



[12]发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 92110177.5

[51] Int.Cl⁵

C07D233/96

[43] 公开日 1993年3月10日

[22]申请日 92.8.27

[30]优先权

[32]91.8.27 [33]JP [31]215621/91

[71]申请人 大塚制药株式会社

地址 日本东京

[72]发明人 宫崎启介 安井凡平 本山晶章

石川伸太郎

安村贡一

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 罗才希

C07D277/54 A61K 31/415

A61K 31/425

说明书页数: 49 附图页数: 1

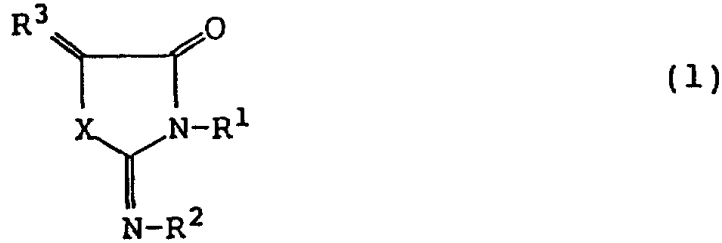
[54]发明名称 美拉德反应抑制剂

[57]摘要

公开了一种含至少一种式(1)表示的化合物或其盐的新的美拉德反应抑制剂;制备式(1)化合物或其盐的方法;抑制活体内美拉德反应的组合物,它包括至少一种式(1)化合物或其盐;以及一种抑制活体内美拉德反应的方法,即施以式(1')化合物或其盐。

<20>

1. 式 (1) 表示的化合物或其盐:



其中 R^1 代表氢原子、低级烷基、羧基低级烷基、低级烷氧羰基低级烷基、苯环上可带有低级烷氧羰基的苯氧基低级烷酰基, 或低级环烷基;
 R^2 代表 $-NHR^4$ (其中 R^4 代表氢原子, 苯环上可带有 1-3 个取代基的苯基磺酰基, 所述取代基选自卤原子、硝基、低级烷氧基和低级烷基; 苯基低级烷酰基或 $-CO-NHR^5$, 其中 R^5 代表低级烷基、苯环上可带有卤原子的苯基、苯基低级烷基, 或萘基) 或 $-N=R^6$ (其中 R^6 代表低级亚烷基, 带有 1 或 2 个低级环烷基的低级亚烷基, 苯环上可带有 1-3 个取代基的苯基低级亚烷基, 所述取代基选自卤原子、羧基、低级烷氧羰基、硝基、羟基、低级烷氧基和卤代低级烷基, 苯环上可带有硝基的苯基低级亚烯基, 低级亚烯基, 低级环亚烷基, 或苯环上可带有羧基的苯氧基低级亚烷基);
 R^3 代表两个氢原子, 苯环上可带有卤原子或卤代低级烷基的苯基低级亚烷基, 或苯基低级亚烯基; 且 X 代表 $-S-$ 或 $-N(R^7)-$ (其中 R^7 代表氢原子、低级烷基、羧基低级烷基或低级烷氧羰基低级烷基); 且, R^1 和 R^4 , 或 R^4 和 R^7 可以互相结合形成氧亚乙基, 条件是当 R^1 是氢原子、 R^3 是两个氢原子和 X 是 $-S-$ 时, R^2 不为 $-NHR^4$ (其中 R^4 是氢原子或苯环上可带有低级烷氧基的苯基磺酰基) 或 $-N=R^6$ (其中 R^6 代表低级亚烷基, 苯环上可带有卤原子、硝基、羟基、或低级烷氧基的苯基低级亚烷基, 或苯环上可带有硝基的苯基低级亚烯基); 且当 R^1 是氢原子、 R^2 是 $-N=R^6$ 且 X

是-S- 或-NH-时, R^3 和 R^6 不能同时是苯基低级亚烷基; 再有, 当 R^2 是 $-NHR^4$ 、 R^3 是两个氢原子且 X 是-S- 时, R^1 和 R^4 不相互结合成氧亚乙基。

2. 按照权利要求1所述的化合物或其盐, 其中 R^1 是氢原子、低级烷基、羧基低级烷基或低级烷氧羰基低级烷基; R^2 是 $-NHR^4$ 或 $-N=R^6$ (其中 R^6 是低级亚烷基, 带有1或2个低级环烷基的低级亚烷基、苯环上可带有羧基的苯基低级亚烷基, 苯基低级亚烯基、低级亚烯基或低级环亚烷基); R^3 是两个氢原子或苯基低级亚烯基; 且 X 是 $-N(R^7)-$; R^1 和 R^4 不相互结合成氧亚乙基; 且当 R^2 是 $-NHR^4$ 时, R^4 和 R^7 相互结合成氧亚乙基。

3. 按照权利要求1所述的化合物或其盐, 其中 R^1 是氢原子, 羧基低级烷基, 低级烷氧羰基低级烷基, 苯环上可带有低级烷氧羰基的苯氧基低级烷基酰基; R^2 是 $-NHR^4$ 或 $-N=R^6$ (其中 R^6 是低级亚烷基, 苯环上可带有卤原子、羧基、低级烷氧羰基、羟基或卤代低级烷基的苯基低级亚烷基, 苯环上可带有硝基的苯基低级亚烯基或苯环上可带有羧基的苯氧基低级亚烷基); X 是-S-; 且 R^1 和 R^4 , 或 R^4 和 R^7 不相互结合成氧亚乙基。

4. 按照权利要求2所述的化合物或其盐, 其中 R^2 是 $-N=R^6$ 。

5. 按照权利要求2所述的化合物或其盐, 其中 R^1 是氢原子, 羧基低级烷基或低级烷氧羰基低级烷基; R^2 是 $-NHR^4$; 且 R^3 是两个氢原子。

6. 按照权利要求3所述的化合物或其盐, 其中 R^1 是氢原子, R^2 是 $-NHR^4$ (其中 R^4 是苯环上可带有硝基或低级烷基的苯磺酰基或 $-CO-NHR^6$) 或 $-N=R^6$ (其中 R^6 是苯环上可带有羧基的苯氧基低级亚烷基); 且 R^3 是两个氢原子。

7. 按照权利要求3所述的化合物或其盐, 其中 R^1 是羧基低级烷基, 低级烷氧羰基低级烷基, 苯环上可带有低级烷氧羰基的苯氧基低级烷酰基或低级环烷基, R^2 是 $-NHR^4$ (其中 R^4 是氢原子, 苯环上可带有卤原子、硝基或低级烷氧基的苯磺酰基, 或苯基低级烷酰基) 或 $-N=R^6$ (其中

R^6 是低级亚烷基, 或苯环上可带有羧基、低级烷氧羰基或羟基的苯基低级亚烷基); R^3 是两个氢原子。

8. 按照权利要求3所述的化合物或其盐, 其中 R^1 是氢原子、羧基低级烷基或低级烷氧羰基低级烷基, R^2 是 $-NHR^4$ (其中 R^4 是氢原子或苯环上可带有硝基的苯磺酰基)或 $-N=R^6$ (其中 R^6 是苯环上可带有卤原子或卤代低级烷基的苯基低级亚烷基, 或苯基低级亚烯基); R^3 是苯环上可带有卤原子或卤代低级烷基的苯基低级亚烷基, 或苯基低级亚烯基。

9. 按照权利要求3所述的化合物或其盐, 其中 R^2 是 $-NHR^4$ (其中 R^4 是苯环上可带有1-3个选自卤原子、硝基、低级烷氧基和低级烷基取代基的苯环酰基或 $-N=R^6$ (其中 R^6 是低级亚烷基)。

10. 按照权利要求9所述的化合物或其盐, 其中 R^2 是 $-NHR^4$, 其中 R^4 是苯环上带有硝基的苯磺酰基。

11. 按照权利要求4所述的化合物或其盐, 其中 R^1 是氢原子, R^3 是两个氢原子且 R^6 是低级亚烷基。

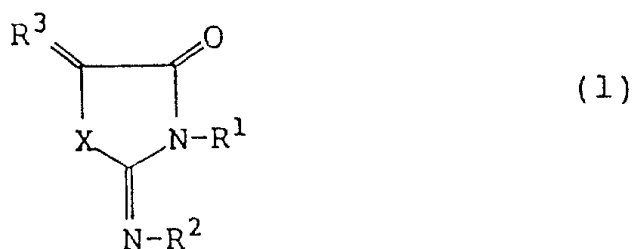
12. 按照权利要求11所述的化合物或其盐, 其中 R^1 是氢原子。

13. 按照权利要求12所述的化合物或其盐, 其中所述化合物是2-亚异丙基亚肼基咪唑烷-4-酮。

14. 按照权利要求6所述的化合物或其盐, 其中 R^2 是 $-NHR^4$ (其中 R^4 是苯环上带有硝基或低级烷基的苯磺酰基)。

15. 按照权利要求14所述的化合物或其盐, 其中所述化合物是2-(2,4-二硝基苯磺酰基亚肼基)咪唑烷-4-酮。

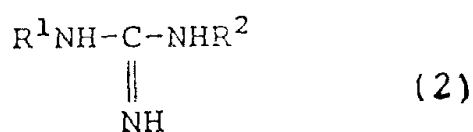
16. 一种制备下式(1)表示的化合物或其盐的方法,



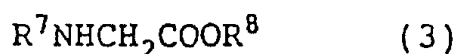
其中 R^1 代表氢原子、低级烷基、羧基低级烷基、低级烷氧羰基低级烷基、苯环上可带有低级烷氧羰基的苯氧基低级烷酰基，或低级环烷基； R^2 代表 $-NHR^4$ （其中 R^4 代表氢原子；苯环上可带有1-3个取代基的苯基磺酰基，所述取代基选自卤原子、硝基、低级烷氧基和低级烷基；苯基低级烷酰基或 $-CO-NHR^5$ ，其中 R^5 代表低级烷基、苯环上可带有卤原子的苯基、苯基低级烷基，或萘基）或 $-N=R^6$ （其中 R^6 代表低级亚烷基，带有1或2个低级环烷基的低级亚烷基，苯环上可带有1-3个取代基的苯基低级亚烷基，所述取代基选自卤原子、羧基、低级烷氧羰基、硝基、羟基、低级烷氧基和卤代低级烷基，苯环上可带有硝基的苯基低级亚烯基，低级亚烯基，低级环亚烷基，或苯环上可带有羧基的苯氧基低级亚烷基）； R^3 代表两个氢原子，苯环上可带有卤原子或卤代低级烷基的苯基低级亚烷基，或苯基低级亚烯基；且X代表 $-S-$ 或 $-N(R^7)-$ （其中 R^7 代表氢原子、低级烷基、羧基低级烷基或低级烷氧羰基低级烷基）；且， R^1 和 R^4 ，或 R^4 和 R^7 可相互结合形成氧亚乙基，条件是当 R^1 是氢原子、 R^3 是两个氢原子和X是 $-S-$ 时， R^2 不为 $-NHR^4$ （其中 R^4 是氢原子或苯环上可带有低级烷氧基的苯基磺酰基）或 $-NH=R^6$ （其中 R^6 代表低级亚烷基，苯环上可带有卤原子、硝基、羟基、或低级烷氧基的苯基低级亚烷基，或苯环上可带有硝基的苯基低级亚烯基）；且当 R^1 是氢原子、 R^2 是 $-N=R^6$ 且X是 $-S-$ 或 $-NH-$ 时， R^3 和 R^6 不能同时是苯基低级亚烷基；再有，当 R^2 是 $-NHR^4$ 、 R^3 是两个氢原子且X是 $-S-$ 时， R^1 和 R^4 不相互结合成氧亚乙基。

该方法包括选自以下(I)-(IX)的反应步骤

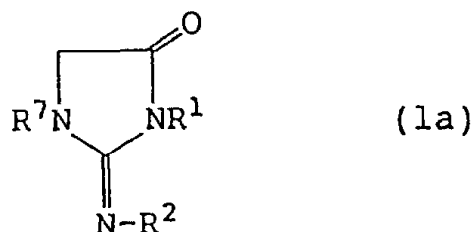
(I) 一种反应，该反应包括使式(2)化合物



与式 (3) 化合物反应,

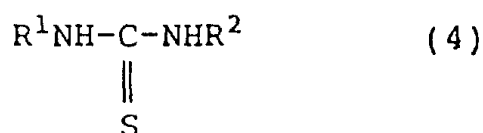


以得到式(1a) 化合物:

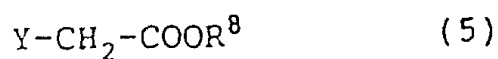


其中 R^1 , R^2 和 R^7 与权利要求1 中定义相同, 且 R^8 代表酯残基;

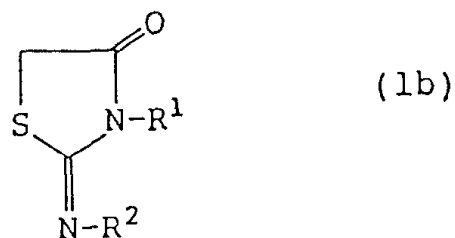
(II) 一种反应, 该反应包括使式 (4) 化合物



与式 (5) 化合物反应,

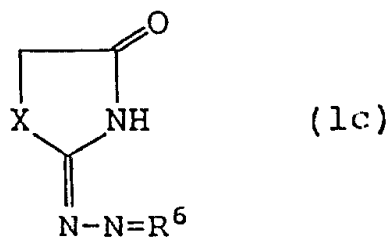


以得到式(1b) 化合物:



其中 R^1 和 R^2 与权利要求1 中定义相同, R^8 代表酯残基, 且 Y代表卤原子;

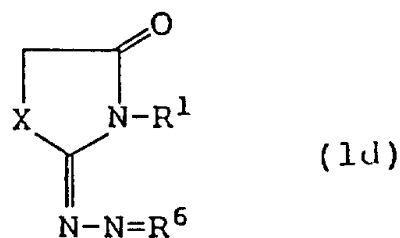
(III) 一种反应, 该反应包括使式(1c) 化合物



与式 (6) 化合物反应

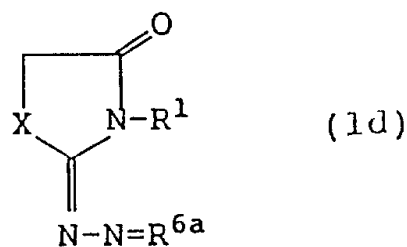


以得到式(1d) 化合物:



其中 R^1 , R^6 和 X 与权利要求1 中定义相同, 且 A 代表卤原子;

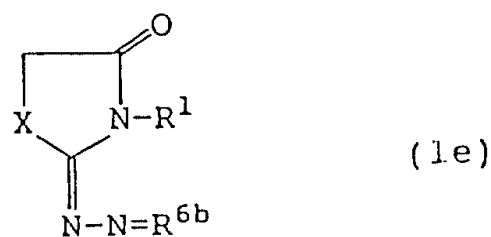
(IV) 一种反应, 该反应包括使式(1d) 化合物



与式 (7) 化合物反应,

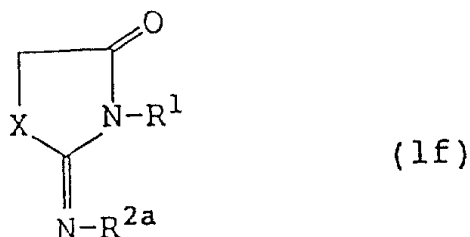


以得到式(1e) 化合物:



其中 R^1 和 X 与权利要求1中定义相同, R^{6a} 代表低级亚烷基, 且 R^{6b} 代表苯环上可带有1-3个选自卤原子、羧基、硝基、羟基、低级烷氧基和卤代低级烷氧基的苯基低级亚烷基, 苯基低级亚烯基, 或苯环上可带有羧基的苯氧基低级亚烷基,

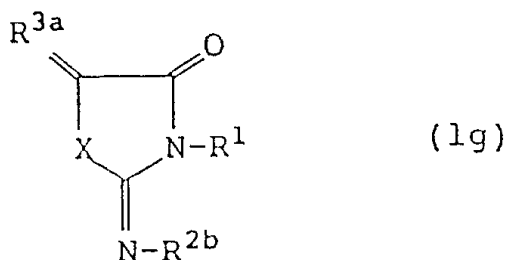
(V) 一种反应, 该反应包括使式(1f)化合物



与式(8)化合物反应,

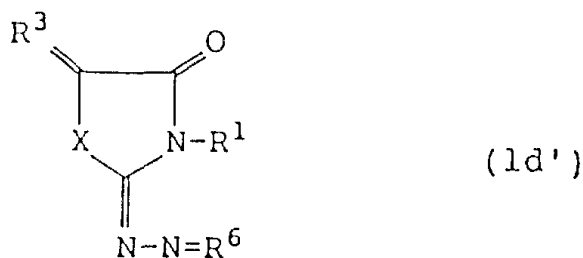


以得到(1g)化合物:

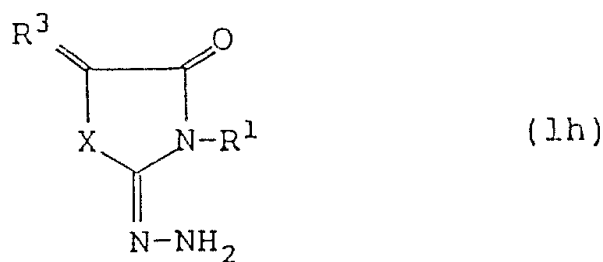


其中 R^1 和 X 与权利要求1中定义相同; R^{2a} 代表 $-N=R^{6a}$, $-N=R^{6b}$, 或 $-NHR^{4a}$ (其中 R^{6b} 定义如上, R^{6a} 代表低级亚烷基, 且 R^{4a} 代表苯环上可带有1-3个选自卤原子、硝基、低级烷氧基和低级烷基取代基的苯磺酰基); R^{3a} 代表苯环上可带有卤代低级烷基的苯基低级亚烷基, 或苯基低级亚烯基; 且 R^{2b} 代表 $-N=R^{3a}$ 、 $-N=R^{6b}$ 或 $-NHR^{4a}$ (其中 R^{3a} , R^{6b} 和 R^{4a} 定义如上);

(VI) 一种反应, 该反应包括使式(1d')化合物

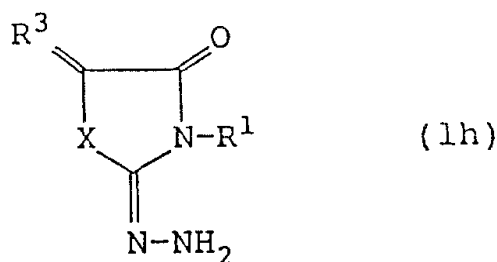


与一种酸性化合物反应, 以得到式(1h)化合物:



其中 R^1 , R^3 , R^6 和 X 与权利要求1中定义相同;

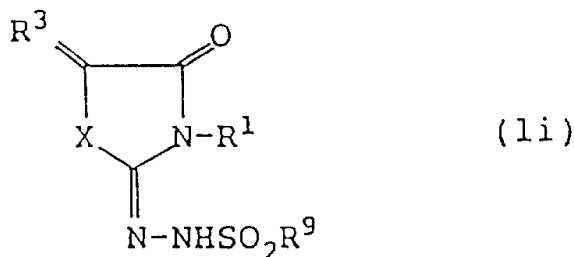
(VII) 一种反应, 该反应包括使式(1h)化合物



与式(9)化合物反应,

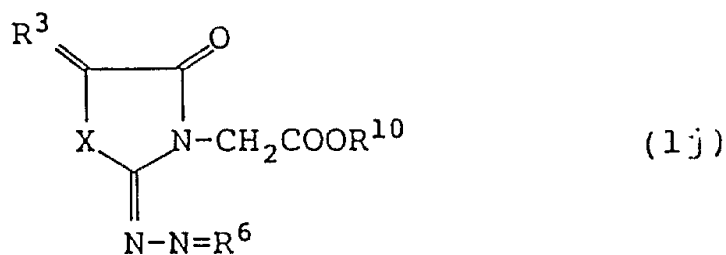


以得到式(1i)化合物:

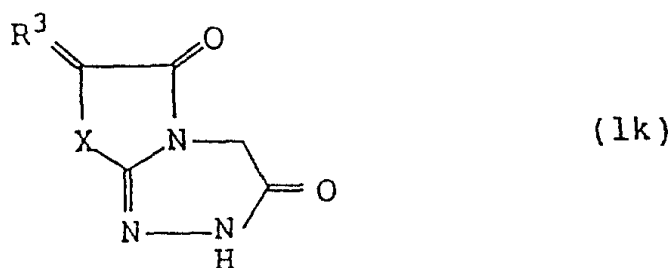


其中 R^1 , R^3 和 X 与权利要求1中定义相同, R^9 代表苯环上可带有1-3个选自卤原子、硝基、低级烷氧基和低级烷基取代基的苯基; 且 B 代表卤原子;

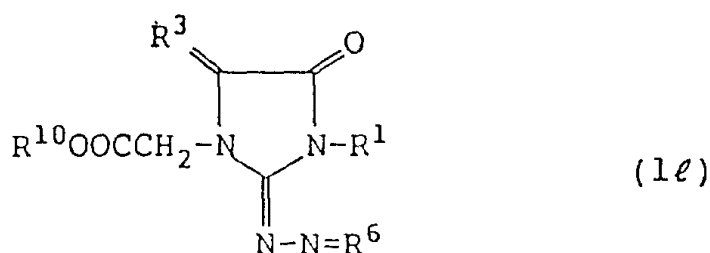
(VIII) 一种反应, 该反应包括环化式(1j)化合物,



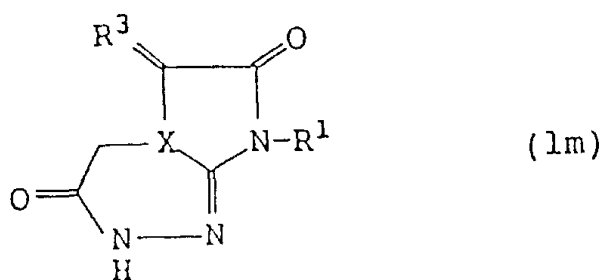
以得到式(1k)化合物



其中R³, R^b和X与权利要求1中定义相同, 且R¹⁰代表低级烷基, 以及
(IX)一种反应, 该反应包括环化式(1l)化合物,



以得到式(1m)化合物:

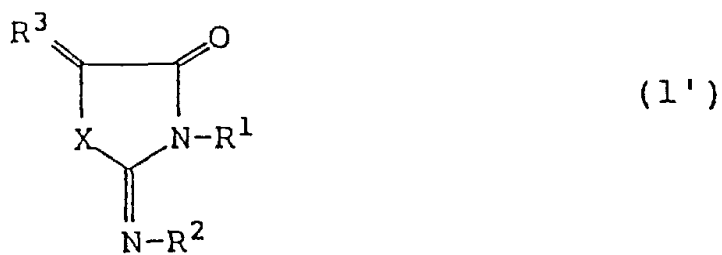


其中R¹, R³, R^b和X与权利要求1中定义相同, 且R¹⁰代表低级烷基。

17. 一种抑制活体内美拉德反应的组合物, 它包含有效量的权利要求1所述的化合物或其盐和药用载体。

18. 按照权利要求17所述的抑制活体内美拉德反应的组合物, 其中所述组合物是一种治疗糖尿病诱发的并发症的药剂。

19. 一种抑制活体内美拉德反应的方法，该方法包括使用式(1')代表的化合物或其盐：



其中 R^1 代表氢原子、低级烷基、羧基低级烷基、低级烷氧羰基低级烷基、苯环上可带有低级烷氧羰基的苯氧基低级烷酰基，或低级环烷基； R^2 代表 $-NHR^4$ （其中 R^4 代表氢原子；苯环上可带有1-3个取代基的苯基磺酰基，所述取代基选自卤原子、硝基、低级烷氧基和低级烷基；苯基低级烷酰基或 $-CO-NHR^5$ ，其中 R^5 代表低级烷基、苯环上可带有卤原子的苯基、苯基低级烷基，或萘基）或 $-N=R^6$ （其中 R^6 代表低级亚烷基，带有1或2个低级环烷基的低级亚烷基，苯环上可带有1-3个取代基的苯基低级亚烷基，所述取代基选自卤原子、羧基、低级烷氧羰基、硝基、羟基、低级烷氧基和卤代低级烷基，苯环上可带有硝基的苯基低级亚烯基，低级亚烯基，低级环亚烷基，或苯环上可带有羧基的苯氧基低级亚烷基）； R^3 代表两个氢原子，苯环上可带有卤原子或卤代低级烷基的苯基低级亚烷基，或苯基低级亚烯基；且X代表 $-S-$ 或 $-N(R^7)-$ （其中 R^7 代表氢原子、低级烷基、羧基低级烷基或低级烷氧羰基低级烷基）；且， R^1 和 R^4 ，或 R^4 和 R^7 可相互结合形成氧亚乙基。

20. 按照权利要求19所述的抑制活体内美拉德反应的方法，其中该方法是一种糖尿病诱发并发症的治疗方法。

美拉德反应抑制剂

本发明涉及美拉德反应的新型抑制剂。

美拉德反应是这样一种反应，即：始于活体内因蛋白质中存在的自由氨基的亲核反应造成的对还原糖（如葡萄糖）的醛基的攻击而形成称作醛亚胺的席夫碱，然后，醛亚胺会依次重排成更稳定的Amadori 化合物（非酶催化的糖类化作用(glycation)）。Amadori 化合物进一步引起一系列与其它蛋白质内的氨基的反应，从而形成了棕色荧光物并使蛋白质之间交联。在历史上，美拉德于1912年报道了氨基酸和还原糖的混合溶液加热时变成棕色(L. C. Maillard, Compt. Rend. Soc. Biol., 72, 599 (1912))，从那以后，该反应便称作美拉德反应。那时美拉德已暗示，该反应可能会在活体内发生。

1968年，Rabber 等人在糖尿病患者的血液中发现血红蛋白A_{1c}（血红蛋白中非常小的部分）提高了[S. Rabber et al., Clin. Chim. Acta. 22, 296 (1968)]；还发现，以Amadori 重排形式，葡萄糖结合到血红蛋白β - 链的N-端缬氨酸上，便形成了血红蛋白A_{1c}(V. J. Stevens, H. Vlassara, A. Abati & A. Cerami, J. Biol. Chem., 252, 2998 (1977) 等等；并证明了活体中的非酶催化的糖类化作用的存在。

近来，已证实各种生物蛋白质可进行美拉德反应。例如，据报道，在糖尿病患者中进行糖类化的血红蛋白量提高3倍[E. C. Abraham et al., J. Lab. Clin. Med., 102, 187 (1983)]。

还有，据报道，在糖尿病患者的血清清蛋白中提高了糖类化作用的

量(R. Dolhofer和 O. H. Wieland, *Diabetes*, 29, 417 (1980))。而且据报道, 在从糖尿病患者收集到的皮肤胶原中荧光提高了(Vincent M. Monnier et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 81, 583 (1984))。

非酶催化的糖类化作用是一种在健康人中观察到的现象, 而积累棕色荧光物质涉及具有延迟新陈代谢率的蛋白质, 这种积累现象在老年人和提高了血糖值的糖尿病状态下明显观察到。Patrick 等人对此原因已做了报道, 即由血糖值、其靶蛋白质的新陈代谢率等等决定了美拉德反应产物的积累量(J. S. Patrick, S. R. Thorpe和 J. W. Baynes, *Journal of Gerontology*, 45, 1, B18-23 (1990))。

以前已经讨论了这种美拉德反应产物和有关糖尿病和人体老化的各种病因之间的关系。例如, 据报道, 当已经过糖类化作用的血清清蛋白给小鼠静脉注射了12星期后, 造成了糖尿病的典型肾机能失调 (D. A. McVerry et al., *The Lancet*, 5, 738 (1980))。对于神经髓磷脂蛋白质的非酶催化的糖类化作用参与了糖尿病人神经紊乱的病因之一, 也已做了研究(V. M. Monnier et al., *Clin. Endocrinol. Metab.*, 11, 431 (1982))。

眼球透镜晶体是一种在生物合成之后不会产生新陈代谢的特定的蛋白质, 且Cerami 等人发现, 这种晶体经糖类化作用时形成了具有二硫醚键的交联化合物和具有荧光的有色交联化合物(V. M. Monnier & A. Cerami, *Science*, 211, 491 (1981)和 V. M. Monnier & A. Cerami, *Biochim. Biophys. Acta.*, 760, 97 (1983))。当这种晶体进行糖类化作用时, 聚合作用和不溶解作用提高了荧光和棕色的着色性, 非常近似于眼球随年龄的变化(S. H. Chiou et al., *J. Biol. Chem.*, 256, 5176 (1981))。

构成连接组织的蛋白质的胶原和弹性蛋白是显示出很低新陈代谢率

的蛋白质，在肾小球基膜、皮肤、腱、等等中的已经发现了葡萄糖结合产物(V. M. Monnier et al., "Maillard Reaction in Food", Prog. Food Nutr. Sci., 5, 315, Pergamon Press, London)。

Brownlee等人表明，在患糖尿病的小鼠中，血管壁中的胶原交联提高了，从而积累了荧光物质，而且这种交联由非酶催化机理完成(M. Brownlee et al., Science, 232, 1629 (1989))。有人也考虑了与动脉壁硬化的关系(H. Rosenburn et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 91, 498 (1979))。

如上所述，可以认为活体内的美拉德反应参与了各种与糖尿病和人体老化有关的疾病。

本发明的一个目的是提供一种新的美拉德反应抑制剂。

本发明的另一目的是提供制备式(1)化合物及其盐的方法。

本发明的又一个目的是提供一种抑制活体内美拉德反应的组合物，它包含至少一种式(1)化合物或其盐。

本发明的再一个目的是提供一种抑制活体内美拉德反应的方法，即服用式(1')化合物或其盐。

也就是说，本发明提供了一种美拉德反应抑制剂，这种抑制剂含有至少一种下式(1')表示的化合物或其盐作为活性成分：



其中 R^1 代表氢原子、低级烷基、羧基低级烷基、低级烷氧羰基低级烷基、苯环上可带有低级烷氧羰基的苯氧基低级烷酰基，或低级环烷基； R^2 代表 $-\text{NHR}^4$ (其中 R^4 代表氢原子；苯环上可带有1-3个取代基的苯基磺酰基，所述取代基选自卤原子、硝基、低级烷氧基和低级烷基；苯基低

级烷酰基或 $-CO-NHR^5$ ，其中 R^5 代表低级烷基、苯环上可带有卤原子的苯基、苯基低级烷基，或萘基) 或 $-N=R^6$ (其中 R^6 代表低级亚烷基，带有 1 或 2 个低级环烷基的低级亚烷基，苯环上可带有 1-3 个取代基的苯基低级亚烷基，所述取代基选自卤原子、羧基、低级烷氧羰基、硝基、羟基、低级烷氧基和卤代低级烷基，苯环上可带有硝基的苯基低级亚烯基，低级亚烯基，低级环亚烷基或苯环上可带有羧基的苯氧基低级亚烷基)； R^3 代表两个氢原子，苯环上可带有卤原子或卤代低级烷基的苯基低级亚烷基，或苯基低级亚烯基；且 X 代表 $-S-$ 或 $-N(R^7)-$ (其中 R^7 代表氢原子、低级烷基、羧基低级烷基或低级烷氧羰基低级烷基)；另外， R^1 和 R^4 ，或 R^4 和 R^7 可相互结合形成氧亚乙基。

本发明式(1')化合物及其盐通过抑制美拉德反应可用于治疗或预防各种糖尿病并发症，例如冠状疾病、循环失调、脑血管紊乱、糖尿病神经机能病、肾脏病、动脉硬化、关节硬化、白内障和视网膜炎或由于人体老化造成的疾病，如动脉硬化、老年性白内障等等。

附图示出了按照药理试验 2 得到的六星期试验期的尿清蛋白排泄的结果(mg/24 小时)。

以下详细介绍用于本发明的各基团。

不管低级烷基是单独存在还是存在于其它基团中，其例子有直链或支链的 C_1-C_6 烷基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、戊基、己基，等等。

不管低级烷氧基是单独存在还是存在于其它基团中，其例子有直链或支链的 C_1-C_6 烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、己氧基、等等。

不管卤原子是单独存在还是存在于其它基团中，意指氟、氯、溴和碘。

羧基低级烷基的例子有其中烷基部分是直链或支链的 C_1-C_6 烷基的

羧基烷基，例如羧基甲基、2-羧基乙基、1-羧基乙基、3-羧基丙基、4-羧基丁基、1,1-二甲基-2-羧基乙基、5-羧基戊基、6-羧基己基、2-甲基-3-羧基丙基，等等。

低级烷氧羰基低级烷基的例子有其中烷氧基部分具有 1-6 个碳原子且烷基部分具有 1-6 个碳原子的烷氧羰基烷基，如甲氧基羰基甲基、乙氧基羰基甲基、3-甲氧基羰基丙基、4-乙氧基羰基丁基、6-丙氧基羰基己基、5-异丙氧基羰基戊基、1,1-二甲基-2-丁氧基羰基乙基、2-甲基-3-叔丁氧基羰基丙基、2-戊氧基羰基乙基、己氧基羰基甲基，等等。

苯氧基低级烷酰基的例子有其中烷酰基部分是直链或支链 C_2-C_6 烷酰基的苯氧基烷酰基，例如2-苯氧基乙酰基、3-苯氧基丙酰基、4-苯氧基丁酰基、2-苯氧基丁酰基、6-苯氧基己酰基、2-苯氧基丙酰基、3-苯氧基丁酰基、4-苯氧基-3-甲基丁酰基、5-苯氧基戊酰基、2-甲基-3-苯氧基丙酰基等等。

苯环上有一个低级烷氧羰基的苯氧基低级烷酰基的例子包括：苯环上有一个苯氧基的直链或支链 C_2-C_7 烷酰基，其苯基上有一个直链或支链的烷氧羰基作为取代基（其中烷氧基部分具有 1-6 个碳原子），例如2-(4-甲氧羰基苯氧基)乙酰基、2-(3,4-二甲氧羰基苯氧基)乙酰基、2-(3,4,5-三甲氧羰基苯氧基)乙酰基、2-(3-甲氧羰基苯氧基)乙酰基、2-(2-甲氧羰基苯氧基)乙酰基、3-(2-丙氧羰基苯氧基)丙酰基、4-(4-戊氧羰基苯氧基)丁酰基、5-(3-丙氧羰基苯氧基)戊酰基、6-(4-异丁氧羰基苯氧基)己酰基、2-(4-己氧羰基苯氧基)乙酰基、2-(4-丁氧羰基苯氧基)乙酰基，等等。

低级环烷基的例子有 C_3-C_8 低级环烷基，如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等等。

苯基低级烷酰基的例子有其中烷酰基部分是直链或支链的 C_2-C_6 烷酰基的苯基烷酰基，例如苯基乙酰基、3-苯基丙酰基、4-苯基丁酰基、

2,2-二甲基-3-苯基丙酰基、5-苯基戊酰基、6-苯基己酰基、2-甲基-3-苯基丙酰基,等等。

苯环上可带有1-3个选自卤原子、硝基、低级烷氧基和低级烷基取代基的苯基磺酰基的例子有苯环上可带有1-3个选自卤原子、硝基、直链或支链 C_1-C_6 烷氧基和直链或支链 C_1-C_6 烷基取代基的苯基磺酰基,例如苯基磺酰基、2-氯苯基磺酰基、3-氯苯基磺酰基、4-氯苯基磺酰基、2-氟苯基磺酰基、3-氟苯基磺酰基、4-氟苯基磺酰基、2-溴苯基磺酰基、3-溴苯基磺酰基、4-溴苯基磺酰基、2-碘苯基磺酰基、4-碘苯基磺酰基、3,5-二氯苯基磺酰基、2,6-二氯苯基磺酰基、3,4-二氯苯基磺酰基、3,4-二氟苯基磺酰基、3,5-二溴苯基磺酰基、3,4,5-三氯苯基磺酰基、2-甲基苯基磺酰基、3-甲基苯基磺酰基、4-甲基苯基磺酰基、2-乙基苯基磺酰基、3-乙基苯基磺酰基、4-乙基苯基磺酰基、3-异丙基苯基磺酰基、4-己基苯基磺酰基、3,4-二甲基苯基磺酰基、2,5-二甲基苯基磺酰基、3,4,5-三甲基苯基磺酰基、2-甲氧基苯基磺酰基、3-甲氧基苯基磺酰基、4-甲氧基苯基磺酰基、2-乙氧基苯基磺酰基、3-乙氧基苯基磺酰基、4-乙氧基苯基磺酰基、4-异丙氧基苯基磺酰基、4-己氧基苯基磺酰基、3,4-二甲氧基苯基磺酰基、3,4-二乙氧基苯基磺酰基、3,4,5-三甲氧基苯基磺酰基、2,5-二甲氧基苯基磺酰基、2-硝基苯基磺酰基、3-硝基苯基磺酰基、4-硝基苯基磺酰基、2,4-二硝基苯基磺酰基、3-甲基-4-氯苯基磺酰基、2-氯-6-甲基苯基磺酰基、2-甲氧基-3-氯苯基磺酰基,等等。

苯环上可带有卤原子作为取代基的苯基的例子包括可带有1-3个卤原子的苯基,例如苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-溴苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、2-碘苯基、4-碘苯基、3,5-二氯苯基、2,6-二氯苯基、3,4-二氯苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二溴苯基、3,4,5-三氯苯基,等等。

苯基低级烷基的例子有其中烷基部分是直链或支链 C_1-C_6 。烷基的苯基烷基，例如苄基、2-苯基乙基、1-苯基乙基、3-苯基丙基、4-苯基丁基、1,1-二甲基-2-苯基乙基、5-苯基戊基、6-苯基己基、2-甲基-3-苯基丙基，等等。

低级亚烷基的例子有直链或支链 C_1-C_6 。亚烷基，例如亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚异丙基、亚丁基、亚叔丁基、亚戊基、亚己基等等。

带有1或2个低级环烷基的低级亚烷基的例子包括含1或2个 C_3-C_8 环烷基的直链或支链 C_1-C_6 。亚烷基，例如2-环丙基亚乙基、1-环丁基亚乙基、3-环戊基亚丙基、4-环己基亚丁基、1,1-二甲基-2-环己基亚乙基、5-环辛基亚戊基、6-环己基亚己基、2-甲基-3-环己基亚丙基、二环丙基亚甲基、2-二环丙基亚乙基，等等。

苯基低级亚烷基的例子有其中亚烷基部分是直链或支链 C_1-C_6 。亚烷基的苯基亚烷基，例如亚苄基、2-苄基亚乙基、1-苯基亚乙基、3-苯基亚丙基、4-苯基亚丁基、1,1-二甲基-2-苯基亚乙基、5-苯基亚戊基、6-苯基亚己基、2-甲基-3-苯基亚丙基，等等。

苯环上可带有1-3个选自卤原子、羧基、低级烷氧羰基、硝基、羟基、低级烷氧基和卤代低级烷基取代基的苯基低级亚烷基的例子包括含有苯基的直链或支链 C_1-C_6 。亚烷基，其中所述苯环上，带有1-3个选自以下的取代基：直链或支链的 C_1-C_6 烷氧基、直链或支链的 C_1-C_6 卤代烷基、卤原子、羧基、烷氧基部分上有1-6个碳原子的烷氧羰基、硝基和羟基，例如2-氯亚苄基、4-氟亚苄基、2-(3-氯苯基)亚乙基、1-(4-氯苯基)亚乙基、3-(2-氟苯基)亚丙基、4-(3-氟苯基)亚丁基、1,1-二甲基-2-(4-氟苯基)亚乙基、5-(2-溴苯基)亚戊基、6-(3-溴苯基)亚己基、2-甲基-3-(4-溴苯基)亚丙基、3-碘亚苄基、2-(4-碘苯基)亚乙基、1-(3,5-二氯苯基)亚乙基、2-(3,4-二氯苯基)亚乙基、3-(2,6-二氯苯基)亚丙基、4-(3,4-二氯苯基)亚丁基、1,1-二

甲基-2-(3,4-二氟苯基) 亚乙基、5-(3,5-二溴苯基) 亚戊基、6-(3,4,5-三氯苯基) 亚己基、4-氟甲基亚苄基、4-氯甲基亚苄基、4-溴甲基亚苄基、4-碘甲基亚苄基、4-二氟甲基亚苄基、4-三氟甲基亚苄基、4-三氯甲基亚苄基、2-(2-氟甲基苯基) 亚乙基、1-(3-氯甲基苯基) 亚乙基、3-(3-溴甲基苯基) 亚丙基、4-[4-(2-氟乙基) 苯基] 亚丁基、5-[4-(2-氯乙基) 苯基] 亚丙基、6-[3-(3-氯丙基) 苯基] 亚己基、2-甲基-3-[3-(4-氯己基) 苯基] 亚丙基、2-(3,4-二氟甲基苯基) 亚乙基、2-(2,5-溴甲基苯基) 亚乙基、2-(3,4,5-三氟甲基苯基) 亚乙基、4-甲氧基亚苄基、3,4-二甲氧基亚苄基、3,4,5-三甲氧基亚苄基、1-(3-甲氧基苯基) 亚乙基、2-(2-甲氧基苯基) 亚乙基、3-(2-乙氧基苯基) 亚丙基、4-(4-乙氧基苯基) 亚丁基、5-(3-乙氧基苯基) 亚苄基、6-(4-异丙氧基苯基) 亚己基、4-丁氧基亚苄基、1,1-二甲基-2-(4-己氧基苯基) 亚乙基、2-甲基-3-(3,4-二甲氧基苯基) 丙亚基、2-(3,4-二甲氧基苯基) 亚乙基、2-(3,4-二乙氧基苯基) 亚乙基、2-(3,4,5-三甲氧基苯基) 亚乙基、1-(2,5-二甲氧基苯基) 亚乙基、2-羧基亚苄基、3-羧基亚苄基、4-羧基亚苄基、1-(2-羧基苯基) 亚乙基、2-(4-羧基苯基) 亚乙基、3-(2,4-二羧基苯基) 亚丙基、4-(3-羧基苯基) 亚丁基、5-(2-羧基苯基) 亚戊基、6-(3-羧基苯基) 亚己基、2-硝基亚苄基、3-硝基亚苄基、4-硝基亚苄基、3,4,5-三硝基亚苄基、1-(2-硝基苯基) 亚乙基、2-(4-硝基苯基) 亚乙基、3-(2,4-二硝基苯基) 亚丙基、4-(3-硝基苯基) 亚丁基、5-(3-硝基苯基) 亚戊基、6-(3-硝基苯基) 亚己基、2-甲氧基-3-氯亚苄基、2-羟基亚苄基、2-(3,4-二羟基苯基) 亚乙基、1-(3,4-二羟基苯基) 亚乙基、2-(3-羟基苯基) 亚乙基、3-(4-羟基苯基) 亚丙基、6-(3,4-羟基苯基) 亚己基、2,4-二羟基亚苄基、3,4,5-三羟基亚苄基、4-甲氧基羰基亚苄基、3,4-二甲氧基羰基亚苄基、3-(2-乙氧基羰基苯基) 亚苄基、6-(4

- 异丙氧羰基苯基) 亚己基、4-丁氧羰基亚苄基、4-己氧羰基亚苄基, 等等。

苯环上可带有硝基的苯基低级亚烯基的例子包括其中亚烯基部分是直链或支链 C_2-C_6 亚烯基和苯环上可带有 1-3 个硝基的苯基亚烯基, 例如苯基亚乙烯基、4-硝基苯基亚乙烯基、3-苯基亚烯丙基、3-(4-硝基) 苯基亚烯丙基、4-苯基-2-亚丁烯基、4-苯基-3-亚丁烯基、1-甲基-3-苯基亚烯丙基、2-甲基-3-苯基亚烯丙基、5-苯基-2-亚戊烯基、6-苯基-2-亚己烯基, 等等。

低级亚烯基的例子有直链或支链的 C_2-C_6 亚烯基, 例如亚乙烯基、亚烯丙基、2-亚丁烯基、3-亚丁烯基、2-亚戊烯基、2-亚己烯基, 等等。

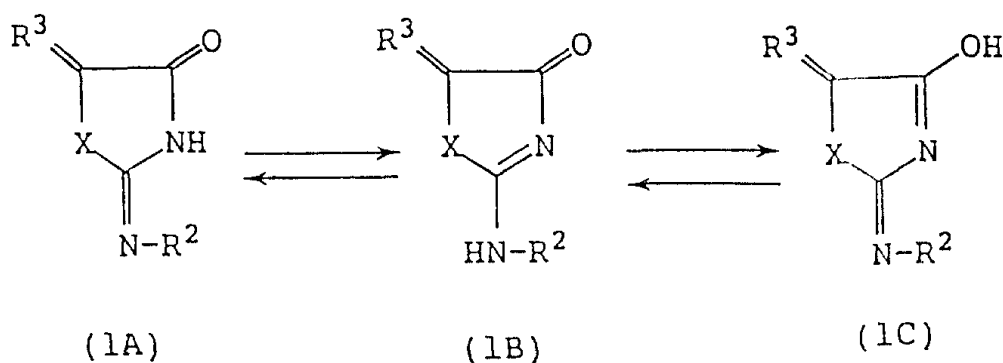
低级环亚烯基的例子有 C_3-C_8 环亚烯基, 例如2-环亚丙烯基、2-环亚丁烯基、2-环亚戊烯基、2-环亚己烯基、2-环亚庚烯基、2-环亚辛烯基, 等等。

苯环上可带有羧基的苯氧基低级亚烷基的例子有苯环上可带有羧基的苯氧基亚烷基, 其中亚烷基部分是直链或支链的 C_1-C_6 亚烷基, 例如苯氧基亚甲基、2-苯氧基亚乙基、1-苯氧基亚乙基、3-苯氧基亚丙基、4-苯氧基亚丁基、1,1-二甲基-2-苯氧基亚乙基、5-苯氧基亚戊基、6-苯氧基亚己基、2-甲基-3-苯氧基亚丙基、2-羧基苯氧基亚甲基、1-(3-羧基苯氧基) 亚乙基、2-(4-羧基苯氧基) 亚乙基、3-(2-羧基苯氧基) 亚丙基、4-(3-羧基苯氧基) 亚丁基、1,1-二甲基-2-(4-羧基苯氧基) 亚乙基、5-(2-羧基苯氧基) 亚戊基、6-(3-羧基苯氧基) 亚己基、2-甲基-3-(4-羧基苯氧基) 亚丙基, 等等。

苯环上可带有选自卤素原子和卤代低级烷基取代基的苯基低级亚烷基的例子包括那些含直链或支链 C_1-C_6 亚烷基部分的苯基亚烷基, 其中苯环上可带有 1-3 个选自卤原子和直链或支链 C_1-C_6 卤代烷基的取

代基，例如亚苄基、 γ -苄基亚乙基、1-苄基亚乙基、3-苄基亚苄基、4-苄基亚丁基、1,1-二甲基-2-苄基亚乙基、5-苄基亚戊基、6-苄基亚己基、2-甲基-3-苄基亚丙基、4-氟亚苄基、4-氯亚苄基、4-溴亚苄基、4-碘亚苄基、2-(2-氟苄基)亚乙基、1-(3-氯苄基)亚乙基、3-(3-溴苄基)亚丙基、4-氟甲基亚苄基、4-氯甲基亚苄基、4-溴甲基亚苄基、4-碘甲基亚苄基、4-二氟甲基亚苄基、4-三氟甲基亚苄基、4-三氯甲基亚苄基、2-(2-氟甲基苄基)亚乙基、1-(3-氯甲基苄基)亚乙基、3-(3-溴甲基苄基)亚丙基、4-[4-(2-氟乙基)苄基]亚丁基、5-[4-(2-氯乙基)苄基]亚丙基、6-[3-(3-氯丙基)苄基]亚己基、2-甲基-3-[3-(4-氯己基)苄基]亚丙基、2-(3,4-二氟甲基苄基)亚乙基、2-(2,5-二溴甲基苄基)亚乙基、2-(3,4,5-三氟甲基苄基)亚乙基，等等。

当本发明式(1)化合物中 R^1 是氢原子时，该化合物可具有以下异构体结构(1A)-(1C)。



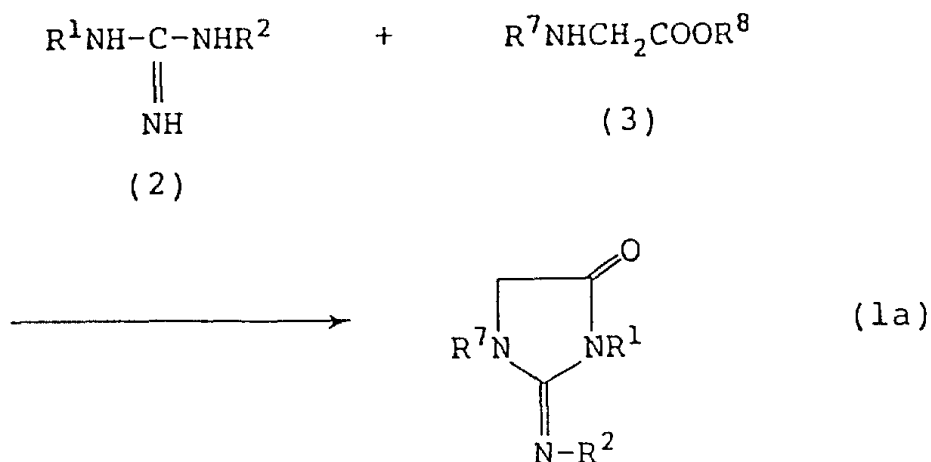
本发明在其范围内也包括全部这些异构体以及其它立体异构体、旋光异构体和几何异构体。

用于本发明的式(1')化合物部分包括已知化合物，但大多数化合物是新的。

本发明的式(1)化合物可通过不同方法制备，例如采用以下反应步

骤 I—IX所示的方法。

反应步骤 I



在上式中， R^1 ， R^2 和 R^7 定义如上， R^8 代表普通的酯残基。

由 R^8 所示的酯残基的例子有 C_1 - C_6 低级烷基和苯基低级烷基。

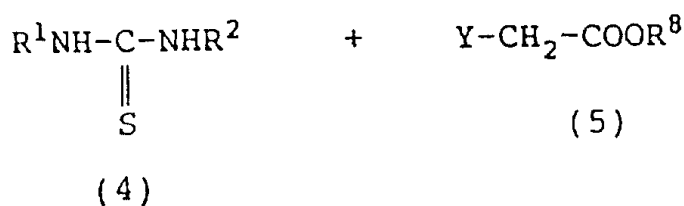
上述反应在合适的溶剂中进行，反应温度为约室温-200℃，优选约60℃-100℃。

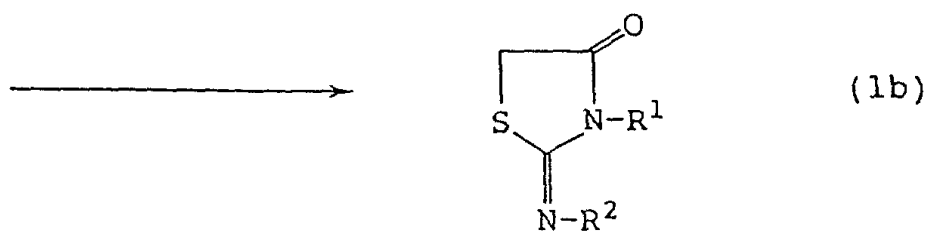
适于上述反应的溶剂是低级醇，如甲醇、乙醇或异丙醇；醚，如二恶烷、四氢呋喃 (THF)、乙二醇二甲醚或乙醚；芳烃，如苯、甲苯或二甲苯；叔胺，如三乙胺或三丙胺；以及极性溶剂，如二甲基甲酰胺 (DMF) 或二甲亚砷 (DMSO)。

上述式 (3) 所示化合物的用量适宜至少与式 (2) 化合物等摩尔量，优选是式 (2) 化合物用量的 1-3 倍 (摩尔)。

一般来说，在约1-约24小时内反应完全。

反应步骤 II





上式中, R^1 , R^2 和 R^4 定义如上, 且 Y 代表卤原子。

以上反应是使用普通溶剂、在脱氧剂存在下进行的。

合适的脱氧剂包括碱性化合物, 如碳酸钾、碳酸钠、氢氧化钠、碳酸氢钠、三乙胺、三丙胺、吡啶、喹啉、4-二甲基氨基吡啶和乙酸钠。

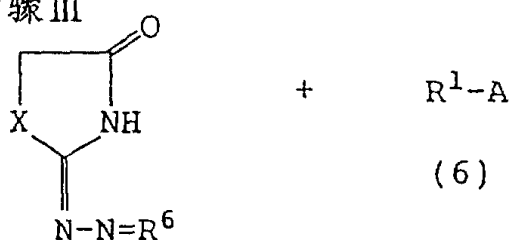
对溶剂来说, 可使用多种常用溶剂, 其例子有低级醇, 如甲醇、乙醇或异丙醇; 醚, 如二恶烷、四氢呋喃 (THF)、乙二醇二甲醚或乙醚; 芳烃, 如苯、甲苯或二甲苯; 叔胺, 如三乙胺或三丙胺, 以及极性溶剂, 如二甲基甲酰胺 (DMF) 或二甲亚砷 (DMSO)。反应温度宜为约室温-150℃, 优选约50℃-100℃。

上述式 (5) 所示化合物的用量适宜至少与式 (4) 所示化合物等摩尔量, 优选是后者用量的约 1-3 倍 (摩尔)。

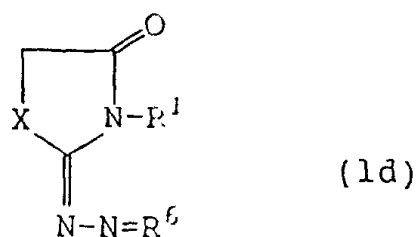
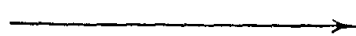
脱氧剂的用量是式 (4) 所示化合物用量的 1-10 倍 (摩尔)、优选约 1-3 倍 (摩尔)。

反应时间一般约 1-24 小时。

反应步骤 III



(1c)



上式中, R^1 , R^6 和 X 定义如上, A 代表卤原子。

当 R^1 是低级烷基、羧基低级烷基、低级烷氧羰基低级烷基或低级环烷基时, 反应是在碱作为催化剂存在下用普通的取代反应进行的。

用于以上反应的合适的碱的例子有碳酸钾、碳酸钠、氢氧化钠、碳酸氢钠、氨基化钠、氢化钠、三乙胺和三丙胺。

对于溶剂, 可使用多种常用的溶剂, 其例子有低级醇, 如甲醇、乙醇或异丙醇; 醚, 如二噁烷、四氢呋喃 (THF)、乙二醇二甲醚或乙醚; 芳烃, 如苯、甲苯或二甲苯; 叔胺, 如三乙胺或三丙胺; 和极性溶剂, 如二甲基甲酰胺 (DMF) 或二甲亚砜 (DMSO)。

反应温度宜为约 0°C - 100°C , 反应时间一般约1-20小时。

式(1c)化合物与式(6)化合物之比为约1-3倍(摩尔)。

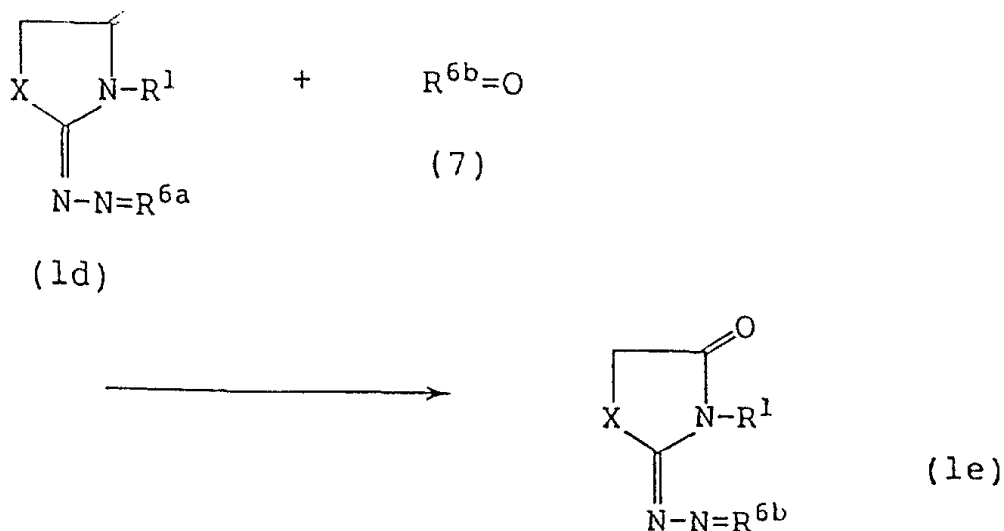
碱的用量为每摩尔式(1c)化合物约1-3摩尔。

在式(1c)中, 当 X 是 $-N(R^7)$ 且 R^7 是氢原子时, 如果反应是采用式(6)化合物高摩尔比, 例如是式(1c)化合物用量的2-5倍(摩尔), 则由 R^1 和 $R^1 (=R^1)$ 所示的以上基团在上述取代反应的条件同时引入到1-位和3-位上。

当 R^1 是在苯环上可带有低级烷氧羰基的苯氧基低级烷酰基时, 反应是按照传统的酰胺键形成反应(如酰卤法)进行的。该酰卤法是在合适的溶剂中, 在脱氧剂存在下进行的。脱氧剂可以是用于传统的酰胺键形成反应的各种脱氧剂, 如碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸钾、吡啶或三乙胺。对于溶剂, 可使用常用的溶剂, 如水、苯、氯仿、三氯甲烷、四氯化碳、二噁烷或四氢呋喃。

式(6)所示的化合物与式(1c)化合物之比一般至少约等摩尔比, 优选是后者用量的约1-3倍(摩尔)。还有, 脱氧剂的用量为每摩尔式(1c)化合物约1-3摩尔。反应温度一般约 -30°C —约 100°C , 优选约室温— 80°C , 并且在约20分钟—约20小时之内反应完毕。

反应步骤IV



在上式IV中， R^1 和 X 定义如上， R^{6a} 代表低级亚烷基，且 R^{6b} 代表苯环上可带有1-3个选自卤原子、羧基、硝基、羟基、低级烷氧基和卤代低级烷基取代基的苯基低级亚烷基，苯基低级亚烯基，或苯环上可带有羧基的苯氧基低级亚烷基。

上述反应可在碱性化合物或酸性化合物的存在下并在溶剂中进行。

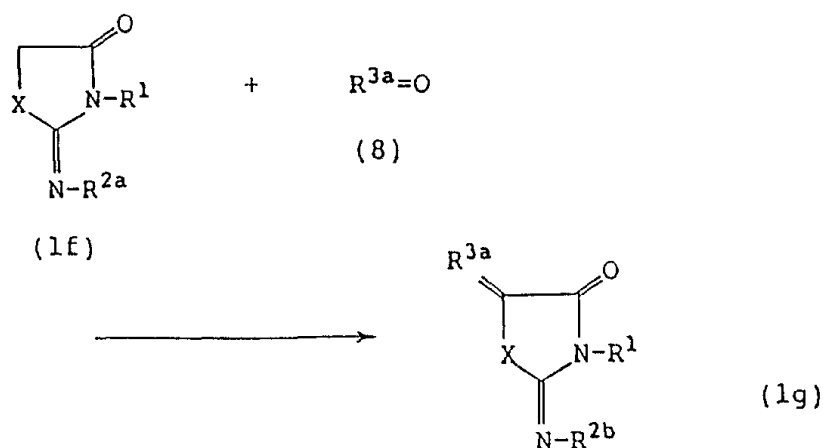
可使用的溶剂有乙酸、苯、甲苯、二甲苯、甲醇、乙醇、丙醇、吡啶、甲基吡啶、DMF、DMSO等等。

可用于上述反应的碱性化合物有乙酸钠、碳酸钾、卤代碳酸钾、烃氧基钠等等；可使用的酸性化合物有氯化铵、硫酸铵、浓硫酸，等等。

式(7)化合物的普通用量为至少与式(1d)化合物约等摩尔量，优选每摩尔式(1d)化合物约1-2摩尔。碱性化合物或酸性化合物的用量也是每摩尔式(1d)化合物约1-2摩尔。

反应温度约室温-150℃、优选约50℃-100℃，而且在约1-60小时内反应完毕。

反应步骤V

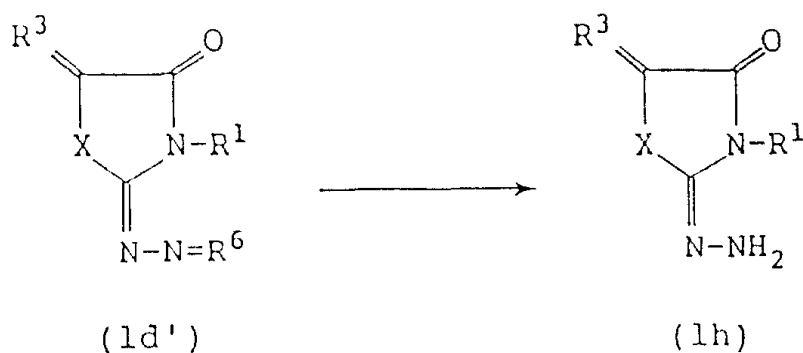


上式中, R^1 和 X 定义如上; R^{2a} 代表 $-N=R^{6a}$ 、 $-N=R^{6b}$ 或 $-NHR^{4a}$ (其中 R^{6b} 定义如上, R^{6a} 代表低级亚烷基, 且 R^{4a} 代表在苯环上可带有 1-3 个选自卤原子、硝基、低级烷氧基和低级烷基取代基的苯基磺酰基); R^{3a} 代表苯环上可带有卤代低级烷基的苯基低级亚烷基或苯基低级亚烯基; R^{2b} 代表 $-N=R^{3a}$ 、 $-N=R^{6b}$ 或 $-NHR^{4a}$, 其中 R^{3a} 、 R^{6b} 和 R^{4a} 定义如上。

当上述式(1f)中 R^{2a} 是 $-N=R^{6a}$ 时, 上述反应一般是按反应步骤IV同样方式, 每摩尔式(1f)化合物使用至少约 2 摩尔、优选约 2-3 摩尔的式(8)化合物, 从而得到式(1g)化合物 (其中 R^{2b} 为 $-N=R^{3a}$)。

当式(1f)中 R^{2a} 是 $-N=R^{6b}$ 或 $-NHR^{4a}$ 时, 反应一般是按反应步骤IV的同样方式, 使用式(8)化合物进行的, 其用量至少与式(1f)化合物等摩尔量、优选是后者用量的约 1-2 倍 (摩尔), 从而得到式(1g)化合物, 其中 R^{2b} 为 $-N=R^{6b}$ 或 $-NHR^{4a}$ 。

反应步骤VI



上式中, R^1 , R^3 , R^6 和 X 定义如上。

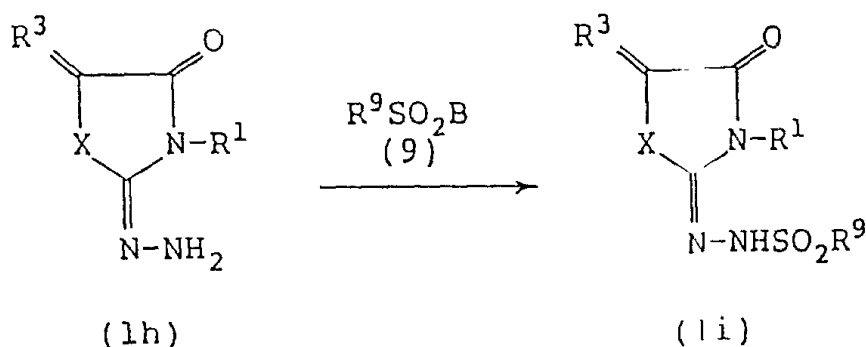
在有机或无机酸性化合物存在下进行以上反应。可使用的有机或无机酸性化合物包括盐酸、硫酸、三氟乙酸、乙酸、甲酸, 等等。在这些酸性化合物之中, 特别优选的是稀强酸, 如盐酸或硫酸。

可使用的溶剂包括对酸稳定的传统溶剂, 如甲醇、乙醇、二噁烷、四氢呋喃或水。

酸性化合物的用量为式 (1d') 化合物的约 1-20 倍 (摩尔)。

反应通常在约 30°C —约 120°C 进行约 5-约 60 分钟。

反应步骤 VII



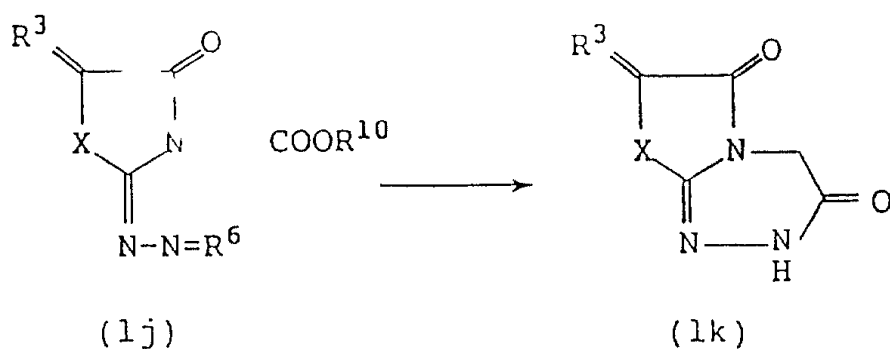
上式中, R^1 , R^3 和 X 定义如上; R^9 代表在苯环上可带有 1-3 个选自卤原子、硝基、低级烷氧基和低级烷基取代基的苯基; 且 B 代表卤原子。

在本发明的式 (1) 化合物中, 其中 R^4 是在苯环上可带有 1-3 个选自卤原子、硝基、低级烷氧基和低级烷基的苯基磺酰基的那些化合物可通过按照反应步骤 VII 的普通磺化反应合成。

在碱 (如碳酸钾) 存在下, 使用乙醚、二噁烷、四氢呋喃或水或其混合物之类的溶剂进行上述反应。

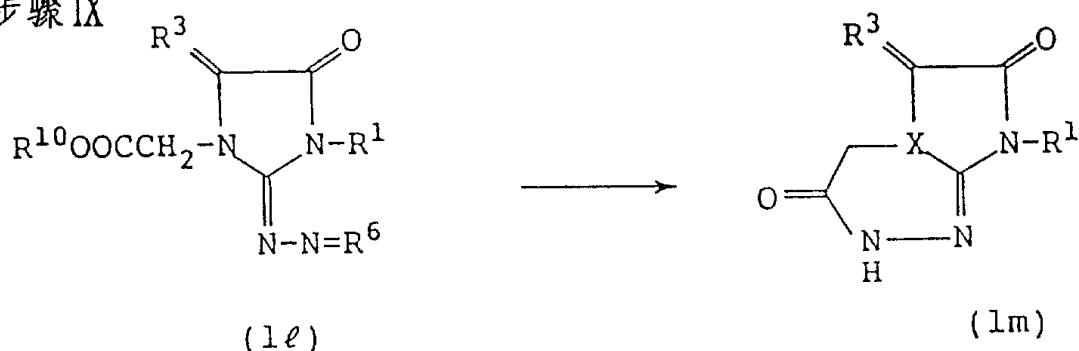
式 (9) 化合物的用量为每摩尔化合物 (1h) 约 1-3 摩尔。反应一般是在约 0°C —约 60°C 进行约 1-约 24 小时。

反应步骤 VIII



上式中, R^3 , R^6 和 X 定义如上, 且 R^{10} 代表低级烷基。

反应步骤 IX



上式中, R^1 , R^3 , R^6 和 X 定义如上, R^{10} 代表低级烷基。

反应步骤 VIII 和反应步骤 IX 是形成氧亚乙基的反应, 即: 在式 (1) 的 2-位 (当式 (1) 化合物中 R^1 和 / 或 R^7 是低级烷氧羰基甲基时) 键合低级烷氧羰基甲基和 $=N-R^2$ 。

上述环化反应可按照反应步骤 VI 的同样方式进行。反应一般是在约室温—约 150°C 、优选的是在约 30°C —约 120°C 进行约 5 分钟—约 60 分钟。

通过真空升华式 (1j) 化合物也可进行该反应。

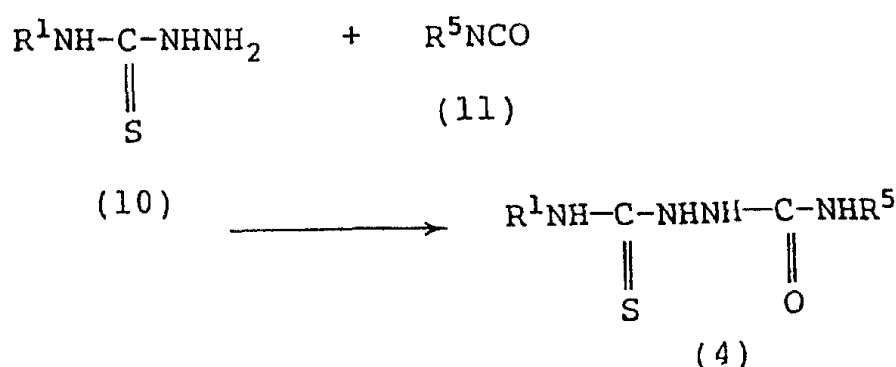
通过普通的酯的水解, 其中 R^1 或 R^7 是低级烷氧羰基低级烷基的式 (1) 化合物可转变成具有相应羧基低级烷基的化合物。

对于上述反应, 可使用多种常用的溶剂, 溶剂的例子有甲醇、乙醇、二噁烷、四氢呋喃、水等等。

反应一般是在约室温—约 120 °C、优选的是约室温—约 60 °C 进行约 1 小时—约 24 小时。反应中 可使用通常用于水解酯的碱，其优选的例子有氢氧化钠、氢氧化钾，等等。

用作上述反应步骤 II 的起始物的式 (4) 的一些化合物是前未知化合物，这些起始物的制备方法如下所示。

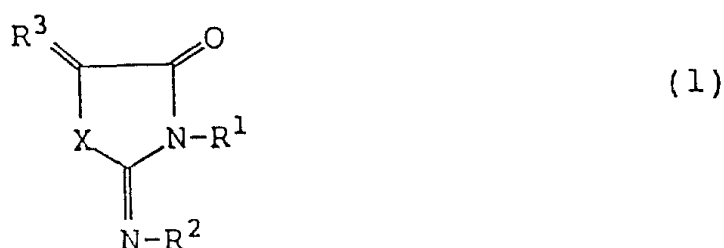
反应步骤 X



上式中， R^1 和 R^5 定义如上。

以上反应是在诸如乙醚、四氢呋喃、二恶烷、水或其混合物之类的情性溶剂中进行的。式(11)化合物的用量通常为每摩尔式(10)化合物约 1-3 摩尔。反应通常是在约 0 °C—约 50 °C 进行约 1 小时—约 20 小时。

在本发明的化合物中，由下式 (1) 表示的化合物是新的化合物。



其中 R^1 代表氢原子，低级烷基，羧基低级烷基，低级烷氧羰基低级烷基，苯环上可带有低级烷氧羰基的苯氧基低级烷酰基或低级环烷基； R^2 代表 $-\text{NHR}^4$ ，其中 R^4 代表氢原子，苯环上可带有 1-3 个选自卤原子、硝

基、低级烷氧基和低级烷基取代基的苯基磺酰基，苯基低级烷酰基或 $-CO-NHR^5$ (其中 R^5 代表低级烷基，苯环上可带有卤原子的苯基，苯基低级烷基，或萘基)，或 $-N=R^6$ (其中 R^6 代表低级亚烷基，具有 1 或 2 个低级环烷基的低级亚烷基，苯环上可带有 1-3 个选自卤原子、羧基、低级烷氧羰基、硝基、羟基、低级烷氧基和卤代低级烷基取代基的苯基低级亚烷基，苯环上可带有硝基的苯基低级亚烯基，低级亚烯基，低级环亚烷基，或苯环上可带有羧基的苯氧基低级亚烷基)； R^3 代表两个氢原子，苯环上可带有卤原子或卤代低级烷基的苯基低级亚烷基，或苯基低级亚烯基；以及 X 代表 $-S-$ 或 $-N(R^7)-$ (其中 R^7 代表氢原子，低级烷基，羧基低级烷基或低级烷氧羰基低级烷基； R^1 和 R^4 ，或 R^4 和 R^7 可相互结合成氧亚乙基，条件是当 R^1 是氢原子、 R^3 是两个氢原子和 X 是 $-S-$ 时， R^2 不为 $-NHR^4$ (其中 R^4 是氢原子或苯环上可带有低级烷氧基的苯基磺酰基) 或 $-NH=R^6$ (其中 R^6 代表低级亚烷基，苯环上可带有卤原子、硝基、羟基、或低级烷氧基的苯基低级亚烷基，或苯环上可带有硝基的苯基低级亚烯基)；且当 R^1 是氢原子、 R^2 是 $-N=R^6$ 且 X 是 $-S-$ 或 $-NH-$ 时， R^3 和 R^6 不能同时是苯基低级亚烷基；再有，当 R^2 是 $-NHR^4$ 、 R^3 是两个氢原子且 X 是 $-S-$ 时， R^1 和 R^4 不相互结合成氧亚乙基。

本发明的化合物包括与酸或碱性化合物形成的药用加成盐。

使如下所示的酸或碱与本发明的化合物反应可容易地形成这些盐。用于形成盐的酸的例子有无机酸，如盐酸、硫酸、磷酸、氢溴酸等等，也可以是有机酸，如草酸、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸等等。此外，用于形成盐的碱性化合物的例子有氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、碳酸钠、碳酸氢钾，等等。

用上述每种方法制得的式 (1) 化合物及其盐可从反应系统中容易地分离出来，并用传统的分离手段如蒸馏法、重结晶法、柱色谱法、制备级薄层色谱法、溶剂萃取法等等纯化。

本发明的美拉德反应抑制剂一般是以普通的药物制剂形式使用。
工 采用稀释剂或赋型剂如填料、增容剂、粘合剂、湿润剂、崩解剂、表面活性剂、润滑剂等等制备制剂。

对于药物制剂，根据治疗目的选择不同剂型。其典型的例子是片剂、丸剂、粉剂、液体、混悬剂、乳剂、粒剂、胶囊、栓剂、针剂（液体、混悬液，等等），油膏，等等。

对于形成片剂，可使用的载体有赋型剂，如乳糖、蔗糖、氯化钠、葡萄糖、脲、淀粉、碳酸钙、高岭土、结晶纤维素、硅酸等等；粘合剂，如水、乙醇、丙醇、单糖浆、葡萄糖溶液、淀粉溶液、明胶液、羧甲基纤维素、虫胶、甲基纤维素、磷酸钾、聚乙烯基吡咯烷酮，等等；崩解剂，如干淀粉、藻酸钠、琼脂粉、层合粉、碳酸氢钠、碳酸钙、聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯、月桂基硫酸钠、硬脂酸一甘油酯、淀粉、乳糖，等等；崩解抑制剂，如蔗糖、硬脂精、可可脂、氢化油，等等；吸收加速剂，如季铵碱、月桂基硫酸钠，等等；保湿剂，如甘油、淀粉，等等；吸收剂，如淀粉、乳糖、高岭土、膨润土、胶体硅酸，等等；润滑剂，如纯化的滑石、硬脂酸酯、硼酸粉、聚乙二醇，等等。此外，需要的话，片剂可用普通涂料包衣以形成例如糖衣片剂、胶衣片剂、肠衣片剂、膜衣片剂、双层包衣片剂和多层片剂。

对于形成丸剂，可使用的载体有赋形剂，如蔗糖、乳糖、淀粉、可可脂、硬化的植物油、高岭土、滑石，等等；粘合剂，如阿拉伯胶粉、黄蓍胶粉、明胶、乙醇，等等；崩解剂，如层合粉、琼脂等等。

对于形成栓剂，可使用的载体有聚乙二醇、可可脂、高级醇、高级醇酯、明胶、半合成甘油酯。

制备胶囊是采用传统方法，即：使本发明的化合物与上述各种载体混合，并把混合物装入硬质明胶胶囊、硬胶囊等等。

对制备针剂而言，液体、乳液或混悬液是经灭菌的，并优选制成对

血液等渗。对于制备针剂，可使用水、乳酸水溶液、乙醇、丙二醇、乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯等等作为稀释剂。这种情况下，对于制备等渗溶液，药物制剂中可掺入足够量的氯化钠、葡萄糖或甘油，或者可加入普通的助溶剂、缓冲剂、减痛剂等等。此外，如果需要，药物制剂中可加入着色剂、防腐剂、香料、香味剂、甜味剂等等和其它药剂。

对于制备糊膏、油膏和凝胶，可使用白凡士林、石蜡、甘油、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅氧烷、膨润土等等作为稀释剂。

本发明的药物制剂中所含的本发明化合物的量可在很宽范围内选择，没有特别限制，但一般占药物制剂的1-70%(重量)。

对于本发明的药物制剂的给药方法没有特殊限制，根据患者的年龄、性别和其它情况、病状以及剂型选择不同方法。药物制剂通常是通过口服或肠胃外给药的方式全身或局部给药。

例如，制剂化合物以片剂、丸剂、液体、混悬液、乳液、粒剂或胶囊形式口服，或以针剂形式给药，或作为其它普通辅助液体的混合物通过静脉注射、肌肉注射、皮内注射、皮下注射或腹膜内注射给药。

在其它方法中，制剂可以栓剂的形式直肠给药，也可以油膏的形式施用。

本发明药物制剂的剂量可按照患者的年龄、体重、疾候、疗效、给药方法、治疗时间等等适当选择，但一般以每千克体重每天约0.1-100 mg的剂量给药。

可将制剂每天一次至几次给药。当然，剂量水平随不同条件而变化。所以，在不同情况下，剂量可以低于上述范围，也可以高于上述范围。

下面，以实施例的形式示出本发明用的化合物的制备和这些化合物的药理试验结果，还给出了制备例。

实施例1

(1) 往 1.61g 金属钠溶于 100ml 甲醇制得的甲醇钠的甲醇溶液中加入 4.00g 亚异丙基氨基胍, 于室温搅拌混合物 1 小时后, 往里加入 5.88g 甘氨酸乙酯盐酸盐, 然后加热回流 16 小时。冷却反应混合物之后, 往里加水 and 氯仿以便将混合物分配在水和氯仿中, 再将水层用氯仿萃取三遍。

有机层与萃取液合并, 用无水硫酸镁干燥混合物之后, 将混合物减压浓缩, 残余物装在硅胶柱上层析, 并用氯仿和甲醇的混合溶剂 (100:1, 体积比) 洗脱, 得到 0.81g 2-亚异丙基亚胍基咪唑烷-4-酮白色晶体。

NMR (CD_3OD) δ ppm:

3.93 (s, 2H)

1.99 (d, $J=5.71$ Hz, 6H)

m.p. 182 to 187°C.

按照上述步骤 (1) 的类似方法得到以下化合物。

(2) 2-亚苄基亚胍基咪唑烷-4-酮

m.p. 246 — 248°C

(3) 2- α -甲基亚肉桂基亚胍基咪唑烷-4-酮

m.p. 243 — 245°C

(4) 2-环亚戊基亚胍基咪唑烷-4-酮

NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ :

3.75 (s, 2H)

2.29-2.49 (m, 4H)

1.65-1.88 (m, 4H)

(5) 2-(1-环丙基亚乙基亚胼基)咪唑烷-4-酮

m.p. 169 — 172°C

NMR (DMSO- d_6) δ :

3.81 (s, 2H)

1.74 (s, 3H)

1.50-1.63 (m, 1H)

0.64-0.85 (m, 4H)

(6) 2-环己基亚甲基亚胼基咪唑烷-4-酮

NMR (DMSO- d_6) δ :

7.36 (d, $J=5.61\text{Hz}$, 1H)

3.26 (s, 2H)

2.17-2.29 (m, 1H)

1.64-1.75 (m, 4H)

1.15-1.30 (m, 5H)

(7) 2-环亚己基胼亚胼基咪唑烷-4-酮

NMR (DMSO- d_6) δ :

3.97 (s, 2H)

2.50-2.53 (m, 2H)

2.28-2.31 (m, 2H)

1.66-1.69 (m, 6H)

(8) 2-正亚丁基亚胼基咪唑烷-4-酮

m.p. 158 — 162°C

NMR (DMSO- d_6) δ :

7.47 (t, $J=5.61\text{Hz}$, 1H)

3.76 (s, 2H)

2.16-2.29 (m, 2H)
1.41-1.57 (m, 2H)
0.90 (t, J=7.26Hz, 3H)

(9) 2-二环丙基亚甲基亚胼基咪唑烷-4-酮

NMR (DMSO-d₆) δ:

3.79 (s, 2H)
0.47-1.06 (m, 10H)

(10) 2-(1-三氟甲基亚乙基亚胼基)咪唑烷-4-酮

NMR (DMSO-d₆) δ:

11.28 (s, 1H)
7.79 (s, 1H)
3.98 (s, 2H)
2.06 (s, 3H)

(11) 2-六氟亚异丙基亚胼基咪唑烷-4-酮

NMR (DMSO-d₆) δ:

3.99 (s, 2H)

实施例2

(1) 往通过 2.30g 金属钠溶于 150ml 甲醇制得的甲醇钠的甲醇溶液中加入 5.70g 亚苜基氨基胍, 于室温搅拌混合物 1 小时后, 往里加入 11.35g 亚氨基二乙酸二乙酯, 然后加热回流 17 小时。

冷却反应混合物之后, 往混合物中加水和氯仿以将混合物分配在水和氯仿之间。回收有机层后, 水层用氯仿萃取三遍。有机层与萃取液合

并。用无水硫酸镁干燥混合物之后，减压浓缩混合物，形成的残余物装在硅胶柱上层析并用氯仿和甲醇的混合溶剂(100:1体积比)洗脱，得到2.61g 2-亚苄基亚胍基-1-甲氧羰基甲基咪唑烷-4-酮。

m.p. 149 — 153°C

NMR (CDCl₃) δppm:

8.26 (s, 1H)

7.32 — 7.68 (m, 5H)

4.23 (s, 2H)

4.01 (s, 2H)

3.77 (s, 3H)

(2) 往上述步骤制得的 2.61g 化合物中加入40ml 甲醇和14ml 2N 氢氧化钠溶液，并于室温搅拌混合物 4 小时。减压浓缩得到的反应混合物。往残余物中加10ml 水之后，混合物用1N 盐酸中和。不溶物用过滤的方法回收并用水和乙醚洗脱，得到1.82g 2-亚苄基亚胍基 -1-羧基甲基咪唑烷-4-酮。

m.p. 218 — 222°C

NMR (DMSO-d₆) δppm:

11.37 (brs, 1H)

8.16 (s, 1H)

7.34 — 7.86 (m, 5H)

4.08 (s, 2H)

4.02 (s, 2H)

按与上述步骤类似方法得到以下化合物。

(3) 2-亚异丙基亚胍基 -1-甲氧羰基甲基咪唑烷 -4-酮

NMR (CDCl₃) δppm:

4.15 (s, 2H)

4.02 (s, 2H)

3.76 (s, 3H)

1.97 (s, 3H)

1.94 (s, 3H)

(4) 1-甲氧羰基甲基-2- α -甲基亚肉桂基亚肼基咪唑烷-4-酮

NMR (CDCl₃) δ ppm:

8.40 (s, 1H)

7.26 (s, 5H)

6.72 (s, 1H)

4.22 (s, 2H)

4.09 (s, 2H)

3.78 (s, 3H)

(5) 2-(4-羧基亚苄基亚肼基)-1-羧基甲基咪唑烷-4-酮

m.p. 205 — 209°C

NMR (DMSO-d₆) δ ppm:

11.47 (brs, 1H)

8.20 (s, 1H)

7.49 (brs, 4H)

4.08 (s, 2H)

3.84 (s, 2H)

实施例3

将154 mg 2-亚异丙基亚肼基咪唑烷-4-酮、198 mg 乙酸钠、5 mg 乙酸和 317 mg 肉桂醛的混合物于60°C搅拌19小时。将水和氯仿加到反应混合物中以将混合物分配在它们之间，然后将水层用氯仿进一步萃取三遍。有机层与萃取液合并。用无水硫酸镁干燥混合物之后，减压浓缩混合物，形成的残余物装在硅胶柱上层析并用氯仿和乙酸乙酯的混合溶剂

(1:1 体积比) 洗脱, 得到62 mg 2-亚肉桂基亚胍基-5-亚肉桂基咪唑烷-4-酮, 熔点: 154 °C-156 °C。

按与上述步骤类似的方法得到以下化合物。

(2) 2-亚苄基亚胍基-5-亚苄基噻唑烷-4-酮

NMR (DMSO- d_6) δ ppm:

8.49 (s, 1H)

7.21 — 7.93 (m, 11H)

(3) 2-亚肉桂基亚胍基-5-亚肉桂基噻唑烷-4-酮

NMR (DMSO- d_6) δ ppm:

12.35 (brs, 1H)

8.26 (d, J=8, 13Hz, 1H)

6.79 — 7.68 (m, 15H)

(4) 2-(4-三氟甲基亚苄基亚胍基)-5-(4-三氟甲基亚苄基)噻唑烷-4-酮

NMR (DMSO- d_6) δ ppm:

8.61 (s, 1H)

7.67 — 8.07 (m, 9H)

实施例4

(1) 将1.10 g 2-亚苄基亚胍基-1-甲氧羰基甲基咪唑烷-4-酮、520 mg 乙酸钠、10 ml 乙酸和 1.34 g 肉桂醛的混合物于60 °C-70 °C 搅拌16 小时。

冷却反应混合物之后, 往里加水和乙酸乙酯以将混合物分配在水和乙酸乙酯之间, 水层进一步用乙酸乙酯萃取三遍。有机层与萃取液

合并。用无水硫酸镁干燥混合物之后，减压浓缩混合物，残余物装在硅胶柱上层析并用正己烷和乙酸乙酯的混合溶剂(1:1体积比)洗脱，得到620mg 2-亚肉桂基亚胍基-5-亚肉桂基-1-甲氧羰基甲基咪唑烷-4-酮。

NMR (CDCl₃) δppm:

8.02 — 8.33 (m, 2H)

7.18 — 7.78 (m, 12H)

6.69 (d, J=15, 8Hz, 1H)

5.95 (d, J=11, 4Hz, 1H)

4.53 (s, 2H)

3.81 (s, 3H)

(2) 往上述步骤制得的 620mg 化合物中加20ml 甲醇和2.4ml 2N氢氧化钠溶液，混合物于室温搅拌24小时。所得反应混合物加1N盐酸进行中和。然后，减压浓缩反应混合物并于乙醇中重结晶，得到417mg 1-羧甲基-2-亚肉桂基亚胍基-5-亚肉桂基咪唑烷-4-酮，熔点: 246℃-248℃。

实施例5

(1) 将 2.73g 氨基硫脲溶于80ml 四氢呋喃和20ml 水的混合物之后，往溶液中加入 3.57g 异氰酸苯酯，然后于室温搅拌 6 小时。减压浓缩所得反应混合物，往形成的残余物中加 100ml 水之后，由此形成沉淀，研磨、过滤、水洗，然后用甲醇重结晶，得到 1.80g 白色晶体。

(2) 将上述步骤得到的晶体溶于80ml 乙醇，加入 1.26g 氯代乙酸乙酯和 840mg 硫酸钠之后，将所得反应混合物加热回流16小时。冷却所得反应产物，并通过过滤回收析出的晶体，得到1.65g 2-(4-苯基缩氨基脲) 咪唑烷-4-酮。

NMR (DMSO-d₆) δppm:

11.64 (brs, 1H)

9.01 (s, 1H)

8.92 (s, 1H)

6.82 — 7.52 (m, 5H)

3.91 (s, 2H)

按照与上述步骤类似的方法得到以下化合物。

(3) 2-(4- 萘基缩氨基脲) 噻唑烷 -4- 酮

NMR (DMSO- d_6) δ ppm:

11.56 (brs, 1H)

9.12 (s, 1H)

8.69 (s, 1H)

7.35 — 8.07 (m, 7H)

3.97 (s, 2H)

(4) 2-[4-(4- 氯苯基) 缩氨基脲] 噻唑烷 -4- 酮

NMR (DMSO- d_6) δ ppm:

11.47 (brs, 1H)

9.02 (s, 2H)

7.50 (d, $J=9.01$ Hz, 2H)

7.26 (d, $J=8.79$ Hz, 2H)

3.92 (s, 2H)

(5) 2-(4- 苜基缩氨基脲) 噻唑烷 -4- 酮

m.p.: 218°C — 220°C

(6) 2-[4-(4- 氟苯基) 缩氨基脲] 噻唑烷 -4- 酮

m.p.: 223°C — 225°C

(7) 2-(4- 丁基缩氨基脲) 噻唑烷 -4- 酮

NMR (DMSO- d_6) δ ppm:

11.43 (brs, 1H)

8.56 (s, 1H)

6.41 (t, J=5.9 Hz, 1H)

3.88 (s, 2H)

2.87 — 3.19 (m, 2H)

1.25 (brs, 4H)

0.88 (t, J=6.3 Hz, 3H)

实施例6

往226 mg 2-亚异丙基亚胺基 -1-甲氧羰基甲基咪唑烷 -4-酮中加入10 ml 甲醇和1 ml 2N氢氧化钠溶液, 并将混合物于室温搅拌16小时。所得反应混合物中加1N盐酸进行中和, 减压浓缩, 并将形成的残余物于甲醇中重结晶, 得到75 mg 1,4,5,7-四氮杂双环[4,3,0]壬-5-烯-3,8-二酮。

m. p.: 高于 300 °C

NMR (DMSO-d₆) δppm:

11.00 (brs, 1H)

11.07 (brs, 1H)

3.79 (s, 2H)

3.73 (s, 2H)

实施例7

(1) 冰冷却下, 将96 mg 60%氯化钠悬浮于20 ml 二甲基甲酰胺(DMF), 往悬浮液中逐渐加入548 mg 2-亚苄基亚胍基 -1-甲氧羰基甲基咪唑烷 -4-酮的5 ml DMF 溶液。将混合物于30 °C 搅拌 1小时后, 往里逐渐加入254 mg 氯代乙酸乙酯, 然后于80 °C 搅拌 1小时。冷却反应混合物之后, 往里加水 and 氯仿以将混合物分配在水和氯仿之间, 并将水层进一步用氯仿萃取。有机层与萃取液合并, 混合物用无水硫酸镁干燥、减压浓缩并将形成的残余物置于氯仿和正己烷的混合液中重结晶, 得到320 mg 2-亚苄基亚胍基-3-乙氧羰基甲基-1-甲氧羰基甲基咪唑烷 -4-酮。

NMR (CDCl₃) δppm:

8.13 (s, 1H)	4.14 (s, 2H)
2.75 — 7.60 (m, 5H)	4.17 (q, J=5.9 Hz, 2H)
4.71 (s, 2H)	3.71 (s, 3H)
4.41 (s, 2H)	1.29 (t, J=7.0 Hz, 3H)

(2) 往上述步骤得到的化合物中加入15ml 甲醇和3ml 2N氢氧化钠溶液, 并将混合物于室温搅拌 2小时。减压浓缩所得反应混合物。在所形成的残余物中加入 3ml 水之后, 混合物用1N盐酸中和。滤除不溶物, 再减压浓缩滤液并于甲醇中重结晶, 得到180mg 2-亚苄基亚胍基-1,3-二羧甲基咪唑烷-4-酮。

NMR (DMSO-d₆) δppm:

8.12 (s, 1H)
7.33 — 7.79 (m, 5H)
4.67 (s, 2H)
4.26 (s, 2H)
4.19 (s, 2H)

实施例8

(1) 往实施例7 的步骤 (1) 中得到的230mg 2-亚苄基亚胍基-3-乙氧羰甲基-1-甲氧羰甲基咪唑烷-4-酮中加入0.5N盐酸, 并汽馏混合物 40分钟。减压浓缩所得反应混合物, 并将形成的残余物装在硅胶柱上层析并用氯仿和乙酸乙酯的混合物(1:2体积比) 洗脱, 得到60mg 7-乙氧羰基甲基-1,4,5,7-四氮杂双环[4,3,0]壬-5-烯-3,8-二酮。

m.p. 188 to 193°C

NMR (DMSO- d_6) δ ppm:

10.24 (s, 1H)

4.20 (s, 2H)

4.04 (q, $J=6.91$ Hz, 2H)

3.98 (s, 2H)

1.20 (t, $J=6.81$ Hz, 3H)

(2) 往由此得到的化合物中加入 5 ml 乙醇和 0.3 ml 2N 氢氧化钠溶液, 并将混合物于室温搅拌 2 小时。减压浓缩所得反应混合物, 并将形成的残余物溶于水中。所得溶液用 1N 盐酸中和并减压浓缩。形成的残余物于甲醇中重结晶, 得到 29 mg 7-羧甲基-1,4,5,7-四氮杂双环[4,3,0]壬-5-烯-3,8-二酮。

NMR (DMSO- d_6) δ ppm:

8.44 (brs, 1H)

4.33 (s, 2H)

4.09 (s, 2H)

3.93 (s, 2H)

实施例9

(1) 在冰冷却下, 将 192 mg 60% 氢化钠悬浮在 20 ml DMF 中。往悬浮液中逐渐加 716 mg 2-亚异丙基亚胼基噻唑烷-4-酮, 在搅拌混合物 30 分钟之后, 往混合物中逐渐滴加 588 mg 氯代乙酸乙酯, 然后室温下搅拌 3 小时。

往所得反应混合物中加水 and 氯仿以将混合物分配在水和氯仿之间, 有机层用水洗涤两次, 并用无水硫酸镁干燥。减压浓缩水层, 形成的残余物装在硅胶柱上层析并用氯仿和乙酸乙酯的混合物 (10:1 体积比) 洗脱, 得到 870 mg 3-乙氧羰甲基-2-亚异丙基亚胼基噻唑烷-4-酮, 熔

点: 60-62 °C。

NMR (CDCl₃) δppm:

4.49 (s, 2H)

4.21 (q, J=7.03 Hz, 2H)

3.82 (s, 2H)

2.01 (d, J=6.38 Hz, 6H)

1.26 (t, J=7.25 Hz, 3H)

(2) 在冰冷却下, 往 870 mg 以上得到的化合物中加 20 ml 甲醇和 3 ml 氢氧化钠水溶液, 并将混合物搅拌 1 小时。所得反应混合物中加 1 N 盐酸进行中和, 减压浓缩, 并将残余物置于乙醇中重结晶, 得到 280 mg 3-羧甲基 -2-亚异丙基亚胼基噻唑烷 -4-酮。

NMR (DMSO-d₆) δppm:

3.97 (s, 2H)

3.81 (s, 2H)

1.97 (s, 6H)

按照以上步骤 (1) 和 (2) 类似的方法, 使用合适的原料, 得到以下化合物。

(3) 5-亚苄基 -2-亚苄基亚胼基 -3-羧甲基噻唑烷 -4-酮

m. p.: 高于 300 °C

NMR (DMSO-d₆) δppm:

8.53 (s, 1H)

7.50 to 7.81 (m, 11H)

4.16 (s, 2H)

(4) 3-(3-羧丙基)-2-亚肉桂基亚胼基-5-亚肉桂基噻唑烷-4-酮

NMR (DMSO- d_6) δ ppm:

7.12 (d, $J=9.01$ Hz, 1H)

6.81 — 7.83 (m, 15H)

3.93 (t, $J=6.1$ Hz, 2H)

1.71 — 2.38 (m, 4H)

(5) 3-(5-羧基戊基)-2-亚肉桂基亚胼基-5-亚肉桂基噻唑烷-4-酮

NMR (CDCl₃) δ ppm:

8.21 (s, 1H)

6.83 — 7.59 (m, 15H)

3.91 (t, $J=6.03$ Hz, 2H)

1.44 — 2.54 (m, 8H)

实施例10

往实施例9的步骤(1)得到的2.0g 3-乙氧羰甲基-2-亚异丙基亚胼基噻唑烷-4-酮中加30ml 0.5N 盐酸, 并汽馏混合物15分钟。冷却所得反应混合物, 蒸馏出所得沉淀, 并减压浓缩滤液。往形成的残余物中加饱和碳酸氢钠溶液和氯仿以将残余物分配在它们之间。有机层用水洗三遍, 用无水硫酸镁干燥, 并减压浓缩。将形成的残余物装在硅胶柱上层析并用氯仿和乙酸乙酯的混合物(4:1体积比)洗脱, 得到870mg 3-乙氧羰甲基-2-亚胼基噻唑烷-4-酮。

NMR (DMSO- d_6) δ ppm:

5.26 (s, 2H)

4.29 (s, 2H)

4.12 (q, J=7.03 Hz, 2H)

1.19 (t, J=7.04 Hz, 3H)

(2) 将饱和碳酸氢钠水溶液层与水溶液层合并，减压浓缩混合物，并将形成的残余物悬浮在乙醇中。滤除不溶物，滤液减压浓缩并于水中重结晶，得到315mg 2H- 噻唑并[2,3-c][1,2,4]三嗪-3,6(4H,7H)-二酮环状产物。

NMR (DMSO-d₆) δppm:

10.79 (s, 1H)

4.09 (s, 4H)

(3) 在冰冷却下，往上述步骤(1)得到的200mg化合物中加15ml 二噁烷、3ml水、76mg碳酸钾和300mg 2,4-二硝基苯磺酰氯之后，将混合物于室温搅拌1小时。减压浓缩所得反应混合物，形成的残余物装在硅胶柱上层析并用氯仿和乙酸乙酯的混合物(1:1体积比)洗脱，得到2-(2,4-二硝基苯磺酰基亚胍基)-3-乙氧羰甲基噻唑烷-4-酮，熔点:163-165℃。

NMR (CDCl₃) δppm:

8.63 (s, 1H)

8.54 (d, J=8.57 Hz, 1H)

8.26 (d, J=8.35 Hz, 1H)

4.29 (s, 2H)

4.14 (q, J=7.01 Hz, 2H)

3.92 (s, 2H)

1.24 (t, J=7.04 Hz, 3H)

(4) 往 180 mg 上述步骤 (3) 得到的化合物中加 5 ml 乙醇和 0.5 ml 氢氧化钠水溶液, 混合物于室温搅拌 20 小时。减压浓缩反应混合物。往形成的残余物中加水之后, 将所得溶液中加入 1 N 盐酸进行中和。用过滤的方法回收不溶物并用水和乙醚洗涤, 得到 130 mg 3-羧甲基-2-(2,4-二硝基苯磺基亚胍基) 噻唑烷-4-酮。

NMR (DMSO- d_6) δ ppm:

8.86 (s, 1H)

8.63 (d, $J=8.57$ Hz, 1H)

8.23 (d, $J=8.57$ Hz, 1H)

4.21 (s, 2H)

4.14 (s, 2H)

按以上步骤 (3) 和 (4) 类似的方法, 得到以下化合物:

(5) 3-羧甲基-2-(2-硝基苯磺酰基亚胍基) 噻唑烷-4-酮

NMR (CD₃OD) δ ppm:

7.59 — 8.04 (m, 4H)

4.21 (s, 2H)

3.95 (s, 2H)

(6) 2-(4-溴苯磺酰基亚胍基)-3-羧甲基噻唑烷-4-酮

NMR (CD₃OD) δ ppm:

7.74 (s, 4H)

4.32 (s, 2H)

3.98 (s, 2H)

(7) 3-乙氧羰甲基-2-苯基乙酰基亚胼基噻唑烷-4-酮

m.p. 200 — 203°C

NMR (CDCl₃) δppm:

7.24 (s, 5H)

4.58 (s, 2H)

4.19 (q, J=7.0 Hz, 2H)

4.01 (s, 2H)

3.72 (s, 2H)

1.23 (t, J=6.9 Hz, 3H)

(8) 3-乙氧羰甲基-2-(4-甲氧基苯磺酰基亚胼基)噻唑烷-4-酮

NMR (CDCl₃) δppm:

7.80 (d, J=8.79 Hz, 2H)

6.95 (d, J=8.79 Hz, 2H)

4.35 (s, 2H)

4.13 (q, J=7.25 Hz, 2H)

3.86 (s, 5H)

1.22 (t, J=7.0 Hz, 3H)

实施例11

(1) 往实施例9 的步骤 (1) 得到的1.03g 3-乙氧羰甲基-2-亚异丙基亚胼基噻唑烷-4-酮中加入 984mg 乙酸钠、10ml 乙酸和 2.54g 肉桂醛, 并将所得反应混合物于 110°C-120°C 搅拌16小时。往由此得到的反应混合物中加20ml 水, 通过过滤回收形成的沉淀并将其置于苯和正己烷的混合液中重结晶, 得到810mg 3-乙氧羰甲基-2-亚肉桂基亚胼基-5-亚肉桂基噻唑烷-4-酮浅黄色晶体, 熔点: 210°C-212°C。

(2) 然后, 按照实施例2 步骤 (2) 的类似方法得到3-羧甲基-2-亚

肉桂基亚胼基 -5-亚肉桂基噻唑烷 -4-酮。

m. p.: 高于 300 °C

NMR (DMSO-d₆) δppm:

8.29 (d, J=8.13 Hz, 1H)

6.89 — 7.72 (m, 15H)

4.48 (s, 2H)

按照上述步骤类似方法得到以下化合物。

(3) 3-羧甲基-2-(4-氟亚苄基亚胼基)-5-(4-氟亚苄基) 噻唑烷-4-酮

NMR (DMSO-d₆) δppm:

8.53 (s, 1H)

7.22 — 7.89 (m, 9H)

4.13 (s, 2H)

实施例 1 2

在冰冷却下, 往1.31g 2-亚胼基噻唑烷 -4-酮中加入20ml 乙醚、5ml 水、840mg 碳酸氢钠和3.20g 2,4-二硝基苯磺酰氯, 并将所得混合物于以上同样温度搅拌 2小时, 然后于室温搅拌20小时。减压浓缩所得反应混合物, 往形成的残余物中加水和乙酸乙酯以将混合物分配在水和乙酸乙酯之间。有机层用水洗三遍, 用无水硫酸镁干燥, 再减压浓缩。形成的残余物置于乙醇和水的混合液中重结晶得到600mg 2-(2,4-二硝基苯磺酰基亚胼基) 噻唑烷 -4-酮浅黄色针状晶体, 熔点: 204 °C-206 °C。

按照上述步骤的类似方法得到以下化合物:

(2) 2-(4-甲苯磺酰基亚胼基) 噻唑烷 -4-酮, 熔点: 163 °C-165 °C。

(3) 2-(2,4-二硝基苯磺酰基亚胼基)咪唑烷-4-酮。

NMR (DMSO- d_6) δ :

8.85 (s, 1H)

8.69 (d, $J=8.58\text{Hz}$, 1H)

8.31 (d, $J=8.58\text{Hz}$, 1H)

3.87 (s, 2H)

实施例13

(1) 将实施例9步骤(1)得到的514mg 3-乙氧羰基甲基-2-亚异丙基亚胼基噻唑烷-4-酮、197mg 乙酸钠、10ml 乙酸和393mg 对苯二甲酸甲酯的混合物于80℃搅拌3小时。冷却所得反应混合物，往里加水，并将由此析出的晶体过滤并用水和乙醚洗涤，得到710mg 3-乙氧羰基甲基-2-(4-甲氧羰基亚苄基亚胼基)噻唑烷-4-酮。

(2) 按照实施例2步骤(2)的类似水解反应，得到2-(4-羧基亚苄基亚胼基)-3-羧甲基噻唑烷-4-酮。

NMR (DMSO- d_6) δ ppm:

8.52 (s, 1H)

7.71 — 8.12 (m, 4H)

4.41 (s, 2H)

4.09 (s, 2H)

按照上述步骤(1)和(2)的类似方法得到以下化合物。

(3) 3-羧甲基-2-亚水杨基亚胼基噻唑烷-4-酮

m.p. 258 — 263°C

NMR (DMSO- d_6) δ ppm:

10.72 (s, 1H)

8.68 (s, 1H)
6.83 — 7.63 (m, 4H)
4.40 (s, 2H)
4.14 (s, 2H)

实施例14

(1) 按照实施例9 步骤 (1) 的类似方法得到3-环戊基 -2-亚异丙基亚胼基噻唑烷 -4-酮, 熔点: 61 °C- 63 °C。

按照以上类似方法得到以下化合物:

(2) 2-亚异丙基亚胼基 -3-苯氧基乙酰基噻唑烷 4-酮

m.p. 172 to 175 °C

NMR (CDCl₃) δppm:

6.89 — 7.26 (m, 5H)

4.84 (s, 2H)

4.15 (s, 2H)

2.02 (s, 6H)

(3) 2-亚异丙基亚胼基 -3-甲氧羰基苯氧基乙酰基噻唑烷 -4-酮

NMR (CDCl₃) δppm:

7.98 (d, J=8.35 Hz, 2H)

6.94 (d, J=8.35 Hz, 2H)

4.89 (s, 2H)

4.16 (s, 2H)

3.87 (s, 3H)

2.01 (s, 6H)

(4) 2-亚异丙基亚胼基 -1-甲氧羰基甲基 -3-甲基咪唑烷 -4-酮

m.p. 90 — 92 °C

NMR (CDCl₃) δppm:

4.58 (s, 2H)

3.95 (s, 2H)
3.72 (s, 3H)
3.07 (s, 3H)
1.93 (d, J=2.64Hz, 6H)

(5) 2-亚异丙基亚胼基-3-甲基咪唑烷-4-酮

NMR (CDCl₃) δppm:

5.65 (br s, 1H)
3.97 (s, 2H)
3.11 (s, 3H)
2.02 (d, J=2.63Hz, 6H)

(6) 2-亚异丙基亚胼基-1,3-二甲基咪唑烷-4-酮

NMR (CDCl₃) δppm:

3.83 (s, 2H)
3.37 (s, 3H)
3.05 (s, 3H)
1.99 (s, 6H)

实施例15

将用公知的方法 [见Can. J. Chem., 37, 1597-1607 (1959)] 合成出的716mg 2-亚异丙基亚胼基咪唑烷-4-酮、394mg 乙酸钠、10ml 乙酸和720mg 对苯二亚甲基醛酸的混合物于80℃搅拌16小时。往所得反应混合物中加水和氯仿以将混合物分配在水和氯仿之间。水层另外用氯仿萃

取三遍。有机层与萃取液合并，混合物用无水硫酸镁干燥并减压浓缩。形成的残余物装在硅胶柱上层析并用氯仿和甲醇的混合物（50:1体积比）洗脱，得到1-(4-羧基亚苄基亚胼基)噻唑烷-4-酮，熔点：高于300℃。

NMR (DMSO- d_6) δ ppm:

8.46 (s, 1H)

7.77 — 8.12 (m, 4H)

3.91 (s, 2H)

按照上述类似方法得到以下化合物:

(2) 2-(4-羧基苯氧基亚乙基亚胼基)噻唑烷-4-酮

m.p. 255 — 260°C

NMR (DMSO- d_6) δ ppm:

12.20 (brs, 1H)

7.83 — 7.93 (m, 3H)

7.06 (d, $J=8.57$ Hz, 2H)

4.86 (d, $J=4.62$ Hz, 2H)

3.85 (s, 2H)

(3) 2-(3,4,5-三甲氧基亚苄基亚胼基)噻唑烷-4-酮

NMR (DMSO- d_6) δ ppm:

11.87 (brs, 1H)

8.29 (s, 1H)

7.07 (s, 2H)

3.81 (s, 9H)

3.71 (s, 2H)

(4) 2-苯基亚丙基亚胼基噻唑烷-4-酮

NMR (DMSO- d_6) δ ppm:

11.69 (brs, 1H)

7.71 (t, $J=5.1$ Hz, 1H)

7.23 (s, 5H)

3.80 (s, 2H)

2.49 — 2.83 (m, 4H)

(5) 2-(2-硝基亚肉桂基亚胼基) 噻唑烷-4-酮

NMR (DMSO- d_6) δ ppm:

7.0 — 8.25 (m, 7H)

3.81 (s, 2H)

实施例16

按照实施例4 步骤(1)的同样方法, 但使用实施例10 步骤(3)得到的2-(2,4-二硝基苯磺酰基亚胼基)-3-乙氧羰基甲基咪唑烷-4-酮, 得到5-亚肉桂基-2-(2,4-二硝基苯磺酰基亚胼基)-3-乙氧羰基噻唑烷-4-酮。

NMR (CDCl₃) δ ppm:

8.68 (s, 1H)

8.55 (d, $J=8.35$ Hz, 1H)

8.27 (d, $J=8.57$ Hz, 1H)

6.63 — 7.60 (m, 8H)

4.41 (s, 2H)

4.15 (q, $J=6.81$ Hz, 2H)

1.23 (t, $J=5.49$ Hz, 3H)

按以上类似方法得到以下化合物:

(2) 2-(2,4-二硝基苯磺酰基亚胍基)-3-乙氧羰甲基-5-(2- α -甲基亚肉桂基)噻唑烷-4-酮

NMR (CDCl₃) δ ppm:

8.69 (s, 1H)

8.55 (d, J=8.79 Hz, 1H)

8.28 (d, J=7.92 Hz, 1H)

6.80 to 7.59 (m, 7H)

4.42 (s, 2H)

4.15 (q, J=7.25 Hz, 2H)

2.30 (s, 3H)

1.23 (t, J=6.59 Hz, 3H)

药理试验1

按照以下方法测定本发明的化合物和比较化合物体外抑制美拉德反应的效果。也就是说,将浓度为100mg/ml的牛血清清蛋白、浓度为400mM的葡萄糖和5mM试验化合物溶于pH 7.4的0.5M磷酸钠缓冲液中,并将混合物于37℃保温2星期。在所用的试验化合物中,实施例1(3)、实施例2(5)、实施例5(3)和(4)、实施例6(1)、实施例9(2)、实施例10(5)、实施例12(1)和实施例15(1)的化合物各以6mM的浓度浓解并于37℃保温12天。保温完毕后,用含0.01%(W/V) Tween 80的磷酸盐缓冲液将培养液100倍稀释,在370nm受激波长和440nm荧光波长下测定所得溶液的荧光。

按下式计算抑制百分率:

$$\text{抑制率(\%)} = \{ [(A-B) - (C-D)] / (A-B) \} \times 100$$

其中:

A: (牛血清清蛋白 + 葡萄糖) 的荧光

B: 牛血清清蛋白的荧光

C: (牛血清清蛋白 + 葡萄糖 + 试验化合物) 的荧光

D: (牛血清清蛋白 + 试验化合物) 的荧光

结果示于下表1。

表 1

<u>实施例编号</u>	<u>抑制率(%)</u>	<u>实施例编号</u>	<u>抑制率(%)</u>
1 (1)	91	3 (2)	24
1 (2)	10	3 (3)	5
1 (3)	26	3 (4)	9
1 (4)	10	4 (1)	5
1 (5)	27	4 (2)	88
1 (6)	13	5 (2)	11
1 (7)	4	5 (3)	43
1 (8)	7	5 (4)	44
1 (9)	8	5 (5)	7
1 (10)	18	5 (6)	54
1 (11)	39	5 (7)	5
2 (1)	2	6 (1)	70
2 (2)	4	7 (1)	9
2 (3)	25	7 (2)	2
2 (4)	6	8 (1)	10
2 (5)	46	8 (2)	17
3 (1)	49		

表 1 (续)

<u>实施例编号</u>	<u>抑制率(%)</u>	<u>实施例编号</u>	<u>抑制率(%)</u>
9 (1)	34	13 (1)	12
9 (2)	63	13 (2)	33
9 (3)	59	13 (3)	41
9 (4)	95	14 (1)	27
9 (5)	89	14 (2)	5
10 (1)	22	14 (3)	10
10 (2)	16	14 (4)	3
10 (3)	86	14 (5)	82
10 (4)	69	14 (6)	33
10 (5)	59	15 (1)	67
10 (6)	14	15 (2)	43
10 (7)	13	15 (3)	24
10 (8)	12	15 (4)	10
11 (1)	7	15 (5)	43
11 (2)	81	16 (1)	89
11 (3)	30	16 (2)	95
12 (1)	92	化合物 1*	61
12 (2)	26	化合物 2*	73
12 (3)	93	化合物 3*	41

* 试验化合物

化合物1：

2-亚胼基噻唑烷-4-酮

化合物2：

2-亚异丙基亚胼基噻唑烷-4-酮

化合物3：

2-亚胼基咪唑烷-4-酮

药理试验2

按照T. Soulis - Liparota等人在Diabetes, (Vol. 40, pp.1328-1334, 1991年10月) 和D. Edelstein等人在Diabetologia [(1992) 35: 96-97) 介绍的方法, 在链球菌(Streptozocin)诱发的患糖尿病的大鼠中根据尿白蛋白排泄测定本发明的化合物。

试验方法

给重为170g-200g 被禁食的雄性SD大鼠以 50mg/kg的剂量静脉注射链球菌 (STZ), 六天后, 显示血糖含量为200mg/dl或以上的大鼠用于试验。对于 STZ诱发的患糖尿病的大鼠, 按照ELISA(酶结合的免疫吸收剂分析) 测定积蓄24小时的尿中清蛋白含量。大鼠被分成两组, 一组 (n=7) 用试验化合物——实施例1 2 (1) 制备的2-(2,4-二硝基苯磺酰基亚胼基) 噻唑烷-4-酮的生理盐水溶液 (含0.10% Polysorbate 80) 以10mg/kg 的剂量给药, 另一组 (n=7) 用不含试验化合物的上述溶液 (对照) 给药。还有, 未处理的雄性SD大鼠用作正常的对照组 (n=6)。比较性的研究进行 6 星期, 同时给加药组和对照组 1 天 1 次静脉注射该溶液。

试验结果

所得结果示于附图中。从附图的结果可以看出, 在试验化合物给药

两星期后，在加药组（附图中用—●—表示）中观察到对尿清蛋白排泄的抑制作用。之后，这种作用持续，直至6星期试验期结束。最后，与对照组（附图中用—○—表示）的相比，观察到对尿清蛋白排泄的54%抑制作用。

制备例

按普通方式混合以下组分，用制片机将所得混合物压制成100片，每片含50mg活性成分。

实施例10(3) 化合物	5g
月桂基硫酸钠	0.2g
硬脂酸镁	0.2g
晶体纤维素	4.6g

尽管根据具体实施例详细说明了本发明，但在不背离其精神实质和范围的情况下，本领域专业人员可以容易地做出各种改变和改型。

