

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02829634.6

C07D207/32

C07D405/14

A61P 31/06

C07D401/12

C07D403/04

C07D403/12

C07D401/14

[43] 公开日 2005 年 9 月 14 日

[11] 公开号 CN 1668584A

[22] 申请日 2002.9.20 [21] 申请号 02829634.6

[86] 国际申请 PCT/IN2002/000189 2002.9.20

[87] 国际公布 WO2004/026828 英 2004.4.1

[85] 进入国家阶段日期 2005.3.21

[71] 申请人 鲁宾有限公司

地址 印度马哈拉施特拉

[72] 发明人 萨德珊·库玛·雅若 尼利玛·森哈

圣杰·詹 瑞姆·沙卡·阿帕哈雅亚

高哈瑞·詹妮 沙卡·阿杰

瑞卡什·库玛·森哈

[74] 专利代理机构 广州华进联合专利商标代理有限公司

代理人 胡杰 郑小粤

C07D405/12C07D417/06C07D401/04A61K 31/4025

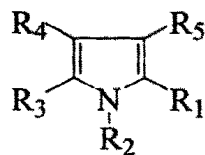
A61P 31/06

权利要求书 9 页 说明书 37 页

[54] 发明名称 作为抗分支杆菌化合物的吡咯衍生物

[57] 摘要

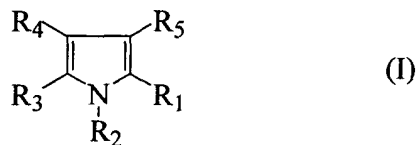
分子式(I)的新型吡咯衍生物及其药学上可接受的酸加成盐,它对临床敏感以及具有耐性的结核分支杆菌菌株拥有优良的抗分支杆菌活性,以及与已知化合物相比,具有较低的毒性。分子式(I)的新型化合物用于治疗潜伏性肺结核,其中包括多药物耐药性肺结核(MDR TB)。制备该新型化合物的方法和含该新型化合物的药物组合物以及通过施用分子式(I)的化合物治疗 MDR TB 的方法。



(I)

ISSN 1008-4274

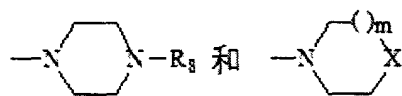
1. 分子式(I)的化合物、其互变异构体、对映体、非对映体、N-氧化物、药物前体、代谢产物、多晶型物及其药学上可接受的盐:



其中,

R_1 是 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 硫代烷氧基、三氟烷基、三氟烷氧基或羟烷基,
 R_2 选自

- i) 未取代或用 1 或 2 个取代基取代的苯基, 所述取代基各自独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 硫代烷氧基、硝基、卤代烷基、卤代烷氧基、未取代或取代的哌嗪、吗啉、硫代吗啉、吡咯烷和哌啶, 或
- ii) 羟烷基, 或
- iii) 未取代或取代的噻唑, 或
- iv) 未取代或取代的噻二唑, 或
- v) 未取代或取代的吡啶, 或
- vi) 未取代或取代的萘, 或
- vii) $NHCOR_6$, 其中 R_6 是芳基、未取代或取代的杂芳基、未取代或取代的杂环基,
 R_6 是苯基或取代苯基、芳基、未取代或取代的杂芳基,
 R_4 与 R_5 各自独立的是 H, $-(CH_2)_n-R_7$, 其中 $n = 1-3$ 和 R_7 选自:



其中 R_8 是未取代或用 1-2 个取代基取代的苯基, 所述取代基各自独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 硫代烷氧基、硝基、氨基、卤代烷基、卤代烷氧基等; 未取代或取代的苄基; 未取代或取代的杂芳基; 未取代或取代的杂芳酰基; 未取代或取代的二苯基甲基,

$m = 0-2$ 和

X =-NCH₃, CH₂, S, SO, 或 SO₂;

2. 如权利要求 1 所述的化合物、其互变异构体、对映体、非对映体、N-氧化物、药物前体、代谢产物、多晶型物及其药学上可接受的盐, 其中分子式 I 的化合物选自:

1- {[1, 5-双(4-氯苯基)-2-甲基吡咯-3-基]甲基}-4-(4-氟-苯基)哌嗪、

1- {[1, 5-双(4-氯苯基)-2-甲基吡咯-3-基]甲基}-4-(2-甲氧基苯基)哌嗪、

1- {[1, 5-双(4-氯苯基)-2-甲基吡咯-3-基]甲基}-4-(3-三氟-甲基苯基)哌嗪、

1- {[1, 5-双(4-氯苯基)-2-甲基吡咯-3-基]甲基}-4-(2-吡啶基)哌嗪、

1- {[1, 5-双(4-氯苯基)-2-甲基吡咯-3-基]甲基}-4-(2-噻啶基)哌嗪、

1- {[1, 5-双(4-氯苯基)-2-甲基吡咯-3-基]甲基}-4-(二苯基-甲基)哌嗪、

4- {[1, 5-双(4-氯苯基)-2-甲基吡咯-3-基]甲基}哌嗪基-2-呋喃基酮、

5- [(4- {[1, 5-双(4-氯苯基)-2-甲基吡咯-3-基]甲基}哌嗪基)甲基]-2H-苯并[d]1, 3-二氧杂环戊烯、

4- {[1, 5-双(4-氯苯基)-2-甲基吡咯-3-基]甲基}哌嗪基氧杂戊环-2-基-酮、

1- {[1, 5-双(4-氯苯基)-2-甲基吡咯-3-基]甲基}-4-(2-甲基-5-氯苯基)哌嗪、

N-(3- {[4-(4-氟苯基)哌嗪基]甲基}-2-甲基-5-苯基吡咯基)-4-吡啶基甲酰胺、

N-(3- {[4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪基]甲基}-2-甲基-5-苯基-吡咯基)-4-吡啶基甲酰胺、

N-(3- {[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪基]甲基}-2-甲基-5-苯基-吡咯基)-4-吡啶基甲酰胺、

N-(3- {[4-(2-吡啶基)哌嗪基]甲基}-2-甲基-5-苯基吡咯基)-4-吡啶基甲酰胺、

N-(2-甲基-5-苯基-3- {[4-苄基哌嗪基]甲基}吡咯基)-4-吡啶基甲酰胺、

N-(2-甲基-3- [(4-甲基哌嗪基)甲基]-5-苯基吡咯基)-4-吡啶基甲酰胺、

N-(3- {[4-(2H-苯并[d]1, 3-二氧杂环戊烯-5-基甲基)哌嗪基]甲基})-2-甲基-5-苯基吡咯基)-4-吡啶基甲酰胺、

N-(2-甲基-5-苯基-3-(哌啶基甲基)吡咯基)-4-吡啶基甲酰胺、

N-(2-甲基-5-苯基-3-(吡咯烷基甲基)吡咯基)-4-吡啶基甲酰胺、

N-[2-甲基-3-(吗啉-4-基甲基)-5-苯基吡咯基]-4-吡啶基-甲酰胺、

N-(2-甲基-5-苯基-3-(1, 4-thiazaperhydroin-4-基甲基)吡咯基)-4-吡啶基甲酰胺、

N-(3- {[4-(4-氟苯基)哌嗪基]甲基}-5-甲基-2-苯基吡咯基)-4-吡啶基甲酰胺、

N-(3-{{4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪基}甲基}-5-甲基-2-苯基-吡咯基)-4-吡啶基甲酰胺,
N-(3-{{4-(2H-苯并[3,4-d]1,3-二氧杂环戊烯-5-基甲基)哌嗪基}甲基})-5-甲基-2-苯基吡咯基)-4-吡啶基甲酰胺,
N-(3-{{4-(4-氟苯基)哌嗪基}甲基}-2-甲基-5-苯基-吡咯基)吡嗪-2-基甲酰胺,
N-(3-{{4-(2-甲氧基苯基)哌嗪基}甲基}-2-甲基-5-苯基吡咯基)吡嗪-2-基甲酰胺,
N-(3-{{4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪基}甲基}-2-甲基-5-苯基吡咯基)吡嗪-2-基甲酰胺,
N-(3-{{4-(2-吡啶基)哌嗪基}甲基}-2-甲基-5-苯基吡咯基)吡嗪-2-基甲酰胺,
N-(3-{{4-(2H-苯并[d]1,3-二氧杂环戊烯-5-基甲基)哌嗪基}甲基})-2-甲基-5-苯基吡咯基)吡嗪-2-基甲酰胺,
N-(3-{{4-(二苯基甲基)哌嗪基}甲基}-2-甲基-5-苯基吡咯基)吡嗪-2-基甲酰胺,
N-(3-{{4-(4-氟苯基)哌嗪基}甲基}-5-甲基-2-苯基吡咯基)吡嗪-2-基甲酰胺,
N-(3-{{4-(2-甲氧基苯基)哌嗪基}甲基}-5-甲基-2-苯基吡咯基)吡嗪-2-基甲酰胺,
N-(3-{{4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪基}甲基}-5-甲基-2-苯基吡咯基)吡嗪-2-基甲酰胺,
N-(3-{{4-(2-吡啶基)哌嗪基}甲基}-5-甲基-2-苯基吡咯基)吡嗪-2-基甲酰胺,
N-(3-{{4-(2H-苯并[3,4-d]1,3-二氧杂戊环-5-基甲基)哌嗪基}甲基})-5-甲基-2-苯基吡咯基)吡嗪-2-基甲酰胺,
N-(3-{{4-(二苯基甲基)哌嗪基}甲基}-5-甲基-2-苯基吡咯基)吡嗪-2-基甲酰胺,
N-(5-(4-氯苯基)-3-{{4-(4-氟苯基)哌嗪基}甲基}-2-甲基-5-苯基吡咯基)吡嗪-2-基甲酰胺,
N-(5-(4-氯苯基)-3-{{4-(2-甲氧基苯基)哌嗪基}甲基}-2-甲基-5-苯基吡咯基)吡嗪-2-基甲酰胺,
N-(5-(4-氯苯基)-3-{{4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪基}甲基}-2-甲基-5-苯基吡咯基)吡嗪-2-基甲酰胺,
N-(5-(4-氯苯基)-3-{{4-(2-吡啶基)哌嗪基}甲基}-2-甲基-5-苯基吡咯基)吡嗪-2-基甲酰胺,
N-(2-(4-氯苯基)-3-{{4-(4-氟苯基)哌嗪基}甲基}-5-甲基吡咯基)吡嗪-2-基甲酰胺,
N-(2-(4-氯苯基)-3-{{4-(2-甲氧基苯基)哌嗪基}甲基}-5-甲基吡咯基)吡嗪-2-基甲酰胺,
N-(2-(4-氯苯基)-3-{{4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪基}甲基}-5-甲基吡咯基)吡嗪-2-基甲酰胺

胺,

1-[[1-(2,4-二氟苯基)-5-(4-氯苯基)-2-甲基吡咯-3-基]甲基]-4-(4-氟苯基)哌嗪、

1-[[1-(2,4-二氟苯基)-5-(4-氯苯基)-2-甲基吡咯-3-基]甲基]-4-(2-甲氧基苯基)哌嗪、

1-[[1-(2,4-二氟苯基)-5-(4-氯苯基)-2-甲基吡咯-3-基]甲基]-4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪、

1-[[1-(2,4-二氟苯基)-5-(4-氯苯基)-2-甲基吡咯-3-基]甲基]-4-(2-吡啶基)哌嗪、

1-[[1-(2,4-二氟苯基)-5-(4-氯苯基)-2-甲基吡咯-3-基]甲基]-4-(4-二苯基甲基)哌嗪、

1-[[1-(2,4-二氟苯基)-2-(4-氯苯基)-5-甲基吡咯-3-基]甲基]-4-(二苯基甲基)哌嗪、

5-[(4-[[1-(2,4-二氟苯基)-5-(4-氯苯基)-2-甲基吡咯-3-基]甲基]哌嗪基)甲基]-2H-苯并[d]1,3-二氧杂环戊烯,

1-[[1-(2,4-二氟苯基)-2-甲基-5-苯基吡咯-3-基]甲基]-4-(4-氟苯基)哌嗪、

1-[[1-(2,4-二氟苯基)-2-甲基-5-苯基吡咯-3-基]甲基]-4-(2-甲氧基苯基)哌嗪、

1-[[1-(2,4-二氟苯基)-2-甲基-5-苯基吡咯-3-基]甲基]-4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪、

1-[[1-(2,4-二氟苯基)-2-甲基-5-苯基吡咯-3-基]甲基]-4-(2-吡啶基)哌嗪、

1-[[1-(2,4-二氟苯基)-5-甲基-2-苯基吡咯-3-基]甲基]-4-(4-氟苯基)哌嗪、

1-[[1-(2,4-二氟苯基)-5-甲基-2-苯基吡咯-3-基]甲基]-4-(2-甲氧基苯基)哌嗪、

1-[[1-(2,4-二氟苯基)-5-甲基-2-苯基吡咯-3-基]甲基]-4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪、

1-[[1-(2,4-二氟苯基)-5-甲基-2-苯基吡咯-3-基]甲基]-4-(2-吡啶基)哌嗪、

1-[[5-(4-氯苯基)-2-甲基-1-萘基吡咯-3-基]甲基]-4-(4-氟苯基)哌嗪、

1-[[5-(4-氯苯基)-2-甲基-1-萘基吡咯-3-基]甲基]-4-(2-甲氧基苯基)哌嗪、

1-[[5-(4-氯苯基)-2-甲基-1-萘基吡咯-3-基]甲基]-4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪、

1-[[5-(4-氯苯基)-2-甲基-1-萘基吡咯-3-基]甲基]-4-(2-吡啶基)哌嗪、

5-[(4-[[5-(4-氯苯基)-2-甲基-1-萘基吡咯-3-基]甲基]哌嗪基)甲基]2H-苯并[d]1,3-二氧杂环戊烯,

1-[[2-(4-氯苯基)-5-甲基-1-萘基吡咯-3-基]甲基]-4-(2-甲氧基苯基)哌嗪、

1-[[2-(4-氯苯基)-5-甲基-1-萘基吡咯-3-基]甲基]-4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪、

1-[[2-(4-氯苯基)-5-甲基-1-萘基吡咯-3-基]甲基]-4-(2-吡啶基)哌嗪、

N-(5-(4-氯苯基)-3-[[4-(4-氟苯基)哌嗪基]甲基]-2-甲基吡咯基)-4-吡啶基甲酰胺,

N-(5-(4-氯苯基)-3-{{4-(2-甲氧基苯基)哌嗪基}甲基}-2-甲基吡咯基)-4-吡啶基甲酰胺,
 N-(5-(4-氯苯基)-3-{{4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪基}甲基}-2-甲基吡咯基)-4-吡啶基甲酰胺,
 N-(5-(4-氯苯基)-3-{{4-(2-吡啶基)哌嗪基}甲基}-2-甲基吡咯基)-4-吡啶基碳甲胺,
 N-(3-{{4-(2H-苯并[d]1,3-二氧杂环戊烯-5-基甲基)哌嗪基}甲基}-5-(4-氯苯基)-2-甲基吡咯基)-4-吡啶基甲酰胺,
 N-(2-(4-氯苯基)-3-{{4-(4-氟苯基)哌嗪基}甲基}-5-甲基吡咯基)-4-吡啶基甲酰胺,
 N-(2-(4-氯苯基)-3-{{4-(2-甲氧基苯基)哌嗪基}甲基}-5-甲基吡咯基)-4-吡啶基甲酰胺,
 N-(2-(4-氯苯基)-3-{{4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪基}甲基}-5-甲基吡咯基)-4-吡啶基甲酰胺,
 N-(2-(4-氯苯基)-3-{{4-(2-吡啶基)哌嗪基}甲基}-5-甲基吡咯基)-4-吡啶基甲酰胺,
 N-(3-{{4-(2H-苯并[3,4-d]1,3-二氧杂戊环-5-基甲基)哌嗪基}甲基}-2-(4-氯苯基)-5-甲基吡咯基)-4-吡啶基甲酰胺,
 4-(4-氟苯基)-1-[2-甲基-5-苯基-1-(2-吡啶基)吡咯-3-基]甲基]-哌嗪、
 4-(2-甲氧基苯基)-1-[2-甲基-5-苯基-1-(2-吡啶基)吡咯-3-基]甲基]哌嗪、
 4-(3-三氟甲基苯基)-1-[2-甲基-5-苯基-1-(2-吡啶基)吡咯-3-基]甲基]哌嗪、
 4-(2-吡啶基)-1-[2-甲基-5-苯基-1-(2-吡啶基)吡咯-3-基]甲基]哌嗪、
 1-[(2-甲基-5-苯基-1-(2-吡啶基)吡咯-3-基)甲基]-4-(2-吡啶基)哌嗪、
 4-(4-氟苯基)-1-[5-甲基-2-苯基-1-(2-吡啶基)吡咯-3-基]甲基]哌嗪、
 4-(2-甲氧基苯基)-1-[5-甲基-2-苯基-1-(2-吡啶基)吡咯-3-基]甲基]哌嗪、
 4-(3-三氟甲基苯基)-1-[5-甲基-2-苯基-1-(2-吡啶基)吡咯-3-基]-甲基]哌嗪、
 1-[5-甲基-2-苯基-1-(2-吡啶基)吡咯-3-基]甲基]-4-(2-吡啶基)哌嗪、
 5-({4-[(5-甲基-2-苯基-1-(2-吡啶基)吡咯-3-基)甲基]哌嗪基}-甲基)-2H-苯并[d]1,3-二氧杂戊环,
 1-{{1,5-双(4-氯苯基)-2-乙基吡咯-3-基}甲基}-4-(3-三氟甲基-苯基)哌嗪、
 4-[(2-甲基-1,5-二苯基吡咯-3-基)甲基]-1,4-thiazaperhydroin-1-酮
 4-[(2-甲基-1,5-二苯基吡咯-3-基)甲基]-1,4-thiazaperhydroin-1,1-二酮
 N-[5-(4-氯苯基)-2-甲基-3-(1,4-thiazaperhydroin-4-基甲基)-吡咯基]-4-吡啶基甲酰胺

胺,

2-[3-(羟甲基)-5-甲基-2-苯基-4-(1,4-thiazaperhydroin-4-基甲基)-吡咯基]丁-1-醇,
和

2-[2-甲基-5-苯基-3-(1,4-thiazaperhydroin-4-基甲基)吡咯基]丁-1-醇。

3. 一种药物组合物, 它包括 a) 至少一种权利要求 1 或 2 中任何一项的任何化合物、其互变异构体、对映体、非对映体、N-氧化物、前体药物、代谢物、多晶型物及其药学上可接受的盐, 和 b) 其药学上可接受的载体。

4. 如权利要求 3 所述的药物组合物, 它包括固体或液体制剂。

5. 如权利要求 3 所述的药物组合物, 其用于口服或肠胃外给药。

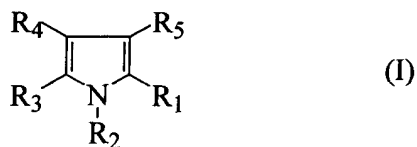
6. 一种抑制微生物细胞生长的方法, 所述方法用有或无药学上可接受的载体的至少一种分子式(I)的化合物、其互变异构体、对映体、非对映体、N-氧化物、前体药物、代谢物、多晶型物及其药学上可接受的盐来抑制微生物细胞的生长。

7. 如权利要求 5 所述的方法, 其中微生物细胞是结核分支杆菌、耐药的结核分支杆菌、鸟分支杆菌-胞内复合物、偶发分支杆菌和堪萨斯分支杆菌。

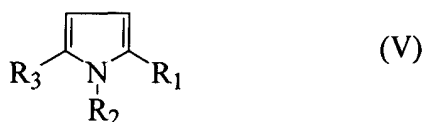
8. 在哺乳动物中治疗分支杆菌疾病的方法, 该方法包括施用抗分支杆菌有效量的有或无药学上可接受的载体的至少一种分子式 I 的化合物、其互变异构体、对映体、非对映体、N-氧化物、前体药物、代谢物、多晶型物及其药学上可接受的盐。

9. 如权利要求 7 所述的方法, 其用于治疗哺乳动物的肺结核, 该方法包括施用抗分支杆菌有效量的有或无药学上可接受的载体的至少一种分子式 I 的化合物、其互变异构体、对映体、非对映体、N-氧化物、前体药物、代谢物、多晶型物及其药学上可接受的盐。

10. 一种制备分子式(I)的化合物的方法, 该方法包括:



使分子式(V)的化合物



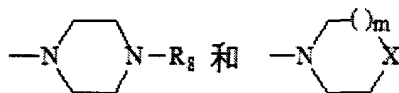
其中

R₁ 是 C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 硫代烷氧基、三氟烷基、三氟烷氧基或羟烷基,

R₂ 选自:

- i) 未取代或用 1 或 2 个取代基取代的苯基, 所述取代基各自独立地选自卤素、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 硫代烷氧基、硝基、卤代烷基、卤代烷氧基、未取代或取代的哌嗪、吗啉、硫代吗啉、吡咯烷和哌啶, 或
 - ii) 羟烷基, 或
 - iii) 未取代或取代的噻唑, 或
 - iv) 取代或取代的噻二唑, 或
 - v) 未取代或取代的吡啶, 或
 - vi) 未取代或取代的萘, 或
 - vii) NHCOR₆, 其中 R₆ 是芳基、未取代或取代的杂芳基、未取代或取代的杂环基,
- R₃ 是苯基或取代苯基、芳基、未取代或取代的杂芳基、

与分子式 R₇H 的胺反应, 其中 R₇ 选自:

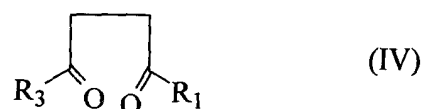


其中 R_3 是未取代或用 1-2 个取代基取代的苯基, 所述取代基各自独立地选自卤素、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 硫代烷氧基、硝基、氨基、卤代烷基、卤代烷氧基等; 未取代或取代的苄基; 未取代或取代的杂芳基; 未取代或取代的杂芳酰基; 未取代或取代的二苯基甲基,

$m = 0-2$ 和

$X = -NCH_3, CH_2, S, SO, \text{ 或 } SO_2$ 。

11. 根据权利要求 10 所述的方法, 其中通过使分子式(IV)的化合物



其中 R_1 是 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 硫代烷氧基、三氟烷基、三氟烷氧基或羟烷基,

R_3 是苯基或取代苯基、芳基、未取代或取代的杂芳基、

与分子式 $R_2 NH_2$ 的胺反应, 来制备分子式(V)的化合物, 其中 R_2 选自:

i) 未取代或用 1-2 个取代基取代的苯基, 所述取代基各自独立地选自卤素、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 硫代烷氧基、硝基、卤代烷基、卤代烷氧基、未取代或取代的哌嗪、吗啉、硫代吗啉、吡咯烷和哌啶, 或

ii) 羟烷基, 或

iii) 未取代或取代的噻唑, 或

iv) 未取代或取代的噻二唑, 或

v) 未取代或取代的吡啶, 或

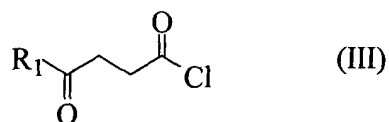
vi) 未取代或取代的萘, 或

vii) $NHCOR_6$ 其中 R_6 是芳基、未取代或取代的杂芳基、未取代或取代的杂环基,

12. 根据权利要求 11 所述的方法, 其中通过使分子式(II)的化合物

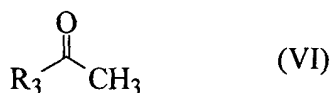


其中 R_3 是苯基或取代苯基、芳基、未取代或取代的杂芳基、与分子式 (III) 的化合物反应，来制备分子式 (IV) 的化合物，



其中 R_1 是 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 硫代烷氧基、三氟烷基、三氟烷氧基或羟烷基。

13. 根据权利要求 12 所述的方法，其中通过使分子式 (VI) 的化合物



其中 R_3 是苯基或取代苯基、芳基、未取代或取代的杂芳基、

与分子式 (VII) 的化合物反应，来制备分子式 (IV) 的化合物，



其中 R_1 是 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 硫代烷氧基、三氟烷基、三氟烷氧基或羟烷基。

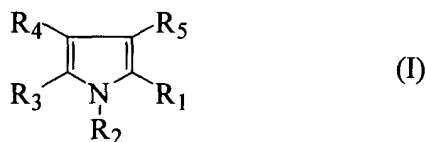
14. 基本上根据此处定义和描述而获得的分子式 I 的化合物、其互变异构体、对映体、非对映体、N-氧化物、前体药物、代谢物、多晶型物及其药学上可接受的盐和药物组合物。

作为抗分支杆菌化合物的吡咯衍生物

发明领域

本发明涉及分子式(I)的新型的 3-和/或 4-(4-取代-哌嗪基)烷基吡咯:

5



及其药学上可接受的酸加成盐，它对临床敏感以及耐药性结核分支杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 菌株拥有优良的抗分支杆菌活性。发现本发明的化合物的抗分支杆菌活性优于先前已知的化合物。本发明还涉及应用该新型化合物治疗潜伏性肺结核，其中包括多药物耐药性肺结核 (MDR TB)。本发明进一步涉及该新型化合物的制备方法和含有所述新型化合物的药物组合物。

10

发明背景

肺结核 (TB) 是一种传染性疾病，它通常持续长的时间过程，在大多数情况下以死亡告终，且复发是该疾病的一个普遍特征。它是长期残疾和慢性疾病的最重要的原因之一。它是由相当难以控制的结核菌，结核分支杆菌引起的。诸如异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇、链霉素、对氨基水杨酸、乙硫异烟胺、氧氟沙星、卷曲霉素、卡那霉素、氨基糖苷类等之类的药物已经且目前正用于治疗 TB。在这些当中，异烟肼、利福平、乙胺丁醇和吡嗪酰胺是首要选择的药物，这些药物或者作为单一的药物配方或者作为两种或多种前述药物的固定剂量的结合给药。

15

即使以上提及的首选的药物方案中的每一种对于治疗 TB 是高度有效的，但与之相伴的缺点是，例如令人讨厌的副作用和相对长时间段的治疗。后者导致患者对治疗的不顺从，结果常常导致治疗失败，和最重要的是，产生耐药性。耐药性的形成已长期构成了治疗人类肺结核的主要难度。另一方面，第二线 (second-line) 药物治疗效果差，价格更昂贵而且毒性更大。

20

据估计，在下一个二十年，将会有超过十亿人新感染 TB，其中三千五百万人将死于该疾病 (WHO Fact Sheet No. 104, Global Alliance for TB Drug Development-Executive Summary of the Scientific Blueprint for TB Development :

<http://www.who.int/inf-fs/en/fact104.html>)。随着与 TB 有关的 HIV 的出现, 作为当今世界的致命疾病之一, 该疾病正呈现出令人担忧的比例。

最近十年来, 在抗分支杆菌的研究上的主要推动力见证了对治疗该疾病的新型化合物的开发,

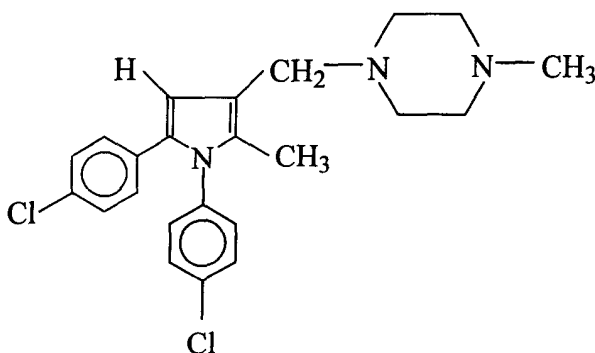
- 5 a) 结构广泛不同;
b) 具有不同模型/作用机理;
c) 拥有有利的药物动力学性能,
d) 安全且具有低的副作用发生率; 和
e) 提供成本上有效剂量的治疗方案。

- 10 已合成了数个新一类化合物且测试了其对结核分支杆菌的活性, 可在 B. N. Roy 等在 J. Ind. Chem. Soc., 2002 年 4 月, 79, 320-335 中最近的综述及其援引的参考文献中找到其化学和生物学的详细内容。

取代的吡咯衍生物构成了另一类化合物, 其具有作为抗分支杆菌剂的前景。在下述文献中公开了已经合成且对其抗结核以及非结核活性进行测试过的吡咯衍生物:

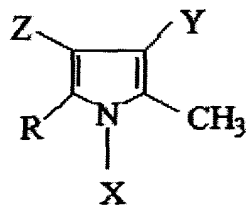
- 15 a) D. Deidda 等的 Antimicrob. Agents and Chemother., 1998 年 11 月, 3035-3037。该文章公开了一种具有以下所示结构的吡咯化合物, 即 BM 212, 对包括耐药的分支杆菌在内的结核分支杆菌, 和一些非肺结核分支杆菌二者所显示出的抑制活性。BM 212 对结核分支杆菌菌株 103471 显示出 0.70 的 MIC 值($\mu\text{g}/\text{ml}$), 而对于异烟肼发现为 0.25。

20

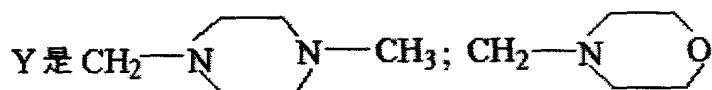
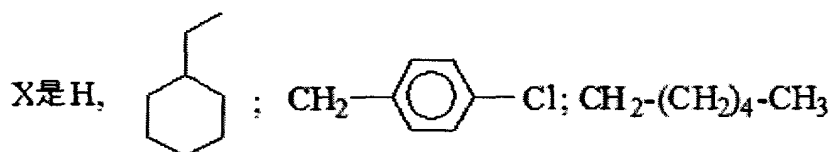
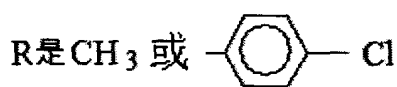


BM 212

b) M. Biava 等在 J. Med. Chem. Res., 1999, 19-34 中报道了具有以下所示通式的数种 BM 212 类似物的合成 (M. Biava 等在 J. Med. Chem. Res., 1999, 19-34 中公开的化合物) 和该化合物对白色念珠菌 (*Candida albicans*)、念珠菌属 sp (*Candida* sp)、新生隐球菌 (*Cryptococcus neoformans*)、革兰氏阳性或革兰氏阴性细菌、病原性植物真菌的分离物、单纯疱疹病毒 (*Herpes simplex virus*), HSV1 和 HSV2 二者、结核分支杆菌、耻垢分支杆菌 (*M. smegmatis*)、海洋分支杆菌 (*M. Marinum*) 和鸟分支杆菌 (*M. avium*) 的体外抗菌活性。



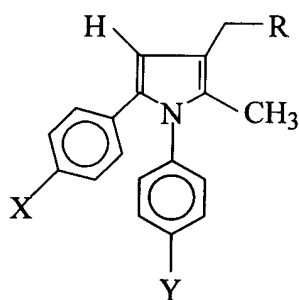
其中:



Z 是 H; Y

然而, 发现这些化合物对结核分支杆菌菌株 103471 的 MIC 值 ($\mu\text{g/ml}$) 不如 BM212 和
10 在 4-16 范围内。

c) M. Biava 等在 Bioorg. & Med. Chem. Lett., 1999, 9, 2983-2988. 中。该文章公开了以下所示分子式的吡咯化合物的合成 (M. Biava 等在 Bioorg. & Med. Chem. Lett., 1999, 9, 2983-2988 中公开的化合物) 和它们各自对结核分支杆菌和分支杆菌的非肺结核物种的体外活性。



其中：

X 是 H 或者 Cl

Y 是 H 或者 Cl

R 是 N-甲基或者哌嗪基或硫代吗啡

5

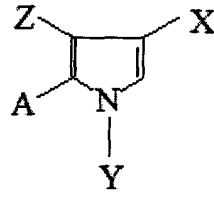
然而，发现这些化合物对结核分支杆菌菌株 103471 的 MIC 值($\mu\text{g}/\text{ml}$)不如 BM212 和在 2-4 范围内。

d) F. Cerreto 等在 *Eur. J. Med. Chem.*, 1992, 27, 701-708 中报道了一些 3-氨基-1,5-二芳基-2-甲基吡咯衍生物的合成及其对白色念珠菌和念珠菌属 sp 的体外抗菌活性。然而，没有报道这种化合物对结核分支杆菌的活性。

e) C. Gillet 等在 *Eur. J. Med. Chem.-Chimica Therapeutica*, 1976 年 3-4 月, 11(2), 173-181 中报道了用作抗炎剂和用作抗过敏剂的一些吡咯衍生物的合成。

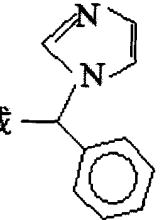
f) R. Ragno 等, *Bioorg. & Med. Chem.*, 2000, 8, 1423-1432。该文章报道了数种吡咯衍生物的合成和生物活性以及公开了所述吡咯化合物与抗分支杆菌活性之间的结构活性关系。以下概述了作者合成且测试的化合物(R. Rango 等在 *Bioorg. & Med. Chem.*, 2000, 8, 1423-1432 中公开的化合物)：

15

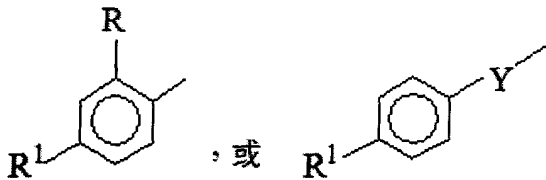


其中

X是COOH, COOBt, CONHNH₂, CH₂OH, CH(OH)C₆H₅, NO₂ 或



Y是 H, CH₃, OCH₃, CH₂, SO₂, 或 分子式的基团

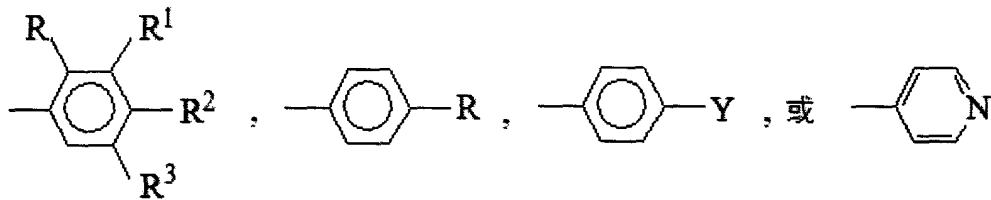


其中

R是H, Cl, C₂H₅, 或 OCH₃ 和 R¹是H, Cl, F, CH₃, 或 NO₂.

A是H或R

Z是 分子式的基团



R²是H, Cl, OH, 或 OCH₃, 和 R³是H或Cl

以上提及的公开文献无一报道或暗示了体内功效，其中包括此处所述的任何化合物对动物模型的实验肺结核的毒性。此外，所报道化合物的较高MIC值说明它们在抑制结核分支杆菌方面不是非常有效的。

5

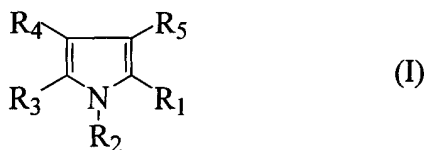
发明目的

因此，本发明的基本目的是通过提供新型吡咯衍生物来满足目前对新型抗分支杆菌化合物的迫切需求，其中所述吡咯衍生物：

- a) 比已有的药物显示出更强的抗分支杆菌活性;
- b) 提供对多药物耐药性肺结核 (MDR TB) 安全和特异治疗; 和
- c) 可用于治疗隐藏有静态/潜在肺结核的患者。

5 发明概述

在一方面中, 本发明提供分子式 (I) 的化合物、其互变异构体、对映体、非对映体、N-氧化物、前体药物、代谢物、多晶型物及其药学上可接受的盐。



其中,

10 R_1 是

- a) C_1-C_4 烷基, 或
- b) C_1-C_4 烷氧基, 或
- c) C_1-C_4 硫代烷氧基, 或
- d) 三氟烷基, 或
- 15 e) 三氟烷氧基, 或
- f) 羟烷基

R_2 选自

20 i) 未取代或用 1 或 2 个取代基取代的苯基, 所述取代基各自独立地选自卤素、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 硫代烷氧基、硝基、卤代烷基、卤代烷氧基、未取代或取代的哌嗪、吗啉、硫代吗啉、吡咯烷和哌啶, 或

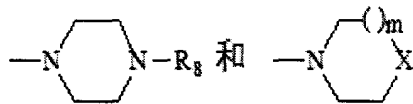
- ii) 羟烷基, 或
- iii) 未取代或取代的噻唑, 或
- iv) 未取代或取代的噻二唑, 或
- v) 未取代或取代的吡啶, 或
- 25 vi) 未取代或取代的萘, 或

vii) $NHCOR_6$, 其中 R_6 是芳基、未取代或取代的杂芳基、未取代或取代的杂环基,

R_3 是

- a) 苯基或取代苯基, 或

- b) 芳基, 或
 c) 未取代或取代的杂芳基,
 R_4 和 R_5 各自独立的是
 i) 氢, 或
 5 ii) 分子式 $(CH_2)_n-R_7$ 的一个基团, 其中 $n = 1-3$ 和 R_7 选自



其中,

R_8 是

- a) 未取代或用 1—2 个取代基取代的苯基, 其中所述取代基各自独立地选自卤素、
 10 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 硫代烷氧基、硝基、氨基、卤代烷基、卤代烷氧基或
 b) 未取代或取代的苄基; 未取代或取代的杂芳基; 未取代或取代的杂芳酰基; 未取代或取代的二苯基甲基, 和

$m = 0-2$ 和

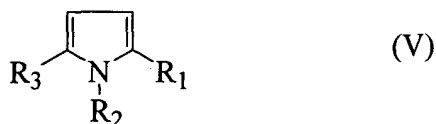
$X = -NCH_3, CH_2, S, SO, \text{ 或 } SO_2$ 。

- 15 以上所述的分子式(I)的化合物, 及其各种形式, 其中包括它的药学上可接受的盐, 都是安全的且显示出非常低的毒性。

本发明另一方面提供分子式(I)的化合物、其互变异构体、对映体、非对映体、N-氧化物、前体药物、代谢物、多晶型物及其药学上可接受的盐的合成方法, 该方法包括:

使分子式(V)的化合物

20



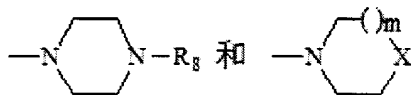
其中 R_1 是 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 硫代烷氧基、三氟烷基、三氟烷氧基或羟烷基,

R_2 选自

- 25 i) 未取代或用 1 或 2 个取代基取代的苯基, 其中所述取代基各自独立地选自卤素、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 硫代烷氧基、硝基、卤代烷基、卤代烷氧基、未取

代或取代的哌嗪、吗啉、硫代吗啉、吡咯烷和哌啶，或

- ii) 羟烷基，或
- iii) 未取代或取代的噻唑，或
- iv) 未取代或取代的噻二唑，或
- 5 v) 未取代或取代的吡啶，或
- vi) 未取代或取代的萘，或
- vii) NHCOR_6 ，其中 R_6 是芳基、未取代或取代的杂芳基、未取代或取代的杂环基， R_3 是
 - a) 苯基或取代苯基，或
 - 10 b) 芳基，或
 - c) 未取代或取代的杂芳基，
 与分子式 R_7H 的胺反应，其中 R_7 选自：



- 15 其中 R_6 是未取代或用 1-2 个取代基取代的苯基，其中所述取代基各自独立地选自卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 硫代烷氧基、硝基、氨基、卤代烷基、卤代烷氧基等；未取代或取代的苄基；未取代或取代的杂芳基；未取代或取代的杂芳酰基；未取代或取代的二苯基甲基，

$m = 0-2$ 和

- 20 $\text{X} = \text{-NCH}_3, \text{CH}_2, \text{S}, \text{SO}, \text{或 SO}_2$;

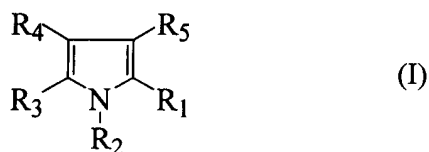
本发明的另一个进一步的方面提供可用于治疗分支杆菌疾病如肺结核，其中包括多药物耐药性肺结核 (MDR TB) 的药物组合物，所述药物组合物包括 a) 至少一种分子式 (I) 的化合物、其互变异构体、对映体、非对映体、N-氧化物、前体药物、代谢物、多晶型物及其药学上可接受的盐，和 b) 药学上可接受的添加剂。

- 25 在另一方面中，本发明提供用选自有或无药学上可接受的载体的分子式 (I) 的化合物、其互变异构体、对映体、非对映体、N-氧化物、前体药物、代谢物、多晶型物及其药学上可接受的盐中的化合物抑制/治疗微生物细胞/疾病的方法。微生物细胞/疾病可以是结核分支杆菌、耐药性结核分支杆菌、鸟分支杆菌 (*Mycobacterium avium*)-胞内复

合物、偶发分支杆菌 (*Mycobacterium fortuitum*) 或堪萨斯分支杆菌 (*Mycobacterium kansasii*)。

发明详述

5 在本发明的药学活性的分子式(I)的化合物中,



基团 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 和 R_5 的定义如下所述:

R_1 是

- 10 a) 直链和支链的 C_1 - C_4 烷基, 或
 b) C_1 - C_4 烷氧基, 或
 c) C_1 - C_4 硫代烷氧基, 或
 d) 三氟烷基, 或
 e) 三氟烷氧基, 或
 15 f) 羟烷基;

合适的烷基是甲基、乙基、正丙基、正丁基、异丙基、异丁基或叔丁基, 其中优选甲基;

合适的烷氧基是甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丙氧基、异丁氧基和叔丁氧基;

- 20 合适的硫代烷基是硫代甲基、硫代乙基、1-丙硫基、2-丙硫基、1-丁硫基、1-甲基-1-丙硫基, 和 1-甲基-2-丙硫基;

合适的三氟烷基是三氟甲基, 和三氟乙基;

合适的三氟烷氧基是三氟甲氧基, 和三氟乙氧基;

合适的羟烷基选自三氟甲氧基和三氟乙氧基。

- 25 R_2 选自:

i) 未取代或用 1 或 2 个取代基取代的苯基, 其中所述取代基各自独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 硫代烷氧基、硝基、卤代烷基、卤代烷氧基、未取代或取代的哌嗪、吗啉、硫代吗啉、吡咯烷和哌啶, 或

- ii) 羟烷基, 或
- iii) 未取代或取代的噻唑, 或
- iv) 未取代或取代的噻二唑, 或
- v) 未取代或取代的吡啶, 或
- 5 vi) 未取代或取代的萘, 或
- vii) NHCOR_6 , 其中 R_6 是芳基、未取代或取代的杂芳基、未取代或取代的杂环基。

取代苯基选自, 但不限于, 氯苯、溴苯、氟苯、1,2-二氯苯、1,2-二溴苯、1,2-二氟苯、1,3-二氯苯、1,3-二溴苯、1,3-二氟苯、1,4-二氟苯、1,4-二溴苯、1,4-二氟苯、甲基苯、乙基苯、邻二甲苯、间二甲苯、对二甲苯、2-乙基甲苯、3-乙基甲苯、4-乙基甲苯、丙基苯、枯烯、丁基苯、仲丁基苯、异丁基苯、叔丁基苯, 邻伞花烃、间伞花烃、对伞花烃、1,2-二乙基苯、1,3-二乙基苯、1,4-二乙基苯、1,3-二叔丁基苯、1,4-二叔丁基苯、4-叔丁基甲苯、茴香醚、2-甲基茴香醚、3-甲基茴香醚、4-甲基茴香醚、1,2-苯二甲醇、1,3-苯二甲醇、1,4-苯二甲醇、1,2-二甲氧基苯、2-乙氧基茴香醚、3,5-二乙氧基甲苯、苄基硫醇、苯乙基硫醇、1,2-苯二甲硫醇、1,3-苯二甲硫醇、1,4-苯二甲硫醇、硝基苯、1,2-二硝基苯、1,3-二硝基苯、1,4-二硝基苯、苄基氯、苄基溴、三氟甲氧基、三氟乙氧基等。

在基团 R_6 中, 术语杂芳基是指含有一个或多个选自 N、O 和 S 中的杂原子的任何芳环, 而术语杂环是指任何杂环体系。

R_3 是:

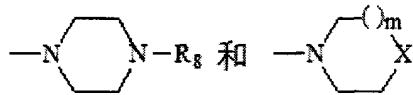
- 20 a) 苯基或取代苯基, 合适的取代苯基选自, 但不限于, 氯苯、溴苯、氟苯、1,2-二氯苯、1,2-二溴苯、1,2-二氟苯、1,3-二氯苯、1,3-二溴苯、1,3-二氟苯、1,4-二氟苯、1,4-二溴苯、1,4-二氟苯、甲基苯、乙基苯、邻二甲苯、间二甲苯、对二甲苯、2-乙基甲苯、3-乙基甲苯、4-乙基甲苯、丙基苯、枯烯, 丁基苯、仲丁基苯、异丁基苯、叔丁基苯、邻伞花烃, 间伞花烃, 对伞花烃, 1,2-二乙基苯、1,3-二乙基苯、1,4-二乙基苯、1,3-二叔丁基苯、1,4-二叔丁基苯、4-叔丁基甲苯、茴香醚、2-甲基茴香醚、3-甲基茴香醚、4-甲基茴香醚、1,2-苯二甲醇、1,3-苯二甲醇、1,4-苯二甲醇、1,2-二甲氧基苯、2-乙氧基茴香醚、3,5-二乙氧基甲苯、苄基硫醇、苯乙基硫醇、1,2-苯二甲硫醇、1,3-苯二甲硫醇、1,4-苯二甲硫醇、硝基苯、1,2-二硝基苯、1,3-二硝基苯、1,4-二硝基苯、苄基氯、苄基溴、三氟甲氧基、三氟乙氧基等, 或
- 30 b) 芳基, 或

c) 此前定义的未取代或取代的杂芳基;

R_4 和 R_5 各自独立地为:

i) 氢, 或

ii) 分子式 $-(CH_2)_n-R_7$ 的基团, 其中 $n = 1-3$ 和 R_7 选自:



5

其中,

R_8 是

a) 未取代或用 1 或 2 个取代基取代的苯基, 其中所述取代基各自独立地选自卤素、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 硫代烷氧基、硝基、氨基、卤代烷基、卤代烷氧基、其中取代基如此前所定义, 或

10

b) 未取代或取代的苄基; 未取代或取代的杂芳基; 未取代或取代的杂芳酰基; 未取代或取代的二苯基甲基, 其中

$m = 0-2$, 和

$X = -NCH_3, CH_2, S, SO, \text{ 或 } SO_2$ 。

此外, 本发明的分子式(I)的化合物包括通过本领域公知的方法, 与无机或有机酸形成的它的药学上可接受的、无毒的酸加成盐。这些盐可替代游离碱使用。形成这种酸加成盐所用的合适酸的实例是马来酸、富马酸、苯甲酸、抗坏血酸、扑酸 (pamoic)、琥珀酸、双亚甲基(bismethylene)、水杨酸、甲磺酸、乙磺酸、乙酸、丙酸、酒石酸、柠檬酸、葡萄糖酸 (gluconic), 天冬氨酸、硬脂酸、棕榈酸、衣康酸、乙醇酸、对氨基苯甲酸、谷氨酸、苯氨基磺酸 (benzenesulfamic)、磷酸、氢溴酸、硫酸、盐酸和硝酸等。

15

20

本发明还包括具有相同活性的分子式(I)的化合物的可能的互变异构体、对映体、非对映体、N-氧化物、前体药物、多晶型物以及分子式(I)的化合物的代谢物, 它们具有同样的活性。

在本发明的范围内本发明还包括分子式(I)的化合物的前体药物。通常情况下, 这类前体药物是能在体内顺利转化成所定义化合物的这些化合物的功能性衍生物。用于筛选和制备合适的前体药物的传统方法是众所周知的。

25

本发明还提供含分子式(I)的化合物的药物组合物, 其用于治疗结核分支杆菌。这

些组合物包括在所选用的赋形剂存在下，与药学上可接受的载体结合的有效量的分子式(I)的化合物或其前体药物、代谢物、互变异构体、对映体、非对映体、N-氧化物、药学上可接受的盐或其多晶型物。

以下列出了构成本发明一部分的一些优选的特异的分子式(I)的新型化合物 No.

5 1-91(根据 IUPAC 或 CAS 命名规则来命名):

1. 1-{[1,5-双(4-氯苯基)-2-甲基吡咯-3-基]甲基}-4-(4-氟苯基)哌嗪
2. 1-{[1,5-双(4-氯苯基)-2-甲基吡咯-3-基]甲基}-4-(2-甲氧基-苯基)哌嗪
3. 1-{[1,5-双(4-氯苯基)-2-甲基吡咯-3-基]甲基}-4-(3-三氟-甲基苯基)哌嗪
4. 1-{[1,5-双(4-氯苯基)-2-甲基吡咯-3-基]甲基}-4-(2-吡啶基)-哌嗪
- 10 5. 1-{[1,5-双(4-氯苯基)-2-甲基吡咯-3-基]甲基}-4-(2-嘧啶基)-哌嗪
6. 1-{[1,5-双(4-氯苯基)-2-甲基吡咯-3-基]甲基}-4-(二苯基-甲基)哌嗪
7. 4-{[1,5-双(4-氯苯基)-2-甲基吡咯-3-基]甲基}哌嗪基-2-呋喃基-酮
8. 5-[(4-{[1,5-双(4-氯苯基)-2-甲基吡咯-3-基]甲基}哌嗪基)-甲基]-2H-苯并[d]1,3-二氧杂环戊烯(dioxolene)
- 15 9. 4-{[1,5-双(4-氯苯基)-2-甲基吡咯-3-基]甲基}哌嗪基氧杂戊环(oxolan)-2-基-酮
10. 1-{[1,5-双(4-氯苯基)-2-甲基吡咯-3-基]甲基}-4-(2-甲基-5-氯苯基)哌嗪
11. N-(3-{[4-(4-氟苯基)哌嗪基]甲基}-2-甲基-5-苯基吡咯基)-4-吡啶基甲酰胺
- 20 12. N-(3-{[4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪基]甲基}-2-甲基-5-苯基吡咯基)-4-吡啶基甲酰胺
13. N-(3-{[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪基]甲基}-2-甲基-5-苯基吡咯基)-4-吡啶基甲酰胺
14. N-(3-{[4-(2-吡啶基)哌嗪基]甲基}-2-甲基-5-苯基吡咯基)-4-吡啶基甲酰胺
- 25 15. N-(2-甲基-5-苯基-3-{[4-苄基哌嗪基]甲基}吡咯基)-4-吡啶基-甲酰胺
16. N-{2-甲基-3-[(4-甲基哌嗪基)甲基]-5-苯基吡咯基}-4-吡啶基-甲酰胺
17. N-(3-{[4-(2H-苯并[d]1,3-二氧杂环戊烯-5-基甲基)哌嗪基]甲基})-2-甲基-5-苯基吡咯基)-4-吡啶基甲酰胺
- 30 18. N-(2-甲基-5-苯基-3-(哌啶基甲基)吡咯基)-4-吡啶基甲酰胺

19. N-(2-甲基-5-苯基-3-(吡咯烷基甲基)吡咯基)-4-吡啶基甲酰胺
20. N-[2-甲基-3-(吗啉-4-基甲基)-5-苯基吡咯基]-4-吡啶基-甲酰胺
21. N-(2-甲基-5-苯基-3-(1,4-thiazaperhydroin-4-基甲基)吡咯基)-4-吡啶基甲酰胺
- 5 22. N-(3-{[4-(4-氟苯基)哌嗪基]甲基}-5-甲基-2-苯基吡咯基)-4-吡啶基甲酰胺
23. N-(3-{[4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪基]甲基}-5-甲基-2-苯基-吡咯基)-4-吡啶基甲酰胺
24. N-(3-{[4-(2H-苯并[3,4-d]1,3-二氧杂环戊烯-5-基甲基)哌嗪基]甲基})-5-10 甲基-2-苯基吡咯基)-4-吡啶基甲酰胺
25. N-(3-{[4-(4-氟苯基)哌嗪基]甲基}-2-甲基-5-苯基吡咯基)-吡嗪-2-基甲酰胺
26. N-(3-{[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪基]甲基}-2-甲基-5-苯基吡咯基)-吡嗪-2-基甲酰胺
- 15 27. N-(3-{[4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪基]甲基}-2-甲基-5-苯基-吡咯基)吡嗪-2-基甲酰胺
28. N-(3-{[4-(2-吡啶基)哌嗪基]甲基}-2-甲基-5-苯基吡咯基)吡嗪-2-基甲酰胺
29. N-(3-{[4-(2H-苯并[d]1,3-二氧杂环戊烯-5-基甲基)哌嗪基]甲基})-2-甲基-20 -5-苯基吡咯基)吡嗪-2-基甲酰胺
30. N-(3-{[4-(二苯基甲基)哌嗪基]甲基}-2-甲基-5-苯基吡咯基)-吡嗪-2-基甲酰胺
31. N-(3-{[4-(4-氟苯基)哌嗪基]甲基}-5-甲基-2-苯基吡咯基)-吡嗪-2-基甲酰胺
- 25 32. N-(3-{[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪基]甲基}-5-甲基-2-苯基吡咯基)-吡嗪-2-基甲酰胺
33. N-(3-{[4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪基]甲基}-5-甲基-2-苯基-吡咯基)吡嗪-2-基甲酰胺
34. N-(3-{[4-(2-吡啶基)哌嗪基]甲基}-5-甲基-2-苯基吡咯基)吡嗪-2-基甲酰胺
- 30 胺

35. N-(3-{{4-(2H-苯并[3,4-d]1,3-二氧杂戊环-5-基甲基)哌嗪基}甲基})-5-甲基-2-苯基吡咯基)吡嗪-2-基甲酰胺
36. N-(3-{{4-(二苯基甲基)哌嗪基}甲基})-5-甲基-2-苯基吡咯基)-吡嗪-2-基甲酰胺
- 5 37. N-(5-(4-氯苯基)-3-{{4-(4-氟苯基)哌嗪基}甲基})-2-甲基-5-苯基吡咯基)吡嗪-2-基甲酰胺
38. N-(5-(4-氯苯基)-3-{{4-(2-甲氧基苯基)哌嗪基}甲基})-2-甲基-5-苯基吡咯基)吡嗪-2-基甲酰胺
39. N-(5-(4-氯苯基)-3-{{4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪基}甲基})-2-甲基-5-苯基吡咯基)吡嗪-2-基甲酰胺
- 10 40. N-(5-(4-氯苯基)-3-{{4-(2-吡啶基)哌嗪基}甲基})-2-甲基-5-苯基吡咯基)吡嗪-2-基甲酰胺
41. N-(2-(4-氯苯基)-3-{{4-(4-氟苯基)哌嗪基}甲基})-5-甲基-吡咯基)吡嗪-2-基甲酰胺
- 15 42. N-(2-(4-氯苯基)-3-{{4-(2-甲氧基苯基)哌嗪基}甲基})-5-甲基吡咯基)吡嗪-2-基甲酰胺
43. N-(2-(4-氯苯基)-3-{{4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪基}甲基})-5-甲基吡咯基)吡嗪-2-基甲酰胺
44. 1-{{1-(2,4-二氟苯基)-5-(4-氯苯基)-2-甲基吡咯-3-基}甲基}-4-(4-氟苯基)哌嗪
- 20 45. 1-{{1-(2,4-二氟苯基)-5-(4-氯苯基)-2-甲基吡咯-3-基}甲基}-4-(2-甲氧基苯基)哌嗪
46. 1-{{1-(2,4-二氟苯基)-5-(4-氯苯基)-2-甲基吡咯-3-基}甲基}-4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪
- 25 47. 1-{{1-(2,4-二氟苯基)-5-(4-氯苯基)-2-甲基吡咯-3-基}甲基}-4-(2-吡啶基)哌嗪
48. 1-{{1-(2,4-二氟苯基)-5-(4-氯苯基)-2-甲基吡咯-3-基}甲基}-4-(4-二苯基甲基)哌嗪
- 30 49. 1-{{1-(2,4-二氟苯基)-2-(4-氯苯基)-5-甲基吡咯-3-基}甲基}-4-(二苯基甲基)哌嗪

50. 5-[(4-{[1-(2,4-二氟苯基)-5-(4-氯苯基)-2-甲基吡咯-3-基]-甲基}-哌嗪基)甲基]-2H-苯并[d]1,3-二氧杂环戊烯
51. 1-{[1-(2,4-二氟苯基)-2-甲基-5-苯基吡咯-3-基]甲基}-4-(4-氟-苯基)哌嗪
- 5 52. 1-{[1-(2,4-二氟苯基)-2-甲基-5-苯基吡咯-3-基]甲基}-4-(2-甲氧基-苯基)哌嗪
53. 1-{[1-(2,4-二氟苯基)-2-甲基-5-苯基吡咯-3-基]甲基}-4-(3-三氟-甲基苯基)哌嗪
54. 1-{[1-(2,4-二氟苯基)-2-甲基-5-苯基吡咯-3-基]甲基}-4-(2-吡啶基)哌嗪
- 10 55. 1-{[1-(2,4-二氟苯基)-5-甲基-2-苯基吡咯-3-基]甲基}-4-(4-氟-苯基)哌嗪
56. 1-{[1-(2,4-二氟苯基)-5-甲基-2-苯基吡咯-3-基]甲基}-4-(2-甲氧基-苯基)哌嗪
57. 1-{[1-(2,4-二氟苯基)-5-甲基-2-苯基吡咯-3-基]甲基}-4-(3-三氟-甲基苯基)哌嗪
- 15 58. 1-{[1-(2,4-二氟苯基)-5-甲基-2-苯基吡咯-3-基]甲基}-4-(2-吡啶基)哌嗪
59. 1-{[5-(4-氯苯基)-2-甲基萘基吡咯-3-基]甲基}-4-(2-甲氧基-苯基)哌嗪
60. 1-{[5-(4-氯苯基)-2-甲基萘基吡咯-3-基]甲基}-4-(3-三氟-甲基苯基)哌嗪
61. 1-{[5-(4-氯苯基)-2-甲基-1-萘基吡咯-3-基]甲基}-4-(2-吡啶基)哌嗪
- 20 62. 5-[(4-{[5-(4-氯苯基)-2-甲基-1-萘基吡咯-3-基]甲基}-哌嗪基)-甲基]2H-苯并[d]1,3-二氧杂环戊烯
63. 1-{[2-(4-氯苯基)-5-甲基-1-萘基吡咯-3-基]甲基}-4-(2-甲氧基-苯基)哌嗪
64. 1-{[2-(4-氯苯基)-5-甲基-1-萘基吡咯-3-基]甲基}-4-(3-三氟-甲基苯基)哌嗪
- 25 65. 1-{[2-(4-氯苯基)-5-甲基-1-萘基吡咯-3-基]甲基}-4-(2-吡啶基)哌嗪
66. N-(5-(4-氯苯基)-3-{[4-(4-氟苯基)哌嗪基]甲基}-2-甲基-吡咯基)-4-吡啶基甲酰胺
67. N-(5-(4-氯苯基)-3-{[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪基]甲基}-2-甲基吡咯基)-4-吡啶基甲酰胺
- 30

68. N-(5-(4-氯苯基)-3-{[4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪基]甲基}-2-甲基吡咯基)-4-吡啶基甲酰胺
69. N-(5-(4-氯苯基)-3-{[4-(2-吡啶基)哌嗪基]甲基}-2-甲基-吡咯基)-4-吡啶基甲酰胺
- 5 70. N-(3-{[4-(2H-苯并[d]1,3-二氧杂环戊烯-5-基甲基)哌嗪基]甲基}-5-(4-氯-苯基)-2-甲基吡咯基)-4-吡啶基甲酰胺
71. N-(2-(4-氯苯基)-3-{[4-(4-氟苯基)哌嗪基]甲基}-5-甲基-吡咯基)-4-吡啶基甲酰胺
72. N-(2-(4-氯苯基)-3-{[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪基]甲基}-5-甲基-吡咯基)-4-吡啶基甲酰胺
- 10 73. N-(2-(4-氯苯基)-3-{[4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪基]甲基}-5-甲基吡咯基)-4-吡啶基甲酰胺
74. N-(2-(4-氯苯基)-3-{[4-(2-吡啶基)哌嗪基]甲基}-5-甲基吡咯基)-4-吡啶基甲酰胺
- 15 75. N-(3-{[4-(2H-苯并[3,4-d]1,3-二氧杂戊环-5-基甲基)哌嗪基]甲基}-2-(4-氯苯基)-5-甲基吡咯基)-4-吡啶基甲酰胺
76. 4-(4-氟苯基)-1-[2-甲基-5-苯基-1-(2-吡啶基)吡咯-3-基]甲基]-哌嗪
77. 4-(2-甲氧基苯基)-1-[2-甲基-5-苯基-1-(2-吡啶基)吡咯-3-基]甲基]-哌嗪
78. 4-(3-三氟甲基苯基)-1-[2-甲基-5-苯基-1-(2-吡啶基)吡咯-3-基]-甲基]哌
- 20 嗪
79. 1-[2-甲基-5-苯基-1-(2-吡啶基)吡咯-3-基]甲基]-4-(2-吡啶基)哌嗪
80. [(2-甲基-5-苯基-1-(2-吡啶基)吡咯-3-基)甲基]哌嗪基}甲基)-2H-苯并[d]1,3-二氧杂环戊烯
81. 4-(4-氟苯基)-1-[5-甲基-2-苯基-1-(2-吡啶基)吡咯-3-基]甲基]-哌嗪
- 25 82. 4-(2-甲氧基苯基)-1-[5-甲基-2-苯基-1-(2-吡啶基)吡咯-3-基]甲基]-哌嗪
83. 4-(3-三氟甲基苯基)-1-[5-甲基-2-苯基-1-(2-吡啶基)吡咯-3-基]-甲基]哌嗪
84. 1-[5-甲基-2-苯基-1-(2-吡啶基)吡咯-3-基]甲基]-4-(2-吡啶基)哌嗪
85. 5-({4-[(5-甲基-2-苯基-1-(2-吡啶基)吡咯-3-基)甲基]哌嗪基}-甲基)-2H-苯并[d]1,3-二氧杂戊环
- 30

86. 1-{[1,5双(4-氯苯基)-2-乙基吡咯-3-基]甲基}-4-(3-三氟甲基-苯基)哌嗪
 87. 4-{2-甲基-1,5-二苯基吡咯-3-基}甲基]1,4-thiazaperhydroin-1-酮
 88. 4-[(2-甲基-1,5-二苯基吡咯-3-基)甲基](1,4-thiazaperhydroin-1,1-二酮
 89. N-[5-(4-氯苯基)-2-甲基-3-(1,4-thiazaperhydroin-4-基甲基)吡咯

5 基]4-吡啶基甲酰胺

90. 2-[3-(羟基甲基)-5-甲基-2-苯基-4-(1,4-thiazaperhydroin-4-基甲基)-吡咯基]丁-1-醇

91. 2-[2-甲基-5-苯基-3-(1,4-thiazaperhydroin-4-基甲基)吡咯基]丁-1-醇

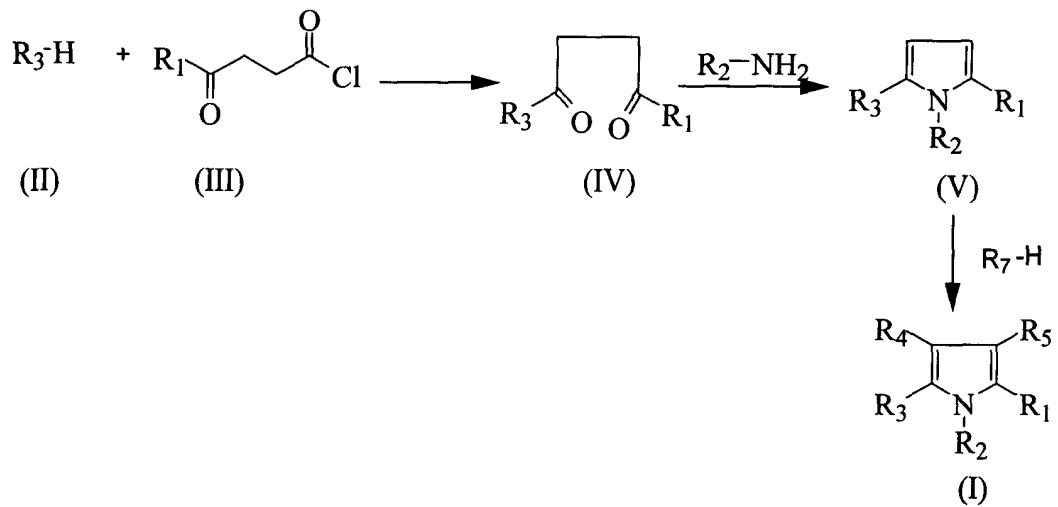
- 发现上述分子式 I 的化合物、它们的药学上可接受的酸式盐，和各种可能的互变异
 10 构体、对映体、非对映体、N-氧化物、前体药物、代谢物及其多晶型物，特别是在治疗
 分支杆菌疾病如结核分支杆菌、耐药结核分支杆菌、鸟分支杆菌-胞内复合物、偶发分
 支杆菌或堪萨斯分支杆菌方面，全部是药学活性的。

可通过以下给出的任一方法制备本发明的分子式(I)的药学活性化合物：

方法-I：

- 15 流程-I 示出了分子式(I)的化合物的合成，其中 R_1 是 CH_3 ， R_3 表示取代或未取代
 的苯基，和 R_2 ， R_4 与 R_5 如此前所定义。该方法包括缩和化合物，在 20-30°C 的温度范
 围内，在 $AlCl_3$ 存在下，使分子式(II)的化合物 R_3H 与分子式(III)的酰氯反应经在 1
 -2 小时之间变化的时间段产生分子式(IV)的二酮，该二酮一旦与合适的胺(R_2-NH_2)
 缩合，则接着在 80-120°C 的温度范围内，在有机溶剂存在下环化经在 2-3 小时之间变
 20 化的时间段，从而得到分子式(V)的相应吡咯，正如 M. Biava 等在 *Bioorg. & Med. Chem.*
Lett., 1999, 9, 2983-2988 中所述。在 20-30°C 的温度范围内，在有机溶剂存在下，
 分子式(V)的化合物一旦与各种杂环胺(R_2H)反应经在 2-4 小时之间变化的时间段，则得
 到分子式(I)的化合物，其中 R_1 ， R_2 ， R_3 ， R_4 和 R_5 具有与如上定义相同的含义。

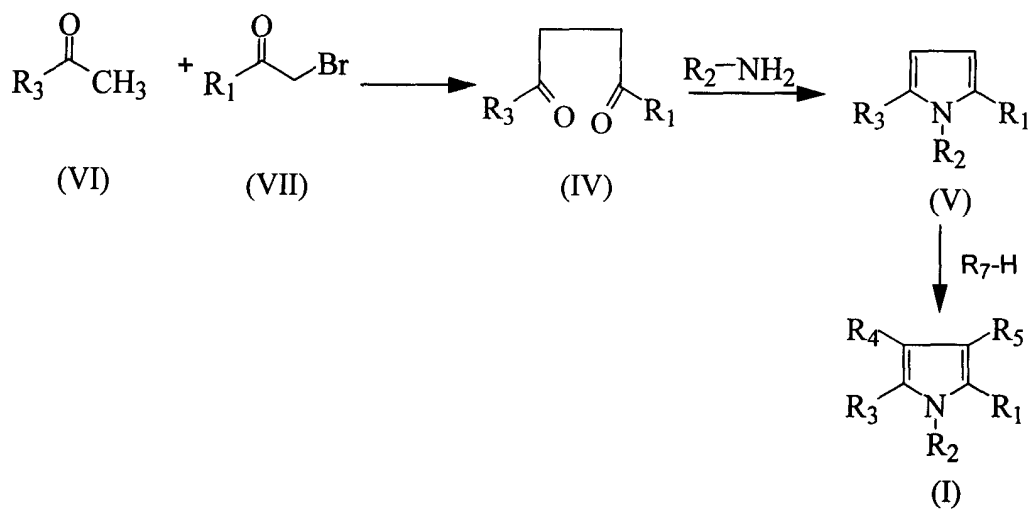
- 分子式(III)的起始酰氯是本领域已知的且可通过 Bui-Hoi, N. P. 在 *J. Org.*
 25 *Chem.*, 1960, 25, 390 中描述的方法来合成：



流程-I : 分子式(I)的化合物的合成

方法-II :

- 5 在该方法中, 如流程-II 所概述的, 在碱和有机溶剂存在下, 在 20-30°C 的温度范围内, 使分子式(VI)的甲基酮与分子式(VII)的 α -溴代甲基酮缩合 2-6 天之间变化的时间段, 产生分子式(IV)的二酮, 该二酮一旦与合适的胺(R_2-NH_2)缩合, 则接着在 80-120°C 的温度范围内, 在有机溶剂存在下环化经在 2-3 小时之间变化的时间段得到分子式(V)的相应吡咯。在 20-30°C 的温度范围内, 在有机溶剂存在下, 分子式(V)的化合物
- 10 与各种胺(R_7-H)反应 2-4 小时之间变化的时间段, 得到分子式(I)的化合物, 其中 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 和 R_5 具有与如上定义相同的含义。



流程-II : 分子式(I)的化合物的合成

在上述流程中，当提及特定的碱、酸、溶剂等时，要理解也可使用熟悉本领域的技术人员已知的其它酸、碱、溶剂等。类似地，可根据所期望的需要调节反应温度和反应的持续时间。

尽管参考具体的实施方案描述了本发明，这仅仅是为了阐述目的。对熟练本领域的技术人员来说许多显而易见的可供替代的实施方案被认为是在本发明的范围内。

下述实施例说明了在分子式(I)中包括的化合物的一般以及具体制备，然而，这些不应当解释为限制本发明的范围。

实施例-1

根据方法-I 制备 1-[[1,5-双(4-氯苯基)-2-甲基吡咯-3-基]甲基]-4-(3-三氟-甲基苯基)哌嗪(分子式 I 的化合物 No. 3)

步骤 1: 1-(4-氯苯基)戊烷-1,4-二酮

在室温(25-30°C)下，在 30-35 分钟的时间段内，向在 154.7 ml 氯苯内的无水氯化铝(29.66gm, 0.223mol)的充分搅拌的悬浮液中逐滴添加 4-氧戊酰氯(25.0gm, 0.187mol)。在同一温度下搅拌反应混合物 1 小时。在通过添加固体冰和盐酸(10ml)分解反应混合物之后，过滤沉淀的固体，并以旋转蒸发的方式浓缩滤液，以除去所有溶剂。将残渣溶解在乙酸乙酯(400ml.)中，用水(2x100ml.)、盐水(100ml.)洗涤。用无水硫酸钠干燥有机层，并将溶剂蒸发掉。将所得到的粗产物在硅胶(100-200 目)上色谱分离，使用氯仿-己烷(90:10)作为洗脱剂，得到 5.3gm(13.60 %)标题化合物。

步骤-2 : 1,2-双(4-氯苯基)-5-甲基吡咯

或者在分子筛上，或者使用 Dean Stark 装置回流 1-(氯苯基)戊烷-1,4-二酮(5.0gm., 0.024 mol, 如步骤-1 中所得)和 4-氯苯胺(3.33gm, 0.026 mol)在苯(5.0 ml.)内的混合物。3 小时之后，在减压状态下除去苯并将残渣溶解在乙酸乙酯中，用水(2x100ml.)和盐水(1x50 ml.)洗涤。用无水硫酸钠上干燥乙酸乙酯层，并将溶剂蒸发掉。用己烷洗涤如此获得的固体，得到 2.83 gm(39.45%)标题化合物。

步骤-3 : 1-[[1,5-双(4-氯苯基)-2-甲基吡咯-3-基]甲基]-4-(3-三氟甲基-苯基)哌嗪

向 1,2-双(4-氯苯基)-5-甲基吡咯(1.76gm, 0.006mol, 如步骤-2 中所得)在乙腈(18 ml.)内的搅拌溶液中逐滴添加 1-(3-三氟甲基苯基)哌嗪盐酸盐(1.55gm, 0.006 mol)、40%甲醛(0.45ml, 0.006 mol)和乙酸(5.23 ml.)的混合物。在加完之后，在室温下搅拌反应混合物 3-4 小时。用 NaOH(20% 水溶液)中和反应混合物和用乙酸乙酯(2x100 ml.)

萃取。用水(2x50 ml.)、盐水(1x30 ml.)洗涤合并的乙酸乙酯萃取液,用无水硫酸钠干燥,并将溶剂蒸发掉。使用乙酸乙酯己烷(80:10)作为洗脱剂,在硅胶上通过柱色谱纯化如此获得的粗产物,得到 2.1gm(66.24 %)标题化合物。

m. p. 165-167° C, MS: m/z 544(M+1)

5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , δ): 2.05 (s, 3H, CH_3), 2.77 (bs, 4H, $2\times\text{N-CH}_2$), 3.31 ((bs, 4H, $2\times\text{N-CH}_2$), 3.59 (s, 2H, N-CH_2), 6.34 (s, 1H, H-4), 6.85-7.31 (m, 12H, Ar-H)。

实施例-2

根据方法-I 制备 N-(3-{[4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪基]甲基}-5-甲基-2-苯基吡咯基)-4-吡啶基甲酰胺(分子式 I 的化合物 No. 23)

10 和

制备 N-(3-{[4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪基]甲基}-2-甲基-5-苯基吡咯基)-4-吡啶基甲酰胺(分子式 I 的化合物 No. 12)

步骤 1: 1-(4-氯苯基)戊烷-1,4-二酮

15 在室温(25-30°C)下,在 30-35 分钟的时间段内,向在 126 ml 氯苯内的无水氯化铝(27.0gm, 205.9mmol)的充分搅拌的悬浮液中逐滴添加氧戊酰氯(23.0gm, 171.6mmol)。在同一温度下搅拌反应混合物 1 小时。在通过添加固体冰和盐酸(10ml)分解反应混合物之后,过滤沉淀的固体,和在旋蒸仪上蒸发滤液,以除去所有溶剂。将残渣溶解在乙酸乙酯(400ml.)中,用水(2x100ml.)、盐水(100ml.)洗涤,和用无水硫酸钠干燥,并蒸发掉溶剂。使用氯仿作为洗脱剂,在硅胶(100-200 目)上色谱分离如此获得的粗产物,得到 8.6gm(24.07%)的标题化合物。

步骤-2 : N-(5-甲基-2-苯基吡咯基)-4-吡啶基甲酰胺

25 在分子筛上回流 1-(氯苯基)戊烷-1,4-二酮(6.0g, 28.50mmol, 如步骤-1 中所得)和异烟肼(4.30gm, 31.35mmol)在苯(6.0 ml.)内的混合物。2 小时之后,在减压状态下除去苯和将残渣溶解在乙酸乙酯中,用水(2x100ml.)和盐水(1x50 ml.)洗涤。用无水硫酸钠干燥乙酸乙酯层,和蒸发掉溶剂。使用含 0.2% 甲醇的氯仿作为洗脱剂,在硅胶(100-200 目)上通过柱色谱纯化如此获得的粗产物,得到 3.50gm(39.42 %)标题化合物。

步骤-3 : N-(3-{[4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪基]甲基}-5-甲基-2-苯基吡咯基)-4-吡啶基甲酰胺(分子式 I 的化合物 No. 23)和

N-(3-{[4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪基]甲基}-2-甲基-5-苯基吡咯基)-4-吡啶基甲酰胺(分子式 I 的化合物 No. 12)

向 N-(5-甲基-2-苯基吡咯基)-4-吡啶基甲酰胺(0.300gm, 1.083mmol, 如步骤-2 中所得)在乙腈(5.0 ml.)内的搅拌溶液中逐滴添加 1-(3-三氟甲基苯基)哌嗪盐酸盐(0.288gm, 1.083mmol)、40%甲醛(0.032gm, 1.083mmol)和乙酸(0.09 ml)的混合物。在加完之后,在室温下搅拌反应混合物 4 小时。用 NaOH(20% 水溶液)中和反应混合物和用乙酸乙酯(2x50 ml.)萃取。用水(2x25 ml.)、盐水(1x20 ml.)洗涤合并的乙酸乙酯萃取液,和用无水硫酸钠干燥,并蒸发掉溶剂。粗产物的 TLC 显示两个点,在硅胶(100-200 目)上通过柱色谱分离它们。

10 使用 60% 乙酸乙酯-己烷混合物洗脱出的极性较低的化合物的产率为 11.25%(0.060 gm)且鉴定为 N-(3-{[4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪基]甲基}-5-甲基-2-苯基吡咯基)-4-吡啶基-甲酰胺(化合物 23)。

m. p. 105-107° C, MS: m/z 520(M+1)

¹H NMR (CDCl₃, δ): 2.14 (s, 3H, CH₃), 2.49 (bs, 4H, 2xN-CH₂), 3.12 (4H, bs, 2xN-CH₂), 3.34 (s, 2H, N-CH₂), 6.03 (s, 1H, H-3), 6.96-6.99 (m, 4h, ArH), 7.09-7.27 (m, 5H, ArH), 7.40 (d, 2H, J=6Hz, 吡啶环), 8.60 (d, 2H, J=6Hz, 吡啶环)。

使用 80% 乙酸乙酯-己烷混合物洗脱出的极性较大的化合物的产率为 24.34%(0.130 gm)且鉴定为 N-(3-{[4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪基]甲基}-2-甲基-5-苯基吡咯基)-4-吡啶基甲酰胺(化合物 12)。

20 m. p. 80-82° C, MS: m/z 520(M+1)

¹H NMR(CDCl₃, δ) : 2.13 (s, 3H, CH₃), 2.60 (bs, 4H, 2xN-CH₂), 3.18 (bs, 4H, 2xN-CH₂), 3.41 (s, 2H, N-CH₂), 6.24 (s, 1H, H-4), 6.97-7.03 (4H, m, ArH), 7.22-7.29 (m, 5H, ArH), 7.53 (d, 2H, J=6Hz, 吡啶环), 8.50 (bs, 1H, NH D₂O 可交换), 8.70 (d, 2H, J=6Hz, 吡啶环)。

25 实施例-3

根据方法-II 制备 1-{[1,5-双(4-氯苯基)-2-乙基吡咯-3 基]甲基}-4-(3-三氟-甲基苯基)哌嗪(分子式 I 的化合物 No. 86)

步骤 1 : 1-(4-氯苯基)己烷-1,4-二酮

30 将无水氯化锌(3.71gm, 27.2mmol)放入圆底烧瓶内,和通过在 250-350°C 下真空熔化 15 分钟使之干燥。在真空下冷却到室温之后,依次添加苯(15 ml.)、三乙胺(2.7 ml.),

19.42mmol)和叔丁醇(1.83ml., 19.42mmol)。搅拌混合物,直到氯化锌充分溶解(约2小时),和依次添加1-(4-氯苯基)乙-1-酮(3.0gm, 19.42mmol)和1-溴丁-2-酮(2.05gm, 13.6mmol)。搅拌混合物1小时,和在室温下使之静置4天,之后用5%硫酸水溶液猝灭。分离有机层,用水(2x50ml.)、盐水(1x25ml.)洗涤,用无水硫酸钠干燥,和蒸发掉溶剂。

5 使用氯仿作为洗脱剂,在硅胶(100-200目)上通过柱色谱纯化粗产物,得到2.30gm(75.63%)标题化合物。

步骤-2: 1,2-双(4-氯苯基)-5-乙基吡咯

或者在分子筛上,或者使用Dean Stark装置回流1-(4-氯苯基)己烷-1,4-二酮(2.10gm, 9.35mmol,如步骤-1中所得)和4-氯苯胺(1.31gm, 10.29mmol)和对甲苯磺酸(0.321gm, 1.80mmol)在甲苯(5.0ml.)内的混合物。通过TLC监控反应进展,和3小时之后,在减压状态下除去甲苯。将残渣溶解在乙酸乙酯(200ml)中,用碳酸氢钠水溶液(2x75ml)洗涤,接着用水(2x50ml.)和盐水(1x25ml)洗涤。用无水硫酸钠干燥乙酸乙酯层,和蒸发掉溶剂。用己烷洗涤如此获得的固体,得到2.39gm(81%)标题化合物。

10

15 步骤-3: 1-{[1,5-双(4-氯苯基)-2-乙基吡咯-3基]甲基}-4-(3-三氟甲基-苯基)哌嗪

向1,2-双(4-氯苯基)-5-乙基吡咯(1.20gm, 3.80mmol,如步骤-2中所得)在乙腈(15ml.)内的搅拌溶液中逐滴添加1-(3-三氟甲基苯基)哌嗪盐酸盐(1.01gm, 3.80mmol)、40%甲醛(0.114gm, 3.80mmol)和乙酸(3.6ml.)的混合物。在加完之后,在室温下搅拌反应混合物3小时。用NaOH(20%水溶液)中和反应混合物和用乙酸乙酯(2x100ml.)萃取。用水(2x50ml.)、盐水(1x30ml.)洗涤合并的乙酸乙酯萃取液,和用无水硫酸钠干燥,并蒸发掉溶剂。使用乙酸乙酯-己烷(80:10)作为洗脱剂,在硅胶上,色谱分离如此获得的粗产物,得到1.05gm(47.22%)的1-{[1,5-双(4-氯苯基)-2-乙基吡咯-3基]甲基}-4-(3-三氟-甲基苯基)哌嗪(分子式I的化合物No.86)。

20

25 MS: m/z 365(M+1)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.05 (t, 3H, CH_3), 2.66 (q, 2H, $J=8\text{Hz}$, CH_2CH_3) 2.98-3.10 (bs, 4H, $2\times\text{N}-\text{CH}_2$), 3.50-3.55 (bs, 4H, $2\times\text{N}-\text{CH}_2$), 3.94 (s, 2H, $\text{N}-\text{CH}_2$), 6.50 (s, 1H, $\text{H}-4$), 7.20-7.38 (m, 12H, Ar-H)。

实施例-4

30 分子式I的化合物No.3的盐酸盐的制备

在搅拌下,将实施例1的步骤-3中获得的化合物No. 3(1.1gm)溶解在二氯甲烷(3ml)内。在10°C下,在搅拌下,向该混合物中逐滴添加6.43 M HCl-乙醇(295.22 mg, 8.08 mmoles, 1.3 ml, 4 当量)。继续搅拌反应混合物2分钟,并用二乙醚(10 ml.)稀释。在同一温度下,再持续搅拌另外15分钟。在减压状态下蒸发溶剂,并在真空干燥器中干燥固体1小时,得到1.22 gm的标题盐酸盐。

m. p. 140-142°C

^1H NMR (DMSO d_6 , δ) : 2.03 (s, 3H, CH_3), 3.10 (bs, 4H, $2\times\text{N-CH}_2$), 3.91 (bs, 4H, $2\times\text{N-CH}_2$) 4.17 (s, 2H N-CH_2), 6.57 (s, 1H, H-4), 6.91-7.48 (m, 12H, ArH)。

实施例-5

10 分子式 I 的化合物 No. 12 的盐酸盐的制备

在搅拌下,将实施例2的步骤-3中获得的化合物No. 12(0.405gm)溶解在二乙醚(0.5ml.)和二氯甲烷(0.5ml)的混合物内。在10°C下,在搅拌下,向该混合物中逐滴添加1.20M HCl-乙醚(142.35mg., 3.90 mmoles, 3.25 ml, 5 当量)。继续搅拌反应混合物2分钟,和用二乙醚(10 ml.)稀释。在同一温度下,持续搅拌另外15分钟。在减压状态下蒸发溶剂,和在真空干燥器中干燥固体1小时,得到0.428gm的标题盐酸盐。

m. p. 174-176°C)

^1H NMR (DMSO d_6 , δ) : 2.10 (s, 3H, CH_3), 3.15 (bs, 4H, $2\times\text{N-CH}_2$), 3.84 (bs, 4H, $2\times\text{N-CH}_2$), 4.13 (s, 2H, N-CH_2), 6.47 (s, 1H, H-4), 7.00-7.38 (m, 8H, ArH), 7.85 (d, 2H, $\text{J}=6\text{Hz}$, 吡啶环), 8.76 (d, 2H, $\text{J}=6\text{Hz}$, 吡啶环)。

20 以下列举了通过以上所述的一种或多种方法合成的本发明化合物的示例。

实施例-6

通过利用实施例1-3中所述的方法,制备了具有以下详述特征分子式I的化合物Nos. 1-2, 4-11, 13-22, 24-85, 和87-91:

1. 1-[[1,5-双(4-氯苯基)-2-甲基吡咯-3-基]甲基]-4-(4-氟苯基)-哌嗪 m. p. 193-195°C, MS: m/z 494(M+1)

2. 1-[[1,5-双(4-氯苯基)-2-甲基吡咯-3-基]甲基]-4-(2-甲氧基苯基)哌嗪 m. p. 140-142°C, MS: m/z 506(M+1)

4. 1-[[1,5-双(4-氯苯基)-2-甲基吡咯-3-基]甲基]-4-(2-吡啶基)-哌嗪 m. p. 152-154°C, MS: m/z 477(M+1)

30 5. 1-[[1,5-双(4-氯苯基)-2-甲基吡咯-3-基]甲基]-4-(2-噻啶基)-哌嗪 m. p.

- 184-186° C, MS: m/z 478(M+1)
- 6.1- {[1,5-双(4-氯苯基)-2-甲基吡咯-3-基]甲基}-4-(二苯基甲基)-哌嗪 m. p. 188-190° C, MS: m/z 566(M+1)
- 7.4- {[1,5-双(4-氯苯基)-2-甲基吡咯-3-基]甲基}哌嗪基 2-呋喃基-酮 m. p. 84-86° C, MS: m/z 494(M+1)
- 8.5- [(4- {[1,5-双(4-氯苯基)-2-甲基吡咯-3-基]甲基}哌嗪基)-甲基]-2H-苯并[d]1,3-二氧杂环戊烯 m. p. 135-137° C, MS: m/z 534(M+1)
- 9.4- {[1,5-双(4-氯苯基)-2-甲基吡咯-3-基]甲基}哌嗪基氧杂戊环-2-基-酮 m. p. 150-152° C, MS: m/z 498(M+1)
10. 1- {[1,5-双(4-氯苯基)-2-甲基吡咯-3-基]甲基}-4-(2-甲基-5-氯-苯基)哌嗪 m. p. 156-158° C, MS: m/z 524(M+1)
11. N-(3- {[4-(4-氟苯基)哌嗪基]甲基}-2-甲基-5-苯基吡咯基)-4-吡啶基甲酰胺 m. p. 98-100° C, MS: m/z 470(M+1)
13. N-(3- {[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪基]甲基}-2-甲基-5-苯基吡咯基)-4-吡啶基甲酰胺 mp. 125-128° C, MS: m/z 482(M+1)
14. N-(3- {[4-(2-吡啶基)哌嗪基]甲基}-2-甲基-5-苯基吡咯基)-4-吡啶基-甲酰胺 m. p. 93-95° C, MS: m/z 453(M+1)
15. N-(2-甲基-5-苯基-3- {[4-苄基哌嗪基]甲基}吡咯基)-4-吡啶基-甲酰胺 m. p. 87-89° C, MS: m/z 466(M+1)
16. N- {2-甲基-3- [(4-甲基哌嗪基)甲基]-5-苯基吡咯基}-4-吡啶基-甲酰胺 MS: m/z 390(M+1)
17. N-(3- {[4-(2H-苯并[d]1,3-二氧杂环戊烯-5-基甲基)哌嗪基]甲基}))-2-甲基-5-苯基吡咯基)-4-吡啶基甲酰胺 m. p. 95-97° C, MS: m/z 510(M+1)
18. N-(2-甲基-5-苯基-3-(哌啶基甲基)吡咯基]-4-吡啶基甲酰胺 m. p. 98-100° C, MS: m/z 376(M+1)
19. N-(2-甲基-5-苯基-3-(吡咯烷基甲基)吡咯基]-4-吡啶基甲酰胺 m. p. 72-73° C, MS: m/z 361(M+1)
20. N-[2-甲基-3-(吗啉-4-基甲基)-5-苯基吡咯基]-4-吡啶基甲酰胺 m. p. 160-162° C, MS: m/z 377(M+1)
21. N-(2-甲基-5-苯基-3-(1,4-thiazaperhydroin-4-基甲基)吡咯基]-4-吡啶

- 基-甲酰胺 m. p. 87-89° C, MS: m/z 393(M+1)
22. N-(3-{[4-(4-氟苯基)哌嗪基]甲基}-5-甲基-2-苯基吡咯基)-4-吡啶基甲酰胺 m. p. 98-99 °C, MS: m/z 470(M+1)
24. N-(3-{[4-(2H-苯并[3,4-d]1,3-二氧杂戊环-5-基甲基)哌嗪基]甲基})-5-5 甲基-2-苯基吡咯基)-4-吡啶基甲酰胺 m. p. 96-98° C, MS: m/z 510(M+1)
25. N-(3-{[4-(4-氟苯基)哌嗪基]甲基}-2-甲基-5-苯基吡咯基)-吡嗪-2-基甲酰胺 m. p. 80-82° C, MS: m/z 471(M+1)
26. N-(3-{[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪基]甲基}-2-甲基-5-苯基吡咯基)-吡嗪-2-基甲酰胺 m. p. 76-78° C, MS: m/z 483(M+1)
- 10 27. N-(3-{[4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪基]甲基}-2-甲基-5-苯基-吡咯基)吡嗪-2-基甲酰胺 m. p. 83-85° C, MS: m/z 521(M+1)
28. N-(3-{[4-(2-吡啶基)哌嗪基]甲基}-2-甲基-5-苯基吡咯基)吡嗪-2-基甲酰胺 m. p. 119-121° C, MS: m/z 454(M+1)
29. N-(3-{[4-(2H-苯并[d]1,3-二氧杂环戊烯-5-基甲基)哌嗪基]甲基})-2-甲 15 基-5-苯基吡咯基)吡嗪-2-基甲酰胺 m. p. 186-188° C, MS: m/z 511(M+1)
30. N-(3-{[4-(二苯基甲基)哌嗪基]甲基}-2-甲基-5-苯基吡咯基)-吡嗪-2-基甲酰胺 m. p. 91-93° C, MS: m/z 543(M+1)
31. N-(3-{[4-(4-氟苯基)哌嗪基]甲基}-5-甲基-2-苯基吡咯基)-吡嗪-2-基甲酰胺 m. p. 200-202° C, MS: m/z 471(M+1)
- 20 32. N-(3-{[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪基]甲基}-5-甲基-2-苯基吡咯基)-吡嗪-2-基甲酰胺 m. p. 74-76° C, MS: m/z 483(M+1)
33. N-(3-{[4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪基]甲基}-5-甲基-2-苯基-吡咯基)吡嗪-2-基甲酰胺 m. p. 231-233° C, MS: m/z 521(M+1)
34. N-(3-{[4-(2-吡啶基)哌嗪基]甲基}-5-甲基-2-苯基吡咯基)吡嗪-2-基甲酰 25 胺 m. p. 208-210° C, MS: m/z 454(M+1)
35. N-(3-{[4-(2H-苯并[3,4-d]1,3-二氧杂戊环-5-基甲基)哌嗪基]甲基})-5-甲基-2-苯基吡咯基)吡嗪-2-基甲酰胺 m. p. 81-83° C, MS: m/z 511(M+1)
36. N-(3-{[4-(二苯基甲基)哌嗪基]甲基}-5-甲基-2-苯基吡咯基)-吡嗪-2-基甲酰胺 m. p. 95-97° C, MS: m/z 543(M+1)
- 30 37. N-(5-(4-氯苯基)-3-{[4-(4-氟苯基)哌嗪基]甲基}-2-甲基-5-苯基吡咯基)

吡嗪-2-基甲酰胺 m. p. 110-112° C, MS: m/z 505(M+1)

38. N-(5-(4-氯苯基)-3-{[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪基]甲基}-2-甲基-5-苯基吡咯基)吡嗪-2-基甲酰胺 m. p. 100-102° C, MS: m/z 517(M+1)

39. N-(5-(4-氯苯基)-3-{[4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪基]甲基}-2-甲基-5-苯基吡咯基)吡嗪-2-基甲酰胺 m. p. 96-98° C, MS: m/z 555(M+1)

40. N-(5-(4-氯苯基)-3-{[4-(2-吡啶基)哌嗪基]甲基}-2-甲基-5-苯基-吡咯基)吡嗪-2-基甲酰胺 m. p. 104-106° C, MS: m/z 488(M+1)

41. N-(2-(4-氯苯基)-3-{[4-(4-氟苯基)哌嗪基]甲基}-5-甲基-吡咯基)吡嗪-2-基甲酰胺 m. p. 202-204° C, MS: m/z 505(M+1)

42. N-(2-(4-氯苯基)-3-{[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪基]甲基}-5-甲基-吡咯基)吡嗪-2-基甲酰胺 m. p. 96-98° C, MS: m/z 517(M+1)

43. N-(2-(4-氯苯基)-3-{[4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪基]甲基}-5-甲基吡咯基)吡嗪-2-基甲酰胺 m. p. 226-228° C, MS: m/z 555(M+1)

44. 1-{{[1-(2,4-二氟苯基)-5-(4-氯苯基)-2-甲基吡咯-3-基]甲基}-4-(4-氟苯基)哌嗪 m. p. 132-134° C, MS: m/z 496(M+1)

45. 1-{{[1-(2,4-二氟苯基)-5-(4-氯苯基)-2-甲基吡咯-3-基]甲基}-4-(2-甲氧基苯基)哌嗪 m. p. 65-67° C, MS: m/z 508(M+1)

46. 1-{{[1-(2,4-二氟苯基)-5-(4-氯苯基)-2-甲基吡咯-3-基]甲基}-4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪 m. p. 112-114° C, MS: m/z 546(M+1)

47. 1-{{[1-(2,4-二氟苯基)-5-(4-氯苯基)-2-甲基吡咯-3-基]甲基}-4-(2-吡啶基)哌嗪 m. p. 124-126° C, MS: m/z 479(M+1)

48. 1-{{[1-(2,4-二氟苯基)-5-(4-氯苯基)-2-甲基吡咯-3-基]甲基}-4-(4-二苯基甲基)哌嗪 m. p. 70-72° C, MS: m/z 568(M+1)

49. 1-{{[1-(2,4-二氟苯基)-2-(4-氯苯基)-5-甲基吡咯-3-基]甲基}-4-(二苯基甲基)哌嗪 m. p. 76-78° C, MS: m/z 568(M+1)

50. 5-[(4-{{[1-(2,4-二氟苯基)-5-(4-氯苯基)-2-甲基吡咯-3-基]甲基}-哌嗪基)甲基]-2H-苯并[d]1,3-二氧杂环戊烯 MS: m/z 536(M+1)

51. 1-{{[1-(2,4-二氟苯基)-2-甲基-5-苯基吡咯-3-基]甲基}-4-(4-氟-苯基)哌嗪 m. p. 140-142° C, MS: m/z 462(M+1)

52. 1-{{[1-(2,4-二氟苯基)-2-甲基-5-苯基吡咯-3-基]甲基}-4-(2-甲氧基-苯

基)哌嗪 m. p. 64-66° C, MS: m/z 474(M+1)

53. 1- {[1-(2,4-二氟苯基)-2-甲基-5-苯基吡咯-3-基]甲基}-4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪 m. p. 122-124° C, MS: m/z 512(M+1)

54. 1- {[1-(2,4-二氟苯基)-2-甲基-5-苯基吡咯-3-基]甲基}-4-(2-吡啶基)-哌
5 嗪 m. p. 144-146° C, MS: m/z 445(M+1)

55. N-(5-(4-氯苯基)-3- {[4-(2-吡啶基)哌嗪基]甲基}-2-甲基-5-苯基-吡咯基)吡嗪-2-基甲酰胺 m. p. 104-106° C, MS: m/z 488(M+1)

56. N-(2-(4-氯苯基)-3- {[4-(4-氟苯基)哌嗪基]甲基}-5-甲基-吡咯基)吡嗪-2-基甲酰胺 m. p. 202-204° C, MS: m/z 505(M+1)

10 57. N-(2-(4-氯苯基)-3- {[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪基]甲基}-5-甲基-吡咯基)吡嗪-2-基甲酰胺 m. p. 96-98° C, MS: m/z 517(M+1)

58. N-(2-(4-氯苯基)-3- {[4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪基]甲基}-5-甲基吡咯基)吡嗪-2-基甲酰胺 m. p. 226-228° C, MS: m/z 555(M+1)

15 59. 1- {[1-(2,4-二氟苯基)-5-(4-氯苯基)-2-甲基吡咯-3-基]甲基}-4-(4-氟苯基)哌嗪 m. p. 132-134° C, MS: m/z 496(M+1)

60. 1- {[1-(2,4-二氟苯基)-5-(4-氯苯基)-2-甲基吡咯-3-基]甲基}-4-(2-甲氧基苯基)哌嗪 m. p. 65-67° C, MS: m/z 508(M+1)

61. 1- {[1-(2,4-二氟苯基)-5-(4-氯苯基)-2-甲基吡咯-3-基]甲基}-4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪 m. p. 112-114° C, MS: m/z 546(M+1)

20 62. 1- {[1-(2,4-二氟苯基)-5-(4-氯苯基)-2-甲基吡咯-3-基]甲基}-4-(2-吡啶基)哌嗪 m. p. 124-126° C, MS: m/z 479(M+1)

63. 1- {[1-(2,4-二氟苯基)-5-(4-氯苯基)-2-甲基吡咯-3-基]甲基}-4-(4-二苯基甲基)哌嗪 m. p. 70-72° C, MS: m/z 568(M+1)

25 64. 1- {[1-(2,4-二氟苯基)-2-(4-氯苯基)-5-甲基吡咯-3-基]甲基}-4-(二苯基甲基)哌嗪 m. p. 76-78° C, MS: m/z 568(M+1)

65. 5- [(4- {[1-(2,4-二氟苯基)-5-(4-氯苯基)-2-甲基吡咯-3-基]甲基}-哌嗪基)甲基]-2H-苯并[d]1,3-二氧杂环戊烯 MS: m/z 536(M+1)

66. 1- {[1-(2,4-二氟苯基)-2-甲基-5-苯基吡咯-3-基]甲基}-4-(4-氟苯基)哌嗪 m. p. 140-142° C, MS: m/z 462(M+1)

30 67. 1- {[1-(2,4-二氟苯基)-2-甲基-5-苯基吡咯-3-基]甲基}-4-(2-甲氧基苯基)

- 哌嗪 m. p. 64-66° C, MS: m/z 474(M+1)
68. 1- {[1-(2,4-二氟苯基)-2-甲基-5-苯基吡咯-3-基]甲基}-4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪 m. p. 122-124° C, MS: m/z 512(M+1)
69. 1- {[1-(2,4-二氟苯基)-2-甲基-5-苯基吡咯-3-基]甲基}-4-(2-吡啶基)哌嗪 m. p. 144-146° C, MS: m/z 445(M+1)
70. N-(3- {[4-(2H-苯并[d]1,3-二氧杂环戊烯-5-基甲基)哌嗪基]甲基}-5-(4-氯苯基)-2-甲基吡咯基)-4-吡啶基甲酰胺 m. p. 69-71° C, MS: m/z 544(M+1)
71. N-(2-(4-氯苯基)-3- {[4-(4-氟苯基)哌嗪基]甲基}-5-甲基-吡咯基)-4-吡啶基甲酰胺 m. p. 70-72° C, MS: m/z 504(M+1)
72. N-(2-(4-氯苯基)-3- {[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪基]甲基}-5-甲基-吡咯基)-4-吡啶基甲酰胺 m. p. 92-94° C, MS: m/z 516(M+1)
73. N-(2-(4-氯苯基)-3- {[4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪基]甲基}-5-甲基吡咯基)-4-吡啶基甲酰胺 m. p. 144-146° C, MS: m/z 554(M+1)
74. N-(2-(4-氯苯基)-3- {[4-(2-吡啶基)哌嗪基]甲基}-5-甲基吡咯基)-4-吡啶基甲酰胺 MS: m/z 487(M+1)
75. N-(3- {[4-(2H-苯并[3,4-d]1,3-二氧杂戊环-5-基甲基)哌嗪基]甲基}-2-(4-氯苯基)-5-甲基吡咯基)-4-吡啶基甲酰胺 m. p. 65-67° C, MS: m/z 544(M+1)
76. 4-(4-氟苯基)-1-[2-甲基-5-苯基-1-(2-吡啶基)吡咯-3-基]甲基]-哌嗪 m. p. 126-128° C, MS: m/z 427(M+1)
77. 4-(2-甲氧基苯基)-1-[2-甲基-5-苯基-1-(2-吡啶基)吡咯-3-基]甲基]-哌嗪 m. p. 92-94° C, MS: m/z 439(M+1)
78. 4-(3-三氟甲基苯基)-1-[2-甲基-5-苯基-1-(2-吡啶基)吡咯-3-基]-甲基]哌嗪 m. p. 106-108° C, MS: m/z 477(M+1)
79. 1-[2-甲基-5-苯基-1-(2-吡啶基)吡咯-3-基]甲基]-4-(2-吡啶基)哌嗪 m. p. 128-130° C, MS: m/z 410(M+1)
80. [(2-甲基-5-苯基-1-(2-吡啶基)吡咯-3-基)甲基]哌嗪基}甲基)-2H-苯并[d]1,3-二氧杂环戊烯 MS: m/z 467(M+1)
81. 4-(4-氟苯基)-1-[5-甲基-2-苯基-1-(2-吡啶基)吡咯-3-基]甲基]-哌嗪 MS: m/z 427(M+1)
82. 4-(2-甲氧基苯基)-1-[5-甲基-2-苯基-1-(2-吡啶基)吡咯-3-基]甲基]-哌

- 嗪 m. p. 120-122° C, MS: m/z 439(M+1)
83. 4-(3-三氟甲基苯基)-1-[5-甲基-2-苯基-1-(2-吡啶基)吡咯-3-基]-甲基
 哌嗪 MS: m/z 477(M+1)
84. 1-[5-甲基-2-苯基-1-(2-吡啶基)吡咯-3-基]甲基]-4-(2-吡啶基)哌嗪 MS:
 5 m/z 410(M+1)
85. 5-({4-[(5-甲基-2-苯基-1-(2-吡啶基)吡咯-3-基)甲基]哌嗪基}甲基)-2H-
 苯并[d]1,3-二氧杂戊环 MS: m/z 467(M+1)
87. 4-{2-甲基-1,5-二苯基吡咯-3-基}甲基]-1,4-thiazaperhydroin-1-酮 m. p.
 135-137° C, MS: m/z 439(M+1)
- 10 88. 4-{2-甲基-1,5-二苯基吡咯-3-基}甲基]-1,4-thiazaperhydroin-1,1-二酮
 m. p. 140-142° C, MS: m/z 381(M+1)
89. N-[5-(4-氯苯基)-2-甲基-3-(1,4-thiazaperhydroin-4-基甲基)吡咯基]-
 4-吡啶基甲酰胺 m. p. 220-222° C, MS: m/z 439(M+1)
90. 2-[3-(羟基甲基)-5-甲基-2-苯基-4-(1,4-thiazaperhydroin-4-基甲基)-吡
 15 咯基]丁-1-醇 m. p. 102-104° C, MS: m/z 375(M+1)
91. 2-[2-甲基-5-苯基-3-(1,4-thiazaperhydroin-4-基甲基)吡咯基]丁-1-醇
 m. p. 90-92° C, MS: m/z 345(M+1)

微生物学

药理学测试

- 20 通过以下给出的实施例中所示的生长抑制分析 BACTEC 460 TB 体系和体外琼脂稀释法评价本发明化合物显示抗分支杆菌活性的能力。

以下所述的测定最小抑制浓度(MIC)的体外生长抑制和琼脂稀释法表明本发明分子式(I)的化合物对结核分支杆菌、鸟分支杆菌、偶发分支杆菌和堪萨斯分支杆菌拥有非常低的 MIC 值。本发明的化合物(I)还抑制肺结核的耐药菌株的生长。此外，以下给出
 25 的实施例描述了治疗老鼠中实验肺结核的方法。与已知药物如异烟肼相比，本发明化合物在较低剂量下诱导更好的保护。可以以药物组合物形式口服施用本发明的化合物。

体外生长抑制分析:

- 通过 BACTEC 460 TB 体系测定本发明化合物抑制分支杆菌物种生长的能力。在含 10
 %ADC 补充物的 Middlebrook 7H9 肉汤内，在 37°C 下，在 150rpm 的旋转混合器中，使
 30 参考菌株结核分支杆菌 H₃₇Rv ATCC 27294 生长 7 天。调节培养物的浊度为 1.0 Mc farland。

Middlebrook 7H12B 介质样品瓶中播种有 0.1ml 的浊度调节为 1.0 Mc farland 的结核分支杆菌培养物。在起始接种物稀释 100 倍之后将 0.1ml 的该培养物加入到对照样品瓶中。在独立的无菌试管内，在二甲基亚砷 (DMSO) 中，配制 1mg/ml 的每一化合物的储存液。将这些化合物进一步稀释到 25g/100 l 的浓度。然后将 0.1ml 的溶液加入到含分支杆菌培养物的 7H12B 样品瓶中，以使化合物的最终浓度为 6.25g/ml。用异丙醇清洗所有样品瓶的盖子并保存于料架上。然后在 37°C 下，在没有摇动的情况下，培养这些样品瓶。在 BACTEC 体系上每日读取试验样品瓶，直到对照样品瓶的 GI 达到 >30。一旦对照物中的 GI 达到 30，则对于所有试验和对照样品瓶，测定 $\Delta GI (GI = GI_{(n)} - GI_{(n-1)})$ 。若试验样品瓶的 ΔGI 小于对照物，则培养物对测试化合物敏感。

10 表-I 给出了所观察到的分子式 (I) 的化合物对结核分支杆菌的敏感和耐性菌株的体外活性。

表-I

序号	化合物 编号	结核分支杆菌 27294 的 生长抑制	对下述的 MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$) 值		
			结核分支杆菌 27294	临床分离物	
				敏感	耐性
01	1	+	0.5	0.5-2.0	2.0-4.0
02	89	+	1.0	2.0-8.0	4.0-8.0
03	6	-	ND		
04	2	+	0.25	0.125-0.2 5	0.25-1.0
05	4	+	0.5	0.25-1.0	0.5-4.0
06	7	+	4.0	1.0-4.0	2.0-4.0
07	8	+	1.0	0.5-1.0	1.0-4.0
08	10	+	1.0	1.0-2.0	1.0-4.0
09	3	+	0.125	0.125-0.2 5	0.25-0.5
10	9	-	ND		
11	5	+	0.25	0.5-1.0	0.5-2.0
12	21	+	0.5	0.5-1.0	1.0-4.0

13	87	+	8.0	8.0-16.0	8.0->16.0
14	88	+	0.5	1.0-4.0	2.0-8.0
15	14	+	4.0	4.0-8.0	4.0-8.0
16	90	-	>16.0	>16.0	>16.0
17	91	+	4.0	4.0-8.0	8.0->16.0
18	13	+	0.5	0.5-2.0	1.0-2.0
19	22	+	2.0	2.0-4.0	2.0-4.0
20	11	+	1.0	0.5-1.0	0.5-2.0
21	23	+	0.25	0.25-1.0	0.25-1.0
22	12	+	0.25	0.25-0.5	0.5-1.0
23	46	+	2.0	2.0-4.0	4.0-16.0
24	48	+	>16.0	>16.0	>16.0
25	47	+	0.25	0.25-1.0	1.0-4.0
26	44	+	1.0	1.0-2.0	2.0-4.0
27	45	+	0.5	0.5-2.0	4.0->16.0
28	50	+	2.0	2.0-4.0	4.0-16.0
29	24	+	8.0	4.0->16.0	4.0->16.0
30	17	+	2.0	2.0-4.0	4.0-8.0
31	18	-	ND		
32	19	-	16.0	8.0->16.0	>16.0
33	20	+	2.0	1.0-4.0	4.0-8.0
34	16	+	2.0	2.0-4.0	4.0-16.0
35	15	+	0.5	0.5-1.0	4.0-8.0
36	60	+	4.0	2.0-8.0	4.0-16.0
37	62	+	>16.0	>16.0	>16.0

38	25	+	2.0	2.0-4.0	4.0
39	32	-	>16.0	>16.0	>16.0
40	26	+	1.0	2.0	4.0-16.0
41	33	+	2.0	2.0-8.0	4.0-8.0
42	27	+	2.0	1.0-4.0	8.0
43	36	+	0.5	0.5-1.0	1.0-4.0
44	30	+	2.0	2.0-4.0	4.0-16.0

表-I(续.....)

45	34	+	16.0	16.0-16.0	>16.0
46	28	-	2.0	1.0-4.0	4.0-16.0
47	35	+	>16.0	>16.0	>16.0
48	29	+	>16.0	>16.0	>16.0
49	41	-	>16.0	>16.0	>16.0
50	37	-	16.0	8-16.0	16->16.0
51	43	-	>16.0	>16.0	>16.0
52	39	+	4.0	4.0-8.0	8.0->16.0
53	42	+	8.0	8.0	8.0->16.0
54	38	-	>16.0	>16.0	>16.0
55	55	-	>16.0	>16.0	>16.0
56	51	-	>16.0	>16.0	>16.0
57	56	+	8.0	8.0	8.0-16.0
58	52	+	8.0	8.0	8.0-16.0
59	57	+	>16.0	>16.0	>16.0
60	53	-	>16.0	>16.0	>16.0
61	58	+	8.0	8.0	8.0-16.0
62	54	+	2.0	4.0	4.0

63	64	-	>16.0	>16.0	>16.0
64	61	+	4.0	4.0-8.0	4.0-8.0
65	59	-	>16.0	>16.0	>16.0
66	63	+	8.0	4.0-8.0	4.0-16.0
67	异烟肼	+	0.25	0.125-0.25	8.0->16.0
68	利福平	+	0.25	0.25	4.0-16.0

表-II 给出了分子式(I)的化合物对不同种的分支杆菌的 MIC 值。

表-II

序号	化合物 编号	MIC($\mu\text{g/ml}$)				
		结核分支杆菌 s		鸟分支杆菌- 胞内复合物 (n=13)	偶发分支杆 菌 (n=8)	堪萨斯分 支杆菌 (n=2)
		敏感 (n=17)	耐性 (n=26)			
1	2	0.125-0.25	0.25-1.0	4.0-8.0	8.0-16.0	8.0
2	3	0.125-0.25	0.25-0.5	4.0-8.0	4.0-8.0	4.0
3	5	0.5-1.0	1.0-2.0	4.0-8.0	8.0-16.0	8.0
4	异烟肼	0.25	8.0->16.0	8.0->16.0	>16.0	>16.0

n:-所测试的菌株数量

5

体外琼脂稀释分析:

按照 NCCLS-M24-T2 的介绍, 通过参考琼脂稀释法测定化合物对分支杆菌菌株的 MIC。将化合物溶解在 DMSO 内并稀释 2 倍, 获得每一化合物的 10 种连续稀释液。将适量体积的化合物引入到 Middlebrook7H10 琼脂介质的复制板上, 其中所述琼脂介质用浓度为 0.03g/ml - 16g/ml 的富含油酸-白蛋白-葡萄糖过氧化氢酶(OADC)的 10%

10

Middlebrook 补充物补充。在含 0.05% Tween-80 和 10% ADC 补充物的 Middle brook 7H9 肉汤内使试验有机物(分支杆菌菌株)生长。在 37°C 下保温培养 7 天之后, 调节肉汤到 1.0 McFarland 标准浊度; 在含 0.10% Tween-80 的无菌盐水中进一步稀释该有机物 10 倍。所得分支杆菌悬浮液在药物补充的 7H10 介质板上点样(3-5l/点)。密封该板, 并在 37°C 下直立地保温培养 3-4 周。记录 MIC 作为完全抑制测试有机物生长的药物的最大稀释度。试验分离物包括通常对普通的结核剂敏感的 10 种临床分离物和耐一种或多种标准抗结核药物的 10 种菌株。适当的参考菌株和对照药物包括在每一批次的试验中。

体内研究:

还评价了本发明的化合物在肺结核的鼠科模型内的功效。在 150 rpm. 的旋转混合器上, 结核分支杆菌 H₃₇Rv 培养物在含 0.05% Tween-80 和 10% ADC 补充物的 Middle brook 7H9 肉汤中在 37°C 下生长 7 天。通过简单的超声, 使动物接种液体培养物解凝集(declump) 并在 7H9 肉汤内被适当地稀释, 以获得 1x10⁷CFU' s/ 0.2ml 的浓度。在整个研究中使用关在微型隔离装置(microisolator)的笼子内的无病原体的生物安全度为 3 的环境中的四周龄的雄性异系交配的瑞士白化病老鼠。通过将 0.2ml 解凝集的结核分支杆菌悬浮液静脉内接种到近尾部的静脉内, 产生感染。在感染之后, 将老鼠随机分配在以 6 个为一组的不同的组内。

用于起始研究的治疗始于感染后 1 天。为了治疗, 将化合物 No 3 在 50% 聚乙二醇 400(PEG-400)中溶解并稀释, 将异烟肼溶解在无菌水中。每天早晨, 在给药之前制备药物。给予每周 5 天的治疗共 4 周。所有试剂通过强饲法给药和剂量为 50、25、12.5mg / kg 体重。在开始治疗时(早期对照)或者在治疗周期最后(后期对照), 宰杀感染但未治疗的老鼠的对照组。在施用最后剂量的药物之后, 通过颈部脱臼 3-5 天使老鼠死亡。无菌地取出靶器官, 即脾脏和右肺, 并在组织匀浆器中匀化。在 7H9 肉汤内使组织匀浆至少 4 次连续稀释 10 倍并一式两份地涂抹在选择性 Middlebrook 7H11 琼脂板上。在 37°C 下保温培养 4 周之后记录菌落总数。将存活的细胞总数转化成 Log₁₀ 值。与早期的对照物相比, 显示出存活总数下降 2 log₁₀ 的化合物认为是重要的。

表-III 概述了在感染的瑞士白化病老鼠中, 分子式(I)的化合物 No. 3 对 M. tuberculosis ATCC 27294^a 的体内活性。

表-III

序号	药物和剂量 ^b (mg/kg 天 ⁻¹)或组	CFU 的平均 Log ₁₀ No.		下降的平均 Log ₁₀ no. ^c	
		肺	脾脏	肺	脾脏
1	化合物 No. 3				
	50mg/kg	1.97	1.94	2.51	2.64
	25mg/kg	2.13	2.07	2.35	2.29
	12.5mg/kg	2.63	2.6	1.85	2.03
2	异烟肼				
	50mg/kg	1.95	2.12	2.53	2.51
	25mg/kg	2.16	2.21	2.36	2.27
	12.5mg/kg	2.93	2.91	1.55	1.72
3	感染的早期对照组	4.48	4.63		
4	感染的后期对照组	6.68	6.67		

a- \log_{10} : -7.00 的分支杆菌的接种

b-给老鼠施以 5 天/周共 4 周的剂量, 从第 1 - 28 天

c-与早期对照组的平均 \log_{10} 数 CFU 之差

5

表-IV 概述了在感染后 14 天得到治疗的老鼠模型中分子式 I 的化合物 No. 3 对抗 M. tuberculosis H₃₇Rv^a 感染的体内功效和它与异烟肼的比较。

表-IV

序号	药物和剂量 ^b (mg/kg 天 ⁻¹)或组	CFU 的平均 Log ₁₀ No.		下降的平均 Log ₁₀ no. ^c	
		肺	脾脏	肺	脾脏
1	化合物 No. 3				
	50mg/kg	2.74+0.36	2.78+0.32	2.85	3.17
	25mg/kg	2.87+0.15	2.83+0.29	2.72	3.12
	12.5mg/kg	4.18+0.38	4.41+0.26	1.41	1.54
2	异烟肼				
	50mg/kg	2.97+0.46	2.89+0.27	2.62	3.06

	25mg/kg	3.19+0.6	3.08+0.44	2.4	2.87
	12.5mg/kg	4.56+0.24	4.93+0.42	1.03	1.02
3	感染的早期对照组	5.59+0.29	5.95+0.42		
4	感染的后期对照组	7.3+0.2	7.27+0.42		

a- \log_{10} :-7.00 的分支杆菌的接种

b-给老鼠施以 5 天/周共 4 周的剂量, 从第 1 - 28 天

c-与早期对照组的平均 \log_{10} 数 CFU 之差

- 5 表-V 概述了在老鼠模型中分子式 I 的化合物 No. 3 对感染后 01 天治疗 M. Tuberculosis(耐药菌株)的体内功效和它与异烟肼的比较。

表-V

序号	药物和剂量 ^b (mg/kg 天 ⁻¹)或组	CFU 的平均 \log_{10} No.		下降的平均 \log_{10} no. ^c	
		肺	脾脏	肺	脾脏
1	化合物 No. 3				
	50mg/kg	1.99+0.3	1.97+0.4	2.48	2.66
	25mg/kg	2.3+0.17	2.2+0.31	2.17	2.43
	12.5mg/kg	2.98+0.5	2.91+0.4	1.49	1.72
2	异烟肼				
	50mg/kg	4.43+0.5	4.7+0.31	0.04	-0.07
	25mg/kg	5.12+0.6	5.43+0.5	-0.65	-0.8
	12.5mg/kg	5.8+0.4	5.79+0.4	-1.33	-1.16
3	感染的早期对照组	4.47+0.31	4.63+0.21		
4	感染的后期对照组	6.39+0.5	6.23+0.21		

a- \log_{10} :-7.00 的分支杆菌的接种

b-给老鼠施以 5 天/周共 4 周的剂量, 从第 1 - 28 天

- 10 c-与早期对照组的平均 \log_{10} 数 CFU 之差

表-VI 概述了在老鼠模型中分子式 I 的化合物 No. 12 对感染后 01 天治疗 M. tuberculosis H₃₇ Rv 的体内功效和它与异烟肼的比较。

表-VI

Sr. No.	药物和剂量 ^b (mg/kg 天 ⁻¹)或组	CFU 的平均 Log ₁₀ No.		下降的平均 Log ₁₀ no. ^c	
		肺	脾脏	肺	脾脏
1	化合物 No. 12				
	50mg/kg	1.89+0.24	1.94+0.23	2.68	2.75
	25mg/kg	2.1	2.13+0.28	2.47	2.56
	12.5mg/kg	+0.24	2.26+0.21	2.23	2.43
		2.34+0.18			
2	异烟肼				
	50mg/kg	2.02+0.31	2.07+0.33	2.55	2.62
	25mg/kg	2.23+0.33	2.21+0.44	2.34	2.48
	12.5mg/kg	2.89+0.27	2.91+0.42	1.68	1.78
3	感染的早期对照组	4.57+0.2	4.69+0.21	-	
4	感染的的晚期对照组	6.39+0.5	6.2+0.32	-	

a-log₁₀:-7.00 的分支杆菌的接种

b-给老鼠施以 5 天/周共 4 周的剂量, 从第 1 - 28 天

5 c-与早期对照组的平均 log₁₀ 数 CFU 之差

尽管用其具体实施方案的方式描述了本发明, 但对熟系本领域的技术人员来说显而易见的一些修饰和等价物拟包括在本发明的范围内。

在老鼠体内的急性毒性研究

10 在瑞士白化病老鼠中以单独的口服剂量形式施用分子式 I 的化合物 No. 3。使用 500 和 2000 mg./kg 两种剂量水平。观察老鼠 14 天。没有观察到临床症状或致死率。在第 15 天宰杀老鼠, 但在任何器官内没有看到病理变化。因此, 在老鼠体内, 通过口服途径, LD₅₀ 为 >2000mg./kg。所报道的通过口服途径老鼠的 INH(异烟肼)的 LD₅₀ 为 139mg./kg, 类似地, 分子式 I 的化合物 No. 12 中, 通过口服途径给予老鼠, LD₀ 为 >500mg./kg。