



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102008459 B

(45) 授权公告日 2013. 05. 29

(21) 申请号 201010537940. 6

(22) 申请日 2007. 03. 22

(30) 优先权数据

0605881. 2 2006. 03. 23 GB

0623070. 0 2006. 11. 16 GB

(62) 分案原申请数据

200780009959. X 2007. 03. 22

(73) 专利权人 生物区科学管理控股有限公司

地址 澳大利亚维多利亚州

(72) 发明人 D·R·布朗 I·克林斯

L·G·洽普勒斯基 D·J·海登

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公
司 31100

代理人 陈文青

(51) Int. Cl.

A61K 31/166 (2006. 01)

A61K 31/47 (2006. 01)

A61K 31/421 (2006. 01)

A61K 31/426 (2006. 01)

A61K 31/428 (2006. 01)

A61K 31/422 (2006. 01)

A61K 31/4245 (2006. 01)

A61K 31/433 (2006. 01)

A61K 31/437 (2006. 01)

A61K 31/415 (2006. 01)

A61K 31/341 (2006. 01)

A61K 31/343 (2006. 01)

A61K 31/352 (2006. 01)

A61K 31/381 (2006. 01)

A61K 31/402 (2006. 01)

A61K 31/423 (2006. 01)

A61K 31/424 (2006. 01)

A61K 31/427 (2006. 01)

A61K 31/429 (2006. 01)

A61P 31/04 (2006. 01)

C07D 215/14 (2006. 01)

C07D 263/32 (2006. 01)

C07D 277/24 (2006. 01)

C07D 277/64 (2006. 01)

C07D 413/04 (2006. 01)

C07D 513/04 (2006. 01)

(56) 对比文件

EP 1500643 A1, 2005. 01. 26,

WO 0066120 A1, 2000. 11. 09,

审查员 葛嘉

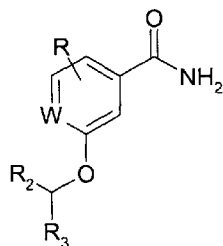
权利要求书18页 说明书141页

(54) 发明名称

抗菌剂

(57) 摘要

具有抗菌活性的通式 (I) 的化合物:



, 式中, R 代表氢或 1、2 或 3 个

(I)

任选的取代基; W 是 $-C(R_1)-$; R_1 是氢, R_2 是氢、甲基或氟; 或 R_1 和 R_2 一起是 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-O-$, 或任一取向的 $-O-CH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$; R_3 是通式 $-(Alk^1)_m-(Z)_p-(Alk^2)_n-Q$ 的基团, 其中, m 、 p 和 n 独立地为 0 或 1, 前提是 m 、 p 和 n 中至少一个是 1, Z 是 -

$O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(CH_3)-$ 、 $-N(CH_2CH_3)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-O-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-O-$ 或具有 3-6 个环原子的任选取代的二价单环碳环或杂环基; 或具有 5-10 个环原子的任选取代的二价双环杂环基; Alk^1 和 Alk^2 是任选取代的 C_1-C_6 亚烷基、 C_2-C_6 亚烯基或 C_2-C_6 亚炔基, 它们可任选地以 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(CH_3)-$ 或 $-N(CH_2CH_3)-$ 为末端或被其间隔; 和 Q 是具有 3-6 个环原子的氢、卤素、腈 ($-CN$) 或羟基或任选取代的单环碳环或杂环基; 或具有 5-10 个环原子的任选取代的双环杂环基。所述的化合物可用作抗菌剂。

1. 选自下组的取代的苯甲酰胺化合物或其盐在制备用于治疗枯草芽孢杆菌或金黄色葡萄球菌的细菌感染的药物中的应用：

- 3- 壬氧基 - 苯羧酰胺
- 3- 丙氧基苯羧酰胺
- 3- 异丙氧基苯羧酰胺
- 3-(环丙基甲氧基) 苯羧酰胺
- 3-(戊氧基) 苯羧酰胺
- 3-(烯丙氧基) 苯羧酰胺
- 3- 丁氧基苯羧酰胺
- 3-(己氧基) 苯羧酰胺
- 3-(2- 甲氧基乙氧基) 苯羧酰胺
- 3-(4- 苯氧基丁氧基) 苯羧酰胺
- 3-[(2- 甲基 -2- 丙烯基) 氧基] 苯羧酰胺
- 3-(7- 辛烯基氧基) 苯羧酰胺
- 3-(异戊氧基) 苯羧酰胺
- 3-[(4- 甲基戊基) 氧基] 苯羧酰胺
- 3-(5- 己烯基氧基) 苯羧酰胺
- 3-(2- 丙氧基己氧基) 苯羧酰胺
- 3-(6- 庚烯基氧基) 苯羧酰胺
- 5-[3-(氨基羰基) 苯氧基] 戊基乙酸酯
- 3-(辛基氧基) 苯羧酰胺
- 3-(4- 苯基丁氧基) 苯羧酰胺
- 3-[(5- 苯基戊基) 氧基] 苯羧酰胺
- 3-[(5- 甲基己基) 氧基] 苯羧酰胺
- 3-(2- 喹啉基甲氧基) 苯羧酰胺
- 3-(庚氧基) 苯羧酰胺
- 4-[3-(氨基羰基) 苯氧基] 丁酸乙酯
- 4-[3-(氨基羰基) 苯氧基] 丁酸甲酯
- 2-[3-(氨基羰基) 苯氧基] 乙酸环己酯
- 3-(2- 环庚基乙氧基) 苯羧酰胺
- 3-[(3- 甲基苄基) 氧基] 苯羧酰胺
- 3-[2- 丁烯基氧基] 苯羧酰胺
- 3-(2- 辛炔基氧基) 苯羧酰胺
- 3-(4- 壬炔基氧基) 苯羧酰胺
- 2-[3-(氨基羰基) 苯氧基] 乙酸乙酯
- 3-[(4- 氟苄基) 氧基] 苯羧酰胺
- 3-[(4- 甲氧基苄基) 氧基] 苯羧酰胺
- 3-[(6- 苯基己基) 氧基] 苯羧酰胺
- 6-[3-(氨基羰基) 苯氧基] 己酸乙酯

10-[3-(氨基羰基)苯氧基]癸酸甲酯
3-[(2-甲基戊基)氧基]苯羧酰胺
3-[(E)-3-辛烯基氧基]苯羧酰胺
2-[3-(氨基羰基)苯氧基]乙酸丁酯
3-(4-羟基丁氧基)苯羧酰胺
4-[3-(氨基羰基)苯氧基]丁酸丁酯
3-(4-环己基丁氧基)苯羧酰胺
3-[(Z)-5-癸烯基氧基]苯羧酰胺
3-(10-十一炔基氧基)苯羧酰胺
3-[(Z)-2-壬烯基氧基]苯羧酰胺
3-(5-癸炔基氧基)苯羧酰胺
3-[(E)-2-壬烯基氧基]苯羧酰胺
3-(2-壬炔基氧基)苯羧酰胺
3-(3-壬炔基氧基)苯羧酰胺
3-[(Z)-5-辛烯基氧基]苯羧酰胺
3-[2-(戊氧基)乙氧基]苯羧酰胺
3-[2-(己氧基)乙氧基]苯羧酰胺
3-[[(5E)-2,6,10-三甲基-5,9-十一烷二烯基]氧基]苯羧酰胺
3-[(2E,6Z)-2,6-壬烷二烯基氧基]苯羧酰胺
3-{3-[2-(叔丁基)-5-(三氟甲基)-1,3-噁唑-4-基]丙氧基}苯羧酰胺
3-[(E)-5-癸烯基氧基]苯羧酰胺
3-(3-辛炔基氧基)苯羧酰胺
3-[(3-甲基戊基)氧基]苯羧酰胺
3-[(Z)-6-壬烯基氧基]苯羧酰胺
3-[[(Z)-7-(3-噻吩基)-6-庚烯基]氧基]苯羧酰胺
3-[[7-(3-噻吩基)庚基]氧基]苯羧酰胺.
3-[[(Z)-7-(5-氯-2-呋喃基)-6-庚烯基]氧基]苯羧酰胺.
3-(8-壬炔基氧基)苯羧酰胺.
3-(11-十二炔基氧基)苯羧酰胺.
3-(9-癸炔基氧基)苯羧酰胺.
2-氯-5-(壬氧基)苯羧酰胺.
2-氯-5-(10-十一炔基氧基)苯羧酰胺.
2-氟-5-(壬氧基)苯羧酰胺
2-氟-5-(癸氧基)苯羧酰胺
2-氟-5-(十一烷氧基)苯羧酰胺
2-氟-5-[(Z)-5-辛烯基氧基]苯羧酰胺
2-氟-5-[(E)-2-壬烯基氧基]苯羧酰胺
2-氟-5-(10-十一炔基氧基)苯羧酰胺
6-氯-2-氟-3-(壬氧基)苯羧酰胺

2- 氯 -6- 氟 -3-(己氧基) 苯羧酰胺
2- 氯 -6- 氟 -3-(壬氧基) 苯羧酰胺
2, 4, 6- 三氟 -3-(己氧基) 苯羧酰胺
2, 4- 二氟 -3-(己氧基) 苯羧酰胺 .
2, 6- 二氟 -3-(己氧基) 苯羧酰胺
2, 6- 二氟 -3-(壬氧基) 苯羧酰胺
2-[3-(氨基羰基)-2, 4- 二氟苯氧基] 乙酸丁酯
2, 6- 二氟 -3-[(E)-2- 壬烯氧基] 苯羧酰胺
2, 6- 二氟 -3-[2-(己氧基) 乙氧基] 苯羧酰胺
2, 6- 二氟 -3-[(Z)-6- 壬烯氧基] 苯羧酰胺
2, 6- 二氟 -3-[(Z)-5- 癸烯氧基] 苯羧酰胺
2, 6- 二氟 -3-(10- 十一炔氧基) 苯羧酰胺
2-[3-(氨基羰基)-2, 4- 二氟苯氧基] 乙酸己酯
7- 辛炔基 2-[3-(氨基羰基)-2, 4- 二氟苯氧基] 乙酸酯
3-[4-(2- 乙基环丙基) 丁氧基] 苯羧酰胺
9-[3-(氨基羰基) 苯氧基] 壬基 4- 甲基苯磺酸
3-[(9- 氰基壬基) 氧基] 苯羧酰胺
3- 戊基 -2, 3- 二氢 -1, 4- 苯并二噁烯 -6- 羧酰胺和
2- 戊基 -2, 3- 二氢 -1, 4- 苯并二噁烯 -6- 羧酰胺,
2, 6- 二氟 -3-(5- 甲基 - 喹啉 -2- 基甲氧基)- 苯甲酰胺
2, 6- 二氟 -3-(6- 甲基 - 喹啉 -2- 基甲氧基)- 苯甲酰胺
2, 6- 二氟 -3-(7- 甲氧基 - 喹啉 -2- 基甲氧基)- 苯甲酰胺
3-[4-(2- 氯 - 苯基)- 噻唑 -2- 基甲氧基]-2, 6- 二氟 - 苯甲酰胺
3-[4-(2- 溴 -5- 甲氧基 - 苯基)- 噻唑 -2- 基甲氧基]-2, 6- 二氟 - 苯甲酰胺
2, 6- 二氟 -3-(3- 氟 - 苄氧基)- 苯甲酰胺
3-(联苯 -3- 基甲氧基)-2, 6- 二氟 - 苯甲酰胺
3-(7- 甲基喹啉 -2- 基甲氧基)-2, 6- 二氟 - 苯甲酰胺
2, 6- 二氟 -3-(7- 氯 - 苯并噻唑 -2- 基甲氧基)- 苯甲酰胺
3-[4-(4- 甲氧基苯基) 噻唑 -2- 基甲氧基]-2, 6- 二氟 - 苯甲酰胺
3-[4-(4- 氯 - 苯基)- 噻唑 -2- 基甲氧基]-2, 6- 二氟 - 苯甲酰胺
2, 6- 二氟 -3-(3- 三氟甲氧基苄氧基) 苯甲酰胺
3-(3- 氨基甲酰基 -2, 4- 二氟 - 苯氧基甲基)- 苯甲酸甲酯
3-(6- 甲氧基喹啉 -2- 基甲氧基)-2, 6- 二氟 - 苯甲酰胺
3-(6- 氯 - 喹啉 -2- 基甲氧基)-2, 6- 二氟 - 苯甲酰胺
3-(7- 氯 - 喹啉 -2- 基甲氧基)-2, 6- 二氟 - 苯甲酰胺
3-(8- 氯 - 喹啉 -2- 基甲氧基)-2, 6- 二氟 - 苯甲酰胺
2, 6- 二氟 -3-(萘 -2- 基甲氧基)- 苯甲酰胺
2, 6- 二氟 -3-(5- 苯基 - 苯并噻唑 -2- 基甲氧基)- 苯甲酰胺
2, 6- 二氟 -3-(4- 吡啶 -2- 基 - 噻唑 -2- 基甲氧基)- 苯甲酰胺

- 2,6-二氟-3-(3-甲氧基苄氧基)-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-(5-硝基-苯并噻唑-2-基甲氧基)-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-[4-(4-甲氧基-苯基)-5-丙基-噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-(5-甲氧基-苯并噻唑-2-基甲氧基)-苯甲酰胺
3-[5-烯丙基-4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2,6-二氟-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-(4-甲氧基-苯基)-5-吡啶-3-基-噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-(4-苄基-噻唑-2-基甲氧基)-苯甲酰胺
3-(5-溴-苯并噻唑-2-基-甲氧基)-2,6-二氟-苯甲酰胺
3-[1-(5-氯-苯并噻唑-2-基)-乙氧基]-2,6-二氟-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-[4-(4-甲氧基-苯基)-5-吡啶-2-基-噻唑基-2-基甲氧基]-苯甲酰胺
胺
3-(5-烯丙基-苯并噻唑-2-基甲氧基)-2,6-二氟-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-[4-(4-甲氧基-苯基)-5-吡啶-4-基-噻唑基-2-基甲氧基]-苯甲酰胺
胺
2,6-二氟-3-(2-氟-3-甲基-苄氧基)-苯甲酰胺
3-[5-(4-氯-苯基)-苯并噻唑-2-基甲氧基]-2,6-二氟-苯甲酰胺
3-(5-溴-4-邻-甲苯基-噻唑-2-基甲氧基)-2,6-二氟-苯甲酰胺
3-(5-溴-4-间-甲苯基-噻唑-2-基甲氧基)-2,6-二氟-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-(2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-(2-噁吩-2-基-噁唑-4-基甲氧基)-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-(5-噁吩-2-基-[1,2,4]噁二唑-3-基甲氧基)-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-(5-丙基-苯并噻唑-2-基甲氧基)-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-[5-(3-羟基-苯基)-苯并噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺
3-(4-苄基-噻唑-2-基甲氧基)-2,6-二氟-苯甲酰胺
3-(5-环丙基-[1,3,4]噁二唑-2-基甲氧基)-2,6-二氟-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-[5-(4-羟基-苯基)-苯并噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺
3-[5-(2-氯基-苯基)-苯并噻唑-2-基甲氧基]-2,6-二氟-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-(5-间-甲苯基-苯并噻唑-2-基甲氧基)-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-[5-(3-甲氧基-苯基)-苯并噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-(2-吡唑-1-基-乙氧基)-苯甲酰胺
3-[5-(3,5-二甲基-异噁唑-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲氧基]-2,6-二氟-苯甲酰胺
甲酰胺
2,6-二氟-3-(8-甲基-喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-(4-氟-3-甲基-苄氧基)-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-(5-甲基-苯并噻唑-2-基甲氧基)-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-(5-苄烯基-[1,2,4]噁二唑-3-基甲氧基)-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-(5-噁吩-3-基-[1,2,4]噁二唑-3-基甲氧基)-苯甲酰胺
3-(5-溴-喹啉-2-基甲氧基)-2,6-二氟-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-(5-噁吩-2-基-[1,3,4]噁二唑-2-基甲氧基)-苯甲酰胺

2,6-二氟-3-(3-噻吩-2-基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲氧基)-苯甲酰胺
3-(3-苄氧基-苄氧基)-2,6-二氟-苯甲酰胺
2,6-二氟代-3-[4'-(4-甲氧基-苯基)-[2,5']二噻唑基-2'-基甲氧基]-苯甲酰胺
3-(6-氯-噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基甲氧基)-2,6-二氟-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-[5-(2-羟基-苯基)-苯并噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺
3-[5-溴-4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2,6-二氟-苯甲酰胺
3-[5-溴-4-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2,6-二氟-苯甲酰胺
3-[5-溴代-4-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2,6-二氟代-苯甲酰胺 2,6-二氟代-3-[3-(5-甲基-2-苯基-噻唑-4-基)-丙氧基]-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-(3-吡咯-1-基-苄氧基)-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-(3-苯氧基-苄氧基)-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-(5-苯基-异噻唑-3-基甲氧基)-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-[4-(4-甲氧基-苯基)-[5,5']二噻唑基-2-基甲氧基]-苯甲酰胺
2-氟-3-己氧基-苯甲酰胺
2-羟基-3-己氧基-苯甲酰胺
3-氟-5-己氧基苯甲酰胺
3-(吡唑-1-基甲氧基)-苯甲酰胺
3-[(2-甲基环丙基)甲氧基]苯甲酰胺
3-[(5-甲基-3-吡啶基)甲氧基]苯甲酰胺。
3-[(3-溴苄基)氧基]苯甲酰胺
3-[3-(氨基羰基)苯氧基]甲基苯基乙酸
3-[(3-羟基苄基)氧基]苯甲酰胺。
2-氟-3-(壬氧基)苯甲酰胺
2-[3-(氨基羰基)-2-氟苯氧基]乙酸丁酯
2-氟-3-(10-十一炔氧基)苯甲酰胺
2,6-二氟-3-(4-羟基丁氧基)苯甲酰胺
4-[3-(氨基羰基)-2,4-二氟苯氧基]-2-丁酸甲酯
4-[3-(氨基羰基)-2,4-二氟苯氧基]-2-丁酸丁酯
4-[3-(氨基羰基)-2,4-二氟苯氧基]丁酸丁酯
2,6-二氟-3-[(5-甲基-3-异噻唑基)甲氧基]苯甲酰胺
2,6-二氟-3-(2-呋喃基甲氧基)苯甲酰胺
2,6-二氟-3-(3-呋喃基甲氧基)苯甲酰胺
2,6-二氟-3-[(5-甲基-2-呋喃基)甲氧基]苯甲酰胺
2,6-二氟-3-(2-噻吩基甲氧基)苯甲酰胺
2,6-二氟-3-[(4-甲基-2-噻吩基)甲氧基]苯甲酰胺
2,6-二氟-3-(3-噻吩基甲氧基)苯甲酰胺
2,6-二氟-3-(1,3-噻唑-5-基甲氧基)苯甲酰胺
2,6-二氟-3-[(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)甲氧基]苯甲酰胺
2,6-二氟-3-(1,3-噻唑-2-基甲氧基)苯甲酰胺

2,6-二氟-3-[(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)甲氧基]苯羧酰胺
2,6-二氟-3-[(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)甲氧基]苯羧酰胺
2,6-二氟-3-[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲氧基]苯羧酰胺
2,6-二氟-3-[(3-甲基苄基)氧基]苯羧酰胺
3-[(3-己氧基苄基)氧基]-2,6-二氟苯羧酰胺
2,6-二氟-3-[(6-甲基-2-吡啶基)甲氧基]苯羧酰胺
2,6-二氟-3-[(2-甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯羧酰胺.
2,6-二氟-3-([1,3]噁唑并[4,5-b]吡啶-2-基甲氧基)苯羧酰胺.
2,6-二氟-3-(2-喹啉基甲氧基)苯羧酰胺.
3-(1-苯并噻吩-5-基甲氧基)-2,6-二氟苯羧酰胺.
3-(1-苯并噻吩-3-基甲氧基)-2,6-二氟苯羧酰胺
2,6-二氟-3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲氧基)苯羧酰胺
3-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁烯-2-基甲氧基)-2,6-二氟苯羧酰胺
2,6-二氟-3-[(5-甲基-1-苯并噻吩-2-基)甲氧基]苯羧酰胺
3-(1-苯并噻吩-2-基甲氧基)-2,6-二氟苯羧酰胺
3-(1-苯并呋喃-2-基甲氧基)-2,6-二氟苯羧酰胺
2,6-二氟-3-[5-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]甲氧基苯羧酰胺
3-(1,3-苯并噁唑-2-基甲氧基)-2,6-二氟苯羧酰胺
3-[(5-氯-1,3-苯并噁唑-2-基)甲氧基]-2,6-二氟苯羧酰胺
2,6-二氟-3-[(6-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)甲氧基]苯羧酰胺
2,6-二氟-3-[(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)甲氧基]苯羧酰胺
3-[5-(叔丁基)-1,3-苯并噁唑-2-基]甲氧基-2,6-二氟苯羧酰胺
2,6-二氟-3-[(5-硝基-1,3-苯并噁唑-2-基)甲氧基]苯羧酰胺
3-(1,3-苯并噻唑-2-基甲氧基)-2,6-二氟苯羧酰胺
2,6-二氟-3-[(5-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)甲氧基]苯羧酰胺
2,6-二氟-3-[5-(三氟甲基)-1,3-苯并噻唑-2-基]甲氧基苯羧酰胺
3-[(5-氯-1,3-苯并噻唑-2-基)甲氧基]-2,6-二氟苯羧酰胺
3-[(5-氯-1,3-苯并噻唑-2-基)甲氧基]-2-氟苯羧酰胺
6-氯-3-[(5-氯-1,3-苯并噻唑-2-基)甲氧基]-2-氟苯羧酰胺
2-氯-3-[(5-氯-1,3-苯并噻唑-2-基)甲氧基]-6-氟苯羧酰胺
3-[(4-乙基-1,3-苯并噻唑-2-基)甲氧基]-2,6-二氟苯羧酰胺.
2,6-二氟-3-[(6-甲氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)甲氧基]苯羧酰胺.
3-(氰基甲氧基)-2,6-二氟苯羧酰胺.
3-[(4-氯-1,3-苯并噻唑-2-基)甲氧基]-2,6-二氟苯羧酰胺.
3-[(6-氯-1,3-苯并噻唑-2-基)甲氧基]-2,6-二氟苯羧酰胺.
2,6-二氟-3-[(4-甲基-1,3-苯并噻唑-2-基)甲氧基]苯羧酰胺.
2,6-二氟-3-[(6-甲基-1,3-苯并噻唑-2-基)甲氧基]苯羧酰胺.
2,6-二氟-3-[6-(三氟甲氧基)-1,3-苯并噻唑-2-基]甲氧基苯羧酰胺
2,6-二氟-3-[(6-丙基-1,3-苯并噻唑-2-基)甲氧基]苯羧酰胺.

2,6-二氟-3-[5-(4-吡啶基)-1,3-苯并噻唑-2-基]甲氧基苯羧酰胺
2,6-二氟-3-[(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)甲氧基]苯羧酰胺
3-[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基]甲氧基-2,6-二氟苯羧酰胺
2,6-二氟-3-[(4-苯基-1,3-噻唑-2-基)甲氧基]苯羧酰胺
2,6-二氟-3-[2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-4-基]甲氧基苯羧酰胺
3-[(2-苯胺基-1,3-噻唑-4-基)甲氧基]-2,6-二氟苯羧酰胺
2,6-二氟-3-[(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲氧基]苯羧酰胺
2,6-二氟-3-[(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲氧基]苯羧酰胺
2,6-二氟-3-[(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲氧基]苯羧酰胺
2,6-二氟-3-[3-(4-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基-苯羧酰胺
2,6-二氟-3-[3-(4-羟基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基苯羧酰胺
2,6-二氟-3-(3-[4-(三氟甲基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5-基甲氧基)苯羧酰胺
2,6-二氟-3-[3-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基苯羧酰胺
3-[3-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基-2,6-二氟苯羧酰胺
2,6-二氟-3-[3-(4-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基苯羧酰胺
2,6-二氟-3-[3-(4-异丙基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基苯羧酰胺
3-(3-[4-(叔丁基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5-基甲氧基)-2,6-二氟苯羧酰胺
3-[3-(4-乙苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基-2,6-二氟苯羧酰胺
3-[3-(4-氨基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基-2,6-二氟苯羧酰胺
2,6-二氟-3-[3-(2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基苯羧酰胺
2,6-二氟-3-[3-(2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基苯羧酰胺
2,6-二氟-3-[3-(2-羟基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基苯羧酰胺
3-[3-(2-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基-2,6-二氟苯羧酰胺
3-[3-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基-2,6-二氟苯羧酰胺
2,6-二氟-3-[3-(3-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基苯羧酰胺
2,6-二氟-3-[3-(3-羟基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基苯羧酰胺
2,6-二氟-3-(3-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5-基甲氧基)苯羧酰胺
2,6-二氟-3-[3-(3-硝基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基苯羧酰胺
3-[3-(2,6-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基-2,6-二氟苯羧酰胺
3-[3-(2,4-二甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基-2,6-二氟苯羧酰胺
2,6-二氟-3-[3-(3-吡啶基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基苯羧酰胺
2,6-二氟-3-(3-[(4-甲基苯氧基)甲基]-1,2,4-噁二唑-5-基甲氧基)苯羧酰胺
3-(3-[(2,6-二氯苯氧基)甲基]-1,2,4-噁二唑-5-基甲氧基)-2,6-二氟苯羧酰胺
3-[3-(4-氯苄基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基-2,6-二氟苯羧酰胺
3-[(3-苄基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲氧基]-2,6-二氟苯羧酰胺
3-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基甲氧基]-2-氟-苯甲酰胺
5-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基甲氧基]-2-氟-苯甲酰胺
6-氯-3-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基甲氧基]-2-氟-苯甲酰胺
2-氯-3-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基甲氧基]-6-氟-苯甲酰胺

3-[4-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2-氟-苯甲酰胺
5-[4-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2-氟-苯甲酰胺
6-氯-3-[4-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2-氟-苯甲酰胺
2-氯-3-[4-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-6-氟-苯甲酰胺
3-[4-(4-氰基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2,6-二氟-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-[5-(2-羟基-苯基)-4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-[5-(3-羟基-苯基)-4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-[5-(4-羟基-苯基)-4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-[5-(2-甲氧基-苯基)-4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-[5-(3-甲氧基-苯基)-4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-[5-(4-甲氧基-苯基)-4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-[5-(2-氨基-苯基)-4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-[5-(3-氨基-苯基)-4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-[5-(4-氨基-苯基)-4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺
3-[5-环丙基-4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2,6-二氟-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-[4-(4-甲氧基-苯基)-5-苯基-噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-[4'-(4-甲氧基-苯基)-[4,5']二噻唑基-2'-基甲氧基]-苯甲酰胺
3-[5-氰基-4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2,6-二氟-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-[4-(4-羟基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺
3-[5-溴-4-(4-氰基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2,6-二氟-苯甲酰胺
3-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基甲氧基]-2-氟-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-[2-(4-甲氧基-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-苯甲酰胺
3-[2-(4-氯-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-2,6-二氟-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-(2-对-甲苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-[2-(4-甲氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯甲酰胺
3-[2-(4-氯-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2,6-二氟-苯甲酰胺
3-(5-溴-噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基甲氧基)-2,6-二氟-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-(5-丙基-噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基甲氧基)-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-[5-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基甲氧基]-苯甲酰胺

2,6-二氟-3-[5-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基甲氧基]-苯甲酰胺

2,6-二氟-3-(5-苯基-噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基甲氧基)-苯甲酰胺

2,6-二氟-3-(2-对-甲苯基-噻唑-4-基甲氧基)-苯甲酰胺

2,6-二氟-3-[2-(4-羟基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-苯甲酰胺

2,6-二氟-3-[2-(4-氟-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-苯甲酰胺

3-[2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2,6-二氟-苯甲酰胺

2,6-二氟-3-[2-(4-三氟甲氧基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-苯甲酰胺

2,6-二氟-3-[2-(3-羟基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-苯甲酰胺

3-[4-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2,6-二氟-苯甲酰胺

2,6-二氟-3-(4-苯基-噻唑-2-基甲氧基)-苯甲酰胺

2,6-二氟-3-[4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺

2,6-二氟-3-[4-(4-羟基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺

2-(3-氨基甲酰基-2,4-二氟-苯氧基甲基)-4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-5-羧酸甲酯

3-(5-环己-1-烯基-1H-茚-2-基甲氧基)-2,6-二氟-苯甲酰胺

3-(5-环己基-1H-茚-2-基甲氧基)-2,6-二氟-苯甲酰胺

3-(5-环戊-2-烯基-1H-茚-2-基甲氧基)-2,6-二氟-苯甲酰胺

3-(5-环戊基-1H-茚-2-基甲氧基)-2,6-二氟-苯甲酰胺

2,6-二氟-3-[4-(4-氟-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺

2,6-二氟-3-[4-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺

2,6-二氟-3-[4-(4-三氟甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺

2-(3-氨基甲酰基-2,4-二氟-苯氧基甲基)-苯并噻唑-5-羧酸

3-(3-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲氧基)-2,6-二氟-苯甲酰胺

2,6-二氟-3-[2-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-苯甲酰胺

3-{1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-己氧基}-2,6-二氟-苯甲酰胺

2,6-二氟-3-(5-甲基-2-苯基-2H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-苯甲酰胺

2,6-二氟-3-(3-噻唑-2-基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲氧基)-苯甲酰胺

2,6-二氟-3-(5-苯氧基-苯并噻唑-2-基甲氧基)-苯甲酰胺

3-[3-(4-二氟甲氧基-3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基甲氧基]-2,6-二氟-苯甲酰胺

3-[3-(4-氯-3-硝基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基甲氧基]-2,6-二氟-苯甲酰胺

2,6-二氟-3-(喹啉-7-基甲氧基)-苯甲酰胺

3-(3-氯-苄氧基)-2,6-二氟-苯甲酰胺

2,6-二氟-3-(3-硝基-苄氧基)-苯甲酰胺

2,6-二氟-3-[2-(5-甲基-2-对-甲苯基-噻唑-4-基)-己氧基]-苯甲酰胺

2,6-二氟-3-[4-(3-羟基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺。

2. 一种化合物,它选自下组:

3- 壬氧基 - 苯羧酰胺
3- 丙氧基苯羧酰胺
3- 异丙氧基苯羧酰胺
3-(环丙基甲氧基) 苯羧酰胺
3-(戊氧基) 苯羧酰胺
3-(烯丙氧基) 苯羧酰胺
3- 丁氧基苯羧酰胺
3-(己氧基) 苯羧酰胺
3-(2- 甲氧基乙氧基) 苯羧酰胺
3-(4- 苯氧基丁氧基) 苯羧酰胺
3-[(2- 甲基 -2- 丙烯基) 氧基] 苯羧酰胺
3-(7- 辛烯基氧基) 苯羧酰胺
3-(异戊氧基) 苯羧酰胺
3-[(4- 甲基戊基) 氧基] 苯羧酰胺
3-(5- 己烯基氧基) 苯羧酰胺
3-(2- 丙氧基己氧基) 苯羧酰胺
3-(6- 庚烯基氧基) 苯羧酰胺
5-[3-(氨基羰基) 苯氧基] 戊基乙酸酯
3-(辛基氧基) 苯羧酰胺
3-(4- 苯基丁氧基) 苯羧酰胺
3-[(5- 苯基戊基) 氧基] 苯羧酰胺
3-[(5- 甲基己基) 氧基] 苯羧酰胺
3-(2- 喹啉基甲氧基) 苯羧酰胺
3-(庚氧基) 苯羧酰胺
4-[3-(氨基羰基) 苯氧基] 丁酸乙酯
4-[3-(氨基羰基) 苯氧基] 丁酸甲酯
2-[3-(氨基羰基) 苯氧基] 乙酸环己酯
3-(2- 环庚基乙氧基) 苯羧酰胺
3-[(3- 甲基苄基) 氧基] 苯羧酰胺
3-[2- 丁烯基氧基] 苯羧酰胺
3-(2- 辛炔基氧基) 苯羧酰胺
3-(4- 壬炔基氧基) 苯羧酰胺
2-[3-(氨基羰基) 苯氧基] 乙酸乙酯
3-[(4- 氟苄基) 氧基] 苯羧酰胺
3-[(4- 甲氧基苄基) 氧基] 苯羧酰胺
3-[(6- 苯基己基) 氧基] 苯羧酰胺
6-[3-(氨基羰基) 苯氧基] 己酸乙酯
10-[3-(氨基羰基) 苯氧基] 癸酸甲酯
3-[(2- 甲基戊基) 氧基] 苯羧酰胺

3-[(E)-3- 辛烯基氧基] 苯羧酰胺
2-[3-(氨基羰基) 苯氧基] 乙酸丁酯
3-(4- 羟基丁氧基) 苯羧酰胺
4-[3-(氨基羰基) 苯氧基] 丁酸丁酯
3-(4- 环己基丁氧基) 苯羧酰胺
3-[(Z)-5- 癸烯氧基] 苯羧酰胺
3-(10- 十一炔氧基) 苯羧酰胺
3-[(Z)-2- 壬烯氧基] 苯羧酰胺
3-(5- 癸炔氧基) 苯羧酰胺
3-[(E)-2- 壬烯氧基] 苯羧酰胺
3-(2- 壬炔基氧基) 苯羧酰胺
3-(3- 壬炔基氧基) 苯羧酰胺
3-[(Z)-5- 辛烯基氧基] 苯羧酰胺
3-[2-(戊氧基) 乙氧基] 苯羧酰胺
3-[2-(己氧基) 乙氧基] 苯羧酰胺
3-{ [(5E)-2, 6, 10- 三甲基 -5, 9- 十一烷二烯基] 氧基 } 苯羧酰胺
3-[(2E, 6Z)-2, 6- 壬烷二烯氧基] 苯羧酰胺
3-{3-[2-(叔丁基)-5-(三氟甲基)-1, 3- 噁唑 -4- 基] 丙氧基 } 苯羧酰胺
3-[(E)-5- 癸烯氧基] 苯羧酰胺
3-(3- 辛炔基氧基) 苯羧酰胺
3-[(3- 甲基戊基) 氧基] 苯羧酰胺
3-[(Z)-6- 壬烯氧基] 苯羧酰胺
3-{ [(Z)-7-(3- 噁吩基)-6- 庚烯基] 氧基 } 苯羧酰胺
3-{ [7-(3- 噁吩基) 庚基] 氧基 } 苯羧酰胺 .
3-{ [(Z)-7-(5- 氯 -2- 呋喃基)-6- 庚烯基] 氧基 } 苯羧酰胺 .
3-(8- 壬炔基氧基) 苯羧酰胺 .
3-(11- 十二炔氧基) 苯羧酰胺 .
3-(9- 癸炔氧基) 苯羧酰胺 .
2- 氯 -5-(壬氧基) 苯羧酰胺 .
2- 氯 -5-(10- 十一炔氧基) 苯羧酰胺 .
2- 氟 -5-(壬氧基) 苯羧酰胺
2- 氟 -5-(癸氧基) 苯羧酰胺
2- 氟 -5-(十一烷氧基) 苯羧酰胺
2- 氟 -5-[(Z)-5- 辛烯基氧基] 苯羧酰胺
2- 氟 -5-[(E)-2- 壬烯氧基] 苯羧酰胺
2- 氟 -5-(10- 十一炔氧基) 苯羧酰胺
6- 氯 -2- 氟 -3-(壬氧基) 苯羧酰胺
2- 氯 -6- 氟 -3-(己氧基) 苯羧酰胺
2- 氯 -6- 氟 -3-(壬氧基) 苯羧酰胺

2, 4, 6- 三氟 -3-(己氧基) 苯羧酰胺
2, 4- 二氟 -3-(己氧基) 苯羧酰胺 .
2, 6- 二氟 -3-(己氧基) 苯羧酰胺
2, 6- 二氟 -3-(壬氧基) 苯羧酰胺
2-[3-(氨基羰基)-2, 4- 二氟苯氧基] 乙酸丁酯
2, 6- 二氟 -3-[(E)-2- 壬烯氧基] 苯羧酰胺
2, 6- 二氟 -3-[2-(己氧基) 乙氧基] 苯羧酰胺
2, 6- 二氟 -3-[(Z)-6- 壬烯氧基] 苯羧酰胺
2, 6- 二氟 -3-[(Z)-5- 癸烯氧基] 苯羧酰胺
2, 6- 二氟 -3-(10- 十一炔氧基) 苯羧酰胺
2-[3-(氨基羰基)-2, 4- 二氟苯氧基] 乙酸己酯
7- 辛炔基 2-[3-(氨基羰基)-2, 4- 二氟苯氧基] 乙酸酯
3-[4-(2- 乙基环丙基) 丁氧基] 苯羧酰胺
9-[3-(氨基羰基) 苯氧基] 壬基 4- 甲基苯磺酸
3-[(9- 氰基壬基) 氧基] 苯羧酰胺
3- 戊基 -2, 3- 二氢 -1, 4- 苯并二噁烯 -6- 羧酰胺和
2- 戊基 -2, 3- 二氢 -1, 4- 苯并二噁烯 -6- 羧酰胺,
2, 6- 二氟 -3-(5- 甲基 - 喹啉 -2- 基甲氧基)- 苯甲酰胺
2, 6- 二氟 -3-(6- 甲基 - 喹啉 -2- 基甲氧基)- 苯甲酰胺
2, 6- 二氟 -3-(7- 甲氧基 - 喹啉 -2- 基甲氧基)- 苯甲酰胺
3-[4-(2- 氯 - 苯基)- 噻唑 -2- 基甲氧基]-2, 6- 二氟 - 苯甲酰胺
3-[4-(2- 溴 -5- 甲氧基 - 苯基)- 噻唑 -2- 基甲氧基]-2, 6- 二氟 - 苯甲酰胺
2, 6- 二氟 -3-(3- 氟 - 苄氧基)- 苯甲酰胺
3-(联苯 -3- 基甲氧基)-2, 6- 二氟 - 苯甲酰胺
3-(7- 甲基喹啉 -2- 基甲氧基)-2, 6- 二氟 - 苯甲酰胺
2, 6- 二氟 -3-(7- 氯 - 苯并噻唑 -2- 基甲氧基)- 苯甲酰胺
3-[4-(4- 甲氧基苯基) 噻唑 -2- 基甲氧基]-2, 6- 二氟 - 苯甲酰胺
3-[4-(4- 氯 - 苯基)- 噻唑 -2- 基甲氧基]-2, 6- 二氟 - 苯甲酰胺
2, 6- 二氟 -3-(3- 三氟甲氧基苄氧基) 苯甲酰胺
3-(3- 氨基甲酰基 -2, 4- 二氟 - 苯氧基甲基)- 苯甲酸甲酯
3-(6- 甲氧基喹啉 -2- 基甲氧基)-2, 6- 二氟 - 苯甲酰胺
3-(6- 氯 - 喹啉 -2- 基甲氧基)-2, 6- 二氟 - 苯甲酰胺
3-(7- 氯 - 喹啉 -2- 基甲氧基)-2, 6- 二氟 - 苯甲酰胺
3-(8- 氯 - 喹啉 -2- 基甲氧基)-2, 6- 二氟 - 苯甲酰胺
2, 6- 二氟 -3-(萘 -2- 基甲氧基)- 苯甲酰胺
2, 6- 二氟 -3-(5- 苯基 - 苯并噻唑 -2- 基甲氧基)- 苯甲酰胺
2, 6- 二氟 -3-(4- 吡啶 -2- 基 - 噻唑 -2- 基甲氧基)- 苯甲酰胺
2, 6- 二氟 -3-(3- 甲氧基苄氧基)- 苯甲酰胺
2, 6- 二氟 -3-(5- 硝基 - 苯并噻唑 -2- 基甲氧基)- 苯甲酰胺

2,6-二氟-3-[4-(4-甲氧基-苯基)-5-丙基-噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-(5-甲氧基-苯并噻唑-2-基甲氧基)-苯甲酰胺
3-[5-烯丙基-4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2,6-二氟-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-(4-甲氧基-苯基)-5-吡啶-3-基-噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-(4-苄基-噻唑-2-基甲氧基)-苯甲酰胺
3-(5-溴-苯并噻唑-2-基-甲氧基)-2,6-二氟-苯甲酰胺
3-[1-(5-氯-苯并噻唑-2-基)-乙氧基]-2,6-二氟-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-[4-(4-甲氧基-苯基)-5-吡啶-2-基-噻唑基-2-基甲氧基]-苯甲酰胺
胺
3-(5-烯丙基-苯并噻唑-2-基甲氧基)-2,6-二氟-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-[4-(4-甲氧基-苯基)-5-吡啶-4-基-噻唑基-2-基甲氧基]-苯甲酰胺
胺
2,6-二氟-3-(2-氟-3-甲基-苄氧基)-苯甲酰胺
3-[5-(4-氯-苯基)-苯并噻唑-2-基甲氧基]-2,6-二氟-苯甲酰胺
3-(5-溴-4-邻-甲苯基-噻唑-2-基甲氧基)-2,6-二氟-苯甲酰胺
3-(5-溴-4-间-甲苯基-噻唑-2-基甲氧基)-2,6-二氟-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-(2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-(2-噁吩-2-基-噁唑-4-基甲氧基)-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-(5-噁吩-2-基-[1,2,4]噁二唑-3-基甲氧基)-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-(5-丙基-苯并噻唑-2-基甲氧基)-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-[5-(3-羟基-苯基)-苯并噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺
3-(4-苄基-噻唑-2-基甲氧基)-2,6-二氟-苯甲酰胺
3-(5-环丙基-[1,3,4]噁二唑-2-基甲氧基)-2,6-二氟-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-[5-(4-羟基-苯基)-苯并噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺
3-[5-(2-氯基-苯基)-苯并噻唑-2-基甲氧基]-2,6-二氟-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-(5-间-甲苯基-苯并噻唑-2-基甲氧基)-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-[5-(3-甲氧基-苯基)-苯并噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-(2-吡唑-1-基-乙氧基)-苯甲酰胺
3-[5-(3,5-二甲基-异噁唑-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲氧基]-2,6-二氟-苯甲酰胺
甲酰胺
2,6-二氟-3-(8-甲基-喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-(4-氟-3-甲基-苄氧基)-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-(5-甲基-苯并噻唑-2-基甲氧基)-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-(5-苯乙基-[1,2,4]噁二唑-3-基甲氧基)-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-(5-噁吩-3-基-[1,2,4]噁二唑-3-基甲氧基)-苯甲酰胺
3-(5-溴-喹啉-2-基甲氧基)-2,6-二氟-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-(5-噁吩-2-基-[1,3,4]噁二唑-2-基甲氧基)-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-(3-噁吩-2-基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲氧基)-苯甲酰胺
3-(3-苄氧基-苄氧基)-2,6-二氟-苯甲酰胺

2,6-二氟代-3-[4'-(4-甲氧基-苯基)-[2,5']二噻唑基-2'-基甲氧基]-苯甲酰胺
3-(6-氯-噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基甲氧基)-2,6-二氟-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-[5-(2-羟基-苯基)-苯并噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺
3-[5-溴-4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2,6-二氟-苯甲酰胺
3-[5-溴-4-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2,6-二氟-苯甲酰胺
3-[5-溴代-4-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2,6-二氟代-苯甲酰胺
2,6-二氟代-3-[3-(5-甲基-2-苯基-噻唑-4-基)-丙氧基]-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-(3-吡咯-1-基-苄氧基)-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-(3-苯氧基-苄氧基)-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-(5-苯基-异噁唑-3-基甲氧基)-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-[4-(4-甲氧基-苯基)-[5,5']二噻唑基-2-基甲氧基]-苯甲酰胺
2-氟-3-己氧基-苯甲酰胺
2-羟基-3-己氧基-苯甲酰胺
3-氟-5-己氧基苯甲酰胺
3-(吡唑-1-基甲氧基)-苯甲酰胺
3-[(2-甲基环丙基)甲氧基]苯甲酰胺
3-[(5-甲基-3-吡啶基)甲氧基]苯甲酰胺。
3-[(3-溴苄基)氧基]苯甲酰胺
3-[3-(氨基羰基)苯氧基]甲基苯基乙酸
3-[(3-羟基苄基)氧基]苯甲酰胺。
2-氟-3-(壬氧基)苯甲酰胺
2-[3-(氨基羰基)-2-氟苯氧基]乙酸丁酯
2-氟-3-(10-十一炔氧基)苯甲酰胺
2,6-二氟-3-(4-羟基丁氧基)苯甲酰胺
4-[3-(氨基羰基)-2,4-二氟苯氧基]-2-丁酸甲酯
4-[3-(氨基羰基)-2,4-二氟苯氧基]-2-丁酸丁酯
4-[3-(氨基羰基)-2,4-二氟苯氧基]丁酸丁酯
2,6-二氟-3-[(5-甲基-3-异噁唑基)甲氧基]苯甲酰胺
2,6-二氟-3-(2-呋喃基甲氧基)苯甲酰胺
2,6-二氟-3-(3-呋喃基甲氧基)苯甲酰胺
2,6-二氟-3-[(5-甲基-2-呋喃基)甲氧基]苯甲酰胺
2,6-二氟-3-(2-噻吩基甲氧基)苯甲酰胺
2,6-二氟-3-[(4-甲基-2-噻吩基)甲氧基]苯甲酰胺
2,6-二氟-3-(3-噻吩基甲氧基)苯甲酰胺
2,6-二氟-3-(1,3-噻唑-5-基甲氧基)苯甲酰胺
2,6-二氟-3-[(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)甲氧基]苯甲酰胺
2,6-二氟-3-(1,3-噻唑-2-基甲氧基)苯甲酰胺
2,6-二氟-3-[(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)甲氧基]苯甲酰胺
2,6-二氟-3-[(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)甲氧基]苯甲酰胺

2,6-二氟-3-[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲氧基]苯羧酰胺
2,6-二氟-3-[(3-甲基苄基)氧基]苯羧酰胺
3-[(3-己氧基苄基)氧基]-2,6-二氟苯羧酰胺
2,6-二氟-3-[(6-甲基-2-吡啶基)甲氧基]苯羧酰胺
2,6-二氟-3-[(2-甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯羧酰胺.
2,6-二氟-3-([1,3]噁唑并[4,5-b]吡啶-2-基甲氧基)苯羧酰胺.
2,6-二氟-3-(2-喹啉基甲氧基)苯羧酰胺.
3-(1-苯并噁吩-5-基甲氧基)-2,6-二氟苯羧酰胺.
3-(1-苯并噁吩-3-基甲氧基)-2,6-二氟苯羧酰胺
2,6-二氟-3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲氧基)苯羧酰胺
3-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁烯-2-基甲氧基)-2,6-二氟苯羧酰胺
2,6-二氟-3-[(5-甲基-1-苯并噁吩-2-基)甲氧基]苯羧酰胺
3-(1-苯并噁吩-2-基甲氧基)-2,6-二氟苯羧酰胺
3-(1-苯并呋喃-2-基甲氧基)-2,6-二氟苯羧酰胺
2,6-二氟-3-[5-(三氟甲基)-1-苯并噁吩-2-基]甲氧基苯羧酰胺
3-(1,3-苯并噁唑-2-基甲氧基)-2,6-二氟苯羧酰胺
3-[(5-氯-1,3-苯并噁唑-2-基)甲氧基]-2,6-二氟苯羧酰胺
2,6-二氟-3-[(6-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)甲氧基]苯羧酰胺
2,6-二氟-3-[(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)甲氧基]苯羧酰胺
3-[5-(叔丁基)-1,3-苯并噁唑-2-基]甲氧基-2,6-二氟苯羧酰胺
2,6-二氟-3-[(5-硝基-1,3-苯并噁唑-2-基)甲氧基]苯羧酰胺
3-(1,3-苯并噁唑-2-基甲氧基)-2,6-二氟苯羧酰胺
2,6-二氟-3-[(5-氟-1,3-苯并噁唑-2-基)甲氧基]苯羧酰胺
2,6-二氟-3-[5-(三氟甲基)-1,3-苯并噁唑-2-基]甲氧基苯羧酰胺
3-[(5-氯-1,3-苯并噁唑-2-基)甲氧基]-2,6-二氟苯羧酰胺
3-[(5-氯-1,3-苯并噁唑-2-基)甲氧基]-2-氟苯羧酰胺
6-氯-3-[(5-氯-1,3-苯并噁唑-2-基)甲氧基]-2-氟苯羧酰胺
2-氯-3-[(5-氯-1,3-苯并噁唑-2-基)甲氧基]-6-氟苯羧酰胺
3-[(4-乙基-1,3-苯并噁唑-2-基)甲氧基]-2,6-二氟苯羧酰胺.
2,6-二氟-3-[(6-甲氧基-1,3-苯并噁唑-2-基)甲氧基]苯羧酰胺.
3-(氰基甲氧基)-2,6-二氟苯羧酰胺.
3-[(4-氯-1,3-苯并噁唑-2-基)甲氧基]-2,6-二氟苯羧酰胺.
3-[(6-氯-1,3-苯并噁唑-2-基)甲氧基]-2,6-二氟苯羧酰胺.
2,6-二氟-3-[(4-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)甲氧基]苯羧酰胺.
2,6-二氟-3-[(6-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)甲氧基]苯羧酰胺.
2,6-二氟-3-[6-(三氟甲氧基)-1,3-苯并噁唑-2-基]甲氧基苯羧酰胺
2,6-二氟-3-[(6-丙基-1,3-苯并噁唑-2-基)甲氧基]苯羧酰胺.
2,6-二氟-3-[5-(4-吡啶基)-1,3-苯并噁唑-2-基]甲氧基苯羧酰胺
2,6-二氟-3-[(2-苯基-1,3-噁唑-4-基)甲氧基]苯羧酰胺

3-[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲氧基-2,6-二氟苯胺
2,6-二氟-3-[(4-苯基-1,3-噁唑-2-基)甲氧基]苯胺
2,6-二氟-3-[2-(4-甲基苯基)-1,3-噁唑-4-基]甲氧基苯胺
3-[(2-苯胺基-1,3-噁唑-4-基)甲氧基]-2,6-二氟苯胺
2,6-二氟-3-[(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲氧基]苯胺
2,6-二氟-3-[(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲氧基]苯胺
2,6-二氟-3-[(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲氧基]苯胺
2,6-二氟-3-[3-(4-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基-苯胺
2,6-二氟-3-[3-(4-羟基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基苯胺
2,6-二氟-3-[3-[4-(三氟甲基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基苯胺
2,6-二氟-3-[3-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基苯胺
3-[3-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基-2,6-二氟苯胺
2,6-二氟-3-[3-(4-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基苯胺
2,6-二氟-3-[3-(4-异丙基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基苯胺
3-[3-[4-(叔丁基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基)-2,6-二氟苯胺
3-[3-(4-乙苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基-2,6-二氟苯胺
3-[3-(4-氨基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基-2,6-二氟苯胺
2,6-二氟-3-[3-(2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基苯胺
2,6-二氟-3-[3-(2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基苯胺
2,6-二氟-3-[3-(2-羟基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基苯胺
3-[3-(2-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基-2,6-二氟苯胺
3-[3-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基-2,6-二氟苯胺
2,6-二氟-3-[3-(3-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基苯胺
2,6-二氟-3-[3-(3-羟基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基苯胺
2,6-二氟-3-[3-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基苯胺
2,6-二氟-3-[3-(3-硝基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基苯胺
3-[3-(2,6-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基-2,6-二氟苯胺
3-[3-(2,4-二甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基-2,6-二氟苯胺
2,6-二氟-3-[3-(3-吡啶基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基苯胺
2,6-二氟-3-[3-[(4-甲基苯氧基)甲基]-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基苯胺
3-[3-[(2,6-二氯苯氧基)甲基]-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基)-2,6-二氟苯胺
3-[3-(4-氯苄基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基-2,6-二氟苯胺
3-[(3-苄基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲氧基]-2,6-二氟苯胺
3-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]甲氧基]-2-氟-苯胺
5-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]甲氧基]-2-氟-苯胺
6-氯-3-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]甲氧基]-2-氟-苯胺
2-氯-3-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]甲氧基]-6-氟-苯胺
3-[4-(4-氯-苯基)-噁唑-2-基]甲氧基]-2-氟-苯胺
5-[4-(4-氯-苯基)-噁唑-2-基]甲氧基]-2-氟-苯胺

6-氯-3-[4-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2-氟-苯甲酰胺
2-氯-3-[4-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-6-氟-苯甲酰胺
3-[4-(4-氰基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2,6-二氟-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-[5-(2-羟基-苯基)-4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-[5-(3-羟基-苯基)-4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-[5-(4-羟基-苯基)-4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-[5-(2-甲氧基-苯基)-4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-[5-(3-甲氧基-苯基)-4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-[5-(4-甲氧基-苯基)-4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-[5-(2-氨基-苯基)-4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-[5-(3-氨基-苯基)-4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-[5-(4-氨基-苯基)-4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺
3-[5-环丙基-4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2,6-二氟-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-[4-(4-甲氧基-苯基)-5-苯基-噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-[4'-(4-甲氧基-苯基)-[4,5']二噻唑基-2'-基甲氧基]-苯甲酰胺
3-[5-氰基-4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2,6-二氟-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-[4-(4-羟基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺
3-[5-溴-4-(4-氰基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2,6-二氟-苯甲酰胺
3-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基甲氧基]-2-氟-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-[2-(4-甲氧基-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-苯甲酰胺
3-[2-(4-氯-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-2,6-二氟-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-(2-对-甲苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-[2-(4-甲氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯甲酰胺
3-[2-(4-氯-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2,6-二氟-苯甲酰胺
3-(5-溴-噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基甲氧基)-2,6-二氟-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-(5-丙基-噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基甲氧基)-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-[5-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基甲氧基]-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-[5-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基甲氧基]-苯甲酰胺

- 2,6-二氟-3-(5-苯基-噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基甲氧基)-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-(2-对-甲苯基-噻唑-4-基甲氧基)-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-[2-(4-羟基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-[2-(4-氟-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-苯甲酰胺
3-[2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2,6-二氟-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-[2-(4-三氟甲氧基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-[2-(3-羟基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-苯甲酰胺
3-[4-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2,6-二氟-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-(4-苯基-噻唑-2-基甲氧基)-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-[4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-[4-(4-羟基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺
2-(3-氨基甲酰基-2,4-二氟-苯氧基甲基)-4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-5-羧酸甲酯
3-(5-环己-1-烯基-1H-茚-2-基甲氧基)-2,6-二氟-苯甲酰胺
3-(5-环己基-1H-茚-2-基甲氧基)-2,6-二氟-苯甲酰胺
3-(5-环戊-2-烯基-1H-茚-2-基甲氧基)-2,6-二氟-苯甲酰胺
3-(5-环戊基-1H-茚-2-基甲氧基)-2,6-二氟-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-[4-(4-氟-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-[4-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-[4-(4-三氟甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺
2-(3-氨基甲酰基-2,4-二氟-苯氧基甲基)-苯并噻唑-5-羧酸
3-(3-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲氧基)-2,6-二氟-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-[2-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-苯甲酰胺
3-{1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-己氧基}-2,6-二氟-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-(5-甲基-2-苯基-2H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-(3-噻唑-2-基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲氧基)-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-(5-苯氧基-苯并噻唑-2-基甲氧基)-苯甲酰胺
3-[3-(4-二氟甲氧基-3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基甲氧基]-2,6-二氟-苯甲酰胺
3-[3-(4-氯-3-硝基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基甲氧基]-2,6-二氟-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-(喹啉-7-基甲氧基)-苯甲酰胺
3-(3-氯-苄氧基)-2,6-二氟-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-(3-硝基-苄氧基)-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-[2-(5-甲基-2-对-甲苯基-噻唑-4-基)-己氧基]-苯甲酰胺
2,6-二氟-3-[4-(3-羟基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺。

抗菌剂

[0001] 本申请是国际申请号为 PCT/GB2007/001012, 国际申请人为 2007 年 3 月 22 日, 进入中国国家阶段的申请号为 200780009959. x 的发明专利申请的分案申请。

发明领域

[0002] 本发明涉及取代的苯甲酰胺和吡啶酰胺作为抗菌剂的应用, 涉及该类化合物的新成员, 并涉及包含这些化合物的药物组合物。

背景技术

[0003] 已经知道许多抗菌剂类型, 包括青霉素和头孢菌素类、四环素类、磺酰胺类、单环 β -内酰胺类、氟喹诺酮类和喹诺酮类、氨基糖苷类、糖肽类、大环内酯类、多粘菌素类、林可酰胺类、甲氧苄啶和氯霉素。这些抗菌剂的作用机制各不相同。

[0004] 针对许多已知抗菌剂的细菌耐受性成为越来越严重的问题。因此, 本领域不断需要替代的抗菌剂, 尤其是作用机制不同于已知抗菌剂类型的那些物质。

[0005] 在革兰氏阳性病原体, 如葡萄球菌、链球菌、分枝杆菌和肠球菌中, 进化 / 出现了耐药菌株, 使得这些细菌特别难以根除。这些菌株的例子是甲氧西林耐受性金黄色葡萄球菌 (MRSA)、甲氧西林耐受性凝固酶阴性葡萄球菌 (MRCNS)、青霉素耐受性肺炎链球菌和多药耐药性屎肠球菌。由于多药耐药菌株的快速出现, 开发能有效对抗越来越多数量的耐药菌株, 尤其是去甲万古霉素耐受性肠球菌和 β -内酰胺类抗生素耐受性菌株如甲氧西林耐受性金黄色葡萄球菌的具有新型作用模式的抗菌剂是最重要的。

[0006] 细胞分裂是药理学工业非常感兴趣的靶点, 因为该过程包括一组保守性较高的靶蛋白, 所有这些靶蛋白都是多种细菌生存所必需的, 其活性完全不同于参与哺乳动物细胞的细胞分裂过程的蛋白质。已描述了许多作用于细胞分裂过程各组分的化合物 (Ohashi, Y. 第, J. Bacteriol. 181, 1348-1351 (1999), Jennings, L. D. 等, Bioorg Med Chem 12, 5115-5131 (2004), Sutherland, A. G. 等, Org Biomol Chem 1, 4138-4140 (2003), Margalit, D. N. 等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101, 11821-11826 (2004), Wang, J. 等, J. Biol. Chem. 278, 44424-44428 (2003), White, E. L. 等, J. Antimicrob. Chemother. 50, 111-114 (2002), Reynolds, R. C. 等, Bioorg Med Chem Lett 14, 3161-3164 (2004) 和 Stokes 等, J Biol Chem. 280, 39709-39715 (2005))。迄今为止, 大多数尝试集中在 FtsZ 蛋白, 因为它具有一些可体外分析的生物化学活性。不幸的是, 迄今为止已描述的大多数化合物要么效力较低, 要么具有不希望的药理学性质或未知的特异性。

发明内容

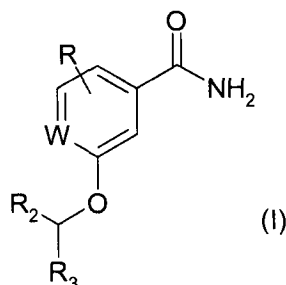
[0007] 本发明基于以下发现: 取代的苯甲酰胺和吡啶酰胺类化合物具有抗菌活性, 如该类化合物的成员能够抑制细菌生长所证明。该化合物具有对抗革兰氏阳性菌, 如葡萄球菌属、梭菌属、李斯特菌属和杆菌属, 如金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、溶血性葡萄球菌和腐生性葡萄球菌、枯草芽孢杆菌、炭疽杆菌和蜡样芽孢杆菌的活性。虽然本发明在化合物的作

用机制上不受任何具体假设的限制,但目前认为这些活性是由于化合物与 FtsZ 蛋白结合后抑制细胞分裂所介导的。

[0008] 发明详述

[0009] 根据本发明一个广泛的方面,提供了式 (I) 的取代的苯甲酰胺或吡啶酰胺化合物或其盐、水合物或溶剂合物在制备用于治疗细菌感染的药物中的应用;

[0010]



[0011] 式中,

[0012] R 代表氢或 1、2 或 3 个任选的取代基;

[0013] W 是 $=C(R_1)-$ 或 $=N-$;

[0014] R_1 是氢或任选的取代基, R_2 是甲基、氢或氟;或 R_1 和 R_2 一起是 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-O-$, 或任一取向的 $-O-CH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$;

[0015] R_3 是通式 $-(Alk^1)_m-(Z)_p-(Alk^2)_n-Q$ 的基团,其中,

[0016] m 、 p 和 n 独立地为 0 或 1,前提是 m 、 p 和 n 中至少一个是 1,

[0017] Z 是 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O_2)-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(CH_3)-$ 、 $-N(CH_2CH_3)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-O-$ 或具有 3-6 个环原子的任选取代的二价单环碳环或杂环基团;或具有 5-10 个环原子的任选取代的二价双环杂环基团;

[0018] Alk^1 和 Alk^2 是任选取代的 C_1-C_6 亚烷基、 C_2-C_6 亚烯基或 C_2-C_6 亚炔基,它们可任选地以 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O_2)-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(CH_3)-$ 或 $-N(CH_2CH_3)-$ 为末端或被其间隔;和

[0019] Q 是氢、卤素、腈 ($-CN$) 或羟基或具有 3-7 个环原子的任选取代的单环碳环或杂环基团;或具有 5-10 个环原子的任选取代的双环杂环基团。

[0020] 在其他广泛的方面,本发明包括

[0021] (i) 治疗对象细菌感染的方法,该方法包括给予所述对象足够量的上述化合物 (I) 以抑制细菌生长;

[0022] (ii) 处理基材细菌污染的方法,该方法包括对污染部位施加足够量的上述化合物 (I) 以抑制细菌生长;

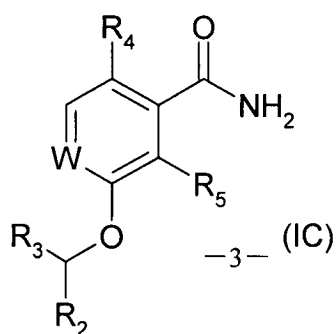
[0023] (iii) 上述化合物 (I) 在人体治疗方法中的应用;

[0024] (iv) 上述化合物 (I) 在治疗细菌感染中的应用;

[0025] 认为通式 (I) 所限定的化合物类型中的一些成员是新的,本发明包括该类型中所有这些新的成员。

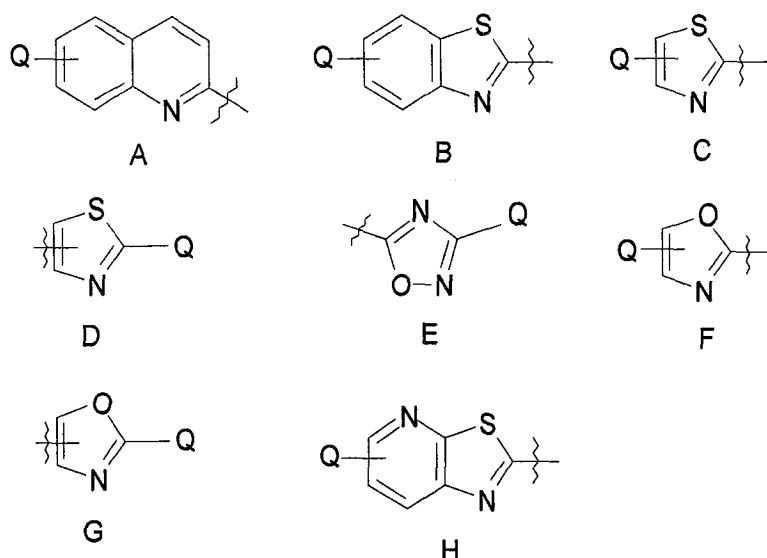
[0026] 因此,本发明还包括通式 (IC) 的取代的苯甲酰胺或吡啶酰胺的新化合物及其盐、水合物或溶剂合物;

[0027]



[0028] 其中, W 是 $=C(R_1)-$ 或 $=N-$; R_1 是氢或任选的取代基, R_2 是氢、甲基或氟; 或 R_1 和 R_2 一起是 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-O-$ 或任一取向的 $-O-CH_2-$ 或 $-OCH_2CH_2-$; R_4 和 R_5 独立地是氟或氯, 或 R_4 和 R_5 之一是氢, 而另一个是氟或氯; 和 R_3 是选自以下通式 A-H 的基团, 其中环上任意空位可任选地被取代:

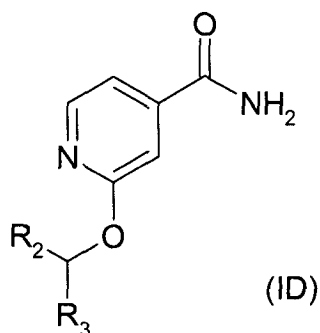
[0029]



[0030] 式中, Q 是氢、卤素、腈或羟基; 或具有 3-6 个环原子的任选取代的单环碳环或杂环基团; 或具有 5-10 个环原子的任选取代的双环杂环基团。

[0031] 本发明还包括通式 (ID) 的新型吡啶酰胺化合物及其盐、水合物或溶剂合物:

[0032]



[0033] 式中, R_2 是氢、甲基或氟; R_3 如通式 (IC) 中所定义。

[0034] 术语

[0035] 本文所用术语“(C_a-C_b) 烷基”(其中, a 和 b 是整数) 表示具有 a-b 个碳原子的直链或支链烷基。因此, 当 a 为 1, b 为 6 时, 例如, 该术语包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正

丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基和正己基。

[0036] 本文所用术语“二价 (C_a-C_b) 亚烷基” (其中, a 和 b 是整数) 表示具有 $a-b$ 个碳原子和两个不饱和化合价的饱和烃链。该术语包括例如, 亚甲基、亚乙基、正亚丙基和正亚丁基。

[0037] 本文所用术语“(C_a-C_b) 烯基” (其中, a 和 b 是整数) 表示具有至少一个 E 或 Z 立体化学双键 (适当时) 的具有 $a-b$ 个碳原子的直链或支链烯基部分。该术语包括例如, 乙烯基、烯丙基、1- 和 2- 丁烯基和 2- 甲基-2- 丙烯基。

[0038] 本文所用术语“二价 (C_a-C_b) 亚烯基” 表示具有 $a-b$ 个碳原子、至少一个双键和两个不饱和化合价的烃链。该术语包括例如, $-CH=CH-$ (亚乙烯基)、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH=CH-$ 和 $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH=CH-$ 。

[0039] 本文所用术语“ C_a-C_b 炔基” (其中, a 和 b 是整数) 表示具有 $a-b$ 个碳原子和至少一个三键的直链或支链烃基。该术语包括例如, 乙炔基、1- 丙炔基、1- 和 2- 丁炔基、2- 甲基-2- 丙炔基、2- 戊炔基、3- 戊炔基、4- 戊炔基、2- 己炔基、3- 己炔基、4- 己炔基和 5- 己炔基。

[0040] 本文所用术语“二价 (C_a-C_b) 亚炔基” (其中, a 和 b 是整数) 表示具有 $a-b$ 个碳原子和至少一个三键的二价烃链。该术语包括例如, $-C\equiv C-$ 、 $-C\equiv C-CH_2-$ 和 $-CH_2-C\equiv CH-$ 。

[0041] 本文所用术语“环烷基” 表示具有 3-8 个碳原子的单环或桥接单环饱和碳环基团, 包括例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基和双环 [2. 2. 1] 庚-1- 基。

[0042] 本文所用术语“芳基” 表示单- 或双环碳环芳香族基团。该基团的例子是苯基和萘基。

[0043] 本文所用术语“杂芳基” 表示含有一个或多个选自 S、N 和 O 的杂原子的单环或双环芳香族基团, 包括具有两个这样的单环或具有一个这样的单环和一个单环芳环的基团, 所述两个环稠合或通过共价键直接连接。该基团的例子是噻吩基、苯并噻吩基、呋喃基、苯并呋喃基、吡咯基、咪唑基、苯并咪唑基、噻唑基、苯并噻唑基、噻唑并吡啶基、异噻唑基、苯并异噻唑基、吡唑基、噁唑基、苯并噁唑基、异噁唑基、苯并异噁唑基、异噻唑基、三唑基、苯并三唑基、噻二唑基、噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基、吡啶基和吡唑基。

[0044] 本文所用术语“杂环基” 或“杂环” 包括上述定义的“杂芳基”, 还表示含有一个或多个选自 S、N 和 O 的杂原子的单环或双环非芳香族基团。该基团的例子是吡咯基, 呋喃基, 噻吩基, 吡啶基, 咪唑基, 噁唑基, 异噁唑基, 噻唑基, 噻二唑基, 吡唑基, 吡啶基, 吡咯烷基, 嘧啶基, 吗啉基, 哌嗪基, 吡啶基, 吗啉基, 苯并呋喃基, 吡喃基, 异噁唑基, 苯并咪唑基, 亚甲基二氧苯基, 亚乙基二氧苯基, 马来酰亚胺和琥珀酰亚胺基团。

[0045] 除非另有说明, 本文任意部分中使用的术语“取代的” 表示最多被四个相容的取代基取代, 各个取代基独立地是例如 (C_1-C_6) 烷基、(C_2-C_6) 烯基、(C_2-C_6) 炔基、(C_1-C_6) 烷氧基、羟基、羧基 (C_1-C_6) 烷基、巯基、巯基 (C_1-C_6) 烷基、(C_1-C_6) 硫烷基、卤素 (包括氟、溴和氯)、完全或部分氟化的 (C_1-C_3) 烷基、(C_1-C_3) 烷氧基或 (C_1-C_3) 硫烷基如三氟甲基、三氟甲氧基和三氟甲硫基、硝基、腈 ($-CN$)、氧代 ($=O$)、苯基、苯氧基、5-6 个环原子的单环杂芳基或杂芳氧基、 $-COOR^A$ 、 $-COR^A$ 、 $-OCOR^A$ 、 $-SO_2R^A$ 、 $-CONR^AR^B$ 、 $-SO_2NR^AR^B$ 、 $-NR^AR^B$ 、 $OCONR^AR^B$ 、 $-NR^BCOR^A$ 、 $-NR^BC$

OOR^A 、 $-\text{NR}^B\text{SO}_2\text{OR}^A$ 或 $-\text{NR}^A\text{CONR}^AR^B$, 其中 R^A 和 R^B 独立地是氢或 (C_1 - C_6) 烷基, 或者在 R^A 和 R^B 与同一 N 原子相连的情况下, R^A 和 R^B 与该氮原子一起形成环状氨基环。如果取代基是苯基、苯氧基或具有 5-6 个环原子的单环杂芳基或杂芳氧基, 则苯基或杂芳环本身可被除苯基、苯氧基、杂芳基或杂芳氧基之外的任意上述取代基所取代。“任选的取代基”或“取代基”可以是上文指出的基团之一。

[0046] 本文所用术语“盐”包括碱加成盐、酸加成盐和季铵盐。酸性的本发明化合物可与碱形成盐, 包括药学上可接受的盐, 所述碱包括: 碱金属氢氧化物, 例如氢氧化钠和氢氧化钾; 碱土金属氢氧化物, 例如钙、钡、镁的氢氧化物; 有机碱如 N-甲基-D-葡萄糖胺、胆碱三(羟甲基)氨基-甲烷、L-精氨酸、L-赖氨酸、N-乙基哌啶、二苄胺等。碱性化合物 (I) 可与酸形成盐, 包括药学上可接受的盐, 所述酸包括: 无机酸如氢卤酸, 如盐酸和氢溴酸、硫酸、硝酸或磷酸等, 有机酸如醋酸、酒石酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、苹果酸、水杨酸、柠檬酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、苯甲酸、苯磺酸、谷氨酸、乳酸和苦杏仁酸等。对合适的盐的综述参见 Stahl 和 Wermuth 的《药学盐手册: 性质、选择和使用》(*Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*) (Wiley-VCH, Weinheim, 德国, 2002)。

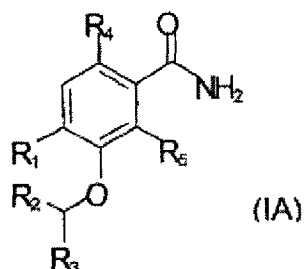
[0047] 术语“溶剂合物”用于描述包含本发明化合物以及化学计量的一种或多种药学上可接受的溶剂分子(例如乙醇)的分子复合物。当所述溶剂是水时采用术语“水合物”。

[0048] 因为不对称碳原子的存在, 包含一个或多个实际或潜在手性中心的本发明化合物可以各种对映异构体或非对映异构体的形式存在, 每个手性中心为 R 或 S 立体化学。本发明包括所有这些对映异构体和非对映异构体及其混合物。

[0049] 本发明的方面

[0050] 根据本发明用于抗菌应用的一种具体的化合物亚类涉及通式 (IA) 的化合物,

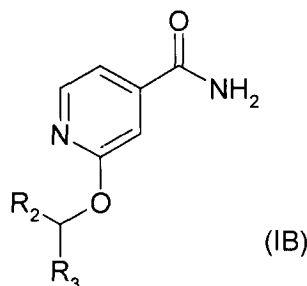
[0051]



[0052] 式中, R_4 和 R_5 独立地是氟或氯, 或 R_4 和 R_5 之一是氢而另一个是氟或氯, R_1 、 R_2 和 R_3 如上文通式 (I) 中所限定。

[0053] 根据本发明用于抗菌应用的另一种具体的化合物亚类涉及通式 (IB) 的化合物:

[0054]

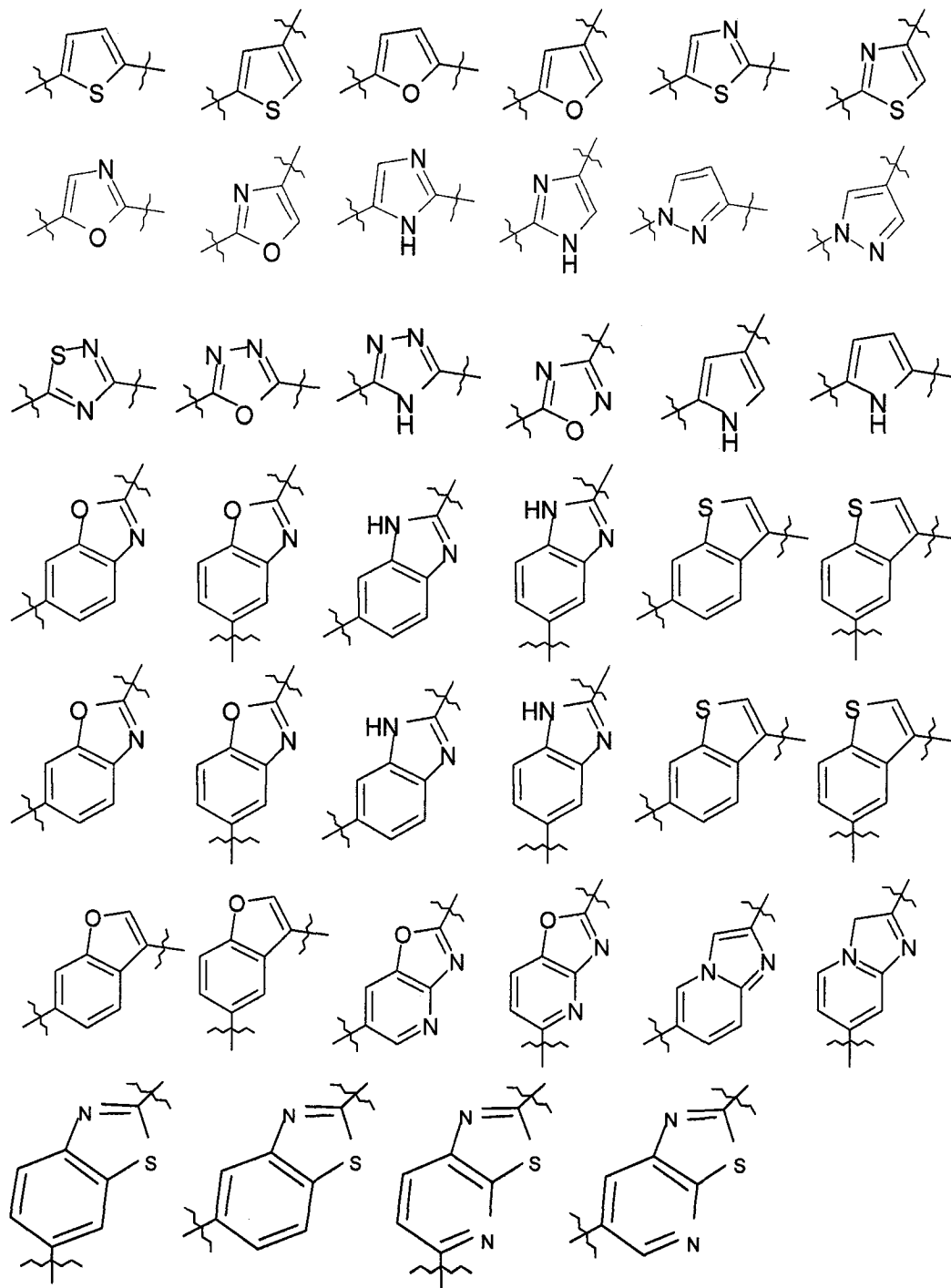


[0055] 式中, R_2 和 R_3 如上文通式 (I) 中所限定。

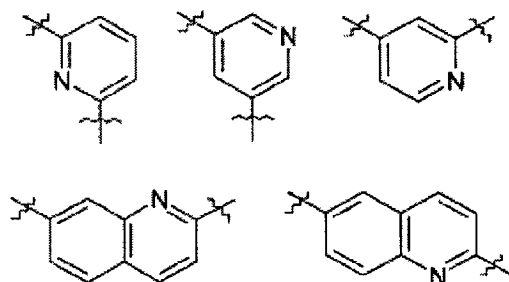
[0056] 在根据本发明用于抗菌应用的更具体化合物亚类中,包括上文通式 (IA) 的化合物, R_1 和 R_2 是氢;在上文通式 (IB) 的化合物中, R_2 是氢。

[0057] 对于基团 R_3 , p 可为 0, m 和 / 或 n 可为 1。或者, p 可为 1, Z 可以是具有 3-6 个环原子的任选取代的碳环或杂芳基基团或具有 5-10 环原子的任选取代的双环碳环或杂芳基基团,通过环碳或氮原子连接于 R_3 的 $-(Alk^1)_m$ 部分和 R_3 的 $-(Alk^2)_n-Q$ 部分。该实施方式中二价基团 Z 的例子包括采取任一取向的选自下组的基团:

[0058]

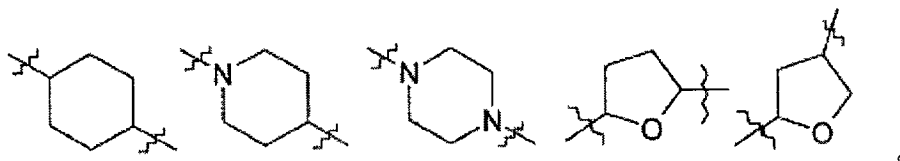


[0059]



[0060] 在另一可选的实施方式中, p 是 1, Z 是具有 3-6 个环原子的任选取代的单环非芳香族碳环或杂环基团或具有 5-10 个环原子的任选取代的双环非芳香族碳环或杂环, 它们通过环碳或氮原子连接于 R_3 的 $-(Alk^1)_m-$ 部分和 R_3 的 $-(Alk^2)_n-Q$ 部分。在该实施方式中, 任选取代的 Z 基团的例子包括采取任一取向的选自下组的基团:

[0061]



[0062] 在本发明涉及的化合物以及上文所述这些化合物的任意亚类或实施方式中, Q 可以是氢。然而, Q 也可以是选自上文具体限定的任意二价 Z 基团的基团, 其中一个不饱和化学价被氢或任选的取代基饱和。

[0063] 在本发明涉及的化合物以及上文所述这些化合物的任意亚类或实施方式中, n 和 / 或 m 可为 0。

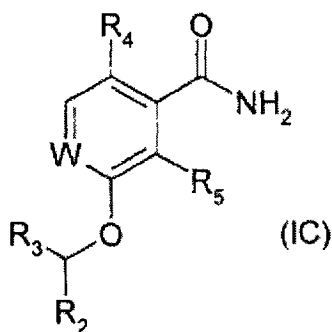
[0064] 在本发明涉及的所有化合物和化合物类型中, 通常基团 R_3 如果完全延伸也不会超出 14 个碳原子的无支链饱和烃链的长度, 即不会超出约 16 埃。例如, 长度可等于 6-12 个或 9-12 个碳原子的无支链饱和烃链的长度, 即分别为约 6-14 埃和约 10-14 埃。

[0065] 在本发明涉及的化合物中, Alk^1 和 Alk^2 如果存在, 可以是例如, 任选取代的直链 C_1-C_6 亚烷基、 C_2-C_6 亚烯基或 C_2-C_6 亚炔基, 各自可任选地以 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O_2)-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(CH_3)-$ 或 $-N(CH_2CH_3)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-O-(C=O)-$ 、 $-C(=O)-O-$ 为末端或被其间隔。

[0066] 任何任选的取代基 R 以及 Alk^1 、 Alk^2 、 Z 和 Q 中存在的任何任选的取代基可选自例如, 甲基、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、乙基、环丙基、氧代、羟基、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、氰基、乙酰基、氨基、甲基氨基、二甲基氨基、乙酰基 氨基、氨基甲酸酯、 $-CONH_2$ 、硝基、 $-COOH$ 和 $-CH_2OH$ 。

[0067] 通式 (IC) 的化合物及其盐、水合物或溶剂合物构成本发明的独特方面:

[0068]



[0069] 式中, W 是 $=C(R_1)-$ 或 $=N-$;

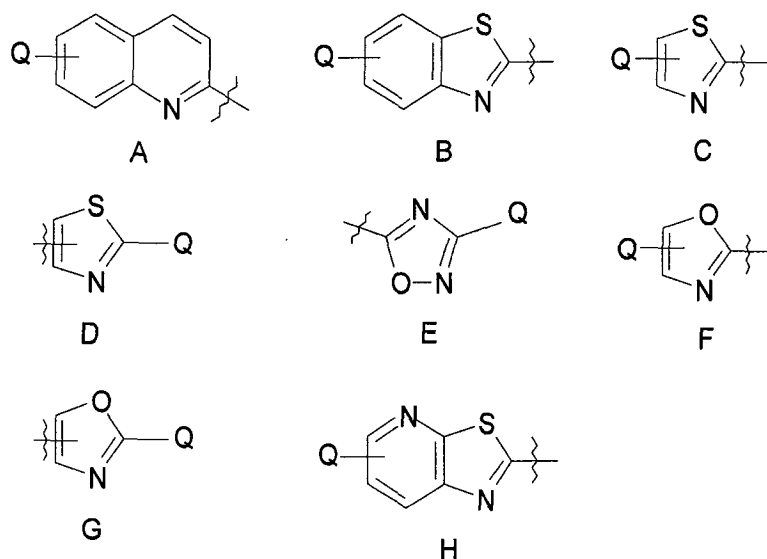
[0070] R_1 是氢或任选的取代基, R_2 是氢、甲基或氟; 或 R_1 和 R_2 一起是 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-O-$ 、

或任一取向的 $-O-CH_2-$ 或 $-OCH_2CH_2-$;

[0071] R_4 和 R_5 独立地是氟或氯, 或 R_4 和 R_5 之一是氢而另一个是氟或氯 ;

[0072] R_3 是选自以下通式 A-H 的基团, 其中任意环上空位都可任选地被取代 :

[0073]



[0074] 式中, Q 如上文通式 (I) 中所定义, 任何未取代的环碳可任选地被取代。

[0075] 在化合物 (IC) 中, 目前优选 W 是 $=CH-$, R_2 是氢。

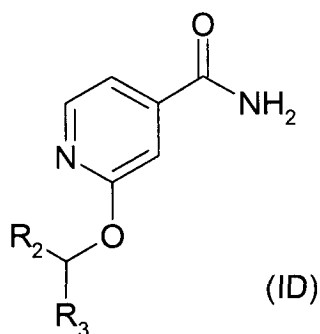
[0076] 在化合物 (IC) 中, R_3 中的 Q 可以是氢或任选取代的苯基。

[0077] 在化合物 (IC) 的具体亚类中, R_3 是任选取代的喹啉-2-基、苯并噻唑-2-基、噻唑-2-基、噻唑-4-基、噻唑-5-基、噁二唑-3-基、噁二唑-5-基、噁唑-2-基、噁唑-4-基、噁唑-5-基或噻唑并吡啶-2-基。

[0078] 根据本发明的方面可在化合物 R_3 上存在的任选取代基包括甲基、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、乙基、环丙基、氧代、羟基、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、氰基、乙酰基、氨基、甲基氨基、二甲基氨基、乙酰基氨基、氨基甲酸酯、 $-CONH_2$ 、硝基、 $-COOH$ 和 $-CH_2OH$ 。

[0079] 通式 (ID) 的化合物及其盐、水合物或溶剂合物也构成本发明的独特方面 :

[0080]



[0081] 式中, R_2 是氢、甲基或氟 ; R_3 如通式 (IC) 所定义。

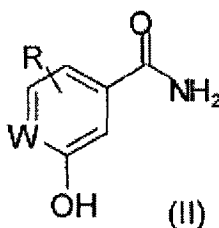
[0082] 本发明所涉及的化合物的具体例子包括本文实施例中的化合物。

[0083] 存在许多用于合成本发明化合物 (I) 的合成方案, 但所有方案都依赖于合成有机化学家已知的已知化学反应。因此, 通式 (I) 的化合物可根据标准文献中描述的方法来合成, 这些方法是本领域技术人员众所周知的。典型的文献来源是《高等有机化学》

(“Advanced Organic Chemistry”), 第4版 (Wiley), J March, 《有机转化反应综述》 (“Comprehensive Organic Transformation”, 第2版 (Wiley), R. C. Larock, 《杂环化学手册》 (“Handbook of Heterocyclic Chemistry”), 第2版 (Pergamon), A. R. Katritzky), 综述文献参见 “Synthesis”, “Acc. Chem. Res. ”, “Chem. Rev”, 或标准文献在线搜索鉴定的一次文献来源或二次来源如 “Chemical Abstracts” 或 “Beilstein”。

[0084] 例如, 化合物 (I) 可通过将基团 $-(Alk^1)_m-(Z)_p-(Alk^2)_n-Q$ 引入化合物 (II) 的羟基上来制备。

[0085]



[0086] 中间体 (II) 的合成方法及制备方案的进一步细节在实施例给出。

[0087] 如上所述, 本发明所涉及的化合物是抗菌活性剂, 因为它们能抑制细菌生长。因此, 这些化合物适用于治疗人或除人之外其他动物 (例如其他哺乳动物, 鸟和鱼) 的细菌感染。该化合物包括抑制革兰氏阳性生物体如枯草芽孢杆菌和金黄色葡萄球菌生长的化合物, 一些化合物也具有对抗某些革兰氏阴性生物体的活性。

[0088] 应理解, 任何特定患者的具体剂量水平将取决于许多因素, 包括所采用的特定化合物的活性、患者年龄、体重、健康状况、性别、饮食、给药时间、给药途径、排泄速率、药物组合以及进行治疗的具体疾病的严重性。如药学领域所要求的那样, 通过临床试验确定安全允许剂量, 但日剂量可在广泛范围内变化, 在每个具体病例中根据个体需要进行调节。然而, 通常, 当化合物单独给予成人时, 每种给药途径所用剂量为 0.0001-150 毫克 / 公斤体重。该剂量可每天给予例如 1-5 次。对于静脉内注射, 合适的日剂量为 0.0001-150 毫克 / 公斤体重。日剂量可以单剂量给予或根据分剂量方案给予。

[0089] 可制备本发明的化合物用于通过与其药动学性质相一致的任何途径给药, 例如口服、外用、无菌胃肠外溶液剂或混悬剂。口服给药的组合物可以是片剂、胶囊、粉末剂、颗粒剂、锭剂、液体或凝胶制剂的形式。口服给药的片剂和胶囊可以是单位剂量呈现形式, 可包含常规辅料如粘合剂, 例如糖浆、阿拉伯胶、明胶、山梨糖醇、黄芪胶或聚乙炔基 - 吡咯烷酮; 填充剂, 例如乳糖、糖、玉米 - 淀粉、磷酸钙、山梨糖醇或甘氨酸; 压片润滑剂, 例如硬脂酸镁、滑石粉、聚乙二醇或二氧化硅; 崩解剂, 例如马铃薯淀粉, 或可接受的湿润剂如十二烷基硫酸钠。片剂可根据一般药学实践所公知的方法进行包衣。口服液体制剂可以是例如水性或油性混悬剂、溶液剂、乳剂、糖浆剂或酏剂的形式, 或者是干燥制品的形式, 临用前用水或其他合适的运载体进行重建。这些液体制剂可包含常规添加剂如悬浮剂, 例如山梨糖醇、糖浆、甲基纤维素、葡萄糖糖浆、明胶氢化食用脂肪; 乳化剂, 例如卵磷脂、去水山梨糖醇单油酸酯或阿拉伯胶; 非水运载体 (可包含食用油), 例如杏仁油、分馏的椰子油、油酯如甘油、丙二醇或乙醇; 防腐剂, 例如对 - 羟基苯甲酸甲酯或丙酯或山梨酸, 需要时还包括常规芳香剂或着色剂。

[0090] 皮肤局部应用时, 药物可制成乳膏、洗剂或软膏。适合药用的乳膏或软膏制剂是本

领域公知的常规制剂,例如药学标准参考书中所述,如英国药典。

[0091] 眼睛局部应用时,药物可在合适的无菌水性或非水性运载体中制成溶液剂或混悬剂。也可包含添加剂,例如缓冲液如偏亚硫酸氢钠或依地酸二钠;防腐剂,包括杀菌剂和杀真菌剂如苯基醋酸汞或硝酸汞、苯扎氯铵或氯己定,以及增稠剂如羟丙基纤维素。

[0092] 活性剂也可在无菌介质中胃肠外给予,无论是皮下、静脉内、还是肌肉或胸骨内、或者通过输注技术,以无菌注射水性或油质混悬剂的形式。根据所用运载体和浓度,药物可悬浮或溶解在运载体中。有益地,可将辅助试剂如局部麻醉剂、防腐剂和缓冲剂溶解在运载体中。

[0093] 由于本发明化合物是抗菌活性剂并能抑制细菌生长,这些化合物也适用于处理基材的细菌污染,例如医院设备或工作表面。为了处理受污染的基材,可将足够量的所述化合物应用于污染部位以抑制细菌生长。

[0094] 下面的实施例描述了本发明化合物的合成。

[0095] 分析方法

[0096] 用于表征化合物的分析方法包括 HPLC-MS 和 ^1H NMR。

[0097] HPLC-MS 条件 - 方法 1

[0098] 流动相 :A = 乙腈

[0099] B = 10mM 醋酸铵水溶液

[0100]

梯度:

时间(分钟)	%A	%B
0.00	20	80
0.30	20	80

[0101]

4.00	90	10
5.00	90	10
5.03	20	80

[0102] 运行时间 : 7 分钟

[0103] 流速 : 1 毫升 / 分钟

[0104] 注射体积 : 可变,取决于样品浓度

[0105] 柱温 : 40°C

[0106] 柱 : 50 x 4.6mm Gemini C18 ;5 μm

[0107] PDA 检测器 :分析 220, 240 和 254nm

[0108] HPLC-MS 条件 - 方法 2

[0109] 流动相 : A = 乙腈

[0110] B = 10mM 醋酸铵水溶液

[0111]

梯度:

时间(分钟)	%A	%B
0.00	20	80
0.30	20	80
24.00	90	10
28.00	90	10
28.03	20	80

[0112] 运行时间: 30 分钟

[0113] 流速: 1 毫升 / 分钟

[0114] 注射体积: 可变, 取决于样品浓度

[0115] 柱温: 40°C

[0116] 柱: 50 x 4.6mm Gemini C18 ;5 μ m

[0117] PDA 检测器: 分析 220, 240 和 254nm

[0118] HPLC-MS 条件 - 方法 3

[0119] 流动相: A = 乙腈 +0.1% 三氟乙酸

[0120] B = 水 +0.1% 三氟乙酸

[0121]

梯度:

时间(分钟)	%A	%B
0.0	0	100
1.8	95	5
2.1	95	5
2.3	0	100
2.4	0	100

[0122] 运行时间: 2.4 分钟

[0123] 流速: 1 毫升 / 分钟

[0124] 注射体积: 3 μ l

[0125] 柱温: 室温 (20°C)

[0126] 柱: 50 x 2.0mm Hypersil C18 BDS ;5 μ m

[0127] UV 检测器 设定在 215nm 的可变波长检测器

[0128] HPLC-MS 条件 - 方法 4

[0129] 流动相: A = 乙腈 +0.1% 甲酸

[0130] B = 水 +0.1% 甲酸

[0131]

梯度:

时间(分钟)	%A	%B
0.0	0	100
2.5	100	0
2.7	100	0
2.71	0	100
3.0	0	100

[0132] 运行时间: 3.5 分钟

[0133] 流速: 1 毫升 / 分钟

[0134] 注射体积 :3 μ l

[0135] 柱温 : 室温 (20℃)

[0136] 柱 : 50 x 2.1mm Atlantis dC18 ;5 μ m

[0137] UV 检测器 设定在 215nm 的可变波长检测器

[0138] HPLC 分析条件 - 方法 5

[0139]

柱	Purospher Star C-18		
流动相	ACN:0.1% 甲酸 (FA)		
流动模式			
	时间%ACN	% FA	
	0.00	10.0	90.0
	7.00	10.0	90.0
	15.00	90.0	10.0
	18.00	90.0	10.0
	25.00	10.0	90.0
	30.0	10.0	90.0
流速	1.00 毫升/分钟		

[0140]

UV 最大	可变
柱温	30℃
样品制剂	MeOH+DMSO+H ₂ O
注射体积	可变

[0141] HPLC 分析条件 - 方法 6

[0142]

柱	Discovery HSC-18 柱 250x4.6, 5.0 μ m		
流动相	A - 乙腈 B - 0.1 % 甲酸		
流动模式			
	时间	A	B
	0.0	5.0	95.0
	4.0	5.0	95.0
	8.0	95.0	5.0
	16.0	95.0	5.0
	18.0	5	95.0
	20.0	5.0	95.0
流速	1.00 毫升/分钟		
UV 最大	286.0 nm		
柱温	45.0℃		
样品制剂	乙腈 : 水 (50 : 50)		
注射体积	可变		

[0143] HPLC 分析条件 - 方法 7

[0144]

柱	Discovery HSC-18 柱 250x4.6, 5.0 μ m		
流动相	A – 乙腈 B – 0.1 % 甲酸		
流动模式			
	时间	A	B
	0.0	5.0	95.0
	4.0	5.0	95.0
	8.0	95.0	5.0
	16.0	95.0	5.0
	18.0	5	95.0
	20.0	5.0	95.0
流速	1.00 毫升/分钟		
UV 最大	可变		
柱温	45.0°C		
样品制剂	甲醇		
注射体积	可变		

[0145] HPLC-MS 条件 – 方法 8

[0146] 流动相： A = 乙腈 +0.1% 甲酸

[0147] B = 水 +0.1% 甲酸

[0148]

梯度:

时间(分钟)	%A	%B
0.0	10	90
7.0	10	90
15.0	90	10
18.0	90	10
25.0	10	90
30.0	10	90

[0149] 运行时间 :30.0 分钟

[0150] 流速： 1 毫升 / 分钟

[0151] 柱温： 室温 (25°C)

[0152] 柱： 250 x 4.6mm Xbridge dC18 ;5 μ m

[0153] UV 检测器 设定在 215nm 的可变波长检测器

[0154] HPLC-MS 条件 – 方法 9

[0155] 流动相： A = 乙腈 +0.1% 甲酸

[0156] B = 水 +0.1% 甲酸

[0157]

梯度:

时间(分钟)	%A	%B
0.0	10	90
7.0	10	90
15.0	90	10
18.0	90	10
25.0	10	90
30.0	10	90

[0158] 运行时间 :30.0 分钟

[0159] 流速 : 1 毫升 / 分钟

[0160] 柱温 : 室温 (25℃)

[0161] 柱 : 250 x 4.6mm Purospher Star dC18 ;5 μm

[0162] UV 检测器 设定在 262nm 的可变波长检测器

[0163] NMR

[0164] ¹H NMR 图谱与所需结构相一致。

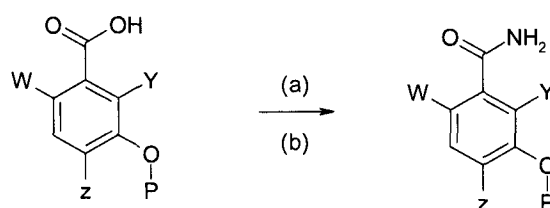
[0165] 熔点在 Stuart Scientific SMP10 设备上测定并校正。

[0166] 产率未优化。

[0167] 实验过程[0168] 方案 1 : (a) SOCl₂, 甲苯, 回流 ; (b) 水性 NH₃。

[0169] 羧酸转化为羧酰胺的一般过程 (方法 A). 3- 羟基苯羧酰胺。

[0170]



W, Y, Z = H, F, Cl

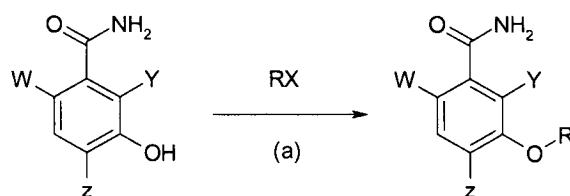
P = H, CH₃

[0171] 将 3- 羟基苯甲酸 (110.5g, 0.8mol, 1 当量) 悬浮在甲苯 (500ml) 中, 室温下缓慢加入亚硫酰氯 (88.0ml, 1.2mol, 1.5 当量)。将该溶液加热至回流, 保持 5 小时。之后, 使反应液冷却至室温并真空浓缩。残留物溶解于四氢呋喃 (300ml) 中并在冰 - 甲醇浴中冷却。慢慢逐滴滴加浓氨水溶液 (~ 300ml), 使反应混合液缓慢升高至室温, 在室温下搅拌 16 小时。将反应混合液真空浓缩, 将所得固体悬浮在水中并过滤。收集的固体用额外的水 (x3) 进行洗涤, 然后真空干燥得到灰白色固体形式的 3- 羟基苯甲酰胺 (79.9g, ~2.8%) 熔点 167-168℃。HPLC-MS (方法 1) : m/z 136 [M-H]⁻. Rt = 1.21 分钟。¹H NMR (d₆-DMSO) δ = 9.53 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.30-7.15 (m, 4H), 6.88 (d, J = 8Hz, 1H)。

[0172] 方案 2 : (a) RX, K₂CO₃, NaI, DMF, 60℃。

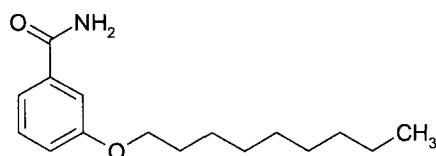
[0173] 用卤代烷使苯酚发生烷基化反应的一般过程 (方法 B)。

[0174]



[0175] 实施例 1: 3- 壬氧基 - 苯羧酰胺。

[0176]



[0177] 在 3- 羟基苯羧酰胺 (200mg, 1.46mmol, 1 当量) 的 DMF (3ml) 溶液中加入 K_2CO_3 (302mg, 2.19mmol, 1.5 当量) 和 NaI (43.5mg, 0.29mmol, 0.2 当量)。将悬浮液搅拌 5 分钟后引入 n- 壬基氯化物 (0.32ml, 1.61mmol, 1.1 当量)。将所得混合液加热至 60℃, 保持 16 小时。之后, 使反应液冷却至室温并在 EtOAc 和水之间进行分配。分离有机相, 用额外的水 (x 2) 进行洗涤, 干燥 ($MgSO_4$), 过滤并真空浓缩, 得到无色固体。对于 3- 正壬氧基苯甲酰胺, 用 MeOH (~ 0.5ml) 将该无色固体搅拌 5 分钟 [NB: 3- 正壬氧基苯甲酰胺部分地溶于 MeOH 中], 然后过滤得到无色固体形式的所需化合物 (116mg, 30%)。HPLC-MS (方法 3): m/z 264 $[M+H]^+$, $R_t = 1.80$ 分钟。 1H NMR (d_6 -DMSO) $\delta = 7.95$ (s, 1H), 7.44-7.31 (m, 4H), 7.06 (ddd, $J = 8Hz$, $J = 2Hz$, $J = 1Hz$, 1H), 3.99 (t, $J = 6.5Hz$, 2H), 1.72 (五重峰, $J = 6.5Hz$, 2H), 1.42 (m, 2H), 1.34-1.26 (m, 10H), 0.86 (t, $J = 6.5Hz$, 3H)。

[0178] NB 1: 最终的纯化步骤取决于 R 基团的性质。库合成过程中采用的其他纯化方法是:

[0179] 1. 重结晶 (例如, 纯 (neat) MeOH, EtOAc/ 己烷, CH_3CN)。

[0180] 2. 正相柱色谱 (硅胶)。

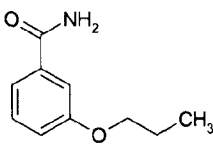
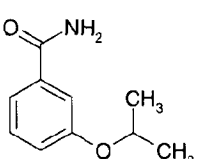
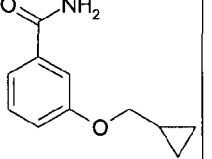
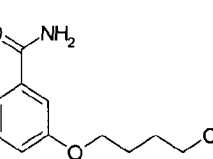
[0181] 3. 制备型 HPLC 或制备型 TLC。

[0182] NB 2: 对于水溶性靶化合物, 将水相真空浓缩然后用 MeOH 洗涤。将甲醇馏份真空浓缩, 并通过制备型 HPLC 纯化粗产物。

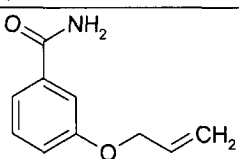
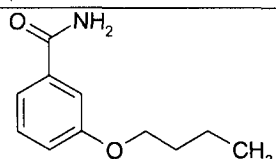
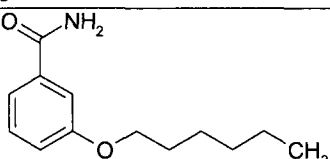
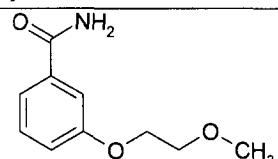
[0183] 实施例 2-44 (表 A)

[0184] 实施例 2-44 根据方法 B, 方案 2 制备

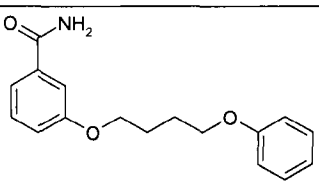
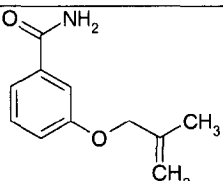
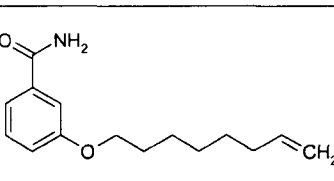
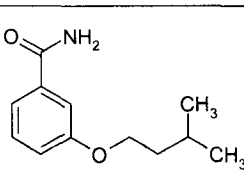
[0185]

实施例	2	3	4	5
结构				
HPLC-MS: 方法编号, m/z , 离子	3,180, $[M+H]^+$	3,180, $[M+H]^+$	3,192, $[M+H]^+$	3,208, $[M+H]^+$
Rt (分钟)	1.10	1.05	1.11	1.78

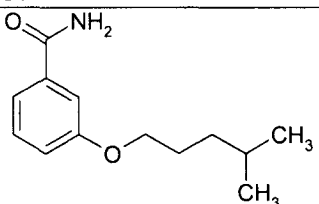
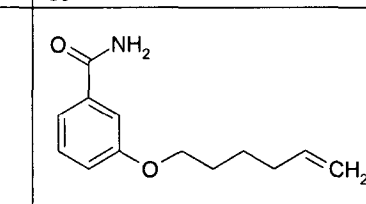
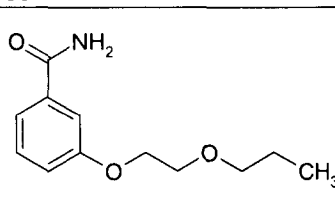
[0186]

6	7	8	9
			
3,178, $[M+H]^+$ 1.03	3,194, $[M+H]^+$ 1.63	3,222, $[M+H]^+$ 1.48	3,196, $[M+H]^+$ 1.08

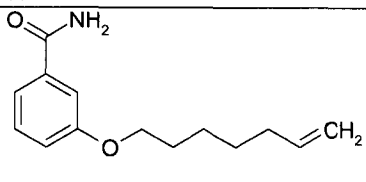
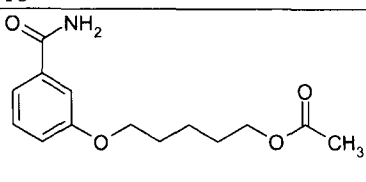
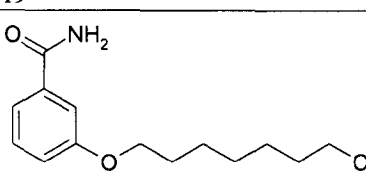
[0187]

10	11	12	13
			
3,286, $[M+H]^+$ 1.46	3,192, $[M+H]^+$ 1.23	3,248, $[M+H]^+$ 1.59	3,208, $[M+H]^+$ 1.38

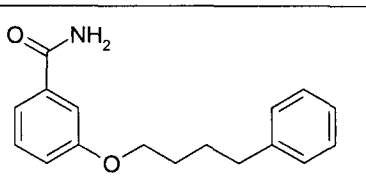
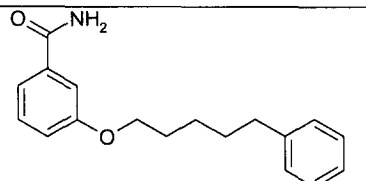
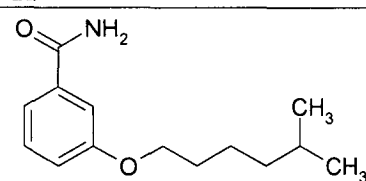
[0188]

14	15	16
		
3,222, $[M+H]^+$ 1.48	3,220, $[M+H]^+$ 1.40	3,224, $[M+H]^+$ 1.16

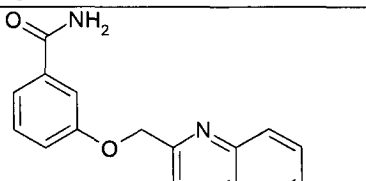
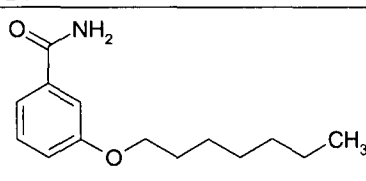
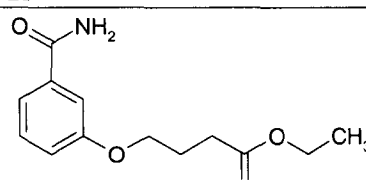
[0189]

17	18	19
		
3,234, [M+H] ⁺	3,266, [M+H] ⁺	3,250, [M+H] ⁺
1.51	1.20	1.67

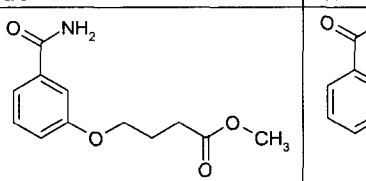
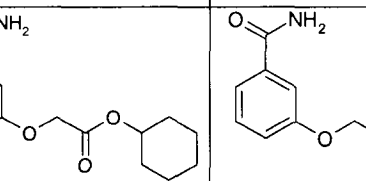
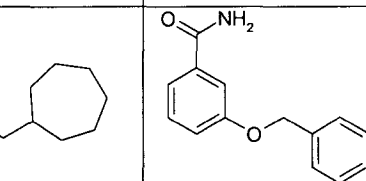
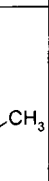
[0190]

20	21	22
		
3,270, [M+H] ⁺	3,284, [M+H] ⁺	3,236, [M+H] ⁺
1.50	1.61	1.63

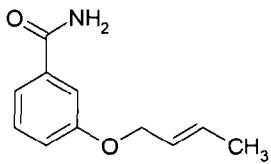
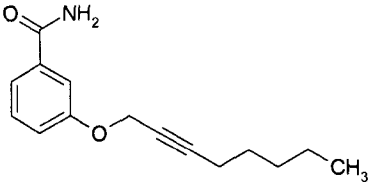
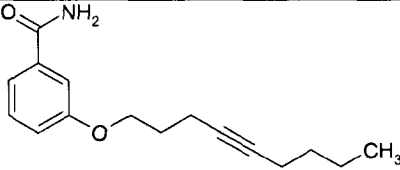
[0191]

23	24	25
		
3,279, [M+H] ⁺	3,236, [M+H] ⁺	3,252, [M+H] ⁺
1.01	1.62	1.18

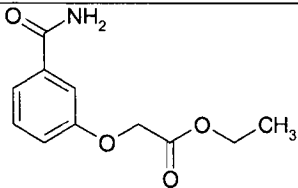
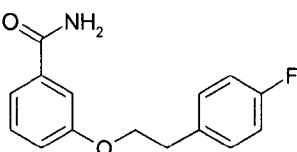
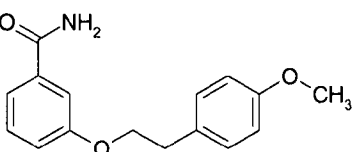
[0192]

26	27	28	29
			
3,238, [M+H] ⁺	3,278, [M+H] ⁺	3,262, [M+H] ⁺	3,242, [M+H] ⁺
1.08	1.33	1.65	1.43

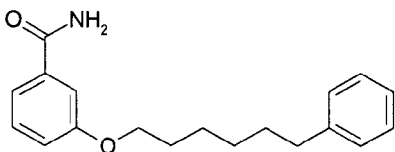
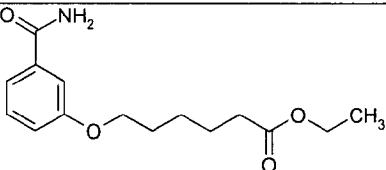
[0193]

30	31	32
		
3,192,[M+H] ⁺	3,246,[M+H] ⁺	3,260,[M+H] ⁺
1.20	1.49	1.50

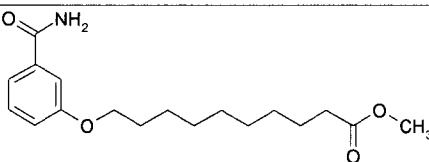
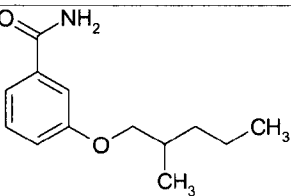
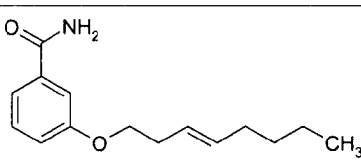
[0194]

33	34	35
		
3,224,[M+H] ⁺	3,260,[M+H] ⁺	3,272,[M+H] ⁺
1.03	1.38	1.35

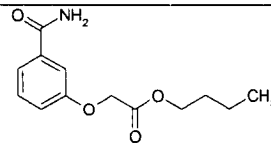
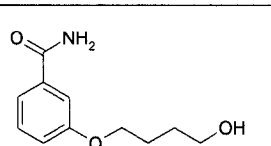
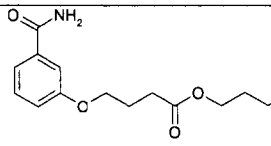
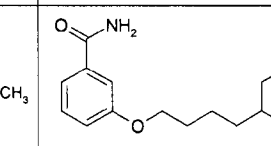
[0195]

实施例	36	37
结构		
产率(%)	70	70
熔点(°C)	100-101	98-99
HPLC-MS: 方法编号, m/z,离子	1,298,[M+H] ⁺	1,280,[M+H] ⁺
Rt(分钟)	4.72	3.62

[0196]

38	39	40
		
44	7	46
118-120	94-95	-
1,322,[M+H] ⁺	1,263,[M+H+CH ₃ CN] ⁺	1,289,[M+H+CH ₃ CN] ⁺
4.41	4.16	4.52

[0197]

41 	42 	43 	44 
56	16	40	54
135-137	107-109	70-72	109-111
1,293,[M+H+CH ₃ CN] ⁺	1,210,[M+H+CH ₃ CN] ⁺	1,280,[M+H] ⁺	1,317,[M+H+CH ₃ CN] ⁺
3.36	3.42	3.76	5.11

[0198] 产物化合物名称列表 ; 实施例 2-44 :

[0200]

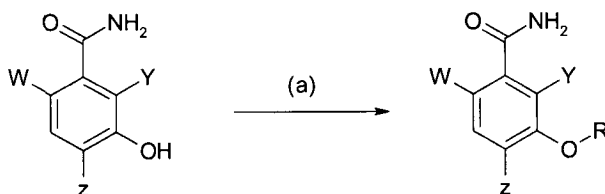
实施例	化合物名称
2	3- 丙氧基苯羧酰胺
3	3- 异丙氧基苯羧酰胺
4	3-(环丙基甲氧基) 苯羧酰胺
5	3-(戊氧基) 苯羧酰胺
6	3-(烯丙氧基) 苯羧酰胺
7	3- 丁氧基苯羧酰胺
8	3-(己氧基) 苯羧酰胺
9	3-(2- 甲氧基乙氧基) 苯羧酰胺
10	3-(4- 苯氧基丁氧基) 苯羧酰胺
11	3-[(2- 甲基 -2- 丙烯基) 氧基 (oxy)] 苯羧酰胺
12	3-(7- 辛烯氧基) 苯羧酰胺
13	3-(异戊氧基) 苯羧酰胺
14	3-[(4- 甲基戊基) 氧基] 苯羧酰胺
15	3-(5- 己烯氧基) 苯羧酰胺
16	3-(2- 丙氧基乙氧基) 苯羧酰胺
17	3-(6- 庚烯氧基) 苯羧酰胺
18	5-[3-(氨基羰基) 苯氧基] 戊基乙酸酯
19	3-(辛氧基) 苯羧酰胺
20	3-(4- 苯基丁氧基) 苯羧酰胺
21	3-[(5- 苯基戊基) 氧基] 苯羧酰胺
22	3-[(5- 甲基己基) 氧基] 苯羧酰胺
23	3-(2- 喹啉基甲氧基) 苯羧酰胺
24	3-(庚氧基) 苯羧酰胺
25	4-[3-(氨基羰基) 苯氧基] 丁酸乙酯
26	4-[3-(氨基羰基) 苯氧基] 丁酸甲酯
27	2-[3-(氨基羰基) 苯氧基] 乙酸环己酯
28	3-(2- 环庚基乙氧基) 苯羧酰胺
29	3-[(3- 甲基苄基) 氧基] 苯羧酰胺
30	3-[2- 丁烯氧基] 苯羧酰胺
31	3-(2- 辛炔氧基) 苯羧酰胺
32	3-(4- 壬炔氧基) 苯羧酰胺
33	2-[3-(氨基羰基) 苯氧基] 乙酸乙酯
34	3-[(4- 氟苯乙基) 氧基] 苯羧酰胺
35	3-[(4- 甲氧基苯乙基) 氧基] 苯羧酰胺
36	3-[(6- 苯基己基) 氧基] 苯羧酰胺
37	6-[3-(氨基羰基) 苯氧基] 己酸乙酯
38	10-[3-(氨基羰基) 苯氧基] 癸酸甲酯
39	3-[(2- 甲基戊基) 氧基] 苯羧酰胺

40	3-[(E)-3-辛烯氧基]苯羧酰胺
41	2-[3-(氨基羰基)苯氧基]乙酸丁酯
42	3-(4-羟基丁氧基)苯羧酰胺
43	4-[3-(氨基羰基)苯氧基]丁酸丁酯
44	3-(4-环己基丁氧基)苯羧酰胺

[0201] 方案 3 : (a) ROH, PPh₃-PS, DIAD, Et₃N, THF, 室温

[0202] 通过米式反应 (Mitsunobu reaction) 用醇使苯酚烷基化的一般过程 (方法 C)。

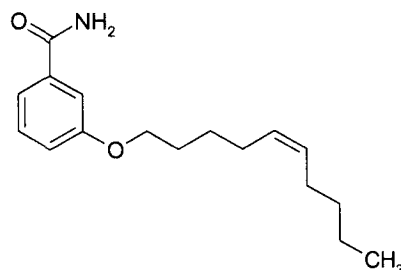
[0203]



W, Y, Z = H, F, Cl

[0204] 实施例 45 3-[(Z)-5-癸烯氧基]苯羧酰胺

[0205]



[0206] 室温下,在聚合物支持的三苯膦 (1.4g,3mmol,基于负载 2.15mmol/g[购自亚尔古公司 (Argonaut)],1.5 当量) 在 THF(20ml) 中溶胀的悬浮液中,加入二异丙基偶氮二羧酸酯 (0.47ml,2.4mmol,1.2 当量)。将混合液震荡 5 分钟,然后加入 3-羟基苯甲酰胺 (274mg,2mmol,1 当量)、三乙胺 (0.28ml,2mmol,1 当量) 和顺-5-癸烯醇 (313mg,2mmol,1 当量)。将所得悬浮液在室温下震荡 16 小时,然后过滤。用额外的 THF(x 3) 洗涤树脂,然后将合并的滤液和洗涤液减压浓缩,得到无色半固体形式的粗品。在硅胶柱上进行柱色谱纯化,用 EtOAc/己烷 (20% -40% 梯度) 洗脱,得到白色固体形式的所需化合物 (390mg, 71%),熔点 98-100℃。HPLC-MS(方法 1):m/z 276[M+H]⁺,Rt = 5.00 分钟。¹H NMR(CDCl₃) δ = 7.35(s,1H),7.32-7.28(m,2H),7.08-7.02(m,1H),6.18(br,2H),5.41-5.32(m,2H),3.98(t,J = 6.4Hz,2H),2.12-2.05(m,2H),2.05-1.98(m,2H),1.79(m,2H),1.51(m,2H),1.34-1.28(m,4H),0.88(t,J = 7.0Hz,3H)。

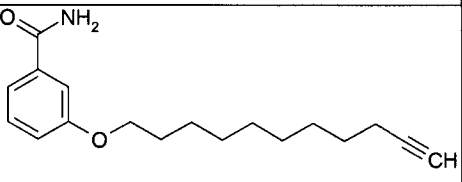
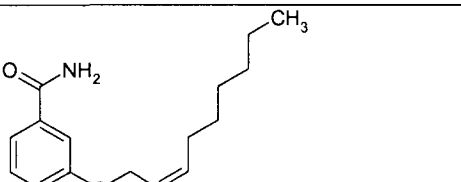
[0207] NB 1:在一些情况下,使用二乙基偶氮二羧酸酯 (0.38ml,2.4mmol,1.2 当量) 代替二异丙基偶氮二羧酸酯。

[0208] NB 2:在一些情况下,使用无支持的三苯膦。在含氟原子的苯酚中,使用聚合物-支持的三苯膦时检测不到产物,所以使用三苯膦进行反应。

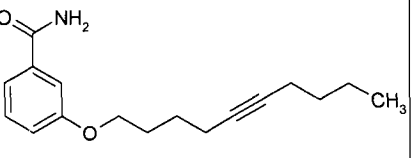
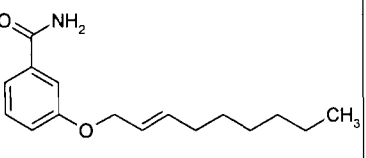
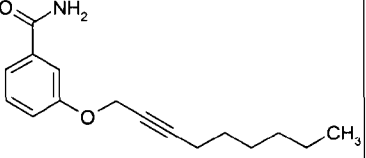
[0209] 实施例 46-61(表 B)

[0210] 实施例 46-61 根据方法 C,方案 3 合成

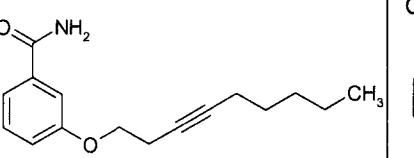
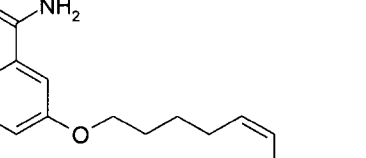
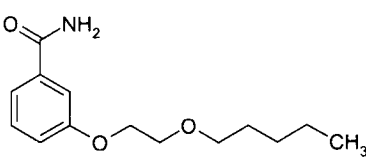
[0211]

实施例	46	47
结构		
产率(%)	34	7.5
熔点(°C)	94-96	93-94
HPLC-MS: 方法编号, m/z, 离子	1,288,[M+H] ⁺	1,262,[M+H] ⁺
Rt (分钟)	4.73	4.78

[0212]

48	49	50
		
56	-	10
133-134	-	88-90
1,274,[M+H] ⁺	2,262,[M+H] ⁺	1,260,[M+H] ⁺
4.66	14.55	4.48

[0213]

51	52	53
		
14	44	60
133-135	101-102	86-87
1,260,[M+H] ⁺	1,248,[M+H] ⁺	1,252,[M+H] ⁺
4.42	4.46	3.81

[0214]

54	55	56
45	-	57
94-95	-	94-95
1,266, [M+H] ⁺	1,330, [M+H] ⁺	1,260, [M+H] ⁺
4.14	5.64	4.47

[0215]

57	58	59
33	56	13
99-100	103-104	135-136
1,371, [M+H] ⁺	1,276, [M+H] ⁺	1,246, [M+H] ⁺
4.50	5.08	4.08

[0216]

60	61
57	64
106-108	-
1,263, [M+H+CH3CN] ⁺	1,303, [M+H+CH3CN] ⁺
4.07	4.27

[0217] 产物化合物的名称列表；实施例 46-61：

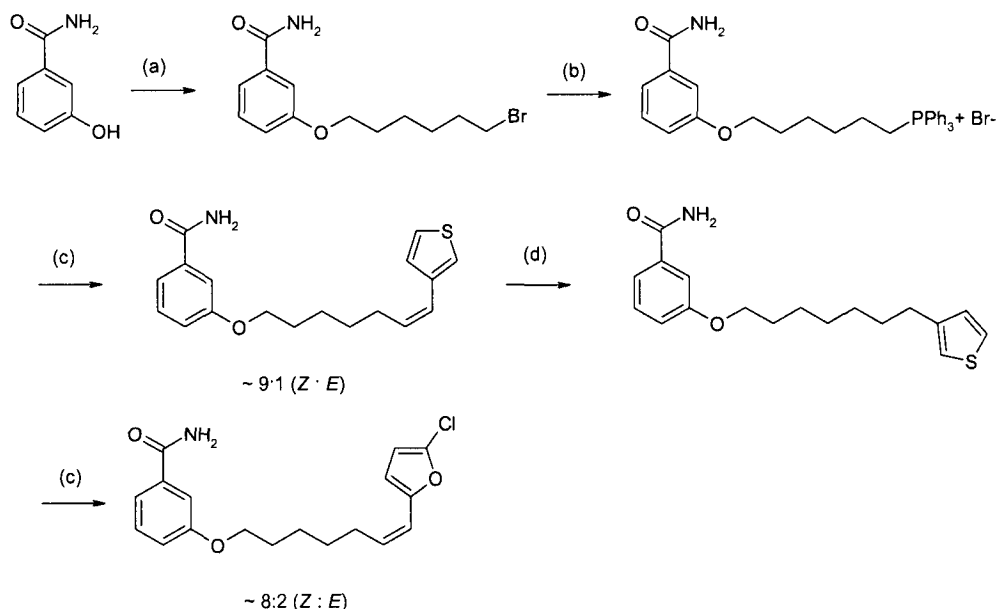
[0218]

实施例	化合物名称
46	3-(10-十一炔氧基)苯羧酰胺
47	3-[(Z)-2-壬烯氧基]苯羧酰胺
48	3-(5-癸炔氧基)苯羧酰胺
49	3-[(E)-2-壬烯氧基]苯羧酰胺
50	3-(2-壬炔氧基)苯羧酰胺
51	3-(3-壬炔氧基)苯羧酰胺
52	3-[(Z)-5-辛烯氧基]苯羧酰胺
53	3-[2-(戊氧基)乙氧基]苯羧酰胺
54	3-[2-(己氧基)乙氧基]苯羧酰胺
55	3-[(5E)-2,6,10-三甲基-5,9-十一烷二烯基]氧基]苯羧酰胺
56	3-[(2E,6Z)-2,6-壬烷二烯氧基]苯羧酰胺

57	3-{3-[2-(叔丁基)-5-(三氟甲基)-1,3-噁唑-4-基]丙氧基}苯羧酰胺
58	3-[(E)-5-癸烯氧基]苯羧酰胺
59	3-(3-辛炔氧基)苯羧酰胺
60	3-[(3-甲基戊基)氧基]苯羧酰胺
61	3-[(Z)-6-壬烯氧基]苯羧酰胺

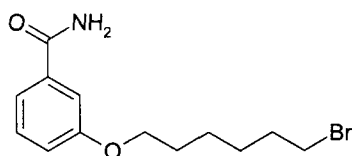
[0219] [0219] 方案 4 : (a) $\text{Br}(\text{CH}_2)_6\text{Br}$, K_2CO_3 , CH_3CN , 60°C ; (b) PPh_3 , CH_3CN , 回流 ; (c) (i) KHMDs , 甲苯, 0°C ; (ii) RCHO , -78°C 至室温 ; (d) H_2 , 10% Pd/C , MeOH , 室温。

[0220]



[0221] 3-[(6-溴己基)氧基]苯羧酰胺

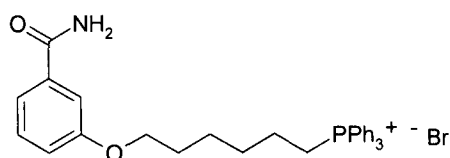
[0222]



[0223] (方法 D) 将 K_2CO_3 (1.38g, 10mmol, 1 当量) 加入到 3-羟基苯甲酰胺 (1.37g, 10mmol, 1 当量) 在 CH_3CN (100ml) 中的悬浮液中。将该混合液在室温下搅拌 10 分钟, 然后加入 1,6-二溴代-己烷 (9.76g, 40mmol, 4 当量)。将所得混合液在 60°C 下搅拌 16 小时。之后, 使反应液冷却至室温, 滤去任何未溶解的固体并将滤液减压蒸发至干。将残留物提取到 EtOAc 和水中。分离有机相, 连续地用 K_2CO_3 溶液、水和盐水洗涤。用 MgSO_4 干燥并减压蒸发至较小体积。将沉淀的固体过滤并用 EtOAc /戊烷洗涤, 得到白色固体形式的所需化合物 (2.0g, 67%), 熔点 $115\text{--}117^\circ\text{C}$ 。HPLC-MS (方法 1) : m/z 300 $[\text{M}]^+$, 302 $[\text{M}+2\text{H}]^+$, $\text{Rt} = 4.08$ 分钟。

[0224] 6-[3-(氨基羰基)苯氧基]己基(三苯基)溴化磷。

[0225]

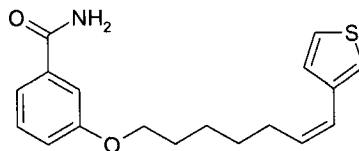


[0226] 将 3-[(6-溴己基)氧基]苯羧酰胺 (2.10g, 7mmol, 1 当量) 和三苯膦 (1.93g,

7.35mmol, 1.05 当量) 在 CH_3CN (30ml) 中的混合液回流加热 72 小时。减压蒸发溶剂, 用无水 Et_2O 研制残留物直到固化。将固体过滤并真空干燥, 得到白色固体形式的所需化合物 (4.0g, 100%)。HPLC-MS (方法 1) : m/z 482 $[\text{M}-\text{Br}]^+$, $R_t = 3.65$ 分钟。

[0227] 实施例 62 : 3-{[(Z)-7-(3-噻吩基)-6-庚烯基]氧基}苯羧酰胺。

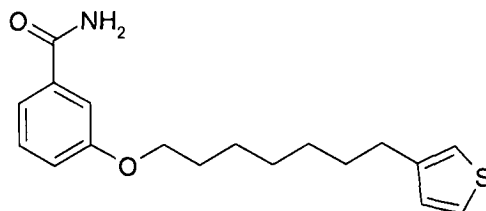
[0228]



[0229] (方法 E) 在 0°C 和 N_2 下, 在 15 分钟的时间内向搅拌的 6-[3-(氨基羰基)苯氧基]己基(三苯基)溴化磷 (2.0g, 3.55mmol, 1.2 当量) 在无水甲苯 (28ml) 的悬浮液中, 慢慢地逐滴滴加双(三甲基甲硅烷基)酰胺钾 (0.5M; 7.1ml, 3.55mmol, 1.2 当量) 在甲苯中的溶液。 0°C 下将该深橘色溶液再搅拌 20 分钟, 冷却至 -78°C , 立即加入噻吩-3-羧醛 (carboxaldehyde), 让温度从 -78°C 升高至室温。将该淡黄色混合液在室温下搅拌 16 小时。用饱和 NH_4Cl 水溶液 (20ml) 淬灭反应混合物并将溶剂减压蒸发。残留物提取到 CH_2Cl_2 和 H_2O 中, 分离有机相, 用盐水洗涤并干燥 (Na_2SO_4)。减压蒸发溶剂, 并在硅胶柱上通过柱色谱纯化残留物, 用 EtOAc /己烷 (10% -50% 梯度) 洗脱, 得到灰白色固体形式的所需化合物 (300mg, 35%), 熔点 $71-73^\circ\text{C}$ 。 ^1H NMR 分析, 是 Z : E (90 : 10) 的混合物。HPLC-MS (方法 1) : m/z 316 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $R_t = 4.62$ 分钟。

[0230] 实施例 63 : 3-{[7-(3-噻吩基)庚基]氧基}苯羧酰胺。

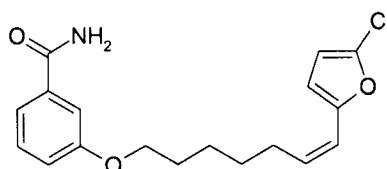
[0231]



[0232] 在实施例 62 的 3-{[(Z)-7-(3-噻吩基)-6-庚烯基]氧基}苯羧酰胺 (260mg, 0.82mmol) 的 MeOH (8ml) 溶液中, 加入 10% Pd/C (30mg)。将该混合液在 H_2 、室温下搅拌 3 天。通过硅藻土垫过滤除去催化剂, 减压蒸发溶剂至较小体积。过滤沉淀的固体并用 Et_2O /戊烷洗涤, 得到白色固体形式的所需化合物 (130mg, 48%), 熔点 $97-100^\circ\text{C}$ 。HPLC-MS (方法 1) : m/z 318 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $R_t = 4.87$ 分钟。

[0233] 实施例 64 : 3-{[(Z)-7-(5-氯-2-呋喃基)-6-庚烯基]氧基}苯羧酰胺。

[0234]

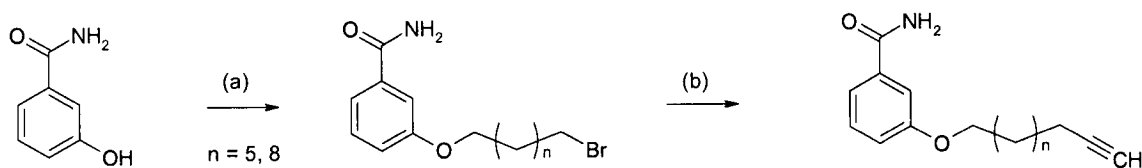


[0235] 根据方法 E, 由 6-[3-(氨基羰基)苯氧基]己基(三苯基)溴化磷合成。产率 72%, 熔点 $53-56^\circ\text{C}$ 。 ^1H NMR 分析, 是 Z : E (81 : 19) 的混合物。HPLC-MS (方法 1) : m/z 334 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $R_t = 4.80$ 分钟。

[0236] 方案 5 : (a) $\text{Br}(\text{CH}_2)_n\text{Br}$ ($n = 5, 8$) K_2CO_3 , CH_3CN , 60°C ; (b) 乙炔化锂乙二胺络合物

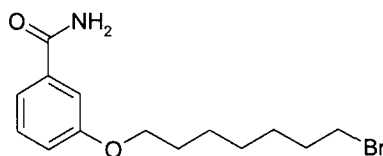
[LiC $\equiv$ CH(H₂NCH₂CH₂NH₂)], DMSO, 室温

[0237]



[0238] 3-[(7-溴庚基)氧基]苯羧酰胺。

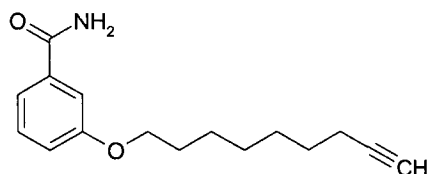
[0239]



[0240] 根据方法 D 合成。HPLC-MS(方法 1): m/z 314[M]⁺, 316[M+2H]⁺, Rt = 4.37 分钟。

[0241] 实施例 65: 3-(8-壬炔氧基)苯羧酰胺。

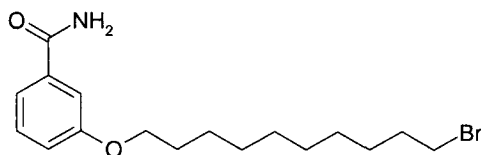
[0242]



[0243] (方法 F) 将乙炔化锂乙二胺络合物 (305mg, 3.3mmol, 1.1 当量) 置于三颈烧瓶中, 脱气, 吹送 N₂ 并悬浮在 DMSO(2ml) 中。在 N₂ 和室温下, 向搅拌的悬浮液中, 慢慢地逐滴滴加 3-[(7-溴庚基)氧基]苯羧酰胺 (943mg, 3mmol, 1 当量) 的 DMSO(2ml) 溶液。将该反应混合物在室温下搅拌 16 小时。之后, 用 1N HCl 溶液稀释并用 EtOAc(x3) 萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤、干燥 (Na₂SO₄), 减压蒸发至干。将粗产物在硅胶柱上通过柱色谱纯化, 用 EtOAc/ 己烷 20% 洗脱, 得到白色固体形式的所需化合物 (100mg, 13%), 熔点 82-83℃。HPLC-MS(方法 1): m/z 260[M+H]⁺, Rt = 4.26 分钟。

[0244] 3-[(7-溴癸基)氧基]苯羧酰胺。

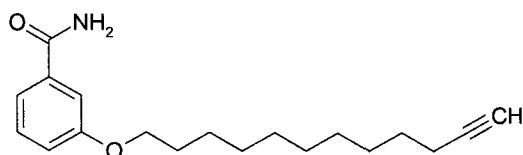
[0245]



[0246] 根据方法 D 合成。产率 32%, 熔点 114-116℃, HPLC-MS(方法 1): m/z 356[M]⁺, 358[M+2H]⁺, Rt = 5.15 分钟。

[0247] 实施例 66: 3-(11-十二炔氧基)苯羧酰胺。

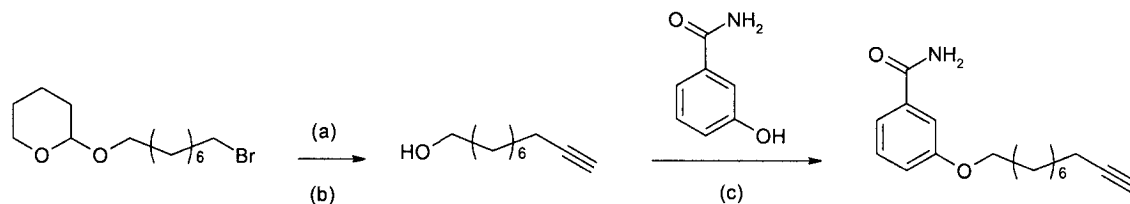
[0248]



[0249] 根据方法 F, 由 3-[(7-溴癸基)氧基]苯羧酰胺合成; 熔点 106-108℃, HPLC-MS(方法 1): m/z 302[M+H]⁺, Rt = 5.02 分钟。

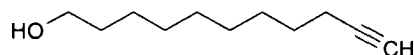
[0250] 方案 6 : (a) 乙炔化锂乙二胺络合物 $[\text{LiC} \equiv \text{CH}(\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)]$, DMSO, 室温 ; (b) 对甲苯磺酸, EtOH, 回流 ; (c) 3- 羟基苯羧酰胺, PPh_3 -PS, DIAD, Et_3N , THF, 室温

[0251]



[0252] 10- 十一炔 -1- 醇

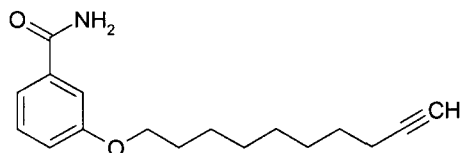
[0253]



[0254] (方法 G) 在室温和 N_2 下, 将市售 2-[(8- 溴辛基) 氧基] 四氢 -2H- 吡喃 (1.0g, 3.4mmol, 1 当量) 的 DMSO (5ml) 溶液缓慢逐滴滴加到搅拌的乙炔化锂乙二胺络合物 (350mg, 3.8mmol, 1.1 当量) 的 DMSO (5ml) 悬浮液中。将该反应混合物在室温下搅拌 18 小时并用正戊烷 (50ml) 稀释。将有机相用 1N HCl 溶液 ($2 \times 20\text{ml}$) 和水 ($2 \times 20\text{ml}$) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 减压蒸发至干。将残留物 (无色液体, 570mg, 产率 70%) 溶解在 95% EtOH (20ml) 和对甲苯磺酸 (150mg) 中, 将混合液回流加热 2.5 小时。冷却后, 减压蒸发溶剂。残留物在硅胶柱上通过柱色谱纯化, 用 EtOAc/ 己烷 (10% -30% 梯度) 洗脱, 得到无色油形式的所需化合物 (240mg, 总产率 48%)。

[0255] 实施例 67 : 3-(9- 癸炔氧基) 苯羧酰胺。

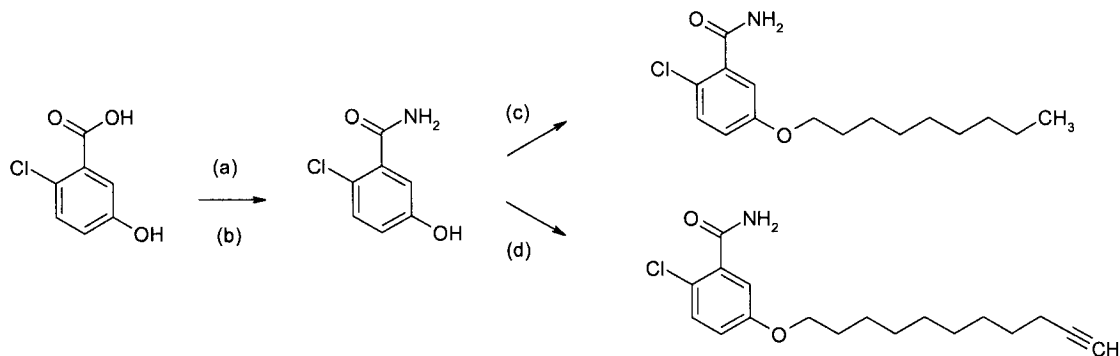
[0256]



[0257] 根据方法 C, 方案 3, 由 3- 羟基苯羧酰胺和 10- 十一炔 -1- 醇合成 ; 熔点 $111-112^\circ\text{C}$, HPLC-MS (方法 1) : m/z 274 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{Rt} = 4.61$ 分钟。

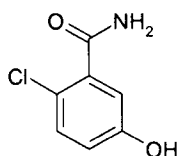
[0258] 方案 7 : (a) SOCl_2 , 甲苯, 回流 ; (b) 水性 NH_3 ; (c) n - 壬 -Br, K_2CO_3 , NaI, DMF, 60°C ; (d) 10- 十一炔醇, PPh_3 -PS, DIAD, Et_3N , THF, 室温

[0259]



[0260] 2- 氯 -5- 羟基苯羧酰胺。

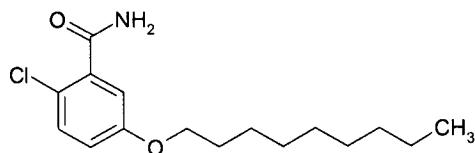
[0261]



[0262] 依据方法A, 方案1, 由市售2-氯-5-羟基苯羧酸合成。产率28%, 熔点159-161℃, HPLC-MS(方法1): m/z 170 $[M-H]^-$, $R_t = 1.48$ 分钟。

[0263] 实施例68: 2-氯-5-(壬氧基)苯羧酰胺。

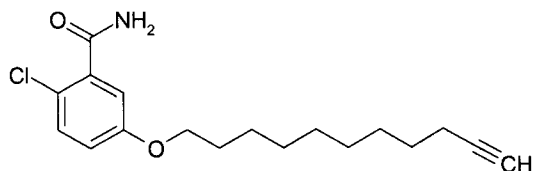
[0264]



[0265] 根据方法B, 方案2, 由2-氯-5-羟基苯羧酰胺合成。产率80%, HPLC-MS(方法1): m/z 339 $[M+H+CH_3CN]^+$, $R_t = 5.29$ 分钟。

[0266] 实施例69: 2-氯-5-(10-十一炔氧基)苯羧酰胺。

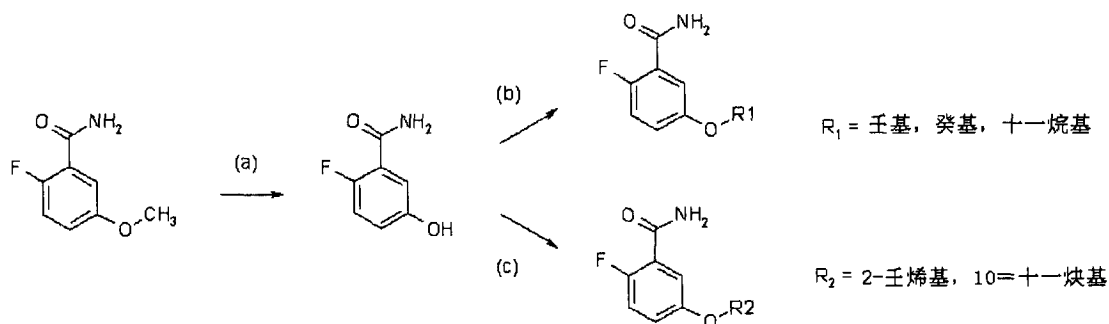
[0267]



[0268] 根据方法C, 方案3, 由2-氯-5-羟基苯羧酰胺合成。产率13%, HPLC-MS(方法1): m/z 322 $[M+H]^+$, $R_t = 4.94$ 分钟。

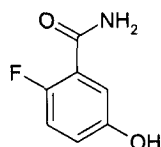
[0269] 方案8: (a) BBr_3 , CH_2Cl_2 , 室温; (b) R_1-Br , K_2CO_3 , NaI, DMF, 60℃; (c) R_2-OH , PPh_3-PS , DIAD, Et_3N , THF, 室温

[0270]



[0271] 2-氟-5-羟基苯羧酰胺。

[0272]



[0273] (方法H) 在室温和 N_2 下, 将三溴化硼溶液 (1.0M 在 CH_2Cl_2 中, 23.6ml, 23.6mmol, 2 当量) 缓慢逐滴滴加到搅拌的 2-氟-5-甲氧基苯羧酰胺 (2.0g, 11.8mmol, 1 当量) 的 CH_2Cl_2 (60ml) 溶液中。将该反应混合物在室温下搅拌 48 小时。减压除去溶剂, 将残留物溶解在水 (120ml) 中并用 $EtOAc$ (4×100ml) 萃取。将合并的有机萃取物用水 (2×100ml) 洗

涤,干燥 (Na_2SO_4),通过硅胶垫过滤。将滤液减压蒸发至干,得到灰色固体形式的所需化合物 (1.50g,82%)。

[0274] 实施例 70-75 (表 C)

[0275] 根据方法 B,方案 2,由 2-氟-5-羟基苯羧酰胺合成实施例 70-72,根据方法 C,方案 3,由 2-氟-5-羟基苯羧酰胺合成实施例 73-75。

[0276]

实施例	70	71
结构		
产率(%)	-	40
熔点(°C)	-	78-80
HPLC-MS: 方法编号, m/z, 离子	4,282,[M+H] ⁺	1,337,[M+H+CH ₃ CN] ⁺
Rt(分钟)	2.42	5.69

[0277]

72	73
42	8.5
82-83	69-71
1,351,[M+H+CH ₃ CN] ⁺	1,307,[M+H+CH ₃ CN] ⁺
6.03	4.71

[0278]

74	75
-	8
75-76	72-74
1,280,[M+H] ⁺	1,306,[M+H] ⁺
5.05	4.96

[0279] 产物化合物的名称列表 ; 实施例 70-75 :

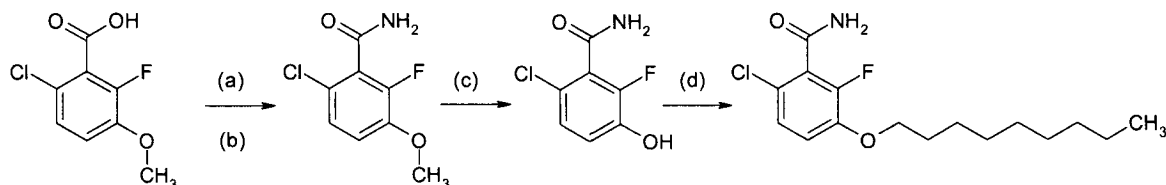
[0280]

实施例	化合物名称
70	2-氟-5-(壬氧基)苯羧酰胺
71	2-氟-5-(癸氧基)苯羧酰胺

72	2- 氟 -5-(十一烷氧基) 苯羧酰胺
73	2- 氟 -5-[(Z)-5- 辛烯氧基] 苯羧酰胺
74	2- 氟 -5-[(E)-2- 壬烯氧基] 苯羧酰胺
75	2- 氟 -5-(10- 十一炔氧基) 苯羧酰胺

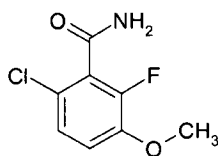
[0281] [0281] 方案 9 : (a) SOCl_2 , 甲苯, 回流 ; (b) 水性 NH_3 ; (c) BBr_3 , CH_2Cl_2 , 室温 ; (d) n - 壬 -Br, K_2CO_3 , NaI, DMF, 60°C 。

[0282]



[0283] 6- 氯 -2- 氟 -3- 甲氧基苯羧酰胺。

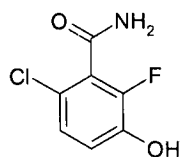
[0284]



[0285] 根据方法 A, 方案 1, 由市售 6- 氯 -2- 氟 -3- 甲氧基苯羧酸合成。产率 85%, 熔点 $154\text{--}156^\circ\text{C}$, HPLC-MS (方法 1) : m/z 245 $[\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}]^+$, $R_t = 2.37$ 分钟。

[0286] 6- 氯 -2- 氟 -3- 羟基苯羧酰胺。

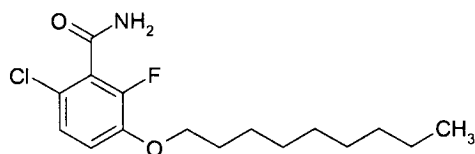
[0287]



[0288] 根据方法 H, 由 6- 氯 -2- 氟 -3- 甲氧基苯羧酰胺合成。产率 90%。

[0289] 实施例 76 : 6- 氯 -2- 氟 -3-(壬氧基) 苯羧酰胺。

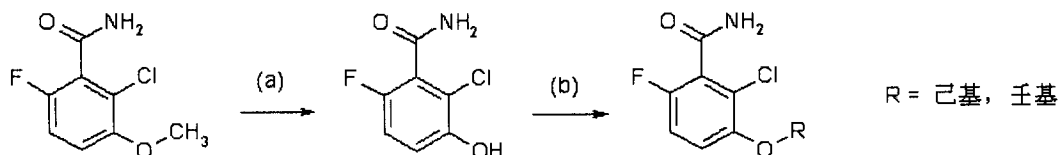
[0290]



[0291] 根据方法 B, 方案 2, 由 6- 氯 -2- 氟 -3- 羟基苯羧酰胺合成。产率 73%, 熔点 $75\text{--}77^\circ\text{C}$, HPLC-MS (方法 1) : m/z 316 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $R_t = 5.27$ 分钟。

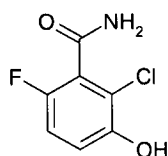
[0292] 方案 10 : (a) BBr_3 , CH_2Cl_2 , 室温 ; (b) R-Br , K_2CO_3 , NaI, DMF, 60°C 。

[0293]



[0294] 2- 氯 -6- 氟 -3- 羟基苯羧酰胺。

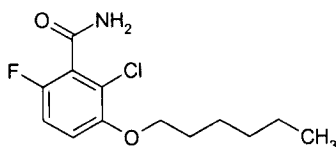
[0295]



[0296] 根据方法 H, 由市售 2-氯-6-氟-3-甲氧基苯羧酰胺合成。产率 78%。

[0297] 实施例 77: 2-氯-6-氟-3-(己氧基)苯羧酰胺。

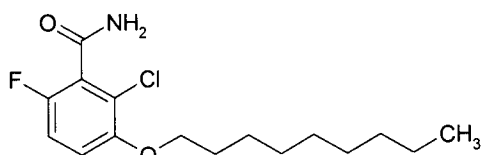
[0298]



[0299] 根据方法 B, 方案 2, 由 2-氯-6-氟-3-羟基苯羧酰胺合成。产率 30%, 熔点 66-68°C, HPLC-MS (方法 1) :m/z 274[M+H]⁺, Rt = 2.78 分钟。

[0300] 实施例 78: 2-氯-6-氟-3-(壬氧基)苯羧酰胺。

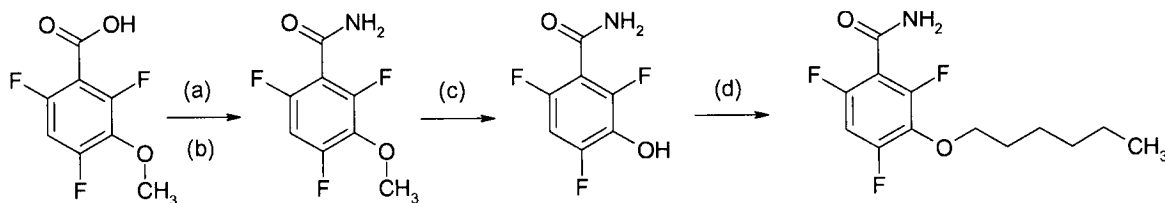
[0301]



[0302] 根据方法 B, 方案 2, 由 2-氯-6-氟-3-羟基苯羧酰胺合成。产率 15%, 熔点 64-66°C, HPLC-MS (方法 1) :m/z 316[M+H]⁺, Rt = 5.13 分钟。

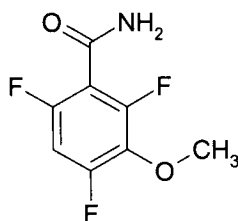
[0303] 方案 11 : (a) SOCl₂, 甲苯, 回流 ; (b) 水性 NH₃ ; (c) BBr₃, CH₂Cl₂, 室温 ; (d) n-己-Br, K₂CO₃, NaI, DMF, 60°C。

[0304]



[0305] 2,4,6-三氟-3-甲氧基苯羧酰胺。

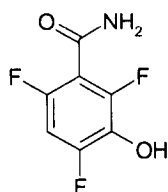
[0306]



[0307] 根据方法 A, 方案 1, 由市售 2,4,6-三氟-3-甲氧基苯羧酸合成。产率 85%, 熔点 102°C, HPLC-MS (方法 1) :m/z 206[M+H]⁺, Rt = 2.40 分钟。

[0308] 2,4,6-三氟-3-羟基苯羧酰胺。

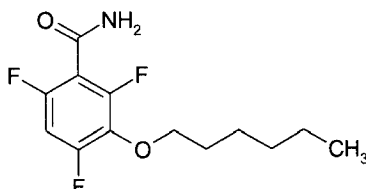
[0309]



[0310] 根据方法 H, 由 2,4,6-三氟-3-甲氧基苯羧酰胺合成。产率 100%, HPLC-MS (方法 1) : m/z 190 $[M-H]^-$, $R_t = 1.07$ 分钟。

[0311] 实施例 79: 2,4,6-三氟-3-(己氧基)苯羧酰胺。

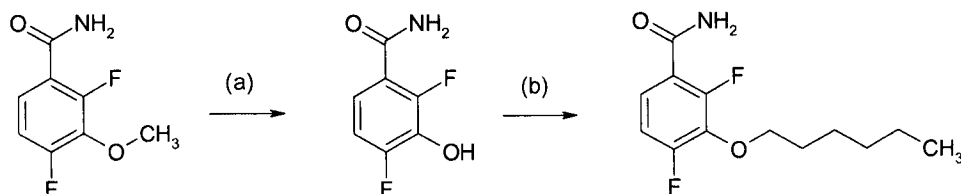
[0312]



[0313] 根据方法 B, 方案 2, 由 2,4,6-三氟-3-羟基苯羧酰胺合成。产率 54%, 熔点 $89-90^\circ\text{C}$, HPLC-MS : m/z 276 $[M+H]^+$, $R_t = 4.36$ 分钟。

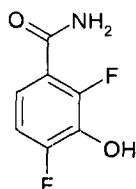
[0314] 方案 12 : (a) BBr_3 , CH_2Cl_2 , 室温 ; (b) $n\text{-己-Br}$, K_2CO_3 , NaI , DMF , 60°C 。

[0315]



[0316] 2,4-二氟代-3-羟基苯羧酰胺。

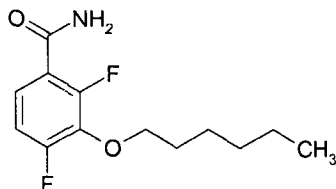
[0317]



[0318] 根据方法 H, 由市售 2,4-二氟代-3-甲氧基苯羧酰胺合成。产率 98%, HPLC-MS (方法 1) : m/z 172 $[M-H]^-$, $R_t = 1.03$ 分钟。

[0319] 实施例 80: 2,4-二氟代-3-(己氧基)苯羧酰胺。

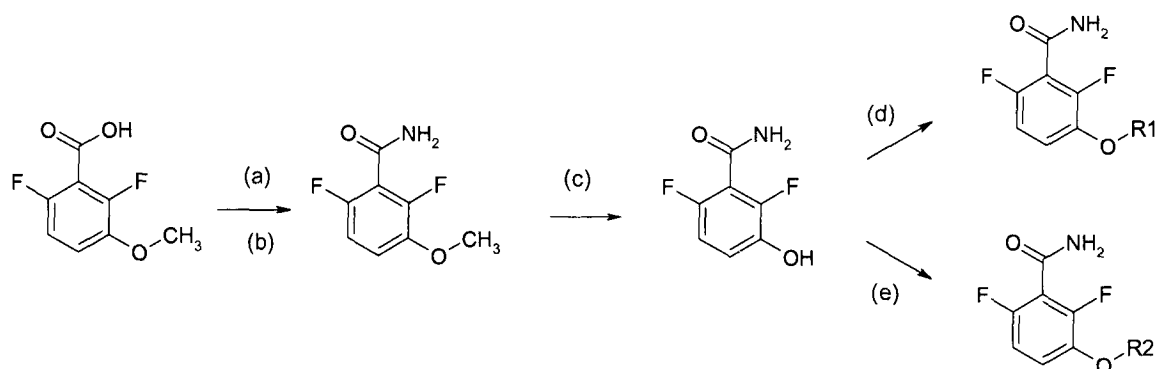
[0320]



[0321] 根据方法 B, 方案 2, 由 2,4-二氟代-3-羟基苯羧酰胺合成。产率 51%, 熔点 $86-87^\circ\text{C}$ 。

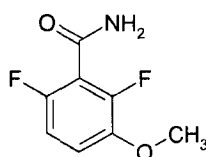
[0322] 方案 13 : (a) SOCl_2 , 甲苯, 回流 ; (b) 水性 NH_3 ; (c) BBr_3 , CH_2Cl_2 , 室温 ; (d) $\text{R}_1\text{-Br}$, K_2CO_3 , NaI , DMF , 60°C ; (e) $\text{R}_2\text{-OH}$, $\text{PPh}_3\text{-PS}$, DIAD , Et_3N , THF , 室温

[0323]



[0324] 2,6-二氟代-3-甲氧基苯羧酰胺。

[0325]



[0326] 根据方法 A, 方案 1, 由市售 2,6-二氟代-3-甲氧基苯羧酸合成。产率 84%, 熔点 167-169°C, HPLC-MS (方法 1): m/z 188 $[M+H]^+$, $R_t = 2.00$ 分钟。

[0327] 2,6-二氟代-3-羟基苯羧酰胺。

[0328]



[0329] 根据方法 H, 由 2,6-二氟代-3-甲氧基苯羧酰胺合成。产率 78%。HPLC-MS (方法 1): m/z 172 $[M-H]^-$, $R_t = 1.25$ 分钟。

[0330] 实施例 81-87 (表 D)

[0331] 根据方法 B, 方案 2, 由 2,6-二氟代-3-羟基苯羧酰胺合成实施例 81-83。根据方法 C, 方案 3, 由 2,6-二氟代-3-羟基苯羧酰胺合成实施例 84-88。

[0332]

实施例	81	82
结构		
产率(%)	38	71
熔点(°C)	93-95	76-78
HPLC-MS: 方法编号, m/z , 离子	1,258, $[M+H]^+$	1,300, $[M+H]^+$
R_t (分钟)	4.38	5.16

[0333]

83	84	85
37	29	6.5
99-101	67-69	62-64
1,288, [M+H] ⁺	1,298, [M+H] ⁺	1,302, [M+H] ⁺
3.72	4.91	4.18

[0334]

86	87	88
16	16	21
57-59	<40	87-89
1,288, [M+H] ⁺	1,312, [M+H] ⁺	1,324, [M+H] ⁺
4.65	4.94	4.67

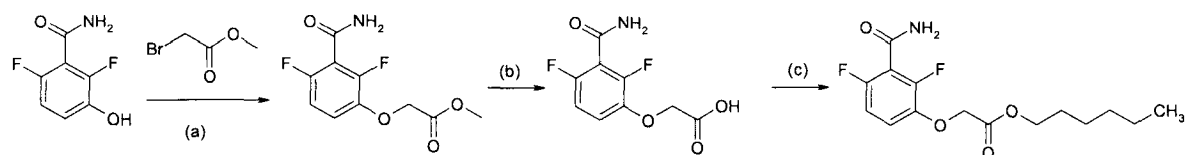
[0335] 产物化合物的名称列表 ; 实施例 81-88 :

[0336]

实施例	化合物名称
81	2,6-二氟代-3-(己氧基)苯胺
82	2,6-二氟代-3-(壬氧基)苯胺
83	2-[3-(氨基羰基)-2,4-二氟苯氧基]乙酸丁酯
84	2,6-二氟代-3-[(E)-2-壬烯氧基]苯胺
85	2,6-二氟代-3-[2-(己氧基)乙氧基]苯胺
86	2,6-二氟代-3-[(Z)-6-壬烯氧基]苯胺
87	2,6-二氟代-3-[(Z)-5-癸烯氧基]苯胺
88	2,6-二氟代-3-(10-十一炔氧基)苯胺

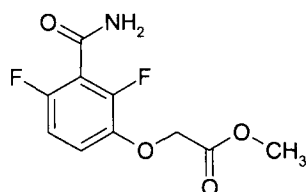
[0337] 方案 14 : (a) K₂CO₃, DMF, 室温 ; (b) NaOH, H₂O/IPA, 回流 ; (c) n-己-Br, K₂CO₃, DMF, 70°C。

[0338]



[0339] 2-[3-(氨基羰基)-2,4-二氟苯氧基]乙酸甲酯

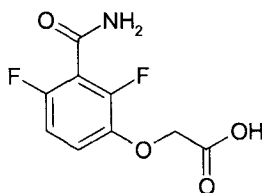
[0340]



[0341] 将 2,6-二氟代-3-羟基苯羧酰胺 (1.2g, 7mmol, 1 当量)、 K_2CO_3 (2.87g, 21mmol, 3 当量) 和溴乙酸甲酯 (.69ml, 7.35mmol, 1.05 当量) 的 DMF (30ml) 混合液在室温下搅拌 18 小时。将混合液用水稀释, 用 EtOAc (4×80ml) 萃取。将合并的有机萃取物干燥 ($MgSO_4$) 并减压蒸发至干。产物不作处理即用于下一步骤。HPLC-MS (方法 1) : m/z 246 $[M+H]^+$, R_t = 2.08 分钟。

[0342] 2-[3-(氨基羰基)-2,4-二氟苯氧基]乙酸。

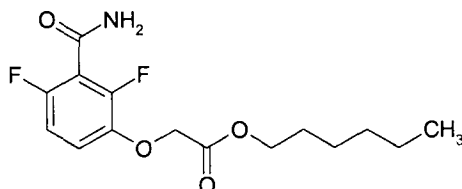
[0343]



[0344] 将 2-[3-(氨基羰基)-2,4-二氟苯氧基]乙酸甲酯 (7mmol, 1 当量) 加入 NaOH (1g, 25mmol, 3.6 当量) 的水 (20ml) 和异丙醇 (5ml) 溶液中。将该混合液回流搅拌 1.5 小时, 用水 (40ml) 稀释并用 CH_2Cl_2 (40ml) 萃取。用浓盐酸溶液将水相酸化至 pH 1。过滤沉淀的固体, 真空干燥, 得到所需化合物 (130mg, 8%), 熔点 152-153°C。HPLC-MS (方法 1) : m/z 312 $[M-H+2CH_3CN]^-$, R_t = 0.91 分钟。

[0345] 实施例 89 : 2-[3-(氨基羰基)-2,4-二氟苯氧基]乙酸己酯。

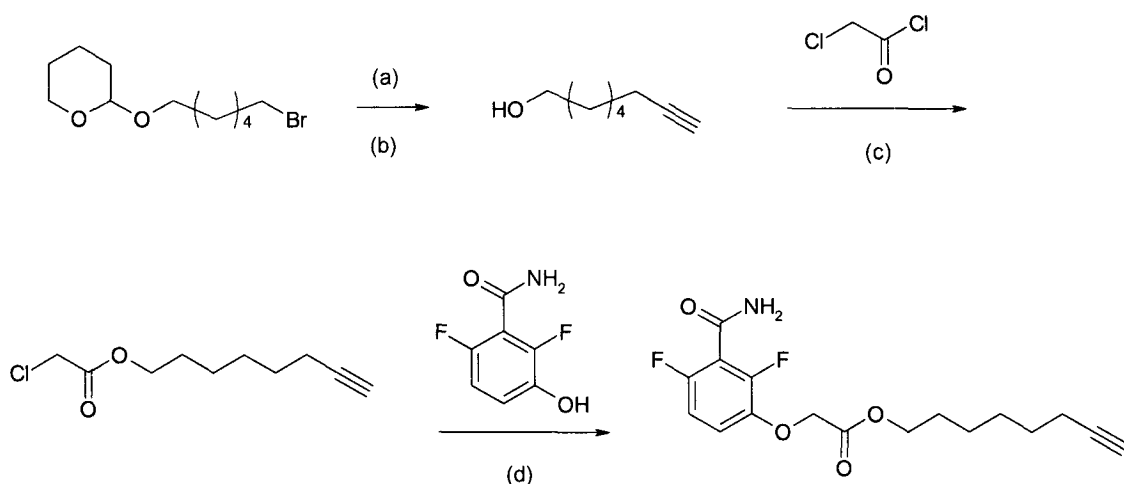
[0346]



[0347] 将正溴代己烷 (0.077ml, 0.55mmol, 1.05 当量) 加入 2-[3-(氨基羰基)-2,4-二氟苯氧基]乙酸 (120mg, 0.52mmol, 1 当量) 和 K_2CO_3 (215mg, 1.56mmol, 3 当量) 在 DMF (3ml) 的悬浮液中, 将该混合液在 70°C 下搅拌 1.5 小时。室温下冷却之后, 将混合液倾倒到水 (25ml) 中, 过滤沉淀的固体, 用水 (2×20ml) 洗涤。干燥后, 通过在己烷 (10ml) 中搅拌来研制该粗品固体, 过滤并用己烷 (3×10ml) 洗涤, 得到白色固体形式的所需化合物 (99mg, 60%), 熔点 108°C。HPLC-MS : m/z 316 $[M+H]^+$, R_t = 4.09 分钟。

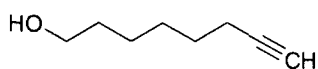
[0348] 方案 15 : (a) 乙炔化锂乙二胺络合物 $[LiC \equiv CH(H_2NCH_2CH_2NH_2)]$, DMSO, 室温 ; (b) 对甲苯磺酸, EtOH, 回流 ; (c) $ClCH_2COCl$, CH_2Cl_2 , 室温 ; (d) K_2CO_3 , NaI, DMF, 60°C。

[0349]



[0350] 7-辛炔-1-醇。

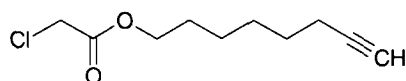
[0351]



[0352] 根据方法 G, 由市售 2-[(8-溴己基)氧基]四氢-2H-吡喃合成。总产率 55%, 无色油。

[0353] 7-辛炔基 2-氯乙酸酯。

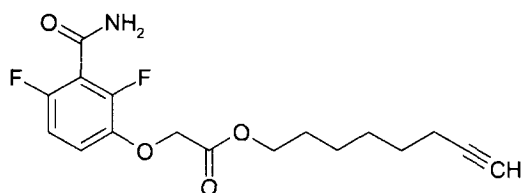
[0354]



[0355] 5℃下, 将氯代乙酰氯 (0.16ml, 2.0mmol, 1 当量) 加入搅拌的 7-辛炔-1-醇 (300mg, 2.4mmol, 1.2 当量) 的 CH₂Cl₂ (6mL) 溶液中。将该反应混合物升高至室温, 搅拌 4 小时。减压除去溶剂, 并将残留物在硅胶柱上通过柱色谱纯化, 用 EtOAc/ 己烷 (10%) 洗脱, 得到淡黄色液体形式的所需化合物 (450mg, 100%)。

[0356] 实施例 90: 7-辛炔基 2-[3-(氨基羰基)-2,4-二氟苯氧基]乙酸酯。

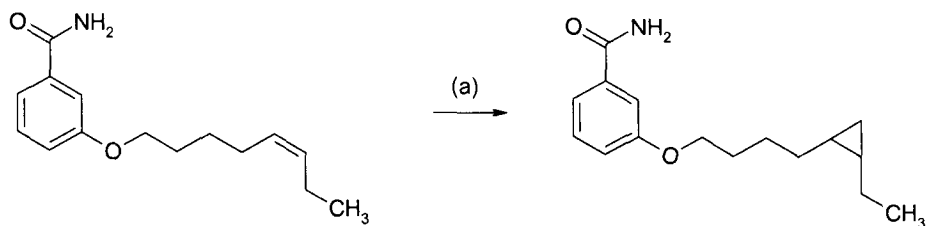
[0357]



[0358] 根据方法 B, 方案 2, 由 2,6-二氟代-3-羟基苯羧酰胺合成。产率 13%, 熔点 130-132℃, HPLC-MS (方法 1): m/z 340 [M+H]⁺, Rt = 3.93 分钟。

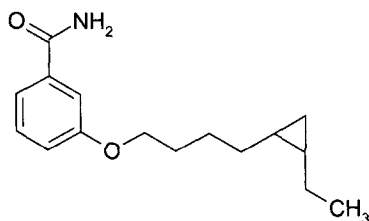
[0359] 方案 16: (a) ZnEt₂, CH₂I₂, 甲苯, 室温

[0360]



[0361] 实施例 91: 3-[4-(2-乙基环丙基)丁氧基]苯羧酰胺。

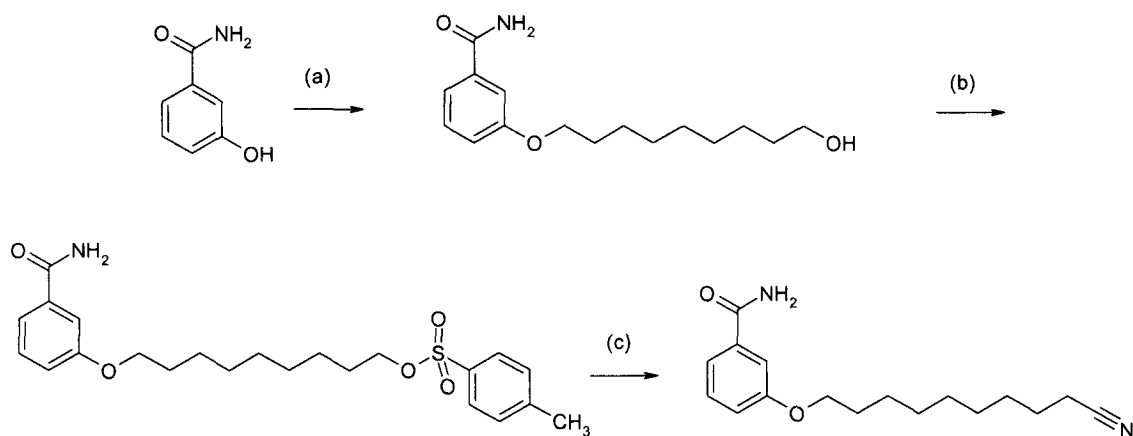
[0362]



[0363] 在室温和 N_2 下,将二乙基锌溶液 (1.1M 在甲苯中,1.84ml,2.02mmol,1 当量) 加入到实施例 52 (500mg,2.02mmol,1 当量) 的无水甲苯 (1ml) 溶液中。缓慢逐滴滴加二碘代甲烷 (0.244ml,3.03mmol,1.5 当量),并将该反应混合物在室温下搅拌 5 天。将混合液用水 (40ml) 稀释,用 CH_2Cl_2 (4×40ml) 萃取。将合并的有机萃取物干燥 ($MgSO_4$),减压除去溶剂。HPLC-MS 分析,粗品残留物包括起始物质 (80%) 和所需产物 (20%)。使用二乙基锌 (1.1M 在甲苯中,6.1ml,6.6mmol,3.3 当量) 和二碘代甲烷 (0.244ml,3.03mmol,1.5 当量),在甲苯 (15ml) 中以相同方式重复该反应。将反应混合物在 50℃ 下搅拌 5 天,用水 (80ml) 稀释并用 CH_2Cl_2 (4×50ml) 萃取。将合并的有机萃取物干燥 ($MgSO_4$),减压除去溶剂。通过在戊烷 (15ml) 中搅拌来研制残留物,过滤沉淀的固体,用戊烷冲洗,得到 196mg 白色化合物,熔点 104–105℃。HPLC-MS 分析,它包括起始物质 (65%) 和所需产物 (35%)。HPLC-MS (方法 1): m/z 303 $[M+H+CH_3CN]^+$, $R_t = 4.83$ 分钟。

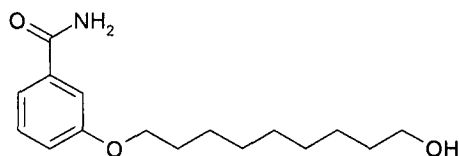
[0364] 方案 17 : (a) $Br(CH_2)_9OH$, K_2CO_3 , NaI , DMF, 60℃; (b) 甲苯磺酰氯, Et_3N , CH_2Cl_2 , 室温; (c) $NaCN$, $H_2O/EtOH$, 75℃。

[0365]



[0366] 3-[(9-羟基壬基)氧基]苯羧酰胺。

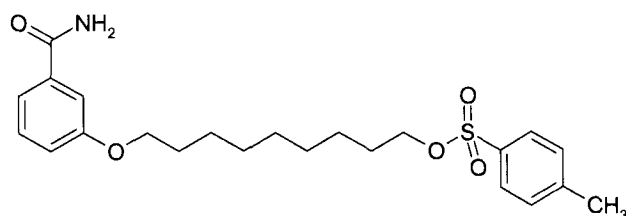
[0367]



[0368] 根据方法 B, 方案 2 合成。产率 75%, 熔点 118–120℃, HPLC-MS (方法 1): m/z 280 $[M+H]^+$, $R_t = 3.50$ 分钟。

[0369] 实施例 92 : 9-[3-(氨基羰基)苯氧基]壬基 4-甲苯磺酸酯。

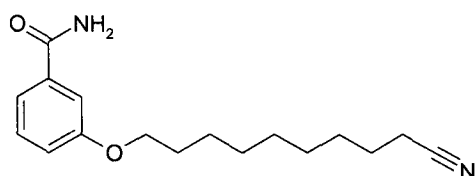
[0370]



[0371] 将甲苯磺酰氯 (410mg, 2.15mmol, 1.5 当量) 和三乙胺 (0.40ml, 2.88mmol, 2 当量) 加入到 3-[(9-羟基壬基)氧基]苯羧酰胺 (400mg, 1.43mmol, 1 当量) 的 CH_2Cl_2 (4ml) 溶液中, 将该反应混合物在室温下搅拌 6 天。加入饱和 NaHCO_3 溶液 (40ml), 将混合液用 CH_2Cl_2 (3×30ml) 萃取。将合并的有机萃取物干燥 (MgSO_4), 减压蒸发溶剂。将残留物在硅胶柱上通过柱色谱纯化, 用 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2%) 洗脱, 得到白色固体形式的所需化合物 (428mg, 69%), 熔点 78–80°C。HPLC-MS (方法 1): m/z 434 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $R_t = 4.90$ 分钟。

[0372] 实施例 93: 3-[(9-氰基壬基)氧基]苯羧酰胺。

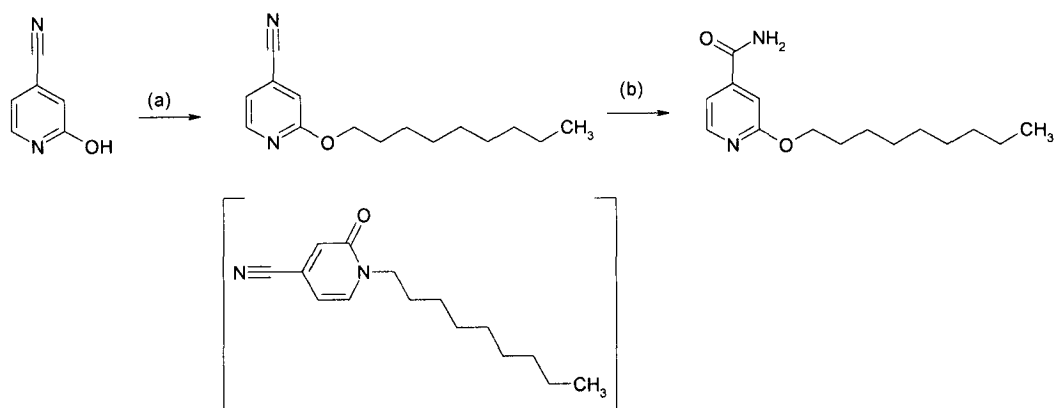
[0373]



[0374] 将氰化钠 (60mg, 1.22mmol, 1.3 当量) 加入 9-[3-(氨基羰基)苯氧基]壬基 4-甲磺酸酯 (407mg, 0.94mmol, 1 当量) 在水 (10ml) 和 95% EtOH (8ml) 的溶液中, 将该反应混合物在 75°C 下搅拌 2 天。室温下冷却后, 将混合液用水 (10ml) 稀释, 用 CH_2Cl_2 (3×10ml) 萃取。将合并的有机萃取物干燥 (MgSO_4), 减压除去溶剂。将粗品残余物在硅胶柱上通过柱色谱纯化, 用 EtOAc/己烷 (50%) 洗脱, 得到白色固体形式的所需化合物 (57mg, 21%), 熔点 96–97°C。HPLC-MS (方法 1): m/z 289 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $R_t = 4.16$ 分钟。

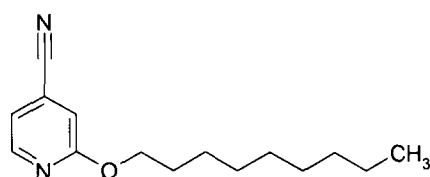
[0375] 方案 18: (a) n -壬-Br, K_2CO_3 , NaI, DMF, 60°C; (b) LiOH, NaOCH₃, MeOH, 回流。

[0376]



[0377] 2-((壬氧基)异烟腈)。

[0378]

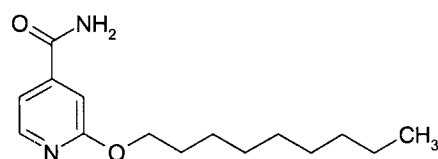


[0379] 根据方法 B, 由市售 2-羟基异烟腈合成。产率 30%, 半固体, HPLC-MS (方法 2): m/z

288[M+H+CH₃CN]⁺, Rt = 21.46 分钟。反应还产生副产物 1-壬基-2-氧代-1,2-二氢-4-吡啶腈, 产率 39%, 熔点 46-48°C, HPLC-MS(方法 1): m/z 288[M+H+CH₃CN]⁺, Rt = 4.94 分钟。

[0380] 实施例 94: 2-(壬氧基)异烟酰胺。

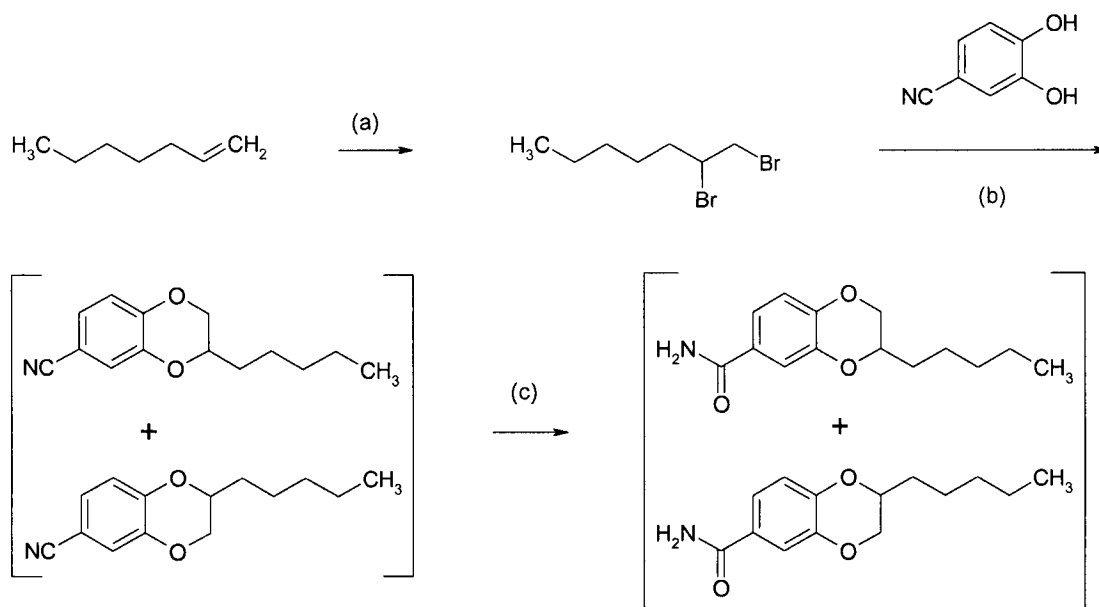
[0381]



[0382] 将 2-(壬氧基)异烟腈 (250mg, 1.0mmol, 1 当量) 和甲醇钠 (10mg, 0.1mmol, 0.1 当量) 的无水 CH₃OH(10ml) 溶液在室温下搅拌 2.5 小时。加入氢氧化锂 (24mg, 1.0mmol, 1 当量) 的水 (1ml) 溶液, 并将该反应混合物回流加热 3.5 小时。室温下冷却后, 将混合液倒入水 (40ml) 中。过滤沉淀的固体, 并在 50°C 下真空干燥, 得到白色固体形式的所需化合物 (60mg, 23%), 熔点 108-110°C。HPLC-MS(方法 1): m/z 265[M+H]⁺, Rt = 5.08 分钟。

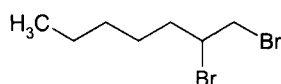
[0383] 方案 19: (a) Br₂, CCl₄, (b) K₂CO₃, CH₃CN, 60°C, 5 天, (c) 浓 H₂SO₄, H₂O, 40°C。

[0384]



[0385] 1,2-二溴庚烷

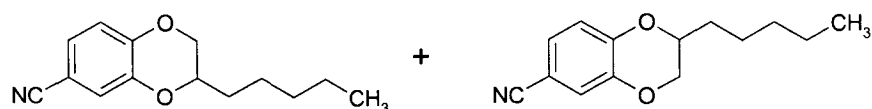
[0386]



[0387] 在 N₂ 下, 将溴 (1.9ml, 37.28mmol, 1.05 当量) 缓慢逐滴滴加到冷却在 -10°C 的 1-庚烯 (5ml, 35.5mmol, 1 当量) 的 CCl₄(7ml) 溶液中。将该反应混合物在室温下搅拌 16 小时。减压蒸发除去溶剂。将残留物在 CH₂Cl₂(200 ml) 和 10% 偏亚硫酸钠 (sodium metabisulfate) 水溶液 (200ml) 间分配。分离有机相, 用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄)。减压蒸发至干, 得到无色油形式的所需化合物 (8.94g, 98%)。

[0388] 3-戊基-2,3-二氢-1,4-苯并二噁烯-6-腈和 2-戊基-2,3-二氢-1,4-苯并二噁烯-6-腈。

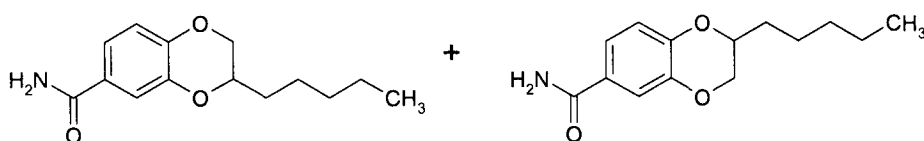
[0389]



[0390] 将 1,2-二溴庚烷 (5.11g, 19.8mmol, 1.1 当量) 加入二-羟基苄腈 (2.43g, 18mmol, 1 当量) 和 K_2CO_3 (12.4g, 90mmol, 5 当量) 在 CH_3CN (100ml) 的混合液中。将该反应混合物回流加热 4 天。冷却至室温后, 减压除去溶剂; 将残留物用水 (200ml) 稀释, 用 EtOAc ($3 \times 150ml$) 萃取。将合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 减压蒸发至干。将残留物在硅胶柱上通过柱色谱纯化, 用 EtOAc/己烷 (5% -10% 梯度) 洗脱, 得到无色油形式的所需化合物 (390mg, 9%); 两种区域异构体的混合物。HPLC-MS (方法 1): m/z 230 $[M-H]^-$, $R_t = 5.28$ 分钟。

[0391] 实施例 95: 3-戊基-2,3-二氢-1,4-苯并二噁烯-6-羧酰胺和 2-戊基-2,3-二氢-1,4-苯并二噁烯-6-羧酰胺。

[0392]



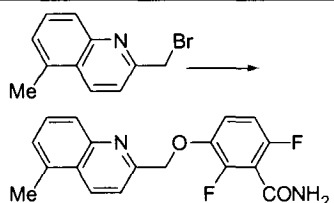
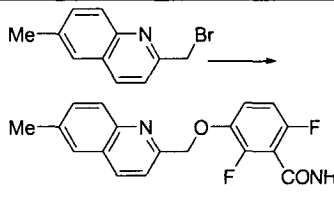
[0393] 将区域异构体 3-戊基-2,3-二氢-1,4-苯并二噁烯-6-腈和 2-戊基-2,3-二氢-1,4-苯并二噁烯-6-腈的混合物 (50mg, 0.22mmol) 在浓 H_2SO_4 (0.5ml) 中剧烈搅拌, 并升温至 $40^\circ C$ 。逐滴加入水 (82mg), 将该混合液在 $40^\circ C$ 下搅拌 45 分钟。将混合液在 $-5^\circ C$ 下冷却, 剧烈搅拌下快速加入冰 (25ml)。将混合液在室温下再搅拌 2 小时。过滤沉淀的固体, 用水洗涤, 并在 $40^\circ C$ 下真空干燥。在制备型 TLC 板 (Analtech, 2mm, 20×20) 上纯化, 用甲基叔丁基醚洗脱, 得到白色固体形式的所需化合物 (50mg, 93%), HPLC-MS (方法 1): m/z 291 $[M+H+CH_3CN]^+$, $R_t = 4.14$ 分钟。

[0394] 实施例 96-99, 101-116, 117, 119, 122, 124, 128-134, 137-139, 142, 144-154, 156-159 和 161-163 (表 E)

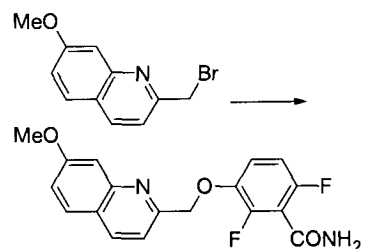
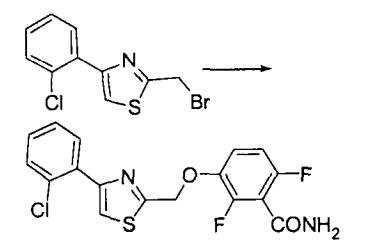
[0395] 根据以下一般过程, 合成实施例 96-99, 101-116, 117, 119, 122, 124, 128-134, 137-139, 142, 144-154, 156-159 和 161-163 的化合物: 在反应物 (A) 的无水 DMF (B) 溶液中, 加入 2,6-二氟代-3-羟基苯甲酰胺 (C) 和碳酸钾 (D)。氮气环境下, 将该反应混合物在室温或 $25^\circ C$ 下搅拌。将反应混合物减压蒸发至干, 并将残留物在硅胶柱 ($230-400 \mu$) 上通过柱色谱纯化, 采用乙酸乙酯/己烷作为洗脱剂, 得到产物化合物。

[0396] 表 E

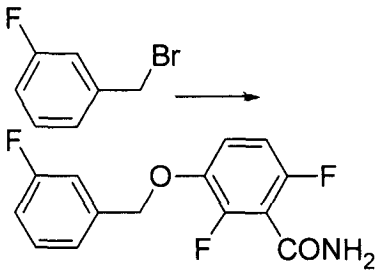
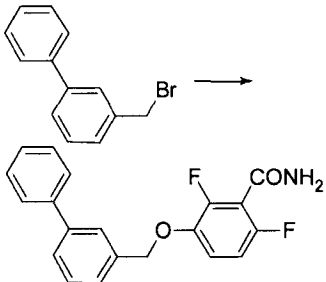
[0397]

实施例	96	97
产物	2, 6-二氟代-3-(5-甲基-喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酰胺	2, 6-二氟代-3-(6-甲基-喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酰胺
反应方案		
反应物(A)	2-溴甲基-5-甲基-喹啉	2-溴甲基-6-甲基-喹啉
A; B; C; D 的量	0.5 g, .0021 mol; 3ml; 0.366 g, .0021 mol; 0.99 g, .0072 mol	0.05 g, .0002 mol; 1 ml; 0.036 g, .002 mol; 0.1 g, .0007 mol
搅拌温度/时间	25°C / 24 h	25°C / 24 h
乙酸乙酯/己烷比率	35:65	20:80
产率	0.3 g, 43 %, 灰白色固体	0.039 g, 56 %, 白色固体
¹ H NMR (DMSO, 400 MHz, 除非另有说明)	2.51(s, 3H), 5.42(s, 2H), 7.06(dt, 1H, <i>J</i> =9.2 Hz (<i>o</i> -偶联), <i>J</i> =1.6Hz (<i>m</i> -偶联), 7.31(dt, 1H, <i>J</i> =9.2 Hz (<i>o</i> -偶联), <i>J</i> =5.2 Hz), 7.63(d, 2H, <i>J</i> =8.4 Hz (<i>o</i> -偶联), 7.76(s, 1H), 7.87(s, 1H)7.91(d, 1H, <i>J</i> =8.8 Hz (<i>o</i> -偶联), 8.16(s, 1H), 8.34(d, 1H, <i>J</i> =8.8 Hz (<i>o</i> -偶联)	2.51(s, 3H), 5.42(s, 2H), 7.06(dt, 1H, <i>J</i> =9.2 Hz (<i>o</i> -偶联), <i>J</i> =1.6Hz (<i>m</i> -偶联), 7.31(dt, 1H, <i>J</i> =9.2 Hz (<i>o</i> -偶联), <i>J</i> =5.2 Hz), 7.63(d, 2H, <i>J</i> =8.4 Hz (<i>o</i> -偶联), 7.76(s, 1H), 7.87(s, 1H)7.91(d, 1H, <i>J</i> =8.8 Hz (<i>o</i> -偶联), 8.16(s, 1H), 8.34(d, 1H, <i>J</i> =8.8 Hz (<i>o</i> -偶联)
MS-ES+	329.05	329.05
HPLC 方法编号, Rt(分钟)	5, 12.63	5, 9.59

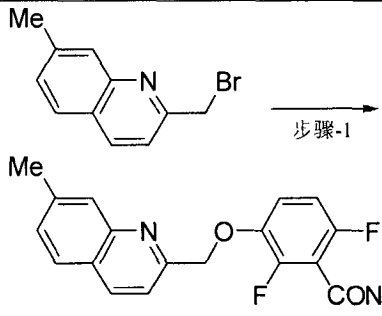
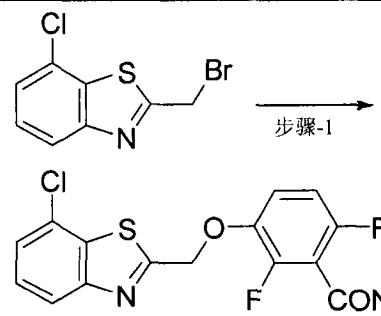
[0398]

98	99
2,6-二氟代-3-(7-甲氧基-喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酰胺	3-[4-(2-氯-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2,6-二氟代-苯甲酰胺
	
2-溴甲基-7-甲氧基-喹啉	2-溴甲基-4-(2-氯-苯基)-噻唑
0.01 g, .00039 mol; 2 ml; 0.068 g, .00039 mol; 0.188 g, .0013 mol	0.35 g, .0012 mol; 15 ml; 0.21 g, .0012 mol; 0.585 g, .0042 mol
25°C / 24 h	25°C / 24 h
20:80	20:80
0.012 g, 9%, 灰白色固体	0.80 g, 17%, 黄棕色固体
3.92(s, 3H), 5.41(s, 2H), 7.06(m, 1H, <i>J</i> =9.2 Hz (<i>o</i> -偶联) <i>J</i> =1.2 Hz (<i>m</i> -偶联), 7.25-7.32(m, 2H), 7.39(1H, <i>J</i> =2.0 Hz (<i>m</i> -偶联), 7.51(d, 1H, <i>J</i> =8.4 Hz (<i>o</i> -偶联), 7.88(d, 1H, <i>J</i> =4.8 Hz), 7.91(宽 s, 1H), 8.16(s, 1H), 8.33(d, 1H, <i>J</i> =8.4 Hz (<i>o</i> -偶联)	5.59(s, 2H), 7.13(dt, 1H, <i>J</i> =8.8 Hz (<i>o</i> -偶联), <i>J</i> =2.0 Hz (<i>m</i> -偶联), 7.39-7.48(m, 3H), 7.57-7.59(m, 1H), 7.85-7.86(m, 1H), 7.89(宽 s, 1H), 8.17(宽 s, 2H)
345.06	381.03
5, 8.73	5, 9.99

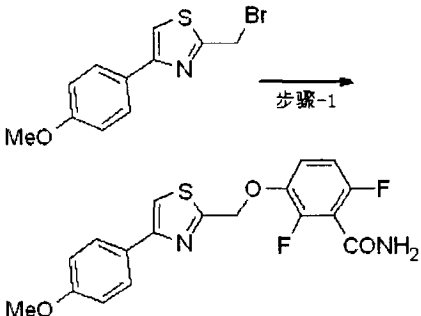
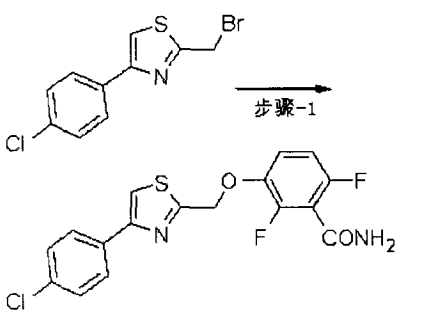
[0399]

101	102
2,6-二氟代-3-(3-氟-苄氧基)-苯甲酰胺	3-(联苯-3-基甲氧基)-2,6-二氟代-苯甲酰胺
	
1-溴甲基-3-氟-苯	3-溴甲基-联苯
0.188 g, .001 mol; 2 ml; 0.173 g, .001 mol; 0.485 g, .0035 mol	0.25 g, .001 mol; 2 ml; 0.173 g, .001 mol; 0.5 g, .0035 mol
25 °C, 24 h	25 °C, 24 h
20:80	20:80
0.058 g, 18%, 白色固体	0.15 g, 44%, 白色固体
5.21(s, 2H), 7.07(dt, 1H, $J=8.8$ Hz (<i>o</i> -偶联), $J=1.6$ Hz (<i>m</i> -偶联), 7.18(dt, 1H, $J=8.8$ Hz (<i>o</i> -偶联), $J=2.4$ Hz (<i>m</i> -偶联)), 7.25-7.31(m, 3H), 7.43-7.49(m, 1H), 7.86(宽 s, 1H), 8.14(宽 s, 1H)	5.26(s, 2H), 7.07(dt, 1H, $J=8.8$ Hz (<i>o</i> -偶联), 7.31-7.36(m, 1H), 7.39(d, 1H, $J=7.2$ Hz), 7.43-7.52(m, 4H), 7.66(t, 3H, $J=8.0$ Hz (<i>o</i> -偶联), 7.74(s, 1H), 7.85(s, 1H), 8.13(宽 s, 1H)
282.11	340.08
5, 9.41	5, 10.21

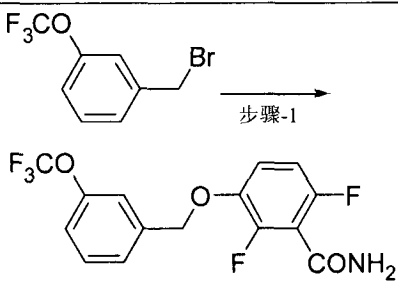
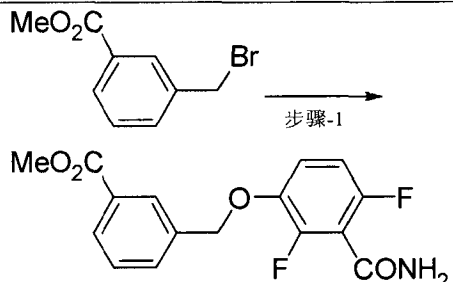
[0400]

103	104
3-(7-甲基喹啉-2-基甲氧基)-2,6-二氟代-苯甲酰胺	2,6-二氟代-3-(7-氯-苯并噻唑-2-基甲氧基)-苯甲酰胺
	
2-溴甲基-7-甲基-喹啉	2-溴甲基-7-氯-苯并噻唑
0.5 g, .002 mol; 3 ml; 0.366g, .002 mol; 0.99 g, .007 mol	0.3 g, .001 mol; 3 ml; 0.198 g, .001 mol; 0.57 g, .004 mol
25 °C, 24 h	25 °C, 24 h
35:65	30:70
0.3 g, 43%, 灰白色固体	0.02 g, 5%, 淡黄色固体
2.53(s, 3H), 5.42(s, 2H), 7.05(t, 1H, $J=8.8$ Hz (o -偶联)), 7.30(dt, 1H, $J=9.2$ Hz (o -偶联), $J=5.2$ Hz), 7.47(d, 1H, $J=8.4$ Hz (o -偶联)), 7.59(d, 1H, $J=8.4$ Hz (o -偶联)), 7.80(s, 1H), 7.89(d, 2H, $J=8.8$ Hz (o -偶联)), 8.16(s, 1H), 8.38(d, 1H, $J=8.4$ Hz (o -偶联))	5.73(s, 2H), 7.12(dt, 1H, $J=8.8$ Hz (o -偶联), $J=1.2$ Hz (m -偶联)), 7.41(dt, 1H, $J=9.2$ Hz (o -偶联), $J=5.2$ Hz), 7.61(dd, 2H, $J=7.6$ Hz (o -偶联)), 7.91(宽 s, 1H), 8.04(dd, 1H, $J=7.2$ Hz (o -偶联), $J=1.6$ Hz (m -偶联)), 8.19(宽 s, 1H)
329.17	355.04
5, 11.00	5, 9.85

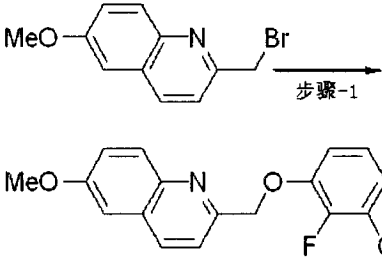
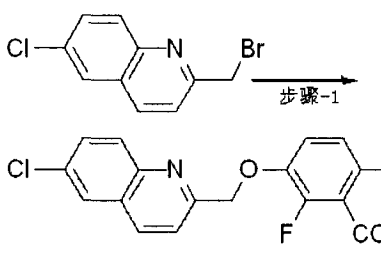
[0401]

105	106
3-[4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基甲氧基]-2,6-二氟代-苯甲酰胺	3-[4-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2,6-二氟代-苯甲酰胺
	
2-溴甲基-4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑	2-溴甲基-4-(4-氯-苯基)-噻唑
0.085 g, .0003 mol; 2 ml; 0.052 g, .0003 mol; 0.142 g, .0010 mol	0.45 g, .0015 mol; 5 ml; 0.273 g, .0015 mol; 0.747 g, .0055 mol
25 °C, 24 h	25 °C, 24 h
40:60	40:60
0.048 g, 42%, 白色固体	0.35 g, 58%, 白色固体
3.80(s, 3H), 5.57(s, 2H), 7.01(d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7.12(m, 1H), 7.41(m, 1H), 7.88(宽 s, 2H), 7.90(s, 1H), 8.02(s, 1H), 8.17(s, 1H)	5.59(s, 2H), 7.12(dt, 1H, $J=8.8$ Hz (o -偶联), $J=2.0$ Hz (m -偶联), 7.41(dt, 1H, $J=9.2$ Hz (o -偶联), $J=5.2$ Hz), 7.52(d, 2H, $J=8.4$ (o -偶联), 7.89(宽 s, 1H), 7.99(d, 1H, $J=8.8$ Hz (o -偶联), 8.17(宽 s, 1H), 8.26(s, 1H)
377.04	381.03
5, 9.63	5, 10.23

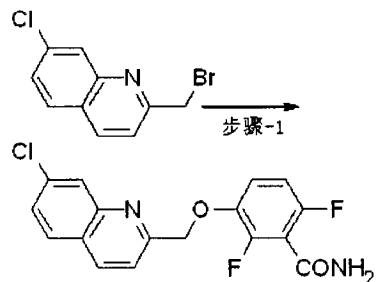
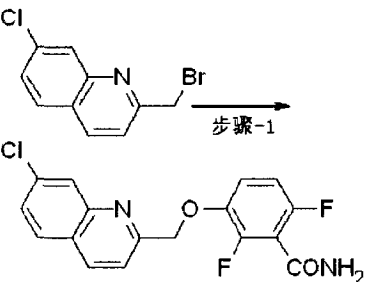
[0402]

107	108
2,6-二氟代-3-(3-三氟甲氧基苄氧基)苯甲酰胺	3-(3-氨基甲酰基-2,4-二氟代-苯氧基甲基)-苯甲酸甲酯
	
1-溴甲基-3-三氟甲氧基-苯	3-溴甲基-苯甲酸甲酯
0.243 g, .001 mol; 2 ml; 0.173g, .001 mol; 0.485 g, .003 mol	0.230g, .001 mol; 2 ml; 0.173 g, .001 mol; 0.485g, .003 mol
25 °C, 24 h	25 °C, 24 h
20:80	20:80
0.058 g, 18.4%, 白色固体	0.055 g, 18.4%, 白色固体
5.25(s, 2H), 7.09(dt, 1H, $J=8.8$ Hz (o -偶联), $J=2.0$ Hz (m -偶联), 7.29(dt, 1H, $J=9.2$ Hz (o -偶联), $J=5.2$ Hz), 7.36(d, 1H, $J=8.0$ Hz), 7.48(t, 2H, $J=8.8$ Hz (o -偶联), 7.56(t, 1H, $J=8.0$ Hz (o -偶联), 7.86(宽 s, 1H), 8.14(s, 1H)	3.87(s, 3H), 5.28(s, 2H), 7.08(d, 1H, $J=9.2$ Hz (o -偶联), 7.27-7.33(m, 1H), 7.58(t, 1H, $J=7.6$ Hz (o -偶联), 7.73(d, 1H, $J=7.6$ Hz (o -偶联), 7.86(s, 1H), 7.94(d, 1H, $J=8.0$ Hz (o -偶联), 8.06(s, 1H), 8.15(s, 1H)
348.11	322.13
5, 9.81	5, 9.29

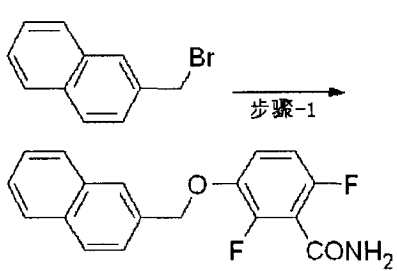
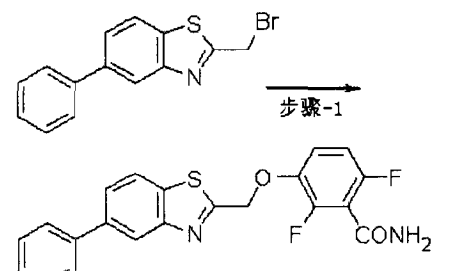
[0403]

109	110
3-(6-甲氧基喹啉-2-基甲氧基)-2,6-二氟代-苯甲酰胺	3-(6-氯-喹啉-2-基甲氧基)-2,6-二氟代-苯甲酰胺
	
2-溴甲基-6-甲氧基-喹啉	2-溴甲基-6-氯-喹啉
0.1 g, .0003 mol; 2 ml; 0.068g, .0003 mol; 0.185 g, .00013 mol	0.09 g, .00038 mol; 2 ml; 0.065 g, .00038 mol; 0.1 g, .0007 mol
25 °C, 24 h	25 °C, 24 h
35:65	35:65
0.045 g, 33%, 黄色固体	0.02 g, 16%, 白色固体
3.90(s, 3H), 5.39(s, 2H), 7.06(m, 1H, $J=8.8$ Hz (o -偶联), $J=1.6$ Hz (m -偶联), 7.32(dt, 1H, $J=9.2$ Hz (o -偶联), $J=5.2$ Hz), 7.39-7.44(m, 2H), 7.61(d, 1H, $J=8.4$ Hz (o -偶联), 7.87(s, 1H)7.92(d, 1H, $J=9.2$ Hz (o -偶联), 8.16(s, 1H), 8.33(d, 1H, $J=8.4$ Hz (o -偶联)	5.45(s, 2H), 7.06(dt, 1H, $J=8.8$ Hz (o -偶联), $J=1.6$ Hz (m -偶联), 7.31(dt, 1H, $J=9.2$ Hz (o -偶联), $J=5.2$ Hz), 7.73(d, 1H, $J=8.4$ Hz), 7.80(dd, 1H, $J=2.4$ Hz (m -偶联), $J=8.8$ Hz (o -偶联), 7.87(s, 1H), 8.03(d, 1H, $J=9.2$ Hz (o -偶联), 8.16(2H, $J=2.4$ Hz (m -偶联), 8.44(d, 1H, $J=8.8$ Hz (o -偶联)
345.06	349.01
5, 9.28	5, 9.99

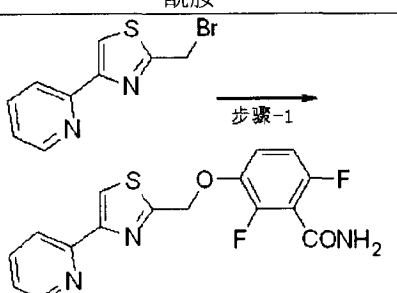
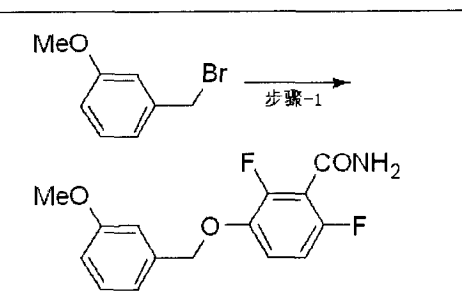
[0404]

111	112
3-(7-氯-喹啉-2-基甲氧基)-2,6-二氟代-苯甲酰胺	3-(8-氯-喹啉-2-基甲氧基)-2,6-二氟代-苯甲酰胺
	
2-溴甲基-7-氯-喹啉	2-溴甲基-8-氯-喹啉
0.068 g, .00028 mol; 2 ml; .050 g, .00028mol; 0.139g, .001 mol	0.1 g, .0004 mol; 2 ml; 0.0733 g, .0004 mol; 0.175 g, .0014 mol
25 °C, 24 h	25 °C, 24 h
35:65	50:50
0.015g, 94%, 白色固体	0.038 g, 27%, 白色固体
5.45(s, 2H), 7.06(m, 1H, $J=9.2$ Hz (o -偶联), $J=1.6$ Hz (m -偶联), 7.31(dt, 1H, $J=9.2$ Hz (o -偶联), $J=5.2$ Hz), 7.68(dd, 1H, $J=2.0$ (m -偶联), 8.8 Hz (o -偶联)), 7.69(d, 1H, $J=8.4$ Hz (o -偶联), 7.87(宽 s, 1H), 8.06-8.08(m, 2H), 8.16(宽 s, 1H), 8.50(d, 1H, $J=8.8$ Hz (o -偶联)	7.38(dt, 1H, $J=9.2$ Hz (o -偶联), $J=5.2$ Hz), 7.61(t, 1H, $J=8.0$ Hz (o -偶联), 7.78(d, 1H, $J=8.4$ Hz (o -偶联), 7.87(宽 s, 1H), 7.98-8.03(m, 2H), 8.16(宽 s, 1H), 8.55(d, 1H, $J=8.8$ Hz (o -偶联)
349.00	349.01
5, 10.01	5, 9.98

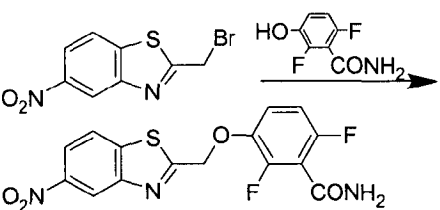
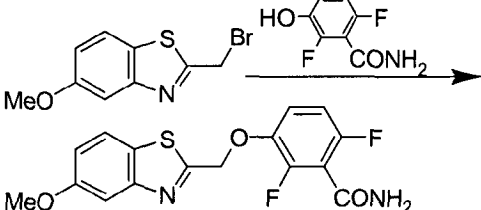
[0405]

113	114
2,6-二氟代-3-(萘-2-基甲氧基)-苯甲酰胺	2,6-二氟代-3-(5-苯基-苯并噻唑-2-基甲氧基)-苯甲酰胺
	
2-溴甲基-萘	2-溴甲基-5-苯基-苯并噻唑
0.5 g, .0022 mol; 5 ml; 0.391 g, .0022 mol; 1.06 g, .0076 mol	0.23 g, .00075 mol; 5 ml; 0.13 g, .00075 mol; 0.36 g, .0026 mol
25 °C, 24 h	25 °C, 24 h
35:65	30:70
0.35 g, 49%, 灰白色固体	0.012 g, 4%, 淡黄色固体
5.36(s, 2H), 7.07 (dt, 1H $J=9.2$ Hz (<i>o</i> -偶联) $J=2.0$ Hz (<i>m</i> -偶联), 7.34(dt, 1H, $J=9.2$ Hz (<i>o</i> -偶联), $J=5.2$ Hz), 7.53-7.55(m, 2H), 7.58(dd, 1H, $J=8.4$ Hz (<i>o</i> -偶联) $J=2.4$ Hz (<i>m</i> -偶联), 7.86(宽 s, 1H), 7.92-7.97(m, 3H), 7.98(宽 s, 1H) 8.143(宽 s, 1H)	5.73(s, 2H), 7.11(t, 1H, $J=9.2$ Hz (<i>o</i> -偶联), 7.36-7.43(m, 2H), 7.51(t, 2H, $J=7.6$ Hz (<i>o</i> -偶联), 7.78-7.81(m, 3H), 7.90(宽 s, 1H), 8.16(宽 s, 1H), 8.29(d, 1H, $J=8.4$ Hz (<i>o</i> -偶联), 8.28-8.29(d, 1H, $J=1.6$ (<i>m</i> -偶联)
314.06	397.11
5, 9.95	5, 10.28

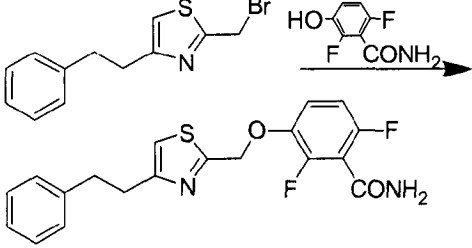
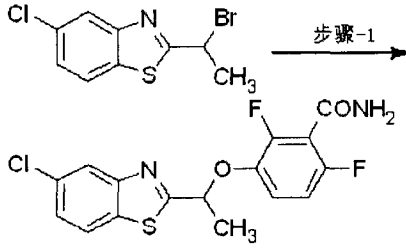
[0406]

115	116
2,6-二氟代-3-(4-吡啶-2-基-噻唑-2-基甲氧基)-苯甲酰胺	2,6-二氟代-3-(3-甲氧基苄氧基)-苯甲酰胺
	
2-(2-溴甲基-噻唑-4-基)-吡啶	1-溴甲基-3-甲氧基-苯
0.23 g, .0009 mol; 3 ml; 0.156 g, .0009 mol; 0.424 g, .003 mol	0.2 g, .001 mol; 2 ml; 0.173 g, .001 mol; 0.485 g, .0035 mol
25 °C, 24 h	25 °C, 24 h
20:80	20:80
0.058 g, 18%, 淡黄色固体	0.055 g, 18 %, 白色固体
3.75(s, 3H), 5.15(s, 2H), 6.90(d, 1H, $J=8.0$ Hz (<i>o</i> -偶联), 7.00(宽 s, 1H), 7.05(t, 2H, $J=8.8$ Hz (<i>o</i> -偶联), 7.25-7.31(m, 2H), 7.84(宽 s, 1H), 8.13(宽 s, 1H)	3.75(s, 3H), 5.15(s, 2H), 6.90(d, 1H, $J=8.0$ Hz (<i>o</i> -偶联), 7.00(宽 s, 1H), 7.05(t, 2H, $J=8.8$ Hz (<i>o</i> -偶联), 7.25-7.31(m, 2H), 7.84(宽 s, 1H), 8.13(宽 s, 1H)
294.14	294.14
5, 8.29	5, 9.34

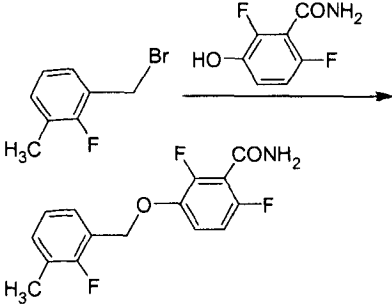
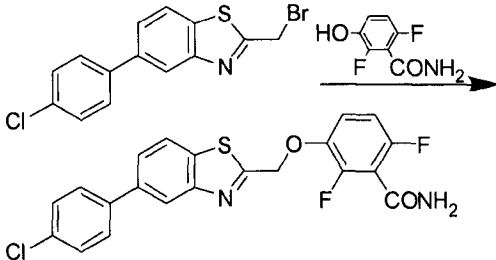
[0407]

117	119
2,6-二氟代-3-(5-硝基-苯并噻唑-2-基甲氧基)-苯甲酰胺	2,6-二氟代-3-(5-甲氧基-苯并噻唑-2-基甲氧基)-苯甲酰胺
	
2-溴甲基-5-硝基-苯并噻唑	2-溴甲基-5-甲氧基-苯并噻唑
0.05g, 0.183mmol; 2 ml; 0.031g, 0.183mmol; 0.088g, 0.64mmol	0.045g, 0.174 mmol; 5 ml; 0.030g, 0.174mmol; 0.082g, 0.609 mmol
25 °C, 24 h	室温, 过夜
35:65	35:65
0.040g, 67%, 黄色固体	0.020 g, 33%, 黄色固体
δ 5.77(s, 3H), 5.42(s, 2H), 7.12(t, 1H, $J=8.8$ Hz (o -偶联), 7.42(dt, 1H, $J=9.2$ Hz (o -偶联), 7.90(宽 s, 1H), 8.18(宽 s, 1H), 8.32(d, 1H, $J=8.8$ Hz (o -偶联), 8.46(d, 1H, $J=9.2$ Hz (o -偶联), 8.83(s, 1H)	δ 3.84(宽 s, 3H), 5.66(s, 2H), 7.08-7.12 (m, 2H, 7.38(dt, 1H, $J=8.4$ Hz (o -偶联), 7.55-7.56(m, 1H), 7.88(宽 s, 1H), 7.99(d, 3H $J=9.2$ Hz (o -偶联), 8.17(宽 s, 1H)
366.06	351.10
5, 15.63	5, 15.69

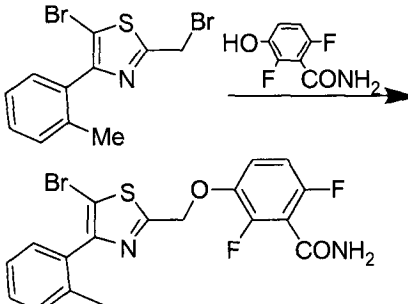
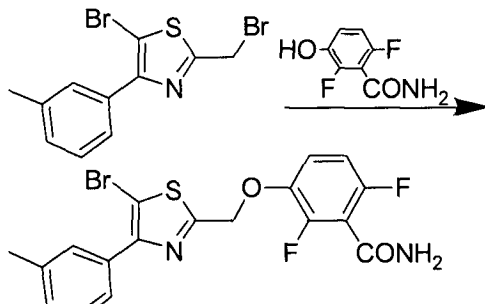
[0408]

122	124
2,6-二氟代-3-(4-苄基-噻唑-2-基甲氧基)-苯甲酰胺	3-[1-(5-氯-苯并噻唑-2-基)-乙氧基]-2,6-二氟代-苯甲酰胺
	
2-溴甲基-4-苄基-噻唑	2-(1-溴代-乙基)-5-氯-苯并噻唑
0.200g, 0.7mmol; 5 ml; 0.125g, 0.7mmol; 0.300g, 2.4mmol	0.3 g, 0.1 mmol; 2 ml; 0.188 g, 0.1mol; 0.5 g, 0.3 mol
室温, 过夜	25 °C, 2 h
35:65	35:65
0.108g, 41%, 白色固体	0.1 g, 25%, 黄色固体
δ 2.98(tt, 4H, $J=4.8$ Hz), 5.48(s, 2H), 7.08-7.15(m, 1H), 7.17-7.28(m, 4H), 7.33-7.38(m, 2H), 7.87(宽 s, 1H), 8.16(宽 s, 1H)	δ 1.76(d, 3H, $J=6.4$ Hz), 6.01(q, 1H, $J=6.4$ Hz (o -偶联), 7.06(dt, 1H, $J=8.8$ Hz (o -偶联), 7.34(dt, 1H, $J=9.2$ Hz (o -偶联), 5.2 Hz), 7.52(dd, 1H, $J=7.2$ Hz (o -偶联), 7.89(宽 s, 1H), 8.11(s, 1H), 8.17(d, 2H, $J=8.4$ Hz (o -偶联)
375.14	369.06
5, 15.84	5, 10.5

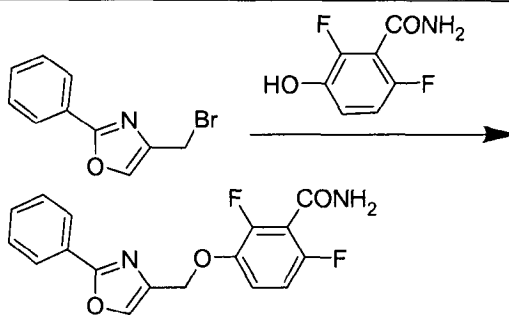
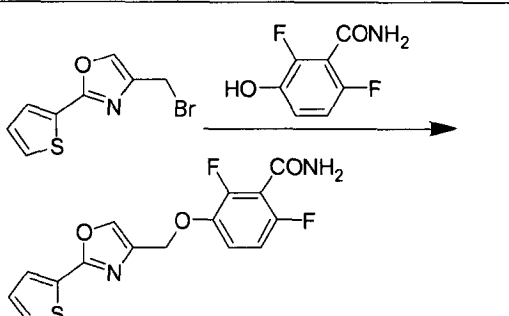
[0409]

128	129
2,6-二氟代-3-(2-氟-3-甲基-苄氧基)-苯甲酰胺	-
	
1-溴甲基-2-氟-3-甲基-苯	2-溴甲基-5-(4-氯-苯基)-苯并噻唑
0.19 g, 1.0 mmol; 2 ml; 0.173 g, 1.0 mmol; 0.483g, 3.5 mmol	0.050g, 0.147 mmol; 5 ml; 0.025g, 0.147 mmol; 0.075g, 0.517mmol
室温, 过夜	25 °C, 过夜
35:65	35:65
0.112 g, 38%, 白色固体	0.020g, 54%, 白色固体
δ 2.26(s, 3H), 5.18(s, 2H), 7.06-7.14(m, 2H), 7.29- 7.37(m, 3H)7.85 (宽 s, 1H), 8.14(宽 s, 1H)	δ 5.72(s, 2H), 7.11(dt, 1H, $J=8.0$ Hz (o -偶联)和 8.4Hz)7.39(m, 1H), 7.55(d, 2H $J=8.4$ Hz (o -偶联), 7.78-7.83(m, 3H), 7.89(宽 s, 1H), 8.18(宽 s, 1H), 8.23(d, 2H, $J=8.0$ Hz (o -偶联), 8.30(s, 1H)
296.13	431.095
5, 11.02	5, 11.02

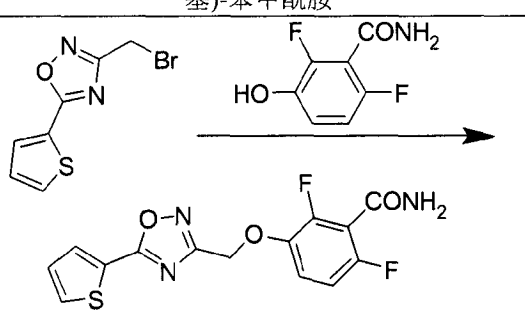
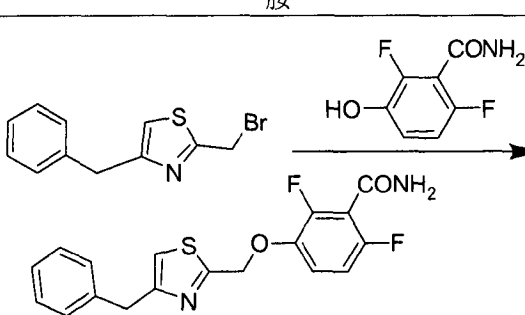
[0410]

130	131
-	-
	
5-溴代-2-溴甲基-4-邻甲基-噻唑	5-溴代-2-溴甲基-4-间甲基-噻唑
0.5 g, 1.8 mmol; 10 ml; 0.313g, 1.8 mmol; 0.884g, 6.5 mmol	0.70 g, 2.61mmol; 10 ml; 0.450g, 2.61mmol; 1.2g, 9.14mmol
25 °C, 过夜	25 °C, 过夜
35:65	35:65
0.281g, 44%, 灰白色固体	0.371g, 40%, 黄色固体
δ 5.53(s, 2H), 7.11(dt, 1H, $J=8.8$ Hz (o -偶联), 7.38(m, 5H), 7.89(宽 s, 1H), 8.16(宽 s, 1H)	$^1\text{H NMR}(\text{MeOH}, 400 \text{ MHz}); \delta$ 2.70(s, 3H), 5.23(s, 2H), 6.93(dt, 1H, $J= 8.8$ Hz (o -偶联)和 2.0 Hz (m -偶联), 7.23(dt, 1H, $J=4.8$ Hz), 7.48(d, 1H, $J=8.0$ Hz (o -偶联), 7.49(s, 1H), 7.80-7.82(m, 1H), 7.93(宽 s, 1H)
439.09	439 和 441.08
5, 10.56	5, 10.53

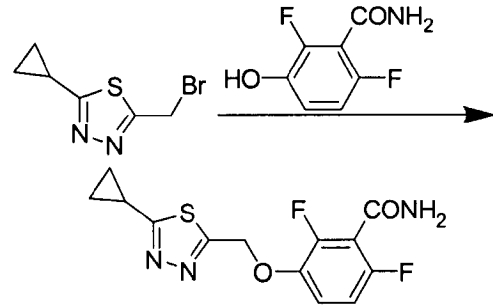
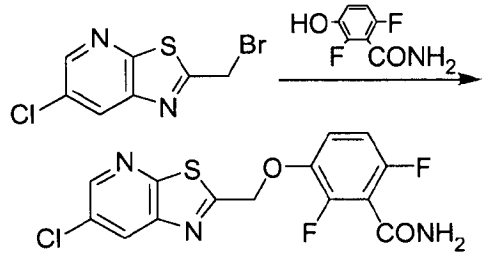
[0411]

132	133
2,6-二氟代-3-(2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯甲酰胺	2,6-二氟代-3-(2-噻吩-2-基-噁唑-4-基甲氧基)-苯甲酰胺
	
4-溴甲基-2-苯基-噁唑	4-溴甲基-2-噻吩-2-基-噁唑
0.238g, 1.0 mmol; 2 ml; 0.173g, 1.0 mmol; 0.483g, 3.5 mmol	0.218 g, 1.0 mmol; 2 ml; 0.173 g, 1.0 mmol; 0.483g, 3.5 mmol
25 °C, 24 h	RT, 过夜
35:65	35:65
0.099 g, 30%, 白色固体	0.020 g, 33%, 灰白色固体
δ 5.15(s, 2H), 7.12(dt, 1H, $J=8.8$ Hz (<i>o</i> -偶联), 7.42(dt, 1H, $J=9.2$ Hz $J=5.2$ Hz, (<i>m</i> -偶联), 7.55(t, 3H, $J=3.2$ Hz), 7.85(宽 s, 1H), 7.98-8.00(m, 2H), 8.13(宽 s, 1H), 8.33(s, 1H)	δ 5.11(s, 2H), 7.09(dt, 1H, $J=8.8$ Hz (<i>o</i> -偶联), 7.23(t, $J=4.8$ Hz), 7.39(dt, 1H, $J=5.2$ Hz), 7.73(d, 1H, $J=5.2$ Hz), 7.82(d, 1H, $J=5.2$ Hz), 7.85(宽 s, 1H), 8.13(宽 s, 1H), 8.27(s, 1H)
331.1	337.1
5, 9.43	5, 9.21

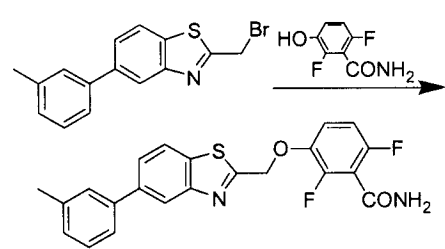
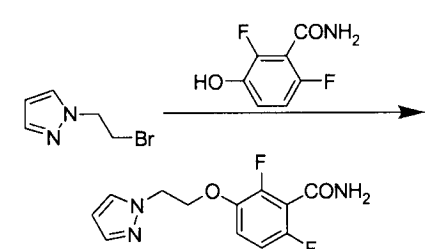
[0412]

134	137
2,6-二氟代-3-(5-噻吩-2-基-[1,2,4]噁二唑-3-基甲氧基)-苯甲酰胺	3-(4-苄基-噁唑-2-基甲氧基)-2,6-二氟代-苯甲酰胺
	
3-溴甲基-5-噻吩-2-基-[1,2,4]噁二唑	4-苄基-2-溴甲基-噁唑
0.245 g, 1.0 mmol; 2 ml; 0.173 g, 1.0 mmol; 0.483g, 3.5 mmol	0.268g, 1 mmol; 2 ml; 0.173 g, 1 mmol; 0.483g, 3.5mmol
室温, 过夜	25 °C, 24 h
35:65	40:60
0.020 g, 6%, 灰白色固体	0.126 g, 35%, 白色固体
δ 5.43(s, 2H), 5.15(s, 2H), 7.12(dt, 1H, $J=9.2$ Hz (<i>o</i> - 偶联和 1.6 Hz (<i>m</i> -偶联), 7.34-7.41(m, 2H), 7.87(宽 s, 1H), 8.06(d, 1H, $J=4.0$), 8.12(d, 1H, $J=4.8$ Hz), 8.16(宽 s, 1H)	δ 4.06(s, 2H), 5.45(s, 2H), 7.07(dt, 1H, $J=7.6$ Hz (<i>o</i> -偶联), 7.18(t, 1H, $J=6.8$ Hz), 7.23-7.36(m, 5H), 7.37(s, 1H), 7.86(宽 s, 1H), 8.14(宽 s, 1H)
338.09	361.05
5, 9.2	5, 15.45

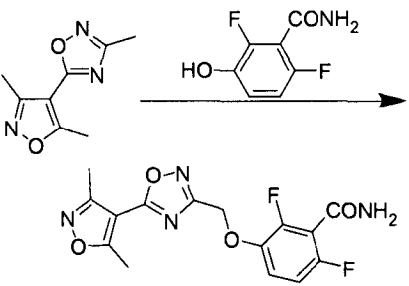
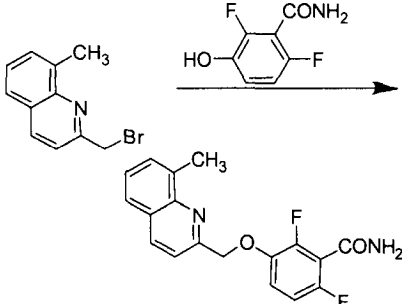
[0413]

138	139
3-(5-环丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基甲氧基)-2,6-二氟代-苯甲酰胺	3-(6-氯-噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基甲氧基)-2,6-二氟代-苯甲酰胺
	
2-溴甲基-5-环丙基-[1,3,4]噻二唑	2-溴甲基-6-氯-噻唑并[5,4-b]吡啶
0.219g, 1 mmol; 2 ml; 0.173 g, 1 mmol; 0.483g, 3.5mmol	0.1g, 0.38 mmol; 5 ml; 0.066g, 0.38 mmol; 0.184g, 1.336mmol
室温, 过夜	室温, 过夜
30:70	35:65
0.118 g, 38%, 粉红色固体	0.030 g, 22%, 黄色固体
δ 1.01-1.05(m, 2H), 1.19-1.24(m, 2H), 2.51-2.58(m, 1H), 5.59(s, 2H), 7.11(dt, 1H, $J=9.2$ Hz (o-偶联), 7.37(dt, 1H, $J=9.2$ Hz, (o-偶联), $J=1.2$ Hz (m-偶联), 7.87(宽 s, 1H), 8.15(宽 s, 1H)	δ 5.72(s, 2H), 7.12(dt, 1H, $J=8.8$ Hz (o-偶联), 7.37-7.43(m, 1H), 7.90(宽 s, 1H), 8.18(宽 s, 1H), 8.68(d, 1H, $J=2.0$ Hz, (m-偶联), 8.73(d, 1H, $J=2.0$ Hz, (m-偶联)
312.11	356.05
5, 8.79	5, 15.84

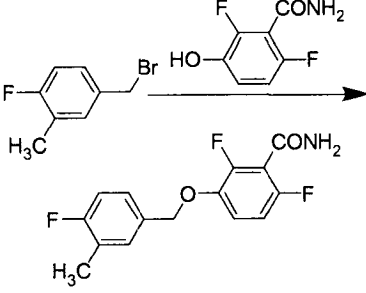
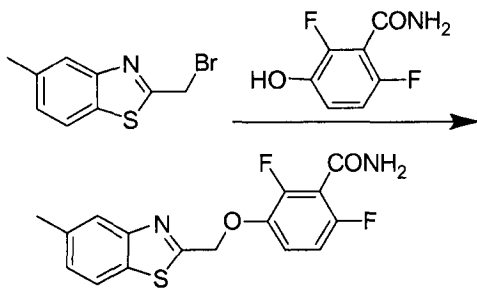
[0414]

142	144
2,6-二氟代-3-(5-间甲苯基-苯并噻唑-2-基甲氧基)-苯甲酰胺	2,6-二氟代-3-(2-吡唑-1-基-乙氧基)-苯甲酰胺
	
2-溴甲基-5-间甲苯基-苯并噻唑	1-(2-溴代-乙基)-1H-吡唑
0.160g, 0.5mmol; 5 ml; 0.087g, 0.5mmol; 0.240g, 1.76mmol	0.175g, 1mmol; 2 ml; 0.173g 1mmol; 0.483g 3.5mmol
室温, 过夜	25 °C, 24 h
35:65	35:65
0.026g, 10%, 白色固体	0.112 g, 42%, 黄色固体
δ 2.82(s, 3H), 5.28(s, 2H), 7.08(dt, 1H, $J=8.8$ Hz (<i>o</i> -偶联, $J=1.2$ Hz, (<i>m</i> -偶联), 7.34-7.35(m, 1 H), 7.47(d, 1H, $J=7.2$ Hz (<i>o</i> -偶联), 7.53(t, 1H, $J=8.0$ Hz (<i>o</i> -偶联), 7.71(dd, 1H, $J=8.0$ Hz (<i>o</i> -偶联) $J=1.2$ Hz, (<i>m</i> -偶联), 7.75(d, 1H, $J=8.0$ Hz (<i>o</i> -偶联), 7.85(宽 s, 2H), 8.13(d, 2H, $J=8.4$ Hz), 8.18(d, 1H, $J=1.2$ Hz (<i>m</i> -偶联)	δ 4.39(d, 2H, $J=4.8$ Hz), 4.50(d, 2H, $J=4.8$ Hz), 6.24(m, 1H), 7.03(dt, 1H, $J=1.6$ Hz (<i>m</i> -偶联), 7.17(dt, 1H), 7.46(d, 1H, $J=2.0$ Hz (<i>m</i> -偶联), 7.76(d, 1H, $J=2.0$ (<i>m</i> -偶联), 7.83(宽 s, 1H), 8.10(宽 s, 1H)
411.17	268.13
5, 17.10	5, 13.38

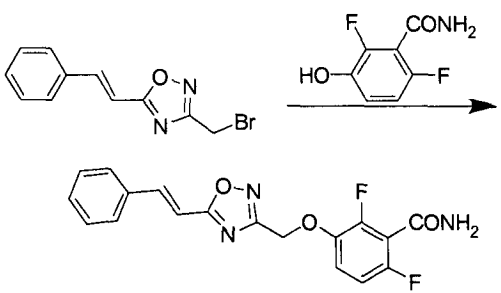
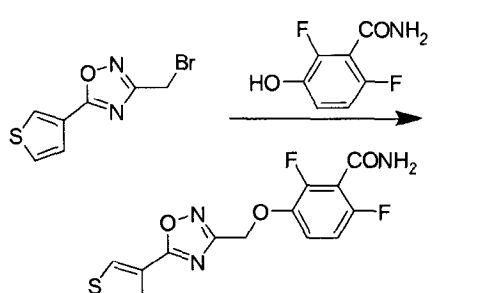
[0415]

145	146
3-[5-(3,5-二甲基-异噁唑-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲氧基]-2,6-二氟代-苯甲酰胺	2,6-二氟代-3-(8-甲基-喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酰胺
	
5-(3,5-二甲基-异噁唑-4-基)-3-甲基-[1,2,4]噁二唑	2-溴甲基-8-甲基-喹啉
0.179g, 1.0 mmol; 2 ml; 0.173g, 1.0 mmol; 0.483g, 3.5mmol	0.130g, 0.550 mmol; 1.5 ml; 0.095g, 0.550 mmol; 0.265g, 1.92 mmol
25 °C, 24 h	室温, 过夜
40:60	35:65
0.098 g, 28%, 白色固体	0.014 g, 8%, 白色固体
δ 2.49(s, 3H), 2.76(s, 3H), 5.46(s, 2H), 7.11(dt, 1H, $J=8.8$ Hz (<i>o</i> -偶联), 7.41(dt, 1H, $J=9.2$ Hz (<i>o</i> -偶联), & 5.2 Hz), 7.86(宽 s, 1H), 8.14 (宽 s, 1H)	δ 2.71(s, 3H), 5.46(s, 2H), 7.06(dt, 1H, $J=9.2$ Hz (<i>o</i> -偶联, $J=1.6$ Hz (<i>m</i> -偶联), 7.36(dt, 1H, $J=9.2$ Hz (<i>o</i> -偶联, $J=5.2$ Hz), 7.51(t, 1H, $J=7.6$ Hz (<i>o</i> -偶联), 7.65(t, 2H, $J=7.6$ Hz (<i>o</i> -偶联), 7.82(d, 1H, $J=8.0$ Hz (<i>o</i> -偶联), 7.86(宽 s, 1H), 8.15(宽 s, 1H), 8.41(d, 1H, $J=8.0$ Hz (<i>o</i> -偶联)
351.13	329.09
5, 8.57	5, 10.02

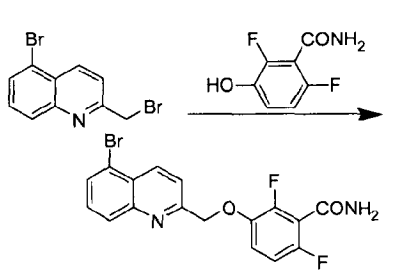
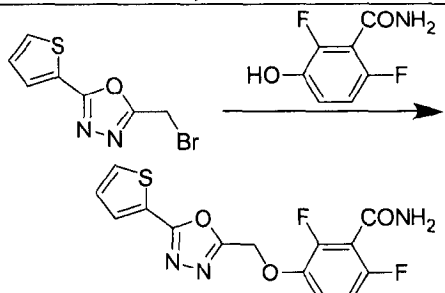
[0416]

147	148
2,6-二氟代-3-(4-氟-3-甲基-苄氧基)-苯甲酰胺	2,6-二氟代-3-(5-甲基-苯并噻唑-2-基甲氧基)-苯甲酰胺
	
4-溴甲基-1-氟-2-甲基-苯	2-溴甲基-5-甲基-苯并噻唑
0.203 g, 1mmol; 2 ml; 0.173 g, 1mmol; 0.483g, 3.5mmol	0.06g, 0.247 mmol; 2 ml; 0.0428g, 0.247 mmol; 0.119g, 0.866 mmol
室温, 过夜	25 °C, 24 h
30:70	35:65
0.0973 g, 33%, 白色固体	0.023g, 27%, 黄色固体
δ 2.24(s, 3H), 5.10(s, 2H), 7.06(dt, 1H, $J=8.8$ Hz (<i>o</i> -偶联), $J=1.6$ Hz (<i>m</i> -偶联), 7.15(t, 1H, $J=8.4$ Hz (<i>o</i> -偶联), 7.26-7.31(m, 2H), 7.36(d, 1H, $J=7.6$ Hz (<i>o</i> -偶联), 7.84(宽 s, 1H), 8.12(宽 s, 1H)	δ 2.46(s, 3H), 5.67(s, 2H), 7.10(dt, $J=8.4$ Hz (<i>o</i> -偶联), 7.30(d, 1H, $J=8.0$ Hz (<i>o</i> -偶联), 7.37(dt, 1H, $J=5.2$ Hz, $J=9.2$ Hz), 7.83(s, 1H), 7.88(宽 s, 1H), 8.00(d, 1H, $J=8.4$ Hz (<i>o</i> -偶联), 8.17(宽 s, 1H)
296.11	335.09
5, 15.53	5, 15.29

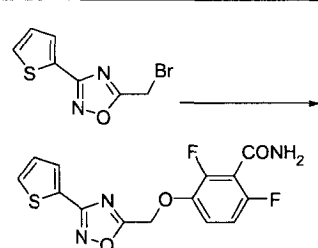
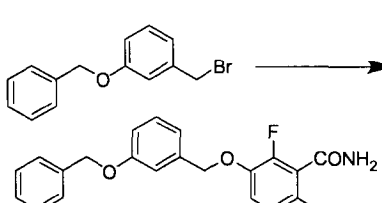
[0417]

149	150
2,6-二氟代-3-(5-苯乙烯基-[1,2,4]噁二唑-3-基甲氧基)-苯甲酰胺	2,6-二氟代-3-(5-噻吩-3-基-[1,2,4]噁二唑-3-基甲氧基)-苯甲酰胺
	
3-溴甲基-5-苯乙烯基-[1,2,4]噁二唑	3-溴甲基-5-噻吩-3-基-[1,2,4]噁二唑
0.265g, 1.0 mmol; 2 ml; 0.173g 1.0 mmol; 0.483g 3.5 mmol	0.245g, 1.0 mmol; 2 ml; 0.173g, 1.0 mmol; 0.483g, 3.5 mmol
25 °C, 24 h	25 °C, 24 h
40:60	30:70
0.089g, 25%, 白色固体	0.067 g, 20%, 白色固体
δ 5.41(s, 2H), 7.11(dt, 1H, $J=8.4$ Hz (o -偶联)), 7.35-7.47(m, 5H), 7.78-7.93(m, 4H), 8.16(宽 s, 1H)	δ 5.43(s, 2H), 7.11(dt, 1H, $J=8.8$ Hz (o -偶联)), 7.38(dt, $J=5.2$ Hz, $J=9.2$ Hz), 7.70(d, 1H, $J=5.2$ Hz), 7.85-7.87(m, 2H), 8.15(宽 s, 1H) 8.64(t, 1H, $J=1.2$)
358.14	338.08
5, 9.2	5, 8.66

[0418]

151	152
3-(5-溴代-喹啉-2-基甲氧基)-2,6-二氟代-苯甲酰胺	2,6-二氟代-3-(5-噻吩-2-基-[1,3,4]噁二唑-2-基甲氧基)-苯甲酰胺
	
5-溴代-2-溴甲基-喹啉	2-溴甲基-5-噻吩-2-基-[1,3,4]噁二唑
0.300g, 1.0 mmol; 1.5 ml; 0.173g, 1.0 mmol; 0.483g, 3.5 mmol	0.245 g, 1.0 mmol; 2 ml; 0.173 g, 1.0 mmol; 0.483g, 3.5 mmol
室温, 过夜	室温, 过夜
35:65	30:70
0.086g, 22%, 白色固体	0.0842 g, 25%, 灰白色固体
δ 5.50(s, 2H), 7.06(dt, 1H, $J=8.4$ Hz (o -偶联), 7.30-7.31(m, 1H), 7.73(t, 1H, $J=8.0$ Hz), 7.83(d, 1H, $J=8.8$ Hz (o -偶联), 7.87(宽 s, 1H), 7.99(d, 1H, $J=7.6$ Hz (o -偶联), 8.06(d, 1H, $J=8.8$ Hz (o -偶联), 8.16(宽 s, 1H), 8.60(d, 1H, $J=8.8$ Hz (o -偶联)	δ 5.55(s, 2H), 7.14(dt, 1H, $J=9.2$ Hz (o -偶联), 7.31(dd, 1H, $J=4.8$ Hz), 7.43(dt, 1H, $J=9.2$ Hz, $J=5.2$ Hz), 7.86(dd, 1H, $J=4.8$ Hz), 7.88(宽 s, 1H), 7.99(d, 1H, $J=5.2$ Hz), 8.15(宽 s, 1H)
393.01	338.1
5, 15.70	5, 8.95

[0419]

153	154
2,6-二氟代-3-(3-噻吩-2-基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲氧基)-苯甲酰胺	3-(3-苄氧基-苄基)-2,6-二氟代-苯甲酰胺
	
5-溴甲基-3-噻吩-2-基-[1,2,4]噁二唑	3-苄氧基-苄基溴
0.245g, 1.0 mmol; 2 ml; 0.173g, 1.0 mmol; 0.483g, 3.5 mmol	0.276g, 1.0 mmol; 2 ml; 0.173g, 1.0 mmol; 0.483g, 3.5 mmol
25 °C, 24 h	25 °C, 24 h
50:50	45:55
0.045 g, 13%, 黄色固体	0.035 g, 10%, 灰白色固体
δ 5.67(s, 2H), 7.13(dt, 1H, $J=8.8$ Hz (o -偶联), $J=1.6$ Hz (m -偶联), 7.28(dd, 1H, $J=4.0$ Hz (o -偶联), 7.38(dt, 1H $J=9.2$ Hz (o -偶联, 5.2 Hz), 7.83(dd, 1H, $J=3.6$ Hz (o -偶联), 7.91(宽 s, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.18(宽 s, 1H)	δ 5.10(s, 2H), 5.15(s, 2H), 6.98-7.09(m, 4H), 7.22-7.28(m, 3H), 7.39(t, 2H, $J=7.2$, (o -偶联), 7.37(d, 2H, $J=7.2$ (o -偶联), 7.85(宽 s, 1H), 8.13(宽 s, 1H)
338.13	370.17
5, 9.26	5, 10.18

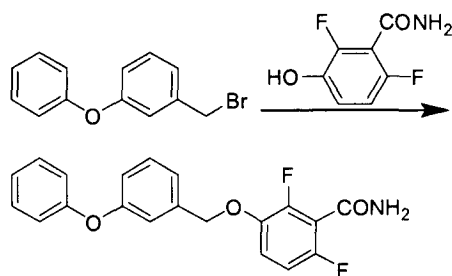
[0420]

156	157
3-(6-氯-噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基甲氧基)-2,6-二氟代-苯甲酰胺	2,6-二氟代-3-[5-(2-羟基-苯基)-苯并噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺
2-溴甲基-6-氯-噻唑并[5,4-c]吡啶	2-(2-溴甲基-苯并噻唑-5-基)-苯酚
0.050g, 0.189 mmol; 5 ml; 0.0328g, 0.189 mmol; 0.0916g, 0.663 mmol	0.036g, 0.1 mmol; 5 ml; 0.020g, 0.11 mmol; 0.030g, 0.385 mmol
25 °C, 过夜	25 °C, 过夜
50:50	50:50
0.012g, 18%, 黄色固体	0.005g, 10.0 %, 黄色固体
δ 5.78(s, 2H), 7.12(dt, 1H, $J=8.8$ Hz (o -偶联)), 7.38-7.44(m, 1H), 7.91(宽 s, 1H), 8.20(宽 s, 2H), 9.25(s, 1H)	δ 5.71(s, 2H), 6.91(t, 1H, $J=5.6$ Hz), 6.97(d, 1H, $J=8.4$ Hz (o -偶联)), 7.11(dt, 1H, $J=9.2$ Hz (o -偶联)), 7.20(t, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.35(d, 1H, $J=8.8$ Hz (o -偶联)), 7.39-7.43(m, 1H), 7.64(d, 1H, $J=8.8$ Hz (o -偶联)), 7.89(宽 s, 1H), 8.13(d, 2H, $J=8.4$ Hz), 8.18(宽 s, 1H)
355.9	413.01
5, 15.25	5, 15.22

[0421]

158	159
3-[5-溴代-4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2,6-二氟代-苯甲酰胺	3-[5-溴代-4-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2,6-二氟代-苯甲酰胺
5-溴代-2-溴甲基-4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑	5-溴代-2-溴甲基-4-(4-氯-苯基)-噻唑
1.1g, 3.0 mmol; 10 ml; 0.524g, 3.0 mmol; 1.46g, 10.2 mmol	0.3511g, 0.950mmol; 10 ml; 0.203g, 1.1 mmol; 0.570g, 4.1 mmol
25 °C, 过夜	25 °C, 过夜
35:65	35:65
0.140g, 10%, 灰白色固体	0.280g, 60%, 黄色固体

[0422]



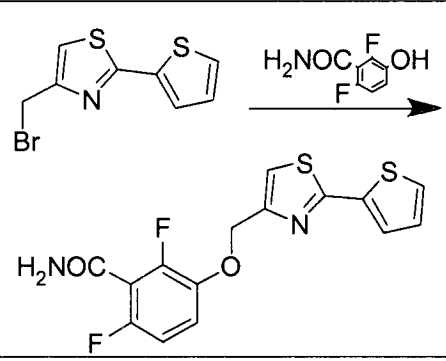
[0423]

δ 3.81(s, 3H), 5.54(s, 2H), 7.06(d, 2H, $J=8.4$ Hz (o -偶联)), 7.12(dt, 1H, $J=9.2$ Hz (o -偶联)), 7.40(dt, 1H, $J=9.2$ Hz (o -偶联)), 7.84(d, 2H, $J=8.8$ Hz (o -偶联)), 7.89(宽 s, 1H), 8.16(宽 s, 1H)	δ 5.55(s, 2H), 7.13(dt, 1H, $J=8.8$ Hz (o -偶联)), 7.40(dt, 1H, $J=9.2$ Hz (o -偶联)), 7.59(d, 2H, $J=8.4$ Hz (o -偶联)), 7.91(d, 2H, $J=8.4$ Hz (o -偶联)), 7.89(s, 1H), 8.16(宽 s, 1H)
455.08 和 457.07	459.05, 461.05
5, 10.49	5, 11.26
161	162
2,6-二氟代-3-(3-吡咯-1-基-苄氧基)-苯甲酰胺	2,6-二氟代-3-(3-苯氧基-苄氧基)-苯甲酰胺
1-(3-溴甲基-苯基)-1H-吡咯	3-苯氧基苄基溴
0.235g, 1.0 mmol; 5 ml; 0.173g, 1.0 mmol; 0.483g, 3.5 mmol	0.263g, 1.0 mmol; 5 ml; 0.173g, 1.0 mmol; 0.483g, 3.5 mmol
25 °C, 过夜	25 °C, 过夜
35:65	35:65

[0424]

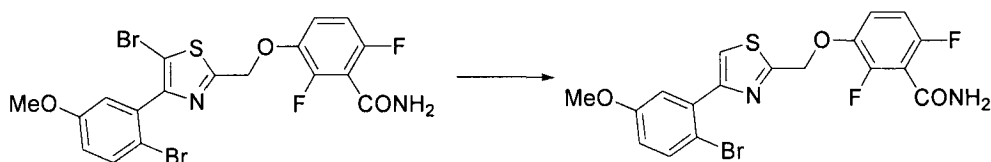
0.120g, 35%, 白色固体	0.105g, 31%, 白色固体
δ 5.23(s, 2H), 6.28(t, 2H, $J=2.0$, Hz (m -偶联)), 7.07(dt, 1H), 7.30(d, 2H, $J=8.0$, (o -偶联)), 7.37(t, 2H, $J=2.0$ Hz (m -偶联)), 7.48(t, 1H, $J=8.0$ Hz (o -偶联)), 7.56(d, 1H, $J=9.2$ Hz (o -偶联)), 7.66(s, 1H), 7.85(宽 s, 1H), 8.13(宽 s, 1H)	δ 5.17(s, 2H), 6.96-7.05(m, 3H), 7.07(d, 2H, $J=8.0$ Hz), 7.16(t, 1H, $J=7.6$ Hz (o -偶联)), 7.20(d, 1H, $J=7.6$ Hz (o -偶联)), 7.25(dt, 1H, $J=9.2$ Hz (o -偶联)), $J=5.2$ Hz), 7.38-7.43(m, 3 H), 7.85(宽 s, 1H), 8.13(宽 s, 1H)
329.08	356.09
5, 9.90	5, 10.29

[0425]

163
2,6-二氟代-3-(5-苯基-噻唑-2-基甲氧基)-苯甲酰胺

4-溴甲基-2-噻吩-2-基-噻唑
0.260g, 1mmol; 5 ml; 0.173g, 1mmol; 0.483g, 3.5mmol
25 °C, 过夜
35:65
0.105g, 30%, 白色固体
δ 5.25(s, 3H), 7.09(t, 2H, $J=8.4$ Hz (o -偶联)), 7.16-7.18(m, 1H), 7.38(m, 1H), 7.68(d, 1H, $J=3.6$ Hz (o -偶联)), 7.74(d, 1H, $J=4.8$ Hz (o -偶联)), 7.85(宽 s, 1H), 8.13(宽 s, 1H)
353.08
5, 9.02

[0426] 实施例 100: 3-[4-(2-溴代-5-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2,6-二氟代-苯甲酰胺

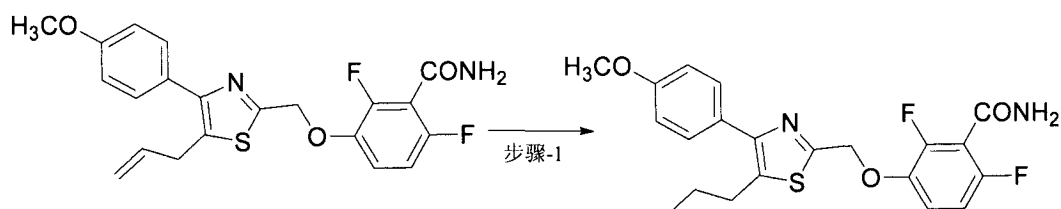
[0427]



[0428] 在 3-[5-溴代-4-(2-溴代-5-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2,6-二氟代-苯甲酰胺 (0.06g, .0001mol) 的 6ml 乙酸溶液中加入锌 (0.06g, .0001mol)。将反应混合物回流 30 分钟。使反应混合物到达 25°C。将该反应混合物在硅藻土滤床上过滤, 向滤液中加水使产物沉淀。过滤得到白色固体并干燥 (0.006g, 12%)。¹H NMR(DMSO, 400MHz), 3.79(s, 3H), 5.59(s, 2H), 6.94(dd, 1H, $J = 8.8$ Hz (o -偶联)), $J = 4.0$ Hz), 7.09-7.15(m, 1H), 7.27(d, 1H, $J=4.0$ Hz), 7.40-7.43(m, 1H), 7.63(d, 1H, $J = 8.8$ Hz (o -偶联)), 7.89(宽 s, 1H), 8.11(s, 1H), 8.18(s, 1H); MS ES+(455.08 和 457.08)。HPLC(方法 5) $R_t = 10.21$ 分钟。

[0429] 实施例 118: 2,6-二氟代-3-[4-(4-甲氧基-苯基)-5-丙基-噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺

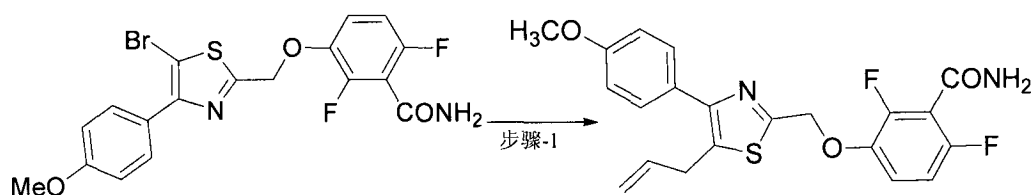
[0430]



[0431] 在 3-[5-烯丙基-4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2,6-二氟代-苯甲酰胺 (0.1g, 0.02mmol) 的 5ml 无水甲醇溶液中加入干燥的 50mg 干 Pd-C。氢气环境下, 将该反应混合物在 25℃ 下搅拌 12 小时。使反应混合物在硅藻土滤床上过滤。滤液减压蒸发至干并在硅胶柱 (230-400 μ) 上通过柱色谱纯化残留物, 用乙酸乙酯/己烷 (50 : 50) 洗脱, 得到白色固体形式的标题化合物 (0.02g, 2%)。¹H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) ; δ 0.92 (t, 3H, J = 7.2Hz), 1.63-1.65 (m, 2H), 2.8 (t, 2H, J = 7.6Hz (o-偶联)), 3.79 (s, 3H), 5.47 (s, 2H), 7.02 (d, 2H, J = 8.8Hz (o-偶联)), 7.11 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.53 (d, 2H, J = 8.8Hz (o-偶联)), 7.88 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.38 (d, 1H, J = 8.4Hz (o-偶联))。MS ES+ (419.14), HPLC (方法 5) Rt = 16.58 分钟。

[0432] 实施例 120: 3-[5-烯丙基-4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2,6-二氟代-苯甲酰胺

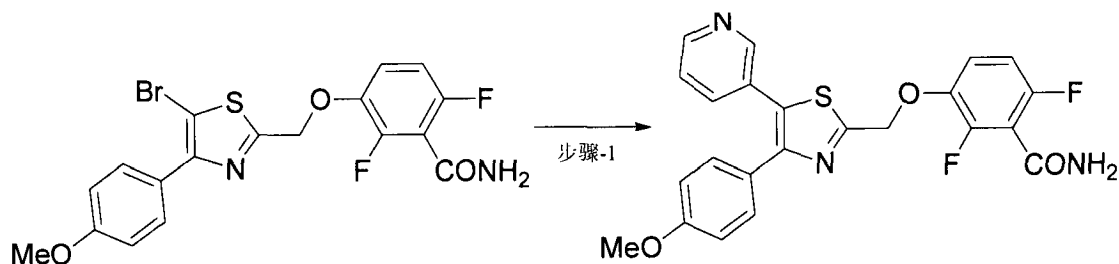
[0433]



[0434] 在 3-[5-溴代-4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2,6-二氟代-苯甲酰胺 (0.1g, 0.0002mol) 的 5ml 无水 DMF 溶液中加入烯丙基三丁基锡 (0.072g, 0.0002mol), 并使反应混合物脱气 10 分钟。然后, 加入四苯膦钾 (0) (0.025g, 0.0002mol)。氮气环境下, 将反应混合物在 120℃ 下加热 12 小时。然后将反应混合物冷却至室温。向其中加入 100ml 水并用乙酸乙酯萃取化合物, 将合并的有机层在无水 Na_2SO_4 上干燥, 减压蒸发至干。将化合物在硅胶柱 (230-400 μ) 上通过柱色谱纯化, 用甲醇/DCM (2 : 98) 洗脱, 得到棕色固体形式的标题化合物 (0.120g, 60%)。¹H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) ; δ 3.79 (s, 3H), 5.11-5.14 (m, 1H), 5.16 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.57 (s, 1H), 5.99-6.06 (m, 1H), 7.03 (d, 2H, J = 8.4Hz (o-偶联)), 7.11 (dt, 1H, J = 9.2Hz (o-偶联)), 7.36-7.42 (m, 1H), 7.56 (d, 2H, J = 8.8Hz (o-偶联)), 7.88 (宽 s, 1H), 8.16 (宽 s, 1H)。MS ES+ (417.06), HPLC (方法 5) Rt = 16.96 分钟。

[0435] 实施例 121: 2,6-二氟代-3-[4-(4-甲氧基-苯基)-5-吡啶-3-基-噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺

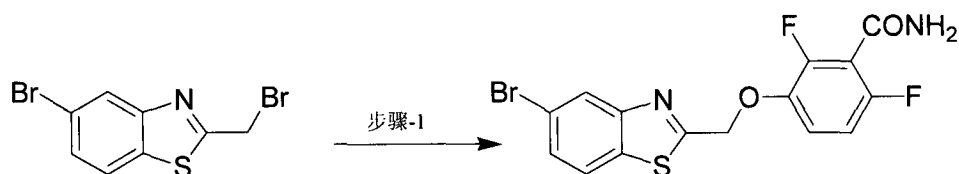
[0436]



[0437] 在 3-[5-溴代-4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2,6-二氟代-苯甲酰胺 (0.1g, 0.02mmol) 的 DMF : H₂O (2 : 1) 溶液中, 加入 3-吡啶硼酸 (0.054g, 0.04mmol), 磷酸钾 (0.056g, 0.025mmol)。使该反应混合物脱气 10 分钟, 然后加入二氯代双[(三苯膦)-钯(II)] (0.023g, 0.003mmol), 再脱气 10 分钟。氮气环境下, 将该反应混合物在 120℃ 下加热 12 小时。蒸馏去除 DMF, 冷却至室温后, 将水加入到反应混合物中, 用乙酸乙酯萃取, 将合并的有机层在无水 Na₂SO₄ 上干燥, 减压蒸发至干。将化合物在硅胶柱二氧化硅 (230-400 μ) 上通过柱色谱纯化, 用乙酸乙酯/己烷 (50 : 50) 洗脱, 得到黄色固体形式的标题化合物 (0.050g, 50%)。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 3.75(s, 3H), 5.59(s, 2H), 6.92(d, 2H, J = 8.8Hz (o-偶联)), 7.14(dt, 1H, J = 9.2Hz (o-偶联)), 7.36(d, 2H, J = 8.4Hz (o-偶联)), 7.45(dt, 2H, J = 9.2Hz (o-偶联)) J = 5.2Hz (o-偶联), 7.79(m, 1H), 7.88(宽 s, 1H), 8.16(宽 s, 1H), 8.53(d, 1H, J = 2.0Hz (m-偶联)), 8.57(d, 1H, J = 4.8Hz)。MS ES+(454.10), HPLC(方法 5) Rt = 15.26 分钟。

[0438] 实施例 123: 3-(5-溴代-苯并噻唑-2-基甲氧基)-2,6-二氟代-苯甲酰胺

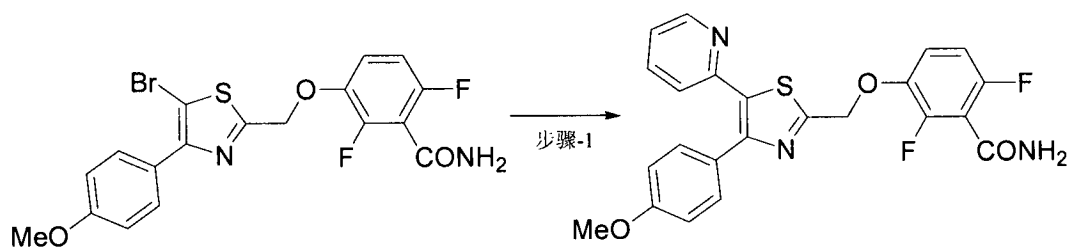
[0439]



[0440] 在 5-溴代-2-溴甲基-苯并噻唑 (1.1g, 0.358mmol) 的 5ml 无水 DMF 溶液中, 加入 2,6-二氟代-3-羟基苯甲酰胺 (0.620g, 0.22mol) 和碳酸钾 (1.73g, 1.25mmol)。氮气环境下, 将该反应混合物在 25℃ 下搅拌 24 小时。将水加入到反应混合物中, 使化合物析出, 过滤并用乙醚洗涤, 得到黄色固体形式的标题化合物 (1.1g, 76%)。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 5.71(s, 2H), 7.11(dt, 1H J = 8.8Hz (o-偶联)), 7.38-7.39(m, 1H), 7.65(d, 1H, J = 8.8Hz (o-偶联)), 7.90(宽 s, 1H), 8.13(d, 1H, J = 8.8Hz (o-偶联)), 8.18(s, 1H), 8.26(宽 s, 1H)。MS ES+(400.9), HPLC(方法 5) Rt = 16.57 分钟。

[0441] 实施例 125: 2,6-二氟代-3-[4-(4-甲氧基-苯基)-5-吡啶-2-基-噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺

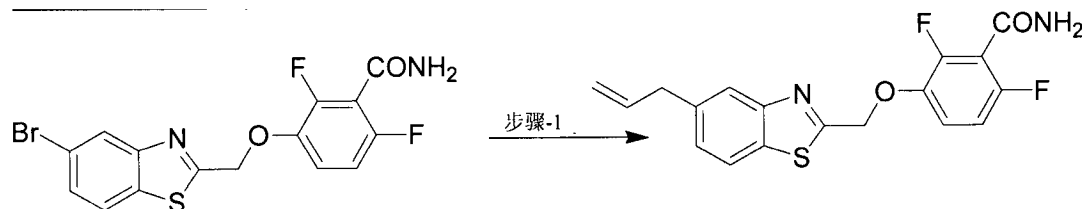
[0442]



[0443] 在 3-[5-溴代-4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2,6-二氟代-苯甲酰胺 (0.1g, 0.02mmol) 的 5ml 无水 DMF 溶液中加入 2-三丁基甲锡烷基吡啶 (0.081g, 0.02mmol), 脱气 10 分钟。将四(三苯膦)钯(0) (0.026g, 0.002mmol) 加入反应混合物中, 再脱气 10 分钟, 然后在氮气环境下, 在 120℃ 下加热 12 小时。然后使反应混合物冷却至室温, 加入水, 用乙酸乙酯萃取, 将合并的有机层在无水 Na₂SO₄ 上干燥, 减压蒸发至干。将化合物在硅胶柱 (230-400 μ) 上通过柱色谱纯化, 用乙酸乙酯 (40 : 60) 洗脱, 得到白色固

体形式的标题化合物 (0.120g, 60%)。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ 3.80(s, 3H), 5.55(s, 2H), 6.99(d, 2H, J = 8.8Hz(o-偶联)), 7.12(dt, 1H, J = 8.8Hz(o-偶联)), 7.23(d, 1H, J = 8.0Hz(o-偶联)), 7.29-7.32(m, 1H), 7.44(d, 2H, J = 8.8Hz(o-偶联)), 7.62(m, 1H), 7.69(dt, 1H, J = 8.0Hz(o-偶联)), 7.88(宽s, 1H), 8.17(宽s, 1H), 8.60(d, 1H, J = 4.0Hz), MS ES+(454.18), HPLC(方法5) Rt = 15.6 分钟。

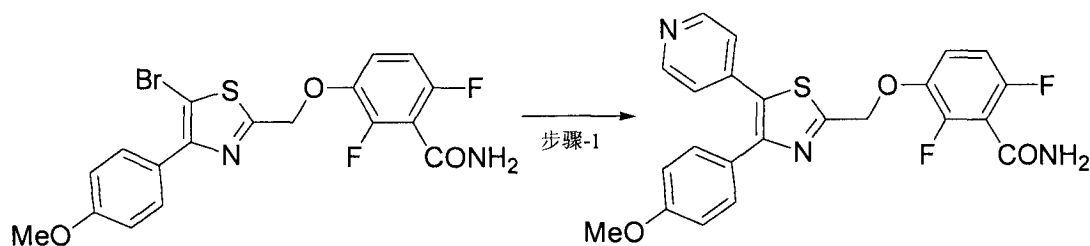
[0444] 实施例 126: 3-(5-烯丙基-苯并噻唑-2-基甲氧基)-2,6-二氟代-苯甲酰胺
[0445]



[0446] 在 3-(5-溴代-苯并噻唑-2-基甲氧基)-2,6-二氟代-苯甲酰胺 (0.1g, 0.025mol) 的 5ml 无水 DMF 溶液中, 加入烯丙基三丁基锡 (0.083g, 0.025mol), 使反应混合物脱气 10 分钟。加入四(三苯膦)钯 (0) (0.029g, 0.0025mol), 再脱气 10 分钟。氮气环境下, 将反应化合物在 120℃ 下加热 1 小时, 然后冷却至室温, 将水加入反应混合物中, 用乙酸乙酯萃取, 将合并的有机层在无水 Na₂SO₄ 上干燥, 减压蒸发至干。将化合物用乙酸乙酯/己烷结晶, 产生棕色固体形式的标题化合物 (0.050g, 55%)。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ 3.52(d, 2H, J = 6.4Hz), 5.07-5.13(m, 1H), 5.68(s, 2H), 5.98-6.05(m, 1H), 7.10(dt, 1H, J = 8.4Hz(o-偶联)), 7.31(d, 1H, J = 8.4Hz(o-偶联)), 7.38(dt, 1H, J = 9.2Hz(o-偶联), J = 5.2Hz), 7.83(s, 1H), 7.89(宽s, 1H), 8.05(d, 1H, J = 8.4Hz(o-偶联)), 8.17(宽s, 1H) MS ES+(361.05), HPLC(方法5) Rt = 16.74 分钟。

[0447] 实施例 127: 2,6-二氟代-3-[4-(4-甲氧基-苯基)-5-吡啶-4-基-噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺

[0448]

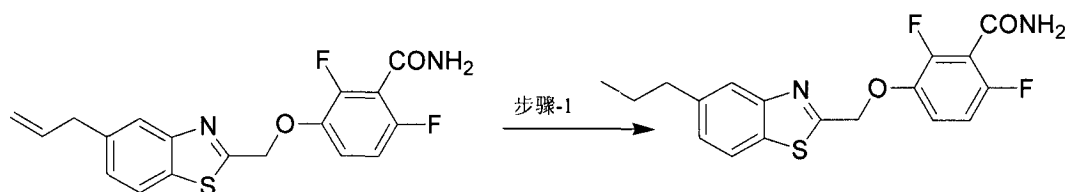


[0449] 在 3-[5-溴代-4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2,6-二氟代-苯甲酰胺 (0.2g, 0.43mmol) 的 5ml 无水 DMF : H₂O (2 : 1) 溶液中, 加入 4-吡啶硼酸 (0.108g, 0.87mmol), 磷酸钾 (0.112g, 0.51mmol)。然后使反应混合物脱气 10 分钟, 加入二氯代双[(三苯膦)-钯 (II)] (0.046g, 0.06mmol), 再脱气 10 分钟。氮气环境下, 将反应混合物在 120℃ 下加热 12 小时。蒸馏去除 DMF, 冷却至室温后, 将水加入到反应混合物中, 用乙酸乙酯萃取, 将合并的有机层在无水 Na₂SO₄ 上干燥, 减压蒸发至干。将化合物在硅胶柱 (230-400 μ) 上通过柱色谱纯化, 用乙酸乙酯/己烷 (50 : 50) 洗脱, 得到白色固体形式的标题化合物 (0.045g, 49%)。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ 3.80(s, 3H), 5.59(s, 2H), 6.94(d, 2H, J = 8.8Hz(o-偶联)), 7.14(dt, 1H), 7.34(d, 1H, J = 6.0Hz(o-偶联)), 7.38(d, 2H, J = 8.8Hz(o-偶联)), 7.41-7.45(m, 1H), 7.89(宽s, 1H), 8.17(s, 1H), 8.60(dd, 1H)

MSES+(454.12), HPLC(方法5) Rt = 13.55 分钟。

[0450] 实施例 135: 2,6-二氟代-3-(5-丙基-苯并噻唑-2-基甲氧基)-苯甲酰胺

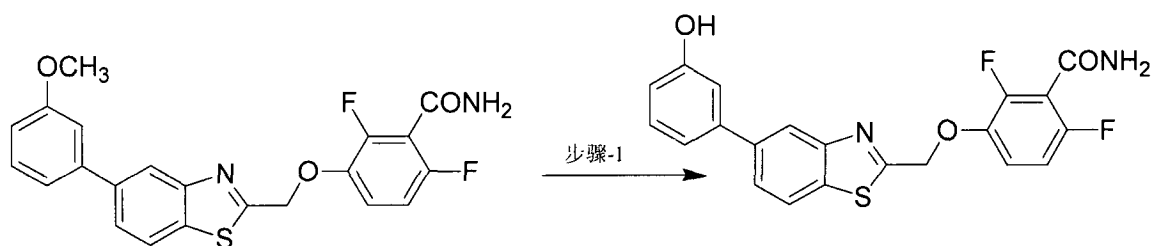
[0451]



[0452] 在 3-(5-烯丙基-苯并噻唑-2-基甲氧基)-2,6-二氟代-苯甲酰胺 (0.1g, 0.27mmol) 的 5ml 无水甲醇溶液中, 加入 20mg 干 Pd-C。氢气环境下, 将该反应混合物在 25℃ 下搅拌 12 小时。将反应混合物在硅藻土滤床上过滤。将滤液减压蒸发至干, 化合物用乙酸乙酯/己烷结晶, 产生淡黄色固体形式的标题化合物 (0.014g, 14%)。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ 0.92(t, 3H, J = 7.2Hz), 1.62-1.68(m, 2H), 2.71, 2H, J = 7.2Hz), 5.67(s, 2H), 7.12(dt, 1H, J = 8.8Hz(o-偶联) J = 1.6Hz), 7.32(d, 1H, J = 8.4(o-偶联)), 7.38(dt, 1H, J = 9.2Hz(o-偶联), J = 5.2Hz), 7.83(s, 1H), 7.89(宽 s, 1H), 8.01(d, 1H, J = 8.4Hz(o-偶联)), 8.17(宽 s, 1H)。MS ES+(363.08), HPLC(方法5) Rt = 17.64 分钟。

[0453] 实施例 136: 2,6-二氟代-3-[5-(3-羟基-苯基)-苯并噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺

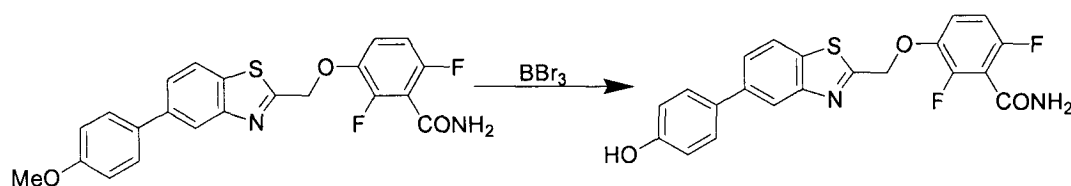
[0454]



[0455] -78℃ 下, 在 2,6-二氟代-3-[5-(3-甲氧基-苯基)-苯并噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺 (0.14g, 0.3mmol) 的 15ml 无水 DCM 悬浮液中, 逐滴加入三溴化硼 (0.493g, 1.9mmol)。氮气环境下, 将该反应混合物在 -78℃ 下搅拌 3 小时。0℃ 下, 在反应混合物中加入 5ml 水。化合物用乙酸乙酯萃取。合并的有机层在无水 Na₂SO₄ 上干燥, 减压蒸发至干。将化合物在硅胶柱 (230-400 μ) 上通过柱色谱纯化, 用乙酸乙酯 (40 : 60) 洗脱, 得到黄色固体形式的标题化合物 (0.020g, 14%)。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ 5.71(s, 2H), 6.80(dd, 1H, J = 9.6Hz(o-偶联)), 7.11(dt, 1H, J = 8.0Hz(o-偶联)), 7.17(dt, 1H, J = 8.0Hz(o-偶联)), 7.29(t, 1H, J = 8.0Hz(o-偶联)), 7.39-7.43(m, 1H), 7.71(dd, 1H, J = 9.6Hz), 7.89(宽 s, 1H), 8.18-8.22(m, 2H)。MS ES+(413.01), HPLC(方法5) Rt = 14.95 分钟

[0456] 实施例 140: 2,6-二氟代-3-[5-(4-羟基-苯基)-苯并噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺

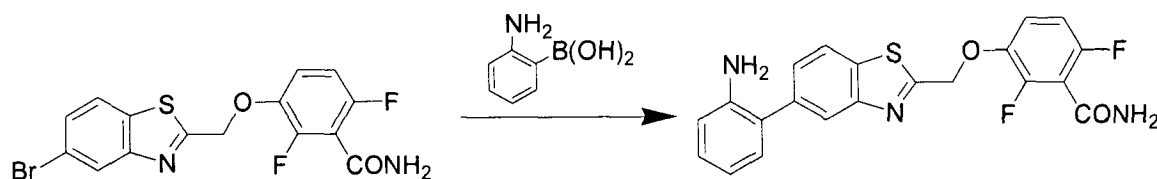
[0457]



[0458] 将化合物 2,6-二氟代-3-[5-(4-甲氧基-苯基)-苯并噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺 (0.095g, 0.223mmol) 溶解于 5ml DCM 中, 冷却至 -70℃。在该溶液中逐滴加入 BBr₃ (0.1ml 0.156mmol)。滴加完成后, 将反应混合物在室温下搅拌 30 分钟。反应混合物用 MeOH 淬灭。浓缩反应混合物并用柱色谱纯化, 得到 (0.0025g, 3%) 白色固体形式的化合物。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz); δ 5.70 (s, 2H), 6.88 (d, 1H, J = 8.4Hz (o-偶联)), 7.10 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.60 (d, 2H, J = 8.8Hz, (o-偶联)), 7.71 (d, 2H), 7.89 (宽 s, 1H), 8.13-8.17 (m, 2H), 9.62 (宽 s, 1H); MS ES+ (413.0)。

[0459] 实施例 141: 3-[5-(2-氨基-苯基)-苯并噻唑-2-基甲氧基]-2,6-二氟代-苯甲酰胺

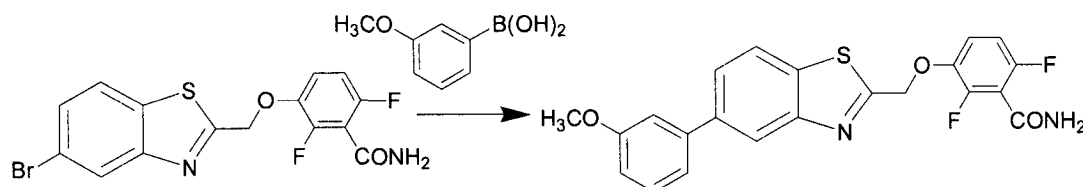
[0460]



[0461] 氮气环境、室温下, 在化合物 3-(5-溴代-苯并噻唑-2-基甲氧基)-2,6-二氟代-苯甲酰胺 (0.3g 0.755mmol) 的无水 DMF : H₂O (5mL : 2.5mL) 溶液中, 加入苯基胺-2-硼酸 (0.260g, 1.5mmol) 和 K₂CO₃ (0.125g, 0.9mmol)。然后将反应混合物脱气半小时。将二氯代双[(三苯膦)-钯(II)]加入反应混合物 (0.080g, 0.113mmol) 中, 再脱气半小时, 氮气环境下将反应混合物在 120℃ 下加热 2 小时。蒸馏去除 DMF, 冷却至室温后, 将水加入反应混合物中, 用乙酸乙酯萃取, 将合并的有机层在无水 Na₂SO₄ 上干燥, 减压蒸发至干。化合物在硅胶柱 (230-400 μ) 上通过柱色谱纯化, 用乙酸乙酯/己烷 (50 : 50) 洗脱, 得到黄色固体形式的标题化合物 (0.025g, 8%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz); δ 4.86 (宽 s, 2H), 5.71 (s, 2H), 6.66 (dt, 1H, J = 8.4Hz (o-偶联)), 6.78 (d, 1H, J = 7.2Hz (o-偶联)), 7.04-7.13 (m, 3H), 7.37-7.44 (m, 1H), 7.51 (dd, 1H, J = 8.4Hz (o-偶联), J = 1.6Hz (m-偶联)), 7.89 (宽 s, 1H), 8.00 (宽 s, 1H), 8.18 (d, 2H, J = 4.0Hz); MS ES+ (412.16), HPLC (方法 5) Rt = 15.33 分钟。

[0462] 实施例 143: 2,6-二氟代-3-[5-(3-甲氧基-苯基)-苯并噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺

[0463]

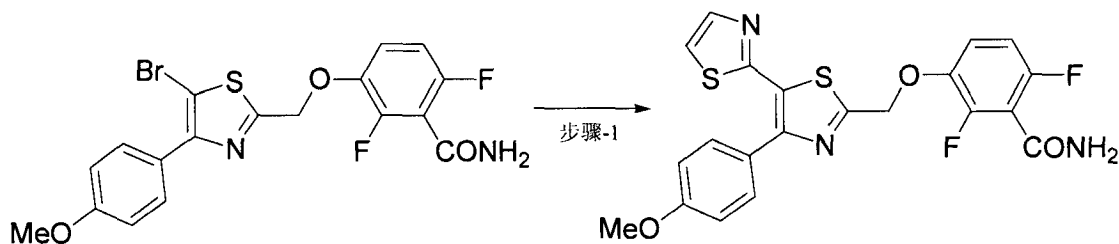


[0464] 惰性条件、室温下, 在化合物 3-(5-溴代-苯并噻唑-2-基甲氧基)-2,6-二氟代-苯甲酰胺 (0.300g, 0.755mmol) 的无水 DMF : H₂O (5mL : 2.5mL) 溶液中, 加入 3-甲氧基苯基硼酸 (0.228g, 1.5mmol) 和 K₃PO₄ (0.190g, 0.9mmol), 脱气半小时。然后在反应混合物中加入二氯代双[(三苯膦)-钯(II)] (0.078g, 0.075mmol), 再脱气半小时。氮气环境下, 将反应混合物在 120℃ 下加热 2 小时。蒸馏去除 DMF, 冷却至室温。将水加入反应混合物中, 用乙酸乙酯萃取, 将合并的有机层在无水 Na₂SO₄ 上干燥, 减压蒸发至干。化合物在

硅胶柱 (230-400 μ) 上通过柱色谱纯化, 用乙酸乙酯 / 己烷 (50 : 50) 洗脱, 得到白色固体形式的标题化合物 (0.140g, 43%)。 ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) : δ 3.85(s, 3H), 5.72(s, 2H), 6.97(t, 1H, J = 6.8Hz (o- 偶联)), 7.11(t, 1H, J = 8.8Hz, (o- 偶联)), 7.30(宽 s, 1H), 7.34(d, 1H, J = 8.8Hz (o- 偶联)), 7.40(dd, 2H, J = 8.0Hz (o- 偶联)), 7.79(d, 1H, J = 8.0Hz (o- 偶联)), 7.90(宽 s, 1H), 8.18(宽 s, 1H), 8.21(d, 1H, J = 8.0Hz) ;MSES+(427.14), HPLC(方法 5) R_t = 16.48 分钟。

[0465] 实施例 155 : 2,6-二氟代-3-[4'-(4-甲氧基-苯基)-[2,5']二噻唑基-2'-基甲氧基]-苯甲酰胺

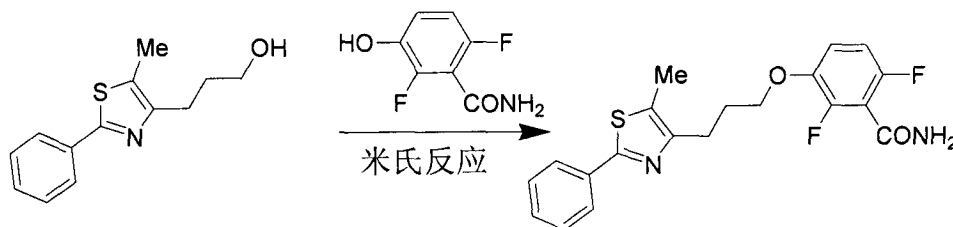
[0466]



[0467] 在 3-[5-溴代-4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2,6-二氟代-苯甲酰胺 (0.1g, 0.2mmol) 的 5ml 无水 DMF 溶液中, 加入 2-三丁基甲锡烷基噻唑 (0.071g, 0.2mmol), 使反应混合物脱气 10 分钟。然后加入四苯基磷钨 (0) (0.026g, 0.2mmol)。氮气环境下, 将反应混合物在 120°C 下加热 12 小时。然后使反应混合物冷却至室温。加入 100ml 水, 化合物用乙酸乙酯萃取, 将合并的有机层在无水 Na_2SO_4 上干燥, 减压蒸发至干。化合物在硅胶柱 (230-400 μ) 上通过柱色谱纯化, 用乙酸乙酯 (40 : 60) 洗脱, 得到黄色固体形式的标题化合物 (0.003g, 3%)。 ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) : δ 3.82(s, 3H), 5.57(s, 2H), 7.06(d, 1H, J = 8.4Hz (o- 偶联)), 7.13(dt, 1H), 7.39-7.47(m, 1H), 7.51(d, 2H, J = 8.4Hz (o- 偶联)), 7.52-7.58(m, 1H), 7.59-7.86(m, 2H), 7.68(d, 1H, J = 3.2Hz), 7.84(d, 1H, J = 3.2Hz), 7.89(宽 s, 1H), 8.18(宽 s, 1H), 9.12(s, 1H) ;MS ES+(460.01), HPLC(方法 5) R_t = 15.64 分钟。

[0468] 实施例 160 : 2,6-二氟代-3-[3-(5-甲基-2-苯基-噻唑-4-基)-丙氧基]-苯甲酰胺

[0469]



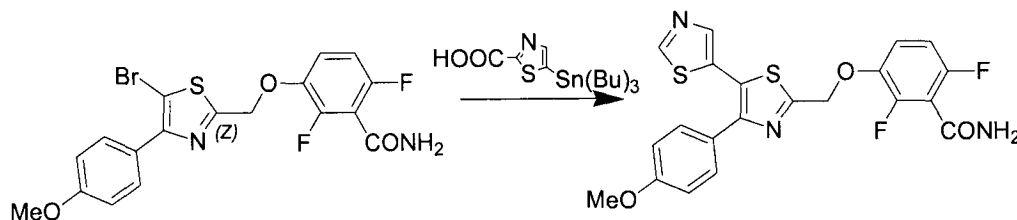
[0470] 3-(5-甲基-2-苯基-噻唑-4-基)-丙-1-醇

[0471] 在 3-(5-甲基-2-苯基-噻唑-4-基)-丙-1-醇 (0.219g, 1.0mmol) 的 5ml 无水 DMF 溶液中, 加入 2,6-二氟代-3-羟基苯甲酰胺 (0.173g, 1.0mmol), PPh_3 (0.262g, 1.0mmol) 和二异丙基偶氮二羧酸酯 (0.202g, 1.0mmol)。氮气环境下, 将反应混合物在 80°C 下搅拌过夜。将反应混合物减压蒸发至干, 残留物在硅胶柱 (230-400 μ) 上通过柱色谱纯化, 用乙酸乙酯 / 己烷 (35 : 65) 洗脱, 得到白色固体形式的标题化合物 (0.050g, 13%)。 ^1H

NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) : δ 2.44(宽 s, 3H), 3.14(t, 2H, $J = 6.4$ Hz), 4.35(t, 2H, $J = 6.4$ Hz), 7.04(dt, 1H, $J = 9.2$ Hz (o-偶联)), 7.22-7.28(m, 1H), 7.43-7.49(m, 3H), 7.83-7.86(m, 3H), 8.10(s, 1H); MS ES+(375.15), HPLC(方法5) $R_t = 10.67$ 分钟。

[0472] 实施例 164: 2,6-二氟代-3-[4-(4-甲氧基-苯基)-[5,5']二噻唑基]-2-基甲氧基]-苯甲酰胺

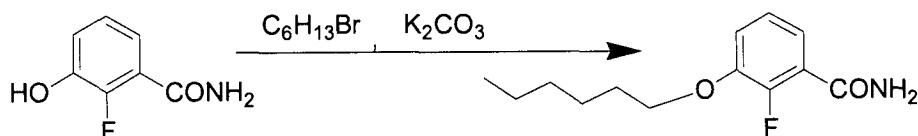
[0473]



[0474] 在 2,6-二氟代-3-[4-(4-甲氧基-苯基)-[5,5']二噻唑基]-2-基甲氧基]-苯甲酰胺 (0.100g, 0.2mmol) 的 5ml 无水 DMF 溶液中, 加入 5-三丁基锡烷基-噻唑-2-羧酸 (0.091g, 0.2mmol)。氮气环境下, 将该反应混合物在 80℃ 下搅拌过夜。将反应混合物减压蒸发至干, 残留物在硅胶柱 (230-400 μ) 上通过柱色谱纯化, 用乙酸乙酯/己烷 (35 : 65) 洗脱, 得到白色固体形式的标题化合物 (0.025g, 25%)。 ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) : δ 3.78(s, 3H), 5.57(s, 2H), 6.97(d, 2H, $J = 8.8$ Hz (o-偶联)), 7.13(t, 1H), 7.44(d, $J = 8.8$, (o-偶联, 3H), 7.89(宽 s, 1H), 8.05(s, 1H), 8.17(宽 s, 1H), 9.12(s, 1H); MS ES+(459.94), HPLC(方法5) $R_t = 15.21$ 分钟。

[0475] 实施例 165: 2-氟-3-己氧基-苯甲酰胺

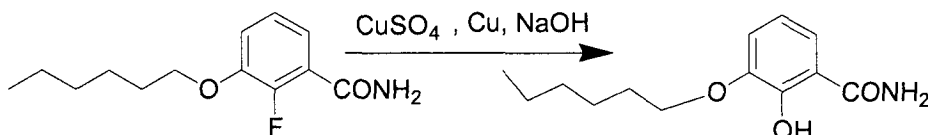
[0476]



[0477] 在 2-氟-3-羟基-苯甲酰胺 (0.12g, 0.774mmol) 的 20mL DMF 溶液中, 加入 1-溴代己烷 (0.13mL, 1.0mmol), 碳酸钾 (0.213, 1.4mmol)。将该反应混合物在 90℃ 下搅拌 4 小时。蒸馏去除 DMF, 并用 EtOAc 萃取反应混合物。所得粗品化合物在硅胶柱 (230-400 μ) 上通过柱色谱纯化, 用乙酸乙酯/己烷 (50 : 50) 洗脱, 得到标题化合物。(0.05g, 28%)。 ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz 用 D_2O) : δ 0.82-0.99(m, 3H), 1.10-1.33(m, 6H), 1.67-1.71(m, 2H), 3.99-4.15(t, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.08-7.24(m, 2H)。MS ES+(214.33), HPLC(方法6) $R_t = 11.15$ 分钟。

[0478] 实施例 166: 2-羟基-3-己氧基-苯甲酰胺

[0479]

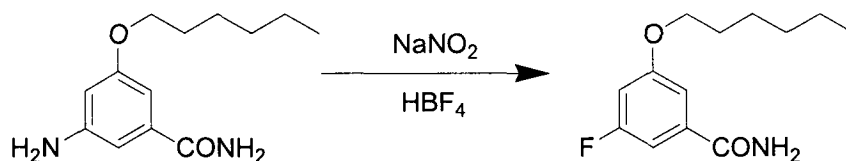


[0480] 将 2-氟-3-己氧基-苯甲酰胺 (0.30g, 1.2mmol)、硫酸铜 (0.10g, 0.4mol)、铜 (0.015g, 0.2mmol) 和 NaOH(2.5ml) 的混合液在 100℃ 下搅拌 14 小时。反应完成后, 酸化反应混合物, 并用 EtOAc 萃取。所得粗品化合物在硅胶柱 (230-400 μ) 上通过柱色谱纯化, 用乙酸乙酯/己烷 (50 : 50) 洗脱, 得到黄色标题化合物 (0.15g, 50%)。 ^1H NMR(DMSO- d_6 ,

400MHz 用 D_2O) : δ 3.9 (s, 3H), 7.11-7.18 (m, 2H), 7.53-7.58 (m, 1H)。MS ES+(229.0M+2H 加合物)。HPLC(方法 7) R_t = 11.16 分钟。

[0481] 实施例 167: 合成 3-氟-5-己氧基苯甲酰胺

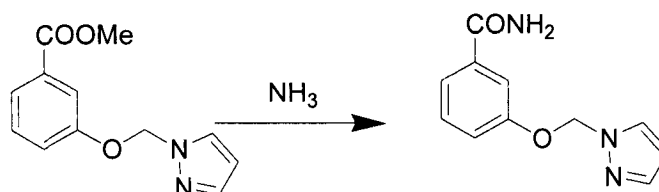
[0482]



[0483] 0℃下, 在 3-氨基-5-己氧基苯甲酰胺 (0.9g, 3.8mmol) 的四氟硼酸 (20ml) 溶液中, 加入亚硝酸钠 (0.315g, 4.6mmol) 的水 (5ml) 溶液, 搅拌 1 小时。然后让其到达室温, 搅拌 1 小时, 再在 60℃下加热 2 小时。然后, 用饱和 NaOH 溶液碱化至 pH = 14, 用二氯甲烷 (3x30ml) 萃取。蒸发溶剂, 得到粗产物, 在硅胶柱 (230-400 目) 上通过柱色谱纯化, 二氯甲烷为洗脱液 (100mg, 11%)。 1H NMR ($DMSO-d_6$, 400MHz 用 D_2O) : δ 0.88 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.32 (m, 2H), 1.41 (m, 4H), 1.72 (m, 2H), 4.0 (t, J = 7.2Hz, 2H), 6.97 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.52 (br s, 1H), 8.03 (br s, 1H)。MS ES+(238.0, 239.0), HPLC(方法 7) R_t = 11.34 分钟。

[0484] 实施例 168: 合成 3-(吡唑-1-基甲氧基)-苯甲酰胺

[0485]

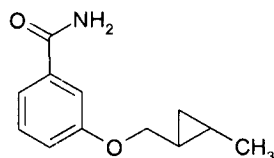


[0486] 将 3-(吡唑-1-基甲氧基)-苯甲酸甲酯 (250mg, 1.1 当量) 和 5ml 氨水置于加压罐中, 110℃下加热 12 小时。然后将反应物倒入水 (25ml) 中, 用二氯甲烷 (25ml x 4) 萃取。有机层在硫酸钠上干燥, 浓缩后得到粗品。产物在 230-400 目硅胶上通过柱色谱纯化, 用 80% EtOAc-DCM 洗脱。得到固体粉末形式的纯品 (50mg, 19%)。 1H NMR ($DMSO-d_6$, 400MHz 用 D_2O) : δ 6.12 (s, 2H), 6.33 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.95 (br s, 1H), 7.99 (m, 1H)。

[0487] MS ES+(218.0, 235.0-铵加合物), HPLC(方法 7) R_t = 9.08 分钟。

[0488] 实施例 169: 3-[(2-甲基环丙基)甲氧基]苯甲酰胺。

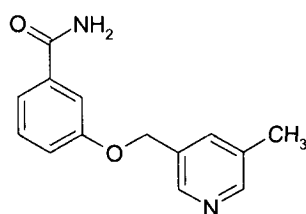
[0489]



[0490] 根据方法 C, 方案 3 合成。产率 27%, 熔点 119-121℃, HPLC-MS(方法 1) : m/z 206 $[M+H]^+$, R_t = 3.47 分钟。

[0491] 实施例 170: 3-[(5-甲基-3-吡啶基)甲氧基]苯甲酰胺。

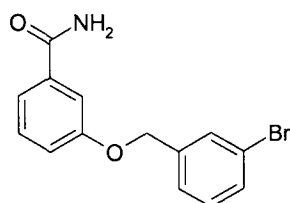
[0492]



[0493] 将 N- 溴琥珀酰亚胺 (2.13g, 12mmol), 然后是 α, α' -偶氮异丁腈 (16mg, 0.1mmol) 加入 3,5- 二甲基吡啶 (1.14ml, 10mmol) 的 CCl_4 (40ml) 溶液中。将该反应混合物回流搅拌 2 小时。冷却后, 过滤除去琥珀酰亚胺, 并将滤液蒸发至较小体积 (10ml)。向该滤液中, 加入 3- 羟基苯羧酰胺 (550mg, 4mmol) 和 K_2CO_3 (830mg, 6mmol) 在 DMF (5ml) 中的混合液, 将新生成的反应混合物在 60°C 下搅拌 24 小时。用 CH_2Cl_2 (100ml) 稀释后, 用 Na_2CO_3 溶液 (40ml) 和水 (40ml) 洗涤溶液, 干燥 (Na_2SO_4) 并减压蒸发至干。棕色油残留物用 Et_2O ($2 \times 10\text{ml}$) 研制萃取, 从 Et_2O 萃取物过滤沉淀的固体并用戊烷洗涤, 得到 70mg (7.2% 产率) 所需产物。熔点 $152\text{--}154^\circ\text{C}$, HPLC-MS: m/z 243 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $R_t = 2.28$ 分钟。

[0494] 实施例 171: 3-[(3- 溴代苄基) 氧基] 苯羧酰胺。

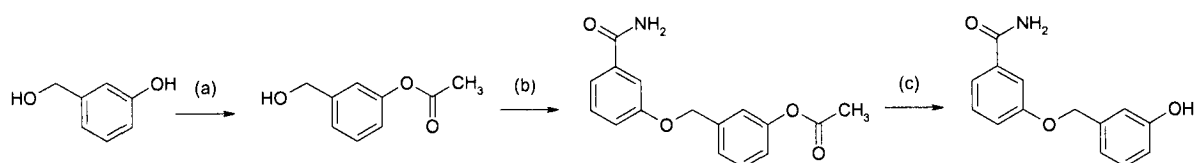
[0495]



[0496] 根据方法 B, 方案 2 合成。产率 54%, 熔点 $129\text{--}131^\circ\text{C}$, HPLC-MS (方法 1): m/z 347 $[\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}]^+$, $R_t = 3.99$ 分钟。

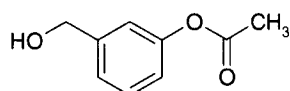
[0497] 方案 20: (a) KOH 水性, $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$; (b) 3- 羟基苯羧酰胺, PPh_3 , DIAD, Et_3N , THF, 室温; (c) K_2CO_3 , MeOH, H_2O 。

[0498]



[0499] 3-[(羟甲基) 苯基] 乙酸酯

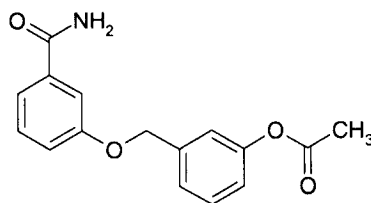
[0500]



[0501] 室温下, 在搅拌的 3- 羟基苯醇 (1.0g, 8mmol, 1 当量) 的 6.4N KOH 溶液 (1.86ml, 12mmol, 1.5 当量) 中, 加入冰 (4g), 再加入乙酸酐 (0.95ml, 10mmol, 1.25 当量)。将该反应混合物在室温下搅拌 3 小时。加入水 (50ml), 将混合液搅拌 30 分钟, 然后用 CH_2Cl_2 ($2 \times 50\text{ml}$) 萃取。合并的有机萃取物用盐水 (50ml) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并减压蒸发至干。澄清的油残留物在硅胶柱上通过柱色谱纯化, 用 EtOAc / 己烷 (1 : 2) 洗脱, 得到澄清油形式的所需产物 (714mg, 54% 产率)。HPLC-MS (方法 1): m/z 165 $[\text{M}-\text{H}]^-$. $R_t = 2.52$ 分钟。

[0502] 实施例 172: 3-[(3-(氨基羰基) 苯氧基] 甲基苯基乙酸酯

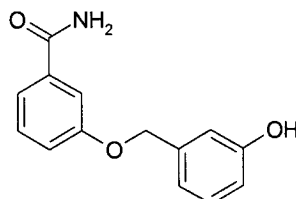
[0503]



[0504] 根据方法 C, 方案 3 合成。产率 32%, HPLC-MS (方法 1): m/z 286 $[M+H]^+$ 。Rt = 3.44 分钟。

[0505] 实施例 173: 3-[3-(羟基苄基)氧基]苯羧酰胺。

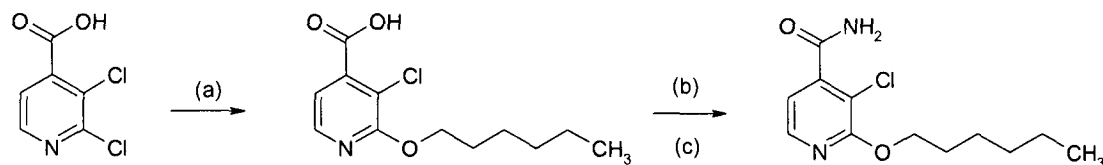
[0506]



[0507] 将 K_2CO_3 (500mg, 3.62mmol, 5.75 当量) 的水 (5ml) 溶液加入 3-[3-(氨基羰基)苯氧基]甲基苯基乙酸酯 (180mg, 0.63mmol, 1 当量) 的溶液, N_2 下, 将混合液在室温搅拌 3 小时。将混合液用 10% HCl 溶液酸化至 pH 1, 用 EtOAc (2×30 ml) 萃取。将合并的有机萃取物用水 (30ml) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并减压蒸发至干, 得到澄清油残留物, 用 Et_2O 研制, 固化形成白色固体 (70mg, 46% 产率)。熔点 122–123°C, HPLC-MS (方法 1): m/z 244 $[M+H]^+$ 。Rt = 2.92 分钟。

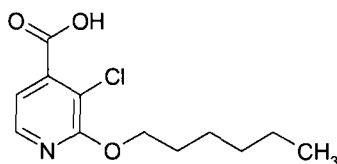
[0508] 方案 21: (a) 己醇, 3 当量 NaH, 100–120°C; (b) $SOCl_2$, 甲苯, 回流; (c) 水性 NH_3 。

[0509]



[0510] 3-氯-2-(己氧基)异烟酸。

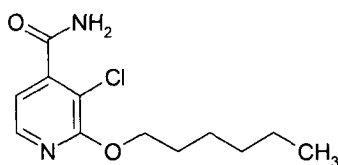
[0511]



[0512] 将氢化钠 (60% 在矿物油中, 600mg, 15.0mmol, 3 当量) 的己醇 (10ml) 溶液在室温下搅拌 2 小时。加入 2,3-二氯-异烟酸 (960mg, 5.0mmol, 1 当量) 并将反应混合物在 100°C 下搅拌 16 小时。将混合液用水 (100ml) 和戊烷 (300ml) 稀释, 分离两相。水相用 1N HCl 溶液中和至 pH 6.0, 用 EtOAc (3×80 ml) 萃取。将合并的 EtOAc 萃取物干燥 ($MgSO_4$) 并减压蒸发至干。残留物用戊烷研制, 0°C 下冷却, 过滤沉淀的固体, 得到 410mg 白色化合物 (产率 32%)。 1H -NMR 分析, 包含约 80% 的所需产物, 无需进一步纯化即可用于下一步骤。HPLC-MS: m/z 256 $[M-H]^-$, Rt = 2.94 分钟。

[0513] 实施例 174: 3-氯-2-(己氧基)异烟酰胺。

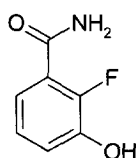
[0514]



[0515] 根据方法 A, 从 3-氯-2-(己氧基)异烟酸合成。产率 85% (粗品); 通过制备型 TLC 进一步纯化, 熔点 75-77°C, HPLC-MS :m/z 298 [M+H+CH₃CN]⁺, Rt = 4.16 分钟。

[0516] 2-氟-3-羟基苯羧酰胺。

[0517]



[0518] 根据方法 H, 从市售 2-氟-3-甲氧基苯羧酰胺合成。产率 82%, 熔点 196-197°C, HPLC-MS (方法 1) :m/z 154 [M-H]⁻, Rt = 1.24 分钟。

[0519] 实施例 175-178 (表 F)

[0520] 实施例 175-178 从 2-氟-3-羟基苯羧酰胺合成。实施例 175, 176 和 178 根据方法 B, 方案 2 合成, 实施例 177 根据方法 C, 方案 3 合成。

[0521]

实施例	175	176
结构		
产率(%)	62	70
熔点(°C)	76-77	91-92
HPLC-MS: 方法编号, m/z, 离子	1, 282, [M+H] ⁺	1, 270, [M+H] ⁺
Rt(分钟)	5.13	3.48

[0522]

177	178
7	6
98-100	70-72
1, 306, [M+H] ⁺	1, 246, [M+H] ⁺
4.78	3.52

[0523] 产物化合物的名称列表; 实施例 175-178:

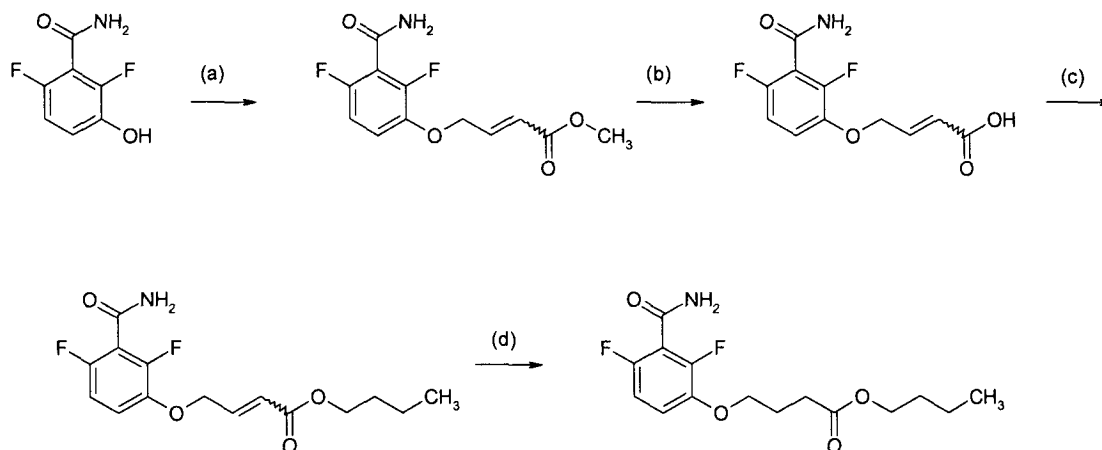
[0524]

实施例	化合物名称
175	2-氟-3-(壬氧基)苯羧酰胺

176	2-[3-(氨基羰基)-2-氟苯氧基]乙酸丁酯
177	2-氟-3-(10-十一炔氧基)苯羧酰胺
178	2,6-二氟代-3-(4-羟基丁氧基)苯羧酰胺

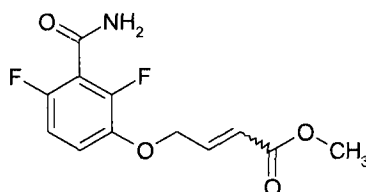
[0525] 方案 22 : (a) 4-溴代丁烯酸甲酯, K_2CO_3 , DMF, 室温 ; (b) NaOH, IPA/ H_2O , 回流 ; (c) n -BuBr, K_2CO_3 , DMF, $50^\circ C$; (d) H_2 , 5% Rh/C, BuOH, 室温

[0526]



[0527] 实施例 179 : 4-[3-(氨基羰基)-2,4-二氟苯氧基]-2-丁烯酸甲酯

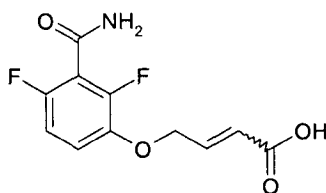
[0528]



[0529] 根据方法 B, 方案 2, 由 2,6-二氟代-3-羟基苯羧酰胺合成。产率 41%, 熔点 $122-123^\circ C$, HPLC-MS (方法 1) : m/z 272 $[M+H]^+$, $R_t = 2.80$ 分钟。

[0530] 4-[3-(氨基羰基)-2,4-二氟苯氧基]-2-丁烯酸。

[0531]

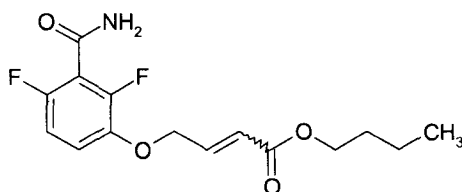


[0532] 将 4-[3-(氨基羰基)-2,4-二氟苯氧基]-2-丁烯酸甲酯 (1.25g, 4.61mmol, 1 当量) 和 NaOH (0.75g, 18.44mmol, 4 当量) 在异丙醇 (10ml) 和 H_2O (20ml) 中的溶液回流加热 1 小时。冷却至室温后, 用浓 HCl 将混合液酸化至 pH1。过滤白色沉淀的固体, 用 Et_2O (50ml) 洗涤, 得到 568mg, 48% 产率, 熔点 $187-188^\circ C$, HPLC-MS (方法 1) : m/z 258 $[M+H]^+$, $R_t = 0.98$ 分钟。 1H -NMR 分析, 是 E : Z (3 : 2) 的异构体混合物。

[0533] 水相用 Et_2O ($2 \times 50ml$) 萃取, 将合并的萃取物干燥 (Na_2SO_4) 并减压蒸发至干, 得到浅橙色固体, 418mg, 35% 产率, 熔点 $127-128^\circ C$, HPLC-MS (方法 1) : m/z 258 $[M+H]^+$, $R_t = 0.99$ 分钟。 1H -NMR 分析, 是 E : Z (3 : 40) 的异构体混合物。

[0534] 实施例 180 : 4-[3-(氨基羰基)-2,4-二氟苯氧基]-2-丁烯酸丁酯。

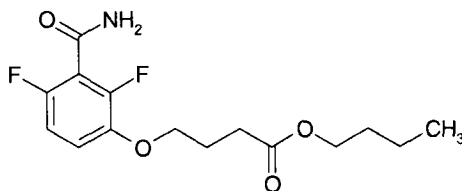
[0535]



[0536] 将 4-[3-(氨基羰基)-2,4-二氟苯氧基]-2-丁烯酸 (E : Z(3 : 2) 的异构体混合物) (526mg, 2mmol, 1 当量) 溶解于无水 DMF (5ml) 中。加入 K_2CO_3 (850mg, 6mmol, 3 当量) 和正丁基溴 (0.23ml, 2.1mmol, 1.05 当量) 并将反应混合物在 50℃ 下加热 70 小时, 室温下 1.5 小时。室温下冷却之后, 将混合物用 H_2O (50ml) 稀释, 用 EtOAc (3×40ml) 萃取。合并的有机萃取物用 H_2O (6×30ml) 洗涤, 干燥 ($MgSO_4$) 并减压蒸发至干。油状残留物在硅胶柱上通过柱色谱纯化, 用 CH_2Cl_2 和 MeOH/ CH_2Cl_2 (1%) 洗脱, 得到 364mg, 57% 产率, 熔点 < 40℃。HPLC-MS (方法 1) : m/z 314 $[M+H]^+$, R_t = 3.88 分钟。 1H -NMR 分析, 是 E : Z(5 : 7) 的异构体混合物。对酸的 E : Z(3 : 40) 异构体混合物进行相同的反应, 所得产物是 E : Z(1 : 4) 的异构体混合物。

[0537] 实施例 181: 4-[3-(氨基羰基)-2,4-二氟苯氧基]丁酸丁酯。

[0538]



[0539] 在 H_2 、室温下, 将 4-[3-(氨基羰基)-2,4-二氟苯氧基]-2-丁烯酸 (100mg, 0.32mmol) 与 5% Rh/C (5mg) 在丁醇 (5ml) 中搅拌 21 小时。将反应混合物通过硅藻土滤垫过滤, 用 CH_2Cl_2 (3×5ml) 冲洗。将滤液减压蒸发至干, 得到 88mg 所需产物, 产率 87%, 熔点 53-55℃。HPLC-MS (方法 1) : m/z 316 $[M+H]^+$, R_t = 3.49 分钟。

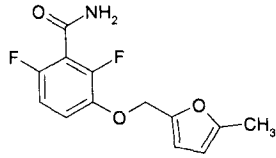
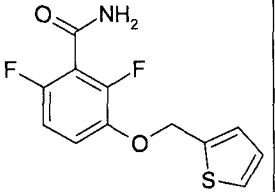
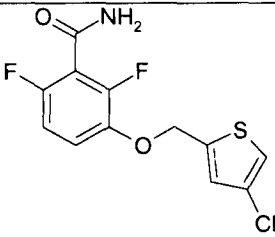
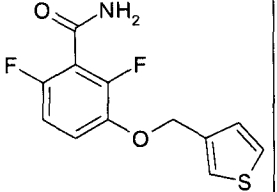
[0540] 实施例 182-197 (表 G)

[0541] 实施例 182-197 由 2,6-二氟代-3-羟基苯羧酰胺合成: 实施例 182, 190, 192, 193 和 195 根据方法 B, 方案 2 合成, 实施例 183-189, 191, 194 和 196-197 根据方法 C, 方案 3 合成。

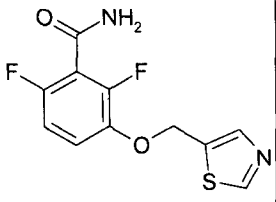
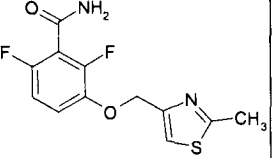
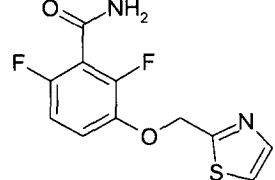
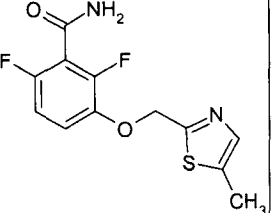
[0542]

实施例	182	183	184
结构			
产率(%)	11	4	10
熔点(°C)	130-132	86-88	-
HPLC-MS: 方法编号, m/z , 离子	1, 269, $[M+H]^+$	1, 254, $[M+H]^+$	1, 254, $[M+H]^+$
R_t (分钟)	2.84	3.15	3.11

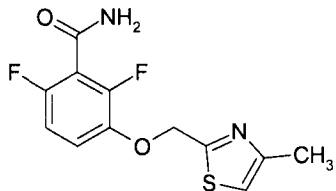
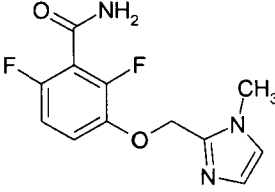
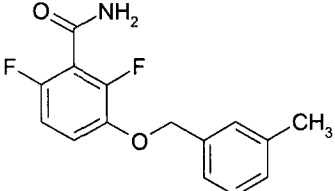
[0543]

185	186	187	188
			
7	30	9	17
92-93	155-156	111-112	161-162
1, 268, [M+H] ⁺	1, 268, [M-H] ⁺	1, 284, [M+H] ⁺	1, 270, [M+H] ⁺
3.49	3.38	3.73	3.42

[0544]

189	190	191	192
			
8.4	13	8	46
130-132	194-196	175-177	172-174
1, 271, [M+H] ⁺	1, 285, [M+H] ⁺	1, 271, [M+H] ⁺	1, 285, [M+H] ⁺
2.37	2.73	2.51	2.85

[0545]

193	194	195
		
49	14	30
172-173	167-168	103-105
1, 285, [M+H] ⁺	1, 268, [M+H] ⁺	1, 278, [M+H] ⁺
2.80	1.86	3.89

[0546]

196	197
3	57
137-138	201-202
1, 308, [M+H] ⁺	1, 279, [M+H] ⁺
3.51	2.89

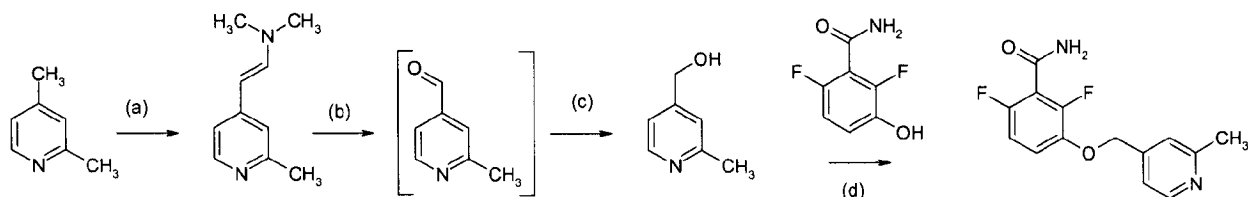
[0547] 产物化合物的名称列表；实施例 182-197：

[0548]

实施例	化合物名称
182	2,6-二氟代-3-[(5-甲基-3-异噁唑基)甲氧基]苯羧酰胺
183	2,6-二氟代-3-(2-呋喃基甲氧基)苯羧酰胺
184	2,6-二氟代-3-(3-呋喃基甲氧基)苯羧酰胺
185	2,6-二氟代-3-[(5-甲基-2-呋喃基)甲氧基]苯羧酰胺
186	2,6-二氟代-3-(2-噻吩基甲氧基)苯羧酰胺
187	2,6-二氟代-3-[(4-甲基-2-噻吩基)甲氧基]苯羧酰胺
188	2,6-二氟代-3-(3-噻吩基甲氧基)苯羧酰胺
189	2,6-二氟代-3-(1,3-噻唑-5-基甲氧基)苯羧酰胺
190	2,6-二氟代-3-[(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)甲氧基]苯羧酰胺
191	2,6-二氟代-3-(1,3-噻唑-2-基甲氧基)苯羧酰胺
192	2,6-二氟代-3-[(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)甲氧基]苯羧酰胺
193	2,6-二氟代-3-[(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)甲氧基]苯羧酰胺
194	2,6-二氟代-3-[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲氧基]苯羧酰胺
195	2,6-二氟代-3-[(3-甲基苄基)氧基]苯羧酰胺
196	3-[(3-乙氧基苄基)氧基]-2,6-二氟苯羧酰胺
197	2,6-二氟代-3-[(6-甲基-2-吡啶基)甲氧基]苯羧酰胺

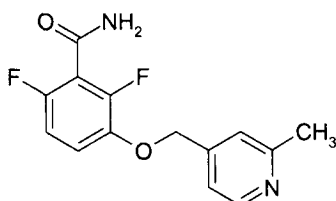
[0549] [0549] 方案 23：(a) n-BuLi, Et₂NH, THF；(b) NaIO₄, MeOH；(c) NaBH₄, MeOH；(d) PPh₃, DIAD, Et₃N, THF, 室温

[0550]



[0551] 实施例 198：2,6-二氟代-3-[(2-甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯羧酰胺。

[0552]

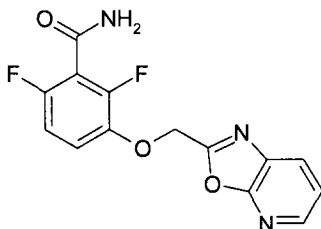


[0553] 根据方法 C, 方案 3, 由 2,6-二氟代-3-羟基苯羧酰胺合成。所需构建嵌段 4-羟甲基-2-甲基吡啶则根据文献所述方法合成, 如方案 23 所示 (Ragan, J. A., Jones, B. P.,

Meltz, C. N., Teixeira J. J. Jr. ;Synthesis 2002,483-486. 产率 34%,熔点 185-186℃, HPLC-MS(方法 1):m/z 279[M+H]⁺, Rt = 2.50 分钟。

[0554] 实施例 199:2,6-二氟代-3-([1,3] 噁唑并 [4,5-b] 吡啶-2-基甲氧基) 苯羧酰胺。

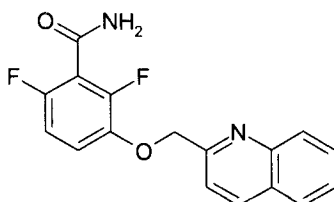
[0555]



[0556] 根据方法 B, 方案 2, 由 2,6-二氟代-3-羟基苯羧酰胺合成。产率 8%, 熔点 180-181℃, HPLC-MS(方法 1):m/z 306[M+H]⁺, Rt = 2.30 分钟。

[0557] 实施例 200:2,6-二氟代-3-(2-喹啉基甲氧基) 苯羧酰胺。

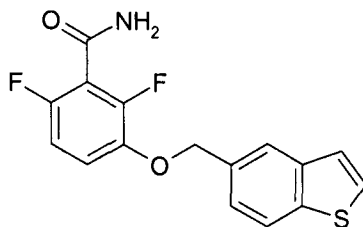
[0558]



[0559] 根据方法 B, 方案 2, 由 2,6-二氟代-3-羟基苯羧酰胺合成。产率 48%, 熔点 216-218℃, HPLC-MS(方法 1):m/z 315[M+H]⁺, Rt = 3.43 分钟。

[0560] 实施例 201:3-(1-苯并噻吩-5-基甲氧基)-2,6-二氟苯羧酰胺。

[0561]

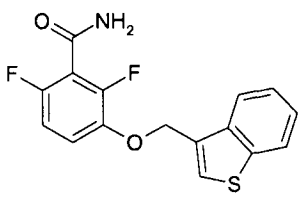
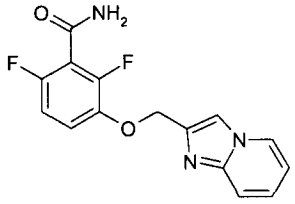
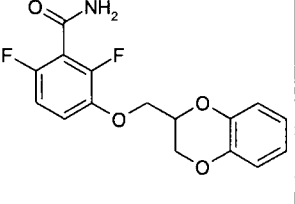


[0562] 根据方法 B, 方案 2, 由 2,6-二氟代-3-羟基苯羧酰胺合成。所需的构建嵌段 5-(氯甲基)-1-苯并噻吩则通过用亚硫酸氯氯化处理市售 1-苯并噻吩-5-基甲醇来合成。产率 10%, 熔点 146-148℃, HPLC-MS(方法 1):m/z 320[M+H]⁺, Rt = 3.95 分钟。

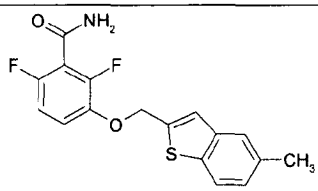
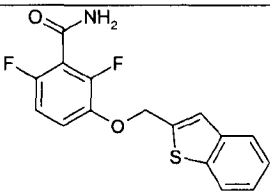
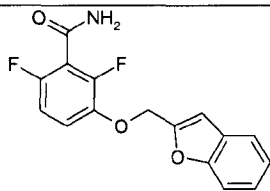
[0563] 实施例 202-207 (表 H)

[0564] 实施例 202-207 根据方法 C, 方案 3, 由 2,6-二氟代-3-羟基苯羧酰胺合成。

[0565]

实施例	202	203	204
结构			
产率(%)	29	9	13
熔点(°C)	154-156	-	84-86
HPLC-MS: 方法编号, m/z, 离子	1, 320, [M+H] ⁺	1, 304, [M+H] ⁺	1, 322, [M+H] ⁺
Rt(分钟)	3.97	2.52	3.73

[0566]

205	206	207
		
23	63	26
149-150	142-143	135-136
1, 334, [M+H] ⁺	1, 320, [M+H] ⁺	1, 304, [M+H] ⁺
3.88	4.02	3.82

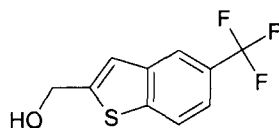
[0567] 产物化合物的名称列表 ; 实施例 202-207 :

[0568]

实施例	化合物名称
202	3-(1-苯并噻吩-3-基甲氧基)-2,6-二氟苯羧酰胺
203	2,6-二氟代-3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲氧基)苯羧酰胺
204	3-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁烯-2-基甲氧基)-2,6-二氟苯羧酰胺
205	2,6-二氟代-3-[(5-甲基-1-苯并噻吩-2-基)甲氧基]苯羧酰胺
206	3-(1-苯并噻吩-2-基甲氧基)-2,6-二氟苯羧酰胺
207	3-(1-苯并呋喃-2-基甲氧基)-2,6-二氟苯羧酰胺

[0569] [5-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基] 甲醇。

[0570]

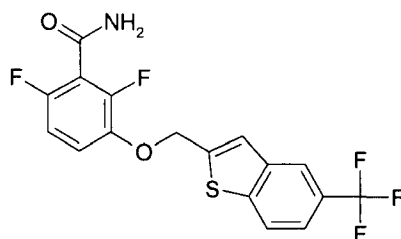


[0571] 将吡啶 (0.37ml, 4.72mmol, 1.5 当量), 然后是氰尿酸氟 (0.53ml, 6.3mmol, 2 当量) 加入搅拌的市售 5-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-羧酸 (776mg, 3.15mmol, 1 当量) 在 CH₂Cl₂ (16ml) 的溶液中, 在 N₂、-20 到 -10°C 下保存。产生氰尿酸沉淀, 并随着反应的进行逐渐增加。混合物在 -20 到 -10°C 下搅拌 2 小时后, 加入冰水和 100ml CH₂Cl₂。过滤除去未溶解的固体; 从滤液分离有机相, 水层再用 CH₂Cl₂ (50ml) 萃取一次。合并的有机层用冰水 (50ml) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 减压浓缩至较小体积 (15ml)。一次性加入 NaBH₄ (240mg, 6.3mmol, 2 当量)。

量),然后在室温下15分钟内逐滴加入MeOH(6.5ml)。反应混合物用1N H₂SO₄中和,减压蒸发有机溶剂。残留物用EtOAc(80ml)和水(40ml)提取;分离有机层,水层用EtOAc(2×60ml)萃取。合并的有机层用1N H₂SO₄和盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),减压蒸发溶剂。残留物在硅胶柱上通过柱色谱纯化,用EtOAc/己烷(10-20%梯度)洗脱,得到400mg白色固体形式的所需产物(54.6%产率)。HPLC-MS(方法1),给出一个峰,Rt = 4.02分钟,但是无电离。

[0572] 实施例 208:2,6-二氟代-3-[5-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]甲氧基苯羧酰胺。

[0573]



[0574] 根据方法C,方案3,由2,6-二氟代-3-羟基苯羧酰胺和[5-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]甲醇合成。产率3%,熔点150-152℃,HPLC-MS(方法1):m/z 386[M-H]⁻,Rt = 4.39分钟。

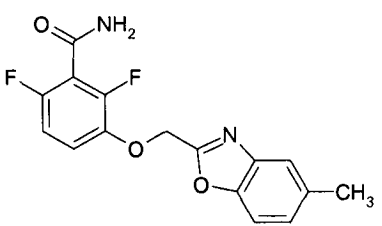
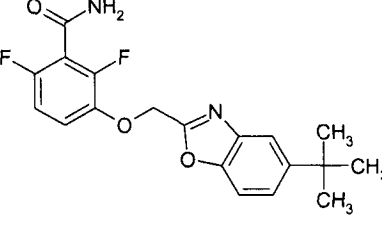
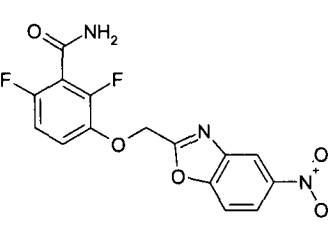
[0575] 实施例 209-217(表 I)

[0576] 实施例 209-217 根据方法B,方案2,由2,6-二氟代-3-羟基苯羧酰胺合成。

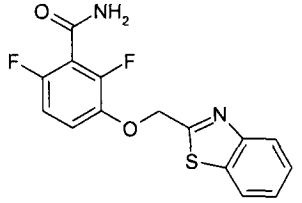
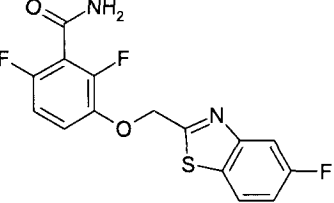
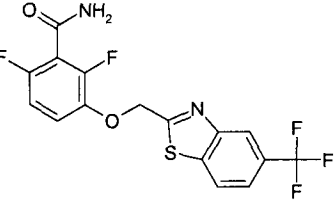
[0577]

实施例	209	210	211
结构			
产率(%)	37	62	16
熔点(°C)	138-139	-	172-173
HPLC-MS: 方法编号, m/z, 离子	1, 305, [M+H] ⁺	1, 339, [M+H] ⁺	1, 319, [M+H] ⁺
Rt(分钟)	3.28	3.72	3.60

[0578]

212	213	214
		
32	50	14
150-151	160-161	153-155
1, 319, [M+H] ⁺	1, 361, [M+H] ⁺	1, 348, [M-H] ⁻
3.60	4.29	3.32

[0579]

215	216	217
		
15	25	60
185-186	195-197	223-224
1, 321, [M+H] ⁺	1, 339, [M+H] ⁺	1, 389, [M+H] ⁺
3.46	3.67	4.15

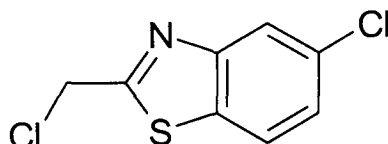
[0580] 产物化合物的名称列表；实施例 209-217：

[0581]

实施例	化合物名称
209	3-(1,3-苯并噻唑-2-基甲氧基)-2,6-二氟苯胺
210	3-[(5-氯-1,3-苯并噻唑-2-基)甲氧基]-2,6-二氟苯胺
211	2,6-二氟代-3-[(6-甲基-1,3-苯并噻唑-2-基)甲氧基]苯胺
212	2,6-二氟代-3-[(5-甲基-1,3-苯并噻唑-2-基)甲氧基]苯胺
213	3-[5-(叔丁基)-1,3-苯并噻唑-2-基]甲氧基-2,6-二氟苯胺
214	2,6-二氟代-3-[(5-硝基-1,3-苯并噻唑-2-基)甲氧基]苯胺
215	3-(1,3-苯并噻唑-2-基甲氧基)-2,6-二氟苯胺
216	2,6-二氟代-3-[(5-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)甲氧基]苯胺
217	2,6-二氟代-3-[5-(三氟甲基)-1,3-苯并噻唑-2-基]甲氧基苯胺

[0582] 5-氯-2-(氯甲基)-1,3-苯并噻唑。

[0583]



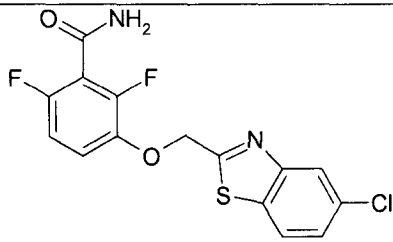
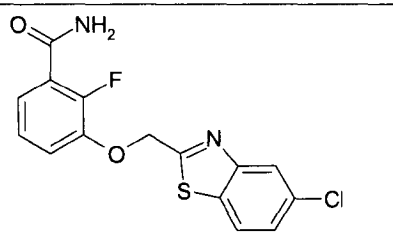
[0584] 将 4-氯-2-氨基-苯并硫醇 (benzothiol) (4.05g, 25.4mmol, 1 当量) 和 2-氯-1,1,1-三甲氧基乙烷 (5.0ml, 37mmol, 1.45 当量) 在 60℃ 下搅拌加热 2 小时。使反应混合物在室温下冷却, 用乙醚 (10ml) 研制。过滤未溶解的固体并用 Et₂O 和戊烷冲洗, 得到 1.54g (28% 产率) 所需产物。将母液蒸发至干, 将橙色固体残留物溶解于 Et₂O (50ml) 中, 连

续地用 1N HCl (25ml)、水 (25ml)、5% NaHCO₃ 溶液 (25ml) 和盐水 (25ml) 冲洗。将有机层干燥 (MgSO₄) 并减压蒸发至较小体积。将沉淀的固体过滤并用 Et₂O 和戊烷洗涤, 得到第二部分的所需产物 1.88g (34% 产率)。总产率 62%, 熔点 102-104°C, HPLC-MS (方法 1): m/z 260 [M+H+CH₃CN]⁺, Rt = 4.52 分钟。

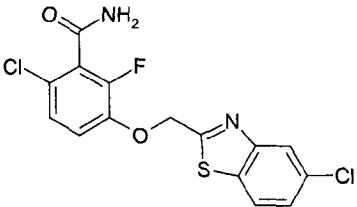
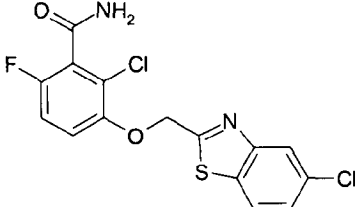
[0585] 实施例 218-221 (表 J)

[0586] 根据方法 B, 方案 2, 由 2,6-二氟代-3-羟基苯羧酰胺和 5-氯-2-(氯甲基)-1,3-苯并噻唑合成实施例 218-221。

[0587]

实施例	218	219
结构		
产率(%)	81	67
熔点(°C)	235-236	204-205
HPLC-MS: 方法编号, m/z, 离子	1, 355, [M+H] ⁺	1, 337, [M+H] ⁺
Rt(分钟)	3.89	3.92

[0588]

220	221
	
50	35
240-242	218-220
1, 371, [M+H] ⁺	1, 371, [M+H] ⁺
4.02	3.98

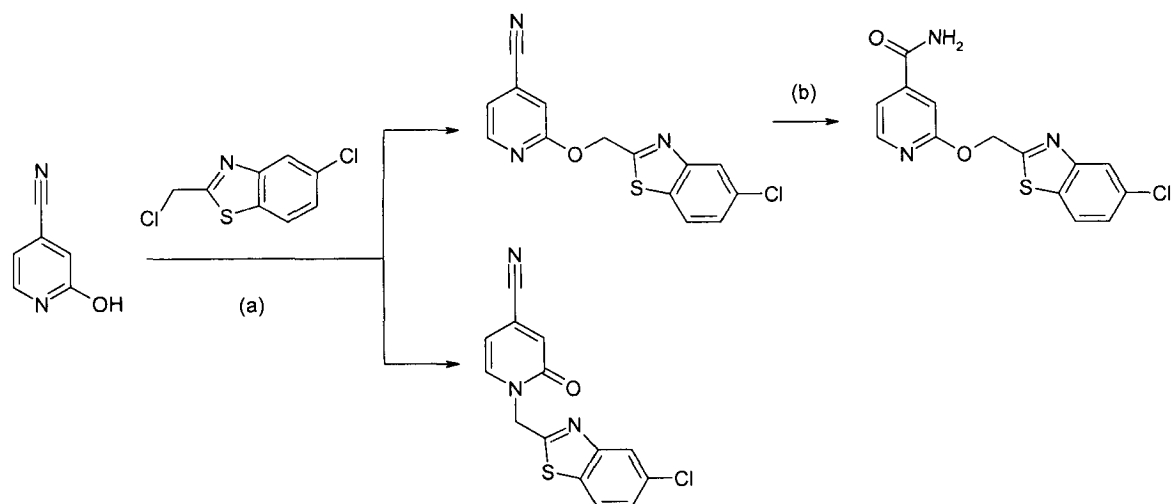
[0589] 产物化合物的名称列表; 实施例 218-221:

[0590]

实施例	化合物名称
218	3-[(5-氯-1,3-苯并噻唑-2-基)甲氧基]-2,6-二氟苯羧酰胺
219	3-[(5-氯-1,3-苯并噻唑-2-基)甲氧基]-2-氟代苯羧酰胺
220	6-氯-3-[(5-氯-1,3-苯并噻唑-2-基)甲氧基]-2-氟代苯羧酰胺
221	2-氯-3-[(5-氯-1,3-苯并噻唑-2-基)甲氧基]-6-氟代苯羧酰胺

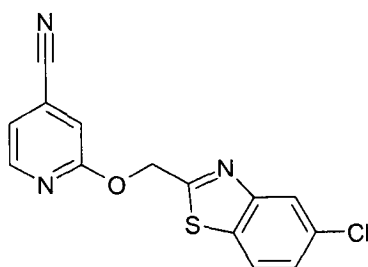
[0591] 方案 24: (a) K₂CO₃, NaI, DMF, 60°C; (b) 浓 H₂SO₄, H₂O, 40°C。

[0592]



[0593] 2-[(5-氯-1,3-苯并噻唑-2-基)甲氧基]异烟腈。

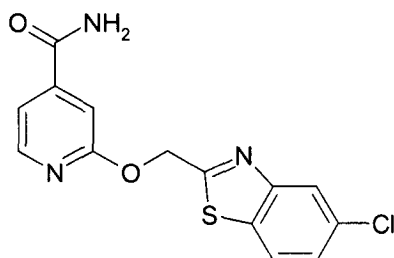
[0594]



[0595] 将 2-羟基-4-氰基-吡啶 (240mg, 2mmol, 1 当量) 溶解于 DMF (6ml) 中, 加入 K_2CO_3 (415mg, 3mmol, 1.5 当量) 和 NaI (60mg, 0.4mmol, 0.2 当量), 混合液在室温下搅拌 10 分钟。加入 5-氯-2-(氯甲基)-1,3-苯并噻唑 (436mg, 2mmol, 1 当量), 将反应混合物在 60℃ 下搅拌 3 小时, 室温下过夜。加入 H_2O , 沉淀出棕色固体, 过滤, 用 H_2O 冲洗, 干燥并用 CH_3CN 重结晶。产量 280mg (46%), 熔点 224-227℃, HPLC-MS (方法 1) : m/z 302 $[M+H]^+$, R_t = 3.80 分钟。 ^{13}C -NMR 分析鉴定, 是 N-烷基化衍生物 (方案 24)。将 DMF- H_2O 母液减压蒸发至干, 残留物在硅胶柱上通过柱色谱纯化, 用 EtOAc/己烷 (10% -100% 梯度) 洗脱, 得到 45mg (7.5% 产率) 棕色固体, HPLC-MS (方法 1) : m/z 302 $[M+H]^+$, R_t = 4.86 分钟。 ^{13}C -NMR 分析鉴定, 是所需的 O-烷基化衍生物 (方案 24)。

[0596] 实施例 222 : 2-[(5-氯-1,3-苯并噻唑-2-基)甲氧基]异烟酰胺。

[0597]

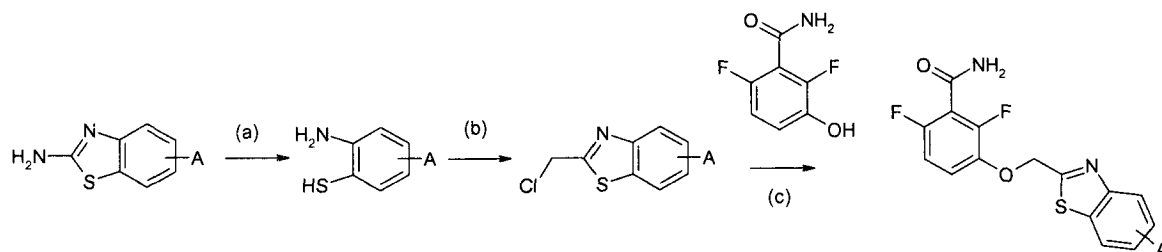


[0598] 将 2-[(5-氯-1,3-苯并噻唑-2-基)甲氧基]异烟腈 (40mg, 0.13mmol) 溶解于浓 H_2SO_4 (0.36ml) 中并在剧烈搅拌下将该溶液在 40℃ 下加热。逐滴加入水 (50mg), 混合液在 40℃ 下搅拌 3 小时。-5℃ 下冷却之后, 剧烈搅拌下快速加入碎冰 (25ml), 混合液在室温下再搅拌 2 小时。加入氨水 (pH 10), 将沉淀的固体过滤, 用 H_2O 冲洗, 干燥。棕色固体通过

制备型 TLC 纯化, 用 EtOAc 洗脱, 得到 20mg (47% 产率), 熔点 220–222°C, HPLC-MS (方法 1): m/z 320 $[M+H]^+$, $R_t = 3.76$ 分钟。

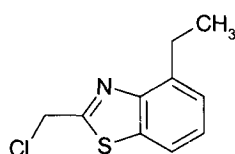
[0599] 方案 25: (a) KOH, 2-甲氧基-乙醇: H_2O (1:1), 回流; (b) $ClCH_2C(OCH_3)_3$; (c) K_2CO_3 , NaI, DMF, 60°C。

[0600]



[0601] 2-(氯甲基)-4-乙基-1,3-苯并噻唑。

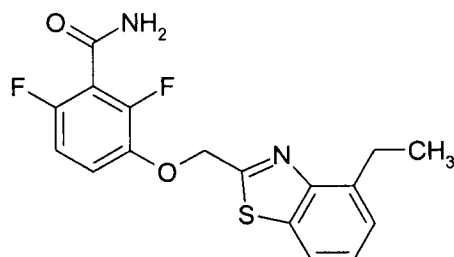
[0602]



[0603] (方法 J) N_2 下, 将 4-乙基-1,3-苯并噻唑-2-胺 (1.0g, 5.6mmol, 1 当量) 和 KOH (7.4g, 112.2mmol, 20 当量) 在 2-甲氧基-乙醇 (9ml) 和 H_2O (9ml) 中的溶液回流搅拌 20 小时。室温下冷却之后, 将混合液倒入水 (150ml) 中, 用 CH_2Cl_2 (2×40ml) 萃取。水相用浓 HCl 中和, 用 CH_2Cl_2 (3×70ml) 再次萃取。合并的中性萃取物用水 (2×60ml) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并减压蒸发至干。将黄-绿色半固体残留物 (790mg) 与 2-氯-1,1,1-三甲氧基乙烷 (1.62g, 10.4mmol) 混合, 将混合物在 N_2 、60°C 下搅拌 4 小时。减压蒸发去除挥发性物质, 棕色液体残留物在硅胶柱上通过柱色谱纯化, 用 CH_2Cl_2 /己烷 (10% 和 50%) 洗脱, 得到黄色液体 (406mg, 两步的产率 34%)。HPLC-MS (方法 1): m/z 212 $[M+H]^+$, $R_t = 5.00$ 分钟。

[0604] 实施例 223: 3-[(4-乙基-1,3-苯并噻唑-2-基)甲氧基]-2,6-二氟苯羧酰胺。

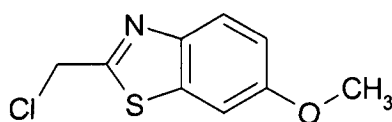
[0605]



[0606] 根据方法 B, 方案 2, 由 2,6-二氟代-3-羟基苯羧酰胺和 2-(氯甲基)-4-乙基-1,3-苯并噻唑合成。产率 17%, 熔点 184–186°C, HPLC-MS (方法 1): m/z 349 $[M+H]^+$, $R_t = 4.16$ 分钟。

[0607] 2-(氯甲基)-6-甲氧基-1,3-苯并噻唑

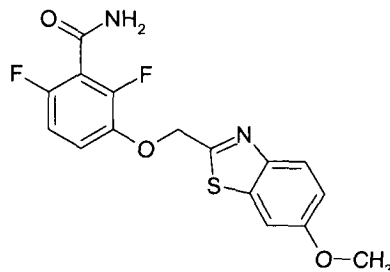
[0608]



[0609] 根据方法 J, 方案 25, 由市售 6- 甲氧基 -1,3- 苯并噻唑 -2- 胺合成。直接用于下一步骤。

[0610] 实施例 224: 2,6- 二氟代 -3-[(6- 甲氧基 -1,3- 苯并噻唑 -2- 基) 甲氧基] 苯羧酰胺。

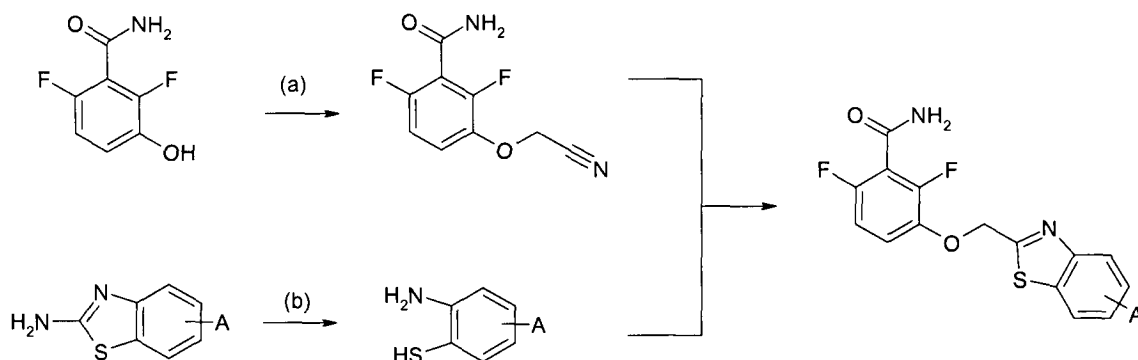
[0611]



[0612] 根据方法 B, 方案 2, 由 2,6- 二氟代 -3- 羟基苯羧酰胺和 2-(氯甲基)-6- 甲氧基 -1,3- 苯并噻唑合成。产率 19%, 熔点 190-192°C, HPLC-MS (方法 1) : m/z 351 $[M+H]^+$, R_t = 3.50 分钟。

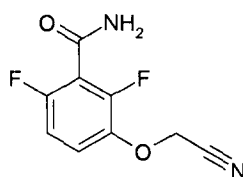
[0613] 方案 26 : (a) $BrCH_2CN$, K_2CO_3 , NaI, DMF, 60°C; (b) KOH, 2- 甲氧基 - 乙醇 : H_2O (1 : 1), 回流。

[0614]



[0615] 实施例 225: 3-(氰基甲氧基)-2,6- 二氟苯羧酰胺。

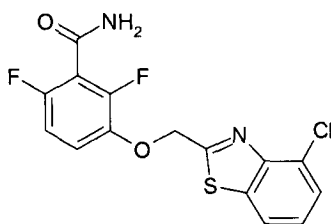
[0616]



[0617] 根据方法 B, 方案 2, 由 2,6- 二氟代 -3- 羟基苯羧酰胺合成。产率 86%, 熔点 122-123°C, HPLC-MS (方法 1) : m/z 213 $[M+H]^+$, R_t = 1.97 分钟。

[0618] 实施例 226: 3-[(4- 氯 -1,3- 苯并噻唑 -2- 基) 甲氧基]-2,6- 二氟苯羧酰胺。

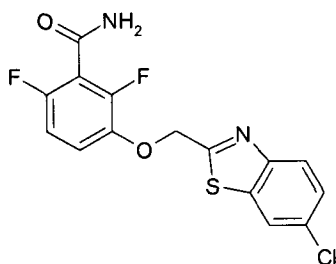
[0619]



[0620] (方法 K) 将 KOH(15.15g, 270mmol, 20 当量) 的 H₂O(25ml) 溶液加入到 4-氯-1,3-苯并噻唑-2-胺 (2.5g, 13.5mmol, 1 当量) 的 2-甲氧基-乙醇 (25ml) 溶液中, 将该反应混合物回流加热过夜。室温下冷却之后, 将混合液用 H₂O(200ml) 稀释, 用 5N HCl 溶液酸化至 pH 4, 用 CH₂Cl₂ (3×150ml) 萃取。合并的有机萃取物用盐水 (100ml) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 并减压浓缩至干, 得到 1.5g (70% 产率)。将 167mg 该粗品残留物 (假定 1.05mmol) 与 3-(氰基甲氧基)-2,6-二氟苯羧酰胺 (150mg, 0.7mmol) 混合, 混合液在预先加热的油浴中, N₂ 下, 120℃ 下搅拌 2 小时。加入 EtOH(2ml), 将反应混合物再加热 2 小时。室温下冷却之后, 过滤固体, 用 EtOH 洗涤, 用 EtOAc/ 戊烷重结晶, 得到淡黄色固体形式的所需产物, 62mg (第二步的产率 25%)。HPLC-MS (方法 1): m/z 355[M+H]⁺, Rt = 3.75 分钟。

[0621] 实施例 227: 3-[(6-氯-1,3-苯并噻唑-2-基)甲氧基]-2,6-二氟苯羧酰胺。

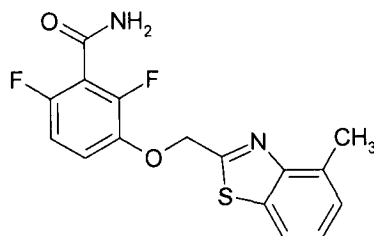
[0622]



[0623] 根据方法 K, 方案 26, 由 6-氯-1,3-苯并噻唑-2-胺和 3-(氰基甲氧基)-2,6-二氟苯羧酰胺合成。产率 38% (第二步), 熔点 190-191℃, HPLC-MS (方法 1): m/z 355[M+H]⁺, Rt = 3.85 分钟。

[0624] 实施例 228: 2,6-二氟代-3-[(4-甲基-1,3-苯并噻唑-2-基)甲氧基]苯羧酰胺。

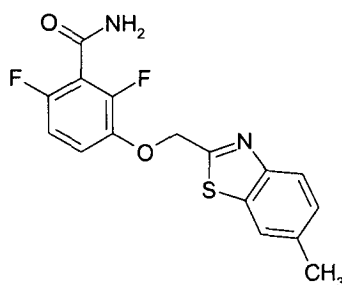
[0625]



[0626] 根据方法 K, 方案 26, 由 4-甲基-1,3-苯并噻唑-2-胺和 3-(氰基甲氧基)-2,6-二氟苯羧酰胺合成。产率 36% (第二步), 熔点 201-202℃, HPLC-MS (方法 1): m/z 335[M+H]⁺, Rt = 3.79 分钟。

[0627] 实施例 229: 2,6-二氟代-3-[(6-甲基-1,3-苯并噻唑-2-基)甲氧基]苯羧酰胺。

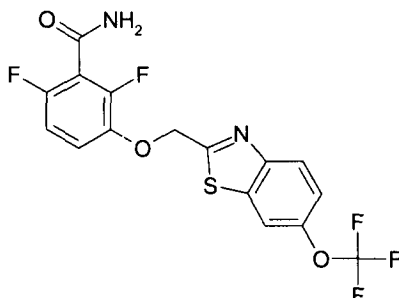
[0628]



[0629] 根据方法K, 方案26, 由6-甲基-1,3-苯并噻唑-2-胺和3-(氰基甲氧基)-2,6-二氟苯羧酰胺合成。产率17% (第二步), HPLC-MS(方法1): m/z 335[M+H]⁺, R_t = 3.70 分钟。

[0630] 实施例230: 2,6-二氟代-3-[6-(三氟甲氧基)-1,3-苯并噻唑-2-基]甲氧基苯羧酰胺。

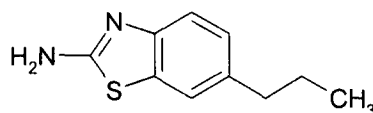
[0631]



[0632] 根据方法K, 方案26, 由6-(三氟甲氧基)-1,3-苯并噻唑-2-胺和3-(氰基甲氧基)-2,6-二氟苯羧酰胺合成。产率34% (第二步), 熔点174-175°C, HPLC-MS(方法1): m/z 405[M+H]⁺, R_t = 4.14 分钟。

[0633] 6-丙基-1,3-苯并噻唑-2-胺。

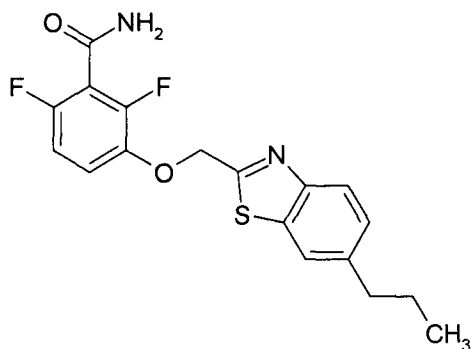
[0634]



[0635] 在 < 25 °C 下, 将 Br₂ (3.8ml, 74mmol, 2 当量) 的冰醋酸 (18.5ml) 溶液逐滴加入到搅拌的 4-丙基胺 (5.0g, 37mmol, 1 当量) 和硫氰酸铵 (5.63g, 74mmol, 2 当量) 的冰醋酸 (110ml) 溶液中。将所得混合液在室温下搅拌 2 小时, 用 H₂O (700ml) 稀释, 用 EtOAc (2×250ml) 萃取。水层用氨水碱化至 pH 10, 用 EtOAc (3×300ml) 萃取。合并的碱性萃取物用 H₂O (2×200ml) 洗涤, 干燥, 减压蒸发至干, 得到白色固体形式的所需产物, 2.34g (33% 产率), 熔点 120-122°C。HPLC-MS(方法1): m/z 193[M+H]⁺, R_t = 3.92 分钟。

[0636] 实施例231: 2,6-二氟代-3-[(6-丙基-1,3-苯并噻唑-2-基)甲氧基]苯羧酰胺。

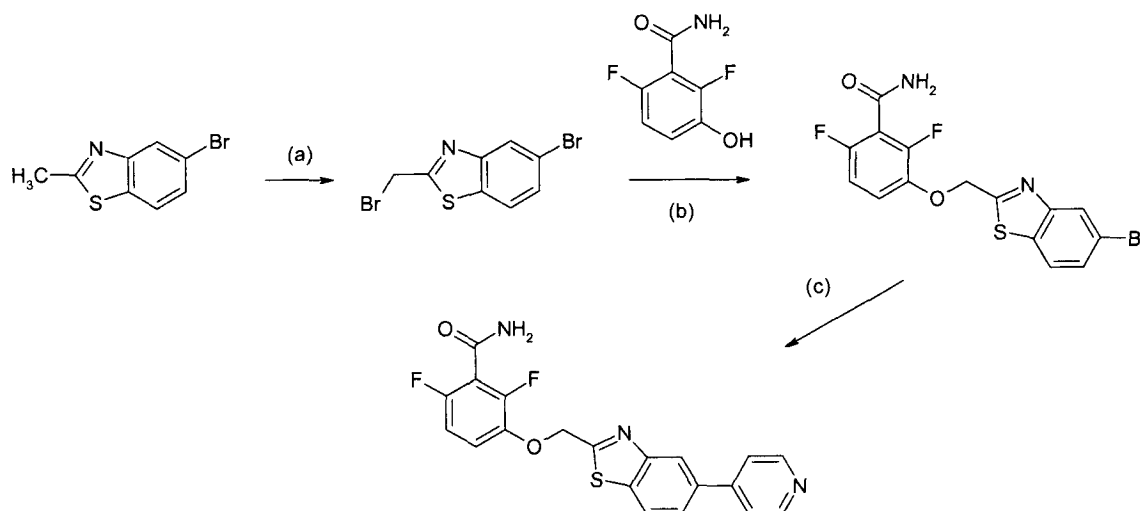
[0637]



[0638] 根据方法K, 方案26, 由6-丙基-1,3-苯并噻唑-2-胺和3-(氰基甲氧基)-2,6-二氟苯羧酰胺合成。产率18% (第二步), 熔点173-175°C。HPLC-MS(方法1): m/z 363[M+H]⁺, R_t = 4.35 分钟。

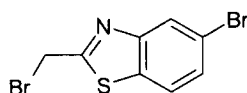
[0639] 方案 27 : (a) NBS, α, α' -偶氮异丁腈, CCl_4 ; (b) K_2CO_3 , DMF, 60°C ; (c) 4-吡啶硼酸, Na_2CO_3 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 二噁烷。

[0640]



[0641] 5-溴代-2-(溴甲基)-1,3-苯并噻唑。

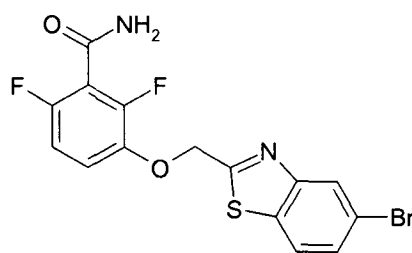
[0642]



[0643] 将 N-溴琥珀酰亚胺 (4.45g, 25mmol, 1.4 当量), 然后是 α, α' -偶氮异丁腈 (110mg, 0.7mmol, 0.04 当量) 加入到 5-溴代-2-甲基-1,3-苯并噻唑 (4.07g, 17.85mmol, 1 当量) 的 CCl_4 (110ml) 溶液中。将该反应混合物回流搅拌 24 小时。冷却后, 过滤除去琥珀酰亚胺, 并用 CCl_4 (100ml) 冲洗。将滤液减压蒸发至干, 橙色固体残留物在硅胶柱上通过柱色谱纯化, 用 CH_2Cl_2 /己烷 (20% -70% 梯度) 洗脱, 得到 2.15g 白色固体形式的所需产物 (39% 产率)。熔点 $116-117^\circ\text{C}$, HPLC-MS (方法 1): m/z 308 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $R_t = 4.84$ 分钟。反应还得到 1.40g (20% 产率) 副产物 5-溴代-2-二溴甲基-1,3-苯并噻唑以及 0.89g (22%) 未反应的起始物质。

[0644] 3-[(5-溴代-1,3-苯并噻唑-2-基)甲氧基]-2,6-二氟苯羧酰胺。

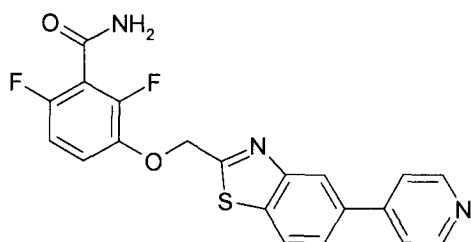
[0645]



[0646] 根据方法 B, 方案 2, 由 2,6-二氟代-3-羟基苯羧酰胺和 5-溴代-2-(溴甲基)-1,3-苯并噻唑合成。产率 81%, 熔点 $244-246^\circ\text{C}$, HPLC-MS (方法 1): m/z 399, 401 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $R_t = 3.98$ 分钟。

[0647] 实施例 232 : 2,6-二氟代-3-[5-(4-吡啶基)-1,3-苯并噻唑-2-基]甲氧基苯羧酰胺。

[0648]



[0649] 将 3-[(5-溴代-1,3-苯并噁唑-2-基)甲氧基]-2,6-二氟苯羧酰胺 (168mg, 0.42mmol, 1 当量)、4-吡啶硼酸 (98mg, 0.63mmol, 1.5 当量) 和 2M Na_2CO_3 水溶液 (0.42ml, 0.82mmol, 2 当量) 的混合物悬浮在二噁烷 (3.5ml) 中, 将混合物脱气并用 N_2 吹扫。加入四(三苯膦)钯 (0) 催化剂 (37mg, 0.031mmol, 0.075 当量), 将反应混合物回流加热 12 小时。室温下冷却后, 将混合物用 H_2O 稀释, 过滤沉淀的固体, 用 H_2O 、IMS、IMS/ Et_2O 和 Et_2O 洗涤。用 CH_3CN 重结晶, 得到 47mg 灰白色固体形式的所需产物 (28% 产率), 熔点 255-258°C。HPLC-MS: m/z 398 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $R_t = 3.28$ 分钟。

[0650] 实施例 233-241 (表 K)

[0651] 根据方法 B, 方案 2, 由 2,6-二氟代-3-羟基苯羧酰胺合成实施例 233-241。

[0652]

实施例	233	234	235
结构			
产率(%)	58	25	63
熔点(°C)	207-209	198-199	208-210
HPLC-MS: 方法编号, m/z , 离子	1, 347, $[\text{M}+\text{H}]^+$	1, 382, $[\text{M}+\text{H}]^+$	1, 347, $[\text{M}+\text{H}]^+$
R_t (分钟)	3.96	3.89	3.84

[0653]

236	237	238
54	6(纯度仅 ~75%)	17
222-224	-	188-189
1, 361, $[\text{M}+\text{H}]^+$	1, 362, $[\text{M}+\text{H}]^+$	1, 332, $[\text{M}+\text{H}]^+$
4.13	3.75	3.17

[0654]

239	240	241
60	44	77
177-178	164-165	172-173
1, 332, [M+H] ⁺	1, 332, [M+H] ⁺	1, 362, [M+H] ⁺
3.62	3.65	3.76

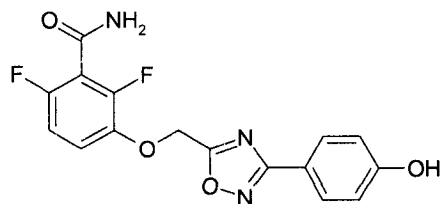
[0655] 产物化合物的名称列表 ; 实施例 233-241 :

[0656]

实施例	化合物名称
233	2,6-二氟代-3-[(2-苯基-1,3-噁唑-4-基)甲氧基]苯羧酰胺
234	3-[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲氧基-2,6-二氟苯羧酰胺
235	2,6-二氟代-3-[(4-苯基-1,3-噁唑-2-基)甲氧基]苯羧酰胺
236	2,6-二氟代-3-[2-(4-甲基苯基)-1,3-噁唑-4-基]甲氧基苯羧酰胺
237	3-[(2-苯胺基-1,3-噁唑-4-基)甲氧基]-2,6-二氟苯羧酰胺
238	2,6-二氟代-3-[(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲氧基]苯羧酰胺
239	2,6-二氟代-3-[(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲氧基]苯羧酰胺
240	2,6-二氟代-3-[(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲氧基]苯羧酰胺
241	2,6-二氟代-3-[3-(4-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基苯羧酰胺

[0657] 实施例 242 : 2,6-二氟代-3-[3-(4-羟基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基苯羧酰胺。

[0658]

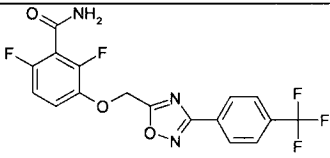
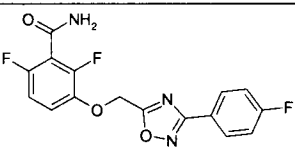


[0659] (方法 L) 在室温、N₂ 下, 将三溴化硼溶液 (1.0M, 在 CH₂Cl₂ 中, 1.5ml, 1.5mmol, 2 当量) 缓慢滴加到搅拌的 2,6-二氟代-3-[3-(4-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基苯羧酰胺 (272mg, 0.75mmol, 1 当量) 在 CH₂Cl₂ (5ml) 中的悬浮液中。将该反应混合物在室温下搅拌 4 小时, 倒入水 (20ml) 中。加入 CH₂Cl₂ (10ml), 将两相混合物在室温下搅拌 30 分钟。过滤未溶解的白色固体, 用水和 Et₂O 洗涤, 得到 170mg (65% 产率), 熔点 209-210°C, HPLC-MS (方法 1) : m/z 348[M+H]⁺, Rt = 3.00 分钟。

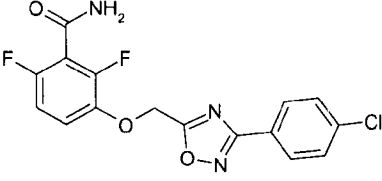
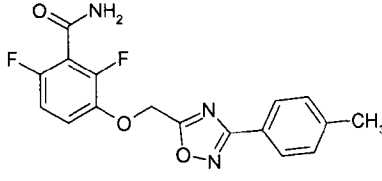
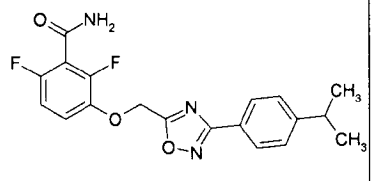
[0660] 实施例 243-250 (表 L)

[0661] 根据方法 B, 方案 2, 由 2,6-二氟代-3-羟基苯羧酰胺合成实施例 243-250。

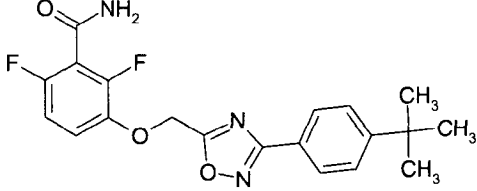
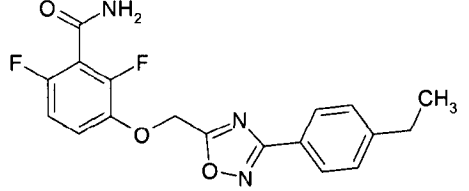
[0662]

实施例	243	244	245
结构		无实施例	
产率(%)	38		81
熔点(°C)	168-169		173-174
HPLC-MS: 方法编号, m/z, 离子	1, 398, [M-H] ⁻		1, 350, [M+H] ⁺
Rt(分钟)	4.27		3.81

[0663]

246	247	248
		
80	82	80
166-168	169-170	134-135
1, 407, [M+H+CH ₃ CN] ⁺	1, 346, [M+H] ⁺	1, 374, [M+H] ⁺
4.10	3.98	4.47

[0664]

249	250
	
53	33
132-133	141-142
1, 388, [M+H] ⁺	1, 360, [M+H] ⁺
4.62	4.24

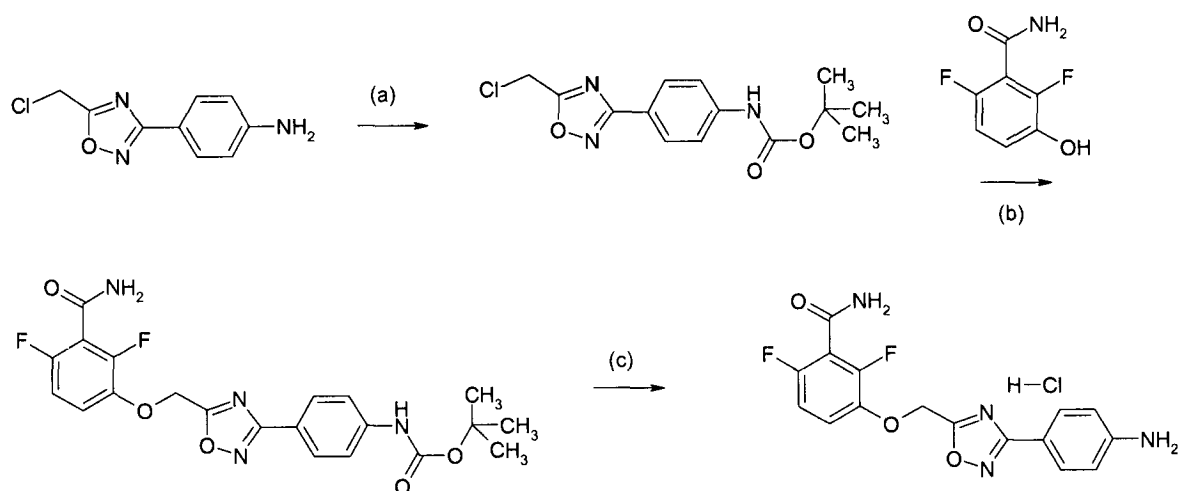
[0665] 产物化合物的名称列表 ; 实施例 243-250 :

[0666]

实施例	化合物名称
243	2,6-二氟代-3-(3-[4-(三氟甲基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5-基)苯羧酰胺
245	2,6-二氟代-3-[3-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基苯羧酰胺
246	3-[3-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基-2,6-二氟苯羧酰胺
247	2,6-二氟代-3-[3-(4-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基苯羧酰胺
248	2,6-二氟代-3-[3-(4-异丙基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基苯羧酰胺
249	3-(3-[4-(叔丁基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5-基)甲氧基)-2,6-二氟苯羧酰胺
250	3-[3-(4-乙基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基-2,6-二氟苯羧酰胺

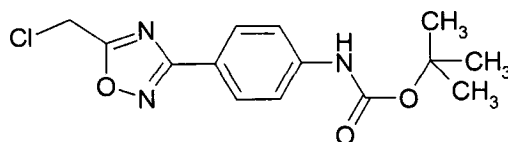
[0667] 方案 28 : (a) $(\text{Boc})_2\text{O}$, Et_3N , DMAP, THF ; (b) K_2CO_3 , NaI, DMF, 室温 ; (c) 4N HCl, 二噁烷, 室温

[0668]



[0669] N-4-[5-(氯甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯基氨基甲酸叔丁酯。

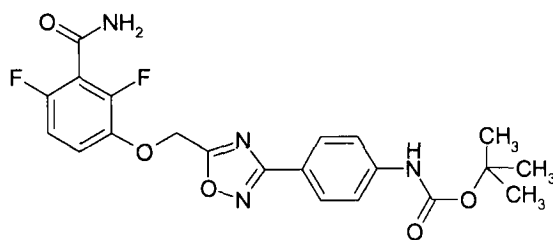
[0670]



[0671] 在 4-[5-(氯甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯胺 (950mg, 4.53mmol, 1 当量)、 Et_3N (0.20ml, 5.44 mmol, 1.2 当量) 和二甲基氨基吡啶 (催化剂) 的溶液中, 分批次加入 Boc 酐 (1.04g, 4.75mmol, 1.05 当量), 将该反应混合物在室温下搅拌 3 天。减压蒸发溶剂, 残留物用 Et_2O 研制, 过滤除去固体。将滤液减压蒸发至干, 残留物在硅胶柱上通过柱色谱纯化, 用 EtOAc /己烷 (20%) 洗脱, 得到乳膏状固体, 780mg (55% 产率)。HPLC-MS (方法 1) 分析 纯度约 70% : m/z 308 $[\text{M}-\text{H}]^-$, $R_t = 4.72$ 分钟。无需进一步纯化即可用于下一步骤。

[0672] N-[4-(5-[3-(氨基羰基)-2,4-二氟苯氧基]甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]氨基甲酸叔丁酯。

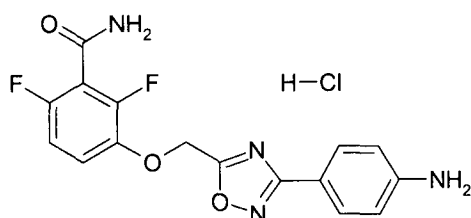
[0673]



[0674] 室温下,根据方法B,方案2,由2,6-二氟代-3-羟基苯羧酰胺和N-4-[5-(氯甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯基氨基甲酸叔丁酯合成。产率42%,熔点165-166℃,HPLC-MS(方法1): m/z 447[M+H]⁺, R_t = 4.10 分钟。

[0675] 实施例 251:3-[3-(4-氨基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基-2,6-二氟苯羧酰胺盐酸盐。

[0676]



[0677] 将N-[4-(5-[3-(氨基羰基)-2,4-二氟苯氧基]甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]氨基甲酸叔丁酯(300mg,0.67mmol,1当量)溶解在4N HCl的二噁烷(7ml,28mmol,42当量)中,将该反应混合物在室温下搅拌过夜。减压去除挥发性物质,残留物用无水Et₂O研制,过滤形成的固体并用无水Et₂O冲洗。粗产物(200mg)提取到EtOH(2ml)中,用2N HCl的Et₂O溶液(0.3ml)和无水Et₂O研制。过滤白色固体并用无水Et₂O洗涤,得到110mg所需产物(43%产率)。HPLC-MS(方法1): m/z 347[M+H-Cl]⁺, R_t = 2.98 分钟。

[0678] 实施例 252-266(表M)

[0679] 根据方法B,方案2,由2,6-二氟代-3-羟基苯羧酰胺合成实施例252,254-256和258-266。根据方法L,由2,6-二氟代-3-[3-(2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基苯羧酰胺合成实施例253和257。

[0680]

实施例	252	252a	253
结构			
产率(%)	60	73	54
熔点(°C)	148-149	263-264	164-165
HPLC-MS: 方法编号, m/z , 离子	1, 346, [M+H] ⁺	1, 362, [M+H] ⁺	1, 348, [M+H] ⁺
R_t (分钟)	3.95	3.45	3.52

[0681]

254	255	256
56	71	96
173-174	146-148	149-151
1, 366, [M+H] ⁺	1, 367, [M+H] ⁺	1, 362, [M+H] ⁺
3.82	4.10	3.75

[0682]

257	258	259
37	76	62
197-199	155-157	179-180
1, 348, [M+H] ⁺	1, 400, [M+H] ⁺	1, 377, [M+H] ⁺
3.11	4.23	3.78

[0683]

260	261	262
64	24	36
155-157	192-194	195-197
1, 400, [M+H] ⁺	1, 392, [M+H] ⁺	1, 333, [M+H] ⁺
3.92	3.43	2.70

[0684]

263	264
79	30
137-139	128-130
1, 376, [M+H] ⁺	1, 430, 432, [M+H] ⁺
3.88	4.0

[0685]

265	266
83	47
123-125	88-89
1, 380, [M+H] ⁺	1, 346, [M+H] ⁺
3.92	3.58

[0686] 产物化合物的名称列表；实施例 252-266：

[0687]

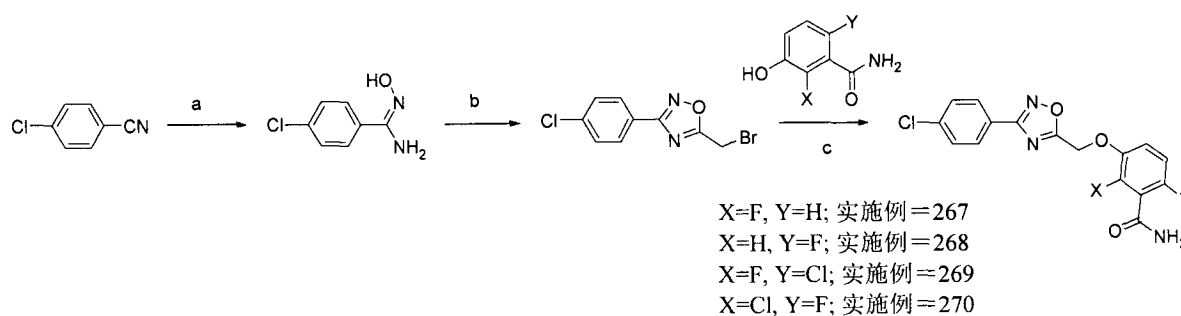
实施例	化合物名称
252	2,6-二氟代-3-[3-(2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基苯羧酰胺
252a	2,6-二氟代-3-[3-(2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基苯羧酰胺
253	2,6-二氟代-3-[3-(2-羟基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基苯羧酰胺
254	3-[3-(2-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基-2,6-二氟苯羧酰胺
255	3-[3-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基-2,6-二氟苯羧酰胺
256	2,6-二氟代-3-[3-(3-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基苯羧酰胺

[0688] [0688]

257	2,6-二氟代-3-[3-(3-羟基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基苯羧酰胺
258	2,6-二氟代-3-(3-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5-基甲氧基)苯羧酰胺
259	2,6-二氟代-3-[3-(3-硝基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基苯羧酰胺
260	3-[3-(2,6-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基-2,6-二氟苯羧酰胺
261	3-[3-(2,4-二甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基-2,6-二氟苯羧酰胺
262	2,6-二氟代-3-[3-(3-吡啶基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基苯羧酰胺
263	2,6-二氟代-3-(3-[(4-甲基苯氧基)甲基]-1,2,4-噁二唑-5-基甲氧基)苯羧酰胺
264	3-(3-[(2,6-二氯苯氧基)甲基]-1,2,4-噁二唑-5-基甲氧基)-2,6-二氟苯羧酰胺
265	3-[3-(4-氯代苄基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基-2,6-二氟苯羧酰胺
266	3-[(3-苄基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲氧基]-2,6-二氟苯羧酰胺

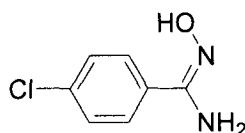
[0689] 方案 29：(a) NH₂OH·HCl, NaOH, EtOH；(b) 溴乙酰溴，(c) K₂CO₃, DMF

[0690]



[0691] 4-氯代-N-羟基-苯甲酰胺

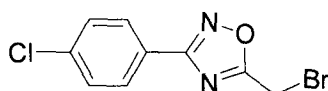
[0692]



[0693] 在4-氯代苯腈(10.0g, 73.0mmol)的EtOH(250mL)溶液中加入盐酸羟胺(5.03g, 73.0mmol)和NaOH(2.90g, 73.0mmol)。将得到的反应混合物回流15小时。反应完成后(TLC监测),浓缩混合液,加入EtOH,过滤。将滤液真空蒸发,直接用于下一步骤(粗品产率12.0g, 66%)。

[0694] 5-溴甲基-3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑

[0695]



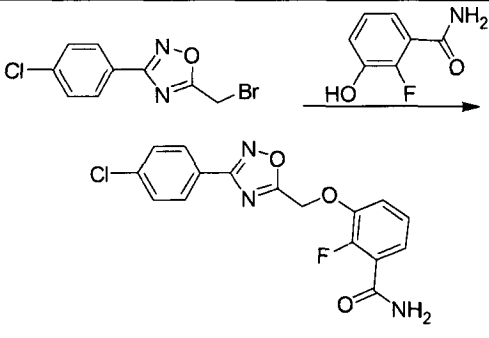
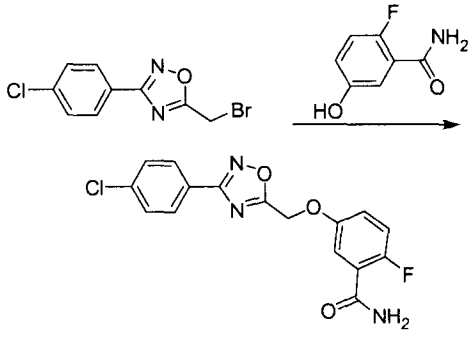
[0696] 将溴乙酰溴(1.50mL, 17.58mmol)加入4-氯-N-羟基-苯甲酰胺(1.0g, 5.86mmol)和 K_2CO_3 (3.18g, 23.44mmol)中。将该反应混合物在100℃下加热15分钟。反应完成后(TLC监测),加入水(100mL),用乙酸乙酯萃取(3x50mL)。合并的有机相用水、盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并浓缩。粗品残留物在硅胶(60-120M, 1% EtOAc-己烷)上纯化,得到白色固体形式的所需产物(0.44g, 28%)。

[0697] 实施例 267-270(表 N)

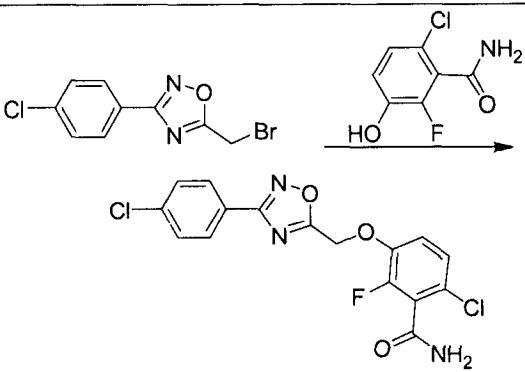
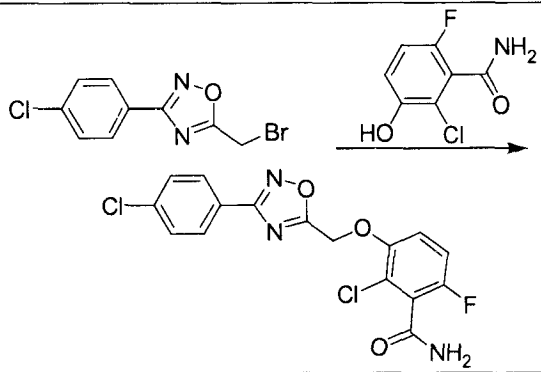
[0698] 根据以下通用方法,合成实施例 267-270 的化合物:在5-溴甲基-3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑(A)的2mL无水DMF溶液中,加入反应物(B)和碳酸钾(C)。氮气环境下,将该反应混合物在25℃下搅拌24小时。将反应混合物减压蒸发至干,残留物在硅胶(230-400M)上通过柱色谱纯化,用乙酸乙酯/己烷(45:55)洗脱,得到产物化合物。

[0699] 表 N

[0700]

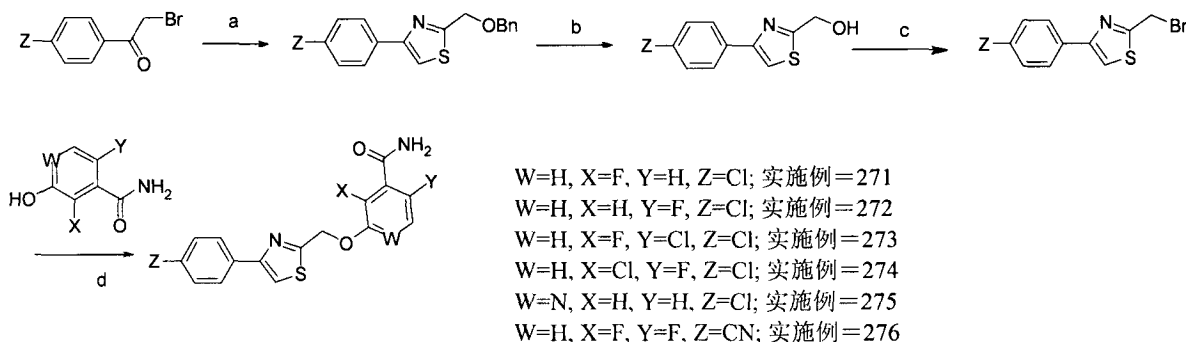
实施例	267	268
产物	3-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基甲氧基]-2-氟-苯甲酰胺	5-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基甲氧基]-2-氟-苯甲酰胺
反应方案		
反应物(B)	2-氟-3-羟基-苯甲酰胺	2-氟-5-羟基-苯甲酰胺
A; B; C 的量	0.03 g, 0.10 mmol; 0.017 g, 0.10 mmol; 0.053 g, 0.35 mmol	0.07 g, 0.25 mmol; 0.04 g, 0.25 mmol; 0.124 g, 0.90 mmol
产率	0.019 g, 50%, 灰白色固体	0.025 g, 27%, 白色固体
¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz)	δ 5.72(s, 2H), 7.17-7.25(m, 2H), 7.39-7.43(m, 1H), 7.80(m, 3 H), 7.80(br s, 1H)和 8.03(d, J= 8.80 Hz, 2H)	δ 5.63(s, 2H), 7.23-7.33(m, 3H), 7.65-7.73(m, 4H)和 8.03(d, J= 8.40 Hz, 2H)
MS-ES+	348.07	348.11
HPLC 方法编号, Rt (分钟)	8, 16.33	8, 16.56

[0701]

269	270
6-氯-3-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基甲氧基]-2-氟-苯甲酰胺	2-氯-3-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基甲氧基]-6-氟-苯甲酰胺
	
6-氯-2-氟-3-羟基-苯甲酰胺	2-氯-6-氟-3-羟基-苯甲酰胺
0.07 g, 0.25 mmol; 0.048 g, 0.25 mmol; 0.124 g, 0.90 mmol	0.070 g, 0.25 mmol; 0.048 g, 0.25 mmol; 0.124 g, 0.9 mmol
0.070 g, 71%, 白色固体	0.013 g, 13%, 白色固体
δ 5.74(s, 2H), 7.30-7.39(m, 2H), 7.67(d, J= 8.40 Hz, 2H), 7.88(br s, 1H), 8.03(d, J= 8.40 Hz, 2H)和 8.16(br s, 1H)	δ 5.73(s, 2H), 7.27-7.37(m, 2H), 7.65(d, J= 8.40 Hz, 2H), 7.87(br s, 1H), 8.03(d, J= 8.40 Hz, 2H)和 8.14(br s, 1H)
382.03	382.03
8, 16.53	8, 16.48

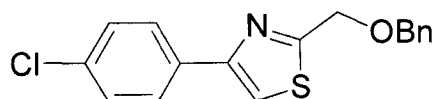
[0702] 方案 30 : (a) 2- 苄氧基 - 硫代乙酰胺, DMF ; (b) BBr₃, DCM, (c) PBr₃, 甲苯 (d) 相应的苯酚

[0703]



[0704] 2-苄氧基甲基-4-(4-氯-苯基)-噻唑

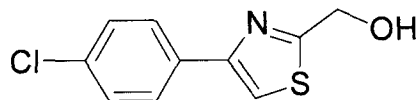
[0705]



[0706] 在2-苄氧基-硫代乙酰胺 (3.0g, 16.57mmol) 的 3ml DMF 溶液中加入 2-溴代-1-(4-氯-苯基)-乙酮 (3.0g, 12.87mmol)。氮气环境下, 将该反应混合物在 130℃ 下加热 24 小时。反应完成后 (TLC 监测), 加入水 (25mL), 用乙酸乙酯萃取 (3 x 50mL)。合并的有机相用水、盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并浓缩。将粗品残留物在硅胶 (230-400M, 2% EtOAc-己烷) 上纯化, 得到所需产物 (2.0g, 49%)。通过相同的通用方法也可制备对应的氨基衍生物。

[0707] [4-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基]-甲醇

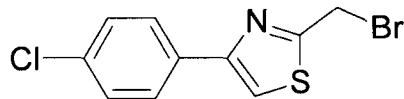
[0708]



[0709] 将2-苄氧基甲基-4-(4-氯-苯基)-噻唑 (2.0g, 6.34mmol) 在 25ml DCM 中的溶液冷却至 -78℃, 然后加入 BBr₃ (2.38ml, 25.3mmol)。将该反应混合物在 25℃ 下搅拌 2 小时。反应完成后 (TLC 监测), 0℃ 下加入 NaHCO₃ (20 mL) 溶液, 用乙酸乙酯萃取 (3 x 50mL)。合并的有机相用水、盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并浓缩。将粗品残留物在硅胶 (60-120M, 40% EtOAc-己烷) 上纯化, 得到所需产物 (0.8g, 57%)。通过相同的通用方法也可制备对应的氨基衍生物。

[0710] 2-溴甲基-4-(4-氯-苯基)-噻唑

[0711]



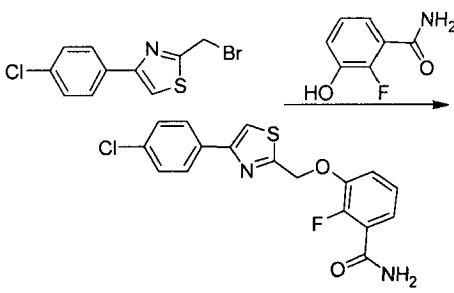
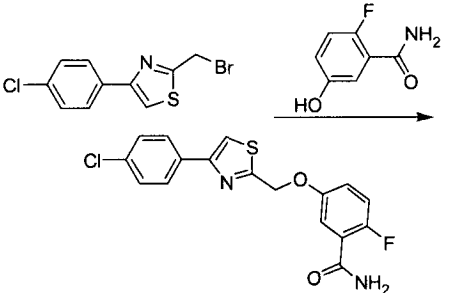
[0712] 在 [4-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基]-甲醇 (0.80g, 3.55mmol) 的 10ml 甲苯溶液中加入 PBr₃ (0.51ml, 5.33mmol), 氮气环境下, 将该反应混合物在 120℃ 下加热 20 分钟。反应完成后 (TLC 监测), 加入水 (25mL), 用乙酸乙酯萃取 (3 x 50mL)。合并的有机相用水、盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并浓缩, 得到所需产物 (0.17g, 17%)。通过相同的通用方法也可制备对应的氨基衍生物。

[0713] 实施例 271-276 (表 0)

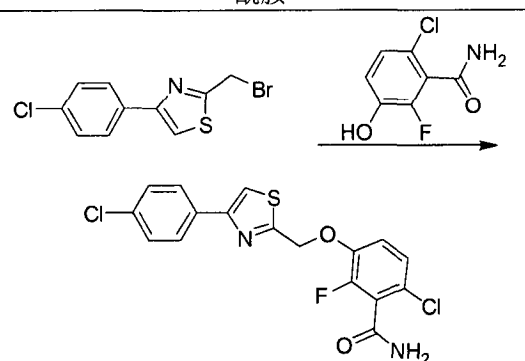
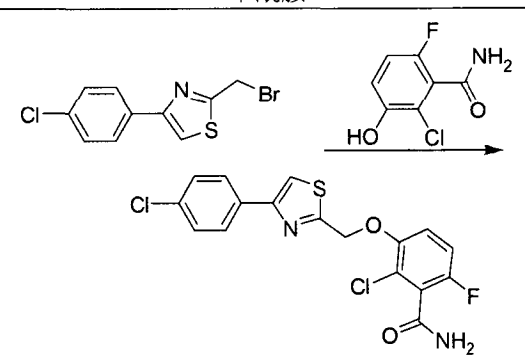
[0714] 根据以下通用方法合成实施例 271-276 的化合物：在反应物 (A) 的无水 DMF 溶液中加入反应物 (B) 和碳酸钾 (C)。氮气环境下，将该反应混合物在 25℃ 下搅拌 24 小时。将反应混合物减压蒸发至干，残留物在硅胶 (60-120M) 上通过柱色谱纯化，用乙酸乙酯/己烷洗脱，得到产物化合物。

[0715] 表 0

[0716]

实施例	271	272
产物	3-[4-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2-氟-苯甲酰胺	5-[4-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2-氟-苯甲酰胺
反应方案		
反应物(A)	2-溴甲基-4-(4-氯-苯基)-噻唑	2-溴甲基-4-(4-氯-苯基)-噻唑
反应物(B)	2-氟-3-羟基-苯甲酰胺	2-氟-5-羟基-苯甲酰胺
A; B; C 的量; DMF 体积	0.070 g, 0.24 mmol; 0.037 g, 0.24 mmol; 0.116 g, 0.8 mmol; 2 ml	0.07 g, 0.24 mmol; 0.037 g, 0.24 mmol; 0.116 g, 0.84 mmol; 2 ml
乙酸乙酯:己烷的比例	30:70	30:70
产率	0.035 g, 40%, 白色固体	0.020 g, 23%, 白色固体
¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz)	δ 5.60(s, 2H), 7.20(m, 2H), 7.44(m, 1H), 7.53(d, J= 8.40 Hz, 2H), 7.66(br s, 1H), 7.79(br s, 1H), 8.0(d, J= 8.40 Hz, 2H)和 8.25(s, 1H)	δ 5.52(s, 2H), 7.24(m, 2H), 7.33(m, 1H), 7.53(d, J= 8.40 Hz, 2H), 7.72(m, 2H), 8.01(d, J= 8.40 Hz, 2H)和 8.25(s, 1H)
MS-ES+	363.22	363.04
HPLC 方法编号, Rt(分钟)	9, 16.91	9, 17.06

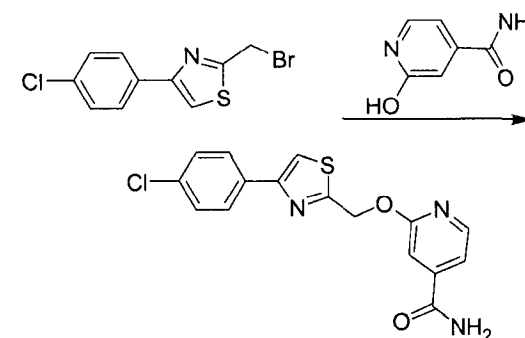
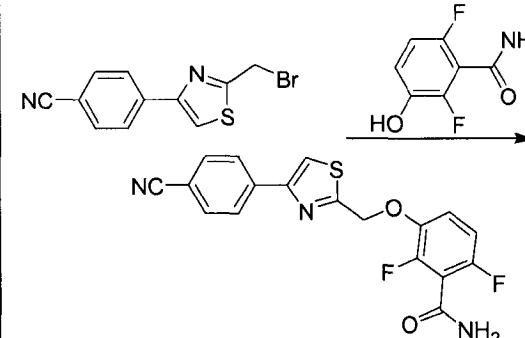
[0717]

273	274
6-氯-3-[4-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2-氟-苯甲酰胺	2-氯-3-[4-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-6-氟-苯甲酰胺
	
2-溴甲基-4-(4-氯-苯基)-噻唑	2-溴甲基-4-(4-氯-苯基)-噻唑
6-氯-2-氟-3-羟基-苯甲酰胺	2-氯-6-氟-3-羟基-苯甲酰胺
0.070 g, 0.24 mmol; 0.045 g, 0.24 mmol; 0.116 g, 0.8 mmol; 2 ml	0.07 g, 0.24 mmol; 0.045 g, 0.24 mmol; 0.116 g, 0.84 mmol; 2 ml
30:70	30:70
0.017 g, 17%, 白色固体	0.042 g, 43%, 白色固体
δ 5.62(s, 2H), 7.29-7.32(m, 1H), 7.37-7.41(m, 1H), 7.53 d, J= 8.80 Hz, 2H), 7.86(br s, 1H), 8.0(d, J= 8.80 Hz, 2H), 8.14(br s, 1H)和 8.26(s, 1H)	δ 5.60(s, 2H), 7.30(m, 1H), 7.38(m, 1H), 7.53(d, J= 8.40 Hz, 2H), 7.86(br s, 1H), 8.0(d, J= 8.40 Hz, 2H), 8.13(br s, 1H)和 8.24(s, 1H)
396.99	397.20

[0718]

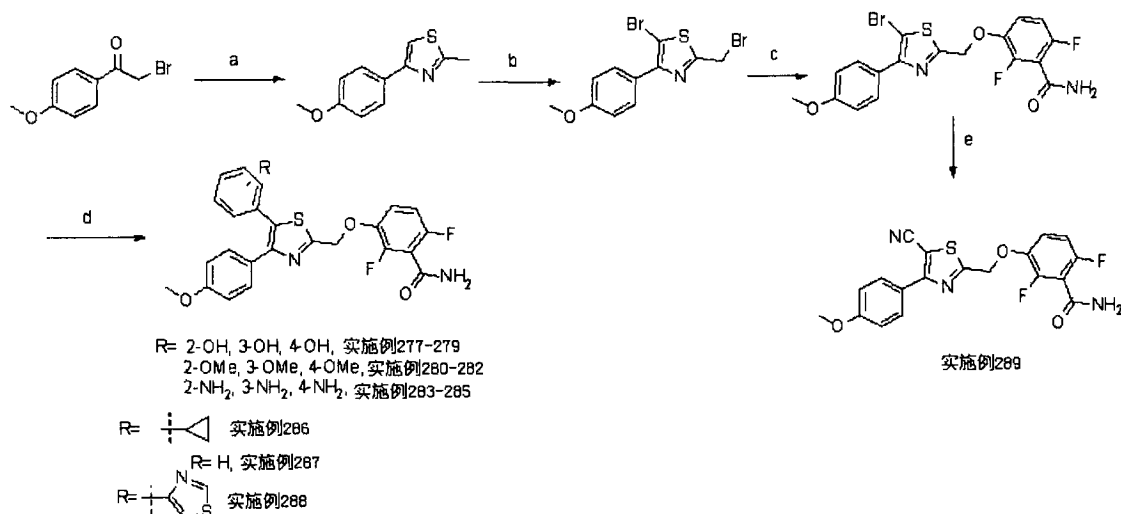
8, 17.00 | 8, 16.98

[0719]

275	276
2-[4-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-异烟酰胺	3-[4-(4-氰基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2, 6-二氟代-苯甲酰胺
	
2-溴甲基-4-(4-氯-苯基)-噻唑	4-(2-溴甲基-噻唑-4-基)-吡啶
2-羟基-异烟酰胺	2, 6-二氟代-3-羟基-苯甲酰胺
0.10 g, 0.34 mmol; 0.048 g, 0.34 mmol; 0.167 g, 0.12 mmol; 2 ml	0.55 g, 1.9 mmol; 0.34 g, 1.90 mmol; 0.95 g, 6.92 mmol; 8 ml
30:70	50:50
0.027 g, 12%, 白色固体	0.41 g, 56%, 白色固体
δ 5.46(s, 2H), 6.63(m, 1H), 6.90(s, 1H), 7.51(d, J= 8.40 Hz, 2H), 7.70(br s, 1H), 7.98(m, 3H)和 8.15(m, 2H)	δ 5.60(s, 2H), 7.12(t, J= 8.80 Hz, 1H), 7.40(m, 1H), 7.89(br s, 1H), 7.94(d, J= 8.40 Hz, 2H), 8.17(m, 3H)和 8.48(s, 1H)
346.12	372.07
8, 14.96	8, 15.52

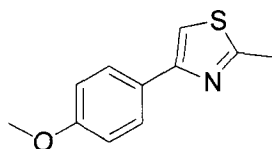
[0720] 方案 31 : (a) 硫代乙酰胺, DMF ; (b) NBS, CCl_4 (c) 2,6- 二氟代 -3- 羟基苯甲酰胺, K_2CO_3 , DMF (d) 相应硼酸, 苏氏 (Suzuki) 或斯蒂尔 (Stille) 条件 (e) CuCN , 吡啶。

[0721]



[0722] 4-(4- 甲氧基 - 苯基)-2- 甲基 - 噻唑

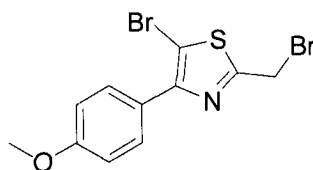
[0723]



[0724] 氮气环境下, 将硫代乙酰胺 (16.0g, 213mmol) 和 2- 溴代 -1-(4- 甲氧基 - 苯基) - 乙酮 (4.0g, 17.5mmol) 的混合物在 140℃ 下加热 24 小时。反应完成后 (TLC 监测), 加入水 (100mL), 用乙酸乙酯萃取 (3 x 100mL)。合并的有机相用水、盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并浓缩。粗品残留物在硅胶 (230-400M, 1% EtOAc- 己烷) 上纯化, 得到所需产物 (2.5g, 69%)。

[0725] 5- 溴代 -2- 溴甲基 -4-(4- 甲氧基 - 苯基) - 噻唑

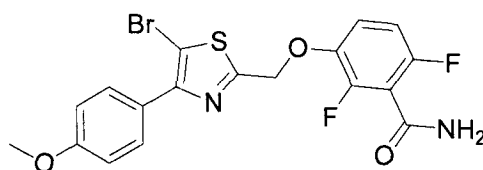
[0726]



[0727] 在 4-(4- 甲氧基 - 苯基) -2- 甲基 - 噻唑 (5.0, 24.3mmol) 的 CCl_4 (20mL) 溶液中, 加入 NBS (7.43g, 41.74mmol), 氮气环境下, 将该反应混合物在 100℃ 下加热 2 小时。反应完成后 (TLC 监测), 将反应混合物减压蒸发至干, 残留物在硅胶 (230-400M) 上通过柱色谱纯化, 用 1% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱, 得到所需产物 (3.0g, 34%)。

[0728] 3-[5- 溴代 -4-(4- 甲氧基 - 苯基) - 噻唑 -2- 基甲氧基] -2,6- 二氟代 - 苯甲酰胺

[0729]



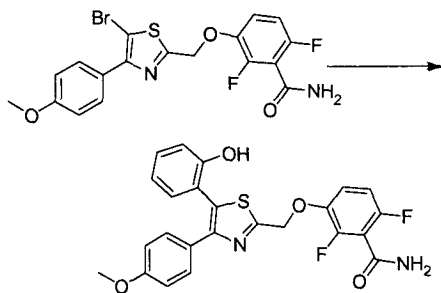
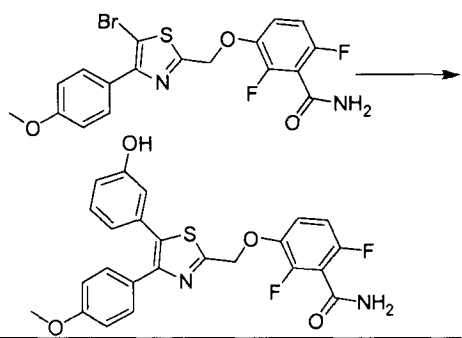
[0730] 在 5-溴代-2-溴甲基-4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑 (0.50g, 1.37mmol) 的 5ml 无水 DMF 溶液中, 加入 2,6-二氟代-3-羟基-苯甲酰胺 (0.23g, 1.37mmol) 和碳酸钾 (0.75g, 5.43mmol)。氮气环境下, 将该反应混合物在 25℃ 下搅拌 24 小时。将反应混合物减压蒸发至干, 残留物在硅胶 (60-120M) 上通过柱色谱纯化, 用乙酸乙酯/己烷 (30 : 70) 洗脱, 得到标题化合物 (0.30g, 48%)。

[0731] 实施例 277-287 (表 P)

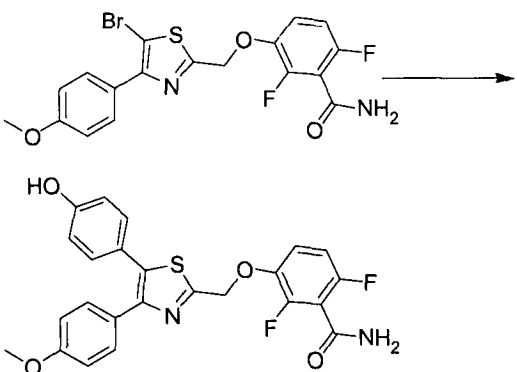
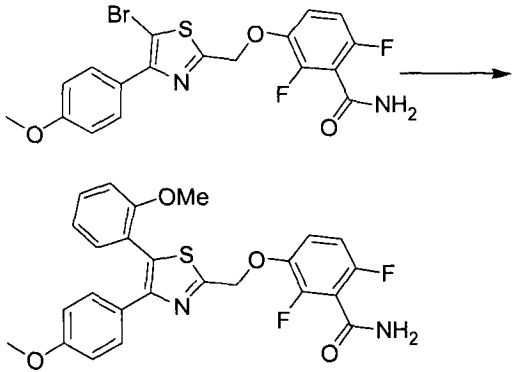
[0732] 根据以下通用方法合成实施例 277-287 的化合物: 在 3-[5-溴代-4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2,6-二氟代-苯甲酰胺 (A) 的 5ml 无水 DMF 和水 (2.5ml) 溶液中, 加入反应物 (B) 和磷酸钾 (C)。使反应混合物脱气 10 分钟, 然后加入二氯代双(三苯膦)钯 (II) (D)。氮气环境下, 将该反应混合物在 120℃ 下加热 12 小时。反应完成后 (TLC 监测), 加入水 (25mL), 用乙酸乙酯萃取 (3 x 50mL)。合并的有机相用水、盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并浓缩。粗品残留物在硅胶 (45% EtOAc-己烷) 上纯化, 得到所需的产物化合物。

[0733] 表 P

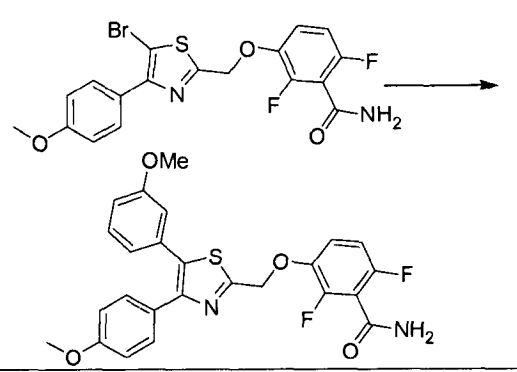
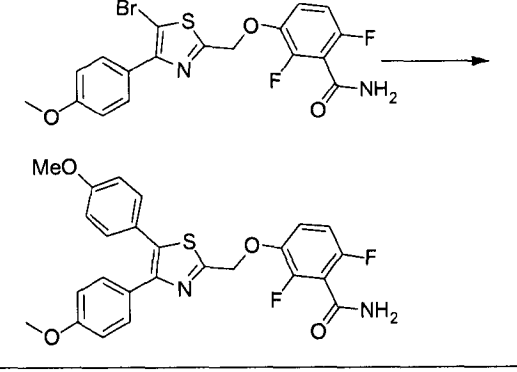
[0734]

实施例	277	278
产物	2,6-二氟代-3-[5-(2-羟基-苯基)-4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺	2,6-二氟代-3-[5-(3-羟基-苯基)-4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺
反应方案		
反应物(B)	2-羟基苯基硼酸	3-羟基苯基硼酸
A; B; C; D 的量	0.20 g, 0.44 mmol; 0.12 g, 0.88 mmol; 0.11 g, 0.53 mmol; 0.046 g, 0.068 mmol	0.20 g, 0.44 mmol; 0.12 g, 0.88 mmol; 0.11 g, 0.53 mmol; 0.046g, 0.068 mmol
硅胶	60-120 M	60-120 M
产率	0.005 g, 3%, 白色固体	0.02 g, 10%, 白色固体
^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz)	δ 3.72(s, 3H), 5.54(s, 2H), 6.80(m, 3H), 6.85(m, 1H), 7.08-7.23(m, 3H), 7.39-7.46(m, 3H), 7.88(br s, 1H), 8.17(br s, 1H) 和 9.90(br s, 1H)	δ 3.75(s, 3H), 5.54(s, 2H), 6.77(m, 3H), 6.91(m, 2H), 7.16(m, 2H), 7.45(m, 3H), 7.89(br s, 1H), 8.17(br s, 1H) 和 9.64(br s, 1H)
MS-ES+	469.31	469.30
HPLC 方法编号, Rt(分钟)	8, 16.04	8, 15.70

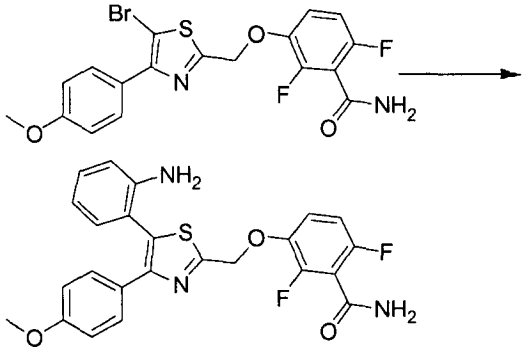
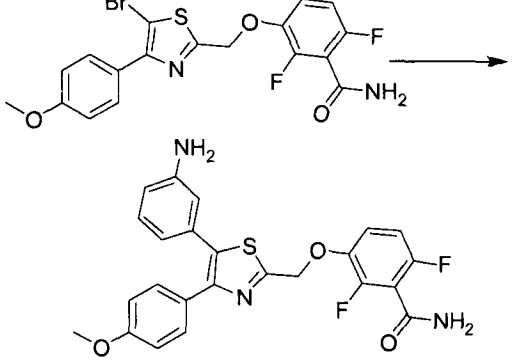
[0735]

279	280
2, 6-二氟代-3-[5-(4-羟基-苯基)-4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺	2, 6-二氟代-3-[5-(2-甲氧基-苯基)-4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺
	
4-羟基苯基硼酸	2-甲氧基苯基硼酸
0.20 g, 0.44 mmol; 0.12 g, 0.88 mmol; 0.11 g, 0.53 mmol; 0.046 g, 0.068 mmol	0.10 g, 0.20 mmol; 0.06 g, 0.41 mmol; 0.05 g, 0.24 mmol; 0.021 g, 0.03 mmol
60-120 M	60-120 M
0.02 g, 10%, 白色固体	0.019 g, 18%, 白色固体
δ 3.74(s, 3H), 5.52(s, 2H), 6.78(d, J= 8.40 Hz, 2H), 6.89(d, J= 8.40 Hz, 2H), 7.13(m, 3H), 7.37-7.45(m, 3H), 7.89(br s, 1H), 8.17(br s, 1H)和 9.79(br s, 1H)	δ 3.70(s, 3H), 3.72(s, 3H), 5.54(s, 2H), 6.85(d, J= 8.80 Hz, 2H), 6.95(m, 1H), 7.14-7.19(m, 3H), 7.36(d, J= 8.80 Hz, 2H), 7.44(m, 2H), 7.87(br s, 1H)和 8.16(br s, 1H)
469.29	483.40
8, 15.60	9, 16.85

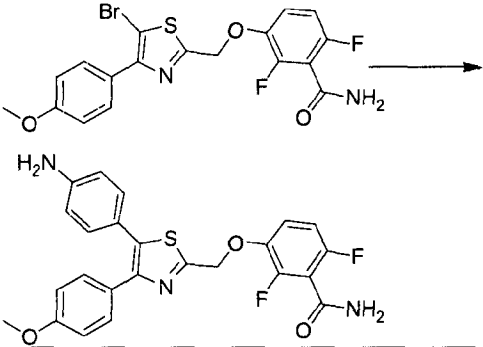
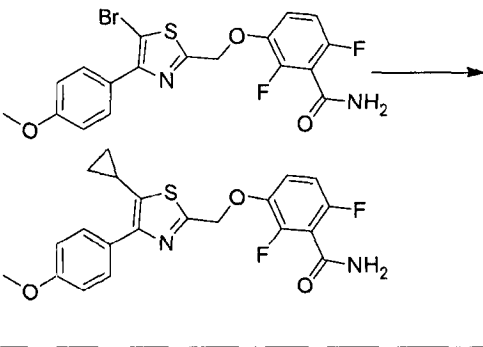
[0736]

281	282
2, 6-二氟代-3-[5-(3-甲氧基-苯基)-4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺	2, 6-二氟代-3-[5-(4-甲氧基-苯基)-4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺
	
3-甲氧基苯基硼酸	4-甲氧基苯基硼酸
0.10 g, 0.20 mmol; 0.06 g, 0.41 mmol; 0.05 g, 0.24 mmol; 0.021 g, 0.03 mmol	0.10 g, 0.20 mmol; 0.06 g, 0.41 mmol; 0.05 g, 0.24 mmol; 0.021 g, 0.03 mmol
60-120 M	60-120 M
0.025 g, 24%, 白色固体	0.018 g, 17%, 黄色固体
δ 3.69(s, 3H), 3.75(s, 3H), 5.55(s, 2H), 6.89-6.96(m, 5H), 7.14(m, 1H), 7.31(m, 1H), 7.38-7.46(m, 3H), 7.89(br s, 1H)和 8.17(br s, 1H)	δ 3.74(s, 3H), 3.77(s, 3H), 5.53(s, 2H), 6.90(d, J= 8.40 Hz, 2H), 6.97(d, J= 8.40 Hz, 2H), 7.13(m, 1H), 7.28(d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.39(d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.44(m, 1H), 7.89(br s, 1H)和 8.16(br s, 1H)
483.42	483.23
9, 16.97	8, 17.03

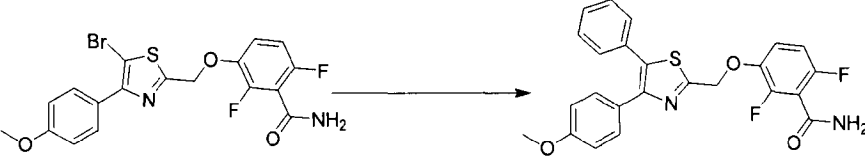
[0737]

283	284
2,6-二氟代-3-[5-(2-氨基-苯基)-4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺	2,6-二氟代-3-[5-(3-氨基-苯基)-4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺
	
2-氨基苯基硼酸	3-氨基苯基硼酸
0.10 g, 0.20 mmol; 0.09 g, 0.54 mmol; 0.10 g, 0.48 mmol; 0.021 g, 0.03 mmol	0.10 g, 0.20 mmol; 0.07 g, 0.54 mmol; 0.102 g, 0.48 mmol; 0.021 g, 0.03 mmol
60-120 M	60-120 M
0.042 g, 41%, 淡黄色固体	0.015 g, 14%, 淡黄色固体
δ 3.72(s, 3H), 4.94(br s, 2H), 5.54(s, 2H), 6.57(t, J=7.20 Hz, 1H), 6.75(d, J=8.0 Hz, 1H), 6.84(m, 2H), 7.0(m, 1H), 7.14(m, 2H), 7.51(m, 3H), 7.89(br s, 1H) 和 8.18(br s, 1H)	δ 3.74(s, 3H), 5.25(br s, 2H), 5.53(s, 2H), 6.44(m, 1H), 6.56(m, 2H), 6.89(m, 2H), 7.03(m, 1H), 7.13(m, 1H), 7.42(m, 3H), 7.88(br s, 1H) 和 8.17(br s, 1H)
468.02	468.03
9, 16.70	9, 16.04

[0738]

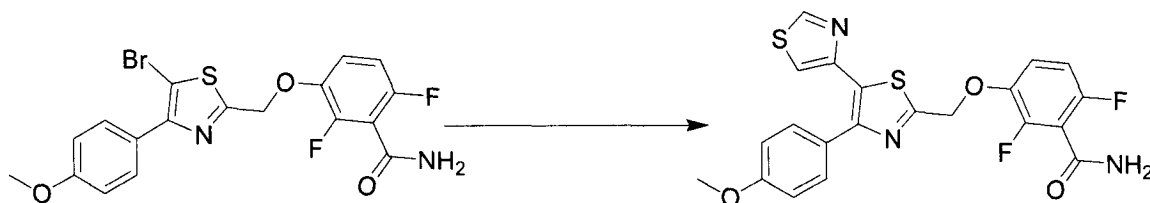
285	286
2,6-二氟代-3-[5-(4-氨基-苯基)-4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺	3-[5-环丙基-4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2,6-二氟代-苯甲酰胺
	
4-氨基苯基硼酸	环丙基硼酸
0.10 g, 0.20 mmol; 0.07 g, 0.54 mmol; 0.102 g, 0.48 mmol; 0.021 g, 0.03 mmol	0.10 g, 0.20 mmol; 0.37g, 0.43 mmol; 0.05 g, 0.26 mmol; 0.021g, 0.03 mmol
60-120 M	230-400 M
0.01 g, 9%, 棕色固体	0.01g, 10%, 白色固体
δ 3.74(s, 3H), 5.42(br s, 2H), 5.50(s, 2H), 6.54(m, 2H), 6.89(d, J= 8.80 Hz, 2H), 6.99(d, J= 8.40 Hz, 2H), 7.13(m, 1H), 7.40(m, 3H), 7.89(br s, 1H)和 8.17(br s, 1H)	δ 0.66(m, 2H), 1.11(m, 2H), 2.20(m, 1H), 3.80(s, 3H), 5.44(s, 2H), 7.02(m, 2H), 7.11(m, 1H), 7.39(m, 1H), 7.80(m, 2H), 7.88(br s, 1H)和 8.16(br s, 1H)
468.31	417.11
8, 16.06	9, 17.12

[0739]

287
2,6-二氟代-3-[4-(4-甲氧基-苯基)-5-苯基-噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺

苯基硼酸
0.10 g, 0.20 mmol; 0.05 g, 0.43 mmol; 0.05 g, 0.26 mmol; 0.021g, 0.03 mmol
230-400 M
0.02g, 22%
δ 3.75(s, 3H), 5.56(s, 2H), 6.90(d, J= 8.80 Hz, 2H), 7.14(t, J= 8.80 Hz, 1H), 7.36-7.45(m, 8H), 7.89(br s, 1H)和 8.17(br s, 1H)
453.23
9, 13.35

[0740] 实施例 288: 2,6-二氟代-3-[4'-(4-甲氧基-苯基)-[4,5']二噻唑基-2'-基甲氧基]-苯甲酰胺

[0741]



[0742] 在 3-[5-溴代-4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2,6-二氟代-苯甲酰胺 (0.20g, 0.043mmol) 的 5ml 无水 DMF 溶液中, 加入 4-三丁基甲锡烷基噻唑 (0.16g, 0.43mmol), 使该反应混合物脱气 10 分钟。然后加入四(三苯膦)钯 (0) (0.05g, 0.043mmol), 氮气环境下, 将该反应混合物在 120℃ 下加热 12 小时。然后使反应混合物冷却至室温, 加入水 (25mL), 用乙酸乙酯 (3 x 50mL) 萃取混合物。将合并的有机层在无水 Na_2SO_4 上干燥, 减压蒸发至干。化合物在硅胶 (230-400M) 上通过柱色谱纯化, 用乙酸乙酯/己烷 (40 : 60) 洗脱, 得到白色固体形式的标题化合物 (0.072g, 36%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): δ 3.80 (s, 3H), 5.56 (s, 2H), 7.01 (d, $J = 8.80\text{Hz}$, 2H), 7.13 (m, 1H), 7.41-7.50 (m, 4H), 7.90 (br s, 1H), 8.18 (br s, 1H) 和 9.18 (s, 1H)。MS ES+ (460.32), HPLC (方法 II) $R_t = 16.37$ 分钟。

[0743] **实施例 289:** 3-[5-氰基-4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2,6-二氟代-苯甲酰胺

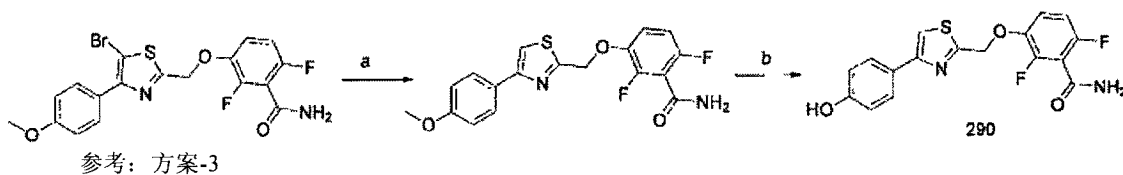
[0744]



[0745] 在 3-[5-溴代-4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2,6-二氟代-苯甲酰胺 (0.20g, 0.43mmol) 的吡啶 (4.0mL) 溶液中加入 CuCN (0.19g, 2.19mmol)。将该反应混合物在 150℃ 下微波加热 2 小时。反应完成后, 用 1N HCl 溶液将 pH 调节至 3-4, 用乙酸乙酯萃取 (3 x 50mL)。合并的有机相用水、盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并浓缩。粗品残留物在硅胶 (60-120M, 45% EtOAc-己烷) 上纯化, 得到棕色固体形式的所需产物 (0.02g, 11%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): δ 3.79 (s, 3H), 5.67 (s, 2H), 7.16 (m, 3H), 7.42 (m, 1H), 7.88 (br s, 1H), 8.03 (d, $J = 8.80\text{Hz}$, 2H) 和 8.19 (br s, 1H)。MS ES+ (402.07), HPLC (方法 I) $R_t = 16.60$ 分钟。

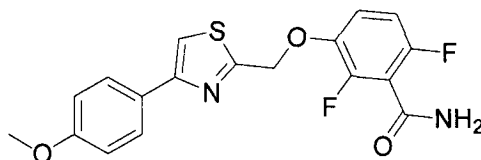
[0746] 方案 32 : (a) Zn/ 乙酸 ; (b) BBr_3/DCM

[0747]



[0748] 2,6-二氟代-3-[4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺

[0749]

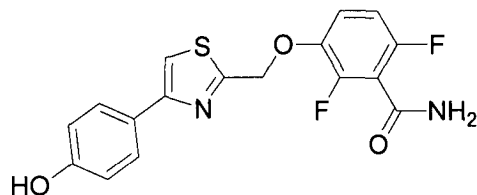


[0750] 在 3-[5-溴代-4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2,6-二氟代-苯甲酰胺 (2.0g, 4.37mmol) 的 50ml 乙酸溶液中, 加入 Zn 粉 (2.0g)。将该反应混合物在 120℃ 下加热 1 小时。反应完成后 (TLC 监测), 加入水 (100mL), 用 NaOH 溶液将 pH 调节至 8-9, 用

乙酸乙酯萃取 (3 x 150mL)。合并的有机相用水、盐水洗涤,干燥 (Na_2SO_4),过滤并浓缩,得到白色固体形式的所需产物 (0.8g, 50%)。

[0751] 实施例 290: 2,6-二氟代-3-[4-(4-羟基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺

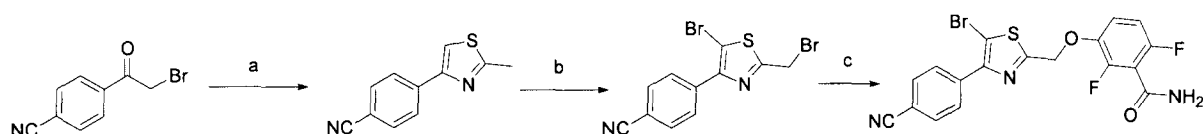
[0752]



[0753] 将 2,6-二氟代-3-[4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺 (0.20g, 0.53mmol) 的 15ml DCM 溶液冷却至 -78°C , 然后加入 BBr_3 (0.2ml, 2.14mmol)。将该反应混合物在 25°C 下搅拌 2 小时。反应完成后 (TLC 监测), 0°C 下加入 NaHCO_3 (20mL) 溶液, 用乙酸乙酯萃取 (3 x 50mL)。合并的有机相用水、盐水洗涤,干燥 (Na_2SO_4),过滤并浓缩,残留物在硅胶 (60-120M) 上通过柱色谱纯化,用乙酸乙酯/己烷 (50 : 50) 洗脱,得到浅黄色固体形式的标题化合物 (0.06g, 31%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) : δ 5.55 (s, 2H), 6.83 (d, $J = 8.40\text{Hz}$, 2H), 7.13 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.78 (d, $J = 8.80\text{Hz}$, 2H), 7.88 (br s, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.17 (br s, 1H) 和 9.64 (br s, 1H)。MS ES^+ (363.25), HPLC (方法 I) $R_t = 14.57$ 分钟。

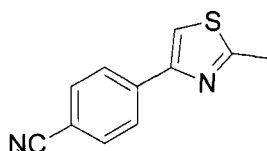
[0754] 方案 33 : (a) 硫代乙酰胺 ; (b) NBS ; (c) 2,6-二氟代-3-羟基苯甲酰胺, K_2CO_3 , DMF。

[0755]



[0756] 4-(2-甲基-噻唑-4-基)-苄腈

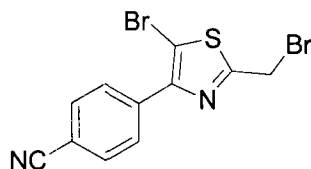
[0757]



[0758] 该化合物根据 4-(4-甲氧基-苯基)-2-甲基-噻唑 (方案 31) 的制备中所述的通用方法进行制备。

[0759] 4-(5-溴代-2-溴甲基-噻唑-4-基)-苄腈

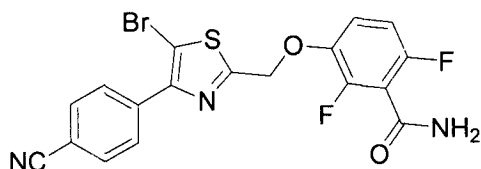
[0760]



[0761] 该化合物根据 5-溴代-2-溴甲基-4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑 (方案 31) 的制备中所述的通用方法进行制备。

[0762] 实施例 291: 3-[5-溴代-4-(4-氰基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2,6-二氟代-苯甲酰胺

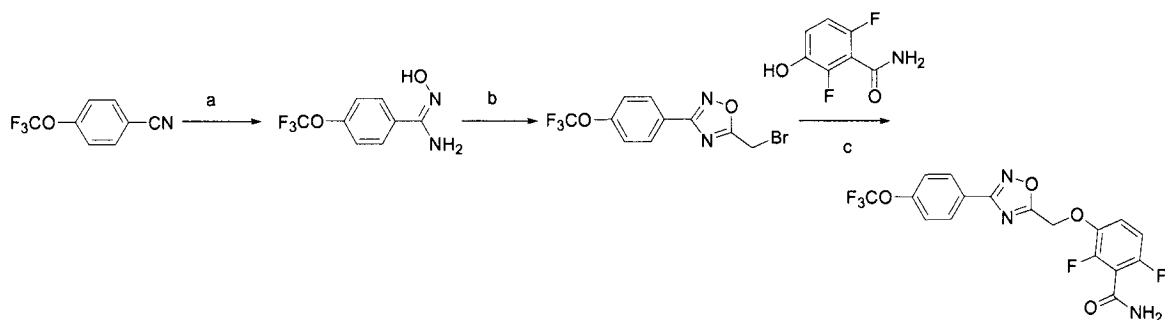
[0763]



[0764] 在 4-(5-溴代-2-溴甲基-噻唑-4-基)-苄腈 (0.43g, 1.20mmol) 的 5ml 无水 DMF 溶液中, 加入 2,6-二氟代-3-羟基-苯甲酰胺 (0.20g, 1.20mmol) 和碳酸钾 (0.58g, 4.20mmol)。氮气环境下, 将该反应混合物在 25℃ 下搅拌 24 小时。反应混合物减压蒸发至干, 残留物在硅胶 (60-120M) 上通过柱色谱纯化, 用乙酸乙酯/己烷 (30 : 70) 洗脱, 得到白色固体形式的标题化合物 (0.35g, 66%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 5.57 (s, 2H), 7.13 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.89 (br s, 1H), 8.0 (d, J = 8.40Hz, 2H), 8.10 (d, J = 8.40Hz, 2H) 和 8.17 (br s, 1H)。MS ES+(450.09), HPLC (方法 I) Rt = 16.127 分钟。

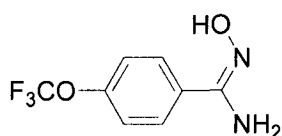
[0765] 方案 34 : (a) NH₂OH·HCl, NaOH, EtOH; (b) 溴乙酰溴, (c) K₂CO₃, DMF。

[0766]



[0767] 三氟甲氧基苯基-N-羟基-苯甲酰胺

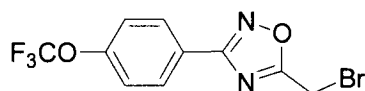
[0768]



[0769] 在 4-三氟甲氧基苄腈 (1.0g, 5.0mmol) 的 EtOH (20mL) 溶液中, 加入盐酸羟胺 (0.365g, 5.0mmol) 和 NaOH (0.212g, 5.0mmol)。将得到的反应混合物回流 15 小时。反应完成后 (TLC 监测), 浓缩混合物, 加入 EtOH, 过滤。将滤液真空蒸发, 直接用于下一步骤 (粗品产率 12.0g, 66%)。

[0770] 5-溴甲基-3-(三氟甲氧基苯基)-[1,2,4]噁二唑

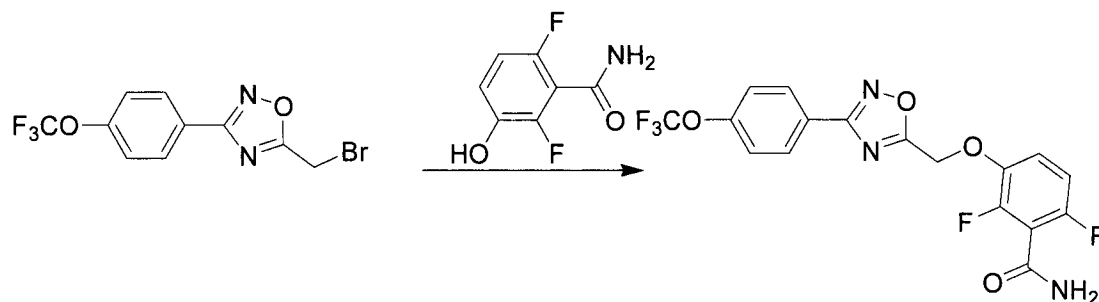
[0771]



[0772] 将溴乙酰溴 (2.0mL, 23.12mmol) 加入三氟甲氧基-N-羟基-苯甲酰胺 (0.40g, 5.86mmol) 和 K₂CO₃ (0.87g, 6.0mmol) 中。将该反应混合物在 100℃ 下加热 15 分钟。反应完成后 (TLC 监测), 加入水 (100mL), 用乙酸乙酯萃取 (3 x 50mL)。合并的有机相用水、盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并浓缩。粗品残留物在硅胶 (60-120M, 3% EtOAc-己烷) 上纯化, 得到白色固体形式的所需产物 (0.25g, 43%)。

[0773] 实施例 292: 3-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基甲氧基]-2-氟-苯甲酰胺

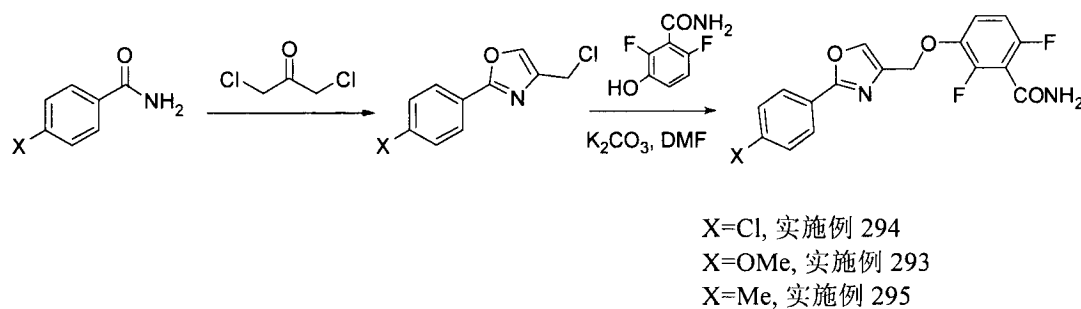
[0774]



[0775] 在 5-溴甲基-3-(三氟甲氧基苯基)-[1,2,4]噁二唑 (0.24g, 1.0mmol) 的 2.5ml 无水 DMF 溶液中, 加入 2,6-二氟代-3-羟基苯甲酰胺 (0.18g, 1.0mmol) 和碳酸钾 (0.516g, 3.7mmol)。氮气环境下, 将该反应混合物在 25℃ 下搅拌 24 小时。将该反应混合物减压蒸发至干, 残留物在硅胶 (60-120M) 上通过柱色谱纯化, 用乙酸乙酯/己烷 (50 : 50) 洗脱, 得到白色固体形式的标题化合物 (0.090g, 20%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 5.71 (s, 2H), 7.15 (t, J = 7.60Hz, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.60 (d, J = 8.0Hz, 2H), 7.91 (brs, 1H), 8.15 (d, J = 8.40Hz, 2H) 和 8.18 (br s, 1H)。MS ES⁺ (416.28), HPLC (方法 I) Rt = 16.79 分钟。

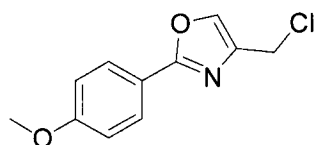
[0776] 方案 35:

[0777]



[0778] 4-氯甲基-2-(4-甲氧基-苯基)-噁唑 (通用方法)

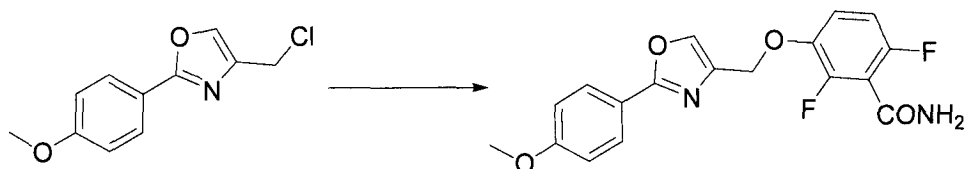
[0779]



[0780] 在 1,3-二氯代丙酮 (0.504g, 3.90mmol) 的甲苯 (5ml) 溶液中, 加入 4-甲氧基苯甲酰胺 (0.30g, 1.90mmol)。将该反应混合物在 120℃ 下加热 1 小时。反应完成后 (TLC 监测), 将反应混合物减压蒸发至干, 残留物在硅胶 (230-400M, 15% EtOAc-己烷) 上纯化, 得到所需产物 (0.37g, 83%)。

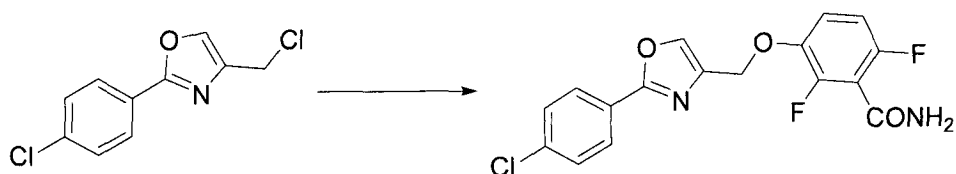
[0781] 实施例 293: 2,6-二氟代-3-[2-(4-甲氧基-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-苯甲酰胺

[0782]



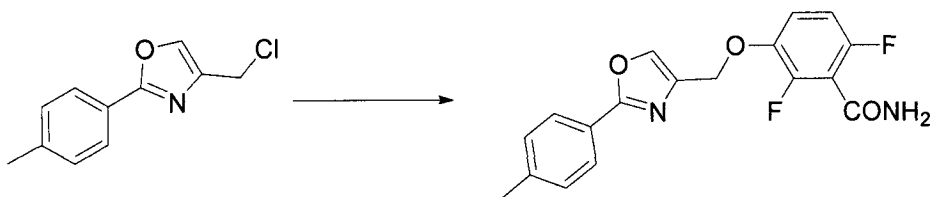
[0783] 在 4-氯甲基-2-(4-甲氧基-苯基)-噁唑 (0.100g, 0.4mmol) 的 2ml 无水 DMF 溶液中, 加入 2,6-二氟代-3-羟基-苯甲酰胺 (0.077g, 0.40mmol) 和碳酸钾 (0.216g, 1.50mmol)。氮气环境下, 将该反应混合物在 25℃ 下搅拌 24 小时。反应混合物减压蒸发至干, 残留物在硅胶 (60-120M) 上通过柱色谱纯化, 用乙酸乙酯/己烷 (50 : 50) 洗脱, 得到白色固体形式的标题化合物 (0.044g, 27%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 4.01 (s, 3H), 5.12 (s, 2H), 7.10 (m, 3H), 7.40 (m, 1H), 7.85 (br s, 1H), 7.93 (d, J = 8.80Hz, 2H), 8.13 (br s, 1H) 和 8.25 (s, 1H)。MS ES+(361.16), HPLC (方法 I) Rt = 15.47 分钟。

[0784] 实施例 294: 3-[2-(4-氯-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-2,6-二氟代-苯甲酰胺
[0785]



[0786] 在 4-氯甲基-2-(4-氯-苯基)-噁唑 (0.20g, 0.87mmol) 的 2ml 无水 DMF 溶液中, 加入 2,6-二氟代-3-羟基-苯甲酰胺 (0.15g, 0.78mmol) 和碳酸钾 (0.363g, 2.60mmol)。氮气环境下, 将该反应混合物在 25℃ 下搅拌 24 小时。反应混合物减压蒸发至干, 残留物在硅胶 (60-120M) 上通过柱色谱纯化, 用乙酸乙酯/己烷 (50 : 50) 洗脱, 得到白色固体形式的标题化合物 (0.10g, 31%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 5.149s, 2H), 7.12 (t, J = 9.20Hz, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.63 (d, J = 8.40, 2H), 7.85 (br s, 1H), 8.0 (d, J = 8.40Hz, 2H), 8.13 (br s, 1H) 和 8.36 (s, 1H)。MS ES+(365.13), HPLC (方法 I) Rt = 16.36 分钟。

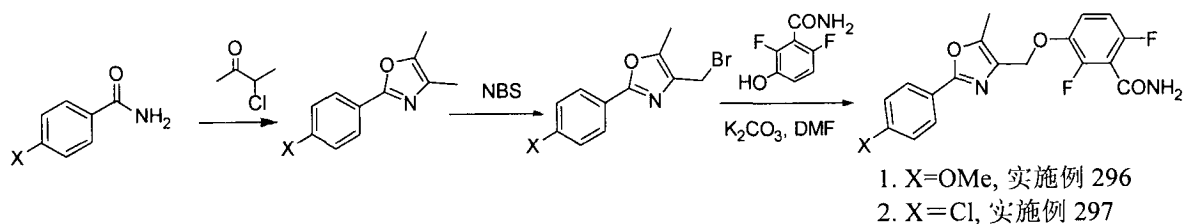
[0787] 实施例 295: 2,6-二氟代-3-(2-对甲苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯甲酰胺
[0788]



[0789] 在 4-氯甲基-2-对甲苯基-噁唑 (0.10g, 0.50mmol) 的 2ml 无水 DMF 溶液中, 加入 2,6-二氟代-3-羟基-苯甲酰胺 (0.08g, 0.50mmol) 和碳酸钾 (0.233g, 1.50mmol)。氮气环境下, 将该反应混合物在 25℃ 下搅拌 24 小时。反应混合物减压蒸发至干, 残留物在硅胶 (60-120M) 上通过柱色谱纯化, 用乙酸乙酯/己烷 (50 : 50) 洗脱, 得到白色固体形式的标题化合物 (0.03g, 18%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 2.37 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 7.11 (m, 1H), 7.36 (d, J = 8.0Hz, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.88 (m, 3H), 8.12 (br s, 1H) 和 8.29 (s, 1H)。MS ES+(345.24), HPLC (方法 I) Rt = 16.07 分钟。

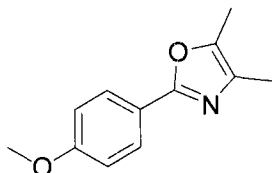
[0790] 方案 36 :

[0791]



[0792] 2-(4-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-噁唑(通用方法)

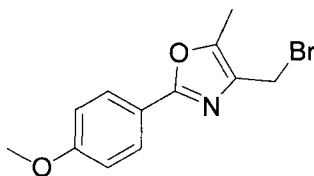
[0793]



[0794] 氮气环境下,将 3-氯-2-丁酮(2.1g,10.0mmol)和 4-甲氧基苯甲酰胺(0.30g,1.0mmol)的混合物在 115℃下加热 15 小时。反应完成后(TLC 监测),将反应混合物减压蒸发至干,残留物在硅胶(230-400M,20% EtOAc-己烷)上纯化,得到白色固体形式的所需产物(0.17g,42%)。通过该通用方法也可制备相应的氯代衍生物。

[0795] 4-溴甲基-2-(4-甲氧基-苯基)-5-甲基-噁唑

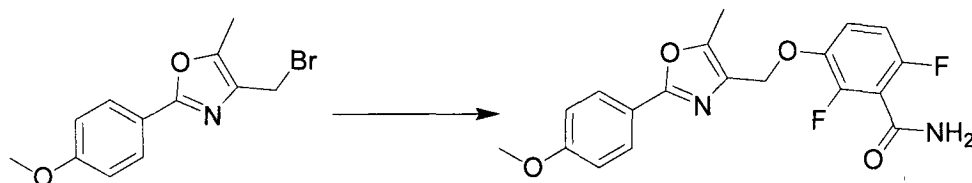
[0796]



[0797] 在 4-溴甲基-2-(4-甲氧基-苯基)-5-甲基-噁唑(0.17g,0.80mmol)的乙腈(4.0mL)溶液中,加入 NBS(7.43g,41.74mmol)。氮气环境下,将该反应混合物在 25℃下搅拌 1 小时。反应完成后(TLC 监测),将反应混合物冷却至 0℃,加入 2ml 水。过滤所得沉淀,干燥后得到所需产物(0.11g,46%)。通过相同的通用方法也可制备相应的氯代衍生物。

[0798] 实施例 296:2,6-二氟代-3-[2-(4-甲氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯甲酰胺

[0799]

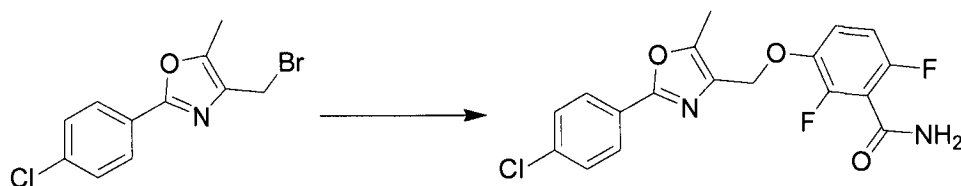


[0800] 在 4-溴甲基-2-(4-甲氧基-苯基)-5-甲基-噁唑(0.10g,0.35mmol)的 2ml 无水 DMF 溶液中,加入 2,6-二氟代-3-羟基-苯甲酰胺(0.061g,0.35mmol)和碳酸钾(0.171g,1.05mmol)。氮气环境下,将该反应混合物在 25℃下搅拌 24 小时。反应混合物减压蒸发至干,残留物在硅胶(60-120M)上通过柱色谱纯化,用乙酸乙酯/己烷(50:50)洗脱,得到白色固体形式的标题化合物(0.117g,87%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz):δ 2.42(s,3H),3.82(s,3H),5.06(s,2H),7.10(m,3H),7.37(m,1H),7.86(m,3H)和 8.13(br s,1H)。MS ES+(375.12),HPLC(方法 I)Rt=15.78 分钟。

[0801] 实施例 297:3-[2-(4-氯-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2,6-二氟代-苯

甲酰胺

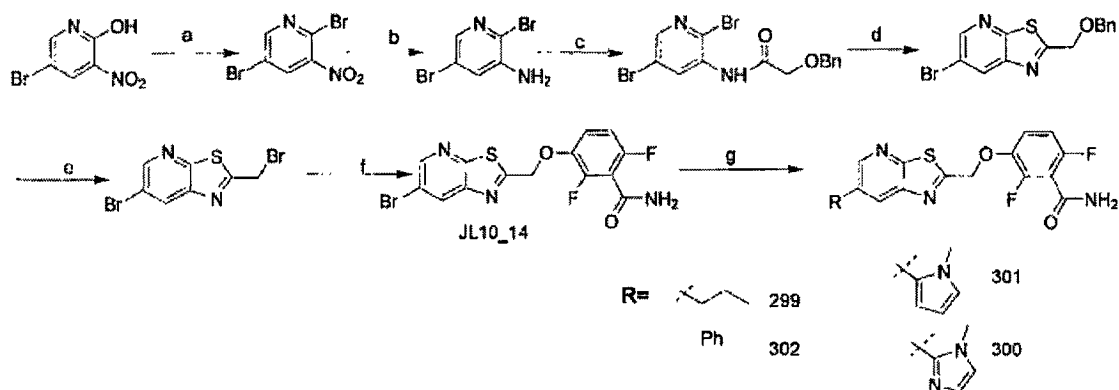
[0802]



[0803] 在 4-溴甲基-2-(4-氯-苯基)-5-甲基-噁唑 (0.12g, 0.42mmol) 的 2ml 无水 DMF 溶液中, 加入 2,6-二氟代-3-羟基-苯甲酰胺 (0.072g, 0.42mmol) 和碳酸钾 (0.203g, 1.20mmol)。氮气环境下, 将该反应混合物在 25℃ 下搅拌 24 小时。反应混合物减压蒸发至干, 残留物在硅胶上 (60-120M) 通过柱色谱纯化, 用乙酸乙酯/己烷 (50 : 50) 洗脱, 得到白色固体形式的标题化合物 (0.01g, 6%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 2.49 (s, 3H), 5.09 (s, 2H), 7.11 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.60 (d, J = 8.40Hz, 2H), 7.85 (br s, 1H), 7.95 (d, J = 8.40Hz, 2H) 和 8.13 (br s, 1H)。MS ES+ (379.25), HPLC (方法 I) Rt = 16.71 分钟。

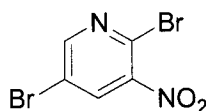
[0804] 方案 37: (a) PBr₃; (b) SnCl₂ · 2H₂O; (c) 2-苯甲酰氧基乙酰氯; (d) 劳森试剂 (Lawesson's reagent); (e) BBr₃; (f) 2,6-二氟代-3-羟基苯甲酰胺, K₂CO₃, DMF; (g) 苏氏 (Suzuki) 或甲锡烷基条件。

[0805]



[0806] 2,5-二溴代-3-硝基-吡啶

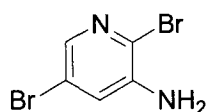
[0807]



[0808] 在 5-溴代-3-硝基-吡啶-2-醇 (10.0g, 45.66mmol) 的 70ml 甲苯和 7ml DMF 溶液中, 加入 PBr₃ (6.60ml, 68.49mmol), 氮气环境下, 将该反应混合物在 120℃ 下加热 20 分钟。反应完成后 (TLC 监测), 加入水 (100mL), 用乙酸乙酯萃取 (3 x 200mL)。合并的有机相用水、盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并浓缩, 得到所需产物 (10.30g, 80.03%)。

[0809] 2,5-二溴代-吡啶-3-基胺

[0810]

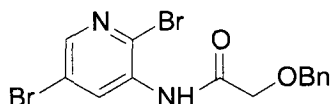


[0811] 在 2,5-二溴代-3-硝基-吡啶 (10.30g, 35.47mmol) 的 100ml 乙醇溶液中, 缓慢

加入 SnCl_2 (24.0g, 106.42mmol)。将该反应混合物在 80°C 下加热 2 小时。反应完成后 (TLC 监测), 将反应混合物减压蒸发至干。加入水 (250mL), 分离出白色固体, 然后用 NaOH 溶液碱化反应混合物。在该混合液中加入 250ml 乙酸乙酯。过滤, 残留物用乙酸乙酯洗涤, 分层, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 浓缩, 得到所需产物 (6.20g, 67.39%)。

[0812] 2-苄氧基-N-(2,5-二溴代-吡啶-3-基)-乙酰胺

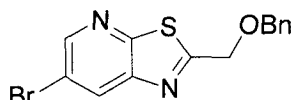
[0813]



[0814] 在 2,5-二溴代-吡啶-3-基胺 (8.6g, 34.12mmol) 的 50ml DCM 溶液中, 加入三乙胺 (5.3ml, 37.53mmol)。将该反应混合物冷却至 0°C 。在该混合液中加入 2-苄氧基乙酰氯 (7.45g, 40.95mmol) 的 35ml DCM 溶液。将该反应混合物在 25°C 下搅拌 12 小时。反应完成后 (TLC 监测), 将反应混合物减压蒸发至干。残留物在硅胶 (60-120M) 上通过柱色谱纯化, 用乙酸乙酯/己烷 (10 : 90) 洗脱, 得到标题化合物 (3.2g, 24.17%)。

[0815] 2-苄氧基甲基-5-溴代-噻唑并 [5,4-b] 吡啶

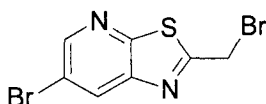
[0816]



[0817] 在 2-苄氧基-N-(2,5-二溴代-吡啶-3-基)-乙酰胺 (2.5g, 6.248mmol) 的 30ml 甲苯溶液中, 加入劳森试剂 (Lawesson's reagent) (1.51g, 3.74mmol)。将该反应混合物在 120°C 下加热 2 小时。反应完成后 (TLC 监测), 将反应混合物减压蒸发至干。残留物在硅胶 (60-120M) 上通过柱色谱纯化, 用乙酸乙酯/己烷 (5 : 95) 洗脱, 得到标题化合物 (1.60g, 76.5%)。

[0818] 5-溴代-2-溴甲基-噻唑并 [5,4-b] 吡啶

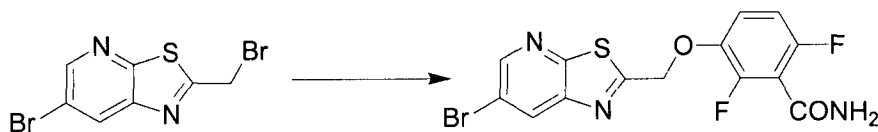
[0819]



[0820] 将 2-苄氧基甲基-5-溴代-噻唑并 [5,4-b] 吡啶 (1.60g, 4.77mmol) 的 DCM (15mL) 溶液冷却至 -78°C , 然后加入 BBr_3 (2.27ml, 23.86mmol)。将该反应混合物在 25°C 下搅拌 2 小时。反应完成后 (TLC 监测), 0°C 下加入 NaHCO_3 溶液 (20mL), 用乙酸乙酯萃取 (3 x 50mL)。合并的有机相用水、盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并浓缩, 得到所需产物 (2.0g, 粗品产率)。

[0821] 实施例 298: 3-(5-溴代-噻唑并 [5,4-b] 吡啶-2-基甲氧基)-2,6-二氟代-苯甲酰胺

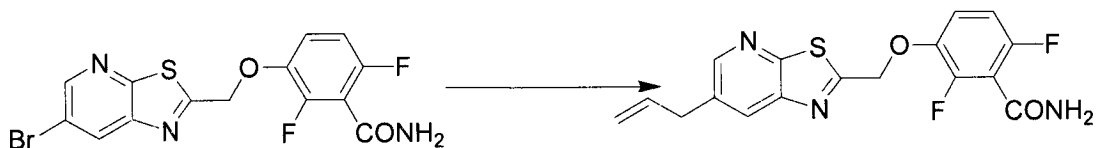
[0822]



[0823] 在 5-溴代-2-溴甲基-噻唑并 [5,4-b] 吡啶 (2.0g, 6.493mmol) 的 10ml 无水 DMF 溶液中, 加入 2,6-二氟代-3-羟基-苯甲酰胺 (1.01g, 5.84mmol) 和碳酸钾 (3.09g, 22.72mmol)。氮气环境下, 将该反应混合物在 25°C 下搅拌 24 小时。反应混合物减压蒸发至

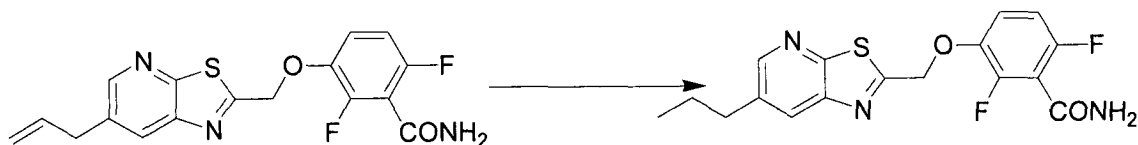
干,残留物在硅胶上(60-120M)通过柱色谱纯化,用乙酸乙酯/己烷(50:50)洗脱,得到标题化合物(1.80g,69%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz): δ 5.72(s,2H),7.12(t,J=7.60Hz,1H),7.39(m,1H),7.90(br s,1H),8.18(br s,1H)和8.80(m,2H)。MS ES+(402.08),HPLC(方法I)Rt=15.50分钟。

[0824] 3-(5-烯丙基-噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基甲氧基)-2,6-二氟代-苯甲酰胺
[0825]



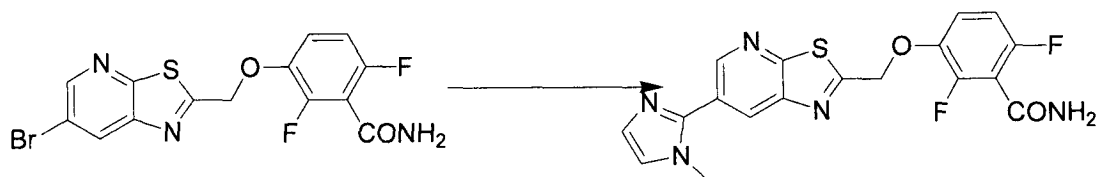
[0826] 在3-(5-溴代-噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基甲氧基)-2,6-二氟代-苯甲酰胺(0.15 g,0.37mmol)的5ml无水DMF溶液中,加入烯丙基三丁基锡(0.26ml,0.86mmol),使该反应混合物脱气10分钟。然后加入四(三苯膦)钯(0)(0.007g,0.0056mmol),氮气环境下,将该反应混合物在120℃下加热1小时。然后使反应混合物冷却至室温,加入水(25mL),用乙酸乙酯萃取化合物。将合并的有机层在无水Na₂SO₄上干燥,减压蒸发至干。化合物在硅胶(100-200M)上通过柱色谱纯化,用乙酸乙酯/己烷(60:40)洗脱,得到标题化合物(0.10g,75%)。

[0827] 实施例299:2,6-二氟代-3-(5-丙基-噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基甲氧基)-苯甲酰胺
[0828]



[0829] 在3-(5-烯丙基-噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基甲氧基)-2,6-二氟代-苯甲酰胺(0.018g,0.049mmol)的5ml无水甲醇溶液中,加入Pd-C(10%,5mg),氢气环境下,将该反应混合物在25℃下搅拌12小时。使反应混合物在硅藻土滤床上过滤,滤液减压蒸发至干,产生白色固体形式的标题化合物(0.0078g,43%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz): δ 0.91(m,3H),1.65(m,2H),2.74(m,2H),5.69(s,2H),7.12(m,1H),7.39(m,1H),7.90(br s,1H),8.18(br s,1H),8.27(br s,1H)和8.52(br s,1H)。MS ES+(364.11),HPLC(方法I)Rt=15.85分钟。

[0830] 实施例300:2,6-二氟代-3-[5-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基甲氧基]-苯甲酰胺
[0831]

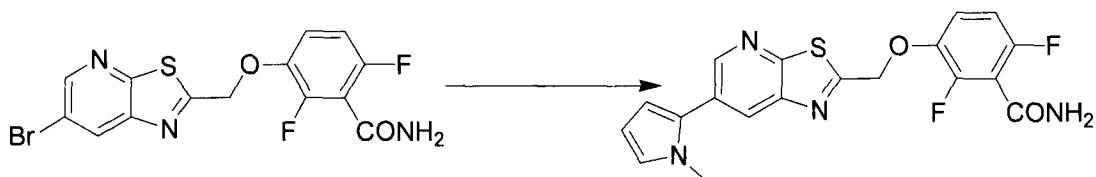


[0832] 在3-(5-溴代-噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基甲氧基)-2,6-二氟代-苯甲酰胺(0.10g,0.24mmol)的5ml无水DMF溶液中,加入1-甲基-2-三丁基锡烷基-1H-咪唑(0.120g,0.32mmol),使反应混合物脱气10分钟。然后加入四(三苯膦)钯(0)(0.004g,

0.0037mmol), 氮气环境下, 将反应混合物在 120℃ 下加热 12 小时。然后使反应混合物冷却至室温, 加入水 (25mL), 用乙酸乙酯萃取化合物。将合并的有机层在无水 Na_2SO_4 上干燥, 减压蒸发至干。化合物在硅胶 (230-400M) 上通过柱色谱纯化, 用乙酸乙酯 / 己烷 (40 : 60) 洗脱, 得到砖红色固体形式的标题化合物 (0.020g, 20%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) : δ 3.14 (s, 3H), 5.67 (s, 2H), 7.07 (m, 1H), 7.28-7.37 (m, 2H), 7.87 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.53 (s, 1H) 和 8.75 (br s, 1H)。MS ES+ (402.22), HPLC (方法 I) R_t = 12.05 分钟。

[0833] 实施例 301: 2,6-二氟代-3-[5-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基甲氧基]-苯甲酰胺

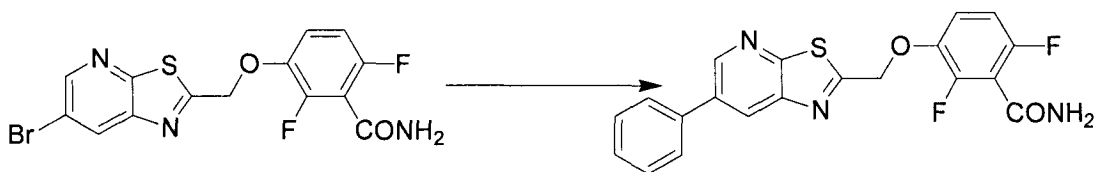
[0834]



[0835] 在 3-(5-溴代-噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基甲氧基)-2,6-二氟代-苯甲酰胺 (0.10g, 0.24mmol) 的 5ml 无水 DMF 溶液中, 加入 1-甲基-2-三丁基锡烷基-1H-吡咯 (0.120g, 0.32mmol), 使该反应混合物脱气 10 分钟。然后加入四(三苯膦)钯 (0) (0.004g, 0.0037mmol), 氮气环境下, 将该反应混合物在 120℃ 下加热 12 小时。然后使反应混合物冷却至室温, 加入水 (25mL), 用乙酸乙酯萃取化合物。将合并的有机层在无水 Na_2SO_4 上干燥, 减压蒸发至干。化合物在硅胶 (230-400M) 上通过柱色谱纯化, 用乙酸乙酯 / 己烷 (40 : 60) 洗脱, 得到黄色固体形式的标题化合物 (0.032g, 32%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) : δ 3.73 (s, 3H), 5.72 (s, 2H), 6.13 (br s, 1H), 6.40 (br s, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.90 (br s, 1H), 8.18 (brs, 1H), 8.48 (s, 1H) 和 8.75 (s, 1H)。MS ES+ (401.26), HPLC (方法 I) R_t = 15.61 分钟。

[0836] 实施例 302: 2,6-二氟代-3-(5-苯基-噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基甲氧基)-苯甲酰胺

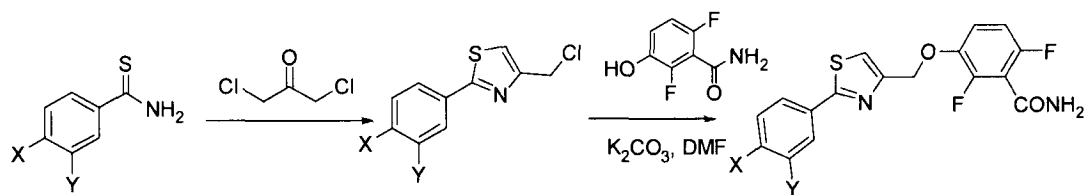
[0837]



[0838] 在 3-(5-溴代-噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基甲氧基)-2,6-二氟代-苯甲酰胺 (0.20g, 0.49mmol) 的 4ml DMF 和水 (2.0ml) 的溶液中, 加入苯基硼酸 (0.12g, 0.99mmol) 和磷酸钾 (0.13g, 0.59mmol)。使该反应混合物脱气 10 分钟, 然后加入二氯代双(三苯膦)钯 (II) (0.070g, 0.099mmol)。氮气环境下, 将该反应混合物在 120℃ 下加热 2 小时。反应完成后 (TLC 监测), 加入水 (25mL), 用乙酸乙酯萃取 (3 x 50mL)。合并的有机相用水、盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并浓缩。粗品残留物在硅胶 (100-200M, 60% EtOAc-己烷) 上纯化, 得到米色固体形式的所需产物 (0.080g, 41%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) : δ 5.74 (s, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.41-7.56 (m, 4H), 7.85 (m, 3H), 8.19 (m, 1H), 8.71 (br s, 1H) 和 8.98 (br s, 1H)。MS ES+ (398.09), HPLC (方法 I) R_t = 16.07 分钟。

[0839] 方案 38 :

[0840]



X=Me, Y=H; 实施例 303

X=OH, Y=H; 实施例 304

X=F, Y=H; 实施例 305

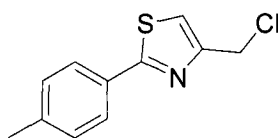
X=OCF₃, Y=H; 实施例 307

X=Cl, Y=H; 实施例 306

X=H, Y=OH; 实施例 308

[0841] 4-氯甲基-2-对甲苯基-噻唑(代表性实施例)

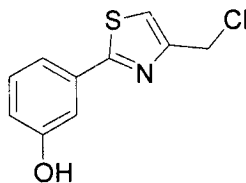
[0842]



[0843] 在 1,3-二氯丙酮 (0.84g, 6.62mmol) 的甲苯 (5ml) 溶液中, 加入 4-甲硫基苯甲酰胺 (0.50g, 3.31mmol), 将该反应混合物在 120℃ 下加热 1 小时。反应完成后 (TLC 监测), 将反应混合物减压蒸发至干, 残留物在硅胶 (230-400M, 15% EtOAc-己烷) 上纯化, 得到所需产物 (0.49g, 67%)。通过相同的通用方法也可制备其他衍生物。

[0844] 3-(4-氯甲基-噻唑-2-基)-苯酚

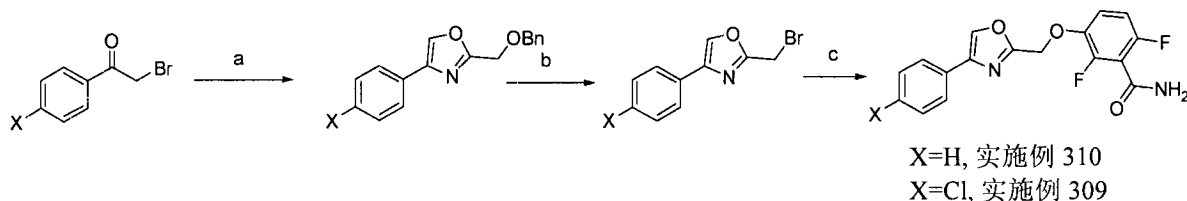
[0845]



[0846] 在 1,3-二氯丙酮 (0.42g, 3.26mmol) 的甲苯 (5mL) 溶液中, 加入 3-羟基硫代苯甲酰胺 (0.25g, 1.63mmol), 将该反应混合物在 120℃ 下加热 1 小时。反应完成后 (TLC 监测), 将反应混合物蒸发至干, 加入水, 用 EtOAc 萃取 (x 3)。合并的有机相用水、盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并浓缩。粗品残留物在硅胶 (230-400M, 10% EtOAc-己烷) 上纯化, 得到所需产物 (0.14g, 38%)。

[0847] 方案 39: (a) 2-苄氧基乙酰胺, DMF; (b) BBr₃, DCM; (c) 2,6-二氟代-3-羟基苯甲酰胺, K₂CO₃, DMF。

[0848]

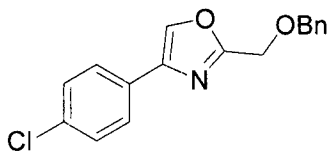


X=H, 实施例 310

X=Cl, 实施例 309

[0849] 2-苄氧基甲基-4-(4-氯-苯基)-噻唑(代表性方法)

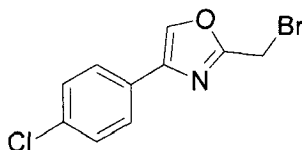
[0850]



[0851] 在 2-苄氧基-乙酰胺 (1.40g, 8.56mmol) 的 4ml DMF 溶液中, 加入 2-溴代-1-(4-氯-苯基)-乙酮 (2.0g, 8.56mmol), 氮气环境下, 将该反应混合物在 130℃ 下加热 6 小时。反应完成后 (TLC 监测), 加入水 (25mL), 用乙酸乙酯萃取 (3 x 50mL)。合并的有机相用水、盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并浓缩。粗品残留物在硅胶 (230-400M, 10% EtOAc-己烷) 上纯化, 得到所需产物 (1.1g, 44%)。

[0852] 2-溴甲基-4-(4-氯-苯基)-噁唑 (代表性方法)

[0853]



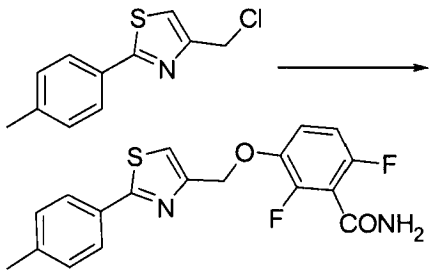
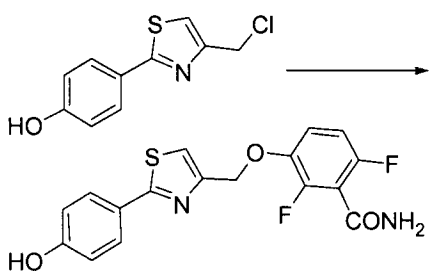
[0854] 将 2-苄氧基甲基-4-(4-氯-苯基)-噁唑 (1.10g, 3.6mmol) 的 10ml DCM 溶液冷却至 -78℃, 然后加入 BBr_3 (1.76ml, 18.0mmol)。将该反应混合物在 25℃ 下搅拌 2 小时。反应完成后 (TLC 监测), 0℃ 下加入 NaHCO_3 (20mL) 的溶液, 用乙酸乙酯萃取 (3 x 50mL)。合并的有机相用水、盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并浓缩, 得到所需产物 (0.5g, 49%, 粗品)。

[0855] 实施例 303-310 (表 Q)

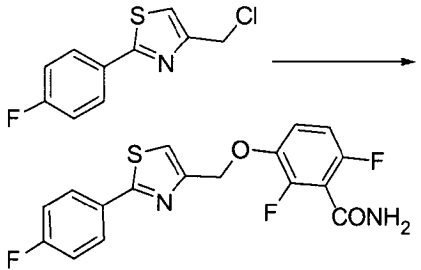
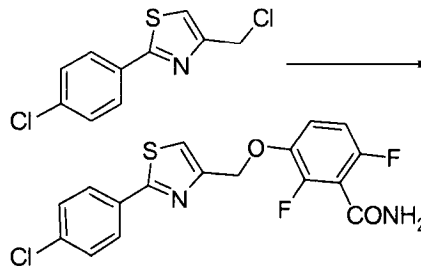
[0856] 根据以下通用方法合成实施例 303-310 的化合物: 在反应物 (A) 的 2ml 无水 DMF 溶液中, 加入 2,6-二氟代-3-羟基-苯甲酰胺 (B) 和碳酸钾 (C)。氮气环境下, 将该反应混合物在 25℃ 下搅拌 24 小时。将反应混合物减压蒸发至干, 残留物在硅胶上 (60-120M) 通过柱色谱纯化, 用乙酸乙酯/己烷 (50 : 50) 洗脱, 得到产物化合物。

[0857] 表 Q

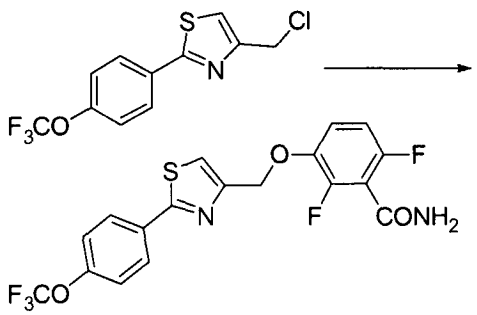
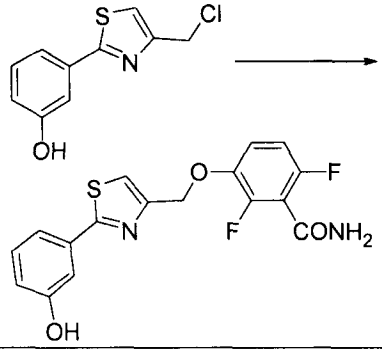
[0858]

实施例	303	304
产物	2,6-二氟代-3-(2-(对甲苯基-噻唑-4-基甲氧基)-苯基)-苯甲酰胺	2,6-二氟代-3-[2-(4-羟基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-苯甲酰胺
反应方案		
反应物(A)	4-氯甲基-2-对甲苯基-噻唑	4-(4-氯甲基-噻唑-2-基)-苯酚
A; B; C 的量	0.100 g, 0.4 mmol; 0.069 g, 0.40 mmol; 0.18 g, 1.30 mmol	0.25 g, 1.10 mmol; 0.17 g, 0.99 mmol; 0.535 g, 3.87 mmol
产率	0.022 g, 13%, 白色固体	0.012 g, 3%, 白色固体
¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz)	δ 2.36(s, 3H), 5.28(s, 2H), 7.09(t, J= 8.40 Hz, 1H), 7.33(d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.40(m, 1H), 7.75(s, 1H), 7.84(m, 3H)和 8.13(br s, 1H)	δ 5.25(s, 2H), 6.85(m, 2H), 7.09(m, 1H), 7.40(m, 1H), 7.66(s, 1H), 7.78(m, 2H), 7.85(br s, 1H), 8.13(br s, 1H)和 10.03(br s, 1H)
MS-ES+	361.14	363.14
HPLC 方法编号, Rt(分钟)	8, 16.63	8, 14.53

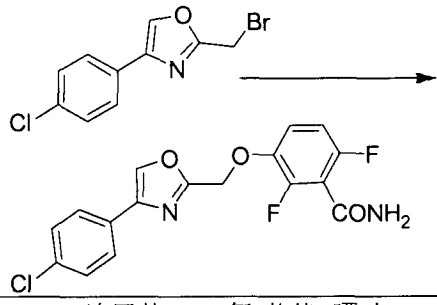
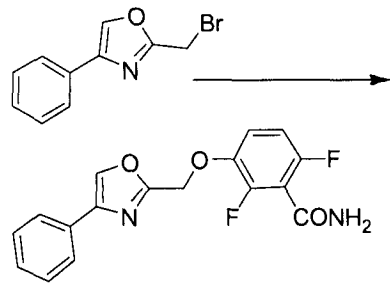
[0859]

305	306
2,6-二氟代-3-[2-(4-氟-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-苯甲酰胺	3-[2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2,6-二氟代-苯甲酰胺
	
4-氯甲基-2-(4-氟-苯基)-噻唑	4-氯甲基-2-(4-氯-苯基)-噻唑
0.15 g, 0.65 mmol; 0.10 g, 0.59 mmol; 0.27 g, 1.97 mmol	0.06 g, 0.27 mmol; 0.04 g, 0.27 mmol; 0.12 g, 0.93 mmol
0.06 g, 25%, 白色固体	0.035 g, 34%, 白色固体
δ 5.29(s, 2H), 7.11(t, J= 8.80 Hz, 1H), 7.33-7.43(m, 3H), 7.81(s, 1H), 7.85(br s, 1H), 8.0(m, 2H)和 8.13(br s, 1H)	δ 5.30(s, 2H), 7.11(m, 1H), 7.40(m, 1H), 7.59(d, J= 8.80 Hz, 2H), 7.86(m, 2H), 7.97(d, J= 8.80 Hz, 2H)和 8.14(br s, 1H)
365.03	381.16
8, 16.18	8, 16.88

[0860]

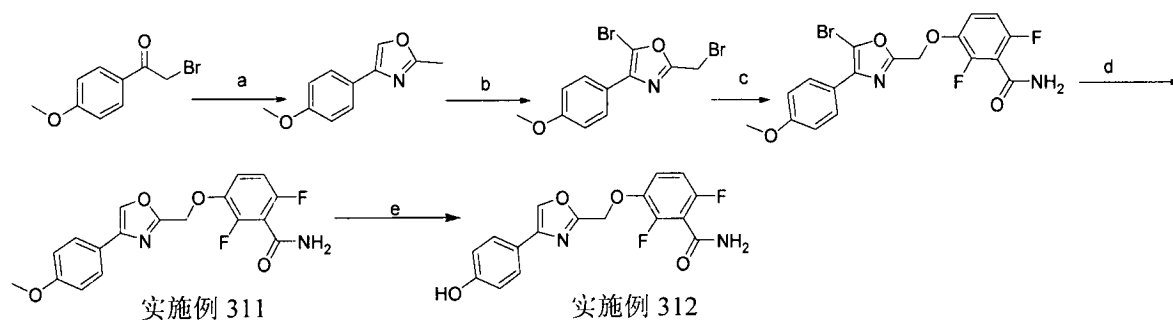
307	308
2, 6-二氟代-3-[2-(4-三氟甲氧基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-苯甲酰胺	2, 6-二氟代-3-[2-(3-羟基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-苯甲酰胺
	
4-氯甲基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-噻唑	3-(4-氯甲基-噻唑-2-基)-苯酚
0.04 g, 0.11 mmol; 0.02 g, 0.11 mmol; 0.056 g, 0.38 mmol	0.12 g, 0.53 mmol; 0.08 g, 0.49 mmol; 0.26 g, 1.93 mmol
0.008 g, 16%, 白色固体	0.014 g, 7%, 白色固体
δ 5.31(s, 2H), 7.12(t, J= 8.80 Hz, 1H), 7.40(m, 1H), 7.52(d, J= 8.40 Hz, 2H), 7.87(br s, 2H), 8.09(d, J= 8.40 Hz, 2H)和 8.15(br s, 1H)	δ 5.29(s, 2H), 6.89(m, 1H), 7.09(m, 1H), 7.28-7.41(m, 4H), 7.78(s, 1H), 7.86(br s, 1H), 8.13(br s, 1H)和 9.79(s, 1H)
431.21	363.12
8, 17.13	8, 14.66

[0861]

309	310
3-[4-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2, 6-二氟代-苯甲酰胺	2, 6-二氟代-3-(4-苯基-噻唑-2-基甲氧基)-苯甲酰胺
	
2-溴甲基-4-(4-氯-苯基)-噻唑	2-溴甲基-4-苯基-噻唑
0.07 g, 0.24 mmol; 0.037g, 0.24 mmol; 0.11 g, 0.84 mmol	0.2 g, 0.84 mmol; 0.14 g, 0.84 mmol; 0.405 g, 2.94 mmol
0.02 g, 22%, 白色固体	0.04 g, 14%, 淡黄色固体
δ 5.38(s, 2H), 7.12(m, 1H), 7.40(m, 1H), 7.52(d, J= 8.40 Hz, 2H), 7.80(d, J= 8.40 Hz, 2H), 7.88(br s, 1H), 8.16(br s, 1H)和 8.73(s, 1H)	δ 5.39(s, 2H), 7.13(t, J= 8.80 Hz, 1H), 7.32-7.46(m, 4H), 7.78(d, J= 7.20 Hz, 2H), 7.88(br s, 1H), 8.16(br s, 1H)和 8.70(s, 1H)
365.03	331.15
9, 16.25	8, 15.46

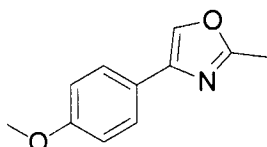
[0862] 方案 40 : (a) 乙酰胺 ; (b) NBS, AIBN, CCl_4 ; (c) 2, 6- 二氟代 -3- 羟基苯甲酰胺, K_2CO_3 , DMF ; (d) Zn/ 乙酸 ; (e) BBr_3 , DCM.

[0863]



[0864] 4-(4-甲氧基-苯基)-2-甲基-噁唑

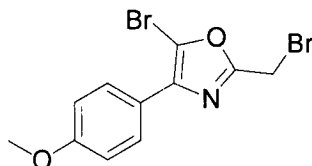
[0865]



[0866] 根据方案 31 所述方法制备。

[0867] 5-溴代-2-溴甲基-4-(4-甲氧基-苯基)-噁唑

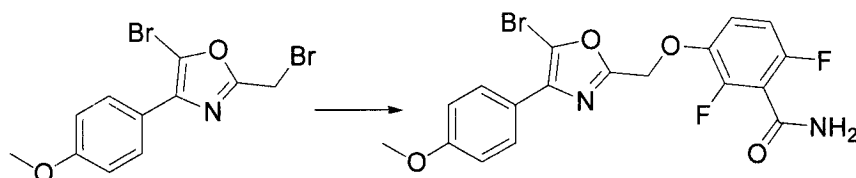
[0868]



[0869] 根据方案 31 所述方法制备。

[0870] 3-[5-溴代-4-(4-甲氧基-苯基)-噁唑-2-基甲氧基]-2,6-二氟代-苯甲酰胺

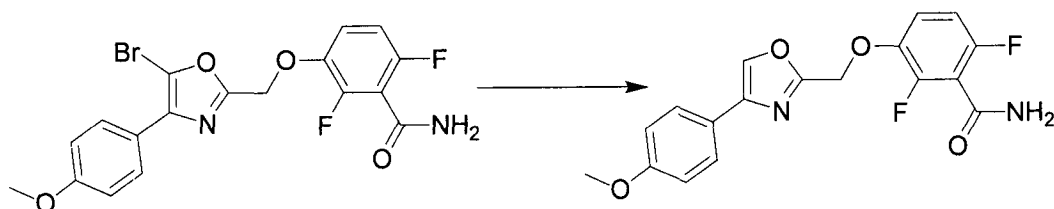
[0871]



[0872] 根据方案 31 所述方法制备。

[0873] 实施例 311: 2,6-二氟代-3-[4-(4-甲氧基-苯基)-噁唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺

[0874]

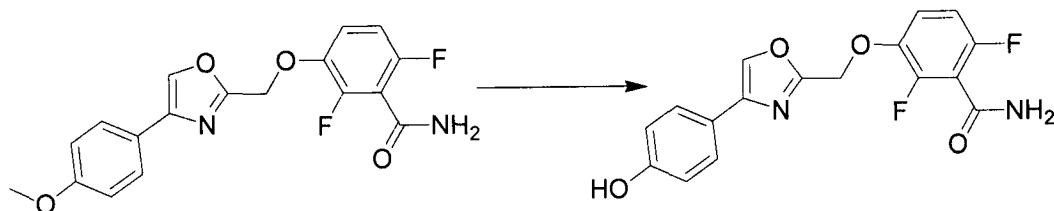


[0875] 在 3-[5-溴代-4-(4-甲氧基-苯基)-噁唑-2-基甲氧基]-2,6-二氟代-苯甲酰胺 (0.06g, 0.13mmol) 的 5ml 乙酸溶液中, 加入 50mg Zn 粉。将该反应混合物在 120℃ 下加热 1 小时。反应完成后 (TLC 监测), 加入水 (25mL), 用 NaOH 溶液将 pH 调节至 8-9, 用乙酸乙酯萃取 (3 x 50mL)。合并的有机相用水、盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并浓缩, 得到白色固体形式的所需产物 (0.02g, 40%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 3.77 (s, 3H), 5.36 (s,

2H), 6.99 (d, $J = 8.40\text{Hz}$, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.71 (d, $J = 8.40\text{Hz}$, 2H), 7.87 (br s, 1H), 8.15 (br s, 1H) 和 8.56 (s, 1H)。MS ES⁺(361.24), HPLC (方法 I) $R_t = 15.41$ 分钟。

[0876] 实施例 312: 2,6-二氟代-3-[4-(4-羟基-苯基)-噁唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺

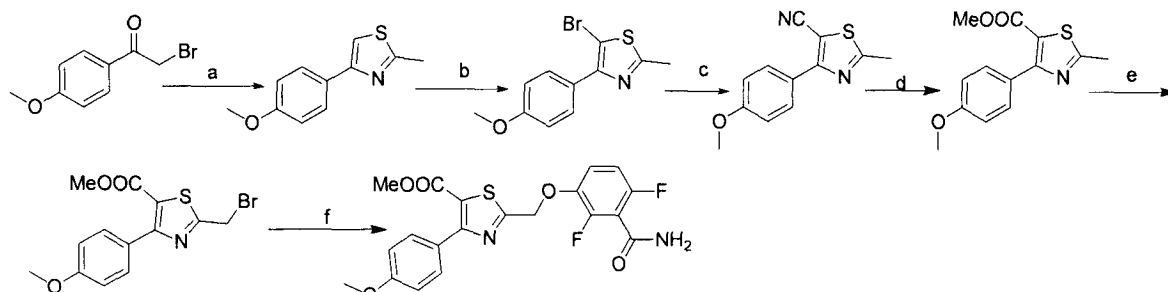
[0877]



[0878] 将 2,6-二氟代-3-[4-(4-甲氧基-苯基)-噁唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺 (0.20g, 0.55mmol) 的 10ml DCM 溶液冷却至 -78°C , 然后加入 BBr_3 (0.10ml, 2.20mmol)。将该反应混合物在 25°C 下搅拌 2 小时。反应完成后 (TLC 监测), 0°C 下加入 NaHCO_3 (20mL) 溶液, 用乙酸乙酯萃取 (3 x 50mL)。合并的有机相用水、盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并浓缩。残留物在硅胶 (60-120M) 上通过柱色谱纯化, 用乙酸乙酯/己烷 (50 : 50) 洗脱, 得到白色固体形式的标题化合物 (0.012g, 6%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) : δ 5.35 (s, 2H), 6.82 (d, $J = 8.40\text{Hz}$, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.58 (d, $J = 8.40\text{Hz}$, 2H), 7.87 (br s, 1H), 8.15 (br s, 1H), 8.47 (s, 1H) 和 9.63 (s, 1H)。MS ES⁺(347.22), HPLC (方法 I) $R_t = 14.00$ 分钟。

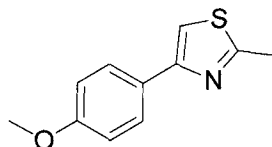
[0879] 方案 41 : (a) 硫代乙酰胺 ; (b) NBS, AIBN, CCl_4 ; (c) CuCN , 吡啶 ; (d) MeOH, 干燥 (dry) HCl ; (e) NBS, AIBN, CCl_4 ; (f) 2,6-二氟代-3-羟基苯甲酰胺, K_2CO_3 , DMF。

[0880]



[0881] 4-(4-甲氧基-苯基)-2-甲基-噻唑

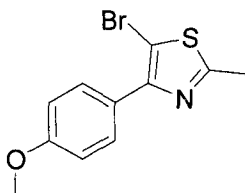
[0882]



[0883] 氮气环境下, 将硫代乙酰胺 (16.0g, 213mmol) 和 2-溴代-1-(4-甲氧基-苯基)-乙酮 (4.0g, 17.5mmol) 的混合液在 140°C 下加热 24 小时。反应完成后 (TLC 监测), 加入水 (25mL), 用乙酸乙酯萃取 (3 x 50mL)。合并的有机相用水、盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并浓缩。粗品残留物在硅胶 (230-400M, 1% EtOAc-己烷) 上纯化, 得到所需产物 (2.5g, 69%)。

[0884] 5-溴代-4-(4-甲氧基-苯基)-2-甲基-噻唑

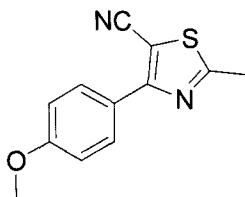
[0885]



[0886] 在 5-溴代-2-溴甲基-4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑 (5.0g, 24.3mmol) 的 20mlCCl₄ 溶液中, 加入 NBS (4.32g, 24.3mmol) 和 AIBN (0.4g, 2.43mmol)。氮气环境下, 将该反应混合物在 100℃ 下加热 2 小时。反应完成后 (TLC 监测), 将反应混合物减压蒸发至干, 残余物在硅胶 (230-400M) 上通过柱色谱 纯化, 用 1% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱, 得到所需产物 (4.0g, 58%)。

[0887] 4-(4-甲氧基-苯基)-2-甲基-噻唑-5-腈

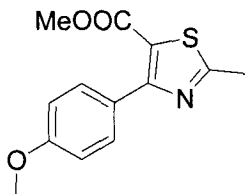
[0888]



[0889] 在 5-溴代-4-(4-甲氧基-苯基)-2-甲基-噻唑 (2.0g, 7.0mmol) 的 15ml 吡啶溶液中, 加入 CuCN (3.10g, 35.2mmol), 将该反应混合物在 150℃ 下微波加热 2 小时。反应完成后, 用 1N HCl 溶液将 pH 调节至 3-4, 用乙酸乙酯萃取 (3 x 50mL)。合并的有机相用水、盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并浓缩。粗品残留物在硅胶 (60-120M, 12% EtOAc-己烷) 上纯化, 得到白色固体形式的所需产物 (1.5g, 92%)。

[0890] 4-(4-甲氧基-苯基)-2-甲基-噻唑-5-羧酸甲酯

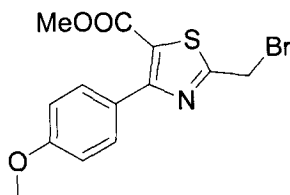
[0891]



[0892] 0℃ 下, 在 4-(4-甲氧基-苯基)-2-甲基-噻唑-5-腈 (0.50g, 2.1mmol) 的 15ml 甲醇溶液中, 通入干燥 HCl 气体 1 小时。将该反应混合物在 25℃ 下搅拌 24 小时。反应完成后 (TLC 监测), 将反应混合物减压蒸发至干。加入水 (50ml), 用 NaHCO₃ 溶液将 pH 调节至 7-8, 用乙酸乙酯萃取 (3 x 50mL)。合并的有机相用水、盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并浓缩, 得到白色固体形式的所需产物 (0.25g, 44%)。

[0893] 2-溴甲基-4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-5-羧酸甲酯

[0894]

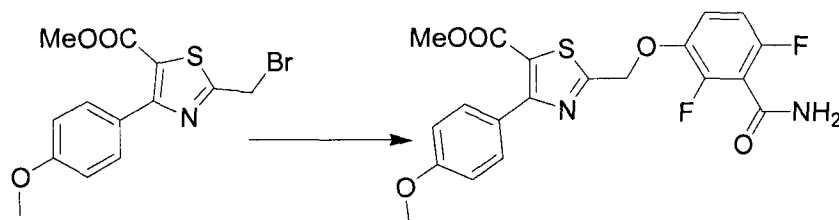


[0895] 在 4-(4-甲氧基-苯基)-2-甲基-噻唑-5-羧酸甲酯 (0.25g, 0.94mmol) 的 20ml

CCl_4 溶液中,加入 NBS(0.16g,0.94mmol) 和 AIBN(0.015g,0.094mmol)。氮气环境下,将该反应混合物在 100°C 下加热 2 小时。反应完成后 (TLC 监测),将反应混合物减压蒸发至干,残留物在硅胶 (230-400M) 上通过柱色谱纯化,用 10% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱,得到所需产物 (0.078g,24%)。

[0896] 实施例 313:2-(3-氨基甲酰基-2,4-二氟代-苯氧基甲基)-4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-5-羧酸甲酯

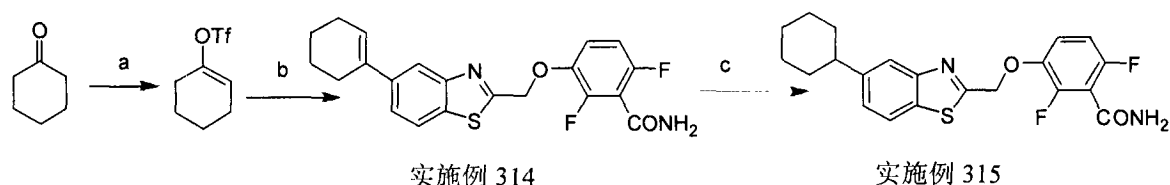
[0897]



[0898] 在 2-溴甲基-4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-5-羧酸甲酯 (0.05g,0.14mmol) 的 2ml 无水 DMF 溶液中,加入 2,6-二氟代-3-羟基-苯甲酰胺 (0.025g,0.14mmol) 和碳酸钾 (0.07g,0.50mmol)。氮气环境下,将该反应混合物在 25°C 下搅拌 24 小时。将反应混合物减压蒸发至干,残留物在硅胶上 (60-120M) 通过柱色谱纯化,用乙酸乙酯 / 己烷 (50 : 50) 洗脱,得到白色固体形式的标题化合物 (0.025g,40%)。 ^1H NMR(DMSO- d_6 ,400MHz): δ 3.76(s,3H),3.81(s,3H),5.60(s,2H),7.01(d, J = 8.40Hz,2H),7.12(m,1H),7.41(m,1H),7.74(d, J = 8.40Hz,2H),7.90(br s,1H) 和 8.18(br s,1H)。MS ES+(435.06),HPLC(方法 I)Rt = 15.86 分钟。

[0899] 方案 42:(a) 三氟甲磺酸酐(triflic anhydride), 吡啶,DCM;(b)2,6-二氟代-3-[5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二杂氧戊硼烷-2-基(dioxaborolan-2-yl))-1H-茚-2-基甲氧基]-苯甲酰胺,Pd 催化剂,磷酸钾;(c) H_2 ,Pd-C。

[0900]

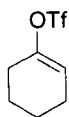


实施例 314

实施例 315

[0901] 三氟甲磺酸环己-1-烯基酯

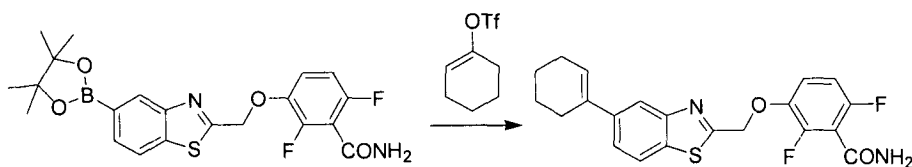
[0902]



[0903] 在环己酮 (5.0g,51mmol) 的 80ml DCM 溶液中,加入吡啶 (4.48ml,56.0mmol),将得到的反应混合物冷却至 -78°C 。在该反应混合物中,1 小时内加入三氟甲磺酸酐 (7.40ml,56.0mmol) 的 30ml DCM 溶液。将该反应混合物在 25°C 下搅拌 24 小时。反应完成后 (TLC 监测),将反应混合物减压蒸发至干。残留物用正戊烷研制,倾倒入有机层,干燥 (Na_2SO_4),过滤并浓缩,得到所需产物 (5.0g,42%)。

[0904] 实施例 314:3-(5-环己-1-烯基-1H-茚-2-基甲氧基)-2,6-二氟代-苯甲酰胺

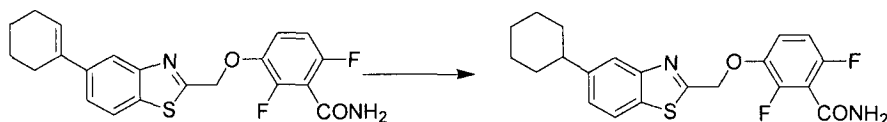
[0905]



[0906] 在 2,6-二氟代-3-[5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二杂氧戊硼烷-2-基)-1H-茚-2-基甲氧基]-苯甲酰胺 (0.10g, 0.20mmol) 的 3ml 无水 DMF 和水 (1.5ml) 的溶液中, 加入三氟甲磺酸环己-1-烯基酯 (0.15g, 0.60mmol) 和磷酸钾 (0.057g, 0.20mmol)。将该反应混合物脱气 10 分钟, 然后加入二氯代双(三苯膦)钯 (II) (0.02g, 0.03mmol)。氮气环境下, 将该反应混合物在 80℃ 下加热 1 小时。反应完成后 (TLC 监测), 加入水 (25mL), 用乙酸乙酯萃取 (3 x 50mL)。合并的有机相用水、盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并浓缩。粗品残留物在硅胶 (230-400M, 45% EtOAc-己烷) 上纯化, 得到白色固体形式的所需产物 (0.017g, 19%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 1.63 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 5.67 (s, 2H), 6.29 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.90 (br s, 1H), 8.03 (d, J = 8.40Hz, 1H) 和 8.18 (br s, 1H)。MS ES⁺ (401.16), HPLC (方法 II) Rt = 14.13 分钟。

[0907] 实施例 315: 3-(5-环己基-1H-茚-2-基甲氧基)-2,6-二氟代-苯甲酰胺

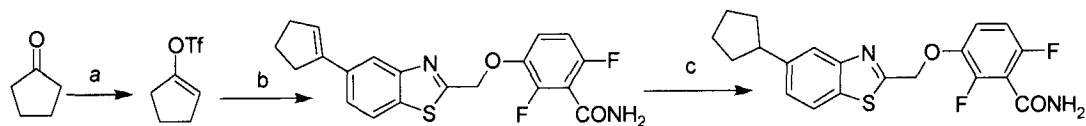
[0908]



[0909] 在 3-(5-环己基-1H-茚-2-基甲氧基)-2,6-二氟代-苯甲酰胺 (0.01g, 0.25mmol) 的 5ml 无水甲醇溶液中, 加入 Pd-C (10%, 100mg)。氢气环境下, 将该反应混合物在 25℃ 下搅拌 48 小时。将反应混合物在硅藻土滤床上过滤, 减压蒸发至干, 产生白色固体形式的标题化合物 (0.01g, 10%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 1.40 (m, 6H), 1.72 (m, 4H), 2.63 (m, 1H), 5.66 (s, 2H), 7.09 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.83 (br s, 1H), 7.89 (d, J = 8.40Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.40Hz, 1H) 和 8.18 (br s, 1H)。MS ES⁺ (403.33), HPLC (方法 II) Rt = 18.76 分钟。

[0910] 方案 43: (a) 三氟甲磺酸酐, 吡啶, DCM; (b) 2,6-二氟代-3-[5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二杂氧戊硼烷-2-基)-1H-茚-2-基甲氧基]-苯甲酰胺, Pd 催化剂, 磷酸钾; (c) H₂, Pd-C。

[0911]

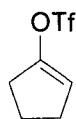


实施例 316

实施例 317

[0912] 三氟-甲磺酸环戊-1-烯基酯

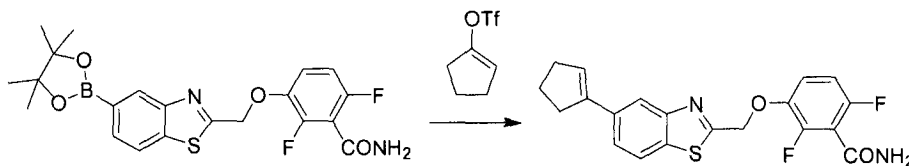
[0913]



[0914] 在环戊酮 (5.0g, 59mmol) 的 80ml DCM 溶液中, 加入吡啶 (5.2ml, 65.0mmol), 将得

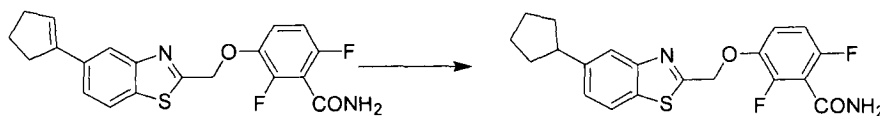
到的反应混合物冷却至 -78°C 。在该反应混合物中,1 小时内加入三氟甲磺酸酐 (9.2ml, 65.0mmol) 的 30ml DCM 的溶液。将反应混合物在 25°C 下搅拌 24 小时。反应完成后 (TLC 监测), 将反应混合物减压蒸发至干。残留物用正戊烷研制, 倾倒在有机层, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并浓缩, 得到所需产物 (2.4g, 22%)。

[0915] 实施例 316: 3-(5-环戊-2-烯基-1H-茚-2-基甲氧基)-2,6-二氟代-苯甲酰胺
[0916]



[0917] 在 2,6-二氟代-3-[5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二杂氧戊硼烷-2-基)-1H-茚-2-基甲氧基]-苯甲酰胺 (0.25g, 0.56mmol) 的 7ml 无水 DMF 和水 (3.5ml) 的溶液中, 加入三氟甲磺酸环戊-1-烯基酯 (0.37g, 1.70mmol) 和磷酸钾 (0.14g, 0.60mmol)。使反应混合物脱气 10 分钟, 然后加入二氯代双(三苯膦)钯 (II) (0.05g, 0.08mmol)。氮气环境下, 将该反应混合物在 80°C 下加热 1 小时。反应完成后 (TLC 监测), 加入水 (25mL), 用乙酸乙酯萃取 (3 x 50mL)。合并的有机相用水、盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并浓缩。粗品残留物在硅胶 (230-400M, 45% EtOAc-己烷) 上纯化, 得到白色固体形式的所需产物 (0.14g, 65%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): δ 1.22 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 5.68 (s, 2H), 6.43 (s, 1H), 7.01 (t, $J = 9.20\text{Hz}$, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.67 (d, $J = 8.40\text{Hz}$, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 8.40\text{Hz}$, 1H) 和 8.18 (br s, 1H)。MS ES+ (387.15), HPLC (方法 II) $R_t = 13.74$ 分钟。

[0918] 实施例 317: 3-(5-环戊基-1H-茚-2-基甲氧基)-2,6-二氟代-苯甲酰胺
[0919]

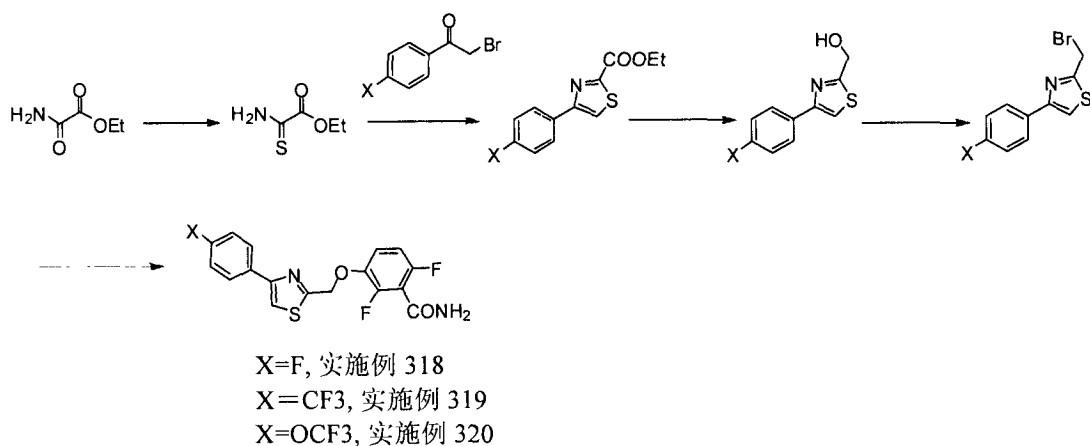


[0920] 在 3-(5-环戊-1-烯基-1H-茚-2-基甲氧基)-2,6-二氟代-苯甲酰胺 (0.05g, 0.10mmol) 的 5ml 无水甲醇溶液中, 加入 Pd-C (10%, 100mg)。氢气环境下, 将该反应混合物在 25°C 下搅拌 48 小时。反应混合物在硅藻土滤床上过滤, 减压蒸发至干, 产生白色固体形式的标题化合物 (0.005g, 10%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): δ 1.22 (m, 2H), 1.67 (m, 4H), 1.80 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 5.67 (s, 2H), 7.09 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.87 (m, 2H), 8.0 (m, 1H) 和 8.18 (br s, 1H)。MS ES+ (389.12), HPLC (方法 II) $R_t = 18.19$ 分钟。

[0921] 实施例 318-333

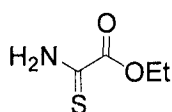
[0922] 方案 44 (实施例 318-320): (a) 劳森试剂; (b) 取代的溴苯乙酮; (c) LAH, THF; (d) PBr_3 , 甲苯; (e) 2,6-二氟代-3-羟基苯甲酰胺, K_2CO_3 , DMF。

[0923]



[0924] 硫代草酸乙酯

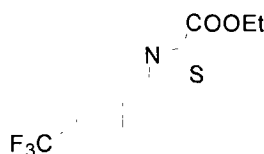
[0925]



[0926] 在草酸乙酯 (10.0g, 85.30mmol) 的 120ml 甲苯溶液中, 加入劳森试剂 (24.15g, 59.7mmol), 将该反应混合物在 120℃ 下加热 12 小时。反应完成后 (TLC 监测), 将反应混合物减压蒸发至干。残留物在硅胶 (230-400M) 上通过柱色谱纯化, 用乙酸乙酯 / 己烷 (5 : 95) 洗脱, 得到标题化合物 (1.8g, 16%)。

[0927] 4-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-2-羧酸乙酯 (代表性实施例)

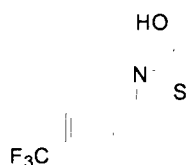
[0928]



[0929] 在 2-溴代-1-(4-三氟甲基-苯基)-乙酮 (0.50g, 0.80mmol) 的 7ml 乙醇溶液中, 加入硫代草酸乙酯 (0.15g, 1.14mmol)。氮气环境下, 将该反应混合物在 80℃ 下加热 2 小时。反应完成后 (TLC 监测), 减压浓缩反应混合物, 加入水 (25mL), 用乙酸乙酯萃取 (3 x 50mL)。合并的有机相用水、盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并浓缩。粗品残留物在硅胶 (230-400M, 2% EtOAc-己烷) 上纯化, 得到所需产物 (0.21g, 76%)。通过相同的通用方法, 也可制备其他衍生物。

[0930] [4-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-2-基]-甲醇

[0931]

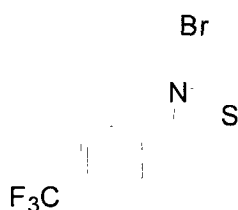


[0932] 在冰冷的 LAH (0.056g, 1.40mmol) 在 8ml 无水 THF 的悬浮液中, 逐滴加入 4-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-2-羧酸乙基酯 (0.21g, 0.71mmol) 的 5ml THF 的溶液。将该反应混合物在 25℃ 下搅拌 1 小时。反应完成后 (TLC 监测), 将反应混合物冷却至 0℃, 用 2.5ml 水淬灭, 然后加入 15% NaOH 溶液 (2mL), 最后 4ml 水。将所得溶液通过硅藻土滤床过滤, 减压浓缩滤出液。加入水 (50mL), 用乙酸乙酯萃取 (3 x 50mL)。合并的有机相用水、盐水洗

涤,干燥 (Na_2SO_4),过滤并浓缩,得到所需产物 (0.13g, 70%)。通过相同的通用方法也可制备其他衍生物。

[0933] 2-溴甲基-4-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑

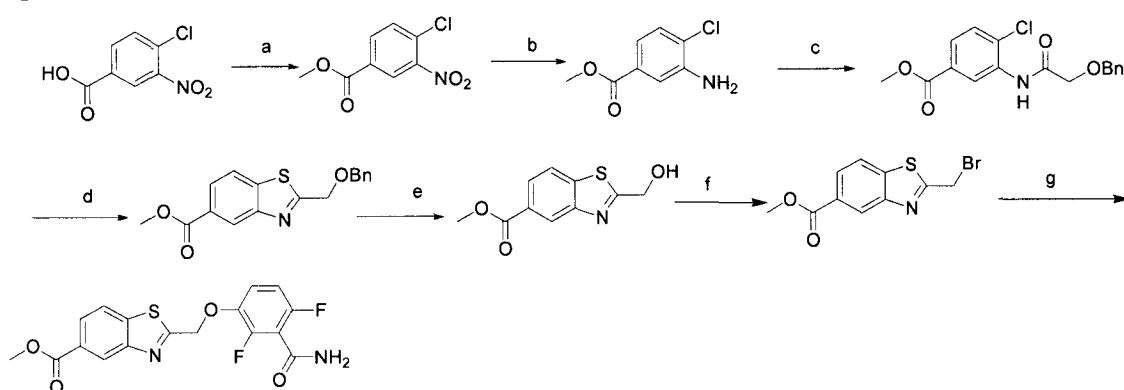
[0934]



[0935] 在 [4-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-2-基]-甲醇 (0.13g, 0.50mmol) 的 2ml 甲苯溶液中,加入 PBr_3 (0.072ml, 0.752mmol),氮气环境下,将该反应混合物在 120°C 下加热 20 分钟。反应完成后 (TLC 监测),加入水 (25mL),用乙酸乙酯萃取 (3 x 50mL)。合并的有机相用水、盐水洗涤,干燥 (Na_2SO_4),过滤并浓缩。粗品残留物在硅胶 (230-400M, 1% EtOAc-己烷) 上纯化,得到所需产物 (0.04g, 25%)。通过相同的通用方法也可制备其他衍生物。

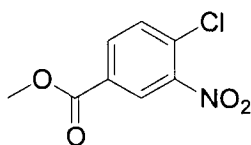
[0936] 方案 45 (实施例 321): (a) MeOH , H_2SO_4 ; (b) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, EtOH ; (c) 2-苄氧基乙酰氯; (d) 劳森试剂; (e) BBr_3 , DCM ; (f) PBr_3 , 甲苯-DMF; (g) 2,6-二氟代-3-羟基苯甲酰胺, K_2CO_3 , DMF。

[0937]



[0938] 4-氯-3-硝基-苯甲酸甲酯

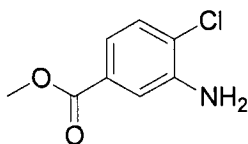
[0939]



[0940] 在 4-氯-3-硝基苯甲酸 (5.0g, 24.81mmol) 的 50ml 甲醇溶液中,加入 H_2SO_4 (2ml, 37.02mmol),将该反应混合物在 70°C 下加热 5 小时。反应完成后 (TLC 监测),将反应混合物减压蒸发至干。加入水 (50mL),用乙酸乙酯萃取 (3 x 50mL)。将合并的有机相干燥 (Na_2SO_4),过滤并浓缩,得到所需产物 (5.04g, 94%)。

[0941] 3-氨基-4-氯-苯甲酸甲酯

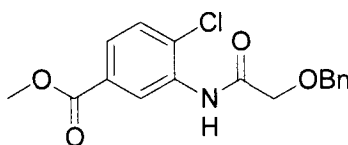
[0942]



[0943] 在 4-氯-3-硝基-苯甲酸甲酯 (5.0g, 23.19mmol) 的 100ml 乙醇溶液中, 加入 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (26.0g, 115.96mmol), 将该反应混合物在 80℃ 下加热 2 小时。反应完成后 (TLC 监测), 将反应混合物减压蒸发至干。加入水 (100mL), 用 NaOH 溶液碱化反应混合物, 用热的 EtOAc (3 x 250mL) 萃取。合并的有机相在 Na_2SO_4 上干燥, 过滤并浓缩, 得到所需产物 (3.0g, 69%)。

[0944] 3-(2-苄氧基-乙酰基氨基)-4-氯-苯甲酸甲酯

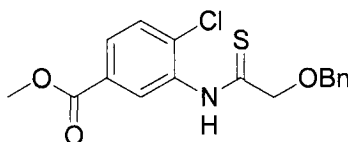
[0945]



[0946] 将碳酸一苄基酯 (3.50g, 21.0mmol) 的 50ml DCM 和 0.50ml DMF 的溶液冷却到 -78℃, 然后加入草酰氯 (11.79ml, 105mmol)。在室温下搅拌得到的反应混合物 1 小时。反应完成后 (TLC 监测), 浓缩得到 2-苄氧基乙酰氯 (3.0g, 96%)。向 3-氨基-4-氯-苯甲酸甲酯在 10ml DMC 中形成的冰冷的溶液中加入三乙胺 (2.47ml, 17.78mmol), 然后加入在 10ml DCM 中的 2-苄氧基乙酰氯 (3.0g, 17.78mmol)。将该反应混合物在 25℃ 搅拌 12 小时。反应完成后 (TLC 监测), 反应混合物减压蒸发至干。残留物在硅胶 (60-120M) 上通过柱色谱纯化, 用乙酸乙酯/己烷 (5 : 95) 洗脱, 得到标题化合物 (1.70g, 31%)。

[0947] 3-(2-苄氧基-硫代乙酰基氨基)-4-氯-苯甲酸甲酯

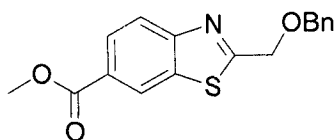
[0948]



[0949] 在 3-(2-苄氧基-乙酰基氨基)-4-氯-苯甲酸甲酯 (1.70g, 5.10mmol) 的 20ml 甲苯溶液中, 加入劳森试剂 (1.03g, 2.50mmol), 将该反应混合物在 120℃ 下加热 2 小时。反应完成后 (TLC 监测), 将反应混合物减压蒸发至干。残留物在硅胶 (60-120M) 上通过柱色谱纯化, 用乙酸乙酯/己烷 (5 : 95) 洗脱, 得到标题化合物 (1.20g, 67%)。

[0950] 2-苄氧基甲基-苯并噻唑-6-羧酸甲酯

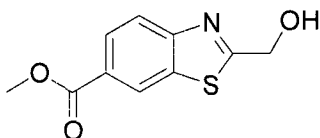
[0951]



[0952] 在 3-(2-苄氧基-硫代乙酰基氨基)-4-氯-苯甲酸甲酯 (1.20g, 3.40mmol) 的 8ml NMP 的溶液中, 分批次加入 NaH (0.12g, 5.10mmol)。将该反应混合物在 160℃ 下加热 3 小时。反应完成后 (TLC 监测), 将反应混合物倾倒入 150ml 冰水中, 用乙酸乙酯萃取 (3 x 150mL)。将合并的有机相干燥 (Na_2SO_4), 过滤并浓缩, 得到所需产物 (1.07g, 56%)。

[0953] 2-羟甲基-苯并噻唑-6-羧酸甲酯

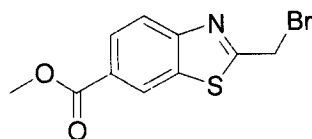
[0954]



[0955] 将 2- 苄氧基甲基 - 苯并噻唑 -6- 羧酸甲酯 (0.10g, 0.32mmol) 的 2ml DCM 冷却至 -78°C , 然后加入 BBr_3 (0.06ml, 0.64mmol)。将该反应混合物在 25°C 下搅拌 2 小时。反应完成后 (TLC 监测), 0°C 下加入 NaHCO_3 (20mL) 溶液, 用乙酸乙酯萃取 (3 x 50mL)。合并的有机相用水、盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并浓缩, 得到所需产物 (0.08g, 粗品产率)。

[0956] 2- 溴甲基 - 苯并噻唑 -6- 羧酸甲酯

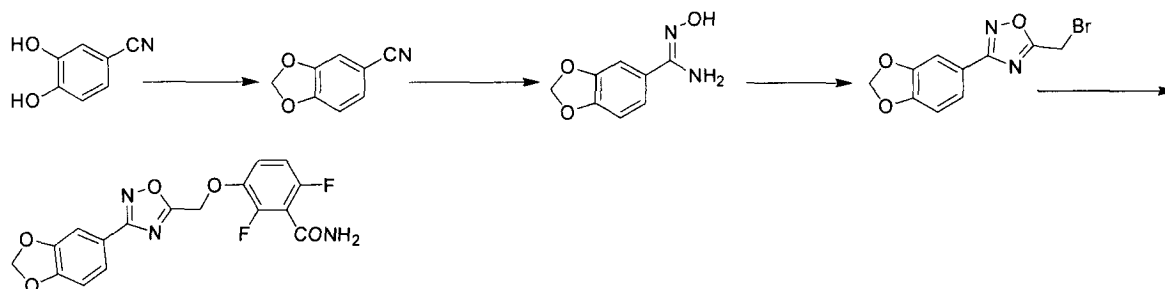
[0957]



[0958] 在 2- 羟甲基 - 苯并噻唑 -6- 羧酸甲酯 (0.08g, 0.40mmol) 的 5ml 甲苯和 1ml DMF 的溶液中, 加入 PBr_3 (0.06ml, 0.60mmol)。氮气环境下, 将该反应混合物在 120°C 下加热 20 分钟。反应完成后 (TLC 监测), 加入水 (25 mL), 用乙酸乙酯萃取 (3 x 50mL)。合并的有机相用水、盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并浓缩, 得到所需产物 (0.044g, 36%)。

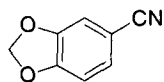
[0959] 方案 46 (实施例 322) :

[0960]



[0961] 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 腈

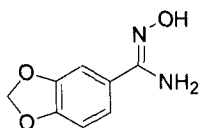
[0962]



[0963] 在 3,4-二羟基苄腈 (5.0g, 37.0mmol) 的 20ml DMF 溶液中, 加入二溴甲烷 (19.25g, 110.0mmol) 和碳酸钾 (25.50g, 184.90mmol)。氮气环境下, 将该反应混合物在 120°C 下加热 2 小时。反应完成后 (TLC 监测), 将反应混合物冷却至室温。将水 (50ml) 加入到反应混合物中, 用乙酸乙酯 (3 x 100mL) 萃取化合物。将合并的有机层在无水 Na_2SO_4 上干燥, 减压蒸发至干, 产生黄色固体形式的标题化合物 (5.16g, 94.8%)。

[0964] N- 羟基 - 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 甲脒 (carboxamidine)

[0965]

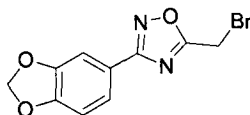


[0966] 向苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 腈 (5.0g, 33.9mmol) 的 EtOH (100mL) 溶液中加入

入盐酸羟胺 (4.68g, 67.90mmol) 和 NaOH (2.71g, 67.9mmol)。将得到的反应混合物回流 12 小时。反应完成后 (TLC 监测), 浓缩混合物, 加入 EtOH, 过滤。将滤液减压蒸发, 直接用于下一步骤 (粗品产率 4.8g, 78.68%)。

[0967] 3- 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基 -5- 溴甲基 -[1,2,4] 噁二唑

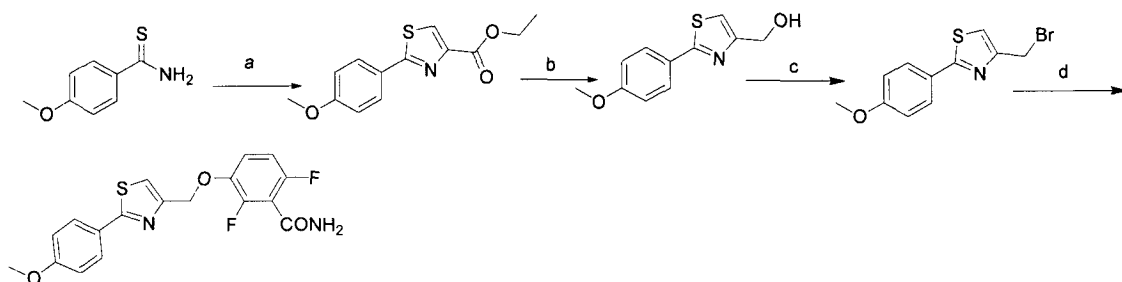
[0968]



[0969] 将溴乙酰溴 (0.22g, 1.10mmol) 加入到 N- 羟基 - 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 甲脒 (0.40g, 0.55mmol) 和 K_2CO_3 (0.38g, 0.78mmol) 中。将该反应混合物在 100℃ 下加热 15 分钟。反应完成后 (TLC 监测), 加入水 (25mL), 用乙酸乙酯萃取 (3 x 50mL)。合并的有机相用水、盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并浓缩。粗品残留物在硅胶 (60-120M, 5% EtOAc- 己烷) 上纯化, 得到所需产物 (0.05g, 31%)。

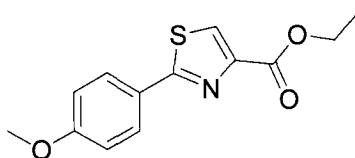
[0970] 方案 47 (实施例 323): (a) 溴代丙酮酸乙酯, EtOH; (b) LAH, THF; (c) PBr_3 , 甲苯; (d) 2,6- 二氟代 -3- 羟基苯甲酰胺, K_2CO_3 , DMF。

[0971]



[0972] 2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 噻唑 -4- 羧酸乙酯

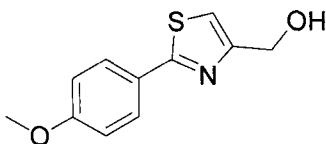
[0973]



[0974] 在冰冷的 4- 甲氧基 - 硫代苯甲酰胺 (0.50g, 2.98mmol) 的乙醇 (25mL) 溶液中, 加入三乙胺 (0.41mL, 2.98mmol), 然后逐滴加入溴代丙酮酸乙酯 (0.56mL, 4.40mmol)。将该反应混合物在 65℃ 下加热 12 小时。反应完成后 (TLC 监测), 将反应混合物减压蒸发至干, 加入水 (25mL), 用乙酸乙酯萃取 (3 x 50mL)。合并的有机相用水、盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并浓缩。粗品残留物在硅胶 (60-120M, 10% EtOAc- 己烷) 上纯化, 得到所需产物 (0.38g, 48%)。

[0975] [2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 噻唑 -4- 基]- 甲醇

[0976]

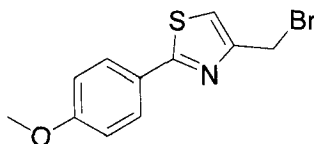


[0977] 在冰冷的 LAH (0.08g, 2.07mmol) 的 10mL 无水 THF 的悬浮液中, 加入 2-(4- 甲氧基

基-苯基)-噻唑-4-羧酸乙酯 (0.26g, 0.98mmol) 的 5ml THF 溶液。将该反应混合物加热至 60℃, 持续 1 小时。反应完成后 (TLC 监测), 将反应混合物冷却至 0℃, 加入水 (2.0ml), 再加入 15% NaOH 溶液 (2mL), 最后加入 4ml 水。使所得溶液通过硅藻土滤床过滤, 减压浓缩; 加入水 (25mL), 用乙酸乙酯萃取 (3 x 50mL)。合并的有机相用水、盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并浓缩, 得到所需产物 (0.14g, 64%)。

[0978] 4-溴甲基-2-(4-甲氧基-苯基)-噻唑

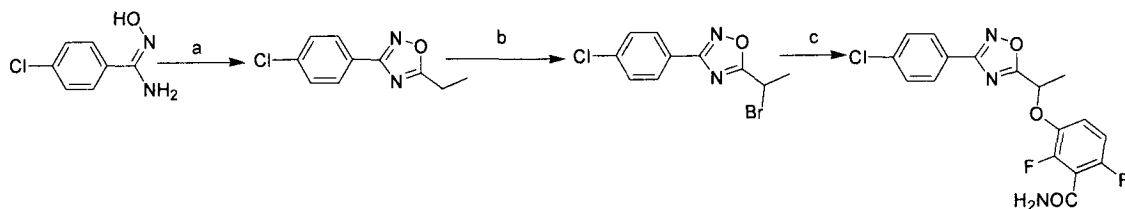
[0979]



[0980] 在 [2-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-甲醇 (0.12g, 0.50mmol) 的 3ml 甲苯溶液中, 加入 PBr_3 (0.078ml, 0.813mmol), 氮气环境下, 将该反应混合物在 120℃ 下加热 20 分钟。反应完成后 (TLC 监测), 加入水 (25mL), 用乙酸乙酯萃取 (3 x 50mL)。合并的有机相用水、盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并浓缩, 得到所需产物 (0.13g, 84%)。

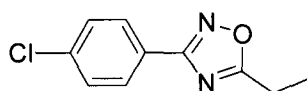
[0981] 方案 48 (实施例 324): (a) 丙酸酐, K_2CO_3 ; (b) NBS, AIBN, CCl_4 ; (c) 2,6-二氟代-3-羟基苯甲酰胺, K_2CO_3 , DMF。

[0982]



[0983] 3-(4-氯-苯基)-5-乙基-[1,2,4]噁二唑

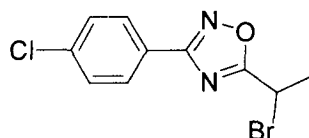
[0984]



[0985] 将丙酸酐 (0.75mL, 5.79mmol) 加入到 4-氯-N-羟基-苯甲酰胺 (0.50g, 2.89mmol) 和 K_2CO_3 (2.0g, 14.48mmol) 中。将该反应混合物在 100℃ 下加热 30 分钟。反应完成后 (TLC 监测), 将反应混合物冷却至 0℃, 加入水 (25mL), 用乙酸乙酯萃取 (3 x 50mL)。合并的有机相用水、盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并浓缩。粗品残留物在硅胶 (60-120M, 5% EtOAc-己烷) 上纯化, 得到所需产物 (0.29g, 48%)。

[0986] 5-(1-溴代-乙基)-3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑

[0987]

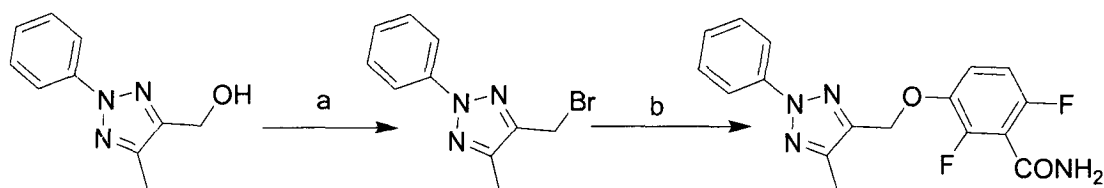


[0988] 在 3-(4-氯-苯基)-5-乙基-[1,2,4]噁二唑 (0.29g, 1.38mmol) 的 CCl_4 (10mL) 溶液中, 加入 NBS (0.24g, 1.38mmol) 和 AIBN (0.02g, 0.0001mmol)。氮气环境下, 将该反应混合物在 100℃ 下加热 2 小时。反应完成后 (TLC 监测), 将反应混合物减压蒸发至干, 残留物在硅胶 (230-400M) 上通过柱色谱纯化, 用 1% 乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到所需产物 (0.12g,

30%)。

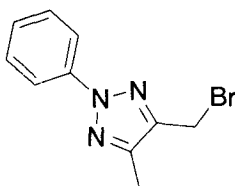
[0989] 方案 49 (实施例 325): (a) PBr_3 , 甲苯; (b) 2,6-二氟代-3-羟基苯甲酰胺, K_2CO_3 , DMF。

[0990]



[0991] 4-溴甲基-5-甲基-2-苯基-2H-[1,2,3]三唑

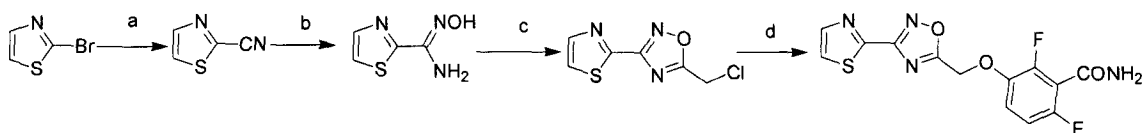
[0992]



[0993] 在 (5-甲基-2-苯基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-甲醇 (0.25g, 1.30mmol) 的 10ml 甲苯溶液中, 加入 PBr_3 (0.53g, 1.90mmol), 氮气环境下, 将该反应混合物在 120°C 下加热 20 分钟。反应完成后 (TLC 监测), 加入水 (25mL), 用乙酸乙酯萃取 (3 x 50mL)。合并的有机相用水、盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并浓缩, 得到黄色固体形式的所需产物 (0.30g, 90%)。

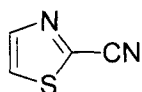
[0994] 方案 50 (实施例 326): (a) CuCN , 吡啶; (b) 盐酸羟胺, 乙醇; (c) 氯乙酰氯, K_2CO_3 ; (d) 2,6-二氟代-3-羟基苯甲酰胺, K_2CO_3 , DMF。

[0995]



[0996] 噻唑-2-腈

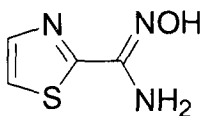
[0997]



[0998] 在 2-溴代噻唑 (1.0g, 6.09mmol) 的 4ml 吡啶溶液中, 加入 CuCN (1.09g, 12.19mmol)。将该反应混合物在 150°C 下加热 3 小时。反应完成后, 用 1N HCl 溶液将 pH 调节至 3-4, 用乙酸乙酯萃取 (3 x 50mL)。合并的有机相用水、盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并浓缩, 得到所需产物 (0.42g, 63%)。

[0999] N-羟基-噻唑-2-甲脒

[1000]

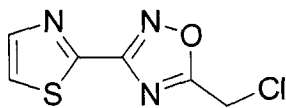


[1001] 在噻唑-2-腈 (0.42g, 3.80mmol) 的 EtOH (20mL) 溶液中, 加入盐酸羟胺 (0.53g, 7.60mmol) 和吡啶 (0.27g, 3.40mmol)。将得到的反应混合物回流 15 小时。反应完成后 (TLC 监测), 浓缩混合物, 加入 EtOH, 过滤。将滤液减压蒸发, 直接用于下一步骤 (粗品产量

0.50g, 91%粗品产率)。

[1002] 5-氯甲基-3-噻唑-2-基-[1,2,4]噁二唑

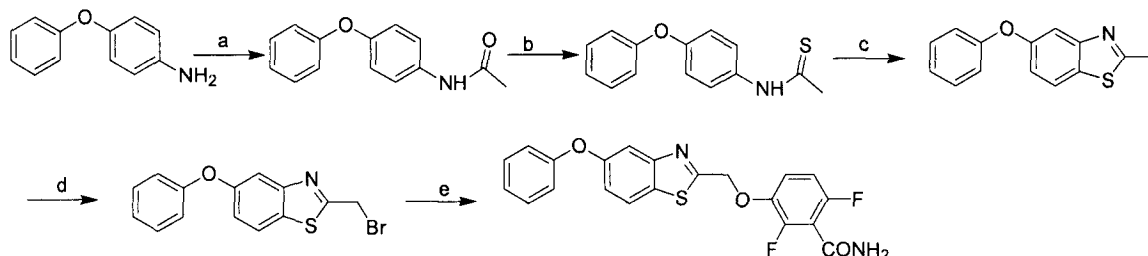
[1003]



[1004] 将氯乙酰氯 (5.0mL, 44.5mmol) 加入到 N-羟基-噻唑-2-甲脒 (0.50g, 3.49mmol) 和 K_2CO_3 (1.0g, 7.20mmol) 中。将该反应混合物在 100℃ 下加热 15 分钟。反应完成后 (TLC 监测), 加入水 (25mL), 用乙酸乙酯萃取 (3 x 50mL)。合并的有机相用水、盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并浓缩。粗品残留物在硅胶 (230-400M, 10% EtOAc-己烷) 上纯化, 得到白色固体形式的所需产物 (0.18g, 25%)。

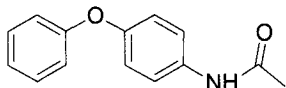
[1005] 方案 51 (实施例 327): (a) 乙酰氯, Et_3N ; (b) 劳森试剂; (c) Br_2 , DCM; (d) NBS, AIBN, CCl_4 ; (e) 2,6-二氟代-3-羟基苯甲酰胺, K_2CO_3 , DMF。

[1006]



[1007] N-(4-苯氧基-苯基)-乙酰胺

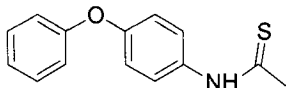
[1008]



[1009] 在冰冷的 4-苯氧基-苯基胺 (1.0g, 5.39mmol) 的 10mL DCM 溶液中, 加入三乙胺 (0.90mL, 5.93mmol), 再加入乙酰氯 (0.50g, 6.47mmol)。将该反应混合物在 25℃ 下搅拌 2 小时。反应完成后 (TLC 监测), 加入水, 用 DCM (3 x 50mL) 萃取。将合并的有机相干燥 (Na_2SO_4), 过滤并浓缩, 得到所需产物 (1.20g, 粗品产率)。

[1010] N-(4-苯氧基-苯基)-硫代乙酰胺

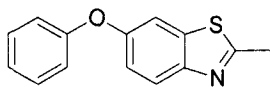
[1011]



[1012] 在 N-(4-苯氧基-苯基)-乙酰胺 (1.20g, 5.28mmol) 的 10mL 甲苯溶液中, 加入劳森试剂 (1.50g, 3.70mmol)。将该反应混合物在 120℃ 下加热 2 小时。反应完成后 (TLC 监测), 将反应混合物减压蒸发至干, 残留物在硅胶 (60-120M) 上通过柱色谱纯化, 用乙酸乙酯/己烷 (5 : 95) 洗脱, 得到标题化合物 (0.78g, 60.7%)。

[1013] 2-甲基-6-苯氧基-苯并噻唑

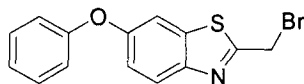
[1014]



[1015] 在冰冷的 N-(4-苯氧基-苯基)-硫代乙酰胺 (0.78g, 3.20mmol) 的 10ml DCM 溶液中, 逐滴加入 Br_2 (0.32ml, 6.40mmol)。将该反应混合物在 45℃ 下加热 2 小时。反应完成后 (TLC 监测), 减压蒸发反应混合物。用 NH_4OH 溶液碱化残留物, 用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相干燥 (Na_2SO_4), 过滤并浓缩。残留物在硅胶 (230-400M) 上通过柱色谱纯化, 用乙酸乙酯/己烷 (3 : 97) 洗脱, 得到标题化合物 (0.08g, 10.3%)。

[1016] 2-溴甲基-6-苯氧基-苯并噻唑

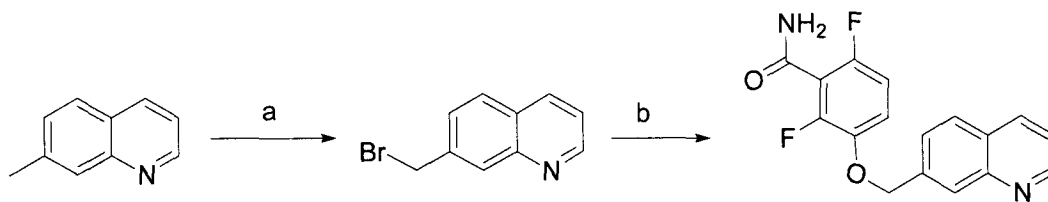
[1017]



[1018] 在 2-甲基-6-苯氧基-苯并噻唑 (0.06g, 0.24mmol) 的 5ml CCl_4 溶液中, 加入 NBS (0.039g, 0.22mmol) 和 AIBN (0.004g, 0.024mmol)。氮气环境下, 将该反应混合物在 100℃ 下加热 2 小时。反应完成后 (TLC 监测), 将反应混合物减压蒸发至干, 残留物在硅胶 (230-400M) 上通过柱色谱纯化, 用 1% 乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到所需产物 (0.005g, 6.3%)。

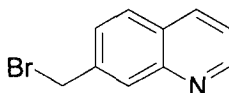
[1019] 方案 52 (实施例 330) : (a) NBS, AIBN, CCl_4 ; (b) 2,6-二氟代-3-羟基苯甲酰胺, K_2CO_3 , DMF。

[1020]



[1021] 7-溴甲基-喹啉

[1022]



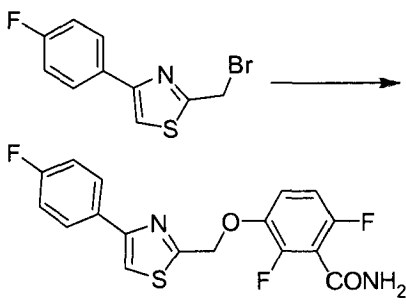
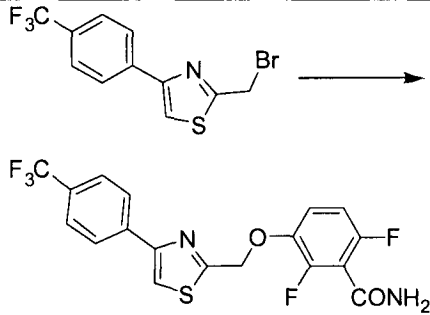
[1023] 在 7-甲基喹啉 (0.10g, 0.70mmol) 的 5ml CCl_4 溶液中, 加入 NBS (0.14g, 0.77mmol) 和 AIBN (0.025g, 0.15mmol)。氮气环境下, 将该反应混合物在 100℃ 下加热 2 小时。反应完成后 (TLC 监测), 将反应混合物减压蒸发至干, 残留物在硅胶 (230-400M) 上通过柱色谱纯化, 用 1% 乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到所需产物 (0.090g, 58%)。

[1024] 实施例 318-333 (表 R)

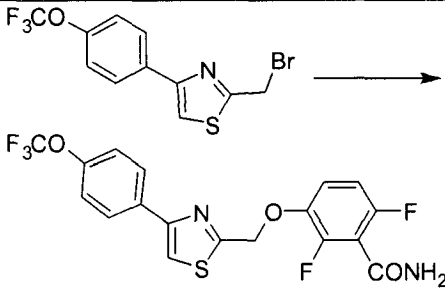
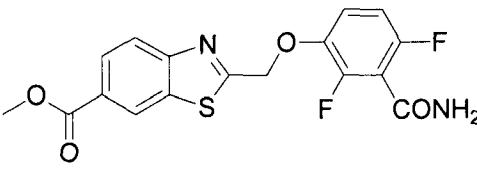
[1025] 根据以下通用方法合成实施例 318-333 的化合物: 在反应物 (A) 的无水 DMF 溶液中, 加入 2,6-二氟代-3-羟基-苯甲酰胺 (B) 和碳酸钾 (C)。氮气环境下, 将反应混合物在 25℃ 下搅拌 24 小时。将反应混合物减压蒸发至干, 残留物在硅胶上通过柱色谱纯化, 用乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到产物化合物。

[1026] 表 R

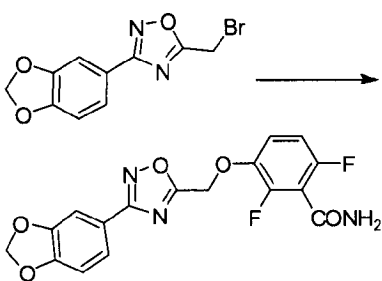
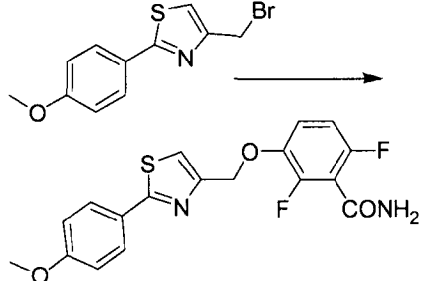
[1027]

实施例	318	319
产物	2,6-二氟代-3-[4-(4-氟-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺	2,6-二氟代-3-[4-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺
反应方案		
反应物(A)	2-溴甲基-4-(4-氟-苯基)-噻唑	2-溴甲基-4-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑
A; B; C 的量; DMF 体积	0.30 g, 1.10 mmol; 0.17g, 0.99 mmol; 0.52 g, 3.5 mmol; 2 ml	0.04 g, 0.01 mmol; 0.02 g, 0.01 mmol; 0.05 g, 0.30 mmol; 2 ml
乙酸乙酯:己烷比 率	50:50	50:50
二氧化硅	230-400 M	60-120 M
产率	0.035 g, 8%, 白色固体	0.017 g, 33%, 白色固体
¹ H NMR (DMSO- d ₆ , 400 MHz)	δ 5.58(s, 2H), 7.15(d, J= 8.80 Hz, 1H), 7.32(m, 2H), 7.44(m, 1H), 7.89(br s, 1H), 8.03(m, 2H)和 8.18(s, 2H)	δ 5.61(s, 2H), 7.15(t, J= 8.80 Hz, 1H), 7.45(m, 1H), 7.84(d, J= 8.40 Hz, 2H), 7.89(br s, 1H), 8.20(m, 3H)和 8.43(s, 1H)
MS-ES+	364.97	415.23
HPLC 方法编号, Rt(分钟)	9, 16.50	8, 16.96

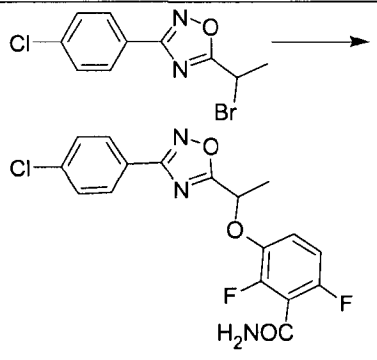
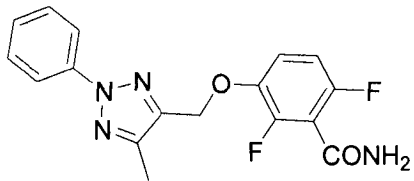
[1028]

320	321
2,6-二氟代-3-[4-(4-三氟甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺	2-(3-氨基甲酰基-2,4-二氟代-苯氧基甲基)-苯并噻唑-6-羧酸甲酯
	
2-溴甲基-4-(4-三氟甲氧基-苯基)-噻唑	2-溴甲基-苯并噻唑-6-羧酸甲酯
0.14 g, 0.40 mmol; 0.07g, 0.04 mmol; 0.16 g, 1.2 mmol; 2 ml	1.40 g, 4.89 mmol; 0.76 g, 4.40 mmol; 2.37 g, 17.12 mmol; 15 ml
50:50	50:50
230-400 M	60-120 M
0.005 g, 2%, 白色固体	1.20 g, 64.8%, 白色固体
δ 5.59(s, 2H), 7.12(m, 1H), 7.40(m, 1H), 7.46(d, J= 8.40 Hz, 2H), 7.87(br s, 1H), 8.09(d, J= 8.80 Hz, 2H), 8.16(br s, 1H)和 8.27(s, 1H)	δ 3.91(s, 3H), 5.74(s, 2H), 7.12(m, 1H), 7.40(m, 1H), 7.90(br s, 1H), 8.0(d, J= 8.40 Hz, 1H), 8.18(br s, 1H), 8.32(d, J= 8.40 Hz, 1H)和 8.52(s, 1H)
431.28	379.11
8, 17.10	9, 15.22

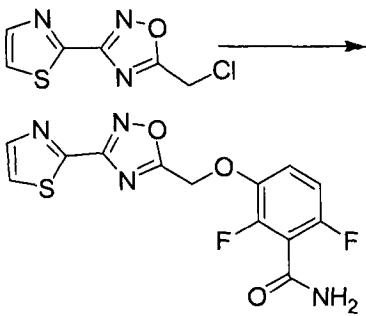
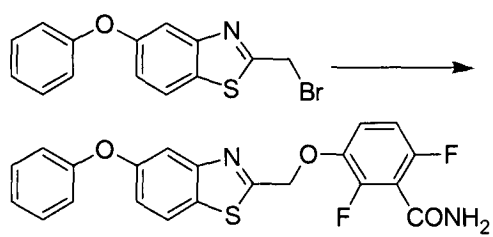
[1029]

322	323
3-(3-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲氧基)-2,6-二氟代-苯甲酰胺	2,6-二氟代-3-[2-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-苯甲酰胺
	
3-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-5-溴甲基-[1,2,4]噁二唑	4-溴甲基-2-(4-甲氧基-苯基)-噻唑
0.30 g, 1.06 mmol; 0.18 g, 1.06 mmol; 0.312 g, 3.70 mmol; 2 ml	0.11 g, 0.40 mmol; 0.063 g, 0.36 mmol; 0.19 g, 1.40 mmol; 2 ml
50:50	50:50
60-120 M	60-120 M
0.13 g, 32.67%, 白色固体	0.035 g, 23%, 白色固体
δ 5.66(s, 2H), 6.14(s, 2H), 7.10(m, 2H), 7.38(m, 1H), 7.45(s, 1H), 7.56(m, 1H), 7.90(br s, 1H)和 8.18(br s, 1H)	δ 3.82(s, 3H), 5.27(s, 2H), 7.07(d, J= 8.80 Hz, 2H), 7.12(m, 1H), 7.42(m, 1H), 7.71(s, 1H), 7.89(m, 3H)和 8.14(br s, 1H)
376.16	377.21
8, 15.43	8, 15.93

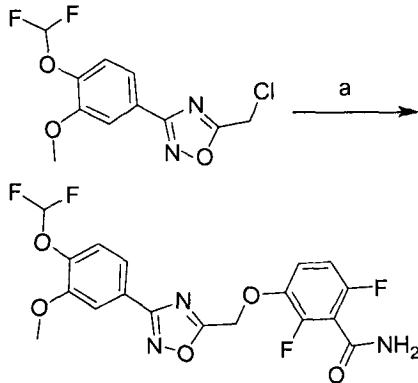
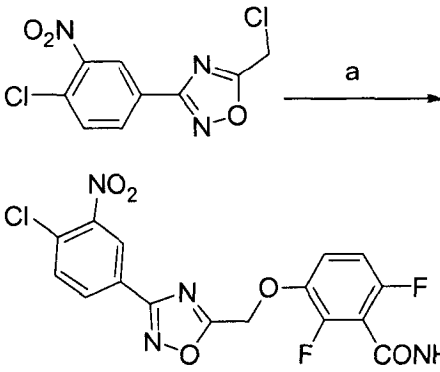
[1030]

324	325
3-{1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-乙氧基}-2,6-二氟代-苯甲酰胺	2,6-二氟代-3-(5-甲基-2-苯基-2H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-苯甲酰胺
	
5-(1-溴代-乙基)-3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑	4-溴甲基-5-甲基-2-苯基-2H-[1,2,3]三唑
0.11 g, 0.38 mmol; 0.05 g, 0.34 mmol; 0.18 g, 1.33 mmol; 2 ml	0.23 g, 0.90 mmol; 0.15 g, 0.90 mmol; 0.44 g, 3.1 mmol; 5 ml
50:50	50:50
60-120 M	60-120 M
0.06 g, 41%, 白色固体	0.03 g, 9.5%, 白色固体
δ 1.81(d, J= 6.80 Hz, 3H), 5.98(q, J= 6.80 Hz, 1H), 7.08(m, 1H), 7.40(m, 1H), 7.66(d, J= 8.40 Hz, 2H), 7.88(br s, 1H), 8.02(d, J= 8.40 Hz, 2H)和 8.16(br s, 1H)	δ 2.39(s, 3H), 5.34(s, 2H), 7.12(m, 1H), 7.40(m, 2H), 7.55(m, 2H), 7.86(br s, 1H), 7.96(d, J= 8.0 Hz, 2H)和 8.14(br s, 1H)
380.09	345.20
8, 16.81	8, 16.18

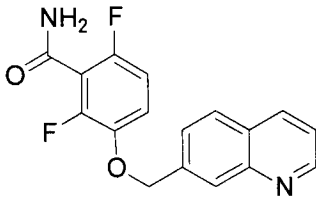
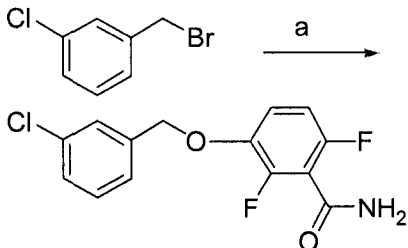
[1031]

326	327
2,6-二氟代-3-(3-噻唑-2-基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲氧基)-苯甲酰胺	2,6-二氟代-3-(5-苯氧基-苯并噻唑-2-基甲氧基)-苯甲酰胺
	
5-氯甲基-3-噻唑-2-基-[1,2,4]噁二唑	2-溴甲基-5-苯氧基-苯并噻唑
0.18 g, 0.89 mmol; 0.014 g, 0.89 mmol; 0.36 g, 2.68 mmol; 2 ml	0.005 g, 0.015 mmol; 0.003g, 0.015 mmol; 0.008g, 0.054 mmol; 1 ml
45:55	50:50
230-400 M	60-120 M
0.10 g, 33%, 柠檬黄色固体	0.001g, 16%, 白色固体
δ 5.73(s, 2H), 7.11-7.16(m, 1H), 7.37-7.43(m, 1H), 7.90(br s, 1H)和 8.16-8.19(m, 3H)	δ 5.76(s, 2H), 7.03-7.23(m, 5H), 7.35-7.43(m, 3H), 7.56(m, 1H), 7.90(br s, 1H)和 8.14-8.18(m, 2H)
339.20	413.24
8, 13.99	n/a

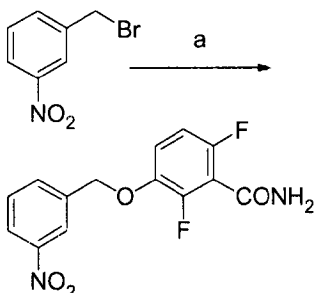
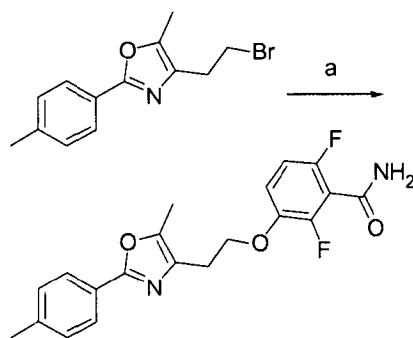
[1032]

328	329
3-[3-(4-二氟甲氧基-3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基甲氧基]-2,6-二氟代-苯甲酰胺	3-[3-(4-氯-3-硝基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基甲氧基]-2,6-二氟代-苯甲酰胺
	
(a) 2,6-二氟代-3-羟基苯甲酰胺, K_2CO_3 , DMF	(a) 2,6-二氟代-3-羟基苯甲酰胺, K_2CO_3 , DMF
5-氯甲基-3-(4-二氟甲氧基-3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑	5-氯甲基-3-(4-氯-3-硝基-苯基)-[1,2,4]噁二唑
0.10 g, 0.34 mmol; 0.059 g, 0.34 mmol; 0.16 g, 1.20 mmol; 2 ml	0.15 g, 0.54 mmol; 0.085 g, 0.49 mmol; 0.26 g, 1.90 mmol; 2 ml
50:50	50:50
60-120 M	60-120 M
0.035 g, 23%, 白色固体	0.06 g, 26%, 白色固体
δ 3.92(s, 3H), 5.70(s, 2H), 7.14(m, 1H), 7.22(s, 1H), 7.40(m, 2H), 7.65(m, 2H), 7.91(br s, 1H)和 8.19(br s, 1H)	δ 5.76(s, 2H), 7.13(m, 1H), 7.40(m, 1H), 7.90(br s, 1H), 8.01(d, J= 8.40 Hz, 1H), 8.18(br s, 1H), 8.29(m, 1H)和 8.61(s, 1H)
428.27	411.15
8, 15.96	8, 16.20

[1033]

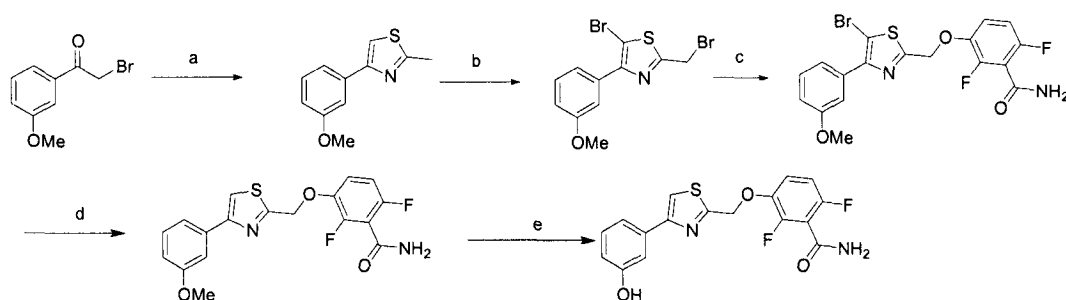
330	331
2,6-二氟代-3-(喹啉-7-基甲氧基)-苯甲酰胺	3-(3-氯-苄氧基)-2,6-二氟代-苯甲酰胺
	
7-溴甲基喹啉	1-溴甲基-3-氯苯
0.90 g, 0.40 mmol; 0.071 g, 0.40 mmol; 0.19 g, 1.40 mmol; 2 ml	0.20 g, 0.98 mmol; 0.17 g, 0.98 mmol; 0.47 g, 3.45 mmol; 2 ml
50:50	40:60
60-120 M	60-120 M
0.012 g, 10%, 白色固体	0.14 g, 48%, 白色固体
δ 5.44(s, 2H), 7.07(m, 1H), 7.33(m, 1H), 7.54(m, 1H), 7.66(m, 1H), 7.86(br s, 1H), 8.04(d, J= 8.40 Hz, 1H), 8.08(s, 1H), 8.15(br s, 1H), 8.37(d, J= 8.40 Hz, 1H)和 8.91(m, 1H)	δ 5.19(s, 2H), 7.07(t, J= 9.20 Hz, 1H), 7.27 m, 1H), 7.42(m, 3H), 7.51(s, 1H), 7.86(br s, 1H)和 8.14(br s, 1H)
315.02	298.05
9, 12.46	9, 16.37

[1034]

332	333
2,6-二氟代-3-(3-硝基-苄氧基)-苯甲酰胺	2,6-二氟代-3-[2-(5-甲基-2-对甲苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯甲酰胺
 (a) 2,6-二氟代-3-羟基苯甲酰胺, K_2CO_3, DMF	 (a) 2,6-二氟代-3-羟基苯甲酰胺, K_2CO_3, DMF
1-溴甲基-3-硝基-苯	4-(2-溴代-乙基)-5-甲基-2-对甲苯基-噁唑
0.216 g, 1.0 mmol; 0.17 g, 1.0 mmol; 0.48 g, 3.5 mmol; 2 ml	0.10 g, 0.35 mmol; 0.061 g, 0.35 mmol; 0.17 g, 1.24 mmol; 2 ml
50:50	50:50
60-120 M	60-120 M
δ 5.34(s, 2H), 7.07(m, 1H), 7.30(m, 1H), 7.72(t, J= 8.0 Hz, 1H), 7.90(m, 2H), 8.15(br s, 1H), 8.23(d, J= 8.40 Hz, 1H)和 8.33(br s, 1H)	δ 2.34(br s, 6H), 2.93(t, J= 6.40 Hz, 2H), 4.26(t, J= 6.40 Hz, 2H), 7.04(t, J= 8.80 Hz, 1H), 7.21-7.31(m, 3H), 7.80(d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.84(br s, 1H)和 8.11(br s, 1H)
0.11 g, 35%, 白色固体	0.022 g, 16%, 白色固体
309.23	373.21
9, 15.32	8, 16.61

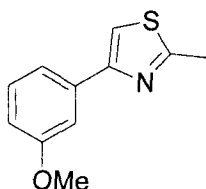
[1035] 方案 53 : (a) 硫代乙酰胺, DMF ; (b) NBS, AIBN, CCl_4 , (c) 2,6-二氟代-3-羟基苯甲酰胺, K_2CO_3 , DMF (d) Zn, AcOH (e) BBr_3 , DCM。

[1036]



[1037] 4-(3-甲氧基-苯基)-2-甲基-噁唑

[1038]

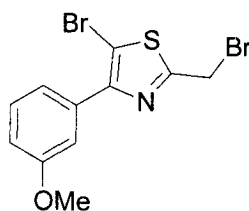


[1039] 氮气环境下,将硫代乙酰胺 (8.0g,106.0mmol) 和 2-溴代-1-(3-甲氧基-苯基)-乙酮 (2.0g,8.81mmol) 的混合物在 140℃下加热 6 小时。反应完成后 (TLC 监测),加入水 (50mL),用乙酸乙酯萃取 (3 x 50mL)。合并的有机相用水、盐水洗涤,干燥 (Na_2SO_4),过

滤并浓缩。粗品残留物在硅胶 (230-400M, 2% EtOAc-己烷) 上纯化, 得到所需产物 (1.5g, 83%)。

[1040] 5-溴代-2-溴甲基-4-(3-甲氧基-苯基)-噻唑

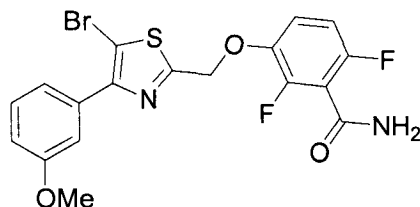
[1041]



[1042] 在 4-(3-甲氧基-苯基)-2-甲基-噻唑 (1.50g, 7.30mmol) 的 20ml CCl_4 溶液中, 加入 NBS (2.60g, 14.60mmol) 和 AIBN (0.12g, 0.73mmol)。氮气环境下, 将该反应混合物在 100°C 下加热 2 小时。反应完成后 (TLC 监测), 将反应混合物减压蒸发至干, 残留物在硅胶 (230-400M) 上通过柱色谱纯化, 用 2% 乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到所需产物 (1.20g, 45%)。

[1043] 3-[5-溴代-4-(3-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2,6-二氟代-苯甲酰胺

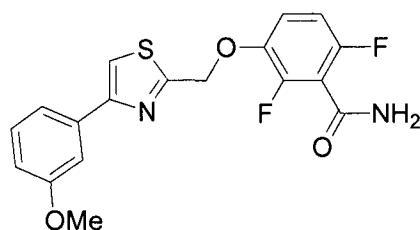
[1044]



[1045] 在 5-溴代-2-溴甲基-4-(3-甲氧基-苯基)-噻唑 (0.80g, 2.20mmol) 的 5ml 无水 DMF 溶液中, 加入 2,6-二氟代-3-羟基-苯甲酰胺 (0.38g, 2.20mmol) 和碳酸钾 (1.06g, 7.70mmol)。氮气环境下, 将该反应混合物在 25°C 下搅拌 24 小时。将反应混合物减压蒸发至干, 残留物在硅胶上 (60-120M) 通过柱色谱纯化, 用乙酸乙酯/己烷 (50 : 50) 洗脱, 得到白色固体形式的标题化合物 (0.50g, 49%)。

[1046] 2,6-二氟代-3-[4-(3-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺

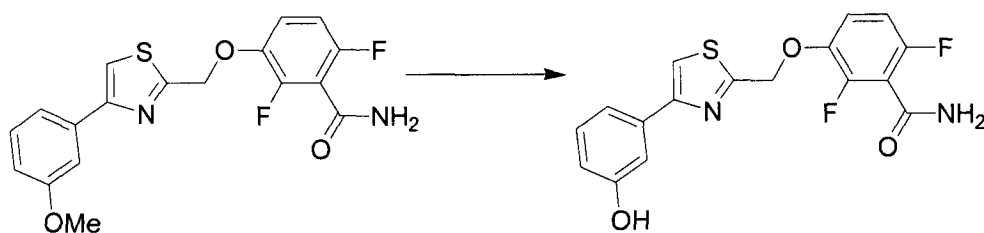
[1047]



[1048] 在 3-[5-溴代-4-(3-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2,6-二氟代-苯甲酰胺 (0.50g, 1.10mmol) 的 10ml 乙酸溶液中, 加入 Zn 粉 (0.50g, w/w)。将该反应混合物在 120°C 下加热 1 小时。反应完成后 (TLC 监测), 加入水 (50mL), 用 NaOH 溶液将 pH 调节至 8-9, 用乙酸乙酯萃取 (3 x 100mL)。合并的有机相用水、盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并浓缩, 得到所需产物 (0.22g, 53%)。

[1049] 实施例 334 : 2,6-二氟代-3-[4-(3-羟基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺

[1050]



[1051] 将2,6-二氟代-3-[4-(3-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-苯甲酰胺 (0.20g, 0.53mmol) 的15ml DCM溶液冷却至 -78°C , 然后加入 BBr_3 (0.20ml, 2.14mmol)。将该反应混合物在 25°C 下搅拌2小时。反应完成后 (TLC 监测), 0°C 下加入 NaHCO_3 (20mL) 溶液, 用乙酸乙酯萃取 (3 x 50mL)。合并的有机相用水、盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并浓缩。残留物在硅胶 (60-120M) 上通过柱色谱纯化, 用乙酸乙酯/己烷 (50 : 50) 洗脱, 得到白色固体形式的标题化合物 (0.065g, 33%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) : δ 5.60 (s, 2H), 6.74 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.37-7.45 (m, 3H), 7.90 (br s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.17 (br s, 1H) 和 9.55 (s, 1H)。MS ES+ (362.99), HPLC (方法 II) R_t = 14.95 分钟。

[1052] 最小抑制浓度 (MIC) 试验

[1053] 通过在液体介质中的易感性试验测定本发明化合物的抗微生物活性。根据美国临床实验室标准化委员会的规定 (National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) (NCCLS. 2000. 需氧菌的抗微生物易感性稀释方法—第五版, 认可标准 M7-A5. NCCLS, Wayne, Pa.), 采用肉汤微稀释法测定化合物对每种菌株的 MIC。

[1054] 简言之, 在多孔板中加入试验化合物在 $100\ \mu\text{l}$ 1.6% DMSO 中的溶液。将来自新鲜划痕板的一些细菌集落转移到合适的丰富肉汤上, 如 Mueller Hinton。将细胞悬浮液调节至光密度 0.09, 并用温热的 $2\times$ 肉汤以 1 : 100 进一步稀释。将该细胞悬浮液分配到含化合物的溶液的各孔中, 使最终体积为 $200\ \mu\text{l}$ 。将板在 37°C 下孵育过夜 (16-20 小时), 通过肉眼和定量分光光度计记录浊度。MIC 的定义为抑制可见生长的最低浓度。

[1055] 发现本发明的化合物在上述 MIC 试验中具有抗微生物活性。

[1056] 结果

[1057] 表 1 显示了各实施例对抗枯草芽孢杆菌 168_{ca} 的最小抑制浓度 (MIC)。如果 $\text{MIC} \leq 8$ 微克 / 毫升则活性记为 'A', 如果 MIC 为 16-64 微克 / 毫升则活性记为 'B', 如果 MIC 大于 64 微克 / 毫升则活性记为 'C'。

[1058] 表 1 枯草芽孢杆菌 MIC

[1059]

实施例	活性	实施例	活性	实施例	活性
1	A	33	C	65	A
2	C	34	B	66	A
3	C	35	B	67	A
4	C	36	A	68	A
5	B	37	C	69	A
6	C	38	A	70	A
7	C	39	B	71	A
8	B	40	A	72	B
9	C	41	B	73	A
10	A	42	B	74	A
11	C	43	B	75	A

12	B	44	A	76	A
13	B	45	A	77	B
14	B	46	A	78	A
15	B	47	A	79	B
16	C	48	A	80	B
17	B	49	A	81	A
18	C	50	A	82	A
19	A	51	A	83	A
20	A	52	A	84	A
21	B	53	C	85	A
22	B	54	B	86	A
23	B	55	A	87	A
24	A	56	A	88	A
25	C	57	A	89	A
26	C	58	A	90	A
27	C	59	A	91	A
28	A	60	B	92	A
29	B	61	A	93	A
30	C	62	A	94	A
31	B	63	A	95	B
32	A	64	A		

[1060] [1060] 表 1(续) 枯草芽孢杆菌 MIC

[1061]

实施例	活性	实施例	活性	实施例	活性
96	B	153	A	210	A
97	A	154	A	211	A
98	A	155	A	212	A
99	A	156	A	213	A
100	A	157	A	214	B
101	B	158	A	215	A
102	A	159	A	216	A
103	A	160	A	217	A
104	A	161	A	218	A
105	A	162	A	219	A
106	A	163	A	220	A
107	A	164	A	221	A
108	B	165	A	222	A
109	A	166	C	223	A
110	A	167	B	224	B
111	A	168	C	225	C
112	A	169	C	226	B
113	A	170	C	227	A
114	A	171	B	228	A
115	B	172	C	229	A
116	B	173	C	230	A
117	A	174	B	231	A
118	A	175	A	232	B
119	A	176	A	233	A
120	A	177	A	234	A
121	A	178	B	235	A
122	A	179	C	236	A
123	A	180	A	237	B

124	A	181	A	238	B
125	A	182	C	239	B
126	A	183	B	240	A
127	A	184	B	241	A
128	A	185	C	242	A
129	C	186	A	243	A
130	A	187	B	244	
131	B	188	B	245	A
132	A	189	C	246	A
133	A	190	B	247	A
134	B	191	B	248	A
135	A	192	C	249	A
136	A	193	B	250	A
137	B	194	C	251	B
138	C	195	A	252	A
139	A	196	A	253	B
140	C	197	B	254	A
141	A	198	B	255	A
142	A	199	C	256	A
143	C	200	A	257	A
144	C	201	A	258	A
145	B	202	A	259	A
146	A	203	C	260	A
147	B	204	B	261	B
148	A	205	A	262	B
149	A	206	A	263	A
150	A	207	A	264	B
151	A	208	A	265	A
152	B	209	B	266	B

[1063] 表 1(续) 枯草芽孢杆菌 MIC

[1064]

实施例	活性	实施例	活性	实施例	活性
267	A	290	A	314	A
268	A	291	A	315	A
269	A	292	A	316	A
270	A	293	A	317	A
271	A	294	A	318	A
272	A	295	A	319	A
273	A	296	A	320	A
274	A	297	A	321	A
275	B	298	A	322	A
276	A	299	A	323	A
277	A	301	A	324	A
278	A	302	A	325	A
279	A	303	A	326	B
280	A	304	A	327	A
281	A	305	A	328	A
282	A	306	A	329	A
283	A	307	A	330	B
284	A	308	A	331	A
285	A	309	A	332	B
286	A	310	A	333	A

287	A	311	A	334	B
288	A	312	B		
289	A	313	A		

[1065] 还测试了一些实施例化合物对抗致病生物体金黄色葡萄球菌 ATCC29213 的活性。表 2 显示了这些实施例对抗金黄色葡萄球菌的 MIC。同样如果 MIC ≤ 8 微克 / 毫升则活性记为 ‘A’, 如果 MIC 为 16-64 微克 / 毫升则活性记为 ‘B’, 如果 MIC 大于 64 微克 / 毫升则活性记为 ‘C’。

[1066] 表 2 金黄色葡萄球菌 MIC

[1067]

实施例	活性	实施例	活性	实施例	活性
1	A	46	A	72	B
5	B	47	B	73	A
8	B	49	A	74	A
12	A	51	B	75	A
15	B	52	A	76	A
17	B	53	C	77	B
18	C	54	B	78	A
19	A	55	A	79	B
24	A	56	A	80	B
26	C	57	B	81	A
27	C	58	A	82	A
28	C	59	B	83	B
29	B	60	B	84	A
30	C	61	A	85	A
31	B	62	A	86	A
32	B	64	A	87	A
36	C	65	A	88	A
39	B	66	A	89	A
40	A	67	A	90	A
41	B	68	A	91	A
42	B	69	A	93	B
43	B	70	A	94	A
45	A	71	A	95	C

[1068] 表 2(续) 金黄色葡萄球菌 MIC

[1070]

实施例	活性	实施例	活性	实施例	活性
98	A	153	A	208	A
99	A	155	A	209	C
100	A	156	A	210	A
101	B	157	A	211	B
102	A	158	A	212	B
103	A	159	A	213	B
104	A	161	A	214	B
105	A	162	A	215	A
106	A	163	A	216	A
107	A	164	A	217	A
108	B	165	A	218	A
109	B	166	C	219	A
111	A	167	B	220	A
114	A	168	C	221	A

115	A	169	C	222	A
116	B	170	C	223	A
117	A	171	B	224	C
118	A	172	C	225	C
119	A	173	C	226	B
120	A	174	B	227	A
121	A	175	A	228	B
122	A	176	B	229	A
123	A	177	A	230	A
124	A	178	B	231	A
125	A	179	C	232	A
126	A	180	B	233	A
127	A	181	B	235	A
128	B	182	C	236	A
129	B	183	B	237	B
130	A	184	B	239	B
132	A	185	C	240	A
133	A	186	B	241	A
134	B	187	B	242	A
135	A	188	B	243	A
136	A	189	C	245	A
137	B	190	B	246	A
138	C	191	B	247	A
139	A	192	C	248	A
140	A	193	B	249	A
141	A	194	C	250	A
143	A	195	B	251	B
144	C	196	B	252	A
145	C	197	B	256	B
146	B	200	B	257	A
147	B	201	B	260	A
148	A	202	B	262	B
149	B	204	B	263	B
150	B	205	A	265	B
151	B	206	C	266	B
152	B	207	B		

[1071] 表 2(续) 金黄色葡萄球菌 MIC

[1072]

实施例	活性	实施例	活性	实施例	活性
267	A	289	A	311	A
268	B	290	A	312	A
269	A	291	A	313	A
270	A	292	A	314	B
271	A	293	A	315	A
272	A	294	A	316	A
273	A	295	A	317	A
274	A	296	A	318	A
275	B	297	A	319	A
276	A	298	A	320	A
277	A	299	A	321	A
278	A	300	B	322	A
279	A	301	B	323	A

280	A	302	A	324	A
281	A	303	A	325	B
282	A	304	A	326	B
283	A	305	A	327	A
284	A	306	A	331	B
285	A	307	A	333	A
286	A	308	B	334	A
287	A	309	A		
288	A	310	B		

[1073] 还测试了一些实施例对抗其他细菌类型的活性。表 3 显示了这些实施例对抗各种细菌类型的 MIC。同样如果 MIC ≤ 8 微克 / 毫升则活性记为 ‘A’, 如果 MIC 为 16-64 微克 / 毫升则活性记为 ‘B’, 如果 MIC 大于 64 微克 / 毫升则活性记为 ‘C’。

[1074] 表 3 抗各种细菌的 MIC

[1075]

实施例	活性			
	蜡样芽胞杆菌 ATCC 14579	表皮葡萄球菌 ATCC 12228	溶血性葡萄球菌 ATCC 29970	腐生性葡萄球菌 ATCC 15305
46		A		
84		A		
87		A		
88		A		
175		A		
215		A		
177		A		
217	A	A		A
218	A	A	A	A
236	A			A
111				A

[1076]

208	A			A
114	A			A
106	A	A	A	A
246	A	A	A	A
242		A	A	
135			A	
139		A	A	
287			A	
271		A		
282		A		
311		A		

[1077] 还测试了一些实施例抗葡萄球菌临床隔离群的活性。表 4 显示了这些实施例对抗各种临床隔离群的 MIC。同样如果 MIC ≤ 8 微克 / 毫升则活性记为 ‘A’, 如果 MIC 为 16-64 微克 / 毫升则活性记为 ‘B’, 如果 MIC 大于 64 微克 / 毫升则活性记为 ‘C’。

[1078] 表 4 抗临床隔离群的 MIC

[1079]

生物体	编号	苯唑西林 (S/R ¹)	抗生素敏感性 ²	其他信息	实施例-活性		
					217	236	218
金黄色葡萄球菌	0100	S		ATCC 29213	A	A	A
	1134	S		医院	A	A	A
	753	S		医院	A	A	A
	1662	S		医院	A	A	A
	1015	R	Van-S, LZD-S	医院	A	A	A
	1135	R	Van-S, LZD-S	医院	A	A	A
	2012	R	Van-I, LZD-S	医院	A	A	A
	2018	R	Van-I, LZD-S	医院	A	A	A
	1651	R	Van-S, LZD-R	医院(G2576T,G)	A	A	A
	1652	R	Van-S, LZD-R	医院(T2500T,A)	A	A	A
	1725	R	Van-S, LZD-R	医院(G2576T)	A	A	A
	2011	R	Tet-R, MI-S	医院(tetK)	A	A	A
	757	R	Tet-R, MI-R	医院(tetM)	A	A	A
	1729	R	Tet-R, MI-R	医院	A	A	A
	2147	R	CC-S, SXT-S	社区	A	A	A
	2142	R	CC-S, SXT-S	社区	A	A	A
	2158	R	CC-R, Doxy-I	社区	A	A	A
	2150	R	CC-R, SXT-S	社区	A	A	A
	2149	R	CC-R(iMLS), SXT-S	社区	A	A	A
	2175	R	TMP-R	社区	A	A	A
	2143	R	Rif-R	社区	A	A	A
表皮葡萄球菌	835	S			A	A	A
	1139	S			A	A	A
	831	R			A	A	A
	1142	R			A	A	A
	1144	R			A	A	A

[1080] ¹S, 易感 ;I, 一般 ;R, 耐药

[1081] ²Van, 万古霉素 ;LZD, 利奈唑胺 ;Tet, 四环素 ;MI, 米诺环素 ;CC, 克林霉素, SXT, 甲氧苄啶 / 磺胺甲噁唑 ;Doxy, 多西环素 ;iMLS, 诱导的大环内酯 - 林肯酰胺 - 链阳性菌素 B 耐药性 ;TMP, 甲氧苄啶 ;Rif, 利福平

[1082] 还测试了各实施例在小鼠感染金黄色葡萄球菌败血症模型中的活性。表 5 显示了腹膜内接种致死剂量的金黄色葡萄球菌 1 小时后, 单次腹膜内给予 100mg/kg 各实施例进行治疗后, 感染小鼠在第 7 天的存活率。

[1083] 表 5 鼠存活率

[1084]

实施例	存活率
运载体对照	0
218	100
106	100
241	100
247	100
246	100