

[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 200580002679.7

[51] Int. Cl.

C07D 413/06 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/5355 (2006.01)

A61P 31/10 (2006.01)

[43] 公开日 2007年2月7日

[11] 公开号 CN 1910177A

[22] 申请日 2005.1.21

[21] 申请号 200580002679.7

[30] 优先权

[32] 2004.1.23 [33] US [31] 60/538,768

[86] 国际申请 PCT/EP2005/050267 2005.1.21

[87] 国际公布 WO2005/070924 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

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 李炳爱

权利要求书6页 说明书46页

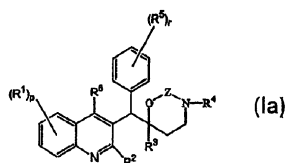
[54] 发明名称

取代的喹啉及其作为分枝杆菌抑制剂的用途

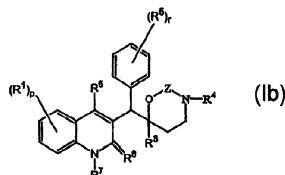
[57] 摘要

本发明涉及新的通式(Ia)或通式(Ib)的取代喹啉衍生物、其盐、季铵、立体异构形式、互变异构形式和N-氧化物形式,其中R¹为氢、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为1,2,3或4;R²为氢、羟基、硫代、烷氧基、烷氧基烷氧基、烷硫基、单或二(烷基)氨基或式(Ic)的基团;R³为烷基、Ar、Ar-烷基、Het或Het-烷基;R⁴为氢、烷基或苄基;R⁵为氢、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R⁵基团可与它们连接的苯环一起形成萘基;r为1、2、3、4或5;R⁶为氢、烷基、Ar或Het;R⁷为氢或烷基;R⁸为氧代;或者R⁷和R⁸共同形成基团-CH=CH-N=;Z为CH₂或C(=O)。

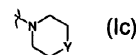
要求保护的化合物用于治疗分枝杆菌疾病,尤其是病原分枝杆菌例如结核分枝杆菌、牛分枝杆菌、鸟分枝杆菌、耻垢分枝杆菌和海鱼分枝杆菌导致的疾病。还要求保护包含本发明化合物的药物组合物、要求保护的化合物或组合物在制备分枝杆菌治疗药物中的用途和要求保护的化合物的制备方法。



(Ia)

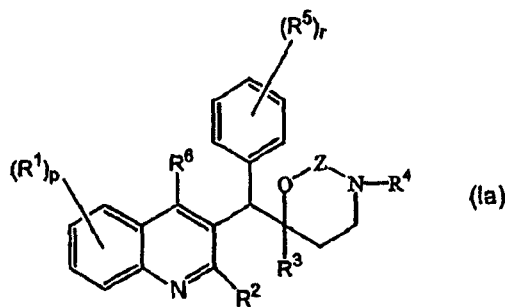


(Ib)

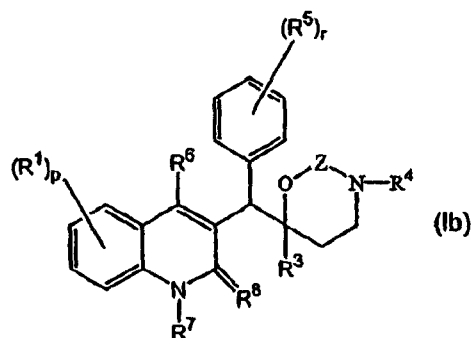


(Ic)

1. 一种下式的化合物



5 或

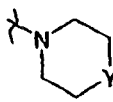


其药物可接受酸或碱加成盐、其季铵、其立体化学异构体形式、其互变异构形式和其 N-氧化物形式，其中：

10 R^1 为氢、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 为等于 1、2、3 或 4 的整数；

R^2 为氢、羟基、硫代、烷氧基、烷氧基烷氧基、烷硫基、单或二(烷基)

氨基或式  的基团，其中 Y 为 CH_2 、O、S、NH 或 N-烷基；

R^3 为烷基、Ar、Ar-烷基、Het 或 Het-烷基；

15 R^4 为氢、烷基或苄基；

R^5 为氢、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 R^5 基团可与它们连接的苯环一起形成萘基；

r 为等于 1、2、3、4 或 5 的整数；

R⁶ 为氢、烷基、Ar 或 Het；

R⁷ 为氢或烷基；

R⁸ 为氧代；或者

5 R⁷ 和 R⁸ 共同形成基团 -CH=CH-N=；

Z 为 CH₂ 或 C(=O)；

烷基为具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基；或为具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基；或为连接至具有 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

10 素、羟基、烷氧基或氧代取代；

Ar 为选自苯基、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、单或二烷基氨基、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、吗啉基和单或二烷基氨基羰基；

15 Het 为选自 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、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、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]

20 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；

卤素为选自氟、氯、溴和碘的取代基；

卤代烷基为具有 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素原子取

25 代。

2. 权利要求 1 的化合物，其中 Z 为 CH₂。

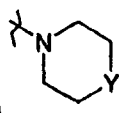
3. 前述权利要求中任一项的化合物，其中 R⁵ 为氢、卤素、卤代烷基、羟基、Ar、烷基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、

Ar-烷基或二(Ar)烷基。

4. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中

R^1 为氢、卤素、氰基、Ar、Het、烷基和烷氧基;

p 为等于 1、2、3 或 4 的整数;

5 R^2 为氢、羟基、烷氧基、烷氧基烷氧基、烷硫基或式  的基团, 其中 Y 为 O;

R^3 为烷基、Ar、Ar-烷基或 Het;

R^4 为氢、烷基或苄基;

R^5 为氢、卤素或烷基; 或者

10 两个邻位 R^5 基团可与它们连接的苯环一起形成萘基;

r 为等于 1 的整数;

R^6 为氢;

R^7 为氢或烷基;

R^8 为氧代; 或者

15 R^7 和 R^8 共同形成基团 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{}$;

烷基为具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基; 或为具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基; 或为连接至具有 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;

20 Ar 为选自苯基、萘基、苊基、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 为选自 N-苯氧基哌啶基、咪唑基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基的单环杂环; 或选自苯并噻吩基、2,3-二氢苯并[1,4]二氧杂环己烯基或苯并

25 [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 个烷基取代基取代;

卤素为选自氟、氯和溴的取代基。

5. 前述权利要求中任一项的化合物, 其中所述化合物为式(Ia)化合物, 其中 R^1 为氢、卤素、Ar、Het、烷基或烷氧基; $p = 1$; R^2 为氢、烷氧基或烷硫基; R^3 为萘基、苯基或 Het, 各自任选被 1 或 2 个选自卤素和卤代烷基的取代基取代; R^4 为氢或烷基; R^5 为氢、烷基或卤素; r 等于 1; R^6 为氢。

6. 权利要求 1、3、4 或 5 中任一项的化合物, 其中所述化合物为式(Ia)化合物, 其中 R^1 为氢、卤素、烷基或 Het; R^2 为烷氧基; R^3 为萘基、苯基或 Het, 各自任选被卤素取代; R^4 为烷基; R^5 为氢或卤素; R^6 为氢; Z 为 CH_2 或 $C(=O)$ 。

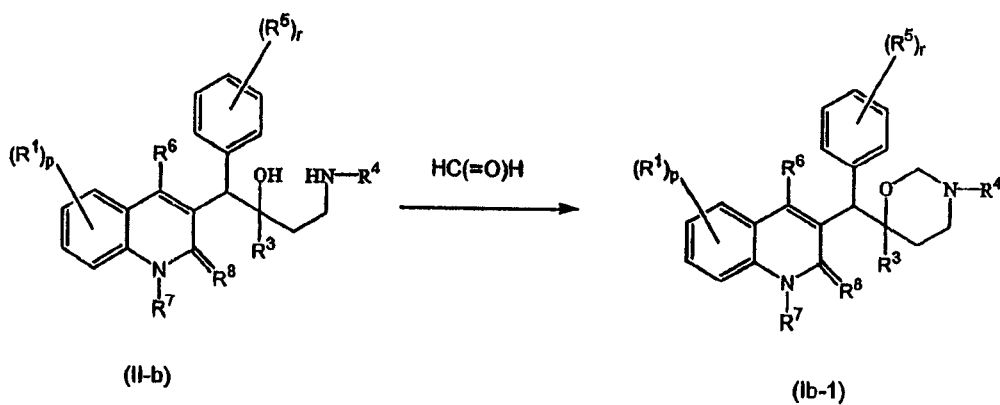
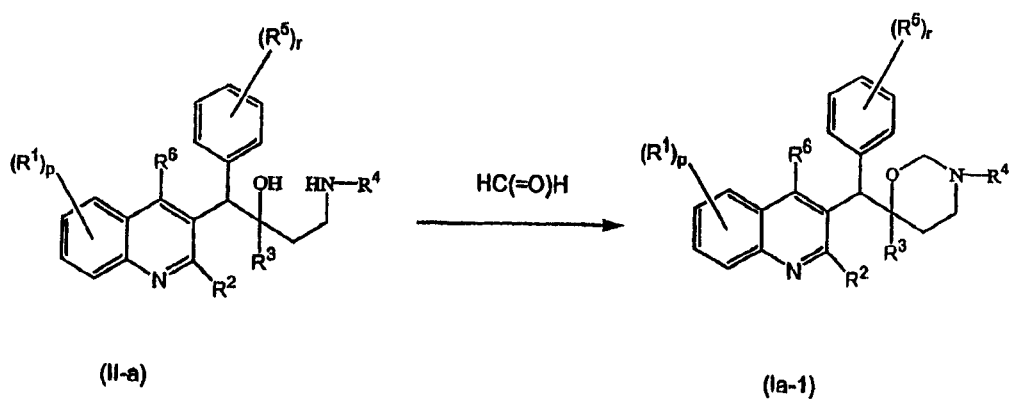
10 7. 一种化合物, 所述化合物体内降解产生前述权利要求中任一项的化合物。

8. 前述权利要求中任一项的化合物, 所述化合物用作药物。

9. 一种药物组合物, 所述药物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 1-6 中任一项定义的化合物。

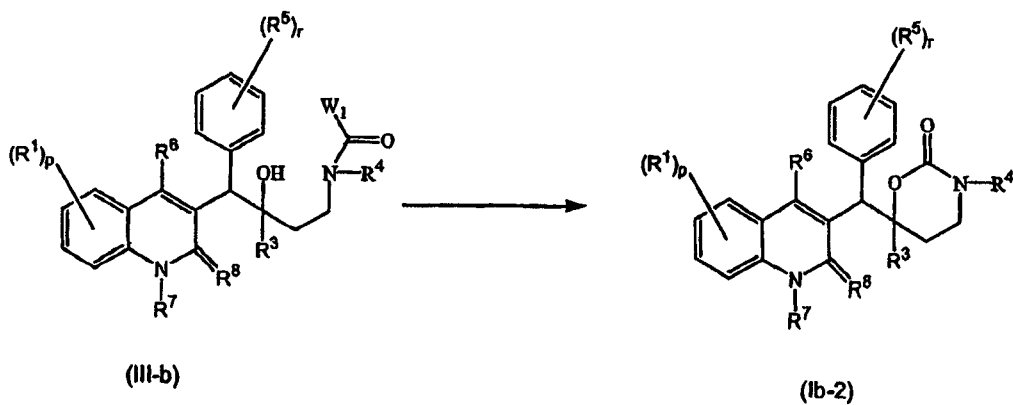
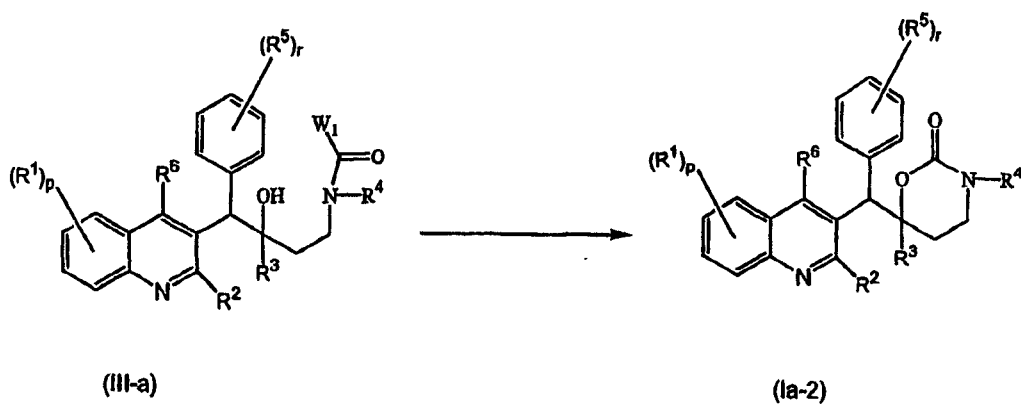
15 10. 权利要求 1-6 中任一项的化合物或权利要求 9 的组合物在制备药物中的用途, 所述药物用于治疗分枝杆菌疾病。

11. 一种制备权利要求 1 的化合物的方法, 其特征在于
a) 在合适的溶剂中使式(II-a)和(II-b)中间体与多聚甲醛反应



R^1 - R^8 、 p 和 r 如权利要求 1 中的定义；

b) 在合适的溶剂中使式(III-a)和式(III-b)中间体与合适的碱反应，



- R^1 - R^8 、 p 和 r 如权利要求 1 中的定义， W_1 代表合适的离去基团；
- 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。
- 5

取代的喹啉及其作为分枝杆菌抑制剂的用途

5 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。

10

发明背景

15

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。

20

25

现有治疗结核病的方法都涉及多种药物的组合。例如美国公共健康服务部(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; 5 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。

10 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 15 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 20 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 25 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。

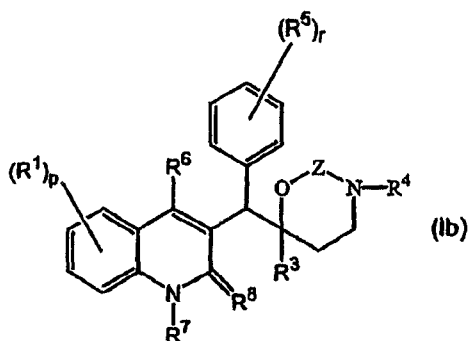
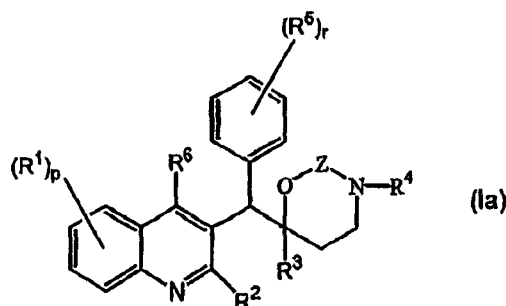
本发明的目的是提供新型的化合物, 特别是取代的喹啉衍生物, 其具有抑制分枝杆菌(包括抗药性或多抗药性分枝杆菌)生长的特性,

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。

5 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。这些出版物没有公开本发明的取代的喹啉衍生物。

发明概述

本发明涉及新的式(Ia)和(Ib)的取代喹啉衍生物

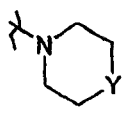


其药物可接受酸或碱加成盐、其季铵、其立体化学异构体形式、其互变异构形式和其 N-氧化物形式，其中：

15 R^1 为氢、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 为等于 1、2、3 或 4 的整数；

R^2 为氢、羟基、硫代、烷氧基、烷氧基烷氧基、烷硫基、单或二(烷基)氨基或式



的基团，其中 Y 为 CH_2 、O、S、NH 或 N-烷基；

- R^3 为烷基、Ar、Ar-烷基、Het 或 Het-烷基；
- R^4 为氢、烷基或苄基；
- R^5 为氢、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
- 5 两个邻位 R^5 基团可与它们连接的苯环一起形成萘基；
- r 为等于 1、2、3、4 或 5 的整数；
- R^6 为氢、烷基、Ar 或 Het；
- R^7 为氢或烷基；
- R^8 为氧代；或者
- 10 R^7 和 R^8 共同形成基团 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{}$ ；
- Z 为 CH_2 或 $\text{C}(=\text{O})$ ；
- 烷基为具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基；或为具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基；或为连接至具有 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
- 15 卤素、羟基、烷氧基或氧代取代；
- Ar 为选自苯基、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、单或二烷基氨基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羧基、烷氧基羧基、氨基羧基、吗啉基和单或二烷基氨基羧基；
- 20 Het 为选自 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、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、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
- 25 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；
- 卤素为选自氟、氯、溴和碘的取代基；

卤代烷基为具有 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素原子取代。

式(Ia)和(Ib)化合物的相关性在于，例如 R^8 等于氧代的式(Ib)化合物为 R^2 等于羟基的式(Ia)化合物的互变异构等价物(酮-烯醇互变异构)。

发明详述

在本申请的范围内，烷基为具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和和烃基；或为具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基；或为连接至具有 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。优选烷基为甲基、乙基或环己基甲基。

在本申请的范围内，Ar 为选自苯基、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、单或二烷基氨基、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、吗啉基和单或二烷基氨基羰基。优选 Ar 为萘基或苯基，各自任选被 1 或 2 个卤素取代基取代。

在本申请的范围内，Het 为选自 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、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、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。优选 Het 为噻吩基或呋喃基或吡啶基，最优选 Het 为呋喃基。

在本申请的范围内，卤素为选自氟、氯、溴和碘的取代基，卤代烷基为具有 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素原子取代。优选卤素为溴、氟或氯，优选卤代烷基为三氟甲基。

5 不论何时在下文中使用，术语“式(Ia)或(Ib)化合物”意在也包括它们的 N-氧化物形式、它们的盐、它们的季铵、它们的互变异构形式和它们的立体化学异构形式。特别有兴趣的是立体化学纯的式(Ia)或(Ib)化合物。

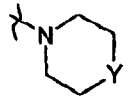
10 本发明的一个目标实施方案涉及以下式(Ia)或式(Ib)化合物、其药物可接受酸或碱加成盐、其立体化学异构体形式、其互变异构形式和其 N-氧化物形式，其中

Z 为 CH₂;

R¹ 为氢、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;

15 p 为等于 1、2、3 或 4 的整数;

R² 为氢、羟基、硫代、烷氧基、烷氧基烷氧基、烷硫基、单或二(烷

基)氨基或式  的基团，其中 Y 为 CH₂、O、S、NH 或 N-烷基;

R³ 为烷基、Ar、Ar-烷基、Het 或 Het-烷基;

R⁴ 为氢、烷基或苄基;

20 R⁵ 为氢、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 R⁵ 基团可与它们连接的苯环一起形成萘基;

r 为等于 1、2、3、4 或 5 的整数;

R⁶ 为氢、烷基、Ar 或 Het;

25 R⁷ 为氢或烷基;

R⁸ 为氧代; 或者

R⁷ 和 R⁸ 共同形成基团 -CH=CH-N=;

烷基为具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基；或为具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基；或为连接至具有 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；

5 Ar 为选自苯基、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、单或二烷基氨基、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、吗啉基和单或二烷基氨基羰基；

10 Het 为选自 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、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、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
15 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；

卤素为选自氟、氯、溴和碘的取代基；

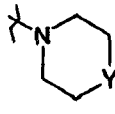
20 卤代烷基为具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基或具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基，其中一个或多个碳原子被一个或多个卤素原子取代。

优选 R^5 为氢、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。

优选本发明涉及式(Ia)或(Ib)化合物，其中：

R^1 为氢、卤素、氰基、Ar、Het、烷基和烷氧基；

25 p 为等于 1、2、3 或 4 的整数；

R^2 为氢、羟基、烷氧基、烷氧基烷氧基、烷硫基或式  的基团，其中 Y 为 O；

R^3 为烷基、Ar、Ar-烷基或 Het;

R^4 为氢、烷基或苄基;

R^5 为氢、卤素或烷基; 或者

两个邻位 R^5 基团可与它们连接的苯环一起形成萘基;

5 r 为等于 1 的整数;

R^6 为氢;

R^7 为氢或烷基;

R^8 为氧代; 或者

R^7 和 R^8 共同形成基团 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{}$;

10 烷基为具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基; 或为具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基; 或为连接至具有 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;

15 Ar 为选自苯基、萘基、苊基、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;

20 Het 为选自 N-苯氧基哌啶基、咪喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基的单环杂环; 或选自苯并噻吩基、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 个烷基取代基取代;

卤素为选自氟、氯和溴的取代基。

对于式(Ia)或(Ib)化合物, 优选 R^1 为氢、卤素、Ar、Het、烷基或烷氧基。更优选 R^1 为卤素。最优选 R^1 为溴。

优选 p 等于 1。

25 优选 R^2 为氢、烷氧基或烷硫基。更优选 R^2 为烷氧基。最优选 R^2 为甲氧基。

优选 R^3 为萘基、苯基或 Het, 各自任选被 1 或 2 个取代基取代, 该取代基优选为卤素或卤代烷基, 最优选为卤素。更优选 R^3 为萘基

或苯基。最优选 R^3 为萘基。

优选 R^4 为氢或烷基，更优选烷基，例如甲基或乙基。最优选 R^4 为甲基。

优选 R^5 为氢、烷基或卤素。最优选 R^5 为氢。

5 优选 r 为 1 或 2。

优选 R^6 为氢或甲基。最优选 R^6 为氢。

优选 Z 为 CH_2 。

优选 Z 为 $C(=O)$ 。

仅对于式(Ib)化合物，优选 R^7 为烷基，优选甲基， R^8 为氧。

10 一组目标化合物为式(Ia)化合物、其药物可接受酸或碱加成盐、其季铵、其立体化学异构体形式、其互变异构形式和其 N-氧化物形式。

15 一组目标化合物为式(Ia)化合物、其药物可接受酸或碱加成盐、其季铵、其立体化学异构体形式、其互变异构形式和其 N-氧化物形式，其中 R^1 为氢、卤素、Ar、Het、烷基或烷氧基； $p = 1$ ； R^2 为氢、烷氧基或烷硫基； R^3 为萘基、苯基或 Het，各自任选被 1 或 2 个选自卤素和卤代烷基的取代基取代； R^4 为氢或烷基； R^5 为氢、烷基或卤素； r 等于 1， R^6 为氢。

20 一组目标化合物为式(Ia)化合物，其中 R^1 为氢；卤素如溴；烷基如甲基；或 Het 如咪喃基； R^2 为烷氧基，例如甲氧基； R^3 为萘基、苯基或 Het，各自任选被卤素取代，例如任选被卤素取代的苯基、萘基或咪喃基； R^4 为烷基，例如甲基或乙基； R^5 为氢或卤素，例如氯； R^6 为氢； Z 为 CH_2 或 $C(=O)$ 。

25 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。

5 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、羟氨基胺(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。

10 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)。15 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20 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。25

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 ”。

5 式(Ia)或(Ib)化合物和某些中间体化合物其结构中总是具有至少两个手性中心, 这可导致出现至少 4 个立体化学不同的结构。

10 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。

15 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。

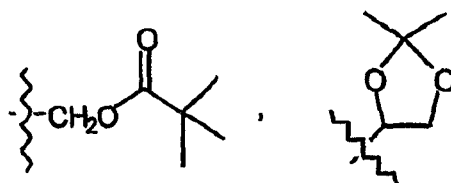
式(Ia)或(Ib)化合物的互变异构体形式有意包括其中例如烯醇基被转化为酮基(酮-烯醇互变异构现象)的式(Ia)或(Ib)化合物。

25 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^z是 -OH、H、C₁₋₆ 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、酞剂、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。

5 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。

10 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的方法，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。

15 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。

20 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。

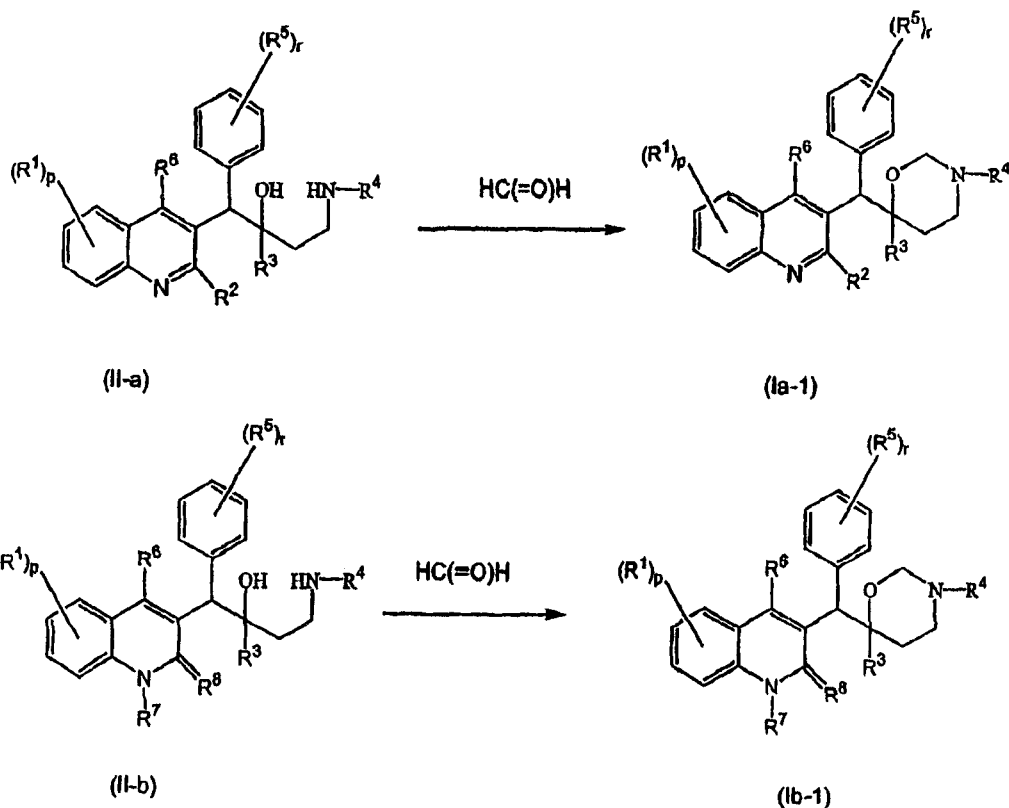
25 优选本发明的式(Ia)或(Ib)化合物与利福喷汀和莫西沙星组合。

一般制备

本发明化合物通常可通过一系列步骤制备，它们各自为技术人

员所已知。

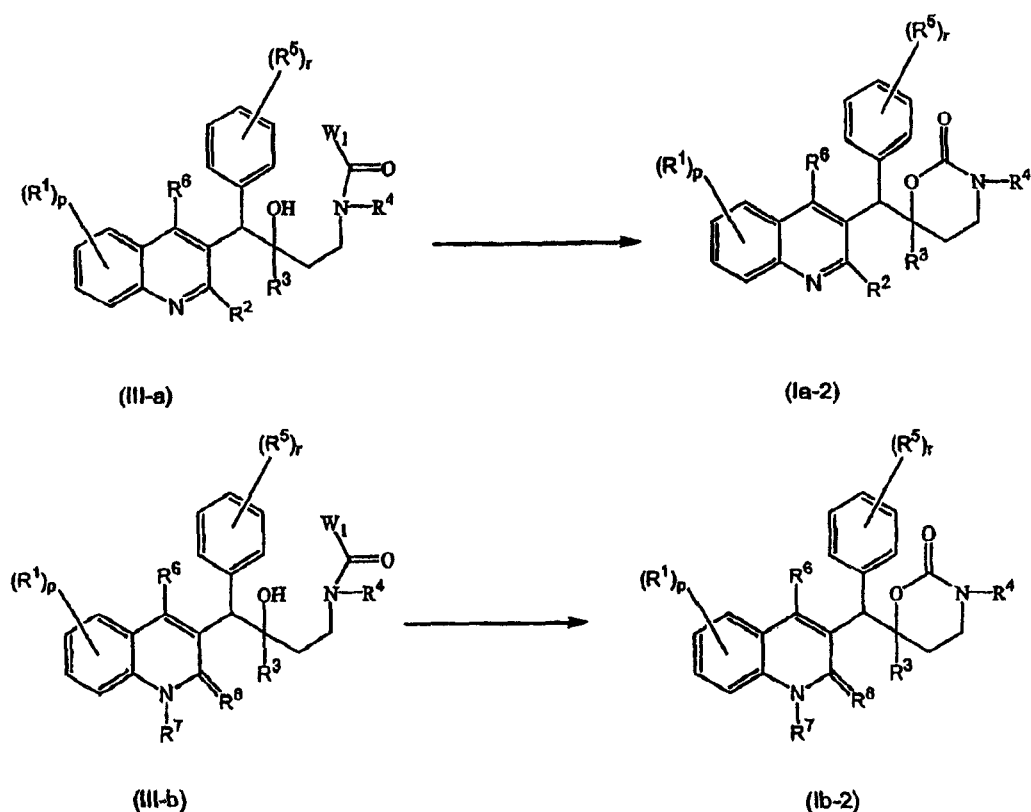
其中 Z 为 CH_2 的式(Ia)和(Ib)化合物由式(Ia-1)和式(Ib-1)表示, 所述化合物可通过在合适溶剂如甲苯中, 使式(II-a)和(II-b)中间体与多聚甲醛反应来制备。



5

其中 Z 为 $\text{C}(=\text{O})$ 的式(Ia)和式(Ib)化合物由式(Ia-2)和式(Ib-2)表示, 所述化合物可通过在合适溶剂中, 使式(III-a)和(III-b)中间体与合适碱反应来制备, 式(III-a)和(III-b)中 W_1 代表合适的离去基团, 例如咪唑、烷氧基如甲氧基, 碱例如氢氧化钠、叔丁酸钾, 溶剂例如四氢呋喃、二乙醚、二噁烷。

10



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

5 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

10 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。

15 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^4 为烷基的式(Ia)或(Ib)化合物可通过在合适溶剂如丙酮存在下，与合适的季铵化剂反应，转化为合适的季铵，所述季铵化剂例如任选取代的烷基卤化物，例如 ICH_3 。

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。

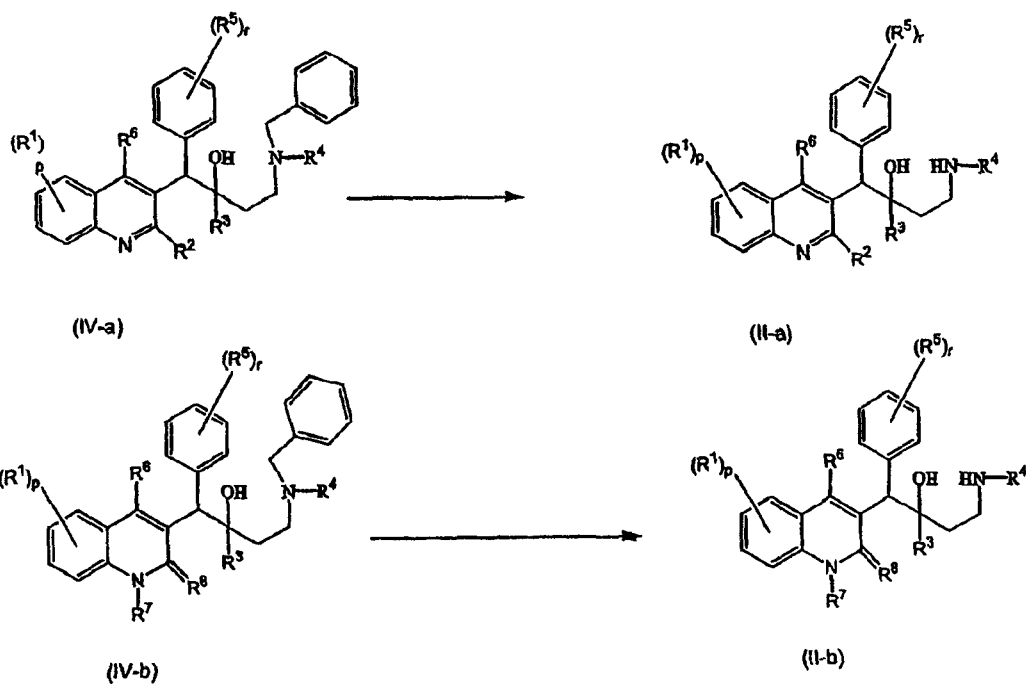
另一种分离式(I)化合物和中间体的对映异构体形式的方式涉及液相色谱，特别是使用手性固定相的液相色谱。

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。

式(II-a)和(II-b)中间体可通过在合适溶剂如 1,2-二氯乙烷和合适醇如甲醇等中,使式(IV-a)和(IV-b)中间体与合适去保护剂如氯甲酸 1-氯乙酯反应来制备。

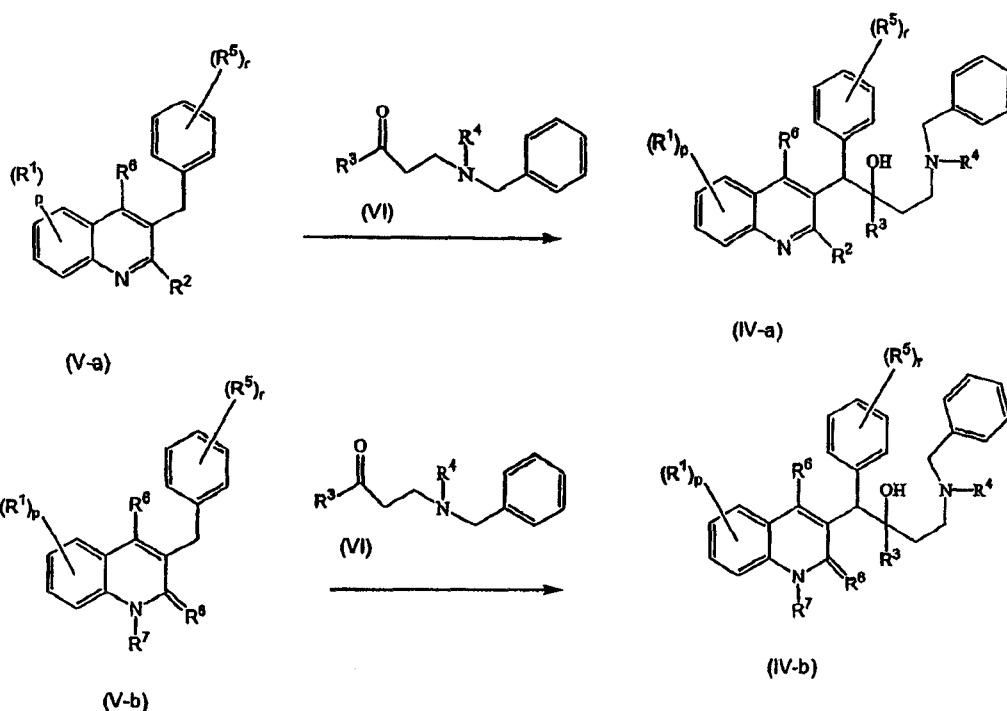


5

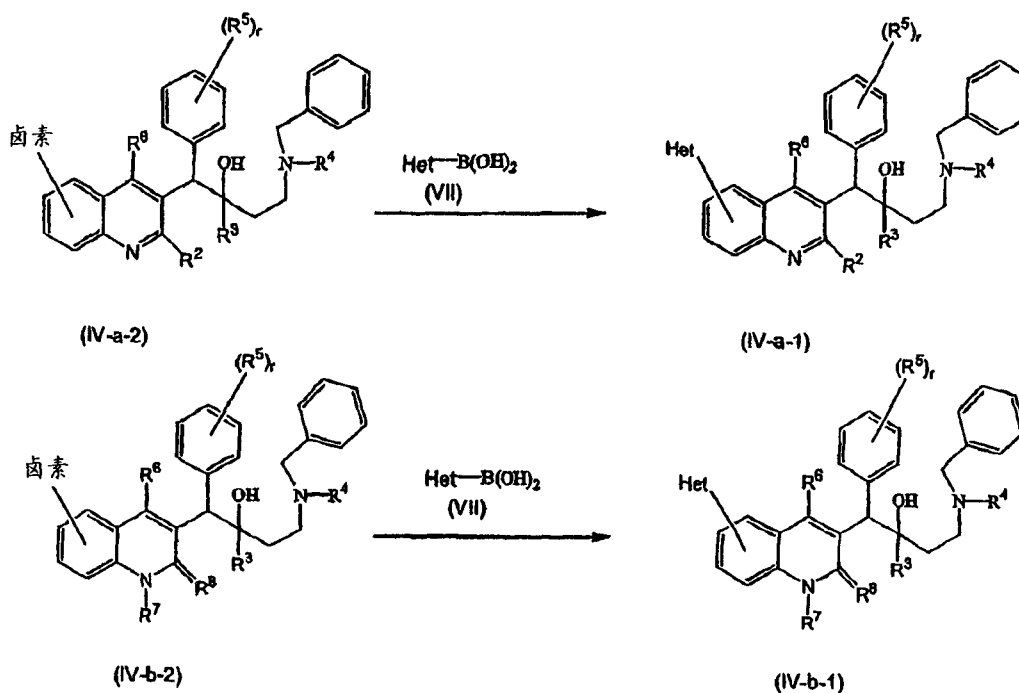
式(II-a)或(II-b)中间体也可通过在披钨炭和合适溶剂存在下,使式(IV-a)或(IV-b)中间体与甲酸铵反应来制备,溶剂例如醇如甲醇。其中 R¹ 为卤素的式(IV-a)或(IV-b)中间体可在其转化为式(II-a)或(II-b)中间体的过程中释放所述卤素取代基。

10

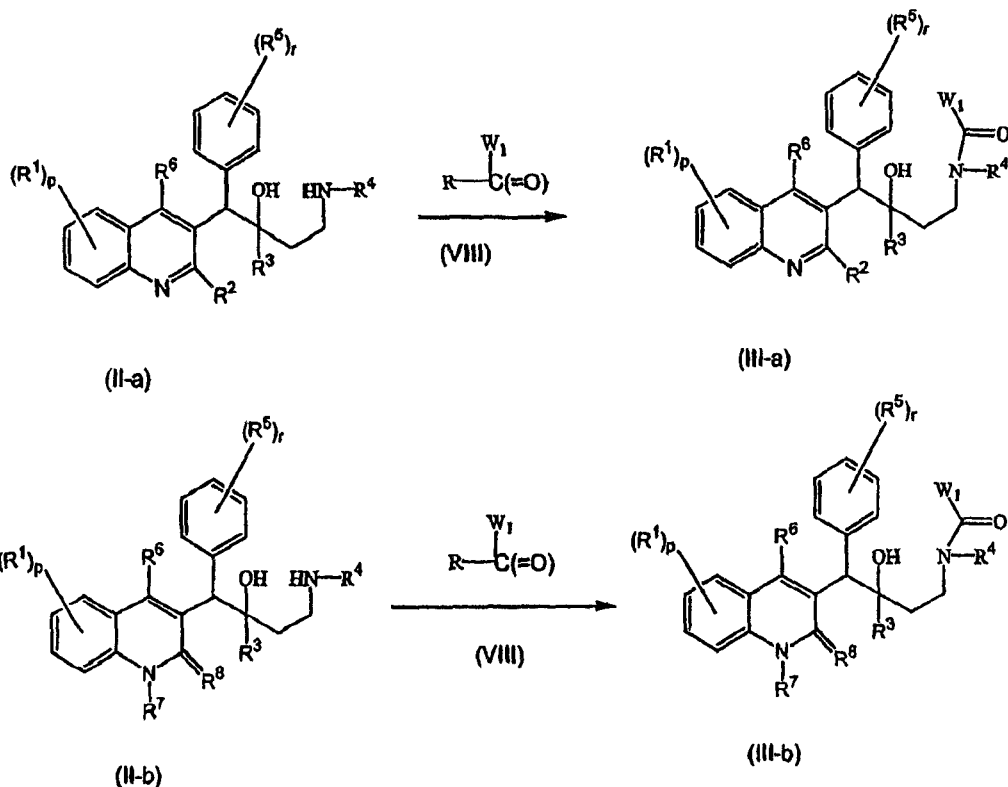
式(IV-a)和(IV-b)中间体可通过在合适还原剂如 n-BuLi、合适碱如 N,N-二异丙基胺和合适溶剂如四氢呋喃存在下,使式(V-a)和(V-b)中间体与式(VI)中间体反应来制备。



其中 R^1 代表 Het 且 p 为 1 的式(IV-a)或(IV-b)中间体由式(IV-a-1)或(IV-b-1)表示, 所述中间体可通过在合适催化剂如 $Pd(PPh_3)_4$ 、合适碱如 K_2CO_3 、合适溶剂如二甲基醚和合适醇如甲醇等存在下, 使其中 R^1 表示卤素的式(IV-a)或式(IV-b)中间体与式(VII)中间体反应来制备, 后一式(IV-a)或式(IV-b)中间体由式(IV-a-2)或(IV-b-2)表示。



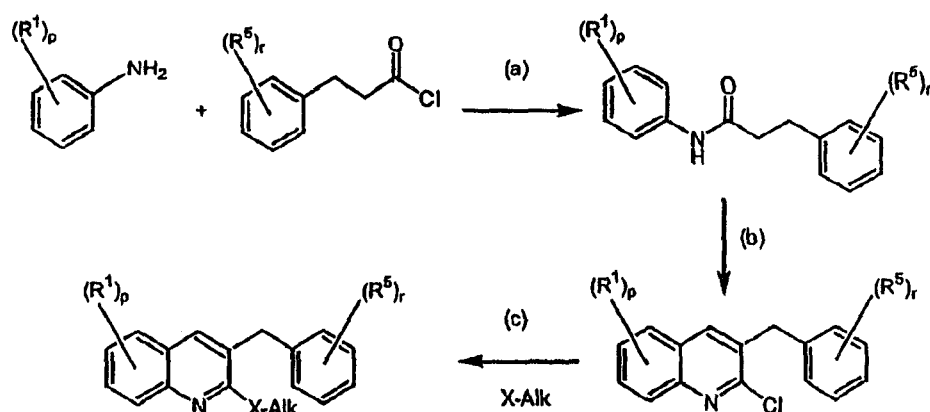
式(III-a)或式(III-b)中间体可通过在合适溶剂如四氢呋喃存在下,使式(II-a)或(II-b)中间体与式(VIII)中间体反应来制备,式(VIII)中间体中 $W_1-(C=O)$ 代表待引入的基团, R 代表中间体的剩余部分,例如 1,1'-羰基双-1H-咪唑、氯甲酸甲酯或氯甲酸乙酯。



5

式(V-a)或(V-b)中间体化合物为市售化合物,或可按照本领域普遍已知的常规反应方法制备。例如,式(V-a-1)中间体可按照以下反应流程(1)制备:

流程 1

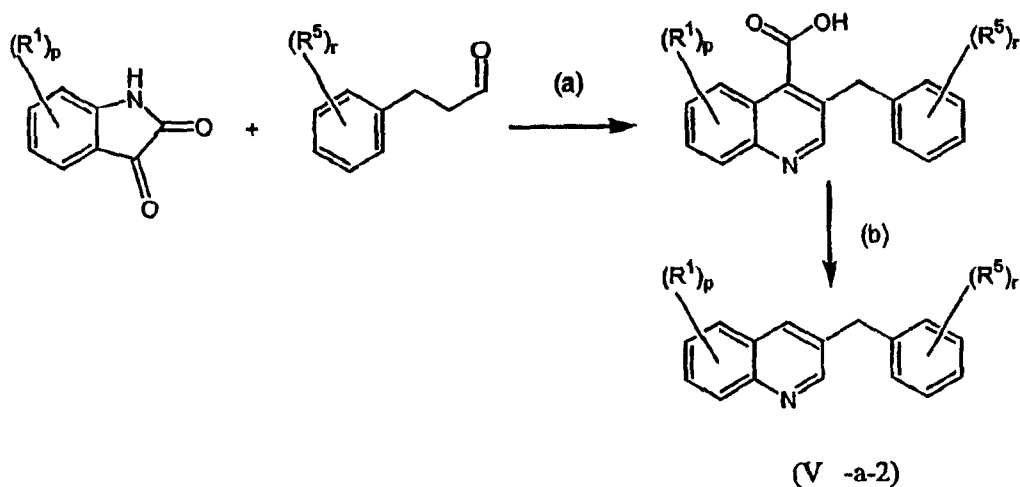


(V-a-1)

其中所有变量如式(Ia)和(Ib)中的定义。反应流程(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二氯乙烷存在下, 适当的取代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。该反应可方便地在室温和回流温度之间进行。在下一步骤(b)中, 步骤(a)中获得的加合物在合适溶剂存在下与磷酰氯($POCl_3$)反应, 溶剂例如 N,N-二甲基甲酰胺(Vilsmeier-Haack 甲酰化后环化)。该反应可方便地在室温和回流温度之间进行。在下一步骤(c)中, 通过在合适溶剂例如醇如甲醇存在下, 使步骤(b)中获得的中间体化合物与化合物-X-Alk (其中 X=S 或 O, Alk 为式(Ia)和(Ib)中定义的烷基, 例如甲醇钠)反应, 引入特殊的 R^2 -基团, 其中 R^2 为烷氧基或烷硫基。

式(V-a-2)中间体可按照以下反应流程(2)制备, 其中在第一步骤(a)中, 在合适碱如氢氧化钠存在下, 取代的吲哚-2,3-二酮与取代的 3-苯基丙醛反应(Pfitzinger 反应), 然后在下一步骤(b)中, 羧酸化合物在合适的反应惰性溶剂如二苯醚存在下, 在高温下脱羧。

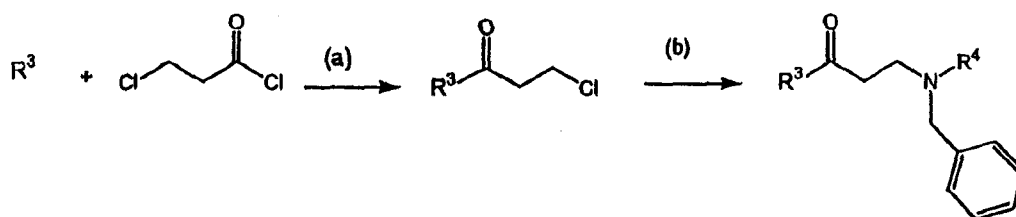
流程 2



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。

式(VI)中间体为市售化合物，或可按照本领域普遍已知的常规反应方法制备。例如，式(VI)中间体化合物可按照以下反应流程(3)制备：

流程 3



反应流程(3)包括步骤(a)，其中在合适的 Lewis 酸和任意的合适反应惰性溶剂存在下， R^3 (例如适当取代的苯基、萘基或 Het)通过 Friedel-Craft 反应与适当的酰氯如 3-氯丙酰氯或 4-氯丁酰氯反应，Lewis 酸例如 $AlCl_3$ 、 $FeCl_3$ 、 $SnCl_4$ 、 $TiCl_4$ 或 $ZnCl_2$ ，反应惰性溶剂例如二氯甲烷或二氯乙烷。该反应可方便地在室温和回流温度之间进行。在下一步骤(b)中，通过在合适的溶剂如乙腈存在下，任选在合适的碱如 K_2CO_3 存在下，使步骤(a)中获得的中间体化合物与伯胺或



仲胺反应，引入氨基(例如-NR⁴(CH₂-C₆H₅))。

下列实施例阐明本发明而不对其进行限制。

实验部分

5 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。

10 对于某些中间体和某些最终化合物，立体化学构型在结构中指出。这些构型是相对构型，指示有关基团位于分子的不同或相反平面

面( =相同平面;  =相反平面)

*R 表示手性中心为绝对的 R 或绝对的 S。

*S 表示手性中心为绝对的 R 或绝对的 S。

15

实验部分

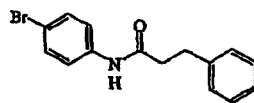
在下文中，术语“M.P.”指熔点，“THF”指四氢呋喃，“EtOAc”指乙酸乙酯，“MeOH”指甲醇，“DME”指二甲基醚，“DIPE”指二异丙基醚，“DMF”指 N,N-二甲基甲酰胺，“Et₃N”指三乙胺，
20 “Pd(PPh₃)₄”指四(三苯基膦)合钯，“CDI”指 1,1'-羰基双-1H-咪唑。

A. 中间体的制备

实施例 A1

中间体 1 的制备

25



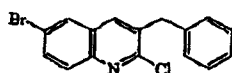
中间体 1

室温下将苯丙酰氯(0.488 mol)滴加至 4-溴苯胺(0.407 mol)的 Et₃N

(70 ml)和 CH_2Cl_2 (700 ml)溶液中，室温搅拌混合物过夜。混合物倒入水和浓 NH_4OH ，用 CH_2Cl_2 萃取。干燥有机层(MgSO_4)，过滤，蒸发溶剂。残留物从二乙醚中结晶。残留物(119.67 g)吸收在 CH_2Cl_2 中，用 HCl 1N 洗涤。干燥有机层(MgSO_4)，过滤，蒸发溶剂。收率：107.67 g 中间体 1。

实施例 A2

中间体 2 的制备



10

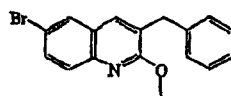
中间体 2

进行反应两次。10℃下将 POCl_3 (1.225 mol)滴加至 DMF (0.525 mol)。然后在室温下加入中间体 1 (0.175 mol)。80℃搅拌混合物过夜，倒在冰上，用 CH_2Cl_2 萃取。干燥有机层(MgSO_4)，过滤，蒸发溶剂，获得 77.62 g (67%)中间体 2。使用产物而不进一步纯化。

15

实施例 A3

中间体 3 的制备



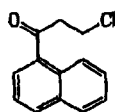
中间体 3

20

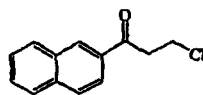
中间体 2 (0.233 mol)和 MeOH (222.32 ml)中的 CH_3ONa (30%)在 MeOH (776 ml)中的混合物搅拌并回流过夜，然后倒在冰上，用 CH_2Cl_2 萃取。分离有机层，干燥(MgSO_4)，过滤，蒸发溶剂。残留物通过硅胶柱色谱纯化(洗脱液： CH_2Cl_2 /环己烷 20/80，然后 100/0；20-45 μm)。收集纯级分，蒸发溶剂。收率：25 g (33%)中间体 3 (M.P.: 84℃)。

实施例 A4

a) 中间体 4 和 5 的制备



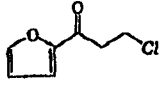
中间体 4



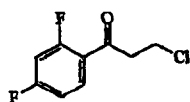
中间体 5

- 5 氯化铝(34.3 g, 0.257 mol)和 3-氯丙酰氯(29.7 g, 0.234 mol)在 1,2-二氯乙烷(150 ml)中的混合物在 0°C 下搅拌。加入萘(30 g, 0.234 mol)的 1,2-二氯乙烷溶液(50 ml)。5°C 下搅拌混合物 2 小时, 倒入冰水。分离有机层, 干燥(MgSO₄), 过滤, 蒸发溶剂。残留物(56 g)通过硅胶柱色谱纯化(洗脱液: 环己烷/CH₂Cl₂: 60/40; 20-45μm)。收集两种
- 10 级分, 蒸发溶剂, 获得中间体 4 (31 g, 61%)的油。第二级分(14 g)吸收在 DIPE 中, 获得中间体 5 (8.2 g, 16%; M.P.: 68°C)的浅黄色固体。

以下中间体按照上述方法制备:

中间体 41	残留物(20.0 g)用于下一步骤而不进一步纯化。	 中间体 41
--------	---------------------------	---

15 b) 中间体 6 的制备

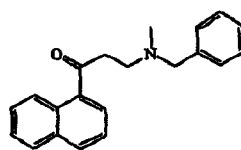


中间体 6

- 20 将氯化铝(0.3 mol)小心地加入 1,3-二氟苯(0.26 mol)中, 它们在剧烈搅拌下加热至 50°C。在 40°C 下 15 分钟内滴加 3-氯丙酰氯(0.26 mol)(在冰上冷却), 在 50°C 下搅拌混合物。混合物倒入水(250 ml)、冰(250 g)和 HCl (25 ml), 将其搅拌 20 分钟。过滤出形成的沉淀, 用 CH₂Cl₂ 和水萃取。收率: 40 g 中间体 6 (75%)。

实施例 A5

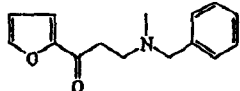
a) 中间体 7 的制备



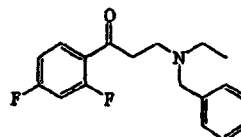
中间体 7

- 5 中间体 4 (3 g; 0.0137 mol)、N-苄基甲胺(2 ml; 0.0150 mol)在乙腈(100 ml)中的混合物在 80℃下搅拌 2 小时。室温下加入水。混合物用 CH₂Cl₂ 萃取。分离有机层, 干燥(MgSO₄), 过滤, 蒸发溶剂。残留物(6 g)通过硅胶柱色谱纯化(洗脱液: CH₂Cl₂/MeOH: 97/3; 20-45μm), 获得油。收率: 4.2 g 中间体 7。

- 10 以下中间体按照上述方法制备:

中间体 42	残留物(22.5 g)通过硅胶柱色谱纯化(洗脱液: CH ₂ Cl ₂ /MeOH: 98/2; 20-45μm), 获得油。收率: 5.1 g 中间体 42 (17%)。	 中间体 42
--------	--	--

b) 中间体 8 的制备

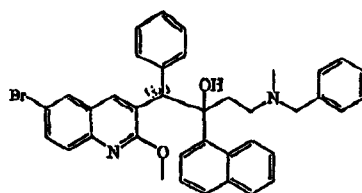


中间体 8

- 15 中间体 6 (0.015 mol)、N-乙基苄基甲胺(0.016 mol)和 K₂CO₃ (0.016 mol)在乙腈(30 ml)中的混合物在 70℃下搅拌 2 小时, 倒入 H₂O 中, 用 CH₂Cl₂ 萃取。分离有机层, 干燥(MgSO₄), 过滤, 蒸发溶剂。收率: 4 g 中间体 8 (88%)。

实施例 A6

a) 中间体 9 的制备



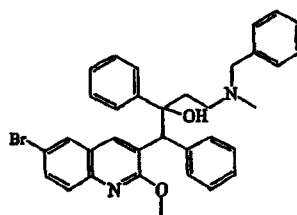
中间体 9

- 5 -20℃下将正丁基锂(0.0075 mol)加入二异丙基胺(0.0075 mol)的 THF 溶液(50 ml)。混合物冷却至-70℃。加入中间体 3 (0.0062 mol)。
-70℃下搅拌混合物 1 小时 30 分钟。加入中间体 7 (0.0075 mol)。搅拌混合物 1 小时 30 分钟。加入 H₂O。混合物用 CH₂Cl₂ 萃取。分离有机层，干燥(MgSO₄)，过滤，蒸发溶剂。残留物(3 g)通过硅胶柱色谱
10 纯化(洗脱液：环己烷/EtOAc 90/10; 15-40μm)。收集纯级分，蒸发溶剂。收率：1.5 g 两种非对映异构体的混合物(38%)，即中间体 9。

以下中间体按照上述方法制备：

<p>中间体 43</p>	<p>残留物(7.5 g)通过硅胶柱色谱纯化(洗脱液：环己烷/EtOAc 92/8; 15-40μm)。收集纯级分，蒸发溶剂。收率：3.25 g 中间体 43 两种非对映异构体的混合物(55%，非对映异构体混合物：65/35)。</p>	<p>中间体 43</p>
---------------	--	---------------

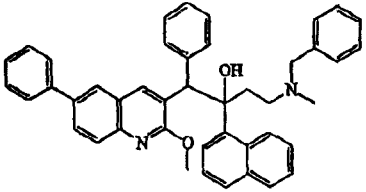
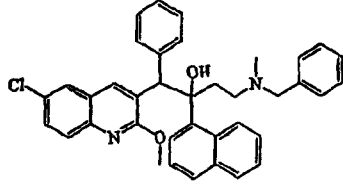
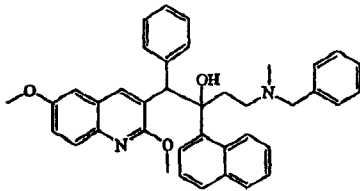
b) 中间体 10 的制备

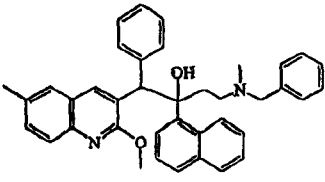
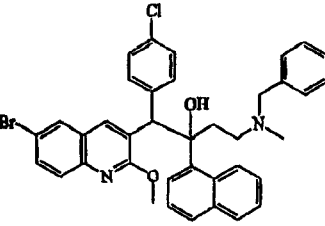


中间体 10

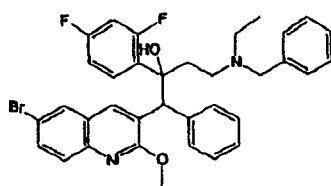
5 -20℃下将正丁基锂(0.0075 mol)加入二异丙基胺(0.0075 mol)的THF溶液(50 ml)。混合物冷却至-70℃。加入中间体3 (0.0061 mol)。-70℃下搅拌混合物1小时30分钟。加入4-[甲基(苯基甲基)氨基]-1-苯基-1-丁酮(0.0073 mol)。搅拌混合物1小时30分钟。加入H₂O。混合物用CH₂Cl₂萃取。分离有机层,干燥(MgSO₄),过滤,蒸发溶剂。残留物(4.9 g)通过硅胶柱色谱纯化(洗脱液: 100% CH₂Cl₂; 15-40μm)。收集纯级分,蒸发溶剂,获得1.43 g 中间体10 (40%, 非对映异构体的混合物: 60/40)。

以下中间体按照上述方法制备:

中间体 19	残留物(6.4 g)通过硅胶柱色谱纯化(洗脱液: CH ₂ Cl ₂ /环己烷 85/15; 15-40μm)。收集纯级分,蒸发溶剂,获得0.81 g 中间体,为非对映异构体的混合物(44/56) (17%)。	 <p style="text-align: center;">中间体 19</p>
中间体 20	残留物通过硅胶柱色谱纯化(洗脱液: 环己烷/EtOAc 95/5; 15-40μm)。收集纯级分,蒸发溶剂。收率: 0.55 g 中间体,为非对映异构体的混合物(12%)。	 <p style="text-align: center;">中间体 20</p>
中间体 21	残留物通过硅胶柱色谱纯化(洗脱液: 环己烷/EtOAc 95/5; 15-40μm)。收集纯级分,蒸发溶剂,获得0.34 g 中间体,为非对映异构体的混合物(7%)。	 <p style="text-align: center;">中间体 21</p>

<p>中间体 22</p>	<p>残留物通过硅胶柱色谱纯化(洗脱液: 环己烷/EtOAc 95/5; 15-40μm)。收集纯级分, 蒸发溶剂, 获得 0.80 g 中间体, 为非对映异构体的混合物(13%)。</p>	 <p>中间体 22</p>
<p>中间体 23</p>	<p>残留物通过硅胶柱色谱纯化(洗脱液: 环己烷/EtOAc 80/20; 15-40 μm)。收集纯级分, 蒸发溶剂。残留物(1.3 g)通过硅胶柱色谱纯化(洗脱液: 乙腈/NH_4CO_3 0.5% 95/5; kromasil)。收集纯级分, 蒸发溶剂, 获得 0.61 g 中间体, 为非对映异构体的混合物(41/59) (18%)。</p>	 <p>中间体 23</p>

c) 中间体 11 和 12 的制备



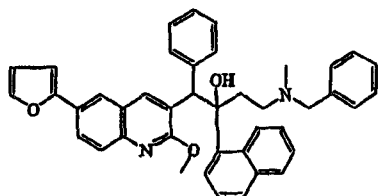
中间体 11 (dia A)和中间体 12 (dia B)

- 5 -20 $^{\circ}\text{C}$ 下将正丁基锂(0.0075 mol)加入二异丙基胺(0.0075 mol)的 THF 溶液(50 ml)。混合物冷却至-70 $^{\circ}\text{C}$ 。加入中间体 3 (0.00824 mol)。-70 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌混合物 1 小时 30 分钟。加入中间体 8 (0.0099 mol)。搅拌混合物 1 小时 30 分钟。加入 H_2O 。混合物用 CH_2Cl_2 萃取。分离有机层, 干燥(MgSO_4), 过滤, 蒸发溶剂。残留物(5.4 g)通过硅胶柱色
- 10 谱纯化(洗脱液: CH_2Cl_2 /环己烷 60/40; 15-40 μ m)。收集两种级分,

蒸发溶剂。收率：0.95 g 中间体 11，为非对映异构体 A (15%，M.P.: 171°C)，和 0.83 g 中间体 12，为非对映异构体 B (13%，MH⁺: 631)。

实施例 A7

5 中间体 17 的制备



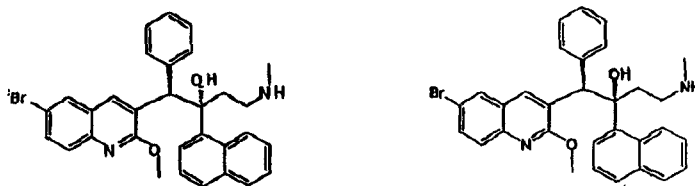
中间体 17

10 中间体 9 (1.58 mmol)、2-呋喃硼酸(2.69 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (0.158mmol)、DME (30 ml)、MeOH (10 ml)和 K₂CO₃ (1.6 ml)在微波 (300W, 68°C)下加热 10 分钟。冷却混合物，倒入水，用 EtOAc 萃取。分离有机层，干燥(MgSO₄)，过滤，蒸发溶剂。残留物(1.4 g)通过硅胶柱色谱纯化(洗脱液：环己烷/EtOAc 90/10; 15-40μm)。收集纯级分，蒸发溶剂。收率：0.47 g 中间体 17，为非对映异构体的混合物(60/40) (41%)。

15

实施例 A8

a-1) 中间体 13 和 14 的制备

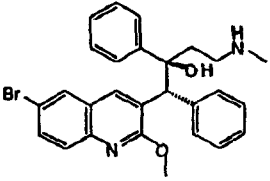
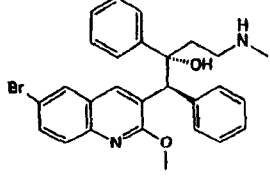
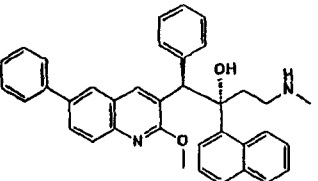
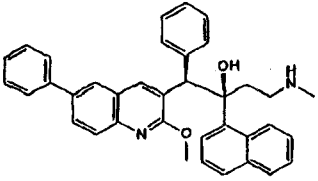


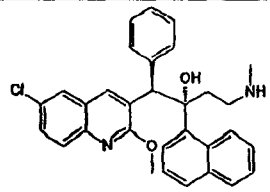
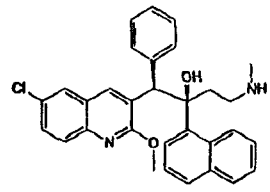
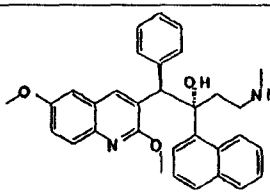
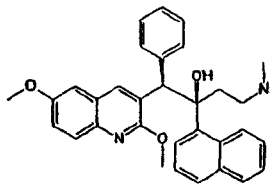
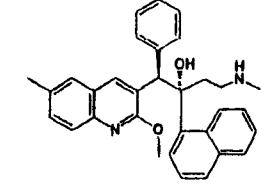
中间体 13 (非对映异构体 A) 中间体 14 (非对映异构体 B)

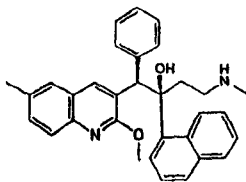
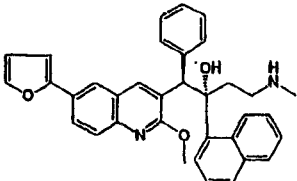
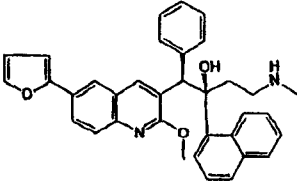
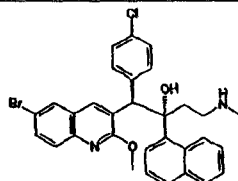
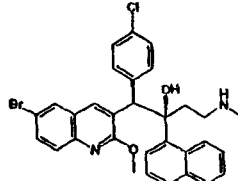
20 室温下将氯甲酸 1-氯乙酯(15 ml)加入中间体 9 (0.0023 mol)在 1,2-二氯乙烷(30 ml)中的混合物。80°C 下搅拌混合物 1 小时。蒸发溶剂。加入 MeOH (15 ml)。搅拌混合物，回流 30 分钟。蒸发溶剂。残留物 (*) (1.49 g)通过硅胶柱色谱纯化(洗脱液：CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 97/3/0.1; 15-40μm)。收集两种级分，蒸发溶剂。第一残留物(0.23 g)

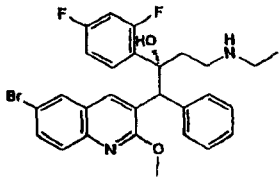
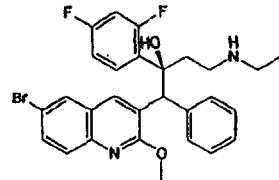
从 DIPE 中结晶。过滤出沉淀，干燥，产率：0.168 g (13%) 中间体 13 (非对映异构体 A) (M.P.: 204°C)。第二残留物(0.32 g)从 DIPE 中结晶。过滤出沉淀，干燥。收率：0.298 g (23%) 中间体 14 (非对映异构体 B) (M.P.: 225°C)。

5 以下中间体按照上述方法制备。对各中间体分别指出所得残留物(*)的纯化。

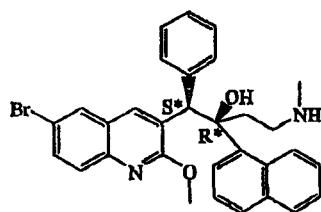
中间体 25 和 中间体 26	残留物(1.2 g)通过硅胶柱色谱纯化(洗脱液： CH ₂ Cl ₂ /MeOH/NH ₄ OH 95/5/0.1; 15-40μm)。收集两种级分，蒸发溶剂。收率：0.047 g 中间体 25 (非对映异构体 A) (6%，MH ⁺ : 491)。第二残留物(0.08 g, 10%)从 DIPE 中结晶。过滤出沉淀，干燥。收率：0.031 g 中间体 26 (非对映异构体 B) (4%，M.P.: 197°C)。	 <p style="text-align: center;">中间体 25 (非对映异构体 A)</p>  <p style="text-align: center;">中间体 26 (非对映异构体 B)</p>
中间体 27 和 中间体 28	残留物(1.0 g)通过硅胶柱色谱纯化(洗脱液： CH ₂ Cl ₂ /MeOH/NH ₄ OH 96/4/0.1; 15-40μm)。收集两种级分，蒸发溶剂。收率：0.105 g 中间体 27 (非对映异构体 A) (15%，MH ⁺ : 539) 和 0.11 g 中间体 28 (非对映异构体 B) (16%，M.P.: 222°C)。	 <p style="text-align: center;">中间体 27 (非对映异构体 A)</p>  <p style="text-align: center;">中间体 28 (非对映异构体 B)</p>

<p>中间体 29 和 中间体 30</p>	<p>残留物(0.5g)通过硅胶柱色谱纯化(洗脱液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0.1; 10μm)。收集两种级分, 蒸发溶剂。收率: 0.11 g 中间体 29 (非对映异构体 A) (24%, MH^+: 497) 和 0.10 g 中间体 30 (非对映异构体 B) (22%, MH^+: 497)。</p>	 <p>中间体 29 (非对映异构体 A)</p>  <p>中间体 30 (非对映异构体 B)</p>
<p>中间体 31 和 中间体 32</p>	<p>残留物(0.32 g)通过硅胶柱色谱纯化(洗脱液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0.1; 10μm)。收集两种级分, 蒸发溶剂。收率: 0.10 g 中间体 31 (非对映异构体 A) (35%, MH^+: 493) 和 0.04 g 中间体 32 (非对映异构体 B) (14%, MH^+: 493)。</p>	 <p>中间体 31 (非对映异构体 A)</p>  <p>中间体 32 (非对映异构体 B)</p>
<p>中间体 33 和 中间体 34</p>	<p>残留物(0.9 g)通过硅胶柱色谱纯化(洗脱液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0.1; 10μm)。收集两种级分, 蒸发溶剂。收率: 0.09 g 中间体 33 (非对映异构体 A) (15%, MH^+: 477) 和 0.08 g 中间体 34 (非对映异构</p>	 <p>中间体 33 (非对映异构体 A)</p>

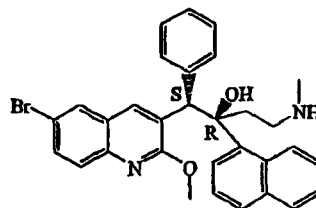
	体 B) (13%, MH+: 477)。	 <p>中间体 34 (非对映异构体 B)</p>
中间体 35 和 中间体 36	<p>残留物(0.45 g)通过硅胶柱色谱纯化(洗脱液: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 96/4/0.1; 10μm)。收集两种级分, 蒸发溶剂。收率: 0.09 g 中间体 35 (非对映异构体 A) (22%, MH+: 529) 和 0.12 g 中间体 36 (非对映异构体 B) (30%, MH+: 529)。</p>	 <p>中间体 35 (非对映异构体 A)</p>  <p>中间体 36 (非对映异构体 B)</p>
中间体 37 和 中间体 38	<p>残留物(0.63 g)通过硅胶柱色谱纯化(洗脱液: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 98/2/0.1; 15-40μm)。收集两种级分, 蒸发溶剂。收率: 0.08 g 中间体 37 (非对映异构体 A) (15%, MH+: 575) 和 0.06 g 中间体 38 (非对映异构体 B) (12%, MH+: 575)。</p>	 <p>中间体 37 (非对映异构体 A)</p>  <p>中间体 38 (非对映异构体 B)</p>

<p>中间体 39</p>	<p>残留物(0.92 g)通过硅胶柱色谱纯化(洗脱液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95/5; 15-40μm)。收集纯级分, 蒸发溶剂。收率: 0.4 g 中间体 39 (非对映异构体 A) (56%, MH^+: 541)。</p>	 <p>中间体 39 (非对映异构体 A)</p>
<p>中间体 40</p>	<p>残留物(0.49 g)通过硅胶柱色谱纯化(洗脱液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 96/4/0.1; 15-40μm)。收集纯级分, 蒸发溶剂。收率: 0.265 g 中间体 40 (非对映异构体 B) (66%, MH^+: 541)。</p>	 <p>中间体 40 (非对映异构体 B)</p>

a-2) 中间体 15 和 16 的制备



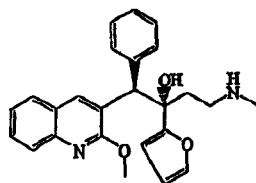
中间体 15



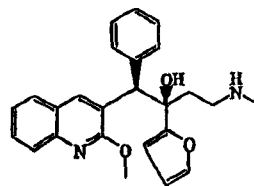
中间体 16

- 5 中间体 13 (非对映异构体 A) (0.9 g)通过硅胶手性色谱纯化(洗脱液: 100%乙醇)。收集两种级分, 蒸发溶剂。收率: 0.420 g 中间体 15 (对映异构体 A1) (M.P.: 161 $^{\circ}\text{C}$, MH^+ : 541)和 0.397 g 中间体 16 (对映异构体 A2) (M.P.: 158 $^{\circ}\text{C}$; MH^+ : 541)。

10 a-3) 中间体 44 和 45 的制备



中间体 44

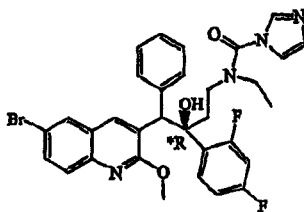


中间体 45

中间体 43 (按照 A6.a 制备) (1.5 g, 2.62 mol)、甲酸铵(0.83 g, 0.013 mol)和披钨炭(10%, 1.5 g)在甲醇(30 ml)中的混合物在回流下加热 1 小时。冷却混合物, 在短 celite 垫上过滤。加入水。有机层用乙酸乙酯萃取, 分离, 干燥(MgSO₄), 过滤, 蒸发溶剂。残留物(1.3 g)通过
5 硅胶柱色谱纯化(洗脱液: MeOH/AcNH₄: 60/40, kromasil C18, 5 μm)。收集纯级分, 蒸发溶剂, 获得两种级分。收率: 0.14 g 中间体 44, 为非对映异构体 A (12%), 和 0.26 g 中间体 45, 为非对映异构体 B (22%)。

10 实施例 A9

中间体 18 的制备



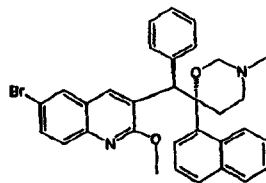
中间体 18

中间体 39 (按照实施例 A8.a-1 制备) (0.0002 mol)和 CDI (0.0003 mol)在 THF (7 ml)中的混合物搅拌并回流 2 小时, 倒入 H₂O, 用 CH₂Cl₂ 萃取。分离有机层, 干燥(MgSO₄), 过滤, 蒸发溶剂。收率: 0.15 g
15 中间体 18 (非对映异构体 A) (84%)。

B. 本发明化合物的制备

20 实施例 B1

化合物 1 的制备

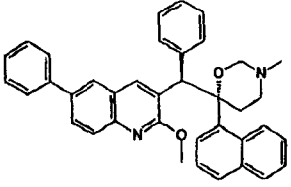
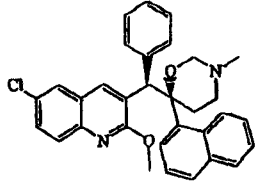
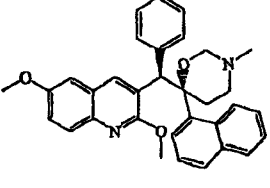
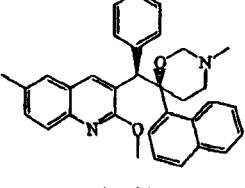


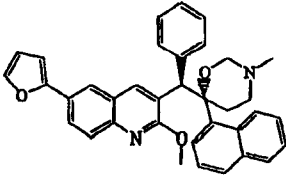
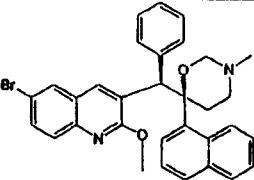
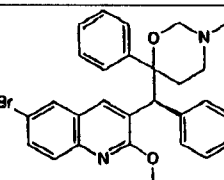
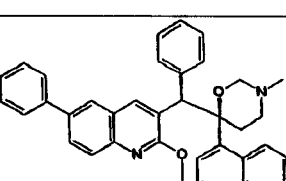
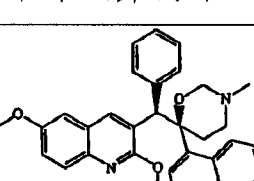
化合物 1

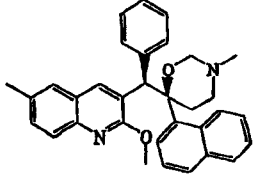
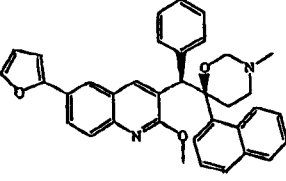
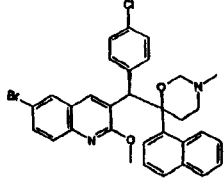
中间体 13 (按照实施例 A8.a-1 制备) (0.00009 mol)和多聚甲醛

(0.0001 mol)在甲苯(5 ml)中的混合物在 80℃下搅拌。蒸发混合物。残留物(*)通过硅胶柱色谱纯化(洗脱液: CH₂Cl₂/MeOH 99/1; 15-40μm)。收集纯级分, 蒸发溶剂。收率: 0.025 g 化合物 1 (非对映异构体 A) (49%, M.P.: 112℃)。

- 5 以下中间体按照上述方法制备。如果不同于上述纯化, 指出残留物(*)的纯化。

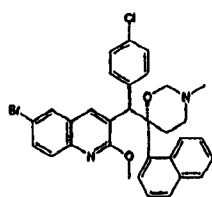
化合物 6	0.068 g 非对映异构体 A (69%, MH+: 551)	 <p style="text-align: center;">化合物 6 (非对映异构体 A)</p>
化合物 7	0.11 g 非对映异构体 A (98%, MH+: 509)	 <p style="text-align: center;">化合物 7 (非对映异构体 A)</p>
化合物 8	0.08 g 非对映异构体 A (80%, MH+: 505)	 <p style="text-align: center;">化合物 8 (非对映异构体 A)</p>
化合物 9	0.082 g 非对映异构体 A (100%, MH+: 489)	 <p style="text-align: center;">化合物 9 (非对映异构体 A)</p>

化合物 10	0.082 g 非对映异构体 A (89%, MH+: 541)	 <p>化合物 10 (非对映异构体 A)</p>
化合物 11	残留物通过硅胶柱色谱纯化(洗脱液: CH ₂ Cl ₂ /MeOH 99/1; 15-40μm)。收集纯级分, 蒸发溶剂。收率: 0.036 g 非对映异构体 B (71%, M.P.: 108℃)。	 <p>化合物 11 (非对映异构体 B)</p>
化合物 12	0.045 g 非对映异构体 B (88%, M.P.: 168℃)	 <p>化合物 12 (非对映异构体 B)</p>
化合物 13	0.077 g 非对映异构体 B (61%, MH+: 551)	 <p>化合物 13 (非对映异构体 B)</p>
化合物 14	0.040 g 非对映异构体 B (100%, MH+: 505)	 <p>化合物 14 (非对映异构体 B)</p>

化合物 15	0.044 g 非对映异构体 B (72%, MH+: 489)	 <p>化合物 15 (非对映异构体 B)</p>
化合物 16	0.12 g 非对映异构体 B (98%, MH+: 541)	 <p>化合物 16 (非对映异构体 B)</p>
化合物 17	0.034 g 非对映异构体 B (90%, MH+: 587)	 <p>化合物 17 (非对映异构体 B)</p>

实施例 B2

化合物 2 的制备



化合物 2

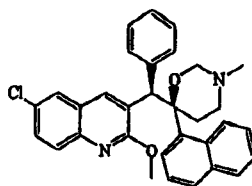
5

中间体 37 (非对映异构体 A, 按照实施例 A8.a-1 制备) (0.00009 mol)和多聚甲醛(0.0001 mol)在甲苯(5 ml)中的混合物在 80℃下搅拌。蒸发混合物。残留物通过硅胶柱色谱纯化(洗脱液: CH₂Cl₂/MeOH 99/1; 15-40μm)。收集纯级分, 蒸发溶剂。残留物(0.06 g, 92%)从 DIPE 中结晶。过滤出沉淀, 干燥。收率: 0.026 g 化合物 2 (非对映异构体 A) (40%, M.P.: 201℃)。

10

实施例 B3

化合物 3 的制备



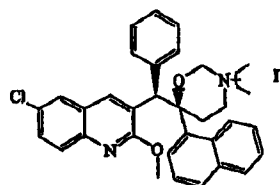
化合物 3

5 中间体 30 (非对映异构体 B, 按照实施例 A8.a-1 制备) (0.00009 mol)和多聚甲醛(0.0001 mol)在甲苯(5 ml)中的混合物在 80℃下搅拌。蒸发混合物。残留物通过硅胶柱色谱纯化(洗脱液: CH₂Cl₂/MeOH 99/1; 15-40μm)。收集纯级分, 蒸发溶剂。残留物(0.11 g, 100%)从二乙醚中结晶。过滤出沉淀, 干燥。收率: 0.033 g 化合物 3 (非对映异构体 B) (33%, M.P.: 189℃)。

10

实施例 B4

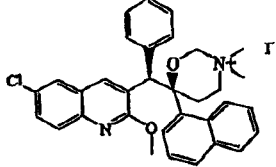
化合物 4 的制备



化合物 4

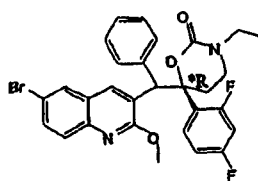
15 化合物 7 (非对映异构体 A, 按照实施例 B1 制备) (0.1 mmol)和碘甲烷(0.1 mmol)在丙酮(2 ml)中的混合物在室温下搅拌 2.5 小时。过滤沉淀, 用丙酮洗涤, 干燥。收率: 0.031 g 化合物 4 的碘化物(非对映异构体 A) (48%, M.P.: 211℃)。

以下化合物按照上述方法制备:

化合物 18	0.046 g 非对映异构体 B 的碘化物 (71%, M.P.: 195°C).	 <p style="text-align: center;">化合物 18 (非对映异构体 B)</p>
--------	--	--

实施例 B5

化合物 5 的制备



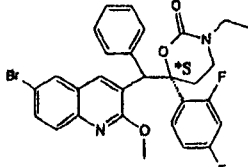
化合物 5

5

10

0°C 下 N₂ 气流中, 将氢氧化钠(0.011 g)加入中间体 18 (按照实施例 A9 制备) (0.0001 mol) 在 THF (10 ml) 中的混合物。0°C 下搅拌混合物 30 分钟, 倒入 H₂O, 用 EtOAc 萃取。分离有机层, 干燥(MgSO₄), 过滤, 蒸发溶剂。残留物通过硅胶柱色谱纯化(洗脱液: 环己烷/EtOAc 80/20; 15-40μm)。收集纯级分, 蒸发溶剂。残留物(0.09 g, 67%)从 DIPE 中结晶。过滤出沉淀, 干燥。收率: 0.034 g 化合物 5 (非对映异构体 A) (M.P.: 192°C)。

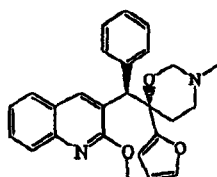
以下中间体按照上述方法制备:

化合物 19	0.047g 非对映异构体 B (M.P.: 216°C).	 <p style="text-align: center;">化合物 19 (非对映异构体 B)</p>
--------	-----------------------------------	--

15

实施例 B6

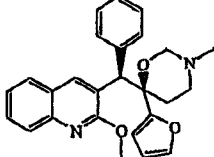
化合物 20 的制备



化合物 20

- 5 中间体 44 (非对映异构体 A, 按照实施例 A8a-3 制备) (0.12 g, 0.298 mmol)和多聚甲醛(0.358 mmol)在甲苯(5 ml)中的混合物在 80℃ 下搅拌 2 小时。室温下加入水, 有机层用乙酸乙酯萃取, 分离, 干燥(MgSO₄), 过滤, 蒸发溶剂。残留物(0.13 g)通过硅胶柱色谱纯化(洗脱液: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH: 99/1/0.1, 10μm)。收集纯级分, 蒸发溶剂。收率: 0.075 g 化合物 20 (非对映异构体 A) (61%, MH⁺: 415)。
- 10

以下中间体按照上述方法制备, 但无柱色谱:

化合物 21	0.095 g 非对映异构体 B (93%, MH ⁺ : 415)。	 化合物 21 (非对映异构体 B)
--------	--	---

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。
- 15

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),
- 20

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

5 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/l); 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
10 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

15 在 Sunfire C18 柱(Waters, Millord, 美国; 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/l); 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
20 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 4

25 在 Sunfire C18 柱(Waters, Millord, 美国; 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: 25% 6.5mM 乙酸铵 + 50%乙腈 + 25%甲酸(2ml/l); 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。

表 1: LCMS 母峰

编号	LCMS-方法
中间体 11	1
中间体 12	1
中间体 26	1
中间体 27	3
中间体 28	3
中间体 33	1
中间体 34	1
中间体 37	3
中间体 39	1
中间体 44	2
中间体 45	2
化合物 1	1
化合物 2	3
化合物 3	2
化合物 4	1
化合物 5	1
化合物 6	3
化合物 7	2
化合物 8	2
化合物 9	3
化合物 10	3
化合物 12	1
化合物 13	3
化合物 14	2
化合物 15	3

化合物 16	3
化合物 17	3
化合物 18	1
化合物 19	1
化合物 20	4
化合物 21	4

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 μ l Middlebrook (1x)肉汤培养基充满无菌的塑料平底 96 孔
5 微量滴定板。随后, 将化合物贮存液(10 x 试验终浓度)以 25 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。
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
10 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 $^{\circ}$ C 下温
15 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
 μ l 的体积加入到所有各孔中, 在 37 $^{\circ}$ 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
20 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 μl 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 μl 5 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 μl 于 180 μl 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 10 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% CO_2 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 15 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 μl 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 20 化合物所达到的生长抑制百分率。 pIC_{50} 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	pIC ₅₀
1	8.5
2	7.2
3	5.1
5	4.7
6	7.6
7	7.9
8	7.2
11	6.5
12	6.8
13	6.5
14	6.5
16	6.5
17	6.5