

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2017年8月10日 (10.08.2017)



(10) 国际公布号
WO 2017/132912 A1

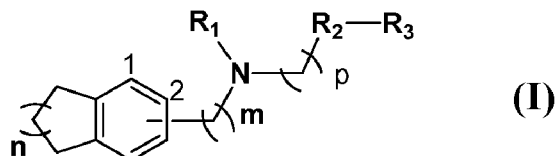
- (51) 国际专利分类号:
C07C 209/00 (2006.01) C07C 229/00 (2006.01)
C07C 211/30 (2006.01) A61K 31/137 (2006.01)
C07C 217/00 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2016/073384
- (22) 国际申请日: 2016年2月3日 (03.02.2016)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (71) 申请人: 华东理工大学 (EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY) [CN/CN]; 中国上海市徐汇区梅陇路130号, Shanghai 200237 (CN)。中国科学院上海药物研究所 (SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。
- (72) 发明人: 李剑 (LI, Jian); 中国上海市徐汇区梅陇路130号, Shanghai 200237 (CN)。蓝乐夫 (LAN, Lefu); 中国上海市浦东新区张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。王友鑫 (WANG, Youxin); 中国上海市徐汇区梅陇路130号, Shanghai 200237 (CN)。陈菲菲 (CHEN, Feifei); 中国上海市浦东新区张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。魏汉文 (WEI, Hanwen); 中国上海市徐汇区梅陇路130号, Shanghai 200237 (CN)。蒋华良 (JIANG, Hualiang); 中国上海市浦东新区张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。
- (74) 代理人: 上海一平知识产权代理有限公司 (XU & PARTNERS, LLC.); 中国上海市普陀区真北路958号天地科技广场1号楼106室, Shanghai 200333 (CN)。
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: ALKYLAMINE WITH BENZOALICYCLIC SUBSTITUENT AND APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 苯并脂肪环取代烷基胺类化合物及其用途



(57) Abstract: The present invention provides an alkylamine with a benzoalicyclic substituent and an application thereof. More specifically, the invention relates to a compound represented by formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a method for preparing same. The invention also provides an application in preparing an antibacterial pharmaceutical product belonging to a category of agents inhibiting staphyloxanthin synthesis by a *Staphylococcus aureus*.

(57) 摘要: 本发明提供一种苯并脂肪环取代烷基胺类化合物及其用途, 具体地, 涉及一种式 I 所示的化合物、或其药学上可接受的盐及其制备方法, 以及其在制备金黄色葡萄球菌金黄色色素合成抑制剂类抗菌药物中的应用 (I)。



WO 2017/132912 A1

苯并脂肪环取代烷基胺类化合物及其用途

技术领域

本发明涉及药物化学和药物治疗领域，更具体地，本发明涉及一种苯并脂肪
5 环取代烷基胺类化合物及其制备方法，以及其在制备金黄色葡萄球菌金黄色色素
合成抑制剂类抗菌药物中的应用。

背景技术

金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*, SA)是世界范围内导致医疗保健相关
10 感染最常见的病原体。作为革兰氏阳性菌的代表，它是引起人类化脓感染中最常
见的病原菌，可直接导致局部化脓感染、肺炎、伪膜性肠炎、心包炎、脑膜炎、
败血症、脓毒症等全身感染。SA 的感染可分医院获得性感染和社区获得性感染，
后者的发现更增加了这种致病菌潜在的生物危害性和引起感染爆发的可能性。

目前，不仅发现了耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌(Methicillin-resistant
15 *Staphylococcus aureus*, MRSA)，还出现了极高耐药性(XDR)和完全耐药性(TDR)
的 MRSA；甚至出现了万古霉素中度耐药的金黄色葡萄球菌
(Vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*, VISA)、糖肽类抗生素中度耐药的
金黄色葡萄球菌(Glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus*, GISA)和万古霉
20 素耐药金黄色葡萄球菌(Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*, VRSA)。因
MRSA 对多种抗菌药物耐药，导致感染治疗困难，病死率较高，濒临“无药可救”
的状况，给临床治疗造成严重的困难。根据美国疾病预防控制中心(Centers for
Disease Control, CDC)统计，每年大约有十万人因为感染 MRSA 而住院治疗，发
展新的抗 MRSA 感染的抗菌药刻不容缓。

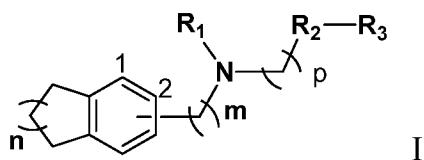
综上所述，本领域迫切需要研发出新型的抗菌药物作用靶点和新型的抗细菌
25 感染药物，尤其是抗金黄色色素合成的抗菌药物。

发明内容

本发明的目的在于提供一种苯并脂肪环取代烷基胺类化合物及其制备方法，
以及其在制备金黄色葡萄球菌金黄色色素合成抑制剂类抗菌药物中的应用。

30

本发明第一方面，提供一种式I所示的化合物、或其药学上可接受的盐：



I

式中：

R_1 为 H 或取代或未取代的 C_1 - C_4 直链或支链烷基；

R_2 选自下组：取代或未取代的 C_1 - C_3 直链烷基、取代或未取代的 C_2 - C_6 直链或支链烯基、和取代或未取代的 C_3 - C_6 炔基；

R_3 选自下组：取代或未取代的 C_4 - C_7 环烷基、取代或未取代的 C_5 - C_6 杂芳环基、和取代或未取代的 C_6 - C_{10} 芳环基；

n 为 1-3 的正整数，当 $n=1$ 时，取代基位于 1 位或 2 位；当 $n=2$ 时，取代基位于 2 位；当 $n=3$ 时，取代基位于 1 位；

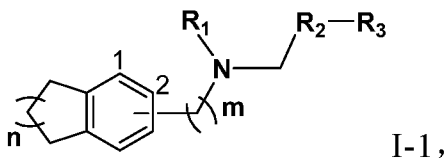
10 m 为 0-2 的整数；

p 为 0-2 的整数；

其中，所述取代基选自： C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 全氟烷基、卤素、硝基、和取代或未取代的 C_1 - C_4 烷氧基，并且取代基的个数为 1-4 的整数。

在另一优选例中，所述的 C_6 - C_{10} 芳环基为苯基或萘环基。

15 在另一优选例中，所述化合物为式 I-1 化合物：



I-1,

其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 n 、 m 如上所定义。

在另一优选例中，所述 R_1 为取代或未取代的 C_1 烷基。

在另一优选例中，所述 R_2 为取代或未取代的 C_2 - C_6 直链烯基。

20 在另一优选例中，所述 R_2 为取代或未取代的 C_3 - C_6 连烯基。

在另一优选例中，所述 R_3 为取代的 C_4 - C_7 环烷基、取代的 C_5 - C_6 杂芳环基、取代的 C_6 - C_{10} 芳环基，其中所述取代基选自： C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 全氟烷基、卤素、硝基、和取代或未取代的 C_1 - C_4 烷氧基，并且取代基的个数为 1-4 的整数。

25 在另一优选例中，所述取代基选自下组： C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 全氟烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、卤素、和硝基，并且取代基的个数为 1-4 的整数。

在另一优选例中，所述取代基选自下组：氯、溴、甲氧基、三氟甲基、和硝基，并且取代基的数目为 1-2 的整数。

在另一优选例中，所述 R_3 为取代的苯基，其中所述取代指具有 1、2 或 3 个

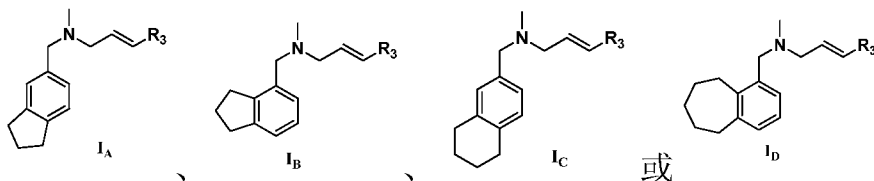
选自下组的取代基： C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 全氟烷基和卤素。

在另一优选例中，所述 R_3 为取代的苯基，其中，所述取代指卤素、 $-CF_3$ 。

在另一优选例中，所述的 R_3 为单取代的苯基。

在另一优选例中，所述的 R_3 为溴或三氟甲基取代的苯基。

5 在另一优选例中，所述式 I 化合物选自下组：



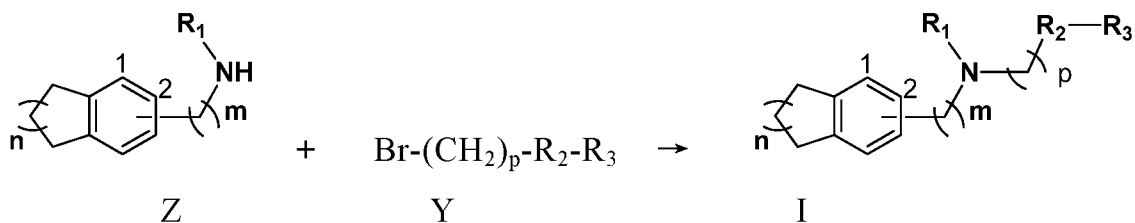
上所述。

在另一优选例中，所述化合物选自下组：

- (*E*)-*N*-[(2,3-二氢-1*H*-茛-5-基)甲基]-*N*-甲基-3-苯基丙-2-烯-1-胺；
- 10 (*E*)-3-(4-溴苯基)-*N*-[(2,3-二氢-1*H*-茛-5-基)甲基]-*N*-甲基丙-2-烯-1-胺；
- (*E*)-3-(4-氯苯基)-*N*-[(2,3-二氢-1*H*-茛-5-基)甲基]-*N*-甲基丙-2-烯-1-胺；
- (*E*)-3-(4-甲氧基苯基)-*N*-[(2,3-二氢-1*H*-茛-5-基)甲基]-*N*-甲基丙-2-烯-1-胺；
- (*E*)-3-(4-硝基苯基)-*N*-[(2,3-二氢-1*H*-茛-5-基)甲基]-*N*-甲基丙-2-烯-1-胺；
- (*E*)-3-(4-三氟甲基苯基)-*N*-[(2,3-二氢-1*H*-茛-5-基)甲基]-*N*-甲基丙-2-烯-1-胺；
- 15 (*E*)-*N*-[(2,3-二氢-1*H*-茛-4-基)甲基]-*N*-甲基-3-苯基丙-2-烯-1-胺；
- (*E*)-*N*-甲基-3-苯基-*N*-[(5,6,7,8-四氢萘-2-基)甲基]丙-2-烯-1-胺；
- (*E*)-3-(4-溴苯基)-*N*-甲基-*N*-[(5,6,7,8-四氢萘-2-基)甲基]丙-2-烯-1-胺；
- (*E*)-3-(4-氯苯基)-*N*-甲基-*N*-[(5,6,7,8-四氢萘-2-基)甲基]丙-2-烯-1-胺；
- (*E*)-3-(4-甲氧基苯基)-*N*-甲基-*N*-[(5,6,7,8-四氢萘-2-基)甲基]丙-2-烯-1-胺；
- 20 (*E*)-3-(4-硝基苯基)-*N*-甲基-*N*-[(5,6,7,8-四氢萘-2-基)甲基]丙-2-烯-1-胺；
- (*E*)-3-(4-溴苯基)-*N*-甲基-*N*-[(5,6,7,8-四氢萘-2-基)甲基]丙-2-烯-1-胺；
- (*E*)-*N*-甲基-3-苯基-*N*-[(6,7,8,9-四氢-5*H*-苯并[7]轮烯-1-基)甲基]丙-2-烯-1-胺；
- (*E*)-*N*-甲基-3-(4-溴苯基)-*N*-[(6,7,8,9-四氢-5*H*-苯并[7]轮烯-1-基)甲基]丙-2-烯-1-胺；和
- 25 (*E*)-*N*-甲基-3-(4-氯苯基)-*N*-[(6,7,8,9-四氢-5*H*-苯并[7]轮烯-1-基)甲基]丙-2-烯-1-胺。

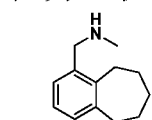
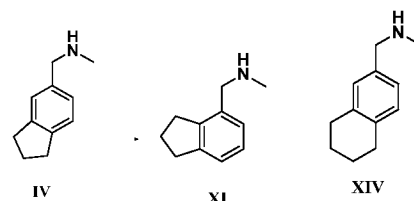
本发明第二方面，提供一种制备式 I 化合物的方法，包括步骤：

(i) 在惰性溶剂中，将式 Z 化合物与式 Y 化合物进行反应，制得式 I 化合物，

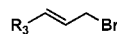


式中，R₁、R₂、R₃、n、m、p 如上所定义。

在另一优选例中，所述式 Z 化合物选自下组：



5 和



在另一优选例中，所述式 Y 化合物为

在另一优选例中，所述步骤(i)中，所述溶剂选自下组：N,N-二甲基甲酰胺、乙腈、N,N-二甲基乙酰胺、或其组合。

10 在另一优选例中，所述步骤(i)中，所述化合物 Z 和 Y 与选自下组的试剂进行反应：碳酸钾、碳酸钠、氢氧化钠、或其组合。

在另一优选例中，所述步骤(i)中，反应温度为 10-50℃，较佳地为 20-30℃。

在另一优选例中，所述步骤(i)中，所述反应时间为 5-20h，较佳地为 10-15h。

15 在另一优选例中，在步骤(i-4)之后，所述方法还包括步骤(i-5)：将反应体系用选自下组的萃取剂进行萃取：乙酸乙酯、二氯甲烷、乙醚、或其组合，经选自下组的洗涤剂洗涤：饱和食盐水、水、或其组合，经选自下组的干燥剂干燥：无水硫酸钠、无水硫酸镁、或其组合，过滤，浓缩，层析。

本发明第三方面，提供一种药物组合物，所述药物组合物包括：

20 (1) 作为活性成分的如本发明第一方面所述的化合物、或其药学上可接受的盐；和

(2) 药学上可接受的载体。

在另一优选例中，所述的药物组合物还含有额外的抗生素。

本发明第四方面，提供一种抗菌药物，所述抗菌药物包括：

- (1) 如本发明第一方面所述的化合物、或其药学上可接受的盐；
- (2) 额外的抗生素；和
- (3) 药学上可接受的载体。

5 在另一优选例中，所述额外的抗生素选自下组：青霉素类、头孢菌素类、 β -内酰胺酶抑制剂、氨基糖苷类、糖肽类、酰胺类、大环内酯类、四环素、磺胺类、喹诺酮类和硝咪唑类。

在另一优选例中，所述青霉素类选自下组：盘尼西林、甲氧西林、阿莫西林、氨苄西林和美罗培南。

10 在另一优选例中，所述头孢菌素类选自下组：头孢氨苄、头孢替安、头孢羟氨苄、头孢西丁、头孢唑啉、头孢拉定、头孢克洛、头孢呋辛、头孢匹胺、头孢硫脒。

在另一优选例中，所述 β -内酰胺酶抑制剂选自下组：阿莫西林克拉维酸钾和阿莫西林舒巴坦。

15 在另一优选例中，所述氨基糖苷类选自下组：丁胺卡那、庆大霉素、阿米卡星和链霉素。

在另一优选例中，所述酰胺类为氯霉素。

在另一优选例中，所述糖肽类选自下组：万古霉素、去甲万古霉素、替考拉宁和达托霉素。

20 在另一优选例中，所述大环内酯类选自下组：红霉素、琥乙红霉素、吉他霉素、乙酰吉他霉素、阿齐红霉素、罗红霉素和克拉霉素。

在另一优选例中，所述四环素选自下组：四环素、多西环素、土霉素、米诺环素和替加环素。

在另一优选例中，所述磺胺类为磺胺甲恶唑或甲氧苄啶。

25 在另一优选例中，所述喹诺酮类选自下组：环丙沙星、氧氟沙星、诺氟沙星、左氧氟沙星、氟罗沙星、依诺沙星、洛美沙星、加替沙星、司帕沙星、莫西沙星和帕珠沙星。

在另一优选例中，所述硝咪唑类选自下组：甲硝唑、苯酰甲硝唑、替硝唑和奥硝唑。

在另一优选例中，所述唑烷酮类为利奈唑胺。

30 本发明第五方面，提供一种如本发明第一方面所述的化合物、或其药学上可接受的盐的用途，用于制备一制剂或药物，所述制剂或药物用于：

- (1) 抑制金黄色葡萄球菌金黄色色素合成；和/或
- (2) 抑制金黄色葡萄球菌金黄色色素合成过程中关键酶 CrtN；和/或
- (3) 抑制或杀灭金黄色葡萄球菌；和/或
- (4) 治疗金黄色葡萄球菌引起的感染性疾病。

5 在另一优选例中，所述的金黄色葡萄球菌包括 MRSA。

10 本发明第六方面，提供一种非治疗性的、体外抑制金黄色葡萄球菌的金黄色色素合成或抑制金黄色葡萄球菌的方法，包括步骤：将本发明第一方面所述的化合物或其药学上可接受的盐与金黄色葡萄球菌接触，从而抑制金黄色色素的合成或抑制金黄色葡萄球菌。

在另一优选例中，所述化合物或其药学上可接受的盐的浓度为 0.5-10000nM，更佳地 1-1000nM，更佳地 1-200nM，最佳地 1-100nM。

15 本发明第七方面，提供一种预防和/或治疗哺乳动物中与金黄色葡萄球菌相关的疾病的方法，包括对需要的哺乳动物给予治疗有效量的本发明第一方面所述的化合物或其药学上可接受的盐，或给予治疗有效量的如本发明第二方面所述的药物组合物。

在另一优选例中，所述金黄色葡萄球菌相关的疾病选自下组：局部化脓感染、肺炎、伪膜性肠炎、心包炎、败血症、或脓毒症。

20

应理解，在本发明范围内中，本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合，从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅，在此不再一一累述。

25 附图说明

图 1 显示了本发明化合物 I_A-6 对耐药菌 USA400 MW2(A)、USA300 LAC(B)和 Mu50(C)金黄色色素合成的抑制活性数据(IC₅₀, nM)。

图 2 显示了化合物 I_A-2、I_A-6、I_C-2 和 I_C-6 对金黄色色素合成过程中关键酶 CrtN 抑制活性的 IC₅₀ 活性数据(IC₅₀, μM)。

30

图 3 显示了化合物 I_A-6 对增强 Newman (A, survival 36.2% vs 0.7%), USA400 MW2 (B, survival 11.7% vs 0.9%), USA300 LAC (C, survival 14.2% vs 0.4%)和 Mu50 (D, survival 25.3% vs 2.1%)过氧化氢杀伤实验结果。

图 4 显示了化合物 I_A-6 对增强 Newman (A, survival 26.7% vs 1.3%), USA400 MW2 (B, survival 10.2% vs 0.9%), USA300 LAC (C, survival 12.1% vs 0.4%)和 Mu50 (D, survival 16.1% vs 1.4%)人血液杀伤实验结果。

5 图 5 显示了本发明化合物 I_A-6 降低金黄色葡萄球菌 Newman 在小鼠肾脏和心脏内的存活率结果。

图 6 显示了本发明化合物 I_A-6 降低金黄色葡萄球菌 USA400 MW2 在小鼠肝脏和肾脏内的存活率结果。

图 7 显示了本发明化合物 I_A-6 降低金黄色葡萄球菌 Mu50 在小鼠肝脏和肾脏内的存活率结果。

10 图 8 显示了本发明化合物 I_A-6 抑制金黄色色素合成的最终相片、从左至右 I_A-6 的浓度依次为 50 μ M、10 μ M、5 μ M、2.5 μ M、1.25 μ M、0.625 μ M、0.3125 μ M、0 μ M。

15 图 9 显示了本发明化合物 I_C-2 抑制金黄色色素合成的最终相片、从左至右 I_C-2 的浓度依次为 50 μ M、10 μ M、5 μ M、2.5 μ M、1.25 μ M、0.625 μ M、0.3125 μ M、0 μ M。

具体实施方式

本发明人通过广泛而深入的研究，首次意外地发现。在此基础上完成了本发明。

20

术语说明

如本文所用，在提到具体列举的数值中使用时，术语“约”意指该值可以从列举的值变动不多于 1%。例如，如本文所用，表述“约 100”包括 99 和 101 之间的全部值(例如，99.1、99.2、99.3、99.4 等)。

25

除非另有定义，否则在说明书和权利要求书中所使用的下述术语具有的含义为所属领域技术人员通常理解的涵义。除非另有说明，本文全文引用的所有专利、专利申请、公开材料通过引用方式整体并入本文。

30

应理解，上述简述和下文的详述为示例性且仅用于解释，而不对本发明主题作任何限制。在本申请中，除非另有具体说明，否则使用单数时也包括复数。必须注意，除非文中另有清楚的说明，否则在本说明书和权利要求书中所用的单数形式包括所指事物的复数形式。还应注意，除非另有说明，否则所用“或”、“或者”表示“和/或”。此外，术语“含有”或“包括(包含)”可以是开放式、半封

闭式和封闭式的。换言之，所述术语也包括“基本上由...构成”、或“由...构成”。

可在参考文献(包括 Carey and Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4TH ED." Vols. A (2000) and B (2001), Plenum Press, New York)中找到对标准化学术语的定义。除非另有说明，否则采用本领域技术范围内的常规方法，如质谱、NMR、IR 和 UV/VIS 光谱法和药理学方法。除非提出具体定义，否则本文在分析化学、有机合成化学以及药物和药物化学的有关描述中采用的术语是本领域已知的。可在化学合成、化学分析、药物制备、制剂和递送，以及对患者的治疗中使用标准技术。例如，可利用厂商对试剂盒的使用说明，或者按照本领域公知的方式或本发明的说明来实施反应和进行纯化。通常可根据本说明书中引用和讨论的多个概要性和较具体的文献中的描述，按照本领域熟知的常规方法实施上述技术和方法。在本说明书中，可由本领域技术人员选择基团及其取代基以提供稳定的结构部分和化合物。

当通过从左向右书写的常规化学式描述取代基时，该取代基也同样包括从右向左书写结构式时所得到的在化学上等价的取代基。举例而言， $-\text{CH}_2\text{O}-$ 等同于 $-\text{OCH}_2-$ 。

本文所用的章节标题仅用于组织文章的目的，而不应被解释为对所述主题的限制。本申请中引用的所有文献或文献部分包括但不限于专利、专利申请、文章、书籍、操作手册和论文，均通过引用方式整体并入本文。

在本文中定义的某些化学基团前面通过简化符号来表示该基团中存在的碳原子总数。例如，C1-C6 烷基是指具有总共 1 至 6 个碳原子的如下文所定义的烷基。简化符号中的碳原子总数不包括可能存在于所述基团的取代基中的碳。

除前述以外，当用于本申请的说明书及权利要求书中时，除非另外特别指明，否则以下术语具有如下所示的含义。

在本申请中，术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

“羟基”是指-OH 基团。

“硝基”是指-NO₂。

在本申请中，作为基团或是其它基团的一部分(例如用在卤素取代的烷基等基团中)，术语“烷基”是指完全饱和的直链或支链的烃链基，仅由碳原子和氢原子组成、具有例如 1 至 7 个碳原子，且通过单键与分子的其余部分连接，例如包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、2-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、正己基、庚基等。

在本申请中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“烯基”意指仅由碳原

子和氢原子组成、含有至少一个双键、具有例如 2 至 8 个(优选为 2 至 6 个)碳原子且通过单键与分子的其余部分连接的直链或支链的烃链基团, 例如但不限于乙烯基、丙烯基、烯丙基、丁-1-烯基、丁-2-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基等。

在本申请中, 作为基团或是其它基团的一部分, 术语“炔基”是指仅由碳原子和氢原子组成、含有至少一个三键, 任选含有至少一个双键、具有例如 2 至 6 个碳原子且通过单键与分子的其余部分连接的直链或支链的烃链基团, 例如但不限于乙炔基、丙-1-炔基、丁-1-炔基、戊-1-炔-4-炔基等。

在本申请中, 作为基团或是其它基团的一部分, 术语“芳基”意指具有 6 至 18 个碳原子(优选具有 6 至 10 个碳原子)的共轭烃环体系基团。就本发明的目的而言, 芳基可以为单环、双环、三环或更多环的环体系, 还可以与上文所定义的环境基或杂环基稠合, 条件是芳基经由芳香环上的原子通过单键与分子的其余部分连接。芳基的实例包括但不限于苯基、萘基、蒽基、菲基、芴基等。

在本申请中, 作为基团或是其它基团的一部分, 术语“杂芳基”意指环内具有 1 至 15 个碳原子(优选具有 1 至 10 个碳原子)和 1 至 6 个选自氮、氧和硫的杂原子的 5 元至 16 元共轭环系基团。除非本说明书中另外特别指明, 否则杂芳基可为单环、双环、三环或更多环的环体系, 还可以与上文所定义的环境基或杂环基稠合, 条件是杂芳基经由芳香环上的原子通过单键与分子的其余部分连接。杂芳基中的氮、氧或硫原子可任选地被氧化; 氮原子可任选地被季铵化。就本发明的目的而言, 杂芳基优选为包含 1 至 5 个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的 5 元至 12 元芳香性基团, 更优选为包含 1 至 4 个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的 5 元至 10 元芳香性基团或者包含 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的 5 元至 6 元芳香性基团。杂芳基的实例包括但不限于噻吩基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、噁唑基、噁二唑基、异噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、吲哚基、呋喃基、吡咯基、三唑基、四唑基、三嗪基、吲嗪基、异吲哚基、吲唑基、异吲唑基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、二氮萘基、萘啶基、喹噁啉基、蝶啶基、咪唑基、咪唑基、菲啶基、菲咯啉基、吡啶基、吩嗪基、异噻唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、噁三唑基、噌啉基、喹啉基、苯硫基、中氮茛基、邻二氮杂菲基、异噁唑基、吩噁嗪基、吩噻嗪基、4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩基、萘并吡啶基、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪、[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶、咪唑并[1,2-a]吡啶、咪唑并[1,2-b]哒嗪、咪唑并[1,2-a]吡嗪等。

在本申请中, “任选地”或“任选地”表示随后描述的事件或状况可能发生

也可能不发生，且该描述同时包括该事件或状况发生和不发生的情况。例如，“任
选地被取代的芳基”表示芳基被取代或未被取代，且该描述同时包括被取代的芳
基与未被取代的芳基。本发明权利要求书和说明书部分所述的“任选地”的取代
基选自烷基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、氰基、硝基、
5 任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基。

本文所用术语“部分”、“结构部分”、“化学部分”、“基团”、“化学
基团”是指分子中的特定片段或官能团。化学部分通常被认为是嵌入或附加到分
子上的化学实体。

当本发明的化合物中含有烯双键时，除非另有说明，否则本发明的化合物旨
10 在包含 E-和 Z-几何异构体。

在本申请中，术语“药学上可接受的盐”包括药学上可接受的酸加成盐和药
学上可接受的碱加成盐。

“药学上可接受的酸加成盐”是指能够保留游离碱的生物有效性而无其它副
作用的，与无机酸或有机酸所形成的盐。无机酸盐包括但不限于盐酸盐、氢溴酸
15 盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐等；有机酸盐包括但不限于甲酸盐、乙酸盐、2,2-
二氯乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、己酸盐、辛酸盐、癸酸盐、十一碳烯酸盐、
乙醇酸盐、葡糖酸盐、乳酸盐、癸二酸盐、己二酸盐、戊二酸盐、丙二酸盐、草
酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、棕榈酸盐、硬脂
酸盐、油酸盐、肉桂酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、谷氨酸盐、焦谷氨酸盐、天冬
20 氨酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸
盐、水杨酸盐、4-氨基水杨酸盐、萘二磺酸盐等。这些盐可通过本专业已知的方法
制备。

“药学上可接受的碱加成盐”是指能够保持游离酸的生物有效性而无其它副
作用的、与无机碱或有机碱所形成的盐。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠盐、
25 钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。优选的无
机盐为铵盐、钠盐、钾盐、钙盐及镁盐。衍生自有机碱的盐包括但不限于以下的
盐：伯胺类、仲胺类及叔胺类，被取代的胺类，包括天然的被取代胺类、环状胺
类及碱性离子交换树脂，例如氨、异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、
乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二甲基乙醇胺、2-二甲氨基乙醇、2-二乙氨基乙
30 醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、胆碱、甜菜碱、
乙二胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、
聚胺树脂等。优选的有机碱包括异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己基胺、

胆碱及咖啡因。这些盐可通过本专业已知的方法制备。

在本申请中，“药物组合物”是指本发明化合物与本领域通常接受的用于将生物活性化合物输送至哺乳动物(例如人)的介质的制剂。该介质包括药学上可接受的载体。药物组合物的目的是促进生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

本文所用术语“药学上可接受的”是指不影响本发明化合物的生物活性或性质的物质(如载体或稀释剂)，并且相对无毒，即该物质可施用于个体而不造成不良的生物反应或以不良方式与组合物中包含的任意组分相互作用。

在本申请中，“药学上可接受的赋形剂”包括但不限于任何被相关的政府管理部门许可为可接受供人类或家畜使用的佐剂、载体、赋形剂、助流剂、增甜剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、矫味剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、助悬剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂。

本文所用术语“预防的”、“预防”和“防止”包括使病患减少疾病或病症的发生或恶化的可能性。

本文所用的术语“治疗”和其它类似的同义词包括以下含义：

(i) 预防疾病或病症在哺乳动物中出现，特别是当这类哺乳动物易患有该疾病或病症，但尚未被诊断为已患有该疾病或病症时；

(ii) 抑制疾病或病症，即遏制其发展；

(iii) 缓解疾病或病症，即，使该疾病或病症的状态消退；或者

(iv) 减轻该疾病或病症所造成的症状。

本文所使用术语“有效量”、“治疗有效量”或“药学有效量”是指服用后足以在某种程度上缓解所治疗的疾病或病症的一个或多个症状的至少一种药剂或化合物的量。其结果可以为迹象、症状或病因的消减和/或缓解，或生物系统的任何其它所需变化。例如，用于治疗“有效量”是在临床上提供显著的病症缓解效果所需的包含本文公开化合物的组合物的量。可使用诸如剂量递增试验的技术测定适合于任意个体病例中的有效量。

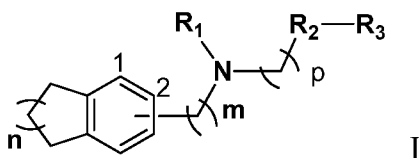
本文所用术语“服用”、“施用”、“给药”等是指能够将化合物或组合物递送到进行生物作用的所需位点的方法。这些方法包括但不限于口服途径、经十二指肠途径、胃肠外注射(包括静脉内、皮下、腹膜内、肌内、动脉内注射或输注)、局部给药和经直肠给药。本领域技术人员熟知可用于本文所述化合物和方法的施用技术，例如在 Goodman and Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, current ed.; Pergamon; and Remington's, *Pharmaceutical Sciences* (current edition),

Mack Publishing Co., Easton, Pa 中讨论的那些。在优选的实施方案中，本文讨论的化合物和组合物通过口服施用。

5 本文所使用术语“药物组合”、“药物联用”、“联合用药”、“施用其它治疗”、“施用其它治疗剂”等是指通过混合或组合不止一种活性成分而获得的药物治疗，其包括活性成分的固定和不固定组合。术语“固定组合”是指以单个实体或单个剂型的形式向患者同时施用至少一种本文所述的化合物和至少一种协同药剂。术语“不固定组合”是指以单独实体的形式向患者同时施用、合用或以可变的间隔时间顺次施用至少一种本文所述的化合物和至少一种协同制剂。

10 式 I 化合物

本发明的式I所示的化合物、或其药学上可接受的盐：



式中：

R_1 为 H 或取代或未取代的 C_1 - C_4 直链或支链烷基；

15 R_2 选自下组：取代或未取代的 C_1 - C_3 直链烷基、取代或未取代的 C_2 - C_6 直链或支链烯基、和取代或未取代的 C_3 - C_6 炔基；

R_3 选自下组：取代或未取代的 C_4 - C_7 环烷基、取代或未取代的 C_5 - C_6 杂芳环基、和取代或未取代的 C_6 - C_{10} 芳环基；

20 n 为 1-3 的正整数，当 $n=1$ 时，取代基位于 1 位或 2 位；当 $n=2$ 时，取代基位于 2 位；当 $n=3$ 时，取代基位于 1 位；

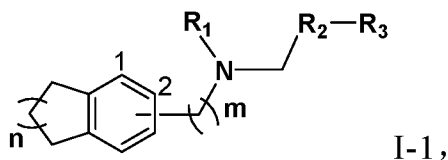
m 为 0-2 的整数；

p 为 0-2 的整数；

其中，所述取代基选自： C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 全氟烷基、卤素、硝基、和取代或未取代的 C_1 - C_4 烷氧基，并且取代基的个数为 1-4 的整数。

25 在另一优选例中，所述的 C_6 - C_{10} 芳环基为苯基或萘环基。

在另一优选例中，所述化合物为式 I-1 化合物：



其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 n 、 m 如上所定义。

在另一优选例中，所述 R_1 为取代或未取代的 C_1 烷基。

在另一优选例中，所述 R₂ 为取代或未取代的 C₂-C₆ 直链烯基。

在另一优选例中，所述 R₂ 为取代或未取代的 C₃-C₆ 连烯基。

在另一优选例中，所述 R₃ 为取代的 C₄-C₇ 环烷基、取代的 C₅-C₆ 杂芳环基、取代的 C₆-C₁₀ 芳环基，其中所述取代基选自：C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 全氟烷基、卤素、硝基、和取代或未取代的 C₁-C₄ 烷氧基，并且取代基的个数为 1-4 的整数。

在另一优选例中，所述取代基选自下组：C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 全氟烷基、C₁-C₃ 烷氧基、卤素、和硝基，并且取代基的个数为 1-4 的整数。

在另一优选例中，所述取代基选自下组：氯、溴、甲氧基、三氟甲基、和硝基，并且取代基的数目为 1-2 的整数。

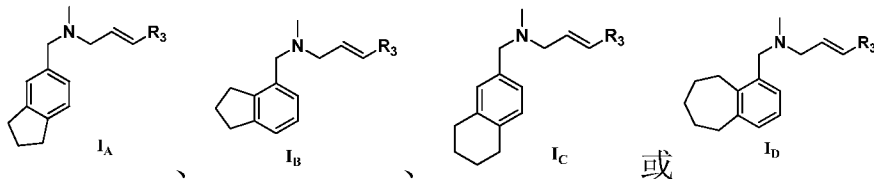
在另一优选例中，所述 R₃ 为取代的苯基，其中所述取代指具有 1、2 或 3 个选自下组的取代基：C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 全氟烷基和卤素。

在另一优选例中，所述 R₃ 为取代的苯基，其中，所述取代指卤素、-CF₃。

在另一优选例中，所述的 R₃ 为单取代的苯基。

在另一优选例中，所述的 R₃ 为溴或三氟甲基取代的苯基。

在另一优选例中，所述式 I 化合物选自下组：

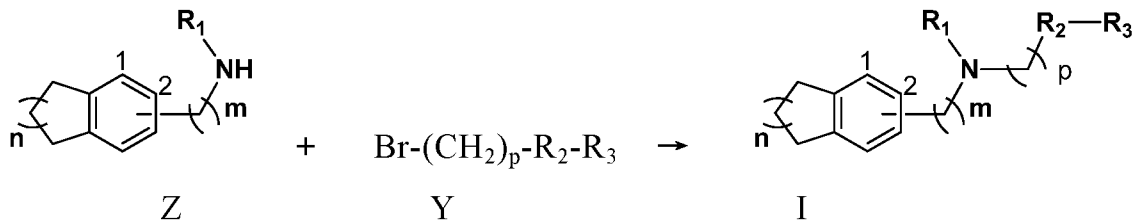


其中，R₃ 的定义如上所述。

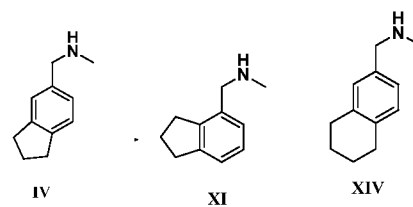
20 制备方法

本发明中的制备式 I 化合物的方法，包括步骤：

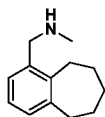
(i) 在惰性溶剂中，将式 Z 化合物与式 Y 化合物进行反应，制得式 I 化合物，



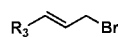
25 式中，R₁、R₂、R₃、n、m、p 如上所定义。



在另一优选例中，所述式 Z 化合物选自下组：



和 XXVII。



在另一优选例中，所述式 Y 化合物为 VI。

5 在另一优选例中，所述步骤(i)中，所述溶剂选自下组：N,N-二甲基甲酰胺、乙腈、N,N-二甲基乙酰胺、或其组合。

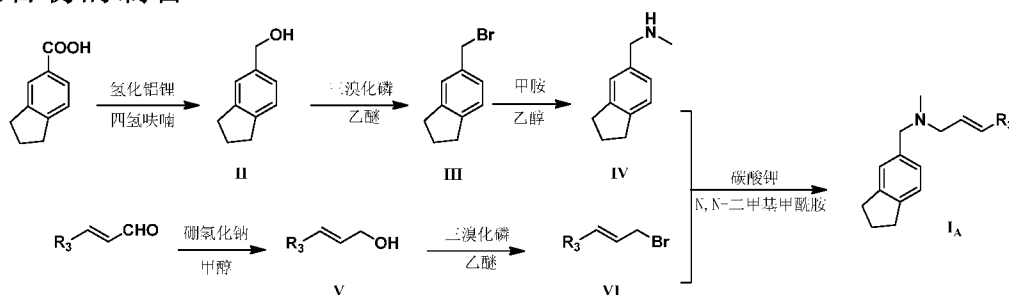
在另一优选例中，所述步骤(i)中，所述化合物 Z 和 Y 与选自下组的试剂进行反应：碳酸钾、碳酸钠、氢氧化钠、或其组合。

在另一优选例中，所述步骤(i)中，反应温度为 10-50℃，较佳地为 20-30℃，

在另一优选例中，所述步骤(i)中，所述反应时间为 5-20h，较佳地为 10-15h。

10 在另一优选例中，在步骤(i-4)之后，所述方法还包括步骤(i-5)：将反应体系用选自下组的萃取剂进行萃取：乙酸乙酯、二氯甲烷、乙醚、或其组合，经选自下组的洗涤剂洗涤：饱和食盐水、水、或其组合，经选自下组的干燥剂干燥：无水硫酸钠、无水硫酸镁、或其组合，过滤，浓缩，层析。

15 式 I_A 化合物的制备



式中 R₃ 的含义与前文所述相同。

1) 将茛菪满-5-甲酸的无水四氢呋喃溶液在-78℃、氮气保护下缓慢滴加到氢化铝锂的无水四氢呋喃混悬液中，滴加完毕后 20-30℃ 反应过夜。向反应体系中依次加入水、15%氢氧化钠水溶液，水淬灭反应，直接在反应体系中加入无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到茛菪满-5-甲醇(中间体 II)。

2) 将中间体 II 溶于无水乙醚中, 氮气保护冰浴下, 加入三溴化磷, 20-30°C 反应 10-20 小时。反应结束后, 将反应体系倒入冰的饱和碳酸氢钠溶液中, 用乙酸乙酯萃取三次, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 30°C 浓缩得 5-溴甲基茛满(中间体 III)。

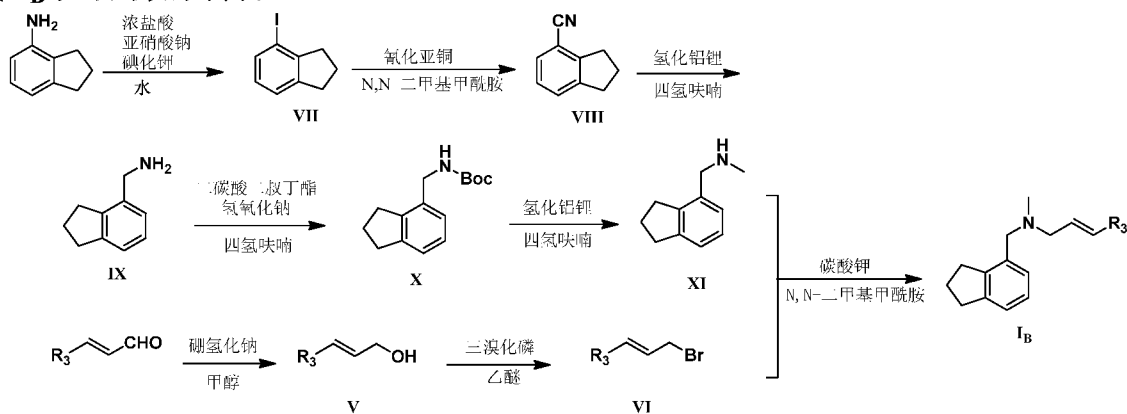
5 3) 将中间体 III 的乙醇溶液缓慢加入到甲胺的乙醇溶液中, 20-30°C 反应 10-20 小时。反应结束后, 浓缩得 N-甲基-茛满基-5-甲胺(中间体 IV)。

4) 将(E)-3-R₃-丙烯醛溶于甲醇中, 冰浴下分批加入硼氢化钠, 室温反应 10-30 分钟。浓缩, 残余物中加入水, 用乙酸乙酯萃取三次, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩得(E)-3-R₃-丙烯醇(中间体 V)。

10 5) 将中间体 V 溶于无水乙醚中, 氮气保护冰浴下, 加入三溴化磷, 20-30°C 反应 10-20 小时。反应结束后, 将反应体系倒入冰的饱和碳酸氢钠溶液中, 用乙酸乙酯萃取三次, 饱和食盐水洗, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 30°C 浓缩得(E)-3-R₃-丙烯溴(中间体 VI)。

15 6) 将中间体 IV, 中间体 VI, 碳酸钾加入到 N,N-二甲基甲酰胺中, 20-30°C 反应 10-20 小时。反应结束后, 向反应体系中加入水, 用乙酸乙酯萃取三次, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残余物经柱层析分离, 得到式 I_A 化合物(E)-N - [(2, 3-二氢-1H-茛-5-基)甲基]-N-甲基-3- R₃-丙-2-烯-1-胺。

式 I_B 化合物的制备



20

式中 R₃ 的含义与前文所述相同。

1) 将 4-氨基茛满溶于浓盐酸中, 0°C 下逐滴加入亚硝酸铵水溶液, 搅拌 15 分钟, 缓慢加入碘化钾水溶液, 20-30°C 反应过夜。反应结束后用乙酸乙酯萃取三次, 饱和食盐水洗涤、无水硫酸镁干燥、过滤、浓缩、残余物经柱层析分离, 得到 4-碘-2,3-二氢-1H-茛 (中间体 VII)。

2) 将中间体 VII, 氰化亚铜加入到 N,N-二甲基甲酰胺中, 加热回流 10-20 小

时。冷却至室温，向体系中加入浓氨水，用乙酸乙酯萃取三次，饱和食盐水洗，无水硫酸镁干燥，过滤，浓缩，残余物经柱层析分离，得到 4-氰基-2,3-二氢-1*H*-茛(中间体 VIII)。

3) 将中间体 VIII 的无水四氢呋喃溶液在零下 78℃、氮气保护下缓慢滴加到 5 氢化铝锂的无水四氢呋喃混悬液中，滴加完毕后 20-30℃ 反应过夜。向反应体系中依次加入水，15% 氢氧化钠水溶液，水淬灭反应，直接在反应体系中加入无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得(2,3-二氢-1*H*-茛-4-基)甲胺(中间体 IX)。

4) 将中间体 IX 溶于四氢呋喃中，加入氢氧化钠搅拌 5-10 分钟，冰浴下缓慢 10 加入二碳酸二叔丁酯的四氢呋喃溶液。0-30℃ 搅拌反应 1-3 小时。过滤，浓缩，残余物经柱层析分离，得到((2,3-二氢-1*H*-茛-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(中间体 X)。

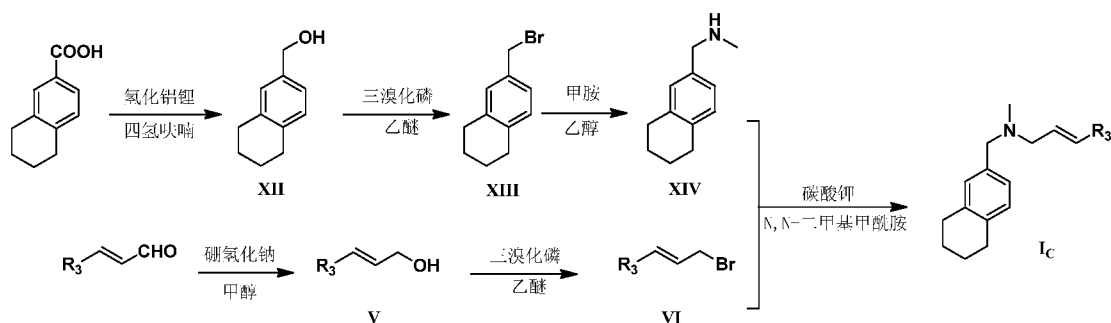
5) 将中间体 X 的无水四氢呋喃溶液在 0℃、氮气保护下缓慢滴加到氢化铝锂 15 的无水四氢呋喃混悬液中，滴加完毕后加热回流反应 10-20 小时。反应结束后，向反应体系中依次加入水，15% 氢氧化钠水溶液，水淬灭反应，直接在反应体系中加入无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得 1-(2,3-二氢-1*H*-茛-4-基)-*N*-甲基甲胺(中间体 XI)。

6) 将(*E*)-3- R_3 -丙烯醛溶于甲醇中，冰浴下分批加入硼氢化钠，室温反应 10-30 分钟。浓缩，残余物中加入水，用乙酸乙酯萃取三次，饱和食盐水洗，无水硫酸 20 镁干燥，过滤，浓缩得(*E*)-3- R_3 -丙烯醇(中间体 V)。

7) 将中间体 V 溶于无水乙醚中，氮气保护冰浴下，加入三溴化磷，20-30℃ 20 反应 10-20 小时。反应结束后，将反应体系倒入冰的饱和碳酸氢钠溶液中，用乙酸乙酯萃取三次，饱和食盐水洗，无水硫酸镁干燥，过滤，30℃ 浓缩得(*E*)-3- R_3 -丙烯溴(中间体 VI)。

8) 将中间体 XI，中间体 VI，碳酸钾加入到 *N,N*-二甲基甲酰胺中，20-30℃ 25 反应 10-20 小时。反应结束后，向反应体系中加入水，用乙酸乙酯萃取三次，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，残余物经柱层析分离，得到式 I_B 化合物(*E*)-*N*-[(2,3-二氢-1*H*-茛-4-基)甲基]-*N*-甲基-3- R_3 -丙-2-烯-1-胺。

式 I_C 化合物的制备



式中 R_3 的含义与前文所述相同。

1) 将 5,6,7,8-四氢-2-萘甲酸的无水四氢呋喃溶液在 -78°C 、氮气保护下缓慢滴加到氢化铝锂的无水四氢呋喃混悬液中，滴加完毕后 $20-30^{\circ}\text{C}$ 反应过夜。向反应体系
5 中依次加入水、15%氢氧化钠水溶液，水淬灭反应，直接在反应体系中加入无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得(5,6,7,8-四氢萘-2-基)甲醇(中间体 XII)。

2) 将中间体 XII 溶于无水乙醚中，氮气保护冰浴下，加入三溴化磷， $20-30^{\circ}\text{C}$
10 $^{\circ}\text{C}$ 反应 10-20 小时。反应结束后，将反应体系倒入冰的饱和碳酸氢钠溶液中，用乙酸乙酯萃取三次，饱和食盐水洗，无水硫酸镁干燥，过滤， 30°C 浓缩得 6-(溴甲基)-1,2,3,4-四氢萘(中间体 XIII)。

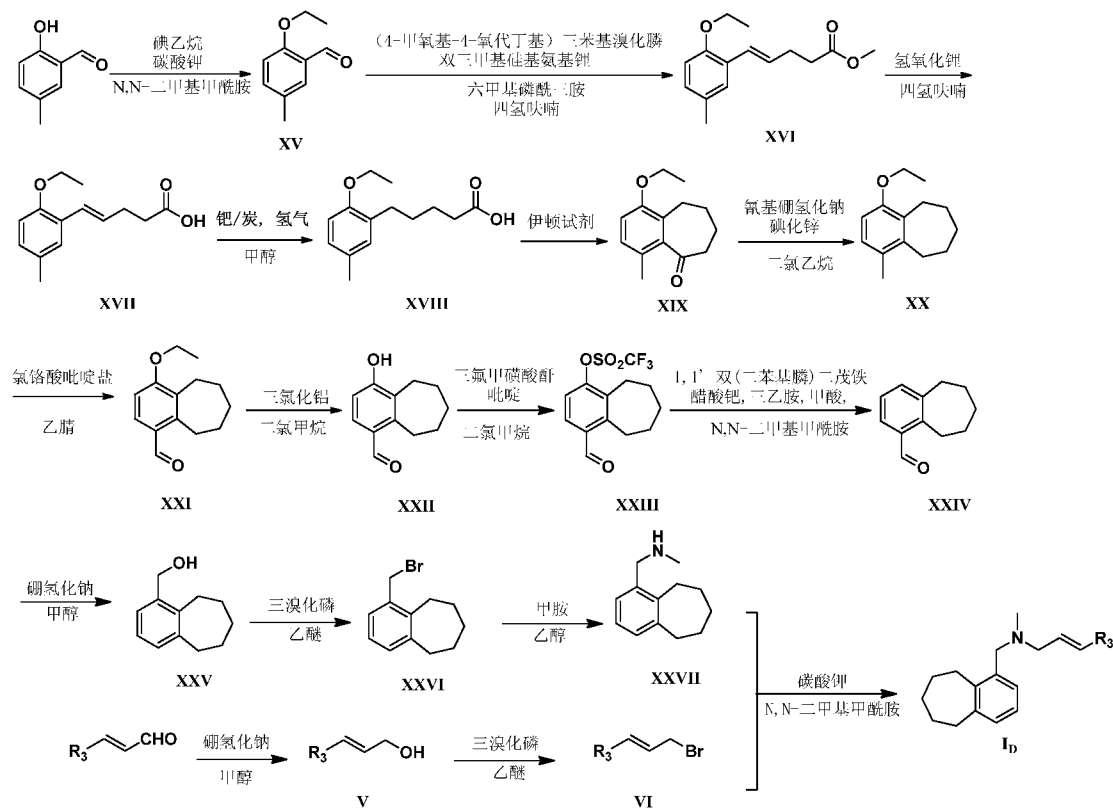
3) 将中间体 XIII 的乙醇溶液缓慢加入到甲胺的乙醇溶液中， $20-30^{\circ}\text{C}$ 反应
10-20 小时。反应结束后，浓缩得 N-甲基-1-(5,6,7,8-四氢萘-2-基)甲胺(中间体 XIV)。

4) 将(E)-3- R_3 -丙烯醛溶于甲醇中，冰浴下分批加入硼氢化钠，室温反应 10-30
15 分钟。浓缩，残余物中加入水，用乙酸乙酯萃取三次，饱和食盐水洗、无水硫酸镁干燥，过滤，浓缩得(E)-3- R_3 -丙烯醇(中间体 V)。

5) 将中间体 V 溶于无水乙醚中，氮气保护冰浴下，加入三溴化磷， $20-30^{\circ}\text{C}$
反应 10-20 小时。反应结束后，将反应体系倒入冰的饱和碳酸氢钠溶液中，用乙酸乙酯萃取三次，饱和食盐水洗，无水硫酸镁干燥，过滤， 30°C 浓缩得(E)-3- R_3 -丙烯溴(中间体 VI)。

6) 将中间体 XIV，中间体 VI，碳酸钾加入到 N,N-二甲基甲酰胺中， $20-30^{\circ}\text{C}$
20 反应 10-20 小时。反应结束后，向反应体系中加入水，用乙酸乙酯萃取三次，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，残余物经柱层析分离，得到式 I_c 化合物(E)-N-甲基-3- R_3 -N-[(5,6,7,8-四氢萘-2-基)甲基]丙-2-烯-1-胺。

25 式 I_D 化合物的制备



式中 R_3 的含义与前文所述相同。

1) 将 2-羟基-5-甲基苯甲醛溶于 N,N-二甲基甲酰胺中，然后加入碳酸钾，氮气保护，搅拌 15 分钟后加入碘乙烷，室温搅拌 12 小时。反应结束后，向反应体系中加入水，用乙酸乙酯萃取三次，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，残余物经柱层析分离，得到 2-乙氧基-5-甲基苯甲醛(中间体 XV)。

2) 将(4-甲氧基-4-氧代丁基)三苯基溴化磷和六甲基磷酰三胺加入到无水四氢呋喃中，0℃下氩气保护条件下，加入双三甲基硅基氨基锂，反应 2 小时，然后把体系置于零下 78℃中，加入中间体 XV，反应 1 小时。反应结束后用饱和氯化铵淬灭，稀盐酸将体系调成酸性，乙酸乙酯萃取 4 次，无水硫酸镁干燥，过滤，浓缩，残余物经柱层析分离，得到(E)-甲基-5-(2-乙氧基-5-甲基苯基)戊-4-烯酸乙酯(中间体 XVI)。

3) 将中间体 XVI 溶于四氢呋喃中，然后加入溶有氢氧化锂的水溶液，20-30℃反应 6-10 小时。反应结束后，加入稀盐酸调体系至酸性，然后用乙酸乙酯萃取三次，无水硫酸镁干燥，过滤，浓缩，残余物经柱层析分离，得到(E)-5-(2-乙氧基-5-甲基苯基)戊-4-烯酸(中间体 XVII)。

4) 将中间体 XVII 溶于甲醇中，然后加入钨碳催化剂，20-30℃下氢气还原反应 8-12 小时。反应结束后，抽滤除钨碳，保留滤液，浓缩，得到 5-(2-乙氧基-5-甲基苯基)戊酸(中间体 XVIII)。

5) 冰浴下, 将中间体 XVIII 溶于伊顿试剂(7.5%的五氧化二磷的甲磺酸溶液)中, 然后在 20-30℃下反应 10-14 小时。反应完后, 将体系倒入冰水混合物中, 然后用二氯甲烷萃取三次, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 残余物经柱层析, 得到 1-乙氧基-4-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-酮(中间体 XIX)。

5 6) 将中间体 XIX、氰基硼氢化钠和碘化锌溶于 1,2-二氯乙烷中, 加热回流 8-12 小时, 反应结束后, 将体系趁热倒入放有硅藻土的砂芯漏斗中抽滤, 浓缩滤液, 残余物经柱层析分离, 得到 1-乙氧基-4-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯(中间体 XX)。

7) 将中间体 XX 和氯铬酸吡啶盐加入到无水乙腈中, 回流反应 8-12 小时。反应结束后, 浓缩体系, 然后向残留物中加入水和二氯甲烷萃取, 收集有机层, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 残余物经柱层析, 得到 4-乙氧基-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-1-甲醛(中间体 XXI)。

8) 将中间体 XXI 和氯化铝加入到二氯甲烷中, 室温反应 12-36 h。反应结束后, 向体系中加入少许水和饱和氯化钠溶液, 然后用二氯甲烷萃取三次, 收集有机层, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 残余物经柱层析, 得到 4-羟基-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-1-甲醛(中间体 XXII)。

9) 将中间体 XXII 和吡啶溶于二氯甲烷中, 冰浴下逐滴加入三氟甲磺酸酐, 20-30℃搅拌 2 小时, 混合物用水洗 2 次, 盐水洗, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩得到 4-甲酰基-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-1-基三氟甲磺酸酯(中间体 XXIII)。

20 10) 将三乙胺溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺中, 逐滴加入 98%甲酸, 然后加入中间体 XXIII, 醋酸钨和 1,1'-双(二苯基膦)二茂铁。80℃下反应 15 分钟, 冷却至室温, 滤去固体, 滤液中加入水, 乙酸乙酯萃取三次, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 残余物经柱层析得到 6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-1-甲醛(中间体 XXIV)。

11) 将中间体 XXIV 溶于甲醇中, 冰浴下分批加入硼氢化钠, 室温反应 10-30 分钟。浓缩, 残余物中加入水, 用乙酸乙酯萃取三次, 饱和食盐水洗, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩得 (6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-1-基)甲醇(中间体 XXV)。

12) 将中间体 XXV 溶于无水乙醚中, 氮气保护冰浴下, 加入三溴化磷, 20-30℃反应 10-20 小时。反应结束后, 将反应体系倒入冰的饱和碳酸氢钠溶液中, 用乙酸乙酯萃取三次, 饱和食盐水洗, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 30℃浓缩得 1-(溴甲基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯 (中间体 XXVI)。

13) 将中间体 XXVI 的乙醇溶液缓慢加入到甲胺的乙醇溶液中, 20-30℃反应 10-20 小时。反应结束后, 浓缩得 *N*-甲基-1-(6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-1-基)甲

胺(中间体 XXVII)。

14) 将(E)-3-R₃-丙烯醛溶于甲醇中,冰浴下分批加入硼氢化钠,室温反应 10-30 分钟。浓缩,残余物中加入水,用乙酸乙酯萃取三次,饱和食盐水洗,无水硫酸镁干燥,过滤,浓缩得 (E)-3-R₃-丙烯醇(中间体 V)。

5 15) 将中间体 V 溶于无水乙醚中,氮气保护冰浴下,加入三溴化磷, 20-30 °C 反应 10-20 小时。反应结束后,将反应体系倒入冰的饱和碳酸氢钠溶液中,用乙酸乙酯萃取三次,饱和食盐水洗,无水硫酸镁干燥,过滤,30 °C 浓缩得 (E)-3-R₃-丙烯溴(中间体 VI)。

10 16) 将中间体 XXVII, 中间体 VI, 碳酸钾加入到 N,N-二甲基甲酰胺中, 20-30 °C 反应 10-20 小时。反应结束后,向反应体系中加入水,用乙酸乙酯萃取三次,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,残余物经柱层析分离,得到式 I_D 化合物(E)-N-甲基-3-R₃-N-[(6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-1-基)甲基]丙-2-烯-1-胺。

15 除非另外定义,否则本文中所用的全部技术与科学术语均具有如本发明所属领域的普通技术人员通常理解的不同含义。

如本文所用,在提到具体列举的数值中使用时,术语“约”意指该值可以从列举的值变动不多于 1%。例如,如本文所用,表述“约 100”包括 99 和 101 之间的全部值(例如,99.1、99.2、99.3、99.4 等)。

20 如本文所用,术语“含有”或“包括(包含)”可以是开放式、半封闭式和封闭式的。换言之,所述术语也包括“基本上由...构成”、或“由...构成”。

本发明的主要优点在于:

1. 提供了一种如式 I 所示的化合物。
2. 提供了一种结构新颖的金黄色葡萄球菌抑制剂、其制备方法和应用,所述 25 的抑制剂对金黄色色素有较高抑制活性,以金黄色色素合成过程中关键的酶 CrtN 为作用靶标。
3. 提供了一类治疗与金黄色葡萄球菌活性相关疾病的药物组合物。

30 下面结合具体实施例,进一步阐述本发明。应理解,这些实施例仅用于说明本发明而不用来限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,通常按照常规条件,或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明,否则百分比和份数是重量百分比和重量份数。除另有说明外,都是以质量(克)为单位。

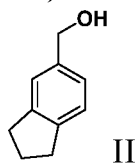
以下实施例中所用的实验材料和试剂如无特别说明均可从市售渠道获得。

菌株:

本发明实施例中的测试菌株为:

- 5 实验用菌株属常规菌株,
Newman 属抗生素敏感菌株,
USA300 Lac USA400MW2 Mu50 属于 MRSA。

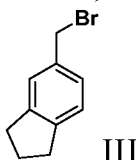
实施例 1 制备茛满-5-甲醇(中间体 II)



- 将 250 毫克茛满-5-甲酸的 10 毫升无水四氢呋喃溶液在零下 78℃、氮气保护下缓慢滴加到 120 毫克氢化铝锂的 1 毫升无水四氢呋喃混悬液中,滴加完毕后 25℃ 反应过夜。向反应体系中依次加入 0.25 毫升水,0.25 毫升 15%氢氧化钠水溶液,0.25 毫升水淬灭反应,直接在反应体系中加入无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩得标题化合物, 212 毫克白色固体,收率 93%。
- 15

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24 (dd, $J = 14.3, 6.5$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 2.91 (td, $J = 7.5, 2.4$ Hz, 4H), 2.17 - 1.98 (m, 2H).

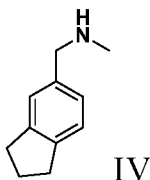
实施例 2 制备 5-溴甲基茛满(中间体 III)



将 212 毫克中间体 II 溶于 20 毫升无水乙醚中,氮气保护冰浴下,加入 50 微升三溴化磷,25℃ 反应过夜。反应结束后,将反应体系倒入 10 毫升冰的饱和碳酸氢钠溶液中,用乙酸乙酯萃取三次,饱和食盐水洗,无水硫酸镁干燥,过滤,30℃ 浓缩得标题化合物,269 毫克白色固体,收率 89%。

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.26 (s, 1H), 7.17 (q, $J = 7.8$ Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 2.89 (t, $J = 6.5$ Hz, 4H), 2.17 - 1.99 (m, 2H).

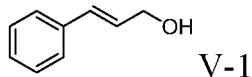
实施例 3 制备 N-甲基-茛满基-5-甲胺(中间体 IV)



将 269 毫克中间体 III 的 10 毫升乙醇溶液缓慢加入到 10 毫升 30%甲胺的乙醇溶液中，25℃反应 1 过夜。反应结束后，浓缩得标题化合物，184 毫克无色油状物，收率 90%。

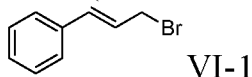
- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.26 - 7.16 (m, 2H), 7.12 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 2.90 - 2.77 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.00 (p, $J = 7.4$ Hz, 2H).

实施例 4 制备(E)-3-苯基丙-2-烯-1-醇(中间体 V-1)



- 10 将 100 毫克(E)-3-苯基丙烯醛溶于 10 毫升甲醇中，冰浴下分批加入 28 毫克硼氢化钠，室温反应 15 分钟。浓缩，残余物中加入水，用乙酸乙酯萃取三次，饱和食盐水洗，无水硫酸镁干燥，过滤，浓缩得标题化合物，99 毫克油，直接投下一步反应，收率 98%。

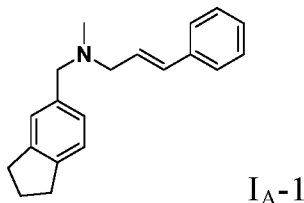
15 实施例 5 制备(E)-1-苯基-3-溴-丙烯(中间体 VI-1)



- 20 将 370 毫克中间体 V-1 溶于 20 毫升无水乙醚中，氮气保护冰浴下，加入 85 微升三溴化磷，室温反应过夜。反应结束后，将反应体系倒入冰的饱和碳酸氢钠溶液中，用乙酸乙酯萃取三次，饱和食盐水洗，无水硫酸镁干燥，过滤，30℃浓缩得标题化合物，460 毫克白色固体，收率 85%。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.26 (m, 5H), 6.64 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 6.40 (dt, $J = 15.6, 7.8$ Hz, 1H), 4.15 (dd, $J = 0.9, 7.8$ Hz, 2H)

25 实施例 6 制备(E)-N-[(2,3-二氢-1H-茚-5-基)甲基]-N-甲基-3-苯基丙-2-烯-1-胺(化合物 I_A-1)

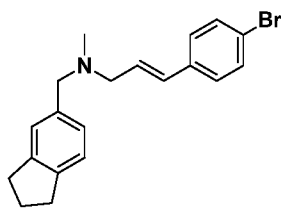


将 178 毫克中间体 IV，197 毫克中间体 VI-1，167 毫克碳酸钾加入到 20 毫升

N,N-二甲基甲酰胺中，室温反应过夜。反应结束后，向反应体系中加入水，用乙酸乙酯萃取三次，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，残余物经柱层析分离，得到标题化合物，120 毫克无色油状物，收率 43%。为了将其纯化，将化合物进溶于 1 毫升乙酸乙酯中，通入一分钟氯化氢气体，将其做成盐酸盐，蒸干溶剂，加入 1/100 的石油醚/乙酸乙酯混合溶剂，析出白色盐酸盐固体，抽滤，洗涤，得化合物 IA-1 盐酸盐。1H-NMR 为其盐酸盐形式数据。

1H-NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.60 - 7.48 (m, 2H), 7.48 - 7.32 (m, 5H), 7.28 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.41 - 6.30 (m, 1H), 4.46 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 13.2, 7.2 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 13.0, 7.8 Hz, 1H), 2.97 (dd, J = 13.2, 7.0 Hz, 4H), 2.81 (s, 3H), 2.21 - 2.08 (m, 2H); HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₀H₂₄N (M+H)⁺ 278.1909, found 278.1909。

实施例 7 制备(E)-3-(4-溴苯基)-N-[(2,3-二氢-1H-茚-5-基)甲基]-N-甲基丙-2-烯-1-胺(化合物 I_A-2)



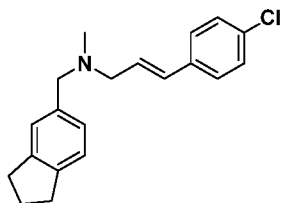
15

除了将(E)-3-苯基-丙烯醛换成(E)-3-(4-溴苯基)-丙烯醛之外，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 4-6，得到 185 毫克油状标题化合物，收率是 52%。该化合物盐酸盐为白色固体。

1H-NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.56 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.36 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.46 - 6.31 (m, 1H), 4.46 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 13.1, 6.9 Hz, 1H), 3.97 - 3.84 (m, 1H), 2.98 (td, J = 13.9, 7.5 Hz, 4H), 2.87 - 2.72 (m, 3H), 2.22 - 2.07 (m, 2H). HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₀H₂₃BrN (M+H)⁺ 356.1014, found 356.1017。

25

实施例 8 制备(E)-3-(4-氯苯基)-N-[(2,3-二氢-1H-茚-5-基)甲基]-N-甲基丙-2-烯-1-胺(化合物 I_A-3)

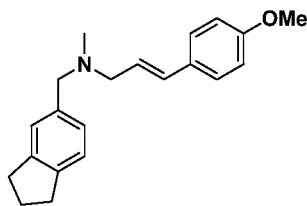
I_A-3

除了将(*E*)-3-苯基-丙烯醛换成(*E*)-3-(4-氯苯基)-丙烯醛外,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 4-6,得到 171 毫克无色油状标题化合物,收率是 55%。该化合物盐酸盐为白色固体。

5 ¹H-NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.53 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.49 - 7.32 (m, 4H), 7.30 (s, 1H), 6.91 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 6.50 - 6.29 (m, 1H), 4.46 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 4.16 - 4.03 (m, 1H), 3.95 - 3.84 (m, 1H), 2.97 (dd, $J = 13.5, 6.8$ Hz, 4H), 2.81 (s, 3H), 2.23 - 2.05 (m, 2H); HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₀H₂₃ClN (M+H)⁺ 312.1519, found 312.1507。

10

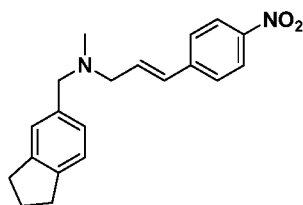
实施例 9 制备(*E*)-3-(4-甲氧基苯基)-*N*-[(2,3-二氢-1*H*-茛-5-基)甲基]-*N*-甲基丙-2-烯-1-胺(化合物 I_A-4)

I_A-4

除了将(*E*)-3-苯基-丙烯醛换成(*E*)-3-(4-甲氧基苯基)-丙烯醛之外,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 4-6,得到 122 毫克油状标题化合物,收率是 40%。该化合物盐酸盐为白色固体。

15 ¹H-NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.44 - 7.32 (m, 3H), 7.29 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 6.21 (dt, $J = 15.3, 7.5$ Hz, 1H), 4.44 (dd, $J = 16.6, 9.8$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 4.01 (dd, $J = 12.9, 6.9$ Hz, 1H), 3.87 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.84 - 3.80 (m, 3H), 2.97 (dd, $J = 12.9, 6.7$ Hz, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.12 (dd, $J = 14.6, 7.3$ Hz, 2H).; HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₁H₂₆NO (M+H)⁺ 308.2014, found 308.2017。

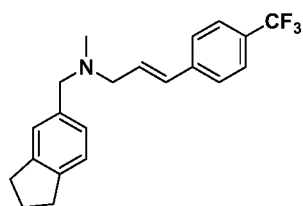
25 实施例 10 制备(*E*)-3-(4-硝基苯基)-*N*-[(2,3-二氢-1*H*-茛-5-基)甲基]-*N*-甲基丙-2-烯-1-胺(化合物 I_A-5)

I_A-5

除了将(*E*)-3-苯基-丙烯醛换成(*E*)-3-(4-硝基苯基)-丙烯醛之外, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 4-6, 得到 206 毫克油状标题化合物, 收率是 64%。该化合物盐酸盐为白色固体。

5 1H-NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 6.66 - 6.55 (m, 1H), 4.48 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 4.11 (dd, *J* = 12.9, 7.0 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J* = 13.4, 7.7 Hz, 1H), 2.97 (q, *J* = 7.3 Hz, 4H), 2.83 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H), 2.13 (p, *J* = 7.3 Hz, 2H).; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₀H₂₃N₂O₂ (M+H)⁺ 323.1760, found 323.1758.

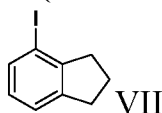
实施例 11 制备(*E*)-3-(4-三氟甲基苯基)-*N*-[(2,3-二氢-1*H*-茛-5-基)甲基]-*N*-甲基丙-2-烯-1-胺(化合物 I_A-6)

I_A-6

15 除了将(*E*)-3-苯基-丙烯醛换成(*E*)-3-(4-三氟甲基苯基)-丙烯醛外, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 4-6, 得到 210 毫克无色油状标题化合物, 收率是 61%。该化合物盐酸盐为白色固体。

20 1H-NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.89 - 7.62 (m, 4H), 7.48 - 7.24 (m, 3H), 7.00 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.61 - 6.43 (m, 1H), 4.47 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 4.09 (dd, *J* = 13.0, 6.9 Hz, 1H), 4.00 - 3.87 (m, 1H), 2.97 (dd, *J* = 14.2, 7.0 Hz, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.22 - 2.02 (m, 2H); HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₁H₂₃F₃N (M+H)⁺ 346.1783, found 346.1783。

实施例 12 制备 4-碘-2,3-二氢-1*H*-茛(中间体 VII)



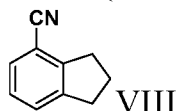
25

将 2 克 4-氨基茛满溶于 15 毫升浓盐酸中, 0℃下逐滴加入 1.5 克亚硝酸钠的

15 毫升水溶液，搅拌 15 分钟，缓慢加入 25 克碘化钾的 90 毫升水溶液，20-30℃ 反应过夜。反应结束后用乙酸乙酯萃取三次，饱和食盐水洗，无水硫酸镁干燥，过滤，浓缩，残余物经柱层析分离，得到标题化合物，2.5 克无色油，收率 70%。

1H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.2 Hz, 1H),
5 6.85 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.06 (dd, J = 17.6, 10.2 Hz, 2H), 2.93 (dd, J = 15.6, 8.4 Hz, 2H), 2.22 - 1.94 (m, 2H).

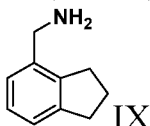
实施例 13 制备 4-氰基-2,3-二氢-1H-茚(中间体 VIII)



10 将 1 克中间体 VII，551 毫克氰化亚铜加入到 50 毫升 N,N-二甲基甲酰胺中，加热回流过夜。中间体 VII 反应完全后，冷却至室温，向体系中加入浓氨水至溶液澄清，用乙酸乙酯萃取三次，饱和食盐水洗，无水硫酸镁干燥，过滤，浓缩，残余物经柱层析分离，得到标题化合物，417 毫克浅黄色固体，收率 71%。

1H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 7.6 Hz, 1H),
15 3.04 (dd, J = 14.6, 7.1 Hz, 2H), 2.95 - 2.86 (m, 2H), 2.15 - 2.01 (m, 2H).

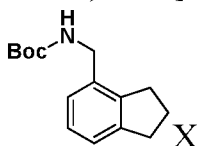
实施例 14 制备(2,3-二氢-1H-茚-4-基)甲胺(中间体 IX)



20 将 500 毫克中间体 VIII 的 20 毫升无水四氢呋喃溶液，在零下 78℃、氮气保护下缓慢滴加到 300 毫克氢化铝锂的 30 毫升无水四氢呋喃混悬液中，滴加完毕后室温反应过夜。向反应体系中依次加入 0.3 毫升水，0.3 毫升 15% 氢氧化钠水溶液，0.3 毫升水淬灭反应，直接在反应体系中加入无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得 465 毫克浅黄色油状标题化合物，收率 90%。

1H-NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.27 - 7.13 (m, 3H), 3.87 (s, 2H), 3.04 - 2.90 (m,
25 4H), 2.21 - 2.07 (m, 2H).

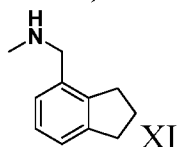
实施例 15 制备[(2,3-二氢-1H-茚-4-基)甲基]氨基甲酸叔丁酯(中间体 X)



将 1.5 克中间体 IX 溶于 30 毫升四氢呋喃溶液中，加入 500 毫克氢氧化钠搅拌 5 分钟，冰浴下缓慢加入 2.7 克二碳酸二叔丁酯的 20 毫升四氢呋喃溶液。室温搅拌反应 1 小时。过滤，浓缩，残余物经柱层析分离，得到标题化合物，2.1 克浅黄色固体，收率 87%。

5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.14 (dt, $J = 14.6, 7.2$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 2.90 (dt, $J = 12.7, 7.5$ Hz, 4H), 2.18 - 1.95 (m, 3H), 1.46 (s, 9H).

实施例 16 制备 1-(2,3-二氢-1H-茚-4-基)-N-甲基甲胺(中间体 XI)



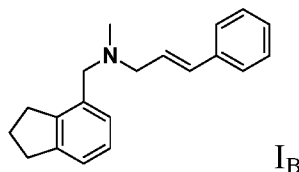
10

将 100 毫克中间体 X 的 10 毫升无水四氢呋喃溶液在 0℃、氮气保护下缓慢滴加到 50 毫克氢化铝锂的 10 毫升无水四氢呋喃混悬液中，滴加完毕后加热回流反应 12 小时。反应结束后，向反应体系中依次加入 0.1 毫升水，0.1 毫升 15% 氢氧化钠水溶液，0.1 毫升水淬灭反应，直接在反应体系中加入无水硫酸钠干燥，过滤，

15

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.17 - 7.08 (m, 3H), 3.72 (s, 2H), 2.91 (dd, $J = 16.3, 7.8$ Hz, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.08 (ddd, $J = 14.0, 11.1, 5.5$ Hz, 2H).

实施例 17 制备(E)-N-[(2,3-二氢-1H-茚-4-基)甲基]-N-甲基-3-苯基丙-2-烯-1-胺(化合物 I_B)



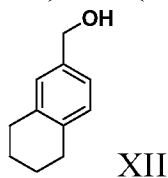
20

除了将中间体 IV 换成中间体 XI 之外，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 6，得到 160 毫克油状标题化合物，收率是 58%。该化合物盐酸盐为白色固体。

25

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7.53 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.36 (dt, $J = 19.5, 6.4$ Hz, 6H), 6.96 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.46 - 6.29 (m, 1H), 4.52 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.03 (d, $J = 32.8$ Hz, 2H), 3.00 (dd, $J = 14.1, 6.7$ Hz, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.15 (dd, $J = 14.8, 7.4$ Hz, 2H); HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 278.1909, found 278.1903.

实施例 18 制备(5,6,7,8-四氢萘-2-基)甲醇(中间体 XII)

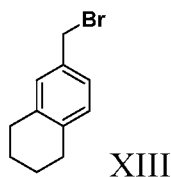


将 1.7 克 5,6,7,8-四氢-2-萘甲酸的 20 毫升无水四氢呋喃溶液在零下 78℃、氮气保护下缓慢滴加到 759 毫克氢化铝锂的 50 毫升无水四氢呋喃混悬液中，滴加完毕后 20-30℃ 反应 12 小时。向反应体系中依次加入 0.7 毫升水，0.7 毫升 15% 氢氧化钠水溶液，0.7 毫升水淬灭反应，直接在反应体系中加入无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得标题化合物，1.4 克无色油状物，收率 89%。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.13 - 7.02 (m, 3H), 4.61 (s, 2H), 2.76 (d, J = 2.5 Hz, 4H), 1.87 - 1.70 (m, 4H).

10

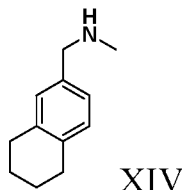
实施例 19 制备 6-(溴甲基)-1,2,3,4-四氢萘(中间体 XIII)



将中间体 1.6 克中间体 XII 溶于 30 毫升无水乙醚中，氮气保护冰浴下，加入 0.32 毫升三溴化磷，20-30℃ 反应 12 小时。反应结束后，将反应体系倒入冰的饱和碳酸氢钠溶液中，用乙酸乙酯萃取三次，饱和食盐水洗，无水硫酸镁干燥，过滤，30℃ 浓缩得标题化合物，1.8 克无色油状物，收率 81%。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.15 - 6.99 (m, 3H), 4.46 (s, 2H), 2.75 (s, 4H), 1.79 (dd, J = 7.6, 5.3 Hz, 4H).

20 实施例 20 制备 N-甲基-1-(5,6,7,8-四氢萘-2-基)甲胺(中间体 XIV)

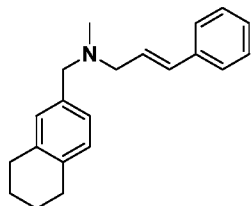


将 1 克中间体 XIII 的 20 毫升乙醇溶液缓慢加入到 20 毫升甲胺的 33% 乙醇溶液中，25℃ 反应 12 小时。反应结束后，浓缩得标题化合物，700 毫克黄色油状物，收率 90%。

25 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.16 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 4.11 (s, 2H), 2.81 (d, J

= 5.8 Hz, 4H), 2.71 (s, 3H), 1.91 - 1.76 (m, 4H).

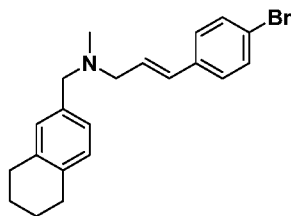
5 实施例 21 制备(*E*)-*N*-甲基-3-苯基-*N*-[(5,6,7,8-四氢萘-2-基)甲基]丙-2-烯-1-胺
(化合物 I_C-1)

I_C-1

除了将中间体 IV 换成中间体 XIV 之外, 其余所需原料、试剂及制备方法同
实施例 6, 得到 209 毫克油状标题化合物, 收率是 72%。该化合物盐酸盐为白色
固体。

1H-NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.53 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.42 - 7.31 (m, 3H),
10 7.28 - 7.13 (m, 3H), 6.92 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.42 - 6.28 (m, 1H), 4.31 (d, J =
64.0 Hz, 2H), 3.96 (d, J = 38.4 Hz, 2H), 2.82 (d, J = 7.7 Hz, 7H), 1.94 - 1.71 (m, 4H);
HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₁H₂₆N (M+H)⁺ 292.2065, found 292.2067。

15 实施例 22 制备(*E*)-3-(4-溴苯基)-*N*-甲基-*N*-[(5,6,7,8-四氢萘-2-基)甲基]丙-2-
烯-1-胺(化合物 I_C-2)

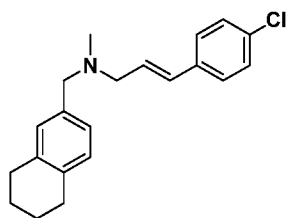
I_C-2

除了将(*E*)-3-苯基-丙烯醛换成(*E*)-3-(4-溴苯基)-丙烯醛外, 其余所需原料、试
剂及制备方法同实施例 4、5、21, 得到 244 毫克无色油状标题化合物, 收率是 66%。
该化合物盐酸盐为白色固体。

20 1H-NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.61 - 7.51 (m, 2H), 7.49 - 7.41 (m, 2H), 7.27
- 7.15 (m, 3H), 6.88 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.46 - 6.28 (m, 1H), 4.41 (d, J = 13.0 Hz,
1H), 4.21 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 13.3, 7.8
Hz, 1H), 2.79 (d, J = 14.7 Hz, 7H), 1.92 - 1.75 (m, 4H); HRMS (ESI) m/z calcd for
C₂₁H₂₅BrN (M+H)⁺ 370.1170, found 370.1161。

25

实施例 23 制备(*E*)-3-(4-氯苯基)-*N*-甲基-*N*-[(5,6,7,8-四氢萘-2-基)甲基]丙-2-
烯-1-胺(化合物 I_C-3)

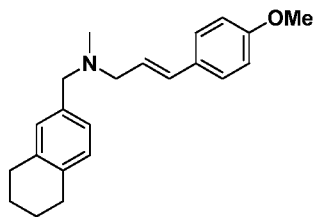
I_C-3

除了将(E)-3-苯基-丙烯醛换成(E)-3-(4-氯苯基)-丙烯醛外，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 4、5、21，得到 225 毫克无色油状标题化合物，收率是 69%。该化合物盐酸盐为白色固体。

5 ¹H-NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.90 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 7.38 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 6.96 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.47 - 6.32 (m, 1H), 4.81 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.18 - 4.04 (m, 1H), 4.03 - 3.89 (m, 1H), 2.84 (d, J = 23.3 Hz, 3H); HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₁H₂₅ClN (M+H)⁺ 326.1676, found 326.1671。

10

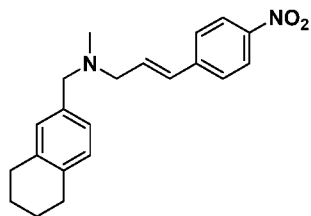
实施例 24 制备(E)-3-(4-甲氧基苯基)-N-甲基-N-[(5,6,7,8-四氢萘-2-基)甲基]丙-2-烯-1-胺(化合物 I_C-4)

I_C-4

除了将(E)-3-苯基-丙烯醛换成(E)-3-(4-甲氧基苯基)-丙烯醛外，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 4、5、21，得到 158 毫克无色油状标题化合物，收率是 49%。该化合物盐酸盐为白色固体。

15 ¹H-NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.28 - 7.16 (m, 3H), 6.95 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.19 (dt, J = 15.4, 7.7 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 13.0, 7.2 Hz, 1H), 20 3.90 - 3.76 (m, 4H), 2.94 - 2.69 (m, 7H), 1.84 (s, 4H); HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₂H₂₈NO (M+H)⁺ 322.2171, found 322.2170。

实施例 25 制备(E)-3-(4-硝基苯基)-N-甲基-N-[(5,6,7,8-四氢萘-2-基)甲基]丙-2-烯-1-胺(化合物 I_C-5)

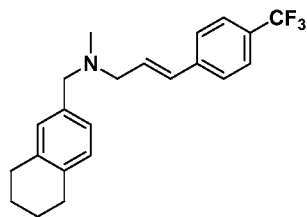
I_C-5

除了将(*E*)-3-苯基-丙烯醛换成(*E*)-3-(4-硝基苯基)-丙烯醛外, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 4、5、21, 得到 236 毫克黄色油状标题化合物, 收率是 70%。该化合物盐酸盐为白色固体。

5 ¹H-NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.28 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.34 - 7.11 (m, 3H), 7.04 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.67 - 6.50 (m, 1H), 4.44 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 4.10 (dd, *J* = 13.4, 6.9 Hz, 1H), 4.03 - 3.87 (m, 1H), 2.83 (d, *J* = 10.2 Hz, 7H), 1.84 (s, 4H). HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₁H₂₅N₂O₂ (M+H)⁺ 337.1916, found 337.1917。

10

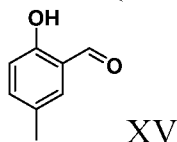
实施例 26 制备(*E*)-3-(4-溴苯基)-*N*-甲基-*N*-[(5,6,7,8-四氢萘-2-基)甲基]丙-2-烯-1-胺(化合物 I_C-6)

I_C-6

除了将(*E*)-3-(4-甲苯基)-丙烯醛换成(*E*)-3-(4-三氟甲基苯基)-丙烯醛外, 其余
15 所需原料、试剂及制备方法同实施例 4、5、21, 得到 258 毫克黄色油状标题化合物, 收率是 72%。该化合物盐酸盐为白色固体。

¹H-NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.89 - 7.55 (m, 4H), 7.36 - 7.09 (m, 3H), 6.99 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.40 (t, *J* = 19.1 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.94 (s, 1H), 2.77 (d, *J* = 50.6 Hz, 7H), 1.84 (s, 4H).;
20 HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₂H₂₅F₃N (M+H)⁺ 360.1939, found 360.1938。

实施例 27 制备 2-乙氧基-5-甲基苯甲醛(中间体 XV)



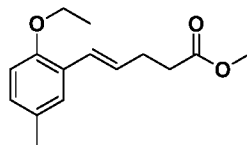
XV

将 4 克 2-羟基-5-甲基苯甲醛溶于 40 毫升 *N,N*-二甲基甲酰胺中, 然后加入 8
25 克碳酸钾, 氮气保护, 搅拌 15 分钟后加入 3.6 毫升碘乙烷, 室温搅拌 12 小时。

反应结束后，向体系中加入水和乙酸乙酯萃取，收集有机相，再用水和饱和氯化钠各洗涤一次，无水硫酸镁干燥，过滤，浓缩，残余物经柱层析分离，得到标题化合物，4.6 克淡黄色块状固体，收率 95%。

1H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.48 (s, 1H); 7.63 (d, J = 2.1 Hz, 1H); 7.33 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H); 6.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H); 4.12 (q, J = 7.0 Hz, 2H); 2.31 (s, 3H); 1.46 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

实施例 28 制备(E)-甲基-5-(2-乙氧基-5-甲基苯基)戊-4-烯酸乙酯 (中间体 XVI)



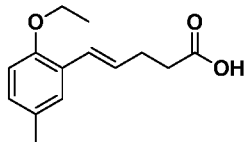
XVI

将 19 克(4-甲氧基-4-氧代丁基)三苯基溴化磷和 51 毫升六甲基磷酰三胺加入到 102 毫升无水四氢呋喃中，0℃下氩气保护条件下，加入 41 毫升双三甲基硅基氨基锂，反应 2 小时，然后把反应体系置于零下 78℃中，最后加入 4 克中间体 XV，反应 1 小时。反应结束后用饱和氯化铵淬灭体系，稀盐酸将体系调成酸性，乙酸乙酯萃取 4 次，无水硫酸镁干燥，过滤，浓缩，残余物经柱层析分离，得到标题化合物，5.5 克淡黄色油状物，收率 91%。

1H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.00 (dd, J = 14.1, 5.8 Hz, 2H); 6.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H); 6.55 (d, J = 11.6 Hz, 1H); 5.63 (dt, J = 11.6, 7.2 Hz, 1H); 4.01 (q, J = 7.0 Hz, 2H); 3.67 (s, 3H); 2.58 (q, J = 8.0 Hz, 2H); 2.42 (dd, J = 14.2, 7.2 Hz, 2H); 2.29 (s, 3H); 1.39 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

20

实施例 29 制备(E)-5-(2-乙氧基-5-甲基苯基)戊-4-烯酸(中间体 XVII)

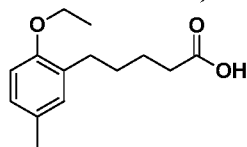


XVII

将 5.3 克中间体 XVI 溶于 35 毫升四氢呋喃中，然后加入 20 毫升溶有 1.5 克氢氧化锂的水溶液，室温反应 8 小时。反应结束后，加入稀盐酸调体系至酸性，然后用乙酸乙酯萃取 3 次，无水硫酸镁干燥，过滤，浓缩，残余物经柱层析分离，得到标题化合物，4.6 克无色油状物，收率 92%。

1H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.01 (d, J = 8.3 Hz, 2H); 6.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 6.56 (d, J = 11.6 Hz, 1H); 5.64 (dt, J = 11.6, 7.1 Hz, 1H); 4.07 - 3.95 (m, 2H); 2.66 - 2.53 (m, 2H); 2.47 (t, J = 7.5 Hz, 2H); 2.29 (s, 3H); 1.39 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

实施例 30 制备 5-(2-乙氧基-5-甲基苯基)戊酸(中间体 XVIII)



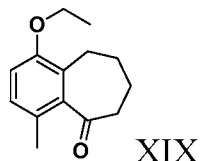
XVIII

将 4.6 克中间体 XVII 溶于 30 毫升甲醇中，然后放入 0.67 克钨碳催化剂，室温下，氢气还原反应 10 小时。反应结束后，抽滤除钨碳，保留滤液，浓缩，得到标题化合物，4.5 克无色油状物，收率 97%。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.93 (d, J = 6.9 Hz, 2H); 6.71 (d, J = 8.9 Hz, 1H); 3.99 (q, J = 7.0 Hz, 2H); 2.60 (t, J = 7.2 Hz, 2H); 2.39 (t, J = 7.2 Hz, 2H); 2.26 (s, 3H); 1.75 - 1.56 (m, 4H); 1.39 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

10

实施例 31 制备 1-乙氧基-4-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-酮(中间体 XIX)



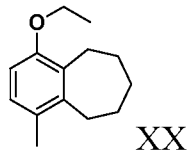
XIX

冰浴下，将 4.3 克中间体 XVIII 溶于 55 毫升伊顿试剂(7.5%的五氧化二磷的甲磺酸溶液)中，然后在 25℃下反应 12 小时。反应完后，将体系倒入冰水混合物中，然后二氯甲烷萃取 4 次，无水硫酸镁干燥，过滤，浓缩，残余物经柱层析，得到标题化合物，1.2 克淡黄色油状物，收率 31%。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.01 (d, J = 8.3 Hz, 1H); 6.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H); 4.00 (q, J = 7.0 Hz, 2H); 2.82 (t, J = 6.2 Hz, 2H); 2.57 (t, J = 6.2 Hz, 2H); 2.22 (s, 3H); 1.80 - 1.68 (m, 4H); 1.40 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

20

实施例 32 制备 1-乙氧基-4-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯(中间体 XX)



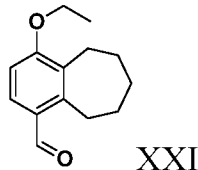
XX

将 1.2 克中间体 XIX、1 克氰基硼氢化钠和 5.3 克碘化锌溶于 30 毫升 1,2-二氯乙烷中，加热回流 6 小时，反应结束后，将体系趁热倒入放有硅藻土的砂芯漏斗中抽滤，浓缩滤液，残余物经柱层析分离，得到 0.9 克无色油状物，收率 80%。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.86 (d, J = 8.3 Hz, 1H); 6.58 (d, J = 8.3 Hz, 1H);

3.92 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H); 2.91 - 2.83 (m, 2H); 2.79 - 2.71 (m, 2H); 2.20 (s, 3H); 1.78 (dt, $J = 11.8, 6.0$ Hz, 2H); 1.54 (dq, $J = 11.3, 5.6$ Hz, 4H); 1.34 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

实施例 33 制备 4-乙氧基-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-1-甲醛(中间体 XXI)

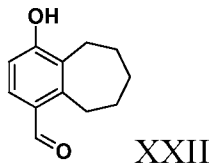


5

将 0.9 克中间体 XX 和 1 克氯铬酸吡啶盐加入到 30 毫升无水乙腈中，回流反应 10 小时。反应结束后，浓缩体系，然后向残留物中加入水和二氯甲烷萃取，收集有机层，无水硫酸镁干燥，过滤，浓缩，残余物经柱层析，得到标题化合物，0.26 克淡黄色油状物，收率 27%。

10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.18 (s, 1H); 7.64 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H); 6.81 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H); 4.09 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H); 3.37 - 3.28 (m, 2H); 3.01 - 2.89 (m, 2H); 1.84 (dt, $J = 11.8, 6.0$ Hz, 2H); 1.72 - 1.62 (m, 2H); 1.62 - 1.52 (m, 2H); 1.45 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

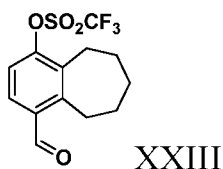
15 实施例 34 制备 4-羟基-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-1-甲醛(中间体 XXII)



20 将 250 毫克中间体 XXI 和 460 毫克氯化铝加入到 15 毫升二氯甲烷中，室温反应 24 小时。反应结束后，向体系中加入少许水和饱和氯化钠，然后用二氯甲烷萃取 3 次，收集有机层，无水硫酸镁干燥，过滤，浓缩，残余物经柱层析，得到 150 毫克黄色固体，收率 69%。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 10.18 (s, 1H); 7.58 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H); 6.73 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H); 3.39 - 3.24 (m, 2H); 2.99 - 2.84 (m, 2H); 1.86 (dt, $J = 11.9, 6.1$ Hz, 2H); 1.74 - 1.56 (m, 4H)。

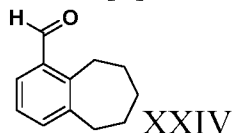
25 实施例 35 制备 4-甲酰基-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-1-基三氟甲磺酸酯(中间体 XXIII)



将 114 毫克中间体 XXII 和 0.15 毫升吡啶溶于 10 毫升二氯甲烷中，冰浴下逐滴加入 0.21 毫升三氟甲磺酸酐，25℃ 搅拌 2 小时，混合物用水洗 2 次，盐水洗，无水硫酸镁干燥，过滤，浓缩得到标题化合物，189 毫克黄色固体，收率 98%。

5 未经分离纯化直接投下一步。

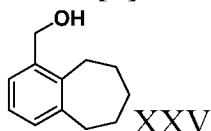
实施例 36 制备 6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-1-甲醛(中间体 XXIV)



10 将 0.72 毫升三乙胺溶于 5 毫升 N,N-二甲基甲酰胺中，逐滴加入 0.18 毫升 98% 甲酸，然后加入 189 毫克中间体 XXIII，54 毫克醋酸钨和 27 毫克 1,1'-双(二苯基膦)二茂铁。80℃ 下反应 15 分钟，冷却至室温，滤去固体，滤液中加入水，乙酸乙酯萃取三次，无水硫酸镁干燥，过滤，浓缩，残余物经柱层析得到标题化合物，97 毫克淡黄色油状物，收率 95%。

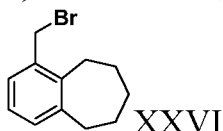
15 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.36 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.29 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 2.93 - 2.84 (m, 2H), 1.86 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 1.72 - 1.63 (m, 4H).

实施例 37 制备(6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-1-基)甲醇(中间体 XXV)



20 将 348 毫克中间体 XXIV 溶于 10 毫升甲醇中，冰浴下分批加入 80 毫克硼氢化钠，室温反应 10-30 分钟。浓缩，残余物中加入水，用乙酸乙酯萃取三次，饱和食盐水洗，无水硫酸镁干燥，过滤，浓缩得标题化合物，352 毫克无色油状物，收率 100%。未经分离纯化直接投下一步。

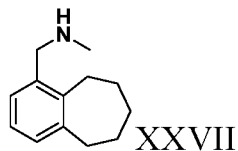
25 实施例 38 制备 1-(溴甲基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯 (中间体 XXVI)



将 352 毫克中间体 XXV 溶于 20 毫升无水乙醚中,氮气保护冰浴下,加入 0.06 毫升三溴化磷, 25℃ 反应 12 小时。反应结束后, 将反应体系倒入冰的饱和碳酸氢钠溶液中, 用乙酸乙酯萃取三次, 饱和食盐水洗, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 30℃ 浓缩得标题化合物, 473 毫克无色油状物, 收率 99%。未经分离纯化直接投下

5 步。

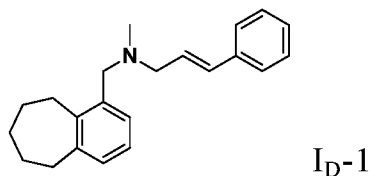
实施例 39 制备 *N*-甲基-1-(6,7,8,9-四氢-5*H*-苯并[7]轮烯-1-基)甲胺(中间体 XXVII)



将 473 毫克中间体 XXVI 的 10 毫升乙醇溶液缓慢加入到 10 毫升甲胺的 33% 乙醇溶液中, 25℃ 反应 12 小时。反应结束后, 浓缩得标题化合物, 355 毫克淡黄色油状物, 收率 95%。未经分离纯化直接投下一步。

10

实施例 40 制备 (*E*)-*N*-甲基-3-苯基-*N*-[(6,7,8,9-四氢-5*H*-苯并[7]轮烯-1-基)甲基]丙-2-烯-1-胺(化合物 I_D-1)



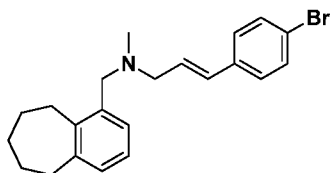
15

除了将中间体 IV 换成中间体 XXVII 之外, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 6, 得到 134 毫克油状标题化合物, 收率是 44%。该化合物盐酸盐为白色固体。

20 ¹H-NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.54 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.44 - 7.34 (m, 3H), 7.35 - 7.26 (m, 2H), 7.22 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.45 - 6.33 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.03 - 2.88 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 1.88 (s, 2H), 1.65 (s, 4H); HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₂H₂₈N (M+H)⁺ 306.2222, found 306.2220。

25

实施例 41 制备 (*E*)-*N*-甲基-3-(4-溴苯基)-*N*-[(6,7,8,9-四氢-5*H*-苯并[7]轮烯-1-基)甲基]丙-2-烯-1-胺(化合物 I_D-2)

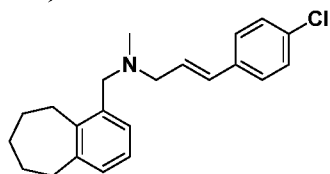
I_D-2

除了将(E)-3-苯基-丙烯醛换成(E)-3-(4-溴苯基)-丙烯醛外,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例4、5、40,得到215毫克无色油状标题化合物,收率是56%。该化合物盐酸盐为白色固体。

5 ¹H-NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.34 - 7.25 (m, 2H), 7.22 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.49 - 6.37 (m, 1H), 4.62 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.15 - 3.90 (m, 2H), 3.06 - 2.86 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 1.88 (dd, J = 11.3, 5.1 Hz, 2H), 1.82 - 1.55 (m, 4H); HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₂H₂₇BrN (M+H)⁺ 384.1327, found 384.1324。

10

实施例 42 制备(E)-N-甲基-3-(4-氯苯基)-N-[(6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-1-基)甲基]丙-2-烯-1-胺(化合物 I_D-3)

I_D-3

除了将(E)-3-苯基-丙烯醛换成(E)-3-(4-氯苯基)-丙烯醛外,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例4、5、40,得到214毫克无色油状标题化合物,收率是63%。该化合物盐酸盐为白色固体。

15 ¹H-NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (dd, J = 13.1, 7.5 Hz, 2H), 7.25 - 7.15 (m, 1H), 6.95 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.47 - 6.30 (m, 1H), 4.61 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.12 - 3.92 (m, 20 2H), 3.00 - 2.89 (m, 4H), 2.88 - 2.76 (m, 3H), 1.88 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 1.79 - 1.52 (m, 4H).; HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₂H₂₇ClN (M+H)⁺ 340.1832, found 340.1826。

实施例 43 本发明化合物抑制金黄色色素合成活性初步筛选实验

25 实验用菌株:新鲜活化的金黄色葡萄球菌 Newman 野生株(*Staphylococcus aureus subsp. aureus str. Newman*)及其同源的 crtN 插入突变株(无金黄色色素合成)。

实验用培养基:胰蛋白胨大豆肉汤培养基(Tryptone Soy broth, TSB), 英国

Oxid 公司产品，加单蒸水配制，121℃，15 分钟灭菌后，备用。

初筛实验方法：

(1) 化合物的配制：将本发明化合物用二甲基亚砜(DMSO)溶解，配置成浓度为 10 mM 的母液。取 100 μL 母液加 400 μL 的 DMSO 稀释至浓度为 2 mM，混匀后取 250 μL (2 mM)溶液继续加等量 DMSO 进行 2 倍稀释，直至溶液浓度为 0.0625 mM，待用。

(2) 菌株的培养：从 TSA 平板上挑取 Newman 菌株单克隆至装用 4 mL 无菌 TSB 培养基的试管中，37℃，250 rpm 培养 12 小时后，备用。

(3) 本发明化合物抑制金黄色葡萄球菌中金黄色色素合成能力的初筛：取无菌试管，向每支试管中加入新鲜灭菌的 TSB 培养基 3980 μL。随后，向试管中分别加入 20 μL 已配制好的浓度为 10 mM，2 mM，1 mM，0.5 mM，0.25 mM，0.125 mM，0.0625 mM 的化合物溶液，使本发明化合物终浓度分别为 50 μM，10 μM，5 μM，2.5 μM，1.25 μM，0.625 μM，0.3125 μM。同时，向另一支试管中，加入 20 μL 的 DMSO 溶液(终浓度为 0.5%)，作为无化合物的阴性对照。向每支试管中，分别加入 40 μL 培养 12 小时的菌液(接种量：培养基=1: 100)，并于 37℃，250 rpm 培养 24 小时后，取出菌液 1.5 mL，14000 g 离心 2 分钟后，去上清，观察菌株在加入特定浓度的本发明化合物后，合成的金黄色色素与阴性对照相比是否有明显减少。

20 实施例 44 本发明化合物 I_A-6 和 I_C-2 抑制金黄色色素合成活性初步筛选实验结果

本发明化合物 I_A-6 和 I_C-2 抑制金黄色色素合成的最终相片分别如图 8 和图 9 所示，浓度从左至右依次为 50 μM、10 μM、5 μM、2.5 μM、1.25 μM、0.625 μM、0.3125 μM、0 μM(对照)。

25 结果表明，在低至 0.3125 μM 浓度时，本发明化合物 I_A-6 和 I_C-2 均能显著抑制金黄色素的合成。

实施例 45 本发明化合物抑制金黄色色素合成活性的 IC₅₀ 测定实验方法

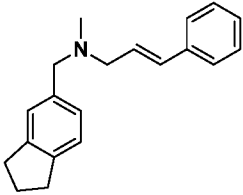
30 化合物浓度的选择：根据初筛结果，确定各个化合物抑制金黄色色素合成的能力。对于有较强活性的化合物，如其在初筛最低浓度时仍可强烈抑制色素的产生，则可按初筛类似方法继续实验，直至化合物基本不能抑制金黄色色素的产生。根据实验结果，针对每个化合物设计 11 个不同的浓度梯度，使其抑制色素合成的

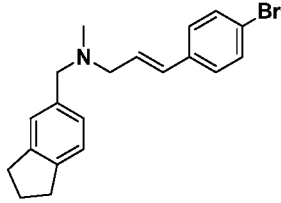
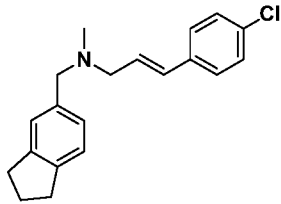
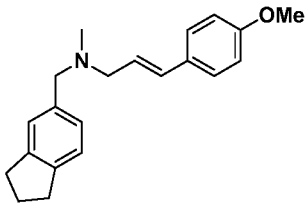
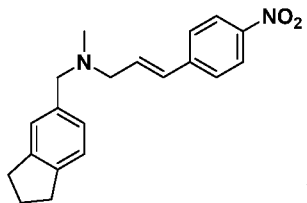
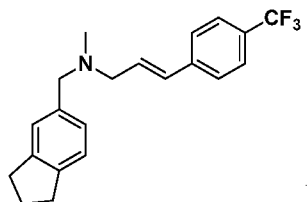
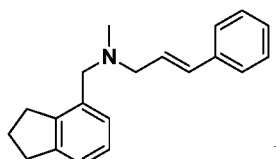
能力基本包含 0%-100%。菌株的培养：从 TSA 平板上挑取 Newman 菌株及 crtN 突变株单克隆至装用 4 mL 无菌 TSB 培养基的试管中，37℃，250 rpm 培养 12 小时后，备用。IC₅₀ 的测定：取无菌试管，向每支试管中加入新鲜灭菌的 TSB 培养基 3980 μL。随后，向试管中分别加入 20 μL 已配制好的 11 个浓度梯度的本发明化合物。同时，向另两支试管中，分别加入 20 μL 的 DMSO 溶液(终浓度 0.5%)，作为无化合物的对照。向加入 DMSO 溶液的两支试管中分别加入 40 μL 培养 12 小时的 Newman(阴性对照)和 crtN 突变株(阳性对照)。其余加入化合物的试管中分别加入 40 μL 培养 12 小时的 Newman 菌株。所有试管于 37℃，250 rpm 培养 12 小时后换至 30 °C，250 rpm 继续培养 36 小时以增加色素的积累。完成培养后，取 2mL 菌液于 2 mL EP 管中，14000 g 离心 2 分钟后，去上清，用 PBS 缓冲液洗涤两次(每次 1 mL)后，加入 300 μL 甲醇溶液，涡旋混匀后于 55℃水浴锅中加热 3 分钟提取色素。随后 14000 g 离心 2 分钟，吸取甲醇提取液于 1.5 mL EP 管，再加入等量甲醇溶液，重复提取两次，合并三次提取的色素。以 crtN 突变体中的甲醇提取液为空白对照，测定 450 nm 波长下各样品的吸光度值，并测定无化合物阴性对照的吸光度值。本发明化合物在各浓度下，色素合成的相对水平=A450(样品)/A450(阴性对照)*100%。以化合物的摩尔浓度为横座标，以色素合成的相对水平为纵座标，在 Graphpad prism 5.0 软件中进行抑制剂浓度-抑制率(log(inhibitor) vs response)的曲线拟合，并由软件根据拟合结果计算化合物抑制色素合成的 IC₅₀。

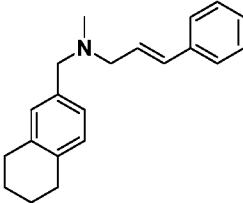
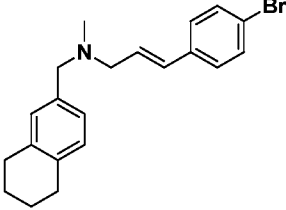
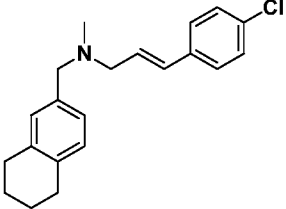
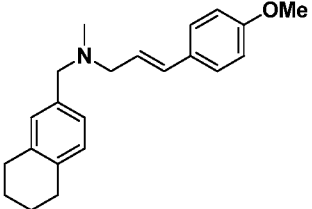
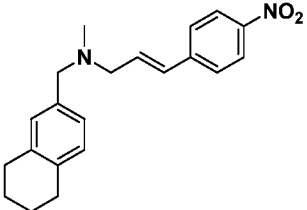
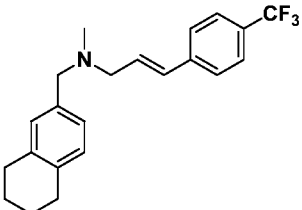
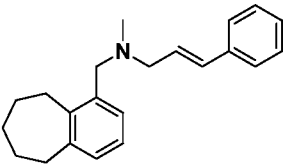
20 实施例 46 本发明化合物抑制金黄色色素合成活性的 IC₅₀ 测定实验结果

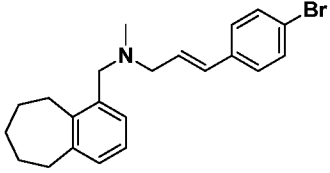
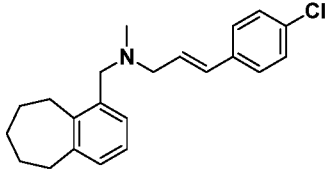
对合成的苯并脂肪环取代烷基胺类化合物，选取金黄色葡萄球菌 Newman，进行抑制金黄色色素合成活性的 IC₅₀ 测试，活性数据如表 1 所示，共发现了 14 个本发明化合物对抑制金黄色色素合成有强效活性，其中半数有效抑制浓度 IC₅₀<10 nM 的活性化合物有 5 个，半数有效抑制浓度 10 nM <IC₅₀<100 nM 的活性化合物有 7 个，半数有效抑制浓度 100 nM <IC₅₀<1000 nM 的活性化合物有 2 个。

表 1. 式 I 化合物对金黄色色素合成的抑制活性数据(IC₅₀, nM)

化合物编号	IC ₅₀ (nM)	名称	结构式
I _A -1	824.4	(E)-N-[(2,3-二氢-1H-茚-5-基)甲基]-N-甲基-3-苯基丙-2-烯-1-胺	

I _A -2	2.7	(<i>E</i>)-3-(4-溴苯基)- <i>N</i> -[(2,3-二氢-1 <i>H</i> -茛-5-基)甲基]- <i>N</i> -甲基丙-2-烯-1-胺		I _A -2
I _A -3	6.9	(<i>E</i>)-3-(4-氯苯基)- <i>N</i> -[(2,3-二氢-1 <i>H</i> -茛-5-基)甲基]- <i>N</i> -甲基丙-2-烯-1-胺		I _A -3
I _A -4	22.0	(<i>E</i>)-3-(4-甲氧基苯基)- <i>N</i> -[(2,3-二氢-1 <i>H</i> -茛-5-基)甲基]- <i>N</i> -甲基丙-2-烯-1-胺		I _A -4
I _A -5	50.0	(<i>E</i>)-3-(4-硝基苯基)- <i>N</i> -[(2,3-二氢-1 <i>H</i> -茛-5-基)甲基]- <i>N</i> -甲基丙-2-烯-1-胺		I _A -5
I _A -6	1.6	(<i>E</i>)-3-(4-三氟甲基苯基)- <i>N</i> -[(2,3-二氢-1 <i>H</i> -茛-5-基)甲基]- <i>N</i> -甲基丙-2-烯-1-胺		I _A -6
I _B	≥2500	(<i>E</i>)- <i>N</i> -[(2,3-二氢-1 <i>H</i> -茛-4-基)甲基]- <i>N</i> -甲基-3-苯基丙-2-烯-1-胺		I _B

I _C -1	576.7	(<i>E</i>)- <i>N</i> -甲基-3-苯基- <i>N</i> -[(5,6,7,8-四氢萘-2-基)甲基]丙-2-烯-1-胺		I _C -1
I _C -2	1.1	(<i>E</i>)-3-(4-溴苯基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -[(5,6,7,8-四氢萘-2-基)甲基]丙-2-烯-1-胺		I _C -2
I _C -3	11.5	(<i>E</i>)-3-(4-氯苯基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -[(5,6,7,8-四氢萘-2-基)甲基]丙-2-烯-1-胺		I _C -3
I _C -4	15.7	(<i>E</i>)-3-(4-甲氧基苯基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -[(5,6,7,8-四氢萘-2-基)甲基]丙-2-烯-1-胺		I _C -4
I _C -5	94.0	(<i>E</i>)-3-(4-硝基苯基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -[(5,6,7,8-四氢萘-2-基)甲基]丙-2-烯-1-胺		I _C -5
I _C -6	1.8	(<i>E</i>)-3-(4-三氟甲基苯基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -[(5,6,7,8-四氢萘-2-基)甲基]丙-2-烯-1-胺		I _C -6
I _D -1	>10000	(<i>E</i>)- <i>N</i> -甲基-3-苯基- <i>N</i> -[(6,7,8,9-四氢-5 <i>H</i> -苯并[7]轮		I _D -1

I _D -2	86.7	烯-1-基)甲基]丙 -2-烯-1-胺 (E)-N-甲基-3-(4- 溴苯 基)-N-((6,7,8,9-四 氢-5H-苯并[7]轮 烯-1-基)甲基)丙 -2-烯-1-胺		I _D -2
I _D -3	99.8	烯-1-基)甲基]丙 -2-烯-1-胺 (E)-N-甲基-3-(4- 氯苯 基)-N-[(6,7,8,9-四 氢-5H-苯并[7]轮 烯-1-基)甲基]丙 -2-烯-1-胺		I _D -3

由表 1 可以看出, 本发明的式 I 化合物大部分具有很强对金黄色色素合成的抑制活性, 说明本发明的化合物可以发展为新型的、靶向金黄色葡萄球菌毒力因子金黄色色素合成的抗菌药物。

5 实施例 47 本发明化合物 I_A-6 抑制耐药菌金黄色色素合成活性的 IC₅₀ 测定实验方法及结果

除了将金黄色葡萄球菌 Newman 换成 USA400 MW2、USA300 LAC 和 Mu50 之外, 其余方法同实施例 43、45。

10 测定结果如如图 1 所示, 本发明的化合物 I_A-6, 对于金黄色葡萄球菌金黄色色素的合成抑制不限于 Newman 菌株, 同时对耐药菌株 USA400 MW2、USA300 LAC 和 Mu50 具有强效抑制作用。

15 实施例 48 本发明化合物 I_A-2、 I_A-6、 I_C-2 和 I_C-6 对金黄色色素合成过程中关键酶 CrtN 抑制活性的 IC₅₀ 测定实验方法及结果

1) 底物 diapophytoene 乳液的制备

过夜培养的 pet28a::crtM/E.coli(DE3)按 1: 100(菌液: 培养基)的比例转接至 50 ml 新鲜无菌的 LB+卡那霉素 kanamycin (终浓度: 50 μg/ml)培养基中, 37°C, 250 rpm 条件下培养 24 小时后, 8000 g, 4 min 离心收集菌体, 并用 PBS 缓冲液洗涤

两次。向菌体中加入 20 ml 丙酮液，涡旋混匀以提取色素及其中间产物，而后向提取液中加入 10 ml 正己烷及 10 ml NaCl (10%，质量/体积)溶液，并剧烈振荡以除去提取液中的油脂成分，而后收集含色素及其中间产物的己烷层，并再加入 10 ml 正己烷，重复该提取过程一次。合并两次的己烷提取液，并加入无水 MgSO₄ 进行干燥并称重。将获得的 diapophytoene 与磷脂酰胆碱按 1:3 的比例溶于 200 μl 氯仿中，并真空浓缩至干燥。每 8 mg diapophytoene 同 24mg 磷脂酰胆碱混合物中加入 2 ml 0.02 M HEPES buffer (20 mM HEPES, pH = 7.5; 500 mM NaCl), 而后在冰水中超声直至形成均匀乳液。

2) CrtN 酶活分析

10 反应体系中相关成分母液配置：FAD 10 mM，葡萄糖 200 mM，葡萄糖氧化酶 2000 U/ml，过氧化氢酶，用 diapophytoene 乳液溶解为 20000 U/ml。上述溶液均用 0.02 M HEPES buffer 配置。

15 整个反应体系为 700 μL，在 2ml EP 管中进行。反应体系包含以下成分：50 μL diapophytoene 乳液(含过氧化氢酶)，70 μL 不同浓度化合物(蒸馏水配置)或蒸馏水，262.5 μL 0.02M HEPES buffer，3.5 μL FAD 溶液，7 μL 葡萄糖溶液，7 μL 葡萄糖氧化酶溶液，最后加 300 μL pet28a::crtN/E.coli(DE3) 全细胞裂解液 (-1.41 mg CrtN 蛋白)开始反应。反应在 37 °C 摇床中进行 14 小时，摇床转数 250 rpm/min。

3) 反应产物提取与检测

20 反应完成后，加入 500 μL 甲醇终止反应，并将反应液转移至 15 ml 离心管中。反应液中加入 700 μL 氯仿，充分震荡涡旋以提取反应的色素，而后 7000 rpm, 3 分钟离心，小心吸取氯仿层。在残余反应液中加入 500 μL 氯仿对反应产物进行提取，并合并反应提取液在真空中进行浓缩至干。浓缩产物加入 200 μL 氯仿进行溶解，并吸入 96-孔微孔板中，随后在 450 nm 下测定其吸光度，用于 CrtN 产物 diaponeurosporene 的定量。IC₅₀ 定义为实验条件下，抑制 CrtN 活性一半时对应的化合物的浓度，CrtN 酶活量效关系曲线的绘制在 Graphpad 5.0 中进行。

25 如图 2 所示，本发明的化合物 I_A-2、I_A-6、I_C-2 和 I_C-6 是强效的金黄色色素合成过程中关键酶 CrtN 的抑制剂。

30 **实施例 49 本发明化合物 I_A-6 对增强四种金黄色葡萄球菌(Newman, USA400 MW2, USA300 LAC 和 Mu50)过氧化氢杀伤实验方法以及结果**

向无菌试管中加入特定浓度的化合物使终浓度为 1 μM，并按接种量：培养

基=1: 100 的比例加入过夜培养的四种金黄色葡萄球菌菌液。于 37°C, 250 rpm 培养约 24 小时后, 吸取 500 μ L 培养液离心, 收集菌体, 并用 PBS buffer 洗涤两次。而后, 加 500 μ L PBS 溶液充分涡旋, 将菌体重悬, 并吸取 15 μ L 菌液加入 1500 μ L PBS buffer 中, 充分涡旋混匀(OD= -0.1)。取 250 μ L 混匀后菌液于 2ml EP 管中, 加入 10 μ L 约 37%的过氧化氢溶液, 使菌液中过氧化氢终浓度为 1.5%。加入过氧化氢后, 将 EP 管用封口膜封盖, 并放置于 37°C, 250 rpm 条件下孵育 30 分钟, 进行杀伤。另取 250 μ L 混匀后菌液加入 10 μ L 无菌 PBS buffer, 作为对照。反应完成后, 加入配置好的过氧化氢酶(母液: 20000 U/ml, PBS buffer 配置)溶液 5 μ L 并涡旋混匀, 以分解残余的过氧化氢。并取 100 μ L 反应液至 900 μ L 无菌 PBS buffer 中, 进行 10 倍稀释, 以此类推, 直至稀释 10⁶ 倍。并将上述稀释液分别点 10 μ L 于 TSA 平板上, 37°C 培养箱中培养过夜计存活的菌落数。过氧化氢杀伤后细菌存活率计算=(样品过氧化氢杀伤后生长的细菌数 \times 稀释倍数)/(对照组细菌生长的细菌数 \times 稀释倍数) \times 100%。

如图 3 所示, 本发明的化合物 I_A-6 可以显著地增强过氧化氢对四种金黄色葡萄球菌的杀伤, 使存活率大幅度降低。

实施例 50 本发明化合物 I_A-6 对增强四种金黄色葡萄球菌(Newman, USA400 MW2, USA300 LAC 和 Mu50)人血液杀伤实验方法以及结果

向无菌试管中加入特定浓度的化合物使终浓度为 1 μ M, 并按接种量: 培养基=1: 100 的比例加入过夜培养的四种金黄色葡萄球菌菌液。于 37°C, 250 rpm 培养约 24 小时后吸取 500 μ L 培养液离心, 收集菌体, 并用 PBS buffer 洗涤两次。而后, 加 500 μ L PBS 溶液充分涡旋, 将菌体重悬, 并吸取 15 μ L 菌液加入 1500 μ L PBS buffer 中, 充分涡旋混匀(OD= -0.1)。而后取 150 μ L OD=0.1 的菌液, 加入 850 μ L 无菌 PBS buffer 中, 使 OD= -0.015, 备用。用 BD VACUTAINER PT 管收集健康人体新鲜静脉血, 取无菌玻璃试管一只, 向其中先后加入 360 μ L 新鲜血液和 40 μ L OD= -0.015 的菌液, 而后于 37°C, 250 rpm 孵育 6 小时后, 并取 50 μ L 反应液至 450 μ L 无菌 PBS buffer 中, 进行 10 倍稀释, 以此类推, 直至稀释 10⁶ 倍。另取 OD= -0.015 的菌液作为对照, 进行 10 倍稀释, 直至稀释 10⁶ 倍。并将上述稀释液分别点 10 μ L 于 TSA 平板上, 37°C 培养箱中培养过夜计存活的菌落数。血杀伤后细菌存活率计算=(样品血杀伤后生长的细菌数 \times 稀释倍数)/(对照组细菌生长的细菌数 \times 稀释倍数/10) \times 100%。

如图 4 所示, 本发明的化合物 I_A-6 可以显著地增强人血对四种金黄色葡萄球

菌的杀伤，使存活率大幅度降低。

实施例 51 本发明化合物 I_A-6 在小鼠体内抗三种金黄色葡萄球菌(Newman, USA400 MW2 和 Mu50)活性测试方法及结果

5 实验用 SPF 级雌性 BALB/c 小鼠(购自上海西普尔-必凯实验动物有限公司), 无菌条件下饲养至 6-8 周龄。

过夜培养的金黄色葡萄球菌菌株被转移至新鲜无菌胰蛋白胨大豆肉汤培养基 (Tryptone Soy broth, TSB)中, 并于 37°C, 250 rpm 每分钟条件下持续培养 3 小时至指数生长期。用 PBS 缓冲液洗涤两次后, 悬浮在 PBS 中备用。

10 小鼠感染实验中, 小鼠被随机分组, 每组 15 只。

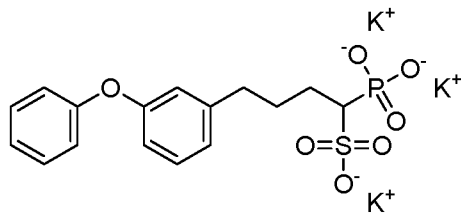
所有小鼠通过腹腔注射戊巴比妥钠(80 mg/kg)麻醉, 然后眼眶后注射 100 μL 不同菌量感染小鼠(详见下述)。

对于化合物治疗组, 设置 200mg/kg 和 50mg/kg 两个 I_A-6 剂量对照组, 第一次药物注射在细菌感染前 12 小时, 感染后的 4 天内共注射 8 次(每天 2 次, 间隔 15 12 小时, 共 9 次)。实验结束后, 小鼠通过吸入 CO₂ 被处死。取出小鼠的心脏、肾脏和肝脏, 均匀破碎在 1 mL 的无菌 PBS 缓冲液(含 0.01% tritonX-100)中。破碎液被连续稀释, 取 10 μL 不同浓度稀释液滴至 TSA 平板上, 测算细菌 CFU 计数。细菌在不同器官的数目=特定稀释倍数下的细菌数×稀释倍数。并在 Graphpad 5.0 软件中, 采用 Mann-Whitney Test (two-tailed)进行统计学分析。感染剂量: Newman: 20 1×10⁷ CFU; USA400 MW: 4×10⁷ CFU; Mu50:1.6×10⁸ CFU。在耐药菌(USA400 MW2 和 Mu50)感染模型中, 设置 BPH-652 作为阳性对照。

如图 5 所示, 本发明化合物 I_A-6 可显著性地降低 Newman 菌株在小鼠肾脏和肝脏中的定植。在肾脏中, 低剂量和高剂量组均呈现良好活性, 细菌清除率达 25 92.9%和 93.0%。在心脏中, 高剂量组细菌清除率达 97.6%, 低剂量组细菌清除率达 92.4%。

如图 6 所示, 本发明化合物 I_A-6 可显著性地降低 USA400 MW2 菌株在小鼠肝脏和肾脏中的定植, 并且治疗效果好于阳性对照 BPH-652。在肝脏中, 高剂量组细菌清除率高达 99.95%, 低剂量组细菌清除率达 97.6%。在肾脏中, 高剂量组细菌清除率高达 99.9%, 低剂量组细菌清除率达 99.7%。

30 如图 7 所示, 本发明化合物 I_A-6 可显著性地降低 Mu50 菌株在小鼠肝脏和肾脏中的定植, 并且治疗效果好于阳性对照



BPH-652(**BPH-652**)。在肝脏中，高剂量组细菌清除率高达 99.997%，低剂量组细菌清除率达 99.6%。在肾脏中，高剂量组细菌清除率高达 99.1%，低剂量组细菌清除率达 98.8%。

5 本发明的苯并脂肪环取代烷基胺类化合物分子结构较为简单，制备工艺简洁，生产成本低，在对与细菌的致病环节有密切关系的金黄色色素合成抑制实验中均显示出较强的抑制活性。

本发明的化合物同时表现出强效的 CrtN 抑制活性，尤其是化合物 I_A-6:

10 (1) 在体外：能够强效抑制耐药菌 USA400 MW2、USA300 LAC 和 Mu50 的金黄色色素合成，同时能显著增强过氧化氢和人血液对于四种金黄色葡萄球菌的杀伤能力。

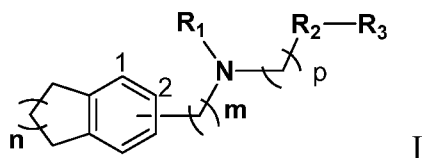
(2) 在体内：能够显著降低金黄色葡萄球菌 Newman、USA400 MW2 和 Mu50 在小鼠肾脏，心脏和肝脏中定植。

15 因此，本发明化合物不仅有望开发成新型的单一用药方式的抗菌药物，而且还可以开发成与现有抗生素组合给药方式的抗菌药物。

20 在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考，就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解，在阅读了本发明的上述讲授内容之后，本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改，这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

权 利 要 求

1. 一种式I所示的化合物、或其药学上可接受的盐：



5 式中：

R_1 为 H 或取代或未取代的 C_1 - C_4 直链或支链烷基；

R_2 选自下组：取代或未取代的 C_1 - C_3 直链烷基、取代或未取代的 C_2 - C_6 直链或支链烯基、和取代或未取代的 C_3 - C_6 炔基；

10 R_3 选自下组：取代或未取代的 C_4 - C_7 环烷基、取代或未取代的 C_5 - C_6 杂芳环基、和取代或未取代的 C_6 - C_{10} 芳环基；

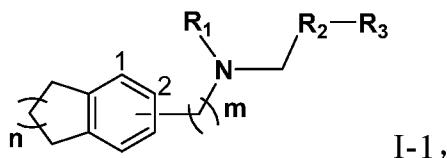
n 为 1-3 的正整数，当 $n=1$ 时，取代基位于 1 位或 2 位；当 $n=2$ 时，取代基位于 2 位；当 $n=3$ 时，取代基位于 1 位；

m 为 0-2 的整数；

p 为 0-2 的整数；

15 其中，所述取代基选自： C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 全氟烷基、卤素、硝基、和取代或未取代的 C_1 - C_4 烷氧基，并且取代基的个数为 1-4 的整数。

2. 如权利要求 1 所述的式I所示的化合物、或其药学上可接受的盐，所述化合物为式 I-1 化合物：



20 其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 n 、 m 如上所定义。

3. 如权利要求 1 所述的式I所示的化合物、或其药学上可接受的盐，所述 R_3 为取代的 C_4 - C_7 环烷基、取代的 C_5 - C_6 杂芳环基、取代的 C_6 - C_{10} 芳环基，其中所述取代基选自： C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 全氟烷基、卤素、硝基、和取代或未取代的 C_1 - C_4 烷氧基，并且取代基的个数为 1-4 的整数。

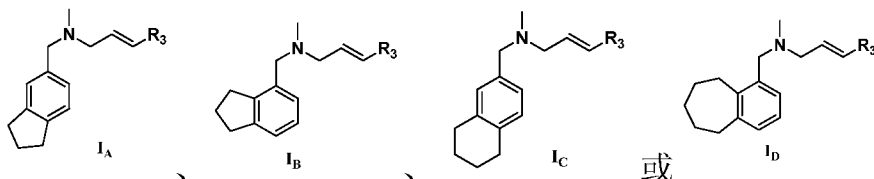
25 4. 如权利要求 1 所述的式I所示的化合物、或其药学上可接受的盐，所述取代基选自下组： C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 全氟烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、卤素、和硝基，并且取代基的个数为 1-4 的整数。

5. 如权利要求 1 所述的式I所示的化合物、或其药学上可接受的盐，所述 R_3 为取代的苯基，其中所述取代指具有 1、2 或 3 个选自下组的取代基： C_1 - C_6 烷基、

C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 全氟烷基和卤素。

6. 如权利要求 1 所述的式 I 所示的化合物、或其药学上可接受的盐，所述的 R₃ 为溴或三氟甲基取代的苯基。

7. 如权利要求 1 所述的式 I 所示的化合物、或其药学上可接受的盐，所述式 I 化合物选自下组：



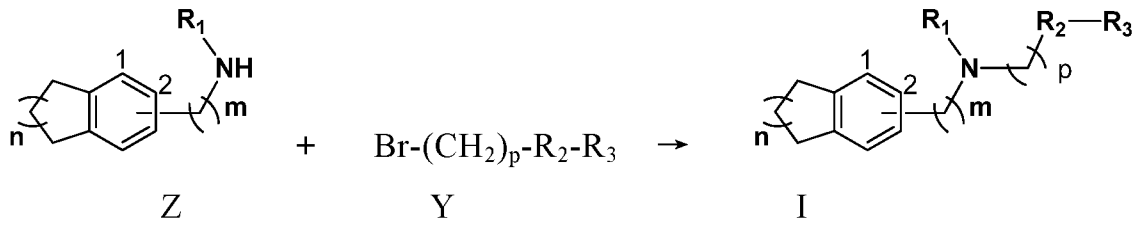
上所述。

8. 如权利要求 1 所述的式 I 所示的化合物、或其药学上可接受的盐，所述化合物选自下组：

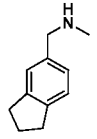
- 10 (E)-N-[(2,3-二氢-1H-茛-5-基)甲基]-N-甲基-3-苯基丙-2-烯-1-胺;
 (E)-3-(4-溴苯基)-N-[(2,3-二氢-1H-茛-5-基)甲基]-N-甲基丙-2-烯-1-胺;
 (E)-3-(4-氯苯基)-N-[(2,3-二氢-1H-茛-5-基)甲基]-N-甲基丙-2-烯-1-胺;
 (E)-3-(4-甲氧基苯基)-N-[(2,3-二氢-1H-茛-5-基)甲基]-N-甲基丙-2-烯-1-胺;
 (E)-3-(4-硝基苯基)-N-[(2,3-二氢-1H-茛-5-基)甲基]-N-甲基丙-2-烯-1-胺;
 15 (E)-3-(4-三氟甲基苯基)-N-[(2,3-二氢-1H-茛-5-基)甲基]-N-甲基丙-2-烯-1-胺;
 (E)-N-[(2,3-二氢-1H-茛-4-基)甲基]-N-甲基-3-苯基丙-2-烯-1-胺;
 (E)-N-甲基-3-苯基-N-[(5,6,7,8-四氢萘-2-基)甲基]丙-2-烯-1-胺;
 (E)-3-(4-溴苯基)-N-甲基-N-[(5,6,7,8-四氢萘-2-基)甲基]丙-2-烯-1-胺;
 (E)-3-(4-氯苯基)-N-甲基-N-[(5,6,7,8-四氢萘-2-基)甲基]丙-2-烯-1-胺;
 20 (E)-3-(4-甲氧基苯基)-N-甲基-N-[(5,6,7,8-四氢萘-2-基)甲基]丙-2-烯-1-胺;
 (E)-3-(4-硝基苯基)-N-甲基-N-[(5,6,7,8-四氢萘-2-基)甲基]丙-2-烯-1-胺;
 (E)-3-(4-溴苯基)-N-甲基-N-[(5,6,7,8-四氢萘-2-基)甲基]丙-2-烯-1-胺;
 (E)-N-甲基-3-苯基-N-[(6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-1-基)甲基]丙-2-烯-1-胺;
 (E)-N-甲基-3-(4-溴苯基)-N-[(6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-1-基)甲基]丙-2-烯-1-胺;和
 25 (E)-N-甲基-3-(4-氯苯基)-N-[(6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-1-基)甲基]丙-2-烯-1-胺。

9. 一种制备式 I 化合物的方法，其特征在于，包括步骤：

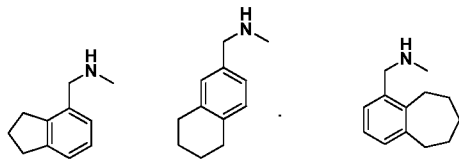
(i) 在惰性溶剂中，将式 Z 化合物与式 Y 化合物进行反应，制得式 I 化合物，



式中，R₁、R₂、R₃、n、m、p 如上所定义。



10. 如权利要求 9 所述的方法，其特征在于，所述式 Z 化合物选自下组：



5 XI、XIV、和 XXVII。

11. 一种药物组合物，其特征在于，所述药物组合物包括：

(1) 作为活性成分的如权利要求 1 所述的化合物、或其药学上可接受的盐；

和

(2) 药学上可接受的载体。

10 12. 一种抗菌药物，其特征在于，所述抗菌药物包括：

(1) 如权利要求 1 所述的化合物、或其药学上可接受的盐；

(2) 额外的抗生素；和

(3) 药学上可接受的载体。

15 13. 如权利要求 1 中所述的化合物、或其药学上可接受的盐的用途，其特征在于，用于制备一制剂或药物，所述制剂或药物用于：

(1) 抑制金黄色葡萄球菌金黄色色素合成；和/或

(2) 抑制金黄色葡萄球菌金黄色色素合成过程中关键酶 CrtN；和/或

(3) 抑制或杀灭金黄色葡萄球菌；和/或

(4) 治疗金黄色葡萄球菌引起的感染性疾病。

20 14. 一种非治疗性的、体外抑制金黄色葡萄球菌的金黄色色素合成或抑制金黄色葡萄球菌的方法，包括步骤：将权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐与金黄色葡萄球菌接触，从而抑制金黄色色素的合成或抑制金黄色葡萄球菌。

25 15. 一种预防和/或治疗哺乳动物中与金黄色葡萄球菌相关的疾病的方法，包括对需要的哺乳动物给予治疗有效量的权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，或给予治疗有效量的如权利要求 11 所述的药物组合物。

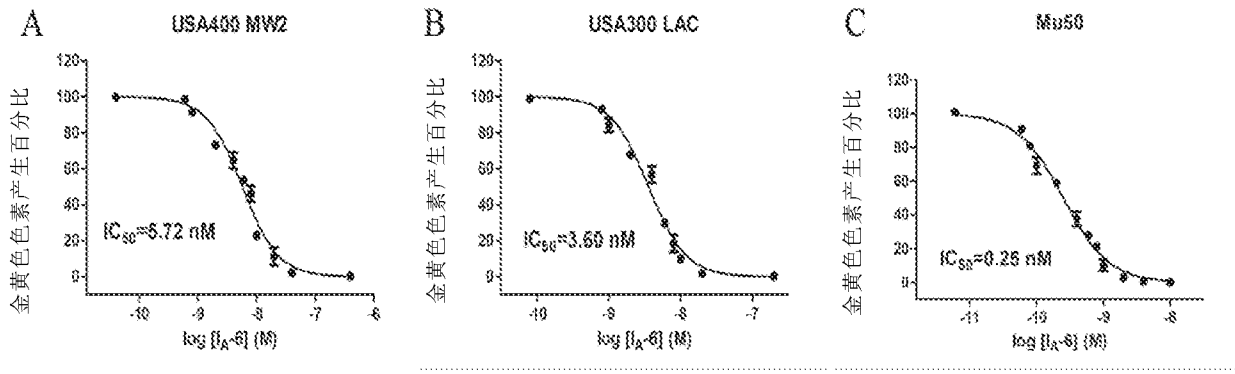


图 1

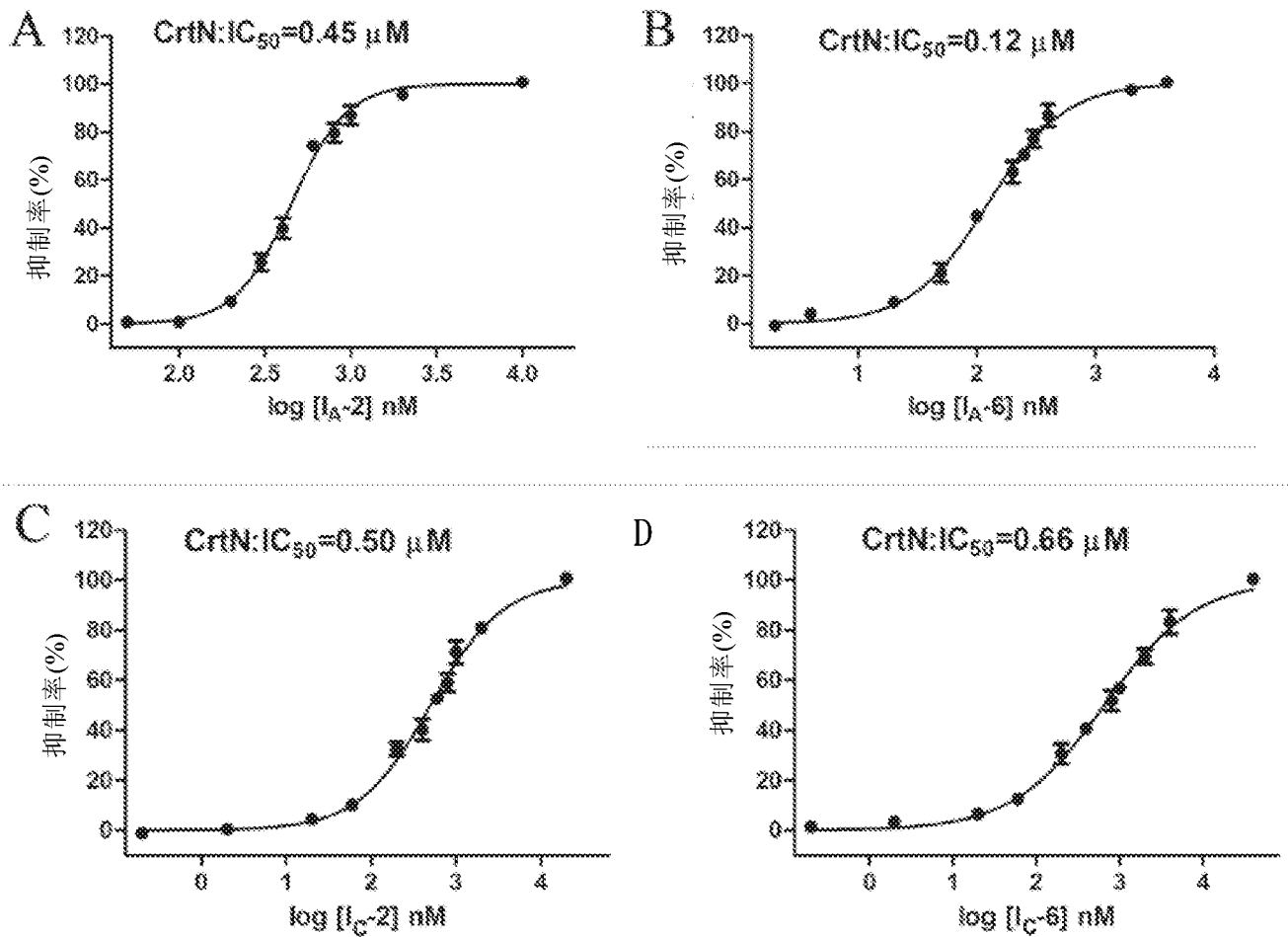


图 2

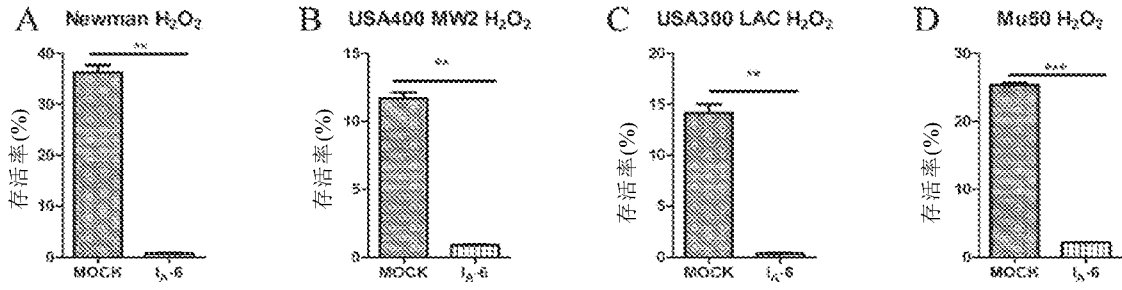


图 3

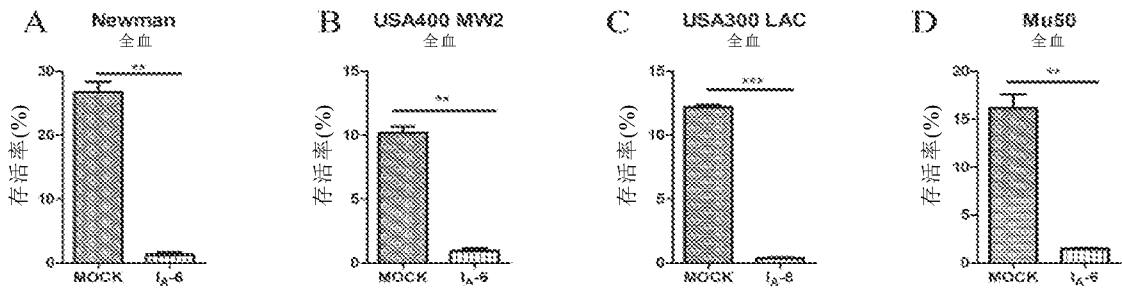


图 4

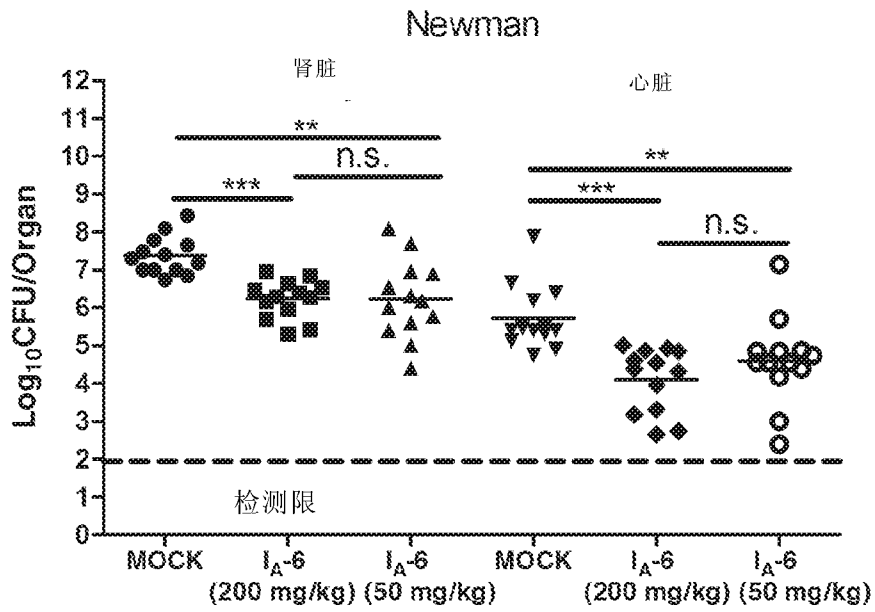


图 5

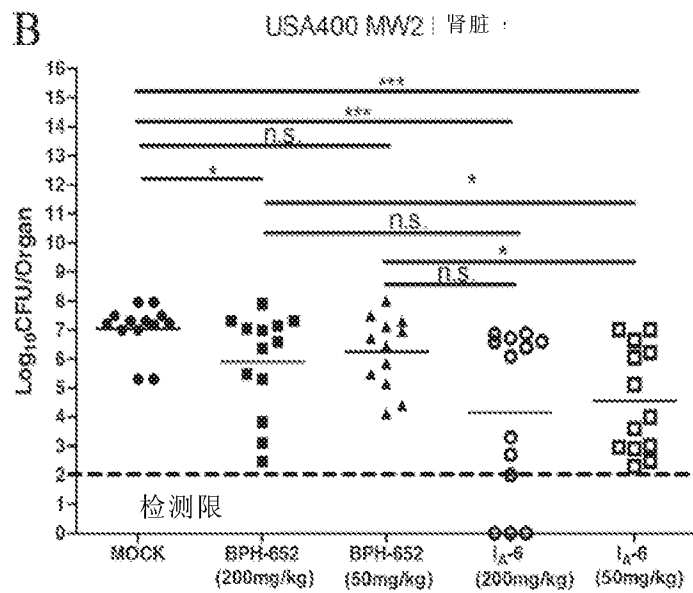
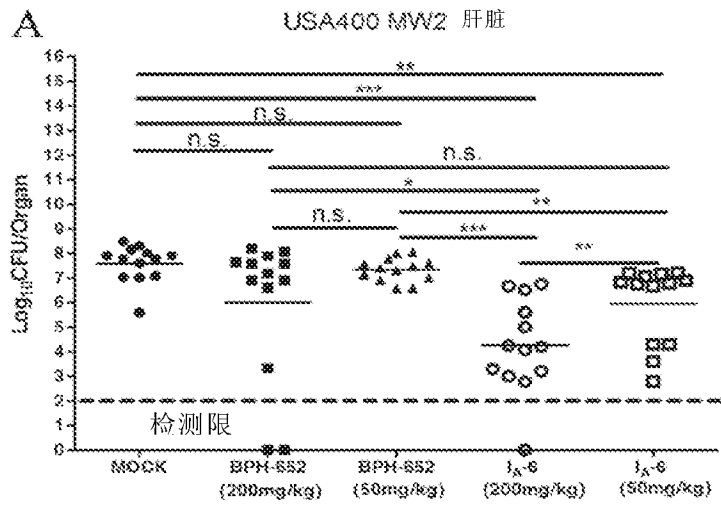
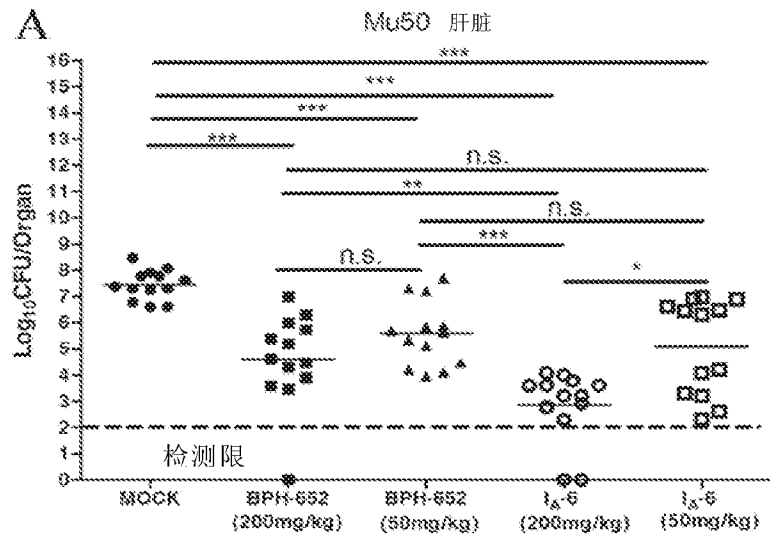


图 6



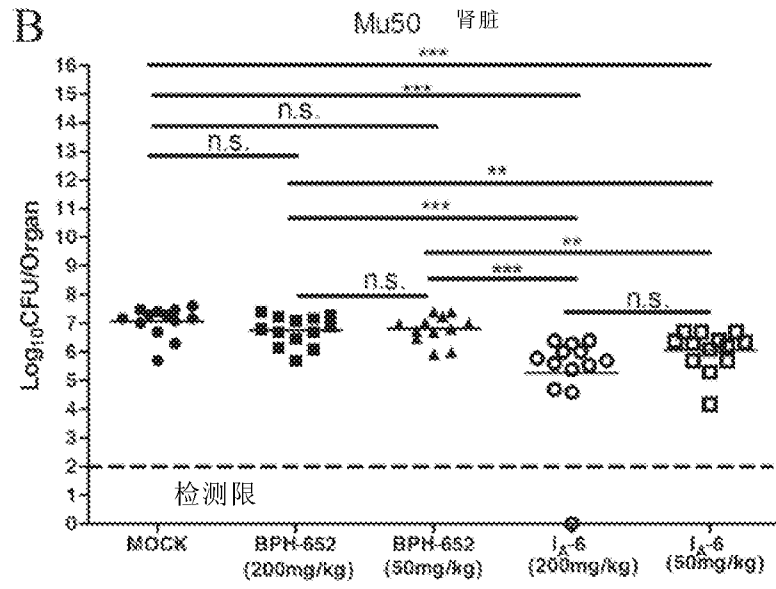


图 7

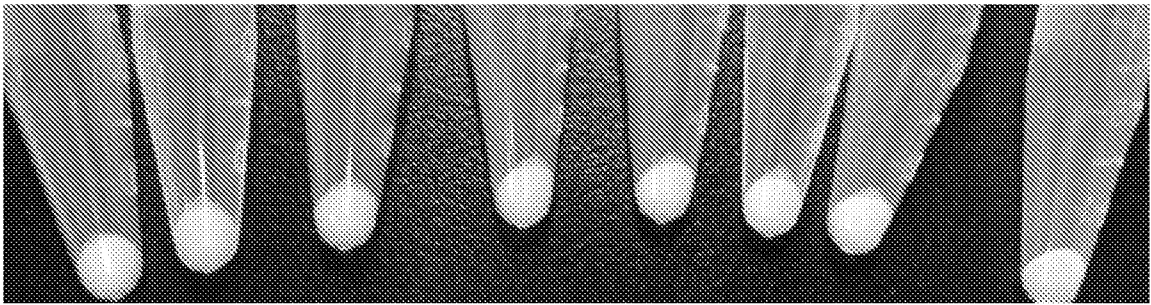


图 8

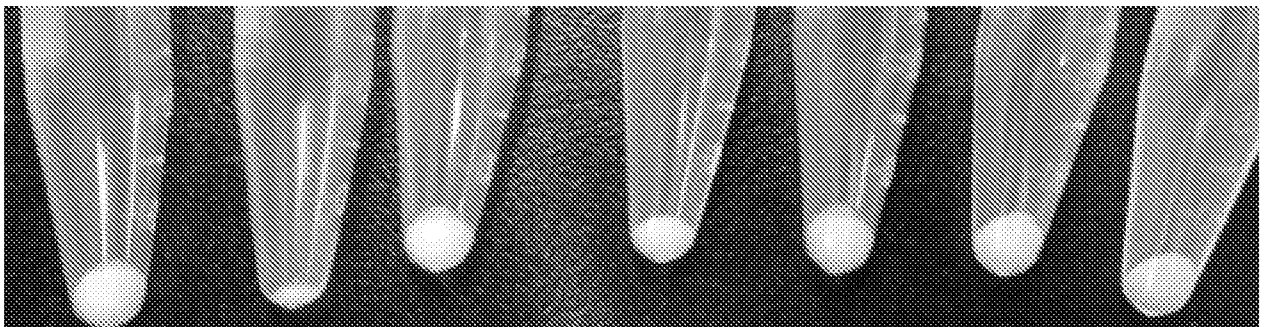


图 9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2016/073384

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C 209/00 (2006.01) i; C07C 211/30 (2006.01) i; C07C 217/00 (2006.01) i; C07C 229/00 (2006.01) i; A61K 31/137 (2006.01) i; A61P 31/04 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C 209, C07C 217, C07C 211, C07C 229, A61K 31, A61P 31

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNXTX; CNABS; VEN; STN: Staphylococcus aureus, Antivirulence, Benzocyclo+, Benzocycloalkane, Antivi+, antibio+, antibacterial+, antimicrobial

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 85104330 A (KAKEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 03 December 1986 (03.12.1986), description, page 31, compounds 38 and 40, and page 9, penultimate paragraph	1, 11
X	CN 101528710 A (F HOFFMANN LA ROCHE LTD.), 09 September 2009 (09.09.2009), description, page 52, embodiment 73	1, 11
Y	WO 2015188309 A1 (UNIV EAST CHINA SCIENCE & TECH et al.), 17 December 2015 (17.12.2015), claim 7, description, page 5, lines 15-25, and embodiments 1-41	2-10, 12-14
Y	CN 104055756 A (SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES et al.), 24 September 2014 (24.09.2014), claims 1-16	2-10, 12-14
A	US 4680291 A (SANDOZ LTD.), 14 July 1987 (14.07.1987), the whole document	1-14

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search
01 November 2016 (01.11.2016)

Date of mailing of the international search report
14 November 2016 (14.11.2016)

Name and mailing address of the ISA/CN:
State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao
Haidian District, Beijing 100088, China
Facsimile No.: (86-10) 62019451

Authorized officer
XING, Weiwei
Telephone No.: (86-10) **62086316**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2016/073384

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 15
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
[1] Claim 15 relates to a method for treatment of the human/animal body by therapy (PCT Rule 39.1 (iv)).

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2016/073384

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 85104330 A	03 December 1986	CN 1007975 B	16 May 1990
CN 101528710 A	09 September 2009	IL 197877 D0	24 December 2009
		JP 2013173779 A	05 September 2013
		US 8586617 B2	19 November 2013
		AU 2007312390 B2	28 March 2013
		JP 5567177 B2	06 August 2014
		US 2008119535 A1	22 May 2008
		WO 2008046757 A1	24 April 2008
		JP 2010506875 A	04 March 2010
		ES 2381589 T3	29 May 2012
		KR 20090055035 A	01 June 2009
		PE 08892008 A1	27 June 2008
		AR 063327 A1	21 January 2009
		ZA 200902278 B	31 March 2010
		MX 2009003801 A	22 April 2009
		CL 2007002971 A1	30 May 2008
		CA 2666762 A1	24 April 2008
		ZA 200902278 A	31 March 2010
		EP 2076497 A1	08 July 2009
		CA 2666762 C	30 December 2014
		JP 5335681 B2	06 November 2013
		RU 2009112496 A	27 November 2010
		CN 101528710 B	07 November 2012
		KR 101176699 B1	23 August 2012
		AT 546437 T	15 March 2012
		NO 20091478 A	05 May 2009
		AU 2007312390 A1	24 April 2008
		BR PI0717939 A2	03 December 2013
		IL 197877 A	30 July 2015
		EP 2076497 B1	22 February 2012
		TW 200833685 A	16 August 2008
WO 2015188309 A1	17 December 2015	None	
CN 104055756 A	24 September 2014	WO 2015168979 A1	12 November 2015
US 4680291 A	14 July 1987	IL 55382 A	31 December 1981
		CA 1111852 A	03 November 1981
		JP S5441855 A	03 April 1979
		JP S6317050 B2	12 April 1988
		FI 65774 C	10 July 1984
		EP 0000896 A3	30 May 1979
		FI 65774 B	30 March 1984
		NZ 188170 A	01 May 1981
		EP 0000896 A2	07 March 1979
		DK 152114 B	01 February 1988
		IT 1098253 B	07 September 1985
		DE 2862103 D1	18 November 1982
		IE 47314 B1	22 February 1984
		DK 152114 C	20 June 1988
		IL 55382 D0	31 October 1978
		IT 7826835 D0	18 August 1978
		IE 781670 L	19 February 1979
		ES 472641 A1	16 October 1979
		MY 8500040 A	31 December 1985
		EP 0000896 B1	13 October 1982

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2016/073384

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		DK 354678 A FI 782446 A PT 68448 A	20 February 1979 20 February 1979 01 September 1978

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07C 209/00(2006.01)i; C07C 211/30(2006.01)i; C07C 217/00(2006.01)i; C07C 229/00(2006.01)i; A61K 31/137(2006.01)i; A61P 31/04(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																				
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07C209, C07C217, C07C211, C07C229, A61K31, A61P31</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNXTX;CNABS;VEN;STN: 苯并脂肪环, 苯并 s 环, 金黄色葡萄球菌, 抗菌毒力, 抗菌, Staphylococcus aureus, Antivirulence, Benzocyclo+, Benzocycloalkane, Antivi+, antibio+, antibacterial+, antimicrobial</p>																				
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>CN 85104330 A (科研制药株式会社) 1986年 12月 3日 (1986 - 12 - 03) 说明书第31页, 化合物38、40, 说明书第9页倒数第2段</td> <td>1, 11</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 101528710 A (弗哈夫曼-拉罗切有限公司) 2009年 9月 9日 (2009 - 09 - 09) 说明书第52页实施例73</td> <td>1, 11</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2015188309 A1 (UNIV EAST CHINA SCIENCE & TECH等) 2015年 12月 17日 (2015 - 12 - 17) 权利要求7, 说明书第5页15-25行, 实施例1-41</td> <td>2-10, 12-14</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 104055756 A (中国科学院上海药物研究所 等) 2014年 9月 24日 (2014 - 09 - 24) 权利要求1-16</td> <td>2-10, 12-14</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 4680291 A (SANDOZ LTD) 1987年 7月 14日 (1987 - 07 - 14) 全文</td> <td>1-14</td> </tr> </tbody> </table> <p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p> <p>* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件</p>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	CN 85104330 A (科研制药株式会社) 1986年 12月 3日 (1986 - 12 - 03) 说明书第31页, 化合物38、40, 说明书第9页倒数第2段	1, 11	X	CN 101528710 A (弗哈夫曼-拉罗切有限公司) 2009年 9月 9日 (2009 - 09 - 09) 说明书第52页实施例73	1, 11	Y	WO 2015188309 A1 (UNIV EAST CHINA SCIENCE & TECH等) 2015年 12月 17日 (2015 - 12 - 17) 权利要求7, 说明书第5页15-25行, 实施例1-41	2-10, 12-14	Y	CN 104055756 A (中国科学院上海药物研究所 等) 2014年 9月 24日 (2014 - 09 - 24) 权利要求1-16	2-10, 12-14	A	US 4680291 A (SANDOZ LTD) 1987年 7月 14日 (1987 - 07 - 14) 全文	1-14
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
X	CN 85104330 A (科研制药株式会社) 1986年 12月 3日 (1986 - 12 - 03) 说明书第31页, 化合物38、40, 说明书第9页倒数第2段	1, 11																		
X	CN 101528710 A (弗哈夫曼-拉罗切有限公司) 2009年 9月 9日 (2009 - 09 - 09) 说明书第52页实施例73	1, 11																		
Y	WO 2015188309 A1 (UNIV EAST CHINA SCIENCE & TECH等) 2015年 12月 17日 (2015 - 12 - 17) 权利要求7, 说明书第5页15-25行, 实施例1-41	2-10, 12-14																		
Y	CN 104055756 A (中国科学院上海药物研究所 等) 2014年 9月 24日 (2014 - 09 - 24) 权利要求1-16	2-10, 12-14																		
A	US 4680291 A (SANDOZ LTD) 1987年 7月 14日 (1987 - 07 - 14) 全文	1-14																		
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2016年 11月 1日</p>	<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2016年 11月 14日</p>																			
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>	<p>授权官员</p> <p>邢维伟</p> <p>电话号码 (86-10)62086316</p>																			

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. 权利要求： 15
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 权利要求15涉及对人体/动物体实施的治疗方法（细则39.1(iv) PCT）。

2. 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：

3. 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/073384

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	85104330	A	1986年 12月 3日	CN	1007975	B	1990年 5月 16日
CN	101528710	A	2009年 9月 9日	IL	197877	D0	2009年 12月 24日
				JP	2013173779	A	2013年 9月 5日
				US	8586617	B2	2013年 11月 19日
				AU	2007312390	B2	2013年 3月 28日
				JP	5567177	B2	2014年 8月 6日
				US	2008119535	A1	2008年 5月 22日
				WO	2008046757	A1	2008年 4月 24日
				JP	2010506875	A	2010年 3月 4日
				ES	2381589	T3	2012年 5月 29日
				KR	20090055035	A	2009年 6月 1日
				PE	08892008	A1	2008年 6月 27日
				AR	063327	A1	2009年 1月 21日
				ZA	200902278	B	2010年 3月 31日
				MX	2009003801	A	2009年 4月 22日
				CL	2007002971	A1	2008年 5月 30日
				CA	2666762	A1	2008年 4月 24日
				ZA	200902278	A	2010年 3月 31日
				EP	2076497	A1	2009年 7月 8日
				CA	2666762	C	2014年 12月 30日
				JP	5335681	B2	2013年 11月 6日
				RU	2009112496	A	2010年 11月 27日
				CN	101528710	B	2012年 11月 7日
				KR	101176699	B1	2012年 8月 23日
				AT	546437	T	2012年 3月 15日
				NO	20091478	A	2009年 5月 5日
				AU	2007312390	A1	2008年 4月 24日
				BR	PI0717939	A2	2013年 12月 3日
				IL	197877	A	2015年 7月 30日
				EP	2076497	B1	2012年 2月 22日
				TW	200833685	A	2008年 8月 16日
WO	2015188309	A1	2015年 12月 17日	无			
CN	104055756	A	2014年 9月 24日	WO	2015168979	A1	2015年 11月 12日
US	4680291	A	1987年 7月 14日	IL	55382	A	1981年 12月 31日
				CA	1111852	A	1981年 11月 3日
				JP	S5441855	A	1979年 4月 3日
				JP	S6317050	B2	1988年 4月 12日
				FI	65774	C	1984年 7月 10日
				EP	0000896	A3	1979年 5月 30日
				FI	65774	B	1984年 3月 30日
				NZ	188170	A	1981年 5月 1日
				EP	0000896	A2	1979年 3月 7日
				DK	152114	B	1988年 2月 1日
				IT	1098253	B	1985年 9月 7日
				DE	2862103	D1	1982年 11月 18日
				IE	47314	B1	1984年 2月 22日
				DK	152114	C	1988年 6月 20日
				IL	55382	D0	1978年 10月 31日
				IT	7826835	D0	1978年 8月 18日
				IE	781670	L	1979年 2月 19日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/073384

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		ES 472641 A1	1979年 10月 16日
		MY 8500040 A	1985年 12月 31日
		EP 0000896 B1	1982年 10月 13日
		DK 354678 A	1979年 2月 20日
		FI 782446 A	1979年 2月 20日
		PT 68448 A	1978年 9月 1日