



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101500999 B

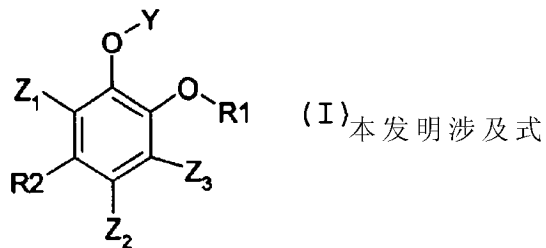
(45) 授权公告日 2014. 01. 15

- (21) 申请号 200780022244. 8 C07D 213/73(2006. 01)
- (22) 申请日 2007. 04. 16 C07D 213/74(2006. 01)
- (30) 优先权数据 C07C 69/24(2006. 01)  
06290611. 0 2006. 04. 14 EP C07C 211/52(2006. 01)
- (85) PCT国际申请进入国家阶段日 C07D 213/75(2006. 01)  
2008. 12. 15 C07C 43/263(2006. 01)
- (86) PCT国际申请的申请数据 C07C 49/84(2006. 01)  
PCT/IB2007/002127 2007. 04. 16 C07C 251/38(2006. 01)
- (87) PCT国际申请的公布数据 C07D 401/12(2006. 01)  
W02007/135562 EN 2007. 11. 29 C07C 309/73(2006. 01)
- (73) 专利权人 FAB 医药公司 C07C 43/295(2006. 01)  
地址 法国巴黎
- (72) 发明人 A·德尼 V·盖鲁斯 Y·邦万
- (74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司  
72002
- (51) Int. Cl. (56) 对比文件  
C07D 213/643(2006. 01) CN 1662238 A, 2005. 08. 31, 全文.  
审查员 朱洁

权利要求书6页 说明书100页 附图1页

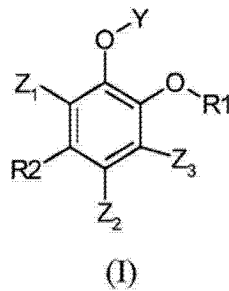
(54) 发明名称  
羟苯基衍生物和其生物学应用

(57) 摘要



(I) 的羟苯基衍生物及其作为抗菌剂和 / 或抗寄生虫剂的应用。

## 1. 式(I)的羟苯基化合物



其中

-R1 是苯基或吡啶基,

R1 任选被 1 至 3 个相同或不同的 R 取代, R 选自以下组中: H、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基、COR<sub>a</sub>、CONR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、OCOR<sub>a</sub>、OR<sub>a</sub>、NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、SR<sub>a</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>a</sub> 和 SO<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, 或者 R 为 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 氟代烷基, 或者当 R1 为苯基时 R 为氟代, 或者当 R1 为吡啶基时 R 为卤代,

-R2 为 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 烯基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 氟代烷基或 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 氟代烯基,

-R<sub>a</sub> 和 R<sub>b</sub> 相同或不同, 且为 H 或 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基,

-Y 代表 H,

-Z<sub>1</sub> 和 Z<sub>3</sub> 为 H,

-Z<sub>2</sub> 为氟,

以及药物学可接受的有机和无机盐。

2. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 R1 是吡啶基。

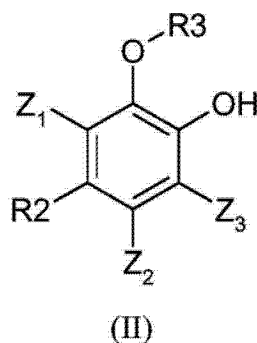
3. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 R1 为苯基。

4. 如权利要求 3 所述的化合物, 其中 R1 为苯基且 R 为氟代。

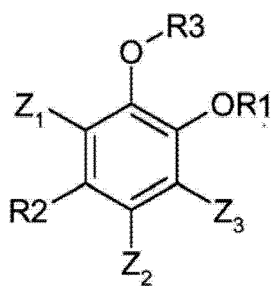
5. 如权利要求 1 至 4 之一所述的化合物, 其中 R1 被 1 至 3 个选自 F、COR<sub>a</sub>、OR<sub>a</sub>、NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>a</sub> 和 SO<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> 的取代基取代, R<sub>a</sub> 和 R<sub>b</sub> 如权利要求 1 所定义。

6. 制备如权利要求 1 所述的化合物的方法, 其包括以下步骤

a) 使式(II)的苯酚化合物与 AR1 反应



其中 R1、R2、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub> 和 Z<sub>3</sub> 如权利要求 1 所定义, R3 代表烷基, 而 A 是能够在碱性条件之下与(II)的 OH 基反应以产生式(III)的化合物的反应基团



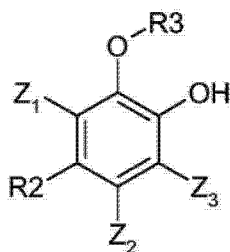
(III)

b) 使式(III)的化合物与路易斯酸反应以获得所需的式(I)化合物。

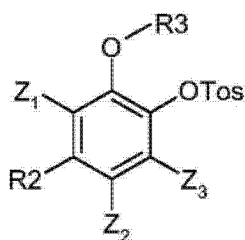
7. 如权利要求6所述的方法,其中为了获得其中R<sub>2</sub>代表如权利要求1中所定义的基团的化合物,在除去R<sub>3</sub>之前引入R<sub>2</sub>。

8. 制备如权利要求1所述的化合物的方法,其包括以下步骤

a) 使式(II)的被保护的苯酚化合物与TosCl反应以得到式(IV)的化合物



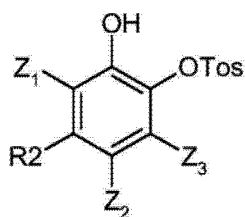
(II)



(IV)

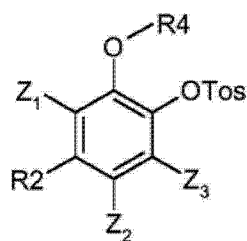
其中R<sub>2</sub>和Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>如权利要求1所定义,R<sub>3</sub>代表烷基,

b) 使式(IV)的化合物与路易斯酸反应以得到式(V)的化合物,



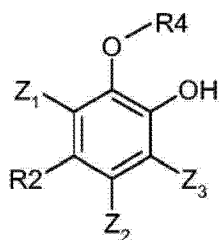
(V)

c) 在碱性或者酸性条件之下处理式(V)的化合物以引入R<sub>4</sub>,R<sub>4</sub>为选自苄基、BOM、SEM、MOM、MEM、TBDMS及THP的保护基,以得到式(VI)的化合物,



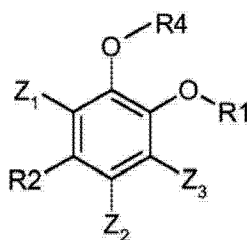
(VI)

d) 在碱性条件下使所述的式(VI)的化合物反应或使其在醇中与 Mg 反应以除去 Tos 基团,得到式(VII)的化合物



(VII)

e) 使式(VII)的化合物与如权利要求 6 所定义的 AR1 反应以获得式(III')的产物,

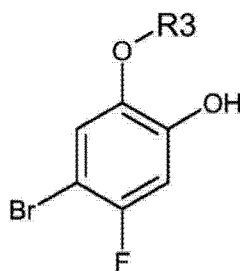


III'

f) 使苯酚基团脱保护以获得所需的其中 Y 代表 H 的式(I)的化合物。

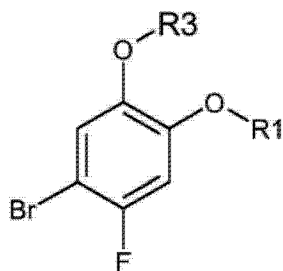
9. 制备如权利要求 1 所述的化合物的方法,其中 Z<sub>2</sub> 为氟且 Z<sub>1</sub> 和 Z<sub>3</sub> 为 H,其包括以下步骤

a) 使式(VIII)的溴苯酚:



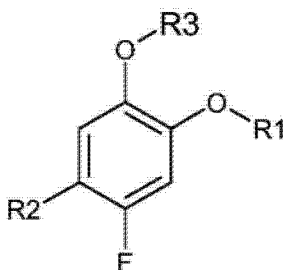
VIII

与如权利要求 6 所定义的 AR1 在碱的存在下反应以得到式(IX)的化合物:



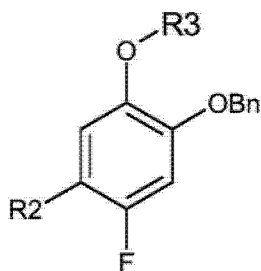
IX

然后使式(IX)的化合物与钯催化剂在碱和式 R2B 的硼酸反应物的存在下反应以获得式(X)的化合物,其中 R2 如权利要求 1 所定义, B 为硼酸酯残基, R1 如权利要求 1 所定义, R3 为烷基,



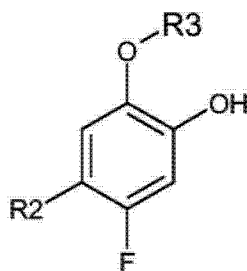
X

b) 或者在将其与钯催化剂在碱和式 R2B 的硼酸反应物的存在下反应之前用苄基保护式(VIII)的化合物,以产生苄基化的化合物(XI),



XI

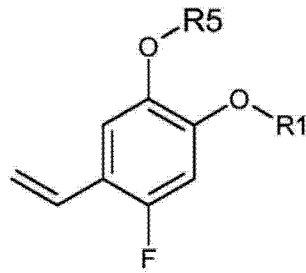
用钯炭和氢将其脱苄基以产生式(XII)的游离酚,



XII

以及如权利要求 6 步骤 a) 中所述使(XII)与 AR1 反应以产生式(X)的化合物,c) 如权利要求 6 步骤 b) 中所述使式(X)的化合物脱烷基化以产生式(I)的化合物。

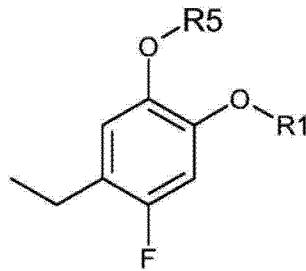
10. 如权利要求 6 或 7 所述的方法,其中通过如下方法制备式(III)的化合物:用钯炭氢化式(XIII)的化合物



XIII

其中 R2 是乙烯基, Z1 和 Z3 是 H, Z2 是 F, 而 R5 是 R3, 其中 R3 为烷基, R1 如权利要求 1 所定义,

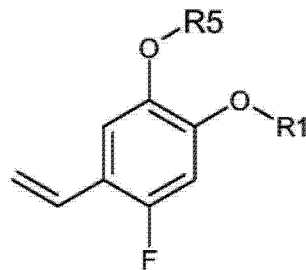
以得到相应的式 (XIV) 的乙基化合物,



XIV

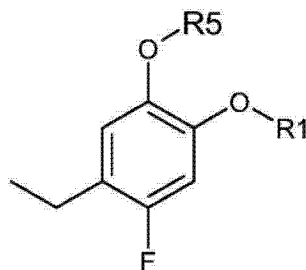
其可根据权利要求 7 或 8 之一进一步脱保护。

11. 如权利要求 8 所述的方法, 其中通过如下方法制备式 (VI) 或 (VII) 的化合物: 用钯炭氢化式 (XIII) 的化合物



XIII

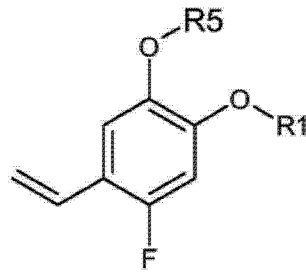
其中 R2 是乙烯基, Z1 和 Z3 是 H, Z2 是 F, 而 R5 是 R4, 其中 R4 为选自苄基、BOM、SEM、MOM、MEM、TBDMS 及 THP 的保护基, R1 是 Tos 或 H, 以得到相应的式 (XIV) 的乙基化合物,



XIV

其可根据权利要求 7 或 8 之一进一步脱保护。

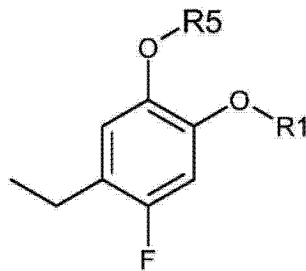
12. 如权利要求 9 所述的方法, 其中通过如下方法制备式 (X) 或 (I) 的化合物: 用钯炭氢化式 (XIII) 的化合物



XIII

其中 R2 是乙烯基, Z1 和 Z3 是 H, Z2 是 F, 而 R5 是 R3, 其中 R3 为烷基或 H, R1 如权利要求 1 所定义,

以得到相应的式 (XIV) 的乙基化合物,



XIV

其可根据权利要求 7 或 8 之一进一步脱保护。

13. 如权利要求 1 至 5 之一所定义的式 (I) 的化合物在制备用于治疗被微生物病原体感染的人或动物的药物中的应用, 所述微生物病原体选自大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、结核分枝杆菌、幽门螺旋杆菌或恶性疟原虫。

14. 药物组合物, 其包含治疗有效量的如权利要求 1 至 5 之一所定义的式 (I) 的化合物作为活性成分, 以及药物学可接受的载体。

15. 如权利要求 14 所述的药物组合物, 其配制为用于通过口服或非胃肠道途径向患者给药。

16. 如权利要求 15 所述的药物组合物, 其配制为用于通过注射途径向患者给药。

17. 如权利要求 15 或 16 所述的药物组合物, 其用于治疗被微生物病原体感染的人或动物, 所述微生物病原体选自大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、结核分枝杆菌、幽门螺旋杆菌或恶性疟原虫。

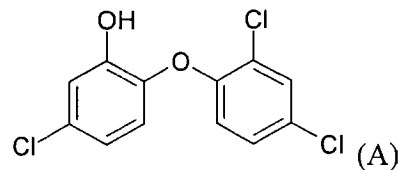
## 羟苯基衍生物和其生物学应用

### 技术领域

[0001] 本发明涉及羟苯基衍生物和制备其的方法。本发明还涉及其生物学应用,特别是作为抗细菌和/或抗寄生虫药物的生物学应用。

[0002] 本发明更特别地涉及三氯生衍生物。三氯生 (TCL) 5-氯-2-(2,4-二氯-苯氧基)-苯酚 (A) 在超过 30 年中已经在卫生保健领域主要用作抗微生物洗涤产品的广谱杀生物剂,其如式 (A) 所示:

[0003]



### 背景技术

[0004] 近来,三氯生已经广泛应用在消费品如牙膏、嗽口水、除臭剂、洗手皂和洗液。其还被加入儿童玩具、砧板、以及用于包裹肉制品的塑料膜中。直到最近,人们仍旧认为小的疏水性分子三氯生通过扩散被吸入细菌细胞壁中,而且三氯生通过无特异性地破坏细胞壁的机制显示其抗菌活性。然而,当分离出抗三氯生的大肠杆菌菌株并且所述抗药性被定位至编码大肠杆菌反式烯酰基-酰基载体蛋白还原酶 (ENR) 的 *fabI* 基因时,发现了三氯生抑制脂肪酸生物合成的迹象。细菌中脂肪酸生物合成对许多含有脂质的成分的生成包括细胞膜的生成是必要的。细菌脂肪酸合酶系统 (FASII) 利用连同酰基载体蛋白 (ACP)-相关底物一起起作用的离散的单功能酶。哺乳动物脂肪酸合酶 (FASI) 与 FASII 的不同之处在于脂质生物合成通过单一多功能酶-ACP 复合物介导。在原核生物和真核生物脂肪酸生物合成中的差异提供了有吸引力的用于选择性 FASII 抑制的可能。*FabI* 是烯酰基-ACP 还原酶,其催化 FASII 链延伸过程的最终的和限速的步骤。所述反应包括烯酰基-ACP 使用辅因子 NAD(P)H 作为氢化物来源共轭还原 (conjugate reduction) 至相应的酰基-ACP。

[0005] 随后,已经进行了广泛的生物化学和结构研究以证实三氯生为特异性大肠杆菌 *FabI* 抑制剂。已经在革兰氏阳性菌肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) 和枯草杆菌 (*Bacillus subtilis*) 中分别发现了两种 ENR 同种型 *FabK* 和 *FabL*。*FabK* 抗三氯生,而 *FabL* 可逆地被三氯生抑制。三氯生还直接抑制来自金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、流感嗜血杆菌 (*Haemophilus influenzae*) 中的 *FabI*,来自结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 中的 ENR、*InhA*、以及来自疟原虫——恶性疟原虫 (*Plasmodium falciparum*) 中的 ENR。

[0006] 由于 *FabI* 作为三氯生细菌靶标的新发现,已经报道了若干结构上与 TCL 无关的特异性抑制剂,它们中很少显示抗菌活性。

[0007] 三氯生本身的某些类似物已经记载在对三氯生抗 *FabI* 的作用方式的单独的化学-酶促研究中。尤其是,已经确定了若干 2-对羟基联苯基醚六氯苯酚与 2-羟基联苯基甲烷以及 5-烷基化、-氟化或者-甲酰化的衍生物的抗菌活性。另一方面,在 *FabI* 被 TCL

有力地抑制的新发现之前,还报道了某些对 TCL 的二氯苯酚部分的修饰。例如,通过引入吡啶代替苯基环报道了广谱但非特异性抗菌与抗真菌衍生物。

[0008] 与在微生物之间显示没有区别的广谱杀生物效果的 TCL 相反,将仅靶向携带 FabI 酶的微生物如金黄色葡萄球菌或者大肠杆菌的新的 TCL 衍生物将成为对其它细菌种类没有抗菌的作用或者具有选择压力的抗菌剂或者杀寄生虫剂。

[0009] 发明人已经发现羟苯基衍生物的具有三氯生基本结构的特定的取代导致衍生物意外地显示对相关的病原体、特别是细菌或者寄生虫活性的选择性与窄谱性。

[0010] 于是本发明的一个目的是提供能够选择性地抑制携带 Fab 酶如 FabI、FabL、FabK、InhA 的细菌生长的新的被取代的羟苯基衍生物。

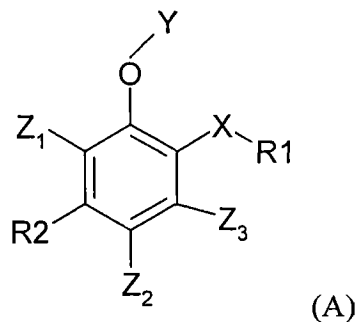
[0011] 本发明的另一个目的是提供用于合成所述衍生物的方法。

[0012] 另一个目的是利用所述分子的生物学性质以提供特别是可用于治疗微生物感染的措施即药物组合物与方法。

## 发明内容

[0013] 本发明的羟苯基衍生物具有式 (A)

[0014]



[0015] 其中

[0016] -R<sub>1</sub> 是所有均具有一个或者几个环的芳基、杂环、脂肪族杂环、环烷基,所有均未被取代或者被一个或者几个相同或不同的选自以下组中的 R 取代的烷基: H、烷基、烯基、炔基、芳基、杂环、脂肪族杂环、氟代烷基、卤素、COOH、CO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>、COR<sub>a</sub>、CONR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、OCOR<sub>a</sub>、CN、OR<sub>a</sub>、芳基氧基 NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、CR<sub>a</sub> = NOR<sub>b</sub>、NR<sub>a</sub>- 芳基、NR<sub>a</sub>COR<sub>b</sub>、NR<sub>a</sub>COOR<sub>b</sub>、OCONR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、NR<sub>a</sub>CONR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、SR<sub>a</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、NR<sub>a</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>b</sub>、NR<sub>a</sub>C(S)NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>,

[0017] -R<sub>2</sub> 是所有均具有一个或者几个环的芳基、芳氧基、杂环、脂肪族杂环、环烷基, H、烷基、烯基、炔基、卤素、氟代烷基、氟代烯基、OCF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、CO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>、COR<sub>a</sub>、OR<sub>a</sub>、CONR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、CR<sub>a</sub> = NOR<sub>b</sub>、SR<sub>a</sub>,

[0018] - 所有均未被取代或者被一个或者几个相同或不同的如同上述定义的 R 取代,

[0019] -R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub> 和 R<sub>c</sub> 相同或不同,为 H 或者如上定义的 R,

[0020] - 两个相邻的 R、或两个相邻的 R<sub>a</sub> 和 / 或 R<sub>b</sub>、和 / 或 R<sub>c</sub> 任选地一起形成环

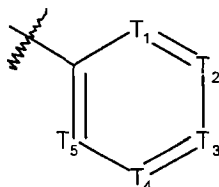
[0021] -X = O 或 S

[0022] -Y 代表 C(O)R、CO(O)R、C(S)R、C(S)OR、C(O)NR<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、磷酸盐 / 酯、P(O)(OR)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>OR, 或任何可以充当前药以再生所述游离酚的不稳定的基团,

[0023] -Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub> 相同或不同,为卤素或 H,

[0024] 以及药理学可接受的盐、有机与无机盐,以及在式 (A) 的衍生物具有一个或多个手性中心时的外消旋衍生物及各独特的非外消旋衍生物,在式 (A) 的衍生物具有不饱和碳=碳双键时的顺式 (Z) 及反式 (E) 异构体,在式 (A) 的衍生物可以互变异构形式存在时的两种形式的互变异构体,条件是对于式 (A), R<sub>2</sub> 为 H、未被取代或者被 OH、NH<sub>2</sub>、SH、卤代或 CO<sub>2</sub>H 或 OR、SR、NHR、COOR、COR、CONHR、SO<sub>2</sub>NHR 取代的 C<sub>1</sub> 至 C<sub>26</sub> 烷基, R 为 H、未被取代或者被 OH、NH<sub>2</sub>、SH、卤代或 CO<sub>2</sub>H 取代的 C<sub>1</sub> 至 C<sub>26</sub>; Y = H; X = O; Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub> 为 H; 并且 R<sub>1</sub> 为下式的基团

[0025]



[0026] 如果 T<sub>1</sub> 和 T<sub>5</sub> 独立地为 N 或 C-R, R 为 H、甲基、乙基、卤代, 则

[0027] • 或者

[0028] T<sub>2</sub> 或 T<sub>4</sub> 不同于 CH 或 N,

[0029] • 或者

[0030] T<sub>3</sub> 不同于 N 或 C-R, 其中 R 代表 H、甲基、乙基、卤代、硝基、羟基、氨基、

[0031] 酰氨基或者被卤代、硝基、羟基、氨基、酰氨基取代的甲基或者乙基; 如果 T<sub>2</sub> 和 T<sub>4</sub> 独立地为 CH 或者 N, 则

[0032] • 或者

[0033] T<sub>1</sub> 或者 T<sub>5</sub> 不同于 N 或者 C-R, R 为 H、Me、乙基、卤代,

[0034] • 或者

[0035] T<sub>3</sub> 不同于 N 或者 C-R, 其中 R 代表 H、甲基、乙基、卤代、硝基、羟基、氨

[0036] 基、酰氨基或者被卤代、硝基、羟基、氨基、酰氨基取代的甲基或者乙基; 如果 T<sub>3</sub> 代表 N 或者 C-R, 其中 R 代表 H、甲基、乙基、卤代、硝基、羟基、氨基、酰氨基或者被卤代、硝基、羟基、氨基、酰氨基取代的甲基或者乙基; 则

[0037] • 或者

[0038] T<sub>1</sub> 或者 T<sub>5</sub> 不同于 N 或者 C-R, R 为 H、Me、乙基、卤代,

[0039] • 或者

[0040] T<sub>2</sub> 或者 T<sub>4</sub> 不同于 CH 或者 N。

[0041] 当 R<sub>1</sub> 是杂环并且更具体地为吡啶时, 本发明还包括 N-氧化物形式。

[0042] 此处应用的“烷基”是指任选地取代的烷基, 优选为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基、戊基、正戊基、异戊基、新戊基、己基和辛基。

[0043] “烷氧基”和“烷硫基”指任何被未被取代或者被取代的烷基取代的 O 或者 S 原子。

[0044] “芳氧基”、“芳硫基”、“NH-芳基”指任何被未被取代或者被取代的芳基、或者杂环基团取代的 O、S、N。

[0045] “芳基” (或者“Ar”) 是指任选地被 R 取代的苯基或者萘基。

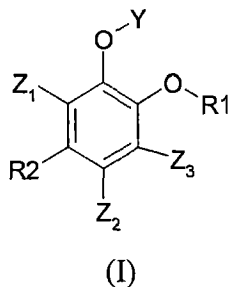
[0046] “烯基”和“炔基”指任选地被取代的 C=C 或者 C≡C 基团。

[0047] “卤素”或者“卤代”是指氟、氯、溴、和碘。

[0048] “脂肪族杂环”或者“杂环”表示任选地被取代的五或者六元单环、或者九或者十元双环,其含有一个至三个选自氮、氧和硫的杂原子,其稳定并且可通过常规的化学合成获得。示例性的杂环例如选自以下组中苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并吡喃基、苯并噻吩基、呋喃基、咪唑基、二氢吡啶基、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、吡咯基、吡咯烷基、四氢吡啶基、吡啶基、噻唑基、噻吩基、喹啉基、异喹啉基、以及四氢-和全氢-喹啉基和异喹啉基、吡嗪基、pyrazidinyl、三嗪基、嘌呤、吡啶基、咪唑基、嘧啶基、吡啶酮基 (pyridonyl)、噁唑基、四氢吡喃基、四氢呋喃基。

[0049] 本发明更特别地涉及具有式 (I) 的羟苯基衍生物

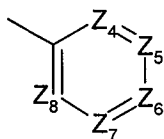
[0050]



[0051] 其中

[0052] -R1 是下式的苯基或者 6 元单环含氮杂芳基

[0053]



[0054] Z4、Z5、Z6、Z7 和 Z8 独立地为 C 或 N, 其中最多三个 N, R1 任选被 1 至 3 个相同或不同的 R 取代, R 选自以下组中: H、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 炔基、含有 1 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 或 6 元单环杂芳基或脂肪族杂环、COOR<sub>a</sub>、COR<sub>a</sub>、CONR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、OCOR<sub>a</sub>、CN、OR<sub>a</sub>、NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、CR<sub>a</sub> = NOR<sub>b</sub>、NR<sub>a</sub>COR<sub>b</sub>、NR<sub>a</sub>COOR<sub>b</sub>、OCONR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、NR<sub>a</sub>CONR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、SR<sub>a</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、NR<sub>a</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>b</sub> 和 NR<sub>a</sub>C(S)NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, 所有这些基团均任选被 R' 取代, 或者 R 为 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 氟代烷基, 或者当 R1 为苯基时 R 为氟代, 或者当 R1 为含氮杂芳基时 R 为卤代,

[0055] -R2 为苯基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 炔基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 氟代-烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 氟代-烯基、OR<sub>a</sub>、SR<sub>a</sub>, 所有这些基团均任选被 1 至 3 个相同或不同的 R' 取代,

[0056] -R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub> 和 R<sub>c</sub> 相同或不同, 选自以下组中: H、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 炔基、苯基、如 R2 所定义的杂芳基以及脂肪族杂环, 所述杂芳基和所述杂环任选与 R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub> 和 R<sub>c</sub> 所连接的碳和氮原子一起形成,

[0057] -R' 选自以下组中: 如 R2 所定义的杂芳基和脂肪族杂环、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基、CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R''、CO<sub>2</sub>R''、COR''、CONR''R'''、OCOR''、OR''、NR''R'''、NR''COR'''、NR''COOR'''、OCONR''R'''、NR''CONR''R'''、NR''SO<sub>2</sub>R'''、SO<sub>2</sub>R''、NR''SO<sub>2</sub>R'''、卤素和 CN, R'' 和 R''' 相同或不同, 为 H、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基或一起形成含有 1-3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 4 至 6 元杂环,

[0058] -Y 代表 H 或选自以下组中的能够在体内再生所述游离酚的不稳定的化学基团: C(O)R<sub>a</sub>、C(O)OR<sub>a</sub>、C(O)NR<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、P(O)(OH)<sub>2</sub>、和 COCHR<sub>a</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>,

[0059] -Z1 和 Z3 相同或不同, 为卤素或 H,

[0060] -Z2 为氟或 H,

[0061] 条件是

[0062] -Z2 是氟而所有其他定义如上述所定义,

[0063] - 或者 Z6 是被如上述所定义的 R 取代的碳原子, R 不同于 H、烷基、卤素、NH<sub>2</sub>、OH、CONH<sub>2</sub> 或者氟代烷基, 而所有其他定义如上述所定义,

[0064] - 或者 Z4 或 Z5、或者 Z7 或 Z8 是被 NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> 或者不同于 H 的 OR<sub>a</sub> 取代的碳原子, 而所有其他定义如上述所定义,

[0065] - 或者 Z5、或者 Z7 是被 R 取代的碳原子, R 不同于 H, 而所有其他定义如上述所定义,

[0066] - 或者 R2 为 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基 - 杂芳基基团或 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基 -OR<sub>a</sub>, 而所有其他定义如上述所定义,

[0067] 以及药物学可接受的有机和无机盐、以及在所述式 (I) 的衍生物具有一个或多个手性中心时的外消旋衍生物和各独特的非外消旋衍生物, 在式 (I) 的衍生物具有不饱和和碳=碳双键时的顺式 (Z) 及反式 (E) 异构体, 以及所述衍生物的任何 N-氧化物形式。

[0068] 在式 I 中:

[0069] 此处应用的“C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基”是指具有 1 至 8 个碳原子的直链、支链或者环烷基团, 优选为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基、戊基、正戊基、异戊基、新戊基、己基、辛基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基;

[0070] 此处应用的“C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 烯基”和“C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 炔基”是指 2 至 8 个碳原子的具有至少一个双键或者一个三键的直链、支链或者环烷基团, 优选为乙烯基、丙烯基、丁烯基、环己烯基、乙炔基、炔丙基、丁炔基;

[0071] “C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 氟代烷基和 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 烯基”是指被 1 至 7 个氟原子取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基或 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 烯基。

[0072] “卤素”是指 F、Cl、Br、和 I;

[0073] 此处应用的“杂芳基”和“脂肪族杂环”是指含有至少一个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元芳香族或者非芳香族单或者双环。示例性的杂环例如选自以下组中: 苯并咪唑基、苯并咪唑基、苯并吡喃基、苯并噻吩基、呋喃基、咪唑基、二氢吲哚基、氮杂环丁烷基、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、噁唑烷基、吡咯基、吡咯烷基、吡唑基、四氢吡啶基、吡啶基、噻唑基、噻吩基、喹啉基、异喹啉基、以及四氢 - 和全氢 - 喹啉基和异喹啉基、吡嗪基、pyrazidinyl、三嗪基、三唑基、四唑基、吲哚基、吲唑基、嘧啶基、吡啶酮基 (pyridonyl)、噁唑基、异噁唑基、异噻吩基、喹唑啉基、噁二唑基、噻二唑基、邻苯二甲酰亚胺基 (phthalimidyl)。

[0074] “C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基 - 杂芳基”是指被一个如上所定义的杂芳基取代的如上述所定义的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基。

[0075] “C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基 -OR<sub>a</sub>”是指被一个如上述所定义的 OR<sub>a</sub> 基团取代的如上述所定义的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基, OR<sub>a</sub> 不同于 OH。

[0076] 根据第一族, 本发明特别地涉及其中 R1 是如上述所定义的 6- 元单环杂芳基基团的式 (I) 的衍生物。优选地, 所述具有一个或者三个氮原子的含氮杂芳基选自吡啶、嘧啶、吡嗪、吡嗪或者三嗪。

[0077] 在所述第一族特别优选的衍生物中, R1 是如上述所定义的被取代的杂芳基。

[0078] 有利地,所述含氮杂芳基基团是被一个或者几个选自以下组中的取代基取代的: F、COR<sub>a</sub>、OR<sub>a</sub>、NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、炔基、SO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>、NR<sub>a</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>b</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、NR<sub>a</sub>COOR<sub>b</sub> 和 CR<sub>a</sub> = NOR<sub>b</sub>.

[0079] 根据第二族,本发明特别地涉及其中 R1 是苯基的式 (I) 的衍生物。

[0080] 所述第二族的特别地优选的衍生物是被一个或者几个选自以下组中的取代基取代的: F、COR<sub>a</sub>、OR<sub>a</sub>、NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、炔基、SO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>、NR<sub>a</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>b</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、NR<sub>a</sub>COOR<sub>b</sub> 和 CR<sub>a</sub> = NOR<sub>b</sub>.

[0081] 在优选的实施方案中,在上述定义的所述第一和 / 或第二族的衍生物中, Z2 是氟。当 Y = H 时氟原子有利地位于式 I 化合物 OH 基团的对位以防止所述酚型化合物体外或者在体内氧化为相应的醌。

[0082] 根据另一个实施方案, Z6 是被如上述所定义的 R 取代的碳原子, R 不同于 H、烷基、卤素、NH<sub>2</sub>、OH、CONH<sub>2</sub>、或氟代烷基,而所有其他定义如式 (I) 中所定义。

[0083] 根据另一个优选的实施方案, Z4 或 Z5、或者 Z7 或 Z8 是被 NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> 或者 OR<sub>a</sub> 取代的碳原子, OR<sub>a</sub> 不同于 OH,而所有其他定义如式 (I) 中所定义。

[0084] 在进一步的实施方案中, Z5 或者 Z7 是被 R 取代的碳原子, R 不同于 H,而所有其他定义如式 (I) 中所定义。

[0085] 根据另一个实施方案族,本发明特别地涉及式 (I) 的衍生物,其中, R2 为 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基 - 杂芳基或 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基 -OR<sub>a</sub>, OR<sub>a</sub> 不同于 OH。

[0086] 在更优选的实施方案中, Y 代表 H。

[0087] 本发明还包括以下化合物,其中 Y 不同于 H, Y 为能在体内再生所述式 I 的游离酚化合物的不稳定的化学基团,如 C(O)R<sub>a</sub>、C(O)OR<sub>a</sub>、C(O)NR<sub>a</sub>、C(O)NR<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>、P(O)(OH)<sub>2</sub>、COCHR<sub>a</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>。

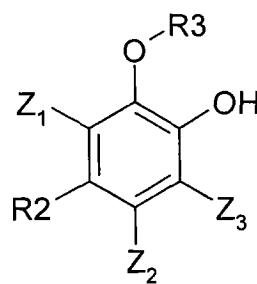
[0088] 应当理解上述定义的实施方案可用于与任何一个另外定义的实施方案组合。

[0089] 本发明还涉及用于制备上述定义的衍生物的方法。

[0090] 在本发明的第一个实施方案中,所述方法包括以下步骤:

[0091] a) 使式 (II) 的苯酚衍生物与 AR1 反应

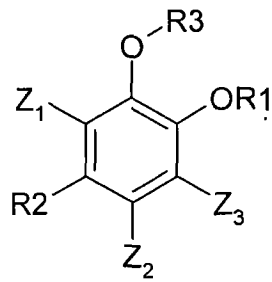
[0092]



(II)

[0093] 其中 R1、R2 和 Z1、Z2、Z3 如上述所定义, R3 代表烷基,而 A 是本领域技术人员所知的能够在碱性条件之下与 (II) 的 OH 反应以产生式 (III) 的衍生物的反应基团如卤素或者硝基

[0094]



(III)

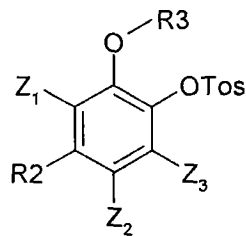
[0095] b) 使式 (III) 的被保护的苯酚衍生物与任何适合的路易斯酸例如 BBr<sub>3</sub> 或者 BCl<sub>3</sub> 在能够产生需要的式 (I) 衍生物的条件下反应

[0096] 为了获得其中 R<sub>2</sub> 代表官能团的衍生物, 在除去 R<sub>3</sub> 之前引入所述官能团。

[0097] 或者, 根据以下方法, 式 (I) 的衍生物可有利地通过引入不同于 R<sub>3</sub> = 烷基的 R<sub>4</sub> 基自式 (II) 的被保护的苯酚获得, 所述 R<sub>4</sub> 基可以非限制性的方式通过氢化、酸性条件或者用氟化物衍生物处理以产生式 (I) 的化合物, 所述方法包括:

[0098] a) 使式 (II) 的被保护的苯酚衍生物与 TosCl 在能够产生式 (IV) 的衍生物的条件下反应

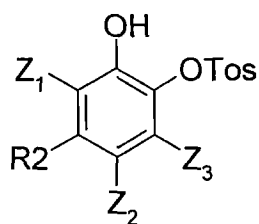
[0099]



(IV)

[0100] b) 使式 (IV) 的衍生物与任何适合的路易斯酸如 BBr<sub>3</sub>、BCl<sub>3</sub> 在能够产生式 (V) 衍生物的适当的条件下反应

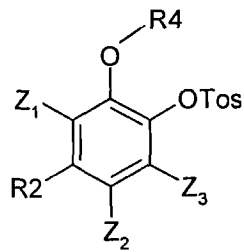
[0101]



(V)

[0102] c) 在碱性或者酸性条件之下处理式 (V) 的衍生物以引入 R<sub>4</sub>, R<sub>4</sub> 为不同于直链烷基的保护基, 如苄基、BOM、SEM、MOM、MEM、TBDMS、THP 或者类似物, 得到式 (VI) 的衍生物,

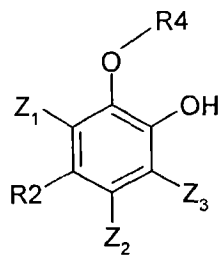
[0103]



(VI)

[0104] d) 使式 (VI) 的衍生物在适当的条件下反应以除去甲苯磺酰基, 得到式 (VII) 的衍生物

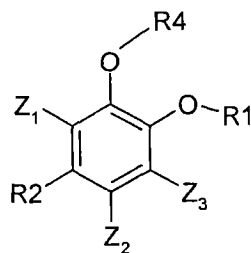
[0105]



(VII)

[0106] e) 使由此获得的式 (VII) 的衍生物与如上述所定义的 AR<sub>1</sub> 反应以获得式 (III') 的化合物

[0107]



(III')

[0108] 以及

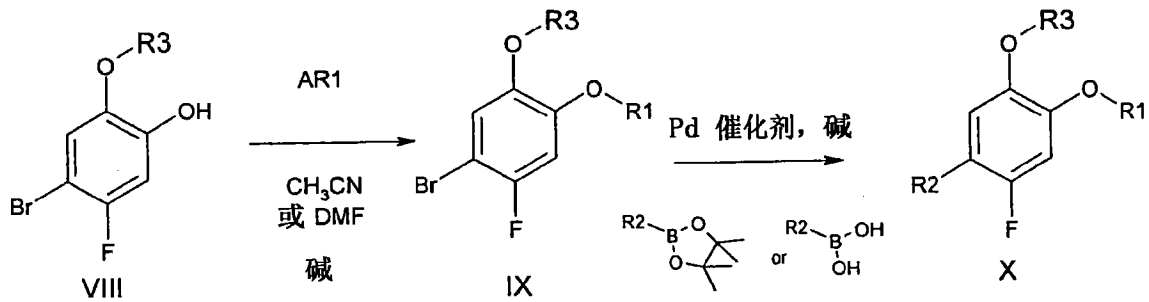
[0109] f) 使苯酚基团脱保护以获得所需的其中 Y 代表 H 的式 (I) 的衍生物, 其中如果需要, 如上所述任选地自式 (VI) 的衍生物官能化 R<sub>2</sub>。

[0110] 根据第二个实施方案, Z<sub>2</sub> = F 的式 (I) 化合物可以通过以下方法根据以下合成路线 1 获得, 所述方法包括:

[0111] a) 使式 (VIII) 的溴苯酚首先与如上述所定义的 AR<sub>1</sub> 以及碱反应以产生式 (IX) 的衍生物; 然后使式 (IX) 的衍生物与选自非限制性实例 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> 或者 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM 的适合的钯催化剂及其配体、适合的碱如碳酸钾或者碳酸铯以及 R<sub>2</sub>B 反应以获得式 (X) 的衍生物, 其中 R<sub>2</sub> 如上述所定义, B 为硼酸酯 (boronic ester) 残基:

[0112] 路线 1:

[0113]

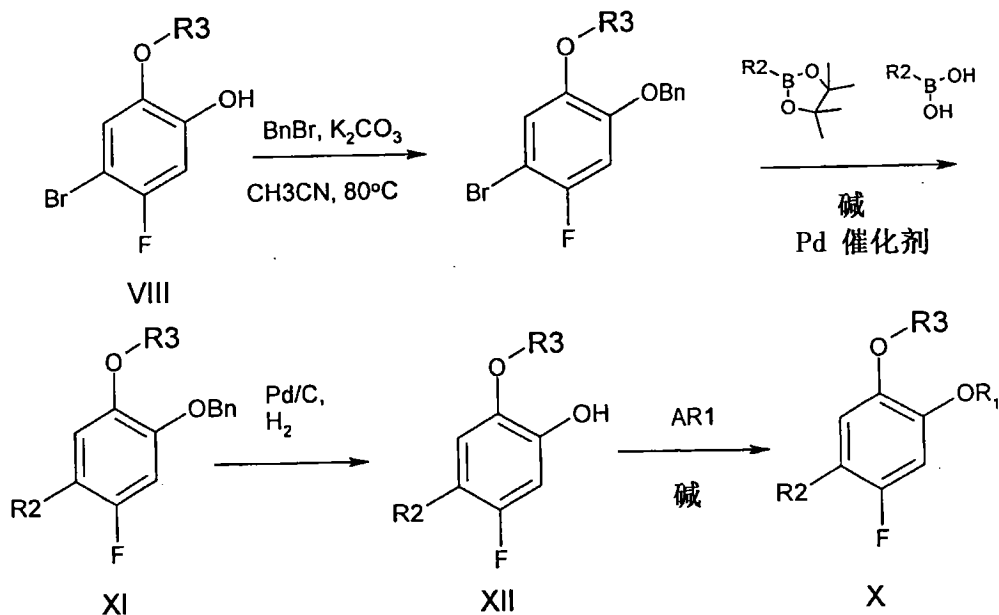


[0114] 或者,

[0115] b) 在与钯催化剂在碱和如上述所定义的式 R2B 的硼酸 (boronic) 反应物的存在下反应之前用苄基保护式 (VIII) 的化合物, 以产生苄基化的衍生物 (XI), 用钯炭和氢脱苄基产生游离酚 (XII) 然后根据如上所述方法的步骤使其与 AR1 反应以产生式 (X) 的衍生物

[0116] 路线 2 :

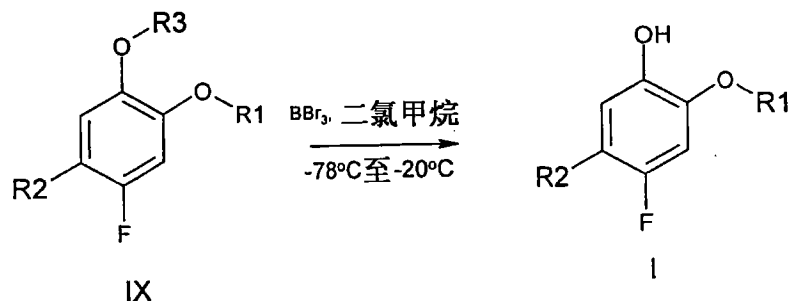
[0117]



[0118] c) 最后, 根据路线 3 使用三溴化硼将式 (X) 的化合物脱烷基化以产生式 (I) 的衍生物。

[0119] 路线 3 :

[0120]

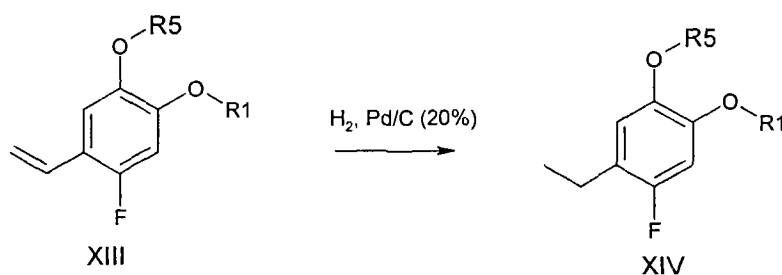


[0121] 根据第三个实施方案, 本发明还包括以下方法, (根据路线 4) 通过用钯炭氢化还原式 (XIII) 的化合物, 其对应于其中 R2 是乙烯基而 R5 是如上述所定义的 R3 或者 R4 或者 H 的式 (III)、(VI)、(VII)、(X) 或者 (I) 的化合物, 以产生 R2 = 乙基的化合物衍生物 (XIV), 其对应于式 (III)、(VI)、(VII)、(X) 或者 (I) 的化合物, 当 R5 = R3 或者 R4 时其可以根据

上述方法进一步脱保护。

[0122] 路线 4:

[0123]



[0124] 根据第四个实施方案,本发明的用于制备式 (I) 的化合物的方法由有利地通过为本领域技术人员所知的方法将其中 Y = H 的式 I 的衍生物转化为其中 Y 为 C(O)R<sub>a</sub>、C(O)R<sub>a</sub>、C(O)NR<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、P(O)(OH)<sub>2</sub>、和 COCHR<sub>a</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub> 的化合物组成。

[0125] 如通过以下给出的实施例举例说明,上述公开的本发明苯酚衍生物具有有价值的生物学性质。

[0126] 它们特别可用作具有抗用来筛选抗病原性细菌活性的标准菌株的选择性体外抗菌谱的抗菌剂。特别地,本发明的衍生物显示抗携带 Fab 酶如 FabI、FabL、FabK、InhA 的细菌的高活性。特别地抗包括多重耐药菌株的金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、幽门螺杆菌以及如携带同源 Fab 酶如 InhA 的结核分枝杆菌的细菌或者其它有机体如恶性疟原虫。于是所述衍生物特别适合作为药物的有效成分。

[0127] 本发明由此还涉及包含如上述所定义的式 (I) 的苯酚衍生物的组合作为药物的应用。

[0128] 其还涉及包含如上述所定义的式 (I) 的苯酚衍生物以及药物学可接受的载体的药物组合物。

[0129] 配制所述药物组合物以口服、可注射、非胃肠道途径以适合于所述将要治疗的患者剂量给药。

[0130] 本发明的组合物可以方便地以单元剂型的形式存在,并且可以通过任何药学领域众所周知的方法制备。可以与载体结合以产生单一的剂型的活性成分的量通常将为产生治疗作用的化合物的量。

[0131] 本发明化合物的合适的日剂量将是可有效地产生治疗作用的最低的剂量的化合物的量。通常,当用于所述效果时,本发明组合物用于患者的局部的、静脉内以及皮下的剂量将在约 0.0001 至约 100 毫克每公斤体重每天范围,在当天以适当的间隔任选地以单元剂型的形式单独地给药一个或者几个剂量。

[0132] 所述组合物特别地可用于治疗由微生物病原体如大肠杆菌、幽门螺杆菌或者金黄色葡萄球菌或者结合分枝杆菌以及寄生虫如恶性疟原虫导致的人或者动物感染。

[0133] 所述组合物还可用于与其它药物例如与抗生素组合的综合治疗。

[0134] 本发明还涉及治疗微生物感染的方法,其包括向有此需要的患者给予有效量的如上述所定义的药物组合物。

[0135] 本发明的其它特征以及优点在以下其中参考图 1 和 2 的实施例中提供,其代表对小鼠抗细菌增殖的致死作用的保护。

[0136] 实施例化合物的合成：

[0137] 质子核磁共振 ( $^1\text{H}$  NMR) 谱在 300 或者 400MHz 记录, 化学位移报道为自内标四甲基硅烷 (TMS) 向低场位移的百万分之几 ( $\delta$ )。用于 NMR 数据的缩写如下: s = 单峰, d = 双峰, t = 三重峰, q = 四重峰, qt = 五重峰, se = 六重峰, m = 多重峰, dd = 双二重峰, dt = 双三重峰, br = 宽的。J 表示按赫兹计量的 NMR 耦合常数。CDCl<sub>3</sub> 是氟氯仿, DMSO-d<sup>6</sup> 是六氘代二甲亚砜而 CD<sub>3</sub>OD 是四氘代甲醇。使用电喷雾 (ESI) 或者大气压光致电离 (APPI) 技术获得质谱。Analtech 硅胶 GF 和 E. Merck 硅胶 60F-254 薄层板用于薄层色谱。在 Flashsmartpack 柱体实施快速色谱, 不规则二氧化硅 40-60  $\mu\text{m}$  或者球状的二氧化硅 20-40  $\mu\text{m}$

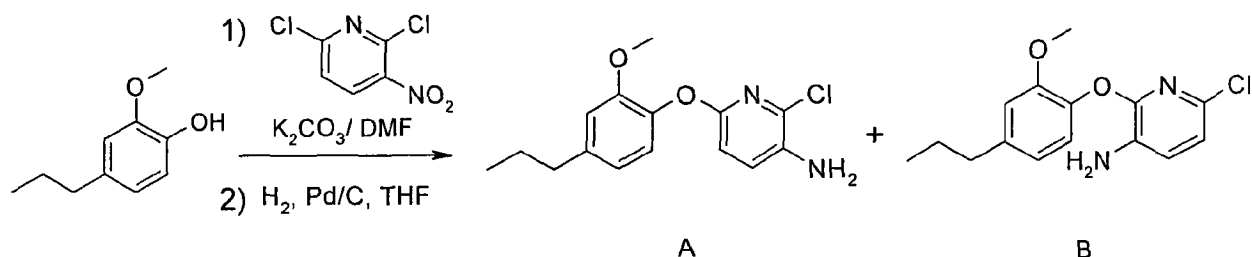
[0138] TLC 是指薄层色谱, MS 是指质谱, HPLC 是指高压液相色谱, NMR 是指核磁共振, APT 是指质子连接实验, NOESY 是指核的 Overhauser 增强光谱。

[0139] 某些试剂和基团在本文中加以所写。T-Bu 是指叔丁基, Boc 是指 t-丁基氧羰基, Ph 是指苯基, Cbz 是指苄基氧羰基, Bn 是指苄基, Me 是指甲基, Et 是指乙基, Ac 是指乙酰基, Nph 是指 1- 或 2- 萘基以及 cHex 是指环己基。DCC 是指二环己基碳二亚胺, DMAP 是指 4-二甲氨基吡啶, EDC 是指 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐, HOBT 是指 1-羟基苯并三唑, THF 是指四氢呋喃, DIEA 是指二异丙基乙基胺, DEAD 是指偶氮基二羧酸二乙酯, PPh<sub>3</sub> 是指三苯基膦, DIAD 是指偶氮基二羧酸二异丙酯, DME 是指二甲氧基乙烷, DMF 是指二甲基甲酰胺, NBS 是指 N-溴代琥珀酰亚胺, Pd/C 是指钯炭催化剂, PPA 是指多磷酸, DPPA 是指叠氮磷酸二苯酯 (diphenylphosphoryl azide), BOP 是指苯并三唑-1-基氧基-三(二甲氨基)六氟磷酸盐, TEA 是指三乙胺, TFA 是指三氟乙酸, PCC 是指氯铬酸吡啶, TBAF 是指四丁基氟化铵, Tos 是指甲苯磺酰基而 TosCl 是指甲苯磺酰基氯化物, BOM 是指 p-甲氧基苄基, MOM 是指甲氧基-甲基, MEM 是指甲氧基-乙氧基甲基, SEM 是指三甲基-甲硅烷基-乙氧基甲基, THP 是指四氢吡喃基, TSI 是指三乙基甲硅烷基, TBDMS 是指叔丁基-二甲基-甲硅烷基, DCM 是指二氯甲烷, CAN 是指乙腈, Pet 醚是指石油醚。

[0140] 实施例 1: 2-[(3-氨基 6-氯吡啶-2-基)氧基]-5-丙基苯酚

[0141] a) 2-氯-6-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶-3-胺 (A) 以及 6-氯-2-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶-3-胺 (B)。

[0142]



[0143] 在氩气下向 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.4mmol ; 331mg) 在无水 DMF (1mL) 的混悬液中加入 2-甲氧基-4-丙基苯酚 (1mmol ; 0.16ml), 然后加入 2,6-二氯-3-硝基吡啶 (1mmol ; 176mg)。将反应混合物在 40°C 搅拌 48h。

[0144] 在用 NaOH (0.1N ; 3mL) 淬灭后, 将混合物用乙酸乙酯 (3\*3mL) 萃取。将合并的有机相用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 真空浓缩, 得到黄色固体 (480mg ; 1.49mmol ; 74%), 将其不经进一步纯化即用于后续步骤中。将 240mg 所述固体 (0.75mmol) 在氩气下溶于 THF (3mL)。加入活性炭上的钯 (50mg), 然后将反应混合物用氢气吹洗两次, 然后将其搅拌过夜。然后用硅藻土

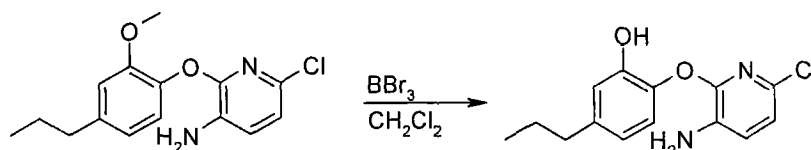
将反应混合物过滤,并用乙酸乙酯(3\*5mL)漂洗,得到区位异构体(regioisomers)的混合物。在用制备 TLC(二氯甲烷)纯化后,将所述区位异构体分离为浅黄色油状物。(A:40mg, 0.14mmol, B:30mg, 0.1mmol, 总收率:32%)

[0145] A:<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):7.08(d,1H, J = 8.3Hz);6.97(d,1H, J = 7.9Hz);6.76(m,2H);6.59(d,1H, J = 8.5Hz);2.59(t,2H, J = 7.6Hz,);1.65(se,2H, J = 7.4Hz);0.98(t,3H, J = 7.2Hz)。

[0146] B:<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):7.6(d,1H, J = 7.9Hz);6.98(d,1H, J = 7.9Hz);6.79(m,3H);2.59(t,2H, J = 7.6Hz,);1.67(se,2H, J = 7.4Hz);0.97(t,3H, J = 7.2Hz)。

[0147] b)2-[(3-氨基-6-氯吡啶-2-基)氧基]-5-丙基苯酚

[0148]

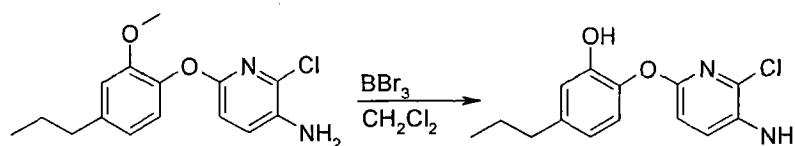


[0149] 在氩气下向冷却至 -78℃ 的 6-氯-2-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶-3-胺(0.1mmol;30mg)在二氯甲烷(2mL)的溶液中滴加 BBr<sub>3</sub>(0.5mmol;0.5mL)。将反应混合物搅拌 5hr,逐渐升温至 -20℃。在 -20℃,将反应用饱和 NH<sub>4</sub>Cl(4mL)水解,用二氯甲烷(3\*10mL)萃取。将合并的有机相用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥,真空浓缩,得到所需产物,为浅褐色固体,不进行进一步纯化(27mg;0.1mmol;97%)。

[0150] <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):7.06(d,1H, J = 8.0Hz);6.99(d,1H, J = 8,2Hz);6.89(m,2H);6.69(d,1H, J = 8.1Hz);2.52(t,2H, J = 7.7Hz,);1.64(se,2H, J = 7.5Hz);0.93(t,3H, J = 7.4Hz)。

[0151] 实施例 2:2-[(5-氨基-6-氯吡啶-2-基)氧基]-5-丙基苯酚

[0152]



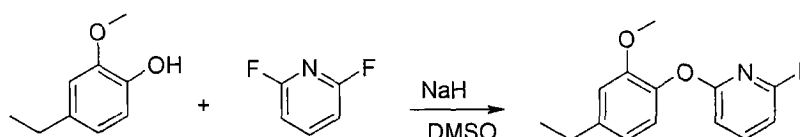
[0153] 根据实施例 1(b) 的步骤,但将 6-氯-2-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶-3-胺替换为 2-氯-6-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶-3-胺(0.14mmol;40mg)。制得未经纯化的标题化合物(30mg;0.11mmol;77%),为浅褐色固体。

[0154] <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):7.13(d,1H, J = 8.4Hz),6.94(d,1H, J = 8.2Hz);6.88(s,1H);6.74(d,1H, J = 8.4Hz);6.66(d,1H, J = 8.2Hz);2.52(t,2H, J = 7.6Hz,);1.63(se,2H, J = 7.5Hz);0.95(t,3H, J = 7.3Hz)。

[0155] 实施例 3:5-乙基-2-[(6-氟吡啶-2-基)氧基]苯酚

[0156] a)2-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-6-氟吡啶。

[0157]



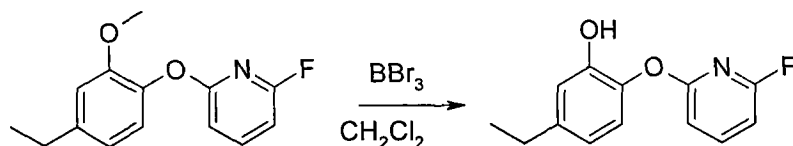
[0158] 在氩气下向 NaH(1.2mmol;50mg)在无水 DMSO(1mL)的混悬液中加入 4-乙基-2-甲

氧基苯酚 (1mmol ;152.2mg), 然后加入 2,6- 二氟吡啶 (1mmol ;0.1ml)。将反应混合物在 120℃ 搅拌过夜。在用 NaOH(0.1N ;3mL) 淬灭后, 将混合物用二氯甲烷 (3\*5mL) 萃取。将合并的有机相用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 真空浓缩, 得到浅黄色油状标题化合物 (250mg ;1mmol ;100%), 将其不经进一步纯化即用于后续步骤。

[0159] MS(ES) :m/e 248 (M+H)<sup>+</sup>.

[0160] b) 5- 乙基 -2-[(6- 氟吡啶 -2- 基) 氧基] 苯酚.

[0161]



[0162] 根据实施例 1(b) 的步骤, 但将 6- 氯 -2-(2- 甲氧基 -4- 丙基苯氧基) 吡啶 -3- 胺替换为 2-(4- 乙基 -2- 甲氧基苯氧基) -6- 氟吡啶 (250mg, 1mmol), 以快速色谱在硅胶上纯化 (梯度二氯甲烷 / 甲醇) 后制得白色固体标题化合物 (80mg, 34%)。

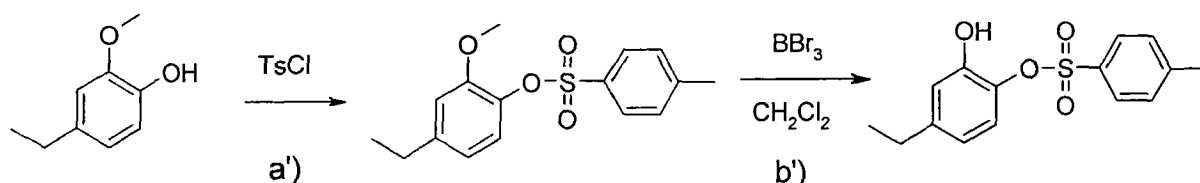
[0163] MS(ES) :m/e 234 (M+H)<sup>+</sup>

[0164] <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :7.77(q, 1H, J<sub>1</sub> = 7.9Hz, J<sub>2</sub> = 8.0Hz) ;7.01(d, 1H, J = 8.2Hz, ) ;6.92(d, 1H, J = 1.9Hz) ;6.75(td, 2H, J<sub>1</sub> = 8.2Hz, J<sub>2</sub> = 2.0Hz) ;6.64(dd, 1H, J<sub>1</sub> = 7.9Hz, J<sub>2</sub> = 2.4Hz) ;2.62(q, 2H, J<sub>1</sub> = 7.6Hz, J<sub>2</sub> = 7.6Hz) ;1.23(t, 3H, J = 7.6Hz)。

[0165] 或者, 实施例 3 的化合物可以根据以下程序自 2- 苯基氧基 -4- 乙基 - 苯酚而不是 4- 乙基 -2- 甲氧基苯酚开始合成 :

[0166] c) 4- 乙基 -2- 羟苯基 -4- 甲基苯磺酸酯

[0167]



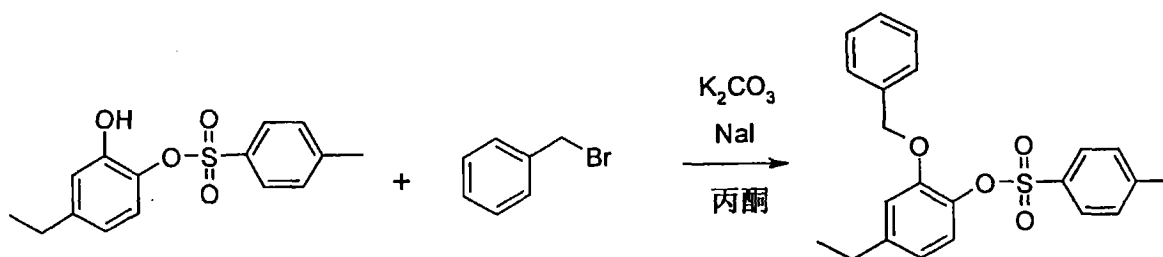
[0168] a' ) 在氩气下向 2- 甲氧基 -4- 乙基苯酚 (26.3mmol ;4.0g)、NaI (5.25mmol ;788mg) 和  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (28.9mmol ;3.98g) 在乙腈 (20mL) 的溶液中加入甲苯磺酰氯 (27.6mmol ;5.24g)。将反应混合物在 70℃ 搅拌 30hr, 然后用 NaOH(0.1N ;50mL) 淬灭, 并用乙酸乙酯 (3\*20mL) 萃取。将合并的有机相用饱和  $\text{NaHCO}_3$  sat. (50mL) 然后用水 (50mL) 洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥并真空浓缩。将粗产物在环己烷 (10mL) 中重结晶得到褐色油状物 (5.53g ;18.1mmol ;68%), 将其不经进一步纯化即用于步骤 b' 中。

[0169] b' ) 在氩气下向冷却至 -78℃ 的 5g 甲苯 -4- 磺酸 4- 乙基 -2- 甲氧基 - 苯基酯 (16.3mmol) 在二氯甲烷 (15mL) 的溶液中滴加  $\text{BBr}_3$  (35mmol ;35mL)。将反应混合物搅拌 6hr, 并逐渐升温至 -20℃。在 -78℃, 将反应用饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30mL) 水解, 用二氯甲烷 (2\*10mL) 萃取。将合并的有机相用 100mL 饱和  $\text{NaHCO}_3$ , 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 真空浓缩, 在用硅胶纯化 (二氯甲烷 / 环己烷 : 梯度) 后得到无色油状标题化合物 (1.97g ;41%)。

[0170] <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :7.76(d, 2H, J = 8.1Hz) ;7.34(d, 2H, J = 7.9Hz) ;6.84(s, 1H) ;6.65(d, 1H, J = 8.4Hz) ;6.58(d, 1H, J = 6.8Hz) ;5.86(s, 1H) ;2.56(q, 2H, J = 7.6Hz) ;2.46(s, 3H) ;1.18(t, 3H, J = 7.6Hz)。

[0171] d) 2-(苄基氧基)-4-乙基苯基-4-甲基苯磺酸酯

[0172]

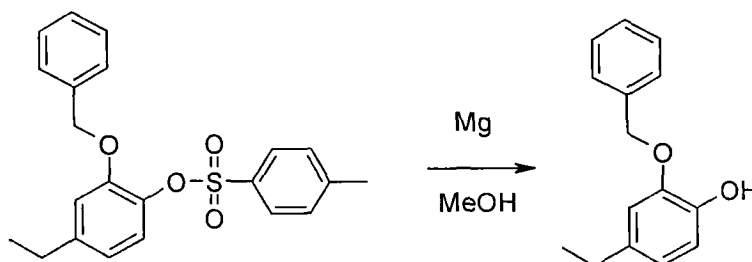


[0173] 在氩气下向 4-乙基-2-羟基苯基-4-甲基苯磺酸酯 (5mmol ; 1.46g) 在丙酮 (10mL) 的溶液中加入  $K_2CO_3$  (6mmol ; 0.83g)、NaI (1mmol ; 0.15g) 以及苄基溴 (5.5mmol ; 0.65mL)。将反应在 40℃ 搅拌 5hr。将反应混合物浓缩并用  $NH_4Cl$  sat. (10mL) 水解, 用乙酸乙酯 (3\*5mL) 萃取。将合并的有机相用饱和  $NaHCO_3$  (10mL) 洗涤, 用  $Na_2SO_4$  干燥, 浓缩。将残余物在硅胶上纯化 (二氯甲烷 / 环己烷 : 梯度) 得到澄清油状标题化合物 (1.68g ; 4.39mmol ; 87%)。

[0174]  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 7.69 (d, 2H,  $J = 8.3Hz$ ) ; 7.34 (m, 5H) ; 7.11 (m, 3H) ; 6.74 (m, 2H) ; 4.87 (s, 2H) ; 2.59 (q, 2H,  $J = 7.6Hz$ ) ; 2.37 (s, 3H) ; 1.19 (t, 3H,  $J = 7.6Hz$ )。

[0175] e) 2-苄基氧基-4-乙基-苯酚

[0176]



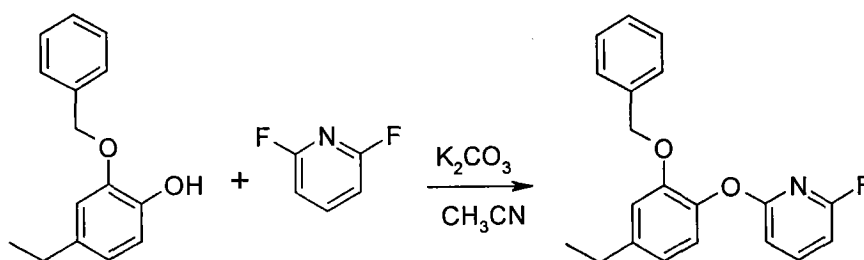
[0177] 在氩气下向 2-(苄基氧基)-4-乙基苯基-4-甲基苯磺酸酯 (0.26mmol ; 100mg) 在甲醇 (2mL) 的溶液中加入镁 (2.61mmol ; 0.63g)。将反应在室温下搅拌过夜。将反应混合物用  $HCl$  1N (3mL) 水解并用乙酸乙酯 (3\*5mL) 萃取。将合并的有机相用饱和  $NaHCO_3$  (10mL) 洗涤, 用  $Na_2SO_4$  干燥, 浓缩。将残余物用制备 TLC 纯化 (二氯甲烷 / 环己烷 : 9/1) 得到黄色油状标题化合物 (48mg ; 0.21mmol ; 80%)。

[0178] MS (ES)  $m/e$  229 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

[0179]  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 7.43 (m, 5H) ; 6.90 (d, 1H,  $J = 8.0Hz$ ) ; 6.82 (s, 1H) ; 6.75 (d, 1H,  $J = 8.0Hz$ ) ; 5.55 (s, 1H) ; 5.12 (s, 2H) ; 2.61 (q, 2H,  $J = 7.6Hz$ ) ; 1.25 (t, 3H,  $J = 7.6Hz$ )。

[0180] f) 2-[2-(苄基氧基)-4-乙基苯氧基]-6-氟吡啶

[0181]



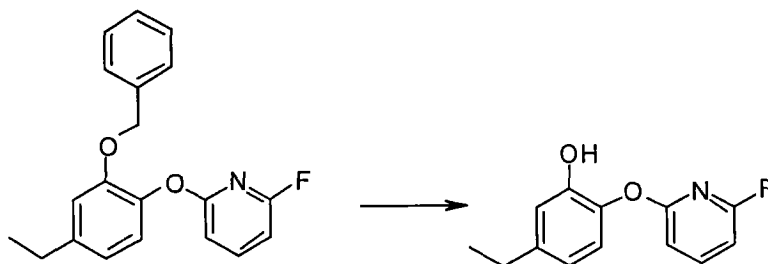
[0182] 在氩气下向  $K_2CO_3$  (0.25mmol ;35mg) 在无水乙腈 (2mL) 的混悬液加入 2-苄基氧基-4-乙基-苯酚 (48mg ;0.21mmol) 然后加入 2,6-二氟吡啶 (100  $\mu$ L ;1.10mmol)。将反应混合物在 80°C 搅拌过夜。

[0183] 在氩气下浓缩,用  $NH_4Cl$  (0.1N ;3mL) 洗涤,将混合物用乙酸乙酯 (3\*3mL) 萃取。将合并的有机相用  $NaHCO_3$  洗涤并用  $MgSO_4$  干燥,真空浓缩,在用制备 TLC 纯化 (环己烷 / 乙酸乙酯 :9/1) 后得到低粘度油状 (light oil) 标题化合物 (28.5mg ;42%)。

[0184]  $^1H$  NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) :7.70(q,1H, J = 8.0Hz) ;7.27(m,3H) ;7.17(d,2H, J = 5.8Hz) ;7.11(d,1H, J = 8.0Hz) ;6.90(s,1H) ;6.86(d,1H, J = 8.1Hz) ;6.73(d,1H, J = 7.5Hz) ;6.56(dd,1H,  $J_1$  = 7.8Hz,  $J_2$  = 2.4Hz) ;5.06(s,2H) ;2.66(q,2H, J = 7.6Hz) ;1.27(t,3H, J = 7.6Hz)。

[0185] g)5-乙基-2-[(6-氟吡啶-2-基)氧基]苯酚

[0186]



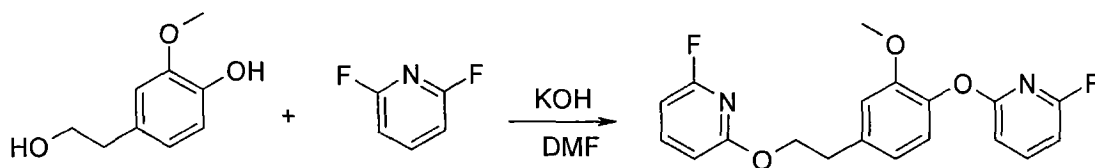
[0187] 在氩气下将 2-[2-(苄基氧基)-4-乙基苯氧基]-6-氟吡啶 (28mg ;0.09mmol) 溶于乙醇中 (4mL)。加入钯碳 (4mg ;0.02mmol) 并将反应用氢气吹洗两次,然后在室温下搅拌过夜。将反应混合物用硅藻土过滤,然后用甲醇 (3\*3mL) 漂洗。浓缩制得白色固体状标题化合物 (25mg ;98%)。

[0188] MS(ES)m/e 234(M+H)<sup>+</sup>。

[0189] 实施例 4 :2-[(6-氟吡啶-2-基)氧基]-5-{2-[(6-氟吡啶-2-基)氧基]乙基}苯酚

[0190] a)2-氟-6-(4-{2-[(6-氟吡啶-2-基)氧基]乙基}-2-甲氧基苯氧基)吡啶。

[0191]



[0192] 在氩气下向  $KOH$  (2mmol ;112mg) 在无水 DMF (1mL) 的混悬液加入 4-(2-羟基乙基)-2-甲氧基苯酚 (1mmol ;168mg), 然后加入 2,6-二氟吡啶 (1mmol ;0.1ml)。将反应混合物在 110°C 搅拌 20h。

[0193] 在用  $NaOH$  (0.1N ;3mL) 淬灭后,将反应用乙酸乙酯 (3\*5mL) 萃取。将合并的有机相用  $Na_2SO_4$  干燥,真空浓缩,以快速色谱在硅胶上纯化 (梯度环己烷 / 二氯甲烷) 后得到澄清油状物 (50mg ;0.14mmol ;28%)。MS(ES) :m/e 359(M+H)<sup>+</sup>

[0194] b)2-[(6-氟吡啶-2-基)氧基]-5-{2-[(6-氟吡啶-2-基)氧基]乙基}苯酚

[0195]



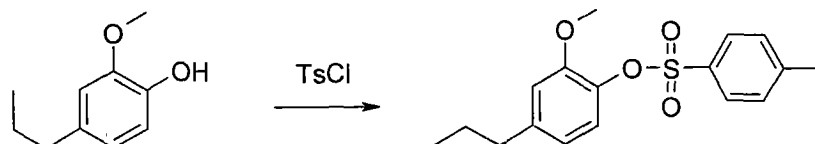
$J = 2\text{Hz}$ ); 6.76 (ta, 2H,  $J = 9.2\text{Hz}$ ); 6.65 (dd, 1H,  $J_1 = 8\text{Hz}$ ,  $J_2 = 2, 4\text{Hz}$ ); 2.58 (t, 2H,  $J = 7.6\text{Hz}$ ); 1.67 (s, 2H,  $J = 7.6\text{Hz}$ ); 0.98 (t, 3H,  $J = 7.2\text{Hz}$ )。

[0209] 或者可以使用与实施例 3 步骤 f) 和 g) 相同的方案由 2-(苄基氧基)-4-丙基苯酚而不是 - 甲氧基 -4- 丙基苯酚开始合成实施例 5 的化合物。

[0210] 2-(苄基氧基)-4-丙基苯酚的合成:

[0211] a) 2-甲氧基-4-丙基苯基 4-甲基苯磺酸酯

[0212]



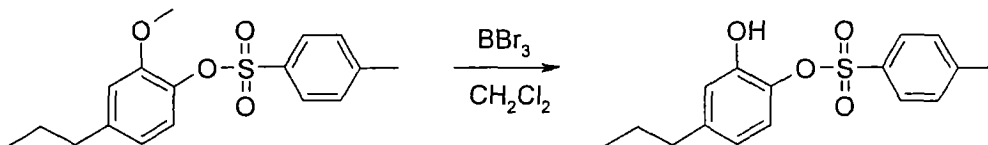
[0213] 在氩气下向 2-甲氧基-4-丙基苯酚 (10.0mmol ; 1.6mL)、NaI (1.0mmol ; 150mg) 和  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (11.0mmol ; 1.52g) 在乙腈 (20mL) 的溶液加入甲苯磺酰氯 (10.5mmol ; 2.0g)。将反应混合物在  $70^\circ\text{C}$  搅拌 36hr, 然后用 NaOH (0.1N ; 3mL) 淬灭, 并用乙酸乙酯 (2\*10mL) 萃取。将合并的有机相用饱和  $\text{NaHCO}_3$  sat. (5mL) 洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 真空浓缩。将粗产物在硅胶上色谱纯化 (梯度环己烷 / 二氯甲烷) 得到澄清油状目标化合物 (2.13g ; 6.6mmol ; 66%)。

[0214] MS (ES)  $m/e$  321 (M+H)<sup>+</sup>

[0215]  $\text{NMR}^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 7.77 (d, 2H,  $J = 8.2\text{Hz}$ ) ; 7.31 (d, 2H,  $J = 8.0\text{Hz}$ ) ; 7.03 (d, 1H,  $J = 8.2\text{Hz}$ ) ; 6.70 (m, 2H) ; 3.57 (s, 3H) ; 2.54 (t, 2H,  $J = 7.7\text{Hz}$ ) ; 2.46 (s, 3H) ; 1.63 (se, 2H,  $J = 7.6\text{Hz}$ ) ; 0.95 (t, 3H,  $J = 7.3\text{Hz}$ )。

[0216] b) 2-羟基-4-丙基苯基 4-甲基苯磺酸酯

[0217]



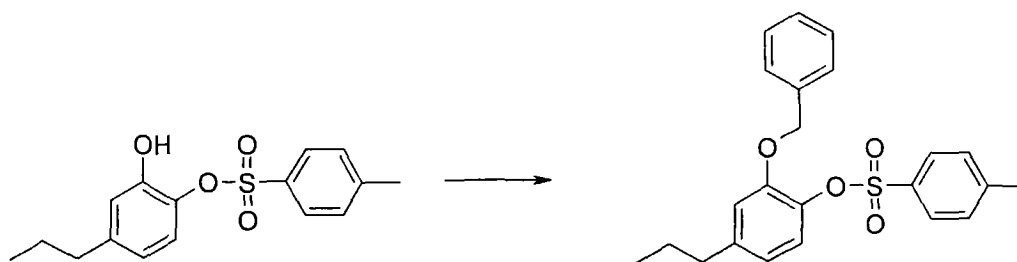
[0218] 根据实施例 1 (b) 的步骤, 但将 6-氯-2-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基) 吡啶-3-胺替换为 2-甲氧基-4-丙基苯基 4-甲基苯磺酸酯 (64mg, 0.2mmol), 在通过硅胶色谱纯化 (梯度环己烷 / 二氯甲烷) 后得到澄清油状标题化合物 (40mg ; 65%)。

[0219] MS (ES)  $m/e$  305 (M-H)<sup>-</sup>

[0220]  $\text{NMR}^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 7.80 (d, 2H,  $J = 8.3\text{Hz}$ ) ; 7.37 (d, 2H,  $J = 8.1\text{Hz}$ ) ; 6.85 (s, 1H) ; 6.71 (d, 1H,  $J = 8.3\text{Hz}$ ) ; 6.60 (d, 1H,  $J = 8.3\text{Hz}$ ) ; 6.11 (s, 1H) ; 2.53 (t, 2H,  $J = 7.6\text{Hz}$ ) ; 2.50 (s, 3H) ; 1.63 (se, 2H,  $J = 7.5\text{Hz}$ ) ; 0.95 (t, 3H,  $J = 7.3\text{Hz}$ )。

[0221] c) 2-(苄基氧基)-4-丙基苯基 4-甲基苯磺酸酯

[0222]



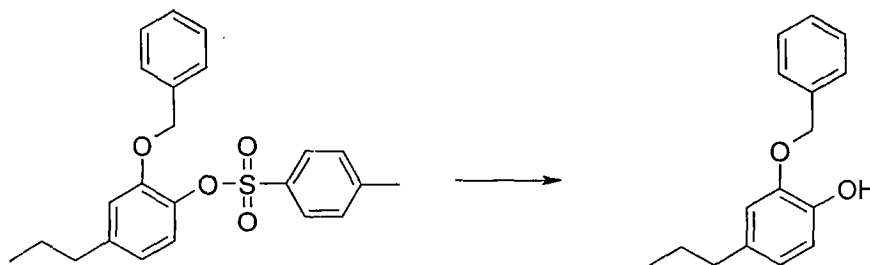
[0223] 在氩气下向 2-羟基-4-丙基苯基 4-甲基苯磺酸酯 (0.11mmol ;33mg) 在丙酮 (0.2mL) 的溶液中加入  $K_2CO_3$  (0.13mmol ;18mg)、NaI (0.02mmol ;3mg) 和苄基溴 (0.12mmol ; 0.015mL)。将反应在 40°C 搅拌 5hr。然后将反应混合物用  $NH_4Cl$  sat. (3mL) 水解并用乙酸乙酯 (3\*5mL) 萃取。将合并的有机相用饱和  $NaHCO_3$  (3mL) 洗涤,用  $MgSO_4$  干燥,浓缩。将残余物用制备 TLC 纯化 (二氯甲烷) 得到澄清油状标题化合物 (28mg ;0.07mmol ;64%)。

[0224] MS(ES)m/e 397 (M+H)<sup>+</sup>

[0225]  $NMR^1H(CDCl_3)$   $\delta$  (ppm) :7.71 (d, 2H, J = 8.1Hz) ;7.34 (m, 5H) ;7.12 (d, 3H, J = 8.3Hz) ;6.74 (s, 2H) ;4.88 (s, 2H) ;2.54 (t, 2H, J = 7.6Hz) ;2.39 (s, 3H) ;1.61 (se, 2H, J = 7.4Hz) ;0.92 (t, 3H, J = 7.3Hz)。

[0226] d) 2-(苄基氧基)-4-丙基苯酚

[0227]



[0228] 在氩气下向 2-(苄基氧基)-4-丙基苯基 4-甲基苯磺酸酯 (0.07mmol ;28mg) 在乙醇 (0.2mL) 和水 (0.1mL) 混合物的溶液加入 KOH (0.09mmol ;5mg)。将反应回流 1hr,然后用  $NH_4Cl$  sat. (3mL) 水解,并用乙酸乙酯 (3\*5mL) 萃取。将合并的有机相用饱和  $NaHCO_3$  (3mL) 洗涤,用  $MgSO_4$  干燥,浓缩。将残余物用制备 TLC 纯化 (环己烷 / 二氯甲烷) 得到澄清油状标题化合物 (16mg ;0.06mmol ;86%)。

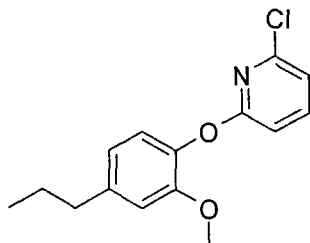
[0229] MS(ES)m/e 243 (M+H)<sup>+</sup>

[0230]  $NMR^1H(CDCl_3)$   $\delta$  (ppm) :7.41 (m, 5H) ;6.87 (d, 1H, J = 8.0Hz) ;6.79 (s, 1H) ;6.71 (d, 1H, J = 8.0Hz) ;5.51 (s, 1H) ;5.11 (s, 2H) ;2.53 (t, 2H, J = 7.6Hz) ;1.61 (se, 2H, J = 7.5Hz) ;0.94 (t, 3H, J = 7.3Hz)。

[0231] 实施例 6 :2-[(6-氯吡啶-2-基)氧基]-5-丙基苯酚

[0232] a) 2-氯-6-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶

[0233]

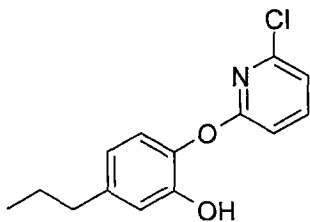


[0234] 根据实施例 5(a) 的步骤,但将 2,6-二氟吡啶替换为 2,6-二氯吡啶 (296mg, 2mmol),在通过硅胶色谱纯化 (梯度环己烷 / 乙酸乙酯) 后得到澄清油状标题化合物 (450mg ;81%)。

[0235] MS(ES)m/e 278 (M+H)<sup>+</sup>

[0236] b) 2-[(6-氯吡啶-2-基)氧基]-5-丙基苯酚

[0237]



[0238] 根据实施例 5(b) 的步骤, 但将 2-氟-6-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶替换为 2-氯-6-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶 (450mg, 1.62mmol), 在通过硅胶色谱纯化 (梯度环己烷 / 乙酸乙酯) 后制得白色固体状标题化合物 (148mg ;35%)。

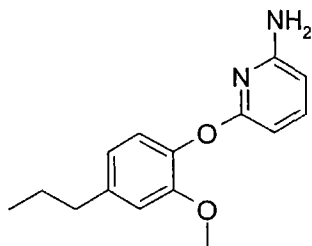
[0239] MS(ES)m/e 264(M+H)<sup>+</sup>

[0240] NMR<sup>1</sup>H(CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm) :7.70(t, 1H, J = 8.0Hz) ;7.06(d, 1H, J = 7.7Hz) ;6.93(d, 1H, J = 8.1Hz) ;6.78(s, 1H) ;6.69(m, 2H) ;2.53(t, 2H, J = 7.8Hz) ;1.65(se, 2H, J = 7.6Hz) ;0.95(t, 3H, J = 7.4Hz)。

[0241] 实施例 7 :2-[(6-氨基吡啶-2-基)氧基]-5-丙基苯酚

[0242] a)6-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶-2-胺

[0243]

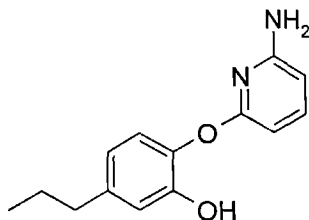


[0244] 根据实施例 5(a) 的步骤, 但将 2,6-二氟吡啶替换为 2-氨基-6-溴吡啶 (173mg, 1mmol), 在通过硅胶色谱纯化 (梯度环己烷 / 二氯甲烷) 后得到澄清油状标题化合物 (125mg ;48%)。

[0245] MS(ES)m/e 259(M+H)<sup>+</sup>

[0246] b)2-[(6-氨基吡啶-2-基)氧基]-5-丙基苯酚

[0247]



[0248] 根据实施例 5(b) 的步骤, 但将 2-氟-6-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶替换为 6-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶-2-胺 (125mg, 0.48mmol), 在制备 TLC (环己烷 / 二氯甲烷) 后得到澄清油状标题化合物 (5mg ;4%)。

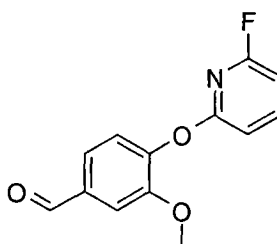
[0249] MS(ES)m/e 245(M+H)<sup>+</sup>

[0250] NMR<sup>1</sup>H(CDC<sub>3</sub>) δ (ppm) :7.45(t, 1H, J = 7.9Hz) ;7.02(d, 1H, J = 8.1Hz) ;6.90(s, 1H) ;6.70(d, 1H, J = 8.0Hz) ;6.27(d, 1H, J = 7.8Hz) ;6.22(d, 1H, J = 7.9Hz) ;4.45(br, 2H) ;2.55(t, 2H, J = 7.6Hz) ;1.66(se, 2H, J = 7.6Hz) ;0.97(t, 3H, J = 7.3Hz)。

[0251] 实施例 8 :4-[(6-氟吡啶-2-基)氧基]-3-羟基苯甲醛

[0252] a) 4-[(6-氟吡啶-2-基)氧基]-3-甲氧基苯甲醛

[0253]

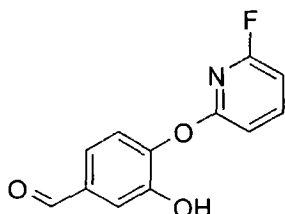


[0254] 根据实施例 4(a) 的步骤, 但将 4-(2-羟基乙基)-2-甲氧基苯酚替换为 4-羟基-3-甲氧基苯甲醛 (304mg, 2mmol), 在硅胶色谱纯化 (梯度环己烷 / 乙酸乙酯) 后制得白色固体状标题化合物 (220mg ; 44%)。

[0255] MS(ES)m/e 248 (M+H)<sup>+</sup>

[0256] b) 4-[(6-氟吡啶-2-基)氧基]-3-羟基苯甲醛

[0257]



[0258] 根据实施例 5(b) 的步骤, 但将 2-氟-6-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶替换为 4-[(6-氟吡啶-2-基)氧基]-3-甲氧基苯甲醛 (220mg, 0.89mmol), 在制备 TLC 纯化 (环己烷 / 乙酸乙酯) 后制得白色固体状标题化合物 (10mg ; 7%)。

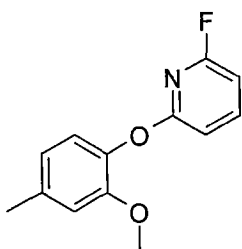
[0259] MS(ES)m/e 234 (M+H)<sup>+</sup>

[0260] NMR<sup>1</sup>H(CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm) : 9.95 (s, 1H) ; 7.88 (q, 1H, J<sub>1</sub> = 8.0Hz) ; 7.59 (d, 1H, J = 2.0Hz) ; 7.49 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 8.4Hz, J<sub>2</sub> = 2.0Hz) ; 7.29 (da, 2H, J = 8.0Hz) ; 6.93 (d, 1H, J = 7.6Hz) ; 6.75 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 8.0Hz, J<sub>2</sub> = 2.0Hz)。

[0261] 实施例 9 : 2-[(6-氟吡啶-2-基)氧基]-5-甲基苯酚

[0262] a) 2-氟-6-(2-甲氧基-4-甲基苯氧基)吡啶

[0263]



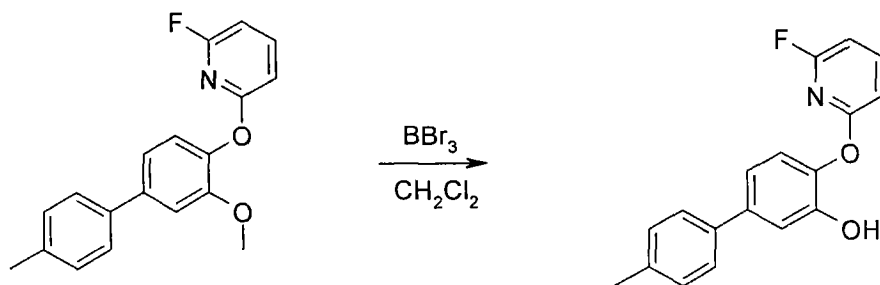
[0264] 根据实施例 4(a) 的步骤, 但将 4-(2-羟基乙基)-2-甲氧基苯酚替换为 2-甲氧基-4-甲基苯酚 (0.25mL, 2mmol), 在硅胶色谱纯化 (梯度环己烷 / 二氯甲烷) 后制得白色固体状标题化合物 (457mg ; 97%)。

[0265] MS(ES)m/e 234 (M+H)<sup>+</sup>

[0266] b) 2-[(6-氟吡啶-2-基)氧基]-5-甲基苯酚

[0267]





[0282] 根据实施例 5(b) 的步骤, 但将 2-氟-6-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶替换为 2-氟-6-[(3-甲氧基-4'-甲基-1,1'-联苯基-4-基)氧基]吡啶 (160mg, 0.53mmol), 在通过制备 TLC 纯化 (二氯甲烷) 后制得白色固体状标题化合物 (37mg; 24%)。

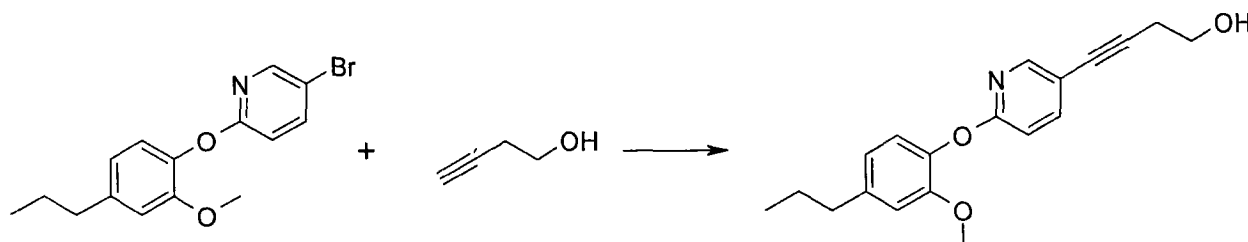
[0283] MS(ES)m/e 296(M+H)<sup>+</sup>

[0284] NMR<sup>1</sup>H(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.81 (q, 1H, J = 8.0Hz) ; 7.50 (d, 2H, J = 8.1Hz) ; 7.32 (d, 1H, J = 1.6Hz) ; 7.27 (d, 2H, J = 8.0Hz) ; 7.17 (m, 2H) ; 6.84 (d, 1H, J = 8.0Hz) ; 6.68 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 7.9Hz, J<sub>2</sub> = 2.2Hz) ; 6.33 (sb, 1H) ; 2.42 (s, 3H)。

[0285] 实施例 11 : 2-{[5-(4-溴丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基]氧基}-5-丙基苯酚

[0286] a) 4-[6-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶-3-基]丁-3-炔-1-醇

[0287]



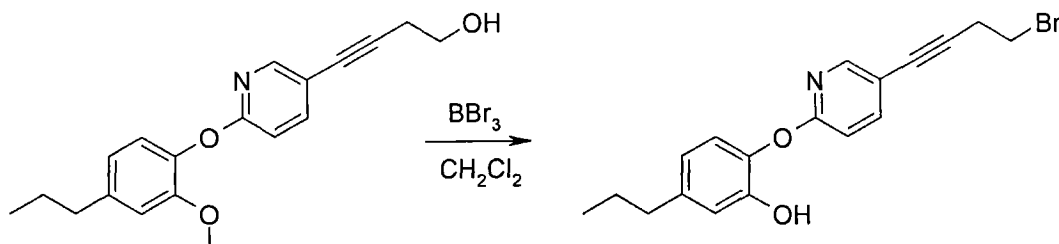
[0288] 在氩气下向 5-溴-2-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶 (0.19mmol; 60mg) 在脱气的 DME (1mL) 的溶液中加入 3-丁炔-1-醇 (0.47mmol; 33mg)、Pd/C (0.02mmol; 42mg)、CuI (0.04mmol; 7.6mg)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.47mmol; 64mg) 以及三苯基膦 (0.08mmol; 21mg)。将反应混合物在 80℃ 搅拌过夜, 然后用硅藻土过滤, 用醚 (3mL) 然后用乙酸乙酯 (3mL) 洗涤。将合并的有机相用饱和 NH<sub>4</sub>Cl (3mL) 洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 浓缩。将残余物用制备 TLC 纯化 (二氯甲烷 / 乙酸乙酯) 得到澄清油状目标化合物 (25mg; 0.08mmol; 42%)。

[0289] MS(ES)m/e 312(M+H)<sup>+</sup>

[0290] NMR<sup>1</sup>H(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 8.21 (d, 1H, J = 1.8Hz) ; 7.67 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 8.6Hz, J<sub>2</sub> = 2.3Hz) ; 7.04 (d, 1H, J = 7.9Hz) ; 6.82 (m, 3H) ; 3.81 (t, 2H, J = 6.3Hz) ; 3.75 (s, 3H) ; 2.68 (t, 2H, J = 6.3Hz) ; 2.60 (t, 2H, J = 7.8Hz) ; 2.07 (sb, 1H) ; 1.69 (se, 2H, J = 7.6Hz) ; 0.98 (t, 3H, J = 7.4Hz)。

[0291] b) 2-{[5-(4-溴丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基]氧基}-5-丙基苯酚

[0292]

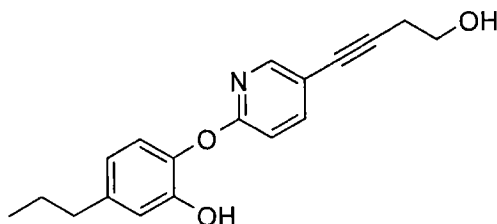


[0293] 根据实施例 5(b) 的步骤, 但将 2-氟-6-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基) 吡啶替换为 4-[6-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基) 吡啶-3-基] 丁-3-炔-1-醇 (25mg, 0.08mmol), 在制备 TLC 纯化 (二氯甲烷) 后得到澄清油状标题化合物 (6mg; 21%)。

[0294] MS(ES)m/e 361 (M+H)<sup>+</sup>

[0295] NMR<sup>1</sup>H(CDC1<sub>3</sub>) δ (ppm) :8.24(s, 1H) ;7.75(d, 1H, J = 8.5Hz) ;7.01(d, 1H, J = 8.2Hz) ;6.93(m, 2H) ;6.74(d, 1H, J = 8.1Hz) ;3.54(t, 2H, J = 7.2Hz) ;2.99(t, 2H, J = 7.2Hz) ;2.56(t, 2H, J = 7.8Hz) ;1.66(se, 2H, J = 7.6Hz) ;0.96(t, 3H, J = 7.4Hz)。

[0296] 实施例 12 :2-[[5-(4-羟基丁-1-炔-1-基) 吡啶-2-基] 氧基]-5-丙基苯酚  
[0297]



[0298] 在以制备 TLC(二氯甲烷) 纯化后, 自实施例 11(b) 分离白色固体状标题化合物 (1mg; 4%)。

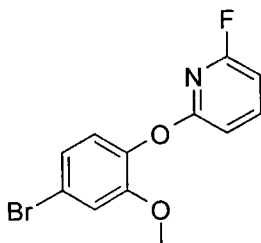
[0299] MS(ES)m/e 298 (M+H)<sup>+</sup>

[0300] NMR<sup>1</sup>H(CDC1<sub>3</sub>) δ (ppm) :8.25(s, 1H) ;7.75(d, 1H, J = 8.4Hz) ;7.02(d, 1H, J = 8.5Hz) ;6.93(m, 2H) ;6.74(d, 1H, J = 8.0Hz) ;3.84(t, 2H, J = 6.2Hz) ;2.71(t, 2H, J = 6.2Hz) ;2.56(t, 2H, J = 7.9Hz) ;1.66(se, 2H, J = 7.6Hz) ;0.96(t, 3H, J = 7.4Hz)。

[0301] 实施例 13 :2-[(6-氟吡啶-2-基) 氧基]-5-异丁基苯酚

[0302] a) 2-(4-溴-2-甲氧基苯氧基)-6-氟吡啶

[0303]



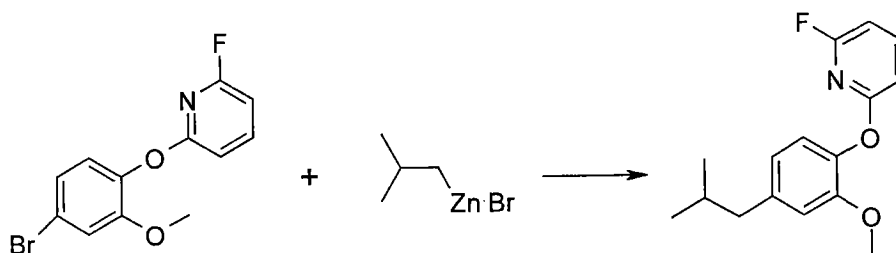
[0304] 根据实施例 4(a) 的步骤, 但将 4-(2-羟基乙基)-2-甲氧基苯酚替换为 2-甲氧基-4-溴苯酚 (406mg, 2mmol), 在通过硅胶色谱纯化 (梯度环己烷 / 二氯甲烷) 后制得澄清油状标题化合物 (540mg; 90%)。

[0305] MS(ES)m/e 299 (M+H)<sup>+</sup>

[0306] NMR<sup>1</sup>H(CDC1<sub>3</sub>) δ (ppm) :7.79(q, 1H, J = 8.0Hz) ;7.16(m, 2H) ;7.06(d, 1H, J = 9.0Hz) ;6.80(d, 1H, J = 8.0Hz) ;6.62(d, 1H, J = 7.8Hz) ;3.81(s, 3H)。

[0307] b) 2-氟-6-(4-异丁基-2-甲氧基苯氧基) 吡啶

[0308]



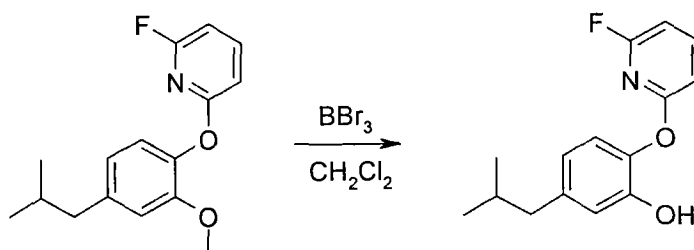
[0309] 在氩气、避光条件下向  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.025mmol ;17mg) 在无水的二氧六环 (2mL) 的混悬液中加入 2-(4-溴-2-甲氧基苯氧基)-6-氟吡啶 (0.51mmol ;151mg), 然后加入异丁基溴化锌 (1.0mmol ;2.0mL)。将反应加热至  $105^\circ\text{C}$  24hr。然后将混合物用水 (3mL) 水解, 用乙酸乙酯 (3\*3mL) 萃取。将合并的有机相用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 减压浓缩。然后将粗产物用制备色谱纯化 (环己烷 / 二氯甲烷) 得到澄清油状目标产物 (28mg ;0.10mmol ;20%)。

[0310] MS(ES) $m/e$  276(M+H)<sup>+</sup>

[0311]  $\text{NMR}^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm) :7.71(q, 1H,  $J = 8.0\text{Hz}$ ) ;7.04(d, 1H,  $J = 7.9\text{Hz}$ ) ;6.78(m, 2H) ;6.68(d, 1H,  $J = 7.3\text{Hz}$ ) ;6.56(d, 1H,  $J = 7.8\text{Hz}$ ) ;3.77(s, 3H) ;2.50(d, 2H,  $J = 7.2\text{Hz}$ ) ;1.90(se, 1H,  $J = 6.7\text{Hz}$ ) ;0.96(d, 6H,  $J = 6.6\text{Hz}$ )。

[0312] c) 2-[(6-氟吡啶-2-基)氧基]-5-异丁基苯酚

[0313]



[0314] 根据实施例 5(b) 的步骤, 但将 2-氟-6-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶替换为 2-氟-6-(4-异丁基-2-甲氧基苯氧基)吡啶 (25mg, 0.1mmol), 未经纯化制得澄清油状标题化合物 (18mg ;69%)。

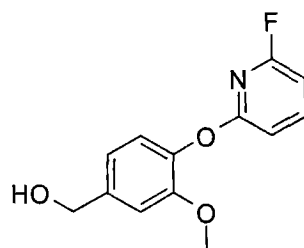
[0315] MS(ES) $m/e$  262(M+H)<sup>+</sup>

[0316]  $\text{NMR}^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm) :7.78(q, 1H,  $J = 8.0\text{Hz}$ ) ;7.02(d, 1H,  $J = 8.2\text{Hz}$ ) ;6.89(s, 1H) ;6.77(d, 1H,  $J = 8.0\text{Hz}$ ) ;6.72(d, 1H,  $J = 8.2\text{Hz}$ ) ;6.66(d, 1H,  $J = 7.9\text{Hz}$ ) ;2.46(d, 2H,  $J = 7.2\text{Hz}$ ) ;1.88(se, 1H,  $J = 6.7\text{Hz}$ ) ;0.94(d, 6H,  $J = 6.6\text{Hz}$ )。

[0317] 实施例 14 :2-[(6-氟吡啶-2-基)氧基]-5-(羟基甲基)苯酚

[0318] a) {4-[(6-氟吡啶-2-基)氧基]-3-甲氧基苯基} 甲醇

[0319]



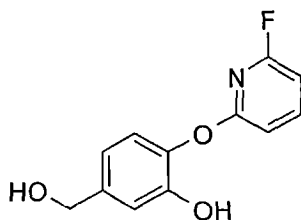
[0320] 根据实施例 4(a) 的步骤, 但将 4-(2-羟基乙基)-2-甲氧基苯酚替换为 4-(羟基甲基)-2-甲氧基苯酚 (308mg ;2mmol), 在以硅胶色谱纯化 (梯度环己烷 / 乙酸乙酯) 后制

得澄清油状标题化合物 (200mg ;40%)。

[0321] MS(ES)m/e 250(M+H)<sup>+</sup>

[0322] b) 2-[(6-氟吡啶-2-基)氧基]-5-(羟基甲基)苯酚

[0323]



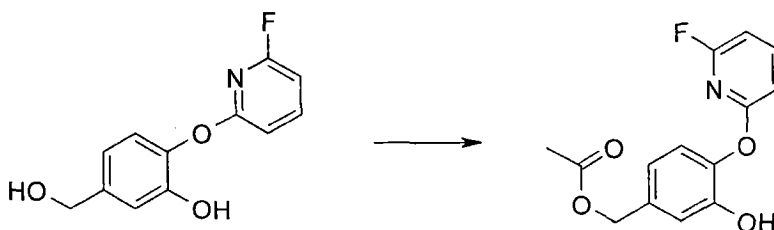
[0324] 根据实施例 5(b) 的步骤, 但将 2-氟-6-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶替换为 {4-[(6-氟吡啶-2-基)氧基]-3-甲氧基苯基} 甲醇 (104mg, 0.42mmol), 在以二乙醚洗涤后制得白色固体状标题化合物 (98mg ;98%)。

[0325] MS(ES)m/e 236(M+H)<sup>+</sup>

[0326] NMR<sup>1</sup>H(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :7.81(q, 1H, J = 8.0Hz) ;7.11(s, 1H) ;7.08(d, 1H, J = 8.3Hz) ;6.95(d, 1H, J = 8.3Hz) ;6.83(d, 1H, J = 7.9Hz) ;6.68(d, 1H, J = 7.9Hz) ;4.46(s, 2H)。

[0327] 实施例 15 :4-[(6-氟吡啶-2-基)氧基]-3-羟基苄基乙酸酯

[0328]



[0329] 在氩气下向 2-[(6-氟吡啶-2-基)氧基]-5-(羟基甲基)苯酚 (0.42mmol ;104mg) 在无水 DMF (0.8mL) 的溶液中加入 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.5mmol ;68mg)、DMAP (0.08mmol ;12mg)、以及乙酸酐 (0.41mmol ;0.04mL)。将反应在室温下搅拌过夜。在以乙酸乙酯 (4mL) 稀释后, 将有机相用饱和 NaHCO<sub>3</sub> (3\*3mL) 洗涤、干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 真空浓缩, 用制备 TLC 纯化 (二氯甲烷) 得到澄清油状标题化合物 (3mg ;0.01mmol ;3%)。

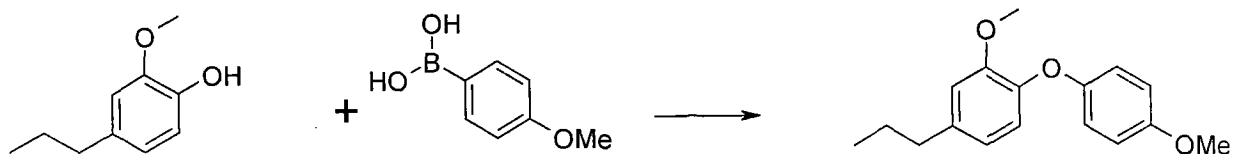
[0330] MS(ES)m/e 278(M+H)<sup>+</sup>

[0331] NMR<sup>1</sup>H(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :7.82(q, 1H, J = 8.0Hz) ;7.56(m, 3H) ;6.82(d, 1H, J = 6.9Hz) ;6.68(dd, 1H, J<sub>1</sub> = 7.8Hz, J<sub>2</sub> = 2.6Hz) ;5.16(s, 2H) ;2.17(s, 3H)。

[0332] 实施例 16 :2-(4-甲氧基苯氧基)-5-丙基苯酚

[0333] a) 2-甲氧基-1-(4-甲氧基苯氧基)-4-丙基苯

[0334]



[0335] 在室温下将包含 2-甲氧基-4-丙基苯酚 (0.625mmol ;100 μ l)、乙酸铜 (II) (0.625mmol ;114mg)、4-甲氧基苯基硼酸 (1.25mmol ;190mg)、三乙胺 (3.12mmol ;0.43 ml)、

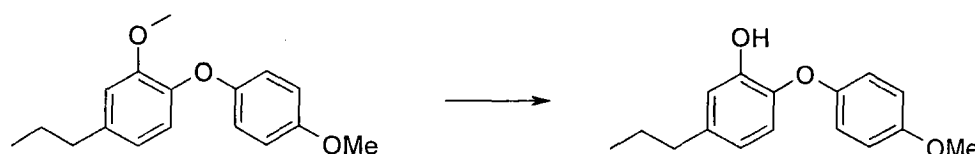
在二氯甲烷 (3ml) 中的一些碎分子筛 4 A 的混合物在空气下搅拌 24h。将残余物用氯仿在硅藻土上过滤。将有机相用饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 、饱和  $\text{NaHCO}_3$  以及盐水洗涤。在干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 后, 浓缩并用制备 TLC 在硅胶上纯化 (乙酸乙酯 / 环己烷 -20/80), 收集到无色油状标题化合物 (70mg ; 0.26mmol ; 41%)。

[0336] MS(ES) 273  $[\text{M}+1]^+$  和 295  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

[0337]  $\text{NMR}^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm) : 6.94(d, 2H,  $J = 9.1\text{Hz}$ ) ; 6.85(d, 2H,  $J = 9.1\text{Hz}$ ) ; 6.82(s, 1H) ; 6.80(d, 1H,  $J = 8.1\text{Hz}$ ) ; 6.70(d, 1H,  $J = 8.2\text{Hz}$ ) ; 3.87(s, 3H) ; 3.80(s, 3H) ; 2.58(t, 2H,  $J = 7.7\text{Hz}$ ) ; 1.67(se, 2H,  $J = 7.6\text{Hz}$ ) ; 0.98(t, 3H,  $J = 7.3\text{Hz}$ )。

[0338] b) 2-(4-甲氧基苯氧基)-5-丙基苯酚

[0339]



[0340] 根据实施例 5(b) 的步骤, 但将 2-氟-6-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶替换为 2-甲氧基-1-(4-甲氧基苯氧基)-4-丙基苯 (0.18mmol ; 50mg) 并加入 4 当量 (0.735mmol ; 735  $\mu\text{l}$ ) 的三溴化硼, 在以制备 TLC 在硅胶上纯化后 (乙酸乙酯 / 环己烷 -20/80) 以 32% 收率得到标题化合物 (0.06mmol ; 15mg)。

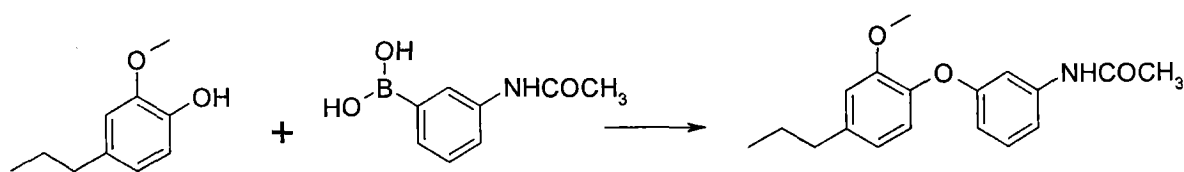
[0341] MS(ES) 257  $[\text{M}-1]^-$

[0342]  $\text{NMR}^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm) : 6.99(d, 2H,  $J = 9.0\text{Hz}$ ) ; 6.89(d, 2H,  $J = 9.0\text{Hz}$ ) ; 6.87(s, 1H) ; 6.72(d, 1H,  $J = 8.2\text{Hz}$ ) ; 6.63(d, 1H,  $J = 8.1\text{Hz}$ ) ; 5.57(s br, 1H) ; 3.82(s, 3H) ; 2.54(t, 2H,  $J = 7.8\text{Hz}$ ) ; 1.64(se, 2H,  $J = 7.5\text{Hz}$ ) ; 0.96(t, 3H,  $J = 7.3\text{Hz}$ )。NOE 在  $\delta$  3.82 和 6.89ppm 之间观测。

[0343] 实施例 17 : N-[3-(2-羟基-4-丙基苯氧基)苯基]乙酰胺

[0344] a) N-[3-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)苯基]乙酰胺

[0345]

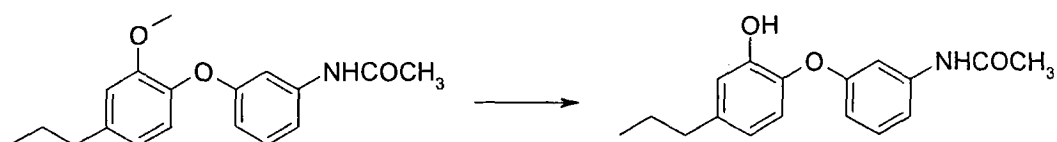


[0346] 根据实施例 16(a) 的步骤, 但将 4-甲氧基苯基硼酸替换为 3-乙酰氨基苯基硼酸 (1.25mmol ; 224mg), 在以制备 TLC 在硅胶上纯化 (乙酸乙酯 / 环己烷 -70/30) 后以 10% 收率得到标题化合物 (0.06mmol ; 18mg)。

[0347]  $\text{NMR}^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm) : 7.28-7.16(m, 3H) ; 7.05(s, 1H) ; 6.92(d, 1H,  $J = 8.0\text{Hz}$ ) ; 6.83(s, 1H) ; 6.76(d, 1H,  $J = 7.9\text{Hz}$ ) ; 6.68(d, 1H,  $J = 7.4\text{Hz}$ ) ; 3.82(s, 3H) ; 2.60(t, 2H,  $J = 7.4\text{Hz}$ ) ; 2.15(s, 3H) ; 1.68(t, 3H,  $J = 7.4\text{Hz}$ )。

[0348] b) N-[3-(2-羟基-4-丙基苯氧基)苯基]乙酰胺

[0349]



[0350] 根据实施例 5(b) 的步骤, 但将 2-氟-6-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶替换为 N-[3-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)苯基]乙酰胺 (0.06mmol ;17mg), 在以制备 TLC 在硅胶上纯化 (乙酸乙酯 / 环己烷 -70/30) 后以 56% 的收率制得标题化合物 (0.03mmol ;9mg)。

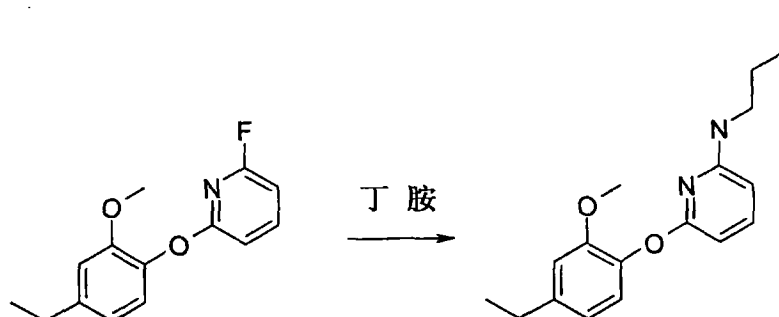
[0351] MS(ES) 286[M+1]<sup>+</sup> 和 308[M+Na]<sup>+</sup>

[0352] NMR<sup>1</sup>H(DMSO)  $\delta$  (ppm) :9.90(s, 1H) ;9.37(s, 1H) ;7.28-7.19(m, 3H) ;6.86(d, 1H, J = 8.1Hz) ;6.79(s, 1H) ; ;6.64(d, 1H, J = 8.1Hz) ;6.52(d, 1H, J = 7.9Hz) ;2.00(s, 3H) ;1.59(se, 2H, J = 7.5Hz) ;0.92(t, 3H, J = 7.3Hz)。

[0353] 实施例 18 :2-[[6-(丁基氨基)吡啶-2-基]氧基]-5-乙基苯酚

[0354] a)N-丁基-6-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)吡啶-2-胺

[0355]

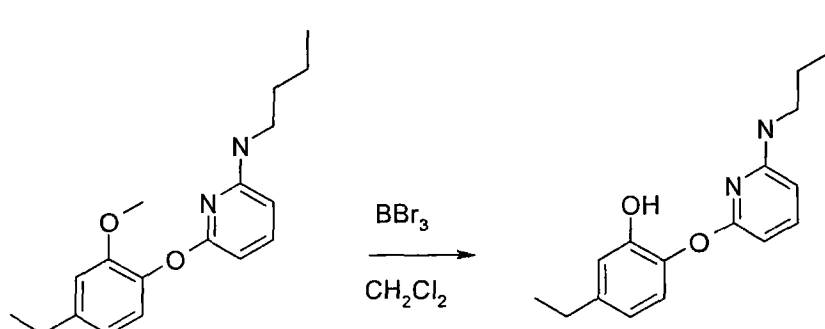


[0356] 在氩气下向 2-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-6-氟吡啶 (94mg ;0.32mmol) 中加入丁胺 (0.5mL)。将反应加热至 80°C 18 小时。将混合物真空浓缩。在用饱和 NaHCO<sub>3</sub>(10mL) 淬灭后,用二氯甲烷 (3\*5mL) 萃取,将有机相用 NaSO<sub>4</sub> 干燥,并真空浓缩,得到浅褐色油状标题化合物 (87mg ;0.29mmol ;89%),将其不经进一步纯化而使用。

[0357] MS(ES)m/e 301(M+H)<sup>+</sup>

[0358] b)2-[[6-(丁基氨基)吡啶-2-基]氧基]-5-乙基苯酚

[0359]



[0360] 根据实施例 1(b) 的步骤, 但将 6-氯-2-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶-3-胺替换为 N-丁基-6-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)吡啶-2-胺 (87mg ;0.29mmol), 在以制备 TLC 纯化 (环己烷 / 乙酸乙酯 :8/2) 后得到浅褐色油状标题化合物 (36mg ;43%)。

[0361] MS(ES)m/e 287(M+H)<sup>+</sup>

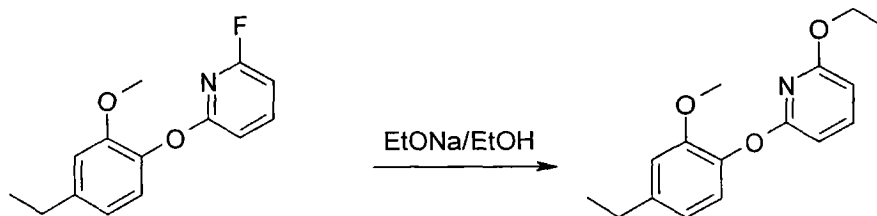
[0362] <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) :7.41(t, 1H, J = 7.9Hz) ;7.01(d, 1H, J = 8.1Hz) ;6.91(s,

1H) ;6.69(d,1H, J = 8.0Hz) ;6.17(d,1H, J = 7.8Hz) ;6.06(d,1H, J = 8.1Hz) ;4.56(s,1H) ;3.18(t,2H, J = 7.0Hz) ;2.61(q,2H, J = 7.5Hz) ;1.55(qt,2H, J = 7.5Hz) ;1.39(se,2H, J = 7.4Hz) ;1.23(t,3H, J = 7.6Hz) ;0.93(t,3H, J = 7.3Hz)。

[0363] 实施例 19 :2-[ (6-乙氧基吡啶-2-基) 氧基 ]-5-乙基苯酚

[0364] a) 2-乙氧基-6-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基) 吡啶

[0365]

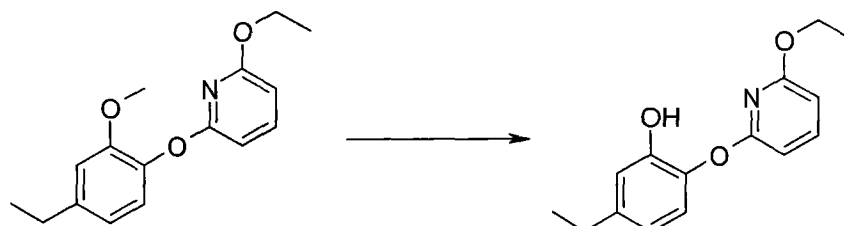


[0366] 在氩气下向钠 (55mg ;2.39mmol) 在乙醇 (2mL) 的溶液中加入 2-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-6-氟吡啶 (82mg ;0.33mmol)。将反应加热至 80°C 16 小时,然后加热至 90°C 26 小时。将混合物真空浓缩。在用饱和 NaHCO<sub>3</sub> (10mL) 淬灭后,用乙酸乙酯 (3\*5mL) 萃取,将有机相用 NaSO<sub>4</sub> 干燥,并真空浓缩得到浅褐色油状目标化合物 (82mg ;0.30mmol ;90%),将其不经进一步纯化而使用。

[0367] MS(ES)m/e 274(M+H)<sup>+</sup>

[0368] b) 2-[ (6-乙氧基吡啶-2-基) 氧基 ]-5-乙基苯酚

[0369]



[0370] 根据实施例 1(b) 的步骤,但将 6-氯-2-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶-3-胺替换为 2-乙氧基-6-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)吡啶 (82mg ;0.30mmol),在以制备 TLC 纯化 (环己烷 / 乙酸乙酯 :8/2) 后获得浅褐色油状标题化合物 (31mg ;37%)。

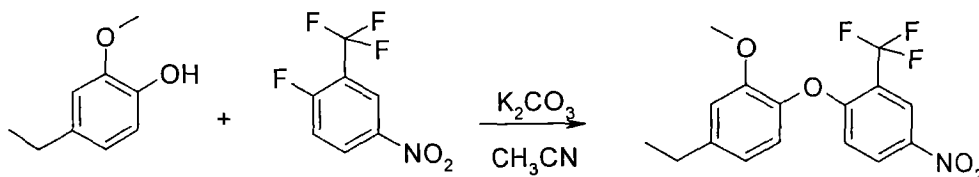
[0371] MS(ES)m/e 260(M+H)<sup>+</sup>

[0372] <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :7.56(t,1H, J = 7.6Hz) ;7.01(d,1H, J = 8.2Hz) ;6.91(d,1H, J = 1.8Hz) ;6.70(dd,1H, J<sub>1</sub> = 1.9Hz, J<sub>2</sub> = 8.2Hz) ;6.46(d,1H, J = 5.1Hz) ;6.43(d,1H, J = 4.8Hz) ;4.22(q,2H, J = 7.0Hz) ;2.61(q,2H, J = 7.6Hz) ;1.33(t,3H, J = 7.1Hz) ;1.23(t,3H, J = 7.0Hz)。

[0373] 实施例 20 :2-[4-氨基-2-(三氟甲基)苯氧基]-5-乙基苯酚

[0374] a) 4-乙基-2-甲氧基-1-[4-硝基-2-(三氟甲基)苯氧基]苯

[0375]



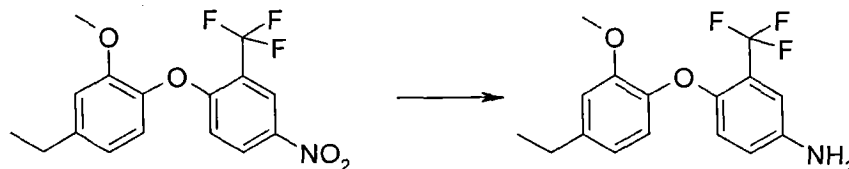
[0376] 在氩气下向 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2mmol ;276mg) 在无水乙腈 (1mL) 的混悬液中加入 2-甲氧

基-4-乙基苯酚 (0.285mL ;2mmol), 然后加入 1-氟-4-硝基-2-(三氟甲基)苯 (418mg ;2mmol)。将反应混合物在 80°C 搅拌过夜。在氩气下浓缩, 用 NaOH (0.1N ;3mL) 洗涤, 将混合物用乙酸乙酯 (2\*3mL) 萃取。将合并的有机相用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 真空浓缩, 得到浅褐色油状目标产物 (651mg ;95%), 将其不经进一步纯化而使用。

[0377] MS(ES)m/e 342(M+H)<sup>+</sup>。

[0378] b) 4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-3-(三氟甲基)苯胺

[0379]

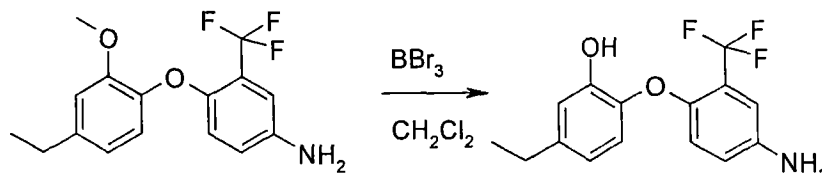


[0380] 在氩气下将 4-乙基-2-甲氧基-1-[4-硝基-2-(三氟甲基)苯氧基]苯 (1.90mmol ;651mg) 溶于无水 THF (8mL)。加入钯碳 (0.095mmol ;20mg) 并将反应用氢气吹洗两次, 然后将其搅拌过夜。将反应混合物在硅藻土上过滤, 用甲醇 (3\*10mL) 漂洗。浓缩得到浅褐色油状物 (579mg ;98%), 将其不经进一步纯化而使用。

[0381] MS(ES)m/e 312(M+H)<sup>+</sup>。

[0382] c) 2-[4-氨基-2-(三氟甲基)苯氧基]-5-乙基苯酚

[0383]



[0384] 根据实施例 1 (b) 的步骤, 但将 6-氯-2-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶-3-胺替换为 4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-3-(三氟甲基)苯胺 (54mg ;0.170mmol), 在以制备 TLC 纯化 (二氯甲烷 / 甲醇 :98/2) 后制得浅褐色固体状标题化合物 (24mg ;47%)。

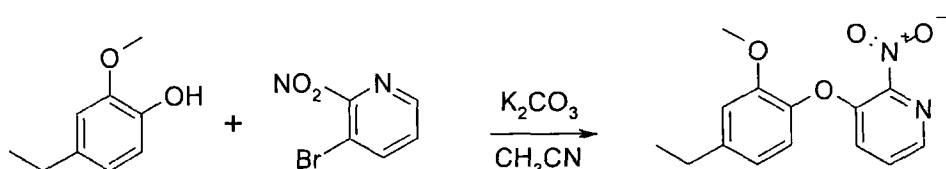
[0385] MS(ES)m/e 298(M+H)<sup>+</sup>

[0386] <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :6.95(d, 1H, J = 2.1Hz) ;6.88(s, 1H) ;6.81(d, 1H, J = 8.7Hz) ;6.75(dd, 1H, J<sub>1</sub> = 2.2Hz, J<sub>2</sub> = 8.4Hz) ;6.70(d, 1H, J = 8.2Hz) ;6.64(d, 1H, 8.0Hz) ;2.59(q, 2H, J = 7.6Hz) ;1.22(t, 3H, 7.6Hz)。

[0387] 实施例 21 :2-[(2-氨基吡啶-3-基)氧基]-5-乙基苯酚

[0388] a1) 3-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-2-硝基吡啶

[0389]



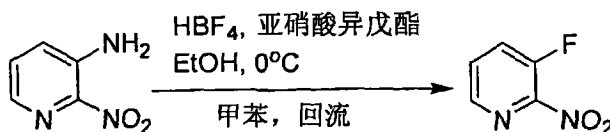
[0390] 根据实施例 20 (a) 的步骤, 但将 4-乙基-2-甲氧基-1-[4-硝基-2-(三氟甲基)苯氧基]苯替换为 3-溴-2-硝基吡啶 (2mmol ;406mg), 在硅胶色谱 (梯度环己烷 / 乙酸乙酯) 后制得标题化合物 (73mg ;13%)。

[0391] MS(ES)m/e 275(M+H)<sup>+</sup>

[0392] 或者 3-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-2-硝基吡啶可以使用以下步骤合成：

[0393] a2) 3-氟-2-硝基吡啶

[0394]

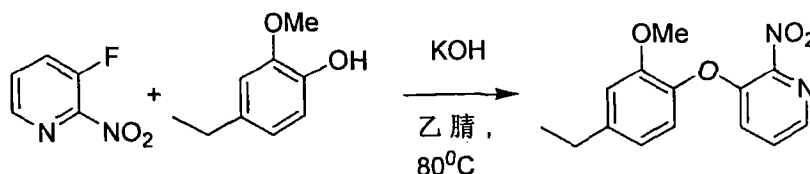


[0395] 向搅拌下的 3-氨基-2-硝基吡啶 (2.5g, 17.97mmol) 在无水乙醇 (20ml) 的溶液中加入 10ml 的四氟硼酸 (48% 水溶液)。将反应混合物冷却至 0°C 经在 0°C 下滴加亚硝酸异戊酯 (2.6g, 22.4mmol) 并在 0°C 下搅拌 1 小时。将反应混合物过滤, 并将所得固体用二乙醚洗涤。将过滤的固体在搅拌下加入预热的 (150ml) 甲苯, 并将反应混合物回流 24 小时。蒸发溶剂并将残余物用乙酸乙酯 (200ml) 吸收并用水然后用水洗涤, 用无水硫酸钠干燥并减压浓缩得到 3-氟-2-硝基吡啶粗产物。将其以柱色谱在硅胶上使用在石油醚中的 10% 乙酸乙酯作为洗脱剂纯化得到 1g (39%) 黄色固体状标题化合物。

[0396]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8.45 (d,  $J = 4.24\text{Hz}$ , 1H), 7.78-7.83 (m, 1H), 7.70-7.74 (m, 1H)

[0397] a3) 3-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-2-硝基吡啶

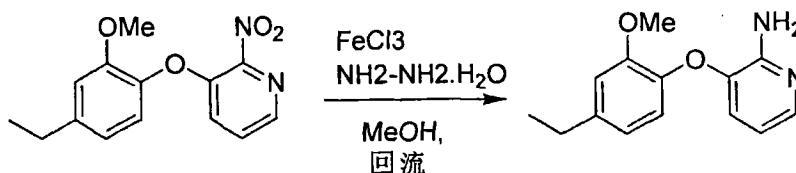
[0398]



[0399] 向搅拌下的 3-氟-2-硝基吡啶 (1.6g, 0.01126mol) 在无水乙腈 (20ml) 的溶液中加入在无水乙腈 (10ml) 中的 4-乙基-2-甲氧基苯酚 (1.71g, 11.3mmol), 然后加入氢氧化钾 (0.696g, 12.4mmol)。将反应混合物加热至 80°C 并维持 2 小时。将溶液蒸发并用乙酸乙酯 (200ml) 吸收。将有机层用水然后用水洗涤, 用无水硫酸钠干燥并减压浓缩得到 2.6g 粗产物, 经柱色谱纯化 (石油醚中的 5% 乙酸乙酯) 得到: 1.75g (56%) 标题化合物。

[0400] b) 3-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)吡啶-2-胺

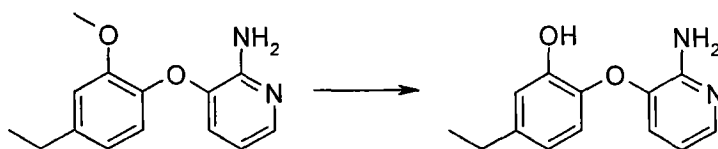
[0401]



[0402] 向搅拌下的 3-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-2-硝基吡啶 (1.3g, 4.7mmol) 在甲醇 (30ml) 的溶液中加入无水氯化铁 (66mg) 和活性炭 (66mg)。将所得混合物加热至回流并逐滴加入水合肼 (80%) (2ml, 39mmol)。将反应在回流条件下搅拌 5 小时, 然后通过硅藻土过滤。将滤液减压浓缩, 用乙酸乙酯 (150ml) 吸收。将有机相用水然后用水洗涤, 用无水硫酸钠干燥并减压浓缩得到 1.11g 标题化合物, 100% 收率。

[0403] c) 2-[(2-氨基吡啶-3-基)氧基]-5-乙基苯酚

[0404]



[0405] 根据实施例 1(b) 的步骤, 但将 6-氯-2-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶-3-胺替换为 3-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)吡啶-2-胺 (63mg ;0.26mmol), 在两次制备 TLC(二氯甲烷/甲醇:9/1) 纯化后得到浅褐色油状标题化合物 (13mg ;22%)。

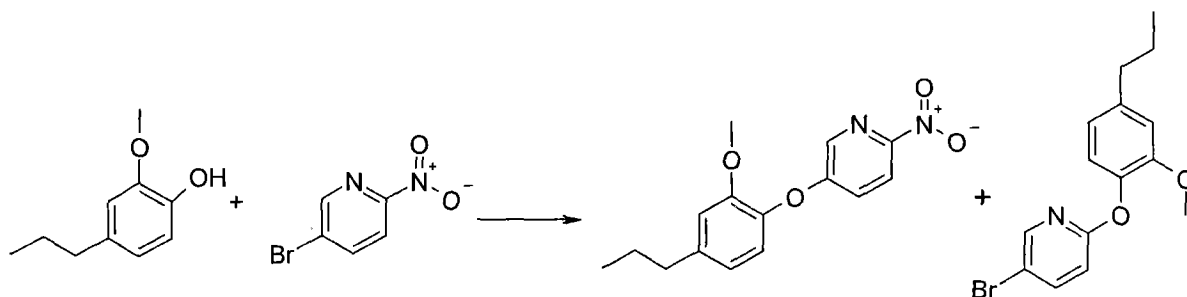
[0406] MS(ES)m/e 231(M+H)<sup>+</sup>

[0407] <sup>1</sup>H NMR(MeOD) δ (ppm) :7.61(m, 1H) ;6.84(m, 3H) ;6.70(d, 1H, J = 8.2Hz) ;6.55(m, 1H) ;2.60(q, 2H, J = 7.5Hz) ;1.23(t, 3H, J = 7.6Hz)

[0408] 实施例 22 :N-[5-(2-羟基-4-丙基苯氧基)吡啶-2-基]甲烷磺酰胺

[0409] a)5-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)-2-硝基吡啶

[0410]

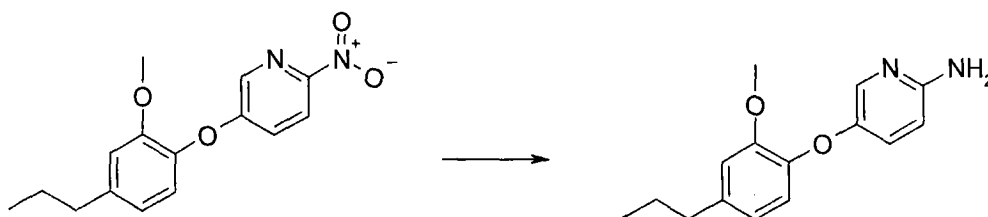


[0411] 根据实施例 20(a) 的步骤, 但将 1-氟-4-硝基-2-(三氟甲基)苯替换为 5-溴-2-硝基吡啶 (406mg, 2mmol), 硅胶色谱(梯度环己烷/二氯甲烷) 纯化后得到白色固体状标题化合物 (220mg ;38%) 以及 5-溴-2-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶 (238mg ;37%)。

[0412] MS(ES)m/e 289(M+H)<sup>+</sup>

[0413] b)5-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶-2-胺

[0414]

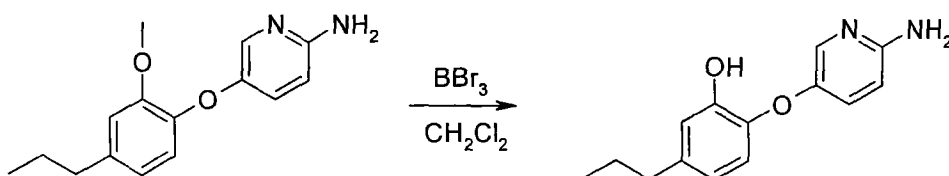


[0415] 根据实施例 20(b) 的步骤, 但将 4-乙基-2-甲氧基-1-[4-硝基-2-(三氟甲基)苯氧基]苯替换为 5-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)-2-硝基吡啶 (144mg ;0.5mmol), 未经纯化得到白色固体状标题化合物 (130mg ;100%)。

[0416] MS(ES)m/e 259(M+H)<sup>+</sup>

[0417] c)2-[(6-氨基吡啶-3-基)氧基]-5-丙基苯酚

[0418]



[0419] 根据实施例 1 (b) 的步骤, 但将 6-氯-2-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶-3-胺替换为 2-[(6-氨基吡啶-3-基)氧基]-5-丙基苯酚 (130mg, 0.50mmol), 在用二乙醚洗涤后制得白色固体状标题化合物 (112mg, 92%)。

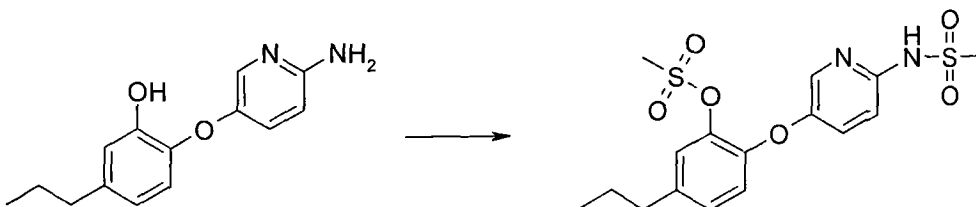
[0420] MS(ES)m/e 245 (M+H)<sup>+</sup>

[0421] <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.92 (s, 1H) ; 7.22 (d, 1H, J = 8.8Hz) ; 6.90 (s, 1H) ; 6.68 (q, 2H, J = 9.3Hz) ; 6.54 (d, 1H, J = 8.8Hz) ; 2.55 (t, 2H, J = 7.7Hz) ; 1.66 (se, 2H, J = 7.4Hz) ; 0.97 (t, 3H, J = 7.3Hz)。

[0422] 实施例 23 : N-[5-(2-羟基-4-丙基苯氧基)吡啶-2-基] 甲烷磺酰胺

[0423] a) 2-[(6-[(甲基磺酰基)氨基]吡啶-3-基)氧基]-5-丙基苯基甲烷磺酸酯

[0424]



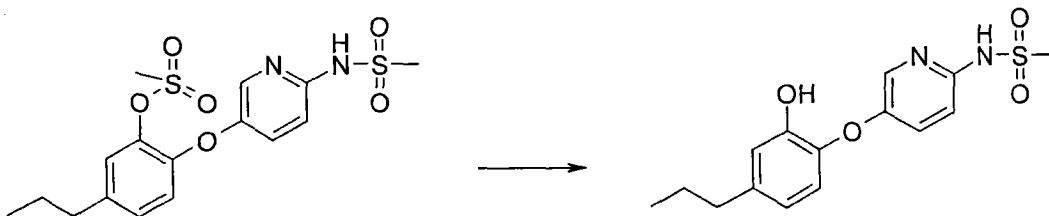
[0425] 在氩气下向冷却至 -40 °C 的 2-[(6-氨基吡啶-3-基)氧基]-5-丙基苯酚 (0.12mmol ; 30mg) 在无水的二氯甲烷 (0.5mL) 的溶液中加入吡啶 (0.13mmol ; 0.01mL) 和 MsCl (0.12mmol ; 0.01mL)。将反应混合物搅拌过夜, 同时逐步加热至室温。在用 NH<sub>4</sub>Cl (1mL) 淬灭后, 用乙酸乙酯 (3\*3mL) 萃取, 将合并的有机相用水洗涤 (3mL), 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 真空浓缩。通过制备 TLC 纯化粗产物 (二氯甲烷 / 乙酸乙酯) 得到白色固体状标题化合物 (37mg ; 0.09mmol ; 77%)。

[0426] MS(ES)m/e 401 (M+H)<sup>+</sup>

[0427] <sup>1</sup>H NMR(丙酮-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 8.16 (s, 1H) ; 7.52 (d, 1H, J = 8.7Hz) ; 7.33 (s, 1H) ; 7.22 (t, 2H, J = 8.5Hz) ; 7.04 (d, 1H, J = 7.7Hz) ; 3.35 (s, 3H) ; 3.28 (s, 3H) ; 2.63 (m, 2H) ; 1.67 (m, 2H) ; 0.95 (m, 3H)。

[0428] b) N-[5-(2-羟基-4-丙基苯氧基)吡啶-2-基] 甲烷磺酰胺

[0429]



[0430] 在氩气下向 2-[(6-[(甲基磺酰基)氨基]吡啶-3-基)氧基]-5-丙基苯基甲烷磺酸酯 (0.09mmol ; 30mg) 在水 (0.5mL) 的溶液中加入 KOH (0.26mmol ; 15mg)。将反应混合物回流 4hr。在用 NH<sub>4</sub>Cl (1mL) 淬灭后, 用乙酸乙酯 (3\*3mL) 萃取, 将合并的有机相用水洗涤 (3mL), 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 真空浓缩, 得到白色固体状标题化合物 (37mg ; 0.09mmol ; 77%)。

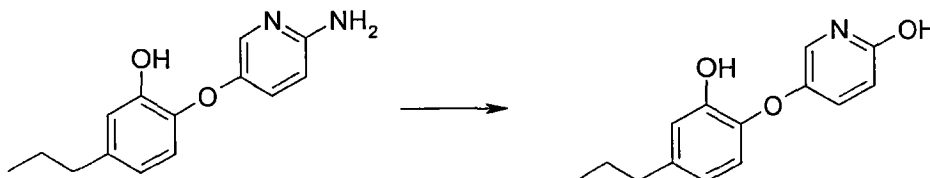
[0431] MS(ES) $m/e$  323(M+H)<sup>+</sup>

[0432] <sup>1</sup>H NMR(丙酮-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :7.99(d, 1H, J = 13.2Hz) ;7.31(d, 1H, J = 9.1Hz) ;7.16(d, 1H, J = 9.0Hz) ;6.94(d, 1H, J = 7.8Hz) ;6.89(s, 1H) ;6.73(d, 1H, J = 7.3Hz) ;3.24(s, 3H) ;2.80(s, 3H) ;2.54(t, 2H, J = 6.8Hz) ;1.64(se, 2H, J = 6.4Hz) ;0.95(t, 3, J = 6.3Hz)。

[0433] 实施例 24 :2-[(6-乙氧基吡啶-3-基)氧基]-5-丙基苯酚

[0434] a) 5-(2-羟基-4-丙基苯氧基)吡啶-2-醇

[0435]



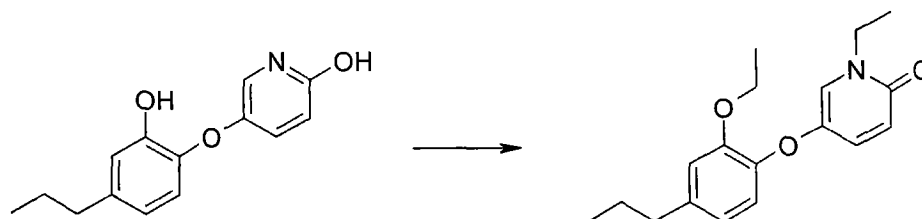
[0436] 在氩气下向冷却至 0℃ 的 2-[(6-氨基吡啶-3-基)氧基]-5-丙基苯酚 (0.20mmol ; 50mg) 在 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (35% ; 0.2mL) 的溶液中缓缓加入在水 (0.2mL) 中的 NaNO<sub>2</sub> (0.26mmol ; 18mg)。在 30 分钟后, 加入 CuSO<sub>4</sub> (3mmol ; 477mg) 在水中的 (1mL) 溶液, 然后加入 Cu<sub>2</sub>O (0.18mmol ; 26mg)。在 30 分钟后, 将混合物用 NaHCO<sub>3</sub>sat. (1mL) 中和, 用乙酸乙酯 (3\*3mL) 萃取。将合并的有机相用水洗涤 (3mL), 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 真空浓缩。通过制备 TLC 得到分析样品从而得到白色固体状标题化合物 (5mg ; 0.02mmol ; ca20%)。

[0437] MS(ES) $m/e$  246(M+H)<sup>+</sup>

[0438] <sup>1</sup>H RMN(CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm) :7.48(dd, 1H, J<sub>1</sub> = 9.8Hz, J<sub>2</sub> = 3.2Hz) ;7.01(d, 1H, J = 3.1Hz) ;6.80(d, 1H, J = 8.2Hz) ;6.76(d, 1H, J = 1.9Hz) ;6.63(dd, 1H, J<sub>1</sub> = 8.1Hz, J<sub>2</sub> = 2.0Hz) ;6.54(d, 1H, J = 9.8Hz) ;2.48(t, 2H, J = 7.8Hz) ;1.60(se, 2H, J = 7.5Hz) ;0.91(t, 3H, J = 7.4Hz)。

[0439] b) 5-(2-乙氧基-4-丙基苯氧基)-1-乙基吡啶-2(1H)-酮

[0440]

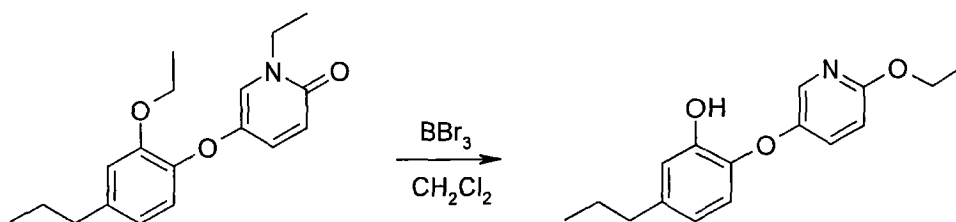


[0441] 在氩气下向冷却至 0℃ 的 5-(2-羟基-4-丙基苯氧基)吡啶-2-醇 (0.08mmol ; 20mg) 在无水 DMF (0.5mL) 的溶液中加入 LiOH (0.09mmol ; 2mg), 然后加入 EtBr (0.09mmol ; 0.007mL)。在使混合物升至室温后, 将反应用 NaHCO<sub>3</sub> (1mL) 中和, 用乙酸乙酯 (3\*3mL) 萃取。将合并的有机相用水 (3mL) 洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 真空浓缩得到褐色油状标题化合物 (14mg ; 0.05mmol ; 58%), 将其如此用于后续步骤。

[0442] MS(ES) $m/e$  302(M+H)<sup>+</sup>

[0443] c) 2-[(6-乙氧基吡啶-3-基)氧基]-5-丙基苯酚

[0444]



[0445] 根据实施例 1(b) 的步骤, 但将 6-氯-2-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶-3-胺替换为 5-(2-乙氧基-4-丙基苯氧基)-1-乙基吡啶-2(1H)-酮 (14mg; 0.05mmol), 在以制备 TLC(二氯甲烷/乙酸乙酯) 纯化后制得白色固体状标题化合物 (7mg; 51%)。

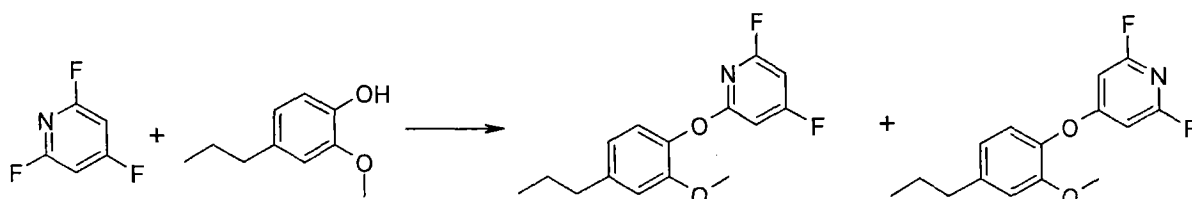
[0446] MS(ES)m/e 274(M+H)<sup>+</sup>

[0447] <sup>1</sup>H RMN(CDC1<sub>3</sub>) δ (ppm) :7.23(d, 1H, J = 6.8Hz) ;7.10(s, 1H) ;6.86(s, 1H) ;6.69(d, 1H, J = 8.0Hz) ;6.63(d, 1H, J = 8.0Hz) ;6.58(d, 1H, J = 9.8Hz) ;3.95(q, 2H, J = 7.1Hz) ;2.51(t, 2H, J = 7.7Hz) ;1.62(se, 2H, J = 7.8Hz) ;1.34(t, 3H, J = 7.2Hz) ;0.92(t, 3H, J = 7.3Hz)。

[0448] 实施例 25 :2-[(4,6-二氟吡啶-2-基)氧基]-5-丙基苯酚 (25A) 和 2-[(2,6-二氟吡啶-4-基)氧基]-5-丙基苯酚 (25B)

[0449] a) 2,4-二氟-6-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶和 2,6-二氟-4-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶

[0450]

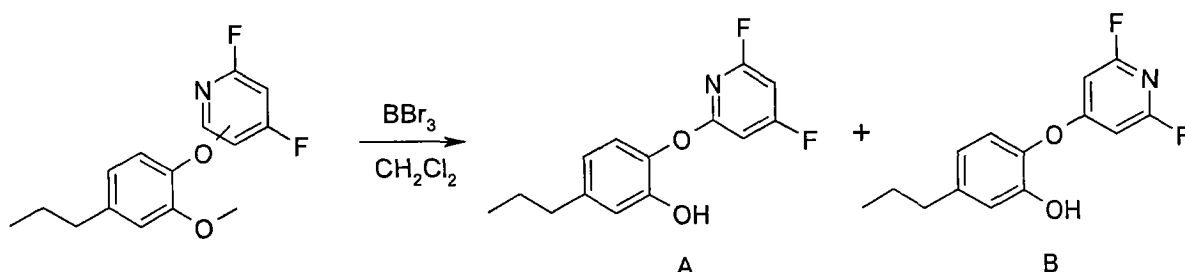


[0451] 根据实施例 5(a) 的步骤, 但将 2,6-二氟吡啶替换为 2,4,6-三氟吡啶 (0.32mL, 2mmol), 在硅胶色谱(梯度环己烷/二氯甲烷) 纯化后一同制得澄清油状的各标题化合物 (265mg; 47%)。

[0452] MS(ES)m/e 280(M+H)<sup>+</sup>

[0453] b) 2-[(4,6-二氟吡啶-2-基)氧基]-5-丙基苯酚 (25A) 和 2-[(2,6-二氟吡啶-4-基)氧基]-5-丙基苯酚 (25B)

[0454]



[0455] 根据实施例 5(b) 的步骤, 但将 2-氟-6-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶替换为 2,4-二氟-6-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶和 2,6-二氟-4-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶 (67mg, 0.24mmol), 制备 TLC(二氯甲烷/乙酸乙酯) 纯化后制得白色固体状标题化合物 A(11mg; 17%) 和澄清油状标题化合物 B(22mg; 35%)。

[0456] A :MS (ES)m/e 266 (M+H)<sup>+</sup>

[0457] <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :7.01 (d, 1H, J = 8.2Hz) ;6.92 (s, 1H) ;6.77 (d, 1H, J = 8.3Hz) ;6.49 (d, 1H, J = 8.7Hz) ;6.41 (d, 1H, J = 7.7Hz) ;5.72 (br, 1H) ;2.57 (t, 2H, J = 7.8Hz) ;1.67 (se, 2H, J = 7.3Hz) ;0.97 (t, 3H, J = 7.3Hz)。

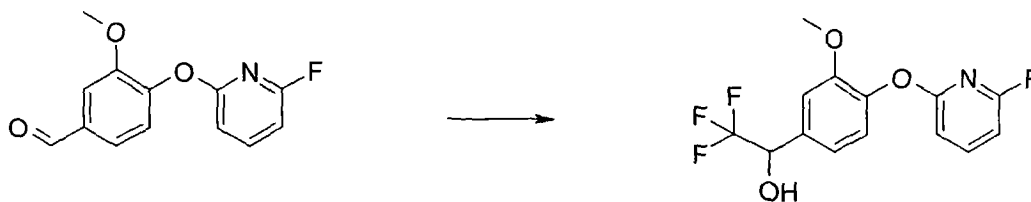
[0458] B :MS (ES)m/e 266 (M+H)<sup>+</sup>

[0459] <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :6.97 (d, 1H, J = 8.2Hz) ;6.92 (s, 1H) ;6.80 (d, 1H, J = 8.3Hz) ;6.36 (s, 2H) ;5.37 (br, 1H) ;2.58 (t, 2H, J = 7.8Hz) ;1.68 (se, 2H, J = 7.6Hz) ;0.97 (t, 3H, J = 7.4Hz)。

[0460] 实施例 26 :2-[(6-氟吡啶-2-基)氧基]-5-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)苯酚

[0461] a) 2,2,2-三氟-1-[4-[(6-氟吡啶-2-基)氧基]-3-甲氧基苯基]乙醇

[0462]

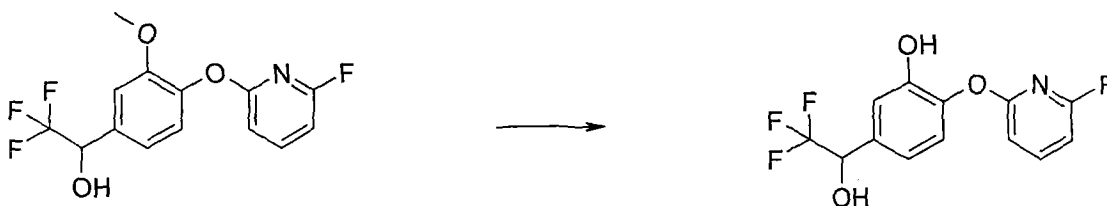


[0463] 在氩气下向 0℃ 的 4-[(6-氟吡啶-2-基)氧基]-3-甲氧基苯甲醛 (300mg ; 1.2mmol) 与三氟甲基三甲基硅烷 (228 μl ; 1.46mmol) 在 THF (3ml) 的溶液中加入 TBAF 在 THF 中的摩尔溶液 (10 μl ; 0.012mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 2h 并逐滴加入 HCl 的摩尔水溶液 (2.5ml ; 2.5mmol)。将反应混合物再搅拌 2h, 加入水和二乙醚。将水相进一步萃取 (2 x EtOAc)。将合并的有机相用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 真空浓缩得到白色固体状标题化合物 (333mg ; 1.05mmol ; 88%)。

[0464] <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :7.79 (q, 1H, J = 8.0Hz) ;7.24-7.20 (m, 2H) ;7.17-7.09 (m, 1H) ;6.81 (d, 1H, J = 8.0Hz) ;6.64 (d, 1H, J = 7.8Hz) ;5.10 (m, 1H) ;3.85 (s, 3H)。

[0465] b) 2-[(6-氟吡啶-2-基)氧基]-5-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)苯酚

[0466]



[0467] 根据实施例 5 (b) 的步骤, 但将 2-氟-6-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶替换为 2,2,2-三氟-1-[4-[(6-氟吡啶-2-基)氧基]-3-甲氧基苯基]乙醇 (0.15mmol ; 50mg) 并加入 3.5 当量 (0.47mmol ; 470 μl) 的三溴化硼, 在以制备 TLC 在硅胶上 (乙酸乙酯 / 环己烷 -40/60) 纯化后以 84% 收率制得标题化合物 (0.13mmol ; 38mg)。

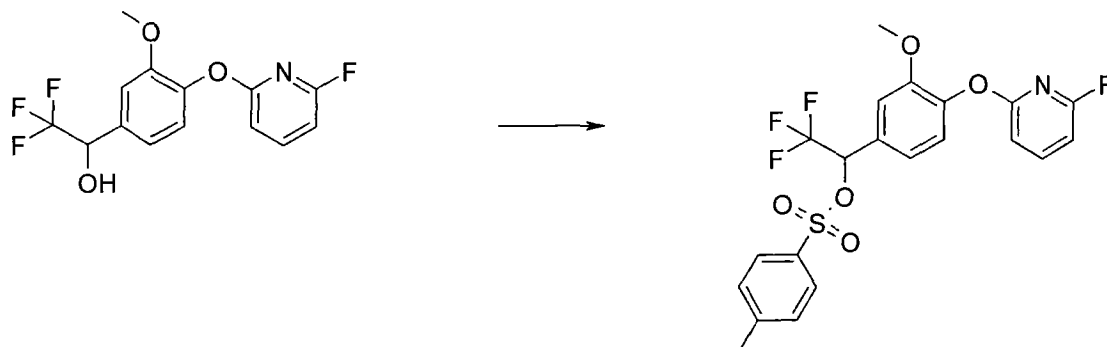
[0468] MS (ES) 304 [M+1]<sup>+</sup>

[0469] <sup>1</sup>H NMR(DMSO) δ (ppm) :9.79 (s, 1H) ;7.97 (q, 1H, J = 8.3Hz) ;7.12 (s, 1H) ;7.11 (d, 1H, J = 8.1Hz) ;6.96 (d, 1H, J = 9.1Hz) ;6.85 (d, 1H, J = 8.0Hz) ;6.81 (d, 2H, J = 5.4Hz) ;5.11 (qt, 1H)。

[0470] 实施例 27 :2-[(6-氟吡啶-2-基)氧基]-5-(2,2,2-三氟乙基)苯酚

[0471] a) 2,2,2-三氟-1-[4-[(6-氟吡啶-2-基)氧基]-3-甲氧基苯基]乙基 4-甲基苯磺酸酯

[0472]

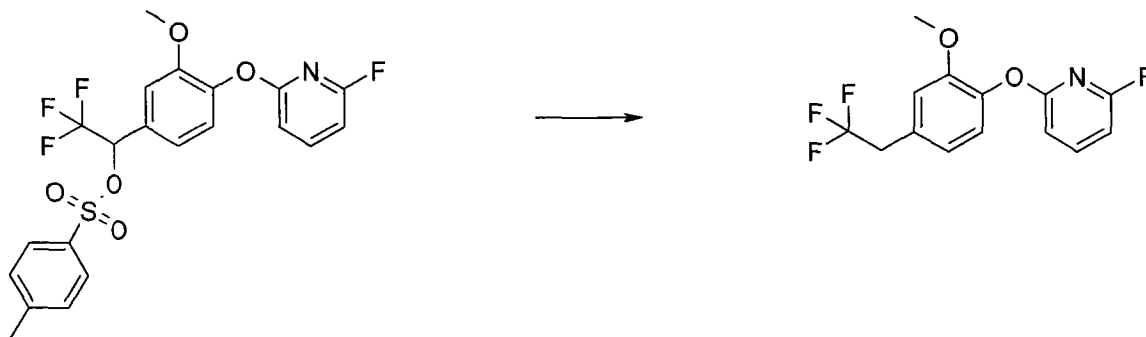


[0473] 在氩气下向 0°C 的 2,2,2-三氟-1-[4-[(6-氟吡啶-2-基)氧基]-3-甲氧基苯基]乙醇 (0.52mmol ;165mg)、甲苯磺酰氯 (0.57mmol ;109mg) 和 DMAP (0.01mmol ;1.5mg) 在二氯甲烷 (4mL) 的溶液中加入 TEA (1.04mmol ;145  $\mu$ l)。将反应混合物在室温下搅拌 3h, 然后用盐水洗涤 (2x), 用  $MgSO_4$  干燥, 浓缩并用制备 TLC 在硅胶上纯化 (乙酸乙酯 / 环己烷 -30/70) 得到标题化合物 (101mg ;0.21mmol ;41%)。

[0474]  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) :7.78 (q, 1H,  $J = 8.6$ Hz) ;7.65 (d, 2H,  $J = 8.2$ Hz) ;7.29 (d, 2H,  $J = 8.6$ Hz) ;7.06 (d, 1H,  $J = 8.2$ Hz) ;6.92 (d, 1H,  $J = 9.7$ Hz) ;6.86 (s, 1H) ;6.77 (d, 1H,  $J = 8.0$ Hz) ;6.63 (d, 1H,  $J = 8.1$ Hz) ;5.69 (q, 1H,  $J = 6.3$ Hz) ;3.67 (s, 3H) ;2.40 (s, 3H)。

[0475] b) 2-氟-6-[2-甲氧基-4-(2,2,2-三氟乙基)苯氧基]吡啶

[0476]



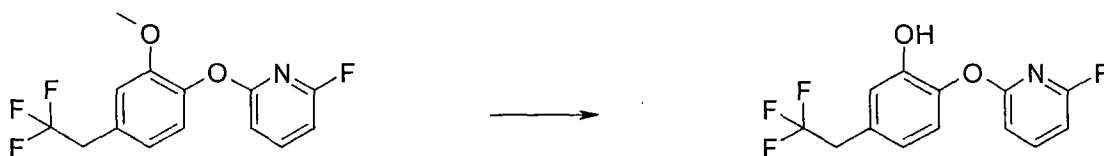
[0477] 将 2,2,2-三氟-1-[4-[(6-氟吡啶-2-基)氧基]-3-甲氧基苯基]乙基 4-甲基苯磺酸酯 (0.2mmol ;96mg) 在乙醇 (3ml) 中的含有催化量 Pd/C (10%湿 ;0.014mmol ;30mg) 的溶液在室温下在 2.5atm 的氢气下搅拌 16h。通过制备 TLC 在硅胶上纯化 (乙酸乙酯 / 环己烷 -30/70) 得到标题化合物 (48mg ;0.16mmol ;80%)。

[0478] MS (ES) 302  $[M+1]^+$

[0479]  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) :7.75 (q, 1H,  $J = 7.9$ Hz) ;7.13 (d, 1H,  $J = 8.5$ Hz) ;6.96-6.90 (m, 2H) ;6.76 (d, 1H,  $J = 7.3$ Hz) ;6.59 (d, 1H,  $J = 7.9$ Hz) ;3.80 (s, 3H) ;3.40 (q, 1H,  $J = 10.9$ Hz)。

[0480] c) 2-[(6-氟吡啶-2-基)氧基]-5-(2,2,2-三氟乙基)苯酚

[0481]



[0482] 根据实施例 5(b) 的步骤, 但将 2-氟-6-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶替换为 2-氟-6-[2-甲氧基-4-(2,2,2-三氟乙基)苯氧基]吡啶 (0.14mmol ;43mg) 并加入 3.5 当量 (0.5mmol ;500  $\mu$ l) 的三溴化硼, 在以制备 TLC 在硅胶上 (乙酸乙酯 / 环己烷 -30/70) 纯化后以 75% 的收率制得标题化合物 (0.11mmol ;30mg) 制备 TLC 在硅胶上 (乙酸乙酯 / 环己烷 -30/70)。

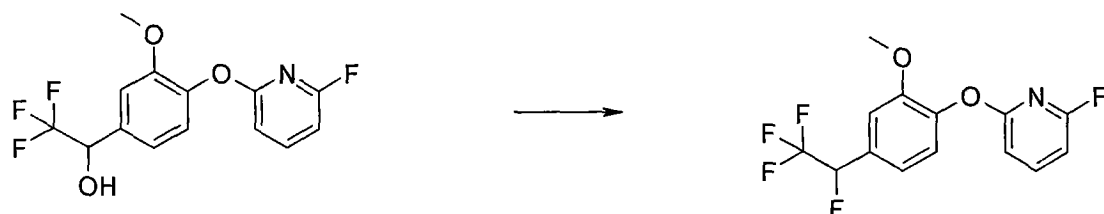
[0483] MS (ES) 288 [M+1]<sup>+</sup>

[0484] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) :7.84 (q, 1H, J = 7.6Hz) ;7.12 (d, 1H, J = 8.7Hz) ;7.05 (s, 1H) ;6.89-6.82 (m, 2H) ;6.71 (d, 1H, J = 6.3Hz) ;6.02 (s br, 1H) ;3.36 (q, 1H, J = 10.3Hz)。

[0485] 实施例 28 :2-[ (6-氟吡啶-2-基) 氧基 ]-5-(三氟乙基) 苯酚

[0486] a) 2-氟-6-[2-甲氧基-4-(1,2,2,2-四氟乙基)苯氧基]吡啶

[0487]

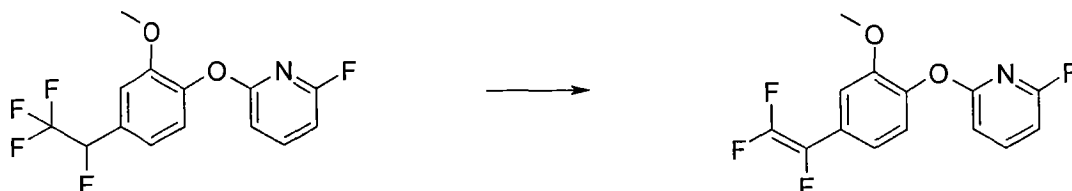


[0488] 在氩气下向 -78 $^{\circ}$ C 的 2,2,2-三氟-1-[4-[(6-氟吡啶-2-基)氧基]-3-甲氧基苯基]乙醇 (0.22mmol ;70mg) 在二氯甲烷 (2mL) 的溶液中逐滴加入 DAST (0.22mmol ;29  $\mu$ l)。使反应混合物回到室温 2h 并用盐水淬灭 (3mL)。收集水相, 用碳酸氢钠中和并用氯仿萃取两次。合并有机相, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 浓缩并用制备 TLC 在硅胶上纯化 (乙酸乙酯 / 环己烷 -30/70) 得到标题化合物 (25mg ;0.08mmol ;37%)。

[0489] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) :7.78 (q, 1H, J = 8.1Hz) ;7.22 (d, 1H, J = 8.0Hz) ;7.10 (m, 2H) ;6.80 (d, 1H, J = 8.0Hz) ;6.62 (d, 1H, J = 7.8Hz) ;5.62 (dq, 1H, J = 37.8 和 6.2Hz) ;3.82 (s, 3H)。

[0490] b) 2-氟-6-[2-甲氧基-4-(三氟乙基)苯氧基]吡啶

[0491]



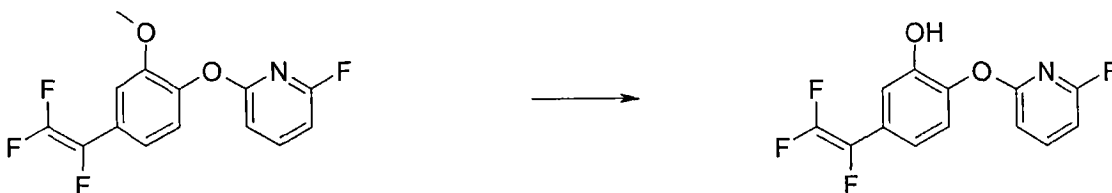
[0492] 在氩气下向在 0 $^{\circ}$ C 的 2-氟-6-[2-甲氧基-4-(1,2,2,2-四氟乙基)苯氧基]吡啶 (0.078mmol ;25mg) 在 THF (1mL) 的溶液中逐滴加入 LiHMDS 在 THF 中的摩尔溶液 (0.094mmol ;94  $\mu$ l)。使反应混合物回到室温 16h。浓缩并用制备 TLC 在硅胶上 (乙酸乙酯 / 环己烷 -30/70) 纯化得到标题化合物 (10mg ;0.033mmol ;43%)。

[0493] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) :7.73 (q, 1H, J = 7.9Hz) ;7.21 (d, 1H, J = 8.1Hz) ;7.12 (d, 1H, J = 9.9Hz) ;7.11 (s, 1H) ;6.80 (d, 1H, J = 7.9Hz) ;6.61 (d, 1H, J = 7.7Hz) ;3.81 (s,

3H)。

[0494] c) 2-[(6-氟吡啶-2-基)氧基]-5-(三氟乙烯基)苯酚

[0495]



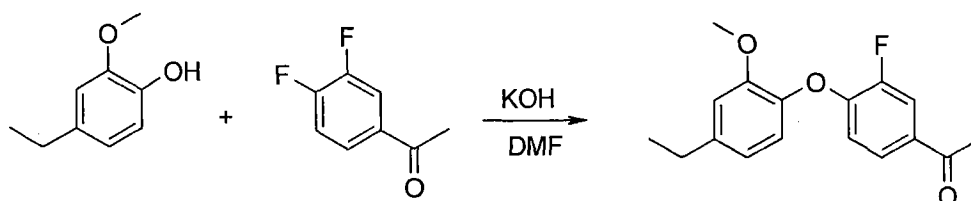
[0496] 根据实施例 5(b) 的步骤, 但将 2-氟-6-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶替换为 2-氟-6-[2-甲氧基-4-(三氟乙烯基)苯氧基]吡啶 (0.033mmol ; 10mg) 并加入 3.5 当量 (0.117mmol ; 117  $\mu$ l) 的三溴化硼, 在通过制备 TLC 在硅胶上 (乙酸乙酯 / 环己烷 -30/70) 纯化后以 64% 的收率制得标题化合物 (0.021mmol ; 6mg)。

[0497]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 7.76 (q, 1H,  $J = 8.0\text{Hz}$ ) ; 7.13 (d, 1H,  $J = 1.9\text{Hz}$ ) ; 7.11 (d, 1H,  $J = 8.6\text{Hz}$ ) ; 6.98 (d, 1H,  $J = 10.0\text{Hz}$ ) ; 6.80 (d, 1H,  $J = 8.0\text{Hz}$ ) ; 6.63 (d, 1H,  $J = 9.6\text{Hz}$ ) ; 6.00 (s br, 1H)。

[0498] 实施例 29 : 1-[4-(4-乙基-2-羟基苯氧基)-3-氟苯基]乙酮

[0499] a) 1-[4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-3-氟苯基]乙酮

[0500]

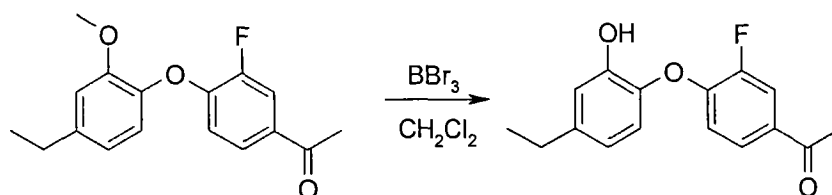


[0501] 根据实施例 4(a) 的步骤, 但将 2,6-二氟吡啶替换为 1-(3,4-二氟苯基)乙酮 (0.77mmol ; 0.97ml), 分离得到浅褐色标题化合物 (244mg ; 定量的), 将其不经纯化而使用。

[0502] MS (ES)  $m/e$  289 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

[0503] b) 1-[4-(4-乙基-2-羟基苯氧基)-3-氟苯基]乙酮

[0504]



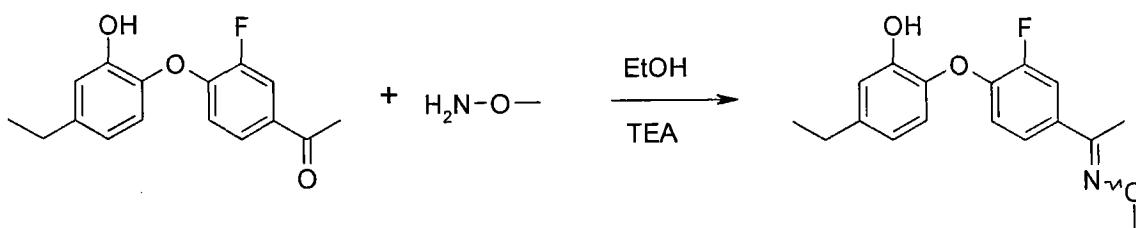
[0505] 根据实施例 1(b) 的步骤, 但将 6-氯-2-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶-3-胺替换为 1-[4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-3-氟苯基]乙酮 (244mg ; 0.70mmol), 在通过制备 TLC (环己烷 / 乙酸乙酯 : 7/3) 纯化后得到标题化合物的分析样品 (11mg ; 5%)。

[0506] MS (ES)  $m/e$  275 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

[0507]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 9.38 (dd, 1H,  $J_1 = 2.0\text{Hz}$ ,  $J_2 = 11.6\text{Hz}$ ) ; 7.65 (d, 1H,  $J = 8.4\text{Hz}$ ) ; 6.95 (t, 2H,  $J = 8.0\text{Hz}$ ) ; 6.85 (d, 1H,  $J = 8.1\text{Hz}$ ) ; 6.72 (d, 1H,  $J = 8.0\text{Hz}$ ) ; 5.59 (s, 1H) ; 2.62 (q, 2H,  $J = 7.6\text{Hz}$ ) ; 2.56 (s, 3H) ; 1.24 (t, 3H,  $J = 7.5\text{Hz}$ )。

[0508] 实施例 30 : (1E)-1-[4-(4-乙基-2-羟基苯氧基)-3-氟苯基]乙酮-O-甲基脞

[0509]



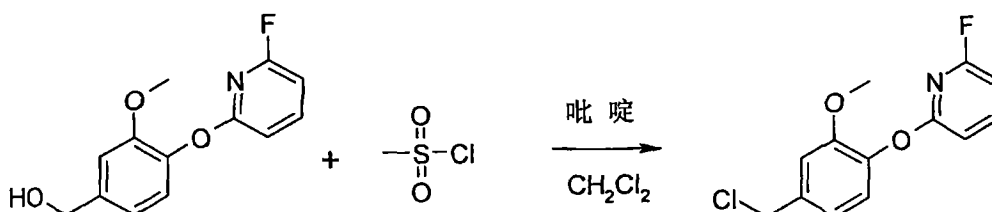
[0510] 在氩气下向 1-[4-(4-乙基-2-羟基苯氧基)-3-氟苯基]乙酮 (46mg ;0.17mmol) 在乙醇 (1mL) 的溶液中加入 O-甲基羟胺盐酸盐 (14mg ;0.17mmol) 和 0.05mL 的三乙胺。将反应物搅拌至室温过夜。将混合物真空浓缩,在制备 TLC(14.5mg ;0.048mmol ;28%) 纯化后得到浅褐色油状目标产物。

[0511]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm) :7.53(dd, 1H,  $J_1 = 1.9\text{Hz}$ ,  $J_2 = 12.0\text{Hz}$ ) ;7.33(d, 1H,  $J = 8.5\text{Hz}$ ) ;6.99(t, 1H,  $J = 8.5\text{Hz}$ ) ;6.90(d, 1H,  $J = 1.5\text{Hz}$ ) ;6.75(d, 1H,  $J = 8.3\text{Hz}$ ) ;6.66(dd, 1H,  $J_1 = 1.4\text{Hz}$ ,  $J_2 = 8.2\text{Hz}$ ) ;5.54(s, 1H) ;3.99(s, 3H) ;2.60(q, 2H,  $J = 7.6\text{Hz}$ ) ;2.19(s, 3H) ;1.23(t, 3H,  $J = 7.6\text{Hz}$ ) 。

[0512] 实施例 31 :2-[(6-氟吡啶-2-基)氧基]-5-(1H-咪唑-1-基甲基)苯酚

[0513] a) 2-[4-(氯甲基)-2-甲氧基苯氧基]-6-氟吡啶

[0514]

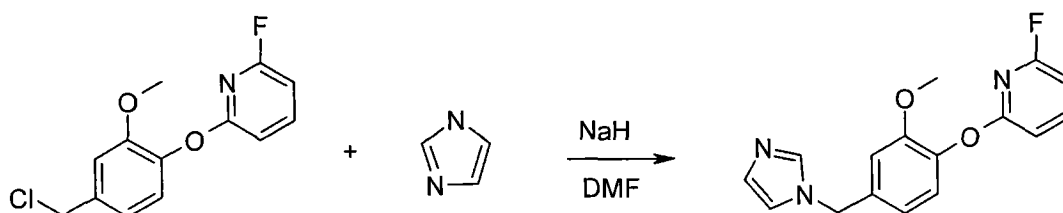


[0515] 在氩气下向冷却至  $-40^\circ\text{C}$  的 {4-[(6-氟吡啶-2-基)氧基]-3-甲氧基苯基} 甲醇 (367mg ;1.47mmol) 在二氯甲烷 (6mL) 的溶液中加入吡啶 (131  $\mu\text{L}$  ;1.62mmol) 然后加入甲烷磺酰氯 (115  $\mu\text{L}$  ;1.47mmol)。将反应混合物搅拌 6hr,并逐渐升至室温。将混合物冷却至  $-40^\circ\text{C}$ ,加入吡啶 (50  $\mu\text{L}$  ;0.62mmol) 和甲烷磺酰氯 (40  $\mu\text{L}$  ;0.51mmol)。将反应搅拌过夜,并逐渐升至室温。将反应用饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10mL) 水解,用乙酸乙酯 (2\*5mL) 萃取。将合并的有机相用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥,真空浓缩。在硅胶上纯化 (环己烷 / 乙酸乙酯 :95/5) 后得到低粘度油状标题化合物 (185mg ;47%) 。

[0516]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm) :7.75(q, 1H,  $J = 7.6\text{Hz}$ ) ;7.10(d, 1H,  $J = 7.9\text{Hz}$ ) ;7.04(s, 1H) ;7.00(d, 1H,  $J = 8.1\text{Hz}$ ) ;6.74(d, 1H,  $J = 7.9\text{Hz}$ ) ;6.57(dd, 1H,  $J_1 = 7.8\text{Hz}$ ,  $J_2 = 1.8\text{Hz}$ ) ;4.60(s, 2H) ;3.79(s, 3H) 。

[0517] b) 2-氟-6-[4-(1H-咪唑-1-基甲基)-2-甲氧基苯氧基]吡啶

[0518]

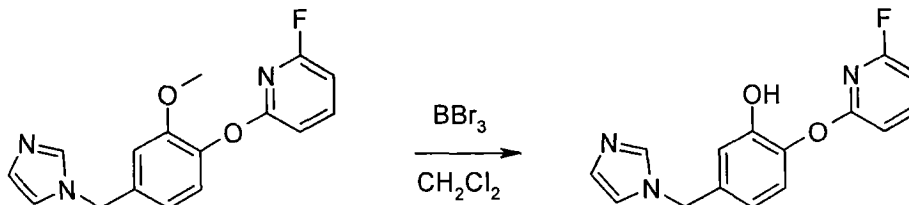


[0519] 在氩气下向咪唑 (18mg ;0.27mmol) 和 NaH(12mg ;0.30mmol) 在 DMF(1mL) 的溶液中加入 2-[4-(氯甲基)-2-甲氧基苯氧基]-6-氟吡啶 (65mg ;0.24mmol) 在 DMF(1mL) 的

溶液中。将反应混合物搅拌过夜,至 40℃。在浓缩后,将反应用饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1mL) 水解,用  $\text{AcOEt}$  (2\*1mL) 萃取。将合并的有机相用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥,真空浓缩,得到标题化合物 (68mg ; 93%)。

[0520] c) 2-[(6-氟吡啶-2-基)氧基]-5-(1H-咪唑-1-基甲基)苯酚

[0521]



[0522] 根据实施例 1(b) 的步骤,但将 6-氯-2-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶-3-胺替换为 2-氟-6-[4-(1H-咪唑-1-基甲基)-2-甲氧基苯氧基]吡啶 (68mg ; 0.23mmol), 制备 TLC (二氯甲烷 / 甲醇 : 9/1) 纯化后得到白色固体状标题化合物 (16mg ; 24%)。

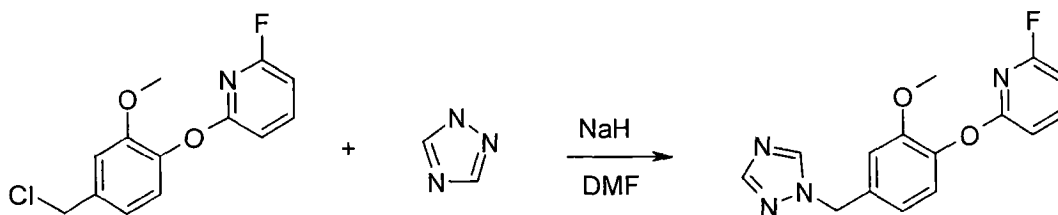
[0523] MS(ES)m/e 286 (M+H)<sup>+</sup>

[0524] <sup>1</sup>H NMR (MeOD)  $\delta$  (ppm) : 7.93 (m, 2H) ; 7.28 (s, 1H) ; 7.12 (m, 2H) ; 6.84 (m, 3H) ; 6.72 (dd, 1H,  $J_1 = 7.8\text{Hz}$ ,  $J_2 = 2.0\text{Hz}$ ) ; 5.27 (s, 2H)。

[0525] 实施例 32 : 2-[(6-氟吡啶-2-基)氧基]-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)苯酚

[0526] a) 2-氟-6-[2-甲氧基-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)苯氧基]吡啶

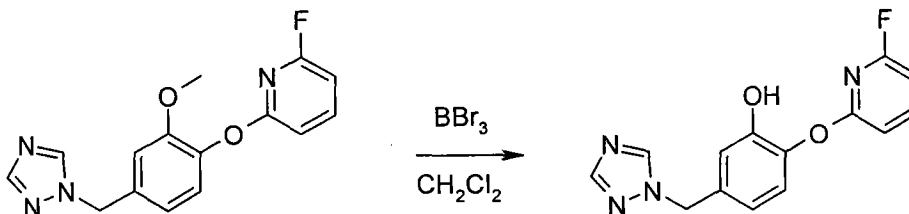
[0527]



[0528] 在氩气下向三唑 (18mg ; 0.267mmol) 和  $\text{NaH}$  (10mg ; 0.25mmol) 在  $\text{DMF}$  (1mL) 的溶液中加入 2-[4-(氯甲基)-2-甲氧基苯氧基]-6-氟吡啶 (65mg ; 0.243mmol) 在  $\text{DMF}$  (1mL) 的溶液中。将反应混合物在 40℃ 搅拌过夜。在浓缩后,将反应用饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1mL) 水解,用  $\text{AcOEt}$  (2\*1mL) 萃取。将合并的有机相用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥,真空浓缩,得到标题化合物 (72mg ; 定量的)。

[0529] b) 2-[(6-氟吡啶-2-基)氧基]-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)苯酚

[0530]

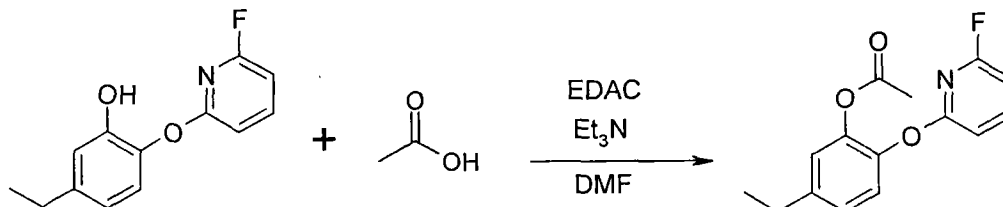


[0531] 根据实施例 1(b) 的步骤,但将 6-氯-2-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶-3-胺替换为 2-氟-6-[2-甲氧基-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)苯氧基]吡啶 (71mg ; 0.24mmol), 在以制备 TLC 在硅胶上 (二氯甲烷 / 甲醇 - 9/1) 纯化后制得标题化合物 (37mg ; 54%)。

[0532]  $^1\text{H}$  NMR (MeOD)  $\delta$  (ppm) : 8.75 (s, 1H) ; 8.08 (s, 1H) ; 7.74 (q, 1H,  $J = 7.7\text{Hz}$ ) ; 6.95 (d, 1H,  $J = 8.2\text{Hz}$ ) ; 6.82 (d, 1H,  $J = 1.8\text{Hz}$ ) ; 6.76 (dd, 1H,  $J_1 = 8.1\text{Hz}$ ,  $J_2 = 1.8\text{Hz}$ ) ; 6.64 (dd, 1H,  $J_1 = 8.0\text{Hz}$ ,  $J_2 = 1.0\text{Hz}$ ) ; 6.55 (dd, 1H,  $J_1 = 7.8\text{Hz}$ ,  $J_2 = 2.2\text{Hz}$ ) ; 5.32 (s, 2H)。

[0533] 实施例 33 : 5-乙基-2-[(6-氟吡啶-2-基)氧基]苯基乙酸酯

[0534]



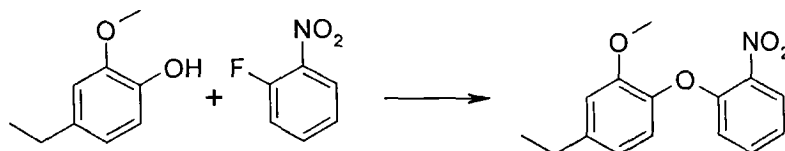
[0535] 在氩气下向冷却至  $0^\circ\text{C}$  的 5-乙基-2-(6-氟-吡啶-2-基氧基)-苯酚 (20mg ; 0.09mmol) 在二甲基甲酰胺 (2mL) 的溶液中加入三乙胺 (36  $\mu\text{L}$  ; 0.26mmol) 和乙酸 (10  $\mu\text{L}$  ; 0.18mmol)。将反应混合物搅拌过夜,并逐渐升至室温。将反应浓缩,用饱和  $\text{NaHCO}_3$  (5mL) 稀释并用乙酸乙酯 (3\*3mL) 萃取。将合并的有机相用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥,真空浓缩,在中性的氧化铝凝胶上纯化 (环己烷 / 乙酸乙酯 : 9/1) 后得到澄清油状标题化合物 (8mg ; 34%)。

[0536]  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm) : 7.73 (q, 1H,  $J = 8.0\text{Hz}$ ) ; 7.11 (m, 2H) ; 6.72 (d, 1H,  $J = 8.0\text{Hz}$ ) ; 6.60 (dd, 1H,  $J_1 = 7.8\text{Hz}$ ,  $J_2 = 2.4\text{Hz}$ ) ; 2.67 (q, 2H,  $J = 7.6\text{Hz}$ ) ; 2.11 (s, 3H) ; 1.26 (t, 3H,  $J = 7.6\text{Hz}$ )。

[0537] 实施例 34 : 2-(2-氨基苯氧基)-5-乙基苯酚

[0538] a) 4-乙基-2-甲氧基-1-(2-硝基苯氧基)苯

[0539]

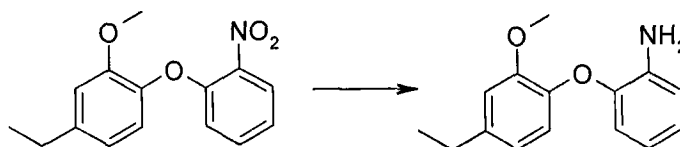


[0540] 根据实施例 21 (a3) 的步骤,但将 3-氟-2-硝基吡啶替换为 2-氟硝基苯 (0.72mmol ; 102mg),以定量的收率制得标题化合物 (205mg) 并将其不经进一步纯化而使用。

[0541] MS (ES)  $m/e$  274 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

[0542] b) 2-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)苯胺

[0543]

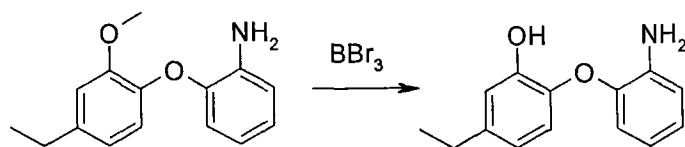


[0544] 根据实施例 20 (b) 的步骤,但将 4-乙基-2-甲氧基-1-[4-硝基-2-(三氟甲基)苯氧基]苯替换为 4-乙基-2-甲氧基-1-(2-硝基苯氧基)苯 (0.66mmol ; 180mg) 并将 THF 替换为乙醇,以定量的收率制得标题化合物 (181mg) 并将其不经进一步纯化而使用。

[0545] MS (ES)  $m/e$  244 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

[0546] c) 2-(2-氨基苯氧基)-5-乙基苯酚

[0547]



[0548] 根据实施例 1 (b) 的步骤, 但将 6-氯-2-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶-3-胺替换为 2-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)苯胺 (50mg ;0.21mmol), 通过制备 TLC 在硅胶上 (二氯甲烷 / 甲醇 -40/60) 纯化后以 42% 的收率制得标题化合物 (0.09mmol ;20mg)。

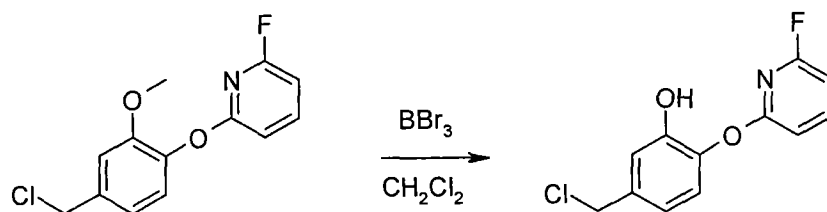
[0549] MS(ES)m/e 244 (M+H)<sup>+</sup>

[0550] <sup>1</sup>H RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :6.93 (t, 1H, J = 7.4Hz) ;6.89-6.85 (m, 2H) ;6.82-6.79 (m, 2H) ;6.76-6.72 (m, 1H) 6.64 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 8.1Hz ;J<sub>2</sub> = 1.8Hz) ;2.58 (q, 2H, J = 7.6Hz) ;1.22 (t, 3H, J = 7.6Hz)。

[0551] 实施例 36 :2-[(6-氟吡啶-2-基)氧基]-5-(甲氧基甲基)苯酚

[0552] a)5-(氯甲基)-2-[(6-氟吡啶-2-基)氧基]苯酚

[0553]



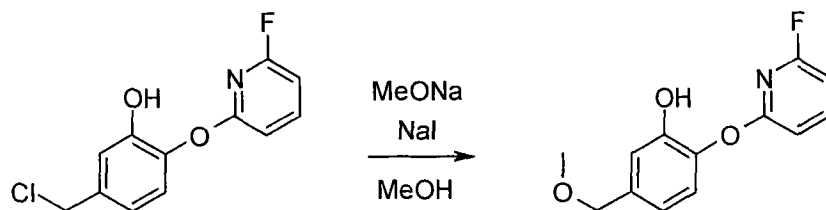
[0554] 根据实施例 1 (b) 的步骤, 但将 6-氯-2-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶-3-胺替换为 2-[4-(氯甲基)-2-甲氧基苯氧基]-6-氟吡啶 (205mg ;0.77mmol), 不经纯化制得浅褐色固体状标题化合物 (185mg ;95%)。

[0555] MS(ES)m/e 254 (M+H)<sup>+</sup>

[0556] <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :7.81 (q, 1H, J = 8.0Hz) ;7.11 (m, 2H) ;6.95 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 8.2Hz, J<sub>2</sub> = 1.9Hz) ;6.83 (d, 1H, J = 8.0Hz) ;6.68 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 7.9Hz, J<sub>2</sub> = 2.1Hz) ;4.55 (s, 2H)。

[0557] b)2-[(6-氟吡啶-2-基)氧基]-5-(甲氧基甲基)苯酚

[0558]



[0559] 在氩气下向 5-(氯甲基)-2-[(6-氟吡啶-2-基)氧基]苯酚 (50mg ;0.20mmol) 在甲醇 (1mL) 的溶液中加入甲醇钠 (sodium methoxylate) (3.94mmol ;22mg) 和碘化钠 (0.07mmol ;10mg)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应用饱和 NH<sub>4</sub>Cl (5mL) 水解, 用乙酸乙酯 (3\*2mL) 萃取, 并用 5mL 的饱和 NaHCO<sub>3</sub> 洗涤。将合并的有机相用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 真空浓缩, 不经进一步纯化制得浅黄色油状标题化合物 (49mg ;100%)。

[0560] MS(ES)m/e 250 (M+H)<sup>+</sup>

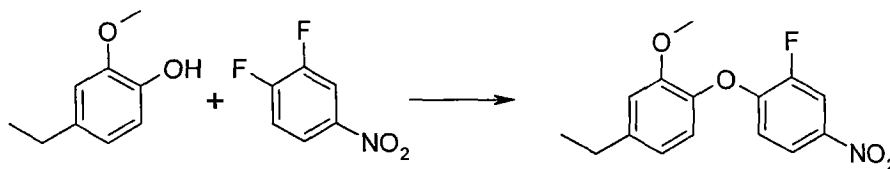
[0561] <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :7.77 (q, 1H, J = 8.0Hz) ;7.07 (m, 2H) ;6.89 (dd, 1H, J<sub>1</sub>

= 8.1Hz,  $J_2 = 1.3\text{Hz}$ ); 6.77(d, 1H,  $J = 7.8\text{Hz}$ ); 6.65(dd, 1H,  $J_1 = 7.8\text{Hz}$ ,  $J_2 = 2.1\text{Hz}$ ); 4.42(s, 2H); 3.40(s, 3H)。

[0562] 实施例 37 :5-乙基-2-{{2-氟-4-[(4-羟基丁基)氨基]苯氧基}苯酚

[0563] a) 4-乙基-1-(2-氟-4-硝基苯氧基)-2-甲氧基苯

[0564]

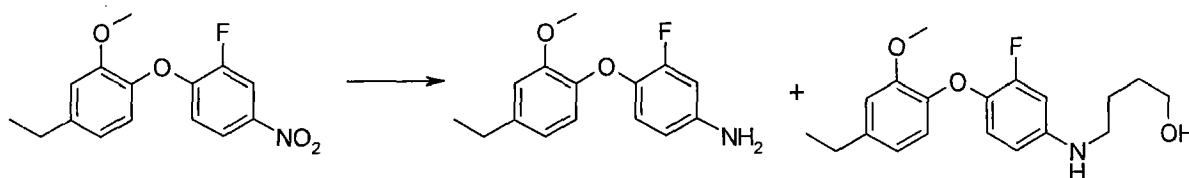


[0565] 根据实施例 20(a) 的步骤, 但将 1-氟-4-硝基-2-(三氟甲基)苯替换为 3,4-二氟硝基苯 (318mg; 2.0mmol), 制得黄色固体状标题化合物 (551mg; 95%), 将其不经进一步纯化而使用。

[0566] MS(ES)m/e 292(M+H)<sup>+</sup>。

[0567] b) 4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-3-氟苯胺和 4-{{[4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-3-氟苯基]氨基}丁-1-醇

[0568]



[0569] 根据实施例 20(b) 的步骤, 但将 4-乙基-2-甲氧基-1-[4-硝基-2-(三氟甲基)苯氧基]苯替换为 4-乙基-1-(2-氟-4-硝基苯氧基)-2-甲氧基苯 (551mg; 1.89mmol), 在硅胶上 (梯度: 环己烷 / 乙酸乙酯) 纯化后得到两化合物:

[0570] 4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-3-氟苯胺 (202mg; 40%)

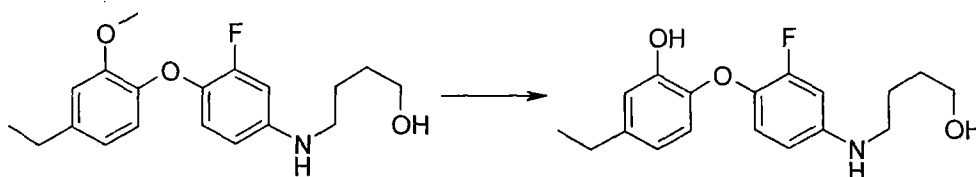
[0571] MS(ES)m/e 262(M+H)<sup>+</sup>。

[0572] 4-{{[4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-3-氟苯基]氨基}丁-1-醇 (30mg; 5%)

[0573] MS(ES)m/e 334(M+H)<sup>+</sup>。

[0574] c) 5-乙基-2-{{2-氟-4-[(4-羟基丁基)氨基]苯氧基}苯酚

[0575]



[0576] 根据实施例 1(b) 的步骤, 但将 6-氯-2-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶-3-胺替换为 4-{{[4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-3-氟苯基]氨基}丁-1-醇 (30mg; 0.009mmol), 用制备 TLC (二氯甲烷 / 甲醇 : 95/5) 纯化后制得浅褐色固体状标题化合物 (24mg; 83%)。

[0577] MS(ES)m/e 320(M+H)<sup>+</sup>

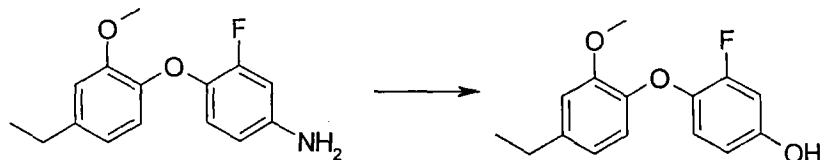
[0578] <sup>1</sup>H RMN(CDC<sub>3</sub>) δ (ppm) : 6.90(m, 2H); 6.60(m, 2H); 6.42(d, 1H,  $J = 12.8\text{Hz}$ ); 6.33(d, 1H,  $J = 8.7\text{Hz}$ ); 3.71(m, 2H); 3.12(t, 2H,  $J = 5.9\text{Hz}$ ); 2.56(q, 2H,  $J = 7.6\text{Hz}$ );

1.70(s1,4H) ;1.20(t,3H, J = 7.6Hz)。

[0579] 实施例 38 :2-{3-[4-(4-乙基-2-羟基-苯氧基)-3-氟-苯氧基]-丙基}-异吲哚-1,3-二酮

[0580] a) 4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-3-氟苯胺

[0581]

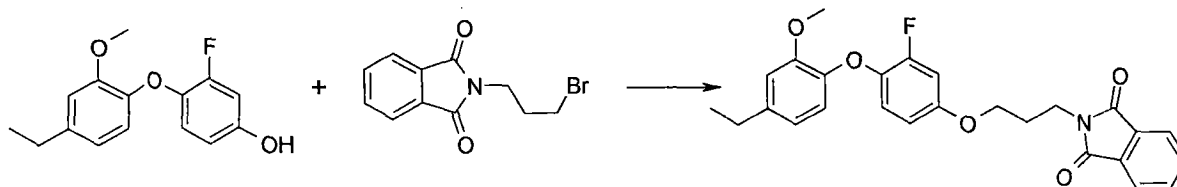


[0582] 向 0 °C 的 4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-3-氟苯胺 (215mg ;0.82mmol) 在 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>35% 的溶液中加入 NaNO<sub>2</sub>(69mg ;1mmol) 在水 (1mL) 的溶液中。将混合物在 0 °C 搅拌 30 分钟。加入硫酸铜 (II) (1.85g ;11.6mmol) 在 6mL 水的溶液中, 然后加入氧化亚铜 (I) (99mg ;0.69mmol)。将反应在室温下搅拌 45 分钟, 然后用 NaHCO<sub>3</sub>sat (6mL) 和 NH<sub>4</sub>OH 水解。将混合物用乙酸乙酯 (3\*5mL) 萃取。将合并的有机相用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 真空浓缩。制备 TLC (环己烷 / 乙酸乙酯 :7/3) 纯化后得到油状标题化合物 (85mg ;0.032mmol ;39%)。

[0583] MS(ES)m/e 285 (M+Na)<sup>+</sup>

[0584] b) 2-{3-[4-(4-乙基-2-甲氧基-苯氧基)-3-氟-苯氧基]-丙基}-异吲哚-1,3-二酮

[0585]



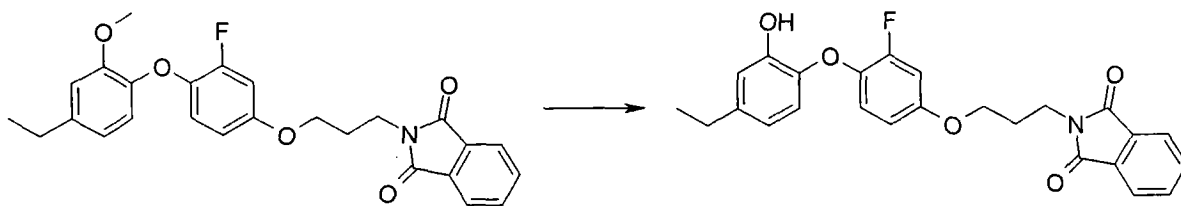
[0586] 在氩气下向 4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-3-氟苯酚 (0.32mmol ;85mg) 在无水丙酮 (3mL) 的溶液中加入氢氧化钾 (0.39mmol ;54mg)、NaI (0.065mmol ;10mg) 和 N-(3-溴丙基)邻苯二甲酰亚胺 (0.40mmol ;107mg)。将反应在 50 °C 搅拌 3 天。将混合物真空浓缩, 用 NH<sub>4</sub>Cl sat. (5mL) 水解并用乙酸乙酯 (3\*3mL) 萃取。将合并的有机相用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 真空浓缩。制备 TLC (环己烷 / 乙酸乙酯 :7/3) 纯化后得到油状标题化合物 (75mg ;0.17mmol ;51%)。

[0587] MS(ES)m/e 285 (M+Na)<sup>+</sup>

[0588] <sup>1</sup>H RMN(CDC1<sub>3</sub>) δ (ppm) :7.83(dd,2H, J<sub>1</sub> = 5.2Hz ;J<sub>2</sub> = 3.0Hz) ;7.71(dd,2H, J<sub>1</sub> = 5.2Hz ;J<sub>2</sub> = 2.9Hz) ;6.86(t,1H, J = 9.1Hz) ;6.80(s,1H) ;6.67(s,2H) ;6.61(dd,1H, J<sub>1</sub> = 12.1Hz ;J<sub>2</sub> = 2.5Hz) ;6.50(d,1H, J = 8.9Hz) ;3.98(t,2H, J = 5.9Hz) ;3.91-3.87(m,5H) ;2.61(q,2H, J = 7.6Hz) ;2.20-2.16(m,2H) ;1.23(t,3H, J = 7.6Hz)。

[0589] c) 2-{3-[4-(4-乙基-2-羟基-苯氧基)-3-氟-苯氧基]-丙基}-异吲哚-1,3-二酮

[0590]



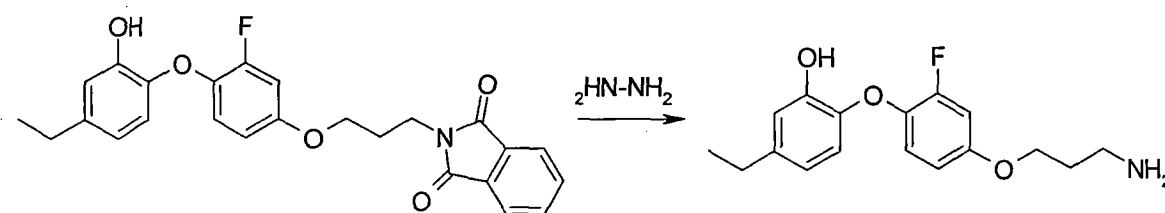
[0591] 根据实施例 1(b) 的步骤, 但将 6-氯-2-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶-3-胺替换为 2-{3-[4-(4-乙基-2-甲氧基-苯氧基)-3-氟-苯氧基]-丙基}-异吲哚-1,3-二酮 (64mg; 0.14mmol), 通过制备 TLC 在硅胶上 (乙酸乙酯 / 环己烷 -30/70) 纯化后以 83% 的收率制得标题化合物 (0.12mmol; 52mg)。

[0592] MS(ES)m/e 436 (M+H)<sup>+</sup>

[0593] <sup>1</sup>H RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.84 (dd, 2H, J<sub>1</sub> = 5.4Hz; J<sub>2</sub> = 3.1Hz); 7.71 (dd, 2H, J<sub>1</sub> = 5.4Hz; J<sub>2</sub> = 3.0Hz); 6.94 (t, 1H, J = 9.0Hz); 6.86 (s, 1H); 6.63-6.60 (m, 2H); 6.54-6.50 (m, 1H); 3.98 (t, 2H, J = 5.9Hz); 3.90 (t, 2H, J = 6.8Hz); 2.56 (q, 2H, J = 7.6Hz); 2.17 (qt, 2H, J = 6.2Hz); 1.20 (t, 3H, J = 7.6Hz)。

[0594] 实施例 39: 2-[4-(3-氨基丙氧基)-2-氟苯氧基]-5-乙基苯酚

[0595]



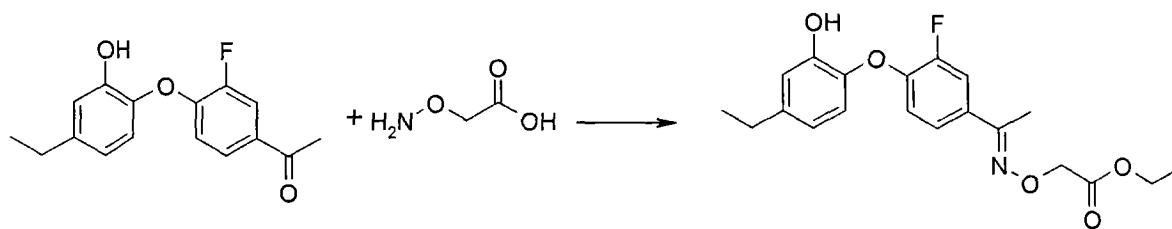
[0596] 在氩气下向 2-{3-[4-(4-乙基-2-羟基-苯氧基)-3-氟-苯氧基]-丙基}-异吲哚-1,3-二酮 (0.096mmol; 42mg) 在甲醇 (2mL) 的溶液中加入一水合肼 (0.21mmol; 10 μL)。将反应加热至回流 1h30。在冷却至 0℃ 后, 将混合物用 HCl1N 水解并过滤。将滤液用 NaOH0.1N (pH = 11) 碱化并用氯仿 (3\*5mL) 萃取。将合并的有机相用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 真空浓缩。制备 TLC (二氯甲烷 / 甲醇 / NH<sub>4</sub>OH: 90/10/1) 纯化后得到黄色油状标题化合物 (13mg; 0.04mmol; 44%)。

[0597] MS(ES)m/e 306 (M+H)<sup>+</sup>

[0598] <sup>1</sup>H RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 6.92 (t, 1H, J = 9.1Hz); 6.85 (s, 1H); 6.68 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 12.1Hz, J<sub>2</sub> = 2.6Hz); 6.63-6.56 (m, 3H); 3.90 (t, 2H, J = 6.8Hz); 3.86 (s1, 2H); 2.96 (s1, 2H); 2.56 (q, 2H, J = 7.6Hz); 1.97 (qt, 2H, J = 6.2Hz); 1.19 (t, 3H, J = 7.6Hz)。

[0599] 实施例 40: [1-[4-(4-乙基-2-羟基-苯氧基)-3-氟-苯基]-亚乙-(E)-氨基氧基]-乙酸乙酯

[0600]



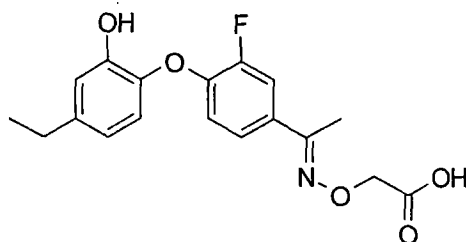
[0601] 根据实施例 30 的步骤,但将 0-甲基羟胺盐酸盐替换为(氨基氧基)乙酸盐(0.21mmol;23mg),制备色谱(乙酸乙酯/环己烷/乙酸-40/60/1)纯化后分离得到标题化合物(43mg;65%)。

[0602] MS(ES)m/e 376(M+H)<sup>+</sup>

[0603] <sup>1</sup>H RMN(CDC1<sub>3</sub>) δ (ppm) :7.51(dd,1H, J<sub>1</sub> = 12.0Hz, J<sub>2</sub> = 1.9Hz) ;7.32(d,1H, J = 8.0Hz) ;6.96(t,1H, J = 8.4Hz) ;6.89(s,1H) ;6.75(d,1H, J = 8.3Hz) ;6.66(dd,1H, J<sub>1</sub> = 8.2Hz, J<sub>2</sub> = 1.6Hz) ;4.72(s,2H) ;4.24(q,2H, J = 7.1Hz) ;2.60(q,2H, J = 7.6Hz) ;2.27(s,3H) ;1.29(t,3H, J = 7.1Hz) ;1.22(t,3H, J = 7.6Hz)。

[0604] 实施例 41 :[(1E)-1-[4-(4-乙基-2-羟基苯氧基)-3-氟苯基]亚乙基}氨基]氧基]乙酸

[0605]



[0606] 制备 TLC 乙酸乙酯/环己烷/乙酸-40/60/1) 纯化后自实施例 40 中分离得到白色固体状标题化合物(11mg;18%)。

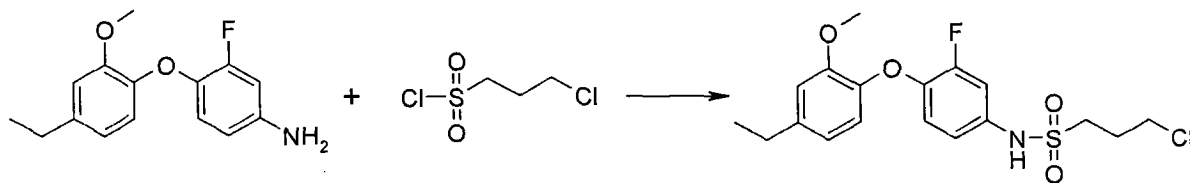
[0607] MS(ES)m/e 348(M+H)<sup>+</sup>

[0608] <sup>1</sup>H RMN(MeOD) δ (ppm) :7.52(d,1H, J = 12.5Hz) ;7.33(d,1H, J = 8.3Hz) ;6.83-6.80(m,2H) ;6.77(t,1H, J = 8.0Hz) ;6.68(dd,1H, J<sub>1</sub> = 8.2Hz, J<sub>2</sub> = 1.8Hz) ;4.86(s,2H) ;2.59(q,2H, J = 7.6Hz) ;2.26(s,3H) ;1.23(t,3H, J = 7.6Hz)。

[0609] 实施例 42 :3-吗啉-4-基-丙烷-1-磺酸[4-(4-乙基-2-羟基-苯氧基)-3-氟-苯基]-酰胺

[0610] a) 3-氯-N-[4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-3-氟苯基]丙烷-1-磺酰胺

[0611]

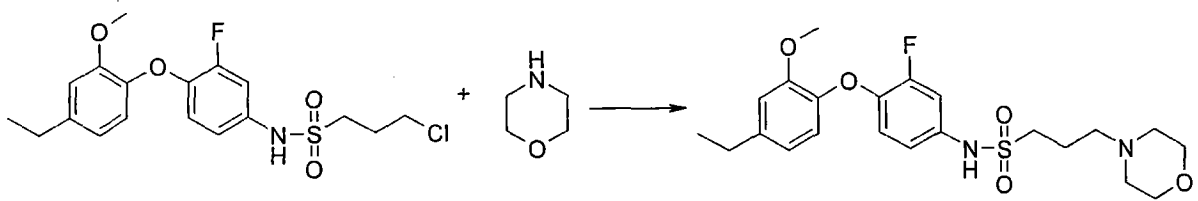


[0612] 在氩气下向 0 °C 的 4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-3-氟苯胺(0.38mmol;100mg) 在无水二氯甲烷(1mL) 的溶液中加入吡啶(0.46mmol;37 μ L) 和 3-氯丙烷磺酰氯(0.46mmol;56 μ L)。将反应在室温下搅拌过夜。将反应用 NH<sub>4</sub>Cl sat. (2mL) 水解并用二氯甲烷(3\*1mL) 萃取。将合并的有机相用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥,真空浓缩。得到褐色油状标题化合物(200mg;0.38mmol;定量的),将其不经进一步纯化而使用。

[0613] MS(ES)m/e 306(M+H)<sup>+</sup>

[0614] b) 3-吗啉-4-基-丙烷-1-磺酸[4-(4-乙基-2-甲氧基-苯氧基)-3-氟-苯基]-酰胺

[0615]



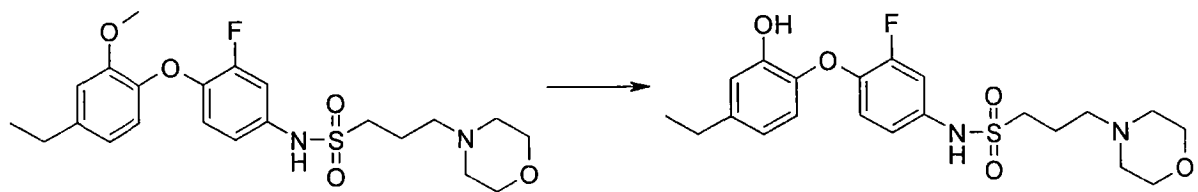
[0616] 在氩气下向 3-氯-N-[4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-3-氟苯基]丙烷-1-磺酰胺 (0.38mmol; 153mg) 在无水的乙腈 (2mL) 加入吗啉 (1.1mmol; 100  $\mu$ L)。将反应在 50°C 加热过夜。在冷却至室温后,将混合物用 5mL 水水解并用二氯甲烷 (3\*2mL) 萃取。将合并的有机相用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥,真空浓缩,制备 TLC 在硅胶上 (乙酸乙酯/环己烷 -40/60) 纯化后得到标题化合物 (62mg; 36%)。

[0617] MS (ES)  $m/e$  453 (M+H)<sup>+</sup>

[0618] <sup>1</sup>H RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 7.11 (dd, 1H,  $J_1 = 12.0\text{Hz}$ ,  $J_2 = 2.1\text{Hz}$ ) ; 6.84-6.72 (m, 5H) ; 3.83 (s, 3H) ; 3.69 (m, 4H) ; 3.19 (t, 2H,  $J = 7.1\text{Hz}$ ) ; 2.64 (q, 2H,  $J = 7.6\text{Hz}$ ) ; 2.51-2.47 (m, 6H) ; 2.04 (qt, 2H,  $J = 6.8\text{Hz}$ ) ; 1.25 (t, 3H,  $J = 7.6\text{Hz}$ )。

[0619] c) 3-吗啉-4-基-丙烷-1-磺酸 [4-(4-乙基-2-羟基-苯氧基)-3-氟-苯基]-酰胺

[0620]



[0621] 根据实施例 1 (b) 的步骤, 但将 6-氯-2-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基) 吡啶-3-胺替换为 3-吗啉-4-基-丙烷-1-磺酸 [4-(4-乙基-2-甲氧基-苯氧基)-3-氟-苯基]-酰胺 (0.11mmol; 50mg), 通过制备 TLC (二氯甲烷/甲醇 -95/5) 纯化后以 60% 收率制得标题化合物 (0.07mmol; 29mg)。

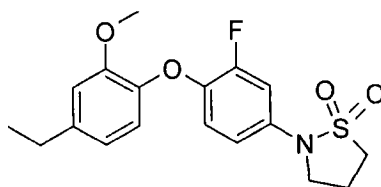
[0622] MS (ES)  $m/e$  439 (M+H)<sup>+</sup>

[0623] <sup>1</sup>H RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 7.16 (dd, 1H,  $J_1 = 11.7\text{Hz}$ ,  $J_2 = 2.3\text{Hz}$ ) ; 6.95-6.88 (m, 3H) ; 6.73 (d, 1H,  $J = 8.2\text{Hz}$ ) ; 6.65 (dd, 1H,  $J_1 = 8.2\text{Hz}$ ,  $J_2 = 1.9\text{Hz}$ ) ; 3.71 (t, 4H,  $J = 4.2\text{Hz}$ ) ; 3.18 (t, 2H,  $J = 7.0\text{Hz}$ ) ; 2.61-2.53 (m, 8H) ; 2.06 (qt, 2H,  $J = 6.8\text{Hz}$ ) ; 1.21 (t, 3H,  $J = 7.6\text{Hz}$ )。

[0624] 实施例 43 : 2-[4-(1,1-二氧化-异噻唑烷-2-基)-2-氟-苯氧基]-5-乙基-苯酚

[0625] a) 2-[4-(4-乙基-2-甲氧基-苯氧基)-3-氟-苯基]-异噻唑烷 1,1-二氧化物

[0626]



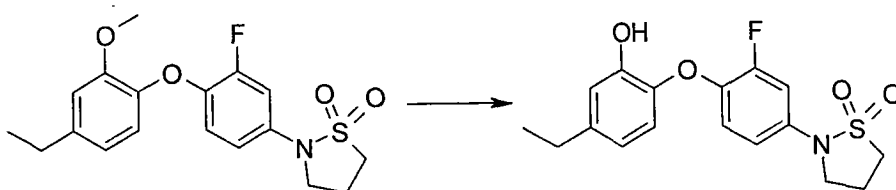
[0627] 通过制备 TLC 在硅胶上 (乙酸乙酯 / 环己烷 -40/60) 纯化后自实施例 42 (b) 分离得到标题化合物 (44mg ;31%)。

[0628] MS(ES) $m/e$  388(M+Na)<sup>+</sup>

[0629] <sup>1</sup>H RMN(CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) :7.11(dd, 1H,  $J_1 = 12.0\text{Hz}$ ,  $J_2 = 2.5\text{Hz}$ ) ;6.94(d, 1H,  $J = 8.9\text{Hz}$ ) ;6.87-6.80(m, 3H) ;6.72(dd, 1H,  $J_1 = 8.1\text{Hz}$ ,  $J_2 = 1.3\text{Hz}$ ) ;3.83(s, 3H) ;3.71(t, 2H,  $J = 6.6\text{Hz}$ ) ;3.38(t, 2H,  $J = 7.4\text{Hz}$ ) ;2.63(q, 2H,  $J = 7.6\text{Hz}$ ) ;2.51(qt, 2H,  $J = 7.6\text{Hz}$ ) ;1.24(t, 3H,  $J = 7.6\text{Hz}$ )。

[0630] b) 2-[4-(1,1-二氧化-异噻唑烷-2-基)-2-氟-苯氧基]-5-乙基-苯酚

[0631]



[0632] 根据实施例 1 (b) 的步骤, 但将 6-氯-2-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基) 吡啶-3-胺替换为 2-[4-(4-乙基-2-甲氧基-苯氧基)-3-氟-苯基]-异噻唑烷 1,1-二氧化物 (0.10mmol ;38mg), 通过制备 TLC 在硅胶上 (二氯甲烷 / 甲醇 -95/5) 纯化后以 76% 收率制得标题化合物 (0.08mmol ;28mg)。

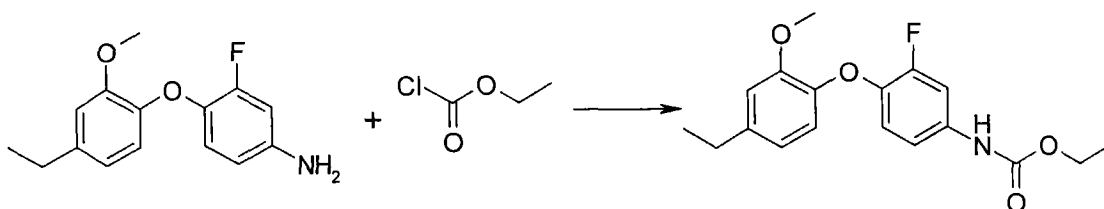
[0633] MS(ES) $m/e$  374(M+H)<sup>+</sup>

[0634] <sup>1</sup>H RMN(CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) :7.11(dd, 1H,  $J_1 = 12.0\text{Hz}$ ,  $J_2 = 2.5\text{Hz}$ ) ;7.03-6.96(m, 2H) ;6.88(s, 1H) ;6.70(d, 1H,  $J = 8.2\text{Hz}$ ) ;6.63(dd, 1H,  $J_1 = 8.2\text{Hz}$ ,  $J_2 = 1.8\text{Hz}$ ) ;3.73(t, 2H,  $J = 6.6\text{Hz}$ ) ;3.39(t, 2H,  $J = 7.4\text{Hz}$ ) ;2.61-2.50(m, 4H) ;1.21(t, 3H,  $J = 7.6\text{Hz}$ )。

[0635] 实施例 44 : [4-(4-乙基-2-羟基苯氧基)-3-氟苯基] 氨基甲酸乙酯

[0636] a) [4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-3-氟苯基] 氨基甲酸乙酯

[0637]

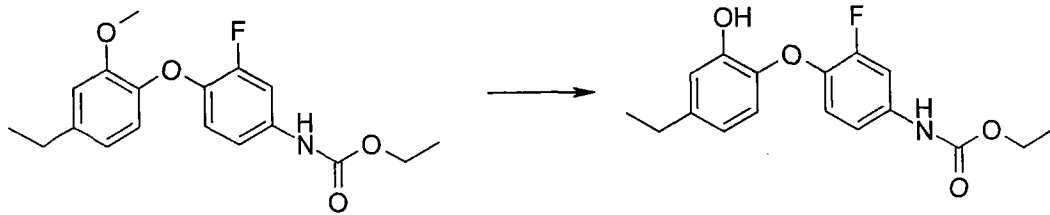


[0638] 向 0°C 的 4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-3-氟苯胺 (0.19mmol ;50mg) 在 1mL THF / NaHCO<sub>3</sub> sat. (1/1) 的溶液中加入氯甲酸乙酯 (0.38mmol ;41mg)。将反应在室温下搅拌过夜。将混合物用 NH<sub>4</sub>Cl sat. (4mL) 水解并用二氯甲烷 (3\*2mL) 萃取。将合并的有机相用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 真空浓缩。通过制备 TLC 在硅胶上 (乙酸乙酯 / 环己烷 -70/30) 纯化后得到褐色油状标题化合物 (36mg ;56%)。

[0639] MS(ES)m/e 334(M+H)<sup>+</sup>

[0640] b) [4-(4-乙基-2-羟基苯氧基)-3-氟苯基]氨基甲酸乙酯

[0641]



[0642] 根据实施例 1(b) 的步骤, 但将 6-氯-2-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶-3-胺替换为乙基 [4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-3-氟苯基]氨基甲酸酯 (0.11mmol ;35mg), 通过制备 TLC(乙酸乙酯/环己烷 -70/30) 纯化后以 69% 的收率制得标题化合物 (0.07mmol ; 23mg)。

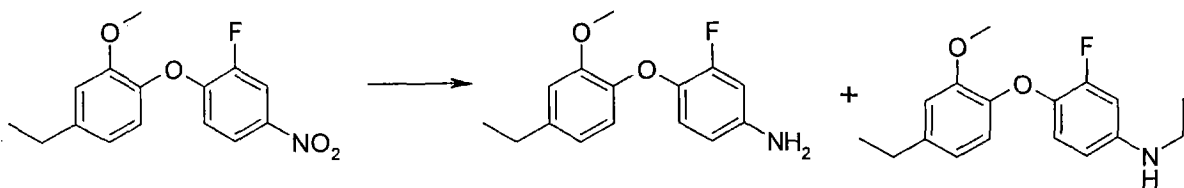
[0643] MS(ES)m/e 320(M+H)<sup>+</sup>

[0644] <sup>1</sup>H RMN(CDC1<sub>3</sub>) δ (ppm) :7.41(d, 1H, J = 12.0Hz) ;6.99-6.96(m, 2H) ;6.88(s1, 1H) ;6.67(d, 1H, J = 8.1Hz) ;6.62(dd, 1H, J<sub>1</sub> = 8.2Hz, J<sub>2</sub> = 1.8Hz) ;4.23(q, 2H, J = 7.1Hz) ;2.58(q, 2H, J = 7.6Hz) ;1.31(t, 3H, J = 7.1Hz) ;1.21(t, 3H, J = 7.6Hz)。

[0645] 实施例 45 :5-乙基-2-[4-(乙基氨基)-2-氟苯氧基]苯酚

[0646] a) N-乙基-4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-3-氟苯胺

[0647]



[0648] 根据实施例 20(b) 的步骤, 但将 4-乙基-2-甲氧基-1-[4-硝基-2-(三氟甲基)苯氧基]苯替换为 4-乙基-1-(2-氟-4-硝基苯氧基)-2-甲氧基苯 (1.16g ;4.0mmol) 并将四氢呋喃替换为乙醇 (16ml), 在硅胶上 (梯度环己烷/二氯甲烷) 纯化后得到两种化合物

[0649] 4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-3-氟苯胺 (466mg ;45%)

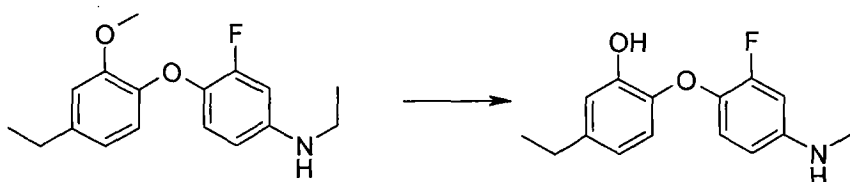
[0650] MS(ES)m/e 262(M+H)<sup>+</sup>

[0651] N-乙基-4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-3-氟苯胺 (461mg ;40%)

[0652] MS(ES)m/e 290(M+H)<sup>+</sup>

[0653] b) 5-乙基-2-[4-(乙基氨基)-2-氟苯氧基]苯酚

[0654]



[0655] 根据实施例 1(b) 的步骤, 但将 6-氯-2-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶-3-胺

替换为 N-乙基-4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-3-氟苯胺 (461mg; 1.59mmol), 在硅胶上 (梯度二氯甲烷 / 乙酸乙酯) 色谱纯化后得到浅褐色固体状标题化合物 (270mg; 62%)。

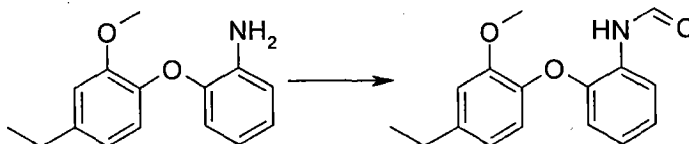
[0656] MS(ES)m/e 276(M+H)<sup>+</sup>

[0657] <sup>1</sup>H RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :6.93(t, 1H, J = 8.9Hz) ;6.87(s, 1H) ;6.62(q, 2H, J = 6.6Hz) ;6.46(dd, 1H, J<sub>1</sub> = 12.7Hz, J<sub>2</sub> = 2.5Hz) ;6.37(d, 1H, J = 8.7Hz) ;3.15(q, 2H, J = 7.2Hz) ;2.59(q, 2H, J = 7.6Hz) ;1.30(t, 3H, J = 7.1Hz) ;1.21(t, 3H, J = 7.6Hz)。

[0658] 实施例 46 :5-乙基-2-[2-(甲基氨基)苯氧基]苯酚

[0659] a) N-[2-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)苯基]甲酰胺

[0660]

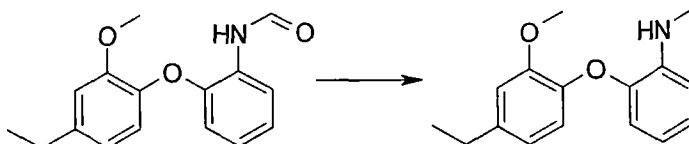


[0661] 在氩气、0℃下向乙酸酐 (0.53mmol; 51 μL) 加入甲酸 (0.66mmol; 25 μL)。将反应在 60℃ 搅拌 2 小时。在冷却至 0℃ 后, 将混合物用 1mL 的无水 THF, 然后用 2-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)苯胺 (0.21mmol; 50mg) 在无水 THF (1mL) 的溶液中稀释。将反应在室温下搅拌 2 小时。将混合物真空浓缩得到褐色油状标题化合物 (72mg; 定量的), 将其不经进一步纯化而使用。

[0662] MS(ES)m/e 272(M+H)<sup>+</sup>。

[0663] b) 2-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-N-甲基苯胺

[0664]

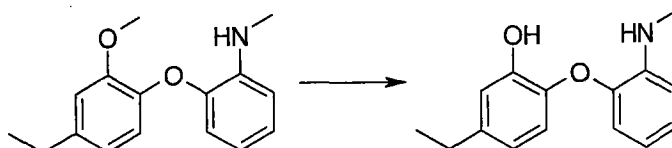


[0665] 在氩气下于 0℃ 向 N-[2-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)苯基]甲酰胺 (0.21mmol; 72mg) 在无水 THF 的溶液中加入硼烷二甲硫复合物 (0.51mmol, 49 μL)。将反应搅拌回流 3h30。在冷却至 0℃ 后, 将混合物用 1mL 的无水甲醇稀释并搅拌 1 小时。在 0℃ 加入 HCl (4M 在二氧六环的溶液中) 直至 pH 为 2, 然后将混合物回流 1 小时。在冷却至室温后, 将反应用 5mL 的甲醇稀释并真空浓缩。将粗产物用 5mL 的 NaOH (1N) 处理, 直至 pH 为 12, 并用乙酸乙酯 (3\*2mL) 萃取。将合并的有机相用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并真空浓缩得到红色油状标题化合物 (66mg, 定量的), 将其不经进一步纯化而使用。

[0666] MS(ES)m/e 258(M+H)<sup>+</sup>。

[0667] c) 5-乙基-2-[2-(甲基氨基)苯氧基]苯酚

[0668]



[0669] 根据实施例 1 (b) 的步骤, 但将 6-氯-2-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶-3-胺

替换为 2-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-N-甲基苯胺 (0.26mmol ;66mg), 通过制备 TLC(乙酸乙酯/环己烷-70/30) 纯化后以 50% 收率制得标题化合物 (0.13mmol ;31mg)。

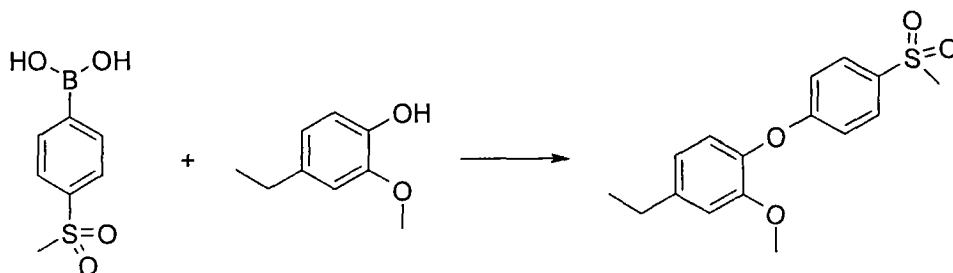
[0670] MS(ES)m/e 244(M+H)<sup>+</sup>

[0671] <sup>1</sup>H RMN(CDC1<sub>3</sub>) δ (ppm) :7.07(t, 1H, J = 6.6Hz) ;6.88(s, 1H) ;6.81-6.76(m, 3H) ;6.69-6.64(m, 2H) ;2.89(s, 3H) ;2.60(q, 2H, J = 7.6Hz) ;1.23(t, 3H, J = 7.6Hz)。

[0672] 实施例 47 :5-乙基-2-[4-(甲基磺酰基)苯氧基]苯酚

[0673] a) 4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)苯基甲基砜

[0674]

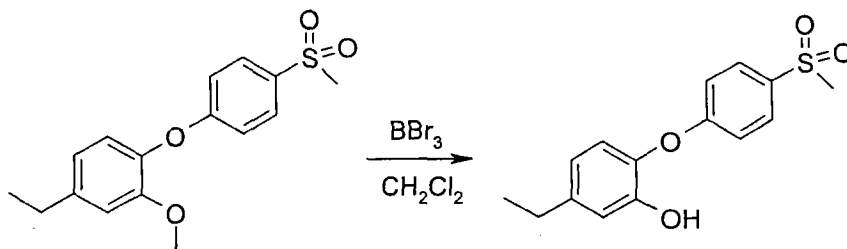


[0675] 在空气下向 Cu(OAc)<sub>2</sub>(3.0mmol ;543mg)、4-(甲烷磺酰基)苯硼酸 (4.0mmol ;800mg) 和活化的分子筛 (800mg) 在无水二氯甲烷 (5mL) 的混悬液中加入 2-甲氧基-4-乙基苯酚 (2.0mmol ;0.28mL)、无水三乙胺 (10mmol ;1.4mL) 和无水吡啶 (10mmol ;0.8mL)。将反应在室温下搅拌 2 天。将粗产物在硅胶上过滤, 用乙酸乙酯洗涤, 浓缩。然后将残余物通过柱色谱纯化 (梯度环己烷/二氯甲烷) 得到澄清油状标题化合物 (617mg ;2.0mmol ;定量的)。

[0676] MS(ES)m/e 307(M+H)<sup>+</sup>

[0677] b) 5-乙基-2-[4-(甲基磺酰基)苯氧基]苯酚

[0678]



[0679] 根据实施例 1 (b) 的步骤, 但将 6-氯-2-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶-3-胺替换为 4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)苯基甲基砜 (130mg ;0.42mmol), 制备 TLC(二氯甲烷) 纯化后制得白色固体状标题化合物 (94mg ;76%)。

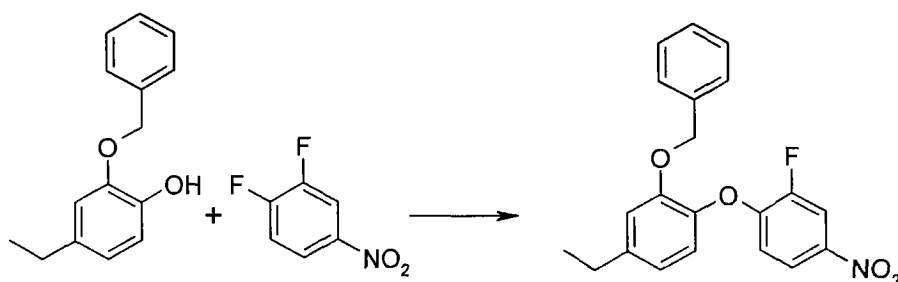
[0680] MS(ES)m/e 293(M+H)<sup>+</sup>

[0681] <sup>1</sup>H RMN(CDC1<sub>3</sub>) δ (ppm) :7.91(d, 2H, J = 8.8Hz) ;7.13(d, 2H, J = 8.9Hz) ;6.95(s, 1H) ;6.92(d, 1H, J = 8.2Hz) ;6.78(d, 1H, J = 8.2Hz) ;3.07(s, 3H) ;2.66(q, 2H, J = 7.6Hz) ;1.26(t, 3H, J = 7.6Hz)。

[0682] 实施例 48 :5-乙基-2-[2-氟-4-(3-羟基-丙基氨基)-苯氧基]-苯酚

[0683] a) 2-(苄基氧基)-4-乙基-1-(2-氟-4-硝基苯氧基)苯

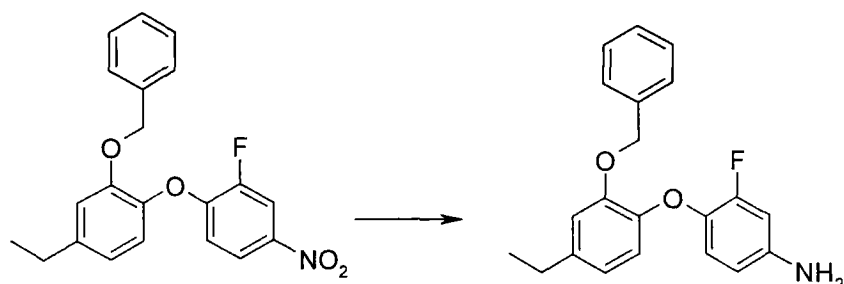
[0684]



[0685] 根据实施例 20(a) 的步骤, 但将 1-氟-4-硝基-2-(三氟甲基)苯替换为 3,4-二氟硝基苯 (30.5g; 192mmol), 并将 2-甲氧基-4-乙基苯酚替换为 2-(苄基氧基)-4-乙基苯酚 (33.6g; 147mmol), 制得褐色油状标题化合物 (58.1g; 100%), 将其不经进一步纯化而使用。

[0686] b) 4-[2-(苄基氧基)-4-乙基苯氧基]-3-氟苯胺

[0687]

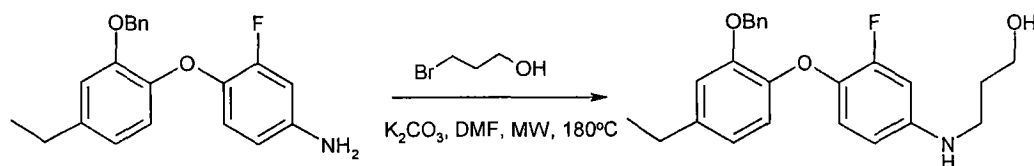


[0688] 在氩气下向冷却至 0°C 的 2-(苄基氧基)-4-乙基-1-(2-氟-4-硝基苯氧基)苯 (25g; 68mmol) 在醚的溶液中加入二氯化锡 (153g; 801mmol) 在 HCl (50mL; 2mol) 的混悬液中。将混合物升至室温过夜, 然后逐滴加入 10% NaOH 溶液。将所得混合物用乙酸乙酯 (5\*400mL) 萃取。将合并的有机相用水 (400mL) 和盐水洗涤, 然后用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并浓缩。将残余物在硅胶上 (乙酸乙酯/环己烷 1:9) 纯化得到浅褐色固体状标题化合物 (15.8g; 68.8%)

[0689] MS(ES)m/e 338(M+H)<sup>+</sup>

[0690] c) 3-[4-(2-苄基氧基-4-乙基-苯氧基)-3-氟-苯基氨基]-丙-1-醇

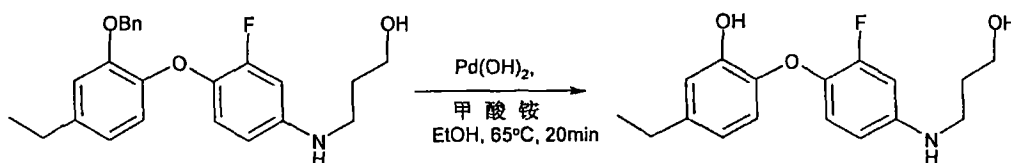
[0691]



[0692] 将 4-[2-(苄基氧基)-4-乙基苯氧基]-3-氟苯胺 (500mg, 1.48mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.23g, 8.9mmol) 和 3-溴-1-丙醇 (410mg, 2.9mmol) 置于微波小瓶中的无水 DMF (2ml) 中并用微波在 180°C 加热 2h。将反应混合物用硅藻土过滤并将残余物用乙酸乙酯彻底洗涤。将包括滤液的合并的有机部分用水、盐水洗涤, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并浓缩。将获得的粗产物与原先自 100mg 和 200mg 批次获得的粗产物混合, 并一同用柱色谱在硅胶上用在石油醚中的 40% 乙酸乙酯作为洗脱剂纯化得到 400mg (42.6%) 纯标题化合物。

[0693] d) 5-乙基-2-[2-氟-4-(3-羟基-丙基氨基)-苯氧基]-苯酚

[0694]

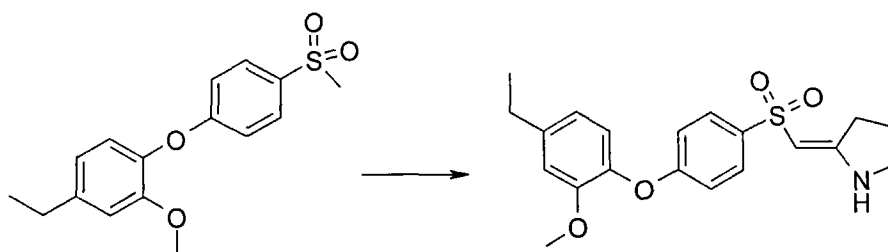


[0695] 在氮气下将 3-[4-(2-苄基氧基-4-乙基-苯氧基)-3-氟-苯基氨基]-丙-1-醇 (400mg, 1.01mmol) 置于 15ml 无水乙醇中。向其中加入  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (20%, 50mg), 然后加入甲酸铵 (200mg, 3.1mmol)。将反应混合物在 65°C 加热并用 TLC 检测。在起始物质彻底耗尽后 (20 分钟), 停止加热并将混合物冷却至室温。将反应混合物通过硅藻土过滤并将残余物用甲醇洗涤。将合并的滤液浓缩得到 300mg 的粗化合物, HPLC 测定为 70%。将该粗产物用制备 HPLC 纯化 (柱: C18Symmetry (300 x 19mm), 7  $\mu$ , 流动相 A: 20mM 乙酸铵, 流动相 B: 乙腈) 得到 140mg (45.3%) 的标题化合物。

[0696] 实施例 49: 5-乙基-2-(4-[(E)-吡咯烷-2-亚甲基]磺酰基)苯氧基)苯酚

[0697] a) (2E)-2-([4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)苯基]磺酰基)亚甲基)吡咯烷

[0698]

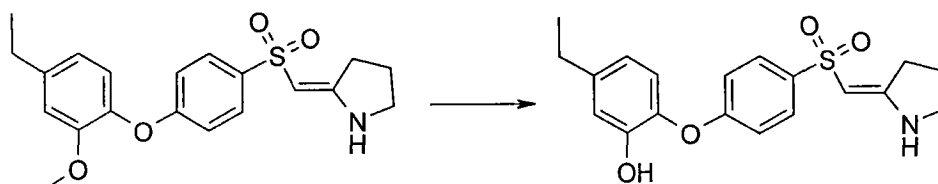


[0699] 在氩气下向冷却至 0°C 的 4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)苯基甲基磺 (0.44mmol; 136mg) 在无水 THF (1mL) 的溶液中加入 sBuLi (1.2M 在环己烷中的溶液; 0.89mmol; 0.74mL)。在搅拌 30min 后, 缓缓加入 1-BOC-2-吡咯烷酮 (0.44mmol; 0.08mL) 在无水 THF (1mL) 的溶液中。将反应在 0°C 搅拌 30min。然后缓缓升至室温过夜。将混合物用水和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat. (3mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (2\*3mL) 萃取, 得到浅黄色油状物 (164mg), 将其不经进一步纯化而使用。

[0700] MS (ES) m/e 374 (M+H)<sup>+</sup>

[0701] b) 5-乙基-2-(4-[(E)-吡咯烷-2-亚甲基]磺酰基)苯氧基)苯酚

[0702]



[0703] 根据实施例 1 (b) 的步骤, 但将 6-氯-2-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶-3-胺替换为 (2E)-2-([4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)苯基]磺酰基)亚甲基)吡咯烷 (164mg; 0.44mmol), 通过制备 TLC (二氯甲烷 / 乙酸乙酯) 纯化后制得澄清油状标题化合物 (34mg; 0.09mmol; 22%)。

[0704] MS (ES) m/e 378 (M+H<sub>2</sub>O+H)<sup>+</sup>

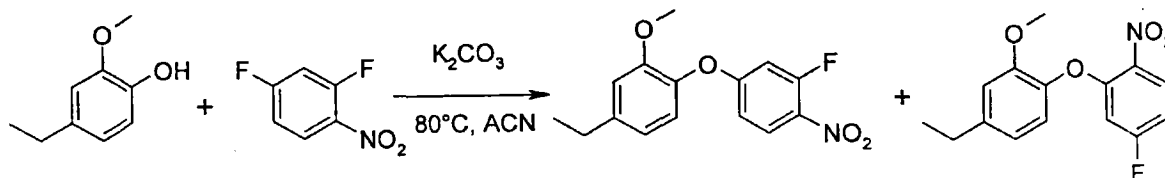
[0705] <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 7.78 (d, 2H, J = 8.8Hz); 6.99 (d, 2H, J = 8.8Hz); 6.90 (s, 1H); 6.87 (d, 1H, J = 8.3Hz); 6.73 (d, 1H, J = 8.0Hz); 4.66 (s, 1H); 3.75 (t, 2H,

$J = 1.8\text{Hz}$ ); 2.79 (q, 2H,  $J = 6.7\text{Hz}$ ); 2.63 (t, 2H,  $J = 7.6\text{Hz}$ ); 1.95 (qu, 2H,  $J = 7.1\text{Hz}$ ); 1.24 (t, 3H,  $J = 7.6\text{Hz}$ )。

[0706] 实施例 50 :2-(2-氨基-5-氟苯氧基)-5-乙基苯酚

[0707] a) 4-乙基-1-(3-氟-4-硝基苯氧基)-2-甲氧基苯以及 4-乙基-1-(5-氟-2-硝基苯氧基)-2-甲氧基苯

[0708]

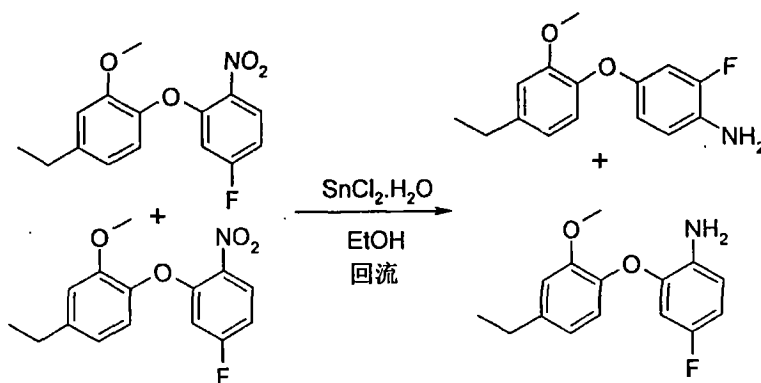


[0709] 根据实施例 20(a) 的步骤, 但将 1-氟-4-硝基-2-(三氟甲基)苯替换为 1,3-二氟-4-硝基苯 (110  $\mu\text{L}$ ; 1mmol), 通过制备 TLC(环己烷/乙酸乙酯:9/1) 纯化后获得黄色固体状标题产物 (253mg; 87%)。

[0710] MS(ES)m/e 292(M+H)<sup>+</sup>。

[0711] b) 4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-2-氟苯胺以及 2-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-4-氟苯胺

[0712]

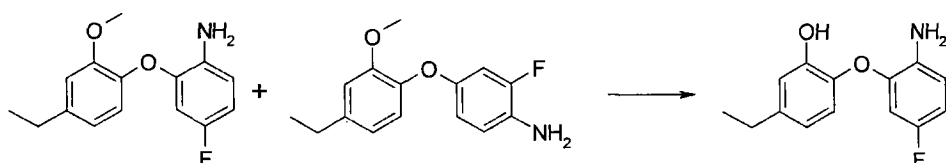


[0713] 向 4-乙基-1-(3-氟-4-硝基苯氧基)-2-甲氧基苯和 4-乙基-1-(5-氟-2-硝基苯氧基)-2-甲氧基苯 (100.5mg, 0.69mmol) 在乙醇 (5mL) 的溶液中加入氯化锡(II) 二水合物 (794mg, 3.45mmol)。将反应混合物加热回流 1h30。将反应混合物用水、固体碳酸氢钠和 NaOH 溶液 (1N) 洗涤。将混合物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 真空浓缩, 通过制备 TLC(环己烷/乙酸乙酯:7/3) 纯化后得到浅褐色油状标题产物 (51mg; 28%)。

[0714] MS(ES)m/e 262(M+H)<sup>+</sup>。

[0715] c) 2-(2-氨基-5-氟苯氧基)-5-乙基苯酚

[0716]



[0717] 根据实施例 5(b) 的步骤, 但将 2-氟-6-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶替换为 4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-2-氟苯胺和 2-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-4-氟苯胺

(50.9mg, 0.19mmol) 的混合物, 通过制备 TLC(二氯甲烷 / 乙酸乙酯 :9/1) 纯化后得到标题化合物 (8.9mg ;19%)。

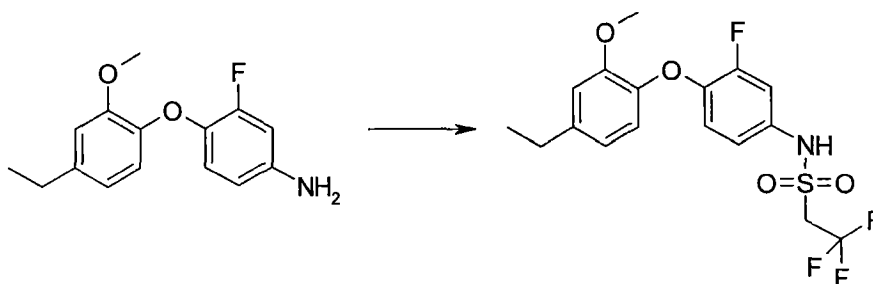
[0718] MS(ES)m/e 248 (M+H)<sup>+</sup>

[0719] <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :6.90-6.87(m, 2H) ;6.80-6.67(m, 3H) ;6.59(dd, 1H, J<sub>1</sub> = 2.8Hz ;J<sub>2</sub> = 9.6Hz) ;2.62(q, 2H, J = 7.6Hz) ;1.25(t, 3H, J = 7.6Hz)。

[0720] 实施例 51 :N-[4-(4-乙基-2-羟基苯氧基)-3-氟苯基]-2,2,2-三氟乙烷磺酰胺

[0721] a)N-[4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-3-氟苯基]-2,2,2-三氟乙烷磺酰胺

[0722]

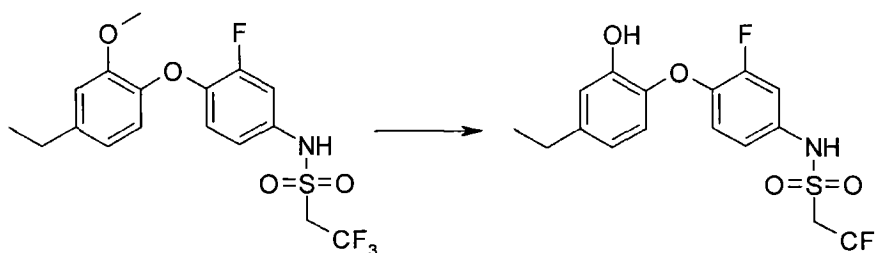


[0723] 根据实施例 42(a) 的步骤, 但将 3-氯丙烷磺酰氯替换为三氟乙烷磺酰氯 (0.46mmol ;84mg), 制得褐色油状标题化合物 (177mg ;定量收率), 将其不经进一步纯化而使用。

[0724] MS(ES)m/e 408 (M+H)<sup>+</sup>

[0725] b)N-[4-(4-乙基-2-羟基苯氧基)-3-氟苯基]-2,2,2-三氟乙烷磺酰胺

[0726]



[0727] 根据实施例 1(b) 的步骤, 但将 6-氯-2-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶-3-胺替换为 N-[4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-3-氟苯基]-2,2,2-三氟乙烷磺酰胺 (0.38mmol ;156mg), 通过制备 TLC(环己烷 / 乙酸乙酯 -7/3) 纯化后以 53% 的收率制得标题化合物 (0.20mmol ;80mg)。

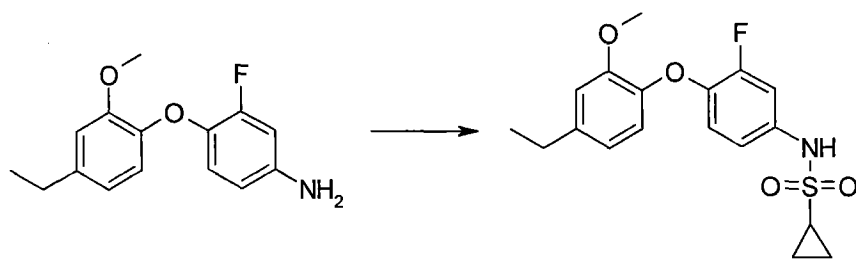
[0728] MS(ES)m/e 394 (M+H)<sup>+</sup>

[0729] <sup>1</sup>H RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :7.19(dd, 1H, J<sub>1</sub> = 11.4Hz, J<sub>2</sub> = 2.4Hz) ;7.11(s, 1H) ;7.01-6.93(m, 2H) ;6.90(d, 1H, J = 1.9Hz) ;6.77(d, 1H, J = 8.2Hz) ;6.69(dd, 1H, J<sub>1</sub> = 8.2Hz, J<sub>2</sub> = 2.0Hz) ;3.83(q, 2H, J = 8.8Hz) ;2.60(q, 2H, J = 7.6Hz) ;1.24(t, 3H, J = 7.6Hz)。

[0730] 实施例 52 :N-[4-(4-乙基-2-羟基苯氧基)-3-氟苯基]环丙烷磺酰胺

[0731] a)N-[4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-3-氟苯基]环丙烷磺酰胺

[0732]

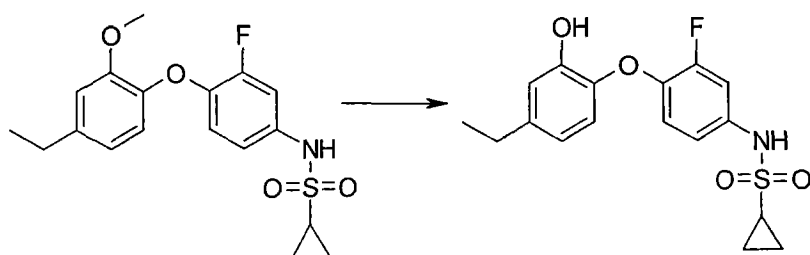


[0733] 根据实施例 42(a) 的步骤, 但将 3-氯丙烷磺酰氯替换为环丙烷磺酰氯 (0.46mmol ; 47  $\mu$  L), 制得褐色油状标题化合物 (170mg ; 定量收率), 将其不经进一步纯化而使用。

[0734] MS(ES)m/e 366 (M+H)<sup>+</sup>

[0735] b) N-[4-(4-乙基-2-羟基苯氧基)-3-氟苯基]环丙烷磺酰胺

[0736]



[0737] 根据实施例 1(b) 的步骤, 但将 6-氯-2-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶-3-胺替换为 N-[4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-3-氟苯基]环丙烷磺酰胺 (0.38mmol ; 140mg), 通过制备 TLC(环己烷/乙酸乙酯 -7/3) 纯化后以 94% 收率制得标题化合物 (0.36mmol ; 126mg)。

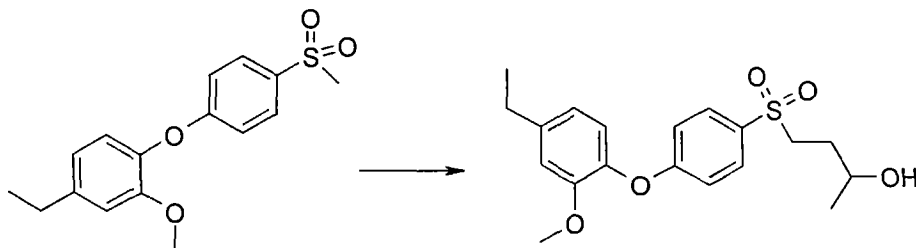
[0738] MS(ES)m/e 352 (M+H)<sup>+</sup>

[0739] <sup>1</sup>H RMN(CDC<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 7.19 (d, 1H, J = 11.8Hz) ; 6.97 (m, 2H) ; 6.87 (m, 2H) ; 6.72 (d, 1H, J = 8.3Hz) ; 6.66 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 8.3Hz, J<sub>2</sub> = 2.0Hz) ; 2.59 (q, 2H, J = 7.6Hz) ; 2.51 (m, 1H) ; 1.24-1.17 (m, 5H) ; 1.03-0.98 (m ; 2H)

[0740] 实施例 53 : 5-乙基-2-{4-[ (3-羟基丁基) 磺酰基 ] 苯氧基} 苯酚

[0741] a) 4-{ [4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基) 苯基 ] 磺酰基 } 丁-2-醇

[0742]

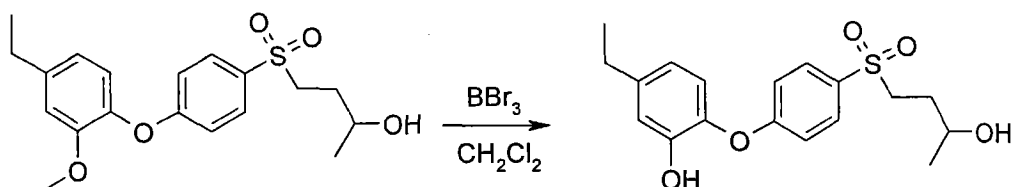


[0743] 根据实施例 49(a) 的步骤, 但将 1-BOC-2-吡咯烷酮替换为环氧丙烷 (0.2mL ; 2.8mmol), 制得黄色油状标题化合物 (200mg ; 0.56mmol ; 100%), 将其不经纯化而使用。

[0744] MS(ES)m/e 365 (M+H)<sup>+</sup>

[0745] b) 5-乙基-2-{4-[ (3-羟基丁基) 磺酰基 ] 苯氧基} 苯酚

[0746]



[0747] 根据实施例 1(b) 的步骤, 但将 6-氯-2-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶-3-胺替换为 4-[[4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)苯基]磺酰基]丁-2-醇 (200mg; 0.56mmol), 通过制备 TLC(二氯甲烷/乙酸乙酯) 纯化后制得澄清油状标题化合物 (11mg; 0.03mmol; 6%)。

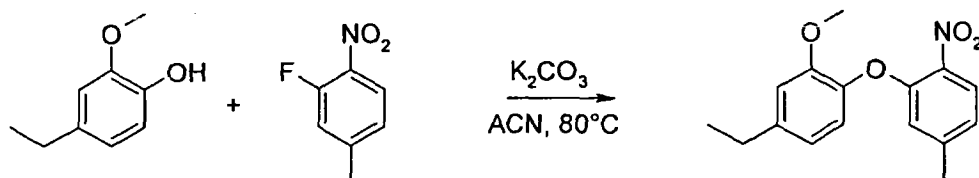
[0748] MS(ES)m/e 351(M+H)<sup>+</sup>

[0749] <sup>1</sup>H RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :7.81(d, 2H, J = 8.9Hz) ;7.08(d, 2H, J = 8.9Hz) ;6.90(d, 2H, J = 9.9Hz) ;6.75(d, 1H, J = 8.2Hz) ;5.6(s, 1H) ;3.90(m, 1H) ;3.21(m, 2H) ;2.63(q, 2H, J = 7.6Hz) ;1.91(m, 1H) ;1.74(m, 1H) ;1.26(t, 3H, J = 7.6Hz) ;1.20(d, 3H, J = 6.2Hz)。

[0750] 实施例 54 :2-(2-氨基-5-甲基苯氧基)-5-乙基苯酚

[0751] a) 4-乙基-2-甲氧基-1-(5-甲基-2-硝基苯氧基)苯

[0752]

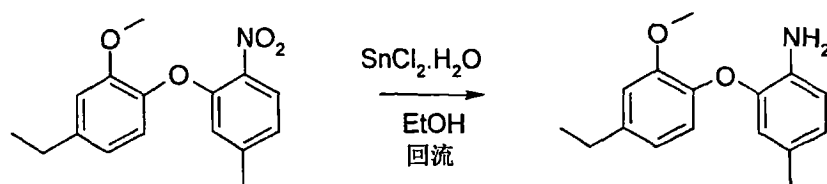


[0753] 根据实施例 20(a) 的步骤, 但将 1-氟-4-硝基-2-(三氟甲基)苯替换为 2-氟-4-硝基甲苯 (157mg; 1mmol), 通过制备 TLC(环己烷/乙酸乙酯:7/3) 纯化后制得黄色油状标题化合物 (258mg; 90%)。

[0754] MS(ES)m/e 288(M+H)<sup>+</sup>。

[0755] b) 4-乙基-2-甲氧基-1-[(3-甲基-5-氨基)苯氧基]苯

[0756]

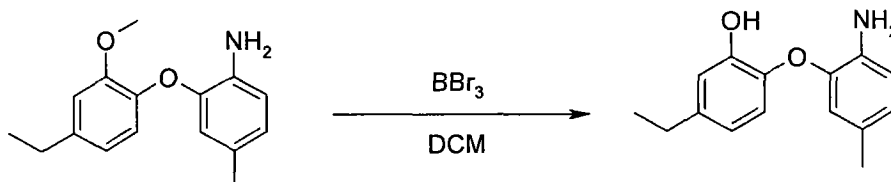


[0757] 根据实施例 50(b) 的步骤, 但将 4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-2-氟苯胺和 2-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-4-氟苯胺替换为 4-乙基-2-甲氧基-1-[(5-甲基-2-硝基)苯氧基]苯 (257mg, 0.90mmol), 通过制备 TLC(环己烷/乙酸乙酯:7/3) 纯化后得到褐色油状标题化合物 (167mg; 72%)。

[0758] MS(ES)m/e 258(M+H)<sup>+</sup>。

[0759] c) 2-(2-氨基-5-甲基苯氧基)-5-乙基苯酚

[0760]



[0761] 根据实施例 1(b) 的步骤, 但将 6-氯-2-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶-3-胺替换为 2-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-4-甲基苯胺 (66.4mg, 0.26mmol), 通过制备 TLC (环己烷 / 乙酸乙酯 : 7/3) 纯化后制得褐色固体状标题化合物 (4.9mg ; 8%)。

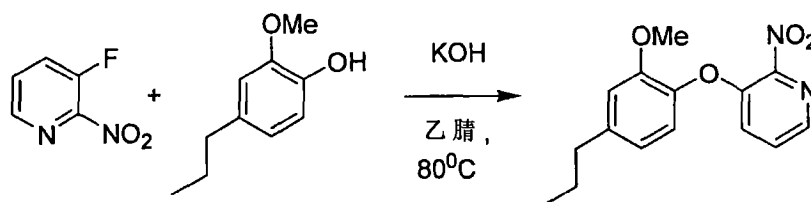
[0762] MS(ES)  $m/e$  244 (M+H)<sup>+</sup>

[0763] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 6.89 (d, 1H, J = 2Hz) ; 6.83 (d, 1H, J = 8Hz) ; 6.79 (d, 1H, J = 8Hz) ; 6.75 (d, 1H, J = 8Hz) ; 6.68 (s, 1H) ; 6.66 (d, 1H, J = 2Hz) ; 2.61 (q, 2H, J = 7.6Hz) ; 2.21 (s, 3H) ; 1.24 (t, 3H, 1.24Hz)。

[0764] 实施例 55 : 2-(2-氟吡啶-3-基氧基)-5-丙基苯酚

[0765] a) 3-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)-2-硝基吡啶

[0766]



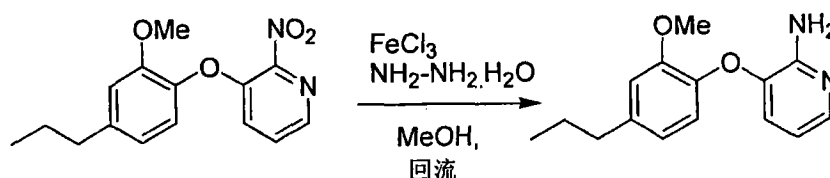
[0767] 根据实施例 21(a3) 的步骤, 但将 4-乙基-2-甲氧基苯酚替换为 2-甲氧基-4-丙基苯酚 (1.93g, 11.61mmol), 在硅胶上 (洗脱剂乙酸乙酯 / 石油醚 15:85) 纯化后以 86% 的收率制得淡黄色液体标题化合物 (2.6g)。

[0768] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 8.16 (d, J = 4.4Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.4Hz, J = 4.4Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.8Hz, 1H), 6.8-6.83 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.61 (t, J = 7.4Hz, 2H), 1.62-1.7 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.4Hz, 3H)

[0769] LC-MS  $m/z$  289.1 (M+H)<sup>+</sup>

[0770] b) 3-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)-2-氨基吡啶

[0771]



[0772] 向搅拌下的 3-(4-丙基-2-甲氧基苯氧基)-2-硝基吡啶 (1.1g, 3.8mmol) 在甲醇 (15ml) 的溶液中加入无水氯化铁 (55mg, 5 重量%) 和活性炭 (55mg, 5 重量%)。将所得混合物加热回流并逐滴加入水合肼 (570mg, 11.45mmol)。将反应在回流条件下搅拌过夜, 然后通过硅藻土过滤。将滤液减压浓缩, 置于乙酸乙酯 (150ml) 中。将有机层用水然后用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物通过二氧化硅柱 (洗脱剂乙酸乙酯 / 石油醚 1:3) 得到 900mg (91.3%) 淡黄色固体状标题化合物。

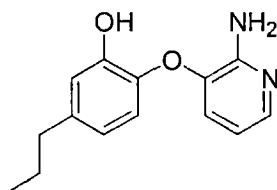
[0773] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 7.74 (d, J = 5.1Hz, 1H), 6.9 (d, J = 8Hz, 1H), 6.8-6.83 (m, 2H), 6.76 (d, J = 8.12Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 7.8Hz, J = 5.2Hz, 2H), 5.09 (bs,

2H), 3.82(s, 3H), 2.59(t, J = 7.4Hz, 2H), 1.60-1.66(m, 2H), 0.97(t, J = 7.3Hz, 3H)

[0774] LC-MS m/z 259.1(M+H)<sup>+</sup>

[0775] c) 2-(2-氨基吡啶-3-基氧基)-5-丙基苯酚

[0776]



[0777] 根据实施例 1(b) 的步骤, 但将 6-氯-2-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶-3-胺替换为 3-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶-2-胺 (0.9g, 3.48mmol), 得到标题化合物 (0.52g; 61%)。

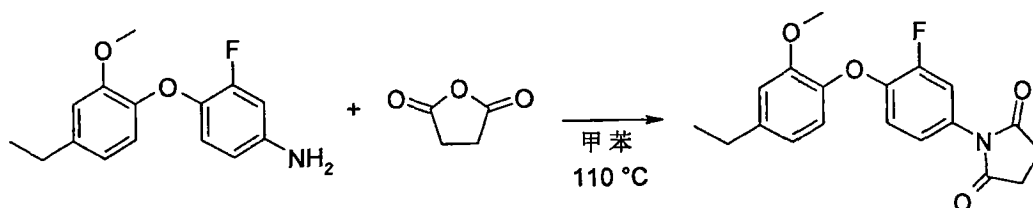
[0778] <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm): 9.4(s, D<sub>2</sub>O 可互换的, 1H), 7.59(d, J = 4.9Hz, 1H), 6.83(d, J = 8.08Hz, 1H), 6.77(d, J = 1.6Hz, 1H), 6.66-6.61(m, 2H), 6.43(dd, J = 7.6Hz, J = 4.88Hz, 1H), 5.82(bs, D<sub>2</sub>O 可互换的, 2H), 2.46(t, J = 7.6Hz, 2H), 1.58-1.52(m, 2H), 0.88(t, J = 7.3Hz, 3H)

[0779] LC-MS m/z 244.8(M+H)<sup>+</sup>

[0780] 实施例 56 : N-[4-(4-乙基-2-羟基-苯氧基)-3-氟-苯基]-4-吗啉-4-基-4-氧代-丁酰胺

[0781] a) 1-[4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-3-氟苯基]吡咯烷-2,5-二酮

[0782]

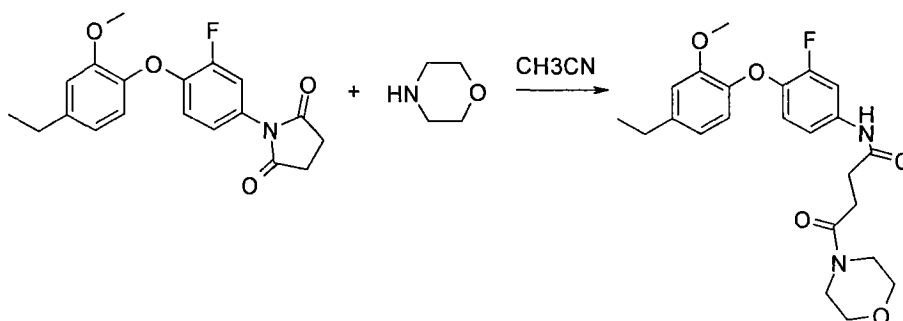


[0783] 向 2-(4-氨基苯氧基)-5-乙基-4-氟苯酚 (785mg, 3mmol) 加入甲苯 (1.5mL) 和琥珀酐 (360.3mg, 3.6mmol)。将反应置于 110°C、氩气下搅拌 3 天, 然后浓缩, 溶于二氯甲烷, 用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液和 KOH(1M) 溶液洗涤, 并用二氯甲烷萃取。将合并的有机相用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 真空浓缩, 在硅胶上 (二氯甲烷) 纯化后得到白色固体状目标产物 (624.3mg; 61%)。

[0784] MS(ES)m/e 344(M+H)<sup>+</sup>

[0785] b) N-[4-(4-乙基-2-甲氧基-苯氧基)-3-氟-苯基]-4-吗啉-4-基-4-氧代-丁酰胺

[0786]

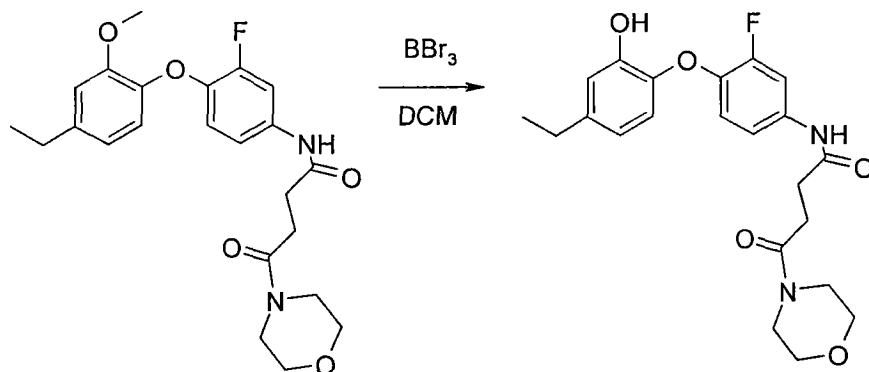


[0787] 向 1-[4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-3-氟苯基]吡咯烷-2,5-二酮 (40.4mg, 0.12mmol) 加入乙腈 (120  $\mu$ L) 和吗啉 (20  $\mu$ L, 0.24mmol)。在氩气下将反应混合物在 30 $^{\circ}$ C 搅拌 3 天, 然后浓缩, 溶于乙酸乙酯, 用饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  洗涤并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 真空浓缩, 通过制备 TLC (二氯甲烷/甲醇:9/1) 纯化后得到标题产物 (45.1mg; 87%)。

[0788] MS(ES)m/e 431 (M+H)<sup>+</sup>

[0789] c) N-[4-(4-乙基-2-羟基-苯氧基)-3-氟-苯基]-4-吗啉-4-基-4-氧代-丁酰胺

[0790]



[0791] 根据实施例 1 (b) 的步骤, 但将 6-氯-2-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶-3-胺替换为 N-[4-(4-乙基-2-甲氧基-苯氧基)-3-氟-苯基]-4-吗啉-4-基-4-氧代-丁酰胺 (45mg, 0.10mmol), 通过制备 TLC (二氯甲烷/甲醇:95/5) 纯化后制得白色固体状标题化合物 (29mg; 69%)。

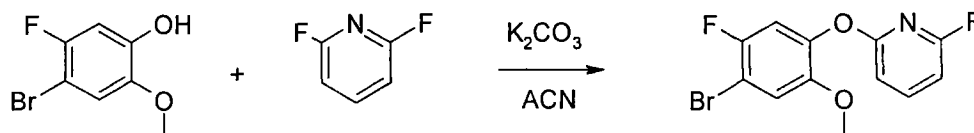
[0792] MS(ES)m/e 417 (M+H)<sup>+</sup>

[0793] <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 7.64 (dd, 1H,  $J_1 = 2.4\text{Hz}$ ,  $J_2 = 12.4\text{Hz}$ ); 7.10-7.07 (m, 1H); 6.97 (t, 1H,  $J = 8.8\text{Hz}$ ); 6.89 (d, 1H,  $J = 1.6\text{Hz}$ ); 6.68 (d, 1H,  $J = 8.0\text{Hz}$ ); 6.63 (dd, 1H,  $J_1 = 2\text{Hz}$ ,  $J_2 = 8.4\text{Hz}$ ); 3.73-3.66 (m, 8H); 2.76-2.73 (m, 4H); 2.60 (q, 2H,  $J = 1.6\text{Hz}$ ); 1.23 (t, 3H,  $J = 1.6\text{Hz}$ )。

[0794] 实施例 57: 2-氟-6-[(3-氟-4-乙基-6-羟基)苯氧基]吡啶

[0795] a) 2-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯氧基)-6-氟吡啶

[0796]

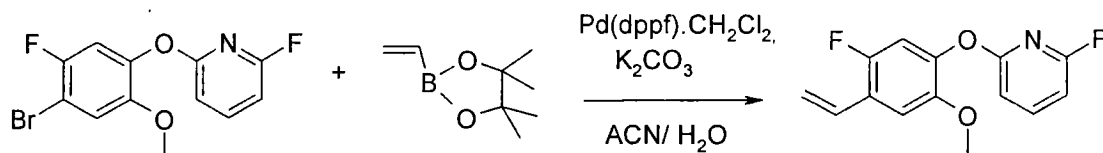


[0797] 根据实施例 20 (a) 的步骤, 但将 2-甲氧基-4-丙基苯酚替换为 4-溴-5-氟-2-甲氧基苯酚 (441mg; 2mmol), 并将 1-氟-4-硝基-2-(三氟甲基)苯替换为 2,6-二氟吡啶 (0.18mL; 2mmol), 在硅胶上 (环己烷/乙酸乙酯:95/5) 纯化后得到黄色油状标题化合物 (246mg; 39%)。

[0798] MS(ES)m/e 317 (M+H)<sup>+</sup>。

[0799] b) 2-氟-6-(5-氟-2-甲氧基-4-乙烯基苯氧基)吡啶

[0800]

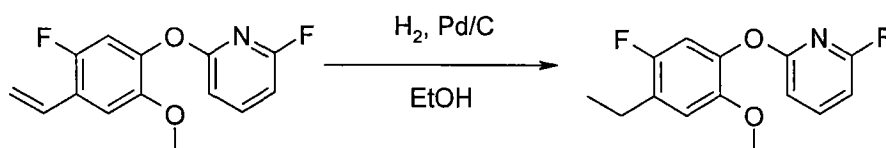


[0801] 向 2-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯氧基)-6-氟吡啶 (227mg, 0.71mmol) 中加入 [1, 1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (II) 络合物以及二氯甲烷 (58.9mg, 0.07mmol) 和碳酸钾 (597mg, 4.26mmol)。向混合物中加入乙腈 (4mL)、水 (1.3mL) 和乙烯基硼酸频哪醇酯 (180  $\mu$ L, 1.07mmol)。将反应用氩气吹洗, 于 60 $^{\circ}$ C 下搅拌 3 天。然后将反应混合物在硅藻土上过滤, 用二氯甲烷漂洗并浓缩。在通过制备 TLC (环己烷 / 乙酸乙酯 : 70/30) 纯化后, 分离得到橙色油状标题产物 (166mg, 89%)。

[0802] MS (ES) m/e 264 (M+H) $^{+}$ 。

[0803] c) 2-氟-6-[(3-氟-4-乙基-6-甲氧基)苯氧基]吡啶

[0804]

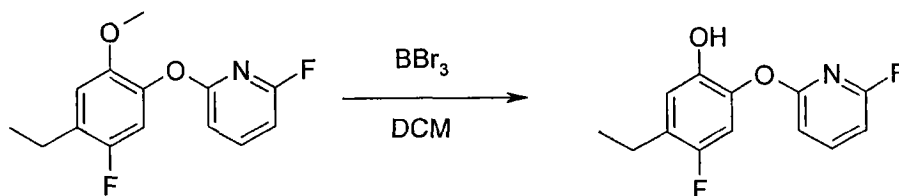


[0805] 根据实施例 20 (b) 的步骤, 但将 4-乙基-2-甲氧基-1-[4-硝基-2-(三氟甲基)苯氧基]苯替换为 2-氟-6-[(3-氟-4-乙基-6-甲氧基)苯氧基]吡啶 (166mg ; 0.63mmol) 并将四氢呋喃替换为乙醇 (2mL), 通过制备 TLC (环己烷 / 乙酸乙酯 : 80/20) 纯化后分离得到标题产物 (145.4mg, 87%)。

[0806] MS (ES) m/e 266 (M+H) $^{+}$ 。

[0807] d) 2-氟-6-[(3-氟-4-乙基-6-羟基)苯氧基]吡啶

[0808]



[0809] 根据实施例 1 (b) 的步骤, 但将 6-氯-2-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶-3-胺替换为 2-氟-6-[(3-氟-4-乙基-6-甲氧基)苯氧基]吡啶 (145mg, 0.55mmol), 通过制备 TLC (环己烷 / 乙酸乙酯 : 7/3) 纯化后制得油状标题化合物 (120.5mg ; 87%)。

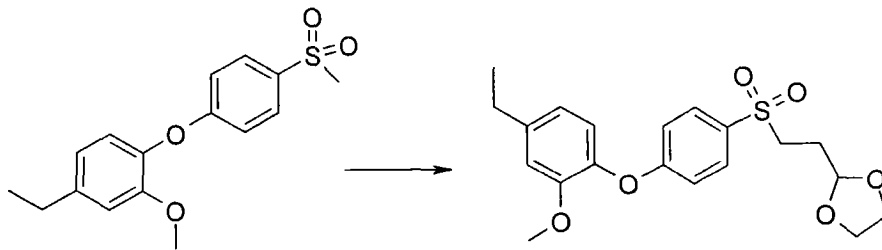
[0810] MS (ES) m/e 252 (M+H) $^{+}$

[0811]  $^1$ HNMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 7.83 (q, 1H, J = 8Hz) ; 6.92 (d, 1H, J = 7.6Hz) ; 6.84 (d, 2H, J = 9.6Hz) ; 6.70 (dd, 1H, J = 8Hz) ; 2.65 (q, 2H, J = 7.6Hz) ; 1.26 (t, 3H, J = 3.6Hz)。

[0812] 实施例 58 : 2-(4-{[2-(1,3-二氧戊环-2-基)乙基]磺酰基}苯氧基)-5-乙基苯酚

[0813] a) 2-{2-[4-(4-乙基-2-甲氧基-苯氧基)-苯磺酰基]-乙基}-[1,3]二氧戊环

[0814]

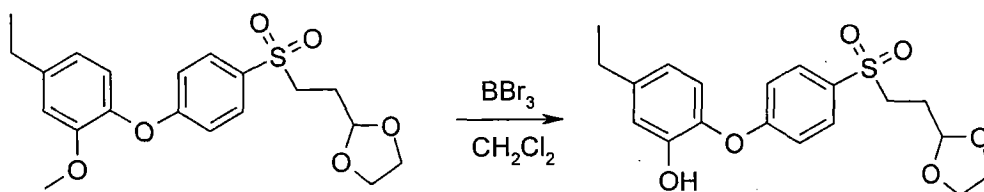


[0815] 根据实施例 49(a) 的步骤, 但将 1-BOC-2-吡咯烷酮替换为 2-溴甲基-1,3-二氧戊环 (0.05mL ;0.47mmol), 制得黄色油状标题化合物 (152mg ;0.39mmol ;100%), 将其不经纯化而使用。

[0816] MS(ES)m/e 393(M+H)<sup>+</sup>

[0817] b) 2-(4-{[2-(1,3-二氧戊环-2-基)乙基]磺酰基}苯氧基)-5-乙基苯酚

[0818]



[0819] 根据实施例 1(b) 的步骤, 但将 6-氯-2-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶-3-胺替换为 2-{2-[4-(4-乙基-2-甲氧基-苯氧基)-苯磺酰基]-乙基}-[1,3]二氧戊环 (152mg ;0.39mmol), 通过制备 TLC(二氯甲烷 / 乙酸乙酯) 纯化后制得澄清油状标题化合物 (3mg ;0.02mmol ;2%)。

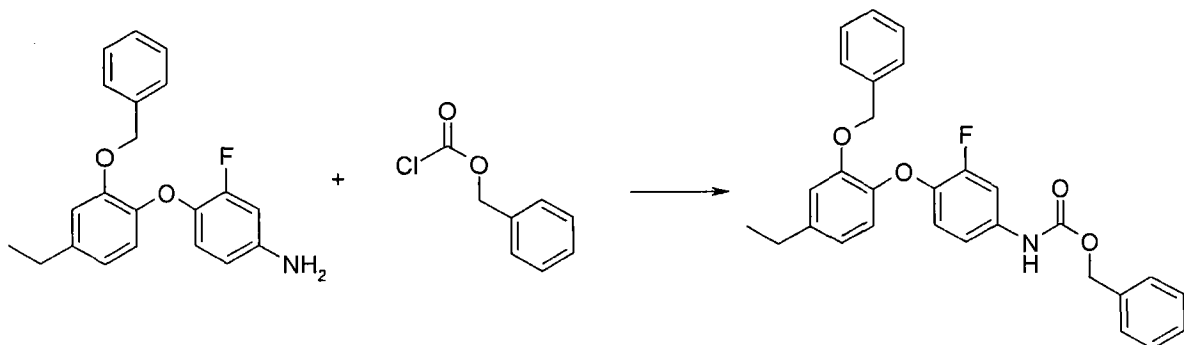
[0820] MS(ES)m/e 379(M+H)<sup>+</sup>

[0821] <sup>1</sup>H RMN(CDC1<sub>3</sub>) δ (ppm) :7.86(d, 2H, J = 8.8Hz) ;7.12(d, 2H, J = 8.8Hz) ;6.95(d, 1H, J = 1.7Hz) ;6.92(d, 1H, J = 8.2Hz) ;6.78(d, 1H, J = 8.2Hz) ;4.97(t, 1H, J = 3.9Hz) ;3.94(m, 2H) ;3.85(m, 2H) ;3.23(m, 2H) ;2.66(q, 2H, J = 7.6Hz) ;2.10(m, 2H) ;1.26(t, 3H, J = 7.6Hz)。

[0822] 实施例 59 : (5R)-3-[4-(4-乙基-2-羟基苯氧基)-3-氟苯基]-5-(羟基甲基)-1,3-噁唑烷-2-酮

[0823] a) [4-(2-苄基氧基-4-乙基-苯氧基)-3-氟-苯基]-氨基甲酸苄基酯

[0824]



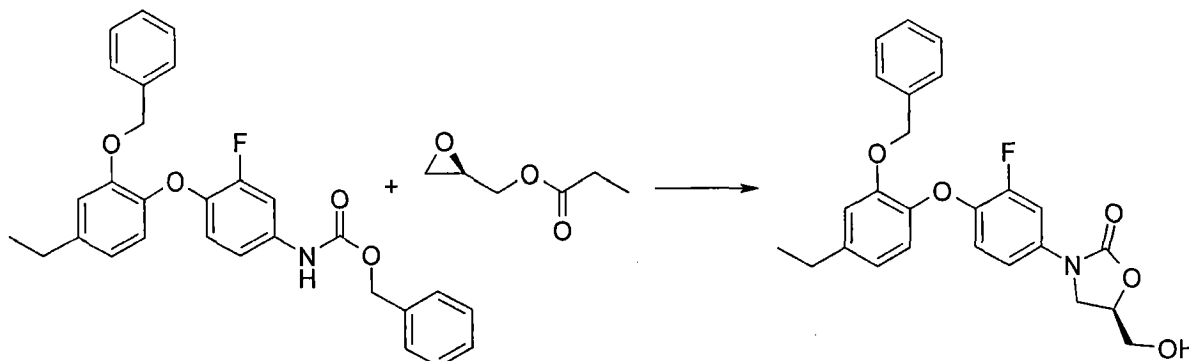
[0825] 根据实施例 44(a) 的步骤, 但将 4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-3-氟苯胺替换为 4-[2-(苄基氧基)-4-乙基苯氧基]-3-氟苯胺 (200mg ;0.59mmol) 并将氯甲酸乙酯替换为氯甲酸苄酯 (150 μL ;0.73mmol), 制得褐色固体状标题化合物 (300mg ;定量的) 并将其不

经进一步纯化而使用。

[0826] MS(ES)m/e 494(M+Na)<sup>+</sup>

[0827] b) (5R)-3-[4-(2-苄基氧基-4-乙基-苯氧基)-3-氟-苯基]-5-羟基甲基-噁唑烷-2-酮

[0828]

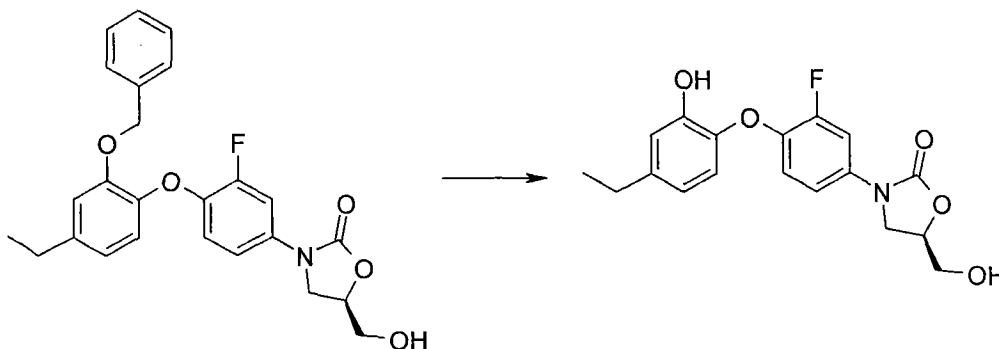


[0829] 在氩气下向冷却至-78℃的[4-(2-苄基氧基-4-乙基-苯氧基)-3-氟-苯基]-氨基甲酸苄基酯(0.31mmol;145mg)在无水THF的溶液中加入在THF(0.46mmol;200μL)中的n-丁基锂2.3M。将反应混合物搅拌10分钟,并加入(R)-丁酸缩水甘油酯(0.34mmol;48μL)。将反应搅拌过夜并缓慢升至室温。将混合物用饱和NH<sub>4</sub>Cl处理,并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并真空浓缩。通过制备TLC(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇:95/5)纯化后得到标题化合物(70mg;52%)。

[0830] MS(ES)m/e 438(M+H)<sup>+</sup>

[0831] c) (5R)-3-[4-(4-乙基-2-羟基苯氧基)-3-氟苯基]-5-(羟基甲基)-1,3-噁唑烷-2-酮

[0832]



[0833] 根据实施例20(b)的步骤,但将4-乙基-2-甲氧基-1-[4-硝基-2-(三氟甲基)苯氧基]苯替换为(5R)-3-[4-(2-苄基氧基-4-乙基-苯氧基)-3-氟-苯基]-5-羟基甲基-噁唑烷-2-酮(0.16mmol;70mg),通过制备TLC(二氯甲烷/甲醇:9/1)纯化后得到白色固体状标题化合物(0.12mmol;41mg;73%)。

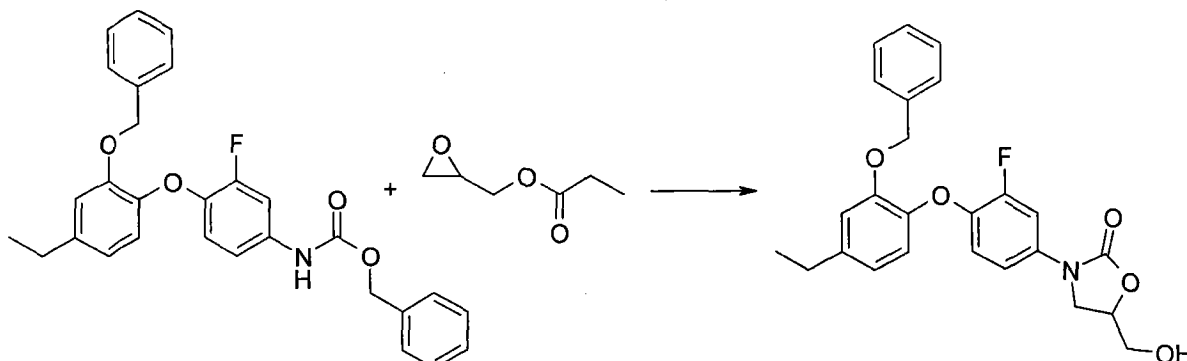
[0834] MS(ES)m/e 438(M+H)<sup>+</sup>

[0835] <sup>1</sup>H RMN(CDC13) δ (ppm):7.55(dd,1H, J<sub>1</sub> = 12.6Hz, J<sub>2</sub> = 2.6Hz);7.10-7.07(m,1H);6.98(t,1H, J = 8.9Hz);6.88(d,1H, J = 1.6Hz);6.68(d,1H, J = 6.7Hz);6.63(dd,1H, J<sub>1</sub> = 8.3Hz, J<sub>2</sub> = 1.7Hz);4.74(m,1H);4.02-3.96(m,3H);3.75(dd,1H, J<sub>1</sub> = 12.7Hz, J<sub>2</sub> = 3.7Hz);2.58(q,2H, J = 7.6Hz);1.21(t,3H, J = 7.6Hz)。

[0836] 实施例 60:5-氨基甲基-3-[4-(4-乙基-2-羟基苯氧基)-3-氟苯基]噁唑烷-2-酮

[0837] a) 3-[4-(2-苄基氧基-4-乙基苯氧基)-3-氟苯基]-5-羟基甲基噁唑烷-2-酮

[0838]

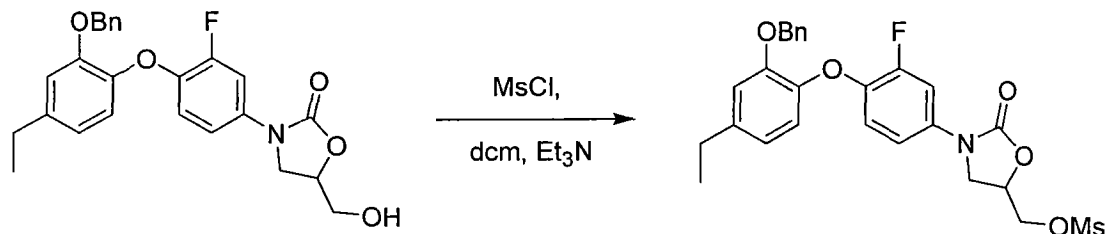


[0839] 根据实施例 59(b) 的步骤, 但将 (R)-丁酸缩水甘油酯替换为 (R, S)-丁酸缩水甘油酯 (0.43mmol; 60  $\mu$ L), 制得标题化合物 (240mg; 定量的) 并将其不经进一步纯化而使用。

[0840] MS(ES)  $m/e$  438 (M+Na)<sup>+</sup>

[0841] b) 甲磺酸 3-[4-(2-苄基氧基-4-乙基苯氧基)-3-氟苯基]-2-氧代-噁唑烷-5-基甲基酯

[0842]

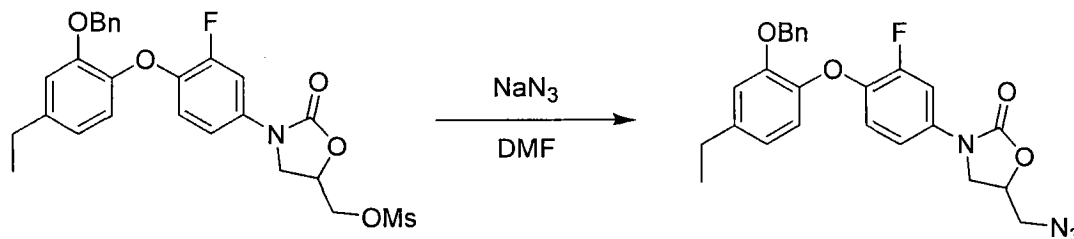


[0843] 向冷却至 0°C 的 3-[4-(2-苄基氧基-4-乙基苯氧基)-3-氟苯基]-5-羟基甲基噁唑烷-2-酮 (240mg, 0.54mmol) 在 5ml 无水二氯甲烷和 0.16ml (1.1mmol) 三乙胺的溶液中逐滴加入甲烷磺酰氯 (0.06ml, 0.76mmol) 在 0.5ml 二氯甲烷的溶液中。将反应升至室温过夜。将反应混合物用 20ml 水稀释, 加入 20ml 二氯甲烷并分离各层。将水层用二氯甲烷萃取并将合并的二氯甲烷部分用无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并浓缩。将得到的粗产物在硅胶上使用在石油醚中的 20% 乙酸乙酯作为洗脱剂柱纯化得到 120mg, 42.8% 的标题化合物。

[0844] LC-MS  $m/z$  516.1 (M+H)<sup>+</sup>

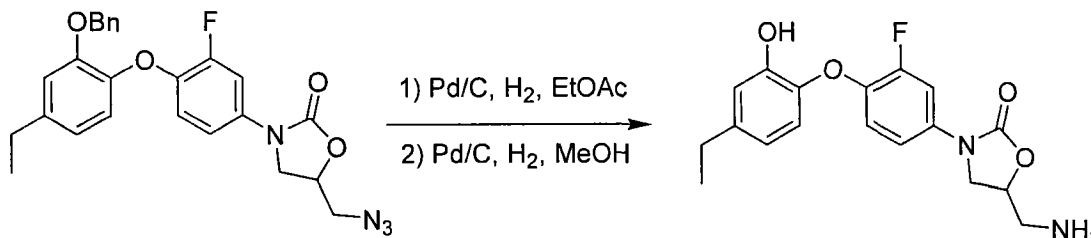
[0845] c) 5-叠氮基甲基-3-[4-(2-苄基氧基-4-乙基苯氧基)-3-氟苯基]-噁唑烷-2-酮。

[0846]



[0847] 在氮气下向甲磺酸 3-[4-(2-苄基氧基-4-乙基苯氧基)-3-氟苯基]-2-氧代-噁唑烷-5-基甲基酯 (120mg, 0.23mmol) 在 2ml 无水 DMF 的溶液中加入叠氮化钠 (57mg, 0.88mmol)。将反应混合物在 75°C 搅拌过夜。将反应混合物用 15ml 水稀释, 并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用水、饱和盐水溶液洗涤, 用无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥并真空浓缩得到 100mg 标题化合物, 将其如此用于下一步中。

[0848] d) 5-氨基甲基-3-[4-(4-乙基-2-羟基苯氧基)-3-氟苯基]噁唑烷-2-酮  
[0849]



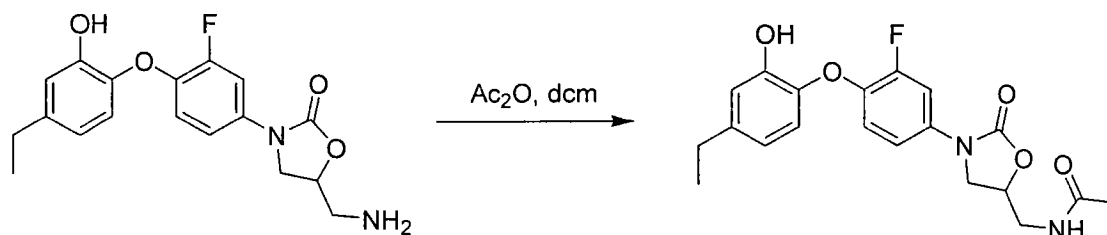
[0850] 在氮气下向 5-叠氮基甲基-3-[4-(2-苄基氧基-4-乙基苯氧基)-3-氟苯基]-噁唑烷-2-酮 (100mg, 0.16mmol) 在 15ml 乙酸乙酯的溶液中加入钯 (10% Pd/C, 10mg), 并在氢气下将混合物搅拌过夜。将反应混合物通过硅藻土过滤并用乙酸乙酯彻底洗涤。将合并的滤液浓缩, 并将得到粗产物在硅胶上用 5% 甲醇在氯仿中的混合物作为洗脱剂柱纯化得到 70mg 74.4% 的还原产物 5-氨基甲基-3-[4-(2-苄基氧基-4-乙基苯氧基)-3-氟苯基]-噁唑烷-2-酮。使用甲醇作为溶剂重复反应以使该 70mg 脱苄基化, 得到 30mg, 54.1% 的标题化合物。

[0851]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm): 7.64 (dd,  $J = 13.12$ ,  $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.17-7.14 (m, 1H), 6.87 (t,  $J = 9$ Hz, 1H), 6.8 (d,  $J = 1.96$ Hz, 1H), 6.74 (d,  $J = 8.16$ Hz, 1H), 6.64 (dd,  $J = 8.16$ Hz,  $J = 1.88$ Hz, 1H), 4.74-4.70 (m, 1H), 4.12 (t,  $J = 8.96$ Hz, 1H), 3.82 (dd,  $J = 8.96$ Hz,  $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.99-2.92 (m, 2H), 2.57 (q,  $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.22 (t,  $J = 7.6$ Hz, 3H)

[0852] LC-MS  $m/z$  347.1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

[0853] 实施例 61: N-[3-[4-(4-乙基-2-羟基苯氧基)-3-氟苯基]-2-氧代-噁唑烷-5-基甲基]-乙酰胺

[0854]



[0855] 向冷却至 0°C 的 5-氨基甲基-3-[4-(4-乙基-2-羟基苯氧基)-3-氟苯基]-噁唑烷-2-酮 (10mg, 0.028mmol) 在 2ml 无水二氯甲烷的溶液中加入 0.2ml 二氯甲烷中的乙酸酐 (3mg, 0.028mmol)。将反应混合物升至室温并搅拌 5 分钟直至 TLC 显示反应完成。将反应混合物用 3ml 水稀释, 并分离各层。将水层用二氯甲烷萃取, 并将合并的有机部分用无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥并浓缩。将所得的粗残余物用制备 HPLC (柱: C18Symmetry (300x19mm), 7  $\mu$ , 流动相 A: 20mM 乙酸铵, 流动相 B: 乙腈) 纯化得到 6mg, 55.2% 的标题化合物。

[0856]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7.58 (d,  $J = 12.4$ , 1H), 7.09-7.02 (m, 2H), 6.9 (s, 1H),

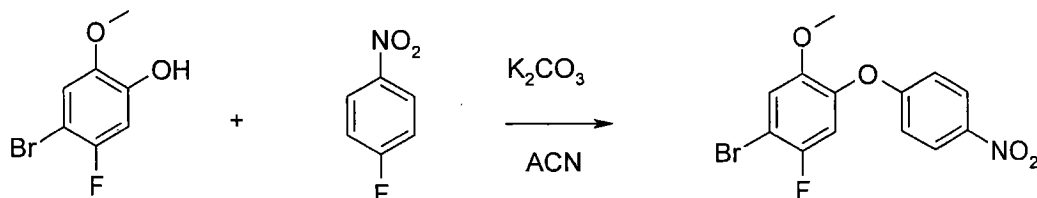
6.71-6.64(m, 2H), 6.15(bs, 1H), 4.79(bs, 1H), 4.04(t, J = 8.1Hz, 1H), 3.80-3.62(m, 3H), 2.57(q, J = 7.6Hz, 2H), 2.25(s, 3H), 1.22(t, J = 7.6Hz, 3H)

[0857] LC-MS m/z 389.2(M+H)<sup>+</sup>

[0858] 实施例 62 :2-(4-氨基苯氧基)-5-乙基-4-氟苯酚

[0859] a)4-[(3-氟-4-溴-6-甲氧基)苯氧基]]硝基苯

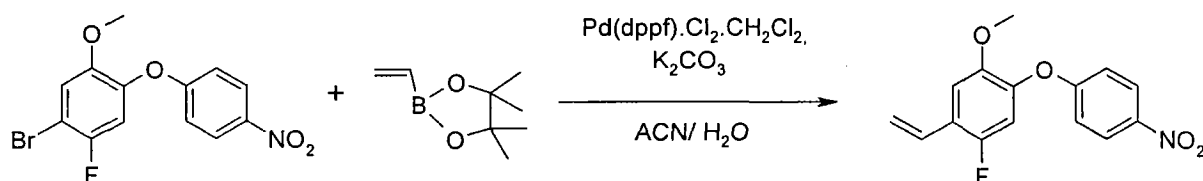
[0860]



[0861] 根据实施例 20(a) 的步骤, 但将 1-氟-4-硝基-2-(三氟甲基)苯替换为 4-氟硝基苯 (210 μL; 2mmol) 并将 2-甲氧基-4-乙基苯酚替换为 4-溴-5-氟-2-甲氧基苯酚 (444mg; 2 mmol), 在硅胶上 (环己烷 / 乙酸乙酯 :95/5) 纯化后制得浅黄色固体状标题化合物 (527mg; 77%)。

[0862] b)4-[(3-氟-4-乙烯基-6-甲氧基)苯氧基]]硝基苯

[0863]

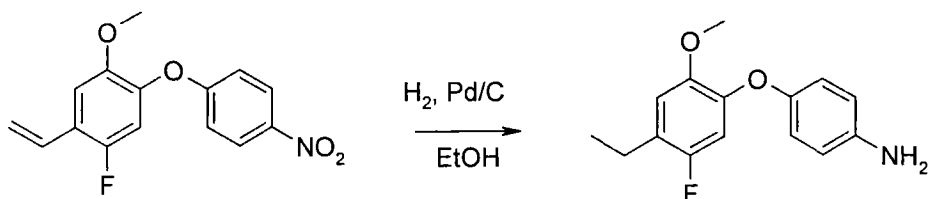


[0864] 根据实施例 57(b) 的步骤, 但将 2-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯氧基)-6-氟吡啶替换为 4-[(3-氟-4-溴-6-甲氧基)苯氧基]]硝基苯 (200.3mg, 0.58mmol), 通过制备 TLC (环己烷 / 乙酸乙酯 :70/30) 纯化后分离得到橙色油状标题产物 (129.7mg, 77%)。

[0865] MS(ES)m/e 290(M+H)<sup>+</sup>。

[0866] c)4-(4-乙基-5-氟-2-甲氧基苯氧基)苯胺

[0867]

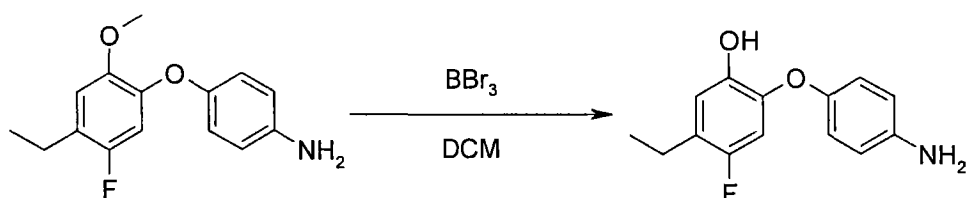


[0868] 根据实施例 20(b) 的步骤, 但将 4-乙基-2-甲氧基-1-[4-硝基-2-(三氟甲基)苯氧基]苯替换为 4-[(3-氟-4-乙烯基-6-甲氧基)苯氧基]]硝基苯 (129mg; 0.44mmol) 并将四氢呋喃替换为乙醇 (3mL), 通过制备 TLC (环己烷 / 乙酸乙酯 :70/30) 纯化后分离得到油状标题化合物 (45mg, 39%)。

[0869] MS(ES)m/e 262(M+H)<sup>+</sup>。

[0870] d)2-(4-氨基苯氧基)-5-乙基-4-氟苯酚

[0871]



[0872] 根据实施例 1 (b) 的步骤, 但将 6-氯-2-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶-3-胺替换为 4-(4-乙基-5-氟-2-甲氧基苯氧基)苯胺 (44mg, 0.17mmol), 通过制备 TLC (环己烷/乙酸乙酯:7/3) 纯化后制得褐色粉末状标题化合物 (7.9mg; 19%)。

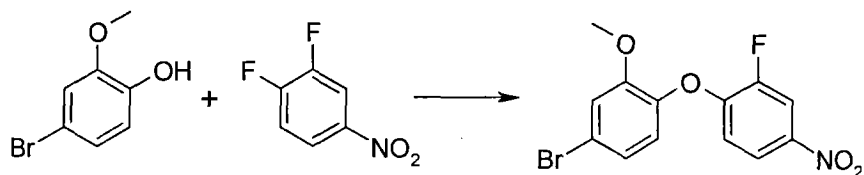
[0873] MS (ES)  $m/e$  248 (M+H)<sup>+</sup>

[0874] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 6.89 (d, 2H, J = 8.8Hz); 6.84 (d, 1H, J = 7.2Hz); 6.70 (d, 2H, J = 9.2Hz); 6.55 (d, 1H, J = 10.4Hz); 2.60 (q, 2H, J = 7.6Hz); 1.21 (t, 3H, J = 7.6Hz)。

[0875] 实施例 63: 2-(4-氨基-2-氟苯氧基)-5-[2-(3-噻吩基)乙基]苯酚

[0876] a) 4-溴-1-(2-氟-4-硝基苯氧基)-2-甲氧基苯

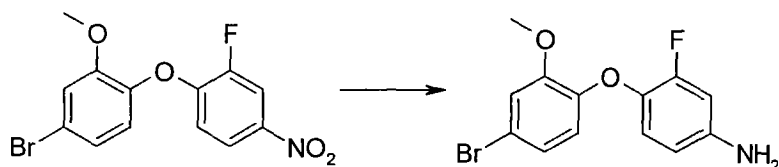
[0877]



[0878] 根据实施例 21 (a3) 的步骤, 但将 4-乙基-2-甲氧基苯酚替换为 4-溴邻甲氧基苯酚 (2.51mmol; 510mg) 并将 3-氟-2-硝基吡啶替换为 3,4-二氟硝基苯 (2.76mmol; 305  $\mu$ L), 以定量收率制得澄清油状标题化合物 (855mg) 并将其不经进一步纯化而使用。

[0879] b) 4-(4-溴-2-甲氧基苯氧基)-3-氟苯胺

[0880]

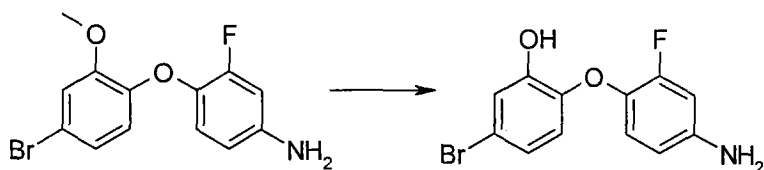


[0881] 根据实施例 50 (b) 的步骤, 但将 4-乙基-1-(3-氟-4-硝基苯氧基)-2-甲氧基苯和 4-乙基-1-(5-氟-2-硝基苯氧基)-2-甲氧基苯替换为 4-溴-1-(2-氟-4-硝基苯氧基)-2-甲氧基苯 (1.88mmol; 644mg), 得到红色油状标题化合物 (87%, 512mg), 并将其不经进一步纯化而使用。

[0882] MS (ES)  $m/e$  312, 314 (M+H)<sup>+</sup>

[0883] c) 2-(4-氨基-2-氟苯氧基)-5-溴苯酚

[0884]

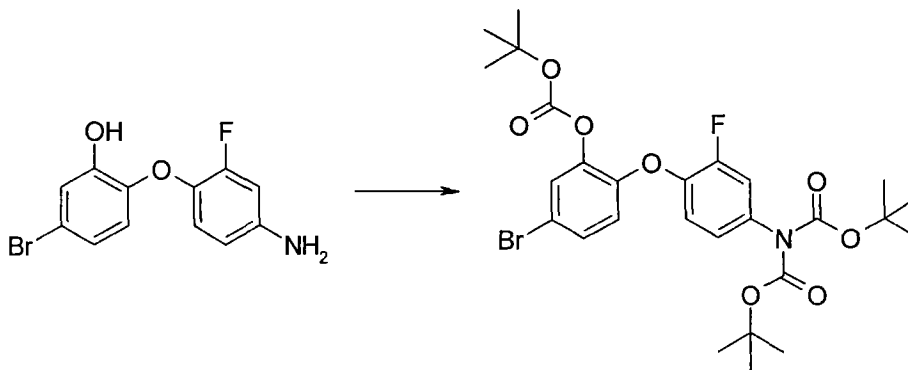


[0885] 根据实施例 1 (b) 的步骤, 但将 6-氯-2-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶-3-胺替换为 4-(4-溴-2-甲氧基苯氧基)-3-氟苯胺 (1.64mmol; 512mg), 以 72% 的收率制得暗色固体状所需化合物 (350mg) 并将其不经进一步纯化而使用。

[0886] MS(ES)m/e 297, 299(M+H<sup>+</sup>)

[0887] d) O, N, N- 三 Boc-2-(4-氨基-2-氟苯氧基)-5-溴苯酚

[0888]

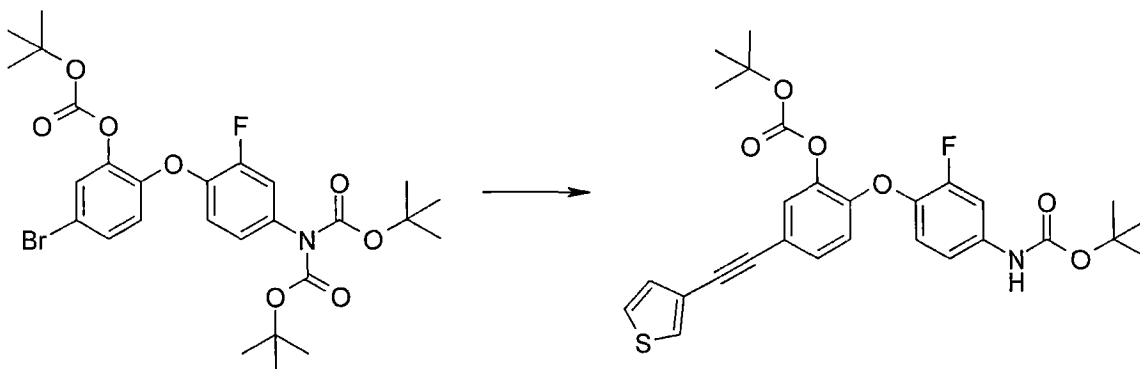


[0889] 在氩气下向 2-(4-氨基-2-氟苯氧基)-5-溴苯酚 (0.62mmol ;185mg) 在无水二氯甲烷 (3mL) 的溶液中加入 0°C 的二异丙基乙胺 (2.01mmol ;350 μL) 和 (Boc)<sub>2</sub>O (2.01mmol, 439mg)。将反应搅拌并逐渐升至室温。将混合物用饱和 NH<sub>4</sub>Cl 处理并用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并真空浓缩得到褐色油状物 (定量的, 363mg), 将其不经进一步纯化而使用。

[0890] MS(ES)m/e 620, 622(M+Na<sup>+</sup>)

[0891] e) O, N- 二 Boc-2-(4-氨基-2-氟苯氧基)-5-(3-噻吩基乙炔基)苯酚

[0892]

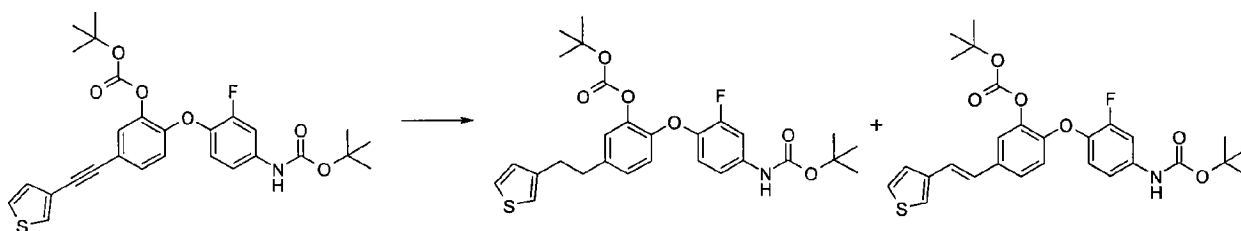


[0893] 根据实施例 11(a) 的步骤, 但将 5-溴-2-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶替换为 O, N, N-三 Boc-2-(4-氨基-2-氟苯氧基)-5-溴苯酚 (0.62mmol ;363mg) 并将 3-丁炔-1-醇替换为 3-乙炔基噻吩 (1.55mmol ;153 μL), 在硅胶上 (环己烷 / 乙酸乙酯梯度) 纯化后得到黄色固体状标题化合物 (60%, 195mg)。

[0894] MS(ES)m/e 548(M+Na<sup>+</sup>)

[0895] f) O, N- 二 Boc-2-(4-氨基-2-氟苯氧基)-5-[2-(3-噻吩基)乙基]苯酚和 O, N- 二 Boc-2-(4-氨基-2-氟苯氧基)-5-[(E)-2-(3-噻吩基)乙烯基]苯酚

[0896]

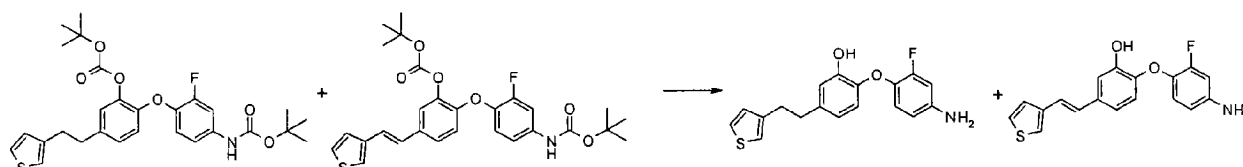


[0897] 根据实施例 20(b) 的步骤, 但将 4-乙基-2-甲氧基-1-[4-硝基-2-(三氟甲基)苯氧基]苯替换为 0,N,N-三 Boc-2-(4-氨基-2-氟苯氧基)-5-溴苯酚 (0.37mmol ;195mg) 并将 THF 替换为乙醇, 得到黄色固体标题化合物混合物 (167mg ; $\approx 80\%$ ), 将其不经进一步纯化而使用。

[0898] MS(ES)m/e 550,552(M+H)<sup>+</sup>

[0899] g) 2-(4-氨基-2-氟苯氧基)-5-[2-(3-噻吩基)乙基]苯酚以及 2-(4-氨基-2-氟苯氧基)-5-[(E)-2-(3-噻吩基)乙烯基]苯酚

[0900]

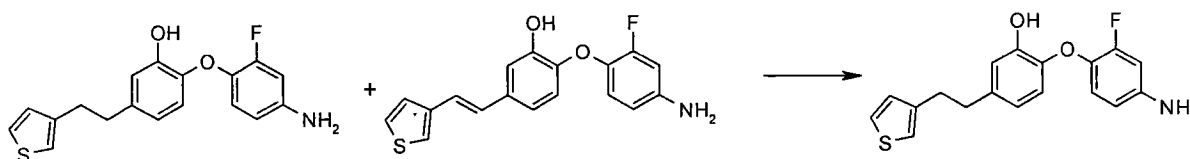


[0901] 在氩气下向冷却至 0°C 的 0,N-二 Boc-2-(4-氨基-2-氟苯氧基)-5-[2-(3-噻吩基)乙基]苯酚和 0,N-二 Boc-2-(4-氨基-2-氟苯氧基)-5-[(E)-2-(3-噻吩基)乙烯基]苯酚 (0.31mmol ;162mg) 在无水 THF(2mL) 的混合物中加入 TFA(13mmol,1mL)。将反应搅拌过夜, 并逐渐升至室温。将混合物用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 处理, 并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层干燥并真空浓缩, 在制备 TLC 上纯化后得到白色固体状标题混合物 (44mg,  $\approx 43\%$ )。

[0902] MS(ES)m/e 328,330(M+H)<sup>+</sup>

[0903] h) 2-(4-氨基-2-氟苯氧基)-5-[2-(3-噻吩基)乙基]苯酚

[0904]



[0905] 根据实施例 20(b) 的步骤, 但将 4-乙基-2-甲氧基-1-[4-硝基-2-(三氟甲基)苯氧基]苯替换为 2-(4-氨基-2-氟苯氧基)-5-[2-(3-噻吩基)乙基]苯酚和 2-(4-氨基-2-氟苯氧基)-5-[(E)-2-(3-噻吩基)乙烯基]苯酚 (0.13mmol ;44mg) 的混合物, 并将 THF 替换为乙醇, 制备 TLC(环己烷/乙酸乙酯-7/3) 纯化后以 14% 的收率制得褐色油状标题化合物 (0.02mmol ;6mg)。

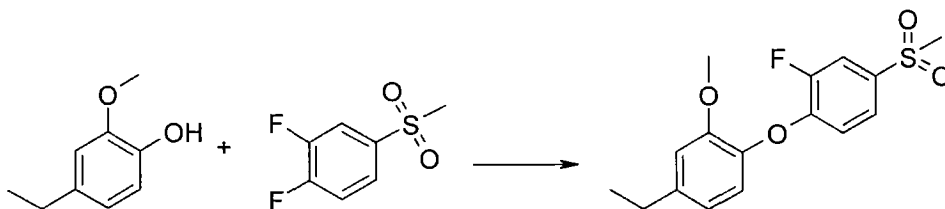
[0906] MS(ES)m/e 330(M+H)<sup>+</sup>

[0907] <sup>1</sup>H RMN(MeOD)  $\delta$  (ppm) :7.27(dd,1H,  $J_1 = 4.9\text{Hz}$ ,  $J_2 = 3.0\text{Hz}$ ) ;6.98(m,1H) ;6.93(dd,1H,  $J_1 = 4.9\text{Hz}$ ,  $J_2 = 1.2\text{Hz}$ ) ;6.79(t,1H,  $J = 8.9\text{Hz}$ ) ;6.73(d,1H,  $J = 1.3\text{Hz}$ ) ;6.57-6.52(m,3H) ;6.46(ddd,1H,  $J_1 = 8.6\text{Hz}$ ,  $J_2 = 2.6\text{Hz}$ ,  $J_3 = 1.2\text{Hz}$ ) ;2.91-2.87(m,2H) ;2.82-2.78(m,2H)。

[0908] 实施例 64 :5-乙基-2-[2-氟-4-(甲基磺酰基)苯氧基]苯酚

[0909] a) 4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-3-氟苯基甲基砒

[0910]

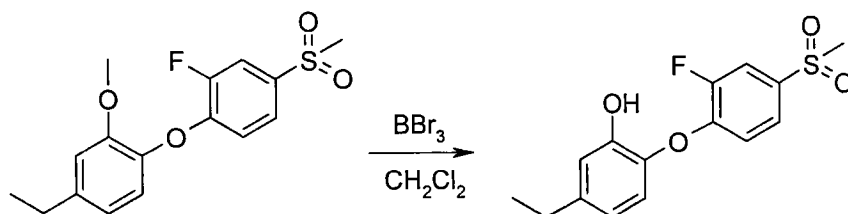


[0911] 根据实施例 20(a) 的步骤, 但将 1-氟-4-硝基-2-(三氟甲基)苯替换为 1,2-二氟-4-(甲基磺酰基)苯 (310mg; 1.6mmol), 制得浅褐色固体状标题化合物 (581mg; 100%), 将其不经进一步纯化而使用。

[0912] MS(ES)m/e 325(M+H)<sup>+</sup>。

[0913] b) 5-乙基-2-[2-氟-4-(甲基磺酰基)苯氧基]苯酚

[0914]



[0915] 根据实施例 1(b) 的步骤, 但将 6-氯-2-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶-3-胺替换为 4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-3-氟苯基甲基砒 (63mg; 0.19mmol), 以制备 TLC(二氯甲烷/乙酸乙酯) 纯化后制得澄清油状标题化合物 (38mg; 0.12%)。

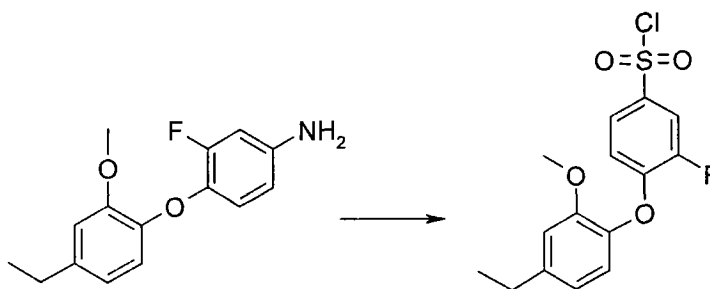
[0916] MS(ES)m/e 311(M+H)<sup>+</sup>

[0917] <sup>1</sup>H RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.73(dd, 1H, J<sub>1</sub> = 9.7Hz, J<sub>2</sub> = 2.1Hz) ; 7.61(d, 1H, J = 8.6Hz) ; 7.03(t, 1H, J = 8.5Hz) ; 6.94(s, 1H) ; 6.89(d, 1H, J = 8.2Hz) ; 6.77(dd, 1H, J<sub>1</sub> = 8.2Hz ; J<sub>2</sub> = 2.0Hz) ; 5.65(s, 1H) ; 3.07(s, 3H) ; 2.64(q, 2H, J = 7.6Hz) ; 1.25(t, 3H, J = 7.6Hz)。

[0918] 实施例 65 : 4-(4-乙基-2-羟基苯氧基)-3-氟苯磺酰胺

[0919] a) 4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-3-氟苯磺酰氯

[0920]

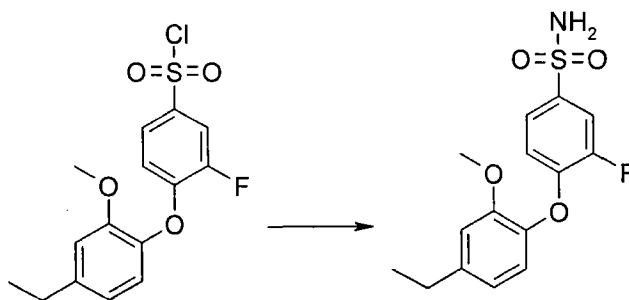


[0921] 在氩气下、0℃、避光处将 NaNO<sub>2</sub> (1.5mmol ; 103mg) 缓缓加入 4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-3-氟苯胺 (1.0mmol ; 261mg) 在乙腈 (8mL)、AcOH (0.8mL) 和浓 HCl (0.5mL) 的溶液中。在搅拌 30 分钟后, 将该溶液缓缓加入冷却至 0℃ 的 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (50mmol ; 4mL) 和 NaCl (10mmol ; 580mg) 的溶液中。缓缓加入 CuCl<sub>2</sub> (2mmol ; 268mg)。将反应搅拌并缓缓升至室温 3 小时, 然后加热到 50℃ 30 分钟。将其冷却至 0℃, 将混合物用浓 NH<sub>3</sub> 缓缓水解, 用二氯甲烷 (3\*5mL) 萃取。将合并的有机相用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 浓缩, 得到褐色油状物 (344mg ; 1.0mmol ; 定量的), 将其如此用于以下反应中。

[0922] MS(ES)m/e 341 (M-Cl+MeOH)

[0923] b) 4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-3-氟苯磺酰胺

[0924]

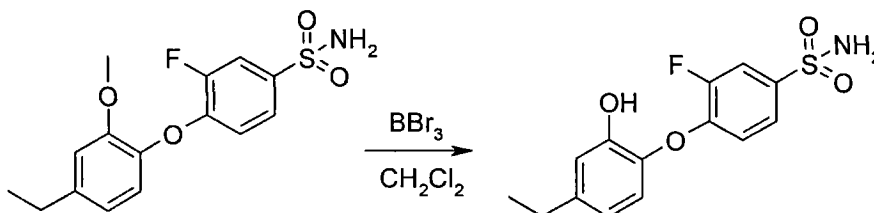


[0925] 在氩气下在 0°C 将浓 NH<sub>3</sub> (5.0mmol ; 0.28mL) 缓缓加入 4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-3-氟苯磺酰氯 (1.0mmol ; 344mg) 在 THF (5mL) 的溶液中。将反应搅拌过夜并缓缓升至室温。用乙酸乙酯 (5mL) 稀释, 并将混合物用 HCl (1N) 和 sat. NH<sub>4</sub>Cl 洗涤。将有机相用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 浓缩。将残余物色谱纯化 (二氯甲烷 / 乙酸乙酯梯度) 得到灰白色固体状标题化合物 (108mg ; 0.33mmol ; 33%)。

[0926] MS(ES)m/e 326 (M+H)<sup>+</sup>

[0927] c) 4-(4-乙基-2-羟基苯氧基)-3-氟苯磺酰胺

[0928]



[0929] 根据实施例 1 (b) 的步骤, 但将 6-氯-2-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶-3-胺替换为 4-(4-乙基-2-羟基苯氧基)-3-氟苯磺酰胺 (108mg ; 0.33mmol), 制备 TLC (二氯甲烷 / 乙酸乙酯) 纯化后得到白色固体状标题化合物 (18mg ; 0.06mmol ; 18%)。

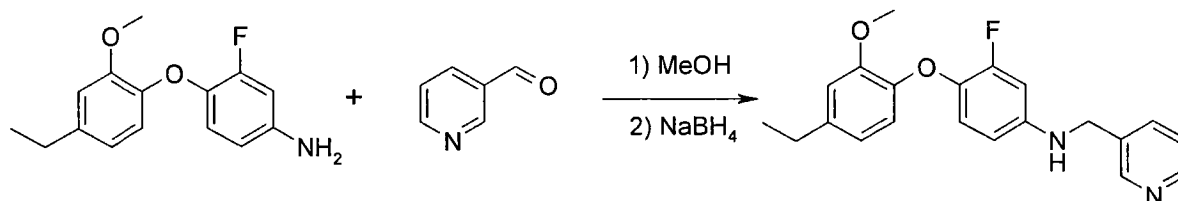
[0930] MS(ES)m/e 311 (M+H)<sup>+</sup>

[0931] <sup>1</sup>H RMN (MeOD) δ (ppm) : 7.76 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 10.5Hz, J<sub>2</sub> = 2.0Hz) ; 7.61 (d, 1H, J = 8.6Hz) ; 6.96 (d, 1H, J = 8.2Hz) ; 6.90-6.86 (m, 2H) ; 6.77 (d, 1H, J = 8.2Hz) ; 2.66 (q, 2H, J = 7.6Hz) ; 1.29 (t, 3H, J = 7.6Hz)。

[0932] 实施例 66 : 5-乙基-2-{2-氟-4-[(吡啶-3-基甲基)氨基]苯氧基}苯酚

[0933] a) 4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-3-氟-N-(吡啶-3-基甲基)苯胺

[0934]



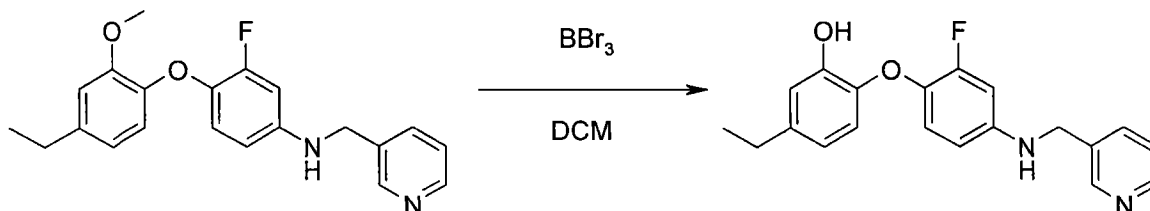
[0935] 向 4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-3-氟苯胺 (261.2mg, 1mmol) 中加入甲醇 (4mL) 和烟醛 (nicotinaldehyde) (120 μL, 1.2mmol)。在氩气下将反应在 30°C 搅拌 17h。向反应混合物中加入 NaBH<sub>4</sub> (38mg, 1mmol)。在氩气下将反应在 30°C 搅拌 4h。将所得混合物真空浓

缩,溶于二氯甲烷,用饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液洗涤并用二氯甲烷萃取。将合并的有机相用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥,真空浓缩,制备 TLC(环己烷/乙酸乙酯:7/3)纯化后得到黄色油状标题产物(160.5mg;46%)。

[0936] MS(ES)m/e 353(M+H)<sup>+</sup>

[0937] b) 5-乙基-2-{2-氟-4-[(吡啶-3-基甲基)氨基]苯氧基}苯酚

[0938]



[0939] 根据实施例 5(b) 的步骤,但将 2-氟-6-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶替换为 4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-3-氟-N-(吡啶-3-基甲基)苯胺(63.5mg,0.18mmol),通过制备 TLC(二氯甲烷/甲醇:9/1)纯化后得到褐色固体状标题产物(9.5mg;12%)。

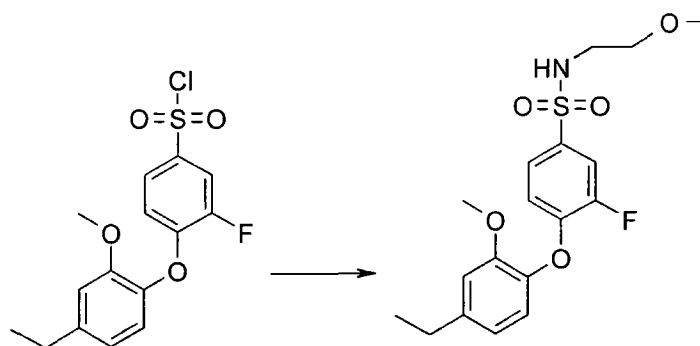
[0940] MS(ES)m/e 339(M+H)<sup>+</sup>

[0941] <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.65(s, 1H); 8.57(d, 1H, J = 4Hz); 7.53(d, 1H, J = 8Hz); 7.32(m, 1H); 6.95(t, 1H, J = 8Hz); 6.87(s, 1H); 6.62(m, 2H); 6.45(dd; 1H; J<sub>1</sub> = 12.4Hz, J<sub>2</sub> = 2.8Hz); 6.37(dd, 1H, J<sub>1</sub> = 12Hz, J<sub>2</sub> = 4Hz); 4.36(s, 2H); 2.58(q, 2H, 7.6Hz); 1.22(t, 3H, J = 7.6Hz)。

[0942] 实施例 67: 4-(4-乙基-2-羟基苯氧基)-3-氟-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺

[0943] a) 4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-3-氟-N-(2-甲氧基乙基)苯磺酰胺

[0944]

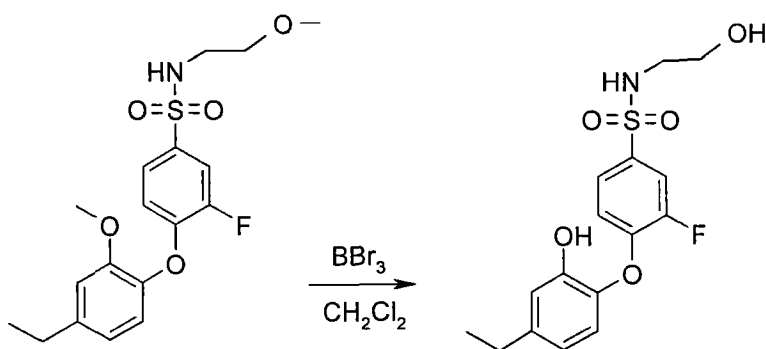


[0945] 根据实施例 65(b) 的步骤,但将  $\text{NH}_3$  替换为 2-甲氧基乙胺(0.33mL;3.8mmol),色谱纯化(环己烷/二氯甲烷梯度)后得到黄色油状标题化合物(118mg;0.30mmol;32%)。

[0946] MS(ES)m/e 384(M+H)<sup>+</sup>

[0947] b) 4-(4-乙基-2-羟基苯氧基)-3-氟-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺

[0948]



[0949] 根据实施例 1 (b) 的步骤, 但将 6-氯-2-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基) 吡啶-3-胺替换为 4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-3-氟-N-(2-甲氧基乙基) 苯磺酰胺 (116mg; 0.30mmol), 制备 TLC(二氯甲烷/乙酸乙酯) 纯化后标题化合物 (45mg; 0.13mmol; 42%)。

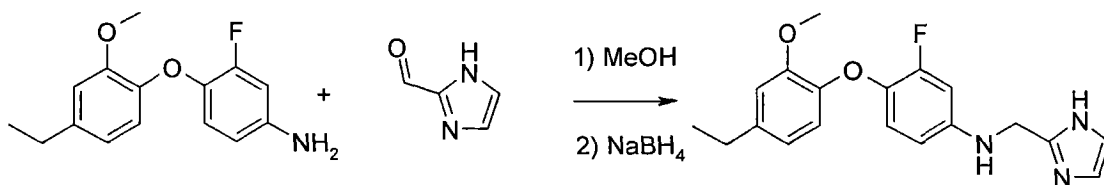
[0950] MS(ES)m/e 356(M+H)<sup>+</sup>

[0951] <sup>1</sup>H RMN(CDC1<sub>3</sub>) δ (ppm) :7.63(dd, 1H, J<sub>1</sub> = 10.0Hz, J<sub>2</sub> = 2.0Hz) ;7.50(d, 1H, J = 8.7Hz) ;6.94-6.87(m, 3H) ;6.73(d, 1H, J = 8.3Hz) ;5.64(t, 1H, J = 5.8Hz) ;3.64(t, 2H, J = 4.7Hz) ;3.05(q, 2H, J = 4.8Hz) ;2.61(q, 2H, J = 7.6Hz) ;1.24(t, 3H, J = 7.6Hz)。

[0952] 实施例 68 :5-乙基-2-{2-氟-4-[(1H-咪唑-2-基甲基)氨基]苯氧基}苯酚

[0953] a) 4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-3-氟-N-(1H-咪唑-2-基甲基)苯胺

[0954]

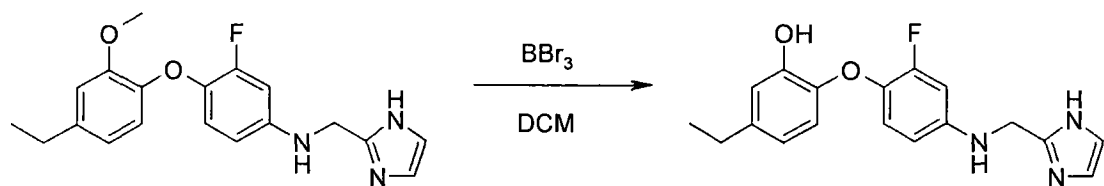


[0955] 根据实施例 66 (a) 的步骤, 但将烟醛替换为 1H-咪唑-2-甲醛 (119mg, 1.2mmol), 制备 TLC(二氯甲烷/甲醇:9/1) 纯化后制得浅黄色固体标题化合物 (288.2mg; 85%)。

[0956] MS(ES)m/e 342(M+H)<sup>+</sup>

[0957] b) 5-乙基-2-{2-氟-4-[(1H-咪唑-2-基甲基)氨基]苯氧基}苯酚

[0958]



[0959] 根据实施例 1 (b) 的步骤, 但将 6-氯-2-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基) 吡啶-3-胺替换为 4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-3-氟-N-(1H-咪唑-2-基甲基)苯胺 (288mg, 0.84mmol), 制备 TLC(二氯甲烷/甲醇:9/1) 纯化后制得褐色油状标题化合物 (72.3mg; 26%)。

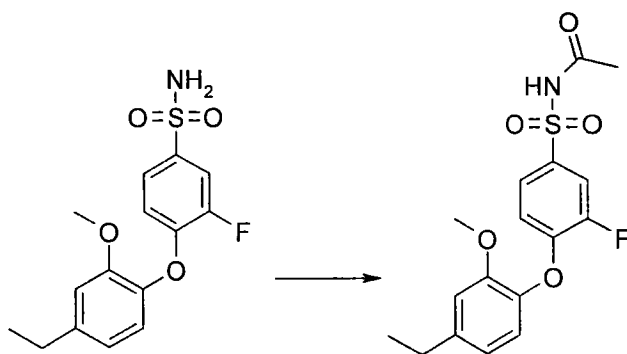
[0960] MS(ES)m/e 328(M+H)<sup>+</sup>

[0961] <sup>1</sup>H NMR(MeOD) δ (ppm) :7.04(s, 2H) ;6.87(t, 1H, J = 8.8Hz) ;6.79(d, 1H, J = 1.2Hz) ;6.61-6.51(m, 3H) ;6.44(dd, 1H, J<sub>1</sub> = 8.8Hz, J<sub>2</sub> = 2.0Hz) ;4.41(s, 2H) ;2.58(q, 2H, 7.6Hz) ;1.24(t, 3H, 7.6Hz)。

[0962] 实施例 69 :N-{[4-(4-乙基-2-羟基苯氧基)-3-氟苯基]磺酰基}乙酰胺

[0963] a) N- {[4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-3-氟苯基]磺酰基} 乙酰胺

[0964]

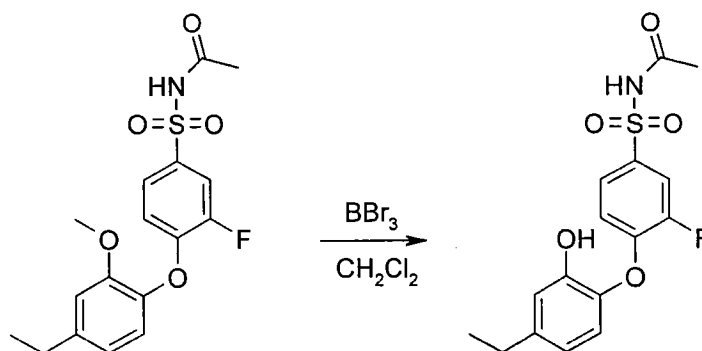


[0965] 在氩气下向 4-(4-乙基-2-羟基苯氧基)-3-氟苯磺酰胺 (0.28mmol ;90mg) 在无水二氯甲烷 (1mL) 的溶液中加入 EDAC(0.36mmol ;69mg)、DMAP(0.31mmol ;38mg) 和乙酸 (0.36mmol ;0.02mL)。将反应在室温下搅拌过夜。用二氯甲烷 (3mL) 稀释, 将混合物用 HCl (1N ;3mL) 洗涤。将有机相用  $MgSO_4$  干燥, 浓缩得到黄色泡沫状所需化合物 (90mg ; 0.25mmol ;89%), 将其如此用于以下反应。

[0966] MS(ES)m/e 368(M+H)<sup>+</sup>

[0967] b) N- {[4-(4-乙基-2-羟基苯氧基)-3-氟苯基]磺酰基} 乙酰胺

[0968]



[0969] 根据实施例 1 (b) 的步骤, 但将 6-氯-2-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基) 吡啶-3-胺替换为 N- {[4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-3-氟苯基]磺酰基} 乙酰胺 (90mg ;0.25mmol), 制备 TLC(二氯甲烷/乙酸乙酯) 纯化后获得澄清油状标题化合物 (46mg ;0.13mmol ;52%)。

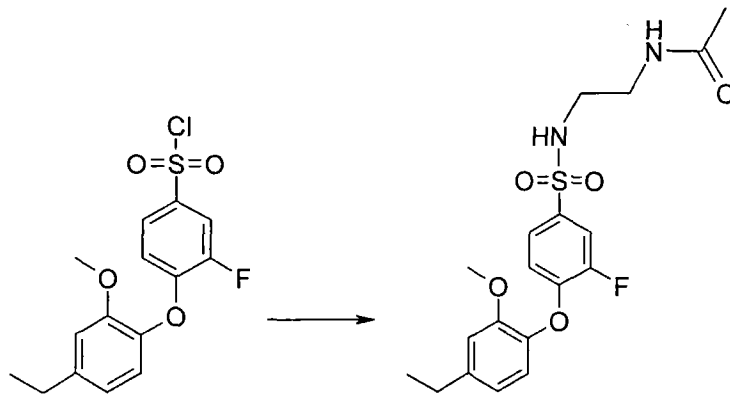
[0970] MS(ES)m/e 354(M+H)<sup>+</sup>

[0971] <sup>1</sup>H RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :7.81(dd, 1H, J<sub>1</sub> = 9.9Hz, J<sub>2</sub> = 2.0Hz) ;7.70(d, 1H, J = 8.7Hz) ;6.96-6.86(m, 3H) ;6.75(d, 1H, J = 8.2Hz) ;2.62(q, 2H, J = 7.6Hz) ;2.06(s, 3H) ;1.25(t, 3H, J = 7.6Hz)。

[0972] 实施例 70 :N- {2-[4-(4-乙基-2-羟基-苯氧基)-3-氟-苯磺酰基氨基]-乙基}-乙酰胺

[0973] a) N- {2-[4-(4-乙基-2-甲氧基-苯氧基)-3-氟-苯磺酰基氨基]-乙基}-乙酰胺

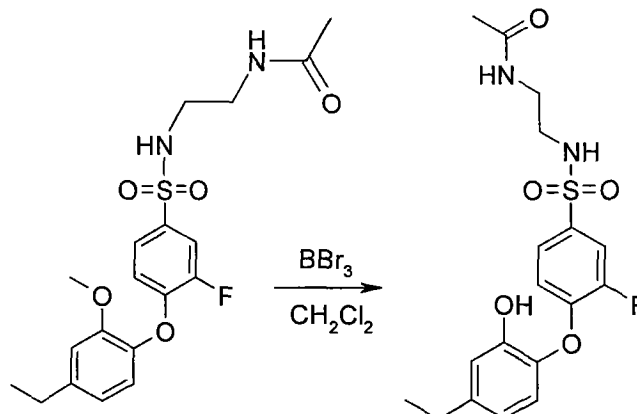
[0974]



[0975] 在氩气下在 0 °C 将 N-乙酰基乙二胺 (1.1mmol ;0.10mL) 缓缓加入 4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-3-氟苯磺酰氯 (0.94mmol ;325mg) 和 TEA(2.8mmol ;0.40mL) 在无水 THF(5mL) 的溶液中。将反应搅拌过夜,并逐步升至室温。浓缩并将混合物色谱纯化色谱纯化(二氯甲烷/甲醇/氨水梯度)得到黄色油状标题化合物 (142mg ;0.35mmol ;37%), 将其如此用于以下反应。

[0976] MS(ES)m/e 411(M+H)<sup>+</sup>

[0977] b)N-{2-[4-(4-乙基-2-羟基-苯氧基)-3-氟-苯磺酰基氨基]-乙基}-乙酰胺  
[0978]



[0979] 根据实施例 1(b) 的步骤,但将 6-氯-2-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶-3-胺替换为 N-{2-[4-(4-乙基-2-甲氧基-苯氧基)-3-氟-苯磺酰基氨基]-乙基}-乙酰胺 (142mg ;0.35mmol), 制备 TLC(二氯甲烷/甲醇) 纯化后得到澄清油状标题化合物 (44mg ;0.11mmol ;32%)。

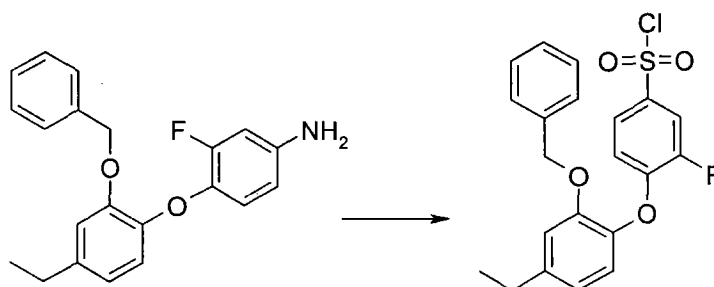
[0980] MS(ES)m/e 397(M+H)<sup>+</sup>

[0981] <sup>1</sup>H RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :7.58(dd,1H, J<sub>1</sub> = 10.0Hz, J<sub>2</sub> = 2.0Hz) ;7.44(d,1H, J = 8.7Hz) ;6.91-6.88(m,2H) ;6.84(t,1H, J = 8.2Hz) ;6.74-6.68(m,2H) ;6.10(br,1H) ;3.23(br,2H) ;2.98(br,2H) ;2.59(q,2H, J = 7.6Hz) ;1.88(s,3H) ;1.24(t,3H, J = 7.6Hz)。

[0982] 实施例 71 :4-(4-乙基-2-羟基苯氧基)-3-氟-N-丙基苯磺酰胺

[0983] a)4-[2-(苄基氧基)-4-乙基苯氧基]-3-氟苯磺酰氯

[0984]

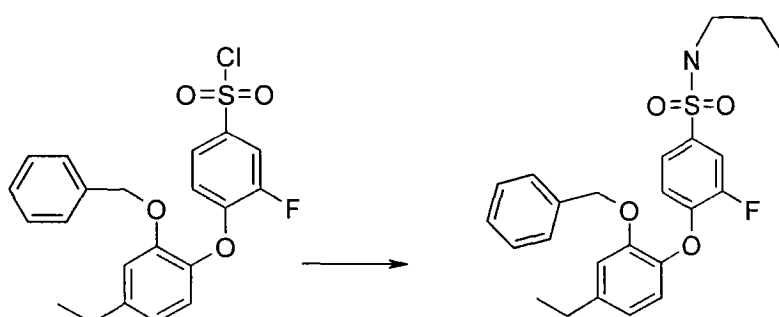


[0985] 根据实施例 65(a) 的步骤, 但将 4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-3-氟苯胺替换为 4-[2-(苄基氧基)-4-乙基苯氧基]-3-氟苯胺 (1.3g ; 3.8mmol), 得到褐色油状标题化合物 (1.51g ; 3.6mmol ; 95%), 将其不经纯化而用于以下反应。

[0986] MS(ES)m/e 417 (M-Cl+MeOH)<sup>+</sup>

[0987] b) 4-(2-苄基氧基-4-乙基-苯氧基)-3-氟-N-丙基-苯磺酰胺

[0988]

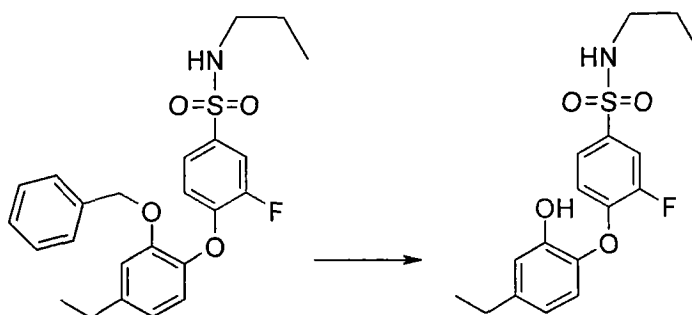


[0989] 根据实施例 65(b) 的步骤, 但将 4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-3-氟苯磺酰氯替换为 4-[2-(苄基氧基)-4-乙基苯氧基]-3-氟苯磺酰氯并将 NH<sub>3</sub> 替换为丙胺 (1.7mmol ; 0.14mL), 制备 TLC(二氯甲烷) 纯化后得到褐色油状标题化合物 (140mg ; 0.32mmol ; 41%)。

[0990] MS(ES)m/e 444 (M+H)<sup>+</sup>

[0991] c) 4-(4-乙基-2-羟基苯氧基)-3-氟-N-丙基苯磺酰胺

[0992]



[0993] 根据实施例 20(b) 的步骤, 但将 4-乙基-2-甲氧基-1-[4-硝基-2-(三氟甲基)苯氧基]苯替换为 4-(2-苄基氧基-4-乙基-苯氧基)-3-氟-N-丙基-苯磺酰胺 (140mg ; 0.32mmol) 并将四氢呋喃替换为乙醇 (3mL), 制备 TLC(二氯甲烷) 纯化后获得澄清油状标题化合物 (70mg ; 62%)。

[0994] MS(ES)m/e 354 (M+H)<sup>+</sup>

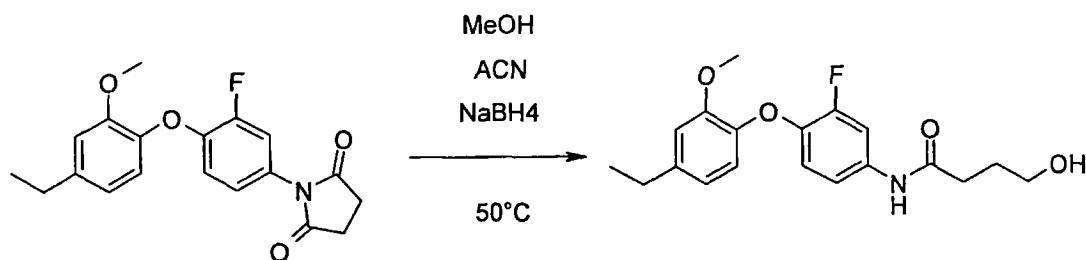
[0995] <sup>1</sup>H RMN(CDC1<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.65(dd, 1H, J<sub>1</sub> = 10.0Hz, J<sub>2</sub> = 2.1Hz) ; 7.54(d, 1H, J = 9.5Hz) ; 6.95(t, 1H, J = 8.5Hz) ; 6.93(d, 1H, J = 1.9Hz) ; 6.87(d, 1H, J = 8.2Hz) ; 6.75(d, 1H, J = 8.2Hz) ; 5.84(br, 1H) ; 4.92(t, 2H, J = 6.1Hz) ; 2.92(q, 2H, J = 6.5Hz) ; 2.63(q,

2H,  $J = 7.6\text{Hz}$ ) ; 1.51 (se, 2H,  $J = 7.2\text{Hz}$ ) ; 1.24 (t, 3H,  $J = 7.6\text{Hz}$ ) ; 0.88 (t, 3H,  $J = 7.5\text{Hz}$ ) 。

[0996] 实施例 72 :N-[4-(4-乙基-2-羟基苯氧基)-3-氟苯基]-4-羟基丁酰胺

[0997] a) N-[4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-3-氟苯基]-4-羟基丁酰胺

[0998]



[0999] 向 1-[4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-3-氟苯基]吡咯烷-2,5-二酮 (169.8mg, 0.49mmol) 中加入甲醇 (2mL)。在氩气下将反应混合物在室温下搅拌 1h30。向反应中加入乙腈 (2mL) 和  $\text{NaBH}_4$  (190.7mg, 4.9mmol)。将反应混合物在 50°C 搅拌 17h。然后将其浓缩, 溶于二氯甲烷, 用饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液洗涤并用二氯甲烷萃取。将合并的有机相用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 真空浓缩, 得到白色固体状目标产物 (169.5mg ; 100%), 将其不经进一步纯化而使用。

[1000] MS(ES) $m/e$  348 (M+H)<sup>+</sup>

[1001] 根据实施例 1 (b) 的步骤, 但将 6-氯-2-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶-3-胺替换为 N-[4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-3-氟苯基]-4-羟基丁酰胺 (47.9mg, 0.14mmol), 制备 TLC (二氯甲烷 / 甲醇 : 9/1) 纯化后得到无色油状标题化合物 (16.5mg ; 35%) 。

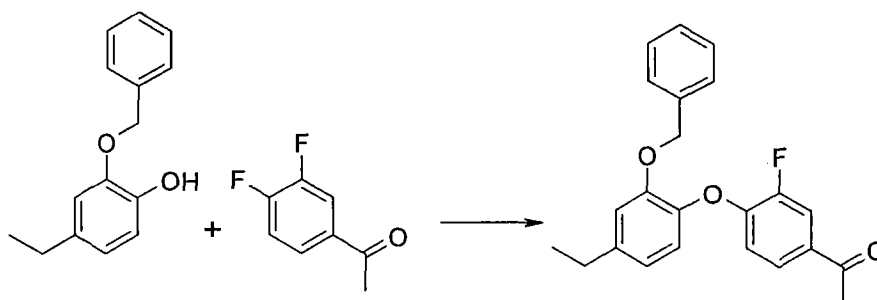
[1002] MS(ES) $m/e$  334 (M+H)<sup>+</sup>

[1003] <sup>1</sup>H NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm) : 7.68 (dd, 1H,  $J_1 = 12.8\text{Hz}$ ,  $J_2 = 2.4\text{Hz}$ ) ; 7.19 (m, 1H) ; 6.88 (m, 2H) ; 6.76 (d, 1H,  $J = 8.0\text{Hz}$ ) ; 6.68 (dd, 1H,  $J_1 = 8.4\text{Hz}$ ,  $J_2 = 2.0\text{Hz}$ ) ; 3.68 (t, 2H,  $J = 6.2\text{Hz}$ ) ; 2.62 (q, 2H,  $J = 7.6\text{Hz}$ ) , 2.51 (t, 2H,  $J = 7.6\text{Hz}$ ) , 1.96 (qt, 2H,  $J = 6.8\text{Hz}$ ) ; 1.27 (t, 3H, 7.6Hz) 。

[1004] 实施例 73 : 4-[4-(4-乙基-2-羟基-苯氧基)-3-氟-苯氧基]-丁酸乙酯

[1005] a) 1-[4-[2-(苯基氧基)-4-乙基苯氧基]-3-氟苯基]乙酮

[1006]

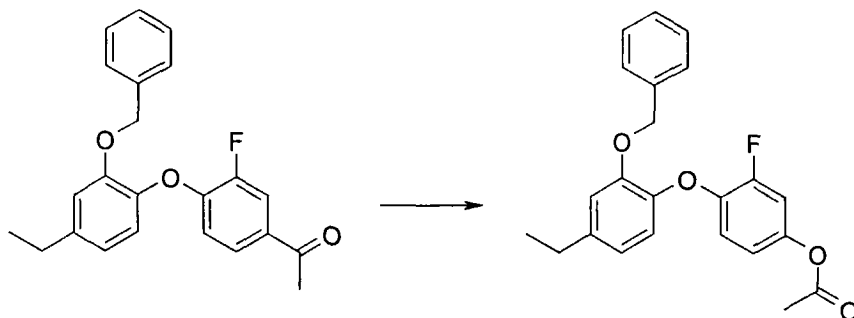


[1007] 根据实施例 21 (a3) 的步骤, 但将 4-乙基-2-甲氧基苯酚替换为 2-(苯基氧基)-4-乙基苯酚 (1.3g, 5.7mmol) 并将 3-氟-2-硝基吡啶替换为 1-(3,4-二氟苯基)乙酮 (0.98g, 6.27mmol), 以 96% 的收率制得澄清油状标题化合物 (2g) 并将其不经进一步纯化而使用。

[1008] LCMS  $m/z$  365.0 (M+H)<sup>+</sup>

[1009] b) 4-[2-(苯基氧基)-4-乙基苯氧基]-3-氟苯基乙酸酯

[1010]

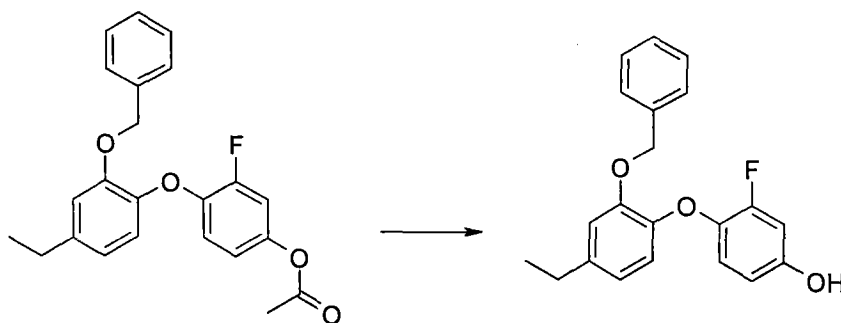


[1011] 向 1-[4-[2-(苄基氧基)-4-乙基苯氧基]-3-氟苯基]乙酮 (3g, 8.24mmol) 在无水二氯甲烷 (30ml) 的溶液中加入 PTSA (0.047g, 0.247mmol)。将反应混合物在冰浴中冷却, 并逐滴加入 mCPBA (50% H<sub>2</sub>O) (2.84g, 8.24mmol)。将所得混合物在室温下搅拌 3 天, 然后在 35-40°C 浓缩。将残余物柱色谱纯化 (石油醚:EtOAc)。将所得固体溶于石油醚, 过滤然后浓缩得到标题化合物 (1.6g; 51%)

[1012] LCMS m/z 379.2 (M-H)<sup>-</sup>

[1013] c) 4-[2-(苄基氧基)-4-乙基苯氧基]-3-氟苯酚

[1014]

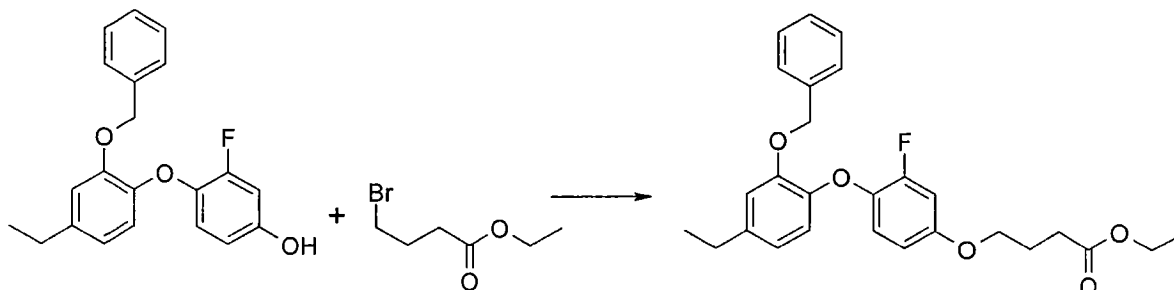


[1015] 向 4-[2-(苄基氧基)-4-乙基苯氧基]-3-氟苯基乙酸酯 (1.6g, 4.2mmol) 在 MeOH:H<sub>2</sub>O (35ml:35ml) 的溶液中加入 KOH (0.83g, 14.8mmol)。将混合物在 65°C 加热 4.5 小时, 真空浓缩, 然后用 EtOAc (25ml\*2) 萃取。将合并的有机相用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并浓缩。将残余物用柱色谱纯化 (石油醚:EtOAc 95:5), 得到白色固体状标题化合物 (630mg; 44%)

[1016] LCMS m/z 336.9 (M-H)<sup>-</sup>

[1017] d) 4-[4-(2-苄基氧基-4-乙基-苯氧基)-3-氟-苯氧基]-丁酸乙酯

[1018]



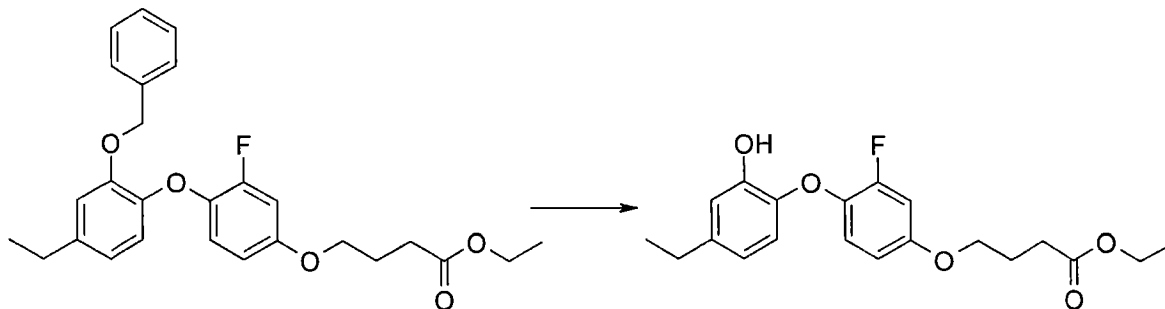
[1019] 在氩气下向 4-[2-(苄基氧基)-4-乙基苯氧基]-3-氟苯酚 (0.30mmol; 100mg) 在无水丙酮 (2mL) 的溶液中加入碳酸钾 (0.35mmol; 49mg)、NaI (0.06mmol; 9mg) 和溴丁酸乙酯 (0.35mmol; 51 μL)。将反应在 60°C 搅拌 14 小时。加入水 (100 μL) 和四丁基氢氧化铵

(0.03mmol ;8mg) 并将混合物在 60°C 搅拌 16 小时。将反应用  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat. (5mL) 水解,并用乙酸乙酯 (3\*3mL) 萃取。将合并的有机相用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥,真空浓缩。制备 TLC (环己烷 / 乙酸乙酯 :7/3) 纯化后得到黄色油状标题化合物 (100mg ;0.22mmol ;75%)。

[1020] MS(ES)m/e 475 (M+Na)<sup>+</sup>

[1021] e) 4-[4-(4-乙基-2-羟基-苯氧基)-3-氟-苯氧基]-丁酸乙酯

[1022]



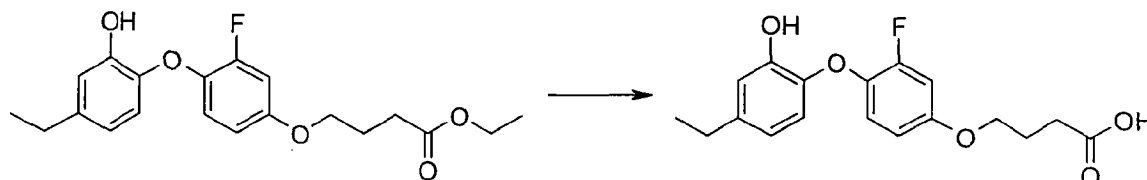
[1023] 根据实施例 48(d) 的步骤,但将 3-[4-(2-苄基氧基-4-乙基-苯氧基)-3-氟-苯氧基]-丙-1-醇替换为 4-[4-(2-苄基氧基-4-乙基-苯氧基)-3-氟-苯氧基]-丁酸乙酯 (0.22mmol ;100mg),制备 TLC (环己烷 / 乙酸乙酯 :7/3) 纯化后制得澄清油状标题化合物 (58mg ;72%)。

[1024] MS(ES)m/e 363 (M+H)<sup>+</sup>

[1025] <sup>1</sup>H RMN( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) :7.00 (t, 1H, J = 9.1Hz) ;6.87 (s, 1H) ;6.74 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 12.1Hz, J<sub>2</sub> = 2.8Hz) ;6.64-6.59 (m, 3H) ;4.15 (q, 2H, J = 7.1Hz) ;3.98 (t, 2H, J = 6.1Hz) ;2.57 (q, 2H, J = 7.6Hz) ;2.51 (t, 2H, J = 7.3Hz) ;2.11 (qt, 2H, J = 7.0Hz) ;1.27 (t, 3H, J = 7.1Hz) ;1.21 (t, 3H, J = 7.6Hz)。

[1026] 实施例 74 :4-[4-(4-乙基-2-羟基-苯氧基)-3-氟-苯氧基]-丁酸

[1027]



[1028] 向乙基乙基 4-[4-(4-乙基-2-羟基-苯氧基)-3-氟-苯氧基]-丁酸乙酯 (0.16mmol ;58mg) 在 THF/水混合物 (1/1 ;1mL) 的溶液中加入氢氧化锂 (0.64mmol ;15mg)。将反应在 60°C 加热 1 小时。在冷却至 0°C 后,将反应用浓 HCl 处理,用乙酸乙酯 (3\*2mL) 萃取。将合并的有机相用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥并真空浓缩。获得澄清油状标题化合物 (0.16mmol ;54mg ;定量的),将其不经纯化而使用。

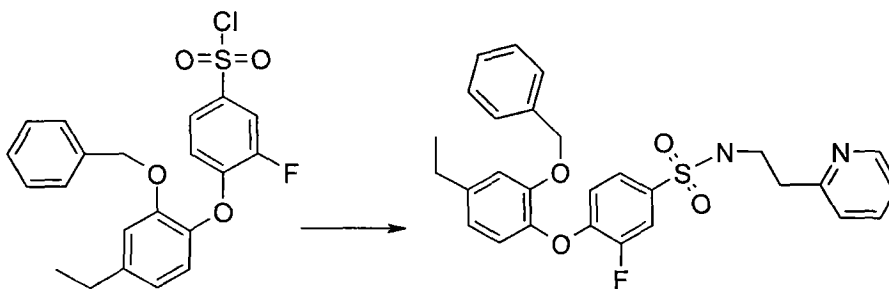
[1029] MS(ES)m/e 335 (M+H)<sup>+</sup>

[1030] <sup>1</sup>H RMN( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) :7.00 (t, 1H, J = 9.7Hz) ;6.87 (s, 1H) ;6.74 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 12.1Hz, J<sub>2</sub> = 2.8Hz) ;6.64-6.59 (m, 3H) ;3.99 (t, 2H, J = 6.0Hz) ;2.61-2.55 (m, 4H) ;2.13 (qt, 2H, J = 6.9Hz) ;1.23 (t, 3H, J = 7.6Hz)。

[1031] 实施例 75 :4-[4-(4-乙基-2-羟基-苯氧基)-3-氟-N-(2-吡啶-2-基-乙基)-苯磺酰胺

[1032] a) 4-(2-苄基氧基-4-乙基-苯氧基)-3-氟-N-(2-吡啶-2-基-乙基)-苯磺酰胺

[1033]

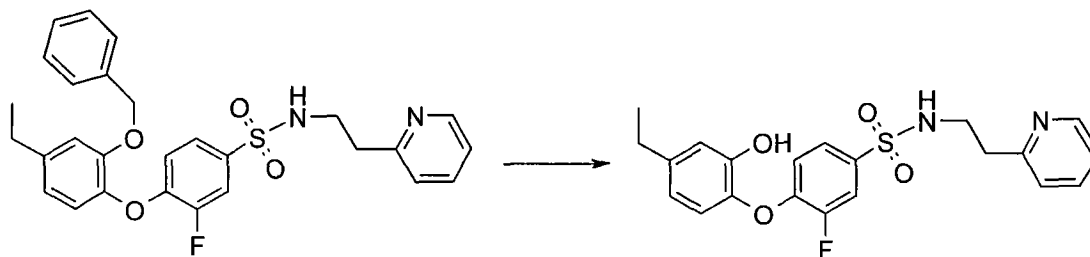


[1034] 根据实施例 70(a) 的步骤, 但将 N-乙酰基乙二胺替换为 2-(2-氨基乙基)吡啶 (1.5mmol ;0.18mL), 通过色谱纯化 (梯度二氯甲烷 / 乙酸乙酯) 后得到黄色油状标题化合物 (150mg ;0.30mmol ;24%)。

[1035] MS(ES)m/e 507(M+H)<sup>+</sup>

[1036] b) 4-(4-乙基-2-羟基-苯氧基)-3-氟-N-(2-吡啶-2-基-乙基)-苯磺酰胺

[1037]



[1038] 根据实施例 20(b) 的步骤, 但将 4-乙基-2-甲氧基-1-[4-硝基-2-(三氟甲基)苯氧基]苯替换为 4-(2-苄基氧基-4-乙基-苯氧基)-3-氟-N-(2-吡啶-2-基-乙基)-苯磺酰胺 (150mg ;0.30mmol) 并将四氢呋喃替换为乙醇 (3mL), 制备 TLC (二氯甲烷 / 乙酸乙酯) 纯化后得到澄清油状标题化合物 (70mg ;62%)。

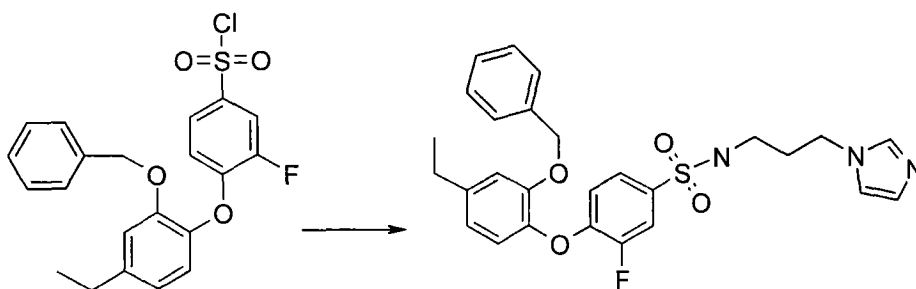
[1039] MS(ES)m/e 417(M+H)<sup>+</sup>

[1040] <sup>1</sup>H RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :8.41(d, 1H, J = 4.8Hz) ;7.62(t, 1H, J = 9.4Hz) ;7.53(d, 1H, J = 10.0Hz) ;7.45(d, 1H, J = 8.7Hz) ;7.17-7.13(m, 2H) ;6.91-6.85(m, 3H) ;6.73(d, 1H, J = 8.2Hz) ;6.14(br, 1H) ;3.32(t, 2H, J = 5.8Hz) ;2.94(t, 2H, J = 6.3Hz) ;2.62(q, 2H, J = 7.6Hz) ;1.23(t, 3H, J = 7.6Hz)

[1041] 实施例 76 :4-(4-乙基-2-羟基-苯氧基)-3-氟-N-(3-咪唑-1-基-丙基)-苯磺酰胺

[1042] a) 4-(2-苄基氧基-4-乙基-苯氧基)-3-氟-N-(3-咪唑-1-基-丙基)-苯磺酰胺

[1043]

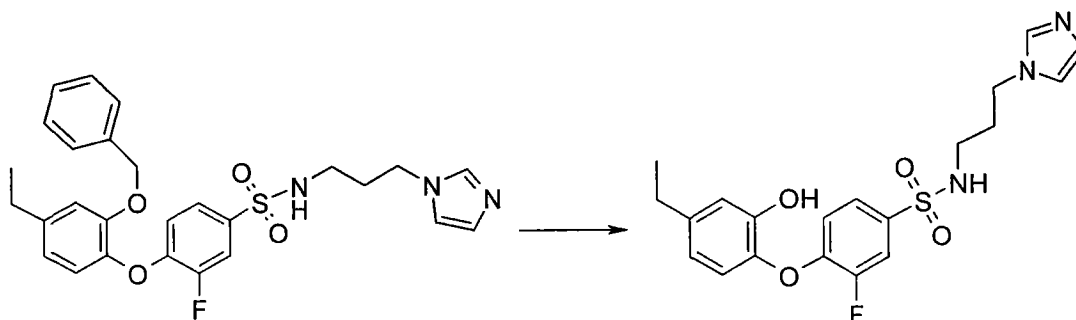


[1044] 根据实施例 70(a) 的步骤, 但将 N-乙酰基乙二胺替换为 1-(3-氨基丙基)咪唑 (1.5mmol ; 0.18mL), 制备 TLC(二氯甲烷 / 甲醇) 纯化后得到褐色油状标题化合物 (160mg ; 0.31mmol ; 25%)。

[1045] MS(ES)m/e 510(M+H)<sup>+</sup>

[1046] b) 4-(4-乙基-2-羟基-苯氧基)-3-氟-N-(3-咪唑-1-基-丙基)-苯磺酰胺

[1047]



[1048] 根据实施例 20(b) 的步骤, 但将 4-乙基-2-甲氧基-1-[4-硝基-2-(三氟甲基)苯氧基]苯替换为 4-(2-苄基氧基-4-乙基-苯氧基)-3-氟-N-(3-咪唑-1-基-丙基)-苯磺酰胺 (160mg ; 0.31mmol) 并将四氢呋喃替换为乙醇 (3mL), 制备 TLC(二氯甲烷 / 甲醇 / 三乙胺) 纯化后得到澄清油状标题化合物 (55mg ; 42%)。

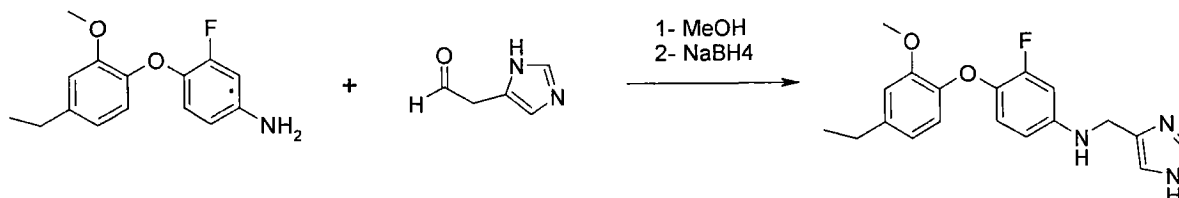
[1049] MS(ES)m/e 420(M+H)<sup>+</sup>

[1050] <sup>1</sup>H RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.52(d, 1H, J<sub>1</sub> = 10.0Hz) ; 7.43(d, 1H, J = 8.7Hz) ; 7.23(s, 1H) ; 6.96-6.92(m, 3H) ; 6.83-6.80(m, 2H) ; 6.72(d, 1H, J = 8.2Hz) ; 3.97(t, 2H, J = 6.4Hz) ; 2.81(t, 2H, J = 6.3Hz) ; 2.61(q, 2H, J = 7.6Hz) ; 1.94(q, 2H, J = 6.3Hz) ; 1.23(t, 3H, J = 7.6Hz)

[1051] 实施例 77 : 5-乙基-2-(2-氟-4-[(1H-咪唑-4-基甲基)氨基]苯氧基)苯酚

[1052] a) 4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-3-氟-N-(1H-咪唑-4-基甲基)苯胺

[1053]

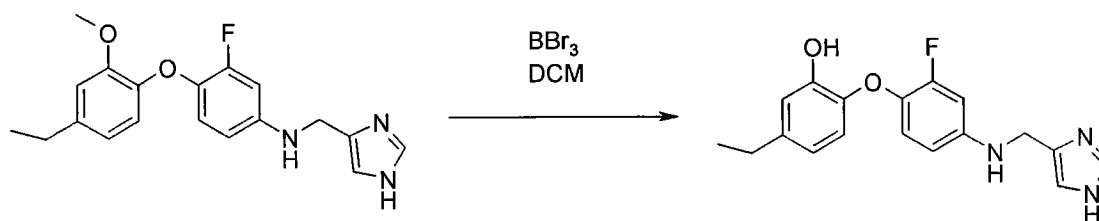


[1054] 根据实施例 66(a) 的步骤, 但将烟醛替换为 4(5)-咪唑甲醛 (carboxaldehyde) (115.27mg, 1.2mmol), 制备 TLC(二氯甲烷 / 甲醇 : 95/5+1% NH<sub>4</sub><sup>+</sup>) 纯化后制得无色油状标题化合物 (300mg ; 88%)。

[1055] MS(ES)m/e 342(M+H)<sup>+</sup>

[1056] b) 5-乙基-2-(2-(2-氟-4-[(1H-咪唑-4-基甲基)氨基]苯氧基)苯氧基)苯酚

[1057]



[1058] 根据实施例 1(b) 的步骤, 但将 6-氯-2-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶-3-胺替换为 4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-3-氟-N-(1H-咪唑-4-基甲基)苯胺 (300mg, 0.87mmol), 制备 TLC 纯化并用二乙醚洗涤 (二氯甲烷 / 甲醇 :95/5+1% NH<sub>4</sub><sup>+</sup>) 后制得白色固体状标题化合物 (101mg, 35%)。

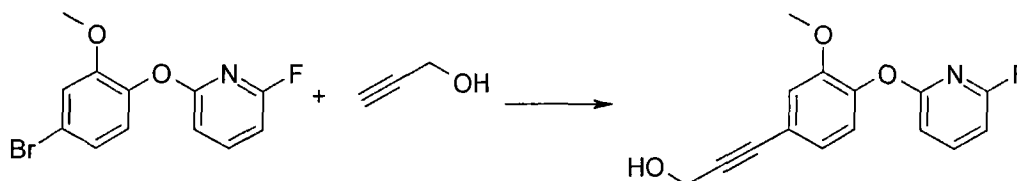
[1059] MS(ES)m/e 328(M+H)<sup>+</sup>

[1060] <sup>1</sup>H NMR(MeOD) δ (ppm) :7.62(s, 1H), 6.97(s, 1H), 6.79(t, 1H, J = 9.0Hz), 6.71(s, 1H), 6.51-6.50(m, 3H), 6.42(dd, 1H, J<sub>1</sub> = 8.8Hz, J<sub>2</sub> = 3.8Hz), 4.20(s, 2H), 2.51(q, 2H, J = 7.6Hz), 1.16(t, 3H, J = 7.6Hz)

[1061] 实施例 78 :2-[ (6-氟吡啶-2-基) 氧基 ]-5-[3-(1H-1,2,4-三唑-1-基) 丙基] 苯酚

[1062] a) 3-{4-[ (6-氟吡啶-2-基) 氧基 ]-3-甲氧基苯基} 丙-2-炔-1-醇

[1063]

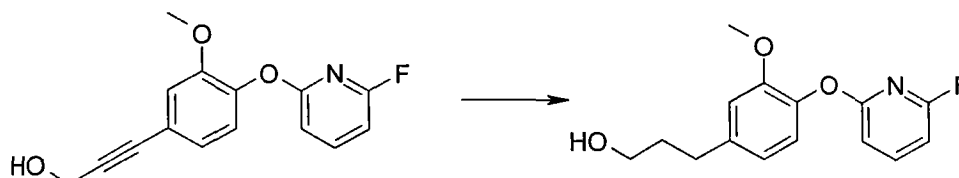


[1064] 根据实施例 11(a) 的步骤, 但将 5-溴-2-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶替换为 2-(4-溴-2-甲氧基苯氧基)-6-氟吡啶 (0.98mmol ;300mg) 并将 3-丁炔-1-醇替换为 炔丙醇 (2.50mmol ;150 μL), 在硅胶上 (环己烷 / 乙酸乙酯梯度) 纯化后得到黄色固体状标题化合物 (71%, 191mg)。

[1065] MS(ES)m/e 274(M+H)<sup>+</sup>

[1066] b) 3-{4-[ (6-氟吡啶-2-基) 氧基 ]-3-甲氧基苯基} 丙-2-炔-醇

[1067]

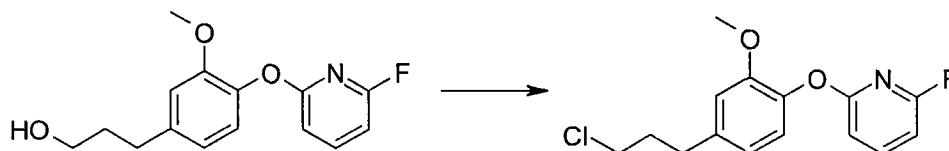


[1068] 根据实施例 20(b) 的步骤, 但将 4-乙基-2-甲氧基-1-[4-硝基-2-(三氟甲基)苯氧基]苯替换为 3-{4-[ (6-氟吡啶-2-基) 氧基 ]-3-甲氧基苯基} 丙-2-炔-1-醇 (0.33mmol ;90mg) 并将 THF 替换为无水乙醇, 得到黄色油状标题化合物 (定量的, 102mg), 并将其不经进一步纯化而使用。

[1069] MS(ES)m/e 339(M+H)<sup>+</sup>

[1070] c) 2-[4-(3-氯丙基)-2-甲氧基苯氧基]-6-氟吡啶

[1071]

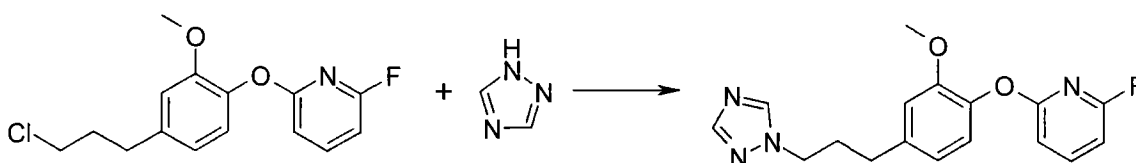


[1072] 在氩气下向冷却至  $-40^{\circ}\text{C}$  的 3-[4-[(6-氟吡啶-2-基)氧基]-3-甲氧基苯基]丙-2-炔-醇 (0.37mmol ;102mg) 在无二氯甲烷 (2mL) 的溶液中加入三乙胺 (0.41mmol ; 56  $\mu\text{L}$ ) 然后加入甲烷磺酰氯 (0.39mmol ;30  $\mu\text{L}$ )。将反应混合物搅拌 6hr, 并逐渐升至室温。将反应用饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水解, 用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 真空浓缩。制备 TLC (环己烷 / 乙酸乙酯 :7/3) 纯化后得到低粘度油状标题化合物 (185mg ;47%)。

[1073] MS(ES)m/e 296(M+H)<sup>+</sup>

[1074] d) 2-氟-6-{2-甲氧基-4-[3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]苯氧基}吡啶

[1075]

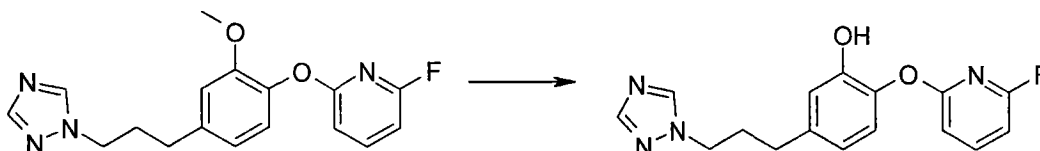


[1076] 在氩气下向 2-[4-(3-氯丙基)-2-甲氧基苯氧基]-6-氟吡啶 (0.14mmol) 在 THF/DMF 混合物 (340  $\mu\text{L}$ /170  $\mu\text{L}$ ) 的溶液中加入 NaI (0.14mmol ;21mg)。将混合物在  $50^{\circ}\text{C}$  搅拌 30 分钟, 然后加入二异丙基乙胺 (0.28mmol, 36mg) 和 1,2,4-三唑 (0.28mmol ;19mg)。使反应混合物在  $50^{\circ}\text{C}$  搅拌过夜。在浓缩后, 将反应用饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1mL) 水解, 用 AcOEt (2\*1mL) 萃取。将合并的有机相用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 真空浓缩。制备 TLC (二氯甲烷 / 甲醇 :9/1) 纯化后得到黄色油状标题化合物 (15mg ;33%)。

[1077] MS(ES)m/e 329(M+H)<sup>+</sup>

[1078] e) 2-[(6-氟吡啶-2-基)氧基]-5-[3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]苯酚

[1079]



[1080] 根据实施例 1 (b) 的步骤, 但将 6-氯-2-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶-3-胺替换为 2-氟-6-{2-甲氧基-4-[3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]苯氧基}吡啶 (0.05mmol ; 15mg), 制备 TLC (二氯甲烷 / 甲醇 :9/1) 纯化后以 41% 的收率制得所需化合物 (6mg)。

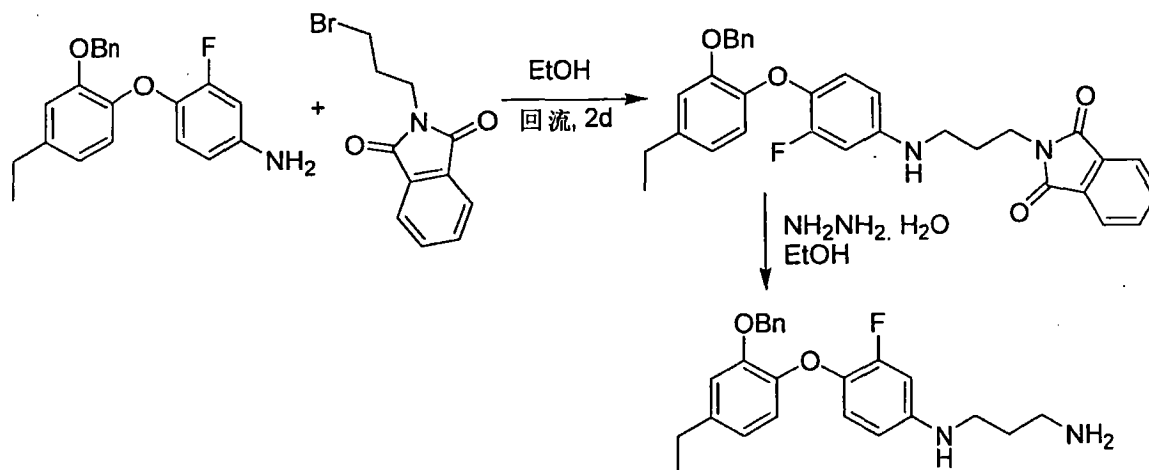
[1081] MS(ES)m/e 315(M+H)<sup>+</sup>

[1082] <sup>1</sup>H RMN(MeOD)  $\delta$  (ppm) :8.48(s, 1H) ;8.02(s, 1H) ;7.85(q, 1H, J = 8.1Hz) ;6.96(d, 1H, J = 8.1Hz) ;6.79(d, 1H, J = 1.9Hz) ;6.73-6.69(m, 2H) ;6.66(dd, 1H, J<sub>1</sub> = 7.9Hz, J<sub>2</sub> = 2.2Hz) ;4.23(t, 2H, J = 7.0Hz) ;2.59(t, 2H, J = 7.6Hz) ;2.22(qt, 2H, J = 7.6Hz)。

[1083] 实施例 79 :N-甲烷磺酰基-N<sup>1</sup>-[4-(4-乙基-2-羟基苯氧基)-3-氟苯基]丙-1,3-二胺

[1084] a) N<sup>1</sup>-[4-(2-苄基氧基-4-乙基苯氧基)-3-氟苯基]丙-1,3-二胺

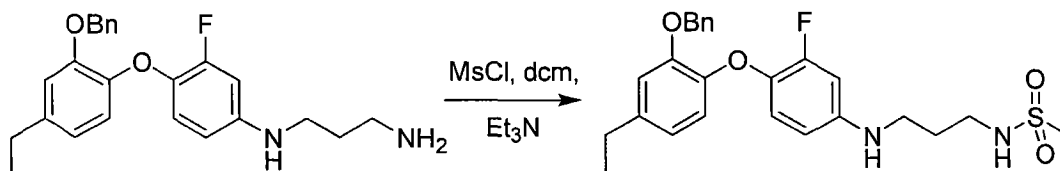
[1085]



[1086] 向 25ml 乙醇中的 4-(2-苄基氧基-4-乙基苯氧基)-3-氟苯胺 (500mg, 1.48mmol) 加入 3-溴丙基邻苯二甲酰亚胺 (440mg, 1.64mmol)。将混合物回流 2 天。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水、饱和盐水溶液洗涤,用无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥并浓缩。将所得粗产物通过硅胶柱,使用石油醚中的 15% 乙酸乙酯作为洗脱剂。所得混合物的 LCMS 显示 53% 的偶联产物质量。将其置于 25ml 的乙醇中并加入 7ml 水合肼,回流过夜。真空除去乙醇并向残余物中加入 20% KOH 溶液 (20ml)。然后将含水部分用二氯甲烷萃取,将合并的二氯甲烷部分用无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥并浓缩。将所得粗产物经柱色谱纯化使用二氯甲烷中的 5% 甲醇作为洗脱剂得到 110mg (在 2 步后为 18.8%) 的  $\text{N}'$ -[4-(2-苄基氧基-4-乙基苯氧基)-3-氟苯基]丙-1,3-二胺。

[1087] LC-MS  $m/z$  395.9 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>[1088] b)  $\text{N}$ -甲烷磺酰基- $\text{N}'$ -[4-(2-苄基氧基-4-乙基苯氧基)-3-氟苯基]丙-1,3-二胺

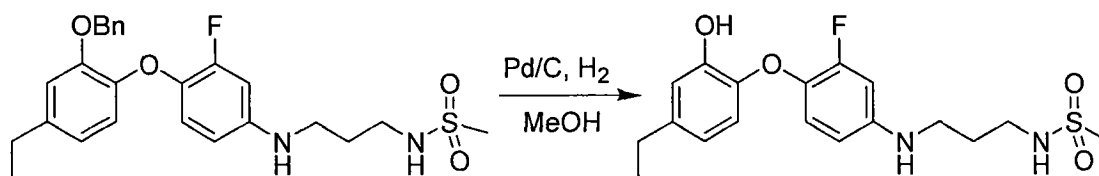
[1089]



[1090] 向冷却至 0°C 的  $\text{N}'$ -[4-(2-苄基氧基-4-乙基苯氧基)-3-氟苯基]丙-1,3-二胺 (90mg, 0.23mmol) 在 5ml 无水二氯甲烷和 0.08ml (0.57mmol) 三乙胺的溶液中逐滴加入置于 0.5ml 二氯甲烷中的甲磺酰氯 (26mg, 0.23mmol)。5 分钟后 TLC 显示反应完成,将反应用淬灭。将反应混合物用水稀释并分离各层。将水层用二氯甲烷萃取并将合并的二氯甲烷部分用水洗涤,用无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥和浓缩。将所得粗产物与自先前 20mg 批次获得的粗产物合并,在硅胶上使用二氯甲烷中的 2% 甲醇作为洗脱剂柱色谱纯化得到 90mg, 68.3% 的标题化合物。

[1091] LC-MS  $m/z$  473.2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>[1092] c)  $\text{N}$ -甲烷磺酰基- $\text{N}'$ -[4-(4-乙基-2-羟基苯氧基)-3-氟苯基]丙-1,3-二胺

[1093]



[1094] 根据实施例 20 (b) 的步骤, 但将 4-乙基-2-甲氧基-1-[4-硝基-2-(三氟甲基)苯氧基]苯替换为 N-甲烷磺酰基-N<sup>1</sup>-[4-(2-苄基氧基-4-乙基苯氧基)-3-氟苯基]丙-1,3-二胺 (90mg, 0.19mmol) 并将四氢呋喃替换为甲醇 (15mL), 在硅胶上 (二氯甲烷/乙酸乙酯:8/2) 纯化后得到褐色液态标题化合物 (50mg, 68%)。

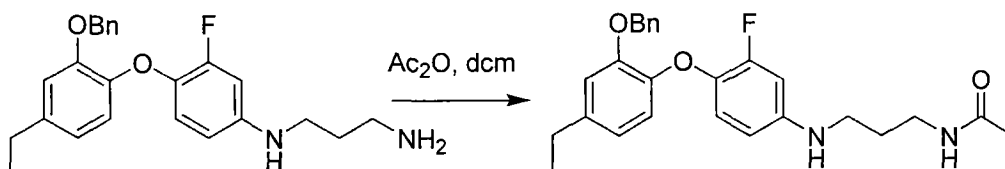
[1095] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm) :6.93 (t, J = 8.9Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.66-6.57 (m, 3H), 6.49 (d, J = 8.1Hz, 1H), 4.78 (bs, 1H), 3.3-3.28 (m, 4H), 2.98 (s, 3H), 2.57 (q, J = 7.5Hz, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.21 (t, J = 7.5Hz, 3H)

[1096] LC-MS m/z 383 (M+H)<sup>+</sup>

[1097] 实施例 80 :N-乙酰基-N<sup>1</sup>-[4-(4-乙基-2-羟基苯氧基)-3-氟苯基]丙-1,3-二胺

[1098] a)N-乙酰基-N<sup>1</sup>-[4-(2-苄基氧基-4-乙基苯氧基)-3-氟苯基]丙-1,3-二胺

[1099]

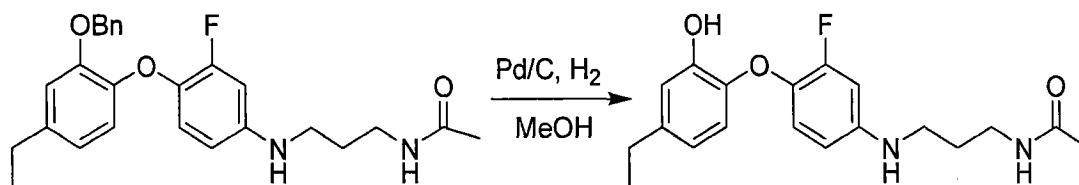


[1100] 向冷却至 0°C 的 N<sup>1</sup>-[4-(2-苄基氧基-4-乙基苯氧基)-3-氟苯基]丙-1,3-二胺 (60mg, 0.15mmol) 在 10ml 无水二氯甲烷的溶液中逐滴加入置于 0.5ml 二氯甲烷中的乙酸酐 (20mg, 0.19mmol)。将反应混合物升至室温并搅拌 1 小时直至 TLC 显示反应完成。将反应混合物用水稀释并分离各层。将水层用二氯甲烷萃取, 将合并的二氯甲烷部分用无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥和浓缩。将所得粗产物经柱色谱在硅胶上使用二氯甲烷中的 2% 甲醇作为洗脱剂纯化得到 50mg, 75.4% 的标题化合物。

[1101] LC-MS m/z 438.1 (M+H)<sup>+</sup>

[1102] b)N-乙酰基-N<sup>1</sup>-[4-(4-乙基-2-羟基苯氧基)-3-氟苯基]丙-1,3-二胺

[1103]



[1104] 根据实施例 20 (b) 的步骤, 但将 4-乙基-2-甲氧基-1-[4-硝基-2-(三氟甲基)苯氧基]苯替换为 N-乙酰基-N<sup>1</sup>-[4-(2-苄基氧基-4-乙基苯氧基)-3-氟苯基]丙-1,3-二胺 (70mg, 0.16 mmol) 并将四氢呋喃替换为甲醇 (15mL), 在硅胶上 (二氯甲烷/乙酸乙酯:5/5) 纯化后得到褐色液态标题化合物 (50mg, 91%)。

[1105] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm) :6.93 (t, J = 8.9Hz, 1H), 6.86 (d, J = 1.6Hz, 1H), 6.64-6.58 (m, 2H), 6.46-6.42 (m, 1H), 6.36 (d, J = 8.8Hz, 1H), 5.64 (bs, 2H), 3.42-3.37 (m, 2H), 3.15 (t, J = 6.4Hz, 2H), 2.57 (q, J = 7.59Hz, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.80 (qt, J = 6.48Hz,

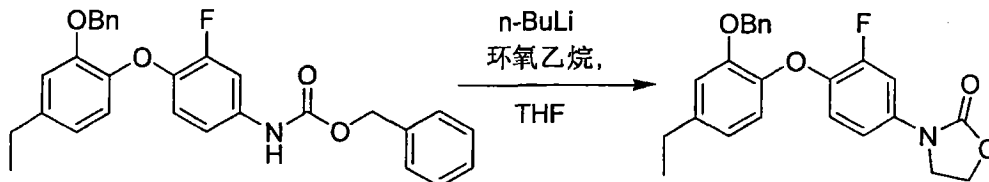
2H), 1.21 (t, J = 7.58Hz, 3H)

[1106] LC-MS m/z 347.2 (M+H)<sup>+</sup>

[1107] 实施例 81 :5-乙基-2-[2-氟-4-(2-羟基乙基氨基)-苯氧基]苯酚

[1108] a)3-[4-(2-苄基氧基-4-乙基苯氧基)-3-氟苯基]噁唑烷-2-酮.

[1109]

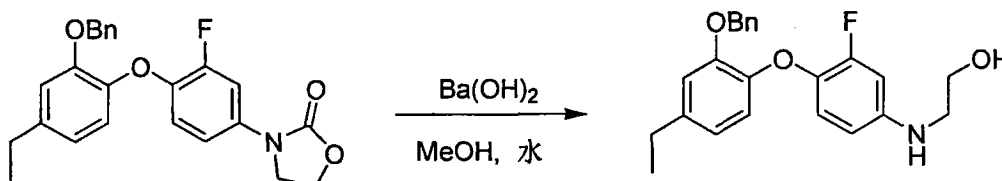


[1110] 在氮气氛围下将 [4-(2-苄基氧基-4-乙基苯氧基)-3-氟苯基]-氨基甲酸-苄基酯 (500mg, 1.06mmol) 在 5ml 四氢呋喃的溶液中冷却至 -78℃。向其中逐滴加入 2.8M n-丁基锂 (0.075g, 1.16mmol) 并在 -78℃ 搅拌 1h。然后将冷凝的环氧乙烷 (0.5ml, 9.9mmol) 逐滴加入反应混合物中并缓缓升至室温。将反应在室温下搅拌过夜, 然后用饱和氯化铵溶液淬灭。将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相用无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并浓缩。将获得的粗产物在硅胶上使用在石油醚中的 25% 乙酸乙酯作为洗脱剂柱色谱纯化得到 350mg, 81% 的褐色油状标题化合物。

[1111] LC-MS m/z 407 (M+H)<sup>+</sup>

[1112] b)N-[4-(2-苄基氧基-4-乙基苯氧基)-3-氟苯基]-2-氨基乙醇

[1113]

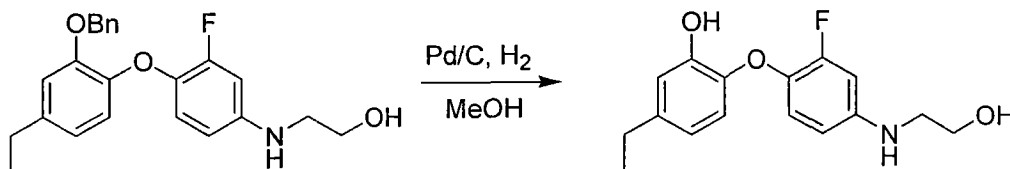


[1114] 向 3-[4-(2-苄基氧基-4-乙基苯氧基)-3-氟苯基]噁唑烷-2-酮 (350mg, 0.85mmol) 在 5ml 甲醇的溶液中加入置于 5ml 水中的氢氧化钡 (245mg, 1.28mmol)。将反应混合物升至 65℃ 并搅拌过夜 (TLC 显示反应完成)。将反应混合物真空浓缩以除去甲醇, 用水稀释, 并将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机部分用盐水洗涤, 用无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并浓缩得到 300mg, 91.57% 的褐色油状标题化合物, 将其如此用于以下步骤。

[1115] LC-MS m/z 382.3 (M+H)<sup>+</sup>

[1116] c)5-乙基-2-[2-氟-4-(2-羟基乙基氨基)-苯氧基]苯酚

[1117]



[1118] 根据实施例 20 (b) 的步骤, 但将 4-乙基-2-甲氧基-1-[4-硝基-2-(三氟甲基)苯氧基]苯替换为 N-[4-(2-苄基氧基-4-乙基苯氧基)-3-氟苯基]-2-氨基乙醇 (350mg, 0.92mmol) 并将四氢呋喃替换为甲醇 (25mL), 在硅胶上 (乙酸乙酯和石油醚:5/5) 纯化后得到黄色固体状标题化合物 (210mg; 78%)。

[1119] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 6.94 (t, J = 8.9Hz, 1H), 6.86 (d, J = 1.2Hz, 1H),

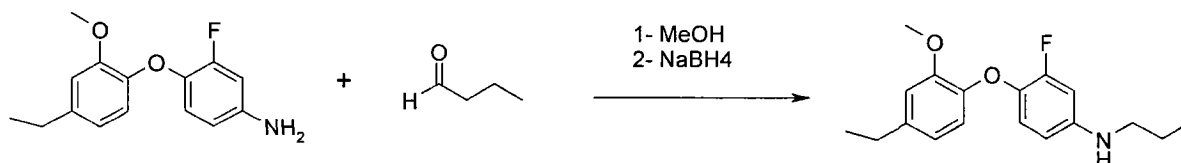
6.64-6.58(m, 2H), 6.5(dd,  $J = 12.6\text{Hz}$ ,  $J = 2.6\text{Hz}$ , 1H), 6.41(dd,  $J = 8.7\text{Hz}$ ,  $J = 2.6\text{Hz}$ , 1H), 3.87(t,  $J = 5.1\text{Hz}$ , 2H), 3.28(t,  $J = 5.1\text{Hz}$ , 2H), 2.57(q,  $J = 7.58\text{Hz}$ , 2H), 1.21(t,  $J = 7.58\text{Hz}$ , 3H)

[1120] LC-MS  $m/z$  292.3(M+H)<sup>+</sup>

[1121] 实施例 82 :5-乙基-2-[2-氟-4-(丙基氨基)苯氧基]苯酚

[1122] a) 4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-3-氟-N-丙基苯胺

[1123]

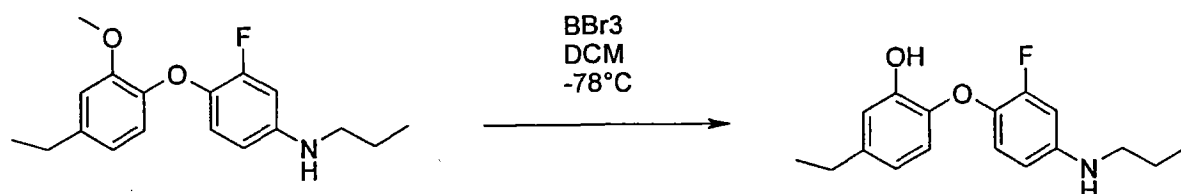


[1124] 根据实施例 66(a) 的步骤, 但将烟醛替换为丙醛 (28  $\mu$  l, 0.45mmol), 制备 TLC(环己烷/乙酸乙酯:80/20) 纯化后制得无色油状标题化合物 (20mg; 18%)。

[1125] MS(ES) $m/e$  304(M+H)<sup>+</sup>

[1126] b) 5-乙基-2-[2-氟-4-(丙基氨基)苯氧基]苯酚

[1127]



[1128] 根据实施例 1(b) 的步骤, 但将 6-氯-2-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶-3-胺替换为 4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-3-氟-N-丙基苯胺 (20mg, 0.066mmol), 制备 TLC(环己烷/乙酸乙酯:80/20) 纯化后制得白色固体状标题化合物 (9.4mg, 53%)。

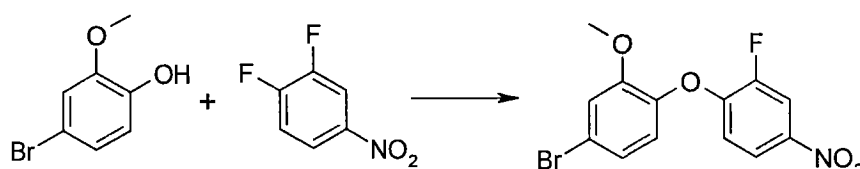
[1129] MS(ES) $m/e$  290(M+H)<sup>+</sup>

[1130] <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 7.28(s, 1H), 6.93(t, 1H,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 6.89(d, 1H,  $J = 1.6\text{Hz}$ ), 6.70-6.56(m, 3H), 3.10(t, 2H,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.60(q, 2H,  $J = 7.6\text{Hz}$ ); 1.72(se, 2H,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 1.22(t, 3H,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 1.02(t, 3H,  $J = 7.4\text{Hz}$ )

[1131] 实施例 83 :2-(4-氨基-2-氟苯氧基)-5-(2-吡啶-2-基乙基)苯酚

[1132] a) 4-溴-1-(2-氟-4-硝基苯氧基)-2-甲氧基苯

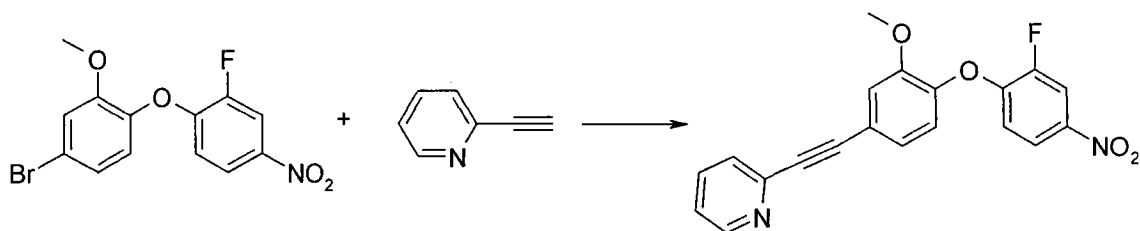
[1133]



[1134] 根据实施例 21(a3) 的步骤, 但将 4-乙基-2-甲氧基苯酚替换为 4-溴邻甲氧基苯酚 (2.51mmol; 510mg) 并将 3-氟-2-硝基吡啶替换为 3,4-二氟硝基苯 (2.76mmol; 305  $\mu$  L), 以定量收率制得标题化合物 (855mg) 并将其不经进一步纯化而使用。

[1135] b) 2-[[4-(2-氟-4-硝基苯氧基)-3-甲氧基苯基]乙炔基]吡啶

[1136]

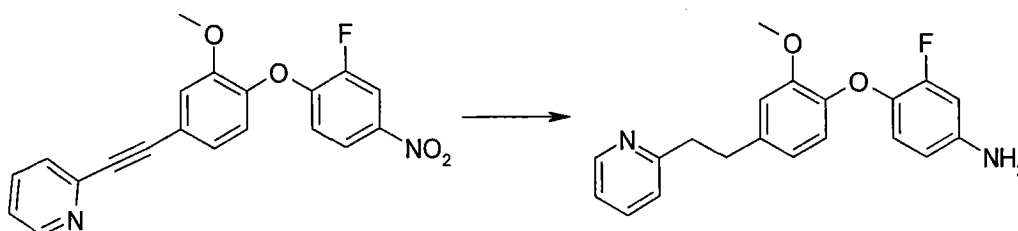


[1137] 根据实施例 11(a) 的步骤, 但将 5-溴-2-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶替换为 4-溴-1-(2-氟-4-硝基苯氧基)-2-甲氧基苯 (0.29mmol; 100mg) 并将 3-丁炔-1-醇替换为 2-乙炔基吡啶 (0.73mmol; 73  $\mu$ L), 制备 TLC(环己烷/乙酸乙酯:7/3) 纯化后制得黄色固体状标题化合物 (81%; 87mg)。

[1138] MS(ES)m/e 365(M+H)<sup>+</sup>

[1139] c) 3-氟-4-[2-甲氧基-4-(2-吡啶-2-基乙基)苯氧基]苯胺

[1140]

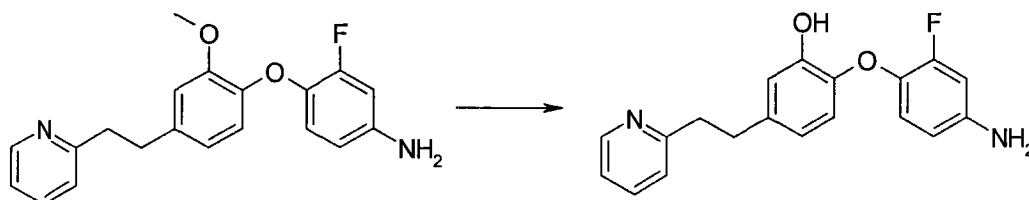


[1141] 根据实施例 20(b) 的步骤, 但将 4-乙基-2-甲氧基-1-[4-硝基-2-(三氟甲基)苯氧基]苯替换为 2-[[4-(2-氟-4-硝基苯氧基)-3-甲氧基苯基]乙炔基]吡啶 (0.23mmol; 84mg) 并将 THF 替换为乙醇, 制备 TLC(环己烷/乙酸乙酯:6/4) 纯化后得到澄清油状标题化合物 (68%, 53mg)。

[1142] MS(ES)m/e 339(M+H)<sup>+</sup>

[1143] d) 2-(4-氨基-2-氟苯氧基)-5-(2-吡啶-2-基乙基)苯酚

[1144]



[1145] 根据实施例 1(b) 的步骤, 但将 6-氯-2-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶-3-胺替换为 3-氟-4-[2-甲氧基-4-(2-吡啶-2-基乙基)苯氧基]苯胺 (0.16mmol; 53mg), 制备 TLC(二氯甲烷/甲醇/氨水:95/5/1) 纯化后制得澄清油状标题化合物 (45mg; 15%)。

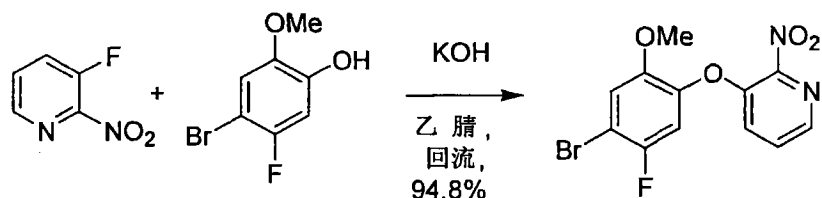
[1146] MS(ES)m/e 325(M+H)<sup>+</sup>

[1147] <sup>1</sup>H RMN(MeOD)  $\delta$  (ppm): 8.46(d, 1H, J = 4.5Hz); 7.78(dt, 1H, J<sub>1</sub> = 7.7Hz, J<sub>2</sub> = 1.8Hz); 7.31-7.28(m, 2H); 6.79(t, 1H, J = 8.9Hz); 6.71(s, 1H); 6.56(dd, 1H, J<sub>1</sub> = 12.7Hz, J<sub>2</sub> = 2.6Hz); 6.51(s, 2H); 6.47(ddd, 1H, J<sub>1</sub> = 8.7Hz, J<sub>2</sub> = 2.6Hz, J<sub>3</sub> = 1.2Hz); 3.08-3.04(m, 2H); 2.93-2.87(m, 2H)

[1148] 实施例 84: 2-(2-氨基吡啶-3-基氧基)-5-乙基-4-氟苯酚

[1149] a) 3-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯氧基)-2-硝基吡啶

[1150]



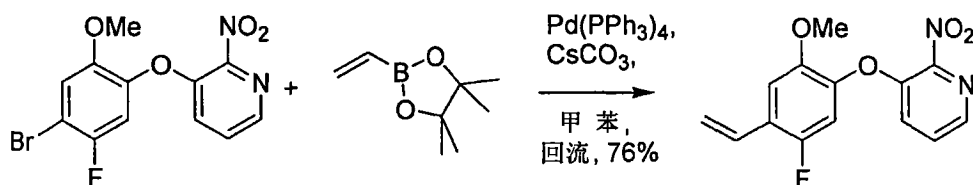
[1151] 根据实施例 21 (a3) 的步骤, 但将 4-乙基-2-甲氧基苯酚替换为 4-溴-5-氟-2-甲氧基苯酚 (1.5g, 5.7mmol), 在硅胶上 (洗脱剂乙酸乙酯 / 石油醚 :1/9) 纯化后以 95% 的收率制得淡黄色固体状标题化合物 (1.85g)。

[1152]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) :8.25 (dd,  $J = 4.48\text{Hz}$ ,  $J = 1.28\text{Hz}$ , 1H), 7.48 (dd,  $J = 8.4\text{Hz}$ ,  $J = 4.48\text{Hz}$ , 1H), 7.28 (m, 1H), 7.18 (d,  $J = 6.28\text{Hz}$ , 1H), 7.01 (d,  $J = 8.04\text{Hz}$ , 1H), 3.76 (s, 3H),

[1153] LC-MS  $m/z$  343.5 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

[1154] b) 3-(5-氟-2-甲氧基-4-乙烯基苯氧基)-2-硝基吡啶

[1155]



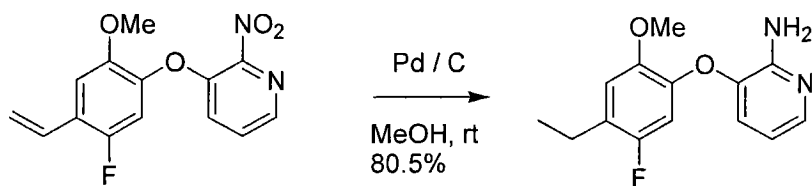
[1156] 根据实施例 57 (b) 的步骤, 但将 2-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯氧基)-6-氟吡啶替换为 3-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯氧基)-2-硝基吡啶 (1.7g, 4.9mmol), 在硅胶上 (洗脱剂乙酸乙酯 / 己烷 :15/85) 纯化后获得淡黄色固体状标题化合物 (1.1g ;76%)。

[1157]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) :8.23 (dd,  $J = 4.4\text{Hz}$ ,  $J = 0.8\text{Hz}$ , 1H), 7.47 (dd,  $J = 8.4\text{Hz}$ ,  $J = 4.8\text{Hz}$ , 1H), 7.3 (dd,  $J = 8.4\text{Hz}$ ,  $J = 0.8\text{Hz}$ , 1H), 7.08 (d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 1H), 6.91 (d,  $J = 10\text{Hz}$ , 1H), 6.85 (dd,  $J = 17.6\text{Hz}$ ,  $J = 11.2\text{Hz}$ , 1H), 5.81 (d,  $J = 17.6\text{Hz}$ , 2H), 5.43 (d,  $J = 11.2\text{Hz}$ , 3H), 3.78 (s, 3H),

[1158] LC-MS  $m/z$  290.9 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

[1159] c) 3-(4-乙基-5-氟-2-甲氧基-苯氧基)-2-氨基吡啶

[1160]



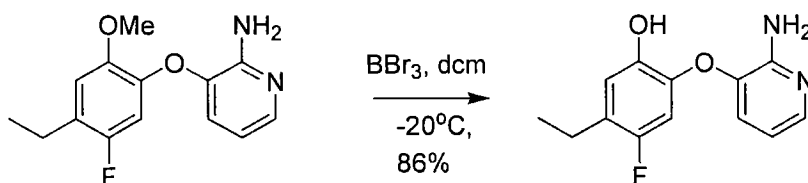
[1161] 根据实施例 20 (b) 的步骤, 但将 4-乙基-2-甲氧基-1-[4-硝基-2-(三氟甲基)苯氧基]苯替换为 3-(5-氟-2-甲氧基-4-乙烯基苯氧基)-2-硝基吡啶 (3.7mmol, 1.1g) 并将 THF 替换为甲醇, 制得白色固体状标题化合物 (800mg ;80.5%) 并将其不经进一步纯化而使用。

[1162]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) :7.82 (dd,  $J = 4.8\text{Hz}$ ,  $J = 1.2\text{Hz}$ , 1H), 6.89 (dd,  $J = 8\text{Hz}$ ,  $J = 1.2\text{Hz}$ , 1H), 6.8 (d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 1H), 6.67 (d,  $J = 10\text{Hz}$ , 1H), 6.57-6.6.6 (m, 1H), 4.76 (bs, 2H,  $\text{D}_2\text{O}$  可互换的), 3.82 (s, 3H), 2.66 (q,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H), 1.24 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 3H)

[1163] LC-MS  $m/z$  263 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

[1164] d) 2-(2-氨基吡啶-3-基氧基)-5-乙基-4-氟苯酚

[1165]



[1166] 根据实施例 1(b) 的步骤, 但将 6-氯-2-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶-3-胺替换为 3-(4-乙基-5-氟-2-甲氧基-苯氧基)-2-氨基吡啶 (400mg, 1.53mmol), 用己烷洗涤后以 86% 的收率制得白色固体状标题化合物 (325mg)。

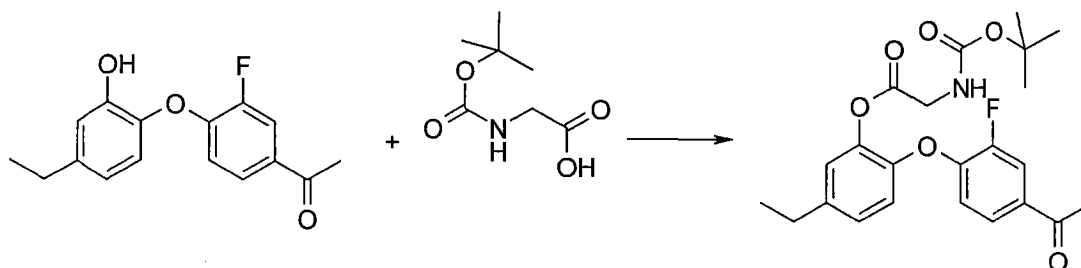
[1167]  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm) : 7.85 (dd,  $J = 5.2Hz, J = 1.2Hz, 1H$ ), 6.98 (d,  $J = 8Hz, J = 1.2Hz, 1H$ ), 6.89 (d,  $J = 7.6Hz, 1H$ ), 6.58-6.64 (m, 2H), 4.67 (bs, 2H,  $D_2O$  可互换的), 2.62 (q,  $J = 7.6Hz, 2H$ ), 1.23 (t,  $J = 7.6Hz, 3H$ )

[1168] LC-MS  $m/z$  249.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

[1169] 实施例 85 : 2-(4-乙酰基-2-氟苯氧基)-5-乙基苯基氨基乙酸酯盐酸盐

[1170] a) 叔-丁氧基羰基氨基-乙酸 2-(4-乙酰基-2-氟-苯氧基)-5-乙基-苯基酯

[1171]

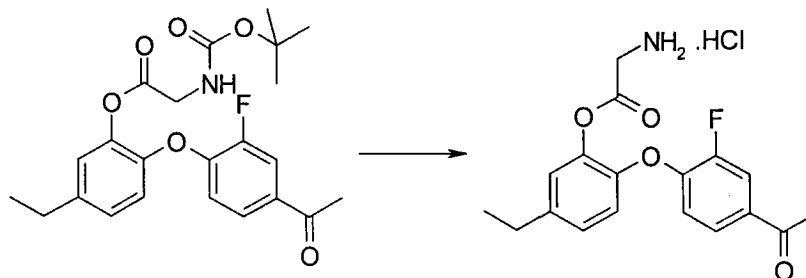


[1172] 向冷却至  $0^\circ C$  的 1-[4-(4-乙基-2-羟基苯氧基)-3-氟苯基]乙酮 (0.37mmol; 100mg) 在无水的 THF (2mL) 的溶液中加入 N-Boc-甘氨酸 (0.37mmol; 64mg)、苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐 (0.37mmol; 190mg) 和三乙胺 (1.09mmol; 153  $\mu L$ )。将反应在  $0^\circ C$  搅拌 3 小时, 并在室温下搅拌过夜。将混合物浓缩, 用饱和  $NH_4Cl$  处理并用二氯甲烷萃取。将合并的有机相用水洗涤, 用  $Na_2SO_4$  干燥并真空浓缩。制备 TLC (环己烷/乙酸乙酯: 7/3) 纯化后得到澄清油状标题化合物 (91mg; 58%)。

[1173] MS (ES)  $m/e$  454 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>

[1174] b) 2-(4-乙酰基-2-氟苯氧基)-5-乙基苯基氨基乙酸酯盐酸盐

[1175]



[1176] 向冷却至  $0^\circ C$  的叔-丁氧基羰基氨基-乙酸 2-(4-乙酰基-2-氟-苯氧基)-5-乙基-苯基酯 (0.21mmol; 91mg) 在无水的二氧六环 (1mL) 的溶液中加入 HCl/二氧六环 4M (0.84mmol; 211  $\mu L$ )。将反应在室温下搅拌过夜。生成沉淀。将混合物冷却至  $0^\circ C$ , 过滤

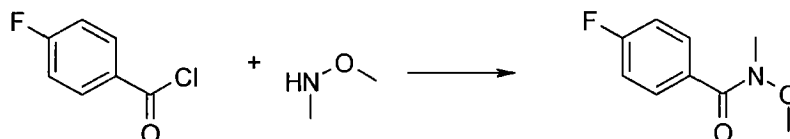
并将固体用二乙醚洗涤。将该白色固体真空干燥得到标题化合物 (8% ;7mg)。

[1177]  $^1\text{H}$  RMN(MeOD)  $\delta$  (ppm) :7.85(dd, 1H,  $J_1 = 11.5\text{Hz}$ ,  $J_2 = 2.0\text{Hz}$ ) ;7.78(d, 1H,  $J = 8.7\text{Hz}$ ) ;7.23-7.20(m, 2H) ;7.06-7.02(m, 2H) ;4.06(s, 2H) ;2.70(q, 2H,  $J = 7.6\text{Hz}$ ) ;2.57(s, 3H) ;1.27(t, 3H,  $J = 7.6\text{Hz}$ )。

[1178] 实施例 86 :1-[4-(4-乙基-2-羟基苯氧基)苯基]-4-羟基丁-1-酮

[1179] a) 4-氟-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺

[1180]

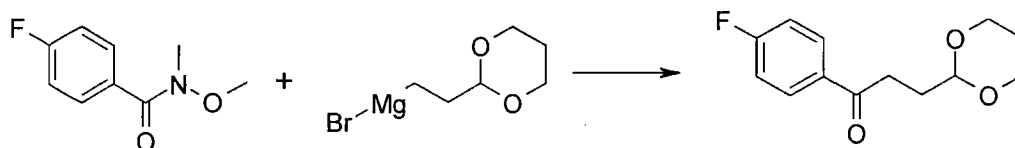


[1181] 在氩气下向  $-78^\circ\text{C}$  的 N, O-二甲基羟胺 (1.51mmol ;147mg) 在无水 THF (3mL) 的溶液中加入 n-丁基锂 2.5M (3.02mmol ;1.21mL)。将混合物在  $-78^\circ\text{C}$  搅拌 30 分钟, 然后加入 4-氟苯甲酰氯 (1.26mmol ;150  $\mu\text{L}$ )。将反应在室温下搅拌过夜, 然后用饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  处理并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水洗涤, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥并真空浓缩, 得到黄色油状标题化合物 (66% ;173mg), 将其不经进一步纯化而使用。

[1182]  $^1\text{H}$  RMN( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) :7.78(m, 2H) ;7.10(t, 2H,  $J = 8.7\text{Hz}$ ) ;3.56(s, 3H) ;3.38(s, 3H)。

[1183] b) 3-(1,3-二氧六环-2-基)-1-(4-氟苯基)丙-1-酮

[1184]

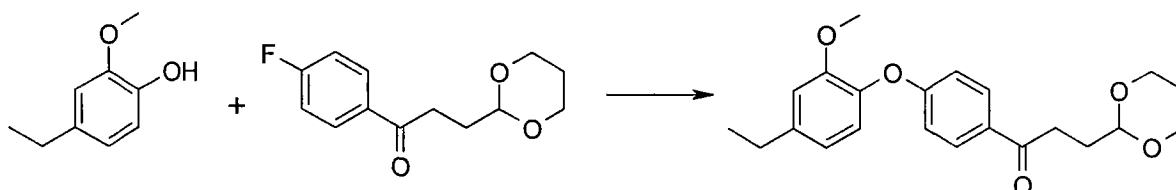


[1185] 在氩气下向  $-78^\circ\text{C}$  的 4-氟-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺 (0.94mmol ;173mg) 在无水 THF (2mL) 的溶液中加入 0.5M 在 THF (1.04mmol ;2.1mL) 中的 (1,3-二氧六环-2-基乙基) 溴化镁。将反应在室温下搅拌 16 小时。将混合物冷却至  $-78^\circ\text{C}$  并再次添加 0.5M 在 THF (2.00mmol ;4mL) 中的 (1,3-二氧六环-2-基乙基) 溴化镁。将反应在室温下搅拌过夜。将混合物用饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  处理, 并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水洗涤, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 并真空浓缩。标题化合物以定量的收率制得, 将其不经进一步纯化而使用。

[1186] MS(ES)m/e 239(M+H) $^+$

[1187] c) 1-[4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)苯基]-3-(1,3-二氧六环-2-基)-1-苯基丙-1-酮

[1188]

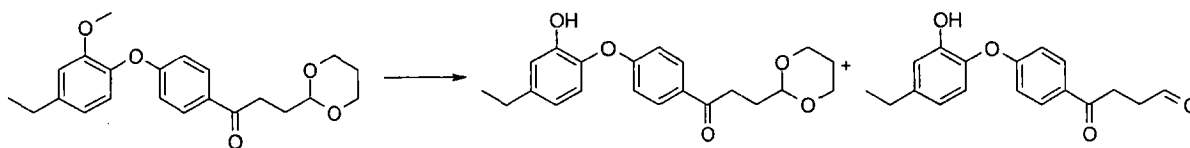


[1189] 根据实施例 21(a3) 的步骤, 但将 3-氟-2-硝基吡啶替换为 3-(1,3-二氧六环-2-基)-1-(4-氟苯基)丙-1-酮 (0.94mmol ;401mg), 制备 TLC (环己烷 / 乙酸乙酯 : 8/2) 纯化后得到黄色油状标题化合物 (42% ,149mg)。

[1190] MS(ES)m/e 371(M+H)<sup>+</sup>

[1191] d) 3-(1,3-二氧六环-2-基)-1-[4-(4-乙基-2-羟基苯氧基)苯基]丙-1-酮以及 4-[4-(4-乙基-2-羟基苯氧基)苯基]-4-氧代丁醛

[1192]



[1193] 根据实施例 1 (b) 的步骤, 但将 6-氯-2-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶-3-胺替换为 1-[4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)苯基]-3-(1,3-二氧六环-2-基)-1-苯基丙-1-酮 (0.25mmol; 91mg), 制备 TLC(环己烷/乙酸乙酯:7/3) 纯化后得到下列化合物:

[1194] • 3-(1,3-二氧六环-2-基)-1-[4-(4-乙基-2-羟基苯氧基)苯基]丙-1-酮 (11mg; 13%), 白色固体

[1195] MS(ES)m/e 357(M+H)<sup>+</sup>

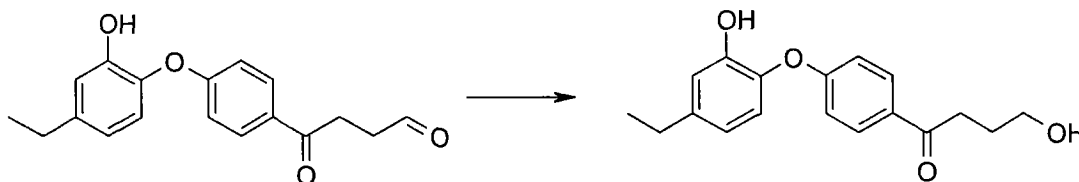
[1196] <sup>1</sup>H RMN(CDC<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.95(d, 2H, J = 8.9Hz); 7.00(d, 2H, J = 8.9Hz); 6.91(d, 1H, J = 1.9Hz); 6.87(d, 1H, J = 8.2Hz); 6.73(dd, 1H, J<sub>1</sub> = 8.2Hz, J<sub>2</sub> = 1.9Hz); 5.46(s, 1H); 4.66(t, 1H, J = 4.9Hz); 4.09(dd, 2H, J<sub>1</sub> = 10.7Hz, J<sub>2</sub> = 4.9Hz); 3.76(td, 2H, J<sub>1</sub> = 12.1Hz, J<sub>2</sub> = 2.4Hz); 3.05(t, 2H, J = 7.2Hz); 2.63(q, 2H, J = 7.6Hz); 2.06-2.01(m, 3H); 1.33(d, 1H, J = 13.4Hz); 1.22(t, 3H, J = 7.6Hz)。

[1197] • 4-[4-(4-乙基-2-羟基苯氧基)苯基]-4-氧代丁醛 (12.5mg; 17%), 为澄清油状物。

[1198] MS(ES)m/e 299(M+H)<sup>+</sup>

[1199] e) 1-[4-(4-乙基-2-羟基苯氧基)苯基]-4-羟基丁-1-酮

[1200]



[1201] 在氩气下向 -78°C 的 NaBH<sub>4</sub> (0.052mmol; 2mg) 在无水甲醇 (0.5mL) 的溶液中加入 4-[4-(4-乙基-2-羟基苯氧基)苯基]-4-氧代丁醛 (0.040mmol; 12mg)。将反应搅拌 5 小时, 并逐渐升至 -5°C, 并用乙酸处理。将混合物用水稀释, 并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并真空浓缩。制备 TLC(环己烷/乙酸乙酯:5/5) 纯化后得到澄清油状物标题化合物 (7.6mg; 63%)。

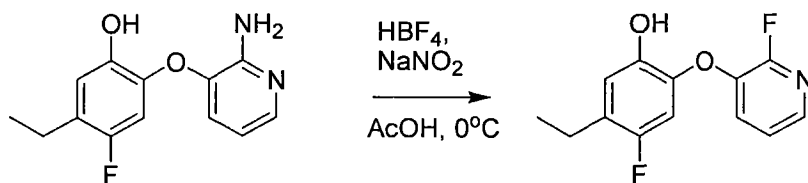
[1202] MS(ES)m/e 301(M+H)<sup>+</sup>

[1203] <sup>1</sup>H RMN(CDC<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.30(d, 2H, J = 8.5Hz); 6.97(d, 2H, J = 8.6Hz); 6.89(d, 1H, J = 1.9Hz); 6.80(d, 1H, J = 8.2Hz); 6.68(dd, 1H, J<sub>1</sub> = 8.1Hz, J<sub>2</sub> = 2.0Hz); 4.70(t, 1H, J = 6.3Hz); 3.69(se, 2H, J = 5.8Hz); 2.61(q, 2H, J = 7.6Hz); 1.85(q, 2H, J = 6.6Hz); 1.68(se, 2H, J = 7.0Hz); 1.23(t, 3H, J = 7.6Hz)。

[1204] 实施例 87: 5-乙基-4-氟-2-(2-氟吡啶-3-基氧基)苯酚

[1205] a) 5-乙基-4-氟-2-(2-氟吡啶-3-基氧基)苯酚

[1206]



[1207] 向 2-(2-氨基吡啶-3-基氧基)-5-乙基-4-氟苯酚 (45mg, 0.18mmol) 在冰乙酸 (2.5ml) 加入 0.36ml 四氟硼酸 (48% 在水的溶液中)。将反应混合物冷却至 0°C, 在 0°C 加入亚硝酸钠 (18mg, 0.27mmol) 并在 0°C 搅拌 1.5 小时直到 TLC 显示反应完成。加入冰和碳酸氢钠溶液淬灭反应混合物, 并搅拌 10 分钟, 然后将水溶液用乙酸乙酯萃取。将合并的乙酸乙酯部分用饱和碳酸氢钠溶液、水、然后用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥并真空浓缩得到粗化合物。将粗产物经柱色谱在硅胶上使用石油醚 / 乙酸乙酯 9:1 作为洗脱剂纯化, 然后通过制备 HPLC 使用在水和乙腈中的 0.1% TFA 作为溶剂系统进一步纯化得到 8mg (17.6%) 的白色固体状 5-乙基-4-氟-2-(2-氨基吡啶-3-基氧基) 苯酚。

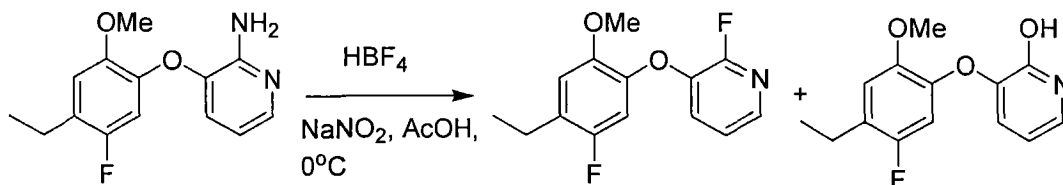
[1208]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8.01-8.98 (m, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.17-7.20 (m, 1H), 6.91 (d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 6.57 (d,  $J = 9.6\text{Hz}$ , 1H), 5.35 (s, 1H, D2O 可互换的), 2.63 (q,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 2H), 1.25 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 3H)

[1209] LC-MS  $m/z$  252 (M+H)

[1210] 或者, 标题化合物可根据以下步骤自实施例 84 步骤 c) 的 3-(4-乙基-5-氟-2-甲氧基-苯氧基)-2-氨基吡啶合成:

[1211] b) 3-(4-乙基-5-氟-2-甲氧基-苯氧基)-2-氟吡啶

[1212]



[1213] 向搅拌下的 3-(4-乙基-5-氟-2-甲氧基-苯氧基)-2-氨基吡啶 (1.5g, 5.7mmol) 在冰乙酸 (10ml) 的溶液中加入 12ml 四氟硼酸 (48% 在水的溶液中)。将反应混合物冷却至 0°C, 在 0°C 加入亚硝酸钠 (590mg, 8.5mmol), 并在 0°C 下搅拌 45 分钟直到 TLC 显示反应完成。TLC 上显示生成了两种化合物。所述无色反应混合物变成淡黄色, 然后在该反应过程中维持为黄色。通过添加冰和碳酸氢钠溶液淬灭反应混合物并将水溶液用乙酸乙酯萃取。将合并的乙酸乙酯部分用水、然后用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥并真空浓缩得到粗化合物。将粗产物用硅胶柱使用石油醚 / 乙酸乙酯 9:1 作为洗脱剂纯化以获得第一部分, 得到 610mg, 40.39% 的无色液态标题化合物 3-(4-乙基-5-氟-2-甲氧基-苯氧基)-2-氟吡啶。然后用 100% 乙酸乙酯洗脱色谱柱, 以收集第二部分, 得到 620mg, 41.3% 的 3-(4-乙基-5-氟-2-甲氧基-苯氧基)-吡啶-2-醇。

[1214] 3-(4-乙基-5-氟-2-甲氧基-苯氧基)-2-氟吡啶

[1215]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7.90-7.89 (m, 1H), 7.20 (t,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H), 7.1-7.07 (m, 1H), 6.82 (d,  $J = 6.96\text{Hz}$ , 1H), 6.73 (d,  $J = 9.68\text{Hz}$ , 1H), 3.8 (s, 3H), 2.67 (q,  $J = 7.53\text{Hz}$ , 2H), 1.25 (t,  $J = 7.58\text{Hz}$ , 3H)

[1216] LC-MS  $m/z$  266.2 (M+H)<sup>+</sup>

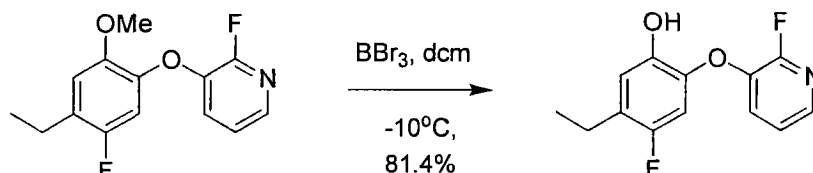
[1217] 3-(4-乙基-5-氟-2-甲氧基-苯氧基)-吡啶-2-醇

[1218] <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 7.15(d, J = 6.44Hz, 1H), 6.82-6.78(m, 2H), 6.72(d, J = 7.2Hz, 1H), 6.17(t, J = 7.2Hz, 1H), 3.81(s, 3H), 2.67(q, J = 7.5Hz, 2H), 1.27(t, J = 7.5Hz, 3H)

[1219] LC-MS  $m/z$  264.1 (M+H)<sup>+</sup>

[1220] c) 5-乙基-4-氟-2-(2-氟吡啶-3-基氧基)苯酚

[1221]

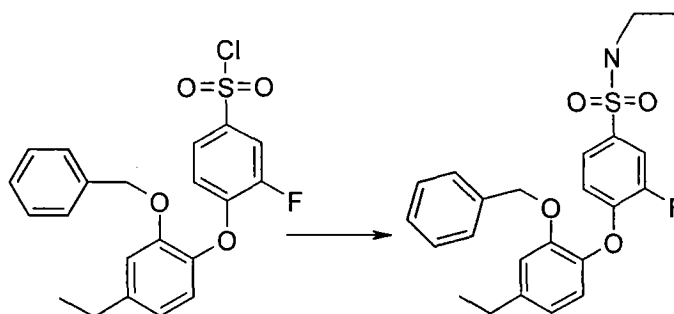


[1222] 根据实施例 1(b) 的步骤, 但将 6-氯-2-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶-3-胺替换为 3-(4-乙基-5-氟-2-甲氧基-苯氧基)-2-氟吡啶 (610mg, 2.3mmol), 用己烷洗涤后以 81% 的收率制得白色固体状标题化合物 (470mg)。

[1223] 实施例 88 : N-乙基-4-(4-乙基-2-羟基-苯氧基)-3-氟苯磺酰胺

[1224] a) 4-(2-苄基氧基-4-乙基-苯氧基)-N-乙基-3-氟-苯磺酰胺

[1225]

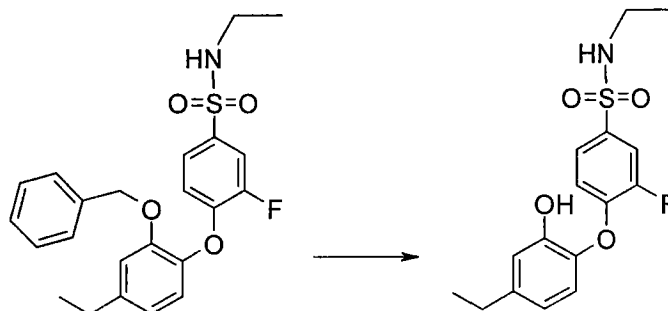


[1226] 根据实施例 70(a) 的步骤, 但将 N-乙酰基乙二胺替换为乙胺·HCl ((8, 4mmol ; 700mg), 在硅胶上 (梯度环己烷 / 二氯甲烷 / 乙酸乙酯) 纯化后得到黄色油状标题化合物 (402mg ; 0.94mmol ; 25%)。

[1227] MS(ES)  $m/e$  430 (M+H)<sup>+</sup>

[1228] b) N-乙基-4-(4-乙基-2-羟基-苯氧基)-3-氟苯磺酰胺

[1229]



[1230] 根据实施例 20(b) 的步骤, 但将 4-乙基-2-甲氧基-1-[4-硝基-2-(三氟甲基)苯氧基]苯替换为 4-(2-苄基氧基-4-乙基-苯氧基)-N-乙基-3-氟-苯磺酰胺 (402mg ;

0.94mmol) 并将四氢呋喃替换为乙醇 (4mL), 制备 TLC(二氯甲烷) 纯化后得到黄色油状标题化合物 (140mg ;44%)。

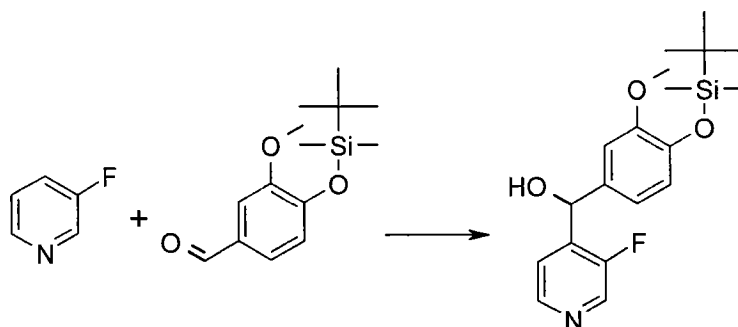
[1231] MS(ES)m/e 340(M+H)<sup>+</sup>

[1232] <sup>1</sup>H RMN(CDC1<sub>3</sub>) δ (ppm) :7.63(d,1H, J = 10.0Hz) ;7.53(d,1H, J = 8.7Hz) ;6.95(d,1H, J = 8.2Hz) ;6.92(s,1H) ;6.87(d,1H, J = 8.2Hz) ;6.74(d,1H, J = 8.2Hz) ;6.03(br,1H) ;5.01(t,1H, J = 5.9Hz) ;3.00(qt,2H, J = 7.0Hz) ;2.62(q,2H, J = 7.6Hz) ;1.23(t,3H, J = 7.6Hz) ;1.10(t,3H, J = 7.3Hz)。

[1233] 实施例 89 :5-[(3-氟吡啶-4-基)甲基]-2-[(6-氟吡啶-2-基)氧基]苯酚

[1234] a) [4-(叔-丁基-二甲基-硅烷基氧基)-3-甲氧基-苯基]-(3-氟-吡啶-4-基)-甲醇

[1235]

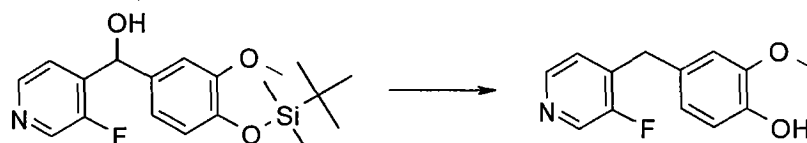


[1236] 在氩气下向冷却至 -78°C 的 3-氟吡啶 (2.3mmol ;220mg) 在无水 THF (1mL) 的溶液中加入加入 nBuLi (2.3mmol ;1mL)。将反应在 -78°C 搅拌 1hr 然后加入在 THF (1mL) 中的香草醛-OTBS (2.3mmol ;600mg)。使反应升至室温过夜。用 NH<sub>4</sub>Cl sat. (3mL) 水解, 将混合物用二氯甲烷 (3mL) 和乙酸乙酯 (2\*3mL) 萃取。将合并的有机相用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 浓缩得到浅褐色固体。在二乙醚中加热, 然后过滤得到白色固体状标题化合物 (125mg ;0.34mmol ;15%), 将其不经进一步纯化而使用。

[1237] MS(ES)m/e 364(M+H)<sup>+</sup>

[1238] b) 4-[(3-氟吡啶-4-基)甲基]-2-甲氧基苯酚

[1239]

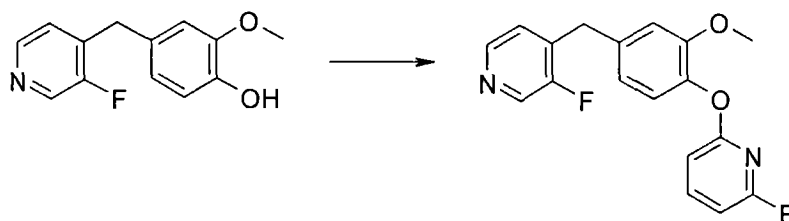


[1240] 将 Pd/C (0.02mmol ;40mg) 加入 [4-(叔-丁基-二甲基-硅烷基氧基)-3-甲氧基-苯基]-(3-氟-吡啶-4-基)-甲醇 (0.19mmol ;70mg) 在甲醇 (2mL) 和 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0.5mL) 的溶液中。将混合物用氢气吹洗两次, 将反应在 35°C 搅拌过夜。将混合物在硅藻土上过滤, 用甲醇洗涤。在浓缩后, 加入水 (3mL) 和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 至 pH8。将水相用乙酸乙酯 (2\*3mL) 萃取。将合并的有机相用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 浓缩得到白色固体状标题化合物 (32mg ;0.14mmol ;71%), 将其如此用于以下步骤。

[1241] MS(ES)m/e 234(M+H)<sup>+</sup>

[1242] c) 2-氟-6-{4-[(3-氟吡啶-4-基)甲基]-2-甲氧基苯氧基}吡啶

[1243]

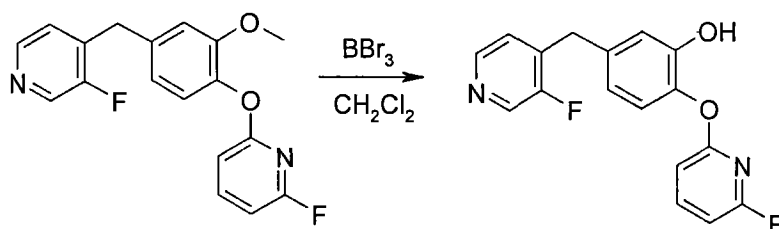


[1244] 根据实施例 21(a3) 的步骤, 但将 4-乙基-2-甲氧基苯酚替换为 4-[(3-氟吡啶-4-基)甲基]-2-甲氧基苯酚 (60mg ;0.26mmol), 制得褐色油状标题化合物 (85mg ;100%), 将其不经纯化而使用。

[1245] MS(ES)m/e 329(M+H)<sup>+</sup>

[1246] d)5-[(3-氟吡啶-4-基)甲基]-2-[(6-氟吡啶-2-基)氧基]苯酚

[1247]



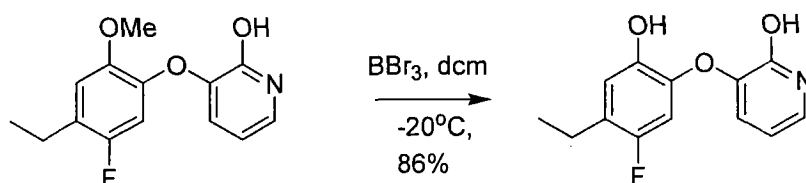
[1248] 根据实施例 1(b) 的步骤, 但将 6-氯-2-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶-3-胺替换为 2-氟-6-{4-[(3-氟吡啶-4-基)甲基]-2-甲氧基苯氧基}吡啶 (85mg ;0.26mmol), 制备 TLC(二氯甲烷/乙酸乙酯) 纯化后制得澄清油状标题化合物 (23mg ;28%)。

[1249] MS(ES)m/e 315(M+H)<sup>+</sup>

[1250] <sup>1</sup>H RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :8.37(s, 1H) ;8.27(d, 1H, J = 4.7Hz) ;7.76(q, 1H, J = 8.0Hz) ;7.12(t, 1H, J = 5.7Hz) ;7.06(d, 1H, J = 8.2Hz) ;6.83(d, 1H, J = 1.8Hz) ;6.79-6.75(m, 2H) ;6.62(dd, 1H, J<sub>1</sub> = 7.9Hz, J<sub>2</sub> = 2.1Hz) ;3.98(s, 2H)。

[1251] 实施例 90 :3-(4-乙基-5-氟-2-羟基苯氧基)-吡啶-2-醇

[1252]



[1253] 根据实施例 1(b) 的步骤, 但将 6-氯-2-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶-3-胺替换为 3-(4-乙基-5-氟-2-甲氧基-苯氧基)-吡啶-2-醇 (50mg, 0.19mmol), 在用己烷洗涤两次并用二乙醚洗涤后制得白色固体状标题化合物 (25mg ;53%)。MS(ES)m/e 315(M+H)<sup>+</sup>

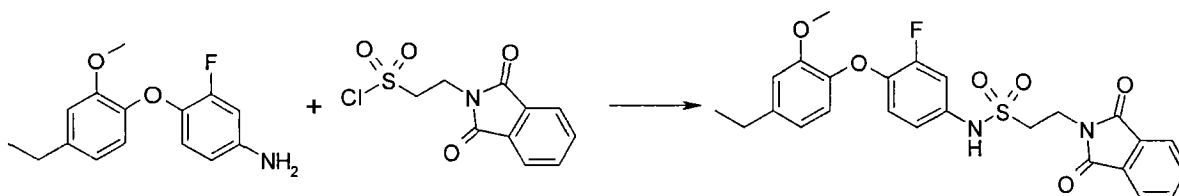
[1254] <sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD), δ (ppm) :7.18(d, J = 6.5Hz, 1H), 6.96(d, J = 7.4Hz, 1H), 6.81(d, J = 7.4Hz, 1H), 6.74(d, J = 10.1Hz, 1H), 6.32(t, J = 6.98Hz, 1H), 2.6(q, J = 7.5Hz, 2H), 1.2(t, J = 7.5Hz, 3H)

[1255] LC-MS m/z 250(M+H)<sup>+</sup>

[1256] 实施例 91 :2-氨基-N-[4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-3-氟苯基]乙烷磺酰胺

[1257] a)2-(1,3-二氧化-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-乙烷磺酸 [4-(4-乙基-2-甲氧基-苯氧基)-3-氟-苯基]-酰胺

[1258]

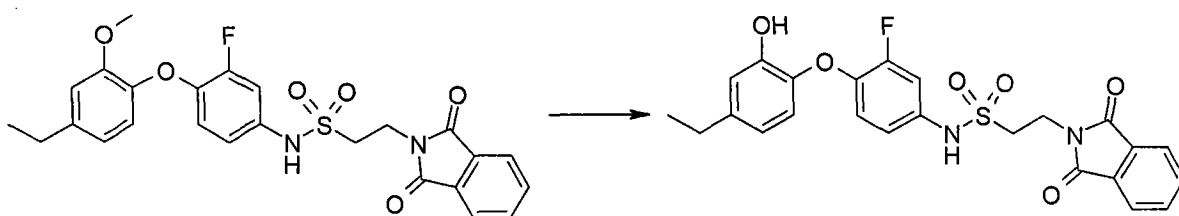


[1259] 根据实施例 42(a) 的步骤, 但将 3-氯丙烷磺酰氯替换为 2-邻苯二甲酰亚胺基乙烷磺酰氯 (0.46mmol ;125mg), 制备 TLC(环己烷/乙酸乙酯:6/4) 纯化后获得白色胶状标题化合物 (77% ;147mg)。

[1260] MS(ES)m/e 499(M+H)<sup>+</sup>

[1261] b) 2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙烷磺酸 [4-(4-乙基-2-羟基-苯氧基)-3-氟-苯基]-酰胺

[1262]



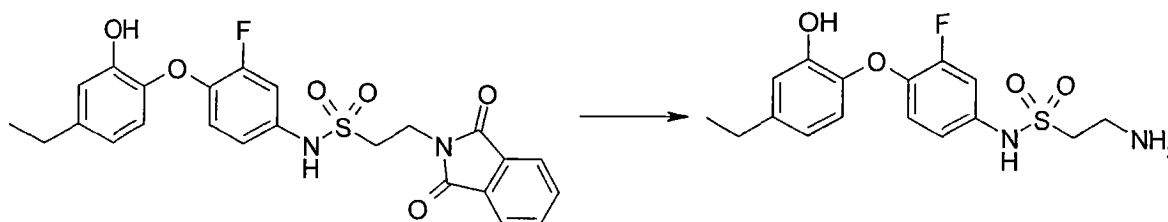
[1263] 根据实施例 1(b) 的步骤, 但将 6-氯-2-(2-甲氧基-4-丙基苯氧基)吡啶-3-胺替换为 2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙烷磺酸 [4-(4-乙基-2-甲氧基-苯氧基)-3-氟-苯基]-酰胺 (0.30mmol ;147mg), 制备 TLC(环己烷/乙酸乙酯:7/3) 纯化后以 55% 的收率制得所需化合物 (79mg)。

[1264] MS(ES)m/e 485(M+H)<sup>+</sup>

[1265] <sup>1</sup>H RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :7.86(dd, 2H, J<sub>1</sub> = 5.5Hz, J<sub>2</sub> = 3.1Hz) ;7.75(dd, 2H, J<sub>1</sub> = 5.4Hz, J<sub>2</sub> = 3.0Hz) ;7.43(s, 1H) ;7.23(dd, 1H, J<sub>1</sub> = 11.5Hz, J<sub>2</sub> = 2.4Hz) ;7.01(d, 1H, J = 8.8Hz) ;6.93(t, 1H, J = 8.6Hz) ;6.88(d, 1H, J = 1.77Hz) ;6.71(d, 1H, J = 8.2Hz) ;6.65(dd, 1H, J<sub>1</sub> = 8.3Hz, J<sub>2</sub> = 1.9Hz) ;5.82(s1, 1H) ;4.15(t, 2H, J = 6.3Hz) ;3.48(t, 2H, J = 6.2Hz) ;2.59(q, 2H, J = 7.6Hz) ;1.22(t, 3H, J = 7.6Hz)。

[1266] c) 2-氨基-N-[4-(4-乙基-2-甲氧基苯氧基)-3-氟苯基]乙烷磺酰胺

[1267]



[1268] 根据实施例 39 的步骤, 但将 2-{3-[4-(4-乙基-2-羟基-苯氧基)-3-氟-苯氧基]-丙基}-异吲哚-1,3-二酮替换为 2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙烷磺酸 [4-(4-乙基-2-羟基-苯氧基)-3-氟-苯基]-酰胺 (0.13mmol ;64mg), 制备 TLC(二氯甲烷/甲醇/氨水:90/10/1) 纯化后获得黄色油状标题化合物 (20%, 10mg)。

[1269] MS(ES)m/e 355(M+H)<sup>+</sup>

[1270]  $^1\text{H}$  RMN(MeOD)  $\delta$  (ppm) :7.22(dd,1H,  $J_1 = 12.3\text{Hz}$ ,  $J_2 = 2.5\text{Hz}$ ) ;6.99(d,1H,  $J = 8.8\text{Hz}$ ) ;6.84-6.79(m,2H) ;6.74(d,1H,  $J = 8.2\text{Hz}$ ) ;6.64(dd,1H,  $J_1 = 8.2\text{Hz}$ ,  $J_2 = 1.9\text{Hz}$ ) ;3.25(t,2H,  $J = 6.7\text{Hz}$ ) ;3.10(t,2H,  $J = 6.5\text{Hz}$ ) ;2.57(q,2H,  $J = 7.6\text{Hz}$ ) ;1.21(t,3H,  $J = 7.6\text{Hz}$ )。

[1271] FabI 抑制：

[1272] 本发明的化合物是细菌 FabI 酶的有用的抑制剂。

[1273] 通过使用荧光基试验的 IC<sub>50</sub> 测定体外测量化合物对 FabI 酶的抑制活性。

[1274] 使用标准方法制备并纯化来自大肠杆菌的蛋白质 FabI 用于在于原核表达载体中克隆所述基因之后重组蛋白质表达。

[1275] 使用以下方法评定 FabI 酶的生物化学活性。

[1276] 试验缓冲液“AB”包含 50mM Hepes pH7.5、100  $\mu\text{M}$  二硫苏糖醇、0.006 % Triton-X100。将以下成分添加在黑色聚苯乙烯 Costar 板直到最终的体积为 55  $\mu\text{L}$  : 1.5  $\mu\text{L}$  LDMSO, 或溶解在 DMSO 中的抑制剂以及 53.5  $\mu\text{L}$  在 AB 中的 FabI/NADH/NAD<sup>+</sup> 混合物。在室温下预温育 60 分钟之后,通过添加 5  $\mu\text{L}$  的巴豆酰基-CoA 至 60  $\mu\text{L}$  的最终体积开始反应。于是该反应混合物由 40nM FabI (由内部自大肠杆菌制造, C-末端 6-组氨酸标记的)、20  $\mu\text{M}$  NADH(Biochemika)、10  $\mu\text{M}$  NAD<sup>+</sup>(Biochemika)、50  $\mu\text{M}$  巴豆酰基-CoA(Biochemika) 以及规定浓度的化合物组成。通过 Fluostar Optima (BMG) 在添加巴豆酰基-CoA 之后立即测量并在 2 小时后测量 NADH( $\lambda_{\text{ex}} = 360\text{nm}$ ,  $\lambda_{\text{em}} = 520\text{nm}$ ) 的荧光强度。酶活性与信号减小量成正比,由此获得抑制百分数。对于 IC<sub>50</sub> 测定,在 6 至 10 个不同的浓度下试验抑制剂,并使用 XLFIT (IDBS) 将有关的抑制拟合至经典的 langmuir 平衡模型。

[1277] 选定的式 (I) 化合物对重组大肠杆菌 FabI 酶的体外抑制

[1278]

实施例	IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ )
5	0.97
16	0.51
21	0.069
25B	0.57
27	0.47
28	0.85
29	0.15
37	0.41
48	1
50	0.3
55	0.092
57	1.1
64	0.13
71	0.33
84	0.1
85	0.11
87	0.031

[1279] 抗菌活性

[1280] 本发明的化合物是有用的抗菌剂,其具有抗用来筛选抗病原性细菌活性的标准菌株的选择性体外抗菌谱。特别地,本发明的化合物显示抗包括多重耐药菌株的金黄色葡萄球菌以及大肠杆菌的活性。活性表示为用  $\mu\text{g/ml}$  表示的最低抑菌浓度 (MIC)。

[1281] 通过微量肉汤稀释法在微量滴定板中确定全细胞抗菌活性。在从 0.06 至 64mcg/mL 的系列 4- 倍稀释中试验所述化合物。试验菌选自以下实验菌株：金黄色葡萄球菌 CIP 76.25、金黄色葡萄球菌 BAA39 MDR、金黄色葡萄球菌 NEM 14157 PeniR、金黄色葡萄球菌 CIP 54.146、大肠杆菌 CIP 76.24。在胰蛋白胨大豆 (TS) 肉汤或 Mueller Hinton (MH) 肉汤中使用  $10^4$  至  $10^6$ UFC/mL 的种菌在 37°C 温育 20 小时试验细菌。

[1282] 所述最低抑菌浓度 (MIC) 作为观察不到可见的细菌生长的最低的化合物浓度测定 (在 600nm 的 90% 吸光度抑制)。

[1283] 典型的 MIC 实例 ( $\mu$ g/ml)

[1284]

化合物实施例号 N°	大肠杆菌 CIP 76.24	金黄色葡萄球菌 CIP 76.25	金黄色葡萄球菌 BAA 39MDR	金黄色葡萄球菌 NEM14157
三氯生	0.25	0.125		
1	16	1	1	0.25
3	4	0.25	0.25	0.25
5	4	0.25	0.25	0.25
6	16	1	1	1
7	>16	2		
16	4	0.25	0.25	0.25
21	0.25	0.25	0.25	0.25
27	4	0.25	0.25	0.25
25A	16	0.25		
25B	4	0.062	0.062	0.062
29	1	0.062	0.062	0.062
32	16	4		
34	1	0.25	0.25	0.25
35	1	0.25		
37	4	0.062	0.25	0.25
38	4	0.062	0.25	1
39	16	1	1	1
47	16	0.25		
48	4	0.062		
52	16	1		
55	1	0.25		
57	4	0.25		
62	4	0.25		
64	1	0.25	0.062	0.062
65	1	0.25		
66	16	0.25		
67	16	0.25		
70	16	0.25		
71	4	<0.062	0.25	0.062
74	4	0.062	0.062	0.062
79	16	0.25	0.25	0.25
81	4	0.25		
82	16	0.25		
84	0.25	0.25	0.25	0.25
85	1	0.062		
86	4	0.062	0.062	0.062
87	0.25	0.062	0.062	0.016

[1286] 抗金黄色葡萄球菌的耐药性菌株的体外活性

[1287]

MIC(ug/ml)	金黄色葡萄球菌 MRSA *	金黄色葡萄球菌 USA300MRSA *	金黄色葡萄球菌 1651LRSA *	金黄色葡萄球菌 1652LRSA	金黄色葡萄球菌 2012VISA	金黄色葡萄球菌 2018VISA *
万古霉素	1	0.5	1	1	8	4
实施例 21	0.12	0.5	0.12	0.5	0.12	0.25
实施例 48	0.06	0.5	0.12	0,5	0,12	0,25

[1288] MRSA = 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 ;LRSA = 耐 Linezolid 金黄色葡萄球菌 ;VISA = 耐万古霉素金黄色葡萄球菌 ;

[1289] 化合物的体内抗菌活性

[1290] 用被金黄色葡萄球菌感染的实验模型来评定 FabI 抑制剂的抗菌活性。

[1291] 简要地说,使用 5-6- 周龄雌性 BALB/c @ Rj 小鼠如下进行体内试验。每组六只小鼠用于各情形。

[1292] 在胰蛋白胨大豆 (TS) 肉汤培养基中使金黄色葡萄球菌强毒株 CIP 54.146 生长至指数生长期。稀释细菌培养物以获得  $1.10^8$ UFC/ml 的细菌悬液。然后将 200  $\mu$  L 的所述悬液通过腹膜内注射给药至各小鼠,该感染剂量经确定为 LD90 (90%致死剂量)。通过在接种之后立即将 10- 倍稀释的悬液铺于 TH 琼脂板上确定种菌数。

[1293] 将要评定的化合物溶解并在含有 15% 环糊精的水溶液中稀释,并在感染之后立即将 200  $\mu$  L 的所述溶液皮下注射至各小鼠。

[1294] 在感染后 48 小时中,监测并记录小鼠在感染后 18 小时和 24 小时时的存活率。阴性对照组仅仅接受 15% 环糊精溶液,10mg/kg 的万古霉素用作阳性对照。

[1295] 根据学会的准则进行所有动物试验。通过其在给定剂量上对存活动物百分比的作用测量化合物活性。

[1296] 如图 1 和 2 由化合物得到的结果所示,所述式的衍生物能够保护小鼠对抗细菌增殖的致死作用。

[1297] 药物组合物的实施例 :

[1298] 制备可注射的制剂,其包含 500mg 实施例 87 的化合物和对于制备 10 至 50ml 可注射的溶液而言足量的含水的无菌赋形剂。

[1299] 制备含有以下成分的片剂 :

[1300] -300mg 实施例 21 的化合物

[1301] - 对于 1g 片剂足量的赋形剂

[1302] 赋形剂的详述,淀粉、滑石、硬脂酸镁。

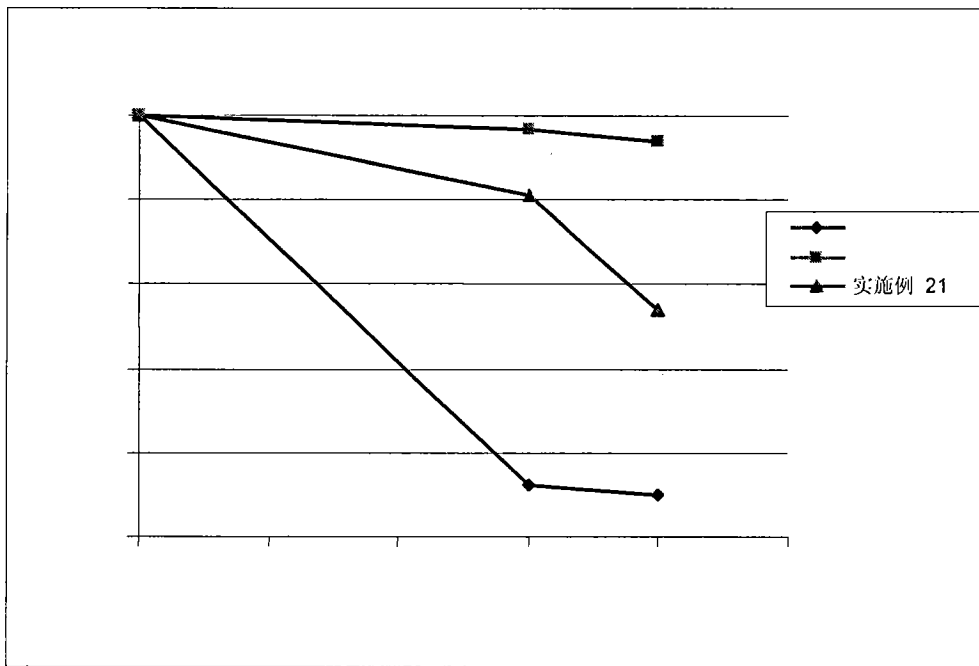


图 1 以 50mg/kg 的实施例 21 的分子治疗,4 个实验的平均结果 :

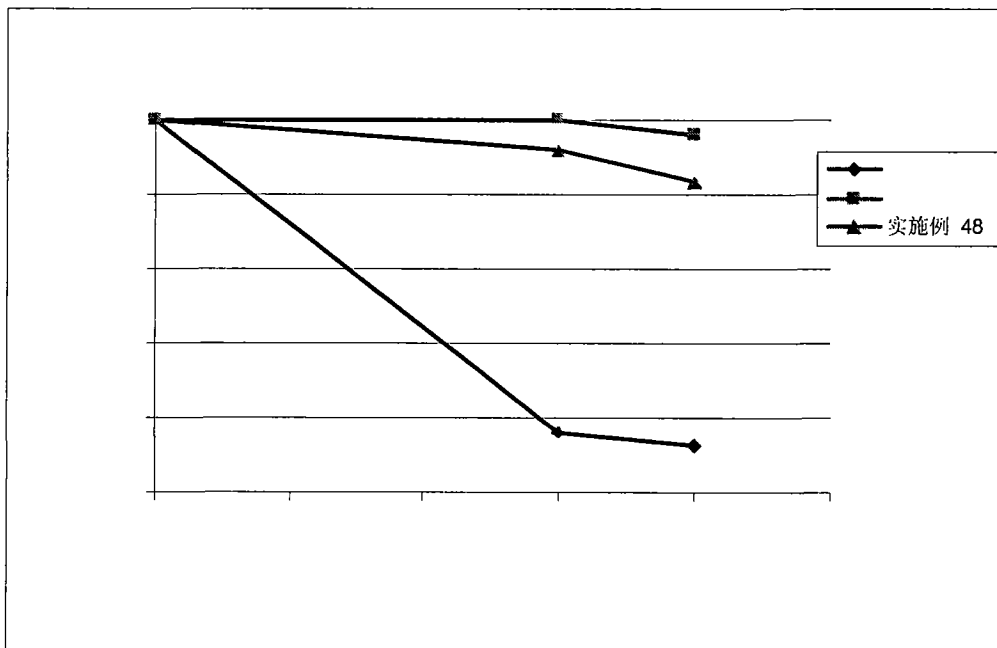


图 2 以 100mg/kg 的实施例 48 的分子治疗,4 个实验的平均结果 :