



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102666548 B

(45) 授权公告日 2015. 07. 15

(21) 申请号 201080057649. 7

代理人 贾士聪 黄革生

(22) 申请日 2010. 12. 17

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

C07D 491/04(2006. 01)

09179956. 9 2009. 12. 18 EP

C07D 495/04(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 31/4741(2006. 01)

2012. 06. 18

A61K 31/4743(2006. 01)

A61P 31/04(2006. 01)

(86) PCT国际申请的申请数据

(56) 对比文件

PCT/EP2010/070043 2010. 12. 17

WO 2009125808 A1, 2009. 10. 15,

(87) PCT国际申请的公布数据

CN 101076525 A, 2007. 11. 21, 全文.

W02011/073378 EN 2011. 06. 23

WO 2006014580 A1, 2006. 02. 09, 全文.

(73) 专利权人 巴斯利尔药物股份公司

WO 2009128019 A1, 2009. 10. 22, 全文.

地址 瑞士巴塞尔

TW 200948817 A1, 2009. 12. 01,

(72) 发明人 B·高切尔 F·H·达内尔 汤小虎

WO 2008128953 A1, 2008. 10. 30, 全文.

谢同 徐林

审查员 黄凯

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所  
11247

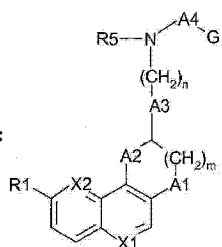
权利要求书25页 说明书90页

(54) 发明名称

三环抗生素

(57) 摘要

式 (I) 的化合物:

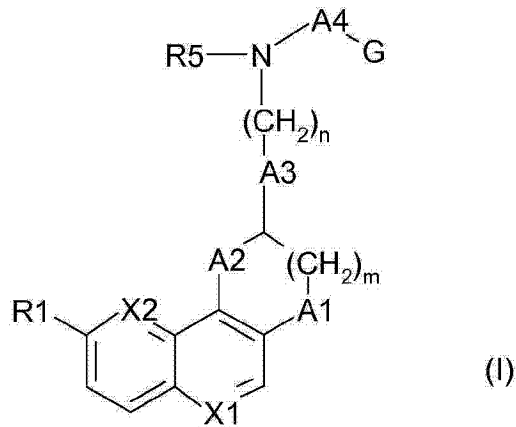


(I)

其中 A1 表示 -O-、-S- 或 -N-R3; A2 表示 -CH<sub>2</sub>-、-O-、-N-R4、-C(=O)- 或 -CH(O-R4)-; A3 表示 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>亚环烷基; 饱和的和饱和的具有 1,2 或 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的 4 至 8 元的杂环二基, 该基团 A3 是未被取代的或被取代的; A4 表示 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>亚烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>亚烯基、>C=O 或经由碳原子与相邻的 NR<sub>5</sub>- 基团连接的选自 -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>NH-、-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O- 和 -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>S- 的基团; 且 G 表示芳基或杂芳基, 其是未被取代的或被取代的, 且 R1 和 R2 彼此独立地表示氢或选自以下的取代基: 羟基、卤素、巯基、氰基、硝基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基羰基氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷

基磺酰基氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基羰基氧基、C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>杂环基羰基氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷氧基, 其中杂烷基、杂烷氧基或杂环基包含 1,2 或 3 个选自氮、氧和硫的杂原子, 这些取代基中的烷基部分是未被取代的或进一步被取代的; R3、R4 和 R5 彼此独立地表示氢或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基; X1 和 X2 彼此独立地表示氮原子或 CR<sub>2</sub>, 条件是 X1 和 X2 中至少一个表示氮原子; m 是 1; 且 (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> 部分任选被 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、卤素、羧基、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基羰基氧基、氨基、单-或二-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基或酰基氨基取代; n 是 0, 1 或 2, 或其药学上可接受的盐用作用于治疗细菌感染的药物是有价值的。

1. 式 (I) 的化合物：



其中

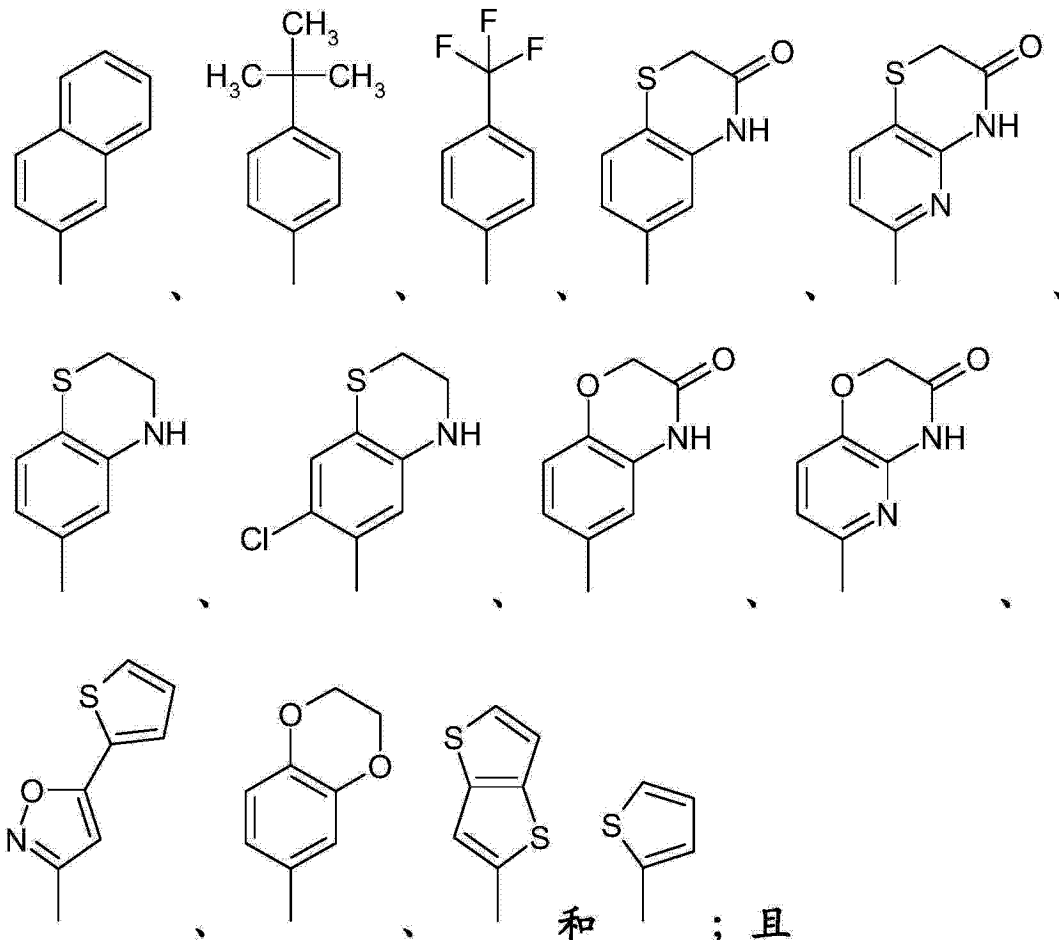
A1 表示 -O-、-S- 或 -N(R3)-；

A2 表示 -CH<sub>2</sub>-、-O-、-N(R4)-、-C(=O)- 或 -CH(O-R4)-；

A3 表示 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>亚环烷基；具有 1 或 2 个氮杂原子的饱和的和不饱和的 4 至 6 元的杂环二基，该基团 A3 是未被取代的；其中所述的 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>亚环烷基是指二价的饱和的环状基团，其含有 3 至 8 个碳原子；

A4 表示 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>亚烷基、>C=O 或经由碳原子与相邻的 NR5- 基团连接的 -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>S-；且

G 表示选自以下的基团：



R1 表示氢或选自以下的取代基：羟基、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基，所述 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基取代基中的烷基部分是未被取代的或进一步被羟基、甲氧基、氨基或氰基取代；

R2 表示氢或卤素；

R3 和 R4 彼此独立地表示氢或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；

R5 表示氢；

X1 表示氮原子，

X2 表示氮原子或 CR<sub>2</sub>；

m 是 1；

n 是 0；

或其药学上可接受的盐。

2. 权利要求 1 的化合物，其中

A1 表示 -O- 或 -S-。

3. 权利要求 1 或 2 的化合物，其中

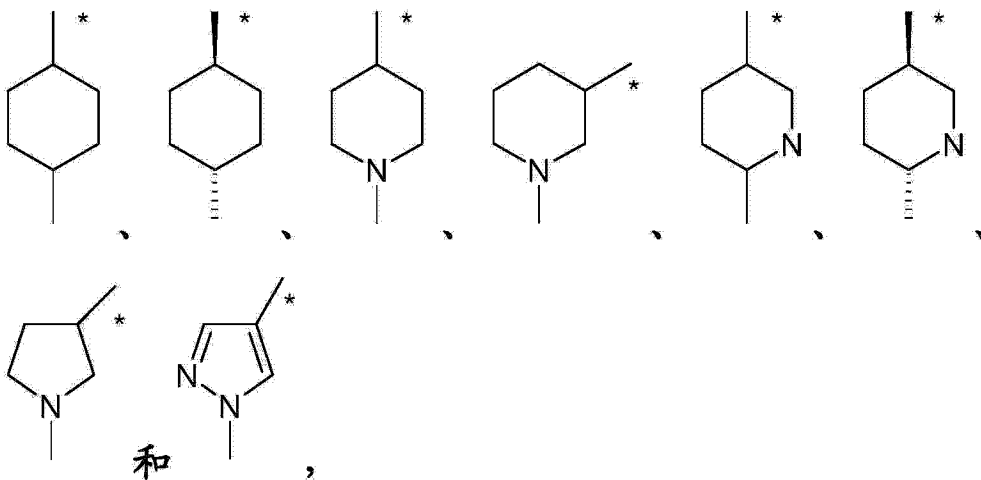
A2 表示 -CH<sub>2</sub>-。

4. 权利要求 1 或 2 的化合物，其中

A3 是亚环己基或具有 1 或 2 个氮原子作为杂原子的饱和的和不饱和的 4 至 6 元的杂环二基。

5. 权利要求 4 的化合物，其中

A3 选自：

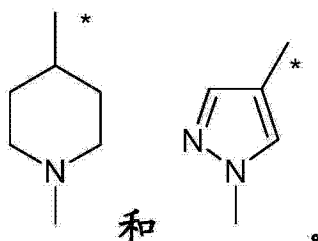


其中

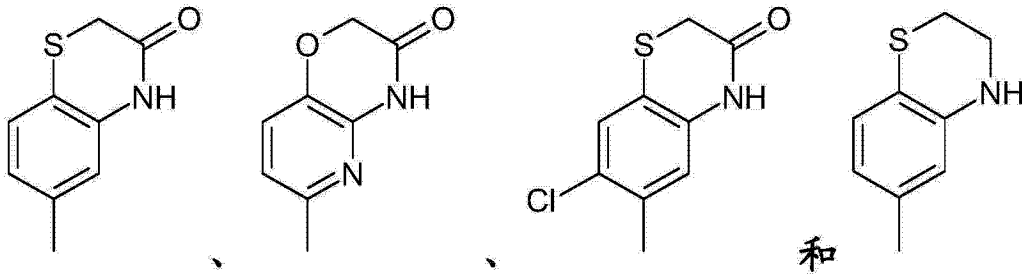
\* 表示与式 (I) 中的 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>基团连接的价键。

6. 权利要求 5 的化合物，其中

A3 选自



7. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中  
G 选自下式的基团:



8. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中  
A4 表示  $C_1-C_4$  亚烷基或  $>C=O$ 。

9. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中  
A4 表示亚甲基或  $>C=O$ 。

10. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中  
R1 选自卤素和  $C_1-C_4$  烷氧基。

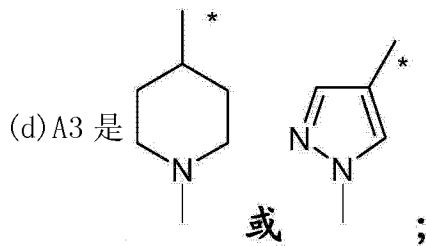
11. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中  
R1 选自卤素和甲氧基。

12. 权利要求 1 的化合物, 其具有 2、3、4、5、6 或 7 个下列特征的组合:

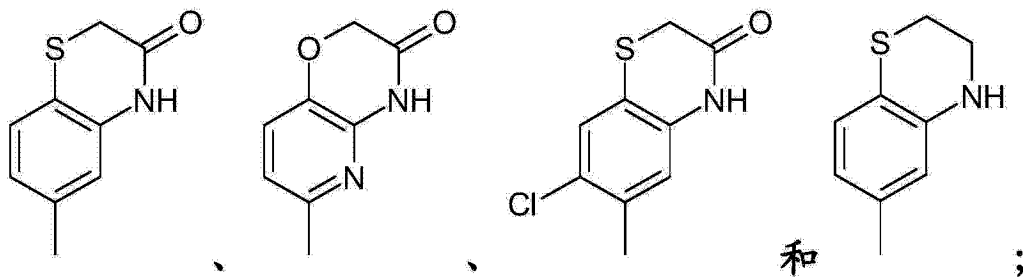
(a) X2 是 CH;

(b) A1 是 -S- 或 -O-;

(c) A2 是  $-CH_2-$ ;



(e) G 选自下式的基团:



(f) A4 是亚甲基或  $>C=O$ ;

(g) R1 是甲氧基。

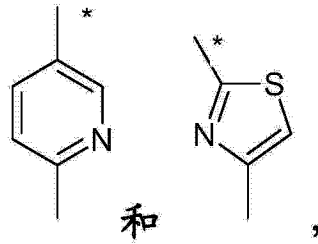
13. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中  
X1 表示氮原子, 且  
X2 表示氮原子。

14. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中

A2 表示 -NH-。

15. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中

A3 选自:

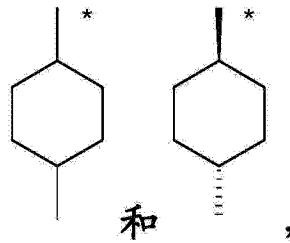


其中

\* 表示与式 (I) 中的  $(\text{CH}_2)_n$  基团连接的价键。

16. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中

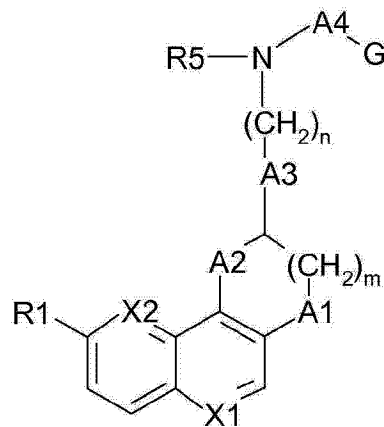
A3 选自:

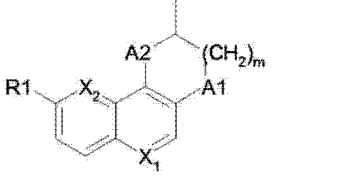

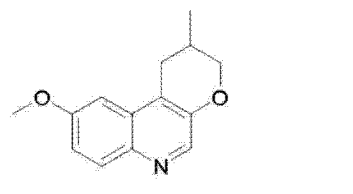
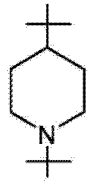
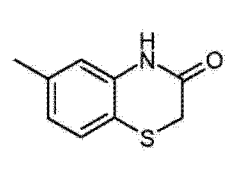
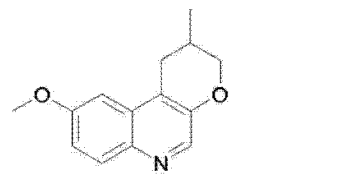
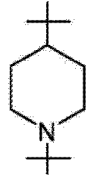
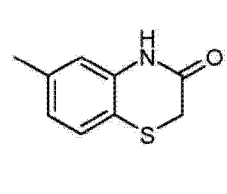
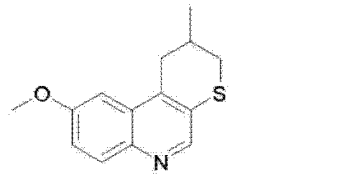
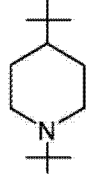
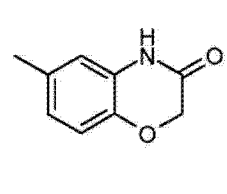
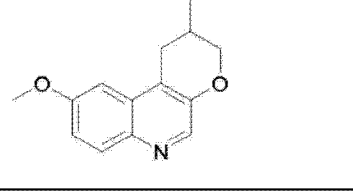
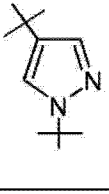
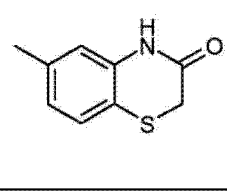
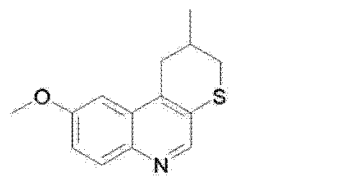
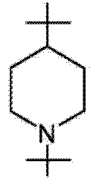
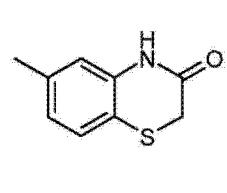
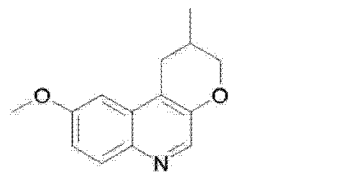
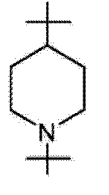
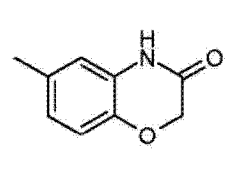


其中

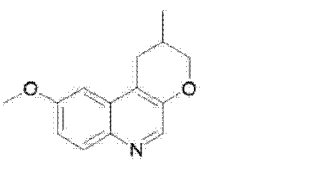
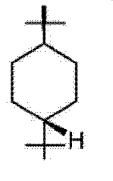
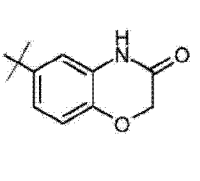
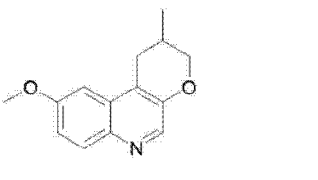
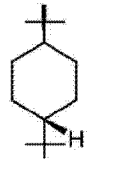
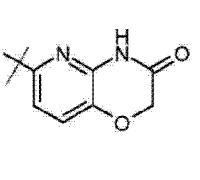
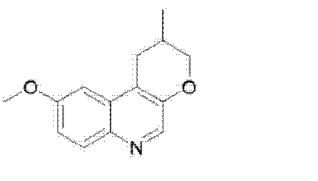
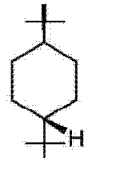
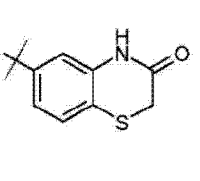
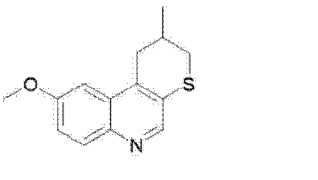
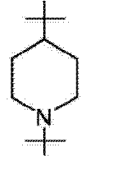
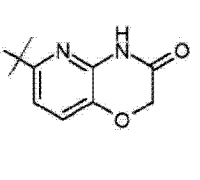
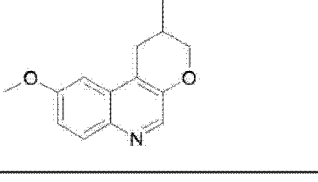
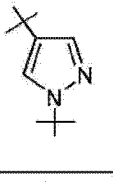
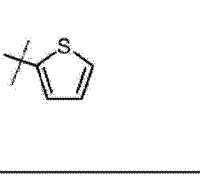
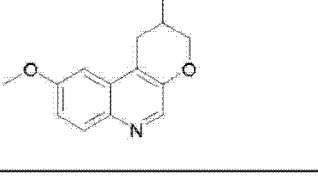
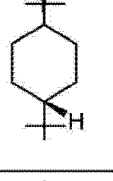
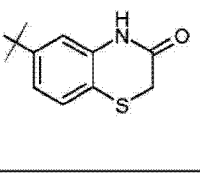
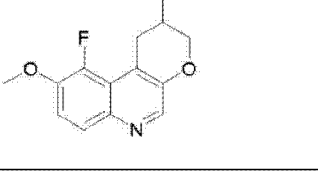
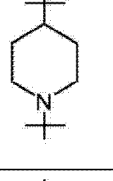
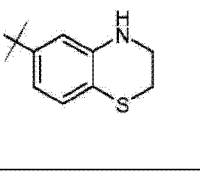
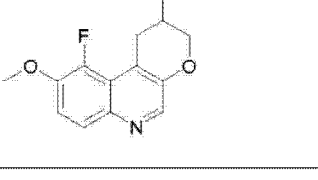
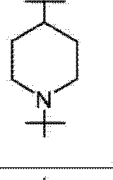
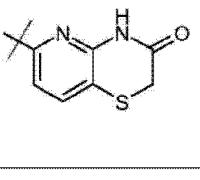
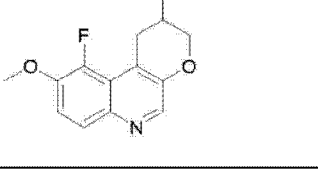
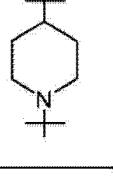
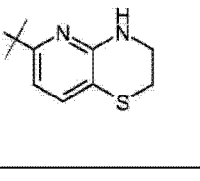
\* 表示与式 (I) 中的  $(\text{CH}_2)_n$  基团连接的价键。

17. 一种化合物, 其选自:



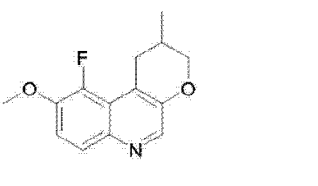
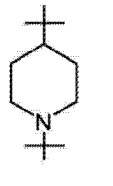
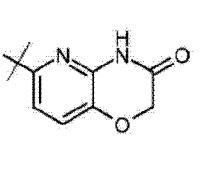
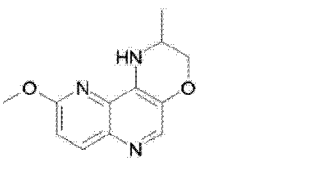
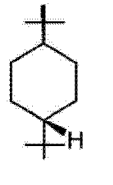
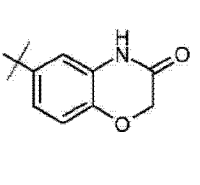
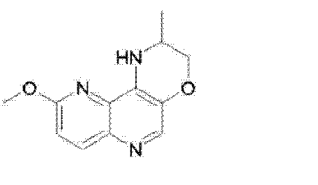
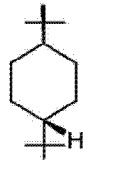
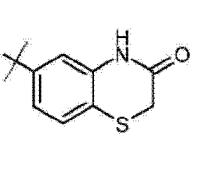
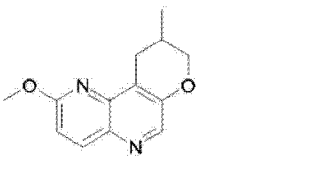
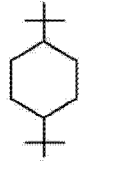
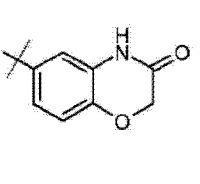
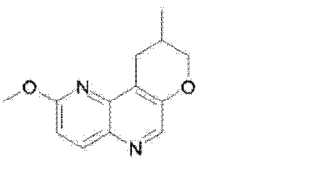
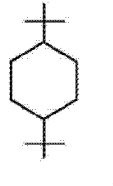
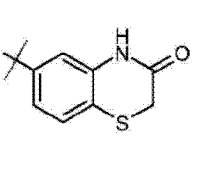
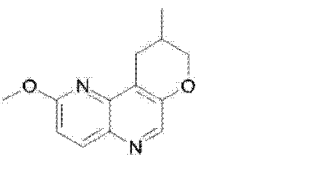
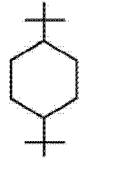
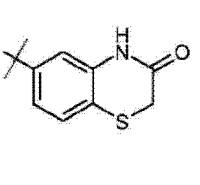
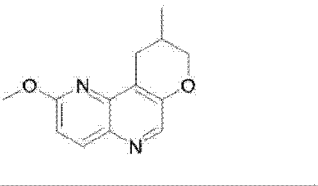
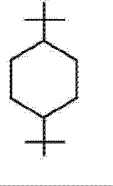
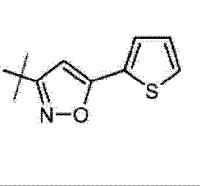
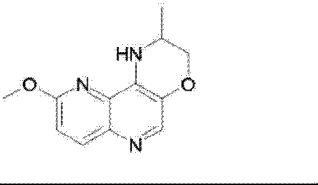
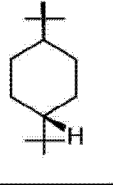
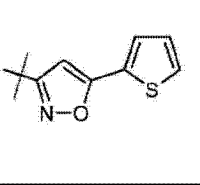
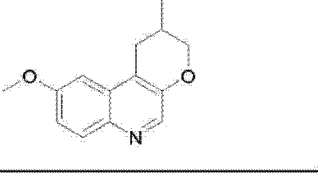
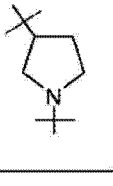
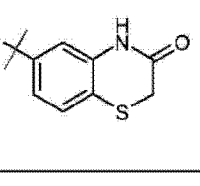
实施例			n	R5	A4	G
1			0	H	C=O	
2			0	H	-CH <sub>2</sub> -	
3			0	H	-CH <sub>2</sub> -	
4			0	H	C=O	
5			0	H	-CH <sub>2</sub> -	
6			0	H	C=O	

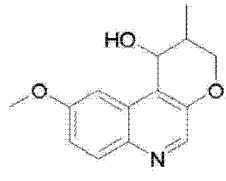
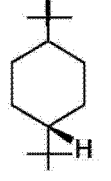
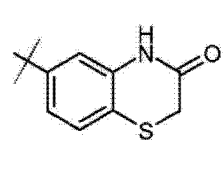
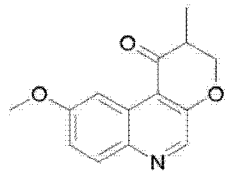
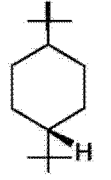
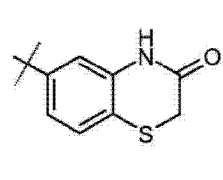
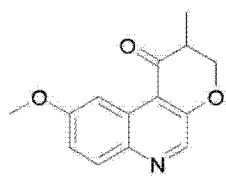
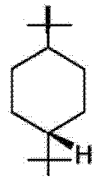
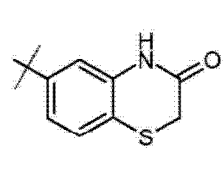
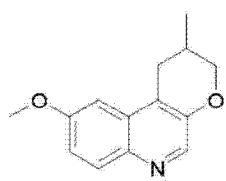
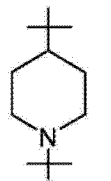
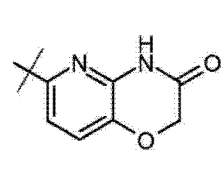
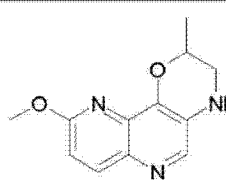
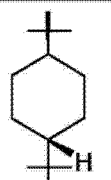
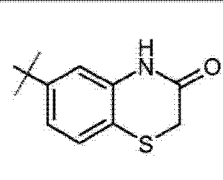
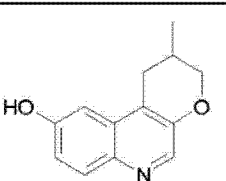
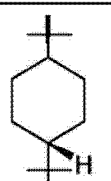
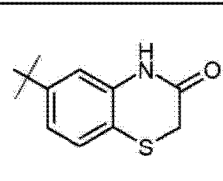
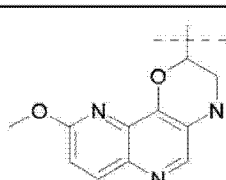
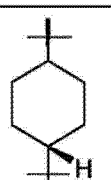
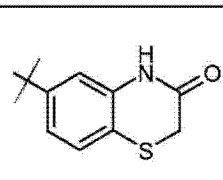
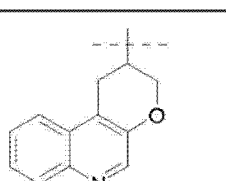
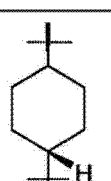
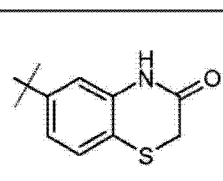
7			0	H	C=O	
8			0	H	C=O	
9			0	H	C=O	
10			0	H	C=O	
11			0	H	-CH <sub>2</sub> -	
12			0	H	-CH <sub>2</sub> -	
13			0	H	C=O	
14			0	H	C=O	
15			0	H	C=O	

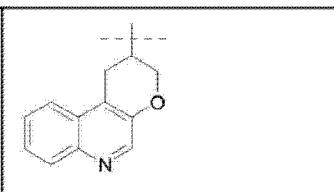
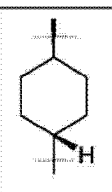
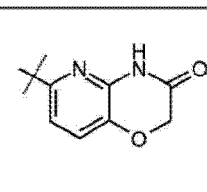
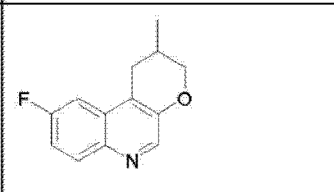
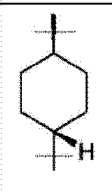
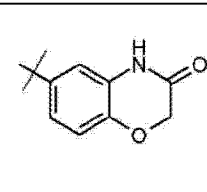
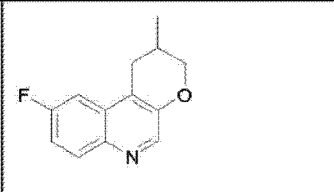
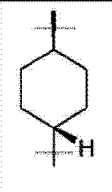
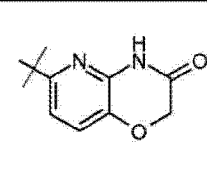
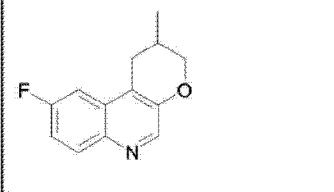
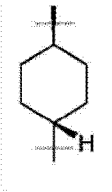
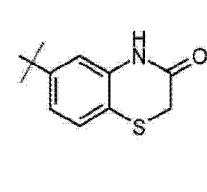
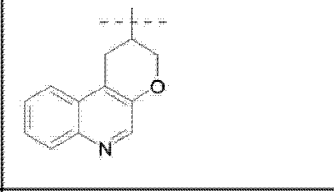
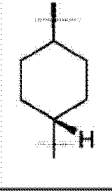
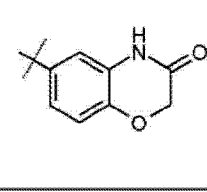
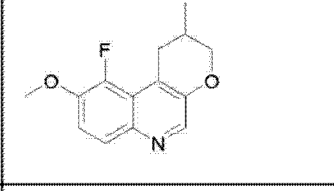
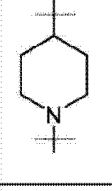
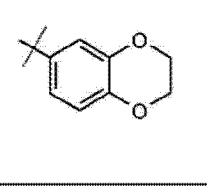
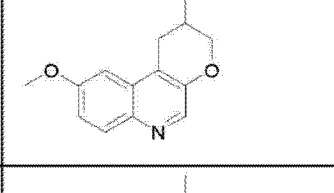
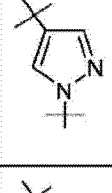
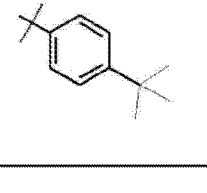
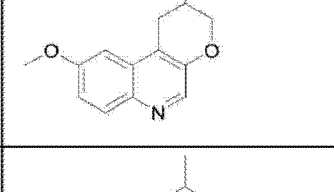
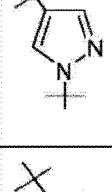
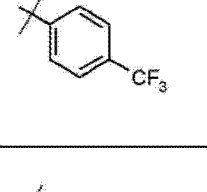
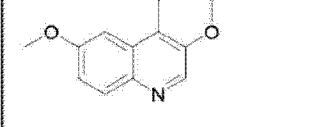

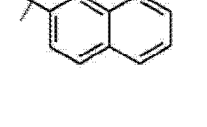
16			0	H	C=O	
17			0	H	-CH <sub>2</sub> -	
18			0	H	-CH <sub>2</sub> -	
19			0	H	C=O	
20			0	H	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> - S	
21			0	H	C=O	
22			0	H	C=O	
23			0	H	C=O	
24			0	H	C=O	



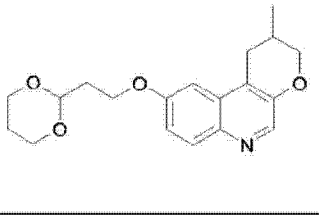
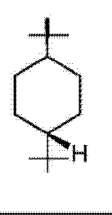
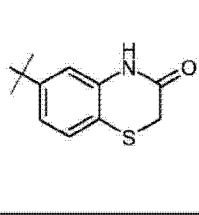
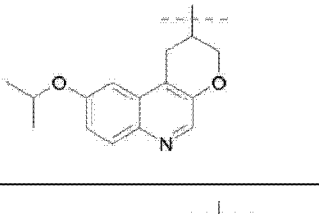
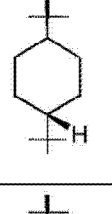
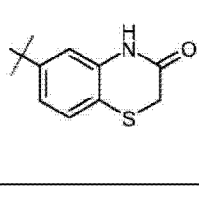
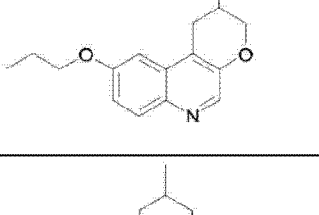
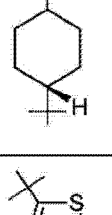
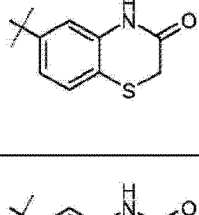
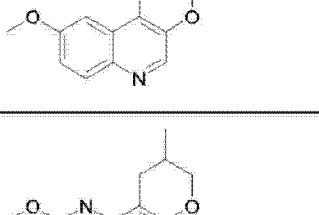
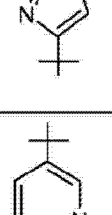
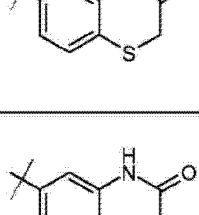
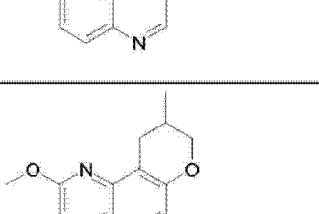
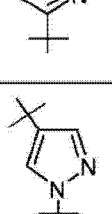
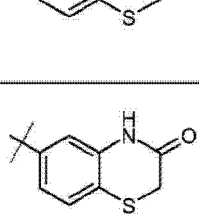
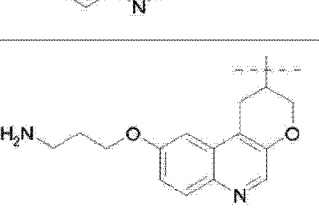
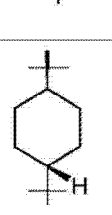
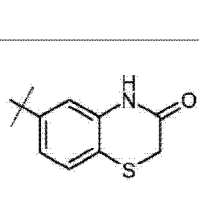
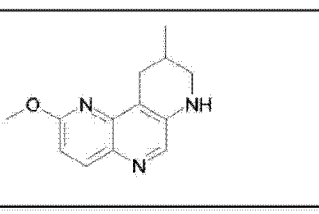
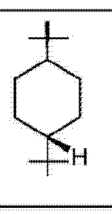
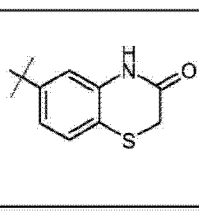
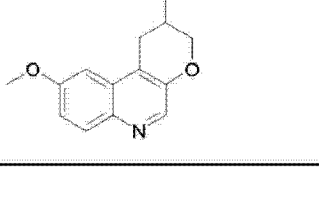
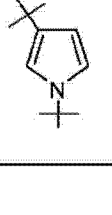
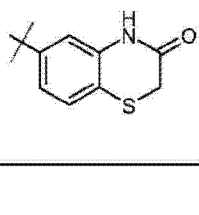



25			0	H	C=O	
26			0	H	C=O	
27			0	H	C=O	
28			0	H	C=O	
29			0	H	C=O	
30			0	H	C=O	
31			0	H	C=O	
32			0	H	C=O	
33			0	H	C=O	

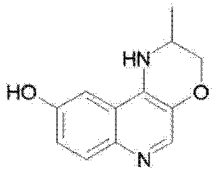
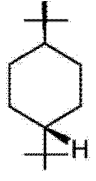
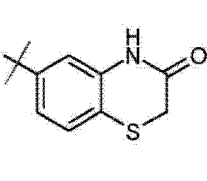
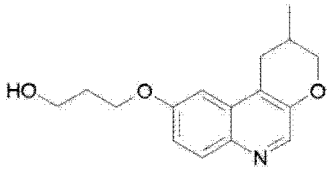
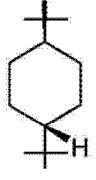
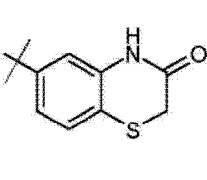
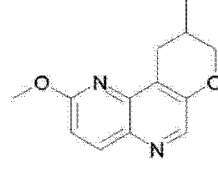
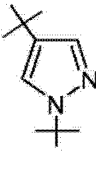
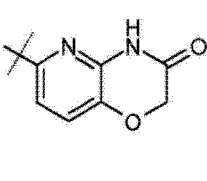
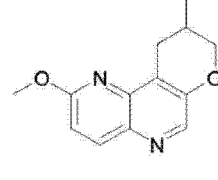
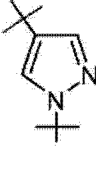
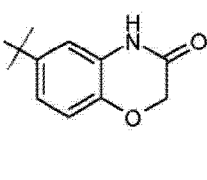
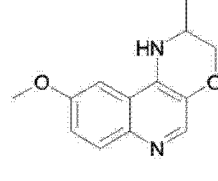
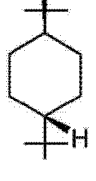
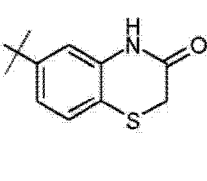
34			0	H	C=O	
35			0	H	C=O	
36			0	H	C=O	
37			0	H	C=O	
38			0	H	C=O	
39			0	H	-CH <sub>2</sub> -	
40			0	H	C=O	
41			0	H	C=O	
42			0	H	C=O	

43			0	H	C=O	
44			0	H	C=O	
45			0	H	-CH <sub>2</sub> -	
46			0	H	C=O	
47			0	H	C=O	
48			0	H	C=O	
49			0	H	C=O	
50			0	H	C=O	

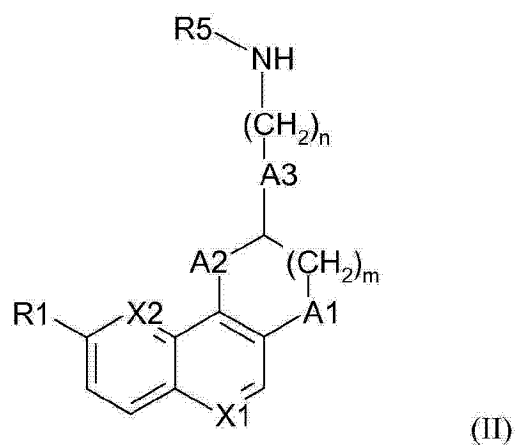
51			0	H	C=O	
52			0	H	C=O	
53			0	H	C=O	
54			0	H	-CH <sub>2</sub> -	
55			0	H	C=O	
56			0	H	C=O	
57			0	H	-CH <sub>2</sub> -	
58			0	H	-CH <sub>2</sub> -	
59			0	H	-CH <sub>2</sub> -	

60			0	H	C=O	
61			0	H	C=O	
62			0	H	C=O	
63			0	H	C=O	
64			0	H	C=O	
65			0	H	C=O	
66			0	H	C=O	
67			0	H	C=O	
68			0	H	C=O	

69			0	H	C=O	
70			0	H	C=O	
71			0	H	C=O	
72			0	H	C=O	
73			0	H	C=O	
74			0	H	-CH <sub>2</sub> -	
75			0	H	C=O	
76			0	H	C=O	
77			0	H	C=O	

78			0	H	C=O	
79			0	H	C=O	
80			0	H	-CH <sub>2</sub> -	
81			0	H	-CH <sub>2</sub> -	
82			0	H	C=O	

18. 制备权利要求 1-16 中任意一项所述的式 I 化合物的方法,其中式 II 的化合物



与式 III 的化合物反应,

G-A4b-L0 (III)

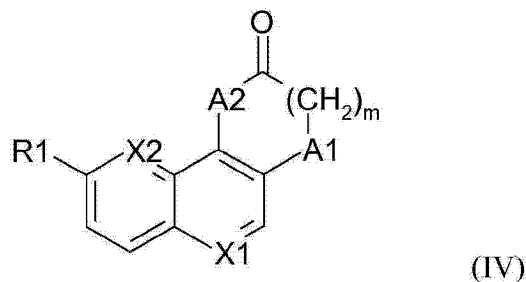
在各式中

A1、A2、A3、G、R1、R5、X1、X2、m 和 n 如权利要求 1-16 中任意一项的式 I 中所述,  
L0 选自 -CH<sub>2</sub>Y、-CHO、-COOH 和 -COCl,

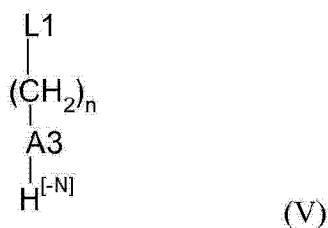
Y 是甲磺酸酯基、甲苯磺酸酯基、三氟甲磺酸酯基或卤素；

A4b 不存在或表示  $C_1-C_3$  亚烷基；或  $-CH_2S-$  的基团，该基团经由硫原子与 G 连接。

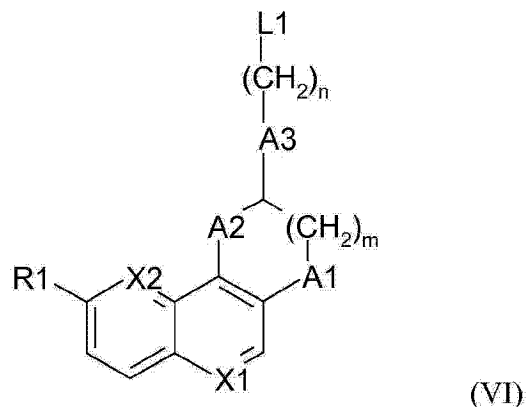
19. 制备权利要求 1-16 中任意一项所述的式 I 化合物的方法，其中式 IV 的化合物



与式 V 的化合物反应，



生成式 VI 的化合物，



在各式中

A1、A2、R1、X1、X2、m 和 n 如权利要求 1-16 中任意一项的式 I 中所述，

A3 是饱和的或不饱和的具有 1 或 2 个氮杂原子的 4 至 6 元的杂环二基，该基团 A3 是未被取代的，且

$H^{[-N]}$  表示与 A3 的氮环原子键合的氢原子；

L1 是硝基或  $N(R5)E$ ，

R5 如权利要求 1-16 中任意一项的式 I 中所定义，

E 是氨基保护基或式  $-A4-G$  的基团，其中

A4 和 G 具有与权利要求 1-16 中任意一项的式 I 中所述含义相同的含义，且

当 L1 是硝基时，将该硝基还原为氨基，使获得的氨基衍生物与式 III 的化合物反应，

G-A4b-L0 (III)

其中

L0 选自  $-CH_2Y$ 、 $-CHO$ 、 $-COOH$  和  $-COCl$ ，



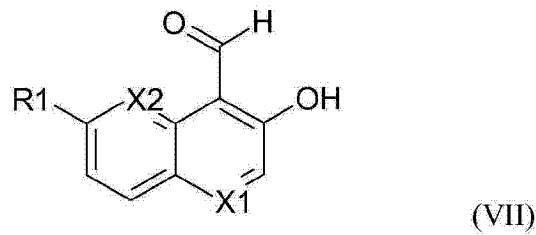
Y 是甲磺酸酯基、甲苯磺酸酯基、三氟甲磺酸酯基或卤素,且  
A4b 不存在或表示  $C_1-C_3$  亚烷基;或  $-CH_2S-$  的基团,该基团经由硫原子与 G 连接;或者  
当 L1 是  $N(R5)E$  且 E 是氨基保护基时,除去所述保护基,  
和使脱保护的中间体与本权利要求中所定义的式 III 的化合物反应。

20. 制备权利要求 1-16 中任意一项所述的式 I 化合物的方法,在所述式 I 中

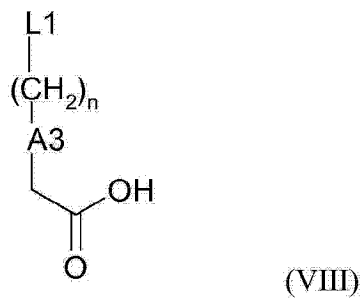
A1 是  $-O-$  且

A2 是  $-CH_2-$ ,

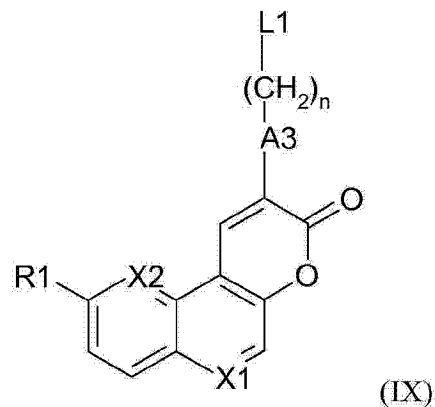
其中式 VII 的化合物



与式 VIII 的化合物反应,



生成式 IX 的化合物,



在各式中

X1、X2、R1 和 n 如权利要求 1-16 中任意一项的式 I 中所述,

A3 是饱和的或不饱和的 4 至 6 元的杂环二基,其具有 1 或 2 个氮杂原子,

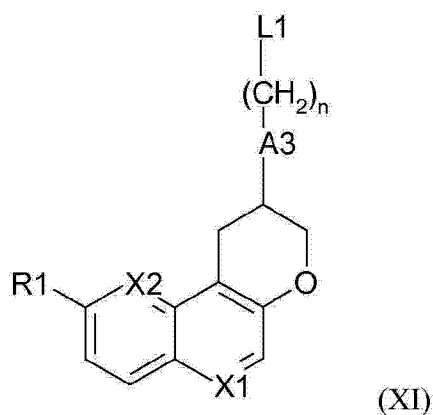
其中 A3 的一个氮杂原子与式 VIII 化合物中末端的  $-CH_2-COOH$  连接,该基团 A3 是未被取代的,且

L1 是硝基或  $N(R5)E$ ,

R5 如权利要求 1-16 中任意一项的式 I 中所定义,且

E 是氨基保护基或式  $-A4-G$  的基团,其中

A4 和 G 具有与权利要求 1-16 中任意一项的式 I 中所述含义相同的含义；  
将式 IX 的化合物还原，从而将其转化成式 XI 的化合物，



其中 A3、L1、R1、X1、X2 和 n 如本权利要求中所定义；且  
当 L1 是硝基时，将所述硝基还原为氨基，使获得的氨基衍生物与式 III 的化合物反应，  
G-A4b-L0 (III)

其中

L0 选自  $-\text{CH}_2\text{Y}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{COOH}$  和  $-\text{COCl}$ ，

Y 是甲磺酸酯基、甲苯磺酸酯基、三氟甲磺酸酯基或卤素，且

A4b 不存在或表示  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ 亚烷基；或  $-\text{CH}_2\text{S}-$  的基团，该基团经由硫原子与 G 连接；或

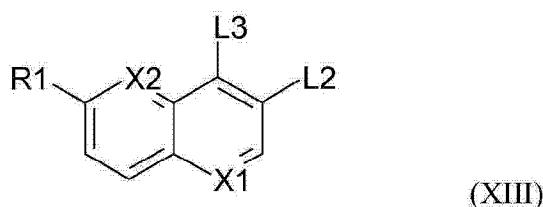
当 L1 是  $\text{N}(\text{R}_5)\text{E}$  且 E 是氨基保护基时，除去所述保护基，

和使脱保护的中间体与本权利要求中所定义的式 III 的化合物反应。

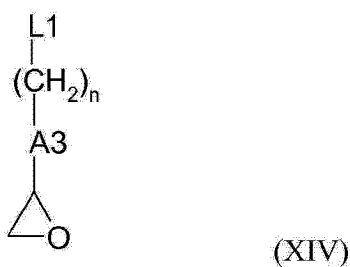
21. 制备权利要求 1、2 或 4-16 中任意一项的式 I 化合物的方法，在所述式 I 中

A2 是  $-\text{O}-$  或  $-\text{N}(\text{R}_4)-$ ，

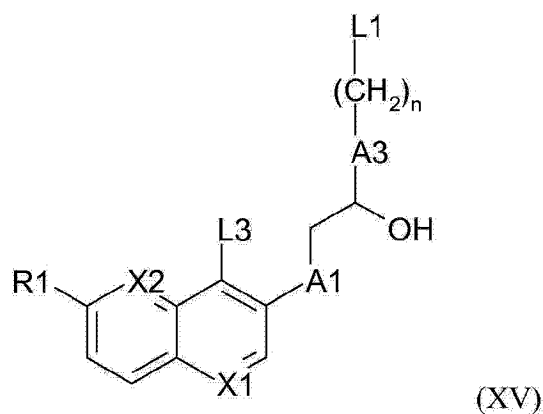
其中式 XIII 的化合物



与式 XIV 的化合物反应，



生成式 XV 的化合物，



在各式中

A1、A3、R1、R4、X1、X2 和 n 如权利要求 1、2 或 4-16 中任意一项的式 I 中所述，

L1 是硝基或 N(R5)E，

R5 如权利要求 1、2 或 4-16 中任意一项的式 I 中所定义，且

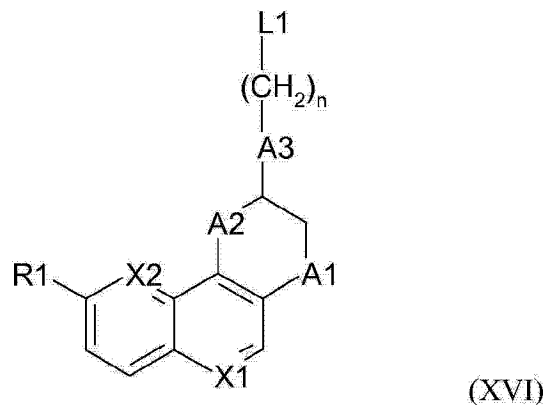
E 是氨基保护基 PG1 或式 -A4-G 的基团，其中

A4 和 G 具有与权利要求 1、2 或 4-16 中任意一项的式 I 中所述含义相同的含义；

L2 是 -A1-H，

L3 是卤素原子或 -N(R4)PG2，其中 PG2 是氨基保护基，

然后将所述式 XV 的化合物转化为式 XVI 的化合物，



其中 A1、A2、A3、X1、X2、L1、R1 和 n 如本权利要求中所定义，且

当 L1 是硝基时，将所述硝基还原为氨基，使获得的氨基衍生物与式 III 的化合物反应，

G-A4b-L0 (III)

其中

L0 选自 -CH<sub>2</sub>Y、-CHO、-COOH 和 -COCl，

Y 是甲磺酸酯基、甲苯磺酸酯基、三氟甲磺酸酯基或卤素，且

A4b 不存在或表示 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>亚烷基或 -CH<sub>2</sub>S- 的基团，该基团经由硫原子与 G 连接；或

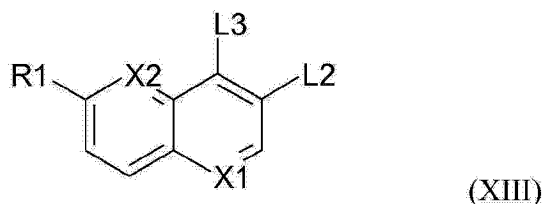
当 L1 是 N(R5)E 且 E 是氨基保护基时，除去所述保护基，

和使脱保护的中间体与本权利要求中所定义的式 III 的化合物反应。

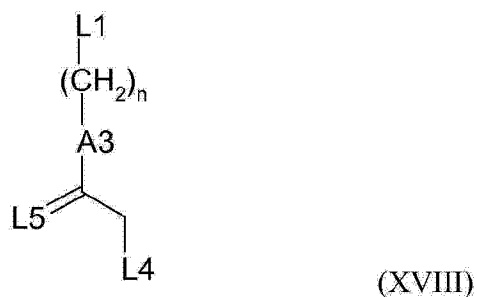
22. 制备权利要求 1-16 中任意一项所述的式 I 化合物的方法，在所述式 I 中

A2 是 -CH<sub>2</sub>- 或 -N(R4)-，

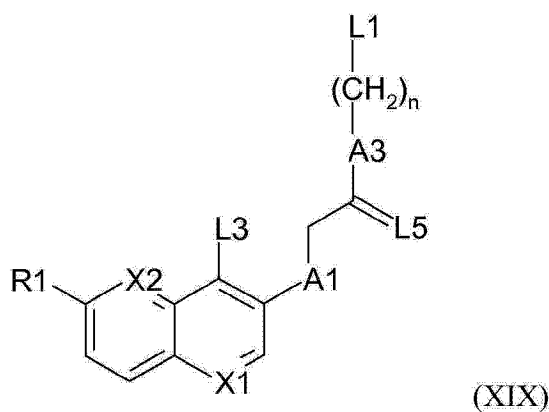
其中使式 XIII 的化合物



与式 XVIII 的化合物反应,



生成式 XIX 的化合物,



在各式中

A1、A3、R1、R4、X1、X2 和 n 如权利要求 1-16 中任意一项的式 I 中所述,

L1 是硝基或 N(R5)E,

R5 如权利要求 1-16 中任意一项的式 I 中所定义,且

E 是氨基保护基 PG1 或式 -A4-G 的基团,其中

A4 和 G 具有与权利要求 1-16 中任意一项的式 I 中所述含义相同的含义;

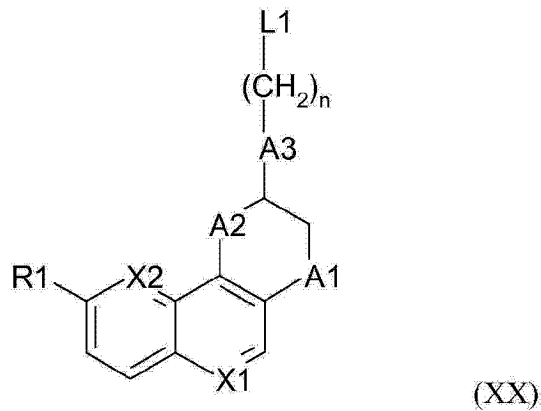
L2 是 -A1-H,

L3 是卤素原子或 -N(R4)PG2,其中 PG2 是氨基保护基,

L4 是卤素原子,

L5 是 CH<sub>2</sub>或 O,

然后将所述式 XIX 的化合物转化为式 XX 的化合物,



其中 A1、A2、A3、X1、X2、L1、R1 和 n 如本权利要求中所定义,且  
当 L1 是硝基时,将所述硝基还原为氨基,使获得的氨基衍生物与式 III 的化合物反应,  
G-A4b-L0 (III)

其中

L0 选自  $-\text{CH}_2\text{Y}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{COOH}$  和  $-\text{COCl}$ ,

Y 是甲磺酸酯基、甲苯磺酸酯基、三氟甲磺酸酯基或卤素,且

A4b 不存在或表示  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ 亚烷基或  $-\text{CH}_2\text{S}-$  的基团,该基团经由硫原子与 G 连接;或

当 L1 是  $\text{N}(\text{R}_5)\text{E}$  且 E 是氨基保护基时,除去所述保护基,

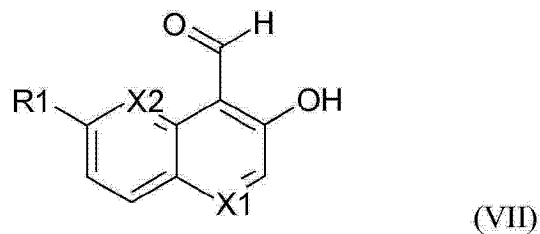
和使脱保护的中间体与本权利要求中所定义的式 III 的化合物反应。

23. 制备权利要求 1-13、15 或 16 中任意一项所述的式 I 化合物的方法,在所述式 I 中

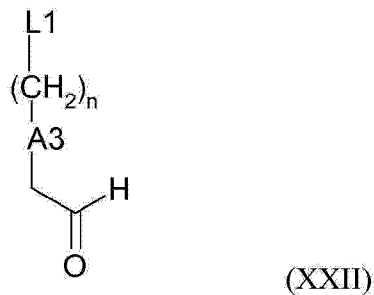
A1 是  $-\text{O}-$  且

A2 是  $-\text{CH}_2-$ ,

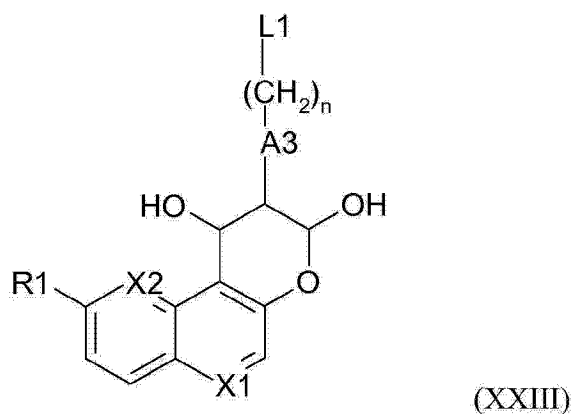
其中使式 VII 的化合物



与式 XXII 的化合物反应,



生成式 XXIII 的化合物,



在各式中

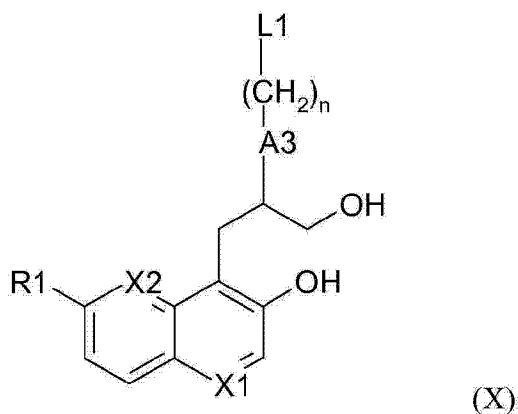
X1、X2、R1、A3 和 n 如权利要求 1-13、15 或 16 中任意一项的式 I 中所述，

L1 是硝基或 N(R5)E，

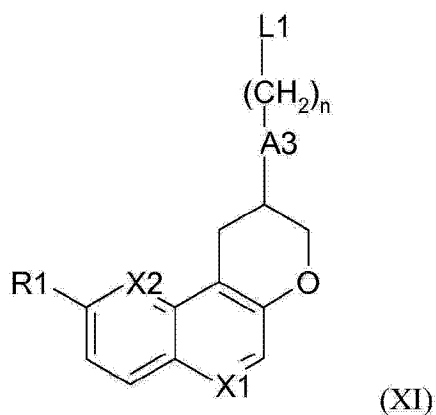
R5 如权利要求 1-13、15 或 16 中任意一项的式 I 中所述，且

E 是氨基保护基 PG1 或式 -A4-G 的基团，其中

A4 和 G 具有与权利要求 1-13、15 或 16 中任意一项的式 I 中所述含义相同的含义，  
然后将所述式 XXIII 的化合物转化为式 X 的化合物，



其中 X1、X2、R1、A3、L1 和 n 如本权利要求中所定义，  
将所述式 X 的化合物进一步转化为式 XI 的化合物，



其中 X1、X2、R1、A3、L1 和 n 如本权利要求中所定义，且

当 L1 是硝基时，将所述硝基还原为氨基，然后使获得的氨基衍生物与式 III 的化合物  
反应，

G-A4b-L0 (III)

其中

L0 选自  $-\text{CH}_2\text{Y}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{COOH}$  和  $-\text{COCl}$ ,

Y 是甲磺酸酯基、甲苯磺酸酯基、三氟甲磺酸酯基或卤素,且

A4b 不存在或表示  $\text{C}_1\text{-C}_3$ 亚烷基或  $-\text{CH}_2\text{S}-$  的基团,该基团经由硫原子与 G 连接;或

当 L1 是  $\text{N}(\text{R}_5)\text{E}$  且 E 是氨基保护基时,除去所述保护基,

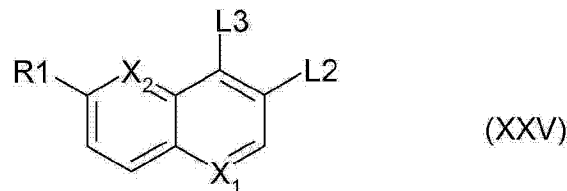
和使脱保护的中间体与本权利要求中所定义的式 III 的化合物反应。

24. 制备权利要求 1 或 4-13、15 或 16 中任意一项所述的式 I 化合物的方法,在所述式 I 中

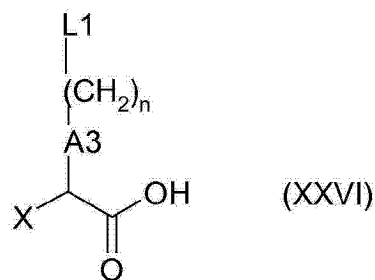
A1 是  $-\text{N}(\text{R}_3)-$  且

A2 是  $-\text{O}-$ ,

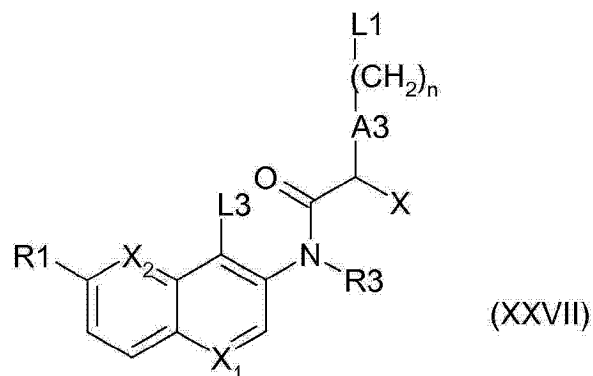
其中使式 XXV 的化合物



与式 XXVI 的化合物反应,



生成式 XXVII 的化合物,



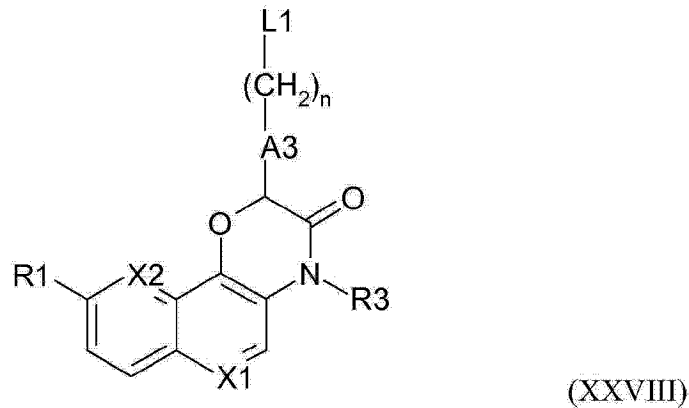
在各式中

X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、A<sub>3</sub>、R<sub>1</sub>、R<sub>3</sub> 和 n 如权利要求 1 或 4-13、15 或 16 中任意一项针对式 I 所定义的那样,

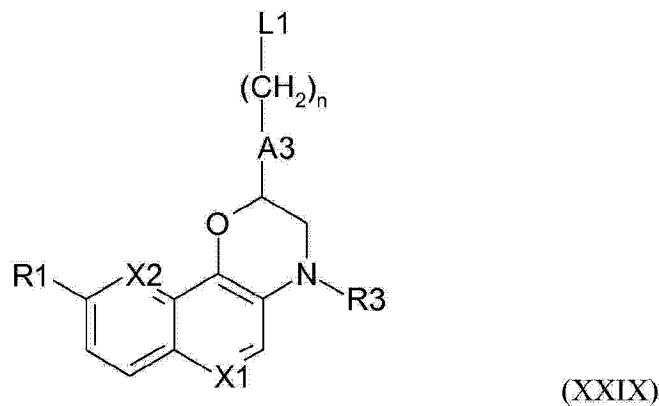
L1 是硝基或  $\text{N}(\text{R}_5)\text{E}$ ,

R<sub>5</sub> 如权利要求 1 或 4-13、15 或 16 中任意一项的式 I 中所述,且

E 是氨基保护基 PG1 或式 -A4-G 的基团, 其中  
 A4 和 G 具有与权利要求 1 或 4-13、15 或 16 中任意一项的式 I 中所述含义相同的含义,  
 L2 是 -NHR3 或 -N(R3)PG2, 其中 PG2 是氨基保护基,  
 L3 是 -OH 或 -OPG3, 其中 PG3 是酚保护基,  
 X 是卤素原子,  
 将所述式 XXVII 的化合物进一步转化和环化, 生成式 XXVIII 的化合物,



其中 A3、X1、X2、L1、R1、R3 和 n 如本权利要求中所定义,  
 然后将所述式 XXVIII 的化合物还原为式 XXIX 的化合物,



其中 A3、X1、X2、L1、R1、R3 和 n 如本权利要求中所定义, 且  
 当 L1 是硝基时, 将所述硝基还原为氨基, 然后使获得的氨基衍生物与式 III 的化合物  
 反应,

G-A4b-L0 (III)

其中

L0 选自 -CH<sub>2</sub>Y、-CHO、-COOH 和 -COCl,

Y 是甲磺酸酯基、甲苯磺酸酯基、三氟甲磺酸酯基或卤素, 且

A4b 不存在或表示 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>亚烷基或 -CH<sub>2</sub>S- 的基团, 该基团经由硫原子与 G 连接; 或  
 当 L1 是 N(R5)E 且 E 是氨基保护基, 除去所述保护基,

和使脱保护的中间体与本权利要求中所定义的式 III 的化合物反应。

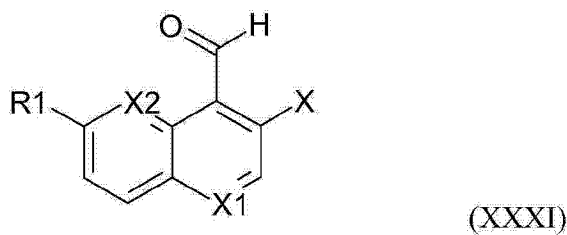
25. 制备权利要求 1、3-13、15 或 16 中任意一项所述的式 I 化合物的方法, 在所述式 I  
 化合物中

A1 是 -N(R3)- 且

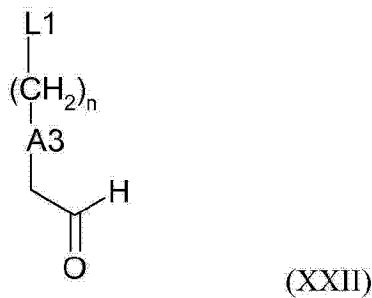


A2 是  $-\text{CH}_2-$ ,

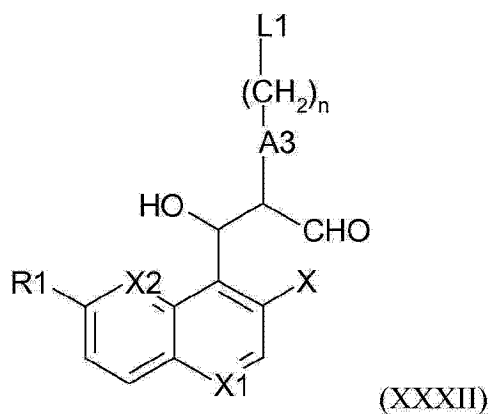
其中使式 XXXI 的化合物



与式 XXII 的化合物反应,



生成式 XXXII 的化合物,



在各式中

X1、X2、R1、A3 和 n 如权利要求 1、3-13、15 或 16 中任意一项的式 I 中所述,

L1 是硝基或 N(R5)E,

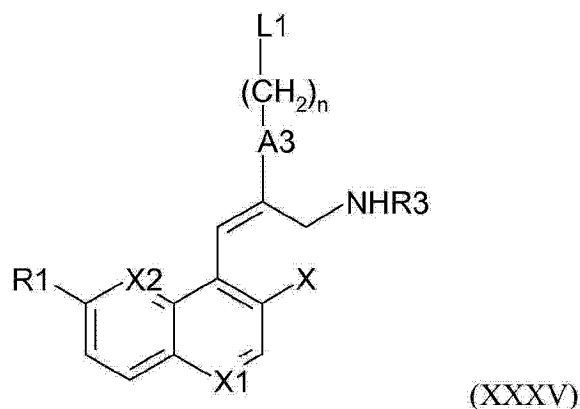
R5 如权利要求 1、3-13、15 或 16 中任意一项的式 I 中所述,且

E 是氨基保护基 PG1 或式  $-\text{A4}-\text{G}$  的基团,其中

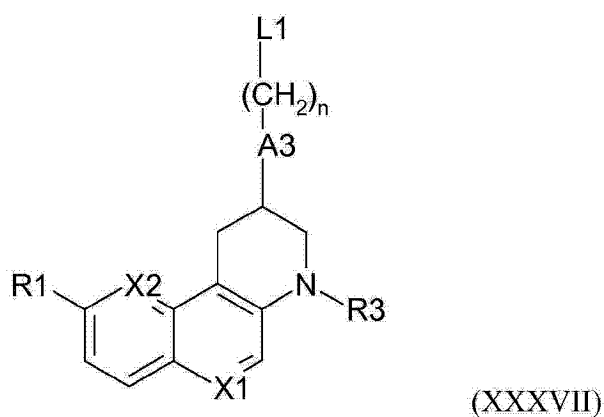
A4 和 G 具有与权利要求 1、3-13、15 或 16 中任意一项的式 I 中所述含义相同的含义,

X 是卤素原子,

将所述式 XXXII 的化合物进一步转化为式 XXXV 的化合物,



其中 X1、X2、R1、R3、A3、L1 和 n 如本权利要求中所定义，  
将所述式 XXXV 的化合物进一步环化和还原，生成式 XXXVII 的化合物，



其中 X1、X2、R1、R3、A3、L1 和 n 如本权利要求中所定义，且  
当 L1 是硝基时，将所述硝基还原为氨基，然后使获得的氨基衍生物与式 III 的化合物  
反应，

G-A4b-L0 (III)

其中

L0 选自  $-\text{CH}_2\text{Y}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{COOH}$  和  $-\text{COCl}$ ，

Y 是甲磺酸酯基、甲苯磺酸酯基、三氟甲磺酸酯基或卤素，且

A4b 不存在或表示  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$  亚烷基或  $-\text{CH}_2\text{S}-$  的基团，该基团经由硫原子与 G 连接；或

当 L1 是  $\text{N}(\text{R}_5)\text{E}$  且 E 是氨基保护基时，除去所述保护基，

使脱保护的中间体与本权利要求中所定义的式 III 的化合物反应。

26. 药物组合物，其包含权利要求 1-17 中任意一项的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体。

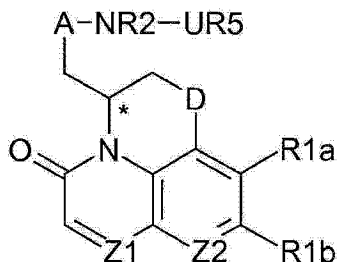
## 三环抗生素

[0001] 本发明涉及新的三环化学结构的抗菌化合物、它们的制备方法和它们作为用于治疗细菌感染的药剂的用途。

[0002] 几类三环衍生物已经被描述表现出抗微生物活性。所述化合物可用于治疗微生物感染的抗生素。

[0003] 例如 W02008/128953 描述了下式的化合物：

[0004]



[0005] 其中 Z1 和 Z2 表示氮或（未）被取代的 CH；

[0006] R1a 和 R1b 是氢、卤素、-CN、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>等；

[0007] D 是 -O-、-S-、-CH<sub>2</sub>-；

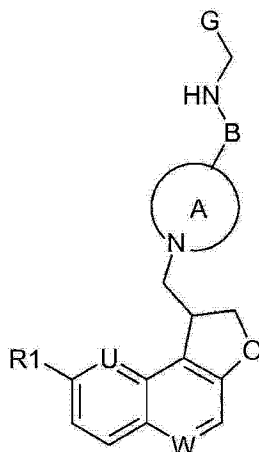
[0008] A 是 -CH<sub>2</sub>-CO-、-CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-、-NH-SO<sub>2</sub>-、-CO-NH- 等；

[0009] R2 是氢、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、（未）被取代的哌啶基等；且

[0010] R5 是任选被取代的二环的碳环或杂环环系。

[0011] W02009/128019 公开了具有三环化学结构的抗生素化合物的另外一些实例、即下式的化合物：

[0012]



[0013] 其中 U 和 W 表示氮或（未）被取代的 CH；

[0014] R1 是烷氧基、卤素或 CN；

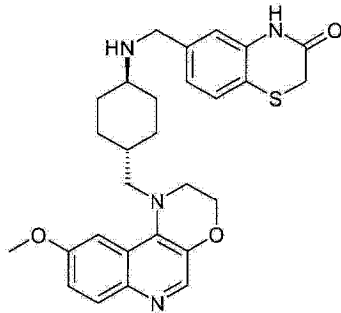
[0015] 环 A 表示吡咯烷 -1,3- 二基、哌啶 -1,3- 二基或吗啉 -2,4- 二基；

[0016] B 是 -CH<sub>2</sub>-；且

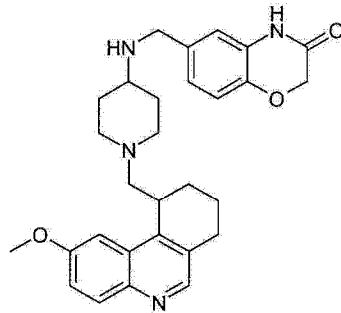
[0017] G 是二环的杂环环系。

[0018] 另一些实例例如在 W02009/152808 和 W02009/125809 中被描述：

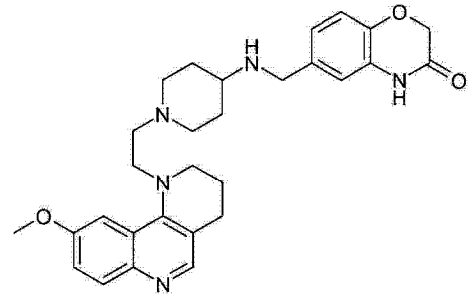
[0019]



**实施例 7**  
**WO2009/125808**



**实施例 19**  
**WO2009/125808**

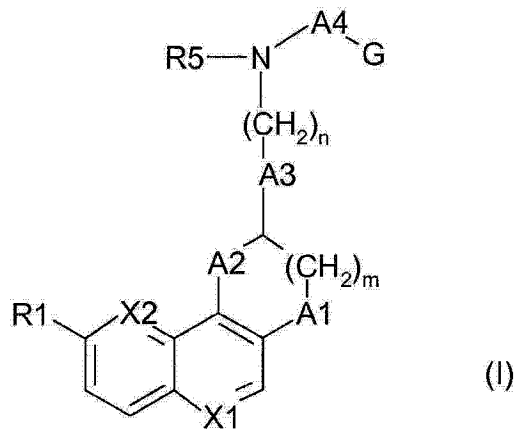


**实施例 37**  
**WO2009/125809**

[0020] 如广泛已知的那样,对目前可利用的抗菌药的抗微生物抗性在急剧增加。甚至已经出现了革兰氏阴性菌(假单胞菌属(Pseudomonas)、克雷伯氏菌属(Klebsiella)、肠杆菌属(Enterobacter)、不动杆菌属(Acinetobacter)、沙门氏菌属(Salmonella)菌种)和革兰氏阳性生物(葡萄球菌属(Staphylococcus)、肠球菌属(Enterococcus)、链球菌属(Streptococcus)菌种)的多药抗性株,并且正变成严重的公共卫生问题。患有对其不存在有效抗菌治疗的感染的患者数量稳定增加。这种病原菌对已知抗菌药的不断增加的抗性(包括多种抗性)使继续寻找新的抗菌物质、特别是具有新结构特征的化合物成为必要。

[0021] 本发明提供了可用于治疗微生物感染的这类新化合物,具体而言是下面的通式(I)的新三环化合物:

[0022]



[0023] 其中

[0024] A1 表示 -O-、-S- 或 -N-R3;

[0025] A2 表示 -CH<sub>2</sub>-、-O-、-N-R4、-C(=O)- 或 -CH(O-R4)-;

[0026] A3 表示 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>亚环烷基;具有 1,2 或 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的饱和的和不饱和的 4 至 8 元的杂环二基,该基团 A3 是未被取代的或被取代的;

[0027] A4 表示 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>亚烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>亚烯基、>C=O 或经由碳原子与相邻的 NR5- 基团连接的选自 -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>NH-、-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O- 和 -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>S- 的基团;且

[0028] G 表示芳基或杂芳基,其是未被取代的或被取代的,且

[0029] R1 和 R2 彼此独立地表示氢或选自以下的取代基:羟基、卤素、巯基、氰基、硝基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基羰基氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基磺酰基氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂

烷基羰基氧基、C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>杂环基羰基氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷氧基,其中杂烷基、杂烷氧基或杂环基包含1、2或3个选自氮、氧和硫的杂原子,这些取代基中的烷基部分是未被取代的或进一步被取代的;

[0030] R3、R4和R5彼此独立地表示氢或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;

[0031] X1和X2彼此独立地表示氮原子或CR<sub>2</sub>,

[0032] 条件是X1和X2中至少一个表示氮原子;

[0033] m是1;且(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>部分任选被C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、卤素、羧基、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基羰基氧基、氨基、单-或二-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基或酰基氨基取代;

[0034] n是0、1或2;

[0035] 或其药学上可接受的盐。

[0036] 与以前的专利中已经报道的三环系统相比,在这些新化合物中,侧链经由新连接点与三环系统连接。

[0037] 这些新化合物是有效对抗各种人和兽病原体的有用的抗微生物剂,所述病原体尤其包括革兰氏阳性和革兰氏阴性的需氧和厌氧的细菌和分枝杆菌。

[0038] 本发明的化合物或其药学上可接受的盐还包括所述化合物或盐的对映异构体和非对映异构体。此外,在本发明的化合物的语境中,术语“化合物或其药学上可接受的盐”还包括式(I)化合物和它们的盐的水合物和溶剂合物。

[0039] 本发明的化合物对病原菌、特别是对下面的革兰氏阳性和革兰氏阴性病原菌如葡萄球菌(staphylococci)、链球菌(streptococci)、肠球菌(enterococci)、大肠埃希氏菌(*Escherichia coli*)、流感嗜血菌(*Haemophilus influenzae*)和鲍氏不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*)中的至少一种表现出有力的抗菌活性。

[0040] 本申请中列举的化合物对下列微生物中的至少一种表现出小于或等于8mg/L的最小抑制浓度(MIC)(mg/L):鲍氏不动杆菌;阴沟肠杆菌(*Enterobacter cloacae*);大肠埃希氏菌;肺炎克雷伯氏菌(*Klebsiella pneumoniae*);奇异变形菌(*Proteus mirabilis*);铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*);嗜麦芽寡养单胞菌(*Stenotrophomonas maltophilia*);金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*);粪肠球菌(*Enterococcus faecalis*);表皮葡萄球菌(*Staphylococcus epidermidis*);肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*);酿脓链球菌(*Streptococcus pyogenes*);产气肠杆菌(*Enterobacter aerogenes*);阴沟肠杆菌和屎肠球菌(*Enterococcus faecium*)。

[0041] 措辞“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基”或“C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基”分别优选是指分别具有1至6个碳原子或1至4个碳原子的饱和的直链或支链的烃基,例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、正己基或2,2-二甲基丁基。C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基一般是优选的。在组合的措辞例如C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷(基)氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基磺酰基氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基羰基氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基羰基氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷氧基、二-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基胺、芳烷基或杂芳烷基中,术语“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基”以相同方式理解。对于本发明的目的而言,烷基也可以是被取代的,例如被氟、氯、溴或碘原子、羧基、OH、=O、SH、=S、NH<sub>2</sub>、=NH、氰基或NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基羰基或者单-或二-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基、苯氧基、C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>杂环基等取代。

[0042] 术语“C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>亚烷基”是指具有1至4个碳原子的二价的饱和的直链或支链的烃基,例如亚甲基、亚乙基、1,3-亚丙基、1,2-亚丙基、1,4-亚丁基等。按照相同的方式,术语

“C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>亚烯基”是指具有 2 至 4 个碳原子的二价的饱和的直链或支链的烃基,例如乙烯二基、丙烯二基如丙-1-烯二基或丙-2-烯二基、或丁烯二基如 1,4-丁-1-烯亚基或 1,4-丁-1,3-二烯亚基。

[0043] 措辞“C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>亚环烷基”优选是指二价的饱和的或部分不饱和的(例如具有一个、两个或更多个双键的环状基团,如亚环烯基)环状基团,其含有 3 至 8 个碳原子,尤其是 3、4、5、6 或 7 个、优选 5 或 6 个环碳原子。本文中的“亚环烷基”包括芳族基团。措辞 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>亚环烷基还指其中一个或多个氢原子各自独立地已经被氟、氯、溴或碘原子、羧基、烷基、烷氧基或单-或二-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基或者被 OH、= O、SH、= S、NH<sub>2</sub>、= NH、氰基或 NO<sub>2</sub>代替的基团,从而例如得到二价的环状酮例如环己酮、2-环己烯酮或环戊酮残基。亚环烷基的另外的具体实例有亚环丁基、亚环戊基、亚环己基、亚环戊烯基、亚环己二烯基。

[0044] 本文所用的措辞“杂环二基”优选是指与亚环烷基(包括二价杂芳族基团例如吡啶二基)的定义相关的上文所定义的饱和的或不饱和的二价的 4 至 8 元的环状基团,其中一个或多个(优选 1、2 或 3 个)环碳原子已经各自独立地被氧、氮或硫原子、优选被氮原子代替。措辞杂环二基优选还指其中一个或多个氢原子已经各自独立地被氟、氯、溴或碘原子或者被羧基、烷基、烷氧基或单-或二-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基或者被 OH、= O、SH、= S、NH<sub>2</sub>、= NH、氰基或 NO<sub>2</sub>代替的基团。实例有哌啶二基、哌嗪二基、吗啉二基、吡咯烷二基、四氢噻吩二基、四氢吡喃二基、四氢呋喃二基或 2-吡啶啉二基。优选的是其中一个或两个环碳原子已经被氧原子或优选被氮原子代替的饱和的 4 至 6 元的杂环二基。

[0045] 本文所用的措辞“芳基”优选是指含有一个或多个环和 6 至 14 个环碳原子、优选 6 至 10 个(尤其是 6 个)环碳原子的芳族基团。措辞芳基还指其中一个或多个氢原子已经各自独立地被烷基、氟、氯、溴或碘原子或者被羧基、烷氧基、单-或二-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基、OH、NH<sub>2</sub>、氰基或 NO<sub>2</sub>代替的这类基团。实例有苯基、4-甲基-苯基、4-叔丁基-苯基;3-氟-4-甲基-苯基、3-氟-4-(三氟甲基)-苯基;萘基、联苯基、2-氟苯基、苯氨基(aniliny1)、3-硝基-苯基或 4-羟基苯基。

[0046] 本文所用的措辞“杂芳基”优选是指含有一个或多个环和 5 至 14 个环原子、优选 5 至 10 个(尤其是 5、6、8、9 或 10 个)环原子并且含有一个或多个(优选 1、2、3 或 4 个)氧、氮或硫环原子的芳族基团。措辞杂芳基还指其中一个或多个氢原子已经各自彼此独立地被氟、氯、溴或碘原子或者被羧基、烷基、烷氧基、单-或二-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基、OH、SH、NH<sub>2</sub>、氰基、NO<sub>2</sub>或未被取代的杂芳基代替的基团。实例有吡啶基、咪唑基、噻吩基、噻吩并[3,2-b]噻吩基、苯并[b]噻吩基、呋喃基、苯并呋喃基、咪唑基、苯并咪唑基、吡咯基、吲哚基、噁唑基、异噁唑基、吡唑基、吡啶基、哒嗪基、喹啉基、嘌呤基、咪唑基、吡唑基和异喹啉基。

[0047] 另外的环可以与上文所定义的芳基和杂芳基稠合,特别是另外的环烷烃和/或特别是杂环烷烃基团。

[0048] 对于本发明的目的而言,术语“环烷烃”优选是指含有一个或多个、例如一个或两个环和 3 至 14 个环碳原子、优选 3 至 10 个、最优选 5 或 6 个环碳原子的饱和的或部分不饱和的环状基团。术语环烷烃还指其中一个或多个氢原子已经各自彼此独立地被氟、氯、溴或碘原子或者被羧基、烷基、烷氧基、单-或二-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基或者被 OH、= O、SH、= S、NH<sub>2</sub>、= NH、氰基或 NO<sub>2</sub>代替的这类基团,从而例如形成环状酮,例如环己酮或环戊酮。环烷

烃基团的另外的具体实例有环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环戊烯、环己二烯。

[0049] 本文所用的措辞“杂环烷烃”优选是指其中一个或多个、优选 1、2 或 3 个环碳原子已经各自彼此独立地被氧、氮或硫原子代替的上文所定义的环境烷烃基团。杂环烷烃基团优选具有 1 或 2 个环，含有 3 至 10 个、最优选 5 或 6 个环原子。措辞杂环烷烃还指其中一个或多个氢原子已经各自彼此独立地被氟、氯、溴或碘原子或者被羧基、烷基、烷氧基、单-或二-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基或者被 OH、= O、SH、= S、NH<sub>2</sub>、= NH、氰基或 NO<sub>2</sub>代替的基团。实例有哌啶、哌嗪、吗啉、吡咯烷、硫吗啉、四氢噻吩、[1,4]二噁烷、四氢吡喃、四氢呋喃或吡唑啉，还有内酰胺、内酯、环状二酰亚胺和环状酞，例如吗啉-3-酮或硫吗啉-3-酮。

[0050] 措辞卤素是指氟、氯、溴和碘。

[0051] 某些式 (I) 化合物可含有一个、两个或更多个手性中心。因此本发明既包括所有纯对映异构体和所有纯非对映异构体，也包括其任意混合比例的混合物。此外，本发明还包括通式 (I) 的化合物的所有顺式/反式异构体及其混合物。此外，本发明还包括式 (I) 化合物的所有互变异构形式。

[0052] 优选的是式 (I) 化合物，其中 X1 表示氮原子且 X2 表示基团 CR<sub>2</sub>，特别是 CH。

[0053] 此外，特别优选的是本发明的化合物，其中

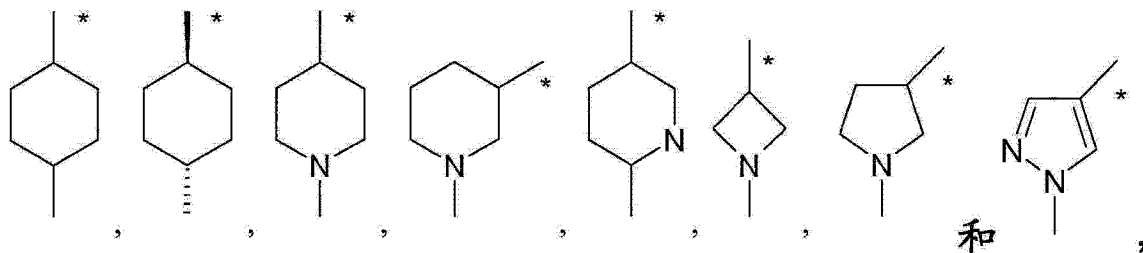
[0054] R<sub>1</sub> 选自卤素和 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、优选 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基，特别是选自氟和甲氧基。

[0055] 另外优选的是本发明的化合物，其中 R<sub>1</sub> 选自氢、羟基、巯基、氰基、硝基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基磺酰基氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基羰基氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基羰基氧基、C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>杂环基羰基氧基。

[0056] 本发明的化合物中的基团 R<sub>2</sub> 优选选自氢、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基。

[0057] 另一组优选的本发明的化合物是其中 A<sub>3</sub> 表示选自未被取代的 C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>亚环烷基和未被取代的饱和的 4 至 6 元的包含一个或两个氮原子作为杂原子的杂环二基的基团的那些，特别是其中 A<sub>3</sub> 的定义如下的式 (I) 化合物：A<sub>3</sub> 选自：

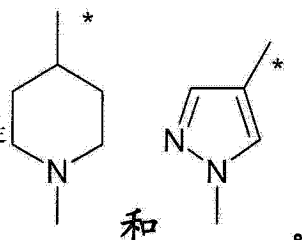
[0058]



[0059] 其中

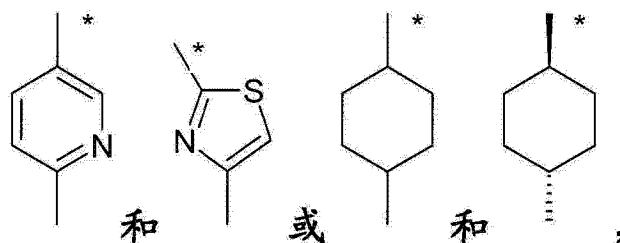
[0060] \* 表示与式 (I) 中的 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>基团连接的键。

[0061] 更优选地，A<sub>3</sub> 是



[0062] A<sub>3</sub> 的另一一些优选的实施方案包括例如：

[0063]



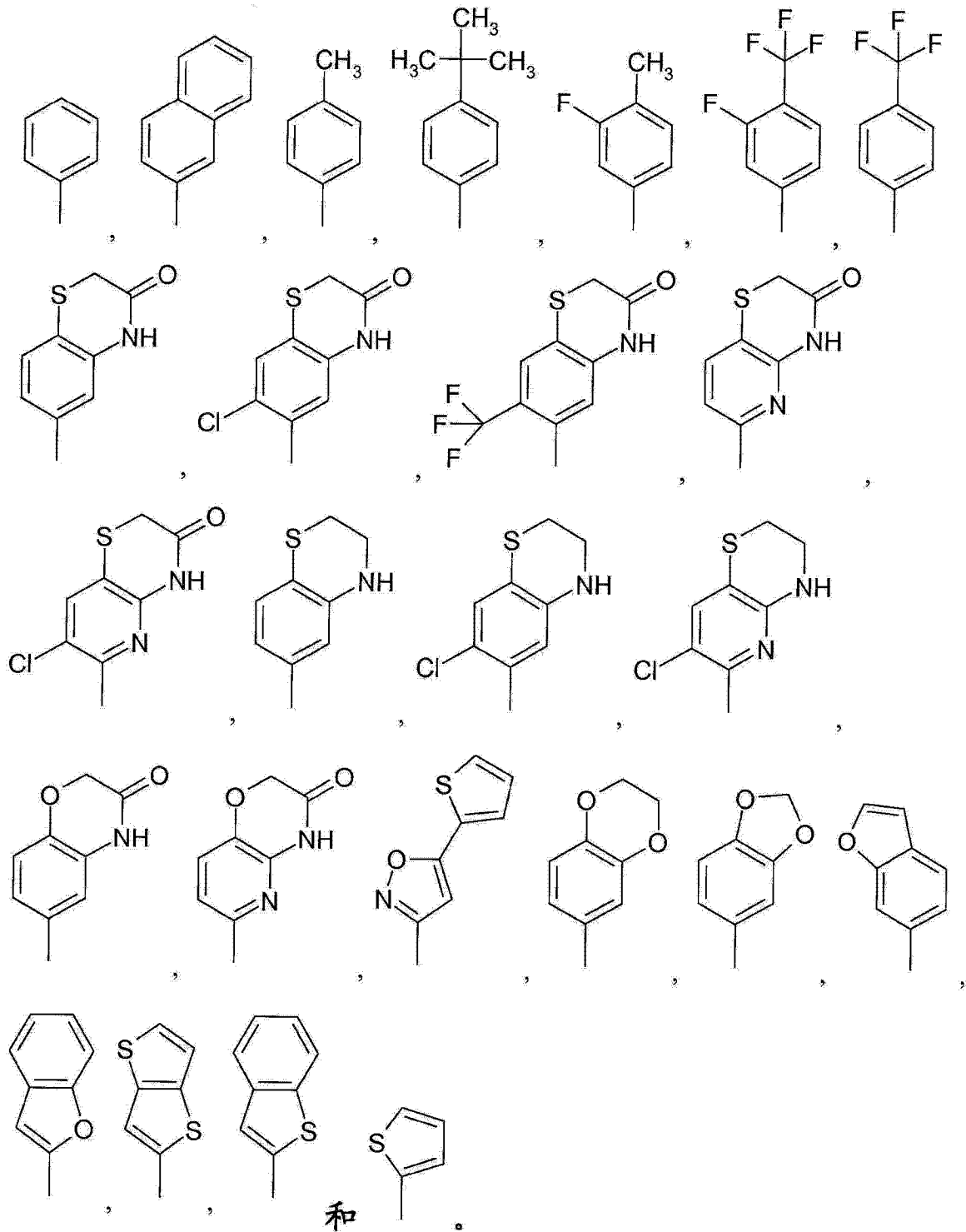
[0064] 特别优选的是其中 A3 是未被取代的或被选自羟基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基和羧基的基团取代的式 (I) 化合物。

[0065] 式 (I) 中的基团 G 优选表示： $C_6$ - $C_{10}$ 芳基，其未被取代的或进一步被一个或多个卤素原子（特别是氯或氟）和 / 或可任选进一步被氟取代的直链或支链的  $C_1$ - $C_4$ 烷基（如三氟甲基）取代；或者苯基或包含选自氧、硫或氮的杂原子的 5- 或 6- 元杂芳基，所述苯基或 5- 或 6- 元杂芳基是未被取代的或被一个或多个卤素原子（特别是氯或氟）和 / 或可任选进一步被氟取代的直链或支链的  $C_1$ - $C_4$ 烷基（如三氟甲基）取代或者被未被取代的 5- 或 6- 元杂芳基取代，进一步任选地以下基团可与所述苯基或 5- 或 6- 元杂芳基稠合：苯环或 5- 或 6- 元杂芳烃环，其是未被取代的或被一个或多个卤素原子（特别是氯或氟）和 / 或可任选进一步被氟取代的直链或支链的  $C_1$ - $C_4$ 烷基（如三氟甲基）取代，或者杂环烷烃环，其包含 6 个环原子和选自氧、硫或氮的杂原子，并且任选包含 = O 基团作为取代基。

[0066] 特别优选的基团 G 是下列基团：

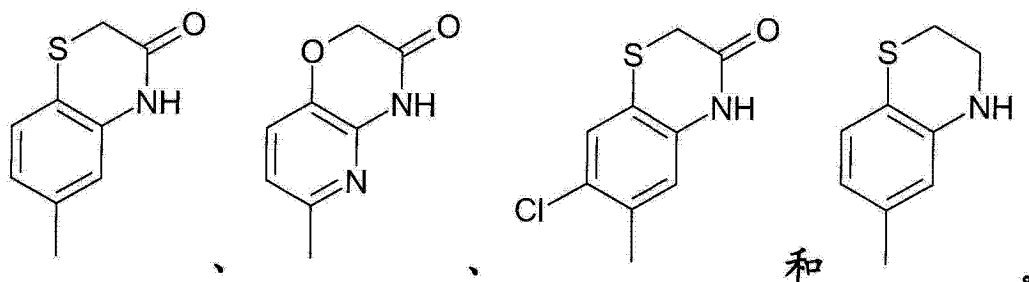
[0067]





[0068] 更优选地, G 选自下式的基团:

[0069]



[0070] 考虑抗菌活性,特别优选的是式(I)化合物,其中A1表示-O-或-S-且A2表示-O-或-CH<sub>2</sub>-。

[0071] 特别优选的还有式(I)化合物,其中R3和R4是氢原子。

[0072] 优选的还有式(I)化合物,其中R5是氢原子或甲基。

[0073] 此外,其中n是0的式(I)化合物是进一步优选的一组本发明的化合物。

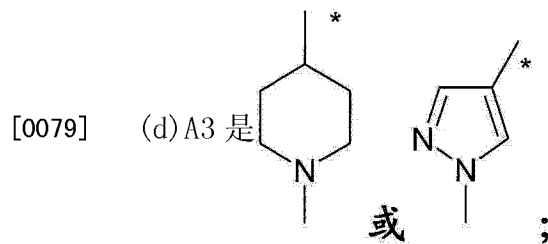
[0074] 上述优选项当然也可以以任何可能的方式组合,所有这些组合均被视为本发明的实施方案。本发明的一个特定的实施方案是一组具有2个或更多个、优选所有下列特定特征的组合的式I化合物:

[0075] (a)X1是氮原子,且

[0076] X2是CH;

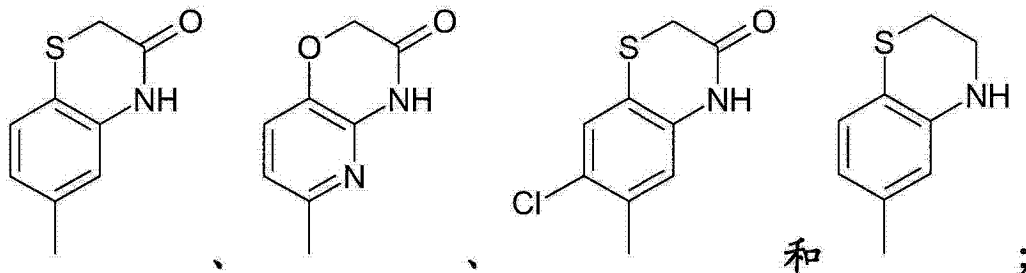
[0077] (b)A1是-S-或优选是-O-;

[0078] (c)A2是-CH<sub>2</sub>-;



[0080] (e)G选自下式的基团:

[0081]



[0082] (f) n是0;

[0083] (g)A4是C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>亚烷基,特别是亚甲基;或>C=O;

[0084] (h)R1是C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷氧基,特别是甲氧基。

[0085] 还优选的是式(I)化合物,其中X1表示氮原子且X2表示氮原子。

[0086] 另外优选的是本发明的化合物,其中R1是C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基。

[0087] 另一组优选的本发明的化合物是其中A3表示选自未被取代的或被取代的饱和的或不饱和的包含1或2个选自氮、氧和硫的杂原子的4至6元的杂环二基的基团的那些。

[0088] 另外优选的是式(I)化合物,其中A3是未被取代的或被选自C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、氰基、氨基羰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基羰基、羧酸的基团取代。

[0089] 考虑抗菌活性,特别优选的是式(I)化合物,其中A1表示-O-或-S-且A2表示-CH<sub>2</sub>-或-NH-。

[0090] 式(I)化合物的药理学上可接受的盐的实例是生理学上可接受的无机酸如盐酸、硫酸和磷酸的盐或有机酸如甲磺酸、对甲苯磺酸、乳酸、乙酸、三氟乙酸、柠檬酸、琥珀酸、富马酸、马来酸和水杨酸的盐。式(I)化合物的药理学上可接受的盐的另外的实例是碱金属

和碱土金属盐如钠、钾、锂、钙或镁盐、铵盐或有机碱的盐如甲胺、二甲胺、三乙胺、哌啶、乙二胺、赖氨酸、胆碱氢氧化物、葡甲胺、吗啉或精氨酸的盐。

[0091] 式 (I) 化合物也可以被溶剂化, 尤其是水化。溶剂化和水化可以例如在制备过程中发生。因此, 本发明的化合物包括水合物和溶剂合物。

[0092] 本发明的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物可以例如通过下面描述的方法 (a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g) 或 (h) 之一来制备; 如果必要, 然后:

[0093] 除去任何保护基;

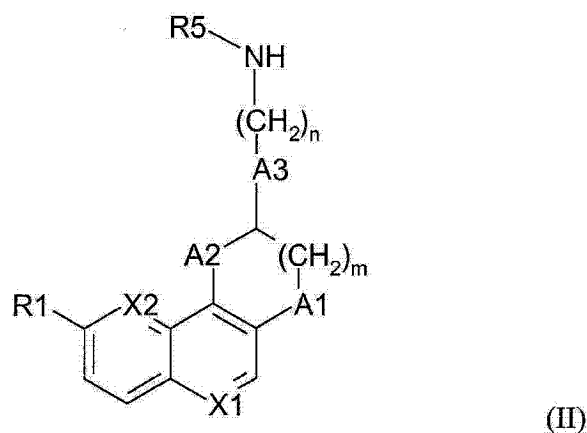
[0094] 形成药学上可接受的盐; 或

[0095] 形成药学上可接受的溶剂合物或水合物。

[0096] 方法 (a):

[0097] 在该方法变型中, 式 I 化合物是如下制备的: 使式 II 的化合物

[0098]



[0099] 与式 III 的化合物反应,

[0100] G-A4b-L0 (III)

[0101] 在各式中:

[0102] X1、X2、R1、R5、A1、A2、A3、G、m 和 n 如上文针对式 I 所定义,

[0103] L0 选自  $-\text{CH}_2\text{Y}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{COOH}$  和  $-\text{COCl}$ ,

[0104] Y 是离去基团如甲磺酸酯基 (mesylate)、甲苯磺酸酯基 (tosylate)、三氟甲磺酸酯基 (triflate) 或卤素,

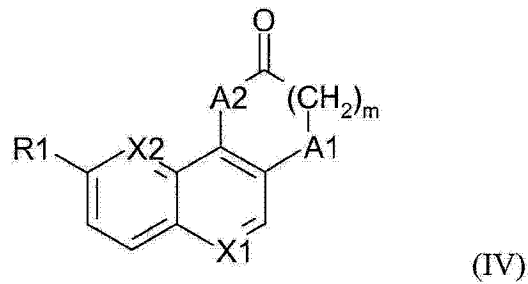
[0105] A4b 不存在或者表示  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ 亚烷基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_3$ 亚烯基; 或选自  $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$  和  $-\text{CH}_2\text{S}-$  的基团, 所述基团经由氮、氧或硫原子与 G 连接。

[0106] 在某些情况中, L0 可能需要适宜活化以使式 II 化合物与式 III 化合物反应, 如下文更详细说明的那样。

[0107] 方法 (b):

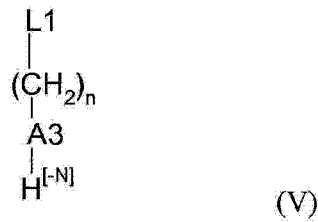
[0108] 在该方法变型中, 式 I 的化合物是如下制备的: 使式 IV 的化合物

[0109]



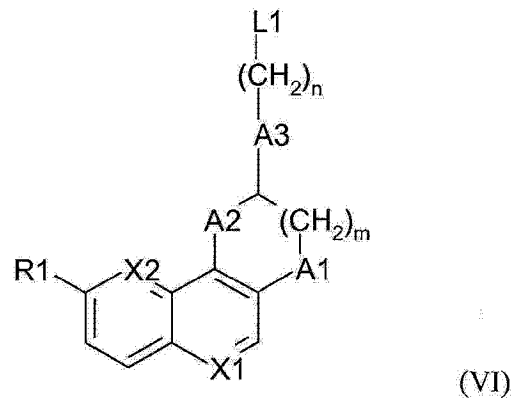
[0110] 与式 V 的化合物反应，

[0111]



[0112] 生成式 VI 的化合物，

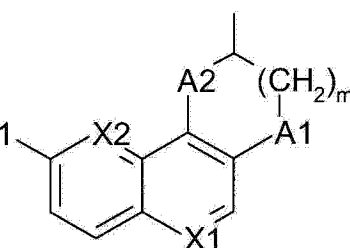
[0113]



[0114] 在各式中

[0115] X1、X2、R1、A1、A2、m 和 n 如式 I 中所述，

[0116] A3 是未被取代的或被取代的、饱和的或不饱和的 4 至 8 元的杂环二基，其具有 1、2 或 3 个选自氮、氧和硫的杂原子，所述杂原子中至少一个是氮原子，该基团 A3 经由 A3 的氮

环原子与 R1- 部分连接，式 V 中的 H<sup>[-N]</sup> 表示与所述的 A3 的氮环原

子键合的氢原子，且 L1 是硝基或 N(R5)E。

[0117] 当 L1 是硝基时，将所述硝基还原为氨基，使获得的氨基衍生物与式 III 的化合物反应，

[0118] G-A4b-L0 (III)

[0119] 其中 G、A4b 和 L0 如上文针对方法 (a) 所定义。

[0120] 当 L1 是 N(R5)E 时，

[0121] 则 R5 如式 I 中所述,且

[0122] E 是 -A4-G(A4 和 G 如式 I 中所定义)或氨基保护基 PG1,如烯丙基氧基羰基、苄基氧基羰基、9-苄基甲基羰基、叔丁氧基羰基或苄基。

[0123] 当 E 是氨基保护基时,除去所述保护基,使脱保护的中间体与式 III 的化合物反应,

[0124] G-A4b-L0 (III)

[0125] 其中 G、A4b 和 L0 如上文所定义。

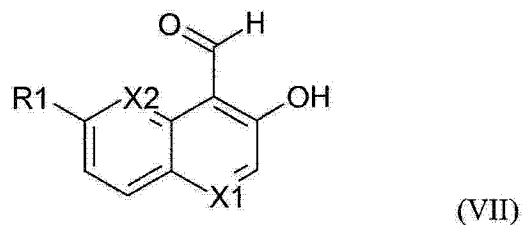
[0126] 此外,在某些情况中,L0 可能需要适宜活化以使脱保护的中间体与式 III 的化合物连接。

[0127] 方法 (c):

[0128] 该方法变型可用于制备上文所定义的其中 A1 是 -O- 且 A2 是 -CH<sub>2</sub>- 的式 I 的化合物。

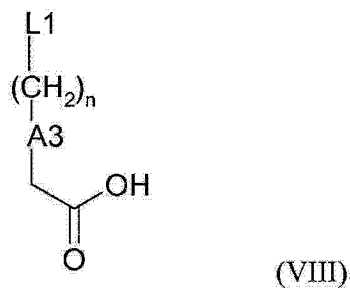
[0129] 在该方法中,式 VII 的化合物

[0130]



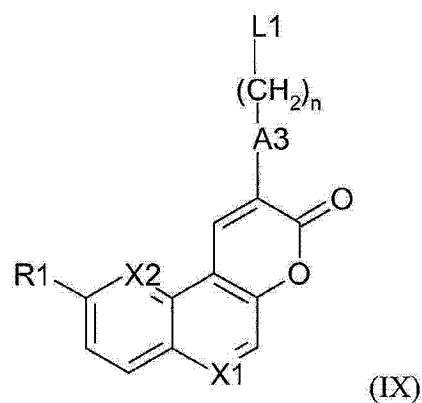
[0131] 与式 VIII 的化合物反应,

[0132]



[0133] 生成式 IX 的化合物,

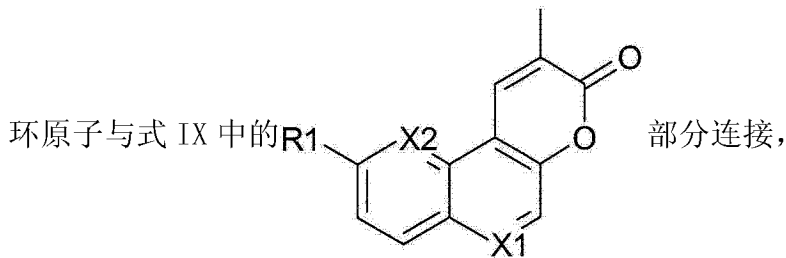
[0134]



[0135] 在各式中

[0136] X1、X2、R1 和 n 如式 I 中所述,

[0137] A3 是未被取代的或被取代的、饱和的或不饱和的 4 至 8 元的杂环二基,其具有 1、2 或 3 个选自氮、氧和硫的杂原子,所述杂原子中至少一个是氮原子,该基团 A3 经由 A3 的氮



[0138] 所述的 A3 的氮杂原子与式 VIII 的化合物中的末端  $-\text{CH}_2-\text{COOH}$  连接, L1 是硝基或  $\text{N}(\text{R}5)\text{E}$ ,

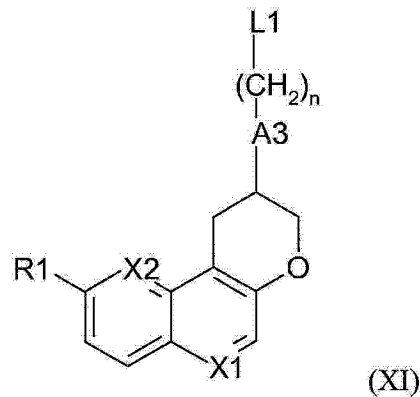
[0139] R5 如式 I 中所述,且

[0140] E 是氨基保护基 PG1 或式  $-\text{A}4-\text{G}$  的基团,其中

[0141] A4 和 G 具有与式 I 中所述含义相同的含义。

[0142] 将式 IX 的化合物进一步还原并环化,生成式 XI 的化合物,

[0143]



[0144] 其中 X1、X2、R1、A3、L1 和 n 如上文所定义。

[0145] 最后,按照方法 (b) 中所述的操作将式 XI 的化合物转化并与式 III 的化合物反应,

[0146]  $\text{G}-\text{A}4\text{b}-\text{L}0$  (III)

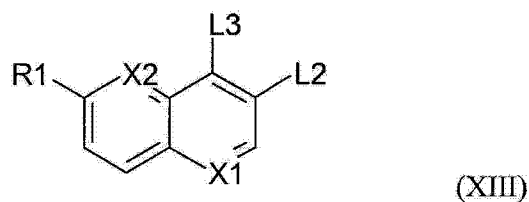
[0147] 其中 G、A4b 和 L0 如上文所定义,生成式 I 的化合物。

[0148] 方法 (d) :

[0149] 该方法变型可用于制备上文所定义的其中 A2 是  $-\text{O}-$  或  $-\text{N}-\text{R}4$  的式 I 的化合物。

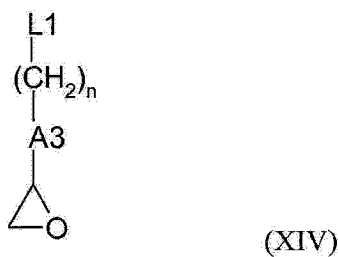
[0150] 在该变型中,式 XIII 的化合物

[0151]



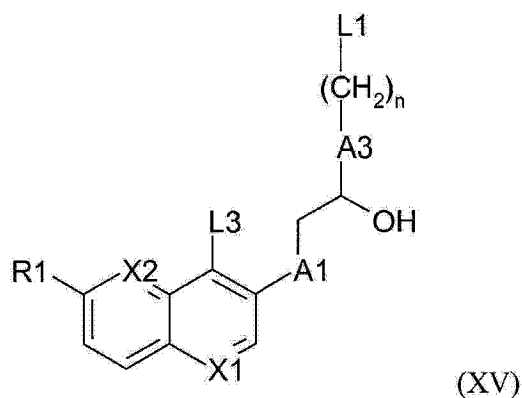
[0152] 与式 XIV 的化合物反应,

[0153]



[0154] 生成式 XV 的化合物，

[0155]



[0156] 在各式中

[0157] A1、A3、R1、R4、X1、X2 和 n 如式 I 中所述，

[0158] L1 是硝基或 N(R5)E，

[0159] R5 如式 I 中所述，且

[0160] E 是氨基保护基 PG1 或式 -A4-G 的基团，其中

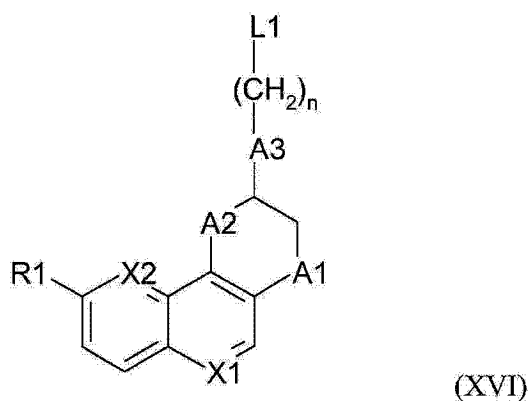
[0161] A4 和 G 具有与式 I 中所述含义相同的含义；

[0162] L2 是 -A1-H，

[0163] L3 是卤素原子或 -N(R4)PG2，其中 PG2 是氨基保护基，

[0164] 然后将所述的式 XV 的化合物转化成式 XVI 的化合物，

[0165]



[0166] 其中 A1、A2、A3、X1、X2、L1、R1 和 n 如上文所定义，且

[0167] 当 L1 是硝基时，将所述硝基还原为氨基，使获得的氨基衍生物与式 III 的化合物反应，

[0168] G-A4b-L0 (III)

[0169] 其中

[0170] L0 选自  $-\text{CH}_2\text{Y}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{COOH}$  和  $-\text{COCl}$ ,

[0171] Y 是甲磺酸酯基、甲苯磺酸酯基、三氟甲磺酸酯基或卤素,且

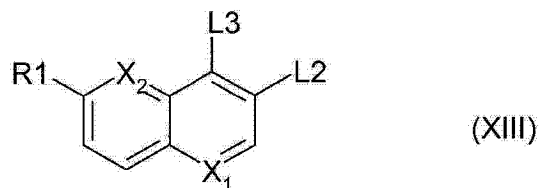
[0172] A4b 不存在或者表示  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ 亚烷基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_3$ 亚烯基或选自  $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$  和  $-\text{CH}_2\text{S}-$  的基团,所述基团经由氮、氧或硫原子与 G 链接;或者

[0173] 当 L1 是  $\text{N}(\text{R}_5)\text{E}$  且 E 是氨基保护基时,除去所述保护基,使脱保护的中间体与上文所定义的式 III 的化合物反应。

[0174] 方法 (e):

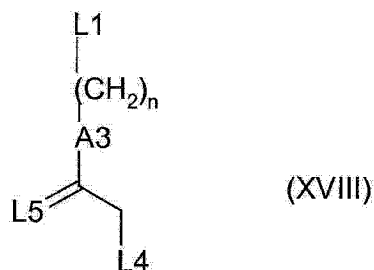
[0175] 该方法变型可用于制备其中 A2 是  $-\text{CH}_2-$  或  $-\text{N}-\text{R}_4$  的式 I 的化合物。在该变型中,式 XIII 的化合物

[0176]



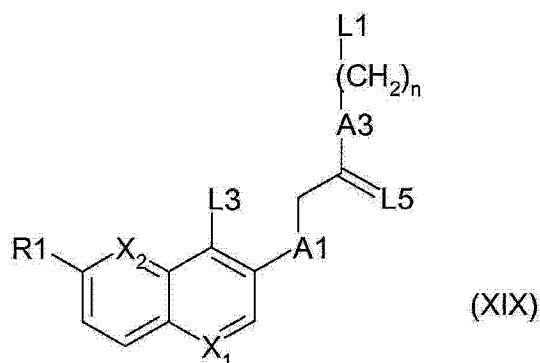
[0177] 与式 XVIII 的化合物反应,

[0178]



[0179] 生成式 XIX 的化合物,

[0180]



[0181] 在各式中

[0182] X1、X2、R1、A1、A3 和 n 如上文针对式 I 所定义,

[0183] L1 是硝基或  $\text{N}(\text{R}_5)\text{E}$ ,

[0184] R5 如式 I 中所述,且

[0185] E 是氨基保护基 PG1 或式  $-\text{A}_4-\text{G}$  的基团,其中

[0186] A4 和 G 具有与式 I 中所述含义相同的含义;

[0187] L2 是  $-\text{A}_1-\text{H}$ ,



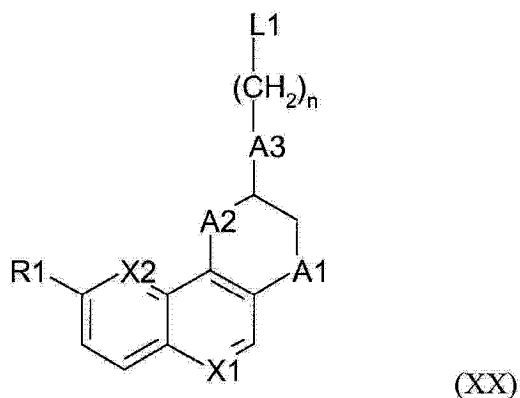
[0188] L3 是卤素原子或 -N(R4)PG2, 其中 PG2 是氨基保护基 (如烯丙基氧基羰基、苄基氧基羰基、9-苄基甲基羰基、叔丁氧基羰基或苄基),

[0189] L4 是卤素原子,

[0190] L5 是 CH<sub>2</sub> 或 O。

[0191] 将式 XIX 的化合物进一步转化并环化, 生成式 XX 的化合物,

[0192]



[0193] 其中 A1、A2、A3、X1、X2、L1、R1 和 n 如上文所定义。

[0194] 最后, 按照方法 (b) 中所述的操作将式 XX 的化合物转化并与式 III 的化合物反应,

[0195] G-A4b-L0 (III)

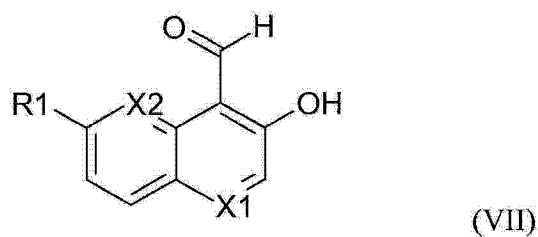
[0196] 其中 G、A4b 和 L0 如上文所定义, 生成式 I 的化合物。

[0197] 方法 (f) :

[0198] 该方法变型可用于制备上文所述的其中 A1 是 -O- 且 A2 是 -CH<sub>2</sub>- 的式 I 的化合物。

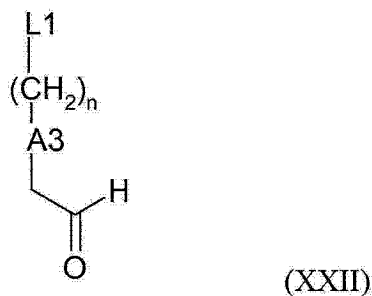
[0199] 在该方法中, 式 VII 的化合物

[0200]



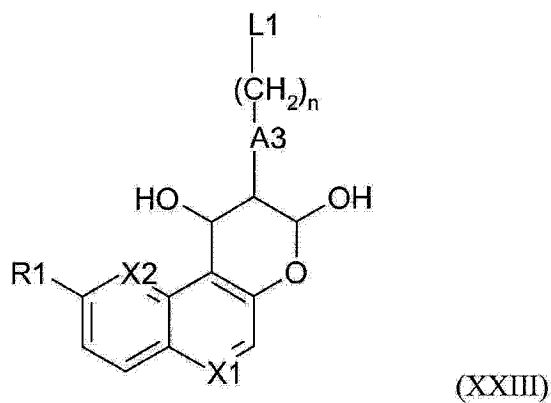
[0201] 与式 XXII 的化合物反应,

[0202]



[0203] 生成式 XXIII 的化合物,

[0204]



[0205] 在各式中

[0206] X1、X2、R1、A3 和 n 如式 I 中所述，

[0207] L1 是硝基或 N(R5)E，

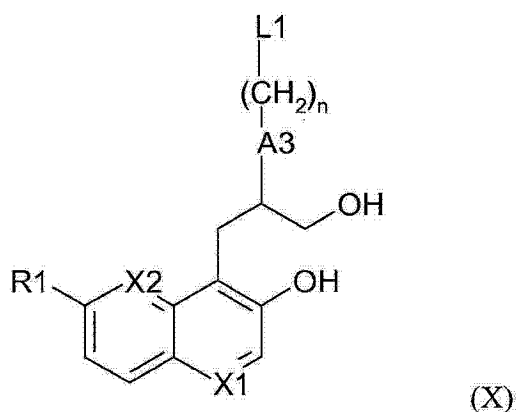
[0208] R5 如式 I 中所述，且

[0209] E 是氨基保护基 PG1 或式 -A4-G 的基团，其中

[0210] A4 和 G 具有与式 I 中所述含义相同的含义。

[0211] 然后将式 XXIII 的化合物转化成式 X 的化合物，

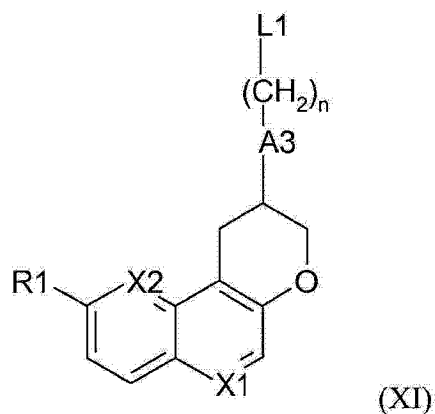
[0212]



[0213] 其中 X1、X2、R1、A3、L1 和 n 如上文所定义。

[0214] 将式 X 的化合物进一步转化为式 XI 的化合物，

[0215]



[0216] 其中 X1、X2、R1、A3、L1 和 n 如上文所定义。

[0217] 最后，按照方法 (b) 和 (c) 中所述的操作将所述的式 XI 的化合物转化为式 I 的化

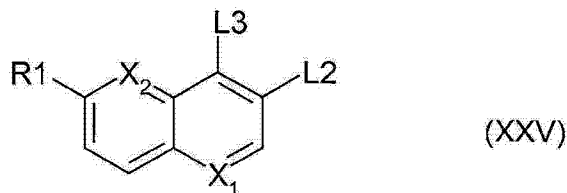
合物。

[0218] 方法 (g) :

[0219] 该方法变型可用于制备其中 A1 是 -N-R3 且 A2 是 -O- 的式 I 的化合物。

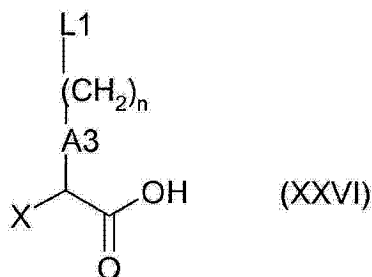
[0220] 在该变型中, 式 XXV 的化合物

[0221]



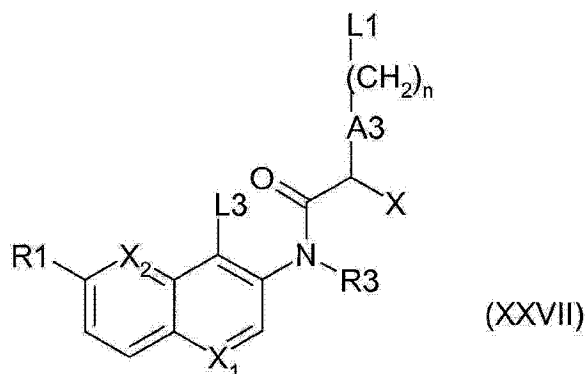
[0222] 与式 XXVI 的化合物反应,

[0223]



[0224] 生成式 XXVII 的化合物,

[0225]



[0226] 在各式中

[0227] X1、X2、A3、R1、R3 和 n 如上文针对式 I 所定义,

[0228] L1 是硝基或 N(R5)E,

[0229] R5 如式 I 中所述, 且

[0230] E 是氨基保护基 PG1 或式 -A4-G 的基团, 其中

[0231] A4 和 G 具有与式 I 中所述含义相同的含义,

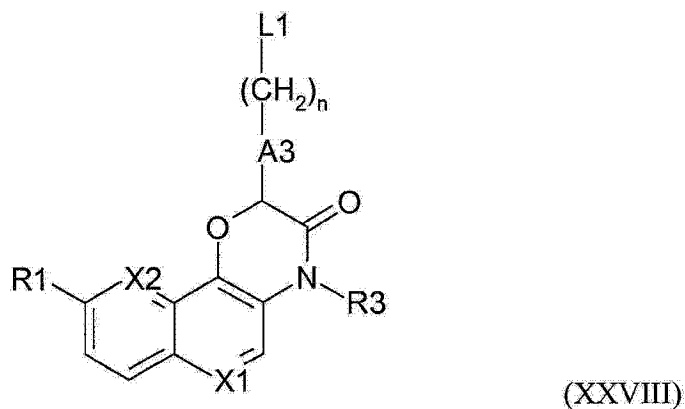
[0232] L2 是 -NHR3 或 -N(R3)PG2, 其中 PG2 是氨基保护基,

[0233] L3 是 -OH 或 -OPG3, 其中 PG3 是酚保护基 (如苄基、烯丙基、四氢吡喃基、叔丁基二甲基硅烷基),

[0234] X 是卤素原子。

[0235] 将式 XXVII 的化合物进一步转化并环化, 生成式 XXVIII 的化合物,

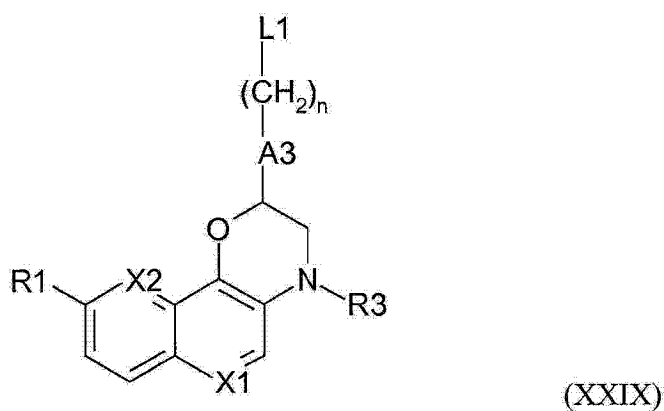
[0236]



[0237] 其中 A3、X1、X2、L1、R1、R3 和 n 如上文所定义。

[0238] 然后将所述的式 XXVIII 的化合物还原成式 XXIX 的化合物，

[0239]



[0240] 其中 A3、X1、X2、L1、R1、R3 和 n 如上文所定义。

[0241] 最后，按照方法 (b) 中所述的操作将式 XXIX 的化合物转化并与式 III 的化合物反应，

[0242] G-A4b-L0 (III)

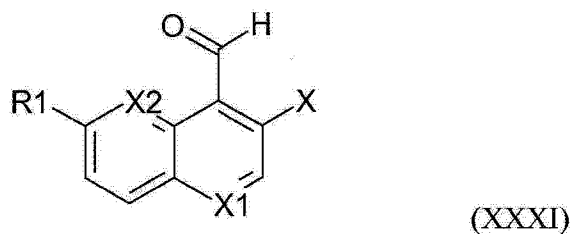
[0243] 其中 G、A4b 和 L0 如上文所定义，生成式 I 的化合物。

[0244] 方法 (h)：

[0245] 该方法变型可用于制备上文所定义的其中 A1 是 -N-R3 且 A2 是 -CH<sub>2</sub>- 的式 I 的化合物。

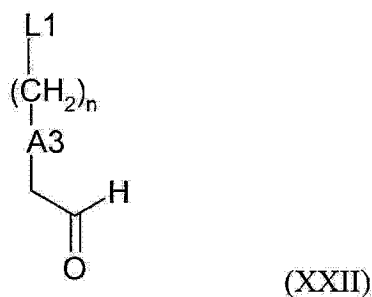
[0246] 在该方法中，式 XXXI 的化合物

[0247]



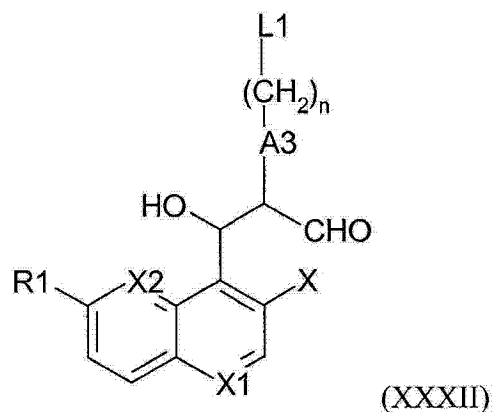
[0248] 与式 XXII 的化合物反应，

[0249]



[0250] 生成式 XXXII 的化合物,

[0251]



[0252] 在各式中

[0253] X1、X2、R1、A3 和 n 如式 I 中所述,

[0254] L1 是硝基或 N(R5)E,

[0255] R5 如式 I 中所述,且

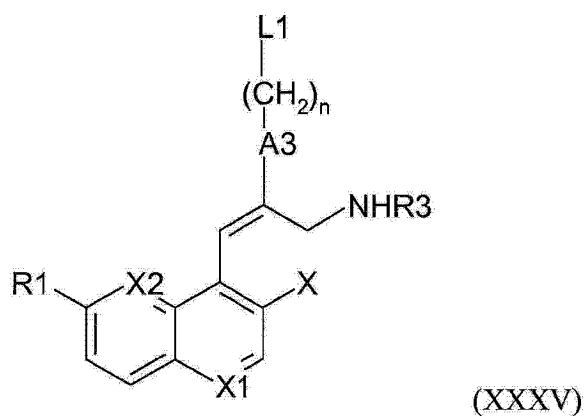
[0256] E 是氨基保护基 PG1 或式 -A4-G 的基团,其中

[0257] A4 和 G 具有与式 I 中所述含义相同的含义,

[0258] X 是卤素原子。

[0259] 将式 XXXII 的化合物进一步转化成式 XXXV 的化合物,

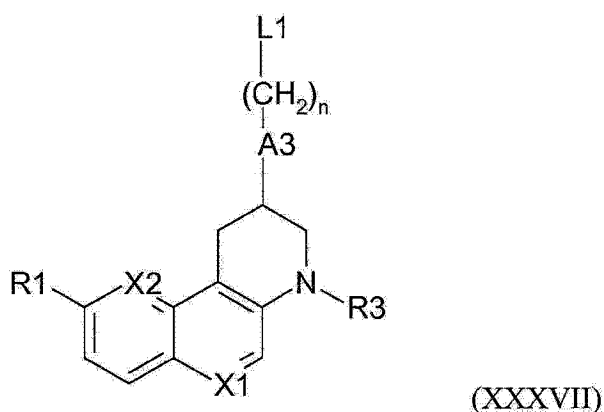
[0260]



[0261] 其中 X1、X2、R1、R3、A3、L1 和 n 如上文所定义,

[0262] 将式 XXXV 的化合物进一步环化并还原,生成式 XXXVII 的化合物,

[0263]



[0264] 其中 X1、X2、R1、R3、A3、L1 和 n 如上文所定义，

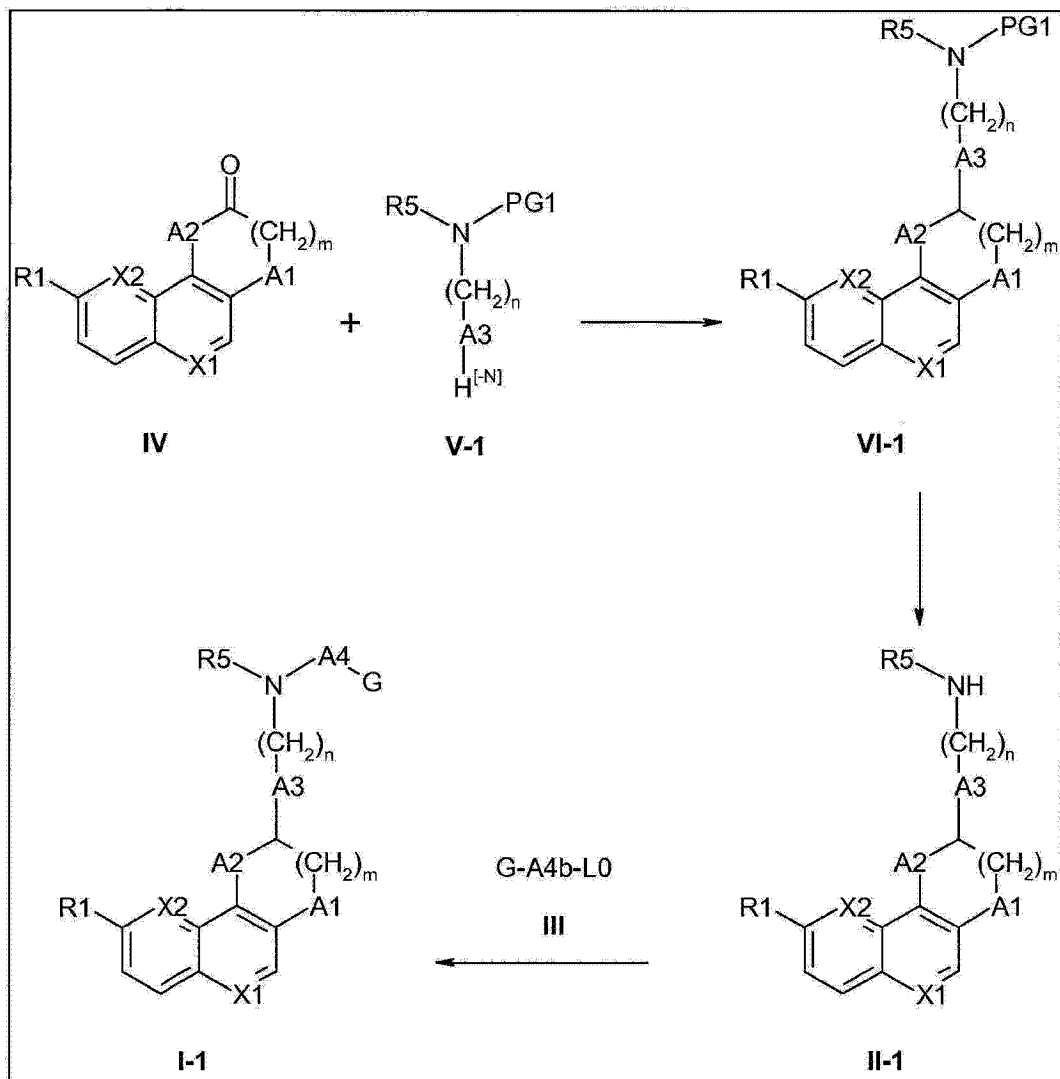
[0265] 最后，按照方法 (b) 中所述的操作将所述的式 XXXVII 的化合物转化成式 I 的化合物。

[0266] 用于本文所述的合成方法的必需的起始材料如果不可商购获得，则可通过科学文献中所述的操作制备，或能使用科学文献中所报道的方法的变体由可商购获得的化合物制备。关于反应条件和试剂的通用指南，读者还可参考 *Advanced Organic Chemistry*, 第 5 版, J. March 和 M. Smith 编辑, John Wiley&Sons 出版。

[0267] 此外，在一些本文所提及的反应中，保护化合物中的任意敏感基团可能是必须的或合乎需要的。可以按照标准实践使用常规的保护基（关于具体说明，参见 *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 3 版, T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts 编辑, John Wiley&Sons 出版, 1999）。

[0268] 可以在合成中的任何方便的阶段用本领域公知的常规技术除去保护基，或者可以在后期的反应步骤或后处理过程中除去它们。

[0269]



[0270] 流程 1

[0271] 在流程 1 中,PG1 是氨基保护基 (如烯丙氧基羰基 (Alloc)、苄氧基羰基、9-苄基甲基羰基 (Fmoc)、叔丁氧基羰基 (Boc) 或苄基),其它符号具有与前面所述的含义相同的含义。

[0272] 式 V-1 的化合物通常如下获得:使相应的游离胺与氯甲酸烯丙基酯、苄基甲基酯或苄基酯或与焦碳酸二叔丁酯在存在碱如氢氧化钠、碳酸氢钠、三乙胺、4-二甲氨基吡啶或咪唑的情况下反应。它们也可以通过与苄基溴或氯在存在碱如碳酸钠或三乙胺的情况下反应而被保护为 N-苄基衍生物。作为替代选择,N-苄基衍生物可以通过在存在苯甲醛的情况下进行还原氨基化来获得。引入其它氨基保护基的其它策略已经在 Protective Groups in Organic Synthesis,第 3 版,T.W.Greene 和 P.G.M.Wuts 编辑,John Wiley&Sons 出版,1999 中描述。

[0273] 式 IV 的酮与式 V-1 的胺之间的还原氨基化反应生成式 VI-1 的化合物,该反应是在溶剂系统中进行的,所述溶剂系统使得通过物理或化学方法除去所形成的水(例如,蒸馏溶剂-水共沸混合物或存在干燥剂如分子筛、硫酸镁或硫酸钠)。所述溶剂典型地有甲苯、正己烷、四氢呋喃、二氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、乙腈、1,2-二氯乙烷或溶剂混合物如甲醇-1,2-二氯乙烷。该反应可以用痕量酸(通常是乙酸)催化。中

间体亚胺随后或同时被合适的还原剂（例如硼氢化钠、氰基硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠；R. O. 和 M. K. Hutchins, *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost, I. Fleming 编辑；Pergamon Press；New York (1991), vol. 8, p. 25-78) 还原或通过用贵金属催化剂如在活性炭上的钯氢化被还原。该反应通常在  $-10^{\circ}\text{C}$  至  $110^{\circ}\text{C}$ 、优选  $0^{\circ}\text{C}$  至  $60^{\circ}\text{C}$  进行。该反应还可以以单罐法进行。它也可以在质子溶剂如甲醇或水中在存在甲基吡啶-硼烷复合物的情况下进行 (*Tetrahedron*, 2004, 60, 7899)。

[0274] 式 VI-1 的化合物中的保护基 PG1 的除去在标准条件下进行，生成式 II-1 的化合物。例如，氨基甲酸苄基酯通过用贵金属催化剂（例如在活性炭上的钯或氢氧化钯）氢解被脱保护。Boc 基团在酸性条件下（例如在有机溶剂如甲醇、二噁烷或乙酸乙酯中的盐酸，或者不掺其它物质的三氟乙酸或稀释在溶剂如二氯乙烷中的三氟乙酸）被除去。Alloc 基团在存在钯盐如乙酸钯或四（三苯膦）钯 (0) 和烯丙基阳离子清除剂如吗啉、吡咯烷、双甲酮或三丁基锡烷的情况下、于  $0^{\circ}\text{C}$  至  $70^{\circ}\text{C}$ 、在溶剂如四氢呋喃中被除去。N-苄基保护的胺通过用贵金属催化剂（例如在活性炭上的氢氧化钯）氢解被脱保护。Fmoc 保护基在温和的碱性条件下（例如在 N, N-二甲基甲酰胺或乙腈中的稀释的吗啉或哌啶）被除去。除去胺保护基的其它通用方法已经在 *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 3 版, T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts 编辑, John Wiley&Sons 出版, 1999 中描述。

[0275] 其中 A4 是  $\text{CH}_2$  的式 I-1 的化合物可以通过按照前面针对式 VI-1 化合物的制备所述的操作在中间体 II-1 与式 III 的化合物（其中 L0 是  $-\text{CHO}$ ）之间进行还原氨基化来获得。

[0276] 作为替代选，其中 A4 是  $-\text{CH}_2-$  的式 I-1 的化合物可由中间体胺 II-1 通过与式 III 的化合物（其中 L0 是  $-\text{CH}_2\text{Y}$ ，且 Y 是离去基团如甲磺酸酯基、甲苯磺酸酯基、三氟甲磺酸酯基或卤素）于  $-20^{\circ}\text{C}$  至  $100^{\circ}\text{C}$  的温度下在干燥的非质子溶剂如二氯甲烷、乙腈、N, N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷或四氢呋喃中、在不存在或存在无机碱如碳酸钾或碳酸铯或有机碱如三乙胺或 N, N-二异丙基乙胺的情况下反应来获得。甲磺酸酯基、甲苯磺酸酯基或三氟甲磺酸酯基化合物的形成可通过使相应的醇分别与甲磺酰氯或甲磺酸酐、对甲苯磺酰氯、三氟甲磺酰氯或三氟甲磺酸酐在存在碱如三乙胺等的情况下在干燥的非质子溶剂如吡啶、乙腈、四氢呋喃或二氯甲烷中于  $-30^{\circ}\text{C}$  至  $80^{\circ}\text{C}$  反应来实现。

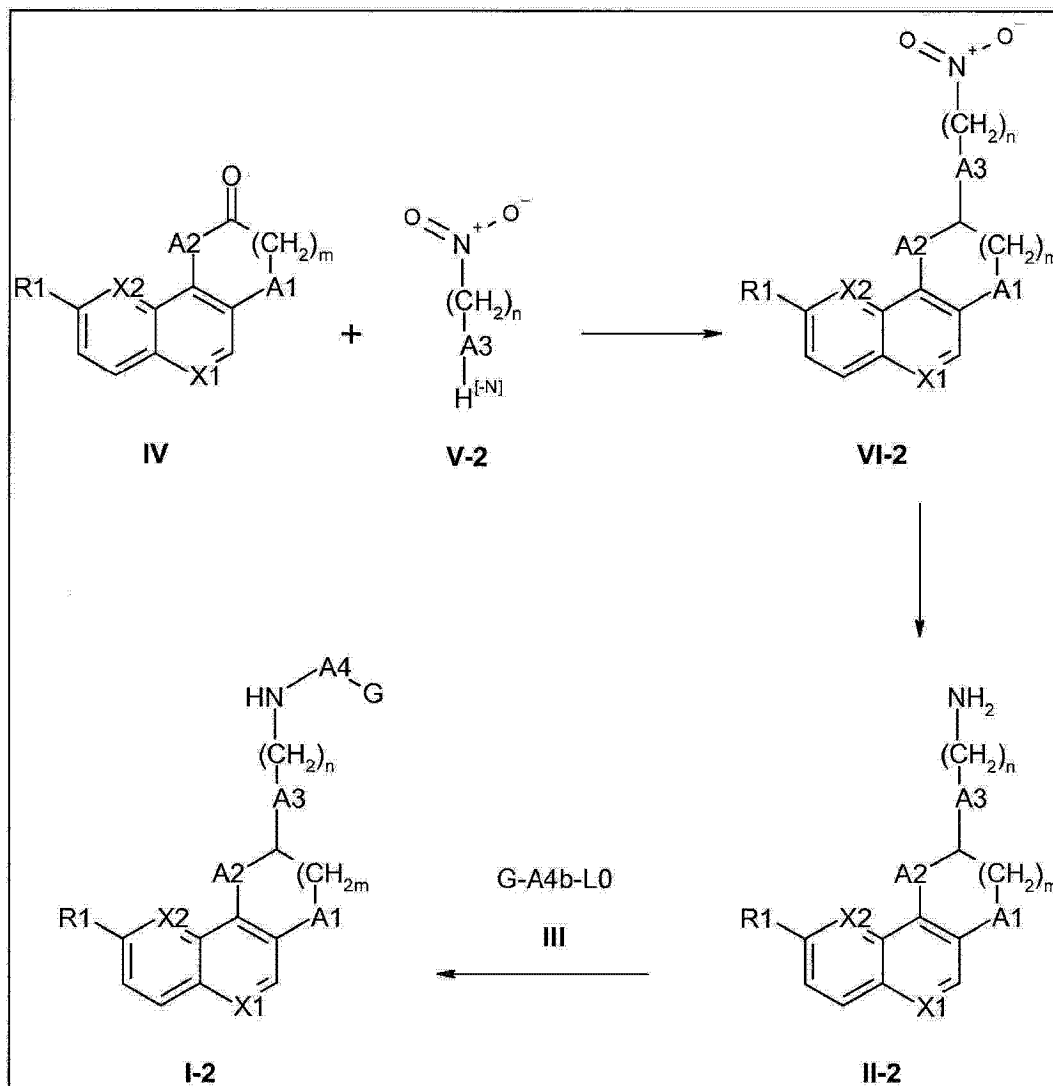
[0277] 其中 A4 是  $> \text{C}(=\text{O})$  的式 I-1 的化合物可由中间体胺 II-1 通过与羧酸衍生物 III (L0 =  $\text{COOH}$ ) 在存在活化剂如 N, N'-二环己基碳二亚胺或 N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐、任选加入 1-羟基苯并三唑的情况下反应来获得。可以使用其它合适的偶联剂如六氟磷酸 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N, N, N', N'-四甲基脒、2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1,2-二氢喹啉、羰基二咪唑或氰基磷酸二乙酯 (diethylphosphoryl cyanide)。任选地，可以加入碱如三乙胺、N, N-二异丙基乙胺或吡啶以进行偶联。肽偶联于  $-20^{\circ}\text{C}$  至  $100^{\circ}\text{C}$  的温度下、在惰性溶剂、优选干燥的非质子溶剂如二氯甲烷、乙腈、N, N-二甲基甲酰胺和氯仿中进行。作为替代选择，羧酸可以通过转化成其相应的酰氯（通过与草酰氯或亚硫酰氯反应）或其相应的活性酯如 N-羟基琥珀酰亚氨基酯 (*Org. Process Res. & Dev.*, 2002, 863) 或苯并噁唑基硫代酸酯 (*J. Antibiotics*, 2000, 1071) 而被活化。所生成的活性实体可于  $-20^{\circ}\text{C}$  至  $100^{\circ}\text{C}$  的温度下与式 II-1 的化合物在非质子溶剂如二氯甲烷、氯仿、乙腈、N, N-二甲基甲酰胺和四氢呋喃中反应，生成式 I-1 的化合物。任选地，可以加入碱如三乙胺、N, N-二异丙基乙胺、吡啶、氢氧化钠、碳酸钠或碳酸钾以进行偶



联。

[0278] 在流程 1 中,通式 IV 和 V-1 的化合物的偶联、随后进行的脱保护步骤以及最后的 A4-G 取代基的引入使得生成了式 I-1 的化合物。作为替代选择,式 V-1 的化合物的保护基 PG1 可按照上文所述的方法被除去,然后可以使该反应的产物与上文所定义的式 III 化合物之一反应。随后,按照上文针对式 VI-1 化合物的合成所述的方法将这些中间体转化成式 I-1 的化合物。

[0279]



[0280] 流程 2

[0281] 在流程 2 中,所有符号具有与式 I 中或流程 1 中所述含义相同的含义。

[0282] 式 VI-2 的硝基化合物的还原生成式 II-2 的氨基化合物,该还原使用标准方法进行。可用于该反应的典型的还原剂是:在存在氯化钴(II)或氯化镍(II)的情况下的碱金属氰化物如氢化铝锂或硼氢化钠,或在酸性介质如盐酸或乙酸中的金属如铁或锌。作为替代选择,硝基可以通过用贵金属催化剂如在活性炭上的钨、阮内镍或氧化铂氢化被还原成胺。催化氢化反应可以在溶剂如乙醇、甲醇或乙酸乙酯中于环境温度进行。另外,也可使用其它试剂如铝汞齐(aluminium amalgam)或硫酸亚铁来进行硝基的还原。

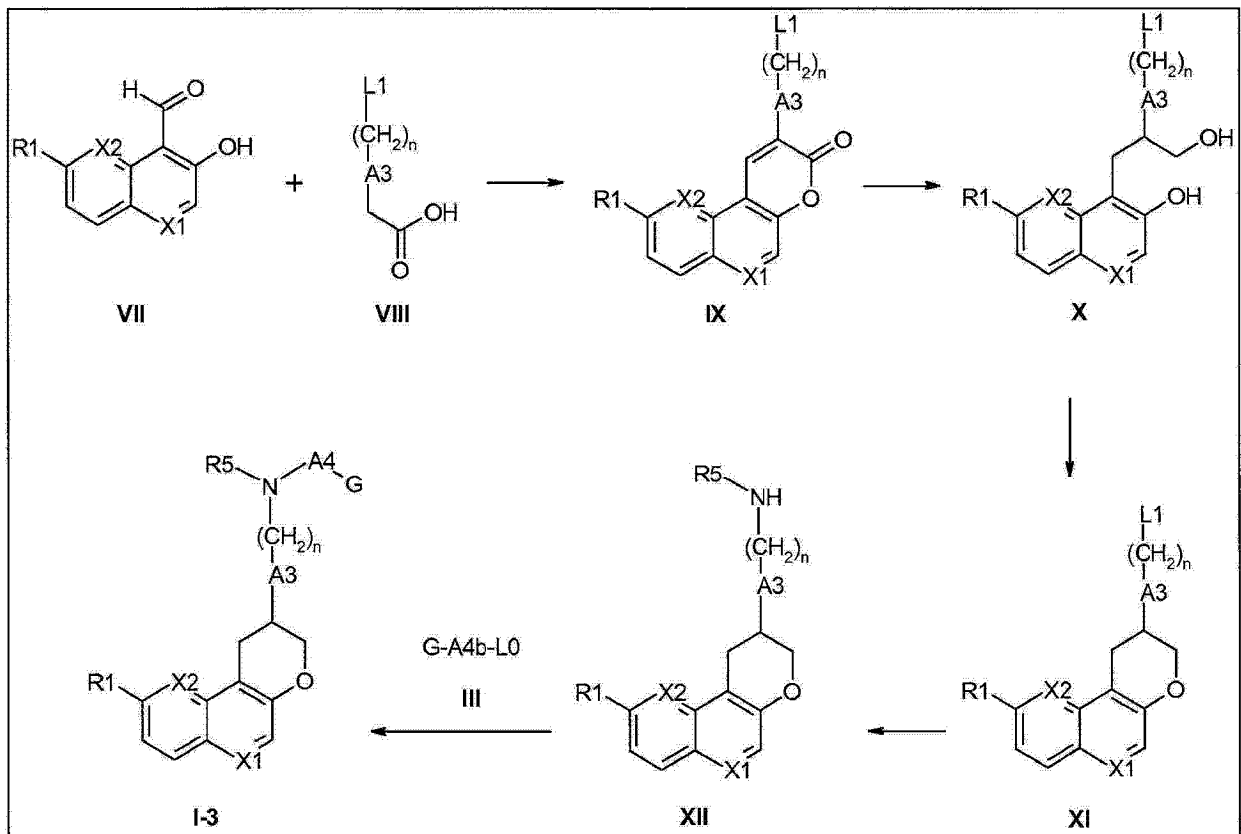
[0283] 在流程 2 中,对于所有其它步骤而言,可以按照上文所述的流程 1 的方法来制备式

I-2 的化合物。

[0284] 作为替代选择并且如在流程 1 的情况中一样,式 V-2 的化合物的硝基可以按照上文所述的方法被还原,然后可将该反应的产物与上文所定义的式 III 化合物之一反应。随后,按照上文针对式 VI-2 的化合物的合成所述的方法将这些中间体转化成式 I-2 的化合物。

[0285] 其中 A1 表示 O 且 A2 是  $-\text{CH}_2-$  的式 I 的化合物可以如下面流程 3 中所概述的那样获得。

[0286]



[0287] 流程 3

[0288] 在流程 3 中,所有符号如上文所定义。

[0289] 通式 VII 和 VIII 的化合物的偶联使得生成式 IX 的化合物。该反应在存在偶联剂如六氟磷酸 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒和碱如三乙胺、N,N-二异丙基乙胺或 1,8-二氮杂二环[5,4,0]十一碳-7-烯的情况下进行。该偶联于  $-20^{\circ}\text{C}$  至  $100^{\circ}\text{C}$  的温度下在惰性溶剂、优选干燥的非质子溶剂如二氯甲烷、乙腈或 N,N-二甲基甲酰胺中进行。

[0290] 将式 IX 的酯进一步还原,生成式 X 的化合物。还原使用还原剂如硼或铝氢化物还原剂如氢化铝锂、硼氢化锂、硼氢化钠在溶剂如四氢呋喃中于  $-20^{\circ}\text{C}$  至  $80^{\circ}\text{C}$  进行。作为替代选择,将酯官能团使用碱氢氧化物如氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化锂在水中或在水与极性质子或非质子有机溶剂(如二噁烷、四氢呋喃或甲醇)的混合物中于  $-10^{\circ}\text{C}$  至  $80^{\circ}\text{C}$  水解成其相应的酸。将所得的羧酸使用硼烷衍生物如硼烷-四氢呋喃复合物在溶剂如四氢呋喃中于  $-10^{\circ}\text{C}$  至  $80^{\circ}\text{C}$  进一步还原成相应的醇。

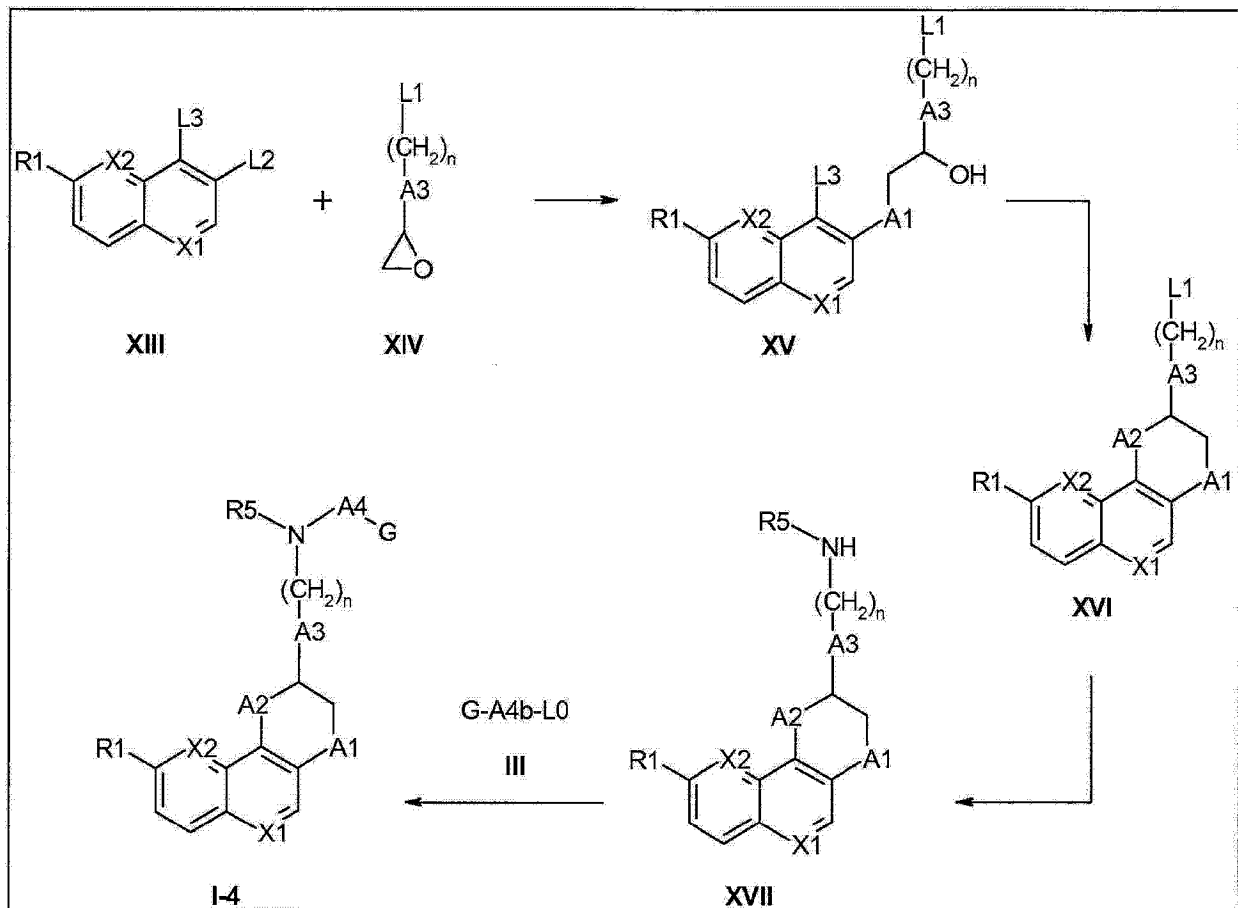
[0291] 可通过 Mitsunobu 偶联由式 X 的化合物获得式 XI 的化合物（如 O. Mitsunobu, Synthesis, 1981, 1 中所综述的那样）。该反应例如在存在偶氮二甲酸二乙酯或二异丙酯和三苯膦的情况下在各种溶剂如 N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷或二氯甲烷中以及在宽的温度范围（-20℃至 60℃）内进行。该反应还可以使用聚合物支撑的三苯膦来进行。

[0292] 在流程 3 中,对于所有其它步骤而言,可以按照上文针对流程 1 和 2 所述的方法来制备式 I-3 的化合物。

[0293] 作为替代选择以及与在流程 1 和 2 的情况中一样,可以按照上文所述的方法分别将式 VIII 的保护基 PG1 或硝基除去或还原,然后可使该反应的产物与上文所定义的式 III 化合物之一反应。随后,按照上文针对式 IX、X 和 XI 的化合物的合成所述的方法将这些中间体转化成式 I-3 的化合物。

[0294] 其中 A1 表示 -O-、-S- 或 -N-R3 且 A2 是 -O- 或 -N-R4 的式 I 的化合物可以如下面的流程 4 中所概述的那样获得。

[0295]



[0296] 流程 4

[0297] 在流程 4 中, X1、X2、R1、R5、A1、A3、A4、G 和 n 如式 I 中所述,

[0298] L1 如上文所定义,

[0299] A2 是 -O- 或 -N-R4,

[0300] L2 是 -OH、-SH 或 -NHR3,

[0301] L3 是卤素原子或 -N(R4)PG2, 其中 PG2 是氨基保护基（如烯丙基氧基羰基、苄基氧

基羰基、9- 苄基甲基羰基、叔丁氧基羰基或苄基)。

[0302] 式 XIII 的化合物与式 XIV 的环氧化物之间的反应生成式 XV 的化合物,该反应在不存在或存在碱如碳酸钾、氯化铵、三乙胺、N,N- 二异丙基乙胺的情况下或者作为替代选择不存在或存在路易斯酸如氯化锡 (stannic chloride) 或三氟化硼的情况下、在各种溶剂如 N,N- 二甲基甲酰胺、四氯化碳、二氯甲烷、乙醇中以及在宽的温度范围 (0°C 至 120°C) 内进行。

[0303] 其中 A2 是 -O- 的式 XVI 的化合物可以由其中 L3 是卤素原子的式 XV 的化合物获得。该分子内反应在存在碱如氢氧化钠的情况下在溶剂如二氯甲烷、四氢呋喃或 N,N- 二甲基甲酰胺中于 -20°C 至 80°C 的温度下进行。

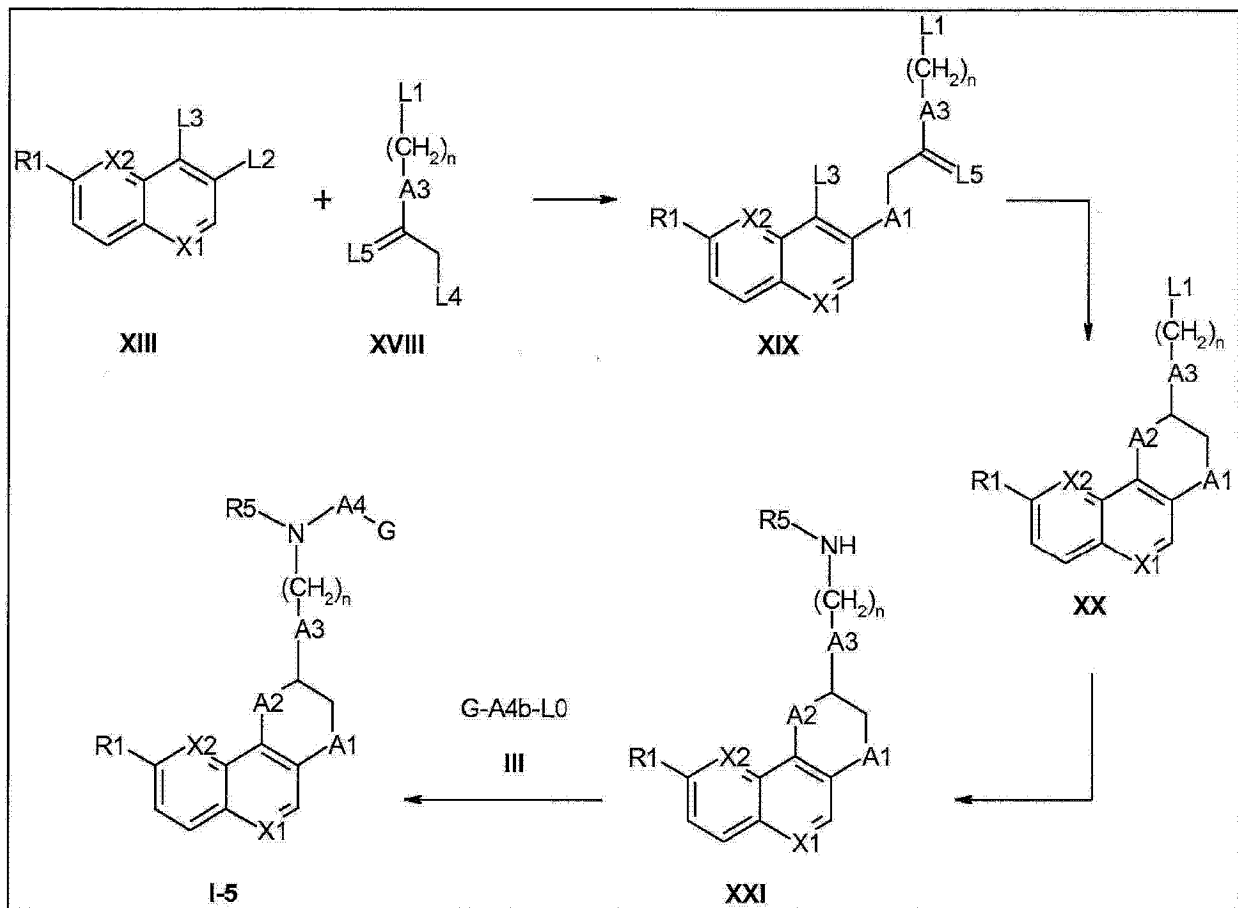
[0304] 其中 A2 是 -N-R4 的式 XVI 的化合物可由其中 L3 是 -N(R4)PG2 的式 XV 的化合物获得。首先通过分别在斯文 (Swern) 条件下 (参见 D. Swern 等人, J. Org. Chem., 1978, 43, 2480-2482)、戴斯-马丁 (Dess-Martin) 条件下 (参见 D. B. Dess 和 J. C. Martin, J. Org. Chem., 1983, 48, 4155) 或琼斯 (Jones) 条件下 (参见 E. R. H. Jones 等人, J. Chem. Soc., 1953, 457 和 2548 和 3019) 氧化将醇转化为其相应的酮。另一些方法如 Comprehensive Organic Transformations. A guide to functional Group Preparations; 第 2 版, R. C. Larock, Wiley-VC; New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, 1999. 章节“醛和酮”, p. 1235-1236 和 1238-1246 中所述。该氧化步骤之后,按照之前针对式 II-1 的化合物的制备所述的标准条件除去保护基 PG2。在该阶段,分子内还原氨基化按照之前针对式 VI-1 的化合物的制备所述的操作进行。

[0305] 作为替代选择,其中 A2 是 -N-R4 的式 XVI 的化合物可以如下由其中 L3 是 -N(R4)PG2 的式 XV 的化合物获得:首先,按照之前针对式 I-1 的化合物的制备所述的标准条件将醇转化成离去基团如甲磺酸酯基、甲苯磺酸酯基或三氟甲磺酸酯基。在该阶段,首先按照之前针对式 II-1 的化合物的制备所述的标准条件除去保护基 PG2,然后在存在碱如碳酸钾或氢氧化钠的情况下在溶剂如二氯甲烷或 N,N- 二甲基甲酰胺中于 -20°C 至 80°C 的温度下进行环化。

[0306] 在流程 4 中,对于所有其它步骤而言,可以按照上文针对流程 1 和 2 所述的方法来制备式 I-4 的化合物。

[0307] 其中 A1 表示 -O-、-S- 或 -N-R3 且 A2 是 -CH<sub>2</sub>- 或 -N-R4 的式 I 的化合物可以如下面的流程 5 中所概述的那样获得。

[0308]



## [0309] 流程 5

[0310] 在流程 5 中, X1、X2、R1、R3、R4、R5、A1、A3、A4、G 和 n 如式 I 中所述,

[0311] L1 如上文所定义,

[0312] A2 是  $-\text{CH}_2-$  或  $-\text{N}-\text{R}_4$ ,

[0313] L2 是  $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$  或  $-\text{NHR}_3$ ,

[0314] L3 是卤素原子、 $-\text{NHR}_4$  或  $-\text{N}(\text{R}_4)\text{PG}_2$ , 其中  $\text{PG}_2$  是氨基保护基 (如烯丙基氧基羰基、苄基氧基羰基、9-苄基甲基羰基、叔丁氧基羰基或苄基),

[0315] L4 是卤素原子,

[0316] L5 是  $\text{CH}_2$  或  $\text{O}$ 。

[0317] 式 XIII 的化合物与式 XVIII 的卤化物之间的反应生成式 XIX 的化合物, 该反应在存在碱如碳酸钾、碳酸铯、三乙胺或氢化钠的情况下在干燥的非质子溶剂如二氯甲烷或 N,N-二甲基甲酰胺中于  $-20^\circ\text{C}$  至  $80^\circ\text{C}$  的温度下进行。

[0318] 其中 A2 是  $-\text{CH}_2-$  的式 XX 的化合物可由其中 L3 是卤素原子且 L5 是  $\text{CH}_2$  的式 XIX 的化合物获得。分子内偶联反应在存在钯催化剂如乙酸钯 (II) 和碱如三乙胺的情况下在溶剂如 N,N-二甲基甲酰胺、二氯甲烷、四氢呋喃中于  $20^\circ\text{C}$  至  $120^\circ\text{C}$  的温度下进行。进一步通过用贵金属催化剂 (例如在活性炭上的钯) 进行的氢解还原, 生成式 XX 的化合物。

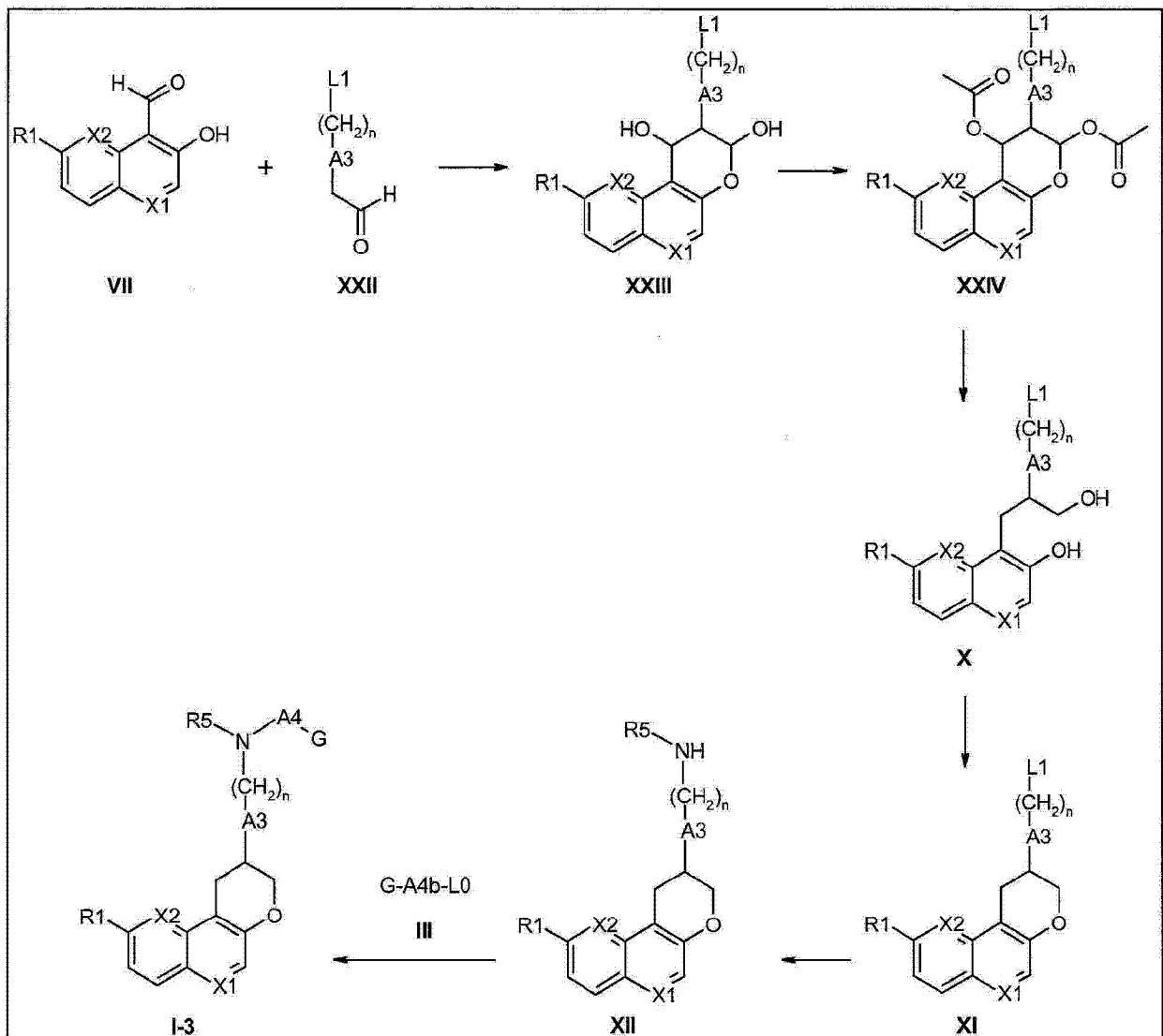
[0319] 其中 A2 是  $-\text{N}-\text{R}_4$  的式 XX 的化合物可由其中 L3 是  $-\text{NHR}_4$  或  $-\text{N}(\text{R}_4)\text{PG}_2$  且 L5 是  $\text{O}$  的式 XIX 的化合物获得。当 L3 是  $-\text{N}(\text{R}_4)\text{PG}_2$  时, 首先按照之前针对式 II-1 的化合物的制备所述的标准条件除去保护基  $\text{PG}_2$ 。在该阶段, 分子内还原氨基化按照之前针对式 VI-1 的化合物的制备所述的操作进行。

[0320] 作为替代选择,其中 A2 是 -N-R4 的式 XX 的化合物可如下由其中 L3 是 -NHR4 或 -N(R4)PG2 且 L5 是 O 的式 XIX 的化合物获得:首先使用硼或铝氢化物还原剂如硼氢化钠、硼氢化锂或氢化铝锂在溶剂如四氢呋喃或乙醚中于 -20°C 至 40°C 将酮还原成相应的醇。将生成的羟基活化,然后分别除去保护基 PG2 和环化(如之前针对流程 4 中式 XVI 的化合物的制备所述的那样),生成期望的式 XX 的化合物。

[0321] 在流程 5 中,对于所有其它步骤而言,可按照上文针对流程 1 和 2 所述的方法来制备式 I-5 的化合物。

[0322] 其中 A1 是 -O- 且 A2 是 -CH<sub>2</sub>- 的式 I 的化合物可以如下面的流程 6 中所概述的那样获得。

[0323]



[0324] 流程 6

[0325] 在流程 6 中,所有符号如上文所定义。

[0326] 式 VII 的亲电化合物与式 XXII 的化合物之间的羟醛反应使得生成式 XXIII 的化合物。该反应在存在催化量的手性仲胺如 L-脯氨酸的情况下、于 -20°C 至 40°C 的温度下、在非质子溶剂如丙酮、N,N-二甲基甲酰胺或二甲基亚砜中进行(参见 Z. G. Hajos 和 D. P. Parrish, J. Org. Chem., 1974, 39, 1615; B. List, R. A. Lerner 和 C. F. Barbas, J. Am.

Chem. Soc., 2000, 122, 2395)。

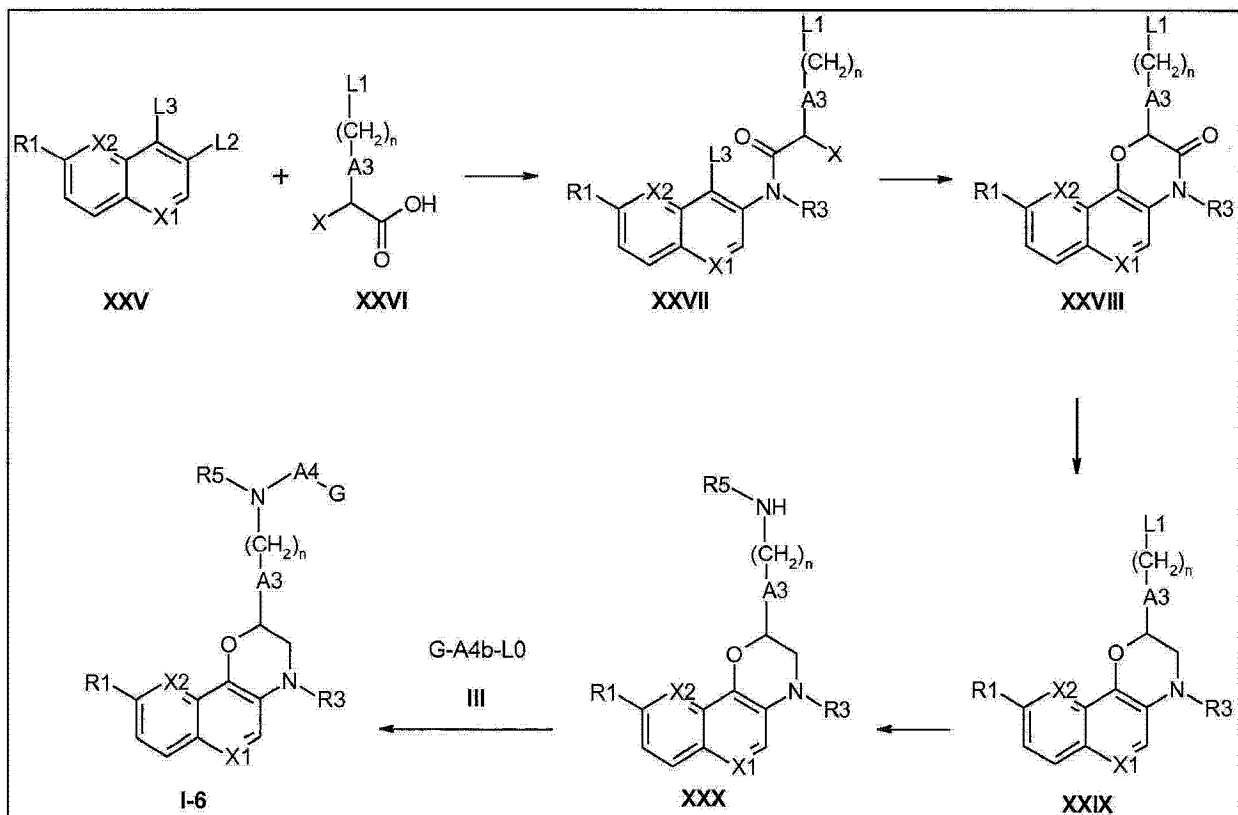
[0327] 式 XXIII 的化合物的乙酰化生成式 XXIV 的化合物,所述乙酰化在存在乙酸酐和有机碱如吡啶或三乙胺的情况下、使用或不使用溶剂、于 20°C 至 120°C 进行。

[0328] 将式 XXIV 的化合物进一步用贵金属催化剂(例如在活性炭上的钯或钯氢氧化物)进行氢解,然后进行还原步骤(按照之前针对流程 3 中式 X 的化合物的制备所述的标准条件),生成式 X 的化合物。

[0329] 在流程 6 中,对于所有其它步骤而言,可以按照上文针对流程 1 至 3 所述的方法来制备式 I-3 的化合物。

[0330] 其中 A1 是 -N-R3 且 A2 是 -O- 的式 I 的化合物可以如下面的流程 7 中所概述的那样获得。

[0331]



[0332] 流程 7

[0333] 在流程 7 中, X1、X2、A3、R1、R3、R5、A4、G 和 n 如式 I 中所述,

[0334] L1 如上文所定义,

[0335] L2 是 -NHR3 或 -N(R3)PG2, 其中 PG2 是氨基保护基(如烯丙基氧基羰基、苄基氧基羰基、9-苄基甲基羰基、叔丁氧基羰基或苄基),

[0336] L3 是 -OH 或 -OPG3, 其中 PG3 是酚保护基(如苄基、烯丙基、四氢吡喃基、叔丁基二甲基硅烷基),

[0337] X 是卤素原子。

[0338] 式 XXVII 的化合物可由式 XXV 和 XXVI 的化合物获得。当 L2 是 -N(R3)PG2 时,首先按照之前针对式 II-1 化合物的制备所述的标准条件除去保护基 PG2。在该阶段,按照上文针对式 I-1 的化合物的合成所述的方法进行肽偶联。

[0339] 式 XXVIII 的化合物可由式 XXVII 的化合物获得。当 L3 是 -OPG3 时,首先按照标准条件除去保护基 PG。

[0340] 例如,苄基通过用贵金属催化剂(例如在活性炭上的钯或氢氧化钯)氢解被除去;烯丙基在存在钯盐如乙酸钯或四(三苯膦)钯(0)和烯丙基阳离子清除剂如吗啉、吡咯烷、双甲酮或三丁基锡烷的情况下于 0°C 至 70°C 在溶剂如四氢呋喃中被除去;四氢吡喃基在存在草酸水溶液的情况下于 50°C 至 90°C 在溶剂如甲醇中被除去;叔丁基二甲基硅烷基使用氟阴离子源如氟化四丁基铵的情况下在溶剂如四氢呋喃或 N,N-二甲基甲酰胺中或在于乙腈中的氢氟酸中于 0°C 至 40°C 被除去。另外的除去酚保护基的方法已经在以下文献中描述:Protective Groups in Organic Synthesis,第 3 版,T.W. Greene 和 P.G.M. Wuts 编辑,John Wiley&Sons 出版,1999。

[0341] 进一步的分子内取代于 -20°C 至 100°C 的温度在干燥的非质子溶剂如二氯甲烷、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷或四氢呋喃中在存在无机碱如碳酸钾、碳酸铯或氢化钠或者有机碱如三乙胺或 N,N-二异丙基乙胺的情况下进行。

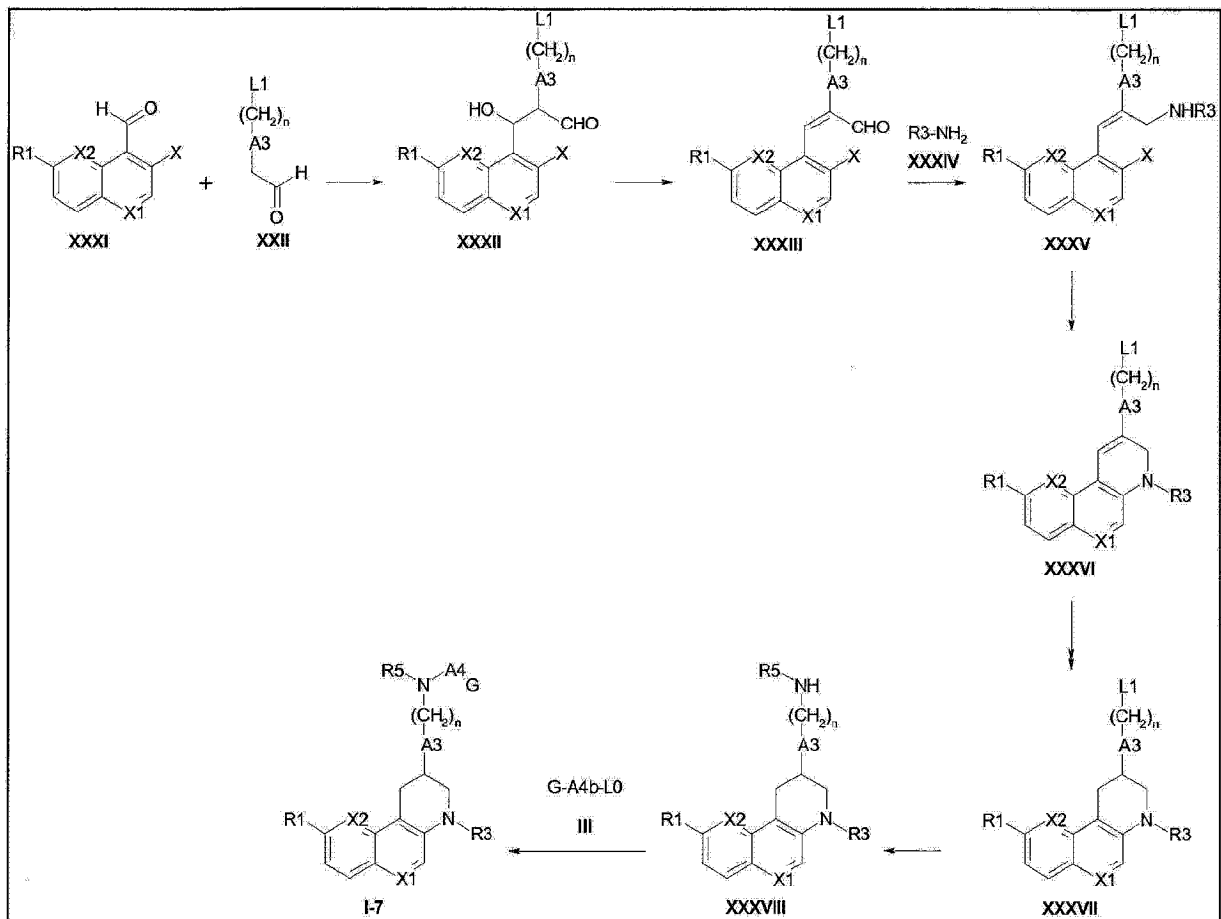
[0342] 将所生成的式 XXVIII 的酰胺用乙硼烷、硼烷-四氢呋喃或硼烷二甲硫复合物在溶剂如四氢呋喃中于 -10°C 至 60°C 还原。将该反应进一步于 0°C 至 50°C 用稀盐酸处理,生成式 XXIX 的化合物。

[0343] 在流程 7 中,对于所有其它步骤而言,可以按照上文针对流程 1 和 2 所述的方法来制备式 I-6 的化合物。

[0344] 其中 A1 表示 -N-R3 且 A2 是 -CH<sub>2</sub>- 的式 I 的化合物也可以如下面的流程 8 中所概述的那样获得。

[0345]





[0346] 流程 8

[0347] 在流程 8 中, X 是卤素原子, 且所有其它符号如上文所定义。

[0348] 式 XXXII 的化合物可以按照之前针对式 XXIII 的化合物的制备所述的羟醛反应条件由式 XXXI 和 XXII 的化合物获得。按照之前针对式 XXIV 的化合物的制备所述的反应条件进一步乙酰化, 生成式 XXXIII 的消除产物。

[0349] 在该阶段, 式 XXXIII 的醛与式 XXXIV 的胺之间的还原氨基化按照上文针对式 VI-1 的化合物的合成所述的方法进行。

[0350] 然后, 通过在存在无机碱如碳酸钾或碳酸铯、氢化钠或氢氧化钠的情况下在溶剂如四氢呋喃、N, N-二甲基甲酰胺或丙酮中于 -20°C 至 100°C 的温度下进行分子内环化生成式 XXXVI 的化合物。

[0351] 将溶解在溶剂如甲醇、乙酸乙酯或四氢呋喃中的式 XXXVI 的不饱和的衍生物用贵金属催化剂如在活性炭上的钯或氢氧化钯、氧化铂或阮内镍氢化, 生成式 XXXVII 的化合物。或者, 该还原可以使用在活性炭上的钯和甲酸铵作为氢源通过催化转移氢化来进行。

[0352] 在流程 8 中, 对于所有其它步骤而言, 可以按照上文针对流程 1 和 2 所述的方法来制备式 I-7 的化合物。

[0353] 除非另有说明, 否则所需的起始的式 IV、VII、XIII、XXV 和 XXXI 的化合物是按照或修改科学文献中所述的操作制备的, 所述科学文献例如 J. Org. Chem., 1953, 18 (5), p. 552; J. Med. Chem., 1988, 31 (3), p. 688; Synthesis, 2004, 1, p. 121; Organic Synthesis Coll., 1960, vol. 40, p. 54; PCT 公开 No. W093/20055、W02005/004808。

[0354] 除非另有说明, 否则所需的起始的式 V、VIII 和 XXII 的衍生物是可商购获得的

或者是按照或调整科学文献中所述的合成操作制备的,所述科学文献例如 J. Med. Chem. , 2007, 50 (15), p. 3561 ;PCT 公 开 No. W02009/012647、W02008/003690、W02005/077932、US2005/0101644。

[0355] 除非另有说明,否则式 III-1、III-2 和 III-3 的化合物是可商购获得的或者可以通过专利文献中所述的操作获得,所述专利文献例如 PCT 公开 No. W02007/093507、W02007/052843、W02006/105289、W02006/038734、W02006/021448、W02004/058144、W02004/002992、W002/34754。

[0356] 当需要旋光活性形式的本发明的化合物时,其可以通过使用纯对映异构体或非对映异构体作为起始材料进行上述操作之一或者通过使用标准操作拆分终产物或中间体的对映异构体或非对映异构体的混合物来获得。对映异构体的拆分可以通过在手性固相如 REGIS PIRKLE COVALENT (R-R) WHELK-02, 10  $\mu$  m, **100 Å**, 250  $\times$  21. 1mm 柱上进行色谱法来实现。作为替代选择,立体异构体的拆分可以通过用手性酸如樟脑磺酸制备和选择性结晶手性中间体或手性产物的非对映异构的盐来获得。作为替代选择,可以使用立体选择性合成方法,例如通过在反应序列中酌情使用保护基的手性变型、手性催化剂或手性试剂来进行立体选择性合成方法。

[0357] 酶技术也可以用于制备旋光活性化合物和 / 或中间体。

[0358] 本发明的其它方面包括:

[0359] ● 包含式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物以及药学上可接受的载体的药物组合物;

[0360] ● 用作药剂、特别是用于治疗细菌感染的药剂的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物;和

[0361] ● 式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物在制备药剂中的用途,所述药剂用于治疗由细菌引起的感染性疾病。

[0362] 下面的表 1 中所给出的所有列出的化合物除了实施例 25 和 56 外均对治疗由金黄色葡萄球菌和 / 或表皮葡萄球菌引起的感染特别有利,并且对所述菌株表现出概括而言  $\leq 8\text{mg/L}$  的 MIC。

[0363] 下面的表 1 中所给出的编号 1-19、50、54-55、57、59、61-65、67-75、77-78 的化合物对治疗由金黄色葡萄球菌和 / 或表皮葡萄球菌和 / 或肺炎链球菌引起的感染特别有利,并且对所述菌株表现出概括而言  $\leq 8\text{mg/L}$  的 MIC。

[0364] 下面的表 1 中所给出的编号 1-6、11、17、18、27、28、35、36、39、45、46、54、64 的化合物对治疗由金黄色葡萄球菌和 / 或表皮葡萄球菌和 / 或肺炎链球菌和 / 或大肠埃希氏菌引起的感染特别有利,并且对所述菌株表现出概括而言  $\leq 8\text{mg/L}$  的 MIC。

[0365] 一般而言,式 (I) 化合物可以使用已知的且可接受的方法单独施用或者任选地还与其它所需的活性剂组合施用。这类治疗上有用的物质可以例如通过下列途径之一施用:口服施用,例如以糖衣丸 (dragee)、包衣片剂、丸剂、半固体物质、软或硬胶囊、溶液、乳剂或混悬剂的形式口服施用;胃肠外施用,例如以注射溶液的形式胃肠外施用;以栓剂的形式直肠施用;吸入施用,例如以粉末制剂或喷雾剂的形式吸入施用;透皮施用或鼻内施用。

[0366] 为了制备这类片剂、丸剂、半固体物质、包衣片剂、糖衣丸和硬明胶胶囊剂,可以将治疗上可用的产物与药理学上惰性的无机或有机的药物载体物质、例如与乳糖、蔗糖、葡萄

糖、明胶、麦芽、硅胶、淀粉或其衍生物、滑石粉、硬脂酸或其盐、脱脂奶粉等混合。为了制备软胶囊,可以使用药物载体物质例如植物油、石油、动物或合成的油、蜡、脂肪和多元醇。

[0367] 为了制备液体溶液和糖浆,可以使用药物载体物质例如水、醇、盐水溶液、右旋糖水溶液、多元醇、甘油、植物油、石油和动物或合成的油。

[0368] 对于栓剂而言,可以使用药物载体物质例如植物油、石油、动物或合成的油、蜡、脂肪和多元醇。

[0369] 对于气雾剂制剂,可以使用适合用于该目的的压缩气体例如氧、氮和二氧化碳。药学上可接受的物质还可包括用于防腐和稳定的添加剂、乳化剂、甜味剂、矫味剂、改变渗透压的盐、缓冲剂、包囊添加剂和抗氧化剂。

[0370] 也包括在本发明中的与其它治疗剂的组合可以包含一种、两种或更多种其它抗微生物和抗真菌的活性成分。

[0371] 为了预防和 / 或治疗细菌感染,本发明的生物学活性化合物的剂量可以在宽限度内变化,并且可以根据个体要求进行调整。一般而言,每天 10mg 至 4000mg 的剂量是合适的,优选的剂量是每天 50-3000mg。在合适的情况下,所述剂量也可以低于或高于所述值。日剂量可以以单剂量或以多剂量的形式施用。典型的单个剂量含有约 50mg、100mg、250mg、500mg、1g 或 2g 活性成分。

## 实施例

[0372] 在下面的实施例中描述了本发明的具体实施方案,这些实施例用于更详细地阐述本发明:

[0373] 一般而言,所有试剂和溶剂均以从商业供应商处接收的形式使用;反应常规地用无水溶剂在充分干燥的玻璃器皿中在氩气或氮气气氛下进行;蒸发是通过在减压下旋转蒸发来进行的,后处理操作是在过滤除去残余固体后进行的;所有温度均以 $^{\circ}\text{C}$ 给出;除非另有说明,否则操作是在室温下进行的,室温典型地在 18-25 $^{\circ}\text{C}$  范围内;柱色谱法(通过闪式操作)用于纯化化合物,是用 Merck 硅胶 60(70-230 目 ASTM) 进行的,另有说明的除外;一般而言,反应过程用 TLC、HPLC 或 LC/MS 追踪,给出反应时间仅用于举例说明;给出收率仅用于举例说明,并不必然是可达到的最大收率;本发明的终产物的结构一般是用 NMR 和质谱技术证明的。质子 NMR 谱是在 Bruker 400MHz 光谱仪上记录的。化学位移( $\delta$ )是用相对于作为内标的 Me<sub>4</sub>Si 的 ppm 报告的, J 值的单位是赫兹(Hz)。每个峰被表示为宽单峰(br)、单峰(s)、双峰(d)、双二重峰(dd)、三二重峰(td)或多重峰(m)。质谱图是用 q-Tof Ultima(Waters AG) 质谱仪以正 ESI 模式产生的。该系统装配有标准的 Lockspray 界面;每个中间体被纯化至符合随后的步骤所要求的标准,并且足够详细地被表征以确证所归属的结构是正确的;在非手性相上的分析型和制备型 HPLC 是用基于 RP-C18 的色谱柱进行的;使用了下面的缩略语:

[0374] 丙酮-d<sub>6</sub>: 氘代丙酮

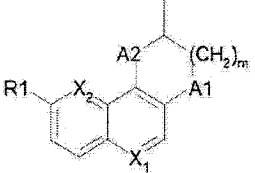

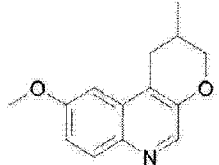
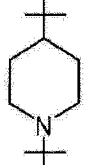
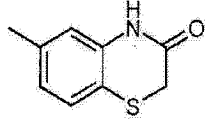
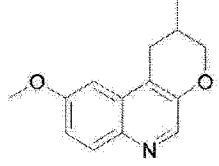
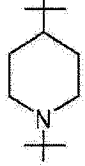
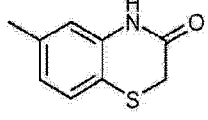
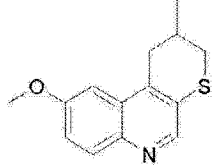
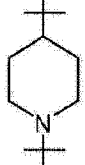
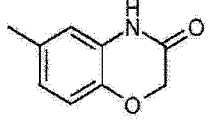
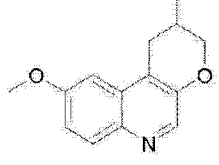
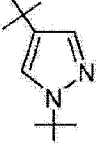
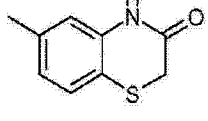
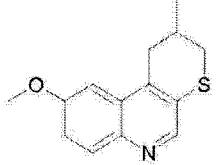
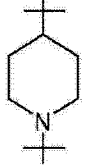
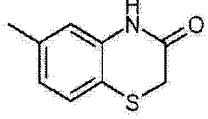
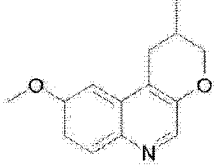
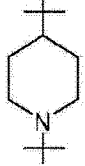
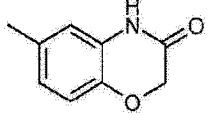
[0375] CDCl<sub>3</sub>: 氘代氯仿

[0376] DMSO-d<sub>6</sub>: 氘代二甲基亚砷

[0377] ELSD: 蒸发光散射检测

[0378] HPLC: 高效液相色谱

- [0379] J : 偶合常数
- [0380] LC/MS : 与质谱偶联的液相色谱
- [0381] MeOH-d4 : 氘代甲醇
- [0382] Me<sub>4</sub>Si : 四甲基硅烷
- [0383] MS : 质谱
- [0384] NMR : 核磁共振
- [0385] TLC : 薄层色谱
- [0386] 下面的实施例涉及表 1 中所示的式 I 化合物 :
- [0387] 表 1 : 例举的化合物
- [0388]

实施例			n	R5	A4	G
1			0	H	C=O	
2			0	H	-CH <sub>2</sub> -	
3			0	H	-CH <sub>2</sub> -	
4			0	H	C=O	
5			0	H	-CH <sub>2</sub> -	
6			0	H	C=O	

[0389]

7			0	H	C=O	
8			0	H	C=O	
9			0	H	C=O	
10			0	H	C=O	
11			0	H	-CH <sub>2</sub> -	
12			0	H	-CH <sub>2</sub> -	
13			0	H	C=O	
14			0	H	C=O	
15			0	H	C=O	

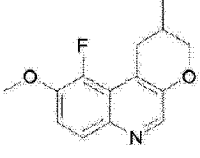
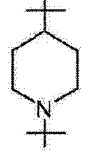
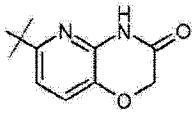
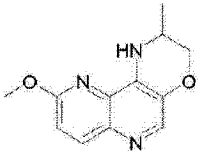
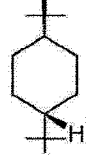
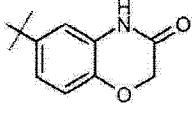
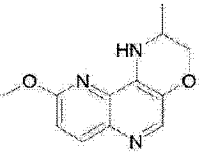
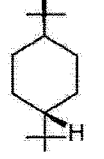
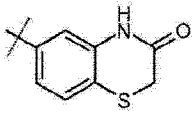
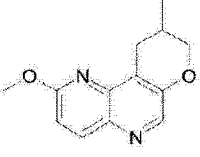
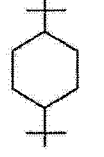
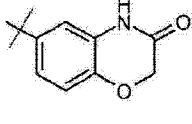
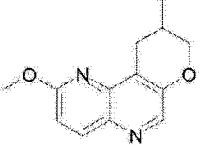
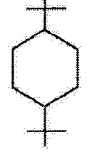
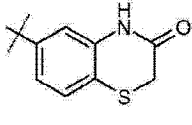
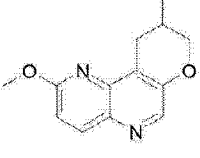
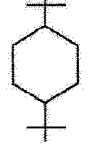
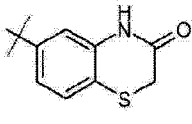
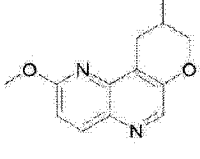
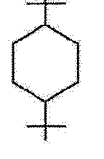
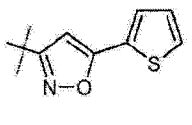
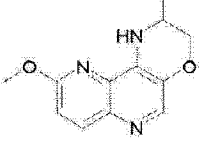
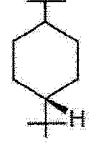
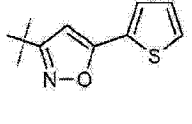
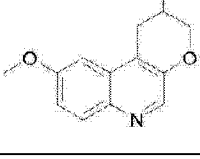
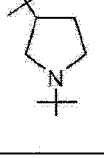
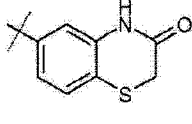
[0390]

16			0	H	C=O	
17			0	H	-CH <sub>2</sub> -	
18			0	H	-CH <sub>2</sub> -	
19			0	H	C=O	
20			0	H	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> - S	
21			0	H	C=O	
22			0	H	C=O	
23			0	H	C=O	
24			0	H	C=O	

[0391]

25			0	H	C=O	
26			0	H	C=O	
27			0	H	C=O	
28			0	H	C=O	
29			0	H	C=O	
30			0	H	C=O	
31			0	H	C=O	
32			0	H	C=O	
33			0	H	C=O	

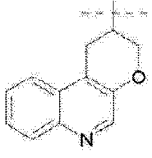
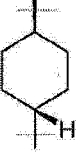
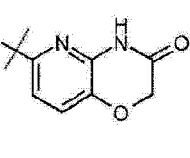
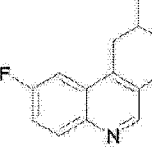
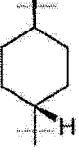
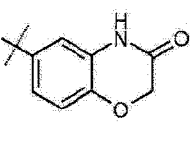
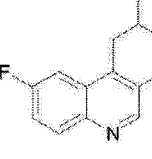

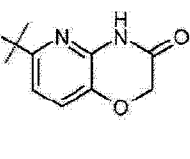
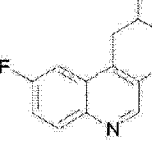

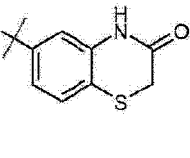
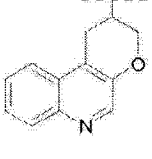
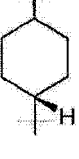
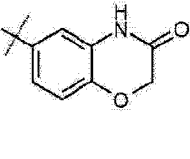
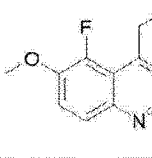
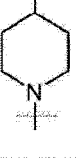
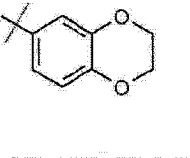
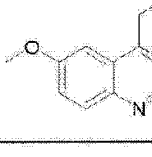
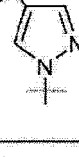
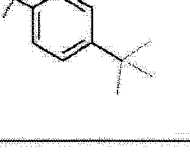
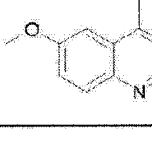

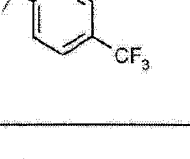
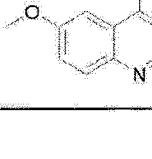

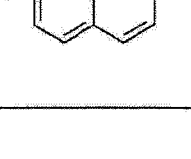


34			0	H	C=O		
35			0	H	C=O		
36			0	H	C=O		
37			0	H	C=O		
[0392]	38			0	H	C=O	
39			0	H	-CH <sub>2</sub> -		
40			0	H	C=O		
41			0	H	C=O		
42			0	H	C=O		

[0393]

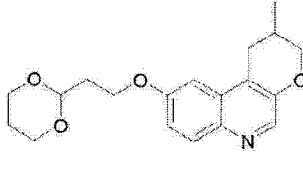
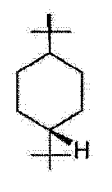
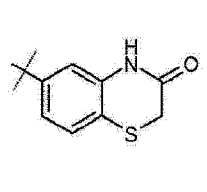
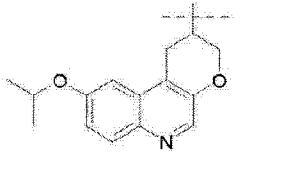
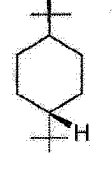
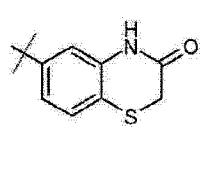
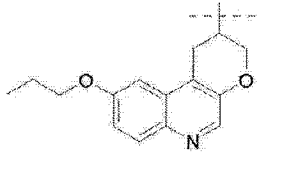
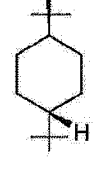
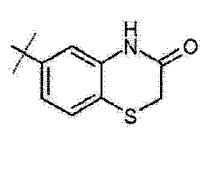
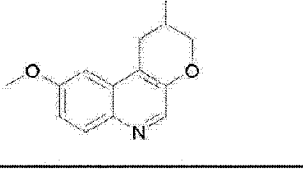
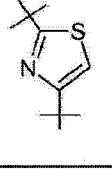
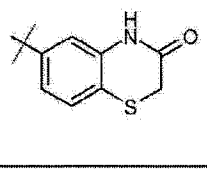
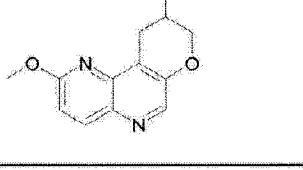
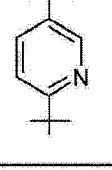
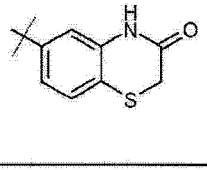
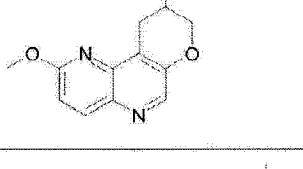
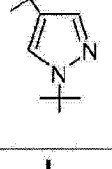
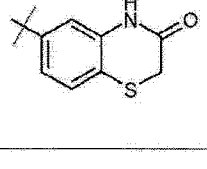
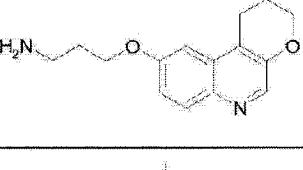
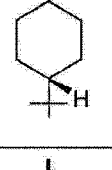
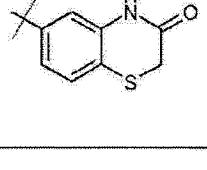
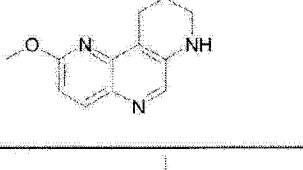
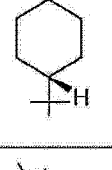
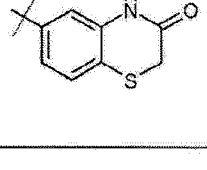
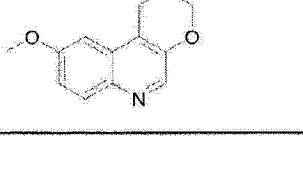
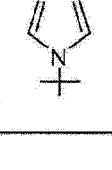
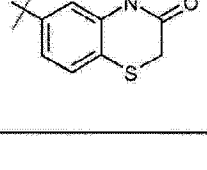
43			0	H	C=O	
44			0	H	C=O	
45			0	H	-CH <sub>2</sub> -	
46			0	H	C=O	
47			0	H	C=O	
48			0	H	C=O	
49			0	H	C=O	
50			0	H	C=O	

[0394]

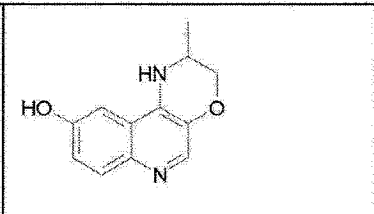
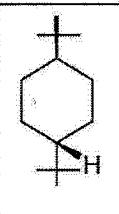
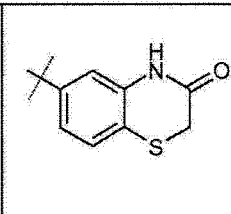
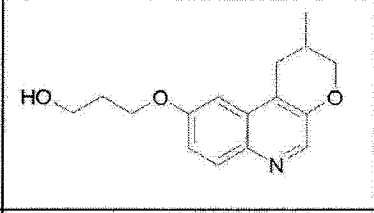
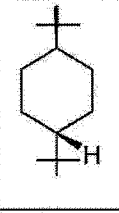
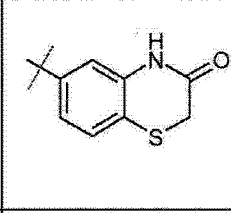
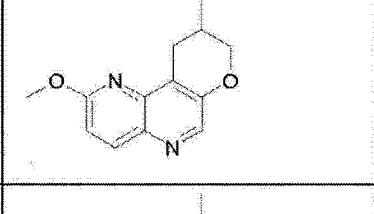
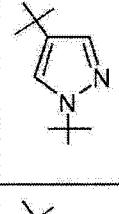
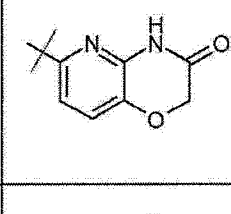
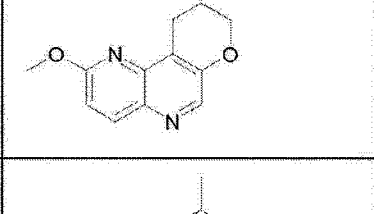
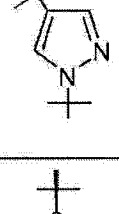
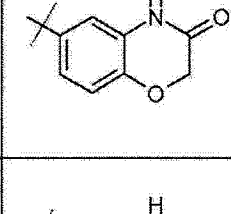

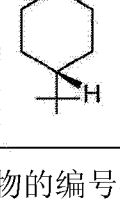
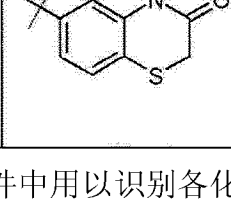
51			0	H	C=O	
52			0	H	C=O	
53			0	H	C=O	
54			0	H	-CH <sub>2</sub> -	
55			0	H	C=O	
56			0	H	C=O	
57			0	H	-CH <sub>2</sub> -	
58			0	H	-CH <sub>2</sub> -	
59			0	H	-CH <sub>2</sub> -	

[0395]

60			0	H	C=O	
61			0	H	C=O	
62			0	H	C=O	
63			0	H	C=O	
64			0	H	C=O	
65			0	H	C=O	
66			0	H	C=O	
67			0	H	C=O	
68			0	H	C=O	

69			0	H	C=O		
70			0	H	C=O		
71			0	H	C=O		
72			0	H	C=O		
[0396]	73			0	H	C=O	
74			0	H	-CH <sub>2</sub> -		
75			0	H	C=O		
76			0	H	C=O		
77			0	H	C=O		

[0397]

78			0	H	C=O	
79			0	H	C=O	
80			0	H	-CH <sub>2</sub> -	
81			0	H	-CH <sub>2</sub> -	
82			0	H	C=O	

[0398] 表1的最左栏中所用的式 I 化合物的编号被用在整个申请文件中用以识别各化合物。

[0399] 实施例 1:3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-甲酸[1-(6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-基)-哌啶-4-基]-酰胺:

[0400] 3-氯-2-氧代-丙酸的制备:

[0401] 将 2-氧代-丙酸 (50.0g, 568mmol, 1.0eq) 在亚硫酸氯 (79.0g, 585mmol, 1.03eq) 中的溶液于室温搅拌 60 小时。将反应混合物在真空下干燥, 得到粗品 3-氯-2-氧代-丙酸, 为淡黄色粘稠的油 (60.0g, 86% 收率)。

[0402] 3-羟基-6-甲氧基喹啉-4-甲酸的制备:

[0403] 于室温向搅拌着的 5-甲氧基-7H-吡啶-2,3-二酮 (10.0g, 56.45mmol, 1.0eq) 和氢氧化钾 (30.5g, 543.6mmol, 9.6eq) 在水 (60mL) 中的溶液中滴加 3-氯-2-氧代-丙酸 (11.46g, 91.10mmol, 1.61eq)。于室温搅拌 6 天后, 加入亚硫酸氢钠 (2.3g, 22.10mmol, 0.4eq) 在水 (4mL) 中的溶液, 通过加入浓盐酸 (12N, 30mL) 酸化反应混合物。通过过滤收集所得的黄色沉淀物, 用饱和二氧化硫水溶液和水洗涤, 然后用柱色谱 (硅胶, 洗脱液: 乙酸乙酯: 乙腈: 甲醇: 水, 70 : 5 : 2.5 : 2.5, v/v/v/v) 纯化, 得到 3-羟基-6-甲氧基喹啉-4-甲酸, 为淡棕色固体 (2.66g, 21% 收率)。

[0404] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 8.55 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.66 (s,

1H), 7.20 (d, J = 8.8Hz, 1H), 3.84 (s, 3H)。

[0405] MS m/z (-ESI) : 217.9 [M-H]<sup>-</sup>。

[0406] 3-羟基-6-甲氧基喹啉-4-甲酸甲酯的制备:

[0407] 于室温向搅拌着的3-羟基-6-甲氧基喹啉-4-甲酸(14.5g, 66.15mmol, 1.0eq)在甲醇(250mL)中的混悬液中滴加浓硫酸(36N, 50mL), 将所得的混合物于65℃加热36小时。然后蒸发掉溶剂, 通过滴加0℃的饱和碳酸氢钠水溶液淬灭残余物。通过过滤收集所得的沉淀物, 在真空下干燥, 得到3-羟基-6-甲氧基喹啉-4-甲酸甲酯, 为灰白色粉末(15.0g, 97%收率)。

[0408] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, 丙酮-d<sub>6</sub>) δ ppm : 8.56 (s, 1H), 8.00 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 2.4, 9.2Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.95 (s, 3H)。

[0409] MS m/z (+ESI) : 234.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[0410] 4-羟基甲基-6-甲氧基-喹啉-3-醇的制备:

[0411] 于0℃向搅拌着的氢化铝锂(1.63g, 42.88mmol, 2.0eq)在四氢呋喃(200mL)中的溶液中加入3-羟基-6-甲氧基喹啉-4-甲酸甲酯(5g, 21.44mmol, 1.0eq)在四氢呋喃(40mL)中的溶液。于0℃搅拌1小时后, 用冰-水(5mL)小心地淬灭反应混合物。于室温搅拌30分钟后, 通过加入1N盐酸水溶液将pH调至6, 将所得的混合物过滤, 浓缩滤液, 得到4-羟基甲基-6-甲氧基-喹啉-3-醇, 为黄色固体(4g, 90%收率)。

[0412] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, 丙酮-d<sub>6</sub>) δ ppm : 8.40 (s, 1H), 7.81 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 2.4, 9.2Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.92 (s, 3H)。

[0413] MS m/z (+ESI) : 206.2 [M+H]<sup>+</sup>。

[0414] 3-羟基-6-甲氧基-喹啉-4-甲醛的制备:

[0415] 于室温向搅拌着的4-羟基甲基-6-甲氧基-喹啉-3-醇(220mg, 0.75mmol, 1.0eq)在丙酮(30mL)中的溶液中加入二氧化锰(650mg, 7.5mmol, 10.0eq)。于室温搅拌2小时后, 通过decalite过滤反应混合物, 浓缩滤液, 得到残余物, 将其用柱色谱(硅胶, 洗脱液: 己烷: 丙酮, 1 : 1, v/v)纯化, 得到3-羟基-6-甲氧基-喹啉-4-甲醛, 为黄色固体(85mg, 34%收率)。

[0416] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, 丙酮-d<sub>6</sub>) δ ppm : 11.04 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.15 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.93 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 2.4, 9.2Hz, 1H), 3.99 (s, 3H)。

[0417] MS m/z (+ESI) : 204.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[0418] 6-甲氧基-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-甲腈的制备:

[0419] 于室温向搅拌着的3-羟基-6-甲氧基-喹啉-4-甲醛(2.5g, 12.3mmol, 1.0eq)在丙烯腈(25mL)中的混悬液中加入1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷(345mg, 3.07mmol, 0.25eq), 将所得的混合物于回流下加热60小时。然后将反应混合物冷却至室温, 用乙酸乙酯(3×100mL)和1N氢氧化钠水溶液(50mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到残余物, 将其用柱色谱(硅胶, 洗脱液: 己烷: 乙酸乙酯, 5 : 1, v/v)纯化, 得到6-甲氧基-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-甲腈, 为淡黄色固体(2.3g, 78%收率)。

[0420] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, 丙酮-d<sub>6</sub>) δ ppm : 8.44 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.88 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 2.4, 9.2Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.99 (s, 3H)。

[0421] MS m/z (+ESI) : 239.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0422] 6-甲氧基-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-甲酸的制备:

[0423] 于室温向搅拌着的6-甲氧基-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-甲腈(9.5g, 39.87mmol, 1.0eq)在四氢呋喃(190mL)中的溶液中加入10%氢氧化钠水溶液(950mL),将所得的混合物于回流下加热8小时。然后将反应混合物冷却至室温,用2N盐酸水溶液酸化至pH = 6,通过过滤收集所得的沉淀物,得到6-甲氧基-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-甲酸,为黄色固体(6.7g, 65%收率)。

[0424]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm :8.43(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.82(d, J = 9.2Hz, 1H), 7.47(s, 1H), 7.23(d, J = 9.2Hz, 1H), 5.05(s, 2H), 3.97(s, 3H)。

[0425] MS m/z(+ESI) :258.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0426] 6-甲氧基-4H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-酮的制备:

[0427] 于室温向搅拌着的6-甲氧基-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-甲酸(20mg, 0.08mmol, 1.0eq)在二氯甲烷(1mL)中的溶液中加入三乙胺(13 $\mu$ L, 0.09mmol, 1.2eq),然后加入叠氮基磷酸二苯酯(23mg, 0.08mmol, 1.0eq)在甲苯(1.5mL)中的溶液。于80 $^{\circ}$ C搅拌1小时30分钟后,加入6M盐酸水溶液(0.5mL),将所得的混合物于90 $^{\circ}$ C加热2小时。然后将反应混合物冷却至室温,用乙酸乙酯(3 $\times$ 10mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到残余物,将其用柱色谱(硅胶,洗脱液:乙酸乙酯)纯化,得到6-甲氧基-4H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-酮,为黄色半固体(5mg, 28%收率)。

[0428]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 丙酮-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm :8.51(s, 1H), 7.94(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.26(d, J = 9.2Hz, 1H), 7.25(s, 1H), 4.63(s, 2H), 3.98(s, 5H)。

[0429] MS m/z(+ESI) :230.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0430] [1-(6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-基)-哌啶-4-基]-氨基甲酸叔丁酯的制备:

[0431] 于室温向搅拌着的6-甲氧基-4H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-酮(87mg, 0.38mmol, 1.0eq)在四氢呋喃(6mL)中的溶液中加入哌啶-4-基-氨基甲酸叔丁酯(76mg, 0.38mmol, 1.0eq)在1,2-二氯乙烷(1mL)中的溶液,然后加入乙酸(5 $\mu$ L, 0.08mmol, 0.2eq),将所得的混合物于回流下加热3小时。然后将反应混合物冷却至室温,然后加入氰基硼氢化钠(48mg, 0.76mmol, 2.0eq)在甲醇(1mL)中的溶液。于室温搅拌15小时后,蒸发掉溶剂,得到残余物,将其用制备型HPLC纯化,得到[1-(6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-基)-哌啶-4-基]-氨基甲酸叔丁酯,为淡黄色固体(10mg, 6%收率)。

[0432]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm :8.30(s, 1H), 7.82(d, J = 9.3Hz, 1H), 7.20(m, 2H), 6.77(d, J = 5.6Hz, 1H), 4.42(d, J = 10.9Hz, 1H), 4.00(m, 1H), 3.93(s, 3H), 3.18(m, 1H), 3.00(m, 4H), 2.35(m, 2H), 1.72(m, 2H), 1.39(m, 12H)。

[0433] MS m/z(+ESI) :414.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0434] 1-(6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-基)-哌啶-4-基胺的制备:

[0435] 于0 $^{\circ}$ C向搅拌着的[1-(6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-基)-哌啶-4-基]-氨基甲酸叔丁酯(500mg, 1.05mmol, 1.0eq)在二氯甲烷(50mL)中的溶液中加入三氟乙酸(1.23mL, 15.78mmol, 15.0eq)。于室温搅拌15小时后,用二氯甲烷(3 $\times$ 30mL)和水(30mL)萃取反应混合物,通过加入1N氢氧化钠水溶液将pH调至12。将合并的有机层用硫



酸钠干燥,过滤并浓缩,得到 1-(6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-基)-哌啶-4-基胺,为棕色固体(325mg,84%收率)。

[0436]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm :8.32(s, 1H), 7.82(d, J = 9.7Hz, 1H), 7.20(m, 2H), 4.42(d, J = 11.3Hz, 1H), 3.99(m, 1H), 3.91(s, 3H), 3.18(m, 1H), 2.98(m, 4H), 2.61(m, 1H), 2.33(m, 2H), 1.72(m, 2H), 1.23(m, 2H)。

[0437] MS m/z(+ESI) :314.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0438] 3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-甲酸[1-(6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-基)-哌啶-4-基]-酰胺的制备:

[0439] 于室温向搅拌着的 1-(6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-基)-哌啶-4-基胺(50mg, 0.14mmol, 1.0eq) 在 N,N-二甲基甲酰胺(3mL) 中的溶液中加入 3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-甲酸(31mg, 0.14mmol, 1.0eq), 然后加入 1-羟基苯并三唑(21mg, 0.15mmol, 1.1eq)、N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(31mg, 0.16mmol, 1.15eq) 和 N,N-二异丙基乙胺(53  $\mu$ L, 0.31mmol, 2.25eq)。于室温搅拌 15 小时后,蒸发掉溶剂,将残余物用二氯甲烷(3 $\times$ 10mL) 和水(10mL) 萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗产物,将其用制备型 HPLC 纯化,得到 3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-甲酸[1-(6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-基)-哌啶-4-基]-酰胺,为灰白色冻干的粉末(24mg, 33%收率)。

[0440]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm :10.66(br, 1H), 8.33(s, 1H), 8.24(d, J = 7.6Hz, 1H), 7.81(d, J = 9.0Hz, 1H), 7.42(m, 2H), 7.38(m, 1H), 7.20(m, 2H), 4.47(d, J = 11.0Hz, 1H), 4.02(m, 1H), 3.93(s, 3H), 3.78(m, 1H), 3.50(s, 2H), 3.20(m, 1H), 3.08(m, 2H), 3.00(m, 2H), 2.42(m, 2H), 1.81(m, 2H), 1.58(m, 2H)。

[0441] MS m/z(+ESI) :505.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0442] 实施例 2:6-[[1-(6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-基)-哌啶-4-基氨基]-甲基]-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮:

[0443] 于室温向搅拌着的 1-(6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-基)-哌啶-4-基胺(50mg, 0.14mmol, 1.0eq) 在 1,2-二氯乙烷(3mL) 和甲醇(1.5mL) 中的溶液中加入 3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-甲酰胺(28mg, 0.14mmol, 1.0eq), 然后加入乙酸(9  $\mu$ L, 0.16mmol, 1.15eq) 和氰基硼氢化钠(12mg, 0.18mmol, 1.3eq)。于室温搅拌 15 小时后,用二氯甲烷(3 $\times$ 10mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液(10mL) 萃取反应混合物。将合并的有机层用硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到残余物,将其用制备型 HPLC 纯化,得到 6-[[1-(6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-基)-哌啶-4-基氨基]-甲基]-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮,为灰白色冻干的固体(25mg, 36%收率)。

[0444]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm :10.50(br, 1H), 8.32(s, 1H), 7.82(d, J = 7.4Hz, 1H), 7.20(m, 3H), 6.97(m, 2H), 4.42(d, J = 11.4Hz, 1H), 4.00(m, 1H), 3.91(s, 3H), 3.68(s, 2H), 3.42(s, 2H), 3.10(m, 1H), 3.00(m, 4H), 2.40(m, 1H), 2.30(m, 2H), 1.82(m, 2H), 1.29(m, 2H)。

[0445] MS m/z(+ESI) :491.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0446] 实施例 3:6-[[1-(6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-硫杂-9-氮杂-菲-3-基)-哌啶-4-基氨基]-甲基]-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮:

[0447] 6-甲氧基-3-三氟甲磺酰基氧基-喹啉-4-甲酸甲酯的制备:

[0448] 于室温向搅拌着的 3-羟基-6-甲氧基-喹啉-4-甲酸甲酯 (3.1g, 13.29mmol, 1.0eq) 在二氯甲烷 (30mL) 中的溶液中加入三氟甲磺酸酐 (3.35mL, 19.94mmol, 1.5eq), 然后加入三乙胺 (5.6mL, 39.88mmol, 3.0eq)。于室温搅拌 1 小时后, 除去溶剂, 将残余物用柱色谱 (硅胶, 洗脱液: 石油醚: 乙酸乙酯, 5: 1, v/v) 纯化, 得到 6-甲氧基-3-三氟甲磺酰基氧基-喹啉-4-甲酸甲酯, 为黄色固体 (3.69g, 76% 收率)。

[0449]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 8.93 (s, 1H), 8.11 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 2.8, 9.2Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.8Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.93 (s, 3H)。

[0450] MS m/z (+ESI): 366.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[0451] 6-甲氧基-3-(4-甲氧基-苄基硫基)-喹啉-4-甲酸甲酯的制备:

[0452] 将 6-甲氧基-3-三氟甲磺酰基氧基-喹啉-4-甲酸甲酯 (3.69g, 10.10mmol, 1.0eq)、(4-甲氧基-苄基)-甲硫醇 (3.43g, 22.22mmol, 2.2eq)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨 (409mg, 0.71mmol, 0.07eq)、三(二亚苄基丙酮)二钯 (0) (925mg, 1.01mmol, 0.1eq) 和 N,N-二异丙基乙胺 (3.46mL, 20.20mmol, 2.0eq) 在二噁烷 (40mL) 中的混合物在回流下加热 16 小时, 然后通过 decalite 过滤并浓缩, 得到残余物, 将其用柱色谱 (硅胶, 洗脱液: 石油醚: 乙酸乙酯, 5: 1, v/v) 纯化, 得到 6-甲氧基-3-(4-甲氧基-苄基硫基)-喹啉-4-甲酸甲酯, 为灰白色固体 (3.30g, 88% 收率)。

[0453]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 8.78 (s, 1H), 7.94 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.43 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.2Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.81 (d, J = 8.2Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.68 (s, 3H)。

[0454] MS m/z (+ESI): 370.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[0455] 3-巯基-6-甲氧基-喹啉-4-甲酸甲酯的制备:

[0456] 于 0°C 向搅拌着的 6-甲氧基-3-(4-甲氧基-苄基硫基)-喹啉-4-甲酸甲酯 (35.90g, 97.17mmol, 1.0eq) 在三氟乙酸 (180mL) 和茴香醚 (36mL) 中的溶液中加入乙酸汞 (30.97g, 97.17mmol, 1.0eq)。于 0°C 搅拌 45 分钟后, 除去溶剂, 得到粗品, 将其倒入硫化钠九水合物 (75.85g, 315.80mmol, 3.25eq) 在乙酸乙酯 (300mL)、水 (300mL) 和乙酸 (55.6mL, 971.74mmol, 10.0eq) 中的溶液中。于室温搅拌 1 小时后, 用 1N 盐酸水溶液将溶液酸化至 pH = 6, 将所得的混合物通过 decalite 过滤。分离有机层, 用乙酸乙酯 (3×200mL) 萃取水层。将合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到 3-巯基-6-甲氧基-喹啉-4-甲酸甲酯和其相应的二聚体的混合物, 为橙色固体 (24.22g, 99.5% 收率)。

[0457]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 8.93 (br, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.49 (br, 1H), 6.97 (br, 1H), 3.97 (br, 3H), 3.85 (br, 3H)。

[0458] MS m/z (+ESI): 249.2 [M<sub>thiol</sub>]<sup>+</sup>, 497.2 [M<sub>二聚体</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0459] (3-巯基-6-甲氧基-喹啉-4-基)-甲醇的制备:

[0460] 于 0°C 向搅拌着的 3-巯基-6-甲氧基-喹啉-4-甲酸甲酯和其相应的二聚体 (1.27g) 在四氢呋喃 (40mL) 中的溶液中加入 1.0M 氢化铝锂在乙醚中的溶液 (10.23mL, 10.23mmol)。于 0°C 搅拌 1 小时后, 将反应混合物小心地用水和氢氧化钠水溶液 (15 重量%) 淬灭。通过过滤收集所得的沉淀物, 溶解在水 (20mL) 中, 于 0°C 用饱和硫酸氢钠水溶液将 pH 调至 3。将获得的溶液用乙酸乙酯 (3×30mL) 萃取。将合并的有机层用硫酸钠干

燥,过滤并浓缩,得到(3-巯基-6-甲氧基-喹啉-4-基)-甲醇和其相应的二聚体的混合物,为红色固体(1.11g,49%收率)。

[0461]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm :8.37(s, 1H), 7.56(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.10(s, 1H), 6.87(d, J = 8.8Hz, 1H), 6.77(t, J = 6.0Hz, 1H), 4.89(d, J = 6.0Hz, 2H), 3.81(s, 3H)。

[0462] MS m/z(+ESI) :222.0[M<sub>硫醇</sub>+H]<sup>+</sup>, 441.0[M<sub>二聚体</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0463] 3-巯基-6-甲氧基-喹啉-4-甲醛二硫化物类似物的制备:

[0464] 于室温向搅拌着的(3-巯基-6-甲氧基-喹啉-4-基)-甲醇和其相应的二聚体(500mg)在丙酮(30mL)中的溶液中加入二氧化锰(1.38g, 15.89mmol),将所得的混悬液在回流下加热8小时。然后将反应混合物通过 decalite 过滤,浓缩滤液,得到残余物,将其用柱色谱(硅胶,洗脱液:石油醚:乙酸乙酯,2:1,v/v)纯化,得到3-巯基-6-甲氧基-喹啉-4-甲醛和其相应的二聚体,为黄色固体(64mg,13%收率)。

[0465]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm :10.94(s, 1H), 9.14(s, 1H), 7.90-8.12(m, 2H), 7.41(m, 1H), 3.96(s, 3H)。

[0466] MS m/z(+ESI) :437.0[M<sub>二聚体</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0467] 4-羟基-6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-硫杂-9-氮杂-菲-3-甲酸乙酯的制备:

[0468] 于室温向搅拌着的(3-巯基-6-甲氧基-喹啉-4-基)-甲醇和其相应的二聚体(2.02g)在丙烯酸乙酯(21.7mL, 203.72mmol)中的溶液中加入1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷(1.04g, 9.26mmol)。将反应混合物在回流下加热2小时,冷却至室温并浓缩,得到4-羟基-6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-硫杂-9-氮杂-菲-3-甲酸乙酯,为深棕色固体(1.47g, 99.5%收率)。

[0469] MS m/z(+ESI) :320.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0470] 6-甲氧基-2H-1-硫杂-9-氮杂-菲-3-甲酸乙酯的制备:

[0471] 于室温向搅拌着的4-羟基-6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-硫杂-9-氮杂-菲-3-甲酸乙酯(1.02g, 3.21mmol, 1.0eq)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中加入甲磺酰氯(745  $\mu\text{L}$ , 9.63mmol, 3.0eq),然后加入三乙胺(2.23mL, 16.05mmol, 5.0eq)和4-(二甲基氨基)吡啶(392mg, 3.21mmol, 1.0eq)。于室温搅拌20分钟后,除去溶剂,将粗产物用柱色谱(硅胶,洗脱液:石油醚:乙酸乙酯,10:1,v/v)纯化,得到6-甲氧基-2H-1-硫杂-9-氮杂-菲-3-甲酸乙酯,为黄色固体(330mg, 34%收率)。

[0472]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm :8.68(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.89(d, J = 10.0Hz, 1H), 7.35(m, 2H); 4.30(q, J = 7.2Hz, 2H), 3.95(s, 3H), 3.79(s, 2H), 1.32(t, J = 7.2Hz, 3H)。

[0473] MS m/z(+ESI) :302.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0474] 6-甲氧基-2H-1-硫杂-9-氮杂-菲-3-甲酸的制备:

[0475] 于室温向搅拌着6-甲氧基-2H-1-硫杂-9-氮杂-菲-3-甲酸乙酯(350mg, 1.16mmol, 1.0eq)在四氢呋喃(5mL)和水(5mL)中的溶液中加入氢氧化锂一水合物(731mg, 17.42mmol, 15.0eq)。于室温搅拌2小时后,用1N盐酸水溶液将反应混合物酸化至pH = 6,通过过滤收集所得的沉淀物,在真空下干燥,得到6-甲氧基-2H-1-硫杂-9-氮杂-菲-3-甲酸,为黄色固体(280mg, 88%收率)。

[0476]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm :8.68(s, 1H), 8.15(s, 1H), 7.88(d, J = 8.4Hz,

1H), 7.35(s, 1H), 7.34(d, J = 8.4Hz, 1H), 3.94(s, 3H), 3.76(s, 2H)。

[0477] MS m/z(-ESI): 272.2[M-H]<sup>-</sup>。

[0478] 6-甲氧基-4H-1-硫杂-9-氮杂-菲-3-酮的制备:

[0479] 于0℃向搅拌着的6-甲氧基-2H-1-硫杂-9-氮杂-菲-3-甲酸(100mg, 0.37mmol, 1.0eq)在丙酮(5mL)中的溶液中加入三乙胺(255μL, 1.85mmol, 5.0eq), 然后加入氯甲酸乙酯(79mg, 0.74mmol, 2.0eq)。于0℃搅拌1小时后, 加入叠氮化钠(50mg, 0.74mmol, 2.0eq)在水(0.5mL)中的溶液, 将所得的混合物于0-5℃搅拌1小时。然后用乙酸乙酯(3×10mL)萃取反应混合物。将合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到残余物, 将其用柱色谱(硅胶, 洗脱液: 石油醚: 乙酸乙酯, 5: 1, v/v)纯化, 得到叠氮化物中间体, 将其溶解在甲苯(2mL)中, 将所得的溶液在回流下加热3小时。然后加入10%硫酸水溶液(1mL), 将所得的混合物于回流下加热另外3小时, 冷却至室温, 用饱和碳酸氢钠水溶液将pH调至7-8。然后将溶液用乙酸乙酯(3×10mL)萃取, 将合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到6-甲氧基-4H-1-硫杂-9-氮杂-菲-3-酮, 为红色固体(35mg, 39%收率)。

[0480] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, 丙酮-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8.64(s, 1H), 7.94(d, J = 9.0Hz, 1H), 7.36(d, J = 9.0Hz, 1H), 7.34(s, 1H), 4.13(s, 2H), 4.00(s, 3H), 3.65(s, 2H)。

[0481] MS m/z(+ESI): 246.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0482] [1-(6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-硫杂-9-氮杂-菲-3-基)-哌啶-4-基]-氨基甲酸叔丁酯的制备:

[0483] 将哌啶-4-基-氨基甲酸叔丁酯(2.45g, 12.22mmol, 2.0eq)、6-甲氧基-4H-1-硫杂-9-氮杂-菲-3-酮(1.50g, 6.11mmol, 1.0eq)和对-甲苯磺酸(526mg, 3.06mmol, 0.5eq)在甲苯(50mL)中的溶液于120℃加热2小时。将所得的溶液冷却至室温, 除去溶剂, 将粗品溶解在二氯甲烷(100mL)和甲醇(100mL)中, 然后加入乙酸(0.5mL, 8.66mmol, 1.4eq)和氰基硼氢化钠(1.24g, 19.73mmol, 3.2eq)。于室温搅拌1小时30分钟后, 用二氯甲烷(3×50mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)萃取反应混合物。将合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到残余物, 将其用柱色谱(硅胶, 洗脱液: 石油醚: 乙酸乙酯: 氨-7N在甲醇中的溶液, 1: 1: 0.05, v/v/v)纯化, 得到[1-(6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-硫杂-9-氮杂-菲-3-基)-哌啶-4-基]-氨基甲酸叔丁酯, 为淡黄色固体(746mg, 28%收率)。

[0484] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8.33(s, 1H), 7.80(d, J = 9.0Hz, 1H), 7.25(d, J = 9.0Hz, 1H), 7.19(s, 1H), 6.75(d, J = 3.6Hz, 1H), 3.90(s, 3H), 2.74-3.30(m, 8H), 2.40-2.59(m, 1H), 2.20-2.34(m, 1H), 1.61-1.75(m, 2H), 1.35(s, 9H), 1.27-1.43(m, 2H)。

[0485] MS m/z(+ESI): 430.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0486] 1-(6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-硫杂-9-氮杂-菲-3-基)-哌啶-4-基胺的制备:

[0487] 按照流程1并且类似于实施例1使用[1-(6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-硫杂-9-氮杂-菲-3-基)-哌啶-4-基]-氨基甲酸叔丁酯(318mg, 0.69mmol, 1.0eq)作为起始材料制备了标题化合物, 为淡棕色固体(211mg, 88%收率)。

[0488] MS m/z(+ESI): 330.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0489] 6-[[1-(6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-硫杂-9-氮杂-菲-3-基)-哌啶-4-基氨

基]-甲基]-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮的制备:

[0490] 按照流程 1 并且类似于实施例 2 使用 1-(6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-硫杂-9-氮杂-菲-3-基)-哌啶-4-基胺 (50mg, 0.14mmol, 1.0eq) 和 3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-甲醛 (27mg, 0.14mmol, 1.0eq) 作为起始材料制备了标题化合物, 为淡黄色固体 (21mg, 28% 收率)。

[0491]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 10.67 (br, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.82 (d,  $J = 9.0\text{Hz}$ , 1H), 7.26 (m, 2H), 6.89 (m, 3H), 4.52 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 2.98-3.28 (m, 7H), 2.88 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.88 (m, 2H), 1.31 (m, 2H)。

[0492] MS  $m/z$  (+ESI) : 491.6  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0493] 实施例 4 : 3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-甲酸 [1-(6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-基)-1H-吡啶-4-基]-酰胺:

[0494] (4-硝基-吡啶-1-基)-乙酸的制备:

[0495] 于室温向搅拌着的 4-硝基-1H-吡啶 (500mg, 4.42mmol, 1.0eq) 在四氢呋喃 (50mL) 中的溶液中加入溴-乙酸 (1.23g, 8.84mmol, 2.0eq), 然后加入碳酸钾 (6.15g, 44.2mmol, 10.0eq)。将反应混合物在回流下加热 2 小时, 然后蒸发掉溶剂, 用乙酸乙酯 (3 $\times$ 40mL) 和水 (40mL) 萃取残余物, 通过加入 0.1N 盐酸水溶液将 pH 调至 4。将合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到 (4-硝基-吡啶-1-基)-乙酸, 为淡黄色固体 (589mg, 78% 收率)。

[0496]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 13.30 (br, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 5.04 (s, 2H)。

[0497] MS  $m/z$  (+ESI) : 172.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0498] 6-甲氧基-3-(4-硝基-吡啶-1-基)-1-氧杂-9-氮杂-菲-2-酮的制备:

[0499] 于室温向搅拌着的 (4-硝基-吡啶-1-基)-乙酸 (3.77g, 21.65mmol, 1.1eq) 和六氟磷酸 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N, N, N', N'-四甲基脒鎓 (14.97g, 39.37mmol, 2.0eq) 在 N, N-二甲基甲酰胺 (200mL) 中的溶液中加入碳酸氢钠 (4.96g, 59.06mmol, 3.0eq)。于室温搅拌 1 小时 30 分钟后, 加入 3-羟基-6-甲氧基-喹啉-4-甲醛 (4.0g, 19.69mmol, 1.0eq), 将所得的混合物于室温搅拌 3 小时, 然后加入 1,8-二氮杂二环 [5,4,0] 十一碳-7-烯 (11.8mL, 78.74mmol, 4.0eq)。于室温搅拌 48 小时后, 将反应混合物倒入水 (1000mL) 中, 通过过滤收集所得的固体, 得到 6-甲氧基-3-(4-硝基-吡啶-1-基)-1-氧杂-9-氮杂-菲-2-酮, 为黄色固体 (4.0g, 57% 收率)。

[0500]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 9.38 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.01 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.96 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 3.98 (s, 3H)。

[0501] MS  $m/z$  (+ESI) : 339.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0502] 4-[3-羟基-2-(4-硝基-吡啶-1-基)-丙基]-6-甲氧基-喹啉-3-醇的制备:

[0503] 于 0 $^\circ\text{C}$  向搅拌着的 6-甲氧基-3-(4-硝基-吡啶-1-基)-1-氧杂-9-氮杂-菲-2-酮 (200mg, 0.59mmol, 1.0eq) 在四氢呋喃 (50mL) 中的溶液中加入硼氢化钠 (179mg, 4.73mmol, 8.0eq)。于 0 $^\circ\text{C}$  搅拌 2 小时后, 用 4N 盐酸水溶液将反应混合物小心地酸化至 pH = 1。蒸发掉四氢呋喃, 用乙酸乙酯 (3 $\times$ 40mL) 萃取残余物。将合并的有机层用硫

酸钠干燥,过滤并浓缩,得到残余物,将其用柱色谱(硅胶,洗脱液:石油乙酸乙酯:甲醇,20:1,v/v)纯化,得到4-[3-羟基-2-(4-硝基-吡唑-1-基)-丙基]-6-甲氧基-喹啉-3-醇,为白色固体(170mg,84%收率)。

[0504]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm:8.90(s,1H),8.39(s,1H),8.16(s,1H),7.72(d, J = 9.6Hz,1H),7.07(m,2H),4.60(m,1H),3.91(s,3H),3.43(m,2H),2.06(m,2H)。

[0505] MS m/z(-ESI):343.0[M-H]<sup>-</sup>。

[0506] 6-甲氧基-3-(4-硝基-吡唑-1-基)-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲的制备:

[0507] 于室温向搅拌着的4-[3-羟基-2-(4-硝基-吡唑-1-基)-丙基]-6-甲氧基-喹啉-3-醇(100mg,0.29mmol,1.0eq)和三苯膦(122mg,0.46mmol,1.6eq)在N,N-二甲基甲酰胺(38mL)中的溶液中加入偶氮二甲酸二乙酯(250 $\mu$ L,1.87mmol,6.43eq)。于室温搅拌3小时后,蒸发掉溶剂,用乙酸乙酯(3 $\times$ 20mL)和水(20mL)萃取残余物。将合并的有机层用硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗产物,将其用柱色谱(硅胶,洗脱液:石油醚:乙酸乙酯,1:1,v/v)纯化,得到6-甲氧基-3-(4-硝基-吡唑-1-基)-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲,为淡黄色固体(60mg,63%收率)。

[0508]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm:9.03(s,1H),8.37(s,1H),8.33(s,1H),7.84(d, J = 8.8Hz,1H),7.22(m,2H),5.18(m,1H),4.55(d, J = 6.4Hz,2H),3.90(s,3H),3.66(d, J = 5.2Hz,2H)。

[0509] MS m/z(+ESI):327.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0510] 1-(6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-基)-1H-吡唑-4-基胺的制备:

[0511] 于室温向搅拌着的6-甲氧基-3-(4-硝基-吡唑-1-基)-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲(4.0g,12.26mmol,1.0eq)和铁粉(8.22g,147.10mmol,12.0eq)在乙醇(600mL)中的混悬液中加入氯化铵(4.0g,73.54mmol,6.0eq)。将所得的混合物于回流下加热2小时,然后通过decalite过滤,除去溶剂,将粗品用乙酸乙酯(3 $\times$ 200mL)和水(200mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到残余物,将其用柱色谱(硅胶,洗脱液:石油醚:乙酸乙酯:甲醇,1:1:0至0:25:1,v/v/v)纯化,得到1-(6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-基)-1H-吡唑-4-基胺,为白色固体(800mg,22%收率)。

[0512]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm:8.36(s,1H),7.83(d, J = 8.8Hz,1H),7.20(m,2H),7.10(s,1H),6.95(s,1H),4.83(m,1H),4.33-4.45(m,2H),3.82-3.93(m,5H),3.52(m,2H)。

[0513] MS m/z(+ESI):297.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0514] 3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-甲酸[1-(6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-基)-1H-吡唑-4-基]-酰胺的制备:

[0515] 按照流程3并且类似于实施例1使用1-(6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-基)-1H-吡唑-4-基胺(100mg,0.34mmol,1.0eq)和3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-甲酸(85mg,0.40mmol,1.2eq)作为起始材料制备了标题化合物,为白色固体(95mg,58%收率)。

[0516]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 丙酮-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm :10.73(s, 1H), 10.4(s, 1H), 8.38(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.85(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.67(s, 1H), 7.45(m, 3H), 7.22(m, 2H), 5.07(m, 1H), 4.49(s, 2H), 3.90(s, 3H), 3.59(m, 2H), 3.51(m, 2H)。

[0517] MS m/z(+ESI) :488.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0518] 实施例 13 :3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-甲酸[1-(5-氟-6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-基)-哌啶-4-基]-酰胺 :

[0519] 5,5-二氟-3-羟基-6-氧代-5,6-二氢-喹啉-4-甲酸甲酯的制备 :

[0520] 将 3-羟基-6-甲氧基-喹啉-4-甲酸甲酯 (12.0g, 51.45mmol, 1.0eq) 溶解在浓硫酸 (82mL, 1.54mol, 30.0eq) 中。将溶液冷却至 0-10℃, 向反应中鼓入氟气体 12 小时 (100mL/min)。然后将反应混合物倒入碳酸钠 (163g, 1.54mol, 30.0eq) 和冰的混合物中。将所得的混合物用乙酸乙酯 (3×60mL) 萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到 5,5-二氟-3-羟基-6-氧代-5,6-二氢-喹啉-4-甲酸甲酯, 为橙色固体 (11.0g, 84% 收率)。

[0521]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm :8.41(s, 1H), 7.67(d, J = 10.0Hz, 1H), 6.37(d, J = 10.0Hz, 1H), 3.84(s, 3H)。

[0522] MS m/z(+ESI) :256.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0523] 3-乙酰氧基-5,5-二氟-6-氧代-5,6-二氢-喹啉-4-甲酸甲酯的制备 :

[0524] 将 5,5-二氟-3-羟基-6-氧代-5,6-二氢-喹啉-4-甲酸甲酯 (11.1g, 43.50mmol, 1.0eq) 在丙酮 (100mL) 中的溶液冷却至 0℃, 然后加入乙酸酐 (8.2mL, 87.0mmol, 2.0eq)。于室温搅拌 3 小时后, 蒸发掉溶剂, 将粗产物用柱色谱 (硅胶, 洗脱液 :石油醚 :乙酸乙酯, 5 : 1, v/v) 纯化, 得到 3-乙酰氧基-5,5-二氟-6-氧代-5,6-二氢-喹啉-4-甲酸甲酯, 为白色固体 (5.2g, 40% 收率)。

[0525]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm :8.87(s, 1H), 7.76(d, J = 10.0Hz, 1H), 6.63(d, J = 10.0Hz, 1H), 3.92(s, 3H), 2.34(s, 3H)。

[0526] MS m/z(+ESI) :298.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0527] 3-乙酰氧基-5-氟-6-羟基-喹啉-4-甲酸甲酯的制备 :

[0528] 于室温向搅拌着的 3-乙酰氧基-5,5-二氟-6-氧代-5,6-二氢-喹啉-4-甲酸甲酯 (2.27g, 11.32mmol, 1.0eq) 在甲醇 (50mL) 中的溶液中加入 10% 在活性炭上的钯 (178mg, 0.17mmol, 0.015eq)。将所得的混合物在氢气流 (1 巴) 下于室温搅拌 2 小时。然后通过过滤除去催化剂, 浓缩溶液, 得到 3-乙酰氧基-5-氟-6-羟基-喹啉-4-甲酸甲酯, 为淡黄色半固体 (2.03g, 95% 收率), 将其直接用于下一步骤。

[0529]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm :8.59(s, 1H), 7.80(d, J = 9.2Hz, 1H), 7.49(t, J = 9.2Hz, 1H), 3.99(s, 3H), 2.34(s, 3H)。

[0530] MS m/z(+ESI) :280.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0531] 3-乙酰氧基-5-氟-6-甲氧基-喹啉-4-甲酸甲酯的制备 :

[0532] 于室温向搅拌着的 3-乙酰氧基-5-氟-6-羟基-喹啉-4-甲酸甲酯 (1.18g, 4.24mmol, 1.0eq) 在四氢呋喃 (50mL) 中的溶液中加入甲醇 (0.52mL, 12.72mmol, 3.0eq), 然后加入三苯膦 (2.22g, 12.72mmol, 3.0eq) 和偶氮二甲酸二乙酯 (1.48g, 12.72mmol, 3.0eq)。于室温搅拌 3 小时后, 蒸发掉溶剂, 得到粗产物, 将其用柱色谱 (硅胶, 洗脱液 :二

氯甲烷：甲醇，30 : 1, v/v) 纯化，得到 3-乙酰氧基-5-氟-6-甲氧基-喹啉-4-甲酸甲酯，为黄色的油 (0.81g, 65% 收率)。

[0533]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm : 8.68 (s, 1H), 7.95 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.80 (t, J = 9.2Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)。

[0534] MS m/z (+ESI) : 294.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[0535] 5-氟-4-羟基甲基-6-甲氧基-喹啉-3-醇的制备：

[0536] 于 0℃ 向搅拌着的氢化铝锂 (138mg, 3.63mmol, 3.0eq) 在四氢呋喃 (5mL) 中的混悬液中加入 3-乙酰氧基-5-氟-6-甲氧基-喹啉-4-甲酸甲酯 (355mg, 1.21mmol, 1.0eq)。于 0℃ 搅拌 2 小时后，加入盐水以淬灭反应，用乙酸乙酯 (3×10mL) 萃取所得的混合物。将合并的有机层用硫酸钠干燥，过滤并浓缩，得到残余物，将其混悬在二氯甲烷：甲醇 (10 : 1, v/v) 中并过滤，得到 5-氟-4-羟基甲基-6-甲氧基-喹啉-3-醇，为灰白色固体 (62mg, 23% 收率)。

[0537]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm : 8.40 (s, 1H), 7.73 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.48 (t, J = 9.2Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.00 (s, 3H)。

[0538] MS m/z (+ESI) : 224.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0539] 5-氟-3-羟基-6-甲氧基-喹啉-4-甲醛的制备：

[0540] 于室温向搅拌着的 5-氟-4-羟基甲基-6-甲氧基-喹啉-3-醇 (120mg, 0.43mmol, 1.0eq) 在丙酮 (12mL) 中的溶液中加入二氧化锰 (299mg, 4.3mmol, 10.0eq)，将所得的混合物于 35℃ 搅拌 17 小时。滤出固体，用丙酮 (3×10mL) 洗涤，浓缩滤液，得到残余物，将其用柱色谱 (硅胶，洗脱液：乙酸乙酯：己烷，1 : 3, v/v) 纯化，得到 5-氟-3-羟基-6-甲氧基-喹啉-4-甲醛，为黄色固体 (40mg, 42% 收率)。

[0541]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 12.40 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.89 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.64 (t, J = 9.2Hz, 1H), 3.99 (s, 3H)。

[0542] MS m/z (+ESI) : 222.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0543] 3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-甲酸[1-(5-氟-6-甲氧基氧杂-9-氮杂-菲-3-基)-哌啶-4-基]-酰胺的制备：

[0544] 按照流程 1 并且类似于实施例 1 使用 5-氟-3-羟基-6-甲氧基-喹啉-4-甲醛，哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯和 3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-甲酸作为起始材料制备了标题化合物，为淡棕色固体。

[0545]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 10.65 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.23 (d, J = 7.7Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 1.5, 9.2Hz, 1H), 7.57 (t, J = 9.0Hz, 1H), 7.37-7.47 (m, 3H), 4.45 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.77 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 2.30-2.49 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.55 (m, 2H)。

[0546] MS m/z (+ESI) : 523.4 [M+H]<sup>+</sup>。

[0547] 实施例 15 : 3-氧代-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噻嗪-6-甲酸[反式-4-(6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-基)-环己基]-酰胺：

[0548] [反式-4-(2,4-二氢-6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-基)-环己基]-氨基甲酸叔丁酯的制备：

[0549] 将 [反式-4-(2-氧代-乙基)-环己基]-氨基甲酸叔丁酯 (1.80g, 8.86mmol,



1.0eq)、3-羟基-6-甲氧基-喹啉-4-甲醛 (2.14g, 8.86mmol, 1.0eq) 和 L-脯氨酸 (408mg, 3.54mmol, 0.04eq) 在二甲基亚砜 (23mL) 和水 (2.3mL) 中的溶液于室温搅拌 14 小时。然后用二氯甲烷 (230mL) 和水 (230mL) 萃取反应混合物。将有机层用盐水 (230mL) 洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩, 得到残余物, 将其用柱色谱 (硅胶, 洗脱液: 二氯甲烷: 甲醇, 25 : 1, v/v) 纯化, 得到 [反式-4-(2,4-二氢-6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-基)-环己基]-氨基甲酸叔丁酯, 为淡黄色固体 (2.80g, 71% 收率)。

[0550] MS m/z(+ESI): 445.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0551] 乙酸 4-乙酰氧基-3-(反式-4-叔丁氧基羰基氨基-环己基)-6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-2-基酯的制备:

[0552] 于室温向搅拌着的 [反式-4-(2,4-二氢-6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-基)-环己基]-氨基甲酸叔丁酯 (2.5g, 5.55mmol, 1.0eq) 在吡啶 (50mL) 中的溶液中加入乙酸酐 (5.3mL, 56.2mmol, 10.1eq), 将所得的混合物于 50℃ 搅拌 14 小时。在减压下除去吡啶, 将粗品溶解在乙酸乙酯 (100mL) 中, 将所得的溶液依次用饱和碳酸氢钠水溶液 (2×100mL)、1N 盐酸水溶液 (2×100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤。将有机层用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物, 为黄色半固体, 将其用柱色谱 (硅胶, 洗脱液: 二氯甲烷: 甲醇, 25 : 1, v/v) 纯化, 得到乙酸 4-乙酰氧基-3-(反式-4-叔丁氧基羰基氨基-环己基)-6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-2-基酯, 为淡黄色固体 (2.3g, 77% 收率)。

[0553] MS m/z(+ESI): 529.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0554] 乙酸 3-(反式-4-叔丁氧基羰基氨基-环己基)-6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-2-基酯的制备:

[0555] 于室温向搅拌着的乙酸 4-乙酰氧基-3-(反式-4-叔丁氧基羰基氨基-环己基)-6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-2-基酯 (2.3g, 4.29mmol, 1.0eq) 在甲醇 (60mL) 中的溶液中加入 10% 在活性炭上的钯 (500mg, 4.70mmol, 1.09eq)。将反应混合物在氢气流 (10 巴) 下于室温搅拌 72 小时。然后通过过滤除去催化剂, 浓缩溶液, 得到乙酸 3-(反式-4-叔丁氧基羰基氨基-环己基)-6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-2-基酯, 为黄色半固体 (1.45g, 71% 收率), 将其直接用于下一步骤。

[0556] MS m/z(+ESI): 471.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0557] {反式-4-[2-羟基-1-(3-羟基-6-甲氧基-喹啉-4-基甲基)-乙基]-环己基}-氨基甲酸叔丁酯的制备:

[0558] 于室温向搅拌着的乙酸 3-(反式-4-叔丁氧基羰基氨基-环己基)-6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-2-基酯 (1.90g, 4.04mmol, 1.0eq) 在乙醇 (120mL) 中的溶液中加入硼氢化钠 (920mg, 24.2mmol, 6.0eq)。于室温搅拌 1 小时后, 用 1N 盐酸水溶液将反应混合物酸化至 pH 4。蒸发掉溶剂, 将残余物用柱色谱 (硅胶, 洗脱液: 二氯甲烷: 甲醇, 25 : 1 至 15 : 1, v/v) 纯化, 得到 {反式-4-[2-羟基-1-(3-羟基-6-甲氧基-喹啉-4-基甲基)-乙基]-环己基}-氨基甲酸叔丁酯, 为白色固体 (1.26g, 65% 收率)。

[0559] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm): 8.34 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.56 (m, 1H), 3.23, 3.32 (2m, 2H), 2.84, 2.94 (2m, 2H), 1.34-1.71 (4m, 10H), 1.34 (s, 9H)。

[0560] MS m/z(+ESI): 431.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0561] [反式-4-(6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-基)-环己基]-氨基甲酸叔丁酯的制备:

[0562] 于室温向搅拌着的{反式-4-[2-羟基-1-(3-羟基-6-甲氧基-喹啉-4-基甲基)-乙基]-环己基}-氨基甲酸叔丁酯(1.08g, 2.26mmol, 1.0eq)和三苯膦(1.90g, 7.53mmol, 3.33eq)在四氢呋喃(120mL)中的溶液中加入偶氮二甲酸二异丙酯(0.76g, 3.80mmol, 1.7eq)。于室温搅拌1小时后,蒸发掉溶剂,得到粗产物,将其用制备型HPLC纯化,得到[反式-4-(6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-基)-环己基]-氨基甲酸叔丁酯,为白色冻干的粉末(670mg, 71%收率)。

[0563]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 8.29(s, 1H), 7.79(d,  $J = 10.0\text{Hz}$ , 1H), 7.17(m, 2H), 6.67(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 3.90(s, 3H), 3.84, 4.38(2m, 2H), 3.20(m, 1H), 2.72, 3.05(2m, 2H), 1.36(s, 9H), 1.15-1.20, 1.82-1.84(2m, 10H)。

[0564] MS  $m/z$ (+ESI): 413.4[M+H] $^+$ 。

[0565] 3-氧代-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噻嗪-6-甲酸[反式-4-(6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-基)-环己基]-酰胺的制备:

[0566] 按照流程6并且类似于实施例1使用[反式-4-(6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-基)-环己基]-氨基甲酸叔丁酯和3-氧代-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噻嗪-6-甲酸作为起始材料制备了标题化合物,为白色冻干的粉末。

[0567]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 10.99(s, 1H), 8.33(s, 1H), 7.96(d,  $J = 7.9\text{Hz}$ , 2H), 7.82(d,  $J = 8.9\text{Hz}$ , 1H), 7.60(d,  $J = 7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.21(s, 1H), 7.19(s, 1H), 4.44(m, 1H), 3.93(s, 3H), 3.86(m, 1H), 3.76(m, 1H), 3.63(s, 2H), 3.12(m, 1H), 2.76(m, 1H), 1.83-2.10(m, 5H), 1.20-1.48(m, 5H)。

[0568] MS  $m/z$ (+ESI): 505.2[M+H] $^+$ 。

[0569] 实施例20:[1-(6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-基)-1H-吡啶-4-基]-[2-(噻吩-2-基硫基)-乙基]-胺:

[0570] 2-(2-溴-乙基硫基)-噻吩的制备:

[0571] 于室温向搅拌着的噻吩-2-硫醇(813 $\mu\text{L}$ , 8.61mmol, 1.0eq)在1,2-二溴乙烷(10mL)中的溶液中加入碳酸钾(2.50g, 18.07mmol, 2.1eq),将所得的混合物于78 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌3小时。然后通过过滤除去碳酸钾,浓缩母液,得到粗品,将其用柱色谱(硅胶,洗脱液:环己烷100%)纯化,得到2-(2-溴-乙基硫基)-噻吩,为淡黄色的油(1.86g, 95%收率)。

[0572]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 7.68(dd,  $J = 1.2, 5.3\text{Hz}$ , 1H), 7.27(dd,  $J = 1.2, 3.5\text{Hz}$ , 1H), 7.09(dd,  $J = 3.5, 5.3\text{Hz}$ , 1H), 3.56(m, 2H), 3.19(m, 2H)。

[0573] [1-(6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-基)-1H-吡啶-4-基]-[2-(噻吩-2-基硫基)-乙基]-胺的制备:

[0574] 于室温向搅拌着的1-(6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-基)-1H-吡啶-4-基胺(50mg, 0.13mmol, 1.0eq)在乙腈(6mL)中的溶液中加入2-(2-溴-乙基硫基)-噻吩(317mg, 0.13mmol, 1.0eq),然后加入三乙胺(19 $\mu\text{L}$ , 0.13mmol, 1.0eq)。于80 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌72小时后,浓缩反应混合物,得到残余物,将其用柱色谱(硅胶,洗脱液:环己烷:乙酸乙酯:甲醇,1:3:0至0:1:0至0:9:1, v/v/v)纯化,得到[1-(6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-基)-1H-吡啶-4-基]-[2-(噻

吩-2-基硫基)-乙基]-胺,为棕色粘稠的油(9mg,14%收率)。

[0575]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm :8.38(s, 1H), 7.86(d, J = 9.0Hz, 1H), 7.60(dd, J = 1.3, 5.3Hz, 1H), 7.22(m, 4H), 7.03(m, 2H), 4.85(m, 1H), 4.52(m, 1H), 4.47(m, 1H), 4.36(m, 1H), 3.92(s, 3H), 3.54(m, 2H), 3.03(m, 2H), 2.91(m, 2H)。

[0576] MS m/z(+ESI) :439.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0577] 实施例 27 :3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-甲酸[6-(6-甲氧基-4-甲基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-4,5,9-三氮杂-菲-3-基)-吡啶-3-基]-酰胺:7,8-二溴-2-甲氧基-[1,5]二氮杂萘的制备:

[0578] 于 0℃向搅拌着的 3-溴-6-甲氧基-[1,5]二氮杂萘-4-醇(100mg,0.39mmol, 1.0eq)在 N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中的混悬液中加入三溴化磷(140mg,0.53mmol, 1.3eq)。于室温搅拌 2 小时,将反应混合物倒入饱和碳酸钠水溶液(50mL)中。过滤所得混悬液,用水和甲醇洗涤滤饼,得到 7,8-二溴-2-甲氧基-[1,5]二氮杂萘,为白色固体(100mg, 80%收率)。

[0579]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm :8.89(s, 1H), 8.30(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.34(d, J = 8.8Hz, 1H), 4.06(s, 3H)。

[0580] 苄基-(3-溴-6-甲氧基-[1,5]二氮杂萘-4-基)-胺的制备:

[0581] 于室温向搅拌着的 7,8-二溴-2-甲氧基-[1,5]二氮杂萘(100mg,0.31mmol, 1.0eq)在 N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液中加入苄基胺(67mg,0.63mmol, 2.0eq),然后加入碳酸钾(87mg,0.63mmol, 2.0eq)。于 120℃搅拌 2 小时后,除去溶剂,用乙酸乙酯(3×10mL)和水(10mL)萃取残余物。将合并的有机层用硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗产物,将其用柱色谱(硅胶,洗脱液:石油醚:乙酸乙酯,5:1, v/v)纯化,得到苄基-(3-溴-6-甲氧基-[1,5]二氮杂萘-4-基)-胺,为淡黄色固体(50mg,46%收率)。

[0582]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm :8.52(s, 1H), 8.11(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.22-7.38(m, 5H), 7.07(d, J = 8.8Hz, 1H), 6.25(br, 1H), 5.30(d, J = 6.0Hz, 2H), 3.90(s, 3H)。

[0583] MS m/z(+ESI) :344.0/346.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0584] 4-苄基氨基-6-甲氧基-[1,5]二氮杂萘-3-醇的制备:

[0585] 于室温向搅拌着的苄基-(3-溴-6-甲氧基-[1,5]二氮杂萘-4-基)-胺(100mg, 0.29mmol, 1.0eq)在二噁烷(6mL)和水(3mL)中的溶液三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(10mg,0.011mmol,0.04eq),然后加入(4',6'-二异丙基-3,4,5,6,2'-五甲基-联苯-2-基)-二甲基-膦(8mg,0.016mmol,0.06eq)。于室温搅拌 10 分钟后,加入氢氧化钾(82mg,1.46mmol,5.0eq)在水(3mL)中的溶液,将所得的混合物于 105℃搅拌 16 小时。将反应混合物冷却至室温,用乙酸乙酯(3×10mL)和水(10mL)萃取,通过加入 1N 盐酸水溶液将 pH 调至 6。将合并的有机层用硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗产物,将其用柱色谱(硅胶,洗脱液:二氯甲烷:甲醇,5:1, v/v)纯化,得到 4-苄基氨基-6-甲氧基-[1,5]二氮杂萘-3-醇,为淡黄色固体(30mg,36%收率)。

[0586]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm :9.68(br, 1H), 8.14(s, 1H), 7.95(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.15-7.28(m, 5H), 6.93(d, J = 8.8Hz, 1H), 6.42(t, J = 3.2Hz, 1H), 4.99(d, J = 3.2Hz, 2H), 3.93(s, 3H)。

[0587] MS  $m/z$ (+ESI) :282.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0588] 4-氨基-6-甲氧基-[1,5]二氮杂萘-3-醇的制备:

[0589] 将4-苄基氨基-6-甲氧基-[1,5]二氮杂萘-3-醇(50mg,0.18mmol,1.0eq)和70%氢氧化钡(18mg,0.09mmol,0.5eq)在甲醇(3mL)中的混悬液于室温在氮气流(10巴)下搅拌72小时。然后通过过滤除去催化剂,浓缩溶液,得到4-氨基-6-甲氧基-[1,5]二氮杂萘-3-醇,为灰色固体(20mg,59%收率),将其直接用于下一步骤。

[0590] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm :8.04(s, 1H), 7.93(d, J = 8.8Hz, 1H), 6.96(d, J = 8.8Hz, 1H), 4.57(br, 2H), 4.06(s, 3H)。

[0591] MS  $m/z$ (+ESI) :192.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0592] [6-(2-溴-乙酰基)-吡啶-3-基]-氨基甲酸叔丁酯的制备:

[0593] 于0℃向搅拌着的6-(乙酰基-吡啶-3-基)-氨基甲酸叔丁酯(1.0g,4.23mmol,1.0eq)在四氢呋喃(50mL)中的溶液中加入氯化铝(55mg,0.42mmol,0.1eq)。于0℃搅拌30分钟后,历经2.5小时于0℃滴加溴(406mg,2.54mmol,0.7eq)。于0℃搅拌2.5小时后,用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应混合物。然后除去四氢呋喃,用乙酸乙酯(3×30mL)萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗产物,将其用柱色谱(硅胶,洗脱液:石油醚:乙酸乙酯,100:1至20:1, v/v)纯化,得到[6-(2-溴-乙酰基)-吡啶-3-基]-氨基甲酸叔丁酯,为淡黄色固体(235mg,14%收率)。

[0594] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm :8.48(s, 1H), 8.08(m, 2H), 6.80(s, 1H), 4.79(s, 2H), 1.54(s, 9H)。MS  $m/z$ (+ESI) :315.3/317.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0595] [6-[2-(4-氨基-6-甲氧基-[1,5]二氮杂萘-3-基氧基)-乙酰基]-吡啶-3-基]-氨基甲酸叔丁酯的制备:

[0596] 于室温向搅拌着的[6-(2-溴-乙酰基)-吡啶-3-基]-氨基甲酸叔丁酯(220mg,0.70mmol,1.0eq)和4-氨基-6-甲氧基-[1,5]二氮杂萘-3-醇(130mg,0.69mmol,1.0eq)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液中加入碳酸钾(140mg,1.02mmol,1.5eq)。于室温搅拌30分钟后,除去溶剂,用乙酸乙酯(3×15mL)和水(10mL)萃取残余物。将合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗产物,将其用柱色谱(硅胶,洗脱液:二氯甲烷:甲醇,100:1, v/v)纯化,得到{6-[2-(4-氨基-6-甲氧基-[1,5]二氮杂萘-3-基氧基)-乙酰基]-吡啶-3-基}-氨基甲酸叔丁酯,为红-棕色固体(90mg,24%收率)。

[0597] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm :8.53(s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.09(d, J = 8.4Hz, 1H), 8.05(d, J = 9.2Hz, 1H), 7.59(d, J = 8.4Hz, 1H), 6.96(d, J = 9.2Hz, 1H), 6.73(s, 1H), 6.42(s, 1H), 4.25(d, J = 10.4Hz, 1H), 4.12(d, J = 10.4Hz, 1H), 4.00(s, 3H), 1.54(s, 9H)。

[0598] MS  $m/z$ (+ESI) :426.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0599] [6-(6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-4,5,9-三氮杂-菲-3-基)-吡啶-3-基]-氨基甲酸叔丁酯的制备:

[0600] 于室温向搅拌着的{6-[2-(4-氨基-6-甲氧基-[1,5]二氮杂萘-3-基氧基)-乙酰基]-吡啶-3-基}-氨基甲酸叔丁酯(470mg,1.10mmol,1.0eq)在甲醇(20mL)中的溶液中加入乙酸(110mg,1.83mmol,1.7eq),将所得的混合物于室温搅拌1小时,然后加入氰基硼氢化钠(370mg,5.89mmol,5.3eq)。于室温搅拌4小时后,用二氯甲烷(3×10mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)萃取反应混合物。将合并的有机层用硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得

到残余物,将其用柱色谱(硅胶,洗脱液:二氯甲烷:甲醇,200:1至50:1,v/v)纯化,得到[6-(6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-4,5,9-三氮杂-菲-3-基)-吡啶-3-基]-氨基甲酸叔丁酯,为淡黄色固体(222mg,49%收率)。

[0601]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 8.56(s, 1H), 8.24(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.10(s, 1H), 7.98(d,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 1H), 7.44(s, 1H), 7.32(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.15(d,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 1H), 6.79(s, 1H), 5.02(m, 1H), 4.60(d,  $J = 10.8\text{Hz}$ , 1H), 4.23(d,  $J = 10.8\text{Hz}$ , 1H), 4.08(s, 3H), 1.52(s, 9H)。

[0602] MS  $m/z$ (+ESI): 410.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0603] [6-(6-甲氧基-4-甲基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-4,5,9-三氮杂-菲-3-基)-吡啶-3-基]-氨基甲酸叔丁酯的制备:

[0604] 于室温向搅拌着的[6-(6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-4,5,9-三氮杂-菲-3-基)-吡啶-3-基]-氨基甲酸叔丁酯(70mg, 0.17mmol, 1.0eq)在N,N-二甲基甲酰胺(4mL)中的溶液中加入甲基碘(10.5  $\mu\text{L}$ , 0.17mmol, 1.0eq),然后加入碳酸铯(55mg, 0.17mmol, 1.0eq)。于室温搅拌4小时后,蒸发掉溶剂,用二氯甲烷(3 $\times$ 10mL)和水(10mL)萃取残余物。将合并的有机层用硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到[6-(6-甲氧基-4-甲基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-4,5,9-三氮杂-菲-3-基)-吡啶-3-基]-氨基甲酸叔丁酯,为橙色粘稠的油(89mg, 75%收率),将其直接用于下一步骤。

[0605] MS  $m/z$ (+ESI): 424.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0606] 3-氧代-3,4-二氢-2H-基并[1,4]噁嗪-6-甲酸[6-(6-甲氧基-4-甲基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-4,5,9-三氮杂-菲-3-基)-吡啶-3-基]-酰胺的制备:

[0607] 按照流程5并且类似于实施例1使用[6-(6-甲氧基-4-甲基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-4,5,9-三氮杂-菲-3-基)-吡啶-3-基]-氨基甲酸叔丁酯和3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-甲酸作为起始材料制备了标题化合物,为淡黄色冻干的粉末。

[0608]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 10.97(br, 1H), 10.86(br, 1H), 8.97(s, 1H), 8.54(br, 1H), 8.46(d,  $J = 9.6\text{Hz}$ , 1H), 8.23(dd,  $J = 2.5, 8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.88(br, 1H), 7.62(dd,  $J = 1.8, 8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.49(t,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 2H), 7.39(d,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 1H), 5.17(br, 1H), 4.57(m, 1H), 4.39(m, 1H), 4.13(s, 3H), 4.12(s, 3H), 3.53(s, 2H)。

[0609] MS  $m/z$ (+ESI): 515.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0610] 实施例35:3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-甲酸[反式-4-(6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-4,5,9-三氮杂-菲-3-基)-环己基]-酰胺:

[0611] [反式-4-(甲氧基-甲基-氨甲酰基)-环己基]-氨基甲酸苄基酯的制备:

[0612] 于室温向搅拌着的反式-4-苄基氧基羰基氨基-环己烷甲酸(23mg, 0.08mmol, 1.0eq)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的溶液中加入N,0-二甲基-羟胺盐酸盐(10mg, 0.10mmol, 1.2当量),然后加入六氟磷酸0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒(63mg, 0.16mmol, 2.0eq)和碳酸氢钠(15mg, 0.18mmol, 2.2eq)。于室温搅拌12小时后,蒸发掉溶剂,用乙酸乙酯(3 $\times$ 10mL)和饱和氯化铵水溶液(10mL)萃取残余物。将合并的有机层用硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到残余物,将其用柱色谱(硅胶,洗脱液:石油醚:乙酸乙酯,2:1,v/v)纯化,得到[反式-4-(甲氧基-甲基-氨甲酰基)-环己基]-氨基甲酸苄基酯,为无色固体(8mg, 30%收率)。

[0613]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ . )  $\delta$  ppm :7. 27-7. 37(m, 5H), 7. 18(d,  $J = 7. 6\text{Hz}$ , 1H), 4. 98(s, 2H), 3. 64(s, 3H), 3. 22(m, 1H), 3. 05(s, 3H), 2. 53(m, 1H), 1. 12-1. 90(m, 8H)。

[0614] MS  $m/z$ (+ESI) :321. 1[M+H] $^+$ 。

[0615] (反式-4-乙酰基-环己基)-氨基甲酸苄基酯的制备:

[0616] 于  $-10^\circ\text{C}$  向搅拌着的 [反式-4-(甲氧基-甲基-氨基)-环己基]-氨基甲酸苄基酯 (60mg, 0. 19mmol, 1. 0eq) 在四氢呋喃 (5mL) 中的溶液中加入甲基氯化镁 (3M 在四氢呋喃中的溶液, 31mg, 0. 41mmol, 2. 2eq)。于  $-10^\circ\text{C}$  搅拌 3 小时, 蒸发掉溶剂, 用乙酸乙酯 (3 $\times$ 10mL) 和饱和氯化铵水溶液 (10mL) 萃取残余物。将合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到残余物, 将其用柱色谱 (硅胶, 洗脱液: 石油醚: 乙酸乙酯, 2: 1, v/v) 纯化, 得到 (反式-4-乙酰基-环己基)-氨基甲酸苄基酯, 为白色固体 (20mg, 39% 收率)。

[0617]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :7. 27-7. 38(m, 5H), 5. 09(s, 2H), 4. 59(br, 1H), 3. 42-3. 55(m, 1H), 2. 27(t,  $J = 12. 0\text{Hz}$ , 1H), 2. 14(s, 3H), 1. 11-2. 14(m, 8H)。

[0618] MS  $m/z$ (+ESI) :276. 1[M+H] $^+$ 。

[0619] [反式-4-(2-溴-乙酰基)-环己基]-氨基甲酸苄基酯的制备:

[0620] 于  $10^\circ\text{C}$  向搅拌着的 (反式-4-乙酰基-环己基)-氨基甲酸苄基酯 (850mg, 3. 12mmol, 1. 0eq) 在甲醇 (30mL) 中的溶液中加入溴 (160  $\mu\text{L}$ , 3. 12mmol, 1. 0eq)。于  $10^\circ\text{C}$  搅拌 4 小时后, 用石油醚 (15mL) 稀释反应混合物, 通过过滤收集所得的沉淀物, 得到 [反式-4-(2-溴-乙酰基)-环己基]-氨基甲酸苄基酯, 为白色固体 (920mg, 83% 收率)。

[0621]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :7. 26-7. 39(m, 5H), 5. 09(s, 2H), 4. 60(br, 1H), 3. 94(s, 2H), 3. 48(m, 1H), 2. 69(t,  $J = 12. 0\text{Hz}$ , 1H), 1. 13-2. 14(m, 8H)。

[0622] MS  $m/z$ (+ESI) :354. 3/356. 3[M+H] $^+$ 。

[0623] [反式-4-(3-羟基-6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-4,5,9-三氮杂-菲-3-基)-环己基]-氨基甲酸苄基酯的制备:

[0624] 于室温向搅拌着的 4-氨基-6-甲氧基-[1,5]二氮杂萘-3-醇 (170mg, 0. 89mmol, 1. 0eq) 在  $N,N$ -二甲基甲酰胺 (20mL) 中的溶液中加入碳酸钾 (246mg, 1. 78mmol, 2. 0eq), 然后加入 [反式-4-(2-溴-乙酰基)-环己基]-氨基甲酸苄基酯 (315mg, 0. 89mmol, 1. 0eq)。于室温搅拌 4 小时后, 蒸发掉溶剂, 用乙酸乙酯 (3 $\times$ 20mL) 和饱和氯化铵水溶液 (20mL) 萃取残余物。将合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到 [反式-4-(3-羟基-6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-4,5,9-三氮杂-菲-3-基)-环己基]-氨基甲酸苄基酯 (2. 33g, 88% 收率)。

[0625]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :8. 07(s, 1H), 7. 94(d,  $J = 8. 8\text{Hz}$ , 1H), 7. 26-7. 38(m, 5H), 6. 83(d,  $J = 8. 8\text{Hz}$ , 1H), 5. 99(s, 1H), 5. 08(s, 2H), 4. 72(br, 1H), 4. 21 和 3. 90(2d,  $J = 10. 4\text{Hz}$ , 2H, AB 系统), 3. 97(s, 3H), 3. 42-3. 58(m, 1H), 1. 12-2. 20(m, 9H)。

[0626] MS  $m/z$ (+ESI) :465. 5[M+H] $^+$ 。

[0627] [反式-4-(6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-4,5,9-三氮杂-菲-3-基)-环己基]-氨基甲酸苄基酯的制备:

[0628] 于室温向搅拌着的 [反式-4-(3-羟基-6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-4,5,9-三氮杂-菲-3-基)-环己基]-氨基甲酸苄基酯 (15mg, 0. 03mmol, 1. 0eq) 在二氯甲烷 (3mL) 和甲醇 (3mL) 中的溶液中加入乙酸 (10  $\mu\text{L}$ , 0. 17mmol, 5. 4eq), 然后加入氰基硼氢化

钠 (10mg, 0.16mmol, 5.0eq)。于室温搅拌 30 分钟后,用乙酸乙酯 (3×10mL) 和饱和氯化铵水溶液 (10mL) 萃取反应混合物。将合并的有机层用硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到残余物,将其用柱色谱 (硅胶,洗脱液:二氯甲烷:甲醇,10:1, v/v) 纯化,得到 [反式-4-(6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-4,5,9-三氮杂-菲-3-基)-环己基]-氨基甲酸苄基酯,为白色固体 (11mg, 76% 收率)。

[0629]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 8.27 (s, 1H), 8.08 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.29-7.38 (m, 5H), 6.96 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 5.78 (br, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.58 (br, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.46-3.55 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 0.82-2.18 (m, 9H)。

[0630] MS  $m/z$  (+ESI): 449.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0631] 反式-4-(6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-4,5,9-三氮杂-菲-3-基)-环己基胺的制备:

[0632] 于室温向搅拌着的 [反式-4-(6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-4,5,9-三氮杂-菲-3-基)-环己基]-氨基甲酸苄基酯 (1.20g, 2.68mmol, 1.0eq) 在甲醇 (80mL) 和四氢呋喃 (8mL) 中的溶液中加入 10% 在活性炭上的钯 (285mg, 2.68mmol, 1.0eq)。将所得的混合物在氢气流 (1 巴) 下于 40°C 搅拌 16 小时。然后通过过滤除去催化剂,浓缩溶液,得到反式-4-(6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-4,5,9-三氮杂-菲-3-基)-环己基胺,为黄色固体 (620mg, 74% 收率),将其直接用于下一步骤。

[0633] MS  $m/z$  (+ESI): 315.2 [M+H]<sup>+</sup>。

[0634] 3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-甲酸 [反式-4-(6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-4,5,9-三氮杂-菲-3-基)-环己基]-酰胺的制备:

[0635] 按照流程 5 并且类似于实施例 27 使用反式-4-(6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-4,5,9-三氮杂-菲-3-基)-环己基胺和 3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-甲酸作为起始材料制备了标题化合物,为灰白色固体。

[0636] MS  $m/z$  (+ESI): 490.4 [M+H]<sup>+</sup>。

[0637] 实施例 37: 3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-甲酸 [4-(6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-5,9-二氮杂-菲-3-基)-环己基]-酰胺:

[0638] 3-氯-6-甲氧基-[1,5]二氮杂萘-4-甲腈的制备:

[0639] 于室温向搅拌着的 8-溴-7-氯-2-甲氧基-[1,5]二氮杂萘 (100g, 0.37mol, 1.0eq) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (1.5L) 中的溶液中加入氧化铜 (I) (39.3g, 0.44mol, 1.2eq)。于 130°C 搅拌 8 小时后,将反应混合物冷却至室温,用饱和氯化铵水溶液 (1.5L) 处理。分离水层,用乙酸乙酯 (2×1.5L) 萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到残余物,将其用乙醇 (20mL) 洗涤,得到 3-氯-6-甲氧基-[1,5]二氮杂萘-4-甲腈,为灰白色固体 (49.5g, 62% 收率)。

[0640]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 8.98 (s, 1H), 8.33 (d,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 1H), 7.37 (d,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 1H), 4.05 (s, 3H)。

[0641] MS  $m/z$  (+ESI): 220.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0642] 3-苄基氧基-6-甲氧基-[1,5]二氮杂萘-4-甲腈的制备:

[0643] 于 -30°C 向搅拌着的 3-氯-6-甲氧基-[1,5]二氮杂萘-4-甲腈 (190mg,

0.87mmol, 1.0eq) 和苯甲醇 (187mg, 1.73mmol, 2.0eq) 在四氢呋喃 (12mL) 中的溶液中加入氢氧化钠 (70mg, 1.73mmol, 2.0eq)。于  $-30^{\circ}\text{C}$  搅拌 2 小时后, 浓缩反应混合物, 用乙酸乙酯 (3 $\times$ 20mL) 和水 (20mL) 萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到残余物, 将其用柱色谱 (硅胶, 洗脱液: 石油醚: 乙酸乙酯, 5 : 1, v/v) 纯化, 得到 3- 苄基氧基 -6- 甲氧基 -[1,5] 二氮杂萘 -4- 甲腈, 为淡黄色固体 (160mg, 64% 收率)。

[0644]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ .)  $\delta$  ppm : 9.06 (s, 1H), 8.31 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.45 (m, 5H), 7.22 (d, J = 8.8Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.05 (s, 3H)。

[0645] MS m/z (+ESI) : 292.0 [M+H] $^+$ 。

[0646] 3- 苄基氧基 -6- 甲氧基 -[1,5] 二氮杂萘 -4- 甲酸酰胺的制备:

[0647] 于室温向搅拌着的 3- 苄基氧基 -6- 甲氧基 -[1,5] 二氮杂萘 -4- 甲腈 (1.0g, 3.43mmol, 1.0eq) 和氢氧化钠 (69mg, 0.17mmol, 0.05eq) 在甲醇 (100mL) 中的混悬液中滴加 30% 过氧化氢 (17.2mmol, 5.0eq)。于  $70^{\circ}\text{C}$  搅拌 1 小时后, 向反应混合物中加入催化量的二氧化锰, 浓缩反应混合物, 得到粗品, 将其用柱色谱 (硅胶, 洗脱液: 石油醚: 乙酸乙酯, 1 : 1, v/v) 纯化, 得到 3- 苄基氧基 -6- 甲氧基 -[1,5] 二氮杂萘 -4- 甲酸酰胺, 为白色固体 (800mg, 75% 收率)。

[0648]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ .)  $\delta$  ppm : 8.67 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.40 (m, 5H), 6.48 (d, J = 8.8Hz, 1H), 6.48 (br, 1H), 6.02 (br, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.06 (s, 3H)。

[0649] MS m/z (+ESI) : 310.0 [M+H] $^+$ 。

[0650] (3- 苄基氧基 -6- 甲氧基 -[1,5] 二氮杂萘 -4- 基) - 甲醇的制备:

[0651] 于室温向装有 Schwartz 试剂 (800mg, 3.1mmol, 1.5eq) 的烧瓶中加入 3- 苄基氧基 -6- 甲氧基 -[1,5] 二氮杂萘 -4- 甲酸酰胺 (640mg, 2.07mmol, 1.0eq) 在四氢呋喃 (50mL) 中的溶液, 将所得的混合物于室温搅拌 10 分钟。除去溶剂, 得到粗品, 将其用柱色谱 (硅胶, 洗脱液: 石油醚: 乙酸乙酯, 1 : 1, v/v) 纯化, 得到醛和醇的混合物。于室温将该混合物溶解在甲醇 (20mL) 中并且加入硼氢化钠 (39mg, 1.03mmol, 0.5eq)。于室温搅拌 5 分钟后, 除去溶剂, 得到粗品, 将其用柱色谱 (硅胶, 洗脱液: 石油醚: 乙酸乙酯, 4 : 1, v/v) 纯化, 得到 (3- 苄基氧基 -6- 甲氧基 -[1,5] 二氮杂萘 -4- 基) - 甲醇, 为白色固体 (390mg, 64% 收率)。

[0652]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ .)  $\delta$  ppm : 8.65 (s, 1H), 8.18 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.42 (m, 5H), 7.02 (d, J = 9.2Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.07 (s, 3H)。

[0653] MS m/z (+ESI) : 297.1 [M+H] $^+$ 。

[0654] 4- 羟基甲基 -6- 甲氧基 -[1,5] 二氮杂萘 -3- 醇的制备:

[0655] 于室温向搅拌着的 (3- 苄基氧基 -6- 甲氧基 -[1,5] 二氮杂萘 -4- 基) - 甲醇 (390mg, 1.32mmol, 1.0eq) 在甲醇 (30mL) 中的溶液中加入 10% 在活性炭上的钨 (140mg, 0.13mmol, 0.1eq)。将所得的混合物在氢气流 (4 巴) 下于室温搅拌 1 小时。然后通过过滤除去催化剂, 浓缩溶液, 得到 4- 羟基甲基 -6- 甲氧基 -[1,5] 二氮杂萘 -3- 醇, 为白色固体 (220mg, 81% 收率)。

[0656]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ .)  $\delta$  ppm : 8.38 (s, 1H), 8.07 (d, J = 9.2Hz, 1H), 6.99 (d, J = 9.2Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.06 (s, 3H)。

[0657] MS m/z (+ESI) : 207.1 [M+H] $^+$ 。



[0658] 4-羟基-6-甲氧基-[1,5]二氮杂萘-4-甲醛的制备:

[0659] 于室温向搅拌着的4-羟基甲基-6-甲氧基-[1,5]二氮杂萘-3-醇(250mg, 1.21mmol, 1.0eq)在乙腈(10mL)中的溶液中加入二氧化锰(530mg, 6.05mmol, 5.0eq),将所得的混合物于35℃搅拌1小时。滤出固体,用丙酮(3×10mL)洗涤,浓缩滤液,得到残余物,将其用柱色谱(硅胶,洗脱液:石油醚:乙酸乙酯,1:4,v/v)纯化,得到4-羟基-6-甲氧基-[1,5]二氮杂萘-4-甲醛,为淡黄色固体(180mg,73%收率)。

[0660]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:11.89(s, 1H), 11.19(s, 1H), 8.66(s, 1H), 8.17(d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.01(d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 4.09(s, 3H)。

[0661] MS  $m/z$ (+ESI):205.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0662] 3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-甲酸[4-(6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-5,9-二氮杂-菲-3-基)-环己基]-酰胺的制备:

[0663] 按照流程6并且类似于实施例15使用4-羟基-6-甲氧基-[1,5]二氮杂萘-4-甲醛、[4-(2-氧代-乙基)-环己基]-氨基甲酸叔丁酯和3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-甲酸作为起始材料制备了标题化合物,为白色冻干的粉末。

[0664] MS  $m/z$ (+ESI):489.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0665] 实施例43:3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-甲酸[反式-4-(4-羟基-6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-基)-环己基]-酰胺:

[0666] [反式-4-(4-羟基-6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-基)-环己基]-氨基甲酸叔丁酯的制备:

[0667] 于室温向在氧气氛下搅拌着的[反式-4-(6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-基)-环己基]-氨基甲酸叔丁酯(2.6g, 1.26mmol, 1.0eq)在二甲基亚砜(45mL)和叔丁醇(13mL)中的溶液中加入叔丁醇钾(354mg, 3.15mmol, 2.5eq)。在氧气氛下搅拌1小时后,将反应混合物用氮气净化并用二氯甲烷(3×200mL)和水(200mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到残余物,将其用柱色谱(硅胶,洗脱液:二氯甲烷:甲醇,250:1至100:1,v/v)纯化,得到[反式-4-(4-羟基-6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-基)-环己基]-氨基甲酸叔丁酯,为白色固体,将其用制备型HPLC进一步纯化,得到白色固体(70mg,42%收率)。

[0668]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm:8.42(s, 1H), 7.83(d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.47(d,  $J = 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.23(dd,  $J = 2.0, 8.8\text{Hz}$ , 1H), 6.57(m, 1H), 5.00(br, 1H), 4.24和4.36(2m, 2H), 3.91(s, 3H), 3.13(m, 1H), 0.91-1.08和1.67-1.88(2m, 10H), 1.33(s, 9H)。

[0669] MS  $m/z$ (+ESI):429.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0670] 3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-甲酸[反式-4-(4-羟基-6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-基)-环己基]-酰胺的制备:

[0671] 按照流程6并且类似于实施例15使用[反式-4-(4-羟基-6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-基)-环己基]-氨基甲酸叔丁酯和3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-甲酸作为起始材料制备了标题化合物,为白色冻干的粉末。

[0672] MS  $m/z$ (+ESI):520.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0673] 实施例44:3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-甲酸[反式-4-(6-甲氧基-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-基)-环己基]-酰胺:

[0674] [反式-4-(4-羟基-6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-基)-环己基]-氨基甲酸叔丁酯的制备:

[0675] 于室温向搅拌着的 [反式-4-(4-羟基-6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-基)-环己基]-氨基甲酸叔丁酯 (580mg, 1.35mmol, 1.0eq) 在二氯甲烷 (40mL) 中的溶液中加入氯铬酸吡啶 (2.92g, 13.5mmol, 10.0eq)。于室温搅拌 15 小时后, 加入乙酰 (1000mL), 过滤所得的混悬液。浓缩滤液, 得到残余物, 将其用制备型 HPLC 纯化, 得到 [反式-4-(4-羟基-6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-基)-环己基]-氨基甲酸叔丁酯, 为淡黄色固体 (280mg, 37% 收率)。

[0676]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 8.69 (d, J = 2.8Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.89 (d, J = 9.1Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.8, 9.1Hz, 1H), 6.64 (m, 1H), 4.71 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.14 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 1.34 (s, 9H), 1.04-1.24, 1.51-1.54, 1.77 (3m, 9H)。

[0677] MS m/z (+ESI) : 427.3 [M+H]<sup>+</sup>。

[0678] 3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-甲酸 [反式-4-(6-甲氧基-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-基)-环己基]-酰胺的制备:

[0679] 按照流程 6 并且类似于实施例 15 使用 [反式-4-(4-羟基-6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-基)-环己基]-氨基甲酸叔丁酯和 3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-甲酸作为起始材料制备了标题化合物, 为白色冻干的粉末。

[0680]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 10.63 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.8Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.19 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.92 (d, J = 9.1Hz, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.31 (dd, J = 2.8, 9.1Hz, 1H), 4.77 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 2.67 (m, 1H), 1.29, 1.63, 1.85 (3m, 9H)。

[0681] MS m/z (+ESI) : 518.4 [M+H]<sup>+</sup>。

[0682] 实施例 47 : 3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-甲酸 [反式-4-(6-甲氧基-2,3-二氢-1H-4-氧杂-1,5,9-三氮杂-菲-3-基)-环己基]-酰胺:

[0683] 4-氯-6-甲氧基-[1,5]二氮杂萘-3-甲酸的制备:

[0684] 于室温向搅拌着的 4-氯-6-甲氧基-[1,5]二氮杂萘-3-甲酸乙酯 (15.0g, 56.25mmol, 1.0eq) 在四氢呋喃 (150mL) 和水 (80mL) 中的溶液中滴加氢氧化钠 (5.86g, 140.6mmol, 2.5eq)。于室温搅拌 15 小时后, 除去四氢呋喃, 将水层冷却至 0°C, 通过加入 2N 盐酸水溶液将 pH 调至 3。通过过滤收集所得的沉淀物, 用水洗涤, 在高真空下干燥, 得到 4-氯-6-甲氧基-[1,5]二氮杂萘-3-甲酸, 为淡红色固体 (12.9g, 96% 收率)。

[0685]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 8.99 (s, 1H), 8.35 (d, J = 9.6Hz, 1H), 7.41 (d, J = 9.6Hz, 1H), 4.07 (s, 3H)。

[0686] MS m/z (+ESI) : 239.2 [M+H]<sup>+</sup>。

[0687] 4-苄基氧基-6-甲氧基-[1,5]二氮杂萘-3-甲酸的制备:

[0688] 于 -45°C 向搅拌着的 4-氯-6-甲氧基-[1,5]二氮杂萘-3-甲酸 (5.1g, 21.37mmol, 1.0eq) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (100mL) 中的溶液中加入苯甲醇 (5.78g, 53.43mmol, 2.5eq), 然后加入氢化钠 (2.46g, 53.43mmol, 2.5eq)。于 -40°C 搅拌 2 小时并且于室温搅拌 24 小时后, 将反应混合物用冰水淬灭, 通过加入 2N 盐酸水溶液将 pH 调至 3-4。通过过滤收集所得的沉淀物, 用水洗涤, 在高真空下干燥, 得到 4-苄基氧基-6-甲氧基-[1,

5] 二氮杂萘-3-甲酸, 为淡红色固体 (6.5g, 98% 收率)。

[0689]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 9.32 (s, 1H), 8.32 (d,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 1H), 7.31-7.47 (m, 6H), 6.12 (s, 2H), 4.07 (s, 3H)。

[0690] MS  $m/z$  (+ESI) : 311.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0691] (4-苄基氧基-6-甲氧基-[1,5]二氮杂萘-3-基)-氨基甲酸叔丁酯的制备:

[0692] 于室温向搅拌着的 4-苄基氧基-6-甲氧基-[1,5]二氮杂萘-3-甲酸 (24.0g, 77.34mmol, 1.0eq) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (300mL) 中的溶液中加入叠氮基磷酸二苯酯 (25.0mL, 116.0mmol, 1.5eq), 然后加入叔丁醇 (8.5mL, 89.71mmol, 1.16eq) 和三乙胺 (104.5mL, 773.4mmol, 10.0eq)。于 70°C 搅拌 30 分钟并且于 100°C 搅拌 2 小时后, 将反应混合物冷却至室温, 除去溶剂, 用乙酸乙酯 (3×200mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (200mL) 萃取残余物。将合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到粗品 (4-苄基氧基-6-甲氧基-[1,5]二氮杂萘-3-基)-氨基甲酸叔丁酯, 将其直接用于下一步骤。

[0693] MS  $m/z$  (+ESI) : 382.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0694] 4-苄基氧基-6-甲氧基-[1,5]二氮杂萘-3-基胺的制备:

[0695] 于 0°C 向搅拌着的 (4-苄基氧基-6-甲氧基-[1,5]二氮杂萘-3-基)-氨基甲酸叔丁酯 (2.50g, 6.55mmol, 1.0eq) 在二氯甲烷 (50mL) 中的溶液中加入三氟乙酸 (10.0mL, 131.2mmol, 20.0eq)。于 0°C 搅拌 20 小时后, 用二氯甲烷 (3×200mL) 和水 (200mL) 萃取反应混合物, 通过加入 1N 氢氧化钠水溶液将 pH 调至 12。将合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到 4-苄基氧基-6-甲氧基-[1,5]二氮杂萘-3-基胺, 为淡黄色固体 (1.70g, 92% 收率)。

[0696]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 8.84 (s, 1H), 8.55 (d,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 1H), 7.41 (m, 6H), 7.10 (d,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 1H), 6.14 (s, 2H), 4.14 (s, 3H)。

[0697] MS  $m/z$  (+ESI) : 282.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0698] 3-氨基-6-甲氧基-[1,5]二氮杂萘-4-醇的制备:

[0699] 于室温向搅拌着的 4-苄基氧基-6-甲氧基-[1,5]二氮杂萘-3-基胺 (200mg, 0.71mmol, 1.0eq) 在甲醇 (20mL) 中的溶液中加入 10% 在活性炭上的钯 (76mg, 0.07mmol, 0.1eq)。将所得的混合物在氢气流 (3 巴) 下于室温搅拌 16 小时。然后通过过滤除去催化剂, 浓缩溶液, 得到残余物, 将其用柱色谱 (硅胶, 洗脱液: 二氯甲烷: 甲醇, 50 : 1 至 10 : 1, v/v) 纯化, 得到 3-氨基-6-甲氧基-[1,5]二氮杂萘-4-醇, 为黄色固体 (39mg, 29% 收率)。

[0700]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 7.93 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 6.92 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 6.85 (s, 1H), 3.97 (s, 3H)。

[0701] MS  $m/z$  (+ESI) : 192.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0702] [反式-4-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-环己基]-乙酸的制备:

[0703] 于室温向搅拌着的 (反式-4-叔丁氧基羰基氨基-环己基)-乙酸 (5.0g, 19.4mmol, 1.0eq) 在二氯甲烷 (50mL) 中的溶液中加入三氟乙酸 (44.6mL, 583.0mmol, 30.0eq)。于室温搅拌 3 小时后, 浓缩反应混合物, 于室温将所得的残余物溶解在吡啶 (150mL) 中并加入邻苯二甲酸酐 (5.0g, 33.0mmol, 1.7eq)。将反应混合物加热至回流达 4 小时, 然后除去吡啶, 加入乙酸酐 (40mL)。将所得的混合物加热至回流达 3 小时, 然后用乙

酸乙酯 (3×200mL) 和水 (200mL) 萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到残余物, 将其用柱色谱 (硅胶, 洗脱液: 二氯甲烷: 甲醇, 50 : 1 至 10 : 1, v/v) 纯化, 得到 [反式-4-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-环己基]-乙酸, 为白色固体 (4.82g, 86% 收率)。

[0704]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 12.04 (br, 1H), 7.93 (s, 4H), 4.00 (m, 1H), 1.07-2.39 (m, 11H)。

[0705] MS m/z (-ESI) : 286.1 [M-H]<sup>+</sup>。

[0706] [反式-4-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-环己基]-乙酸的制备:

[0707] 将亚硫酸氯 (50mL, 685.0mmol, 50.7eq) 和 [反式-4-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-环己基]-乙酸 (3.88g, 13.5mmol, 1.0eq) 的混合物加热至回流达 4 小时, 然后加入溴 (761  $\mu$ L, 14.85mmol, 1.1eq)。将所得的混合物是加热至回流达 14 小时, 然后浓缩, 得到残余物, 将其直接用于下一步骤。

[0708]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 7.82 (s, 4H), 4.39 (d, J = 11.6Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 1.79-2.48 (m, 9H)。

[0709] 2-溴-[反式-4-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-环己基]-N-(4-羟基-6-甲氧基-[1,5]二氮杂萘-3-基)-乙酰胺的制备:

[0710] 于室温向搅拌着的 [反式-4-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-环己基]-乙酸 (1.22g, 3.17mmol, 1.1eq) 和 3-氨基-6-甲氧基-[1,5]二氮杂萘-4-醇 (550mg, 2.88mmol, 1.0eq) 在四氢呋喃 (80mL) 中的溶液中加入三乙胺 (2.0mL, 14.38mmol, 5.0eq)。于室温搅拌 14 小时后, 除去溶剂, 得到残余物, 将其直接用于下一步骤 (670mg, 71% 收率)。

[0711] MS m/z (+ESI) : 539.0/541.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[0712] 2-[反式-4-(6-甲氧基-2-氧代-2,3-二氢-1H-4-氧杂-1,5,9-三氮杂-菲-3-基)-环己基]-异吲哚-1,3-二酮的制备:

[0713] 于室温向搅拌着的 2-溴-[反式-4-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-环己基]-N-(4-羟基-6-甲氧基-[1,5]二氮杂萘-3-基)-乙酰胺 (3.24g, 6.01mmol, 1.0eq) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (30mL) 中的溶液中加入碳酸钾 (2.49g, 18.03mmol, 3.0eq)。于室温搅拌 16 小时并且于 55°C 搅拌 2 小时后, 除去溶剂, 将残余物用柱色谱 (硅胶, 洗脱液: 二氯甲烷: 甲醇, 50 : 1, v/v) 纯化, 得到 2-[反式-4-(6-甲氧基-2-氧代-2,3-二氢-1H-4-氧杂-1,5,9-三氮杂-菲-3-基)-环己基]-异吲哚-1,3-二酮, 为淡黄色固体 (1.35g, 49% 收率)。

[0714]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 11.16 (m, 1H), 8.38 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.81 (m, 4H), 7.13 (m, 1H), 4.61, 5.05 (2m, 1H), 3.99-4.16 (m, 3H), 3.58 (m, 1H), 1.56-1.99 (m, 9H)。

[0715] MS m/z (+ESI) : 459.4 [M+H]<sup>+</sup>。

[0716] 3-(反式-4-氨基-环己基)-6-甲氧基-1H-4-氧杂-1,5,9-三氮杂-菲-2-酮的制备:

[0717] 于室温向搅拌着的 2-[反式-4-(6-甲氧基-2-氧代-2,3-二氢-1H-4-氧杂-1,5,9-三氮杂-菲-3-基)-环己基]-异吲哚-1,3-二酮 (1.15g, 2.51mmol, 1.0eq) 在二氯甲烷 (15mL) 和甲醇 (15mL) 中的溶液中加入水合肼 (2M 在甲醇中的溶液, 10mL, 20.0mmol,

7.96eq)。于室温搅拌 16 小时并且于 55°C 搅拌 2 小时后,除去溶剂,将残余物用制备型 HPLC 纯化,得到 3-(反式-4-氨基-环己基)-6-甲氧基-1H-4-氧杂-1,5,9-三氮杂-菲-2-酮,为黄色固体 (260mg, 32% 收率)。

[0718] MS  $m/z$  (+ESI) : 329.2 [M+H]<sup>+</sup>。

[0719] 反式-4-(6-甲氧基-2,3-二氢-1H-4-氧杂-1,5,9-三氮杂-菲-3-基)-环己基胺的制备:

[0720] 于室温向搅拌着的 3-(反式-4-氨基-环己基)-6-甲氧基-1H-4-氧杂-1,5,9-三氮杂-菲-2-酮 (821mg, 2.50mmol, 1.0eq) 在四氢呋喃 (80mL) 中的溶液中加入硼烷二甲硫复合物 (2M 在四氢呋喃中的溶液, 12.5mL, 25.0mmol, 10.0eq)。将反应混合物加热至回流达 3 小时,冷却至 0°C,小心地用甲醇 (10mL) 淬灭,然后蒸发,得到残余物,将其用柱色谱 (硅胶,洗脱液:二氯甲烷:甲醇,1:1,v/v) 纯化,得到反式-4-(6-甲氧基-2,3-二氢-1H-4-氧杂-1,5,9-三氮杂-菲-3-基)-环己基胺,为黄色固体 (340mg, 45% 收率)。

[0721] MS  $m/z$  (+ESI) : 315.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0722] 3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-甲酸[反式-4-(6-甲氧基-2,3-二氢-1H-4-氧杂-1,5,9-三氮杂-菲-3-基)-环己基]-酰胺的制备:

[0723] 按照流程 7 并且类似于实施例 1 使用反式-4-(6-甲氧基-2,3-二氢-1H-4-氧杂-1,5,9-三氮杂-菲-3-基)-环己基胺和 3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-甲酸作为起始材料制备了标题化合物,为白色冻干的粉末。

[0724] MS  $m/z$  (+ESI) : 506.5 [M+H]<sup>+</sup>。

[0725] 实施例 48:3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-甲酸[反式-4-(6-羟基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-基)-环己基]-酰胺:

[0726] 3-(反式-4-氨基-环己基)-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-6-醇的制备:

[0727] 于室温向搅拌着的 [反式-4-(6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-基)-环己基]-氨基甲酸叔丁酯 (1.8g, 4.36mmol, 1.0eq) 在乙酸 (25mL) 中的溶液中加入 47% 氢溴酸 (36mL, 0.33mol, 75.0eq)。于 130°C 搅拌 18 小时后,将反应混合物冷却至 0°C,通过过滤收集所得的沉淀物,用乙腈洗涤,在高真空下干燥,得到 3-(反式-4-氨基-环己基)-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-6-醇,为淡黄色固体 (1.13g, 87% 收率)。

[0728] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 10.70 (br, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.99 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.84 (s, 3H), 7.43 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.49 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 1.89-2.00 (m, 5H), 1.18-1.33 (m, 5H)。

[0729] MS  $m/z$  (+ESI) : 299.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0730] 3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-甲酸[反式-4-(6-羟基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-基)-环己基]-酰胺的制备:

[0731] 按照流程 6 并且类似于实施例 15 使用 3-(反式-4-氨基-环己基)-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-6-醇和 3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-甲酸作为起始材料制备了标题化合物,为白色冻干的粉末。

[0732] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O) δ ppm : 8.29 (s, 1H), 7.80 (d, J = 9.1Hz, 1H), 7.39 (s, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 2.5, 9.1Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.3Hz, 1H), 4.38 (m,

1H), 3.93 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.43 (s, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 1.80-1.98 (m, 5H), 1.20-1.40 (m, 5H)。

[0733] MS m/z(+ESI):490.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0734] 实施例 49:3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-甲酸[反式-4-(6-甲氧基-1-甲基-2,3-二氢-1H-4-氧杂-1,5,9-三氮杂-菲-3-基)-环己基]-酰胺:

[0735] 2-[反式-4-(6-甲氧基-1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-4-氧杂-1,5,9-三氮杂-菲-3-基)-环己基]-异吲哚-1,3-二酮的制备:

[0736] 于-5℃向搅拌着的2-[反式-4-(6-甲氧基-2-氧代-2,3-二氢-1H-4-氧杂-1,5,9-三氮杂-菲-3-基)-环己基]-异吲哚-1,3-二酮(500mg,1.09mmol,1.0eq)在N,N-二甲基甲酰胺(30mL)中的溶液中加入碳酸钠(405mg,3.82mmol,3.5eq),然后加入碘甲烷(408μL,6.55mmol,6.0eq)。于-5℃搅拌14小时后,除去溶剂,用乙酸乙酯(3×100mL)和水(100mL)萃取残余物。将合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗品,将其用柱色谱(硅胶,洗脱液:二氯甲烷:甲醇,50:1,v/v)纯化,得到2-[反式-4-(6-甲氧基-1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-4-氧杂-1,5,9-三氮杂-菲-3-基)-环己基]-异吲哚-1,3-二酮,为淡黄色半固体(420mg,81%收率)。

[0737] MS m/z(+ESI):473.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0738] 3-(反式-4-氨基-环己基)-6-甲氧基-1-甲基-1H-4-氧杂-1,5,9-三氮杂-菲-2-酮的制备:

[0739] 于室温向搅拌着的2-[反式-4-(6-甲氧基-1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-4-氧杂-1,5,9-三氮杂-菲-3-基)-环己基]-异吲哚-1,3-二酮(420mg,0.89mmol,1.0eq)在二氯甲烷(10mL)和甲醇(20mL)中的溶液中加入水合肼(2M在甲醇中的溶液,3.56mL,7.12mmol,8.0eq)。于室温搅拌16小时并于55℃搅拌2小时后,除去溶剂,将残余物用制备型HPLC纯化,得到3-(反式-4-氨基-环己基)-6-甲氧基-1H-4-氧杂-1,5,9-三氮杂-菲-2-酮,为淡灰色固体(160mg,56%收率)。

[0740] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:8.66 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 4.81-4.89 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 2.82 (m, 1H), 1.08-1.78 (m, 8H), 0.80-1.00 (m, 1H)。

[0741] MS m/z(+ESI):343.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0742] 反式-4-(6-甲氧基-1-甲基-2,3-二氢-1H-4-氧杂-1,5,9-三氮杂-菲-3-基)-环己基胺的制备:

[0743] 于室温向搅拌着的3-(反式-4-氨基-环己基)-6-甲氧基-1H-4-氧杂-1,5,9-三氮杂-菲-2-酮(1.67g,4.88mmol,1.0eq)在四氢呋喃(600mL)中的溶液中加入硼烷二甲硫复合物(2M在四氢呋喃中的溶液中,60.0mL,120.0mmol,24.5eq)。将反应混合物加热至回流达3小时,冷却至0℃,用甲醇(100mL)小心地淬灭,然后蒸发,得到粗品反式-4-(6-甲氧基-1-甲基-2,3-二氢-1H-4-氧杂-1,5,9-三氮杂-菲-3-基)-环己基胺,将其直接用于下一步骤。

[0744] 3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-甲酸[反式-4-(6-甲氧基-1-甲基-2,3-二氢-1H-4-氧杂-1,5,9-三氮杂-菲-3-基)-环己基]-酰胺的制备:

[0745] 按照流程7并且类似于实施例47使用反式-4-(6-甲氧基-1-甲基-2,3-二

氢-1H-4-氧杂-1,5,9-三氮杂-菲-3-基)-环己基胺和 3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-甲酸作为起始材料制备了标题化合物,为灰白色冻干的粉末。

[0746] MS  $m/z$ (+ESI):520.6[M+H]<sup>+</sup>。

[0747] 实施例 50:3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-甲酸[反式-4-(3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-基)-环己基]-酰胺:

[0748] 3-羟基-喹啉-4-甲醛的制备:

[0749] 于室温向搅拌着的氢氧化钠(1.6g,40.0mmol,11.6eq)在氯仿(1mL)和水(10mL)中的溶液中加入喹啉-3-醇(500mg,3.44mmol,1.0eq)。于 100℃ 搅拌 2 小时后,用二氯甲烷(3×20mL)和水(20mL)萃取反应混合物,通过加入 1N 盐酸水溶液将 pH 调至 4。将合并的有机层用硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到残余物,将其用柱色谱(硅胶,洗脱液:二氯甲烷:甲醇,200:1,v/v)纯化,得到 3-羟基-喹啉-4-甲醛,为黄色固体(60mg,10%收率)。

[0750] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:10.78(s,1H),8.86(d,J=8.4Hz,1H),8.84(s,1H),7.95(d,J=8.4Hz,1H),7.64(t,J=7.2Hz,1H),7.58(t,J=7.2Hz,1H)。

[0751] MS  $m/z$ (+ESI):174.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0752] 3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-甲酸[反式-4-(3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-基)-环己基]-酰胺的制备:

[0753] 按照流程 6 并且类似于实施例 15 使用 3-羟基-喹啉-4-甲醛、[反式-4-(2-氧代-乙基)-环己基]-氨基甲酸叔丁酯和 3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-甲酸作为起始材料制备了标题化合物,为白色冻干的粉末。

[0754] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:10.66(s,1H),8.52(s,1H),8.24(d,J=7.9Hz,1H),7.97(m,2H),7.60(m,2H),7.47(m,2H),7.40(m,1H),4.47(m,1H),3.93(t,J=10.3Hz,1H),3.77(m,1H),3.51(s,2H),3.19(m,1H),2.84(m,1H),1.97(m,5H),1.34(m,5H)。

[0755] MS  $m/z$ (+ESI):474.5[M+H]<sup>+</sup>。

[0756] 实施例 62:3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-甲酸[反式-4-(6-甲氧基-4-甲基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-4,5,9-三氮杂-菲-3-基)-环己基]-酰胺:

[0757] 2-[反式-4-(6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-4,5,9-三氮杂-菲-3-基)-环己基]-异吲哚-1,3-二酮的制备:

[0758] 于室温向搅拌着的反式-4-(6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-4,5,9-三氮杂-菲-3-基)-环己基胺(200mg,0.53mmol,1.0eq)在吡啶(4mL)中的溶液中加入邻苯二甲酸酐(200mg,1.34mmol,2.53eq)。将反应混合物加热至回流达 3 小时,然后除去吡啶,加入乙酸酐(1mL)。将所得的混合物加热至回流达 2 小时,然后用乙酸乙酯(3×10mL)和水(5mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到 2-[反式-4-(6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-4,5,9-三氮杂-菲-3-基)-环己基]-异吲哚-1,3-二酮,为淡棕色半固体(190mg,69%收率)。

[0759] MS  $m/z$ (+ESI):445.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0760] 2-[反式-4-(6-甲氧基-4-甲基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-4,5,9-三氮杂-菲-3-基)-环己基]-异吲哚-1,3-二酮的制备:

[0761] 于室温向搅拌着的 2-[反式-4-(6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-4,5,9-三氮杂-菲-3-基)-环己基]-异吲哚-1,3-二酮(190mg,0.36mmol,1.0eq)在 N,N-二甲基

甲酰胺 (3mL) 中的溶液中加入碳酸铯 (119mg, 0.36mmol, 1.0eq), 然后加入碘甲烷 (23  $\mu$ L, 0.36mmol, 1.0eq)。于室温搅拌 5 小时后, 向反应混合物中加入另外 1 当量碘甲烷, 搅拌 2 小时后, 除去溶剂, 得到残余物, 将其用乙酸乙酯 (3 $\times$ 10mL) 和水 (10mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到残余物, 将其用柱色谱 (硅胶, 洗脱液: 环己烷: 乙酸乙酯: 甲醇, 1:3:0 至 0:1:0 至 0:9:1, v/v/v) 纯化, 得到 2-[反式-4-(6-甲氧基-4-甲基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-4,5,9-三氮杂-菲-3-基)-环己基]-异吲哚-1,3-二酮, 为橙色固体 (113mg, 54% 收率)。

[0762] MS m/z(+ESI): 459.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0763] 反式-4-(6-甲氧基-4-甲基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-4,5,9-三氮杂-菲-3-基)-环己基胺的制备:

[0764] 于室温向搅拌着的 2-[反式-4-(6-甲氧基-4-甲基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-4,5,9-三氮杂-菲-3-基)-环己基]-异吲哚-1,3-二酮 (105mg, 0.18mmol, 1.0eq) 在乙醇 (3mL) 中的溶液中加入水合肼 (2M 在甲醇中的溶液, 90  $\mu$ L, 0.18mmol, 1.0eq)。于 50 $^{\circ}$ C 搅拌 16 小时后, 除去溶剂, 得到反式-4-(6-甲氧基-4-甲基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-4,5,9-三氮杂-菲-3-基)-环己基胺, 为橙色半固体 (80mg, 93% 收率)。

[0765] MS m/z(+ESI): 329.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0766] 3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-甲酸 [反式-4-(6-甲氧基-4-甲基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-4,5,9-三氮杂-菲-3-基)-环己基]-酰胺的制备:

[0767] 按照流程 5 并且类似于实施例 27 使用反式-4-(6-甲氧基-4-甲基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-4,5,9-三氮杂-菲-3-基)-环己基胺和 3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-甲酸作为起始材料制备了标题化合物, 为橙色半固体。

[0768] MS m/z(+ESI): 520.6[M+H]<sup>+</sup>。

[0769] 实施例 63: 3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-甲酸 [反式-4-(6-乙氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-基)-环己基]-酰胺:

[0770] 于室温向搅拌着的 3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-甲酸 [反式-4-(6-羟基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-基)-环己基]-酰胺 (40mg, 0.07mmol, 1.0eq) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (4mL) 中的溶液中加入乙基碘 (6  $\mu$ L, 0.07mmol, 1.0eq), 然后加入氢化钠 (55% 纯度, 3.2mg, 0.07mmol, 1.0eq)。于室温搅拌 2 小时后, 加入另外 1.0 当量乙基碘, 向反应混合物中加入氢化钠, 将其于室温搅拌 1 小时。然后蒸发掉溶剂, 用二氯甲烷 (3 $\times$ 10mL) 和水 (10mL) 萃取粗产物。将合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到残余物, 将其用制备型 HPLC 纯化, 得到 3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-甲酸 [反式-4-(6-乙氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-基)-环己基]-酰胺, 为灰白色冻干的粉末 (11mg, 27% 收率)。

[0771] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 10.66 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.9Hz, 1H), 7.38-7.48 (m, 3H), 7.21 (m, 2H), 4.44 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.12 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.94 (m, 4H), 1.22-1.45 (m, 8H)。

[0772] MS m/z(+ESI): 518.6[M+H]<sup>+</sup>。

[0773] 实施例 72: 3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-甲酸 [4-(6-甲氧基-3,



4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-基)-噻唑-2-基]-酰胺:

[0774] 6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-甲酸的制备:

[0775] 于室温向搅拌着的6-甲氧基-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-甲酸(700mg, 2.72mmol, 1.0eq)在甲醇(20mL)和四氢呋喃(20mL)中的溶液中加入10%在活性炭上的钨(140mg, 0.14mmol, 0.05eq)。将所得的混合物在氢气流(3巴)下于室温搅拌48小时。然后通过过滤除去催化剂,浓缩溶液,得到6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-甲酸,为淡黄色半固体(520mg, 74%收率),将其直接用于下一步骤。

[0776]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm :8.67(s, 1H), 8.17(d, J = 9.6Hz, 1H), 7.44(d, J = 9.6Hz, 1H), 7.33(s, 1H), 4.38, 4.49(2m, 2H), 3.96(s, 3H), 3.30, 3.36(2m, 3H)。

[0777] MS m/z(+ESI) :260.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0778] 2-溴-1-(6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-基)-乙酮的制备:

[0779] 于0℃向搅拌着的6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-甲酸(100mg, 0.39mmol, 1.0eq)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中加入三乙胺(110  $\mu$ L, 0.77mmol, 2.0eq),然后加入氯甲酸乙酯(73  $\mu$ L, 0.77mmol, 2.0eq)。于0℃搅拌1小时后,于0℃向反应混合物中加入重氮甲烷在乙醚中的溶液(20mL, 新制备的)。于0℃搅拌2小时后,于0℃向反应混合物中加入33%在乙酸中的氢溴酸溶液(200  $\mu$ L, 1.16mmol, 3.0eq)。于0℃搅拌1小时后,除去溶剂,得到粗产物,将其用柱色谱(硅胶,洗脱液:石油醚:乙酸乙酯,3:1, v/v)纯化,得到2-溴-1-(6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-基)-乙酮,为淡黄色的油(33mg, 25%收率)。

[0780]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm :8.32(s, 1H), 7.82(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.21(dd, J = 2.8, 8.8Hz, 1H), 7.15(d, J = 2.8Hz, 1H), 4.89(s, 2H), 4.21, 4.52(2m, 2H), 3.91(s, 3H), 3.11-3.45(3m, 3H)。

[0781] MS m/z(+ESI) :336.8, 338.8[M+H]<sup>+</sup>。

[0782] 4-(6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-基)-噻唑-2-基胺的制备:

[0783] 于室温向搅拌着的2-溴-1-(6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-基)-乙酮(850mg, 2.5mmol, 1.0eq)在乙醇(200mL)中的溶液中加入硫脲(190mg, 2.5mmol, 1.0eq),将所得的混悬液加热至回流达15分钟。然后通过加入30%氨水溶液将反应混合物的pH调至8-10。除去溶剂,得到粗产物,将其用制备型HPLC纯化,得到4-(6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-基)-噻唑-2-基胺,为白色固体(60mg, 13%收率)。

[0784]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm :8.43(s, 1H), 7.86(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.25(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.23(s, 1H), 6.56(s, 1H), 4.18, 4.50(2m, 2H), 3.91(s, 3H), 3.22, 3.40(2m, 3H)。

[0785] MS m/z(+ESI) :314.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0786] 3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-甲酸[4-(6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-基)-噻唑-2-基]-酰胺的制备:

[0787] 按照流程1并且类似于实施例1使用3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-甲酸和4-(6-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-氧杂-9-氮杂-菲-3-基)-噻唑-2-基胺

作为起始材料制备了标题化合物,为白色冻干的粉末。

[0788]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ .)  $\delta$  ppm :12.74 (br, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.76 (dd,  $J = 1.9, 8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.63 (d,  $J = 1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.49 (d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.24 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.45-3.60 (m, 5H)。

[0789] MS  $m/z$ (+ESI) :505.4[M+H] $^+$ 。

[0790] 实施例 76 :3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-甲酸[反式-4-(6-甲氧基-1,2,3,4-四氢-1,5,9-三氮杂-菲-3-基)-环己基]-酰胺 :

[0791] 3-氯-6-甲氧基-[1,5]二氮杂萘-4-甲酸酰胺的制备 :

[0792] 将 3-氯-6-甲氧基-[1,5]二氮杂萘-4-甲腈 (5.0g, 22.8mmol, 1.0eq) 混悬在 10%氢氧化钠水溶液 (125mL) 中,将所得的混合物加热至回流达 30 分钟。然后用乙酸乙酯 (3 $\times$ 100mL) 萃取反应混合物,通过加入 3N 盐酸水溶液将 pH 调至 3-4。将合并的有机层用硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗产物,将其用柱色谱 (硅胶,洗脱液:乙酸乙酯:石油醚, 1 : 1 至 4 : 1, v/v) 纯化,得到 3-氯-6-甲氧基-[1,5]二氮杂萘-4-甲酸酰胺,为灰白色固体 (3.44g, 64%收率)。

[0793]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ .)  $\delta$  ppm :8.83 (s, 1H), 8.30 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.93 和 8.05 (2s, 2H), 7.30 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 3.97 (s, 3H)。

[0794] MS  $m/z$ (+ESI) :238.2[M+H] $^+$ 。

[0795] 3-氯-6-甲氧基-[1,5]二氮杂萘-4-甲醛的制备 :

[0796] 于室温向搅拌着的 3-氯-6-甲氧基-[1,5]二氮杂萘-4-甲酸酰胺 (500mg, 2.1mmol, 1.0eq) 在四氢呋喃 (35mL) 中的溶液中加入双(环戊二烯基)钼酸盐 (814mg, 3.2mmol, 1.5eq)。于室温搅拌 10 分钟后,将反应混合物通过 decalite 过滤,浓缩,用柱色谱 (硅胶,洗脱液:乙酸乙酯:石油醚, 1 : 8, v/v) 纯化,得到 3-氯-6-甲氧基-[1,5]二氮杂萘-4-甲醛,为灰白色固体 (185mg, 28%收率)。

[0797]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :11.24 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.25 (d,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 1H), 7.19 (d,  $J = 9.6\text{Hz}$ , 1H), 4.10 (s, 3H)。

[0798] MS  $m/z$ (+ESI) :223.1[M+H] $^+$ 。

[0799] {反式-4-[2-(3-氯-6-甲氧基-[1,5]二氮杂萘-4-基)-1-甲酰基-2-羟基-乙基]-环己基}-氨基甲酸叔丁酯的制备 :

[0800] 将 [反式-4-(2-氧代-乙基)-环己基]-氨基甲酸叔丁酯 (3.1g, 25.1mmol, 1.0eq)、3-氯-6-甲氧基-[1,5]二氮杂萘-4-甲醛 (5.6g, 25.1mmol, 1.0eq) 和 L-脯氨酸 (1.16mg, 10.1mmol, 0.4eq) 在二甲基亚砜 (100mL) 和水 (15mL) 中的溶液于室温搅拌 16 小时。然后用乙酸乙酯 (500mL) 和水 (500mL) 萃取反应混合物。将水层用盐水 (300mL) 洗涤,用硫酸镁干燥,过滤并浓缩,得到残余物,将其用柱色谱 (硅胶,洗脱液:乙酸乙酯:石油醚, 1 : 1, v/v) 纯化,得到 {反式-4-[2-(3-氯-6-甲氧基-[1,5]二氮杂萘-4-基)-1-甲酰基-2-羟基-乙基]-环己基}-氨基甲酸叔丁酯,为淡黄色固体 (4.5g, 39%收率)。

[0801]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :9.85 (d,  $J = 4.0\text{Hz}$ , 1H), 8.72 (s, 1H), 8.25 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.15 (m, 2H), 5.86 (dd,  $J = 4.8, 10.0\text{Hz}$ , 1H), 4.37 (br, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.38 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 1.10-2.07 (m, 9H), 1.43 (s, 9H)。

[0802] MS  $m/z$ (+ESI) :464.2[M+H] $^+$ 。

[0803] {反式-4-[2-(3-氯-6-甲氧基-[1,5]二氮杂萘-4-基)-1-甲酰基-乙烯基]-环己基}-氨基甲酸叔丁酯的制备:

[0804] 于室温向搅拌着的{反式-4-[2-(3-氯-6-甲氧基-[1,5]二氮杂萘-4-基)-1-甲酰基-2-羟基-乙基]-环己基}-氨基甲酸叔丁酯(4.5g,9.7mmol,1.0eq)在无水吡啶(100mL)中的溶液中加入乙酸酐(9.95g,97.5mmol,10.0eq)。于室温搅拌30小时并于50℃搅拌90小时后,除去溶剂,用乙酸乙酯(3×100mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(100mL)萃取残余物。将合并的有机层用硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗产物,将其用柱色谱(硅胶,洗脱液:石油醚:乙酸乙酯:二氯甲烷,9:2:1至6:2:1,v/v/v)纯化,得到{反式-4-[2-(3-氯-6-甲氧基-[1,5]二氮杂萘-4-基)-1-甲酰基-乙烯基]-环己基}-氨基甲酸叔丁酯,为白色固体(3.40g,79%收率)。

[0805]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:9.37(s,1H),8.76(s,1H),8.19(d,  $J = 8.8\text{Hz}$ ,1H),7.33(s,1H),7.13(d,  $J = 9.2\text{Hz}$ ,1H),4.47(br,1H),3.87(s,3H),3.50(m,1H),2.72(t,  $J = 12.0\text{Hz}$ ,1H),1.10-2.20(m,8H),1.45(s,9H)。

[0806] MS  $m/z$ (+ESI):446.1[M+H] $^+$ 。

[0807] {反式-4-[1-(苄基氨基-甲基)-2-(3-氯-6-甲氧基-[1,5]二氮杂萘-4-基)-乙烯基]-环己基}-氨基甲酸叔丁酯的制备:

[0808] 于室温向搅拌着的{反式-4-[2-(3-氯-6-甲氧基-[1,5]二氮杂萘-4-基)-1-甲酰基-乙烯基]-环己基}-氨基甲酸叔丁酯(500mg,1.12mmol,1.0eq)在乙醇(20mL)中的溶液中加入苄胺(360mg,3.36mmol,3.0eq),然后加入乙酸(337mg,5.61mmol,5.0eq)和氰基硼氢化钠(352mg,5.61mmol,5.0eq)。于室温搅拌2小时后,用乙酸乙酯(3×20mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)萃取反应混合物。将合并的有机层用硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到残余物,将其用柱色谱(硅胶,洗脱液:乙酸乙酯:石油醚,3:1至1:1,v/v)纯化,得到{反式-4-[1-(苄基氨基-甲基)-2-(3-氯-6-甲氧基-[1,5]二氮杂萘-4-基)-乙烯基]-环己基}-氨基甲酸叔丁酯,为淡黄色固体(320mg,53%收率)。

[0809]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:8.69(s,1H),8.21(d,  $J = 9.2\text{Hz}$ ,1H),6.90-7.26(m,6H),6.54(s,1H),4.55(m,2H),3.83(s,3H),3.74(s,2H),3.47(br,1H),3.32(s,2H),2.50(m,1H),2.00-2.20(m,4H),1.35-1.55(m,4H),1.43(s,9H)。

[0810] MS  $m/z$ (+ESI):537.2[M+H] $^+$ 。

[0811] [反式-4-(1-苄基-6-甲氧基-1,2-二氢-1,5,9-三氮杂-菲-3-基)-环己基]-氨基甲酸叔丁酯的制备:

[0812] 于室温向搅拌着的{反式-4-[1-(苄基氨基-甲基)-2-(3-氯-6-甲氧基-[1,5]二氮杂萘-4-基)-乙烯基]-环己基}-氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.37mmol,1.0eq)在四氢呋喃(6mL)中的溶液中加入氢氧化钠(500mg,12.5mmol,33.6eq)在水(6mL)中的溶液。于60℃搅拌16小时后,除去四氢呋喃,用乙酸乙酯(3×10mL)萃取残余物。将合并的有机层用硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗产物,将其用柱色谱(硅胶,洗脱液:石油醚:乙酸乙酯,5:1至3:1,v/v)纯化,得到[反式-4-(1-苄基-6-甲氧基-1,2-二氢-1,5,9-三氮杂-菲-3-基)-环己基]-氨基甲酸叔丁酯,为淡黄色固体(110mg,59%收率)。

[0813]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:8.23(s,1H),7.93(d,  $J = 8.8\text{Hz}$ ,1H),7.10-7.40(m,6H),6.79(d,  $J = 8.8\text{Hz}$ ,1H),4.40(br,1H),4.19(s,2H),4.09(s,3H),3.93(s,2H),3.45(m,

1H), 3.05 (s, 1H), 1.10-2.20 (m, 8H), 1.43 (s, 9H)。

[0814] MS m/z(+ESI): 501.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0815] [反式-4-(6-甲氧基-1,2,3,4-四氢-1,5,9-三氮杂-菲-3-基)-环己基]-氨基甲酸叔丁酯的制备:

[0816] 于室温向搅拌着的 [反式-4-(1-苄基-6-甲氧基-1,2-二氢-1,5,9-三氮杂-菲-3-基)-环己基]-氨基甲酸叔丁酯 (600mg, 1.20mmol, 1.0eq) 在乙醇 (60mL) 中的溶液中加入 10% 在活性炭上的钯 (1.20g, 1.13mmol, 0.94eq)。将所得的混合物在氢气流 (1巴) 下于 60℃ 搅拌 3 小时。然后通过过滤除去催化剂, 浓缩溶液, 得到粗产物, 将其用柱色谱 (硅胶, 洗脱液: 石油醚: 乙酸乙酯: 二氯甲烷, 1:3:1, v/v/v) 纯化, 得到 [反式-4-(6-甲氧基-1,2,3,4-四氢-1,5,9-三氮杂-菲-3-基)-环己基]-氨基甲酸叔丁酯, 为灰白色固体 (292mg, 59% 收率)。

[0817] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8.13 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.8Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.8Hz, 1H), 4.38 (br, 1H), 4.22 (br, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.40-3.48 (m, 3H), 3.09 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 1.05-2.10 (m, 10H), 1.45 (s, 9H)。

[0818] MS m/z(+ESI): 413.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0819] 3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-甲酸 [反式-4-(6-甲氧基-1,2,3,4-四氢-1,5,9-三氮杂-菲-3-基)-环己基]-酰胺的制备:

[0820] 按照流程 8 并且类似于实施例 1 使用 [反式-4-(6-甲氧基-1,2,3,4-四氢-1,5,9-三氮杂-菲-3-基)-环己基]-氨基甲酸叔丁酯和 3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-甲酸作为起始材料制备了标题化合物, 为灰白色冻干的粉末。

[0821] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 10.67 (s, 1H), 8.23 (d, J = 7.9Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.44 (m, 3H), 6.78 (d, J = 8.8Hz, 1H), 6.56 (d, J = 2.4Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.76 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.42 (m, 2H), 2.99 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 1.97 (m, 4H), 1.62 (m, 1H), 1.29 (m, 5H)。

[0822] MS m/z(+ESI): 504.5[M+H]<sup>+</sup>。

[0823] 下面的表中列出的实施例是用之前所述的操作制备的:

[0824]

实施 例号	参考流程	制备参考	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ ppm	MS m/z (+ESI)
5	1	实施例 2 & 3	10.51 (br, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.83 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.25 (m, 3H), 6.97 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.98-3.27 (m, 5H), 2.86 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.29 (m, 2H)	507.6 [M+H] <sup>+</sup>

[0825]

6	1	实施例 1	10.80 (br, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.18 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.35-7.48 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 6.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.45 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.79 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.56 (m, 2H)	489.6 [M+H] <sup>+</sup>
7	1	实施例 1	11.02 (br, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.82 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 4.48 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.82 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.23 (m, 1H), 3.05 (m, 4H), 2.52 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.52 (m, 2H)	506.6 [M+H] <sup>+</sup>
8	1	实施例 1	8.33 (s, 1H), 7.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.19 (br, 1H), 4.44 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 3.09 (m, 2H), 3.00 (m, 4H), 2.42 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.57 (m, 2H)	491.6 [M+H] <sup>+</sup>

[0826]

9	1	实施例 1	8.33 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.19 (br, 1H), 4.44 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 3.09 (m, 2H), 3.00 (m, 4H), 2.42 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.57 (m, 2H)	525.6 [M+H] <sup>+</sup>
10	1	实施例 1 & 3	-	521.6 [M+H] <sup>+</sup>
11	1	实施例 2 & 3	11.17 (br, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.82 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.27 (m, 3H), 7.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 2.98-3.28 (m, 7H), 2.88 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 1.31 (m, 2H)	492.6 [M+H] <sup>+</sup>
12	3	实施例 2 & 4	10.55 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.20 (m, 5H), 6.93 (m, 2H), 4.89 (m, 1H), 4.40 (m, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.51 (m, 2H), 3.42 (s, 2H)	474.3 [M+H] <sup>+</sup>

[0827]

14	1	实施例 1	8.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 1.1, 5.0 Hz, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.57 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 3.7, 5.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.80 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 2.31-2.47 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.61 (m, 2H)	509.4 [M+H] <sup>+</sup>
16	6	实施例 1	-	488.3 [M+H] <sup>+</sup>
17	6	实施例 1 & 2	-	475.3 [M+H] <sup>+</sup>
18	6	实施例 1 & 2	10.50 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.81 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.20 (m, 3H), 6.97 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.85 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.09 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.98 (m, 3H), 1.88 (m, 2H), 1.33 (m, 1H), 0.95-1.20 (m, 4H)	490.2 [M+H] <sup>+</sup>
19	1	实施例 1 & 3	-	506.5 [M+H] <sup>+</sup>

[0828]



21	6	实施例 1	10.65 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.23 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.37-7.48 (m, 3H), 7.20 (m, 2H), 4.44 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.12 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.92 (m, 4H), 1.20-1.42 (m, 5H)	504.2 [M+H] <sup>+</sup>
22	1	实施例 1	8.37 (s, 1H), 7.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 1.3, 9.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.91 (m, 2H), 6.19 (s, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.74 (m, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.98 (m, 4H), 2.38 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.53 (m, 2H)	509.2 [M+H] <sup>+</sup>
23	1	实施例 1	11.01 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 1.3, 9.2 Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.80 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.41 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.90-3.10 (m, 3H), 2.40-2.58 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.52 (m, 2H)	524.2 [M+H] <sup>+</sup>

[0829]

24	1	实施例 1	8.38 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 1.4, 9.2 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.97 (br, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.74 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.35-3.45 (m, 1H), 3.18-3.28 (m, 1H), 2.92-3.07 (m, 5H), 2.43 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.50 (m, 2H)	510.2 [M+H] <sup>+</sup>
25	1	实施例 1	8.38 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.12 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 1.6, 9.2 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 0.6, 5.3 Hz, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.77 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 2.33-2.48 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.56 (m, 2H)	498.1 [M+H] <sup>+</sup>

[0830]

26	1	实施例 1	10.80 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 1.6, 9.2 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.42 (m, 2H), 6.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.76 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 2.33-2.47 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.54 (m, 2H)	507.2 [M+H] <sup>+</sup>
28	5	实施例 27	-	501.1 [M+H] <sup>+</sup>
29	6	实施例 1	11.35 (br, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.82 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.20 (m, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.44 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.87 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 1.86-2.08 (m, 5H), 1.23-1.48 (m, 5H)	489.3 [M+H] <sup>+</sup>
30	6	实施例 1	8.33 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.95 (m, 3H), 6.18 (br, 1H), 4.44 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.89 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.13 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.91 (m, 4H), 1.20-1.44 (m, 5H)	490.2 [M+H] <sup>+</sup>

[0831]

31	3	实施例 4	10.98 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.82-7.88 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 4H), 5.12 (m, 1H), 4.50 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.62 (m, 2H)	474.5 [M+H] <sup>+</sup>
32	3	实施例 4	10.25 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 6.95 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.50 (m, 2H), 4.28 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.60 (m, 2H)	459.5 [M+H] <sup>+</sup>
33	3	实施例 4	10.60 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.50 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.23 (m, 2H), 5.11 (m, 1H), 4.52 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.60 (m, 2H)	463.4 [M+H] <sup>+</sup>
34	1	实施例 1	11.37 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.46 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.78 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.90-3.10 (m, 3H), 2.40-2.50 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.53 (m, 2H)	508.5 [M+H] <sup>+</sup>

[0832]

36	5	实施例 27	10.63 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.01 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.02 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 3.3, 11.0 Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.43 (m, 1H), 1.88 (m, 4H), 1.57 (m, 1H), 1.29 (m, 4H)	506.4 [M+H] <sup>+</sup>
38	6	实施例 15	-	505.3 [M+H] <sup>+</sup>
39	6	实施例 2 & 15	-	491.4 [M+H] <sup>+</sup>
40	6	实施例 15	-	491.4 [M+H] <sup>+</sup>
41	5	实施例 27	8.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.02 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 1.1, 5.0 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 1.0, 3.6 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 3.8, 4.9 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.02 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 3.3, 11.0 Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.78 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 1.90 (m, 4H), 1.58 (m, 1H), 1.33 (m, 4H)	492.4 [M+H] <sup>+</sup>
42	1	实施例 1	-	491.4 [M+H] <sup>+</sup>

[0833]

45	6	实施例 2 & 15	10.48 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.91 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 2.8, 9.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.93 (m, 2H), 4.74 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 1.08, 1.53, 1.88 (3m, 9H)	504.5 [M+H] <sup>+</sup>
46	1	实施例 1	11.36 (br, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.22 (m, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.46 (m, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.79 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.04 (m, 4H), 2.58 (m, 1H), 1.89 (m, 2H), 1.54 (m, 2H)	490.5 [M+H] <sup>+</sup>
51	6	实施例 15	11.34 (br, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.97 (m, 2H), 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.47 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.47 (m, 1H), 3.94 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 1.97 (m, 5H), 1.30 (m, 5H)	459.5 [M+H] <sup>+</sup>
52	6	实施例 15	-	476.5 [M+H] <sup>+</sup>
53	6	实施例 15	-	477.5 [M+H] <sup>+</sup>
54	6	实施例 2 & 15	-	478.5 [M+H] <sup>+</sup>
55	6	实施例 15	-	458.5 [M+H] <sup>+</sup>

[0834]

56	1	实施例 1	8.38 (s, 1H), 8.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 1.5, 9.2 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.37 (m, 2H), 6.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.27 (m, 4H), 4.06 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.76 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 2.30-2.45 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.54 (m, 2H)	494.2 [M+H] <sup>+</sup>
57	3	实施例 2 & 4	-	443.4 [M+H] <sup>+</sup>
58	3	实施例 2 & 4	-	455.4 [M+H] <sup>+</sup>
59	3	实施例 2 & 4	-	437.4 [M+H] <sup>+</sup>
60	1	实施例 1	11.34 (br, 1H), 8.35 (2s, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.61 (2s, 1H), 7.46 (2d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.21 (m, 2H), 4.73 (2s, 2H), 4.46 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.92 (2s, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.54 (m, 2H)	476.4 [M+H] <sup>+</sup>
61	6	实施例 15	-	492.5 [M+H] <sup>+</sup>

[0835]

64	3	实施例 4	10.75 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.22 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.69 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.09 (m, 1H), 4.56 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.67 (m, 2H), 3.54 (s, 2H)	489.5 [M+H] <sup>+</sup>
65	3	实施例 4	10.89 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.22 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 2.1, 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.09 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.56 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.67 (m, 2H)	473.5 [M+H] <sup>+</sup>
66	3	实施例 4	11.27 (br, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.22 (m, 2H), 7.74 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.57 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.68 (m, 2H)	474.5 [M+H] <sup>+</sup>

[0836]



67	6	实施例 63	10.66 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.38-7.48 (m, 3H), 7.24 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.14 (m, 1H), 2.70-2.80 (m, 3H), 2.12 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.94 (m, 4H), 1.25-1.45 (m, 5H)	557.6 [M+H] <sup>+</sup>
68	6	实施例 63	10.66 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.24 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.38-7.48 (m, 3H), 7.24 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 4.30 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.75-3.85 (m, 3H), 3.51 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.15 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.93 (m, 4H), 1.25-1.45 (m, 5H)	548.6 [M+H] <sup>+</sup>
69	6	实施例 63	10.66 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.24 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.38-7.48 (m, 3H), 7.21 (m, 2H), 4.81 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.22 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 4.04 (dd, J = 4.9, 10.9, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.70-3.80 (m, 3H), 3.51 (s, 2H), 3.13 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.03 (m, 3H), 1.90 (m, 4H), 1.25-1.45 (m, 7H)	604.7 [M+H] <sup>+</sup>

[0837]

70	6	实施例 63	10.66 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.38-7.48 (m, 3H), 7.21 (m, 2H), 4.91 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.12 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.92 (m, 4H), 1.22-1.45 (m, 11H)	532.6 [M+H] <sup>+</sup>
71	6	实施例 63	10.66 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.38-7.48 (m, 3H), 7.21 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.12 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.93 (m, 4H), 1.83 (m, 2H), 1.25-1.45 (m, 5H), 1.06 (t, J = 7.4 Hz, 3H)	532.6 [M+H] <sup>+</sup>
73	3	实施例 4	10.78 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 8.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.19 (m, 2H), 7.64 (dd, J = 1.8, 8.1 Hz, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.10 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.45-3.65 (m, 5H)	500.5 [M+H] <sup>+</sup>
74	3	实施例 2 & 4	-	475.5 [M+H] <sup>+</sup>
75	6	实施例 63	-	547.6 [M+H] <sup>+</sup>

[0838]

77	3	实施例 4	10.73 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.89 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.42-7.56 (m, 3H), 7.38 (m, 1H), 7.22-7.27 (m, 2H), 6.83 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 6.22 (dd, J = 1.7, 2.9 Hz, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.43 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.62 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.41 (m, 1H)	487.4 [M+H] <sup>+</sup>
78	5	实施例 27 & 35 & 48	10.66 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 9.17 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.43 (m, 4H), 4.46 (dd, J = 2.5, 11.2 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 2.7, 11.2 Hz, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 1.90 (m, 4H), 1.68 (m, 1H), 1.29 (m, 4H)	491.2 [M+H] <sup>+</sup>
79	6	实施例 63	-	548.6 [M+H] <sup>+</sup>
80	3	实施例 2 & 4	-	460.5 [M+H] <sup>+</sup>
81	3	实施例 2 & 4	-	459.5 [M+H] <sup>+</sup>

[0839]

82	5	实施例 27	10.65 (br, 1H), 8.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.67 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.37-7.47 (m, 3H), 7.15 (dd, J = 2.7, 9.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.74 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.42 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.91 (m, 3H), 1.30 (m, 5H)	505.5 [M+H] <sup>+</sup>
----	---	--------	---	-----------------------------

[0840] 抗菌活性测定法

[0841] 用最小抑菌浓度 (MIC) 方法测定了化合物的抗菌活性。除了肺炎球菌和流感嗜血菌以外,所有细菌的 MIC 均是按照 CLSI 指南 (国家临床实验室标准委员会 (National Committee for Clinical Laboratory Standards). 2003. 需氧生长的细菌的稀释抗微生物敏感性试验方法 (Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically), 第 5 版 ;批准的标准 M7-A6. 国家临床实验室标准委员会, Wayne, PA.) 通过使用阳离子调整的 Mueller-Hinton 液体培养基 (CAMHB ;BBL) 的液体培养基微稀释法获得的,进行以下调整 :*(i)* 对于肺炎球菌, CAMHB 补充有 5% (v/v) 马血清 ;*(ii)* 对于流感嗜血菌, CAMHB 补充有 5% (v/v) 法尔兹强化营养物 (Fildes enrichment, BBL) (Pankuch, G. A., Hoellman, D. B., Lin, G., Baj aksouzian, S., Jacobs, M. R., 和 Appelbaum, P. C. 1998. 通过 MIC 测定法和时间 - 杀菌试验测得的与五种活性剂相比 HMR 3647 抗流感嗜血菌和粘膜炎莫拉菌的活性 (Activity of HMR 3647 compared to those of five agents against Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis by MIC determination and time-kill assay). Antimicrob. Agents Chemother. 42 :3032-3034)。将微量滴定板于 35°C 在环境空气中孵育 20-24 小时,然后用装配有放大镜的发光微量滴定板读数仪 (MIC 2000 ;Cooke Laboratory Products, Alexandria, Va) 进行检查。测试了本发明的化合物对多种细菌菌株的活性,所述细菌菌株包括 :一些鲍氏不动杆菌、粪肠球菌、屎肠球菌、大肠埃希氏菌、流感嗜血菌、肺炎克雷伯氏菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、酿脓链球菌 ;产气肠杆菌 ;阴沟肠杆菌和肺炎链球菌。除了实施例 25 和 56 对表皮葡萄球菌 ATCC14990 以及实施例 20、49、51、56、58、60、66 和 76 对肺炎链球菌 ATCC4961 之外,所有例举的化合物对金黄色葡萄球菌 ATCC29213、表皮葡萄球菌 ATCC14990 和肺炎链球菌 ATCC49619 的 MIC 值均低于或等于 8mg/L。实施例 1-6、11、17、18、27、28、35、36、39、45、46、54 和 64 对大肠埃希氏菌 ATCC2592 表现出的 MIC 值为 8mg/L 或更低。