



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102448962 A

(43) 申请公布日 2012. 05. 09

(21) 申请号 201080024608. 8

(22) 申请日 2010. 05. 28

(30) 优先权数据

61/182373 2009. 05. 29 US

61/285017 2009. 12. 09 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011. 11. 28

(86) PCT申请的申请数据

PCT/GB2010/050908 2010. 05. 28

(87) PCT申请的公布数据

W02010/136817 EN 2010. 12. 02

(71) 申请人 阿斯利康 (瑞典) 有限公司

地址 瑞典南泰利耶

申请人 阿斯利康 (英国) 有限公司

(72) 发明人 N·比富尔科 A·L·乔伊

O·奎罗加 B·谢雷尔

(74) 专利代理机构 中国专利代理 (香港) 有限公司 72001

代理人 张萍 李炳爱

(51) Int. Cl.

C07D 471/04 (2006. 01)

A61K 31/4375 (2006. 01)

A61P 31/04 (2006. 01)

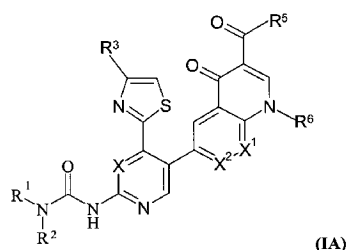
权利要求书 5 页 说明书 135 页

(54) 发明名称

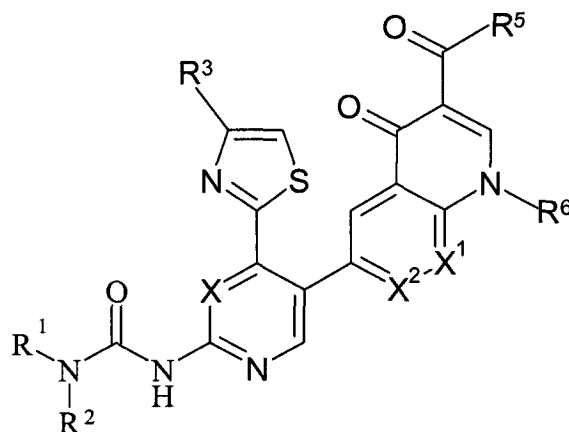
杂环脲衍生物及其使用方法

(57) 摘要

本发明描述了式 (IA) 的化合物及其药学上可接受的盐。还描述了它们的制备方法、含有它们的药物组合物、它们作为药物的用途以及其在治疗细菌感染中的用途。



1. 式 (IA) 的化合物或其药学上可接受的盐：



(IA)

其中：

X 为 N 或 CH；

X¹ 为 N 或 CH；

X² 为 N 或 CR²⁴，其中 X¹ 和 X² 中仅有一个为 N，而另一个不为 N；

R¹ 选自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基或 C₃₋₆ 环烷基；其中 R¹ 可以在碳上任选地由一个或多个 R⁷ 取代；

R² 选自氢或 C₁₋₆ 烷基；其中所述 C₁₋₆ 烷基可以任选地由独立选自卤素、氰基、羟基、硝基和氨基的一个或多个基团取代；

或者 R¹ 和 R² 与它们所连接的氮一起形成杂环基；其中所述杂环基可以在一个或多个碳原子上任选地由一个或多个 R⁸ 取代；并且其中如果所述杂环基含有 =N- 或 -S- 部分，则氮可以任选地由一个氧取代和硫可以任选地由一个或两个氧取代；并且其中如果所述杂环基含有 -NH- 部分，则氮可以任选地由选自 R⁹ 的基团取代；

R³ 为 C₁₋₆ 烷基、4-7 元杂环基或 C₃₋₁₄ 碳环基；其中所述烷基或碳环基可以在一个或多个碳原子上任选地由一个或多个 R¹⁰ 取代；

R⁵ 为 -OH、-NH₂、C₁₋₆ 烷氧基、N-(C₁₋₆ 烷基) 氨基或 N,N-(C₁₋₆ 烷基)₂ 氨基；其中所述 C₁₋₆ 烷氧基、N-(C₁₋₆ 烷基) 氨基或 N,N-(C₁₋₆ 烷基)₂ 氨基可以在一个或多个碳原子上任选地由一个或多个独立选择的 R¹⁴ 取代；

R⁶ 为氢、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₄ 碳环基 -L- 或杂环基 -L-；其中 R⁶ 在一个或多个碳原子上任选地由一个或多个 R¹⁶ 取代；并且其中如果所述杂环基含有 =N- 或 -S- 部分，则氮可以任选地由一个氧取代和硫可以任选地由一个或两个氧取代；并且其中如果所述杂环基含有 -NH- 部分，则氮可以任选地由选自 R¹⁷ 的基团取代；

R⁷、R⁸ 和 R¹⁰ 为碳上的取代基，它们每次出现时均独立地选自卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷酰基、C₁₋₆ 烷酰氧基、N-(C₁₋₆ 烷基) 氨基、N,N-(C₁₋₆ 烷基)₂ 氨基、C₁₋₆ 烷酰氨基、N-(C₁₋₆ 烷基) 氨基甲酰基、N,N-(C₁₋₆ 烷基)₂ 氨基甲酰基、其中 a 为 0、1 或 2 的 C₁₋₆ 烷基 S(O)_a-、C₁₋₆ 烷氧羰基、C₁₋₆ 烷氧羰基氨基、N-(C₁₋₆ 烷基) 氨基磺酰基、N,N-(C₁₋₆ 烷基)₂ 氨基磺酰基、C₁₋₆ 烷基磺酰氨基、C₃₋₆ 碳环基或杂环基；其中 R⁷、R⁸ 和 R¹⁰ 彼此独立地可以在一个或多个碳上任选地由

一个或多个 R^{19} 取代；并且其中如果所述杂环基含有 $-NH-$ 部分，则氮可以任选地由选自 R^{20} 的基团取代；并且其中如果所述杂环基含有 $=N-$ 或 $-S-$ 部分，则氮可以任选地由一个氧取代和硫可以任选地由一个或两个氧取代；

R^{14} 和 R^{16} 为碳上的取代基，它们每次出现时均独立地选自卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 烷酰氧基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 氨基、 $N, N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、 C_{1-6} 烷酰氨基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 氨基甲酰基、 $N, N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基甲酰基、其中 a 为 0、1 或 2 的 C_{1-6} 烷基 $S(O)_a-$ 、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷氧羰基氨基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 氨磺酰基、 $N, N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰氨基、 C_{3-6} 碳环基、杂环基或 $-OP(=O)(OR^a)_2$ ，其中 R^a 每次出现时独立地为 H 或 C_{1-6} 烷基；其中 R^{14} 和 R^{16} 彼此独立地可以在一个或多个碳上任选地由一个或多个 R^{19} 取代；并且其中如果所述杂环基含有 $-NH-$ 部分，则氮可以任选地由选自 R^{20} 的基团取代；并且其中如果所述杂环基含有 $=N-$ 或 $-S-$ 部分，则氮可以任选地由一个氧取代和硫可以任选地由一个或两个氧取代；

R^9 、 R^{17} 和 R^{20} 每次出现时均独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷氧羰基、氨基甲酰基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 氨基甲酰基、 $N, N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基甲酰基、苄基、苄氧羰基、苄甲酰基和苄磺酰基；其中 R^9 、 R^{17} 和 R^{20} 彼此独立地可以在碳上任选地由一个或多个 R^{23} 取代；

R^{19} 和 R^{23} 每次出现时均独立地选自卤素、硝基、氰基、羟基、三氟甲氧基、三氟甲基、苯基、吗啉基、哌嗪基、哌啶基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、乙酰基、乙酰氧基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、二乙氨基、二丙氨基、 $N-$ 甲基 $-N-$ 乙氨基、乙酰氨基、 $N-$ 甲基氨基甲酰基、 $N-$ 乙基氨基甲酰基、 $N, N-$ 二甲基氨基甲酰基、 $N, N-$ 二乙基氨基甲酰基、 $N-$ 甲基 $-N-$ 乙基氨基甲酰基、甲硫基、乙硫基、甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、甲磺酰基、乙基磺酰基、甲氧羰基、乙氧羰基、 $N-$ 甲基氨磺酰基、 $N-$ 乙基氨磺酰基、 $N, N-$ 二甲基氨磺酰基、 $N, N-$ 二乙基氨磺酰基或 $N-$ 甲基 $-N-$ 乙基氨磺酰基；

R^{24} 选自氢、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、杂环基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 氨基、 $N, N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基和 C_{1-6} 烷基硫烷基；其中 R^{24} 可以在一个或多个碳上任选地由一个或多个 R^{25} 取代；其中如果所述杂环基含有 $-NH-$ 部分，则氮可以任选地由 C_{1-6} 烷基取代；

R^{25} 为碳上的取代基，其每次出现时独立地选自卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 烷酰氧基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 氨基、 $N, N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、 C_{1-6} 烷酰氨基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 氨基甲酰基、 $N, N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基甲酰基、其中 a 为 0、1 或 2 的 C_{1-6} 烷基 $S(O)_a-$ 、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷氧羰基氨基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 氨磺酰基、 $N, N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰氨基、 C_{3-6} 碳环基或杂环基；其中 R^{25} 可以在一个或多个碳上任选地由一个或多个 R^{26} 取代；并且其中如果所述杂环基含有 $-NH-$ 部分，则氮可以任选地由选自 R^{27} 的基团取代；并且其中如果所述杂环基含有 $=N-$ 或 $-S-$ 部分，则氮可以任选地由一个氧取代和硫可以任选地由一个或两个氧取代；

R^{26} 和 R^{28} 每次出现时均独立地选自卤素、硝基、氰基、羟基、三氟甲氧基、三氟甲基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、乙酰基、乙酰氧基、甲氨基、乙

氨基、二甲氨基、二乙氨基、N- 甲基 -N- 乙氨基、乙酰氨基、N- 甲基氨基甲酰基、N- 乙基氨基甲酰基、N,N- 二甲基氨基甲酰基、N,N- 二乙基氨基甲酰基、N- 甲基 -N- 乙基氨基甲酰基、甲硫基、乙硫基、甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、甲磺酰基、乙基磺酰基、甲氧羰基、乙氧羰基、N- 甲基氨磺酰基、N- 乙基氨磺酰基、N,N- 二甲基氨磺酰基、N,N- 二乙基氨磺酰基或 N- 甲基 -N- 乙基氨磺酰基；

R^{27} 每次出现时独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷氧羰基、氨基甲酰基、N-(C_{1-6} 烷基) 氨基甲酰基、N,N-(C_{1-6} 烷基)₂ 氨基甲酰基、苄基、苄氧羰基、苯甲酰基和苯磺酰基；其中 R^{27} 可以在碳上任选地由一个或多个 R^{28} 取代；和

L 为直接键或 C_{1-6} 亚烷基。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 X 为 CH。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 X 为 N。

4. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^1 为 C_{1-6} 烷基。

5. 根据权利要求 4 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^1 为乙基。

6. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^2 为氢。

7. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^3 为乙基、三氟甲基或苯基。

8. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^5 为 -OH 或 C_{1-6} 烷氧基，所述 C_{1-6} 烷氧基在一个或多个碳原子上任选地由一个或多个 R^{14} 取代。

9. 根据权利要求 8 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^5 选自 -OH、乙氧基、2- 羟基乙氧基、3- 羟基丙氧基、2-(膦酰基氧基) 乙氧基、3-(膦酰基氧基) 丙氧基或 2-[[双 (苄氧基) 膦酰基] 氧基] 乙氧基。

10. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^6 为 C_{1-6} 烷基，所述 C_{1-6} 烷基在一个或多个碳原子上由一个或多个独立选择的 R^{16} 取代。

11. 根据权利要求 10 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^6 为 2- 羟乙基、乙基、1,3- 二甲氧基丙 -2- 基、3,3- 二甲基丁基、2- 甲氧基乙基、1- 羟基 -4- 甲基 - 戊 -2- 基、2-(N,N- 二甲氨基) - 乙基、1- 羟基 -3,3- 二甲基 - 丁 -2- 基、2-(膦酰基氧基) 乙氧基、1-(膦酰基氧基) -4- 甲基 - 戊 -2- 基、2-[[双 (苄氧基) 膦酰基] 氧基] 乙基或 1-[(苄氧基) (羟基) 膦酰基] 氧基 -4- 甲基 - 戊 -2- 基。

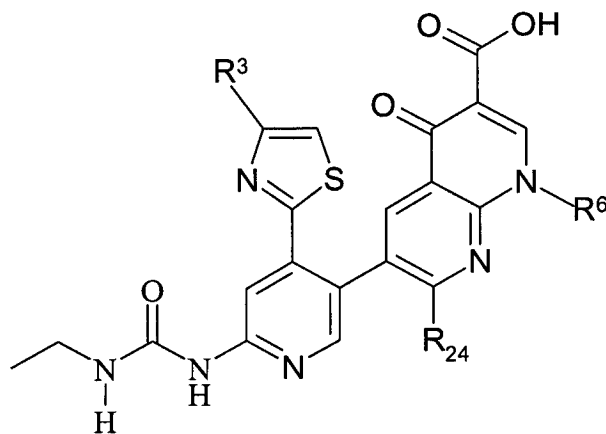
12. 根据权利要求 1-9 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^6 为 C_{3-6} 环烷基。

13. 根据权利要求 1-9 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^6 为杂环基 -L-；其中所述杂环基在一个或多个碳原子上任选地由一个或多个 R^{16} 取代；并且其中如果所述杂环基含有 =N- 或 -S- 部分，则氮可以任选地由一个氧取代和硫可以任选地由一个或两个氧取代；并且其中如果所述杂环基含有 -NH- 部分，则氮可以任选地由选自 R^{17} 的基团取代。

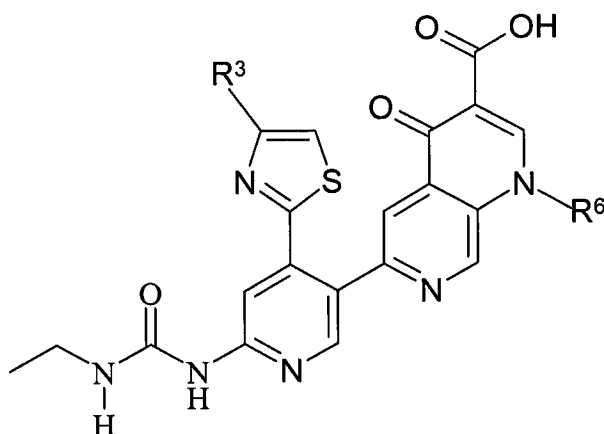
14. 根据权利要求 13 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^6 为 2-(1- 甲基 - 哌啶 -4- 基) - 乙基、1- 乙基吡咯烷 -2- 基) 甲基、(1- 甲基 -1H- 咪唑 -4- 基) 甲基、2- 吗啉代丙基、(2-(二乙基氨基) 乙基) 哌啶 -3- 基、环己基、1-(2- 吗啉代 - 乙基) - 哌啶 -3- 基、

1- 甲基 - 哌啶 -4- 基甲基或 1-(叔丁氧羰基)- 哌啶 -3- 基、哌啶 -3- 基。

15. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物由下式代表:



16. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物由下式代表:



17. 药物组合物,其包含根据权利要求 1-16 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂或载剂。

18. 在需要此类治疗的温血动物中抑制细菌 DNA 促旋酶和 / 或细菌拓扑异构酶 IV 的方法,其包含给予所述动物有效量的根据权利要求 1-16 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

19. 在需要此类治疗的温血动物中产生抗菌效果的方法,其包含给予所述动物有效量的根据权利要求 1-16 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

20. 在需要此类治疗的温血动物中治疗细菌感染的方法,其包含给予所述动物有效量的根据权利要求 1-16 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

21. 根据权利要求 20 所述的方法,其中所述细菌感染选自社区获得性肺炎、医院获得性肺炎、皮肤和皮肤结构感染、慢性支气管炎的急性加剧、急性鼻窦炎、急性中耳炎、导管相关性败血症、发热性中性白细胞减少症、骨髓炎、心内膜炎、尿路感染以及由耐药性细菌例如耐青霉素肺炎链球菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、耐甲氧西林表皮葡萄球菌和耐万古霉素肠球菌所导致的感染。

22. 根据权利要求 18 至 21 中任一项所述的方法,其中所述温血动物为人类。

23. 根据权利要求 1-16 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐用于制备用于在温血动物中产生抗菌效果的药物的用途。

24. 根据权利要求 1-16 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐用于制备用于在温血动物中抑制细菌 DNA 促旋酶和 / 或拓扑异构酶 IV 的药物的用途。

25. 根据权利要求 1-16 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐用于制备用于在温血动物中治疗细菌感染的药物的用途。

26. 根据权利要求 25 所述的用途,其中所述细菌感染选自社区获得性肺炎、医院获得性肺炎、皮肤和皮肤结构感染、慢性支气管炎的急性加剧、急性鼻窦炎、急性中耳炎、导管相关性败血症、发热性中性白细胞减少症、骨髓炎、心内膜炎、尿路感染、耐青霉素肺炎链球菌感染、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染、耐甲氧西林表皮葡萄球菌感染和耐万古霉素肠球菌感染。

27. 根据权利要求 23 至 26 中任一项所述的用途,其中所述温血动物为人。

28. 根据权利要求 1-16 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其用于在温血动物中产生抗菌效果。

29. 根据权利要求 1-16 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其用于在温血动物中抑制细菌 DNA 促旋酶和 / 或拓扑异构酶 IV。

30. 根据权利要求 1-16 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其用于在温血动物中治疗细菌感染。

31. 根据权利要求 1-16 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗社区获得性肺炎、医院获得性肺炎、皮肤和皮肤结构感染、慢性支气管炎的急性加剧、急性鼻窦炎、急性中耳炎、导管相关性败血症、发热性中性白细胞减少症、骨髓炎、心内膜炎、尿路感染、耐青霉素肺炎链球菌感染、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染、耐甲氧西林表皮葡萄球菌感染或耐万古霉素肠球菌感染。

杂环脲衍生物及其使用方法

技术领域

[0001] 本发明涉及展示抗菌活性的化合物、它们的制备方法、含有它们作为活性成分的药物组合物、它们作为药物的用途以及它们用于制备用于在温血动物（例如人）中治疗细菌感染的药物的用途。具体来说，本发明涉及可用于在温血动物（例如人）中治疗细菌感染的化合物，更具体地讲，涉及这些化合物用于制备用于在温血动物（例如人）中治疗细菌感染的药物的用途。

背景技术

[0002] 抗生素抗性的演变可能导致当前可用的抗细菌剂对其失去效力的菌株，国际微生物学会对此继续表达极大关注。通常，细菌病原体可被分类为革兰氏阳性菌病原体或革兰氏阴性菌病原体。对革兰氏阳性菌病原体和革兰氏阴性菌病原体都具有有效活性的抗生素化合物一般被认为具有广谱活性。本发明化合物被认为对革兰氏阳性菌病原体和某些革兰氏阴性菌病原体是有效的。

[0003] 由于一旦形成就既难于治疗又难以从医院环境中根除的抗性菌株的发展，因此革兰氏阳性菌病原体（例如，葡萄球菌（Staphylococci）、肠球菌（Enterococci）、链球菌（Streptococci）和分枝杆菌（Mycobacteria））显得十分重要。此类菌株的例子是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（staphylococcus aureus (MRSA)）、耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌（MRCNS）、耐青霉素肺炎链球菌（Streptococcus pneumoniae）以及多重耐药性屎肠球菌（Enterococcus faecium）。

[0004] 用于治疗此类抗性革兰氏阳性菌病原体的最后手段的优选临床上有效抗生素是万古霉素。万古霉素是一种糖肽，伴有各种毒性（包括肾毒性）。此外最重要的是，对万古霉素和其他糖肽的抗菌抗性也开始出现。这种抗性正以稳定速度增强，使得这些药剂在治疗革兰氏阳性菌病原体时功效越来越小。现在也正出现对用于治疗上呼吸道感染的药剂（例如 β -内酰胺、喹诺酮和大环内酯类）的不断提高的抗性，这种上呼吸道感染也是由某些革兰氏阴性菌株（包括流感嗜血杆菌（H. influenzae）和卡它莫拉菌（M. catarrhalis））导致的。

[0005] 因此，为了抵御普遍存在的抗多药物性生物体的威胁，需要不断研发新抗生素，特别是具有新型作用机制和 / 或含有新药效基团的那些抗生素。

[0006] 脱氧核糖核酸（DNA）促旋酶是控制细胞中 DNA 的拓扑状态的拓扑异构酶 II 型家族的一个成员（Champoux, J. J. ;2001. Ann. Rev. Biochem. 70 :369-413）。通过在 DNA 中引入瞬态双链断裂、催化链穿过断裂处以及重接 DNA，II 型拓扑异构酶使用来自腺苷三磷酸（ATP）水解的自由能来改变 DNA 拓扑结构。DNA 促旋酶是细菌的必需酶和保守酶，并且其在将负超螺旋引入 DNA 的能力方面在拓扑异构酶中是独特的。该酶由 gyrA 和 gyrB 编码的两个亚基组成，形成 A₂B₂ 四聚复合物。促旋酶（GyrA）的 A 亚基参与 DNA 断裂和重接，含有在链穿过时与 DNA 形成瞬时共价键的保守酪氨酸残基。B 亚基（GyrB）催化 ATP 的水解，与 A 亚基相互作用将水解的自由能转化成酶的构象变化，使得链穿过和 DNA 重接。

[0007] 细菌中另一个保守和必需的 II 型拓扑异构酶, 亦称拓扑异构酶 IV, 主要是负责分离复制时所产生的连锁的闭环状细菌染色体。该酶与 DNA 促旋酶密切相关, 且具有由与 Gyr A 和 Gyr B 同源的亚基所形成的类似四聚体的结构。在不同菌种间, 促旋酶和拓扑异构酶 IV 之间的总体序列同一性高。因此, 靶向细菌 II 型拓扑异构酶的化合物具有抑制细胞内 DNA 促旋酶和拓扑异构酶 IV 这两种靶标的潜在能力; 现有的喹诺酮类抗菌药正是如此 (Maxwell, A. 1997, Trends Microbiol. 5:102-109)。

[0008] DNA 促旋酶是抗菌药 (包括喹诺酮类和香豆素类) 的充分确定的靶标。喹诺酮类 (例如环丙沙星) 为广谱抗菌药, 它抑制酶的 DNA 断裂和重接活性, 捕获与 DNA 共价结合的 GyrA 亚基 (Drlica, K., 和 X. Zhao, 1997, Microbiol. Molec. Biol. Rev. 61:377-392)。这类抗菌药的成员还抑制拓扑异构酶 IV, 因此, 这些化合物的基本靶标随物种而异。虽然喹诺酮类是成功的抗菌药, 但是在若干生物 (包括金黄色葡萄球菌和肺炎链球菌) 中, 主要由于靶标 (DNA 促旋酶和拓扑异构酶 IV) 突变而产生的抗性的问题越来越严重 (Hooper, D. C., 2002, The Lancet Infectious Diseases 2:530-538)。另外, 作为化学药品类的喹诺酮类, 受累于毒副作用, 包括妨碍它们在儿童中使用的关节病 (Lipsky, B. A. 和 Baker, C. A., 1999, Clin. Infect. Dis. 28:352-364)。另外, 已援用心脏毒性的可能性 (正如 QT_c 间期延长所预示的一样) 作为对喹诺酮类的毒性考虑。

[0009] 有数种已知为 DNA 促旋酶的天然产物抑制剂, 与 ATP 竞争性结合 GyrB 亚基 (Maxwell, A. 和 Lawson, D. M. 2003, Curr. Topics in Med. Chem. 3:283-303)。香豆素类是从链霉菌属 (*Streptomyces* spp) 中分离的天然产物, 其实例有新生霉素、氯新生霉素和香豆霉素 A1。虽然这些化合物是 DNA 促旋酶的有效抑制剂, 但是, 由于它们对真核生物有毒性, 而且对革兰氏阴性菌的穿透力差, 因此治疗实用性有限 (Maxwell, A. 1997, Trends Microbiol. 5:102-109)。靶向 GyrB 亚基的另一类天然产物类化合物是环噻利定 (cyclothialidines), 它分离自菲律宾链霉菌 (*Streptomyces filipensis*) (Watanabe, J. 等人 1994, J. Antibiot. 47:32-36)。尽管环噻利定对 DNA 促旋酶具有有效活性, 但它是只对某些真细菌种表现出活性的弱抗菌剂 (Nakada, N, 1993, Antimicrob. Agents Chemother. 37:2656-2661)。

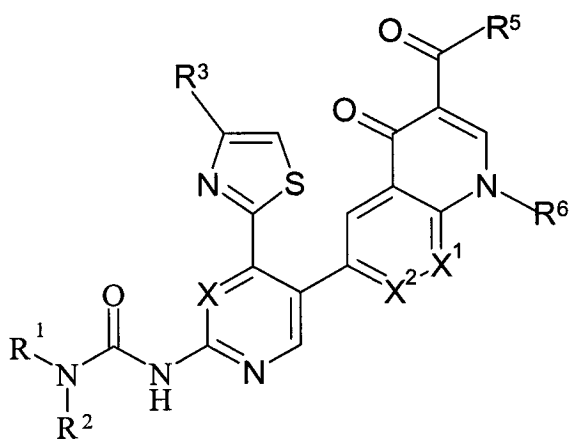
[0010] 靶向 DNA 促旋酶和拓扑异构酶 IV 的 B 亚基的合成抑制剂为本领域所知。例如, 专利申请 W0 99/35155 中描述了含香豆素的化合物, 专利申请号 W0 02/060879 中描述了 5,6- 双环杂芳族化合物, 专利申请 W0 01/52845 (美国专利 US 6,608,087) 中描述了吡唑化合物。AstraZeneca 也已公布了描述抗菌化合物的某些申请: W02005/026149、W02006/087544、W02006/087548、W02006/087543、W02006/092599、W02006/092608 以及 W02007/071965。

发明内容

[0011] 我们已经发现了可用于抑制 DNA 促旋酶和 / 或拓扑异构酶 IV 的一类新化合物。

[0012] 在一个实施方式中, 根据本发明提供式 (IA) 化合物或其药学上可接受的盐:

[0013]



(IA)

[0014] 其中：

[0015] X 为 N 或 CH；

[0016] X¹ 为 N 或 CH；

[0017] X² 为 N 或 CR²⁴，其中 X¹ 和 X² 中仅有一个为 N，而另一个不为 N；

[0018] R¹ 选自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基或 C₃₋₆ 环烷基；其中 R¹ 可以在碳上任选地由一个或多个 R⁷ 取代；

[0019] R² 选自氢或 C₁₋₆ 烷基；其中所述 C₁₋₆ 烷基可以任选地由独立选自卤素、氰基、羟基、硝基和氨基的一个或多个基团取代；

[0020] 或者 R¹ 和 R² 与它们所连接的氮一起形成杂环基；其中所述杂环基可以在一个或多个碳原子上任选地由一个或多个 R⁸ 取代；并且其中如果所述杂环基含有 =N- 或 -S- 部分，则氮可以任选地由一个氧取代和硫可以任选地由一个或两个氧取代；并且其中如果所述杂环基含有 -NH- 部分，则氮可以任选地由选自 R⁹ 的基团取代；

[0021] R³ 为 C₁₋₆ 烷基、4-7 元杂环基或 C₃₋₁₄ 碳环基；其中所述烷基或碳环基可以在一个或多个碳原子上任选地由一个或多个 R¹⁰ 取代；

[0022] R⁵ 为 -OH、-NH₂、C₁₋₆ 烷氧基、N-(C₁₋₆ 烷基) 氨基或 N, N-(C₁₋₆ 烷基)₂ 氨基；其中所述 C₁₋₆ 烷氧基、N-(C₁₋₆ 烷基) 氨基或 N, N-(C₁₋₆ 烷基)₂ 氨基可以在一个或多个碳原子上任选地由一个或多个独立选择的 R¹⁴ 取代；

[0023] R⁶ 为氢、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₄ 碳环基 -L- 或杂环基 -L-；其中 R⁶ 在一个或多个碳原子上任选地由一个或多个 R¹⁶ 取代；并且其中如果所述杂环基含有 =N- 或 -S- 部分，则氮可以任选地由一个氧取代和硫可以任选地由一个或两个氧取代；并且其中如果所述杂环基含有 -NH- 部分，则氮可以任选地由选自 R¹⁷ 的基团取代；

[0024] R⁷、R⁸ 和 R¹⁰ 为碳上的取代基，它们每次出现时均独立地选自卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷酰基、C₁₋₆ 烷酰氧基、N-(C₁₋₆ 烷基) 氨基、N, N-(C₁₋₆ 烷基)₂ 氨基、C₁₋₆ 烷酰氨基、N-(C₁₋₆ 烷基) 氨基甲酰基、N, N-(C₁₋₆ 烷基)₂ 氨基甲酰基、其中 a 为 0、1 或 2 的 C₁₋₆ 烷基 S(O)_a-、C₁₋₆ 烷氧羰基、C₁₋₆ 烷氧羰基氨基、N-(C₁₋₆ 烷基) 氨基磺酰基、N, N-(C₁₋₆ 烷基)₂ 氨基磺酰基、C₁₋₆ 烷基磺酰氨基、C₃₋₆ 碳环基或杂环基；其中 R⁷、R⁸ 和 R¹⁰ 彼此独立地可以在一个或多个碳上任选地由一个或多个 R¹⁹ 取代；并且其中如果所述杂环基含有 -NH- 部分，则氮可以任选地由选自

R^{20} 的基团取代 ; 并且其中如果所述杂环基含有 $=N-$ 或 $-S-$ 部分, 则氮可以任选地由一个氧取代和硫可以任选地由一个或两个氧取代 ;

[0025] R^{14} 和 R^{16} 为碳上的取代基, 它们每次出现时均独立地选自卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 烷酰氧基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 氨基、 $N,N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、 C_{1-6} 烷酰氨基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 氨基甲酰基、 $N,N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基甲酰基、其中 a 为 0、1 或 2 的 C_{1-6} 烷基 $S(O)_a-$ 、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷氧羰基氨基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 氨磺酰基、 $N,N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰氨基、 C_{3-6} 碳环基、杂环基或 $-OP(=O)(OR^a)_2$, 其中 R^a 每次出现时独立地为 H 或 C_{1-6} 烷基 ; 其中 R^{14} 和 R^{16} 彼此独立地可以在一个或多个碳上任选地由一个或多个 R^{19} 取代 ; 并且其中如果所述杂环基含有 $-NH-$ 部分, 则氮可以任选地由选自 R^{20} 的基团取代 ; 并且其中如果所述杂环基含有 $=N-$ 或 $-S-$ 部分, 则氮可以任选地由一个氧取代和硫可以任选地由一个或两个氧取代 ;

[0026] R^9 、 R^{17} 和 R^{20} 每次出现时均独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷氧羰基、氨基甲酰基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 氨基甲酰基、 $N,N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 氨基甲酰基、苄基、苄氧羰基、苄甲酰基和苄磺酰基 ; 其中 R^9 、 R^{17} 和 R^{20} 彼此独立地可以在碳上任选地由一个或多个 R^{23} 取代 ;

[0027] R^{19} 和 R^{23} 每次出现时均独立地选自卤素、硝基、氰基、羟基、三氟甲氧基、三氟甲基、苯基、吗啉基、哌嗪基、哌啶基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、乙酰基、乙酰氧基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、二乙氨基、二丙氨基、 $N-$ 甲基 $-N-$ 乙氨基、乙酰氨基、 $N-$ 甲基氨基甲酰基、 $N-$ 乙基氨基甲酰基、 $N,N-$ 二甲基氨基甲酰基、 $N,N-$ 二乙基氨基甲酰基、 $N-$ 甲基 $-N-$ 乙基氨基甲酰基、甲硫基、乙硫基、甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、甲磺酰基、乙基磺酰基、甲氧羰基、乙氧羰基、 $N-$ 甲基氨磺酰基、 $N-$ 乙基氨磺酰基、 $N,N-$ 二甲基氨磺酰基、 $N,N-$ 二乙基氨磺酰基或 $N-$ 甲基 $-N-$ 乙基氨磺酰基 ;

[0028] R^{24} 选自氢、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、杂环基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 氨基、 $N,N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基和 C_{1-6} 烷基硫烷基 ; 其中 R^{24} 可以在一个或多个碳上任选地由一个或多个 R^{25} 取代 ; 其中如果所述杂环基含有 $-NH-$ 部分, 则氮可以任选地由 C_{1-6} 烷基取代 ;

[0029] R^{25} 为碳上的取代基, 其每次出现时独立地选自卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 烷酰氧基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 氨基、 $N,N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、 C_{1-6} 烷酰氨基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 氨基甲酰基、 $N,N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基甲酰基、其中 a 为 0、1 或 2 的 C_{1-6} 烷基 $S(O)_a-$ 、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷氧羰基氨基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 氨磺酰基、 $N,N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰氨基、 C_{3-6} 碳环基或杂环基 ; 其中 R^{25} 可以在一个或多个碳上任选地由一个或多个 R^{26} 取代 ; 并且其中如果所述杂环基含有 $-NH-$ 部分, 则氮可以任选地由选自 R^{27} 的基团取代 ; 并且其中如果所述杂环基含有 $=N-$ 或 $-S-$ 部分, 则氮可以任选地由一个氧取代和硫可以任选地由一个或两个氧取代 ;

[0030] R^{26} 和 R^{28} 每次出现时均独立地选自卤素、硝基、氰基、羟基、三氟甲氧基、三氟甲基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、乙酰基、乙酰氧基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、二乙氨基、 $N-$ 甲基 $-N-$ 乙氨基、乙酰氨基、 $N-$ 甲基氨基甲酰基、 $N-$ 乙基

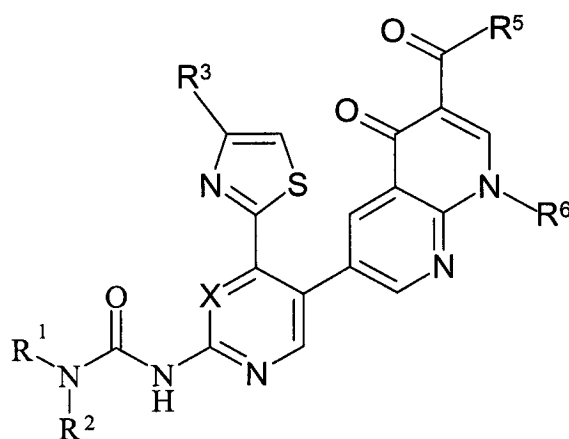
氨基甲酰基、N, N- 二甲基氨基甲酰基、N, N- 二乙基氨基甲酰基、N- 甲基 -N- 乙基氨基甲酰基、甲硫基、乙硫基、甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、甲磺酰基、乙基磺酰基、甲氧羰基、乙氧羰基、N- 甲基氨磺酰基、N- 乙基氨磺酰基、N, N- 二甲基氨磺酰基、N, N- 二乙基氨磺酰基或 N- 甲基 -N- 乙基氨磺酰基；

[0031] R^{27} 每次出现时独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷氧羰基、氨基甲酰基、N-(C_{1-6} 烷基) 氨基甲酰基、N, N-(C_{1-6} 烷基)₂ 氨基甲酰基、苄基、苄氧羰基、苯甲酰基和苯磺酰基；其中 R^{27} 可以在碳上任选地由一个或多个 R^{28} 取代；和

[0032] L 为直接键或 C_{1-6} 亚烷基。

[0033] 在另一个实施方式中，根据本发明提供式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐：

[0034]



(I)

[0035] 其中：

[0036] X 为 N 或 CH；

[0037] R^1 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基或 C_{3-6} 环烷基；其中 R^1 可以在碳上任选地由一个或多个 R^7 取代；

[0038] R^2 选自氢或 C_{1-6} 烷基；其中所述 C_{1-6} 烷基可以任选地由独立选自卤素、氰基、羟基、硝基和氨基的一个或多个基团取代；

[0039] 或者 R^1 和 R^2 与它们所连接的氮一起形成杂环基；其中所述杂环基可以在一个或多个碳原子上任选地由一个或多个 R^8 取代；并且其中如果所述杂环基含有 =N- 或 -S- 部分，则氮可以任选地由一个氧取代和硫可以任选地由一个或两个氧取代；并且其中如果所述杂环基含有 -NH- 部分，则氮可以任选地由选自 R^9 的基团取代；

[0040] R^3 为 C_{1-6} 烷基或 C_{3-14} 碳环基；其中所述烷基或碳环基可以在一个或多个碳原子上任选地由一个或多个 R^{10} 取代；

[0041] R^5 为 -OH、-NH₂、 C_{1-6} 烷氧基、N-(C_{1-6} 烷基) 氨基或 N, N-(C_{1-6} 烷基)₂ 氨基；其中所述 C_{1-6} 烷氧基、N-(C_{1-6} 烷基) 氨基或 N, N-(C_{1-6} 烷基)₂ 氨基可以在一个或多个碳原子上任选地由一个或多个独立选择的 R^{14} 取代；

[0042] R^6 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-14} 碳环基 -L- 或杂环基 -L-；其中 R^6 在一个或多个碳原子上任选地由一个或多个 R^{16} 取代；并且其中如果所述杂环基含有 =N- 或 -S- 部分，则氮可以任选地由一个氧取代和硫可以任选地由一个或两个氧取代；并且其中如果所述杂环基含有 -NH- 部分，则氮可以任选地由选自 R^{17} 的基团取代；

[0043] R^7 、 R^8 和 R^{10} 为碳上的取代基,它们每次出现时均独立地选自卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 烷酰氧基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 氨基、 $N,N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、 C_{1-6} 烷酰氨基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 氨基甲酰基、 $N,N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基甲酰基、其中 a 为 0、1 或 2 的 C_{1-6} 烷基 $S(O)_a-$ 、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷氧羰基氨基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 氨基磺酰基、 $N,N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰氨基、 C_{3-6} 碳环基或杂环基;其中 R^7 、 R^8 和 R^{10} 彼此独立地可以在一个或多个碳上任选地由一个或多个 R^{19} 取代;并且其中如果所述杂环基含有 $-NH-$ 部分,则氮可以任选地由选自 R^{20} 的基团取代;并且其中如果所述杂环基含有 $=N-$ 或 $-S-$ 部分,则氮可以任选地由一个氧取代和硫可以任选地由一个或两个氧取代;

[0044] R^{14} 和 R^{16} 为碳上的取代基,它们每次出现时均独立地选自卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 烷酰氧基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 氨基、 $N,N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、 C_{1-6} 烷酰氨基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 氨基甲酰基、 $N,N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基甲酰基、其中 a 为 0、1 或 2 的 C_{1-6} 烷基 $S(O)_a-$ 、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷氧羰基氨基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 氨基磺酰基、 $N,N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰氨基、 C_{3-6} 碳环基、杂环基或 $-OP(=O)(OR^a)_2$, 其中 R^a 每次出现时独立地为 H 或 C_{1-6} 烷基;其中 R^{14} 和 R^{16} 彼此独立地可以在一个或多个碳上任选地由一个或多个 R^{19} 取代;并且其中如果所述杂环基含有 $-NH-$ 部分,则氮可以任选地由选自 R^{20} 的基团取代;并且其中如果所述杂环基含有 $=N-$ 或 $-S-$ 部分,则氮可以任选地由一个氧取代和硫可以任选地由一个或两个氧取代;

[0045] R^9 、 R^{17} 和 R^{20} 每次出现时均独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷氧羰基、氨基甲酰基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 氨基甲酰基、 $N,N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 氨基甲酰基、苄基、苄氧羰基、苄甲酰基和苄磺酰基;其中 R^9 、 R^{17} 和 R^{20} 彼此独立地可以在碳上任选地由一个或多个 R^{23} 取代;

[0046] R^{19} 和 R^{23} 每次出现时均独立地选自卤素、硝基、氰基、羟基、三氟甲氧基、三氟甲基、苯基、吗啉基、哌嗪基、哌啶基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、乙酰基、乙酰氧基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、二乙氨基、二丙氨基、 $N-$ 甲基 $-N-$ 乙氨基、乙酰氨基、 $N-$ 甲基氨基甲酰基、 $N-$ 乙基氨基甲酰基、 $N,N-$ 二甲基氨基甲酰基、 $N,N-$ 二乙基氨基甲酰基、 $N-$ 甲基 $-N-$ 乙基氨基甲酰基、甲硫基、乙硫基、甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、甲磺酰基、乙基磺酰基、甲氧羰基、乙氧羰基、 $N-$ 甲基氨基磺酰基、 $N-$ 乙基氨基磺酰基、 $N,N-$ 二甲基氨基磺酰基、 $N,N-$ 二乙基氨基磺酰基或 $N-$ 甲基 $-N-$ 乙基氨基磺酰基;和

[0047] L 是直接键或 C_{1-6} 亚烷基。

[0048] 在另一个实施方式中,本发明提供药物组合物,其包含由式 (I) 或 (IA) 代表的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂或载剂。

[0049] 在另一个实施方式中,本发明提供在需要此类治疗的温血动物中抑制细菌 DNA 促旋酶和 / 或细菌拓扑异构酶 IV 的方法,其包括给予所述动物有效量的由式 (I) 或 (IA) 代表的化合物或其药学上可接受的盐。在特定的实施方式中,所述温血动物为人。

[0050] 在另一个实施方式中,本发明提供在需要此类治疗的温血动物中产生抗菌效果的方法,其包括给予所述动物有效量的由式 (I) 或 (IA) 代表的化合物或其药学上可接受的盐。在特定的实施方式中,所述温血动物为人。

[0051] 在另一个实施方式中,本发明提供在需要此类治疗的温血动物中治疗细菌感染的方法,其包括给予所述动物有效量的由式 (I) 或 (IA) 代表的化合物或其药学上可接受的盐。在特定的实施方式中,所述温血动物为人。在一个实施方式中,所述细菌感染选自社区获得性肺炎、医院获得性肺炎、皮肤和皮肤结构感染、慢性支气管炎的急性加剧、急性鼻窦炎、急性中耳炎、导管相关性败血症、发热性中性白细胞减少症、骨髓炎、心内膜炎、尿路感染以及由耐药性细菌例如耐青霉素肺炎链球菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、耐甲氧西林表皮葡萄球菌和耐万古霉素肠球菌所导致的感染。在特定的实施方式中,所述温血动物为人。

[0052] 在另一个实施方式中,本发明提供由式 (I) 或 (IA) 代表的化合物或其药学上可接受的盐用于制备用于在温血动物中产生抗菌效果的药物的用途。在特定的实施方式中,所述温血动物为人。

[0053] 在另一个实施方式中,本发明提供由式 (I) 或 (IA) 代表的化合物或其药学上可接受的盐用于制备用于在温血动物中抑制细菌 DNA 促旋酶和 / 或拓扑异构酶 IV 的药物的用途。在特定的实施方式中,所述温血动物为人。

[0054] 在另一个实施方式中,本发明提供由式 (I) 或 (IA) 代表的化合物或其药学上可接受的盐用于制备用于在温血动物中治疗细菌感染的药物的用途。在一个实施方式中,所述细菌感染选自社区获得性肺炎、医院获得性肺炎、皮肤和皮肤结构感染、慢性支气管炎的急性加剧、急性鼻窦炎、急性中耳炎、导管相关性败血症、发热性中性白细胞减少症、骨髓炎、心内膜炎、尿路感染、耐青霉素肺炎链球菌感染、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染、耐甲氧西林表皮葡萄球菌感染和耐万古霉素肠球菌感染。在特定的实施方式中,所述温血动物为人。

[0055] 在另一个实施方式中,本发明提供由式 (I) 或 (IA) 代表的化合物或其药学上可接受的盐,用于在温血动物中产生抗菌效果。

[0056] 在另一个实施方式中,本发明提供由式 (I) 或 (IA) 代表的化合物或其药学上可接受的盐,用于在温血动物中抑制细菌 DNA 促旋酶和 / 或拓扑异构酶 IV。

[0057] 在另一个实施方式中,本发明提供由式 (I) 或 (IA) 代表的化合物或其药学上可接受的盐,用于在温血动物中治疗细菌感染。

[0058] 在另一个实施方式中,本发明提供由式 (I) 或 (IA) 代表的化合物或其药学上可接受的盐,用于治疗社区获得性肺炎、医院获得性肺炎、皮肤和皮肤结构感染、慢性支气管炎的急性加剧、急性鼻窦炎、急性中耳炎、导管相关性败血症、发热性中性白细胞减少症、骨髓炎、心内膜炎、尿路感染、耐青霉素肺炎链球菌感染、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染、耐甲氧西林表皮葡萄球菌感染或耐万古霉素肠球菌感染。

[0059] 发明详述

[0060] 在此说明书中,术语“烷基”包括直链和支链饱和烃基团。例如,“C₁₋₆ 烷基”是指具有 1 个到 6 个碳原子的烷基并且包括例如甲基、乙基、丙基、异丙基和叔丁基。然而,对各个烷基例如丙基的提及仅特指直链形式,除非另外指明(如异丙基)。类似的规定适用于其他通用术语。

[0061] 如本文所用,术语“C₂₋₆ 烯基”是指具有 2 个到 6 个碳原子并且具有一个或多个双键的直链或支链烃。“C₂₋₆ 烯基”的例子是乙烯基、烯丙基和 1- 丙烯基。

[0062] 如本文所用,术语“ C_{2-6} 炔基”是指具有 2 个到 6 个碳原子并且具有一个或多个三键的直链或支链烃。“ C_{2-6} 炔基”的例子是乙炔基、1- 丙炔基和 2- 丙炔基。

[0063] 如本文所用,术语“卤”是指氟、氯、溴和碘。

[0064] “杂环基”是含有 4-14 个原子的饱和的、部分饱和的或不饱和的单环或双环,这些原子中至少一个原子选自氮、硫或氧,除非另外指明,否则该环可以是碳连接或氮连接的,其中 $-CH_2-$ 基团可任选地由 $-C(O)-$ 替代,环中的氮可以任选地被一个氧取代而形成 N- 氧化物,环中的硫可以任选地被一个或两个氧取代而形成 S- 氧化物。在本发明的一个实施方式中,“杂环基”是含有 5 个或 6 个原子的饱和的、部分饱和的或不饱和的单环,这些原子中至少一个原子选自氮、硫或氧,除非另外指明,否则该环可以是碳连接或氮连接的。在本发明的另一方面,“杂环基”是含有 5 个或 6 个原子的不饱和的、碳连接的单环,这些原子中至少一个原子选自氮、硫或氧。术语“杂环基”的例子和合适含义是吗啉基、哌啶基、吡啶基、哌喃基、吡咯基、吡唑基、异噻唑基、吡啶基、喹啉基、噻吩基、1,3- 苯并二氧杂环戊二烯基、苯并噻唑基、噻二唑基、噁二唑基、哌嗪基、噻唑烷基、吡咯烷基、硫代吗啉代、吡咯啉基、高哌嗪基、3,5- 二氧杂哌啶基、四氢吡喃基、咪唑基、4,5- 二氢 - 噁唑基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、异噁唑基、噻唑基、1H- 四唑基、1H- 三唑基、N- 甲基吡咯基、4- 吡啶酮、喹啉 -4(1H)- 酮、吡啶 -2(1H)- 酮、咪唑并 [1,2-a] 吡啶基、1- 异喹诺酮、2- 吡咯烷酮、4- 噻唑烷酮、喹喔啉基、5,6- 二氢 [1,3] 噻唑并 [4,5-d] 哒嗪基、吡啶 -N- 氧化物以及喹啉 -N- 氧化物。“氮连接杂环基”的合适例子是吗啉代、哌嗪 -1- 基、哌啶 -1- 基和咪唑 -1- 基。在本发明的另一个方面,“杂环基”是杂芳基。术语“杂芳基”是指不饱和并且是芳族的杂环基。杂芳基的例子和合适含义包括吡啶基、吡咯基、吡唑基、异噻唑基、吡啶基、喹啉基、噻吩基、苯并噻唑基、噻二唑基、噁二唑基、咪唑基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、异噁唑基、噻唑基、1H- 四唑基、1H- 三唑基、N- 甲基吡咯基、喹啉 -4(1H)- 酮、吡啶 -2(1H)- 酮、咪唑并 [1,2-a] 吡啶基、1- 异喹诺酮、喹喔啉基、吡啶 -N- 氧化物以及喹啉 -N- 氧化物。在特定的实施方式中,杂芳基是 5 元或 6 元杂芳基,例如,吡啶基、吡咯基、吡唑基、异噻唑基、噻吩基、噻二唑基、噁二唑基、咪唑基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、异噁唑基、噻唑基、1H- 四唑基、1H- 三唑基、N- 甲基吡咯基以及吡啶 -N- 氧化物。

[0065] “碳环基”是含有 3-14 个原子的饱和的、部分饱和的或不饱和的单环、双环或三环的碳环,其中 $-CH_2-$ 基团可以任选地由 $-C(O)-$ 替代。在一个实施方式中,“碳环基”是含有 5 个或 6 个原子的单环或含有 9 个或 10 个原子的双环。碳环基的例子包括环丙基、环丁基、1- 氧代环戊基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、苯基、萘基、1,2,3,4- 四氢化萘基、2,3- 二氢化萘基或 1- 氧代 -2,3- 二氢化萘基。术语“碳环基”包括环烷基和芳基。术语“环烷基”是指完全饱和的碳环基,例如,环丙基、环丁基、环戊基以及环己基。术语“芳基”是指完全不饱和并且是芳族的碳环基。 C_{6-14} 芳基是含有 6-14 个原子的芳族单环、双环或三环碳环,例如,苯基或萘基。

[0066] 如本文所用,“ C_{1-6} 烷氧基”是指具有通过氧原子连接到另一个部分的 C_{1-6} 烷基的基团。“ C_{1-6} 烷氧基”的例子是甲氧基、乙氧基和丙氧基。

[0067] 如本文所用,“N-(C_{1-6} 烷基) 氨基”是指具有通过 $-NH-$ 连接到另一个部分的 C_{1-6} 烷基的基团。“N-(C_{1-6} 烷基) 氨基”的例子是甲氨基和乙氨基。

[0068] 如本文所用,“N, N-(C_{1-6} 烷基)₂ 氨基”是指具有通过氮原子连接到另一个部分的

两个独立选择的 C_{1-6} 烷基的基团。“N,N-(C_{1-6} 烷基)₂ 氨基”例子是 N,N-二甲氨基、N,N-二乙氨基和 N-乙基-N-甲氨基。

[0069] 如本文所用,“ C_{1-6} 烷酰氧基”是指具有式 $-OC(O)R$ 的基团,其中 R 是 C_{1-6} 烷基。“ C_{1-6} 烷酰氧基”的例子是乙酰氧基。

[0070] 如本文所用,“ C_{1-6} 烷氧羰基”是指具有式 $-C(O)OR$ 的基团,其中 R 是 C_{1-6} 烷基。“ C_{1-6} 烷氧羰基”的例子是甲氧羰基、乙氧羰基、正丁氧羰基和叔丁氧羰基。

[0071] 如本文所用,“ C_{1-6} 烷氧羰基氨基”是指具有式 $-NHC(O)OR$ 的基团,其中 R 是 C_{1-6} 烷基。“ C_{1-6} 烷氧羰基氨基”的例子是甲氧羰基氨基、乙氧羰基氨基、正丁氧羰基氨基和叔丁氧羰基氨基。

[0072] 如本文所用,“ C_{1-6} 烷酰氨基”是指具有式 $-NHC(O)R$ 的基团,其中 R 是 C_{1-6} 烷基。“ C_{1-6} 烷酰氨基”的例子是甲酰氨基、乙酰氨基和丙酰氨基。

[0073] 如本文所用,“ C_{1-6} 烷酰基”是指具有式 $-C(O)R$ 的基团,其中 R 是 C_{1-6} 烷基。“ C_{1-6} 烷酰基”的例子是丙酰基和乙酰基。

[0074] 如本文所用,“N-(C_{1-6} 烷基) 氨磺酰基”是指具有式 $-S(O)_2NHR$ 的基团,其中 R 是 C_{1-6} 烷基。“N-(C_{1-6} 烷基) 氨磺酰基”的例子 N-(甲基) 氨磺酰基和 N-(乙基) 氨磺酰基。

[0075] 如本文所用,“N,N-(C_{1-6} 烷基)₂ 氨磺酰基”是指具有式 $-S(O)_2NR_2$ 的基团,其中 R 每次出现时独立地为 C_{1-6} 烷基。“N,N-(C_{1-6} 烷基)₂ 氨磺酰基”的例子是 N,N-(二甲基) 氨磺酰基和 N-(甲基)-N-(乙基) 氨磺酰基。

[0076] 如本文所用,“N-(C_{1-6} 烷基) 氨基甲酰基”是指具有式 $-C(O)NHR$ 的基团,其中 R 是 C_{1-6} 烷基。“N-(C_{1-6} 烷基) 氨基甲酰基”的例子是甲氨基羰基和乙氨基羰基。

[0077] 如本文所用,“N,N-(C_{1-6} 烷基)₂ 氨基甲酰基”是指具有式 $-C(O)NR_2$ 的基团,其中 R 每次出现时独立地为 C_{1-6} 烷基。“N,N-(C_{1-6} 烷基)₂ 氨基甲酰基”例子是二甲基氨基羰基和甲基乙基氨基羰基。

[0078] 如本文所用,“ C_{1-6} 烷基磺酰氨基”是指具有式 $-S(O)_2NHR$ 的基团,其中 R 是 C_{1-6} 烷基。“ C_{1-6} 烷基磺酰氨基”的例子是甲基磺酰氨基、异丙基磺酰氨基和叔丁基磺酰氨基。

[0079] 如本文所用,“ C_{1-6} 烷基磺酰基”是指具有式 $-S(O)_2R$ 的基团,其中 R 是 C_{1-6} 烷基。“ C_{1-6} 烷基磺酰基”的例子是甲基磺酰基、异丙基磺酰基和叔丁基磺酰基。

[0080] “其中 a 为 0、1 或 2 的 C_{1-6} 烷基 $S(O)_a$ ”的例子是甲硫基、乙硫基、甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、甲磺酰基和乙基磺酰基。

[0081] 除非另外指明,否则术语“式 (I) 或 (IA)”是指式 (I) 或 (IA) 的所有实施方式,包括但不限于本文所述的具体实例。

[0082] 式 (I) 或 (IA) 化合物可以形成稳定的酸性盐或碱性盐,并且在此类情况下,作为盐的化合物的给药可能是合适的,并且药学上可接受的盐可以通过常规方法(例如以下所述的那些)来制备。

[0083] 合适的药学上可接受的盐包括酸加成盐,例如甲磺酸盐、甲苯磺酸盐、 α -甘油磷酸盐、富马酸盐、盐酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、酒石酸盐以及(不太优选的)氢溴酸盐。同样合适的是用磷酸和硫酸形成的盐。在另一方面,合适的盐是碱盐,例如,碱金属盐例如钠盐、碱土金属盐例如钙盐或镁盐、有机胺盐例如三乙胺、吗啉、N-甲基哌啶、N-乙基哌啶、普鲁卡因(procaine)、二苄基胺、N,N-二苄基乙胺、三(2-羟乙基)胺、N-甲基 d-葡萄糖胺以

及氨基酸例如赖氨酸。取决于荷电官能基的数目和阳离子或阴离子的化合价,可以存在一个以上阳离子或阴离子。优选的药理学上可接受的盐是钠盐。

[0084] 然而,为促进在制备期间所述盐的分离,可以优选较不溶于所选溶剂中的盐,无论其是否为药理学上可接受的。

[0085] 在本发明内,应当理解,式(I)或(IA)化合物或其盐可以显示互变异构现象,并且本说明书中的式图仅能代表一种可能的互变异构形式。应当理解,本发明包括抑制DNA促旋酶和/或拓扑异构酶IV的任何互变异构形式,并且不仅限于式图中所用的任何一种互变异构形式。本说明书中的式图仅能代表一种可能的互变异构形式,并且应当理解,本说明书包括所绘出的化合物的所有可能的互变异构形式,不仅指可能已经在本文中绘出的那些形式。相同原则适用于化合物名称。

[0086] 本领域的技术人员将了解,式(I)或(IA)的某些化合物含有不对称取代的碳和/或硫原子,并因此能以旋光体和外消旋体存在并分离。某些化合物可以显示多态性。应当理解,本发明包括任何外消旋体、旋光体、多晶型物或立体异构体或它们的混合物,这些形式具有可用来抑制DNA促旋酶和/或拓扑异构酶IV的性质,本领域公知如何制备旋光体(例如,通过重结晶技术拆分外消旋体、通过从旋光原料合成、通过手性合成、通过酶拆分、通过生物转化或通过使用手性固定相进行层析分离)以及如何通过随后描述的标准试验来测定抑制DNA促旋酶和/或拓扑异构酶IV的功效。

[0087] 为了清楚起见,本发明化合物包括式(I)或(IA)和本文所述的任何实例或实施方式中存在的原子的所有同位素。例如,H(或氢)代表氢的任何同位素形式,包括 ^1H 、 ^2H (D)和 ^3H (T);C代表碳的任何同位素形式,包括 ^{12}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C ;O代表氧的任何同位素形式,包括 ^{16}O 、 ^{17}O 和 ^{18}O ;N代表氮的任何同位素形式,包括 ^{13}N 、 ^{14}N 和 ^{15}N ;P代表磷的任何同位素形式,包括 ^{31}P 和 ^{32}P ;S代表硫的任何同位素形式,包括 ^{32}S 和 ^{35}S ;F代表氟的任何同位素形式,包括 ^{19}F 和 ^{18}F ;Cl代表氯的任何同位素形式,包括 ^{35}Cl 、 ^{37}Cl 和 ^{36}Cl ;等等。在一个实施方式中,由式(I)或(IA)代表的化合物包含以其天然丰度存在的这些原子的同质异能素。然而,在某些情况下,希望富集一种或多种原子的通常以较小丰度存在的特定同位素。例如, ^1H 将通常以大于99.98%的丰度存在;然而,本发明化合物可在存在H的一个或多个位置富集 ^2H 或 ^3H 。在式(I)或(IA)化合物的具体实施方式中,例如,当氢以同位素氘富集时,使用符号“D”来代表氘的富集。在一个实施方式中,当本发明化合物富集放射性同位素(例如 ^3H 和 ^{14}C)时,它们可用于药物和/或底物组织分布测定。应当理解,本发明包括抑制DNA促旋酶和/或拓扑异构酶IV的所有此类同位素形式。

[0088] 还应当理解,式(I)或(IA)的某些化合物以及其盐可以溶剂化形式以及未溶剂化形式存在,例如,水合形式。应当理解,本发明包括抑制DNA促旋酶和/或拓扑异构酶IV的所有此类溶剂化形式。

[0089] 下文提供用于本说明书中提及的某些取代基和基团的特定和合适的含义。在合适的情况下,可采用具有上文或下文中公开的任何定义和实施方案的这些含义。为避免疑义,各个描述的种类代表本发明的特定和独立的方面。

[0090] 在一个实施方式中,本发明提供式(IA)化合物或其药理学上可接受的盐,其中 X^1 为N,并且 X^2 为 CR^{24} 。在某些实施方式中, R^{24} 选自卤素、杂环基、 C_{1-6} 烷氧基、N-(C_{1-6} 烷基)氨基;其中 R^{24} 可以在一个或多个碳上任选地由一个或多个 R^{25} 取代;其中如果所述杂环基含

有 -NH- 部分,则氮可以任选地由 C₁₋₆ 烷基取代。在具体实施方式中,R²⁵ 为 N,N-(C₁₋₆ 烷基)₂ 氨基。在具体实施方式中,R²⁴ 为氟、甲氧基、2-(二甲氨基)乙氧基、2-(二甲氨基)乙基或 4-甲基哌嗪-1-基。

[0091] 在替代实施方式中,本发明提供式 (IA) 化合物或其药学上可接受的盐,其中 X² 为 N,并且 X¹ 为 CH。

[0092] 在另一个实施方式中,本发明提供式 (I) 或 (IA) 化合物或其药学上可接受的盐,其中 X 为 CH。

[0093] 在另一个实施方式中,本发明提供式 (I) 或 (IA) 化合物或其药学上可接受的盐,其中 X 为 N。

[0094] 在另一个实施方式中,本发明提供式 (I) 或 (IA) 化合物或其药学上可接受的盐,其中 R¹ 为 C₁₋₆ 烷基。

[0095] 在另一个实施方式中,本发明提供式 (I) 或 (IA) 化合物或其药学上可接受的盐,其中 R¹ 为乙基。

[0096] 在另一个实施方式中,本发明提供式 (I) 或 (IA) 化合物或其药学上可接受的盐,其中 R² 为氢。

[0097] 在另一个实施方式中,本发明提供式 (I) 或 (IA) 化合物或其药学上可接受的盐,其中 R³ 为乙基、三氟甲基或苯基。

[0098] 在另一个实施方式中,本发明提供式 (I) 或 (IA) 化合物或其药学上可接受的盐,其中 R⁵ 为 -OH 或 C₁₋₆ 烷氧基,所述 C₁₋₆ 烷氧基在一个或多个碳原子上任选地由一个或多个 R¹⁴ 取代。

[0099] 在另一个实施方式中,本发明提供式 (I) 或 (IA) 化合物或其药学上可接受的盐,其中 R⁵ 选自 -OH、乙氧基、2-羟基乙氧基、3-羟基丙氧基、2-(膦酰基氧基)乙氧基、3-(膦酰基氧基)丙氧基或 2-[[双(苄氧基)膦酰基]氧基]乙氧基。

[0100] 在另一个实施方式中,本发明提供式 (I) 或 (IA) 化合物或其药学上可接受的盐,其中 R⁶ 为 C₁₋₆ 烷基,其在一个或多个碳原子上由一个或多个独立选择的 R¹⁶ 取代。

[0101] 在另一个实施方式中,本发明提供式 (I) 或 (IA) 化合物或其药学上可接受的盐,其中 R⁶ 为 2-羟乙基、乙基、1,3-二甲氧基丙-2-基、3,3-二甲基丁基、2-甲氧基乙基、1-羟基-4-甲基-戊-2-基、2-(N,N-二甲氨基)-乙基、1-羟基-3,3-二甲基-丁-2-基、2-(膦酰基氧基)乙氧基、1-(膦酰基氧基)-4-甲基-戊-2-基、2-[[双(苄氧基)膦酰基]氧基]乙基或 1-[[[(苄氧基)(羟基)膦酰基]氧基]-4-甲基-戊-2-基]。

[0102] 在另一个实施方式中,本发明提供式 (I) 或 (IA) 化合物或其药学上可接受的盐,其中 R⁶ 为 2-羟乙基、乙基、1-羟基-4-甲基-戊-2-基、2-(N,N-二甲氨基)-乙基、1-羟基-3,3-二甲基-丁-2-基、2-(膦酰基氧基)乙氧基、1-(膦酰基氧基)-4-甲基-戊-2-基、2-[[双(苄氧基)膦酰基]氧基]乙基或 1-[[[(苄氧基)(羟基)膦酰基]氧基]-4-甲基-戊-2-基]。

[0103] 在另一个实施方式中,本发明提供式 (I) 或 (IA) 化合物或其药学上可接受的盐,其中 R⁶ 为 C₃₋₆ 环烷基。

[0104] 在另一个实施方式中,本发明提供式 (I) 或 (IA) 化合物或其药学上可接受的盐,其中 R⁶ 为杂环基 -L-;其中所述杂环基在一个或多个碳原子上任选地由一个或多个 R¹⁶ 取

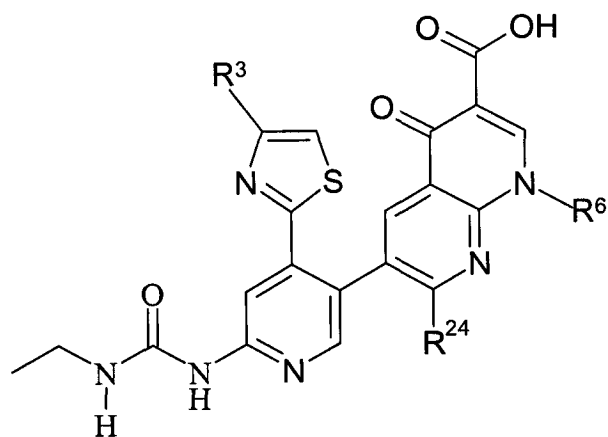
代；并且其中如果所述杂环基含有 = N- 或 -S- 部分，则氮可以任选地由一个氧取代和硫可以任选地由一个或两个氧取代；并且其中如果所述杂环基含有 -NH- 部分，则氮可以任选地由选自 R¹⁷ 的基团取代。

[0105] 在另一个实施方式中，本发明提供式 (I) 或 (IA) 化合物或其药学上可接受的盐，其中 R⁶ 为 2-(1-甲基-哌啶-4-基)-乙基、1-乙基吡咯烷-2-基、(1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基、2-吗啉代丙基、(2-(二乙氨基)乙基)哌啶-3-基、环己基、1-(2-吗啉代-乙基)-哌啶-3-基、1-甲基-哌啶-4-基甲基或 1-(叔丁氧羰基)-哌啶-3-基、哌啶-3-基。

[0106] 在另一个实施方式中，本发明提供式 (I) 或 (IA) 化合物或其药学上可接受的盐，其中 R⁶ 为 2-(1-甲基-哌啶-4-基)-乙基、1-(2-吗啉代-乙基)-哌啶-3-基、1-甲基-哌啶-4-基甲基或 1-(叔丁氧羰基)-哌啶-3-基、哌啶-3-基。

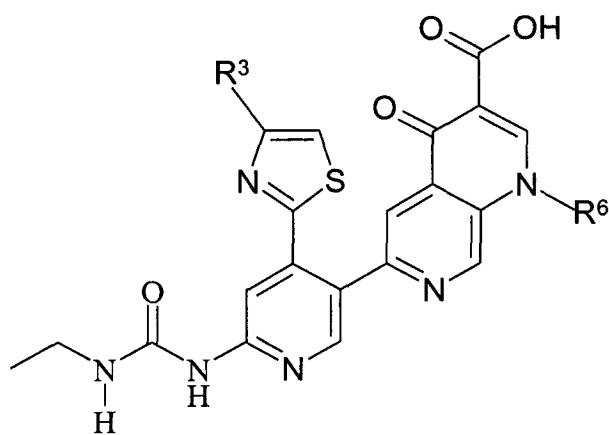
[0107] 在另一个实施方式中，本发明提供式 (IA) 化合物或其药学上可接受的盐，所述式 (IA) 化合物由下式代表：

[0108]



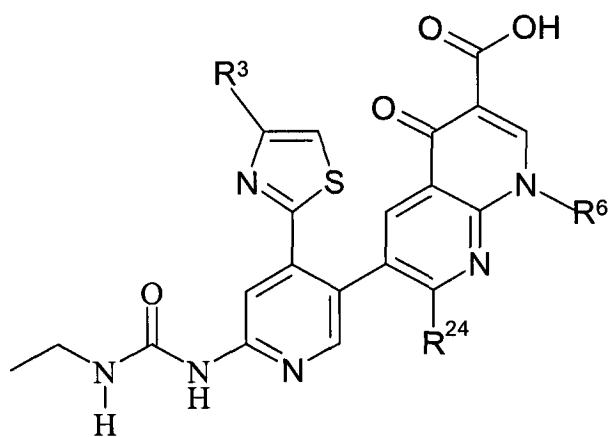
[0109] 在另一个实施方式中，本发明提供式 (IA) 化合物或其药学上可接受的盐，所述式 (IA) 化合物由下式代表：

[0110]



[0111] 在另一个实施方式中，本发明提供式 (IA) 化合物或其药学上可接受的盐，由下式代表：

[0112]



[0113] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0114] R^3 为 CF_3 、可以任选地被卤素(如 F)或 $-OCH_3$ 取代的环丙基或苯基;

[0115] R^6 为 C_{1-6} 烷基或 4-6 元杂环基 $-L-$;其中 C_{1-6} 烷基在一个或多个碳原子上任选地被羟基或 C_{1-6} 烷氧基取代;并且其中如果所述杂环基含有 $-NH-$ 部分,则氮可以任选地由选自 C_{1-3} 烷基的基团取代,其中 C_{1-3} 烷基可以任选地被二甲氨基、二乙氨基、吗啉基或哌嗪基、哌啶基取代;

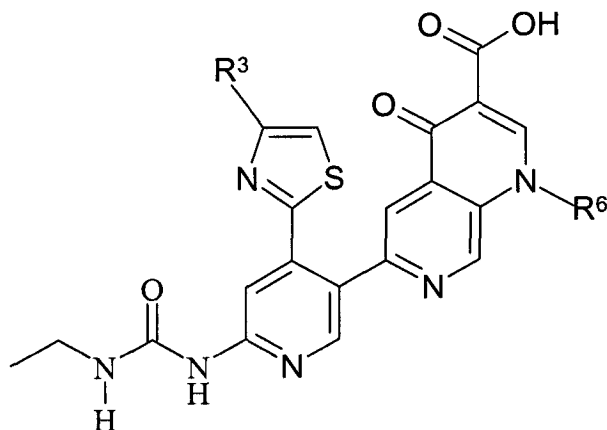
[0116] R^{24} 选自氢、5-6 元杂环基或 $-NH-(CH_2)_{1-2}-R_{25}$;其中杂环基在一个或多个碳原子上任选地被氨基或 $-(CH_2)_{1-2}-NH_2$ 取代;并且其中如果所述杂环基含有 $-NH-$ 部分,则氮可以任选地由选自 C_{1-3} 烷基的基团取代,其中 C_{1-3} 烷基可以任选地被二甲氨基、二乙氨基、吗啉基或哌嗪基、哌啶基取代;

[0117] R^{25} 选自 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 氨基或 $N,N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基(如二甲胺或二乙胺);

[0118] L 为直接键或 C_{1-2} 烷基。在某些实施方式中, R^3 为 CF_3 、环丙基或苯基。在某些实施方式中, R^3 为 CF_3 。在某些实施方式中, R^{24} 为 N -甲基哌嗪基。在某些实施方式中, R^{24} 为 2-(二甲氨基)乙氨基。在某些实施方式中, R^{24} 为氢。在某些实施方式中, R^6 为乙基。在某些实施方式中, R^6 为(1-乙基吡咯烷-2-基)甲基。在某些实施方式中, R^6 为 1-(2-吗啉代乙基)哌啶-3-基。

[0119] 在另一个实施方式中,本发明提供式(IA)化合物或其药学上可接受的盐,由下式代表:

[0120]



[0121] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0122] R^3 为 CF_3 、可以任选地被卤素(如 F)或 $-OCH_3$ 取代的环丙基或苯基;

[0123] R^6 为 C_{1-6} 烷基或 4-6 元杂环基 $-L-$ ；其中 C_{1-6} 烷基在一个或多个碳原子上任选地被羟基或 C_{1-6} 烷氧基取代；并且其中如果所述杂环基含有 $-NH-$ 部分，则氮可以任选地由选自 C_{1-3} 烷基的基团取代，其中 C_{1-3} 烷基可以任选地被二甲氨基、二乙氨基、吗啉基或哌嗪基、哌啶基取代；以及

[0124] L 为直接键或 C_{1-2} 亚烷基。在某些实施方式中， R^3 为 CF_3 、环丙基或苯基。在某些实施方式中， R^3 为 CF_3 。在某些实施方式中， R^6 为乙基。在某些实施方式中， R^6 为 (1- 乙基吡咯烷-2- 基) 甲基。在某些实施方式中， R^6 为 1-(2- 吗啉代乙基) 哌啶-3- 基。

[0125] 在具体实施方式中，本发明提供具有结构式 (I) 或 (IA) 的化合物或其药学上可接受的盐，如上所述，其中：

[0126] X 为 CH ；

[0127] R^1 为 C_{1-4} 烷基；

[0128] R^2 为氢；

[0129] R^3 为三氟甲基；

[0130] R^5 为 $-OH$ 或 C_{1-6} 烷氧基，所述 C_{1-6} 烷氧基在一个或多个碳原子上任选地由一个或多个 R^{14} 取代；

[0131] R^6 为或 C_{1-6} 烷基，其在一个或多个碳原子上任选地由一个或多个 R^{16} 取代；

[0132] R^{14} 每次出现时独立选自羟基、膦酰基氧基或 [双 (苄氧基) 膦酰基] 氧基；以及

[0133] R^{16} 每次出现时独立选自羟基、膦酰基氧基、[(苄氧基) (羟基) 膦酰基] 氧基、[双 (苄氧基) 膦酰基] 氧基、 $N, N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、1- 甲基哌啶基。

[0134] 在具体实施方式中，本发明提供具有结构式 (I) 或 (IA) 化合物或其药学上可接受的盐，如上所述，其中：

[0135] X 为 CH ；

[0136] R^1 为 C_{1-4} 烷基；

[0137] R^2 为氢；

[0138] R^3 为三氟甲基；

[0139] R^5 为 $-OH$ 或 C_{1-6} 烷氧基，其在一个或多个碳原子上任选地由一个或多个 R^{14} 取代；

[0140] R^6 为杂环基，其在一个或多个碳原子上任选地由一个或多个 R^{16} 取代；

[0141] R^{14} 每次出现时独立选自羟基、膦酰基氧基或 [双 (苄氧基) 膦酰基] 氧基；以及

[0142] R^{16} 每次出现时独立选自 2- 吗啉代 - 乙基或叔丁氧羰基。

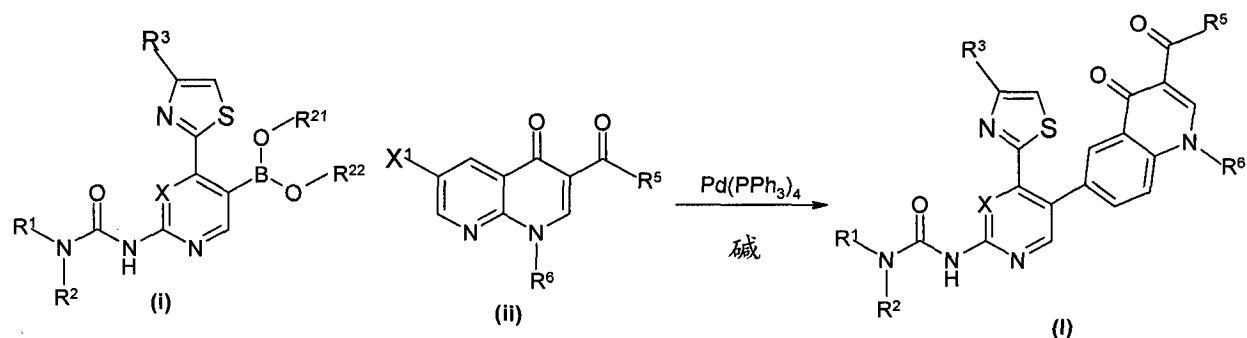
[0143] 本发明的特定化合物为实施例的化合物及其药学上可接受的盐，各自均提供本发明的另外的独立方面。

[0144] 在另一个实施方式中，本发明提供药物组合物，其包含药学上可接受的赋形剂或载剂和由式 (I) 或 (IA) 代表的化合物或其药学上可接受的盐。

[0145] 在另一方面，本发明提供一种用于制备式 (I) 或 (IA) 化合物或其药学上可接受的盐的方法，其中除非另外指明，否则以下方案中的可变基团如式 (I) 或 (IA) 中所定义。通常，本发明化合物可以通过硼酸酯或酸衍生物 (i) 与卤代衍生物 (ii) 的钯催化的 Suzuki 偶合反应来制备，如在方案 I 中所示。通常，该偶合反应被加热并在碱例如 Cs_2CO_3 存在下进行。

[0146] 方案 I

[0147]

[0148] X^1 是卤基。

[0149] R^{21} 和 R^{22} 各自独立地是氢、烷基, 或者 R^{21} 和 R^{22} 与 $-O-B-O-$ 可一起形成环硼酸酯, 例如 4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基。

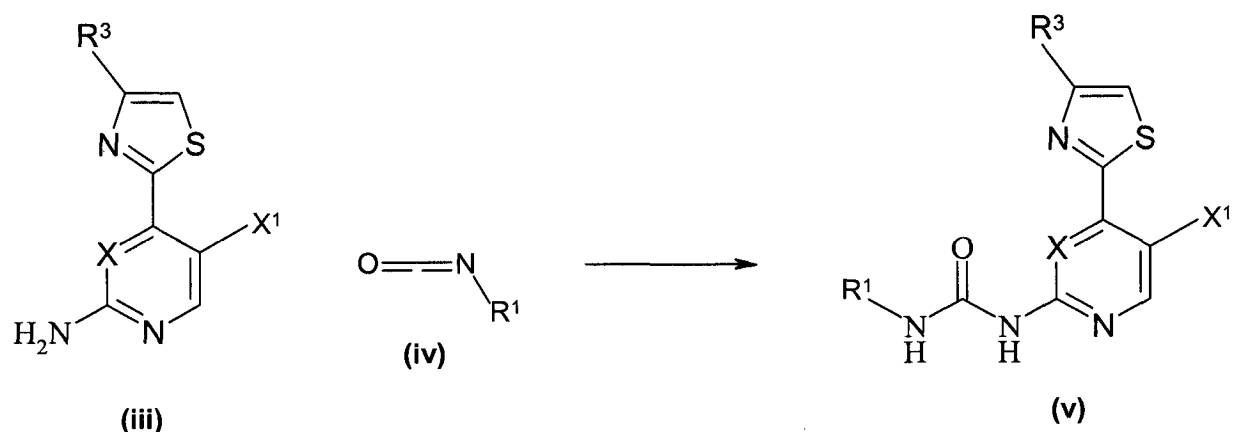
[0150] 硼酸和酯衍生物可以通过以下方式制备: 将芳基卤化物衍生物用 Grignard 试剂处理随后用强碱如正丁基锂处理, 然后加入硼衍生物如 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼戊环) 或硼酸三甲酯 (boron methoxide)。

[0151] 中间体 (ii) 中的 R^5 通常是烷氧基, 其一般在 Suzuki 偶合反应期间稳定。在偶合反应后, 通过在质子溶剂 (如水)、醇, 或醇和有机溶剂 (如 THF/MeOH) 的混合物中用强碱处理产物, R^5 可以被转变为 $-OH$ 基团。通过在醇中用氨基、N-烷基氨基或 N,N-二烷基氨基处理酯衍生物, R^5 可以被转变为氨基、N-烷基氨基或 N,N-二烷基氨基。

[0152] 可在 Suzuki 偶合反应之前由异氰酸酯衍生物或 Suzuki 偶合反应之后由胺衍生物制备本发明化合物的脲部分。如果在形成脲之前进行 Suzuki 偶合反应, 则用胺保护基保护胺。当形成脲衍生物时, 通常在有机溶剂中将异氰酸酯衍生物 (iv) 与胺衍生物 (iii) 混合, 并加热, 如方案 II 中所示。溶剂可以是水溶剂、有机溶剂或水可混溶的有机溶剂和水的混合物。

[0153] 方案 II

[0154]

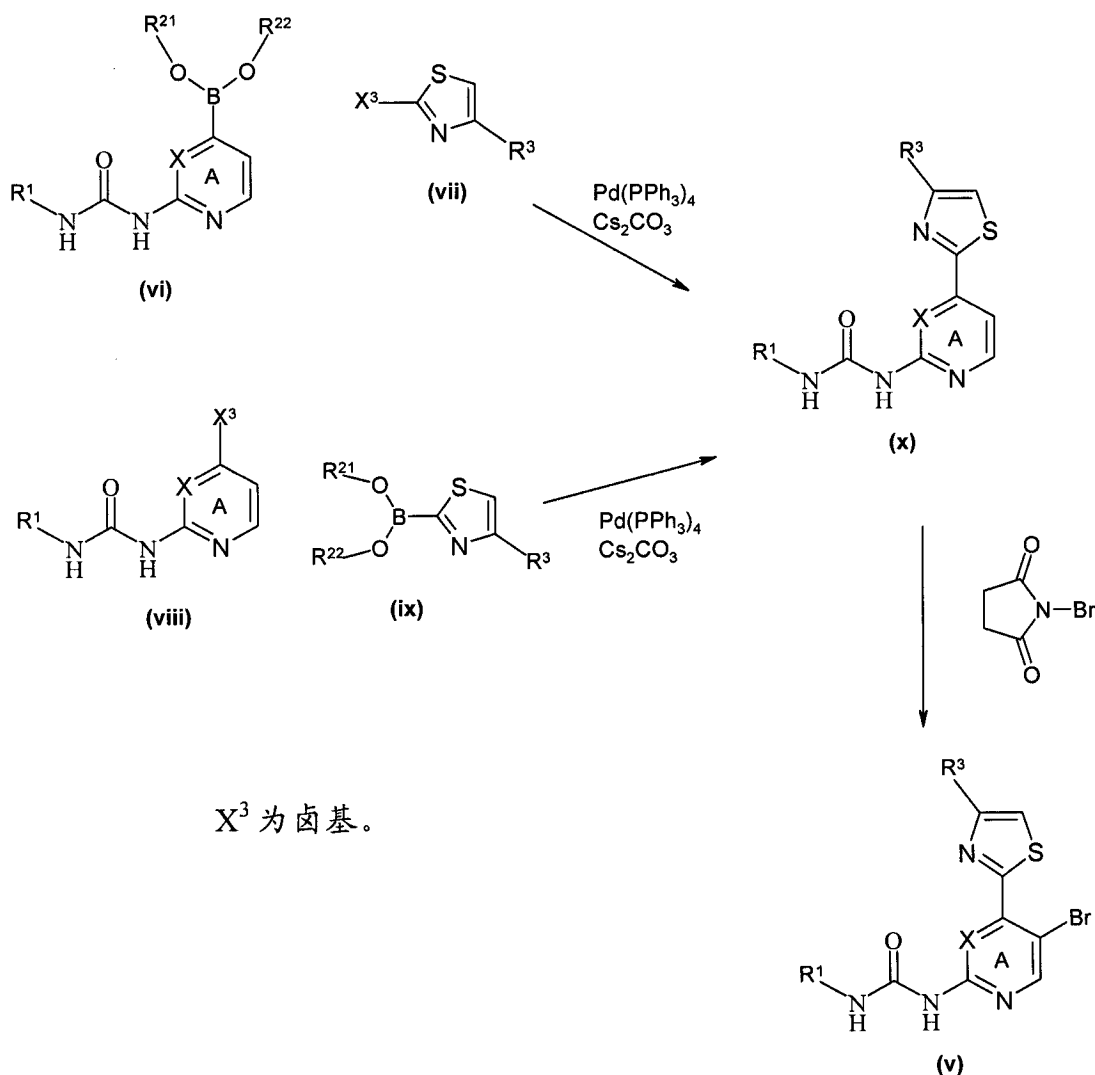


[0155] Suzuki 偶合反应可以用于将噻唑环连接到环 A, 如方案 III 中所示。虽然方案 III 示出在将环 A 连接到 1,4-二氢-1,8-萘啶环的偶合反应之前发生噻唑环的偶合反应, 但该反应可以以替代性顺序进行。当在用于连接 1,4-二氢喹啉环的偶合反应之前连接噻唑基

团时,环 A 可以通过与 1- 溴吡咯烷-2,5- 二酮一起加热来溴化处理,以形成 Suzuki 偶合反应的底物。

[0156] 方案 III

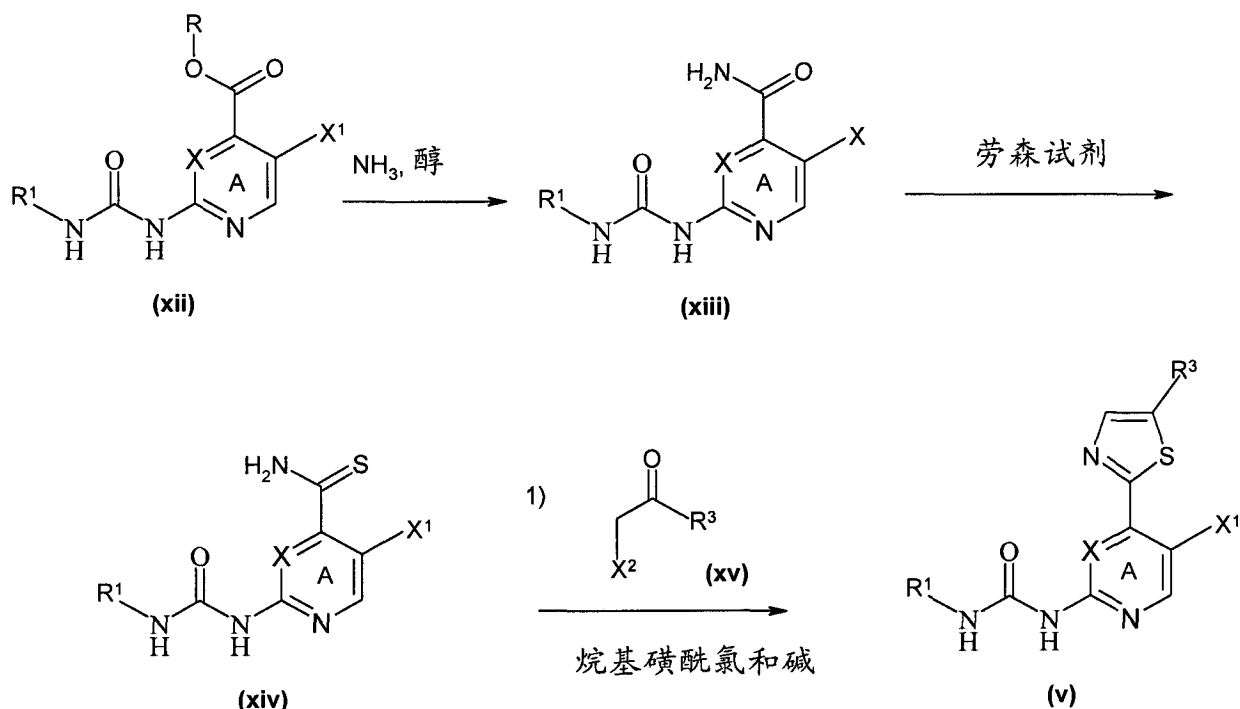
[0157]



[0158] 或者,在将 1,4- 二氢-1,8- 萘啶环耦合到环 A 之前或之后,可以由酯衍生物制备噻唑环。例如,可通过用氨在醇中的溶液处理将酯衍生物 (xii) 转变为酰胺 (xiii)。随后可通过用劳森试剂 (Lawessons reagent) 处理将酰胺衍生物 (xiii) 转变为硫代甲酰胺 (xiv)。硫代甲酰胺 (xiv) 随后与 α - 卤素-酮一起加热,然后用烷基磺酰氯和碱处理,形成噻唑 (v) (参见方案 V)。虽然在方案 V 中在用于连接 1,4- 二氢喹啉环的 Suzuki 偶合反应之前制备噻唑环,但噻唑环也可以在将酯衍生物连接到 1,4- 二氢喹啉环的偶合反应之后制备。

[0159] 方案 V

[0160]



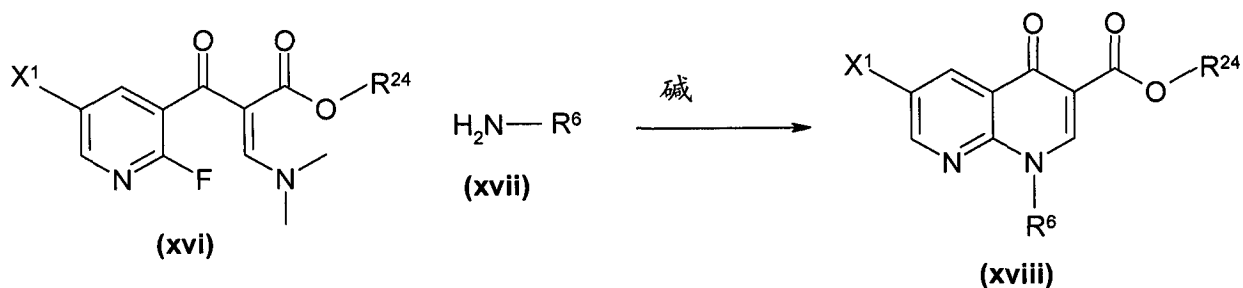
[0161] X^2 为卤基。

[0162] R 为烷基。

[0163] 通过在碱存在下与伯胺 (xvii) 一起加热,可以由 2-(5-溴-2-氟烟酰基)-3-(二甲氨基)丙烯酸烷基酯制备 1,4-二氢-1,8-萘啉衍生物 (xvi),如方案 VI 中所示。

[0164] 方案 VI

[0165]



R^{24} 为烷基。

[0166] 可通过处理羟基三苯基膦和氧化剂例如偶氮二甲酸二异丙酯,然后处理受保护的磷酸氢酯例如磷酸氢二苄酯以形成[双(苄氧基)磷酰基]氧基,将本发明化合物的羟基转变为磷酰基氧基。通过,例如用三甲基甲硅烷基卤化物处理,可将[双(苄氧基)磷酰基]氧基脱保护形成磷酰基氧基。

[0167] 药学上可接受的盐的形成是在一般有机化学工作者使用标准技术的技能范围之内。

[0168] 应当理解,本发明化合物中各种环取代基的一些可以在上述工艺之前或紧随上述工艺之后,通过标准芳族取代反应引入或通过常规官能团改性产生,这些都包括在本发明的方法方面中。用于引入此类环取代基的试剂是可以商购的或者可以通本领域已知过方法制备。

[0169] 将取代基引入到环中可以将一种式 (I) 或 (IA) 的化合物转变为另一种式 (I) 或 (IA) 的化合物。此类反应和改性包括,例如,通过芳族取代反应来引入取代基、取代基的还原、取代基的烷基化、取代基的氧化、取代基的酯化、取代基的酰胺化、杂芳基环形成。此类方法的试剂和反应条件是化学领域公知的。芳族取代反应的具体例子包括:引入醇化物,重氮化反应,然后引入巯基、醇基、卤素基团。改性的例子包括:将烷硫基氧化为烷基亚磺酰基或烷基磺酰基。

[0170] 有机化学技术人员将能使用和调整上述参考文献、其中所附实施例以及本文实施例中所包含和提及的信息,从而获得必需的原料和产物。如果是不可商购的,则各方法的必需原料(诸如上文所述的那些)可以通过选自以下的方法来制备:标准有机化学技术、类似于已知的结构上相似化合物的合成的技术或类似于上文所述方法或实例中所述方法的技术。应当注意,用于如上所述合成方法的许多原料是可商购的和/或在科学文献中有大量记载,或者可对科学文献中所报道的方法作改动,用商购化合物制备。对于反应条件和试剂的一般性指导,读者应进一步参阅 *Advanced Organic Chemistry*, 第4版, Jerry March, 由 John Wiley&Sons 出版, 1992。

[0171] 还应当了解,在本文所述的一些反应中,可能有必要/需要保护化合物中的任何敏感基团。有必要或需要保护的情况对本领域的技术人员是已知的,用于此类保护的合适方法同样如此。常规的保护基团可以根据标准操作来使用(说明参见 T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 1991)。

[0172] 例如,羟基的合适保护基团的例子是:酰基,例如,烷酰基如乙酰基,芳酰基如苯甲酰基;甲硅烷基,例如三甲基甲硅烷基;或芳甲基,例如苄基。上述保护基团的脱保护条件将必须随保护基团的选择而变化。因此,例如,诸如烷酰基或芳酰基之类的酰基可以例如通过用合适的碱(例如,碱金属氢氧化物如氢氧化锂或氢氧化钠)水解来除去。或者,甲硅烷基如三甲基甲硅烷基可以例如通过氟化物或通过酸的水溶液除去;或者芳甲基如苄基可以例如通过在催化剂如钯碳(palladium-on-carbon)存在下氢化来除去。

[0173] 氨基的合适保护基团是:例如,酰基,例如,烷酰基如乙酰基;烷氧羰基,例如,甲氧羰基、乙氧羰基或叔丁氧羰基;芳基甲氧基羰基,例如苄氧羰基;或芳酰基,例如苯甲酰基。上述保护基团的脱保护条件必须随保护基团的选择而变化。因此,例如,诸如烷酰基或芳酰基之类的酰基或者烷氧羰基可以,例如,通过用合适的碱(例如,碱金属氢氧化物如氢氧化锂或氢氧化钠)水解来除去。或者,酰基如叔丁氧羰基可以例如通过用合适的酸如盐酸、硫酸或磷酸或三氟乙酸处理来除去,并且芳基甲氧基羰基如苄氧羰基可以例如通过在催化剂如钯碳上氢化或者通过用 Lewis 酸如三(三氟乙酸)硼烷处理来除去。例如,伯氨基的合适替代保护基团是酞酰基,其可以通过用烷基胺(例如二甲基氨基丙胺或 2-羟基乙胺)或肼处理来除去。

[0174] 羧基的合适的保护基团是:例如,酯化基团,例如,甲基或乙基,其可以例如通过用碱如氢氧化钠水解来除去;或例如,叔丁基,其可以例如通过用酸如有机酸如三氟乙酸处理来除去;或苄基,其可以例如通过在催化剂如钯碳上氢化来除去;或烯丙基,其可以例如通过用钯催化剂如乙酸钯来除去。

[0175] 保护基团可以在任何方便的合成阶段,用化学领域公知的常规技术除去,或可以在稍后的反应步骤或后处理期间除去。

[0176] 如果需要本发明化合物的旋光体,则它可通过以下方法获得:用旋光原料(例如通过合适反应步骤的不对称引入而制备)进行上述一种方法或通过用标准方法拆分化合物或中间体的外消旋体或通过色谱法分离非对映体(如果产生的话)。酶技术也可以用于制备旋光性化合物和/或中间体。

[0177] 同样,如果需要本发明化合物纯的区域异构体(regioisomer),则它可通过以下方法获得:用纯的区域异构体作为原料进行上述一种方法或者用标准方法拆分区域异构体或中间体的混合物。

[0178] 酶效价测试方法

[0179] 大肠杆菌 GyrB ATP 酶抑制活性:可用基于钼酸氨/孔雀石绿的磷酸盐检测测定(Lanzetta, P. A., L. J. Alvarez, P. S. Reinach 和 O. A. Candia, 1979, 100:95-97)来测试化合物对大肠杆菌 GyrB ATP 酶活性的抑制。测定可在多孔板中进行,30 μ l 反应液中含有:50mM Hepes 缓冲液(pH 7.5)、75mM 乙酸铵、8.0mM 氯化镁、0.5mM 乙二胺四乙酸、5%甘油、1mM 1,4-二硫代-DL-苏糖醇、200nM 牛血清白蛋白、1.6 μ g/ml 已剪切鲑精 DNA、400pM 大肠杆菌 GyrA、400pM 大肠杆菌 GyrB、250 μ M ATP 和化合物的二甲基亚砷溶液。反应物可用 30 μ l 含有 1.2mM 孔雀石绿盐酸盐、8.5mM 钼酸氨四水合物和 1M 盐酸的钼酸氨/孔雀石绿检测试剂淬灭。可将各板用读板仪在 650nm 下读取吸光度,用含二甲基亚砷(2%)的反应液为 0%抑制对照物,含 EDTA(2.4 μ M)的反应液为 100%抑制对照物,计算抑制百分比值。可以由 10 个不同的化合物浓度存在下进行的反应来确定各化合物的化合物效价的 IC_{50} 测定值。

[0180] 大肠杆菌拓扑异构酶 IV ATP 酶抑制活性:可如上针对大肠杆菌 GyrB 所述那样,测试化合物对大肠杆菌拓扑异构酶 IV ATP 酶活性的抑制,不同的是 30 μ l 反应物含有以下:20mM TRIS 缓冲液(pH 8)、50mM 乙酸铵、8mM 氯化镁、5%甘油、5mM 1,4-二硫代-DL-苏糖醇、0.005% Brij-35、5 μ g/ml 已剪切鲑精 DNA、500pM 大肠杆菌 ParC、500pM 大肠杆菌 ParE、160 μ M ATP 以及化合物的二甲亚砷溶液。可以由 10 个不同的化合物浓度存在下进行的反应来确定各化合物的化合物效价的 IC_{50} 测定值。

[0181] 用与测定大肠杆菌 GyrB ATP 酶和大肠杆菌拓扑异构酶 IV ATP 酶的抑制作用的上述测定基本上类似的测定,测试了本发明的多个化合物,它们在一个或两个测定中的 IC_{50} 值为 $< 200 \mu$ M。

[0182] 金黄色葡萄球菌 GyrB ATP 酶抑制活性:可用基于钼酸氨/孔雀石绿的磷酸盐检测测定(Lanzetta, P. A., L. J. Alvarez, P. S. Reinach 和 O. A. Candia, 1979, 100:95-97)测试化合物对金黄色葡萄球菌 GyrB ATP 酶活性的抑制。测定可在多孔板中进行,30 μ l 反应液中含有:50mM Hepes 缓冲液(pH 7.5)、75mM 乙酸铵、8.0mM 氯化镁、0.5mM 乙二胺四乙酸、5%甘油、1mM 1,4-二硫代-DL-苏糖醇、200nM 牛血清白蛋白、1.0 μ g/ml 已剪切鲑精 DNA、250pM 大肠杆菌 GyrA、250pM 金黄色葡萄球菌 GyrB、250 μ M ATP 和化合物的二甲基亚砷溶液。反应物可用 30 μ l 含有 1.2mM 孔雀石绿盐酸盐、8.5mM 钼酸氨四水合物和 1M 盐酸的钼酸氨/孔雀石绿检测试剂淬灭。可将各板用读板仪在 650nm 下读取吸光度,用含二甲基亚砷(2%)的反应液为 0%抑制对照物,含 EDTA(2.4 μ M)的反应液为 100%抑制对照物,可计算抑制百分比值。可以由 10 个不同的化合物浓度存在下进行的反应来确定各化合物的化合物效价的 IC_{50} 测定值。

[0183] 用与测定金黄色葡萄球菌 GyrB ATP 酶的抑制作用的上述测定基本上类似的测定,

测试下表中的化合物,并发现具有如下表中所示的对金黄色葡萄球菌GyrB ATP酶的抑制百分比。

[0184]

实施例	抑制百分比 (1 μ M)
1	107
2	123
3	无数据
4	无数据
5	无数据
6	无数据
7	无数据
8	98
9	96
10	93
11	104
12	104
13	无数据
14	103
15	无数据
16	104
17	106
18	108
19	无数据
20	104
21	无数据

22	104
23	无数据
24	无数据
25	108
26	无数据
27	无数据
28	无数据
29	105
30	无数据
31	104
32	103
33	102
34	103
35	102
36	100
37	109
38	101
39	102
40	103
41	102
42	103
43	94
44	102
45	107

46	106
47	98
48	101
49	98
50	99
51	102
52	105
53	103
54	106
55	103
56	101
57	107
58	104
59	108
60	101
61	103
62	无数据
63	105
64	100
65	98
66	106
67	93
68	110
69	103

70	102
71	103
72	105
73	108
74	100
75	108
76	109
77	105
78	98

[0185]

[0186]

[0187] 细菌易感染性测试方法

[0188] 通过在液体培养基中的易感性测定来测试化合物的抗微生物活性。在易感性测定中,将化合物溶于二甲酸亚砷中,并在 10 个双倍稀释液中测试。使测定中所用的生物在合适的琼脂培养基中生长过夜,然后悬浮在适于生物生长的液体培养基中。悬液为 0.5McFarland,另按 1/10 稀释成相同的液体培养基,以制备 100 μ L 的最终生物悬浮液。各板可在合适条件下于 37°C 孵育 24 小时,之后,读板。最低抑制浓度 (Minimum Inhibitory Concentration) 确定为能够减少生长 80% 或更多的最低药物浓度。

[0189] 在与上述相当的测定中,实施例 10 对金黄色葡萄球菌的 MIC 为 0.55 μ M。

[0190] 根据本发明的又一特征,提供了式 (I) 或 (IA) 化合物或其药学上可接受的盐,用于通过治疗来治疗人或动物体的方法。

[0191] 在一个实施方式中,本发明提供一种在动物(例如人)中治疗细菌感染的方法,其包含给予所述动物或人有效量的式 (I) 或 (IA) 中任何一者的化合物或其药学上可接受的盐。

[0192] 我们发现本发明化合物抑制细菌 DNA 促旋酶和 / 或拓扑异构酶 IV,因此其抗菌效果受到关注。在本发明的一个方面,本发明化合物抑制细菌 DNA 促旋酶,因此其抗菌效果受到关注。在本发明的一个方面,本发明化合物抑制拓扑异构酶 IV,因此其抗菌效果受到关注。在本发明的一个方面,本发明化合物抑制 DNA 促旋酶和拓扑异构酶 IV,因此其抗菌效果受到关注。因此,本发明化合物可用于治疗或防止细菌感染。

[0193] 在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由鲍氏不动杆菌 (*Acinetobacter baumannii*) 导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由溶血不动杆菌 (*Acinetobacter haemolyticus*) 导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由琼氏不动杆菌 (*Acinetobacter junii*) 导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”

或“细菌感染”是指由约氏不动杆菌 (*Acinetobacter johnsonii*) 导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由鲁氏不动杆菌 (*Acinetobacter lwoffii*) 导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由双道拟杆菌 (*Bacteroides bivius*) 导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由脆弱拟杆菌 (*Bacteroides fragilis*) 导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由洋葱伯克氏菌 (*Burkholderia cepacia*) 导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由空肠弯曲菌 (*Campylobacter jejuni*) 导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由肺炎衣原体 (*Chlamydia pneumoniae*) 导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由解脲衣原体 (*Chlamydia urealyticus*) 导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由肺炎嗜衣原体 (*Chlamydophila pneumoniae*) 导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由艰难梭状芽孢杆菌 (*Clostridium difficile*) 导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由产气肠杆菌 (*Enterobacter aerogenes*) 导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由阴沟肠杆菌 (*Enterobacter cloacae*) 导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由粪肠球菌 (*Enterococcus faecalis*) 导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由屎肠球菌 (*Enterococcus faecium*) 导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由大肠杆菌 (*Escherichia coli*) 导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由阴道加德菌 (*Gardnerella vaginalis*) 导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由副流感嗜血杆菌 (*Haemophilus parainfluenzae*) 导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由流感嗜血杆菌 (*Haemophilus influenzae*) 导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由幽门螺旋杆菌 (*Helicobacter pylori*) 导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由肺炎克雷伯菌 (*Klebsiella pneumoniae*) 导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由嗜肺性军团病杆菌 (*Legionella pneumophila*) 导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由耐甲氧西林金黄色葡萄球菌导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由甲氧西林敏感性金黄色葡萄球菌导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由卡他莫拉菌 (*Moraxella catarrhalis*) 导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由摩尔根菌 (*Morganella morganii*) 导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由肺炎支原体 (*Mycoplasma pneumoniae*) 导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由淋病奈瑟氏菌 (*Neisseria gonorrhoeae*) 导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由耐青霉素肺炎链球菌导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由青霉素敏感性肺炎链球菌导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由大消化链球菌 (*Peptostreptococcus magnus*) 导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由微小消化链球菌 (*Peptostreptococcus micros*) 导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由厌氧消化链球菌 (*Peptostreptococcus anaerobius*) 导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由不解糖消化链球菌 (*Peptostreptococcus asaccharolyticus*) 导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由普氏消化链球菌 (*Peptostreptococcus*

prevotii) 导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由四联消化链球菌 (*Peptostreptococcus tetradius*) 导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由阴道消化链球菌 (*Peptostreptococcus vaginalis*) 导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由奇异变形杆菌 (*Proteus mirabilis*) 导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由耐喹诺酮金黄色葡萄球菌导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由耐喹诺酮表皮葡萄球菌 (*Staphylococcus epidermis*) 导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由伤寒沙门氏菌 (*Salmonella typhi*) 导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由副伤寒沙门氏菌 (*Salmonella paratyphi*) 导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由肠炎沙门氏菌 (*Salmonella enteritidis*) 导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由鼠伤寒沙门氏菌 (*Salmonella typhimurium*) 导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由粘质沙雷氏菌 (*Serratia marcescens*) 导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由金黄色葡萄球菌导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由表皮葡萄球菌 (*Staphylococcus epidermidis*) 导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由腐生葡萄球菌 (*Staphylococcus saprophyticus*) 导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由无乳链球菌 (*Streptococcus agalactiae*) 导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由肺炎链球菌导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由化脓链球菌 (*Streptococcus pyogenes*) 导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由嗜麦芽糖寡养单胞菌 (*Stenotrophomonas maltophilia*) 导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由解脲脲原体 (*Ureaplasma urealyticum*) 导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由耐万古霉素尿肠球菌导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由耐万古霉素粪肠球菌导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由耐万古霉素金黄色葡萄球菌导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由耐万古霉素表皮葡萄球菌导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由产气荚膜梭状芽孢杆菌 (*Clostridium perfringens*) 导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由产酸克雷伯菌 (*Klebsiella oxytoca*) 导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由脑膜炎奈瑟氏菌 (*Neisseria meningitidis*) 导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由梭杆菌属 (*Fusobacterium* spp.) 导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由消化球菌属 (*Peptococcus* spp.) 导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由普通变形杆菌 (*Proteus vulgaris*) 导致的感染。在本发明的一个方面,“感染”或“细菌感染”是指由凝固酶阴性葡萄球菌 (包括路邓葡萄球菌 (*Staphylococcus lugdunensis*)、头葡萄球菌 (*Staphylococcus capitis*)、人葡萄球菌 (*Staphylococcus hominis*) 和腐生葡萄球菌 (*Staphylococcus saprophyticus*)) 导致的感染。

[0194] 在本发明的一个方面，“感染”或“细菌感染”是指由不动杆菌属 (*Acinetobacter* spp.) 导致的感染。在本发明的一个方面，“感染”或“细菌感染”是指由拟杆菌属 (*Bacteroides* spp.) 导致的感染。在本发明的一个方面，“感染”或“细菌感染”是指由伯克氏菌属 (*Burkholderia* spp.) 导致的感染。在本发明的一个方面，“感染”或“细菌感染”是指由弯曲杆菌属 (*Campylobacter* spp.) 导致的感染。在本发明的一个方面，“感染”或“细菌感染”是指由衣原体属 (*Chlamydia* spp.) 导致的感染。在本发明的一个方面，“感染”或“细菌感染”是指由嗜衣原体属 (*Chlamydophila* spp.) 导致的感染。在本发明的一个方面，“感染”或“细菌感染”是指由梭状芽孢杆菌属 (*Clostridium* spp.) 导致的感染。在本发明的一个方面，“感染”或“细菌感染”是指由肠杆菌属 (*Enterobacter* spp.) 导致的感染。在本发明的一个方面，“感染”或“细菌感染”是指由肠球菌属 (*Enterococcus* spp.) 导致的感染。在本发明的一个方面，“感染”或“细菌感染”是指由埃希杆菌属 (*Escherichia* spp.) 导致的感染。在本发明的一个方面，“感染”或“细菌感染”是指由加德菌属 (*Gardnerella* spp.) 导致的感染。在本发明的一个方面，“感染”或“细菌感染”是指由嗜血杆菌属 (*Haemophilus* spp.) 导致的感染。在本发明的一个方面，“感染”或“细菌感染”是指由螺旋杆菌属 (*Helicobacter* spp.) 导致的感染。在本发明的一个方面，“感染”或“细菌感染”是指由克雷伯菌属 (*Klebsiella* spp.) 导致的感染。在本发明的一个方面，“感染”或“细菌感染”是指由军团病杆菌属 (*Legionella* spp.) 导致的感染。在本发明的一个方面，“感染”或“细菌感染”是指由莫拉菌属 (*Moraxella* spp.) 导致的感染。在本发明的一个方面，“感染”或“细菌感染”是指由摩尔根菌属 (*Morganella* spp.) 导致的感染。在本发明的一个方面，“感染”或“细菌感染”是指由支原体属 (*Mycoplasma* spp.) 导致的感染。在本发明的一个方面，“感染”或“细菌感染”是指由奈瑟氏菌属 (*Neisseria* spp.) 导致的感染。在本发明的一个方面，“感染”或“细菌感染”是指由消化链球菌属 (*Peptostreptococcus* spp.) 导致的感染。在本发明的一个方面，“感染”或“细菌感染”是指由变形杆菌属 (*Proteus* spp.) 导致的感染。在本发明的一个方面，“感染”或“细菌感染”是指由假单胞菌属 (*Pseudomonas* spp.) 导致的感染。在本发明的一个方面，“感染”或“细菌感染”是指由沙门氏菌属 (*Salmonella* spp.) 导致的感染。在本发明的一个方面，“感染”或“细菌感染”是指由沙雷氏菌属 (*Serratia* spp.) 导致的感染。在本发明的一个方面，“感染”或“细菌感染”是指由葡萄球菌属 (*Staphylococcus* spp.) 导致的感染。在本发明的一个方面，“感染”或“细菌感染”是指由链球菌属 (*Streptococcus* spp.) 导致的感染。在本发明的一个方面，“感染”或“细菌感染”是指由寡养单胞菌属 (*Stenotrophomonas* spp.) 导致的感染。在本发明的一个方面，“感染”或“细菌感染”是指由脲原体属 (*Ureaplasma* spp.) 导致的感染。在本发明的一个方面，“感染”或“细菌感染”是指由需氧菌导致的感染。在本发明的一个方面，“感染”或“细菌感染”是指由专性厌氧菌导致的感染。在本发明的一个方面，“感染”或“细菌感染”是指由兼性厌氧菌导致的感染。在本发明的一个方面，“感染”或“细菌感染”是指由革兰氏阳性细菌导致的感染。在本发明的一个方面，“感染”或“细菌感染”是指由革兰氏阴性细菌导致的感染。在本发明的一个方面，“感染”或“细菌感染”是指由革兰氏染色不定细菌导致的感染。在本发明的一个方面，“感染”或“细菌感染”是指由非典型呼吸性病原体导致的感染。在本发明的一个方面，“感染”或“细菌感染”是指由肠道菌 (*Enterics*) 导致的感染。在本发明的一个方面，“感染”或“细菌感染”是指由志贺氏杆菌 (*Shigella* spp.)

导致的感染。在本发明的一个方面，“感染”或“细菌感染”是指由柠檬酸杆菌导致的感染。

[0195] 在本发明的一个方面，“感染”或“细菌感染”是指妇科感染。在本发明的一个方面，“感染”或“细菌感染”是指呼吸道感染 (RTI)。在本发明的一个方面，“感染”或“细菌感染”是指性传播疾病。在本发明的一个方面，“感染”或“细菌感染”是指尿路感染。在本发明的一个方面，“感染”或“细菌感染”是指慢性支气管炎的急性加剧 (ACEB)。在本发明的一个方面，“感染”或“细菌感染”是急性中耳炎。在本发明的一个方面，“感染”或“细菌感染”是急性鼻窦炎。在本发明的一个方面，“感染”或“细菌感染”是指由耐药性细菌导致的感染。在本发明的一个方面，“感染”或“细菌感染”是导管相关性败血症。在本发明的一个方面，“感染”或“细菌感染”是指软下疳。在本发明的一个方面，“感染”或“细菌感染”是指衣原体疾病。在本发明的一个方面，“感染”或“细菌感染”是指社区获得性肺炎 (CAP)。在本发明的一个方面，“感染”或“细菌感染”是复杂性皮肤和皮肤结构感染。在本发明的一个方面，“感染”或“细菌感染”是非复杂性皮肤和皮肤结构感染。在本发明的一个方面，“感染”或“细菌感染”是指心内膜炎。在本发明的一个方面，“感染”或“细菌感染”是发热性中性白细胞减少症。在本发明的一个方面，“感染”或“细菌感染”是淋球菌性宫颈炎。在本发明的一个方面，“感染”或“细菌感染”是淋球菌性尿道炎。在本发明的一个方面，“感染”或“细菌感染”是指医院获得性肺炎 (HAP)。在本发明的一个方面，“感染”或“细菌感染”是指骨髓炎。在本发明的一个方面，“感染”或“细菌感染”是指败血症。在本发明的一个方面，“感染”或“细菌感染”是指梅毒。在本发明的一个方面，“感染”或“细菌感染”是指呼吸器相关肺炎。在本发明的一个方面，“感染”或“细菌感染”是腹腔内感染。在本发明的一个方面，“感染”或“细菌感染”是指淋病。在本发明的一个方面，“感染”或“细菌感染”是指脑膜炎。在本发明的一个方面，“感染”或“细菌感染”是指破伤风。在本发明的一个方面，“感染”或“细菌感染”是指肺结核。

[0196] 在一个实施方式中，期望本发明化合物将可用于治疗细菌感染，包括（但不限于）社区获得性肺炎、医院获得性肺炎、皮肤和皮肤结构感染、慢性支气管炎的急性加剧、急性鼻窦炎、急性中耳炎、导管相关性败血症、发热性中性白细胞减少症、骨髓炎、心内膜炎、尿路感染以及由耐药性细菌例如耐青霉素肺炎链球菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、耐甲氧西林表皮葡萄球菌和耐万古霉素肠球菌导致的感染。

[0197] 根据本发明的又一特征，提供在需要此类治疗的温血动物（例如人）中产生抗菌效果的方法，其包含给予所述动物有效量的本发明化合物或其药学上可接受的盐。

[0198] 根据本发明的又一特征，提供用于在需要此类治疗的温血动物（例如人类）中抑制细菌 DNA 促旋酶和 / 或拓扑异构酶 IV 的方法，其包含给予所述动物有效量的如上文所定义的式 (I) 或 (IA) 化合物或其药学上可接受的盐。

[0199] 根据本发明的又一特征，提供用于在需要此类治疗的温血动物（例如人类）中治疗细菌感染的方法，其包含给予所述动物有效量的如上文所定义的式 (I) 或 (IA) 化合物或其药学上可接受的盐。

[0200] 根据本发明的又一特征，提供在需要此类治疗的温血动物（例如人类）中治疗细菌感染的方法，所述细菌感染选自社区获得性肺炎、医院获得性肺炎、皮肤和皮肤结构感染、慢性支气管炎的急性加剧、急性鼻窦炎、急性中耳炎、导管相关性败血症、发热性中性白细胞减少症、骨髓炎、心内膜炎、尿路感染以及由耐药性细菌例如耐青霉素肺炎链球菌、耐

甲氧西林金黄色葡萄球菌、耐甲氧西林表皮葡萄球菌和耐万古霉素肠球菌导致的感染,该方法包含给予所述动物有效量的如上文所定义的式 (I) 或 (IA) 化合物或其药学上可接受的盐。

[0201] 本发明的又一特征为式 (I) 或 (IA) 化合物或其药学上可接受的盐,用作药物。药物适宜为抗菌剂。

[0202] 根据本发明的又一方面,提供式 (I) 或 (IA) 化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在温血动物(例如人)中产生抗菌效果的药物中的用途。

[0203] 根据本发明的又一方面,提供式 (I) 或 (IA) 化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在温血动物(例如人)中抑制细菌 DNA 促旋酶和/或拓扑异构酶 IV 的药物中的用途。

[0204] 因此,根据本发明的又一方面,提供式 (I) 或 (IA) 化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在温血动物(例如人)中治疗细菌感染的药物中的用途。

[0205] 因此,根据本发明的又一方面,提供式 (I) 或 (IA) 化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在温血动物(例如人)中治疗细菌感染的药物中的用途,所述细菌感染选自社区获得性肺炎、医院获得性肺炎、皮肤和皮肤结构感染、慢性支气管炎的急性加剧、急性鼻窦炎、急性中耳炎、导管相关性败血症、发热性中性白细胞减少症、骨髓炎、心内膜炎、尿路感染以及由耐药性细菌例如耐青霉素肺炎链球菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、耐甲氧西林表皮葡萄球菌和耐万古霉素肠球菌导致的感染。

[0206] 根据本发明的又一方面,提供式 (I) 或 (IA) 化合物或其药学上可接受的盐,用于在温血动物(例如人)中产生抗菌效果。

[0207] 根据本发明的又一方面,提供式 (I) 或 (IA) 化合物或其药学上可接受的盐,用于在温血动物(例如人)中抑制细菌 DNA 促旋酶和/或拓扑异构酶 IV。

[0208] 因此,根据本发明的又一方面,提供式 (I) 或 (IA) 化合物或其药学上可接受的盐,用于在温血动物(例如人)中治疗细菌感染。

[0209] 因此,根据本发明的又一方面,提供式 (I) 或 (IA) 化合物或其药学上可接受的盐,用于在温血动物(例如人)中治疗细菌感染,所述细菌感染选自社区获得性肺炎、医院获得性肺炎、皮肤和皮肤结构感染、慢性支气管炎的急性加剧、急性鼻窦炎、急性中耳炎、导管相关性败血症、发热性中性白细胞减少症、骨髓炎、心内膜炎、尿路感染以及由耐药性细菌例如耐青霉素肺炎链球菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、耐甲氧西林表皮葡萄球菌和耐万古霉素肠球菌导致的感染。

[0210] 为了应用式 (I) 或 (IA) 化合物或其药学上可接受的盐(在本文以下涉及药物组合物的部分中称为“本发明化合物”)治疗性(包括预防性)治疗哺乳动物(包括人),特别是治疗感染,通常按照标准药学规程将其制成药物组合物。

[0211] 因此,在另一方面,本发明提供药物组合物,其包含式 (I) 或 (IA) 化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的稀释剂或载剂。

[0212] 根据本发明的又一方面,提供药物组合物,其包含如上文定义的式 (I) 或 (IA) 化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂或载剂,以用于在温血动物(例如人类)中产生抗菌效果。

[0213] 根据本发明的又一方面,提供药物组合物,其包含如上文定义的式 (I) 或 (IA) 化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂或载剂,以用于在温血动物(例

如人类)中抑制细菌 DNA 促旋酶和 / 或拓扑异构酶 IV。

[0214] 根据本发明的又一方面,提供药物组合物,其包含如上文定义的式 (I) 或 (IA) 化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂或载剂,以用于在温血动物(例如人类)中治疗细菌感染。

[0215] 根据本发明的又一方面,提供药物组合物,其包含如上文定义的式 (I) 或 (IA) 化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂或载剂,用于在温血动物(例如人类)中治疗选自以下的细菌感染:社区获得性肺炎、医院获得性肺炎、皮肤和皮肤结构感染、慢性支气管炎的急性加剧、急性鼻窦炎、急性中耳炎、导管相关性败血症、发热性中性白细胞减少症、骨髓炎、心内膜炎、尿路感染以及由耐药性细菌例如耐青霉素肺炎链球菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、耐甲氧西林表皮葡萄球菌和耐万古霉素肠球菌导致的感染。

[0216] 本发明组合物可以为适用于口服的形式(例如作为片剂、锭剂、硬质胶囊剂或软质胶囊剂、水性或油性混悬剂、乳剂、可分散粉剂或颗粒剂、糖浆剂或酏剂);适用于局部应用的形式(例如作为乳膏剂、软膏剂、凝胶剂或水性或油性溶液剂或混悬剂);适用于吸入给药的形式(例如作为微细粉剂或液体气雾剂);适用于吹入给药的形式(例如作为微细粉剂);或适用于胃肠外给药的形式(例如作为用于静脉内、皮下、肌肉或肌肉内给药的无菌水性或油性溶液剂,或者作为用于直肠施用的栓剂)。

[0217] 可以通过常规方法,采用本领域公知的常规药用赋形剂,获得本发明的组合物。因此,意欲口服用的组合物可以含有例如一种或多种着色剂、甜味剂、矫味剂和 / 或防腐剂。

[0218] 用于片剂剂型的合适的药学上可接受的赋形剂包括例如惰性稀释剂例如乳糖、碳酸钠、磷酸钙或碳酸钙;成粒剂和崩解剂例如玉米淀粉或海藻酸(alginate);粘合剂例如淀粉;润滑剂例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石;防腐剂例如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸丙酯和抗氧化剂例如抗坏血酸。片剂剂型可以不包衣或包衣,以调节片剂在胃肠道中的崩解和随后活性成分的吸收,或者以改进片剂的稳定性和 / 或外观,在任一种情况下,采用常规包衣剂和本领域公知的方法。

[0219] 口服用组合物可以是硬明胶胶囊的形式,其中活性成分与惰性固体稀释剂(例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土)混合,或者可以是软明胶胶囊剂的形式,其中活性成分与水或油(例如花生油、液体石蜡或橄榄油)混合。

[0220] 水性悬液剂一般含有微细粉形式的活性成分以及一种或多种悬浮剂例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄耆胶和阿拉伯树胶;分散剂或湿润剂例如卵磷脂或环氧烷与脂肪酸的缩合产物(例如聚氧乙烯硬脂酸酯),或环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产物(例如十七碳乙氧基十六醇(heptadecaethyleneoxycetanol)),或环氧乙烷与由脂肪酸和己糖醇衍生的偏酯的缩合产物(例如聚氧乙稀山梨醇单油酸酯),或环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产物(例如十七碳乙氧基十六醇),或环氧乙烷与由脂肪酸和己糖醇衍生的偏酯的缩合产物(例如聚氧乙稀山梨醇单油酸酯),或环氧乙烷与由脂肪酸和己糖醇衍生的偏酯的缩合产物(例如聚氧乙稀失水山梨醇单油酸酯)。水性悬液剂还可含有一种或多种防腐剂(例如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸丙酯)、抗氧化剂(例如抗坏血酸)、着色剂、矫味剂和 / 或甜味剂(例如蔗糖、糖精或阿司帕坦)。

[0221] 油性悬液剂可以通过将活性成分悬浮在植物油(例如花生油、橄榄油、芝麻油或

椰子油)或矿物油(例如液体石蜡)中来配制。油性悬液剂还可含有增稠剂例如蜂蜡、固体石蜡或鲸蜡醇。还可加入甜味剂(例如上述甜味剂)和矫味剂,以提供适口的口服制剂。这些组合物还可以加入抗氧化剂(例如抗坏血酸)以便保存。

[0222] 适于通过加入水制备水性悬液剂的可分散粉剂和颗粒剂一般含有活性成分以及分散剂或湿润剂、悬浮剂和一种或多种防腐剂。合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂通过上面已经提及的那些来举例说明。还可存在其它赋形剂例如甜味剂、矫味剂和着色剂。

[0223] 本发明的药物组合物还可以为水包油乳剂的形式。油相可为植物油(例如橄榄油或花生油)或矿物油(例如液体石蜡)或任何这些油的混合物。合适的乳化剂可为例如天然存在的树胶(例如阿拉伯树胶或黄蓍胶)、天然存在的磷脂例如大豆磷脂、卵磷脂、由脂肪酸和己糖醇酐衍生的酯或偏酯(例如失水山梨醇单油酸酯)和所述偏酯与环氧乙烷的缩合产物(例如聚氧乙烯失水山梨醇单油酸酯)。乳剂还可含有甜味剂、矫味剂和防腐剂。

[0224] 糖浆剂和弛剂可用甜味剂(例如甘油、丙二醇、山梨醇、阿司帕坦或蔗糖)配制,还可含有缓和剂、防腐剂、矫味剂和/或着色剂。

[0225] 药物组合物还可为无菌可注射水性混悬剂或油性混悬剂的形式,可按照已知方法用一种或多种上面提及的合适的分散剂或湿润剂及悬浮剂配制。无菌可注射制剂还可为在胃肠外可接受的无毒稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液剂或混悬剂,例如在 1,3-丁二醇中的溶液。

[0226] 通过吸入给药的组合物可以为常规压缩气雾剂的形式,使得活性成分分散为含有微细固体的气雾剂或液滴。可以使用常用的气雾剂推进剂(例如可挥发的氟化烃或烃类),便利地配置气雾剂装置以分配计量量的活性成分。

[0227] 有关制剂其它的资料,读者可参阅 Comprehensive Medicinal Chemistry,第5卷,第25章,第2节(Corwin Hansch;Chairman of Editorial Board),Pergamon Press 1990。

[0228] 与一种或多种赋形剂组合制备单一剂型的活性成分的用量,将必定随受治疗宿主和具体给药途径而变化。例如,意欲对人口服给药的制剂一般含有例如 0.5mg 至 2g 活性成分以及适当且方便量的赋形剂,所述赋形剂的用量可以在总组合物的约 5 重量%至约 98 重量%之间变化。单位剂型一般含有约 1mg 至约 500mg 活性成分。有关给药途径和剂量方案的其它资料,读者可参阅 Comprehensive Medicinal Chemistry,第5卷,第25章,第3节(Corwin Hansch;Chairman of Editorial Board),Pergamon Press 1990。

[0229] 本文所述的本发明化合物可以作为单独疗法使用,或除了本发明化合物之外,可以涉及一种或多种其他物质和/或治疗。可以通过同时、按序或单独地给予各个治疗成分来实现此类联合治疗。在按序或单独给药的情况下,第二成分的延缓给予不应使得组合的有益效果丧失。合适的种类和物质可以选自以下中的一种或多种:

[0230] i) 其他抗菌剂,例如:大环内酯类如红霉素、阿奇霉素或克拉霉素;喹诺酮类如环丙沙星或左氧氟沙星; β -内酰胺如青霉素如阿莫西林或哌拉西林;头孢霉素如头孢曲松或头孢他啶;碳青霉烯类如美罗培南或亚胺培南等;氨基糖苷类如庆大霉素或妥布霉素;或噁唑烷酮类;和/或

[0231] ii) 抗感染剂,例如,抗真菌药三唑或两性霉素;和/或

[0232] iii) 生物蛋白治疗剂,例如抗体、细胞因子、杀菌/渗透性-增加蛋白(BPI)产物;和/或

[0233] iv) 流出泵抑制剂 (efflux pump inhibitor)。

[0234] 因此,在本发明的又一方面,提供式 (I) 或 (IA) 化合物或其药学上可接受的盐、以及选自以下的化学治疗剂:

[0235] i) 一种或多种其他的抗菌剂;和/或

[0236] ii) 一种或多种抗感染剂;和/或

[0237] iii) 生物蛋白治疗剂,例如抗体、细胞因子、杀菌/渗透性-增加蛋白 (BPI) 产物;和/或

[0238] iv) 一种或多种流出泵抑制剂。

[0239] 在另一个实施方式中,本发明涉及在动物(例如人)中治疗细菌感染的方法,其包含给予所述动物有效量的式 (I) 或 (IA) 化合物或其药学上可接受的盐、以及选自以下的化学治疗剂:

[0240] i) 一种或多种其他抗菌剂;和/或

[0241] ii) 一种或多种抗感染剂;和/或

[0242] iii) 生物蛋白治疗剂,例如抗体、细胞因子、杀菌/渗透性-增加蛋白 (BPI) 产物;和/或

[0243] iv) 一种或多种流出泵抑制剂。

[0244] 如上所述,治疗性或预防性治疗特定疾病状态所需的剂量大小将根据受治疗宿主、给药途径和待治疗疾病的严重程度和其他化学治疗剂是否与本发明化合物联合给药而必要地改变。优选采用 1-50mg/kg 范围内的日剂量。然而,日剂量将根据受治疗宿主、具体的给药途径和待治疗疾病的严重程度及其他化学治疗剂是否与本发明化合物联合给药而必要地变化。因此,可由负责治疗任何具体患者的医师确定最佳剂量。

[0245] 如上所示,本发明的一个实施方式涉及治疗或预防由细菌感染导致的疾病,其中所述细菌包含 GyrB ATP 酶或拓扑异构酶 IV ATP 酶。”治疗具有由细菌感染导致的疾病的受治疗者”包括部分或基本上实现一个或多个以下情况:降低或转善感染的恶化、严重程度和/或持续时间;阻止感染扩散;转善或改善与感染相关的临床症状或指标(例如组织或血清成分);以及预防感染复发。

[0246] 如本文所用,术语“预防细菌感染”是指降低感染风险或降低或抑制感染复发。在优选实施方式中,在对患者实施手术方法来预防感染之前,将本发明化合物作为预防措施向患者(优选人类)给药。

[0247] 如本文所用,术语“有效量”是指用于治疗或预防细菌感染的本发明化合物的量是足以预防感染发作,降低或转善感染的严重程度、持续时间或恶化,预防感染升级,使感染减退,预防与感染相关症状的复发、发展、发作或恶化,或者增强或提高另一个疗法的预防性效果或治疗性效果的量。

[0248] 除了其在治疗药物中的用途外,式 (I) 或 (IA) 化合物和其药学上可接受的盐也可在体外和体内测试体系的开发和标准化中用作药理学工具,用于评价 DNA 促旋酶和/或拓扑异构酶 IV 的抑制剂对实验室动物(例如猫、狗、兔、猴、大鼠和小鼠)的作用,作为寻找新型治疗剂的组成部分。

[0249] 在以上其它的药物组合物、过程、方法、用途和药物制备特征中,本文中描述的本发明化合物的替代和特定实施方案也适用。

实施例

[0250] 现在通过下列实施例对本发明进行说明,但不限于这些实施例,除非另有说明,其中:

[0251] (i) 通过真空旋转蒸发进行蒸发并且在过滤除去残余固体之后进行后处理步骤;

[0252] (ii) 操作一般在环境温度(通常范围为 18-26℃)下进行,并且除非另外说明,或除非技术人员将另外在惰性气氛下工作,否则不排除空气;

[0253] (iii) 除非另外说明,使用柱层析法(通过快速步骤)纯化化合物,并在 Merck Kieselgel 二氧化硅(Art. 9385)上进行;

[0254] (iv) 给出产率仅用于说明,并非必须为最大可得产率;

[0255] 本发明最终产物的结构一般通过 NMR 和质谱技术确认;示出质子磁共振谱并一般用 DMSO-d₆ 测定,除非另外说明使用 300MHz 场强下运行的 Bruker DRX-300 光谱仪。以相对作为内标的四甲基硅烷低场百万分率报道化学位移(δ 标度),并且如此示出峰多重性:s,单峰;d,双峰;AB 或 dd,双重双峰;dt,双重三峰;dm,多重多峰;t,三重峰;m,多重峰;br,宽峰;快原子轰击(FAB)质谱数据一般使用电喷雾中运行的 Platform 光谱仪(Micromass 提供)获得,在适当时,收集阳离子数据或阴离子数据,或者使用配备 Sedex 75ELSD 的 Agilent 1100series LC/MSD,采用大气压化学电离模式运行,并且在适当时,收集阳离子数据或阴离子数据;使用直接暴露探针在化学电离(CI)模式中用 70 电子伏特的电子能量运行质谱;;其中所示电离通过电子碰撞(EI)、快速原子轰击(FAB)或电喷雾(ESP)实现;给出了 m/z 值;一般来说,仅报告指示母体质量的离子;

[0256] (vi) 将各中间体纯化到后续阶段所需的标准,并进行足够详细地表征以确认所赋予的结构是正确的;适当时,通过高压液相色谱、薄层色谱或 NMR 来评估纯度,并且通过红外光谱(IR)、质谱或 NMR 光谱测定同一性;

[0257] (vii) 可以使用以下缩写:

[0258] ACN 为乙腈;

[0259] CDCl₃ 为氘化氯仿;

[0260] DBU 为 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯;

[0261] DCM 为二氯甲烷;

[0262] DIEA 为二异丙基乙胺;

[0263] DMF 为 N,N-二甲基甲酰胺;

[0264] DMSO 为二甲基亚砷;

[0265] EDC 为 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺;

[0266] EtOAc 为乙酸乙酯;

[0267] EtOH 为乙醇;

[0268] HATU 为 N-[(二甲基氨基)-1H,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-1-基亚甲基]-N-甲基甲铵六氟磷酸盐 N-氧化物;

[0269] HOBT 为 1-羟基苯并三唑;

[0270] MeOH 为甲醇;

[0271] MS 为质谱;

[0272] RT 或 rt 为室温；

[0273] SM 为原料；

[0274] TFA 为三氟乙酸；

[0275] TFAA 为三氟乙酸酐；

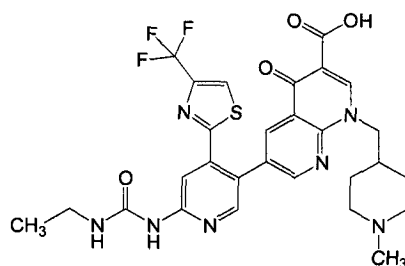
[0276] THF 为四氢呋喃；以及

[0277] (viii) 温度以℃示出。

[0278] 实施例 1

[0279] 6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸

[0280]



[0281] 向 6-碘代-1-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 (中间体 1, 952mg, 2.32mmol) 和 6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基硼酸 (中间体 9, 834mg, 2.32mmol) 在 1,4-二噁烷 (7.5mL) 中的溶液中添加四(三苯基膦)合钯 (0) (268mg, 0.23mmol), 然后添加碳酸铯 (1.51g, 4.63mmol) 在水 (2mL) 中的溶液。反应混合物在 100℃ 下搅拌 2 小时。然后, 添加 2M 氢氧化锂 (2.32mL, 4.63mmol), 混合物在 100℃ 下搅拌 12 小时。反应混合物用水稀释, 并用水和己烷洗涤沉淀物, 然后干燥。化合物通过反向 HPLC (C18, 0-95% 乙腈 / 水, 梯度) 纯化, 并且减压浓缩以提供淡黄固体状的 6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸 (106.1mg, 7%)。

[0282] $C_{28}H_{28}F_3N_7O_4S[M+H]^+$ 的计算值: 616.17。

[0283] 1H NMR (d_6 -DMSO) δ 9.54 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.54 (t, 1H), 4.6-4.55 (m, 2H), 3.26-3.17 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.92-1.75 (m, 4H), 1.49-1.3 (m, 5H), 1.11 (t, 3H)。

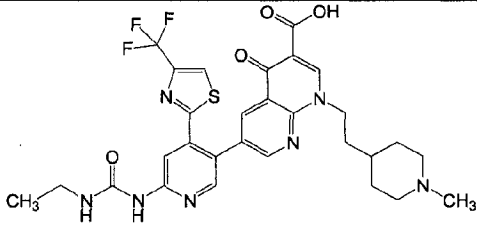
[0284] 实施例 2

[0285] 根据针对实施例 1 所述的方法从所示原料制备以下实施例。

[0286]

实 施 例	化合物	数据	原料
2	6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-(1-甲基哌啶-4-基)乙基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸	$C_{29}H_{30}F_3N_7O_4S$ $[M + H]^+$ 的计算值: 630.24	中间体 2 和 中间体 9

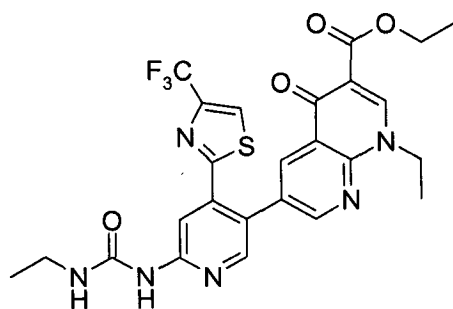
[0287]

	1H NMR (d_6 -DMSO) δ 9.56 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.7-4.65 (m, 2H), 3.24-3.16 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 2.18-2.12 (m, 2H), 1.78-1.74 (m, 4H), 1.36-1.27 (m, 5H), 1.11 (d, 3H)	
---	---	--

[0288] 实施例 3

[0289] 1-乙基-6-{6-[(乙基氨基甲酰基)氨基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯

[0290]



[0291] 在圆底烧瓶中,将6-溴-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(中间体 15,400mg,1.3mmol)、6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基硼酸(中间体 9,700mg,1.72mmol)和碳酸铯(3.78g,2.46mmol)混合,并悬浮于 10mL 二噁烷:水(8:2)中。悬浮液用氩气吹扫 15 分钟,然后在氩气气氛下添加四(三苯基膦)合钯(140mg,0.2mmol),将反应混合物加热到 80-90℃,保持 5 小时。在反应完成后,将反应混合物冷却至室温并通过 C 盐过滤。将滤液减压浓缩至残余物,向其添加乙腈。过滤沉淀固体并干燥,提供 150mg(25%)的 1-乙基-6-{6-[(乙基氨基甲酰基)氨基]-4-[4-(三氟甲

基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯。

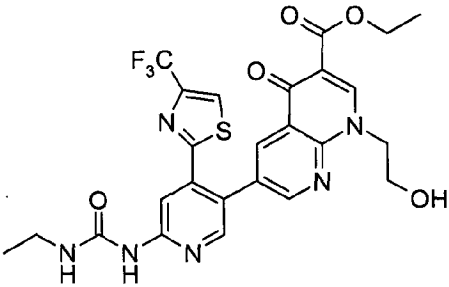
[0292] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 1.07-1.11 (t, 3H), 1.26-1.29 (t, 3H), 1.34-1.38 (t, 3H), 3.18-3.21 (q, 2H), 4.50 (q, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 9.46 (s, 1H).

[0293] LC-MS : m/z 561.32 (M+H).

[0294] 实施例 4

[0295] 根据针对实施例 3 所述的方法从表中所示原料制备以下实施例。

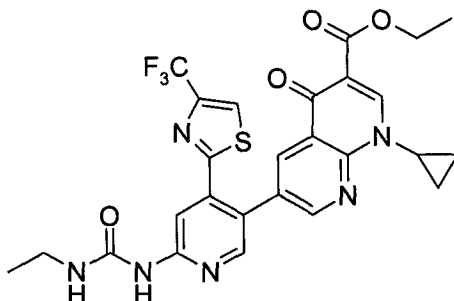
[0296]

实施例	化合物	数据	原料
4	6-{6-[(乙基氨基甲酰基)氨基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-1-(2-羟乙基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.09 - 1.13 (t, 3H), 1.27 - 1.30 (t, 3H), 3.18 - 3.21 (m, 2H), 3.73 - 3.77 (q, 2H), 4.22 - 4.27 (q, 2H), 4.53 - 4.56 (t, 2H), 4.99 - 5.02 (t, 1H), 7.57 (br s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.45 - 8.46 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.75 - 8.77 (s, 2H), 9.48 (s, 1H). LC-MS : m/z 577 (M+H)	中间体 17 和中间体 9

[0297] 实施例 5

[0298] 1-环丙基-6-{6-[(乙基氨基甲酰基)氨基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯

[0299]



[0300] 在圆底烧瓶中,将 6-溴-1-环丙基-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 (中间体 16, 200mg, 0.59mmol)、6-(3-乙基脒基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基硼酸 (中间体 9, 367mg, 0.83mmol) 和碳酸钠 (125mg, 1.18mmol) 混合,并悬浮于二甲基甲酰胺 (10mL) 中。将氩气吹入上述悬浮液 15 分钟。在该操作结束时,在氩气氛下

添加四(三苯基膦)合钯(68mg, 0.05mM), 将反应混合物加热到 40℃, 保持 6 小时。在反应完成后, 将反应混合物冷却至室温并通过 C 盐过滤。将滤液倒入水中, 搅拌 30 分钟以获得固体, 过滤和用水洗涤固体并干燥, 提供 70mg (20%) 1-环丙基-6-{6-[(乙基氨基甲酰基)氨基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯。

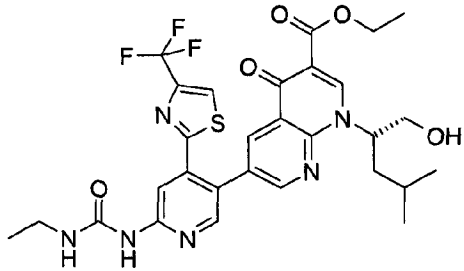
[0301] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1.05-1.09 (m, 2H), 1.11-1.16 (m, 2H), 1.18-1.21 (t, 3H), 1.25-1.28 (t, 3H), 3.18-3.21 (q, 2H), 3.72 (m, 1H), 4.20-4.25 (q, 2H), 7.58 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.37-8.40 (s, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.48 (s, 1H).

[0302] LC-MS: m/z 573 (M+H).

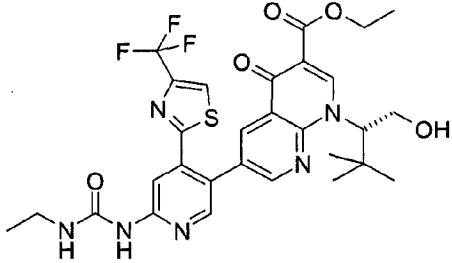
[0303] 实施列 6-7

[0304] 根据针对实施列 5 所述的方法从所示原料制备以下实施列。

[0305]

实 施 例	化合物	数据	原料
6	6-{6-[(乙基氨基甲酰基)氨基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-1-[(2S)-1-羟基-4-甲基戊-2-基]-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0.87 (t, 6H), 1.16 (t, 3H), 1.25 (t, 3H), 1.28 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 3.13 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 4.25 (q, 2H), 5.16 (br s, 1H), 5.89 (br, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.47 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.69 (m, 1H), 9.51 (d, 1H). LC-MS: m/z 633 (M+H)	中间体 18 和中间体 9

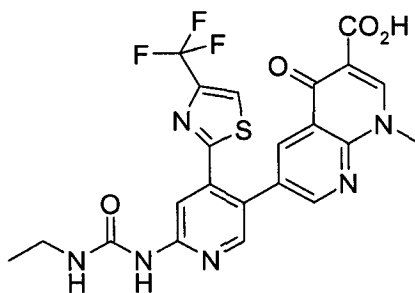
[0306]

7	6-{6-[(乙基氨基甲酰基)氨基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-1-[(2S)-1-羟基-3,3-二甲基丁-2-基]-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.87 (t, 6H), 1.16 (t, 3H), 1.25 (t, 3H), 1.28 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 3.13 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 4.25 (q, 2H), 5.16 (br s, 1H), 5.89 (br, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.47 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.69 (m, 1H), 9.51 (d, 1H). LC-MS: m/z 633 (M+H)	中间体 9 和 中间体 19
---	---	---	---------------------------

[0307] 实施例 8

[0308] 1-乙基-6-{6-[(乙基氨基甲酰基)氨基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸

[0309]



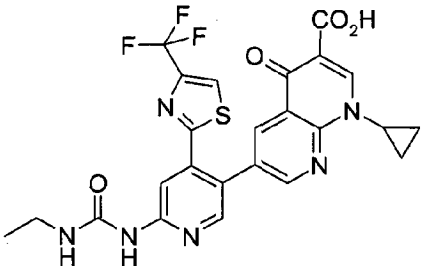
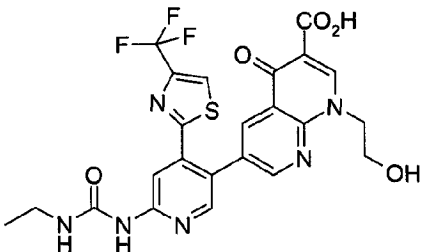
[0310] 向 1-乙基-6-{6-[(乙基氨基甲酰基)氨基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 (实施例 3, 150mg, 0.267mmol) 在乙醇 (10mL) 中的搅拌悬浮液中添加 10% 氢氧化钾 (0.56mL)。将反应混合物加热到 90℃, 保持 1 小时。在完成该反应之后, 将反应混合物冷却至室温, 然后减压浓缩至残余物。残余物用水稀释并用 2N HCl 酸化到 pH2-3, 获得固体, 过滤和用水洗涤该固体并干燥, 提供 110mg (77%) 的 1-乙基-6-{6-[(乙基氨基甲酰基)氨基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸。

[0311] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.10 (t, 3H), 1.41-1.44 (t, 3H), 3.20-3.21 (m, 2H), 4.67-4.72 (q, 2H), 7.53-7.55 (t, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.66-8.67 (d, 1H), 8.93-8.94 (d, 1H), 9.27 (s, 1H), 9.51 (s, 1H)。

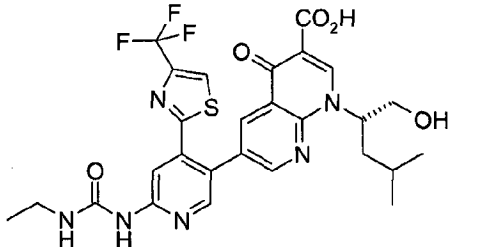
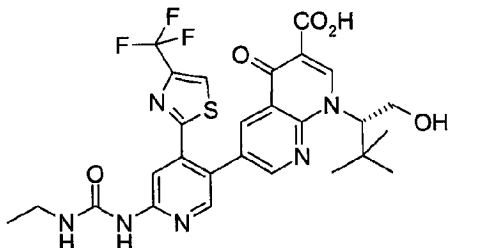
[0312] 实施例 9-12

[0313] 根据针对实施例 8 所述的方法从表中所示原料制备以下实施例。

[0314]

实施例	化合物	数据	原料
9	1-环丙基-6-{6-[(乙基氨基甲酰基)氨基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸 	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<u>d</u>₆): δ 1.06 – 1.09 (m, 2H), 1.12 (m, 2H), 1.19 – 1.20 (t, 3H), 3.19 – 3.21 (q, 2H), 3.77 (m, 1H), 8.06 (br s, 1H), 8.38 – 8.40 (s, 2H), 8.53 – 8.59 (s, 2H), 8.68 – 8.78 (s, 2H), 10.01 (br s, 1H). LC-MS: m/z 545 (M+H)	实施例 5
10	6-{6-[(乙基氨基甲酰基)氨基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-1-(2-羟乙基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸 	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<u>d</u>₆): δ 1.09 – 1.13 (t, 3H), 3.20 – 3.21 (m, 2H), 3.80 (q, 2H), 4.71 – 4.73 (t, 2H), 5.02 – 5.04 (t, 1H), 7.54 – 7.55 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.51 (s, 1H). LC-MS: m/z 549.0 (M+H).	实施例 4

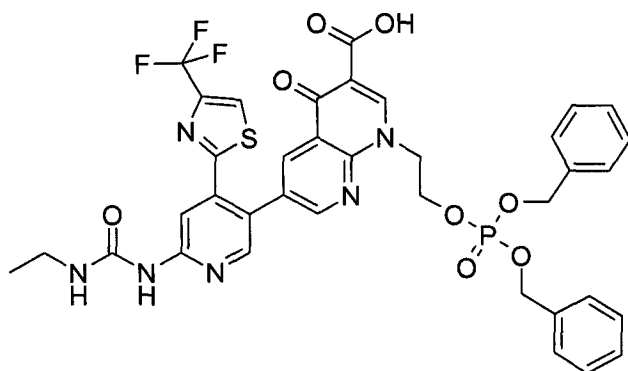
[0315]

11	6-{6-[(乙基氨基甲酰基)氨基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-1-[(2S)-1-羟基-4-甲基戊-2-基]-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸 	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<u>d</u>₆): δ 0.86 (d, 6H), 1.12 (t, 3H), 1.40 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.82 (br, 1H), 3.19 (t, 2H), 3.70 (m, 3H), 5.20 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 9.52 (s, 1H). LC-MS: m/z 605.3 (M+H).	实施例 6
12	6-{6-[(乙基氨基甲酰基)氨基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-1-[(2S)-1-羟基-3,3-二甲基丁-2-基]-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸 	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<u>d</u>₆): δ 0.98 (s, 9H), 1.15 (t, 3H), 3.22 (m, 2H), 4.02 (q, 2H), 5.09 (t, 1H), 5.96 (m, 1H), 7.53 (br s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 9.52 (s, 1H). LC-MS: m/z 605.4 (M+H).	实施例 7

[0316] 实施例 13

[0317] 1-(2-{[双(苄氧基)磷酰基]氧基}乙基)-6-{6-[(乙基氨基甲酰基)氨基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸

[0318]



[0319] 向 1-(2-{[双(苄氧基)磷酰基]氧基}乙基)-6-{6-[(乙基氨基甲酰基)氨基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮

杂萘-3-甲酸乙酯(实施列 30, 210mg, 0.2511mmol) 在乙醇(20mL) 中的搅拌悬浮液中添加 10% 氢氧化钾(0.2mL)。将反应混合物加热到 60℃, 保持 30 分钟。在反应完成后, 将反应混合物冷却至室温并减压浓缩至残余物。残余物用水稀释并用 2N 盐酸溶液酸化到 pH 4, 获得固体, 过滤和用水洗涤该固体并干燥, 提供 150mg (84%) 的 1-(2-{[双(苄氧基)磷酰基]氧基}乙基)-6-{6-[(乙基氨基甲酰基)氨基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸。

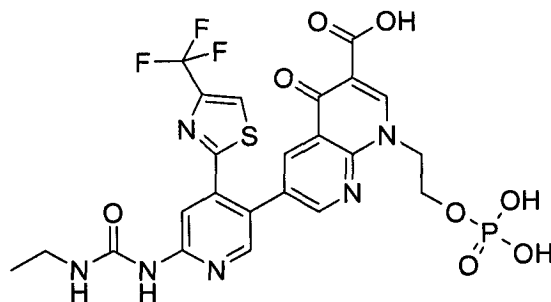
[0320] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 1.14(t, 3H), 3.21(q, 2H), 4.41(t, 2H), 4.88(t, 2H), 4.93(m, 4H), 7.15-7.38(m, 10H), 7.56(d, 1H), 8.21(s, 1H), 8.39(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.62(d, 1H), 8.91(d, 1H), 9.22(s, 1H), 9.54(s, 1H).

[0321] LC-MS :m/z 809 (M+H).

[0322] 实施例 14

[0323] 6-{6-[(乙基氨基甲酰基)氨基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-氧代-1-[2-(磷酰基氧基)乙基]-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸

[0324]



[0325] 将 1-(2-{[双(苄氧基)磷酰基]氧基}乙基)-6-{6-[(乙基氨基甲酰基)氨基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸(实施列 13, 220mg, 0.27mmol) 溶解于无水二氯甲烷(30mL) 中, 将反应混合物冷却至 0℃。添加溴化三甲基硅烷(83.31mg, 0.54mmol), 将混合物在室温下搅拌 2 小时。在圆底烧瓶壁上形成固体。笔析出溶剂, 固体用乙酸乙酯(20mL) 洗涤以提供粗制化合物。将该粗制化合物溶解于甲醇(20mL) 中, 加水(50mL) 以沉淀固体化合物, 将该固体化合物过滤并干燥, 提供粗制化合物。该粗制化合物用制备级 HPLC 纯化, 提供 45mg (25.9%) 的 6-{6-[(乙基氨基甲酰基)氨基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-氧代-1-[2-(磷酰基氧基)乙基]-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸。

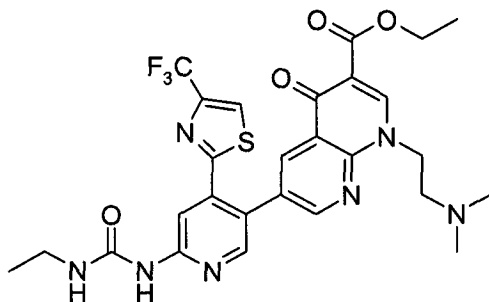
[0326] ^1H NMR(400MHz, CH_3COOD): δ 1.32(t, 3H), 3.48(q, 2H), 4.47(t, 2H), 5.00(t, 2H), 7.91(s, 1H), 8.19(s, 1H), 8.49(s, 1H), 8.94(2s, 1H), 9.28(s, 1H)

[0327] LC-MS :m/z 629 (M+H).

[0328] 实施例 15

[0329] 1-[2-(二甲氨基)乙基]-6-{6-[(乙基氨基甲酰基)氨基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯

[0330]



[0331] 在圆底烧瓶中,将 6-溴-1-[2-(二甲氨基)乙基]-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(中间体 21,200mg,0.54mmol)、6-(3-乙基脒基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基硼酸(中间体 9,288mg,0.65mmol)和碳酸钠(115mg,1.08mmol)混合,并悬浮于二甲基甲酰胺(10mL)中,用氩气吹扫 10 分钟。在氩气气氛下添加四(三苯基膦)合钯(62mg,0.05mmol),将反应混合物加热到 90℃,保持 2 小时。在反应完成后,将反应混合物冷却至室温并通过 C 盐过滤。将滤液倒入水中,搅拌 20 分钟。过滤和用水洗涤所得固体,然后干燥以提供 110mg(33%)的 1-[2-(二甲氨基)乙基]-6-{6-[(乙基氨基甲酰基)氨基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯。

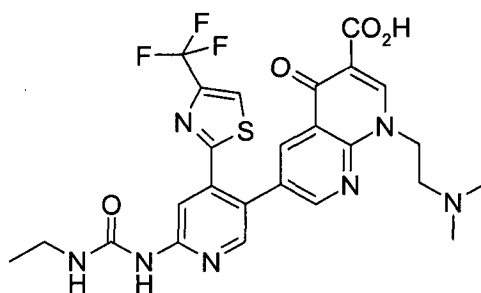
[0332] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 1.09(t, 3H), 1.27(t, 3H), 2.19(s, 6H), 2.68(s, 2H), 3.23(t, 2H), 4.23(q, 2H), 4.62(q, 2H), 7.57(m, 1H), 8.21(s, 1H), 8.41-8.44(s, 2H), 8.55(s, 1H), 8.74(s, 1H), 8.81(s, 1H), 9.50(s, 1H).

[0333] LC-MS :m/z 604(M+H).

[0334] 实施例 16

[0335] 1-[2-(二甲氨基)乙基]-6-{6-[(乙基氨基甲酰基)氨基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸

[0336]



[0337] 向 1-[2-(二甲氨基)乙基]-6-{6-[(乙基氨基甲酰基)氨基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(实施例 15,100mg,0.16mmol)在乙醇(10mL)中的搅拌悬浮液中添加 10%氢氧化钾(0.3mL)。将反应混合物加热到 90℃,保持 1 小时。在完成该反应之后,将反应混合物冷却至室温,然后减压浓缩至残余物。残余物用水稀释,并用 2N HCl 酸化到 pH 2-3 以获得固体,过滤和用水洗涤该固体并干燥,提供 50mg 粗产物。该粗产物用制备级 HPLC 纯化,提供 15mg(15%)的 1-[2-(二甲氨基)乙基]-6-{6-[(乙基氨基甲酰基)氨基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸。

[0338] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 1.09(t, 3H), 2.51(s, 6H), 2.68(t, 2H), 3.20(t, 2H),

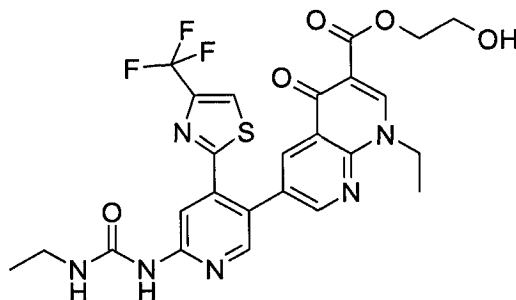
4.77 (q, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.54 (s, 1H).

[0339] LC-MS :m/z 576.2 (M+H).

[0340] 实施例 17

[0341] 1-乙基-6-{6-[(乙基氨基甲酰基)氨基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸 2-羟基乙酯

[0342]



[0343] 将 6-溴-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸 2-羟基乙酯 (中间体 23, 170mg, 0.50mmol) 溶解于二甲基甲酰胺 (25mL) 中, 用氩气吹扫, 先添加四 (三苯基膦) 合钯 (57mg, 0.049mmol), 然后添加 6-(3-乙基脲基)-4-[4-(三氟甲基)噻唑-2-基]吡啶-3-基硼酸 (中间体 9, 264mg, 0.598mmol), 室温下搅拌 20 分钟, 向反应混合物中添加碳酸钠溶液 (231mg, 2mmol) (溶解于最少量水中), 将混合物加热到 90°C, 保持 3 小时。使反应混合物通过 C 盐床, 并用二甲基甲酰胺洗涤该 C 盐。将二甲基甲酰胺层倒入水 (100mL) 中, 形成固体沉淀物。过滤并干燥固体, 然后使用 MeOH (0-6%) 的 CHCl₃ 溶液作为洗脱液在硅胶 (100-200 目) 上通过快速柱层析法来纯化, 提供 168mg (60%) 白色固体状的 1-乙基-6-{6-[(乙基氨基甲酰基)氨基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸 2-羟基乙酯。

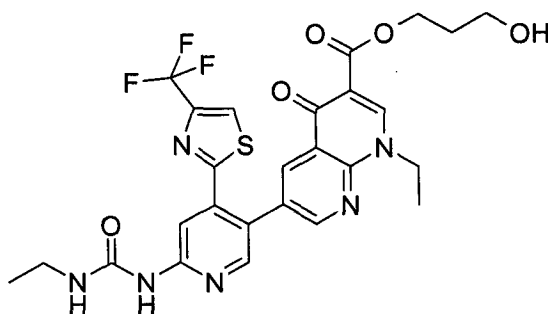
[0344] ¹-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.12 (t, 3H), 1.41 (t, 3H), 3.21 (q, 2H), 3.68 (q, 2H), 4.2 (q, 2H), 4.52 (q, 2H), 4.87 (t, 2H), 7.61 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.52 (s, 1H).

[0345] LC-MS :m/z 577.3 (M+H).

[0346] 实施例 18

[0347] 1-乙基-6-{6-[(乙基氨基甲酰基)氨基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸 3-羟基丙酯

[0348]



[0349] 将 6-溴-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸 3-羟基丙酯 (中间

体 24,400mg, 1.46mmol) 溶解于二甲基甲酰胺 (35mL) 并用氩气吹扫溶液。先添加四(三苯基膦)合钯 (167mg, 0.14mM), 然后添加 6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基硼酸 (中间体 9, 775mg, 1.75mmol), 并在室温下搅拌混合物 20 分钟。添加碳酸钠溶液 (678mg, 5.84mmol) (溶解于最少量水中), 反应混合物经 3 小时加热到 90℃。使反应混合物通过 C 盐, 并用二甲基甲酰胺洗涤 C 盐。将二甲基甲酰胺层倒入水 (100mL) 中, 形成沉淀物。过滤和干燥沉淀物, 然后使用甲醇 (5%) 的氯仿溶液作为洗脱液在硅胶 (100-200 目) 上通过快速柱层析法来纯化, 提供 360mg 白色固体状的 (65%) 1-乙基-6-{6-[(乙基氨基甲酰基)氨基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸 3-羟丙酯。

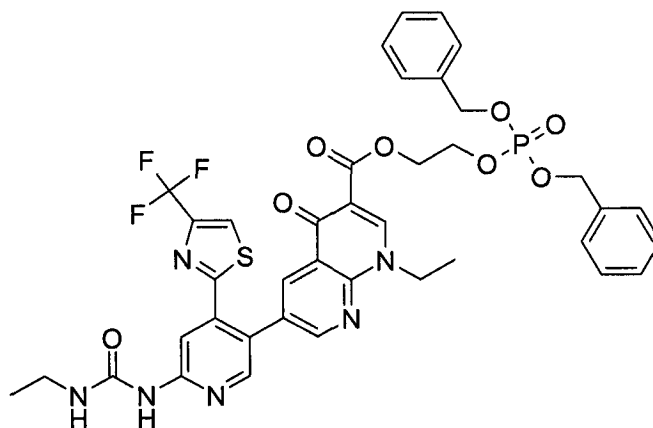
[0350] NMR(DMSO-d₆) : δ 1.12 (t, 3H), 1.41 (t, 3H), 1.84 (q, 2H), 3.21 (q, 2H), 3.59 (m, 2H), 4.26 (t, 2H), 4.58 (q, 2H), 7.6 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.92 (s, 1H), 9.44 (s, 1H).

[0351] LC-MS : m/z 591.3 (M+H).

[0352] 实施例 19

[0353] 1-乙基-6-{6-[(乙基氨基甲酰基)氨基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸 2-{[双(苄氧基)磷酰基]氧基}乙酯

[0354]



[0355] 将 6-溴-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸 2-{[双(苄氧基)磷酰基]氧基}乙酯 (中间体 25, 80mg, 0.133mmol) 溶解于二甲基甲酰胺 (15mL) 中, 并用氩气吹扫溶液。添加四(三苯基膦)合钯 (15mg, 0.013mmol) 和 6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基硼酸 (中间体 9, 71mg, 0.16mmol), 并在室温下搅拌混合物 20 分钟。添加碳酸钠溶液 (57mg, 0.53mmol) (溶解于最少量水中), 将反应混合物加热到 90℃, 保持 3 小时。使反应混合物通过 C 盐, 并用二甲基甲酰胺洗涤该 C 盐。将二甲基甲酰胺层倒入水 (100mL) 中, 形成沉淀物。过滤并干燥固体, 然后通过硅胶 (0-8% MeOH/CHCl₃) 上快速柱层析法来纯化, 提供 70mg (63%) 白色固体状的 1-乙基-6-{6-[(乙基氨基甲酰基)氨基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸 2-{[双(苄氧基)磷酰基]氧基}乙酯。

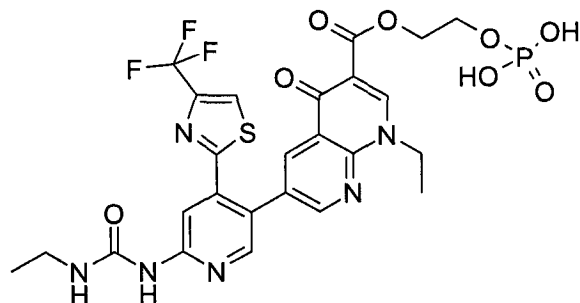
[0356] NMR(DMSO-d₆) δ : 1.14 (t, 3H), 1.38 (t, 3H), 3.21 (q, 2H), 4.21-4.51 (m, 6H), 5.06 (m, 1H), 7.27 (m, 10H), 7.61 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.54 (s,

1H), 8.78 (d, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.56 (s, 1H).

[0357] 实施例 20

[0358] 1-乙基-6-{6-[(乙基氨基甲酰基)氨基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸 2-(膦酰基氧基)乙酯

[0359]



[0360] 将 1-乙基-6-{6-[(乙基氨基甲酰基)氨基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸 2-[[双(苄氧基)磷酰基]氧基]乙酯 (实施例 19, 390mg, 0.46mmol) 溶解于无水二氯甲烷 (30mL) 中, 并将反应混合物冷却至 0°C。添加溴化三甲基硅烷 (142mg, 0.93mmol), 并在室温下搅拌混合物 16 小时, 提供固体化合物。笔析出溶剂, 固体用乙酸乙酯 (30mL) 洗涤。将固体溶解于甲醇 (20mL) 中, 添加水 (30mL) 以沉淀固体化合物, 过滤并干燥固体化合物以提供 170mg (34%) 的 1-乙基-6-{6-[(乙基氨基甲酰基)氨基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸 3-(膦酰基氧基)丙酯。

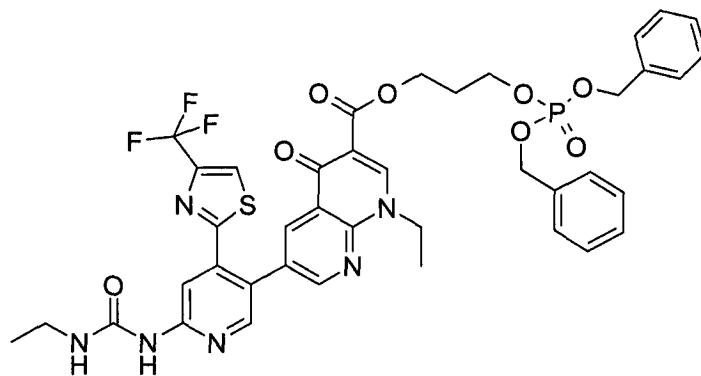
[0361] NMR(DMSO-d₆): δ 1.14 (t, 3H), 1.41 (t, 3H), 3.17 (q, 2H), 4.13 (q, 2H), 4.29 (t, 2H), 4.53 (t, 2H), 7.59 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 9.52 (s, 1H).

[0362] LC-MS :m/z 657.2 (M+H).

[0363] 实施例 21

[0364] 1-乙基-6-{6-[(乙基氨基甲酰基)氨基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸 3-[[双(苄氧基)磷酰基]氧基]丙酯

[0365]



[0366] 将 6-溴-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸 3-[[双(苄氧基)磷酰基]氧基]丙酯 (中间体 26, 750mg, 1.21mmol) 溶解于二甲基甲酰胺 (25mL) 中, 并用氩气吹扫溶液。先添加四(三苯基膦)合钯 (145mg, 0.12mmol), 然后添加 6-(3-乙基脲

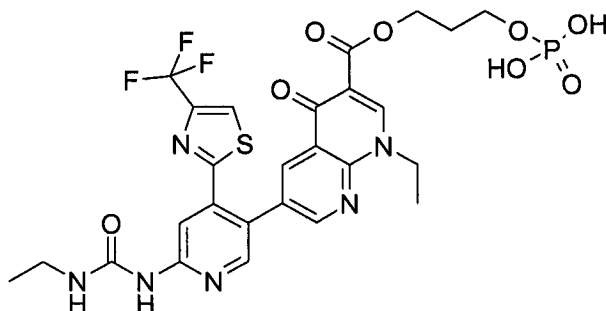
基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基硼酸(中间体 9, 645mg, 1.46mmol), 并在室温下搅拌混合物 20 分钟。向反应混合物添加碳酸钠溶液(516mg, 4.87mmol)(溶解于最少量水中), 将其加热到 90℃, 保持 3 小时。使反应混合物通过 C 盐床, 并用二甲基甲酰胺洗涤该 C 盐。将二甲基甲酰胺层倒入水(100mL)中, 形成沉淀物。过滤并干燥固体, 然后通过硅胶(100-200 目)上快速柱层析法来纯化。用 MeOH/CHCl₃(0-6%) 梯度洗脱产物, 提供 650mg (65%) 白色固体状的 1-乙基-6-{6-[(乙基氨基甲酰基)氨基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸 3-{[双(苄氧基)磷酰基]氧基}丙酯。

[0367] NMR(DMSO-d₆): 1.11(t, 3H), 1.37(t, 3H), 1.99(q, 2H), 3.23(q, 2H), 4.18-4.27(m, 4H), 4.47(q, 2H), 5.04(m, 4H), 7.27-7.44(m, 10H), 7.58(d, 1H), 8.24(s, 1H), 8.39(s, 1H), 8.44(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.76(s, 1H), 8.90(s, 1H), 9.51(s, 1H).

[0368] 实施例 22

[0369] 1-乙基-6-{6-[(乙基氨基甲酰基)氨基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸 3-(磷酰基氧基)丙酯

[0370]



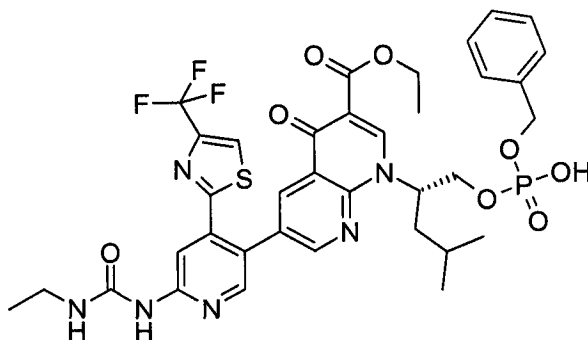
[0371] 将 1-乙基-6-{6-[(乙基氨基甲酰基)氨基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸 3-{[双(苄氧基)磷酰基]氧基}丙酯(实施例 21, 700mg, 0.82mM) 溶解于无水二氯甲烷(40mL), 将反应混合物冷却至 0℃。添加溴化三甲基硅烷(251mg, 1.64mmol), 将混合物在室温下搅拌 16 小时。在圆底烧瓶壁上形成固体。萃取溶剂, 固体用乙酸乙酯(20mL) 洗涤以提供粗制化合物。将粗制化合物溶解于甲醇(20mL) 中, 添加水(30mL) 以沉淀产物, 过滤并干燥产物以提供 230mg (35%) 的 1-乙基-6-{6-[(乙基氨基甲酰基)氨基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸 3-(磷酰基氧基)丙酯。

[0372] NMR(DMSO-d₆): δ 1.11(t, 3H), 1.38(t, 3H), 2.00(q, 2H), 2.34(q, 2H), 3.96(t, 2H), 4.27(t, 2H), 4.55(t, 2H), 7.57(s, 1H), 8.23(s, 1H), 8.39(s, 1H), 8.46(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.75(s, 1H), 8.92(s, 1H), 9.48(s, 1H).

[0373] 实施例 23

[0374] 1-[(2S)-1-{[(苄氧基)(羟基)磷酰基]氧基}-4-甲基戊-2-基]-6-{6-[(乙基氨基甲酰基)氨基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯

[0375]



[0376] 在圆底烧瓶中, 将 1-[(2S)-1-[[双(苄氧基)磷酰基]氧基]-4-甲基戊-2-基]-6-溴-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(中间体 28, 700mg, 1.05mmol)、6-(3-乙基氨基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基硼酸(中间体 9, 565mg, 1.28mmol) 和碳酸钠水溶液(125mg, 1.18mmol) 混合, 并悬浮于二甲基甲酰胺(10mL) 中。将氩气吹入上述悬浮液 15 分钟。在氩气气氛下添加四(三苯基膦)合钯(122mg, 0.10mmol), 将反应混合物加热到 80℃, 保持 3 小时。反应完成之后, 将反应混合物冷却至室温, 通过 C 盐过滤, 将滤液倒入水中以提供固体。过滤并用水洗涤该固体, 然后干燥以提供 330mg (50%) 的 1-[(2S)-1-[[双(苄氧基)(羟基)磷酰基]氧基]-4-甲基戊-2-基]-6-{6-[(乙基氨基甲酰基)氨基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯。

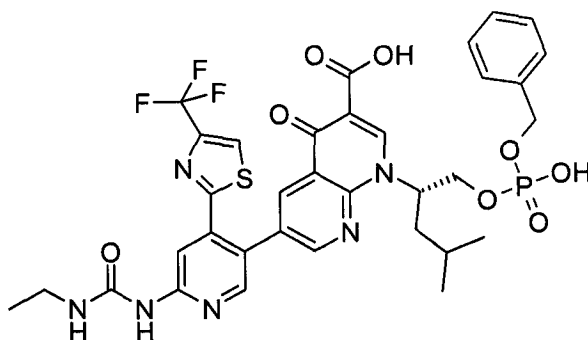
[0377] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 0.95 (d, 6H), 1.12 (t, 3H), 1.28 (t, 3H), 1.39 (d, 1H), 1.72 (d, 1H), 1.86 (d, 1H), 3.21 (q, 2H), 4.01-4.21 (d, 2H), 4.23 (q, 2H), 4.63 (d, 2H), 6.01 (d, 1H), 7.24 (m, 5H), 8.24 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.56 (s, 1H).

[0378] LC-MS :m/z 803 (M+H)

[0379] 实施例 24

[0380] 1-[(2S)-1-[[双(苄氧基)(羟基)磷酰基]氧基]-4-甲基戊-2-基]-6-{6-[(乙基氨基甲酰基)氨基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸

[0381]



[0382] 向 1-[(2S)-1-[[双(苄氧基)(羟基)磷酰基]氧基]-4-甲基戊-2-基]-6-{6-[(乙基氨基甲酰基)氨基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(实施列 23, 330mg, 0.41mmol) 在乙醇(20mL) 中的搅拌悬浮液中添加 10% 氢氧化钾(69mg, 1.23mmol)。将反应混合物加热到 60-65℃ 过夜。冷却反应混合物, 然后用乙酸乙酯(20mL) 洗涤。用稀盐酸(2N) 溶液将水层的 pH 调节到 4 以

提供固体沉淀物,过滤并干燥沉淀物以提供 120mg (30%) 的 1-[(2S)-1-[[(苄氧基) (羟基) 磷酰基] 氧基]-4-甲基戊-2-基]-6-{6-[(乙基氨基甲酰基) 氨基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸。

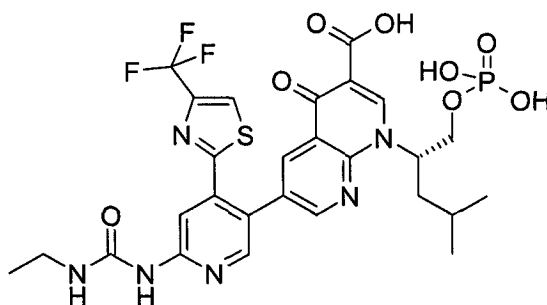
[0383] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 0.94 (d, 6H), 1.16 (t, 3H), 1.39 (d, 1H), 1.81 (d, 1H), 3.21 (q, 2H), 4.19 (d, 1H), 4.41 (d, 1H), 4.77 (d, 2H), 6.22 (d, 1H), 7.28 (m, 5H), 7.62 (d, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.54 (s, 1H).

[0384] LC-MS :m/z 776 (M+H).

[0385] 实施例 25

[0386] 6-{6-[(乙基氨基甲酰基) 氨基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-1-[(2S)-4-甲基-1-(磷酰基氧基) 戊-2-基]-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸

[0387]



[0388] 将 1-[(2S)-1-[[(苄氧基) (羟基) 磷酰基] 氧基]-4-甲基戊-2-基]-6-{6-[(乙基氨基甲酰基) 氨基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸 (实施例 24, 700mg, 0.90mmol) 溶解于无水二氯甲烷 (30mL) 中, 然后将反应混合物冷却至 0°C。添加溴化三甲基硅烷 (TMS-Br) (0.55g, 3.61mmol), 在室温下搅拌混合物 2 小时。在圆底烧瓶壁上形成固体, 笔析出溶剂。用乙酸乙酯 (20mL) 洗涤固体, 然后溶解于甲醇 (20mL) 中, 添加水 (50mL) 以沉淀固体, 过滤并干燥固体以提供粗制化合物 (380mg)。粗制化合物通过制备性 HPLC 纯化以提供 220mg (25.9%) 的 6-{6-[(乙基氨基甲酰基) 氨基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-1-[(2S)-4-甲基-1-(磷酰基氧基) 戊-2-基]-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸。

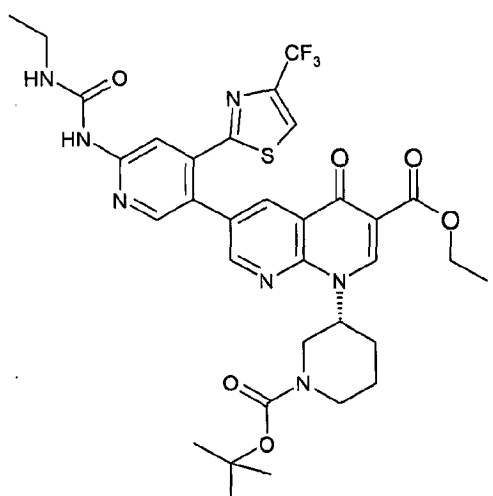
[0389] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 0.86 (d, 6H), 1.12 (t, 3H), 1.23 (d, 1H), 1.80 (d, 1H), 1.95 (d, 1H), 3.24 (q, 2H), 4.08 (2d, 2H), 6.11 (d, 1H), 7.13 (s, 2H), 7.65 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 9.59 (s, 1H).

[0390] LC-MS :m/z 685.3 (M+H).

[0391] 实施例 26

[0392] 根据针对实施例 23 所述的方法从所示原料制备以下实施例。

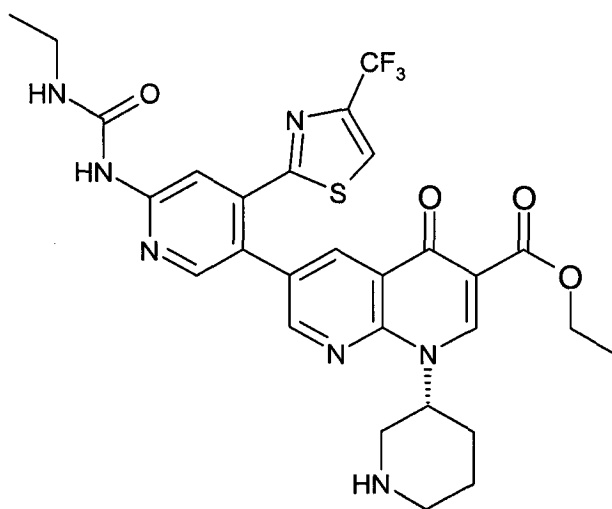
[0393]

实施例	化合物	数据	原料
26	(R)-1-(1-(叔丁氧羰基)哌啶-3-基)-6-(6-(3-乙基脒基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 	$C_{33}H_{36}F_3N_7O_6S$ 的 MS(ES)(M+H)⁺: 716。	中间体 9 和 中间体 30

[0394] 实施例 27

[0395] (R)-6-(6-(3-乙基脒基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-氧代-1-(哌啶-3-基)-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯

[0396]



[0397] 向 (R)-1-(1-(叔丁氧羰基)哌啶-3-基)-6-(6-(3-乙基脒基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 (300mg) 在二噁烷 (3mL) 中的溶液中添加 4N HCl 的二噁烷 (2 当量) 溶液。将反应混合物在室温下

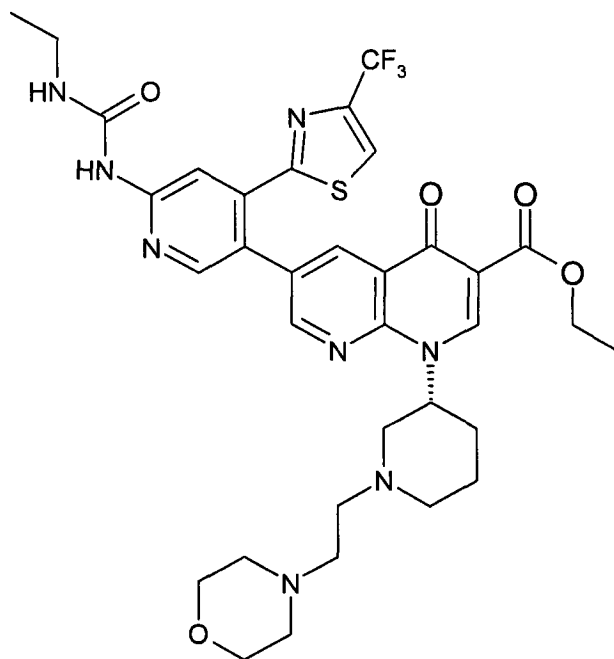
搅拌过夜,通过过滤,收集所形成的固体,提供所需产物。

[0398] $C_{33}H_{36}F_3N_7O_6S$ 的 MS (ES) $(M+H)^+$:716。

[0399] 实施例 28

[0400] (R)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(2-吗啉代乙基)哌啶-3-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯

[0401]



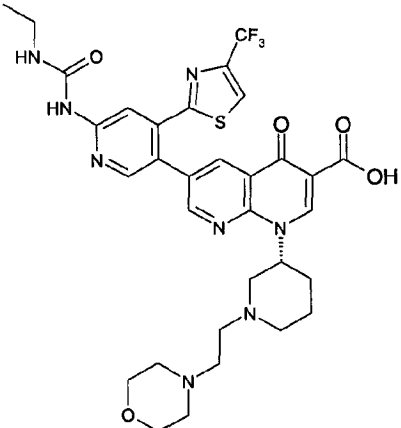
[0402] 将 6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-氧代-1-(哌啶-3-基)-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸 (R)-乙酯 (实施列 27, 0.050g, 0.08mmol) 溶于 THF (2mL) 中, 并添加 2-吗啉代乙醛 2,2,2-三氟乙酸盐 (0.024g, 0.10mmol) 和 DIEA (0.043mL, 0.24mmol)。在室温下搅拌混合物 15 分钟, 然后添加三乙酰氧基硼氢化钠 (0.078g, 0.37mmol), 将反应物在室温下搅拌 6 小时。然后, 用 $NaHCO_3$ 使反应淬灭, 并用 DCM 萃取三次。将有机物合并, 并在 Na_2SO_4 上干燥, 然后真空移除溶剂。使用二氯甲烷-甲醇, 在硅胶上通过快速柱层析法来纯化残余物, 提供 (R)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(2-吗啉代乙基)哌啶-3-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 (0.026mg, 44%)。

[0403] $C_{34}H_{39}F_3N_8O_5S$ 的 MS (ES) $(M+H)^+$:729。

[0404] 实施例 29

[0405] 根据针对实施例 16 所述的方法从所示原料制备以下实施例。

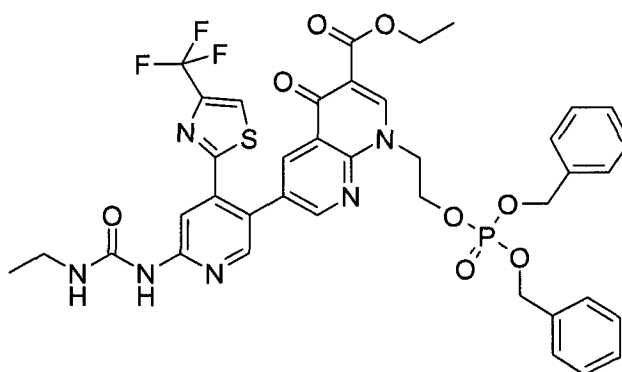
[0406]

实施例	化合物	数据	原料
29	(R)- 乙基 6-(6-(3- 乙基 脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(2-吗啉代乙基)哌啶-3-基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸 	$C_{32}H_{35}F_3N_8O_5S$ 的 MS(ES)(M+H) ⁺ : 701. ¹ H NMR (300 MHz, <i>DMSO-d</i> ₆) δ 14.25 - 14.65 (m, 1 H), 9.70 (br. s., 1 H), 9.60 (br. s., 1 H), 8.93 (s, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.71 (br. s., 1 H), 5.60 (br. s., 1 H), 3.53 (br. s., 4 H), 3.16 - 3.26 (m, 2 H), 2.82 - 3.02 (m, 2 H), 2.60 (br. s., 2 H), 2.37 (br. s., 4 H), 1.97 (br. s., 2 H), 1.67 (d, <i>J</i> =15.07 Hz, 2 H), 1.11 (t, <i>J</i> =7.16 Hz, 3 H).	实施例 28

[0407] 实施例 30

[0408] 1-(2-[[双(苄氧基)磷酰基]氧基]乙基)-6-{6-[(乙基氨基甲酰基)氨基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯

[0409]



[0410] 将 6-{6-[(乙基氨基甲酰基)氨基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-1-(2-羟乙基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 (实施例 4, 880mg, 1.52mmol) 和三苯基膦 (1.66g, 6.35mmol) 溶解于四氢呋喃 (100mL) 中。添加偶氮二甲酸二异丙酯 [DIAD] (1.27g, 6.35mmol), 室温下搅拌混合物 4 小时。减压浓缩混合物, 提供粗制化合物, 通过在硅胶上 (20-100% 乙酸乙酯 / 石油醚) 快速柱层析法来纯化该粗制化合物以提供 600mg (65%) 的 1-(2-[[双(苄氧基)磷酰基]氧基]乙基)-6-{6-[(乙基氨基

基甲酰基)氨基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯。

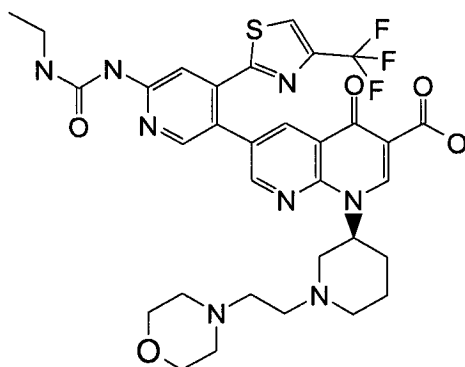
[0411] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 1.08(t, 3H), 1.21(t, 3H), 3.21(q, 2H), 4.19(q, 2H), 4.35(t, 2H), 4.79(t, 2H), 4.89(m, 4H), 7.18-7.40(m, 10H), 7.56(d, 1H), 8.22(s, 1H), 8.36(s, 1H), 8.44(2s, 2H), 8.75(s, 1H), 8.86(s, 1H), 9.51(s, 1H).

[0412] 质谱 (APCI+ve 扫描): m/z 837 (M+H)。

[0413] 实施例 31

[0414] (S)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(2-吗啉代乙基)哌啶-3-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸

[0415]



[0416] 将 6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基硼酸(中间体 9, 0.350g, 0.97mmol) 和 (S)-6-溴-1-(1-(2-吗啉代乙基)哌啶-3-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(中间体 34, 0.480g, 0.97mmol) 溶于二噁烷(4mL), 添加 Cs_2CO_3 (0.633g, 1.94mmol) 在水(1.000mL)中的溶液, 然后添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.112g, 0.10mmol)。将反应混合物加热到 100℃, 保持 2 小时, 然后添加 2ml 的 2N LiOH 并在 100℃ 下搅拌另外 30 分钟。将反应混合物冷却至室温, 蒸发溶剂。将所得残余物回溶于 DMSO(2ml) 中并过滤。使用水和乙腈在 ISCO C18 柱上纯化 DMSO 溶液。回收到浅黄色固体状的 (S)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(2-吗啉代乙基)哌啶-3-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸(0.080g, 12%)。

[0417] $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}_5\text{S}$ 的 MS(ES) (M+H) $^+$: 701。

[0418] ^1H NMR δ ppm 9.80(br. s., 1H), 8.63(s, 2H), 8.55(s, 1H), 8.48(s, 1H), 8.36(d, J = 7.54Hz, 2H), 7.92(br. s., 1H), 5.42-5.62(m, 1H), 3.44-3.57(m, 4H), 3.20(dd, J = 13.19, 6.40Hz, 3H), 3.00(br. s., 1H), 2.87(d, J = 11.30Hz, 1H), 2.32-2.45(m, 8H), 2.15(br. s., 1H), 1.82(d, J = 10.55Hz, 3H), 1.67(br. s., 1H), 1.11(t, J = 7.16Hz, 3H)

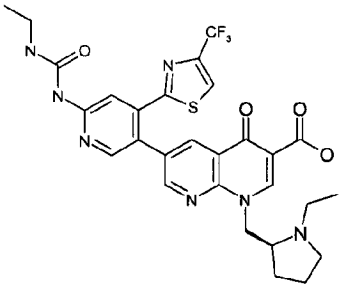
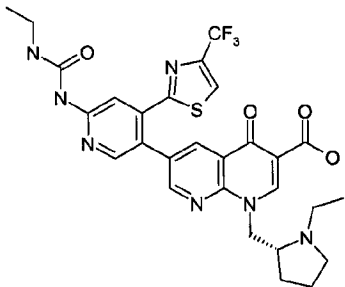
[0419] 实施列 32-35

[0420] 根据针对实施列 31 所述的方法从所示原料(SM)制备以下实施列。

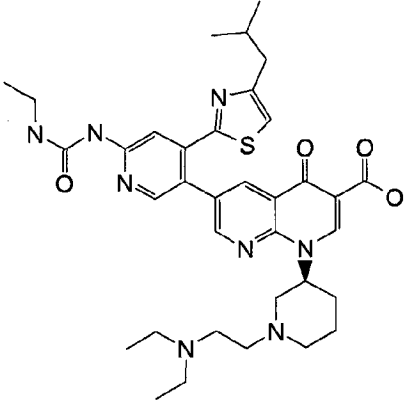
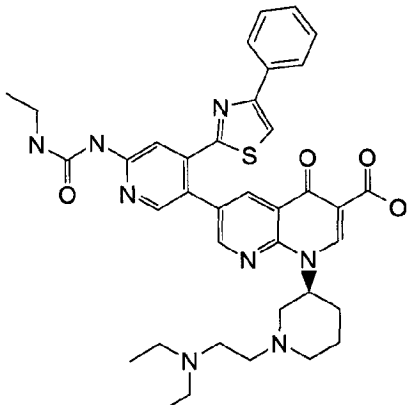
[0421]

实施例	化合物	数据	原料
-----	-----	----	----

[0422]

32	(S)-1-((1-乙基吡咯烷-2-基)甲基)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸 	$C_{28}H_{28}F_3N_7O_4S$ 的 MS(ES)(M+H)⁺: 616。 ¹H NMR δ ppm 10.10 (br. s., 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.38 (d, $J=11.30$ Hz, 2 H), 7.99 (br. s., 1 H), 4.38 (d, $J=5.27$ Hz, 2 H), 3.15 - 3.25 (m, 3 H), 3.04 - 3.11 (m, 1 H), 2.89 - 2.98 (m, 1 H), 2.12 - 2.28 (m, 2 H), 1.58 - 1.79 (m, 3 H), 1.44 - 1.56 (m, 1 H), 1.11 (t, $J=7.16$ Hz, 3 H), 0.90 (t, $J=7.16$ Hz, 3 H).	中间体 31 和中间体 9
33	(R)-1-((1-乙基吡咯烷-2-基)甲基)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸 	$C_{28}H_{28}F_3N_7O_4S$ 的 M S(ES)(M+H)⁺: 616。 ¹H NMR δ ppm 9.96 - 10.18 (m, 1 H), 8.66 (d, $J=18.08$ Hz, 2 H), 8.44 - 8.57 (m, 2 H), 8.30 - 8.44 (m, 2 H), 8.03 (br. s., 1 H), 4.36 (d, $J=3.77$ Hz, 2 H), 3.15 - 3.25 (m, 2 H), 3.02 - 3.13 (m, 1 H), 2.93 (d, $J=6.78$ Hz, 1 H), 2.09 - 2.31 (m, 2 H), 1.58 - 1.83 (m, 2 H), 1.44 - 1.57 (m, 2 H), 1.11 (t, $J=7.16$ Hz, 3 H), 0.91 (t, $J=7.16$ Hz, 3 H).	中间体 32 和中间体 9

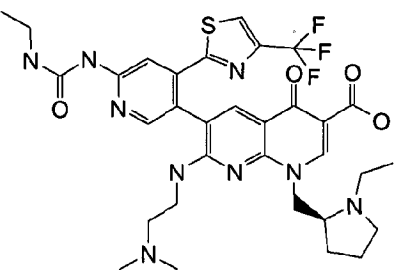
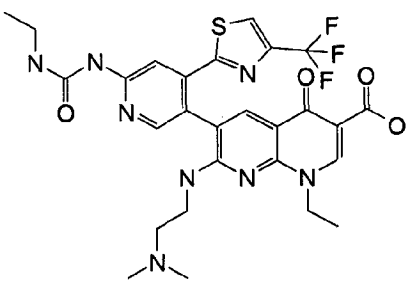
[0423]

34	(S)-1-(1-(2-(二乙氨基)乙基)哌啶-3-基)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-异丁基噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸 	$C_{35}H_{46}N_8O_4S$ 的 MS(ES)(M+H)⁺: 675。 ¹H NMR δ □ppm 9.46 (s, 1 H), 9.37 (br. s., 1 H), 8.93 (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.58 - 7.70 (m, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 5.69 (br. s., 1 H), 3.11 - 3.35 (m, 8 H), 2.73 (br. s., 3 H), 2.39 (d, J=6.78 Hz, 3 H), 2.27 (br. s., 1 H), 2.04 (d, J=3.77 Hz, 2 H), 1.80 (br. s., 2 H), 1.52 (ddd, J=13.00, 6.78, 6.59 Hz, 1 H), 1.21 (t, J=7.16 Hz, 6 H), 1.11 (t, J=7.16 Hz, 3 H), 0.60 (d, J=3.77 Hz, 6 H).	中间体 36 和 中间体 46
35	(S)-1-(1-(2-(二乙氨基)乙基)哌啶-3-基)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-苯基噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸 	$C_{37}H_{42}N_8O_4S$ 的 MS(ES)(M+H)⁺: 695。 ¹H NMR δ □ppm 9.50 (s, 1 H), 9.38 (br. s., 1 H), 8.97 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.16 - 8.35 (m, 2 H), 7.58 (d, J=3.77 Hz, 3 H), 7.29 (d, J=3.77 Hz, 3 H), 3.67 (br. s., 5 H), 3.01 - 3.30 (m, 8 H), 2.73 (br. s., 2 H), 2.28 (br. s., 1 H), 2.01 (br. s., 2 H), 1.76 (br. s., 2 H), 1.03 - 1.22 (m, 9 H).	中间体 36 和 1-(5-溴-4-(4-苯基噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙基脲 (WO2009106885)

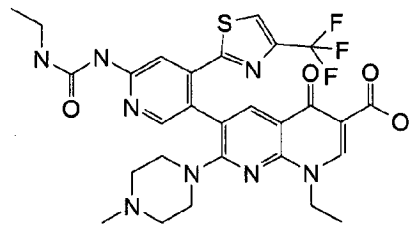
[0424] 实施列 36-38

[0425] 根据针对实施列 31 所述的方法从所示原料 (SM) 制备以下实施列。

[0426]

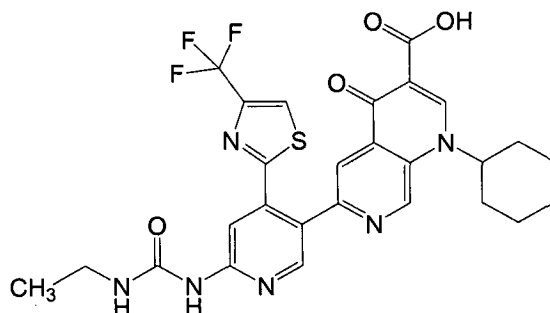
实施例	化合物	数据	原料
36	7-(2-(二甲氨基)乙氨基)-1-(((S)-1-乙基吡咯烷-2-基)甲基)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸 	$C_{32}H_{38}F_3N_9O_4S$ 的 MS(ES)(M+H) ⁺ : 702. ¹ H NMR δ □ppm 9.48 (br. s., 1 H), 8.62 - 8.85 (m, 2 H), 8.49 (br. s., 1 H), 8.20 - 8.36 (m, 3 H), 8.09 (br. s., 1 H), 7.73 (br. s., 1 H), 4.15 - 4.63 (m, 2 H), 3.56 (br. s., 1 H), 3.16 - 3.27 (m, 3 H), 2.91 - 3.14 (m, 3 H), 2.08 - 2.29 (m, 3 H), 2.02 (d, J=4.52 Hz, 6 H), 1.61 - 1.84 (m, 3 H), 1.52 (br. s., 1 H), 1.11 (t, J=7.16 Hz, 3 H), 0.91 (t, J=7.16 Hz, 3 H).	中间体 43 和中间体 9
37	7-(2-(二甲氨基)乙氨基)-1-乙基-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸 	$C_{27}H_{29}F_3N_8O_4S$ 的 MS(ES)(M+H) ⁺ : 619. ¹ H NMR δ □ppm 9.70 (br. s., 1 H), 9.51 (s, 1 H), 9.01 (s, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.67 (br. s., 1 H), 7.33 (t, J=5.27 Hz, 1 H), 4.60 (d, J=6.78 Hz, 1 H), 3.59 - 3.68 (m, 1 H), 3.38 (q, J=7.03 Hz, 3 H), 3.16 - 3.29 (m, 2 H), 3.02 (dd, J=11.68, 5.65 Hz, 2 H), 2.67 - 2.81 (m, 3 H), 1.44 (t, J=7.16 Hz, 2 H), 1.00 - 1.17 (m, 6 H).	中间体 44 和中间体 9

[0427]

38	1-乙基-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-7-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸 	$C_{28}H_{29}F_3N_8O_4S$ 的 MS(ES)(M+H)⁺: 631, ¹H NMR δ ppm 9.60 (br. s., 1 H), 9.02 (br. s., 1 H), 8.48 (d, J=8.29 Hz, 2 H), 8.31 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.66 (br. s., 1 H), 4.43 - 4.59 (m, 2 H), 2.93 - 3.25 (m, 6 H), 2.10 - 2.23 (m, 2 H), 2.04 (s, 3 H), 1.84 - 1.97 (m, 2 H), 1.33 - 1.46 (m, 3 H), 1.12 (t, J=6.78 Hz, 3 H).	中间体 45 和中间体 9
----	--	---	--------------------------

[0428] 实施例 39

[0429]



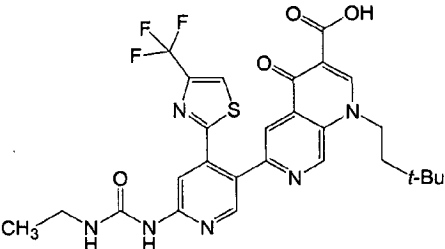
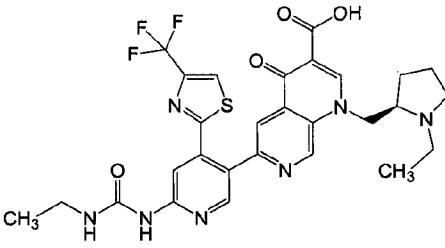
[0430] 向 6-溴-1-环己基-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 (中间体 47, 208mg, 0.5mmol, 1 当量) 和 6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基硼酸 (180mg, 0.5mmol, 1 当量, W02009106885) 在 1,4-二噁烷 (3mL) 中的溶液中添加四(三苯基膦)合钯(0) (58mg, 0.05mmol, 0.1 当量), 然后添加碳酸铯 (326mg, 1.0mmol, 2 当量) 在水 (1mL) 中的溶液。在 100℃ 下将该反应混合物搅拌 2 小时。添加 2M 氢氧化锂 (0.5mL)。将反应混合物在 100℃ 下搅拌 9 小时, 冷却至室温, 用水稀释。向其中添加 1N HCl, 直到达到 pH 3-4。通过过滤, 收集沉淀物, 用水和己烷洗涤, 并高压干燥。纯化 (HPLC) 并浓缩该化合物以提供固体状的 1-环己基-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸 (46.4mg, 15%)。 , $C_{27}H_{25}F_3N_6O_4S[M+H]^+$ 的计算值: 587.09。

[0431] NMR(d_6 -DMSO) δ 9.61 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.28 (t, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.68 (t, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.26-4.17 (m, 2H), 2.08-2.05 (m, 2H), 1.92-1.82 (m, 4H), 1.72-1.60 (m, 3H), 1.38-1.33 (m, 1H), 1.1 (t, 3H)。

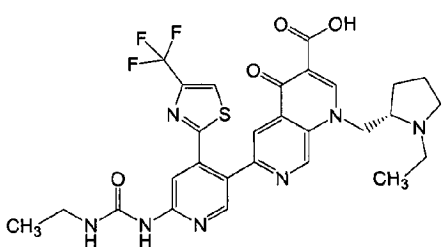
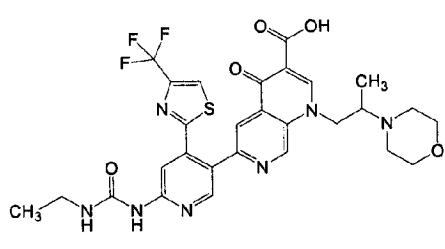
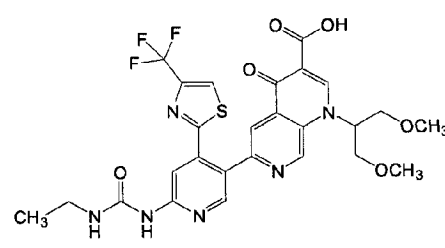
[0432] 实施列 40-50

[0433] 根据实施例 39 中所述的方法从所示原料制备以下实施例。

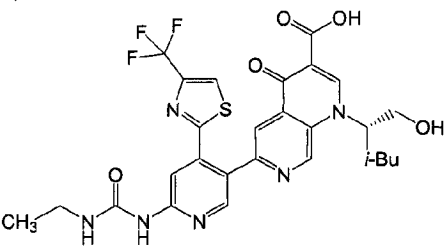
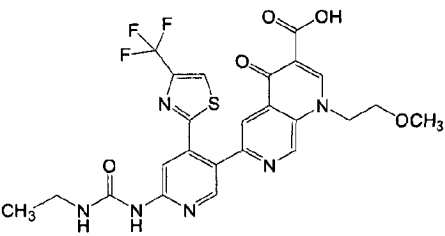
[0434]

实施例	化合物	数据	原料
40	1-(3,3-二甲基丁基)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸 	$C_{27}H_{27}F_3N_6O_4S$ $[M + H]^+$ 的计算值: 589.15. 1H NMR (d_6 -DMSO) δ 13.79 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 4.7-4.63 (m, 2H), 3.26-3.17 (m, 2H), 1.76-1.7 (m, 2H), 1.12 (t, 3H), 1.01 (s, 9H)	中间体 48 和 6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基硼酸 (WO2009106885)
41	(R)-1-((1-乙基吡咯烷-2-基)甲基)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸 	$C_{28}H_{28}F_3N_7O_4S$ $[M + H]^+$ 的计算值: 616.17. 1H NMR (d_6 -DMSO) δ 14.47 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.58 (d, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.60 (t, 1H), 4.73-4.65 (m, 1H), 4.43-4.36 (m, 1H), 3.26-3.17 (m, 2H), 3.07-2.94 (m, 2H), 2.23-2.03 (m, 3H), 1.83-1.75 (m, 1H), 1.69-1.61 (m, 2H), 1.53-1.47 (m, 1H), 1.12 (t, 3H), 0.7 (t, 3H)	中间体 49 和 6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基硼酸 (WO2009106885)

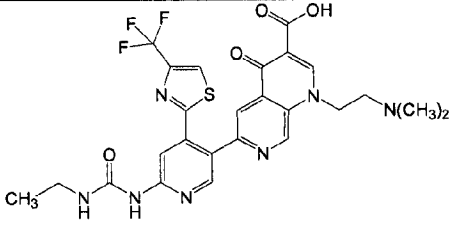
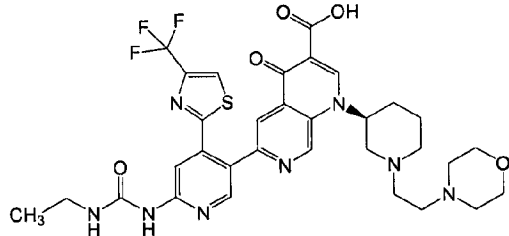
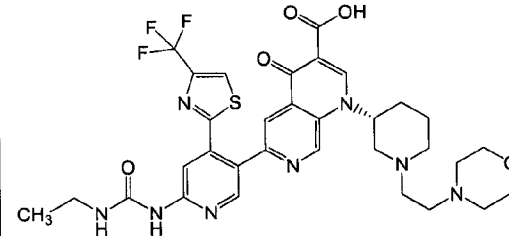
[0435]

42	(S)-1-((1-乙基吡咯烷-2-基)甲基)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸 	$C_{28}H_{28}F_3N_7O_4S$ $[M + H]^+$ 的计算值: 616.04. ^{1H}NMR (d_6-DMSO) δ 14.48 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.57 (d, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.62 (t, 1H), 4.72-4.65 (m, 1H), 4.41-4.34 (m, 1H), 3.26-3.17 (m, 2H), 3.07-2.94 (m, 2H), 2.25-2.08 (m, 3H), 1.90-1.83 (m, 1H), 1.71-1.63 (m, 2H), 1.50-1.46 (m, 1H), 1.12 (t, 3H), 0.7 (t, 3H)	中间体 50 和 6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基硼酸 (WO2009106885)
43	6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-吗啉代丙基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸 	$C_{28}H_{28}F_3N_7O_5S$ $[M + H]^+$ 的计算值: 632.02. ^{1H}NMR (d_6-DMSO) δ 14.34 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.57 (d, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.59 (t, 1H), 4.76-4.68 (m, 1H), 4.50-4.42 (m, 1H), 3.46-3.37 (m, 3H), 3.26-3.17 (m, 2H), 2.83-2.73 (m, 3H), 2.16-2.08 (m, 2H), 1.12 (t, 3H), 1.11 (t, 3H)	中间体 51 和 6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基硼酸 (WO2009106885)
44	1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸 	$C_{26}H_{25}F_3N_6O_6S$ $[M + H]^+$ 的计算值: 607.03. ^{1H}NMR (d_6-DMSO) δ 14.41 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.58 (t, 1H), 5.79-5.70 (m, 1H), 3.98-3.82 (m, 4H), 3.26-3.17 (m, 2H), 3.25 (s, 6H), 1.11 (t, 3H)	中间体 52 和 6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基硼酸

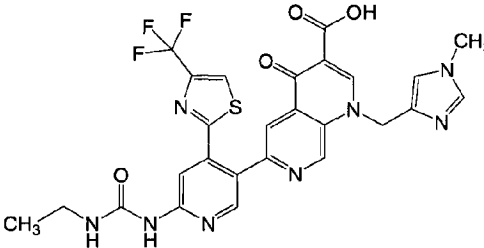
[0436]

			(WO2009106885)
45	(S)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-羟基-4-甲基戊-2-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸 	$C_{27}H_{27}F_3N_6O_5S$ $[M + H]^+$ 的计算值: 605.22. ^{1H}NMR (d_6-DMSO) δ 14.55 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.58 (t, 1H), 5.46-5.32 (m, 1H), 3.90-3.74 (m, 2H), 3.26-3.17 (m, 2H), 2.01-1.79 (m, 2H), 1.54-1.43 (m, 1H), 1.11 (t, 3H), 0.91 (d, 3H), 0.87 (d, 3H)	中间体 57 和 6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基硼酸 (WO2009106885)
46	6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基乙基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸 	$C_{24}H_{21}F_3N_6O_5S$ $[M + H]^+$ 的计算值: 563.11. ^{1H}NMR (d_6-DMSO) δ 13.75 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.64 (t, 1H), 4.90-4.86 (m, 2H), 3.73-3.70 (m, 2H), 3.26-3.17 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 1.11 (t, 3H)	中间体 58 和 6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基硼酸 (WO2009106885)
47	1-(2-(二甲氨基)乙基)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸	$C_{25}H_{24}F_3N_7O_4S$ $[M + H]^+$ 的计算值: 576.14.	中间体 59 和 6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基

[0437]

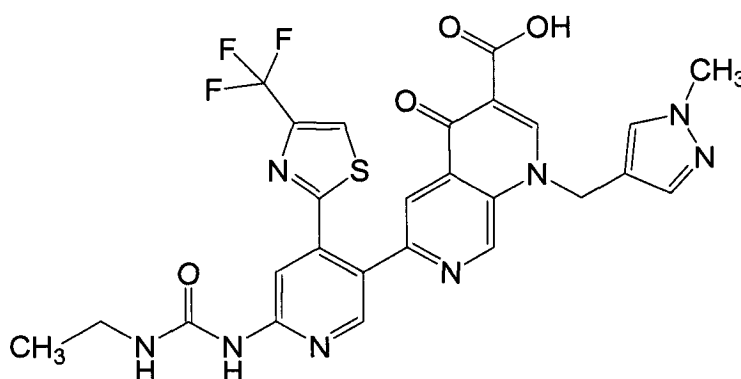
		$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 14.49 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.58 (t, 1H), 4.89-4.77 (m, 2H), 3.26-3.17 (m, 2H), 3.89-3.74 (m, 2H), 2.34 (s, 6H), 1.11 (t, 3H)	硼 酸 (WO2009106885)
48	(S)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(2-吗啉代乙基)哌啶-3-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸 	$\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 的计算值: 701.32. $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 14.24 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.71 (t, 1H), 5.22-5.16 (m, 1H), 3.55-3.52 (m, 4H), 3.50-3.41 (m, 2H), 3.29-3.17 (m, 2H), 2.93-2.89 (m, 1H), 2.73-3.67 (m, 1H), 2.41-2.37 (m, 4H), 2.01-1.96 (m, 2H), 1.67-1.62 (m, 2H), 1.11 (t, 3H)	中间体 57 和 6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基 硼 酸 (WO2009106885)
49	(R)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(2-吗啉代乙基)哌啶-3-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸 	$\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 的计算值: 701.22. $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 14.49 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.59 (t, 1H), 5.24-5.19 (m, 1H), 3.55-3.52 (m, 4H), 3.40-3.32 (m, 2H), 3.29-3.17 (m, 2H), 2.93-2.89 (m, 1H), 2.73-3.67 (m, 1H), 2.41-2.37 (m, 4H), 2.01-1.96 (m, 2H), 1.67-1.62 (m, 2H), 1.11 (t, 3H)	中间体 61 和 6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基 硼 酸 (WO2009106885)

[0438]

50	6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸 	$C_{26}H_{21}F_3N_8O_4S$ $[M + H]^+$ 的计算值: 599.17. ^{1H}NMR (d_6-DMSO) δ 14.31 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.5 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.56 (t, 1H), 5.92 (s, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.25-3.16 (m, 2H), 1.11 (t, 3H)	中间体 53 和 6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基硼酸 (WO2009106885)
----	---	---	--

[0439] 实施例 51

[0440]



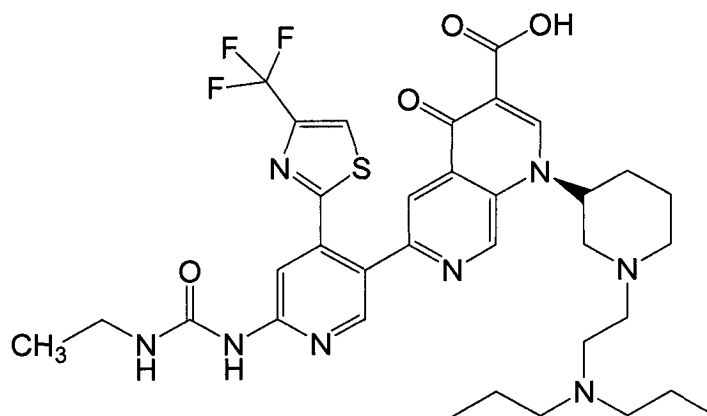
[0441] 向乙酸钯 (II) (22.95mg, 0.10mmol, 0.1 当量) 和 1,1'-双(二叔丁基膦)合二茂铁 (48.5mg, 0.10mmol, 0.1 当量) 在乙腈 (3mL) 中的溶液中添加 6-溴-1-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 (中间体 52, 400mg, 1.02mmol, 1 当量), 然后添加 6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基硼酸 (WO2009106885, 372mg, 1.03mmol, 1.01 当量) 和碳酸钾 (212mg, 1.53mmol, 1.5 当量) 在水 (1mL) 中的溶液。将反应混合物在 60℃ 下搅拌 9 小时。减压浓缩反应混合物, 并再悬浮于 1,4-二噁烷 (3mL) 中。添加 2M 氢氧化锂 (1.02mL), 将反应混合物在 100℃ 下搅拌 4 小时。将反应混合物冷却至室温并用水稀释。添加 1N HCl, 直到达到 pH 3-4。用水和己烷洗涤沉淀物并干燥。纯化 (硅胶层析法) 并浓缩该化合物以提供 6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸 (90.7mg, 15%)。

[0442] $C_{26}H_{21}F_3N_8O_4S$ $[M+H]^+$ 的计算值: 599.16。

[0443] 1H NMR (d_6 -DMSO) δ 14.42 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.53 (s, 1H), 5.75 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.26-3.17 (m, 2H), 1.11 (t, 3H)。

[0444] 实施例 52

[0445]



[0446] 向 (S)-6-溴-1-(1-(2-(二乙基氨基)乙基)哌啶-3-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 (中间体 63, 461mg, 0.96mmol, 1 当量) 和 6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基硼酸 (W02009106885, 519mg, 1.44mmol, 1.5 当量) 在 1,4-二噁烷 (4mL) 中的溶液中添加四(三苯基膦)合钨 (0) (111mg, 0.1mmol, 0.1 当量), 然后添加碳酸铯 (627mg, 1.92mmol, 2.0 当量) 在水 (1.3mL) 中的溶液。在 100℃ 下将该反应混合物搅拌 2 小时。添加 2M 氢氧化锂 (0.96mL)。将反应混合物在 100℃ 下搅拌 9 小时, 冷却至室温, 用水稀释。添加 1N HCl, 直到达到 pH 3-4。用水和己烷洗涤沉淀物并干燥。纯化 (C18 硅胶层析法) 并浓缩该化合物以提供固体状的 (S)-1-(1-(2-(二乙基氨基)乙基)哌啶-3-基)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸 (193mg, 30%)。

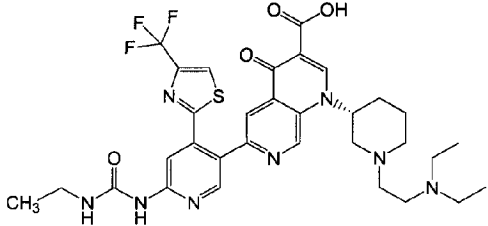
[0447] $C_{32}H_{37}F_3N_8O_4S[M+H]^+$ 的计算值: 687.23。

[0448] $^1\text{NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO}) \delta$ 14.08 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.58 (t, 1H), 5.20 (m, 1H), 3.26-3.17 (m, 2H), 2.91-2.88 (m, 1H), 2.75-2.69 (s, 1H), 2.66-2.63 (m, 2H), 1.98-1.96 (m, 2H), 1.65-1.60 (m, 2H), 1.12 (t, 3H), 0.95 (t, 3H)。

[0449] 实施例 53

[0450] 根据实施例 52 中所述的方法从所示原料制备以下实施例。

[0451]

实 施 例	化 合 物	数 据	原 料
53	(R)-1-(1-(2-(二乙基氨基)乙基)哌啶-3-基)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸 	$C_{32}H_{37}F_3N_8O_4S$ $[M + H]^+$ 的计算值: 687.20。 1H NMR (d_6 -DMSO) δ 14.03 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.58 (t, 1H), 5.21 (m, 1H), 3.26-3.17 (m, 2H), 2.92-2.89 (m, 1H), 2.75-2.69 (s, 1H), 2.69-2.64 (m, 2H), 1.99-1.97 (m, 2H), 1.66-1.61 (m, 2H), 1.12 (t, 3H), 0.95 (t, 3H)	中间体 64 和 6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基硼酸 (WO2009106885)

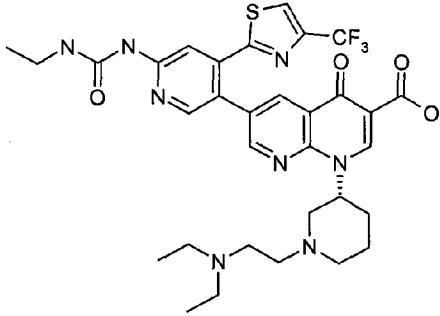
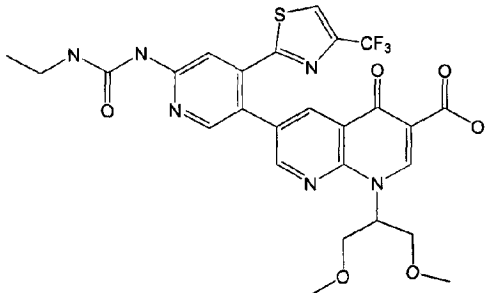
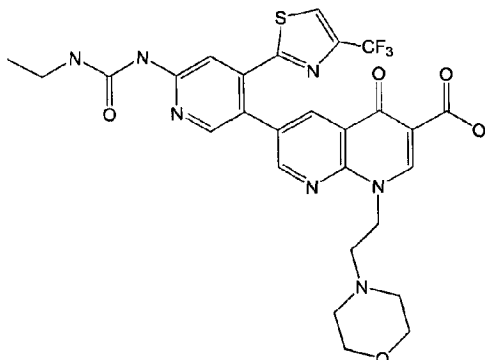
[0452] 实施列 54-57

[0453] 根据实施例 16 中所述的方法从所示原料制备以下实施例。

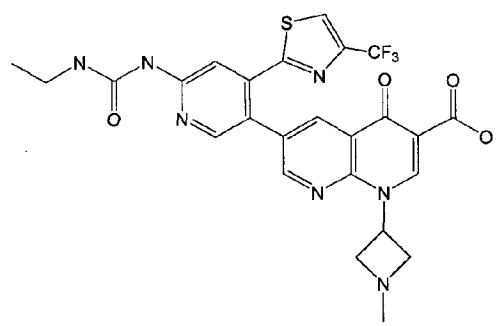
[0454]

实 施 例	化 合 物	数 据	原 料
54	(R)-1-(1-(2-(二乙基氨基)乙基)哌啶-3-基)-6-(R)-1-(1-(2-(二乙基氨基)乙基)哌啶-3-基)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸	$C_{32}H_{37}F_3N_8O_4S$ $[M + H]^+$ 的计算值: 687	中间体 67

[0455]

		$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 9.49 (s, 2 H), 8.55 (s, 1 H), 8.37 (s, 2 H), 8.23 (s, 1 H), 8.17 (d, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.59 (br. s., 1 H), 5.07 (br. s., 1 H), 3.56 (br. s., 7 H), 3.09 - 3.31 (m, 8 H), 2.92 - 3.11 (m, 1 H), 2.73 (br. s., 2 H), 2.06 (br. s., 2 H), 1.74 (br. s., 1 H), 1.22 (t, 6 H), 1.12 (t, 4 H).	
55	1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸 	$\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 的计算值: 607 $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 14.53 (s, 1 H), 9.54 (s, 1 H), 9.12 (s, 1 H), 8.93 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 7.54 (br. s., 1 H), 6.14 (br. s., 1 H), 3.91 - 4.05 (m, 2 H), 3.81 (dd, 4.14 Hz, 2 H), 3.17 - 3.28 (m, 8 H), 1.11 (t, 3 H).	中间体 73
56	6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-吗啉代乙基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸 	$\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_9\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 的计算值: 607 $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 9.55 (s, 1 H), 9.06 (br. s., 1 H), 8.86 (br. s., 1 H), 8.51 - 8.69 (m, 2 H), 8.43 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.53 - 7.68 (m, 1 H), 4.74 (br. s., 2 H), 3.50 (br. s., 4 H), 3.15 - 3.25 (m, 2 H), 2.63 - 2.74 (m, 2 H), 2.44 (br. s., 4 H), 1.12 (t, 3 H).	中间体 72
57	6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲	$\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 的计	中间体 71

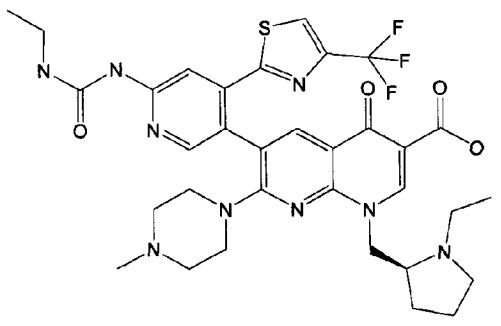
[0456]

	基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-甲基氮杂环丁-3-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 	算值: 574 $^1\text{H NMR}$ (d_6-DMSO) δ 9.55 (s, 1 H), 9.06 (br. s., 1 H), 8.86 (br. s., 1 H), 8.51 - 8.69 (m, 2 H), 8.43 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.53 - 7.68 (m, 1 H), 4.74 (br. s., 2 H), 3.50 (br. s., 4 H), 3.15 - 3.25 (m, 2 H), 2.63 - 2.74 (m, 2 H), 2.44 (br. s., 4 H), 1.12 (t, 3 H).	
--	--	---	--

[0457] 实施例 58

[0458] 根据实施例 31 中所述的方法从所示原料制备以下实施例。

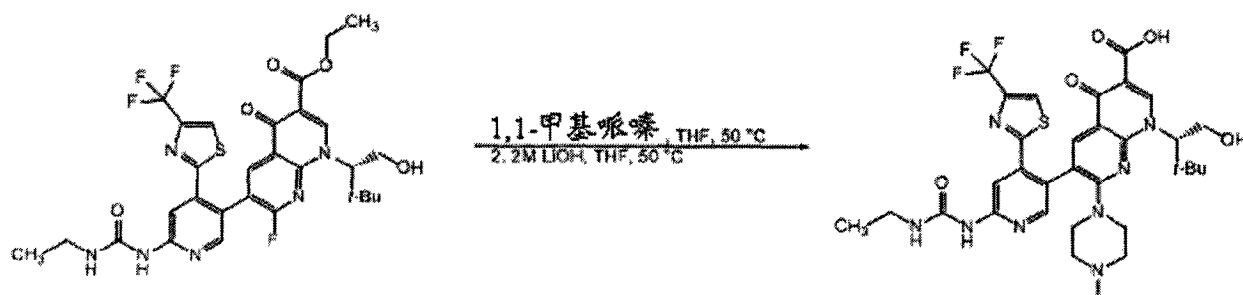
[0459]

58	(S)-1-((1-乙基吡咯烷-2-基)甲基)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-7-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸 	$\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{F}_3\text{N}_9\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 的 算值: 714 $^1\text{H NMR}$ (d_6-DMSO) δ 9.54 (s, 1 H), 9.20 (br. s., 1 H), 8.53 - 8.59 (m, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.35 - 8.45 (m, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.51 (br. s., 1 H), 4.87 (br. s., 2 H), 4.25 (s, 1 H), 3.99 (br. s., 2 H), 3.67 (br. s., 4 H), 3.29 - 3.59 (m, 5 H), 3.15 - 3.28 (m, 3 H), 3.00 - 3.13 (m, 1 H), 2.79 - 2.91 (m, 1 H), 2.73 (br. s., 3 H), 2.27 (s, 1 H), 2.01 (d, 2 H), 1.19 (d, 3 H), 1.12 (t, 3 H).	中间体 75 和中间体 9
----	---	---	--------------------------

[0460] 实施例 59

[0461] (S)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-羟基-3,3-二甲基丁-2-基)-7-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸。

[0462]



[0463] 向 (S)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-7-氟-1-(1-羟基-3,3-二甲基丁-2-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 (中间体 76, 200mg, 0.31mmol, 1 当量) 在 THF (1.2mL) 中的溶液中添加 1-甲基哌嗪 (0.041mL, 0.37mmol, 1.2 当量)。将反应物在 50℃ 下搅拌 10 小时。添加 2M 氢氧化锂 (0.307mL)。将反应物在 50℃ 下搅拌 2 小时, 冷却至室温, 用水稀释。添加 10 重量% 的甲磺酸溶液, 直到达到 pH 5-6。丢弃沉淀物。溶液在水 (10mL) 和乙酸乙酯 (10mL) 之间分层。用乙酸乙酯 (2×20mL) 萃取水层, 并浓缩水层。纯化 (HPLC) 并浓缩化合物以提供固体状的 (S)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-羟基-3,3-二甲基丁-2-基)-7-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸 (52.8mg, 22%)。C₃₂H₃₇F₃N₈O₅S[M+H]⁺ 的计算值: 703.2。H¹NMR(d₆-DMSO) δ 15.18(s, 1H), 9.51(s, 1H), 8.8(d, 1H), 8.51(s, 1H), 8.48(s, 1H), 8.36(s, 1H), 8.2(s, 1H), 7.6(m, 1H), 5.71-5.68(m, 1H), 5.09-5.02(m, 1H), 4.09-4.0(m, 2H), 3.29-3.27(m, 2H), 3.21-3.19(m, 2H), 3.15-3.04(m, 2H), 2.18-2.14(m, 2H), 2.05(s, 3H), 1.95-1.91(m, 2H), 1.12(t, 3H), 0.95(s, 9H)。

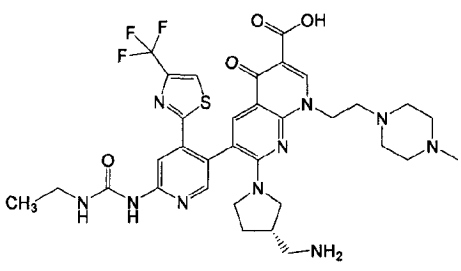
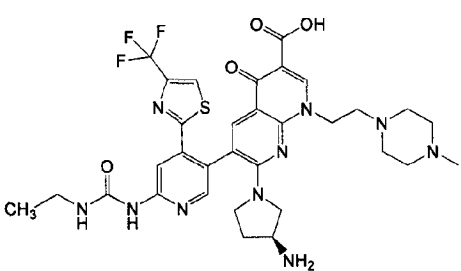
[0464] 实施列 60-61

[0465] 根据实施例 59 中所述的方法从所示原料制备以下实施例。

[0466]

实 施 例	化合物	数据	原料
60	(S)-7-(3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-	C ₃₃ H ₃₉ F ₃ N ₁₀ O ₄ S [M + H] ⁺ 的计算值: 729.3。	中间体 77 和(R)-吡咯烷-3-基甲

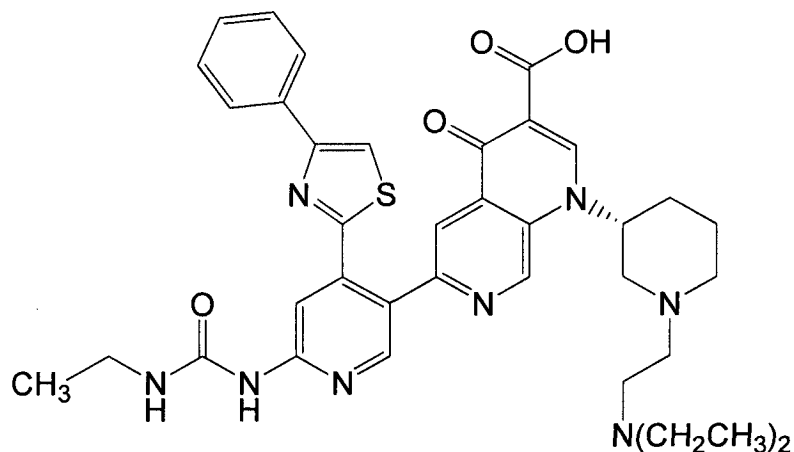
[0467]

	基)吡啶-3-基)-1-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸 	$^1\text{H NMR}$ (d_6-DMSO) δ 15.39 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.89 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.45 (dd, 1H), 8.29 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.54 (t, 1H), 4.65-4.58 (m, 2H), 3.43-3.39 (m, 2H), 3.26-3.17 (m, 4H), 3.10-3.04 (m, 4H), 2.89-2.72 (m, 5H) 2.72-2.65 (m, 4H), 1.93-1.74 (m, 2H), 1.12 (t, 3H).	基氨基甲酸叔丁酯
61	(S)-7-(3-氨基吡咯烷-1-基)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸 	$\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_{10}\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 的计算值: 715.4. $^1\text{H NMR}$ (d_6-DMSO) δ 15.31 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.53 (t, 1H), 4.65-4.58 (m, 2H), 3.75-3.39 (m, 4H), 3.26-3.17 (m, 4H), 2.89-2.72 (m, 4H) 2.72-2.65 (m, 3H), 2.12-1.74 (m, 2H), 1.12 (t, 3H).	中间体 77 和(S)-吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

[0468] 实施例 62

[0469] (R)-1-(1-(2-(二乙基氨基)乙基)哌啶-3-基)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-苯基噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸

[0470]



[0471] 向 6-(3-乙基脲基)-4-(4-苯基噻唑-2-基)吡啶-3-基硼酸 (W02009106885)

(624mg, 1.69, 1 当量) 和 (R)-6-溴-1-(1-(2-(二乙基氨基)乙基)哌啶-3-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(中间体 65, 765mg, 1.69mmol, 1 当量) 在 1,4-二噁烷(7mL) 中的溶液中添加四(三苯基膦)合钯(0)(196mg, 0.17mmol, 0.1 当量), 然后添加碳酸铯(828mg, 2.54mmol, 2.0 当量) 在水(1.7mL) 中的溶液。在 100℃ 下将该反应混合物搅拌 2 小时。添加 2M 氢氧化锂(0.96mL)。将反应混合物在 100℃ 下搅拌 9 小时, 冷却至室温, 用水稀释。添加 1N HCl, 直到达到 pH 3-4, 并浓缩反应物。纯化(C18 硅胶层析法) 并浓缩化合物以提供 (R)-1-(1-(2-(二乙基氨基)乙基)哌啶-3-基)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-苯基噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸(422.1mg, 36%)。C₃₇H₄₂N₈O₄S[M+H]⁺ 的计算值: 695.3。

[0472] ¹H NMR(d₆-DMSO) δ 9.92(s, 1H), 9.49(s, 2H), 8.51(s, 1H), 8.36(s, 1H), 8.20(s, 1H), 8.19(s, 1H), 7.64(t, 1H), 7.62-7.58(m, 2H), 7.31-7.28(m, 3H), 5.19(m, 1H), 3.3-3.14(m, 4H), 2.89-2.87(m, 2H), 2.73-2.7(m, 4H), 2.7-2.57(m, 4H), 1.93-1.90(m, 2H), 1.62-1.58(m, 2H), 1.13(t, 3H), 0.99(t, 6H)。

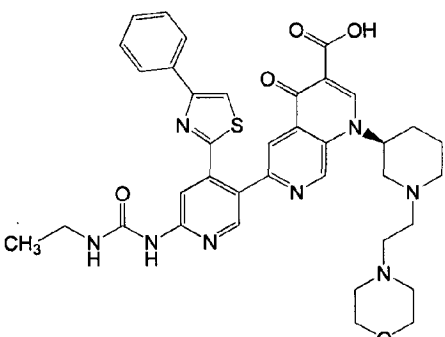
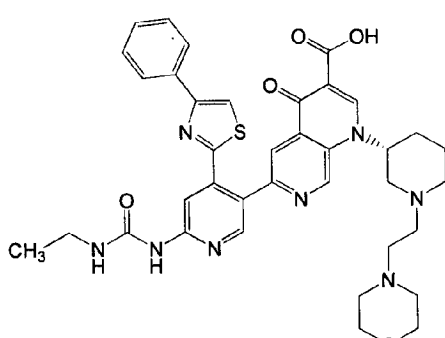
[0473] 实施列 63-65

[0474] 根据实施例 62 中所述的方法用所示原料制备以下实施例。

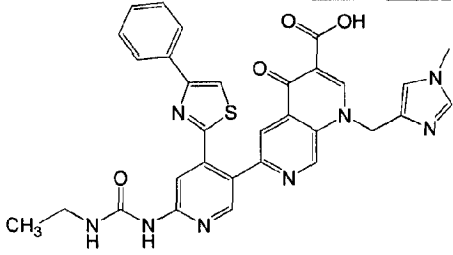
[0475]

实 施 例	化合物	数据	原料
63	(S)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-苯	C ₃₇ H ₄₀ N ₈ O ₅ S [M + H] ⁺ 的计	6-(3-乙基脲

[0476]

	基噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(2-吗啉代乙基)哌啶-3-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸 	算值: 709.3. $^1\text{H NMR}$ (d_6-DMSO) δ 14.48 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.2 (s, 2H), 7.64 (t, 1H), 7.64-7.62 (m, 2H), 7.32-7.29 (m, 3H), 5.27 (m, 1H), 3.80-3.77 (m, 6H), 3.26-3.15 (m, 6H), 2.76-2.75 (m, 2H), 2.75-2.71 (m, 4H), 2.02-1.98 (m, 2H), 1.75-1.71 (m, 2H), 1.13 (t, 3H).	基)-4-(4-([苯基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)硼酸 (WO2009106885) 和中间体 60
64	(R)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-苯基噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(2-吗啉代乙基)哌啶-3-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸 	$\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{N}_8\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 的计算值: 709.3. $^1\text{H NMR}$ (d_6-DMSO) δ 9.84 (s, 1H), 9.5 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.65-7.57 (m, 2H), 7.29-7.27 (m, 3H), 5.18 (m, 1H), 3.99-3.96 (m, 2H), 3.78-3.75 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.28-3.19 (m, 2H), 3.2-3.17 (m, 2H), 2.9-2.73 (m, 2H), 2.73-2.68 (m, 2H), 2.47-2.44 (m, 2H), 2.38-2.34 (m, 2H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.60-1.57 (m, 2H), 1.13 (t, 3H).	6-(3-乙基脲基)-4-(4-([苯基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)硼酸 (WO2009106885) 和中间体 61
65	6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-苯基噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸	$\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 的计算值: 607.2.	6-(3-乙基脲基)-4-(4-([苯基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)硼酸 (WO2009106885) 和中间体 61

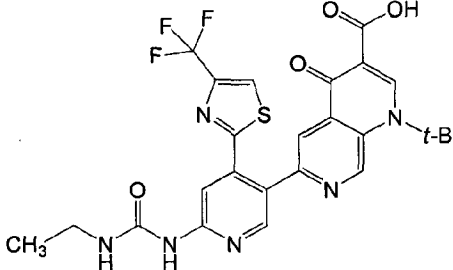
[0477]

		$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 14.46 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.63-7.59 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.49-7.29 (m, 3H), 5.78 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.26-3.18 (s, 2H), 1.12 (t, 3H).	885) 和中间体 53
--	---	--	--------------

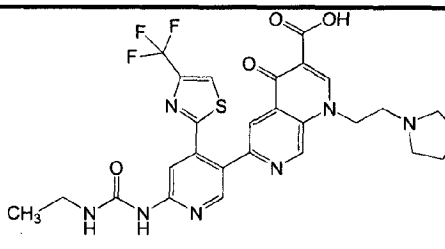
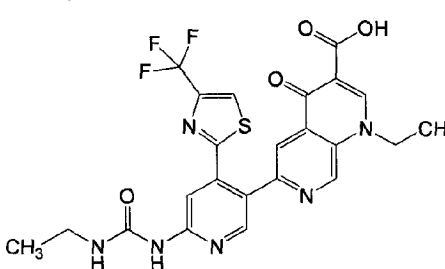
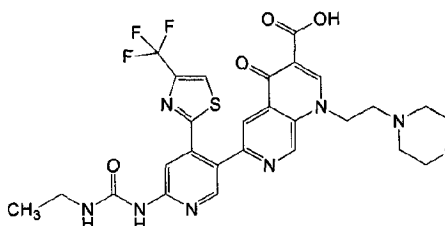
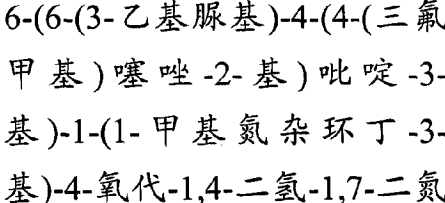
[0478] 实施列 66-75

[0479] 根据实施例 39 中所述的方法用所示原料制备以下实施例。

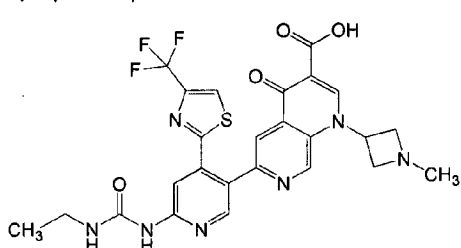
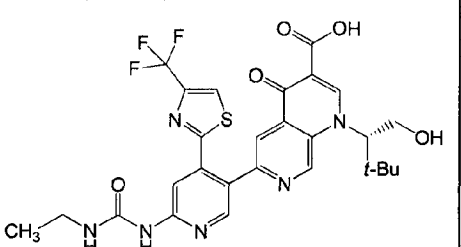
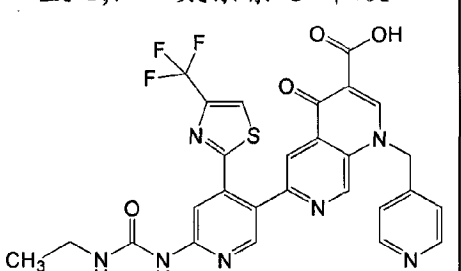
[0480]

实 施 例	化 合 物	数 据	原 料
66	1-叔丁基-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸 	$\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 的计算值: 561。 $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 9.68 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 3.26-3.17 (m, 2H), 1.88 (s, 9H), 1.12 (t, 3H).	中间体 9 和中间体 82
67	6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-氧代-1-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸	$\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 的计算值: 602.23。	中间体 9 和中间体 83

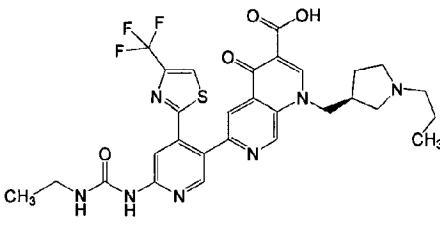
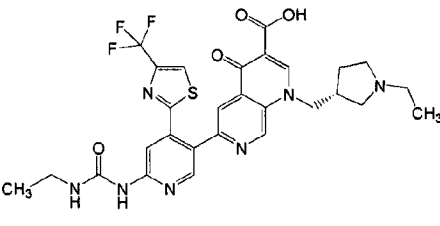
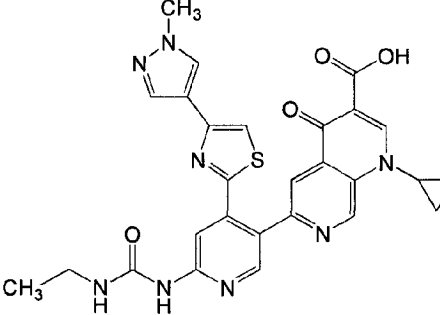
[0481]

		$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 14.47 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.58 (t, 1H), 4.86 (m, 2H), 3.29-3.17 (m, 4H), 2.75-2.72 (m, 4H), 1.75-1.72 (m, 4H), 1.11 (t, 3H).	
68	1-乙基-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸 	$\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 的计算值: 533.1. $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 14.53 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 4.71-4.68 (m, 2H), 3.26-3.17 (m, 2H), 1.43 (t, 3H), 1.11 (t, 3H).	中间体 9 和 中间体 84
69	6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-吗啉代乙基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸 	$\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 的计算值: 618.15. $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 14.53 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.58 (t, 1H), 4.79 (m, 2H), 3.5-3.43 (m, 4H), 3.26-3.17 (m, 2H), 2.72-2.66 (m, 2H), 2.45-2.41 (m, 4H), 1.11 (t, 3H).	中间体 9 和 中间体 85
70	6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-甲基氮杂环丁-3-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮 	$\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 的计算值: 574.07.	中间体 9 和 中间体 91

[0482]

	杂萘-3-甲酸 	^1HNMR (d_6-DMSO) δ 14.26 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.62-5.51 (m, 1H), 4.06-3.92 (m, 2H), 3.74-3.62 (m, 2H), 3.26-3.17 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.11 (t, 3H).	
71	(S)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-羟基-3,3-二甲基丁-2-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸 	$\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 的计算值: 605.12. ^1HNMR (d_6-DMSO) δ 14.14 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 9.6 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.63 (t, 1H), 5.3-5.2 (m, 2H), 4.15-4.02 (m, 2H), 3.26-3.17 (m, 2H), 1.11 (t, 3H), 0.98 (s, 9H).	中间体 9 和 中间体 86
72	6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-氧代-1-(吡啶-4-基甲基)-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸 	$\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 的计算值: 596.02. ^1HNMR (d_6-DMSO) δ 14.36 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.1 (s, 1H), 8.54 (s, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.03 (s, 2H), 3.25-3.16 (m, 2H), 1.1 (t, 3H).	中间体 9 和 中间体 87
73	(S)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-氧代-1-((1-丙基吡咯烷-3-基)甲基)-1,4-二氢-1,7-二氮	$\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 的计算值: 630.19.	中间体 9 和 中间体 92

[0483]

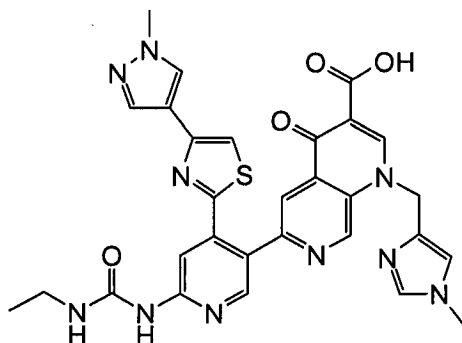
	杂萘-3-甲酸 	$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 8.53 (s, 1H), 9.5 (s, 1H), 9.1 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.57 (t, 3H), 4.67-4.64 (m, 1H), 3.26-3.17 (m, 2H), 2.72-2.62 (m, 4H), 2.36-2.26 (m, 4H), 1.87-1.84 (m, 1H), 1.51-1.46 (m, 1H), 1.44-1.36 (m, 2H), 1.12 (t, 3H), 0.85 (t, 3H).	
74	(R)-1-((1-乙基吡咯烷-3-基)甲基)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸 	$\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 的计算值: 616.16. $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 14.31 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.55 (s, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.72 (t, 1H), 4.70-4.67 (m, 1H), 4.59-4.57 (m, 2H), 3.26-3.17 (m, 2H), 2.73-2.62 (m, 2H), 2.46-2.23 (m, 2H), 1.87-1.79 (m, 2H), 1.51-1.47 (m, 1H), 1.26-1.23 (m, 1H), 1.12 (t, 3H), 0.97 (t, 3H).	中间体 9 和 中间体 93
75	1-环丙基-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸 	$\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 的计算值: 557.1. $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 9.69 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.87 (s, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 3.7-3.65 (m, 1H), 3.26-3.17 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 1.31-1.25 (m, 2H), 1.11 (t, 3H), 0.99 (m, 2H).	中间体 98 和 中间体 88

[0484] 实施例 76

[0485] 6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻唑-2-基)吡

啉-3-基)-1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸

[0486]



[0487] 将 2N LiOH(1mL) 加入 6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 (86.3mg, 0.14mmol) 在 MeOH(1mL) 和 THF(1mL) 中的混合物中。将所得溶液在室温下搅拌 2 小时。移除溶剂, 残余物用水稀释并用 1N HCl 酸化。通过过滤, 收集沉淀产物, 用水洗涤并干燥 (60mg)。

[0488] $C_{29}H_{26}N_{10}O_4S$ 的 LC/MS (ES^+) [$(M+H)^+$]: 611。

[0489] 1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO): 1.12 (t, 3H), 3.22 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.8 (s, 3H), 5.77 (s, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 14.46 (s, 1H)。

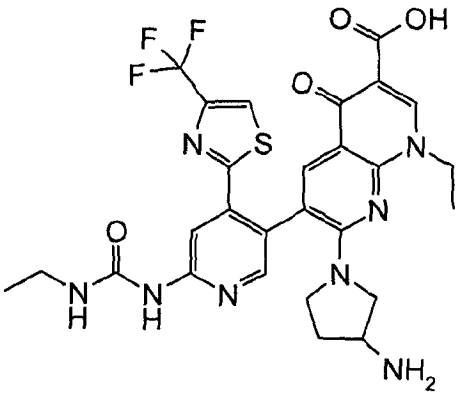
[0490] 实施例 77

[0491] 根据针对实施例 76 所述的方法用表中所示原料制备以下实施例。

[0492]

实 施 例	化合物	数据	原料

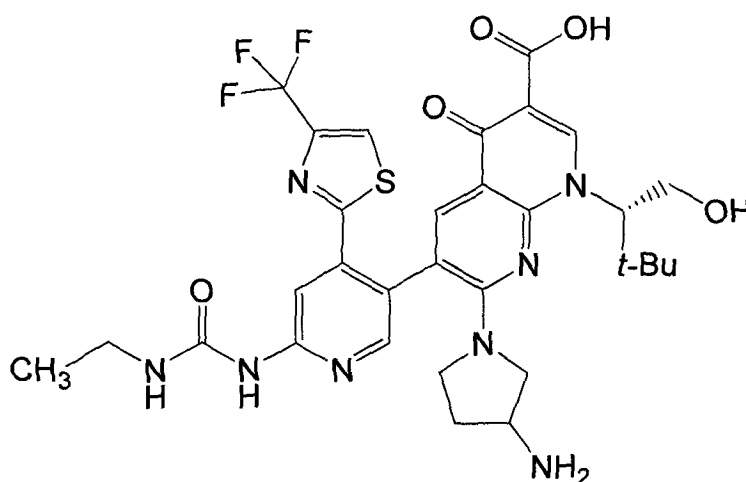
[0493]

77	7-(3-氨基吡咯烷-1-基)-1-乙基-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸 	$C_{27}H_{27}F_3N_8O_4S$ $[M + H]^+$的计算值: 617 1H NMR (d_6-DMSO): δ 1.12 (t, 3H), 1.28 (m, 1H), 1.46 (m, 3H), 1.83 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 4.54 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.54 (m, 1H), 9.02 (d, 1H), 9.53 (d, 1H), 15.37 (s, 1H).	中间体 101 LiOH, HCl
----	---	---	------------------------------

[0494] 实施例 78

[0495] 7-(3-氨基吡咯烷-1-基)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-((S)-1-羟基-3,3-二甲基丁-2-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸。

[0496]



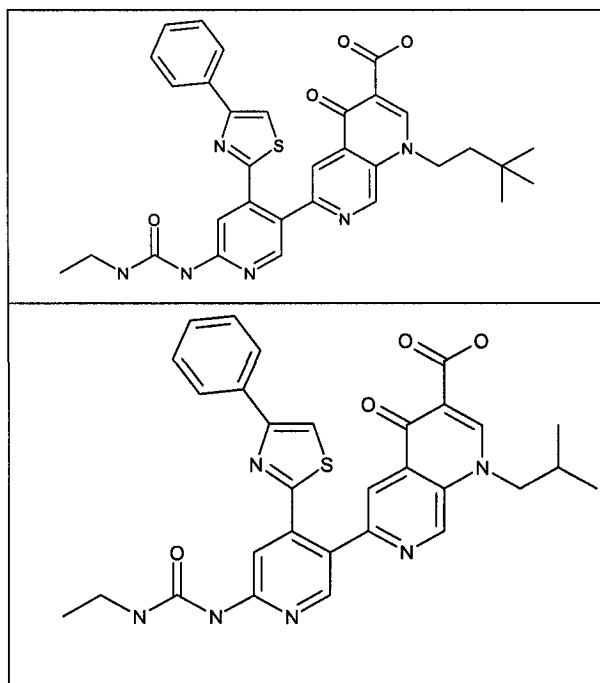
[0497] 向 7-(3-(叔丁氧羰基氨基)吡咯烷-1-基)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-((S)-1-羟基-3,3-二甲基丁-2-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸 (中间体 105, 290mg, 0.37mmol, 1 当量) 在二氯甲烷 (2mL) 中的溶液中添加甲磺酸 (0.048mL, 0.73mmol, 2 当量)。将反应物在 23℃ 下搅拌 2 小时。浓

缩反应物并再悬浮于水中。丢弃沉淀物,并浓缩滤液。通过 C18 硅胶层析法纯化所得化合物,并浓缩以提供 7-(3-氨基吡咯烷-1-基)-6-(6-(3-乙基脒基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-((S)-1-羟基-3,3-二甲基丁-2-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸 (28.7mg, 11%)。C₃₁H₃₅F₃N₈O₅S[M+H]⁺ 的计算值:689.2。

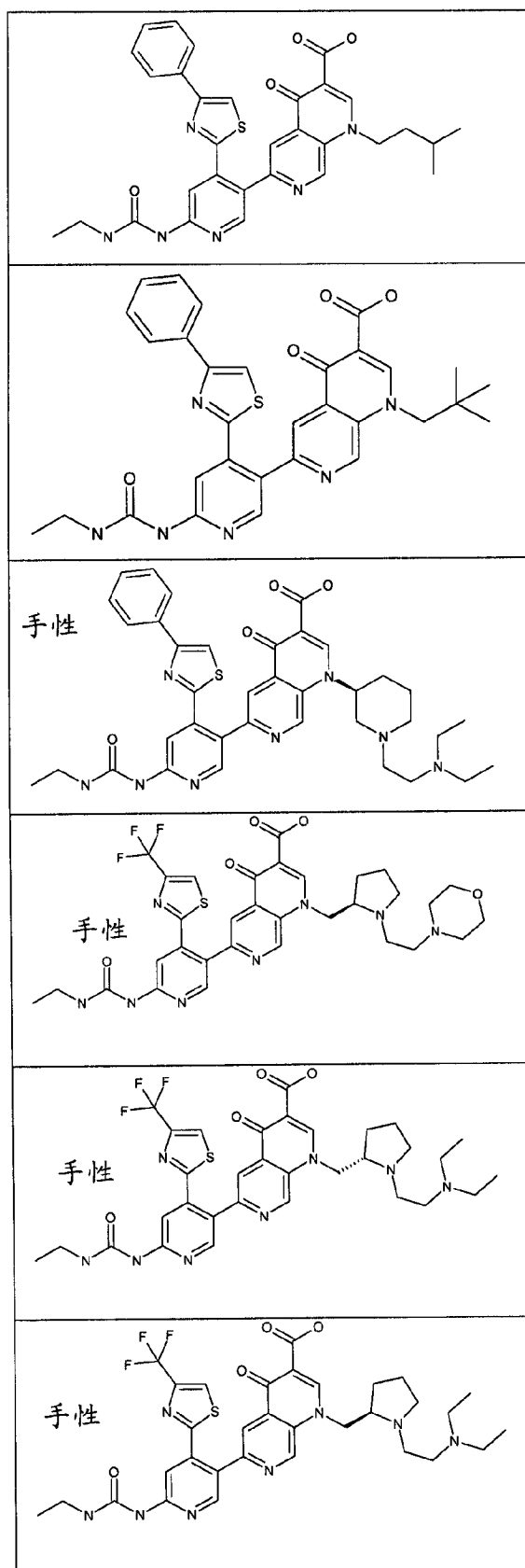
[0498] ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.48 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.78-5.74 (m, 1H), 5.07-5.03 (m, 1H), 4.08-4.01 (m, 2H), 3.48-3.24 (m, 2H), 3.22-3.117 (m, 2H), 2.28-2.25 (m, 1H), 1.95-1.91 (m, 1H), 1.65-1.54 (m, 2H), 1.12 (t, 3H), 0.98 (s, 9H)。

[0499] 以与上文所述的那些类似的方式,使用合适原料和反应条件制备以下化合物;在某些情况下,在一般技术人员所知的范围内,对上述实验进行最小的改动(即,按照本文提供的描述/实验)。此外,用基本上与测量对金黄色葡萄球菌 GyrB ATP 酶的抑制的上述测定类似的测定测试下表中的化合物,并发现这些化合物具有与上述那些化合物类似大小的对金黄色葡萄球菌 GyrB ATP 酶的抑制百分比。

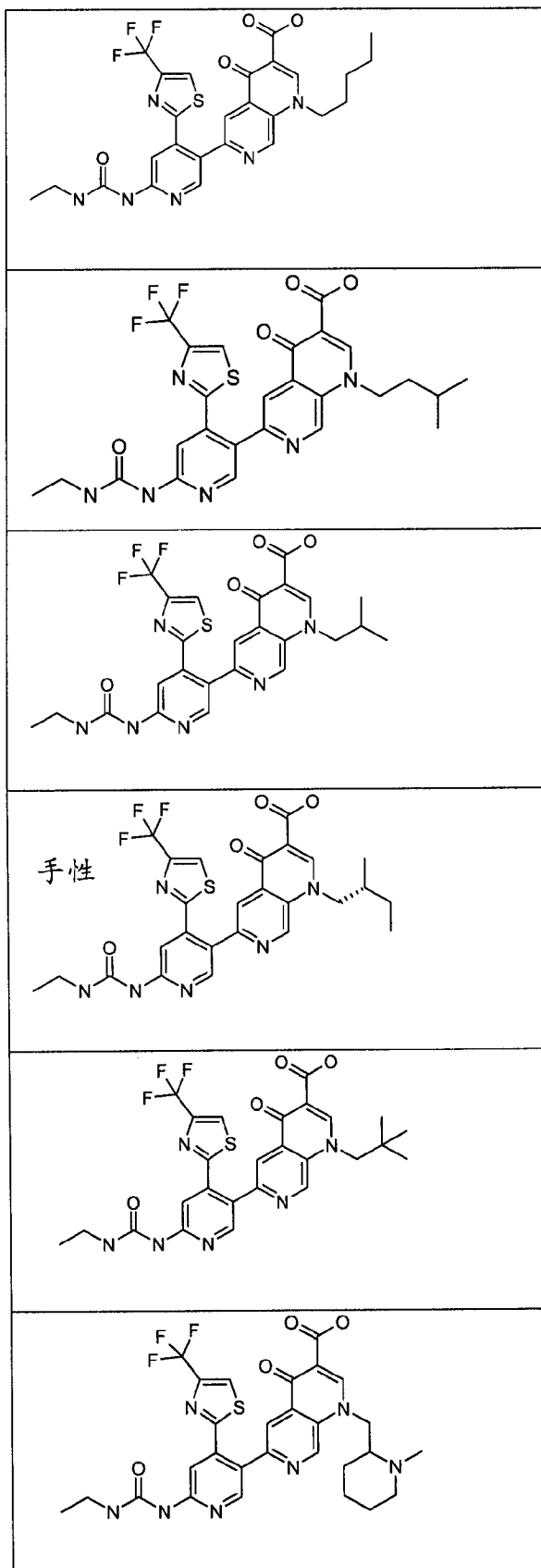
[0500]

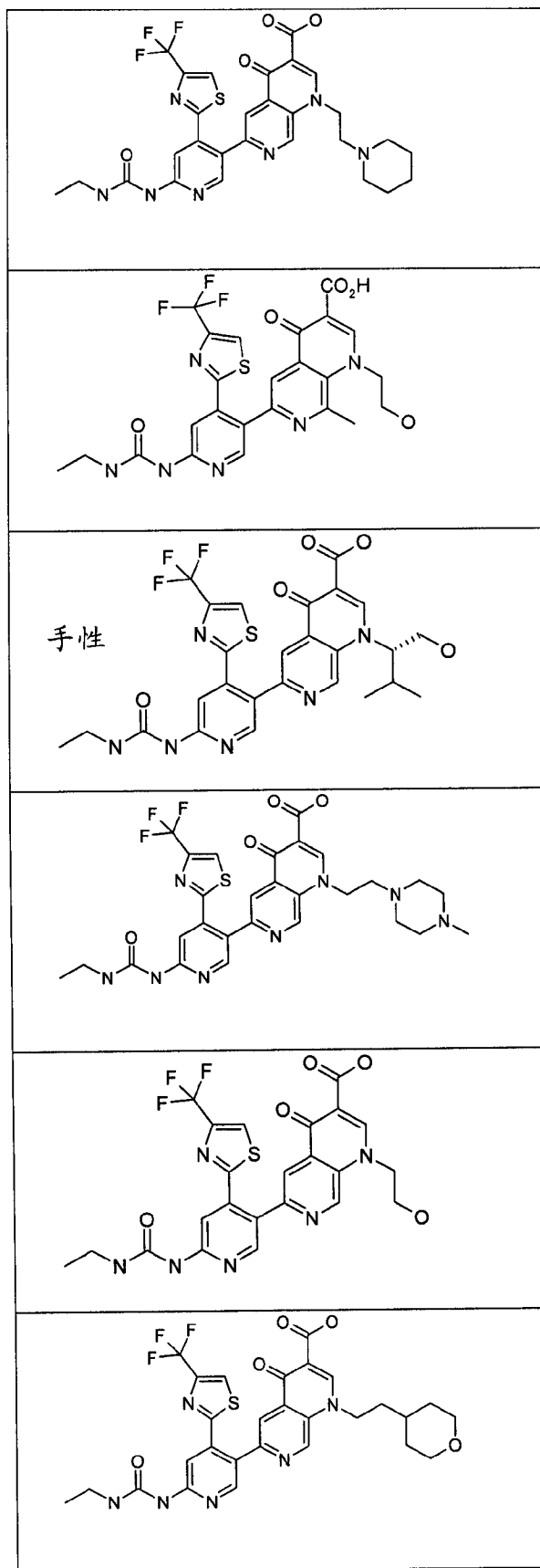


[0501]



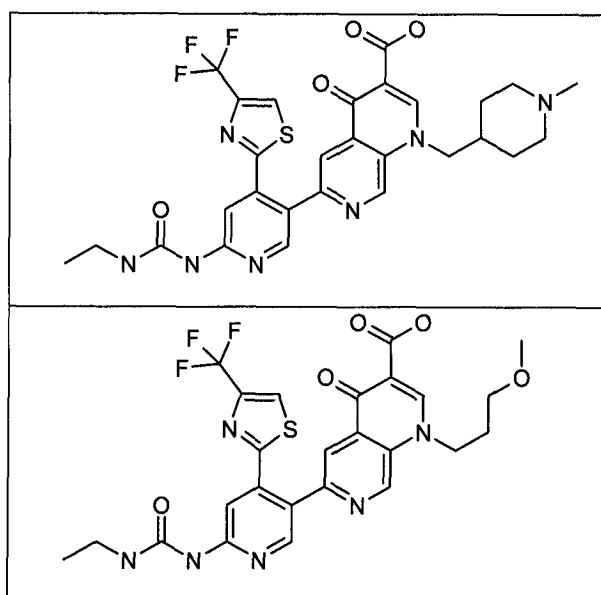
[0502]





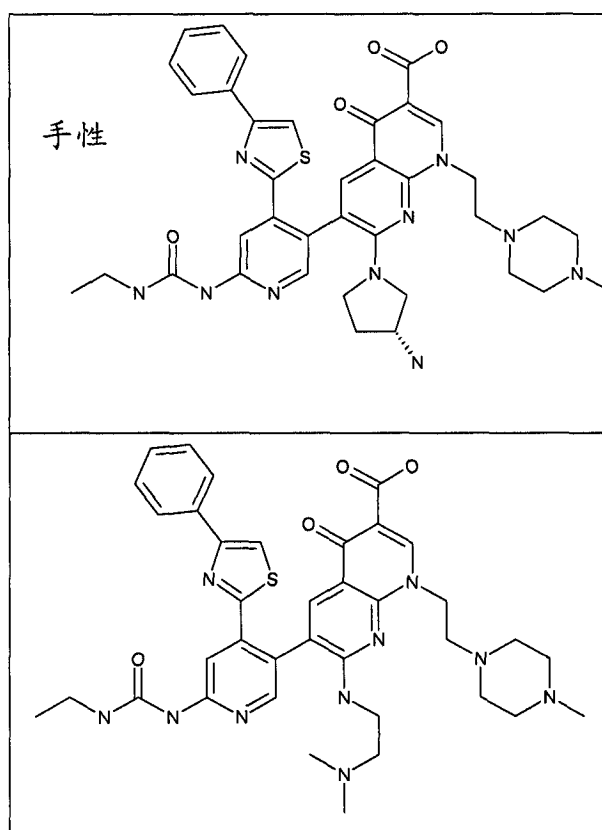
[0503]

[0504]

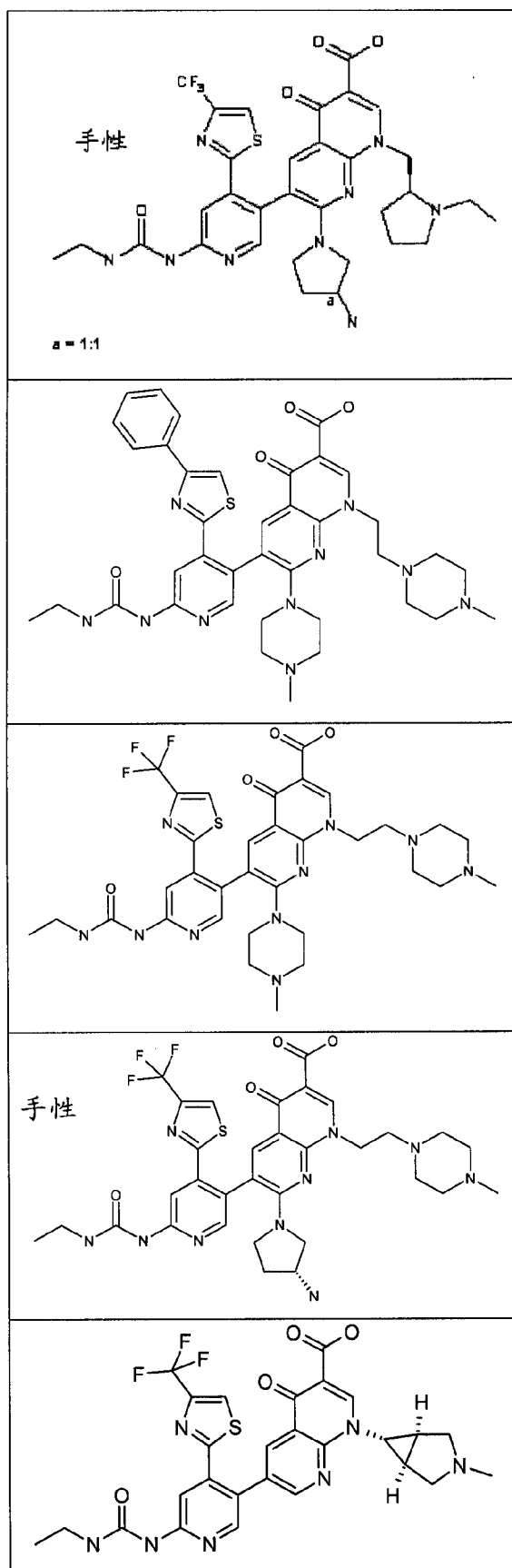


[0505] 以与上文所述的那些类似的方式,使用合适原料和反应条件制备以下化合物;在某些情况下,在一般技术人员所知的范围内,对上述实验进行最小的改动(即,按照本文提供的描述/实验)。此外,用基本上与测量对金黄色葡萄球菌 GyrB ATP 酶的抑制的上述测定类似的测定测试下表中的化合物,并发现这些化合物具有与上述那些化合物类似大小的对金黄色葡萄球菌 GyrB ATP 酶的抑制百分比。

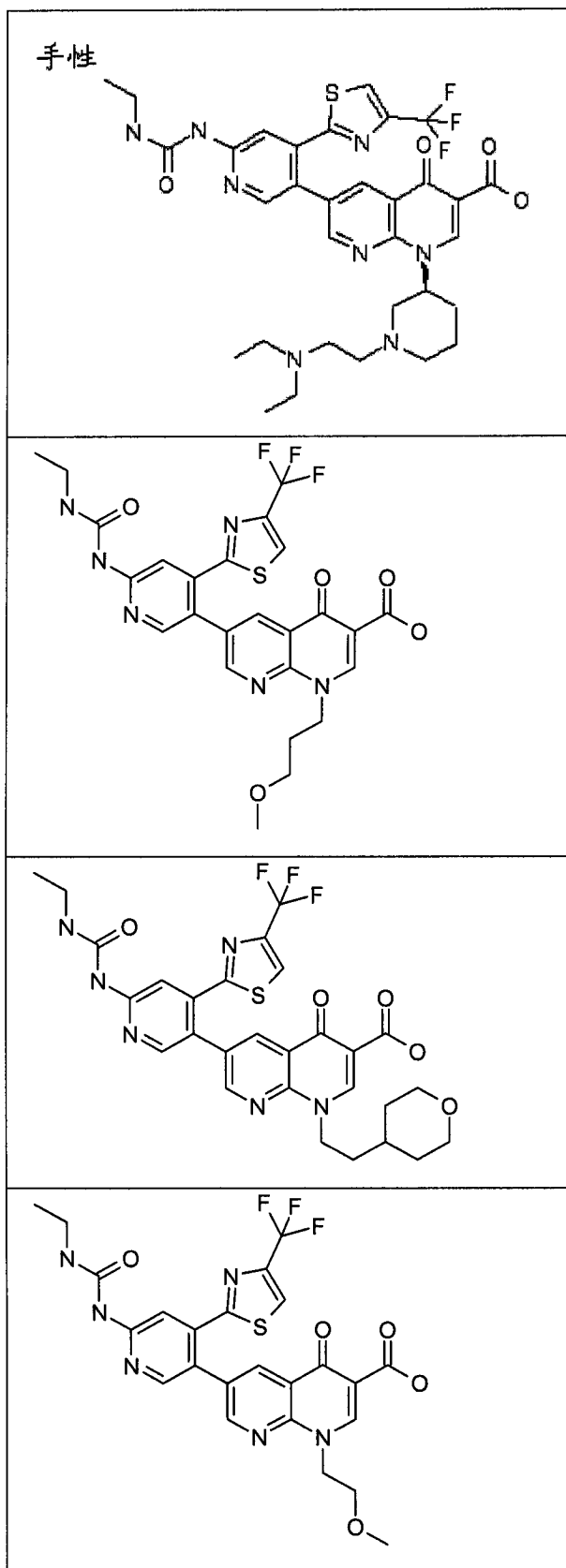
[0506]



[0507]

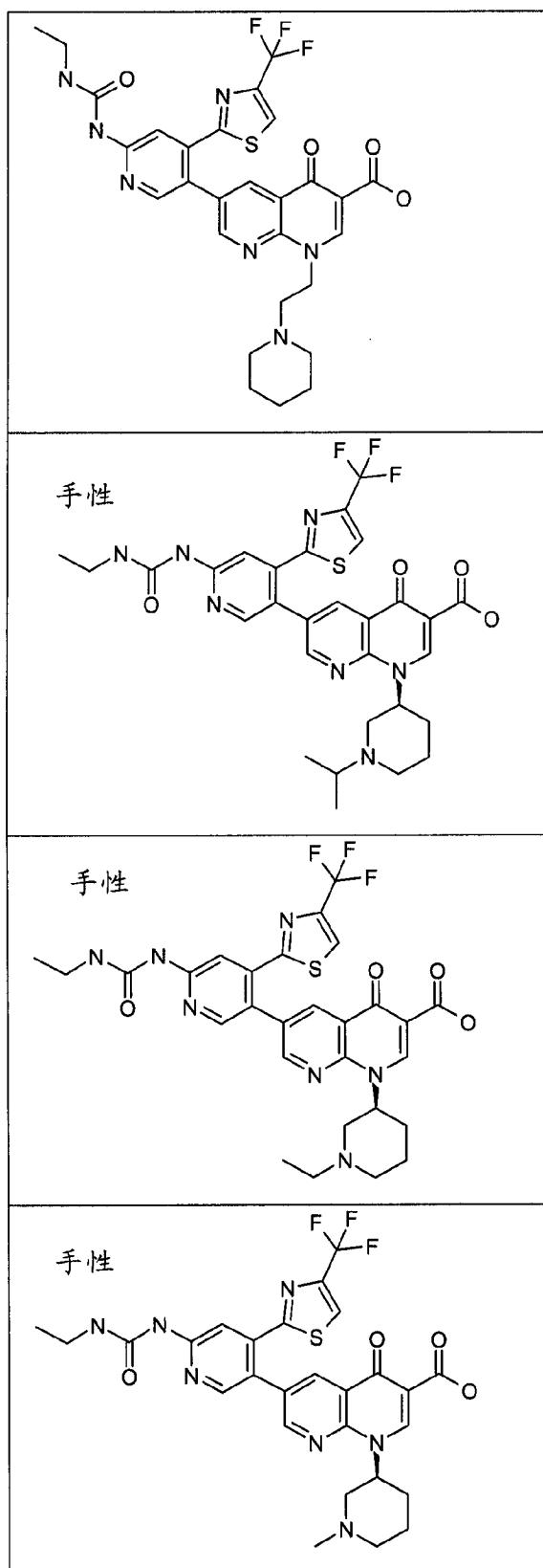


手性

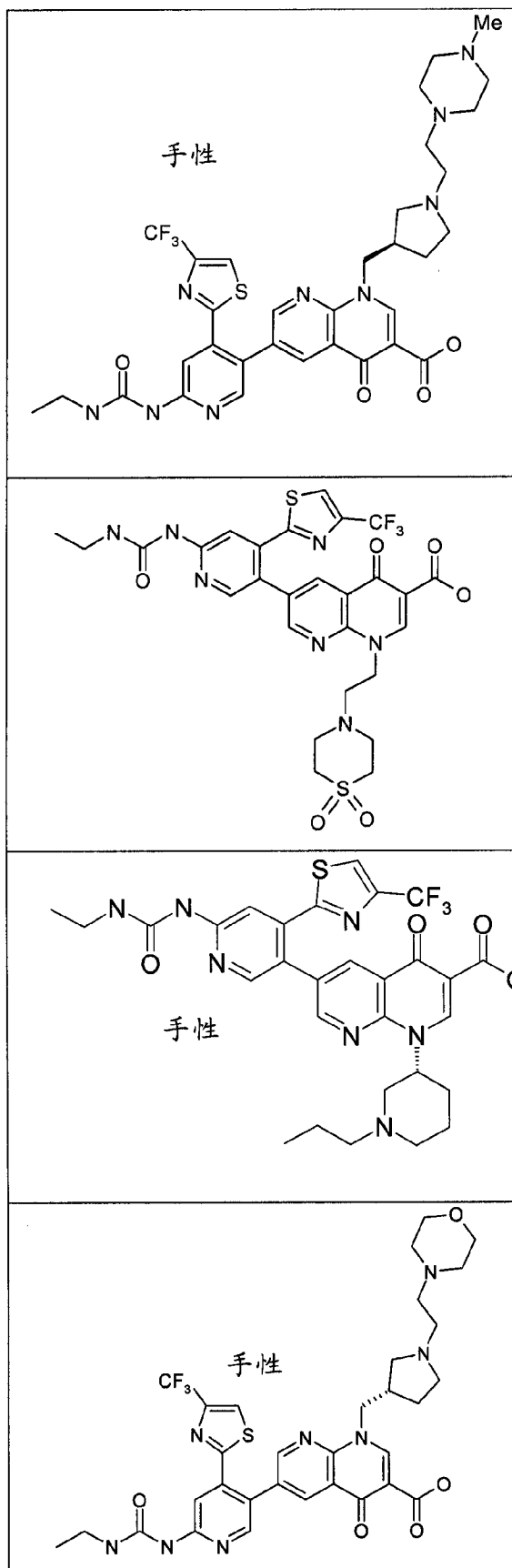


[0508]

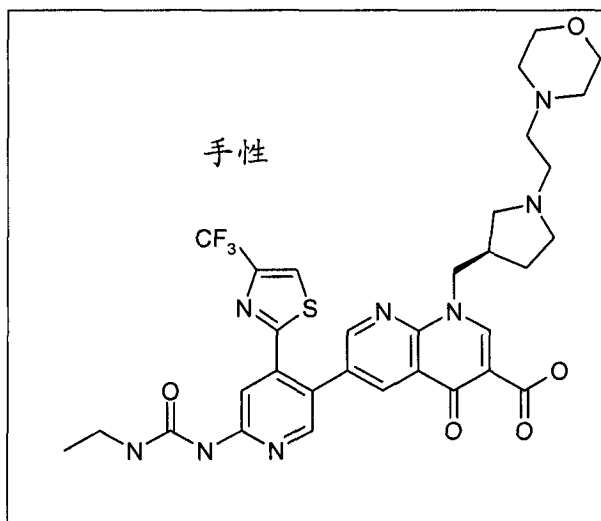
[0509]



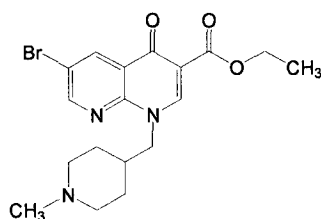
[0510]



[0511]

[0512] 中间体 1[0513] 6-溴-1-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸酯

[0514]



[0515] 向 2-(5-溴-2-氟烟酰基)-3-(二甲氨基)丙烯酸乙酯 (中间体 3, 784mg, 2.27mmol) 溶于 THF (12mL) 中的溶液中添加 (1-甲基哌啶-4-基) 甲胺 (291mg, 2.27mmol)。将反应混合物在 60℃ 下搅拌 2 小时, 然后冷却至室温, 减压浓缩, 并将所得残余物再悬浮于 DMF (12mL) 中。将碳酸钾加入 (942mg, 6.81mmol, 3 当量) 该悬浮液, 将反应物在 70℃ 下搅拌 18 小时。将反应混合物冷却至室温, 然后用 1N HCl 将反应淬灭。反应混合物在水 (15mL) 和二氯甲烷 (15mL) 之间分层, 并将各层分离。用二氯甲烷 (2×15mL) 萃取水层, 并浓缩合并的有机层以提供 6-溴-1-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 (945mg, > 99%)。

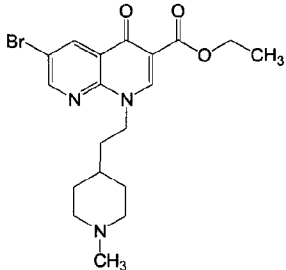
[0516] $C_{18}H_{22}BrN_3O_3[M+H]^+$ 的计算值: 409.9。[0517] 中间体 2

[0518] 根据针对中间体 1 所述的方法从所示原料制备以下中间体。

[0519]

实施	化合物	数据	原料

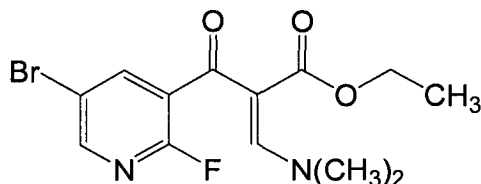
[0520]

例			
2	6-溴-1-(2-(1-甲基哌啶-4-基)乙基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 	$C_{19}H_{24}BrN_3O_3$ $[M + H]^+$ 的计算值: 424.1 ^1NMR (d_6 -DMSO) δ 8.89 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 4.49-4.44 (m, 2H), 4.28-4.21 (m, 2H), 2.74-2.68 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 1.81-1.64 (m, 4H), 1.29 (t, 3H), 1.27-1.15 (m, 5H)	中间体 3 和 2-(1-甲基哌啶-4-基)乙-1-胺

[0521] 中间体 3

[0522] 2-(5-溴-2-氟烟酰基)-3-(二甲氨基)丙烯酸乙酯

[0523]



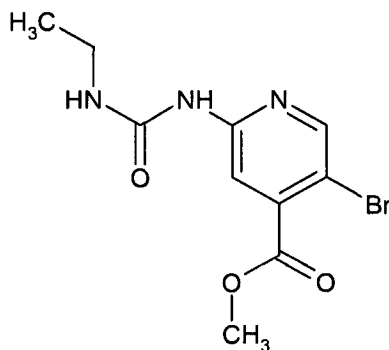
[0524] 向 5-溴-2-氟烟酸 (3g, 13.64mmol) 在甲苯 (30mL) 中的溶液中添加亚硫酸氯 (5mL, 68.18mmol, 5 当量), 然后添加 DMF (0.5mL)。将所得物在 110℃ 下搅拌 2 小时, 然后真空浓缩。将残余物再悬浮于 THF (15mL) 中并逐滴加入 3-(二甲氨基)丙烯酸乙酯 (2mL, 13.64mmol) 和三乙胺 (2.85mL, 20.45mmol) 在 THF (15mL) 中的溶液中。将反应物在 70℃ 下搅拌 18 小时, 冷却至室温, 并用水将反应淬灭。反应物在水 (70mL) 和乙酸乙酯 (70mL) 之间分层, 并将各层分离。用乙酸乙酯 (2×70mL) 萃取水层。合并的有机层用 1N HCl (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 并浓缩。浓缩液通过硅胶层析法纯化以提供橙色固体状的 2-(5-溴-2-氟烟酰基)-3-(二甲氨基)丙烯酸乙酯 (3.64g, 77%)。

[0525] ^1NMR (d_6 -DMSO) δ 8.42 (d, 1H), 8.15 (dd, 1H), 7.91 (s, 1H), 3.94-3.87 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 0.92 (t, 3H)。

[0526] 中间体 4

[0527] 5-溴-2-(3-乙基脒基)异烟酸甲酯

[0528]



[0529] 将 2-氨基-5-溴异烟酸甲酯 (200g, 865mmol) 溶解于氯仿 (1.2L) 中, 并放入 2L Parr 设备。添加异氰酸乙酯 (204mL, 2.59mol), 在 40℃ 下将 Parr 设备加热 36 小时, 经测定反应将在该时间内完成。混合物随后被冷却至室温, 浓缩, 并将固体溶解于 2 : 1 的乙酸乙酯 : 四氢呋喃 (3L) 中。用水 (1L) 萃取该溶液, 并用乙酸乙酯 (300mL) 反萃取所述水。将有机层合并, 然后经硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩, 产出 261g (定量) 暗黄色固体状的 5-溴-2-(3-乙基脲基) 异烟酸甲酯。

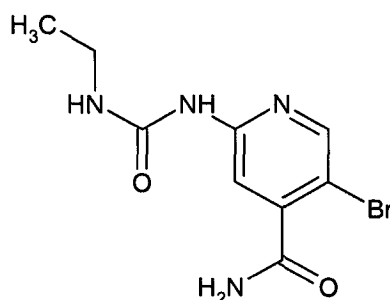
[0530] $C_{10}H_{12}BrN_3O_3$ 的 MS (ESP) : 302.0 (MH^+)。

[0531] 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) : δ 1.22 (t, 3H), 3.41 (q, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.42 (s, 1H)

[0532] 中间体 5

[0533] 5-溴-2-(3-乙基脲基) 异烟酰胺

[0534]



[0535] 在室温下将 5-溴-2-(3-乙基脲基) 异烟酸甲酯 (中间体 4, 261g, 865mmol) 和 7N 氨在甲醇 (1.7L) 中的溶液搅拌 3 天。然后通过过滤, 收集所沉淀固体, 用甲醇 (2×500mL) 冲洗, 然后在高真空泵上干燥过夜, 产出 237g (95%) 光滑白色固体状的 5-溴-2-(3-乙基脲基) 异烟酰胺。

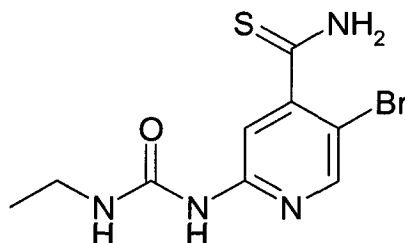
[0536] $C_9H_{11}BrN_4O_2$ 的 MS (ESP) : 287.0 (MH^+)。

[0537] 1H NMR (300MHz, $DMSO-d_6$) : δ 1.1 (t, 3H), 3.18 (q, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.39 (s, 1H)

[0538] 中间体 6

[0539] 5-溴-2-(3-乙基脲基) 吡啶-4-硫代甲酰胺

[0540]



[0541] 将 5-溴-2-(3-乙基脲基) 异烟酰胺 (中间体 5, 237g, 830mmol)、劳森试剂 (336g, 830mmol) 以及四氢呋喃 (3L) 的悬浮混合物在 70℃ 下搅拌 18 小时。通过过滤, 收集沉淀物, 并用甲基叔丁基醚 (2×500L) 洗涤。然后, 在真空烘箱中于 50℃ 下将该固体干燥 12 小时, 提供 192g (77%) 灰白色固体状的 5-溴-2-(3-乙基脲基) 吡啶-4-硫代甲酰胺。

[0542] $C_9H_{11}BrN_4OS$ 的 MS (ESP) : 304.1 (MH^+)。

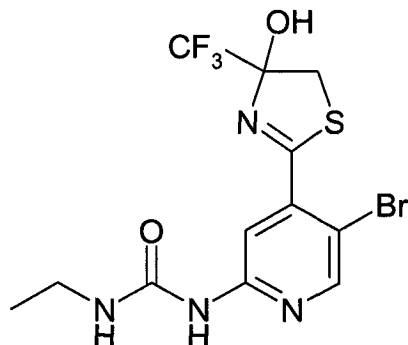
[0543] 1H NMR (300MHz, $DMSO-d_6$) : δ 1.1 (t, 3H), 3.18 (q, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.50 (s, 1H),

8. 28 (s, 1H), 9. 25 (s, 1H), 9. 80 (s, 1H), 10. 28 (s, 1H).

[0544] 中间体 7

[0545] 1-(5-溴-4-(4-羟基-4-(三氟甲基)-4,5-二氢噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙基脒

[0546]



[0547] 在 80℃ 下加热 5-溴-2-(3-乙基脒基)吡啶-4-硫代甲酰胺 (中间体 6, 160g, 510mmol)、3-溴-1,1,1-三氟丙酮 (200g, 1.02mol) 在乙腈 (3L) 中的悬浮液 20 小时。然后, 将该溶液冷却并浓缩。添加 2 : 1 的乙腈 : 甲基叔丁基醚 (2.4L), 将所获得的溶液放置于旋转蒸发仪上, 将溶剂体积减少一半。过滤所形成的沉淀物, 并在真空烘箱中于 40℃ 下干燥。在使滤液静置后, 更多的固体沉淀出来, 收集另外的两批沉淀物, 并在真空烘箱中于 40℃ 下干燥, 产生 202.4g (92%) 浅黄色固体状的 1-(5-溴-4-(4-羟基-4-(三氟甲基)-4,5-二氢噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙基脒的合并收集物。

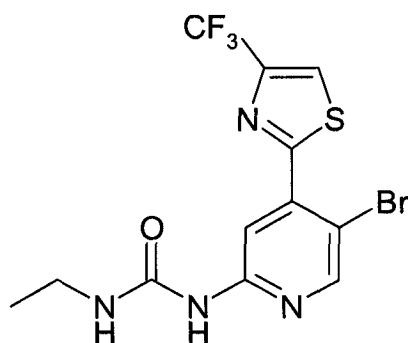
[0548] $C_{12}H_{12}BrF_3N_4O_2S$ 的 MS (ESP) : 413.0 (MH⁺),

[0549] 1H NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 1.05 (t, 3H), 3.10 (q, 2H), 3.60 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 9.42 (s, 1H).

[0550] 中间体 8

[0551] 1-(5-溴-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙基脒

[0552]



[0553] 制备 1-(5-溴-4-(4-羟基-4-(三氟甲基)-4,5-二氢噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙基脒 (中间体 7, 175.8g, 430mmol) 和三乙胺 (295mL, 2.13mol) 在四氢呋喃 (3L) 中的悬浮液, 并在室温下搅拌。历时一个小时, 逐滴添加甲磺酰氯 (106mL, 1.36mol)。将该混合物在室温下搅拌 6 小时。通过过滤, 收集固体, 用四氢呋喃 (2×500mL) 冲洗, 保留滤液, 而丢弃固体。将合并的四氢呋喃层浓缩至粘稠的、黄色半固体, 然后将该半固体用水 (2×500mL) 洗涤。将该固体用水 (500mL) 进一步搅拌 18 小时, 然后过滤, 并在真空烘箱内于 50℃ 下干燥 12 小时, 提供 121.8g (73%) 灰白色固体的 1-(5-溴-4-(4-(三氟甲基)噻

唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙基脲。

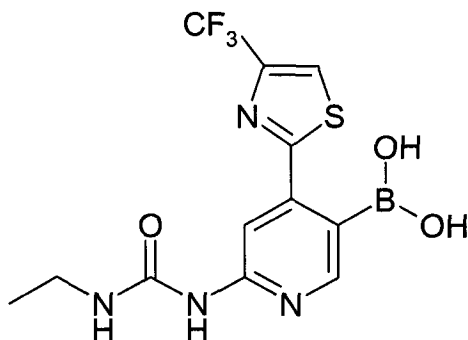
[0554] $C_{12}H_{10}BrF_3N_4OS$ 的 MS(ESP):395.0(MH⁺),

[0555] 1H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ 1.1(t, 3H), 3.20(q, 2H), 7.23(s, 1H), 8.40(s, 1H), 8.60(s, 1H), 8.83(s, 1H), 9.40(s, 1H).

[0556] 中间体 9

[0557] 6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基硼酸

[0558]



[0559] 制备 1-(5-溴-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙基脲(中间体 8, 50g, 130mmol) 在四氢呋喃(1.25L)中的悬浮液,并在-50℃下搅拌。历时 45 分钟逐滴添加 2.0M 异丙基氯化镁在四氢呋喃(165mL, 330mmol)中的溶液,使得温度从未上升到-35℃以上。在-40℃下将反应物再搅拌 1 小时,然后冷却至-78℃。然后,历时 1 小时将 2.5M 正丁基锂在己烷(293mL, 730mmol)中的溶液逐滴加入反应混合物,使得温度从未上升到-65℃以上。然后,使该混合物回到-78℃,保持 1.5 小时。将硼酸三甲酯(155mL, 1.39mol)以 1 份加入,并移除冷水浴。在此时,形成粘性固体,剧烈搅拌反应混合物。将反应物温热至室温并搅拌 1 小时。然后,缓慢添加 6N 盐酸(300mL)以使发泡最小化,在室温下将反应物搅拌 30 分钟,使得所有固体溶解。浓缩反应物以移除四氢呋喃,然后添加水(1L)。用 25%氢氧化钠将溶液碱化至 pH 10,并用水将总体积增加至 2L。用甲基叔丁基醚(3×650mL)萃取水溶液。合并有机层并用 5%氢氧化钠(500mL)萃取。合并水相并用 6N 盐酸化至 pH 5.5 以形成悬浮液。用 2:1 的乙酸乙酯:THF(3×1.3L)萃取该悬浮液,确保所有固体溶解于有机层中。合并有机层,并用水(1L)反冲洗,然后浓缩。将浓缩物与甲基叔丁基醚(1L)一起研磨。在真空烘箱中于 50℃下将所得固体干燥 18 小时,以提供 35g(77%)灰白色固体状的 6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基硼酸。

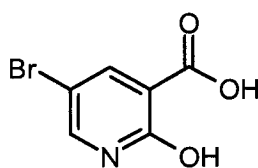
[0560] $C_{12}H_{12}BF_3N_4O_3S$ 的 MS(ESP):361.2(M+H⁺),

[0561] 1H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ 1.10(t, 3H), 3.18(m, 2H), 7.75(brt, 1H), 7.91(s, 1H), 8.18(br, 2H), 8.31(s, 1H), 8.64(s, 1H), 9.31(s, 1H).

[0562] 中间体 10

[0563] 5-溴-2-羟基吡啶-3-甲酸

[0564]



[0565] 向 2-羟基吡啶-3-甲酸 (2g, 14.3mmol) 在经水 (10mL) 稀释的 50% 氢氧化钠 (2.7g, 67.5mmol) 中的溶液中添加次溴酸钠溶液 (15mL)。通过以下方式制备次溴酸钠溶液: 在 0℃ 下将溴 (1.81g, 11.3mmol) 加入 50% 氢氧化钠 (3.4g, 84.5mmol) 在水 (15mL) 中的溶液中, 然后将溶液稀释至 50mL。3 天后, 在冰浴中冷却反应溶液, 并用 12N 盐酸溶液谨慎酸化。通过过滤, 收集所形成固体, 并用水洗涤, 然后干燥以提供 1.4g (70%) 的 5-溴-2-羟基吡啶-3-甲酸。

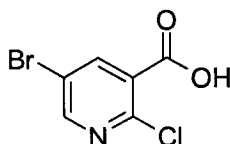
[0566] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 8.11 (s, 1H), 8.15 (s, 1H)。

[0567] 质谱 (APCI-ve 扫描): m/z 217.9 (M-H)。

[0568] 中间体 11

[0569] 5-溴-2-氯吡啶-3-甲酸

[0570]



[0571] 向 5-溴-2-羟基吡啶-3-甲酸 (中间体 10, 14g, 64.2mmol) 中添加亚硫酸氯 (70mL) 和二甲基甲酰胺 (8mL)。将反应混合物加热回流 3 小时。冷却之后, 通过旋转蒸发去除过量的亚硫酸氯, 将残余物倒入水 (1L) 中并用乙酸乙酯 (3×100mL) 萃取。有机层经无水硫酸钠干燥, 然后过滤并浓缩以提供 7.0g (47%) 的 5-溴-2-氯吡啶-3-甲酸。

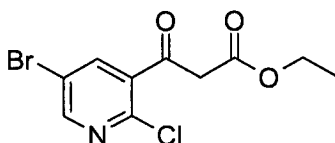
[0572] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 8.44 (s, 1H), 8.72 (s, 1H)。

[0573] 质谱 (APCI-ve 扫描): m/z 235.9 (M-H)。

[0574] 中间体 12

[0575] 3-(5-溴-2-氯吡啶-3-基)-3-氧代丙酸乙酯

[0576]

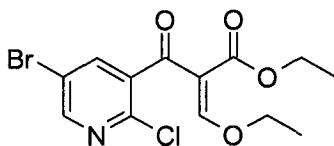


[0577] 向 5-溴-2-氯吡啶-3-甲酸 (中间体 11, 7.0g, 29.7mmol) 在无水四氢呋喃 (70mL) 中的悬浮液中添加 1,1'-羰基双(1H-咪唑) (CDI) (5.8g, 35.7mmol)。将反应混合物加热回流 2 小时, 然后冷却至室温, 在没有进一步纯化的情况下, 将粗制溶液用于下一步骤。将 3-乙氧基-3-氧代丙酸 (3.93g, 29.7mmol) 在无水四氢呋喃 (80mL) 中的溶液冷却至 0℃, 并以逐滴的方式添加溴化甲基镁在二乙醚中的溶液 (16mL, 3M 溶液)。在 0℃ 下搅拌 20 分钟之后, 添加由中间体 11 和 CDI 制备的粗制溶液, 并且将反应物加热至 60℃。在加热 16 小时后, 将反应混合物冷却至室温, 然后倒入水中。用浓缩盐酸溶液将 pH 调整至 5, 并用乙酸乙酯提取溶液。用无水硫酸钠干燥有机层并减压浓缩以提供微红油状的 3-(5-溴-2-氯吡啶-3-基)-3-氧代丙酸乙酯 (5.0g, 55%)。

[0578] 中间体 13

[0579] (2Z)-2-[(5-溴-2-氯吡啶-3-基)羰基]-3-乙氧基丙-2-烯酸乙酯

[0580]

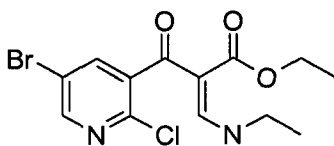


[0581] 将 3-(5-溴-2-氯吡啶-3-基)-3-氧代丙酸乙酯 (中间体 12, 1.0g, 3.26mmol) 悬浮于乙酸酐 (0.83g, 8.16mM) 并添加 1,1',1''-[次甲基三(氧代)]三乙烷 (0.725g, 4.90mmol)。将反应混合物加热至 130℃, 保持 3 小时, 然后冷却至室温并减压浓缩。将残余物与二甲苯共蒸馏 (2-3 次), 以获得 (2Z)-2-[(5-溴-2-氯吡啶-3-基)羰基]-3-乙氧基丙-2-烯酸乙酯 (1.1g), 在没有进一步纯化的情况下, 将其用于下一步骤。

[0582] 中间体 14

[0583] (2Z)-2-[(5-溴-2-氯吡啶-3-基)羰基]-3-(乙氨基)丙-2-烯酸乙酯

[0584]

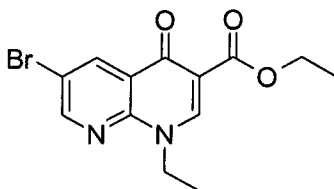


[0585] 将残余物 (2Z)-2-[(5-溴-2-氯吡啶-3-基)羰基]-3-乙氧基丙-2-烯酸乙酯 (中间体 13, 1.1g, 3.03mmol) 悬浮于二氯甲烷 (50mL) 中, 并将乙胺气体吹入混合物中, 直到原料消失。用水洗涤反应混合物, 并且用无水硫酸钠干燥有机层, 并减压浓缩以提供 700mg (63.9%) 的 (2Z)-2-[(5-溴-2-氯吡啶-3-基)羰基]-3-(乙氨基)丙-2-烯酸乙酯, 在没有进一步纯化的情况下, 将其用于下一步骤。

[0586] 中间体 15

[0587] 6-溴-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯

[0588]



[0589] 将上述粗制化合物 (2Z)-2-[(5-溴-2-氯吡啶-3-基)羰基]-3-(乙氨基)丙-2-烯酸乙酯 (中间体 14, 700mg) 悬浮于乙腈 (30mL) 中, 加入碳酸钾 (0.9g, 6.53mmol) 和乙胺 (1 当量)。将混合物加热至 80℃, 保持 16 小时, 然后冷却至室温并过滤以移除碳酸钾。向滤液添加水, 将沉淀产物过滤并干燥, 以提供 500mg (50%) 的 6-溴-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯。

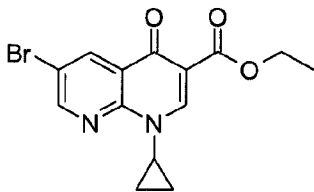
[0590] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 1.27 (t, 3H), 1.34 (t, 3H), 4.22-4.27 (q, 2H), 4.45-4.50 (q, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.98 (s, 1H).

[0591] LC-MS : m/z 325.1 (M+H), 327 (M+2).

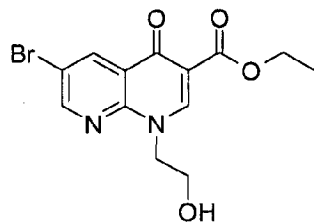
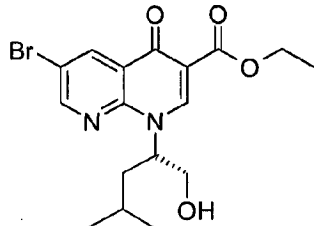
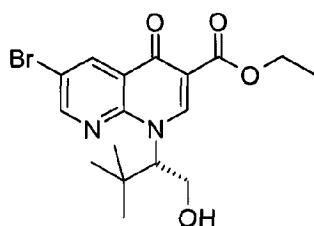
[0592] 中间体 16-19

[0593] 根据针对中间体 15 所述的方法从所示原料制备以下中间体。

[0594]

中间体	化合物	数据	原料
16	6-溴-1-环丙基-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.04 – 1.08 (m, 2H), 1.12 – 1.14 (m, 2H), 1.27 – 1.30 (t, 3H), 3.67 – 3.70 (m, 1H), 4.21 – 4.27 (q, 2H), 8.60 (s, 1H), 9.01 (s, 1H). LC-MS : m/z 337.1 (M+H)	中间体 14 和环丙胺

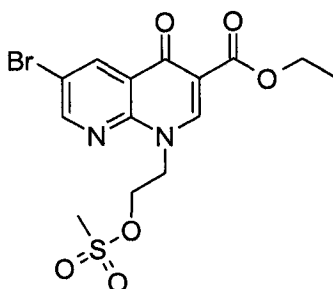
[0595]

17	6-溴-1-(2-羟基乙基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.29 – 1.38 (t, 3H), 4.17 – 4.24 (t, 2H), 4.25 – 4.27 (q, 2H), 4.54 – 4.56 (t, 2H), 4.82 (br s, 1H), 8.19 – 8.22 (br s, 1H), 8.71 – 8.73 (s, 2H). LC-MS : m/z 341.1 (M+H)	中间体 14 和 2-羟基乙胺
18	6-溴-1-[(2S)-1-羟基-4-甲基戊-2-基]-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0.86 (d, 6H), 1.27-1.36 (m, 3H), 1.39 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 3.67 (m, 2H), 4.24 (q, 2H), 5.10 (s, 1H), 5.86 (br, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.97 (s, 1H). LC-MS : m/z 399 (M+2)	中间体 14 和 (S)-亮氨酸
19	6-溴-1-[(2S)-1-羟基-3,3-二甲基丁-2-基]-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.02 (s, 9H), 1.27-1.30 (t, 3H), 3.99-4.02 (q, 2H), 4.25-4.29 (m, 2H), 4.99-5.02 (t, 1H), 5.69-5.72 (q, 1H), 8.68-8.76 (d, 2H), 8.97-8.98 (d, 1H). LC-MS : m/z 399.2 (M+2)	中间体 14 和 (2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁-1-醇

[0596] 中间体 20

[0597] 6-溴-1-{2-[(甲磺酰基)氧基]乙基}-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯

[0598]

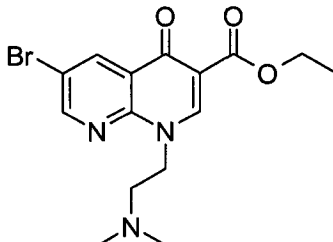


[0599] 将 6-溴-1-(2-羟乙基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 (中间体 17, 800mg, 2.34mmol) 和三乙胺 (473mg, 4.69mmol) 在二氯甲烷 (50mL) 中的溶液冷却至 0℃, 逐滴添加甲磺酰氯 (400mg, 3.50mmol)。将混合物在室温下搅拌 3 小时。用水洗涤该反应混合物, 有机层经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩以提供 700mg (71%) 的 6-溴-1-{2-[(甲磺酰基)氧基]乙基}-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯, 在没有进一步纯化的情况下, 将其用于下一步骤。

[0600] 中间体 21

[0601] 6-溴-1-[2-(二甲氨基)乙基]-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯

[0602]



[0603] 用 N, N-二甲基乙-1,2-二胺气体吹扫 6-溴-1-{2-[(甲磺酰基)氧基]乙基}-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 (中间体 20, 700mg, 1.67mmol) 在二氯甲烷中的溶液, 直到原料消失。用水洗涤该反应混合物, 有机层经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩以提供 6-溴-1-[2-(二甲氨基)乙基]-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 (300mg, 49%)。

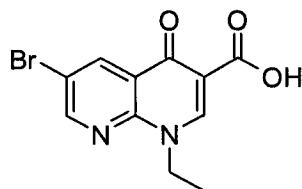
[0604] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1.29 (t, 3H), 2.19 (s, 6H), 2.62 (t, 2H), 4.25 (q, 2H), 4.53 (t, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.95 (s, 1H).

[0605] LC-MS :m/z 370 (M+2).

[0606] 中间体 22

[0607] 6-溴-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸

[0608]



[0609] 向 6-溴-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 (中间体 15, 470mg, 1.44mmol) 溶解于乙醇 (30mL) 中的溶液中添加 10% 氢氧化钾 (2.9mL, 2.89mmol), 并将混合物加热至 175°C, 保持 1 小时。将溶剂减压蒸发至残余物。将水 (20mL) 加入该残余物, 用稀盐酸 (2N) 将 pH 调整至 3 以提供固体沉淀物, 过滤并干燥该固体沉淀物以提供 340mg (80%) 的 6-溴-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸。

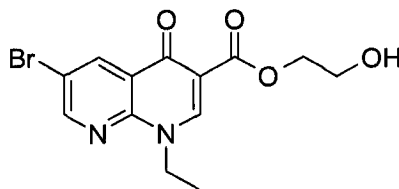
[0610] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 1.41 (t, 3H), 4.66 (q, 2H), 8.84 (d, 1H), 9.17 (d, 1H), 9.26 (s, 1H), 14.42 (s, 1H).

[0611] 质谱 (APCI+ve 扫描): m/z 299 (M+2H)。

[0612] 中间体 23

[0613] 6-溴-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸 2-羟基乙酯

[0614]



[0615] 将 6-溴-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸 (中间体 22, 1.7g, 5.72mmol)、乙-1,2-二醇 (1.91g, 34.34mmol) 和三苯基膦 (9.0g, 34.34mmol) 溶解于四氢呋喃 (100mL) 中。逐滴添加偶氮二羧酸二乙酯 (DEAD) (4.97g, 28.61mmol), 并在室温下将混合物搅拌 16 小时。减压浓缩该混合物, 添加水 (100mL)。用乙酸乙酯 (2×100mL) 萃取含水混合物, 合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩以提供粗制化合物。使用乙酸乙酯/石油醚: 1 : 1 到 100 : 0 的洗脱梯度在硅胶 (100-200 目) 上通过快速柱层析法来纯化粗制化合物, 以提供 1.6g (82%) 的 6-溴-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸 2-羟基乙酯。

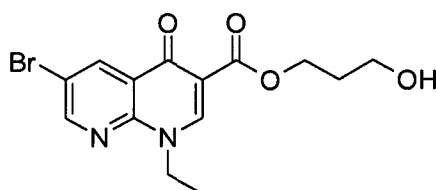
[0616] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.53 (t, 3H), 3.56 (t, 1H), 3.94 (t, 2H), 4.49 (m, 4H), 8.64 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.88 (s, 1H).

[0617] 质谱 (APCI+ve 扫描): m/z 342 (M+2H)。

[0618] 中间体 24

[0619] 6-溴-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸 3-羟基丙酯

[0620]



[0621] 将 6-溴-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸 (2.0g, 6.73mmol)、丙-1,3-二醇 (中间体 22, 2.047g, 26.93mmol) 和三苯基膦 (7.058g, 26.93mmol) 溶解于四

氢呋喃 (80mL) 中。添加偶氮二甲酸二乙酯 (DEAD) (3.51g, 20.02mmol), 并在室温下将混合物搅拌 16 小时。减压蒸发溶剂, 向残余物添加水 (100mL)。用乙酸乙酯 (2×100mL) 萃取含水混合物, 合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩以提供粗制化合物。在硅胶 (100-200 目) 上通过快速柱层析法来纯化粗制化合物, 用 50% 乙酸乙酯 / 石油醚至 100% 乙酸乙酯的梯度洗脱产物, 以提供 1.8g (80%) 的 6-溴-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸 3-羟基丙酯。

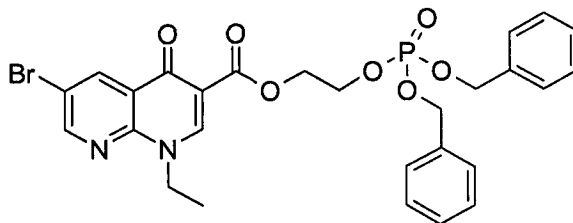
[0622] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1.39 (t, 3H), 1.86 (q, 2H), 3.59 (m, 2H), 4.27 (q, 2H), 4.52 (q, 2H), 4.58 (m, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 9.00 (s, 1H).

[0623] 质谱 (APCI+ve 扫描): m/z 356 (M+2H)。

[0624] 中间体 25

[0625] 6-溴-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸 2-[[双(苄氧基)磷酰基]氧基]乙酯

[0626]



[0627] 将 6-溴-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸 2-羟基乙酯 (中间体 23, 100mg, 0.29mmol)、磷酸氢二苄酯 (65mg, 0.23mmol) 和三苯基膦 (192mg, 0.733mmol) 溶解于四氢呋喃 (15mL) 中。逐滴添加偶氮二甲酸二异丙酯 [DIAD] (106mg, 0.52mmol), 并在室温下将混合物搅拌 4 小时。减压浓缩反应混合物, 并添加水 (100mL)。用乙酸乙酯 (2×100mL) 萃取含水混合物, 合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩以提供粗制化合物。在硅胶 (10-50% 乙酸乙酯 / 石油醚) 上通过快速柱层析法来纯化粗制化合物, 以提供 60mg (40%) 的 6-溴-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸 2-[[双(苄氧基)磷酰基]氧基]乙酯。

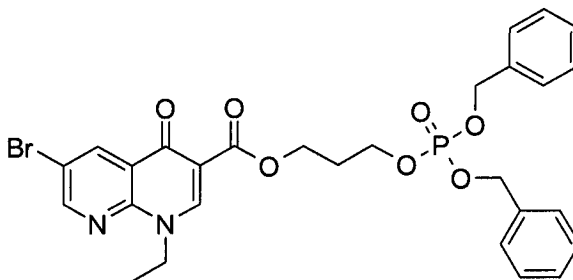
[0628] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1.36 (t, 3H), 4.04 (m, 1H), 4.2-4.44 (m, 5H), 5.02 (m, 4H), 7.28 (m, 10H), 8.59 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.99 (s, 1H)

[0629] LC-MS: m/z 601 (M+H)。

[0630] 中间体 26

[0631] 6-溴-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸 3-[[双(苄氧基)磷酰基]氧基]丙酯

[0632]



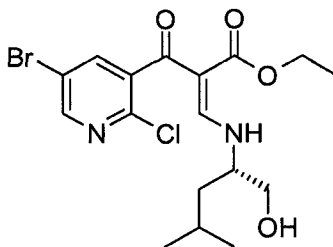
[0633] 将 6-溴-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸 3-羟基丙酯 (中间体 24, 100mg, 0.28mmol)、磷酸氢二苄酯 (124mg, 0.44mmol) 和三苯基膦 (367mg, 1.4mmol) 溶解于四氢呋喃 (15mL) 中。添加偶氮二甲酸二异丙酯 [DIAD] (281mg, 1.40mmol), 并在室温下将混合物搅拌 4 小时。减压浓缩反应混合物, 并添加水 (100mL)。用乙酸乙酯 (2×100mL) 萃取含水混合物, 合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩以提供粗制化合物。在硅胶 (0-50% 乙酸乙酯 / 石油醚) 上通过快速柱层析法来纯化粗制化合物, 以提供 80mg (47%) 的 6-溴-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸 3-[[双(苄氧基)磷酰基]氧基]丙酯。

[0634] NMR(CHCl₃): δ 1.44 (t, 3H), 2.08 (q, 2H), 4.21 (q, 2H), 4.41 (m, 4H), 5.02 (m, 2H), 7.27 (m, 10H), 8.81 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.92 (s, 1H).

[0635] 中间体 27

[0636] (2Z)-2-[(5-溴-2-氯吡啶-3-基)羰基]-3-[[(2S)-1-羟基-4-甲基戊-2-基]氨基]丙-2-烯酸乙酯

[0637]



[0638] 将粗制的 (2Z)-2-[(5-溴-2-氯吡啶-3-基)羰基]-3-乙氧基丙-2-烯酸乙酯 (中间体 13, 3.2g) 溶解于二氯甲烷 (30mL) 中, 并添加 (2S)-2-氨基-4-甲基戊-1-醇 (2.17g, 14.7mmol)。在室温下将混合物搅拌 30 分钟。将二氯甲烷 (70mL) 加入反应混合物, 并用水 (2×100mL) 洗涤混合物。有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩以提供稠物质, 通过快速柱层析法来纯化该稠物质。用 20% 乙酸乙酯 / 石油醚的梯度洗脱产物, 以提供无色稠物质: 2.5g (80%) (2Z)-2-[(5-溴-2-氯吡啶-3-基)羰基]-3-[[(2S)-1-羟基-4-甲基戊-2-基]氨基]丙-2-烯酸乙酯。

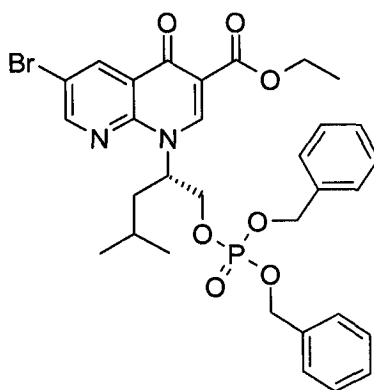
[0639] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 1.11 (s, 6H), 1.31 (d, 1H), 1.44 (d, 1H), 1.59 (d, 1H), 1.75 (t, 3H), 2.18 (d, 1H), 3.58 (d, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.82 (d, 1H), 4.02 (q, 2H), 7.64 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 10.98 (d, 1H).

[0640] 质谱 (APCI+ve 扫描): m/z 435 (M+2)。

[0641] 中间体 28

[0642] 1-[(2S)-1-[[双(苄氧基)磷酰基]氧基]-4-甲基戊-2-基]-6-溴-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯

[0643]



[0644] 将 (2Z)-2-[(5-溴-2-氯吡啶-3-基)羰基]-3-[(2S)-1-羟基-4-甲基戊-2-基]氨基}丙-2-烯酸乙酯 (中间体 27, 415mg, 0.95mmol) 和三苯基膦 (409mg, 1.47mmol) 溶解于四氢呋喃 (30mL) 中。添加偶氮二甲酸二异丙酯 [DIAD] (0.4g, 2.35mmol), 室温下搅拌混合物 1 小时。添加第二部分三苯基膦 (625mg) 和偶氮二甲酸二异丙酯 [DIAD] (0.4mL), 并在室温下将混合物再搅拌 5 小时。减压浓缩反应混合物以提供粗制化合物。在硅胶 (10-30% 乙酸乙酯 / 石油醚) 上通过快速柱层析法纯化粗制化合物以提供 700mg (60%) 液体状的 1-[(2S)-1-[[双(苄氧基)磷酰基]氧基]-4-甲基戊-2-基]-6-溴-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯。

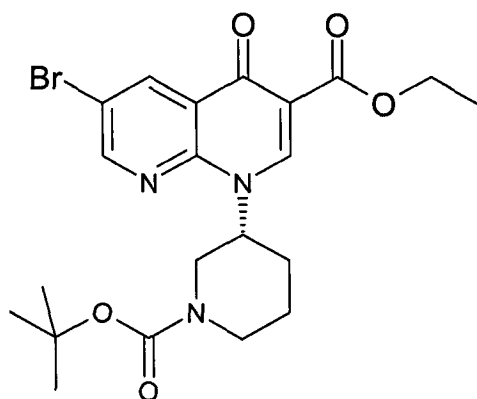
[0645] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0.94 (d, 6H), 1.24 (t, 3H), 1.38 (d, 1H), 1.66 (d, 1H), 1.88 (d, 1H), 4.22 (q, 2H), 4.48 (2s, 2H), 4.85 (d, 4H), 6.01 (d, 1H), 7.15-7.41 (m, 10H), 8.62 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.97 (s, 1H).

[0646] LC-MS :m/z 659 (M+H).

[0647] 中间体 29

[0648] (R)-6-溴-1-(1-(叔丁氧羰基)哌啶-3-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯

[0649]



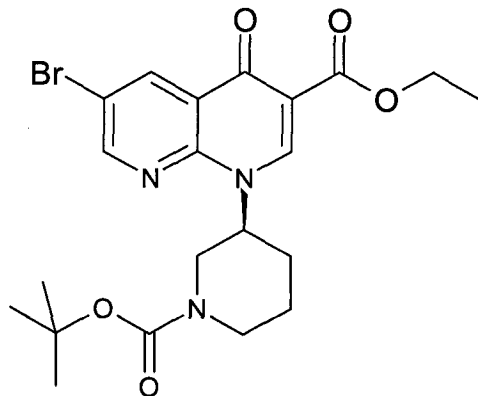
[0650] 将 2-(5-溴-2-氟烟酰基)-3-(二甲氨基)丙烯酸乙酯 (中间体 3, 2.0g, 5.79mmol)、(R)-3-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯 ((1.160g, 5.79mmol, CNH technologies) 以及碳酸钾 (2.042g, 7.38mmol, Aldrich) 在 THF (10.0mL) 中混合。将反应物在 60℃ 下加热 2 小时。2 小时之后, 添加 DMF (5.0mL)。将反应物在 90℃ 下加热 14 小时。将反应混合物冷却至 0℃, 并缓慢添加 1N HCl, 直到 pH 为约 4。过滤所得沉淀物, 用水洗涤并干燥过夜以产出淡黄色固体 (2.10g, 75%)。

[0651] $C_{21}H_{26}BrN_3O_5$ 的 MS (ES) $(M+H)^+$:481。

[0652] 中间体 30

[0653] (S)-6-溴-1-(1-(叔丁氧羰基)哌啶-3-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯

[0654]



[0655] 将 2-(5-溴-2-氟烟酰基)-3-(二甲氨基)丙烯酸乙酯 (中间体 3, 2.0g, 5.79mmol)、(S)-3-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (1.160g, 5.79mmol) 以及碳酸钾 (2.042g, 7.38mmol) 在 DMF (10.0mL) 中混合。将反应混合物在 90℃ 下加入 2 小时。将反应混合物冷却至 0℃, 并缓慢添加 1N HCl, 直到 pH 为 5。通过过滤, 收集所得沉淀物, 用水洗涤并干燥过夜以产出淡黄色固体 (2.10g, 75%)。

[0656] $C_{21}H_{26}BrN_3O_5$ 的 MS (ES) $(M+H)^+$:481。

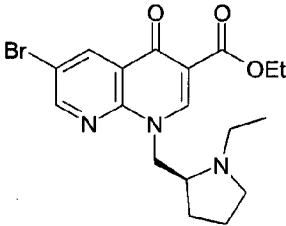
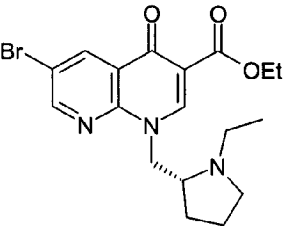
[0657] 中间体 31-32

[0658] 根据针对中间体 30 所述的方法从所示原料 (SM) 制备以下中间体。

[0659]

中 间 体	化合物	数据	原料

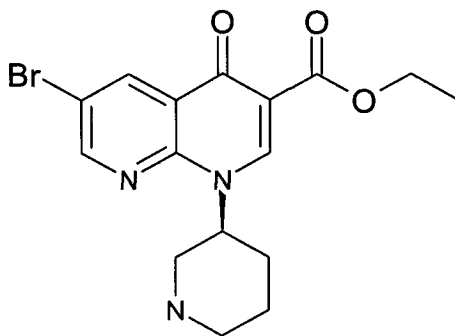
[0660]

31	(S)-6-溴-1-((1-乙基吡咯烷-2-基)甲基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 	$C_{18}H_{22}BrN_3O_3$ 的 MS(ES)(M+H)⁺: 409 ¹H NMR (300 MHz) δ ppm 8.97 (s, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 4.41 (d, $J=5.27$ Hz, 2 H), 4.25 (q, $J=7.28$ Hz, 2 H), 3.06 (t, $J=6.78$ Hz, 1 H), 2.81 - 2.98 (m, 2 H), 2.07 - 2.28 (m, 3 H), 1.70 - 1.85 (m, 1 H), 1.52 - 1.67 (m, 2 H), 1.44 (ddd, $J=7.72, 4.14,$ 3.96 Hz, 1 H), 1.28 (t, $J=7.16$ Hz, 3 H), 0.89 (t, $J=7.16$ Hz, 3 H).	中间体 3 和 (S)-(1-乙基 吡咯烷-2- 基)六亚甲 基四胺
32	(R)-6-溴-1-((1-乙基吡咯烷-2-基)甲基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 	$C_{18}H_{22}BrN_3O_3$ 的 MS(ES)(M+H)⁺: 409 ¹H NMR (300 MHz) δ ppm 8.98 (s, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 4.42 (br. s., 2 H), 4.25 (q, $J=7.03$ Hz, 2 H), 3.07 (br. s., 1 H), 2.21 (br. s., 2 H), 1.78 (d, $J=9.80$ Hz, 1 H), 1.39 - 1.70 (m, 3 H), 1.28 (t, $J=7.16$ Hz, 3 H), 0.83 - 0.99 (m, 3 H)	中间体 3 和 (R)-(1-乙 基吡咯烷 -2-基)六亚 甲基四胺

[0661] 中间体 33

[0662] (S)-6-溴-4-氧代-1-(1-(叔丁氧羰基)哌啶-3-基)-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯

[0663]



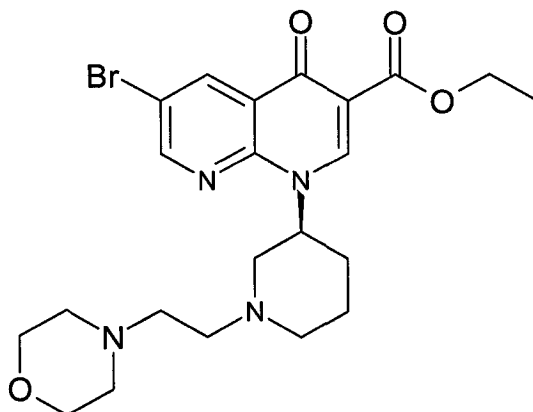
[0664] 将 (S)-6-溴-1-(1-(叔丁氧羰基)哌啶-3-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮

杂萘-3-甲酸乙酯(中间体 30, 10.847g, 22.58mmol)溶于二氯甲烷(10mL)中,并添加 HCl 4M 在二噁烷(113mL, 451.63mmol)中的溶液,同时在室温下搅拌 1 小时。真空下移除溶剂,将残余物与 DCM、醚和 EtOAc 一起研磨,以提供黄色固体状的所需产物。回收 (S)-6-溴-4-氧代-1-(哌啶-3-基)-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(8.50g, 90%)的盐酸盐。 $C_{16}H_{18}BrN_3O_3 \cdot [HCl]$ 的 MS (ES) (M+H)⁺:381。

[0665] 中间体 34

[0666] (S)-6-溴-1-(1-(2-吗啉代乙基)哌啶-3-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯

[0667]



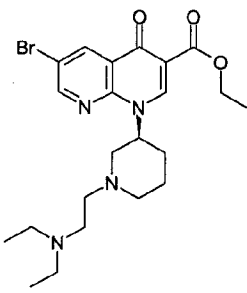
[0668] 将 (S)-6-溴-4-氧代-1-(哌啶-3-基)-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯盐酸盐(中间体 33, 0.400g, 0.96mmol) 和 K_2CO_3 (0.663g, 4.80mmol) 溶于乙腈(3mL)中,并添加 4-(2-溴乙基)吗啉盐酸盐(0.221g, 0.96mmol)。将反应混合物在微波中加热至 120℃,保持 30 分钟。将反应混合物冷却至室温,过滤,并用 EtOAc 洗涤无机物两次。真空下移除溶剂。回收棕褐色固体状的 (S)-6-溴-1-(1-(2-吗啉代乙基)哌啶-3-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(0.420g, 89%),并在没有进一步纯化的情况下,继续使用该棕褐色固体。

[0669] $C_{22}H_{29}BrN_4O_4$ 的 MS (ES) (M+H)⁺:494。

[0670] 中间体 35

[0671] 根据针对中间体 34 所述的方法从所示原料(SM)制备以下中间体。

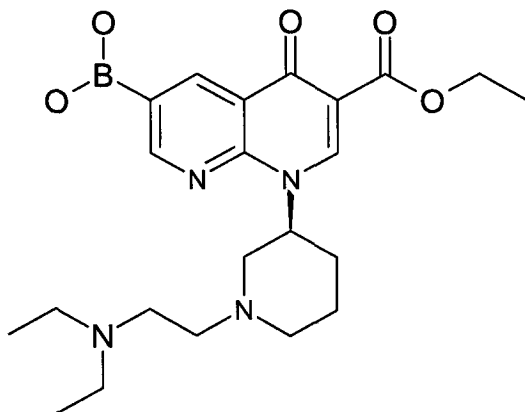
[0672]

中间体	化合物	数据	原料
35	(S)-6-溴-1-(1-(2-(二乙基氨基)乙基)哌啶-3-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 	$C_{22}H_{31}BrN_4O_3$ 的 MS(ES)(M+H)⁺: 480.	2-氯代-N,N-二乙基乙胺盐酸盐和中间体 33

[0673] 中间体 36

[0674] (S)-8-(1-(2-(二乙基氨基)乙基)哌啶-3-基)-6-(乙氧羰基)-5-氧代-5,8-二氢-1,8-二氮杂萘-3-基硼酸

[0675]



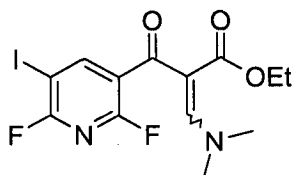
[0676] 将 (S)-6-溴-1-(1-(2-(二乙基氨基)乙基)哌啶-3-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 (中间体 35, 2.7g, 5.63mmol) 和 $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.395g, 0.56mmol) 混合并悬浮在 1,4-二噁烷 (50mL) 中。使浆液脱气, 用氮气吹扫, 然后缓和地加热至 75°C, 保持 20 分钟。然后, 将一次 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷) (4.29g, 16.90mmol) 加入, 并将温度升高至 100°C。加热一小时后, 依次添加三乙胺 (0.784mL, 5.63mmol) 和乙酸钾 (1.658g, 16.90mmol)。将反应混合物搅拌回流过夜。将反应混合物冷却至室温并通过 C 盐过滤。在真空下移除溶剂, 并通过 ISCO DCM/甲醇 0-20% 梯度纯化残余物。回收褐色固体状的 (S)-8-(1-(2-(二乙基氨基)乙基)哌啶-3-基)-6-(乙氧羰基)-5-氧代-5,8-二氢-1,8-二氮杂萘-3-基硼酸 (2.0g, 80%)。

[0677] $C_{22}H_{33}BN_4O_5$ 的 MS(ES) (M+H)⁺: 445。

[0678] 中间体 37

[0679] 2-(2,6-二氟-5-碘烟酰基)-3-(二甲氨基)丙烯酸乙酯

[0680]



[0681] 将 2,6-二氟-5-碘烟酸 (21g, 73.69mmol, 专利 WO 2009/089263) 悬浮在甲苯 (100mL) 中。添加亚硫酸氯 (26.9mL, 368.44mmol) 和 1mL DMF, 将混合物加热回流 1 小时。将反应混合物真空浓缩。所得残余物溶于 10mL THF 中, 添加三乙胺 (15.41mL, 110.53mmol), 然后逐滴添加 3-(二甲氨基)丙烯酸乙酯 (10.55mL, 73.69mmol)。将反应混合物搅拌回流 1 小时。将反应混合物冷却至室温, 并使其在水 (50mL) 和乙酸乙酯 (50mL) 之间分层。用乙酸乙酯 (2×50mL) 萃取水层, 用 1N HCl (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤有机层, 用硫酸钠干燥, 并真空浓缩。通过 ISCO 使用 EtOAc/己烷 10 至 100% 梯度进行纯化, 回收浅粉红色固体状的 2-(2,6-二氟-5-碘烟酰基)-3-(二甲氨基)丙烯酸乙酯 (14.4g, 35.1mmol, 47.6%)。

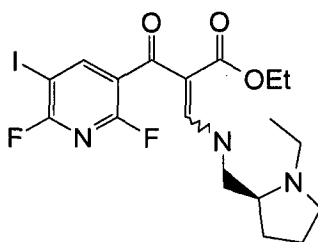
[0682] $C_{13}H_{13}F_2IN_2O_3$ 的 MS (ES) $(M+H)^+$: 411。

[0683] 1H NMR δ □ ppm 8.47 (t, $J = 8.29Hz$, 1H), 7.88 (s, 1H), 3.93 (q, $J = 7.28Hz$, 2H), 3.36 (br. s., 3H), 2.81 (br. s., 3H), 0.96 (t, $J = 7.16Hz$, 3H)。

[0684] 中间体 38

[0685] (S)-2-(2,6-二氟-5-碘烟酰基)-3-((1-乙基吡咯烷-2-基)甲氨基)丙烯酸乙酯

[0686]



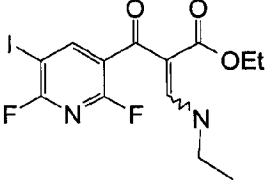
[0687] 将 2-(2,6-二氟-5-碘烟酰基)-3-(二甲氨基)丙烯酸乙酯 (中间体 37, 0.500g, 1.10mmol) 溶于 THF (40mL) 中, 并冷却至 0℃, 保持 10 分钟, 然后添加 (S)-(1-乙基吡咯烷-2-基)甲胺 (0.153mL, 1.10mmol), 并在室温下搅拌 2 分钟。用 EtOAc 稀释的饱和 NH_4Cl 来将反应混合物淬灭, 并分离, 干燥, 移除溶剂。通过 DCM/甲醇在 ISCO 上的 0-5% 梯度来纯化残余物, 提供红色油状的 2-(2,6-二氟-5-碘烟酰基)-3-((1-乙基吡咯烷-2-基)甲氨基)丙烯酸 (S)-乙酯 (0.360g, 67%)。

[0688] $C_{18}H_{22}F_2IN_3O_3$ 的 MS (ES) $(M+H)^+$: 494。

[0689] 中间体 39

[0690] 根据针对中间体 38 所述的方法从所示原料 (SM) 制备以下中间体。

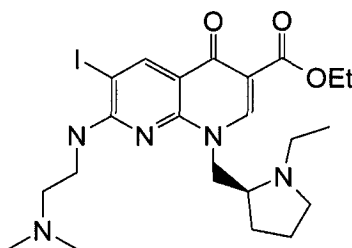
[0691]

中间体	化合物	数据	原料
39	2-(2,6-二氟-5-碘烟酰基)-3-(乙氨基)丙烯酸乙酯 	$C_{13}H_{13}F_2IN_2O_3$ 的 MS(ES)(M+H) ⁺ : 411,	中间体 37 和乙胺

[0692] 中间体 40

[0693] (S)-7-(2-(二甲氨基)乙氨基)-1-((1-乙基吡咯烷-2-基)甲基)-6-碘-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯

[0694]



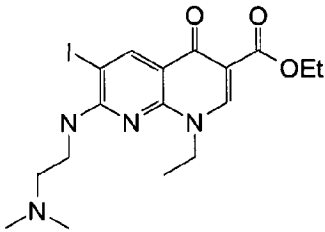
[0695] 将 (S)-2-(2,6-二氟-5-碘烟酰基)-3-((1-乙基吡咯烷-2-基)甲氨基)丙烯酸乙酯 (中间体 38, 0.360g, 0.73mmol) 溶于 DMF (5mL) 中, 添加 K_2CO_3 (0.303g, 2.19mmol) 并将反应混合物加热至 90℃, 保持 15 分钟。将反应混合物冷却至室温, 添加 N¹, N¹-二甲基乙-1,2-二胺 (0.080mL, 0.73mmol) 并搅拌 15 分钟。用水使反应混合物淬灭, 并用 EtOAc 萃取 3 次。用盐水将合并的有机物洗涤 2 次, 经 Mg_2SO_4 干燥, 并移除溶剂。在没有纯化的情况下, 继续使用粗产物。

[0696] $C_{22}H_{32}IN_5O_3$ 的 MS(ES) (M+H)⁺: 542。

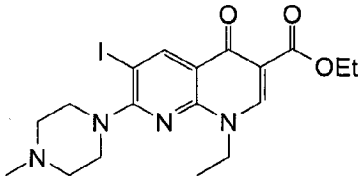
[0697] 中间体 41-42

[0698] 根据针对中间体 40 所述的方法从所示原料 (SM) 制备以下中间体。

[0699]

中间体	化合物	数据	原料
41	7-(2-(二甲氨基)乙氨基)-1-乙基-6-碘代-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 	$C_{17}H_{23}IN_4O_3$ 的 $MS(ES)(M+H)^+$: 459,	中间体 39 和 N1,N1-二甲基乙-1,2-二胺

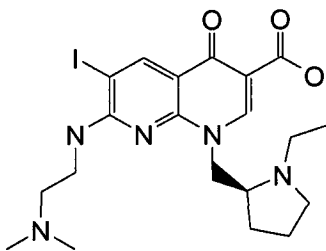
[0700]

42	1-乙基-6-碘代-7-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 	$C_{18}H_{23}IN_4O_3$ 的 $MS(ES)(M+H)^+$: 471,	中间体 39 和 1-甲基哌嗪
----	---	---	--------------------

[0701] 中间体 43

[0702] (S)-7-(2-(二甲氨基)乙氨基)-1-((1-乙基吡咯烷-2-基)甲基)-6-碘代-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸

[0703]



[0704] 然后,将 (S)-7-(2-(二甲氨基)乙氨基)-1-((1-乙基吡咯烷-2-基)甲基)-6-碘代-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 (中间体 40) 溶于甲醇 (2mL) 和 THF (5mL) 中,添加 1ml 2N LiOH,在室温下搅拌 30 分钟。在真空下移除溶剂以提供浅褐色固体材料状的 (S)-7-(2-(二甲氨基)乙氨基)-1-((1-乙基吡咯烷-2-基)甲基)-6-碘代-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸,在没有进一步纯化的情况下,将继续使用该浅褐色固体材料。

[0705] $C_{20}H_{28}IN_5O_3$ 的 $MS(ES)(M+H)^+$: 514。

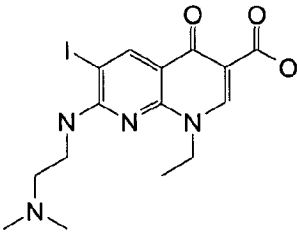
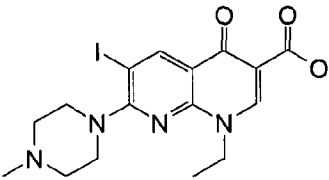
[0706] 中间体 44-45

[0707] 根据针对中间体 43 所述的方法从所示原料 (SM) 制备以下中间体。

[0708]

实施例	化合物	数据	原料
-----	-----	----	----

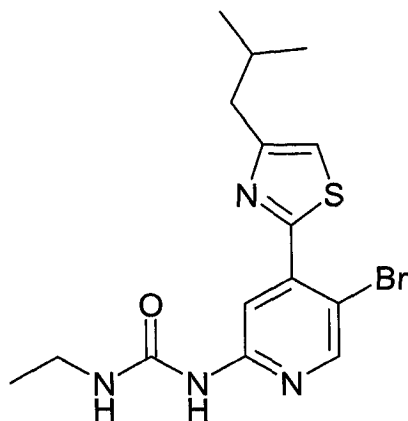
[0709]

44	7-(2-(二甲氨基)乙氨基)-1-乙基-6-碘代-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸 	$C_{15}H_{19}IN_4O_3$ 的 MS(ES)(M+H) ⁺ : 431,	中间体 41
45	1-乙基-6-碘代-7-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸 	$C_{16}H_{19}IN_4O_3$ 的 MS(ES)(M+H) ⁺ : 443,	中间体 42

[0710] 中间体 46

[0711] 1-(5-溴-4-(4-异丁基噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙基脲

[0712]



[0713] 在 100mL 圆底烧瓶中, 将 5-溴-2-(3-乙基脲基)吡啶-4-硫代甲酰胺 (中间体 6, 0.95g, 3.13mmol) 和 1-溴-4-甲基戊-2-酮 (0.561g, 3.13mmol, Chem. Pharm. Bull., 2001, 49(8), 988-998) 混合于 EtOH(10mL) 中, 提供黄色悬浮液。将反应混合物加热到 80℃, 保持 3 小时。将反应混合物冷却至室温, 并减压浓缩。添加 ACN, 使残余固体与 ACN(3x) 共沸。在没有纯化的情况下, 继续使用 1.02g 所得粗制物质。

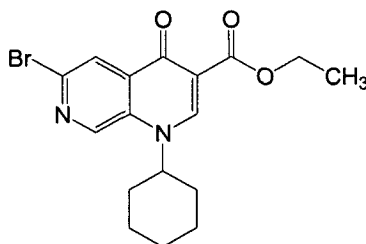
[0714] $C_{14}H_{15}BrN_4OS$ 的 LC/MS (ES^+) [$(M+H)^+$]: 383, 385。

[0715] 1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO): 0.94 (d, 6H), 1.08 (t, 3H), 2.07 (m, 1H), 2.68 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 9.30 (s, 1H)。

[0716] 中间体 47

[0717] 6-溴-1-环己基-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸乙酯

[0718]



[0719] 向 2-(2-溴-5-氟异烟酰基)-3-(二甲氨基)丙烯酸乙酯 (中间体 66, 1.14g, 3.29mmol, 1 当量) 在 DMF (6.5mL) 中的溶液中添加环己胺 (592mg, 3.29mmol, 1 当量)。在 70℃ 下将反应混合物搅拌 30 分钟。添加碳酸钾 (1.36g, 9.86mmol, 3 当量), 并在 70℃ 下搅拌 2 小时。将反应混合物冷却至室温, 并用水 (2mL) 淬灭。添加 1N HCl, 直到达到 pH 4-5。用水和己烷洗涤沉淀物, 干燥以提供 6-溴-1-环己基-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 (1.15g, 92%)。

[0720] $C_{17}H_{19}BrN_2O_3$ 的计算值

[0721] NMR (d_6 -DMSO) δ 9.32 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 4.85-4.80 (m, 1H), 4.29-4.22 (m, 2H), 2.08-2.03 (m, 2H), 1.87-1.45 (m, 8H), 1.29 (t, 3H)。

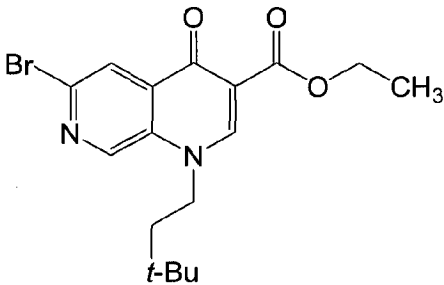
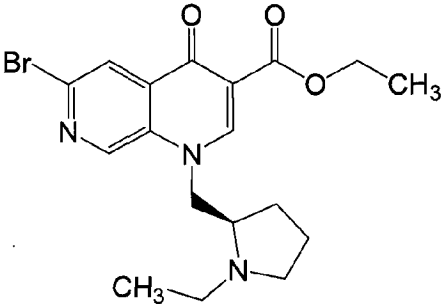
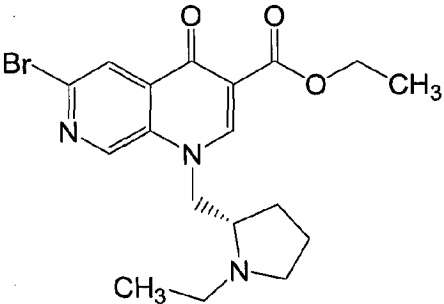
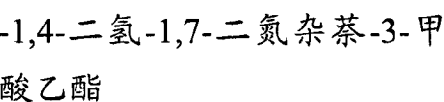
[0722] 中间体 48-55

[0723] 根据针对中间体 47 所述的方法从所示原料制备以下中间体。

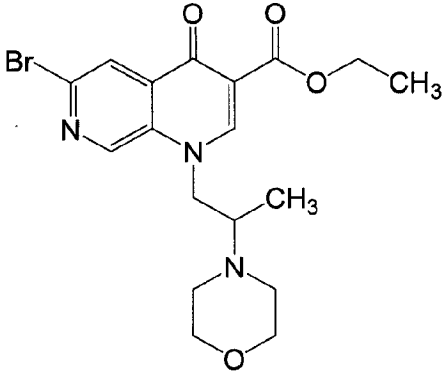
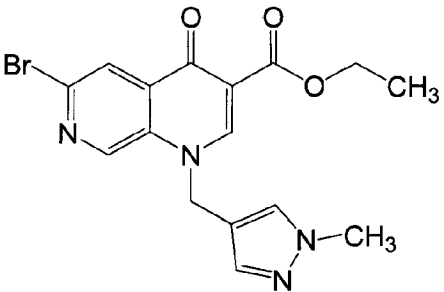
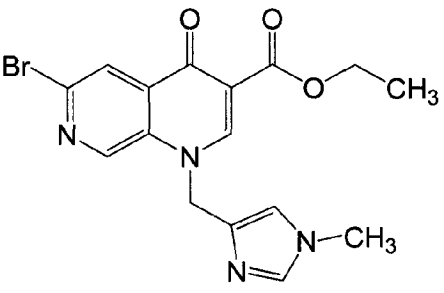
[0724]

中间体	化合物	数据	原料
48	6-溴-1-(3,3-二甲基丁基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-	$C_{17}H_{21}BrN_2O_3$ [$M + H$] $^+$ 的计算值: 383.08。	中间体 66 和 3,3-二甲

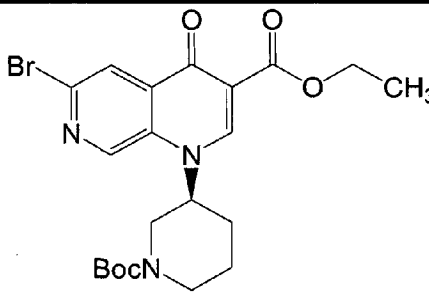
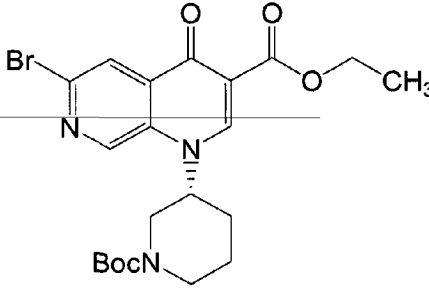
[0725]

	甲酸乙酯 		基丁-1-胺
49	(R)-6-溴-1-((1-乙基吡咯烷-2-基)甲基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 	$C_{18}H_{22}BrN_3O_3$ $[M + H]^+$ 的计算值: 410.01。 1H NMR (d_6 -DMSO) δ 9.21 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 5.17-5.09 (m, 1H), 4.94-4.87 (m, 1H), 4.29-4.22 (m, 2H), 4.03-3.94 (m, 1H), 3.70-3.59 (m, 1H), 3.26-3.12 (m, 4H), 2.13-1.76 (m, 5H), 1.30 (t, 3H), 1.21 (t, 3H)	中间体 66 和 (R)-(1-乙基吡咯烷-2-基)甲胺
50	(S)-6-溴-1-((1-乙基吡咯烷-2-基)甲基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 	$C_{18}H_{22}BrN_3O_3$ $[M + H]^+$ 的计算值: 409.98。 1H NMR (d_6 -DMSO) δ 9.21 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 5.17-5.09 (m, 1H), 4.94-4.87 (m, 1H), 4.29-4.22 (m, 2H), 4.03-3.94 (m, 1H), 3.70-3.59 (m, 1H), 3.26-3.12 (m, 4H), 2.13-1.76 (m, 5H), 1.30 (t, 3H), 1.21 (t, 3H)	中间体 66 和 (S)-(1-乙基吡咯烷-2-基)甲胺
51	6-溴-1-(2-吗啉代丙基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 	$C_{18}H_{22}BrN_3O_4$ $[M + H]^+$ 的计算值: 426.00。	中间体 66 和 2-吗啉代丙-1-胺

[0726]

		$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 9.19 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 4.54-4.48 (m, 1H), 4.33-4.19 (m, 3H), 3.48-3.37 (m, 3H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.75-2.68 (m, 2H), 2.20-2.14 (m, 2H), 1.28 (t, 3H), 1.05 (d, 3H)	
52	6-溴-1-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 	$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{O}_3$ 的计算值 $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 9.18 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.29-4.22 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 1.29 (t, 3H)	中间体 66 和 (1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲胺
53	6-溴-1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 	$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 的计算值: 392.98。 $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 9.29 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.29-4.22 (m, 2H), 3.6 (s, 3H), 1.29 (t, 3H)	中间体 66 和 (1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲胺
54	(S)-6-溴-1-(1-(叔丁氧羰基)哌啶-3-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸乙酯	$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{BrN}_3\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 的计算值: 482.02	中间体 66 和 (S)-3-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯

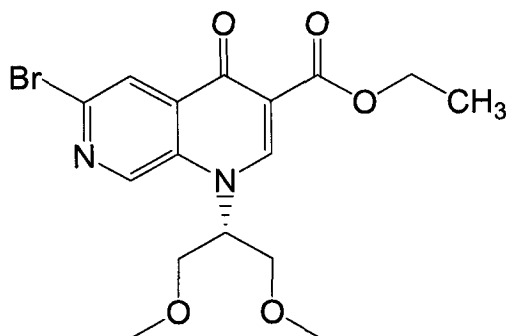
[0727]

			
55	(R)-6-溴-1-(1-(叔丁氧羰基)吡啶-3-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 	$C_{21}H_{26}BrN_3O_5$ $[M + H]^+$ 的计算值: 482.04	中间体 66 和(R)-3-氨基吡啶-1-甲酸叔丁酯

[0728] 中间体 56

[0729] 6-溴-1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸乙酯

[0730]



[0731] 向 2-(2-溴-5-氟异烟酰基)-3-(二甲氨基)丙烯酸乙酯 (中间体 65, 1g, 2.9mmol, 1 当量) 在 THF (7mL) 中的溶液中添加 1,3-二甲氧基丙-2-胺 (451mL, 2.9mmol, 1 当量)。在 60℃ 下将该反应混合物搅拌 1 小时。减压浓缩反应混合物并再悬浮于 DMF (7mL) 中。添加碳酸钾 (1.2g, 8.69mmol, 3 当量), 在 70℃ 下将反应混合物搅拌 3 小时。将反应混合物冷却至室温, 并用水淬灭。添加 1N HCl, 直到达到 pH 4-5。用水和己烷洗涤沉淀物, 干燥以提供固体状的 6-溴-1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 (963mg, 83%)。

[0732] $C_{16}H_{19}BrN_2O_5$ 的计算值。

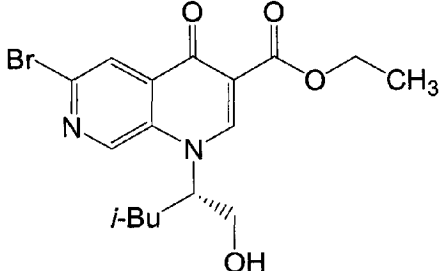
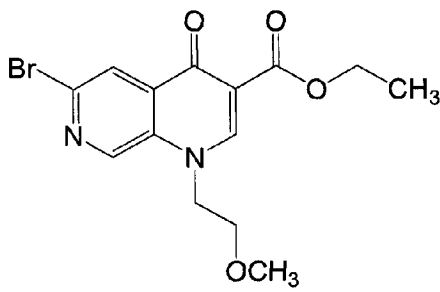
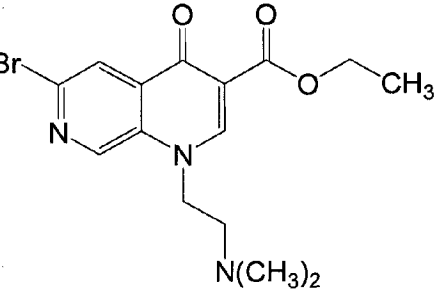
[0733] NMR (d_6 -DMSO) δ 9.33 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 5.52-5.42 (m, 1H),

4. 28-4. 21 (m, 2H), 3. 91-3. 79 (m, 4H), 3. 26 (s, 6H), 1. 29 (t, 3H).

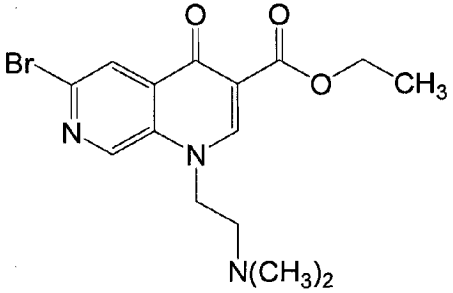
[0734] 中间体 57-59

[0735] 根据针对中间体 56 所述的方法从所示原料制备以下中间体。

[0736]

中间体	化合物	数据	原料
57	(S)-6-溴-1-(1-羟基-4-甲基戊-2-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 	$C_{17}H_{21}BrN_2O_4$ $[M + H]^+$ 的计算值: 398.88. 1H NMR (d_6 -DMSO) δ 9.40 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 5.17-5.14 (m, 2H), 4.29-4.22 (m, 2H), 3.79-3.73 (m, 2H), 1.98-1.74 (m, 2H), 1.52-1.46 (m, 1H), 1.28 (t, 3H), 0.92 (d, 3H), 0.88 (d, 3H)	中间体 66 和 (S)-2-氨基-4-甲基戊-1-醇
58	6-溴-1-(2-甲氧基乙基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 	$C_{14}H_{15}BrN_2O_4$ $[M + H]^+$ 的计算值: 398.88. 1H NMR (d_6 -DMSO) δ 9.40 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 5.17-5.14 (m, 2H), 4.29-4.22 (m, 2H), 3.79-3.73 (m, 2H), 1.98-1.74 (m, 2H), 1.52-1.46 (m, 1H), 1.28 (t, 3H), 0.92 (d, 3H), 0.88 (d, 3H)	中间体 66 和 2-甲氧基乙胺
59	6-溴-1-(2-(二甲氨基)乙基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 	$C_{15}H_{18}BrN_3O_3$ 的计算值 1H NMR (d_6 -DMSO) δ 9.25 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 4.91-4.87 (m, 2H), 4.29-4.22 (m, 2H), 3.62-3.49 (m, 2H), 2.85 (s, 6H), 1.29 (t, 3H)	中间体 66 和 N,N-二

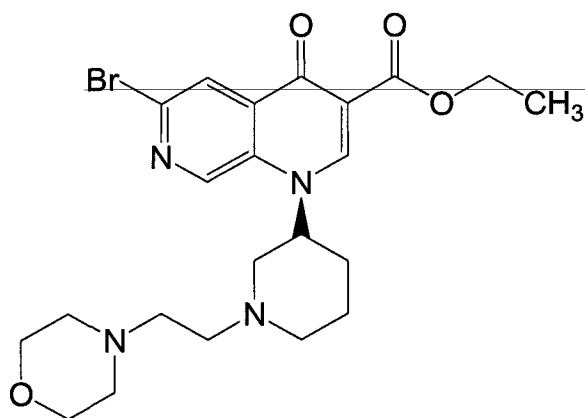
[0737]

乙酯		1H NMR (d_6 -DMSO) δ 9.25 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 4.91-4.87 (m, 2H), 4.29-4.22 (m, 2H), 3.62-3.49 (m, 2H), 2.85 (s, 6H), 1.29 (t, 3H)	甲基乙-1,2-二胺
----	---	---	------------

[0738] 中间体 60

[0739] (S)-6-溴-1-(1-(2-吗啉代乙基)哌啶-3-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸乙酯

[0740]



[0741] 向 (S)-6-溴-4-氧代-1-(哌啶-3-基)-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸乙酯盐酸盐 (中间体 62, 1g, 2.4mmol, 1 当量) 在乙腈 (6mL) 中的悬浮液中添加 4-(2-氯乙基)吗啉盐酸盐 (447mg, 2.4mmol, 1 当量), 然后添加碘化钠 (360mg, 2.4mmol, 1 当量) 和碳酸钾 (1.66g, 12mmol, 5 当量)。在微波中于 120℃ 下将其搅拌 30 分钟。将反应物冷却至室温并用乙酸乙酯稀释。移除沉淀物, 浓缩滤液以提供固体状的 (S)-6-溴-1-(1-(2-吗啉代乙基)哌啶-3-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 (501.3mg, 43%)。
 $C_{22}H_{29}BrN_4O_4 [M+H]^+$ 的计算值: 495.07。

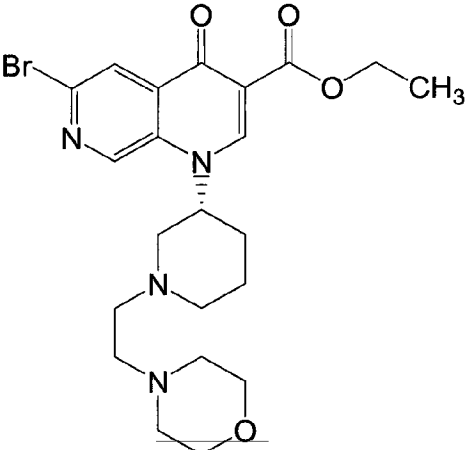
[0742] 中间体 61

[0743] 根据针对中间体 60 所述的方法从所示原料制备以下中间体。

[0744]

中 间	化合物	数据	原料

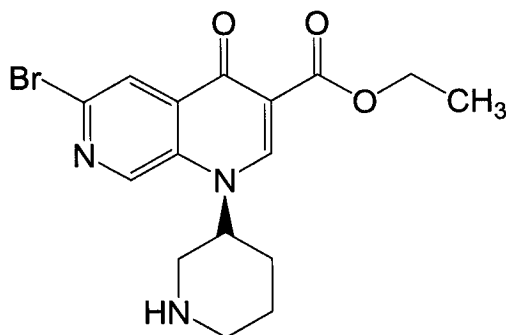
[0745]

体			
61	(R)-6-溴-1-(1-(2-吗啉代乙基)哌啶-3-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 	$C_{22}H_{29}BrN_4O_4[M + H]^+$ 的 计算值: 494.98	中间体 63

[0746] 中间体 62

[0747] (S)-6-溴-4-氧代-1-(哌啶-3-基)-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸乙酯盐酸盐

[0748]



[0749] 向 (S)-6-溴-1-(1-(叔丁氧羰基)哌啶-3-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 (中间体 54, 6.37g, 13.26mmol, 1 当量) 在二氯甲烷 (53mL) 中的溶液中添加 4N 氯化氢 (13.26mL, 53.04mmol, 4 当量)。在室温下将其搅拌 8 小时。用二乙醚洗涤沉淀物并干燥以提供固体状的 6-溴-4-氧代-1-(哌啶-3-基)-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸 (S)-乙基酯盐酸盐 (4.67g, > 99%)。

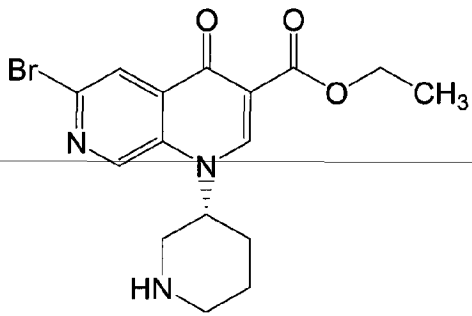
[0750] $C_{22}H_{29}BrN_4O_4$ 的计算值。

[0751] NMR(d_6 -DMSO) δ 9.46(s, 1H), 9.45(s, 1H), 8.7(s, 1H), 8.17(s, 1H), 8.05(s, 1H), 5.36-3.30(m, 1H), 4.31-4.22(m, 2H), 3.77-3.63(m, 2H), 3.42-3.35(m, 2H), 2.34-2.06(m, 4H), 1.28(t, 3H)。

[0752] 中间体 63

[0753] 根据针对中间体 60 所述的方法从所示原料制备以下中间体。

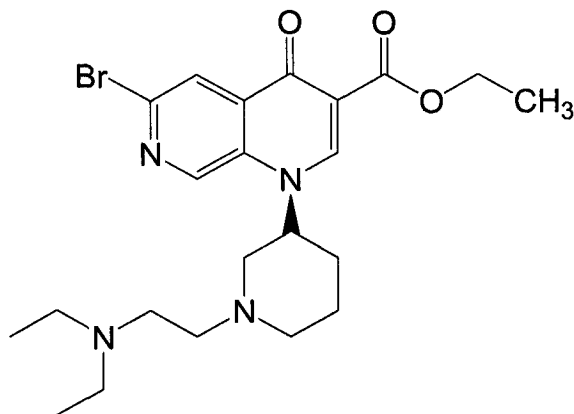
[0754]

中间体	化合物	数据	原料
63	(R)-6-溴-4-氧代-1-(哌啶-3-基)-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸乙酯盐酸盐 	$C_{22}H_{29}BrN_4O_4$ 的计算值。 1H NMR (d_6 -DMSO) δ 9.44 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 5.36-3.30 (m, 1H), 4.31-4.22 (m, 2H), 3.77-3.63 (m, 2H), 3.42-3.35 (m, 2H), 2.34-2.06 (m, 4H), 1.30 (t, 3H)	中间体 55

[0755] 中间体 64

[0756] (S)-6-溴-1-(1-(2-(二乙基氨基)乙基)哌啶-3-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸乙酯

[0757]



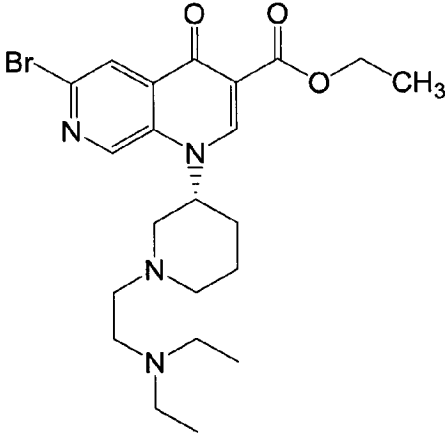
[0758] 向 (S)-6-溴-4-氧代-1-(哌啶-3-基)-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸乙酯盐酸盐 (中间体 62, 610mg, 1.46mmol, 1 当量) 在乙腈 (4mL) 中的悬浮液中添加 2-氯代-N,N-二乙基乙胺盐酸盐 (252mg, 1.46mmol, 1 当量), 然后添加碳酸钾 (1g, 7.32mmol, 5 当量)。在微波中于 120℃ 下将其搅拌 30 分钟。将反应物冷却至室温并用乙酸乙酯稀释。丢弃沉淀物, 浓缩滤液以提供固体状的 (S)-6-溴-1-(1-(2-(二乙基氨基)乙基)哌啶-3-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 (mg, %)。

[0759] $C_{22}H_{31}BrN_4O_3 [M+H]^+$ 的计算值: 481.04。

[0760] 中间体 65

[0761] 根据针对中间体 62 所述的方法从所示原料制备以下中间体。

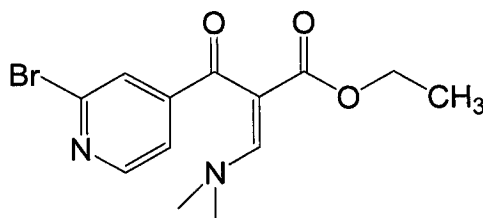
[0762]

中间体	化合物	数据	原料
65	(R)-6-溴-1-(1-(2-(二乙基氨基)乙基)哌啶-3-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸乙酯	$C_{22}H_{31}BrN_4O_3[M + H]^+$ 的计算值: 481.11	中间体 62
			

[0763] 中间体 66

[0764] 2-(2-溴-5-氟异烟酰基)-3-(二甲氨基)丙烯酸乙酯

[0765]



[0766] 向 2-溴-5-氟异烟酸 (25g, 113.64mmol, 1 当量) 在甲苯 (251mL) 中的溶液中添加亚硫酰氯 (41.5mL, 568.19mmol, 5 当量)。在 110℃ 下将反应物搅拌 4 小时。将反应物冷却至室温并浓缩。将残余物再悬浮于 THF (100mL) 中, 并逐滴加入 3-(二甲氨基)丙烯酸乙酯 (16.3mL, 113.64mmol, 1 当量) 和三乙胺 (23.8mL, 170.46mmol, 1.5 当量) 在 THF (151mL) 中的溶液中。在 70℃ 下将反应物搅拌 5 小时。将反应物冷却至室温并用水稀释。反应物在水 (10mL) 和乙酸乙酯 (10mL) 之间分层。用乙酸乙酯 (2×300mL) 萃取水层, 用 1N HCl (300mL) 和饱和盐水 (300mL) 洗涤有机物, 用硫酸钠干燥, 并浓缩。纯化 (硅胶层析) 化合物并浓缩以提供固体状的 2-(2-溴-5-氟异烟酰基)-3-(二甲氨基)丙烯酸乙酯 (28.6g, 73%)。

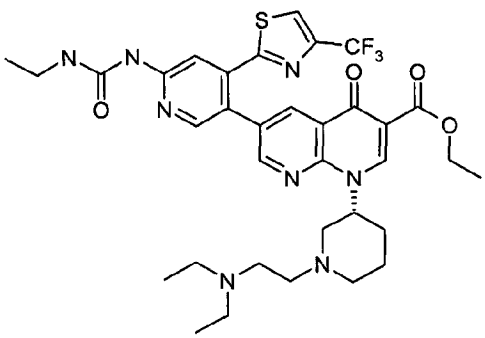
[0767] $C_{13}H_{14}BrFN_2O_3[M+H]^+$ 的计算值: 346.90。

[0768] NMR (d_6 -DMSO) δ 8.44 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 3.93-3.86 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 0.92 (t, 3H)。

[0769] 中间体 67

[0770] 根据实施例 28 所述的方法从所示原料制备以下中间体。

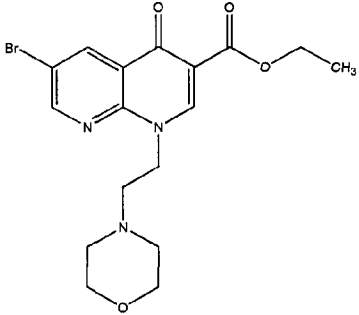
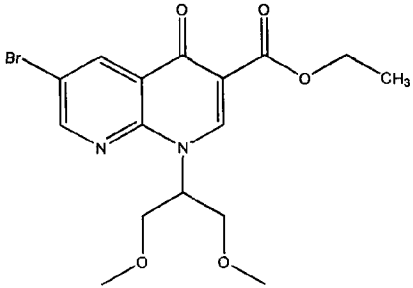
[0771]

实施例	化合物	数据	原料
67	(R)-1-(1-(2-(二乙基氨基)乙基)哌啶-3-基)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 	$C_{34}H_{41}F_3N_8O_4S$ $[M + H]^+$ 的计算值: 714	实施列 27 和 2-氯代 -N,N-二甲 基乙胺

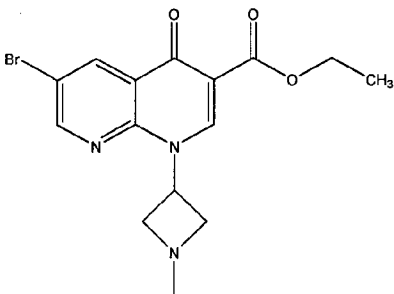
[0772] 中间体 68-70:

[0773] 根据针对中间体 1 所述的方法从所示原料制备以下中间体。

[0774]

中间体	化合物	数据	原料
68	6-溴-1-(2-吗啉代乙基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 	$C_{17}H_{20}BrN_3O_4$ $[M + H]^+$ 的计算值: 410	中间体 3 和 2-吗啉代乙胺
69	6-溴-1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 	$C_{16}H_{19}BrN_2O_5$ $[M + H]^+$ 的计算值: 400	中间体 3 和 1,3-二甲氧基丙-2-胺

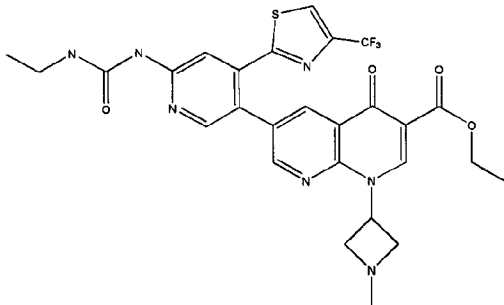
[0775]

70	6-溴-1-(1-甲基氮杂环丁-3-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 	$C_{15}H_{16}BrN_3O_3$ $[M + H]^+$ 的计算值: 366	中间体 3 和 1-甲基氮杂环丁-3-胺
----	---	--	-------------------------

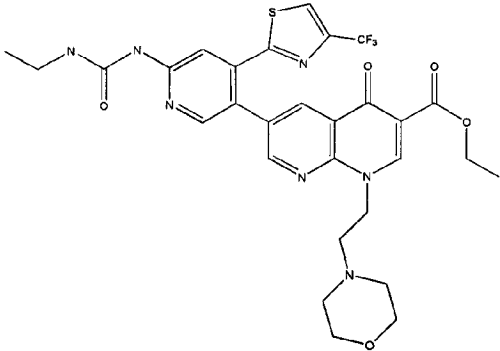
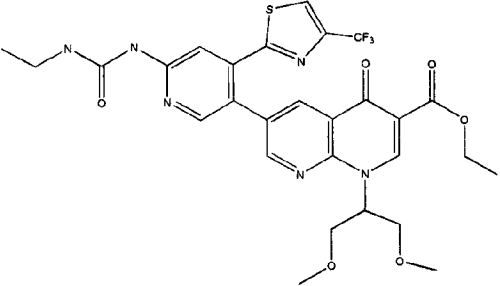
[0776] 中间体 71-73:

[0777] 根据针对实施例 5 所述的方法从所示原料制备以下中间体。

[0778]

中间体	化合物	数据	原料
71	6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-甲基氮杂环丁-3-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 	$C_{27}H_{26}F_3N_7O_4S$ $[M + H]^+$ 的计算值: 602	中间体 9 和 中间体 70

[0779]

72	6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-吗啉代乙基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯	<chem>C29H30F3N7O5S</chem> $[M + H]^+$ 的计算值: 646	中间体 9 和 中间体 68
			
中间体 73	1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯	<chem>C28H29F3N6O6S</chem> $[M + H]^+$ 的计算值: 635	中间体 9 和 中间体 69
			

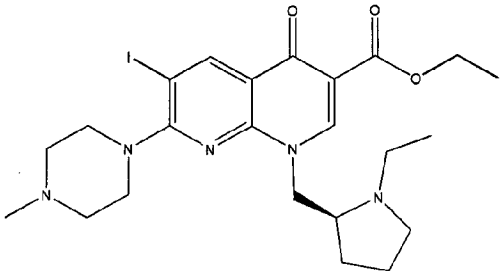
[0780] 中间体 74:

[0781] 根据针对中间体 40 所述的方法从所示原料 (SM) 制备以下中间体。

[0782]

中间体	化合物	数据	原料

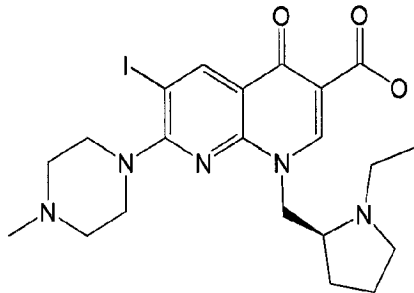
[0783]

中间体	化合物	数据	原料
74	(S)-1-((1-乙基吡咯烷-2-基)甲基)-6-碘代-7-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 	$C_{23}H_{32}IN_5O_3$ $[M + H]^+$ 的 计算值: 554	中间体 38 和 1-甲基哌嗪

[0784] 中间体 75:

[0785] 根据针对中间体 43 所述的方法从所示原料 (SM) 制备以下中间体。

[0786]

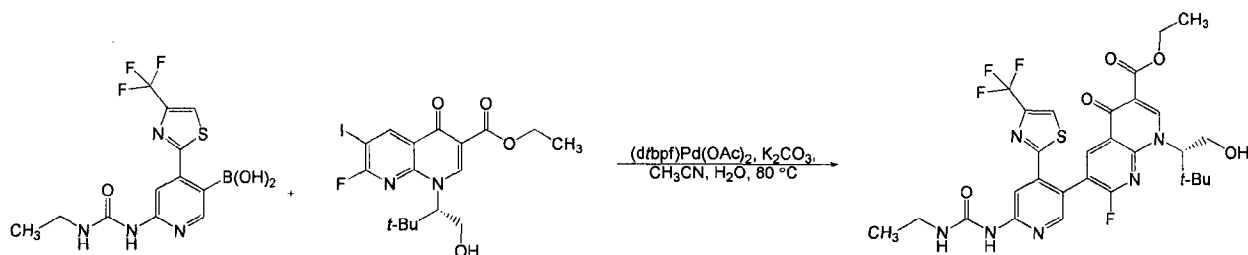
中间体	化合物	数据	原料
75	(S)-1-((1-乙基吡咯烷-2-基)甲基)-6-碘代-7-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸 	$C_{21}H_{28}IN_5O_3$ $[M + H]^+$ 的 计算值: 526	中间体 74

[0787] 中间体 76:

[0788] (S)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-7-氟-1-(1-羟基-3,3-二甲基丁-2-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂

萘-3-甲酸。

[0789]



[0790] 向乙酸钯 (II) (0.163g, 0.72mmol, 0.1 当量) 和 1,1'-双(二叔丁基膦)合二茂铁 (0.344g, 0.72mmol, 0.1 当量) 在乙腈 (27mL) 中的溶液中添加 (S)-7-氟-1-(1-羟基-3,3-二甲基丁-2-基)-6-碘代-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙甲酯 (中间体 78, 3.35g, 7.25mmol, 1 当量) 和 6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基硼酸 (中间体 9, 2.64g, 7.32mmol, 1.01 当量) 以及碳酸钾 (1.5g, 10.87mmol, 1.5 当量) 在水 (9mL) 中的溶液。将其在 80°C 下搅拌 2 小时。将反应物冷却至室温并用水稀释。用水洗涤沉淀物并干燥。通过硅胶层析法来纯化化合物, 并浓缩以提供 (S)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-7-氟-1-(1-羟基-3,3-二甲基丁-2-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸 (中间体 76, 1.2g, 25%)。
 $C_{29}H_{30}F_4N_8O_5S[M+H]^+$ 的计算值: 651.2。

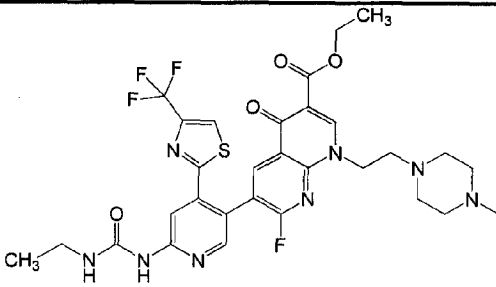
[0791] 中间体 77:

[0792] 根据针对中间体 76 所述的方法从所示原料制备以下中间体。

[0793]

中间体	化合物	数据	原料
77	6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-7-氟-1-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯	$C_{30}H_{32}F_4N_8O_4S[M+H]^+$ 的计算值: 677.2。 1H NMR (d_6 -DMSO) δ 9.53 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.28 (s, 1H),	中间体 79 和中间体 9

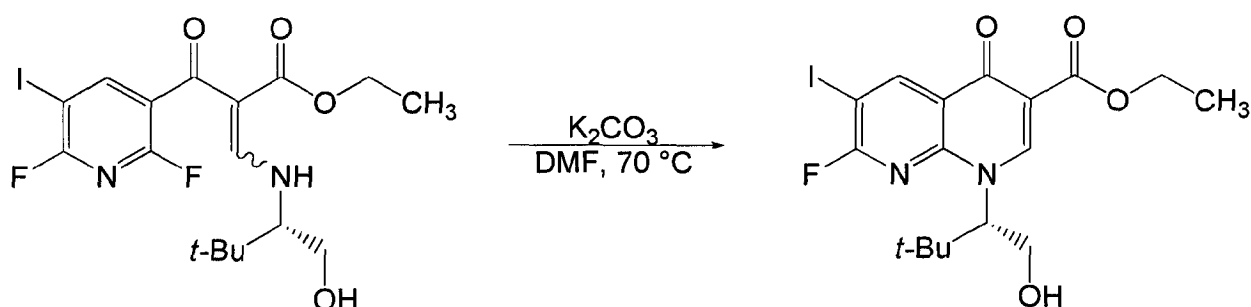
[0794]

	7.52 (t, 1H), 4.52-4.45 (m, 2H), 4.34-4.24 (m, 2H), 3.26-3.17 (m, 2H), 2.71-2.65 (m, 6H), 2.6 (s, 3H), 2.45-2.43 (m, 4H), 1.31 (t, 3H), 1.12 (t, 3H).
---	---

[0795] 中间体 78

[0796] (S)-7-氟-1-(1-羟基-3,3-二甲基丁-2-基)-6-碘代-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯。

[0797]



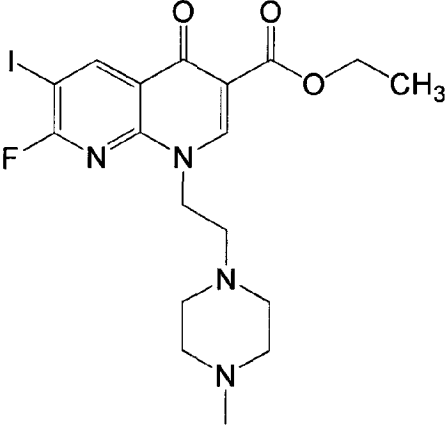
[0798] 向 (S)-2-(2,6-二氟-5-碘烟酰基)-3-(1-羟基-3,3-二甲基丁-2-基氨基)丙烯酸乙酯 (中间体 80, 4.47g, 9.27mmol, 1 当量) 在 DMF (46mL) 中的溶液中添加碳酸钾 (1.92g, 13.9mmol, 1.5 当量), 并在 70℃ 下将反应物搅拌 30 分钟。将反应物冷却至 0℃ 并用饱和氯化铵 (5mL) 淬灭。反应物在水 (50mL) 和二氯甲烷 (50mL) 之间分层。用二氯甲烷 (2×30mL) 萃取水层, 并浓缩有机物。通过硅胶层析法来纯化化合物, 并浓缩以提供固体状的 (S)-7-氟-1-(1-羟基-3,3-二甲基丁-2-基)-6-碘代-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 (中间体 78) (3.37g, 79%)。C₁₇H₂₀FIN₂O₄ 的计算值。

[0799] ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 8.69 (s, 1H), 4.24 (m, 3H), 3.98 (m, 2H), 1.28 (t, 3H), 0.95 (s, 9H)。

[0800] 中间体 79:

[0801] 根据针对中间体 78 所述的方法从所示原料制备以下中间体。

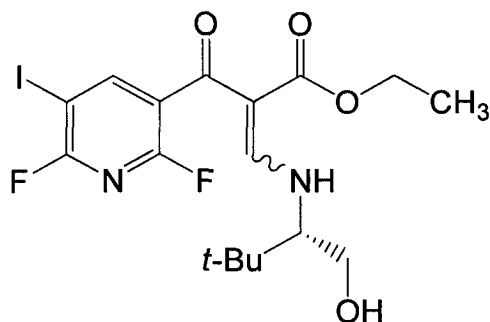
[0802]

中间体	化合物	数据	原料
79	7-氟-6-碘代-1-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 	$C_{18}H_{22}FIN_4O_3$ 的计算值 1H NMR (d_6 -DMSO) δ 9.72 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 4.5-4.4 (m, 2H), 4.27-4.2 (m, 2H), 2.72-6 (m, 2H), 2.45 (m, 4H), 2.27 (m, 3H), 1.29 (t, 3H).	中间体 81

[0803] 中间体 80

[0804] (S)-2-(2,6-二氟-5-碘烟酰基)-3-(1-羟基-3,3-二甲基丁-2-基氨基)丙烯酸乙酯。

[0805]

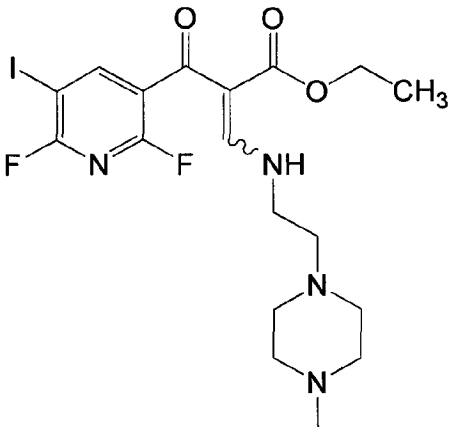


[0806] 向 2,6-二氟-5-碘烟酸 (4g, 14.04mmol, 1 当量) 在甲苯 (30mL) 中的溶液中添加亚硫酸氯 (5.12mL, 70.18mmol, 5 当量), 然后添加 DMF (0.5mL)。在 110℃ 下将反应物搅拌 1 小时。浓缩反应物。将残余物再悬浮于 THF (15mL) 中, 并逐滴加入 3-(二甲胺) 丙烯酸乙酯 (2.1mL, 14.04, 1, 1 当量) 和三乙胺 (2.15mL, 15.44mmol, 1.1 当量) 的 THF (15mL) 溶液中。在 67℃ 下将反应物搅拌 2 小时并冷却至 23℃。随后添加 (S)-2-氨基-3,3-二甲基丁-1-醇 (1.81g, 15.44mmol, 1.1 当量) 并在 23℃ 下搅拌 30 分钟。反应物用水 (40mL) 和乙酸乙酯 (40mL) 淬灭。用乙酸乙酯 (2×20mL) 萃取水层, 干燥并浓缩有机物。通过硅胶层析法来纯化化合物, 并浓缩以提供 (S)-2-(2,6-二氟-5-碘烟酰基)-3-(1-羟基-3,3-二甲基丁-2-基氨基) 丙烯酸乙酯 (中间体 80, 4.49g, 66%)。 $C_{17}H_{21}F_2IN_2O_4$ [M+H]⁺ 的计算值: 482.9。

[0807] 中间体 81:

[0808] 根据针对中间体 80 所述的方法从所示原料制备以下中间体。

[0809]

中 间 体	化合物	数据	原料
81	2-(2,6-二氟-5-碘烟酰基)-3-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氨基)丙烯酸乙酯 	$C_{18}H_{23}F_2IN_4O_3$ $[M + H]^+$ 的计算值: 409.0	2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙胺

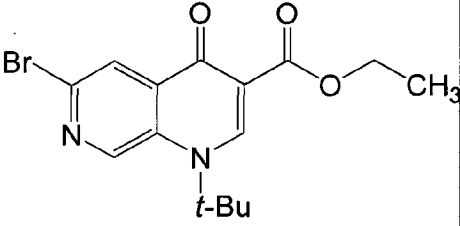
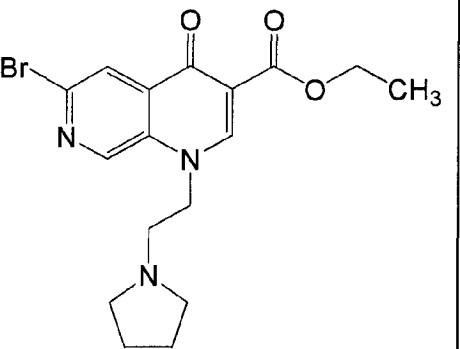
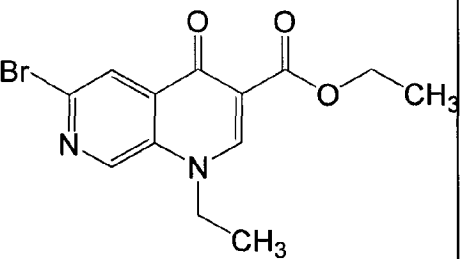
[0810] 中间体 82-90:

[0811] 根据针对中间体 47 所述的方法用所示原料制备以下中间体。

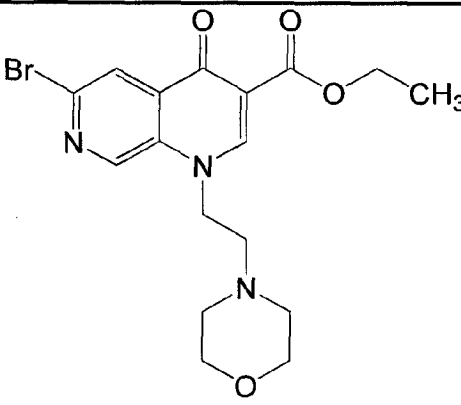
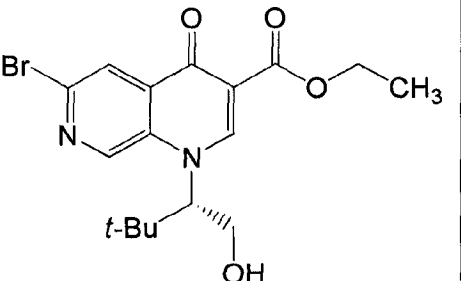
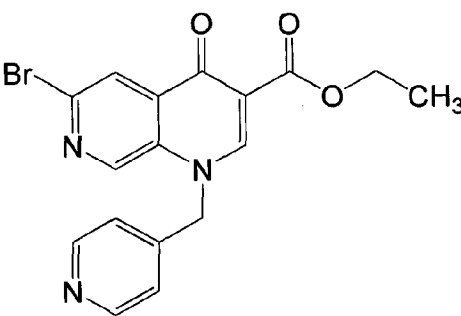
[0812]

中 间 体	化合物	数据	原料
82	6-溴-1-叔丁基-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸乙酯	$C_{15}H_{17}BrN_2O_3$ $[M + H]^+$ 的计算值: 354.98。	中间体 66 和叔丁基胺

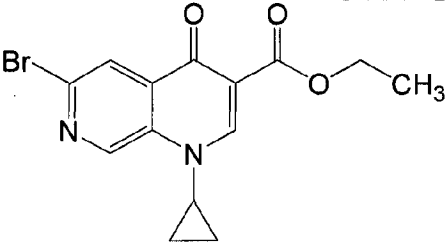
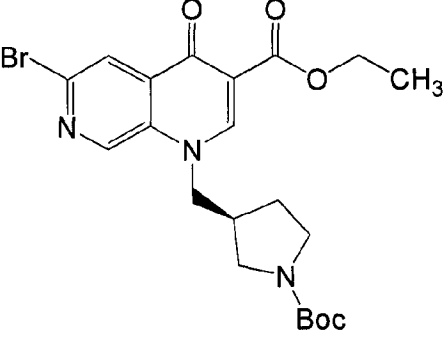
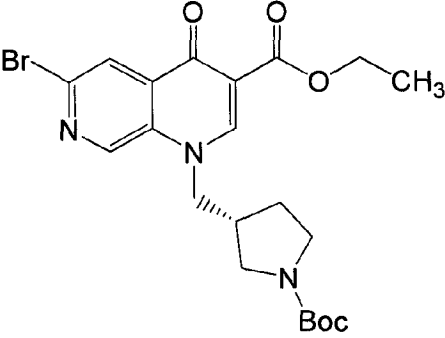
[0813]

			
83	6-溴-4-氧代-1-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 	$C_{17}H_{20}BrN_3O_3$ $[M + H]^+$ 的计算值: 395.95。 ^{1H}NMR (d_6-DMSO) δ 9.24 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 4.92-4.71 (m, 2H), 4.28-4.21 (m, 2H), 3.71-3.58 (m, 2H), 3.18-3.89 (m, 4H), 2.05-1.64 (m, 4H), 1.29 (t, 3H).	中间体 66 和 2-(吡咯烷-1-基)乙胺
84	6-溴-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 	$C_{13}H_{13}BrN_2O_3$ 的计算值 ^{1H}NMR (d_6-DMSO) δ 9.18 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 4.55-4.49 (m, 2H), 4.28-4.21 (m, 2H), 1.4 (t, 3H), 1.29 (t, 3H).	中间体 66 和 乙胺
85	6-溴-1-(2-吗啉代乙基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸乙酯	$C_{17}H_{20}BrN_3O_4$ $[M + H]^+$ 的计算值: 411.95。 ^{1H}NMR (d_6-DMSO) δ 9.29 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 4.95-4.92 (m, 2H), 4.05-3.94 (m, 2H), 3.85-3.76 (m, 2H), 3.62-3.5 (m, 4H), 3.27-3.01 (m, 2H), 1.29 (t, 3H).	中间体 66 和 2-吗啉代乙胺

[0814]

			
86	(S)-6-溴-1-(1-羟基-3,3-二甲基丁-2-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 	$C_{17}H_{21}BrN_2O_4$ $[M + H]^+$ 的计算值: 398.95.	中间体 66 和叔亮氨酸
87	6-溴-4-氧代-1-(吡啶-4-基甲基)-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 	$C_{17}H_{14}BrN_3O_3$ $[M + H]^+$ 的计算值: 389.92. ^{1H}NMR (d_6-DMSO) δ 9.0 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.83 (s, 2H), 4.29-4.22 (s, 2H), 1.29 (t, 3H).	中间体 66 和吡啶-4-基甲胺
88	6-溴-1-环丙基-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸乙酯	$C_{14}H_{13}BrN_2O_3$ $[M + H]^+$ 的计算值: 338.91. ^{1H}NMR (d_6-DMSO) δ 9.33 (s,	中间体 66 和环丙胺

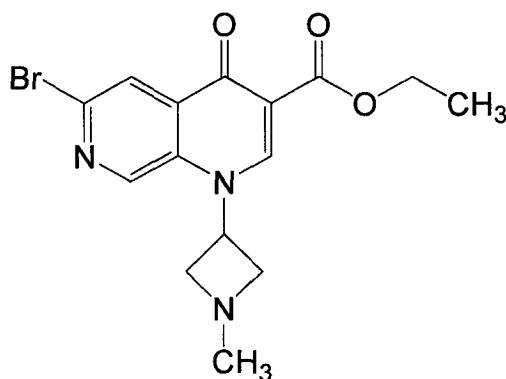
[0815]

		¹ H), 8.55 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 4.27-4.2 (m, 2H), 3.77-3.75 (m, 1H), 1.3-1.27 (m, 2H), 1.28 (t, 3H), 1.18-1.17 (m, 2H).	
89	(R)-6-溴-1-((1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-3-基)甲基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 	$C_{21}H_{26}BrN_3O_3$ $[M + H]^+$ 的计算值: 481.99。	中间体 66 和 (R)-3-(氨基甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯
90	(S)-6-溴-1-((1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-3-基)甲基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 	$C_{21}H_{26}BrN_3O_3$ $[M + H]^+$ 的计算值: 481.99。	中间体 66 和 (S)-3-(氨基甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0816] 中间体 91:

[0817] 6-溴-1-(1-甲基氮杂环丁-3-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸乙酯。

[0818]

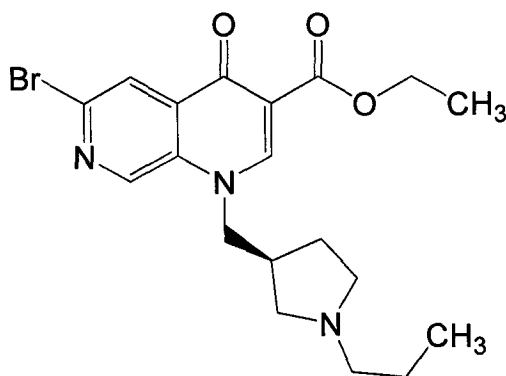


[0819] 向 2-(2-溴-5-氟异烟酰基)-3-(二甲氨基)丙烯酸乙酯(中间体 66, 0.690g, 2mmol, 1 当量)在 THF(7mL) 中的溶液中添加 1-甲基氮杂环丁-3-胺 HCl(245mg, 2mmol, 1 当量)和碳酸钾(276mg, 2mmol, 1 当量)。在 60℃下将该反应混合物搅拌 1 小时。减压浓缩反应混合物并再悬浮于 DMF(7mL) 中。添加碳酸钾(553mg, 4mmol, 2 当量), 在 70℃下将反应混合物搅拌 3 小时。将反应混合物冷却至室温, 并用水淬灭。添加 1N HCl, 直到达到 pH 4-5。用水和己烷洗涤沉淀物并干燥以提供 6-溴-1-(1-甲基氮杂环丁-3-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(1.2g, ≥ 99%)。C₁₅H₁₆BrN₃O₃[M+H]⁺ 的计算值: 367.91。

[0820] 中间体 92:

[0821] (S)-6-溴-4-氧代-1-((1-丙基吡咯烷-3-基)甲基)-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸乙酯。

[0822]



[0823] 向 (S)-6-溴-4-氧代-1-(吡咯烷-3-基甲基)-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(中间体 94, 511.5mg, 1.2mmol, 1 当量)在乙腈(3mL)和 DMF(1mL) 中的溶液中添加碘代丙烷(0.234mL, 2.4mmol, 2 当量), 然后添加碳酸钾(663mg, 4.8mmol, 4 当量)。在 60℃下将反应物搅拌 2 天。将反应物冷却至 23℃并浓缩。使残余物再悬浮并在乙酸乙酯(10mL)和水(10mL)之间分层。用乙酸乙酯(2×10mL)萃取水层, 将有机物干燥并浓缩以提供 (S)-6-溴-4-氧代-1-((1-丙基吡咯烷-3-基)甲基)-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(211mg, 38%)。

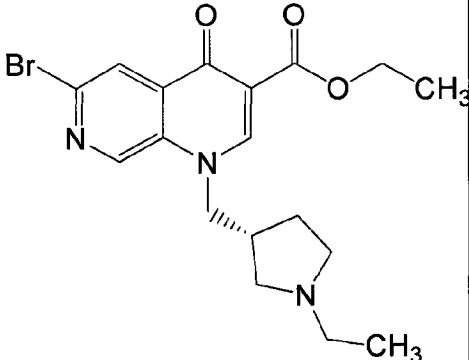
[0824] C₁₉H₂₄BrN₃O₃[M+H]⁺ 的计算值: 424.0。

[0825] ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.23 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 4.6-4.57 (m, 2H), 4.3-4.23 (m, 2H), 3.74-3.51 (m, 2H), 3.28-3.12 (m, 4H), 2.2-1.97 (m, 2H), 1.87-1.6 (m, 2H), 1.29 (t, 3H), 1.0-0.91 (m, 2H), 0.85 (t, 3H)。

[0826] 中间体 93：

[0827] 根据针对中间体 92 所述的方法从所示原料制备以下中间体。

[0828]

中间体	化合物	数据	原料
93	(R)-6-溴-1-((1-乙基吡咯烷-3-基)甲基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 	$C_{18}H_{22}BrN_3O_3$ $[M + H]^+$ 的计算值: 410.0. ^{1H}NMR (d_6-DMSO) δ 9.18 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 4.82-4.76 (m, 1H), 4.27-4.23 (m, 2H), 3.76-3.61 (m, 4H), 3.26-3.17 (m, 2H), 2.2-1.69 (m, 4H), 1.29 (t, 3H), 1.16 (t, 3H).	中间体 95 和 碘代乙烷

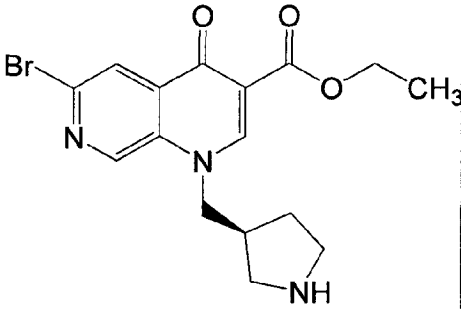
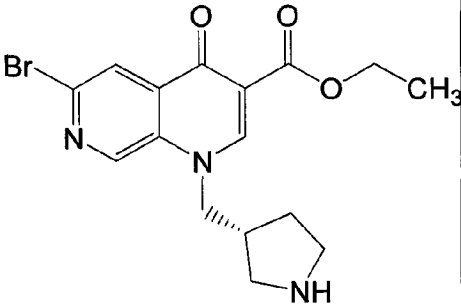
[0829] 中间体 94：

[0830] 根据针对中间体 47 所述的方法用所示原料制备以下中间体。

[0831]

中间体	化合物	数据	原料

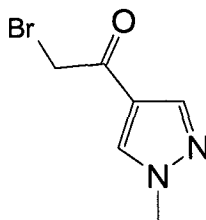
[0832]

中间体	化合物	数据	原料
94	(S)-6-溴-4-氧代-1-(吡咯烷-3-基甲基)-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 	$C_{16}H_{18}BrN_3O_3$ $[M + H]^+$ 的计算值: 381.94。 1H NMR (d_6 -DMSO) δ 9.27 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 4.77-4.74 (m, 1H), 4.59 (t, 2H), 4.28-4.21 (m, 2H), 3.14-3.05 (m, 2H), 2.1-1.96 (m, 2H), 1.76-1.64 (m, 2H), 1.29 (t, 3H).	中间体 66
95	(R)-6-溴-4-氧代-1-(吡咯烷-3-基甲基)-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 	$C_{16}H_{18}BrN_3O_3$ $[M + H]^+$ 的计算值: 381.95。 1H NMR (d_6 -DMSO) δ 9.279 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 4.6-4.56 (m, 1H), 4.28-4.21 (m, 2H), 3.16-2.97 (m, 2H), 2.97-2.81 (m, 2H), 2.08-1.95 (m, 2H), 1.76-1.64 (m, 2H), 1.29 (t, 3H).	中间体 66

[0833] 中间体 96:

[0834] 2-溴-1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙酮

[0835]



[0836] 通过加料漏斗, 向 1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙酮 (0.602g, 4.85mmol) 在氯仿 (20mL) 中的溶液和 33% HBr 在乙酸 (3.92mg, 0.05mmol) 中的溶液中逐滴添加含有 Br_2 (0.262mL, 5.09mmol) 的氯仿溶液。在室温下将反应混合物搅拌 1 小时, 然后减压浓缩。将粗制固体在乙酸乙酯中研磨, 过滤, 洗涤并真空干燥。通过在 5% $NaHCO_3$ 中将产物研磨 2 小时, 获得游离碱。通过过滤来收集所形成固体, 用水和异丙醇洗涤, 然后真空干燥。分离

提供 874mg 的标题化合物。

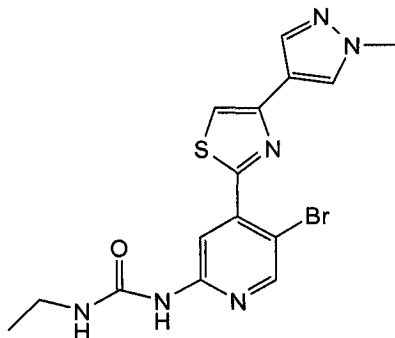
[0837] $C_6H_7BrN_2O$ 的 LC/MS (ES^+) ($M+H$) $^+$:204。

[0838] 1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO) :3.88 (s, 3H), 4.56 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.47 (s, 1H)。

[0839] 中间体 97:

[0840] 1-(5-溴-4-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙基脒。

[0841]



[0842] 在 25mL 烧瓶中,将 5-溴-2-(3-乙基脒基)吡啶-4-硫代甲酰胺 (中间体 6,478mg, 1.58mmol) 和 2-溴-1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙酮 (中间体 96,352mg,1.73mmol) 悬浮在乙醇 (10mL) 中。在 80℃ 下将反应混合物加热 12 小时,冷却至室温并减压浓缩至一半体积。过滤所得固体,并用乙腈洗涤。分离提供 640mg 灰白色固体状的标题化合物。

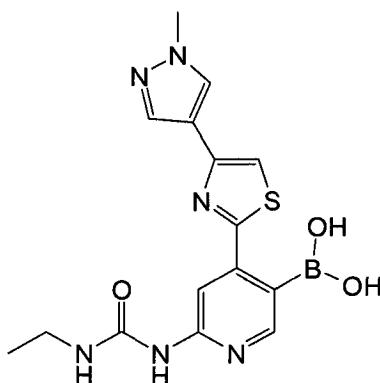
[0843] $C_{15}H_{15}BrN_6OS$ 的 LC/MS (ES^+) ($M+H$) $^+$:407,409。

[0844] 1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO) :1.08 (t, 3H), 3.18 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 7.34 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.37 (s, 1H)。

[0845] 中间体 98:

[0846] 6-(3-乙基脒基)-4-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻唑-2-基)吡啶-3-基硼酸。

[0847]



[0848] 在 100mL 烧瓶中,在 40℃ 下将 1-(5-溴-4-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙基脒 (中间体 97,1.28g,3.14mmol) 溶解于 1,4-二噁烷 (15mL) 中,并用氩气脱气。添加双(三苯基膦)合氯化钯 (0.221g,0.31mmol),并使其反应 10 分钟,同时在 40℃ 下加热。添加 4,4',4'',5',5'',5'''-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂环戊硼烷) (2.394g,9.43mmol),并搅拌 10 分钟,同时在 100℃ 下加热。添加三乙胺 (1.314mL,9.43mmol) 和乙酸钾 (0.925g,9.43mmol),在 100℃ 下将溶液加热 15 小时。将

反应混合物冷却至室温,通过 C 盐垫过滤,使其在水和乙酸乙酯之间分层。将各层分离,用乙酸乙酯将水层反萃取 3 次。合并有机层,用水和盐水洗涤,然后经硫酸钠干燥,减压浓缩,并通过柱层析(硅胶,0-10% MeOH 在 CH_2Cl_2 中的溶液)纯化。分离提供 640mg 灰白色固体状的标题化合物。

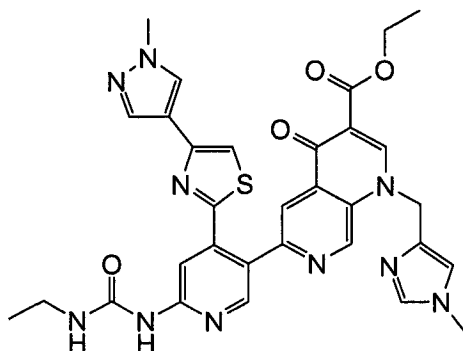
[0849] $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BN}_6\text{O}_3\text{S}$ 的 LC/MS (ES^+) [$(\text{M}+\text{H})^+$]:373

[0850] ^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO): 1.10 (t, 3H), 3.20 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 7.81 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.37 (s, 2H), 9.27 (s, 1H).

[0851] 中间体 99:

[0852] 6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸乙酯。

[0853]



[0854] 在微波器皿中,将 6-(3-乙基脲基)-4-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻唑-2-基)吡啶-3-基硼酸(中间体 98, 0.2g, 0.54mmol)、6-溴-1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(中间体 102, 0.21g, 0.54mmol)和碳酸铯(0.229g, 0.70mmol)混合,并悬浮在二噁烷和水(5:1; 2.5mL/0.5mL)的混合物中。用氮气使悬液脱气并吹扫。添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.05g, 0.04mmol),并使混合物第二次被脱气和吹扫。在微波中于 90℃ 下将反应混合物加热 90 分钟。反应物在水和乙酸乙酯之间分层,分离各层,并用饱和 NaHCO_3 、水和盐水洗涤有机相,然后经硫酸镁干燥,并浓缩。过滤所得固体,先用乙腈后用氯仿来洗涤。分离提供 640mg 灰白色固体状的标题化合物。

[0855] $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_{10}\text{O}_4\text{S}$ 的 LC/MS (ES^+) [$(\text{M}+\text{H})^+$]:639。

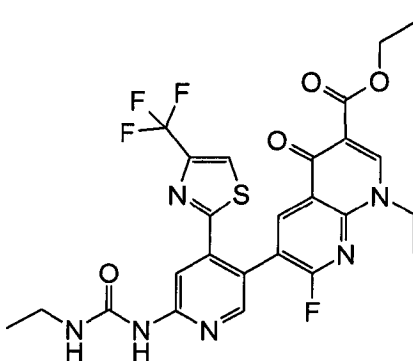
[0856] 中间体 100

[0857] 根据针对中间体 76 所述的方法用表中所示原料制备以下中间体。

[0858]

中间体	化合物	数据	原料

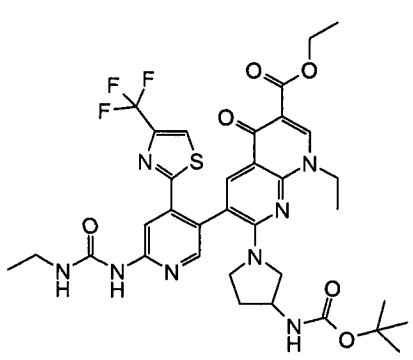
[0859]

100	1-乙基-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-7-氟-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 	$C_{25}H_{22}F_4N_6O_4S$ 的 LC/MS(ES^+)[($M+H$)$^+$]: 579	中间体 9、1-乙基-7-氟-6-碘代-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(中间体 103)、醋酸钼、1,1-双(二-叔丁基膦基)合二茂铁、K_2CO_3、乙腈、水
-----	---	---	--

[0860] 中间体 101：

[0861] 根据实施例 59 所述的方法用表中所示原料制备以下中间体。

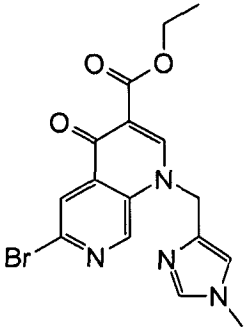
[0862]

中间体	化合物	数据	原料
101	7-(3-(叔丁氧羰基氨基)吡咯烷-1-基)-1-乙基-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 	$C_{34}H_{39}F_3N_8O_6$的 LC/MS(ES^+) [(M+H)$^+$]: 745	1-乙基-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-7-氟-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(中间体 100)、吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯、THF

[0863] 中间体 102:

[0864] 根据针对中间体 82 所述的方法用表中所示原料制备以下中间体。

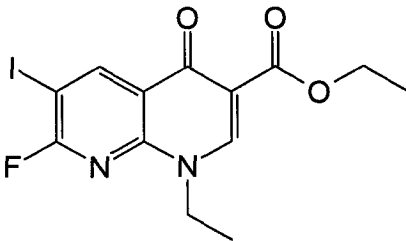
[0865]

中间体	化合物	数据	原料
102	6-溴-1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲酸乙酯。 	$C_{16}H_{15}BrN_4O_3$ 的 LC/MS(ES^+)[(M+H) $^+$]: 391, 393, 1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): 1.29 (t, 3H), 3.60 (s, 3H), 4.27 (m, 2H), 5.55 (s, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 9.29 (s, 1H).	中间体 66 和 1-(1-甲基-1-H-咪 唑-4-基)甲胺

[0866] 中间体 103:

[0867] 根据针对中间体 78 所述的方法用表中所示原料制备以下中间体。

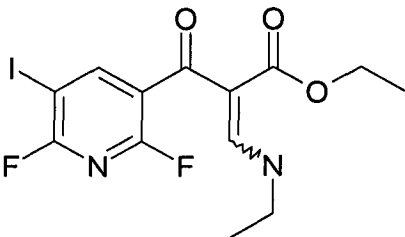
[0868]

中间体	化合物	数据	原料
103	1-乙基-7-氟-6-碘代-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 	$C_{13}H_{12}FIN_2O_3$ 的 LC/MS(ES^+)[(M+H) $^+$]: 391. 1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): 1.29 (t, 3H), 1.35 (t, 3H), 4.23 (m, 2H), 4.34 (m, 2H), 8.82 (s, 1H), 8.92 (d, 1H).	中间体 104 和 K_2CO_3

[0869] 中间体 104:

[0870] 根据针对中间体 80 所述的方法用表中所示原料制备以下中间体。

[0871]

中间体	化合物	数据	原料
104	1-2-[(2,6-二氟-5-碘代吡啶-3-基)羰基]-3-(乙氨基)丙-2-烯酸乙酯 	$C_{13}H_{13}F_2IN_2O_3$ 的 LC/MS(ES^+)[(M+H) $^+$]: 410。	2,6-二氟-5-碘代烟酸、亚硫酰氯、3-(二甲胺)丙烯酸乙酯、三乙胺和乙胺

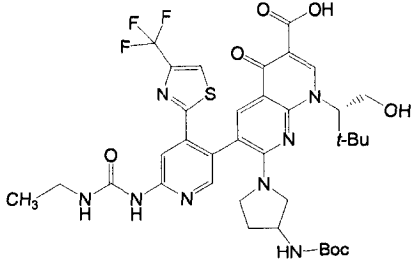
[0872] 中间体 105：

[0873] 根据实施例 59 所述的方法用表中所示原料制备以下中间体。

[0874]

中间体	化合物	数据	原料

[0875]

中间体	化合物	数据	原料
105	7-(3-(叔丁氧羰基氨基)吡咯烷-1-基)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-((S)-1-羟基-3,3-二甲基丁-2-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸 	$C_{31}H_{35}F_3N_8O_5S$ $[M + H]^+$ 的计算值: 789.3。	中间体 76、3-(叔丁氧羰基氨基)-吡咯烷、LiOH 和 HCl。

[0876] 以引用方式并入

[0877] 本文所引用的所有专利、公布的专利申请和其他参考文献的全部内容明确地以引用的方式全文并入本文中。

[0878] 等同形式

[0879] 本领域的技术人员应认识到或仅使用常规实验能够确定本文所述具体方法的许多等同形式。此类等同形式被视为是在本发明的范围内并由以下权利要求书所涵盖。此外，本文提供的任何数字的或字母的范围旨在包括这些范围的上限制和下限值。另外，至少在一个实施方式中，任何例举或分组旨在代表对独立实施方式的简略或方便方式的例举；同样地，列表中各构件应视为单独的实施方式。