

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580002654.7

[51] Int. Cl.

A61K 31/47 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
C07D 215/14 (2006.01)
C07D 215/22 (2006.01)
C07D 215/38 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)

[43] 公开日 2007年2月7日

[11] 公开号 CN 1909907A

[51] Int. Cl. (续)

C07D 401/06 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)

[22] 申请日 2005.1.21

[21] 申请号 200580002654.7

[30] 优先权

[32] 2004.1.23 [33] US [31] 60/538,907

[86] 国际申请 PCT/EP2005/050271 2005.1.21

[87] 国际公布 WO2005/070430 英 2005.8.4

[85] 进入国家阶段日期 2006.7.18

[71] 申请人 詹森药业有限公司

地址 比利时比尔斯

[72] 发明人 J·E·G·圭勒蒙特

E·T·J·帕基耶

D·F·A·朗科伊斯

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘 玥

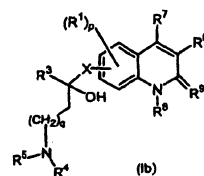
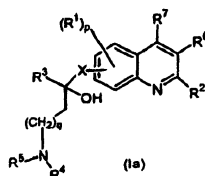
权利要求书 10 页 说明书 72 页

[54] 发明名称

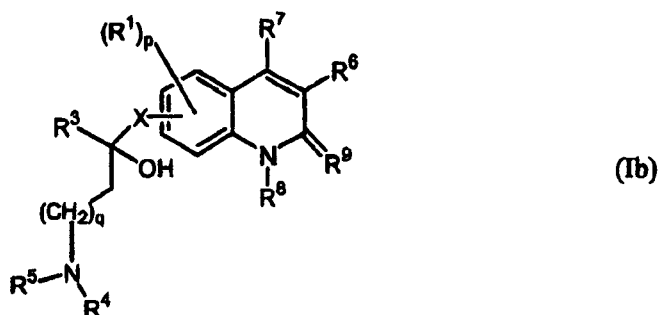
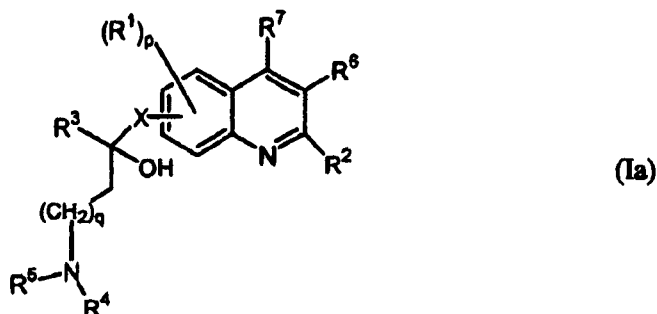
喹啉衍生物及其作为分枝杆菌抑制剂的用途

[57] 摘要

本发明涉及通式 (Ia) 或通式 (Ib) 所示新型的取代的喹啉衍生物、其药物可接受酸或碱加成盐、其季胺、其立体化学异构体形式、其互变异构体形式和其 N-氧化物形式。要求保护的化合物可用于治疗分枝杆菌疾病。



1. 一种通式(Ia)或通式(Ib)所示的化合物、其药物可接受酸或碱加成盐、其季胺、其立体化学异构体形式、其互变异构体形式和其N-氧化物形式:

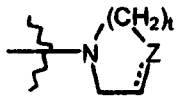


其中:

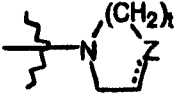
R^1 是氢、卤素、卤代烷基、氰基、羟基、Ar、Het、烷基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、Ar-烷基或二(Ar)烷基;

p 是整数 1、2 或 3;

R^2 是氢; 烷基; 羟基; 硫代; 任选被氨基或一或二(烷基)

氨基或式  的基团取代的烷氧基, 其中 Z 是 CH_2 、 $CH-R^{10}$ 、O、S、 $N-R^{10}$, t 是整数 1 或 2, 虚线表示任选键; 烷氧基烷氧基; 烷硫基; 一或二(烷基)氨基, 其中烷基可任选被一个或两个各自独立选自烷氧基或 Ar

或 Het 或吗啉基或 2-氧代吡咯烷基的取代基取代; Ar;

Het 或式  的基团, 其中 Z 是 CH₂、CH-R¹⁰、O、S、N-R¹⁰, t 是整数 1 或 2, 虚线表示任选键;

R³ 是烷基、Ar、Ar-烷基、Het 或 Het-烷基;

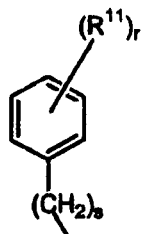
q 是整数 0、1、2、3 或 4;

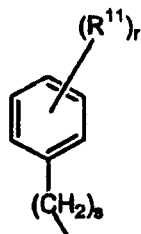
X 是直接键或 CH₂;

R⁴ 和 R⁵ 各自独立是氢、烷基或苄基; 或者

R⁴ 和 R⁵ 一起并包括它们所连接的 N 可形成选自以下的基团: 吡咯烷基、2H-吡咯基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吡咯基、咪唑烷基、吡唑烷基、2-咪唑啉基、2-吡唑啉基、咪唑基、吡唑基、三唑基、哌啶基、吡啶基、哌嗪基、咪唑烷基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、吗啉基和硫代吗啉基, 所述环各自任选被烷基、卤素、卤代烷基、羟基、烷氧基、氨基、一或二烷基氨基、烷硫基、烷氧基烷基、烷硫基烷基和嘧啶基取代;

R⁶



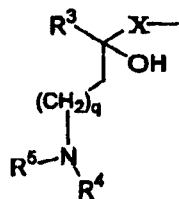
是氢或式  的基团, 其中 s 是整数 0、1、2、3 或 4; r 是整数 1、2、3、4 或 5; R¹¹ 是氢、卤素、卤代烷基、羟基、Ar、烷基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、Ar-烷基或二(Ar)烷基; 或者两个邻位的 R¹¹ 基团共同与它们所连接的苯环一起形成萘基;

R⁷ 是氢、烷基、Ar 或 Het;

R⁸ 是氢或烷基;

R⁹ 是氧代; 或者

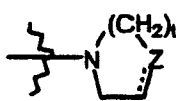
- R^8 和 R^9 一起形成-CH=CH-N=基团;
- R^{10} 是氢、烷基、羟基、氨基羰基、一或二(烷基)氨基羰基、Ar、Het、被一个或两个 Het 取代的烷基、被一个或两个 Ar 取代的烷基、Het-C(=O)-、Ar-C(=O)-;
- 烷基 是具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基;或是具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基;或是连接具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基的具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基;其中各碳原子可任选被卤素、羟基、烷氧基或氧代取代;
- Ar 是选自苯基、萘基、茚基、四氢萘基的碳环,各自任选被 1、2 或 3 个取代基取代,各取代基独立选自羟基、卤素、氰基、硝基、氨基、一或二烷基氨基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基、氨基羰基、吗啉基和一或二烷基氨基羰基;
- Het 是选自 N-苯氧基吡啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、三唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基和哒嗪基的单环杂环;或选自喹啉基、异喹啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、喹喔啉基、吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、2,3-二氢苯并[1,4]二氧杂环己烯基或苯并[1,3]二氧杂环戊烯基的双环杂环;各单环和双环杂环可任选在碳原子上被 1、2 或 3 个选自卤素、羟基、烷基或烷氧基的取代基取代;
- 卤素 是选自氟、氯、溴和碘的取代基;
- 卤代烷基 是具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基或具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基,其中一个或多个碳原子被一个或多个卤原子取代;

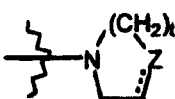


条件是当 R^7 是氢时, 则 R^4 基团也可位于喹啉环的 3 位。

2. 权利要求 1 的化合物, 条件是当 R^6 不是氢时则 R^7 是氢, 当 R^7 不是氢时则 R^6 是氢。

3. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 R^2 是氢; 烷基; 任选被氨基

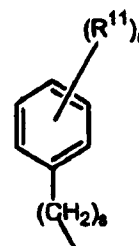
或一或二(烷基)氨基或式  的基团取代的烷氧基, 其中 Z 是 CH_2 、 CH-R^{10} 、O、S、 N-R^{10} , t 是整数 1 或 2, 虚线表示任选键; 一或

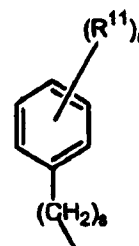
二(烷基)氨基; Ar; Het 或式  的基团, 其中 Z 是 CH_2 、 CH-R^{10} 、O、S、 N-R^{10} , t 是整数 1 或 2, 虚线表示任选键。

4. 前述权利要求中任一项的化合物, 其中 R^3 是萘基、苯基或 Het, 各自任选被 1 或 2 个取代基取代, 所述取代基是卤素或卤代烷基。

5. 前述权利要求中任一项的化合物, 其中 q 等于 1。

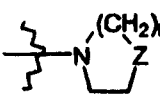
6. 前述权利要求中任一项的化合物, 其中 R^4 和 R^5 各自独立是氢或烷基。



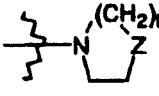
7. 前述权利要求中任一项的化合物, 其中 R^6 是氢或式  的基团, 其中 s 是整数 0 或 1; r 是整数 1 或 2。

8. 前述权利要求中任一项的化合物, 其中 R^7 是氢或 Ar。

9. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 是氢、卤素、烷基或 Het; R^2

是烷基; 任选被一或二(烷基)氨基或式  的基团取代的烷氧基, 其中 Z 是 CH_2 、 CH-R^{10} 、O、 N-R^{10} , t 是整数 1 或 2, R^{10} 是氢、

烷基、羟基、被一个或两个 Het 取代的烷基、被一个或两个 Ar 取代的

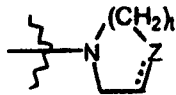
烷基、Het-C(=O)-; Ar; Het; 式  的基团, 其中 Z 是 CH₂、CH-R¹⁰、O、N-R¹⁰, t 是整数 1 或 2, 其中 R¹⁰ 是氢、烷基、羟基、被一个或两个 Het 取代的烷基、被一个或两个 Ar 取代的烷基、Het-C(=O)-; R³ 是 Ar 或 Het, 各自任选被 1 或 2 个取代基取代, 所述取代基是卤素; R⁴ 和 R⁵ 各自是烷基; R⁶ 是氢、苯基、苄基或 4-甲基苄基; R⁷ 是氢或苯基; R⁸ 是氢; R⁹ 是氧代。

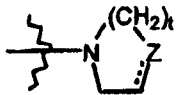
10. 权利要求 1 的化合物, 其中

R¹ 是氢、卤素、卤代烷基、氰基、羟基、Ar、Het、烷基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、Ar-烷基或二(Ar)烷基;

p 是整数 1、2 或 3;

R² 是氢; 烷基; 羟基; 硫代; 任选被氨基或一或二(烷基)

氨基或式  的基团取代的烷氧基, 其中 Z 是 CH₂、CH-R¹⁰、O、S、N-R¹⁰, t 是整数 1 或 2, 虚线表示任选键; 烷氧基烷氧基; 烷硫基; 一或二(烷基)氨基, 其中烷基可任选被一个或两个各自独立选自烷氧基或 Ar 或 Het 或吗啉基或 2-氧代吡咯烷基的取代基取代; Het

或式  的基团, 其中 Z 是 CH₂、CH-R¹⁰、O、S、N-R¹⁰, t 是整数 1 或 2, 虚线表示任选键;

R³ 是烷基、Ar、Ar-烷基、Het 或 Het-烷基;

q 是整数 0、1、2、3 或 4;

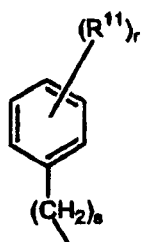
X 是直接键;

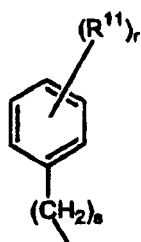
R⁴ 和 R⁵ 各自独立是氢、烷基或苄基; 或者

R⁴ 和 R⁵ 一起并包括它们所连接的 N 可形成选自以下的基团: 吡咯烷

基、2H-吡咯基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吡咯基、咪唑烷基、吡唑烷基、2-咪唑啉基、2-吡唑啉基、咪唑基、吡唑基、三唑基、哌啶基、吡啶基、哌嗪基、咪唑烷基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、吗啉基和硫代吗啉基，所述环各自任选被烷基、卤素、卤代烷基、羟基、烷氧基、氨基、一或二烷基氨基、烷硫基、烷氧基烷基、烷硫基烷基和嘧啶基取代；

R⁶



是式  的基团，其中 s 是整数 0、1、2、3 或 4；r 是整数 1、2、3、4 或 5；R¹¹ 是氢、卤素、卤代烷基、羟基、Ar、烷基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、Ar-烷基或二(Ar)烷基；或者两个邻位的 R¹¹ 基团共同与它们所连接的苯环一起形成萘基；

R⁷ 是氢、烷基、Ar 或 Het；

R⁸ 是氢或烷基；

R⁹ 是氧代；或者

R⁸ 和 R⁹ 一起形成 -CH=CH-N= 基团；

R¹⁰ 是氢、烷基、氨基羰基、一或二(烷基)氨基羰基、Ar、Het、被一个或两个 Het 取代的烷基、被一个或两个 Ar 取代的烷基、Het-C(=O)-；

烷基 是具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基；或是具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基；或是连接具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基的具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基；其中各碳原子可任选被卤素、羟基、烷氧基或氧代取代；

Ar 是选自苯基、萘基、茚基、四氢萘基的碳环，各自任选被 1、2

或3个取代基取代,各取代基独立选自羟基、卤素、氰基、硝基、氨基、一或二烷基氨基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基、氨基羰基、吗啉基和一或二烷基氨基羰基;

Het 是选自N-苯氧基哌啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基和哒嗪基的单环杂环;或选自喹啉基、喹喔啉基、吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、2,3-二氢苯并[1,4]二氧杂环己烯基或苯并[1,3]二氧杂环戊烯基的双环杂环;各单环和双环杂环可任选在碳原子上被1、2或3个选自卤素、羟基、烷基或烷氧基的取代基取代;

卤素 是选自氟、氯、溴和碘的取代基;

卤代烷基 是具有1-6个碳原子的直链或支链饱和烃基或具有3-6个碳原子的环状饱和烃基,其中一个或多个碳原子被一个或多个卤原子取代。

11. 前述权利要求中任一项的化合物,其中所述化合物是式(Ia)化合物。

12. 前述权利要求中任一项的化合物,所述化合物用作药物。

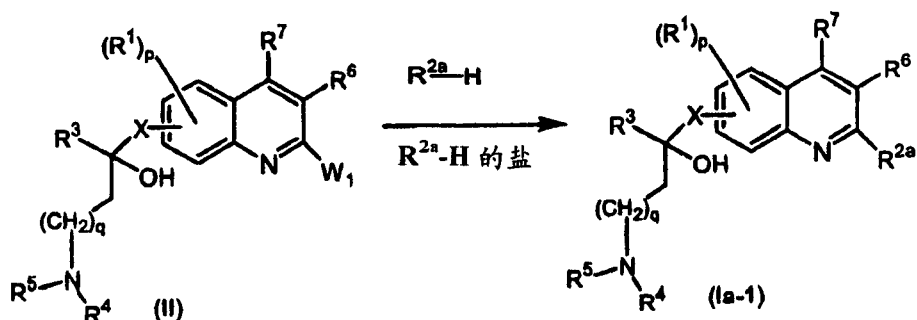
13. 一种组合物,所述组合物包含药物可接受载体和作为活性成分的治疗有效量的权利要求1-11中任一项定义的化合物。

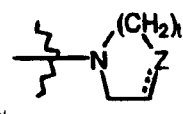
14. 权利要求1-11中任一项的化合物或权利要求13的组合物在制备治疗分枝杆菌疾病的药物中的用途。

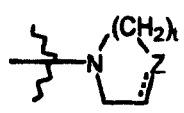
15. 一种治疗患分枝杆菌疾病或有患分枝杆菌疾病风险的患者的方法,所述方法包括给予患者治疗有效量的权利要求1-11中任一项的化合物或权利要求13的药物组合物。

16. 一种制备权利要求1的化合物的方法,所述方法的特征在于
a) 任选在合适的溶剂存在下并任选在合适的碱存在下,使式(II)

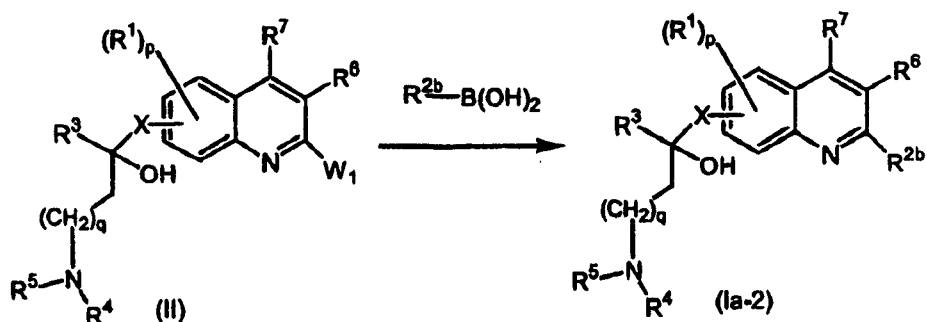
中间体与 $H-R^{2a}$ 或与 $H-R^{2a}$ 的合适盐形式反应,



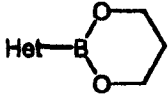
其中 W_1 表示合适的离去基团, 其中 R^2 表示烷氧基; 式  的

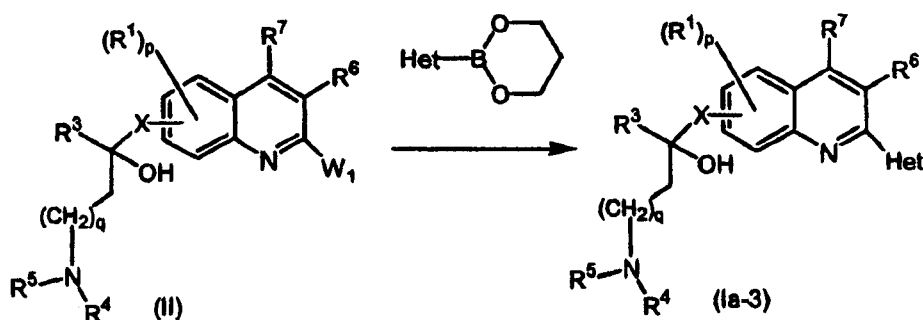
基团, 其中 t 和 Z 如权利要求 1 中定义; 被式  的基团取代的烷氧基, 其中 t 和 Z 如权利要求 1 中定义; 一或二(烷基)氨基, 其中烷基可任选被一个或两个各自独立选自烷氧基或 Ar 或 Het 或吗啉基或 2-氧代吡咯烷基的取代基取代; 且其中 R^1 、 R^3 - R^7 、 p 、 q 和 X 如权利要求 1 中定义;

b) 使式(II)中间体与 $R^{2a}-B(OH)_2$ 在合适的催化剂、合适的溶剂和合适的碱存在下反应,



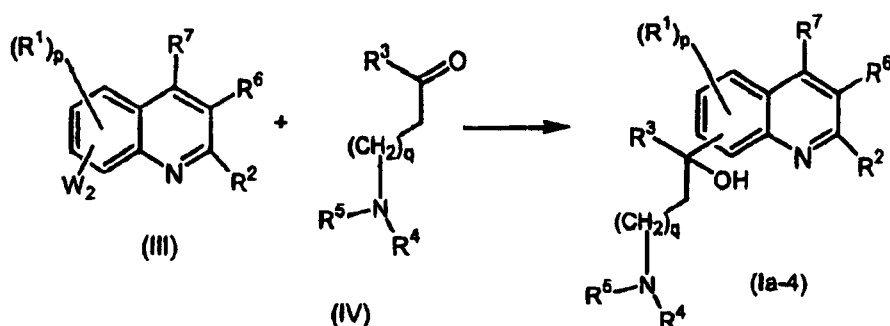
其中 W_1 表示合适的离去基团, 其中 R^{2b} 表示 Het 或烷基, 其中 R^1 、 R^3 - R^7 、 p 、 q 和 X 如权利要求 1 中定义;

c) 使式(II)中间体与  在合适的催化剂、合适的溶剂和合适的碱存在下反应,



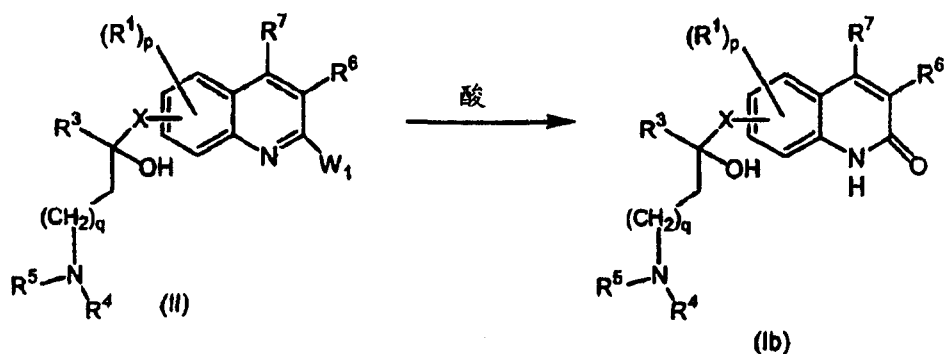
其中 W_1 表示合适的离去基团，其中 R^1 、 R^3 - R^7 、 p 、 q 和 X 如权利要求 1 中定义；

d) 在合适的偶联剂存在下、在合适的溶剂存在下并任选在合适的碱存在下，使式(III)中间体与式(IV)中间体反应，

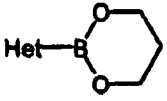


其中 W_2 表示合适的离去基团，其中 R^1 - R^7 、 p 和 q 如权利要求 1 中定义；

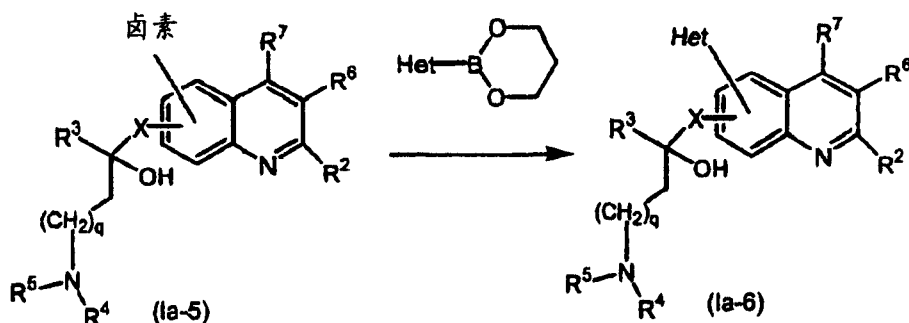
e) 使式(II)中间体与合适的酸在合适的溶剂存在下反应，



其中 W_1 表示合适的离去基团，其中 R^1 、 R^3 - R^7 、 p 、 q 和 X 如权利要求 1 中定义；

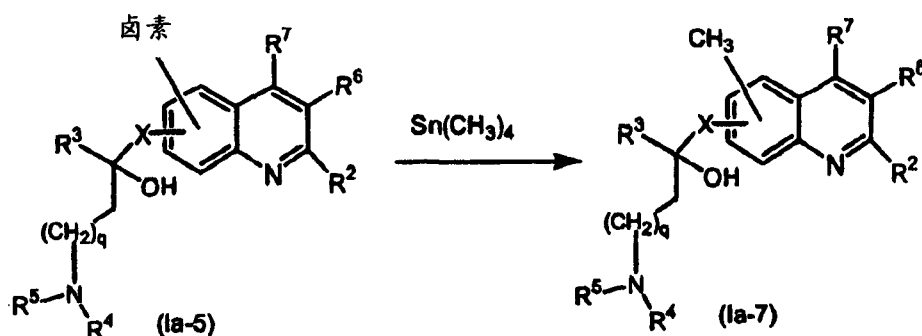
f) 通过使式(Ia-5)化合物与  在合适的催化剂、合适的溶

剂和合适的碱存在下反应，将其转化成式(Ia-6)化合物，



其中 R^2 - R^7 、 p 、 q 和 X 如权利要求 1 中定义；

g) 通过使式(Ia-5)化合物与 $\text{Sn}(\text{CH}_3)_4$ 在合适的催化剂和合适的溶剂存在下反应，将其转化成式(Ia-7)化合物，



其中 R^2 - R^7 、 p 、 q 和 X 如权利要求 1 中定义；

或者，如果需要，按本领域公知的转化方法使式(Ia)或式(Ib)化合物互相转化，另外如果需要，通过用酸处理使式(Ia)或式(Ib)化合物转化成治疗活性无毒酸加成盐，或通过用碱处理转化成治疗活性无毒碱加成盐，或者反过来，通过用碱处理将酸加成盐转化成游离碱，或通过用酸处理将碱加成盐转化成游离酸；且如果需要，制备其立体化学异构体形式、季胺、互变异构体形式或 N -氧化物形式。

喹啉衍生物及其作为分枝杆菌抑制剂的用途

本发明涉及新型的取代的喹啉衍生物，所述喹啉衍生物用于治疗分枝杆菌疾病，特别是由致病性分枝杆菌如结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)、牛分枝杆菌(*M. bovis*)、鸟分枝杆菌(*M. avium*)和海鱼分枝杆菌(*M. Marinum*)引起的疾病。

发明背景

结核分枝杆菌是结核病(TB)这种遍布全世界的严重和潜在致命性感染的病原体。世界卫生组织所作评估显示，每年有超过8百万人感染TB，同时每年有2百万人死于结核病。最近十年，TB病例在全世界增加了20%，其中最贫困地区负担最重。如果这种趋势继续下去，在未来20年内TB发病率将增加41%。自引入有效的化学疗法五十年来，TB仍是世界上继AIDS之后导致成人死亡的主要传染性原因。使TB流行复杂化的是多抗药性菌株的不断增长及与HIV的致命性共生。HIV阳性且感染TB的人发展活动性TB的可能性是HIV阴性的人的30倍，TB是造成全球1/3 HIV/AIDS患者死亡的原因。

现有治疗结核病的方法都涉及多种药物的组合。例如美国公共卫生服务部(Public Health Service)推荐的方案是异烟肼、利福平和吡嗪酰胺组合使用两个月，然后异烟肼和利福平再单独使用四个月。感染HIV的患者再继续使用这些药物七个月。对于感染结核分枝杆菌多抗药性菌株的患者，在组合疗法中加入乙胺丁醇、链霉素、卡那霉素、阿米卡星、卷曲霉素、乙硫异烟胺、环丝氨酸、环丙沙星和氧氟沙星等药物。既不存在在结核病的临床治疗上有效的单一药物，也不存在使治疗期有可能少于六个月的任何药物组合。

医学上对能够提供有利于患者和药物提供者依从性的方案以改善

现有治疗的新药物具有较大要求。为期较短和要求较少监控的治疗方案是实现这个目的的最好方法。在同时给予四种药物的加强期或称杀菌期(bactericidal phase), 治疗效果大部分出现在最初2个月; 细菌负荷大大减少, 患者转为无感染。需要4-6个月的维持期或称灭菌期(sterilizing phase), 以除去顽固的杆菌, 使复发的危险减至最低。缩短治疗期至2个月或以下的有效灭菌药物将非常有益。要求较少的加强监控以利于依从性的药物也是需要的。显然, 同时减少总治疗期和给药频率的化合物将提供最大的益处。

使TB流行复杂化的是出现越来越多的多抗药性菌株或MDR-TB。全球所有病例中多达4%被认为是MDR-TB——其对标准四药中最有效的药物异烟肼和利福平具有抗性。MDR-TB不加治疗时会致命, 而通过标准疗法也不能得以充分治疗, 因此其治疗需要“二线”药物长达2年。这些药物通常有毒、昂贵和效力较低。在缺乏有效疗法的情况下, 传染性MDR-TB患者持续传播疾病, 通过MDR-TB菌株产生新的感染。医疗上迫切需要具有新的作用机理的新药物, 这种药物很可能显示对MDR菌株的活性。

前文或下文所用术语“抗药性”是微生物学技术人员所熟知的术语。抗药分枝杆菌是不再对至少一种以前有效的药物敏感的分枝杆菌; 其已逐步显示出耐受至少一种以前有效药物的抗菌攻击的能力。抗药菌株可将这种耐受能力传递给其后代。所述抗性可能由于细菌细胞中的随机遗传突变改变它对单一药物或不同药物的敏感性。

MDR结核病是由于细菌至少对异烟肼和利福平这两种目前最强有力的抗TB药物具有抗性(对其它药物具有或不具有抗性)而引起的特殊形式的抗药性结核病。

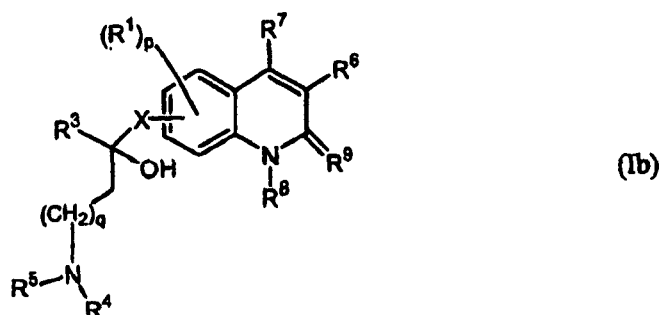
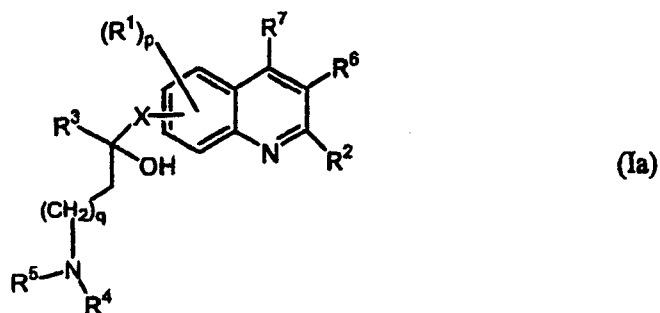
本发明的目的是提供新型的化合物, 特别是取代的喹啉衍生物, 其具有抑制分枝杆菌(包括抗药性或多抗药性分枝杆菌)生长的特性, 因此可用于治疗分枝杆菌疾病, 特别是由致病性分枝杆菌如结核分枝杆菌、牛分枝杆菌、鸟分枝杆菌、耻垢分枝杆菌(*M. smegmatis*)和海鱼

分枝杆菌引起的疾病。

取代的喹啉已经在 US 5,965,572 (美国)中公开, 用于治疗抗生素抗性感染, 并在 WO 2004/34265 中公开, 用以抑制细菌微生物的生长。WO 2004/011436 描述了作为抗分枝杆菌药物的喹啉衍生物。

发明概述

本发明涉及式(Ia)和(I-b)所示新型的取代的喹啉衍生物、其药物可接受酸或碱加成盐、其季胺、其立体化学异构体形式、其互变异构体形式和其 *N*-氧化物形式:

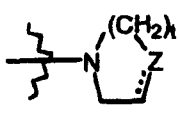


其中:

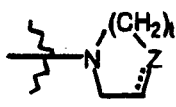
R^1 是氢、卤素、卤代烷基、氰基、羟基、Ar、Het、烷基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、Ar-烷基或二(Ar)烷基;

p 是整数 1、2 或 3;

R^2 是氢; 烷基; 羟基; 硫代; 任选被氨基或一或二(烷基)

氨基或式  的基团取代的烷氧基, 其中 Z 是

CH_2 、 CH-R^{10} 、 O 、 S 、 N-R^{10} ， t 是整数1或2，虚线表示任选键；烷氧基烷氧基；烷硫基；一或二(烷基)氨基，其中烷基可任选被一个或两个各自独立选自烷氧基、Ar、Het、吗啉基或2-氧代吡咯烷基的取代基取代；Ar；Het

或式  的基团，其中Z是 CH_2 、 CH-R^{10} 、 O 、 S 、 N-R^{10} ， t 是整数1或2，虚线表示任选键；

R^3 是烷基、Ar、Ar-烷基、Het或Het-烷基；

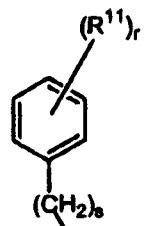
q 是整数0、1、2、3或4；

X 是直接键或 CH_2 ；

R^4 和 R^5 各自独立是氢、烷基或苄基；或者

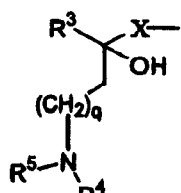
R^4 和 R^5 一起并包括它们所连接的N可形成选自以下的基团：吡咯烷基、2H-吡咯基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吡咯基、咪唑烷基、吡唑烷基、2-咪唑啉基、2-吡唑啉基、咪唑基、吡唑基、三唑基、哌啶基、吡啶基、哌嗪基、咪唑烷基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、吗啉基和硫代吗啉基，所述环各自任选被烷基、卤素、卤代烷基、羟基、烷氧基、氨基、一或二烷基氨基、烷硫基、烷氧基烷基、烷硫基烷基和嘧啶基取代；

R^6

是氢或式  的基团，其中 s 是整数0、1、2、3或4； r 是整数1、2、3、4或5； R^{11} 是氢、卤素、卤代烷基、羟基、Ar、烷基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、Ar-烷基或二(Ar)烷基；或者两个邻位的 R^{11} 基团共同与它们所连接的苯环一起形成萘基；

- R⁷ 是氢、烷基、Ar 或 Het;
- R⁸ 是氢或烷基;
- R⁹ 是氧代; 或者
- R⁸ 和 R⁹ 一起形成 -CH=CH-N= 基团;
- R¹⁰ 是氢、烷基、羟基、氨基羰基、一或二(烷基)氨基羰基、Ar、Het、被一个或两个 Het 取代的烷基、被一个或两个 Ar 取代的烷基、Het-C(=O)-、Ar-C(=O)-;
- 烷基 是具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基; 或是具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基; 或是连接具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基的具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基; 其中各碳原子可任选被卤素、羟基、烷氧基或氧代取代;
- Ar 是选自苯基、萘基、茚基、四氢萘基的碳环, 各自任选被 1、2 或 3 个取代基取代, 各取代基独立选自羟基、卤素、氰基、硝基、氨基、一或二烷基氨基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基、氨基羰基、吗啉基和一或二烷基氨基羰基;
- Het 是选自 N-苯氧基吡啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基和哒嗪基的单环杂环; 或选自喹啉基、异喹啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、喹喔啉基、吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、2,3-二氢苯并[1,4]二氧杂环己烯基或苯并[1,3]二氧杂环戊烯基的双环杂环; 各单环和双环杂环可任选在碳原子上被 1、2 或 3 个选自卤素、羟基、烷基或烷氧基的取代基取代;
- 卤素 是选自氟、氯、溴和碘的取代基;
- 卤代烷基 是具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基或具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基, 其中一个或多个碳原子被一

个或多个卤原子取代。



条件是当 R^7 是氢时, 则 R^5 基团也可位于喹啉环的 3 位。

式(Ia)和(Ib)的化合物是相互关连的, 因为例如 R^9 为氧代的式(Ib)化合物是 R^2 为羟基的式(Ia)化合物的互变异构等价物(酮-烯醇互变异构现象)。

详述

在本申请的范围内, 烷基是具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基; 或是具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基; 或是连接具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基的具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基; 其中各碳原子可任选被卤素、羟基、烷氧基或氧代取代。

优选烷基是甲基、乙基或环己基甲基。

C_{1-6} 烷基作为基团或基团的一部分涵括具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基, 如甲基、乙基、丁基、戊基、己基、2-甲基丁基等。

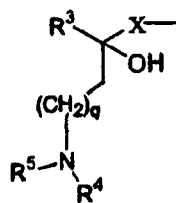
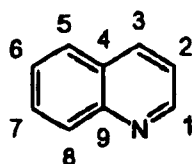
在本申请的范围内, Ar 是选自苯基、萘基、茚基、四氢萘基的碳环, 各自任选被 1、2 或 3 个取代基取代, 各取代基独立选自羟基、卤素、氰基、硝基、氨基、一或二烷基氨基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羧基、烷氧基羰基、氨基羰基、吗啉基和一或二烷基氨基羰基。优选 Ar 是萘基或苯基, 各自任选被 1 或 2 个选自卤素或烷基, 优选卤素的取代基取代。

在本申请的范围内, Het 是选自 N-苯氧基哌啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基和哒嗪基的单环杂环; 或选自喹啉基、异喹啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、喹喔啉基、吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异

噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、2,3-二氢苯并[1,4]二氧杂环己烯基或苯并[1,3]二氧杂环戊烯基的双环杂环；各单环和双环杂环任选在碳原子上被1、2或3个选自卤素、羟基、烷基或烷氧基的取代基取代。优选 Het 是噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡啶基、三唑基、苯并[1,3]二氧杂环戊烯基、吲唑基、异喹啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、苯并呋喃基。

在本申请的范围内，卤素是选自氟、氯、溴和碘的取代基，卤代烷基是具有1-6个碳原子的直链或支链饱和烃基或具有3-6个碳原子的环状饱和烃基，其中一个或多个碳原子被一个或多个卤原子取代。优选卤素是溴、氟或氯，优选卤代烷基是三氟甲基。

在本申请的范围内，式(Ia)或(Ib)化合物的喹啉环编号如下：



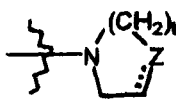
基团可位于喹啉部分上的任何可用位置。


下文中无论何时使用，术语“式(Ia)或(Ib)化合物”意指也包括它们的N-氧化物形式、它们的盐、它们的季胺、它们的互变异构体形式和它们的立体化学异构体形式。特别重要的是立体化学纯的式(Ia)或(Ib)化合物。

本发明一个目标实施方案涉及式(Ia)或(Ib)化合物、其药物可接受酸或碱加成盐、其立体化学异构体形式、其互变异构体形式和其N-氧化物形式，其中：

R^1 是氢、卤素、卤代烷基、氰基、羟基、Ar、Het、烷基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、Ar-烷基或二(Ar)烷基；

P 是整数 1、2 或 3;
 R² 是氢; 烷基; 羟基; 硫代; 任选被氨基或一或二(烷基)

氨基或式  的基团取代的烷氧基, 其中 Z 是 CH₂、CH-R¹⁰、O、S、N-R¹⁰, t 是整数 1 或 2, 虚线表示任选键; 烷氧基烷氧基; 烷硫基; 一或二(烷基)氨基, 其中烷基可任选被一个或两个各自独立选自烷氧基、Ar、Het、吗啉基或 2-氧代吡咯烷基的取代基取代; Het 或式

 的基团, 其中 Z 是 CH₂、CH-R¹⁰、O、S、N-R¹⁰, t 是整数 1 或 2, 虚线表示任选键;

R³ 是烷基、Ar、Ar-烷基、Het 或 Het-烷基;

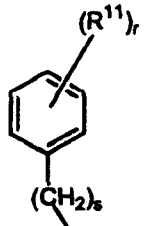
q 是整数 0、1、2、3 或 4;

X 是直接键;

R⁴ 和 R⁵ 各自独立是氢、烷基或苄基; 或者

R⁴ 和 R⁵ 一起并包括它们所连接的 N 可形成选自以下的基团: 吡咯烷基、2H-吡咯基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吡咯基、咪唑烷基、吡唑烷基、2-咪唑啉基、2-吡唑啉基、咪唑基、吡唑基、三唑基、哌啶基、吡啶基、哌嗪基、咪唑烷基、吡嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、吗啉基和硫代吗啉基, 所述环各自任选被烷基、卤素、卤代烷基、羟基、烷氧基、氨基、一或二烷基氨基、烷硫基、烷氧基烷基、烷硫基烷基和嘧啶基取代;

R⁶

是式  的基团, 其中 s 是整数 0、1、2、3 或 4; r

- 是整数 1、2、3、4 或 5; R^{11} 是氢、卤素、卤代烷基、羟基、Ar、烷基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、Ar-烷基或二(Ar)烷基; 或者两个邻位的 R^{11} 基团共同与它们所连接的苯环一起形成萘基;
- R^7 是氢、烷基、Ar 或 Het;
- R^8 是氢或烷基;
- R^9 是氧代; 或者
- R^8 和 R^9 一起形成 $-CH=CH-N=$ 基团;
- R^{10} 是氢、烷基、氨基羰基、一或二(烷基)氨基羰基、Ar、Het、被一个或两个 Het 取代的烷基、被一个或两个 Ar 取代的烷基、Het-C(=O)-;
- 烷基 是具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基; 或是具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基; 或是连接具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基的具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基; 其中各碳原子可任选被卤素、羟基、烷氧基或氧代取代;
- Ar 是选自苯基、萘基、茚基、四氢萘基的碳环, 各自任选被 1、2 或 3 个取代基取代, 各取代基独立选自羟基、卤素、氰基、硝基、氨基、一或二烷基氨基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羰基、烷氧基羰基、烷基羰基、氨基羰基、吗啉基和一或二烷基氨基羰基;
- Het 是选自 N-苯氧基哌啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基和哒嗪基的单环杂环; 或选自喹啉基、喹喔啉基、吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、2,3-二氢苯并[1,4]二氧杂环己烯基或苯并[1,3]二氧杂环戊烯基的双环杂环; 各单环和双环杂环可任选在碳原子上被 1、2 或 3 个选自卤素、羟基、烷基或烷氧基的取代基取代;

卤素 是选自氟、氯、溴和碘的取代基；

卤代烷基 是具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基或具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基，其中一个或多个碳原子被一个或多个卤原子取代。

优选 R^{11} 是氢、卤素、卤代烷基、羟基、Ar、烷基、烷氧基、烷基硫基、烷氧基烷基、烷基硫基烷基、Ar-烷基或二(Ar)烷基。

优选当 R^6 不是氢时则 R^7 是氢，当 R^7 不是氢时则 R^6 是氢。

优选 R^6 不是氢， R^7 是氢。

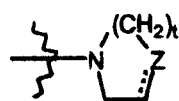
优选 R^7 不是氢， R^6 是氢。

优选本发明涉及式(Ia)和(Ib)化合物，其中：

R^1 是氢、卤素、氰基、Ar、Het、烷基和烷氧基；

p 是整数 1、2 或 3；

R^2 是氢；烷基；羟基；任选被氨基或一或二(烷基)氨基或式



的基团取代的烷氧基，其中 Z 是 CH₂、CH-R¹⁰、O、S、N-R¹⁰，t 是整数 1 或 2，虚线表示任选键；烷氧基烷氧基；烷基硫基；一或二(烷基)氨基；Ar；Het 或



式 的基团，其中 Z 是 CH₂、CH-R¹⁰、O、S、N-R¹⁰，t 是整数 1 或 2，虚线表示任选键；

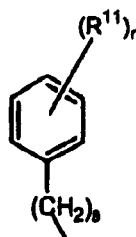
R^3 是烷基、Ar、Ar-烷基或 Het；

q 是整数 0、1、2 或 3；

X 是直接键或 CH₂；

R^4 和 R^5 各自独立是氢、烷基或苄基；或者

R^4 和 R^5 一起并包括它们所连接的 N 可形成选自以下的基团：吡咯烷基、咪唑基、三唑基、哌啶基、哌嗪基、吡嗪基、吗啉基和硫代吗啉基，所述基团任选被烷基和噻啶基取代；

R⁶

是氢或式 $(\text{CH}_2)_s$ 的基团, 其中 s 是整数 0、1、2、3 或 4; r 是整数 1、2、3、4 或 5; R^{11} 是氢、卤素或烷基; 或者两个邻位的 R^{11} 基团共同与它们所连接的苯环一起形成萘基; 优选 R^{11} 是氢、卤素或烷基;

r 是整数 1

R^7 是氢或 Ar;

R^8 是氢或烷基;

R^9 是氧代; 或者

R^8 和 R^9 一起形成 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{}$ 基团;

烷基 是具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基; 或是具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基; 或是连接具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基的具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基; 其中各碳原子可任选被卤素或羟基取代;

Ar 是选自苯基、萘基、茚基、四氢萘基的碳环, 各自任选被 1、2 或 3 个取代基取代, 各取代基独立选自卤素、卤代烷基、氰基、烷氧基和吗啉基;

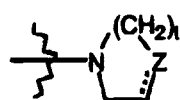
Het 是选自 N-苯氧基哌啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基和哒嗪基的单环杂环; 或选自喹啉基、异喹啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、喹喔啉基、吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、2,3-二氢苯并[1,4]二氧杂环己烯基或苯并[1,3]二氧杂环戊烯基的双环杂环; 各单环和双环杂环可任选在碳原子上被 1、2 或 3 个选自卤素、羟基、

烷基或烷氧基的取代基取代；
卤素 是选自氟、氯和溴的取代基。

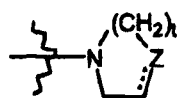
对于式(Ia)和(Ib)化合物，优选 R^1 是氢、卤素、Ar、Het、烷基或烷氧基。更优选 R^1 是氢、卤素、烷基或 Het。特别更具体 R^1 是氢、卤素或 Het。最优选 R^1 是卤素，特别是溴。

优选 p 等于 1。

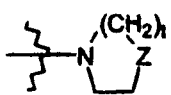
优选 R^2 是氢；烷基；任选被氨基或一或二(烷基)氨基或式

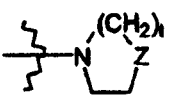


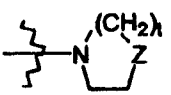
的基团取代的烷氧基，其中 Z 是 CH_2 、 $CH-R^{10}$ 、O、S、 $N-R^{10}$ ，t 是整数 1 或 2，虚线表示任选键；一或二(烷基)氨基；Ar；Het 或式



的基团，其中 Z 是 CH_2 、 $CH-R^{10}$ 、O、S、 $N-R^{10}$ ，t 是整数 1 或 2，虚线表示任选键。更优选 R^2 是烷氧基、Het、Ar、烷基、一或

二(烷基)氨基、式  的基团，其中 Z 是 CH_2 、 $CH-R^{10}$ 、O、 $N-R^{10}$ ；

t 是整数 1 或 2；任选被氨基或一或二(烷基)氨基或式  的基团取代的烷氧基，其中 Z 是 CH_2 、 $CH-R^{10}$ 、O、 $N-R^{10}$ ，t 是整数 1 或 2。

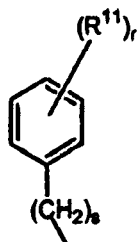
最优选 R^2 是烷氧基，例如甲氧基；Het 或式  的基团，其中 Z 是 CH_2 、 $CH-R^{10}$ 、O、 $N-R^{10}$ ，t 是整数 1 或 2。

优选 R^3 是萘基、苯基或 Het，各自任选被 1 或 2 个取代基取代，所述取代基优选是卤素或卤代烷基，最优选是卤素。更优选 R^3 是萘基、苯基、3,5-二卤代苯基、1,6-二卤代苯基、噻吩基、咪唑基、苯并咪唑基、吡啶基。最优选 R^3 是任选被取代的苯基，例如 3,5-二卤代苯基，或萘基。

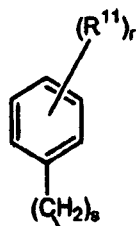
优选 q 等于 0、1 或 2。更优选 q 等于 1。

优选 R^4 和 R^5 各自独立是氢或烷基，更优选氢、甲基或乙基，最优选甲基。

优选 R^4 和 R^5 一起并包括它们所连接的 N 形成选自以下的基团：咪唑基、三唑基、哌啶基、哌嗪基和硫代吗啉基，所述基团任选被烷基、卤素、卤代烷基、羟基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基或烷硫基烷基取代，优选被烷基取代，最优选被甲基或乙基取代。



优选 R^6 是氢或式 $\text{C}_6\text{H}_4(\text{R}^{11})_r(\text{CH}_2)_s$ 的基团，其中 s 是整数 0、1 或 2，优选 0 或 1； r 是整数 1 或 2，优选 1； R^{11} 是氢、卤素或烷基，优选氢或烷



基。更优选 R^6 是式 $\text{C}_6\text{H}_4(\text{R}^{11})_r(\text{CH}_2)_s$ 的基团。最优选 R^6 是苜基或苯基。优选 r 是 1， R^{11} 是氢。

优选 R^7 是氢、烷基或 Ar。更优选氢或 Ar，特别是氢或苯基。最优选 R^7 是氢。

仅对于式 (Ib) 化合物，优选 R^8 是烷基或氢，优选氢， R^9 是氧。

优选 R^{10} 是氢、烷基、羟基、被一个或两个 Het 取代的烷基、被一个或两个 Ar 取代的烷基、Het-C(=O)-。最优选 R^{10} 是羟基、Het、被一个 Het 取代的烷基、被一个 Ar 取代的烷基。

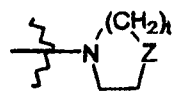
优选本发明化合物是式 (Ia) 化合物、其药物可接受酸或碱加成盐、其季胺、其立体化学异构体形式、其互变异构体形式和其 N-氧化物形式。

优选 X 是直接键。

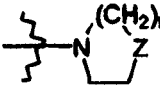
优选 X 是 CH_2 。

一组目标化合物是以下的式(Ia)或(Ib)化合物(优选(Ia))、其药物可接受酸或碱加成盐、其季胺、其立体化学异构体形式、其互变异构体形式和其 *N*-氧化物形式, 其中 R^1 是氢、卤素、Ar、烷基或烷氧基; $p = 1$; R^2 是氢、烷氧基或烷硫基; R^3 是萘基、苯基或噻吩基, 各自任选被 1 或 2 个选自卤素和卤代烷基的取代基取代; $q = 0, 1, 2$ 或 3; R^4 和 R^5 各自独立是氢或烷基, 或者 R^4 和 R^5 一起并包括它们所连接的 N 形成选自咪唑基、三唑基、吡啶基、吡嗪基、硫代吗啉基的基团; R^6 是氢、烷基或卤素; $r = 1$, R^7 是氢。

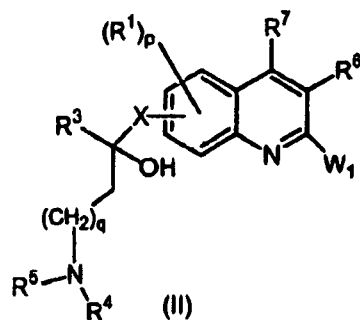
另一组目标化合物是以下的式(Ia)或(Ib)化合物(优选(Ia))、其药物可接受酸或碱加成盐、其季胺、其立体化学异构体形式、其互变异构体形式和其 *N*-氧化物形式, 其中 R^1 是氢、卤素、烷基或 Het, 其中 Het 优选是吡啶基; R^2 是烷基, 任选被一或二(烷基)氨基或式



的基团取代的烷氧基, 其中 Z 是 CH_2 、 CH-R^{10} 、 O 、 N-R^{10} , 优选 Z 是 CH_2 , t 是整数 1 或 2; R^{10} 是氢、烷基、羟基、被一个或两个 Het 取代的烷基、被一个或两个 Ar 取代的烷基、 Het-C(=O)- , 优选

R^{10} 是氢; Ar; Het; 式  的基团, 其中 Z 是 CH_2 、 CH-R^{10} 、 O 、 N-R^{10} , t 是整数 1 或 2, 其中 R^{10} 是氢、烷基、羟基、被一个或两个 Het 取代的烷基、被一个或两个 Ar 取代的烷基、 Het-C(=O)- ; R^3 是 Ar, 优选苯基或萘基, 或 Het, 优选噻吩基、咪唑基、吡啶基、苯并咪唑基, 所述 Ar 或 Het 各自任选被 1 或 2 个取代基取代, 所述取代基优选是卤素; R^4 和 R^5 各自是烷基, 优选甲基; R^6 是氢、苯基、苄基或 4-甲基苄基; R^7 是氢或苯基; R^8 是氢; R^9 是氧代。

本发明的目标中间体是下式所示中间体:



其中 W_1 表示合适的离去基团, 例如卤素如氯、溴等, 且其中 R^1 、 R^3 - R^7 、 X 、 q 和 p 如上文所定义。

药物可接受酸加成盐定义为包括式(Ia)或(Ib)化合物能够形成的治疗活性无毒酸加成盐形式。所述酸加成盐可通过用适当的酸, 例如无机酸如氢卤酸(特别是盐酸、氢溴酸)、硫酸、硝酸和磷酸; 有机酸如乙酸、羟基乙酸、丙酸、乳酸、丙酮酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、环己氨磺酸、水杨酸、对氨基水杨酸和双羟萘酸, 处理式(Ia)或(Ib)化合物的碱形式而获得。

含有酸性质子的式(Ia)或(Ib)化合物也可通过用适当的有机和无机碱处理, 转化为它们的治疗活性无毒碱加成盐形式。适当的碱盐形式包括例如铵盐, 碱金属盐和碱土金属盐特别是锂、钠、钾、镁和钙盐, 有机碱的盐如苺星(benzathine)盐、*N*-甲基-D-葡萄糖胺盐、羟基胺(hybramine)盐, 以及氨基酸的盐如精氨酸盐和赖氨酸盐。

反过来, 所述酸或碱加成盐形式可通过用适当的碱或酸处理, 转化为游离形式。

本申请范围内所用术语“加成盐”也包括式(Ia)或(Ib)化合物及其盐能够形成的溶剂合物。这种溶剂合物包括例如水合物和醇化物。

上文所用术语“季胺”定义式(Ia)或(Ib)化合物能够通过式(Ia)或(Ib)化合物的碱性氮与适当季铵化剂之间的反应形成的季胺盐, 季铵化剂如任选被取代的烷基卤、芳基卤或芳烷基卤(如甲基碘或苺基碘)。也可使用其它具有良好离去基团的反应物, 如三氟甲磺酸烷基酯、甲磺

酸烷基酯和对甲苯磺酸烷基酯。季胺具有带正电荷的氮。药物可接受的反荷离子包括氯、溴、碘、三氟乙酸根和乙酸根。所选的反荷离子可用离子交换树脂引入。

本文所用术语“立体化学异构体形式”定义式(Ia)或(Ib)化合物可拥有的所有可能的异构体形式。除非另有提及或指明，化合物的化学名称表示所有可能的立体化学异构体形式的混合物，所述混合物包含基本分子结构的所有非对映异构体和对映异构体。更具体的说，手性(stereogenic)中心可具有 R-或 S-构型。二价环状(部分)饱和基团上的取代基可具有顺式或反式构型。式(Ia)或(Ib)化合物的立体化学异构体形式显然有意包括在本发明的范围内。

根据 CAS 命名惯例，当分子中存在两个已知绝对构型的手性中心时，给予最小编号的手性中心即参考中心 R 或 S 标记(基于 Cahn-Ingold-Prelog 顺序法则)。第二手性中心的构型用相对标记 $[R^*, R^*]$ 或 $[R^*, S^*]$ 表示，其中 R^* 始终规定为参考中心， $[R^*, R^*]$ 表示具有相同手性的中心， $[R^*, S^*]$ 表示具有不同手性的中心。例如，如果分子中最小编号的手性中心具有 S 构型，第二中心是 R，则立体标记规定为 $S-[R^*, S^*]$ 。如果使用“ α ”和“ β ”：最优先取代基在环系统中环编号最低的不对称碳原子上的位置始终强制在环系统所确定的中间平面(mean plane)的“ α ”位。最优先取代基在环系统中另一个不对称碳原子上的位置相对于最优先取代基在参考原子上的位置，如果是在环系统所确定的中间平面的同一侧则记为“ α ”，如果是在环系统所确定的中间平面的另一侧则记为“ β ”。

式(Ia)和(Ib)化合物和某些中间体化合物其结构中总是具有至少一个手性中心，这可导致出现至少两个立体化学不同的结构。

用下述方法制备的式(Ia)或(Ib)化合物可以合成为对映异构体的外消旋混合物形式，所述对映异构体可按本领域公知的拆分方法相互分离。式(Ia)或(Ib)的外消旋化合物可通过与合适的手性酸反应转化成相应的非对映异构盐形式。所述非对映异构盐形式随后例如通过选择性

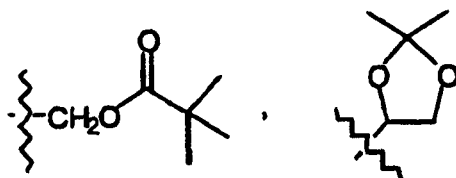
结晶或分级结晶分离，然后用碱从中释放出对映异构体。分离式(Ia)或(Ib)化合物的对映异构体形式的另一种方式涉及使用手性固定相的液相色谱法。假如反应立体特异性地发生，则所述纯立体化学异构体形式也可从适当原料的相应纯立体化学异构体形式衍生。优选如果需要得到特定的立体异构体，所述化合物将通过立体特异性制备方法合成。这些方法将有利地使用对映异构纯原料。

式(Ia)或(Ib)化合物的互变异构体形式有意包括其中例如烯醇基被转化为酮基(酮-烯醇互变异构现象)的式(Ia)或(Ib)化合物。

式(Ia)或(Ib)化合物的 *N*-氧化物形式有意包括其中一个或几个氮原子被氧化成所谓 *N*-氧化物的式(Ia)或(Ib)化合物，特别是其中胺基团的氮被氧化的 *N*-氧化物。

本发明也包括本发明的药理学活性化合物的衍生化合物(通常称为“前体药物”)，其在体内降解产生本发明化合物。前体药物对靶受体的效力通常(但不总是)比它们降解而成的化合物低。当所需的化合物具有使其给药困难或无效的化学或物理特性时，前体药物特别有用。例如，所需的化合物可能只不过溶解不良，可能难以运输通过粘膜上皮，或可能其血浆半衰期短得不符合需要。更多关于前体药物的讨论可参见 Stella, V. J.等, “Prodrugs”, *Drug Delivery Systems*, 1985, 第 112-176 页和 *Drugs*, 1985, 29, 第 455-473 页。

本发明的药理学活性化合物的前体药物形式通常是具有酯化或酰胺化酸基团的式(Ia)或(Ib)化合物、其药物可接受酸或碱加成盐、其立体化学异构体形式、其互变异构体形式和其 *N*-氧化物形式。这种酯化的酸基团包括式-COOR^x的基团，其中 R^x 是 C₁₋₆ 烷基、苯基、苄基或以下基团之一：



酰胺化的基团包括式-CONR^yR^z的基团，其中 R^y 是 H、C₁₋₆ 烷基、

苯基或苄基, R^2 是 -OH、H、 C_{1-6} 烷基、苯基或苄基。

具有氨基的本发明化合物可用酮或醛如甲醛衍生形成曼尼希碱。这种碱在水溶液中以一级动力学水解。

本发明的化合物意外地显示适合用于治疗分枝杆菌疾病, 特别是由致病性分枝杆菌引起的疾病, 包括抗药性和多抗药性分枝杆菌如结核分枝杆菌、牛分枝杆菌、鸟分枝杆菌、耻垢分枝杆菌和海鱼分枝杆菌。因此本发明也涉及上文定义的式(Ia)或(Ib)化合物、其药物可接受酸或碱加成盐、其立体化学异构体形式、其互变异构体形式和其 *N*-氧化物形式, 它们用作药物。

本发明也涉及包含药物可接受载体和作为活性成分的治疗有效量的本发明化合物的组合物。为了给药目的, 本发明的化合物可配制成各种药物形式。作为适当组合物的例证的是全身给药药物通常所采用的所有组合物。为制备本发明药物组合物, 有效量的特定化合物(任选以加成盐形式)作为活性成分与药物可接受载体紧密组合, 取决于给药所需的制剂形式, 所述载体可采取多种的形式。这些药物组合物宜为特别是适合口服给药或胃肠外注射的单一剂量形式。例如, 在制备口服剂型的组合物时, 在口服液体制剂如混悬剂、糖浆剂、酏剂、乳剂和溶液剂的情况下, 可以采用任何平常的药物介质, 如水、乙二醇、油、醇等; 或者在粉末剂、丸剂、胶囊剂和片剂的情况下, 采用固体载体例如淀粉、糖、高岭土、稀释剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。由于给药方便, 片剂和胶囊剂表示最有利的口服剂量单位形式, 在这种情况下显然采用固体药物载体。对于胃肠外组合物, 载体通常包括至少占大部分的无菌水, 尽管可包括其它成分, 例如以帮助溶解。例如可制备可注射溶液, 其中载体包括盐水溶液、葡萄糖溶液或盐水和葡萄糖的混合溶液。也可制备可注射混悬剂, 在这种情况下可采用适当的液体载体、悬浮剂等。也包括设计成在使用之前不久转化为液体形式制剂的固体形式制剂。

取决于给药的方式, 药物组合物优选包含 0.05-99% (重量)、更优

选 0.1-70% (重量)的式(Ia)或(Ib)活性成分, 和优选 1-99.95% (重量), 更优选 30-99.9% (重量)的药物可接受载体, 所有百分比均基于总组合物。

药物组合物可另外包含各种本领域公知的其它成分, 例如润滑剂、稳定剂、缓冲剂、乳化剂、粘度调节剂、表面活性剂、防腐剂、矫味剂或着色剂。

尤其有利的是将上述药物组合物配制成单一剂量形式, 以使给药容易和剂量一致。本文所用的“单位剂量形式”指适合作为单一剂量的物理分立单位, 各单位包含经计算会产生所需治疗效果的预定量活性成分以及所需药物载体。这种单位剂量形式的实例是片剂(包括划痕片剂或包衣片剂)、胶囊剂、丸剂、粉末剂小包、糯米纸囊剂、栓剂、可注射溶液剂或混悬剂等, 及它们的分离多倍剂(segregated multiple)。本发明化合物的日剂量当然随所用的化合物、给药方式、所需的治疗和所确证的分枝杆菌疾病而变化。不过一般来说, 当以不超过 1 克的日剂量给予本发明化合物, 例如在 10-50 mg/kg 体重范围内时, 会获得满意的结果。

另外, 本发明也涉及式(Ia)或(Ib)化合物、其药物可接受酸或碱加成盐、其立体化学异构体形式, 其互变异构体形式和其 *N*-氧化物形式, 以及其任何上述药物组合物在制备药物中的用途, 该药物用于预防或治疗分枝杆菌疾病。

因此, 在另一个方面, 本发明提供治疗患分枝杆菌疾病或有患分枝杆菌疾病风险的患者, 所述方法包括给予患者治疗有效量的本发明化合物或组合物。

本发明化合物也可与一种或多种其它抗分枝杆菌药物组合。

因此, 本发明也涉及(a)式(Ia)或(Ib)化合物和(b)一种或多种其它抗分枝杆菌药物的组合。

本发明也涉及用作药物的(a)式(Ia)或(Ib)化合物和(b)一种或多种其它抗分枝杆菌药物的组合。

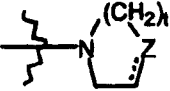
包含药物可接受载体和作为活性成分的治疗有效量的(a)式(Ia)或(Ib)化合物和(b)一种或多种其它抗分枝杆菌药物的药物组合物也包括在本发明内。

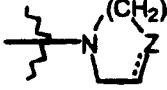
可与式(Ia)或(Ib)化合物组合的其它分枝杆菌药物是例如利福平; 异烟肼; 吡嗪酰胺; 阿米卡星; 乙硫异烟胺; 莫西沙星; 乙胺丁醇; 链霉素; 对氨基水杨酸; 环丝氨酸; 卷曲霉素; 卡那霉素; 氨硫脲; PA-824; 喹诺酮类/氟喹诺酮类如氧氟沙星、环丙沙星、司帕沙星; 大环内酯如克拉霉素、氯法齐明、阿莫西林-克拉维酸合剂、利福霉素、利福布汀、利福喷汀。

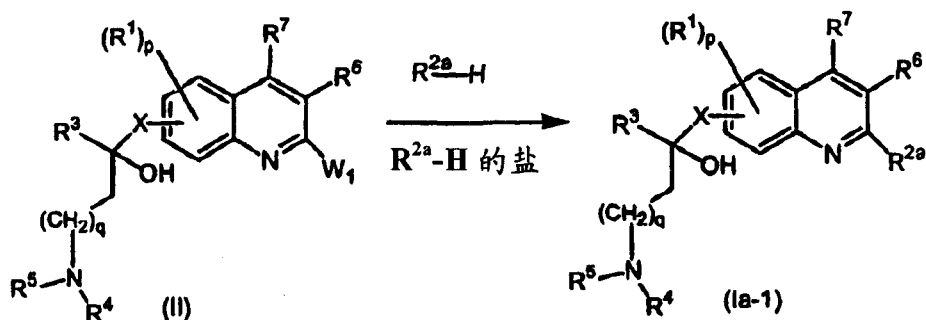
优选本发明式(Ia)或(Ib)化合物与利福喷汀和莫西沙星组合。

一般制备

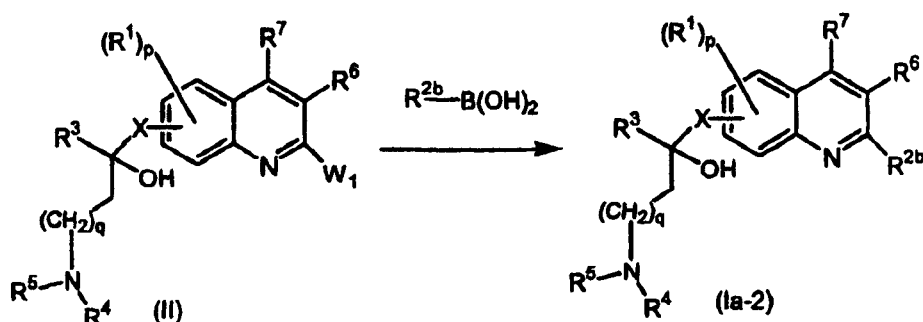
本发明化合物通常可通过一系列步骤制备, 每个步骤都是技术人员公知的。

其中 R^2 表示烷氧基; 式  的基团, 其中 t 和 Z 如上定义;

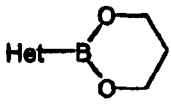
被式  的基团取代的烷氧基, 其中 t 和 Z 如上定义; 一或二(烷基)氨基, 其中烷基可任选被一个或两个各自独立选自烷氧基或 Ar 或 Het 或吗啉基或 2-氧代吡咯烷基的取代基取代; 所述 R^2 由 R^{2a} 表示的式(Ia)化合物由式(Ia-1)表示, 所述化合物可通过任选在合适的溶剂例如醇如甲醇等、乙腈存在下, 任选在合适的碱例如 KOH、碳酸钾存在下, 使其中 W_1 表示合适离去基团例如卤素如氯等的式(II)中间体与 $H-R^{2a}$ 或与 $R^{2a}-H$ 的合适盐形式反应来制备。

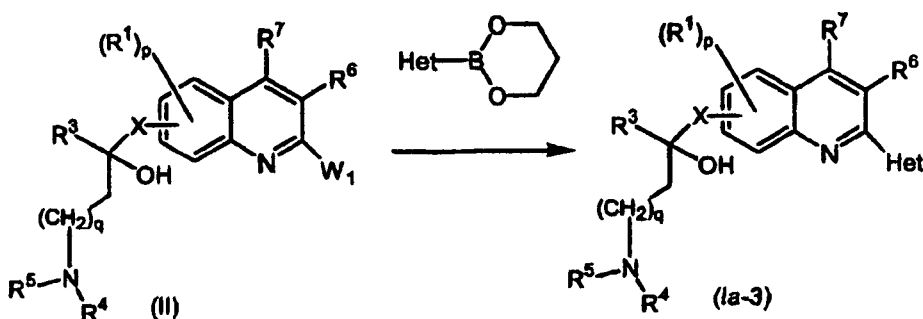


其中 R^2 表示 Het 或烷基，所述 R^2 由式 R^{2b} 表示的式(Ia)化合物由式(Ia-2)表示，所述中间体可通过在合适的催化剂例如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ，合适的溶剂例如二甲醚或醇例如甲醇等，和合适的碱例如碳酸钠或碳酸钾存在下，使式(II)中间体与 $R^{2a}\text{-B}(\text{OH})_2$ 反应来制备。



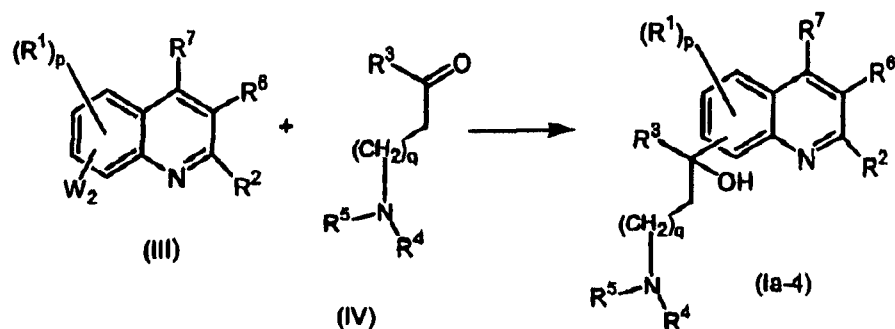
其中 R^2 表示 Het 例如吡啶基，所述 R^2 由 Het 表示的式(Ia)化合物由式(Ia-3)表示，所述化合物可通过在合适的催化剂例如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ，合适的溶剂例如二甲醚或醇如甲醇等，和合适的碱例如碳酸钠或碳酸钾

存在下，使式(II)中间体与  反应来制备。

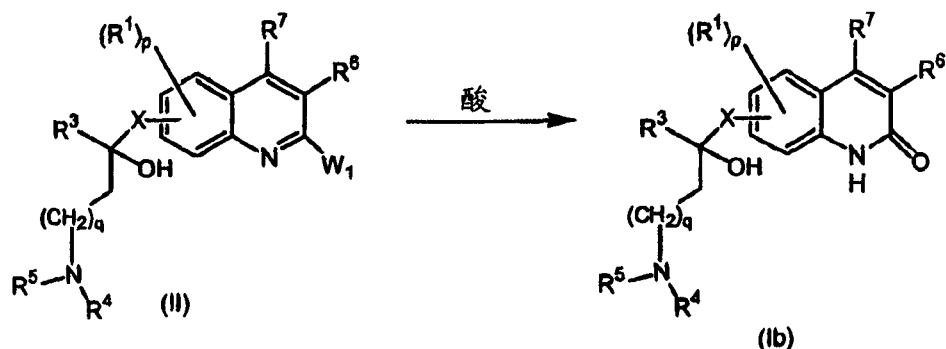


其中 X 是直接键的式(Ia)化合物用式(Ia-4)表示，所述中间体可通过在合适的偶联剂例如正丁基锂、仲丁基锂存在下，在合适的溶剂例

如四氢吡喃存在下，任选在合适的碱例如 2,2,6,6-四甲基哌啶、 $\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、*N,N*-二异丙胺或三甲基乙二胺存在下，使其中 W_1 表示合适离去基团例如卤素如溴、氯等的式(III)中间体与式(IV)中间体反应来制备。



其中 R^9 表示氧代的式(Ib)化合物可在合适的溶剂例如四氢吡喃存在下，使式(II)中间体与合适的酸例如 HCl 反应来制备。



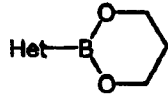
在上述反应中，所得的式(Ia)或(Ib)化合物可按本领域公知的方法例如萃取、结晶、蒸馏、研磨和色谱进行分离，如有必要可进行纯化。在结晶出式(Ia)或(Ib)化合物的情况下，可进行过滤分离。否则可通过加入适当的溶剂产生结晶，溶剂例如水；乙腈；醇例如甲醇、乙醇；及所述溶剂的组合。或者可将反应混合物蒸发至干，然后通过色谱(例如反相 HPLC、快速色谱等)纯化残余物。反应混合物也可不事先蒸发溶剂就进行色谱纯化。式(Ia)或(Ib)化合物也可通过蒸发溶剂，然后在适当的溶剂中重结晶来分离，溶剂例如水；乙腈；醇例如甲醇；及所述溶剂的组合。

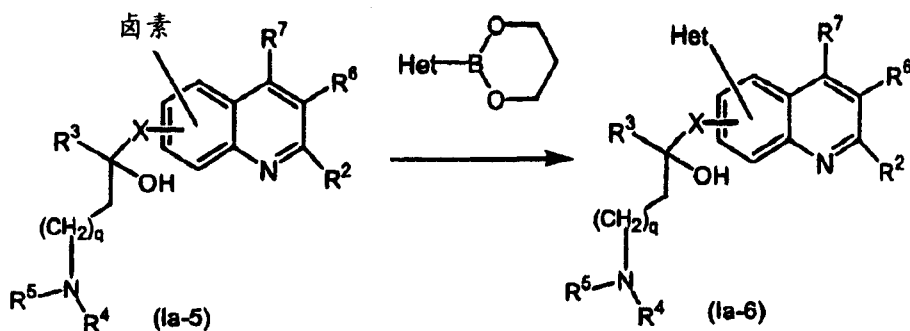
本领域技术人员会确认应使用哪种方法，哪种溶剂最适宜使用，或者找出最适合的分离方法属于常规实验。

可通过本领域公知的基团转化反应使式(Ia)或(Ib)化合物互相转化, 以进一步制备式(Ia)或(Ib)化合物。

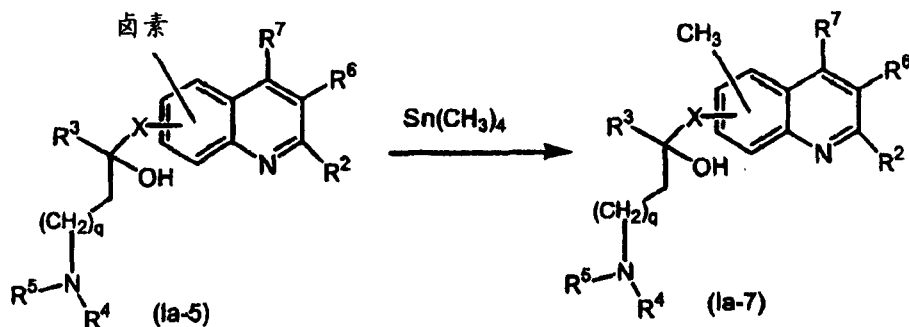
可按照本领域公知的将三价氮转化为其 *N*-氧化物形式的方法, 将式(Ia)或(Ib)化合物转化为相应的 *N*-氧化物形式。所述 *N*-氧化反应通常可通过使式(Ia)或(Ib)原料与适当的有机或无机过氧化物反应来进行。适当的无机过氧化物包括例如过氧化氢、碱金属或碱土金属过氧化物如过氧化钠、过氧化钾; 适当的有机过氧化物可包括过氧酸例如过苯甲酸或卤代过苯甲酸如 3-氯过苯甲酸、过氧化链烷酸如过氧化乙酸、烷基过氧化氢如叔丁基过氧化氢。合适的溶剂是例如水、低级醇如乙醇等、烃如甲苯、酮如 2-丁酮、卤代烃如二氯甲烷和这些溶剂的混合物。

其中 R^1 表示卤素的式(Ia)化合物由式(Ia-5)表示, 所述化合物可通过在合适的催化剂例如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 合适的溶剂例如二甲醚或醇如甲醇

等, 和合适的碱例如碳酸钠或碳酸钾存在下, 与  反应, 转化为其中 R^1 表示 Het 如吡啶基的式(Ia)化合物, 所述化合物由式(Ia-6)表示。



化合物(Ia-5)也可通过在合适的催化剂例如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 合适的溶剂例如甲苯存在下, 与 $\text{Sn}(\text{CH}_3)_4$ 反应转化成其中 R_1 表示甲基的式(Ia)化合物, 所述化合物由式(Ia-7)表示。



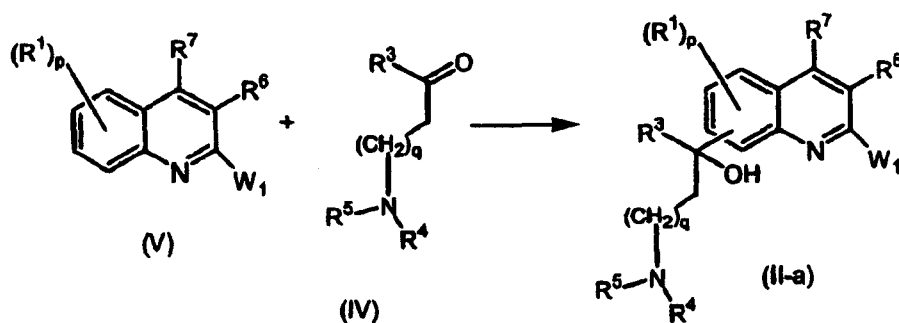
本发明中的某些式(I)化合物和某些中间体可由立体化学异构体形式的混合物组成。所述化合物和所述中间体的纯立体化学异构体形式可通过应用本领域公知的方法来获得。例如，非对映异构体可通过物理方法如选择性结晶或者色谱技术如逆流分配法、液相色谱等方法来分离。对映异构体可如下从外消旋混合物获得：首先用合适的拆分试剂例如手性酸将所述外消旋混合物转化成非对映异构体盐或化合物的混合物；然后通过例如选择性结晶或者色谱技术如液相色谱等方法，物理分离所述非对映异构体盐或化合物的混合物；最后将所述分离的非对映异构体盐或化合物转化成相应的对映异构体。假如可立体特异性地发生介入(intervening)反应，则纯立体化学异构体形式也可从适当中间体和原料的纯立体化学异构体形式获得。

另一种分离式(I)化合物和中间体的对映异构体形式的方式涉及液相色谱，特别是使用手性固定相的液相色谱。

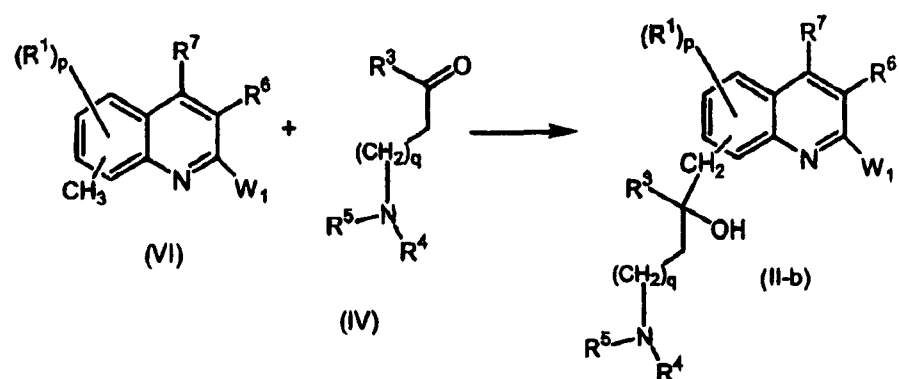
应当理解，在以上或以下制备中，反应产物可按本领域公知的方法例如萃取、结晶、蒸馏、研磨和色谱从反应介质中分离，如有必要可进一步纯化。

有些中间体和原料是公知的化合物，可市售获得，或者可按本领域公知的方法制备。

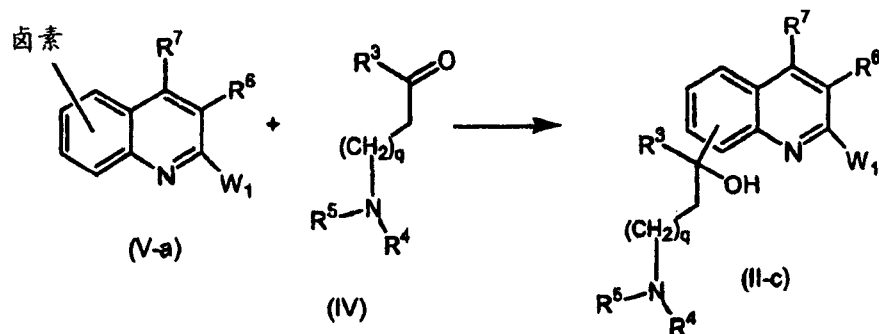
其中 X 是直接键的式(II)中间体由式(II-a)表示，该中间体可通过在合适的偶联剂例如正丁基锂、仲丁基锂存在下，在合适的溶剂例如四氢呋喃和合适的碱例如 2,2,6,6-四甲基哌啶、 $\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、*N,N*-二异丙胺或三甲基乙二胺存在下，使其中 W_1 如上定义的式(V)中间体与式(IV)中间体反应来制备。



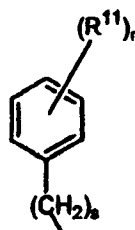
其中 X 表示 CH_2 的式(II)中间体由式(II-b)表示, 所述中间体可通过在合适的偶联剂例如正丁基锂、仲丁基锂存在下, 在合适的溶剂例如四氢呋喃和合适的碱例如 2,2,6,6-四甲基哌啶、 $NH(CH_2CH_2CH_3)_2$ 、 N,N -二异丙胺或三甲基乙二胺存在下, 使式(VI)中间体与式(IV)中间体反应来制备。



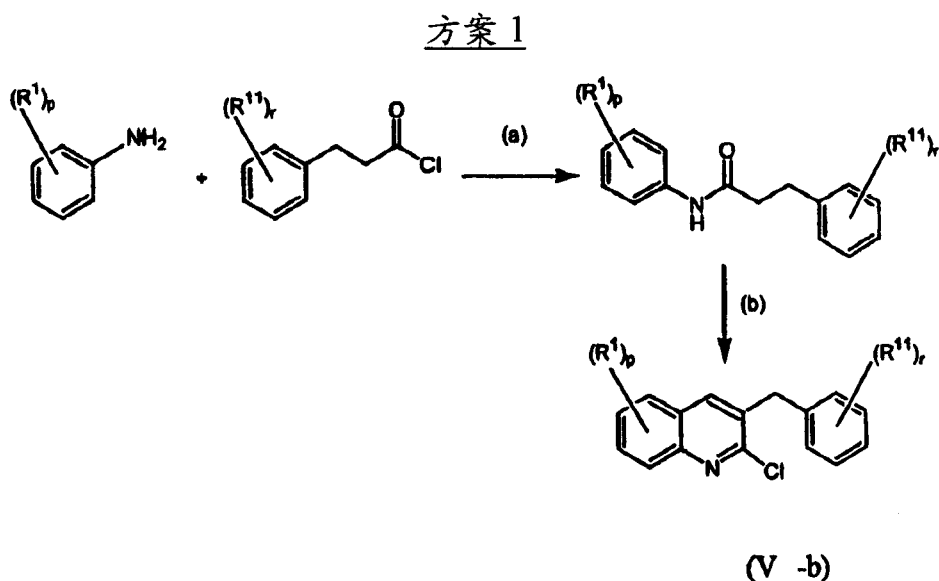
其中 R^1 是氢的式(II)中间体由式(II-c)表示, 所述中间体可通过在合适的强碱例如正丁基锂、仲丁基锂存在下, 在合适的溶剂例如四氢呋喃存在下, 使其中 R^1 是卤素的式(V-a)表示的式(V)中间体与式(IV)中间体反应来制备。



式(V)中间体是可市售获得或者可按本领域公知的常规反应方法



制备的化合物。例如，其中 R^7 是氢， R^6 是式 $\text{C}_6\text{H}_4(\text{R}^{11})_r(\text{CH}_2)_s$ 的基团(其中 s 是整数 1)， W_1 是氯，所述中间体由式(V-b)表示的式(V)中间体可按以下反应方案(1)制备：

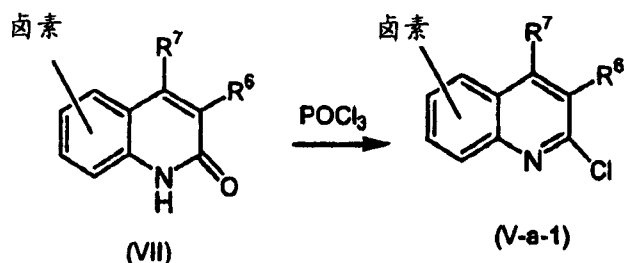


其中所有变量如式(Ia)中所定义。反应方案(1)包括步骤(a)，其中在合适的碱如三乙胺和合适的反应惰性溶剂如二氯甲烷或 1,2-二氯乙烷存在下，适当取代的苯胺与适当的酰氯如 3-苯基丙酰氯、3-氟苯丙酰氯或对氯苯丙酰氯反应。反应可方便地在室温至回流温度之间的温度下进行。在下一步骤(b)中，步骤(a)中获得的加合物在合适的溶剂例如 *N,N*-二甲基甲酰胺存在下与磷酰氯(POCl_3)反应(Vilsmeier-Haack 甲酰化，然后环化)。反应可方便地在室温至回流温度之间的温度下进行。

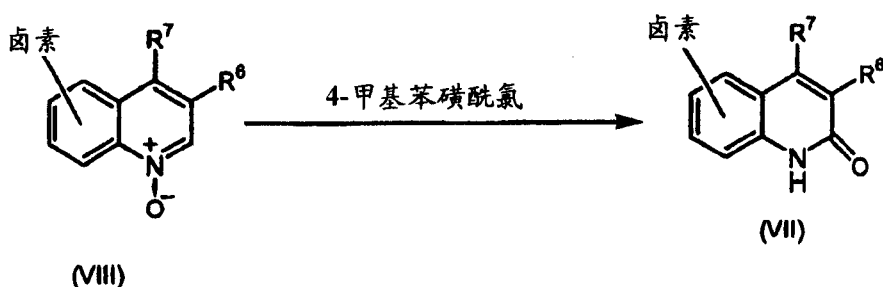
显然，在以上和以下反应中，反应产物可按本领域公知的方法例如萃取、结晶和色谱从反应介质中分离，如有必要可进一步纯化。还显然，以不只一种对映异构体形式存在的反应产物可通过公知的技术，特别是制备型色谱如制备型 HPLC 从它们的混合物中分离。通常，

式(Ia)和(Ib)化合物可分离成它们的异构体形式。

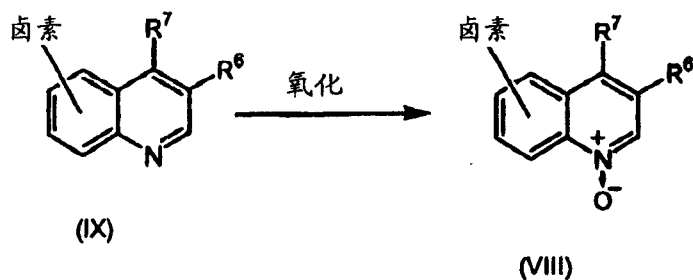
其中 W_1 表示氯的式(V-a)中间体由式(V-a-1)表示, 所述中间体可通过使式(VII)中间体与 $POCl_3$ 反应来制备。



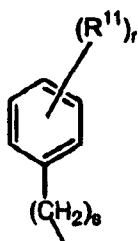
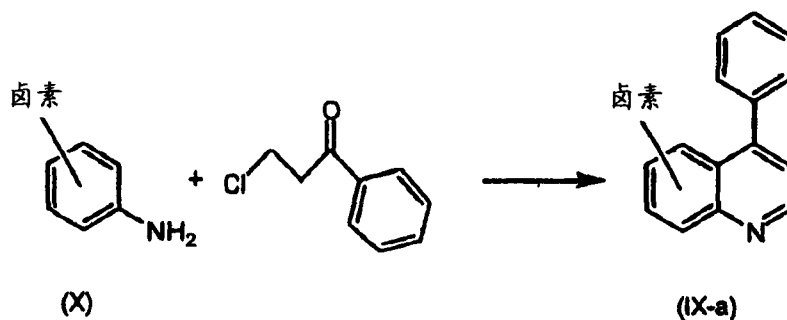
式(VII)中间体可通过在合适的溶剂例如二氯甲烷和合适的碱例如碳酸钾存在下, 使式(VIII)中间体与 4-甲基苯磺酰氯反应来制备。



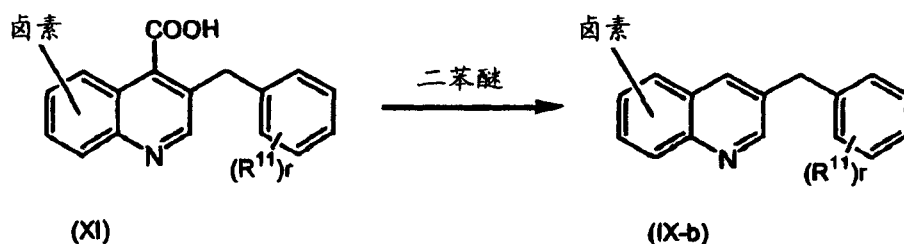
式(VIII)中间体可通过在合适的溶剂例如二氯甲烷存在下, 使式(IX)中间体与合适的氧化剂例如 3-氯过苯甲酸反应来制备。



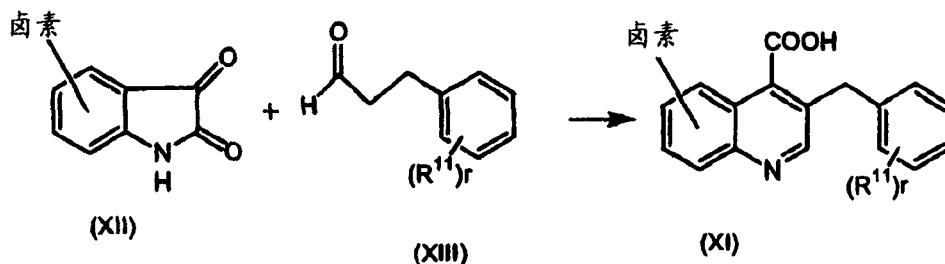
其中 R^6 是氢, R^7 是苯基的式(IX)中间体由式(IX-a)表示, 所述中间体可通过在合适的酸例如盐酸、六水氯化铁、氯化锌, 合适的溶剂例如二乙醚和合适的醇例如乙醇存在下, 使式(X)中间体与 3-氯-1-苯基-1-丙酮反应来制备。



其中 R^7 是氢, R^6 是式 $\text{C}_6\text{H}_4(\text{R}^{11})_r(\text{CH}_2)_s$ 的基团, 其中 s 是整数 1 的式(IX)中间体由式(IX-b)表示, 所述中间体可通过在二苯醚存在下使式(XI)中间体反应来制备。

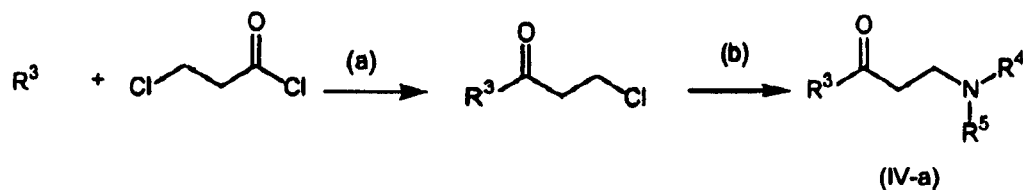


式(XI)中间体可通过在合适的碱例如氢氧化钠存在下, 使式(XII)中间体与式(XIII)中间体反应来制备。



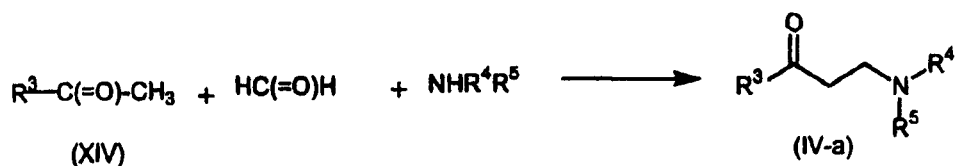
式(IV)中间体是可市售获得或者可按本领域公知的常规反应方法制备的化合物。例如, 其中 q 是 1 的式(IV)中间体化合物由式(IV-a)表示, 所述中间体可按以下反应方案(2)制备:

方案 2

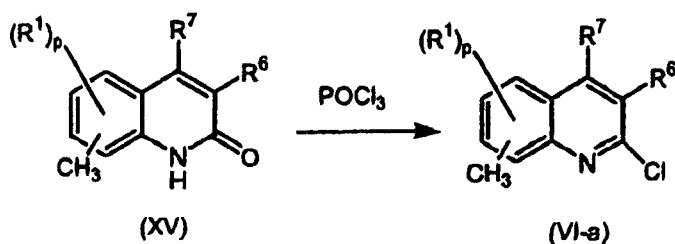


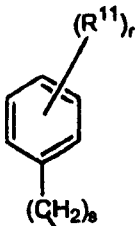
反应方案(2)包括步骤(a), 其中在合适的路易斯酸如 AlCl_3 、 FeCl_3 、 SnCl_4 、 TiCl_4 或 ZnCl_2 和合适的反应惰性溶剂如二氯甲烷或 1,2-二氯乙烷存在下, 适宜的 R^3 与适宜的酰氯如 3-氯丙酰氯或 4-氯丁酰氯发生 Friedel-Craft 反应。反应可方便地在室温和回流温度之间的温度下进行。下一步(b)中, 通过使步骤(a)获得的中间体化合物与适宜的胺反应, 引入氨基(例如 $-\text{NR}^4\text{R}^5$)。

式(IV-a)中间体也可通过在合适的溶剂如醇(例如甲醇、乙醇等)和合适的酸如盐酸存在下, 使式(XIV)中间体与 $\text{HC}(=\text{O})\text{H}$ 和合适的氨基 HNR^4R^5 如 $\text{NH}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HCl}$ 反应来制备。

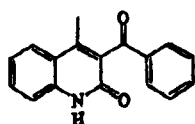
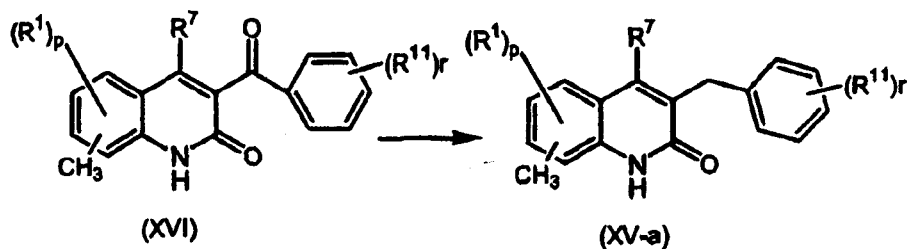


其中 W_1 表示氯的式(VI)中间体由式(IV-a)表示, 所述中间体可通过在氯化苄基三乙基铵(相转移剂)和合适的溶剂如乙腈存在下, 使式(XV)中间体与 POCl_3 反应来制备。



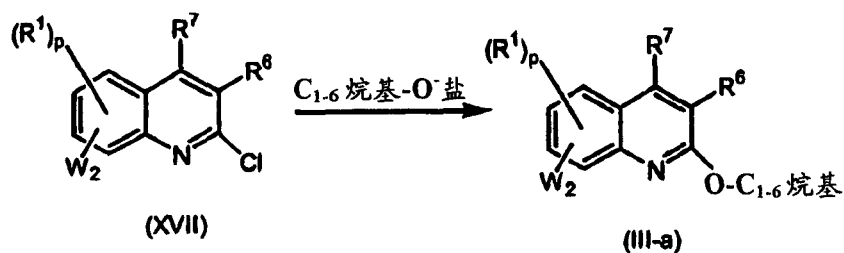
其中 R^6 表示式  的基团, 其中 s 是整数 1 的式(XV)中间体

由式(XV-a)表示, 所述中间体可通过在合适的碱如氢氧化钾和合适的溶剂如 1,2-乙二醇存在下, 使式(XVI)中间体与 $\text{NH}_2\text{-NH}_2$ 反应来制备。

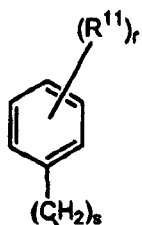
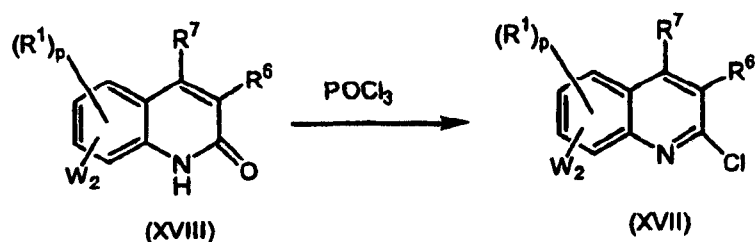


为式(XVI)中间体, 可通过使 1-(2-氨基苯基)乙酮与 β -氧代苯丙酸乙酯反应来制备。

其中 R^2 表示 C_{1-6} 烷氧基的式(III)中间体由式(III-a)表示, 所述中间体可通过在合适的溶剂如相应的 C_{1-6} 烷基 OH 存在下, 使式(XVII)中间体与适宜的 C_{1-6} 烷基 O-盐反应来制备。

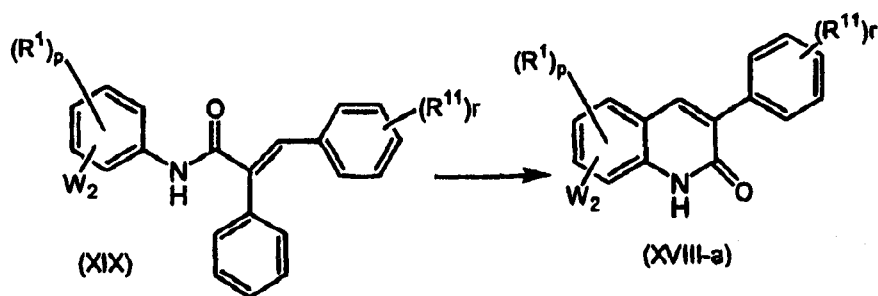


式(XVII)中间体可通过使式(XVIII)中间体与 POCl_3 反应来制备。

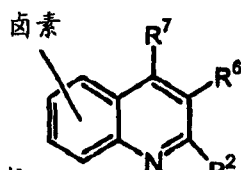


其中 R^7 是氢和 R^6 表示式 的基团, 其中 s 是整数 0 的式 (XVIII) 中间体由式(XVIII-a)表示, 所述中间体可通过使式(XIX)中间体

在 AlCl_3 和合适的溶剂如氯苯存在下环化来制备。



在式(III)中间体中, R^1 取代基可表示卤素, 那么此卤素取代基可代替



W_2 离去基团。所述式(III)中间体由式 表示。

以下实施例说明本发明, 但本发明不限于这些实施例。

实验部分

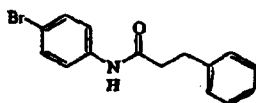
某些化合物中手性碳原子的绝对立体化学构型没有通过实验确定。在这些情况下, 首先分离出的立体化学异构体形式标示为“*A*”, 其次分离的标示为“*B*”, 不再进一步指明实际的立体化学构型。但是, 本领域技术人员可使用本领域公知的方法如 X 射线衍射, 明确地辨别所述“*A*”和“*B*”异构体形式。分离方法在下文中详细描述。

下文中, 术语“*M.P.*”指熔点, “*DIPE*”指二异丙基醚, “*DMF*”指 *N,N*-二甲基甲酰胺, “*THF*”指四氢呋喃, “*EtOAc*”指乙酸乙酯, “*DCM*”指二氯甲烷。

A. 中间体的制备

实施例 A1

中间体 1 的制备

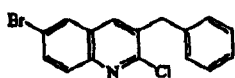


在室温下, 将苯丙酰氯(0.488 mol)滴加到 4-溴苯胺(0.407 mol)的

Et₃N (70ml)和 DCM (700ml)溶液中, 所得混合物在室温下搅拌过夜。将混合物倒入水和浓 NH₄OH 中, 用 DCM 萃取。将有机层干燥 (MgSO₄)、过滤, 蒸发溶剂。残余物在二乙醚中结晶。残余物(119.67g)用 DCM 吸收, 用 1N HCl 洗涤。将有机层干燥(MgSO₄)、过滤, 蒸发溶剂, 得 107.67g 中间体 1 (87%)。

实施例 A2

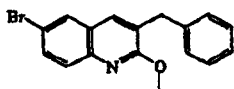
中间体 2 的制备



在 10°C 下, 将三氯化磷(1.225 mol)滴加到 DCM (0.525 mol)中。然后在室温下加入中间体 1 (0.175 mol)。将所得混合物在 80°C 下搅拌过夜, 倒在冰上, 用 DCM 萃取。将有机层干燥(MgSO₄)、过滤, 蒸发溶剂。得 77.62 g 中间体 2 (67%), 此产物不经进一步纯化即使用。

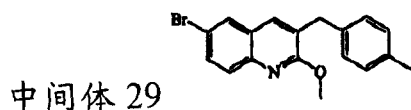
实施例 A3

a) 中间体 3 的制备

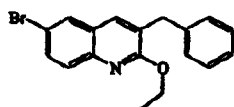


将中间体 2 (0.233 mol, 30% MeONa 的 MeOH 溶液(222.32 ml)中)与 MeOH (776 ml)的混合物搅拌回流过夜, 然后倒在冰上, 用 DCM 萃取。将有机层分离、干燥(MgSO₄)、过滤, 蒸发溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(洗脱剂: DCM/环己烷 20/80, 然后 100/0; 20-45μm)纯化。收集纯级分, 蒸发溶剂, 得 25g 中间体 3 (33%)。

以下中间体按上述方法制备。



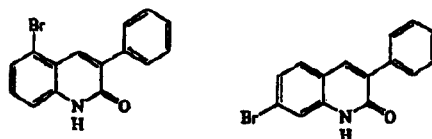
b) 中间体 4 的制备



将中间体 2 (0.045 mol, 21% EtONa 的 EtOH 溶液(50 ml)中)与 EtOH (150 ml)的混合物搅拌回流 12 小时。将所得混合物倒在冰上,用 DCM 萃取。将有机层分离、干燥(MgSO₄)、过滤,蒸发溶剂,得 15.2 g 中间体 4 (98%)。

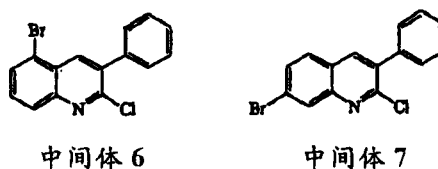
实施例 A4

a) 中间体 5 的制备



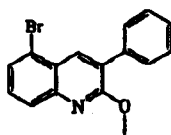
在室温下,将氯化铝(1.31 mol)加入到 *N*-(3-溴苯基)- α -(苯基亚甲基)苯乙酰胺(0.1311 mol)在氯苯(500 ml)中的混合物中。将所得混合物搅拌回流 3 小时,然后冷却至室温,倒入冰水中,过滤。滤液用 H₂O 洗涤,然后用环己烷洗涤,干燥,得 35.5 g 中间体 5 (95%)。

b) 中间体 6 和中间体 7 的制备



将中间体 5 (0.2815 mol)在三氯化磷(320 ml)中的混合物搅拌回流 1 小时,然后冷却至室温,蒸发溶剂至干。残余物用 H₂O 吸收。所得混合物用 DCM 萃取。将有机层分离、干燥(MgSO₄)、过滤,蒸发溶剂至干。残余物(58.2 g)通过硅胶柱色谱(洗脱剂: 甲苯/环己烷 80/20; 15-35 μ m)纯化。收集到两种级分,蒸发溶剂,得 21 g 中间体 6 和 34.5 g 中间体 7。

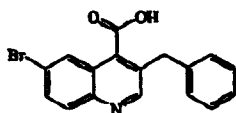
c) 中间体 8 的制备



将中间体 6 (0.0659 mol, 30% MeONa 的 MeOH 溶液(0.329 mol)中) 在 MeOH (300 ml)中的混合物搅拌回流 2 天, 然后冷却至室温, 倒入冰水中, 过滤。滤液用 H₂O 洗涤, 干燥, 得 19 g 中间体 8 (92%)。

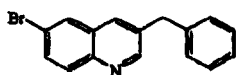
实施例 A5

a) 中间体 9 的制备



将 5-溴-1H-吲哚-2,3-二酮(0.28 mol)在 3N NaOH (650 ml)中的混合物在 80°C 下搅拌加热 30 分钟, 然后冷却至室温。加入苯丙醛(0.28 mol), 将所得混合物搅拌回流过夜。让混合物冷却至室温, 用 HOAc 酸化至 pH 5。滤出沉淀, 用 H₂O 洗涤, 干燥(真空), 得 50 g 中间体 9 (52%)。

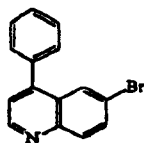
b) 中间体 10 的制备



将中间体 9 (0.035 mol)在 1,1'-氧双苯(100 ml)中的混合物在 300°C 下搅拌加热 8 小时, 然后让其冷却至室温。执行此程序四次。合并四份混合物, 然后通过硅胶柱色谱(洗脱剂: DCM/MeOH 100/0, 然后 99/1) 纯化。收集纯级分, 蒸发溶剂, 得 25.6 g 中间体 10 (61%)。

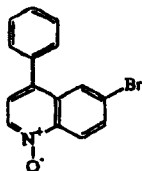
实施例 A6

a) 中间体 11 的制备



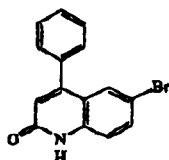
将 HCl/二乙醚(30 ml)加入到 4-溴苯胺(0.139 mol)的 EtOH(250 ml)溶液中, 搅拌所得混合物 30 分钟。加入六水氯化铁(0.237 mol), 然后加入氯化锌(0.014 mol), 将混合物在 80°C 下搅拌 30 分钟。加入 3-氯-1-苯基-1-丙酮(0.146 mol), 将混合物在 80°C 下搅拌一夜。将混合物倒入水中, 用 EtOAc 萃取。有机层用水洗涤, 然后用 10% K₂CO₃ 洗涤, 干燥(MgSO₄)、过滤, 蒸发。残余物(25 g)通过硅胶柱色谱(洗脱剂: DCM/MeOH 100/0, 然后 97/3)(35-70μm)纯化。收集纯级分, 蒸发, 得到 17.5g 中间体 11 (44%)。

b) 中间体 12 的制备



在室温下, 将 3-氯过苯甲酸(0.12 mol)分批加入到中间体 11 (0.0598 mol)的 DCM (200 ml)溶液中, 所得混合物在室温下搅拌一夜。加入 10% K₂CO₃, 倾析有机层, 干燥(MgSO₄)、过滤, 蒸发, 至剩下 150 ml 体积的中间体 12。

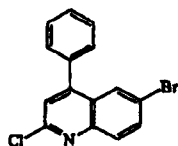
c) 中间体 13 的制备



在室温下, 将 4-甲基苯磺酰氯(0.075 mol)分批加入到中间体 12 (0.0598 mol, 10% K₂CO₃ 溶液(150 ml)中)与 DCM (150ml)中, 所得混合

物在室温下搅拌一夜。加入二乙醚，过滤。沉淀用二乙醚洗涤，蒸发至干，得 14 g 中间体 13 (78%)。

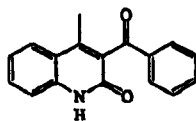
d) 中间体 14 的制备



将中间体 13 (0.047 mol)在三氯化磷(150 ml)中的混合物搅拌回流 48 小时。蒸发混合物，残余物吸收到 NH_4OH 中，用 DCM 萃取。将有机层干燥(MgSO_4)、过滤，蒸发，得 13 g 中间体 14 (87%)

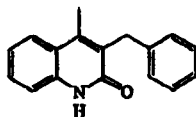
实施例 A7

a) 中间体 15 的制备



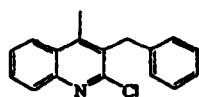
将 1-(2-氨基苯基)乙酮(0.37 mol)与 β -氧代苯丙酸乙酯(1.48 mol)的混合物在 180°C 下搅拌过夜。使混合物变至室温。滤出沉淀，用二乙醚洗涤，干燥。残余物在 DIPE 中结晶。滤出沉淀，干燥，得 56.6 g 中间体 15 (58%)。

b) 中间体 16 的制备



将中间体 15 (0.076 mol)和胍(0.76 mol)在 1,2-乙二醇(240 ml)中的混合物在 100°C 下搅拌 1 小时。加入 KOH (0.266 mol)。所得混合物在 180°C 下搅拌过夜。加入 H_2O 。将混合物酸化，用 DCM 萃取。将有机层分离、干燥(MgSO_4)、过滤，蒸发溶剂。残余物(12.05 g)在 DIPE 中结晶。滤出沉淀，干燥，得 4.74 g 中间体 16。

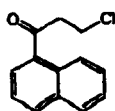
c) 中间体 17 的制备



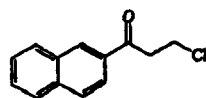
在 80°C 下, 将三氯化磷(0.057 mol)慢慢加入到中间体 16 (0.019 mol) 和氯化苄基三乙基铵(0.0532 mol)在乙腈(50 ml)中的混合物中。将所得混合物搅拌过夜。蒸发溶剂。将混合物倒入冰和 10% Na₂CO₃ 中, 用 DCM 萃取。将有机层分离、干燥(MgSO₄)、过滤, 蒸发溶剂, 得 4.08 g 中间体 17。

实施例 A8

a) 中间体 18 和中间体 19 的制备



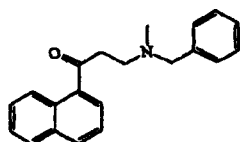
中间体 18



中间体 19

将氯化铝(0.257 mol)和 3-氯丙酰氯(0.234 mol)在 1,2-二氯乙烷(100 ml)中的混合物在 0°C 下搅拌。加入萘(0.234 mol)的 1,2-二氯乙烷(100 ml)溶液。将所得混合物在 0°C 下搅拌 1 小时后, 倒入冰水中。将有机层分离、干燥(MgSO₄)、过滤, 蒸发溶剂。残余物(56 g)通过硅胶柱色谱(洗脱剂: 环己烷/DCM 60/40; 20-45μm)纯化。收集到两种级分, 蒸发溶剂, 得 2 个级分, 31g 的级分 1 (为中间体 18 (61%))和 14 g 的级分 2。将级分 2 吸收到 DIPE 中, 然后过滤所得的沉淀, 干燥, 得 8.2 g 中间体 19。

b) 中间体 20 的制备

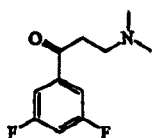


将中间体 18 (0.0137 mol)、N-甲基苄甲胺(0.015 mol)和 K₂CO₃ (2 g) 在乙腈(100 ml)中的混合物在 80°C 下搅拌 2 小时。加入 H₂O。用 DCM

萃取混合物。将有机层分离、干燥(MgSO₄)、过滤，蒸发溶剂，得 4.2 g 中间体 20 (100%)。

实施例 A9

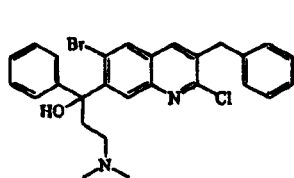
中间体 21 的制备



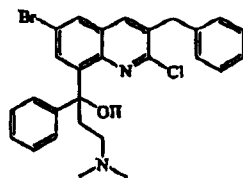
将 1-(3,5-二氟苯基)乙酮(0.013 mol)、甲醛(0.05 mol)和盐酸 *N*-甲基甲胺(0.052 mol)(浓 HCl (0.1 ml)中)在 EtOH (20 ml)中的混合物在 80°C 下搅拌 20 小时,然后冷却至室温。蒸发溶剂至干。残余物吸收到 3N HCl 中。混合物用二乙醚洗涤,用 K₂CO₃ 碱化后用二乙醚萃取。将有机层分离、干燥(MgSO₄)、过滤,蒸发溶剂,得 2 g 中间体 21。

实施例 A10

a) 中间体 22 和中间体 23 的制备



中间体 22

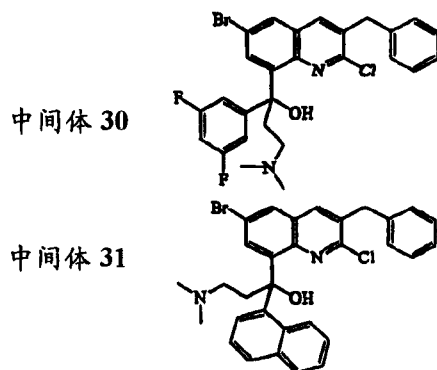


中间体 23

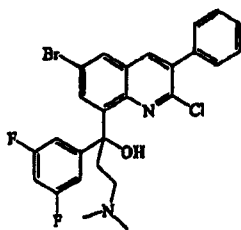
在 -10°C、N₂ 流下,将 1.6M 丁基锂(0.12 mol)滴加到 2,2,6,6-四甲基哌啶(0.12 mol)的 THF (200 ml)溶液中。将所得混合物在 -10°C 下搅拌 20 分钟,然后冷却至 -70°C。加入中间体 2 (0.1 mol)在 THF (100 ml)中的混合物。将所得混合物在 -70°C 下搅拌 45 分钟。加入 3-(二甲氨基)-1-苯基-1-丙酮(0.1 mol)的 THF (100 ml)溶液。将所得混合物在 -70°C 下搅拌 1 小时,将其温度变为 -50°C,进行水解。在 -50°C 下加入 H₂O (100 ml)。将混合物在室温下搅拌 30 分钟,用 EtOAc 萃取。将有机层分离、干燥(MgSO₄)、过滤,蒸发溶剂。残余物吸收到 EtOAc 中。滤出沉淀,用 EtOAc 和二乙醚洗涤,真空干燥,得 4 g 中间体 23 (8%)。蒸发母液

层。残余物(26g)通过硅胶柱色谱(洗脱剂: DCM/MeOH/NH₄OH 97/3/0.1; 15-40 μ m)纯化。收集所需的级分, 蒸发溶剂。残余物在二乙醚中结晶。滤出沉淀, 干燥, 得 1g 中间体 22。

以下中间体按上述方法制备。

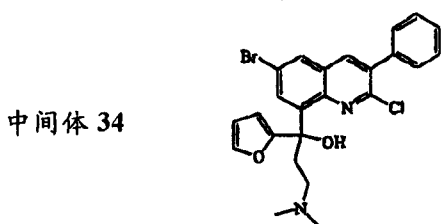
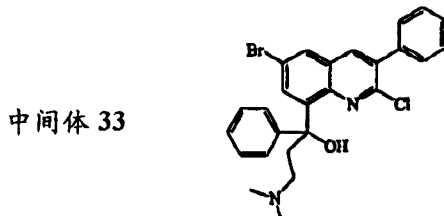
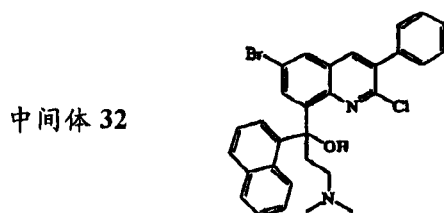


b) 中间体 24 的制备

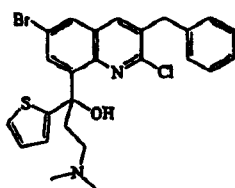


在-20 $^{\circ}$ C、N₂流下, 将 1.6M 丁基锂(0.0094 mol)滴加到 2,2,6,6-四甲基哌啶(0.0094 mol)的 THF (20 ml)溶液中。将所得混合物在-20 $^{\circ}$ C 下搅拌 20 分钟, 然后冷却至-70 $^{\circ}$ C。加入 6-溴-2-氯-3-苯基喹啉(0.0062 mol)的 THF (40 ml)溶液。将所得混合物在-70 $^{\circ}$ C 下搅拌 1 小时。加入中间体 21 (0.0094 mol)的 THF (25 ml)溶液。将所得混合物从-70 $^{\circ}$ C 至室温搅拌 18 小时。加入 H₂O 和 EtOAc。有机层用饱和 NaCl 溶液洗涤, 干燥 (MgSO₄)、过滤, 蒸发溶剂。残余物(4.3 g)通过硅胶柱色谱(洗脱剂: DCM/MeOH/NH₄OH 97/3/0.1; 10 μ m)纯化。收集纯级分, 蒸发溶剂, 得 0.77 g 中间体 24 (23%)。

以下中间体按上述方法制备。

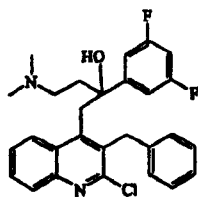


c) 中间体 28 的制备



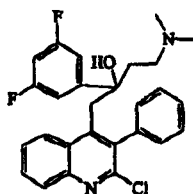
在 -10°C 、 N_2 流下，将1.6M丁基锂(0.029 mol)加入到*N*-丙基-1-丙胺(0.029 mol)的THF (50 ml)溶液中。将所得混合物搅拌20分钟，然后冷却至 -70°C 。加入中间体2 (0.024 mol)的THF (30 ml)溶液。将所得混合物在 -70°C 下搅拌1小时。加入3-(二甲氨基)-1-(2-噻吩基)-1-丙酮(0.029 mol)的THF (20 ml)溶液。将所得混合物在 -70°C 下搅拌1小时，然后将其温度变为 -20°C ，用EtOAc萃取。将有机层分离、干燥(MgSO_4)、过滤，蒸发溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(洗脱剂： $\text{DCM}/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 96/4/0.1; 20-45 μm)纯化。收集纯级分，蒸发溶剂。残余物(4.65 g)在DIPE中结晶。滤出沉淀，干燥，得2.7 g 中间体28 (M.P.: 168°C)。蒸发母液层，又得1.7g 中间体28。

d) 中间体 25 的制备



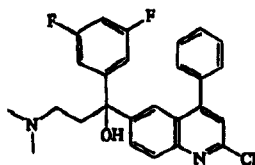
在 -20°C 、 N_2 流下，将 1.6M 丁基锂(0.0112 mol)滴加到 *N*-(1-甲基乙基)-2-丙胺(0.0112 mol)的 THF (20 ml)溶液中。将所得混合物在 -20°C 下搅拌 30 分钟，然后冷却至 -70°C 。加入中间体 17 (0.0094 mol)的 THF 20 ml)溶液。将所得混合物搅拌 45 分钟。加入中间体 21 (0.0112 mol)的 THF (10 ml)溶液。将所得混合物在 -70°C 下搅拌 2 小时，倒入 -30°C H_2O 中，用 EtOAc 萃取。将有机层分离、干燥(MgSO_4)、过滤，蒸发溶剂。残余物(4 g)通过硅胶柱色谱(洗脱剂: DCM/MeOH 98/2; 15-40 μm)纯化。收集纯级分，蒸发溶剂。残余物(3 g)在 DIPE 中结晶。滤出沉淀，干燥，得 1.94 g 中间体 25 (43%) (M.P.: 140°C)。

e) 中间体 26 的制备



在 -30°C 、 N_2 流下，将 1.6M 丁基锂(0.013 mol)滴加到 *N*-(1-甲基乙基)-2-丙胺(0.013 mol)的 THF (20 ml)溶液中。将所得混合物在 -20°C 下搅拌 30 分钟，然后冷却至 -70°C 。加入 2-氯-4-甲基-3-苯基喹啉(0.011 mol)的 THF (20 ml)溶液。将所得混合物搅拌 45 分钟。加入中间体 21 (0.013 mol)的 THF (10 ml)溶液。将所得混合物在 -70°C 下搅拌 2 小时，倒入 H_2O 中，用 EtOAc 萃取。将有机层分离、干燥(MgSO_4)、过滤，蒸发溶剂。残余物(5 g)通过硅胶柱色谱(洗脱剂: DCM/MeOH 98/2; 15-40 μm)纯化。收集纯级分，蒸发溶剂，得 4 g 中间体 26 (78%)。

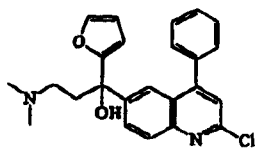
f) 中间体 27 的制备



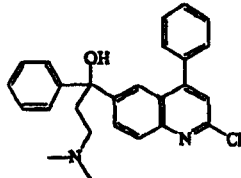
在 -70°C 、 N_2 流下，将1.6M丁基锂(0.0075 mol, 己烷中)滴加到中间体 14 (0.0062 mol)在THF (20 ml)中的混合物中。将所得混合物在 -70°C 下搅拌1小时。在 -70°C 下加入中间体 21 (0.0075 mol)的THF (10 ml)溶液。将所得混合物从 -70°C 搅拌到室温，然后再搅拌18小时。加入 H_2O 。用EtOAc萃取混合物。有机层用饱和NaCl溶液洗涤，干燥(MgSO_4)、过滤，蒸发溶剂。残余物(3 g)通过硅胶柱色谱(洗脱剂： $\text{DCM}/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0.1; 15-40 μm)纯化。收集纯级分，蒸发溶剂，得1.1 g 中间体 27 (39%)。

以下中间体按上述方法制备。

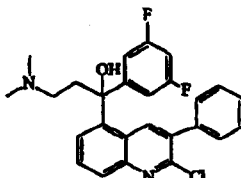
中间体 35



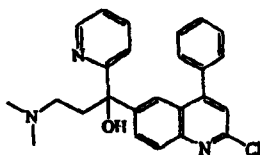
中间体 36



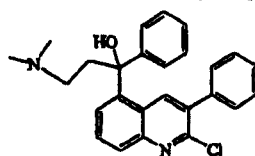
中间体 37



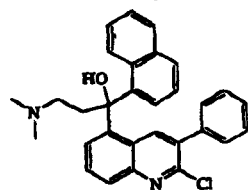
中间体 38



中间体 39



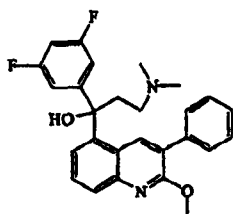
中间体 40



B. 最终化合物的制备

实施例 B1

a) 化合物 1 的制备

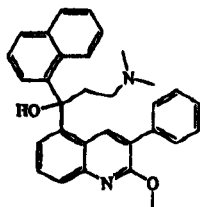


在 -70°C 、 N_2 流下，将 1.6M 丁基锂(0.0019 mol)滴加到中间体 8 (0.0016 mol)在 THF (5 ml)中的混合物中。将所得混合物在 -70°C 下搅拌 1 小时。加入中间体 21 (0.0019 mol)的 THF (2 ml)溶液。加入 H_2O 。用 DCM 萃取混合物。将有机层分离，干燥(MgSO_4)、过滤，蒸发溶剂。

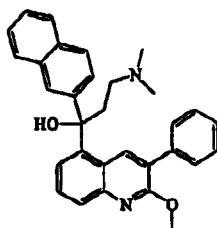
残余物通过硅胶柱色谱(洗脱剂: DCM/MeOH/NH₄OH 98/2/0.1; 10 μ m)纯化。收集纯级分, 蒸发溶剂, 得 0.2 g 化合物 1 (28%, MH⁺: 449)。

以下最终化合物按上述方法制备。

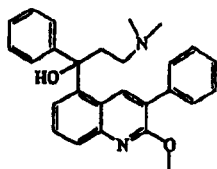
化合物 18 (MH⁺: 463)



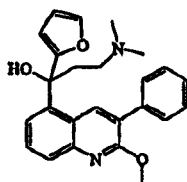
化合物 19 (MH⁺: 463)



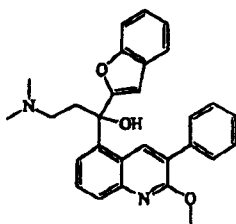
化合物 20 (M.P.: 173°C)



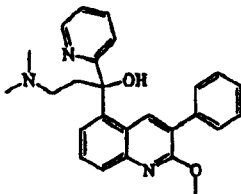
化合物 21 (MH⁺: 403)



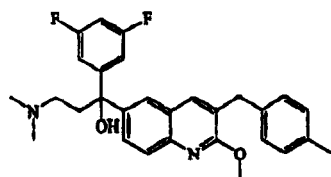
化合物 22 (MH⁺: 453)



化合物 23 (MH⁺: 414)



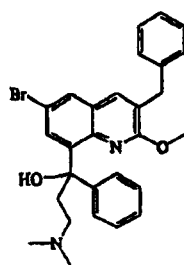
b) 化合物 2 的制备



在 -20°C 、 N_2 流下，将丁基锂(0.0035 mol)滴加到 *N*-(1-甲基乙基)-2-丙胺(0.0034 mol)的 THF (10 ml)溶液中。将所得混合物在 -20°C 下搅拌 20 分钟，然后冷却至 -70°C 。加入中间体(0.0029 mol)的 THF (10 ml)溶液。将所得混合物在 -70°C 下搅拌 2 小时。在 -70°C 下加入中间体 21 (0.0032 mol)的 THF (10 ml)溶液。将所得混合物在 -70°C 下搅拌 3 小时，倒入冰水中，用 DCM 萃取。将有机层分离、干燥(MgSO_4)、过滤，蒸发溶剂。残余物(1.4 g)通过硅胶柱色谱(洗脱剂: DCM/MeOH/ NH_4OH 99/1/0.1; 15-40 μm)纯化。收集所需的级分，蒸发溶剂。残余物(0.968 g)通过硅胶柱色谱(洗脱剂: DCM/MeOH/ NH_4OH 98/2/0.2; 15-40 μm)纯化。收集纯级分，蒸发溶剂。将残余物干燥，得 0.151g 化合物 2 (11%, 油)。

实施例 B2

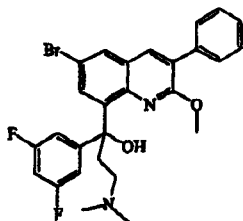
a) 化合物 3 的制备



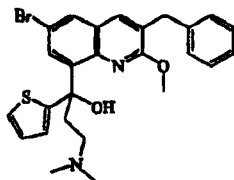
在室温下，将 30% MeONa 溶液(2 ml)加入到中间体 23 (0.002 mol)在 MeOH (2ml)中的混合物中。将所得混合物搅拌回流过夜，倒在冰上，用 DCM 萃取。将有机层分离、干燥(MgSO_4)、过滤，蒸发溶剂。残余物(0.62 g)通过硅胶柱色谱(洗脱剂: DCM/MeOH/ NH_4OH 95/5/0.5; 15-40 μm)纯化。收集纯级分，蒸发溶剂。所得残余物(0.39 g)在 DIPE 中结晶。滤出沉淀，干燥，得 0.15 g 化合物 3 (M.P.: 66°C)。

以下最终化合物按上述方法制备。

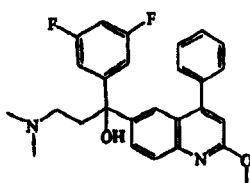
化合物 12 (M.P.: 170°C)



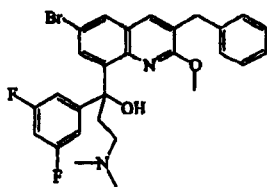
化合物 15 (M.P.: 138°C)



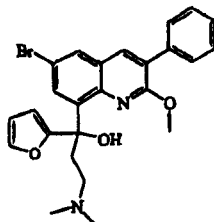
化合物 24 (M.P.: 215°C)
为乙二酸盐(1:1)



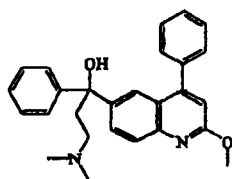
化合物 25 (M.P.: 160°C)

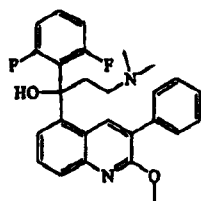
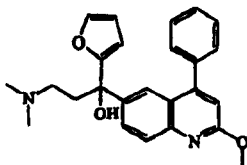
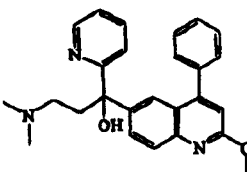


化合物 26 (M.P.: 60°C)

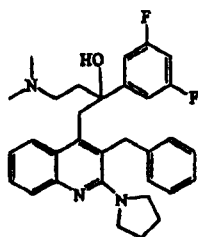


化合物 27 (M.P.: 144°C)



化合物 28 (MH⁺: 449)化合物 29 (MH⁺: 403)化合物 30 (M.P.: 132°C)
为乙二酸盐(1:1)

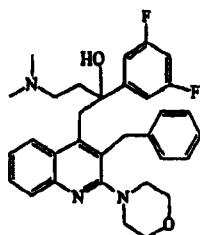
b) 化合物 4 的制备



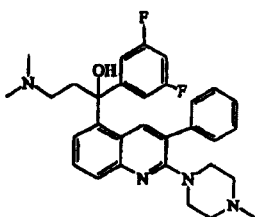
将中间体 25 (0.0004 mol)和吡咯烷(0.0021 mol)的混合物在 90°C 下搅拌过夜, 然后倒入 H₂O 中, 用 DCM 萃取。将有机层分离、干燥 (MgSO₄)、过滤, 蒸发溶剂。残余物(0.18 g)通过硅胶柱色谱(洗脱剂: DCM/MeOH/NH₄OH 98/2/0.1; 10μm)纯化。收集所需的级分, 蒸发溶剂, 得 0.043g 化合物 4 (20%, MH⁺: 516)。

以下最终化合物按上述方法制备。

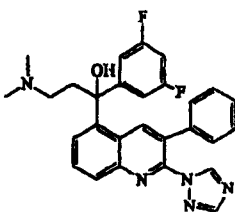
化合物 31 (MH⁺: 532)



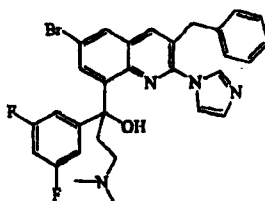
化合物 32 (M.P.: 152°C)
为乙二酸盐(1:2)



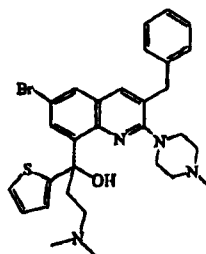
化合物 33 (M.P.: 198°C)



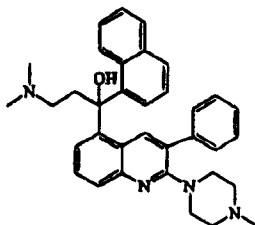
化合物 34 (M.P.: 195°C)



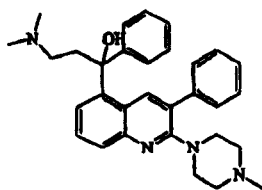
化合物 35 (MH⁺: 579)



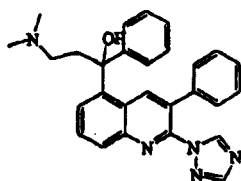
化合物 36 (M.P.: 158°C)
为乙二酸盐(1:3)



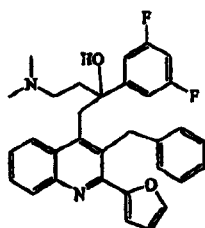
化合物 37 (M.P.: 166°C)



化合物 38 (M.P.: 188°C)



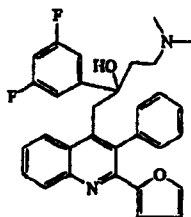
c) 化合物 5 的制备



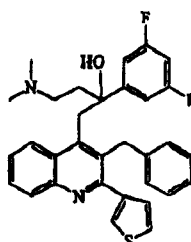
将中间体 25、2-咪喃基硼酸(0.0012 mol)、四(三苯基磷)合钨(0.0013 mol)和 2M Na₂CO₃ 溶液(0.002 mol)在二甲醚(7 ml)中的混合物在 90°C 下搅拌过夜, 然后倒入 H₂O 中, 用 DCM 萃取。将有机层分离、干燥 (MgSO₄)、过滤, 蒸发溶剂。残余物(0.2 g)通过硅胶柱色谱(洗脱剂: DCM/MeOH 95/5; 15-40 μ m)纯化。收集纯级分, 蒸发溶剂。残余物(0.12 g)通过硅胶柱色谱(洗脱剂: DCM/MeOH/NH₄OH 99/1/0.1; 20 μ m)纯化。收集纯级分, 蒸发溶剂, 得 0.06g 化合物 5 (28%, M.P.: 130°C)。

以下最终化合物按上述方法制备。

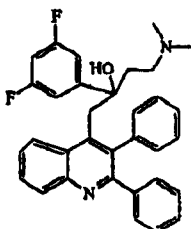
化合物 39 (M.P.: 136°C)



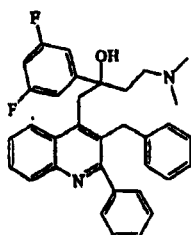
化合物 40 (M.P.: 173°C)



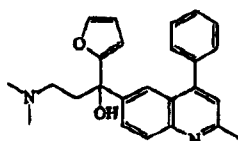
化合物 41 (M.P.: 173°C)



化合物 42 (M.P.: 188°C)



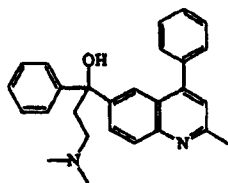
d) 化合物 6 的制备



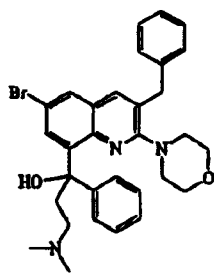
将中间体 35 (0.0005 mol)、甲基硼酸(0.0011 mol)、四(三苯基膦)合钨(0.0005 mol)和 2M K_2CO_3 溶液(0.0028 mol)在二甲醚(7 ml)和 MeOH (3 ml)中的混合物在 100°C 下搅拌 24 小时, 然后冷却至室温。加入 H_2O 。用 EtOAc 萃取混合物。有机层用饱和 NaCl 溶液洗涤, 干燥($MgSO_4$)、过滤, 蒸发溶剂。残余物(0.19 g)通过硅胶柱色谱(洗脱剂: DCM/MeOH/ NH_4OH 95/5/0.1; 10 μ m)纯化。收集纯级分, 蒸发溶剂, 得 0.06 g 化合物 6 (28%, MH^+ : 387, 油)。

以下最终化合物按上述方法制备。

化合物 43 (MH⁺: 397)



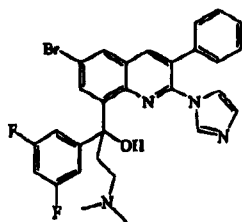
e) 化合物 7 的制备



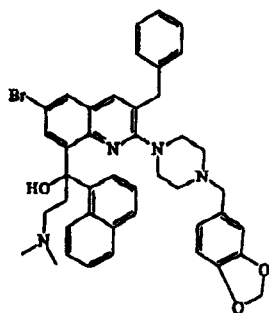
将中间体 23 (0.0019 mol)、吗啉(0.0021 mol)和 K₂CO₃ (0.3 g)在乙腈(10 ml)中的混合物搅拌回流过夜，倒在冰上，用 DCM 萃取。将有机层分离、干燥(MgSO₄)、过滤，蒸发溶剂。残余物(0.58 g)通过硅胶柱色谱(洗脱剂：DCM/MeOH/NH₄OH 95/5/0.1-94/6/0.5；15-40 μ m)纯化。收集所需的级分，蒸发溶剂。所得残余物(0.04 g)在 DIPE 中结晶。滤出沉淀，干燥，得 0.023 g 化合物 7 (M.P.: 70°C)。

以下最终化合物按上述方法制备。

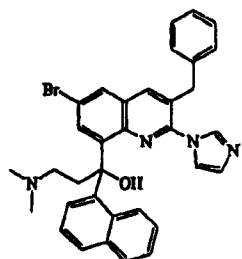
化合物 44 (M.P.: 136°C)



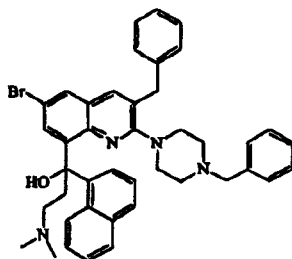
化合物 45 (MH+: 743)



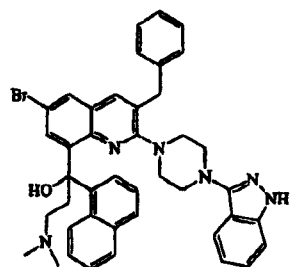
化合物 46 (M.P.: 200°C)



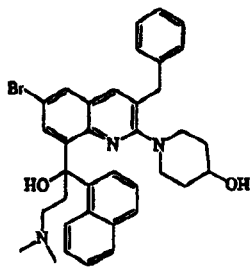
化合物 47 (MH+: 699)



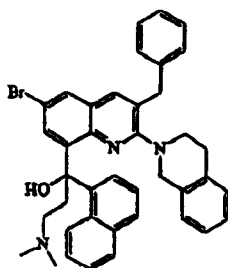
化合物 48 (MH+: 725)



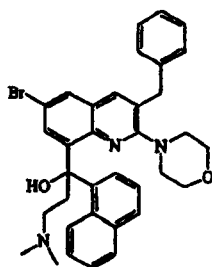
化合物 49 (MH+: 624)



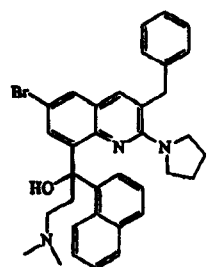
化合物 50 (MH+: 656)



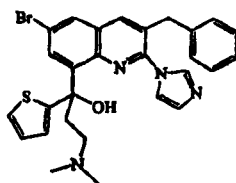
化合物 51 (MH+: 610)



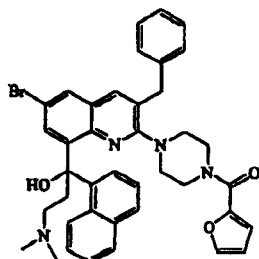
化合物 52 (MH+: 594)



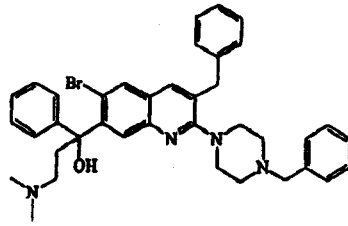
化合物 53 (M.P.: 163°C)



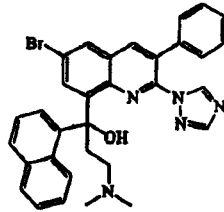
化合物 54 (MH+: 703)



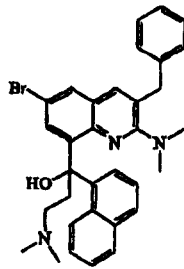
化合物 55 (MH+: 649)



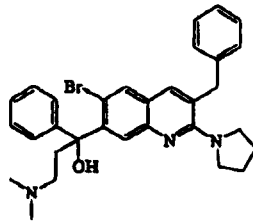
化合物 56 (M.P.: 167)



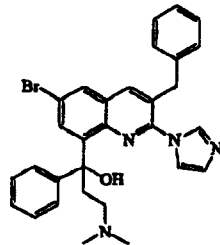
化合物 57 (MH+: 568)



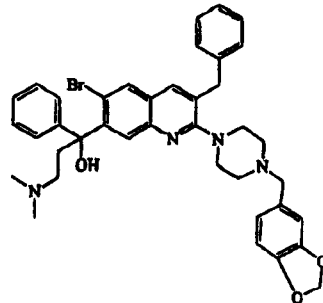
化合物 58 (MH+: 544)



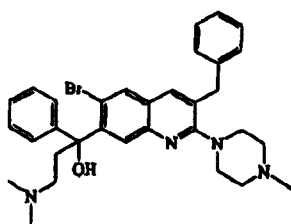
化合物 59 (MH+: 541)



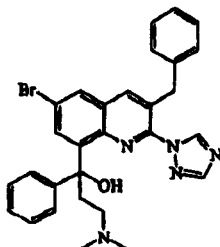
化合物 60 (MH+: 693)



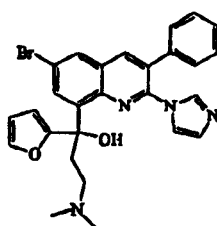
化合物 61 (MH+: 573)



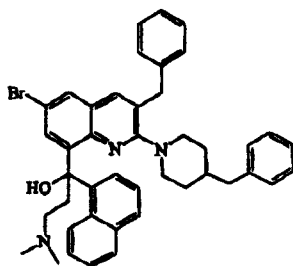
化合物 62 (M.P.: 149°C)



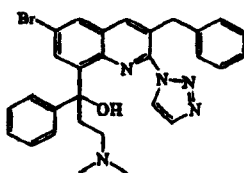
化合物 63 (M.P.: 127°C)



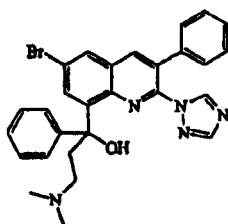
化合物 64 (MH+: 698)



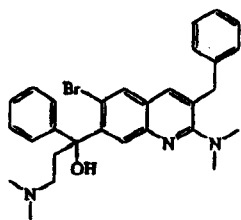
化合物 65 (MH+: 542)



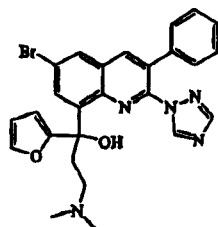
化合物 66 (M.P.: 129°C)



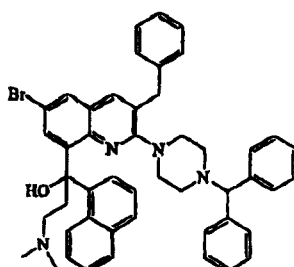
化合物 67 (MH+: 518)



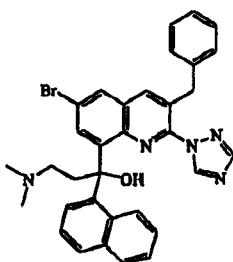
化合物 68 (M.P.: 141°C)



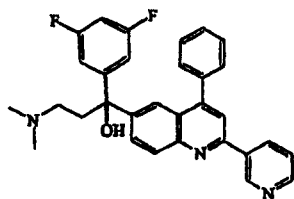
化合物 69 (MH+: 775)



化合物 70 (M.P.: 217°C)



f) 化合物 8 的制备

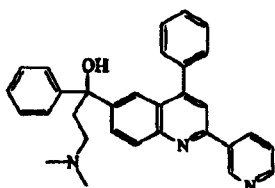


在 100°C、N₂ 流下，将中间体 27 (0.0005 mol)、3-(1,3,2-二氧杂硼杂环己烷-2-基)吡啶(0.0008 mol)、四(三苯基膦)合钨(0.0005 mol)和 2M K₂CO₃ 溶液(0.0027 mol)在二甲醚(7ml)和 MeOH (3ml)中的混合物搅拌 18 小时，然后冷却至室温。加入 H₂O。用 EtOAc 萃取混合物。有机层用饱和 NaCl 溶液洗涤，干燥(MgSO₄)、过滤，蒸发溶剂。残余物(0.34 g)吸收到 2-丙酮(6 ml)中。加入草酸。搅拌混合物。滤出沉淀，在 60°C

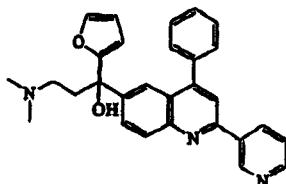
下真空干燥, 得 0.29 g 化合物 8, 为乙二酸盐(1:2) (80%, M.P.: 151°C)。

以下最终化合物按上述方法制备。

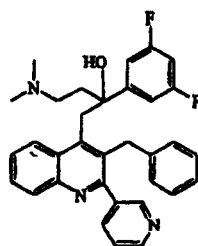
化合物 71 (MH+: 460)



化合物 72 (MH+: 450)

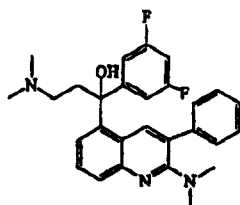


g) 化合物 9 的制备



将中间体 25 (0.0004 mol)、3-(1,3,2-二氧杂硼杂环己烷-2-基)吡啶 (0.0012 mol)、四(三苯基膦)合钯(0.00004 mol)和 2M Na₂CO₃ 溶液(0.002 mol)在二甲醚(6 ml)中的混合物在 90°C 下搅拌过夜, 倒入 H₂O 中, 用 DCM 萃取。将有机层分离、干燥(MgSO₄)、过滤, 蒸发溶剂。残余物 (0.33 g)通过硅胶柱色谱(洗脱剂: DCM/MeOH/NH₄OH 97/3/0.1; 20μm)纯化。收集所需的级分, 蒸发溶剂, 得 0.03 g 化合物 9 (14%, M.P.: 164°C)。

h) 化合物 10 的制备

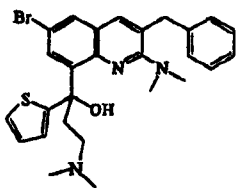


将中间体 37 (0.0007 mol)在 *N*-甲基甲胺(10 ml)和乙腈(10 ml)中的

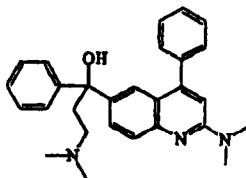
混合物在 90°C 下搅拌 12 小时，倒入 H₂O/K₂CO₃ 中，用 DCM 萃取。将有机层分离、干燥(MgSO₄)、过滤，蒸发溶剂。所得级分(0.25 g)在 90°C 下搅拌 72 小时，通过 kromasil 柱色谱(洗脱剂: DCM/MeOH 99/1; 10μm)纯化。收集所需产物级分，蒸发溶剂。将残余物(0.08 g)溶于草酸/2-丙醇中，转化成乙二酸盐(1:2.5)。滤出沉淀，干燥，得 0.07 g 化合物 10 (14%, M.P.: 136°C)。

以下最终化合物按上述方法制备。

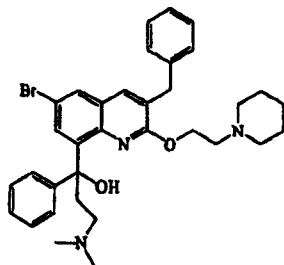
化合物 73 (MH⁺: 524)



化合物 74 (MH⁺: 426)



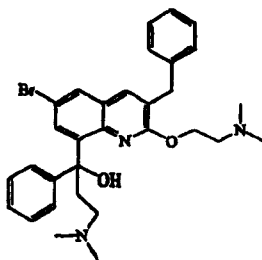
i) 化合物 11 的制备



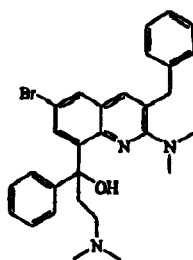
将 KOH (0.0011 mol) 在 1-吡啶乙醇(2 ml)的混合物在 80°C 下搅拌，直到 KOH 消失。加入中间体 23 (0.0009 mol)。将所得混合物在 80°C 下搅拌过夜，倒在冰上，用 DCM 萃取。将有机层分离、干燥(MgSO₄)、过滤，蒸发溶剂。残余物(2.49 g)在 DIPE 中结晶。滤出沉淀，干燥，得 0.308 g 化合物 11 (M.P.: 131°C)。

以下最终化合物按上述方法制备。

化合物 75 (M.P.: 141°C)



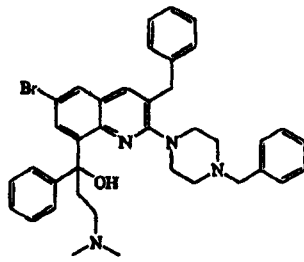
j) 化合物 78 的制备



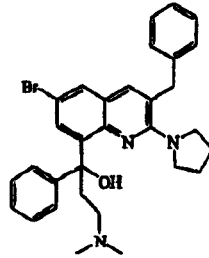
将中间体 23 (0.000137 mol)、*N*-甲基甲胺(0.000412 mol, 3 当量)和 K_2CO_3 (3 当量)在乙腈(2 ml)中的混合物在 80°C 下搅拌 12 小时, 倒入 H_2O 中, 用 DCM 萃取。将有机层分离、干燥($MgSO_4$)、过滤, 蒸发溶剂。所得级分通过硅胶柱色谱纯化, 收集所需的产物级分, 蒸发溶剂, 得 0.07 g 化合物 78 (54.79%, MH^+ : 518)。

以下最终化合物按上述方法制备。

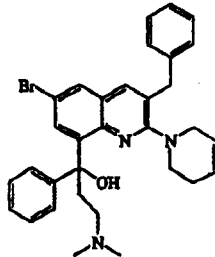
化合物 79 (MH+: 649)



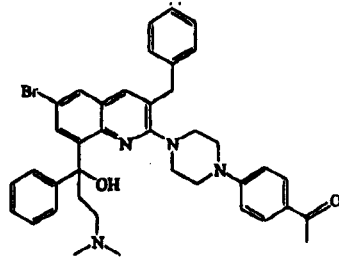
化合物 80 (MH+: 544)



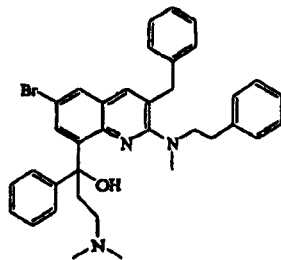
化合物 81 (MH+: 556)



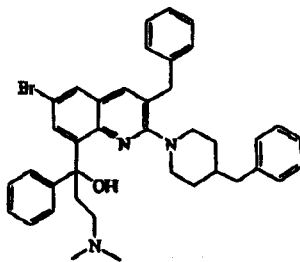
化合物 82 (MH+: 677)



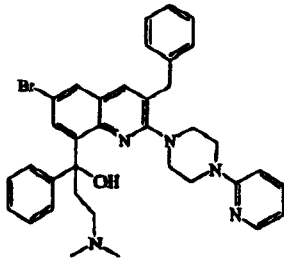
化合物 83 (MH+: 608)



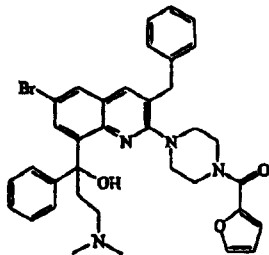
化合物 84 (MH+: 648)



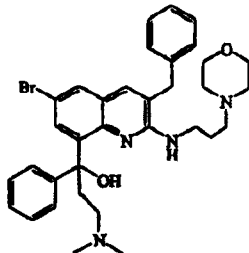
化合物 85 (MH+: 636)



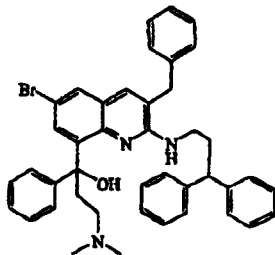
化合物 86 (MH+: 653)



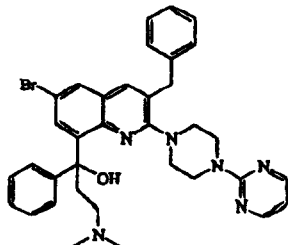
化合物 87 (MH+: 617)



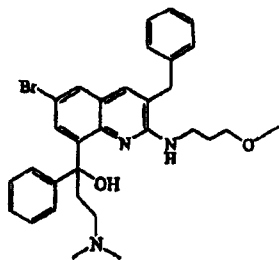
化合物 88 (MH+: 684)



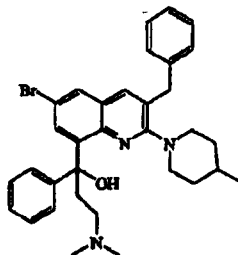
化合物 89 (MH+: 637)



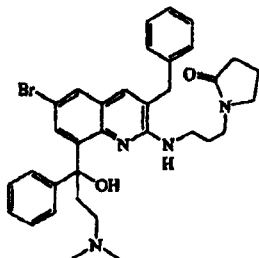
化合物 90 (MH+: 562)



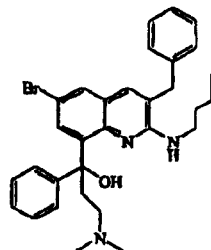
化合物 91 (MH+: 572)



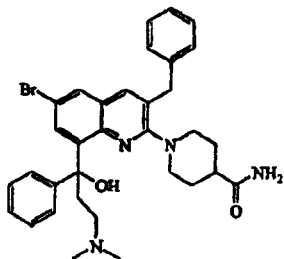
化合物 92 (MH+: 615)



化合物 93 (MH+: 546)

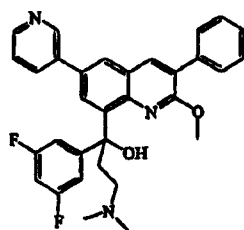


化合物 94 (MH+: 601)



实施例 B3

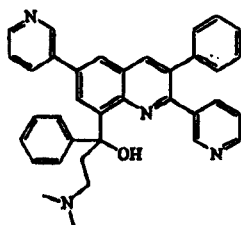
a) 化合物 13 的制备



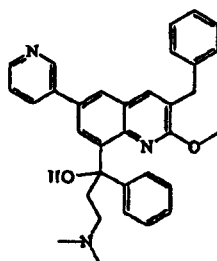
在 100°C、N₂ 流下，将化合物 12 (0.0003 mol)、3-(1,3,2-二氧杂硼杂环己烷-2-基)吡啶(0.0006 mol)、四(三苯基膦)合钨(0.00003 mol)和 2M K₂CO₃ 溶液(0.0015 mol)在二甲醚(6 ml)和 MeOH (2 ml)中的混合物搅拌 18 小时，然后冷却至室温。加入 H₂O。用 EtOAc 萃取混合物。有机层用饱和 NaCl 溶液洗涤，干燥(MgSO₄)、过滤，蒸发溶剂。残余物(0.14 g)吸收到 2-丙酮(2 ml)中。加入草酸(2 当量)。将混合物搅拌 10 分钟。滤出沉淀，用 2-丙酮洗涤，在 70°C 下真空干燥，得 0.077 g 化合物 13，为乙二酸盐(1:1.5) (38%, M.P.: 156°C)。

以下最终化合物按上述方法制备。

化合物 76 (M.P.: 177°C)



b) 化合物 14 的制备

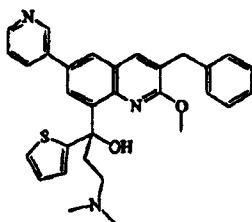


将化合物 3 (0.0003 mol)、四(三苯基膦)合钨(0.00003 mol)、2M Na₂CO₃ 溶液(0.0019 mol)和 3-(1,3,2-二氧杂硼杂环己烷-2-基)吡啶(0.0011 mol)在二甲醚(6 ml)的混合物在 100°C 下搅拌过夜，然后倒入

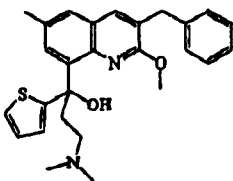
H₂O 中, 用 DCM 萃取。将有机层分离、干燥(MgSO₄)、过滤, 蒸发溶剂。残余物通过 kromasil 柱色谱(洗脱剂: 甲苯/2-丙醇/NH₄OH 80/20/1; 10 μ m)纯化。收集纯级分, 蒸发溶剂。残余物(0.1 g, 51%)在 DIPE/乙腈中结晶。滤出沉淀, 干燥, 得 0.057 g 化合物 14 (M.P.: 180°C)。

以下最终化合物按上述方法制备。

化合物 77 (M.P.: 199°C)



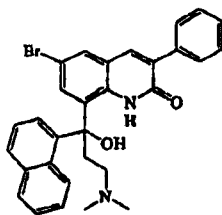
c) 化合物 16 的制备



将化合物 15 (0.0007 mol)、四(三苯基磷)合钼(0.00007 mol)和四甲基锡烷(0.0016 mol)在甲苯(6 ml)中的混合物搅拌回流过夜。加入 H₂O。用 DCM 萃取所得混合物。将有机层分离、干燥(MgSO₄)、过滤, 蒸发溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(洗脱剂: DCM/MeOH/NH₄OH 95/5/0.3; 20 μ m)纯化。收集纯级分, 蒸发溶剂, 得 0.038 g 化合物 16 (11%, MH⁺: 447)。

实施例 B4

化合物 17 的制备



将中间体 32 (0.0016 mol)在 6N HCl (5 ml)和 THF (10 ml)中的混合

物在 80°C 下搅拌 48 小时, 然后冷却至室温, 倒入 10% K_2CO_3 溶液中, 用 EtOAc 萃取。有机层用饱和 NaCl 溶液洗涤, 干燥($MgSO_4$)、过滤, 蒸发溶剂。残余物在二乙醚/2-丙酮中结晶。滤出沉淀, 干燥。将此级分的一部分(0.6 g 中的 0.3 g (44%))吸收到热 2-丙酮中。滤出沉淀, 干燥, 得 0.2 g 化合物 17 (15%, M.P.: 190°C)。

C. 分析方法

用 LCMS (液相色谱-质谱)记录化合物的质量。使用了如下所述的三种方法。数据在下表 1 中汇总。

LCMS-方法 1

在 Kromasil C18 柱(Interchim, Montluçon, 法国; 5 μm , 4.6 x 150 mm)上以 1 ml/分钟的流速进行 LCMS 分析(阳极方式电雾化电离, 从 100-900 原子质量单位(amu)扫描)。采用两种流动相(流动相 A: 30% 6.5mM 乙酸铵 + 40%乙腈 + 30%甲酸(2ml/); 流动相 B: 100%乙腈), 运行如下梯度条件: 100% A 1 分钟, 4 分钟内至 100% B, 100% B 5 分钟, 3 分钟内至 100% A, 用 100% A 重新平衡 2 分钟。

LCMS-方法 2

在 Kromasil C18 柱(Interchim, Montluçon, 法国; 3.5 μm , 4.6 x 100 mm)上以 0.8 ml/分钟的流速进行 LCMS 分析(阳极和阴极(脉冲)方式电雾化电离, 从 100-1000 amu 扫描)。采用两种流动相(流动相 A: 35% 6.5mM 乙酸铵 + 30%乙腈 + 35%甲酸(2ml/); 流动相 B: 100%乙腈), 运行如下梯度条件: 100% A 1 分钟, 4 分钟内至 100% B, 100% B 4 分钟(流速 1.2 ml/分钟), 3 分钟内至 100% A (流速 0.8 ml/分钟), 用 100% A 重新平衡 1.5 分钟。

LCMS-方法 3

在 Xterra MS C18 柱(Waters, Milord, 美国麻萨诸塞州; 5 μm 4.6 x 150 mm)上以 1 ml/分钟的流速进行 LCMS 分析(阳极方式电雾化电离, 从 100-900 amu 扫描)。采用两种流动相(流动相 A: 85% 6.5mM 乙酸铵 + 15%乙腈; 流动相 B: 20% 6.5mM 乙酸铵 + 80%乙腈), 运行如下梯度条件: 100% A 3 分钟, 5 分钟内至 100% B, 100% B 6 分钟(流速 1.2 ml/分钟), 3 分钟内至 100% A (流速 0.8 ml/分钟), 用 100% A 重新平衡 3 分钟。

表 1: LCMS 母峰

化合物 编号	LC/GC/MS 方法
1	1
4	3
6	2
16	2
18	1
19	1
21	1
22	1
23	1
28	1
29	1
31	1
35	1
43	3
45	2
47	2
48	2
49	2
50	2
51	2
52	2
54	2
55	1
57	2
58	1
59	1
60	1
61	1
64	2
65	1
67	1
69	2
71	3

72	3
73	1
74	3
78	1
79	1
80	1
81	1
82	1
83	1
84	1
85	1
86	1
87	1
88	1
89	1
90	1
91	1
92	1
93	1
94	1

D. 药理学实例

D.1. 测试化合物对结核分枝杆菌抗性的体外方法

用 100 μl Middlebrook (1x)肉汤培养基充满无菌的塑料平底 96 孔微量滴定板。随后，将化合物贮存液(10 x 试验终浓度)以 25 μl 的体积加入到微量滴定板 2 列的一系列重复试验孔中，以便评估化合物对细菌生长的作用。用定做的机器人系统(Zymark Corp. Hopkinton, 美国麻萨诸塞州)直接在微量滴定板的 2 列至 11 列进行连续五倍稀释。每进行 3 次稀释后更换移液管头，以使对高疏水性化合物的移液误差减至最低。每块微量滴定板中包括加入(1 列)和不加入(12 列)接种物的未处理对照样品。除 12 列外，向每列的 A 排至 H 排中加入 100 μl 的结核分枝杆菌(H37RV 株)(Middlebrook (1x)肉汤培养基中)，每孔约 5000 CFU。将相同体积的不加接种物的肉汤培养基加入到 12 列的 A 排至 H 排。在加湿气氛中(培养箱空气阀打开，连续通风)37 $^{\circ}\text{C}$ 下温育培养物 7 天。温育结束前一天即接种后第 6 天，将刃天青(1:5)以 20 μl 的体积

加入到所有各孔中，在 37°C 下再温育微量滴定板 24 小时。第 7 天，用荧光测定法对细菌生长进行定量。

在计算机控制的荧光计(Spectramax Gemini EM, Molecular Devices)中于 530 nm 激发波长和 590 nm 发射波长下读取荧光值。按照标准的方法计算化合物所达到的生长抑制百分率，计算 MIC 数据(表示 IC₉₀，单位为微克/ml)。

D.2. 测试化合物对耻垢分枝杆菌 ATCC607 株的抗细菌活性的体外方法

用 180 μ l 补充 0.25% BSA 的无菌去离子水充满无菌的塑料平底 96 孔微量滴定板。随后，将化合物贮存液(7.8 x 试验终浓度)以 45 μ l 的体积加入到微量滴定板 2 列的一系列重复试验孔中，以便评估化合物对细菌生长的作用。用定做的机器人系统(Zymark Corp. Hopkinton, 美国麻萨诸塞州)直接在微量滴定板的 2 列至 11 列进行连续五倍稀释(45 μ l 于 180 μ l 中)。每进行 3 次稀释后更换移液管头，以使对高疏水性化合物的移液误差减至最低。每块微量滴定板中包括加入(1 列)和不加入(12 列)接种物的未处理对照样品。除 12 列外，向每列的 A 排至 H 排中加入 100 μ l 的细菌接种物(2.8x Mueller-Hinton 肉汤培养基中)，每孔约 250 CFU。将相同体积的不加接种物的肉汤培养基加入到 12 列的 A 排至 H 排。在加湿的 5% CO₂ 气氛中(培养箱空气阀打开，连续通风) 37°C 下温育培养物 48 小时。温育结束时即接种后两天，用荧光测定法对细菌生长进行定量。因此将 Alamar Blue (10x)以 20 μ l 的体积加入到所有各孔中，在 50°C 下再温育微量滴定板 2 小时。

在计算机控制的荧光计(Cytofluor, Biosearch)中于 530 nm 激发波长和 590 nm 发射波长(增益 30)下读取荧光值。按照标准的方法计算化合物所达到的生长抑制百分率。pIC₅₀ 定义为细菌生长抑制率达 50%时的浓度。结果在表 2 中显示。

表 2: 本发明化合物对耻垢分枝杆菌和结核分枝杆菌的体外筛选结果
(pIC₅₀)

化合物 编号	耻垢分枝 杆菌 (pIC ₅₀)	结核分枝 杆菌 (pIC ₅₀)
1	5.9	
2	5.9	
3	5.9	
4	6.6	
5	6.4	
6	4.5	
7	5.8	
8	5.8	
9	5.2	
10	5.7	
11	5.5	5.5
12	5.8	
13	6.4	
14	5.1	
15	5.1	
16	5.8	
18	5.8	
19	5.1	
20	4.5	
21	4.5	
26	5.7	
27	5.2	
28	5.1	
29	4.5	
31	5.9	
32	5.0	
33	4.5	
35	5.8	
36	5.0	
37	4.1	
39	5.9	
40	5.1	
41	4.5	
42	4.4	
43	4.9	
44	5.9	
45	6.6	
46	6.6	
47	6.4	

化合物 编号	耻垢分枝 杆菌 (pIC ₅₀)	结核分枝 杆菌 (pIC ₅₀)
48	6.2	
49	6.1	
50	6.1	
51	6.0	
52	6.0	
53	5.9	
54	5.9	
55	5.9	
56	5.8	
57	5.8	
58	5.8	
59	5.8	
60	5.7	
61	5.3	
62	5.3	
63	5.2	
64	5.2	
65	5.2	
66	4.9	
67	4.7	
68	4.5	
69	4.4	
71	5.8	
72	5.2	
73	5.8	
75	5.2	5.3
76	5.8	
77	4.9	
78	5.8	
79	6.2	4.6
80	6.1	5.05
81	5.9	
82	5.8	
83	5.8	
84	5.7	
85	5.7	
86	5.7	
87	5.6	
88	5.6	
89	5.6	
90	5.5	
91	5.3	

化合物 编号	耻垢分枝 杆菌 (pIC ₅₀)	结核分枝 杆菌 (pIC ₅₀)
92	5.2	
93	5.1	
94	5.1	