

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02813110. X

C07D 231/12 (2006.01)
C07D 277/28 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009年5月27日

[11] 授权公告号 CN 100491355C

[51] Int. Cl. (续)

C07D 263/32 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 333/20 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

[22] 申请日 2002.6.27 [21] 申请号 02813110. X

[30] 优先权

[32] 2001. 6. 29 [33] US [31] 09/893,682

[86] 国际申请 PCT/JP2002/006488 2002.6.27

[87] 国际公布 WO2003/002540 日 2003.1.9

[85] 进入国家阶段日期 2003.12.29

[73] 专利权人 兴和株式会社

地址 日本国爱知县名古屋市

[72] 发明人 儿玉龙彦 田村正宏 小田敏明
山寄行由 西川雅大 土肥武
京谷善德

[56] 参考文献

US5723465A 1998.3.3

JP2000086641A 2000.3.28

JP11-92382A 1999.4.6

审查员 周子文

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 周承泽

权利要求书1页 说明书45页

[54] 发明名称

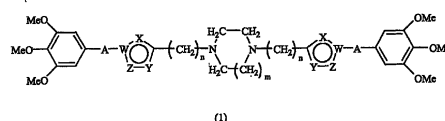
带有五元环基团的环状二胺化合物

[57] 摘要

结构式(1)的化合物: 其中, A 是单键、C≡C、CONH 或 NHCO; W 是碳原子或氮原子; X 是 CH、氮原子、氧原子或硫原子; Y 是 CH、CH R¹, 其中 R¹ 是氢原子, 或低级烷基、羟基低级烷基、低级烷氧基-低级烷基、芳基、芳基-低级烷基或杂芳基-低级烷基、氮原子、氧原子、硫原子或 NR², 其中 R² 是氢原子, 或低级烷基、羟基低级烷基、低级烷氧基-低级烷基、芳基、芳基-低级烷基或杂芳基-低级烷基; Z 是氮原子、氧原子、硫原子、CH、或 NR³, 其中 R³ 是氢原子, 或低级烷基、羟基低级烷基、低级烷氧基-低级烷基、芳基、芳基-低级烷基或杂芳基低级烷基; m 是 1 或 2; n 是 1-5 的数字; 条件是 W、X、Y 和 Z 中的一个或两个是杂原子; 其酸加成盐, 或其水合物; 和含有它们任何一种的药物。 化合物(1)对于细胞粘

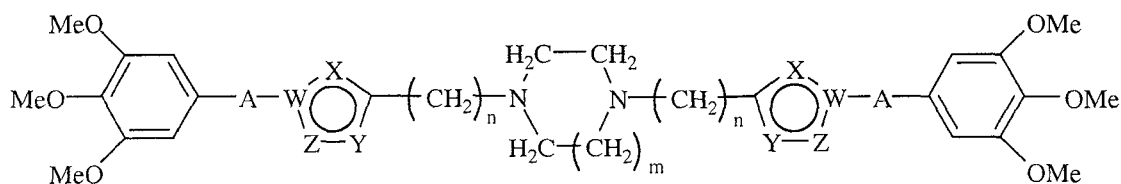
附和细胞渗入都有抑制作用。 它可用于预防或治疗过敏、哮喘、炎症、风湿病、和动脉硬化等疾病。

结构式(1)的化合物:



(1)

1. 结构式(1)的化合物或其酸加成盐:



(1)

其中,

A 是单键、 $C\equiv C$ 、CONH 或 NHCO;

W 是碳原子或氮原子;

X 是 CH、氮原子、氧原子或硫原子;

Y 是 CH、氮原子、 $C R^1$, 其中 R^1 是 C_{1-6} 烷基或 $N R^2$, 其中 R^2 是氢原子或 C_{1-6} 烷基;

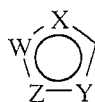
Z 是氮原子、氧原子、硫原子、CH 或 $N R^3$, 其中 R^3 是氢原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基或吡啶 C_{1-6} 烷基;

m 是 1 或 2;

n 是 1-5 的数字;

条件是 W、X、Y 和 Z 中的一个或两个是选自氧原子、氮原子或硫原子的杂原子。

2. 如权利要求 1 的化合物, 其特征在于, 杂环构成部分



是选自噻唑、噁唑、咪唑、吡唑、异噻唑、异噁唑、吡咯、噻吩和呋喃的杂环。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物或其酸加成盐在制备治疗选自过敏、哮喘、炎症、风湿病和动脉硬化的药物中的用途。

4. 一种药物组合物, 它包含权利要求 1 或 2 所述的化合物或其酸加成盐以及药学上可接受的载体。

5. 如权利要求 4 所述的组合物在制备治疗选自过敏、哮喘、炎症、风湿病和动脉硬化的药物中的用途。

带有五元环基团的环状二胺化合物

发明领域

本发明涉及新颖的环状二胺化合物，它们对细胞粘附和细胞渗入具有抑制作用，可以作为抗哮喘剂、抗过敏剂、抗风湿剂、抗动脉硬化剂、抗炎剂等使用，本发明还涉及含有这种化合物的药物。

领域背景

在各种炎性疾病中，观察到白细胞渗入到发炎部位。例如已报道了在哮喘病中嗜曙红细胞渗入支气管(Ohkawara, Y. et al., *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 12,4-12(1995))，在动脉硬化中巨噬细胞和 T 淋巴细胞渗入主动脉(Sakai, A., et al., *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.*, 17,310-316(1997))，在特应性皮炎(Wakita et al., *J.Cutan. Pathol.*, 21,33-39(1994))或接触性皮炎中(Satoh, T. et al., *Eur. J. Immunol.*, 27,85-91(1997))，T 淋巴细胞和嗜曙红细胞渗入皮肤，以及各种白细胞渗入类风湿滑液组织中(Tak, PP. et al., *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 77, 236-242(1995))。

这些白细胞的渗入受在炎症部位产生的细胞因子、趋化因子、类脂质、和补体所诱发(Albelda, SM. et al., *FASEB J.* 8, 504-512(1994))。被激活的白细胞通过与同样被激活的内皮细胞的所谓滚动或束缚的相互作用粘附到血管内皮细胞上。然后，白细胞移行通过内皮渗入炎症部位 (Springer, TA., *Annu. Rev. Physiol.*, 57, 827-872(1995))。在该过程中白细胞粘附到血管内皮细胞时，各种细胞粘附分子(如免疫球蛋白超家族(ICAM-1、VCAM-1 等)、选择蛋白家族(E-选择蛋白等)、整蛋白家族(integrin)(LFA-1,VLA-4 等)以及 CD44(因细胞因子等刺激在细胞表面上诱生)起重要的作用(“*Rinsho Meneki (Clinical Immune)*”, 30, Supple. 18 (1998))，而且也注意到疾病状态与细胞粘附因子异常表达之间的关系。

因此，能够抑制细胞粘附的药剂可用作预防或治疗过敏性疾病(诸如支气管哮喘、皮炎、鼻炎和结膜炎)；自身免疫疾病(诸如类风湿性关节炎、肾炎、炎性腹部疾病、糖尿病和动脉硬化)；和慢性炎性疾病的药剂。事实上，已有报道说，抗白细胞粘附分子(诸如 LFA-1、Mac-1 和 VLA-4)的抗体或抗血管内皮细胞上的 ICAM-1、VCAM-1、P-选择蛋白、E-选择蛋白等的抗体(它们成为这些分子的配体)在动物模型

中抑制白细胞渗入炎症部位。例如，抗 VCAM-1 和 VLA-4 的中和抗体(它是其反受体)在自发产生糖尿病的 NOD 小鼠模型中能延迟糖尿病的发展 (Michie, SA. et al., *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 231, 65-83 (1998))。也已报道说，抗 VLA-4 和 ICAM-1 的抗体及其反受体 LFA-1 在小鼠和豚鼠过敏性结膜炎模型中能抑制嗜曙红细胞的渗入(Ebihara et al., *Current Eye Res.*, 19, 20-25(1999)); Whitcup, SM 等, *Clin. Immunol.*, 93, 107-113(1999), 以及在小鼠 DSS 诱导的结肠炎模型中抗 VACM-1 的单克隆抗体能抑制白细胞的渗入 (Soriano, A. et al., *Lab. Invest.*, 80, 1541-1551 (2000))。此外，抗-VLA-4抗体和抗-CD44抗体在小鼠胶原关节炎模型中降低疾病症状的发作(Zeidler, A. et al., *Autoimmunity*, 21, 245-252 (1995))。即使在细胞粘附分子缺损的小鼠中，在炎症模型中同样也观察到白细胞渗入炎性组织受到抑制 (Bendjelloul, F. et al, *Clin. Exp. Immunol.*, 119, 57-63 (2000)); Wolynec, WW. Et al., *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 18, 777-785 (1998); Bullard, DC.等., *J. Immunol.*, 157, 3153-3158(1996))。

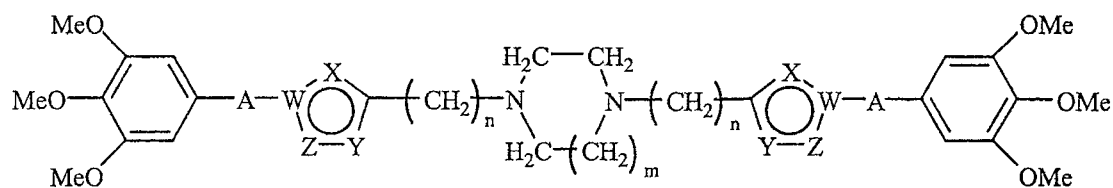
然而，开发以抗体为基础的药物是困难的，因为它们是多肽，因此口服是个问题。而且，由于抗原性和过敏反应，可能引起副作用也是问题。

另一方面，就可以口服而言，已经对细胞粘附有抑制作用的小分子化合物进行了各种研究。这些化合物包括苯并噻吩衍生物 (Boschelli, DH. et al., *J. Exp. Med.*, 38, 4597-4614 (1995))、萘衍生物 (日本专利申请待公开号 10-147568)、羟基苯甲酸衍生物(日本专利申请公开号 10-182550)、木酚素类(日本专利申请公开号 10-67656)、2-取代的苯并噻唑衍生物(日本专利申请公开号 2000-086641, 通过 PCT 途径)、稠合吡嗪化合物(日本专利申请公开号 2000-319377,通过 PCT 途径)、2,6-二烷基-4-甲硅烷基苯酚(日本专利申请公开号 500970, 通过 PCT 途径)等等。但是，在这些情况下，还常不能充分达到目的。在日本专利申请公开号 9-143075 和 11-92282 所述的环状二胺化合物对细胞粘附没有显示充分的抑制作用，因此还具有进一步改进活性的需求。

本发明的目的是提供对细胞粘附和细胞渗入都具有抑制作用和具有优良的抗哮喘作用、抗过敏作用、抗风湿作用、抗动脉硬化作用以及抗炎性作用的物质。

记住前述的情况，本发明人进行了深入的研究，发现了一种能抑制细胞粘附和细胞渗入的物质。结果，我们发现，由通式(1)代表的化合物具有优良的细胞粘附抑制作用和细胞渗入抑制作用，可用作抗过敏药、抗哮喘药、抗风湿药、抗动脉硬化药或抗炎药。

本发明提供由下列通式(1)代表的环状二胺化合物：



(1)

其中 A 是单键、C≡C、CONH 或 NHCO；W 是碳原子或氮原子；X 是 CH、氮原子、氧原子、或硫原子；Y 是 CH、CH R¹，其中 R¹ 是氢原子、或低级烷基、羟基低级烷基、低级烷氧基-低级烷基、芳基、芳基-低级烷基、或杂芳基-低级烷基、氮原子、氧原子、硫原子或 N R²，其中 R² 是氢原子、或低级烷基、羟基低级烷基、低级烷氧基-低级烷基、芳基、芳基-低级烷基、或杂芳基-低级烷基；Z 是氮原子、氧原子、硫原子、CH 或 N R³，其中 R³ 是氢原子、或低级烷基、羟基低级烷基、低级烷氧基-低级烷基、芳基、芳基-低级烷基、或杂芳基-低级烷基；以及 m 是 1 或 2；n 是 1-5 的一个数字，条件是 W、X、Y、Z 的 1 个或 2 个是杂原子；

其酸加成盐，或其水合物。

按照本发明，还提供了含有由通式(1)代表的化合物、其酸加成盐、或其水合物作为活性成分的药物。

按照本发明，还提供了含有由通式(1)代表的化合物、其酸加成盐、或其水合物和药学蚀刻接受的载体的药物组合物。

按照本发明，还提供了将含有由通式(1)代表的化合物、其酸加成盐、或其水合物用于药物制造的应用。

按照本发明，还提供了用于治疗因细胞粘附和/或细胞渗入引起的疾病的方法，该方法包含向需要此种治疗的患者给予有效量的由通式(1)代表的化合物、其酸加成盐、或其水合物。

优选的实施方案的详细叙述

在通式(1)中由 R¹、R² 和 R³ 代表的低级烷基包括 C₁-C₆-烷基，例如，甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基和己基，特别优选甲基、乙基、正丙基和异丙基。羟基低级烷基包括羟基-C₂-C₆ 烷基，例如，2-羟基乙基、2-羟基-1-甲基乙基、2-羟基-1, 1-二甲基乙基、3-羟基丙基、3-羟基-2-甲基丙基、4-羟基丁基、5-羟基戊基、和 6-羟基己基，特别优选 2-羟基乙基、2-羟基-1-甲基乙基、2-羟基-1, 1-二甲基乙基和 3-羟基丙基。低级烷氧基-低级烷基包括 C₁-C₆-烷氧基-C₁-C₆-

烷基, 例如, 2-甲氧基乙基、2-甲氧基-1-甲基乙基、2-甲氧基-1, 1-二甲基乙基、3-甲氧基丙基、3-甲氧基-2-甲基丙基、4-甲氧基丁基、5-甲氧基戊基、6-甲氧基己基、2-乙氧基乙基、2-乙氧基-1-甲基乙基、2-乙氧基-1, 1-二甲基乙基、3-乙氧基丙基、3-乙氧基-2-甲基丙基、4-乙氧基丁基、5-乙氧基戊基、6-乙氧基己基、2-丙氧基乙基、2-丙氧基-1-甲基乙基、2-丙氧基-1, 1-二甲基乙基、3-丙氧基丙基、3-丙氧基-2-甲基丙基、4-丙氧基丁基、5-丙氧基戊基、6-甲氧基己基、2-丁氧基乙基、2-丁氧基-1-甲基乙基、2-丁氧基-1, 1-二甲基乙基、3-丁氧基丙基、3-丁氧基-2-甲基丙基、4-丁氧基丁基、5-丁氧基戊基、6-丁氧基己基、2-戊氧基乙基、2-戊氧基-1-甲基乙基、2-戊氧基-1, 1-二甲基乙基、3-戊氧基丙基、3-戊氧基-2-甲基丙基、4-戊氧基丁基、5-戊氧基戊基、6-戊氧基己基、2-己氧基乙基、2-己氧基-1-甲基乙基、2-己氧基-1, 1-二甲基乙基、3-己氧基丙基、3-己氧基-2-甲基丙基、4-己氧基丁基、5-己氧基戊基、和6-己氧基己基, 特别优选 2-甲氧基乙基、2-甲氧基-1-甲基乙基、2-甲氧基-1, 1-二甲基乙基、3-甲氧基丙基、2-乙氧基乙基、2-乙氧基-1-甲基乙基、2-乙氧基-1, 1-二甲基乙基、3-乙氧基丙基、2-丙氧基乙基、2-丙氧基-1-甲基乙基、2-丙氧基-1, 1-二甲基乙基和 3-丙氧基丙基。芳基包括 C_6-C_{10} -芳基, 例如, 苯基。芳基-低级烷基包括 C_6-C_{10} 芳基- C_1-C_6 烷基。具体地说, 优选苯基- C_1-C_6 -烷基(如苯乙基和苄基)。

杂芳基烷基包括吡啶基- C_1-C_6 -烷基, 例如, 吡啶基甲基。

在通式(1)中, 杂环构成部分



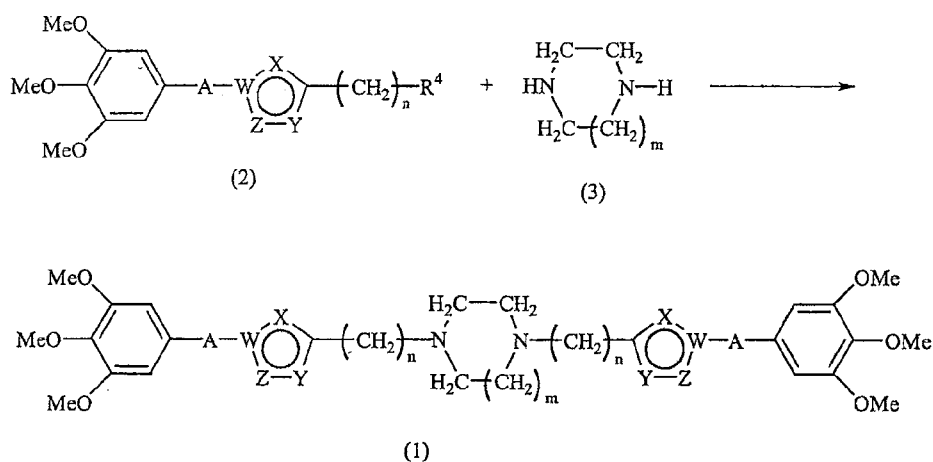
是五元杂环, 具有 1 个或 2 个选自氮、氧和硫原子的原子, 其具体例子包括选自噁唑、噁唑、咪唑、吡唑、异噁唑、异噁唑、吡咯、噻吩和呋喃的杂环。其中, 特别优选噁唑、噁唑、咪唑、异噁唑和噻吩。

n 的值为 1-5, 优选 1-3。

按照本发明, 对于化合物(1)的酸加成盐没有特别的限制, 只要它们是药学上可接受的盐。其例子包括无机酸的酸加成盐, 如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐和磷酸盐; 以及有机酸的酸加成盐, 如苯甲酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、草酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐和乙酸盐。

式(1)化合物可以溶剂化物的形式存在, 典型为水合物, 溶剂化物也包含在本发明中。

本发明式(1)化合物可按照, 例如, 以下反应式制备:

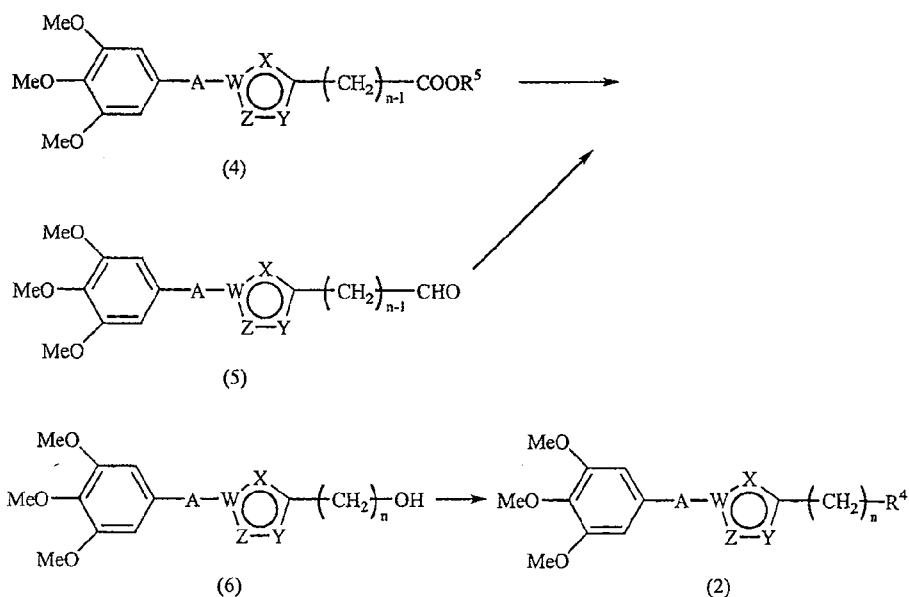


其中, R_4 是卤素原子, 或烷基磺酰氧基或芳基磺酰氧基, A、W、X、Y、Z、m、和 n 如上所定义。

更具体地, 化合物(1)通过化合物(2)与环状二胺(3)缩合而得到。在通式(2)中的卤素原子, 以氯和溴为优选。作为烷基磺酰氧基, 优选甲烷磺酰氧基。作为芳基磺酰氧基, 优选对甲苯磺酰氧基。

化合物(2)与环状二胺(3)的缩合反应如下进行: 在室温—100°C(优选室温), 在碱如碳酸钾的存在下, 在溶剂(如 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基亚砷(DMSO)或乙腈)中, 使个反应剂搅拌 1 小时—数天。为了得到式中 R^2 和/或 R^3 是氢原子的化合物, 优选使其中 R^2 和/或 R^3 是保护基(如甲氧基乙基)的化合物(2)与环状二胺(3)缩合, 然后进行保护基的脱保护以得到所要的化合物(1)。

作为原料的化合物(2)可按照例如以下的反应式制备:



其中 R^5 是氢原子或低级烷基, A、W、X、Y、Z、n、和 R^4 与上述定义相同。

更具体地, 将羧酸衍生物(4)或醛(5)还原成醇(6)。醇与卤化剂(烷基磺酰氯、芳

基磺酰氯等)反应,得到化合物(2)。羧酸衍生物(4)或醛(5)的还原反应最好如下进行:例如,用还原剂如氢化锂铝在四氢呋喃(THF)中,使羧酸衍生物(4)或醛(5)在-20℃—室温(较好是 0℃)反应几秒钟—几小时(较好是 30 分钟)。醇(6)与亚硫酸氯或甲磺酰氯等的反应较好如下进行:在-20℃—室温(较好是 0℃),使各反应物搅拌 1 小时—数天(较好是 5 小时),在亚硫酸氯的情况下,用氯仿、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙醚、四氢呋喃或二噁烷为溶剂,在甲磺酰氯等的情况下,用三乙胺或吡啶为碱,用氯仿、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙醚、四氢呋喃、二噁烷或吡啶为溶剂。

按照本发明,化合物(1)通过上述过程得到,需要时,还可以通常的纯化方法(如重结晶或柱层析)进行纯化。按需要,化合物还可以用本领域已知的方法转化为所需的盐或溶剂化物。

如此得到的本发明的化合物(1)或其盐或溶剂化物如在以下的实施例中证实的具有优良的抑制细胞粘附的作用,可用作治疗或预防动物(包括人)的疾病(如哮喘、过敏、风湿病、动脉硬化和炎症)的药物。

本发明药物包含化合物(1)、其盐或其溶剂化物为活性成分。给药方式可按照治疗应用所需适当选择而无特别的限制,例如,口服制剂、注射剂、栓剂、软膏、吸入剂、滴眼剂、滴鼻剂和膏药。适用于这些给药方式的组合物可通过按照本领域技术人员公知的常规制备方法混合药理学上可接受的载体来制备。

当要配制口服固体制剂时,可将赋形剂和任选的黏结剂、崩解剂、润滑剂、着色剂、矫味剂、矫嗅剂等等加入化合物(1),得到的组合物可按照本领域公知的方法制成片剂、包衣片剂、颗粒剂、粉剂、胶囊剂等。

作为上述的添加剂,可以使用在制药领域中通用的任何添加剂。例子包括赋形剂(如乳糖、蔗糖、氯化钠、葡萄糖、淀粉、碳酸钙、高岭土、微晶纤维素和硅胶);黏结剂(如水、乙醇、丙醇、单糖浆、葡萄糖溶液、淀粉溶液、明胶溶液、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基淀粉、甲基纤维素、乙基纤维素、虫胶、磷酸钙、和聚乙烯吡咯烷酮);崩解剂(如干淀粉、海藻酸钠、琼脂粉、碳酸氢钠、碳酸钙、月桂基硫酸钠、单甘油硬脂酸酯、和乳糖);润滑剂(如纯化的滑石粉、硬脂酸盐、硼酸盐和聚乙二醇);矫味剂(如蔗糖、橙皮、柠檬酸和酒石酸)。

当配制口服液体制剂时,可将矫味剂、缓冲剂、稳定剂、矫味剂和/或等等加入化合物(1)中,所得的组合物可按照本领域公知的方法配制成内服的液体制剂、糖浆制剂、酞剂,等等。在此情况下,可用香草精为矫味剂。至于缓冲剂,可以提及柠檬酸钠。稳定剂的例子有黄蓍胶、阿拉伯胶和明胶。

当配制注射剂时, 可将 pH 调节剂、缓冲剂、稳定剂、等渗剂、局部麻醉剂等加入本发明化合物(1)中, 得到的组合物可按照本领域公知的方法配制成皮下、肌内、和静脉内注射剂。在这种情况下, pH 调节剂和缓冲剂的例子包括柠檬酸钠、乙酸钠和磷酸钠。稳定剂的例子包括焦亚硫酸钠、EDTA、硫代乙醇酸和硫代乳酸。局部麻醉剂的例子包括盐酸普鲁卡因和盐酸利多卡因。等渗剂的例子包括氯化钠和葡萄糖。

当配制栓剂时, 可将本领域公知的载体制剂, 例如, 聚乙二醇、羊毛脂、可可奶油、脂肪酸三甘油酯等, 任选的表面活性剂(如 Tween(商标)等加入化合物(1)中, 得到的组合物可按照本领域公知的方法制成栓剂。

当要配制软膏时, 可按需要将通常用的基础材料、稳定剂、润湿剂、防腐剂等与化合物(1)混合, 将得到的混合物混合, 按照公知的方法制成软膏。基础材料的例子包括液体石蜡、白凡士林、漂白的蜂蜡、辛基十二烷醇(octyldodecyl alcohol)和石蜡。防腐剂的例子有对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯和对羟基苯甲酸丙酯。

除了上述制剂以外, 也可以按照本领域公知的方法配制吸入剂、滴眼剂和滴鼻剂。

本发明药物的剂量根据待治疗患者的年龄、体重和病况、给药方法、给药次数等等而不同。然而, 优选药物通常 1 次或分成几份口服或胃肠外给药, 剂量为成年人每天 1—1000 毫克化合物(1)。

实施例

以下本发明将通过实施例更详细地叙述。然而, 本发明不受这些实施例的限制。

制备实施例 1:

3,4,5-三甲氧基硫代苯甲酰胺的合成



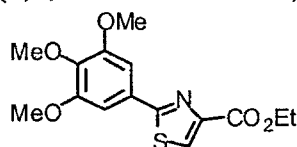
将 3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺(5.0g)和 2,4-二(4-甲氧基苯基)-1,3-二硫杂-2,4-二磷杂环丁烷-2,4-二硫化物(5.24g)加入甲苯中, 混合物在 70°C 搅拌。5 小时后, 将反应混合物冷却到室温, 用乙酸乙酯稀释, 用饱和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 然后减压蒸馏。残留物用硅胶柱层析纯化(己烷: 乙酸乙酯=1: 1 到 1: 2), 得到黄色结晶, 该结晶从乙酸乙酯-己烷重结晶, 得到标题化合物。

产率: 4.01g (75%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.88(s,3H), 3.90(s,6H), 7.11(s,2H)。

制备实施例 2:

2-(3,4,5-三甲氧基苯基)噻唑-4-羧酸乙酯的合成



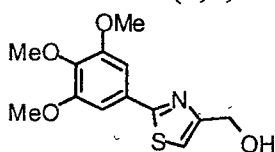
将 3,4,5-三甲氧基硫代苯甲酰胺(2.5g)和 90%溴代丙酮酸乙酯(2.62g)加入乙醇(20mL)中, 混合物在 80℃搅拌 1 小时。反应混合物减压浓缩, 残留物用乙酸乙酯稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液、水和饱和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 然后减压蒸馏。残留物用硅胶柱层析纯化(己烷: 乙酸乙酯=1: 1), 再从乙酸乙酯-己烷重结晶, 得到标题化合物。

产率: 2.94g (83%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.50(t,3H,J=7.0Hz), 3.96(s,3H), 4.03(s,6H), 4.55(q,2H,J=7.1Hz), 7.54(s,2H), 8.22(s,1H)。

制备实施例 3:

4-羟基甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-噻唑的合成



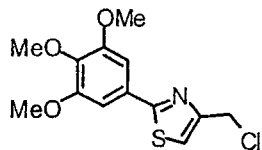
将 2-(3,4,5-三甲氧基苯基)噻唑-4-羧酸乙酯(6.9g)溶于 THF(100mL), 在氩气气氛中向溶液中加入氢化锂铝(810mg), 混合物在 0℃搅拌 1 小时。在向反应混合物中加入小量水然后硫酸钠之后, 反应混合物通过硅藻土过滤, 滤液减压浓缩。得到的粗结晶从乙酸乙酯-己烷中重结晶, 得到标题化合物。

产率: 5.69g(95%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.63(br,1H), 3.89(s,3H), 3.94(s,6H), 4.82(s,2H), 6.83(s,2H), 7.26(s,1H)。

制备实施例 4:

4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-噻唑的合成



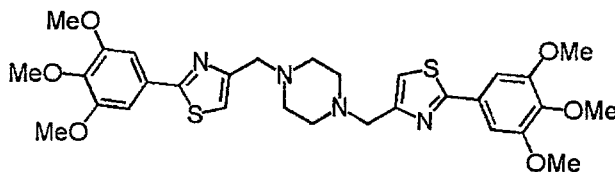
4-羟基甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-噻唑(2.0g)溶解于二氯甲烷(60mL),在 0°C 向溶液中加入亚硫酸氯(1.1g)。30 分钟后,将混合物温热到室温并搅拌。反应混合物用水和饱和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥。减压浓缩反应混合物后,得到的粗结晶从氯仿-己烷中重结晶,得到标题化合物。

产率: 1.97g (93%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.89(s,3H), 3.94(s,6H), 4.73(s,2H), 7.16(s,2H), 7.28(s,1H)。

实施例 1:

$\text{N,N}'$ -二[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)噻唑-4-基]甲基]哌嗪的合成:



4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-噻唑(240mg)和哌嗪(34mg)溶解于 DMF(3mL),向溶液中加入碳酸钠(166mg)和碘化钠(166mg),混合物在室温搅拌 5 小时。减压浓缩反应混合物后,将氯仿加入残留物,混合物用水和饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(氯仿:甲醇=40:1),得到标题化合物游离碱。

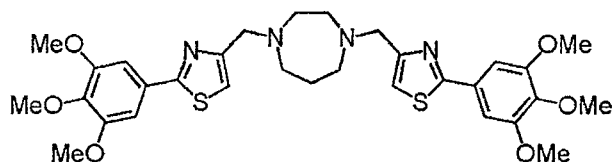
产率: 79mg (33%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.67(s,8H), 3.76(s,4H), 3.88(s,6H), 3.94(s,12H), 7.12(s,2H), 7.16(s,4H)。

$m/z(\text{EI})$: 685 $[\text{M}^+]$ 。

实施例 2:

$\text{N,N}'$ -二[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)噻唑-4-基]甲基]高哌嗪的合成:



4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-噻唑(198mg)和高哌嗪(30mg)以和实施例 1 相同的方法反应, 得到标题化合物游离碱。

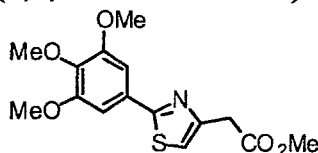
产率: 108mg (58%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.90-1.97(m,2H), 2.92-2.95(m,8H), 3.89(s,6H), 3.94(s,16H), 7.16(s,4H), 7.21(s,2H)。

$m/z(\text{EI})$: 699 $[\text{M}^+]$ 。

制备实施例 5:

2-(3,4,5-三甲氧基苯基)噻唑-4-乙酸甲酯的合成:



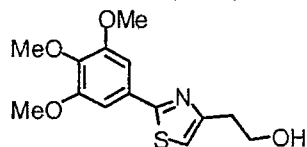
使 3,4,5-三甲氧基硫代苯甲酰胺(1.0g)和 4-溴代乙酰乙酸甲酯(858mg)以制备实施例 2 相同的方法反应, 得到标题化合物。

产率: 1.16g (82%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.75(s,3H), 3.89(s,3H), 3.90(s,2H), 3.94(s,6H), 7.15(s,2H), 7.18(s,1H)。

制备实施例 6:

4-(2-羟基乙基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)噻唑的合成:



以制备实施例 3 相同的方法处理 2-(3,4,5-三甲氧基苯基)噻唑-4-乙酸甲酯(5.0g), 得到标题化合物。

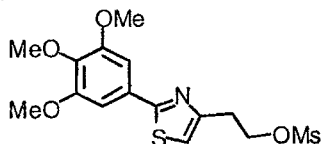
产率: 2.64g (58%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.57(s,1H), 3.04(t,2H, $J=5.6\text{Hz}$), 3.89(s,3H),

3.94(s,6H), 3.99(t,2H,J=5.7Hz), 6.97(s,1H), 7.14(s,2H)。

制备实施例 7:

4-(2-甲磺酰氧基乙基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)噻唑的合成:



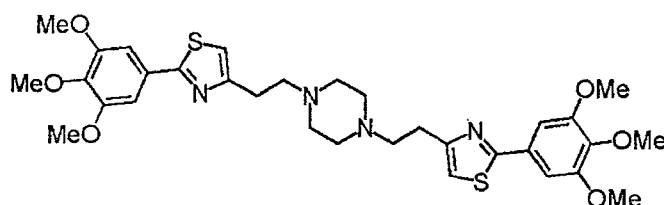
4-(2-羟基乙基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)噻唑(1.60g)溶解于吡啶(15mL), 在 0℃ 向溶液中加入甲磺酰氯(807mg), 混合物搅拌 1.5 小时。用乙酸乙酯稀释反应混合物, 用 2M 盐酸、水和饱和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯), 得到标题化合物。

产率: 2.09g(理论量)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.93(s,3H), 3.25(t,2H,J=6.2Hz), 3.89(s,3H), 3.95(s,6H), 4.64(t,2H,J=6.5Hz), 7.05(s,1H), 7.15(s,2H)。

实施例 3:

$\text{N,N}'$ -二[2-[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)噻唑-4-基]乙基]哌嗪的合成:



4-(2-甲磺酰氧基乙基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)噻唑(164mg)和哌嗪(17mg)以实施例 1 相同的方法反应, 得到标题化合物游离碱。

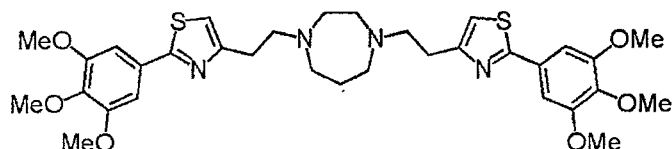
产率: 123mg(96%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.64(br,8H), 2.82(t,4H,J=7.8Hz), 3.04(t,4H,J=7.8Hz), 3.89(s,6H), 3.95(s,12H), 6.96(s,2H), 7.16(s,4H)。

m/z (EI): 713[M^+]。

实施例 4:

$\text{N,N}'$ -二[2-[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)噻唑-4-基]乙基]高哌嗪的合成:



4-(2-甲磺酰氧基乙基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)噻唑(250mg)和高哌嗪(30mg)以实施例 1 相同的方法反应, 得到标题化合物游离碱。

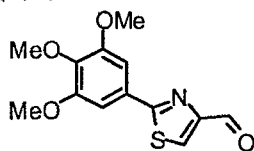
产率: 127mg(65%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.90-1.96(m,2H), 2.88-2.91(m,8H), 2.98-3.07(m,8H), 3.89(s,6H), 3.94(s,12H), 6.96(s,2H), 7.15(s,4H)。

m/z (EI): 727 $[\text{M}^+]$ 。

制备实施例 8:

2-(3,4,5-三甲氧基苯基)噻唑-4-甲醛的合成:



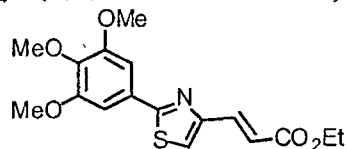
4-羟甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)噻唑(1.53g)溶解于 DMSO (5mL) 和三乙胺 (2.3mL)的混合溶剂中, 在室温分批加入三氧化硫吡啶复合物(98%, 3.09g)。1 小时后, 用乙酸乙酯稀释反应混合物, 用水和饱和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压浓缩后, 残留物用硅胶柱层析纯化(己烷: 乙酸乙酯=2: 1 到 1: 2), 得到标题化合物。

产率: 942mg(62%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.91(s,3H), 3.96(s,6H), 7.22(s,2H), 8.15(s,1H), 10.08(s,1H)。

制备实施例 9:

3-[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)噻唑-4基]丙烯酸乙酯的合成



在氩气气氛中将 THF(5mL)加入氢化钠(55%在矿物油中的悬浮液, 162mg), 二乙基膦酰乙酸乙酯(832mg)在 THF(2mL)中的溶液在 -10°C 滴加到该混合物中。在 30 分钟后, 2-(3,4,5-三甲氧基苯基)噻唑-4-甲醛(942mg)在 THF (8mL)中的溶液缓慢加入所得的混合物中, 混合物在 30 分钟内温热到室温, 然后搅拌 2 小时。用乙酸乙酯稀释

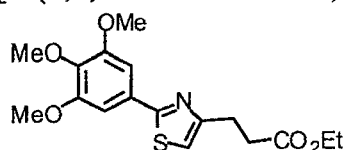
反应混合物，用碳酸氢钠饱和水溶液、水和饱和盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。减压浓缩后，得到的粗结晶从乙酸乙酯-己烷重结晶，得到标题化合物。

产率：997mg(85%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.35(t,3H,J=7.1Hz), 3.90(s,3H), 3.96(s,6H), 4.35(q,2H,J=7.2Hz), 6.88(d,1H,J=5.0Hz), 7.21(s,2H), 7.39(s,1H), 7.61(d,1H,J=5.4Hz)。

制备实施例 10:

3-[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)噻唑-4-基]丙酸乙酯的合成:



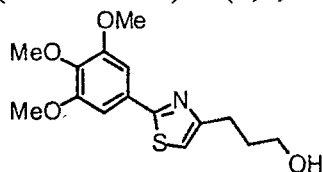
3-[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)噻唑-4-基]丙烯酸乙酯(1.65g)悬浮在甲醇(20mL)中，在氩气气氛中加入 10%钯/碳(800mg)，在氢气气氛中在室温搅拌混合物。过滤反应混合物，滤液浓缩，残留物用硅胶柱层析纯化(己烷：乙酸乙酯=3：1 到 1：1)，得到标题化合物。

产率：1.54g (93%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.25(t,3H,J=7.1Hz), 2.79(t,2H,J=7.5Hz), 3.13(t,2H,J=7.4Hz), 3.89(s,3H), 3.94(s,6H), 4.16(q,2H,J=7.2Hz), 6.92(s,1H), 7.15(s,2H)。

制备实施例 11:

4-(3-羟基丙基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)噻唑的合成:



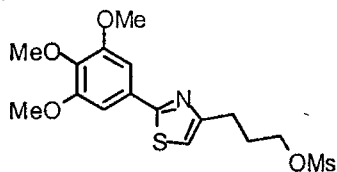
3-[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)噻唑-4-基]丙酸乙酯(1.65g)以制备实施例 3 相同的方法处理，得到标题化合物的粗产物。

产率：1.5g(含杂质)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.95-2.04(m,2H), 2.94(t,2H,J=6.8Hz), 3.29(br,1H), 3.75(t,2H,J=5.1Hz), 3.89(s,3H), 3.94(s,6H), 6.90(s,1H), 7.13(s,2H)。

制备实施例 12:

4-(3-甲磺酰氧基丙基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)噻唑的合成:



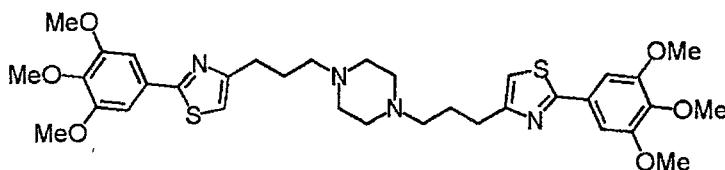
4-(3-羟基丙基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)噻唑(1.5g)以制备实施例 7 相同的方法反应, 得到标题化合物。

产率: 1.37g(75%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.20-2.27(m,2H), 2.95(t,2H, $J=7.2\text{Hz}$), 3.03(s,3H), 3.89(s,3H), 3.95(s,6H), 4.34(t,2H, $J=6.2\text{Hz}$), 6.94(s,1H), 7.16(s,2H)。

实施例 5:

$\text{N,N}'$ -二[3-[2-[(3,4,5-三甲氧基苯基)-噻唑-4-基]丙基]哌嗪的合成:



4-(3-甲磺酰氧基丙基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)噻唑(310mg)和哌嗪(34mg)以实施例 1 相同的方法反应, 得到标题化合物游离碱。

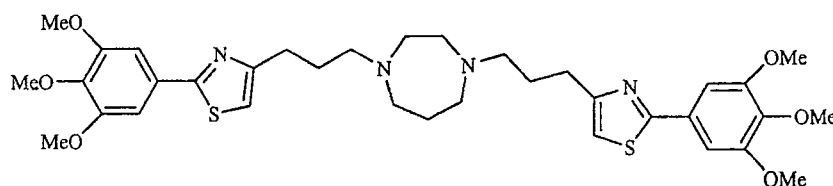
产率: 44mg(17%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.96-2.02(m,4H), 2.46(t,4H, $J=7.6\text{Hz}$), 2.56(br,8H), 2.83(t,4H, $J=7.6\text{Hz}$), 3.88(s,6H), 3.94(s,12H), 6.87(s,2H), 7.15(s,4H)。

m/z (EI): 741[M^+]。

实施例 6:

$\text{N,N}'$ -二[3-[2-[(3,4,5-三甲氧基苯基)-噻唑-4-基]丙基]高哌嗪的合成:



4-(3-甲磺酰氧基丙基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)噻唑(152mg)和高哌嗪(20mg)以实

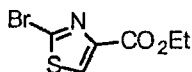
施例 1 相同的方法反应，得到标题化合物游离碱。

产率：56mg(42%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.00-2.07(m,6H), 2.71(t,4H,J=7.5Hz), 2.83(t,4H,J=7.4Hz), 2.89-2.93(m,8H), 3.88(s,6H), 3.94(s,12H), 6.90(s,2H), 7.15(s,4H)
m/z (EI): 755 [M^+].

制备实施例 13:

2-溴代噻唑-4-羧酸乙酯的合成:



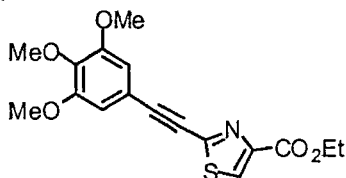
在冰冷却下用 15 分钟向 2-氨基噻唑-4-羧酸乙酯(7.47g)、硫酸铜(10.91g)、和溴化钠(8.12g)在硫酸(120mL)中的溶液滴加亚硝酸钠(3.63g)在冰水中的溶液。得到的混合物搅拌 30 分钟然后在室温搅拌 2 小时。加入乙醚，用水洗涤混合物。水层用氢氧化钠中和，用乙醚提取。提取液和先前分离的乙醚层合并，用饱和盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。减压浓缩后，得到的残留物用硅胶柱层析纯化(氯仿)，得到的粗结晶从己烷重结晶，得到标题化合物。

产率：8.00g (78%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.40(t,3H,J=7.1Hz), 4.49(q,2H,J=7.1Hz), 8.16(s,1H)。

制备实施例 14:

2-(3,4,5-三甲氧基苯基乙炔基)噻唑-4-羧酸乙酯的合成:



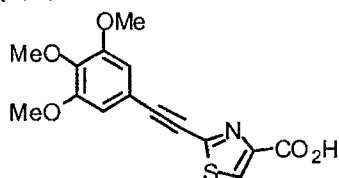
3,4,5-三甲氧基苯基乙炔(1.34g)、2-溴代噻唑-4-羧酸乙酯(1.98g)、和碘化铜(53mg)溶解于 DMF(3mL)和三乙胺(6mL)的混合溶剂中，向该溶液加入二氯二(三苯基膦)合钯(II)(99mg)，混合物在氩气气氛下在 45°C 搅拌 4 小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释，用 2M 盐酸、水和饱和盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。减压浓缩后，残留物用硅胶柱层析纯化(己烷：乙酸乙酯=4：1 到 3：1)，得到标题化合物。

产率：2.45g(理论量)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.42(t,3H, $J=7.1\text{Hz}$), 3.88(s,6H), 3.89(s,3H), 4.44(q,2H, $J=7.1\text{Hz}$), 6.84(s,2H), 8.20(s,1H)。

制备实施例 15:

2-(3,4,5-三甲氧基苯基乙炔基)噻唑-4-羧酸的合成:



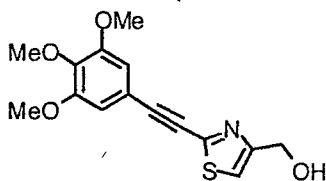
2-(3,4,5-三甲氧基苯基乙炔基)噻唑-4-羧酸乙酯(200mg)悬浮在甲醇(2mL)中, 加入 4M 氢氧化钠溶液(1mL), 混合物在室温搅拌 4 小时。在 0°C 滴加浓盐酸到混合物中, 将反应混合物弱酸化。过滤收集形成的结晶, 用水洗涤, 干燥, 得到标题化合物。

产率: 133mg (73%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.88(s,6H), 3.89(s,3H), 6.84(s,2H), 7.26(s,1H), 8.29(s,1H)。

制备实施例 16:

4-羟基甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基乙炔基)噻唑的合成:



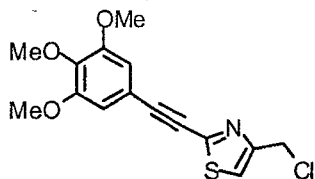
2-(3,4,5-三甲氧基苯基乙炔基)噻唑-4-羧酸(133mg)溶解于 THF(8mL)中, 向该溶液中加入三乙胺(44mg), 然后在 0°C 加入氯甲酸乙酯(48mg), 搅拌混合物 15 分钟。过滤反应混合物; 将硼氢化钠(16mg)的水溶液(2mL)加入滤液中, 得到的混合物搅拌 30 分钟。向混合物中加入水, 用乙酸乙酯提取得到的混合物。有机层用饱和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压浓缩后, 残留物用硅胶柱层析纯化(己烷: 乙酸乙酯=1: 1 到 1: 2), 得到标题化合物。

产率: 78mg(62%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.70(br,1H), 3.87(s,6H), 3.88(s,3H), 4.82(s,2H), 6.83(s,2H), 7.26(s,1H)。

制备实施例 17:

4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基乙炔基)噻唑的合成:



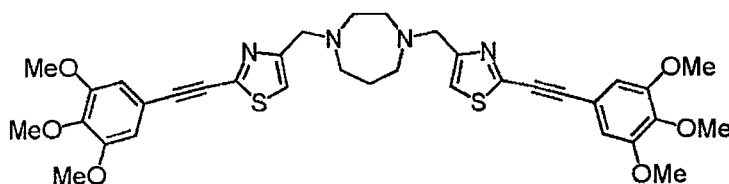
4-羟基甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基乙炔基)噻唑(569mg)以制备实施例 4 相同的方法处理, 得到标题化合物。

产率: 128mg(21%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.87(s,6H), 3.88(s,3H), 4.72(s,2H), 6.84(s,2H), 7.35(s,1H)。

实施例 7:

$\text{N,N}'$ -二[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基乙炔基)-噻唑-4-基]甲基]高哌嗪的合成:



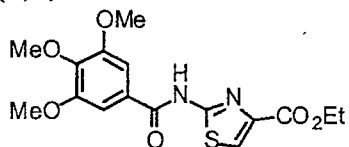
4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基乙炔基)噻唑(126mg)和高哌嗪(19mg)以实施例 1 相同的方法反应, 得到标题化合物游离碱。

产率: 107mg (81%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.81-1.89(m,2H), 2.81-2.85(m,8H), 3.86(s,6H), 3.87(s,12H), 3.88(s,4H), 6.83(s,4H), 7.22(s,2H)。

制备实施例 18:

2-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰氨基)噻唑-4-羧酸乙酯的合成:



3,4,5-三甲氧基苯甲酸(3.69g)、2-氨基噻唑-4-羧酸乙酯(3.0g)和 4-(二甲基氨基)吡啶(702mg)溶解于二氯甲烷(80mL)中, 向该溶液加入 1-乙基-3-(3-二甲基-氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(3.34g)。混合物在室温搅拌过夜, 然后减压浓缩, 将残留物溶解在乙

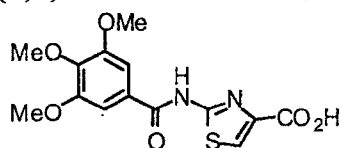
酸乙酯中。溶液依次用 2M 盐酸、碳酸氢钠饱和水溶液、水和饱和盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。减压浓缩有机层，残留物用硅胶柱层析纯化(氯仿：甲醇=30：1)，得到标题化合物。

产率：5.24g(82%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.22(t,3H,J=7.1Hz), 3.76(s,6H), 3.84(s,3H), 4.15(q,2H,J=7.1Hz), 7.11(s,2H), 7.81(s,1H)。

制备实施例 19:

2-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰氨基)噻唑-4-羧酸的合成:



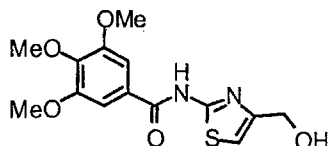
2-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰氨基)噻唑-4-羧酸乙酯(5.05g)以制备实施例 15 相同的方法处理，得到标题化合物。

产率：4.62g(99.1%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.73(s,3H), 3.86(s,6H), 7.50(s,2H), 8.03(s,1H)。

制备实施例 20:

4-羟基甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰氨基)噻唑的合成:



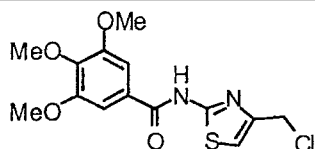
2-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰氨基)噻唑-4-羧酸(4.62g)以制备实施例 16 相同的方法处理，得到标题化合物。

产率：1.60g(36%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.58(br,1H), 3.93(s,3H), 3.94(s,6H), 4.71(s,2H), 6.89(s,1H), 7.20(s,2H)。

制备实施例 21:

4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰氨基)噻唑的合成:



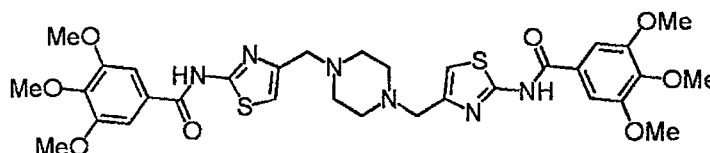
4-羟基甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰氨基)噻唑(900mg)以制备实施例 7 相同的方法处理, 得到标题化合物。

产率: 593mg (62%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.92(s,6H), 3.93(s,3H), 4.56(s,2H), 6.98(s,1H), 7.24(s,2H)。

实施例 8:

$\text{N,N}'$ -二[[2-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰氨基)噻唑-4-基]甲基]哌嗪的合成:



4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰氨基)噻唑(140mg)和哌嗪(17mg)以实施例 1 相同的方法反应, 得到标题化合物游离碱。

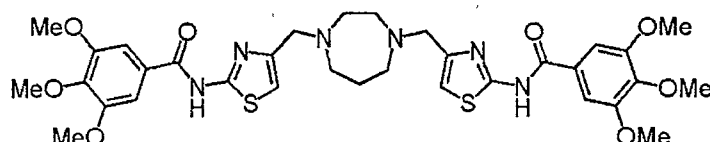
产率: 38mg (28%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.98(br,8H), 3.15(s,4H), 3.75(s,12H), 3.90(s,6H), 6.71(s,2H), 7.16(s,4H)。

m/z (EI): 771[m^+]。

实施例 9:

$\text{N,N}'$ -二[[2-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰氨基)噻唑-4-基]甲基]高哌嗪的合成:



4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰氨基)噻唑(140mg)和高哌嗪(20mg)以实施例 1 相同的方法反应, 得到标题化合物游离碱。

产率: 51mg (36%)。

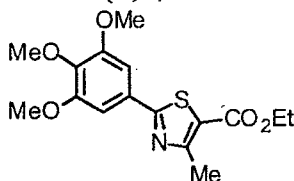
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.41(br,2H), 2.12-2.35(m,8H), 3.73(s,12H),

3.89(s,6H), 6.69(s,2H), 7.18(s,4H)。

m/z (EI): 785 [M⁺]。

制备实施例 22:

4-甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-噻唑-5-羧酸乙酯的合成:



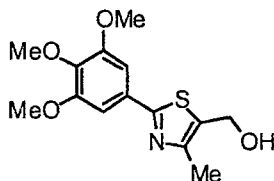
3,4,5-三甲氧基苯基硫代苯甲酰胺(3.0g)和 2-氯乙酰乙酸乙酯(2.17g)加入乙醇(25mL)中, 混合物在 80℃搅拌 7 小时。减压浓缩反应混合物, 残留物溶解于乙酸乙酯, 溶液依次用碳酸氢钠饱和水溶液、水和饱和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残留物从己烷-乙酸乙酯重结晶, 得到标题化合物。

产率: 2.94g (80%)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.50(t,3H,J=7.0), 3.90(s,3H), 4.03(s,6H), 4.55(q,2H,J=7.1), 7.54(s,2H), 8.22(s,1H)。

制备实施例 23:

5-羟基甲基-4-甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-噻唑的合成:



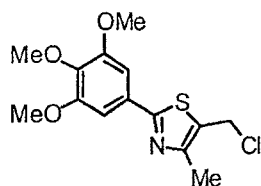
4-甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-噻唑-5-羧酸乙酯(1.0g)以制备实施例 3 相同的方法处理, 得到标题化合物。

产率: 909mg(理论量)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.62(br,1H), 2.45(s,3H), 3.89(s,3H), 3.94(s,6H), 4.82(s,2H), 7.13(s,2H)。

制备实施例 24:

5-氯甲基-4-甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-噻唑的合成:



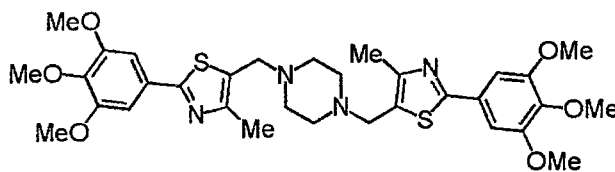
5-羟基甲基-4-甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-噻唑(100mg)以制备实施例 4 相同的方法处理, 得到标题化合物。

产率: 104mg(理论量)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.79(s,3H), 3.96(s,3H), 4.03(s,6H), 4.73(s,2H), 7.62(s,2H)。

实施例 10:

$\text{N,N}'$ -二[[4-甲基 2-(3,4,5-三甲氧基苯基)噻唑-5-基]甲基]哌嗪的合成:



5-氯甲基-4-甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)噻唑(104mg)和哌嗪(13mg)以实施例 1 相同的方法反应, 得到标题化合物游离碱。

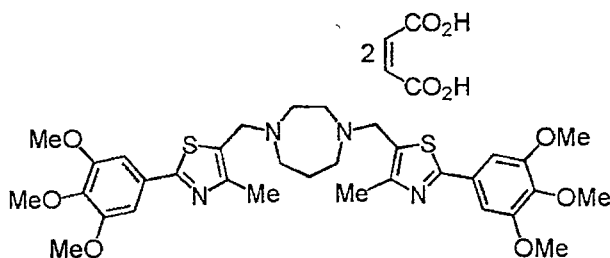
产率: 60mg (58%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.41(s,6H), 2.58(br,8H), 3.66(s,4H), 3.88(s,6H), 3.93(s,12H), 7.13(s,4H)。

m/z (EI): 713 [M^+]。

实施例 11:

$\text{N,N}'$ -二[[4-甲基 2-(3,4,5-三甲氧基苯基)噻唑-5-基]甲基]高哌嗪二马来酸盐的合成:



5-氯甲基-4-甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)噻唑(169mg)和高哌嗪(25mg)以实施例 1 相同的方法反应,得到产物游离碱。得到的产物然后溶解于氯仿-甲醇,向溶液中加入马来酸,减压浓缩反应混合物,从甲醇-乙醚重结晶,得到标题化合物二马来酸盐。

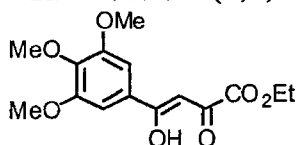
产率: 57mg (25%)。

$^1\text{H-NMR}$ (按游离碱测定, 400 MHz, CDCl_3) δ : 1.80-1.86(m,2H), 2.41(s,6H), 2.76-2.81(m,8H), 3.78(s,4H), 3.88(s,6H), 3.93(s,12H), 7.13(s,4H)。

m/z (EI): 727 [M^+]。

制备实施例 25:

4-羟基-2-氧代-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-丁烯酸乙酯的合成:



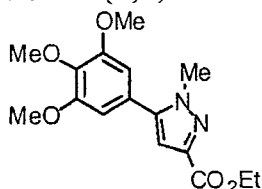
3',4',5'-三甲氧基苯乙酮(12.0g)溶解于 THF(50mL),叔丁醇钾(8.16g)在 0°C 加入溶液中。将在 THF(20mL)中的草酸二乙酯(11.4g)的溶液滴加到混合物中,得到的混合物搅拌 1 小时。将氯化铵饱和水溶液加入混合物中,用乙酸乙酯提取混合物。得到的有机层用饱和盐水洗涤,无水硫酸钠干燥并减压浓缩。得到的粗结晶从氯仿-己烷中重结晶,得到标题化合物。

产率: 13.56g(78%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.42(t,3H,J=7.1Hz), 1.55(br,1H), 3.94(s,6H), 3.95(s,3H), 4.41(q,2H,J=7.1Hz), 7.02(s,1H), 7.24(s,2H)。

制备实施例 26:

1-甲基-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡唑-3-羧酸乙酯的合成:



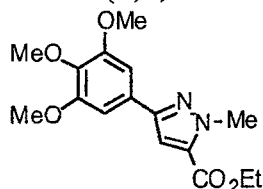
4-羟基-2-氧代-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-丁烯酸乙酯(3.0g)溶解于乙醇(30mL),向溶液中加入甲基胍(468mg),混合物在 80°C 搅拌 2 小时。减压浓缩反应混合物,残留物用乙酸乙酯稀释,用碳酸氢钠饱和水溶液和饱和盐水洗涤,无水硫酸钠干燥并减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(己烷:乙酸乙酯=2:1),得到标题化合物。

产率：817mg(26%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.41(t,3H,J=7.2Hz), 3.89(s,6H), 3.91(s,3H), 3.96(s,3H), 4.43(q,2H,J=7.2Hz), 6.59(s,2H), 6.83(s,1H)。

制备实施例 27:

1-甲基-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡唑-5-羧酸乙酯的制备:



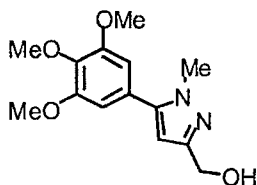
标题化合物从制备实施例 26 的反应混合物中通过硅胶柱层析(己烷: 乙酸乙酯=2: 1)分离。

产率：1.73g (56%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.41(t,3H,J=7.2Hz), 3.87(s,3H), 3.93(s,6H), 4.22(s,3H), 4.38(q,2H,J=7.2Hz), 7.02(s,2H), 7.07(s,1H)。

制备实施例 28:

3-羟基甲基-1-甲基-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡唑的合成:



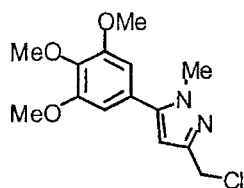
1-甲基-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡唑-3-羧酸乙酯(980mg)以制备实施例 3 相同的方法处理, 得到标题化合物。

产率：635mg(75%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.85(s,3H), 3.87(s,3H), 3.89(s,6H), 4.63(s,2H), 6.33(s,1H), 6.94(s,2H)。

制备实施例 29:

3-氯甲基-1-甲基-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡唑的合成:



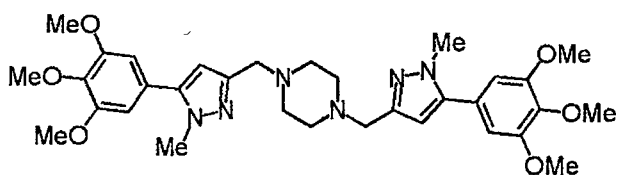
3-羟基甲基-1-甲基-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡唑(635mg)以制备实施例 4 相同的方法处理, 得到标题化合物。

产率: 624mg(93%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.86(s,3H), 3.88(s,6H), 3.90(s,3H), 4.62(s,2H), 6.34(s,1H), 6.59(s,2H)。

实施例 12:

$\text{N,N}'$ -二[[1-甲基-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡唑-3-基]甲基]哌嗪的合成:



3-氯甲基-1-甲基-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡唑(119mg)和哌嗪(17mg)以实施例 1 相同的方法处理, 得到标题化合物游离碱。

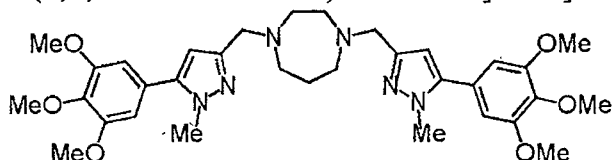
产率: 16mg(13%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.64(br,8H), 3.84(s,4H), 3.88(s,18H), 3.89(s,6H), 6.23(s,2H), 6.58(s,4H)。

m/z (EI): 606 [M^+]。

实施例 13:

$\text{N,N}'$ -二[[1-甲基-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡唑-3-基]甲基]高哌嗪的合成:



3-氯甲基-1-甲基-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡唑(119mg)和高哌嗪(20mg)以实施例 1 相同的方法处理, 得到标题化合物游离碱。

产率: 73mg(59%)。

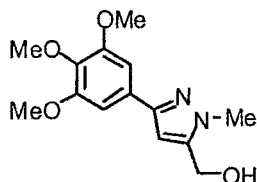
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.92-1.98(m,2H), 2.90-2.95(m,8H), 3.76(s,4H),

3.85(s,6H), 3.89(s,12H), 3.90(s,6H), 6.31(s,2H), 6.60(s,4H)。

m/z (EI): 620 [M⁺]。

制备实施例 30:

5-羟基甲基-1-甲基-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡唑的合成:



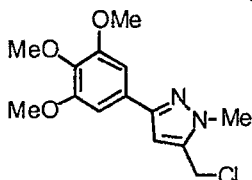
1-甲基-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡唑-5-羧酸乙酯(1.97g)以制备实施例 3 相同的方法处理, 得到标题化合物。

产率: 1.73g(理论量)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.77(s,3H), 3.80(s,6H), 3.82(s,3H), 4.62(s,2H), 6.29(s,1H), 6.51(s,2H)。

制备实施例 31:

5-氯甲基-1-甲基-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡唑的合成:



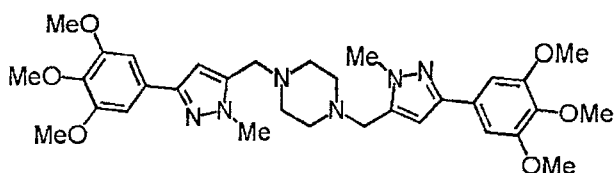
5-羟基甲基-1-甲基-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡唑(1.73g)以制备实施例 4 相同的方法处理, 得到标题化合物。

产率: 1.70g(92%)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.83(s,3H), 3.88(s,6H), 3.91(s,3H), 4.58(s,2H), 6.49(s,1H), 6.95(s,2H)。

实施例 14:

N,N'-二[[1-甲基-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡唑-5-基]甲基]哌嗪的合成:



5-氯甲基-1-甲基-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡唑(119mg)和哌嗪(17mg)以实施例 1 相同的方法处理, 得到标题化合物游离碱。

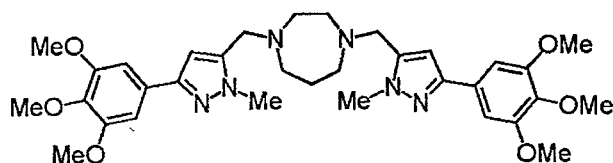
产率: 56mg(46%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.48(br,8H), 3.52(s,4H), 3.86(s,6H), 3.92(s,18H), 6.39(s,2H), 6.99(s,4H)。

m/z (EI): 606 [M^+]。

实施例 15:

N,N' -二[[1-甲基-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡唑-5-基]甲基]高哌嗪的合成:



5-氯甲基-1-甲基-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡唑(119mg)和高哌嗪(20mg)以实施例 1 相同的方法处理, 得到标题化合物游离碱。

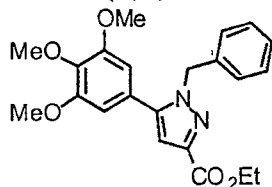
产率: 135mg(理论量)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.70-1.78(m,2H), 2.57-2.66(m,8H), 3.54(s,4H), 3.79(s,6H), 3.85(s,12H), 3.87(s,6H), 6.30(s,2H), 6.94(s,4H)。

m/z (EI):620 [M^+]。

制备实施例 32:

1-苄基-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡唑-3-羧酸乙酯的合成:



4-羟基-2-氧代-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-丁烯酸乙酯(3.12g)和苄基胍盐酸盐(1.59g)以制备实施例 26 相同的方法处理, 得到标题化合物。

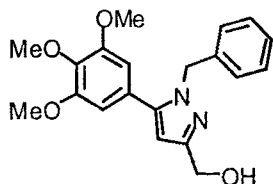
产率: 3.71g(93%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.33(t,3H, $J=7.1\text{Hz}$), 3.55(s,6H), 3.76(s,3H), 4.35(q,2H, $J=7.1\text{Hz}$), 5.36(s,2H), 6.33(s,2H), 6.80(s,1H), 6.97(d,2H, $J=6.8\text{Hz}$), 7.13-

7.23(m,3H)。

制备实施例 33:

1-苄基-3-羟基甲基-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡唑的合成:



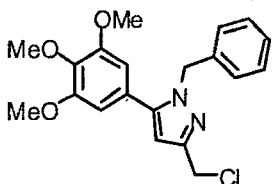
1-苄基-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡唑-3-羧酸乙酯(3.35g)以制备实施例 3 相同的方法处理, 得到标题化合物。

产率: 3.29g(理论量)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.65(s,6H), 3.85(s,3H), 4.73(s,2H), 5.32(s,2H), 6.35(s,1H), 6.44(s,2H), 7.07(d,2H, $J=6.8\text{Hz}$), 7.21-7.31(m,3H)。

制备实施例 34:

1-苄基-3-氯甲基-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡唑的合成:



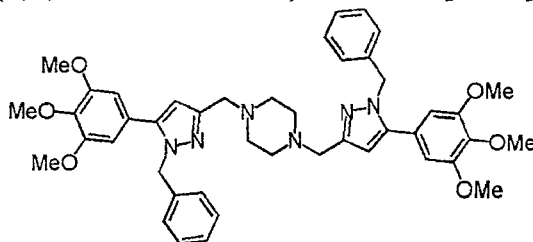
1-苄基-3-羟基甲基-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡唑(2.93g)以制备实施例 4 相同的方法处理, 得到标题化合物。

产率: 2.57g(83%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.65(s,6H), 3.86(s,3H), 4.67(s,2H), 5.32(s,2H), 6.41(s,1H), 6.44(s,2H), 7.07(d,2H, $J=6.8\text{Hz}$), 7.22-7.33(m,3H)。

实施例 16:

N,N' -二[[1-苄基-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡唑-3-基]甲基]哌嗪的合成:



1-苄基-3-氯甲基-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡唑(559mg)和哌嗪(59mg)以实施例 1 相同的方法处理, 得到标题化合物游离碱。

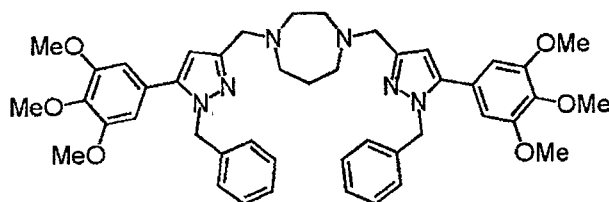
产率: 186mg(36%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.69(s,8H), 3.65(s,12H), 3.68(s,4H), 3.85(s,6H), 5.33(s,4H), 6.33(s,2H), 6.44(s,4H), 7.02-7.06(m,4H), 7.20-7.30(m,6H)。

m/z (EI): 758 [M^+]。

实施例 17:

$\text{N,N}'$ -二[[1-苄基-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡唑-3-基]甲基]高哌嗪的合成:



1-苄基-3-氯甲基-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡唑(559mg)和高哌嗪(68mg)以实施例 1 相同的方法处理, 得到标题化合物游离碱。

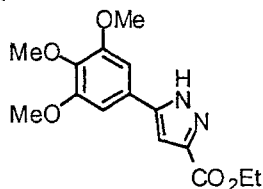
产率: 222mg(42%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.95-2.25(m,2H), 2.96-2.98(m,8H), 3.65(s,12H), 3.85(s,10H), 5.34(s,4H), 6.42(s,2H), 6.45(s,4H), 7.05(d,4H, $J=7.1\text{Hz}$), 7.20-7.31(m,6H)。

m/z (EI): 772 [M^+]。

制备实施例 35:

5-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡唑-3-羧酸乙酯的合成:



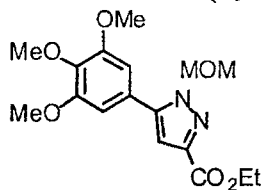
4-羟基-2-氧代-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-丁烯酸乙酯(5.0g)和一水合肼(0.8mL)以制备实施例 26 相同的方法处理, 得到标题化合物。

产率: 3.32g(67%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.22(t,3H, $J=7.1\text{Hz}$), 3.83(s,6H), 3.86(s,3H), 4.20(q,2H, $J=7.1\text{Hz}$), 6.93(s,1H), 6.97(s,2H)。

制备实施例 36:

1-甲氧基甲基-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡唑-3-羧酸乙酯的合成:



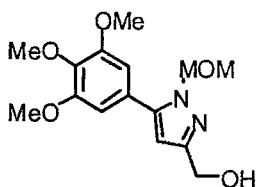
5-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡唑-3-羧酸乙酯(1.70g)溶解于二氯甲烷(50mL), 在 0℃ 向该溶液中加入二异丙基乙基胺(933mg), 然后加入氯甲基甲基醚 (581mg)。得到的混合物在氩气气氛中在室温搅拌 30 分钟。用水和饱和盐水洗涤反应混合物, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到标题化合物。

产率: 820mg(42%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.42(t,3H,J=7.2Hz), 3.40(s,3H), 3.88(s,3H), 3.94(s,6H), 4.40(q,2H,J=7.2Hz), 5.85(s,2H), 7.06(s,2H), 7.17(s,1H)。

制备实施例 37:

3-羟基甲基-1-甲氧基甲基-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡唑的合成:



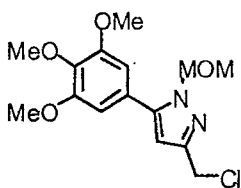
1-甲氧基甲基-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡唑-3-羧酸乙酯(820mg)以制备实施例 3 相同的方法处理, 得到标题化合物。

产率: 449mg(62%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.74(br,1H), 3.37(s,3H), 3.86(s,3H), 3.92(s,6H), 4.74(d,2H,J=5.9Hz), 5.51(s,2H), 6.55(s,1H), 7.01(s,2H)。

制备实施例 38:

3-氯甲基-1-甲氧基甲基-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡唑的合成:



3-羟基甲基-1-甲氧基甲基-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡唑(449mg)以制备实施例 4

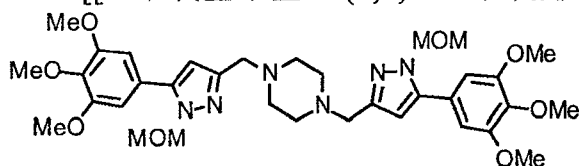
相同的方法处理，得到标题化合物。

产率：152mg(32%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.34(s,3H), 3.84(s,3H), 3.90(s,6H), 4.69(s,2H), 5.52(s,2H), 6.61(s,1H), 6.98(s,2H)。

制备实施例 39:

N,N' -二[[1-甲氧基甲基-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡唑-3-基]甲基]哌嗪的合成:



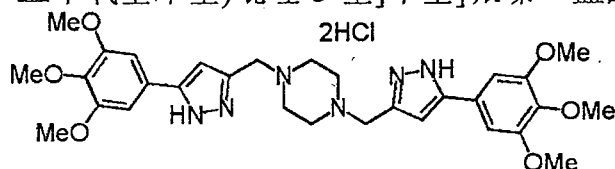
3-氯甲基-1-甲氧基甲基-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡唑(101mg)和哌嗪(13mg)以实施例 1 相同的方法反应，得到标题化合物。

产率：71mg(69%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.50(br,8H), 3.35(s,6H), 3.62(s,4H), 3.86(s,6H), 3.93(s,12H), 5.57(s,4H), 6.48(s,2H), 7.02(s,4H)。

实施例 18:

N,N' -二[[5-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡唑-3-基]甲基]哌嗪二盐酸盐的合成:



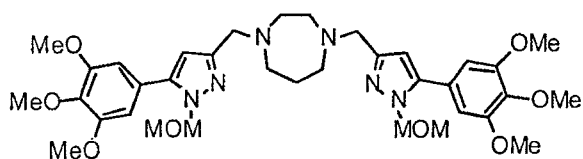
N,N' -二[[1-甲氧基甲基-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡唑-3-基]甲基]哌嗪(71mg)溶解于氯仿(3mL)，在室温向溶液中加入 4M 盐酸的乙酸乙酯溶液(0.7mL)，混合物搅拌 3 小时。反应混合物浓缩后，充分干燥残留物并从甲醇二丙醚重结晶，得到标题化合物。

产率：54mg(79%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 3.15(br,8H), 3.69(s,6H), 3.83(s,12H), 4.20(s,4H), 6.81(s,2H), 7.05(s,4H)。

制备实施例 40:

N,N' -二[[1-甲氧基甲基-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡唑-3-基]甲基]高哌嗪的合成:



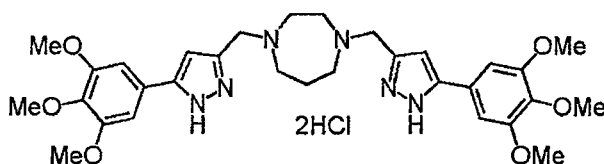
3-氯甲基-1-甲氧基甲基-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡唑(95mg)和高哌嗪(14mg)以实施例 1 相同的方法反应, 得到标题化合物。

产率: 75mg(77%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.79-1.81(m,2H), 2.67-2.75(m,8H), 3.36(s,6H), 3.86(s,4H), 3.86(s,6H), 3.92(s,12H), 5.60(s,4H), 6.45(s,2H), 7.02(s,4H)。

实施例 19:

$\text{N,N}'$ -二[[5-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡唑-3-基]甲基]高哌嗪二盐酸盐的合成:



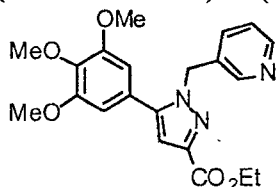
$\text{N,N}'$ -二[[1-甲氧基甲基-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡唑-3-基]甲基]高哌嗪(75mg)以实施例 18 相同的方法处理, 得到标题化合物。

产率: 60mg(73%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.19(br,2H), 3.42(br,4H), 3.69(s,6H), 3.81(br,4H), 3.83(s,12H), 4.31(s,4H), 6.89(s,2H), 7.06(s,4H)。

制备实施例 41:

1-(3-吡啶基甲基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡唑-3-羧酸乙酯的合成:



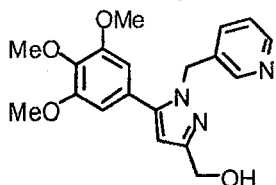
5-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡唑-3-羧酸乙酯(820mg)溶解于 DMF(4mL), 向该溶液中加入碳酸钾(325mg)和 3-氯甲基吡啶盐酸盐(193mg), 混合物在 50℃ 搅拌 3 小时。减压浓缩反应混合物, 用乙酸乙酯稀释残留物, 用水和饱和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。浓缩后, 得到的残留物用硅胶柱层析纯化(己烷: 乙酸乙酯=1: 2 到 0: 1), 得到标题化合物。

产率：354mg(91%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.27(t,3H,J=7.1Hz), 3.79(s,3H), 3.84(s,6H), 4.24(q,2H,J=7.1Hz), 5.72(s,2H), 6.98(s,2H), 7.06(s,1H), 7.13(dd,1H,J=7.8Hz,4.8Hz), 7.53(d,1H,J=7.9Hz), 8.42(d,1H,J=3.4Hz), 8.54(s,1H)。

制备实施例 42:

3-羟基甲基-1-(3-吡啶基甲基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡唑的合成:



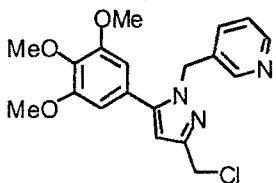
1-(3-吡啶基甲基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡唑-3-羧酸乙酯(344mg)以制备实施例 3 相同的方法处理, 得到标题化合物。

产率：295mg(96%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.64(br,1H), 3.87(s,3H), 3.91(s,6H), 4.63(s,2H), 5.45(s,2H), 6.48(s,1H), 7.00(s,2H), 7.24(dd,1H,J=7.9Hz,4.9Hz), 7.56(d,1H,J=7.8Hz), 8.49(br,2H)。

制备实施例 43:

3-氯甲基-1-(3-吡啶基甲基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡唑的合成:



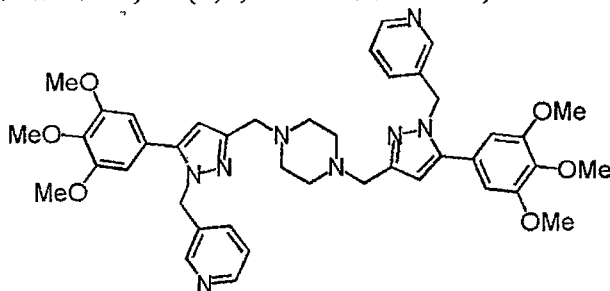
3-羟基甲基-1-(3-吡啶基甲基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡唑(290mg)以制备实施例 4 相同的方法处理, 得到标题化合物。

产率：230mg(75%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.87(s,3H), 3.92(s,6H), 4.52(s,2H), 5.49(s,2H), 6.60(s,1H), 7.01(s,2H), 7.27(dd,1H,J=8.2Hz,4.4Hz), 7.54(d,1H,J=7.9Hz), 8.56(d,1H,J=2.9Hz), 8.57(s,1H)。

实施例 20:

N,N' -二[[1-(3-吡啶基甲基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡唑-3-基]甲基]哌嗪的合成:



3-氯甲基-1-(3-吡啶基甲基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡唑(110mg)和哌嗪(12mg)以实施例 1 相同的方法反应, 得到标题化合物游离碱。

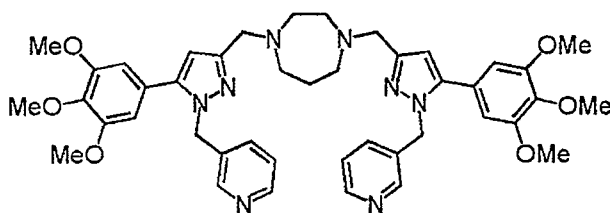
产率: 47mg(44%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.28(br,8H), 3.36(s,4H), 3.87(s,6H), 3.93(s,12H), 5.48(s,4H), 6.43(s,2H), 7.02(s,4H), 7.23(dd,2H, $J=7.8\text{Hz},4.8\text{Hz}$), 7.50(d,2H, $J=7.9\text{Hz}$), 8.51(br,4H)。

m/z (EI): 760 [M^+]。

实施例 21:

N,N' -二[[1-(3-吡啶基甲基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡唑-3-基]甲基]高哌嗪的合成:



3-氯甲基-1-(3-吡啶基甲基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡唑(110mg)和高哌嗪(13mg)以实施例 1 相同的方法反应, 得到标题化合物游离碱。

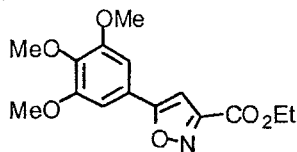
产率: 58mg(56%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.67-1.72(m,2H), 2.49-2.60(m,8H), 3.47(s,4H), 3.86(s,6H), 3.92(s,12H), 5.53(s,4H), 6.41(s,2H), 7.02(s,4H), 7.24(dd,2H, $J=7.9\text{Hz},4.9\text{Hz}$), 7.50(d,2H, $J=7.9\text{Hz}$), 8.51-8.52(m,4H)。

m/z (EI):774[M^+]

制备实施例 44:

5-(3,4,5-三甲氧基苯基)异噁唑-3-羧酸乙酯的合成:



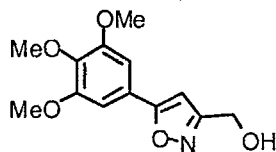
3',4',5'-三甲氧基苯乙酮(98%, 10.89g)在氩气气氛中在-78℃下悬浮, 1.59M 正丁基锂的己烷溶液(31.9mL)缓慢滴加到悬浮液中。在 10 分钟以后, 悬浮液变得均匀。将草酸二乙酯(8.16g)滴加到均匀的悬浮液中, 得到的混合物在相同的温度搅拌 1 小时。氯化铵的饱和水溶液(5mL)加入反应混合物中, 温热到室温, 用乙酸乙酯进行提取。得到的有机层用饱和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到黄色油。用乙醇(100mL)溶解黄色油, 向溶液中加入羟胺盐酸盐(3.52g)的水溶液(10mL), 得到的混合物回流 1 小时。减压浓缩反应混合物, 用乙酸乙酯稀释残留物, 用水和饱和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压浓缩后, 残留物用硅胶柱层析纯化(己烷: 乙酸乙酯=3: 1), 得到标题化合物。

产率: 7.25g(46%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.45(t,3H,J=7.1Hz), 3.90(s,3H), 3.94(s,6H), 4.48(q,2H,J=7.1Hz), 6.86(s,1H), 7.02(s,2H)。

制备实施例 45:

3-羟基甲基-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)异噁唑的合成:



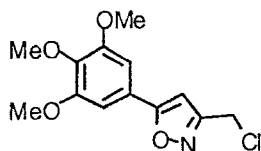
5-(3,4,5-三甲氧基苯基)异噁唑-3-羧酸乙酯(3.0g)以制备实施例 3 相同的方法处理, 得到标题化合物。

产率: 1.72g(67%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.56(s,1H), 3.90(s,3H), 3.93(s,6H), 4.81(s,2H), 6.53(s,1H), 7.00(s,2H)。

制备实施例 46:

3-氯甲基-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)异噁唑的合成:



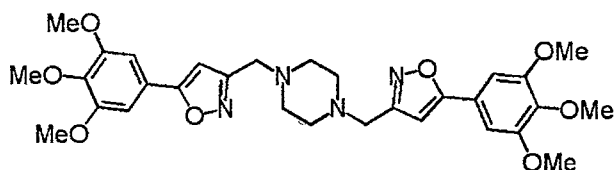
3-羟基甲基-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)异噁唑(1.62g)溶解于吡啶(10mL), 向溶液中加入氯化锂(336mg)。在冰冷却下向得到的混合物中滴加甲磺酰氯(908mg), 混合物在室温搅拌 2 小时。用乙酸乙酯稀释反应混合物, 用 2M 盐酸、水和饱和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(己烷: 乙酸乙酯=3: 1), 得到标题化合物。

产率: 766mg(44%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.90(s,3H), 3.93(s,6H), 4.63(s,2H), 6.58(s,1H), 6.99(s,2H)。

实施例 22:

$\text{N,N}'$ -二[[5-(3,4,5-三甲氧基苯基)异噁唑-3-基]甲基]哌嗪的合成:



3-氯甲基-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)异噁唑(170mg)和哌嗪(26mg)以实施例 1 相同的方法反应, 得到标题化合物。

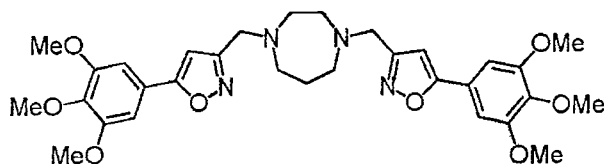
产率: 129mg(74%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.60(br,8H), 3.65(s,4H), 3.89(s,6H), 3.92(s,12H), 6.50(s,2H), 7.04(s,4H)。

m/z (EI): 580 [M^+]。

实施例 23:

$\text{N,N}'$ -二[[5-(3,4,5-三甲氧基苯基)异噁唑-3-基]甲基]高哌嗪的合成:



3-氯甲基-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)异噁唑(170mg)和高哌嗪(30mg)以实施例 1 相同的方法反应, 得到标题化合物。

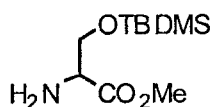
产率: 182mg(理论量)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.83-1.86(m,2H), 2.79-2.84(m,8H), 3.78(s,4H), 3.89(s,6H), 3.92(s,12H), 6.51(s,2H), 6.99(s,4H)。

m/z (EI): 594 [M^+]。

制备实施例 47:

O-叔丁基二甲基甲硅烷基-L-丝氨酸甲酯的合成:



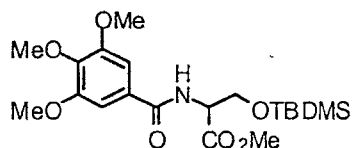
L-丝氨酸甲酯盐酸盐(7.09g)悬浮在二氯甲烷(100mL), 向悬浮液加入 4-(二甲基氨基)吡啶(700mg)和三乙胺(9.69g), 叔丁基二甲基氯硅烷(7.0g)在 0°C 分次加入混合物中, 在室温搅拌。用水和饱和盐水洗涤反应混合物, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(氯仿: 甲醇=20: 1), 得到标题化合物。

产率: 10.15g(96%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.05(s,6H), 0.87(s,9H), 1.75(br,2H), 3.52(t,1H,J=4.0Hz), 3.73(s,3H), 3.81(dd,1H,J=9.8Hz,3.8Hz), 3.92(dd,1H,J=9.5Hz,4.4Hz)。

制备实施例 48:

O-叔丁基二甲基甲硅烷基-N-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰基)-L-丝氨酸甲酯的合成:

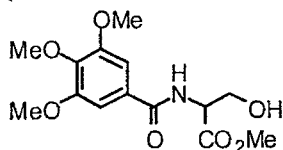


3,4,5-三甲氧基苯甲酸(8.36g)溶解于二氯甲烷(150mL), 向溶液中加入 4-(二甲基氨基)吡啶(800mg)和 O-叔丁基二甲基甲硅烷基 L-丝氨酸甲酯(10.15g)。在 0°C 向得到的混合物中加入水溶性碳二亚胺盐酸盐(7.77g), 混合物搅拌 3 小时。用水和饱和盐水洗涤反应混合物, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(氯仿: 甲醇=100: 1 到 50: 1), 得到标题化合物。

产率: 15.91g(95%)。

制备实施例 49:

N-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰基)-L-丝氨酸甲酯的合成:



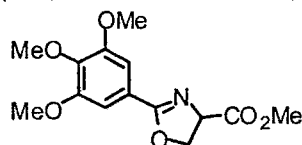
O-叔丁基二甲基甲硅烷基-N-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰基)-L-丝氨酸甲酯(15.91g)溶解于 THF(70mL), 在 0℃ 向该溶液中加入 1.0M 氟化四丁基铵的 THF 溶液(55.82mL), 在室温搅拌混合物 2 小时。减压浓缩反应混合物, 用乙酸乙酯稀释残留物, 用水和饱和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。得到的粗结晶从甲醇-乙醚-己烷中重结晶, 得到标题化合物。

产率: 4.15g(36%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.67(br,1H), 3.83(s,3H), 3.89(s,3H), 3.91(s,6H), 4.06-4.08(m,1H), 4.84-4.88(m,2H), 7.05(s,2H), 7.26(s,1H)。

制备实施例 50:

2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4, 5-二氢噁唑-4 羧酸甲酯:



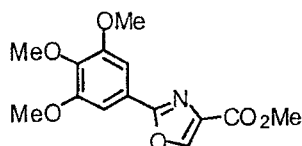
将氢氧化(甲氧基羰基氨基磺酰基)三乙铵(2.04g)在氩气气氛下溶解于 THF(5mL), 向该溶液中滴加 N-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰基)-L-丝氨酸甲酯(2.24g) 的 THF 悬浮液(55mL), 混合物在 70℃ 搅拌 2 小时。减压浓缩反应混合物, 用乙酸乙酯稀释残留物, 用水和饱和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(己烷: 乙酸乙酯=1: 1), 得到标题化合物。

产率: 1.38g(65%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.88(s,3H), 3.89(s,3H), 3.90(s,6H), 4.60(t,1H,J=9.6Hz), 4.70(t,1H,J=8.2Hz), 4.96(dd,1H,J=10.4Hz,8.1Hz), 7.24(s,2H)。

制备实施例 51:

2-(3,4,5-三甲氧基苯基)噁唑-4-羧酸甲酯的合成:



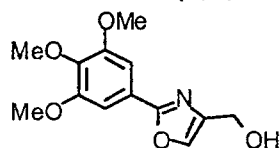
2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4, 5-二氢噁唑-4-羧酸甲酯(1.38g)溶解于二氯甲烷(10mL), 在 0℃向该溶液中加入 1, 8-二氮杂二环[5.4.0]-7-十一碳烯(783mg)。溴代三氯甲烷(1.02g)的二氯甲烷(20mL)溶液滴加到混合物中, 得到的混合物搅拌 5 小时。用氯仿稀释反应混合物, 用氯化铵的饱和水溶液和饱和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(氯仿: 甲醇=50: 1), 得到标题化合物。

产率: 879mg(64%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.91(s,3H), 3.94(s,6H), 3.96(s,3H), 7.35(s,2H), 8.27(s,1H)。

制备实施例 52:

4-羟基甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)噁唑的合成:

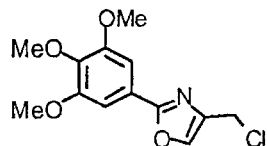


2-(3,4,5-三甲氧基苯基)噁唑-4-羧酸甲酯(879mg)以制备实施例 3 相同的方法处理, 得到标题化合物。

产率: 153mg(19%)。

制备实施例 53:

4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)噁唑的合成:



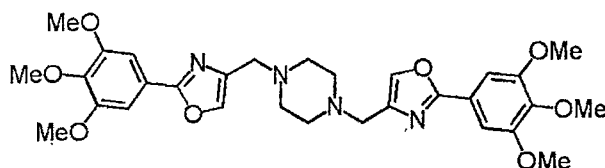
4-羟基甲基 2-(3,4,5-三甲氧基苯基)噁唑(153mg)以制备实施例 46 相同的方法处理, 得到标题化合物。

产率: 124mg(76%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.90(s,3H), 3.94(s,6H), 4.58(s,2H), 7.27(s,2H), 7.69(s,1H)。

实施例 24:

N,N'-二[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)噁唑-4-基]甲基]哌嗪的合成:



4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)噁唑(124mg)和哌嗪(17mg)以实施例 1 相同的方法反应, 得到标题化合物。

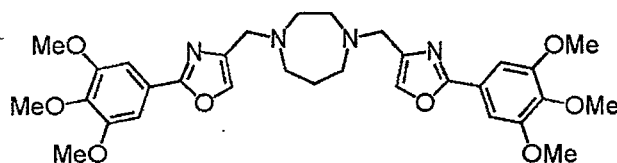
产率: 46mg(40%)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.64(br,8H), 3.89(s,6H), 3.93(s,12H), 5.30(s,4H), 7.28(s,4H), 7.57(s,2H)。

m/z (EI): 580 [M⁺]。

实施例 25:

N,N'-二[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)噁唑-4-基]甲基]高哌嗪的合成:



4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)噁唑(111mg)和高哌嗪(18mg)以实施例 1 相同的方法反应, 得到标题化合物。

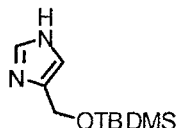
产率: 60mg(56%)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.83-1.89(m,2H), 2.80-2.85(m,8H), 3.68(s,4H), 3.89(s,6H), 3.93(s,12H), 7.28(s,4H), 7.57(s,2H)。

m/z (EI): 594 [M⁺]。

制备实施例 54:

4-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基甲基)咪唑的合成:



4-羟基甲基咪唑盐酸盐(5.03g)溶解于二氯甲烷(90mL)和 DMF(20mL)的混合溶剂

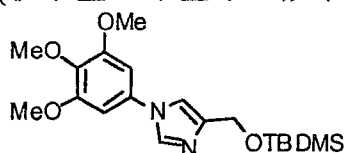
中，在 0℃向该溶液加入三乙胺(8.25g)。将叔丁基二甲基氯硅烷(6.14g)加入混合物中，得到的混合物在室温搅拌。减压浓缩反应混合物，用乙酸乙酯稀释残留物，用水和饱和盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化，得到标题化合物。

产率：6.21g(79%)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.08(s,6H), -0.91(s,9H), 4.73(s,2H), 6.94(s,1H), 7.59(s,1H)。

制备实施例 55:

4-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基甲基)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)咪唑的合成:



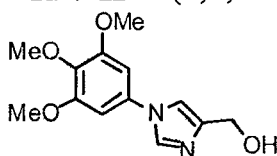
3,4,5-三甲氧基苯基硼酸(1.56g)和 4-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基甲基)咪唑(1.26g)溶解于二氯甲烷(10mL)，向溶液中加入吡啶(562mg)。向混合物中加入二乙酰氧基铜(1.29g)，在氩气气氛下搅拌混合物过夜。减压浓缩反应混合物，用乙酸乙酯稀释残留物，用水和饱和盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。残留物用硅胶柱层析(氯仿: 甲醇=50:1)纯化，得到标题产物。

产率：406mg(18%)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.14(s,6H), 0.95(s,9H), 3.87(s,3H), 3.90(s,6H), 4.76(s,2H), 6.57(s,2H), 7.14(s,1H), 7.71(s,1H)。

制备实施例 56:

4-羟基甲基-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)咪唑的合成:



4-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基甲基)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)咪唑(406mg)以制备实施例 49 相同的方法处理，得到标题化合物。

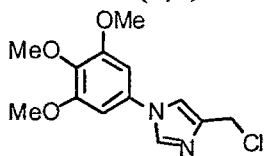
产率：194mg(69%)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.42(br,1H), 3.87(s,3H), 3.90(s,6H), 4.68(s,2H),

6.57(s,2H), 7.21(br,1H), 7.77(br,1H)。

制备实施例 57:

4-氯甲基-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)咪唑的合成:



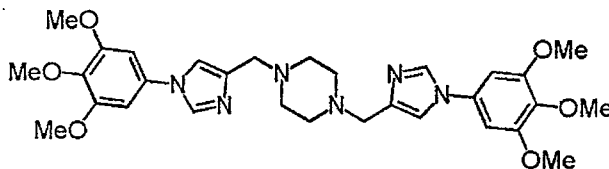
4-羟基甲基-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)咪唑(190mg)以制备实施例 4 相同的方法处理, 得到标题化合物。

产率: 174mg(86%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.87(s,3H), 3.90(s,6H), 4.65(s,2H), 6.56(s,2H), 7.26(s,1H), 7.75(d,1H, $J=1.3\text{Hz}$)。

实施例 26:

$\text{N,N}'$ -二[[1-(3,4,5-三甲氧基苯基)咪唑-4-基]甲基]哌嗪的合成:



4-氯甲基-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)咪唑(87mg)和哌嗪(13mg)以实施例 1 相同的方法反应, 得到标题化合物游离碱。

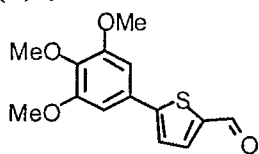
产率: 21mg(25%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.68(br,8H), 3.60(s,4H), 3.87(s,6H), 3.90(s,12H), 6.56(s,4H), 7.15(s,2H), 7.71(s,2H)。

m/z (EI): 578 [M^+]。

制备实施例 58:

5-(3,4,5-三甲氧基苯基)噻吩-2-甲醛的合成:

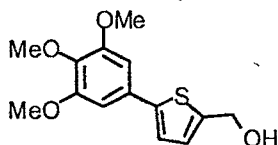


3,4,5-三甲氧基苯基硼酸(848mg)和 5-氯噻吩甲醛(764mg)悬浮在甲苯(20mL)和 THF(15mL)的混合溶剂中, 向悬浮液中加入 2M 碳酸钠(8mL)。在氩气气氛下向混合物中加入四(三苯基膦)合钯(0)(231mg), 混合物就此在 90°C 搅拌 5 小时。让反应混合物冷却后, 将乙酸乙酯加入, 分离有机层。用饱和盐水洗涤有机层, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(己烷: 乙酸乙酯=5: 1), 得到标题化合物。

产率: 662mg(60%)。

制备实施例 59:

2-羟基甲基-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)噻吩的合成:



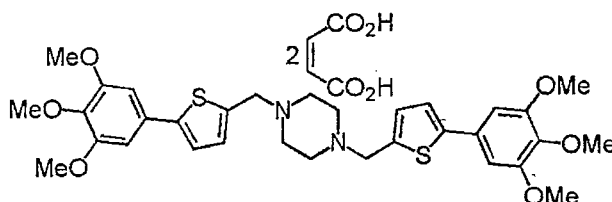
5-(3,4,5-三甲氧基苯基)噻吩-2-甲醛(662mg)溶解于甲醇(50mL), 在冰冷却下向溶液中逐步加入硼氢化钠(180mg)。在室温搅拌 1 小时后, 减压浓缩反应混合物; 残留物溶解在氯仿中。得到的有机层用水和饱和盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(己烷: 乙酸乙酯=3: 1 到 2: 1), 得到标题化合物。

产率: 515mg(77%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.52(s,1H), 3.87(s,3H), 3.91(s,6H), 4.83(d,2H,J=6.6Hz), 6.78(s,2H), 6.97(d,1H,J=3.3Hz), 7.10(d,1H,J=3.3Hz)。

实施例 27:

$\text{N,N}'$ -二[[5-(3,4,5-三甲氧基苯基)噻吩-2-基]甲基]哌嗪二马来酸盐的合成:



2-羟基甲基-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)噻吩(234mg)以制备实施例 4 相同的方法处理, 合成 2-氯甲基-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)噻吩。由于该产物不稳定, 立即将它与哌嗪(36mg)以实施例 1 相同的方法反应, 不进行分离, 得到游离碱。该产物溶解于甲醇中, 将马来酸加入溶液中, 将其转化为标题化合物。

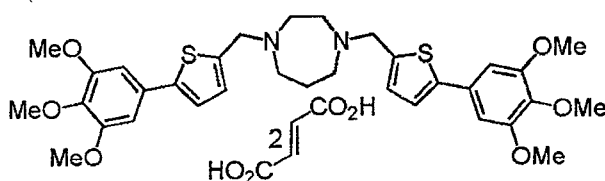
产率 191mg(54%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , 120°C) δ : 2.89(s,8H), 3.75(s,6H),3.85(s,12H), 4.04(s,4H), 6.14(s,4H), 6.73(s,4H), 7.03(d,2H,J=3.7Hz), 7.25(d,2H,J=3.7Hz)。

m/z (EI): 610 [M^+]。

实施例 28:

N,N'-二[[5-(3,4,5-三甲氧基苯基)噻吩-2-基]甲基]高哌嗪二马来酸盐的合成:



2-羟基甲基-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)噻吩(230mg)以制备实施例 4 相同的方法处理, 合成 2-氯甲基-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)噻吩。由于该产物不稳定, 立即将它与高哌嗪(41mg)以实施例 1 相同的方法反应, 不进行分离, 得到游离碱。该产物溶解于甲醇中, 将马来酸加入溶液中, 将其转化为标题化合物。

产率 44mg(13%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , 120°C) δ : 1.77(q,2H,J=6.1Hz), 2.76(s,4H), 2.79(t,4H,J=6.1Hz), 3.72(s,6H), 3.83(s,12H), 3.85(s,4H), 6.62(s,4H), 6.82(s,4H), 6.89(d,2H,J=3.7Hz), 7.19(d,2H,J=3.7Hz)。

m/z (EI): 624 [M^+]。

试验实施例:

(对细胞粘附的抑制作用)

本试验参照 Ross 等的方法(J. Biol. Chem., 267,8537-8543(1992))进行。更具体地, 将人脐静脉内皮细胞(HUVEC)在 48 孔板上培养到融合生长后, 向其加入 IL-1 β 或 TNF α 。加入 5 小时后, 以 1×10^6 细胞/孔的比例加入 U937 细胞, 它是用 PKH2 荧光(Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.的产品)标记的人单核细胞/组织细胞。将该板在室温静置 1 小时后, 洗去不粘附的 U937 细胞并以 1%Triton X-100 溶解, 测定残留的荧光强度(激发波长: 485nm, 测量波长: 530nm)。将 HUVEC 和 U937 分别培养在 EGM-2(Sanko Junyaku K.K.产品)和 10%含 FCS 的 RPMI1640。在加入 IL-1 β 或 TNF α 时将每种测试药物加到 HUVEC 中, 并在细胞粘附试验之前 24 小时, 加入 U937 中。

按照方程式 $[100 - (C - B)/A - B] \times 100 (\%)$ 计算出抑制活性，其中 A 是在未加入测试药物时粘附于受 IL-1 β 或 TNF α 刺激的 HUVEC 上的 U937 细胞的数目，B 是在未加入测试药物时粘附于未受 IL-1 β 或 TNF α 刺激的 HUVEC 上的 U937 细胞的数目，C 是在加入测试药物时粘附于受 IL-1 β 或 TNF α 刺激的 HUVEC 上的 U937 细胞的数目。结果示于表 1。作为对照化合物，对日本专利申请公开 No. 9-143075 中叙述的试验化合物 1 和日本专利申请公开 No. 11-92382 中的地拉草也同时评价。

表 1 各化合物(1 μ M)对细胞粘附的抑制活性

实施例	抑制百分率(%)	
	由 TNF α 促进	由 IL-1 β 促进
6	45	54
7	60	46
8	58	64
9	50	40
11	53	33
16	51	30
试验化合物 1	5	10
地拉草	12	0

各具体配方实施例将在下面叙述。

配方实施例 1(胶囊制剂)

N,N'-二[[2-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰氨基)噻唑-4-基]甲基]哌嗪	30mg
微晶纤维素	30mg
乳糖	57mg
硬脂酸镁	3mg
总量	120mg

以上各成分按照本领域公知的方法混合，然后装入明胶胶囊，得到胶囊制剂。

配方实施例 2: (片剂制剂)

N,N'-二[[2-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰氨基)噻唑-4-基]甲基]哌嗪	30mg
淀粉	44mg

淀粉(粘合用)	5.6mg
硬脂酸镁	0.4mg
羧甲基纤维素钙	20mg
总量	100mg

以上各成分按照本领域公知的方法混合，得到片剂制剂。

配方实施例 3: (注射剂制剂)

N,N'-二[[2-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰氨基)噻唑-4-基]甲基]哌嗪(100mg)和氯化钠(900mg)溶于注射用蒸馏水(约 80mL)中，将注射用蒸馏水加入得到的溶液中至总量 100mL。将该稀释溶液过滤除菌，然后等分并装入 10 个避光的安瓿中，密封这些避光的安瓿，得到注射制剂。

工业可应用性

如上所述，本发明化合物(1)对于细胞粘附和细胞渗入都有抑制作用，可以用作预防或治疗诸如过敏、哮喘、风湿病、动脉硬化和炎症等疾病的药物。