



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101309912 B

(45) 授权公告日 2013. 09. 25

(21) 申请号 200680042484. X

A61K 31/422 (2006. 01)

(22) 申请日 2006. 11. 14

A61P 17/00 (2006. 01)

(30) 优先权数据

330590/2005 2005. 11. 15 JP

(56) 对比文件

EP 0332332 A1, 1989. 09. 13, 说明书第 19 页第 20-32 行.

(85) PCT 申请进入国家阶段日

2008. 05. 14

WO 96/00218 A1, 1996. 01. 04, 权利要求 1, 说明书第 1 页第 5 行 - 第 15 行.

(86) PCT 申请的申请数据

PCT/JP2006/323066 2006. 11. 14

WO 98/08830 A1, 1998. 03. 05, 权利要求 1, 说明书第 1 页第 1-4 段.

(87) PCT 申请的公布数据

W02007/058338 EN 2007. 05. 24

US 5814651 A, 1998. 09. 29, 说明书第 1 栏第 15 行 - 第 20 栏第 11 行.

(73) 专利权人 大塚制药株式会社

地址 日本东京都

Gail L. Young et al.. 4-Bromomethyl-2-chlorooxazole—a versatile oxazole cross-coupling unit for the synthesis of 2,4-disubstituted oxazoles. 《Tetrahedron Letters》. 2004, 第 45 卷 (第 19 期), 3797-3801.

(72) 发明人 冈田稔 加藤正也 佐藤范典
宇野哲之 北垣英树 春田淳平
日山英孝 柴田友德

Michael S. Malamas et al. Azole phenoxy hydroxyureas as selective and orally active inhibitors of 5-lipoxygenase. 《Journal of Medicinal Chemistry》. 1996, 第 39 卷 (第 1 期), 237-245.

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所
11256

代理人 陈文平

审查员 崔永涛

(51) Int. Cl.

C07D 263/34 (2006. 01)

C07D 263/32 (2006. 01)

C07D 413/12 (2006. 01)

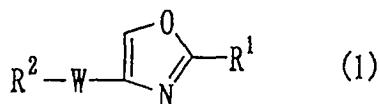
权利要求书 4 页 说明书 169 页

(54) 发明名称

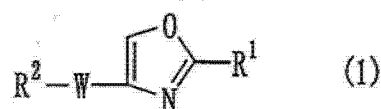
噁唑化合物和药物组合物

(57) 摘要

本发明提供一种由式 (1) 表示的噁唑化合物或其盐: 其中 R¹ 是可以具有一个或多个取代基的芳基; R² 是芳基或含氮原子的杂环基团, 它们各自可以具有一个或多个取代基; W 是由 -Y1-A1- 或 -Y2-C(=O)- 表示的二价基团, 其中 Y1 是如 -C(=O)- 的基团, A1 是如低级亚烷基的基团, Y2 是如亚哌嗪基的基团。所述噁唑化合物对磷酸二酯酶 4 具有特异性的抑制作用。



1. 由式 (1) 表示的噁唑化合物或其盐



其中 R^1 是苯基, 其可以具有一个或多个选自以下 (1-1) 至 (1-11) 的取代基:

- (1-1) 羟基,
- (1-2) 未取代的或卤素取代的 C_{1-6} 烷氧基,
- (1-3) 具有 1-3 个双键的 C_{2-6} 烯氧基,
- (1-4) 具有 1-3 个叁键的 C_{2-6} 炔氧基,
- (1-5) 环 C_{3-8} 烷基 C_{1-6} 烷氧基,
- (1-6) 环 C_{3-8} 烷氧基,
- (1-7) 环 C_{3-8} 烯氧基,
- (1-8) 二氢茛氧基,
- (1-9) 羟基 C_{1-6} 烷氧基,
- (1-10) 环氧乙基 C_{1-6} 烷氧基, 和
- (1-11) 被 C_{1-6} 烷酰基、苯基 C_{1-6} 烷基、三 C_{1-6} 烷基甲硅烷基或四氢吡喃基保护的羟基;

R^2 是苯基或选自哌嗪基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基和异喹啉基的含有氮原子的杂环基团, 其各自可以具有一个或多个选自以下 (2-1) 至 (2-10) 的取代基:

- (2-1) 羟基,
- (2-2) 未取代的或卤素取代的 C_{1-6} 烷氧基,
- (2-3) 未取代的 C_{1-6} 烷基,
- (2-4) 具有 1-3 个双键的 C_{2-6} 烯氧基,
- (2-5) 卤素原子,
- (2-6) 除了甲酰基之外的 C_{1-6} 烷酰基,
- (2-7) C_{1-6} 烷硫基,
- (2-8) C_{1-6} 烷基磺酰基,
- (2-9) 氧代基, 和
- (2-10) C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基; 且

W 是由式 (i) 或 (ii) 表示的二价基团:

式 (i) $-\text{Y}^1-\text{A}^1-$

式 (ii) $-\text{Y}^2-\text{C}(=\text{O})-$

其中 A^1 是具有 1-3 个双键的 C_{2-6} 亚烯基或 C_{1-6} 亚烷基, 其可以具有一个或多个选自羟基和 C_{1-6} 烷氧羰基的取代基, Y^1 是 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^3)-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m-\text{NH}-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_n-$

其中 R^3 是氢原子或 C_{1-6} 烷基, m 和 n 各自独立地是 0-2 的整数, 且

Y^2 是亚哌嗪基或由式 (iii) 表示的二价基团:

式 (iii) $-\text{C}(=\text{O})-\text{A}^2-\text{N}(\text{R}^5)-$

其中 A^2 是 C_{1-6} 亚烷基, R^5 是氢原子或 C_{1-6} 烷基。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 是具有 1-3 个取代基的苯基, 所述取代基选自以下 (1-2)、(1-3)、(1-4) 和 (1-5):

(1-2) 未取代的或卤素取代的 C_{1-6} 烷氧基,

(1-3) 具有 1-3 个双键的 C_{2-6} 烯氧基,

(1-4) 具有 1-3 个叁键的 C_{2-6} 炔氧基, 和

(1-5) 环 C_{3-8} 烷基 C_{1-6} 烷氧基;

R^2 是苯基或吡啶基, 其各自可以具有 1-3 个选自以下 (2-2)、(2-3)、(2-4) 和 (2-5) 的取代基:

(2-2) 未取代的或卤素取代的 C_{1-6} 烷氧基,

(2-3) 未取代的 C_{1-6} 烷基,

(2-4) 具有 1-3 个双键的 C_{2-6} 烯氧基, 和

(2-5) 卤素原子;

W 是由式 (i) 表示的二价基团:

式 (i) $-Y^1-A^1-$

其中 A^1 是 C_{1-6} 亚烷基, Y^1 是 $-C(=O)-$ 或 $-C(=O)-N(R^3)-$, 其中 R^3 是氢原子。

3. 根据权利要求 2 的化合物, 其中 R^1 是具有两个取代基的苯基, 所述取代基选自以下 (1-2)、(1-3)、(1-4) 和 (1-5):

(1-2) 未取代的或卤素取代的 C_{1-6} 烷氧基,

(1-3) 具有 1-3 个双键的 C_{2-6} 烯氧基,

(1-4) 具有 1-3 个叁键的 C_{2-6} 炔氧基, 和

(1-5) 环 C_{3-8} 烷基 C_{1-6} 烷氧基;

R^2 是苯基或吡啶基, 其各自可以具有 1-2 个选自以下 (2-2)、(2-3)、(2-4) 和 (2-5) 的取代基:

(2-2) 未取代的或卤素取代的 C_{1-6} 烷氧基,

(2-3) 未取代的 C_{1-6} 烷基,

(2-4) 具有 1-3 个双键的 C_{2-6} 烯氧基, 和

(2-5) 卤素原子; 且

W 是由式 (i) 表示的二价基团:

式 (i) $-Y^1-A^1-$

其中 A^1 是 C_{1-6} 亚烷基, Y^1 是 $-C(=O)-$ 或 $-C(=O)-N(R^3)-$, 其中 R^3 是氢原子。

4. 根据权利要求 3 的化合物, 其中 R^1 是在苯环上被两个 C_{1-6} 烷氧基取代的苯基、在苯环上被一个 C_{1-6} 烷氧基和一个环 C_{3-8} 烷基 C_{1-6} 烷氧基取代的苯基、在苯环上被一个 C_{1-6} 烷氧基和一个卤素取代的 C_{1-6} 烷氧基取代的苯基、在苯环上被一个 C_{1-6} 烷氧基和一个具有 1-3 个双键的 C_{2-6} 烯氧基取代的苯基、在苯环上被一个卤素取代的 C_{1-6} 烷氧基和一个环 C_{3-8} 烷基 C_{1-6} 烷氧基取代的苯基、在苯环上被一个卤素取代的 C_{1-6} 烷氧基和一个具有 1-3 个双键的 C_{2-6} 烯氧基取代的苯基、或在苯环上被两个卤素 - 取代的 C_{1-6} 烷氧基取代的苯基;

R^2 是 C_{1-6} 烷氧基苯基、 C_{2-6} 烯氧基苯基、卤素取代的 C_{1-6} 烷氧基苯基、 C_{1-6} 烷基吡啶基、或在苯环上被一个 C_{1-6} 烷氧基和一个卤素原子取代的苯基, 其中 C_{2-6} 烯氧基具有 1-3 个双键; 且

W 是由式 (i) 表示的二价基团:

式 (i) $-Y^1-A^1-$

其中 A^1 是 C_{1-4} 亚烷基, Y^1 是 $-C(=O)-$ 或 $-C(=O)-N(R^3)-$, 其中 R^3 是氢原子。

5. 根据权利要求 4 的化合物, 其中 R^1 是在苯环上被两个 C_{1-6} 烷氧基取代的苯基、在苯环上被一个 C_{1-6} 烷氧基和一个环 C_{3-8} 烷基 C_{1-6} 烷氧基取代的苯基、在苯环上被一个 C_{1-6} 烷氧基和一个卤素取代的 C_{1-6} 烷氧基取代的苯基、在苯环上被一个 C_{1-6} 烷氧基和一个具有 1-3 个双键的 C_{2-6} 烯氧基取代的苯基、在苯环上被一个卤素取代的 C_{1-6} 烷氧基和一个环 C_{3-8} 烷基 C_{1-6} 烷氧基取代的苯基、在苯环上被一个卤素取代的 C_{1-6} 烷氧基和一个具有 1-3 个双键的 C_{2-6} 烯氧基取代的苯基、或在苯环上被两个卤素取代的 C_{1-6} 烷氧基取代的苯基;

R^2 是 C_{1-6} 烷氧基苯基、 C_{2-6} 烯氧基苯基、卤素取代的 C_{1-6} 烷氧基苯基、 C_{1-6} 烷基吡啶基、或在苯环上被一个 C_{1-6} 烷氧基和一个卤素原子取代的苯基, 其中 C_{2-6} 烯氧基具有 1-3 个双键; 且

W 是由式 (i) 表示的二价基团:

式 (i) $-Y^1-A^1-$

其中 A^1 是 C_{1-4} 亚烷基, Y^1 是 $-C(=O)-$ 。

6. 根据权利要求 4 的化合物, 其中 R^1 是在苯环上被一个 C_{1-6} 烷氧基和一个卤素取代的 C_{1-6} 烷氧基取代的苯基、在苯环上被一个卤素取代的 C_{1-6} 烷氧基和一个环 C_{3-8} 烷基 C_{1-6} 烷氧基取代的苯基、或在苯环上被一个卤素取代的 C_{1-6} 烷氧基和一个具有 1-3 个双键的 C_{2-6} 烯氧基取代的苯基;

R^2 是 C_{1-6} 烷氧基苯基或 C_{1-6} 烷基吡啶基; 且

W 是由式 (i) 表示的二价基团:

式 (i) $-Y^1-A^1-$

其中 A^1 是 C_{1-4} 亚烷基, Y^1 是 $-C(=O)-N(R^3)-$

其中 R^3 是氢原子。

7. 根据权利要求 6 的化合物或盐, 其选自以下化合物:

N-[2-(4-二氟甲氧基-3-异丁氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-3-甲基吡啶-2-甲酰胺、
N-[2-(3-环丁基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-3-甲基吡啶-2-甲酰胺、

N-[2-(4-二氟甲氧基-3-异丁氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-乙氧基苯甲酰胺、
N-[2-(4-二氟甲氧基-3-乙氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-乙氧基苯甲酰胺、
N-[2-(3-烯丙氧基-4-二氟甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-乙氧基苯甲酰胺、
N-[2-(4-二氟甲氧基-3-异丙氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-乙氧基苯甲酰胺、
N-[2-(3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-乙氧基苯甲酰胺
和

N-[2-(3-丁-3-烯基氧基-4-二氟甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-乙氧基苯甲酰胺。

8. 一种含有根据权利要求 1-7 中任一项所述的化合物或盐作为活性成分并且含有药物可接受的载体的药物组合物。

9. 一种用于治疗或预防磷酸二酯酶 4 介导的和 / 或肿瘤坏死因子- α 介导的疾病的药物组合物, 所述组合物含有根据权利要求 1-7 中任一项所述的化合物或盐。

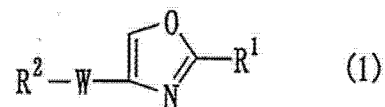
10. 一种用于治疗或预防特应性皮炎的药物组合物, 所述组合物含有根据权利要求

1-7 中任一项所述的化合物或盐。

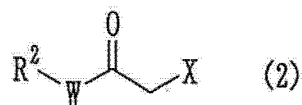
11. 一种制备药物组合物的方法,所述方法包括将根据权利要求 1-7 中任一项所述的化合物或盐与药物可接受的载体混合。

12. 根据权利要求 1-7 中任一项所述的化合物或盐在制备作为磷酸二酯酶 4 抑制剂和 / 或肿瘤坏死因子 - α 生产抑制剂的药物中的用途。

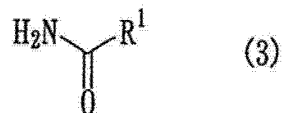
13. 一种制备由式 (1) 表示的噁唑化合物或其盐的方法 :



其中 R^1 、 R^2 和 W 与权利要求 1 中的定义相同,所述方法包括将式 (2) 表示的化合物或其盐与式 (3) 表示的化合物或其盐进行反应 :



其中 R^2 和 W 与以上定义的相同, X 是卤素原子,



其中 R^1 与以上定义的相同。

噁唑化合物和药物组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及新的噁唑化合物和药物组合物。

背景技术

[0002] 多种噁唑化合物已经发展并且在诸如 WO 03/072102、W098/15274 等文件中公开。然而,本发明的噁唑化合物并没有在任何文献中公开。

[0003] 已经报道了一些对磷酸二酯酶 4(PDE4) 具有特异性抑制作用的化合物。然而,已知的 PDE4 抑制剂具有副作用的问题,例如诱导呕吐、恶心等,和 / 或 PDE4 抑制作用不足的缺陷。因此,已知的 PDE4 抑制剂没有在临床上用作治疗剂。

发明内容

[0004] 本发明的目的是提供一种具有 PDE4 抑制作用并且没有现有技术中的上述问题的化合物。

[0005] 为了解决上述问题,本发明人进行了广泛的研究,并且成功合成了一种具有新型结构的噁唑化合物,该化合物具有高特异性和强 PDE4 抑制作用。进一步地,本发明人发现该噁唑化合物基于其 PDE4 抑制作用,能够表现出对 PDE 介导的疾病、特别是特应性皮炎的预防和 / 或治疗作用。此外,本发明人发现该化合物当经皮给药时向血液中的渗透较低,因此具有低全身副作用。

[0006] 本发明人进一步发现该噁唑化合物能够显示出肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 产生抑制作用。

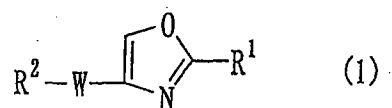
[0007] 已知在慢性炎症性疾病如自身免疫病和变态反应性疾病中,免疫活性细胞产生的细胞因子是重要的炎性介质,在这些细胞因子中,推测 TNF- α 起特别重要的作用。因此,本发明的噁唑化合物对于治疗 TNF- α 介导的疾病非常有效。

[0008] 基于上述发现,通过进一步研究,实现了本发明。

[0009] 本发明提供一种噁唑化合物、含有所述化合物的药物组合物、所述化合物的用途、一种治疗或预防疾病的方法、和制备所述化合物的方法,如下面的第 1-14 项所述。

[0010] 第 1 项、由式 (1) 表示的噁唑化合物或其盐

[0011]



[0012] 其中 R^1 是芳基,其可以具有一个或多个选自以下 (1-1) 至 (1-11) 的取代基:

[0013] (1-1) 羟基,

[0014] (1-2) 未取代的或卤素取代的低级烷氧基,

[0015] (1-3) 低级烯氧基,

[0016] (1-4) 低级炔氧基,

- [0017] (1-5) 环 C_{3-8} 烷基低级烷氧基,
- [0018] (1-6) 环 C_{3-8} 烷氧基,
- [0019] (1-7) 环 C_{3-8} 烯氧基,
- [0020] (1-8) 二氢茛氧基,
- [0021] (1-9) 羟基低级烷氧基,
- [0022] (1-10) 环氧乙基 (oxiranyl) 低级烷氧基, 和
- [0023] (1-11) 被保护的羟基;
- [0024] R^2 是芳基或含有氮原子的杂环基团, 其各自可以具有一个或多个选自以下 (2-1) 至 (2-10) 的取代基:
- [0025] (2-1) 羟基,
- [0026] (2-2) 未取代的或卤素取代的低级烷氧基,
- [0027] (2-3) 未取代的或卤素取代的低级烷基,
- [0028] (2-4) 低级烯氧基,
- [0029] (2-5) 卤素原子,
- [0030] (2-6) 低级烷酰基,
- [0031] (2-7) 低级烷硫基,
- [0032] (2-8) 低级烷基磺酰基,
- [0033] (2-9) 氧代基, 和
- [0034] (2-10) 低级烷氧基低级烷氧基; 且
- [0035] W 是由式 (i) 或 (ii) 表示的二价基团:
- [0036] 式 (i) $-Y^1-A^1-$
- [0037] 式 (ii) $-Y^2-C(=O)-$
- [0038] 其中 A^1 是低级亚烯基或低级亚烷基, 其可以具有一个或多个选自羟基和低级烷氧羰基的取代基, Y^1 是直接键 (direct bond)、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N(R^3)-$ 、 $-N(R^4)-C(=O)-$ 、 $-S(O)_m-NH-$ 或 $-S(O)_n-$
- [0039] 其中 R^3 和 R^4 各自独立地是氢原子或低级烷基, m 和 n 各自独立地是 0-2 的整数, 且
- [0040] Y^2 是亚哌嗪基 (piperazinediyl) 或由式 (iii) 或 (iv) 表示的二价基团:
- [0041] 式 (iii) $-C(=O)-A^2-N(R^5)-$
- [0042] 式 (iv) $-A^3-N(R^6)-$
- [0043] 其中 A^2 和 A^3 各自独立地是低级亚烷基, R^5 和 R^6 各自独立地是氢原子或低级烷基。
- [0044] 第 2 项、根据第 1 项的化合物, 其中 R^1 是具有 1-3 个取代基的苯基, 所述取代基选自以下 (1-2)、(1-3)、(1-4) 和 (1-5):
- [0045] (1-2) 未取代的或卤素取代的低级烷氧基,
- [0046] (1-3) 低级烯氧基,
- [0047] (1-4) 低级炔氧基, 和
- [0048] (1-5) 环 C_{3-8} 烷基低级烷氧基;
- [0049] R^2 是苯基或吡啶基, 其各自可以具有 1-3 个选自以下 (2-2)、(2-3)、(2-4) 和 (2-5) 的取代基:

- [0050] (2-2) 未取代的或卤素取代的低级烷氧基,
- [0051] (2-3) 未取代的或卤素取代的低级烷基,
- [0052] (2-4) 低级烯氧基, 和
- [0053] (2-5) 卤素原子 ;
- [0054] W 是由式 (i) 表示的二价基团 :
- [0055] 式 (i) $-Y^1-A^1-$
- [0056] 其中 A^1 是低级亚烷基, Y^1 是 $-C(=O)-$ 或 $-C(=O)-N(R^3)-$, 其中 R^3 是氢原子。
- [0057] 第 3 项、根据第 2 项的化合物, 其中 R^1 是具有两个取代基的苯基, 所述取代基选自以下 (1-2)、(1-3)、(1-4) 和 (1-5) :
- [0058] (1-2) 未取代的或卤素取代的低级烷氧基,
- [0059] (1-3) 低级烯氧基,
- [0060] (1-4) 低级炔氧基, 和
- [0061] (1-5) 环 C_{3-8} 烷基低级烷氧基 ;
- [0062] R^2 是苯基或吡啶基, 其各自可以具有 1-2 个选自以下 (2-2)、(2-3)、(2-4) 和 (2-5) 的取代基 :
- [0063] (2-2) 未取代的或卤素取代的低级烷氧基,
- [0064] (2-3) 未取代的或卤素取代的低级烷基,
- [0065] (2-4) 低级烯氧基, 和
- [0066] (2-5) 卤素原子 ; 且
- [0067] W 是由式 (i) 表示的二价基团 :
- [0068] 式 (i) $-Y^1-A^1-$
- [0069] 其中 A^1 是低级亚烷基, Y^1 是 $-C(=O)-$ 或 $-C(=O)-N(R^3)-$, 其中 R^3 是氢原子。
- [0070] 第 4 项、根据第 3 项的化合物, 其中 R^1 是在苯环上被两个低级烷氧基取代的苯基、在苯环上被一个低级烷氧基和一个环 C_{3-8} 烷基低级烷氧基取代的苯基、在苯环上被一个低级烷氧基和一个卤素取代的低级烷氧基取代的苯基、在苯环上被一个低级烷氧基和一个低级烯氧基取代的苯基、在苯环上被一个卤素取代的低级烷氧基和一个环 C_{3-8} 烷基低级烷氧基取代的苯基、在苯环上被一个卤素取代的低级烷氧基和一个低级烯氧基取代的苯基、或在苯环上被两个卤素 - 取代的低级烷氧基取代的苯基 ;
- [0071] R^2 是低级烷氧基苯基、低级烯氧基苯基、卤素取代的低级烷氧基 苯基、低级烷基吡啶基、或在苯环上被一个低级烷氧基和一个卤素原子取代的苯基 ; 且
- [0072] W 是由式 (i) 表示的二价基团 :
- [0073] 式 (i) $-Y^1-A^1-$
- [0074] 其中 A^1 是 C_{1-4} 亚烷基, Y^1 是 $-C(=O)-$ 或 $-C(=O)-N(R^3)-$, 其中 R^3 是氢原子。
- [0075] 第 5 项、根据第 4 项的化合物, 其中 R^1 是在苯环上被两个低级烷氧基取代的苯基、在苯环上被一个低级烷氧基和一个环 C_{3-8} 烷基低级烷氧基取代的苯基、在苯环上被一个低级烷氧基和一个卤素取代的低级烷氧基取代的苯基、在苯环上被一个低级烷氧基和一个低级烯氧基取代的苯基、在苯环上被一个卤素取代的低级烷氧基和一个环 C_{3-8} 烷基低级烷氧基取代的苯基、在苯环上被一个卤素取代的低级烷氧基和一个低级烯氧基取代的苯基、或在苯环上被两个卤素 - 取代的低级烷氧基取代的苯基 ;

[0076] R^2 是低级烷氧基苯基、低级烯氧基苯基、卤素取代的低级烷氧基苯基、低级烷基吡啶基、或在苯环上被一个低级烷氧基和一个卤素原子取代的苯基；且

[0077] W 是由式 (i) 表示的二价基团：

[0078] 式 (i) $-Y^1-A^1-$

[0079] 其中 A^1 是 C_{1-4} 亚烷基， Y^1 是 $-C(=O)-$ 。

[0080] 第 6 项、根据第 4 项的化合物，其中 R^1 是在苯环上被一个低级烷氧基和一个卤素取代的低级烷氧基取代的苯基、在苯环上被一个卤素取代的低级烷氧基和一个环 C_{3-8} 烷基低级烷氧基取代的苯基、或在苯环上被一个卤素取代的低级烷氧基和一个低级烯氧基取代的苯基；

[0081] R^2 是低级烷氧基苯基或低级烷基吡啶基；且

[0082] W 是由式 (i) 表示的二价基团：

[0083] 式 (i) $-Y^1-A^1-$

[0084] 其中 A^1 是 C_{1-4} 亚烷基， Y^1 是 $-C(=O)-N(R^3)-$

[0085] 其中 R^3 是氢原子。

[0086] 第 7 项、一种含有根据第 1-6 项中任一项所述的化合物或盐作为活性成分并且含有药物可接受的载体的药物组合物。

[0087] 第 8 项、一种用于治疗或预防磷酸二酯酶 4 介导的和 / 或肿瘤坏死因子 - α 介导的疾病的药物组合物，所述组合物含有根据项 1-6 中任一项所述的化合物或盐。

[0088] 第 9 项、一种用于治疗或预防特应性皮炎的药物组合物，所述组合物含有根据第 1-6 项中任一项所述的化合物或盐。

[0089] 第 10 项、一种制备药物组合物的方法，所述方法包括将根据第 1-6 项中任一项所述的化合物或盐与药物可接受的载体混合。

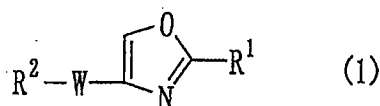
[0090] 第 11 项、根据第 1-6 项中任一项所述的化合物或盐作为药物的用途。

[0091] 第 12 项、根据第 1-6 项中任一项所述的化合物或盐作为磷酸二酯酶 4 抑制剂和 / 或肿瘤坏死因子 - α 产生抑制剂的用途。

[0092] 第 13 项、一种治疗或预防磷酸二酯酶 4 介导的和 / 或肿瘤坏死因子 - α 介导的疾病的方法，所述方法包括给人或动物施用根据第 1-6 项中任一项所述的化合物或盐。

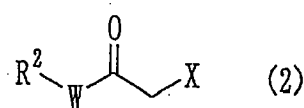
[0093] 第 14 项、一种制备由式 (1) 表示的噁唑化合物或其盐的方法：

[0094]



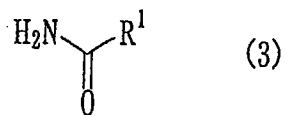
[0095] 其中 R^1 、 R^2 和 W 与项 1 中的定义相同，所述方法包括将式 (2) 表示的化合物或其盐与式 (3) 表示的化合物或其盐进行反应：

[0096]



[0097] 其中 R^2 和 W 与以上定义的相同，X 是卤素原子，

[0098]



[0099] 其中 R^1 与以上定义的相同。

[0100] 在式 (1) 中, R^1 优选地是苯基。由 R^1 表示的苯基优选地具有 1-3 个、更优选 2 个选自下组的取代基: (1-2) 未取代的或卤素取代的低级烷氧基, (1-3) 低级烯氧基, (1-4) 低级炔氧基, 和 (1-5) 环 C_{3-8} 烷基低级烷氧基。

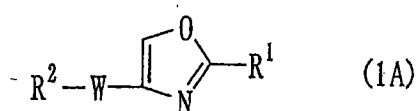
[0101] 在式 (1) 中, R^2 优选地是苯基或吡啶基。由 R^2 表示的苯基或吡啶基优选地具有 1-3 个、更优选 1 个选自下组的取代基: (2-2) 未取代的或卤素取代的低级烷氧基, (2-3) 未取代的或卤素取代的低级烷基, (2-4) 低级烯氧基, 和 (2-5) 卤素原子。

[0102] 在式 (1) 中, W 优选地是由式 (i) $-\text{Y}^1-\text{A}^1-$ 表示的二价基团。 A^1 优选地是低级亚烷基; Y^1 优选地是 $-\text{C}(=\text{O})-$ 或 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^3)-$; R^3 优选地是氢原子。

[0103] 在本发明的噁唑化合物中, 由式 (1A) 表示的那些噁唑化合物及其盐是优选的, 由式 (1B) 表示的那些噁唑化合物及其盐是更优选的。

[0104] 式 (1A):

[0105]



[0106] 其中 R^1 是具有两个选自以下 (1-2)、(1-3)、(1-4) 和 (1-5) 的取代基的苯基:

[0107] (1-2) 未取代的或卤素取代的低级烷氧基,

[0108] (1-3) 低级烯氧基,

[0109] (1-4) 低级炔氧基, 和

[0110] (1-5) 环 C_{3-8} 烷基低级烷氧基;

[0111] R^2 是苯基或吡啶基, 其各自可以具有一个或多个选自以下 (2-2)、(2-3)、(2-4) 和 (2-5) 的取代基:

[0112] (2-2) 未取代的或卤素取代的低级烷氧基,

[0113] (2-3) 未取代的或卤素取代的低级烷基,

[0114] (2-4) 低级烯氧基, 和

[0115] (2-5) 卤素原子; 且

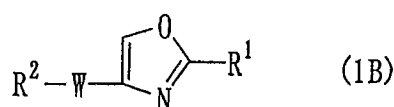
[0116] W 是由式 (i) 表示的二价基团:

[0117] 式 (i) $-\text{Y}^1-\text{A}^1-$

[0118] 其中 A^1 是低级亚烷基, Y^1 是 $-\text{C}(=\text{O})-$ 或 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^3)-$, 其中 R^3 是氢原子。

[0119] 式 (1B):

[0120]



[0121] 其中 R^1 是在苯环上被两个低级烷氧基取代的苯基、在苯环上被一个低级烷氧基和一个环 C_{3-8} 烷基低级烷氧基取代的苯基、在苯环上被一个低级烷氧基和一个卤素取代的低

级烷氧基取代的苯基、在苯环上被一个低级烷氧基和一个低级烯氧基取代的苯基、在苯环上被一个卤素取代的低级烷氧基和一个环 C_{3-8} 烷基低级烷氧基取代的苯基、在苯环上被一个卤素取代的低级烷氧基和一个低级烯氧基取代的苯基、或在苯环上被两个卤素 - 取代的低级烷氧基取代的苯基；

[0122] R^2 是低级烷氧基苯基、低级烯氧基苯基、卤素取代的低级烷氧基苯基、低级烷基吡啶基、或在苯环上被一个低级烷氧基和一个卤素原子取代的苯基；且

[0123] W 是由式 (i) 表示的二价基团：

[0124] 式 (i) $-Y^1-A^1-$

[0125] 其中 A^1 是 C_{1-4} 亚烷基， Y^1 是 $-C(=O)$ 或 $-C(=O)-N(R^3)-$ ，其中 R 是氢原子。

[0126] 本发明在下面进一步详细描述。

[0127] 由式 (1) 表示的化合物

[0128] 在式 (1) 中，R 是芳基。所述芳基可以具有 1-3 个、优选 2 个选自下组的取代基：(1-1) 羟基，(1-2) 未取代的或卤素取代的低级烷氧基，(1-3) 低级烯氧基，(1-4) 低级炔氧基，(1-5) 环 C_{3-8} 烷基低级烷氧基，(1-6) 环 C_{3-8} 烷氧基，(1-7) 环 C_{3-8} 烯氧基，(1-8) 二氢茛氧基，(1-9) 羟基低级烷氧基，(1-10) 环氧乙基低级烷氧基，和 (1-11) 被保护的羟基。

[0129] 在式 (1) 中， R^2 是芳基或含氮原子的杂环基团。所述芳基和杂环基团可以具有 1-3 个、优选 1 个选自下组的取代基：(2-1) 羟基，(2-2) 未取代的或卤素取代的低级烷氧基，(2-3) 未取代的或卤素取代的低级 烷基，(2-4) 低级烯氧基，(2-5) 卤素原子，(2-6) 低级烷酰基，(2-7) 低级烷硫基，(2-8) 低级烷基磺酰基，(2-9) 氧代基，和 (2-10) 低级烷氧基低级烷氧基。

[0130] 在式 (1) 中，W 是由式 (i) 或 (ii) 表示的二价基团：

[0131] 式 (i) $-Y^1-A^1-$

[0132] 式 (ii) $-Y^2-C(=O)-$

[0133] 其中 A^1 是低级亚烯基或低级亚烷基，其可以具有 1-3 个、优选 1 个选自羟基和低级烷氧羰基的取代基；

[0134] Y^1 是直接键 (direct bond)、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N(R^3)-$ 、 $-N(R^4)-C(=O)-$ 、 $-S(O)_m-NH-$ 或 $-S(O)_n-$

[0135] 其中 R^3 和 R^4 各自独立地是氢原子或低级烷基，m 和 n 各自独立地是 0-2 的整数，且

[0136] Y^2 是亚哌嗪基或由式 (iii) 或 (iv) 表示的二价基团：

[0137] 式 (iii) $-C(=O)-A^2-N(R^5)-$

[0138] 式 (iv) $-A^3-N(R^6)-$

[0139] 其中 A^2 和 A^3 各自独立地是低级亚烷基，和

[0140] R^5 和 R^6 各自独立地是氢原子或低级烷基。

[0141] 芳基的实例包括苯基、萘基等。

[0142] 卤素原子的实例包括氟、氯、溴、碘等。

[0143] 低级烷基是具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基，其实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、1-乙基丙基、正戊基、新戊基、正己基、异己基、3-甲基戊基等。

[0144] 未取代的或卤素取代的低级烷基是如上定义的具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基,或用 1-7 个卤素原子取代的这些烷基。其实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、1-乙基丙基、正戊基、新戊基、正己基、异己基、3-甲基戊基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、溴甲基、二溴甲基、二氯氟甲基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基、2-氯乙基、3,3,3-三氟丙基、七氟丙基、七氟异丙基、3-氯丙基、2-氯丙基、3-溴丙基、4,4,4-三氟丁基、4,4,4,3,3-五氟丁基、4-氯丁基、4-溴丁基、2-氯丁基、5,5,5-三氟戊基、5-氯戊基、6,6,6-三氟己基、6-氯己基等。

[0145] 低级烯氧基是由氧原子和具有 1-3 个双键的 C_{2-6} 直链或支链烯基组成的基团。低级烯氧基具有顺式和反式形式。更具体的实例包括乙烯氧基、1-丙烯氧基、2-丙烯氧基、1-甲基-1-丙烯氧基、2-甲基-1-丙烯氧基、2-甲基-2-丙烯氧基、2-丙烯氧基、2-丁烯氧基、1-丁烯氧基、3-丁烯氧基、2-戊烯氧基、1-戊烯氧基、3-戊烯氧基、4-戊烯氧基、1,3-丁二烯氧基、1,3-戊二烯氧基、2-戊烯-4-基氧基、3-甲基-2-丁烯氧基、2-己烯氧基、1-己烯氧基、5-己烯氧基、3-己烯氧基、4-己烯氧基、3,3-二甲基-1-丙烯氧基、2-乙基-1-丙烯氧基、1,3,5-己三烯氧基、1,3-己二烯氧基、1,4-己二烯氧基等。

[0146] 低级炔氧基的实例包括由氧原子和具有 1-3 个叁键的 C_{2-6} 直链或支链炔基组成的基团。更具体的实例包括乙炔氧基、2-丙炔氧基、2-丁炔氧基、3-丁炔氧基、1-甲基-2-丙炔氧基、2-戊炔氧基、2-己炔氧基等。

[0147] 环 C_{3-8} 烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等。

[0148] 低级烷氧基的优选的实例包括 C_{1-6} 直链或支链烷氧基。具体来说,这些基团包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、1-乙基丙氧基、正戊氧基、新戊氧基、正己氧基、异己氧基、3-甲基戊氧基等。

[0149] 环 C_{3-8} 烷基低级烷氧基的实例包括具有 1-3 个、优选 1 个以上所列环 C_{3-8} 烷基的上述低级烷氧基。更具体的实例包括环丙基甲氧基、环丁基甲氧基、环己基甲氧基、2-环丙基乙氧基、1-环丁基乙氧基、环戊基甲氧基、3-环戊基丙氧基、4-环己基丁氧基、5-环庚基戊氧基、6-环辛基己氧基、1,1-二甲基-2-环己基乙氧基、2-甲基-3-环丙基丙氧基等。

[0150] 环 C_{3-8} 烷氧基的实例包括环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基、环庚氧基、环辛氧基等。

[0151] 环 C_{3-8} 烯氧基的实例包括环丙烯氧基、环丁烯氧基、环戊烯氧基、环己烯氧基、环庚烯氧基、环辛烯氧基等。

[0152] 二氢茛氧基的实例包括 2,3-二氢茛-1-基氧基、2,3-二氢茛-2-基氧基等。

[0153] 羟基低级烷氧基的实例包括具有 1-5 个、优选 1-3 个羟基的低级烷氧基(优选 C_{1-6} 直链或支链烷氧基)。其更具体的实例包括羟基甲氧基、2-羟基乙氧基、1-羟基乙氧基、3-羟基丙氧基、2,3-二羟基丙氧基、4-羟基丁氧基、3,4-二羟基丁氧基、1,1-二甲基-2-羟基乙氧基、5-羟基戊氧基、6-羟基己氧基、3,3-二甲基-3-羟基丙氧基、2-甲基-3-羟基丙氧基、2,3,4-三羟基丁氧基、全羟基己氧基等。

[0154] 环氧乙基低级烷氧基的实例包括具有 1 或 2 个环氧乙基的 C_{1-6} 直链或支链烷氧基,例如,环氧乙基甲氧基、2-环氧乙基乙氧基、1-环氧乙基乙氧基、3-环氧乙基丙氧基、4-环氧乙基丁氧基、5-环氧乙基戊氧基、6-环氧乙基己氧基、1,1-二甲基-2-环氧乙基乙氧基、

2- 甲基 -3- 环氧乙基丙氧基等。

[0155] 被保护的羟基的保护基的实例包括低级烷酰基和其它酰基 ; 可以具有一个或多个合适的取代基的苯基 (低级) 烷基 (例如苄基、苯乙基、3- 苯基丙基、4- 甲氧基苄基、三苯甲基等) ; 三取代的甲硅烷基 [例如三 (低级) 烷基甲硅烷基 (例如三甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基等) , 等等] ; 四氢吡喃基 ; 等等。

[0156] 含氮原子的杂环基团的实例包括吡咯烷基、咪唑烷基、哌啶基、六氢嘧啶基、哌嗪基、八氢异氮杂茛基、氮杂环庚烷基 (azepanyl)、氮杂环辛烷基 (azocanyl)、吡咯基、二氢吡咯基、咪唑基、二氢咪唑基、三唑基、二氢三唑基、吡唑基、吡啶基及其 N- 氧化物、二氢吡啶基、嘧啶基、二氢嘧啶基、吡嗪基、二氢吡嗪基、吡嗪基、四唑基、吡唑基、异氮杂茛基、二氢吡唑基、异二氢氮杂茛基、六氢异二氢氮杂茛基 (hexahydroisindoliny1)、苯并咪唑基、喹啉基、异喹啉基、吡唑基、喹唑啉基、二氢喹唑啉基、苯并三唑基、呋唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噁唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基苯并噁唑基、二氢苯并噁唑基、苯并噁唑基、二氢苯并噁唑基、苯并噁唑基、苯并噁二唑基、噻唑基、二氢噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、二氢噻唑基、thiazolylziny1、苯并噻唑基、苯并噻二唑基, 等等。

[0157] 未取代的或卤素取代的低级烷氧基是具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷氧基, 或用 1-7 个卤素原子取代的这些烷氧基。其实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、1- 乙基丙氧基、正戊氧基、新戊氧基、正己氧基、异己氧基、3- 甲基戊氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氯甲氧基、二氯甲氧基、三氯甲氧基、溴甲氧基、二溴甲氧基、二氯氟甲氧基、2- 氟乙氧基、2, 2- 二氟乙氧基、2, 2, 2- 三氟乙氧基、五氟乙氧基、2- 氯乙氧基、3, 3, 3- 三氟丙氧基、七氟丙氧基、七氟异丙氧基、3- 氯丙氧基、2- 氯丙氧基、3- 溴丙氧基、4, 4, 4- 三氟丁氧基、4, 4, 4, 3, 3- 五氟丁氧基、4- 氯丁氧基、4- 溴丁氧基、2- 氯丁氧基、5, 5, 5- 三氟戊氧基、5- 氯戊氧基、6, 6, 6- 三氟己氧基、6- 氯己氧基, 等等。

[0158] 低级烷酰基的实例包括甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、叔丁酰基、己酰基和其它 C_{1-6} 直链或支链烷酰基。

[0159] 低级烷硫基的实例包括甲硫基、乙硫基、正丙硫基、异丙硫基、正丁硫基、叔丁硫基、正戊硫基、正己硫基、和其它 C_{1-6} 直链或支链烷硫基。

[0160] 低级烷基磺酰基的优选实例包括 C_{1-6} 直链或支链烷基磺酰基。其更具体的实例包括甲基磺酰基、乙基磺酰基、正丙基磺酰基、异丙基磺酰基、正丁基磺酰基、异丁基磺酰基、叔丁基磺酰基、仲丁基磺酰基、正戊基磺酰基、异戊基磺酰基、新戊基磺酰基、正己基磺酰基、异己基磺酰基、3- 甲基戊基磺酰基等。

[0161] 低级亚烯基包括, 例如, 亚乙烯基、亚丙烯基 (propylene)、亚丁烯基、和其它具有 1-3 个双键的 C_{2-6} 直链或支链亚烯基。

[0162] 低级烷氧基羰基的优选实例包括由 C_{1-6} 直链或支链烷氧基和羰基组成的基团。其具体实例包括甲氧基羰基、乙氧基羰基、正丙氧基羰基、异丙氧基羰基、正丁氧基羰基、异丁氧基羰基、叔丁氧基羰基、仲丁氧基羰基、正戊氧基羰基、新戊氧基羰基、正己氧基羰基、异己氧基羰基、3- 甲基戊氧基羰基等。

[0163] 低级亚烷基包括, 例如, 亚乙基、三亚甲基、2- 甲基三亚甲基、2, 2- 二甲基三亚甲基、1- 甲基三亚甲基、甲基亚甲基、乙基亚甲基、四亚甲基、五亚甲基、六亚甲基、和其他 C_{1-6}

直链或支链亚烷基。

[0164] 低级烷氧基低级烷氧基的实例包括其中两个烷氧基部分各自独立地是 C_{1-6} 直链或支链烷氧基的烷氧基烷氧基。其具体实例包括甲氧基甲氧基、2-甲氧基乙氧基、3-甲氧基丙氧基、4-甲氧基丁氧基、5-甲氧基戊氧基、6-甲氧基己氧基、乙氧基甲氧基、2-乙氧基乙氧基、正丙氧基甲氧基、异丙氧基甲氧基、正丁氧基甲氧基，等等。

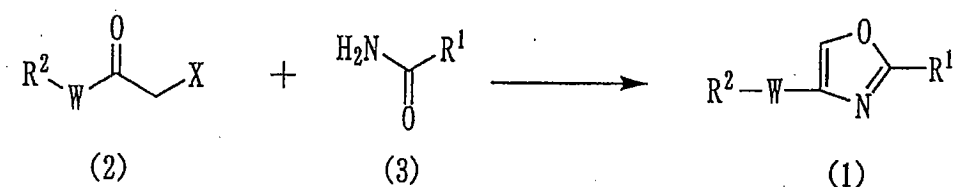
[0165] C_{1-4} 亚烷基的实例包括亚乙基、三亚甲基、2-甲基三亚甲基、2,2-二甲基三亚甲基、1-甲基三亚甲基、甲基亚甲基、乙基亚甲基、四亚甲基、和其他 C_{1-4} 直链亚烷基。

[0166] 由式 (1) 表示的化合物的制备方法

[0167] 由式 (1) 表示的噁唑化合物可以通过各种方法制备，其中一个实例如反应方案 1 所示。

[0168] 反应方案 1：

[0169]



[0170] 其中 R^1 、 R^2 和 W 如式 (1) 中所定义，X 是卤素原子。

[0171] 化合物 (2) 与化合物 (3) 反应生成化合物 (1)。

[0172] 化合物 (2) 与化合物 (3) 的反应通常在适当的溶剂中进行。可以使用广泛种类的已知溶剂，只要它们不抑制该反应即可。这些溶剂的实例包括二甲基甲酰胺、二甲亚砜、乙腈、和其它非质子极性溶剂；丙酮，甲基乙基酮，和其它酮溶剂；苯、甲苯、二甲苯、四氢化萘、液体石蜡、和其它烃溶剂；甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇、和其它醇溶剂；四氢呋喃、二噁烷、二丙醚、二乙醚、二甲氧基乙烷、二甘醇二甲醚、和其它醚溶剂；乙酸乙酯、乙酸甲酯、和其它酯溶剂；它们的混合物，等等。这些溶剂可以含有水。

[0173] 化合物 (3) 与化合物 (2) 的比例通常为每摩尔化合物 (2) 0.5 至 5mol，优选 0.5 至 3mol。

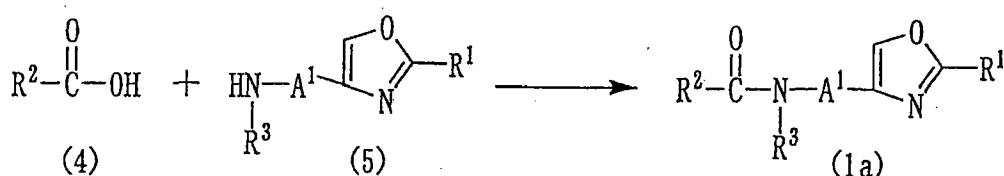
[0174] 化合物 (2) 与化合物 (3) 的反应通常通过在 -20 至 200°C 下、优选在 0 至 150°C 下连续搅拌 30 分钟至 60 小时、优选 1-30 小时而进行。

[0175] 用作起始材料的化合物 (3) 是容易获得的已知化合物。化合物 (2) 包括新化合物，这种化合物的制备方法在下文描述（反应方案 9）。

[0176] 在式 (1) 表示的噁唑化合物中，其中 W 是由 $-Y^1-A^1-$ 表示的二价基团（其中 Y^1 是 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^3)-$ 的化合物（在下文中称为“化合物 (1a)”），例如，可以通过反应方案 2 所示的方法制备。

[0177] 反应方案 2

[0178]



[0179] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 A^1 如式 (1) 中所定义。

[0180] 通过将化合物 (4) 或其反应性衍生物在羧基处与化合物 (5) 或其反应性衍生物在氨基或亚氨基处反应而生成化合物 (1a)。

[0181] 化合物 (4) 的反应性衍生物的优选实例包括酰基卤、酸酐、活化酰胺、活化酯等。反应性衍生物的优选的实例包括酰基氯；酰基叠氮；二烷基磷酸、苯基磷酸、二苯基磷酸、二苄基磷酸、磷酸卤化物、和其它取代磷酸、二烷基亚磷酸、亚硫酸、硫代硫酸、硫酸、甲磺酸、和其它磺酸、乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸、特戊酸、戊酸、异戊酸、2-乙基丁酸、三氯乙酸、和其它脂肪族羧酸、和与诸如苯甲酸或其它芳香族酸等酸的混合酸酐；对称酸酐；用咪唑、4-取代的咪唑、二甲基吡唑、三唑或四唑活化的酰胺；氰甲酯、甲氧基甲酯、二甲基亚氨基甲酯、乙烯基酯、炔丙基酯、对硝基苯酯、2,4-二硝基苯酯、三氯苯酯、五氯苯酯、甲磺酰苯酯、和其它用 N,N-二甲基羟胺、1-羟基-2-(1H)-吡啶酮、N-羟基琥珀酰亚胺、N-羟基邻苯二甲酰亚胺、1-羟基-1H-苯并三唑、和其它 N-羟基化合物活化的酯；等等。这些反应性衍生物可以根据所使用的化合物 (4) 的类型按照需要选择。

[0182] 当在上述反应中使用游离酸或其盐形式的化合物 (4) 时，优选地在缩合剂的存在下进行反应。可以使用广泛种类的本领域已知的缩合剂，包括，例如，N,N'-二环己基碳二亚胺；N-环己基-N'-吗啉代乙基碳二亚胺；N-环己基-N'-(4-二乙基氨基环己基)碳二亚胺；N,N'-二乙基碳二亚胺；N,N'-二异丙基碳二亚胺；N-乙基-N'-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺及其盐酸盐；N,N'-羰基二(2-甲基咪唑)；五亚甲基烯酮-N-环己基亚胺；二苯基烯酮-N-环己基亚胺；乙氧基乙炔、1-烷氧基-1-氯乙烯；亚磷酸三烷基酯；多磷酸乙酯；多磷酸异丙酯；三氯化磷（磷酰氯）；三氯化磷；磷酰基二苯基叠氮；亚硫酰氯；草酰氯；氯甲酸乙酯、氯甲酸异丙酯，和其它低级烷基卤代甲酸酯；三苯基膦；2-乙基-7-羟基苯并异噁唑盐；2-乙基-5-(间磺苯基)异噁唑氢氧化物内盐；六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧-三(二甲基氨基)磷；1-(对氯苯基磺酰氧基)-6-氯-1H-苯并三唑；通过 N,N-二甲基甲酰胺与亚硫酰氯、光气、氯甲酸三氯甲酯、磷酰氯等反应制备的所谓的 Vilsmeier 试剂；等等。更优选地在这些缩合剂和活性酯化剂如 N-羟基琥珀酰亚胺、N-羟基邻苯二甲酰亚胺、1-羟基-1H-苯并三唑等的存在下进行反应。

[0183] 化合物 (5) 的反应性衍生物的优选实例包括化合物 (5) 与羰基化合物如醛、酮等反应生成的希夫碱亚氨基型或烯胺型互变异构体；化合物 (5) 与甲硅烷基化合物如二(三甲基甲硅烷基)乙酰胺、单(三甲基甲硅烷基)乙酰胺、二(三甲基甲硅烷基)脲等反应生成的甲硅烷基衍生物；化合物 (5) 与三氯化磷、光气等生成的衍生物；等等。

[0184] 反应通常在对反应没有不利影响的已知溶剂中进行。这些溶剂包括，例如，水；甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、三氟乙醇、乙二醇和其它醇溶剂；丙酮、甲基乙基酮、和其它酮溶剂；四氢呋喃、二噁烷、二乙醚、二异丙醚、二甘醇二甲醚、和其它醚溶剂；乙酸甲酯、乙酸乙酯、和其它酯溶剂；乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、和其它非质子极性溶剂；正戊烷、正己烷、正庚烷、环己烷、和其它烃溶剂；二氯甲烷、氯化乙烯、和其它卤化烃溶剂；其它有机溶剂；和它们的混合溶剂。

[0185] 反应可以在碱的存在下进行。可以使用广泛种类的已知的无机碱和有机碱。无机碱包括，例如，碱金属（例如钠、钾等）、碱金属碳酸氢盐（例如碳酸氢锂、碳酸氢钠、碳酸氢钾等）、碱金属氢氧化物（例如氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铯等）、碱金属碳酸

盐（例如碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯等）、碱金属低级醇盐（例如甲醇钠、乙醇钠等）、碱金属氢化物（例如，氢化钠、氢化钾等）。有机碱包括，例如，三烷基胺（例如，三甲胺、三乙胺、N-乙基二异丙胺等）、吡啶、喹啉、哌啶、咪唑、甲基吡啶、二甲基氨基吡啶、二甲基苯胺、N-甲基吗啉、1,5-二氮杂二环[4.3.0]壬-5-烯（DBN）、1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷（DABCO）、1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯（DBU）等。当这些碱是液体时，它们也可以用作溶剂。

[0186] 这些碱可以单独使用或者组合使用。

[0187] 碱的量通常为每摩尔化合物 (4) 0.1 至 10 摩尔，优选为 0.1 至 3 摩尔。

[0188] 在反应方案 1 中化合物 (4) 与化合物 (5) 的比例通常为每 mol 后者至少 1mol、优选大约 1 至大约 5mol 前者。

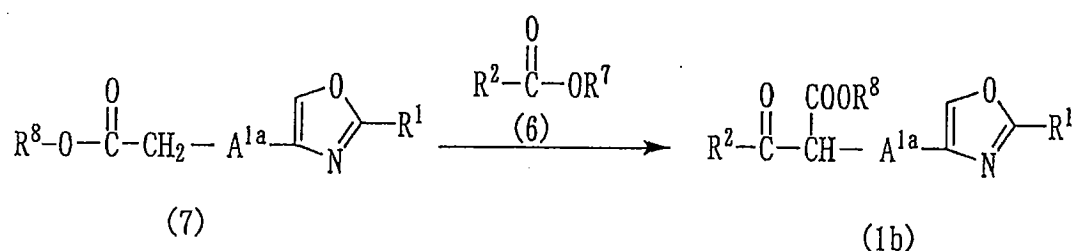
[0189] 反应温度没有限制，反应通常可以在冷却下、在室温下、或者加热进行。在从室温到 100℃ 的温度范围中进行反应 30 分钟至 30 小时、优选 30 分钟至 5 小时是合适的。

[0190] 在上述反应中用作起始材料的化合物 (4) 是容易获得的已知化合物。化合物 (5) 包括新化合物。化合物 (5) 的制备方法在下文描述（反应方案 10）。

[0191] 在式 (1) 表示的噁唑化合物中，其中 W 是由 $-Y^1-A^1-$ 表示的二价基团（其中 Y^1 是 $-C(=O)-$ 、 A^1 是具有一个低级烷氧基羰基的低级亚烷基）的化合物（在下文中称为“化合物 (1b)”），例如，可以通过反应方案 3 所示的方法制备。

[0192] 反应方案 3

[0193]



[0194] 其中 R^1 和 R^2 如式 (1) 中所定义， R^7 和 R^8 各自独立地是低级烷基， A^{1a} 是 C_{1-5} 亚烷基。

[0195] 式 (1b) 中的 $-\text{COOR}^8$ 基团与定义为式 (1) 中 A^1 的取代基的低级烷氧基羰基相同。由 R^7 表示的低级烷基可以与上述低级烷基相同。

[0196] 由 A^{1a} 表示的 C_{1-5} 亚烷基的实例包括亚乙基、三亚甲基、2-甲基三亚甲基、2,2-二甲基三亚甲基、1-甲基三亚甲基、甲基亚甲基、乙基亚甲基、四亚甲基、五亚甲基、和其他 C_{1-5} 直链或支链亚烷基。

[0197] 化合物 (6) 与化合物 (7) 反应生成化合物 (1b)。

[0198] 该反应通常在对反应没有不利影响的已知溶剂中进行。这些溶剂包括，例如，水；甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、三氟乙醇、乙二醇和其它醇溶剂；丙酮、甲基乙基酮、和其它酮溶剂；四氢呋喃、二噁烷、二乙醚、二甲氧基乙烷、二甘醇二甲醚、和其它醚溶剂；乙酸甲酯、乙酸乙酯、和其它酯溶剂；乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、N-甲基吡咯烷酮、和其它非质子极性溶剂；二氯甲烷、二氯乙烷、和其它卤化烃溶剂；其它有机溶剂；和它们的混合溶剂。

[0199] 该反应可以在合适的碱的存在下进行。可以使用广泛种类的已知的无机碱和有机碱。无机碱包括,例如,碱金属(例如锂、钠、钾等)、碱金属碳酸氢盐(例如碳酸氢锂、碳酸氢钠、碳酸氢钾等)、碱金属氢氧化物(例如氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铯等)、碱金属碳酸盐(例如碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯等)、碱金属低级醇盐(例如甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾、叔丁醇钠、叔戊醇钠等)、碱金属氢化物(例如,氢化钠、氢化钾等),等等。有机碱包括,例如,三烷基胺(例如,三甲胺、三乙胺、N-乙基二异丙胺等)、吡啶、喹啉、哌啶、咪唑、甲基吡啶、二甲基氨基吡啶、二甲基苯胺、N-甲基吗啉、1,5-二氮杂二环[4.3.0]壬-5-烯(DBN)、1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷(DABCO)、1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)等。当这些碱是液体时,它们也可以用作溶剂。这些碱可以单独使用或者组合使用。

[0200] 碱的量通常为每摩尔化合物(6)0.5至10摩尔,优选地为0.5至6摩尔。

[0201] 化合物(6)与化合物(7)的比例通常为每摩尔后者至少1摩尔、优选大约1至大约5摩尔前者。

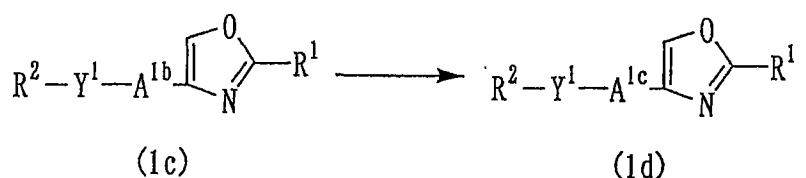
[0202] 反应温度没有限制,反应通常可以在冷却下、在室温下、或者加热进行。在从室温到150℃的温度范围中进行反应30分钟至60小时,优选1-30分钟是合适的。

[0203] 在上述反应中用作起始材料的化合物(6)是容易获得的已知化合物。化合物(7)包括新化合物。化合物(7)的制备方法在下文描述(反应方案11)。

[0204] 在式(1)表示的噁唑化合物中,其中W是由 $-Y^1-A^1-$ 表示的二价基团(其中 A^1 是低级亚烷基)的化合物(在下文中称为“化合物(1d)”)通过反应方案4所示的方法,由相应的化合物产生,其中 A^1 是具有低级烷氧基羰基的低级亚烷基(在下文中称为“化合物(1c)”)。

[0205] 反应方案4

[0206]



[0207] 其中 R^1 、 R^2 和 Y^1 如式(1)中所定义, A^{1b} 是具有低级烷氧基羰基的低级亚烷基, A^{1c} 是低级亚烷基。

[0208] 化合物(1d)通过使化合物(1c)进行水解-脱羧化而生成。

[0209] 反应通常在对反应没有不利影响的已知溶剂中进行。这些溶剂包括,例如,水;甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、三氟乙醇、乙二醇和其它醇溶剂;丙酮、甲基乙基酮、和其它酮溶剂;四氢呋喃、二噁烷、二乙醚、二甲氧基乙烷、二甘醇二甲醚、和其它醚溶剂;乙酸甲酯、乙酸乙酯、和其它酯溶剂;乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、N-甲基吡咯烷酮、和其它非质子极性溶剂;二氯甲烷、氯化乙烯、和其它卤化烃溶剂;其它有机溶剂;和它们的混合溶剂。

[0210] 化合物(1c)的水解-脱羧化通常在酸性条件下进行。例如,向化合物(1c)在适当溶剂中的悬浮液或溶液中加入酸,在0-120℃下搅拌得到的混合物,以进行水解-脱羧化。

[0211] 合适的酸的实例包括三氟乙酸、乙酸和其它有机酸,盐酸、溴酸、氢溴酸、硫酸和其

它无机酸,等等。在这些有机酸中,也可以使用有机酸作为反应溶剂。

[0212] 酸的量通常为每摩尔化合物 (1c) 0.5-30mol, 优选 0.5-10mol。

[0213] 反应温度通常为 0-120℃, 优选室温至 110℃。反应时间通常为 30 分钟至 24 小时, 优选 30 分钟至 12 小时, 更优选 1-8 小时。

[0214] 在式 (1) 表示的噁唑化合物中, 其中 R^1 是在苯环上被羟基取代的苯基的化合物 (下文中称为“化合物 (1f)”), 通过反应方案 5 的方法由相应的化合物产生, 该化合物中 R^1 是在苯环上被受保护的羟基取代的苯基 (下文中称为“化合物 (1e)”)。

[0215] 反应方案 5

[0216]



[0217] 其中 R^2 和 W 如式 (1) 中所定义; R^9 是受保护的羟基; R^{10} 是与式 (1) 中由 R^1 表示的芳基的取代基 (1-2)、(1-3)、(1-4)、(1-5)、(1-6)、(1-7)、(1-8)、(1-9) 或 (1-10) 相同的基团; m 是 1-5; q 是 0-4; m 个 R^9 可以相同或不同; q 个 R^{10} 可以相同或不同; 前提是 $m+q \leq 5$ 。

[0218] 化合物 (1f) 可以通过使化合物 (1e) 进行羟基保护基的消除反应而生成。

[0219] 消除反应可以通过水解、氢解或其它常规方法进行。

[0220] 反应通常在对反应没有不利影响的已知溶剂中进行。这些溶剂包括, 例如, 水; 甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、三氟乙醇、乙二醇和其它醇溶剂; 丙酮、甲基乙基酮、和其它酮溶剂; 四氢呋喃、二噁烷、二乙醚、二甲氧基乙烷、二甘醇二甲醚、和其它醚溶剂; 乙酸甲酯、乙酸乙酯、和其它酯溶剂; 乙腈、N, N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、N-甲基吡咯烷酮、和其它非质子极性溶剂; 二氯甲烷、氯化乙烯、和其它卤化烃溶剂; 和其它有机溶剂。

[0221] (i) 水解:

[0222] 水解优选地在碱或酸 (包括路易斯酸) 的存在下进行。

[0223] 可以使用广泛种类的已知无机碱和有机碱。无机碱的优选实例包括, 例如, 碱金属 (例如钠、钾等)、碱土金属 (例如镁、钙等)、氢氧化物、其碳酸盐和碳酸氢盐, 等等。有机碱的优选实例包括, 例如, 三烷基胺 (例如, 三甲胺、三乙胺等)、甲基吡啶、1,5-二氮杂二环 [4.3.0] 壬-5-烯 (DBN) 等。

[0224] 可以使用广泛种类的已知有机酸和无机酸。优选的有机酸包括, 例如, 甲酸、乙酸、丙酸和其它脂肪酸; 三氯乙酸、三氟乙酸、和其它三卤代乙酸; 等等。优选的无机酸包括, 例如, 盐酸、氢溴酸、硫酸、氯化氢、溴化氢, 等等。路易斯酸的实例包括三氟化硼醚复合物、三溴化硼、氯化铝、三氯化铁, 等等。

[0225] 当使用三卤代乙酸或路易斯酸时, 优选地在阳离子清除剂 (例如茴香醚、苯酚等) 的存在下进行水解。

[0226] 碱或酸的含量没有限制, 只要是水解必须的量即可。

[0227] 反应温度通常为 0-120℃、优选从室温至 100℃、更优选从室温至 80℃。反应时间通常为 30 分钟至 24 小时, 优选 30 分钟至 12 小时, 更优选 1-8 小时。

[0228] (ii) 氢解:

[0229] 氢解可以通过广泛种类的已知方法进行,包括,例如,化学还原、催化还原等。

[0230] 用于化学还原的合适的还原剂的实例包括氢化物(例如碘化氢、硫化氢、氢化铝锂、硼氢化钠、氰基硼氢化钠等);和金属(例如,锡、锌、铁等)或金属化合物(例如,氯化铬、乙酸铬等)与有机酸或无机酸(例如,甲酸、乙酸、丙酸、三氟乙酸、对甲苯磺酸、盐酸、氢溴酸等)的组合。

[0231] 用于催化还原的合适催化剂的实例包括铂催化剂(例如,铂板、海绵铂、铂黑、胶质铂、氧化铂、铂丝等)、钯催化剂(例如,海绵钯、钯黑、氧化钯、钯碳、硫酸钯/钡、碳酸钯/钡等)、镍催化剂(例如还原镍、氧化镍、拉尼镍等)、钴催化剂(例如,还原钴、拉尼钴等)、铁催化剂(例如,还原铁等),等等。

[0232] 当这些用于化学还原的酸是液体时,它们也可以用作溶剂。

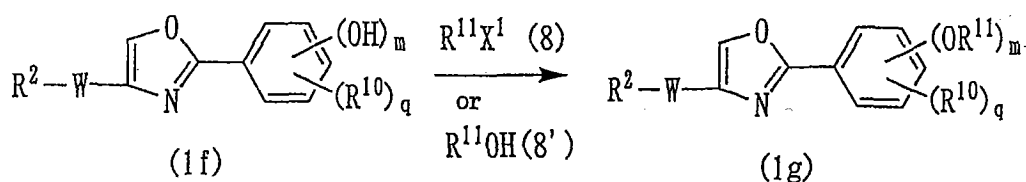
[0233] 用于化学还原的还原剂和用于催化还原的催化剂的量没有限制,可以是常规量。

[0234] 反应温度通常为 0-120°C、优选从室温至 100°C、更优选从室温至 80°C。反应时间通常为 30 分钟至 24 小时,优选 30 分钟至 10 小时,更优选 30 分钟至 4 小时。

[0235] 在式 (1) 表示的噁唑化合物中,其中 R^1 是在苯环上被 $R^{11}O$ - 基团取代的苯基的化合物(在下文中称为“化合物 (1g)”),通过反应方案 6 所示的方法由化合物 (1f) 生成。

[0236] 反应方案 6

[0237]



[0238] 其中 R^2 和 W 如式 (1) 中所定义; R^{10} 、 m 和 q 如上所定义; X^1 是卤素原子或与卤素原子经历相同取代反应的基团; $R^{11}O$ 是与式 (1) 中 R^1 表示的芳基的取代基 (1-2)、(1-3)、(1-4)、(1-5)、(1-6)、(1-7)、(1-8)、(1-9) 或 (1-10) 相同的基团; m 个 $R^{11}O$ 可以相同或不同。

[0239] 在化合物 (8) 中, X^1 表示的卤素原子是氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。

[0240] 由 X^1 表示的与卤素原子经历相同取代反应的基团的实例包括低级烷基磺酰氧基、芳基磺酰氧基、芳烷基磺酰氧基等。

[0241] 低级烷基磺酰氧基的具体实例包括甲基磺酰氧基、乙基磺酰氧基、异丙基磺酰氧基、正丙基磺酰氧基、正丁基磺酰氧基、叔丁基磺酰氧基、正戊基磺酰氧基、正己基磺酰氧基、和其它 C_{1-6} 直链或支链 烷基磺酰氧基,等等。

[0242] 芳基磺酰氧基包括,例如,苯基磺酰氧基、萘基磺酰氧基等。这些芳基磺酰氧基的苯环可以具有,例如,1-3 个选自 C_{1-6} 直链或支链烷基、 C_{1-6} 直链或支链烷氧基、硝基、和卤素原子的取代基。这些芳基磺酰氧基的具体实例包括苯基磺酰氧基、4- 甲基苯基磺酰氧基、2- 甲基苯基磺酰氧基、4- 硝基苯基磺酰氧基、4- 甲氧基苯基磺酰氧基、2- 硝基苯基磺酰氧基、3- 氯苯基磺酰氧基等。萘基磺酰氧基的实例包括 α - 萘基磺酰氧基、 β - 萘基磺酰氧基等。

[0243] 芳烷基磺酰氧基包括,例如,苯基取代的 C_{1-6} 直链或支链烷基磺酰氧基,其在苯环

上可以具有 1-3 个选自 C_{1-6} 直链或支链烷基、 C_{1-6} 直链或支链烷氧基、硝基、和卤素原子的取代基；萘基取代的 C_{1-6} 直链或支链烷基磺酰氧基；等等。上述苯基取代的烷基磺酰氧基的具体实例包括苄基磺酰氧基、2- 苄基磺酰氧基、4- 苄基磺酰氧基、2- 甲基苄基磺酰氧基、4- 甲氧基苄基磺酰氧基、4- 硝基苄基磺酰氧基、3- 氯苄基磺酰氧基，等等。如上所述的萘基取代的烷基磺酰氧基的具体实例包括 α - 萘基甲基磺酰氧基、 β - 萘基甲基磺酰氧基等。

[0244] 化合物 (1g) 是通过化合物 (1f) 与化合物 (8) 反应或化合物 (1f) 与化合物 (8') 反应而生成的。

[0245] 化合物 (1f) 与化合物 (8) 的反应如下所述。

[0246] 化合物 (1f) 与化合物 (8) 的反应通常在对反应没有不利影响的已知溶剂中进行。这些溶剂包括，例如，水；甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、三氟乙醇、乙二醇和其它醇溶剂；丙酮、甲基乙基酮、和其它酮溶剂；四氢呋喃、二噁烷、二乙醚、二甘醇二甲醚、和其它醚溶剂；乙酸甲酯、乙酸乙酯、和其它酯溶剂；乙腈、N, N- 二甲基甲酰胺、二甲亚砜、和其它非质子极性溶剂；二氯甲烷、氯化乙烯、和其它卤化烃溶剂；其它有机溶剂；和它们的混合溶剂；等等。

[0247] 化合物 (1f) 与化合物 (8) 的反应通常在碱的存在下进行。可以使用的碱包括已知的无机碱和有机碱。无机碱包括，例如，碱金属（例如钠、钾等）、碱金属碳酸氢盐（例如碳酸氢锂、碳酸氢钠、碳酸氢钾等）、碱金属氢氧化物（例如氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铯等）、碱金属碳酸盐（例如碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯等）、碱金属低级醇盐（例如甲醇钠、乙醇钠等）、碱金属氢化物（例如，氢化钠、氢化钾等），等等。有机碱包括，例如，三烷基胺（例如，三甲胺、三乙胺、N- 乙基二异丙胺等）、吡啶、喹啉、哌啶、咪唑、甲基吡啶、二甲基氨基吡啶、二甲基苯胺、N- 甲基吗啉、1,5- 二氮杂二环 [4.3.0] 壬-5- 烯 (DBN)、1,4- 二氮杂二环 [2.2.2] 辛烷 (DABCO)、1,8- 二氮杂二环 [5.4.0] 十一碳-7- 烯 (DBU) 等。当这些碱是液体时，它们也可以用作溶剂。这些碱可以单独使用或者组合使用。

[0248] 碱的量通常为每摩尔化合物 (1f) 0.5 至 10 摩尔，优选地为 0.5 至 6 摩尔。

[0249] 当进行上述反应时，碱金属如碘化钾、碘化钠等可以根据需要作为反应加速剂加入到反应体系中。

[0250] 化合物 (1f) 与化合物 (8) 的比例通常为每摩尔前者至少 1 摩尔、优选大约 1 至大约 5 摩尔后者。

[0251] 反应温度没有限制，反应通常可以在冷却下、在室温下、或者加热进行。在大约室温下进行反应 1-30 小时是适合的。

[0252] 下面，描述了化合物 (1f) 与化合物 (8') 的反应。

[0253] 化合物 (1f) 与化合物 (8') 的反应通常在对反应没有不利影响的已知溶剂中进行。这些溶剂包括，例如，水；甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、三氟乙醇、乙二醇和其它醇溶剂；丙酮、甲基乙基酮、和其它酮溶剂；四氢呋喃、二噁烷、二乙醚、二甘醇二甲醚、和其它醚溶剂；乙酸甲酯、乙酸乙酯、和其它酯溶剂；乙腈、N, N- 二甲基甲酰胺、二甲亚砜、和其它非质子极性溶剂；苯、甲苯、二甲苯和其它芳香烃溶剂；二氯甲烷、氯化乙烯、和其它卤化烃溶剂；其它有机溶剂；它们的混合溶剂；等等。

[0254] 反应通常在偶氮二羧酸二烷基酯如偶氮二羧酸二异丙酯、偶氮二羧酸二乙酯等，和膦配体如三苯基膦、三（正丁基）膦等的存在下进行。偶氮二羧酸二烷基酯的量通常

为每摩尔化合物 (1f) 0.5-10 摩尔, 优选 0.5-6 摩尔。膦配体的量通常为每摩尔化合物 (1f) 0.5-10 摩尔, 优选 0.5-6 摩尔。

[0255] 化合物 (1f) 与化合物 (8') 的反应可以在合适的碱的存在下进行。可以使用广泛种类的已知无机碱和有机碱。无机碱包括, 例如, 碱金属 (例如钠、钾等)、碱金属碳酸氢盐 (例如碳酸氢锂、碳酸氢钠、碳酸氢钾等)、碱金属氢氧化物 (例如氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铯等)、碱金属碳酸盐 (例如碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯等)、碱金属低级醇盐 (例如甲醇钠、乙醇钠等)、碱金属氢化物 (例如, 氢化钠、氢化钾等), 等等。有机碱包括, 例如, 三烷基胺 (例如, 三甲胺、三乙胺、N-乙基二异丙胺等)、吡啶、喹啉、哌啶、咪唑、甲基吡啶、二甲基氨基吡啶、二甲基苯胺、N-甲基吗啉、1,5-二氮杂二环 [4.3.0] 壬-5-烯 (DBN)、1,4-二氮杂二环 [2.2.2] 辛烷 (DABCO)、1,8-二氮杂二环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (DBU) 等。当这些碱是液体时, 它们也可以用作溶剂。这些碱可以单独使用或者组合使用。

[0256] 碱的量通常为每摩尔化合物 (1f) 0.5 至 10 摩尔, 优选为 0.5 至 6 摩尔。

[0257] 化合物 (1f) 与化合物 (8') 的比例通常为每摩尔前者至少 1 摩尔, 优选大约 1 至大约 5 摩尔后者。

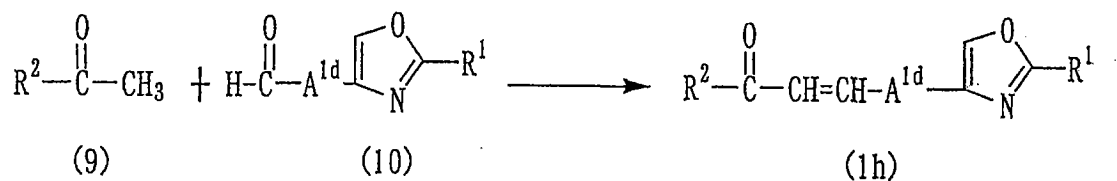
[0258] 反应温度没有限制, 反应通常可以在冷却下、在室温下、或者加热进行。在大约室温下进行反应 1-30 小时是适合的。

[0259] 在上述反应中用作起始材料的化合物 (8) 和 (8') 是容易获得的已知化合物。

[0260] 在式 (1) 表示的噁唑化合物中, 其中 W 是由 $-Y^1-A^1-$ 表示的二价基团 (其中 Y^1 是 $-C(=O)-$ 、 A^1 是低级亚烯基) 的化合物 (在下文中称为“化合物 (1h)”), 例如, 可以通过反应方案 7 所示的方法产生。

[0261] 反应方案 7

[0262]



[0263] 其中 R^1 和 R^2 如式 (1) 中所定义, A^{1d} 是 C_{2-4} 亚烯基、 C_{1-4} 亚烷基或直接键。

[0264] C_{2-4} 亚烯基和 C_{1-4} 亚烷基各自可以是直链或支链。 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{A}^{1d}-$ 对应于式 (1) 中由 A^1 表示的低级亚烯基。

[0265] 化合物 (9) 与化合物 (10) 反应生成化合物 (1h)。

[0266] 反应通常在对反应没有不利影响的已知溶剂中进行。这些溶剂包括, 例如, 水; 甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、三氟乙醇、乙二醇和其它醇溶剂; 丙酮、甲基乙基酮、和其它酮溶剂; 四氢呋喃、二噁烷、二乙醚、二甲氧基乙烷、二甘醇二甲醚、和其它醚溶剂; 乙酸甲酯、乙酸乙酯、和其它酯溶剂; 乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、N-甲基吡咯烷酮、和其它非质子极性溶剂; 二氯甲烷、氯化乙烯、和其它卤化烃溶剂; 其它有机溶剂; 它们的混合溶剂; 等等。

[0267] 反应可以在碱的存在下进行。可以使用广泛种类的已知无机碱和有机碱。无机碱包括, 例如, 碱金属 (例如锂、钠、钾等)、碱金属碳酸氢盐 (例如碳酸氢锂、碳酸氢钠、碳酸氢钾等)、碱金属氢氧化物 (例如氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铯等)、碱金属碳酸盐

(例如碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯等)、碱金属低级醇盐(例如甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾、叔丁醇钠等)、碱金属氢化物(例如,氢化钠、氢化钾等),等等。有机碱包括,例如,三烷基胺(例如,三甲胺、三乙胺、N-乙基二异丙胺等)、吡啶、喹啉、哌啶、咪唑、甲基吡啶、二甲基氨基吡啶、二甲基苯胺、N-甲基吗啉、1,5-二氮杂二环[4.3.0]壬-5-烯(DBN)、1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷(DABCO)、1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)等。当这些碱是液体时,它们也可以用作溶剂。这些碱可以单独使用或者组合使用。

[0268] 碱的量通常为每摩尔化合物(9)0.5至10摩尔,优选0.5至6摩尔。

[0269] 化合物(9)与化合物(10)的比例通常为每摩尔前者至少1摩尔、优选大约1至大约5摩尔后者。

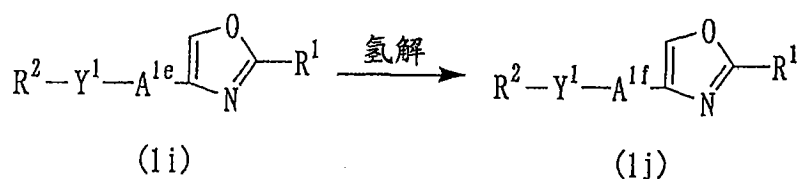
[0270] 反应温度没有限制,反应通常可以在冷却下、在室温下、或者加热进行。在从室温到150℃的温度范围内进行反应30分钟至60小时、优选1-30小时是适合的。

[0271] 在上述反应中用作起始材料的化合物(9)是容易获得的已知化合物。在上述反应中用作起始材料的化合物(10)可以通过反应方案12所示的方案产生。

[0272] 在式(1)表示的噁唑化合物中,其中W是由 $-Y^1-A^1-$ 表示的二价基团(其中 A^1 是低级亚烷基)的化合物(在下文中称为“化合物(1j)”),可以通过反应方案8中所示的方法,由其中 R^1 是低级亚烯基的化合物(在下文中称为“化合物(1i)”)产生。

[0273] 反应方案8

[0274]



[0275] 其中 R^1 和 R^2 如式(1)中所定义, Y^1 如上定义, A^{1e} 是低级亚烯基, A^{1f} 是低级亚烷基。

[0276] 化合物(1j)是通过使化合物(1i)进行氢解而产生的。

[0277] 该反应在与反应方案5中所示的氢解化合物(1e)获得化合物(1f)的反应相同的反应条件下进行。因此,在上述反应中可以使用与反应方案5所示氢解中所使用的相同的试剂和反应条件(例如溶剂、反应温度等)。

[0278] 反应方案9

[0279]



[0280] 其中 R^2 和W如式(1)中所定义,X如上所定义。

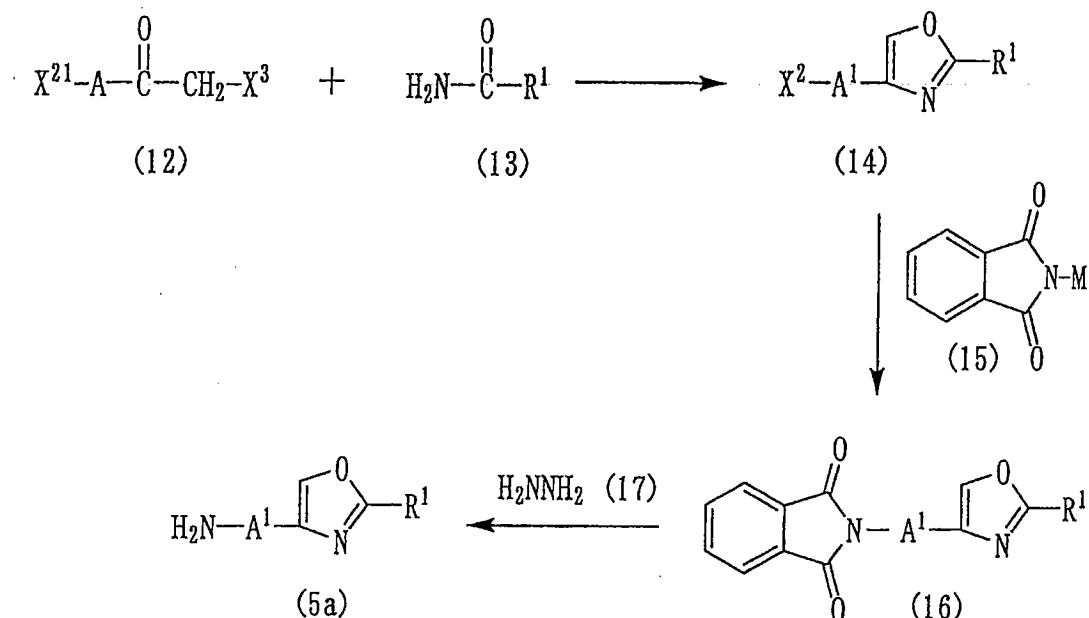
[0281] 化合物(11)的卤化反应在卤化剂的存在下在适当的溶剂中进行。可用的卤化剂包括,例如, Br_2 、 Cl_2 和其它卤素分子;氯化碘、磺酰氯、溴化铜和其它铜化合物;N-溴琥珀酰亚胺、N-氯琥珀酰亚胺和其它N-卤代琥珀酰亚胺等。可用的溶剂包括,例如,二氯甲烷、二

氯乙烷、氯仿、四氯化碳、和其它卤化烃；乙酸、丙酸、和其它脂肪酸；二硫化碳；等等。卤化剂的量通常为每 mol 化合物 (11) 1-10mol, 优选 1-5mol。反应通常在 0℃ 至溶剂的沸点温度、优选在大约 0 至大约 100℃ 下进行大约 5 分钟至大约 20 小时。

[0282] 在用作起始材料的化合物 (5) 中, 其中 R³ 是氢原子的化合物 (在下文中称为“化合物 (5a)”) 通过反应方案 10 所示的方法产生。

[0283] 反应方案 10

[0284]



[0285] 其中 R¹ 和 A¹ 如式 (1) 中所定义, X² 和 X³ 各自独立地是卤素原子或与上述卤素原子经历相同取代反应的基团, M 是碱金属。

[0286] 由 M 表示的碱金属的实例包括钠、钾等。

[0287] 化合物 (12) 与化合物 (13) 反应生成化合物 (14)。

[0288] 化合物 (12) 与化合物 (13) 的反应通常在对反应没有不利影响的已知溶剂中进行。这些溶剂包括,例如,水;甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、三氟乙醇、乙二醇和其它醇溶剂;丙酮、甲基乙基酮、和其它酮溶剂;四氢呋喃、二噁烷、二乙醚、二甲氧基乙烷、二甘醇二甲醚、和其它醚溶剂;乙酸甲酯、乙酸乙酯、和其它酯溶剂;乙腈、N, N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、N-甲基吡咯烷酮、和其它非质子极性溶剂;二氯甲烷、氯化乙烯、和其它卤化烃溶剂;和其它有机溶剂;等等。

[0289] 化合物 (12) 与化合物 (13) 的比例通常为每摩尔前者至少 1 摩尔 1, 优选为大约 1 至大约 5 摩尔后者。化合物 (12) 与化合物 (13) 的反应通常在从室温到 200℃、优选从室温到 150℃ 的温度范围中通过连续搅拌进行 通常 30 分钟至 60 小时、优选 1-30 小时。

[0290] 化合物 (15) 与化合物 (14) 反应生成化合物 (16)。

[0291] 化合物 (15) 与化合物 (14) 的反应通常在对反应没有不利影响的已知溶剂中进行。这些溶剂包括,例如,水;甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、三氟乙醇、乙二醇和其它醇溶剂;丙酮、甲基乙基酮、和其它酮溶剂;四氢呋喃、二噁烷、二乙醚、二甘醇二甲醚、和其它醚溶剂;乙酸甲酯、乙酸乙酯、和其它酯溶剂;乙腈、N, N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、和其它非质子极性溶剂;二氯甲烷、氯化乙烯、和其它卤化烃溶剂;其它有机溶剂;它们的混合物;等

等。

[0292] 当进行化合物 (15) 与化合物 (14) 的反应时,碱金属碘化物如碘化钾、碘化钠等可以根据需要作为反应加速剂加入到反应体系中。

[0293] 化合物 (15) 与化合物 (14) 的比例通常为每摩尔前者至少 1 摩尔,优选大约 1 至大约 5 摩尔后者。

[0294] 化合物 (15) 与化合物 (14) 的反应温度没有限制,反应通常可以在冷却下、在室温下、或者加热进行。在从室温到 100℃ 的温度范围内进行反应 1-60 小时、优选 1-30 小时是适合的。

[0295] 在化合物 (15) 与化合物 (14) 的反应中,可以使用邻苯二甲酰亚胺代替化合物 (15),并且反应可以在碱的存在下进行。可以使用广泛种类的已知无机碱和有机碱。无机碱的实例包括,例如,碱金属(例如锂、钠、钾等)、碱金属碳酸氢盐(例如碳酸氢锂、碳酸氢钠、碳酸氢钾等)、碱金属氢氧化物(例如氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铯等)、碱金属碳酸盐(例如碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯等)、碱金属低级醇盐(例如甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾、叔丁醇钠等)、碱金属氢化物(例如,氢化钠、氢化钾等),等等。有机碱包括,例如,三烷基胺(例如,三甲胺、三乙胺、N-乙基二异丙胺等)、吡啶、喹啉、哌啶、咪唑、甲基吡啶、二甲基氨基吡啶、二甲基苯胺、N-甲基吗啉、1,5-二氮杂二环[4.3.0]壬-5-烯(DBN)、1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷(DABCO)、1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)等。

[0296] 碱的量通常为每摩尔化合物 (14) 0.5 至 10 摩尔,优选为 0.5 至 6 摩尔。

[0297] 化合物 (16) 与化合物 (17) 反应生成化合物 (5a)。

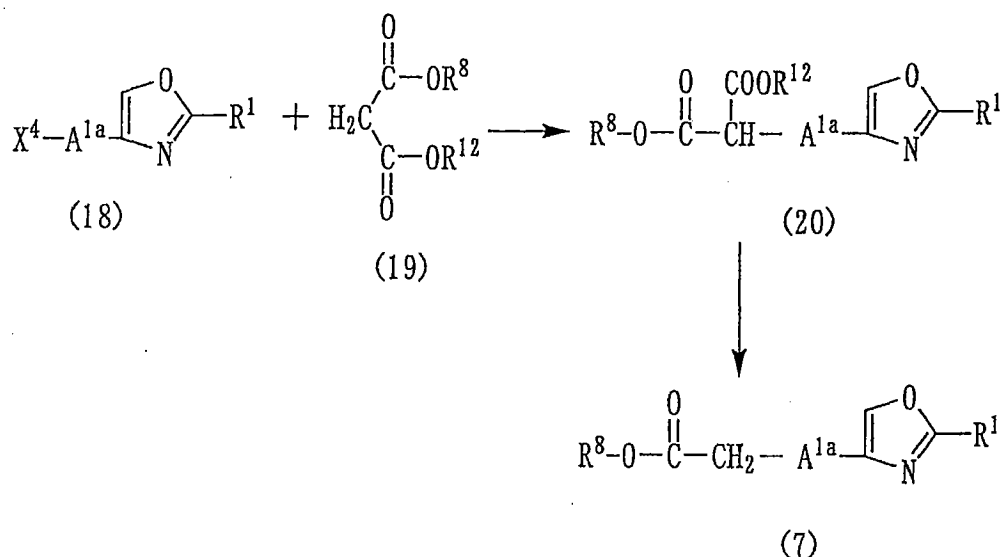
[0298] 化合物 (16) 与化合物 (17) 的反应通常在对反应没有不利影响的已知溶剂中进行。这些溶剂包括,例如,水;甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、三氟乙醇、乙二醇和其它醇溶剂;丙酮、甲基乙基酮、和其它酮溶剂;四氢呋喃、二噁烷、二乙醚、二甘醇二甲醚、和其它醚溶剂;乙酸甲酯、乙酸乙酯、和其它酯溶剂;乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、和其它非质子极性溶剂;二氯甲烷、氯化乙烯、和其它卤化烃溶剂;其它有机溶剂;它们的混合物;等等。

[0299] 化合物 (16) 与化合物 (17) 的比例通常为每摩尔前者至少 1 摩尔,优选大约 1 至大约 5 摩尔后者。

[0300] 化合物 (16) 与化合物 (17) 的反应温度没有限制,反应通常可以在冷却下、在室温下、或者加热进行。在大约室温下进行反应 1-30 小时是适合的。

[0301] 反应方案 11

[0302]



[0303] 其中 R^1 如式 (1) 中所定义; R^8 和 A^{1a} 如上所定义; X^4 是卤素原子或与上述卤素原子经历相同取代反应的基团; R^{12} 是低级烷基。

[0304] 化合物 (18) 与化合物 (19) 反应生成化合物 (20)。

[0305] 化合物 (18) 与化合物 (19) 的反应通常在对反应没有不利影响的已知溶剂中进行。这些溶剂包括,例如,水;甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、三氟乙醇、乙二醇和其它醇溶剂;丙酮、甲基乙基酮、和其它酮溶剂;四氢呋喃、二噁烷、二乙醚、二甲氧基乙烷、二甘醇二甲醚、和其它醚溶剂;乙酸甲酯、乙酸乙酯、和其它酯溶剂;乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、N-甲基吡咯烷酮、和其它非质子极性溶剂;二氯甲烷、氯化乙烯、和其它卤化烃溶剂;其它有机溶剂;它们的混合物;等等。

[0306] 化合物 (18) 与化合物 (19) 的反应可以在合适的碱的存在下进行。可以使用广泛种类的已知的无机碱和有机碱。无机碱包括,例如,碱金属(例如锂、钠、钾等)、碱金属碳酸氢盐(例如碳酸氢锂、碳酸氢钠、碳酸氢钾等)、碱金属氢氧化物(例如氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铯等)、碱金属碳酸盐(例如碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯等)、碱金属低级醇盐(例如甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾、叔丁醇钠等)、碱金属氢化物(例如,氢化钠、氢化钾等),等等。有机碱包括,例如,三烷基胺(例如,三甲胺、三乙胺、N-乙基二异丙胺等)、吡啶、喹啉、哌啶、咪唑、甲基吡啶、二甲基氨基吡啶、二甲基苯胺、N-甲基吗啉、1,5-二氮杂二环[4.3.0]壬-5-烯(DBN)、1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷(DABCO)、1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)等。当这些碱是液体时,它们也可以用作溶剂。

[0307] 这些碱可以单独使用或者组合使用。

[0308] 碱的量通常为每摩尔化合物 (18) 0.5 至 10 摩尔,优选为 0.5 至 6 摩尔。

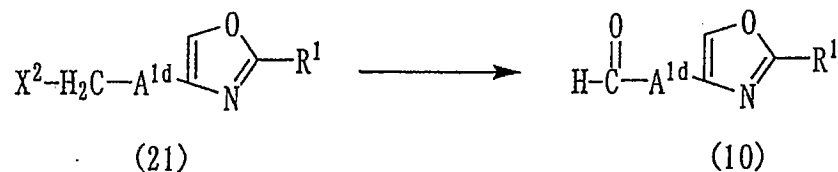
[0309] 反应方案 11 中化合物 (18) 与化合物 (19) 的比例通常为每摩尔前者至少 1 摩尔,优选大约 1 至大约 5 摩尔后者。

[0310] 反应温度没有限制,反应通常可以在冷却下、在室温下、或者加热进行。在从室温到 100°C 的温度范围内进行反应 30 分钟至 60 小时、优选 1-30 小时是适合的。

[0311] 化合物 (7) 是通过将化合物 (20) 进行水解-脱羧反应而生成的。化合物 (20) 的水解-脱羧反应可以通过下面给出的参考实施例 48 中所示的方法、与之类似的方法、以上反应方案 4 中所示的方法、或与之类似的方法进行。

[0312] 反应方案 12

[0313]



[0314] 其中 R^1 如式 (1) 中所定义, X^2 和 A^{1d} 如上所定义。

[0315] 化合物 (10) 是通过将化合物 (21) 进行氧化反应而生成的。该反应可以通过下面给出的参考实施例 64 中所示的方法或与之类似的方法进行, 并且在反应没有不利影响的已知溶剂的存在下进行。这些溶剂包括, 例如, 水; 甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、三氟乙醇、乙二醇和其它醇溶剂; 丙酮、甲基乙基酮、和其它酮溶剂; 四氢呋喃、二噁烷、二乙醚、二甘醇二甲醚、和其它醚溶剂; 乙酸甲酯、乙酸乙酯、和其它酯溶剂; 乙腈、N, N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、和其它非质子极性溶剂; 二氯甲烷、氯化乙烯、和其它卤化烃溶剂; 其它有机溶剂; 它们的混合物; 等等。

[0316] 该反应通常使用氧化剂如二甲亚砜、六亚甲基四胺、三乙胺-N-氧化物等进行。

[0317] 必要时, 反应可以在合适的碱的存在下进行。可以使用广泛种类的已知的无机碱和有机碱。无机碱包括, 例如, 碱金属 (例如钠、钾等)、碱金属碳酸氢盐 (例如碳酸氢锂、碳酸氢钠、碳酸氢钾等)、碱金属氢氧化物 (例如氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铯等)、碱金属碳酸盐 (例如碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯等)、碱金属低级醇盐 (例如甲醇钠、乙醇钠等)、碱金属氢化物 (例如, 氢化钠、氢化钾等), 等等。有机碱包括, 例如, 三烷基胺 (例如, 三甲胺、三乙胺、N-乙基二异丙胺等)、吡啶、喹啉、哌啶、咪唑、甲基吡啶、二甲基氨基吡啶、二甲基苯胺、N-甲基吗啉、1,5-二氮杂二环 [4.3.0] 壬-5-烯 (DBN)、1,4-二氮杂二环 [2.2.2] 辛烷 (DABCO)、1,8-二氮杂二环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (DBU) 等。当这些碱是液体时, 它们也可以用作溶剂。这些碱可以单独使用或者组合使用。

[0318] 氧化剂的量通常为每摩尔化合物 (21) 0.5 至 10 摩尔, 优选为 0.5 至 6 摩尔。

[0319] 碱的量通常为每摩尔化合物 (21) 0.5 至 10 摩尔, 优选为 0.5 至 6 摩尔。

[0320] 当进行上述反应时, 碱金属如碘化钾、碘化钠等可以根据需要作为反应加速剂加入到反应体系中。

[0321] 反应温度没有限制, 反应通常可以在冷却下、在室温下、或者加热进行。在从室温到 120°C 的温度范围内进行反应 30 分钟至 30 小时是适合的。

[0322] 在上述反应方案中使用的起始材料化合物可以是合适的盐, 通过上述反应获得的目标化合物可以是合适的盐的形式。

[0323] 按照上述反应方案获得的每种目标化合物可以通过以下方法从反应混合物中分离并纯化, 例如, 通过冷却反应混合物, 通过诸如过滤、浓缩、萃取等分离方法和 / 或其它分离方法从反应混合物中分离粗反应产物, 然后通过柱层析法、重结晶和 / 或其它常规纯化方法纯化粗反应产物。

[0324] 化合物 (1) 的合适的盐是药物可接受的盐, 包括, 例如, 金属盐, 如碱金属盐 (例如, 钠盐、钾盐等)、碱土金属盐 (例如, 钙盐、镁盐等), 等等, 铵盐, 碱金属碳酸盐 (例如, 碳酸锂、碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯等)、碱金属碳酸氢盐 (例如碳酸氢锂、碳酸氢钠、碳酸氢钾

等)、碱金属氢氧化物(例如氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铯等)、和无机碱的其它盐;三(低级)烷基胺(例如,三甲胺、三乙胺、N-乙基二异丙胺等)、吡啶、喹啉、哌啶、咪唑、甲基吡啶、二甲基氨基吡啶、二甲基苯胺、N-(低级)烷基吗啉(例如N-甲基吗啉等)、DBN、DBU、DABCO、和有机碱的其它盐;盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、和无机酸的其它盐;甲酸盐、乙酸盐、丙酸酯、草酸盐、丙二酸酯、琥珀酸盐、延胡索酸盐、马来酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、碳酸盐、苦味酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、对甲苯磺酸盐、谷氨酸盐、和无机酸的其它盐;等等。

[0325] 上述反应方案中由通式表示的起始材料化合物和目标化合物包括溶剂化物(例如水合物、乙醇化物等)。优选的溶剂化物包括水合物。

[0326] 由本发明的式(1)表示的化合物当然包括异构体,如几何异构体、立体异构体、光学异构体等。

[0327] 药物有效性及用途

[0328] 式(1)表示的化合物、其旋光异构体及其盐(以下称为“本发明化合物”)对PDE4具有特异性抑制作用,因此作为PDE4抑制剂的有效成分是有用的。

[0329] 另外,本发明化合物由于其对PDE4的特异性抑制作用,作为用作各种疾病的预防或治疗剂的药物组合物的有效成分是有用的。具体而言,可以通过PDE4特异性抑制作用而有效预防和治疗疾病包括各种原因导致的急性及慢性(特别是炎性和变应原诱发的)呼吸道疾病(例如支气管哮喘、慢性闭塞性肺病等);皮肤病(特别是增生性、炎性及变应性疾病)(例如,银屑病(寻常型)、毒性及变应性接触性皮炎、特应性皮炎、斑秃及其他增生性、炎性及变应性皮肤病);神经功能异常疾病,例如与阿耳茨海默病及帕金森病有关的学习、记忆及认知障碍;与精神功能异常相关的疾病(例如,躁郁病、精神分裂症、焦虑症等);全身和局部关节病(例如,膝骨关节症、风湿多关节炎等);胃肠道弥散性炎症(例如,克罗恩病及溃疡性结肠炎);上呼吸道(咽喉腔、鼻)及相邻区域(鼻窦、眼)中免疫反应介导的变应性及/或慢性炎性疾病(例如,变应性鼻炎/鼻窦炎、慢性鼻炎/鼻窦炎、变应性结膜炎)等。其中,所述化合物对于预防和治疗特应性皮炎特别有效,故该疾病为适合的预防或治疗目标疾病。

[0330] 使用本发明化合物作为PDE4抑制剂或上述各种疾病的预防或治疗剂时,可以以口服剂、注射剂、外用剂等剂型使用。

[0331] 对于口服剂的情况,例如可以将化合物制备成诸如粉剂、片剂、颗粒剂、胶囊剂、糖浆剂、膜剂、锭剂、液体制剂等任一种形式。该口服剂可以含有药物可接受的基材或载体,还可任选地含有必要的粘合剂、崩解剂、润滑剂、润湿剂、缓冲剂、防腐剂、香料等。

[0332] 对于注射剂的情况,化合物可以制备成溶于生理盐水、葡萄糖水溶液等中得到的溶液或水性悬浊液的形式。

[0333] 对于外用剂的情况,例如可以将化合物制备成诸如液体药物、油状药物、洗剂、搽剂、乳液、悬浊液、乳膏剂、软膏剂等任一种形式。该外用剂可以任选地含有通常用于外用剂中的各种载体、基材和添加剂,其实例包括水、油、表面活性剂、溶解的成分、乳化剂、着色剂(染料和颜料)、香料、防腐剂、消毒剂、增稠剂、抗氧化剂、螯合剂、pH调节剂、防臭剂等。

[0334] 使用本发明化合物作为PDE4抑制剂或上述各种疾病的预防或治疗剂时,本发明化合物的有效剂量及每天给药次数,根据使用目的、使用的化合物的种类、给药对象的年龄

或体重、症状等而不同,不能一概而论。例如,成人每天可以施用 0.1 ~ 1000mg 剂量的本发明化合物,并且可以每天分 1 次至数次给药。

[0335] 另外,从其他观点考虑,本发明提供治疗或预防上述各种疾病的方法,包括给哺乳动物如人施用有效剂量的本发明化合物的步骤。

[0336] 此外,由于本发明化合物具有 TNF- α 生产抑制作用,故作为 TNF- α 生产抑制剂的有效成分也是有用的。受益于这种 TNF- α 生产抑制作用的疾病包括通过上述 PDE4 特异性抑制作用可以有效预防 and 治疗的疾病。含有本发明化合物的 TNF- α 生产抑制剂的剂型、给药途径和剂量与上述 PDE4 抑制剂及预防或治疗剂的情况相同。

[0337] 发明效果

[0338] 本发明的化合物具有针对 PDE4 特异性的抑制作用,因此可用作 PDE 4 抑制剂的活性成分。

[0339] 由于它们的特异性 PDE4 抑制活性,本发明的化合物进一步可作用于多种疾病(包括特应性皮炎)的预防和治疗性药物。

[0340] 本发明最佳实施方案

[0341] 本发明在下文参考实施例更详细地描述;然而,本发明不限于这些实施例。

[0342] 参考实施例 1

[0343] 将 25g 异香草酸悬浮在 250ml 甲醇中,加入 1.5g 一水合对甲苯磺酸。将混合物加热并回流过夜。反应完成后,在减压下馏出甲醇。将残余物用饱和碳酸氢钠水溶液中和,然后用乙酸乙酯萃取。用饱和盐水洗涤两次后,分离并且在减压下浓缩有机层。将残余物通过硅胶柱层析法(正己烷:乙酸乙酯=1:1)纯化,得到 24.5g 白色结晶 3-羟基-4-甲氧基苯甲酸甲酯。

[0344] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.63-7.58(2H, m), 6.67(1H, d, J = 8.1Hz), 5.63(1H, s), 3.98(3H, s), 3.90(3H, s)

[0345] 参考实施例 2

[0346] 将 20g 参考实施例 1 中获得的 3-羟基-4-甲氧基苯甲酸甲酯溶解在 200ml 甲醇中,加入 24.6ml 1,8-二氮杂二环[5,4,0]十一碳-7-烯和 21g 苄基溴。将混合物加热并回流过夜。在反应混合物浓缩后,向残余物中加水,并用乙酸乙酯萃取。将萃取物用饱和盐水洗涤两次,分离有机层并且在硫酸镁上干燥。在通过过滤除去不溶物后,在减压下浓缩滤液,得到 25.5g 白色结晶 3-苄氧基-4-甲氧基苯甲酸甲酯。

[0347] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.68(1H, dd, J = 8.4, 1.8Hz), 7.61(1H, d, J = 1.8Hz), 7.48-7.28(5H, m), 6.91(1H, d, J = 8.4Hz), 5.17(2H, s), 3.93(3H, s), 3.87(3H, s)

[0348] 参考实施例 3

[0349] 将 25g 参考实施例 2 中获得的 3-苄氧基-4-甲氧基苯甲酸甲酯溶解在 100ml 乙腈中,加入 11g 氢氧化钠在 100ml 水中的溶液。将混合物在 40℃ 下加热搅拌 5 小时。用冰冷却反应混合物,加入浓盐酸,得到大约为 3 的 pH。通过过滤收集沉淀的结晶,在减压下干燥,得到 22.1g 白色结晶 3-苄氧基-4-甲氧基苯甲酸。

[0350] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.77(1H, dd, J = 8.4, 1.8Hz), 7.65(1H, d, J = 1.8Hz), 7.48-7.29(5H, m), 6.94(1H, d, J = 8.4Hz), 5.19(2H, s), 3.95(3H, s)

[0351] 参考实施例 4

[0352] 将 20g 参考实施例 3 中获得的 3- 苄氧基 -4- 甲氧基苯甲酸悬浮在 200ml 二氯甲烷中,加入一滴二甲基甲酰胺。在冰冷却和搅拌下逐滴加入 8.1ml 草酰氯。2 小时后,在减压下浓缩反应混合物。将残余物溶解在 50ml 四氢呋喃中,在冰冷却和搅拌下将得到的溶液逐滴加入到 28%氨水中。搅拌获得的混合物 1 小时,通过过滤收集沉淀的结晶,在减压下干燥,得到 19.9g 白色粉末状 3- 苄氧基 -4- 甲氧基苯甲酰胺。

[0353] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :7.85-7.28(7H, m),6.90(1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$),5.67(2H, br s),5.18(2H, s),3.93(3H, s)

[0354] 参考实施例 5

[0355] 将 15g 参考实施例 4 中获得的 3- 苄氧基 -4- 甲氧基苯甲酰胺悬浮在 450ml 异丙醇中,加入 13.9g 1,3- 二氯 -2- 丙酮。将混合物加热并回流过夜。在反应混合物在减压下浓缩到原始体积的一半后,向浓缩物中加入 200ml 正己烷,并搅拌混合物。通过过滤收集沉淀的结晶,在减压下干燥,得到 12.2g 白色粉末状 2-(3- 苄氧基 -4- 甲氧基苯基) -4- 氯甲基噁唑。

[0356] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :7.73-7.71(3H, m),7.50-7.29(5H, m),6.95(1H, d, $J = 5.7\text{Hz}$),5.20(2H, s),4.56(2H, s),3.93(3H, s)

[0357] 参考实施例 6

[0358] 将 11g 参考实施例 5 中获得的 2-(3- 苄氧基 -4- 甲氧基苯基) -4- 氯甲基噁唑悬浮在 220ml 乙醇中,加入 7.5g 碘化钠和 9.3g 邻苯二甲酰亚胺钾。将混合物加热并回流过夜。用冰冷却反应混合物,通过过滤收集沉淀的结晶。将获得的粗结晶悬浮并且用 100ml 水洗涤。得到的结晶在减压下干燥,得到 9.4g 白色粉末状 2-[2-(3- 苄氧基 -4- 甲氧基苯基) 噁唑 -4- 基甲基] 异吲哚啉 -1,3- 二酮。

[0359] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :7.91-7.85(2H, m),7.76-7.69(2H, m),7.61-7.58(3H, m),7.46(2H, d, $J = 6.6\text{Hz}$),7.39-7.26(3H, m),6.91(1H, d, $J = 9\text{Hz}$),5.18(2H, s),4.85(2H, s),3.90(3H, s)

[0360] 参考实施例 7

[0361] 将 9g 参考实施例 6 中获得的 2-[2-(3- 苄氧基 -4- 甲氧基苯基) 噁唑 -4- 基甲基] 异吲哚啉 -1,3- 二酮悬浮在 220ml 乙醇中,加入 3.1ml 一水合肼。将混合物加热并回流 3 小时。冷却反应混合物后,加入 200ml 二氯甲烷,并搅拌混合物。通过过滤除去不溶物质,将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱层析法(NH 二氧化硅,Fuji Sylisia Chemical Ltd. 的产品,二氯甲烷: 甲醇 = 20 : 1) 纯化,得到 4.5g 浅黄色粉末状 [2-(3- 苄氧基 -4- 甲氧基苯基) 噁唑 -4- 基] 甲胺。

[0362] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :7.63-7.59(2H, m),7.53-7.46(3H, m),7.41-7.27(3H, m),6.94(1H, d, $J = 9\text{Hz}$),5.20(2H, s),3.89(3H, s),3.87(2H, s),2.14(2H, br s)

[0363] 参考实施例 8

[0364] 将 15g 参考实施例 1 中获得的 3- 羟基 -4- 甲氧基苯甲酸甲酯溶解在 150ml 二甲基甲酰胺中,加入 34g 碳酸钾和 22.2g(溴甲基) 环丙烷。将混合物在 90℃ 下加热过夜。向反应混合物中加入冰水,通过过滤收集沉淀的结晶,并用过量的水洗涤。将得到的结晶在室温下减压干燥,得到 18.3g 白色结晶 3- 环丙基甲氧基 -4- 甲氧基苯甲酸甲酯。

[0365] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :7.67(1H, dd, $J = 8.4, 1.8\text{Hz}$),7.52(1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$),6.89(1H,

d, J = 8.4Hz), 3.94-3.86 (8H, m), 1.43-1.29 (1H, m), 0.70-0.58 (2H, m), 0.45-0.30 (2H, m)

[0366] 参考实施例 9

[0367] 使用 18g 参考实施例 8 中获得的 3- 环丙基甲氧基 -4- 甲氧基苯甲酸甲酯, 按照参考实施例 3 的步骤, 获得 16.6g 白色结晶 3- 环丙基甲氧基 -4- 甲氧基苯甲酸。

[0368] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.76 (1H, dd, J = 8.4, 1.8Hz), 7.58 (1H, d, J = 2.1Hz), 6.92 (1H, d, J = 8.4Hz), 3.98-3.92 (8H, m), 1.43-1.29 (1H, m), 0.70-0.58 (2H, m), 0.46-0.35 (2H, m)

[0369] 参考实施例 10

[0370] 使用 16.5g 参考实施例 9 中获得的 3- 环丙基甲氧基 -4- 甲氧基苯甲酸, 按照参考实施例 4 的步骤, 获得 16.2g 浅黄色粉末状 3- 环丙基甲氧基 -4- 甲氧基苯甲酰胺。

[0371] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.43 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.31 (1H, dd, J = 8.4, 2.1Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.1Hz), 5.75 (2H, br s), 3.97-3.89 (5H, m), 1.40-1.28 (1H, m), 0.69-0.62 (2H, m), 0.39-0.33 (2H, m)

[0372] 参考实施例 11

[0373] 使用 13g 参考实施例 10 中获得的 3- 环丙基甲氧基 -4- 甲氧基苯甲酰胺, 按照参考实施例 5 的步骤, 获得 10.5g 浅黄色粉末状 4- 氯甲基 -2-(3- 环丙基甲氧基 -4- 甲氧基苯基) 噁唑。

[0374] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.65 (1H, d, J = 0.9Hz), 7.20 (1H, dd, J = 8.7, 2.1Hz), 7.53 (1H, d, J = 2.1Hz), 6.93 (1H, d, J = 8.4Hz), 4.57 (2H, s), 3.97-3.90 (5H, m), 1.43-1.32 (1H, m), 0.71-0.63 (2H, m), 0.41-0.35 (2H, m)

[0375] 参考实施例 12

[0376] 使用 8g 参考实施例 11 中获得的 4- 氯甲基 -2-(3- 环丙基甲氧基 -4- 甲氧基苯基) 噁唑, 按照参考实施例 6 的步骤, 获得 10g 白色结晶 2-[2-(3- 环丙基甲氧基 -4- 甲氧基苯基) 噁唑 -4- 基甲基] 异吲哚啉 -1,3- 二酮。

[0377] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.90-7.84 (2H, m), 7.76-7.69 (2H, m), 7.62 (1H, s), 7.57 (1H, dd, J = 8.4, 2.1Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.1Hz), 6.89 (1H, d, J = 8.4Hz), 4.85 (2H, s), 3.95-3.90 (5H, m), 1.41-1.31 (1H, m), 0.69-0.62 (2H, m), 0.41-0.35 (2H, m)

[0378] 参考实施例 13

[0379] 使用 9.5g 参考实施例 12 中获得的 2-[2-(3- 环丙基甲氧基 -4- 甲氧基苯基) 噁唑 -4- 基甲基] 异吲哚啉 -1,3- 二酮, 按照参考实施例 7 的步骤, 获得 5.1g 白色粉末状 [2-(3- 环丙基甲氧基 -4- 甲氧基苯基) 噁唑 -4- 基] 甲胺。

[0380] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.61-7.55 (1H, m), 7.53-7.50 (2H, m), 6.92 (1H, d, J = 8.4Hz), 3.96-3.87 (5H, m), 3.83 (2H, s), 1.41-1.33 (1H, m), 0.70-0.63 (2H, m), 0.41-0.35 (2H, m)

[0381] 参考实施例 14

[0382] 将 5g 参考实施例 1 中获得的 3- 羟基 -4- 甲氧基苯甲酸甲酯溶解在 100ml 二甲基甲酰胺中, 加入 11.3g 碳酸钾和 5.64g 异丁基溴。将混合物在 80℃ 下加热 6 小时。向反应混合物中加入冰水, 通过过滤收集沉淀的结晶, 用过量的水洗涤。得到的结晶在室温下减压干燥, 得到 5.85g 白色粉末状 3- 异丁氧基 -4- 甲氧基苯甲酸甲酯。

[0383] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.65 (1H, dd, J = 8.4, 2.1Hz), 7.53 (1H, d, J = 1.8Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.1Hz), 3.96 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.82 (2H, d, J = 6.9Hz), 2.20-2.11 (1H, m),

1.05 (6H, d, $J = 6.6$ Hz)

[0384] 参考实施例 15

[0385] 使用 5.85g 参考实施例 14 中获得的 3-异丁氧基-4-甲氧基苯甲酸甲酯,按照参考实施例 3 的步骤,获得 5.6g 白色粉末状 3-异丁氧基-4-甲氧基苯甲酸。

[0386] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.75 (1H, dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.91 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 3.94 (3H, s), 3.83 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.26-2.12 (1H, m), 1.05 (6H, d, $J = 6.6$ Hz)

[0387] 参考实施例 16

[0388] 使用 5.5g 参考实施例 15 中获得的 3-异丁氧基-4-甲氧基苯甲酸,按照参考实施例 4 的步骤,获得 5.1g 浅黄色粉末状 3-异丁氧基-4-甲氧基苯甲酰胺。

[0389] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.43 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.31 (1H, dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz), 6.87 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 5.78 (2H, br s), 3.91 (3H, s), 3.83 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.25-2.11 (1H, m), 1.04 (6H, d, $J = 6.6$ Hz)

[0390] 参考实施例 17

[0391] 使用 5g 参考实施例 16 中获得的 3-异丁氧基-4-甲氧基苯甲酰胺,按照参考实施例 5 的步骤,获得 3.4g 浅黄色粉末状 4-氯甲基-2-(3-异丁氧基-4-甲氧基苯基)噁唑。

[0392] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.65 (1H, s), 7.60 (1H, dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 4.57 (2H, s), 3.91 (3H, s), 3.85 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.27-2.13 (1H, m), 1.05 (6H, d, $J = 6.6$ Hz)

[0393] 参考实施例 18

[0394] 使用 3.3g 参考实施例 17 中获得的 4-氯甲基-2-(3-异丁氧基-4-甲氧基苯基)噁唑,按照参考实施例 6 的步骤,获得 4.4g 白色粉末状 2-[2-(3-异丁氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]异吲哚啉-1,3-二酮。

[0395] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.91-7.84 (2H, m), 7.76-7.71 (2H, m), 7.62 (1H, s), 7.55 (1H, dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.88 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 4.85 (2H, s), 3.89 (3H, s), 3.83 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.23-2.13 (1H, m), 1.05 (6H, d, $J = 6.6$ Hz)

[0396] 参考实施例 19

[0397] 使用 4.4g 参考实施例 18 中获得的 2-[2-(3-异丁氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]异吲哚啉-1,3-二酮,按照参考实施例 7 的步骤,得到 2g 白色固体 [2-(3-异丁氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]甲胺。

[0398] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.60-7.51 (3H, m), 6.92 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 3.91 (3H, s), 3.87-3.84 (4H, m), 2.27-2.13 (1H, m), 1.71 (2H, br s), 1.06 (6H, d, $J = 6.6$ Hz)

[0399] 参考实施例 20

[0400] 使用 10g 参考实施例 1 中获得的 3-羟基-4-甲氧基苯甲酸甲酯,按照参考实施例 14 的步骤,得到 12.5g 白色粉末状 4-甲氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酸甲酯。

[0401] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.79 (1H, dd, $J = 8.7, 1.8$ Hz), 7.63 (1H, s), 6.94 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.42 (2H, q, $J = 8.1$ Hz), 3.94 (3H, s), 3.91 (3H, s)

[0402] 参考实施例 21

[0403] 使用 12g 参考实施例 20 中获得的 4-甲氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酸甲

酯,按照参考实施例 3 的步骤,得到 11.5g 白色粉末状 4- 甲氧基 -3-(2,2,2- 三氟乙氧基) 苯甲酸。

[0404] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :7.86 (1H, dd, $J = 8.4, 1.8\text{Hz}$), 7.67 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 6.97 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.43 (2H, q, $J = 8.4\text{Hz}$), 3.96 (3H, s)

[0405] 参考实施例 22

[0406] 使用 11.5g 参考实施例 21 中获得的 4- 甲氧基 -3-(2,2,2- 三氟乙氧基) 苯甲酸,按照参考实施例 4 的步骤,得到 10.8g 白色粉末状 4- 甲氧基 -3-(2,2,2- 三氟乙氧基) 苯甲酰胺。

[0407] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :7.50 (1H, br s), 7.49 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4\text{Hz}$), 6.94 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.43 (2H, q, $J = 8.4\text{Hz}$), 3.93 (3H, s)

[0408] 参考实施例 23

[0409] 使用 10.5g 参考实施例 22 中获得的 4- 甲氧基 -3-(2,2,2- 三氟乙氧基) 苯甲酰胺,按照参考实施例 5 的步骤,得到 7.1g 浅黄色粉末状 4- 氯甲基 -2-[4- 甲氧基 -3-(2,2,2- 三氟乙氧基) 苯基] 噁唑。

[0410] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :7.75 (1H, dd, $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$), 7.66 (1H, br s), 7.64 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 6.98 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.56 (2H, s), 4.45 (2H, q, $J = 8.4\text{Hz}$), 3.94 (3H, s)

[0411] 参考实施例 24

[0412] 使用 3g 参考实施例 23 中获得的 4- 氯甲基 -2-[4- 甲氧基 -3-(2,2,2- 三氟乙氧基) 苯基] 噁唑,按照参考实施例 6 的步骤,得到 3.6g 白色粉末状 2-{2-[4- 甲氧基 -3-(2,2,2- 三氟乙氧基) 苯基] 噁唑 -4- 基甲基} 异吲哚啉 -1,3- 二酮。

[0413] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :7.91-7.85 (2H, m), 7.76-7.64 (3H, m), 7.60 (1H, s), 7.59 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 6.94 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 4.85 (2H, s), 4.43 (2H, q, $J = 8.4\text{Hz}$), 3.91 (3H, s)

[0414] 参考实施例 25

[0415] 使用 3.6g 参考实施例 24 中获得的 2-{2-[4- 甲氧基 -3-(2,2,2- 三氟乙氧基) 苯基] 噁唑 -4- 基甲基} 异吲哚啉 -1,3- 二酮,按照参考实施例 7 的步骤,得到 1.93g 白色粉末状 {2-[4- 甲氧基 -3-(2,2,2- 三氟乙氧基) 苯基] 噁唑 -4- 基} 甲胺。

[0416] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :7.73 (1H, dd, $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$), 7.63 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.52 (1H, s), 6.98 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.46 (2H, q, $J = 8.4\text{Hz}$), 3.93 (3H, s), 3.83 (2H, s), 1.55 (2H, br s)

[0417] 参考实施例 26

[0418] 使用 9.5g 香草酸乙酯,按照参考实施例 14 的步骤,得到 11g 白色粉末状 3- 甲氧基 -4-(2,2,2- 三氟乙氧基) 苯甲酸乙酯。

[0419] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :7.65 (1H, dd, $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$), 7.60 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 6.96 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.49-4.33 (4H, m), 3.93 (3H, s), 1.39 (3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[0420] 参考实施例 27

[0421] 将 12g 参考实施例 26 中获得的 3- 甲氧基 -4-(2,2,2- 三氟乙氧基) 苯甲酸乙酯悬浮在 120ml 47% 氢溴酸中,将悬浮液加热并回流过夜。将反应混合物倾倒在冰水中,过滤收集沉淀的结晶,用过量的水洗涤,然后在减压下干燥,得到 8.4g 淡红色粉末状 3- 羟基 -4-(2,2,2- 三氟乙氧基) 苯甲酸。

[0422] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :7.71-7.66(2H, m), 6.91(1H, d, $J = 5.1\text{Hz}$), 5.55(1H, br s), 4.50(2H, q, $J = 7.8\text{Hz}$)

[0423] 参考实施例 28

[0424] 将 8.4g 参考实施例 27 中获得的 3-羟基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酸悬浮在 150ml 乙醇中,加入 0.5ml 浓硫酸。将混合物加热并回流过夜。反应完成后,在减压下馏出乙醇。将残余物用饱和碳酸氢钠水溶液中和,然后用乙酸乙酯萃取。用饱和盐水洗涤两次后,分离有机层并且在减压下浓缩。通过硅胶柱层析法(正己烷:乙酸乙酯=1:1)纯化残余物,得到 7.2g 白色结晶 3-羟基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酸乙酯。

[0425] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :7.66-7.60(2H, m), 6.87(1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 5.54(1H, s), 4.48(2H, q, $J = 7.8\text{Hz}$), 4.35(2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.38(3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$)

[0426] 参考实施例 29

[0427] 使用 7g 参考实施例 28 中获得的 3-羟基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酸乙酯,按照参考实施例 14 的步骤,得到 8.5g 白色粉末状 3-环丙基甲氧基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酸乙酯。

[0428] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :7.63(1H, dd, $J = 8.7, 2.1\text{Hz}$), 7.58(1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.00(1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 4.48(2H, q, $J = 8.1\text{Hz}$), 4.35(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.92(2H, d, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.41-1.25(4H, m), 0.69-0.60(2H, m), 0.40-0.32(2H, m)

[0429] 参考实施例 30

[0430] 使用 8.5g 参考实施例 29 中获得的 3-环丙基甲氧基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酸乙酯,按照参考实施例 3 的步骤,得到 7.5g 白色粉末状 3-环丙基甲氧基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酸。

[0431] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :7.71(1H, dd, $J = 8.4, 1.8\text{Hz}$), 7.63(1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.02(1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 4.51(2H, q, $J = 8.1\text{Hz}$), 3.93(2H, d, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.37-1.25(1H, m), 0.69-0.60(2H, m), 0.41-0.35(2H, m)

[0432] 参考实施例 31

[0433] 使用 7g 参考实施例 30 中获得的 3-环丙基甲氧基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酸,按照参考实施例 4 的步骤,得到 7.35g 白色固体 3-环丙基甲氧基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酰胺。

[0434] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :7.48(1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.28-7.25(1H, m), 7.01(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.48(2H, q, $J = 8.4\text{Hz}$), 3.93(2H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.37-1.25(1H, m), 0.69-0.60(2H, m), 0.41-0.35(2H, m)

[0435] 参考实施例 32

[0436] 使用 5g 参考实施例 31 中获得的 3-环丙基甲氧基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酰胺,按照参考实施例 5 的步骤,得到 3.1g 白色粉末状 4-氯甲基-2-[3-环丙基甲氧基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]噁唑。

[0437] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :7.67(1H, s), 7.59-7.56(2H, m), 7.05(1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 4.56(2H, s), 4.48(2H, q, $J = 8.4\text{Hz}$), 1.35-1.26(1H, m), 0.70-0.63(2H, m), 0.41-0.35(2H, m)

[0438] 参考实施例 33

[0439] 使用 0.85g 参考实施例 32 中获得的 4-氯甲基-2-[3-环丙基甲氧基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]噁唑,按照参考实施例 6 的步骤,得到 0.6g 白色粉末状 2-[2-[3-环丙基甲氧基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]噁唑-4-基甲基]异吲哚啉-1,3-二酮。

[0440] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.91-7.84 (2H, m), 7.76-7.69 (2H, m), 7.64 (1H, s), 7.60-7.51 (2H, m), 7.01 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 4.85 (2H, s), 4.46 (2H, q, $J = 8.4\text{Hz}$), 3.93 (2H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.35-1.24 (1H, m), 0.68-0.61 (2H, m), 0.40-0.34 (2H, m)

[0441] 参考实施例 34

[0442] 使用 0.55g 参考实施例 33 中获得的 2-[2-[3-环丙基甲氧基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]噁唑-4-基甲基]异吲哚啉-1,3-二酮,按照参考实施例 7 的步骤,得到 0.32g 白色粉末状 [2-[3-环丙基甲氧基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]噁唑-4-基]甲胺。

[0443] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.61-7.52 (3H, m), 7.05 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 4.48 (2H, q, $J = 8.4\text{Hz}$), 3.95 (2H, d, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.84 (2H, s), 1.56 (2H, br s), 1.35-1.24 (1H, m), 0.70-0.61 (2H, m), 0.41-0.35 (2H, m)

[0444] 参考实施例 35

[0445] 使用 20g 参考实施例 5 中获得的 3,4-二乙氧基苯甲酰胺,按照参考实施例 5 的步骤,得到 24.5g 白色粉末状 4-氯甲基-2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑。

[0446] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.65 (1H, s), 7.58 (1H, dd, $J = 8.4, 1.8\text{Hz}$), 7.54 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 6.92 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.56 (2H, s), 4.18 (2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 4.15 (2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.48 (6H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[0447] 参考实施例 36

[0448] 使用 8g 参考实施例 35 中获得的 4-氯甲基-2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑,按照参考实施例 6 的步骤,得到 10g 白色粉末状 2-[2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基甲基]异吲哚啉-1,3-二酮。

[0449] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.88 (2H, m), 7.72 (2H, m), 7.62 (1H, s), 7.54 (1H, d, $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$), 7.50 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 6.88 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.85 (2H, s), 4.16 (2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 4.11 (2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.47 (6H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[0450] 参考实施例 37

[0451] 使用 10g 参考实施例 36 中获得的 2-[2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基甲基]异吲哚啉-1,3-二酮,按照参考实施例 7 的步骤,得到 5.7g 白色粉末状 [2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基]甲胺。

[0452] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.56 (1H, d, $J = 8.4, 1.8\text{Hz}$), 7.54 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.51 (1H, s), 6.91 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.18 (2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 4.14 (2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.80 (1H, br s), 3.84 (2H, s), 1.48 (3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.48 (3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[0453] 参考实施例 38

[0454] 使用 2.0g 3,4-二甲氧基苯甲酰胺,按照参考实施例 5 的步骤,得到 2.4g 白色粉末状 4-氯甲基-2-(3,4-二甲氧基苯基)噁唑。

[0455] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.66 (1H, s), 7.62 (1H, dd, $J = 8.4, 1.8\text{Hz}$), 7.55 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 6.93 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.52 (2H, s), 3.95 (3H, s), 3.91 (3H, s)

[0456] 参考实施例 39

[0457] 使用 2.4g 参考实施例 38 中获得的 4-氯甲基-2-(3,4-二甲氧基苯基)噁唑,按照参考实施例 6 的步骤,得到 2.3g 白色粉末状 2-[2-(3,4-二甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]异吲哚啉-1,3-二酮。

[0458] 参考实施例 40

[0459] 使用 2.3g 参考实施例 39 中获得的 2-[2-(3,4-二甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]异吲哚啉-1,3-二酮,按照参考实施例 7 的步骤,得到 1.3g 白色粉末状 [2-(3,4-二甲氧基苯基)噁唑-4-基]甲胺。

[0460] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.60 (1H, d, $J = 8.1, 2.1\text{Hz}$), 7.54 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 6.92 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 3.96 (3H, s), 3.93 (3H, s), 3.85 (2H, s), 1.81 (2H, br s)

[0461] 参考实施例 41

[0462] 将 9g 4-二氟甲氧基-3-羟基苯甲醛溶解在 180ml 乙腈中,加入 13.1g 碳酸钾和 8.6ml 苄基溴。在室温下搅拌混合物 4 小时。通过过滤除去不溶物质后,浓缩滤液,并且通过硅胶柱层析法(正己烷:乙酸乙酯 = 1 : 1)纯化残余物,得到 11.9g 无色油状 3-苄氧基-4-二氟甲氧基苯甲醛。

[0463] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 10.21 (1H, s), 7.56 (1H, t, $J = 74.1\text{Hz}$), 7.53-7.28 (7H, m), 6.68 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 5.20 (2H, s)

[0464] 参考实施例 42

[0465] 将 6g 参考实施例 41 中获得的 3-苄氧基-4-二氟甲氧基苯甲醛溶解在 500ml 丙酮中,加入 17g 高锰酸钾。将混合物加热并回流过夜。从反应混合物中馏出丙酮后,向残余物中加入 100ml 5N 氢氧化钠,通过过滤除去不溶物质。向滤液中加入浓盐酸,得到大约为 3 的 pH,通过过滤收集沉淀的结晶。将得到的结晶在减压下干燥,得到 2.1g 褐色粉末状 3-苄氧基-4-二氟甲氧基苯甲酸。

[0466] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.78-7.72 (2H, m), 7.73-7.32 (5H, m), 7.33-7.24 (1H, m), 6.67 (1H, t, $J = 74.1\text{Hz}$), 5.20 (2H, s)

[0467] 参考实施例 43

[0468] 将 2g 参考实施例 42 中获得的 3-苄氧基-4-二氟甲氧基苯甲酸悬浮在 40ml 二氯甲烷中,加入一滴二甲基甲酰胺。在冰冷却和搅拌下逐滴加入 0.7ml 草酰氯。2 小时后,将反应混合物在减压下浓缩。将残余物溶解在 5ml 丙酮中,在冰冷却和搅拌下将得到的溶液逐滴加入到 28% 氨水中。将得到的混合物搅拌 1 小时,通过过滤收集沉淀的结晶,在减压下干燥,得到 1.9g 白色粉末状 3-苄氧基-4-二氟甲氧基苯甲酰胺。

[0469] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.62 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.45-7.20 (7H, m), 6.63 (1H, t, $J = 74.4\text{Hz}$), 5.19 (2H, s), 4.73 (2H, br s)

[0470] 参考实施例 44

[0471] 将 1.8g 参考实施例 43 中获得的 3-苄氧基-4-二氟甲氧基苯甲酰胺悬浮在 50ml 异丙醇中,加入 1.17g 1,3-二氯-2-丙酮。将混合物加热并回流过夜。浓缩反应混合物,通过硅胶柱层析法(二氯甲烷)纯化产生的残余物。将得到的粗结晶从异丙醇中重结晶,得到 0.7g 白色粉末状 2-(3-苄氧基-4-二氟甲氧基苯基)-4-氯甲基噁唑。

[0472] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.44 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.70 (1H, s), 7.48-7.32 (5H, m), 7.28-7.24 (1H, m), 6.63 (1H, t, $J = 74.7\text{Hz}$), 5.21 (2H, s), 4.57 (2H, s)

[0473] 参考实施例 45

[0474] 将 0.37g 参考实施例 44 中获得的 2-(3-苄氧基-4-二氟甲氧基苯基)-4-氯甲基噁唑溶解在 20ml 乙醇中,加入 0.23g 碘化钠和 0.27g 邻苯二甲酰亚胺钾。将混合物加热并回流 4 小时。浓缩反应混合物后,向残余物中加水,用乙酸乙酯萃取。将有机层用水洗涤两次,通过除去溶剂而浓缩,将残余物通过硅胶柱层析法(二氯甲烷:甲醇=20:1)纯化,得到 0.3g 白色粉末状 2-[2-(3-苄氧基-4-二氟甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]异吲哚啉-1,3-二酮。

[0475] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.90-7.84(2H, m), 7.76-7.71(4H, m), 7.59(1H, dd, $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$), 7.47-7.30(5H, m), 7.22(1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 6.60(1H, t, $J = 74.7\text{Hz}$), 5.20(2H, s), 4.87(2H, s)

[0476] 参考实施例 46

[0477] 将 0.3g 参考实施例 45 中获得的 2-[2-(3-苄氧基-4-二氟甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]异吲哚啉-1,3-二酮悬浮在 10ml 乙醇中,加入 0.1ml 一水合肼。将混合物加热并回流 2 小时。冷却反应混合物后,通过过滤除去沉淀的不溶物。将滤液在减压下浓缩,得到 0.13g 无色油状 [2-(3-苄氧基-4-二氟甲氧基苯基)噁唑-4-基]甲胺。

[0478] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.74(1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.61(1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.47(1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.45-7.31(5H, m), 7.26-7.20(1H, m), 6.62(1H, t, $J = 74.7\text{Hz}$), 5.21(2H, s), 3.85(2H, br s)。

[0479] 参考实施例 47

[0480] 将 5.25g 氢化钠悬浮在 150ml 四氢呋喃中,在 15 分钟里在冰冷却下逐滴加入 14.4g 丙二酸二甲酯在 75ml 四氢呋喃中的溶液。搅拌 30 分钟后,在 15 分钟里逐滴加入 25g 参考实施例 5 中获得的 2-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)-4-氯甲基噁唑在 150ml 二甲基甲酰胺中的溶液。逐滴加入后,将混合物在 50 至 60℃ 下搅拌 4 小时,在冰冷却下加入饱和氯化铵水溶液。搅拌混合物 30 分钟后,加水,用乙酸乙酯萃取。将萃取物在无水硫酸镁上干燥,馏出溶剂。残余物从乙酸乙酯和二异丙醚的混合物中重结晶,得到 26.5g 白色粉末状 2-[2-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]丙二酸二甲酯。

[0481] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ : 7.89(1H, s), 7.59-7.31(7H, m), 7.15(1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 5.16(2H, s), 3.90-3.84(4H, m), 3.71(6H, s), 3.04(2H, d, $J = 7.8\text{Hz}$)

[0482] 参考实施例 48

[0483] 将 26.52g 参考实施例 47 中获得的 2-[2-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]丙二酸二甲酯悬浮在 53ml 二甲亚砜中,加入 2.62g 氯化锂和 1.12ml 纯化水。将混合物在 130℃ 下搅拌 4 小时。使反应混合物冷却后,加水,用乙酸乙酯萃取。将萃取物在无水硫酸镁上干燥,馏出溶剂。将残余物通过硅胶柱层析法(正己烷:乙酸乙酯=3:1)纯化,得到 16g 白色粉末状 3-[2-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]丙酸甲酯。

[0484] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.62-7.59(2H, m), 7.47(2H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 7.40-7.31(4H, m), 6.93(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 5.20(2H, s), 3.92(3H, s), 3.69(3H, s), 2.91(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.72(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$)

[0485] 参考实施例 49

[0486] 将 0.48g 氢化钠悬浮在 15ml 四氢呋喃中,在 15 分钟内逐滴加入 1.31g 丙二酸二甲

酯在 7.5ml 四氢呋喃中的溶液。将混合物搅拌 30 分钟后,在 15 分钟内加入 3.0g 参考实施例 32 中获得的 4-氯甲基-2-[3-环丙基甲氧基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]噁唑溶于 15ml 二甲基甲酰胺中的溶液。逐滴加入后,将混合物在 50 至 60℃ 下搅拌 4 小时,在冰冷却下向反应混合物中加入饱和氯化铵水溶液,继续搅拌 30 分钟。加水,用乙酸乙酯萃取。将萃取物在无水硫酸镁上干燥,馏出溶剂。向残余物中加入 8.0ml 二甲亚砜、0.35g 氯化锂和 0.15ml 纯化水,在 130℃ 和搅拌下加热混合物 4 小时。使反应混合物冷却后,加水,用乙酸乙酯萃取。将萃取物在无水硫酸镁上干燥,馏出溶剂。将残余物通过硅胶柱层析法(正己烷:乙酸乙酯=4:1)纯化,得到 1.63g 无色油状 3-{2-[3-环丙基甲氧基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]噁唑-4-基}丙酸甲酯。

[0487] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.56-7.53(2H, m), 7.43(1H, s), 7.04(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.47(2H, q, $J = 8.4\text{Hz}$), 3.94(2H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 3.69(3H, s), 2.91(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.72(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 0.88(1H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 0.69-0.65(2H, m), 0.40-0.35(2H, m)

[0488] 参考实施例 50

[0489] 将 0.5g 的 2-环丙基乙醇和 3.1ml 三乙胺溶解在 10ml 乙酸乙酯中,在冰冷却和搅拌下加入 0.75ml 甲磺酰氯。搅拌 30 分钟后,向反应混合物中加水,进行萃取。将有机层用水洗涤两次,通过在减压下除去溶剂而浓缩,得到 1g 浅黄色油状甲磺酸 2-环丙基乙酯。

[0490] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 4.29(2H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 3.03(3H, s), 1.66(2H, q, $J = 6.6\text{Hz}$), 0.84-0.70(1H, m), 0.54-0.47(2H, m), 0.20-0.10(2H, m)

[0491] 参考实施例 51

[0492] 使用 2g 2-环戊基乙醇,按照参考实施例 50 的步骤,得到 3.4g 浅黄色油状甲磺酸 2-环戊基乙酯。

[0493] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 4.24(2H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 3.03(3H, s), 1.95-1.73(5H, m), 1.70-1.48(4H, m), 1.29-1.06(2H, m)

[0494] 参考实施例 52

[0495] 使用 0.5g 环戊基甲醇,按照参考实施例 50 的步骤,得到 0.7g 浅黄色油状甲磺酸环戊基甲酯。

[0496] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 4.11(2H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.04(3H, s), 2.38-2.23(1H, m), 1.86-1.76(2H, m), 1.74-1.53(4H, m), 1.36-1.24(2H, m)

[0497] 参考实施例 53

[0498] 将 25g 的 1-(2-羟苯基)乙酮和 76g 碳酸钾悬浮在 500ml 乙腈中,加入 31ml 烯丙基溴。将混合物在室温下搅拌 48 小时。过滤反应混合物除去不溶物,将滤液在减压下浓缩。获得的残余物通过硅胶柱层析法(正己烷:乙酸乙酯=4:1)纯化,得到 34g 浅黄色油状 1-(2-烯丙氧基苯基)乙酮。

[0499] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.73(1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.46-7.40(1H, m), 7.02-6.93(2H, m), 6.15-6.02(1H, m), 5.47-5.30(2H, m), 4.66-4.61(2H, m), 2.64(3H, s)

[0500] 参考实施例 54

[0501] 将 40g 3,4-二乙氧基苯甲酰胺和 80g 5-溴-4-氧戊酸甲酯(含有大约 35%的 3-溴-4-氧戊酸甲酯)加入到 400ml 二甲基甲酰胺中,将混合物在 130℃ 下搅拌 16 小时。将反应混合物在减压下浓缩,用乙酸乙酯稀释。在搅拌下逐渐加入乙酸乙酯(500ml)和饱

和碳酸氢钠溶液(500ml),继续搅拌。将有机层在无水硫酸镁上干燥,然后在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱层析法(乙酸乙酯:正己烷=1:8至1:4)纯化,得到18g白色粉末状3-[2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基]丙酸甲酯。

[0502] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.65-7.55(2H, m), 7.51(1H, s), 6.93(1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 4.19(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 4.15(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.80(3H, s), 3.00-2.90(2H, m), 2.70-2.60(2H, m), 1.50(3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.49(3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[0503] 参考实施例 55

[0504] 将37.9g量的3,4-二苄氧基苯甲酰胺和28.8g 1,3-二氯-2-丙酮悬浮在500ml丙醇中,将悬浮液加热并回流3天。冷却后,在减压下使反应混合物浓缩至原体积的一半,加入300ml二异丙醚。通过过滤收集沉淀的结晶,从丙酮-甲醇-二异丙醚中重结晶。将获得的结晶在减压下干燥,得到20.1g无色粉末状2-(3,4-二(苄氧基)苯基)-4-氯甲基噁唑。

[0505] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.66(1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.64(1H, s), 7.59(1H, dd, $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$), 7.50-7.28(10H, m), 6.99(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 5.22(2H, s), 5.21(2H, s), 4.55(2H, s)

[0506] 参考实施例 56

[0507] 使用10g参考实施例55中获得的2-(3,4-二(苄氧基)苯基)-4-氯甲基噁唑,按照参考实施例47的方法,得到12.3g无色油状2-[2-(3,4-二(苄氧基)苯基)噁唑-4-基甲基]丙二酸二甲酯。

[0508] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.61(1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.58-7.27(12H, m), 6.97(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 5.23-5.20(4H, m), 3.89(1H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 3.75(3H, s), 3.73(3H, s), 3.18(2H, d, $J = 7.5\text{Hz}$)

[0509] 参考实施例 57

[0510] 使用12.3g参考实施例56中获得的2-[2-(3,4-二(苄氧基)苯基)噁唑-4-基甲基]丙二酸二甲酯,按照参考实施例48的方法,得到4g淡红色粉末状3-[2-(3,4-二(苄氧基)苯基)噁唑-4-基]丙酸甲酯。

[0511] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.63(1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.57-7.27(12H, m), 6.97(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 5.21(2H, d, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.69(3H, s), 2.90(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.72(2H, d, $J = 7.2\text{Hz}$)

[0512] 参考实施例 58

[0513] 使用29.4g 3-乙氧基-4-甲氧基苯甲酰胺和57g 1,3-二氯-2-丙酮,按照参考实施例55的方法,得到19.9g白色粉末状4-氯甲基-2-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)噁唑。

[0514] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.65(1H, s), 7.61(1H, dd, $J = 8.1, 2.1\text{Hz}$), 7.55(1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 6.92(1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 4.56(2H, s), 4.18(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.93(3H, s), 1.50(3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[0515] 参考实施例 59

[0516] 将25g 3,4-二羟基苯甲酸乙酯溶解在250ml二甲基甲酰胺中,在冰冷却和搅拌下加入5.5g氢化钠。搅拌混合物,逐滴加入16.3ml苄基溴在10ml二甲基甲酰胺中的溶液。逐滴加入后,在室温下搅拌混合物过夜。向反应混合物中加水,用乙酸乙酯萃取。将有机层用水洗涤两次,通过在减压下除去溶剂而浓缩。获得的残余物通过硅胶柱层析法(正己

烷：乙酸乙酯=2：1) 纯化, 得到 15g 粗结晶。将粗结晶从 30ml 正己烷和 15ml 乙酸乙酯的混合物中重结晶, 得到 8.6g 无色板状结晶 4- 苄氧基 -3- 羟基苯甲酸乙酯。

[0517] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.67-7.47 (2H, m), 7.41-7.30 (5H, m), 6.94 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 5.67 (1H, s), 5.16 (2H, s), 4.34 (2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.37 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$)

[0518] 参考实施例 60

[0519] 使用参考实施例 59 中获得的 4- 苄氧基 -3- 羟基苯甲酸乙酯, 按照参考实施例 2 的方法, 得到 4- 苄氧基 -3- 乙氧基苯甲酸乙酯。

[0520] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.61-7.55 (2H, m), 7.45-7.27 (5H, m), 6.90 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 5.21 (2H, s), 4.34 (2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 4.17 (2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.48 (3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.37 (3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[0521] 参考实施例 61

[0522] 使用参考实施例 60 中获得的 4- 苄氧基 -3- 乙氧基苯甲酸乙酯, 按照参考实施例 3 的方法, 得到 4- 苄氧基 -3- 乙氧基苯甲酸。

[0523] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.68 (1H, dd, $J = 8.4, 1.2\text{Hz}$), 7.61 (1H, d, $J = 1.2\text{Hz}$), 7.45-7.28 (5H, m), 6.92 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 5.23 (2H, s), 4.17 (2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.48 (3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[0524] 参考实施例 62

[0525] 使用参考实施例 61 中获得的 4- 苄氧基 -3- 乙氧基苯甲酸, 按照参考实施例 4 的方法, 得到无色针状结晶 4- 苄氧基 -3- 乙氧基苯甲酰胺。

[0526] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.47-7.21 (7H, m), 6.88 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 5.21 (2H, s), 4.18 (2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.48 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$)

[0527] 参考实施例 63

[0528] 使用参考实施例 62 中获得的 4- 苄氧基 -3- 乙氧基苯甲酰胺, 按照参考实施例 5 的方法, 得到无色粉末状 4- 氯甲基 -2-(4- 苄氧基 -3- 乙氧基苯基) 噁唑。

[0529] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.64 (1H, s), 7.57-7.30 (7H, m), 6.94 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 5.20 (2H, s), 4.56 (2H, s), 4.20 (2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.49 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$)

[0530] 参考实施例 64

[0531] 将 6.81g 碘化钠和 5.09g 碳酸氢钠加入到 10g 参考实施例 5 获得的 2-(3- 苄氧基 -4- 甲氧基苯基) -4- 氯甲基噁唑在 60ml 二甲亚砜中的悬浮液中。将混合物在搅拌下于 120℃ 加热 30 分钟。使反应混合物冷却后, 加入饱和盐水, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤两次, 并且在无水硫酸镁上干燥, 然后在减压下馏出溶剂。得到的残余物通过 硅胶柱层析法 (正己烷: 乙酸乙酯=3:1) 纯化, 得到 2.98g 黄色油状 2-(3- 苄氧基 -4- 甲氧基苯基) 噁唑 -4- 甲醛 (carbaldehyde)。

[0532] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 9.98 (1H, s), 8.26 (1H, s), 7.71 (1H, dd, $J = 8.1, 2.1\text{Hz}$), 7.69 (1H, br s), 7.48 (2H, br d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.42-7.31 (3H, m), 6.98 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 5.21 (2H, s), 3.95 (3H, s)

[0533] 参考实施例 65

[0534] 使用参考实施例 23 中获得的 4- 氯甲基 -2-[4- 甲氧基 -3-(2,2,2- 三氟乙氧基) 苯基] 噁唑, 按照参考实施例 64 的方法, 得到无色粉末状 2-[4- 甲氧基 -3-(2,2,2- 三氟乙

氧基) 苯基] 噁唑-4- 甲醛。

[0535] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :9.99(1H, s), 8.28(1H, s), 7.82(1H, dd, $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$), 7.71(1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.01(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.46(2H, q, $J = 8.4\text{Hz}$), 3.95(3H, s)

[0536] 参考实施例 66

[0537] 使用参考实施例 35 中获得的 4- 氯甲基-2-(3,4- 二乙氧基苯基) 噁唑, 按照参考实施例 64 的方法, 得到浅黄色粉末状 2-(3,4- 二乙氧基苯基) 噁唑-4- 甲醛。

[0538] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :9.99(1H, s), 8.26(1H, s), 7.65(1H, dd, $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$), 7.62(1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 6.94(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.19(2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 4.17(2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.50(6H, t, $J = 7.2\text{Hz}$)

[0539] 参考实施例 67

[0540] 使用 12.7g 3- 异丙氧基-4- 甲氧基苯甲酸, 按照参考实施例 4 的方法, 得到白色粉末状 3- 异丙氧基-4- 甲氧基苯甲酰胺。

[0541] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :7.46(1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.34(1H, dd, $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$), 6.87(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 5.93(1H, br s), 4.62(1H, m), 3.90(3H, s), 1.38(6H, d, $J = 6.0\text{Hz}$)。

[0542] 参考实施例 68

[0543] 使用 11.4g 参考实施例 67 中获得的 3- 异丙氧基-4- 甲氧基苯甲酰胺和 25g 1, 3- 二氯-2- 丙酮, 按照参考实施例 5 的方法, 得到 12.2g 白色粉末状 4- 氯甲基-2-(3- 异丙氧基-4- 甲氧基苯基) 噁唑。

[0544] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :7.65(1H, s), 7.61(1H, dd, $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$), 7.57(1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 6.93(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.64(1H, m), 4.53(2H, s), 3.90(3H, s), 1.40(6H, d, $J = 6.0\text{Hz}$)

[0545] 参考实施例 69

[0546] 使用参考实施例 68 中获得的 4- 氯甲基-2-(3- 异丙氧基-4- 甲氧基苯基) 噁唑, 按照参考实施例 64 的方法, 得到浅黄色粉末状 2-(3- 异丙氧基-4- 甲氧基苯基) 噁唑-4- 甲醛。

[0547] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :9.99(1H, s), 8.27(1H, s), 7.68(1H, dd, $J = 8.1, 2.1\text{Hz}$), 7.64(1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 6.95(1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 4.67(1H, sept., $J = 6.3\text{Hz}$), 3.92(3H, s), 1.41(6H, d, $J = 6.3\text{Hz}$)

[0548] 参考实施例 70

[0549] 将 10g 1-(2- 羟基苯基) 乙酮溶解在 100ml 二甲基甲酰胺中, 加入 11.2ml 氯甲基甲醚和 25.4g 碳酸钾。将混合物在 50℃ 下搅拌 6 小时, 然后在室温下搅拌 4 天。通过过滤从反应混合物中除去不溶物后, 向滤液中加入冰水, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用水洗涤, 在无水硫酸镁上干燥。将有机层在减压下浓缩, 残余物通过硅胶柱层析法 (正己烷: 乙酸乙酯 = 5 : 1) 纯化, 得到 6.26g 无色油状 1-(2- 甲氧基甲氧基苯基) 乙酮。

[0550] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :7.71(1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.43(1H, td, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.18(1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.05(1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 5.28(2H, s), 3.52(3H, s), 2.64(3H, s)

[0551] 参考实施例 71

[0552] 将 3g 参考实施例 54 中获得的 3-[2-(3,4- 二乙氧基苯基) 噁唑-4- 基] 丙酸甲酯悬浮在 5ml 甲醇中, 加入 5ml 20% 氢氧化钠水溶液。将混合物加热并回流 4 小时。在反应混

合物冷却至室温后,用二氯甲烷萃取。将二氯甲烷层用水洗涤,在无水硫酸镁上干燥。馏出溶剂,将获得的结晶干燥,得到 2.8g 白色粉末状 3-[2-(3,4-二甲氧基苯基)噁唑-4-基]丙酸。

[0553] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.65-7.55 (3H, m), 7.51 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 6.91 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.17 (2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 4.15 (2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.00-2.90 (2H, m), 2.90-2.80 (2H, m), 1.48 (3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.48 (3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[0554] 参考实施例 72

[0555] 使用 10g 参考实施例 54 中获得的 4-苄氧基-3-甲氧基苯甲酰胺,按照参考实施例 54 的方法,得到 2g 白色粉末状 3-[2-(4-苄氧基-3-甲氧基苯基)噁唑-4-基]丙酸甲酯。

[0556] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.54-7.28 (8H, m), 6.93 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 5.20 (2H, s), 3.97 (3H, s), 3.68 (3H, s), 2.91 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.64 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$)

[0557] 参考实施例 73

[0558] 使用 2g 参考实施例 72 中获得的 3-[2-(4-苄氧基-3-甲氧基苯基)噁唑-4-基]丙酸甲酯,按照参考实施例 71 的方法,得到 1.03g 白色粉末状 3-[2-(4-苄氧基-3-甲氧基苯基)噁唑-4-基]丙酸。

[0559] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 12.20 (1H, s), 7.86 (1H, s), 7.51-7.31 (7H, m), 7.17 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 5.15 (2H, s), 3.85 (3H, s), 2.75 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.59 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$)

[0560] 参考实施例 74

[0561] 将 0.4g 参考实施例 35 中获得的 4-氯甲基-2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑溶解在 15ml 甲胺 (40% 甲醇溶液) 中,加热并回流 1 小时。浓缩反应混合物,将获得的残余物在减压下干燥,得到 0.23g 黄色油状 [2-(3,4-二甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]甲胺。

[0562] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.00 (1H, s), 7.58-7.50 (2H, m), 6.90 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.21-4.10 (6H, m), 2.76 (3H, s), 1.51-1.45 (6H, m)

[0563] 参考实施例 75

[0564] 使用 2-氯乙酰乙酸乙酯和 16g 3,4-二乙氧基苯甲酰胺,按照参考实施例 5 的方法,得到 3.8g [2-(3,4-二甲氧基苯基)噁唑-4-基]乙酸乙酯。

[0565] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.64 (1H, s), 7.60-7.50 (2H, m), 6.91 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 4.25-4.10 (6H, m), 3.58 (2H, s), 1.50-1.40 (6H, m), 1.29 (3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[0566] 参考实施例 76

[0567] 在冰冷却和搅拌下将 0.35g 氢化铝锂加入到 30ml 四氢呋喃中,在搅拌下缓慢加入参考实施例 75 中获得的 [2-(3,4-二甲氧基苯基)噁唑-4-基]乙酸乙酯。在室温下搅拌 3 小时后,在冰冷却下搅拌混合物 3 小时,按顺序加入 0.35ml 水、0.35ml 15% 氢氧化钠水溶液、1.05ml 水。将反应混合物在无水硫酸镁上干燥,然后通过过滤除去不溶物。将滤液在减压下浓缩,得到 2.5g 无色结晶 2-[2-(3,4-二甲氧基苯基)噁唑-4-基]乙醇。

[0568] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.56 (1H, d, $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$), 7.52 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.46 (1H, s), 6.91 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.17 (2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 4.15 (2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.94 (2H, q, $J = 5.4\text{Hz}$), 2.94 (1H, t, $J = 5.4\text{Hz}$), 2.81 (2H, t, $J = 5.4\text{Hz}$), 1.48 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.48 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$)

[0569] 参考实施例 77

[0570] 将 2.0g 参考实施例 76 中获得的 2-[2-(3,4-二甲氧基苯基)噁唑-4-基]乙醇和 2.3g 三苯基膦加入到 20ml 二氯甲烷中,在冰冷却和搅拌下缓慢加入 2.9g 四溴化碳。在混合物的温度达到室温后,继续搅拌 1.5 小时。浓缩反应混合物,残余物通过硅胶柱层析法(正己烷:乙酸乙酯=8:1)纯化,得到 1.9g 无色结晶 4-(2-溴乙基)-2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑。

[0571] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.60-7.50 (3H, m), 6.91 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.18 (2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 4.14 (2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.67 (2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.14 (2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.48 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.48 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$)

[0572] 参考实施例 78

[0573] 使用 1.5g 参考实施例 77 中获得的 4-(2-溴乙基)-2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑,按照参考实施例 6 和 7 的方法,得到 0.8g 黄色油状 2-[2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基]乙胺。

[0574] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.60-7.50 (3H, m), 6.91 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.17 (2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 4.15 (2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.90-3.80 (2H, m), 3.00-2.90 (2H, m), 1.85 (2H, brs), 1.48 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.48 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$)

[0575] 参考实施例 79

[0576] 使用 10.4g 3,4-二乙氧基苯甲酰胺和 19.5g 3-溴-2-氧丙酸乙酯,按照参考实施例 5 的方法,得到 12.9g 白色粉末状 2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-羧酸乙酯。

[0577] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.21 (1H, d, $J = 0.9\text{Hz}$), 7.64 (1H, dd, $J = 8.1, 0.9\text{Hz}$), 7.63 (1H, s), 6.92 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 4.42 (2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 4.17 (2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 4.15 (2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.48 (3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.41 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$)

[0578] 参考实施例 80

[0579] 使用 10g 参考实施例 79 中获得的 2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-羧酸乙酯,按照参考实施例 71 的方法,得到 8.6g 白色粉末状 2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-羧酸。

[0580] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.24 (1H, s), 7.60-7.50 (3H, m), 6.02 (1H, brs), 4.13 (4H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.46 (3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.39 (3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[0581] 参考实施例 81

[0582] 使用 0.4g 参考实施例 75 中获得的 [2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基]乙酸乙酯,按照参考实施例 71 的方法,得到 0.35g 白色粉末状 [2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基]乙酸。

[0583] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.65-7.55 (3H, m), 7.51 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 6.91 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.17 (2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 4.15 (2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.73 (2H, s), 1.49 (6H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[0584] 参考实施例 82

[0585] 使用 3g 参考实施例 23 中获得的 4-氯甲基-2-[4-甲氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]噁唑,按照参考实施例 47 的方法,得到 1.91g 无色油状 2-{2-[4-甲氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]噁唑-4-基甲基}丙二酸二甲酯。

[0586] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.70 (1H, dd, $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$), 7.60 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.42 (1H,

s), 6.96 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.44 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.93 (3H, s), 3.89 (1H, t, J = 7.5 Hz), 3.18 (2H, d, J = 7.5 Hz)

[0587] 参考实施例 83

[0588] 使用 1.9g 参考实施例 82 中获得的 2-{2-[4-甲氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]噁唑-4-基甲基}丙二酸二甲酯,按照参考实施例 48 的方法,得到 1.44g 无色油状 3-{2-[4-甲氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]噁唑-4-基}丙酸甲酯。

[0589] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.70 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.60 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.42 (1H, s), 6.96 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.45 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.92 (3H, s), 3.75 (3H, s), 2.91 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.72 (2H, t, J = 7.5 Hz)

[0590] 实施例 1

[0591] 将 3.5g 参考实施例 7 中获得的 [2-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]甲胺悬浮在 70ml 丙酮中。向获得的悬浮液中加入 2.3g 1-羟基苯并三唑、3.3g 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐和 3.8g 2-乙氧基苯甲酸,将混合物加热并回流 1 小时。冷却反应混合物,在减压下馏出丙酮。向残余物中加水,然后用乙酸乙酯萃取。将有机层用水洗涤两次,在减压下浓缩。获得的残余物通过硅胶柱层析法(二氯甲烷:甲醇 = 20 : 1)纯化,得到 4.6g 白色粉末状 N-[2-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-乙氧基苯甲酰胺。

[0592] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.55 (1H, br s) 8.23 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.65-7.61 (3H, m), 7.49-7.29 (6H, m), 7.09 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.04-6.92 (2H, m), 5.20 (2H, s), 4.61 (2H, d, J = 5.4 Hz), 4.16 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.93 (3H, s), 1.26 (3H, t, J = 6.9 Hz)

[0593] 实施例 2

[0594] 将 4.65g 实施例 1 中获得的 N-[2-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-乙氧基苯甲酰胺溶解在 90ml 乙醇中,向其中加入 0.45g 10% 钯碳粉末。在室温下在氢气氛围中搅拌混合物 1 小时。通过过滤除去催化剂,然后在减压下浓缩滤液,得到 3.7g 白色结晶 N-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-乙氧基苯甲酰胺。

[0595] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.58 (1H, br s) 8.23 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.62-7.55 (3H, m), 7.41 (1H, td, J = 7.5 Hz, 1.8 Hz), 7.06 (1H, t, J = 7.2 Hz), 6.95-6.88 (2H, m), 5.74 (1H, s), 4.62 (2H, d, J = 5.1 Hz), 4.17 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.95 (3H, s), 1.47 (3H, t, J = 6.9 Hz)

[0596] 实施例 3

[0597] 将 0.2g 实施例 2 中获得的 N-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-乙氧基苯甲酰胺和 0.3ml 1,8-二氮杂二环[5,4,0]十一碳-7-烯溶解在 4ml 乙醇中,向其中加入 0.14g (溴甲基)环丙烷。将混合物加热并回流过夜。使反应混合物冷却,然后向其中加水,用乙酸乙酯萃取。用水洗涤两次后,将有机层在减压下浓缩。获得的残余物通过硅胶柱层析法(正己烷:乙酸乙酯 = 3 : 1)纯化,得到 0.18g 白色粉末状 N-[2-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-乙氧基苯甲酰胺。

[0598] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.55 (1H, br s) 8.24 (1H, dd, J = 7.8, 2.1 Hz), 7.62-7.59 (2H, m), 7.53 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.45-7.39 (1H, m), 7.07 (1H, td, J = 8.1 Hz, 1.2 Hz), 6.95-6.91 (2H, m), 4.62 (2H, d, J = 5.4 Hz), 4.18 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.94-3.92 (5H, m), 1.49 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.42-1.34 (1H, m), 0.71-0.64 (2H, m), 0.41-0.35 (2H, m)

[0599] 实施例 4

[0600] 将 0.3g 实施例 2 中获得的 N-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-乙氧基苯甲酰胺和 0.22g 碳酸钾溶解在 10ml 二甲基甲酰胺中,向其中加入 0.34g 1,1,1-三氟-2-碘乙烷。将混合物在 50℃ 加热下搅拌过夜。使反应混合物冷却,然后向其中加水,用乙酸乙酯萃取。用水洗涤两次后,将有机层在减压下浓缩。获得的残余物通过硅胶柱层析法(正己烷:乙酸乙酯=3:1)纯化,得到 0.14g 白色粉末状 N-{2-[4-甲氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]噁唑-4-基甲基}-2-乙氧基苯甲酰胺。

[0601] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.56(1H, br s) 8.24(1H, dd, $J = 7.8, 2.1\text{Hz}$), 7.73(1H, dd, $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$), 7.65-7.63(2H, m), 7.45-7.39(1H, m), 7.09-7.01(1H, m), 6.99-6.90(2H, m), 4.62(2H, d, $J = 5.4\text{Hz}$), 4.55(2H, q, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.32(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.93(3H, s), 1.49(3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[0602] 使用 0.2g 实施例 2 中获得的 N-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-乙氧基苯甲酰胺,按照与实施例 3 相同的方法,获得实施例 5 至 14 的化合物。

[0603] 实施例 5

[0604] N-[2-(3-丁氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-乙氧基苯甲酰胺

[0605] 产量 0.2g

[0606] 白色粉末

[0607] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.56(1H, br s) 8.24(1H, dd, $J = 7.8, 2.1\text{Hz}$), 7.62-7.54(3H, m), 7.45-7.39(1H, m), 7.07(1H, t, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.96-6.90(2H, m), 4.62(2H, d, $J = 5.4\text{Hz}$), 4.18(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 4.10(2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.92(3H, s), 1.92-1.82(2H, m), 1.59-1.47(5H, m) 1.00(3H, t, $J = 7.5\text{Hz}$)

[0608] 实施例 6

[0609] N-[2-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-乙氧基苯甲酰胺

[0610] 产量 0.22g

[0611] 无色油状物质

[0612] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.57(1H, br s) 8.24(1H, dd, $J = 7.8, 2.1\text{Hz}$), 7.62-7.54(3H, m), 7.45-7.39(1H, m), 7.07(1H, t, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.96-6.90(2H, m), 4.91-4.86(1H, m), 4.62(2H, d, $J = 5.4\text{Hz}$), 4.17(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.90(3H, s), 2.02-1.60(8H, m), 1.49(3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[0613] 实施例 7

[0614] N-{2-[3-(3-羟丙基)-4-甲氧基苯基]噁唑-4-基甲基}-2-乙氧基苯甲酰胺

[0615] 产量 0.12g

[0616] 白色粉末

[0617] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.56(1H, br s) 8.24(1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.62-7.54(3H, m), 7.45-7.39(1H, m), 7.09-7.06(1H, m), 6.96-6.90(2H, m), 4.62(2H, d, $J = 5.4\text{Hz}$), 4.29-4.16(4H, m), 3.92-3.79(5H, m), 2.57(1H, br s), 2.12(2H, t, $J = 5.4\text{Hz}$), 1.49(3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[0618] 实施例 8

[0619] N-[2-(4-甲氧基-3-(2-丙炔氧基)苯基)噁唑-4-基甲基]-2-乙氧基苯甲酰胺

[0620] 产量 0.19g

[0621] 白色粉末

[0622] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :8.58(1H, br s)8.24(1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.70-7.63(3H, m), 7.45-7.39(1H, m), 7.07(1H, td, $J = 8.4, 0.9\text{Hz}$), 6.98-6.93(2H, m), 4.84(2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 4.63(2H, dd, $J = 5.4, 0.9\text{Hz}$), 4.19(2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.94(3H, s), 2.54(1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 1.50(3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$)

[0623] 实施例 9

[0624] N-[2-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-乙氧基苯甲酰胺

[0625] 产量 0.22g

[0626] 白色粉末状

[0627] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :8.55(1H, br s)8.24(1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.62-7.54(3H, m), 7.44-7.39(1H, m), 7.07(1H, t, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.96-6.91(2H, m), 4.62(2H, d, $J = 5.4\text{Hz}$), 4.23-4.14(4H, m), 3.93(3H, s), 1.53-1.46(6H, m)

[0628] 实施例 10

[0629] N-[2-(4-甲氧基-3-(2-环氧乙基甲氧基)苯基)噁唑-4-基甲基]-2-乙氧基苯甲酰胺

[0630] 产量 27mg

[0631] 白色粉末

[0632] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :8.54(1H, br s)8.24(1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.67-7.58(3H, m), 7.45-7.38(1H, m), 7.07(1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 6.95(2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.62(2H, d, $J = 5.1\text{Hz}$), 4.36-4.07(4H, m), 3.93(3H, s), 3.46-3.41(1H, m), 2.92(1H, t, $J = 4.5\text{Hz}$), 2.80-2.76(1H, m), 1.48(3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$)

[0633] 实施例 11

[0634] N-[2-(4-甲氧基-3-丙氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-乙氧基苯甲酰胺

[0635] 产量 0.19g

[0636] 白色粉末

[0637] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :8.56(1H, br s)8.24(1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.63-7.54(3H, m), 7.45-7.39(1H, m), 7.07(1H, td, $J = 8.4, 1.2\text{Hz}$), 6.96-6.91(2H, m), 4.63(2H, dd, $J = 5.1, 0.9\text{Hz}$), 4.18(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 4.06(2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.92(3H, s), 1.97-1.85(2H, m), 1.49(3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.07(3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$)

[0638] 实施例 12

[0639] N-[2-(3-异丙氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-乙氧基苯甲酰胺

[0640] 产量 0.17g

[0641] 白色粉末

[0642] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :8.57(1H, br s)8.24(1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.62-7.55(3H, m), 7.45-7.38(1H, m), 7.07(1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 6.96-6.91(2H, m), 4.72-4.59(3H, m), 4.18(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.91(3H, s), 1.49(3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.41(6H, d, $J = 6.3\text{Hz}$)

[0643] 实施例 13

[0644] N-[2-(3-(3-丁烯氧基)-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-乙氧基苯甲酰胺

[0645] 产量 0.21g

[0646] 白色粉末

[0647] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.56 (1H, br s) 8.23 (1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.63-7.55 (3H, m), 7.45-7.38 (1H, m), 7.07 (1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 6.96-6.91 (2H, m), 5.97-5.88 (1H, m), 5.23-5.10 (2H, m), 4.62 (2H, dd, $J = 5.1, 0.9\text{Hz}$), 4.21-4.12 (4H, m), 3.92 (3H, s), 2.68-2.60 (2H, m), 1.49 (3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[0648] 实施例 14

[0649] N-[2-(3-异丁氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-乙氧基苯甲酰胺

[0650] 产量 84mg

[0651] 白色粉末

[0652] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.54 (1H, br s), 8.23 (1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$) 7.62-7.53 (2H, m), 7.44 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.41 (2H, td, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.06 (1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 6.95-6.90 (2H, m), 4.62 (2H, d, $J = 5.4\text{Hz}$), 4.18 (2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.91 (3H, s), 3.85 (2H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 2.20 (1H, qt, $J = 6.9, 6.6\text{Hz}$), 1.49 (3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.06 (6H, d, $J = 6.6\text{Hz}$)

[0653] 实施例 15

[0654] 使用 0.2g 实施例 2 中获得的 N-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-乙氧基苯甲酰胺, 按照与实施例 4 相同的方法, 得到 N-{2-[4-甲氧基-3-(3,3,3-三氟丙氧基)苯基]噁唑-4-基甲基}-2-乙氧基苯甲酰胺。

[0655] 产量 60mg

[0656] 白色粉末

[0657] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.55 (1H, br s) 8.23 (1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.68-7.63 (2H, m), 7.56 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.45-7.39 (1H, m), 7.07 (1H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 6.97-6.93 (2H, m), 4.62 (2H, d, $J = 5.4\text{Hz}$), 4.32 (2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 4.18 (2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.92 (3H, s), 2.78-2.67 (2H, m), 1.49 (3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[0658] 实施例 16

[0659] 将 1.5g 参考实施例 7 中获得的 [2-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]甲胺悬浮在 30ml 丙酮中。向获得的悬浮液中加入 1.0g 1-羟基苯并三唑、1.4g 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐和 0.8g 3-甲基吡啶-2-羧酸, 将混合物加热并回流 30 分钟。冷却反应混合物, 在减压下馏出丙酮。向残余物中加水, 然后用乙酸乙酯萃取。将有机层用水洗涤两次, 在减压下浓缩溶剂。得到的残余物通过硅胶柱层析法 (二氯甲烷: 甲醇 = 20 : 1) 纯化, 得到 1.5g 白色粉末状 N-[2-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-3-甲基吡啶-2-甲酰胺。

[0660] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.57 (1H, br s), 8.39 (1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.65-7.28 (10H, m), 6.94 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 5.21 (2H, s), 4.58 (2H, dd, $J = 5.7, 0.9\text{Hz}$), 3.93 (3H, s), 2.76 (3H, s)

[0661] 实施例 17

[0662] 将 1.5g 实施例 16 中获得的 N-[2-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-3-甲基吡啶-2-甲酰胺溶解在 50ml 乙醇中, 向其中加入 0.1g 10% 钨碳粉末。将混合

物在 50℃下在氢气气氛中搅拌 2 小时。通过过滤除去催化剂,然后浓缩滤液,得到 1.3g 白色结晶 N-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-3-甲基吡啶-2-甲酰胺。

[0663] ^1H -(CDCl_3) δ : 8.58(1H, br s), 8.38(1H, dd, $J = 4.5, 0.9\text{Hz}$), 7.63(1H, s), 7.62-7.54(3H, m), 7.32-7.27(1H, m), 6.90(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 5.75(1H, br s), 4.58(2H, dd, $J = 6.0, 0.9\text{Hz}$), 3.94(3H, s), 2.75(3H, s)

[0664] 实施例 18

[0665] 将 0.15g 实施例 17 中获得的 N-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-3-甲基吡啶-2-甲酰胺和 0.5ml 1,8-二氮杂二环[5,4,0]十一碳-7-烯溶解在 4ml 乙醇中,向其中加入 0.13g 溴环戊烷。将混合物加热并回流 3 小时。使反应混合物冷却,然后向其中加水,用乙酸乙酯萃取。将萃取物用水洗涤两次,在减压下浓缩有机层。得到的残余物通过硅胶柱层析法(正己烷:乙酸乙酯=3:1)纯化,得到 0.11g 白色粉末状 N-[2-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-3-甲基吡啶-2-甲酰胺。

[0666] ^1H -NMR(CDCl_3) δ : 8.57(1H, br s), 8.39(1H, dd, $J = 4.8, 0.9\text{Hz}$), 7.62-7.53(4H, m), 7.32-7.27(1H, m), 6.91(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.88(1H, tt, $J = 3.3\text{Hz}$), 4.59(2H, dd, $J = 5.7, 0.9\text{Hz}$), 3.89(3H, s), 2.76(3H, s), 2.07-1.79(6H, m), 1.70-1.60(2H, m)

[0667] 实施例 19

[0668] 将 0.15g 实施例 17 中获得的 N-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-3-甲基吡啶-2-甲酰胺和 0.18g 碳酸钾溶解在 4ml 二甲基甲酰胺中,向其中加入 0.19g 1,1,1-三氟-2-碘乙烷。将混合物在 80℃下加热搅拌过夜。使反应混合物冷却,然后向其中加水,并用乙酸乙酯萃取。将萃取物用水洗涤两次,在减压下浓缩有机层。得到的残余物通过硅胶柱层析法(正己烷:乙酸乙酯=3:1)纯化,得到 0.11g 白色粉末状 N-[2-[4-甲氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]噁唑-4-基甲基]-3-甲基吡啶-2-甲酰胺。

[0669] ^1H -NMR(CDCl_3) δ : 8.58(1H, br s), 8.39(1H, dd, $J = 4.5, 1.2\text{Hz}$), 7.73(1H, dd, $J = 8.7, 2.1\text{Hz}$), 7.63-7.57(3H, m), 7.32-7.27(1H, m), 6.97(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.59(2H, dd, $J = 5.7, 0.9\text{Hz}$), 4.46(2H, q, $J = 8.4\text{Hz}$), 3.93(3H, s), 2.76(3H, s)

[0670] 实施例 20

[0671] 使用 0.2g 实施例 17 中获得的 N-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-3-甲基吡啶-2-甲酰胺,按照与实施例 3 相同的方法,得到 0.11g N-[2-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-3-甲基吡啶-2-甲酰胺。

[0672] 无色结晶

[0673] ^1H -NMR(CDCl_3) δ : 8.57(1H, br s), 8.39(1H, dd, $J = 4.8, 1.5\text{Hz}$), 7.65-7.50(4H, m), 7.30(1H, dd, $J = 7.8, 4.8\text{Hz}$), 6.92(1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 4.59(1H, dd, $J = 6.0, 0.6\text{Hz}$), 4.19(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 4.17(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.92(3H, s), 2.76(3H, s), 1.50(3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[0674] 实施例 21

[0675] 使用 0.15g 实施例 17 中获得的 N-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-3-甲基吡啶-2-甲酰胺,按照与实施例 3 相同的方法,得到 45mg N-[2-(3-烯丙氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-3-甲基吡啶-2-甲酰胺。

[0676] 无色结晶

[0677] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :8.58(1H, br s), 8.39(1H, dd, $J = 4.5, 1.5\text{Hz}$), 7.65–7.50(4H, m), 7.30(1H, dd, $J = 7.8, 4.5\text{Hz}$), 6.93(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.12(1H, m), 5.45(1H, m), 5.32(1H, dd, $J = 9.6, 1.5\text{Hz}$), 4.70(2H, d, $J = 5.4\text{Hz}$), 4.59(1H, d, $J = 6.0\text{Hz}$), 3.92(3H, s), 2.76(3H, s).

[0678] 实施例 22

[0679] 将 170mg 实施例 17 中获得的 N-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-3-甲基吡啶-2-甲酰胺溶解在 10ml 四氢呋喃中。向获得的溶液中加入 134mg 2-羟基茚满(indane)、0.5ml 偶氮二羧酸二异丙酯(40%甲苯溶液)和 202mg 三(正丁基)膦,将混合物在室温下搅拌过夜,在 50℃下搅拌 2.5 小时。向反应混合物中加入 100mg 2-羟基茚满、0.5ml 偶氮二羧酸二异丙酯(40%甲苯溶液)和 200mg 三(正丁基)膦,将混合物在 50℃下搅拌 5 小时,在室温下过夜。将反应混合物在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱层析法(正己烷:乙酸乙酯:二氯甲烷=1:1:1)纯化,得到 92mg N-{2-[3-(茚满-2-基氧基)-4-甲氧基苯基]噁唑-4-基甲基}-3-甲基吡啶-2-甲酰胺。

[0680] 浅黄色油状物。

[0681] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :8.59(1H, br s), 8.39(1H, d, $J = 3.3\text{Hz}$), 7.65–7.16(9H, m), 6.93(1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 5.30(1H, tt, $J = 6.6, 3.9\text{Hz}$), 4.60(2H, d, $J = 5.7\text{Hz}$), 3.86(3H, s), 3.46(2H, dd, $J = 16.8, 6.6\text{Hz}$), 3.27(2H, dd, $J = 16.8, 3.9\text{Hz}$), 2.76(3H, s)

[0682] 实施例 23

[0683] 使用 0.88g 参考实施例 7 中获得的 [2-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]甲胺,通过与实施例 1 相同的方法,得到 1.03g 白色粉末状 N-[2-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-三氟甲基苯甲酰胺。

[0684] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :7.72–7.46(9H, m), 7.40–7.27(3H, m), 6.95(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.34(1H, br s), 5.20(2H, s), 4.59(2H, d, $J = 5.4\text{Hz}$), 3.93(3H, s)

[0685] 实施例 24

[0686] 使用 1.0g 实施例 23 中获得的 N-[2-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-三氟甲基苯甲酰胺,通过与实施例 2 相同的方法,得到 0.66g 白色粉末状 N-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-三氟甲基苯甲酰胺。

[0687] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :7.71–7.50(7H, m), 6.90(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.39(1H, br s), 5.76(1H, s), 4.59(2H, d, $J = 5.4\text{Hz}$), 3.94(3H, s)

[0688] 实施例 25

[0689] 使用 0.2g 实施例 24 中获得的 N-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-三氟甲基苯甲酰胺,通过与实施例 3 相同的方法,得到 0.18g 白色粉末状 N-[2-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-三氟甲基苯甲酰胺。

[0690] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :7.72–7.50(7H, m), 6.93(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.34(1H, s), 4.60(2H, d, $J = 5.4\text{Hz}$), 3.93(3H, s), 1.42–1.32(1H, m), 0.70–0.63(2H, m), 0.41–0.35(2H, m)

[0691] 实施例 26

[0692] 使用 0.2g 实施例 24 中获得的 N-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-三氟甲基苯甲酰胺,通过与实施例 3 相同的方法,得到 40mg 白色粉末状

N-[2-[3-(3-羟基丙氧基)-4-甲氧基苯基]噁唑-4-基甲基]-2-三氟甲基苯甲酰胺。

[0693] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.71-7.50 (7H, m), 6.92 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.34 (1H, br s), 4.60 (2H, d, $J = 5.4\text{Hz}$), 4.28 (2H, q, $J = 5.7\text{Hz}$), 3.98-3.86 (5H, m), 2.47 (1H, t, $J = 5.7\text{Hz}$), 2.15-2.07 (3H, m)

[0694] 实施例 27

[0695] 使用 0.5g 参考实施例 7 中获得的 2-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]甲胺,通过与实施例 1 相同的方法,得到 0.62g 白色粉末状 N-[2-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-3-乙氧基吡啶-2-甲酰胺

[0696] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.24-8.22 (2H, m), 7.64-7.60 (3H, m), 7.50-7.46 (2H, m), 7.41-7.28 (5H, m), 6.94 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 5.20 (2H, s), 4.61 (2H, d, $J = 5.7\text{Hz}$), 4.17 (2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.93 (3H, s), 1.50 (3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[0697] 实施例 28

[0698] 使用 0.6g 实施例 27 中获得的 N-[2-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-3-乙氧基吡啶-2-甲酰胺,通过与实施例 2 相同的方法,得到 0.5g 白色无定形 N-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-3-乙氧基吡啶-2-甲酰胺。

[0699] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.25-8.22 (2H, m), 7.64 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.60-7.54 (2H, m), 7.39-7.28 (2H, m), 6.91 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 5.71 (1H, br s), 4.61 (2H, dd, $J = 5.4, 0.9\text{Hz}$), 4.17 (2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.94 (3H, s), 1.52 (3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[0700] 实施例 29

[0701] 使用 0.5g 实施例 28 中获得的 N-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-3-乙氧基吡啶-2-甲酰胺,通过与实施例 3 相同的方法,得到 0.18g 白色无定形 N-[2-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-3-乙氧基吡啶-2-甲酰胺。

[0702] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.25-8.22 (2H, m), 7.64 (1H, s), 7.58 (1H, dd, $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$), 7.53 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.39-7.32 (2H, m), 6.91 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.91-4.86 (1H, m), 4.62 (2H, dd, $J = 5.4, 0.9\text{Hz}$), 4.17 (2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.89 (3H, s), 2.05-1.79 (6H, m), 1.66-1.60 (2H, m), 1.51 (3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[0703] 实施例 30

[0704] 使用 0.31g 参考实施例 7 中获得的 2-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]甲胺,通过与实施例 1 相同的方法,得到 0.16g 白色粉末状 N-[2-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酰胺。

[0705] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.22 (1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.82 (1H, br s), 7.63-7.60 (3H, m), 7.49-7.27 (6H, m), 7.19 (1H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 6.96-6.88 (2H, m), 5.19 (2H, s), 4.62 (2H, d, $J = 5.4\text{Hz}$), 4.47 (2H, q, $J = 7.8\text{Hz}$), 3.92 (3H, s)

[0706] 实施例 31

[0707] 使用 0.16g 实施例 30 中获得的 N-[2-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酰胺,通过与实施例 2 相同的方法,得到 0.11g 白色粉末状 N-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酰胺。

[0708] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.21 (1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.84 (1H, br s), 7.62-7.54 (3H, m), 7.49-7.43 (1H, m), 7.19 (1H, td, $J = 7.8, 0.9\text{Hz}$), 5.71 (1H, s), 4.62 (2H, dd, $J = 5.4,$

0.9Hz), 4.48(2H, q, $J = 7.8\text{Hz}$), 3.94(3H, s)

[0709] 实施例 32

[0710] 使用 0.11g 实施例 31 中获得的 N-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基) 噁唑-4-基甲基]-2-(2,2,2-三氟乙氧基) 苯甲酰胺, 通过与实施例 3 相同的方法, 得到 78mg 白色无定形 N-[2-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基) 噁唑-4-基甲基]-2-(2,2,2-三氟乙氧基) 苯甲酰胺。

[0711] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.22(1H, dd, $J = 7.8, 2.1\text{Hz}$), 7.83(1H, br s), 7.61-7.57(3H, m), 7.53(1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.50-7.43(1H, m), 7.19(1H, td, $J = 7.8, 0.9\text{Hz}$), 6.94-6.88(2H, m), 4.63(2H, dd, $J = 5.4, 0.9\text{Hz}$), 4.48(2H, q, $J = 7.8\text{Hz}$), 1.42-1.32(1H, m), 0.70-0.63(2H, m), 0.41-0.35(2H, m)

[0712] 实施例 33

[0713] 使用 0.5g 参考实施例 7 中获得的 2-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基) 噁唑-4-基] 甲胺, 通过与实施例 1 相同的方法, 得到 0.68g 浅黄色粉末状 N-[2-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基) 噁唑-4-基甲基]-2-甲氧基苯甲酰胺。

[0714] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.39(1H, br s), 8.23(1H, dd, $J = 4.8, 1.8\text{Hz}$), 7.65-7.60(3H, m), 7.50-7.28(6H, m), 7.08(1H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 6.98-6.93(2H, m), 5.21(2H, s), 4.61(2H, dd, $J = 5.4, 0.9\text{Hz}$), 3.95(3H, s), 3.93(3H, s)

[0715] 实施例 34

[0716] 使用 0.67g 实施例 33 中获得的 N-[2-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基) 噁唑-4-基甲基]-2-甲氧基苯甲酰胺, 通过与实施例 2 相同的方法, 得到 0.52g 白色无定形 N-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基) 噁唑-4-基甲基]-2-甲氧基苯甲酰胺。

[0717] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.43(1H, br s), 8.23(1H, dd, $J = 7.8, 2.1\text{Hz}$), 7.63(1H, s), 7.60-7.54(2H, m), 7.47-7.41(1H, m), 7.10-7.05(1H, m), 6.97(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.91(1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 5.74(1H, br s), 4.62(2H, dd, $J = 5.4, 0.9\text{Hz}$), 3.97(3H, s), 3.95(3H, s)

[0718] 实施例 35

[0719] 使用 0.5g 实施例 34 中获得的 N-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基) 噁唑-4-基甲基]-2-甲氧基苯甲酰胺, 通过与实施例 3 相同的方法, 得到 0.39g 白色粉末状 N-[2-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基) 噁唑-4-基甲基]-2-甲氧基苯甲酰胺。

[0720] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.41(1H, br s), 8.23(1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.63(1H, s), 7.59(1H, dd, $J = 8.4, 1.8\text{Hz}$), 7.54(1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.48-7.42(1H, m), 7.08(1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 6.98(1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.92(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.91-4.87(1H, m), 4.62(2H, dd, $J = 5.4, 0.9\text{Hz}$), 3.97(3H, s), 3.90(3H, s), 2.05-1.80(6H, m), 1.66-1.59(2H, m)

[0721] 实施例 36

[0722] 将 0.2g 参考实施例 13 中获得的 [2-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基) 噁唑-4-基] 甲胺悬浮在 4ml 丙酮中。向获得的悬浮液中加入 0.2g 1-羟基苯并三唑、0.29g 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳二亚胺盐酸盐和 0.14g 3-甲基吡啶-2-羧酸, 将混合物加热并回流 30 分钟。冷却反应混合物, 然后向其中加水, 并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水洗涤两次, 在减压下浓缩溶剂。得到的残余物通过硅胶柱层析法 (正己烷: 乙酸乙酯 = 1 : 1) 纯化, 得到 0.16g 白色粉末状 N-[2-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基) 噁唑-4-基

甲基]-3-甲基吡啶-2-甲酰胺。

[0723] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.58(1H, br s), 8.39(1H, dd, $J = 4.5, 1.2\text{Hz}$), 7.63-7.57(3H, m), 7.52(1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.33-7.28(1H, m), 6.92(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.59(2H, dd, $J = 6.0, 0.9\text{Hz}$), 3.97-3.90(5H, m), 2.76(3H, s), 1.41-1.31(1H, m), 0.70-0.63(2H, m), 0.41-0.35(2H, m)

[0724] 使用 0.2g 参考实施例 13 中获得的 [2-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]甲胺, 通过与实施例 1 相同的方法, 获得实施例 37 至 43 的化合物。

[0725] 实施例 37

[0726] N-[2-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-异丙氧基苯甲酰胺

[0727] 产量 0.17g

[0728] 白色粉末

[0729] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.62(1H, br s), 8.23(1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.62-7.58(2H, m), 7.54(1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.43-7.38(1H, m), 7.05(1H, td, $J = 8.1, 0.9\text{Hz}$), 6.97-6.91(2H, m), 4.76-4.67(1H, m), 4.61(2H, dd, $J = 5.4, 0.9\text{Hz}$), 3.94-3.90(5H, m), 1.41-1.38(7H, m), 0.69-0.64(2H, m), 0.41-0.35(2H, m)

[0730] 实施例 38

[0731] N-[2-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-甲基苯甲酰胺

[0732] 产量 0.16g

[0733] 白色粉末

[0734] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.64(1H, s), 7.59(1H, dd, $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$), 7.50(1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.41-7.16(3H, m), 6.93(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.31(1H, br s), 4.58(2H, dd, $J = 5.4, 0.9\text{Hz}$), 3.95-3.92(5H, m), 2.46(3H, s), 1.42-1.32(1H, m), 0.70-0.63(2H, m), 0.41-0.35(2H, m)

[0735] 实施例 39

[0736] N-[2-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-乙基苯甲酰胺

[0737] 产量 0.15g

[0738] 白色粉末

[0739] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.64(1H, s), 7.59(1H, dd, $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$), 7.50(1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.41-7.16(3H, m), 6.93(1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.31(1H, br s), 4.57(2H, d, $J = 5.4\text{Hz}$), 3.95-3.92(5H, m), 2.81(2H, q, $J = 7.5\text{Hz}$), 1.42-1.32(1H, m), 1.23(3H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 0.70-0.63(2H, m), 0.41-0.35(2H, m)

[0740] 实施例 40

[0741] N-[2-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-氯苯甲酰胺

[0742] 产量 0.17g

[0743] 白色粉末

[0744] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.71-7.66(2H, m), 7.59(1H, dd, $J = 8.4, 1.8\text{Hz}$), 7.50(1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.42-7.29(3H, m), 6.93(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.75(1H, br s), 4.62(2H, dd, $J = 5.4, 0.9\text{Hz}$), 3.95-3.92(5H, m), 1.41-1.32(1H, m), 0.70-0.63(2H, m), 0.41-0.35(2H, m)

[0745] 实施例 41

[0746] N-[2-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺

[0747] 产量 0.19g

[0748] 白色粉末

[0749] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.45(1H, br s), 7.94(1H, dd, $J = 9.6, 3.3\text{Hz}$), 7.63(1H, s), 7.61(1H, dd, $J = 8.1, 1.8\text{Hz}$), 7.51(1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.17-7.10(1H, m), 6.95-6.90(2H, m), 4.61(2H, d, $J = 5.4\text{Hz}$), 3.96-3.92(8H, m), 1.40-1.30(1H, m), 0.70-0.64(2H, m), 0.41-0.35(2H, m)

[0750] 实施例 42

[0751] N-[2-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-4-氟-2-甲氧基苯甲酰胺

[0752] 产量 0.19g

[0753] 白色粉末

[0754] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.27-8.21(2H, m), 7.63-7.58(2H, m), 7.52(1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 6.93(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.81-6.74(1H, m), 6.69(1H, dd, $J = 10.2, 2.1\text{Hz}$), 4.60(2H, dd, $J = 5.4, 0.9\text{Hz}$), 3.97-3.90(8H, m), 1.40-1.30(1H, m), 0.70-0.64(2H, m), 0.41-0.35(2H, m)

[0755] 实施例 43

[0756] N-[2-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-氟-6-甲氧基苯甲酰胺

[0757] 产量 0.17g

[0758] 白色粉末

[0759] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.65(1H, s), 7.59(1H, dd, $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$), 7.50(1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.34-7.27(1H, m), 6.92(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.76-6.70(2H, m), 6.51(1H, br s), 4.61(2H, d, $J = 5.7\text{Hz}$), 3.94-3.91(5H, m), 3.85(3H, s), 1.42-1.31(1H, m), 0.70-0.63(2H, m), 0.41-0.35(2H, m)

[0760] 实施例 44

[0761] 使用 0.4g 参考实施例 13 中获得的 [2-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基] 甲胺, 通过与实施例 1 相同的方法, 得到 N-[2-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-甲基硫基苯甲酰胺。

[0762] 产量 0.4g

[0763] 白色粉末

[0764] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.68(1H, s), 7.61-7.56(2H, m), 7.50(1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.34-7.17(3H, m), 6.95-6.90(2H, m), 4.61(2H, dd, $J = 5.4, 0.9\text{Hz}$), 3.95-3.92(5H, m), 2.46(3H, s), 1.42-1.31(1H, m), 0.70-0.63(2H, m), 0.41-0.35(2H, m)

[0765] 实施例 45

[0766] 使用 0.7g 参考实施例 13 中获得的 [2-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基] 甲胺, 通过与实施例 1 相同的方法, 得到 N-[2-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-3-羟基吡啶-2-甲酰胺。

[0767] 产量 0.6g

[0768] 白色粉末

[0769] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 12.02 (1H, s), 8.45 (1H, br s), 8.06 (1H, dd, $J = 4.2, 1.8\text{Hz}$), 7.63-7.59 (2H, m), 7.52 (1H, s), 7.37-7.29 (3H, m), 6.93 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.60 (2H, d, $J = 6.0\text{Hz}$), 3.96-3.93 (5H, m), 1.56-1.33 (1H, m), 0.70-0.64 (2H, m), 0.42-0.36 (2H, m)

[0770] 使用 0.1g 参考实施例 13 中获得的 [2-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]甲胺,通过与实施例 1 相同的方法,获得实施例 46 至 56 的化合物。

[0771] 实施例 46

[0772] N-[2-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-甲氧基苯甲酰胺

[0773] 产量 0.1g

[0774] 白色粉末

[0775] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.40 (1H, br s), 8.23 (1H, dd, $J = 7.8, 2.1\text{Hz}$) 7.64-7.58 (2H, m), 7.52 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.48-7.42 (1H, m), 7.08 (1H, td, $J = 7.8, 0.9\text{Hz}$), 6.99-6.91 (2H, m), 4.62 (2H, dd, $J = 5.4, 0.9\text{Hz}$), 3.97-3.91 (8H, m), 1.40-1.32 (1H, m), 0.70-0.63 (2H, m), 0.41-0.35 (2H, m)

[0776] 实施例 47

[0777] N-[2-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-三氟甲氧基苯甲酰胺

[0778] 产量 43mg

[0779] 白色粉末

[0780] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.02 (1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.64-7.27 (6H, m), 7.10 (1H, br s), 6.93 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.62 (2H, dd, $J = 5.4, 0.9\text{Hz}$), 3.95-3.92 (5H, m), 1.43-1.28 (1H, m), 0.69-0.63 (2H, m), 0.41-0.36 (2H, m)

[0781] 实施例 48

[0782] N-[2-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-丙氧基苯甲酰胺

[0783] 产量 0.1g

[0784] 白色粉末

[0785] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.50 (1H, br s), 8.24 (1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$) 7.61-7.58 (2H, m), 7.53 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.44-7.38 (1H, m), 7.06 (1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 6.95-6.91 (2H, m), 4.62 (2H, d, $J = 5.1\text{Hz}$), 4.06 (2H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 3.95-3.68 (5H, m), 1.86 (2H, td, $J = 7.5, 6.6\text{Hz}$), 1.41-1.31 (1H, m), 0.96 (3H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 0.70-0.61 (2H, m), 0.41-0.35 (2H, m)

[0786] 实施例 49

[0787] N-[2-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]吡嗪-2-甲酰胺

[0788] 产量 90mg

[0789] 白色粉末

[0790] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 9.42 (1H, s), 8.75 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 8.52 (1H, dd, $J = 2.7, 1.5\text{Hz}$), 8.25 (1H, br s), 7.64 (1H, s), 7.60 (1H, dd, $J = 8.4, 1.8\text{Hz}$), 7.52 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 6.92 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.63 (2H, dd, $J = 5.4, 0.9\text{Hz}$), 4.11-3.92 (5H, m), 1.40-1.32 (1H, m), 0.70-0.63 (2H, m), 0.41-0.35 (2H, m)

[0791] 实施例 50

[0792] N-[2-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-3-乙氧基吡啶-2-甲酰胺

[0793] 产量 85mg

[0794] 白色粉末

[0795] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.24-8.22(2H, m), 7.64(1H, s), 7.60(1H, dd, $J = 8.4, 1.8\text{Hz}$), 7.51(1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.39-7.32(2H, m), 6.92(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.62(2H, dd, $J = 5.4, 0.9\text{Hz}$), 4.17(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.98-3.92(5H, m), 1.52(3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.43-1.32(1H, m), 0.71-0.63(2H, m), 0.41-0.35(2H, m)

[0796] 实施例 51

[0797] N-[2-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-丁氧基苯甲酰胺

[0798] 产量 70mg

[0799] 白色粉末

[0800] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.48(1H, br s), 8.23(1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.63-7.59(2H, m), 7.53(1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.45-7.38(1H, m), 7.06(1H, td, $J = 8.4, 0.9\text{Hz}$), 6.96-6.91(2H, m), 4.61(2H, d, $J = 5.1\text{Hz}$), 4.09(2H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 3.94-3.91(5H, m), 1.84-1.75(2H, m), 1.46-1.33(3H, m), 0.84(3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 0.70-0.63(2H, m), 0.41-0.35(2H, m)

[0801] 实施例 52

[0802] N-[2-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-异丁氧基苯甲酰胺

[0803] 产量 0.12g

[0804] 白色粉末

[0805] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.46(1H, br s), 8.24(1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.62-7.58(2H, m), 7.52(1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.41(1H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 7.06(1H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 6.95-6.91(2H, m), 4.62(2H, d, $J = 5.1\text{Hz}$), 3.95-3.92(5H, m), 3.86(2H, d, $J = 6.3\text{Hz}$), 2.20-2.10(1H, m), 1.40-1.31(1H, m), 0.95(6H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 0.70-0.63(2H, m), 0.41-0.37(2H, m)

[0806] 实施例 53

[0807] N-[2-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-3-异丙氧基吡啶-2-甲酰胺

[0808] 产量 0.1g

[0809] 白色粉末

[0810] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.28-8.25(2H, m), 7.63(1H, s), 7.60(1H, dd, $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$), 7.52(1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.38-7.31(2H, m), 6.93(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.70-4.61(3H, m), 3.98-3.90(5H, m), 1.42-1.31(7H, m), 0.70-0.61(2H, m), 0.41-0.35(2H, m)

[0811] 实施例 54

[0812] N-[2-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-乙基硫基苯甲酰胺

[0813] 产量 85mg

[0814] 白色粉末

[0815] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :7.70-7.66(2H, m), 7.59(1H, dd, $J = 8.4, 1.8\text{Hz}$), 7.51(1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.43-7.32(2H, m), 7.27-7.22(2H, m), 6.92(1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 4.61(2H, dd, $J = 5.4, 0.6\text{Hz}$), 3.95-3.92(5H, m), 2.90(2H, q, $J = 7.5\text{Hz}$), 1.40-1.34(1H, m), 1.26(3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 0.70-0.63(2H, m), 0.41-0.35(2H, m)

[0816] 实施例 55

[0817] N-[2-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-1-氧化吡啶-2-甲酰胺

[0818] 产量 53mg

[0819] 浅黄色粉末

[0820] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :11.64(1H, br s), 8.44(1H, dd, $J = 7.8, 2.1\text{Hz}$), 8.25(1H, d, $J = 6.3\text{Hz}$), 7.63-7.35(5H, m), 6.91(1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 4.65(2H, d, $J = 5.7\text{Hz}$), 3.97-3.88(5H, m), 1.43-1.32(1H, m), 0.70-0.63(2H, m), 0.41-0.36(2H, m)

[0821] 实施例 56

[0822] N-[2-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2,6-二甲氧基苯甲酰胺

[0823] 产量 46mg

[0824] 白色粉末

[0825] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :7.67(1H, s), 7.59(1H, dd, $J = 8.4, 1.8\text{Hz}$), 7.50(1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.30-7.24(1H, m), 6.92(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.56(2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.24(1H, br s), 4.62(2H, dd, $J = 5.7, 0.9\text{Hz}$), 3.95-3.92(5H, m), 3.81(6H, s), 1.41-1.32(1H, m), 0.70-0.63(2H, m), 0.41-0.35(2H, m)

[0826] 使用 0.13g[2-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]甲胺,通过与实施例 1 相同的方法,获得实施例 57 至 59 的化合物。

[0827] 实施例 57

[0828] N-[2-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-3-甲氧基吡啶-2-甲酰胺

[0829] 产量 24mg

[0830] 白色粉末

[0831] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :8.23-8.19(2H, m) 7.65(1H, s), 7.59(1H, dd, $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$), 7.51(1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.43-7.34(2H, m), 6.92(1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 4.60(2H, d, $J = 5.4\text{Hz}$), 3.96-3.93(8H, m), 1.43-1.30(1H, m), 0.70-0.63(2H, m), 0.41-0.35(2H, m)

[0832] 实施例 58

[0833] N-[2-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-3-异丁氧基吡啶-2-甲酰胺

[0834] 产量 0.11g

[0835] 白色粉末

[0836] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :8.24(1H, dd, $J = 3.9, 1.8\text{Hz}$), 8.17(1H, br s), 7.63(1H, s), 7.59(1H, dd, $J = 8.4, 1.8\text{Hz}$), 7.38-7.31(2H, m), 6.92(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.62(2H, dd,

J = 5.4, 0.9Hz), 3.95-3.92 (5H, m), 3.84 (2H, d, J = 6.3Hz), 2.20 (1H, qt, J = 6.6Hz), 1.40-1.34 (1H, m), 1.03 (6H, d, J = 6.6Hz), 0.70-0.63 (2H, m), 0.41-0.35 (2H, m)

[0837] 实施例 59

[0838] N-[2-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-甲基烟酰胺

[0839] 产量 71mg

[0840] 白色粉末

[0841] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.55 (1H, dd, J = 7.8, 1.8Hz), 7.71 (1H, dd, J = 7.5, 1.8Hz), 7.65 (1H, s), 7.59 (1H, dd, J = 8.4, 2.1Hz), 7.17-7.13 (1H, m), 6.93 (2H, d, J = 8.4Hz), 6.35 (1H, br s), 4.58 (2H, dd, J = 5.4, 0.9Hz), 3.96-3.91 (5H, m), 2.69 (3H, s), 1.41-1.31 (1H, m), 0.70-0.63 (2H, m), 0.41-0.35 (2H, m)

[0842] 实施例 60

[0843] 将 0.4g 实施例 44 中获得的 N-[2-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-甲基硫基苯甲酰胺溶解在 20ml 二氯甲烷中, 向其中加入 0.67g 间氯过苯甲酸, 同时在搅拌下用冰冷却溶液。然后搅拌混合物 1 小时。在减压下浓缩反应混合物, 残余物通过硅胶柱层析法 (NH 二氧化硅, 正己烷: 乙酸乙酯 = 1 : 1) 纯化, 得到 50mg 白色粉末状 N-[2-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-甲磺酰苯甲酰胺。

[0844] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.11 (1H, dd, J = 7.8, 0.9Hz), 7.76 (1H, s), 7.69-7.55 (4H, m), 7.50 (1H, d, J = 2.1Hz), 6.93 (1H, d, J = 8.4Hz), 6.50 (1H, br s), 4.62 (2H, d, J = 5.4Hz), 3.95-3.90 (5H, m), 3.93-3.67 (1H, m), 3.37 (3H, s), 1.40-1.32 (1H, m), 1.27-1.18 (3H, m), 0.70-0.63 (2H, m), 0.41-0.35 (2H, m)

[0845] 实施例 61

[0846] 将 0.1g 实施例 45 中获得的 N-[2-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-3-羟基吡啶-2-甲酰胺和 0.16g 碳酸铯溶解在 4ml 乙腈中, 向其中加入 0.2g 1-溴丙烷, 在室温下搅拌过夜。向反应混合物中加水, 并用乙酸乙酯萃取。将萃取物用水洗涤一次, 进一步用饱和柠檬酸水溶液洗涤一次。将有机层在减压下浓缩, 得到的残余物通过硅胶柱层析法纯化, 产生 72mg 白色粉末状 N-2-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-3-丙氧基吡啶-2-甲酰胺。

[0847] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.25-8.20 (2H, m), 7.64 (1H, s), 7.60 (1H, dd, J = 8.4, 1.8Hz), 7.52 (1H, d, J = 1.8Hz), 7.39-7.32 (2H, m), 6.92 (1H, d, J = 8.4Hz), 4.62 (2H, dd, J = 5.7, 0.9Hz), 4.05 (2H, t, J = 6.6Hz), 3.94-3.92 (5H, m), 1.90 (2H, t, J = 7.5, 6.6Hz), 1.40-1.33 (1H, m), 1.04 (3H, t, J = 7.5Hz), 0.70-0.63 (2H, m), 0.41-0.35 (2H, m)

[0848] 实施例 62

[0849] 使用 0.18g 参考实施例 19 中获得的 [2-(3-异丁氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基] 甲胺, 通过与实施例 1 相同的方法, 获得 0.16g 白色粉末状 N-[2-(3-异丁氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-3-甲基吡啶-2-甲酰胺。

[0850] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.58 (1H, br s), 8.39 (1H, dd, J = 4.5, 1.8Hz), 7.63 (1H, s), 7.62-7.59 (2H, m), 7.57 (1H, d, J = 0.9Hz), 7.32-7.27 (1H, m), 6.92 (1H, d, J = 8.4Hz), 4.59 (2H, dd, J = 6.0, 0.9Hz), 3.91 (3H, s), 3.86 (2H, d, J = 6.9Hz), 2.76 (3H, s), 2.20 (1H, qt, J = 6.9, 6.6Hz), 1.06 (6H, d, J = 6.6Hz)

[0851] 使用 0.15g 参考实施例 19 中获得的 [2-(3-异丁氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基] 甲胺, 通过与实施例 1 相同的方法, 获得实施例 63 至 75 的化合物。

[0852] 实施例 63

[0853] N-[2-(3-异丁氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-甲氧基苯甲酰胺

[0854] 产量 0.12g

[0855] 白色粉末

[0856] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.41 (1H, br s), 8.23 (1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.64 (1H, s), 7.59 (1H, dd, $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$), 7.53 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.48-7.42 (1H, m), 7.11-6.90 (3H, m), 4.63 (2H, dd, $J = 5.4, 0.9\text{Hz}$), 3.97 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.86 (2H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 2.21 (1H, qt, $J = 6.6\text{Hz}$), 1.06 (6H, d, $J = 6.6\text{Hz}$)

[0857] 实施例 64

[0858] N-[2-(3-异丁氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-甲基硫基苯甲酰胺

[0859] 产量 0.15g

[0860] 白色粉末

[0861] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.69 (1H, s), 7.61-7.56 (2H, m), 7.51 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.45-7.15 (3H, m), 6.94-6.90 (2H, m), 4.61 (2H, d, $J = 5.7\text{Hz}$), 3.91 (3H, s), 3.85 (2H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 2.46 (3H, s), 2.20 (1H, qt, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.06 (6H, d, $J = 6.9\text{Hz}$)

[0862] 实施例 65

[0863] N-[2-(3-异丁氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-3-乙氧基吡啶-2-甲酰胺

[0864] 产量 80mg

[0865] 白色粉末

[0866] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.25-8.22 (2H, m), 7.65 (1H, s), 7.58 (1H, dd, $J = 8.4, 1.8\text{Hz}$), 7.52 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.40-7.32 (2H, m), 6.92 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.62 (2H, dd, $J = 5.4, 0.9\text{Hz}$), 4.18 (2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.91 (3H, s), 3.86 (2H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 2.20 (1H, qt, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.52 (3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.06 (6H, d, $J = 6.6\text{Hz}$)

[0867] 实施例 66

[0868] N-[2-(3-异丁氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-甲氧基-4-氟苯甲酰胺

[0869] 产量 0.11g

[0870] 白色粉末

[0871] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.27-8.21 (2H, m), 7.63 (1H, s), 7.59 (1H, dd, $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$), 7.52 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 6.93 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.81-6.74 (1H, m), 6.69 (1H, dd, $J = 10.5, 2.4\text{Hz}$), 4.61 (2H, dd, $J = 5.4, 0.9\text{Hz}$), 3.96 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.85 (2H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 2.20 (1H, qt, $J = 6.9, 6.6\text{Hz}$), 1.06 (6H, d, $J = 6.6\text{Hz}$)

[0872] 实施例 67

[0873] N-[2-(3-异丁氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-异丙氧基苯甲酰胺

[0874] 产量 0.15g

[0875] 无色油状物

[0876] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :8.64(1H, br s), 8.24(1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.62–7.57(2H, m), 7.54(1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.44–7.37(1H, m), 7.08–7.02(1H, m), 6.98–6.91(2H, m), 4.72(1H, q, $J = 6.0\text{Hz}$), 4.62(2H, dd, $J = 5.1, 0.9\text{Hz}$), 3.92(3H, s), 3.85(2H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 2.20(1H, qt, $J = 6.6\text{Hz}$), 1.40(6H, d, $J = 6.0\text{Hz}$), 1.06(6H, d, $J = 6.6\text{Hz}$)

[0877] 实施例 68

[0878] N-[2-(3-异丁氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-氟-6-甲氧基苯甲酰胺

[0879] 产量 0.13g

[0880] 白色粉末

[0881] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :7.65(1H, d, $J = 0.9\text{Hz}$), 7.58(1H, dd, $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$), 7.51(1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.34–7.24(1H, m), 6.92(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.77–6.70(2H, m), 6.52(1H, br s), 4.62(2H, dd, $J = 5.7, 0.9\text{Hz}$), 3.91(3H, s), 3.90–3.82(5H, m), 2.20(1H, qt, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.06(6H, d, $J = 6.9\text{Hz}$)

[0882] 实施例 69

[0883] N-[2-(3-异丁氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-3-甲氧基吡啶-2-甲酰胺

[0884] 产量 0.14g

[0885] 白色粉末

[0886] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :8.19–8.22(2H, m), 7.65(1H, s), 7.58(1H, dd, $J = 8.4, 1.8\text{Hz}$), 7.52(1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.43–7.34(1H, m), 6.92(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.61(2H, dd, $J = 5.7, 0.9\text{Hz}$), 3.96(3H, s), 3.91(3H, s), 3.86(2H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 2.20(1H, qt, $J = 6.9, 6.6\text{Hz}$), 1.06(6H, d, $J = 6.9\text{Hz}$)

[0887] 实施例 70

[0888] N-[2-(3-异丁氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-3-异丁氧基吡啶-2-甲酰胺

[0889] 产量 68mg

[0890] 白色粉末

[0891] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :8.24(1H, dd, $J = 3.9, 2.1\text{Hz}$), 8.17(1H, br s), 7.64(1H, s), 7.58(1H, dd, $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$), 7.52(1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.38–7.28(2H, m), 6.92(2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.63(2H, dd, $J = 5.4, 0.9\text{Hz}$), 3.91(3H, s), 3.87–3.82(4H, m), 2.27–2.13(2H, m), 1.07–1.02(2H, m)

[0892] 实施例 71

[0893] N-[2-(3-异丁氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-丙氧基苯甲酰胺

[0894] 产量 75mg

[0895] 白色粉末

[0896] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :8.52(1H, br s), 8.23(1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.62–7.58(2H, m), 7.53(1H, s), 7.42(1H, td, $J = 7.2, 1.8\text{Hz}$), 7.06(1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 6.95–6.91(2H, m), 4.62(2H, d, $J = 5.1\text{Hz}$), 4.06(2H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 3.94(3H, s), 3.85(2H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 2.24–2.16(1H, m), 1.93–1.81(2H, m), 1.06(6H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 0.97(3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$)

[0897] 实施例 72

[0898] N-[2-(3-异丁氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-丁氧基苯甲酰胺

[0899] 产量 47mg

[0900] 白色粉末

[0901] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.48 (1H, br s), 8.23 (1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.62-7.58 (2H, m), 7.53 (1H, s), 7.42 (1H, td, $J = 7.2, 1.8\text{Hz}$), 7.06 (1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 6.95-6.91 (2H, m), 4.61 (2H, d, $J = 5.1\text{Hz}$), 4.10 (2H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 3.91 (3H, s), 3.85 (2H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 2.24-2.16 (1H, m), 1.85-1.75 (2H, m), 1.43-1.36 (2H, m), 1.05 (6H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 0.84 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$)

[0902] 实施例 73

[0903] N-[2-(3-异丁氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-异丁氧基苯甲酰胺

[0904] 产量 90mg

[0905] 白色粉末

[0906] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.52 (1H, br s), 8.23 (1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.62-7.58 (2H, m), 7.53 (1H, s), 7.42 (1H, td, $J = 7.2, 1.8\text{Hz}$), 7.06 (1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 6.93-6.90 (2H, m), 4.62 (2H, d, $J = 5.1\text{Hz}$), 3.91 (3H, s), 3.87-3.83 (4H, m), 2.24-2.16 (2H, m), 1.06 (6H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 0.95 (6H, d, $J = 6.6\text{Hz}$)

[0907] 实施例 74

[0908] N-[2-(3-异丁氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-3-异丙氧基吡啶-2-甲酰胺

[0909] 产量 0.11g

[0910] 白色粉末

[0911] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.52 (1H, br s), 8.27 (1H, br s), 7.63 (1H, s), 7.58 (1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.53 (1H, s), 7.35-7.34 (2H, m), 6.92 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.67-4.61 (3H, m), 3.91 (3H, s), 3.85 (2H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 2.22-2.17 (1H, m), 1.42 (6H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 1.06 (6H, d, $J = 6.6\text{Hz}$)

[0912] 实施例 75

[0913] N-[2-(3-异丁氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-甲基烟酰胺

[0914] 产量 0.13g

[0915] 白色粉末

[0916] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.52 (1H, br s), 7.86 (1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.76 (1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.69 (1H, s), 7.59 (1H, d, $J = 4.2\text{Hz}$), 7.56 (1H, s), 6.92 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 4.58 (2H, d, $J = 5.1\text{Hz}$), 3.91 (3H, s), 3.84 (2H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 2.69 (3H, s), 2.23-2.15 (1H, m), 1.05 (6H, d, $J = 5.1\text{Hz}$)

[0917] 实施例 76

[0918] 使用 0.2g 参考实施例 25 中获得的 {2-[4-甲氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]噁唑-4-基} 甲胺, 通过与实施例 1 相同的方法, 得到 0.24g 白色粉末状 N-{2-[4-甲氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]噁唑-4-基甲基}-3-甲氧基吡啶-2-甲酰胺。

[0919] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.24-8.19 (2H, m), 7.72 (1H, dd, $J = 8.4, 1.8\text{Hz}$), 7.65 (1H, d, J

= 0.9Hz), 7.62 (1H, d, J = 1.8Hz), 7.43-7.35 (2H, m), 6.98 (1H, d, J = 8.4Hz), 4.60 (2H, dd, J = 5.7, 0.9Hz), 4.46 (2H, q, J = 5.4Hz), 3.95 (3H, s), 3.93 (3H, s)

[0920] 使用 0.2g 参考实施例 25 中获得的 {2-[4-甲氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]噁唑-4-基}甲胺,通过与实施例 1 相同的方法,得到实施例 77 至 79 的化合物。

[0921] 实施例 77

[0922] N-{2-[4-甲氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]噁唑-4-基甲基}-3-乙氧基吡啶-2-甲酰胺

[0923] 产量 0.24g

[0924] 白色粉末

[0925] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.26-8.22 (2H, m), 7.72 (1H, dd, J = 8.4, 2.1Hz), 7.65 (1H, s), 7.63 (1H, d, J = 1.8Hz), 7.40-7.32 (2H, m), 6.98 (1H, d, J = 8.1Hz), 4.62 (2H, dd, J = 5.7, 0.9Hz), 4.46 (2H, q, J = 8.4Hz), 4.18 (2H, q, J = 6.9Hz), 1.52 (3H, t, J = 6.9Hz)

[0926] 实施例 78

[0927] N-{2-[4-甲氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]噁唑-4-基甲基}-2-甲氧基苯甲酰胺

[0928] 产量 0.18g

[0929] 白色粉末

[0930] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.42 (1H, br s), 8.23 (1H, dd, J = 7.5, 1.8Hz), 7.73 (1H, dd, J = 8.4, 2.1Hz), 7.65-7.60 (2H, m), 7.48-7.42 (1H, m), 7.08 (1H, td, J = 8.4, 0.9Hz), 6.98 (1H, d, J = 8.4Hz), 4.62 (2H, dd, J = 5.4, 0.9Hz), 4.46 (2H, q, J = 8.4Hz), 3.98 (3H, s), 3.93 (3H, s)

[0931] 实施例 79

[0932] N-{2-[4-甲氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]噁唑-4-基甲基}-2-甲基苯甲酰胺

[0933] 产量 0.15g

[0934] 白色粉末

[0935] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.72 (1H, dd, J = 8.4, 2.1Hz), 7.66 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.41-7.14 (4H, m), 6.98 (1H, d, J = 8.4Hz), 6.31 (1H, br s), 4.58 (2H, dd, J = 5.4, 0.9Hz), 4.45 (2H, q, J = 8.4Hz), 3.93 (3H, s), 2.46 (3H, s)

[0936] 使用 0.15g 参考实施例 25 中获得的 {2-[4-甲氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]噁唑-4-基}甲胺,通过与实施例 1 相同的方法,得到实施例 80 至 82 的化合物。

[0937] 实施例 80

[0938] N-{2-[4-甲氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]噁唑-4-基甲基}-2-丙氧基苯甲酰胺

[0939] 产量 0.15g

[0940] 白色粉末

[0941] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.53 (1H, br s), 8.24 (1H, dd, J = 7.8, 1.8Hz), 7.73 (1H, dd, J = 8.4, 2.1Hz), 7.65-7.60 (2H, m), 7.45-7.38 (1H, m), 7.09-6.93 (3H, m), 4.62 (2H, d, J = 5.1Hz), 4.45 (2H, q, J = 8.1Hz), 4.07 (2H, t, J = 6.6Hz), 3.94 (3H, s), 1.88 (2H, qt, J =

7.5, 6.6 Hz), 0.98 (3H, t, $J = 7.5$ Hz)

[0942] 实施例 81

[0943] N-{2-[4-甲氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]噁唑-4-基甲基}-2-异丙氧基苯甲酰胺

[0944] 产量 0.18g

[0945] 白色粉末

[0946] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.64 (1H, br s), 8.23 (1H, dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz), 7.74 (1H, dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.63 (1H, s), 7.44-7.37 (1H, m), 7.08-6.94 (3H, m), 4.73 (1H, tt, $J = 6.0$ Hz), 4.62 (2H, dd, $J = 5.1, 0.9$ Hz), 4.46 (2H, q, $J = 8.4$ Hz), 3.94 (3H, s), 1.41 (6H, d, $J = 6.0$ Hz)

[0947] 实施例 82

[0948] N-{2-[4-甲氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]噁唑-4-基甲基}-4-氯-2-甲氧基苯甲酰胺

[0949] 产量 0.21g

[0950] 白色粉末

[0951] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.29 (1H, br s), 8.17 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.73 (1H, dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz), 7.00-6.96 (2H, m), 4.60 (2H, dd, $J = 5.4, 0.9$ Hz), 4.46 (2H, q, $J = 8.4$ Hz), 3.98 (3H, s), 3.93 (3H, s)

[0952] 实施例 83

[0953] 使用 0.1g 参考实施例 34 中获得的 {2-[3-环丙基甲氧基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]噁唑-4-基} 甲胺, 通过与实施例 1 相同的方法, 得到 0.11 g 白色粉末状 N-{2-[3-环丙基甲氧基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]噁唑-4-基甲基}-2-乙氧基苯甲酰胺。

[0954] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.54 (1H, br s), 8.23 (1H, dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz), 7.64 (1H, s), 7.60-7.55 (2H, m), 7.45-7.38 (1H, m), 7.10-7.04 (2H, m), 6.94 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 4.62 (2H, dd, $J = 5.4, 0.9$ Hz), 4.48 (2H, q, $J = 8.4$ Hz), 4.18 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 3.95 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.48 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.35-1.29 (1H, m), 0.70-0.63 (2H, m), 0.41-0.35 (2H, m)

[0955] 实施例 84

[0956] 使用 0.18g 参考实施例 34 中获得的 {2-[3-环丙基甲氧基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]噁唑-4-基} 甲胺, 通过与实施例 1 相同的方法, 得到 0.2g 白色粉末状 N-{2-[3-环丙基甲氧基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]噁唑-4-基甲基}-3-甲基吡啶-2-甲酰胺。

[0957] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.57 (1H, br s), 8.39 (1H, dd, $J = 4.5, 1.2$ Hz), 7.64 (1H, s), 7.60-7.55 (3H, m), 7.32-7.26 (1H, m), 7.06-7.03 (1H, m), 4.59 (2H, dd, $J = 5.7, 0.9$ Hz), 4.48 (2H, q, $J = 8.4$ Hz), 3.95 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.76 (3H, s), 1.38-1.28 (1H, m), 0.69-0.62 (2H, m), 0.40-0.35 (2H, m)

[0958] 实施例 85

[0959] 使用 0.3g 参考实施例 37 中获得的 [2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基] 甲胺, 通过与实施例 1 相同的方法, 得到 0.11g 白色粉末状 N-[2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-丙氧基苯甲酰胺。

[0960] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :8.51(1H, br s), 8.24(1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.60–7.50(3H, m), 7.41(1H, m), 7.06(1H, m), 7.00–6.90(2H, m), 4.61(2H, d, $J = 5.1\text{Hz}$), 4.06(2H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 1.87(2H, tq, $J = 7.2, 6.6\text{Hz}$), 1.49(6H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 0.96(3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$)

[0961] 使用 0.3g 参考实施例 37 中获得的 [2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基]甲胺, 通过与实施例 1 相同的方法, 得到实施例 86 至 91 的化合物。

[0962] 实施例 86

[0963] N-[2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-三氟甲基苯甲酰胺

[0964] 产量 0.11g

[0965] 白色粉末

[0966] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :7.75–7.50(7H, m), 6.91(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.32(1H, br s), 4.59(2H, d, $J = 5.4\text{Hz}$), 4.17(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 4.14(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.48(6H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[0967] 实施例 87

[0968] N-[2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基甲基]吡啶-2-甲酰胺

[0969] 产量 0.34g

[0970] 白色粉末

[0971] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :8.55(1H, m), 8.47(1H, br s), 8.21(1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.85(1H, m), 7.57(1H, dd, $J = 8.4, 1.8\text{Hz}$), 7.55(1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.42(1H, m), 6.91(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.32(1H, br s), 4.63(2H, d, $J = 6.0\text{Hz}$), 4.18(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 4.15(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.48(3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.48(3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[0972] 实施例 88

[0973] N-[2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-乙氧基苯甲酰胺

[0974] 产量 0.23g

[0975] 白色粉末

[0976] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :8.55(1H, m), 8.47(1H, br s), 8.21(1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.85(1H, m), 7.57(1H, dd, $J = 8.4, 1.8\text{Hz}$), 7.55(1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.42(1H, m), 6.91(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.32(1H, br s), 4.63(2H, d, $J = 6.0\text{Hz}$), 4.18(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 4.15(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.48(3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.48(3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[0977] 实施例 89

[0978] N-[2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-4-乙氧基苯甲酰胺

[0979] 产量 0.32g

[0980] 白色粉末

[0981] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :7.80–7.70(2H, m), 7.63(1H, s), 7.60–7.50(2H, m), 6.95–6.85(3H, m), 6.66(1H, br s), 4.57(2H, q, $J = 6.0\text{Hz}$), 4.17(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 4.15(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 4.06(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.48(3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.48(3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.42(3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$).

[0982] 实施例 90

[0983] N-[2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-5-甲氧基-2-三氟甲氧基苯甲酰胺

[0984] 产量 0.34g

[0985] 白色粉末

[0986] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.95(1H, br s), 7.73(1H, d, $J = 3.0\text{Hz}$), 7.70–7.50(3H, m), 6.99(1H, dd, $J = 9.0, 3.0\text{Hz}$), 6.90–6.80(2H, m), 4.61(2H, d, $J = 6.0\text{Hz}$), 4.18(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 4.15(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.82(3H, s), 1.48(3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.46(3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[0987] 实施例 91

[0988] N-[2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-3-乙氧基苯甲酰胺

[0989] 产量 0.12g

[0990] 白色粉末

[0991] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.57(1H, dd, $J = 8.1, 2.1\text{Hz}$), 7.53(1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.35–7.25(3H, m), 7.01(1H, m), 6.92(1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.68(1H, br s), 4.58(2H, d, $J = 5.4\text{Hz}$), 4.18(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 4.15(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 4.07(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.49(3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.48(3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.42(3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[0992] 实施例 92

[0993] 使用 0.3g 参考实施例 40 中获得的 [2-(3,4-二甲氧基苯基)噁唑-4-基] 甲胺, 通过与实施例 1 相同的方法, 得到 0.27g 白色粉末状 N-[2-(3,4-二甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-乙氧基苯甲酰胺。

[0994] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.56(1H, br s), 8.24(1H, dd, $J = 8.1, 1.8\text{Hz}$), 7.65–7.60(2H, m), 7.55(1H, d, $J = 1.5\text{Hz}$), 7.42(1H, m), 7.07(1H, m), 6.95–6.90(2H, m), 4.63(2H, d, $J = 5.1\text{Hz}$), 4.18(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.98(3H, s), 3.97(3H, s), 1.26(3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[0995] 实施例 93

[0996] 使用 0.25g 参考实施例 40 中获得的 [2-(3,4-二甲氧基苯基)噁唑-4-基] 甲胺, 通过与实施例 1 相同的方法, 得到 0.23g 白色粉末状 N-[2-(3,4-二甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-乙基苯甲酰胺。

[0997] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.66(1H, s), 7.60(1H, dd, $J = 8.4, 1.8\text{Hz}$), 7.52(1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.40–7.20(4H, m), 6.93(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.34(1H, br s), 4.58(2H, d, $J = 5.4\text{Hz}$), 3.96(3H, s), 3.94(3H, s), 2.82(2H, q, $J = 7.5\text{Hz}$), 1.20(3H, t, $J = 7.5\text{Hz}$)

[0998] 实施例 94

[0999] 使用 0.2g 参考实施例 40 中获得的 [2-(3,4-二甲氧基苯基)噁唑-4-基] 甲胺, 通过与实施例 1 相同的方法, 得到 0.16g 白色粉末状 N-[2-(3,4-二甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-3-甲基吡啶-2-甲酰胺。

[1000] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.58(1H, br s), 8.39(1H, m), 7.65–7.55(4H, m), 7.30(1H, m), 6.92(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.59(2H, d, $J = 6.0\text{Hz}$), 3.97(3H, s), 3.93(3H, s), 2.76(3H, s), 1.58(3H, s)

[1001] 实施例 95

[1002] 使用 0.2g 参考实施例 40 中获得的 [2-(3,4-二甲氧基苯基)噁唑-4-基] 甲胺, 通过与实施例 1 相同的方法, 得到 0.12g 白色粉末状 N-[2-(3,4-二甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-3-甲氧基吡啶-2-甲酰胺。

[1003] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :8.21(1H, br s), 8.20(1H, dd, $J = 3.9, 1.8\text{Hz}$), 7.65(1H, s), 7.61(1H, dd, $J = 8.4, 1.8\text{Hz}$), 7.54(1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.45-7.30(2H, m), 6.92(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.61(2H, d, $J = 6.0\text{Hz}$), 3.97(3H, s), 3.96(3H, s), 3.93(3H, s)

[1004] 实施例 96

[1005] 将 0.13g 参考实施例 46 中获得的 [2-(3-苄氧基-4-二氟甲氧基苯基)噁唑-4-基]甲胺悬浮在 10ml 丙酮中。然后向获得的悬浮液中加入 0.14g 1-羟基苯并三唑和 0.19g 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐和 0.14g 3-甲基吡啶-2-羧酸,使混合物回流 30 分钟。在减压下浓缩反应混合物,向残余物中加水。进行乙酸乙酯萃取。将有机层用水洗涤两次,并浓缩。残余物通过硅胶层析法(正己烷:乙酸乙酯=1:1)纯化,产生 0.16g 白色粉末状 N-[2-(3-苄氧基-4-二氟甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-3-甲基吡啶-2-甲酰胺。

[1006] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :8.56(1H, br s), 8.40(1H, d, $J = 3.9\text{Hz}$), 7.74-7.58(4H, m), 7.47-7.23(7H, m), 6.62(1H, t, $J = 74.7\text{Hz}$), 5.21(2H, s), 4.60(2H, d, $J = 5.7\text{Hz}$), 2.76(3H, s)

[1007] 实施例 97

[1008] 将 0.16g 实施例 96 中获得的 N-[2-(3-苄氧基-4-二氟甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-3-甲基吡啶-2-甲酰胺溶解在 5ml 乙醇中,向其中加入 20mg 10% 钯碳粉末,将混合物在室温下在氢气氛围下搅拌 30 分钟。过滤除去催化剂,浓缩滤液,获得 0.12g 白色粉末状 N-[2-(4-二氟甲氧基-3-羟基苯基)噁唑-4-基甲基]-3-甲基吡啶-2-甲酰胺。

[1009] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :8.60-8.54(1H, m), 8.39(1H, d, $J = 3.3\text{Hz}$), 7.69-7.55(4H, m), 7.37-7.28(1H, m), 7.18(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.59(1H, t, $J = 73.2\text{Hz}$), 5.79(1H, br s), 4.59(2H, dd, $J = 6.0, 0.9\text{Hz}$), 2.76(3H, s)

[1010] 实施例 98

[1011] 将 0.12g 实施例 97 中获得的 N-[2-(4-二氟甲氧基-3-羟基苯基)噁唑-4-基甲基]-3-甲基吡啶-2-甲酰胺和 0.15ml 1,8-二氮杂二环[5,4,0]十一碳-7-烯溶解在 4ml 乙醇中。向其中加入 0.15ml (溴甲基)环丙烷,并且加热回流 3 小时。馏出溶剂,向残余物中加水。进行乙酸乙酯萃取。将有机层用水洗涤两次,浓缩。残余物通过硅胶柱层析法(正己烷:乙酸乙酯=1:1)纯化。获得的粗结晶使用乙醇-正己烷混合物重结晶,得到 60mg 白色粉末状 N-[2-(3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-3-甲基吡啶-2-甲酰胺。

[1012] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :8.59-8.54(1H, m), 8.39(1H, dd, $J = 4.5, 1.2\text{Hz}$), 7.67(1H, s), 7.63-7.56(3H, m), 7.37-7.28(1H, m), 7.22(1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.69(1H, t, $J = 75.0\text{Hz}$), 4.59(2H, dd, $J = 5.7, 0.9\text{Hz}$), 3.98(2H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 2.76(3H, s), 1.35-1.20(1H, m), 0.70-0.63(2H, m), 0.41-0.35(2H, m)

[1013] 实施例 99

[1014] 使用 0.2g 参考实施例 13 中获得的 [2-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]甲胺,通过与实施例 1 相同的方法,得到 0.11g 白色粉末状 N-[2-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]异喹啉-1-甲酰胺。

[1015] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :9.60(1H, m), 8.67(1H, br s), 8.47(1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$),

7.90-7.80 (2H, m), 7.75-7.65 (3H, m), 7.61 (1H, dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 4.68 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 3.94 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 3.92 (3H, s), 1.39 (1H, m), 0.70-0.60 (2H, m), 0.40-0.35 (2H, m)

[1016] 实施例 100

[1017] 将 4.42g 氢氧化钠悬浮在 160ml 二甲氧基乙烷中。在冰冷却下搅拌悬浮液,同时分别加入 16g 参考实施例 48 中获得的 3-[2-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]丙酸甲酯和 39.23g 2-乙氧基过苯甲酸,然后进行加热并回流 7 小时。用冰冷却后,向混合物中加入饱和氯化铵溶液,搅拌 30 分钟。然后向其中加水,进行乙酸乙酯萃取,然后在无水硫酸镁上干燥,并且馏出溶剂。对残余物进行硅胶柱纯化(正己烷:乙酸乙酯=3:1),得到 13.4g 黄色油状物,2-[2-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-3-(2-乙氧基苯基)-3-氧丙酸甲酯。

[1018] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.71 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.57-7.54 (3H, m), 7.48-7.28 (6H, m), 6.99-6.90 (3H, m), 5.16 (2H, s), 4.98 (1H, t, $J = 6.9$ Hz), 4.14 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 3.91 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.27-3.19 (2H, m), 1.45 (3H, t, $J = 6.9$ Hz)

[1019] 实施例 101

[1020] 将 13.4g 实施例 100 中获得的 2-[2-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-3-(2-乙氧基苯基)-3-氧丙酸甲酯悬浮在 67ml 乙醇中,向其中加入 67ml 47% 氢溴酸,将悬浮液加热并回流过夜。静置冷却后,通过过滤收集产生的结晶,用水和二异丙醚洗涤,并且干燥,产生 8.1g 白色粉末状 1-(2-乙氧基苯基)-3-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]丙-1-酮。

[1021] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.30 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.83-7.71 (2H, m), 7.45 (1H, t, $J = 8.4$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.99-6.93 (2H, m), 4.17 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 4.00 (3H, s), 3.67 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.35 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.55 (3H, t, $J = 6.9$ Hz)

[1022] 实施例 102

[1023] 将 8.1g 实施例 101 中获得的 1-(2-乙氧基苯基)-3-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]丙-1-酮悬浮在 220ml 乙醇中,向其中加入 10g 1,8-二氮杂二环[5,4,0]十一碳-7-烯和 5.96g (溴甲基)环丙烷,在加热并回流下搅拌悬浮液 5 小时。在减压下馏出乙醇后,加水,进行乙酸乙酯萃取,然后在无水硫酸镁上干燥,并且馏出溶剂。对残余物进行硅胶柱纯化(正己烷:乙酸乙酯=4:1),使用乙醇将获得的粗结晶重结晶,产生 4.4g 白色粉末状 3-[2-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-乙氧基苯基)丙-1-酮。

[1024] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.70 (1H, dd, $J = 7.5, 1.8$ Hz), 7.56 (1H, dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz), 7.50 (1H, s), 7.45-7.39 (2H, m), 7.00-6.89 (3H, m), 4.13 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 3.93-3.91 (5H, m), 3.41 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.99 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.51 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.47 (1H, m), 0.67-0.64 (2H, m), 0.40-0.36 (2H, m)

[1025] 实施例 103

[1026] 将 0.3g 实施例 101 中获得的 1-(2-乙氧基苯基)-3-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]丙-1-酮悬浮在 10ml 乙醇中,向其中加入 0.37g 1,8-二氮杂二环[5,4,

0] 十一碳-7-烯和 0.26g 碘乙烷,在加热并回流下搅拌悬浮液 4 小时。在减压下馏出乙醇后,加水,进行乙酸乙酯萃取,然后在无水硫酸镁上干燥,并且馏出溶剂。对残余物进行硅胶柱纯化(正己烷:乙酸乙酯=3:1),产生 0.15g 白色粉末状 3-[2-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-乙氧基苯基)丙-1-酮。

[1027] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.70(1H, dd, $J = 7.5, 1.8\text{Hz}$), 7.56(1H, dd, $J = 8.4, 1.8\text{Hz}$), 7.52-7.40(2H, m), 6.99-6.89(3H, m), 4.21-4.09(4H, m), 3.91(3H, s), 3.42(2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 2.99(2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.51-1.45(6H, m)

[1028] 实施例 104

[1029] 将 0.3g 实施例 101 中获得的 1-(2-乙氧基苯基)-3-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]丙-1-酮悬浮在 10ml 乙醇中,向其中加入 0.37g 1,8-二氮杂二环[5,4,0]十一碳-7-烯和 0.14ml 烯丙基溴,在加热并回流下搅拌 3 小时。在减压下馏出乙醇后,加水,进行乙酸乙酯萃取,然后在无水硫酸镁上干燥,并且馏出溶剂。对残余物进行硅胶柱纯化(正己烷:乙酸乙酯=3:1),产生 0.2g 白色粉末状 3-[2-(3-烯丙氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-乙氧基苯基)丙-1-酮。

[1030] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.70(1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.58(1H, dd, $J = 8.4, 1.8\text{Hz}$), 7.52(1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.45-7.40(2H, m), 7.00-6.90(3H, m), 6.18-6.05(1H, m), 5.47-5.29(2H, m), 4.67(2H, d, $J = 5.1\text{Hz}$), 4.13(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.92(3H, s), 3.42(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.99(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.47(3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$).

[1031] 使用实施例 101 中获得的 1-(2-乙氧基苯基)-3-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]丙-1-酮,通过与实施例 102 相同的方法,得到实施例 105 至 110 的化合物。

[1032] 实施例 105

[1033] 3-[2-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-乙氧基苯基)丙-1-酮

[1034] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.70(1H, dd, $J = 7.5, 1.8\text{Hz}$), 7.57-7.51(2H, m), 7.45-7.39(2H, m), 6.99-6.88(3H, m), 4.88(1H, br s), 4.12(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.88(3H, s), 3.42(2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 2.99(2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 2.04-1.87(6H, m), 1.65-1.60(2H, m), 1.47(3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[1035] 实施例 106

[1036] 3-[2-(3-异丁氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-乙氧基苯基)丙-1-酮

[1037] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.70(1H, dd, $J = 7.5, 1.8\text{Hz}$), 7.55(1H, dd, $J = 8.4, 1.8\text{Hz}$), 7.50(1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.45-7.40(2H, m), 4.13(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.90(3H, s), 3.84(2H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.42(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.00(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.23-2.14(1H, m), 1.48(3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.05(6H, d, $J = 6.9\text{Hz}$)

[1038] 实施例 107

[1039] 1-(2-乙氧基苯基)-3-[2-(4-甲氧基-3-丙氧基苯基)噁唑-4-基]丙-1-酮

[1040] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.70(1H, dd, $J = 7.5, 1.8\text{Hz}$), 7.56(1H, dd, $J = 8.1, 1.8\text{Hz}$), 7.52(1H, s), 7.45-7.40(2H, m), 7.00-6.89(3H, m), 4.13(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 4.05(2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.90(3H, s), 3.42(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 3.00(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 1.95-1.84(2H, m), 1.47(3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.05(3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[1041] 实施例 108

[1042] 3-[2-(3-(3-丁烯氧基)-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-乙氧基苯基)丙-1-酮

[1043] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :7.70(1H, dd, $J = 7.5, 1.8\text{Hz}$), 7.57(1H, dd, $J = 8.4, 1.8\text{Hz}$), 7.52(1H, s), 7.45-7.40(2H, m), 6.97-6.89(3H, m), 6.00-5.90(1H, m), 5.22-5.10(2H, m), 4.17-4.11(4H, m), 3.90(3H, s), 3.42(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 3.00(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.67-2.62(2H, m), 1.47(3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[1044] 实施例 109

[1045] 3-[2-(3-丁氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-乙氧基苯基)丙-1-酮

[1046] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :7.70(1H, dd, $J = 7.5, 1.8\text{Hz}$), 7.57(1H, dd, $J = 8.4, 1.8\text{Hz}$), 7.53(1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.45-7.39(2H, m), 7.00-6.89(3H, m), 4.16-4.07(4H, m), 3.98(3H, s), 3.42(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.00(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.90-1.86(2H, m), 1.57-1.42(5H, m), 0.99(3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$)

[1047] 实施例 110

[1048] 1-(2-乙氧基苯基)-3-[2-(4-甲氧基-3-(2-丙烯氧基)苯基)噁唑-4-基]丙-1-酮

[1049] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :7.70(1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.66-7.63(2H, m), 7.46-7.39(2H, m), 7.00-6.92(3H, m), 4.83(2H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 4.13(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.92(3H, s), 3.42(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.99(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.52(1H, t, $J = 2.1\text{Hz}$), 1.47(3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[1050] 实施例 111

[1051] 将 5.0g 实施例 101 中获得的 1-(2-乙氧基苯基)-3-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]丙-1-酮溶解在 50ml 二甲基甲酰胺中, 向其中加入 3.35g 2-溴丙烷和 5.63g 碳酸钾, 在室温下进行搅拌过夜。向获得的混合物中加水, 进行乙酸乙酯萃取, 然后在无水硫酸镁上干燥, 并且馏出溶剂。对残余物进行硅胶柱纯化(正己烷:乙酸乙酯=4:1), 获得的粗结晶使用乙醇重结晶, 产生 2.99g 白色粉末状 1-(2-乙氧基苯基)-3-[2-(3-异丙氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]丙-1-酮。

[1052] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :7.70(1H, dd, $J = 7.5, 1.8\text{Hz}$), 7.59-7.54(2H, m), 7.45-7.39(2H, m), 7.00-6.89(3H, m), 4.68-4.60(1H, m), 4.13(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.89(3H, s), 3.42(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.99(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 1.47(3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.39(6H, d, $J = 6.3\text{Hz}$)

[1053] 使用实施例 101 中获得的 1-(2-乙氧基苯基)-3-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]丙-1-酮, 通过与实施例 111 相同的方法, 获得实施例 112 至 122 的化合物。

[1054] 实施例 112

[1055] 1-(2-乙氧基苯基)-3-(2-[4-甲氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]噁唑-4-基)丙-1-酮

[1056] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :7.72-7.68(2H, m), 7.60(1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.45-7.39(2H, m), 7.00-6.92(3H, m), 4.44(2H, q, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.13(2H, q, $J = 6.6\text{Hz}$), 3.90(3H, s), 3.42(2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 2.99(2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.48(3H, t, $J = 6.6\text{Hz}$)

[1057] 实施例 113

[1058] 3-[2-(3-环己基甲氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-乙氧基苯基)丙-1-酮

[1059] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :7.70(1H, dd, $J = 7.5, 1.8\text{Hz}$), 7.55(1H, dd, $J = 8.4, 1.8\text{Hz}$), 7.50(1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.45-7.40(2H, m), 7.00-6.88(3H, m), 4.14(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.90(3H, s), 3.86(2H, d, $J = 6.0\text{Hz}$), 3.42(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.99(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.00-1.86(3H, m), 1.79-1.63(3H, m), 1.45(3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.40-1.22(2H, m), 1.10-1.02(2H, m)

[1060] 实施例 114

[1061] 3-[2-(3-环戊基甲氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-乙氧基苯基)丙-1-酮

[1062] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :7.70(1H, dd, $J = 7.5, 1.8\text{Hz}$), 7.55(1H, dd, $J = 8.4, 1.8\text{Hz}$), 7.50(1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.45-7.40(2H, m), 7.00-6.88(3H, m), 4.14(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.95(2H, d, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.90(3H, s), 3.42(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.00(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.48-2.44(1H, m), 2.04-1.86(2H, m), 1.63-1.50(4H, m), 1.45(3H, s), 1.39-1.35(2H, m)

[1063] 实施例 115

[1064] 1-(2-乙氧基苯基)-3-[2-(4-甲氧基-3-(4-戊烯氧基)苯基)噁唑-4-基]丙-1-酮

[1065] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :7.70(1H, dd, $J = 7.5, 2.1\text{Hz}$), 7.56(1H, dd, $J = 8.1, 2.1\text{Hz}$), 7.51(1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.45-7.39(2H, m), 7.00-6.89(3H, m), 5.87-5.81(1H, m), 5.10-4.99(2H, m), 4.17-4.08(4H, m), 3.91(3H, s), 3.42(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.99(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.27-2.22(2H, m), 2.04-1.95(2H, m), 1.47(3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$)

[1066] 实施例 116

[1067] 3-[2-(3-环丁基甲氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-乙氧基苯基)丙-1-酮

[1068] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :7.70(1H, dd, $J = 7.5, 2.1\text{Hz}$), 7.56(1H, dd, $J = 8.1, 2.1\text{Hz}$), 7.51(1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.45-7.39(2H, m), 7.00-6.80(3H, m), 4.13(2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 4.07(2H, d, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.90(3H, s), 3.42(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.00(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.96-2.85(1H, m), 2.20-2.14(2H, m), 1.91-1.80(2H, m), 1.45(3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$)

[1069] 实施例 117

[1070] 1-(2-乙氧基苯基)-3-{2-[4-甲氧基-3-(3-甲基-2-丁烯氧基)苯基]噁唑-4-基}丙-1-酮

[1071] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :7.70(1H, dd, $J = 7.5, 1.8\text{Hz}$), 7.57(1H, dd, $J = 8.1, 1.8\text{Hz}$), 7.51(1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.00-6.89(3H, m), 5.55(1H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 4.64(2H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 4.13(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.91(3H, s), 3.42(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.00(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.77(6H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 1.45(3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[1072] 实施例 118

[1073] 3-{2-[3-(2-环己烯氧基)-4-甲氧基苯基]噁唑-4-基}-1-(2-乙氧基苯基)丙-1-酮

[1074] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :7.70(1H, dd, $J = 7.5, 1.8\text{Hz}$), 7.60-7.57(2H, m),

7.42-7.39 (2H, m), 7.00-6.89 (3H, m), 6.00-5.92 (2H, m), 4.88 (1H, br s), 4.15 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.89 (3H, s), 3.42 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.99 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.04-1.80 (4H, m), 1.72-1.53 (2H, m), 1.45 (3H, t, J = 7.2 Hz)

[1075] 实施例 119

[1076] 1-(2-乙氧基苯基)-3-[2-(4-甲氧基-3-苯乙基氧基苯基)噁唑-4-基]丙-1-酮

[1077] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.69 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.56 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.51-6.98 (7H, m), 6.95-6.90 (3H, m), 4.27 (2H, t, J = 7.2 Hz), 4.11 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.91 (3H, s), 3.41 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.20 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.98 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.54 (3H, t, J = 6.9 Hz)

[1078] 实施例 120

[1079] 1-(2-乙氧基苯基)-3-{2-[4-甲氧基-3-(3-苯基丙氧基)苯基]噁唑-4-基}丙-1-酮

[1080] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.70 (1H, dd, J = 7.5, 1.8 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.56 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.49-7.39 (2H, m), 7.30-7.15 (5H, m), 6.99-6.90 (3H, m), 4.16-4.08 (4H, m), 3.92 (3H, s), 3.42 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.98 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.84 (2H, t, J = 8.1 Hz), 2.24-2.15 (2H, m), 1.46 (3H, t, J = 6.9 Hz)

[1081] 实施例 121

[1082] 3-{2-[3-(2-环丙基乙氧基)-4-甲氧基苯基]噁唑-4-基}-1-(2-乙氧基苯基)丙-1-酮

[1083] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.70 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.57-7.55 (2H, m), 7.43-7.39 (2H, m), 7.00-6.89 (3H, m), 4.19-4.10 (4H, m), 3.91 (3H, s), 3.42 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.01 (2H, t, J = 6.9 Hz), 1.81-1.74 (2H, m), 1.48 (3H, t, J = 6.9 Hz), 0.88-0.83 (1H, m), 0.52-0.47 (2H, m), 0.16-0.12 (2H, m)

[1084] 实施例 122

[1085] 3-{2-[3-(2-环戊基乙氧基)-4-甲氧基苯基]噁唑-4-基}-1-(2-乙氧基苯基)丙-1-酮

[1086] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.70 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.51 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.45-7.39 (2H, m), 7.00-6.89 (3H, m), 4.17-4.07 (4H, m), 3.90 (3H, s), 3.42 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.00 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.00-1.81 (5H, m), 1.66-1.62 (4H, m), 1.45 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.28-1.15 (2H, m)

[1087] 实施例 123

[1088] 将 1.0g 参考实施例 49 中获得的 3-(2-[3-环丙基甲氧基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]噁唑-4-基)丙酸甲酯和 0.54g 3-甲氧基吡啶-2-羧酸甲酯加入到 5ml 二甲基甲酰胺中,在冰冷却下搅拌混合物 10 分钟。向获得的混合物中加入 0.83g 叔戊醇钠,然后在冰冷却下搅拌 1 小时,随后进一步在室温下搅拌 1 小时。在冰冷却下搅拌反应混合物,向其中加入饱和氯化铵溶液,进一步搅拌 30 分钟。向混合物中加水,进行乙酸乙酯萃取,然后在无水硫酸镁上干燥,并且馏出溶剂。将 5.0ml 二甲亚砜、84mg 氯化锂和 41 μ l 纯化水加入到残余物中,在 110°C 下加热 搅拌混合物过夜。静置冷却后,向获得的混合物中加水,进行乙酸乙酯萃取,然后在无水硫酸镁上干燥,并且馏出溶剂。对得到的残余物进行硅胶

柱纯化（正己烷：乙酸乙酯=4：1），得到的粗结晶从乙酸乙酯和二异丙醚的混合物中重结晶，产生0.11g白色粉末状3-[2-[3-环丙基甲氧基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]噁唑-4-基]-1-(3-甲氧基吡啶-2-基)丙-1-酮。

[1089] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.24(1H, d, $J = 4.2\text{Hz}$), 7.55-7.47(2H, m), 7.43(1H, s), 7.40-7.35(2H, m), 7.03(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.46(2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.94(2H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 3.90(3H, s), 3.51(2H, d, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.01(2H, d, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.31-1.26(1H, m), 0.68-0.62(2H, m), 0.39-0.34(2H, m)

[1090] 实施例 124

[1091] 将2g参考实施例48中获得的3-[2-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]丙酸甲酯和1.1g 3-甲氧基吡啶-2-羧酸甲酯溶解在10ml二甲基甲酰胺中，在冰冷却下搅拌溶液的同时向其中加入1.81g叔戊醇钠，搅拌30分钟。在室温下进一步搅拌混合物5小时，向反应混合物中加冰，然后加入饱和氯化铵水溶液，进一步搅拌混合物。搅拌反应混合物30分钟后，向其中加水，并进行乙酸乙酯萃取。将有机层用水洗涤两次，在减压下浓缩。得到的残余物通过硅胶柱层析法（正己烷：乙酸乙酯=1：1）纯化，产生1.55g白色无定形2-[2-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-3-(3-甲氧基吡啶-2-基)-3-氧丙酸甲酯。

[1092] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.24(1H, dd, $J = 4.5, 1.8\text{Hz}$), 7.57-7.28(10H, m), 6.91(1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 5.18-5.13(3H, m), 3.91-3.90(6H, m), 3.64(3H, s), 3.36-3.18(2H, m)

[1093] 实施例 125

[1094] 将1.5g实施例124中获得的2-[2-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-3-(3-甲氧基吡啶-2-基)-3-氧丙酸甲酯溶解在22.5ml乙醇中，向其中加入7.5ml 47%氢溴酸，在80℃加热下搅拌混合物7.5小时。在冰冷却下搅拌的同时，用5N氢氧化钠溶液中和反应混合物，并进行乙酸乙酯萃取。将有机层用水洗涤两次，在减压下浓缩，得到的残余物通过硅胶柱层析法（二氯甲烷：甲醇=20：1）纯化，产生0.65g浅黄色油状物，3-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-3-(3-甲氧基吡啶-2-基)丙-1-酮。

[1095] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.24(1H, dd, $J = 7.2, 1.5\text{Hz}$), 7.55-7.27(5H, m), 6.88(1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 5.72(1H, s), 3.92-3.89(6H, m), 3.51(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 3.03(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$)

[1096] 实施例 126

[1097] 使用0.24g实施例125中获得的3-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-3-(3-甲氧基吡啶-2-基)丙-1-酮，通过与实施例102相同的方法，得到0.11g白色粉末状3-[2-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-3-(3-甲氧基吡啶-2-基)丙-1-酮。

[1098] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.24(1H, dd, $J = 4.2, 1.2\text{Hz}$), 7.59-7.32(5H, m), 6.91(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 3.94-3.90(8H, m), 3.51(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.01(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.40-1.30(1H, m), 0.69-0.62(2H, m), 0.41-0.35(2H, m)

[1099] 使用实施例125中获得的3-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-3-(3-甲氧基吡啶-2-基)丙-1-酮，通过与实施例102相同的方法获得实施例127和128的化合物。

[1100] 实施例 127

[1101] 3-[2-(3-异丁氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-3-(3-甲氧基吡啶-2-基)丙-1-酮

[1102] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.24(1H, dd, $J = 4.2, 1.5\text{Hz}$), 7.58-7.30(5H, m), 6.91(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 3.92-3.90(6H, m), 3.84(2H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.52(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.01(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.20(1H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.06(6H, d, $J = 6.9\text{Hz}$)

[1103] 实施例 128

[1104] 3-[2-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(3-甲氧基吡啶-2-基)丙-1-酮

[1105] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.24(1H, dd, $J = 4.5, 1.5\text{Hz}$), 7.60-7.30(5H, m), 6.90(1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 4.90-4.85(1H, m), 3.90-3.88(6H, m), 3.51(2H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.01(2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 2.00-1.81(6H, m), 1.64-1.60(2H, m)

[1106] 实施例 129

[1107] 使用 0.15g 实施例 125 中获得的 3-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-3-(3-甲氧基吡啶-2-基)丙-1-酮, 通过与实施例 111 相同的方法得到 44mg 白色粉末状 1-(3-甲氧基吡啶-2-基)-3-{2-[4-甲氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]噁唑-4-基}丙-1-酮。

[1108] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.24(1H, dd, $J = 4.2, 1.2\text{Hz}$), 7.70(1H, dd, $J = 8.4, 1.8\text{Hz}$), 7.60(1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.51(1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.47-7.32(2H, m), 6.96(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.45(2H, q, $J = 8.4\text{Hz}$), 3.95-3.88(6H, m), 3.52(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.01(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$)

[1109] 实施例 130

[1110] 将 2g 参考实施例 48 中获得的 3-[2-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]丙酸甲酯和 1g 3-乙氧基吡啶-2-羧酸甲酯溶解在 10ml 二甲基甲酰胺中, 在冰冷下搅拌溶液的同时向其中加入 1.81g 叔戊醇钠, 搅拌 30 分钟。在室温下进一步搅拌混合物 4 小时, 向反应混合物中加冰, 然后加入饱和氯化铵水溶液, 进一步搅拌。搅拌反应混合物 30 分钟后, 向其中加水, 并进行乙酸乙酯萃取。将有机层用水洗涤两次, 在减压下浓缩。得到的残余物通过硅胶柱层析法(正己烷: 乙酸乙酯 = 1 : 1)纯化, 产生 1.5g 无色油状物, 2-[2-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-3-(3-乙氧基吡啶-2-基)-3-氧丙酸甲酯。

[1111] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.22(1H, dd, $J = 4.2, 1.2\text{Hz}$), 7.57-7.27(10H, m), 6.91(1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 5.18-5.12(3H, m), 4.12(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.92(3H, s), 3.65(3H, s), 3.30-3.23(2H, m), 1.46(3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[1112] 实施例 131

[1113] 使用 1.5g 实施例 130 中获得的 2-[2-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-3-(3-乙氧基吡啶-2-基)-3-氧丙酸甲酯, 通过与实施例 125 相同的方法得到 0.7g 浅黄色油状物, 1-(3-乙氧基吡啶-2-基)-3-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]丙-1-酮。

[1114] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.23(1H, dd, $J = 4.2, 1.2\text{Hz}$), 7.55-7.49(2H, m), 7.45(1H, s), 7.42-7.28(2H, m), 6.88(1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 5.70(1H, s), 4.11(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.49(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.01(2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.46(3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[1115] 实施例 132

[1116] 使用 0.2g 实施例 131 中获得的 1-(3-乙氧基吡啶-2-基)-3-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]丙-1-酮,通过与实施例 102 相同的方法得到 0.2g 浅黄色油状物,3-[2-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(3-乙氧基吡啶-2-基)丙-1-酮。

[1117] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.23 (1H, dd, $J = 4.5, 1.5\text{Hz}$), 7.57-7.45 (2H, m), 7.44 (1H, d, $J = 0.9\text{Hz}$), 7.38-7.28 (2H, m), 6.89 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 4.89-4.87 (1H, m), 4.12 (2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.94-3.91 (5H, m), 3.88 (3H, s), 3.49 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.01 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.01-1.81 (6H, m), 1.65-1.58 (2H, m), 1.47 (3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[1118] 使用实施例 131 中获得的 1-(3-乙氧基吡啶-2-基)-3-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]丙-1-酮,通过与实施例 102 相同的方法获得实施例 133 和 134 的化合物。

[1119] 实施例 133

[1120] 3-[2-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(3-乙氧基吡啶-2-基)丙-1-酮

[1121] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.23 (1H, dd, $J = 4.2, 1.5\text{Hz}$), 7.57 (1H, dd, $J = 8.4, 1.8\text{Hz}$), 7.50 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.45 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.38-7.28 (2H, m), 6.91 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.12 (2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.94-3.91 (5H, m), 3.49 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.02 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.46 (3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.42-1.32 (1H, m), 0.69-0.62 (2H, m), 0.40-0.35 (2H, m)

[1122] 实施例 134

[1123] 1-(3-乙氧基吡啶-2-基)-3-[2-(3-异丁氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]丙-1-酮

[1124] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.23 (1H, dd, $J = 4.5, 1.5\text{Hz}$), 7.56 (1H, dd, $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$), 7.50 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.45 (1H, s), 7.38-7.28 (2H, m), 6.90 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.12 (2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.90 (3H, s), 3.85 (2H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 3.50 (2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.02 (2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 2.19 (2H, qt, $J = 6.6\text{Hz}$), 1.47 (3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.05 (6H, d, $J = 6.6\text{Hz}$)

[1125] 实施例 135

[1126] 将 5g 参考实施例 48 中获得的 3-[2-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]丙酸甲酯和 3.2g 3-甲基吡啶-2-羧酸甲酯溶解在 150ml 二甲氧基乙烷中。在冰冷却下搅拌溶液的同时,向其中加入 1.2g 氢化钠,进一步搅拌。将反应混合物加热并回流 4 小时。在反应完成时,在冰冷却下搅拌的同时向混合物中加入饱和氯化铵溶液,进一步搅拌混合物。在搅拌反应混合物 30 分钟后,向其中加水,进行乙酸乙酯萃取。将有机层用水洗涤两次,在减压下浓缩。得到的残余物通过硅胶柱层析法(正己烷:乙酸乙酯=2:1)纯化,产生 5.5g 无色油状物,2-[2-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-3-(3-甲基吡啶-2-基)-3-氧丙酸甲酯。

[1127] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.49 (1H, dd, $J = 4.8, 1.2\text{Hz}$), 7.59-7.28 (10H, m), 6.91 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 5.23-5.16 (3H, m), 3.91 (3H, s), 3.65 (3H, s), 3.37-3.18 (2H, m), 2.59 (3H, s)

[1128] 实施例 136

[1129] 将 5.5g 实施例 135 中获得的 2-[2-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-3-(3-甲基吡啶-2-基)-3-氧丙酸甲酯溶解在 20ml 乙醇中,向其中加入 80ml 5N 盐酸

水溶液,在 80℃加热下搅拌混合物 1.5 小时。在冰冷却下搅拌的同时,用 5N 氢氧化钠水溶液中和反应混合物,并进行乙酸乙酯萃取。将有机层用水洗涤两次,在减压下浓缩,得到的粗结晶用 20ml 乙醇和 40ml 正己烷的混合物重结晶,产生 1.92g 浅黄色粉末状 3-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(3-甲基吡啶-2-基)丙-1-酮。

[1130] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.49 (1H, dd, $J = 4.5, 1.2\text{Hz}$), 7.60-7.51 (3H, m), 7.44 (1H, d, $J = 0.9\text{Hz}$), 7.41-7.29 (1H, m), 6.89 (1H, dd, $J = 7.8, 1.2\text{Hz}$), 5.68 (1H, s), 3.93 (3H, s), 3.58 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 3.00 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.57 (3H, s)

[1131] 实施例 137

[1132] 将 0.3g 实施例 136 中获得的 3-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(3-甲基吡啶-2-基)丙-1-酮和 0.4ml 1,8-二氮杂二环[5,4,0]十一碳-7-烯溶解在 5ml 乙醇中,向其中加入 0.24g (溴甲基)环丙烷,将混合物加热并回流 4.5 小时。静置冷却后,向反应混合物中加水,进行乙酸乙酯萃取。用水洗涤萃取物两次,然后在减压下浓缩有机层,得到的残余物通过硅胶柱层析法(正己烷:乙酸乙酯=2:1)纯化,产生 0.2g 白色粉末状 3-[2-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(3-甲基吡啶-2-基)丙-1-酮。

[1133] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.50 (1H, dd, $J = 4.5, 1.2\text{Hz}$), 7.60-7.54 (2H, m), 7.49 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.45 (1H, s), 7.34-7.29 (1H, m), 6.91 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 3.94-3.91 (5H, m), 3.60 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 3.00 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.57 (3H, s), 1.40-1.32 (1H, m), 0.69-0.62 (2H, m), 0.41-0.35 (2H, m)

[1134] 实施例 138

[1135] 将 0.23g 实施例 136 中获得的 3-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(3-甲基吡啶-2-基)丙-1-酮和 0.3ml 1,8-二氮杂二环[5,4,0]十一碳-7-烯溶解在 5ml 乙醇中,向其中加入 0.21g 碘乙烷,将混合物加热并回流 4 小时。静置冷却后,向反应混合物中加水,进行乙酸乙酯萃取。用水洗涤萃取物两次,然后在减压下浓缩有机层,得到的残余物通过硅胶柱层析法(正己烷:乙酸乙酯=2:1)纯化,产生 0.17g 白色粉末状 3-[2-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(3-甲基吡啶-2-基)丙-1-酮。

[1136] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.24 (1H, d, $J = 4.2\text{Hz}$), 7.58-7.55 (2H, m), 7.51 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.45 (1H, s), 6.90 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.19 (2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.91 (3H, s), 3.59 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.00 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.57 (3H, s), 1.49 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$)

[1137] 实施例 139

[1138] 将 0.3g 实施例 136 中获得的 3-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(3-甲基吡啶-2-基)丙-1-酮和 0.4ml 1,8-二氮杂二环[5,4,0]十一碳-7-烯溶解在 5ml 乙醇中,向其中加入 0.23g 2-溴丙烷,将混合物加热并回流 4.5 小时。静置冷却后,向反应混合物中加水,进行乙酸乙酯萃取。用水洗涤萃取物两次,然后在减压下浓缩有机层,得到的残余物通过硅胶柱层析法(正己烷:乙酸乙酯=2:1)纯化,产生 0.16g 白色粉末状 3-[2-(3-异丙氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(3-甲基吡啶-2-基)丙-1-酮。

[1139] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.50 (1H, dd, $J = 4.5, 1.2\text{Hz}$), 7.59-7.53 (3H, m), 7.45 (1H, s),

7.34-7.31 (1H, m), 6.91 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 4.65 (1H, sept., $J = 6.0\text{Hz}$), 3.89 (3H, s), 3.59 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 3.00 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.62 (3H, s), 1.39 (6H, d, $J = 6.0\text{Hz}$)

[1140] 实施例 140

[1141] 将 0.3g 实施例 136 中获得的 3-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(3-甲基吡啶-2-基)丙-1-酮和 0.3ml 1,8-二氮杂二环[5,4,0]十一碳-7-烯溶解在 6ml 乙醇中,向其中加入 0.22g 烯丙基溴,将混合物加热并回流 4 小时。静置冷却后,向反应混合物中加水,进行乙酸乙酯萃取。用水洗涤萃取物两次,然后在减压下浓缩有机层,得到的残余物通过硅胶柱层析法(正己烷:乙酸乙酯=2:1)纯化,产生 0.18g 白色粉末状 3-[2-(3-烯丙氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(3-甲基吡啶-2-基)丙-1-酮。

[1142] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.51-8.48 (1H, m), 7.60-7.56 (2H, m), 7.52 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.45 (1H, s), 7.34-7.29 (1H, m), 6.92 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 6.16-6.05 (1H, m), 5.48-5.28 (2H, m), 4.69-4.66 (2H, m), 3.92 (3H, s), 3.60 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.00 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.57 (3H, s)

[1143] 实施例 141

[1144] 将 0.15g 实施例 136 中获得的 3-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(3-甲基吡啶-2-基)丙-1-酮和 0.15ml 1,8-二氮杂二环[5,4,0]十一碳-7-烯溶解在 5ml 乙醇中,向其中加入 0.13g (溴甲基)环丁烷,将混合物加热并回流过夜。静置冷却后,向反应混合物中加水,进行乙酸乙酯萃取。用水洗涤萃取物两次,然后在减压下浓缩有机层,得到的残余物通过硅胶柱层析法(正己烷:乙酸乙酯=2:1)纯化,产生 90mg 白色粉末状 3-[2-(3-环丁基甲氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(3-甲基吡啶-2-基)丙-1-酮。

[1145] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.50 (1H, dd, $J = 4.5, 1.2\text{Hz}$), 7.60-7.51 (3H, m), 7.45 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.34-7.29 (1H, m), 6.89 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 4.07 (2H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.89 (3H, s), 3.60 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 3.01 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.89-2.83 (1H, m), 2.57 (3H, s), 2.22-2.13 (2H, m), 2.00-1.84 (4H, m)

[1146] 使用实施例 136 中获得的 3-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(3-甲基吡啶-2-基)丙-1-酮,通过与实施例 137 相同的方法,获得实施例 142 至 154 的化合物。

[1147] 实施例 142

[1148] 3-[2-(3-异丁氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(3-甲基吡啶-2-基)丙-1-酮

[1149] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.50 (1H, dd, $J = 4.5, 1.2\text{Hz}$), 7.60-7.53 (2H, m), 7.50 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.45 (1H, s), 7.34-7.28 (1H, m), 6.90 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 3.90 (3H, s), 3.84 (2H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.60 (2H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 3.01 (2H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 2.57 (3H, s), 2.20 (1H, qt, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.05 (6H, d, $J = 6.9\text{Hz}$)

[1150] 实施例 143

[1151] 3-[2-(4-甲氧基-3-丙氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(3-甲基吡啶-2-基)丙-1-酮

[1152] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.50 (1H, dd, $J = 4.5, 1.2\text{Hz}$), 7.59-7.54 (2H, m), 7.51 (1H, d, J

= 1.8Hz), 7.50 (1H, s), 7.34-7.29 (1H, m), 6.90 (1H, d, J = 8.4Hz), 4.05 (2H, t, J = 6.9Hz), 3.91 (3H, s), 3.60 (2H, t, J = 7.5Hz), 3.01 (2H, t, J = 7.5Hz), 2.57 (3H, s), 1.90 (2H, qt, J = 6.9Hz), 1.24 (3H, t, J = 6.9Hz)

[1153] 实施例 144

[1154] 3-[2-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(3-甲基吡啶-2-基)丙-1-酮

[1155] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.50 (1H, dd, J = 4.5, 1.2Hz), 7.59-7.50 (3H, m), 7.44 (1H, d, J = 1.2Hz), 7.34-7.31 (1H, m), 6.89 (1H, d, J = 8.4Hz), 4.90-4.84 (1H, m), 3.88 (3H, s), 3.59 (2H, t, J = 7.2Hz), 3.00 (2H, t, J = 7.2Hz), 2.57 (3H, s), 2.03-1.80 (6H, m), 1.64-1.58 (2H, m)

[1156] 实施例 145

[1157] 3-[2-(4-甲氧基-3-(2-丙烯氧基)苯基)噁唑-4-基]-1-(3-甲基吡啶-2-基)丙-1-酮

[1158] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.50 (1H, d, J = 4.5Hz), 7.67-7.63 (2H, m), 7.58 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.46 (1H, s), 7.34-7.30 (1H, m), 6.93 (1H, dd, J = 6.6, 2.4Hz), 4.82 (2H, d, J = 2.4Hz), 3.92 (3H, s), 3.60 (2H, t, J = 7.2Hz), 3.01 (2H, t, J = 7.2Hz), 2.58 (3H, s), 2.53 (1H, t, J = 2.4Hz)

[1159] 实施例 146

[1160] 3-[2-(3-(3-丁烯氧基)-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(3-甲基吡啶-2-基)丙-1-酮

[1161] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.50 (1H, dd, J = 4.2, 1.5Hz), 7.59-7.55 (2H, m), 7.52 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.34-7.29 (1H, m), 5.97-5.85 (1H, m), 5.23-5.09 (2H, m), 4.14 (2H, t, J = 6.9Hz), 3.91 (3H, s), 3.60 (2H, t, J = 7.5Hz), 3.00 (2H, t, J = 7.5Hz), 2.68-2.57 (5H, m)

[1162] 实施例 147

[1163] 3-[2-(3-丁氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(3-甲基吡啶-2-基)丙-1-酮

[1164] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.50 (1H, d, J = 4.8Hz), 7.59-7.51 (3H, m), 7.45 (1H, s), 7.34-7.30 (1H, m), 6.90 (1H, d, J = 8.7Hz), 4.09 (2H, t, J = 6.6Hz), 3.90 (3H, s), 3.60 (2H, t, J = 7.2Hz), 3.01 (2H, t, J = 7.2Hz), 2.57 (3H, s), 1.86 (2H, td, J = 7.2, 6.6Hz), 1.56-1.45 (2H, m), 0.99 (3H, t, J = 7.2Hz)

[1165] 实施例 148

[1166] 3-[2-(3-环己基甲氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(3-甲基吡啶-2-基)丙-1-酮

[1167] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.50 (1H, d, J = 4.5Hz), 7.61-7.53 (2H, m), 7.49 (1H, d, J = 1.8Hz), 7.45 (1H, s), 7.34-7.28 (1H, m), 6.89 (1H, d, J = 8.7Hz), 3.90-3.86 (5H, m), 3.60 (2H, t, J = 7.5Hz), 3.01 (2H, t, J = 7.5Hz), 2.57 (3H, s), 1.94-1.85 (3H, m), 1.79-1.57 (3H, m), 1.38-0.88 (5H, m)

[1168] 实施例 149

[1169] 3-[2-(4-甲氧基-3-(4-戊烯氧基)苯基)噁唑-4-基]-1-(3-甲基吡啶-2-基)

丙-1-酮

[1170] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :8.50(1H, dd, $J = 4.5, 1.2\text{Hz}$), 7.59-7.54(2H, m), 7.51(1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.45(1H, s), 7.34-7.29(1H, m), 6.91(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 5.91-5.80(1H, m), 5.11-4.97(2H, m), 4.10(2H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 3.91(3H, s), 3.60(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 3.01(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.57(3H, s), 2.30-2.22(2H, m), 2.05-1.92(2H, m)

[1171] 实施例 150

[1172] 3-[2-(4-甲氧基-3-苯乙基氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(3-甲基吡啶-2-基)丙-1-酮

[1173] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :8.48(1H, dd, $J = 4.5, 0.9\text{Hz}$), 7.60-7.49(3H, m), 7.43(1H, s), 7.35-7.20(6H, m), 6.91(1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 4.27(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 3.91(3H, s), 3.58(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.19(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 3.00(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.55(3H, s)

[1174] 实施例 151

[1175] 3-{2-[4-甲氧基-3-(3-苯基丙氧基)苯基]噁唑-4-基}-1-(3-甲基吡啶-2-基)丙-1-酮

[1176] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :8.50(1H, dd, $J = 4.5, 1.2\text{Hz}$), 7.58(1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.55(1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.49(1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.44(1H, s), 7.34-7.15(6H, m), 6.91(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.11(2H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 3.92(3H, s), 3.60(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 3.00(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.84(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.57(3H, s), 2.20(2H, tt, $J = 7.5, 6.6\text{Hz}$)

[1177] 实施例 152

[1178] 使用 0.5g 参考实施例 52 中获得的甲磺酸环戊基甲酯和 0.2g 实施例 136 中获得的 3-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(3-甲基吡啶-2-基)丙-1-酮, 通过与实施例 137 相同的方法, 得到 90mg 白色粉末状 3-[2-(3-环戊基甲氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(3-甲基吡啶-2-基)丙-1-酮。

[1179] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :8.49(1H, d, $J = 3.9\text{Hz}$), 7.59-7.50(3H, m), 7.45(1H, s), 7.34-7.29(1H, m), 6.90(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 3.95(2H, d, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.90(3H, s), 3.60(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 3.01(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.57(3H, s), 2.54-2.41(1H, m), 1.91-1.82(2H, m), 1.68-1.56(4H, m), 1.42-1.24(2H, m)

[1180] 实施例 153

[1181] 使用 0.16g 参考实施例 50 中获得的甲磺酸 2-环丙基乙酯和 0.15g 实施例 136 中获得的 3-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(3-甲基吡啶-2-基)丙-1-酮, 通过与实施例 137 相同的方法, 得到 0.1g 白色粉末状 3-{2-[3-(2-环丙基乙氧基)-4-甲氧基苯基]噁唑-4-基}-1-(3-甲基吡啶-2-基)丙-1-酮。

[1182] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :8.50(1H, dd, $J = 4.5, 1.5\text{Hz}$), 7.60-7.54(3H, m), 7.46(1H, s), 7.35-7.27(1H, m), 6.91(1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 4.18(2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.91(3H, s), 3.61(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 3.02(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.58(3H, s), 1.78(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 0.91-0.80(1H, m), 0.53-0.46(2H, m), 0.16-0.11(2H, m)

[1183] 实施例 154

[1184] 使用 0.19g 参考实施例 51 中获得的甲磺酸 2-环戊基乙酯和 0.15g 实施例 136 中获得的 3-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(3-甲基吡啶-2-基)丙-1-酮,

通过与实施例 137 相同的方法,得到 0.13g 白色粉末状 3-{2-[3-(2-环戊基乙氧基)-4-甲氧基苯基]噁唑-4-基}-1-(3-甲基吡啶-2-基)丙-1-酮。

[1185] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.50 (1H, dd, $J = 4.5, 1.2\text{Hz}$), 7.60-7.50 (3H, m), 7.45 (1H, s), 7.34-7.30 (1H, m), 6.90 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.10 (2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.92 (3H, s), 3.60 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 3.01 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.57 (3H, s), 2.01-1.79 (5H, m), 1.67-1.50 (5H, m), 1.24-1.12 (2H, m)

[1186] 实施例 155

[1187] 将 0.23g 实施例 136 中获得的 3-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(3-甲基吡啶-2-基)丙-1-酮和 0.28g 碳酸钾溶解在 5ml 二甲基甲酰胺中。向其中加入 0.29g 1,1,1-三氟-2-碘乙烷,将混合物在 80℃ 加热下搅拌过夜。使反应混合物冷却,然后向其中加水,用乙酸乙酯萃取。用水洗涤两次后,在减压下浓缩有机层,得到的残余物通过硅胶柱层析法(二氯甲烷:乙酸乙酯=1:1)纯化,产生 0.14g 白色粉末状 3-{2-[4-甲氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]噁唑-4-基}-1-(3-甲基吡啶-2-基)丙-1-酮。

[1188] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.50 (1H, dd, $J = 4.5, 0.9\text{Hz}$), 7.70 (1H, dd, $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$), 7.60-7.56 (2H, m), 7.46 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.35-7.30 (1H, m), 6.96 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.45 (2H, q, $J = 8.4\text{Hz}$), 3.92 (3H, s), 3.60 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 3.00 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.57 (3H, s)

[1189] 实施例 156

[1190] 使用 0.1g 实施例 136 中获得的 3-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(3-甲基吡啶-2-基)丙-1-酮,通过与实施例 155 相同的方法,得到 45mg 浅黄色粉末状 3-(2-[4-甲氧基-3-(3-甲基-2-丁烯氧基)苯基]噁唑-4-基)-1-(3-甲基吡啶-2-基)丙-1-酮。

[1191] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.50 (1H, dd, $J = 4.5, 1.2\text{Hz}$), 7.59-7.52 (3H, m), 7.45 (1H, s), 7.34-7.29 (1H, m), 6.90 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 5.58-5.52 (1H, m), 4.64 (2H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.91 (3H, s), 3.60 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 3.01 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.57 (3H, s), 1.78 (3H, d, $J = 0.9\text{Hz}$), 1.77 (3H, s)

[1192] 实施例 157

[1193] 使用 0.6g 实施例 136 中获得的 3-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(3-甲基吡啶-2-基)丙-1-酮,通过与实施例 155 相同的方法,得到 0.31g 白色粉末状 3-{2-[3-(2-环己烯氧基)-4-甲氧基苯基]噁唑-4-基}-1-(3-甲基吡啶-2-基)丙-1-酮。

[1194] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.50 (1H, dd, $J = 4.5, 1.2\text{Hz}$), 7.60-7.56 (3H, m), 7.45 (1H, s), 7.34-7.29 (1H, m), 6.91 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 5.99-5.88 (2H, m), 4.88 (1H, br s), 3.89 (3H, s), 3.60 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.01 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.57 (3H, s), 2.17-1.84 (5H, m), 1.71-1.61 (1H, m)

[1195] 实施例 158

[1196] 将 0.3g 实施例 157 中获得的 3-{2-[3-(2-环己烯氧基)-4-甲氧基苯基]噁唑-4-基}-1-(3-甲基吡啶-2-基)丙-1-酮溶解在 20ml 乙醇中。向其中加入 50mg

10% 钨 - 碳粉末, 在室温下搅拌混合物 2 小时。通过过滤除去催化剂, 然后浓缩滤液。得到的残余物通过硅胶柱层析法 (正己烷: 乙酸乙酯 = 3 : 1) 纯化, 产生 0.2g 浅黄色油状 3-[2-(3- 环己基氧基 -4- 甲氧基苯基) 噁唑 -4- 基]-1-(3- 甲基吡啶 -2- 基) 丙 -1- 酮。

[1197] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.50 (1H, d, $J = 4.5\text{Hz}$), 7.59-7.54 (3H, m), 7.45 (1H, s), 7.34-7.30 (1H, m), 6.91 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 4.35-4.25 (1H, m), 3.89 (3H, s), 3.60 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 3.01 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.57 (3H, s), 2.07-2.02 (2H, m), 1.84-1.80 (2H, m), 1.60-1.51 (4H, m), 1.43-1.23 (2H, m)

[1198] 实施例 159

[1199] 将 0.26g 实施例 136 中获得的 3-[2-(3- 羟基 -4- 甲氧基苯基) 噁唑 -4- 基]-1-(3- 甲基吡啶 -2- 基) 丙 -1- 酮溶解在 10ml 四氢呋喃中。向获得的溶液中加入 0.2g 2- 羟基茚满、0.75ml 偶氮二羧酸二异丙酯 (40% 甲苯溶液) 和 0.31g 三 (正丁基) 膦, 在 50°C 下搅拌混合物。3 小时后, 进一步向其中加入 0.2g 2- 羟基茚满、0.75ml 偶氮二羧酸二异丙酯 (40% 甲苯溶液) 和 0.31g 三 (正丁基) 膦, 在 50°C 下搅拌混合物过夜。在减压下浓缩反应混合物。残余物通过硅胶柱层析法 (正己烷: 乙酸乙酯: 二氯甲烷 = 1 : 1 : 1) 纯化, 从丙酮/二异丙醚中重结晶, 得到 0.13g 无色粉末状 3-{2-[3-(茚满 -2- 基氧基) -4- 甲氧基苯基] 噁唑 -4- 基}-1-(3- 甲基吡啶 -2- 基) 丙 -1- 酮。

[1200] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.51 (1H, br d, $J = 4.8\text{Hz}$), 7.62-7.16 (9H, m), 6.91 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 5.29 (1H, tt, $J = 6.6, 3.9\text{Hz}$), 3.85 (3H, s), 3.63 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.45 (2H, dd, $J = 16.8, 6.6\text{Hz}$), 3.26 (2H, dd, $J = 16.8, 3.9\text{Hz}$), 3.01 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.58 (3H, s)

[1201] 实施例 160

[1202] 将 2g 参考实施例 48 中获得的 3-[2-(3- 苄氧基 -4- 甲氧基苯基) 噁唑 -4- 基] 丙酸甲酯和 1.5g 吡啶 -2- 羧酸甲酯溶解在 40ml 二甲氧基乙烷中。在冰冷却和搅拌下向其中加入 0.33g 氢化钠, 进一步继续搅拌。将反应混合物加热并回流 2 小时。反应后, 在冰冷却和搅拌下向其中加入饱和氯化铵水溶液, 并且搅拌混合物。搅拌反应混合物 30 分钟, 然后向其中加水, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用水洗涤两次, 通过在减压下除去溶剂而浓缩。得到的残余物通过硅胶柱层析法 (正己烷: 乙酸乙酯 = 3 : 1) 纯化, 产生 2g 无色油状 2-[2-(3- 苄氧基 -4- 甲氧基苯基) 噁唑 -4- 基甲基]-3- 氧 -3- 吡啶 -2- 基丙酸甲酯。

[1203] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.67 (1H, dd, $J = 4.2, 0.9\text{Hz}$), 8.07 (1H, dd, $J = 7.8, 2.1\text{Hz}$), 7.83 (1H, td, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.55-7.30 (9H, m), 6.90 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 5.29 (1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 5.16 (2H, s), 3.91 (3H, s), 3.66 (3H, s), 3.36-3.28 (2H, m)

[1204] 实施例 161

[1205] 使用 2g 实施例 160 中获得的 2-[2-(3- 苄氧基 -4- 甲氧基苯基) 噁唑 -4- 基甲基]-3- 氧 -3- (吡啶 -2- 基) 丙酸甲酯, 通过与实施例 136 相同的方法, 得到 0.48g 白色粉末状 3-[2-(3- 羟基 -4- 甲氧基苯基) 噁唑 -4- 基]-1-(吡啶 -2- 基) 丙 -1- 酮。

[1206] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.67 (1H, dd, $J = 4.2, 0.9\text{Hz}$), 8.05 (1H, dd, $J = 7.8, 2.1\text{Hz}$), 7.83 (1H, td, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.55-7.43 (4H, m), 6.88 (1H, dd, $J = 7.8, 2.1\text{Hz}$), 5.72 (1H, s), 3.93 (3H, s), 3.64 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 3.03 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$)

[1207] 实施例 162

[1208] 将 0.15g 实施例 161 中获得的 3-[2-(3- 羟基 -4- 甲氧基苯基) 噁唑 -4- 基]-1-(吡

啉-2-基)丙-1-酮和0.2ml 1,8-二氮杂二环[5,4,0]十一碳-7-烯溶解在5ml乙醇中。向其中加入0.14g(溴甲基)环丁烷,并将混合物加热并回流过夜。使反应混合物冷却,然后向其中加水,用乙酸乙酯萃取。用水洗涤两次后,在减压下浓缩有机层。得到的残余物通过硅胶柱层析法(二氯甲烷:乙酸乙酯=5:1)纯化,产生50mg白色粉末状3-[2-(3-环丁基甲氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(吡啉-2-基)丙-1-酮。

[1209] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.68(1H, d, $J = 4.5\text{Hz}$), 8.05(1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.83(1H, td, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.58-7.44(4H, m), 6.90(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.07(2H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.89(3H, s), 3.65(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 3.05(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.94-2.81(1H, m), 2.24-2.04(2H, m), 2.00-1.81(4H, m)

[1210] 实施例 163

[1211] 使用0.3g 实施例 161 中获得的3-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(吡啉-2-基)丙-1-酮,通过与实施例 102 相同的方法,得到0.28g白色粉末状3-[2-(4-甲氧基-3-(4-戊烯氧基)苯基)噁唑-4-基]-1-(吡啉-2-基)丙-1-酮。

[1212] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.69(1H, dd, $J = 4.2, 1.5\text{Hz}$), 8.05(1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.85(1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.60-7.46(4H, m), 6.91(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 5.92-5.83(1H, m), 5.11-4.99(2H, m), 4.11(2H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.91(3H, s), 3.65(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 3.05(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.28-2.23(2H, m), 1.98(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$)

[1213] 实施例 164

[1214] 将10g 参考实施例 5 中获得的2-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)-4-氯甲基噁唑和10.7g 参考实施例 53 中获得的1-(2-烯丙氧基苯基)乙酮溶解在200ml 四氢呋喃中。在冰冷却和搅拌下向其中加入1.82g 氢化钠,进一步继续搅拌。将反应混合物加热并回流4小时。反应后,在冰冷却和搅拌下向其中加入饱和氯化铵水溶液,搅拌混合物。搅拌30分钟后,向其中加水,用乙酸乙酯萃取。将有机层用水洗涤两次,通过在减压下除去溶剂而浓缩。得到的残余物通过硅胶柱层析法(正己烷:乙酸乙酯=3:1)纯化,得到1.4g白色粉末状1-(2-烯丙氧基苯基)-3-[2-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]丙-1-酮。

[1215] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.70(1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.62-7.58(2H, m), 7.49-7.30(7H, m), 7.02-6.91(3H, m), 6.12-6.02(1H, m), 5.42(1H, dd, $J = 17.4, 1.5\text{Hz}$), 5.30(1H, dd, $J = 10.5, 1.5\text{Hz}$), 5.19(2H, s), 4.65-4.62(2H, m), 3.92(3H, s), 3.42(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.99(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$)

[1216] 实施例 165

[1217] 使用1.4g 实施例 164 中获得的1-(2-烯丙氧基苯基)-3-[2-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]丙-1-酮,通过与实施例 101 相同的方法,得到0.55g浅黄色油状3-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-羟基苯基)丙-1-酮。

[1218] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 12.5(1H, s), 7.81(1H, dd, $J = 7.8, 1.5\text{Hz}$), 7.57-7.30(4H, m), 6.98(1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.92-6.86(2H, m), 5.73(1H, br s), 3.94(3H, s), 3.44(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 3.02(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$)

[1219] 实施例 166

[1220] 使用0.5g 实施例 165 中获得的3-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-羟基苯基)丙-1-酮,通过与实施例 111 相同的方法,得到0.61g白色粉

末状 3-[2-(3-烯丙氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-烯丙氧基苯基)丙-1-酮。

[1221] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.70 (1H, dd, $J = 7.5, 2.1\text{Hz}$), 7.58 (1H, dd, $J = 8.1, 2.1\text{Hz}$), 7.52 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.45-7.40 (2H, m), 7.02-6.90 (3H, m), 6.16-6.03 (2H, m), 5.47-5.27 (4H, m), 4.68-4.62 (4H, m), 3.92 (3H, s), 3.42 (2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 2.99 (2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[1222] 实施例 167

[1223] 使用 1.1g 参考实施例 48 中获得的 3-[2-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]丙酸甲酯, 通过与实施例 100 相同的方法, 得到 1g 黄色油状 2-[2-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-3-(2-甲氧基苯基)-3-氧丙酸甲酯。

[1224] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.71 (1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.57-7.53 (3H, m), 7.48-7.30 (6H, m), 6.97 (1H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 6.91 (2H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 5.17 (2H, s), 4.99 (1H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.92 (3H, s), 3.90 (3H, s), 3.69 (3H, s), 3.27-3.19 (2H, m)

[1225] 实施例 168

[1226] 使用 1g 实施例 167 中获得的 2-[2-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-3-(2-甲氧基苯基)-3-氧丙酸甲酯, 通过与实施例 101 相同的方法, 得到 0.63g 白色粉末状 3-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-甲氧基苯基)丙-1-酮。

[1227] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.70 (1H, dd, $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$), 7.56-7.52 (2H, m), 7.44-7.41 (2H, m), 6.99-6.87 (3H, m), 3.95 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.38 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.98 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$)

[1228] 实施例 169

[1229] 使用 0.22g 实施例 168 中获得的 3-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-甲氧基苯基)丙-1-酮, 通过与实施例 102 相同的方法, 得到 90mg 无色油状 3-[2-(3-异丙氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-甲氧基苯基)丙-1-酮。

[1230] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.70 (1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.57 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.54 (1H, s), 7.47-7.40 (2H, m), 7.01-6.89 (3H, m), 4.67-4.62 (1H, m), 3.91 (6H, s), 3.38 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.00 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.39 (6H, d, $J = 6.3\text{Hz}$)

[1231] 使用实施例 168 中获得的 3-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-甲氧基苯基)丙-1-酮, 通过与实施例 102 相同的方法得到实施例 170 至 173 的化合物。

[1232] 实施例 170

[1233] 3-[2-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-甲氧基苯基)丙-1-酮

[1234] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.69-7.40 (4H, m), 6.99-6.89 (4H, m), 3.94-3.89 (8H, m), 3.37 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.01 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.40-1.35 (1H, m), 0.67-0.65 (2H, m), 0.38-0.36 (2H, m)

[1235] 实施例 171

[1236] 3-[2-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-甲氧基苯基)丙-1-酮

[1237] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.70 (1H, dd, $J = 7.5, 1.8\text{Hz}$), 7.56 (1H, dd, $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$), 7.51 (1H, s), 7.43 (1H, td, $J = 8.4, 1.8\text{Hz}$), 6.99-6.88 (3H, m), 4.48 (1H, br s), 3.89 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.38 (2H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 2.98 (2H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 2.04-1.85 (4H, m),

1.63-1.55(4H, m)

[1238] 实施例 172

[1239] 3-[2-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-甲氧基苯基)丙-1-酮

[1240] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.70(1H, dd, $J = 7.5, 1.8\text{Hz}$), 7.57(1H, dd, $J = 8.1, 2.1\text{Hz}$), 7.51(1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.47-7.41(2H, m), 7.01-6.89(3H, m), 4.18(2H, q, $J = 7.8\text{Hz}$), 3.94(3H, s), 3.90(3H, s), 3.38(2H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 2.99(2H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 1.49(3H, t, $J = 7.8\text{Hz}$)

[1241] 实施例 173

[1242] 3-[2-(3-异丁氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-甲氧基苯基)丙-1-酮

[1243] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.70(1H, dd, $J = 7.5, 1.8\text{Hz}$), 7.58-7.36(4H, m), 7.01-6.89(3H, m), 3.90(6H, s), 3.84(2H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 3.38(2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 2.99(2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 2.22-2.10(1H, m), 1.05(6H, d, $J = 6.6\text{Hz}$)

[1244] 使用实施例 168 中获得的 3-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-甲氧基苯基)丙-1-酮, 通过与实施例 111 相同的方法得到实施例 174 至 175 的化合物。

[1245] 实施例 174

[1246] 3-[2-(3-烯丙氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-甲氧基苯基)丙-1-酮

[1247] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.70(1H, dd, $J = 7.5, 1.8\text{Hz}$), 7.59(1H, dd, $J = 8.4, 1.8\text{Hz}$), 7.52(1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.48-7.41(2H, m), 7.02-6.90(3H, m), 6.12-6.07(1H, m), 5.43(1H, dd, $J = 17, 1.5\text{Hz}$), 5.31(1H, d, $J = 10\text{Hz}$), 4.68(2H, d, $J = 5.4\text{Hz}$), 3.92(3H, s), 3.90(3H, s), 3.38(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.99(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$)

[1248] 实施例 175

[1249] 1-(2-甲氧基苯基)-3-{2-[4-甲氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]噁唑-4-基}丙-1-酮

[1250] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.69(1H, dd, $J = 7.5, 1.8\text{Hz}$), 7.60(1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.48-7.42(2H, m), 7.02-6.95(3H, m), 4.43(2H, q, $J = 8.1\text{Hz}$), 3.92(3H, s), 3.90(3H, s), 3.38(2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 2.99(2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[1251] 实施例 176

[1252] 将 0.4g 氢化钠悬浮在 20ml 四氢呋喃中, 在冰冷却下连续向其中加入 1.13g 1-(2-苄氧基)乙酮和 1.46g 参考实施例 11 中获得的 4-氯甲基-2-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)噁唑。将混合物在加热并回流下搅拌 4 小时。在冰冷却下向反应混合物中加入饱和氯化铵水溶液。搅拌 15 分钟后, 向其中加水, 用乙酸乙酯萃取。用无水硫酸镁进行干燥, 除去溶剂。使用硅胶柱(正己烷:乙酸乙酯=4:1)进行纯化, 将获得的化合物溶解在 12ml 乙醇中。向其中加入 35mg 10% 钨-碳粉末, 在氢气氛下搅拌过夜。通过过滤除去催化剂, 浓缩得到的滤液。残余物使用硅胶柱(正己烷:乙酸乙酯=4:1)纯化, 得到 0.43g 白色粉末状 3-[2-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-羟基苯基)丙-1-酮。

[1253] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 12.2(1H, s), 7.83(1H, d, $J = 1.5\text{Hz}$), 7.80-7.44(4H, m), 7.00-6.87(3H, m), 3.94-3.92(5H, m), 3.44(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.03(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.37-1.26(1H, m), 0.70-0.65(2H, m), 0.41-0.37(2H, m)

[1254] 实施例 177

[1255] 将 2g 参考实施例 11 中获得的 4-氯甲基-2-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)噁唑和 3.6g 参考实施例 53 中获得的 1-(2-烯丙氧基苯基)乙酮溶解在 40ml 四氢呋喃中。在冰冷却和搅拌下向其中加入 0.55g 氢化钠,搅拌混合物。将反应混合物加热并回流 6 小时。反应完成后,在冰冷却下向其中加入饱和氯化铵水溶液,搅拌混合物。搅拌反应混合物 30 分钟,然后向其中加水,并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水洗涤两次,通过在减压下除去溶剂而浓缩。得到的残余物通过硅胶柱层析法(正己烷:乙酸乙酯=3:1)纯化,得到 0.5g 白色粉末状 1-(2-烯丙氧基苯基)-3-[2-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]丙-1-酮。

[1256] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.70(1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.57(1H, dd, $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$), 7.49(1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.45-7.39(2H, m), 7.02-6.89(3H, m), 6.09-6.02(1H, m), 5.45-5.26(2H, m), 4.65-4.62(2H, m), 3.94-3.91(5H, m), 3.42(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.99(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.45-1.35(1H, m), 0.68-0.62(2H, m), 0.40-0.36(2H, m)

[1257] 实施例 178

[1258] 使用 1.4g 参考实施例 35 中获得的 4-氯甲基-2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑和 0.88g 参考实施例 53 中获得的 1-(2-烯丙氧基苯基)乙酮,通过与实施例 177 相同的方法得到 0.42g 白色粉末状 1-(2-烯丙氧基苯基)-3-[2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基]丙-1-酮。

[1259] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.69(1H, dd, $J = 7.5, 2.1\text{Hz}$), 7.56-7.51(2H, m), 7.45-7.39(2H, m), 7.02-6.89(3H, m), 6.14-6.01(1H, m), 5.42(1H, dd, $J = 17, 1.5\text{Hz}$), 5.29(1H, dd, $J = 10.5, 1.5\text{Hz}$), 4.65-4.62(2H, m), 4.20-4.10(4H, m), 3.42(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.99(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.50(6H, t, $J = 7.2\text{Hz}$)

[1260] 实施例 179

[1261] 使用 0.31g 1-(2-氯苯基)乙酮和 0.59g 参考实施例 11 中获得的 4-氯甲基-2-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)噁唑,通过与实施例 177 相同的方法得到 0.11g 无色油状 1-(2-氯苯基)-3-[2-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]丙-1-酮。

[1262] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.60-7.55(2H, m), 7.49-7.43(2H, m), 7.40(1H, s), 7.39-7.30(2H, m), 6.91(1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 3.94-3.91(5H, m), 3.36(2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.01(2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.37-1.29(1H, m), 0.69-0.63(2H, m), 0.40-0.37(2H, m)

[1263] 实施例 180

[1264] 使用 2g 参考实施例 54 中获得的 3-[2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基]丙酸甲酯和 1.3g 3-甲基吡啶-2-羧酸乙酯,通过与实施例 124 相同的方法,得到 0.8g 黄色油状 2-[2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-3-(3-甲基吡啶-2-基)-3-氧丙酸甲酯。

[1265] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ (δ): 8.50(1H, m), 7.60-7.40(4H, m), 7.30(1H, m), 6.88(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 5.20(1H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 4.20-4.05(4H, m), 2.99(3H, s), 3.35-3.20(2H, m), 2.59(3H, s), 1.47(3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.47(3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[1266] 实施例 181

[1267] 将 0.8g 实施例 180 中获得的 2-[2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-3-(3-甲基吡啶-2-基)-3-氧丙酸甲酯加入到 5ml 乙酸和 1.5ml 浓盐酸的混合物中,

将得到的混合物在 110℃ 下搅拌 4 小时。将获得的溶液冷却至室温后,在搅拌下向其中逐渐加入 30ml 乙酸乙酯和 30ml 饱和碳酸氢钠溶液,进一步搅拌。将有机层在无水硫酸镁上干燥,并在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱层析法(乙酸乙酯:正己烷=3:1)纯化,进一步从乙酸乙酯/正己烷中重结晶,得到 0.28g 白色粉末状 3-[2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(3-甲基吡啶-2-基)丙-1-酮。

[1268] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.49 (1H, m), 7.60-7.50 (3H, m), 7.44 (1H, s), 7.32 (1H, m), 6.90 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 4.17 (2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 4.13 (2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.51 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.00 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.57 (3H, s), 1.48 (3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.47 (3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[1269] 实施例 182

[1270] 将 2g 参考实施例 54 中获得的 3-[2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基]丙酸甲酯和 1.5g 2-乙氧基苯甲酸乙酯溶解在 10ml 二甲基甲酰胺中,在冰冷却和搅拌下向其中加入 1.81g 叔戊醇钠,搅拌 30 分钟。在室温下进一步搅拌混合物 5 小时,向其中加冰。加入饱和氯化铵水溶液,搅拌混合物。搅拌反应混合物 30 分钟后,向其中加水,用乙酸乙酯萃取。将有机层用水洗涤两次,通过在减压下除去溶剂而浓缩。得到的残余物通过硅胶柱层析法(正己烷:乙酸乙酯=1:1)纯化。将得到的黄色油状物加入到 5ml 乙酸和 1.5ml 浓盐酸的混合物中,在 110℃ 下搅拌得到的混合物 4 小时。将混合物冷却至室温后,在搅拌下向其中逐渐加入 30ml 乙酸乙酯和 30ml 饱和碳酸氢钠溶液,进一步搅拌。将有机层在无水硫酸镁上干燥,并在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱层析法(乙酸乙酯:正己烷=3:1)纯化,得到的粗结晶从乙酸乙酯/正己烷中重结晶,得到 0.46g 白色粉末状 3-[2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-乙氧基苯基)丙-1-酮。

[1271] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.70 (1H, dd, $J = 7.5, 2.1\text{Hz}$), 7.60-7.50 (2H, m), 7.45-7.35 (2H, m), 7.00-6.80 (2H, m), 4.17 (2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 4.13 (2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.42 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.99 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.48 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.48 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.48 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$)

[1272] 使用参考实施例 54 中获得的 3-[2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基]丙酸甲酯,通过与实施例 182 相同的方法,得到实施例 183 至 185 的化合物。

[1273] 实施例 183

[1274] 3-[2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(3-乙氧基吡啶-2-基)丙-1-酮

[1275] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.23 (1H, dd, $J = 4.5, 1.2\text{Hz}$), 7.55-7.50 (2H, m), 7.40-7.25 (2H, m), 7.45 (1H, s), 6.90 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 4.20-4.05 (6H, m), 3.49 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.02 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.47 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.47 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.46 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$)

[1276] 实施例 184

[1277] 3-[2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(3-乙氧基苯基)丙-1-酮

[1278] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.00-7.95 (2H, m), 7.60-7.50 (2H, m), 7.43 (1H, s), 6.95-6.85 (3H, m), 4.17 (2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 4.17 (2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 4.09 (2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.34 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.01 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.48 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.48 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.44 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$)

[1279] 实施例 185

[1280] 3-[2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(4-乙氧基苯基)丙-1-酮

[1281] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.60-7.50 (4H, m), 7.44 (1H, s), 7.35 (1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.09 (1H, dd, $J = 9.0, 2.4\text{Hz}$), 6.10 (1H, d, $J = 5.4\text{Hz}$), 4.16 (2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 4.15 (2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 4.08 (2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.38 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.02 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.48 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.48 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.40 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$).

[1282] 实施例 186

[1283] 使用 2g 参考实施例 56 中获得的 2-[2-(3,4-二(苄氧基)苯基)噁唑-4-基甲基]丙二酸二甲酯,通过与实施例 100 相同的方法,得到 2.2g 浅黄色油状 2-[2-(3,4-二苄氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-3-(3-甲基吡啶-2-基)-3-氧丙酸甲酯。

[1284] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.49 (1H, dd, $J = 4.5, 1.2\text{Hz}$), 7.59-7.28 (15H, m), 6.94 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 5.23-5.17 (5H, m), 3.69 (3H, s), 3.32-3.23 (2H, m), 2.59 (3H, s)

[1285] 实施例 187

[1286] 使用 2.2g 实施例 186 获得的 2-[2-(3,4-二苄氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-3-(3-甲基吡啶-2-基)-3-氧丙酸甲酯,通过与实施例 136 相同的方法,得到 0.24g 白色粉末状 3-[2-(3,4-二羟基苯基)噁唑-4-基甲基]-1-(3-甲基吡啶-2-基)丙-1-酮。

[1287] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 9.46 (1H, br s), 9.32 (1H, br s), 8.54 (1H, d, $J = 3.0\text{Hz}$), 7.80-7.76 (2H, m), 7.54-7.49 (1H, m), 7.32 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.23 (1H, dd, $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$), 6.82 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 3.47 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.83 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.51 (3H, s)

[1288] 实施例 188

[1289] 使用 0.12g 实施例 187 获得的 3-[2-(3,4-二羟基苯基)噁唑-4-基甲基]-1-(3-甲基吡啶-2-基)丙-1-酮,通过与实施例 111 相同的方法,得到 35mg 白色粉末状 3-{2-[3,4-二-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]噁唑-4-基}-1-(3-甲基吡啶-2-基)丙-1-酮。

[1290] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.50 (1H, d, $J = 4.5\text{Hz}$), 7.68 (1H, dd, $J = 8.4, 1.8\text{Hz}$), 7.63 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.58 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.49 (1H, s), 7.35-7.28 (1H, m), 7.04 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.50-4.39 (4H, m), 3.60 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.01 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.59 (3H, s)

[1291] 实施例 189

[1292] 使用 0.76g 参考实施例 58 中获得的 4-氯甲基-2-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)噁唑和 0.5g 参考实施例 53 中获得的 1-(2-烯丙氧基苯基)乙酮,通过与实施例 177 相同的方法,得到 0.13g 白色粉末状 1-(2-烯丙氧基苯基)-3-[2-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]丙-1-酮。

[1293] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.70 (1H, dd, $J = 7.5, 2.1\text{Hz}$), 7.56 (1H, dd, $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$), 7.51 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.45-7.40 (2H, m), 7.02-6.89 (3H, m), 6.12-6.01 (1H, m), 5.42 (1H, dd, $J = 17, 1.5\text{Hz}$), 5.28 (1H, dd, $J = 17, 1.5\text{Hz}$), 4.65-4.62 (2H, m), 4.18 (2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.92 (3H, s), 3.42 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.99 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.49 (3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[1294] 实施例 190

[1295] 将 2g 参考实施例 63 中获得的 4-氯甲基-2-(4-苄氧基-3-乙氧基苯基)噁唑和 0.96g 1-(2-乙氧基苯基)乙酮溶解在 20ml 四氢呋喃中,向其中加入 0.47g 氢化钠。起泡沫后,将反应混合物加热并回流 3 小时。冷却后,将该反应混合物加入到冰水中,用乙酸乙酯萃取。将有机层用水洗涤,在硫酸镁上干燥,在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱层析法(正己烷:乙酸乙酯=3:1)纯化,得到 0.4g 无色粉末状 3-[2-(4-苄氧基-3-乙氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-乙氧基苯基)丙-1-酮。

[1296] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.70 (1H, dd, $J = 7.5, 1.8\text{Hz}$), 7.55-7.30 (8H, m), 6.97 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 6.93 (1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 5.19 (2H, s), 4.18 (2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 4.13 (2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.41 (2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 2.99 (2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.48 (3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.47 (3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[1297] 实施例 191

[1298] 使用实施例 190 中获得的 3-[2-(4-苄氧基-3-乙氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-乙氧基苯基)丙-1-酮,通过与实施例 2 相同的方法,得到无色油状 3-[2-(3-乙氧基-4-羟基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-乙氧基苯基)丙-1-酮。

[1299] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.70 (1H, dd, $J = 7.5, 1.8\text{Hz}$), 7.52 (1H, dd, $J = 8.1, 2.1\text{Hz}$), 7.49 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.45-7.38 (2H, m), 6.97 (1H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 6.95 (1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 6.93 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 5.89 (1H, s), 4.20 (2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 4.13 (2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.41 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.98 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.47 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.47 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$)

[1300] 实施例 192

[1301] 使用实施例 191 中获得的 3-[2-(3-乙氧基-4-羟基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-乙氧基苯基)丙-1-酮,通过与实施例 111 相同的方法,得到无色针状结晶 3-[2-(3-乙氧基-4-异丙氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-乙氧基苯基)丙-1-酮。

[1302] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.70 (1H, dd, $J = 7.5, 1.8\text{Hz}$), 7.54-7.51 (2H, m), 7.45-7.39 (2H, m), 6.97 (2H, br t, $J = 7.5\text{Hz}$), 6.93 (1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 4.55 (1H, sept, $J = 6.0\text{Hz}$), 4.14 (2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 4.13 (2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.42 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.99 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 1.47 (3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.45 (3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.37 (6H, d, $J = 6.0\text{Hz}$)

[1303] 实施例 193

[1304] 将 2.98g 参考实施例 64 中获得的 2-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-甲醛和 1.72g 1-(2-丙氧基苯基)乙酮溶解在 50ml 吡啶中。向其中加入 2.66g 碳酸钾,将混合物在 120℃ 下加热并搅拌 22 小时。冷却后,将反应混合物加入到饱和盐水中,并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水洗涤,然后在无水硫酸镁上干燥,在减压下除去溶剂。残余物通过硅胶柱层析法(正己烷:乙酸乙酯=3:1)纯化,得到 1.82g 无色油状 (E)-3-[2-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-丙氧基苯基)-2-丙烯-1-酮。

[1305] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.80 (1H, s), 7.79 (1H, d, $J = 15.3\text{Hz}$), 7.69-7.66 (3H, m), 7.51-7.32 (7H, m), 7.04-6.95 (3H, m), 5.21 (2H, s), 4.05 (2H, t, $J = 6.3\text{Hz}$), 3.94 (3H, s), 1.88 (2H, sext., $J = 6.3\text{Hz}$), 1.08 (3H, t, $J = 6.3\text{Hz}$)

[1306] 实施例 194

[1307] 将 1.82g 实施例 193 中获得的 (E)-3-[2-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)噁

唑-4-基]-1-(2-丙氧基苯基)-2-丙烯-1-酮溶解在 50ml 甲醇中。向其中加入 200mg 5% 钨-碳粉末,将混合物在室温下在氢气氛下搅拌 2 小时。然后通过过滤除去催化剂。用 100ml 甲醇稀释滤液,向其中加入 500mg 10% 钨-碳粉末。将混合物在室温下在氢气氛下搅拌 3 小时。通过过滤除去催化剂,在减压下除去溶剂。向残余物中加入二异丙醚,重结晶,得到 0.78g 无色粉末状 3-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-丙氧基苯基)丙-1-酮。

[1308] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.70 (1H, dd, $J = 7.5, 1.8\text{Hz}$), 7.55 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.53 (1H, dd, $J = 8.1, 2.1\text{Hz}$), 7.42 (1H, ddd, $J = 8.1, 7.5, 1.8\text{Hz}$), 7.40 (1H, s), 6.97 (1H, td, $J = 7.5, 0.9\text{Hz}$), 6.93 (1H, br d, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.89 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 4.02 (2H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 3.94 (3H, s), 3.43 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.99 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.88 (2H, sext., $J = 6.6\text{Hz}$), 1.06 (3H, t, $J = 6.6\text{Hz}$)

[1309] 实施例 195

[1310] 使用 0.15g 实施例 194 中获得的 3-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-丙氧基苯基)丙-1-酮,通过与实施例 102 相同的方法,得到 67mg 无色粉末状 3-[2-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-丙氧基苯基)丙-1-酮。

[1311] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.71 (1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.59-7.40 (4H, m), 6.97 (1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 6.94 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 6.91 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 4.18 (2H, q, $J = 6.6\text{Hz}$), 4.02 (2H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 3.92 (3H, s), 3.43 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.00 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.87 (2H, sext., $J = 6.6\text{Hz}$), 1.49 (3H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 1.06 (3H, t, $J = 6.6\text{Hz}$)

[1312] 实施例 196

[1313] 使用 0.15g 实施例 194 中获得的 3-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-丙氧基苯基)丙-1-酮,通过与实施例 102 相同的方法,得到 67mg 无色油状 3-[2-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-丙氧基苯基)丙-1-酮。

[1314] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.71 (1H, dd, $J = 7.5, 1.8\text{Hz}$), 7.55 (1H, dd, $J = 8.4, 1.8\text{Hz}$), 7.51 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.42 (1H, br t, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.39 (1H, s), 6.97 (1H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 6.93 (1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 6.89 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.90-4.84 (1H, m), 4.02 (2H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 3.88 (3H, s), 3.43 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.99 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.03-1.60 (10H, m), 1.05 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$)

[1315] 实施例 197

[1316] 使用实施例 194 中获得的 3-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-丙氧基苯基)丙-1-酮,通过与实施例 102 相同的方法,得到无色油状 3-[2-(3-异丙氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-丙氧基苯基)丙-1-酮。

[1317] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.71 (1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.57 (1H, dd, $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$), 7.54 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.42 (1H, ddd, $J = 8.4, 7.2, 1.8\text{Hz}$), 7.39 (1H, s), 6.97 (1H, br t, $J = 7.2\text{Hz}$), 6.96 (1H, br d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.91 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.65 (1H, sept., $J = 6.0\text{Hz}$), 4.02 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.90 (3H, s), 3.43 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.99 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.87 (2H, sext., $J = 7.2\text{Hz}$), 1.40 (6H, d, $J = 6.0\text{Hz}$), 1.06 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$)

[1318] 实施例 198

[1319] 使用实施例 194 中获得的 3-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-丙

氧基苯基)丙-1-酮,通过与实施例 102 相同的方法,得到无色粉末状 3-[2-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-丙氧基苯基)丙-1-酮。

[1320] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.70 (1H, dd, $J = 7.5, 1.8\text{Hz}$), 7.57 (1H, dd, $J = 8.4, 1.8\text{Hz}$), 7.50 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.45-7.39 (2H, m), 6.97 (1H, br t, $J = 7.5\text{Hz}$), 6.93 (1H, br d, $J = 7.5\text{Hz}$), 6.91 (1H, brd, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.02 (2H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 3.92 (2H, d, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.92 (3H, s), 3.43 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.99 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.87 (2H, sext., $J = 6.6\text{Hz}$), 1.41-1.32 (1H, m), 1.06 (3H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 0.69-0.63 (2H, m), 0.40-0.35 (2H, m)

[1321] 实施例 199

[1322] 使用实施例 194 中获得的 3-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-丙氧基苯基)丙-1-酮,通过与实施例 102 相同的方法,得到无色针状结晶 3-[2-(3-(3-丁烯氧基)-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-丙氧基苯基)丙-1-酮。

[1323] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.71 (1H, dd, $J = 7.7, 1.5\text{Hz}$), 7.58 (1H, dd, $J = 8.5, 2.0\text{Hz}$), 7.52 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$), 7.42 (1H, ddd, $J = 7.7, 7.5, 1.8\text{Hz}$), 7.40 (1H, s), 6.97 (1H, ddd, $J = 7.7, 7.5, 0.9\text{Hz}$), 6.93 (1H, br d, $J = 7.7\text{Hz}$), 6.91 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 5.92 (1H, ddt, $J = 17.3, 10.3, 6.8\text{Hz}$), 5.19 (1H, ddd, $J = 17.3, 3.3, 1.5\text{Hz}$), 5.11 (1H, ddd, $J = 10.3, 3.3, 0.6\text{Hz}$), 4.14 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 4.02 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.91 (3H, s), 3.43 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.99 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.63 (2H, br q, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.87 (2H, sext., $J = 7.2\text{Hz}$), 1.06 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$)

[1324] 实施例 200

[1325] 使用实施例 194 中获得的 3-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-丙氧基苯基)丙-1-酮,通过与实施例 102 相同的方法,得到无色针状结晶 3-[2-(3-烯丙氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-丙氧基苯基)丙-1-酮。

[1326] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.71 (1H, dd, $J = 7.7, 1.8\text{Hz}$), 7.59 (1H, dd, $J = 8.5, 1.8\text{Hz}$), 7.52 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.42 (1H, ddd, $J = 8.3, 7.7, 1.8\text{Hz}$), 7.40 (1H, s), 6.97 (1H, td, $J = 7.7, 1.1\text{Hz}$), 6.93 (1H, br d, $J = 8.3\text{Hz}$), 6.91 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 6.12 (1H, ddt, $J = 17.3, 10.5, 5.5\text{Hz}$), 5.44 (1H, ddd, $J = 17.3, 3.0, 1.5\text{Hz}$), 5.31 (1H, ddd, $J = 10.5, 3.0, 1.5\text{Hz}$), 4.67 (2H, dt, $J = 5.5, 1.5\text{Hz}$), 4.02 (2H, t, $J = 6.3\text{Hz}$), 3.92 (3H, s), 3.43 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.99 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.87 (2H, sext., $J = 6.3\text{Hz}$), 1.06 (3H, t, $J = 6.3\text{Hz}$)

[1327] 实施例 201

[1328] 使用 0.1g 实施例 194 中获得的 3-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-丙氧基苯基)丙-1-酮,通过与实施例 111 相同的方法,得到 67mg 无色粉末状 3-[2-(3-环丁基甲氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-丙氧基苯基)丙-1-酮。

[1329] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.71 (1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.56 (1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.52 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.45-7.40 (2H, m), 6.98 (1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 6.94 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 6.90 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 4.07 (2H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 4.02 (2H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 3.90 (3H, s), 3.44 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.00 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.86 (1H, quint, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.21-2.16 (2H, m), 1.96-1.84 (6H, m), 1.06 (3H, t, $J = 7.5\text{Hz}$)

[1330] 实施例 202

[1331] 使用参考实施例 65 中获得的 2-[4-甲氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]噁

唑-4-甲醛,通过与实施例 193 相同的方法,得到浅黄色油状 (E)-3-{2-[4-甲氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]噁唑-4-基}-1-(2-丙氧基苯基)-2-丙烯-1-酮。

[1332] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.83 (1H, d, $J = 15.0\text{Hz}$), 7.81 (1H, s), 7.76 (1H, dd, $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$), 7.69 (1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.69 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.50 (1H, d, $J = 15.0\text{Hz}$), 7.45 (1H, ddd, $J = 8.4, 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.01 (1H, br t, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.99 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.98 (1H, br d, $J = 7.8\text{Hz}$), 4.46 (2H, q, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.06 (2H, t, $J = 6.3\text{Hz}$), 3.94 (3H, s), 1.90 (2H, sext., $J = 6.3\text{Hz}$), 1.09 (3H, t, $J = 6.3\text{Hz}$)

[1333] 实施例 203

[1334] 使用实施例 202 中获得的 (E)-3-{2-[4-甲氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]噁唑-4-基}-1-(2-丙氧基苯基)-2-丙烯-1-酮,通过与实施例 194 相同的方法,得到无色粉末状 3-{2-[4-甲氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]噁唑-4-基}-1-(2-丙氧基苯基)-2-丙烯-1-酮。

[1335] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ : 7.83 (1H, s), 7.62 (1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.57 (1H, dd, $J = 7.8, 1.5\text{Hz}$), 7.55 (1H, d, $J = 1.5\text{Hz}$), 7.51 (1H, br t, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.17 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.15 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.01 (1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 4.80 (2H, q, $J = 9.0\text{Hz}$), 4.06 (2H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 3.86 (3H, s), 3.33 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.84 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.79 (2H, sext., $J = 6.6\text{Hz}$), 0.99 (3H, t, $J = 6.6\text{Hz}$)

[1336] 实施例 204

[1337] 使用参考实施例 66 获得的 2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-甲醛,通过与实施例 193 相同的方法,得到浅黄色粉末状 (E)-3-[2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-丙氧基苯基)-2-丙烯-1-酮。

[1338] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.81 (1H, d, $J = 15.0\text{Hz}$), 7.79 (1H, br d, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.68 (1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.62 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.59 (1H, br s), 7.49 (1H, d, $J = 15.0\text{Hz}$), 7.44 (1H, br t, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.01 (1H, br t, $J = 7.5\text{Hz}$), 6.97 (1H, br d, $J = 7.5\text{Hz}$), 6.93 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 4.18 (2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 4.16 (2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 4.05 (2H, t, $J = 6.3\text{Hz}$), 1.89 (1H, br sext., $J = 6.9\text{Hz}$), 1.50 (3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.49 (3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.09 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$)

[1339] 实施例 205

[1340] 使用实施例 204 中获得的 (E)-3-[2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-丙氧基苯基)-2-丙烯-1-酮,通过与实施例 194 相同的方法,得到无色粉末状 3-[2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-丙氧基苯基)-2-丙烯-1-酮。

[1341] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.60 (1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.54 (1H, dd, $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$), 7.52 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.42 (1H, ddd, $J = 7.8, 7.2, 1.8\text{Hz}$), 7.39 (1H, s), 6.97 (1H, td, $J = 7.8, 1.2\text{Hz}$), 6.93 (1H, br d, $J = 7.2\text{Hz}$), 6.90 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.17 (2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 4.14 (2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 4.02 (2H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 3.43 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.99 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.87 (2H, sept., $J = 6.6\text{Hz}$), 1.48 (6H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.05 (3H, t, $J = 6.6\text{Hz}$)

[1342] 实施例 206

[1343] 使用参考实施例 64 中获得的 2-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-甲醛,通过与实施例 193 相同的方法,得到浅黄色粉末状 (E)-3-[2-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)噁

唑-4-基]-1-(2-异丙氧基苯基)-2-丙烯-1-酮。

[1344] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.79(1H, s), 7.79(1H, d, $J = 15.3\text{Hz}$), 7.69-7.65(3H, m), 7.50-7.32(7H, m), 7.03-6.95(3H, m), 5.21(2H, s), 4.66(1H, sept, $J = 6.0\text{Hz}$), 3.94(3H, s), 1.41(6H, d, $J = 6.0\text{Hz}$)

[1345] 实施例 207

[1346] 使用实施例 206 中获得的 (E)-3-[2-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基) 噁唑-4-基]-1-(2-异丙氧基苯基)-2-丙烯-1-酮, 通过与实施例 194 相同的方法, 得到无色粉末状 3-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基) 噁唑-4-基]-1-(2-异丙氧基苯基) 丙-1-酮。

[1347] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.67(1H, dd, $J = 7.5, 1.8\text{Hz}$), 7.55(1H, br s), 7.54(1H, dd, $J = 7.5, 1.8\text{Hz}$), 7.40(1H, td, $J = 7.5, 1.8\text{Hz}$), 7.40(1H, s), 6.95(1H, br t, $J = 7.5\text{Hz}$), 6.93(1H, br d, $J = 7.5\text{Hz}$), 6.89(1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 5.64(1H, s), 4.68(1H, sept., $J = 6.0\text{Hz}$), 3.94(3H, s), 3.40(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.98(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.40(6H, d, $J = 6.0\text{Hz}$)

[1348] 上述化合物也可以通过下述方法获得。将 10g 参考实施例 5 中获得的 2-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)-4-氯甲基噁唑和 5.4g 1-(2-异丙氧基苯基) 乙酮溶解在 100ml 四氢呋喃中, 向其中加入 2.42g 氢化钠。起泡后将反应混合物加热并回流 3 小时。冷却后将反应混合物加入到冰水中, 并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水洗涤, 在硫酸镁上干燥, 然后在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱层析法 (正己烷: 乙酸乙酯 = 3 : 1) 纯化, 得到 4.30g 浅黄色油状 3-[2-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基) 噁唑-4-基]-1-(2-异丙氧基苯基) 丙-1-酮。然后将 1.84g 获得的 3-[2-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基) 噁唑-4-基]-1-(2-异丙氧基苯基) 丙-1-酮溶解在 100ml 甲醇中。向其中加入 800mg 10% 钨-碳粉末。将混合物在室温下和氢气氛下搅拌 1 小时。通过过滤除去催化剂, 并除去溶剂。然后从丙酮/二异丙醚中重结晶残余物, 得到 1.15g 3-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基) 噁唑-4-基]-1-(2-异丙氧基苯基) 丙-1-酮。

[1349] 实施例 208

[1350] 使用 0.15g 实施例 207 中获得的 3-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基) 噁唑-4-基]-1-(2-异丙氧基苯基) 丙-1-酮, 通过与实施例 102 相同的方法, 得到 0.12g 浅黄色油状 3-[2-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基) 噁唑-4-基]-1-(2-异丙氧基苯基) 丙-1-酮。

[1351] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.67(1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.57(1H, dd, $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$), 7.50(1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.41(1H, td, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.39(1H, s), 6.95(1H, br t, $J = 7.8\text{Hz}$), 6.93(1H, brd, $J = 7.8\text{Hz}$), 6.91(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.68(1H, sept., $J = 6.0\text{Hz}$), 3.92(2H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.92(3H, s), 3.41(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.98(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.40(6H, d, $J = 6.0\text{Hz}$), 1.46-1.32(1H, m), 0.69-0.62(2H, m), 0.40-0.35(2H, m)

[1352] 实施例 209

[1353] 使用 0.15g 实施例 207 中获得的 3-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基) 噁唑-4-基]-1-(2-异丙氧基苯基) 丙-1-酮, 通过与实施例 102 相同的方法, 得到 42mg 无色粉末状 3-[2-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基) 噁唑-4-基]-1-(2-异丙氧基苯基) 丙-1-酮。

[1354] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.68(1H, dd, $J = 7.7, 1.8\text{Hz}$), 7.57(1H, dd, $J = 8.5, 2.0\text{Hz}$),

7.52(1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$), 7.41(1H, td, $J = 7.7, 1.8\text{Hz}$), 7.40(1H, s), 6.95(1H, br t, $J = 7.7\text{Hz}$), 6.94(1H, brd, $J = 7.7\text{Hz}$), 6.91(1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 4.69(1H, sept., $J = 6.0\text{Hz}$), 4.18(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.92(3H, s), 3.41(2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 2.99(2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.49(3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.40(6H, d, $J = 6.0\text{Hz}$)

[1355] 实施例 210

[1356] 使用实施例 207 中获得的 3-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-异丙氧基苯基)丙-1-酮, 通过与实施例 102 相同的方法, 得到浅黄色油状 3-[2-(3-异丙氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-异丙氧基苯基)丙-1-酮。

[1357] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.68(1H, dd, $J = 7.5, 1.8\text{Hz}$), 7.57(1H, dd, $J = 7.5, 1.8\text{Hz}$), 7.54(1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.44-7.38(2H, m), 6.95(1H, br t, $J = 7.5\text{Hz}$), 6.94(1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 6.91(1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 4.67(2H, sept., $J = 6.0\text{Hz}$), 3.90(3H, s), 3.40(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.98(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.40(12H, d, $J = 6.0\text{Hz}$)

[1358] 实施例 211

[1359] 使用实施例 207 中获得的 3-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-异丙氧基苯基)丙-1-酮, 通过与实施例 102 相同的方法, 得到无色油状 3-[2-(3-烯丙氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-异丙氧基苯基)丙-1-酮。

[1360] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.68(1H, dd, $J = 7.7, 1.8\text{Hz}$), 7.58(1H, dd, $J = 8.3, 1.8\text{Hz}$), 7.53(1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.41(1H, ddd, $J = 7.9, 7.7, 1.8\text{Hz}$), 7.40(1H, s), 6.98(1H, td, $J = 7.9, 1.8\text{Hz}$), 6.94(1H, br d, $J = 7.7\text{Hz}$), 6.92(1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 6.12(1H, ddt, $J = 17.3, 10.5, 5.3\text{Hz}$), 5.44(1H, ddd, $J = 17.3, 3.0, 1.7\text{Hz}$), 5.31(1H, ddd, $J = 10.5, 3.0, 1.5\text{Hz}$), 4.75-4.60(3H, m), 3.92(3H, s), 3.41(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.99(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.40(6H, d, $J = 6.0\text{Hz}$).

[1361] 实施例 212

[1362] 使用实施例 207 中获得的 3-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-异丙氧基苯基)丙-1-酮, 通过与实施例 102 相同的方法, 得到无色针状结晶 3-[2-(3-(3-丁烯氧基)-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-异丙氧基苯基)丙-1-酮。

[1363] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.67(1H, dd, $J = 7.9, 1.8\text{Hz}$), 7.57(1H, dd, $J = 8.5, 2.0\text{Hz}$), 7.53(1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$), 7.40(1H, ddd, $J = 7.9, 7.5, 1.8\text{Hz}$), 7.40(1H, s), 6.95(1H, br t, $J = 7.5\text{Hz}$), 6.93(1H, br d, $J = 7.5\text{Hz}$), 6.91(1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 5.92(1H, ddt, $J = 17.1, 10.3, 6.8\text{Hz}$), 5.19(1H, ddd, $J = 17.3, 3.3, 1.5\text{Hz}$), 5.10(1H, ddd, $J = 10.3, 3.3, 1.3\text{Hz}$), 4.68(1H, sept., $J = 6.0\text{Hz}$), 4.14(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.91(3H, s), 3.41(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.01(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.63(2H, br q, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.40(6H, d, $J = 6.0\text{Hz}$)

[1364] 实施例 213

[1365] 使用 0.15g 实施例 207 中获得的 3-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-异丙氧基苯基)丙-1-酮, 通过与实施例 111 相同的方法, 得到 40mg 无色粉末状 1-(2-异丙氧基苯基)-3-{2-[4-甲氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]噁唑-4-基}丙-1-酮。

[1366] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.70-7.60(2H, m), 7.44-7.38(2H, m), 6.98-6.91(4H, m), 4.69(1H, sept., $J = 6.0\text{Hz}$), 4.48-4.41(2H, m), 3.93(3H, s), 3.42(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$),

3.00 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.41 (6H, d, $J = 6.0$ Hz)

[1367] 实施例 214

[1368] 使用实施例 207 中获得的 3-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-异丙氧基苯基)丙-1-酮,通过与实施例 111 相同的方法,得到无色粉末状 3-[2-(3-环丁基甲氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-异丙氧基苯基)丙-1-酮。

[1369] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.68 (1H, dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz), 7.56 (1H, dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz), 7.52 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.44-7.38 (2H, m), 6.95 (1H, br t, $J = 8.4$ Hz), 6.94 (1H, br d, $J = 8.4$ Hz), 6.90 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 4.69 (1H, sept., $J = 6.0$ Hz), 4.07 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 3.90 (3H, s), 3.41 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.99 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.86 (1H, quint, $J = 7.2$ Hz), 2.22-2.14 (2H, m), 1.99-1.84 (4H, m), 1.40 (6H, d, $J = 6.0$ Hz)

[1370] 实施例 215

[1371] 使用参考实施例 66 中获得的 2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-甲醛,通过与实施例 193 相同的方法,得到黄色油状 (E)-3-[2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-异丙氧基苯基)-2-丙烯-1-酮。

[1372] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.81 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 7.79 (1H, br s), 7.69-7.53 (3H, m), 7.46 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 7.43 (1H, td, $J = 7.8, 1.2$ Hz), 7.00 (1H, br t, $J = 7.8$ Hz), 6.93 (1H, br d, $J = 7.8$ Hz), 6.91 (1H, br d, $J = 7.8$ Hz), 4.67 (1H, sept, $J = 6.0$ Hz), 4.22-4.11 (4H, m), 1.52-1.45 (6H, m), 1.41 (6H, d, $J = 6.0$ Hz)

[1373] 实施例 216

[1374] 使用实施例 215 中获得的 (E)-3-[2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-异丙氧基苯基)-2-丙烯-1-酮,通过与实施例 194 相同的方法,得到浅黄色油状 3-[2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-异丙氧基苯基)丙-1-酮。

[1375] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.67 (1H, dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz), 7.60-7.38 (4H, m), 6.97-6.89 (3H, m), 4.68 (1H, sept, $J = 6.0$ Hz), 4.21-4.10 (4H, m), 3.41 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.98 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.48 (6H, br t, $J = 7.2$ Hz), 1.40 (6H, d, $J = 6.0$ Hz)

[1376] 实施例 217

[1377] 使用参考实施例 66 中获得的 2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-甲醛,通过与实施例 193 相同的方法,得到无色粉末状 (E)-3-[2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基]-1-邻甲苯基-2-丙烯-1-酮。

[1378] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.81 (1H, s), 7.64-7.28 (8H, m), 6.93 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 4.20 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 4.16 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 2.47 (3H, s), 1.50 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.49 (3H, t, $J = 6.9$ Hz)

[1379] 实施例 218

[1380] 使用实施例 217 中获得的 (E)-3-[2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基]-1-邻甲苯基-2-丙烯-1-酮,通过与实施例 194 相同的方法,得到无色针状结晶 3-[2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基]-1-邻甲苯基丙-1-酮。

[1381] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.68 (1H, dd, $J = 7.5, 1.8$ Hz), 7.55 (1H, dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.43 (1H, br s), 7.36 (1H, td, $J = 7.5, 1.5$ Hz), 7.27-7.22 (2H, m), 6.90 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 4.17 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 4.14 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 3.32 (2H, t, $J =$

7.2Hz), 3.00 (2H, t, J = 7.2Hz), 2.49 (3H, s), 1.48 (6H, t, J = 6.9Hz)

[1382] 实施例 219

[1383] 使用参考实施例 64 中获得的 2-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-甲醛, 通过与实施例 193 相同的方法, 得到浅黄色粉末状 (E)-3-[2-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-邻甲苯基-2-丙烯-1-酮。

[1384] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.81 (1H, s), 7.69-7.26 (13H, m), 6.96 (1H, d, J = 9.0Hz), 5.23 (2H, s), 3.94 (3H, s), 2.47 (3H, s)

[1385] 实施例 220

[1386] 使用实施例 219 中获得的 (E)-3-[2-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-邻甲苯基-2-丙烯-1-酮, 通过与实施例 194 相同的方法, 得到无色粉末状 3-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-邻甲苯基丙-1-酮。

[1387] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.67 (1H, dd, J = 7.2, 1.8Hz), 7.56 (1H, d, J = 1.8Hz), 7.53 (1H, dd, J = 8.1, 1.8Hz), 7.43 (1H, s), 7.35 (1H, td, J = 7.2, 1.8Hz), 7.26-7.22 (2H, m), 6.89 (1H, d, J = 8.1Hz), 5.69 (1H, s), 3.94 (3H, s), 3.31 (2H, t, J = 7.2Hz), 3.00 (2H, t, J = 7.2Hz), 2.49 (3H, s)

[1388] 实施例 221

[1389] 将 0.15g 实施例 220 中获得的 3-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-邻甲苯基丙-1-酮溶解在 10ml 异丙醇中。向其中加入 86 μl (溴甲基)环丙烷和 200 μl 1,8-二氮杂二环 [5,4,0] 十一碳-7-烯, 将混合物加热并回流 24 小时。向反应混合物中加水, 然后用乙酸乙酯进行萃取。用饱和盐水洗涤有机层, 在无水硫酸镁上干燥, 并在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱层析法 (正己烷: 乙酸乙酯 = 3 : 1) 纯化, 并从丙酮 / 二异丙醚 / 正己烷中重结晶, 得到 71mg 无色针状结晶 3-[2-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-邻甲苯基丙-1-酮。

[1390] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.68 (1H, dd, J = 7.5, 1.5Hz), 7.57 (1H, dd, J = 8.1, 2.1Hz), 7.49 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.43 (1H, t, J = 0.9Hz), 7.36 (1H, td, J = 7.5, 1.5Hz), 7.25-7.22 (2H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.1Hz), 3.93 (2H, d, J = 6.9Hz), 3.92 (3H, s), 3.32 (2H, t, J = 7.2Hz), 3.00 (2H, t, J = 7.2Hz), 2.49 (3H, s), 1.41-1.32 (1H, m), 0.69-0.63 (2H, m), 0.40-0.35 (2H, m)

[1391] 实施例 222

[1392] 使用参考实施例 69 中获得的 2-(3-异丙氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-甲醛, 通过与实施例 193 相同的方法, 得到黄色粉末状 (E)-3-[2-(3-异丙氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-苄氧基苯基)-2-丙烯-1-酮。

[1393] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.76 (1H, s), 7.69-6.92 (14H, m), 5.20 (2H, s), 4.63 (1H, sept., J = 6.0Hz), 1.38 (6H, d, J = 6.0Hz)

[1394] 实施例 223

[1395] 使用实施例 222 中获得的 (E)-3-[2-(3-异丙氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-苄氧基苯基)-2-丙烯-1-酮, 通过与实施例 194 相同的方法, 得到无色板状结晶 1-(2-羟基苯基)-3-[2-(3-异丙氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]丙-1-酮。

[1396] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 12.25 (1H, s), 7.82 (1H, dd, J = 8.4, 1.5Hz), 7.58 (1H, dd, J =

8.4, 1.8Hz), 7.54(1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.46(1H, ddd, $J = 8.4, 7.2, 1.5\text{Hz}$), 7.45(1H, s), 6.98(1H, dd, $J = 8.4, 1.2\text{Hz}$), 6.92(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.89(1H, ddd, $J = 8.4, 7.2, 1.2\text{Hz}$), 4.65(1H, sept., $J = 6.0\text{Hz}$), 3.90(3H, s), 3.44(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 3.03(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 1.40(6H, d, $J = 6.0\text{Hz}$)

[1397] 实施例 224

[1398] 将 67mg 实施例 223 中获得的 1-(2-羟基苯基)-3-[2-(3-异丙氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]丙-1-酮溶解在 5ml 二甲基甲酰胺中。向其中加入 31 μl 烯丙基溴和 73mg 碳酸钾, 将混合物在室温下搅拌过夜。进一步向其中加入 50 μl 烯丙基溴, 将混合物在 50℃ 下搅拌 8 小时, 在室温下搅拌过夜。将反应混合物加入到水中, 然后用乙酸乙酯进行萃取。用饱和盐水洗涤有机层, 在无水硫酸镁上干燥, 在减压下除去溶剂。残余物通过硅胶柱层析法(正己烷:乙酸乙酯 = 3 : 1)纯化, 并从正己烷中重结晶, 得到 33mg 无色粉末状 1-(2-烯丙氧基苯基)-3-[2-(3-异丙氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]丙-1-酮。

[1399] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.70(1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.57(1H, dd, $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$), 7.54(1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.44(1H, ddd, $J = 7.8, 7.5, 1.8\text{Hz}$), 7.40(1H, br s), 6.99(1H, td, $J = 7.8, 1.2\text{Hz}$), 6.94(1H, br d, $J = 7.5\text{Hz}$), 6.91(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.08(1H, ddt, $J = 17.1, 10.5, 5.4\text{Hz}$), 5.42(1H, ddd, $J = 17.1, 3.0, 1.5\text{Hz}$), 5.29(1H, ddd, $J = 10.5, 2.7, 1.5\text{Hz}$), 4.69-4.61(3H, m), 3.89(3H, s), 3.42(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.99(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.39(6H, d, $J = 6.3\text{Hz}$)

[1400] 实施例 225

[1401] 使用 0.3g 实施例 220 中获得的 3-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-邻甲苯基丙-1-酮, 通过与实施例 3 相同的方法, 得到 0.15g 白色粉末状 3-[2-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-邻甲苯基丙-1-酮。

[1402] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.68(1H, m), 7.57(1H, dd, $J = 8.1, 2.1\text{Hz}$), 7.51(1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.44(1H, d, $J = 0.9\text{Hz}$), 7.36(1H, m), 7.30-7.20(3H, m), 6.91(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.18(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.92(3H, s), 3.35-3.25(2H, m), 3.05-2.95(2H, m), 2.50(3H, s), 1.50(3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[1403] 实施例 226

[1404] 使用 0.3g 实施例 220 中获得的 3-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-邻甲苯基丙-1-酮, 通过与实施例 3 相同的方法, 得到 0.1g 白色粉末状 3-[2-(3-烯丙氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-邻甲苯基丙-1-酮。

[1405] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.68(1H, m), 7.59(1H, dd, $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$), 7.52(1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.43(1H, s), 7.38(1H, m), 7.35-7.25(2H, m), 6.92(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.13(1H, ddd, $J = 17.1, 10.5, 5.4\text{Hz}$), 5.44(1H, ddd, $J = 17.1, 2.7, 1.5\text{Hz}$), 5.31(1H, ddd, $J = 10.5, 2.7, 1.5\text{Hz}$), 4.68(1H, dt, $J = 5.4, 1.5\text{Hz}$), 3.92(3H, s), 3.32(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.00(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.50(3H, s)

[1406] 实施例 227

[1407] 使用 0.2g 实施例 220 中获得的 3-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-邻甲苯基丙-1-酮, 通过与实施例 3 相同的方法, 得到 0.1g 浅黄色油状 3-[2-(3-异丙氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-邻甲苯基丙-1-酮。

[1408] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.69 (1H, m), 7.60–7.50 (2H, m), 7.50–7.30 (3H, m), 7.24 (1H, m), 6.91 (1H, dd, $J = 5.1, 3.0\text{Hz}$), 4.65 (1H, m), 3.90 (3H, s), 3.35–3.25 (2H, m), 3.05–2.95 (2H, m), 2.49 (3H, s), 1.40 (6H, d, $J = 6.0\text{Hz}$)

[1409] 实施例 228

[1410] 将 65mg 氢化钠悬浮在 5ml 四氢呋喃中。在冰冷却和搅拌下向其中连续加入 0.27g 1-(2-乙氧基苯基)乙酮和 0.3g 参考实施例 44 中获得的 2-(3-苄氧基-4-二氟甲氧基苯基)-4-氯甲基噁唑,将混合物在加热并回流下搅拌 3 小时。在冰冷却和搅拌下向反应混合物中加入饱和氯化铵水溶液。搅拌 15 分钟后,向其中加水,用乙酸乙酯萃取。将混合物在无水硫酸镁上干燥,除去溶剂。得到的残余物通过硅胶柱层析法(正己烷:乙酸乙酯=4:1)纯化,得到 75mg 无色油状 3-[2-(3-苄氧基-4-二氟甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-乙氧基苯基)丙-1-酮。

[1411] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.72–7.69 (2H, m), 7.59 (1H, dd, $J = 8.1, 1.8\text{Hz}$), 7.47–7.32 (7H, m), 7.00–6.92 (3H, m), 6.61 (1H, t, $J = 74.7\text{Hz}$), 5.20 (2H, s), 4.15 (2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.43 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.00 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.48 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$)

[1412] 实施例 229

[1413] 将 75mg 实施例 228 获得的 3-[2-(3-苄氧基-4-二氟甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-乙氧基苯基)丙-1-酮溶解在 1ml 乙醇中。向其中加入 7mg 10% 钯-碳粉末,将混合物在室温和氢气氛下搅拌 45 分钟。通过过滤除去催化剂,浓缩滤液,得到的残余物通过硅胶柱层析法(二氯甲烷:乙醇=100:1)纯化,得到 32mg 白色粉末状 3-[2-(4-二氟甲氧基-3-羟基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-乙氧基苯基)丙-1-酮。

[1414] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.70 (1H, dd, $J = 7.5, 1.8\text{Hz}$), 7.65 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.56–7.43 (3H, m), 7.16 (1H, d, $J = 6.0\text{Hz}$), 6.98–6.92 (2H, m), 6.57 (1H, t, $J = 74.7\text{Hz}$), 5.57 (1H, s), 4.13 (2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.42 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.00 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.48 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$)

[1415] 实施例 230

[1416] 将 30mg 实施例 229 中获得的 3-[2-(4-二氟甲氧基-3-羟基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-乙氧基苯基)丙-1-酮溶解在 0.5ml 二甲基甲酰胺中。向其中加入 18mg 2-溴丙烷和 30mg 碳酸钾。将混合物在室温下搅拌过夜。向反应混合物中加水,用乙酸乙酯萃取。用无水硫酸镁进行干燥,除去溶剂。得到的残余物通过硅胶柱层析法(正己烷:乙酸乙酯=4:1)纯化,得到 23mg 白色粉末状 3-[2-(4-二氟甲氧基-3-异丙氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-乙氧基苯基)丙-1-酮。

[1417] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.70 (1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.61 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.55 (1H, dd, $J = 8.4, 1.8\text{Hz}$), 7.50–7.38 (2H, m), 7.19 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.00–6.70 (2H, m), 6.60 (1H, t, $J = 74.7\text{Hz}$), 4.72–4.64 (1H, m), 4.13 (2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.42 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.00 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.48 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.39 (6H, d, $J = 6.0\text{Hz}$)

[1418] 实施例 231

[1419] 使用参考实施例 5 获得的 2-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)-4-氯甲基噁唑和参考实施例 70 中获得的 1-(2-甲氧基甲氧基苯基)乙酮,通过与实施例 190 相同的方法,得到黄色油状 3-[2-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-甲氧基甲氧基苯基)

丙-1-酮。

[1420] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.66 (1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.59 (1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.51 (1H, br s), 7.49–7.27 (7H, m), 7.17 (1H, brd, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.04 (1H, td, $J = 7.5, 1.2\text{Hz}$), 6.93 (1H, br d, $J = 7.8\text{Hz}$), 5.25 (2H, s), 5.19 (2H, s), 3.92 (3H, s), 3.48 (3H, s), 3.39 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.00 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$)

[1421] 实施例 232

[1422] 使用实施例 231 获得的 3-[2-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-甲氧基甲氧基苯基)丙-1-酮, 通过与实施例 194 相同的方法, 得到 3-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-甲氧基甲氧基苯基)丙-1-酮。

[1423] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.66 (1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.55 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.53 (1H, dd, $J = 8.1, 2.1\text{Hz}$), 7.41 (1H, s), 7.41 (1H, ddd, $J = 7.8, 7.5, 1.8\text{Hz}$), 7.17 (1H, br d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.04 (1H, td, $J = 7.5, 0.8\text{Hz}$), 6.89 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 5.64 (1H, s), 5.26 (2H, s), 3.94 (3H, s), 3.49 (3H, s), 3.40 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.99 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$)

[1424] 实施例 233

[1425] 使用实施例 232 获得的 3-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-甲氧基甲氧基苯基)丙-1-酮, 通过与实施例 102 相同的方法, 得到无色油状 3-[2-(3-异丙氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-甲氧基甲氧基苯基)丙-1-酮。

[1426] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.66 (1H, dd, $J = 7.5, 1.8\text{Hz}$), 7.57 (1H, dd, $J = 8.4, 1.8\text{Hz}$), 7.53 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.42 (1H, ddd, $J = 8.4, 7.5, 1.8\text{Hz}$), 7.41 (1H, s), 7.17 (1H, dd, $J = 8.4, 1.2\text{Hz}$), 7.04 (1H, td, $J = 7.5, 1.2\text{Hz}$), 6.91 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 5.26 (2H, s), 4.64 (1H, sept, $J = 6.0\text{Hz}$), 3.90 (3H, s), 3.49 (3H, s), 3.40 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.00 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.39 (6H, d, $J = 6.0\text{Hz}$)

[1427] 实施例 234

[1428] 使用 0.76g 参考实施例 58 中获得的 4-氯甲基-2-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)噁唑, 通过与实施例 228 相同的方法, 得到 60mg 白色粉末状 3-[2-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]丙-1-酮。

[1429] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.76 (1H, dd, $J = 7.8, 2.1\text{Hz}$), 7.58–7.48 (3H, m), 7.39 (1H, s), 7.12 (1H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 6.92–6.88 (2H, m), 4.46 (2H, q, $J = 7.8\text{Hz}$), 4.18 (2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.92 (3H, s), 3.40 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 3.00 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 1.49 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$)

[1430] 实施例 235

[1431] 使用 0.76g 参考实施例 58 中获得的 4-氯甲基-2-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)噁唑和 0.58g 1-(2-三氟甲氧基苯基)乙酮, 通过与实施例 228 相同的方法, 得到 0.18g 浅黄色油状 3-[2-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-三氟甲氧基苯基)丙-1-酮。

[1432] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.71 (1H, dd, $J = 7.5, 1.8\text{Hz}$), 7.58–7.50 (3H, m), 7.42 (1H, s), 7.38–7.30 (2H, m), 6.91 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.17 (2H, q, $J = 6.6\text{Hz}$), 3.91 (3H, s), 3.45 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.01 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.49 (3H, t, $J = 6.6\text{Hz}$)

[1433] 实施例 236

[1434] 使用 0.5g 参考实施例 71 中获得的 3-[2-(3,4-二甲氧基苯基)噁唑-4-基]丙

酸,通过与实施例 1 相同的方法,得到 0.32g 白色粉末状 3-[2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基]-1-吡咯烷-1-基-丙-1-酮。

[1435] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.55(1H, dd, $J = 6.75, 1.8\text{Hz}$), 7.52(1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.44(1H, s), 6.91(1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 4.20-4.10(4H, m), 3.50-3.40(4H, m), 3.00-2.90(2H, m), 2.70-2.60(2H, m), 1.95-1.75(4H, m), 1.48(3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.48(3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$)

[1436] 实施例 237

[1437] 使用 0.3g 参考实施例 71 中获得的 3-[2-(3,4-二甲氧基苯基)噁唑-4-基]丙酸,通过与实施例 1 相同的方法,得到 0.28g 白色粉末状 3-[2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(3-羟基吡咯烷-1-基)丙-1-酮。

[1438] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.55(1H, dd, $J = 6.75, 1.8\text{Hz}$), 7.52(1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.44(1H, s), 6.91(1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 4.20-4.10(4H, m), 3.50-3.40(4H, m), 3.00-2.90(2H, m), 2.70-2.60(2H, m), 2.10-1.90(3H, m), 1.48(3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.48(3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[1439] 实施例 238

[1440] 使用 1g 参考实施例 73 中获得的 3-[2-(4-苄氧基-3-甲氧基苯基)噁唑-4-基]丙酸,通过与实施例 1 相同的方法,得到 1.03g 浅黄色粉末状 3-[2-(4-苄氧基-3-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-吡咯烷-1-基丙-1-酮。

[1441] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.61-7.27(8H, m), 6.93(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 5.20(2H, s), 3.97(3H, s), 3.49-3.39(4H, m), 2.94(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.65(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 1.95-1.78(4H, m)

[1442] 实施例 239

[1443] 使用 1g 实施例 238 中获得的 3-[2-(4-苄氧基-3-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-吡咯烷-1-基-丙-1-酮,通过与实施例 2 相同的方法,得到 0.59g 白色粉末状 3-[2-(4-羟基-3-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-吡咯烷-1-基丙-1-酮。

[1444] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.56-7.51(2H, m), 7.44(1H, s), 6.90(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 5.97(1H, s), 3.97(3H, s), 3.49-3.39(4H, m), 2.94(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.66(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 1.97-1.79(4H, m)

[1445] 实施例 240

[1446] 使用 0.15g 实施例 239 中获得的 3-[2-(4-羟基-3-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-吡咯烷-1-基-丙-1-酮,通过与实施例 3 相同的方法,得到 0.13g 白色粉末状 3-[2-(4-乙氧基-3-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-吡咯烷-1-基丙-1-酮。

[1447] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.57(1H, dd, $J = 8.1, 2.1\text{Hz}$), 7.52(1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.45(1H, s), 6.91(1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 4.15(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.96(3H, s), 3.49-3.40(4H, m), 2.94(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.66(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.97-1.79(4H, m), 1.49(3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[1448] 实施例 241

[1449] 将实施例 25 中获得的 N-[2-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]甲基-2-三氟甲基苯甲酰胺溶解在 1ml 二甲基甲酰胺中。在冰冷却和搅拌下向其中加入 30mg 氢化钠,将混合物搅拌 30 分钟。向其中加入 30mg 碘甲烷,在室温下搅拌反应混合物 2 小时。然后向其中加水和乙酸乙酯,进行萃取。用水洗涤有机层两次,通过在减压下除去溶剂而浓缩。残余物通过硅胶层析法(正己烷:乙酸乙酯 = 3 : 1)纯化,得到 35mg 无色油状

N-[2-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-N-甲基-2-三氟甲基苯甲酰胺。

[1450] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.72-7.34 (7H, m), 6.94 (1H, dd, $J = 8.4, 1.8\text{Hz}$), 4.88-4.11 (1H, m), 3.98-3.89 (5H, m), 3.17-2.88 (3H, m), 1.43-1.34 (1H, m), 0.71-0.64 (2H, m), 0.42-0.36 (2H, m)

[1451] 实施例 242

[1452] 使用 0.14g 参考实施例 74 中获得的 [2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基甲基] 甲胺, 通过与实施例 1 相同的方法, 得到 70mg 无色油状 N-[2-(3,4-二甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-乙氧基-N-甲基苯甲酰胺。

[1453] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.60-7.26 (5H, m), 7.00-6.87 (3H, m), 4.23-4.02 (8H, m), 3.19-2.96 (3H, m), 1.52-1.40 (6H, m), 1.36 (3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[1454] 实施例 243

[1455] 使用 0.2g 参考实施例 78 中获得的 2-[2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基] 乙胺和 0.18g 2-乙氧基苯甲酸, 通过与实施例 1 相同的方法, 得到 0.14g 白色粉末状 N-{2-[2-(3,4-二甲氧基苯基)噁唑-4-基]乙基}-2-乙氧基苯甲酰胺。

[1456] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.22 (1H, dd, $J = 7.5, 4.8\text{Hz}$), 7.60-7.50 (2H, m), 7.47 (1H, s), 7.39 (1H, m), 7.06 (1H, m), 6.95-6.85 (2H, m), 4.30-4.05 (6H, m), 4.09 (2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.85 (2H, q, $J = 6.6\text{Hz}$), 2.91 (2H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 1.48 (6H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.28 (6H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[1457] 实施例 244

[1458] 使用 0.3g 参考实施例 80 中获得的 2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-羧酸和 0.28g 1-(2-氨基)乙酮, 通过与实施例 1 相同的方法, 得到 0.32g 白色粉末状 N-(2-氧-2-苯乙基)-2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-甲酰胺。

[1459] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ : 8.67 (1H, d, $J = 0.9\text{Hz}$), 8.49 (1H, t, $J = 5.7\text{Hz}$), 8.10-8.00 (2H, m), 7.70-7.50 (5H, m), 7.16 (1H, m), 4.81 (2H, d, $J = 5.7\text{Hz}$), 4.13 (4H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.38 (6H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.37 (3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[1460] 实施例 245

[1461] 使用参考实施例 80 中获得的 2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-羧酸, 通过与实施例 1 相同的方法, 得到 0.32g 白色粉末状 1-(4-{4-[2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-羧基]哌嗪-1-基}苯基)乙酮。

[1462] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.20 (1H, s), 7.95-7.85 (2H, m), 7.62 (1H, dd, $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$), 7.54 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.00-6.85 (3H, m), 4.40-4.20 (2H, m), 4.19 (2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 4.16 (2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 4.00-3.80 (2H, m), 3.50-3.45 (4H, m), 2.53 (3H, s), 1.50 (3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.50 (3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[1463] 实施例 246

[1464] 使用 0.28g 参考实施例 80 中获得的 2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-羧酸和 0.2g 1-(4-甲氧基苯基)哌嗪, 通过与实施例 1 相同的方法, 得到 0.36g 白色粉末状 4-(2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基)-1-(4-甲氧基苯基)哌嗪。

[1465] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.16 (1H, s), 7.61 (1H, dd, $J = 8.7, 2.1\text{Hz}$), 7.54 (1H, s),

6.95-6.84(5H, m), 4.40-4.30(2H, m), 4.21-4.12(4H, m), 4.00-3.93(2H, m), 3.78(3H, s), 3.14(4H, t, J = 4.8Hz), 1.47(6H, t, J = 7.2Hz)

[1466] 实施例 247

[1467] 使用 0.28g 参考实施例 80 获得的 2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-羧酸和 1-(4-羟基苯基)哌嗪,通过与实施例 1 相同的方法,得到白色粉末状 4-(2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基)-1-(4-羟基苯基)哌嗪。

[1468] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$. δ : 8.16(1H, s), 7.61(1H, dd, J = 8.7, 2.1Hz), 7.54(1H, s), 6.95-6.78(5H, m), 4.40-4.30(2H, m), 4.21-4.12(4H, m), 4.00-3.93(2H, m), 3.14(4H, t, J = 4.8Hz), 1.49(6H, t, J = 7.2Hz)

[1469] 实施例 248

[1470] 使用 0.28g 参考实施例 80 中获得的 2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-羧酸和 0.14g 2-苯基乙胺,通过与实施例 1 相同的方法,得到 0.21g 白色粉末状 N-苯乙基-2-(3,4-二甲氧基苯基)噁唑-4-甲酰胺。

[1471] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.17(1H, s), 7.56(1H, dd, J = 8.4, 2.1Hz), 7.50(1H, d, J = 2.1Hz), 7.36-7.21(5H, m), 7.12(1H, br s), 6.93(1H, d, J = 8.4Hz), 4.22-4.12(4H, m), 3.74-3.66(2H, m), 2.95(2H, t, J = 7.2Hz), 1.57-1.46(6H, m)

[1472] 实施例 249

[1473] 使用 0.28g 参考实施例 80 中获得的 2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-羧酸和 0.13g 1-(2-氨基乙基)吡咯烷,通过与实施例 1 相同的方法,得到 0.15g 浅黄色粉末状 N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)噁唑-4-甲酰胺。

[1474] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.17(1H, s), 7.60(1H, dd, J = 8.4, 1.8Hz), 7.55(1H, d, J = 1.8Hz), 7.44(1H, br s), 6.92(1H, d, J = 8.4Hz), 4.23-4.12(4H, m), 3.65-3.58(2H, m), 2.79(2H, t, J = 6.6Hz), 2.70-2.58(4H, m), 1.87-1.75(4H, m), 1.53-1.46(6H, m)

[1475] 实施例 250

[1476] 使用 0.15g 参考实施例 81 中获得的 [2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基]乙酸和 0.11g o-氨基苯乙醚,通过与实施例 1 相同的方法,得到 0.12g 白色粉末状 2-[2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基]-N-(2-乙氧基苯基)乙酰胺。

[1477] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.74(1H, br s), 8.37(1H, dd, J = 7.2, 1.8Hz), 7.70-7.65(2H, m), 7.61(1H, d, J = 1.8Hz), 7.00-6.90(3H, m), 6.80(1H, dd, J = 7.8, 1.2Hz), 4.18(2H, q, J = 6.9Hz), 4.16(2H, q, J = 6.9Hz), 3.97(2H, q, J = 7.2Hz), 3.74(2H, s), 1.49(3H, t, J = 6.9Hz), 1.49(3H, t, J = 6.9Hz), 1.18(3H, t, J = 7.2Hz)

[1478] 实施例 251

[1479] 使用 0.15g 参考实施例 81 中获得的 [2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基]乙酸和 85mg 2-氨基-3-羟基吡啶,通过与实施例 1 相同的方法,得到 0.11g 白色粉末状 2-[2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基]-N-(3-羟基吡啶-2-基)乙酰胺。

[1480] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 10.37(1H, brs), 9.88(1H, brs), 7.84(1H, dd, J = 4.8, 1.2Hz), 7.65-7.60(3H, m), 7.31(1H, dd, J = 4.2, 1.2Hz), 6.94(1H, d, J = 9.0Hz), 4.22(2H, q, J = 6.9Hz), 4.16(2H, q, J = 6.9Hz), 1.51(3H, t, J = 6.9Hz), 1.49(3H, t, J = 6.9Hz)

[1481] 实施例 252

[1482] 将 0.5g 参考实施例 35 中获得的 4-氯甲基-2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑、0.36g 哌嗪-2-酮 (piperazin-2-one) 和 0.28g 碳酸钾加入 10ml 乙腈中,将混合物加热并回流 7 小时。用乙酸乙酯稀释残余物,用水洗涤,然后用饱和盐水洗涤。将有机层在无水硫酸镁上干燥,通过在减压下除去溶剂而浓缩。残余物通过硅胶柱层析法(二氯甲烷:甲醇=1:0 至 50:1)纯化,并将获得的粗结晶从乙酸乙酯中重结晶,得到 0.25g 无色结晶 4-[2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基甲基]哌嗪-2-酮。

[1483] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.59(1H, d, $J = 8.1, 2.1\text{Hz}$), 7.56(1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 6.91(1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.03(1H, brs), 4.17(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 4.15(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.61(2H, s), 3.45-3.35(2H, m), 3.27(2H, s), 2.80-2.75(2H, m), 1.48(6H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[1484] 实施例 253

[1485] 使用 0.5g 参考实施例 35 中获得的 4-氯甲基-2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑和 0.5g 吗啉,通过与实施例 252 相同的方法,得到 0.31g 白色粉末状 4-[2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基甲基]吗啉。

[1486] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.70-7.50(2H, m), 7.54(1H, s), 6.91(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.25-4.10(4H, m), 3.80-3.70(4H, m), 3.51(2H, s), 2.60-2.50(4H, m), 1.48(6H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[1487] 实施例 254

[1488] 将 0.5g 参考实施例 35 中获得的 4-氯甲基-2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑、0.28g 2-巯基吡啶和 0.28g 碳酸钾加入 10ml 二甲基甲酰胺中,将混合物在室温下搅拌 24 小时。用乙酸乙酯稀释反应混合物,用水洗涤,然后用饱和盐水洗涤。将有机层在无水硫酸镁上干燥,并通过在减压下除去溶剂而浓缩。残余物通过硅胶柱层析法(乙酸乙酯:正己烷=1:4 至 1:2)纯化,将获得的粗结晶从乙酸乙酯和正己烷的混合物中重结晶,得到 0.63g 无色结晶 2-[2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基甲基巯基]吡啶。

[1489] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.45(3H, m), 7.60-7.50(3H, m), 7.47(1H, m), 7.18(1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.99(1H, m), 6.89(1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 4.38(2H, s), 4.17(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 4.14(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.47(6H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[1490] 实施例 255

[1491] 将 0.58g 实施例 254 中获得的 2-[2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基甲基巯基]吡啶加入到 20ml 二氯甲烷中。在冰冷却下向其中逐渐加入 0.55g 间氯过苯甲酸,然后搅拌混合物。用 30ml 二氯甲烷稀释反应混合物,用 10%氢氧化钠水溶液洗涤,然后用饱和盐水洗涤。将有机层在无水硫酸镁上干燥,并通过在减压下除去溶剂而浓缩。残余物通过硅胶柱层析法(乙酸乙酯:正己烷=2:1 至 3:1)纯化,将获得的粗结晶从乙酸乙酯和正己烷的混合物中重结晶,得到 0.49g 无色结晶 2-[2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基甲基磺酰]吡啶。

[1492] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.81(1H, m), 8.00(1H, m), 7.91(1H, m), 7.61(1H, s), 7.55(1H, m), 7.50-7.40(2H, m), 6.87(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.71(2H, s), 4.13(4H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.47(6H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[1493] 实施例 256

[1494] 将 0.27g 参考实施例 37 中获得的 [2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基]甲胺和 0.3ml 三乙胺溶解在 10ml 乙腈中。向其中加入 0.19g 邻甲苯磺酰氯,在室温下搅拌混合

物 1 小时。向反应混合物加水,并用乙酸乙酯萃取。用水洗涤有机层两次,除去溶剂。得到的残余物用硅胶柱(正己烷:乙酸乙酯=1:1)纯化。将获得的粗结晶从乙酸乙酯和正己烷的混合物中重结晶,得到 0.3g 白色粉末状 N-[2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-甲基苯磺酰胺。

[1495] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.96 (1H, dd, $J = 7.5, 1.5\text{Hz}$), 7.48-7.16 (6H, m), 6.90 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 5.11 (1H, br s), 4.21-4.11 (6H, m), 2.64 (3H, s), 1.52-1.46 (6H, m)

[1496] 实施例 257

[1497] 将 0.5g 实施例 102 中获得的 3-[2-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-乙氧基苯基)丙-1-酮和 0.18ml 一水合肼加入二甘醇中。向其中加入 0.14g 氢氧化钾,在 150℃下搅拌混合物 1 小时。使反应混合物冷却,然后向其中加水,用乙酸乙酯萃取。用无水硫酸镁进行干燥,除去溶剂。残余物通过硅胶柱层析法(正己烷:乙酸乙酯=4:1)纯化,得到 0.1g 无色油状 2-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)-4-[3-(2-乙氧基苯基)丙基]噁唑。

[1498] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.58 (1H, dd, $J = 8.4, 1.8\text{Hz}$), 7.51 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.39 (1H, s), 7.17-7.12 (2H, m), 6.93-6.81 (3H, m), 4.03 (2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.94-3.92 (5H, m), 2.72 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.62 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.03-1.96 (2H, m), 1.43-1.25 (4H, m), 0.69-0.63 (2H, m), 0.40-0.35 (2H, m)

[1499] 实施例 258

[1500] 将 1.6g 氢化钠悬浮在 100ml 四氢呋喃中。在冰冷却和搅拌下向其中连续加入 2.68g 1-(2-甲基苯基)乙酮和 6.58g 参考实施例 5 中获得的 2-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)-4-氯甲基噁唑,将混合物加热并回流 4 小时。在冰冷却下加入饱和氯化铵水溶液。搅拌 15 分钟后,向其中加水,用乙酸乙酯萃取。然后用无水硫酸镁进行干燥,除去溶剂。残余物通过硅胶柱层析法(正己烷:乙酸乙酯=4:1)纯化,将 1.6g 获得的粗产物溶解在 20ml 乙醇中。向其中加入 0.16g 10% 钯-碳粉末,在氢气氛下搅拌混合物 18 小时。过滤反应混合物,浓缩获得的滤液。残余物通过硅胶柱层析法(二氯甲烷:乙醇=100:1)纯化,得到 0.47g 黄色油状 2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-4-(3-邻甲苯基丙基)噁唑。

[1501] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.60-7.54 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.15-7.08 (4H, m), 6.90 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 5.65 (1H, s), 3.94 (3H, s), 2.72-2.62 (4H, m), 2.37 (3H, s)

[1502] 实施例 259

[1503] 使用 0.47g 实施例 258 中获得的 2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-4-(3-邻甲苯基丙基)噁唑,按照与实施例 111 相同的方法获得 0.37g 无色油状 2-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)-4-(3-邻甲苯基丙基)噁唑。

[1504] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.58 (1H, dd, $J = 8.1, 2.1\text{Hz}$), 7.51 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.38 (1H, s), 7.15-7.08 (4H, m), 6.92 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 3.94-3.92 (5H, m), 2.72-2.62 (4H, m), 2.31 (3H, s), 2.04-1.92 (2H, m), 1.40-1.35 (1H, m), 0.69-0.63 (2H, m), 0.40-0.35 (2H, m)

[1505] 实施例 260

[1506] 将 0.21g 实施例 102 中获得的 3-[2-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-乙氧基苯基)丙-1-酮加入 5ml 乙醇中,在冰冷却下搅拌混合物。向其中逐渐加入 37mg 硼氢化钠。在反应混合物的温度达到室温后,进行搅拌 2 小时。向反应混

合物中加入 5N 盐酸水溶液。然后除去溶剂。用二氯甲烷进行萃取,用饱和盐水洗涤萃取物。然后在无水硫酸镁上干燥萃取物,除去溶剂,残余物通过硅胶柱层析法(正己烷:乙酸乙酯=3:1)纯化,得到 0.18g 无色油状 3-[2-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-乙氧基苯基)丙-1-醇。

[1507] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.58(1H, dd, $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$), 7.50(1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.39-7.35(2H, m), 7.23-7.18(1H, m), 6.97-6.84(3H, m), 5.00(1H, br s), 4.07(2H, q, $J = 6.6\text{Hz}$), 3.94-3.92(5H, m), 3.44(1H, br s), 2.80-2.60(2H, m), 2.20-2.15(2H, m), 1.43-1.37(4H, m), 0.69-0.63(2H, m), 0.40-0.37(2H, m)

[1508] 实施例 261

[1509] 将 80mg 实施例 139 中获得的 3-[2-(3-异丙氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(3-甲基吡啶-2-基)丙-1-酮溶解在 3ml 二甲基甲酰胺中。在冰冷却和搅拌下向其中加入 0.2g 氢化钠,搅拌混合物 30 分钟。向其中加入 75mg 碘甲烷,在室温下搅拌反应混合物 8 小时。向反应混合物中加水,用乙酸乙酯萃取。用水洗涤有机层两次,除去溶剂。得到的残余物用硅胶柱(正己烷:乙酸乙酯=3:1)纯化,得到 35mg 无色油状 3-[2-(3-异丙氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-2,2-二甲基-1-(3-甲基吡啶-2-基)丙-1-酮。

[1510] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.41(1H, dd, $J = 4.5, 1.2\text{Hz}$), 7.38-7.60(3H, m), 7.34(1H, s), 7.21-7.24(1H, m), 6.90(1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 4.63(1H, sept., $J = 6.0\text{Hz}$), 3.94(3H, s), 3.15(2H, s), 2.28(3H, s), 1.38-1.49(12H, m)

[1511] 实施例 262

[1512] 使用 0.9g 参考实施例 83 中获得的 3-{2-[4-甲氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]噁唑-4-基}丙酸甲酯,按照与实施例 100 相同的方法获得 1.05g 黄色油状 3-(3-甲氧基吡啶-2-基)-2-{2-[4-甲氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]噁唑-4-基甲基}-3-氧丙酸甲酯。

[1513] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.25(1H, dd, $J = 4.5, 1.5\text{Hz}$), 7.65(1H, dd, $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$), 7.55(1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.47-7.33(3H, m), 6.94(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 5.17(1H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 4.43(2H, q, $J = 8.4\text{Hz}$), 3.93(3H, s), 3.92(3H, s), 3.65(3H, s), 3.32-3.23(2H, m)

[1514] 实施例 263

[1515] 使用 0.7g 实施例 262 中获得的 3-(3-甲氧基吡啶-2-基)-2-{2-[4-甲氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]噁唑-4-基甲基}-3-氧丙酸甲酯,按照与实施例 261 相同的方法获得 0.42g 无色油状 2-{2-[4-甲氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]噁唑-4-基甲基}-2-甲基-3-(3-甲基吡啶-2-基)-3-氧丙酸甲酯。

[1516] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.18(1H, dd, $J = 6.9, 1.8\text{Hz}$), 7.64(1H, dd, $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$), 7.54(1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.42-7.34(3H, m), 6.93(1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 4.43(2H, q, $J = 8.4\text{Hz}$), 3.93(3H, s), 3.91(3H, s), 3.64(3H, s), 3.40(1H, d, $J = 15\text{Hz}$), 3.26(1H, d, $J = 15\text{Hz}$)

[1517] 实施例 264

[1518] 使用 0.42g 实施例 263 中获得的 2-{2-[4-甲氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]噁唑-4-基甲基}-2-甲基-3-(3-甲基吡啶-2-基)-3-氧丙酸甲酯,按照与实施例 136 相

同的方法获得 0.25g 无色油状 1-(3-甲氧基吡啶-2-基)-3-{2-[4-甲氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]噁唑-4-基}-2-甲基丙-1-酮。

[1519] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.24(1H, dd, $J = 4.5, 1.5\text{Hz}$), 7.67(1H, dd, $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$), 7.57(1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.43-7.28(3H, m), 6.94(1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 4.45(1H, q, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.21(1H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.91(3H, s), 3.88(3H, s), 3.15-3.06(1H, m), 2.73-2.64(1H, m), 1.23(3H, d, $J = 7.2\text{Hz}$)

[1520] 实施例 265

[1521] 使用 0.2g 实施例 264 中获得的 1-(3-甲氧基吡啶-2-基)-3-{2-[4-甲氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]噁唑-4-基}-2-甲基丙-1-酮, 按照与实施例 261 相同的方法获得 80mg 无色油状 1-(3-甲氧基吡啶-2-基)-3-{2-[4-甲氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]噁唑-4-基}-2,2-二甲基丙-1-酮。

[1522] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.17(1H, dd, $J = 4.5, 1.5\text{Hz}$), 7.70(1H, dd, $J = 8.4, 1.8\text{Hz}$), 7.60(1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.31-7.21(2H, m), 6.96(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.45(2H, q, $J = 8.4\text{Hz}$), 3.92(3H, s), 3.78(3H, s), 3.05(2H, s), 1.34(6H, s)

[1523] 实施例 266

[1524] 将 60ml 三氟乙酸在冰冷却下搅拌, 向其中加入 12.3g 在实施例 231 中获得的化合物, 搅拌 1 小时。在反应结束时, 加入饱和碳酸氢钠水溶液中和反应混合物, 向得到的混合物中添加乙酸乙酯。将有机层用水洗两次, 分离, 在减压下浓缩, 得到的粗结晶从乙醇中重结晶, 由此生成 5.9g 白色粉末状 3-[2-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-羟基苯基)丙-1-酮。

[1525] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 12.2(1H, s), 7.81(1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.62-7.26(9H, m), 6.99-6.85(3H, m), 5.19(2H, s), 3.92(3H, s), 3.43(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 3.02(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$)

[1526] 实施例 267

[1527] 使用实施例 266 中获得的化合物和氯二氟甲烷, 按照实施例 19 的步骤, 得到白色粉末状 3-[2-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-二氟甲氧基苯基)丙-1-酮。

[1528] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.71(1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.90-6.60(7H, m), 6.34(1H, t, $J = 73.8\text{Hz}$), 5.20(2H, s), 3.92(3H, s), 3.36(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.29(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$)

[1529] 参考实施例 84

[1530] 使用 2-氟乙醇, 按照参考实施例 50 的步骤, 得到无色油状甲磺酸 2-氟乙酯。

[1531] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 4.76-4.73(1H, m), 4.60-4.58(1H, m), 4.53-4.50(1H, m), 4.43-4.41(1H, m), 3.08(3H, s)

[1532] 参考实施例 85

[1533] 使用 2,2-二氟乙醇, 按照参考实施例 50 的步骤, 得到无色油状甲磺酸 2,2-二氟乙酯。

[1534] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 6.01(1H, tt, $J = 54.3, 3.9\text{Hz}$), 4.38(2H, td, $J = 12.9, 3.9\text{Hz}$), 3.12(3H, s)

[1535] 实施例 268

[1536] 使用实施例 266 中获得的化合物和参考实施例 84 中获得的化合物, 按照实施例 3

的步骤,得到白色粉末状 3-[2-(3- 苄氧基 -4- 甲氧基苯基) 噁唑 -4- 基]-1-[2-(2- 氟乙氧基) 苯基] 丙 -1- 酮。

[1537] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :7.74(1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.61-7.59(2H, m), 7.49-7.31(7H, m), 7.07(1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 6.92(2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 5.20(2H, s), 4.90-4.87(1H, m), 4.74-4.71(1H, m), 4.37-4.35(1H, m), 4.28-4.26(1H, ra), 3.92(3H, s), 3.44(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.99(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$)

[1538] 实施例 269

[1539] 使用实施例 266 中获得的化合物和参考实施例 85 中获得的化合物,按照实施例 3 的步骤,得到白色粉末状 3-[2-(3- 苄氧基 -4- 甲氧基苯基) 噁唑 -4- 基]-1-[2-(2,2- 二氟乙氧基) 苯基] 丙 -1- 酮。

[1540] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :7.74(1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.61-7.28(9H, m), 7.08(1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 6.95-6.89(2H, m), 6.22(1H, tt, $J = 54.9, 3.9\text{Hz}$), 5.19(2H, s), 4.29(1H, td, $J = 12.9, 3.9\text{Hz}$), 3.92(3H, s), 3.38(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.98(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$)

[1541] 实施例 270

[1542] 使用实施例 267 中获得的化合物,按照实施例 2 的步骤,得到白色粉末状 1-(2- 二氟甲氧基苯基)-3-[2-(3- 羟基 -4- 甲氧基苯基) 噁唑 -4- 基] 丙 -1- 酮。

[1543] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :7.71(1H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.54-7.41(4H, m), 7.38-7.16(2H, m), 6.89(1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.59(1H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 5.69(1H, s), 3.93(3H, s), 3.36(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.99(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$)

[1544] 实施例 271

[1545] 使用实施例 268 中获得的化合物,按照实施例 2 的步骤,得到白色粉末状 1-[2-(2- 氟乙氧基) 苯基]-3-[2-(3- 羟基 -4- 甲氧基苯基) 噁唑 -4- 基] 丙 -1- 酮。

[1546] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :7.73(1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.55-7.42(4H, m), 7.05(1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 6.91(2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 4.91-4.88(1H, m), 4.75-4.72(1H, m), 4.38-4.35(1H, m), 4.29-4.26(1H, m), 3.94(3H, s), 3.43(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.99(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$)

[1547] 实施例 272

[1548] 使用实施例 269 中获得的化合物,按照实施例 2 的步骤,得到白色粉末状 1-[2-(2,2- 二氟乙氧基) 苯基]-3-[2-(3- 羟基 -4- 甲氧基苯基) 噁唑 -4- 基] 丙 -1- 酮。

[1549] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :7.73(1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.56-7.41(4H, m), 7.08(1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 6.92-6.87(2H, m), 6.21(1H, tt, $J = 54.9, 3.9\text{Hz}$), 5.67(1H, s), 4.29(1H, td, $J = 12.9, 3.9\text{Hz}$), 3.94(3H, s), 3.38(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.98(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$)

[1550] 实施例 273

[1551] 使用实施例 270 中获得的化合物和 2- 溴丙烷,按照实施例 3 的步骤,得到白色粉末状 1-(2- 二氟甲氧基苯基)-3-[2-(3- 异丙氧基 -4- 甲氧基苯基) 噁唑 -4- 基] 丙 -1- 酮。

[1552] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :7.70-7.25(5H, m), 7.20-6.80(2H, m), 6.59(1H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 4.64(1H, m), 3.93(3H, s), 1.39(3H, d, $J = 6.0\text{Hz}$)

[1553] 实施例 274

[1554] 使用实施例 270 中获得的化合物和碘乙烷,按照实施例 3 的步骤,得到白色粉末状 1-(2- 二氟甲氧基苯基)-3-[2-(3- 乙氧基 -4- 甲氧基苯基) 噁唑 -4- 基] 丙 -1- 酮。

[1555] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :7.71(1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.60-7.46(3H, m), 7.42(1H, s), 7.31-7.16(2H, m), 6.91(1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.59(1H, t, $J = 73.5\text{Hz}$), 4.18(2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.92(3H, s), 3.37(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.00(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.49(3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$)

[1556] 实施例 275

[1557] 使用实施例 271 中获得的化合物和 2-溴丙烷,按照实施例 3 的步骤,得到白色粉末状 1-(2-氟乙氧基苯基)-3-[2-(3-异丙氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]丙-1-酮。

[1558] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :7.73(1H, d, $J = 7.2\text{Hz}$), 7.58-7.54(2H, m), 7.45-7.41(2H, m), 7.04(1H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 6.92(2H, t, $J = 8.1\text{Hz}$), 4.81(2H, dt, $J = 47.4, 4.2\text{Hz}$), 4.64-4.60(1H, m), 4.32(2H, dt, $J = 23.1, 4.2\text{Hz}$), 3.89(3H, s), 3.43(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.00(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.39(6H, d, $J = 5.7\text{Hz}$)

[1559] 实施例 276

[1560] 使用实施例 271 中获得的化合物和 4-溴-1-丁烯,按照实施例 3 的步骤,得到白色粉末状 3-[2-(3-丁-3-烯基氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-[2-(2-氟乙氧基)苯基]丙-1-酮。

[1561] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :7.73(1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.58-7.53(2H, m), 7.45-7.42(2H, m), 7.03(1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 6.92(2H, t, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.00-5.84(1H, m), 5.21-5.09(2H, m), 4.81(2H, dt, $J = 47.4, 4.2\text{Hz}$), 4.32(2H, dt, $J = 23.1, 4.2\text{Hz}$), 4.14(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.90(3H, s), 3.43(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 3.00(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.64-2.61(2H, m)

[1562] 实施例 277

[1563] 使用实施例 271 中获得的化合物和异丁基溴,按照实施例 3 的步骤,得到白色粉末状 1-[2-(2-氟乙氧基)苯基]-3-[2-(3-异丁氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]丙-1-酮。

[1564] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :7.73(1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.57-7.51(2H, m), 7.48-7.42(2H, m), 7.40(1H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 6.92(2H, t, $J = 8.7\text{Hz}$), 4.81(2H, dt, $J = 47.4, 4.2\text{Hz}$), 4.32(2H, dt, $J = 23.1, 4.2\text{Hz}$), 3.90(3H, s), 3.84(2H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.43(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 3.00(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.23-2.14(1H, m), 1.04(6H, d, $J = 5.7\text{Hz}$)

[1565] 实施例 278

[1566] 使用实施例 272 中获得的化合物和 2-溴丙烷,按照实施例 3 的步骤,得到白色粉末状 1-[2-(2,2-二氟乙氧基)苯基]-3-[2-(3-异丙氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]丙-1-酮。

[1567] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :7.74(1H, dd, $J = 7.5, 1.8\text{Hz}$), 7.59-7.44(3H, m), 7.41(1H, s), 7.08(1H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 6.91(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.22(1H, tt, $J = 54.6, 3.9\text{Hz}$), 4.65(1H, sept., $J = 6.0\text{Hz}$), 4.29(2H, td, $J = 12.9, 3.9\text{Hz}$), 3.90(3H, s), 3.38(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.99(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 1.40(6H, d, $J = 6.0\text{Hz}$)

[1568] 实施例 279

[1569] 使用实施例 272 中获得的化合物和 1-溴丙烷,按照实施例 3 的步骤,得到白色粉末状 1-[2-(2,2-二氟乙氧基)苯基]-3-[2-(3-丙氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]丙-1-酮。

[1570] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :7.74(1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.61-7.43(3H, m), 7.41(1H, s),

7.08 (1H, t, J = 7.5 Hz), 6.92-6.89 (2H, m), 6.23 (1H, tt, J = 54.6, 3.9 Hz), 4.29 (2H, td, J = 12.9, 3.9 Hz), 4.06 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.91 (3H, s), 3.38 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.99 (2H, t, J = 7.5 Hz), 1.90 (2H, qt, J = 7.2 Hz), 1.06 (3H, t, J = 7.2 Hz)

[1571] 实施例 280

[1572] 使用实施例 272 中获得的化合物和碘乙烷,按照实施例 3 的步骤,得到白色粉末状 1-[2-(2,2-二氟乙氧基)苯基]-3-[2-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]丙-1-酮。

[1573] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.74 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.61-7.44 (3H, m), 7.41 (1H, s), 7.08 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.93-6.90 (2H, m), 6.23 (1H, tt, J = 54.6, 3.9 Hz), 4.29 (2H, td, J = 12.9, 3.9 Hz), 4.18 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.92 (3H, s), 3.38 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.99 (2H, t, J = 7.5 Hz), 1.50 (3H, t, J = 6.9 Hz)

[1574] 实施例 281

[1575] 使用实施例 272 中获得的化合物和烯丙基溴,按照实施例 3 的步骤,得到白色粉末状 3-[2-(3-烯丙氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-[2-(2,2-二氟乙氧基)苯基]丙-1-酮。

[1576] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.74 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.60-7.44 (3H, m), 7.41 (1H, s), 7.08 (1H, t, J = 7.5 Hz), 6.94-6.89 (2H, m), 6.41-6.04 (2H, m), 5.44 (1H, dd, J = 17.4, 1.5 Hz), 5.31 (1H, dd, J = 10.2, 1.5 Hz), 4.29 (2H, td, J = 12.9, 3.9 Hz), 3.92 (3H, s), 3.38 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.99 (2H, t, J = 7.2 Hz)

[1577] 实施例 282

[1578] 使用实施例 272 中获得的化合物和 4-溴-1-丁烯,按照实施例 3 的步骤,得到白色粉末状 3-[2-(3-丁-3-烯基氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-[2-(2,2-二氟乙氧基)苯基]丙-1-酮。

[1579] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.75 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.60-7.44 (3H, m), 7.42 (1H, s), 7.09 (1H, t, J = 7.5 Hz), 6.93-6.89 (2H, m), 6.23 (1H, tt, J = 54.6, 3.9 Hz), 5.99-5.85 (1H, m), 5.23-5.10 (2H, m), 4.29 (2H, td, J = 12.9, 3.9 Hz), 4.14 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.91 (3H, s), 3.39 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.99 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.68-2.60 (2H, m)

[1580] 实施例 283

[1581] 使用实施例 272 中获得的化合物和(溴甲基)环丙烷,按照实施例 3 的步骤,得到白色粉末状 3-[2-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-[2-(2,2-二氟乙氧基)苯基]丙-1-酮。

[1582] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.75 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.58-7.44 (3H, m), 7.41 (1H, s), 7.09 (1H, t, J = 7.5 Hz), 6.93-6.90 (2H, m), 6.24 (1H, tt, J = 54.6, 3.9 Hz), 4.29 (2H, td, J = 12.9, 3.9 Hz), 3.94-3.91 (5H, m), 3.39 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.99 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.43-1.33 (1H, m), 0.70-0.63 (2H, m), 0.41-0.35 (2H, m)

[1583] 实施例 284

[1584] 使用实施例 272 中获得的化合物和参考实施例 85 中获得的化合物,按照实施例 3 的步骤,得到白色粉末状 3-{2-[3-(2,2-二氟乙氧基)-4-甲氧基苯基]噁唑-4-基}-1-[2-(2,2-二氟乙氧基)苯基]丙-1-酮。

[1585] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.74 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz),

7.50 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.50–7.42 (1H, m), 7.42 (1H, s), 7.08 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 6.96–6.89 (2H, m), 6.42–5.95 (2H, m), 4.35–4.23 (4H, m), 3.92 (3H, s), 3.39 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.00 (2H, t, $J = 7.5$ Hz)

[1586] 实施例 285

[1587] 使用实施例 272 中获得的化合物和异丁基溴,按照实施例 3 的步骤,得到白色粉末状 1-[2-(2,2-二氟乙氧基)苯基]-3-[2-(3-异丁氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-丙-1-酮。

[1588] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.74 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.57–7.44 (3H, m), 7.41 (1H, s), 7.08 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 6.92–6.89 (2H, m), 6.23 (1H, tt, $J = 54.6, 3.9$ Hz), 4.29 (2H, td, $J = 12.9, 3.9$ Hz), 3.90 (3H, s), 3.85 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 3.38 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.99 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.19 (1H, qt, $J = 6.6$ Hz), 1.05 (6H, d, $J = 6.6$ Hz)

[1589] 实施例 286

[1590] 使用参考实施例 35 中获得的化合物和参考实施例 70 中获得的化合物,按照实施例 190 的步骤,得到浅黄色油状 3-[2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-甲氧基甲氧基苯基)丙-1-酮。

[1591] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.66 (1H, dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz), 7.56–7.38 (3H, m), 7.17 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.04 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 6.92–6.88 (2H, m), 5.26 (2H, s), 4.21–4.08 (4H, m), 3.49 (3H, s), 3.40 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.00 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.51–1.45 (6H, m)

[1592] 实施例 287

[1593] 使用实施例 286 中获得的化合物,按照实施例 266 的步骤,得到白色粉末状 3-[2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-羟基苯基)丙-1-酮。

[1594] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 12.25 (1H, s), 7.82 (1H, dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz), 7.60–7.43 (4H, m), 6.98 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.92–6.86 (2H, m), 4.21–4.10 (4H, m), 3.44 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.03 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.51–1.43 (6H, m)

[1595] 实施例 288

[1596] 使用实施例 287 中获得的化合物和氯二氟甲烷,按照实施例 19 的步骤,得到白色粉末状 3-[2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-二氟甲氧基苯基)丙-1-酮。

[1597] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.51 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.60–7.45 (3H, m), 7.30 (1H, s), 7.28–7.19 (2H, m), 6.90 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.58 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 4.15 (4H, q, $J = 7.2$ Hz), 3.36 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.00 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.47 (6H, t, $J = 7.2$ Hz)

[1598] 实施例 289

[1599] 使用实施例 287 中获得的化合物和参考实施例 84 中获得的化合物,按照实施例 3 的步骤,得到白色粉末状 3-[2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基]-1-[2-(2-氟乙氧基)苯基]丙-1-酮。

[1600] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.74 (1H, dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz), 7.56–7.41 (4H, m), 7.04 (1H, td, $J = 7.5, 0.9$ Hz), 6.95–6.88 (2H, m), 4.81 (2H, dt, $J = 47.1, 4.2$ Hz), 4.32 (2H, dt, $J = 27.3, 4.2$ Hz), 4.21–4.10 (4H, m), 3.43 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.00 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.50–1.45 (6H, m)

[1601] 实施例 290

[1602] 使用实施例 287 中获得的化合物和参考实施例 85 中获得的化合物,按照实施例 3 的步骤,得到白色粉末状 3-[2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基]-1-[2-(2,2-二氟乙氧基)苯基]丙-1-酮。

[1603] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.74(1H, dd, $J = 7.5, 1.8\text{Hz}$), 7.56-7.43(3H, m), 7.41(1H, s), 7.08(1H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 6.90(1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 6.23(1H, tt, $J = 54.9, 3.9\text{Hz}$), 4.29(2H, td, $J = 13.2, 3.9\text{Hz}$), 4.21-4.10(4H, m), 3.38(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$) 2.98(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 1.50-1.45(6H, m)

[1604] 实施例 291

[1605] 将 0.2g 实施例 223 中获得的化合物和 0.1ml 三乙胺溶解在 5ml 二氯甲烷中,然后向获得的溶液中加入 0.1ml 乙酰氯,将混合物在室温下搅拌 6 小时。在反应结束时,向反应混合物中加水,用乙酸乙酯萃取获得的混合物。用水洗有机层两次,馏出溶剂。通过硅胶柱层析法(正己烷:乙酸乙酯=2:1)纯化残余物。得到的粗结晶用乙醇重结晶,由此生成 15mg 白色粉末状乙酸 2-{3-[2-(3-异丙氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]丙酰}苯酯。

[1606] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.83(1H, dd, $J = 7.8, 1.5\text{Hz}$), 7.60-7.50(3H, m), 7.42(1H, s), 7.34-7.28(1H, m), 7.12(1H, dd, $J = 8.1, 0.9\text{Hz}$), 6.92(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.69-4.61(1H, m), 3.90(3H, s), 3.32(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.97(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.35(3H, s), 1.40(6H, d, $J = 6.0\text{Hz}$)

[1607] 实施例 292

[1608] 使用参考实施例 35 中获得的化合物和 1-(2-三氟甲氧基苯基)乙酮,按照实施例 190 的步骤,得到白色粉末状 3-[2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-三氟甲氧基苯基)丙-1-酮。

[1609] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.70(1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.58-7.41(3H, m), 7.38(1H, s), 7.35-7.29(2H, m), 6.90(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.20-4.10(4H, m), 3.34(2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.00(2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.48(6H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[1610] 实施例 293

[1611] 使用参考实施例 11 中获得的化合物和 1-(2-三氟甲氧基苯基)乙酮,按照实施例 190 的步骤,得到白色粉末状 3-[2-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-三氟甲氧基苯基)丙-1-酮。

[1612] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.70(1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.57-7.53(3H, m), 7.49(1H, s), 7.42-7.30(2H, m), 6.90(1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 3.94-3.91(5H, m), 3.34(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$) 3.00(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.42-1.30(1H, m), 0.67-0.64(2H, m), 0.40-0.36(2H, m)

[1613] 使用参考实施例 35 中获得的化合物和相应的乙酰苯衍生物,按照实施例 190 的步骤,得到实施例 294 至 299 的化合物。

[1614] 实施例 294

[1615] 3-[2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2,5-二甲氧基苯基)丙-1-酮

[1616] 白色粉末

[1617] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.57-7.52(2H, m), 7.40(1H, s), 7.01(1H, dd, $J = 9.0, 3.3\text{Hz}$), 6.90(2H, t, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.20-4.10(4H, m), 3.85(3H, s), 3.78(3H, s), 3.39(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.98(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.47(6H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[1618] 实施例 295

[1619] 3-[2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-乙氧基-5-甲基苯基)丙-1-酮

[1620] 白色粉末

[1621] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.61-7.49(3H, m), 7.40(1H, s), 7.25-7.20(2H, m), 6.90(1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.83(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.21-4.06(6H, m), 3.41(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.99(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.28(3H, s), 1.53-1.40(9H, m)

[1622] 实施例 296

[1623] 3-[2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2,4-二甲基苯基)丙-1-酮

[1624] 无色粉末

[1625] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.63(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.54(1H, dd, $J = 8.4, 1.8\text{Hz}$), 7.51(1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.42(1H, s), 7.06-7.02(2H, m), 6.90(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.17(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 4.14(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.30(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.99(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.49(3H, s), 2.34(3H, s), 1.48(6H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[1626] 实施例 297

[1627] 3-[2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2,5-二甲基苯基)丙-1-酮

[1628] 无色针状结晶

[1629] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.55(1H, br s, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.52(1H, br s), 7.44(1H, br d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.17-7.09(2H, m), 6.90(1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 4.17(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 4.14(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.29(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.99(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.44(3H, s), 2.33(3H, s), 1.47(6H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[1630] 实施例 298

[1631] 3-[2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-乙氧基-4-甲基苯基)丙-1-酮

[1632] 白色粉末

[1633] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.66(1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.60-7.51(2H, m), 7.39(1H, s), 6.90(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.79(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.73(1H, s), 4.21-4.08(6H, m), 3.40(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.98(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.36(3H, s), 1.53-1.45(9H, m)

[1634] 实施例 299

[1635] 3-[2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-乙氧基-4-氟苯基)丙-1-酮

[1636] 无色针状结晶

[1637] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.78(1H, dd, $J = 8.7, 7.2\text{Hz}$), 7.54(1H, dd, $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$), 7.51(1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.39(1H, br s), 6.90(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.71-6.61(2H, m), 4.16(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 4.14(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 4.11(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.39(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.98(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.49(3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.47(6H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[1638] 实施例 300

[1639] 使用参考实施例 54 中获得的化合物和 (2-甲氧基甲基)苯甲酸甲酯,按照实施例 100 的步骤处理,然后按照参考实施例 48 处理,生成白色粉末状 3-[2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-甲氧基甲基苯基)丙-1-酮。

[1640] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.74(1H, dd, $J = 7.8, 1.2\text{Hz}$), 7.64-7.27(6H, m), 6.91(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.73(2H, s), 4.21-4.10(4H, m), 3.43(3H, s), 3.34(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.00(2H,

t, J = 7.2Hz), 1.51-1.43 (6H, m)

[1641] 使用参考实施例 54 中获得的化合物和相应的苯甲酸甲酯衍生物, 按照实施例 300 的步骤, 得到实施例 301 至 303 的化合物。

[1642] 实施例 301

[1643] 3-[2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-乙基苯基)丙-1-酮

[1644] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.62-7.51 (4H, m), 7.43 (1H, s), 7.38-7.30 (2H, m), 6.90 (1H, d, J = 8.7Hz), 4.18-4.13 (4H, m), 3.31 (2H, t, J = 7.2Hz), 3.00 (2H, t, J = 7.2Hz), 2.81 (2H, q, J = 7.5Hz), 1.48 (6H, t, J = 6.9Hz), 1.20 (3H, t, J = 7.5Hz)

[1645] 实施例 302

[1646] 3-[2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2,3-二甲氧基苯基)丙-1-酮

[1647] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.56-7.51 (2H, m), 7.41 (1H, s), 7.18-7.01 (3H, m), 6.90 (1H, d, J = 8.4Hz), 4.21-4.10 (4H, m), 3.89 (6H, s), 3.38 (2H, t, J = 7.2Hz), 2.99 (2H, t, J = 7.2Hz), 1.48 (6H, t, J = 6.9Hz)

[1648] 实施例 303

[1649] 3-[2-(3,4-二乙氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-乙氧基-3-甲基苯基)丙-1-酮

[1650] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.55-7.51 (2H, m), 7.40 (1H, s), 7.36-7.29 (2H, m), 7.04 (1H, t, J = 7.2Hz), 6.90 (1H, d, J = 8.1Hz), 4.20-4.11 (4H, m), 3.83 (2H, q, J = 7.5Hz), 3.39 (2H, t, J = 7.2Hz), 2.98 (2H, t, J = 7.2Hz), 2.30 (3H, s), 1.48 (6H, t, J = 6.9Hz), 1.26 (3H, t, J = 6.9Hz)

[1651] 实施例 304

[1652] 使用参考实施例 58 中获得的化合物和 1-(2-乙氧基-4-氟苯基)乙酮, 按照实施例 190 的步骤, 得到浅黄色粉末状 1-(2-乙氧基-4-氟苯基)-3-[2-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]丙-1-酮。

[1653] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.77 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.56 (1H, dd, J = 8.4, 1.8Hz), 7.51 (1H, d, J = 1.8Hz), 7.40 (1H, s), 6.91 (1H, d, J = 8.4Hz), 6.71-6.61 (2H, m), 4.21-4.07 (4H, m), 3.92 (3H, s), 3.39 (2H, t, J = 7.2Hz), 2.98 (2H, t, J = 7.2Hz), 1.52-1.47 (6H, m)

[1654] 实施例 305

[1655] 使用参考实施例 58 中获得的化合物和 1-(4-氟-2-异丙氧基苯基)乙酮, 按照实施例 190 的步骤, 得到无色油状 3-[2-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(4-氟-2-异丙氧基苯基)丙-1-酮。

[1656] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.77 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.57 (1H, dd, J = 8.4, 1.8Hz), 7.51 (1H, d, J = 1.8Hz), 7.40 (1H, s), 6.91 (1H, d, J = 8.4Hz), 6.71-6.61 (2H, m), 4.63 (1H, sept, J = 6.0Hz), 4.18 (2H, q, J = 6.9Hz), 3.92 (3H, s), 3.38 (2H, t, J = 7.2Hz), 2.98 (2H, t, J = 7.2Hz), 1.50 (3H, t, J = 6.9Hz), 1.42 (6H, d, J = 6.0Hz)

[1657] 实施例 306

[1658] 使用参考实施例 68 中获得的化合物和 1-(2-乙氧基-5-甲基苯基)乙酮, 按照实施例 190 的步骤, 得到白色粉末状 1-(2-乙氧基-5-甲基苯基)-3-[2-(3-异丙氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]丙-1-酮。

[1659] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.60-7.40 (3H, m), 7.39 (1H, s), 7.24-7.19 (1H, m), 6.91 (1H, d,

J = 8.1Hz), 6.83(1H, d, J = 8.4Hz), 4.69-4.58(1H, m), 4.10(2H, q, J = 6.9Hz), 3.89(3H, s), 3.41(2H, t, J = 7.2Hz), 2.98(2H, t, J = 7.2Hz), 2.29(3H, s), 1.48-1.38(9H, m)

[1660] 实施例 307

[1661] 使用参考实施例 68 中获得的化合物和 1-(2-乙氧基-4-甲基苯基)乙酮, 按照实施例 190 的步骤, 得到白色粉末状 1-(2-乙氧基-4-甲基苯基)-3-[2-(3-异丙氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]丙-1-酮。

[1662] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.66(1H, d, J = 8.1Hz), 7.59-7.53(2H, m), 7.39(1H, s), 6.91(1H, d, J = 8.4Hz), 6.79(1H, d, J = 8.1Hz), 6.73(1H, s), 4.58-4.71(1H, m), 4.12(2H, q, J = 6.9Hz), 3.90(1H, s), 3.40(2H, t, J = 7.5Hz), 2.98(2H, t, J = 7.5Hz), 2.36(3H, s), 1.48(3H, t, J = 6.9Hz), 1.40(6H, d, J = 6.0Hz)

[1663] 实施例 308

[1664] 使用实施例 136 中获得的化合物和氯二氟甲烷, 按照实施例 4 的步骤, 得到白色粉末状 3-[2-(3-二氟甲氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(3-甲基吡啶-2-基)丙-1-酮。

[1665] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.50(1H, m), 7.83(1H, dd, J = 8.4, 2.1Hz), 7.78(1H, d, J = 2.1Hz), 7.58(1H, d, J = 7.8Hz), 7.47(1H, s), 7.32(1H, m), 7.00(1H, d, J = 8.4Hz), 6.58(1H, t, J = 7.4Hz), 3.93(3H, s), 3.59(2H, t, J = 7.2Hz), 3.00(2H, t, J = 7.2Hz), 2.57(3H, s)

[1666] 实施例 309

[1667] 使用实施例 136 中获得的化合物和参考实施例 85 中获得的化合物, 按照实施例 3 的步骤, 得到白色粉末状 3-{2-[3-(2,2-二氟乙氧基)-4-甲氧基苯基]噁唑-4-基}-1-(3-甲基吡啶-2-基)丙-1-酮。

[1668] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.50(1H, dd, J = 4.5, 0.9Hz), 7.66(1H, dd, J = 8.4, 2.1Hz), 7.60-7.54(2H, m), 7.46(1H, s), 7.35-7.31(1H, m), 6.94(1H, d, J = 8.7Hz), 6.16(1H, tt, J = 54.9, 1.2Hz), 4.29(2H, td, J = 12.9, 1.2Hz), 3.92(3H, s), 3.61(2H, t, J = 6.9Hz), 3.01(2H, t, J = 6.9Hz), 2.58(3H, s)

[1669] 实施例 310

[1670] 使用实施例 136 中获得的化合物和参考实施例 84 中获得的化合物, 按照实施例 3 的步骤, 得到白色粉末状 3-{2-[3-(2-氟乙氧基)-4-甲氧基苯基]噁唑-4-基}-1-(3-甲基吡啶-2-基)丙-1-酮。

[1671] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.50-8.49(1H, m), 7.63-7.54(3H, m), 7.45(1H, s), 7.34-7.27(1H, m), 6.93(1H, d, J = 8.7Hz), 4.88(1H, t, J = 4.2Hz), 4.72(1H, t, J = 4.2Hz), 4.39(1H, t, J = 4.2Hz), 4.30(1H, t, J = 4.2Hz), 3.92(3H, s), 3.60(2H, t, J = 7.2Hz), 3.00(2H, t, J = 7.2Hz), 2.57(3H, s)

[1672] 实施例 311

[1673] 使用实施例 136 中获得的化合物和 2-溴丁烷, 按照实施例 3 的步骤, 得到黄色油状 3-[2-(3-叔丁氧基-4-甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(3-甲基吡啶-2-基)丙-1-酮。

[1674] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.50(1H, dd, J = 4.5, 1.2Hz), 7.59-7.55(3H, m), 7.54(1H, s), 7.45-7.30(1H, m), 6.91(1H, d, J = 8.4Hz), 4.43-4.37(1H, m), 3.89(3H, s), 3.60(2H, t, J =

7.5Hz), 3.01 (2H, t, J = 7.5Hz), 2.57 (3H, s), 1.86-1.62 (2H, m), 1.34 (3H, d, J = 6.6Hz), 1.00 (3H, t, J = 6.6Hz)

[1675] 实施例 312

[1676] 使用实施例 136 中获得的化合物和 3-溴戊烷, 按照实施例 3 的步骤, 得到白色粉末状 3-{2-[3-(1-乙基丙氧基)-4-甲氧基苯基] 噁唑-4-基}-1-(3-甲基吡啶-2-基) 丙-1-酮。

[1677] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.50 (1H, dd, J = 4.5, 1.2Hz), 7.61-7.53 (3H, m), 7.45 (1H, s), 7.34-7.30 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.1Hz), 4.28-4.20 (1H, m), 3.89 (3H, s), 3.60 (2H, t, J = 7.5Hz), 3.01 (2H, t, J = 7.5Hz), 2.57 (3H, s), 1.78-1.68 (4H, m), 0.98 (6H, t, J = 6.6Hz)

[1678] 实施例 313

[1679] 使用实施例 101 中获得的化合物和氯二氟甲烷, 按照实施例 4 的步骤, 得到白色粉末状 3-[2-(3-二氟甲氧基-4-甲氧基苯基) 噁唑-4-基]-1-(2-乙氧基苯基) 丙-1-酮。

[1680] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.85-7.80 (2H, m), 7.70 (1H, m), 7.50-7.40 (2H, m), 7.0-6.9 (3H, m), 6.58 (1H, t, J = 7.4Hz), 4.14 (2H, q, J = 6.9Hz), 3.93 (3H, s), 3.42 (2H, t, J = 7.2Hz), 2.99 (2H, t, J = 7.2Hz), 1.48 (3H, t, J = 6.9Hz)

[1681] 实施例 314

[1682] 使用实施例 101 中获得的化合物和参考实施例 85 中获得的化合物, 按照实施例 3 的步骤, 得到白色粉末状 3-{2-[3-(2,2-二氟乙氧基)-4-甲氧基苯基] 噁唑-4-基}-1-(2-乙氧基苯基) 丙-1-酮。

[1683] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.73-7.63 (2H, m), 7.55 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.46-7.39 (2H, m), 7.01-6.91 (3H, m), 6.16 (1H, tt, J = 54.9, 1.2Hz), 4.29 (2H, td, J = 12.9, 1.2Hz), 4.14 (2H, q, J = 6.9Hz), 3.91 (3H, s), 3.43 (2H, t, J = 7.2Hz), 3.00 (2H, t, J = 7.2Hz), 1.48 (3H, t, J = 7.2Hz)

[1684] 实施例 315

[1685] 使用实施例 101 中获得的化合物和参考实施例 84 中获得的化合物, 按照实施例 3 的步骤, 得到白色粉末状 1-(2-乙氧基苯基)-3-{2-[3-(2-氟乙氧基)-4-甲氧基苯基] 噁唑-4-基} 丙-1-酮。

[1686] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.69 (1H, dd, J = 7.8, 1.8Hz), 7.61 (1H, dd, J = 8.4, 1.8Hz), 7.55 (1H, s), 7.44-7.39 (2H, m), 7.00-6.91 (3H, m), 4.81 (2H, dt, J = 47.4, 4.2Hz), 4.32 (2H, dt, J = 23.1, 4.2Hz), 4.17-4.10 (2H, m), 3.90 (3H, s), 3.41 (2H, t, J = 7.2Hz), 2.99 (2H, t, J = 7.2Hz), 1.46 (3H, t, J = 5.7Hz)

[1687] 参考实施例 86

[1688] 使用参考实施例 59 中获得的化合物和参考实施例 85 中获得的化合物, 按照实施例 4 的步骤, 得到白色粉末状 4-苄氧基-3-(2,2-二氟乙氧基) 苯甲酸乙酯。

[1689] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.71 (1H, dd, J = 8.4, 2.1Hz), 7.61 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.44-7.29 (5H, m), 6.95 (1H, d, J = 8.4Hz), 6.11 (1H, tt, J = 54.9, 4.2Hz), 5.19 (2H, s), 4.38-4.21 (4H, m), 1.39 (3H, t, J = 7.2Hz)

[1690] 参考实施例 87

[1691] 使用参考实施例 86 中获得的化合物, 按照参考实施例 3 的步骤, 得到白色粉末状

4- 苄氧基 -3-(2,2- 二氟乙氧基) 苯甲酸。

[1692] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO } d_6$) δ :7.61 (1H, dd, $J = 8.4, 1.8\text{Hz}$), 7.54 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.50-7.30 (5H, m), 7.18 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.38 (1H, tt, $J = 54.3, 3.6\text{Hz}$), 5.22 (2H, s), 4.37 (2H, td, $J = 14.7, 3.6\text{Hz}$)

[1693] 参考实施例 88

[1694] 使用参考实施例 87 中获得的化合物,按照参考实施例 4 的步骤,得到白色粉末状 4- 苄氧基 -3-(2,2- 二氟乙氧基) 苯甲酰胺。

[1695] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO } d_6$) δ :7.86 (1H, br s), 7.56-7.29 (7H, m), 7.25 (1H, br s), 7.14 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.40 (1H, tt, $J = 54.3, 3.6\text{Hz}$), 5.20 (2H, s), 4.34 (2H, td, $J = 14.7, 3.6\text{Hz}$)

[1696] 参考实施例 89

[1697] 使用参考实施例 88 中获得的化合物,按照参考实施例 5 的步骤,得到白色粉末状 2-[4- 苄氧基 -3-(2,2- 二氟乙氧基) 苯基]-4- 氯甲基噁唑。

[1698] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :7.68-7.60 (3H, m), 7.45-7.30 (5H, m), 7.01 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.12 (1H, tt, $J = 54.9, 4.2\text{Hz}$) 5.18 (2H, s), 4.56 (2H, s), 4.30 (2H, td, $J = 13.2, 4.2\text{Hz}$)

[1699] 参考实施例 90

[1700] 使用参考实施例 89 中获得的化合物,按照参考实施例 47 的步骤,得到白色粉末状 2-{2-[4- 苄氧基 -3-(2,2- 二氟乙氧基) 苯基] 噁唑 -4- 基甲基 } 丙二酸二甲酯。

[1701] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :7.63-7.57 (2H, m), 7.45-7.30 (6H, m), 6.99 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.12 (1H, tt, $J = 54.9, 4.2\text{Hz}$), 5.18 (2H, s), 4.29 (2H, td, $J = 13.2, 4.2\text{Hz}$), 3.89 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 3.75 (6H, s), 3.18 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$)

[1702] 参考实施例 91

[1703] 使用参考实施例 90 中获得的化合物,按照参考实施例 48 的步骤,得到褐色油状 3-{2-[4- 苄氧基 -3-(2,2- 二氟乙氧基) 苯基] 噁唑 -4- 基 }- 丙酸甲酯。

[1704] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :7.64-7.59 (2H, m), 7.42-7.33 (6H, m), 6.99 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.12 (1H, tt, $J = 54.9, 4.2\text{Hz}$), 5.18 (2H, s), 4.29 (2H, td, $J = 13.2, 4.2\text{Hz}$), 3.68 (3H, s), 2.91 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.72 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$)

[1705] 实施例 316

[1706] 使用参考实施例 91 中获得的化合物,按照实施例 100 的步骤,得到浅黄色油状 2-{2-[4- 苄氧基 -3-(2,2- 二氟乙氧基)- 苯基] 噁唑 -4- 基甲基 }-3-(3- 甲基吡啶 -2- 基)-3- 氧 - 丙酸甲酯。

[1707] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :8.50 (1H, d, $J = 4.5\text{Hz}$), 7.60-7.52 (3H, m), 7.46-7.30 (7H, m), 6.97 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.11 (1H, tt, $J = 54.9, 4.2\text{Hz}$), 5.24-5.16 (3H, m), 4.27 (2H, td, $J = 13.2, 4.2\text{Hz}$), 3.66 (3H, s), 3.34-3.22 (2H, m), 2.60 (3H, s)

[1708] 实施例 317

[1709] 使用实施例 316 中获得的化合物,按照实施例 136 的步骤,得到白色粉末状 3-{2-[3-(2,2- 二氟乙氧基)-4- 羟基苯基] 噁唑 -4- 基 }-1-(3- 甲基吡啶 -2- 基) 丙 -1- 酮。

[1710] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :8.50 (1H, d, $J = 4.5\text{Hz}$), 7.61-7.57 (2H, m), 7.52 (1H, s), 7.45 (1H, s), 7.34-7.30 (1H, m), 7.00 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.11 (1H, tt, $J = 54.9, 4.2\text{Hz}$),

6.07(1H, s), 4.32(2H, td, $J = 13.2, 4.2\text{Hz}$), 3.59(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 3.00(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.57(3H, s)

[1711] 实施例 318

[1712] 使用实施例 317 中获得的化合物和碘甲烷, 按照实施例 3 的步骤, 得到白色粉末状 3-{2-[3-(2,2-二氟乙氧基)-4-乙氧基苯基] 噁唑-4-基}-1-(3-甲基吡啶-2-基)-丙-1-酮。

[1713] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.51(1H, d, $J = 4.5\text{Hz}$), 7.66-7.57(3H, m), 7.46(1H, s), 7.34-7.30(1H, m), 6.94(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.14(1H, tt, $J = 54.6, 3.9\text{Hz}$), 4.28(2H, td, $J = 12.9, 3.9\text{Hz}$), 4.13(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.60(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 3.02(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.57(3H, s), 1.47(3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[1714] 实施例 319

[1715] 使用实施例 317 中获得的化合物和 2-溴丙烷, 按照实施例 3 的步骤, 得到白色粉末状 3-{2-[3-(2,2-二氟乙氧基)-4-异丙氧基苯基] 噁唑-4-基}-1-(3-甲基吡啶-2-基)-丙-1-酮。

[1716] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.51(1H, d, $J = 4.5\text{Hz}$), 7.65-7.57(3H, m), 7.46(1H, s), 7.34-7.30(1H, m), 6.95(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.12(1H, tt, $J = 54.6, 3.9\text{Hz}$), 4.62-4.54(1H, m), 4.26(2H, td, $J = 12.9, 3.9\text{Hz}$), 3.60(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 3.01(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.57(3H, s), 1.37(6H, d, $J = 6.0\text{Hz}$)

[1717] 实施例 320

[1718] 使用参考实施例 7 中获得的化合物和 2-二氟甲氧基苯甲酸, 按照实施例 1 的步骤, 得到白色粉末状 N-[2-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基) 噁唑-4-基甲基]-2-二氟甲氧基苯甲酰胺。

[1719] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.10(1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.64-7.57(3H, m), 7.51-7.45(4H, m), 7.40-7.26(4H, m), 7.15(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.95(1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 6.59(1H, t, $J = 72.9\text{Hz}$), 5.20(2H, s), 4.61(2H, d, $J = 5.4\text{Hz}$), 3.93(3H, s)

[1720] 实施例 321

[1721] 使用实施例 320 中获得的化合物, 按照实施例 2 的步骤, 得到白色粉末状 2-二氟甲氧基-N-[2-(3-羟基-4-甲氧基苯基) 噁唑-4-基甲基]-苯甲酰胺。

[1722] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.09(1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.64-7.45(5H, m), 7.32(1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.15(1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 6.91(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.60(1H, t, $J = 72.9\text{Hz}$), 5.77(1H, s), 4.61(2H, d, $J = 5.1\text{Hz}$), 3.94(3H, s)

[1723] 实施例 322

[1724] 使用实施例 321 中获得的化合物和烯丙基溴, 按照实施例 3 的步骤, 得到白色粉末状 N-[2-(3-烯丙氧基-4-甲氧基苯基)-噁唑-4-基甲基]-2-二氟甲氧基苯甲酰胺。

[1725] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.10(1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.64-7.30(6H, m), 7.15(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.94(1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.61(1H, t, $J = 75\text{Hz}$), 6.17-6.08(1H, m), 5.45(1H, dd, $J = 17.1, 1.5\text{Hz}$), 5.32(1H, dd, $J = 10.5, 1.5\text{Hz}$), 4.70(2H, t, $J = 5.4\text{Hz}$), 4.62(2H, t, $J = 5.4\text{Hz}$), 3.93(3H, s)

[1726] 实施例 323

[1727] 使用实施例 321 中获得的化合物和 2- 溴丙烷, 按照实施例 3 的步骤, 得到白色粉末状 2- 二氟甲氧基 -N-[2-(3- 异丙氧基 -4- 甲氧基苯基) 噁唑 -4- 基甲基] 苯甲酰胺。

[1728] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.10 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.64-7.30 (6H, m), 7.15 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.94 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.61 (1H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 4.70-4.61 (5H, m), 3.91 (3H, s), 1.39 (6H, d, $J = 6.0\text{Hz}$)

[1729] 实施例 324

[1730] 使用实施例 17 中获得的化合物和 3- 溴戊烷, 按照实施例 3 的步骤, 得到白色粉末状 N-{2-[3-(1- 乙基丙氧基) -4- 甲氧基苯基] 噁唑 -4- 基甲基} -3- 甲基吡啶 -2- 甲酰胺。

[1731] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.58 (1H, br s), 8.39 (1H, d, $J = 4.5\text{Hz}$), 7.63-7.55 (4H, m), 7.32-7.28 (1H, m), 6.92 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.59 (2H, d, $J = 6.0\text{Hz}$), 4.28-4.20 (1H, m), 3.90 (3H, s), 2.76 (3H, s), 1.82-1.68 (4H, m), 0.99 (6H, t, $J = 7.5\text{Hz}$)

[1732] 实施例 325

[1733] 使用实施例 2 中获得的化合物和 3- 溴戊烷, 按照实施例 3 的步骤, 得到白色粉末状 2- 乙氧基 -N-{2-[3-(1- 乙基丙氧基) -4- 甲氧基苯基] 噁唑 -4- 基甲基} 苯甲酰胺。

[1734] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.57 (1H, br s), 8.24 (1H, dd, $J = 8.1, 1.8\text{Hz}$), 7.62-7.56 (3H, m), 7.45-7.39 (1H, m), 7.07 (1H, t, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.96-6.91 (2H, m), 4.63 (2H, dd, $J = 5.4, 0.9\text{Hz}$), 4.26-4.14 (3H, m), 3.90 (3H, s), 1.79-1.69 (4H, m), 1.49 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.00 (6H, t, $J = 7.2\text{Hz}$)

[1735] 参考实施例 92

[1736] 使用参考实施例 44 中获得的化合物, 按照参考实施例 47 的步骤, 得到无色油状 2-[2-(3- 苄氧基 -4- 二氟甲氧基苯基) 噁唑 -4- 基甲基] 丙二酸二甲酯。

[1737] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.70 (1H, s), 7.59 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.48-7.22 (6H, m), 6.62 (1H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 5.21 (2H, s), 3.90 (1H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 3.73 (6H, s), 3.20 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$)

[1738] 参考实施例 93

[1739] 使用参考实施例 92 中获得的化合物, 按照参考实施例 48 的步骤, 得到浅黄色油状 3-[2-(3- 苄氧基 -4- 二氟甲氧基苯基) 噁唑 -4- 基] 丙酸甲酯。

[1740] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.71 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.48-7.31 (6H, m), 7.24 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.62 (1H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 5.21 (2H, s), 3.70 (3H, s), 2.93 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.71 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$)

[1741] 实施例 326

[1742] 使用参考实施例 93 中获得的化合物, 按照实施例 100 的步骤, 得到无色油状 2-[2-(3- 苄氧基 -4- 二氟甲氧基苯基) 噁唑 -4- 基甲基] -3-(3- 甲基吡啶 -2- 基) -3- 氧丙酸甲酯。

[1743] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.50 (1H, dd, $J = 4.8, 1.2\text{Hz}$), 7.67-7.30 (10H, m), 7.21 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.60 (1H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 5.18 (2H, s), 4.11 (1H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.65 (3H, s), 3.45-3.20 (2H, m), 2.60 (3H, s)

[1744] 实施例 327

[1745] 使用实施例 326 中获得的化合物,按照实施例 125 的步骤处理,接着按照实施例 2 的步骤处理,生成白色粉末状 3-[2-(4-二氟甲氧基-3-羟基苯基)噁唑-4-基]-1-(3-甲基吡啶-2-基)丙-1-酮。

[1746] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.50 (1H, dd, $J = 4.5, 1.2\text{Hz}$), 7.67-7.45 (4H, m), 7.33-7.30 (1H, m), 7.16 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.58 (1H, t, $J = 75\text{Hz}$), 5.76 (1H, s), 3.60 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 3.01 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.57 (3H, s)

[1747] 实施例 328

[1748] 将 0.15g 实施例 327 中获得的化合物和 0.18ml 1,8-二氮杂二环 [5,4,0] 十一碳-7-烯溶解在 3ml 乙醇中,然后向获得的溶液中加入 0.15g (溴甲基)环丙烷,进行加热并回流过夜。冷却后,向获得的反应混合物中加水,进行乙酸乙酯萃取。用水洗有机层两次,在减压下浓缩,通过硅胶柱层析法 (正己烷:乙酸乙酯=3:1) 纯化获得的残余物。得到的晶体从 80%乙醇水溶液中重结晶,由此产生 42mg 白色粉末状 3-[2-(3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(3-甲基吡啶-2-基)丙-1-酮。

[1749] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.51 (1H, dd, $J = 4.8, 1.2\text{Hz}$), 7.60-7.53 (3H, m), 7.50 (1H, s), 7.35-7.31 (1H, m), 7.21 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.68 (1H, t, $J = 75.3\text{Hz}$), 3.95 (2H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.60 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 3.02 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.58 (3H, s), 1.37-1.25 (1H, m), 0.69-0.63 (2H, m), 0.40-0.34 (2H, m)

[1750] 实施例 329

[1751] 将 80mg 实施例 327 中获得的化合物和 0.09ml 1,8-二氮杂二环 [5,4,0] 十一碳-7-烯溶解在 2ml 乙醇中,然后向获得的溶液中加入 80mg 1-溴丙烷,进行加热并回流过夜。冷却后,向获得的反应混合物中加水,进行乙酸乙酯萃取。用水洗有机层两次,在减压下浓缩,通过硅胶柱层析法 (正己烷:乙酸乙酯=3:1) 纯化获得的残余物。得到的晶体从 80%乙醇水溶液中重结晶,由此产生 25mg 白色粉末状 3-[2-(4-二氟甲氧基-3-丙氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(3-甲基吡啶-2-基)丙-1-酮。

[1752] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.51 (1H, dd, $J = 4.8, 1.2\text{Hz}$), 7.61-7.53 (3H, m), 7.50 (1H, s), 7.35-7.31 (1H, m), 7.20 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.61 (1H, t, $J = 75\text{Hz}$), 4.07 (2H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 3.60 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 3.02 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.58 (3H, s), 1.87 (2H, td, $J = 7.5, 6.6\text{Hz}$), 1.07 (3H, t, $J = 7.5\text{Hz}$)

[1753] 实施例 330

[1754] 将 0.15g 实施例 327 中获得的化合物和 0.18ml 1,8-二氮杂二环 [5,4,0] 十一碳-7-烯溶解在 3ml 乙醇中,然后向获得的溶液中加入 0.15g 烯丙基溴,进行加热并回流 2 小时。冷却后,向获得的反应混合物中加水,进行乙酸乙酯萃取。用水洗有机层两次,浓缩,通过硅胶柱层析法 (正己烷:乙酸乙酯=3:1) 纯化获得的残余物。得到的晶体从 80%乙醇水溶液中重结晶,由此产生 70mg 白色粉末状 3-[2-(3-烯丙氧基-4-二氟甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(3-甲基吡啶-2-基)丙-1-酮。

[1755] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.51 (1H, dd, $J = 4.5, 1.2\text{Hz}$), 7.62-7.56 (3H, m), 7.50 (1H, s), 7.50-7.31 (1H, m), 7.22 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.62 (1H, t, $J = 75\text{Hz}$), 6.12-6.02 (1H, m), 5.46 (1H, dd, $J = 17.4, 1.5\text{Hz}$), 5.33 (1H, dd, $J = 10.8, 1.5\text{Hz}$), 4.68 (2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 3.61 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.02 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.58 (3H, s)

[1756] 实施例 331

[1757] 将 80mg 实施例 327 中获得的化合物和 0.09ml 1,8-二氮杂二环[5,4,0]十一碳-7-烯溶解在 2ml 乙醇中,然后向获得的溶液中加入 80mg 4-溴-1-丁烯,进行加热并回流过夜。冷却后,向获得的反应混合物中加水,进行乙酸乙酯萃取。用水洗有机层两次,在减压下浓缩,通过硅胶柱层析法(正己烷:乙酸乙酯=3:1)纯化获得的残余物。得到的晶体从 80%乙醇水溶液中重结晶,由此产生 22mg 白色粉末状 3-[2-(3-丁-3-烯基氧基-4-二氟甲氧基苯基)-噁唑-4-基]-1-(3-甲基吡啶-2-基)丙-1-酮。

[1758] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.51(1H, dd, $J = 4.8, 1.2\text{Hz}$), 7.61-7.54(3H, m), 7.50(1H, s), 7.35-7.31(1H, m), 7.20(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.62(1H, t, $J = 75\text{Hz}$), 5.98-5.83(1H, m), 5.24-5.12(2H, m), 4.16(2H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 3.61(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.03(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.64-2.58(5H, m)

[1759] 实施例 332

[1760] 将 0.15g 实施例 327 中获得的化合物和 0.18ml DBU 溶解在 3ml 乙醇中,然后向获得的溶液中加入 0.15g 2-溴丙烷,进行加热并回流过夜。冷却后,向获得的反应混合物中加水,进行乙酸乙酯萃取。用水洗有机层两次,在减压下浓缩,通过硅胶柱层析法(正己烷:乙酸乙酯=3:1)纯化获得的残余物。得到的晶体从 80%乙醇水溶液中重结晶,由此产生 70mg 白色粉末状 3-[2-(4-二氟甲氧基-3-异丙氧基苯基)-噁唑-4-基]-1-(3-甲基吡啶-2-基)丙-1-酮。

[1761] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.51(1H, dd, $J = 4.8, 0.9\text{Hz}$), 7.63-7.53(3H, m), 7.50(1H, s), 7.35-7.31(1H, m), 7.20(1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.61(1H, t, $J = 75\text{Hz}$), 4.73-4.65(1H, m), 3.61(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.02(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.58(3H, s), 1.39(6H, d, $J = 6.0\text{Hz}$)

[1762] 实施例 333

[1763] 使用实施例 327 中获得的化合物和碘乙烷,按照实施例 330 的步骤,得到白色粉末状 3-[2-(4-二氟甲氧基-3-乙氧基苯基)-噁唑-4-基]-1-(3-甲基吡啶-2-基)丙-1-酮。

[1764] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.50(1H, dd, $J = 4.5, 1.2\text{Hz}$), 7.61-7.49(4H, m), 7.35-7.30(1H, m), 7.20(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.62(1H, t, $J = 75\text{Hz}$), 4.18(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.61(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.02(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.58(3H, s), 1.47(3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[1765] 实施例 334

[1766] 将 60mg 实施例 229 中获得的化合物和 0.2ml DBU 溶解在 4ml 乙醇中,然后向获得的溶液中加入 0.2g 碘乙烷,进行加热并回流 2 小时。冷却后,向获得的反应混合物中加水,进行乙酸乙酯萃取。用水洗有机层两次,在减压下浓缩,通过硅胶柱层析法(正己烷:乙酸乙酯=3:1)纯化获得的残余物。得到的晶体从乙醇中重结晶,由此产生 36mg 白色粉末状 3-[2-(4-二氟甲氧基-3-乙氧基苯基)-噁唑-4-基]-1-(2-乙氧基苯基)丙-1-酮。

[1767] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.71(1H, dd, $J = 7.5, 1.8\text{Hz}$), 7.60-7.34(4H, m), 7.01-6.91(2H, m), 7.20(1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.62(1H, t, $J = 75\text{Hz}$), 4.22-4.07(4H, m), 3.43(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.00(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.50-1.40(6H, m)

[1768] 实施例 335

[1769] 将 0.15g 实施例 229 中获得的化合物和 0.17ml DBU 溶解在 4ml 乙醇中,然后向获得的溶液中加入 0.14g 烯丙基溴,进行加热并回流 2 小时。冷却后,向获得的反应混合物

中加水,进行乙酸乙酯萃取。用水洗有机层两次,在减压下浓缩,通过硅胶柱层析法(正己烷:乙酸乙酯=3:1)纯化获得的残余物。得到的晶体从80%乙醇水溶液中重结晶,由此产生90mg白色粉末状3-[2-(3-烯丙氧基-4-二氟甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-乙氧基苯基)丙-1-酮。

[1770] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.71(1H, dd, $J = 7.5, 1.8\text{Hz}$), 7.62-7.56(2H, m), 7.46-7.40(2H, m), 7.22(1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.01-6.92(2H, m), 6.62(1H, t, $J = 75\text{Hz}$), 6.15-6.00(1H, m), 5.45(1H, dd, $J = 17.1, 1.5\text{Hz}$), 5.32(1H, dd, $J = 10.5, 1.5\text{Hz}$), 4.67(2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 4.14(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.42(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 3.00(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 1.48(3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[1771] 实施例 336

[1772] 将0.12g实施例229中获得的化合物和0.14ml DBU溶解在3ml乙醇中,然后向获得的溶液中加入0.12g(溴甲基)环丙烷,进行加热并回流过夜。冷却后,向获得的反应混合物中加水,进行乙酸乙酯萃取。用水洗有机层两次,在减压下浓缩,通过硅胶柱层析法(正己烷:乙酸乙酯=3:1)纯化获得的残余物。得到的晶体从乙醇中重结晶,由此产生80mg白色粉末状3-[2-(3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-乙氧基苯基)丙-1-酮。

[1773] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.71(1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.59-7.54(2H, m), 7.46-7.40(2H, m), 7.21(1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.01-6.95(2H, m), 6.68(1H, t, $J = 75\text{Hz}$), 4.14(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.95(2H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.42(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.00(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.47(3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.34-1.28(1H, m), 0.69-0.63(2H, m), 0.40-0.34(2H, m).

[1774] 实施例 337

[1775] 将0.12g实施例229中获得的化合物和0.14ml DBU溶解在3ml乙醇中,然后向获得的溶液中加入0.12g 4-溴-1-丁烯,进行加热并回流过夜。冷却后,向获得的反应混合物中加水,进行乙酸乙酯萃取。用水洗有机层两次,在减压下浓缩,通过硅胶柱层析法(正己烷:乙酸乙酯=3:1)纯化获得的残余物。得到的晶体从乙醇中重结晶,由此产生80mg白色粉末状3-[2-(3-丁-3-烯基氧基-4-二氟甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-乙氧基苯基)丙-1-酮。

[1776] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.70(1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.61-7.54(2H, m), 7.45-7.40(2H, m), 7.20(1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.00-6.92(2H, m), 6.62(1H, t, $J = 75\text{Hz}$), 5.97-5.83(1H, m), 5.23-5.12(2H, m), 4.18-4.10(4H, m), 3.42(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.00(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.63-2.56(4H, m), 1.47(3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[1777] 实施例 338

[1778] 使用实施例97中获得的化合物和碘乙烷,按照实施例3的步骤,得到白色粉末状N-[2-(4-二氟甲氧基-3-乙氧基苯基)-噁唑-4-基甲基]-3-甲基吡啶-2-甲酰胺。

[1779] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.60(1H, br s), 8.39(1H, d, $J = 3.6\text{Hz}$), 7.67-7.57(4H, m), 7.33-7.20(2H, m), 6.63(1H, t, $J = 75\text{Hz}$), 4.60(2H, d, $J = 5.7\text{Hz}$), 4.20(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 2.76(3H, s), 1.48(3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[1780] 实施例 339

[1781] 使用实施例97中获得的化合物和烯丙基溴,按照实施例3的步骤,得到白色固体

N-[2-(3-烯丙氧基-4-二氟甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-3-甲基吡啶-2-甲酰胺。

[1782] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :8.60(1H, br s), 8.40-8.39(1H, m), 7.67(1H, s), 7.65-7.58(3H, m), 7.33-7.22(3H, m), 6.63(1H, t, $J = 75\text{Hz}$), 6.13-6.03(1H, m), 5.50-5.32(2H, m), 4.70-4.68(2H, m), 4.60(2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 2.76(3H, s)

[1783] 实施例 340

[1784] 使用实施例 97 中获得的化合物和 1-溴丙烷,按照实施例 3 的步骤,得到白色粉末状 N-[2-(4-二氟甲氧基-3-丙氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-3-甲基吡啶-2-甲酰胺。

[1785] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :8.58(1H, br s), 8.39(1H, d, $J = 7.8, \text{Hz}$), 7.67-7.57(4H, m), 7.33-7.20(2H, m), 6.62(1H, t, $J = 75\text{Hz}$), 4.60(2H, d, $J = 6.0\text{Hz}$), 4.08(2H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 2.76(3H, s), 1.94-1.82(2H, m), 1.07(3H, t, $J = 7.5\text{Hz}$)

[1786] 实施例 341

[1787] 使用实施例 97 中获得的化合物和 2-溴丙烷,按照实施例 3 的步骤,得到白色固体 N-[2-(4-二氟甲氧基-3-异丙氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-3-甲基吡啶-2-甲酰胺。

[1788] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :8.58(1H, br s), 8.39-8.38(1H, m), 7.67-7.57(4H, m), 7.33-7.19(2H, m), 6.62(1H, t, $J = 75\text{Hz}$), 4.74-4.67(1H, m), 4.59(2H, d, $J = 6.0\text{Hz}$), 2.76(3H, s), 1.39(6H, d, $J = 6.0\text{Hz}$)

[1789] 实施例 342

[1790] 使用实施例 97 中获得的化合物和 3-溴戊烷,按照实施例 3 的步骤,得到无色油状 N-{2-[4-二氟甲氧基-3-(1-乙基丙氧基)苯基]噁唑-4-基甲基}-3-甲基吡啶-2-甲酰胺。

[1791] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :8.58(1H, br s), 8.40-8.38(1H, m), 7.67(1H, s), 7.63-7.55(3H, m), 7.33-7.20(3H, m), 6.61(1H, t, $J = 75\text{Hz}$), 4.59(2H, d, $J = 6.0\text{Hz}$), 4.33(1H, qt, $J = 6.0\text{Hz}$), 2.76(3H, s), 1.79-1.70(4H, m), 0.98(6H, t, $J = 7.2\text{Hz}$)

[1792] 实施例 343

[1793] 使用实施例 97 中获得的化合物和 4-溴-1-丁烯,按照实施例 3 的步骤,得到无色油状 N-[2-(3-丁-3-烯基氧基-4-二氟甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-3-甲基吡啶-2-甲酰胺。

[1794] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :8.58(1H, br s), 8.40-8.38(1H, m), 7.67(1H, s), 7.64-7.58(3H, m), 7.33-7.20(2H, m), 6.63(1H, t, $J = 75\text{Hz}$), 5.95-5.84(1H, m), 5.23-5.13(2H, m), 4.61-4.59(2H, m), 4.18(2H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 2.76(3H, s), 2.64-2.58(2H, m)

[1795] 实施例 344

[1796] 使用实施例 97 中获得的化合物和异丁基溴,按照实施例 3 的步骤,得到无色油状 N-[2-(4-二氟甲氧基-3-异丁氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-3-甲基吡啶-2-甲酰胺。

[1797] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :8.60(1H, br s), 8.39(1H, br s), 7.68(1H, s), 7.62-7.57(3H, m), 7.33-7.20(2H, m), 6.61(1H, t, $J = 75\text{Hz}$), 4.60(2H, d, $J = 6.0\text{Hz}$), 3.88(2H, d, $J = 6.3\text{Hz}$), 2.76(3H, s), 2.19-2.04(1H, m), 1.06(6H, d, $J = 6.3\text{Hz}$)

[1798] 实施例 345

[1799] 使用实施例 97 中获得的化合物和(溴甲基)环丁烷,按照实施例 3 的步骤,得到无色油状 N-[2-(3-环丁基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-3-甲基吡啶-2-甲

酰胺。

[1800] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :8.60(1H, br s), 8.40(1H, br s), 7.68(1H, s), 7.64–7.59(3H, m), 7.33–7.20(2H, m), 6.61(1H, t, $J = 75\text{Hz}$), 4.60(2H, d, $J = 6.0\text{Hz}$), 4.08(2H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 2.89–2.76(4H, m), 2.25–2.12(2H, m), 2.04–1.92(4H, m)

[1801] 实施例 346

[1802] 使用参考实施例 46 中获得的化合物和 2-乙氧基苯甲酸,按照实施例 96 的步骤,得到白色粉末状 N-[2-(3-苄氧基-4-二氟甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-乙氧基苯甲酰胺。

[1803] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :8.56(1H, br s), 8.24(1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.73(1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.68–7.61(2H, m), 7.48–7.24(7H, m), 7.07(1H, t, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.95(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.63(1H, t, $J = 75\text{Hz}$), 5.21(2H, s), 4.63(2H, d, $J = 5.4\text{Hz}$), 4.18(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.48(3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[1804] 实施例 347

[1805] 使用实施例 346 中获得的化合物,按照实施例 97 的步骤,得到白色粉末状 N-[2-(4-二氟甲氧基-3-羟基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-乙氧基苯甲酰胺。

[1806] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :8.60(1H, br s), 8.23(1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.71–7.60(2H, m), 7.57(1H, dd, $J = 8.4, 1.8\text{Hz}$), 7.46–7.39(1H, m), 7.19(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.07(1H, t, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.95(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.61(1H, t, $J = 73.2\text{Hz}$), 6.02(1H, br s), 4.64(2H, dd, $J = 5.4, 0.9\text{Hz}$), 4.19(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.49(3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[1807] 实施例 348

[1808] 将 80mg 实施例 347 中获得的化合物和 0.1ml DBU 溶解在 2ml 乙醇中,然后向获得的溶液中加入 80mg 异丁基溴,进行加热并回流过夜。冷却后,向获得的反应混合物中加水,进行乙酸乙酯萃取。用水洗有机层两次,在减压下浓缩,通过硅胶柱层析法(正己烷:乙酸乙酯=3:1)纯化获得的残余物。得到的晶体从 80%乙醇水溶液中重结晶,由此产生 30mg 白色粉末状 N-[2-(4-二氟甲氧基-3-异丁氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-乙氧基苯甲酰胺。

[1809] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :8.54(1H, br s), 8.24(1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.67(1H, s), 7.66–7.57(2H, m), 7.45–7.39(1H, m), 7.23(1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.07(1H, t, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.95(1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 6.62(1H, t, $J = 75\text{Hz}$), 4.64(2H, d, $J = 5.1\text{Hz}$), 4.19(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.87(2H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 2.17(1H, qt, $J = 6.6\text{Hz}$), 1.49(3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.07(6H, d, $J = 6.9\text{Hz}$)

[1810] 实施例 349

[1811] 使用实施例 347 中获得的化合物和碘乙烷,按照实施例 348 的步骤,得到白色粉末状 N-[2-(4-二氟甲氧基-3-乙氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-乙氧基苯甲酰胺。

[1812] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :8.56(1H, br s), 8.24(1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.67–7.58(3H, m), 7.46–7.40(1H, m), 7.24–7.21(1H, m), 7.08(1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 6.95(1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 6.64(1H, t, $J = 75\text{Hz}$), 4.63(1H, d, $J = 5.1\text{Hz}$), 4.23–4.15(4H, m), 1.52–1.46(6H, m)

[1813] 实施例 350

[1814] 使用实施例 347 中获得的化合物和 1-溴丙烷,按照实施例 348 的步骤,得到白色

粉末状 N-[2-(4- 二氟甲氧基 -3- 丙氧基苯基) 噁唑 -4- 基甲基]-2- 乙氧基苯甲酰胺。

[1815] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :8.56(1H, br s), 8.24(1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.67-7.58(3H, m), 7.46-7.40(1H, m), 7.24-7.21(1H, m), 7.08(1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 6.95(1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 6.64(1H, t, $J = 75\text{Hz}$) 4.63(1H, d, $J = 5.1\text{Hz}$), 4.23-4.15(4H, m), 1.52-1.46(6H, m)

[1816] 实施例 351

[1817] 使用实施例 347 中获得的化合物和烯丙基溴, 按照实施例 348 的步骤, 得到白色粉末状 N-[2-(3- 烯丙氧基 -4- 二氟甲氧基苯基) 噁唑 -4- 基甲基]-2- 乙氧基苯甲酰胺。

[1818] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :8.55(1H, br s), 8.24(1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.68(1H, s), 7.65-7.60(2H, m), 7.46-7.40(1H, m), 7.25-7.23(1H, m), 7.08(1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 6.96(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.64(1H, t, $J = 74.7\text{Hz}$), 6.10-6.03(1H, m), 5.47(1H, dd, $J = 17.4, 1.5\text{Hz}$), 5.34(1H, dd, $J = 10.5, 1.5\text{Hz}$), 4.69(2H, dt, $J = 5.1, 1.5\text{Hz}$), 4.63(2H, dd, $J = 5.4, 1.2\text{Hz}$), 4.19(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.49(3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[1819] 实施例 352

[1820] 使用实施例 347 中获得的化合物和 2- 溴丙烷, 按照实施例 348 的步骤, 得到白色粉末状 N-[2-(4- 二氟甲氧基 -3- 异丙氧基苯基) 噁唑 -4- 基甲基]-2- 乙氧基苯甲酰胺。

[1821] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :8.57(1H, br s), 8.24(1H, dd, $J = 7.5, 1.8\text{Hz}$), 7.67(1H, s), 7.65-7.57(2H, m), 7.46-7.40(1H, m), 7.26-7.21(1H, m), 7.08(1H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 6.95(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.63(1H, t, $J = 75\text{Hz}$), 4.74-4.62(3H, m), 4.19(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.49(3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.40(6H, d, $J = 6.3\text{Hz}$)

[1822] 实施例 353

[1823] 使用实施例 347 中获得的化合物和 (溴甲基) 环丙烷, 按照实施例 348 的步骤, 得到白色粉末状 N-[2-(3- 环丙基甲氧基 -4- 二氟甲氧基苯基) 噁唑 -4- 基甲基]-2- 乙氧基苯甲酰胺。

[1824] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :8.55(1H, br s), 8.24(1H, dd, $J = 8.1, 1.8\text{Hz}$), 7.67(1H, s), 7.61-7.58(2H, m), 7.46-7.39(1H, m), 7.26-7.21(1H, m), 7.07(1H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 6.95(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.70(1H, t, $J = 75\text{Hz}$) 4.63(2H, dd, $J = 5.4, 0.9\text{Hz}$), 4.19(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.49(3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.35-1.30(1H, m), 0.71-0.64(2H, m), 0.41-0.35(2H, m)

[1825] 实施例 354

[1826] 使用实施例 347 中获得的化合物和 4- 溴 -1- 丁烯, 按照实施例 348 的步骤, 得到白色粉末状 N-[2-(3- 丁 -3- 烯基氧基 -4- 二氟甲氧基苯基) 噁唑 -4- 基甲基]-2- 乙氧基苯甲酰胺。

[1827] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :8.56(1H, br s), 8.24(1H, dd, $J = 7.5, 1.8\text{Hz}$), 7.67(1H, s), 7.64-7.58(2H, m), 7.46-7.40(1H, m), 7.26-7.21(1H, m), 7.08(1H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 6.95(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.64(1H, t, $J = 75\text{Hz}$), 5.92-5.86(1H, m), 5.24-5.13(2H, m), 4.64(2H, d, $J = 5.1\text{Hz}$), 4.22-4.14(4H, m), 2.65-2.58(2H, m), 1.49(3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[1828] 实施例 355

[1829] 使用实施例 347 中获得的化合物和 3- 溴戊烷, 按照实施例 348 的步骤, 得到白色粉末状 N-{2-[4- 二氟甲氧基 -3-(1- 乙基丙氧基) 苯基] 噁唑 -4- 基甲基}-2- 乙氧基苯甲酰胺。

[1830] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :8.57(1H, br s), 8.24(1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.67(1H, s), 7.63-7.58(2H, m), 7.46-7.40(1H, m), 7.23(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.07(1H, t, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.95(1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.63(1H, t, $J = 75\text{Hz}$), 4.64(2H, d, $J = 5.1\text{Hz}$), 4.33(1H, qt, $J = 6.0, 5.1\text{Hz}$), 4.19(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.79-1.70(4H, m), 1.49(3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 0.99(6H, t, $J = 7.5\text{Hz}$)

[1831] 参考实施例 94

[1832] 使用参考实施例 59 中获得的化合物和氯二氟甲烷, 按照实施例 4 的步骤, 得到白色粉末状 4-苄氧基-3-二氟甲氧基苯甲酸乙酯。

[1833] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :7.90-7.80(2H, m), 7.45-7.30(5H, m), 7.03(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.59(1H, t, $J = 74.4\text{Hz}$), 5.23(2H, s), 4.35(2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.38(3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$)

[1834] 参考实施例 95

[1835] 使用参考实施例 94 中获得的化合物, 按照参考实施例 3 至 5 的步骤, 得到白色粉末状 2-(4-苄氧基-3-二氟甲氧基苯基)-4-氯甲基噁唑。

[1836] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :7.90-7.80(2H, m), 7.65(1H, s), 7.45-7.30(5H, m), 7.06(1H, d, $J = 7.2\text{Hz}$), 6.60(1H, t, $J = 74.7\text{Hz}$), 5.20(2H, s), 4.56(2H, s)

[1837] 实施例 356

[1838] 使用参考实施例 95 中获得的化合物, 按照参考实施例 92 和 93 以及实施例 326 和 327 的步骤, 得到白色粉末状 3-{2-(3-二氟甲氧基-4-羟基苯基)噁唑-4-基}-1-(3-甲基吡啶-2-基)丙-1-酮。

[1839] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :8.49(1H, d, $J = 4.5\text{Hz}$), 7.76-7.72(2H, m), 7.59(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.57(1H, s), 7.37-7.30(1H, m), 7.02(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.59(1H, t, $J = 75\text{Hz}$), 3.59(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 3.01(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.57(3H, s)

[1840] 实施例 357

[1841] 使用实施例 356 中获得的化合物和 2-溴丙烷, 按照实施例 3 的步骤, 得到白色粉末状 3-[2-(3-二氟甲氧基-4-异丙氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(3-甲基吡啶-2-基)丙-1-酮。

[1842] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :8.50(1H, d, $J = 4.5\text{Hz}$), 7.83-7.78(2H, m), 7.58(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.47(1H, s), 7.34-7.30(1H, m), 7.01(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.58(1H, t, $J = 75\text{Hz}$), 4.67-4.57(1H, m), 3.59(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 3.01(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.57(3H, s), 1.39(6H, d, $J = 6.0\text{Hz}$)

[1843] 实施例 358

[1844] 使用实施例 356 中获得的化合物和烯丙基溴, 按照实施例 3 的步骤, 得到白色粉末状 3-[2-(4-烯丙氧基-3-二氟甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(3-甲基吡啶-2-基)丙-1-酮。

[1845] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :8.50(1H, dd, $J = 4.8, 1.2\text{Hz}$), 7.84-7.80(2H, m), 7.60-7.56(1H, m), 7.47(1H, d, $J = 1.2\text{Hz}$), 7.34-7.30(1H, m), 7.01(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.60(1H, t, $J = 74.7\text{Hz}$), 6.10-6.00(1H, m), 5.44(1H, dd, $J = 17.4, 1.5\text{Hz}$), 5.33(1H, dd, $J = 10.5, 1.5\text{Hz}$), 4.65(2H, dt, $J = 5.1, 1.5\text{Hz}$), 3.60(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 3.01(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.58(3H, s)

[1846] 实施例 359

[1847] 使用实施例 356 中获得的化合物和 4- 溴 -1- 丁烯, 按照实施例 3 的步骤, 得到白色粉末状 3-[2-(4- 丁 -3- 烯基氧基 -3- 二氟甲氧基苯基) 噁唑 -4- 基]-1-(3- 甲基吡啶 -2- 基) 丙 -1- 酮。

[1848] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.50 (1H, dd, $J = 4.8, 1.2\text{Hz}$), 7.84-7.78 (2H, m), 7.58 (1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.46 (1H, s), 7.34-7.30 (1H, m), 7.00 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.59 (1H, t, $J = 75\text{Hz}$), 5.94-5.85 (1H, m), 5.23-5.12 (2H, m), 4.12 (2H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 3.60 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.00 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.63-2.56 (5H, m)

[1849] 实施例 360

[1850] 使用实施例 356 中获得的化合物和 (溴甲基) 环丙烷, 按照实施例 3 的步骤, 得到白色粉末状 3-[2-(4- 环丙基甲氧基 -3- 二氟甲氧基苯基) 噁唑 -4- 基]-1-(3- 甲基吡啶 -2- 基) 丙 -1- 酮。

[1851] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.50 (1H, dd, $J = 4.8, 1.2\text{Hz}$), 7.83-7.79 (2H, m), 7.57 (1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.46 (1H, s), 7.34-7.30 (1H, m), 6.98 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.65 (1H, t, $J = 75\text{Hz}$), 3.92 (2H, d, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.59 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.00 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.57 (3H, s), 1.33-1.27 (1H, m), 0.69-0.63 (2H, m), 0.40-0.34 (2H, m)

[1852] 实施例 361

[1853] 使用实施例 356 中获得的化合物和 1- 溴丙烷, 按照实施例 3 的步骤, 得到白色粉末状 3-[2-(3- 二氟甲氧基 -4- 丙氧基苯基) 噁唑 -4- 基]-1-(3- 甲基吡啶 -2- 基) 丙 -1- 酮。

[1854] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.50 (1H, dd, $J = 4.8, 1.2\text{Hz}$), 7.84-7.78 (2H, m), 7.58 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.47 (1H, s), 7.43-7.30 (1H, m), 7.00 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.59 (1H, t, $J = 75\text{Hz}$), 4.03 (2H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 3.59 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 3.01 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.58 (3H, s), 1.87 (2H, qt, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.06 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$)

[1855] 实施例 362

[1856] 使用实施例 356 中获得的化合物和碘乙烷, 按照实施例 3 的步骤, 得到白色粉末状 3-[2-(3- 二氟甲氧基 -4- 乙氧基苯基) 噁唑 -4- 基]-1-(3- 甲基吡啶 -2- 基) 丙 -1- 酮。

[1857] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.50 (1H, d, $J = 4.5\text{Hz}$), 7.84-7.78 (2H, m), 7.59 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.47 (1H, s), 7.34-7.30 (1H, m), 6.99 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.60 (1H, t, $J = 75\text{Hz}$), 4.15 (2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.59 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.01 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.57 (3H, s), 1.47 (3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[1858] 实施例 363

[1859] 使用参考实施例 95 中获得的化合物, 按照实施例 228 的步骤处理, 接着按照实施例 229 的步骤处理, 生成白色粉末状 3-[2-(3- 二氟甲氧基 -4- 羟基苯基) 噁唑 -4- 基]-1-(2- 乙氧基苯基) 丙 -1- 酮。

[1860] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.80-7.75 (2H, m), 7.71 (1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.46-7.40 (2H, m), 7.22-6.69 (3H, m), 6.59 (1H, t, $J = 75\text{Hz}$), 5.91 (1H, br s), 4.14 (2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.42 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.99 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 1.48 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$)

[1861] 实施例 364

[1862] 使用实施例 363 中获得的化合物和 4-溴-1-丁烯,按照实施例 3 的步骤,得到白色粉末状 3-[2-(4-丁-3-烯基氧基-3-二氟甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-乙氧基苯基)丙-1-酮。

[1863] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.84-7.79 (2H, m), 7.71 (1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.46-7.39 (2H, m), 7.01-6.92 (3H, m), 6.59 (1H, t, $J = 75\text{Hz}$), 5.91-5.85 (1H, m), 5.23-5.12 (2H, m), 4.18-4.09 (4H, m), 3.42 (2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 2.99 (2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 2.60 (2H, m), 1.48 (3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[1864] 实施例 365

[1865] 使用实施例 363 中获得的化合物和烯丙基溴,按照实施例 3 的步骤,得到白色粉末状 3-[2-(4-烯丙氧基-3-二氟甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-乙氧基苯基)丙-1-酮。

[1866] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.83-7.79 (2H, m), 7.70 (1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.46-7.39 (2H, m), 7.02-6.92 (3H, m), 6.60 (1H, t, $J = 74.7\text{Hz}$), 6.06-6.00 (1H, m), 5.47-5.30 (2H, m), 4.66-4.63 (2H, m), 4.14 (2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.42 (2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 2.99 (2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.48 (3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[1867] 实施例 366

[1868] 使用实施例 363 中获得的化合物和碘乙烷,按照实施例 3 的步骤,得到白色粉末状 3-[2-(3-二氟甲氧基-4-乙氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-乙氧基苯基)丙-1-酮。

[1869] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.84-7.80 (2H, m), 7.71 (1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.45-7.39 (2H, m), 7.00-6.91 (3H, m), 6.60 (1H, t, $J = 75\text{Hz}$), 4.18-4.10 (4H, m), 3.42 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.99 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 1.50-1.44 (6H, m)

[1870] 参考实施例 96

[1871] 使用参考实施例 95 中获得的化合物,按照参考实施例 45 的步骤处理,接着按照参考实施例 46 的步骤处理,生成浅黄油状 [2-(4-苄氧基-3-二氟甲氧基苯基)噁唑-4-基]甲胺。

[1872] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.89-7.82 (2H, m), 7.61 (1H, s), 7.56-7.31 (5H, m), 7.07 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.62 (1H, t, $J = 75\text{Hz}$), 5.19 (2H, s), 3.83 (2H, s)

[1873] 实施例 367

[1874] 使用参考实施例 96 中获得的化合物,按照实施例 96 的步骤处理,接着按照实施例 97 的步骤处理,生成白色粉末状 N-[2-(3-二氟甲氧基-4-羟基苯基)噁唑-4-基甲基]-3-甲基吡啶-2-甲酰胺。

[1875] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.59 (1H, br s), 8.39 (1H, d, $J = 4.5\text{Hz}$), 7.79-7.76 (2H, m), 7.63-7.58 (2H, m), 7.37-7.28 (1H, m), 7.07 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.61 (1H, t, $J = 75\text{Hz}$), 6.16 (1H, s), 4.58 (2H, d, $J = 5.4\text{Hz}$), 2.76 (3H, s)

[1876] 实施例 368

[1877] 使用实施例 367 中获得的化合物和烯丙基溴,按照实施例 98 的步骤,得到白色粉末状 N-[2-(4-烯丙氧基-3-二氟甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-3-甲基吡啶-2-甲酰胺。

[1878] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.60 (1H, br s), 8.39 (1H, d, $J = 4.5\text{Hz}$), 7.87-7.83 (2H, m), 7.65 (1H, s), 7.60-7.57 (1H, m), 7.33-7.29 (1H, m), 7.10 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.61 (1H, t, $J =$

75Hz), 6.10-5.99 (1H, m), 5.55 (1H, dd, $J = 17.1, 1.5$ Hz), 5.34 (1H, dd, $J = 10.5, 1.5$ Hz), 4.65 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 4.58 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 2.76 (3H, s)

[1879] 实施例 369

[1880] 使用实施例 367 中获得的化合物和 (溴甲基) 环丁烷, 按照实施例 98 的步骤, 得到白色粉末状 N-[2-(4-环丁基甲氧基-3-二氟甲氧基苯基) 噁唑-4-基甲基]-3-甲基吡啶-2-甲酰胺。

[1881] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.58 (1H, br s), 8.39 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 7.87-7.82 (2H, m), 7.64 (1H, s), 7.59 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.33-7.29 (2H, m), 7.01 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.59 (1H, t, $J = 75$ Hz), 4.59 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 4.03 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.90-2.82 (1H, m), 2.76 (3H, s), 2.22-2.13 (2H, m), 2.00-1.84 (4H, m)

[1882] 实施例 370

[1883] 使用实施例 367 中获得的化合物和异丁基溴, 按照实施例 98 的步骤, 得到白色粉末状 N-[2-(3-二氟甲氧基-4-异丁氧基苯基) 噁唑-4-基甲基]-3-甲基吡啶-2-甲酰胺。

[1884] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.58 (1H, br s), 8.39 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 7.87-7.83 (2H, m), 7.64 (1H, s), 7.60-7.57 (1H, m), 7.33-7.28 (1H, m), 7.00 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.59 (1H, t, $J = 75$ Hz), 4.59 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 3.81 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.76 (3H, s), 2.22-2.09 (1H, m), 1.06 (6H, d, $J = 6.6$ Hz)

[1885] 实施例 371

[1886] 使用实施例 367 中获得的化合物和 4-溴-1-丁烯, 按照实施例 98 的步骤, 得到白色粉末状 N-[2-(4-丁-3-烯基氧基-3-二氟甲氧基苯基) 噁唑-4-基甲基]-3-甲基吡啶-2-甲酰胺。

[1887] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.59 (1H, br s), 8.39 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 7.88-7.83 (2H, m), 7.65 (1H, s), 7.60-7.57 (1H, m), 7.33-7.29 (1H, m), 7.01 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.61 (1H, t, $J = 75$ Hz), 5.94-5.83 (1H, m), 5.24-5.12 (2H, m), 4.59 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 4.13 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.76 (3H, s), 2.63-2.57 (2H, m)

[1888] 实施例 372

[1889] 使用实施例 367 中获得的化合物和 (溴甲基) 环丙烷, 按照实施例 98 的步骤, 得到白色粉末状 N-[2-(4-环丙基甲氧基-3-二氟甲氧基苯基) 噁唑-4-基甲基]-3-甲基吡啶-2-甲酰胺。

[1890] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.58 (1H, br s), 8.39 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 7.86-7.83 (2H, m), 7.65 (1H, s), 7.59 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.33-7.28 (1H, m), 7.00 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.66 (1H, t, $J = 75$ Hz), 4.59 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 3.93 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.76 (3H, s), 1.33-1.24 (1H, m), 0.70-0.64 (2H, m), 0.41-0.35 (2H, m)

[1891] 实施例 373

[1892] 使用参考实施例 96 中获得的化合物, 按照实施例 96 的步骤处理, 接着按照实施例 97 的步骤处理, 生成白色粉末状 N-[2-(3-二氟甲氧基-4-羟基苯基) 噁唑-4-基甲基]-2-乙氧基苯甲酰胺。

[1893] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.59 (1H, br s), 8.24 (1H, dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz), 7.81-7.78 (2H,

m), 7.63 (1H, s), 7.46-7.40 (1H, m), 7.11-7.05 (2H, m), 6.96 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.62 (1H, t, $J = 75\text{Hz}$), 5.87 (1H, br s), 4.62 (2H, d, $J = 5.4\text{Hz}$), 4.19 (2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.50 (3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[1894] 实施例 374

[1895] 使用实施例 373 中获得的化合物和 2- 溴丙烷, 按照实施例 98 的步骤, 得到白色粉末状 N-[2-(3- 二氟甲氧基 -4- 异丙氧基苯基) 噁唑 -4- 基甲基]-2- 乙氧基苯甲酰胺。

[1896] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.60 (1H, br s), 8.24 (1H, dd, $J = 7.8, 2.1\text{Hz}$), 7.85-7.82 (2H, m), 7.64 (1H, s), 7.45-7.39 (1H, m), 7.09-7.01 (2H, m), 6.95 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.59 (1H, t, $J = 75\text{Hz}$), 4.71-4.61 (5H, m), 4.19 (2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.51 (3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.40 (6H, d, $J = 6.9\text{Hz}$)

[1897] 实施例 375

[1898] 使用实施例 373 中获得的化合物和 (溴甲基) 环丙烷, 按照实施例 98 的步骤, 得到白色粉末状 N-[2-(4- 环丙基甲氧基 -3- 二氟甲氧基苯基) 噁唑 -4- 基甲基]-2- 乙氧基苯甲酰胺。

[1899] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.59 (1H, br s), 8.24 (1H, dd, $J = 7.8, 2.1\text{Hz}$), 7.85-7.82 (2H, m), 7.64 (1H, s), 7.45-7.39 (1H, m), 7.09-6.94 (3H, m), 6.66 (1H, t, $J = 75\text{Hz}$), 4.62 (2H, d, $J = 5.4\text{Hz}$), 4.19 (2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.93 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 1.50 (3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.34-1.24 (1H, m), 0.71-0.64 (2H, m), 0.41-0.35 (2H, m)

[1900] 实施例 376

[1901] 使用实施例 373 中获得的化合物和 1- 溴丙烷, 按照实施例 98 的步骤, 得到白色粉末状 N-[2-(3- 二氟甲氧基 -4- 丙氧基苯基) 噁唑 -4- 基甲基]-2- 乙氧基苯甲酰胺。

[1902] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.60 (1H, br s), 8.23 (1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.87-7.83 (2H, m), 7.64 (1H, s), 7.42 (1H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.09-6.85 (3H, m), 6.35 (1H, t, $J = 75\text{Hz}$), 4.62 (2H, d, $J = 6.0\text{Hz}$), 4.19 (2H, q, $J = 6.6\text{Hz}$), 4.04 (2H, t, $J = 6.0\text{Hz}$), 1.91-1.84 (2H, m), 1.50 (3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.07 (3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[1903] 实施例 377

[1904] 使用实施例 373 中获得的化合物和烯丙基溴, 按照实施例 98 的步骤, 得到白色粉末状 N-[2-(4- 烯丙氧基 -3- 二氟甲氧基苯基) 噁唑 -4- 基甲基]-2- 乙氧基苯甲酰胺。

[1905] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.60 (1H, br s), 8.23 (1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.86-7.83 (2H, m), 7.64 (1H, s), 7.42 (1H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.10-6.97 (3H, m), 6.61 (1H, t, $J = 75\text{Hz}$), 6.07-6.01 (1H, m), 5.49-5.32 (2H, m), 4.68-4.61 (4H, m), 4.19 (2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.50 (3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[1906] 参考实施例 97

[1907] 使用 3,4- 二羟基苯甲酸乙酯和氯二氟甲烷, 按照实施例 4 的步骤, 得到白色粉末状 3,4- 双 - 二氟甲氧基苯甲酸乙酯。

[1908] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.00-7.90 (2H, m), 7.31 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.60 (1H, t, $J = 72.9\text{Hz}$), 6.57 (1H, t, $J = 72.9\text{Hz}$), 4.39 (2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.40 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$)

[1909] 参考实施例 98

[1910] 使用参考实施例 97 中获得的化合物, 按照参考实施例 3 至 5 的步骤, 得到白色粉

末状 2-(3,4-双-二氟甲氧基苯基)-4-氯甲基噁唑。

[1911] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.95-7.90 (2H, m), 7.73 (1H, s), 7.35 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.60 (1H, t, $J = 72.9\text{Hz}$), 6.59 (1H, t, $J = 72.9\text{Hz}$), 4.57 (2H, s)

[1912] 实施例 378

[1913] 使用参考实施例 98 中获得的化合物,按照实施例 190 的步骤,得到白色粉末状 3-[2-(3,4-双-二氟甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(2-乙氧基苯基)丙-1-酮。

[1914] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.89-7.84 (2H, m), 7.71 (1H, dd, $J = 7.5, 1.8\text{Hz}$), 7.48-7.41 (2H, m), 7.32 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.01-6.93 (2H, m), 6.58 (1H, t, $J = 75\text{Hz}$), 6.57 (1H, t, $J = 75\text{Hz}$), 4.14 (2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.43 (2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.00 (2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.48 (3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[1915] 参考实施例 99

[1916] 使用参考实施例 98 中获得的化合物,按照参考实施例 45 的步骤处理,接着按照参考实施例 46 的步骤处理,生成浅黄色油状 [2-(3,4-双-二氟甲氧基苯基)噁唑-4-基]-甲胺。

[1917] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.92-7.88 (2H, m), 7.58 (1H, s), 7.34 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.60 (1H, t, $J = 75\text{Hz}$), 6.59 (1H, t, $J = 75\text{Hz}$), 3.85 (2H, s)

[1918] 实施例 379

[1919] 利用参考实施例 99 获得的化合物,按照实施例 96 的步骤,得到白色粉末状 N-[2-(3,4-双-二氟甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-3-甲基吡啶-2-甲酰胺。

[1920] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.61 (1H, br s), 8.40 (1H, dd, $J = 7.5, 1.5\text{Hz}$), 7.93-7.88 (2H, m), 7.70 (1H, s), 7.60 (1H, d, $J = 1.5\text{Hz}$), 7.58-7.31 (2H, m), 6.60 (1H, t, $J = 75\text{Hz}$), 6.58 (1H, t, $J = 75\text{Hz}$), 4.60 (2H, dd, $J = 6.0, 1.2\text{Hz}$), 2.77 (3H, s)

[1921] 实施例 380

[1922] 利用参考实施例 99 获得的化合物,按照实施例 1 的步骤,得到白色粉末状 N-[2-(3,4-双-二氟甲氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-乙氧基苯甲酰胺。

[1923] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.59 (1H, br s), 8.23 (1H, dd, $J = 7.5, 1.8\text{Hz}$), 7.94-7.88 (2H, m), 7.70 (1H, s), 7.46-7.33 (2H, m), 7.07 (1H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 6.95 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.60 (1H, t, $J = 75\text{Hz}$), 6.59 (1H, t, $J = 75\text{Hz}$), 4.63 (2H, d, $J = 6.0\text{Hz}$), 4.19 (2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.50 (3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[1924] 实施例 381

[1925] 利用参考实施例 98 获得的化合物,按照实施例 356 的步骤,得到白色粉末状 3-[2-(3,4-双-二氟甲氧基苯基)噁唑-4-基]-1-(3-甲基吡啶-2-基)丙-1-酮。

[1926] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.51 (1H, br s), 7.88-7.85 (2H, m), 7.59 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.53 (1H, s), 7.35-7.30 (2H, m), 6.58 (1H, t, $J = 75\text{Hz}$), 6.57 (1H, t, $J = 75\text{Hz}$), 3.60 (2H, t, $J = 6.3\text{Hz}$), 3.02 (2H, t, $J = 6.3\text{Hz}$), 2.58 (3H, s)

[1927] 实施例 382

[1928] 利用实施例 347 获得的化合物和参考实施例 85 获得的化合物,按照实施例 348 的步骤,得到白色粉末状 N-{2-[4-二氟甲氧基-3-(2,2-二氟乙氧基)苯基]-噁唑-4-基甲基}-2-乙氧基苯甲酰胺。

[1929] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :8.55(1H, br s), 8.24(1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.71-7.65(3H, m), 7.46-7.41(1H, m), 7.29(1H, s), 7.08(1H, t, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.96(1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.59(1H, t, $J = 74.1\text{Hz}$), 6.15(1H, tt, $J = 54.9, 4.2\text{Hz}$), 4.64(2H, d, $J = 5.4\text{Hz}$), 4.32(2H, td, $J = 12.9, 4.2\text{Hz}$), 4.20(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.50(3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[1930] 实施例 383

[1931] 利用实施例 347 获得的化合物和 1,1,1-三氟-2-碘乙烷,按照实施例 348 的步骤,得到白色粉末状 N-[2-[4-二氟甲氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-噁唑-4-基甲基]-2-乙氧基苯甲酰胺。

[1932] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :8.56(1H, br s), 8.24(1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.75-7.68(3H, m), 7.46-7.40(1H, m), 7.30(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.08(1H, t, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.96(1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.60(1H, t, $J = 74.1\text{Hz}$), 4.63(2H, d, $J = 5.4\text{Hz}$), 4.49(2H, q, $J = 8.1\text{Hz}$), 4.20(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.50(3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

[1933] 实施例 384

[1934] 利用实施例 17 获得的化合物和 2-溴丙烷,按照实施例 19 的步骤,得到无色油状 N-[2-(4-甲氧基-3-异丙氧基苯基)-噁唑-4-基甲基]-3-甲基吡啶-2-甲酰胺。

[1935] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :8.58(1H, br s), 8.39(1H, dd, $J = 4.8, 1.2\text{Hz}$), 7.63-7.57(4H, m), 7.33-7.28(1H, m), 6.93(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.68(1H, sept., $J = 6.3\text{Hz}$), 4.59(2H, d, $J = 5.7\text{Hz}$), 3.89(3H, s), 2.76(3H, s), 1.41(6H, d, $J = 6.3\text{Hz}$)

[1936] 实施例 385

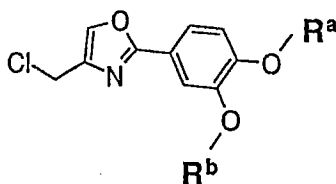
[1937] 利用实施例 347 获得的化合物和 (溴甲基)环丁烷,按照实施例 348 的步骤,得到白色粉末状 N-[2-(3-环丁基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)-噁唑-4-基甲基]-2-乙氧基苯甲酰胺。

[1938] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :8.56(1H, br s), 8.24(1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.67-7.58(3H, m), 7.50-7.40(1H, m), 7.23(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.08(1H, t, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.96(1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.63(1H, t, $J = 75\text{Hz}$), 4.64(2H, d, $J = 5.1\text{Hz}$), 4.19(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 4.08(2H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 2.86-2.82(1H, m), 2.19-2.12(2H, m), 2.04-1.87(4H, m), 1.50(3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$)

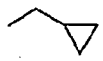
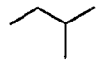
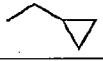
[1939] 以上参考实施例和实施例获得的化合物的化学结构显示在以下表 1 至 40 中。

[1940] 表 1

[1941]

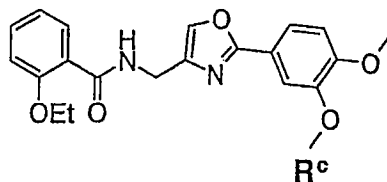


[1942]

参考实施例号	R ^a	R ^b
5	甲基	苄基
11	甲基	
17	甲基	
23	甲基	-CH ₂ CF ₃
32	-CH ₂ CF ₃	
35	乙基	乙基
38	甲基	甲基
44	-CHF ₂	苄基
55	苄基	苄基
58	甲基	乙基
63	苄基	乙基
68	甲基	异丙基

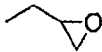
[1943] 表 2

[1944]



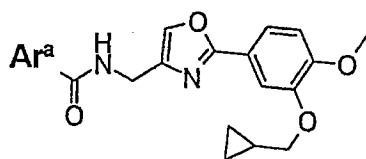
[1945] -OEt : 乙氧基

[1946]

实施例号	R ^c
1	苄基
2	H
3	
4	-CH ₂ CF ₃
5	正丁基
6	环戊基
7	
8	
9	乙基
10	
11	正丙基
12	异丙基
13	
14	异丁基
15	-CH ₂ CH ₂ CF ₃
92	甲基

[1947] 表 3

[1948]



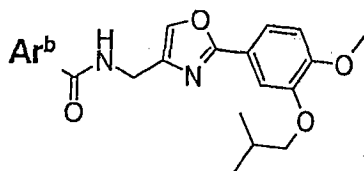
[1949]

实施例号	Ar ^a
25	2-三氟甲基苯基
32	2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基
37	2-异丙氧基苯基
38	2-甲基苯基
39	2-乙基苯基
40	2-氯苯基
41	5-氟-2-甲氧基苯基
42	4-氟-2-甲氧基苯基
43	6-氟-2-甲氧基苯基
44	2-甲氧基硫基苯基
46	2-甲氧基苯基
47	2-三氟甲氧基苯基

48	2- 正丙氧基苯基
51	2- 正丁氧基苯基
52	2- 异丁氧基苯基
54	2- 乙基硫基苯基
56	2,6- 二甲氧基苯基
60	2- 甲基磺酰苯基

[1950] 表 4

[1951]

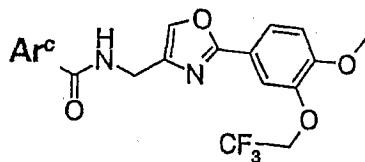


[1952]

实施例号	Ar ^b
63	2- 甲氧基苯基
64	2- 甲基硫基苯基
66	4- 氟 -2- 甲氧基苯基
67	2- 异丙氧基苯基
68	6- 氟 -2- 甲氧基苯基
71	2- 正丙氧基苯基
72	2- 正丁氧基苯基
73	2- 异丁氧基苯基

[1953] 表 5

[1954]

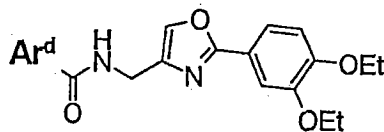


[1955]

实施例号	Ar ^c
78	2- 甲氧基苯基
79	2- 甲基苯基
80	2- 正丙氧基苯基
81	2- 异丙氧基苯基
82	4- 氯 -2- 甲氧基苯基

[1956] 表 6

[1957]



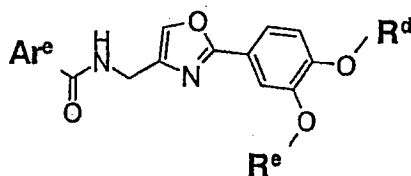
[1958] -OEt : 乙氧基

[1959]

实施例号	Ar ^d
85	2-正丙氧基苯基
86	2-三氟甲基苯基
88	2-乙氧基苯基
89	4-乙氧基苯基
90	5-甲氧基-2-三氟甲氧基苯基
91	3-乙氧基苯基

[1960] 表 7

[1961]

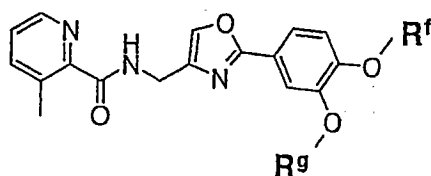


[1962]

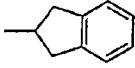
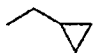
实施例号	Ar ^e	R ^d	R ^e
23	2-三氟甲基苯基	甲基	苄基
24	2-三氟甲基苯基	甲基	H
26	2-三氟甲基苯基	甲基	
30	2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基	甲基	苄基
31	2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基	甲基	H
33	2-甲氧基苯基	甲基	苄基
34	2-甲氧基苯基	甲基	H
35	2-甲氧基苯基	甲基	环戊基
83	2-乙氧基苯基	-CH ₂ CF ₃	
93	2-乙氧基苯基	甲基	甲基

[1963] 表 8

[1964]

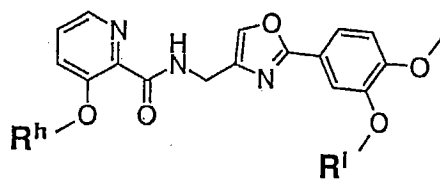


[1965]

实施例号	R ^f	R ^g
16	甲基	苄基
17	甲基	H
18	甲基	环戊基
19	甲基	-CH ₂ CF ₃
20	甲基	乙基
21	甲基	烯丙基
22	甲基	
36	甲基	
62	甲基	异丁基
84	-CH ₂ CF ₃	
94	甲基	甲基
96	-CHF ₂	苄基
97	-CHF ₂	H
98	-CHF ₂	
384	甲基	异丙基

[1966] 表 9

[1967]

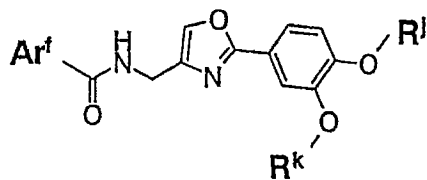


[1968]

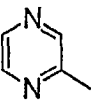
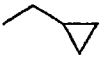
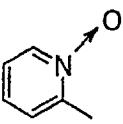
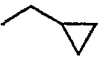
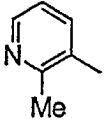
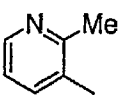
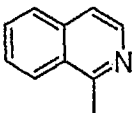
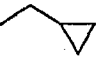
实施例号	R ^h	R ⁱ
27	乙基	苄基
28	乙基	H
29	乙基	环戊基
45	H	
50	乙基	
53	异丙基	
57	甲基	
58	异丁基	
61	正丙基	
65	乙基	异丁基
69	甲基	异丁基
70	异丁基	异丁基
74	异丙基	异丁基
76	甲基	-CH ₂ CF ₃
77	乙基	-CH ₂ CF ₃
95	甲基	甲基

[1969] 表 10

[1970]



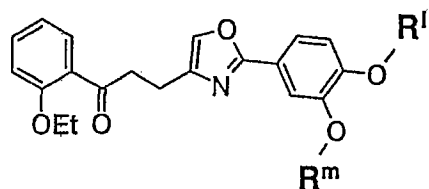
[1971]

实施例号	Ar ^f	R ^j	R ^k
49		甲基	
55		甲基	
59		甲基	
75		甲基	异丁基
87		乙基	乙基
99		甲基	

[1972] Me:甲基

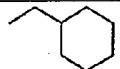
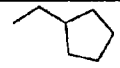
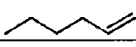
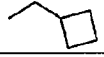
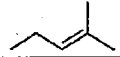
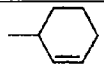
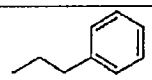
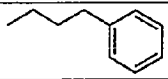
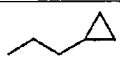
[1973] 表 11

[1974]

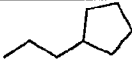


[1975] -OEt:乙氧基

[1976]

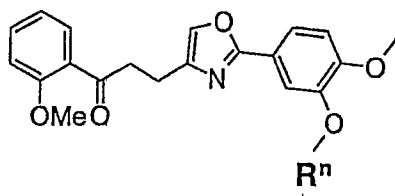
实施例号	R ¹	R ^m
101	甲基	H
102	甲基	
103	甲基	乙基
104	甲基	烯丙基
105	甲基	环戊基
106	甲基	异丁基
107	甲基	正丙基
108	甲基	
109	甲基	正丁基
110	甲基	
111	甲基	异丙基
112	甲基	-CH ₂ CF ₃
113	甲基	
114	甲基	
115	甲基	
116	甲基	
117	甲基	
118	甲基	
119	甲基	
120	甲基	
121	甲基	

[1977]

122	甲基	
182	乙基	乙基
190	苄基	乙基
191	H	乙基
192	异丙基	乙基
228	-CHF ₂	苄基
229	-CHF ₂	H
230	-CHF ₂	异丙基

[1978] 表 12

[1979]



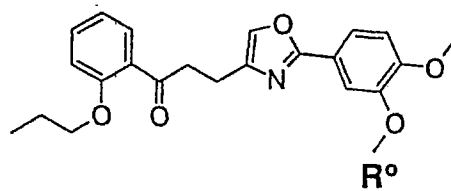
[1980] OMe : 甲氧基

[1981]

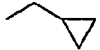
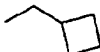
实施例号	R ⁿ
169	异丙基
170	
171	环戊基
172	乙基
173	异丁基
174	烯丙基
175	-CH ₂ CF ₃

[1982] 表 13

[1983]

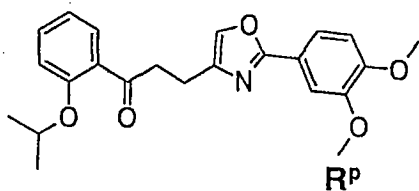


[1984]

实施例号	R ^o
194	H
195	乙基
196	环戊基
197	异丙基
198	
199	
200	烯丙基
201	
203	-CH ₂ CF ₃

[1985] 表 14

[1986]

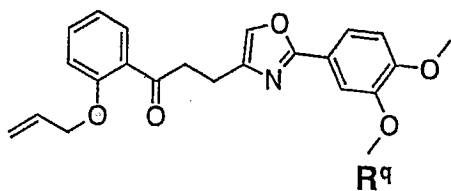


[1987]

实施例号	R ^p
207	H
208	
209	乙基
210	异丙基
211	烯丙基
212	
213	-CH ₂ CF ₃
214	

[1988] 表 15

[1989]

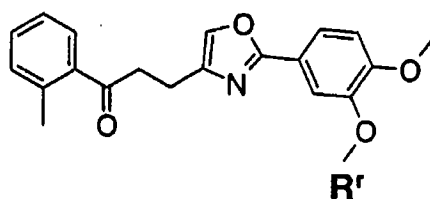


[1990]

实施例号	R ^q
164	苄基
166	烯丙基
177	
189	乙基
224	异丙基

[1991] 表 16

[1992]

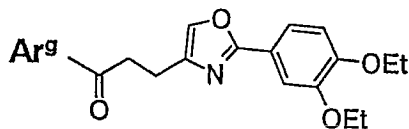


[1993]

实施例号	R ^r
220	H
221	
225	乙基
226	烯丙基
227	异丙基

[1994] 表 17

[1995]



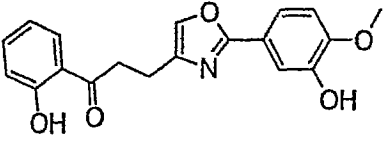
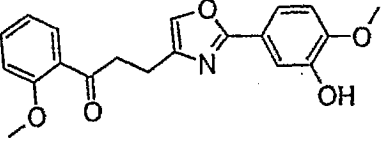
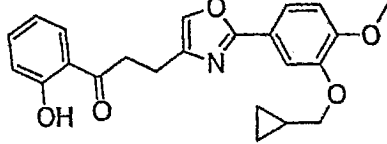
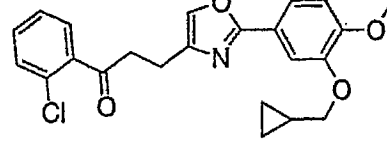
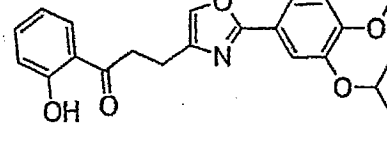
[1996] -OEt : 乙氧基

[1997]

实施例号	Ar ^g
178	2- 烯丙氧基苯基
184	3- 乙氧基苯基
185	4- 乙氧基苯基
205	2- 正丙氧基苯基
216	2- 异丙氧基苯基
218	2- 甲基苯基

[1998] 表 18

[1999]

实施例号	化学结构
165	
168	
176	
179	
223	

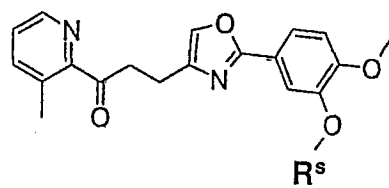
[2000] 表 18(续)

[2001]

实施例号	化学结构
231	
232	
233	
234	
235	

[2002] 表 19

[2003]

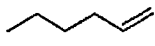
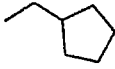
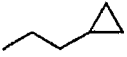
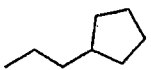
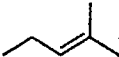
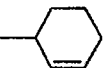
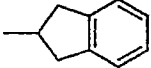


[2004]

实施例号	R ^s
136	H
137	
138	乙基
139	异丙基
140	烯丙基
141	
142	异丁基
143	正丙基
144	环戊基
145	
146	
147	正丁基
148	

[2005] 表 19(续)

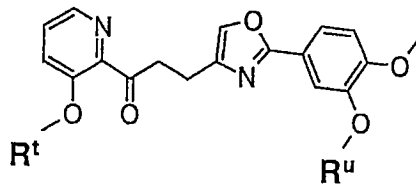
[2006]

实施例号	R ^s
149	
150	-CH ₂ CH ₂ Ph
151	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ Ph
152	
153	
154	
155	-CH ₂ CF ₃
156	
157	
158	环己基
159	

[2007] Ph: 苯基

[2008] 表 20

[2009]



[2010]

实施例号	R ^t	R ^u
125	甲基	H
126	甲基	
127	甲基	异丁基
128	甲基	环戊基
129	甲基	-CH ₂ CF ₃
131	乙基	H
132	乙基	环戊基
133	乙基	
134	乙基	异丁基

[2011] 表 21

[2012]

实施例号	化学结构
123	
161	
162	
163	
181	
183	

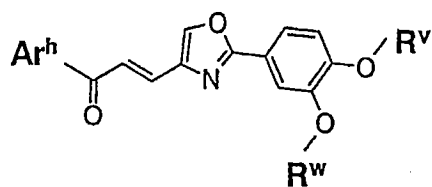
[2013] 表 21(续)

[2014]

实施例号	化学结构
187	
188	

[2015] 表 22

[2016]

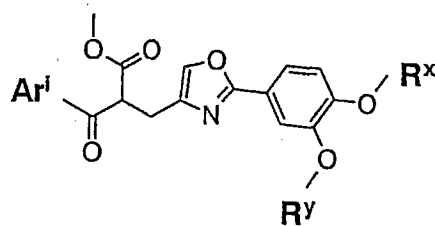


[2017]

实施例号	Ar ^h	R ^v	R ^w
193	2-正丙氧基苯基	甲基	苄基
202	2-正丙氧基苯基	甲基	-CH ₂ CF ₃
204	2-正丙氧基苯基	乙基	乙基
206	2-异丙氧基苯基	甲基	苄基
215	2-异丙氧基苯基	乙基	乙基
217	2-甲基苯基	乙基	乙基
219	2-甲基苯基	甲基	苄基
222	2-苄氧基苯基	甲基	异丙基

[2018] 表 23

[2019]



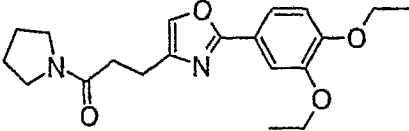
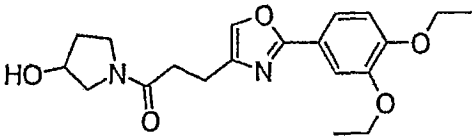
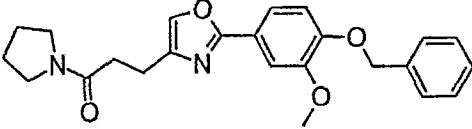
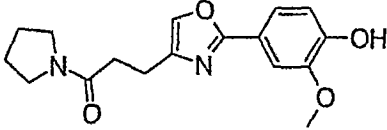
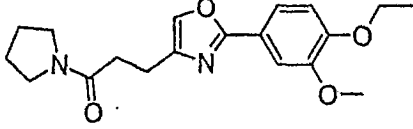
[2020]

实施例号	Ar ⁱ	R ^x	R ^y
100	2-乙氧基苯基	甲基	苄基
124	3-甲氧基吡啶基	甲基	苄基
130	3-乙氧基吡啶基	甲基	苄基
135	3-甲基吡啶基	甲基	苄基
160	2-吡啶基	甲基	苄基
167	2-甲氧基苯基	甲基	苄基
180	3-甲基吡啶基	乙基	乙基

186	3- 甲基吡啶基	甲基	苄基
-----	----------	----	----

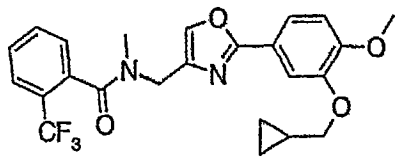
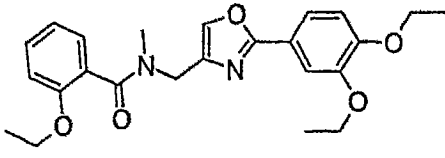
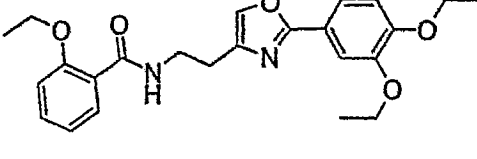
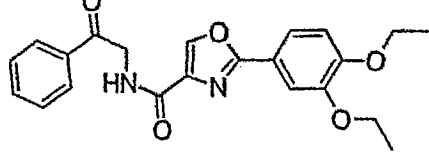
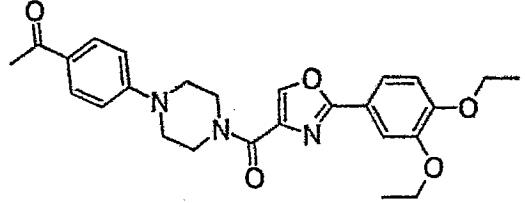
[2021] 表 24

[2022]

实施例号	化学结构
236	
237	
238	
239	
240	

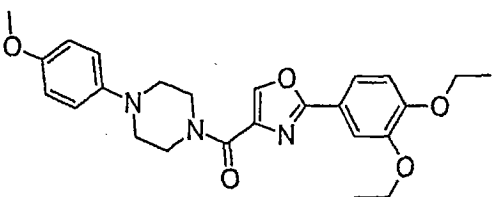
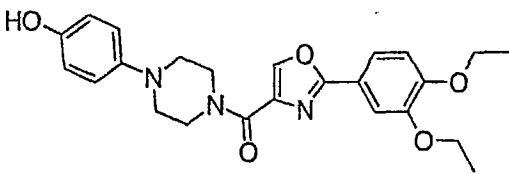
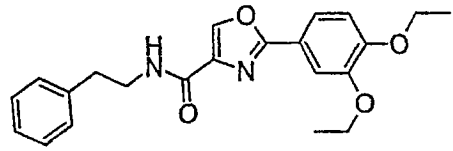
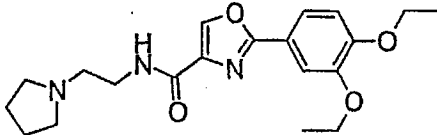
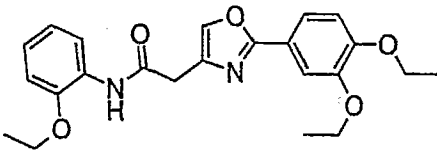
[2023] 表 25

[2024]

实施例号	化学结构
241	
242	
243	
244	
245	

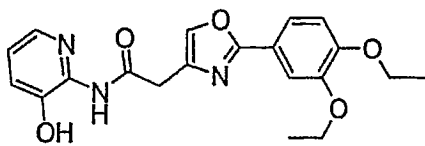
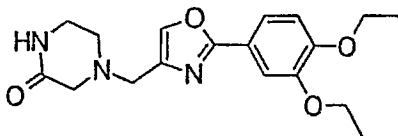
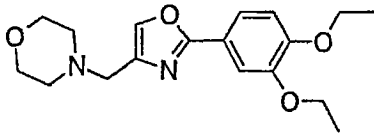
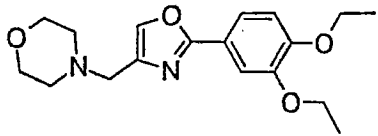
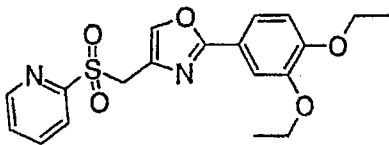
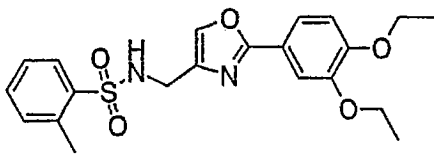
[2025] 表 26

[2026]

实施例号	化学结构
246	
247	
248	
249	
250	

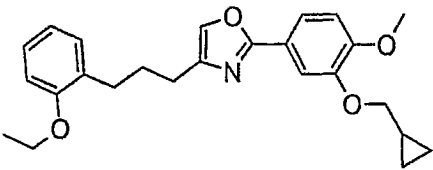
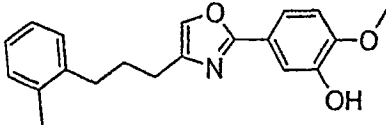
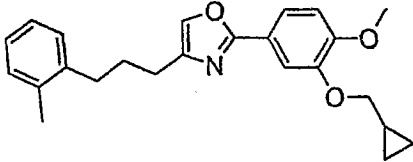
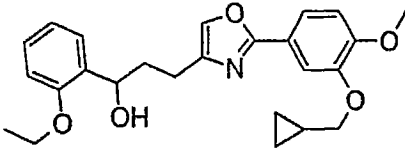
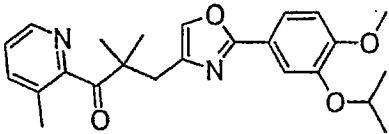
[2027] 表 27

[2028]

实施例号	化学结构
251	
252	
253	
254	
255	
256	

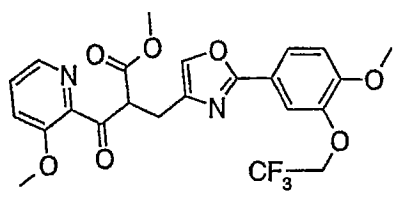
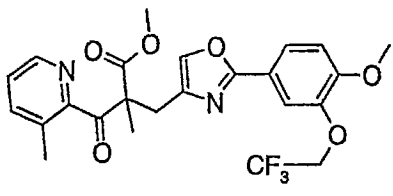
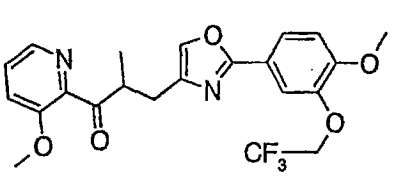
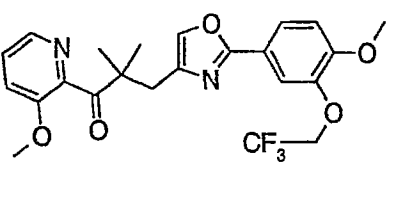
[2029] 表 28

[2030]

实施例号	化学结构
257	
258	
259	
260	
261	

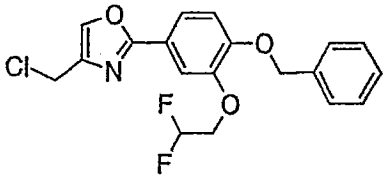
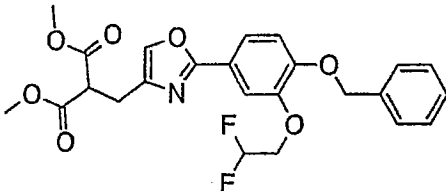
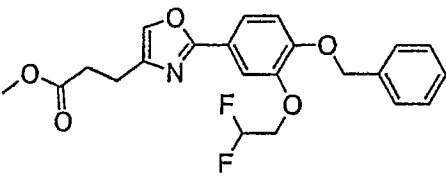
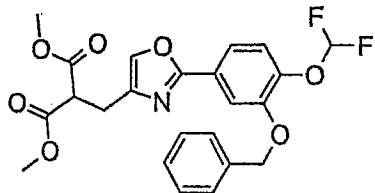
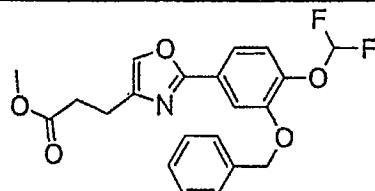
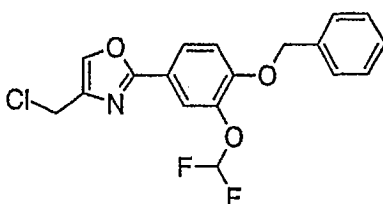
[2031] 表 29

[2032]

实施例号	化学结构
262	
263	
264	
265	

[2033] 表 30

[2034]

参考实施例号	化学结构
89	
90	
91	
92	
93	
95	

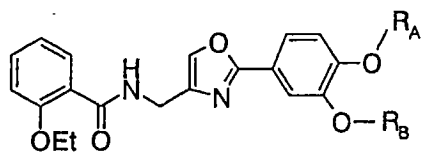
[2035] 表 31

[2036]

参考实施例号	化学结构
96	
98	
99	

[2037] 表 32

[2038]



[2039] -OEt : 乙氧基

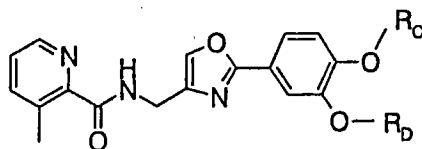
[2040]

实施例号	R _A	R _B
325	甲基	1- 乙基丙基
346	二氟甲基	苄基
347	二氟甲基	H
348	二氟甲基	异丁基
349	二氟甲基	乙基
350	二氟甲基	正丙基
351	二氟甲基	烯丙基
352	二氟甲基	异丙基
353	二氟甲基	环丙基甲基
354	二氟甲基	3- 丁烯基
355	二氟甲基	1- 乙基丙基
373	H	二氟甲基
374	异丙基	二氟甲基
375	环丙基甲基	二氟甲基
376	正丙基	二氟甲基
377	烯丙基	二氟甲基
380	二氟甲基	二氟甲基

382	二氟甲基	2,2- 二氟乙基
383	二氟甲基	2,2,2- 三氟乙基
385	二氟甲基	环丁基甲基

[2041] 表 33

[2042]

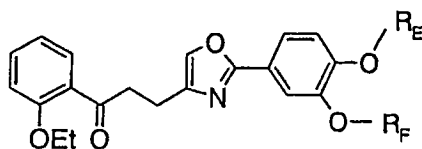


[2043]

实施例号	R _c	R _d
324	甲基	1- 乙基丙基
338	二氟甲基	乙基
339	二氟甲基	烯丙基
340	二氟甲基	正丙基
341	二氟甲基	异丙基
342	二氟甲基	1- 乙基丙基
343	二氟甲基	3- 丁烯基
344	二氟甲基	异丁基
345	二氟甲基	环丁基甲基
367	H	二氟甲基
368	烯丙基	二氟甲基
369	环丁基甲基	二氟甲基
370	异丁基	二氟甲基
371	3- 丁烯基	二氟甲基
379	二氟甲基	二氟甲基

[2044] 表 34

[2045]



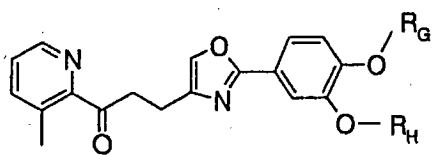
[2046] -OEt : 乙氧基

[2047]

实施例号	R _e	R _f
313	甲基	二氟甲基
314	甲基	2,2- 二氟乙基
315	甲基	2- 氟乙基
334	二氟甲基	乙基
335	二氟甲基	烯丙基
336	二氟甲基	环丙基甲基
337	二氟甲基	3- 丁烯基
363	H	二氟甲基
364	3- 丁烯基	二氟甲基
365	烯丙基	二氟甲基
366	乙基	二氟甲基
378	二氟甲基	二氟甲基

[2048] 表 35

[2049]

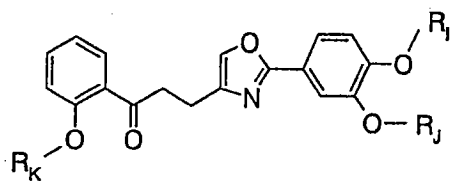


[2050]

实施例号	R _G	R _H
308	甲基	二氟甲基
309	甲基	2,2-二氟乙基
310	甲基	2-氟乙基
311	甲基	仲丁基
312	甲基	1-乙基丙基
317	H	2,2-二氟乙基
318	乙基	2,2-二氟乙基
319	异丙基	2,2-二氟乙基
327	二氟甲基	H
328	二氟甲基	环丙基甲基
329	二氟甲基	正丙基
330	二氟甲基	烯丙基
331	二氟甲基	3-丁烯基
332	二氟甲基	异丙基
333	二氟甲基	乙基
356	H	二氟甲基
357	异丙基	二氟甲基
358	烯丙基	二氟甲基
359	3-丁烯基	二氟甲基
360	环丙基甲基	二氟甲基
361	正丙基	二氟甲基
362	乙基	二氟甲基
381	二氟甲基	二氟甲基

[2051] 表 36

[2052]



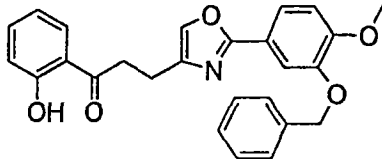
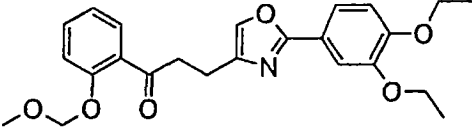
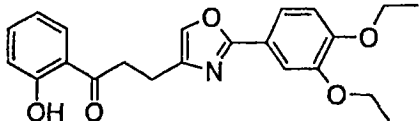
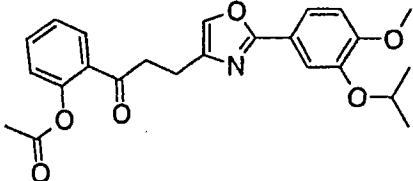
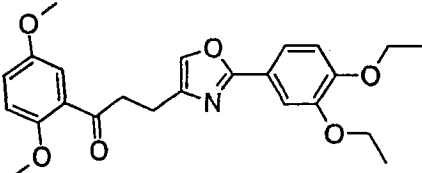
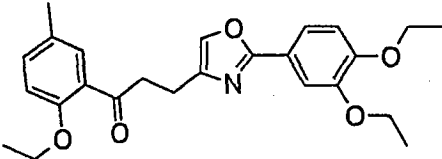
[2053]

实施例号	R _I	R _J	R _K
267	甲基	苄基	二氟甲基
268	甲基	苄基	2-氟乙基
269	甲基	苄基	2,2-二氟乙基
270	甲基	H	二氟甲基
271	甲基	H	2-氟乙基
272	甲基	H	2,2-二氟乙基
273	甲基	异丙基	二氟甲基
274	甲基	乙基	二氟甲基
275	甲基	异丙基	2-氟乙基
276	甲基	3-丁烯基	2-氟乙基

277	甲基	异丁基	2- 氟乙基
278	甲基	异丙基	2,2- 二氟乙基
279	甲基	正丙基	2,2- 二氟乙基
280	甲基	乙基	2,2- 二氟乙基
281	甲基	烯丙基	2,2- 二氟乙基
282	甲基	3- 丁烯基	2,2- 二氟乙基
283	甲基	环丙基甲基	2,2- 二氟乙基
284	甲基	2,2- 二氟乙基	2,2- 二氟乙基
285	甲基	异丁基	2,2- 二氟乙基
288	乙基	乙基	二氟甲基
289	乙基	乙基	2- 氟乙基
290	乙基	乙基	2,2- 二氟乙基
292	乙基	乙基	三氟甲基
293	甲基	环丙基甲基	三氟甲基

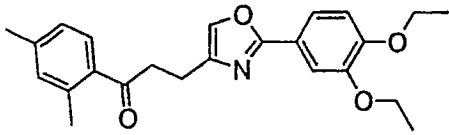
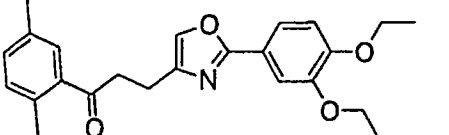
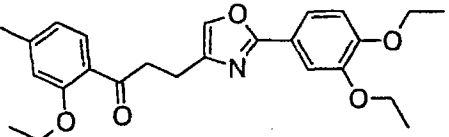
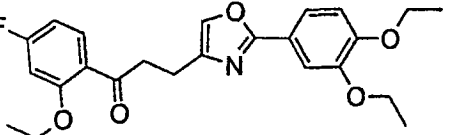
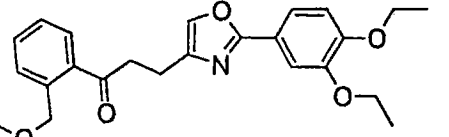
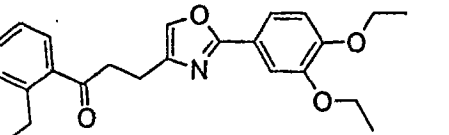
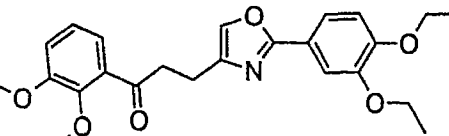
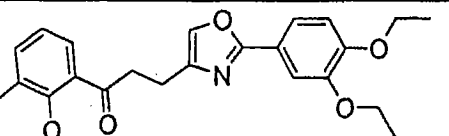
[2054] 表 37

[2055]

实施例号	化学结构
266	
286	
287	
291	
294	
295	

[2056] 表 38

[2057]

实施例号	化学结构
296	
297	
298	
299	
300	
301	
302	
303	

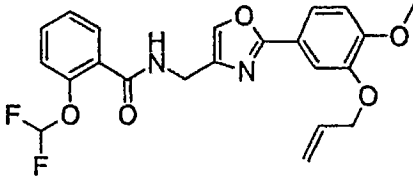
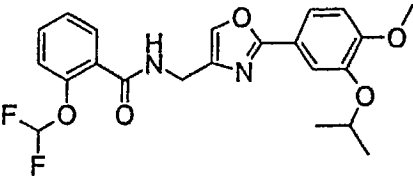
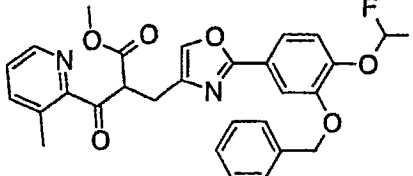
[2058] 表 39

[2059]

实施例号	化学结构
304	
305	
306	
307	
316	
320	
321	

[2060] 表 40

[2061]

实施例号	化学结构
322	
323	
326	

[2062] 试验例 1

[2063] 磷酸二酯酶 (PDE) 4 抑制作用评价试验

[2064] (1) 大规模质粒制备

[2065] 将含有编码人 PDE4D3 cDNA 的基因 (HPDE4D) 的质粒 (OtsukaAmerica Pharmaceutical, Inc. Maryland Research Laboratories 保存) 转化至大肠杆菌中, 大规模培养, 使用 EndoFree™ Plasmid Maxi 试剂盒 (Qiagen) 纯化。

[2066] (2) PDE4D 的大量表达与纯化

[2067] 将来自非洲绿猴肾脏的 COS-7 细胞在含有 100 单位 /ml 青霉素、100 μ g/ml 链霉素、10% FBS 的 D-MEM 培养基中传代培养。使用 Lipofectamine™ 2000 (以下称为“LF2000”, Invitroge) 按照厂商的说明, 用以上 (1) 中制备得到的质粒转染该细胞。为了在转染当日达到 90% 汇合, 在前一日将 COS-7 细胞接种至 10cm 的培养皿中。培养皿各自含有用 1.5ml Opti-MEM I 还原血清培养基 (Invitrogen) 稀释 24 μ g 质粒得到的质粒溶液 (溶液 A) 以及用 1.5ml Opti-MEM I 还原血清培养基稀释 60 μ l LF2000 得到的 LF2000 溶液 (溶液 B), 将其分别在室温下放置 5 分钟。然后, 混合溶液 A 和溶液 B, 将混合物在室温下放置 20 分钟。将该混合液添加到培养细胞中, 在 37°C (5% CO₂) 下培养一夜。第二日, 更换培养基, 继续培养一夜, 采用以下的方法回收细胞。用 PBS (Sigma) 清洗细胞一次, 向每一个培养皿中加入 10ml 胰蛋白酶-EDTA 溶液 (Sigma)。在溶液被分配到各个培养皿后, 细胞脱落, 使培养皿在 37°C 下放置大约 5 分钟。将从培养皿上脱落的细胞混悬在培养基中, 并回收离心管内, 在 1200rpm、4°C 下离心 5 分钟后, 除去上清液。进一步用 PBS 清洗细胞后, 将细胞保存在 -80°C 下。在保存的细胞中加入含有 1mM DTT、1 μ g/ml 抗蛋白酶、1 μ g/ml 抑酶肽、1 μ g/ml 亮抑酶肽、1 μ g/ml 抑胃酶肽 A、157 μ g/ml 苯甲脒的 KHEM 缓冲液 (100mM Hepes, 50mM KCl, 10mM EGTA, 1.92mM MgCl₂, pH7.4), 向保存的细胞中加入 120 μ g/ml Pefabloc SC, 将内

容器移入玻璃均浆器中,在冰上均浆化。将细胞悬浊液在 1000rpm、4℃下离心 5 分钟后,进一步在 14000rpm 下离心上清液 1 小时。离心后,将上清液移入新管内作为 PDE4D 酶溶液,保存在超低温冰箱中。

[2068] (3)PDE4D 酶溶液的稀释比的确定

[2069] 将以上 (2) 中制得的 PDE4D 酶溶液溶解在 20mM Tris-HCl 溶液 (pH7.4) 中,得到稀释 10、25、50、100、200、400、800 倍稀释的酶溶液。采用下述 (4) 的方法测定 PDE4D 的活性。计算催化的 cAMP 与总 cAMP 的百分比,在下面的抑制研究中采用该百分比介于 10%和 30%之间的稀释液。

[2070] (4)PDE4D 抑制活性的测定

[2071] 称重必要量的受试化合物,向其中加入 100%二甲亚砜 (DMSO) 以调节浓度至 10mM。将溶液贮存在冰箱中作为各自受试化合物的贮存溶液。需要时在融化后,用 100% DMSO 将溶液稀释 20 倍,得到 500 μM 浓度。进一步,用 100% DMSO 制成 10 倍系列稀释液,以制备不同浓度的受试化合物。将 2 μl 分别含有一种受试化合物的溶液分开添加到预先加有 23 μl 20mM Tris-HCl (pH 7.4) 的 1.2ml 管中。以上述 (3) 中确定的最适比例稀释 25 μl PDE4D 酶溶液,在冰上将其添加到每个试管中,并且向其中加入 50 μl 底物溶液,该底物溶液中含有通过用含有 10mM MgCl₂ 的 20mM Tris-HCl (pH 7.4) 稀释制备的 2nM [³H] cAMP。反应液中的最终 DMSO 浓度为 2%。混合后,将混合物在 30℃下孵育 10 分钟。在孵育完成时,将管置于含有沸水的水浴中 3 分钟,并终止反应。将管在冰中冷却后,向其中加入 25 μl 0.2mg/ml 蛇毒溶液,混合后,将混合物在 30℃下孵育 10 分钟。在孵育完成时,向其中加入 0.4ml 在 EtOH : H₂O (1 : 1) 溶液中制备的 Dowex 1x8 树脂溶液。混合后,将管在室温下放置至少 1 小时。从每个管中取 50 μl 上清液移到 topCount 板的一个孔中,将板干燥过夜。使用 TopCount™ 测定 ³H 放射性 (cpm)。

[2072] 应用 Excel (Microsoft Excel 2000SR-1) 统计包,利用回归分析功能确定受试化合物的 IC₅₀ 值 (导致底物水解被 50%抑制的浓度)。

[2073] 结果如表 41 所示。该表证明式 (1) 表示的化合物具有突出的 PDE4 抑制活性。

[2074] 在下表所示的结构式中, -Me 表示甲基, -Et 表示乙基, -OMe 表示甲氧基, -OEt 表示乙氧基, -SMe 表示甲硫基。

[2075] 表 41

[2076]

实施例号	化学结构	PDE 4 (IC ₅₀ : nM)
3		<50
14		<50
18		<50
19		<50
21		<50
22		<50
29		<50
32		<50
35		<50
36		<50
42		<50
43		<50
44		<50
61		<50

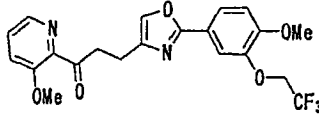
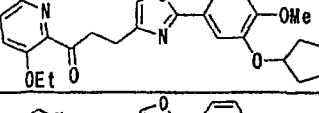
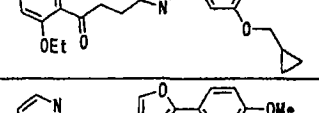
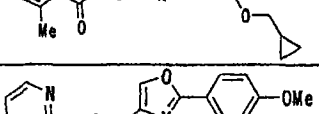
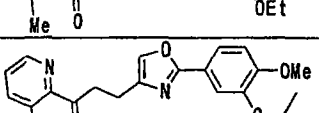
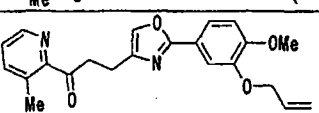
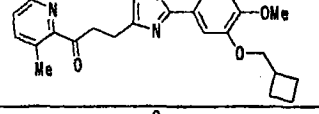
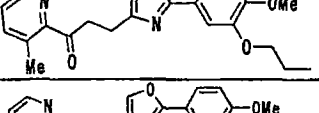
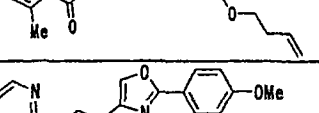
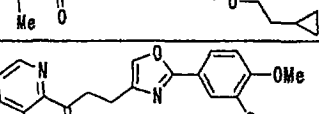
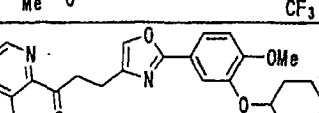
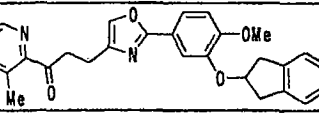
[2077] 表 41(续)

[2078]

实施例号	化学结构	PDE 4 (IC ₅₀ : nM)
62		<50
63		<50
76		<50
98		<50
99		<50
102		<50
103		<50
104		<50
108		<50
111		<50
112		<50
116		<50
126		<50

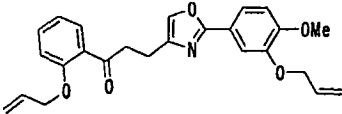
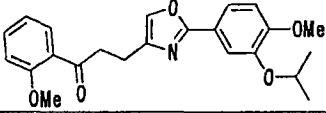
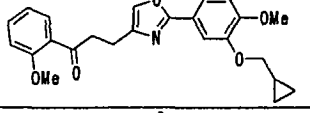
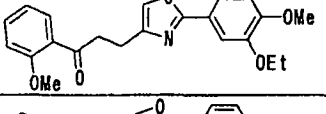
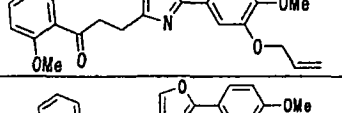
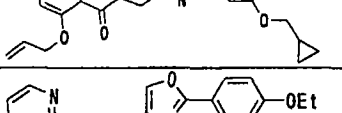
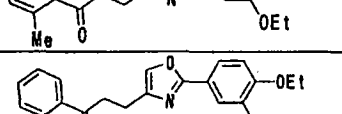
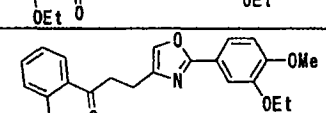
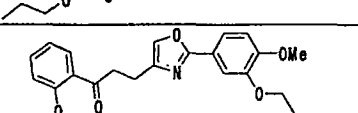
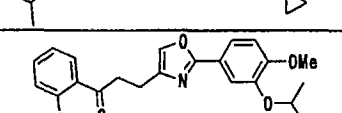
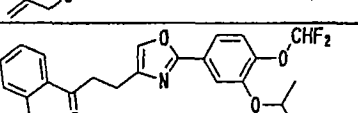
[2079] 表 41(续)

[2080]

实施例号	化学结构	PDE 4 (IC ₅₀ : nM)
129		<50
132		<50
133		<50
137		<50
138		<50
139		<50
140		<50
141		<50
143		<50
146		<50
153		<50
155		<50
157		<50
159		<50

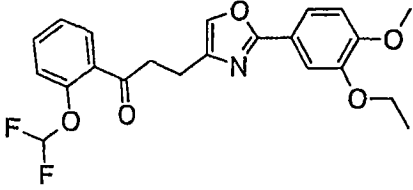
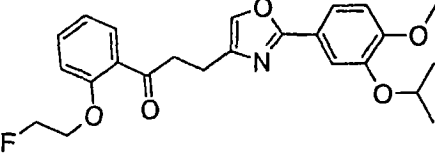
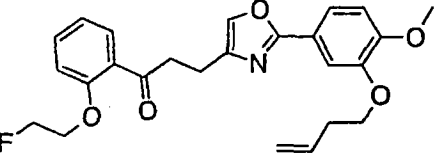
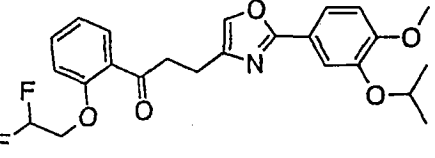
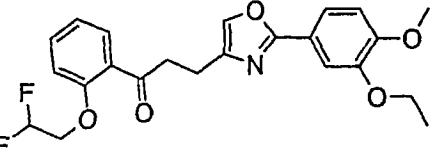
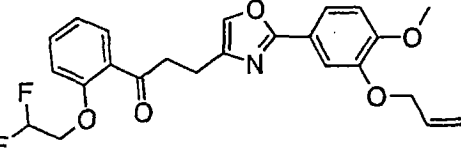
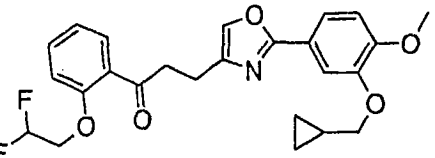
[2081] 表 41(续)

[2082]

实施例号	化学结构	PDE 4 (IC ₅₀ : nM)
166		<50
169		<50
170		<50
172		<50
174		<50
177		<50
181		<50
182		<50
195		<50
208		<50
224		<50
232		<50

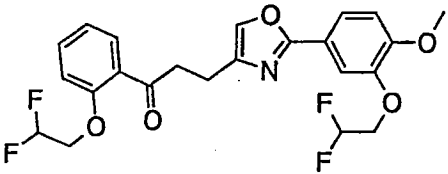
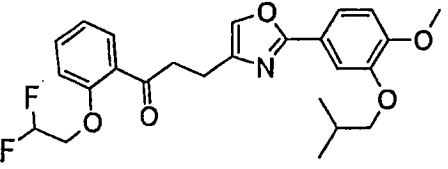
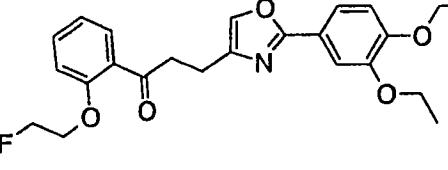
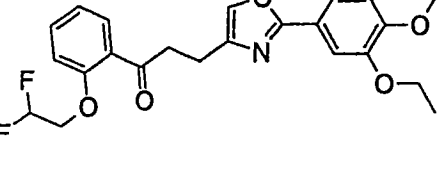
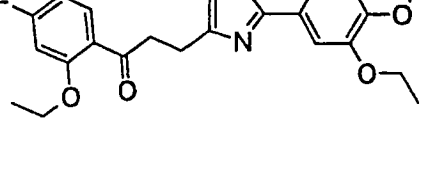
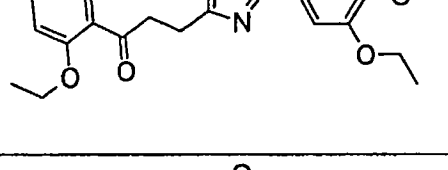
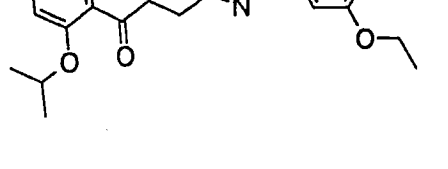
[2083] 表 41(续)

[2084]

实施例号	化学结构	PDE 4 (IC ₅₀ : nM)
274		<50
275		<50
276		<50
278		<50
280		<50
281		<50
283		<50

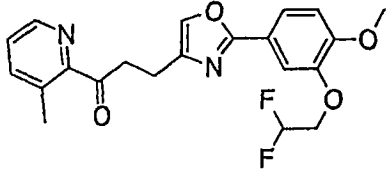
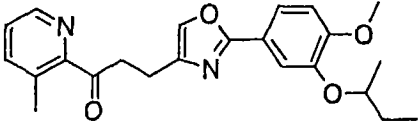
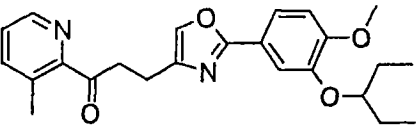
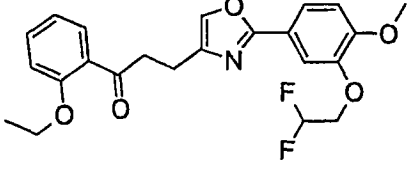
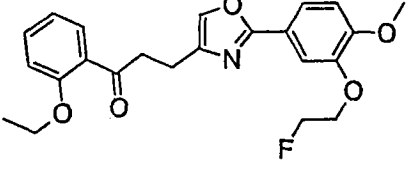
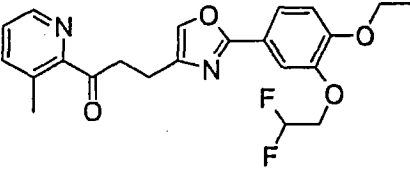
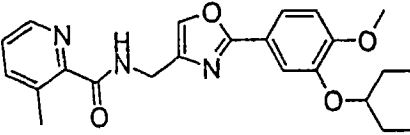
[2085] 表 41(续)

[2086]

实施例号	化学结构	PDE 4 (IC ₅₀ : nM)
284		<50
285		<50
289		<50
290		<50
299		<50
304		<50
305		<50

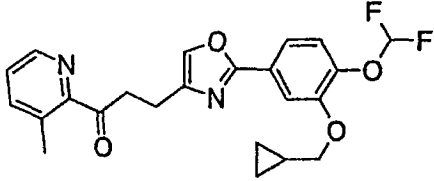
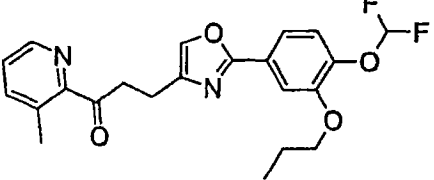
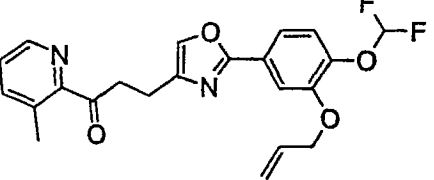
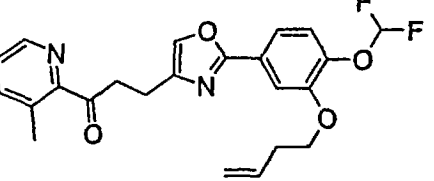
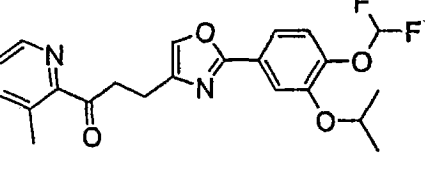
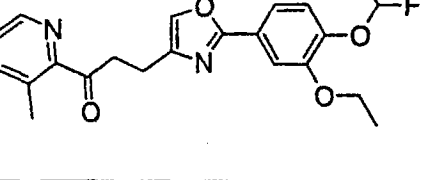
[2087] 表 41(续)

[2088]

实施例号	化学结构	PDE 4 (IC ₅₀ : nM)
309		<50
311		<50
312		<50
314		<50
315		<50
318		<50
324		<50

[2089] 表 41(续)

[2090]

实施例号	化学结构	PDE 4 (IC ₅₀ : nM)
328		<50
329		<50
330		<50
331		<50
332		<50
333		<50

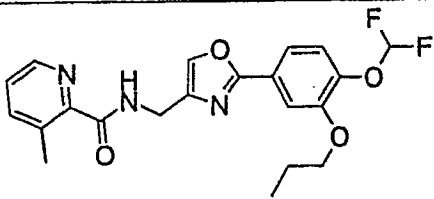
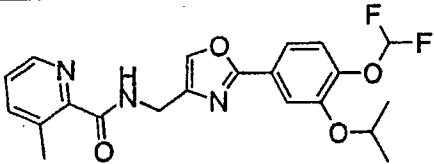
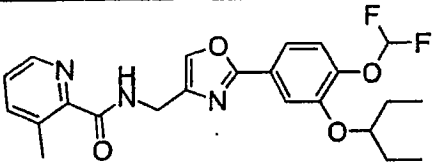
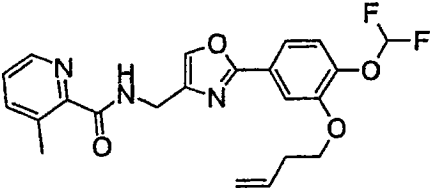
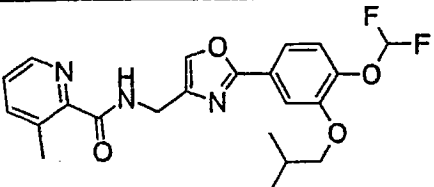
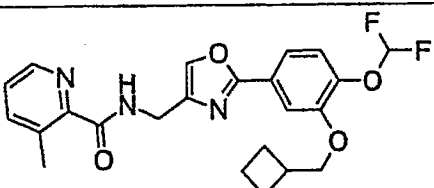
[2091] 表 41(续)

[2092]

实施例号	化学结构	PDE 4 (IC ₅₀ : nM)
334		<50
335		<50
336		<50
337		<50
338		<50
339		<50

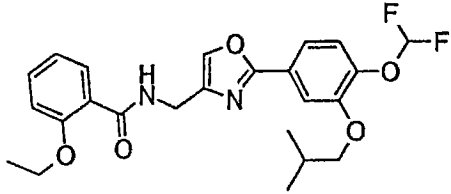
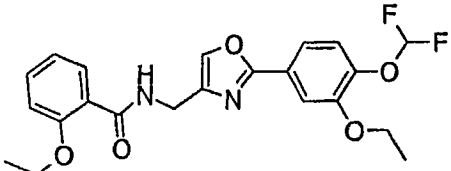
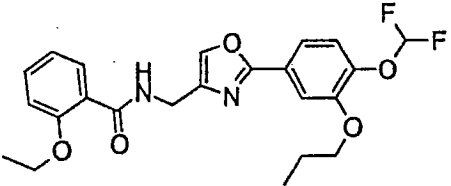
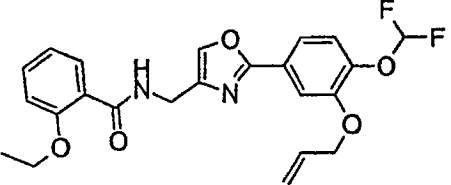
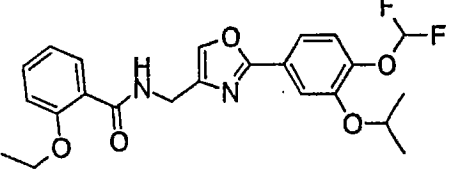
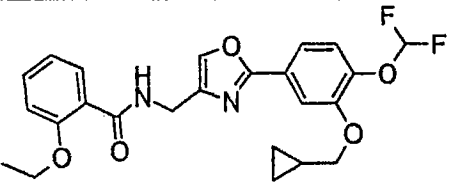
[2093] 表 41(续)

[2094]

实施例号	化学结构	PDE 4 (IC ₅₀ : nM)
340		<50
341		<50
342		<50
343		<50
344		<50
345		<50

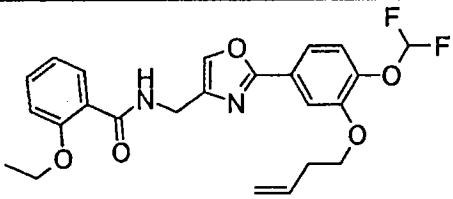
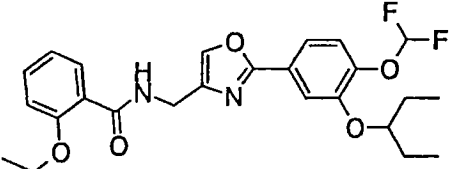
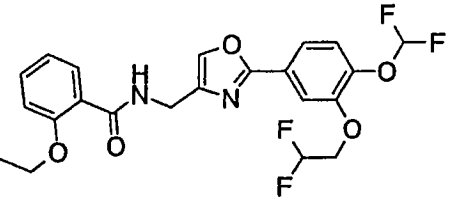
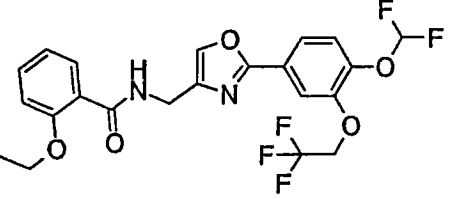
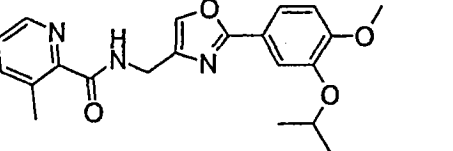
[2095] 表 41(续)

[2096]

实施例号	化学结构	PDE 4 (IC ₅₀ : nM)
348		<50
349		<50
350		<50
351		<50
352		<50
353		<50

[2097] 表 41 (续)

[2098]

实施例号	化学结构	PDE 4 (IC ₅₀ : nM)
354		<50
355		<50
382		<50
383		<50
384		<50

[2099] 试验例 2

[2100] TNF- α 生产抑制的活性测定[2101] 进行下述试验,对 TNF- α 生产抑制活性进行评价。

[2102] (1) 从小鼠外周血中分离单个核细胞

[2103] 通过密度梯度离心,使用 Lympholyte-M(Cedarlane Laboratories),从获自雄性 BALB/c 小鼠(Charles River Laboratories,日本)的肝素化血液中分离单个核细胞。使用台盼蓝染料计数外周血单个核细胞中的活细胞数,并且在细胞培养基(含有 10% FCS 的 RPMI 1640 培养基)中制备为 1.25×10^6 细胞/ml。

[2104] (2) TNF- α 生产的诱导

[2105] 将受试化合物溶解在 DMSO 中,然后稀释受试化合物溶液用于细胞培养基中。将 20 μ l 不同浓度的受试化合物溶液和 160 μ l 外周血单个核细胞悬液置于 96 孔板中,培养

30 分钟。向其中加入 20 μ l (最终浓度为 1 μ g/ml) 来源于大肠杆菌 (血清型 055 :B5) 的脂多糖 (LPS), 诱导 TNF- α 产生。然后将混合物在 37°C 下培养 5 小时, 从每个孔中取出培养上清液。

[2106] (3) TNF- α 浓度的测定

[2107] 利用 ELISA (OptEIA™ Set Mouse TNF- α , BD Pharmingen) 测定培养上清液中的 TNF- α 浓度。应用 Excel (Microsoft Excel 2000SR-1) 统计包, 利用回归分析功能测定受试化合物的 IC₅₀ 值 (导致 TNF- α 生产被 50% 抑制的浓度)。

[2108] 得到的结果如表 42 所示。

[2109] 表 42

[2110]

受试化合物	TNF- α (IC ₅₀ :nM)
实施例 18 的化合物	< 50
实施例 43 的化合物	< 50
实施例 126 的化合物	< 50
实施例 157 的化合物	< 50
实施例 177 的化合物	< 50