

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

[12] 发明专利申请公开说明书

A61K 31/425
A61K 31/42 A61K 31/415
C07D271/12 C07D413/00
C07D263/30 C07D233/64
C07D233/68

[21] 申请号 97180378.1

[43]公开日 1999年12月29日

[11]公开号 CN 1239889A

[22]申请日 97.10.6 [21]申请号 97180378.1

[30]优先权

[32]96.10.7 [33]US [31]60/027,560

[86]国际申请 PCT/US97/17963 97.10.6

[87]国际公布 WO98/15274 英 98.4.16

[85]进入国家阶段日期 99.6.7

[71]申请人 伊莱利利公司

地址 美国印第安纳州

[72]发明人 L·J·海恩兹 J·A·帕内塔

M·L·菲利普斯 J·K·沙德勒

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 吴玉和 谭明胜

权利要求书 6 页 说明书 132 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 用作神经保护剂的新的化合物

[57]摘要

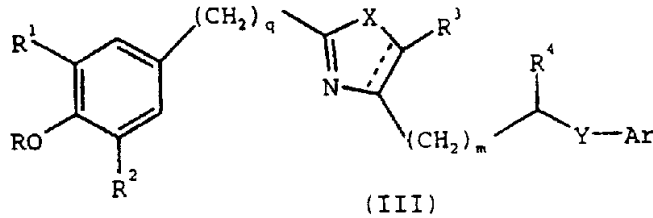
本发明涉及用作神经保护剂的新的苯基噁唑,噻唑,噁唑啉,噁二唑和苯并噁唑类化合物。

ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 式(III)的化合物,

5



10 其中

Ar 是苯基, 吡啶基, 四氢化萘基, 苯并咪喃基或苯并二氢吡喃基, 其被 0-2 个选自 $-(C_1-C_6)$ 烷基, 羟基和卤素的取代基取代; 和被下面基团取代:

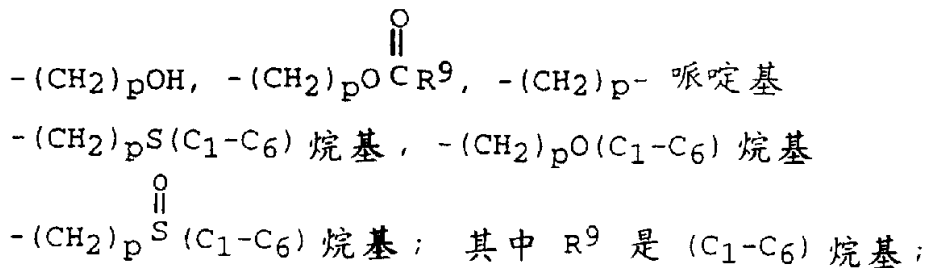
15 (i) 一个或两个选自 $-O(CH_2)_l R^6$, $-\overset{\text{O}}{\parallel}C(CH_2)_n R^6$ 和 $-(C_1-C_6)$ 烷基 R^6 的取代基; 或者

(ii) 两个取代基, 它们可一起和它们所连接的碳原子形成吡啶基或四氢吡啶基环;

20 条件是当存在取代基模式(i)时, Ar 的苯基或吡啶基可以另外被两个取代基取代, 这两个取代基可一起和它们所连接的碳原子形成苯基环;

其中 R^6 是 $-NR^7 R^8$, 吗啉-1-基, 咪唑-1-基, 4, 5-二氢-1H-咪唑-2-基, 硫代吗啉-1-基, 哌嗪-1-基或被 $-(C_1-C_4)$ 烷基或

25 烷基
 $-\overset{\text{O}}{\parallel}C(C_1-C_4)$ 烷基取代的哌嗪-1-基; 且 R^7 和 R^8 各自独立地是氢, $-(C_1-C_6)$



30 ---- 代表双键或单键;

X 是-O-或-S-;

Y 是 $CR^{5'} R^5$ -, -O-或-S-, 其中 $R^{5'}$ 是 H 和 R^5 是 -H 或 -OH 或者 $R^{5'}$ 和 R^5

一起是=O;

Z 是-CH₂-或-N-;

R 是 H 或者-(C₁-C₆)烷基;

R¹ 和 R² 各自独立地是-(C₁-C₆)烷基, -(C₁-C₆)烷氧基或苯基;

5 R³ 是 H 或-(C₁-C₆)烷基或者 R³ 和 R⁴ 与它们所连接的环一起形成苯基;

R⁴ 是 H 或-OH, 或者当 Y 是-CHR⁵时, R⁴ 和 R⁵ 各自独立地是 H 或者可一起形成一个键;

m 是 0-2 的整数, 包括 0 和 2;

q 是 0 或 1;

10 n 是 0-4 的整数, 包括 0 和 4;

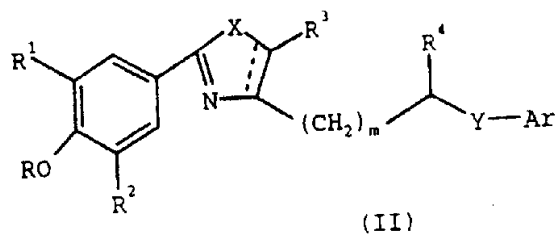
p 是 1-6 的整数, 包括 1 和 6; 和

t 是 1-4 的整数, 包括 1 和 4;

或者其药学可接受盐, 水合物或旋光异构体。

15 2. 式(II)的化合物

20



其中

25 Ar¹ 是苯基, 吡啶基, 或四氢化萘基, 其被 0-2 个选自-(C₁-C₆)烷基, 羟基和卤素的取代基取代; 和被下面基团取代:

(i) 一个或两个选自-O(CH₂)_tR⁶, $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}(\text{CH}_2)_n\text{R}^6$ 和-(C₁-C₆)烷基R⁶ 的取代基; 或者

30 (ii) 两个取代基, 它们可一起和它们所连接的碳原子形成吡啶基或四氢吡啶基环;

条件是当存在取代基模式(i)时, Ar 的苯基或吡啶基可以另外被两个取代基取代, 这两个取代基可一起和它们所连接的碳原子形成苯基环;

其中 R^6 是 $-NR^7R^8$, 吗啉-1-基, 咪唑-1-基, 4,5-二氢-1H-咪唑-2-基, 硫代吗啉-1-基, 哌嗪-1-基或被 $-(C_1-C_4)$ 烷基或

$-\overset{\text{O}}{\parallel}C(C_1-C_4\text{烷基})$ 取代的哌嗪-1-基; 且 R^7 和 R^8 各自独立地是氢,

5 $-(C_1-C_6)$ 烷基, $-(CH_2)_pOH$, $-(CH_2)_p$ -哌啶基, $-(CH_2)_pS(C_1-C_6)$ 烷基

或 $-(CH_2)_p\overset{\text{O}}{\parallel}S(C_1-C_6)$ 烷基;

==== 代表双键或单键;

X 是 $-O-$ 或 $-S-$;

10 Y 是 CHR^5- , $-O-$ 或 $-S-$;

Z 是 $-CH-$ 或 $-N-$;

R 是 H 或者 $-(C_1-C_6)$ 烷基;

R^1 和 R^2 各自独立地是 $-(C_1-C_6)$ 烷基或 $-(C_1-C_6)$ 烷氧基;

R^3 是 H 或 $-(C_1-C_6)$ 烷基或者 R^3 和 R^4 与它们所连接的环一起形成苯基;

15 R^4 是 H, 或者当 Y 是 $-CHR^5$ 时, R^4 和 R^5 各自独立地是 H 或者可一起形成一个键;

m 是 0-2 的整数, 包括 0 和 2;

q 是 0 或 1;

n 是 0-4 的整数, 包括 0 和 4;

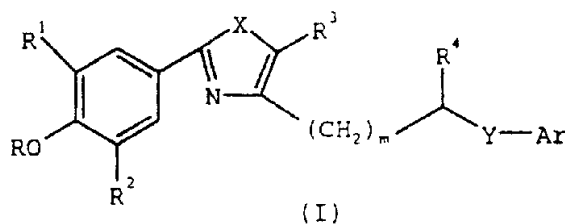
20 p 是 1-6 的整数, 包括 1 和 6; 和

t 是 1-4 的整数, 包括 1 和 4;

或者其药学可接受盐, 水合物或旋光异构体。

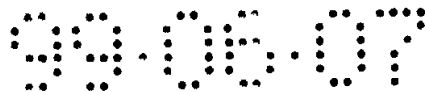
3. 式(I)的化合物

25



30

其中



Ar 是苯基或吡啶基，其被 0-2 个选自 $-(C_1-C_6)$ 烷基，羟基和卤素的取代基取代；和被下面基团取代：

(i) 一个或两个选自 $-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}(\text{CH}_2)_n\text{R}^6$ 和 $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})\text{R}^6$ 的取代基；或者

5 (ii) 两个取代基，它们可一起和它们所连接的碳原子形成吡啶基或四氢吡啶基环；

条件是当存在取代基模式(i)时，Ar 的苯基或吡啶基可以另外被两个取代基取代，这两个取代基可一起和它们所连接的碳原子形成苯基环；

10 其中 R^6 是 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ ，吗啉-1-基，咪唑-1-基，4,5-二氢-1H-咪唑-2-基，硫代吗啉-1-基，哌嗪-1-基或被 $-(C_1-C_4)$ 烷基或

$-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 取代的哌嗪-1-基；且 R^7 和 R^8 各自独立地是氢， $-(C_1-C_6)$ 烷基， $-(\text{CH}_2)_p\text{OH}$ 或 $-(\text{CH}_2)_p$ -吡啶基；

X 是 $-\text{O}-$ 或 $-\text{S}-$ ；

15 Y 是 CHR^5- ， $-\text{O}-$ 或 $-\text{S}-$ ；

R 是 H 或者 $-(C_1-C_6)$ 烷基；

R^1 和 R^2 各自独立地是 $-(C_1-C_6)$ 烷基；

R^3 是 H 或 $-(C_1-C_6)$ 烷基；

20 R^4 是 H，或者当 Y 是 $-\text{CHR}^5$ 时， R^4 和 R^5 各自独立地是 H 或者可一起形成一个键；

m 是 0 或 1；

n 是 0-4 的整数，包括 0 和 4；

p 是 1-6 的整数，包括 1 和 6；

或者其药学可接受盐，水合物或旋光异构体。

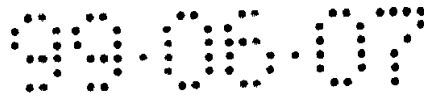
25

4. 权利要求 3 的化合物，其中

Ar 是苯基，其被一个或两个选自 $-(\text{CH}_2)_n\text{R}^6$ 、 $-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}(\text{CH}_2)_n\text{R}^6$ 和 $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})\text{R}^6$ 的取代基取代，其中 R^6 是 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ ，且 R^7 和 R^8 各自独立地是氢或 $-(C_1-C_6)$ 烷基；和

30

被一个或两个取代基取代，所述取代基选自氢， $-(C_1-C_6)$ 烷基和羟基；或者两个取代基可一起与它们所连接的碳原子形成苯基环。



R¹ 和 R² 是-(C₁-C₆)烷基;

R, R³ 和 R⁴ 是氢;

X 是-O-;

Y 是-O-或-S-。

5

5. 权利要求 4 的化合物, 其中 R¹ 和 R² 是 1, 1-二甲基乙基。

6. 权利要求 5 的化合物, 其中 Ar 是被一个或两个选自-(CH₂)_nR⁶ 或-(C₁-C₆ 烷基)R⁶ 的取代基和一个或两个选自氢和-(C₁-C₆)烷基的取代基取代的苯基。

7. 权利要求 6 的化合物, 其中 Ar 是被-(CH₂)_nR⁶ 取代的苯基。

8. 权利要求 4 的化合物, 其是 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-甲基乙基氨基甲基-苯氧基)乙基)咪唑; 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-((4-N-甲基-N-乙基氨基甲基)苯氧基甲基)咪唑盐酸盐; 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-((4-N-乙基-N-丙基氨基乙基苯氧基)甲基)咪唑盐酸盐或 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-乙基丙基氨基乙基苯氧基)乙基)咪唑。

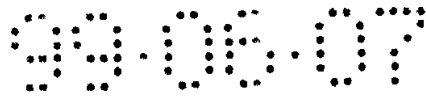
9. 治疗需要这种治疗的哺乳动物中选自阿尔茨海默病, 帕金森病, 肌萎缩性侧索硬化或大脑外伤的疾病的方法, 包括对所述哺乳动物施用治疗有效量的权利要求 1 的化合物。

25

10. 治疗需要这种治疗的哺乳动物中选自阿尔茨海默病, 帕金森病, 肌萎缩性侧索硬化或大脑外伤的疾病的方法, 包括对所述哺乳动物施用治疗有效量的权利要求 2 的化合物。

30

11. 治疗需要这种治疗的哺乳动物中选自阿尔茨海默病, 帕金森病, 肌萎缩性侧索硬化或大脑外伤的疾病的方法, 包括对所述哺乳动物施用治疗有效量的权利要求 3 的化合物。



12. 治疗需要这种治疗的哺乳动物中选自阿尔茨海默病，-帕金森病，肌萎缩性侧索硬化或大脑外伤的疾病的方法，包括对所述哺乳动物施用治疗有效量的权利要求 8 的化合物。

5 13. 抑制需要这种抑制作用的哺乳动物中脂质过氧化作用的方法，包括对所述哺乳动物施用治疗有效量的权利要求 1 的化合物。

14. 抑制需要这种抑制作用的哺乳动物中脂质过氧化作用的方法，包括对所述哺乳动物施用治疗有效量的权利要求 2 的化合物。

10

15. 抑制需要这种抑制作用的哺乳动物中脂质过氧化作用的方法，包括对所述哺乳动物施用治疗有效量的权利要求 3 的化合物。

15 16. 抑制需要这种抑制作用的哺乳动物中脂质过氧化作用的方法，包括对所述哺乳动物施用治疗有效量的权利要求 8 的化合物。

17. 通过对需要这种治疗的哺乳动物治疗有效量的权利要求 1 的化合物以防止哺乳动物局部缺血引起的细胞损伤的方法。

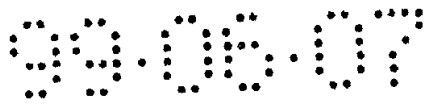
20 18. 通过对需要这种治疗的哺乳动物治疗有效量的权利要求 2 的化合物以防止哺乳动物局部缺血引起的细胞损伤的方法。

19. 通过对需要这种治疗的哺乳动物治疗有效量的权利要求 3 的化合物以防止哺乳动物局部缺血引起的细胞损伤的方法。

25

20. 通过对需要这种治疗的哺乳动物治疗有效量的权利要求 8 的化合物以防止哺乳动物局部缺血引起的细胞损伤的方法。

30 21. 含有权利要求 1 的化合物和一种或多种药学可接受稀释剂载体或其赋形剂的药物组合物。



说 明 书

用作神经保护剂的新的化合物

5 本发明涉及用作神经保护剂的新的苯基噁唑，噻唑，噁唑啉，噁二唑和苯并噁唑类化合物。

神经变性过程涉及中枢神经系统(CNS)的不同区。神经变性临床表现为伴有相关神经递质系统和受影响的细胞系统形态组构改变的功能相关神经元回路的破坏。

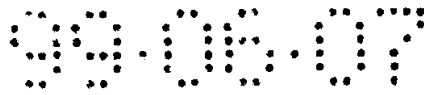
10

CNS 的正常功能推测是不同的生物化学和结构连接的神经元系统之间得很好平衡的相互作用。当神经回路中的一员其结构或生物化学本质改变时，产生功能系统的不平衡，为了保持生理平衡，一定要激活补偿机理。

15

神经变性的最严重的形式可能在中风之后发现。大脑局部缺血的这种形式导致神经元，以及神经胶质细胞和脑血管要素的死亡。相当经常性中风导致瘫痪，记忆力丧失，不能交流，甚至死亡。相信反应性氧中间体在引起中风受害者脑死亡中起作用。最破坏重要一组选择性脆弱神经元的大脑局部缺血的另一种形式是全球局部缺血(global ischemia)。全球大脑局部缺血常见于心脏处于纤维性颤动期间心动停止的受害者。全球局部缺血引起的神经元死亡。常发生于经历心动停止的心脏病发作的受害者，而心动停止常发生于心脏病发作患者并且相信反应性氧物质是全球局部缺血后再灌注阶段期间引起神经元死亡的成因因素之一。全球或局部缺血或者移植期间引起的局部缺血的再灌注损伤还能影响身体的其它主要器官例如肾，肝和心脏。在这些器官的再灌注期间产生的反应性氧中间体想必引起明显的损伤。

20 30 中枢神经系统的其它变性疾病相信由导致反应性氧中间体产生的过程加剧或引发。帕金森病(PD)特征在于运动的幅度减小和速度减慢在阿尔茨海默病(AD)中，识别损伤是主要的临床症状。在运动神经元疾病(例如肌萎缩性侧索硬化，ALS)，中枢锥体的变性，外周运动系统



的变性，或者两者，是临床体症的原因。

5 自发性 PD 是运动失调，其中通过三个主要症状确定症状学：静止时发抖，僵硬和运动不能(Fahn, 1989)。该疾病的过程是行进的。很长一段时间，抗胆碱能药是帕金森症状的唯一有效的治疗。L-3, 4-二氢苯基丙氨酸(L-DOPA)治疗的有益效果将患者预期寿命明显延长。但是，疾病后期受 L-DOPA 治疗并发症和缺乏 L-DOPA 应答性的影响。PD 治疗的限制性因素是很多抗帕金森病药物的精神病的隐患。

10 ALS 是慢性进行性变性疾病，其临床形式表现为单个发生。ALS 患者最显著的生理变化是在运动皮层，脑干和脊髓中大量运动神经元的缺损。

15 识别力衰退是通过记忆力丧失，定向力障碍和伴发的与之相关的生活享受丧失而表明 AD 的基本临床判断标准。只有在死亡后才能通过脑中存在多种淀粉样蛋白和神经斑病理学证实该诊断。

现今，神经变性疾病的药物治疗限于不改变基本疾病过程的症状治疗。

20

同时，由于当前患者人群中对当前对上述症状的现行治疗的不满意，还需求更安全，更好标定的药物以减缓与局部或全球缺血，ALS，阿尔茨海默和帕金森病相关的神经变性的进程或者甚至一起防止这样的神经变性。

25

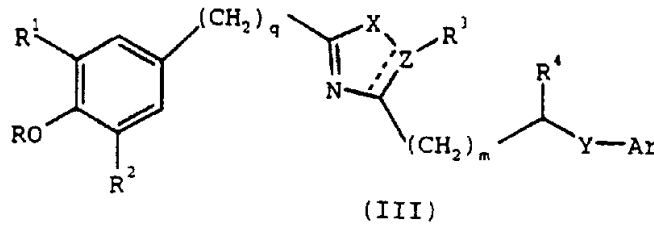
30 本发明提供用于治疗神经变性和外周器官再灌注损伤的新的苯基噁唑和苯基噁唑化合物。本发明化合物抑制哺乳动物中反应性氧物质的生成，因此用于治疗据信由自由基产生增加而引起的症状和疾病，例如全球和大脑局部缺血，帕金森病，阿尔茨海默病，唐氏综合症，ALS 和外周器官的局部缺血/再灌注损伤。

Malamas 等，美国专利号 54280478 公开了用于治疗炎症，过敏性

反应和动脉粥样硬化疾病的苯基噁唑类化合物，同时 Panetta 等 EP 申请号 677517 公开了治疗阿尔茨海默病的亚苄基绕丹宁类化合物。

发明概述

5 本发明提供式 III 的化合物



其中

Ar 是苯基，吡啶基，四氢化萘基，苯并咪喃基或苯并二氢吡喃基，其被 0-2 个选自 $-(C_1-C_6)$ 烷基，羟基和卤素的取代基取代；和被下面基团取代：

15

(i) 一个或两个选自 $-O(CH_2)_tR^6$ ， $-\overset{O}{\parallel}C(CH_2)_nR^6$ 和 $-(C_1-C_6)$ 烷基 R^6 的取代基；或者

(ii) 两个取代基，它们和它们所连接的碳原子一起可形成吡啶基或四氢吡啶基环；

20 条件是当存在取代基模式(i)时，Ar 的苯基或吡啶基可以另外被两个取代基取代，这两个取代基和它们所连接的碳原子一起可形成苯基环；

其中 R^6 是 $-NR^7R^8$ ，吗啉-1-基，咪唑-1-基，4, 5-二氢-1H-咪唑-2-基，硫代吗啉-1-基，哌嗪-1-基或哌嗪-1-基，其被 $-(C_1-C_4)$ 烷基或

25 $\overset{O}{\parallel}C(C_1-C_4)$ 烷基取代；且 R^7 和 R^8 各自独立地是氢， $-(C_1-C_6)$ 烷基

30 $-(CH_2)_pOH$ ， $-(CH_2)_p\overset{O}{\parallel}C R^9$ ， $-(CH_2)_p$ - 哌啶基
 $-(CH_2)_pS(C_1-C_6)$ 烷基， $-(CH_2)_pO(C_1-C_6)$ 烷基
 $-(CH_2)_p\overset{O}{\parallel}S(C_1-C_6)$ 烷基；

其中 R⁹ 是 (C₁-C₆) 烷基；

---- 代表双键或单键；

X 是 -O- 或 -S-；

5 Y 是 CR^{5'}R⁵-, -O- 或 -S-, 其中 R^{5'} 是 H 和 R⁵ 是 -H 或 -OH 或者 R^{5'} 和 R⁵ 一起是 =O；

Z 是 -CH₂- 或 -N-；

R 是 H 或者 -(C₁-C₆) 烷基；

R¹ 和 R² 各自独立地是 -(C₁-C₆) 烷基, -(C₁-C₆) 烷氧基或苯基；

10 R³ 是 H 或 -(C₁-C₆) 烷基或者 R³ 和 R⁴ 与它们所连接的环一起形成苯基；

R⁴ 是 H 或 -OH, 或者当 Y 是 -CHR⁵ 时, R⁴ 和 R⁵ 各自独立地是 H 或者可一起时形成一个键；

m 是 0-2 的整数, 包括 0 和 2；

q 是 0 或 1；

15 n 是 0-4 的整数, 包括 0 和 4；

p 是 1-6 的整数, 包括 1 和 6；

t 是 1-4 的整数, 包括 1 和 4；

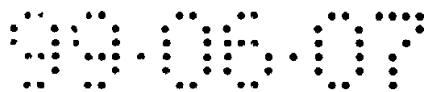
或者其药学可接受盐, 水合物或旋光异构体。

20 根据本发明的又一个方面, 提供含有作为活性成分的式 III 化合物或者其药学可接受盐, 水合物或旋光异构体和一种或多种其药学可接受稀释剂, 载体和赋形剂的药物组合物。

25 本发明另外提供抑制哺乳动物中反应性氧物质的生成的方法。包括对所述哺乳动物给与治疗有效量的式 III 化合物。

本发明还提供在需要这种治疗的哺乳动物中抑制脂质过氧化作用的方法, 包括对所述哺乳动物给与治疗有效量的式 III 化合物。

30 此外, 发现式 I 的化合物还用于防止局部缺血引起的细胞损伤, 例如可能是由中风, 心肌梗塞形成, 心动停止或者移植期间引起的细胞损伤。局部缺血代表其中组织缺乏与缺氧相关的部分或全部血流的



现象。组织的再灌注引起与重要器官局部缺血相关的另外的组织损伤，例如肺，肝，肾，心脏和小肠。因此本发明还提供通过给与需要治疗的哺乳动物治疗有效量的式 III 化合物而防止哺乳动物局部缺血引起的细胞损伤的方法。

5

此外，本发明提供治疗需要这种治疗的哺乳动物帕金森病的方法，包括给与所述哺乳动物治疗有效量的式 I 化合物。

10 本发明另一方面提供治疗需要这种治疗的哺乳动物阿尔茨海默病的方法，包括给与所述哺乳动物治疗有效量的式 III 化合物。

本发明又一方面提供治疗需要这种治疗的哺乳动物肌萎缩性侧索硬化(ALS)的方法，包括给与治疗有效量的式 III 化合物。

15 本发明的其它目的，特征和优点从下面的说明和后面的权利要求书显而易见。

发明的详细说明

20 如这里所使用的，术语“C₁-C₆烷基”代表具有 1-6 个碳原子的直链或支链的烷基链。典型的 C₁-C₆烷基包括甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，仲丁基，异丁基，叔丁基，正戊基，异戊基，新戊基，己基等。

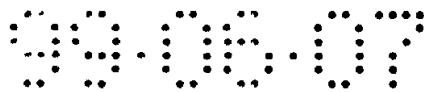
术语“卤素”指氟，氯，溴或碘。

25

术语“C₁-C₆烷氧基”指例如甲氧基，乙氧基，正丙氧基，异丙氧基，正丁氧基，叔丁氧基，正戊氧基，异戊氧基，新戊氧基，己氧基这样的基团和通过氧原子与分子其它部分连接的类似基团。

30

术语“药学可接受盐”指对活的生物基本上没有毒性的上式化合物的盐。典型的药学可接受盐包括通过上式化合物与药学可接受无机酸或有机酸，或者药学可接受碱金属碱或有机碱反应而制备的那些盐，



取决于该结构式的化合物上存在的取代基类型。

可以用来制备药学可接受盐的药学可接受无机酸的例子包括盐酸，磷酸，硫酸，氢溴酸，氢碘酸，亚磷酸等。可以用来制备药学可接受盐的药学可接受有机酸的例子包括脂肪族一元和二元酸，例如草酸，碳酸，柠檬酸，琥珀酸，苯基取代的链烷酸，脂肪族和芳香族硫酸等。因此从无机酸或有机酸制备的这样的药学可接受盐包括盐酸盐，氢溴酸盐，硝酸盐，硫酸盐，焦硫酸盐，硫酸氢盐，亚硫酸盐，亚硫酸氢盐，磷酸盐，磷酸一氢盐，磷酸二氢盐，偏磷酸盐，焦磷酸盐，氢碘酸盐，氢氟酸盐，乙酸盐，丙酸盐，甲酸盐，草酸盐，柠檬酸盐，乳酸盐，对甲苯磺酸盐，甲磺酸盐，马来酸盐等。

应该认识到，形成本发明任何盐的一部分的具体阴离子或阳离子不是严格的，只要整体盐是药学可接受的并且只要阴离子或阳离子部分不带来不期望的性质。

这里所使用的术语“氨基保护基”和其常常在有机合成化学中使用的是一样的，指防止氨基参与分子是另外一些官能团进行的反应，而当需要去除时，可以从胺上去除的基团。类似地，术语“羟基保护基”指防止羟基参与分子上进行的反应的、可去除的基团。T. W. Greene 在 有机合成中的保护基，John Wiley and Sons，纽约，1981 的第 2 和 7 章，和 J. W. Barton 在 有机化学中的保护基，J. F. W. McOmie 编著，Plenum 出版，纽约，1973 中讨论了这样的基团，这两篇文献全文在此引作参考。氨基保护基团的例子包括苄基和取代的苄基，例如 3, 4-二甲氧基苄基，邻-硝基苄基，和三苯基甲基；式-COOR 的那些基团，其中 R 包括这样的基团例如甲基，乙基，丙基，异丙基，2, 2, 2-三氯乙基，1-甲基-1-苯基乙基，异丁基，叔丁基，叔戊基，乙烯基，烯丙基，苄基，苄基，对-硝基苄基，邻-硝基苄基，和 2, 4-二氯苄基；酰基和取代的酰基，例如甲酰基，乙酰基，氯代乙酰基，二氯乙酰基，三氯乙酰基，三氟乙酰基，苯甲酰基和对-甲氧基苯甲酰基；和其它基团。例如甲磺酰基，对甲苯磺酰基，对-溴苯磺酰基，对硝基苯基乙基和对-甲苯磺酰基氨基羰基。优选的氨基保护基团是叔丁氧羰基。



羟基保护基的例子包括醚和取代的醚生成基团，例如甲基，甲氧基甲基，叔丁氧基甲基，1-乙氧基乙基和苄基；甲硅烷基醚生成基团，例如三甲基甲硅烷基，三乙基甲硅烷基和甲基-二异丙基甲硅烷基；酯生成基团，例如甲酸酯，乙酸酯和三氯乙酸酯和碳酸酯基团，例如甲

5 基 2, 2, 2-三氯乙基碳酸酯和对-硝基苯基碳酸酯。

本发明化合物可以以各种各样的异构体形式存在，例如，当 Ar 是被一个或两个-(C₁-C₆ 烷基)R⁶ 基团取代的苯基或者吡啶基时或者当 R⁴ 和 R⁵ 一起形成一个键时或者当 Y 是 -C(OH)H- 时。本发明不涉及任何特

10 定的异构体，但是包括所有可能的各种单个异构体和外消旋物。

技术人员会明白，当 Z 是氮且—是 Z 和其所连接的碳原子之间的双键时，N 没有 R³ 取代基。

15 很多式 I 化合物可以与水化合生成水合物。本发明包括式 I 水合物。

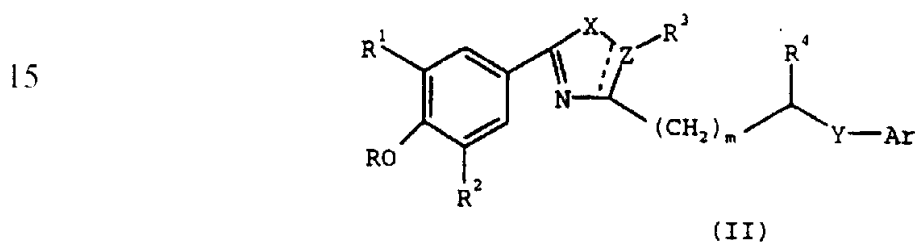
本发明优选的化合物

优选的基团包括：

- 20 (a) Ar 是苯基，其被一个或两个选自 $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}(\text{CH}_2)_n\text{R}^6$ 和 -(C₁-C₆ 烷基)R⁶ 的取代基取代，或者被两个可与它们所连接的碳原子一起形成吡啶基或四氢吡啶基环的取代基取代；
- (b) Ar 是苯基，其被-(C₁-C₆)烷基，羟基，卤素取代，或者被两个可与它们所连接的碳原子一起形成苯基环的取代基取代；
- 25 (c) Ar 是吡啶基，其被-(C₁-C₆)烷基，羟基，卤素取代，或者被两个可与它们所连接的碳原子一起形成苯基环的取代基取代；
- (d) Ar 是被-(C₁-C₆ 烷基)R⁶ 取代的苯基；
- (e) Ar 是被 $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}(\text{CH}_2)_n\text{R}^6$ 取代的苯基；
- 30 (f) R⁶ 是 -NR⁷R⁸；
- (g) R⁶ 是吗啉-1-基或硫代吗啉-1-基；
- (h) R⁶ 是咪唑-1-基或 4, 5-二氢-1-1H-咪唑-2-基；

- (i) R^6 是哌嗪-1-基或被 $-(C_1-C_4)$ 烷基或者 $-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}(C_1-C_4)$ 烷基取代的哌嗪-1-基;
- (j) R^7 和 R^8 各自独立地是氢或 $-(C_1-C_6)$ 烷基;
- 5 (k) R^1 和 R^2 各自独立地是 $-(C_1-C_6)$ 烷基;
- (l) R^3 是 $-(C_1-C_6)$ 烷基;
- (m) Y 是 $-O-$ 或 $-S-$;
- (n) Y 是 $-\text{CHR}^5-$;
- (o) m 是 1;
- 10 (p) p 是 1-3 的整数, 包括 1 和 3。

优选的化合物包括式(II)的化合物



其中

- 20 Ar 是苯基, 吡啶基, 或四氢化萘基, 其被 0-2 个选自 $-(C_1-C_6)$ 烷基, 羟基和卤素的取代基取代; 和被下面基团取代:

(i) 一个或两个选自 $-\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{R}^6$, $-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}(\text{CH}_2)_n\text{R}^6$ 和 $-(C_1-C_6)$ 烷基 R^6 的取代基; 或者

- 25 (ii) 两个取代基, 它们可一起和它们所连接的碳原子形成吡啶基或四氢吡啶基环;

条件是当存在取代基模式(i)时, Ar 的苯基或吡啶基可以另外被两个取代基取代, 这两个取代基可一起和它们所连接的碳原子形成苯基环;

- 30 其中 R^6 是 $-\text{NR}^7\text{R}^8$, 吗啉-1-基, 咪唑-1-基, 4, 5-二氢-1H-咪唑-2-基, 硫代吗啉-1-基, 哌嗪-1-基或被 $-(C_1-C_4)$ 烷基

或 $-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}(C_1-C_4)$ 烷基取代的哌嗪-1-基; 且 R^7 和 R^8 各自独立地是氢, $-(C_1-C_6)$

烷基, $-(\text{CH}_2)_p\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_p$ -哌啶基, $-(\text{CH}_2)_p\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基或 $-(\text{CH}_2)_p-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基;

== 代表双键或单键;

X 是 -O- 或 -S-;

5 Y 是 CHR^5 -, -O- 或 -S-;

Z 是 -CH- 或 -N-;

R 是 H 或者 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基;

R^1 和 R^2 各自独立地是 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基或 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基;

R^3 是 H 或 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基或者 R^3 和 R^4 与它们所连接的环一起形成苯基;

10 R^4 是 H, 或者当 Y 是 $-\text{CHR}^5$ 时, R^4 和 R^5 各自独立地是 H 或者可一起形成一个键;

m 是 0-2 的整数, 包括 0 和 2;

q 是 0 或 1;

n 是 0-4 的整数, 包括 0 和 4;

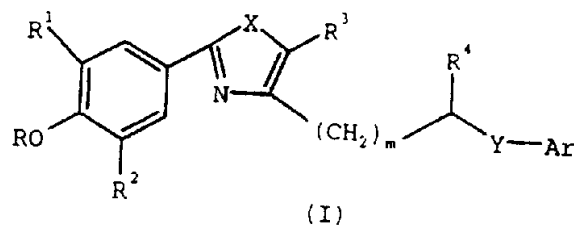
15 p 是 1-6 的整数, 包括 1 和 6;

t 是 1-4 的整数, 包括 1 和 4;

或者其药学可接受盐, 水合物或旋光异构体。

另一组优选的化合物包括式(I)的化合物

20



25

其中

Ar 是苯基或吡啶基, 其被 0-2 个选自 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基, 羟基和卤素的取代基取代; 和被下面基团取代:

30 (i) 一个或两个选自 $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}(\text{CH}_2)_n\text{R}^6$ 和 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基 R^6 的取代基; 或者
 (ii) 两个取代基, 它们可一起和它们所连接的碳原子形成吡啶基或四氢吡啶基环;

条件是当存在取代基模式(i)时, Ar 的苯基或吡啶基可以另外被两个取代基取代, 这两个取代基可一起和它们所连接的碳原子形成苯基环;

其中 R^6 是 $-NR^7R^8$, 吗啉-1-基, 咪唑-1-基, 4,5-二氢-1H-咪唑-2-基, 硫代吗啉-1-基, 哌嗪-1-基或被 $-(C_1-C_4)$ 烷基或

5 $\begin{matrix} O \\ || \\ -C(C_1-C_4) \end{matrix}$ 烷基取代的哌嗪-1-基; 且 R^7 和 R^8 各自独立地是氢, $-(C_1-C_6)$ 烷基, $-(CH_2)_pOH$ 或 $-(CH_2)_p$ -吡啶基;

X 是 $-O-$ 或 $-S-$;

Y 是 CHR^5- , $-O-$ 或 $-S-$;

10 R 是 H 或者 $-(C_1-C_6)$ 烷基;

R^1 和 R^2 各自独立地是 $-(C_1-C_6)$ 烷基;

R^3 是 H 或 $-(C_1-C_6)$ 烷基;

R^4 是 H, 或者当 Y 是 $-CHR^5$ 时, R^4 和 R^5 各自独立地是 H 或者可一起形成一个键;

15 m 是 0 或 1;

n 是 0-4 的整数, 包括 0 和 4;

p 是 1-6 的整数, 包括 1 和 6;

或者其药学可接受盐, 水合物或旋光异构体。

20 应该明白上面各组可以组合形成另外的优选的组。

优选的化合物包括这些的化合物, 其中:

25 Ar 是苯基, 其被一个或两个选自 $\begin{matrix} O \\ || \\ (CH_2)_n \end{matrix}R^6$ 和 $-(C_1-C_6)$ 烷基) R^6 的取代基取代, 其中 R^6 是 $-NR^7R^8$, 且 R^7 和 R^8 是氢或 $-(C_1-C_6)$ 烷基;

和被一个或两个取代基取代, 所述取代基选自氢, $-(C_1-C_6)$ 烷基和羟基; 或者两个取代基可一起与它们所连接的碳原子形成苯基环。

R^1 和 R^2 是 $-(C_1-C_6)$ 烷基;

R, R^3 和 R^4 是氢;

30 X 是 $-O-$;

Y 是 $-O-$ 或 $-S-$;

该优选的组中, 其中 R^1 和 R^2 是 1, 1-二甲基乙基的化合物是更优

选的。

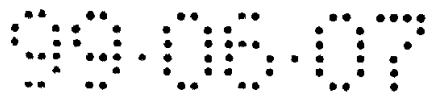
在更优选的组中，其中 Ar 是被一个或两个-(C₁-C₆ 烷基)R⁶ 和一个或两个选自氢和-(C₁-C₆)烷基的取代基取代的苯基的那些化合物是尤其优选的。

5

在尤其优选的组中，其中 Ar 是被-(C₁-C₆ 烷基)R⁶ 取代的苯基的那些化合物是特别优选的。

在本发明中有用的式 I 化合物的进一步典型例子包括：

- 10 2-(3-甲基-4-羟基-5-乙基)苯基-4-(2-(4-甲基-3-氨基丙-1-基苯氧基)乙基)噁唑
- 2-(3-异丙基-4-乙氧基-5-正丙基)苯基-4-(2-(4-N-丙基-6-氨基己-1-基苯氧基)乙基)噁唑草酸盐
- 2-(3-己基-4-戊氧基-5-叔丁基)苯基-4-(2-(4-N-乙基氨基甲基苯氧基)乙基)噁唑
- 15 2-(3-正丙基-4-羟基-5-新戊基)苯基-4-(2-(4-N-乙基氨基甲基苯氧基)乙基)-5-甲基噁唑马来酸盐
- 2-(3-异丙基-4-苯氧基-5-乙基)苯基-4-(2-(4-N-乙基氨基甲基苯氧基)乙基)-5-乙基噁唑
- 20 2-(3-甲基-4-正-戊氧基-5-仲-丁基)苯基-4-(2-(4-N-乙基氨基甲基苯氧基)乙基)-5-异丙基噁唑甲磺酸盐
- 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-N-乙基氨基甲基苯氧基)乙基)噁唑
- 2-(3-甲基-4-甲氧基-5-正丁基)苯基-4-(2-(2-氟-4-N-乙基氨基甲基苯氧基)乙基)噁唑氢溴酸盐
- 25 2-(3-叔丁基-4-羟基-5-乙基)苯基-4-(2-(2-丙基-4-N-乙基氨基甲基苯氧基)乙基)噁唑
- 2-(3-异丁基-4-羟基-5-正戊基)苯基-4-(2-(4-N-乙基氨基甲基-5-羟基苯氧基)乙基)噁唑
- 30 2-(3, 5-二甲基-4-乙氧基苯基)-4-(2-(2-己基-4-N-乙基氨基甲基苯氧基)乙基)噁唑甲磺酸盐
- 2-(3-正丁基-4-戊氧基-5-异丙基苯基)-4-(2-(5-N-乙基-N-甲基氨基甲基吡



- 啉-2-基氧基)乙基)噻唑
- 2-(3-新戊基-4-羟基-5-乙基苯基)-4-(2-(5-N-乙基-N-甲基氨基甲基吡啉-2-基氧基)乙基)-5-甲基噻唑硝酸盐
- 2-(3, 5-二-仲丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(5-N-乙基-N-甲基氨基甲基吡啉-2-基氧基)乙基)-5-异丁基噻唑
- 5 2-(3, 5-二-正丙基-4-甲氧基苯基)-4-(2-(5-N-乙基-N-甲基氨基甲基吡啉-2-基氧基)乙基)噻唑焦硫酸盐
- 2-(3-仲丁基-4-甲氧基-5-乙基)苯基-4-(2-(2-溴-5-N-乙基-N-甲基氨基甲基吡啉-2-基氧基)乙基)-5-异丙基噻唑
- 10 2-(3, 5-二-异丙基-4-羟基苯基)-4-(2-(3-羟基-5-硫代吗啉甲基吡啉-2-基氧基)乙基)噻唑偏磷酸盐
- 2-(3-甲基-4-丙氧基-5-乙基)苯基-4-(2-(5-N-甲基-N-乙基-4-氨基丁-1-基吡啉-2-基氧基)乙基)噻唑
- 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(5-(N-甲基-N-(3-(哌啉-3-基)丙基)氨基甲基)吡啉-2-基氧基)乙基)噻唑甲磺酸盐
- 15 2-(3, 5-二-叔丁基-4-甲氧基苯基)-4-(2-(5-N-乙基-N-甲基-3-氨基丙基-1-基-吡啉-2-基氧基)乙基)噻唑硫酸盐
- 2-(3, 5-二-叔丁基-4-乙氧基苯基)-4-(2-(5-(N-乙基-N-正丙基氨基甲基吡啉-2-基氧基)乙基)噻唑
- 20 2-(3-己基-4-乙氧基-5-乙基苯基)-4-(2-(4-N-甲基-N-正丁基氨基甲基苯基)硫基)乙基)噻唑磷酸盐
- 2-(3-正丙基-4-甲氧基-5-己基苯基)-4-(2-(4-N-甲基-N-乙基氨基甲基苯基)硫基)乙基)噻唑
- 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(3-氯-4-N, N-二甲基氨基甲基苯基)硫基)乙基)-5-异丙基噻唑柠檬酸盐
- 25 2-(3-叔丁基-4-羟基-5-新戊基)苯基-4-(2-(3, 5-二甲基-4-N, N-二乙基-3-氨基丙基-1-基苯基)硫基)乙基)噻唑
- 2-(3, 5-二甲基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-(N-甲基-N-3-(哌啉-3-基)丙-1-基-2-氨基乙基-1-基苯基)硫基)乙基)噻唑硫酸氢盐
- 30 2-(3-甲基-4-羟基-5-乙基)苯基-4-(2-(4-N-正丙基-N-乙基氨基甲基苯基)硫基)乙基)噻唑
- 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(3-(4-N-甲基-N-乙基氨基甲基苯基)乙

基)-5-甲基噻唑乳酸盐

Z-2-(3, 5-二-叔丁基-4-丙氧基苯基)-4-(3-(4-N, N-二-正丁基氨基甲基苯基)-2-丙烯基)噻唑

E-2-(3-甲基-5-正丁基-4-乙氧基苯基)-4-(4-(4-甲基乙基氨基甲基吡啶基)乙基)噻唑

2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(3-(4-N-甲基-N-乙基氨基甲基苯基)噻唑

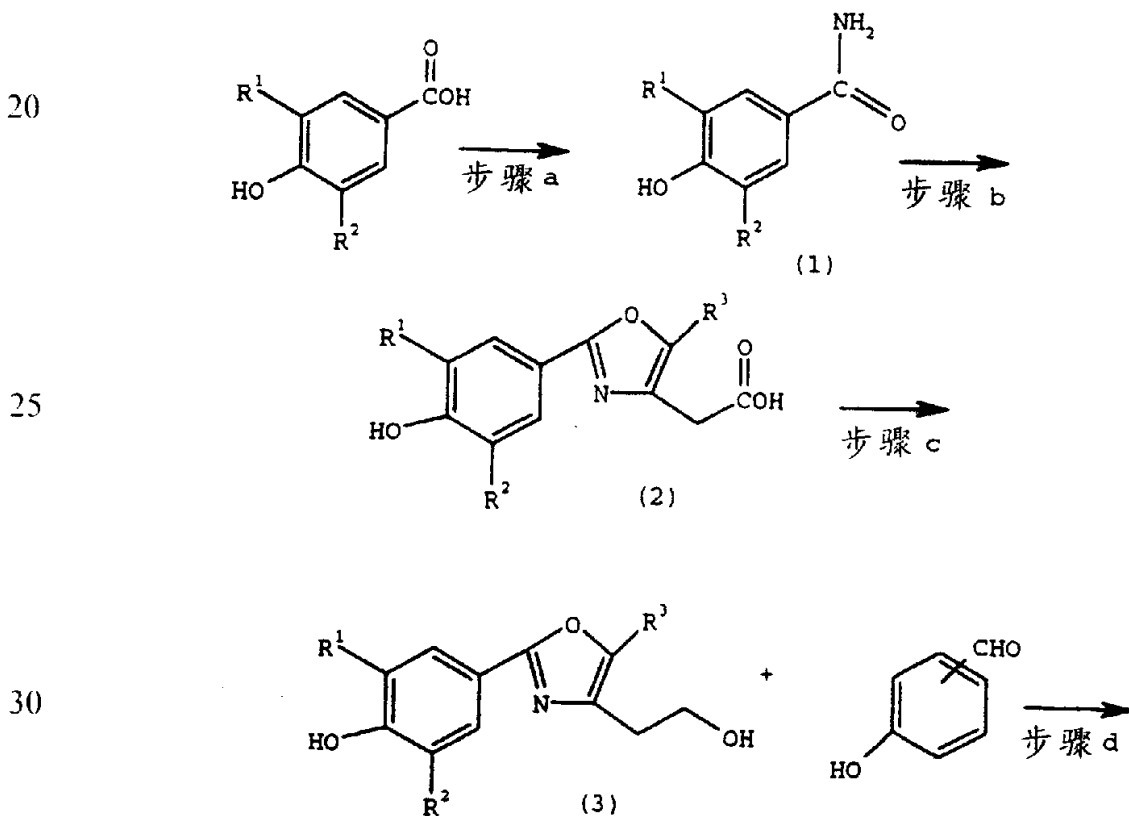
Z-2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(3-(4-N-甲基-N-乙基氨基甲基苯基)-2-丙烯基)噻唑

10 E-2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(3-(4-N-甲基-N-乙基氨基甲基苯基)-2-丙烯基)噻唑

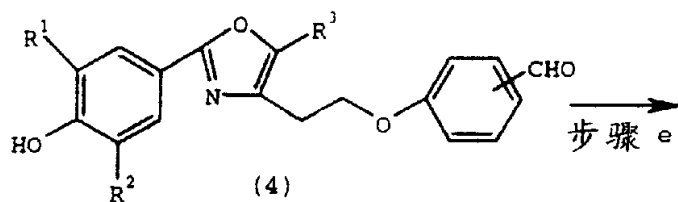
合成方法

根据下面的一般反应方案 I(a) 制备其中 Ar 是被一个或两个-(C₁-C₆ 烷基)R⁶ 基团取代的苯基, 其中烷基是-CH₂-, X 和 Y 是氧, R⁴ 是氢且 m 是 1 的式 I 化合物。

方案 I(a)



5



10

在上述反应方案的步骤(a)中，通过与活化剂例如 1, 1'-羰基二咪唑回流后冷却到室温并且用浓氨水处理将适当取代的苯甲酸转化为苯甲酰胺(1)。反应在质子惰性极性溶剂例如四氢呋喃中进行 1-24 小时。

15 步骤(b)中通过在惰性气体例如氮气下在大约 50°C-130°C 温度下用一种试剂例如乙基-4-氯乙酰乙酸酯将苯甲酰胺(1)环化大约 1-2 小时，然后水解生成酸来制备咪唑乙酸化合物(2)。

20 步骤(c)中通过用还原试剂例如甲硼烷四氢呋喃还原酸(2)来实现苯基咪唑(3)的制备。该反应在质子惰性极性溶剂例如四氢呋喃中在室温下进行 1-24 小时。

25 在步骤(d)中，通过首先用甲磺酰化试剂例如甲磺酰氯将(3)甲磺酰化，然后偶联甲磺酰化化合物与苯甲醛而使苯基咪唑(3)与羟基取代的苯甲醛偶联生成醛(4)。偶联反应可以在质子惰性极性溶剂例如二甲亚砜中在叔丁醇钾存在下同时加热到大约 70°C 的温度反应最多 24 小时。

30 当 R¹ 和 R² 是小的低级烷基取代基例如甲基或乙基时，苯基环的羟基优选羟基保护基保护以防止苯酚的甲磺酰化作用。然后保护基可以在偶联步骤之后去除。

当 R¹ 和 R² 是大的烷基取代基例如叔丁基时，甲磺酰化作用优先



在与噁唑或噻唑环连接的醇上发生，因此不需要保护羟基。

或者，(4)的制备可以通过 Mitsunobu 偶联来完成，偶联反应在质子惰性极性溶剂例如四氢呋喃中在室温下进行。

5

醛还原性胺化生成期望的产物(5)的反应在步骤(e)中通过使用还原剂例如硼氢化钠使化合物(4)与适当取代的胺和异丙醇钛 IV ($\text{Ti}(\text{OiPr})_4$) 反应来完成。该反应优选在室温下，在低分子量醇例如乙醇中进行。反应在 16 小时至 3 天内基本完全。

10

或者还原步骤(e)可以通过将醛(4)溶解于低分子量醇例如甲醇中，用过量的有机酸例如乙酸酸化该溶液，然后使用还原剂例如氰基硼氢化钠使醛(4)与适当取代的胺反应来完成。该反应在室温下，在惰性气体例如氮气中进行，在大约 6 小时内反应基本完全。

15

其中 R 是 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基的式 I 化合物可以通过在偶联步骤(d)后，使用适当的 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基卤化物例如碘甲烷，和氢化钠，在质子惰性极性溶剂或溶剂混合物例如四氢呋喃和二甲基甲酰胺中，将方案 I(a)的化合物(4)的苯酚烷基化来制备。反应可以在室温下进行，并且在 31 小时之内基本上完全。根据方案 I(a)步骤(e)所述，完成还原性胺化作用。

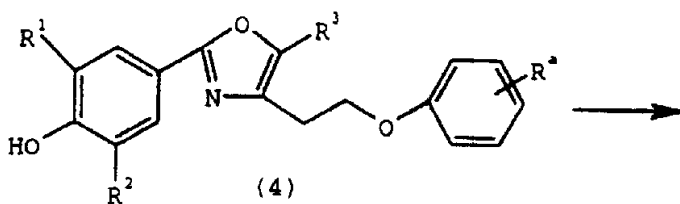
20

其中 R^7 和 R^8 是 $-(\text{CH}_2)_p-$ 哌啶基， $-(\text{CH}_2)_p\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基或

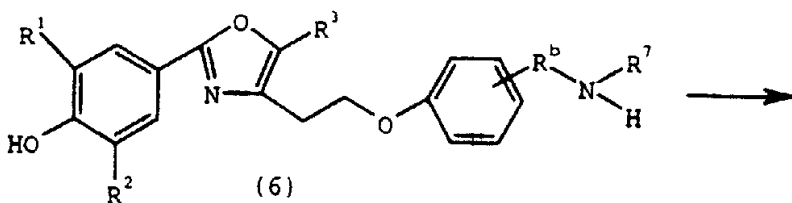
$-(\text{CH}_2)_p\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基的式 I 化合物可以根据下面的方案 I(b)所示制备，
25 通过使醛(4)与其中 R^{10} 是 H 或 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基的式 H_2NR^{10} 的胺或胺盐酸盐反应生成游离胺(6)，其然后在质子惰性溶剂例如二甲基甲酰胺中，用烷基化试剂例如氨基保护的哌啶，例如 N-叔丁氧羰基-3-(3-溴丙基)哌啶或者用氢化钠用 2-氯乙基甲基硫化物烷基化来生成(7)。温度为大约 20°C - 80°C 是优选的，并且在 4 小时内反应基本上完全。哌啶基的去
30 保护可以通过本领域技术人员熟悉的方法来实现，例如通过用一种酸例如盐酸处理(7)。向亚砷的转化可以通过用氧化剂例如间-氯过苯甲酸处理来实现。

方案 I(b)

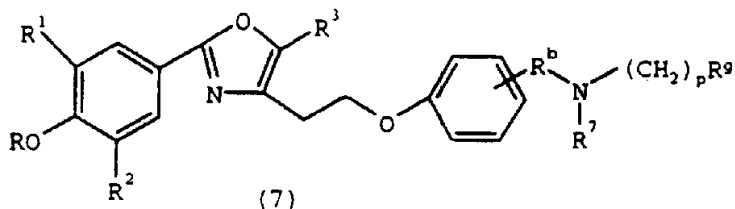
5



10



15



R^a 是氧-取代的 C_1-C_6 烷基,

R^b 是 C_1-C_6 烷基,

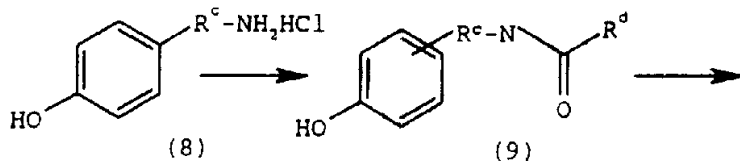
20

R^c 是哌啶基, $S(C_1-C_6)$ 烷基或 $\overset{O}{\parallel}S(C_1-C_6)$ 烷基,

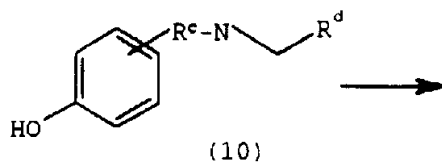
其中 Ar 是被一个或两个直链- (C_2-C_6) 烷基 R^6 基团取代的苯基且 X, Y 和 R^4 和上文方案 I(a) 中定义一样的式 I 化合物可以根据下面方案 I(c-e) 的描述制备。

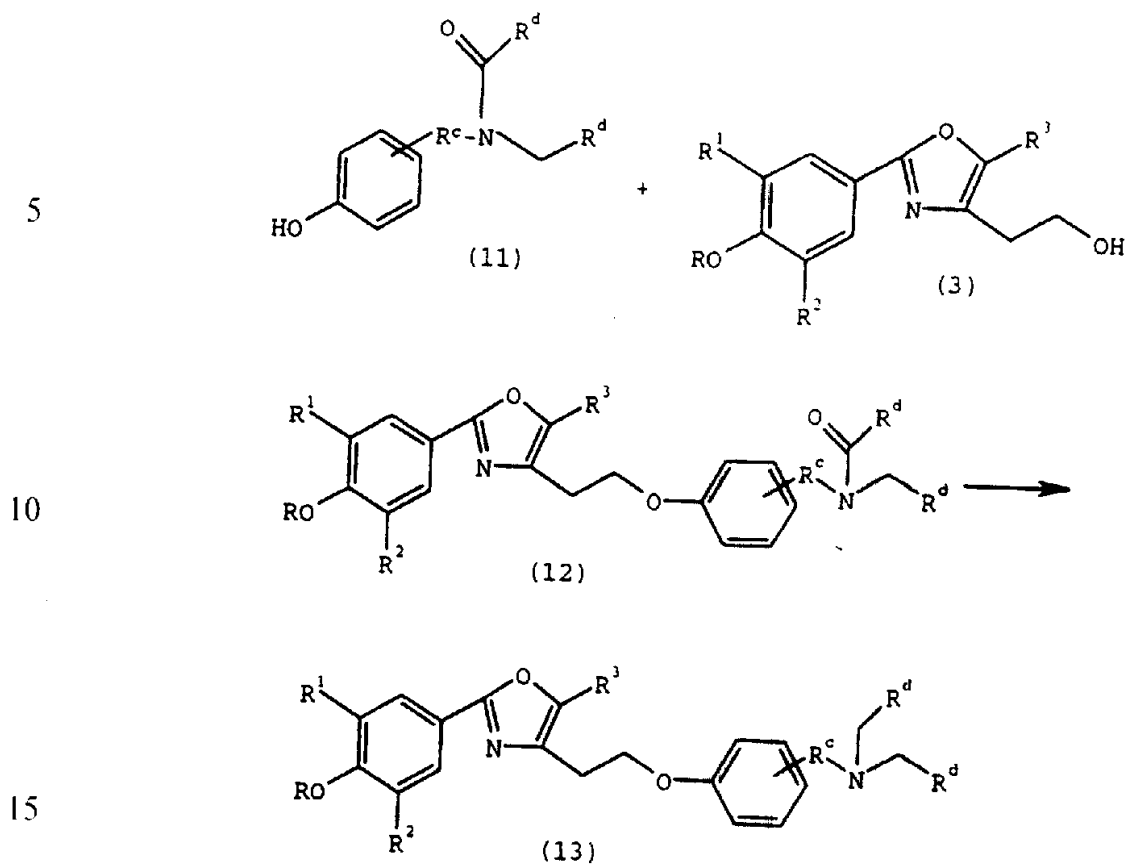
25

方案 I(c)



30





R^c 是 $(CH_2)_q$, 其中 q 是 2-6 的整数.

R^d 是 H 或者 $-(C_1-C_5)$ 烷基。

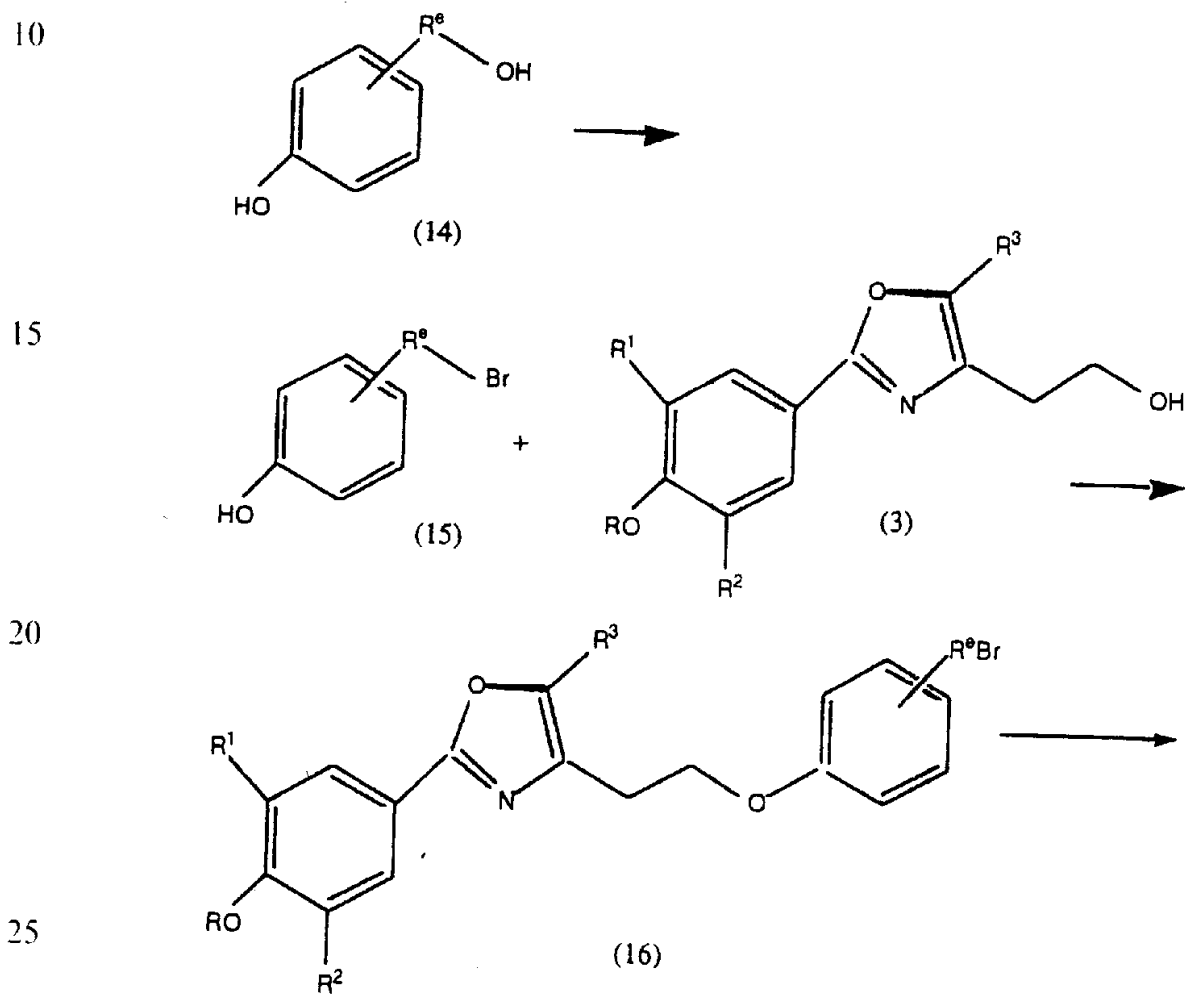
20 在方案 I(c)中, 氨基-取代的苯酚起始物(8)与酰化试剂例如乙酸酐和甲醇钠在低分子量醇例如甲醇中反应, 生成化合物(9)。羰基的还原可以用还原剂例如氢化铝锂在质子惰性极性溶剂例如四氢呋喃中实现, 产生化合物(10)。(10)的酰化作用可以通过使 1, 1-羰基二咪唑与羧酸在质子惰性溶剂例如四氢呋喃中在大约 0°C 至大约 20°C 的温度下
25 反应, 然后用 N-乙基-对-羟基苯乙基胺(10)处理来完成。反应在 2-24 小时内基本完全。

30 然后化合物(11)可以在 Mitsunobu 反应中与适当取代的苯基咪唑偶联来制备(12)。反应在极性质子惰性溶剂例如四氢呋喃中在室温下进行。大约 24 小时后反应基本完全。然后可以用还原剂, 例如氢化铝, 在质子惰性溶剂例如四氢呋喃中还原化合物(12)来制备(13)。反应适当地在室温下进行并且在大约 3 小时内完全。

在替代的方法中，如下面方案 I(d)所示，溶解于有机溶剂例如二氯甲烷中的适当取代的苯基链烷醇起始物(14)与卤化剂例如二溴三苯基正膦反应，制备化合物(15)。反应可以在室温下进行大约 4 小时。

- 5 然后卤代化合物(15)与适当取代的苯基噁唑在 Mitsunobu 反应中偶联来制备(16)，接着用式-NR⁷R⁸的胺在极性质子惰性溶剂例如二甲基甲酰胺中在大约 80℃ 置换卤素，反应大约 5 小时来制备期望的终产物。

方案 I(d)



R⁶ 是(C₂-C₆ 烷基)

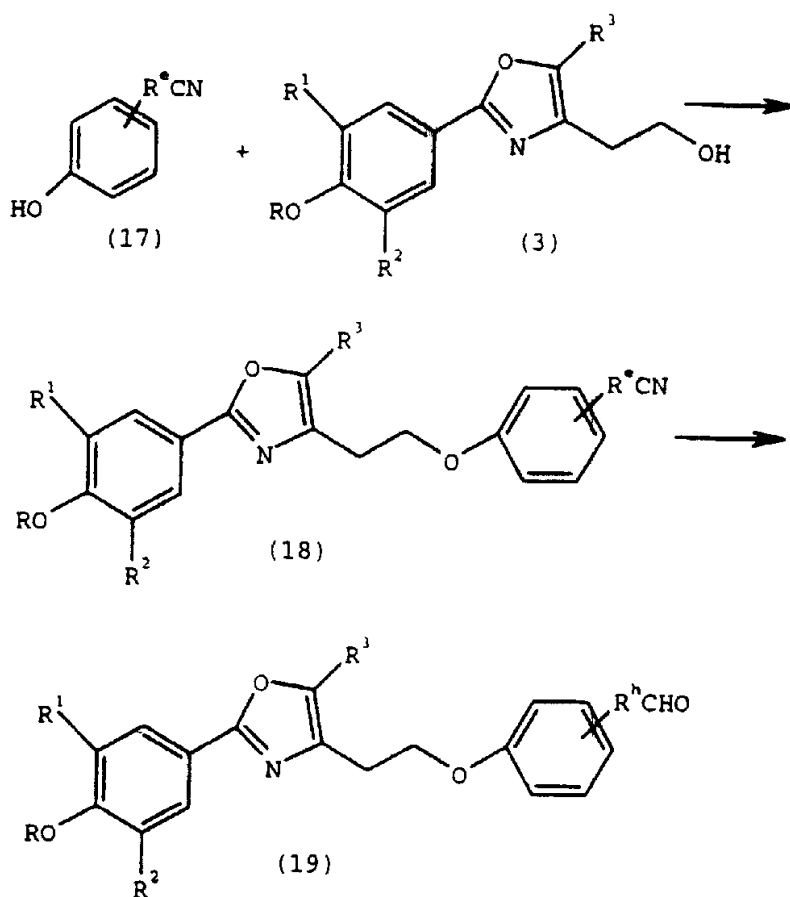
A 是卤素。

30

下面的方案 I(e)描述了制备其中 Ar 是被一个或两个直链-(C₂-C₆ 烷基)R⁶ 基团取代的苯基的式 I 的化合物的第三种方法。

在 Mitsunobu 反应中，化合物(17)首先与适当被取代的苯基噁唑偶联生成中间体噁唑(18)。氰基还原后通过水解制备化合物(19)。化合物(19)的胺化作用通过方案 I(a)，步骤(e)中描述的任一方法来实现。

方案 I(e)



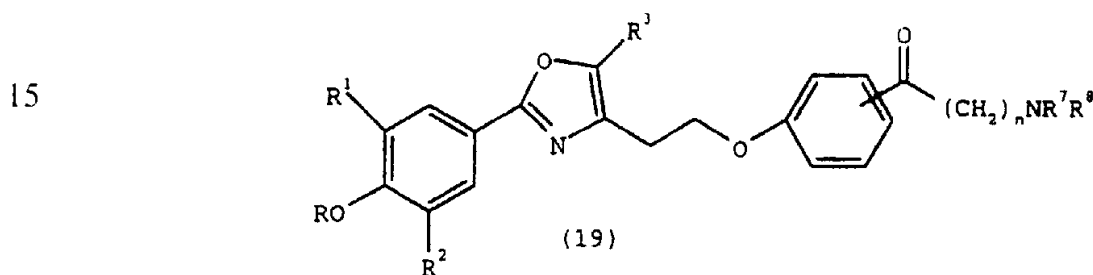
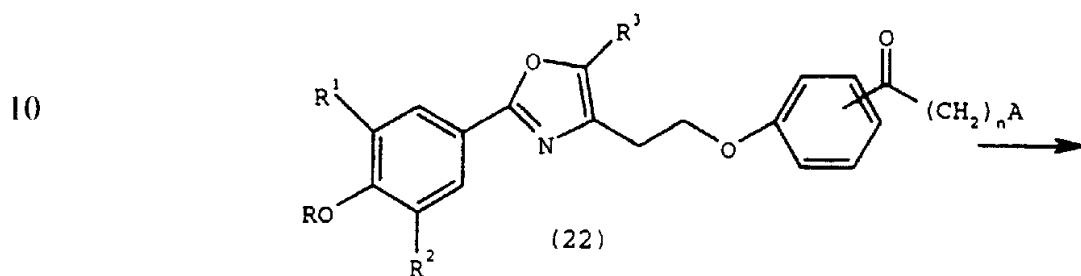
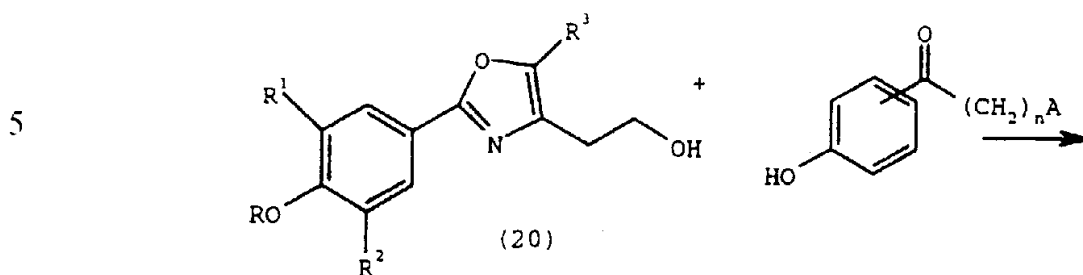
R^h 是(C₁-C₅)烷基。

25

其中 Ar 是被一个或两个 $\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{R}^b$ 基团取代的苯基，和 X 和 Y 如上文方案 I(a-e)所定义的式 I 化合物可以根据下面方案 II 所示制备。

30

方案 II



A 是卤素。

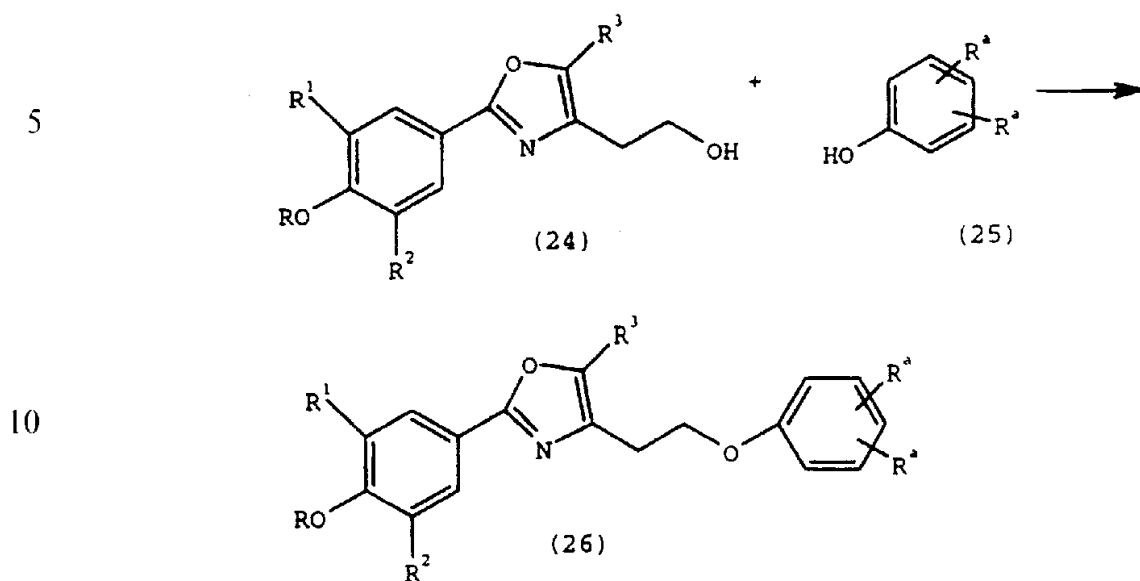
20

在上面的反应方案 II 中，溶解于质子惰性极性溶剂例如四氢呋喃中的适当被取代的苯基咪唑(20)与适当被取代的苯酚(21)在 Mitsunobu 反应中偶联，生成(22)。室温下，反应在 5 小时内基本完全。然后用碘化钠处理化合物(22)生成碘代酮，其然后在加热到大约 50℃-80℃时用适当被取代的胺置换。胺化作用可以在非极性有机溶剂例如甲苯中进行并且在大约 3 小时内基本上完全。

其中 Ar 是被一个或两个支链-(C₁-C₆ 烷基)R⁶ 基团取代的苯基，和 X 和 Y 如上文方案 I(a-e)所定义的式 I 化合物可以根据下面方案 III 制备。

30

方案 III



R^a 是氧取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基。

15

溶解于质子惰性极性溶剂例如四氢呋喃中的适当被取代的苯基噁唑(24)与适当被取代的酚(25)在 Mitsunobu 反应中偶联, 生成(26)。(26)的还原性胺化作用可以通过方案 I(a), 步骤(e)描述的任一方法来实现。

20

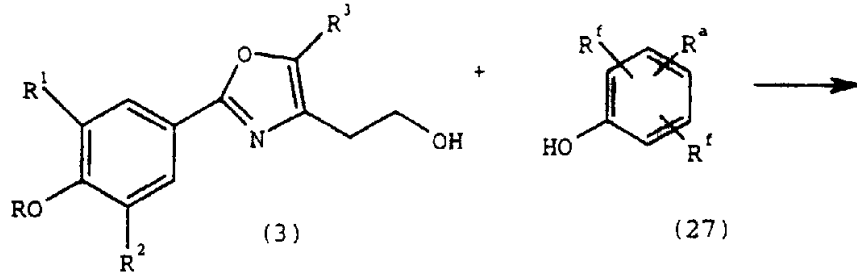
其中 Ar 是另外被一个或两个选自 $-(C_1-C_6)$ 烷基), 卤素和羟基的取代基取代的苯基的方案 I, II 或 III 的化合物可以根据下面方案 IV 所示制备。

25

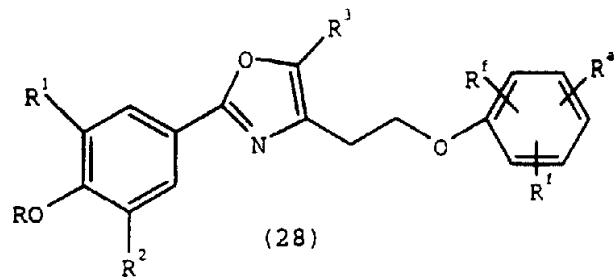
30

方案 IV

5



10



15

R^a 是氧取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基，
 R^f 是氢， $-(C_1-C_6)$ 烷基，卤素或保护的羟基。

20

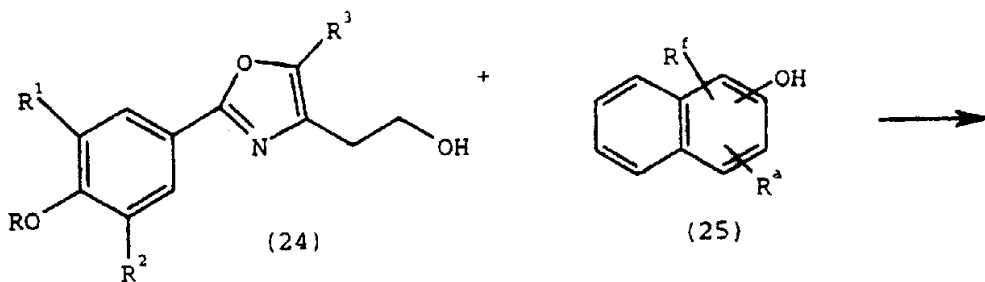
适当被取代的苯基噁唑与适当被取代的苯酚(27)在 I(a)，步骤(d)描述的 Mitsunobu 反应中偶联，生成中间体化合物(28)。其然后用方案 I(a)，步骤(e)描述的两种方法的任一方法来胺化。然后，如果需要，可以将羟基去保护。

25

方案 V

其中 Ar 是被两个可一起生成苯基环的取代基取代的苯基的方案 I, II 或 III 的化合物可以根据下面方案 V 制备。

30



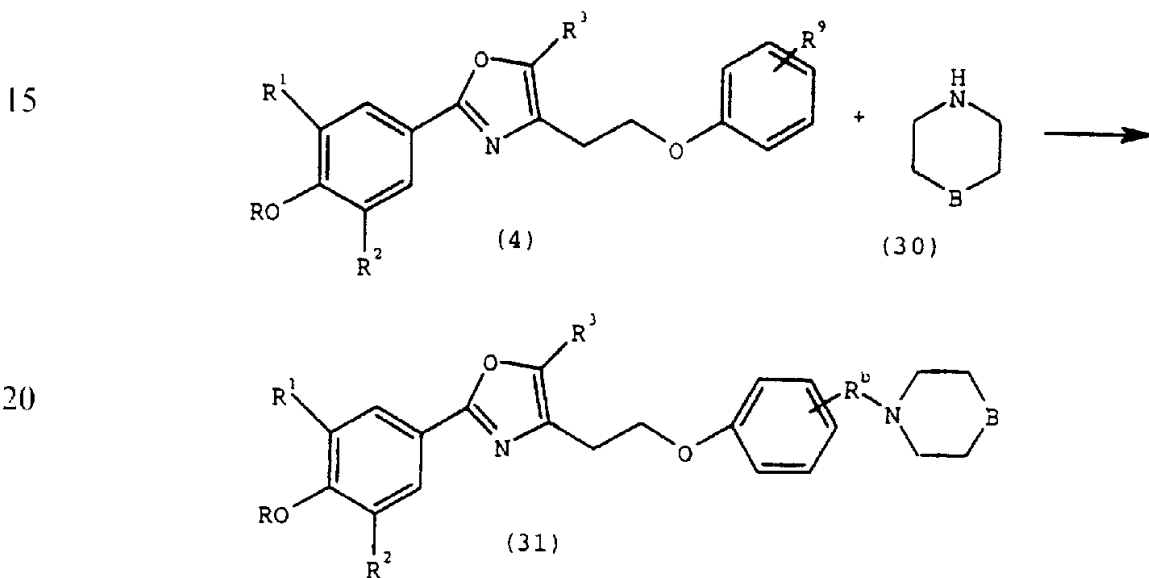
R^d 是氧取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基，

R^f 是氢， $-(C_1-C_6)$ 烷基，卤素或保护的羟基。

应用 Mitsunobu 偶联，苯基噁唑起始物与适当被取代的羟基苯甲
5 醛(29)反应。然后得到的产物用方案 I，步骤(e)描述的方法的任一方法
进行还原性胺化。然后，如果需要，可以将羟基去保护。

其中 Ar 是被 $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}(\text{CH}_2)_n\text{R}^6$ 和/或 $-(C_1-C_6)$ 烷基 R^6 取代的苯基的方案 I，
10 II 或 III 化合物是根据反应方案 VI 制备的，其中 R^6 是吗啉-1-基，哌嗪
-1-基，硫代吗啉-1-基或取代的哌嗪-1-基。

方案 VI



25 其中 B 是 $-\text{O}-$ ， $-\text{NH}-$ ， $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{N}}(\text{C}_1-C_4)$ 烷基， $-\text{N}(\text{C}_1-C_4)$ 烷基或 $-\text{S}-$ ， R^a
是氧取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基和 R^b 是 $-(C_1-C_6)$ 烷基。

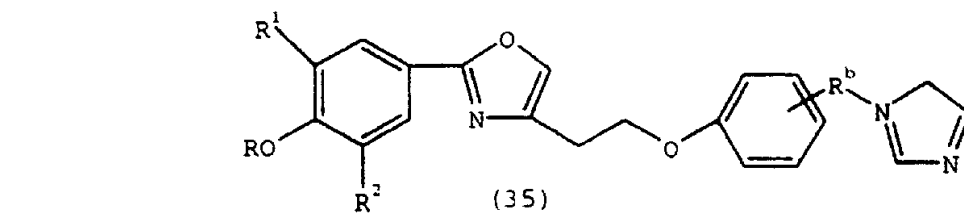
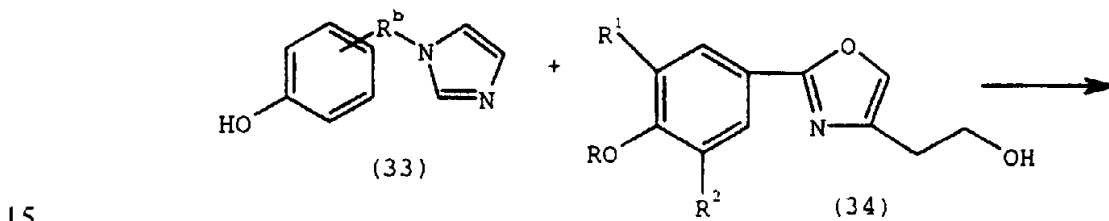
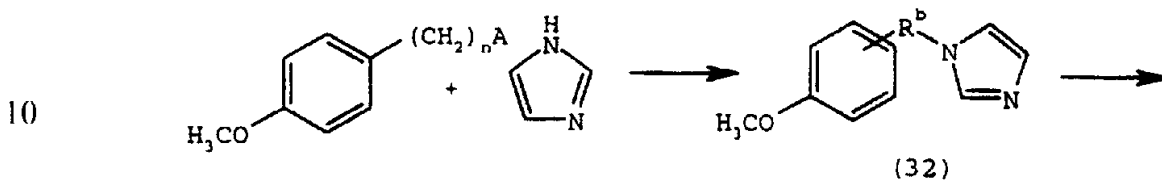
30 根据方案 I(a)，步骤(e)，适当被取代的起始物(30)与适当被取代的
苯基噁唑通过还原性胺化作用偶联，即使用还原剂例如氰基硼氢化钠
在质子惰性极性溶剂例如四氢呋喃中，或者异丙醇钛 $\text{IV}(\text{Ti}(\text{OiPr})_4)$ 和硼
氢化钠在低分子量醇例如乙醇中进行，生成(31)。

其中 R⁶ 是哌嗪-1-基的式 I 的化合物可以通过用过量无机酸例如盐酸处理其中 B 是 N(CH₃) 的方案 VI 的化合物(31)来制备。



5 其中 R⁶ 是咪唑-1-基的式 I 的化合物根据下面的方案 VII 制备。

方案 VII



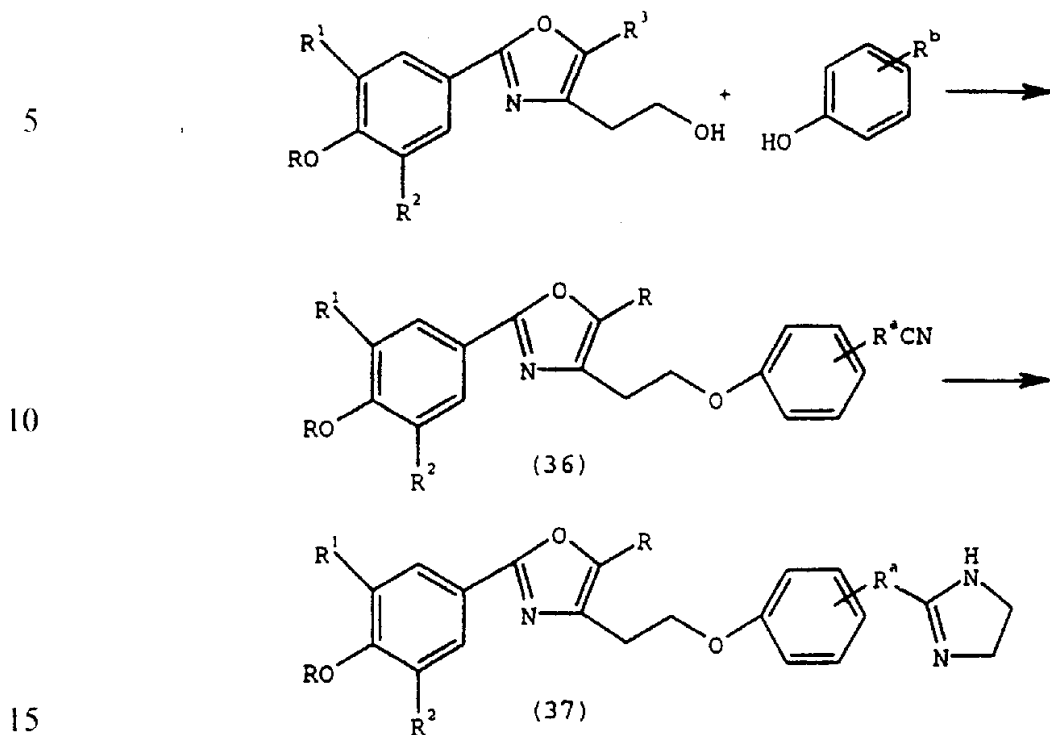
R^b 是 C₁-C₆ 烷基，

A 是卤素。

25 甲氧基苄基烷基卤化物例如对-甲氧基苄基氯与咪唑回流生成 (32)。在极性有机溶剂例如乙腈中进行的该反应在大约 16 小时内基本上完全。(32)的去甲基化作用通过用试剂例如三溴化硼处理来实现，生成化合物(33)。在 Mitsunobu 偶联中，化合物(33)可以与苯基咪唑(34)偶联，生成期望的产物(35)。

30 其中 R⁶ 是 4,5-二氢-1-H-咪唑-2-基的式 I 的化合物根据方案 VIII 制备。

方案 VIII



R^a 是 $-(C_1-C_6)$ 烷基。

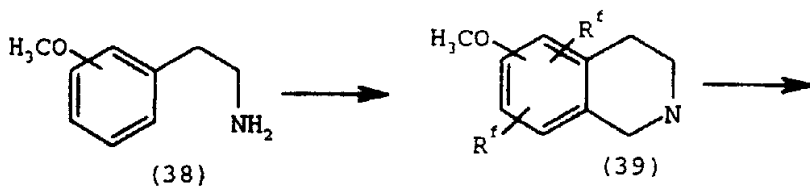
20 苯基噁唑起始物与羟基苯基烷基氰化物在 Mitsunobu 反应中偶联。氰基生成二氢咪唑(37)的环化作用可以通过如下实现:首先用氯化氢气体在乙醇中在低温下处理 (36) 大约 4 小时, 然后与乙二胺回流另外至多 32 小时。

25 其中 Ar 是被两个可一起与它们所连接的碳原子形成吡啶基或四氢吡啶基的取代基取代的苯基的式 I 化合物可以根据下面的方案 IX(a)和 IX(b)制备。

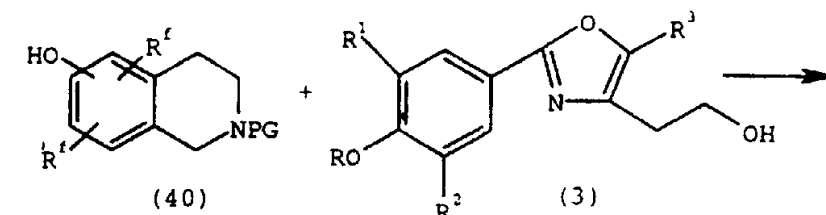
30

方案 IX(a)

5



10



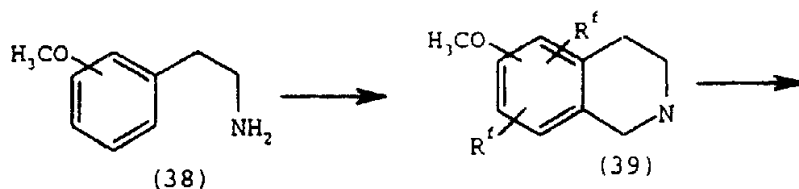
15

PG 是保护基，

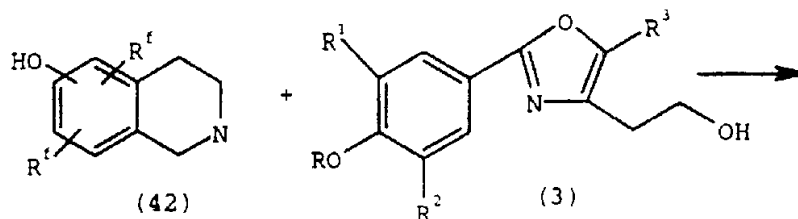
Rf 是氢，-(C₁-C₆)烷基，卤素或保护的羟基。

方案 IX(b)

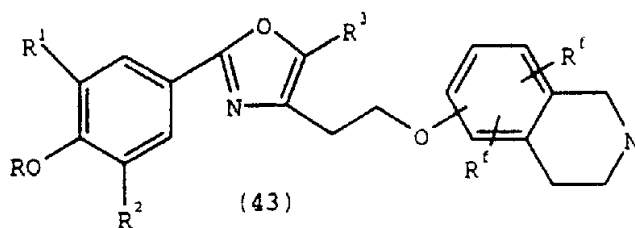
20



25



30



R^f 是氢, -(C₁-C₆)烷基, 卤素或保护的羟基。

在上面的反应方案 IX(a)和 IX(b)中, 用适当的醛在酸溶液中环化起始物(38), 生成中间体(39), 是草酸盐。

5

在方案 IX(a)中, 首先通过回流草酸盐(38)和溴化氢将中间体(39)去甲基化, 然后用氨基保护剂例如二碳酸二-叔丁酯保护氮, 制备(40)。

在方案 IX(b)中, 如上所述, 游离的胺(39)可以在脱氢试剂存在下通过用钨黑热处理后去甲基化而芳香化, 生成(42)。

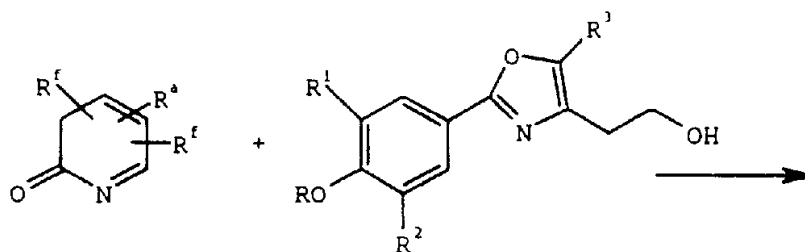
然后化合物(40)或(42)可以与适当被取代的苯基噁唑在 Mitsunobu 反应中偶联, 生成期望的产物(41)或(43)。氮保护基的去除可以通过标准方法来实现, 例如通过用三氟乙酸和适当的叔丁基阳离子清除剂例如苯硫酚处理。如果使用羟基保护基, 则根据所选择的保护基通过例如水解或者用酸处理使羟基去保护。

其中 Ar 是取代的吡啶基的化合物可以根据下面一般反应方案 X 制备。

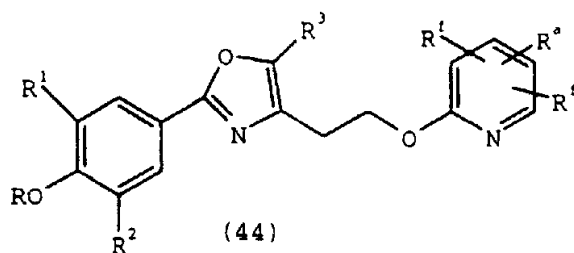
20

方案 X

25



30

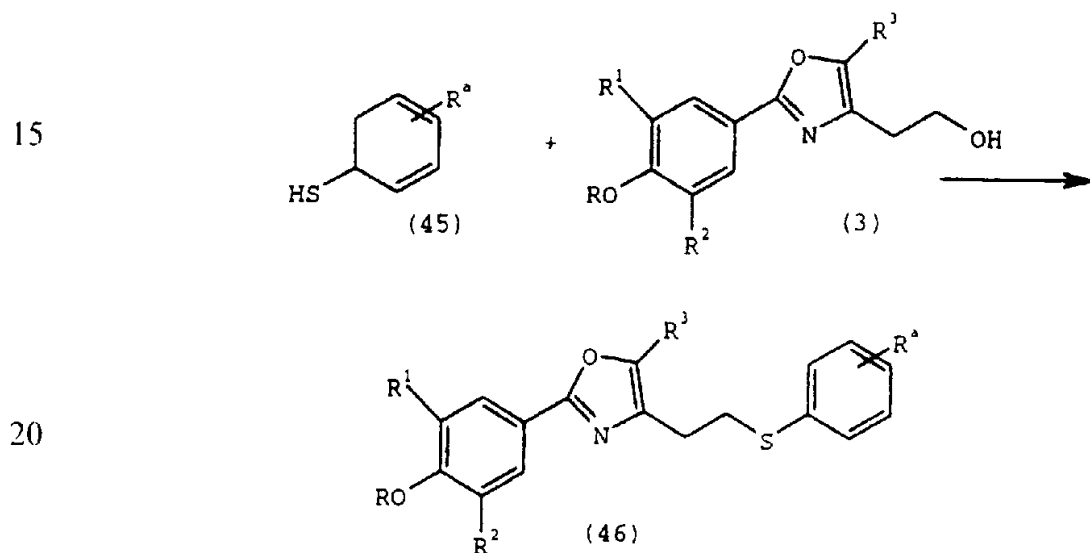


R^a 是氧取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基，
 R^f 是氢， $-(C_1-C_6)$ 烷基，卤素或保护的羟基。

在 Mitsunobu 偶联反应中使用适当被取代的吡啶酮甲醛和适当被
 5 取代的苯基噁唑制备化合物(44)。当 R^f 是保护的羟基时，其可以在偶
 联步骤后去保护。化合物(44)然后可以用上述方案 I(a)，步骤(e)描述的
 任一方法进行还原性胺化。

其中 Y 是硫的式 I 化合物可以根据下文方案 XI 的详细说明来制
 10 备。

方案 XI



R^a 是氧取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基。

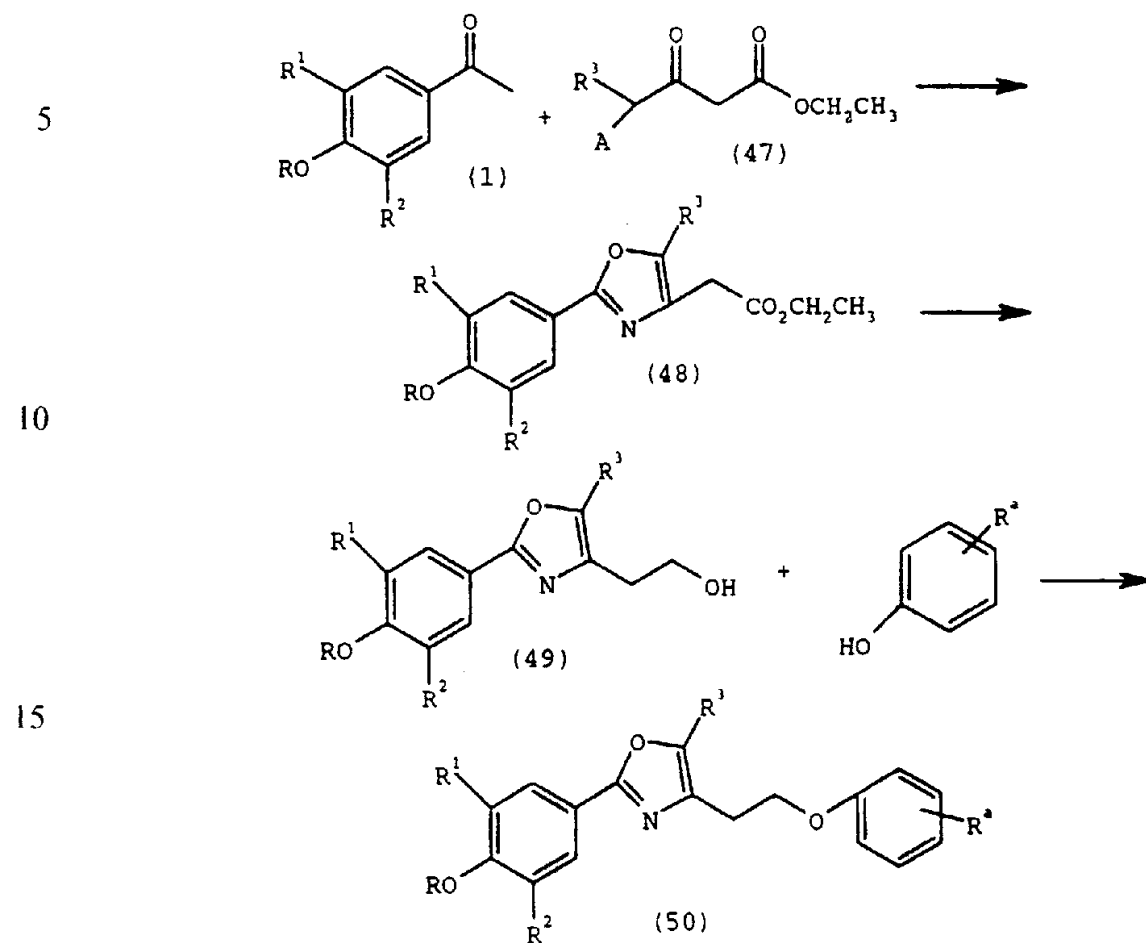
25

在 Mitsunobu 偶联反应中，适当被取代的苯基噁唑与适当被取代
 的巯基苯甲醛(45)偶联。然后得到的中间体(46)用方案 I(a)，步骤(e)描
 述的任一还原性胺化作用反应还原为期望的胺。

30

其中 R^3 是 $-(C_1-C_6)$ 烷基且 R ， R^1 ， R^2 ， R^4 ，X 和 Y 如上定义的式 I
 化合物可以如下制备。

方案 XII



A 是卤素，

R^a 是氧取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基。

25 丙二酸乙酯钾与金属卤化物例如氯化镁和碱例如三乙胺在质子惰性极性溶剂例如乙腈中在惰性气体例如氮气中在室温下搅拌，然后与酸的卤化物例如 μ -氯-丙酰氯处理，得到起始的卤化物(47)。

30 通过使卤化物(47)与根据上文方案 I(a)的描述制备的适当被取代的苯甲酰胺(1)反应，生成中间体(48)。使反应在大约 100°C 至 150°C 的温度下在惰性气体例如氮气下进行大约 1-8 小时。

中间体(48)与还原剂例如氢化铝锂的还原作用得到化合物(49)。还

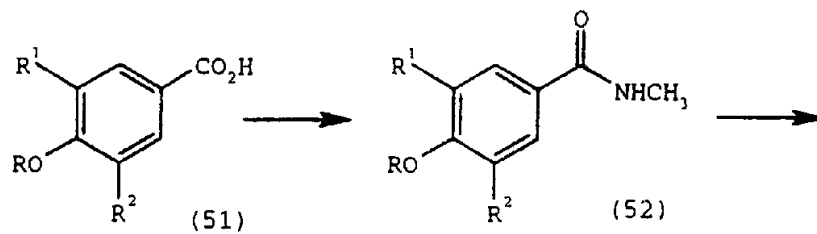
原作用在惰性气体例如氮气下在质子惰性极性溶剂或醚例如四氢呋喃中进行 1-24 小时。

应用 Mitsunobu 偶联，适当被取代的苯甲醛与中间体(49)化合，
5 得到化合物(50)，其接着通过上文方案 I(a)，步骤(e)描述的还原性胺化作用还原，生成期望的产物。

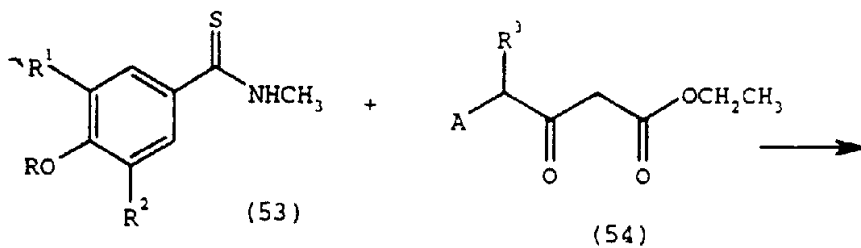
其中 X 是 S 的式 I 化合物可以如下制备：

方案 III

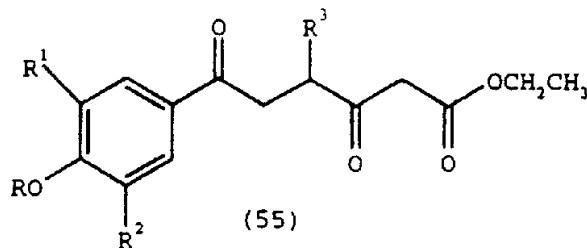
10



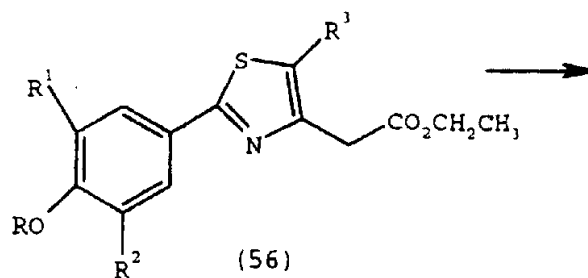
15



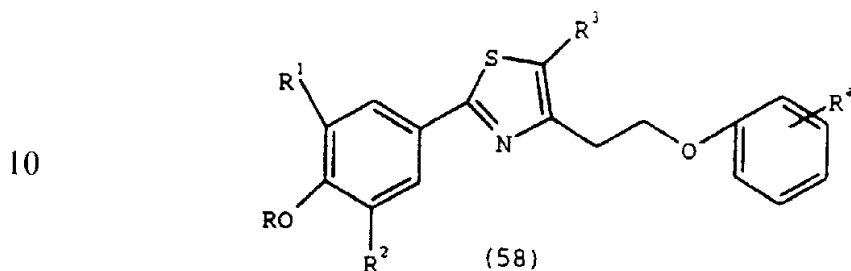
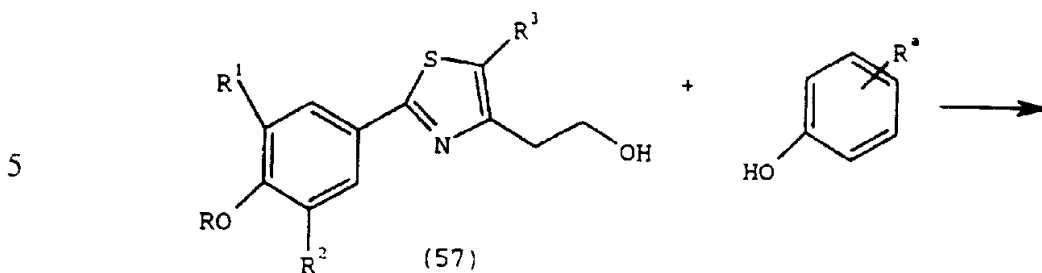
20



25



30



A 是卤素，

R^a 是氧取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基。

15

通过在惰性气体例如氮气下回流适当被取代的的苯甲酸和活化剂例如羰基二咪唑，然后根据上文方案 1 步骤(a)中所述与甲胺反应来制备苯甲酰胺(52)。使用质子惰性极性溶剂例如四氢呋喃，反应在大约 2-24 小时内基本上完全。

20

向硫代苯甲酰胺(53)的转化作用通过使(52)与 Lawessens 试剂在大约 80°C - 120°C 的温度下在有机溶剂例如六甲基磷酰胺中在惰性气体例如氮气下反应大约 1-2 小时来实现。

25

中间体(55)的合成通过在惰性气体例如氮气下，在碘化钾存在下回流硫代酰胺(53)和 μ -卤代酮例如 4-氯代乙酰乙酸乙酯来进行。质子惰性极性溶剂或醚例如四氢呋喃是优选的，并且反应在 1-6 小时内基本上完全。

30

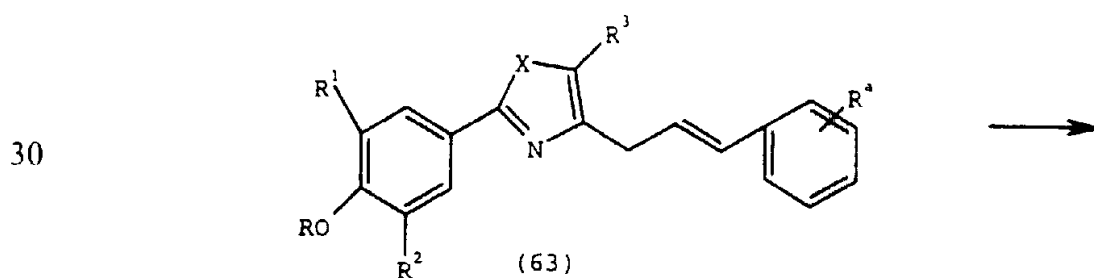
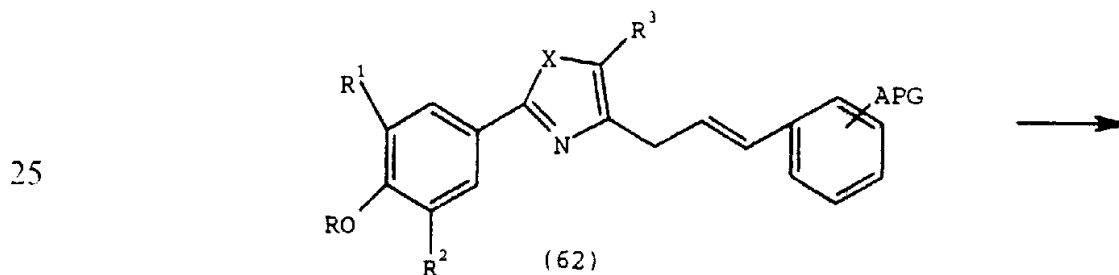
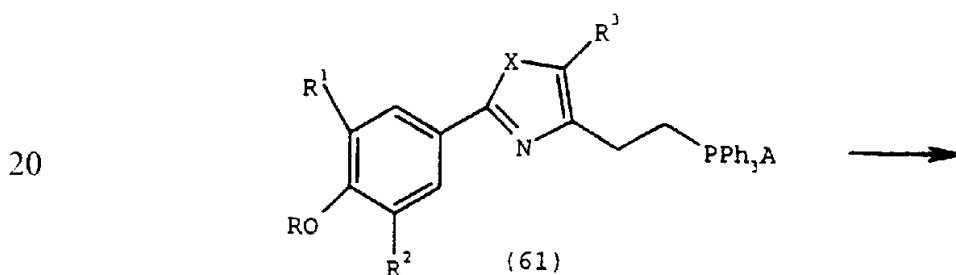
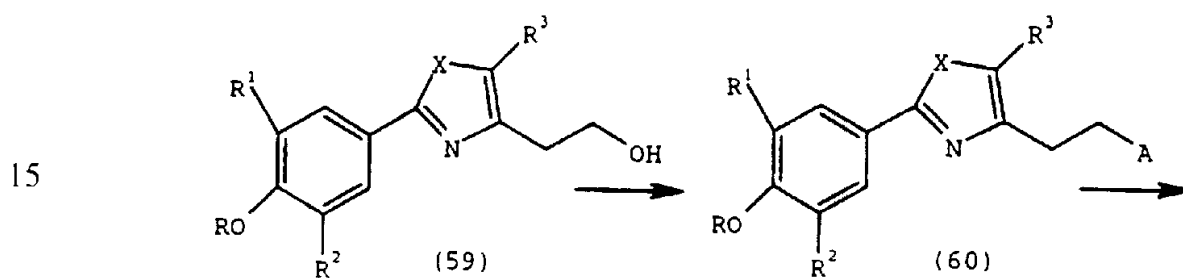
制备噻唑(56)的环化作用通过使硫代酯(55)与过量的乙酸铵在酸中例如在乙酸中在惰性气体例如氮气下反应 1-5 小时来实现。

噻唑酯(56)的还原作用用还原剂例如氢化铝锂来完成。还原作用优选在在惰性气体例如氮气下在质子惰性极性溶剂例如四氢呋喃中进行，反应在 1-2 小时内基本上完全。

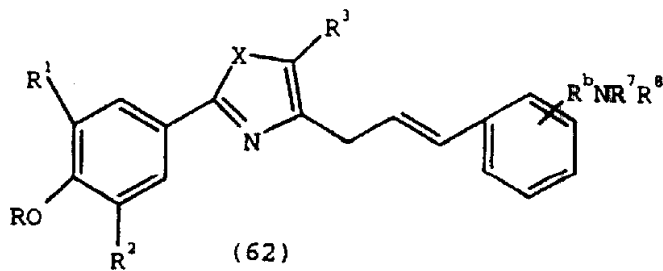
- 5 应用 Mitsunobu 反应，噻唑中间体(57)可以与适当被取代的苯甲醛偶联生成(58)，其可以分离和纯化，并且通过上文所述的方案 I(a)，步骤(e)中描述的还原性胺化作用还原为期望的胺。

10 可以根据下面的方案 XIV 制备其中 Y 是 CHR⁵ 的式 I 化合物，其中 R⁴和 R⁵各自是氢或者 R⁴和 R⁵一起形成一个键。

方案 XIV



5



A 是卤素，

R^a 是氧取代的-(C₁-C₆)烷基，

10

APG 是保护的醛。

室温下，在极性溶剂例如二氯甲烷中，通过用卤化剂例如三苯基磷和溴在碱或酸清除剂例如咪唑存在下处理而将适当被取代的起始物醇(59)卤化。反应在 1-24 小时内基本上完全。

15

在置换反应中，卤化的化合物(60)与三苯基磷在非极性溶剂例如二甲苯中回流大约 24 小时，生成活化中间体(61)。

20

在 Wittig 反应中，用强碱例如六甲基二甲硅烷氨化钠和适当保护的醛例如对苯二甲醛单-(二乙基缩醛)制备中间体(62)。反应优选在质子惰性极性溶剂例如四氢呋喃中在大约 -20℃ 至大约 0℃ 的温度下进行，并且在大约 3-10 小时内基本上完全。

25

技术人员容易理解中间体(62)生成 E 和 Z 异构体，其可以通过常规进行色谱法技术容易分离。

然后期望的醛(63)可以通过用酸水溶液例如盐酸处理大约 24 小时去保护，去保护优选在极性溶剂或醚例如二乙基醚中在室温下进行。

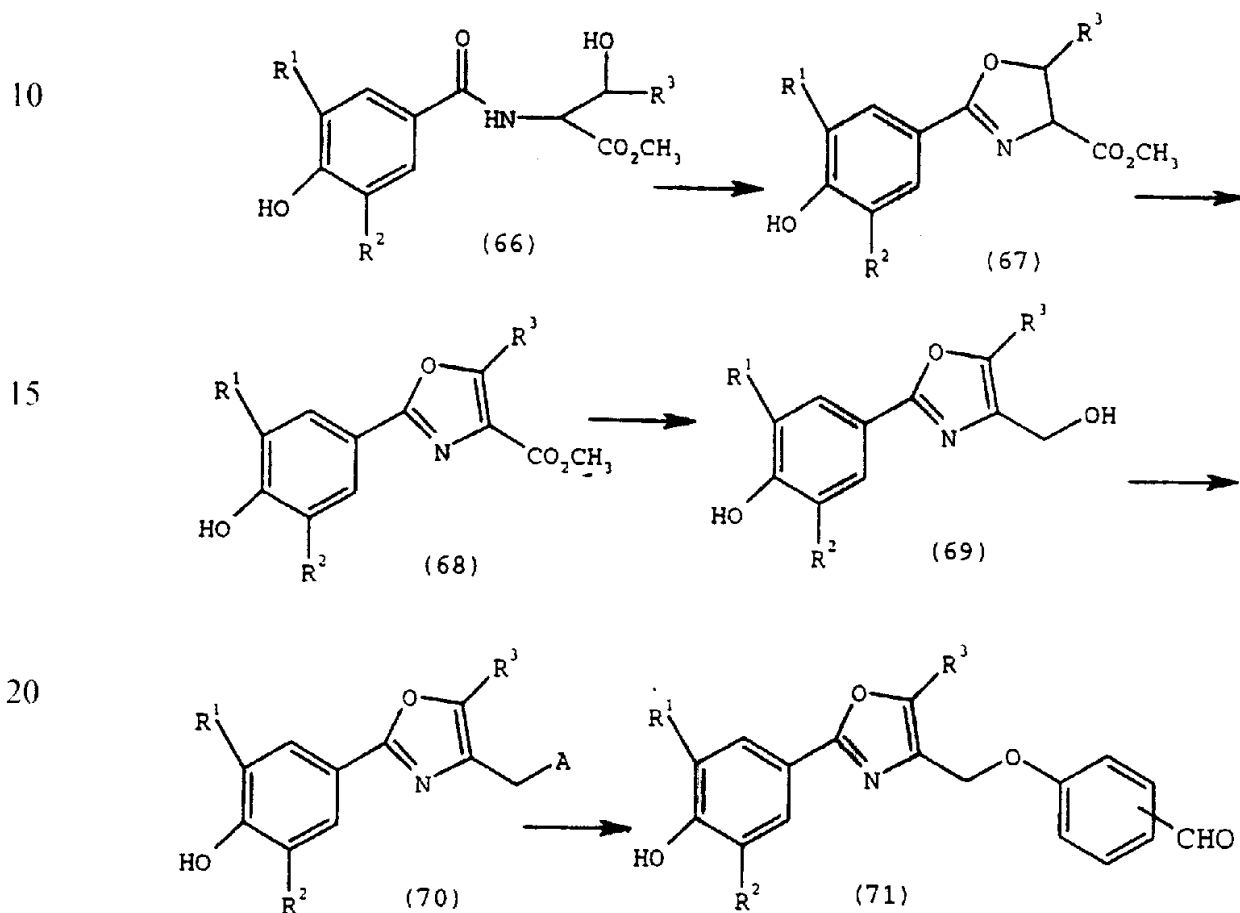
30

还原性胺化作用可以应用方案 I(a)，步骤(e)中描述的任一方法来完成。

其中 Y 是 $-\text{CHR}^5$ 而 R^5 是氢的式 I 化合物可以通过用氢气和 5% 碳钼对化合物 (64) 的氢化作用来制备。还原作用优选在非极性溶剂例如甲苯中在室温下进行, 并且在大约 4 小时内基本上完全。

5 其中 Ar, X 和 Y 和 R^1 如上文方案 I(a) 中定义并且 m 是 0 的式 I 化合物可以根据下面方案 XV 所示制备。

方案 XV



25

A 是卤素。

30 通过用肽偶联试剂例如 1, 1'-羰基二咪唑处理适当被取代的苯甲酸, 生成活化的酰化试剂后与适当被取代的丝氨酸化合物反应来制备起始物 (66)。

甲酯(66)通过与溴化试剂例如三苯基膦和四溴化碳在碱存在下反应而环化为噁唑啉(67)。

5 反应在质子惰性极性溶剂例如乙腈中在室温下进行大约 1-24 小时。

噁唑啉(67)通过用氧化剂例如活化的氧化锰在大约 20°C-50°C 的温度下在有机溶剂例如丙酮中处理而氧化为化合物(68)。

10 噁唑(68)然后可以用还原剂例如硼氢化锂-甲醇还原体系在质子惰性极性溶剂例如四氢呋喃中还原。反应优选在室温下开始，然后回流 30 分钟至 12 小时。

15 (69)的卤化作用通过用卤化剂例如三苯基膦和四溴化碳在质子惰性极性溶剂例如乙腈中处理来完成。反应在室温下进行 1-24 小时。

在 Finkelstein 条件下在置换反应中，用适当被取代的苯甲醛置换卤素。

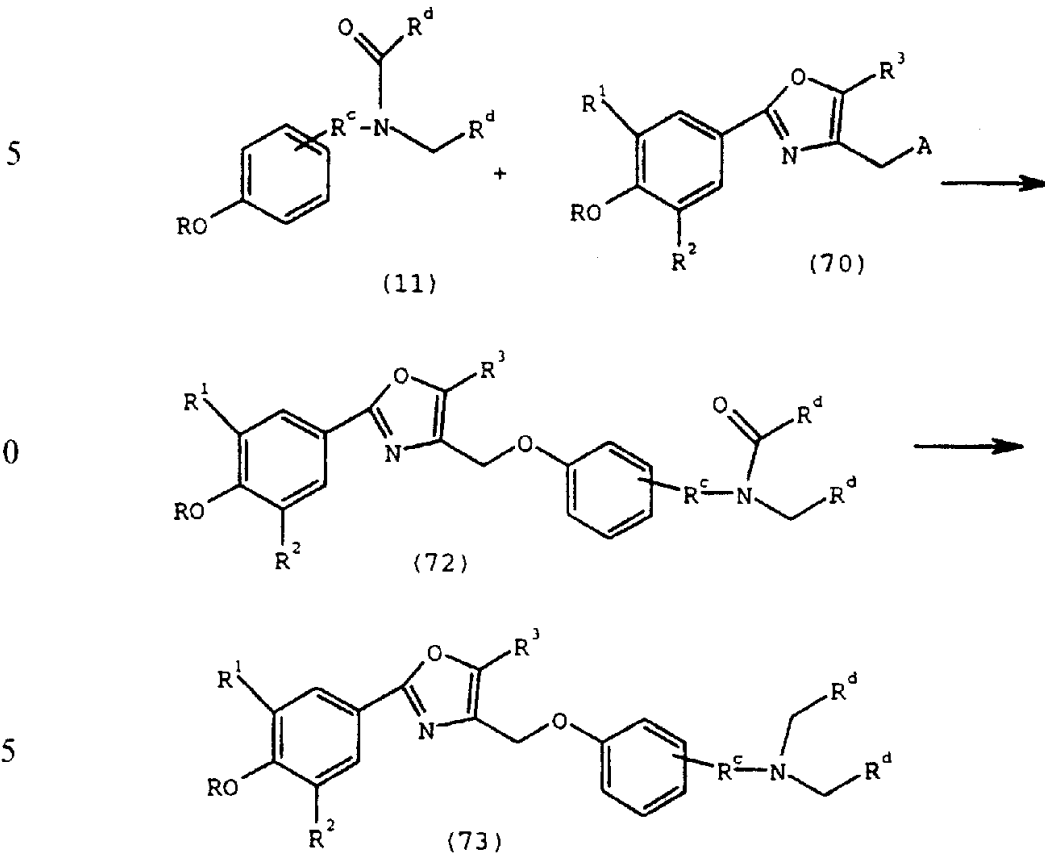
20 根据上文方案 I(a)，步骤(e)的描述，(70)的还原性胺化作用得到期望的产物(71)。

其中 Ar, X 和 Y 和 R⁺如上文方案 I(c-e)中定义并且 m 是 0 的式 I 化合物可以根据下面方案 XVI 所示制备。

25

30

方案 XVI



R^c 是 $(CH_2)_q$, 其中 q 是 2-6 的整数,

R^d 是 H 或 C_1 - C_5 烷基,

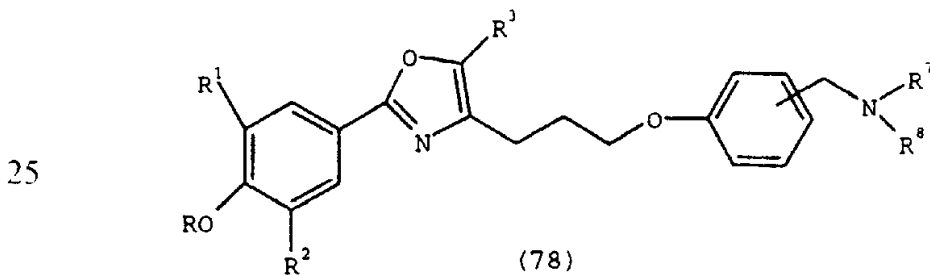
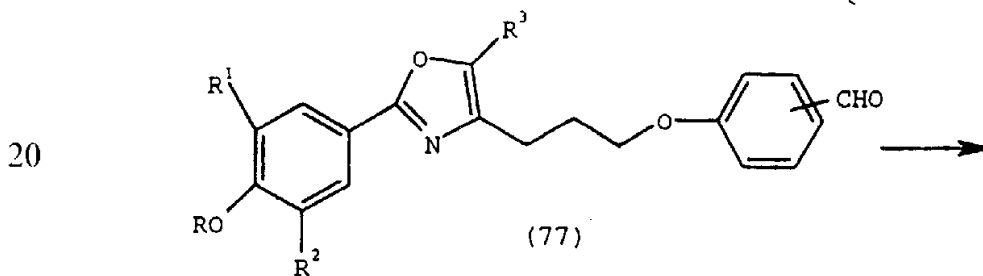
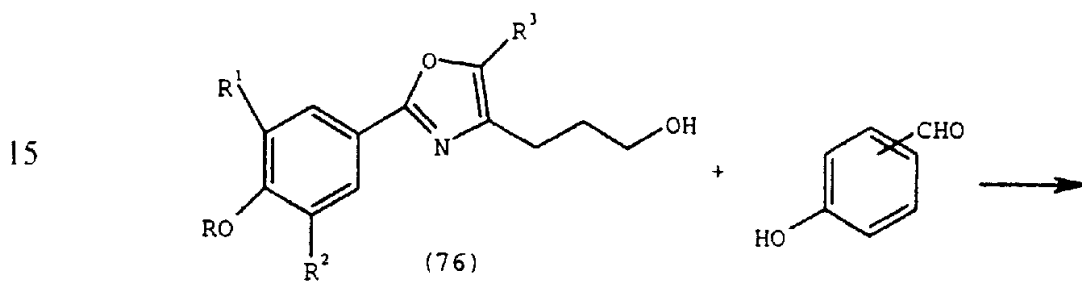
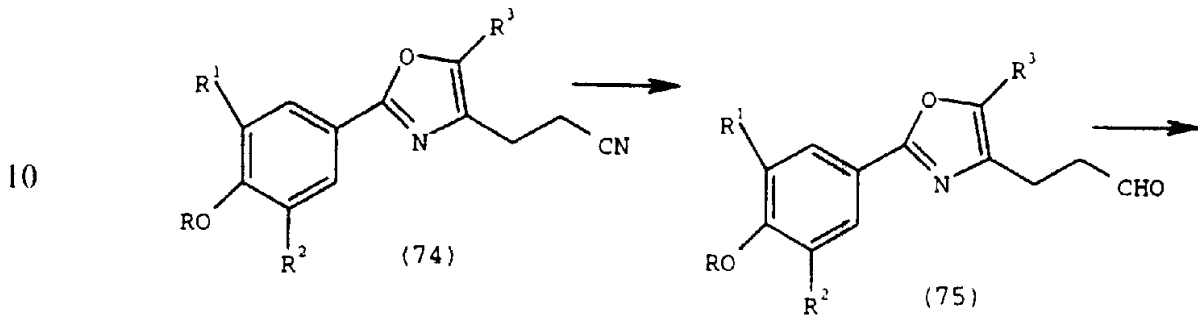
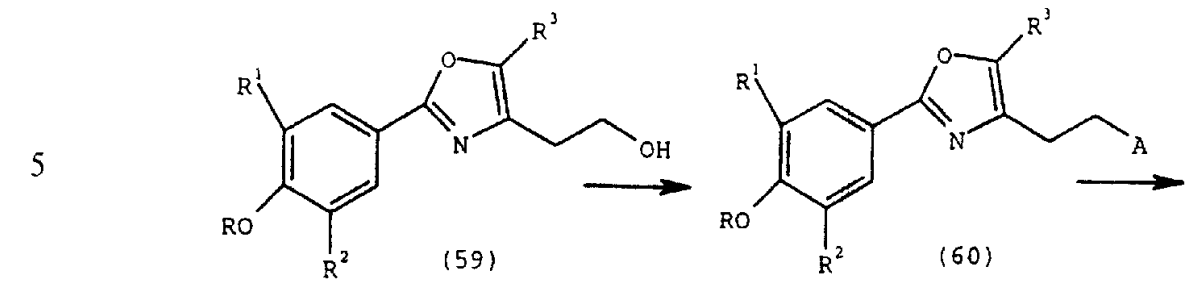
A 是卤素。

起始物(11)在碱例如氢氧化钠存在下与噁唑起始物(70)偶联。反应优选在室温下进行 1-24 小时, 制备中间体(72)。

25 中间体(72)的还原作用可以通过用还原剂例如甲硼烷-二甲硫醚处理来完成, 制备(73)。

其中 m 是 2 的化合物可以根据下面方案 XVII 的描述制备。

方案 XVII



A 是卤素。

30

起始物(59)在弱碱存在下与卤化剂例如三苯基膦和碘反应。反应在质子惰性极性溶剂中在室温下进行 1-24 小时。

在置换反应中，卤代化合物(60)与氰化钠在质子惰性极性溶剂例如二甲亚砜中加热大约 1-2 小时，生成中间体氰基化合物(74)。

5 然后氰基化合物(74)可以用还原剂例如二异丁基氢化铝在非极性溶剂例如甲苯中还原。反应优选在 -78°C 开始，然后温热到室温反应 1-2 小时。

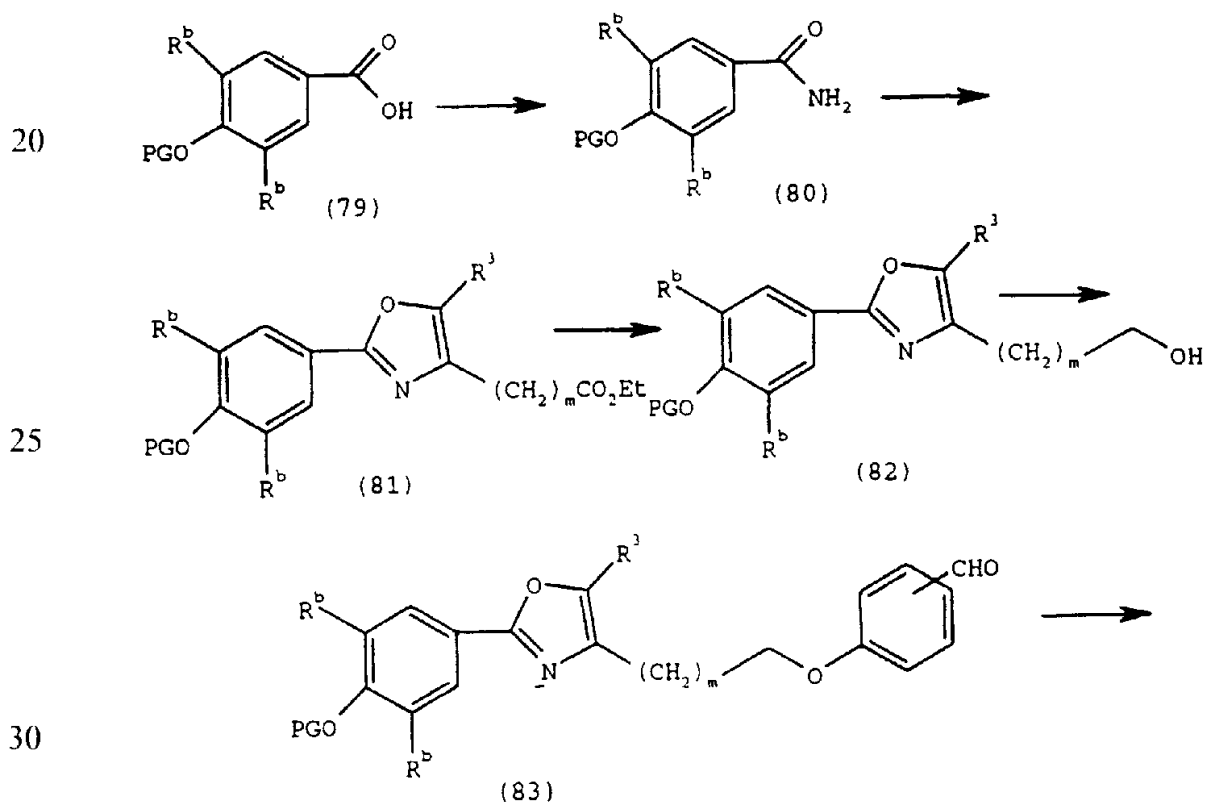
甲酰基化合物(75)然后用还原剂例如硼氢化钠在溶剂例如二乙基醚中还原，制备中间体(76)。

10

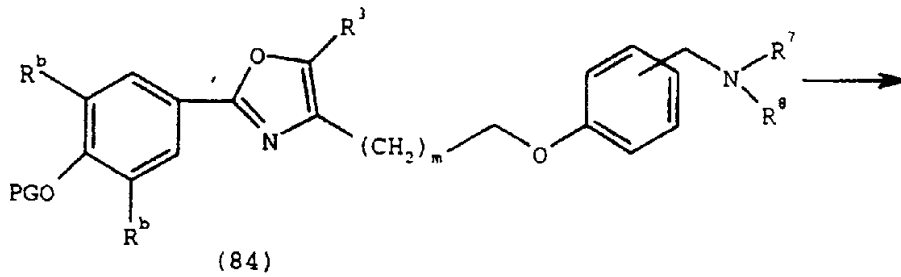
中间体(76)与适当被取代的羟基苯甲醛的 Mitsunobu 偶联给出(77)，其可以分离，纯化，并通过还原性胺化作用转化成期望的胺(78)。

15 其中 R^1 和 R^2 各自独立地是 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷氧基的化合物根据下文方案 XVIII 的描述制备。

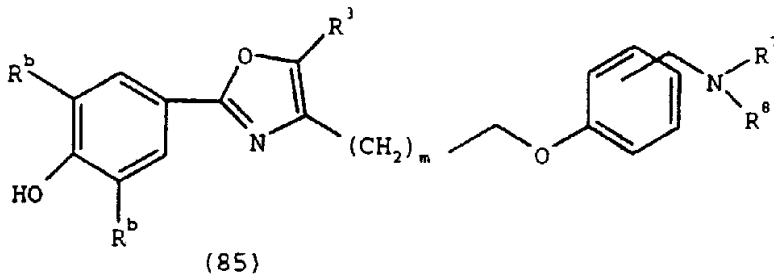
方案 XVIII



5



10



PG 是保护基，
 R^b 是 $-(C_1-C_6)$ 烷基。

15 根据上文方案 I(a)，步骤(a)描述的方法，将适当被取代的苯甲酸(79)转化成中间体苯甲酰胺(80)。

中间体苯甲酰胺(80)然后通过通过在惰性气体下在 50°C - 130°C 的温度下与 4-氯代乙酰乙酸酯加热而环化生成酯(81)。

20

使用例如氢化铝锂的酯的还原作用提供伯醇(82)。

根据方案 I(a)，步骤(d)和(e)描述的方法制备胺(84)。例如通过水解去除保护基，得到期望的产物(85)。

25

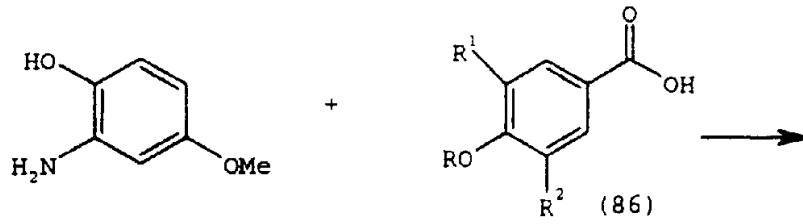
其中 R^3 和 R^4 一起与它们所连接的环形成苯并咪唑基的化合物根据下面方案 XIX 所述制备。

30

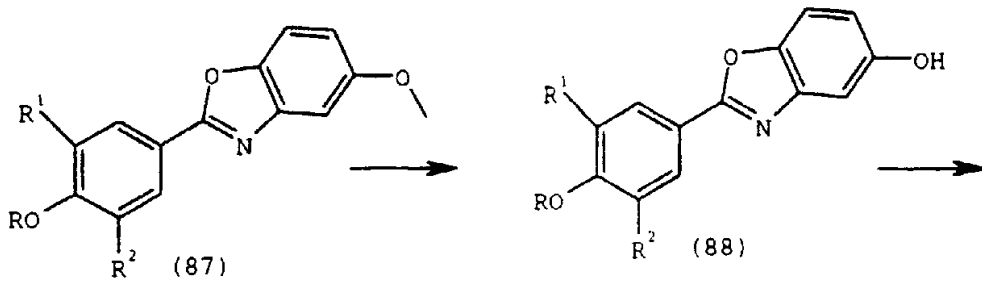
99.05.07

方案 XIX

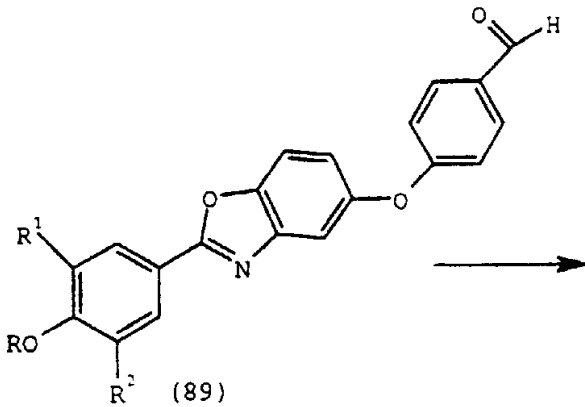
5



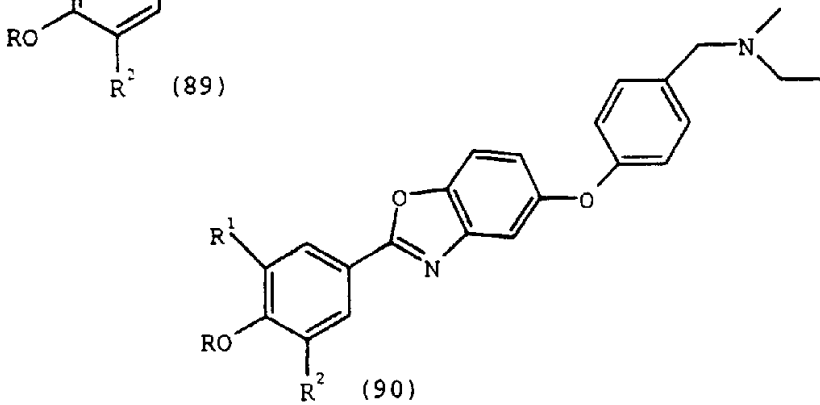
10



15



20



25

适当被取代的苯甲酸(81)与 2-羟基-5-甲氧基苯胺在酸例如硼酸存在下偶联，生成中间体苯并咪唑(87)。

30

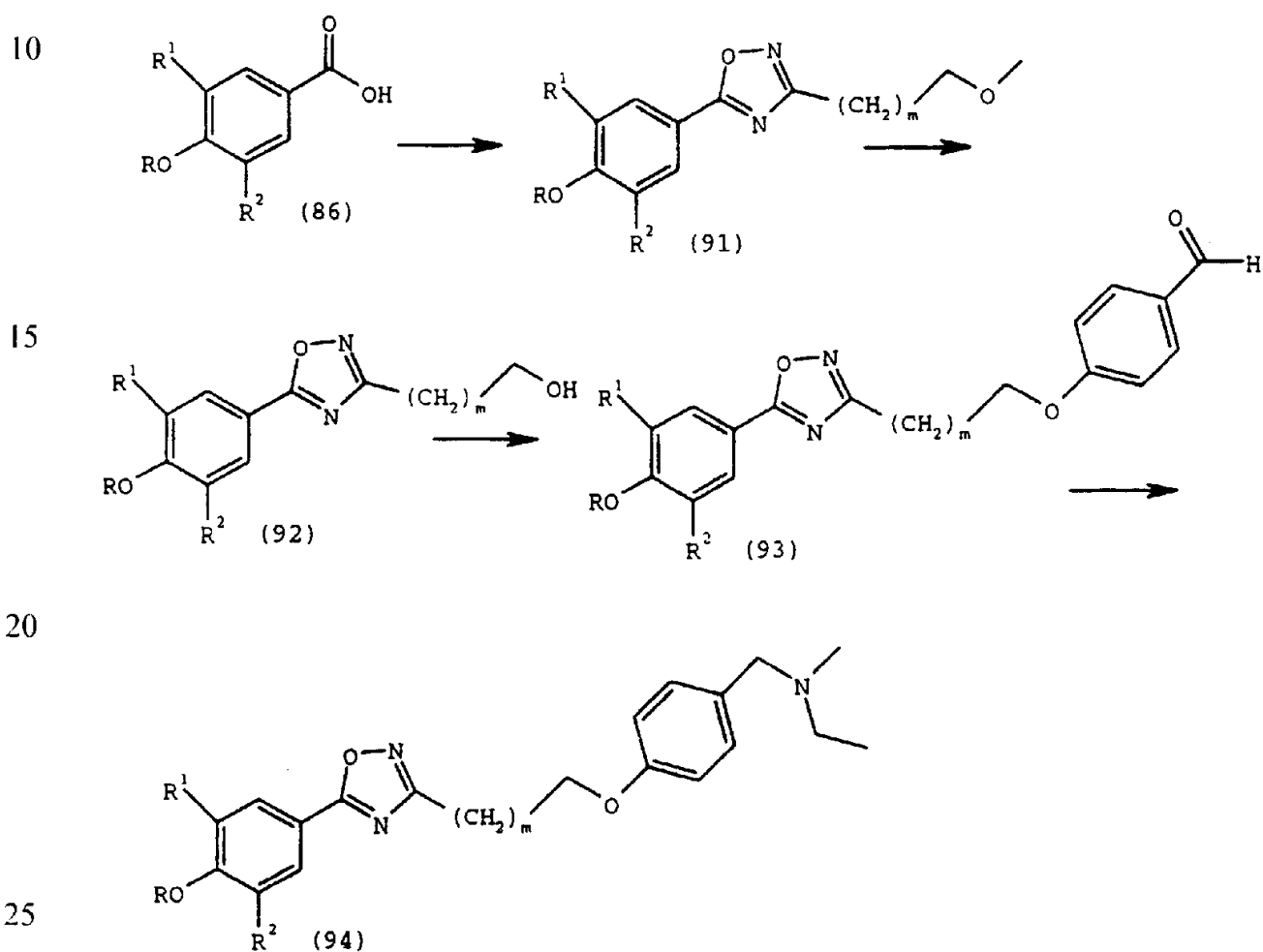
使用例如三溴化硼对(87)的去甲基作用得到醇(88)。优选地，反应在有机溶剂例如二氯甲烷中在大约-10℃至-70℃的温度下进行。

(89)的制备在 Ullman 反应中，通过与适当被取代的芳基卤化物例如 4-溴代苯甲醛在碳酸钾和碘化铜存在下加热，优选在大约 140℃ 下加热来实现。

5 还原性胺化作用，根据方案 I(a)，步骤(e)所述，得到(90)。

其中 X 是 -O- 和 Y 是 -N- 的化合物根据方案 XX 所示完成。

方案 XX



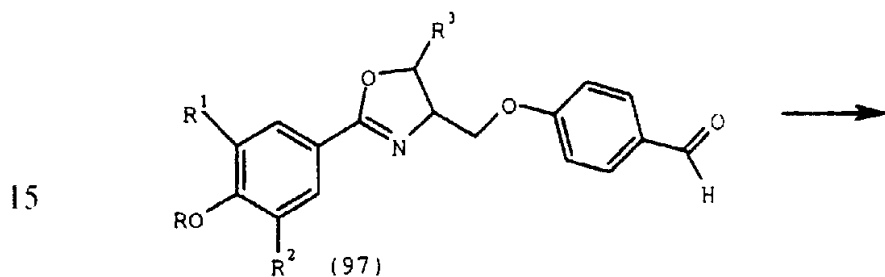
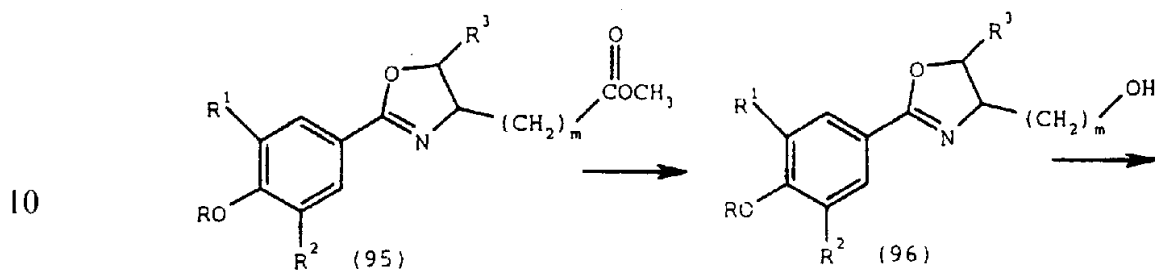
30 通过首先用亚硫酸氯处理适当被取代的苯甲酸(86)以制备酰氯中间体，其然后与适当被取代的烷基偕胺肟例如甲基乙基偕胺肟反应来制备噁二唑(91)。

根据上文方案 XIX 描述的步骤(b)-(d)，得到期望的产物(94)。

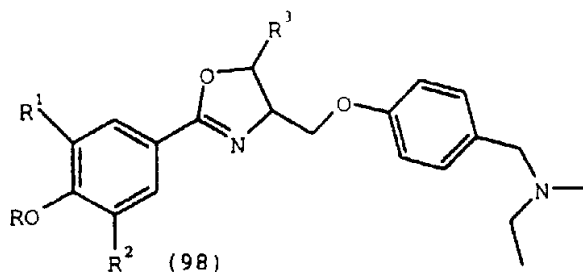
其中 X 是 -O- 且 --- 是单键的化合物可以根据下文方案 XIX 描述制备。

5

方案 XXI



20



25 (95)的还原作用通过用还原剂例如氢化铝锂处理来完成。优选地，反应在质子惰性极性溶剂例如四氢呋喃中在大约 10°C 左右的温度下进行，制备中间体醇(96)。

在 Mitsunobu 偶联中，根据方案 I(a)，步骤(d)所述制备醛(97)。还原性胺化作用，根据方案 I(a)，步骤(d)所述，得到(98)。

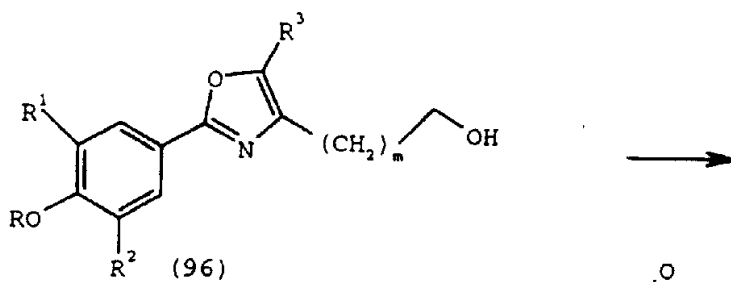
30

其中 Ar 是四氢萘基的化合物根据方案 XXII 所示制备。

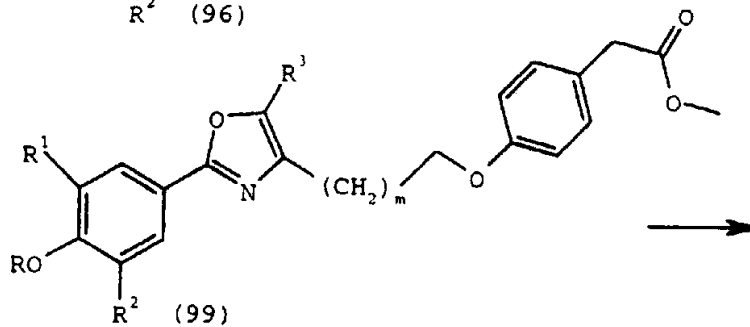
99.05.07

方案 XXII

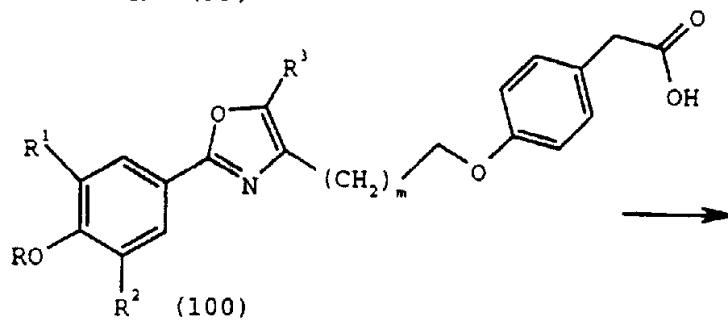
5



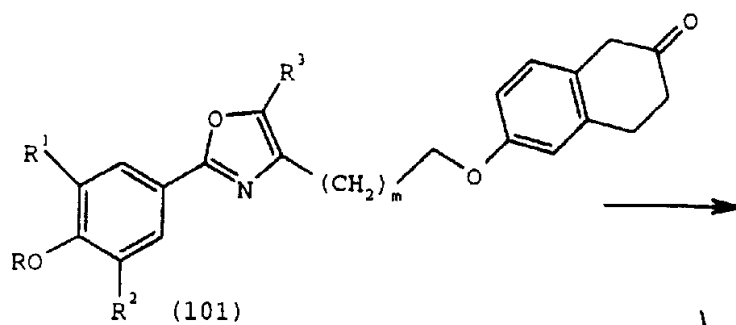
10



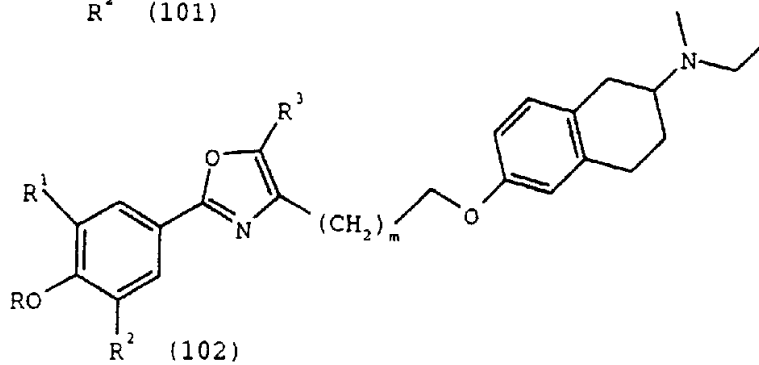
15



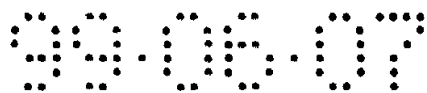
20



25



30



在 Mitsunobu 偶联中，根据方案 I，步骤(d)，制备酯(99)。酯的水解通过用碱例如氢氧化锂处理来完成，制备酸(100)。

5 生成四氢萘基(101)的环化作用通过首先将酸转化为酰氯，通过用例如亚硫酸氯处理，然后通过使酰氯中间体与乙烯气体反应来实现。期望的产物(102)通过根据方案 I，步骤(e)所述的还原性胺化作用来完成。

10 中间体和终产物可以通过常规技术来分离和纯化例如通过浓缩溶剂，接着用水洗涤残余物，然后通过常规技术例如色谱或重结晶来纯化。

当 Ar 是被一个或两个(C₁-C₆ 烷基)R⁶ 取代的苯基时，本发明可以具有一个或两个立体中心。本发明的方法，制剂和化合物包括非对映异构体和外消旋物以及其各立体异构体。根据本领域公知的方法可以获得非对映异构体对。例如，从外消旋胺形成非对映异构体盐可以通过用手性酸例如酒石酸或二亚异丙基-酮-谷洛糖酸处理来完成。

20 技术人员容易理解，取代的苯甲酸，酰胺，胺，醇，醛，杂环，咪唑和苯硫酚起始物是商业上可得的或者可以从商售起始物通过已知的技术容易制备。所有其它用来制备本发明化合物的反应物是商售的。

下面的实施例进一步详细说明本发明化合物的制备。实施例只是为了详细说明而不是要在任何方面限制本发明。

25

实施例 1

2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-乙基氨基甲基苯氧基)乙基)咪唑
盐酸盐二水合物

30

A. 制备 3, 5-双(1, 1-二甲基乙基)-4-羟基苯甲酰胺

在 22L Morton 烧瓶中，混合 749g(3.0mol) 3, 5-双(1, 1-二甲基乙

基)-4-羟基苯甲酸, 533g(3.3mol)羰基二咪唑和四氢呋喃(THF), 并且缓慢加热至回流, 使回流 2.5 小时。反应混合物冷却到 26℃并加入浓氨水。继续搅拌 2 小时, 使反应混合物静置过夜。将内含物转移到烧瓶中并用四氢呋喃(250ml)淋洗。搅拌混合物, 分离各层, 保留含水层。

5 有机层用盐水(2.5L)洗涤后用盐水/去离子水(DI)(1L/1.5L)洗涤。有机层用 9.7M 盐酸(HCl)/去离子水(0.25L/2.25L)洗涤, 然后用 9.7M 盐酸/去离子水(0.5L/2.8L)洗涤, 然后用 9.7M 盐酸/去离子水/盐水(0.5L/1.5L/1.5L)洗涤。将有机层放在一边同时用四氢呋喃洗涤合并的含水层。合并的有机层用盐水洗涤, 硫酸钠(855g)干燥并过滤。蒸发滤液, 得到 1011g

10 湿的(水)白色固体。加入二氯甲烷并真空去除。用乙酸乙酯(6L, 然后 2L)重复该方法, 制备固体残余物(779g)。残余物于乙酸乙酯和庚烷中呈浆状物, 过滤, 在真空烘箱中干燥, 得到期望的酰胺(736g, 98.7%), 为白色固体, mp.257-260℃。

15 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7.75 (1H, s), 7.60 (2H, s), 7.30 (1H, s), 7.00 (1H, s), 1.35 (18H, s).

B. 制备 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(羧甲基)咪唑

向 24.90g(100mmol)步骤 A 的化合物加入 55ml(407mmol)4-氯代乙酰乙酸乙酯。混合物在氮气下加热到 130℃反应 2 小时。反应混合物冷却到 90℃, 并在真空下从反应混合物中蒸馏出挥发性物质直到反应釜温度达到 130℃。真空下使粘稠的残余物冷却到 60℃。放掉真空并向混合物中加入 100ml 甲醇。溶液冷却到 25℃后滴加 50%氢氧化钠溶液(50ml)。反应混合物温度升至 55℃。搅拌混合物 25 分钟后向反应混合物中滴加浓盐酸水溶液(25ml, 300mmol), 将 pH 调至 7-8。过滤混合物,

25 物, 滤饼用甲醇(2×50ml)洗涤。真空去除甲醇后加入 1N 盐酸(100ml)和水(100ml)。生成粘的沉淀。通过加入叔丁基甲基醚(MTBE)和乙酸乙酯的 1:1 混合物 500ml 溶解沉淀。得到的乳液过夜分成三层。HPLC 分析, 上层含有期望的产物, 将其用硫酸钠干燥并真空浓缩, 得到 30.8g 褐色固体。该固体溶解于 75℃的 2:1 甲醇:水(225ml)。使搅拌的混合物

30 经 1 小时冷却到 25℃又搅拌 2.5 小时。过滤混合物并用共 120ml的2:1 的甲醇:水洗涤滤饼。40℃下真空干燥, 得到 21.94g 小标题产物。该酸的 19.9g 部分从 300ml 1:1 的庚烷:甲苯中重结晶, 得到 17.77g(总产率

62%)的小标题产物，为白色固体。

mp 166-68°C.

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz) δ 12.49 (s, 1H, 用 D_2O 交换), 7.93 (s, 1H,), 7.72 (s, 2H), 7.54 (s, 1H, 用 D_2O 交换), 3.56 (s, 2H), 1.41 (s, 18H).

5 元素分析 $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_4$:

计算值 : C, 68.86; H, 7.60; N, 4.23.

实测值: C, 68.86; H, 7.59; N, 4.32.

FDMS 331 (M^+).

C. 制备 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-羟基乙基)噁唑

- 10 在 22L 烧瓶中，将 757g(2.28mol)步骤 B 的化合物溶解于四氢呋喃。开始时非常慢地并且在水浴冷却下向溶液中加入 1M 甲硼烷四氢呋喃(4.8L)。1 小时后由于有氢气逸出所以非常慢地用甲醇(650ml)终止反应混合物。使反应混合物搅拌过夜。将溶液置于旋转蒸发器上并蒸发成泡沫物(995g)。残余物溶解于叔丁基甲基醚(11L)和去离子水(4.9L)中，
- 15 并加入 50%氢氧化钠(130ml)并搅拌，然后加入盐水(3.6L)。分离各相得到三层。下面两层显示没有产物，故弃除。叔丁基甲基醚层用 1N 氢氧化钠(100ml)，去离子水(2L)和盐水(2L)的混合物洗涤。有机层用硫酸钠干燥，过滤并蒸发，得到 802g 粘稠的残余物。向残余物加入甲苯(1.4L)，并且将混合物加热到 80°C 得到溶液。加入庚烷(6L)，将溶液加
- 20 热到 93°C，然后用冰浴经 1.5 小时冷却到 0-10°C。过滤混合物，滤饼用 60:40 庚烷/甲苯(2L)洗涤。固体在真空烘箱中干燥，得到 670g 小标题产物。固体从甲苯(2L)和庚烷(5.5L)中重结晶，得到 627g(87%产率)产物，为白色固体。

mp 119.5-21°C.

- 25 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.48 (s, 18H), 2.8 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.97 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 5.52 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.82 (s, 2H).

- 30 D. 制备 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-甲酰基苯基氧基)乙基)噁唑

搅拌步骤 C 的化合物(204.3g, 644mmol)，三乙胺(100ml, 716mmol)和二氯甲烷(1.7L)，得到溶液。经 15 分钟加入甲磺酰氯(81.3g,



710mmol), 并用水浴保持反应釜的温度低于 31°C。搅拌反应混合物, 并且经 1.5 小时使其冷却到 23°C。将反应混合物倒入 4L 分液漏斗中, 并且用二氯甲烷(0.5L)淋洗烧瓶。用 1N 盐酸(3×1L)洗涤有机层, 并用二氯甲烷(0.3L)反萃取合并的含水层。合并有机层并用盐水溶液(0.5L)和去离子水(0.5L)洗涤。有机层用硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 得到 254g 甲磺酸盐, 为油状泡沫。向中间体甲磺酸盐化合物中加入二甲亚砜(DMSO, 0.7L), 得到溶液。在分开的烧瓶中混合 4-羟基苯甲醛(89.6g, 734mmol), 叔丁醇钾(79.98g, 0.713mmol)和二甲亚砜(1.2L), 并且加热到 45°C, 得到棕色溶液。一次全部加入甲磺酸盐化合物的二甲亚砜溶液。反应混合物在 60-65°C 加热 15 小时。加入另外 0.5L 二甲亚砜。反应温度提高到 70°C 并保持 2 小时。然后向反应混合物中加入 4-羟基苯甲醛(3.92g)和叔丁醇钾(3.59g)。在 70°C 7 小时后使反应混合物冷却到室温。向反应混合物中加入叔丁基甲基醚(3.3L)。用 1N 氢氧化钠(4×2L)萃取溶液。合并含水层用叔丁基甲基醚(2×1L)反萃取后弃除。合并的有机层用去离子水(2L)去离子水/盐水(2L)和盐水(2L)洗涤。有机层用硫酸钠干燥并过滤, 并且蒸发得到暗色残余物(267.3g)。残余物溶解于二氯甲烷(150ml)和庚烷(100ml)的混合物中并通过硅胶(2.5kg)柱色谱。用 1:1 庚烷/二氯甲烷(16L), 二氯甲烷(12L), 和 6%乙酸乙酯/二氯甲烷洗脱柱子。合并含有产物为主要成分的级分并蒸发, 得到 196g 琥珀色油。将油溶解于氯仿(200ml), 并且转移到带有机械搅拌器的烧瓶中。烧瓶用己烷/氯仿(100ml/25ml)和己烷(100ml)淋洗, 并将淋洗液加入到溶液中。加入己烷(1.8L)后, 溶液加热至回流并收集 100ml 蒸馏液。混合物经 1.5 小时冷却到 35°C, 然后发生结晶。用冰/水浴, 经 1.5 小时将溶液冷却到 6°C。过滤产物, 用 10%氯仿/己烷(300ml)洗涤, 在真空烘箱中干燥, 得到 153g(56%产率)小标题产物, 为白色固体。

mp 110-112°C.

HPLC 分析表明含有 99.4% (面积) 期望的化合物。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.45 (s, 18H), 3.10 (t, 2H, J = 6 Hz), 4.38 (t, 2H, J = 6 Hz), 5.50 (s, 1H), 7.02 (d, J = 7 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7 Hz, 2H), 7.82 (s, 2H), 9.85 (s, 1H).

E. 制备 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-乙基氨基甲基苯氧基))



乙基)噁唑盐酸盐半水合物

氮气下，向溶解于 50ml 无水甲醇中的 5.05g (12mmol) 步骤 D 的化合物加入 7.85ml (120mmol) 一乙基胺。将溶液搅拌 5 分钟后加入 6.8ml (120mmol) 乙酸，混合物在氮气下搅拌 30 分钟。加入 795mg (12.6mmol) 5 氰基硼氢化钠，并将反应搅拌 3 小时。加入另外的 500mg 氰基硼氢化钠，再搅拌另外 1 小时。然后加入乙酸乙酯，并用水，饱和的碳酸氢钠并再次用水洗涤混合物。有机层干燥，过滤后蒸发得到 5.44g 粗产物，在 300ml 硅胶上层析，用二氯甲烷/甲醇/浓氨(90:10:1)洗脱。真空下将含有期望的产物的级分浓缩后溶解于二乙基醚。向溶液中通入氯化 10 氢气体，得到油状物，其溶解于丙酮并汽提至干，得到 3.4g(54%)标题产物，为白色泡沫。

FDMS - M⁺ 450;

元素分析 (C₂₈H₃₈N₂O₃·HCl·0.5H₂O)

计算值 : C, 67.79; H, 8.13; N, 5.65

实测值: C, 67.97; H, 7.99; N, 5.74

15 NMR (CDCl₃), δ 1.40 (t, 3H, J=7 Hz), 1.49 (s, 18H), 2.92 (q, 2H, J=4Hz), 3.30 (t, 2H, J=7Hz), 3.95 (t, 2H, J=7Hz), 4.31 (t, 2H, J=7Hz), 6.10 (bs, 1H), 6.85 (d, 2H, J=9Hz), 7.49 (d, 2H, J=9Hz), 7.87 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 9.59 (bs, 2H)

实施例 2

20 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-二甲基氨基甲基-苯氧基)乙基)噁唑盐酸盐

基本上根据上面实施例 1E 的方法，用 200mg(3.15mmol)氰基硼氢化钠和 3.37ml(30mmol)40%二甲基胺水溶液，从 1.26g(3mmol)实施例 1D 的化合物制备标题化合物。该反应提供 1.31g(90%)标题产物，为白色 25 泡沫。

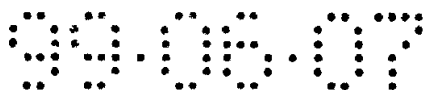
FDMS - M⁺ 450;

元素分析 (C₂₈H₃₈N₂O₃·HCl)

计算值 : C, 69.05; H, 8.07; N, 5.75

实测值: C, 68.75; H, 7.94; H, 5.56

30 NMR (CDCl₃), δ 1.49 (s, 18H), 2.71 (d, 2H, J=3Hz), 3.38 (t, 2H, J=7Hz), 4.10 (d, 2H, J=7Hz), 4.44 (t, 2H, J=7Hz), 6.08 (s, 1H), 6.95 (d, 2H, J=9Hz), 7.50 (d, 2H, J=9Hz), 7.74 (s, 1H), 8.23 (s, 2H)



实施例 3

2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-甲基乙基氨基甲基-苯氧基)乙基)噁唑盐酸盐水合物

基本上根据上面实施例 1E 的方法, 用 0.5g(7.98mmol)氰基硼氢化钠和 6.9ml(79.8mmol)甲基乙基胺水, 从 3.36g(7.98mmol)实施例 1D 的化合物制备标题化合物。有机层在硅胶上进行色谱法, 用二氯甲烷/甲醇梯度洗脱, 得到游离碱(2.79g, 75%)。游离碱溶解于二氯甲烷, 用氯化氢气体处理, 并蒸发, 得到 2.8g(93%)标题产物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.0 (s, 2H), 7.6 (s, 1H), 7.5 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 6.95 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 5.7 (s, 1H), 4.35 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 4.1 (m, 2H), 3.2 (m, 3H), 2.9 (m, 1H), 2.6 (d, $J=4\text{Hz}$, 3H), 1.5 (s, 18H), 1.45 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H);

FDMS 464 (M^+-HCl);

元素分析 $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{ClN}_2\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$

计算值 : C, 67.10; H, 8.35; N, 5.40.

15 实测值: C, 66.99; H, 7.96; N, 5.29.

实施例 4

2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(3-二甲基氨基甲基-苯氧基)乙基)噁唑盐酸盐

20 A. 制备 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(3-甲酰基苯氧基)乙基)噁唑

氮气下向溶解于四氢呋喃(THF)中的 4.44g(14mmol)实施例 1C 的化合物加入 1.94g(16mmol)3-羟基苯甲醛和 4.18g(16mmol)三苯基膦(PPh_3)。溶液冷却到 -50°C , 搅拌下经 10 分钟加入 15ml 四氢呋喃中 25 2.51ml(16mmol)的二偶氮二羧酸二乙酯(DEAD)的溶液。去除冷却浴, 反应在氮气下搅拌 4 小时。加入过氧化氢(0.89ml, 30%), 将反应搅拌 15 分钟, 汽提, 溶解于 40ml 二氯甲烷并置于冷藏箱中。然后过滤出二乙氧基羰基肼, 对滤液进行色谱法, 用 5-20%丙酮/己烷梯度经 30 分钟洗脱。合并合适的级分并汽提, 得到 3.2g(54%)小标题产物。

30 NMR (CDCl_3), δ 1.49 (s, 18H), 3.10 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$), 4.35 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$), 5.50 (s, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.44 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.84 (s, 2H), 9.97 (s, 1H)

B. 制备 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(3-二甲基氨基甲基苯氧基)乙基)噁唑盐酸盐

基本上根据实施例 1E 的方法, 用 503mg(8.0mmol)氟基硼氢化钠和 9.5ml(76mmol)40%二甲基胺, 从 3.2g(7.6mmol)步骤 A 的化合物制备标题化合物。该反应提供 1.82g 白色泡沫(49%), 其与二氯甲烷/异丙基醚研制, 得到 1.25g 标题产物。

FDMS - M⁺ 450;

元素分析 (C₂₈H₃₈N₂O₃·HCl)

计算值 : C, 69.05; H, 8.07; N, 5.75

10 实测值: C, 69.31; H, 8.13; N, 5.84

NMR (CDCl₃), δ 1.50 (s, 18H), 2.77 (d, 2H, J=5Hz), 3.33 (t, 2H, J=7Hz), 4.15 (d, 2H, J=4Hz), 4.48 (t, 2H, J=7Hz), 5.95 (s, 1H), 6.98 (dd, 1H, J=2Hz, 9Hz), 7.12 (d, 1H, J=9Hz), 7.32 (t, 1H, J=9Hz), 7.53 (d, 1H, J=2Hz), 7.88 (s, 1H), 8.16 (s, 2H)

15

实施例 5

2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-正丙基氨基甲基-苯氧基)乙基)噁唑盐酸盐

基本上根据实施例 1E 的方法, 用 471mg 氟基硼氢化钠和 20 5.82ml(71.3mmol)一丙基胺, 从 3.0g(7.13mmol)实施例 1D 的化合物制备标题化合物。该反应提供 1.67g 标题产物, 为白色泡沫(47%)。

FDMS - M⁺464;

元素分析 (C₂₈H₃₈N₂O₃·HCl)

计算值 : C, 69.51; H, 8.25; N, 5.59

25 实测值: C, 69.80; H, 8.24; N, 5.46

NMR (CDCl₃), δ 0.92 (t, 3H, J=7Hz), 1.49 (s, 18H), 1.86 (m, 2H, J=7Hz), 2.71 (m, 2H, J=7Hz), 3.28 (t, 2H, J=7Hz), 3.94 (t, 2H, J=7Hz), 4.30 (t, 2H, J=7Hz), 6.00 (s, 1H), 6.87 (d, 2H, J=9Hz), 7.50 (d, 2H, J=9Hz), 7.74 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 9.70 (bs, 2H)

30

实施例 6

2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-正己基氨基甲基-苯氧基)

乙基)噁唑盐酸盐

基本上根据实施例 1E 的描述制备标题化合物,除了使用 N-己基胺。真空浓缩反应物后用 1:1 乙酸乙酯:水(100ml)处理。分离各相,有机相用饱和的碳酸氢钠水溶液(50ml)洗涤后用盐水(50ml)洗涤。真空浓缩有机相后用二乙醚和硅胶(10g)处理,得到的物质在真空下浓缩为可流动的粉末。将粉末进行硅胶急骤层析,用二氯甲烷(3×200ml),二氯甲烷:1%甲醇(5×100ml),94:5:1 二氯甲烷:甲醇:氢氧化铵(10×100ml),89:10:1 二氯甲烷:甲醇:氢氧化铵(4×250ml)。合并含有期望产物的级分,并真空下浓缩,得到 2.37g 油状物。用氯仿(75ml)处理油状物后用盐酸气体处理。真空浓缩得到的溶液,得到泡沫物,其用热二氯甲烷(10ml)处理后用二异丙基醚(10ml)处理,并浓缩,直到发现混浊。混浊的溶液置于冷冻箱大约 2.5 小时。过滤收集不溶物,用二异丙基醚洗涤,在 40℃ 真空烘箱中干燥过夜,得到 1.46g 标题化合物。

质谱 (FDMS) : m/z 506 (M).

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.23 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.49 (d, J=8.3Hz, 2H), 6.87 (d, J=8.3Hz, 2H), 6.07 (s, 1H), 4.32 (m, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.50 (m, 18H), 1.24 (m, 6H), 0.82 (t, J=6.6Hz, 3H).

元素分析 C₃₂H₄₇ClN₂O₃:

计算值 : C, 70.76; H, 8.72; N, 5.16.

20 实测值: C, 70.68; H, 8.61; N, 5.16.

实施例 7

2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-二乙基氨基甲基-苯氧基)乙基)噁唑盐酸盐二水合物

基本上根据实施例 1E 的方法,用 0.63g(10mmol)氰基硼氢化钠和三乙胺(10.3ml, 100mmol),从 4.21g(10mmol)实施例 1D 的化合物制备标题化合物。反应持续 21 小时。有机层在硅胶上进行色谱法,用二氯甲烷/甲醇梯度洗脱,得到游离碱,游离碱溶解于二氯甲烷,用氯化氢气体处理,并蒸发,得到 2.68g(52%)标题产物。

30 ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.05 (s, 2H), 7.6 (s, 1H), 7.55 (d, J=9Hz, 2H), 6.95 (d, J=9Hz, 2H), 5.8 (s, 1H), 4.4 (t, J=7Hz, 2H), 4.1 (d, J=5Hz, 2H), 3.25 (t, J=7Hz, 2H), 3.0 (m, 4H), 1.5

(s, 18H), 1.4 (t, J=7Hz, 6H);

FDMS 478 (M⁺-HCl);

元素分析 C₃₀H₄₃ClN₂O₃·2H₂O:

计算值 C, 64.32; H, 8.64; N, 5.00.

实测值: C, 63.94; H, 8.46; N, 4.80.

5

实施例 8

2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-N-正丙基-N-甲基氨基
甲基-苯氧基)乙基)噁唑盐酸盐

基本上根据实施例 1E 所述制备标题化合物, 只是使用 N-甲基-N-
10 正丙基胺, 并用 0-10%(甲醇:1%氢氧化铵):氯仿梯度进行色谱法, 历经
30 分钟。真空浓缩含有期望产物的级分, 用氯仿(100ml)和硫酸镁处理,
过滤, 滤液用氯化氢气体饱和。真空浓缩滤液, 得到 3.40g(68%)标题
化合物泡沫物。

质谱 (FDMS) : m/z 478 (M).

15 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.31 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.72 (s, 2H),
7.51 (s, 1H), 7.16 (d J=8.4Hz, 2H), 6.89 (d, J=8.4Hz, 2H),
4.22 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.96 (t, J=6.4Hz, 2H),
2.23 (t, J=7.3Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.41 (m, 20H), 0.83 (t,
J=7.3Hz, 3H).

元素分析 C₃₀H₄₃ClN₂O₃·H₂O:

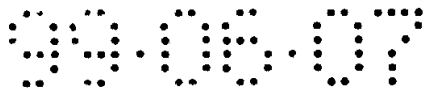
20 计算值 : C, 67.58; H, 8.51; N, 5.25.

实测值: C, 67.65; H, 8.34; N, 5.33.

实施例 9

2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-N-正丙基-N-乙基氨基
25 甲基-苯氧基)乙基)噁唑盐酸盐

用氯化氢气体饱和 N-乙基-N-丙基胺(29.5mmol, 2.58g)的氯仿(10ml)
溶液。真空浓缩该溶液后用乙醇(11ml), 三乙胺(29.5mmol, 2.99g), 异
丙醇钛 IV(29.5mmol, 8.40g)和根据上面实施例 1D 所述制备的 2-(3, 5-
30 二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-甲酰基苯氧基)乙基)噁唑(14.8mmol,
6.22g)处理。悬浮液在室温下搅拌 4 小时后小心用硼氢化钠(22.2mmol,
0.84g)处理以避免起沫。在用 2N 氢氧化铵(23ml)处理之前将反应搅拌
大约 3 天。向该混合物中加入二氯甲烷(150ml)和硅藻土(20g), 混合物



通过硅藻土过滤垫过滤，并用二氯甲烷(100ml)洗涤。滤液用盐水洗涤(1×50ml)，有机层在真空下浓缩成油状物，用氯仿处理，并进行制备进行色谱法。用 0-10%(1%氢氧化铵:甲醇):氯仿梯度经 30 分钟洗脱。真空下将含有期望产物的级分浓缩成油状物。油状物用氯仿处理并用氯化氢气体饱和。真空浓缩该溶液，得到 4.78g(61%)标题化合物。

质谱 (FDMS) : m/z 492 (M-HCl).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.45 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.53 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.03 (d, J=8.7Hz, 2H), 4.28 (t, J=6.5Hz, 2H), 4.20 (t, J=5.2Hz, 2H), 2.99 (m, 4H), 2.86 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.42 (s, 18H), 1.24 (t, J=7.2Hz, 3H), 0.86 (t, J=7.3Hz, 3H).

元素分析 C₃₁H₄₅ClN₂O₃:

计算值 : C, 70.36; H, 8.57; N, 5.29.

实测值 C, 70.08; H, 8.32; N, 5.30.

15 实施例 10

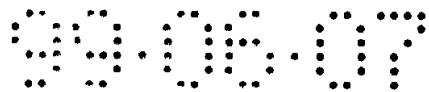
2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(2, 4-双(甲基乙基氨基甲基)苯氧基)乙基)噁唑二盐酸盐

A. 制备 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(2, 4-双甲酰基苯氧基)乙基)噁唑

20 在烧瓶中，氮气下，搅拌下，将 4.75g(15mmol)实施例 1C 的化合物，2.36g(15.75mmol)3-甲酰基-4-羟基苯甲醛和 3.93g(15mmol)三苯基磷溶解于 45ml 四氢呋喃中。溶液冷却到-10℃，并且在搅拌下，经 10 分钟加入 15ml 四氢呋喃中 2.36ml(15mmol)偶氮二羧酸二乙酯的溶液。反应放至+1℃。去除加热浴，反应在氮气下搅拌 18 小时。然后将反应

25 汽提，溶解于少量二氯甲烷，并置于冷藏箱中。然后过滤出二乙氧基羰基肼，对滤液进行色谱法，Prep500，两个柱子，用 0-20%乙酸乙酯/甲苯梯度经 30 分钟洗脱。合并合适的级分并汽提，得到 3.3g(49%)产物，其不用进一步纯化就可以使用。

30 NMR (CDCl₃), δ 1.48 (s, 18H), 3.17 (t, 2H, J=7Hz), 4.53 (t, 2H, J=5Hz), 5.52 (s, 1H), 7.19 (d, 1H, 9Hz), 7.53 (s, 1H), 7.84 (s, 2H), 8.11 (dd, 1H, J=2Hz, 9Hz), 8.32 (d, 1H, J=2Hz), 9.94 (s, 1H), 10.48 (s, 1H)



B. 制备 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(2, 4-双(甲基乙基氨基甲基)苯氧基)乙基)噁唑二盐酸盐水合物

基本上根据实施例 9 的方法, 用 4.0ml (13.4mmol) 异丙醇钛 IV 和 1.15ml (13.4mmol) 甲基乙基胺和 0.38g (10mmol) 硼氢化钠, 从 1.5g (3.34mmol) 步骤 A 的产物制备标题化合物盐酸盐。有机物在 100ml 硅胶上进行色谱法, 用二氯甲烷/甲醇和浓氨(90:10:1)洗脱。浓缩合适的级分并溶解于二氯甲烷/异丙基醚, 通入氯化氢气体, 得到的残余物与异丙基醚研制, 得到 1.10g (54%) 标题产物, 为白色泡沫。

FDMS - M⁺ 536;

10

元素分析 (C₃₃H₄₉N₃O₃·2HCl·H₂O)

计算值: C, 63.45; H, 8.52; N, 6.72

实测值: C, 63.80; H, 8.53; N, 6.49

NMR (CDCl₃), δ 1.30-1.40 (m, 6H), 1.48 (s, 18H), 2.45-2.70 (m, 6H), 2.79-3.35 (m, 6H), 3.90-4.30 (m, 4H), 4.38 (t, 2H, J=5Hz), 5.58 (s, 1H), 7.08 (d, 1H, J=9Hz), 7.57 (s, 1H), 7.84 (s, 2H), 8.03 (d, 1H, J=9Hz), 8.13 (s, 1H)

15

实施例 11

2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-(2-羟基乙基)乙基氨基甲基-苯氧基)乙基)噁唑盐酸盐

20

向搅拌着的 N-乙基乙醇胺(1.95ml, 20mmol)的乙醇(25ml)的溶液加入异丙醇钛 IV(5.9ml, 20mmol)后加入实施例 1D 的化合物(4.21g, 10mmol)。将反应搅拌 4 小时后加入硼氢化钠(0.57g, 15mmol)。室温下 20 小时后, 将反应物倒入 75ml 2N 氢氧化铵并用二氯甲烷稀释。通过硅藻土过滤混合物, 滤液用盐水萃取。有机层用硫酸钠干燥, 蒸发至干, 在硅胶上进行色谱法, 用二氯甲烷/甲醇梯度洗脱, 得到游离碱(3.56g, 72%)。将游离碱溶解于二氯甲烷(86ml), 用氯化氢气体处理, 蒸发, 得到期望的产物(3.92g, 100%):

25

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.0 (s, 2H), 7.6 (s, 1H), 7.5 (d, J=9Hz, 2H), 6.95 (d, J=9Hz, 2H), 5.7 (s, 1H), 4.35 (t, J=7Hz, 2H), 4.2 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 3.2 (t, J=7Hz, 2H), 3.15 (m, 4H), 1.5 (m, 21H);

30

FD MS 494 ($M^+ - HCl$);

元素分析 $C_{30}H_{43}ClN_2O_4 \cdot 0.5 H_2O$:

计算值: C, 66.71; H, 8.21; N, 5.19.

实测值: C, 66.47; H, 8.10; N, 5.20.

5 实施例 12

2-(3, 5-二-叔丁基-4-甲氧基苯基)-4-(2-(4-N-双[羟基乙基]氨基甲基-苯氧基)乙基)咪唑盐酸盐

基本上根据实施例 11 所述制备标题化合物, 只是除了使用二乙醇胺, 用 0-10% (1% 氢氧化铵/甲醇): 氯仿梯度进行制备色谱, 历经 30 分钟。合并并真空浓缩含有标题化合物的级分, 得到油状物。用氯仿处理油状物后用氯化氢气体处理并真空浓缩, 得到 817mg 标题化合物泡沫物。

质谱 (FDMS) : m/z 510. ($M - HCl$).

15 1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.96 (s, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.48 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J=8.6$, 2H), 5.68 (s, 1H), 4.35 (m, 4H), 4.01 (m, 4H), 3.33 (m, 4H), 3.17 (m, 2H), 1.48 (s, 18H).

元素分析 $C_{30}H_{43}ClN_2O_5 + 0.3 \text{ mole } H_2O$:

计算值: C, 65.21; H, 7.95; N, 5.07.

实测值: C, 65.18; H, 7.95; N, 4.67.

20 实施例 13

2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-[N-甲基-N-(3-哌啶-3-基)丙基]氨基甲基)苯氧基)乙基)咪唑二盐酸盐

A. 制备 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-N-甲基-N-氨基甲基苯氧基)乙基)咪唑

基本上根据实施例 11 所述制备小标题化合物, 只是除了使用甲基胺盐酸盐, 使粗产物进行制备色谱。用 0-10% (1% 氢氧化铵 / 甲醇): 氯仿梯度洗脱 30 分钟。真空浓缩含有期望产物的级分, 硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩, 得到 6.74g(62%)标题化合物。

30 质谱 (FDMS) : m/z 436 (M).

1H NMR ($CdCl_2$): δ 7.83 (s, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.42 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 5.30 (bs, 1H), 4.22 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.03 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.46 (s,

3H), 1.48 (s, 18H).

元素分析 C₂₇H₃₆N₂O₃:

计算值: C, 74.28; H, 8.31; N, 6.42.

实测值: C, 74.39; H, 8.51; N, 6.47.

5

B. 制备 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-[N-甲基-N-(3-(N'-叔丁氧羰基哌啶-3-基)丙基)氨基甲基]苯氧基)乙基)噁唑

用 60%(wt/wt) 氢氧化钠(20.2mmol, 808mg) 处理步骤 A 的化合物(9.2mmol, 4.01g) 的二甲基甲酰胺(二甲基甲酰胺, 18ml) 的红色溶液。

10 在 24℃ 下搅拌该悬浮液 30 分钟后用 N-叔丁氧羰基-3-(3-溴代丙基)哌啶(8.4mmol, 2.56g) 的二甲基甲酰胺(5ml) 的溶液处理。接着在 80℃ 将悬浮液加热 4 小时后冷却到 24℃。用 10% 硫酸氢钠水溶液(25ml), 水(10ml) 和 3/2 乙酸乙酯:己烷(50ml) 处理反应。分离各相并用 3/2 乙酸乙酯:己烷(2×50ml) 萃取水相。合并的有机相用盐水(2×50ml) 洗涤, 硫酸钠
15 干燥, 过滤并真空浓缩, 得到 6.67g 油状物。将粗产物进行制备色谱。用 0-10% (1% 氢氧化铵: 甲醇): 氯仿梯度洗脱 30 分钟。将含有期望的产物的级分真空浓缩, 硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩, 得到 4.19g 标题化合物。该物质含有一些杂质, 并且不用进一步纯化即可用于下
面的纯化。

20 质谱 (FDMS) : m/z 662 (M+1).

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.83 (s, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.19 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.88 (d, J=8.4Hz, 2H), 5.49 (s, 1H), 4.27 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.40 (s, 2H), 3.07 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.72 (m, 1H), 2.32 (t, J=7.3Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.80
25 (m, 1H), 1.37-1.69 (m, 26H), 1.22 (m, 2H).

C. 制备 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-[N-甲基-N-(3-(N'-叔丁氧羰基-哌啶-3-基)丙基)氨基甲基]苯氧基)乙基)噁唑盐酸盐

30 用氯化氢气体处理步骤 B 的化合物(3.15mmol, 2.09g) 的二乙醚(20ml) 的溶液大约 10 分钟。将得到的浓悬浮液搅拌另外的 20 分钟, 过滤, 并用二乙醚(20ml) 洗涤, 得到 2.01g(91%) 小标题化合物。

质谱 (FDMS) : m/z 661 (M).

¹H NMR (CdCl₃): δ 8.13 (s, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.50 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.96 (d, J=8.5Hz, 2H), 5.91 (s, 1H), 4.41 (t, J=5.9Hz, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.30 (t, J=5.8Hz, 2H), 2.96 (m, 1H), 2.78 (m, 2H), 2.63 (m, 3H), 2.49 (dd, J=9.9, 12.9Hz, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.50 (s, 27H).

元素分析 C₄₀H₆₀Cl₁N₃O₅:

计算值 : C, 68.89; H, 8.53; N, 6.03.

实测值: C, 68.65; H, 8.45; N, 6.02.

10 D. 制备 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-[N-甲基-N-(3-(哌啶-3-基)丙基)氨基甲基]苯氧基)乙基)噁唑二盐酸盐

向步骤 C 的化合物 (3.0mmol, 2.01g)的氯仿(20ml)的溶液加入苯硫酚(6.07mmol, 0.67g)。接着向该溶液中通入氯化氢气体大约 30 分钟后在真空浓缩成泡沫之前在 24℃搅拌过夜。将该物质溶解于热的二氯甲烷(10ml)后在加热溶液的同时加热四氢呋喃(15ml)。溶液沸腾蒸发至大约 12ml 总体积, 导致形成沉淀。过滤悬浮液, 用二氯甲烷转移不溶物, 并将体积减少到大约 5ml。加入四氢呋喃(20ml), 溶液沸腾蒸发至大约 5ml。接着向热溶液中加入二乙醚(20ml), 导致生成胶状物。悬浮液冷却到 24℃, 研制胶状物, 并过滤收集不溶物, 用二乙醚(20ml)洗
15
20 涤。搅拌下将不溶物悬浮于热二乙醚(150ml)。加热大约 30 分钟后(保留体积在 100-150ml 之间), 过滤收集不溶物, 用热二乙醚(100ml)洗涤。在真空烘箱中在 60℃将不溶物干燥过夜, 得到 1.32g(72%)标题化合物。

质谱 (FDMS) : m/z 562 (M+1).

25 ¹H NMR (CdCl₃): δ 8.00(s, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.50 (d, J=8.1Hz, 2H), 6.95 (d, J=8.1Hz, 2H), 5.74 (s, 1H), 4.35 (m, 2H), 4.26 (m, 2H), 3.59 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.04 (m, 1H), 2.66-2.89 (m, 4H), 2.55 (m, 1H), 1.80-2.25 (m, 7H), 1.49 (s, 18H), 1.11-1.41 (m, 3H).

元素分析 C₃₅H₅₃Cl₂N₃O₃:

30 计算值 C, 66.23; H, 8.42; N, 6.62.

实测值: C, 66.47; H, 8.67; N, 6.39.



实施例 14

2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-N-甲基-N-乙基氨基乙基苯氧基)乙基)噁唑盐酸盐七水合物

A. 制备 N-甲酰基-N-乙基-对-羟基苯乙基胺

5 向在四氢呋喃(164ml)中的 1, 1'-羰基二咪唑(326mmol, 52.81g)的悬浮液冷却到 0℃, 经 26 分钟滴加 96%甲酸(326mmol, 14.99g)。反应物在 0℃下搅拌 30 分钟后, 经 10 分钟加入在四氢呋喃(66ml)中的 N-乙基-对-羟基苯乙基胺(102mmol, 16.88g)的轻悬浮液。然后在用甲醇(10ml)处理之前反应在 22℃搅拌 170 分钟。搅拌 90 分钟后, 真空下将反应液
10 缩至含有结晶的油状物。然后将混合物溶解于二氯甲烷, 并进行制备进行色谱法, 用梯度 0-5%甲醇:二氯甲烷洗脱 30 分钟。合并含有标题化合物的级分, 真空浓缩得到 13.46g 油状物, 其缓慢出现结晶。将含有标题化合物和杂质的级分再次进行上述相同条件下的制备柱进行色谱法, 得到另外 2.61g 标题化合物。mp (°C): 85

15

质谱 (FDMS) : m/z 193. (M).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d₆): δ 9.20 (s, 1H), 8.01 (s, 1/2H), 7.72 (s, 1/2H), 7.00 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.66 (d, J=8.4Hz, 2H), 3.34 (dt, J=7.2Hz, 2H), 3.21 (dq, J=7.1Hz, 2H), 2.64 (dt, J=7.2Hz, 2H), 1.04 (dt, J=7.1Hz, 2H).

20

元素分析 C₁₁H₁₅NO₂

计算值: C, 68.37; H, 7.82; N, 7.25.

实测值: C, 68.56; H, 7.81; N, 7.49.

25 B. 制备 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-N-甲酰基-N-乙基氨基乙基苯氧基)乙基)噁唑

基本上根据上文实施例 4 的描述制备标题化合物, 除了使用 N-甲酰基-N-乙基-对-羟基苯乙基胺和 0.7M(mmol 醇/ml 四氢呋喃)反应溶液。在 24℃搅拌大约 22 小时后, 真空浓缩反应物。真空浓缩滤液至油
30 状物, 用乙酸乙酯处理并进行制备进行色谱法。用 45%乙酸乙酯洗脱该物质。真空浓缩含有期望产物的级分然后再次进行制备色谱。该物质用 0-20%乙酸乙酯/(93%氯仿/己烷)梯度洗脱 30 分钟。真空浓缩含有



期望产物的级分然后再次进行制备进行色谱法。该物质用 5-30%丙酮/己烷梯度洗脱 30 分钟。真空浓缩含有期望产物的级分,得到 3.01g(19%)小标题化合物,为泡沫体。

质谱 (FDMS) : m/z 493 (M+1).

5 ^1H NMR (DMSO d_6): δ 8.01 (s, 1/2H), 7.91 (s, 1/2H), 7.74 (s, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.52 (bs, 1H), 7.13 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.88 (d, J=8.4Hz, 2H), 4.20 (t, J=6.5Hz, 2H), 3.40 (dt, J=7.1Hz, 2H), 3.22 (dq, J=7.1Hz, 2H), 2.96 (t, J=6.5Hz, 2H), 2.71 (dt, J=7.1Hz, 2H), 1.41 (s, 18H), 1.04 (dt, J=7.1Hz, 3H).

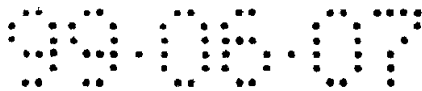
10 元素分析 $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_4$:
实测值 : C, 73.14; H, 8.18; N, 5.69.
计算值 : C, 73.30; H, 8.44; N, 5.90.

15 C. 制备 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-N-甲基-N-乙基氨基乙基苯氧基)乙基)噁唑

经 8 分钟,向冷却的氯化铝锂(12.2mmol, 0.462g)的四氢呋喃(THF, 18ml)的悬浮液小心滴加硫酸(6.0mmol, 0.597g)。加完后,去除冰浴。加入后大约 1 小时,反应物冷却到 0 $^\circ\text{C}$,然后经 10 分钟加入步骤 B 的化合物的四氢呋喃(4ml)的溶液。反应在 24 $^\circ\text{C}$ 下搅拌 3 小时后用水
20 (12.2mmol, 214 μL)终止。接着加入氯仿(200ml),接着加入 5N 盐酸(50ml)。分离各相,并用氯仿(2 \times 50ml)萃取水相。合并的有机相用盐水(1 \times 50ml)洗涤后用氯化钠干燥并真空浓缩得到 5.8g 含有一些固体的油状物。该物质用乙酸乙酯(250ml)处理后用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤(1 \times 50ml)。有机物用硫酸钠干燥,过滤后真空浓缩,得到 2.77g 油
25 状物。用氯仿处理该物质并进行制备色谱。该物质用 0-10% (1% 氢氧化铵 : 甲醇) : 氯仿梯度洗脱 30 分钟。真空浓缩含有期望产物的级分至油状物。将该物质溶解于氯仿后用氯化氢气体饱和。真空浓缩该溶液得到 1.35g(43%)标题化合物,为泡沫体。

质谱 (FDMS) : m/z 478 (M+1).

30 ^1H NMR (DMSO d_6): δ 7.92 (s, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.21 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.93 (d, J=8.6Hz, 2H), 4.22 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.19 (m, 4H), 2.98 (m, 4H), 2.76 (d, J=4.9Hz, 3H), 1.41 (s, 18H), 1.22 (t, J=7.2Hz, 3H).



元素分析 $C_{30}H_{40}N_2O_4 \cdot 0.7H_2O$

计算值 : C, 68.28; H, 8.48; N, 5.31.

实测值: C, 68.20; H, 8.41; N, 5.35.

5

实施例 15

2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-N-乙基-N-甲基氨基
丁基)苯氧基乙基)噁唑盐酸盐

A. 制备 4-(4-羟基苯基)丁基溴

10 用溴处理三苯基膦(144.1mmol, 37.80g)的二氯甲烷(556ml)溶液,
直到浅黄色不变。搅拌大约 15 分钟后,经 15 分钟加入 4-(4-羟基苯基)
丁醇(96.1mmol, 15.97g)和咪唑(192.1mmol, 13.08g)的二氯甲烷(355ml)
溶液。大约 4 小时后过滤反应悬浮液并且减少滤液体积。向减少的滤
液中加入硅胶,并将悬浮液减少至干。过滤该物质,头 6 个级分用 10%
15 乙酸乙酯:己烷洗脱。第 7-12 个级分用 20%乙酸乙酯:己烷洗脱。合并
第 7-10 级分,减少体积,硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,得到 19.32g(88%)
标题化合物,为油状物。

质谱 (FDMS) : m/z 230. (M+1).

1H NMR (CDCl₃): δ 7.03 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.75 (d, J=8.4Hz,
2H), 4.59 (s, 1H), 3.40 (t, J=6.7Hz, 2H), 2.56 (m, 2H), 1.83-
20 1.90 (m, 2H), 1.70-1.77 (m, 2H).

元素分析 $C_{10}H_{13}BrO$:

计算值 : C, 52.42; H, 5.72.

实测值: C, 52.24; H, 5.61.

25 B. 制备 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-(4-溴丁基)苯氧基乙基) 噁唑

基本上根据实施例 4 的描述制备标题化合物,除了使用步骤 A 的
化合物。将反应真空浓缩至油状物。油状物用氯仿(25ml)处理,研制,
然后用硅藻土处理。减少滤液体积后进行制备进行色谱法。该物质用
20-35%二乙醚:己烷的梯度洗脱 30 分钟。合并级分 4-15,真空浓缩后
30 再次进行色谱法,用 20-35%二乙醚:己烷的梯度洗脱 30 分钟。合并级
分 8-16,真空浓缩后再次进行色谱法,用 5-20%乙酸乙酯:(33%氯仿:67%
己烷)洗脱 30 分钟。合并级分 7-9,硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,得

到 10.51g(49%)标题化合物。

质谱 (FDMS) : m/z 529. (M+1).

1H NMR (CDCl₃): δ 7.83 (s, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.08 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.85 (d, J=8.5Hz, 2H), 5.49 (s, 1H), 4.25 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.41 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.06 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.58 (t, J=7.4Hz, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.49 (s, 18H).

元素分析 C₂₉H₃₈BrNO₃ :

计算值 : C, 65.90; H, 7.25; N, 2.65.

实测值 : C, 66.14; H, 7.26; N, 2.36.

10

C. 制备 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-N-乙基-N-甲基氨基丁基)苯氧基乙基)噁唑盐酸盐

用氢氧化钠(7.8mmol, 0.68g)处理 N-甲基乙基胺(7.8mmol, 0.46g)的二甲基甲酰胺(21ml)的溶液。悬浮液在 35℃加热 15 分钟。接着, 用步骤 B(8.5mmol, 4.51g)的二甲基甲酰胺(21ml)的溶液处理该悬浮液。然后在加入 N-甲基乙基胺(15.6mmol, 0.92g)之前将该悬浮液在 70℃加热大约 4.5 小时。45 分钟后将反应冷却到 22℃, 用乙酸乙酯(50ml), 己烷(25ml)和 10%硫酸钠水溶液(950ml)处理。分离各相, 水相用 2:1 乙酸乙酯:己烷(3×75ml)萃取。合并的有机物用盐水(2×100ml)洗涤, 硫酸钠干燥过滤, 并且真空浓缩, 得到 4.16g 油状物。油状物用氯仿处理, 通过硅藻土垫过滤并用氯仿洗涤。使滤液进行制备硅胶进行色谱法。该物质用 0-10%(1%氢氧化铵:甲醇):氯仿的梯度洗脱 30 分钟。合并含有期望的产物的级分, 真空浓缩, 溶解于氯仿(100ml), 用 1:1 饱和的碳酸氢钠水溶液:水(50ml)洗涤后用盐水(50ml)洗涤。有机物用硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩, 得到 1.6g 油状物。油状物用氯仿(50ml)处理之后用氯化氢气体饱和。该溶液真空浓缩成泡沫体。该泡沫体用四氢呋喃(THF)处理并在蒸汽浴上沸腾, 同时缓慢加入二异丙基醚。蒸发出四氢呋喃, 产生油状物产物。将残留的溶剂萹析掉并且加入二异丙基醚(10ml)。两相溶液在蒸汽浴上沸腾, 萹析出溶剂, 残余物处于 house 真空下过夜, 得到 1.38g 标题化合物, 为泡沫体。

质谱 (FDMS) : m/z 506. (M).

1H NMR (CDCl₃): δ 7.86 (s, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.06 (d,



J=8.5Hz, 2H), 6.85 (d, J=8.5Hz, 2H), 5.54 (s, 1H), 4.26 (t, J=6.5Hz, 2H), 3.08 (t, J=6.5Hz, 2H), 2.88 (m, 3H), 2.67 (d, J=4.9Hz, 3H), 2.60 (t, J=7.3Hz, 2H), 1.66-1.85 (m, 3H), 1.38-1.48 (m, 24H).

5 元素分析 $C_{32}H_{47}ClN_2O_3$:

计算值: C, 70.76; H, 8.72; N, 5.16.

实测值: C, 70.52; H, 8.56; N, 5.41.

实施例 16

10 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(3-N-乙基-N-甲基氨基丙基)苯氧基乙基)噁唑盐酸盐

A. 制备 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-(2-氰基乙基)苯氧基乙基)噁唑

基本上根据实施例 4 的描述制备标题化合物, 除了使用 3-(4-羟基苯基)丙腈。将反应真空浓缩至油状物。油状物用氯仿(75ml)处理, 研
15 制, 并过滤。滤液用饱和的碳酸氢钠水溶液(2×250ml)和 10%硫酸氢钠(1×250ml)洗涤。有机层用硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩得到暗色油状物。油状物用二氯甲烷处理并进行制备硅胶色谱。该物质用 10-25%乙酸乙酯:己烷的梯度洗脱 30 分钟。合并含有标题化合物的级分并真空浓缩, 得到 29.57g 油状物。该物质再次进行制备硅胶进行色谱法, 用
20 15-35%二乙醚:己烷的梯度洗脱 30 分钟。合并含有标题化合物的级分并真空浓缩, 得到 20.57g 泡沫体。该物质再次进行制备硅胶进行色谱法, 用 10-30%丙酮:己烷的梯度洗脱 30 分钟。合并含有标题化合物的级分并真空浓缩, 得到 14.71g 泡沫体。该物质含有痕量杂质, 其不用进一步纯化即可用于下一步。

25 质谱 (FDMS) : m/z 446. (M).

1H NMR (DMSO-d₆): δ 7.92 (s, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.19 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.91 (d, J=8.6Hz, 2H), 4.23 (t, 2H), 2.96 (t, 2H), 2.78 (m, 4H), 1.42 (s, 18H).

30 B. 制备 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-(2-甲酰基乙基)苯氧基乙基)噁唑

经 17 分钟, 向冷却的-78°C 的步骤 A 的化合物(32.9mmol, 14.68g) 的甲苯(105ml)的溶液中加入 1.0 摩尔二异丁基氢化铝(42.7mmol, 42.7ml)

溶液。然后反应在 22℃ 搅拌 1 小时，用甲醇(4.1ml)终止。悬浮液冷却到 0℃，并用饱和的氢氧化铵溶液(300ml)处理。搅拌 1.5 小时后，用 50% 硫酸处理，直到产生两相溶液。然后用乙酸乙酯(250ml)处理混合物并分离各相。水相用乙酸乙酯萃取(3×100ml)。合并的有机相用盐水洗涤(2×200ml)，硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩至油状物。油状物进行制备硅胶色谱法，用 0-10% 甲醇: 甲苯的梯度洗脱 30 分钟。合并含有标题化合物的级分，真空浓缩得到 11.76g 油状物。该物质不用进一步纯化即可用于下一步。

10 质谱 (FDMS) : m/z 449. (M).
 1H NMR (DMSO-d₆): δ 9.70 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.12 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.87 (d, J=8.6Hz, 2H), 4.20 (t, J=6.5Hz, 2H), 2.96 (t, J=6.5Hz, 2H), 2.75 (m, 4H), 1.42 (s, 18H).

15 C. 制备 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(3-N-乙基-N-甲基氨基丙基)苯氧基乙基)咪唑盐酸盐

基本上根据实施例 11 的描述制备标题化合物，除了使用步骤 B 的化合物和 N-甲基乙基胺。使该物质进行制备色谱法用 0-5%(1% 氢氧化铵: 甲醇): 氯仿的梯度洗脱 30 分钟。用 0-5%(1% 氢氧化铵: 甲醇): 氯仿洗脱剩余的级分。合并含有期望的产物的级分，真空浓缩，溶解于氯仿(100ml)，用饱和的碳酸氢钠(10ml)和水(15ml)洗涤后用水 25ml)洗涤。有机层用硫酸钠干燥并过滤。滤液用氯化氢气体饱和并真空浓缩，得到 1.61g 标题化合物，为泡沫体。

25 质谱 (FDMS) : m/z 492. (M-HCl).
 1H NMR (CDCl₃): δ 7.84 (s, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.07 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.86 (d, J=8.6Hz, 2H), 5.51 (s, 1H), 4.25 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.84-3.09 (m, 6H), 2.67 (m, 5H), 2.13-2.21 (m, 2H), 1.48 (s, 18H), 1.39 (t, J=7.3Hz, 3H).

元素分析 C₃₁H₄₅ClN₂O₃ + 0.2 mole H₂O:

30 计算值 : C, 69.89; H, 8.58; N, 5.26.
 实测值 : C, 69.88; H, 8.73; N, 5.32.

实施例 17

2-(3, 5-二-叔丁基-4-甲氧基苯基)-4-(2-(4-N-乙基-N-甲基氨基甲基苯氧基)乙基)噁唑盐酸盐

A. 制备 2-(3, 5-二-叔丁基-4-甲氧基苯基)-4-(2-(4-甲酰基苯氧基)乙基)噁唑

用氢氧化钠(60%wt/wt, 16.8mmol, 0.67g)处理四氢呋喃(40ml)和二甲基甲酰胺(4ml)中实施例 1D 的化合物(8.4mmol, 3.54g)和碘甲烷(67.3mmol, 9.54g)的溶液。22℃搅拌 31 小时后, 用水(10ml)处理反应, 并用 1N 盐酸将 pH 调节至 12.6-5.4。将两相溶液的体积减小以去除四氢呋喃后加入乙酸乙酯(100ml), 接着加入 10%硫酸氢钠水溶液(50ml)。分离各相, 有机相用硫酸钠干燥并过滤。使滤液进行制备硅胶色谱法, 用 20-45%乙酸乙酯:己烷的梯度洗脱 30 分钟。合并含有小标题化合物的级分并真空浓缩, 得到 3.57g 油状物。该物质不用进一步纯化即可用于下面的步骤。

15 质谱 (FDMS) : m/z 435. (M).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 9.88 (s, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.82 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.02 (d, J=8.8Hz, 2H), 4.36 (t, J=6.5Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.11 (t, J=6.5Hz, 2H), 1.46 (s, 18H).

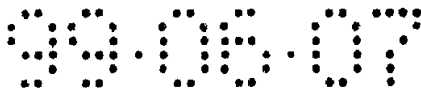
20 B. 制备 2-(3, 5-二-叔丁基-4-甲氧基苯基)-4-(2-(4-N-乙基-N-甲基氨基甲基苯氧基)乙基)噁唑盐酸盐

基本上根据实施例 11 的描述制备标题化合物, 除了使用步骤 A 的化合物。使该物质进行制备色谱法, 用 0-10%(1%氢氧化铵:甲醇):氯仿的梯度洗脱 30 分钟。合并含有标题化合物的级分并真空浓缩成泡沫体。用氯仿处理泡沫体后用氯化氢气体饱和。真空浓缩该溶液, 得到 2.2g 标题化合物, 为泡沫体。

30 质谱 (FDMS) : m/z 478. (M-HCl).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6): δ 10.46 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.51 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.04 (dd, J=8.6, 2H), 4.09-4.31 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 2.92-3.11 (m, 4H), 2.57 (d, J= 4.8Hz, 3H), 1.42 (s, 18H), 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H).

元素分析 $\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{ClN}_2\text{O}_3 + 0.2 \text{ mole H}_2\text{O}$:



计算值 : C, 69.46; H, 8.43; N, 5.40.

实测值 : C, 69.23; H, 8.47; N, 5.53.

5

实施例 18

2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-(4-二甲基氨基丁酰基)苯氧基)乙基)噁唑盐酸盐

A. 制备 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-(4-氯代丁酰基)苯氧基)乙基)噁唑

10 向搅拌的实施例 1C 的化合物(5.68g, 17.92mmol)的四氢呋喃(54ml)的溶液中加入 4-氯-4'-羟基丙基苯基甲酮(3.56g, 17.92mmol)和三苯基膦(5.16g, 19.71mmol)。冷却到-20℃后, 经 15 分钟滴加偶氮二羧酸二乙酯(3.1ml, 19.71mmol)的四氢呋喃(18ml)的溶液。使反应温热至室温并搅拌 5 小时, 此时用二乙醚将其稀释并用水和盐水萃取。有机层用
15 硫酸钠干燥, 蒸发至干, 在硅胶上进行色谱法, 使用己烷-丙酮梯度洗脱, 得到中间体氯代酮(4.77g, 53%):

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.95 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 7.85 (s, 2H), 7.5 (s, 1H), 6.95 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 5.5 (s, 1H), 4.35 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 3.7 (t, $J=6\text{Hz}$, 2H), 3.1 (m, 4H), 2.2 (m, 2H), 1.5 (s, 18H);
20 FD MS 497 (M^+).

B. 制备 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-(4-二甲基氨基丁酰基)苯氧基)乙基)噁唑盐酸盐

25 向搅拌的该氯代酮(5.09g, 10.2mmol)的丙酮(51ml)的溶液加入碘化钠(7.66g, 51mmol)。反应在 50℃加热 28 小时, 蒸发至干, 重新溶解于二氯甲烷和水中。有机层用盐水萃取, 硫酸钠干燥, 蒸发至干, 得到中间体碘代酮, 其不用进一步纯化即可使用。碘代酮溶解于甲苯(30ml), 冷却到 0℃, 并用无水二甲胺(0.79ml, 12mmol)处理。将反应加热到 80℃反应 3 小时, 然后冷却到室温。过滤白色沉淀, 滤液用乙
30 酸乙酯和饱和的碳酸氢钠稀释。有机层用 0.1N 硫代硫酸钠和盐水萃取, 硫酸钠干燥, 蒸发至干, 并在硅胶上进行色谱法, 用二氯甲烷/甲醇梯度洗脱, 得到游离碱(1.82g, 35%)。将游离碱溶解于二氯甲烷(50ml),

用氯化氢气体处理，并蒸发，得到期望的产物(1.87g, 96%):

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.0 (s, 2H), 7.95 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 7.6 (s, 1H), 6.95 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 5.8 (s, 1H), 4.4 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 3.3-3.1 (m, 6H), 2.8 (d, $J=4\text{Hz}$, 6H), 2.25 (m, 2H), 1.5 (s, 18H);

FDMS 506 (M^+-HCl);

元素分析 $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{ClN}_2\text{O}_4$:

计算值 : C, 68.55; H, 7.98; N, 5.16.

实测值: C, 68.36; H, 7.90; N, 5.34.

10

实施例 19

2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-(1-二甲基氨基乙基)苯氧基)乙基)哌啶盐酸盐一水合物

A. 制备 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-乙酰基苯氧基)乙基)哌啶

15 向搅拌的 10g(31.5mmol)上文实施例 1C 的化合物的四氢呋喃(95ml)的溶液中加入 4-羟基乙酰苯(4.29g, 31.5mmol)和三苯基膦(9.09g, 34.7mmol)。冷却到 -20°C 后，经 15 分钟滴加偶氮二羧酸二乙酯(5.5ml, 34.7mmol)的四氢呋喃(31ml)的溶液。使反应温热至室温并搅拌 2.5 小时，此时用二乙醚将其稀释并用水和盐水萃取。有机层用硫酸钠干燥，
20 蒸发至干，在硅胶上进行色谱法，使用甲苯-乙酸乙酯洗脱，得到小标题化合物(8.5g, 62%):

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.95 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 7.85 (s, 2H), 7.5 (s, 1H), 6.95 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 5.5 (s, 1H), 4.35 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 3.1 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.5 (s, 18H);

25 FDMS 435 (M^+).

B. 制备 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-(1-二甲基氨基乙基)苯氧基)乙基)哌啶盐酸盐

基本上根据实施例 1E 的方法制备标题化合物，使用步骤 A 的化合物，1.23g(19.5mmol)氟基硼氢化钠和二甲胺(19.4ml, 293mmol)，加热到 60°C 反应 24 小时。有机层在硅胶上进行色谱法，用二氯甲烷/甲醇梯度洗脱，得到的游离碱溶解于二氯甲烷，用氯化氢气体处理，蒸

发得到 8.31g(80%)标题产物。

¹H NMR (CDCl₃) δ 11.6 (bs, 1H), 8.05 (s, 2H), 7.6 (s, 1H), 7.45 (d, J=9Hz, 2H), 6.95 (d, J=9Hz, 2H), 5.8 (s, 1H), 4.4 (t, J=7Hz, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.25 (t, J=7Hz, 2H), 2.7 (d, J=4Hz, 3H), 2.55 (d, J=4Hz, 3H), 1.85 (d, J=7 Hz, 3H), 1.5 (s, 18H);

FDMS 464 (M⁺-HCl);

元素分析

C₂₉H₄₁ClN₂O₃·H₂O:

计算值 : C, 67.10; H, 8.35; N, 5.40.

实测值 : C, 67.00; H, 8.04; N, 5.24.

10

实施例 20

2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-N-甲基-N-乙基氨基甲基-3-甲基苯氧基)乙基)噁唑盐酸盐水合物

15 A. 制备 3-甲基-烯丙基氧基苯

搅拌下, 氮气下, 间-甲苯酚 10.4ml(100mmol), 10.8ml(125mmol) 烯丙基溴, 和 16.56g(120mmol)碳酸钾在 50ml 丙酮中回流 18 小时。冷却反应物, 过滤出不溶的无机物, 并且汽提滤液, 得到 14.0g(95%)小标题化合物, 其不用进一步纯化即可使用。

20

NMR (CDCl₃), δ 2.33 (s, 3H), 4.51-4.54 (m, 2H), 5.26-5.45 (m, 2H), 6.00-6.13 (m, 1H), 6.72-6.78 (m, 2H), 7.17 (t, 1H, J=9Hz)

B. 制备 4-烯丙基氧基-2-甲基苯甲醛

25

N-甲基甲酰苯胺 19.4ml(158mmol)冷却到 13℃, 其开始固化。氮气下, 搅拌下加入磷酸氯 13.7ml(147mmol)。25 分钟后, 温度是 45℃, 反应又开始固化。加入步骤 A 的化合物 14g(95mmol), 搅拌混合物, 并在 70℃油浴中加热。反应放热至 95℃。氮气下继续搅拌 30 分钟。去除油浴, 当温度达到 35℃时, 将混合物溶解于氯仿。加入冰, 分离各层, 并用水洗涤一次, 饱和的碳酸氢钠洗涤两次, 又用水洗涤一次并又用盐水洗涤一次。有机层在 450ml 硅胶上进行色谱法, 用氯仿洗脱, 得到 13.54g(81%)小标题产物, 其不用进一步纯化即可使用。

30

NMR (CDCl₃), δ 2.64 (s, 3H), 4.61 (m, 2H), 5.30-5.49 (m, 2H), 6.00-6.12 (m, 1H), 6.74-6.87 (m, 2H), 7.73 (m, 1H), 10.11 (s, 1H)

5 C. 制备 2-甲基-4-羟基苯甲醛

在 250ml 烧瓶中混合步骤 B 的化合物 13.54g (76.9mmol), 1.72g (7.69mmol) 乙酸钨和 12.09g (46.2mmol) 三苯基膦。加入甲酸 3.2ml (84.6mmol), 振荡反应物。15 秒内, 反应生成泡沫, 放热, 并且生成胶状物, 其溶解于乙酸乙酯, 用碳酸氢钠洗涤一次并用盐水洗涤一次。

10 有机层在 350ml 硅胶上进行色谱法, 用 20%后用 40%乙酸乙酯/己烷洗脱。合并级分, 产物从二氯甲烷/己烷中结晶, 得到 3.61g(35%)产物, 其不用进一步纯化即可使用。

NMR (CDCl₃), δ 2.50 (s, 3H), 6.70 (d, 1H, J=2Hz), 6.78 (dd, 1H, J=2Hz, 9Hz), 7.75 (d, 1H, J=9Hz), 10.36 (s, 1H)

15

D. 制备 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-甲酰基-3-甲基苯氧基)乙基)噁唑

基本上根据实施例 4A 的方法, 使用 3.61g(26.5mmol)步骤 C 的化合物, 6.62g(25.2mmol)三苯基膦和 3.97ml(25.2mmol)偶氮二羧酸二乙酯从 8.0g(25.2mmol)实施例 1C 的化合物制备小标题化合物。粗产物在硅胶上进行色谱法, 用二氯甲烷洗脱。合并合适的级分并汽提, 得到 5.05g(46%)小标题产物, 其不用进一步纯化即可使用。

20 NMR (CDCl₃), δ 1.48 (s, 18H), 2.64 (s, 3H, J=5Hz), 3.11 (t, 2H, J=5Hz), 4.35 (t, 2H, J=5Hz), 5.54 (s, 1H), 6.77 (d, 1H, J=2Hz), 6.86 (dd, 1H, J=2Hz, 9Hz), 7.51 (s, 1H), 7.74 (d, 1H, J=9Hz), 7.86 (s, 1H), 10.11 (s, 1H)

25

E. 制备 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-N-甲基-N-乙基氨基甲基-3-甲基苯氧基)乙基)噁唑盐酸盐水合物

30 基本上根据上文实施例 1E 的方法, 使用 8.9ml (104mmol)甲基乙基胺, 5.59ml (104mmol)乙酸和 693mg (11mmol)氟基硼氢化钠, 从 4.54g (10.4mmol)步骤 D 的化合物制备标题化合物。这样的反应提供 1.89g(35%)

标题产物，为白色泡沫体。

FDMS - M⁺ 478;

元素分析 (C₃₀H₄₂N₂O₃·HCl·0.75 H₂O):

计算值 : C, 68.02; H, 8.48; N, 5.35

5 实测值: C, 68.16; H, 8.48; N, 5.30

NMR (CDCl₃), δ 1.41 (t, 3H, J=7Hz), 1.48 (s, 18H), 2.41 (s, 3H), 2.65 (d, 2H, J=5Hz), 2.96 (m, 1H), 3.24 (m, 2H), 4.07-4.27 (m, 3H), 5.84 (s, 1H), 6.80 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 8.07 (s, 2H)

10

实施例 21

2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(3-氯-4-N-甲基-N-乙基氨基甲基苯氧基)乙基)噁唑盐酸盐半水合物

A. 制备 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(3-氯-4-甲酰基苯氧基)乙基)噁唑

15 基本上根据实施例 4A 的方法，使用 3.60g(23mmol)2-氯-4-羟基苯甲醛，6.03g(23mmol)三苯基膦和 3.62ml(23mmol)偶氮二羧酸二乙酯从 6.34g(20mmol)实施例 1C 的化合物，制备小标题化合物。粗产物进行色谱法，用二氯甲烷洗脱。合并合适的级分并汽提，得到 5.64g(62%)小标题产物，其不用进一步纯化即可使用。

20

NMR (CDCl₃), δ 1.48 (s, 18H), 3.09 (t, 2H, J=7Hz), 4.35 (t, 2H, J=7Hz), 5.52 (s, 1H), 6.90, (dd, 1H, J=2Hz, 9Hz), 6.97 (d, 1H, J=2Hz), 7.49 (s, 1H), 7.84 (s, 2H), 7.87 (d, 1H, J=9Hz), 10.32 (s, 1H)

25 B. 制备 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(3-氯-4-N-甲基-N-乙基氨基甲基苯氧基)乙基)噁唑盐酸盐半水合物

基本上根据上文实施例 1E 的方法，使用 6.54ml(100mmol)甲基乙基胺，5.75ml(100mmol)乙酸和 661mg(10.5mmol)氰基硼氢化钠，从 4.58g(10mmol)步骤 A 的化合物制备标题化合物。这样的反应提供 1.24g(23%)

30 标题产物，为白色泡沫体。

FDMS - M⁺ 498;

元素分析 (C₂₉H₃₉N₂O₃Cl·HCl·0.5 H₂O):

计算值 : C, 63.96; H, 7.59; N, 5.14

实测值: C, 63.83; H, 7.83; N, 5.10

NMR (CDCl₃), δ 1.47 (s, 21H), 2.65 (d, 3H, J=5Hz), 2.99 (m, 1H), 3.13 (t, 2H, J=7Hz), 3.23 (m, 1H), 4.20-4.40 (m, 4H), 5.62 (s, 1H), 6.94 (d, 1H, J=9Hz), 6.98 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.91 (s, 2H), 8.05 (d, 1H, J=9Hz)

实施例 22

2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(3-羟基-4-N-甲基-N-乙基氨基甲基苯氧基)乙基)噁唑盐酸盐半水合物

10 A. 制备 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(3-羟基-4-甲酰基苯氧基)乙基)噁唑

基本上根据上文实施例 4A 的方法, 使用 6.35g(46mmol)2, 4-二羟基苯甲醛, 12.05g(46mmol)三苯基膦和 7.24ml(46mmol)偶氮二羧酸二乙酯从 12.68g(40mmol)实施例 1C 的化合物, 制备小标题化合物。粗产
15 物在硅胶上进行色谱法, 用二氯甲烷洗脱。合并合适的级分并汽提溶剂, 得到 9.2g(53%)小标题产物, 其不用进一步纯化即可使用。

NMR (CDCl₃), δ 1.49 (s, 18H), 3.09 (t, 2H, J=5Hz), 4.33 (t, 2H, J=5Hz), 5.51 (s, 1H), 6.47 (d, 1H, J=2Hz), 6.55 (dd, 1H, J=2Hz, 9Hz), 7.42 (d, 1H, J=9Hz), 7.50 (s, 1H), 7.84 (s, 2H), 9.71 (s, 1H), 11.47 (s, 1H)

B. 制备 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(3-羟基-4-N-甲基-N-乙基氨基甲基苯氧基)乙基)噁唑盐酸盐半水合物

基本上根据上文实施例 1E 的方法, 使用 4.76ml(72.8mmol)甲基乙
25 基胺, 4.16ml(72.8mmol)乙酸和 481mg(7.64mmol)氰基硼氢化钠, 从 3.18g(7.28mmol)步骤 A 的化合物制备标题化合物。使反应进行 2 天, 这样的反应提供 1.23g(33%)标题产物, 为白色泡沫体。

FDMS - M⁺ 480;

元素分析 (C₂₉H₄₀N₂O₄·HCl·0.5 H₂O)

30 计算值: C, 66.21; H, 8.05; N, 5.32

实测值: C, 66.01; H, 8.49; N, 5.09

NMR (CDCl₃), δ 1.41 (t, 3H, J=7Hz), 1.48 (s, 18H), 2.65 (d,

2H, $J=5\text{Hz}$), 2.96 (m, 1H), 3.24 (m, 2H), 4.07-4.27 (m, 3H), 6.01 (s, 1H), 6.36 (d, 1H, $J=9\text{Hz}$), 6.94 (d, 1H, $J=2\text{H}$), 7.26 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.13 (s, 2H), 10.75 (bs, 1H)

实施例 23

- 5 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-N-甲基-N-乙基氨基甲基-3, 5-二甲基苯氧基)乙基)噁唑盐酸盐合物

A. 制备 3, 5-二甲基-烯丙基氧基苯

10 搅拌下, 氮气下, 3, 5-二甲基苯酚 12.2g (100mmol), 10.8ml (125mmol) 烯丙基溴, 和 16.56g(120mmol)碳酸钾在 50ml 丙酮中溶解并回流 18 小时。冷却反应物, 过滤出不溶的无机物, 并且汽提滤液, 得到 16.2g(100%)小标题化合物, 其不用进一步纯化即可使用。

NMR (CDCl_3), δ 2.29 (s, 6H), 4.50 (m, 2H), 5.25-5.44 (m, 2H), 5.99-6.12 (m, 1H), 6.56 (s, 2H), 6.60 (s, 1H)

15 B. 制备 4-烯丙基氧基-2, 6-二甲基-苯甲醛

20 N-甲基甲酰苯胺 20.5ml(166mmol)冷却到 13°C , 其开始固化。氮气下, 搅拌下加入磷酰氯 14.4ml(155mmol)。25 分钟后, 温度是 45°C 。搅拌下加入上面制备的 3, 5-二甲基-烯丙基氧基苯 16.2g(100mmol), 在 70°C 油浴中加热。反应放热至 93°C 。氮气下继续搅拌 30 分钟。去除油浴, 当温度达到 35°C 时, 将混合物溶解于氯仿。加入冰, 分离各层, 并用水洗涤一次, 碳酸氢钠洗涤两次, 又用水洗涤一次并又用盐水洗涤一次。产物在 500ml 硅胶上进行色谱法, 用氯仿洗脱, 得到 9.67g(51%)小标题产物, 其不用进一步纯化即可使用。

25 NMR (CDCl_3), δ 2.60 (s, 6H), 4.59 (m, 2H), 5.29-5.45 (m, 2H), 6.01-6.11 (m, 1H), 6.60 (s, 2H), 10.47 (s, 1H)

C. 制备 2, 6-二甲基-4-羟基-苯甲醛

30 在烧瓶中混合 4-烯丙基氧基-2, 6-二甲基-苯甲醛 9.67g(50.9mmol), 1.14g (5.09mmol)乙酸钨 II 和 8.00g(30.5mmol)三苯基膦。加入甲酸 2.11ml(56mmol), 在 80°C 油浴中振荡混合物。15 秒内, 反应放热, 并且变得非常暗, 将该胶状物溶解于乙酸乙酯, 用碳酸氢钠洗涤一次,

用水洗涤一次，并用盐水洗涤一次。然后在 350ml 硅胶上进行色谱法，用 20% 后用 40% 乙酸乙酯/己烷洗脱。合并级分，产物从二氯甲烷/己烷中结晶，得到 3.90g(51%) 小标题产物，其不用进一步纯化即可使用。

5 NMR (CDCl₃), δ 2.64 (s, 6H), 6.74 (s, 2H), 7.26 (bs, 1H),
10.09 (s, 1H)

D. 制备 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-甲酰基-3, 5-二甲基苯基氧基)乙基)噁唑

10 基本上根据上文实施例 4A 的方法，使用 3.9g (26mmol) 2, 6-二甲基-4-羟基苯甲醛, 6.49g(24.8mmol) 三苯基膦和 3.90ml(24.8mmol) 偶氮二羧酸二乙酯从 7.85g(24.8mmol) 实施例 1C 的化合物制备标题化合物。反应在氮气下搅拌 18 小时。加入 1.38ml 30% 过氧化氢，将反应又搅拌 30 分钟，汽提，溶解于 40ml 二氯甲烷并且放在冷藏箱中。过
15 滤掉二乙氧基羰基膦，并且对滤液进行色谱法，用二氯甲烷洗脱。合并合适的级分并汽提，得到 6.73g(60%) 小标题产物，其不用进一步纯化即可使用。

NMR (CDCl₃), δ 1.48(s, 18H), 2.59 (s, 6H), 3.12 (t, 2H, J=9Hz), 4.34 (t, 2H, J=9Hz), 5.58 (s, 1H), 6.61 (s, 2H), 7.52
20 (s, 1H), 7.89 (s, 2H), 10.47 (s, 1H)

E. 制备 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-N-甲基-N-甲基氨基甲基-3, 5-二甲基苯基氧基)乙基)噁唑盐酸盐一水合物

基本上根据实施例 1E 的方法，使用 5.02g (11.2mmol) 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-甲酰基-3,5-二甲基苯基氧基)乙基)噁唑, 9.59ml (112mmol) 甲基乙基胺, 6.40ml (112mmol) 乙酸和 741mg (11.76mmol) 氰基硼氢化钠。加入乙酸乙酯，混合物用水洗涤一次，用饱和的碳酸氢钠洗涤一次，用水洗涤一次和用盐水洗涤一次。混合物干燥，汽提有机物并进行色谱法，用二氯甲烷、甲醇 92: 8 洗涤。合
30 并级分，汽提出有机物并溶解于二氯甲烷/异丙基醚。向溶液中通入氯化氢，浓缩混合物并用异丙基醚研制，得到 4.47g(69%) 白色泡沫体。

FDMS - M+ 492;

元素分析 $C_{31}H_{44}N_2O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$

计算值 : C, 68.05; H, 8.66; N, 5.12

实测值: C, 68.06; H, 8.84; N, 4.77

5 NMR (CDCl₃), δ 1.49 (s, 18H), 1.55 (t, 3H, 5Hz), 2.48 (s, 6H), 3.23 (m, 2H), 3.36 (m, t, 2H, J=5Hz), 3.98 (m, 1H), 4.30-4.40 (m, 3H), 6.05 (s, 1H), 6.66 (s, 2H), 7.73 (s, 1H), 8.22 (s, 2H), 11.20 (bs, 1H)

实施例 24

10 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-N-甲基-N-乙基
氨基甲基-2-氯代苯氧基)乙基)噁唑盐酸盐

A. 制备 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-甲酰基-2-氯代苯氧基)乙基)噁唑

基本上根据上文实施例 4A 的方法, 从 3.17g(10mmol)实施例 1C
15 的化合物, 1.72g(11mmol)3-氯-4-羟基苯甲醛, 2.62g(10mmol)三苯基磷和 1.57ml(10mmol)偶氮二羧酸二乙酯制备小标题化合物。反应进行色谱法, 用 4%甲醇/二氯甲烷洗脱。合并合适的级分并汽提, 得到 3.51g(77%)产物, 其不用进一步纯化即可使用。

20 NMR (CDCl₃), δ 1.48 (s, 18H), 3.17 (t, 2H, J=7Hz), 4.42 (t, 2H, J=7Hz), 5.51 (s, 1H), 7.08 (d, 1H, J=9Hz), 7.61 (s, 1H), 7.75 (dd, 1H, J=2Hz, 9Hz), 7.84 (s, 2H), 7.90 (d, 1H, J=2Hz), 9.84 (s, 1H)

25 B. 制备 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-N-甲基-N-乙基氨基甲基-2-氯代苯氧基)乙基)噁唑盐酸盐

基本上根据实施例 9 的方法, 使用 0.66ml(7.7mmol)甲基乙基胺, 2.28ml(7.7mmol)异丙醇钛 IV 和 220mg(5.74mmol)氰基硼氢化钠, 从 1.75g 步骤 A 的化合物制备标题化合物, 只是将还原作用搅拌 18 小时。加入氨(6.3ml, 2N)得到稠的悬浮液。加入二氯甲烷和硅藻土, 该悬浮液通过硅藻土过滤。滤液是盐水洗涤一次, 干燥并汽提有机物, 进行
30 色谱法, 用二氯甲烷/甲醇/浓氨 90:5:0.5 洗脱。合并级分, 汽提出溶剂, 并溶解于二氯甲烷/异丙基醚。通入氯化氢, 浓缩该物质, 并用异丙基

醚研制。得到 1.21g(59%)白色泡沫体。

FDMS - M⁺ 498;

元素分析 C₂₉H₃₉N₂O₃Cl·HCl

计算值 : C, 65.04; H, 7.53; N, 5.23

实测值 : C, 65.30; H, 7.72; N, 5.22

5 NMR (CDCl₃), δ 1.48 (m, 21H), 2.63 (d, 3H, J=5Hz), 2.88-2.92 (m, 1H), 3.15 (m, 3H, J=5Hz), 3.97-4.16 (m, 2H), 4.34 (t, 2H, J=5Hz), 5.53 (s, 1H), 7.03 (d, 1H, J=9Hz), 7.48 (d, 1H, J=2Hz), 7.60 (s, 1H), 7.65 (dd, 1H, J=2Hz, 9Hz), 7.85 (s, 1H)

10

实施例 25

2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-N-甲基-N-乙基氨基甲基-1-萘基氧基)乙基)噁唑盐酸盐半水合物

15 A. 制备 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-甲酰基-1-萘基氧基)乙基)噁唑

基本上根据实施例 4A 的方法, 使用 4.95g(28.75mmol)4-羟基-1-萘甲醛, 7.53g(28.75mmol)三苯基膦和 4.52ml(28.75mmol)偶氮二羧酸二乙酯从 7.925g(25mmol)实施例 1C 的化合物制备小标题化合物。粗产物进行色谱法, 用二氯甲烷洗脱。合并合适的级分并汽提, 得到 4.08g(35%)
20 产物, 其不用进一步纯化即可使用。

NMR (CDCl₃), δ 1.48 (s, 18H), 3.26 (t, 2H, J=6Hz), 4.57 (t, 2H, J=6Hz), 5.51 (s, 1H), 6.97 (d, 1H, J=9Hz), 7.56 (m, 2H), 7.69 (t, 1H, J=9Hz), 7.85 (s, 1H), 7.91 (d, 1H, J=9Hz), 8.33 (d, 1H, J=9Hz), 9.30 (d, 1H, J=9Hz), 10.20 (s, 1H)

25

B. 制备 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-N-甲基-N-乙基氨基甲基-1-萘基氧基)乙基)噁唑盐酸盐半水合物

基本上根据上文实施例 1E 的方法, 使用 4.74ml(72.4mmol)甲基乙基胺, 4.14ml(12.4mmol)乙酸和 480mg(7.6mmol)氰基硼氢化钠, 从
30 3.41g(7.24mmol)步骤 A 的化合物制备标题化合物。粗产物进行色谱法, 用二氯甲烷/甲醇/1%浓氨 100:0:00 至 90:10:1 的梯度洗脱 10 分钟。粗产物溶解于二氯甲烷/异丙基醚, 用氯化氢气体处理, 得到的油状物用

异丙基醚研制，得到 1.84g(46%)白色泡沫体。

FDMS - M⁺ 514;

元素分析

C₃₃H₄₂N₂O₃·HCl·0.5 H₂O

计算值

: C, 70.76; H, 7.92; N, 5.00

5 实测值: C, 70.52; H, 8.22; N, 4.72

NMR (CDCl₃), δ 1.13 (t, 3H, J=6Hz), 1.49 (s, 18H), 2.65 (d, 2H, J=5Hz), 2.96 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 4.07-4.27 (m, 3H), 6.01 (s, 1H), 6.97 (d, 1H, J=9Hz), 7.56 (t, 1H, J=9H), 7.69 (t, 1H, J=9Hz), 7.82 (m, 2H), 8.14 (d, 1H, J=9Hz), 8.24 (m, 3H)

10

实施例 26

2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-(吗啉-4-基-甲基)苯氧基)乙基)噁唑盐酸盐

基本上根据实施例 1E 的方法，使用吗啉 (8.72ml, 100mmol) 和
15 氰基硼氢化钠 (0.63g, 10mmol)，从实施例 1D 的化合物 (4.21g, 10mmol) 制备标题化合物。蒸发甲醇，残余物溶解于乙酸乙酯和饱和的碳酸氢钠。有机层用盐水萃取，硫酸钠干燥，蒸发至干，在硅胶上进行色谱法，用己烷-异丙醇梯度洗脱得到游离碱 (3.68g, 75%)。该游离碱溶解于二氯甲烷，用氯化氢气体处理，蒸发，得到期望的产物 (3.68g,
20 93%)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 10.95 (bs, 1H), 7.9 (s, 2H), 7.6 (s, 1H), 7.5 (d, J=9Hz, 2H), 6.95 (d, J=9Hz, 2H), 5.5 (s, 1H), 4.25 (m, 4H), 4.1 (d, J=5Hz, 2H), 3.9 (dd, J=10, 3Hz, 2H), 3.25 (d, J=10Hz, 2H), 3.05 (t, J=7Hz, 2H), 2.9 (m, 2H), 1.5 (s, 18H);

25

FDMS 492 (M⁺-HCl);

元素分析

C₃₀H₄₁ClN₂O₄:

计算值: C, 68.10; H, 7.81; N, 5.29.

实测值: C, 67.93; H, 7.73; N, 5.17.

30

实施例 27

2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-(4-甲基吗啉-1-基-甲基)苯氧基)乙基)噁唑二盐酸盐



基本上根据上文实施例 1E 的方法，使用 N-甲基哌嗪(13.3ml, 120mmol)和氰基硼氢化钠(0.75g, 12mmol)，从实施例 1D 的化合物(5.05g, 12mmol)制备标题化合物。蒸发甲醇，残余物溶解于乙酸乙酯和饱和的碳酸氢钠。有机层用盐水萃取，硫酸钠干燥，蒸发至干，在硅胶上进行色谱法，用二氯甲烷/甲醇梯度洗脱得到游离碱(4.53g, 75%)。该游离碱溶解于二氯甲烷，用氯化氢气体处理，蒸发，得到期望的产物(4.53g, 87%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.95 (s, 2H), 7.55 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 7.5 (s, 1H), 6.95 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 5.5 (s, 1H), 4.3 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.9 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.45 (m, 4H), 3.05 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 2.9 (s, 3H), 1.5 (s, 18H);
FDMS 505 (M^+-HCl);

元素分析 $\text{C}_{31}\text{H}_{45}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$:

计算值 : C, 64.35; H, 7.84; N, 7.26.

实测值: C, 64.07; H, 7.67; N, 7.32.

15

实施例 28

2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基-甲基)苯氧基)乙基)噁唑盐酸盐

基本上根据实施例 1E 的方法，使用 N-乙酰基哌嗪(12.82ml, 100mmol)和氰基硼氢化钠(0.63g, 10mmol)，从实施例 1D 的化合物(4.21g, 10mmol)制备标题化合物。蒸发甲醇，残余物溶解于乙酸乙酯和饱和的碳酸氢钠。有机层用盐水萃取，硫酸钠干燥，蒸发至干，在硅胶上进行色谱法，用二氯甲烷/甲醇梯度洗脱得到游离碱(3.96g, 74%)。该游离碱溶解于二氯甲烷，用氯化氢气体处理，蒸发，得到期望的产物(3.94g, 93%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 10.8 (bs, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.55 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 7.5 (s, 1H), 6.95 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 5.6 (s, 1H), 4.7 (d, $J=13\text{Hz}$, 1H), 4.35 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 4.15 (m, 2H), 3.85 (d, $J=13\text{Hz}$, 1H), 3.45 (m, 4H), 3.15 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.1 (s, 3H), 1.5 (s, 18H);
FDMS 533 (M^+-HCl);

30

元素分析 $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{ClN}_3\text{O}_4 \cdot 1.2 \text{H}_2\text{O}$:

计算值 : C, 64.95; H, 7.90; N, 7.10.

实测值: C, 64.67; H, 7.51; N, 6.97.

实施例 29

2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-硫代吗啉基甲基 苯氧基)乙基)噁唑

5

基本上根据实施例 11 的方法, 从实施例 1D 的化合物制备标题化合物。反应在室温下进行该物质用 0-3%(1%氢氧化铵:甲醇):氯仿梯度洗脱 30 分钟。将含有期望产物的级分真空浓缩成油状物。油状物用氯仿处理并用氯化氢气体饱和。真空浓缩该溶液, 得到 3.64g 标题化合物。

10 将 1.5g 该物质溶解于四氢呋喃(20ml)成溶液, 将该溶液沸腾蒸发至大约 10ml, 加入另外的四氢呋喃(20ml), 过滤收集结晶。结晶在 60°C 真空干燥过夜, 得到 1.27g 标题化合物。

质谱 (FDMS) : m/z 508 (M-HCl).

15 ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.24 (s, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.53 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.96 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.07 (s, 1H), 4.46 (t, J=5.7Hz, 2H), 4.08 (t, J=5.7Hz, 2H), 3.66 (m, 4H), 3.39 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 1.50 (s, 18H).

元素分析 $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$:

计算值 : C, 66.09; H, 7.58; N, 5.14.

实测值: C, 66.36; H, 7.82; N, 4.85.

20

实施例 30

2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-(哌嗪-1-基-甲基) 苯氧基)乙基)噁唑二盐酸盐水合物

25 将根据上文实施例 28 所述制备的 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基-甲基)苯氧基)乙基)噁唑盐酸盐溶解于 4N 盐酸并在 80°C 搅拌 1.5 小时。然后用乙酸乙酯稀释反应并用饱和的碳酸氢钠中和。有机层用盐水萃取, 硫酸钠干燥, 蒸发至干, 在硅胶上进行色谱法, 用二氯甲烷/甲醇/氢氧化铵梯度洗脱, 得到游离碱(0.67g, 75%)。该游离碱(1.29g, 2.62mmol)溶解于二氯甲烷, 用氯化氢气体处理, 蒸发, 得到期望的产物(1.35g, 91%)。

30

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 10.15 (bs, 1H), 9.95 (bs, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.55 (m, 3H), 6.95 (m, 2H), 5.7 (s, 1H), 4.4 (bs, 2H), 4.25 (bs, 2H), 4.0-3.8 (m, 8H), 3.1 (bs, 2H), 1.5 (s, 18H);
FD MS 491 ($\text{M}^+ - \text{HCl}$);

5 元素分析 $\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 1.4 \text{H}_2\text{O}$:
计算值 : C, 61.09; H, 7.83; N, 7.12.
实测值: C, 60.71; H, 7.43; N, 7.02.

实施例 31

10 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-(咪唑-1-基-甲基)苯氧基)乙基)咪唑盐酸盐一水合物

A. 制备 N-对-甲氧基苄基咪唑

15 向搅拌的咪唑(25.53g, 375mmol)的乙腈(625ml)的溶液加入对-甲氧基苄基氯(16.95ml, 125mmol)。反应回流 16 小时, 蒸发至干, 再次溶解于二氯甲烷和饱和的碳酸氢钠。有机层用水萃取两次。标准的酸/碱后处理, 得到 N-对-甲氧基苄基咪唑(16.3g, 69%), 其不用进一步处理即可使用:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.5 (bs, 1H), 7.1 (m, 3H), 6.9 (m, 3H), 5.0 (s, 2H), 3.8 (s, 3H).

20

B. 制备 N-对-羟基苄基咪唑

25 向冷却到 5°C 的搅拌的步骤 A 的化合物(16.3g, 86.1mmol)的二氯甲烷(860ml)的溶液经 15 分钟滴加三溴化硼(32.6ml, 344.4mmol)。 5°C 下 2 小时后, 滴加甲醇终止反应, 蒸发至干, 并且再次溶解于甲醇, 水和二氯甲烷。用氢氧化钠将 pH 调至 8.4。有机层用硫酸钠干燥并蒸发至干, 得到 N-对-羟基苄基咪唑 (13.6g, 91%), 其不用进一步纯化即可使用。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.5 (bs, 1H), 7.7 (bs, 1H), 7.1 (m, 3H), 6.9 (bs, 1H), 6.75 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 5.05 (s, 2H);

30 FD MS 174 (M^+).

C. 制备 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-(咪唑-1-基-甲基)苯氧基)

乙基)噁唑盐酸盐一水合物

基本上根据实施例 4A 的方法, 从 24.75g(78.1mmol)实施例 1C 的化合物, 用 13.6g(78.1mmol)步骤 B 的化合物, 和 22.5g(85.9mmol)三苯基膦制备标题化合物。滤液用水和盐水萃取, 有机层用硫酸钠干燥, 蒸发至干, 在硅胶上进行色谱法, 用二氯甲烷-异丙醇梯度洗脱, 并用热的二乙醚研制, 得到游离碱(2.51g, 7%)。该游离碱溶解于二氯甲烷(65ml), 用氯化氢气体处理, 蒸发, 得到期望的产物(2.63g, 97%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 9.5 (s, 1H), 8.0 (s, 2H), 7.6 (s, 1H), 7.3 (m, 3H), 7.1 (s, 1H), 6.95 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 5.8 (s, 1H), 5.4 (s, 2H), 4.35 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 3.2 (d, $J=7\text{Hz}$, 2H), 1.5 (s, 18H);

FDMS 473 (M^+-HCl);

元素分析 ~~for~~ $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{ClN}_3\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$:

计算值 : C, 65.96; H, 7.25; N, 7.96.

实测值: C, 65.75; H, 7.07; N, 8.09.

15

实施例 32

2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4, 5-二氢-1H-咪唑-2-基-甲基)苯氧基)乙基噁唑盐酸盐

A. 制备 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-氟基甲基苯氧基)乙基)噁唑

20

向实施例 1C 的化合物, 4-羟基苯基氟化物, 三苯基膦和 0.7M(mmol 醇/ml 四氢呋喃)反应溶液的悬浮液中加入偶氮二羧酸二乙酯。24°C 下搅拌大约 24 小时。真空浓缩反应成油状物。该物质用氯仿(30ml)处理, 研制, 过滤不溶物并用氯仿(20ml)洗涤。真空浓缩滤液至油状物, 用甲苯处理, 并使进行制备色谱。物质用 0-10% 甲醇/甲苯梯度洗脱 30 分钟。真空浓缩含有期望化合物的级分, 得到 12.18g(88%)小标题化合物。

25

质谱 (FDMS) : m/z 432 (M).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6): d 7.91 (s, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.52 (bs, 1H), 7.25 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 6.98 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 4.24 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 3.93 (s, 2H), 2.97 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 1.41 (s, 18H).

30

元素分析 $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$:

计算值 : C, 74.97; H, 7.46; N, 6.48.

实测值: C, 75.17; H, 7.41; N, 6.21.

5 B. 制备 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4, 5-二氢-1H-咪唑-2-基-甲基)苯氧基)乙基噁唑盐酸盐

-10℃下, 向步骤 A 的化合物(24mmol, 10.39g)的乙醇(2ml)和二乙
基醚(50ml)的溶液通入氯化氢气体 30 分钟。反应保持在 0℃。4 天后,
10 离心上清液后加入无水乙醇(50ml)和二乙基醚(50ml)。反应冷却到 0℃
后向溶液中通入氯化氢气体大约 4 小时。在 0℃下搅拌 4 小时后, 真空
浓缩反应成泡沫体。接着将泡沫体溶解于无水乙醇(50ml)后用乙二胺
(48mmol, 2.88g)处理。得到的悬浮液回流大约 32 小时, 热过滤并用乙
醇(20ml)洗涤不溶物。真空浓缩滤液成油状物。油状物用氯仿(100ml)
15 处理并用饱和的碳酸氢钠(2×50ml)和盐水(1×50ml)洗涤。有机物用硫
酸钠干燥, 过滤并真空浓缩, 得到 8.38g 泡沫体。将该物质溶解于氯仿
并进行色谱法。该物质用 10%(1%氢氧化铵/甲醇):氯仿梯度洗脱 30 分
钟。剩余的物质用 10%(1%氢氧化铵/甲醇):氯仿洗脱。真空浓缩含有期
望产物的级分成泡沫体。该物质溶解于二氯甲烷(100ml)处理并用饱和
的碳酸氢钠(2×50ml)和盐水(1×50ml)洗涤。有机物用硫酸钠干燥, 过
20 滤并向溶液中通入氯化氢气体, 然后真空浓缩该溶液, 得到泡沫体。
一部分泡沫体(1.26g)用二氯甲烷(20ml)和异丙基醚(10ml)沸腾至大约
20ml 总体积。将混浊的溶液在-10℃冷却大约 1 小时后离心。残留的油
状物真空浓缩, 得到 1.08g 泡沫体。

质谱 (FDMS) : m/z 476 (M+1).

25 ¹H NMR (CdCl₃): δ 7.85 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (d,
J=8.5Hz, 2H), 6.78 (d, J=8.5Hz, 2H), 5.59 (s, 1H), 4.19 (t,
J=6.4Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.80 (s, 4H), 3.04 (t, J=6.4Hz,
2H), 1.46 (s, 18H).

元素分析 C₂₉H₃₈ClN₃O₃·C₆H₁₄O:

计算值 : C, 74.97; H, 7.46; N, 6.48.

30 实测值: C, 75.17; H, 7.41; N, 6.21.



实施例 33

6-[2-[(3,5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-噁唑基]乙氧基]-

1, 2, 3, 4-四氢异喹啉盐酸盐

A. 制备 N-叔-丁氧羰基-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉

5 用二异丙基乙基胺(0.38mol, 48.50g)然后用四氢呋喃(10ml)中二碳酸二叔丁酯(0.13mol, 27.30g)的溶液处理 6-羟基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉草酸盐(0.17mol, 40.04g)的甲醇(150ml)和四氢呋喃(420ml)中的悬浮液。室温搅拌大约 4 小时后, 该物质用二氯甲烷(500ml), 盐水(250ml)和 10%硫酸钠水溶液(250ml)处理。分离各相, 有机相用 10%硫酸钠水
10 溶液(3×250ml), 盐水(1×250ml)洗涤后硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩, 得到固体。该物质用二氯甲烷处理并进行色谱法, 用 0-35%(乙酸乙酯/己烷)梯度洗脱 30 分钟。将含有期望成分的级分真空浓缩, 得到 27.63g(66%)小标题化合物。

15 质谱 (FDMS) : m/z 249 (M), 148 (M-101).
¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.21 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.58 (dd, J=2.4, 8.1Hz, 1H), 6.53 (d, J=2.4Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.48 (t, J=5.9Hz, 2H), 2.66 (t, J=5.9Hz, 2H), 1.41 (s, 9H).
元素分析 C₁₄H₁₉NO₃:

20 计算值 : C, 67.45; H, 7.68; N, 5.62.
实测值 : C, 67.74; H, 7.53; N, 5.59.

B. 制备 6-[2-[(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-噁唑基]乙氧基]-2-叔丁氧羰基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉

基本上根据实施例 4A 的描述制备标题化合物, 除了使用步骤 A
25 的化合物和 0.7M 反应溶液。在大约 3.8 小时时, 真空浓缩反应至油状物。用二氯甲烷(10ml)处理油状物, 过滤收集不溶物并用二氯甲烷(10ml)洗涤。滤液然后用二氯甲烷(25ml)处理, 用 0.1N 氢氧化钠(3×50ml)和 10%硫酸钠水溶液(2×50ml)洗涤。真空浓缩有机物成泡沫体, 用乙酸乙酯处理, 并且使进行制备色谱。用 10-40%(乙酸乙酯/己烷)梯度将该
30 物质洗脱 30 分钟。合并含有标题化合物的级分, 真空浓缩, 进行色谱法。该物质用 10-25%丙酮-己烷梯度洗脱 30 分钟。真空浓缩含有期望产物的级分, 得到 5.60g(56%)小标题化合物, 为泡沫体。

质谱 (FDMS) : m/z 548 (M).

^1H NMR (DMSO d_6): δ 7.89 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.77 (m, 3H), 4.39 (s, 2H), 4.21 (t, 2H), 3.48 (m, 2H), 2.93 (t, 2H), 2.70 (t, 2H), 1.39 (s, 27H).

5

C. 制备 6-[2-[(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-噁唑基]乙氧基]-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉盐酸盐

用苯硫酚(98.1mmol, 10.81g)处理步骤 B 的化合物(9.8mmol, 5.60g)的二氯甲烷(33ml)溶液。将反应冷却到 -10°C 后用三氟乙酸(98.1mmol, 8.26g)处理。大约 1.5 小时后, 反应温热至 24°C 。在 24°C 搅拌 5.5 小时后, 真空浓缩反应, 用氯仿处理并进行色谱法。该物质用 0-10%(1%氢氧化铵/甲醇):氯仿梯度洗脱 15 分钟。减少含有期望产物级分的体积, 用水(50ml)洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩, 得到油状物。该物质溶解于氯仿, 然后用氯化氢气体饱和, 真空浓缩该溶液, 得到 2.40g 标题化合物。该物质从 3:1 二异丙基醚:二氯甲烷重结晶, 得到 760mg 标题化合物。

15

质谱 (离子喷射): m/z 449 (M+1)

^1H NMR (DMSO d_6): δ 7.91 (s, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.12 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.85 (m, 3H), 4.23 (t, J=6.5Hz, 2H), 4.15 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.96 (m, 4H), 1.41 (s, 18H).

20

实施例 34

6-[2-[(3,5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-噁唑基]乙氧基]-
异喹啉盐酸盐一水合物

在 -10°C (冰/丙酮浴), 经 11 分钟, 向从实施例 1C 的化合物制备的标题化合物(6.07g, 19.1mmol), 三苯基膦(5.52g, 21.1mmol)和 6-羟基异喹啉(3.07g, 21.1mmol)的四氢呋喃(43ml)溶液加入偶氮二羧酸二乙酯(3.67g, 21.1mmol)。加完后室温搅拌该反应。大约 3.8 小时时将反应真空浓缩至油状物。油状物溶解于氯仿后进行色谱法。该物质用 70-85%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱 30 分钟。合并含有期望产物的级分, 减少体积并进行色谱法。该物质用 0-15%甲醇/甲苯梯度洗脱 30 分钟。合并含有期望产物的级分, 真空浓缩成固体。该固体用氯仿(100ml)处理, 向溶

30

液中通入氯化氢气体，其然后真空浓缩成黄色泡沫体。泡沫体与二异丙基醚(100ml)研制后过滤。不溶物用甲苯(100ml)处理，加热至沸腾，热过滤，用甲苯(50ml)洗涤。

5 这些不溶物从二氯甲烷中结晶。晶体用氯仿(60ml)处理后通入氯化氢气体，并真空浓缩成泡沫体。该物质在甲苯(100ml)中研制并过滤，过滤收集不溶物，得到 1.38g 产物。

质谱) : m/z 444 (M-HCl).

10 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.71 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.64 (dd, 1H), 7.56 (bs, 1H), 4.56 (t, 2H), 3.13 (t, 2H), 1.41 (s, 18H).

元素分析 C₂₈H₃₃ClN₂O₃·1.0 H₂O:

计算值 : C, 67.38; H, 7.07; N, 5.61.

实测值: C, 67.60; H, 6.87; N, 5.35.

15

实施例 35

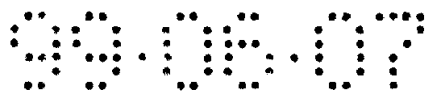
2-(3,5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(5-N-乙基-N-甲基氨基甲基吡啶-2-基-氧基)乙基)噁唑二盐酸盐

A. 制备 2-(3,5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(5-甲酰基吡啶-2-基-氧基)乙基)噁唑

20 基本上根据实施例 4 的描述制备标题化合物，除了使用 2-吡啶酮-5-甲醛。22℃ 搅拌大约 15.5 小时后，反应用水(2.1 当量, 870 ml)处理，搅拌 10 分钟后真空浓缩得到泡沫体。泡沫体进行色谱法，用 50-65% 乙酸乙酯:己烷梯度洗脱 30 分钟。合并含有标题化合物的级分，真空浓缩得到紫色固体。该固体用二乙醚处理，研制，搅拌大约 4 小时后过
25 滤。真空浓缩滤液得到紫色泡沫体。该泡沫体进行色谱法，用 20-35% 丙酮:己烷梯度洗脱 30 分钟。合并含有标题化合物的级分，真空浓缩得到 2.28g 小标题化合物，为泡沫体。该物质不用进一步纯化即可用于下面的步骤：

质谱 (FDMS) : m/z 422. (M).

30 ¹H NMR (CDCl₃): δ 9.43 (s, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.78 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.59 (d, J=10.3Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.39 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.07 (t, J=6.4Hz, 2H), 1.49 (s, 18H).



B. 制备 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(5-N-乙基-N-甲基氨基甲基-吡啶-2-基-氧基)乙基)噁唑二盐酸盐

基本上根据实施例 11 的方法从步骤 A 的化合物制备标题化合物。该物质进行色谱法，用 0-5%(1%氢氧化铵:甲醇):氯仿梯度洗脱 30 分钟。剩余的级分用 5%(1%氢氧化铵:甲醇):氯仿梯度洗脱。合并含有标题化合物的级分并真空浓缩得到油状物。该油状物用氯仿处理后通入氯化氢气体，导致产生结晶。过滤收集结晶并用氯仿洗涤得到 1.44g。该物质用甲醇:四氢呋喃重结晶，得到 1.25g 标题化合物。

mp (C) : 237-239

质谱 (FDMS) : m/z 465. (M-2HCl).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.73 (bs, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.78 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.64 (dd, J=2.3, 9.4Hz, 1H), 6.45 (d, J=9.4Hz, 1H), 4.12 (t, J=6.9Hz, 2H), 3.97 (m, 4H), 2.76-3.02 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 1.41 (s, 18H), 1.16 (t, J=7.2Hz, 3H).

元素分析 C₂₈H₄₁Cl₂N₃O₃:

计算值 : C, 62.45; H, 7.67; N, 7.80.

实测值: C, 62.46; H, 7.71; N, 7.79.

实施例 36

2-(3,5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-N-甲基-N-乙基氨基甲基苯基硫基)乙基)噁唑盐酸盐一水合物

A. 制备 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-甲酰基苯基硫基)乙基)噁唑

通过将 3.84g(14.6mmol)三苯基膦溶解于 45ml 四氢呋喃，冷却到 -9 °C 后氮气下加入 2.3ml(14.6mmol)偶氮二羧酸二乙酯来制备小标题化合物。反应放热至 -1 °C，再次冷却到 -6 °C，加入 4.64g(14.6mmol)实施例 1C 的化合物。将深红色溶液搅拌 15 分钟同时加入 2.22g(14.6mmol)4-巯基苯甲醛(四面体快报, 25, (17), 1753-1756, 1984)，将反应搅拌 18 小时。汽提反应并进行色谱法，用 10-50%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱 30 分钟。合并合适的级分并汽提，得到 3.48g(54%)产物，其不用进一步纯化即可使用。

NMR (CDCl₃), δ 1.46 (t, 3H, J=9Hz), 1.50 (s, 18H), 2.64 (d, 2H, J=5Hz), 2.88-2.97 (m, 1H), 3.17 (t, 2H, J=9Hz), 3.51 (t,

2H, $J=9\text{Hz}$), 3.97-32 (m, 2H), 6.05 (s, 1H), 7.46 (d, 2H, $J=9\text{Hz}$), 7.56 (d, 2H, $J=9\text{Hz}$), 7.65 (s, 1H), 8.21 (s, 2H)

5 B. 制备 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-N-甲基-N-乙基氨基甲基苯基硫基)乙基)噁唑盐酸盐一水合物

10 搅拌下, 氮气下, 将甲基乙基胺 1.72ml(20mmol)和 5.92ml(20mmol)四异丙醇钛小心地溶解于 45ml 乙醇中并搅拌 1 小时。加入步骤 A 化合物(4.38g, 10mmol), 反应搅拌 3.5 小时。加入硼氢化钠(570mg, 15mmol), 反应又搅拌 18 小时。加入氨(16.3ml, 2N)得到稠的悬浮液后加入 104ml 二氯甲烷。加入硅藻土(13g), 搅拌混合物并通过硅藻土过滤。滤液用盐水洗涤一次并干燥, 汽提, 进行色谱法, 用二氯甲烷/甲醇/浓氨 90:5:0.5 洗脱。合并级分, 汽提出溶剂, 并溶解于二氯甲烷/异丙基醚。通入氯化氢气体, 浓缩溶液并用异丙基醚研制, 得到 2.86g(55%)标题化合物, 为白色泡沫体。

15

FDMS - M^+ 480;

元素分析 $C_{29}H_{40}N_2O_2S \cdot HCl \cdot H_2O$

计算值 : C, 64.86; H, 8.11; N, 5.21

实测值: C, 64.56; H, 8.37; N, 4.93

20 NMR ($CDCl_3$), δ 1.46 (t, 3H, $J=9\text{Hz}$), 1.50 (s, 18H), 2.64 (d, 2H, $J=5\text{Hz}$), 2.88-2.97 (m, 1H), 3.17 (t, 2H, $J=9\text{Hz}$), 3.51 (t, 2H, $J=9\text{Hz}$), 3.97-32 (m, 2H), 6.05 (s, 1H), 7.46 (d, 2H, $J=9\text{Hz}$), 7.56 (d, 2H, $J=9\text{Hz}$), 7.65 (s, 1H), 8.21 (s, 2H)

实施例 37

25 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-N-甲基-N-乙基氨基甲基苯氧基)乙基)-5-甲基噁唑盐酸盐一水合物

A. 制备 4-氯-3-氧代戊酸乙酯

30 搅拌下, 氮气下, 将丙二酸乙酯钾盐, 34g(200mmol)(有机合成 Coll(Organic Synthesis Coll).Vol.IV, p.417), 23.75g(250mmol)氯化镁和 44.5ml(320mmol)三乙胺悬浮于 1.0L 乙腈中。加入 2-氯-丙酰氯, 9.7ml(100mmol), 混合物在氮气下搅拌 18 小时。加入 5N 盐酸 100ml, 将反应搅拌 2 小时。分离各层, 汽提有机物, 得到 21.09g 粗产物, 其

通过 300ml 硅胶过滤，用 20%乙酸乙酯/己烷洗脱，得到 10.37g(58%) 产物。

NMR (CDCl₃), δ 1.27 (t, 3H, J=4Hz), 1.62 (d, 3H, J=4Hz), 3.72 (dd, 2H, J=42Hz), 4.52 (q, 2H, J=4Hz)

5

B. 制备 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-乙酯基甲基-5-甲基噁唑

只是将实施例 1A 的化合物 6.6g(26.5mmol)和 10.3g(57.7mmol)步骤 A 的化合物一起在 140℃在氮气下搅拌共 6.5 小时。将反应冷却并在 300ml 硅胶上进行色谱法，用 20%然后用 50%乙酸乙酯/己烷洗脱，得到 4.48g(45%)产物。

10

FDMS - M+ = 373

NMR (CDCl₃), δ 1.27 (t, 3H, J=4Hz), 1.47 (s, 18H), 2.34 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 4.18 (q, 2H, J=4Hz), 5.46 (s, 1H), 7.78 (s, 2H)

15

C. 制备 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-羟基乙基)-5-甲基噁唑

搅拌下，氮气下，将起始酯，步骤 B 的化合物 4.43g(11.88mmol)溶解于 83ml 四氢呋喃。小心加入固体氢化铝锂 450mg(11.88mmol)。产生很多气泡。将混合物搅拌 30 分钟，又加入 225mg(5.94mmol)氢化铝锂，反应在氮气下搅拌过夜。小心加入水后加入 0.675ml 15%氢氧化钠，接着加入 2.0ml 水。过滤出无机物，汽提滤液，溶解于乙酸乙酯，用 1N 盐酸洗涤一次，盐水洗涤两次，汽提得到 3.61g(92%)产物，其不用进一步纯化即可使用。

20

FDMS - M+ = 331

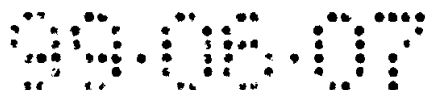
25

NMR (CDCl₃), δ 1.48 (s, 18H), 2.32 (s, 3H), 2.73 (t, 2H, J=4Hz), 3.91 (t, 2H, J=4Hz), 5.51 (s, 1H), 7.81 (s, 2H)

D. 制备 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-甲酰基苯氧基)乙基)-5-甲基噁唑

30

搅拌下，氮气下，将步骤 C 的化合物(3.61g, 10.9mmol), 1.53g (12.5mmol) 4-羟基苯甲醛和 3.29g(12.5mmol)三苯基膦溶解于 30ml 四氢呋喃中。将溶液冷却到-5℃，并且搅拌下经 10 分钟加入 10ml 四氢



咪喃中 1.97ml(12.5mmol)二偶氮二羧酸二乙酯的溶液。反应放热至+3
℃。移去反应浴，反应在氮气下搅拌 3 天。汽提反应，溶解于二氯甲
烷并置于冷藏箱中。然后过滤出二乙氧基羰基肼，滤液在 400ml 硅胶
5 上进行色谱法，用 5%异丙醇/己烷洗脱。合并合适的级分并汽提，得
到 3.52g(74%)产物，其不用进一步纯化即可使用。

FDMS - M+ = 435.

NMR (CDCl₃), δ 1.48 (s, 18H), 2.37 (s, 3H), 3.01 (t, 2H,
J=4Hz), 4.34 (t, 2H, J=4Hz), 5.48(s, 1H), 7.00 (d, 2H,
J=7Hz), 7.80 (s, 2H), 7.82 (d, 2H, J=7Hz), 9.87 (s, 1H)

10

E. 制备 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-甲基乙基氨基甲基苯氧
基)乙基)-5-甲基噻唑盐酸盐水合物

15 氮气下将甲基乙基胺 0.71ml (8.32mmol)和 2.46ml (8.32mmol)四异
丙醇钛溶解于 17ml 乙醇中并搅拌 10 分钟。加入步骤 D 的化合物(1.75g,
4.16mmol)，混合物搅拌 4 小时。加入硼氢化钠(240mg, 6.23mmol)，
反应又搅拌 3 天。加入氨(5.8ml, 2N)得到稠的悬浮液。加入 40ml 二氯
甲烷后加入硅藻土(5.3g)，搅拌混合物并通过硅藻土过滤。滤液用盐水
20 洗涤 2 次并干燥。汽提有机物，进行色谱法，用二氯甲烷/甲醇/浓氨
90:10:1 洗脱。合并级分，汽提，溶解于二氯甲烷/异丙基醚。通入氯化
氨气体，将产物蒸发至干得到 1.36g(63%)白色泡沫体。

FDMS - M+ 478;

元素分析

$C_{30}H_{42}N_2O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$

计算值 : C, 67.58; H, 8.51; N, 5.25

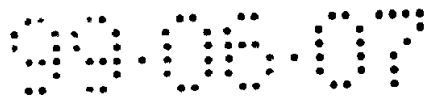
实测值: C, 67.21; H, 8.61; N, 5.06

25 NMR (CDCl₃), δ 1.44 (t, 3H, J=4Hz), 1.49 (m, 18H), 2.51 (s,
3H), 2.60 (d, 2H, J=4Hz), 2.88-3.23 (m, 4H), 3.99-4.14 (m,
2H), 4.43 (t, 2H, J=6Hz), 5.99 (s, 1H), 6.92 (d, 2H, J=7Hz),
7.49 (d, 2H, J=7Hz), 8.16 (s, 2H)

30

实施例 38

2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-N-甲基
-N-乙基氨基甲基苯氧基)乙基)噻唑盐酸盐水合物



A. 制备 N-甲基-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基)苯甲酰胺

搅拌下, 氮气下, (3, 5-二-叔丁基-4-羟基)苯甲酸 75g(300mmol) 和 53.46g(330mmol)羰基二咪唑在 900ml 四氢呋喃中回流 2 小时。冷却反应并加入 300ml 40%甲胺水溶液, 在氮气下在室温下搅拌 18 小时。汽提混合物至湿的固体并加入 500ml 水。汽提混合物, 过滤得到 88.5g(100%)产物, 其含有大约 30mol%咪唑。该产物不用进一步纯化即可使用。

NMR (CDCl₃), δ 1.44 (s, 18H), 2.98 (d, 3H, J=4Hz), 6.2 (bs, 1H), 7.58 (s, 2H)

10

B. 制备 N-甲基-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基)硫代苯甲酰胺

在 100°C 下将步骤 A 的化合物 88.5g (大约 300mmol) 和 60.6g (150mmol) Lawesson 试剂溶解于 300g 六甲基磷酰胺并在氮气下在 100°C 搅拌 1 小时。冷却混合物, 加入水, 混合物用二乙醚萃取两次。合并的有机相用水洗涤三次, 汽提有机层, 得到 91.3g 粗产物, 其与 250ml 二氯甲烷研制, 得到 43.7g 产物。搅拌下向滤液中加入 350ml 己烷, 得到第二批产物 26.7g。滤液沸腾至 400ml, 得到第三批产物 7.2g。总产率是 77.6g(93%)。

NMR (CDCl₃), δ 1.44 (s, 18H), 3.33 (d, 3H, J=4Hz), 5.52 (bs, 1H), 7.60 (s, 2H)

20

C. 制备 3, 5-二-叔丁基-4-羟基硫代苯甲酸, (3-乙氧基羰基-2-氧代-1-丙酰基)酯

氮气下, 步骤 B 的化合物 42.0g(150mmol), 27ml(200mmol)3-氯乙酰乙酸乙酯和 24.9g(150mmol)碘化钾在 1.0L 四氢呋喃中回流 4.5 小时。冷却反应并加入 75ml 水, 将混合物搅拌 18 小时。汽提有机物, 粗产物溶解于氯仿, 用水洗涤一次, 盐水洗涤一次, 然后进行色谱法, 用二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇/浓氨, 90:10:1 的梯度洗脱 10 分钟。然后部分纯化的产物在 600ml 硅胶上进行色谱法, 用 10%乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到 28g(44%)产物。

30

FDMS - M⁺ = 394

NMR (CDCl₃), δ 1.25 (t, 3H, J=4Hz), 1.45 (s, 18H), 3.66 (s,

2H), 3.98 (s, 2H), 4.18 (q, 2H, J=4Hz), 5.80 (s, 1H), 7.83 (s, 2H)

D. 制备 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-乙酯基甲基噻唑

- 5 搅拌下氮气下, 步骤 C 的化合物 25.1g(63.7mmol)和 19.6g(255mmol) 盐酸铵在 320ml 冰醋酸中回流 3.25 小时。冷却反应, 加入乙酸乙酯和水。分离各层, 含水层用乙酸乙酯洗涤一次。合并的有机层用水洗涤一次和用饱和的碳酸氢钠溶液洗涤 8 次, 得到 pH 最后洗涤物。汽提有机层, 粗产物在 600ml 硅胶上进行色谱法, 用 10%乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到 14.96g(57%)产物。

10

FDMS - M+ = 375.

NMR (CDCl₃), δ 1.29 (t, 3H, J=4Hz), 1.48 (s, 18H), 3.87 (s, 2H), 4.21 (q, 2H, J=4Hz), 5.45 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.72 (s, 2H)

15 E. 制备 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-羟基乙基)噻唑

- 搅拌下氮气下, 步骤 D 的化合物 5.0g(13.33mmol)溶解于 95ml 四氢呋喃。小心加入固体氢化铝锂 760mg(20mmol)。产生很多气泡。混合物在氮气下搅拌 1 小时。小心加入水 0.76ml H₂O, 接着加入 0.76ml 15%氢氧化钠, 接着加入 2.3ml 水。过滤出无机物, 汽提滤液, 溶解于 20 乙酸乙酯, 用 1N 盐酸洗涤一次盐水洗涤两次, 汽提, 得到 4.42g(99%) 产物, 该产物不用进一步纯化即可使用。

FDMS - M+ = 333

NMR (CDCl₃), δ 1.48 (s, 18H), 3.02 (t, 2H, J=4Hz), 3.98 (t, 2H, J=4Hz), 5.50 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.73 (s, 2H)

25

F. 制备 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-甲酰基苯氧基)乙基)噻唑

- 30 搅拌下氮气下, 将步骤 E 的化合物 4.20g(12.6mmol), 1.76g (14.44mmol) 4-羟基苯甲醛和 3.79g(14.44mmol)三苯基膦溶解于 37ml 四氢呋喃。将溶液冷却到-10℃, 搅拌下经 10 分钟加入 12.5ml 四氢呋喃中 2.27ml(14.44mmol)偶氮二羧酸二乙酯的溶液。反应放热至-3℃。移去反应浴, 反应在氮气下搅拌过夜。汽提反应, 溶解于二氯甲烷并置

于冷藏箱中。然后过滤出二乙氧基羰基肼，滤液在 400ml 硅胶上进行色谱法，用 15% 然后用 20% 乙酸乙酯/己烷洗脱。合并合适的级分并汽提，得到 3.98g(72%) 产物，其不用进一步纯化即可使用。

5 NMR (CDCl₃), δ 1.48 (s, 18H), 3.31 (t, 2H, J=4Hz), 4.45 (t, 2H, J=4Hz), 5.47 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.03 (d, 2H, J=7Hz), 7.73 (s, 2H), 7.83 (d, 2H, J=7Hz), 9.88 (s, 1H)

G. 制备 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-N-甲基-N-乙基氨基甲基苯氧基)乙基)噻唑盐酸盐水合物

10 氮气下搅拌下，将 N-甲基-N-乙基胺 0.96ml(11.26mmol)和 3.33ml (11.26mmol)四异丙醇钛溶解于 20ml 乙醇中并搅拌 10 分钟。加入步骤 F 的化合物(2.46g, 5.63mmol)，混合物搅拌 2.5 小时。加入硼氢化钠 (320mg, 8.44mmol)，反应又搅拌 3.5 天。加入氨(7.85ml, 2N)得到稠的悬浮液。然后加入 55ml 二氯甲烷。加入硅藻土 7.2g，搅拌混合物并
15 通过硅藻土过滤。滤液用盐水洗涤 2 次并干燥。汽提有机物，进行色谱法，用二氯甲烷/甲醇/浓氨 90:10:1 洗脱。合并级分，汽提，溶解于二氯甲烷/异丙基醚。通入氯化氢气体，将产物浓缩并与异丙基醚研制，得到 1.54g(54%)白色泡沫体。

FDMS - M⁺480;

20 元素分析 C₂₉H₄₀N₂O₂S·HCl·1.75 H₂O

计算值 : C, 63.48; H, 8.17; N, 5.11;

实测值 : C, 63.55; H, 7.89; N, 4.86

25 NMR (CDCl₃), δ 1.46 (t, 3H, J=4Hz), 1.49 (m, 18H), 2.62 (d, 2H, J=4Hz), 2.89 (m, 1H, J=4Hz), 3.15 (m, 1H), 3.50 (bs, 2H), 4.10 (m, 2H), 4.41 (t, 2H, J=4Hz), 5.75 (s, 1H), 6.96 (d, 2H, J=7Hz), 7.12 (s, 1H), 7.50 (d, 2H, J=7Hz), 7.90 (s, 2H)

实施例 39

30 E-2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(3-(4-N-甲基-N-乙基氨基甲基苯基)-2-丙烯基)噻唑盐酸盐水合物

A. 制备 4-(2-溴乙基)-2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)噁唑

向搅拌的三苯基膦(31.0g, 118mmol)的二氯甲烷(394ml)的溶液加入溴(6.09ml, 118mmol)。向澄清的溶液中加入少量三苯基膦。经 15 分钟向该溶液中加入溶解于二氯甲烷(315ml)中的实施例 1C 的化合物 (25.0g, 78.9mmol)和咪唑(10.7g, 158mmol)。将反应在室温下搅拌 1 小时并过滤。蒸发滤液至干, 与二氯甲烷/甲苯研制, 过滤。滤液在硅胶上进行色谱法, 用己烷-乙酸乙酯梯度洗脱, 得到小标题产物(25.4g, 85%):

10 ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.85 (s, 2H), 7.5 (s, 1H), 5.5 (s, 1H), 3.65 (t, J=6Hz, 2H), 3.15 (t, J=6Hz, 2H), 1.5 (s, 18H); FDMS 381 (M+).

B. 制备 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-三苯基膦乙基)噁唑溴化物

向搅拌的 4-(2-溴乙基)-2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)噁唑(25.4g, 66.8mmol)的二甲苯(135ml)溶液加入三苯基膦(17.5g, 66.8mmol)。反应加热至回流反应 22 小时, 从沉淀的产物中倾析出二甲苯。产物与二乙醚研制, 过滤后与乙酸乙酯研制并过滤, 得到中间体磷盐 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-三苯基膦乙基)噁唑溴化物(30.7g, 72%):

20 ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.2 (bs, 1H), 7.8 (m, 17H), 5.5 (bs, 1H), 4.2 (bs, 2H), 3.1 (bs, 2H), 1.5 (s, 18H); FDMS 562 (M-Br+).

C. 制备 E-2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(3-(4-甲酰基苯基)-2-丙烯基)噁唑二乙基缩醛

向搅拌的 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-三苯基膦乙基)噁唑溴化物(28.1g, 43.8mmol)的四氢呋喃(220ml)的溶液中加入对苯二甲醛-二乙基缩醛(8.68ml, 43.8mmol)。混合物冷却到 -10 °C, 保持小于 4°C 的温度下经 8 分钟滴加六甲基二甲硅烷氯化钠的四氢呋喃(87.5ml, 87.5mmol)的 1M 溶液。反应在 0°C 搅拌 3 小时, 用水终止, 并用乙酸乙酯和水稀释。用 1N 盐酸调至 pH8.5。有机层用盐水萃取, 硫酸钠干燥, 蒸发至干, 并在硅胶上进行色谱法, 用己烷/丙酮梯

度洗脱，得到烯烃中间体 E-2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(3-(4-甲酰基苯基)-2-丙烯基)噁唑二乙基缩醛的反式异构体 (2.6g, 12%):

5 ¹H NMR (CDCl₃) 7.85 (s, 2H), 7.4 (m, 5H), 6.55 (d, J=16Hz, 1H), 6.4 (dt, J=16Hz, 7Hz, 1H), 5.5 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 3.5-3.6 (m, 6H), 1.5 (s, 18H), 1.25 (t, J=6Hz, 6H);
FDMS 491 (M+).

10 D. 制备 Z-2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(3-(4-甲酰基苯基)-2-丙烯基)噁唑二乙基缩醛

将来自上面色谱的不纯的级分在硅胶上再次进行色谱法，用己烷-二乙基醚梯度洗脱，得到小标题化合物(1.6g, 7%):

15 ¹H NMR (CDCl₃) 7.85 (s, 2H), 7.45 (d, J=8Hz, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.3 (d, J=8Hz, 2H), 6.35 (d, J=11Hz, 1H), 5.95 (dt, J=11Hz, 7 Hz, 1H), 5.5 (s, 2H), 3.5-3.7 (m, 6H), 1.5 (s, 18H), 1.25 (t, J=6Hz, 6H).

E. 制备 E-2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(3-(4-甲酰基苯基)-2-丙烯基)噁唑

20 向搅拌的 E-2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(3-(4-甲酰基苯基)-2-丙烯基)噁唑二乙基缩醛(2.53g, 5.14mmol)的二乙醚(51ml)的溶液中加入 1N 盐酸(51ml)，然后加浓盐酸(5.1ml)搅拌反应 18 小时后用饱和的碳酸氢钠碱化。有机相用盐水萃取，硫酸钠干燥，蒸发至干，在硅胶上进行色谱法，用己烷/乙酸乙酯梯度洗脱，得到期望的产物(1.19g, 25 55%):

¹H NMR (CDCl₃) 9.95 (s, 1H), 7.9 (s, 2H), 7.85 (d, J=8Hz, 2H), 7.5 (d, J=8Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 6.6 (m, 2H), 5.5 (s, 1H), 3.6 (d, J=5Hz, 2H), 1.5 (s, 18H);
FDMS 417 (M+).

30

F. 制备 E-2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(3-(4-N-甲基-N-乙基氨基甲基苯基)-2-丙烯基)噁唑盐酸盐

向搅拌的乙基甲基胺盐酸盐(0.54g, 5.7mmol)的乙醇(5.8ml)的溶液加入三乙胺(0.79ml, 5.7mmol), 四异丙醇钛(1.68ml, 5.7mmol), 最后加入乙醇(7.1ml)中的 E-2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(3-(4-甲酰基苯基)-2-丙烯基)噁唑(1.19g, 2.85mmol)。反应搅拌 4.5 小时后加入硼氢化钠(0.16g, 4.28mmol)。室温下反应 20 小时后, 将反应倒入 20ml 2N 氢氧化铵并用二氯甲烷稀释。混合物通过硅藻土过滤, 滤液用盐水萃取。有机层用硫酸钠干燥, 蒸发至干, 在硅胶上进行色谱法, 用二氯甲烷-甲醇梯度洗脱, 得到游离碱(0.79g, 60%)。游离碱(0.79g, 1.71mmol)溶解于二氯甲烷(17ml), 用氯化氢气体处理, 蒸发, 给出期望的产物(0.83g, 98%):

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.9 (s, 2H), 7.55 (d, J=9Hz, 2H), 7.5 (d, J=9Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 6.6 (d, J=16Hz, 1H), 6.45 (dt, J=16Hz, 7Hz, 1H), 5.6 (s, 1H), 4.15 (m, 2H), 3.6 (d, J=7Hz, 2H), 3.2 (m, 1H), 2.9 (m, 1H), 2.65 (d, J=5Hz, 3H), 1.5 (m, 21H);

FDMS 460 (M⁺-HCl);

元素分析

C₃₀H₄₁ClN₂O₂·1.5H₂O:

计算值 : 68.75; H, 8.46; N, 5.34.

实测值 : C, 69.06; H, 8.30; N, 5.49.

20

实施例 40

Z-2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(3-(4-N-甲基-N-乙基氨基甲基苯基)-2-丙烯基)噁唑盐酸盐一水合物

A. 制备 Z-2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(3-(4-甲酰基苯基)-2-丙烯基)噁唑。

向搅拌的实施例 39D 的化合物(1.59g, 3.23mmol)的二乙醚(32ml)的溶液中加入 1N 盐酸(32ml), 然后加浓盐酸(3.2ml)。搅拌反应 30 分钟后用饱和的碳酸氢钠碱化。有机层用盐水萃取, 硫酸钠干燥, 蒸发至干, 在硅胶上进行色谱法, 用己烷/乙酸乙酯梯度洗脱, 得到期望的小标题产物(1.15g, 85%):

30

¹H NMR (CDCl₃) 10.0 (s, 1H), 7.9 (d, J=8Hz, 2H), 7.85 (s, 2H), 7.5 (d, J=8Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 6.65 (d, J=11Hz, 1H), 6.1 (dt, J=11Hz, 7Hz, 1H), 5.5 (s, 1H), 3.65 (d, J=7Hz, 2H),

1.5 (s, 18H);
FDMS 417 (M+).

B. 制备 Z-2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(3-(4-N-甲基-N-乙基氨基甲基苯基)-2-丙烯基)噁唑盐酸盐

5 向搅拌的乙基甲基胺盐酸盐(0.78g, 8.18mmol)的乙醇(4.1ml)的溶液加入三乙胺(1.14ml, 8.18mmol), 四异丙醇钛(2.42ml, 8.18mmol), 最后加入乙醇(10ml)中的 Z-2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(3-(4-甲酰基苯基)-2-丙烯基)噁唑(1.71g, 4.09mmol)。反应搅拌 3.5 小时后加入
10 硼氢化钠(0.23g, 6.14mmol)。室温下反应 18 小时后, 将反应倒入 30ml 2N 氢氧化铵并用二氯甲烷稀释。混合物通过硅藻土过滤, 滤液用盐水萃取。有机层用硫酸钠干燥, 蒸发至干, 在硅胶上进行色谱法, 用二氯甲烷-甲醇梯度洗脱, 得到游离碱(1.63g, 86%)。游离碱(1.3g, 2.82mmol)溶解于二氯甲烷(28ml), 用氯化氢气体处理, 蒸发, 给出期望的产物(1.40g, 100%):

15 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.05 (s, 2H), 7.6 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 7.5 (s, 1H), 7.35 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 6.65 (d, $J=11\text{Hz}$, 1H), 6.05 (dt, $J=11\text{Hz}$, 7Hz, 1H), 5.8 (s, 1H), 4.15 (m, 2H), 3.75 (d, $J=7\text{Hz}$, 2H), 3.2 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.7 (d, $J=5\text{Hz}$, 3H), 1.5 (m, 21H);

20 FDMS 460 (M+-HCl);

元素分析

$\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{ClN}_2\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$:

计算值 : C, 69.95; H, 8.41; N, 5.44.

实测值: C, 70.08; H, 8.10; N, 5.61.

25

实施例 41

2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(3-(4-N-甲基-N-乙基氨基甲基苯基)丙基)噁唑盐酸盐水合物

向搅拌的 Z-2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(3-(4-N-甲基-N-乙基氨基甲基苯基)-2-丙烯基)噁唑(1.2g, 2.6mmol)的甲苯(26ml)的溶液加入
30 5%碳钨(0.12g)。向该悬浮液中通入大气压的氢气 5 小时并过滤。将滤液蒸发至干并在硅胶上进行色谱法, 用二氯甲烷-甲醇梯度洗脱, 得到饱和的游离碱(0.99g, 82%)。游离碱(1.05g, 2.27mmol)溶解于二氯甲烷

(23ml), 用氯化氢气体处理, 蒸发, 与二异丙基醚研制, 给出期望的产物(1.00g, 88%):

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.9 (s, 2H), 7.5 (d, J=9Hz, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.3 (d, J=9Hz, 2H), 6.65 (d, J=11Hz, 1H), 5.6 (s, 1H),
5 4.1 (m, 2H), 3.1 (m, 1H), 2.9 (m, 1H), 2.7 (t, J=7Hz, 2H),
2.65 (m, 5H), 2.05 (m, 2H), 1.5 (m, 21H);

FDMS 462 (M⁺-HCl);

元素分析

C₃₀H₄₃ClN₂O₂·1.5H₂O:

计算值: 68.48; H, 8.81; N, 5.32.

实测值: C, 68.40; H, 8.63; N, 5.22.

10

实施例 42

2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-((4-N-甲基-N-乙基氨基甲基苯氧基甲基)噁唑盐酸盐

A. N-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基)苯甲酰基-DL-丝氨酸甲酯

15 经 20 分钟向苯甲酸的四氢呋喃(165ml)的悬浮液中分批加入 1, 1'-羰基二咪唑。得到的金色溶液在 22℃ 搅拌 20 分钟后滴加到下面描述的溶液中。

20 向 DL-丝氨酸甲酯的四氢呋喃 (115ml) 的悬浮液中加入二异丙基乙基胺后加入二甲基甲酰胺 (70ml)。得到的无色溶液在 22℃ 搅拌 1 小时后加入活化的苯甲酸衍生物 (上述)。反应在 22℃ 搅拌 5 天后真空浓缩成油状物。该油状物用乙酸乙酯 (250ml) 处理, 用 1:1 的盐水:0.1N 盐酸洗涤三次, 用盐水洗涤一次。有机物用氯化钠干燥, 在蒸汽浴上加热, 热过滤, 将滤液真空浓缩成油状物。然后用 1:1 己烷:乙酸乙酯处理油状物, 在蒸汽浴上减少体积至大约 250ml, 然后声处理。该混合物冷却到-20℃ 大约 2 小时, 导致形成结晶。过滤收集结晶, 用 70% 己烷:乙酸乙酯洗涤, 得到 49.13g 标题化合物。真空浓缩滤液成油状物。用 1:1 己烷:乙酸乙酯处理油状物, 然后进行制备色谱, 用 50-70% 己烷:乙酸乙酯洗脱 30 分钟。合并含有标题化合物的期望级分。该
30 标题化合物在二乙醚:己烷中重结晶, 得到 11.32g 标题化合物。分离到共 60.45g(56%)标题化合物。

mp (°C) : 108-109

质谱 (FDMS) : m/z 351 (M).

¹H NMR (CdCl₃) : δ 7.65 (s, 2H), 6.99 (d, J=6.2Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.85 (dt, J=3.6Hz, 1H), 4.06 (bs, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.45 (s, 18H).

5

元素分析 C₁₉H₂₉NO₅:

计算值 : C, 64.94; H, 8.32; N, 3.99.

实测值 : C, 65.20; H, 8.42; N, 4.22.

10 B. 4-((RS)甲酯基)-2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-2-噁唑啉

向 22°C 的 N-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基)苯甲酰基-DL-丝氨酸甲酯(0.17mol, 58.81g)和咪唑(0.18mol, 12.53g)在乙腈(890ml)的悬浮液中加入三苯基膦(0.18mol, 48.28g)之后加入四溴化碳(0.18mol, 61.05g)。搅拌 2.5 小时后, 真空浓缩反应成泡沫体, 其含有结晶物质。

15 混合物用乙酸乙酯:己烷(100ml)处理后冷却到 -20°C。过滤收集不溶物并弃除。使滤液进行制备色谱, 用 25-40%乙酸乙酯:己烷的梯度洗脱 30 分钟。含有标题化合物加一起洗出的杂质的级分再次进行制备色谱, 用 15-35%乙酸乙酯:己烷的洗脱 30 分钟。合并含有标题化合物的级分, 真空浓缩, 得到 55.75g (99%)油状物, 其缓慢结晶。

20 mp (°C): 102-104

质谱 (FDMS):m/z 333 (M)

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.80 (s, 2H), 5.59 (s, 1H), 4.91 (dd, J=7.6, 10.4 Hz, 1H), 4.73 (dd, J=7.6, 8.6 Hz, 1H), 4.53 (dd, J=8.6, 10.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.45 (s, 18H)

元素分析 C₁₉H₂₇NO₄:

25 计算值 : C, 68.44; H, 8.16; N, 4.20

实测值: C, 68.33; H, 8.10; N, 4.34

C. 4-(甲酯基)-2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)噁唑

30 用活化的氧化镁(6.60mol, 574.0g)处理((RS)-4-甲酯基)-2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-2-噁唑啉(0.66mol, 220.15g)的丙酮(1.6L)的溶液。悬浮物在 22°C 搅拌 17.5 小时后在 45°C 加热 1 小时。向反应中加入硅藻土(250ml)后将悬浮液通过硅胶(2.5cm × 14.5cm)和硅藻土(250g)垫过

5 滤。用丙酮淋洗不溶物直到通过薄层色谱没有在滤液中发现产物。真空浓缩滤液，得到 303.5g 黑色固体。该物质用二乙醚(500ml)处理并置于蒸汽浴上直到固体溶解，然后加入己烷(250ml)。将溶液煮沸直到形成结晶。混合物冷却到 22℃，过滤收集结晶并用 2:1 的己烷:二乙醚洗涤，得到含有杂质的 98.1g 标题化合物。使该物质如上所述进行多次重结晶，得到 92.46g 标题化合物。通过滤液的多次重结晶分离另外的标题化合物，得到 36.94g。

10 真空浓缩来自结晶的滤液成固体，然后如上所述重结晶，得到 43.46g 标题化合物。真空浓缩滤液得到固体。该固体用二氯甲烷处理后分为两部分。一部分进行制备色谱，用 5-25%乙酸乙酯:己烷的梯度洗脱 30 分钟。合并含有标题化合物加杂质的级分，真空浓缩得到黑色固体。该固体如上所述重结晶，得到 20.74g 黄/氯固体。然后该固体在沸腾的 1:4 乙酸乙酯:己烷(200ml)中研制，热过滤，并用 1:4 乙酸乙酯:己烷洗涤，得到 17.99g 标题化合物。从滤液重结晶得到另外的标题化
15 合物 0.65g。共分离 148.04g(68%)标题化合物。

mp (°C) : 163

质谱 (FDMS) : m/z 331 (M).

¹H NMR (CDCl₃) : δ 8.23 (s, 1H), 7.91 (s, 2H), 5.59 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.48 (s, 18H).

元素分析 C₁₉H₂₅NO₄:

20

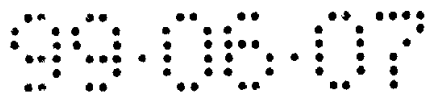
计算值: C, 68.86; H, 7.60; N, 4.23.

实测值: C, 69.11; H, 7.72; N, 4.21.

D. (4-(羟基甲基)-2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基))-2-噁唑

25

在 3 颈 12L 烧瓶中用甲醇(0.58mol, 23.4ml)处理 4-(甲酯基)-2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-2-噁唑(0.39mol, 127.71g)四氢呋喃(2.6L)的深蓝色溶液。接着经 60 分钟小心加入硼氢化锂(0.58mol, 12.59g)。在加入期间，用冰浴冷却反应保持温度在 19 和 24℃之间。硼氢化物一加完，将橙色反应缓慢加热至回流(大约 50 分钟)。回流 4.5 小时后，将黄色
30 反应冷却到 22℃。然后用 5N 盐酸(620ml)小心处理反应 30 分钟。在加入头 40ml 盐酸期间发现产生大量气体。加入乙酸乙酯(1L)并将反应分为两部分。每一部分用水(500ml)处理并分离各相。合并水相并用乙酸



乙酯萃取两次。合并有机相并真空浓缩至油状物。向油状物中加入二乙醚(500ml),在蒸汽浴上将体积减小到大约 500ml,然后冷却到-78℃(使用干冰/丙酮)1 小时。温热到 22℃后,过滤收集得到的结晶并用二乙醚洗涤,得到 56.55g 标题化合物。接着重结晶滤液,得到另外的 52.76g。

5 共分离 109.31g(94%)标题化合物。

mp (°C) : 150

质谱 (FDMS) : m/z 303 (M).

¹H NMR (CdCl₃): δ 8.33 (s, 2H), 7.68 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 1.51 (s, 18H).

元素分析 C₁₈H₂₅NO₃:

10

计算值: ed: C, 71.26; H, 8.31; N, 4.62.

实测值: C, 71.52; H, 8.26; N, 4.79.

E. 4-(溴甲基)-2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)噁唑

15 用三苯基膦(53.0mmol, 13.91g) 之后用四溴化碳(53.0mmol, 17.59g) 处理 4-(羟基甲基)-2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)噁唑 (44.2mmol, 13.41g)的乙腈(230ml)的悬浮液。得到的溶液在大约 22℃搅拌 3 小时。向反应中加入另外的四溴化碳(22.0mmol, 13.13g)和三苯基膦(22.0mmol, 5.79g)。又搅拌 40 分钟后,用水(5ml)终止反应,搅拌 20 分钟,真空浓缩,在 5℃储存大约 16 小时。该物质溶解于氯仿并进行制备色谱,用 35-50%氯仿:己烷的梯度洗脱 30 分钟。合并含有标题化合物的级分,硫酸钠干燥,过滤,真空浓缩,得到 9.7g 标题化合物,其在 22℃下静置结晶。

mp (°C) :

25

质谱 (FDMS) : m/z 367 (M+1).

¹H NMR (CdCl₃): δ 7.84 (s, 2H), 7.65 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 1.48 (s, 18H).

元素分析 C₁₈H₂₄BrNO₂

计算值: : C, 59.02; H, 6.60; N, 3.82.

实测值: C, 58.83; H, 6.53; N, 3.85.

30

F. 4-(4-(2-甲酰基)苯氧基甲基)-2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)噁唑

将甲基乙基酮(275ml)中的 4-(溴甲基)-2-(3,5-二-叔丁基-4-羟基苯基)咪唑(26.5mmol, 9.7g), 4-羟基苯甲醛(29.1mmol, 3.56g), 碳酸钾(79.4mmol, 10.97g)和碘化钾(26.5mmol, 4.39g)的悬浮液回流 2 小时。然后将反应冷却到大约 22°C, 过滤, 真空浓缩至油状物。该油状物用乙酸乙酯(250ml)处理然后用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤两次, 用硫酸氢钠水溶液洗涤一次, 用盐水洗涤一次。有机层用硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩成油状物。该物质溶解于乙酸乙酯后进行制备色谱, 用 30-50%乙酸乙酯:己烷洗脱 30 分钟。使含有标题化合物加杂质的级分再次进行制备色谱, 用 25-35%丙酮:己烷洗脱 30 分钟。合并含有标题化合物的级分并真空浓缩得到 8.9g(82%)。

mp 160(°C) :

质谱 (FDMS) : m/z

¹H NMR (CdCl₃) : δ 9.90 (s, 1H), 7.85 (d, 4H), 7.69 (s, 1H), 7.12 (d, 2H), 5.54 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 1.49 (s, 18H).

元素分析 : C₂₅H₂₉N₄O₄

15 计算值: C, 73.69; H, 7.17; N, 3.44.

实测值: C, 73.72; H, 7.16; N, 3.45.

G. 2-(3,5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-((4-N-甲基乙基氨基甲基)苯氧基甲基)咪唑盐酸盐

20 基本上根据实施例 11 的描述制备标题化合物, 除了使用 4-(4-(2-甲酰基)苯氧基甲基)-2-(3,5-二-叔丁基-4-羟基苯基))和 N-甲基-N-乙基胺。粗产物进行制备色谱, 用 0-10%(甲醇:氢氧化铵):氯仿洗脱 30 分钟。合并含有标题化合物的级分并真空浓缩, 得到 6.0g。该物质溶解于二乙醚(100ml)后用氯化氢气体饱和。过滤收集得到的沉淀并用二乙醚洗
25 涤。该物质溶解于二氯甲烷(50ml)并用 0.1N 氢氧化铵(50ml)洗涤。有机层用硫酸钠干燥后过滤。滤液进行制备色谱, 用 0-10%(甲醇:氢氧化铵):氯仿洗脱。合并含有标题化合物的级分并真空浓缩, 得到泡沫体该泡沫体用二乙醚(100ml)和饱和的碳酸氢钠水溶液(100ml)处理。分离各相, 含水相用二乙醚(1×50ml)萃取。合并有机相, 硫酸钠干燥, 过滤,
30 然后缓慢加入到饱和的氯化氢二乙醚溶液中。真空浓缩得到的悬浮液, 得到 4.74g 标题化合物, 为泡沫体。

质谱 (FDMS): m/z 450 (M-HCl)

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.86 (s, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.52 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H) 7.06 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 5.54 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.64 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 3H), 1.48 (m, 21H)

元素分析 : $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{ClN}_2\text{O}_3$

计算值 : C, 69.05; H, 8.07; N, 5.75

实测值: C, 68.95; H, 7.98; N, 5.76

实施例 43

10 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-((4-N-乙基-N-丙基
氨基乙基苯氧基)甲基)噁唑盐酸盐

A. 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-((4-N-乙基-N-丙酰基氨基乙基苯氧基)甲基)噁唑

向搅拌的 N-乙基, N-丙酰基酪胺(2.84g, 12.83mmol)的四氢呋喃
15 (32.1ml)的溶液加入 60%氢氧化钠悬浮液(0.56g, 14.11mmol)。搅拌 10 分钟
后, 加入实施例 42(E)的化合物(4.70g, 12.83mmol)。使反应在室温
下搅拌 5 小时, 倒入乙酸乙酯中, 用 10%硫酸钠萃取后用盐水萃取。
有机层用硫酸钠干燥, 蒸发至干, 在硅胶上进行色谱法, 用己烷-乙酸
乙酯梯度洗脱。在硅胶上进一步进行色谱法, 用甲苯-丙酮梯度洗脱,
20 得到中间体苯基醚

(2.10g, 32%);

^1H NMR (CDCl_3) (2旋转异构体) δ 7.9 (s, 2H), 7.65 (s, 1H),
7.15 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 7.1 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 6.95 (m, 2H), 5.55
(s, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.1-3.5 (m, 4H), 2.8 (m, 2H), 2.15-
25 2.4 (m, 2H), 1.5 (m, 18H), 1.05-1.2 (m, 6H).

B. 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-((4-乙基丙基氨基乙基苯氧基)甲基)
噁唑盐酸盐

30 向搅拌的上面制备的中间体苯基醚(1.87g, 3.69mmol)的四氢呋喃
(55ml)的溶液加入 2M 甲硼烷-二甲硫醚的四氢呋喃溶液(5.9gml,
11.81mmol)。反应加热至回流反应 3 小时, 并蒸发至干。再次溶解于

甲醇后，加入 0.99M 盐酸的甲醇溶液(5.0ml)。反应加热到 60℃反应 18 小时。冷却到室温后，用 1N 氢氧化钠将 pH 调节至 8.5，并且蒸发溶剂。残余物溶解于乙酸乙酯和碳酸氢钠。有机层用盐水洗涤，硫酸钠干燥，蒸发至干，并在硅胶上进行色谱法，用二氯甲烷/甲醇梯度洗脱，
5 得到游离碱(1.20g, 66%)。游离碱(1.31g, 2.66mmol)溶解于二氯甲烷(40ml)，用盐酸处理并蒸发得到期望的产物(1.43g, 100%):

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.85 (s, 2H), 7.6 (s, 1H), 7.15 (d, J=9Hz, 2H), 6.95 (d, J=9Hz, 2H), 5.55 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.1 (m, 6H), 2.95 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.5 (m, 18H), 1.4 (t, J=7Hz, 3H), 1.0 (t, J=7Hz, 3H);

FD MS 492 (M⁺-HCl);

元素分析

C₃₁H₄₅ClN₂O₃·0.6H₂O:

计算值 : C, 68.96; H, 8.62; N, 5.19.

实测值: C, 68.76; H, 7.40; N, 5.25.

15

实施例 44

2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(3-(4-N-甲基-N-乙基氨基甲基苯基氧基)丙基)噁唑

A. 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(3-羟基丙基)噁唑

20 向搅拌的 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-甲酰基乙基)噁唑(实施例 43C)(9.01g, 27.3mmol)的二乙醚(270ml)的溶液加入水(90ml)中的硼氢化钠(1.03g, 27.3mmol)。搅拌 3 天后，将反应混合物倒入二乙醚，用 1N 盐酸萃取后用盐水萃取。有机层用硫酸钠干燥，蒸发至干，得到中间体伯醇(9.2g, 100%)。

25

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.8 (s, 2H), 7.4 (s, 1H), 5.5 (s, 1H), 3.8 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 2.7 (t, J=7Hz, 2H), 1.9 (m, 2H), 1.5 (m, 18H); FD MS 331 (M⁺).

30

B. 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(3-(4-甲酰基苯氧基)丙基)噁唑

向上面制备的伯醇(9.1g, 27.45mmol)的四氢呋喃(82ml)的搅拌的溶液中加入 4-羟基苯甲醛(3.68g, 30.20mmol)和三苯基膦(7.91g,

30.20mmol)。冷却到 -20°C 后,经30分钟滴加偶氮二羧酸二乙酯(4.75ml, 30.20mmol)的四氢呋喃(27ml)的溶液。使反应温热至室温并搅拌18小时,此时用二乙酯稀释并用水,1N氢氧化钠和盐水萃取。有机层用硫酸钠干燥,蒸发至干,在硅胶上进行色谱法,用己烷-丙酮梯度洗脱,得到中间体醛(7.7g, 64%):

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 9.9 (s, 1H), 7.85 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 7.85 (s, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.0 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.15 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 2.8 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 2.2 (m, 2H), 1.5 (s, 18H);

FD MS 435 (M^+).

10

C. 2-(3,5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(3-(4-甲基乙基氨基甲基-苯基氧基)丙基)噁唑盐酸盐

向搅拌的上面制备的中间体醛(2.8g, 6.43mmol)在二氯乙烷(22ml)中的溶液中加入N-乙基-N-甲基胺(0.55ml, 6.43mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(3.81g, 18.0mmol)。20小时后,用饱和的碳酸氢钠终止反应并用乙酸乙酯稀释。有机层用盐水萃取,碳酸钠干燥,蒸发至干,在硅胶上进行色谱法,用二氯甲烷-甲醇梯度洗脱,得到游离碱(2.38g, 77%)。游离碱溶解于二氯甲烷(70ml),用盐酸处理并蒸发,得到期望的产物

(2.4g, 94%):

20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.9 (s, 2H), 7.5 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 7.4 (s, 1H), 6.95 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 5.6 (s, 1H), 4.1 (m, 2H), 4.05 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 3.2 (m, 1H), 2.9 (m, 1H), 2.8 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 2.6 (d, $J=4\text{Hz}$, 3H), 2.2 (m, 2H), 1.5 (s, 18H);

FD MS 478 (M^+-HCl);

25

元素分析

$\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{ClN}_2\text{O}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$:

计算值 : C, 68.75; H, 8.46; N, 5.34.

实测值: C, 68.93; H, 8.34; N, 5.17.

实施例 45

30

2-(3,5-二-甲氧基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-甲基乙基氨基甲基苯基氧基)乙基)噁唑

A. 4-苄基氧基-3,5-二甲氧基苯甲酰胺

向搅拌的 4-苄基氧基-3, 5-二甲氧基苯甲酸(23.4g, 81.2mmol)的四氢呋喃(325ml)的溶液加入羰基二咪唑(14.46g, 89.3mmol)。回流 2 小时后, 使反应冷却到室温并加入氢氧化铵(81ml)。反应在室温下搅拌 1.5 小时, 用乙酸乙酯稀释后用 1N 盐酸酸化。有机层用饱和的碳酸氢钠萃
5 取后用盐水萃取。有机层用硫酸钠干燥并蒸发至干, 得到中间体苯甲酰胺(22.8g, 98%):

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.45 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 7.35 (m, 3H), 7.0 (s, 2H), 6.0 (bs, 2H), 5.05 (s, 2H), 3.85 (s, 6H);

FD MS 287 (M^+).

10 B. 2-(4-苄基氧基-3, 5-二甲氧基苯基)-4-(乙酸乙酯)咪唑

将搅拌的中间体苯甲酰胺(22.8g, 79.35mmol)在 4-氯乙酰基乙酸酯(47.6ml, 352mmol)中的悬浮液加热到 130°C 反应 2 小时, 共沸去除水。然后将反应倒入乙酸乙酯, 并过滤得到的悬浮液。滤液用水, 饱和的碳酸氢钠, 1N 盐酸后用盐水萃取。有机层用硫酸钠干燥, 蒸发至干,
15 并蒸馏去除 4-氯乙酰基乙酸酯。蒸馏釜与二氯甲烷研制, 过滤, 滤液在硅胶上进行色谱法, 用己烷-乙酸乙酯梯度洗脱, 得到中间体乙酯(11.7g, 37%):

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.7 (s, 1H), 7.5 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 7.35 (m, 3H), 7.25 (s, 2H), 5.1 (s, 2H), 4.2 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 3.85 (s, 6H), 3.65 (s, 2H), 1.3 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H); MS 398 (M^++1).

20 C. 2-(4-苄基氧基-3, 5-二甲氧基苯基)-4-(2-羟基乙基)咪唑

向搅拌的中间体乙酯(11.7g, 29.44mmol)的四氢呋喃(200ml)的溶液加入 1M 氢化铝锂的四氢呋喃(26.5ml, 26.5mmol)溶液, 滴加 10 分钟。
25 另外 30 分钟后, 滴加水(1.0ml), 15% 氢氧化钠(1.0ml), 然后又是水(3.0ml)终止反应。过滤不溶物并用乙酸乙酯洗涤。滤液用 1N 盐酸萃取后用盐水萃取。有机层用硫酸钠干燥, 蒸发至干, 在硅胶上进行色谱法, 用己烷-丙酮梯度洗脱, 得到中间体伯醇(7.9g, 76%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.5 (s, 1H), 7.45 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 7.35 (m, 3H), 7.25 (s, 2H), 5.1 (s, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.9 (s, 6H), 3.85 (m, 2H);

MS 355 (M^+).

D. 2-(4-苄基氧基-3,5-二甲氧基苯基)-4-(2-(4-甲酰基苯基氧基)乙基)噁唑

向中间体伯醇(7.9g, 22.22mmol)的四氢呋喃(67ml)的搅拌的溶液
 5 中加入 4-羟基苯甲醛(2.98g, 24.44mmol)和三苯基膦(6.41g, 24.44mmol)。冷却到-20℃后,经 26 分钟滴加偶氮二羧酸二乙酯(3.85ml, 24.44mmol)的四氢呋喃(22ml)的溶液。使反应温热至室温并搅拌 18 小时,此时用二乙醚稀释并用水, 1N 氢氧化钠和盐水萃取。有机层用硫酸钠干燥,蒸发至干,在硅胶上进行色谱法,用二氯甲烷-乙酸乙酯梯
 10 度洗脱,得到中间体醛(7.9g, 77%):

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 9.9 (s, 1H), 7.85 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.45 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 7.3 (m, 3H), 7.25 (s, 2H), 7.0 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 5.1 (s, 1H), 4.4 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 3.9 (s, 6H), 3.1 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H);

15 MS 460 (M^++1).

E. 2-(4-苄基氧基-3,5-二甲氧基苯基)-4-(2-(4-甲基乙基氨基甲基-苯基氧基)乙基)噁唑

向搅拌的中间体醛(5.3g, 11.53mmol)在二氯乙烷(40ml)中的溶液
 20 中加入乙基甲基胺(0.99ml, 11.53mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(6.84g, 32.28mmol)。20 小时后,用饱和的碳酸氢钠终止反应并用乙酸乙酯稀释。有机层用盐水萃取,碳酸钠干燥,蒸发至干,在硅胶上进行色谱法,用二氯甲烷-甲醇梯度洗脱,得到中间体苄基胺(4.9g, 84%):

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.65 (s, 1H), 7.5 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 7.35 (m, 3H), 7.25 (s, 2H), 7.2 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 6.85 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H),
 25 5.05 (s, 2H), 4.25 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 3.9 (s, 6H), 3.4 (s, 2H), 3.1 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 2.45 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 2.2 (s, 3H), 1.1 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H);

MS 502 (M^+).

30 F. 2-(3,5-二甲氧基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-甲基乙基氨基甲基-苯基氧基)乙基)噁唑盐酸盐

向搅拌的上面制备的中间体苄基胺(4.4g, 8.75mmol)的甲醇(175ml)



的溶液中加入浓盐酸(175ml)。反应加热到 70℃ 反应 1 小时；冷却到室温，用碳酸氢钠中和，并用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水萃取，硫酸钠干燥，蒸发至干，在硅胶上进行色谱法，用二氯甲烷-甲醇梯度洗脱，得到游离碱(2.8g, 70%)。游离碱溶解于二氯甲烷(75ml)，用盐酸处理并蒸发，得到期望的产物(3.08g, 100%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.6 (s, 1H), 7.55 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 7.4 (s, 2H), 6.95 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 4.35 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 4.1 (m, 2H), 3.95 (s, 6H), 3.15 (m, 3H), 2.9 (m, 1H), 2.65 (d, $J=4\text{Hz}$, 3H), 1.5 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H);

10 MS 413 ($\text{M}^+-\text{HCl}+1$);

元素分析 $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_5 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$:

计算值 : C, 57.98; H, 6.94; N, 5.62.

实测值: C, 58.04; H, 6.78; N, 5.89.

15

实施例 46

2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-(2-甲基硫基乙基)甲基氨基甲基苯基氧基)乙基)噁唑盐酸盐

向搅拌的 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-2-(4-甲基)氨基甲基苯基氧基)乙基)噁唑(8.06g, 18.48mmol)的二甲基甲酰胺(46ml)的溶液中加入 60%氢氧化钠分散液(1.77g, 44.35mmol)。搅拌 20 分钟后，加入 2-氯乙基甲基硫醚(1.84ml, 18.48mmol)。将反应加热到 80℃ 反应 7.5 小时，在 2.5 小时和 5 小时时加入更多的氯乙基甲基硫化物(1.84ml, 18.48mmol)。反应用水终止，并用乙醚和饱和的碳酸氢钠稀释。含水层用乙酸乙酯萃取，合并的有机物用盐水萃取。有机层用硫酸钠干燥，蒸发至干，在硅胶上进行色谱法，用己烷-丙酮梯度洗脱，得到游离碱(4.6g, 46%)。游离碱(1.00g, 1.96mmol)溶解于二氯甲烷(20ml)，用盐酸处理并蒸发，得到期望的产物(1.09g, 100%)。

20 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.0 (s, 2H), 7.6 (s, 1H), 7.5 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 7.0 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 5.7 (s, 1H), 4.35 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 4.15 (m, 2H), 2.9-3.3 (m, 6H), 2.65 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.5 (s, 18H);

25 FD MS 511 ($\text{M}^+-\text{HCl}+1$);

元素分析

C₃₀H₄₃ClN₂O₃S·0.7H₂O:

计算值: C, 64.37; H, 7.99; N, 5.00.

实测值: C, 64.25; H, 7.83; N, 4.74.

5

实施例 47

2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-(2-甲基硫基乙基)

甲基氨基甲基苯基氧基)乙基)噁唑 S-氧化物盐酸盐

在 0℃ 下, 经 10 分钟, 向为了 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-(2-甲基硫基乙基)甲基氨基甲基苯基氧基)乙基)噁唑而制备的游离碱(1.8g, 3.52mmol)的二氯甲烷(11ml)的搅拌的溶液中加入 55% 间-氯代过苯甲酸(1.11g, 3.52mmol)的二氯甲烷(11ml)的溶液。在 0℃ 下搅拌 1.5 小时后, 反应用二氯甲烷稀释并用饱和的碳酸氢钠萃取。有机层用盐水萃取, 硫酸钠干燥, 蒸发至干, 在硅胶上进行色谱法, 用氯仿-乙醇梯度洗脱, 得到游离碱(0.79g, 43%)。游离碱(0.78g, 1.46mmol)溶解于 15 二氯甲烷(15ml), 用盐酸处理并蒸发, 得到期望的产物(0.80g, 96%)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.9 (s, 2H), 7.5 (m, 3H), 7.0 (d, J=9Hz, 2H), 5.6 (s, 1H), 4.3 (t, J=7Hz, 2H), 4.2 (m, 2H), 3.2-3.8 (m, 4H), 3.15 (t, J=7Hz, 2H), 2.7 (m, 6H), 1.5 (s, 18H); FD MS 526 (M⁺-HCl);

20

元素分析

C₃₀H₄₃ClN₂O₄S·1.1H₂O:

计算值: C, 61.80; H, 7.81; N, 4.80.

实测值: C, 61.55; H, 7.50; N, 4.55.

实施例 48

25

2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-

乙基丙基氨基乙基苯氧基)乙基)噁唑

A. N-乙基, N-丙酰基酪胺

经 30 分钟向搅拌的 5℃ 下的羰基二咪唑(14.13g, 87.12mmol)的四氢呋喃(109ml)的溶液滴加丙酸(6.5ml, 87.12mmol)的四氢呋喃(73ml)的溶液。搅拌 20 分钟后, 经 20 分钟加入 N-乙基酪胺(12.0g, 72.6mmol)的四氢呋喃(73ml)溶液。使反应温热至室温并搅拌 4 小时。加入甲醇(7.3ml)并继续搅拌 30 分钟。通过用乙酸乙酯稀释并用 1N 盐酸萃取,

饱和的碳酸氢钠萃取后用盐水萃取来进行反应的后处理。有机层用硫酸钠干燥，蒸发至干，并且在硅胶上进行色谱法，使用二氯甲烷-甲醇梯度洗脱，得到 N-乙基，N-丙酰基酪胺(6.95g, 43%):

5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) (2 rotamers) δ 7.65 (bs, 0.5H), 7.25 (bs, 0.5H), 7.05 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 7.0 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 6.8 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 3.2-3.6 (m, 4H), 2.8 (m, 2H), 2.4 (q, $J=7\text{Hz}$, 1H), 2.05 (q, $J=7\text{Hz}$, 1H), 1.0-1.2 (m, 6H);
FD MS 221 (M^+).

10

B. 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-N-乙基-N-丙酰基氨基乙基苯氧基)乙基)噁唑

15 向搅拌的 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-羟基乙基)噁唑 (5.51g, 17.38mmol)的四氢呋喃(47ml)的溶液加入 N-乙基，N-丙酰基酪胺(3.5g, 15.8mmol)和三苯基膦(4.55g, 17.38mmol)。冷却到 0°C 后，经 10 分钟滴加偶氮二羧酸二乙酯(2.73ml, 17.38mmol) 的四氢呋喃(16ml)的溶液。使反应温热至室温并搅拌 22 小时，蒸发，用二氯甲烷(50ml)研制并过滤。滤液在硅胶上进行色谱法，用二氯甲烷-乙酸乙酯和己烷-丙酮梯度洗脱两次，得到中间体苯基醚(2.95g, 36%):

20 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) (2 rotamers) δ 7.85 (s, 2H), 7.5 (s, 1H), 7.15 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 7.05 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 6.9 (m, 2H), 5.5 (s, 1H), 4.25 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 3.2-3.4 (m, 4H), 3.05 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 2.8 (m, 2H), 2.35 (q, $J=7\text{Hz}$, 1H), 2.15 (q, $J=7\text{Hz}$, 1H), 1.5 (s, 18H); 1.05-1.2 (m, 6H);
25 FD MS 520 (M^+).

C. 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-乙基丙基氨基乙基苯氧基)乙基)噁唑

30 向 0°C 的搅拌的氢化铝锂(0.42g, 10.98mmol)的四氢呋喃(22ml)的溶液滴加硫酸(0.30ml, 5.49mmol)，保持温度低于 10°C 。在再次冷却到 0°C 之前，使反应温热至室温并搅拌 1 小时。保持温度低于 5°C ，滴加四氢呋喃(5.5ml)中的中间体苯甲醚(2.86g, 5.49mmol)。反应在 0°C 下

搅拌 2.5 小时后用水(11 μ l)终止。反应用二氯甲烷和 5N 盐酸稀释。含水层用二氯甲烷萃取两次。合并的有机物用盐水萃取后用饱和的碳酸氢钠水溶液萃取，硫酸钠干燥。在硅胶上进行色谱法，用二氯甲烷-甲醇梯度洗脱，得到游离碱(1.12g, 40%)。游离碱(1.12g, 2.21mmol)溶解于二氯甲烷(30ml)，用氯化氢气体处理并蒸发，得到期望的产物(1.22g, 100%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.15 (s, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.15 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 6.9 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 5.9 (s, 1H), 4.35 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 3.3 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 3.2 (m, 6H), 2.95 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 1.5 (m, 18H), 1.45 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1.0 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H);

FD MS 507 ($\text{M}^+-\text{HCl}+1$);

元素分析

$\text{C}_{32}\text{H}_{47}\text{ClN}_2\text{O}_3 \cdot 2.8\text{H}_2\text{O}$:

计算值 : C, 64.75; H, 8.93; N, 4.72.

实测值 : C, 64.86; H, 8.55; N, 4.70.

15

实施例 49

2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-丁基乙基氨基甲基苯基氧基)乙基)噁唑

向搅拌的 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-甲酰基苯基氧基)乙基)噁唑(5.0g, 11.88mmol)在甲醇(59ml)中的悬浮液中加入 N-乙基-N-丁基胺(16.2ml, 119mmol)。30 分钟后，用乙酸将 pH 调节到 7。又 30 分钟后加入氰基硼氢化钠(0.75g, 11.88mmol)，并且用乙酸将 pH 调节到 6。将混合物搅拌 5.5 小时并蒸发甲醇。得到的残余物溶解于乙酸乙酯和饱和的碳酸氢钠。有机层用盐水萃取，硫酸钠干燥，蒸发至干，并在硅胶上进行色谱法，用二氯甲烷-甲醇梯度洗脱，得到游离碱(2.82g, 47%)。游离碱溶解于二氯甲烷(75ml)，用盐酸处理并蒸发，得到期望的产物(2.88g, 95%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.9 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.55 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 6.95 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 5.6 (s, 1H), 4.3 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 4.1 (d, $J=5\text{Hz}$, 2H), 3.15 (m, 3H), 2.8-3.0 (m, 3H), 1.8 (m, 2H), 1.5 (s, 18H), 1.4 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1.3 (m, 2H), 0.9 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H);

30

FD MS 506 ($M^+ - HCl$);

元素分析

 $C_{32}H_{47}ClN_2O_3 \cdot H_2O$

计算值 : C, 68.49; H, 8.80; N, 4.99.

实测值: C, 68.59; H, 8.77; N, 4.99.

5

实施例 50

2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-乙基, 异丙基氨基甲基苯基氧基)乙基)噁唑

向搅拌的 N-乙基, N-异丙基胺(3.31ml, 11.88mmol)的乙醇(24ml)的溶液加入四异丙醇钛(7.01ml, 23.8mmol)后加入乙醇(24ml)中的 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-甲酰基苯基氧基)乙基)噁唑(5.0g, 11.88mmol)。将反应搅拌 5 小时后加入硼氢化钠(0.67g, 17.8mmol)。室温下反应 18 小时后, 将反应倒入 100ml 2N 氢氧化铵并用二氯甲烷稀释。混合物通过硅藻土过滤, 滤液用盐水萃取。有机层用硫酸钠干燥, 蒸发至干, 并在硅胶上进行色谱法, 用二氯甲烷-甲醇梯度洗脱, 得到游离碱(2.30g, 39%)。游离碱溶解于二氯甲烷(75ml), 用盐酸处理并蒸发, 得到期望的产物(2.28g, 92%)。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.9 (s, 2H), 7.7 (d, $J=9Hz$, 2H), 7.6 (s, 1H), 7.0 (d, $J=9Hz$, 2H), 5.6 (s, 1H), 4.35 (t, $J=7Hz$, 2H), 4.2 (m, 2H), 3.6 (m, 1H), 3.2 (t, $J=7Hz$, 2H), 3.0 (m, 2H), 1.2-1.6 (m, 27H);

20

FD MS 492 ($M^+ - HCl$);

元素分析

 $C_{31}H_{45}ClN_2O_3 \cdot 0.5H_2O$:

计算值 : C, 69.19; H, 8.62; N, 5.21.

实测值: C, 69.05; H, 8.82; N, 5.24.

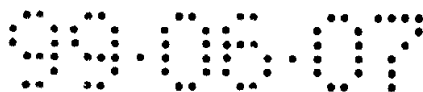
25

实施例 51

2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-(2-甲基氧基乙基)甲基氨基甲基苯基氧基)乙基)噁唑

向搅拌的 2-甲氧基乙基甲基胺(1.07ml, 10mmol)的乙醇(5ml)的溶液加入四异丙醇钛(2.95ml, 10mmol)后加入乙醇(7.5ml)中的 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-甲酰基苯基氧基)乙基)噁唑(2.11g,

30



5mmol)。将反应搅拌 4 小时后加入硼氢化钠(0.28g, 7.5mmol)。室温下反应 21 小时后, 将反应倒入 35ml 2N 氢氧化铵并用二氯甲烷稀释。混合物通过硅藻土过滤, 滤液用盐水萃取。有机层用硫酸钠干燥, 蒸发至干, 并在硅胶上进行色谱法, 用二氯甲烷-甲醇梯度洗脱, 得到游离碱(2.21g, 89%)。游离碱溶解于二氯甲烷(45ml), 用盐酸处理并蒸发, 得到期望的产物(2.28g, 96%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.0 (s, 2H), 7.6 (s, 1H), 7.55 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 6.95 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 5.75 (s, 1H), 4.35 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 4.2 (m, 2H), 3.85-3.95 (m, 2H), 3.4 (s, 3H), 3.0-3.3 (m, 4H), 2.7 (d, $J=4\text{Hz}$, 3H), 1.5 (m, 18H);

FD MS 494 (M^+-HCl);

元素分析

$\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{ClN}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$:

计算值 : C, 62.62; H, 8.26; N, 5.10.

实测值: C, 65.63; H, 8.01; N, 7.03.

15

实施例 52

2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-((4-N-甲基-N-乙基氨基乙基)苯氧基甲基)咪唑盐酸盐

A. 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-((4-N-甲酰基-N-乙基氨基乙基)苯氧基甲基)咪唑

室温下向 N-甲酰基-N-乙基-对-羟基苯乙基胺(18.9mmol, 3.65g)的四氢呋喃(47ml)的溶液中加入 60%氢化钠(20.8mmol, 0.83g)。得到的悬浮液在室温下搅拌 10 分钟后直接加入实施例 42(E)的化合物(18.9mmol, 6.92g)。反应混合物在室温下搅拌 5 小时后倒入乙酸乙酯(500ml)和 10%硫酸氢钠水溶液(500ml)的 1:1 的混合物中。分离各相, 有机相用盐水(500ml)洗涤。真空浓缩有机层至油状物。油状物进行制备色谱, 用 15-25%丙酮:己烷洗脱 30 分钟之后用 25-35%丙酮:己烷洗脱 20 分钟。合并含有产物的级分, 真空浓缩得到 3.2g 泡沫体。该泡沫体不用进一步纯化即可用于下一步。

30

B. 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-((4-N-甲基-N-乙基氨基乙基)苯氧基甲基)咪唑盐酸盐

-10℃下(冰/丙酮冷却浴), 向氯化铝锂(13.4mmol, 0.507g)的四氢呋喃(20ml)的悬浮液中滴加浓硫酸(6.7mmol, 0.66g)。反应在室温下搅拌 50 分钟后冷却到 0℃, 用上文部分 A 的化合物(6.7mmol, 3.20g)的四氢呋喃(5.0ml)的溶液处理 30 分钟。该悬浮液在室温下搅拌大约 4 小时 5 后用水(0.48ml)终止。得到的稠密的悬浮液用氯仿(100ml), 5N 盐酸(50ml)和盐水(20ml)处理。分离各相, 含水相用氯仿(3×50ml)萃取。合并有机层并且用饱和的碳酸氢钠水溶液(2×50ml)洗涤后用盐水(1×200ml)洗涤。有机相用硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩, 得到 4.28g 油状物。然后使该物质进行制备色谱, 用 0-5%(甲醇:1%氢氧化铵):氯仿洗脱 30 分钟 10 后用 5-10%(甲醇:1%氢氧化铵):氯仿洗脱 20 分钟。合并含有期望化合物的级分并真空浓缩得到 1.76g 油状物。该油状物用氯仿处理后向该溶液中通入氯化氢气体。真空浓缩该溶液, 得到 1.76g 泡沫体, 其在 60℃真空烘箱中干燥过夜。

15 质谱 (FDMS) : m/z
¹H NMR (CDCl₃) : δ 8.01 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.16 (d, 2H), 6.99 (d, 2H), 5.77 (s, 1H), 3.16 (m, 7H), 2.78 (3H), 2.41 (m, 3H), 1.50 (21H).
 元素分析 C₂₂H₄₁Cl N₂O₃+0.3mole H₂O:
 计算值 : C, 68.77; H, 8.23; N, 5.53.
 20 实测值: C, 68.60; H, 8.15; N, 5.43.

实施例 53

2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-((RS)-(4-N-乙基-N-甲基氨基甲基)苯氧基甲基)咪唑啉

25 A. 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-((RS)-羟基甲基)咪唑啉

-10℃下, 向实施例 42(B)的化合物(24.0mmol, 8.01g)的四氢呋喃(15ml)的溶液中滴加氯化铝锂(48mmol, 1.82g)的四氢呋喃(121ml)的悬浮液。该混合物在室温下搅拌大约 3.5 小时后用水(3.45ml)终止。向反应中加入助滤剂后悬浮液通过硅胶垫过滤。滤液用硫酸钠干燥, 过滤, 30 真空浓缩, 得到 7.41g 粗产物。该物质进行制备色谱, 用 80-100%乙酸乙酯:己烷洗脱 30 分钟。合并含有标题化合物的级分, 真空浓缩, 得到 3.47g。

质谱 (FDMS) : m/z 305 (M).

元素分析 $C_{16}H_{27}NO_3$:

计算值 : C, 70.79; H, 8.91; N, 4.59.

实测值: C, 70.65; H, 9.05; N, 4.56.

5

B. 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-((RS)-(4-甲酰基)苯氧基甲基)咪唑啉

向冷却到 0℃ 的四氢呋喃(18ml)中的上面部分 A 的化合物(10.0mmol, 3.06g), 对-羟基苯甲醛(1.35g, 11.0mmol)和三苯基膦(2.63g, 11.0mmol)的溶液中滴加偶氮二羧酸二乙酯(1.74g, 11.0mmol)。溶液在室温下搅拌 4.5 小时后真空浓缩成油状物。油状物用氯仿(4ml)处理并且过滤收集结晶。向滤液中加入水(10ml), 用 0.1N 氢氧化钠调节 pH8.65, 并分离各相。有机相用水(2×10ml)和盐水(1×10ml)洗涤。有机相用硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。该物质进行制备色谱, 用 40-60% 乙酸乙酯:己烷洗脱 30 分钟。合并含有标题化合物的级分并真空浓缩得到 2.38g 白色固体。

15

质谱 (FDMS) : m/z 409 (M).

1H NMR (CdCl₃) : δ 9.88 (s, 1H), 7.83 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.79

(s, 2H), 7.03 (d, J=8.7Hz, 2H), 5.58 (s, 1H), 4.70 (m, 1H),

20 4.55 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 1.46

(s, 18H).

C. 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-((RS)-(4N-乙基-N-甲基氨基甲基)苯氧基甲基)咪唑啉

室温下, 向 N-甲基乙基胺(4.9mmol, 2.00g)的乙醇(9ml)的溶液中加入异丙醇钛(9.8mmol, 2.78g)。该混合物在室温下搅拌 5 分钟后直接加入上面部分 A 的化合物(4.9mmol, 2.00g)。该悬浮液在室温下搅拌 8.6 小时后直接加入硼氢化钠(7.3mmol, 0.28g)后加入乙醇(16ml)。反应混合物在室温下搅拌大约 96 小时后用饱和的氢氧化铵水溶液处理。将得到的稠的悬浮液搅拌 10 分钟, 加入助滤剂和水(25ml)后通过助滤剂过滤。用二氯甲烷和盐水洗涤不溶物。分离滤液各相, 水相用二氯甲烷(2×50ml)萃取。合并有机相, 硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩, 得到 3.15g

30

油状物。该油状物产生结晶并在 9:1 己烷:二乙醚中研制。过滤收集不
 溶物。该物质进行制备色谱,用 0-10%甲醇:氯仿洗脱 30 分钟。合并含
 有标题化合物的级分并真空浓缩,得到 889mg。该物质溶解于氯仿(25ml)
 并用饱和的碳酸氢钠水溶液(2×10ml)和盐水(1×10ml)洗涤。有机相用
 5 硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,得到 720mg。

该物质从二乙醚中重结晶,得到 640mg 标题化合物。该物质在 45
 °C 在真空烘箱中干燥。

质谱 (FDMS) : m/z 453 (M+1).

¹H NMR (CdCl₂) : δ7.79 (s, 2H), 7.26 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.90
 10 (d, J=8.5Hz, 2H), 5.57 (s, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.53 (m, 1H),
 4.38 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.60 (2H), 2.60
 (2H), 2.30 (2H), 1.46 (s, 18H), 1.29 (3H).

元素分析 C₂₂H₄₁Cl N₂O₃ :

计算值 : C, 74.30; H, 8.91; N, 6.19.

实测值: C, 74.45; H, 9.10; N, 6.22.

15

实施例 54

2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-5-((4-N-甲基-N-乙基
 氨基甲基)苯氧基甲基)苯并噁唑

A. 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-5-甲氧基苯并噁唑

20 使用 Dien Stark 阱对二甲苯(550ml)中 2-羟基-5-甲氧基
 analine(36.9mmol, 5.13g), 硼酸(36.9mmol, 2.28g)和 3, 5-二-叔丁基-4-
 羟基苯甲酸(36.9mmol, 9.23g)的溶液加热大约 2 天。然后将反应混合
 物真空浓缩成油状物。该油状物用乙酸乙酯(200ml)处理,并且用饱和
 的碳酸氢钠水溶液洗涤(3×200ml)。有机相用硫酸钠干燥,过滤,真空
 25 浓缩得到 15.96g 黑色油状物。该物质进行制备色谱,用 15-30%乙酸乙
 酯:己烷洗脱 30 分钟。合并含有标题化合物的级分并真空浓缩得到 5.18g
 固体。

质谱 (FDMS) : m/z 353 (M).

¹H NMR (CdCl₂) : δ8.07 (s, 2H), 7.44 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.25
 30 (d, J=2.5Hz, 1H), 6.90 (dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H), 5.64 (s, 1H),
 3.86 (s, 3H), 1.52 (s, 18H).

元素分析 $C_{22}H_{27}NO_3$:
 计算值 : C, 74.76; H, 7.70; N, 3.96.
 实测值: C, 74.62; H, 7.57; N, 4.01.

5 B. 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-5-羟基苯并噁唑

用三溴化硼处理-78℃的上面步骤 A 的化合物(14.7mmol, 5.18g)的二氯甲烷(26ml)的溶液 5 分钟。反应在-78℃搅拌 45 分钟后在-10℃搅拌 1 小时后在冷却到-78℃。此时, 用丙酮(3ml)终止反应, 温热至 0℃并加入饱和的碳酸氢钠水溶液(25ml)。加入另外的饱和的碳酸氢钠水溶液(25ml)后加入乙酸乙酯(250ml)。分离各相, 水相用乙酸乙酯(100ml)萃取。合并的有机相用硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩得到 2.2g 固体。用硫酸钠干燥时产生固体沉淀。小心从硫酸钠分离该物质, 得到 3.23g 标题化合物。

15 质谱 (FDMS) : m/z 340 (M+1).
 1H NMR (DMSO-d₆) : d7.94 (s, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.52 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.05 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.78 (dd, J=8.7, 2.4Hz, 1H), 1.44 (s, 18H).

元素分析 $C_{21}H_{25}NO_3 \cdot 0.3mole H_2O$:
 计算值 : C, 73.14; H, 7.48; N, 4.06.
 20 实测值 : C, 73.04; H, 7.35; N, 4.00.

C. 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-5-(4-甲酰基苯氧基)苯并噁唑

将吡啶(25ml)中上面部分 B 的化合物(14.6mmol, 4.97g), 粉末的碳酸钾(29.3mmol, 4.05g), 4-溴苯甲醛(29.3mmol, 5.42g)和碘化铜(I) (0.7mmol, 0.139g)的悬浮液声处理大约 4 小时后真空浓缩, 并且在 140℃下加热大约 17 小时。然后将反应冷却到室温, 加入乙酸乙酯(100ml), 反应用水(3×100ml)和 10%硫酸氢钠水溶液(2×100ml)洗涤。有机相用硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩, 得到 7.64g 油状物。该物质进行制备色谱, 用 10-25%丙酮:己烷洗脱 30 分钟。合并含有标题化合物的级分, 真空浓缩并置于一边。含有标题化合物加杂质的级分再次进行制备色谱, 用 2-5%乙酸乙酯:己烷洗脱头 12 个级分(级分规格大约 250ml)后用 10%丙酮:己烷洗脱剩余部分。合并含有标题化合物的级分和先前流出

的级分，真空干燥得到 2.18g 固体。该物质不用进一步纯化即可用于下一步。

质谱 (FDMS) : m/z 443 (M).

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 9.93 (s, 1H), 7.99 (s, 2H), 7.93 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.85 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.60 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.17 (dd, J=8.7, 2.4Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.7Hz, 2H), 1.46 (s, 18H).

D. 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-5-((4-N-甲基-N-乙基氨基甲基)苯氧基甲基)苯并噁唑

向乙醇(27.6ml)中上面部分 C 的化合物 (4.6mmol, 2.06g) 的悬浮液中加入 N-乙基-N-甲基胺 (9.3mmol, 0.549g) 后加入异丙醇钛(IV)。室温下搅拌 4 小时后，加入硼氢化钠 (7.0mmol, 0.263g)。该悬浮液在室温下搅拌大约 15.5 小时后用 2N 氢氧化铵 (31ml) 终止。将悬浮液搅拌 15 分钟后加入助滤剂并通过助滤剂垫过滤。用氯仿(100ml)和盐水(100ml)洗涤不溶物。分离各相，水相用氯仿(3×50ml)萃取。合并的有机相在真空下浓缩得到油状物。然后该物质进行制备色谱，用 0-10%(甲醇:1%氢氧化铵):氯仿洗脱 30 分钟。合并含有标题化合物的级分，硫酸钠干燥并过滤。滤液用氯化氢气体饱和。然后将该溶液真空浓缩成泡沫体。该泡沫体在真空烘箱中在 60℃ 下干燥过夜，得到 0.766g 标题化合物。

质谱 (FDMS) : m/z 486 (M-HCl).

¹H NMR (CdCl₂) : δ 8.07 (s, 2H), 7.55 (dd, J=8.75, 2.4Hz, 3H), 7.38 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.03 (m, 3H), 5.69 (s, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.67 (d, J=5.0Hz, 3H), 1.52 (s, 21H).

实施例 55

2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-((4-N-乙基-N-甲基氨基甲基)苯氧基乙基)-1, 3, 5-噁二唑

A. 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(甲氧基乙基)-1, 3, 5-噁二唑

室温下，向二甲苯 (3.3ml) 中的 3,5-二-叔丁基-4-羟基苯甲酸 (13.6mmol, 3.41g) 的悬浮液中加入亚硫酸氯。悬浮液在 45℃ 加热 140 分钟以去除过量的亚硫酸氯。此时将酰氯衍生物转移到滴液漏斗中该物质经 5 分钟加入到甲氧基乙基脒脒 (15.0mmol, 1.78g) 吡啶 (6.7ml) 的溶液中。加完后，将反应在 100℃ 加热 1 小时。将悬浮液浓缩成油状物后在 130℃ 加热 1.5 小时。反应冷却到室温，加入二氯甲烷和水并分离各相。水相用二氯甲烷萃取。合并的有机相用饱和的碳酸氢钠水溶液 (2×50ml) 和盐水 (1×50ml) 洗涤。有机相用硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩，得到 4.4g 油状物。该物质进行制备色谱，用 15% 丙酮: 己烷洗脱。合并含有标题化合物的级分，真空浓缩得到 2.12g。该物质不用进一步纯化即可用于下一步。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.94 (s, 2H), 5.71 (s, 1H), 3.83 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.06 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 1.49 (s, 18H).

15

B. 2-(3,5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(羟基乙基)-1,3,5-噁二唑

向冷却到 0℃ 的上面部分 A 的化合物 (6.4mmol, 2.12g) 的二氯甲烷 (11.3ml) 的溶液加入三溴化硼 (19.1mmol, 4.79g)。反应在 0℃ 搅拌 2.7 小时后用饱和的碳酸氢钠水溶液 (10ml) 终止。加入水 (10ml) 和二氯甲烷 (10ml)，分离各相，水相用二氯甲烷 (1×25ml) 萃取，合并的有机相用硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩，得到 2.27g 油状物。该物质进行制备色谱，用 20-35% 乙酸乙酯: 己烷洗脱 30 分钟。合并含有标题化合物的级分，真空浓缩得到 1.63g 标题化合物。

25 质谱 (离子喷射 MS): m/z 318(M).

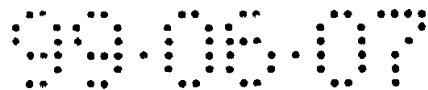
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.94 (s, 2H), 5.74 (s, 1H), 4.05 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 3.04 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 2.73 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 1.48 (s, 18H).

元素分析

$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$:

计算值 : C, 67.90; H, 8.23; N, 8.80.
实测值: C, 68.03; H, 8.27; N, 8.67.

30



C. 2-(3,5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-((4-甲酰基苯氧基)乙基)-1,3,5-噁二唑

向 0℃的四氢呋喃(8.6ml)中的上面部分 B 的化合物(4.8mmol, 1.49g), 对-羟基苯甲醛(0.629g, 5.1mmol)和三苯基膦(1.35g, 5.1mmol) 5 的溶液中加入偶氮二羧酸二乙酯(0.895g, 5.1mmol)。反应在室温下搅拌 4 天后真空浓缩成油状物。该物质进行制备色谱, 用 20-35%乙酸乙酯:己烷洗脱 30 分钟。合并含有标题化合物加对-羟基苯甲醛的级分并真空浓缩得到油状物。该油状物用乙酸乙酯(50ml)处理后用 10%碳酸钾水溶液(3×50ml)洗涤后用 10%硫酸氢钠水溶液(1×50ml)洗涤。有 10 机相用硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩得到 520mg 泡沫体。该物质不用进一步纯化即可用于下一步。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 9.88 (s, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.83 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.07 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 5.74 (s, 1H), 4.51 (t, 2H), 3.31 (t, 2H), 1.48 (s, 18H).

15

D. 2-(3,5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-((4-N-乙基-N-甲基氨基甲基)苯氧基乙基)-1,3,5-噁二唑

用三乙酰氧基甲硼烷钠(1.1mmol, 0.063g)后接着用 N-甲基-N-乙基胺(1.1mmol, 0.063g)处理 1,2-二氯乙烷(5ml)中上面部分 B 的化 20 合物(1.1mmol, 0.450g)的溶液。反应在室温下搅拌大约 24 小时后用碳酸氢钠水溶液(25ml)终止。加入乙酸乙酯, 搅拌 15 分钟后分离各相。有机物用碳酸氢钠水溶液(3×25ml)洗涤。真空浓缩有机相成油状物。然后该物质进行制备色谱, 用 0-10%(甲醇:1%氢氧化铵):氯仿洗脱 30 分钟。合并含有标题化合物的级分, 用硫酸钠干燥并过滤。滤液用氯化 25 化氢气体饱和。然后将溶液真空浓缩成泡沫体。该泡沫体在真空烘箱中在 60℃干燥过夜, 得到标题化合物。

质谱 (FDMS): m/z

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.94 (s, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 5.73 (s, 1H), 4.44 (t, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.28 (t, 2H), 3.18 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.63 (m, 3H), 1.58 (3H), 1.49 (s, 18H).

30

元素分析

$\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{Cl}_1\text{N}_3\text{O}_3$:

计算值 : C, 66.98; H, 8.03; N, 8.37.
 实测值: C, 66.86; H, 7.91; N, 8.27.

实施例 56

- 5 2-(3,5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-((4-N-甲基-N-乙基氨基甲基)-1,2,3,4-四氢萘基-6-氧基乙基)噁唑盐酸盐
 A. 2-(3,5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-((4-甲酯基甲基)苯氧基)噁唑

室温下, 向四氢呋喃(56ml)中上文实施例 1, 部分 C 的化合物
 10 (31.2mmol, 10.14g), 乙酸 4-羟基苯酯(35.1mmol, 5.85g)和三苯基膦
 (35.1mmol, 9.23g)的溶液中加入偶氮二羧酸二乙酯(35.1mmol, 6.13g)。
 在真空浓缩成油状物之前将反应在室温下搅拌过夜。油状物用二氯甲
 烷处理并过滤, 将滤液真空浓缩成油状物。该物质进行制备色谱, 用
 20-35%丙酮-己烷洗脱 30 分钟。含有标题化合物的级分再次进行色谱
 15 法, 用 15-30%乙酸乙酯:己烷洗脱 30 分钟。合并含有标题化合物的级
 分, 真空浓缩得到 12.07g 油状物。

质谱 (FDMS) : m/z 465 (M).

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 7.92 (s, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.52 (s, 1H),
 7.16 (d, J=8.7Hz, 2H), 6.90 (d, J=8.7Hz, 2H), 4.22 (t,
 20 J=6.6Hz, 2H), 3.59 (s, 5H), 2.96 (t, J=6.6Hz, 2H), 1.41 (s,
 18H).

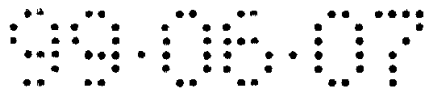
元素分析 C₂₈H₃₅NO₅ :

计算值 : C, 72.23; H, 7.58; N, 3.01.
 实测值: C, 72.47; H, 7.65; N, 3.10.

25

- B. 2-(3,5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-((4-乙酸酯)苯氧基)噁唑

将四氢呋喃(87ml)和水(28ml)中上面部分 A 的化合物(26mmol,
 12.07g)和氢氧化锂(78mmol, 1.86g)的悬浮液在 65℃加热 4.5 小时。然
 后将反应冷却到室温并加入盐水(25ml)和乙酸乙酯(25ml)和己烷
 30 (25ml)。分离各相, 有机相用 10%硫酸氢钠水溶液(1×50ml)和盐水(1
 ×50ml)。真空浓缩有机相后进行制备色谱, 用 0-10%甲醇:二氯甲烷洗
 脱 10 分钟。含有标题化合物的级分再次进行色谱法, 用 0-3%甲醇:二



氯甲烷洗脱 30 分钟。合并含有标题化合物的级分，真空浓缩得到 1.60g 泡沫体。

质谱 (FDMS) : m/z 452 (M+1).

$^1\text{H NMR}$ (CdCl_3) : δ 7.82 (s, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.17 (d, 2H),
5 6.85 (d, 2H), 5.50 (s, 1H), 4.16 (t, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.06
(t, 2H), 1.48 (s, 18H).

元素分析 for $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{NO}_5$:

计算值 : C, 71.82; H, 7.37; N, 3.10.

实测值: C, 71.82; H, 7.46; N, 3.03.

10

C. 6-[2-[(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-噁唑基]-乙氧基]-四氢萘酮

向室温下的二氯甲烷(5ml)和一滴二甲基甲酰胺中的上面部分 B 的
化合物(3.5mmol, 1.59g)的溶液加入亚硫酸氯(4.2mmol, 0.50g)。该溶
15 液在 45°C 加热 2 小时后冷却到室温并真空浓缩成泡沫体。向 -10°C 的二
氯甲烷(24ml)中的氯化铝(10.6mmol, 1.41g)的悬浮液中经 3 分钟加入二
氯甲烷(3ml)中的酰氯的溶液。接着，向悬浮液中通入乙烯气体大约 105
分钟。然后搅拌下将反应倒入冰/水(50ml)中。分离各相，有机相用 1N
盐酸($2 \times 50\text{ml}$)和盐水($1 \times 100\text{ml}$)洗涤。有机相用硫酸钠干燥，过滤并
20 真空浓缩，得到 1.46g 泡沫体。该物质进行制备色谱，用 20-35%乙酸
乙酯:己烷洗脱 30 分钟。合并含有标题化合物的级分，真空浓缩得到
680mg 油状物。

质谱 (离子喷射 MS) : m/z 462(M+1)。

$^1\text{H NMR}$ (CdCl_3) : δ 7.83 (s, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.04 (d, 1H),
25 6.82 (2H), 5.49 (s, 1H), 4.28 (2H), 3.51 (2H), 3.03 (m, 4H),
2.55 (2H), 1.48 (s, 18H).

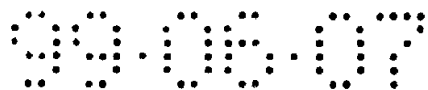
元素分析 $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{NO}_4$:

计算值 : C, 75.46; H, 7.64; N, 3.03.

实测值: C, 75.41; H, 7.39; N, 3.02.

30

D. 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-((4-N-甲基-N-乙基氨基甲基)1, 2,
3, 4-四氢萘基-6-氧基乙基)噁唑盐酸盐



基本上根据实施例 55, 部分 D 所述制备该化合物。

质谱 (离子喷射 MS): m/z 505(M+1)。

^1H NMR (CdCl_3): δ 8.25 (s, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.00 (1H), 6.71 (1H), 6.64 (1H), 5.30 (s, 1H), 4.39 (2H), 3.57 (m, 1H), 3.39 (2H), 3.11 (m, 6H), 2.79 (3H), 1.53 (s, 18H).

实施例 57

2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(3-酮-3-(4-甲基乙基氨基甲基苯基)丙基)噁唑

10 A. 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-碘乙基)噁唑

用碘(大约 30.17g)处理三苯基膦(118.8mmol, 31.12g)的二氯甲烷(460ml)的溶液, 直到暗黄色保持不变。反应搅拌 15 分钟后经 10 分钟加入二氯甲烷(300ml)中 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-羟基乙基)噁唑(79.2mmol, 25.10g)和咪唑(158.3g, 10.77g)的溶液。3.0 小时后将反应真空浓缩然后溶解于二氯甲烷, 并进行快速硅胶过滤。期望的产物用 1:1 乙酸乙酯:己烷洗脱, 收集 500ml 级分。合并期望的级分, 用 1×250ml 1N 硫代硫酸钠和 1×250ml 盐水洗涤, 硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩, 得到 32.53g(96%)标题化合物。

20 质谱 (FDMS) : m/z 427 (M).

^1H NMR (CdCl_3): δ 7.90 (s, 2H), 7.52 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 3.50 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.18 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 1.49 (s, 18H).

元素分析 $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{INO}_2$:

计算值 : C, 53.40; H, 6.13; N, 3.28.

实测值: C, 53.64; H, 6.06; N, 3.30.

25

B. 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-氰基乙基)噁唑

通过粉末加料漏斗经 85 分钟向 92°C 的氰化钠(84.5mmol, 5.5g)的二甲亚砷(120ml)的溶液加入 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-碘代乙基)噁唑(70.4mmol, 30.08g)。大约 1.5 小时后, 将反应冷却到室温并用 1:1 的乙酸乙酯:己烷(250ml)和 10%碳酸钾水溶液(250ml)处理。产生三种不同的相层。分离最下面的相并弃除。分离剩余的各相。水相用 1:1 的乙酸乙酯:己烷(2×200ml)萃取。合并的有机相用硫酸钠干



燥，过滤，减少体积并进行制备色谱。该物质用 10-30%乙酸乙酯:己烷洗脱。合并含有期望产物的级分，硫酸镁干燥，过滤，并真空浓缩，得到 18.25g(79%)。

质谱 (FDMS) : m/z 326 (M).

5 ^1H NMR (CDCl_3): d 7.84 (s, 2H), 7.53 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 2.94 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 2.78 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 1.49 (s, 18H).

元素分析 $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$:

计算值 : C, 73.59; H, 8.03; N, 8.58.

实测值: C, 73.37; H, 8.05; N, 8.53.

10

C. 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-甲酰基乙基)噁唑

用 1.0 摩尔二异丁基氢化铝的甲苯溶液(67.7mmol, 67.7ml)处理-60℃的甲苯(167ml)中的 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-氟基乙基)噁唑(52mmol, 16.99g)的溶液 8 分钟。在-78℃搅拌 15 分钟后，移去干冰/丙酮浴，反应在室温下搅拌 1.75 小时。接着用甲醇(6.5ml)后用饱和的氯化铵(650ml)处理反应。室温下搅拌 1.5 小时后用 50%硫酸(v/v)处理反应，直到产生两相溶液。过滤去除两相溶液中产生的结晶。分离各相，水相用乙酸乙酯萃取(2×250ml)。合并的有机物用饱和的碳酸氢钠水溶液(1×250ml)后用盐水(1×500ml)洗涤。有机相减少到大约 50ml 总体积，并进行制备色谱。该物质用 0-10%甲醇:甲苯梯度洗脱。合并含有期望产物的级分，硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩，得到 15.13g(88%)。

质谱 (FDMS): m/z 329 (M)

25 ^1H NMR (DMSO-d_6): d 9.74 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.52 (s, 1H), 2.78 (s, 4H), 1.41 (s, 18H).

元素分析 $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_3$:

计算值 : C, 72.92; H, 8.26; N, 4.28.

实测值: C, 71.40; H, 8.27; N, 4.23.

30 D. 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(3-羟基-3-(4-(1, 3-二氧戊环-2-基)苯基)丙基)噁唑

向-70℃ 2-(4-溴苯基)-1, 3-二氧戊环(21.67g, 94.6mmol)

5 的四氢呋喃 (142ml) 的溶液经 25 分钟滴加 1.6M 正丁基锂 (59.1ml, 94.6mmol) 的己烷溶液。得到的悬浮液在 -70℃ 搅拌 2 小时, 此时经 30 分钟滴加 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-甲酰基乙基)噁唑(10.39g, 31.53mmol)的四氢呋喃(43ml)溶液。1.75 小时后, 去除冷却浴。-35℃ 时, 用饱和的氯化铵终止反应并且用乙酸乙酯和 10% 硫酸氢钠稀释。有机相用盐水萃取, 干燥(硫酸钠), 蒸发至干, 在硅胶上进行色谱法, 用二氯甲烷:乙酸乙酯梯度洗脱, 得到保护的醛/醇 (7.84g, 51%):

10 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.85 (s, 2H), 7.4 (m, 4H), 7.35 (s, 1H), 5.8 (s, 1H), 5.5 (s, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.1 (m, 4H), 3.7 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 2.65 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 2.1 (m, 2H), 1.45 (s, 18H); FD MS 479 (M^+).

15 E. 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(3-羟基-3-(4-甲酰基)苯基)丙基)噁唑

20 向搅拌的丙酮(82ml)和水(25ml)中的 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(3-羟基-3-(4-(1, 3-二氧戊环-2-基)苯基)丙基)噁唑(7.84g, 16.34mmol)的溶液加入对甲苯磺酸吡啶鎓(0.21g, 0.82mmol)。反应在蒸发出丙酮之前回流 1.5 小时。用乙酸乙酯萃取剩余的含水悬浮液。有机相用盐水萃取, 干燥(硫酸钠), 蒸发至干, 得到醛/醇中间体(6.82g, 96%):

25 质谱 (FDMS) : m/z 435 (M).
 $^1\text{H NMR}$ (CdCl_3): d 9.98 (s, 1H), 7.87 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.59 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.50 (s, 1H), 5.53 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 4.72 (m, 1H), 2.53 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.41 (s, 18H).

元素分析 $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{NO}_4$:
 计算值 : C, 74.46; H, 7.64; N, 3.22.
 实测值: C, 74.22; H, 7.64; N, 2.96.

30 F. 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(3-羟基-3-(4-甲基乙基氨基甲基-苯基)丙基)噁唑

向冷却到-10℃的甲醇(50ml)中的 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(3-羟基-3-(4-甲酰基)苯基)丙基)噁唑(11.9mmol, 5.18g)的溶液中加入 N-甲基乙基胺(118.9mmol, 7.03g)后接着加入乙酸(118.9mmol, 7.14g), 同时在加入期间保持温度低于 4℃。接着加入氟基硼氢化钠(12.5mmol, 0.78g)后在室温下搅拌 2 天。然后真空浓缩反应, 用 1:1 的乙酸乙酯:己烷(50ml)处理, 分离各相, 有机物用饱和的碳酸氢钠水溶液(25ml)接着用 10%硫酸氢钠水溶液, 最后用盐水(25ml)洗涤。真空浓缩有机物, 用氯仿处理并进行制备色谱。该物质用 0-10%(甲醇:1%氢氧化铵):甲苯梯度洗脱 20 分钟。真空浓缩含有期望产物的级分, 用氯仿处理后用氯化氢气体处理。真空浓缩滤液成泡沫体。该泡沫体溶解于二氯甲烷(20ml), 通过滑石过滤, 并用二氯甲烷(10ml)洗涤。滤液用二异丙基醚(10ml)处理。溶液沸腾至大约 10ml, 导致该物质溶液成胶状。倾析出溶剂, 真空浓缩胶状物质, 得到标题化合物, 为泡沫体(1.78g, 29%)。

15 质谱 (离子喷射) : m/z 479 (M-HCl+1).
¹H NMR (CdCl₂): d 8.12 (s, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.53 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.46 (d, J=8.1Hz, 2H), 5.93 (s, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.14 (m, 2H), 3.18 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.63 (d, J=4.8Hz, 2H), 2.20 (m, 2H), 1.41 (m, 21H).

元素分析 C₃₀H₄₃ClN₂O₃·1.5H₂O:
 计算值 : C, 66.46; H, 8.55; N, 5.17.
 20 实测值: C, 66.38; H, 8.57; N, 5.22.

G. 2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(3-酮-3-(4-甲基乙基氨基甲基-苯基)丙基)噁唑

25 向 60℃的搅拌的草酰氯(0.23ml, 2.68mmol)的二氯甲烷(6.1ml)溶液中滴加二甲亚砜(0.38ml, 5.37mmol)的二氯甲烷(1.2ml)溶液。温热至-20℃后, 加入上面部分 F 的化合物(1.17g, 2.44mmol)的二氯甲烷(2.4ml)溶液, 同时将温度保持在-20 和-25℃之间。在该温度 30 分钟后, 滴加三乙胺(1.7ml, 12.2mmol)。使反应温热至室温, 用水稀释。含水层用 30 二氯甲烷萃取。合并的有机层用盐水萃取, 硫酸钠干燥, 蒸发至干, 在硅胶上进行色谱法, 用二氯甲烷-甲醇梯度洗脱, 得到游离碱(1.37g, 85%)。游离碱(0.67g, 1.41mmol)溶解于二氯甲烷(20ml), 用盐酸处理,

蒸发，得到期望的产物(0.71g, 99%):

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.1 (m, 4H), 7.8 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 7.6 (s, 1H), 5.8 (s, 1H), 4.2 (m, 2H), 3.65 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 3.2 (m, 3H), 2.95 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.5 (m, 21H);

5 FD MS 476 ($\text{M}^+-\text{HCl}+1$);

元素分析

$\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{Cl}_1\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 1.3\text{H}_2\text{O}$:

计算值 : C, 67.16; H, 8.19; N, 5.22.

实测值: C, 66.90; H, 7.75; N, 5.24.

10

测试分析

脑只占身体总重量的大约 2%，但是却消耗呼吸进的氧气的大约 20%。尽管神经元的生存赖以氧化性代谢为基础，该过程的结果是产生反应性化合物例如过氧化氢和氧游离基(Cohen 和 Werner, 1994)。不管对于氧游离基的侵袭，脑高度易患病，但氧自由基反应和氧化性损伤在基础条件下最常见的情况是被抗氧化剂防御机理控制。但是存在产生减弱防御机理的过量氧自由基的中枢神经系统的生理条件。不控制时，这些反应性氧化物(ROS)能导致 DNA 损伤，膜脂质的过氧化作用和神经元的死亡。

20

自由基产生和脂质过氧化作用以及花生四烯酸的级联反应产物所引起的氧化性损伤认为是局部缺血急性阶段病理的主要因素。局部缺血后和早期再灌注期间的游离脂肪酸的量的增加为脂质过氧化作用和为花生四烯酸的级联反应产物的生成提供了底物(Clemens 等, 中风 (Stroke), 22 卷, No.8, 8 月, 1991)。

25

关于氧游离基在大脑局部缺血中的作用已经有数篇综述性文章发表(Braugher 和 Hall, 1989; Hall 和 Braugher¹1989; Koutos, 1989, Floyd, 1990; Nelson, 等, 1992; Panetta 和 Clemens, 1993)。

30

最近收集的证据提示自由基可能在帕金森病的发生中涉及 (Graham, 1984; Ogawa 等, 1993, Ben - Shackar 等, 1992; Carillo

等, 1993)。报道也提示过自由基涉及阿尔茨海默病和 Down 扭综合症的发病机理 (Zelman 等, 1989; Ceballos - Pecot 等, 1992; Andor 等, 1990; Subbarao 等, 1990, McIntosh 等, 1991)。另外, 最近的报道提示自由基涉及 ALS 的发病机理 (Rosen 等 1993; McNamara 和 Fridovich, 1993)。

本发明化合物抑制哺乳动物反应性氧物质的生成, 因此用于治疗相信是由增多的自由基产生而引起的症状和疾病, 例如球形和大脑局部缺血, 帕金森病, 阿尔茨海默病, Down 扭综合症和 ALS。

根据下面的试验系统所证明, 式 I 的化合物已表明能防止局部缺血引起的神经元细胞的损伤。

大脑局部缺血的大鼠模型

根据下面的方法, 通过将向大脑供血的四条动脉闭合使大鼠大脑局部缺血。用甲氧氟烷麻醉雄性 Wistar 大鼠, 并放在立体定位仪上。在颈的背侧径向切开。颈肌反射暴露脊柱的背面。暴露出两条椎动脉, 在那里其通过第一颈椎。两条动脉通过应用电烙术永久性闭合。椎动脉凝结后, 将大鼠从立体定位仪中取出并缝合手术伤口。在颈的腹面切两个径向切口。暴露出两条共用颈动脉, 并将其与周围的神经和缔结组织分割。每条颈动脉周围系不致外伤的卡环, 卡环主要由聚硅氧烷橡胶管制作, 使得血管不受外伤或闭合。向每只大鼠植入存在于其中的颈插管用于药物送递。然后闭合手术伤口。设计不致外伤的卡环, 使得其能通过拉从伤口伸出的小硅橡胶线而紧密闭合颈动脉。通过颈动脉向大脑的循环通过释放对硅橡胶线的张力而恢复。手术后, 使大鼠恢复 24 小时。

拧紧颈动脉周围的卡环引发大脑局部缺血。这期间, 已经成功地使局部缺血的大鼠丧失正确的神经反射并且对刺激没有反应。局部缺血的时间是 20 分钟, 局部缺血 20 分钟后立即, 即再灌注时, 以 10mg/kg 静脉内快速注射之后接着恒定静脉内灌注 5.0mg/kg 每小时, 输液 20 小时。局部缺血后 5 天杀死大鼠, 灌注大脑, 固定在福尔马林中并进

行组织学观察。

大鼠和人最容易局部缺血引起损伤的大脑的一个区是海马的 CA1 锥体细胞层。对 20 分钟局部缺血保持没有反应的动物中 CA1 锥体细胞层完全被破坏。显微镜检查从海马制备的组织学切片的该细胞层。根据下面的尺度评价大脑损伤：

- 0=没有损伤，完全完整的细胞层
- 1=轻微损伤，CA1 层的三分之一死亡
- 2=中度损伤，CA1 层的三分之二死亡
- 10 3=严重损伤，90%以上的细胞死亡

为了获得准确的损伤估计而评价来自各大脑的海马背侧的 4 个切片的损伤。对每个处理组计算平均损伤评分。将来自处理组的评分与来自对照组的评分进行统计学分析，对照组只接受了用来悬浮该化合物的赋形剂（磷酸缓冲盐水）。应用 Mann Whitney - U - 试验测定显著性水平。

在上述试验中测试了本发明化合物并且发现其是有用的。

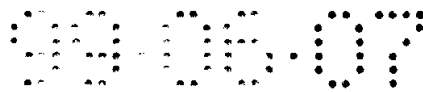
20 下面三项试验用于估计化合物抑制自由基生成的能力，相信自由基生成涉及例如局部缺血，帕金森病，阿尔茨海默病，Down's 综合症和 ALS 疾病。

脂质过氧化作用试验

25 应用 Aruoma 等，1990，Free Rad. Res. Comm，10：143 描述的方法，式 I 的化合物表现出抑制哺乳动物中脂质过氧化物的生成，该文献在此引作参考。发现在上面引述的试验中测试的本发明化合物是有活性的。

30 超氧化物 $O_2 \cdot$ 分泌试验

另外应用 Lorico 等，(1986)，生化药物(Biochem. Pharmacol.)35：2443 的方法测试式 I 的化合物抑制超氧化物 $O_2 \cdot$ 分泌作用的能力，该



文献在此引作参考。发现在上面提到的试验中测试的本发明化合物是有用的。

H₂O₂ 分泌作用试验

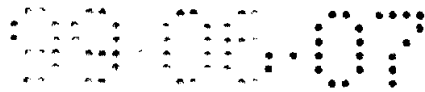
- 5 最后，应用 Root 等，(1975)，临床研究(J.Clin. Invest.)，55 : 945 的方法对式 I 的化合物测试，发现该化合物抑制 H₂O₂ 分泌作用是有效的，该文献在此引作参考。

药物组合物

- 10 如上所述，式 I 的化合物能减缓与帕金森病，阿尔茨海默病，Down's 综合症，肌萎缩性侧索硬化相关的神经变性的进程和防止局部缺血引起的细胞损伤，从而将其引入这里所要求的有价值的治疗方法。该方法包括对需要治疗帕金森病，阿尔茨海默病，肌萎缩性侧索硬化或局部缺血的哺乳动物给与实现所期望的治疗效果的有效量的一种或多种
15 式 I 化合物。

- 一般情况下，最期望以一定浓度给与本发明化合物，该浓度一般提供有效的结果而不引起任何有害的或有毒的副作用，并且可以以单一单位剂量给药，或者如果需要，剂量可以分为常规亚单位，以一天
20 内合适的次数给药。

- 本发明方法中所使用的化合物对于治疗帕金森病，阿尔茨海默病，ALS 和局部缺血引起的细胞损伤在宽剂量范围内是有效的。因此，如这里所使用的，术语“治疗有效量”指每天大约 0.5 至大约 150mg/kg
25 体重的剂量范围。治疗成人时，优选大约 1.0 至大约 50mg/kg 体重的范围。化合物优选以大约 0.1 至 100mg/kg 体重静脉内快速给药之后接着恒定静脉内输注大约 0.1 至 5.0mg/kg 每小时，输液 20 小时。但是应该理解，实际上给药的化合物的量要根据医生决定，要考虑相关的情况，包括对要给药的化合物的选择，选择的给药途径，各个患者的年
30 龄，体重和反应，患者症状的严重程度，因此上述剂量范围不是要在任何方面限制本发明范围。



组合物优选配制成静脉内给药形式，使得各剂量含有大约 4.5 至大约 9.5g 活性成分和一种或几种合适的药物稀释剂或赋形剂。

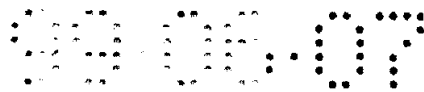
5 神经变性疾病，帕金森病，阿尔茨海默病，肌萎缩性侧索硬化和 Down 阻综合症是慢性疾病。术语“慢性”指缓慢进展和长期存在的恶化状况。因为如此，当诊断了疾病时要治疗慢性神经变性症状并且在疾病过程中持续。

10 局部缺血代表一种现象，其中组织丧失与缺氧相关的部分或全部血流。其可能作为急性或慢性症状而发生。术语“急性”指缓解期之前短期的恶化症状。因此，局部缺血引起的细胞损伤的治疗包括急性和慢性形式。在急性情况下，在症状发生时给药化合物而在症状消失时停止。如上所述，慢性症状在疾病过程的至始至终要治疗。

15 化合物可以通过各种各样的途径给药，包括口服，直肠，经皮，皮下，静脉内，肌内或鼻内途径。给药的静脉内途径是优选的。不管选择的给药途径是哪一条，这样的给药是利用药物组合物完成的，而药物组合物通过制药科学公知的技术制备。

20 在制备药物组合物中，通常一种或多种活性成分与载体混合，或者用载体稀释，或者封闭在载体中，其可以是胶囊，小囊剂，纸式或其它容器形式。当载体作为稀释剂时，其可以是作为活性成分的载体，赋形剂或介质而起作用的固体，半固体或液体材料。因此，组合物可以是片剂，丸剂，粉末剂，锭剂，小囊剂，也剂，悬浮剂，乳剂，溶
25 液，糖浆，气雾剂(为固体或液体基质)，含有例如最多 10%重量活性化合物的膏剂，软或硬明胶胶囊，栓剂，无菌注射液和无菌包装的粉剂。

合适的载体，赋形剂和稀释剂的一些例子包括乳糖，葡萄糖，蔗糖，山梨糖醇，甘露糖醇，淀粉，阿拉伯胶，磷酸钙，藻酸盐，西黄
30 蓍胶，明胶，硅酸钙，微晶纤维素，聚乙烯吡咯烷酮，纤维素，水，盐溶液，糖浆，甲基纤维素，羟基苯甲酸甲酯和丙酯，滑石，硬脂酸镁和矿物油。制剂可以另外含有润滑剂，湿润剂，乳化剂和悬浮剂，



防腐剂，甜味剂或矫味剂。可以这样配制组合物，使得通过应用本领域公知的方法对患者给药后提供活性成分快速的，持续的或延迟的释放。

- 5 下面的制剂实施例可以应用作为活性成分的任何式 III 的化合物。这些实施例只是详细说明而不是为了在任何方面限制本发明范围。

制剂 1

使用下面的成分制备硬明胶胶囊：

10		量(mg/胶囊)
	2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2	
	-(4-乙基氨基甲基-苯氧基)乙基)噻唑	500
	干燥淀粉	200
	镁	10

- 15 混合上述成分，并以 710mg 的量装入硬明胶胶囊中。

制剂 2

使用下面的成分制备片剂：

		量(mg/片)
20	2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2	
	-(4-二甲基氨基甲基-苯硫基)乙基)噻唑	100
	微晶纤维素，	400
	煅制的二氧化硅，	10
	硬脂酸	5

- 25 混合上述成分，并压制成片，每片 515mg。

制剂 3

如下制备每片含有 50mg 活性成分的片剂：

		量(mg/片)
30	2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2	
	-(4-甲基乙基氨基甲基-苯硫基)丙基)-5-乙基-噻唑	50mg
	淀粉	50mg

	微晶纤维素	40mg
	聚乙烯吡咯烷酮 (为 10%水溶液)	4mg
	羧甲基淀粉钠	4.5mg
5	硬脂酸镁	0.5mg
	滑石	1mg
	总计	150mg

10 活性成分，淀粉和纤维素通过 No. 45 目 U. S. 筛并充分混合。聚乙烯吡咯烷酮的溶液与得到的粉末混合，其然后通过 No. 14 目 U. S. 筛。这样制备的颗粒在 50-60℃干燥，并通过 No.18 目 U.S.筛。事先通过 No.60 目 U.S.筛的羧甲基淀粉钠，硬脂酸镁和滑石然后加入到颗粒中，混合后，通过压片机压制，得到每片含有 150mg 的片剂。

制剂 4

15 如下制备每片含有 25mg 药物的胶囊剂:

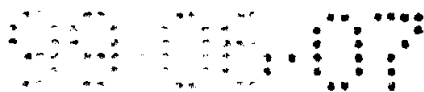
		量(mg/胶囊)
	2-(3, 5-二乙基-4-羟基苯基)-4-(2 -(3-二甲基氨基甲基-苯氧基)丁基)噁唑	25mg
	淀粉	60mg
20	微晶纤维素	60mg
	硬脂酸镁	5mg
	总计	150mg

25 混合活性成分，纤维素，淀粉和硬脂酸镁，通过 No.45 目 U.S.筛。以 200mg 的量装填入硬明胶胶囊。

制剂 5

如下制备每剂含有 250mg 活性成分的栓剂:

		量(mg/栓剂)
30	2-(3, 5-二-叔丁基-4-甲氧基苯基)-4-(2 -(4-正丙基氨基甲基-苯氧基)乙基)噁唑	250mg
	饱和的脂肪酸甘油酯至	2000mg



活性成分通过 No.60 目 U.S.筛并悬浮于事先用最小必须加热融化的饱和的脂肪酸甘油酯中。然后将混合物倒入微小的 2g 容积的栓剂模中并使冷却。

5

制剂 6

如下制备每 ml 剂量含有 100mg 药物的悬浮剂:

	量(mg/5ml)
2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-正己基氨基甲基-苯硫基)甲基)咪唑	100mg
10 羧甲基纤维素钠	50mg
糖浆	1.25ml
苯甲酸溶液	0.10ml
调味剂	适量
着色剂	适量
15 纯水至	5ml

药物通过 No.45 目 U.S.筛并与羧甲基纤维素钠和糖浆混合, 形成平滑的糊剂。用一些水稀释苯甲酸溶液, 调味剂和着色剂并搅拌下加入。然后加入足够的水, 得到需要的体积。

20

制剂 7

如下制备每剂含有 5mg 药物的胶囊剂:

	量(mg/片剂)
2-(3-异丙基-5-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2-(4-二乙基氨基甲基-苯氧基)乙基)咪唑	5mg
25 淀粉	164mg
微晶纤维素	164mg
硬脂酸镁	22mg
总计	355mg

30 混合活性成分, 纤维素, 淀粉和硬脂酸镁, 通过 No.45 目 U.S.筛。以 355mg 的量装填入硬明胶胶囊。

制剂 8

如下制备静脉内制剂:

	量(g)
2-(3, 5-二-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(2	
5 -(4-正丁基甲基氨基甲基-苯氧基)乙基)噁唑	5g
等渗盐水	1g
总计	6g

以每分钟 1ml 的速度对需要治疗的患者静脉内给药上述成分的溶液。