯，将所得到的残余物从乙酸乙酯中重结晶，结果获得 0.93 克的标题化合物，其熔点为 114-115℃。

(b) 在用冰冷却的同时将 1.2 毫升 26% 重量 / 体积的氟化四丁基铵在四氢呋喃中的溶液加入到 152 毫克 3-(2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-1-甲基乙基)-5-(3-氯苯氧基甲基) 噁唑烷-2-酮 (其制备如制备过程 11 中所述) 在 1 毫升无水四氢呋喃中的溶液中，将该混合物在室温下搅拌 1.5 小时，结束时将氯化钠的饱和水溶液加入到该反应混合物中，并用乙酸乙酯进行萃取，将该萃取物在无水硫酸钠上干燥。通过减压蒸发从萃取物中除去乙酸乙酯，将所得到的残余物通过二氧化硅凝胶柱色谱提纯，采用乙酸乙酯和乙醇体积比为 1:0-20:1 的混合物作为洗脱液进行梯度洗脱，结果获得 97 毫克的标题化合物，其物化性能和制备过程 5 (a) 的产物的相同。

制备过程 6

5-{4-[2-(5-3'-氯苯氧基甲基-2-氧代 噁唑烷-3-基)丙氧基]苄基}-3-三苯甲基噁唑烷-2,4-二酮

在室温下将 344 毫克的三丁基膦、15 毫升无水苯、654 毫克 5-(4-羟基苄基)-3-三苯甲基噁唑烷-2,4-二酮和 429 毫克偶氮二羧基二吡啶的混合物搅拌 30 分钟。随后向该混合物中加入 500 毫克 2-[5-(3-氯苯氧基甲基)-2-氧代 噁唑烷-3-基]丙醇 (其制备如制备过程 5 中所说) 在 10 毫升苯中的溶液，随后搅拌一整夜。结束时，

通过减压蒸馏从该反应混合物中除去溶剂，并通过过滤除去不溶物。在减压下将所产生的滤液蒸发至干燥，通过二氧化硅凝胶柱色谱将所得到的残余物提纯，采用乙酸乙酯和己烷体积比为 2:3 的混合物作为洗脱液，结果获得 0.33 克的标题化合物，其熔点为 90.9-94.0℃。

制备过程 7

2-苄氧基羰基氨基丙醇

在用冰冷却的同时将 31.3 毫升三乙胺加入到 16.9 克 DL-丙氨酸在 100 毫升无水四氢呋喃中的溶液中，之后滴加入 100 克苄氧基羰基氯（作为 30%-35% 重量 / 体积甲苯溶液）。将该反应混合物在室温下搅拌 1 整夜，结束时通过减压蒸发从该反应混合物中除去四氢呋喃，将水加入到所产生的残余物中，并用乙酸乙酯进行萃取，用氯化钠的水溶液冲洗该萃取物并将该萃取物在无水硫酸钠上干燥。通过减压蒸发从萃取物中除去乙酸乙酯，将所得到的残余物通过二氧化硅凝胶柱色谱提纯，采用乙酸乙酯和己烷体积比为 2:1 的混合物作为洗脱液，结果获得 18.07 克的标题化合物，其熔点为 52.2-56.6℃。

制备过程 8

N-(2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-1-甲基乙基)氨基甲酸苄酯

在用冰冷却的同时，将 13.72 克叔丁基二甲基甲硅烷基氯在 50 毫升二甲基甲酰胺中的溶液滴加到 16.0 克 2-苄氧基羰基氨基丙醇（其制备如制备过程 7 中所述），12.39 克咪唑和 150 毫升二甲基甲酰胺的混合物中。将该混合物在室温下搅拌 6.5 小时，结束时通过减压蒸发从该反应混合物中除去二甲基甲酰胺，将水加入到所产生的残余物中，并用乙酸乙酯进行萃取，用氯化钠的水溶液冲洗该萃取物并将该萃取物在无水硫酸钠上干燥。通过减压蒸发从萃取物中除去乙酸乙

酯，将所得到的残余物通过二氧化硅凝胶柱色谱提纯，采用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:6 的混合物作为洗脱液，结果获得 23.89 克的标题化合物，其熔点为 68-70.2℃。

制备过程 9

2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-1-甲基乙胺

将氢气导入 4.0 克 N-(2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-1-甲基乙基)氨基甲酸苄酯（其制备如制备过程 8 中所述），0.80 克 10% 重量/重量碳上钨和 40 毫升乙醇的混合物中达 1 小时。结束时，将气氛换成氮气，通过过滤从该反应混合物中除去碳上钨，并通过减压蒸发将滤液浓缩，结果获得 1.88 克的标题化合物，其 R_f 值为 0.27（在二氧化硅凝胶薄层色谱上，利用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:3 的混合物作为显影溶剂）。

制备过程 10

1-(3-氯苯氧基甲基)-2-(2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-1-甲基乙基氨基)乙醇

将 1.48 克 2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-1-甲基乙胺（其制备如制备过程 9 中所述），1.44 克 3-氯苯氧基甲基环氧乙烷（其制备如制备过程 1 中所述）和 16 毫升乙醇的混合物回流加热 24 小时。结束时，通过减压蒸发从该反应混合物中除去乙醇，通过二氧化硅凝胶柱色谱将所得到的残余物提纯，采用乙酸乙酯和乙醇体积比为 1:0-10:1 的混合物作为洗脱液进行梯度洗脱，结果获得 1.53 克的标题化合物，其 R_f 值为 0.30（在二氧化硅凝胶薄层色谱上，利用乙酸乙酯和乙醇体积比为 10:1 的混合物作为显影溶剂）。

制备过程 11

3- (2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-1-甲基乙基)

-5- (3-氯苯氧基甲基) 咪唑烷-2-酮

将 146 毫克 N, N' -羰基二咪唑加入到 300 毫克 1- (3-氯苯氧基甲基) -2- (2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-1-甲基乙基氨基) 乙醇 (其制备如制备过程 10 中所述) 在 5 毫升二甲基甲酰胺的溶液中, 然后将该混合物在室温下搅拌一整夜。结束时将该反应混合物用二氧化硅凝胶柱色谱提纯, 采用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:4 的混合物作为洗脱液, 结果获得 287 毫克的标题化合物 (非对映体的混合物), 其 R_f 值为 0.30 和 0.17 (在二氧化硅凝胶薄层色谱上, 利用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:3 的混合物作为显影溶剂)。

制备过程 12

3- (3-氯苯氧基) -2-羟基丙基叠氮

将 0.65 克叠氮化钠和 3 毫升甲酸甲酯加入到 12 毫升 0.37 克 3-氯苯氧基甲基环氧乙烷 (其制备如制备过程 1 中所述) 在甲醇和水体积比为 8:1 的混合物中的溶液中, 此后将该混合物搅拌, 同时在 50℃ 下加热达 9 小时。结束时通过减压蒸发从该反应混合物中除去溶剂, 将水加入到所产生的残余物中, 并用乙酸乙酯进行萃取, 将该萃取物在无水硫酸钠上干燥。通过减压蒸发从萃取物中除去溶剂, 结果获得 0.40 克的标题化合物, 它是一种无色油, 其 R_f 值为 0.19 (在二氧化硅凝胶薄层色谱上, 利用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:4 的混合物作为显影溶剂)。

制备过程 13

3- (3-氯苯氧基) -2-羟基丙胺

在冰冷却的同时并且在氮气流下, 将 0.19 克氢化锂铝逐渐加入

到 0.39 克 3-(3-氯苯氧基)-2-羟基丙基叠氮 (其制备如制备过程 12 中所述) 在 5 毫升无水四氢呋喃中的溶液中。在相同的条件下将该混合物再搅拌 1.5 小时, 此后通过加入水将过量的氢化锂铝分解。利用 Celite (商标名) 过滤助剂, 通过过滤将不溶物从该反应混合物中除去, 并将滤液在无水硫酸钠上干燥。通过减压蒸发将溶剂从反应混合物中除去, 结果获得 0.15 克的标题化合物, 它是一种白色晶体, 其熔点为 55-58℃。

制备过程 14

3-苯氧基-2-羟基丙基叠氮

重复和制备过程 12 中所述相似的工艺, 除了采用 1.00 克苯氧基甲基环氧乙烷, 1.94 克叠氮化钠, 10 毫升甲酸甲酯和 45 毫升甲醇和水体积比为 8:1 的混合物, 结果获得 1.30 克的标题化合物, 它是一种淡黄色油, 其 R_f 值为 0.26 (在二氧化硅凝胶薄层色谱上, 利用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:4 的混合物作为显影溶剂)。

制备过程 15

3-苯氧基-2-羟基丙胺

重复和制备过程 13 中所述相似的工艺, 除了采用 1.17 克 3-苯氧基-2-羟基丙基叠氮 (其制备如制备过程 14 中所述), 0.46 克氢化锂铝和 20 毫升无水四氢呋喃, 结果获得 1.09 克的标题化合物, 其熔点为 82-84℃。

制备过程 16

3-苯基-2-羟基丙基叠氮

重复和制备过程 12 中所述相似的工艺, 除了采用 5 克 (±) - (2, 3-环氧丙基) 苯, 12.1 克叠氮化钠, 60 毫升甲酸甲酯和 270

毫升甲醇和水体积比为 8:1 的混合物, 结果获得 6.03 克的标题化合物, 它是一种无色油, 其 R_f 值为 0.3 (在二氧化硅凝胶薄层色谱上, 利用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:4 的混合物作为显影溶剂)。

制备过程 17

3-苯基-2-羟基丙胺

重复和制备过程 13 中所述相似的工艺, 除了采用 6.0 克 3-苯基-2-羟基丙基叠氮 (其制备如制备过程 16 中所述), 2.6 克氢化锂铝和 300 毫升无水四氢呋喃, 结果获得 5.26 克的标题化合物, 其熔点为 64-66°C。

制备过程 18

5-[4-(2-氧代丙基硫)苄基]噻唑烷-2,4-二酮

用甲苯冲洗 1.28 克氢化钠 (作为 55% 重量的矿物油分散液), 然后加入 30 毫升二甲基甲酰胺。然后再用冰冷却的同时, 向该混合物中滴加 3.2 克 5-(4-巯基苄基)噻唑烷-2, 4-二酮在 20 毫升二甲基甲酰胺中的溶液, 然后将所得到的混合物在室温下搅拌 30 分钟。结束时, 在用冰冷却的同时, 向该反应混合物中加入 1.69 毫升溴丙酮, 并将该混合物在室温下搅拌 2 小时。然后将该反应混合物放置一整夜, 此后, 通过减压蒸发除去二甲基甲酰胺, 将水加入到所产生的残余物中, 通过加入 1N 盐酸水溶液将该混合物的 pH 值调节到 2-3, 然后用乙酸乙酯进行萃取, 用饱和氯化钠水溶液冲洗该萃取物并在无水硫酸钠上干燥。通过减压蒸发从萃取物中除去乙酸乙酯, 通过二氧化硅凝胶柱色谱将所得到的残余物提纯, 采用乙酸乙酯和己烷体积比为 2:3 的混合物作为洗脱液, 结果获得 1.68 克的标题化合物, 其熔点为 96-102°C。

制备过程 19

5-[4-(2, 2-二乙氧基乙氧基)苄基]噻唑烷-2,4-二酮

用甲苯冲洗 260 毫克氢化钠（作为 55% 重量的矿物油分散液），然后加入 5 毫升二甲基甲酰胺。然后再用冰冷却的同时，向该混合物中加入 530 毫克 5-(4-羟基苄基)噻唑烷-2, 4-二酮，然后将该混合物在室温下搅拌 30 分钟。结束时，在用冰冷却的同时，向该反应混合物中加入 0.73 毫升溴乙醛二乙基缩醛，并将该混合物在 50℃ 下搅拌 3 小时。此后，通过减压蒸发除去二甲基甲酰胺，将水加入到所产生的残余物中，通过加入 1N 盐酸水溶液将该混合物的 pH 值调节到 2-3，然后用乙酸乙酯进行萃取，用饱和氯化钠水溶液冲洗该萃取物并在无水硫酸钠上干燥。通过减压蒸发从萃取物中除去乙酸乙酯，通过二氧化硅凝胶柱色谱将所得到的残余物提纯，采用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:2 的混合物作为洗脱液，结果获得 600 毫克的标题化合物，其 R_f 值为 0.46（在二氧化硅凝胶薄层色谱上，利用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:2 的混合物作为显影溶剂）。

制备过程 20

5-[4-(2-氧代乙氧基)苄基]噻唑烷-2,4-二酮

将 10.07 克 5-[4-(2, 2-二乙氧基乙氧基)苄基]噻唑烷-2,4-二酮（其制备如制备过程 19 中所述）溶解在 80 毫升四氢呋喃中，向所得到的溶液中加入 20 毫升 6N 盐酸水溶液。将该混合物在室温下放置一整夜。结束时，通过减压蒸发除去溶剂，将水加入到所产生的残余物中，然后用乙酸乙酯进行萃取，在无水硫酸钠上干燥该萃取物。通过减压蒸发从该萃取物中除去乙酸乙酯，通过二氧化硅凝胶柱色谱将所得到的残余物提纯，采用乙酸乙酯和己烷体积比为 3:2 的混合物作

为洗脱液，结果获得 5.92 克的标题化合物，其 Rf 值为 0.37（在二氧化硅凝胶薄层色谱上，利用乙酸乙酯和己烷体积比为 2：1 的混合物作为显影溶剂）。

制备过程 21

2-[5-(3-氯苯氧基甲基)-2-氧代噁唑烷-3-基]丙醇

在冰冷却的同时将 1.2 毫升、1.0M 氟化四丁基铵在四氢呋喃中的溶液滴加到 152 毫克 3-(2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-1-甲基乙基)-5-(3-氯苯氧基甲基)噁唑烷-2-酮（其制备如制备过程 11 中所述）在 1 毫升四氢呋喃中的溶液中。将该混合物在室温下搅拌 1.5 小时。结束时，将水和氯化钠加入到该反应混合物中，然后用乙酸乙酯进行萃取，在无水硫酸钠上干燥该萃取物。通过减压蒸发从该萃取物中除去乙酸乙酯，通过二氧化硅凝胶柱色谱将所得到的残余物提纯，采用乙酸乙酯和乙醇体积比为 1：0-20：1 的混合物作为洗脱液，进行梯度洗脱，结果获得 97 毫克的标题化合物，其 Rf 值为 0.28（在二氧化硅凝胶薄层色谱上，利用乙酸乙酯作为显影溶剂）。

制备过程 22

(S)-3-氯苯氧基甲基环氧乙烷

将 5.22 克偶氮二羧酸二乙酯滴加到 2.57 克 3-氯苯酚，7.86 克三苯胺和 30 毫升无水苯的混合物中，将该混合物在室温下搅拌 1 小时。然后向该混合物中滴加入 2.01 克 (R)-缩水甘油，将所得到的混合物在室温下放置 14 小时，结束时通过减压蒸发从该反应混合物中除去苯，将所得到的残余物通过二氧化硅凝胶柱色谱提纯，采用乙酸乙酯和己烷体积比 1：3 的混合物作为洗脱液，结果获得 3.11 克的标题化合物，其 Rf 值为 0.42（在二氧化硅凝胶薄层色谱上，利用乙

酸乙酯和己烷体积比为 1:3 的混合物作为显影溶剂)。

制备过程 23

(R)-2-苄氧基羰基氨基丙醇

将 11.42 克苄氧基羰基氯滴加到 5.00 克 D-丙氨醇, 18.49 克碳酸钾, 15 毫升乙酸乙酯和 15 毫升水的混合物中, 将该混合物在室温下搅拌 1.5 小时, 结束时将乙酸乙酯层分离, 将含水层用乙酸乙酯萃取。将乙酸乙酯层和萃取物合并在一起, 在无水硫酸钠上干燥, 并通过减压蒸发将其浓缩。通过过滤将析出的粗晶体收集起来, 并用己烷冲洗, 结果获得 13.68 克的标题化合物, 其熔点为 78-80℃。

制备过程 24

N-[2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-1(R)-

甲基乙基]氨基甲酸苄酯

重复和制备过程 8 中所述相似的工艺, 除了采用 12.54 克 (R)-2-苄氧基羰基氨基丙醇 (其制备如制备过程 23 中所述), 9.97 克叔丁基二甲基甲硅烷基氯, 4.90 克咪唑和 150 毫升无水二甲基甲酰胺, 结果获得 16.43 克的标题化合物, 其 R_f 值为 0.54 (在二氧化硅凝胶薄层色谱上, 利用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:4 的混合物作为显影溶剂)。

制备过程 25

2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-1(R)-甲基乙基胺

重复和制备过程 9 中所述相似的工艺, 除了采用 16.4 克 N-[2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-1(R)-甲基乙基]氨基甲酸苄酯 (其制备如制备过程 24 中所述), 3.5 克 10% 重量 / 重量碳上钨和 100 毫升乙醇, 结果获得 8.55 克的标题化合物, 其 R_f 值为 0.27 (在二氧化硅凝

胶薄层色谱上, 利用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:3 的混合物作为显影溶剂), 其 $[\alpha]_D = -10.1^\circ$ (甲醇, $c = 1.155$)。

制备过程 26

1 (S) - (3-氯苯氧基甲基) -2-(2-叔丁基
二甲基甲硅烷氧基-1(R)-甲基乙基氨基) 乙醇

重复和制备过程 10 中所述相似的工艺, 除了采用 1.48 克 2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-1(R)-甲基乙基胺 (其制备如制备过程 25 中所述), 0.72 克 (S) -3-氯苯氧基甲基环氧乙烷 (其制备如制备过程 22 中所述) 和 10 毫升无水乙醇, 结果获得 1.00 克的标题化合物, 其 Rf 值为 0.24 (在二氧化硅凝胶薄层色谱上, 利用乙酸乙酯作为显影溶剂), 其 $[\alpha]_D = -14.3^\circ$ (甲醇, $c = 1.025$)。

制备过程 27

3-[2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-1(R)-甲基乙基]
5 (S) - (3-氯苯氧基甲基) 噻唑烷-2-酮

重复和制备过程 11 中所述相似的工艺, 除了采用 0.92 克 1 (S) - (3-氯苯氧基甲基) -2- (2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-1(R)-甲基乙基氨基) 乙醇 (其制备如制备过程 26 中所述), 0.48 克 N, N' -羰基二咪唑和 10 毫升无水二甲基甲酰胺, 结果获得 0.92 克的标题化合物, 其 Rf 值为 0.25 (在二氧化硅凝胶薄层色谱上, 利用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:2 的混合物作为显影溶剂), 其 $[\alpha]_D = +34.1^\circ$ (甲醇, $c = 0.960$)。

制备过程 28

2 (R) -[5 (S) - (3-氯苯氧基甲基)
-2-氧代 噻唑烷-3-基]丙醇

重复和制备过程 5 中所述相似的工艺, 除了采用 0.88 克 3-(2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-1-(R)-甲基乙基)-5(S)-(3-氯苯氧基甲基) 噁唑烷-2-酮 (其制备如制备过程 27 中所述), 6.6 毫升氟化四丁基铵 (26% 重量/体积的四氢呋喃溶液) 和 10 毫升无水四氢呋喃, 结果获得 0.58 克的标题化合物, 其 R_f 值为 0.45 (在二氧化硅凝胶薄层色谱上, 利用乙酸乙酯作为显影溶剂), 其 $[\alpha]_D = +45.6^\circ$ (甲醇, $c = 1.000$)。

制备过程 29

5-{4-[2(R)-(5(S)-(3-氯苯氧基甲基)-2-氧代 噁唑烷-3-基)丙氧基]苄基}-3-三苯基甲基噻唑烷-2,4-二酮

重复和制备过程 6 中所述相似的工艺, 除了采用 0.52 克 2(R)-[5(S)-(3-氯苯氧基甲基)-2-氧代 噁唑烷-3-基]丙醇 (其制备如制备过程 28 中所说), 1.01 克 5-(4-羟基苄基)-3-三苯基甲基噻唑烷-2,4-二酮, 0.44 克三丁磷, 0.55 克偶氮二羧基二吡啶和 30 毫升无水苯, 结果获得 1.02 克的标题化合物, 其 R_f 值为 0.26 (在二氧化硅凝胶薄层色谱上, 利用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:1 的混合物作为显影溶剂), 其 $[\alpha]_D = +35.9^\circ$ (甲醇, $c = 1.000$)。

制备过程 30

(R)-3-氯苯氧基甲基环氧乙烷

重复和制备过程 22 所述的相似的工艺, 除了采用 5.14 克 3-氯苯酚, 4.44 克 (S)-缩水甘油, 15.72 克三苯磷, 10.44 克偶氮二羧酸二乙酯和 50 毫升无水苯, 结果获得 6.43 克的标题化合物, 其 R_f 值为 0.42 (在二氧化硅凝胶薄层色谱上, 利用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:3 的混合物作为显影溶剂)。

制备过程 31

(S)-2-苄氧基羰基氨基丙醇

重复和制备过程 7 所述的相似的工艺, 除了采用 14.55 克 L-丙氨醇, 126 毫升 30-35% 重量 / 体积苄氧基羰基氨在甲苯中的溶液, 29.6 毫升三乙胺和 100 毫升无水四氢呋喃, 结果获得 8.15 克的标题化合物, 其熔点为 79-80℃。

制备过程 32

N-[2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基

-1(S)-甲基乙基]氨基甲酸苄酯

重复和制备过程 8 所述的相似的工艺, 除了采用 7.00 克 (S)-2-苄氧基羰基氨基丙醇 (其制备如制备过程 31 中所述), 6.03 克叔丁基二甲基甲硅烷氧基, 5.45 克咪唑和 100 毫升无水二甲基甲酰胺, 结果获得 10.52 克的标题化合物, 其 R_f 值为 0.48 (在二氧化硅凝胶薄层色谱上, 利用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:7 的混合物作为显影溶剂)。

制备过程 33

2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-1(S)-甲基乙胺

重复和制备过程 9 所述的相似的工艺, 除了采用 10.22 克 N-[2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-1(S)-甲基乙基]氨基甲酸苄酯 (其制备如制备过程 32 中所述), 2.00 克 10% 重量 / 重量碳上钯和 80 毫升乙醇, 结果获得 5.69 克的标题化合物, 其 R_f 值为 0.27 (在二氧化硅凝胶薄层色谱上, 利用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:3 的混合物作为显影溶剂), 其 $[\alpha]_D = +9.7^\circ$ (甲醇, $c = 1.040$)。

制备过程 34

1(R)-(3-氯苯氧基甲基)-2-[2-叔丁基

二甲基甲硅烷氧基-1(S)-甲基乙基氨基]乙醇

重复和制备过程 10 所述的相似的工艺,除了采用 1.51 克 2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-1(S)-甲基乙胺(其制备如制备过程 33 中所述),0.74 克 (R)-3-氯苯氧基甲基环氧乙烷(其制备如制备过程 30 中所述)和 10 毫升无水乙醇,结果获得 0.88 克的标题化合物,其 R_f 值为 0.24 (在二氧化硅凝胶薄层色谱上,利用乙酸乙酯作为显影溶剂),其 $[\alpha]_D = +15.1^\circ$ (甲醇, $c=1.075$)。

制备过程 35

3-[2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-1(S)-甲基乙基]

-5(R)-(3-氯苯氧基甲基)恶唑烷-2-酮

重复和制备过程 11 所述的相似的工艺,除了采用 0.82 克 1(R)-(3-氯苯氧基甲基)-2-[2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-1(S)-甲基乙基氨基]乙醇(其制备如制备过程 34 中所述),0.43 克 N, N'-羰基二咪唑和 10 毫升无水二甲基甲酰胺,结果获得 0.85 克的标题化合物,其 R_f 值为 0.25 (在二氧化硅凝胶薄层色谱上,利用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:2 的混合物作为显影溶剂),其 $[\alpha]_D = -33.4^\circ$ (甲醇, $c=1.040$)。

制备过程 36

2(S)-[5(R)-(3-氯苯氧基甲基)

-2-氧代恶唑烷-3-基]丙醇

重复和制备过程 5 所述的相似的工艺,除了采用 0.78 克 3-[2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-1(S)-甲基乙基]-5(R)-(3-氯苯氧基甲基)恶唑烷-2-酮(其制备如制备过程 35 中所述),5.85 毫升氟化四丁基

铵 (26%重量 / 体积四氢呋喃溶液) 和 10 毫升无水四氢呋喃, 结果获得 0.52 克的标题化合物, 其熔点为 92-94℃, 其 $[\alpha]_D = -47.8^\circ$ (甲醇, $c=0.980$)。

制备过程 37

5-[4-{2(S)-[5(R)-(3-氯苯氧基甲基)-2-氧代 噁唑烷
-3-基]丙氧基}苄基]-3-三苯基甲基噻唑烷-2,4-二酮

重复和制备过程 6 所述的相似的工艺, 除了采用 0.46 克 2(S)-[5(R)-(3-氯苯氧基甲基)-2-氧代 噁唑烷-3-基]丙醇 (其制备如制备过程 36 中所述), 0.90 克 5-(4-羟基苄基)-3-三苯基甲基噻唑烷-2,4-二酮, 0.39 克三丁基膦, 0.49 克偶氮二羧基二吡啶和 30 毫升无水苯, 结果获得 0.79 克的标题化合物, 其 Rf 值为 0.26 (在二氧化硅凝胶薄层色谱上, 利用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:1 的混合物作为显影溶剂), 其 $[\alpha]_D = -35.3^\circ$ (甲醇, $c=1.015$)。

制备过程 38

1(S)-(3-氯苯氧基甲基)-2-(2-叔丁基
二甲基甲硅烷氧基-1(S)-甲基乙氨基)乙醇

重复和制备过程 10 所述的相似的工艺, 除了采用 2.00 克 2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-1(S)-甲基乙胺, 1.92 克 (S)-3-氯苯氧基甲基环氧乙烷 (其制备如制备过程 22 中所述) 和 20 毫升乙醇, 结果获得 2.22 克的标题化合物, 其 Rf 值为 0.24 (在二氧化硅凝胶薄层色谱上, 利用乙酸乙酯作为显影溶剂), 其 $[\alpha]_D = +14.7^\circ$ (甲醇, $c=0.995$)。

制备过程 39

3-[2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-1(S)-甲基乙基]

-5(S)-(3-氯苯氧基甲基)恶唑烷-2-酮

重复和制备过程 11 所述的相似的工艺,除了采用 2.06 克 1(S)-(3-氯苯氧基甲基)-2-[2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-1(S)-甲基乙氨基]乙醇(其制备如制备过程 38 中所述),1.07 克 N, N'-羰基二咪唑和 20 毫升无水二甲基甲酰胺,结果获得 2.11 克的标题化合物,其 R_f 值为 0.18 (在二氧化硅凝胶薄层色谱上,利用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:4 的混合物作为显影溶剂),其 $[\alpha]_D = +51.7^\circ$ (甲醇, c=1.03)。

制备过程 40

2(S)-[5(S)-(3-氯苯氧基甲基)

-2-氧代恶唑烷-3-基]丙醇

重复和制备过程 5 (b) 所述的相似的工艺,除了采用 2.00 克 3-[2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-1(S)-甲基乙基]5-(S)-(3-氯苯氧基甲基)恶唑烷-2-酮(其制备如制备过程 39 中所述),15 毫升氟化四丁基铵(26%重量/体积四氢呋喃溶液)和 20 毫升无水四氢呋喃,结果获得 0.85 克的标题化合物,其熔点为 67-70℃,其 $[\alpha]_D = +57.0^\circ$ (甲醇, c=1.055)。

制备过程 41

5-[4-{2(S)-[5(S)-(3-氯苯氧基甲基)-2-氧代恶唑烷

-3-基]丙氧基}苄基]-3-三苯基甲基噻唑烷-2,4-二酮

重复和制备过程 6 所述的相似的工艺,除了采用 405 毫克三丁基磷,25 毫升无水苯,700 毫克 2(S)-[5(S)-(3-氯苯氧基甲基)-2-氧代恶唑烷-3-基]丙醇(其制备如制备过程 40 中所述),505 毫克偶氮二羰基二哌啶和 745 毫克 5-(4-羟基苄基)-3-三苯基甲基噻唑烷

-2,4-二酮, 结果获得 340 毫克的标题化合物, 其熔点为 80-84℃, 其 $[\alpha]_D = +25.9^\circ$ (甲醇, $c=0.96$)。

制备过程 42

1(R)-(3-氯苯氧基甲基)-2-(2-叔丁基
二甲基甲硅烷氧基-1(R)-甲基乙氨基)乙醇

重复和制备过程 10 所述的相似的工艺, 除了采用 3.00 克 2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-1(R)-甲基乙胺, 2.95 克 (R)-3-氯苯氧基甲基环氧乙烷 (其制备如制备过程 30 中所述) 和 30 毫升乙醇, 结果获得 3.73 克的标题化合物, 其 Rf 值为 0.23 (在二氧化硅凝胶薄层色谱上, 利用乙酸乙酯作为显影溶剂), 其 $[\alpha]_D = -15.6^\circ$ (甲醇, $c=0.990$)。

制备过程 43

3-[2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-1(R)-甲基乙基]
5(R)-(3-氯苯氧基甲基)噁唑烷-2-酮

重复和制备过程 11 所述的相似的工艺, 除了采用 3.45 克 1(R)-(3-氯苯氧基甲基)-2-[2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-1(R)-甲基乙基氨基]乙醇 (其制备如制备过程 42 中所述), 1.78 克 N, N'-羰基二咪唑和 30 毫升无水二甲基甲酰胺, 结果获得 3.52 克的标题化合物, 其 Rf 值为 0.74 (在二氧化硅凝胶薄层色谱上, 利用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:1 的混合物作为显影溶剂), 其 $[\alpha]_D = -53.3^\circ$ (甲醇, $c=1.020$)。

制备过程 44

2(R)-[5(R)-(3-氯苯氧基甲基)-2-
氧代噁唑烷-3-基]丙醇

重复和制备过程 5 (b) 所述的相似的工艺, 除了采用 3.25 克 3-[2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-1(R)-甲基乙基]-5(R)-(3-氯苯氧基甲基)噁唑烷-2-酮 (其制备如制备过程 43 中所述), 24 毫升氟化四丁基铵 (26%重量/体积四氢呋喃溶液) 和 30 毫升无水四氢呋喃, 结果获得 2.28 克的标题化合物, 其熔点为 76-78℃, 其 $[\alpha]_D = -65.4^\circ$ (甲醇, $c = 1.060$)。

制备过程 45

5-[4-{2(R)-[5(R)-(3-氯苯氧基甲基)-2-氧代噁唑烷-3-基]丙氧基}苄基]-3-三苯基甲基噁唑烷-2,4-二酮

重复和制备过程 6 所述的相似的工艺, 除了采用 526 毫克三丁基膦, 25 毫升无水苯, 900 毫克 2(R)-[5(R)-(3-氯苯氧基甲基)-2-氧代噁唑烷-3-基]丙醇 (其制备如制备过程 44 中所述), 656 毫克偶氮二羧基二吡啶和 1.21 克 5-(4-羟基苄基)-3-三苯基甲基噁唑烷-2,4-二酮, 结果获得 0.65 克的标题化合物, 其熔点为 74-81℃, 其 $[\alpha]_D = -29.0^\circ$ (甲醇, $c = 1.000$)。

制备过程 46

苄氧基甲基环氧乙烷

用己烷冲洗 4.03 克氢化钠 (作为 55%重量的矿物油分散液), 加入 200 毫升无水二甲基甲酰胺, 然后在用冰冷却的同时向该混合物中滴加 20 克无水苄醇, 然后在室温下将所得到的混合物搅拌 1 小时, 然后在用冰冷却的同时向该反应混合物中加入 15.2 毫升表溴醇。将所得到的混合物搅拌 1.5 小时并放置一整夜。结束时, 通过减压蒸发从该反应混合物中除去二甲基甲酰胺, 将水加入到残余物中, 并用乙酸乙酯进行萃取, 用氯化钠水溶液冲洗该萃取物并在无水硫酸

钠上干燥。通过减压蒸发从萃取物中除去乙酸乙酯，通过二氧化硅凝胶柱色谱将所得到的残余物提纯，采用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:6-1:5 的混合物作为洗脱液进行梯度洗脱，结果获得 13 克的标题化合物，其 Rf 值为 0.39（在二氧化硅凝胶薄层色谱上，利用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:5 的混合物作为显影溶剂）。

制备过程 47

3-苄氧基-2-羟基丙基叠氮

重复和制备过程 12 中所述相似的工艺，除了采用 4.92 克苄氧基甲基环氧乙烷（其制备如制备过程 46 中所述），160 毫升甲醇和水体积比为 8:1 的混合物，9.75 克叠氮化钠和 40 毫升甲酸甲酯，结果获得 5.7 克的标题化合物，它是一种淡黄色的油，其 Rf 值为 0.22（在二氧化硅凝胶薄层色谱上，利用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:5 的混合物作为显影溶剂）。

制备过程 48

3-苄氧基-2-羟基丙胺

重复和制备过程 13 中所述相似的工艺，除了采用 5.7 克 3-苄氧基-2-羟基丙基叠氮（其制备如制备过程 47 中所述），2.09 克氢化锂铝和 250 毫升无水四氢呋喃，结果获得 3.5 克的标题化合物，它是一种白色晶体，其熔点为 72-74℃。

制备过程 49

5-苯基戊氧基甲基环氧乙烷

重复和制备过程 46 所述相似的工艺，除了采用 5 克 5-苯基-1-戊醇，4.99 毫升表溴醇，1.31 克氢化钠（作为 55%重量矿物油分散液）和 80 毫升无水二甲基甲酰胺。用二氧化硅凝胶柱色谱提纯所得

到的粗产物，采用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:6 的混合物作为洗脱液，结果获得 4.2 克的标题化合物，它是一种无色油，其 Rf 值为 0.49（在二氧化硅凝胶薄层色谱上，利用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:4 的混合物作为显影溶剂）。

制备过程 50

3-(5-苯基戊氧基)-2-羟基丙基叠氮

重复和制备过程 12 中所述相似的工艺，除了采用 4.0 克 5-苯基戊氧基甲基环氧乙烷（其制备如制备过程 49 中所述），5.9 克叠氮化钠，160 毫升甲醇和水体积比为 8:1 的混合物和 40 毫升甲酸甲酯，结果获得 4.5 克的标题化合物，它是一种淡黄色的油，其 Rf 值为 0.25（在二氧化硅凝胶薄层色谱上，利用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:4 的混合物作为显影溶剂）。

制备过程 51

3-(5-苯基戊氧基)-2-羟基丙胺

重复和制备过程 13 中所述相似的工艺，除了采用 4.5 克 3-(5-苯基戊氧基)-2-羟基丙基叠氮（其制备如制备过程 50 中所述），1.3 克氢化锂铝和 250 毫升无水四氢呋喃，结果获得 4.3 克的标题化合物，它是一种淡黄色油，其 Rf 值为 0.09（在二氧化硅凝胶薄层色谱上，利用乙酸乙酯，乙醇和三乙胺体积比为 10:2:1 的混合物作为显影溶剂）。

制备过程 52

3-苯基丙氧基甲基环氧乙烷

重复和制备过程 46 所述相似的工艺，除了采用 8 克 3-苯基-1-丙醇，9.64 毫升表溴醇，2.56 克氢化钠（作为 55% 重量矿物油分散

液)和100毫升无水二甲基甲酰胺。用二氧化硅凝胶柱色谱提纯所得到的粗产物,采用乙酸乙酯和己烷体积比为1:6的混合物作为洗脱液,结果获得7.2克的标题化合物,它是一种无色油,其R_f值为0.36(在二氧化硅凝胶薄层色谱上,利用乙酸乙酯和己烷体积比为1:5的混合物作为显影溶剂)。

制备过程 53

3-(3-苯基丙氧基)-2-羟基丙基叠氮

重复和制备过程12中所述相似的工艺,除了采用5.77克3-苯基丙氧基甲基环氧乙烷(其制备如制备过程52中所述),9.75克叠氮化钠,160毫升甲醇和水体积比为8:1的混合物和40毫升甲酸甲酯,结果获得6.6克的标题化合物,它是一种淡黄色的油,其R_f值为0.27(在二氧化硅凝胶薄层色谱上,利用乙酸乙酯和己烷体积比为1:5的混合物作为显影溶剂)。

制备过程 54

3-(3-苯基丙氧基)-2-羟基丙胺

重复和制备过程13中所述相似的工艺,除了采用6.5克3-(3-苯基丙氧基)-2-羟基丙基叠氮(其制备如制备过程53中所述),2.1克氢化锂铝和250毫升无水四氢呋喃,结果获得6克的标题化合物,它是一种淡黄色油,其R_f值为0.09(在二氧化硅凝胶薄层色谱上,利用乙酸乙酯,乙醇和三乙胺体积比为10:2:1的混合物作为显影溶剂)。

制备过程 55

2-苯基乙氧基甲基环氧乙烷

重复和制备过程46所述相似的工艺,除了采用4.28克2-苯基

乙醇, 1.68克氢化钠(作为 55%重量矿物油分散液), 4.1 毫升表溴醇和 100 毫升无水二甲基甲酰胺。用二氧化硅凝胶柱色谱提纯所得到的粗产物, 采用己烷和乙酸乙酯体积比为 8:1 的混合物作为洗脱液, 结果获得 4.68 克的标题化合物, 它是一种无色油, 其 Rf 值为 0.77 (在二氧化硅凝胶薄层色谱上, 利用己烷和乙酸乙酯体积比为 2:1 的混合物作为显影溶剂)。

制备过程 56

3-(2-苯基乙氧基)-2-羟基丙基叠氮

重复和制备过程 12 中所述相似的工艺, 除了采用 4.50 克 2-苯基乙氧基甲基环氧乙烷 (其制备如制备过程 55 中所述), 8.20 克叠氮化钠, 45 毫升甲酸甲酯和 180 毫升甲醇和水体积比为 8:1 的混合物, 结果获得 5.49 克的标题化合物, 它是一种无色的油, 其 Rf 值为 0.70 (在二氧化硅凝胶薄层色谱上, 利用己烷和乙酸乙酯体积比为 2:1 的混合物作为显影溶剂)。

制备过程 57

3-(2-苯基乙氧基)-2-羟基丙胺

重复和制备过程 13 中所述相似的工艺, 除了采用 5.30 克 3-(2-苯基乙氧基)-2-羟基丙基叠氮 (其制备如制备过程 56 中所述), 1.85 克氢化锂铝和 120 毫升无水四氢呋喃, 结果获得 4.47 克的标题化合物, 它是一种无色油, 其 Rf 值为 0.09 (在二氧化硅凝胶薄层色谱上, 利用乙酸乙酯和甲醇体积比为 10:1 的混合物作为显影溶剂)。

制备过程 58

4-苯基丁氧基甲基环氧乙烷

重复和制备过程 46 所述相似的工艺,除了采用 5.00 克 4-苯基-1-丁醇, 1.58 克氢化钠 (作为 55% 重量矿物油分散液), 3.9 毫升表溴醇和 110 毫升无水二甲基甲酰胺。用二氧化硅凝胶柱色谱提纯所得到的粗产物, 采用己烷和乙酸乙酯体积比为 8 : 1 的混合物作为洗脱液, 结果获得 3.83 克的标题化合物, 它是一种无色油, 其 Rf 值为 0.77 (在二氧化硅凝胶薄层色谱上, 利用己烷和乙酸乙酯体积比为 2 : 1 的混合物作为显影溶剂)。

制备过程 59

3-(4-苯基丁氧基)-2-羟基丙基叠氮

重复和制备过程 12 中所述相似的工艺, 除了采用 3.70 克 4-苯基丁氧基甲基环氧乙烷 (其制备如制备过程 58 中所述), 5.83 克叠氮化钠, 37 毫升甲酸甲酯和 135 毫升甲醇和水体积比为 8 : 1 的混合物, 结果获得 4.46 克的标题化合物, 它是一种无色的油, 其 Rf 值为 0.67 (在二氧化硅凝胶薄层色谱上, 利用己烷和乙酸乙酯体积比为 2 : 1 的混合物作为显影溶剂)。

制备过程 60

3-(4-苯基丁氧基)-2-羟基丙胺

重复和制备过程 13 中所述相似的工艺, 除了采用 4.30 克 3-(4-苯基丁氧基)-2-羟基丙基叠氮 (其制备如制备过程 59 中所述), 1.31 克氢化锂铝和 120 毫升无水四氢呋喃, 结果获得 3.70 克的标题化合物, 它是一种无色油, 其 Rf 值为 0.08 (在二氧化硅凝胶薄层色谱上, 利用乙酸乙酯和甲醇体积比为 10 : 1 的混合物作为显影溶剂)。

制备过程 61

6-苯基己氧基甲基环氧乙烷

重复和制备过程 46 所述相似的工艺，除了采用 5 克 6-苯基-1-己醇，4.6 毫升表溴醇，1.23 克氢化钠（作为 55%重量矿物油分散液）和 80 毫升无水二甲基甲酰胺。用二氧化硅凝胶柱色谱提纯所得到的粗产物，采用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:7 的混合物作为洗脱液，结果获得 4.35 克的标题化合物，它是一种无色油，其 Rf 值为 0.60（在二氧化硅凝胶薄层色谱上，利用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:5 的混合物作为显影溶剂）。

制备过程 62

3-(6-苯基己氧基)-2-羟基丙基叠氮

重复和制备过程 12 中所述相似的工艺，除了采用 4 克 6-苯基己氧基甲基环氧乙烷（其制备如制备过程 61 中所述），5.5 克叠氮化钠和 100 毫升甲醇和水体积比为 8:1 的混合物和 25 毫升甲酸甲酯，结果获得 4.5 克的标题化合物，它是一种淡黄色的油，其 Rf 值为 0.39（在二氧化硅凝胶薄层色谱上，利用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:5 的混合物作为显影溶剂）。

制备过程 63

3-(6-苯基己氧基)-2-羟基丙胺

重复和制备过程 13 中所述相似的工艺，除了采用 4.5 克 3-(6-苯基己氧基)-2-羟基丙基叠氮（其制备如制备过程 62 中所述），1.23 克氢化锂铝和 150 毫升无水四氢呋喃，结果获得 3.14 克的标题化合物，它是一种淡黄色油，其 Rf 值为 0.12（在二氧化硅凝胶薄层色谱上，利用乙酸乙酯，乙醇和三乙胺体积比为 5:1:1 的混合物作为显影溶剂）。

制备过程 64

8-苯基辛氧基甲基环氧乙烷

重复和制备过程 46 所述相似的工艺,除了采用 4 克 8-苯基辛醇, 3.18 毫升表溴醇, 0.85 克氢化钠(作为 55%重量矿物油分散液)和 80 毫升无水二甲基甲酰胺。结果获得 2.42 克的标题化合物, 其 Rf 值为 0.51 (在二氧化硅凝胶薄层色谱上, 利用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:6 的混合物作为显影溶剂)。

制备过程 65

3-(8-苯基辛氧基)-2-羟基丙基叠氮

重复和制备过程 12 中所述相似的工艺,除了采用 2.4 克 8-苯基辛氧基甲基环氧乙烷(其制备如制备过程 64 中所述), 2.97 克叠氮化钠, 20 毫升甲酸甲酯和 80 毫升甲醇和水体积比为 8:1 的混合物, 结果获得 2.7 克的标题化合物, 其 Rf 值为 0.29 (在二氧化硅凝胶薄层色谱上, 利用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:5 的混合物作为显影溶剂)。

制备过程 66

3-(8-苯基辛氧基)-2-羟基丙胺

重复和制备过程 13 中所述相似的工艺,除了采用 2.6 克 3-(8-苯基辛氧基)-2-羟基丙基叠氮(其制备如制备过程 65 中所述), 0.65 克氢化锂铝和 80 毫升无水四氢呋喃, 结果获得 2.11 克的标题化合物, 其熔点为 50-54℃。

制备过程 67

7-苯基庚氧基甲基环氧乙烷

重复和制备过程 46 所述相似的工艺,除了采用 2 克 7-苯基庚

醇, 1.7 毫升表溴醇, 0.44 克氢化钠 (作为 55% 重量矿物油分散液) 和 50 毫升无水二甲基甲酰胺。结果获得 1.15 克的标题化合物, 其 Rf 值为 0.49 (在二氧化硅凝胶薄层色谱上, 利用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:6 的混合物作为显影溶剂)。

制备过程 68

3-(7-苯基庚氧基)-2-羟基丙基叠氮

重复和制备过程 12 中所述相似的工艺, 除了采用 1.1 克 7-苯基庚氧基甲基环氧乙烷 (其制备如制备过程 67 中所述), 1.4 克叠氮化钠, 15 毫升甲酸甲酯和 60 毫升甲醇和水体积比为 8:1 的混合物, 结果获得 1.27 克的标题化合物, 其 Rf 值为 0.45 (在二氧化硅凝胶薄层色谱上, 利用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:3 的混合物作为显影溶剂)。

制备过程 69

3-(7-苯基庚氧基)-2-羟基丙胺

重复和制备过程 13 中所述相似的工艺, 除了采用 1.1 克 3-(7-苯基庚氧基)-2-羟基丙基叠氮 (其制备如制备过程 68 中所述), 0.287 克氢化锂铝和 50 毫升无水四氢呋喃, 结果获得 0.82 克的标题化合物, 其 Rf 值为 0.12 (在二氧化硅凝胶薄层色谱上, 利用乙酸乙酯, 乙醇和三乙胺体积比为 5:1:1 的混合物作为显影溶剂)。

制备过程 70

3-氟苯氧基甲基环氧乙烷

重复和制备过程 46 所述相似的工艺, 除了采用 4.00 克 3-氟苯酚, 1.88 克氢化钠, (作为 55% 重量矿物油分散液), 6.66 克表溴醇和 50 毫升无水二甲基甲酰胺。结果获得 5.33 克的标题化合物, 其

Rf 值为 0.48 (在二氧化硅凝胶薄层色谱上, 利用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:4 的混合物作为显影溶剂)。

制备过程 71

1-(3-氟苯氧基甲基)-2-(2-叔丁基

二甲基甲硅烷氧基-1-甲基乙基氨基)乙醇

重复和制备过程 10 所述的相似的工艺, 除了采用 2.00 克 2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-1-甲基乙胺, 1.77 克 3-氟苯氧基甲基环氧乙烷 (其制备如制备过程 70 中所述) 和 20 毫升乙醇, 结果获得 2.13 克的标题化合物, 其 Rf 值为 0.17 (在二氧化硅凝胶薄层色谱上, 利用乙酸乙酯作为显影溶剂)。

制备过程 72

3-[2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-1-甲基乙基]

5-(3-氟苯氧基甲基) 噁唑烷-2-酮

重复和制备过程 11 所述的相似的工艺, 除了采用 2.00 克 1-(3-氟苯氧基甲基)-2-(2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-1-甲基乙基氨基)乙醇 (其制备如制备过程 71 中所述), 20 毫升无水二甲基甲酰胺和 1.09 克 N, N'-羰基二咪唑, 结果由极性非对映体获得 0.74 克的标题化合物, 其 Rf 值为 0.29 (在二氧化硅凝胶薄层色谱上, 利用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:3 的混合物作为显影溶剂), 并且由弱极性非对映体获得 1.03 克的标题化合物, 其熔点为 54-58°C。

制备过程 73

2-[5-(3-氟苯氧基甲基)-2-氧代 噁唑烷-3-基]丙醇

重复和制备过程 5 (b) 所述的相似的工艺, 除了采用 0.93 克 3-(2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-1-甲基乙基)-5-(3-氟苯氧基甲基)

噁唑烷-2-酮 (其制备如制备过程 72 中所述), 9 毫升无水四氢呋喃和 7.2 毫升氟化四丁基铵 (26% 重量 / 体积四氢呋喃溶液), 结果获得 0.63 克的标题化合物, 其 Rf 值为 0.18 (在二氧化硅凝胶薄层色谱上, 利用乙酸乙酯为显影溶剂)。

制备过程 74

5-{4-[2-(5-3'-氟苯氧基甲基)-2-氧代 噁唑烷-3-基]丙氧基]苄基}-3-三苯基甲基噻唑烷-2,4-二酮

重复和制备过程 6 所述的相似的工艺, 除了采用 364 毫克三丁基磷, 5 毫升无水苯, 698 毫克 5-(4-羟基苄基)-3-三苯基甲基噻唑烷-2,4-二酮, 454 毫克偶氮二羧基二吡啶和 489 毫克 2-[5-(3-氟苯氧基甲基)-2-氧代 噁唑烷-3-基]丙醇 (其制备如制备过程 73 中所述), 结果获得 0.52 克的标题化合物, 其熔点为 70-77℃。

制备过程 75

1-(4-甲氧基苯氧基甲基)-2-(2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-1-甲基乙氨基)乙醇

重复和制备过程 10 所述的相似的工艺, 除了采用 3.22 克 2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-1-甲基乙胺, 3.00 克 4-甲氧基苯氧基甲基环氧乙烷和 30 毫升乙醇, 结果获得 3.58 克的标题化合物, 其 Rf 值为 0.15 (在二氧化硅凝胶薄层色谱上, 利用乙酸乙酯作为显影溶剂)。

制备过程 76

3-[2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-1-甲基乙基]
5-(4-甲氧基苯氧基甲基)噁唑烷-2-酮

重复和制备过程 11 所述的相似的工艺, 除了采用 3.36 克 1-(4-

甲氧基苯氧基甲基)-2-(2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-1-甲基乙基氨基)乙醇(其制备如制备过程 75 中所述), 1.78 克 N,N'-羰基二咪唑和 30 毫升无水二甲基甲酰胺, 结果由极性非对映体获得 1.42 克标题化合物, 其 Rf 值为 0.41 (在二氧化硅凝胶薄层色谱上, 利用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:2 的混合物作为显影溶剂), 并且由弱极性非对映体获得 1.62 克的标题化合物, 其熔点为 81-85℃。

制备过程 77

2-[5-(4-甲氧基苯氧基甲基)-2-

氧代咪唑烷-3-基]丙醇

(a) 重复和制备过程 5 (b) 所述的相似的工艺, 除了采用 1.52 克 3-(2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-1-甲基乙基)-5-(4-甲氧基苯氧基甲基)咪唑烷-2-酮(弱极性异构体, 如制备过程 76 中所述地获得), 12 毫升氟化四丁基铵(26%重量/体积四氢呋喃溶液)和 10 毫升无水四氢呋喃, 结果由该弱极性非对映体获得 1.20 克的标题化合物, 其熔点为 80-88℃。

(b) 重复和制备过程 5 (b) 所述的相似的工艺, 除了采用 1.26 克 3-(2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-1-甲基乙基)-5-(4-甲氧基苯氧基甲基)咪唑烷-2-酮(极性异构体, 如制备过程 76 中所述地获得), 9.6 毫升氟化四丁基铵(26%重量/体积四氢呋喃溶液)和 10 毫升无水四氢呋喃, 结果由该极性非对映体获得 0.86 克的标题化合物, 其熔点为 62-67℃。

制备过程 78

5-{4-[2-(5-4'-甲氧基苯氧基甲基-2-氧代咪唑烷-3-基)丙氧基]苄基}-3-三苯基甲基噻唑烷-2,4-二酮

(a) 重复和制备过程 6 所述的相似的工艺, 除了采用 800 毫克 2-[5-(4-甲氧基苯氧基甲基)-2-氧代 噁唑烷-3-基]丙醇 (弱极性异构件, 其制备如制备过程 77 (a) 中所述), 688 毫克三丁基磷, 30 毫升无水苯, 1.30 克 5-(4-羟基苄基)-3-三苯基甲基噻唑烷-2,4-二酮和 858 毫克偶氮二羰基二哌啶, 结果由该弱极性非对映体获得 0.75 克的标题化合物, 其熔点为 60-66℃。

(b) 重复和制备过程 6 所述的相似的工艺, 除了采用 0.85 克 2-[5-(4-甲氧基苯氧基甲基)-2-氧代 噁唑烷-3-基]丙醇 (极性异构件, 其制备如制备过程 77 (b) 中所地获得), 0.73 克三丁基磷, 50 毫升无水苯, 1.68 克 5-(4-羟基苄基)-3-三苯基甲基噻唑烷-2,4-二酮和 0.91 克偶氮二羰基二哌啶, 结果由该极性非对映体获得 0.93 克的标题化合物, 其熔点为 85-94℃。

制备过程 79

3-二甲基氨基苯氧基甲基环氧乙烷

重复和制备过程 46 所述相似的工艺, 除了采用 4.00 克 3-二甲基氨基苯酚, 4.5 毫升表溴醇, 1.53 克氢化钠 (作为 55% 重量矿物油分散液) 和 50 毫升二甲基甲酰胺, 将所得到的粗产物用二氧化硅凝胶柱色谱提纯, 采用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:4 的混合物作为洗脱液, 结果获得 4.18 克的标题化合物, 其 R_f 值为 0.36 (在二氧化硅凝胶薄层色谱上, 利用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:4 的混合物作为显影溶剂)。

制备过程 80

3-(3-二甲基氨基苯氧基)-2-羟基丙基叠氮

重复和制备过程 12 中所述相似的工艺, 除了采用 2.0 克 3-二甲

基氨基苯氧基甲基环氧乙烷（其制备如制备过程 79 中所述），3.25 克叠氮化钠，20 毫升甲酸甲酯和 90 毫升甲醇和水体积比为 8:1 的混合物，结果获得 2.34 克的标题化合物，其 Rf 值为 0.35（在二氧化硅凝胶薄层色谱上，利用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:4 的混合物作为显影溶剂）。

制备过程 81

3-(3-二甲基氨基苯氧基)-2-羟基丙胺

重复和制备过程 13 中所述相似的工艺，除了采用 2.41 克 3-(3-二甲基氨基苯氧基)-2-羟基丙基叠氮（其制备如制备过程 80 中所述），0.76 克氢化锂铝和 50 毫升无水四氢呋喃，结果获得 1.80 克的标题化合物，其 Rf 值为 0.9（在二氧化硅凝胶薄层色谱上，利用乙酸乙酯和乙醇体积比为 4:1 的混合物作为显影溶剂）。

制备过程 82

4-苯基苯氧基甲基环氧乙烷

重复和制备过程 46 所述相似的工艺，除了采用 4.00 克 4-苯基苯酚，3.97 克表溴醇，1.27 克氢化钠（作为 55% 重量矿物油分散液）和 80 毫升无水二甲基甲酰胺，结果获得 4.43 克的标题化合物，其熔点为 80.2-82.9℃。

制备过程 83

3-(4-苯基苯氧基)-2-羟基丙基叠氮

重复和制备过程 12 中所述相似的工艺，除了采用 3.00 克 4-苯基苯氧基甲基环氧乙烷（其制备如制备过程 82 中所述），4.23 克叠氮化钠，15 毫升甲酸甲酯和 90 毫升甲醇和水体积比为 8:1 的混合物，结果获得 3.09 克的标题化合物，其熔点为 72.2-73.9℃

制备过程 84

3-(4-苯基苯氧基)-2-羟基丙胺

将氢气通入 2.94 克 3-(4-苯基苯氧基)-2-羟基丙基叠氮 (其制备如制备过程 83 中所述), 0.3 克 10% 重量 / 重量碳上钯和 60 毫升乙醇的混合物中达 3 小时。结束时通过过滤除去不溶物, 并通过减压蒸发将滤液浓缩, 结果获得 2.84 克的标题化合物, 其熔点为 137.7-146.8℃。

制备过程 85

苯基硫代甲基环氧乙烷

将 5.0 克苯硫酚在 30 毫升 1, 4-二噁烷中的溶液在室温下滴加到 6 毫升表溴醇, 5.45 克氢氧化钠和 30 毫升 1, 4-二噁烷的溶液中, 然后将该混合物在室温下搅拌 36 小时, 结束时通过过滤除去不溶物, 从滤液中蒸发掉 1, 4-二噁烷, 将水加入到所得到的残余物中, 并用乙酸乙酯萃取混合物。用氯化钠的水溶液冲洗萃取物, 并在无水硫酸钠上干燥。通过减压蒸发从该萃取物中除去乙酸乙酯, 通过二氧化硅凝胶柱色谱将所得到的残余物提纯, 利用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:10 的混合物作为洗脱溶液, 结果获得 6.78 克的标题化合物, 它是一种无色油, 其 R_f 值为 0.60 (在二氧化硅凝胶薄层色谱上, 采用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:10 的混合物作为显影溶剂)。

制备过程 86

3-苯基硫代-2-羟基丙基叠氮

重复和制备过程 12 中所述相似的工艺, 除了采用 7.2 克苯基硫代甲基环氧乙烷 (其制备如制备过程 85 中所述), 14 克叠氮化钠, 65 毫升甲酸甲酯和 270 毫升甲醇和水体积比为 8:1 的混合物, 结果

获得 8.33 克的标题化合物，它是一种无色油，其 Rf 值为 0.23（在二氧化硅凝胶薄层色谱上，利用乙酸乙酯和己烷体积比为 1：10 的混合物作为显影溶剂）。

制备过程 87

3-苯基硫代-2-羟基丙胺

重复和制备过程 13 中所述相似的工艺，除了采用 8 克 3-苯基硫代-2-羟基丙基叠氮（其制备如制备过程 86 中所述），2.9 克氢化锂铝和 400 毫升无水四氢呋喃，结果获得 6.8 克的标题化合物，其熔点为 57-61℃。

制备过程 88

N-甲基-N-苯基氨基甲基环氧乙烷

重复和制备过程 46 所述相似的工艺，除了采用 5 克 N-甲基苯胺，7.65 毫升表溴醇，2.44 克氢化钠（作为 55% 重量矿物油分散液）和 100 毫升无水二甲基甲酰胺，结果获得 1.67 克的标题化合物，它是一种淡黄色油，其 Rf 值为 0.33（在二氧化硅凝胶薄层色谱上，利用乙酸乙酯和己烷体积比为 1：10 的混合物作为显影溶剂）。

制备过程 89

3-(N-甲基-N-苯基氨基)-2-羟基丙基叠氮

重复和制备过程 12 中所述相似的工艺，除了采用 1.65 克 N-甲基-N-苯基氨基甲基环氧乙烷（其制备如制备过程 88 中所述），3.29 克叠氮化钠，15 毫升甲酸甲酯和 63 毫升甲醇和水体积比为 8：1 的混合物，结果获得 1.9 克的标题化合物，它是一种淡黄色油，其 Rf 值为 0.09（在二氧化硅凝胶薄层色谱上，利用乙酸乙酯和己烷体积比为 1：15 的混合物作为显影溶剂）。

制备过程 90

3-(N-甲基-N-苯基氨基)-2-羟基丙胺

将氢气通入 1.85 克 3-(N-甲基-N-苯基氨基)-2-羟基丙基叠氮 (其制备如制备过程 89 中所述), 0.9 克 10% 重量/重量碳上钨和 30 毫升乙醇的混合物中达 1.5 小时。结束时将气氛换成氮气, 通过过滤从该反应混合物中除去碳上钨催化剂, 通过减压蒸发将滤液浓缩, 结果获得 1.6 克的标题化合物, 它在 136℃ 下分解。

制备过程 91

3-氯苄氧基甲基环氧乙烷

重复和制备过程 46 所述相似的工艺, 除了采用 5.00 克 3-氯苄醇, 1.83 克氢化钠 (作为 55% 重量矿物油分散液), 3.45 毫升表溴醇和 60 毫升无水二甲基甲酰胺, 结果获得 5.45 克的标题化合物, 其 Rf 值为 0.31 (在二氧化硅凝胶薄层色谱上, 利用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:6 的混合物作为显影溶剂)。

制备过程 92

3-(3-氯苄氧基)-2-羟基丙基叠氮

重复和制备过程 12 中所述相似的工艺, 除了采用 4.73 克 3-氯苄氧基甲基环氧乙烷 (其制备如制备过程 91 中所述), 7.80 克叠氮化钠, 24 毫升甲酸甲酯, 135 毫升甲醇和水体积比为 8:1 的混合物和 10 毫升水, 结果获得 5.74 克的标题化合物, 其 Rf 值为 0.29 (在二氧化硅凝胶薄层色谱上, 利用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:4 的混合物作为显影溶剂)。

制备过程 93

3-(3-氯苄氧基)-2-羟基丙胺

重复和制备过程 13 中所述相似的工艺，除了采用 6.22 克 3-(3-氯苄氧基)-2-羟基丙基叠氮（其制备如制备过程 92 中所述），1.97 克氢化锂铝和 120 毫升无水四氢呋喃，结果获得 3.37 克的标题化合物，其 Rf 值为 0.03（在二氧化硅凝胶薄层色谱上，利用乙酸乙酯作为显影溶剂）。

制备过程 94

5-[4-(2-氧代丁氧基)苄基]-3-三苯基甲基噻唑烷-2,4-二酮

在室温下将 7.37 毫升 1-溴代-2-丁酮，20.0 克 5-(4-羟基苄基)-3-三苯基甲基噻唑烷-2,4-二酮，21.18 克碳酸铈和 200 毫升无水丙酮的混合物搅拌 3 小时。结束时，通过减压蒸发除去丙酮，将水加入到残余物中，用乙酸乙酯萃取该混合物，用氯化钠的水溶液冲洗该萃取物，并在无水硫酸钠上干燥。通过减压蒸发除去乙酸乙酯，并从乙酸乙酯，二乙醚和二异丙醚的混合物中将残余物重结晶，结果获得 19.36 克的标题化合物，其熔点为 155.2-156.4℃。

制备过程 95

5-[4-(2-氧代丁氧基)苄基]噻唑烷-2,4-二酮

将 50 毫升三氟乙酸加入到 19.3 克 5-[4-(2-氧代丁氧基)苄基]-3-三苯基甲基噻唑烷-2,4-二酮（其制备如制备过程 94 中所述）在 100 毫升二氯甲烷中的溶液中，将该混合物在室温下搅拌 1.5 小时。结束时，通过减压蒸发将其浓缩。将水加入到残余物中，用碳酸氢钠中和该混合物，然后用乙酸乙酯进行萃取，用氯化钠的水溶液冲洗该萃取物，并在无水硫酸钠上干燥，通过减压蒸发除去乙酸乙酯，并将所得到的残余物施加到二氧化硅凝胶色谱柱上，并用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:2 的混合物作为洗脱液进行洗脱。然后从乙酸乙酯

和二异丙基醚的混合物中将其重结晶，结果获得 9.55 克的标题化合物，其熔点为 141.5-145.7℃。

制备过程 96

2-[5-(3-氯苯氧基甲基)-2-氧代 噁唑烷-3-基]戊酸乙酯

重复制备过程 4 所述的相似的工艺，除了采用 1.35 克氢化钠（作为 55% 重量矿物油分散液），6.00 克 5-(3-氯苯氧基甲基) 噁唑烷-2-酮，100 毫升无水二甲基甲酰胺和 6.48 克 2-溴代戊酸乙酯。将所得到的粗产物施加到二氧化硅凝胶色谱柱上，并用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:3 的混合物作为洗脱液进行洗脱，结果分别获得一种极性非对映体和一种弱极性非对映体。由该极性非对映体获得 4.5 克标题化合物，其 R_f 值为 0.58（在二氧化硅凝胶薄层色谱上，采用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:1 的混合物作为显影溶剂），并且由该弱极性非对映体获得 4.47 克标题化合物，其熔点为 43-49℃。

制备过程 97

2-[5-(3-氯苯氧基甲基)-2-氧代 噁唑烷-3-基]戊醇

(a) 重复和制备过程 5 所述的相似的工艺，除了采用 4.38 克 2-[5-(3-氯苯氧基甲基)-2-氧代 噁唑烷-3-基]戊酸乙酯（弱极性异构体，如制备过程 96 中所述地获得），40 毫升无水四氢呋喃，0.39 克氢硼化锂和 0.29 克无水甲醇，结果由该弱极性非对映体获得 2.22 克的标题化合物，其熔点为 79-81℃。

(b) 重复和制备过程 5 所述的相似的工艺，除了采用 4.31 克 2-[5-(3-氯苯氧基甲基)-2-氧代 噁唑烷-3-基]戊酸乙酯（极性异构体，如制备过程 96 中所述地获得），40 毫升无水四氢呋喃，0.42 克氢硼化锂和 0.31 克无水甲醇，结果由该极性非对映体获得 2.03 克的

标题化合物，其熔点为 98-102℃。

制备过程 98

5-{4-[2-(5-3'-氯苯氧基甲基)-2-氧代 噁唑烷-3-基]戊氧基]苄基}-3-三苯基甲基噻唑烷-2,4-二酮

(a) 重复和制备过程 6 所述的相似的工艺，除了采用 1.00 克 2-[5-(3-氯苯氧基甲基)-2-氧代 噁唑烷-3-基]戊醇（弱极性异构体，其制备如制备过程 97 (a) 中所述），1.07 克 5-(4-羟基苄基)-3-三苯基甲基噻唑烷-2,4-二酮，0.74 克三苯基磷，0.49 克偶氮二羧酸二乙酯和 30 毫升无水四氢呋喃，结果由该弱极性非对映体获得 1.58 克的标题化合物，其 R_f 值为 0.6（在二氧化硅凝胶薄层色谱上，利用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:1 的混合物作为显影溶剂）。

(b) 重复和制备过程 6 所述的相似的工艺，除了采用 1.00 克 2-[5-(3-氯苯氧基甲基)-2-氧代 噁唑烷-3-基]戊醇（极性异构体，其制备如制备过程 97 (b) 中所述），0.88 克 5-(4-羟基苄基)-3-三苯基甲基噻唑烷-2,4-二酮，0.73 克三苯基磷，30 毫升无水四氢呋喃和 0.49 克偶氮二羧酸二乙酯，结果由该极性非对映体获得 1.22 克的标题化合物，其 R_f 值为 0.57（在二氧化硅凝胶薄层色谱上，利用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:1 的混合物作为显影溶剂）。

制备过程 99

2-[5-(3-氯苯氧基甲基)-2-氧代 噁唑烷-3-基]-3-甲基丁酸甲酯

重复制备过程 4 所述相似的工艺，除了采用 0.92 克氢化钠（作为 55% 重量矿物油分散液），80 毫升无水二甲基甲酰胺，4.10 克 5-(3-氯苯氧基甲基) 噁唑烷-2-酮和 4.16 克 2-溴代异丁酸甲酯。将

所得到的粗产物用二氧化硅凝胶柱色谱提纯，用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:3-1:2 的混合物作为洗脱液进行梯度洗脱，结果由极性非对映体获得 1.05 克标题化合物，其 Rf 值为 0.39（在二氧化硅凝胶薄层色谱上，采用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:1 的混合物作为显影溶剂），并且由该弱极性非对映体获得 1.23 克标题化合物，其 Rf 值为 0.48（在二氧化硅凝胶薄层色谱上，采用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:1 的混合物作为显影溶剂）。

制备过程 100

2-[5-(3-氯苯氧基甲基)-2-氧代

噁唑烷-3-基]-3-甲基丁醇

(a) 重复和制备过程 5 所述的相似的工艺，除了采用 1.14 克 2-[5-(3-氯苯氧基甲基)-2-氧代 噁唑烷-3-基]-3-甲基丁酸甲酯（弱极性异构体，如制备过程 99 中所述地获得），144 毫克氢硼化锂，12 毫升无水四氢呋喃和 105 毫克无水甲醇，结果由该弱极性非对映体获得 1.02 克的标题化合物，其 Rf 值为 0.26（在二氧化硅凝胶薄层色谱上，采用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:1 的混合物作为显影溶剂）。

(b) 重复和制备过程 5 所述的相似的工艺，除了采用 0.93 克 2-[5-(3-氯苯氧基甲基)-2-氧代 噁唑烷-3-基]-3-甲基丁酸甲酯（极性异构体，如制备过程 99 中所述地获得），118 毫克氢硼化锂，10 毫升无水四氢呋喃和 87 毫克无水甲醇，结果由该极性非对映体获得 0.47 克的标题化合物，其 Rf 值为 0.48（在二氧化硅凝胶薄层色谱上，采用乙酸乙酯和己烷体积比为 2:1 的混合物作为显影溶剂）。

制备过程 101

5-{4-[2-(5-3'-氯苯氧基甲基)-2-氧代噁唑烷-3-基]
-3-甲基丁氧基]苄基}-3-三苯基甲基噻唑烷-2,4-二酮

(a) 重复和制备过程 6 所述的相似的工艺, 除了采用 800 毫克 2-[5-(3-氯苯氧基甲基)-2-氧代噁唑烷-3-基]-3-甲基丁醇 (弱极性异构体, 其制备如制备过程 100 (a) 中所述), 656 毫克三苯基磷, 20 毫升无水四氢呋喃, 791 毫克 5-(4-羟基苄基)-3-三苯基甲基噻唑烷-2,4-二酮和 435 毫克偶氮二羧酸二乙酯, 结果由该弱极性非对映体获得 0.92 克的标题化合物, 其熔点为 60-66℃。

(b) 重复和制备过程 6 所述的相似的工艺, 除了采用 0.90 克 2-[5-(3-氯苯氧基甲基)-2-氧代噁唑烷-3-基]-3-甲基丁醇 (极性异构体, 其制备如制备过程 100 (b) 中所述), 0.76 克三苯基磷, 0.88 克 5-(4-羟基苄基)-3-三苯基甲基噻唑烷-2,4-二酮, 20 毫升无水四氢呋喃和 0.49 克偶氮二羧酸二乙酯, 结果由该极性非对映体获得 1.22 克的标题化合物, 其 R_f 值为 0.55 (在二氧化硅凝胶薄层色谱上, 采用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:1 的混合物作为显影溶剂)。

制备过程 102

2-苄氧基羰基氨基-2-甲基丙醇

重复和制备过程 7 所述的相似的工艺, 除了采用 7.00 克 2-氨基-2-甲基丙醇, 13.47 克苄氧基羰基氯, 13.13 克碳酸钾, 35 毫升乙酸乙酯和 35 毫升水, 结果获得 17.59 克的标题化合物, 其 R_f 值为 0.72 (在二氧化硅凝胶薄层色谱上, 采用乙酸乙酯和己烷体积比为 3:1 的混合物作为显影溶剂)。

制备过程 103

N-[2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-1, 1

-二甲基乙基]氨基甲酸苄酯

重复和制备过程 8 所述的相似的工艺,除了采用 10.00 克 2-苄氧基羰基氨基-2-甲基丙醇, 7.35 克咪唑, 150 毫升无水二甲基甲酰胺和 8.14 克叔丁基甲硅烷基氯, 结果获得 14.68 克的标题化合物, 其 Rf 值为 0.73 (在二氧化硅凝胶薄层色谱上, 利用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:4 的混合物作为显影溶剂)。

制备过程 104

2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-1, 1-二甲基乙胺

重复和制备过程 9 所述的相似的工艺,除了采用 8.00 克 N-[2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-1, 1-二甲基乙基]氨基甲酸苄酯 (其制备如制备过程 103 中所述), 1.60 克 10%重量/重量碳上钨和 80 毫升乙醇, 结果获得 4.02 克的标题化合物, 其 Rf 值为 0.14 (在二氧化硅凝胶薄层色谱上, 利用乙酸乙酯作为显影溶剂),

制备过程 105

1-(3-氯苯氧基甲基)-2-(2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-1, 1-二甲基乙基氨基]乙醇

重复和制备过程 10 所述的相似的工艺,除了采用 3.36 克 2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-1, 1-二甲基乙胺, 3.05 克 3-氯苯氧基甲基环氧乙烷和 30 毫升乙醇, 结果获得 4.54 克的标题化合物, 其熔点为 70.5-77.3℃。

制备过程 106

3-[2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-1, 1-二甲基乙基]-5-(3-氯苯氧基甲基)咪唑烷-2-酮

重复和制备过程 11 所述的相似的工艺,除了采用 5.13 克 1-(3-

氯苯氧基甲基)-2-(2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-1, 1-二甲基乙基氨基)乙醇 (其制备如制备过程 105 中所述), 50 毫升无水二甲基甲酰胺和 2.59 克 N, N'-羰基二咪唑, 结果获得 5.27 克的标题化合物, 其 Rf 值为 0.33 (在二氧化硅凝胶薄层色谱上, 利用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:4 的混合物作为显影溶剂)。

制备过程 107

5-(3-氯苯氧基甲基)-3-(2-羟基-1,1-二甲基乙基) 噁唑烷-2-酮

将 7 毫升 5% 重量 / 体积氟化氢在乙腈中的溶液滴加到 3.84 克 3-(2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-1, 1-二甲基乙基)-5-(3-氯苯氧基甲基) 噁唑烷-2-酮 (其制备如制备过程 106 中所述) 在 40 毫升乙腈中的溶液中, 然后将该混合物在室温下搅拌一小时, 结束时, 通过减压蒸发从该反应混合物中除去溶剂, 结果获得 2.71 克标题化合物, 其熔点为 81-82℃。

制备过程 108

5-(3-氯苯氧基甲基)-3-[2-(4-硝基苯氧基)-1,1-二甲基乙基] 噁唑烷-2-酮

在用冰冷却的同时, 将总共 35 毫克氢化钠 (作为 55% 重量矿物油分散液) 分三次加入到 200 毫克 5-(3-氯苯氧基甲基)-3-(2-羟基-1, 1-二甲基乙基) 噁唑烷-2-酮和 288 毫克 4-氟硝基苯在 5 毫升二甲基甲酰胺中的溶液中, 将混合物在相同温度下搅拌 30 分钟。然后在室温下将该混合物搅拌 7 小时, 此后, 通过减压蒸发从该反应混合物中除去溶剂, 将水加入到残余物中, 然后用乙酸乙酯萃取该混合物, 用氯化钠的水溶液进一步冲洗该萃取物, 并在无水硫酸钠

上干燥，通过减压蒸发除去乙酸乙酯，并将所得到的残余物用二氧化硅凝胶柱色谱进行提纯，用乙酸乙酯和己烷体积比为 2:3 的混合物作为洗脱液，结果获得 262 毫克的标题化合物，其熔点为 108-112℃。

制备过程 109

3-[2-(4-氨基苯氧基)-1,1-二甲基乙基]

-5-(3-氯苯氧基甲基)噁唑烷-2-酮

将 6.32 克氯化亚锡二水合物加入到 2.34 克 5-(3-氯苯氧基甲基)-3-[2-(4-硝基苯氧基)-1,1-二甲基乙基]噁唑烷-2-酮（其制备如制备过程 108 中所述）在 70 毫升乙酸乙酯和叔丁醇体积比为 9:1 的混合物中的溶液中，在 66℃ 下将 0.11 克氢硼化钠加入到位于油浴上的混合物中。将该混合物在相同温度下搅拌 6 小时。结束时，通过减压蒸发从该反应混合物中除去溶剂，通过加入碳酸氢钠的水溶液而将残余物中和，然后通过过滤将析出的不溶物除去，用乙酸乙酯萃取该过滤物，用氯化钠的水溶液冲洗该萃取物，并在无水硫酸钠上干燥，通过减压蒸发从该萃取物中除去乙酸乙酯，结果获得 1.96 克的标题化合物，其 R_f 值为 0.34（在二氧化硅凝胶薄层色谱上，利用乙酸乙酯和己烷体积比为 4:1 的混合物作为显影溶剂）。

制备过程 110

2-溴代-3-{4-[2-(5-3'-氯苯氧基甲基-2-氧

代噁唑烷-3-基)-2-甲基丙氧基]苯基}丙酸丁酯

在用冰冷却的同时，将 4.82 克 47% 重量/体积溴化氢的水溶液滴加到 2.20 克 3-[2-(4-氨基苯氧基)-1,1-二甲基乙基]-5-(3-氯苯氧基甲基)噁唑烷-2-酮在 25 毫升丙酮中的溶液中，然后向所得到的混

合物中加入 2 毫升 462 毫克亚硝酸钠的水溶液。将该混合物在相同温度下搅拌 15 分钟，然后在室温下先加入 7.18 克丙烯酸丁酯，后加入 157 毫克氧化铜 (I)。将该混合物在室温下搅拌 2.5 小时，通过减压蒸发从该反应混合物中除去溶剂，通过加入碳酸氢钠的水溶液而将残余物中和，然后用乙酸乙酯萃取该混合物，用氯化钠的水溶液冲洗该萃取物，并在无水硫酸钠上干燥，通过减压蒸发从该萃取物中除去乙酸乙酯，将所得到的残余物用二氧化硅凝胶柱色谱提纯，采用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:3-1:1 的混合物作为洗脱液进行梯度洗脱，结果获得 2.24 克的标题化合物，其 R_f 值为 0.44 (在二氧化硅凝胶薄层色谱上，利用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:2 的混合物作为显影溶剂)。

制备过程 111

5-{4-[2-(5-3'-氯苯氧基甲基-2-氧代噁唑烷-3-基)-2-甲基丙氧基]苄基}-2-亚氨基噻唑烷-4-酮

将 0.5 克硫脲加入到 2.07 克 2-溴代-3-{4-[2-(5-3'-氯苯氧基甲基-2-氧代噁唑烷-3-基)-2-甲基丙氧基]苄基}丙酸丁酯 (其制备如制备过程 110 中所述) 在 30 毫升甲醇中的溶液中，然后向所得到的混合物中加入 0.49 克乙酸钠。将该混合物回流加热 5 小时，通过减压蒸发从该反应混合物中除去溶剂，将氯化钠的饱和水溶液加入到残余物中，然后用乙酸乙酯萃取该混合物，在无水硫酸钠上干燥该萃取物，通过减压蒸发除去乙酸乙酯，将所得到的残余物用二氧化硅凝胶柱色谱提纯，采用乙酸乙酯和四氢呋喃体积比为 1:0-3:1 的混合物作为洗脱液进行梯度洗脱，结果获得 1.50 克标题化合物和硫脲的混合物，该标题化合物的 R_f 值为 0.19 (在二氧化硅凝胶薄层色谱

上, 利用乙酸乙酯作为显影溶剂)。

制备过程 112

5-苯氧基甲基 噁唑烷-2-酮

在用冰冷却的同时, 将 422 毫克 N,N'-羰基二咪唑加入到 500 毫克 3-苯氧基-2-羟基丙胺在 5 毫升无水二甲基甲酰胺中的溶液中, 将该混合物在室温下搅拌一整夜。结束时, 通过减压蒸发从该反应混合物中除去溶剂, 将水加入到所得到的浓缩物中, 然后用乙酸乙酯萃取该混合物, 用氯化钠的水溶液冲洗该萃取物, 并在无水硫酸钠上干燥该混合物, 通过减压蒸发从该萃取物中除去乙酸乙酯, 将所得到的残余物用二氧化硅凝胶柱色谱提纯, 采用乙酸乙酯作为洗脱液, 结果获得 490 毫克的标题化合物, 其熔点为 110-111℃。

制备过程 113

3-(5-苯氧基甲基-2-氧代 噁唑烷-3-基) 丙酸乙酯

重复制备过程 4 所述相似的工艺, 除了采用 113 毫克氯化钠 (作为 55% 重量矿物油分散液), 10 毫升无水二甲基甲酰胺, 420 毫克 5-苯氧基甲基 噁唑烷-2-酮, (其制备如制备过程 112 中所述) 和 471 毫克 3-溴代丙酸乙酯。结果获得 463 毫克的标题化合物, 其 R_f 值为 0.34 (在二氧化硅凝胶薄层色谱上, 采用乙酸乙酯和己烷体积比为 2:1 的混合物作为显影溶剂)。

制备过程 114

3-(5-苯氧基甲基-2-氧代 噁唑烷-3-基) 丙醇

重复和制备过程 5 (a) 所述的相似的工艺, 除了采用 1.64 克 3-(5-苯氧基甲基-2-氧代 噁唑烷-3-基) 丙酸乙酯 (如制备过程 113 中所述地获得), 15 毫升无水四氢呋喃, 244 毫克氢硼化锂和 179 毫

克无水甲醇，结果获得 1.41 克的标题化合物，其 Rf 值为 0.28（在二氧化硅凝胶薄层色谱上，采用乙酸乙酯作为显影溶剂）。

制备过程 115

5-{4-[3-(5-苯氧基甲基-2-氧代噁唑烷-3-基)-
-丙氧基]苄基}-3-三苯基甲基噻唑烷-2,4-二酮

重复和制备过程 6 所述的相似的工艺，除了采用 1.29 克的三丁基磷，30 毫升无水苯，2.98 克 5-(4-羟基苄基)-3-三苯基甲基噻唑烷-2,4-二酮，1.61 克偶氮二羰基二吡啶和 1.33 克 3-(5-苯氧基甲基-2-氧代噁唑烷-3-基)丙醇（其制备如制备过程 114 中所述），结果获得 2.04 克的标题化合物，其熔点为 70-73℃。

制备过程 116

4-[5-(3-氯苯氧基甲基)-2-氧代噁
唑烷-3-基]丁酸乙酯

重复制备过程 4 所述相似的工艺，除了采用 0.52 克氢化钠（作为 55% 重量矿物油分散液），30 毫升无水二甲基甲酰胺，2.00 克 5-(3-氯苯氧基甲基)噁唑烷-2-酮和 2.34 克 4-溴代丁酸乙酯。结果获得 1.50 克的标题化合物，其 Rf 值为 0.39（在二氧化硅凝胶薄层色谱上，采用乙酸乙酯和己烷体积比为 2:1 的混合物作为显影溶剂）。

制备过程 117

4-[5-(3-氯苯氧基甲基)-2-氧代噁唑烷-3-基]丁醇

重复和制备过程 5 所述的相似的工艺，除了采用 1.43 克 4-[5-(3-氯苯氧基甲基)-2-氧代噁唑烷-3-基]丁酸乙酯（如制备过程 116 中所述地获得），183 毫克氢硼化钠，20 毫升无水四氢呋喃和 135 毫克无水甲醇，结果获得 1.26 克的标题化合物，其 Rf 值为 0.31

(在二氧化硅凝胶薄层色谱上, 采用乙酸乙酯作为显影溶剂)。

制备过程 118

5-{4-[4-(5-3'-氯苯氧基甲基)-2-氧代 噁唑烷
-3-基)-丁氧基]苄基}-3-三苯基甲基噻唑烷-2,4-二酮

重复和制备过程 6 所述的相似的工艺, 除了采用 647 毫克的三丁基磷, 20 毫升无水苯, 1.49 克 5-(4-羟基苄基)-3-三苯基甲基噻唑烷-2,4-二酮, 807 毫克偶氮二羧基二吡啶和 800 毫克 4-[5-(3-氯苯氧基甲基)-2-氧代 噁唑烷-3-基]丁醇 (其制备如制备过程 117 中所述), 结果获得 1.49 克的标题化合物, 其熔点为 68-72℃。

制备过程 119

2-氯乙酰胺基-1-(3-氯苯氧基甲基)乙醇

在用冰冷却的同时, 将 0.24 毫升三乙胺在 1 毫升无水四氢呋喃中的溶液加入到 300 毫克 3-(3-氯苯氧基)-2-羟基丙胺在 4 毫升无水四氢呋喃中的溶液中, 然后向所得到的混合物中滴加 1 毫升 192 毫克氯乙酰氯在无水四氢呋喃中的溶液。将该反应混合物在室温下搅拌 3 小时, 结束时, 通过减压蒸发从该反应混合物中除去溶剂, 将水加入到所得到的残余物中, 然后用乙酸乙酯萃取该混合物, 用氯化钠的水溶液冲洗该萃取物, 并在无水硫酸钠上干燥该混合物, 通过减压蒸发从该萃取物中除去乙酸乙酯, 将所得到的残余物用二氧化硅凝胶柱色谱提纯, 采用乙酸乙酯和己烷体积比为 3:2 的混合物作为洗脱液, 结果获得 310 毫克的标题化合物, 其熔点为 74-77℃。

制备过程 120

2-[6-(3-氯苯氧基甲基)-3-氧代吗啉-4-基]丙酸乙酯

在 65℃ 下将 5.50 克 2-氯乙酰胺-1-(3-氯苯氧基甲基)乙醇

(其制备如制备过程 119 中所述) 在 110 毫升二甲基甲酰胺中的溶液滴加到位于油浴上的 2.49 克氢化钠 (作为 55% 重量矿物油分散液) 在 170 毫升二甲基甲酰胺中的溶液中。将该反应混合物在相同的温度下搅拌 1 小时。然后在用冰冷却的同时向该反应混合物中滴加 5.25 克 2-溴代丙酸乙酯, 将该反应混合物搅拌一天。结束时, 通过减压蒸发从该反应混合物中除去溶剂, 将水加入到所得到的残余物中, 然后用乙酸乙酯萃取该混合物, 用氯化钠的水溶液冲洗该萃取物, 并在无水硫酸钠上干燥该混合物, 通过减压蒸发从该萃取物中除去乙酸乙酯, 将所得到的残余物用二氧化硅凝胶柱色谱提纯, 采用乙酸乙酯和己烷体积比为 1:2-3:2 的混合物作为洗脱液, 进行梯度洗脱, 结果获得 4.23 克的标题化合物, 其 R_f 值为 0.39 (在二氧化硅凝胶薄层色谱上, 采用乙酸乙酯作为显影溶剂)。

制备过程 121

2-[2-(3-氯苯氧基甲基)吗啉代]丙醇

在用冰冷却的同时将 1.50 克 2-[6-(3-氯苯氧基甲基)-3-氧代吗啉-4-基]丙酸乙酯在 10 毫升无水四氢呋喃中的溶液滴加到 0.51 克氢化锂铝在 20 毫升无水四氢呋喃中的悬浮液中。将该混合物在室温下搅拌 2.5 小时, 此后通过向该混合物中加入硫酸钠十水合物而将过量氢化锂铝分解。通过借助于 Celite (商标名称) 过滤助剂进行过滤将不溶物从该反应混合物中除去, 通过减压蒸发将溶剂从该过滤物中除去, 结果获得了 0.97 克的标题化合物, 其 R_f 值为 0.19 (在二氧化硅凝胶薄层色谱上, 采用乙酸乙酯和己烷体积比为 3:1 的混合物作为显影溶剂)。

制备过程 122

5-{4-[2-(2-3'-氯苯氧基甲基吗啉代)
丙氧基]苄基}-3-三苯基甲基噻唑烷-2,4-二酮

重复和制备过程 6 所述的相似的工艺，除了采用 1.21 克的三苯基膦，20 毫升无水四氢呋喃，1.77 克 5-(4-羟基苄基)-3-三苯基甲基噻唑烷-2,4-二酮，0.81 克偶氮二羧酸二乙酯和 1.32 克 2-[2-(3-氯苯氧基甲基)吗啉代]丙醇（其制备如制备过程 121 中所述），结果获得 1.32 克的标题化合物，其熔点为 48-53℃。