



## (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111246848 A

(43)申请公布日 2020.06.05

(21)申请号 201880067818.1

(74)专利代理机构 北京三友知识产权代理有限公司 11127

(22)申请日 2018.10.05

代理人 龚泽亮 庞东成

## (30)优先权数据

62/568,430 2017.10.05 US

## (51)Int.Cl.

62/716,054 2018.08.08 US

A61K 31/00(2006.01)

## (85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 45/06(2006.01)

2020.04.17

A61K 31/133(2006.01)

## (86)PCT国际申请的申请数据

A61K 31/404(2006.01)

PCT/EP2018/077222 2018.10.05

A61K 31/4365(2006.01)

## (87)PCT国际申请的公布数据

A61K 31/437(2006.01)

W02019/068910 EN 2019.04.11

A61K 31/4409(2006.01)

## (71)申请人 快尔生物技术公司

A61K 31/47(2006.01)

地址 瑞典于默奥

A61K 31/496(2006.01)

申请人 圣路易斯华盛顿大学

A61K 31/5365(2006.01)

## (72)发明人 C·L·斯托林斯 G·A·哈里森

A61K 31/606(2006.01)

F·阿尔姆奎斯特 S·萨卡尔

A61P 31/06(2006.01)

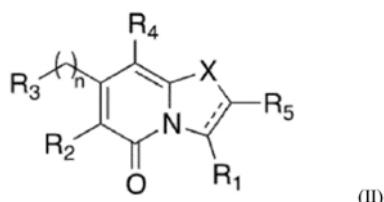
权利要求书19页 说明书62页 附图3页

## (54)发明名称

与抗结核药物组合的环稠和的噻唑并2-吡啶酮

## (57)摘要

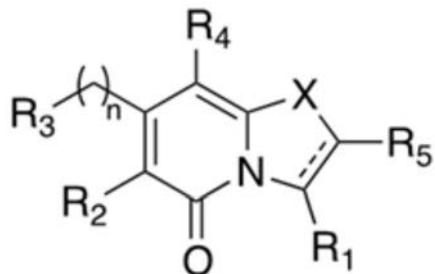
本公开提供一种组合,其包含:(i)抗结核药物或其药学上可接受的盐,所述抗结核药物抑制结核分枝杆菌中的bc1复合物的细胞色素b亚基,所述细胞色素b亚基由qcrB基因编码;和(ii)式(II)的化合物或其药学上可接受的盐。



1. 一种组合, 其包含:

(i) 抗结核药物或其药学上可接受的盐, 所述抗结核药物抑制结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 中的bc1复合物的细胞色素b亚基, 所述细胞色素b亚基由qcrB基因编码; 和

(ii) 式II的化合物或其药学上可接受的盐,

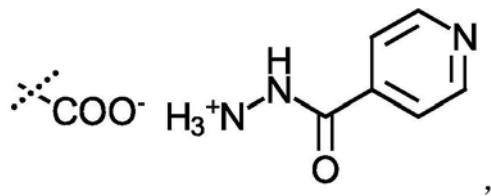


## II

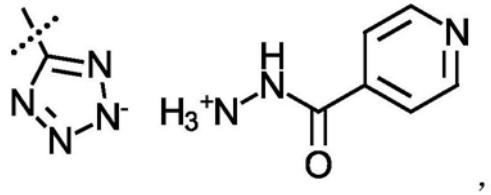
其中

R<sub>1</sub>选自由以下组成的组:

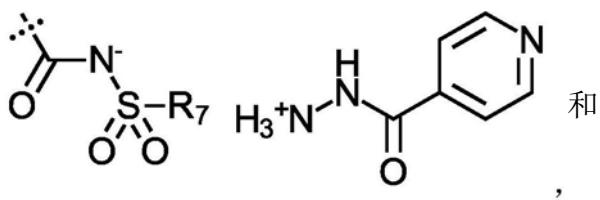
- a) C(0)OH,
- b) 四唑基,
- c) CH<sub>2</sub>OH,
- d) C(0)NR<sub>6a</sub>R<sub>6b</sub>,
- e) C(0)NHSO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>,
- f) C(0)OR<sub>8</sub>,
- g) NH<sub>2</sub>,
- h) H,
- i)



j)



k)



1) 咪唑羧酸盐，

R<sub>2</sub>选自由以下组成的组：

- a) H，
- b) Cl、F、Br或I，
- c) CH<sub>2</sub>OH，
- d) C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>烷基，和
- e) NY<sub>1</sub>Y<sub>2</sub>，

R<sub>3</sub>选自由以下组成的组：

a) 1-萘基、2-萘基或1-萘氧基，其各自独立地取代有0、1、2或3个选自由甲基、氟、氯、溴、氰基和甲氧基组成的组中的取代基，

b) 苯基，所述苯基取代有0、1、2或3个独立地选自由甲基、氟、氯、氰基和三氟甲基组成的组中的取代基，

c) 氨基苯基，所述氨基苯基取代有0、1、2或3个独立地选自由甲基、氟、氯和三氟甲基组成的组中的取代基，

d) 2-(3-甲基)苯基亚甲基，

e) 苯并噻吩-2-基，

f) H，

g) C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>烷基，

h) 2-甲基-1-氮杂-2-硼-1H-萘-5-基氧基，

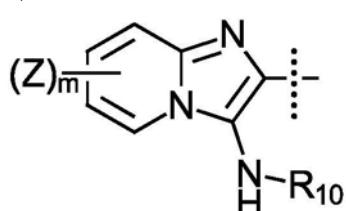
i) 2-甲基-1-氮杂-2-硼-1H-萘-5-基，

j) 异噁唑-5-基，所述异噁唑-5-基可选地取代有甲基、1-萘基、2-萘基、1-蒽基、间三氟甲基苯基、3,5-二(三氟甲基)苯基、3,4-亚甲基二氧基苯基、噻吩或苯基，

k) 取代有间三氟甲基苯基或1-萘基的异噁唑-3-基，

l) 苯并噁唑-2-基，和

m)



R<sub>4</sub>选自由以下组成的组：

a) 取代有0、1、2、3或4个氟的C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>烷基，

b) C<sub>3</sub>–C<sub>6</sub>环烷基，

c) 取代有0、1、2、3或4个氟的C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>烷氧基，

d) C<sub>3</sub>–C<sub>6</sub>环烷氧基，

- e) 3、4、5或6元杂环,其取代有0或1个选自由苯基和1-萘基组成的组中的取代基,
- f) N-甲基-3-吲哚基,
- g) NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>, 和
- h) C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>炔基,

R<sub>5</sub>选自由以下组成的组:

- a) H,
- b) 取代有0、1、2或3个甲基的苯基,
- c) 苄基,
- d) 吲哚基,
- e) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基, 和
- f) 3、4、5或6元杂环,

并且在上述定义中:

R<sub>6a</sub>选自由H和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基组成的组,

R<sub>6b</sub>选自由H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基和异烟酰基氨基组成的组,

R<sub>7</sub>是C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或苯基,

R<sub>8</sub>表示2-[2-[1-(羟甲基)丙氨基]乙氨基]丁基),

R<sub>9a</sub>表示C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基,

R<sub>9b</sub>表示C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基,

R<sub>10</sub>表示:H;取代有0、1、2或3个氟的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;取代有0或1个三氟甲基的苄基;或萘-1-基-亚甲基,

Y<sub>1</sub>和Y<sub>2</sub>各自独立地表示氢、甲基、CH<sub>3</sub>S(0)<sub>2</sub>或C(0)CH<sub>3</sub>,或者

Y<sub>1</sub>和Y<sub>2</sub>一起形成CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>或CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>,

m是0或1,

n是0或1,

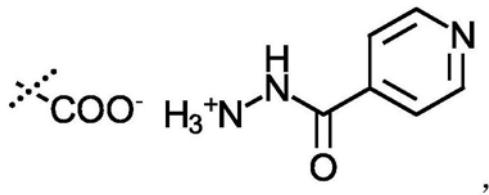
X是S、SO或SO<sub>2</sub>,并且

Z表示:取代有0、1、2或3个氟的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;取代有0、1、2或3个氟的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基;或选自Cl、F、Br或I的卤素。

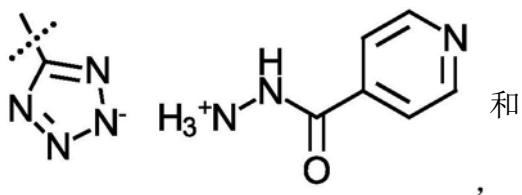
2. 如权利要求1或2所述的组合,其中

R<sub>1</sub>选自由以下组成的组:

- a) C(0)OH,
- b) 四唑基,
- c) CH<sub>2</sub>OH,
- d) C(0)NR<sub>6a</sub>R<sub>6b</sub>,
- e) C(0)NHSO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>,
- f) C(0)OR<sub>8</sub>,
- g) NH<sub>2</sub>,
- h) H,
- i)

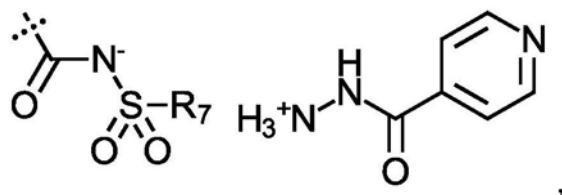


j)



和

k)



,

R<sub>3</sub>选自由以下组成的组：

a) 1-萘基、2-萘基或1-萘氧基，其各自独立地取代有0、1、2或3个选自由甲基、氟、氯、溴、氰基和甲氧基组成的组中的取代基，

b) 苯基，所述苯基取代有0、1、2或3个独立地选自由甲基、氟、氯、氰基和三氟甲基组成的组中的取代基，

c) 氨基苯基，所述氨基苯基取代有0、1、2或3个独立地选自由甲基、氟、氯和三氟甲基组成的组中的取代基，

d) 2-(3-甲基)苯基亚甲基，

e) 苯并噻吩-2-基，

f) H，

g) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基，

h) 2-甲基-1-氮杂-2-硼-1H-萘-5-基氧基，和

i) 2-甲基-1-氮杂-2-硼-1H-萘-5-基，

R<sub>4</sub>选自由以下组成的组：

a) 取代有0、1、2、3或4个氟的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基，

b) C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基，

c) 取代有0、1、2、3或4个氟的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基，

d) C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷氧基，

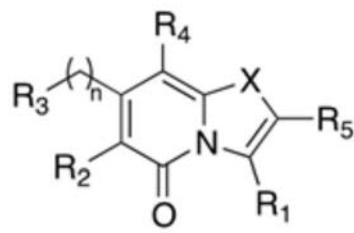
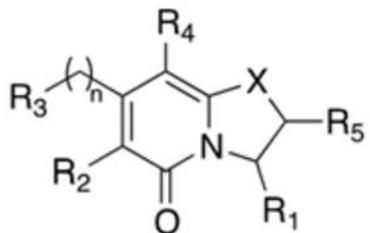
e) 3、4、5或6元杂环，

f) N-甲基-3-吲哚基，和

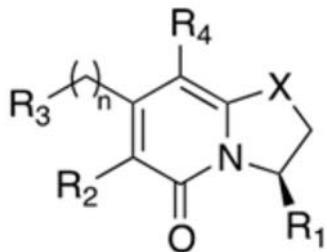
g) NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>，并且

n是0。

3. 如权利要求1所述的组合，其中，所述式II的化合物是式IIa或式IIb的化合物或其药学上可接受的盐：

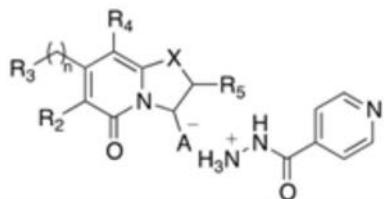


4. 如前述权利要求中任一项所述的组合,其中,所述式II的化合物是式IIa51的化合物或其药学上可接受的盐:

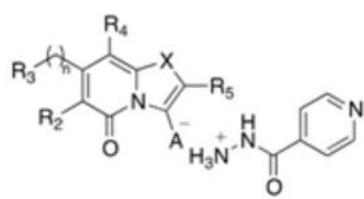


式 IIa51

5. 如前述权利要求中任一项所述的组合,其中,所述式II的化合物是式IIIa或式IIIb的化合物或其药学上可接受的盐:



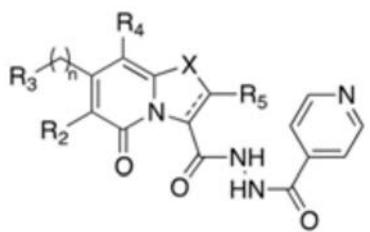
式 IIIa



式 IIIb

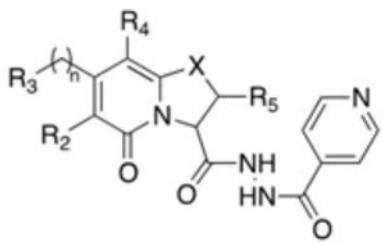
其中,A选自:COO-、[NH3+]和C(=O)N^-SO2R7。

6. 如权利要求1至3中任一项所述的组合,其中,所述式II的化合物是式IV的化合物或其药学上可接受的盐:

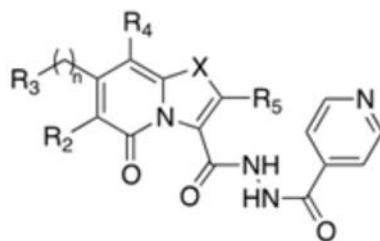


式 IV

7. 如权利要求6所述的组合,其中,所述式IV的化合物是式IVa或式IVb的化合物或其药学上可接受的盐:

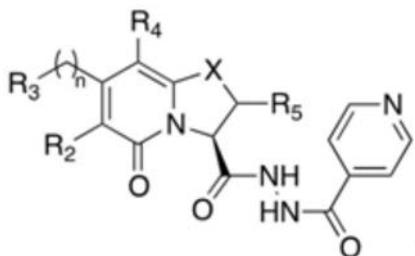


式 IVa



式 IVb

8. 如权利要求6或7所述的组合,其中,所述式IV的化合物是式IVa5的化合物或其药学上可接受的盐:



式 IVa5

9. 如前述权利要求中任一项所述的组合,其中,X是S或SO。
10. 如权利要求1至4中任一项所述的组合,其中,R<sub>1</sub>是C(0)OH或四唑基。
11. 如前述权利要求中任一项所述的组合,其中,R<sub>2</sub>是H。
12. 如前述权利要求中任一项所述的组合,其中,R<sub>3</sub>选自由以下组成的组:
- 1-萘基、2-萘基和1-萘氧基,其各自独立地取代有0、1、2或3个选自由甲基、氟、氯、氰基和甲氧基组成的组中的取代基,和
  - 苯基,所述苯基取代有0、1、2或3个独立地选自由甲基、氟、氯、氰基和三氟甲基组成的组中的取代基。
13. 如前述权利要求中任一项所述的组合,其中,R<sub>3</sub>选自由以下组成的组:
- 1-萘基、2-萘基、4-甲基-1-萘基、4-氟-1-萘基、4-溴-1-萘基、4-甲氧基-1-萘基、2-甲氧基-1-萘基、2-甲氧基-1-萘基、1-萘氧基、3-甲基苯基、2,3-二甲基苯基、2-氟-5-甲基苯基、2,3-二氯苯基、2-(3-甲基)苯基亚甲基、2,3-二甲苯基氨基、3-三氟甲基苯基和苯并噁-2-基。
14. 如前述权利要求中任一项所述的组合,其中,R<sub>3</sub>是1-萘基。
15. 如前述权利要求中任一项所述的组合,其中,R<sub>4</sub>是C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基。
16. 如权利要求15所述的组合,其中,R<sub>4</sub>是环丙基。
17. 如前述权利要求中任一项所述的组合,其中,R<sub>5</sub>是H。
18. 如权利要求1或2所述的组合,其中,所述式II的化合物是:
- (3R)-7-环丙基-6-[ (1-萘基) 甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸,
- (3R)-7-环丙基-4-氧代-6-{ (7-硫杂双环[4.3.0]壬-1,3,5,8-四烯-8-基) 甲基}-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸,
- (3R)-7-环丙基-6-[ (4-氟-1-萘基) 甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸,

(3R)-7-环丙基-6-[ (4-甲基-1-萘基) 甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，  
 (3S)-7-环丙基-6-[ (1-萘基) 甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，  
 5-环丙基-4-[ (1-萘基) 甲基]-2-氧代-8-(3-噻吩基)-7-硫杂-1-氮杂双环[4.3.0]壬-3,5,8-三烯-9-甲酸，  
 (3R)-7-环丙基-6-[ (1-萘氧基) 甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，  
 (3R)-7-环丙基-6-[ (2-氟-5-甲基-苯基) 甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，  
 (N-甲基甲氧基氨基) { (3R)-7-环丙基-6-[ (1-萘基) 甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满基} 甲醛，  
 (3R)-7-环丙基-6-[ (1-萘基) 甲基]-3-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)-1-硫杂-3a-氮杂-4-茚酮，  
 5-环丙基-4-[ (1-萘基) 甲基]-2-氧代-8-苯基-7-硫杂-1-氮杂双环[4.3.0]壬-3,5,8-三烯-9-甲酸，  
 5-环丙基-4-[ (1-萘基) 甲基]-2-氧代-8-(间甲苯基)-7-硫杂-1-氮杂双环[4.3.0]壬-3,5,8-三烯-9-甲酸，  
 (3R)-7-环丙基-6-[ (2-萘基) 甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，  
 (3R)-7-环丙基-3-(羟甲基)-6-[ (1-萘基) 甲基]-1-硫杂-3a-氮杂-4-茚酮，  
 (3R)-6-[ (1-萘基) 甲基]-4-氧代-7-(2-噻吩基)-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，  
 5-环丙基-4-[ (1-萘基) 甲基]-2-氧代-8-(1H-1,2,3-三唑-4-基)-7-硫杂-1-氮杂双环[4.3.0]壬-3,5,8-三烯-9-甲酸，  
 8-苯基-5-环丙基-4-[ (1-萘基) 甲基]-2-氧代-7-硫杂-1-氮杂双环[4.3.0]壬-3,5,8-三烯-9-甲酸，  
 (3R)-7-环丙基-6-[ (2,3-二氯苯基) 甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，  
 (3R)-7-环丙基-6-[ (1-萘基) 甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酰胺，  
 { (3R)-7-环丙基-6-[ (1-萘基) 甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满基} (苯磺酰基氨基) 甲醛，  
 (3R)-7-异丙基-6-[ (1-萘基) 甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，  
 (3R)-7-环丙基-6-甲基-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，  
 (3R)-6-[ (对氯苯基) 甲基]-7-环丙基-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，  
 { (3R)-7-环丙基-6-[ (1-萘基) 甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满基} (甲基磺酰基氨基) 甲醛，  
 (3R)-7-环丙基-4-氧代-6-[ (间甲苯基) 甲基]-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，  
 (3R)-7-异丙基-4-氧代-6-[2-(间甲苯基) 乙基]-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，  
 7-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)-6-[ (1-萘氧基) 甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，  
 (3R)-6-[ (4-溴-1-萘基) 甲基]-7-环丙基-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，  
 7-环丙基-6-[ (1-萘基) 甲基]-1-硫杂-3a-氮杂-4-茚酮，

(3R)-7-环丙基-5-(羟甲基)-6-[(1-萘基)甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

(3S)-3-氨基-7-环丙基-6-[(1-萘基)甲基]-1-硫杂-3a-氮杂-4-茚酮，

(2R,3R)-7-环丙基-6-[(1-萘基)甲基]-4-氧代-2-苯基-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

(2S,3R)-7-环丙基-2-甲氧基-6-[(1-萘基)甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

7-环丙基-4-氧代-6-{[间(三氟甲基)苯基]甲基}-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

7-环丙基-6-[(1-萘基)甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸2-{2-[1-(羟甲基)丙基氨基]乙基氨基}丁基酯，

{7-环丙基-6-[(1-萘基)甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满基}(2-异烟酰肼基)甲醛，

7-环丙基-6-[(4-甲氧基-1-萘基)甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

(3R)-7-(二甲基氨基)-6-[(1-萘基)甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

(3R)-5-溴-7-环丙基-6-[(1-萘基)甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

7-环丙基-6-[(1-萘基)甲基]-1,1-二氧化-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

(3R)-7-环丙基-4-氧代-6-[(2,3-二甲代苯氨基)甲基]-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

7-环丙基-6-[(1-萘基)甲基]-1-氧代-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

(3R)-7-乙氧基-6-[(1-萘基)甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

(3R)-6-[(1-萘基)甲基]-4-氧代-7-(三氟甲基)-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

(3R)-7-异丁氧基-6-[(1-萘基)甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

(3R)-7-环丙基-6-[(2-甲氧基-1-萘基)甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

(3R)-7-(环丙基甲氧基)-6-[(1-萘基)甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

7-环丙基-6-[(2-甲基-1-氮杂-2-硼-1H-萘-5-基)甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

7-环丙基-6-[(2-甲基-1-氮杂-2-硼-1H-萘-5-基氧基)甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

7-环丙基-6-[(2-甲基-1-氮杂-2-硼-1H-萘-8-基)甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

7-环丙基-6-[(2-甲基-1-氮杂-2-硼-1H-萘-8-基氧基)甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

7-(苯并[d]噁唑-2-基)-8-环丙基-5-氧代-3,5-二氢-2H-噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐，

8-环丙基-7-(3-(萘-1-基)异噁唑-5-基)-5-氧代-3,5-二氢-2H-噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐，

8-环丙基-5-氧代-7-(3-(3-(三氟甲基)苯基)异噁唑-5-基)-3,5-二氢-2H-噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐，

8-环丙基-5-氧代-7-(3-(噻吩-2-基)异噁唑-5-基)-3,5-二氢-2H-噻唑并[3,2-a]吡

啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐，

8-环丙基-5-氧代-7-(3-苯基异噁唑-5-基)-3,5-二氢-2H-噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐，

6-溴-7-(萘-1-基甲基)-5-氧代-8-(3-苯基异噁唑-5-基)-3,5-二氢-2H-噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐，

7-(萘-1-基甲基)-5-氧代-8-(3-苯基-4,5-二氢异噁唑-5-基)-3,5-二氢-2H-噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐，

8-乙炔基-7-(萘-1-基甲基)-5-氧代-3,5-二氢-2H-噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐，

7-(萘-1-基甲基)-5-氧代-8-(3-苯基异噁唑-5-基)-3,5-二氢-2H-噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐，

8-(3-(萘-1-基)异噁唑-5-基)-7-(萘-1-基甲基)-5-氧代-3,5-二氢-2H-噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐，

8-环丙基-7-(萘-1-基甲基)-5-氧代-3,5-二氢-2H-噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐，

8-环丙基-5-氧代-7-(5-(3-(三氟甲基)苯基)异噁唑-3-基)-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

8-环丙基-7-(3-(萘-2-基)异噁唑-5-基)-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

7-(3-(苯并[d][1,3]二噁茂-5-基)异噁唑-5-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐，

7-(3-(蒽-9-基)异噁唑-5-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐，

7-(3-(3,5-双(三氟甲基)苯基)异噁唑-5-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

8-环丙基-7-(3-甲基异噁唑-5-基)-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

7-(3-(叔丁基氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

7-(3-(苄基氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

8-环丙基-7-(3-((萘-1-基甲基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

8-环丙基-5-氧代-7-(3-((3-(三氟甲基)苄基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

7-(3-(叔丁基氨基)-6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

7-(6-氯-3-((萘-1-基甲基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-

二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

7-(3-(苄基氨基)-6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

7-(6-氯-3-((3-(三氟甲基)苄基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

7-(3-(叔丁基氨基)-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

8-环丙基-7-(3-((萘-1-基甲基)氨基)-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

7-(3-(苄基氨基)-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

8-环丙基-5-氧代-7-(7-(三氟甲基)-3-((3-(三氟甲基)苄基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

7-(3-(叔丁基氨基)-7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

8-环丙基-7-(7-甲氧基-3-((萘-1-基甲基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

7-(3-(苄基氨基)-7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，或

8-环丙基-7-(7-甲氧基-3-((3-(三氟甲基)苄基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸。

19. 如权利要求1或2所述的组合，其中，所述式II的化合物是：

(3R)-7-环丙基-6-[ (1-萘基)甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

(3R)-7-环丙基-4-氧代-6-{ (7-硫杂双环[4.3.0]壬-1,3,5,8-四烯-8-基)甲基}-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

(3R)-7-环丙基-6-[ (4-氟-1-萘基)甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

(3R)-7-环丙基-6-[ (4-甲基-1-萘基)甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

(3S)-7-环丙基-6-[ (1-萘基)甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

5-环丙基-4-[ (1-萘基)甲基]-2-氧代-8-(3-噻吩基)-7-硫杂-1-氮杂双环[4.3.0]壬-3,5,8-三烯-9-甲酸，

(3R)-7-环丙基-6-[ (1-萘氧基)甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

(3R)-7-环丙基-6-[ (2-氟-5-甲基-苯基)甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

(3R)-7-环丙基-4-氧代-6-[ (2,3-二甲苯基)甲基]-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

(3R)-7-甲基-6-[ (1-萘基)甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

(N-甲基甲氧基氨基) { (3R)-7-环丙基-6-[ (1-萘基)甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满基} 甲醛，

(3R)-7-环丙基-6-[ (1-萘基)甲基]-3-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)-1-硫杂-3a-氮杂-4-茚酮,5-环丙基-4-[ (1-萘基)甲基]-2-氧代-8-苯基-7-硫杂-1-氮杂双环[4.3.0]壬-3,5,

8-三烯-9-甲酸，

5-环丙基-4-[ (1-萘基) 甲基]-2-氧代-8-(间甲苯基)-7-硫杂-1-氮杂双环[4.3.0]壬-3,5,8-三烯-9-甲酸，

(3R)-7-环丙基-6-[ (2-萘基) 甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

(3R)-7-环丙基-3-(羟甲基)-6-[ (1-萘基) 甲基]-1-硫杂-3a-氮杂-4-茚酮，

(3R)-6-[ (1-萘基) 甲基]-4-氧代-7-(2-噻吩基)-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

5-环丙基-4-[ (1-萘基) 甲基]-2-氧代-8-(1H-1,2,3-三唑-4-基)-7-硫杂-1-氮杂双环[4.3.0]壬-3,5,8-三烯-9-甲酸，

8-苄基-5-环丙基-4-[ (1-萘基) 甲基]-2-氧代-7-硫杂-1-氮杂双环[4.3.0]壬-3,5,8-三烯-9-甲酸，

(3R)-7-环丙基-6-[ (2,3-二氯苯基) 甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

(3R)-7-环丙基-6-[ (1-萘基) 甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酰胺，

{ (3R)-7-环丙基-6-[ (1-萘基) 甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满基} (苯磺酰基氨基) 甲醛，

(3R)-7-异丙基-6-[ (1-萘基) 甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

(3R)-7-环丙基-6-甲基-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

(3R)-6-[ (对氯苯基) 甲基]-7-环丙基-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

{ (3R)-7-环丙基-6-[ (1-萘基) 甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满基} (甲基磺酰基氨基) 甲醛，

(3R)-7-环丙基-4-氧代-6-[ (间甲苯基) 甲基]-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

(3R)-7-异丙基-4-氧代-6-[2-(间甲苯基) 乙基]-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

7-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)-6-[ (1-萘氧基) 甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

(3R)-6-[ (4-溴-1-萘基) 甲基]-7-环丙基-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

7-环丙基-6-[ (1-萘基) 甲基]-1-硫杂-3a-氮杂-4-茚酮，

(3R)-7-环丙基-5-(羟甲基)-6-[ (1-萘基) 甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

(3S)-3-氨基-7-环丙基-6-[ (1-萘基) 甲基]-1-硫杂-3a-氮杂-4-茚酮，

(2R,3R)-7-环丙基-6-[ (1-萘基) 甲基]-4-氧代-2-苯基-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

(2S,3R)-7-环丙基-2-甲氧基-6-[ (1-萘基) 甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

7-环丙基-4-氧代-6-{[间(三氟甲基) 苯基] 甲基}-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

7-环丙基-6-[ (1-萘基) 甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸2-{2-[1-(羟甲基) 丙基氨基] 乙基氨基} 丁基酯，

{7-环丙基-6-[ (1-萘基) 甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满基} (2-异烟酰肼基) 甲醛，

7-环丙基-6-[ (4-甲氧基-1-萘基) 甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

(3R)-7-(二甲基氨基)-6-[ (1-萘基) 甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

(3R)-5-溴-7-环丙基-6-[ (1-萘基) 甲基]-4-氧化-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，  
 7-环丙基-6-[ (1-萘基) 甲基]-1,1-二氧化-4-氧化-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，  
 (3R)-7-环丙基-4-氧化-6-[ (2,3-二甲代苯氨基) 甲基]-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

7-环丙基-6-[ (1-萘基) 甲基]-1-氧化-4-氧化-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，  
 (3R)-7-乙氧基-6-[ (1-萘基) 甲基]-4-氧化-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，  
 (3R)-6-[ (1-萘基) 甲基]-4-氧化-7-(三氟甲基)-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，  
 (3R)-7-异丁氧基-6-[ (1-萘基) 甲基]-4-氧化-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，  
 (3R)-7-环丙基-6-[ (2-甲氧基-1-萘基) 甲基]-4-氧化-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，  
 (3R)-7-(环丙基甲氧基)-6-[ (1-萘基) 甲基]-4-氧化-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，  
 7-环丙基-6-[ (2-甲基-1-氮杂-2-硼-1H-萘-5-基) 甲基]-4-氧化-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

7-环丙基-6-[ (2-甲基-1-氮杂-2-硼-1H-萘-5-基氧基) 甲基]-4-氧化-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

7-环丙基-6-[ (2-甲基-1-氮杂-2-硼-1H-萘-8-基) 甲基]-4-氧化-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，或

7-环丙基-6-[ (2-甲基-1-氮杂-2-硼-1H-萘-8-基氧基) 甲基]-4-氧化-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸。

20. 如权利要求1或2所述的组合，其中，所述式II的化合物是：

7-(苯并[d]噁唑-2-基)-8-环丙基-5-氧化-3,5-二氢-2H-噁唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐，

8-环丙基-7-(3-(萘-1-基)异噁唑-5-基)-5-氧化-3,5-二氢-2H-噁唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐，

8-环丙基-5-氧化-7-(3-(三氟甲基)苯基)异噁唑-5-基)-3,5-二氢-2H-噁唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐，

8-环丙基-5-氧化-7-(3-(噻吩-2-基)异噁唑-5-基)-3,5-二氢-2H-噁唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐，

8-环丙基-5-氧化-7-(3-苯基异噁唑-5-基)-3,5-二氢-2H-噁唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐，

6-溴-7-(萘-1-基甲基)-5-氧化-8-(3-苯基异噁唑-5-基)-3,5-二氢-2H-噁唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐，

7-(萘-1-基甲基)-5-氧化-8-(3-苯基异噁唑-5-基)-3,5-二氢-2H-噁唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐，

8-乙炔基-7-(萘-1-基甲基)-5-氧化-3,5-二氢-2H-噁唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐，

7-(萘-1-基甲基)-5-氧化-8-(3-苯基异噁唑-5-基)-3,5-二氢-2H-噁唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐，

8-(3-(萘-1-基)异噁唑-5-基)-7-(萘-1-基甲基)-5-氧化-3,5-二氢-2H-噁唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐，

8-环丙基-7-(萘-1-基甲基)-5-氧代-3,5-二氢-2H-噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐，

8-环丙基-5-氧代-7-(5-(3-(三氟甲基)苯基)异噁唑-3-基)-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

8-环丙基-7-(5-(萘-1-基)异噁唑-3-基)-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

8-环丙基-7-(3-(萘-2-基)异噁唑-5-基)-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

7-(3-(苯并[d][1,3]二噁茂-5-基)异噁唑-5-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐，

7-(3-(蒽-9-基)异噁唑-5-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐，

7-(3-(3,5-双(三氟甲基)苯基)异噁唑-5-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

8-环丙基-7-(3-甲基异噁唑-5-基)-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

7-(3-(叔丁基氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

7-(3-(苄基氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

8-环丙基-7-(3-((萘-1-基甲基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

8-环丙基-5-氧代-7-(3-((3-(三氟甲基)苄基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

7-(3-(叔丁基氨基)-6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

7-(6-氯-3-((萘-1-基甲基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

7-(3-(苄基氨基)-6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

7-(6-氯-3-((3-(三氟甲基)苄基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

7-(3-(叔丁基氨基)-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

8-环丙基-7-(3-((萘-1-基甲基)氨基)-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

7-(3-(苄基氨基)-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

8-环丙基-5-氧代-7-(7-(三氟甲基)-3-((3-(三氟甲基)苄基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

7-(3-(叔丁基氨基)-7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧化-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

8-环丙基-7-(7-甲氧基-3-((萘-1-基甲基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-5-氧化-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

7-(3-(苄基氨基)-7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧化-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，或

8-环丙基-7-(7-甲氧基-3-((3-(三氟甲基)苄基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-5-氧化-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸。

21. 如权利要求1或2所述的组合,其中,所述式II的化合物选自由以下组成的组:

(3R)-7-环丙基-6-[ (1-萘基)甲基]-4-氧化-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

7-环丙基-4-氧化-6-{ [间(三氟甲基)苯基]甲基}-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸,和

(3R)-7-环丙基-4-氧化-6-{ (7-硫杂双环[4.3.0]壬-1,3,5,8-四烯-8-基)甲基}-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸。

22. 如前述权利要求中任一项所述的组合,其中,在包括以下步骤的测试中对所述抗结核药物进行分析:

a. 使用分枝杆菌载体在结核分枝杆菌菌株中过表达QcrB,从而表达高约5倍水平的QcrB

b. 用空分枝杆菌载体转化另一个结核分枝杆菌菌株

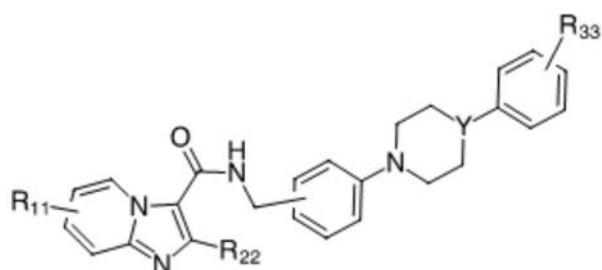
c. 制备包含野生型结核分枝杆菌的对照培养物

d. 以剂量反应形式,在含有不同浓度的所述抗结核药物的琼脂上,对接种了 $10^4$ 、 $10^3$ 、 $10^2$ 和 $10^1$ 个细菌的固体培养基上的所述抗结核药物的最低抑菌浓度(MIC)进行评估,其中MIC被定义为导致完全抑制细菌生长的所述抗结核药物的最低浓度,并且

其中,在没有QcrB过表达的情况下(b)的MIC与对照(c)相比没有变化,并且

其中,在过表达的QcrB存在下(a)的MIC增加至5、7、10或更多倍。

23. 如权利要求1至22中任一项所述的组合,其中,所述抗结核药物是式I的化合物或其药学上可接受的盐:



式 I

其中:

R<sub>11</sub>选自由F、Cl、Br、I、甲基、甲氧基、CN、CF<sub>3</sub>和OCF<sub>3</sub>组成的组，

R<sub>22</sub>是C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基，

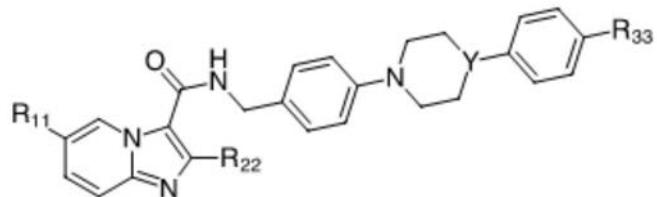
Y是CH或N，

R<sub>33</sub>选自由以下组成的组:

a) F、Cl、Br、I、甲基、甲氧基、CN、CF<sub>3</sub>和OCF<sub>3</sub>，

- b) C(0)OMe,
- c) C(0)OH, 和
- d) CH<sub>2</sub>OH。

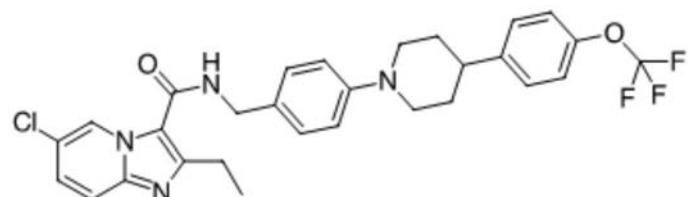
24. 如权利要求23所述的组合,其中,所述式I的化合物是式Ia的化合物:



式 Ia

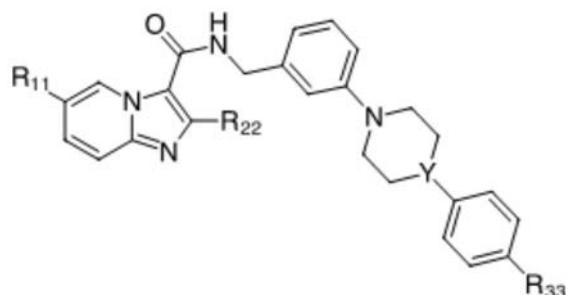
其中,R<sub>11</sub>、R<sub>22</sub>、Y和R<sub>33</sub>如权利要求23中所定义。

25. 如权利要求23或24所述的组合,其中,所述式Ia的化合物是:



式 Ia

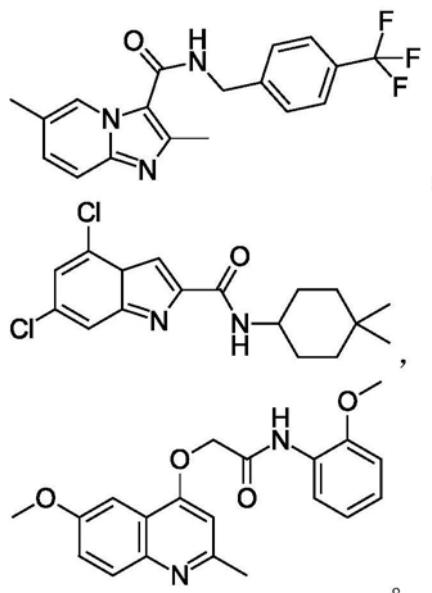
26. 如权利要求23所述的组合,其中,所述式I的化合物是式Ib的化合物:



式 Ib

其中,R<sub>11</sub>、R<sub>22</sub>、Y和R<sub>33</sub>如权利要求23中所定义。

27. 如权利要求1至22中任一项所述的组合,其中,所述抗结核药物是下述化合物中的一种或多种,或其衍生物,或其片段,和/或其药学上可接受的盐:



28. 如前述权利要求中任一项所述的组合,其中,所述组合包括:

(i) 包括前述权利要求中任一项所限定的抗结核药物或其药学上可接受的盐的组合物,或者由前述权利要求中任一项所限定的抗结核药物或其药学上可接受的盐组成的组合物,和

(ii) 包括前述权利要求中任一项所限定的式II的化合物或其药学上可接受的盐的组合物,或者由前述权利要求中任一项所限定的式II的化合物或其药学上可接受的盐组成的组合物。

29. 如前述权利要求中任一项所述的组合,其中,所述组合被提供为:

- (a) 多个部分的试剂盒,或
- (b) 单一组合物。

30. 如前述权利要求中任一项所述的组合,其中,所述组合还包括使用说明书。

31. 如前述权利要求中任一项所述的组合,其还包括以下抗结核药物中的一种或多种:异烟酰肼、贝达喹啉、乙硫异烟胺、pretomanid、4-氨基水杨酸、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇或者前述抗结核药物中的任一种的药学上可接受的盐。

32. 如权利要求31所述的组合,其中,所述抗结核药物是异烟酰肼和/或贝达喹啉。

33. 如前述权利要求中任一项所述的组合或如权利要求20所限定的化合物,其用途是作为治疗用药物。

34. 如权利要求1至32中任一项所述的组合或如权利要求20所限定的化合物,其用途是治疗和/或预防结核。

35. 如权利要求34所述用途的组合,其中,所述结核涉及结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*)、牛分枝杆菌 (*M. bovis*)、非洲分枝杆菌 (*M. africanum*)、坎纳分枝杆菌 (*M. canetti*) 和/或田鼠分枝杆菌 (*M. microti*)。

36. 如权利要求34或35所述用途的组合,其中,所述结核是活动性结核、潜伏性结核和/或耐药性结核。

37. 如权利要求34至36中任一项所述用途的组合,其中,所述结核选自由肺结核、粟粒性结核、喉结核、肺外结核、结核性腹膜炎、结核性心包炎、骨结核、肾结核、肾上腺结核和结

核性脑膜炎组成的组。

38. 如权利要求1至32中任一项所述的组合或如权利要求20所限定的化合物在制造用于治疗和/或预防结核的药物中的应用。

39. 如权利要求38所述的应用,其中,所述结核涉及结核分枝杆菌、牛分枝杆菌、非洲分枝杆菌、坎纳分枝杆菌和/或田鼠分枝杆菌。

40. 如权利要求38或39所述的应用,其中,所述结核是活动性结核、潜伏性结核和/或耐药性结核。

41. 如权利要求38至40中任一项所述的应用,其中,所述结核选自由肺结核、粟粒性结核、喉结核、肺外结核、结核性腹膜炎、结核性心包炎、骨结核、肾结核、肾上腺结核和结核性脑膜炎组成的组。

42. 一种用于治疗和/或预防结核的方法,其包括将有效量的权利要求1至32中任一项所述的组合或权利要求20所限定的化合物施用至对其有需要的哺乳动物,例如人或动物。

43. 如权利要求42所述的方法,其中,所述结核涉及结核分枝杆菌、牛分枝杆菌、非洲分枝杆菌、坎纳分枝杆菌和/或田鼠分枝杆菌。

44. 如权利要求41或42所述的方法,其中,所述结核是活动性结核、潜伏性结核和/或耐药性结核。

45. 如权利要求41至44中任一项所述的方法,其中,所述结核选自由肺结核、粟粒性结核、喉结核、肺外结核、结核性腹膜炎、结核性心包炎、骨结核、肾结核、肾上腺结核和结核性脑膜炎组成的组。

46. 式II的化合物,其是以下的一种或多种:

7-(苯并[d]噁唑-2-基)-8-环丙基-5-氧化-3,5-二氢-2H-噁唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐,

8-环丙基-7-(3-(萘-1-基)异噁唑-5-基)-5-氧化-3,5-二氢-2H-噁唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐,

8-环丙基-5-氧化-7-(3-(三氟甲基)苯基)异噁唑-5-基)-3,5-二氢-2H-噁唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐,

8-环丙基-5-氧化-7-(3-(噻吩-2-基)异噁唑-5-基)-3,5-二氢-2H-噁唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐,

8-环丙基-5-氧化-7-(3-苯基异噁唑-5-基)-3,5-二氢-2H-噁唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐,

6-溴-7-(萘-1-基甲基)-5-氧化-8-(3-苯基异噁唑-5-基)-3,5-二氢-2H-噁唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐,

7-(萘-1-基甲基)-5-氧化-8-(3-苯基-4,5-二氢异噁唑-5-基)-3,5-二氢-2H-噁唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐,

8-乙炔基-7-(萘-1-基甲基)-5-氧化-3,5-二氢-2H-噁唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐,

7-(萘-1-基甲基)-5-氧化-8-(3-苯基异噁唑-5-基)-3,5-二氢-2H-噁唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐,

8-(3-(萘-1-基)异噁唑-5-基)-7-(萘-1-基甲基)-5-氧化-3,5-二氢-2H-噁唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐,

a] 吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐，

8-环丙基-7-(萘-1-基甲基)-5-氧代-3,5-二氢-2H-噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐，

8-环丙基-5-氧代-7-(5-(3-(三氟甲基)苯基)异噁唑-3-基)-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

8-环丙基-7-(5-(萘-1-基)异噁唑-3-基)-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

8-环丙基-7-(3-(萘-2-基)异噁唑-5-基)-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

7-(3-(苯并[d][1,3]二噁茂-5-基)异噁唑-5-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐，

7-(3-(蒽-9-基)异噁唑-5-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐，

7-(3-(3,5-双(三氟甲基)苯基)异噁唑-5-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

8-环丙基-7-(3-甲基异噁唑-5-基)-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸,7-(3-(叔丁基氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

7-(3-(苄基氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

8-环丙基-7-(3-((萘-1-基甲基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

8-环丙基-5-氧代-7-(3-((3-(三氟甲基)苄基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

7-(3-(叔丁基氨基)-6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

7-(6-氯-3-((萘-1-基甲基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

7-(3-(苄基氨基)-6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

7-(6-氯-3-((3-(三氟甲基)苄基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

7-(3-(叔丁基氨基)-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

8-环丙基-7-(3-((萘-1-基甲基)氨基)-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

7-(3-(苄基氨基)-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

8-环丙基-5-氧代-7-(7-(三氟甲基)-3-((3-(三氟甲基)苄基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡

啶-2-基)-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

7-(3-(叔丁基氨基)-7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧化-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

8-环丙基-7-(7-甲氧基-3-((萘-1-基甲基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-5-氧化-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

7-(3-(苄基氨基)-7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧化-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

8-环丙基-7-(7-甲氧基-3-((3-(三氟甲基)苄基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-5-氧化-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

或者前述化合物中任一种的药学上可接受的盐。

## 与抗结核药物组合的环稠合的噻唑并2-吡啶酮

### 技术领域

[0001] 本公开涉及环稠合的噻唑并2-吡啶酮、制备这类化合物的方法、它们在治疗和/或预防结核感染中的应用、用于其治疗用途的方法和含有任何这类化合物的药物组合物。具体而言，本公开涉及所述环稠合的噻唑并2-吡啶酮与抗结核药物的组合，这种组合在治疗和/或预防结核感染中的用途，用于其治疗用途的方法和含有任何这种组合的药物组合物。

### 背景技术

[0002] 结核(TB)感染了世界上至少30%的人口。每年约有900万新感染患者，约150万人死亡。治疗结核(TB)的主要障碍是结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*) (Mtb) 对目前可用的抗生素的抗性，这需要长期的治疗方案，所述治疗方案并不总是根除结核细菌。

[0003] TB的主要起因是结核分枝杆菌(Mtb)。然而，还存在其他导致结核的分枝杆菌，例如牛分枝杆菌(*M. bovis*)、非洲分枝杆菌(*M. africanum*)、坎纳分枝杆菌(*M. canetti*)和田鼠分枝杆菌(*M. microti*)。

[0004] 患有结核的患者可能具有活动性结核或潜伏性结核。活动性结核意味着结核细菌在体内复制和扩散，导致组织损伤。感染活动性结核的患者感到不适。常见的症状是不会消失的咳嗽、咳血和体重减轻。此外，患有活动性结核的患者具有传染性，即可以将结核传播给其他人。当患者说话、咳嗽、打喷嚏等时，结核会通过空气传播。

[0005] 潜伏性结核，也可称为休眠、慢性或持久性结核，意味着结核细菌在体内不会繁殖到可检测的水平。通常，感染潜伏性结核的人没有症状并且没有传染性。休眠期可以持续非常长的时间，甚至持续至感染者的整个生命期。然而，结核感染可能会被重新激活为活动性结核。特别是，这可能发生在患有免疫系统缺陷或服用免疫抑制剂的患者中。

[0006] 可以通过结核菌素皮肤试验或血液测试来检测对结核的暴露。目前没有可以区分已经暴露并清除感染的患者与潜伏性感染的患者的诊断测试。通过痰涂片或痰培养检测活动性肺结核。

[0007] 药物敏感结核的当前治疗和预防是基于包括异烟肼(异烟酰肼，INH)的组合疗法。在标准临床实践中，异烟肼与利福平(RIF)、乙胺丁醇(EMB)和吡嗪酰胺(PZA)在6个月的方案中组合使用来治疗药物敏感的活动性Mtb感染。抗生素治疗的长持续时间有着严重的副作用，并且结核细菌的根除通常是不完全的。此外，这种长期抗生素治疗导致耐药性结核(例如耐多药结核，其占新结核病例的3.5%和经在先治疗的病例的20%)的增加。此外，感染潜伏性Mtb的人用9个月的INH或12周的INH和利福喷丁预防性治疗，以防止细菌再活化。

[0008] 感染患者的Mtb可分为所谓的非持留菌和持留菌。虽然非持留菌可以用常用的结核抗生素根除，但持留菌对这些抗生素耐受。Mtb持留菌对治疗的抗性导致耐药性增加。

[0009] 因此，时常缺乏完全的结核根除、耐药性和/或治疗时间长是与当前结核治疗相关的主要挑战。

[0010] PCT/EP2015/076578公开了环稠合的噻唑并2-吡啶酮、制备这些化合物的方法以及它们在治疗和/或预防细菌感染(例如衣原体)中的应用。提到了环稠合的噻唑并2-吡啶

酮可以与另一种治疗剂(如抗生素)组合施用。没有提到使用环稠合的噻唑并2-吡啶酮来抑制生物膜形成或治疗结核。

[0011] WO2014/185853公开了环稠合的2-吡啶酮,其显示出降低衣原体的传染性。没有提到结核的治疗。

[0012] WO2011/113606公开了小分子化合物及其在细菌感染、特别是结核中的应用。提到了化合物6-氯-2-乙基-N-[ (4-{4-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-1-基}苯基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺。

[0013] WO2015/014993公开了小分子化合物及其在细菌感染、特别是结核中的应用。

[0014] WO2012/143796公开了小分子化合物及其在炎性疾病、特别是哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、感染后炎症、关节炎、动脉粥样硬化、疼痛和皮炎的治疗中的应用。其指出,炎性疾病或病症的实例包括但不限于哮喘、肺部炎症、COPD、感染后炎症、动脉粥样硬化、疼痛、皮炎、慢性肉芽肿性疾病(例如结核、麻风病、结节病和矽肺病)、肾炎、淀粉样变性、类风湿关节炎、强直性脊柱炎、慢性支气管炎、硬皮病、狼疮、多发性肌炎、阑尾炎、炎性肠病、溃疡、干燥综合征、赖特综合征、银屑病、盆腔炎性疾病、眼眶炎性疾病、血栓性疾病以及对环境刺激(例如毒葛、花粉、昆虫叮咬和某些食物)的不适当的过敏反应(包括特应性皮炎和接触性皮炎)。

[0015] 需要替代和/或改进的结核治疗。特别是,需要缩短治疗持续时间、降低耐药性比率和/或允许完全或几乎完全的结核根除的结核治疗。

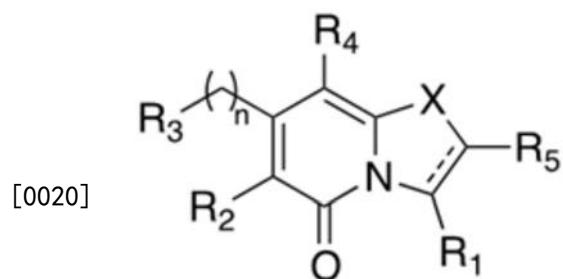
[0016] 本公开的一个目的是提供可用于治疗和/或预防结核的化合物。此外,本公开的一个目的是提供可与现有治疗剂(如异烟肼)组合使用来改善结核的治疗和/或预防的化合物。

## 发明内容

[0017] 本公开提供了一种组合,其包含:

[0018] (i) 抗结核药物或其药学上可接受的盐,所述抗结核药物抑制结核分枝杆菌中的bc1复合物的细胞色素b亚基,所述细胞色素b亚基由qcrB基因编码;和

[0019] (ii) 式II的化合物或其药学上可接受的盐,



[0021] 其中

[0022] R<sub>1</sub>选自由以下组成的组:

[0023] a) C(O)OH,

[0024] b) 四唑基,

[0025] c)  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,

[0026] d) C(0)  $\text{NR}_{6a}\text{R}_{6b}$ ,

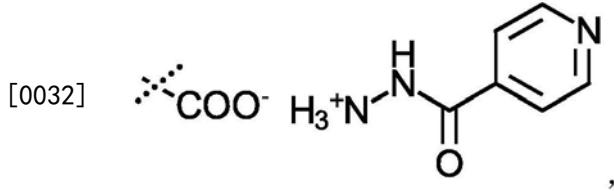
[0027] e) C(0)  $\text{NHSO}_2\text{R}_7$ ,

[0028] f) C(0)  $\text{OR}_8$ ,

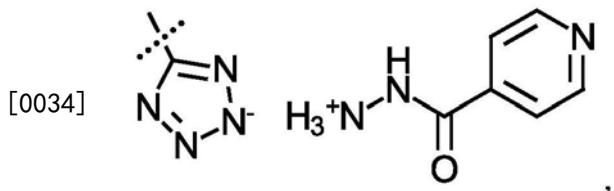
[0029] g)  $\text{NH}_2$ ,

[0030] h) H,

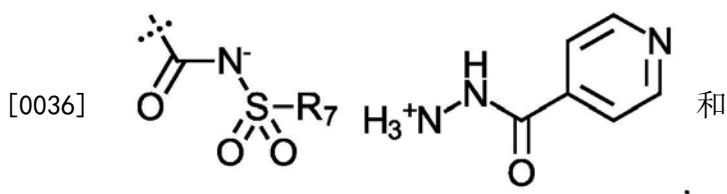
[0031] i)



[0033] j)



[0035] k)



[0037] 1) 咪唑羧酸盐,

[0038] R<sub>2</sub>选自由以下组成的组:

[0039] a) H,

[0040] b) Cl、F、Br或I,

[0041] c)  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,

[0042] d) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基, 和

[0043] e) NY<sub>1</sub>Y<sub>2</sub>,

[0044] R<sub>3</sub>选自由以下组成的组:

[0045] a) 1-萘基、2-萘基或1-萘氧基, 其各自独立地取代有0、1、2或3个选自由甲基、氟、氯、溴、氰基和甲氧基组成的组中的取代基,

[0046] b) 苯基, 所述苯基取代有0、1、2或3个独立地选自由甲基、氟、氯、氰基和三氟甲基组成的组中的取代基,

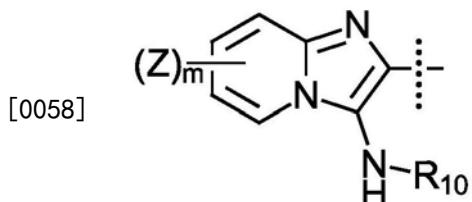
[0047] c) 氨基苯基, 所述氨基苯基取代有0、1、2或3个独立地选自由甲基、氟、氯和三氟甲基组成的组中的取代基,

[0048] d) 2-(3-甲基)苯基亚甲基,

[0049] e) 苯并噻吩-2-基,

[0050] f) H,

- [0051] g) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基,
- [0052] h) 2-甲基-1-氮杂-2-硼-1H-萘-5-基氧基,
- [0053] i) 2-甲基-1-氮杂-2-硼-1H-萘-5-基,
- [0054] j) 可选地取代有甲基、1-萘基、2-萘基、1-蒽基、间三氟甲基苯基、3,5-二(三氟甲基)苯基、3,4-亚甲基二氧基苯基、噻吩或苯基的异噁唑-5-基,
- [0055] k) 取代有间三氟甲基苯基或1-萘基的异噁唑-3-基,
- [0056] l) 苯并噁唑-2-基, 和
- [0057] m)



- [0059] R<sub>4</sub>选自由以下组成的组:
- [0060] a) 取代有0、1、2、3或4个氟的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基,
- [0061] b) C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基,
- [0062] c) 取代有0、1、2、3或4个氟的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基,
- [0063] d) C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷氧基,
- [0064] e) 3、4、5或6元杂环, 其取代有0或1个选自由苯基和1-萘基组成的组中的取代基,
- [0065] f) N-甲基-3-吲哚基,
- [0066] g) NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>, 和
- [0067] h) C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>炔基,
- [0068] R<sub>5</sub>选自由以下组成的组:
- [0069] a) H,
- [0070] b) 取代有0、1、2或3个甲基的苯基,
- [0071] c) 苄基,
- [0072] d) 噻吩基,
- [0073] e) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基, 和
- [0074] f) 3、4、5或6元杂环,
- [0075] 并且在上述定义中:
- [0076] R<sub>6a</sub>选自由H和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基组成的组,
- [0077] R<sub>6b</sub>选自由H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基和异烟酰基氨基组成的组,
- [0078] R<sub>7</sub>是C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或苯基,
- [0079] R<sub>8</sub>表示2-[2-[1-(羟甲基)丙氨基]乙氨基]丁基),
- [0080] R<sub>9a</sub>表示C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基,
- [0081] R<sub>9b</sub>表示C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基,
- [0082] R<sub>10</sub>表示:H; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基; 取代有0、1、2或3个氟的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基; 取代有0或1个三氟甲基的苄基; 或萘-1-基-亚甲基,
- [0083] Y<sub>1</sub>和Y<sub>2</sub>各自独立地表示氢、甲基、CH<sub>3</sub>S(O)<sub>2</sub>或C(O)CH<sub>3</sub>, 或者

- [0084] Y<sub>1</sub>和Y<sub>2</sub>一起形成CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>或CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>,
- [0085] m是0或1,
- [0086] n是0或1,
- [0087] X是S、SO或SO<sub>2</sub>,并且
- [0088] Z表示取代有0、1、2或3个氟的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;取代有0、1、2或3个氟的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基;或选自Cl、F、Br或I的卤素。
- [0089] 还提供了本文所述的组合或本文所述的式II的化合物,其用途是作为治疗用药物。
- [0090] 此外,提供了本文所述的组合或本文所述的式II的化合物,其用途是治疗和/或预防结核。
- [0091] 此外,提供了本文所述的组合或本文所述的式II的化合物在制造用于治疗和/或预防结核的药物中的应用。
- [0092] 还提供了用于治疗和/或预防结核的方法,其包括将有效量的本文所述的组合或本文所述的式II的化合物施用至对其有需要的哺乳动物,例如人或动物。
- [0093] 还提供了式II的化合物,其是以下的一种或多种:
- [0094] 7-(苯并[d]噁唑-2-基)-8-环丙基-5-氧代-3,5-二氢-2H-噁唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐,
- [0095] 8-环丙基-7-(3-(萘-1-基)异噁唑-5-基)-5-氧代-3,5-二氢-2H-噁唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐,
- [0096] 8-环丙基-5-氧代-7-(3-(三氟甲基)苯基)异噁唑-5-基)-3,5-二氢-2H-噁唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐,
- [0097] 8-环丙基-5-氧代-7-(3-(噻吩-2-基)异噁唑-5-基)-3,5-二氢-2H-噁唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐,
- [0098] 8-环丙基-5-氧代-7-(3-苯基异噁唑-5-基)-3,5-二氢-2H-噁唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐,
- [0099] 6-溴-7-(萘-1-基甲基)-5-氧代-8-(3-苯基异噁唑-5-基)-3,5-二氢-2H-噁唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐,
- [0100] 7-(萘-1-基甲基)-5-氧代-8-(3-苯基-4,5-二氢异噁唑-5-基)-3,5-二氢-2H-噁唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐,
- [0101] 8-乙炔基-7-(萘-1-基甲基)-5-氧代-3,5-二氢-2H-噁唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐,
- [0102] 7-(萘-1-基甲基)-5-氧代-8-(3-苯基异噁唑-5-基)-3,5-二氢-2H-噁唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐,
- [0103] 8-(3-(萘-1-基)异噁唑-5-基)-7-(萘-1-基甲基)-5-氧代-3,5-二氢-2H-噁唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐,
- [0104] 8-环丙基-7-(萘-1-基甲基)-5-氧代-3,5-二氢-2H-噁唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐,
- [0105] 8-环丙基-5-氧代-7-(5-(3-(三氟甲基)苯基)异噁唑-3-基)-2,3-二氢噁唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸,

- [0106] 8-环丙基-7-(5-(萘-1-基)异噁唑-3-基)-5-氧代-2,3-二氢噁唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，
- [0107] 8-环丙基-7-(3-(萘-2-基)异噁唑-5-基)-5-氧代-2,3-二氢噁唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，
- [0108] 7-(3-(苯并[d][1,3]二噁茂-5-基)异噁唑-5-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噁唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐，
- [0109] 7-(3-(蒽-9-基)异噁唑-5-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噁唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐，
- [0110] 7-(3-(3,5-双(三氟甲基)苯基)异噁唑-5-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噁唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，
- [0111] 8-环丙基-7-(3-甲基异噁唑-5-基)-5-氧代-2,3-二氢噁唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸,7-(3-(叔丁基氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噁唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，
- [0112] 7-(3-(苄基氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噁唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，
- [0113] 8-环丙基-7-(3-((萘-1-基甲基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-5-氧代-2,3-二氢噁唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，
- [0114] 8-环丙基-5-氧代-7-(3-((3-(三氟甲基)苄基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2,3-二氢噁唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，
- [0115] 7-(3-(叔丁基氨基)-6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噁唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，
- [0116] 7-(6-氯-3-((萘-1-基甲基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噁唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，
- [0117] 7-(3-(苄基氨基)-6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噁唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，
- [0118] 7-(6-氯-3-((3-(三氟甲基)苄基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噁唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，
- [0119] 7-(3-(叔丁基氨基)-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噁唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，
- [0120] 8-环丙基-7-(3-((萘-1-基甲基)氨基)-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-5-氧代-2,3-二氢噁唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，
- [0121] 7-(3-(苄基氨基)-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噁唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，
- [0122] 8-环丙基-5-氧代-7-(7-(三氟甲基)-3-((3-(三氟甲基)苄基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2,3-二氢噁唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，
- [0123] 7-(3-(叔丁基氨基)-7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噁唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，
- [0124] 8-环丙基-7-(7-甲氧基-3-((萘-1-基甲基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-5-氧代-2,3-二氢噁唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

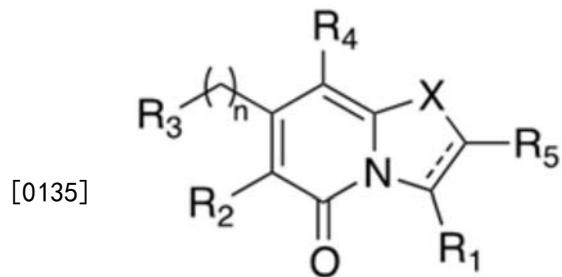
- [0125] 7-(3-(苄基氨基)-7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，  
 [0126] 8-环丙基-7-(7-甲氧基-3-((3-(三氟甲基)苄基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，  
 [0127] 或者前述化合物中任一种的药学上可接受的盐。

### 附图说明

- [0128] 图1示出了药物利福平(RIF)、吡嗪酰胺(PZA)和乙胺丁醇(EMB)的化学结构。  
 [0129] 图2示出了药物贝达喹啉、乙硫异烟胺、德拉马尼和pretomanid的化学结构。  
 [0130] 图3a示出了在分别添加实施例1的化合物、Q203以及Q203与实施例1的化合物的组合后的15天内,经处理/未处理的结核细菌的菌落形成单位的比例。  
 [0131] 图3b示出了在第0天和分别添加实施例1的化合物、Q203以及Q203与实施例1的化合物的组合后的第15天,经处理/未处理的结核细菌的OD<sub>600</sub>。

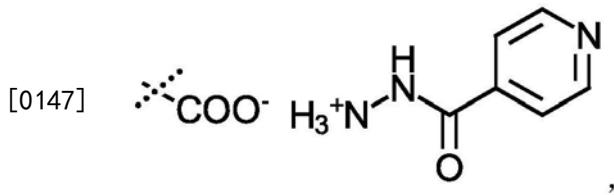
### 具体实施方式

- [0132] 本公开提供了一种组合,其包含:  
 [0133] (i) 抗结核药物或其药学上可接受的盐,所述抗结核药物抑制结核分枝杆菌中的bc1复合物的细胞色素b亚基,所述细胞色素b亚基由qcrB基因编码;和  
 [0134] (ii) 式II的化合物或其药学上可接受的盐,

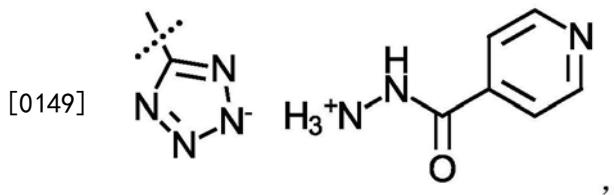


II

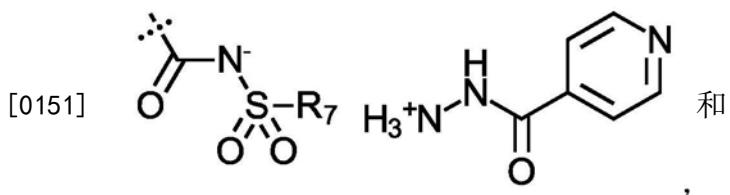
- [0136] 其中  
 [0137] R<sub>1</sub>选自由以下组成的组:  
 [0138] a) C(O)OH,  
 [0139] b) 四唑基,  
 [0140] c) CH<sub>2</sub>OH,  
 [0141] d) C(O)NR<sub>6a</sub>R<sub>6b</sub>,  
 [0142] e) C(O)NHSO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>,  
 [0143] f) C(O)OR<sub>8</sub>,  
 [0144] g) NH<sub>2</sub>,  
 [0145] h) H,  
 [0146] i)



[0148] j)



[0150] k)



[0152] 1) 咪唑羧酸盐，

[0153] R<sub>2</sub>选自由以下组成的组：

[0154] a) H，

[0155] b) Cl、F、Br或I，

[0156] c) CH<sub>2</sub>OH，

[0157] d) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基，和

[0158] e) NY<sub>1</sub>Y<sub>2</sub>，

[0159] R<sub>3</sub>选自由以下组成的组：

[0160] a) 1-萘基、2-萘基或1-萘氧基，其各自独立地取代有0、1、2或3个选自由甲基、氟、氯、溴、氰基和甲氧基组成的组中的取代基，

[0161] b) 苯基，所述苯基取代有0、1、2或3个独立地选自由甲基、氟、氯、氰基和三氟甲基组成的组中的取代基，

[0162] c) 氨基苯基，所述氨基苯基取代有0、1、2或3个独立地选自由甲基、氟、氯和三氟甲基组成的组中的取代基，

[0163] d) 2-(3-甲基)苯基亚甲基，

[0164] e) 苯并噁唑-2-基，

[0165] f) H，

[0166] g) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基，

[0167] h) 2-甲基-1-氮杂-2-硼-1H-萘-5-基氧基，

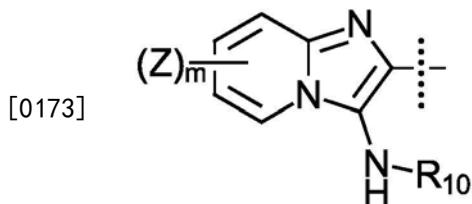
[0168] i) 2-甲基-1-氮杂-2-硼-1H-萘-5-基，

[0169] j) 可选地取代有甲基、1-萘基、2-萘基、1-蒽基、间三氟甲基苯基、3,5-二(三氟甲基)苯基、3,4-亚甲基二氧基苯基、噁唑或苯基的异噁唑-5-基，

[0170] k) 取代有间三氟甲基苯基或1-萘基的异噁唑-3-基，

[0171] l) 苯并噁唑-2-基，和

[0172] m)



[0174]  $R_4$ 选自由以下组成的组：

[0175] a) 取代有0、1、2、3或4个氟的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基，

[0176] b) C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基，

[0177] c) 取代有0、1、2、3或4个氟的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基，

[0178] d) C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷氧基，

[0179] e) 3、4、5或6元杂环，其取代有0或1个选自由苯基和1-萘基组成的组中的取代基，

[0180] f) N-甲基-3-吲哚基，

[0181] g) NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>，和

[0182] h) C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>炔基，

[0183] R<sub>5</sub>选自由以下组成的组：

[0184] a) H，

[0185] b) 取代有0、1、2或3个甲基的苯基，

[0186] c) 苄基，

[0187] d) 嘻吩基，

[0188] e) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基，和

[0189] f) 3、4、5或6元杂环。

[0190] 除非另有说明，否则以下定义适用于本文的全部内容。

[0191] R<sub>6a</sub>选自由H和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基组成的组。

[0192] R<sub>6b</sub>选自由H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基和异烟酰基氨基组成的组。

[0193] R<sub>7</sub>是SO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或SO<sub>2</sub>苯基。

[0194] R<sub>8</sub>表示2-{2-[1-(羟甲基)丙氨基]乙氨基}丁基)。

[0195] R<sub>9a</sub>表示C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。

[0196] R<sub>9b</sub>表示C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。

[0197] R<sub>10</sub>表示:H;C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;取代有0、1、2或3个氟的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;取代有0或1个三氟甲基的苄基;或萘-1-基-亚甲基，

[0198] Y<sub>1</sub>和Y<sub>2</sub>各自独立地表示氢、甲基、CH<sub>3</sub>S(0)<sub>2</sub>或C(0)CH<sub>3</sub>，或者

[0199] Y<sub>1</sub>和Y<sub>2</sub>一起形成CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>或CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>。

[0200] X是S、SO或SO<sub>2</sub>。

[0201] m是0或1。

[0202] n是0或1。

[0203] Z表示:取代有0、1、2或3个氟的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;取代有0、1、2或3个氟的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基;或选自Cl、F、Br或I的卤素。

[0204] 术语“C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基”表示1至4个碳原子的直链或支化的、饱和或不饱和的烷基。“C<sub>1</sub>-

C<sub>4</sub>烷基”的实例包括但不限于甲基、乙基、乙烯基、烯丙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基。

[0205] 术语“C<sub>2</sub>–C<sub>4</sub>烯基”表示包含至少一个炔基的直链或支化的含有炔的链。例如，“C<sub>2</sub>–C<sub>4</sub>烯基”可以是乙炔基。

[0206] 术语“C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>烷氧基”表示与氧原子连接的本文所述的C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>烷基。“C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>烷氧基”的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基和丁氧基。

[0207] 术语“C<sub>3</sub>–C<sub>6</sub>环烷基”表示由3、4、5或6个碳原子组成的饱和或不饱和的非芳族单环。“C<sub>3</sub>–C<sub>6</sub>环烷基”的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0208] 术语“C<sub>3</sub>–C<sub>6</sub>环烷氧基”表示与氧原子连接的由3、4、5或6个碳原子组成的饱和或不饱和的非芳族单环。“C<sub>3</sub>–C<sub>6</sub>环烷氧基”的实例包括但不限于环丙氧基、环丙氧基亚甲基、环丁氧基、环丁氧基亚甲基、环戊氧基、环戊氧基亚甲基、环己氧基和环己氧基亚甲基。

[0209] 术语“3元杂环”表示3元饱和或不饱和杂环。3元饱和杂环的实例包括但不限于氮杂环丙烷、氧杂环丙烷和硫杂环丙烷。3元不饱和杂环的实例包括但不限于氮杂环丙烯(azirine)、氧杂环丙烯(oxirene)和硫杂环丙烯(thiirene)。

[0210] 术语“4元杂环”表示4元饱和或不饱和杂环。4元杂环的实例包括但不限于氮杂环丁烷、氧杂环丁烷和硫杂环丁烷。

[0211] 术语“5元杂环”表示5元饱和或不饱和杂环。5元杂环的实例包括但不限于吡咯烷、四氢呋喃、硫杂环戊烷、吡咯、呋喃、噻吩、咪唑烷、吡唑烷、pxazolidine、异噁唑烷、噻唑烷、异噻唑烷、二氧杂环戊烷、二硫杂环戊烷、咪唑、吡唑、噁唑、异噁唑、噻唑和异噻唑。

[0212] 术语“6元杂环”表示6元饱和或不饱和杂环。6元杂环的实例包括但不限于哌啶、哌啶、哌嗪、吗啉和硫代吗啉。

[0213] 本文所述的抗结核药物应理解为抵抗结核细菌的药物。本文所述的抗结核药物可以减少、基本上消除或根除结核细菌。本文所述的抗结核药物也可以称为抗结核药或治疗结核的药物。更具体地，本文所述的抗结核药物通过抑制结核分枝杆菌中的bc1复合物的细胞色素b亚基而起作用，所述细胞色素b亚基由qcrB基因编码。

[0214] 在本文中，表述“结核分枝杆菌中的bc1复合物的细胞色素b亚基，所述细胞色素b亚基由qcrB基因编码”中提到的复合物是由QcrB、QcrA、QcrC构成的多蛋白复合物。

[0215] 可以与本文所述的式II的化合物组合使用的抗结核药物的实例包括一线抗结核药物、二线抗结核药物和/或三线抗结核药物。

[0216] 一线抗结核药物可以是下述中的一种或多种：6-氯-2-乙基-N-[ (4-{4-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-1-基}苯基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(Q203)、异烟肼、乙胺丁醇、吡嗪酰胺、利福平、链霉素。例如，抗结核药物可以是下述中的一种或多种：6-氯-2-乙基-N-[ (4-{4-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-1-基}苯基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(Q203)、异烟肼、乙胺丁醇、吡嗪酰胺、利福平。在一个实例中，抗结核药物可以是6-氯-2-乙基-N-[ (4-{4-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-1-基}苯基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(Q203)、异烟肼，其可选地与乙胺丁醇、吡嗪酰胺、利福平中的一种或多种组合。

[0217] 二线抗结核药物可以是下述中的一种或多种：

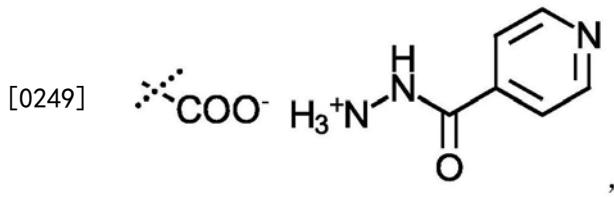
[0218] 氨基糖苷，例如阿米卡星或卡那霉素，

[0219] 多肽，例如卷曲霉素、紫霉素、恩维霉素，

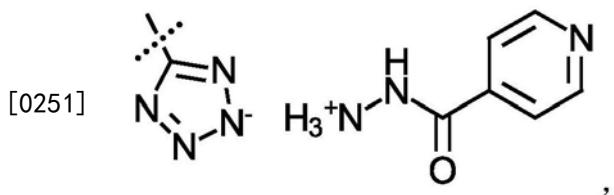
- [0220] 氟喹诺酮,例如环丙沙星(CIP)、左氧氟沙星、莫西沙星(MXF);
- [0221] 硫代酰胺,例如乙硫异烟胺、丙硫异烟胺,
- [0222] 环丝氨酸,
- [0223] 特立齐酮,
- [0224] 6-氯-2-乙基-N-[ (4-{4-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-1-基}苯基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(Q203)。
- [0225] 三线抗结核药物可以是下述中的一种或多种:
- [0226] 利福布汀,
- [0227] 大环内酯,例如克拉霉素(CLLR),
- [0228] 利奈唑胺(LZD),
- [0229] 硫醚嗪,
- [0230] 精氨酸,
- [0231] 维生素D,
- [0232] 贝达喹啉,
- [0233] pretomanid,
- [0234] 德拉马尼,
- [0235] 6-氯-2-乙基-N-[ (4-{4-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-1-基}苯基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(Q203)。
- [0236] 可与本文所述的式II的化合物组合使用的抗结核药物的实例包括6-氯-2-乙基-N-[ (4-{4-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-1-基}苯基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(Q203)、异烟肼、吡嗪酰胺、pretomanid、德拉马尼、贝达喹啉、链霉素、左氧氟沙星、莫西沙星、氧氟沙星、环丝氨酸、特立齐酮、硫代酰胺、丙硫异烟胺和4-氨基水杨酸。例如,抗结核药物可以是6-氯-2-乙基-N-[ (4-{4-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-1-基}苯基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(Q203)、异烟肼和/或4-氨基水杨酸。在另一实例中,抗结核药物可以是6-氯-2-乙基-N-[ (4-{4-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-1-基}苯基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(Q203)、异烟肼和/或贝达喹啉,其可选地与乙胺丁醇、吡嗪酰胺、利福平等中的一种或多种组合。
- [0237] 除了本文所述的式II的化合物之外或作为另一选择,提供了WO 2014/185853和/或PCT/EP2015/076578中描述的化合物并通过引用并入。这些化合物可与本文所述的抗结核药物组合使用和/或用于治疗和/或预防结核。
- [0238] 还提供了本文所述的组合,其中:
- [0239] R<sub>1</sub>选自由以下组成的组:
- [0240] a) C(O)OH,
- [0241] b) 四唑基,
- [0242] c) CH<sub>2</sub>OH,
- [0243] d) C(O)NR<sub>6a</sub>R<sub>6b</sub>,
- [0244] e) C(O)NHSO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>,
- [0245] f) C(O)OR<sub>8</sub>,
- [0246] g) NH<sub>2</sub>,

[0247] h) H,

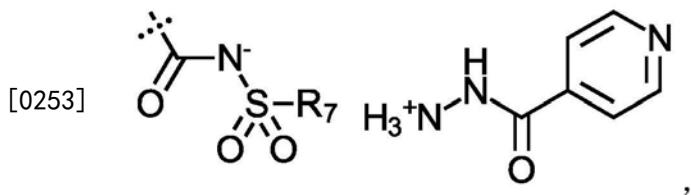
[0248] i)



[0250] j)



[0252] k)



[0254] R<sub>3</sub>选自由以下组成的组:

[0255] a) 1-萘基、2-萘基或1-萘氧基, 其各自独立地取代有0、1、2或3个选自由甲基、氟、氯、溴、氰基和甲氧基组成的组中的取代基,

[0256] b) 苯基, 所述苯基取代有0、1、2或3个独立地选自由甲基、氟、氯、氰基和三氟甲基组成的组中的取代基,

[0257] c) 氨基苯基, 所述氨基苯基取代有0、1、2或3个独立地选自由甲基、氟、氯和三氟甲基组成的组中的取代基,

[0258] d) 2-(3-甲基)苯基亚甲基,

[0259] e) 苯并噻吩-2-基,

[0260] f) H,

[0261] g) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基,

[0262] h) 2-甲基-1-氮杂-2-硼-1H-萘-5-基氧基, 和

[0263] i) 2-甲基-1-氮杂-2-硼-1H-萘-5-基,

[0264] R<sub>4</sub>选自由以下组成的组:

[0265] a) 取代有0、1、2、3或4个氟的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基,

[0266] b) C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基,

[0267] c) 取代有0、1、2、3或4个氟的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基,

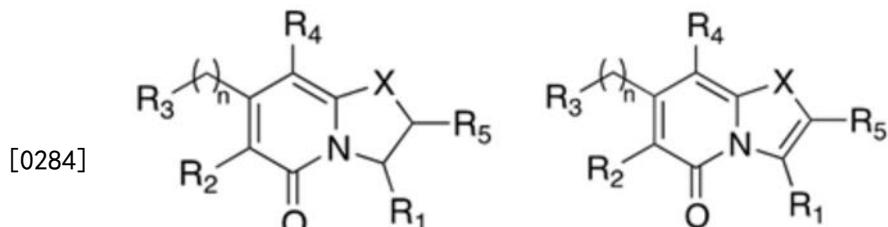
[0268] d) C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷氧基,

[0269] e) 3、4、5或6元杂环,

[0270] f) N-甲基-3-𫫇唑基, 和

[0271] g) NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>,

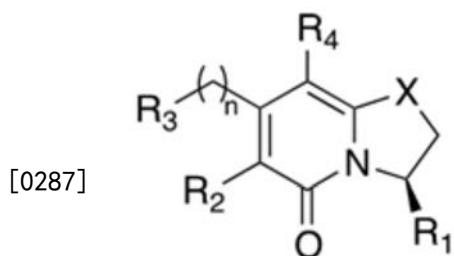
- [0272] R<sub>5</sub>如权利要求1中所定义，  
 [0273] 并且在上述定义中：  
 [0274] R<sub>6a</sub>选自由H和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基组成的组，  
 [0275] R<sub>6b</sub>选自由H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基和异烟酰基氨基组成的组，  
 [0276] R<sub>7</sub>是C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或苯基，  
 [0277] R<sub>8</sub>表示2-[1-(羟甲基)丙氨基]乙氨基丁基)，  
 [0278] R<sub>9a</sub>表示C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基，  
 [0279] R<sub>9b</sub>表示C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基，  
 [0280] Y<sub>1</sub>和Y<sub>2</sub>各自独立地表示氢、甲基、CH<sub>3</sub>S(0)<sub>2</sub>或C(0)CH<sub>3</sub>，或者Y<sub>1</sub>和Y<sub>2</sub>一起形成CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>或CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>，  
 [0281] n是0，并且  
 [0282] X是S、SO或SO<sub>2</sub>。  
 [0283] 式II的化合物可作为式IIa或式IIb存在，其中，R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、n和X可具有本文所述的值。



式 IIa

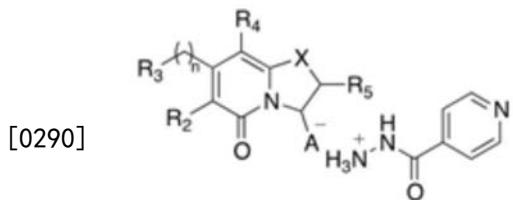
式 IIb

- [0285] 此外，式II的化合物可作为顺式立体异构体或反式立体异构体存在。  
 [0286] 当R<sub>5</sub>是氢时，式IIa的化合物可以为式IIa51的对映体，其中，R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、n和X可具有本文所述的值。

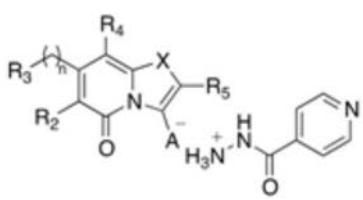


式 IIa51

- [0288] 如本文所述，对于本公开的化合物，X可以是S、SO或SO<sub>2</sub>。因此，当X是S时，双环的环结构含有硫醚。当X是SO时，双环的环结构含有亚砜。当X是SO<sub>2</sub>时，双环环结构含有砜。  
 [0289] 当R<sub>1</sub>是诸如C(0)OH、四唑或C(0)NHSO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>等酸性基团AH时，式II的化合物可与抗结核药物(例如本文所述的Q203或异烟肼)形成盐，从而提供式IIIa或式IIIb的盐。对于这些化合物，A<sup>-</sup>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>7</sub>、n和X可具有本文所述的值。应认识到，可用另一种抗结核药物(例如Q203或贝达喹啉)替代式IIIa或式IIIb的异烟肼。

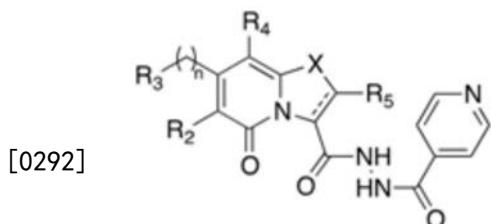


式 IIIa



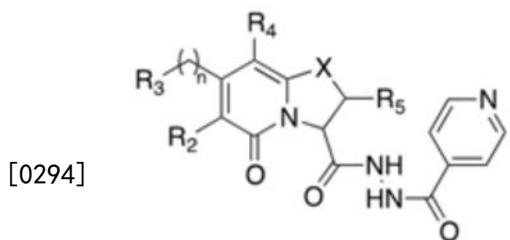
式 IIIb

[0291] 此外,本公开提供式IV的化合物或其药学上可接受的盐。R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、n和X可具有本文所述的值。式IV的化合物可通过将异烟肼与本公开的式II的化合物(其中R<sub>1</sub>是C(0)OH)反应而提供。在该反应中,R<sub>1</sub>可由C(0)OH转化为C(0)Cl,然后与式IV的化合物反应。式IV的化合物可与异烟肼组合提供。作为另一选择,其可原样使用,可选地与药物赋形剂、稀释剂和/或载体组合使用。

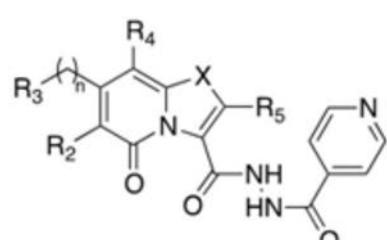


式 IV

[0293] 式IV的化合物可作为式Iva的化合物或作为式IVb的化合物存在。R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、n和X可具有本文所述的值。例如,R<sub>5</sub>可以是氢,X可以是S、SO或SO<sub>2</sub>。

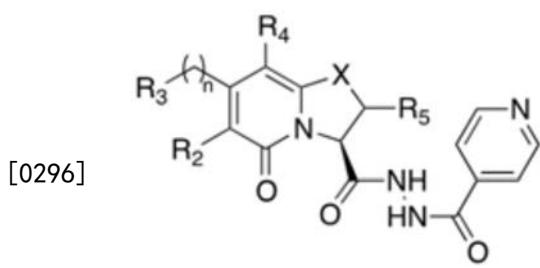


式 IVa



式 IVb

[0295] 式IVa的化合物可作为顺式和反式立体异构体存在。本公开涵盖所有这些立体异构体。例如,本公开提供了式IVa5的化合物或其药学上可接受的盐:



式 IVa5

[0297] 其中,R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、n和X如本文中所述。

[0298] 作为式Iva的化合物的实例,本公开提供了{7-环丙基-6-[ (1-萘基) 甲基]-4-氧

代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满基} (2-异烟酰肼基) 甲醛。

[0299] 下面将描述R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、n和X的其它值。应明白这些值可适用于本公开的任何式II的化合物。

[0300] X可以是S或SO。例如，X可以是S。在另一个实例中，X可以是SO。在又另一个实例中，X可以是SO<sub>2</sub>。

[0301] R<sub>1</sub>可以是C(0)OH或四唑基。例如，R<sub>1</sub>可以是C(0)OH。

[0302] R<sub>2</sub>可以是H。

[0303] R<sub>3</sub>可以选自由以下组成的组：

[0304] a) 1-萘基、2-萘基和1-萘氧基，其各自独立地取代有0、1、2或3个选自由甲基、氟、氯、氰基和甲氧基组成的组中的取代基，和

[0305] b) 苯基，所述苯基取代有0、1、2或3个独立地选自由甲基、氟、氯、氰基和三氟甲基组成的组中的取代基。

[0306] 此外，R<sub>3</sub>可以选自由以下组成的组：

[0307] 1-萘基、2-萘基、4-甲基-1-萘基、4-氟-1-萘基、4-溴-1-萘基、4-甲氧基-1-萘基、2-甲氧基-1-萘基、2-甲氧基-1-萘基、1-萘氧基、3-甲基苯基、2,3-二甲基苯基、2-氟-5-甲基苯基、2,3-二氯苯基、2-(3-甲基)苯基亚甲基、2,3-二甲苯基氨基、3-三氟甲基苯基和苯并噻吩-2-基。例如，R<sub>3</sub>可以是1-萘基。

[0308] R<sub>4</sub>可以是C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基。例如，R<sub>4</sub>可以是环丙基。

[0309] R<sub>5</sub>可以是H。

[0310] n可以是0或1。

[0311] 本文所述的组合包括选自以下的一种或多种的式II的化合物：

[0312] (3R)-7-环丙基-6-[ (1-萘基) 甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

[0313] (3R)-7-环丙基-4-氧代-6-{ (7-硫杂双环[4.3.0]壬-1,3,5,8-四烯-8-基) 甲基}-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

[0314] (3R)-7-环丙基-6-[ (4-氟-1-萘基) 甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

[0315] (3R)-7-环丙基-6-[ (4-甲基-1-萘基) 甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

[0316] (3S)-7-环丙基-6-[ (1-萘基) 甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

[0317] 5-环丙基-4-[ (1-萘基) 甲基]-2-氧代-8-(3-噻吩基)-7-硫杂-1-氮杂双环[4.3.0]壬-3,5,8-三烯-9-甲酸，

[0318] (3R)-7-环丙基-6-[ (1-萘氧基) 甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

[0319] (3R)-7-环丙基-6-[ (2-氟-5-甲基-苯基) 甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

[0320] (3R)-7-环丙基-4-氧代-6-[ (2,3-二甲苯基) 甲基]-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

[0321] (3R)-7-甲基-6-[ (1-萘基) 甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

[0322] (N-甲基甲氧基氨基) { (3R)-7-环丙基-6-[ (1-萘基) 甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满基} 甲醛，

[0323] (3R)-7-环丙基-6-[ (1-萘基) 甲基]-3-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)-1-硫杂-3a-氮

杂-4-茚酮，

[0324] 5-环丙基-4-[ (1-萘基) 甲基]-2-氧代-8-苯基-7-硫杂-1-氮杂双环[4.3.0]壬-3,5,8-三烯-9-甲酸，

[0325] 5-环丙基-4-[ (1-萘基) 甲基]-2-氧代-8-(间甲苯基)-7-硫杂-1-氮杂双环[4.3.0]壬-3,5,8-三烯-9-甲酸，

[0326] (3R)-7-环丙基-6-[ (2-萘基) 甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

[0327] (3R)-7-环丙基-3-[羟甲基]-6-[ (1-萘基) 甲基]-1-硫杂-3a-氮杂-4-茚酮，

[0328] (3R)-6-[ (1-萘基) 甲基]-4-氧代-7-(2-噻吩基)-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

[0329] 5-环丙基-4-[ (1-萘基) 甲基]-2-氧代-8-(1H-1,2,3-三唑-4-基)-7-硫杂-1-氮杂双环[4.3.0]壬-3,5,8-三烯-9-甲酸，

[0330] 8-苄基-5-环丙基-4-[ (1-萘基) 甲基]-2-氧代-7-硫杂-1-氮杂双环[4.3.0]壬-3,5,8-三烯-9-甲酸，

[0331] (3R)-7-环丙基-6-[ (2,3-二氯苯基) 甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

[0332] (3R)-7-环丙基-6-[ (1-萘基) 甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酰胺，

[0333] { (3R)-7-环丙基-6-[ (1-萘基) 甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满基} (苯磺酰基氨基) 甲醛，

[0334] (3R)-7-异丙基-6-[ (1-萘基) 甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

[0335] (3R)-7-环丙基-6-甲基-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

[0336] (3R)-6-[ (对氯苯基) 甲基]-7-环丙基-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

[0337] { (3R)-7-环丙基-6-[ (1-萘基) 甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满基} (甲基磺酰基氨基) 甲醛，

[0338] (3R)-7-环丙基-4-氧代-6-[ (间甲苯基) 甲基]-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

[0339] (3R)-7-异丙基-4-氧代-6-[2-(间甲苯基) 乙基]-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

[0340] 7-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)-6-[ (1-萘氧基) 甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

[0341] (3R)-6-[ (4-溴-1-萘基) 甲基]-7-环丙基-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

[0342] 7-环丙基-6-[ (1-萘基) 甲基]-1-硫杂-3a-氮杂-4-茚酮。

[0343] (3R)-7-环丙基-5-[羟甲基]-6-[ (1-萘基) 甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

[0344] (3S)-3-氨基-7-环丙基-6-[ (1-萘基) 甲基]-1-硫杂-3a-氮杂-4-茚酮，

[0345] (2R,3R)-7-环丙基-6-[ (1-萘基) 甲基]-4-氧代-2-苯基-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

[0346] (2S,3R)-7-环丙基-2-甲氧基-6-[ (1-萘基) 甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

[0347] 7-环丙基-4-氧代-6-{ [间(三氟甲基) 苯基] 甲基}-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

[0348] 7-环丙基-6-[ (1-萘基) 甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸2-{2-[1-(羟甲基) 丙基氨基] 乙基氨基} 丁基酯，

[0349] {7-环丙基-6-[ (1-萘基) 甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满基} (2-异烟酰肼

基)甲醛,

- [0350] 7-环丙基-6-[ (4-甲氧基-1-萘基) 甲基]-4-氧化-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸,
- [0351] (3R)-7-(二甲基氨基)-6-[ (1-萘基) 甲基]-4-氧化-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸,
- [0352] (3R)-5-溴-7-环丙基-6-[ (1-萘基) 甲基]-4-氧化-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸,
- [0353] 7-环丙基-6-[ (1-萘基) 甲基]-1,1-二氧化-4-氧化-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸,
- [0354] (3R)-7-环丙基-4-氧化-6-[ (2,3-二甲代苯氨基) 甲基]-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸,
- [0355] 7-环丙基-6-[ (1-萘基) 甲基]-1-氧化-4-氧化-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸,
- [0356] (3R)-7-乙氧基-6-[ (1-萘基) 甲基]-4-氧化-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸,
- [0357] (3R)-6-[ (1-萘基) 甲基]-4-氧化-7-(三氟甲基)-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸,
- [0358] (3R)-7-异丁氧基-6-[ (1-萘基) 甲基]-4-氧化-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸,
- [0359] (3R)-7-环丙基-6-[ (2-甲氧基-1-萘基) 甲基]-4-氧化-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸,
- [0360] (3R)-7-(环丙基甲氧基)-6-[ (1-萘基) 甲基]-4-氧化-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸,
- [0361] 7-环丙基-6-[ (2-甲基-1-氮杂-2-硼-1H-萘-5-基) 甲基]-4-氧化-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸,
- [0362] 7-环丙基-6-[ (2-甲基-1-氮杂-2-硼-1H-萘-5-基氧基) 甲基]-4-氧化-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸,
- [0363] 7-环丙基-6-[ (2-甲基-1-氮杂-2-硼-1H-萘-8-基) 甲基]-4-氧化-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸,
- [0364] 7-环丙基-6-[ (2-甲基-1-氮杂-2-硼-1H-萘-8-基氧基) 甲基]-4-氧化-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸,
- [0365] 7-(苯并[d]噁唑-2-基)-8-环丙基-5-氧化-3,5-二氢-2H-噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐,
- [0366] 8-环丙基-7-(3-(萘-1-基) 异噁唑-5-基)-5-氧化-3,5-二氢-2H-噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐,
- [0367] 8-环丙基-5-氧化-7-(3-(3-(三氟甲基) 苯基) 异噁唑-5-基)-3,5-二氢-2H-噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐,
- [0368] 8-环丙基-5-氧化-7-(3-(噻吩-2-基) 异噁唑-5-基)-3,5-二氢-2H-噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐,
- [0369] 8-环丙基-5-氧化-7-(3-苯基异噁唑-5-基)-3,5-二氢-2H-噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐,
- [0370] 6-溴-7-(萘-1-基甲基)-5-氧化-8-(3-苯基异噁唑-5-基)-3,5-二氢-2H-噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐,
- [0371] 7-(萘-1-基甲基)-5-氧化-8-(3-苯基-4,5-二氢异噁唑-5-基)-3,5-二氢-2H-噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐,

- [0372] 8-乙炔基-7-(萘-1-基甲基)-5-氧代-3,5-二氢-2H-噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐,
- [0373] 7-(萘-1-基甲基)-5-氧代-8-(3-苯基异噁唑-5-基)-3,5-二氢-2H-噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐,
- [0374] 8-(3-(萘-1-基)异噁唑-5-基)-7-(萘-1-基甲基)-5-氧代-3,5-二氢-2H-噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐,
- [0375] 8-环丙基-7-(萘-1-基甲基)-5-氧代-3,5-二氢-2H-噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐,
- [0376] 8-环丙基-5-氧代-7-(5-(3-(三氟甲基)苯基)异噁唑-3-基)-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸,
- [0377] 8-环丙基-7-(5-(萘-1-基)异噁唑-3-基)-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸,
- [0378] 8-环丙基-7-(3-(萘-2-基)异噁唑-5-基)-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸,
- [0379] 7-(3-(苯并[d][1,3]二噁茂-5-基)异噁唑-5-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐,
- [0380] 7-(3-(蒽-9-基)异噁唑-5-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐,
- [0381] 7-(3-(3,5-双(三氟甲基)苯基)异噁唑-5-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸,或
- [0382] 8-环丙基-7-(3-甲基异噁唑-5-基)-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸;
- [0383] 7-(3-(叔丁基氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸,
- [0384] 7-(3-(苄基氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸,
- [0385] 8-环丙基-7-(3-((萘-1-基甲基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸,
- [0386] 8-环丙基-5-氧代-7-(3-((3-(三氟甲基)苄基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸,
- [0387] 7-(3-(叔丁基氨基)-6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸,
- [0388] 7-(6-氯-3-((萘-1-基甲基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸,
- [0389] 7-(3-(苄基氨基)-6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸,
- [0390] 7-(6-氯-3-((3-(三氟甲基)苄基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸,
- [0391] 7-(3-(叔丁基氨基)-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧

代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

[0392] 8-环丙基-7-(3-((萘-1-基甲基)氨基)-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

[0393] 7-(3-(苄基氨基)-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

[0394] 8-环丙基-5-氧代-7-(7-(三氟甲基)-3-((3-(三氟甲基)苄基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

[0395] 7-(3-(叔丁基氨基)-7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

[0396] 8-环丙基-7-(7-甲氧基-3-((萘-1-基甲基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

[0397] 7-(3-(苄基氨基)-7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，或

[0398] 8-环丙基-7-(7-甲氧基-3-((3-(三氟甲基)苄基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

[0399] 或前述化合物中任一种的药学上可接受的盐。

[0400] 因此，本公开提供了本文所述的组合，其中，式II的化合物如实施例1-88中任一项所定义。

[0401] 在另一个实例中，本文所述的组合可包括选自以下的一种或多种的式II的化合物：

[0402] (3R)-7-环丙基-6-[(1-萘基)甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

[0403] (3R)-7-环丙基-4-氧代-6-{(7-硫杂双环[4.3.0]壬-1,3,5,8-四烯-8-基)甲基}-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

[0404] (3R)-7-环丙基-6-[(4-氟-1-萘基)甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

[0405] (3R)-7-环丙基-6-[(4-甲基-1-萘基)甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

[0406] (3S)-7-环丙基-6-[(1-萘基)甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

[0407] 5-环丙基-4-[(1-萘基)甲基]-2-氧代-8-(3-噻吩基)-7-硫杂-1-氮杂双环[4.3.0]壬-3,5,8-三烯-9-甲酸，

[0408] (3R)-7-环丙基-6-[(1-萘氧基)甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

[0409] (3R)-7-环丙基-6-[(2-氟-5-甲基-苯基)甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

[0410] (3R)-7-环丙基-4-氧代-6-[(2,3-二甲苯基)甲基]-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

[0411] (3R)-7-甲基-6-[(1-萘基)甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，

[0412] (N-甲基甲氧基氨基){(3R)-7-环丙基-6-[(1-萘基)甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满基}甲醛，

[0413] (3R)-7-环丙基-6-[(1-萘基)甲基]-3-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)-1-硫杂-3a-氮杂-4-茚酮，

- [0414] 5-环丙基-4-[ (1-萘基) 甲基]-2-氧代-8-苯基-7-硫杂-1-氮杂双环[4.3.0]壬-3,5,8-三烯-9-甲酸,
- [0415] 5-环丙基-4-[ (1-萘基) 甲基]-2-氧代-8-(间甲苯基)-7-硫杂-1-氮杂双环[4.3.0]壬-3,5,8-三烯-9-甲酸,
- [0416] (3R)-7-环丙基-6-[ (2-萘基) 甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸,
- [0417] (3R)-7-环丙基-3-(羟甲基)-6-[ (1-萘基) 甲基]-1-硫杂-3a-氮杂-4-茚酮,
- [0418] (3R)-6-[ (1-萘基) 甲基]-4-氧代-7-(2-噻吩基)-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸,
- [0419] 5-环丙基-4-[ (1-萘基) 甲基]-2-氧代-8-(1H-1,2,3-三唑-4-基)-7-硫杂-1-氮杂双环[4.3.0]壬-3,5,8-三烯-9-甲酸,
- [0420] 8-苄基-5-环丙基-4-[ (1-萘基) 甲基]-2-氧代-7-硫杂-1-氮杂双环[4.3.0]壬-3,5,8-三烯-9-甲酸,
- [0421] (3R)-7-环丙基-6-[ (2,3-二氯苯基) 甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸,
- [0422] (3R)-7-环丙基-6-[ (1-萘基) 甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酰胺,
- [0423] { (3R)-7-环丙基-6-[ (1-萘基) 甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满基} (苯磺酰基氨基) 甲醛,
- [0424] (3R)-7-异丙基-6-[ (1-萘基) 甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸,
- [0425] (3R)-7-环丙基-6-甲基-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸,
- [0426] (3R)-6-[ (对氯苯基) 甲基]-7-环丙基-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸,
- [0427] { (3R)-7-环丙基-6-[ (1-萘基) 甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满基} (甲基磺酰基氨基) 甲醛,
- [0428] (3R)-7-环丙基-4-氧代-6-[ (间甲苯基) 甲基]-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸,
- [0429] (3R)-7-异丙基-4-氧代-6-[2-(间甲苯基) 乙基]-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸,
- [0430] 7-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)-6-[ (1-萘氧基) 甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸,
- [0431] (3R)-6-[ (4-溴-1-萘基) 甲基]-7-环丙基-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸,
- [0432] 7-环丙基-6-[ (1-萘基) 甲基]-1-硫杂-3a-氮杂-4-茚酮,
- [0433] (3R)-7-环丙基-5-(羟甲基)-6-[ (1-萘基) 甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸,
- [0434] (3S)-3-氨基-7-环丙基-6-[ (1-萘基) 甲基]-1-硫杂-3a-氮杂-4-茚酮,
- [0435] (2R,3R)-7-环丙基-6-[ (1-萘基) 甲基]-4-氧代-2-苯基-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸,
- [0436] (2S,3R)-7-环丙基-2-甲氧基-6-[ (1-萘基) 甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸,
- [0437] 7-环丙基-4-氧代-6-{[间(三氟甲基) 苯基] 甲基}-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸,
- [0438] 7-环丙基-6-[ (1-萘基) 甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸2-{2-[1-(羟甲基) 丙基氨基] 乙基氨基} 丁基酯,
- [0439] {7-环丙基-6-[ (1-萘基) 甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满基} (2-异烟酰肼基) 甲醛,

- [0440] 7-环丙基-6-[ (4-甲氧基-1-萘基) 甲基]-4-氧化-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，  
 [0441] (3R)-7-(二甲基氨基)-6-[ (1-萘基) 甲基]-4-氧化-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，  
 [0442] (3R)-5-溴-7-环丙基-6-[ (1-萘基) 甲基]-4-氧化-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，  
 [0443] 7-环丙基-6-[ (1-萘基) 甲基]-1,1-二氧化-4-氧化-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，  
 [0444] (3R)-7-环丙基-4-氧化-6-[ (2,3-二甲代苯氨基) 甲基]-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，  
 [0445] 7-环丙基-6-[ (1-萘基) 甲基]-1-氧化-4-氧化-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，  
 [0446] (3R)-7-乙氧基-6-[ (1-萘基) 甲基]-4-氧化-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，  
 [0447] (3R)-6-[ (1-萘基) 甲基]-4-氧化-7-(三氟甲基)-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，  
 [0448] (3R)-7-异丁氧基-6-[ (1-萘基) 甲基]-4-氧化-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，  
 [0449] (3R)-7-环丙基-6-[ (2-甲氧基-1-萘基) 甲基]-4-氧化-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，  
 [0450] (3R)-7-(环丙基甲氧基)-6-[ (1-萘基) 甲基]-4-氧化-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，  
 [0451] 7-环丙基-6-[ (2-甲基-1-氮杂-2-硼-1H-萘-5-基) 甲基]-4-氧化-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，  
 [0452] 7-环丙基-6-[ (2-甲基-1-氮杂-2-硼-1H-萘-5-基氧基) 甲基]-4-氧化-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，  
 [0453] 7-环丙基-6-[ (2-甲基-1-氮杂-2-硼-1H-萘-8-基) 甲基]-4-氧化-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，  
 [0454] 7-环丙基-6-[ (2-甲基-1-氮杂-2-硼-1H-萘-8-基氧基) 甲基]-4-氧化-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸，  
 [0455] 或任意前述化合物的药学上可接受的盐，  
 [0456] 或前述化合物中任一种的药学上可接受的盐。  
 [0457] 因此,本公开提供了本文所述的组合,其中,式II的化合物如实施例1-54中任一项所定义。  
 [0458] 在另一个实例中,本文所述的组合可包括选自以下的一种或多种的式II的化合物:  
 [0459] 7-(苯并[d]噁唑-2-基)-8-环丙基-5-氧化-3,5-二氢-2H-噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐，  
 [0460] 8-环丙基-7-(3-(萘-1-基)异噁唑-5-基)-5-氧化-3,5-二氢-2H-噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐，  
 [0461] 8-环丙基-5-氧化-7-(3-(三氟甲基)苯基)异噁唑-5-基)-3,5-二氢-2H-噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐，  
 [0462] 8-环丙基-5-氧化-7-(3-(噻吩-2-基)异噁唑-5-基)-3,5-二氢-2H-噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐，  
 [0463] 8-环丙基-5-氧化-7-(3-苯基异噁唑-5-基)-3,5-二氢-2H-噻唑并[3,2-a]吡啶-

3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐，

[0464] 6-溴-7-(萘-1-基甲基)-5-氧代-8-(3-苯基异噁唑-5-基)-3,5-二氢-2H-噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐，

[0465] 7-(萘-1-基甲基)-5-氧代-8-(3-苯基-4,5-二氢异噁唑-5-基)-3,5-二氢-2H-噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐，

[0466] 8-乙炔基-7-(萘-1-基甲基)-5-氧代-3,5-二氢-2H-噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐，

[0467] 7-(萘-1-基甲基)-5-氧代-8-(3-苯基异噁唑-5-基)-3,5-二氢-2H-噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐，

[0468] 8-(3-(萘-1-基)异噁唑-5-基)-7-(萘-1-基甲基)-5-氧代-3,5-二氢-2H-噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐，

[0469] 8-环丙基-7-(萘-1-基甲基)-5-氧代-3,5-二氢-2H-噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐，

[0470] 8-环丙基-5-氧代-7-(5-(3-(三氟甲基)苯基)异噁唑-3-基)-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

[0471] 8-环丙基-7-(5-(萘-1-基)异噁唑-3-基)-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

[0472] 8-环丙基-7-(3-(萘-2-基)异噁唑-5-基)-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

[0473] 7-(3-(苯并[d][1,3]二噁茂-5-基)异噁唑-5-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐，

[0474] 7-(3-(蒽-9-基)异噁唑-5-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐，

[0475] 7-(3-(3,5-双(三氟甲基)苯基)异噁唑-5-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

[0476] 8-环丙基-7-(3-甲基异噁唑-5-基)-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

[0477] 7-(3-(叔丁基氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

[0478] 7-(3-(苄基氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

[0479] 8-环丙基-7-(3-((萘-1-基甲基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

[0480] 8-环丙基-5-氧代-7-(3-((3-(三氟甲基)苄基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

[0481] 7-(3-(叔丁基氨基)-6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

[0482] 7-(6-氯-3-((萘-1-基甲基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

[0483] 7-(3-(苄基氨基)-6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸,

[0484] 7-(6-氯-3-((3-(三氟甲基)苄基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸,

[0485] 7-(3-(叔丁基氨基)-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸,

[0486] 8-环丙基-7-(3-((萘-1-基甲基)氨基)-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸,

[0487] 7-(3-(苄基氨基)-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸,

[0488] 8-环丙基-5-氧代-7-(7-(三氟甲基)-3-((3-(三氟甲基)苄基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸,

[0489] 7-(3-(叔丁基氨基)-7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸,

[0490] 8-环丙基-7-(7-甲氧基-3-((萘-1-基甲基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸,

[0491] 7-(3-(苄基氨基)-7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸,

[0492] 8-环丙基-7-(7-甲氧基-3-((3-(三氟甲基)苄基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸,

[0493] 或者前述化合物中任一种的药学上可接受的盐。

[0494] 因此,本公开提供了本文所述的组合,其中,式II的化合物如实施例56-88中任一项所定义。

[0495] 在另一个实例中,本文所述的组合可包括选自以下的一种或多种的式II的化合物:

[0496] (3R)-7-环丙基-6-[ (1-萘基)甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸,

[0497] 7-环丙基-4-氧代-6- {[间(三氟甲基)苯基]甲基}-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸,

[0498] (3R)-7-环丙基-4-氧代-6- {(7-硫杂双环[4.3.0]壬-1,3,5,8-四烯-8-基)甲基}-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸,

[0499] 或者前述化合物中任一种的药学上可接受的盐。

[0500] 在本文中,当将化合物在包括以下步骤的测试中进行分析时,该化合物被视为抗结核药物,其抑制结核分枝杆菌中的bc1复合物的细胞色素b亚基,所述细胞色素b亚基由qcrB基因编码(qcrB抑制剂):

[0501] (a) 使用分枝杆菌载体在结核分枝杆菌菌株中过表达QcrB,从而表达高约5倍水平的QcrB

[0502] (b) 用空分枝杆菌载体转化另一个结核分枝杆菌菌株

[0503] (c) 制备包含野生型结核分枝杆菌的对照培养物

[0504] (d) 以剂量反应形式,在含有不同浓度的所述抗结核药物的琼脂上,对接种了 $10^4$ 、 $10^3$ 、 $10^2$ 和 $10^1$ 个细菌(如分枝杆菌)的固体培养基上的所述抗结核药物的MIC进行评估,其中

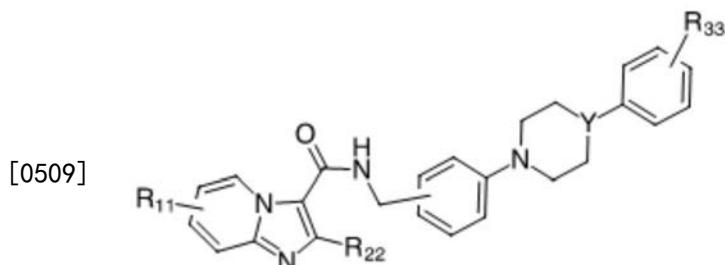
MIC被定义为导致完全抑制细菌生长的化合物的最低浓度，并且

[0505] 其中，在没有QcrB过表达的情况下(b)的最低抑菌浓度(MIC)与对照(c)相比没有变化，并且

[0506] 其中，在过表达的QcrB存在下(a)的MIC增加至5、7、10或更多倍。

[0507] 本文使用术语“分析”来描述所需qcrB抑制剂的评估。因此，在本文中，用于分析qcrB的方法使技术人员能够选择具有所需抑制作用的化合物来根据本公开进行组合。

[0508] 在另一个实例中，抑制结核分枝杆菌中的bc1复合物的细胞色素b亚基(所述细胞色素b亚基由qcrB基因编码)的抗结核药物可以是式I的化合物或其药学上可接受的盐：



式 I

[0510] 其中：

[0511] R<sub>11</sub>选自由F、Cl、Br、I、甲基、甲氧基、CN、CF<sub>3</sub>和OCF<sub>3</sub>组成的组，

[0512] R<sub>22</sub>是C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>烷基，

[0513] Y是CH或N，

[0514] R<sub>33</sub>选自由以下组成的组：

[0515] a) F、Cl、Br、I、甲基、甲氧基、CN、CF<sub>3</sub>和OCF<sub>3</sub>，

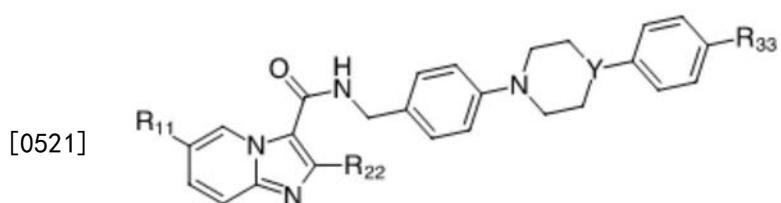
[0516] b) C(O)OMe，

[0517] c) C(O)OH，和

[0518] d) CH<sub>2</sub>OH。

[0519] 出乎意料地发现了，如本文的实施例部分和/或附图所示，本文所述的抗结核药物与本文所述的式II的化合物的组合对结核病的治疗具有有益效果。

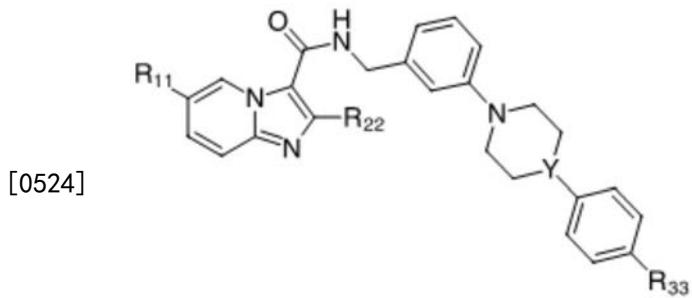
[0520] 式I的化合物可以是式Ia的化合物或其药学上可接受的盐：



式 Ia

[0522] 其中，R<sub>11</sub>、R<sub>22</sub>、Y和R<sub>33</sub>如本文所述。

[0523] 作为另一选择，式I的化合物可以是式Ib的化合物或其药学上可接受的盐：



式 Ib

[0525] 其中,R<sub>11</sub>、R<sub>22</sub>、Y和R<sub>33</sub>如本文所述。

[0526] 式Ia的化合物对于R<sub>11</sub>、R<sub>22</sub>、Y和R<sub>33</sub>可具有以下的值:

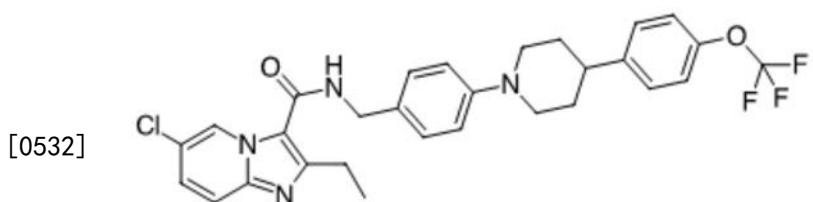
[0527] R<sub>11</sub>是C1,

[0528] R<sub>22</sub>是乙基,

[0529] Y是N,并且

[0530] R<sub>33</sub>是OCF<sub>3</sub>;

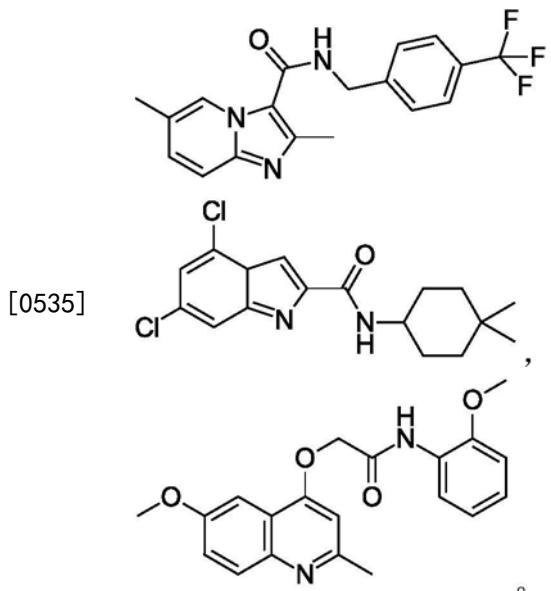
[0531] 从而提供化合物Q203:



Q203

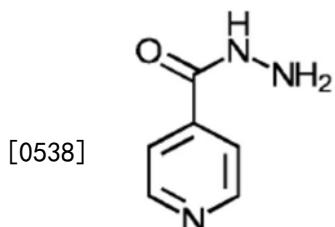
[0533] Q203也可以称为式Ia'的化合物。Q203的IUPAC名称为6-氯-2-乙基-N-[ (4-{4-[三氟甲氧基]苯基}哌啶-1-基) 甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺。Q203可作为药学上可接受的盐提供。例如,提供了Q203的二甲苯磺酸盐。

[0534] 抑制结核分枝杆菌中的bc1复合物的细胞色素b亚基(所述细胞色素b亚基由qcrB基因编码)的抗结核药物的其它实例包括下述化合物中的一种或多种,或其衍生物,或其片段,和/或其药学上可接受的盐:



[0536] 此外,应明白可使用另一种抗结核药物代替式IV的异烟酰肼部分。

[0537] 在本文中,异烟酰肼具有下面示出的化学结构。异烟肼也称为异烟肼 (INH)。在本文中,术语异烟酰肼、异烟肼和INH可互换使用。



异烟酰肼

[0539] 在本文中,应明白药物利福平 (RIF)、吡嗪酰胺 (PZA) 和/或乙胺丁醇 (EMB) 具有图1所示的化学结构。此外,应明白贝达喹啉、乙硫异烟胺、德拉马尼和pretomanid具有图2所示的化学结构。

[0540] 出乎意料地,本公开的发明人发现本文所述的式II的化合物可用于治疗和/或预防结核。

[0541] 本文所述的式II的化合物可单独使用,或与抑制结核分枝杆菌中的bc1复合物的细胞色素b亚基(由qcrB基因编码)的抗结核药物组合使用。

[0542] 在一个实例中,提供本文所述的组合,其中抗结核药物是Q203。

[0543] 本公开还提供了一种组合,其包含:

[0544] (i) 包括本文所述的抗结核药物(例如Q203、异烟酰肼或贝达喹啉)或其药学上可接受的盐或者由此组成的组合物,和

[0545] (ii) 包括本文所述的式II的化合物或其药学上可接受的盐或者由此组成的组合物。

[0546] 此外,本文所述的组合可作为多个部分的试剂盒提供。因此,提供了多个部分的试剂盒,其包括:

[0547] (i) 包括抗结核药物(例如Q203、异烟酰肼或贝达喹啉)或其药学上可接受的盐或者由此组成的组合物,和

[0548] (ii) 包括本文所述的式II的化合物或其药学上可接受的盐或者由此组成的组合物。

[0549] 本文所述的组合可作为单一组合物提供,其包括:

[0550] (i) 本文所述的抗结核药物(例如Q203、异烟酰肼或贝达喹啉)或其药学上可接受的盐,和

[0551] (ii) 本文所述的式II的化合物或其药学上可接受的盐。

[0552] 例如,所述单一组合物可以作为片剂、锭剂或糖浆提供。

[0553] 本文所述的组合(例如单一组合物或多个部分的试剂盒)还可包括使用说明书。例如,使用说明书可以是单独、相继或同时使用下述组合物的说明书:(i)包括抗结核药物(例如Q203、异烟酰肼或贝达喹啉)或其药学上可接受的盐或者由此组成的组合物,和(ii)包括本文所述的式II的化合物或其药学上可接受的盐或者由此组成的组合物。

[0554] 本文所述的抗结核药物可选自下述中的一种或多种:Q203、异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇、pretomanid、德拉马尼、贝达喹啉、链霉素、左氧氟沙星、莫西沙星和氧氟沙星、环丝氨酸、特立齐酮、硫代酰胺、丙硫异烟胺、氯苯吩嗪和4-氨基水杨酸。例如,本文所述的抗结核药物可选自下述中的一种或多种:6-氯-2-乙基-N-[ (4-{4-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-1-基}苯基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺、异烟酰肼、贝达喹啉、乙硫异烟胺、pretomanid、4-氨基水杨酸。在一个实例中,抗结核药物可以是6-氯-2-乙基-N-[ (4-{4-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-1-基}苯基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺、异烟酰肼和/或贝达喹啉,其可选地与乙胺丁醇、吡嗪酰胺、利福平中的一种或多种组合。在另一实例中,抗结核药物可以如本文别处所述。本公开的组合还可包括选自由利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇和4-氨基水杨酸组成的组中的药物。特别是,本公开的组合还可包括选自由利福平、吡嗪酰胺和乙胺丁醇组成的组中的药物。

[0555] 在一个实例中,本文所述的抗结核药物可包括Q203、异烟酰肼、利福平、吡嗪酰胺和乙胺丁醇,或者由此组成。

[0556] 还提供了本文所述的组合或本文所述的式II的化合物,其用途是作为药物。

[0557] 此外,提供了本文所述的组合或本文所述的式II的化合物,其用途是治疗和/或预防本文所述的结核。

[0558] 还提供了本文所述的组合或本文所述的式II的化合物在制造用于治疗和/或预防本文所述的结核的药物中的应用。

[0559] 还提供了治疗和/或预防结核的方法,其包括将有效量的本文所述的组合或本文所述的式II的化合物施用至对其有需要的哺乳动物,例如人或动物。在本文中,哺乳动物可以是人和/或动物。

[0560] 本文件中所述的结核可涉及结核分枝杆菌(Mtb)。另外或作为另一选择,结核可涉及一种或多种导致结核的细菌,所述细菌选自由牛分枝杆菌、非洲分枝杆菌、坎纳分枝杆菌和/或田鼠分枝杆菌组成的组。结核可以是活动性、潜伏性、药物敏感性和/或耐药性结核。此外,结核可以是选自由肺结核、粟粒性结核、喉结核、肺外结核、结核性腹膜炎、结核性心包炎、骨结核、肾结核、肾上腺结核和结核性脑膜炎组成的组中的一种或多种。

[0561] 本文所述的治疗,例如使用本公开的组合的治疗,可以是涉及结核根除或基本上结核根除的治愈性治疗。在本文中,术语根除意为完全去除结核细菌或临床治愈,其中细菌

不再可检测并且患者不再有症状。这些根除或临床治愈的措施可以通过痰取样以及痰涂片和培养来确定。

[0562] 本文所述的预防,例如使用本文所述的式II的化合物的预防,可涉及防止结核细菌繁殖和/或生长。据信,通过抑制脂质合成(特别是,但不限于,响应于环境变化)和改变细菌的氧化还原状态来进行预防。

[0563] 如本文所用,耐药性结核旨在表示在治疗结核时降低药物(例如抗生素)的有效性。于是结核细菌将不再受到药物的影响和/或被杀灭,或者受到影响的程度非常有限。耐药性结核可以是以下中的一种或多种:耐异烟肼结核、耐多药结核、广泛耐药性结核、完全耐药性结核。耐异烟肼结核涉及对用异烟肼治疗具有抗性的结核细菌。耐多药结核涉及对用至少两种一线抗结核药物(例如异烟肼和利福平)治疗具有抗性的结核细菌。广泛耐药性结核涉及对至少利福平和异烟肼、对喹诺酮广谱抗生素中的任意成员和/或二线抗结核药物(例如卡那霉素、卷曲霉素、阿米卡星)具有抗性的结核细菌。

[0564] 尽管不希望受任何具体理论的束缚,但据信本公开的式II的化合物通过抑制脂质合成(特别是,但不限于,响应环境变化)和改变细菌的氧化还原状态来影响结核细菌。这些直接作用导致抑制细菌耐受抗结核药物(例如抑制结核分枝杆菌中的bc1复合物的细胞色素b亚基(由qcrB基因编码)的抗结核药物)、耐受低pH、耐受活性氮和氧物质以及形成生物膜的能力。式II的化合物还抑制某些标准培养基条件下的生长,抑制由于katG突变引起的耐INH突变体的选择,因此降低和/或抑制INH抵抗的比率。此外,本公开的式II的化合物似乎使耐药性结核细菌对用本文所述的抗结核药物(如INH)治疗敏感。

[0565] 因此,提供了本文所述的式II的化合物,其用途是作为结核细菌耐受性抑制剂。还提供了式II的化合物在制造用于结核细菌耐受性抑制的药物中的应用。还提供了用于结核细菌耐受性抑制的方法,其包括对哺乳动物(例如人或动物)施用有效量的本文所述的式II的化合物。还提供了本文所述的式II的化合物作为结核细菌耐受性抑制剂的应用。所述结核可以是如本文所述的。

[0566] 因此,提供了本文所述的式II的化合物,其用于使结核细菌对用抑制结核分枝杆菌中的bc1复合物的细胞色素b亚基(由qcrB基因编码)的抗结核药物治疗敏感。还提供了本文所述的式II的化合物在制造用于使结核细菌对用抑制结核分枝杆菌中的bc1复合物的细胞色素b亚基(由qcrB基因编码)的抗结核药物治疗敏感的药物中的应用。还提供了使结核细菌对用抑制结核分枝杆菌中的bc1复合物的细胞色素b亚基(由qcrB基因编码)的抗结核药物治疗敏感的方法,其包括对哺乳动物(例如人或动物)施用有效量的本文所述的式II的化合物。还提供了本文所述的式II的化合物用于使结核细菌对用抑制结核分枝杆菌中的bc1复合物的细胞色素b亚基(由qcrB基因编码)的抗结核药物治疗敏感的应用。所述结核和/或所述抗结核药物可以是如本文所述的。

[0567] 因此,提供了本文所述的式II的化合物,其用于提高抑制结核分枝杆菌中的bc1复合物的细胞色素b亚基(由qcrB基因编码)的抗结核药物的功效。还提供了本文所述的式II的化合物在制造用于提高抑制结核分枝杆菌中的bc1复合物的细胞色素b亚基(由qcrB基因编码)的抗结核药物的功效的药物中的应用。还提供了使结核细菌对用抑制结核分枝杆菌中的bc1复合物的细胞色素b亚基(由qcrB基因编码)的抗结核药物治疗敏感的方法,其包括对哺乳动物(例如人或动物)施用有效量的本文所述的式II的化合物从而提高抑制结核分

枝杆菌中的bc1复合物的细胞色素b亚基(由qcrB基因编码)的抗结核药物的功效。还提供了本文所述的式II的化合物用于提高抑制结核分枝杆菌中的bc1复合物的细胞色素b亚基(由qcrB基因编码)的抗结核药物的功效的应用。所述结核和/或所述抑制结核分枝杆菌中的bc1复合物的细胞色素b亚基(由qcrB基因编码)的抗结核药物可以是如本文所述的。

[0568] 在本文所述的式II的化合物以约25微摩尔至约100微摩尔(例如约25微摩尔、50微摩尔或100微摩尔)的摩尔浓度使用时,如果生物膜抑制在至少25% (例如50%、75%或100%) 的程度上影响了生物膜的形成,则认为所述化合物具有生物膜抑制活性。另外或作为另一选择,如果式II的化合物显示出如本文表2中所示的完全生物膜抑制,则认为它们具有生物膜抑制活性。

[0569] 本公开还提供了式II的化合物,其是以下的一种或多种:

[0570] 7-(苯并[d]噁唑-2-基)-8-环丙基-5-氧代-3,5-二氢-2H-噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐,

[0571] 8-环丙基-7-(3-(萘-1-基)异噁唑-5-基)-5-氧代-3,5-二氢-2H-噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐,

[0572] 8-环丙基-5-氧代-7-(3-(三氟甲基)苯基)异噁唑-5-基)-3,5-二氢-2H-噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐,

[0573] 8-环丙基-5-氧代-7-(3-(噻吩-2-基)异噁唑-5-基)-3,5-二氢-2H-噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐,

[0574] 8-环丙基-5-氧代-7-(3-苯基异噁唑-5-基)-3,5-二氢-2H-噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐,

[0575] 6-溴-7-(萘-1-基甲基)-5-氧代-8-(3-苯基异噁唑-5-基)-3,5-二氢-2H-噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐,

[0576] 7-(萘-1-基甲基)-5-氧代-8-(3-苯基-4,5-二氢异噁唑-5-基)-3,5-二氢-2H-噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐,

[0577] 8-乙炔基-7-(萘-1-基甲基)-5-氧代-3,5-二氢-2H-噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐,

[0578] 7-(萘-1-基甲基)-5-氧代-8-(3-苯基异噁唑-5-基)-3,5-二氢-2H-噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐,

[0579] 8-(3-(萘-1-基)异噁唑-5-基)-7-(萘-1-基甲基)-5-氧代-3,5-二氢-2H-噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐,

[0580] 8-环丙基-7-(萘-1-基甲基)-5-氧代-3,5-二氢-2H-噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐,

[0581] 8-环丙基-5-氧代-7-(5-(3-(三氟甲基)苯基)异噁唑-3-基)-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸,

[0582] 8-环丙基-7-(5-(萘-1-基)异噁唑-3-基)-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸,

[0583] 8-环丙基-7-(3-(萘-2-基)异噁唑-5-基)-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸,

[0584] 7-(3-(苯并[d][1,3]二噁茂-5-基)异噁唑-5-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻

唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐，

[0585] 7-(3-(蒽-9-基)异噁唑-5-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸1H-咪唑-1-鎓盐，

[0586] 7-(3-(3,5-双(三氟甲基)苯基)异噁唑-5-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

[0587] 8-环丙基-7-(3-甲基异噁唑-5-基)-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸,7-(3-(叔丁基氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

[0588] 7-(3-(苄基氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

[0589] 8-环丙基-7-(3-((萘-1-基甲基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

[0590] 8-环丙基-5-氧代-7-(3-((3-(三氟甲基)苄基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

[0591] 7-(3-(叔丁基氨基)-6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

[0592] 7-(6-氯-3-((萘-1-基甲基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

[0593] 7-(3-(苄基氨基)-6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

[0594] 7-(6-氯-3-((3-(三氟甲基)苄基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

[0595] 7-(3-(叔丁基氨基)-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

[0596] 8-环丙基-7-(3-((萘-1-基甲基)氨基)-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

[0597] 7-(3-(苄基氨基)-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

[0598] 8-环丙基-5-氧代-7-(7-(三氟甲基)-3-((3-(三氟甲基)苄基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

[0599] 7-(3-(叔丁基氨基)-7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

[0600] 8-环丙基-7-(7-甲氧基-3-((萘-1-基甲基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

[0601] 7-(3-(苄基氨基)-7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

[0602] 8-环丙基-7-(7-甲氧基-3-((3-(三氟甲基)苄基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸，

[0603] 或者前述化合物中任一种的药学上可接受的盐。

[0604] 因此,本公开提供了如实施例55-88中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0605] 盐

[0606] 本公开的化合物可提供为药学上可接受的盐。本公开的化合物的合适的药学上可接受的盐可以是例如:具有足够酸性的本公开的化合物的碱加成盐,例如金属盐(例如锂、钠、钾、钙、镁、锌或铝盐)、铵盐、与产生生理学上可接受的阳离子的有机碱(包括季铵氢氧化物,例如甲胺、乙胺、二乙胺、三甲胺、叔丁胺、三乙胺、二苄胺、N,N-二苄基乙胺、环己基乙胺、三(2-羟乙基)胺、羟乙基二乙胺、(1R,2S)-2-羟基茚-1-胺、吗啉、N-甲基哌啶、N-乙基哌啶、咪唑、哌嗪、甲基哌嗪、金刚烷基胺、胆碱氢氧化物、四丁基氢氧化铵、三-(羟甲基)甲胺氢氧化物、L-精氨酸、N-甲基-D-葡萄糖胺、赖氨酸或精氨酸)的盐。在一个实例中,提供了本公开的化合物的咪唑盐。

[0607] 溶剂化物或水合物

[0608] 本公开的某些化合物可以作为溶剂化物或水合物存在。应理解本公开涵盖所有这些溶剂化物或水合物。

[0609] 本公开的化合物还可以在构成这种化合物的一个或多个原子上含有非天然比例的原子同位素。例如,同位素可以是氘。在其它实例中,化合物可以用放射性同位素放射性标记,例如氚(<sup>3</sup>H)、碘-125(<sup>125</sup>I)或碳-14(<sup>14</sup>C)。本公开的化合物的所有同位素变体,无论是放射性的还是非放射性的,都包括在本公开的范围内。

[0610] 共晶

[0611] 在盐中,质子转移可以在活性药物成分和盐的抗衡离子之间发生。然而,在某些情况下,没有或仅有部分质子转移,因此固体不是真正的盐。据认为,质子转移实际上是连续的,并且可以随温度而变化,因此将盐更好地描述为“共晶”的观点可能是主观的。如本文所用的术语“共晶”是指多成分体系,其中存在主体分子(活性药物成分)和客体(或共形成物)分子。客体或共形成物分子被定义为在室温作为固体存在,以便将共晶与溶剂化物区分开。然而,共晶本身可以形成溶剂化物。在共晶中,通常通过非离子力(例如氢键)的相互作用占优势。

[0612] 多晶型物

[0613] 本公开的化合物可以从完全非晶到完全结晶的连续固态存在。因此,应理解所有多晶型物(例如不同多晶型物的混合物)都包括在要求保护的化合物的范围内。

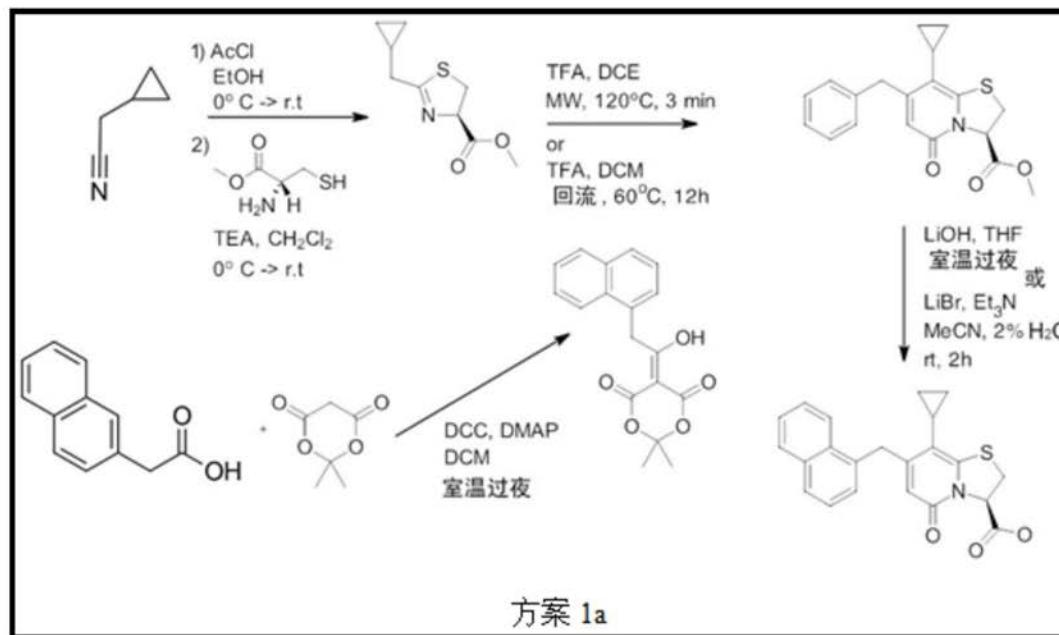
[0614] 前药

[0615] 此外,本公开的化合物可以以前药的形式施用。前药是本身可能具有很少或没有药理活性的化合物,但当将这种化合物施用到患者身体内或身体上时,将其转化为式II的化合物。

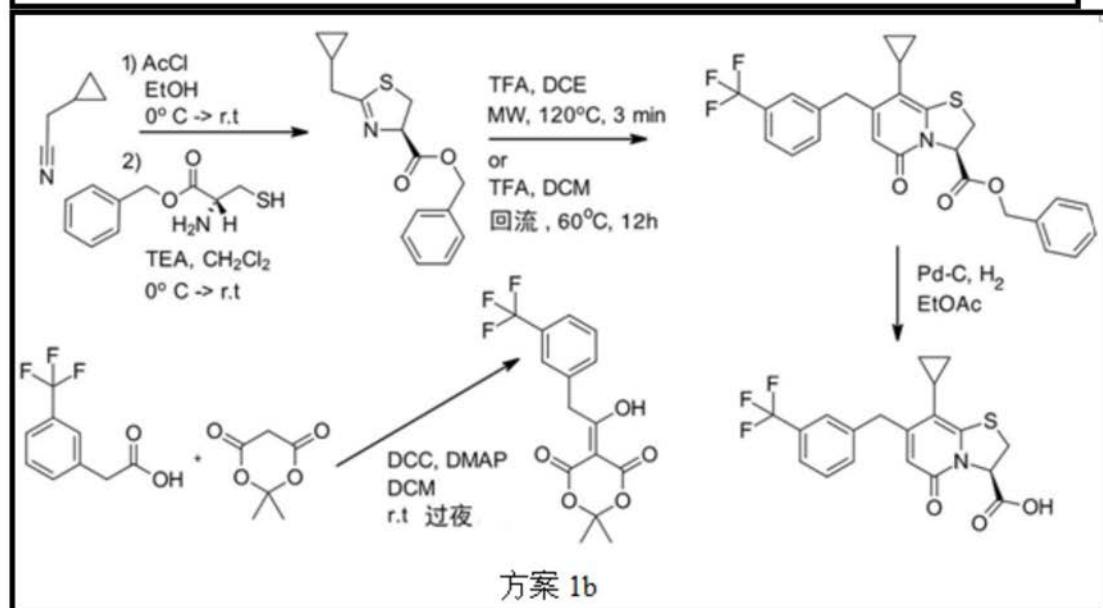
[0616] 制备方法

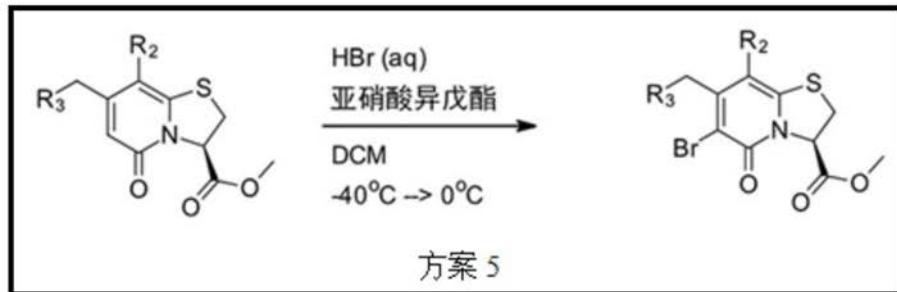
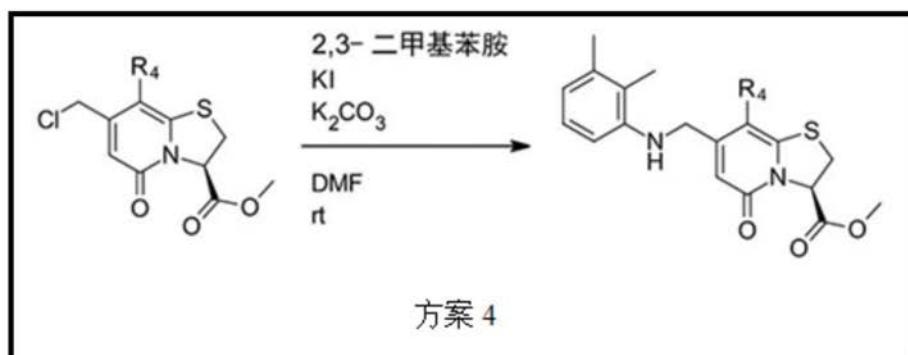
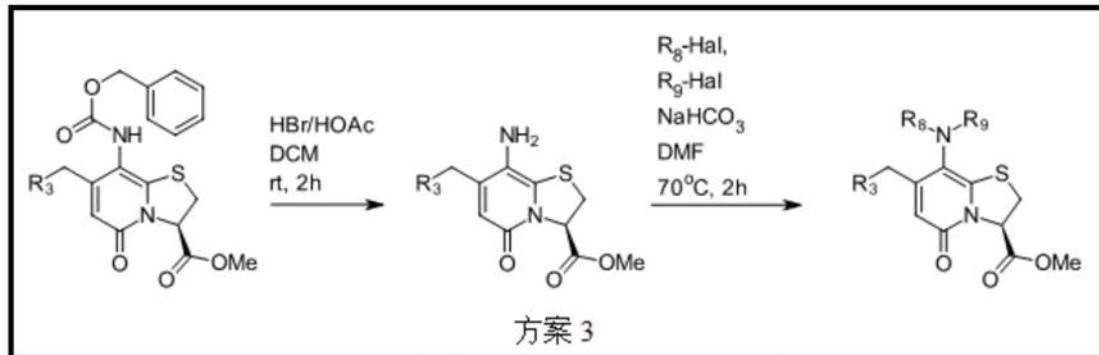
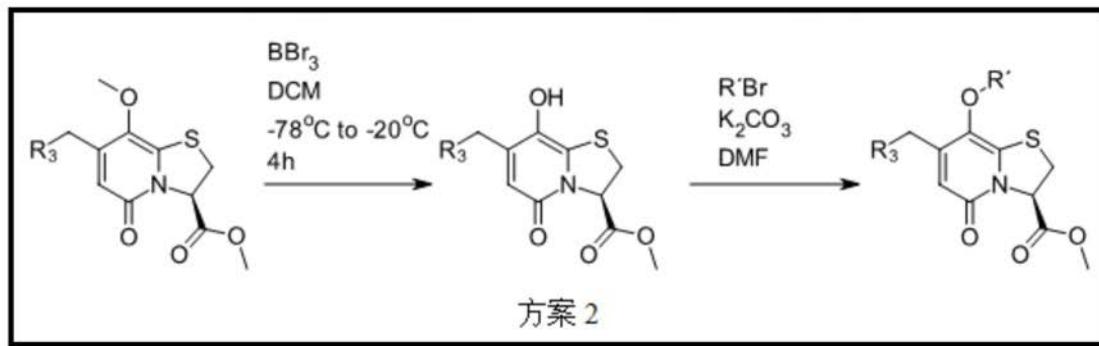
[0617] 可以如W02011/113606、W02015/014993或European Journal of Medicinal Chemistry 125 (2017) 807-815 (Sunde Kang等) 中所述制备式II的化合物。可以如W02014/185833中所述制备本公开的式II的化合物。所述化合物也可以如对于结构上相关的化合物所述制备。反应可以按照标准程序或如本文的实验部分所述进行。式II的化合物的硫化物可以借助间氯过氧苯甲酸(mCPBA) 分别氧化成亚砜和砜。作为补充或作为另一选择,可以如

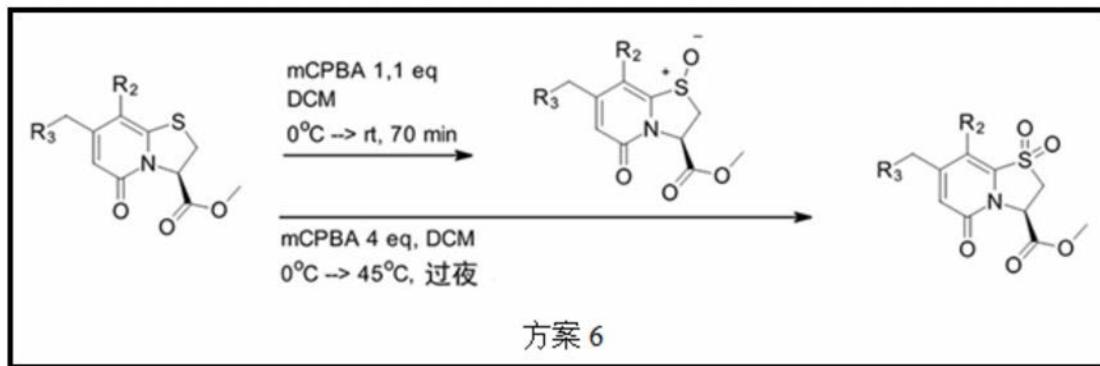
以下方案1至10中所示制备化合物。



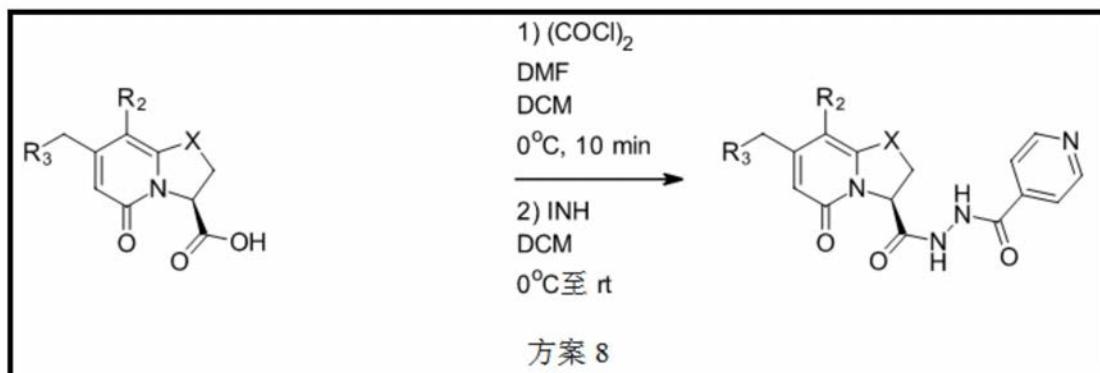
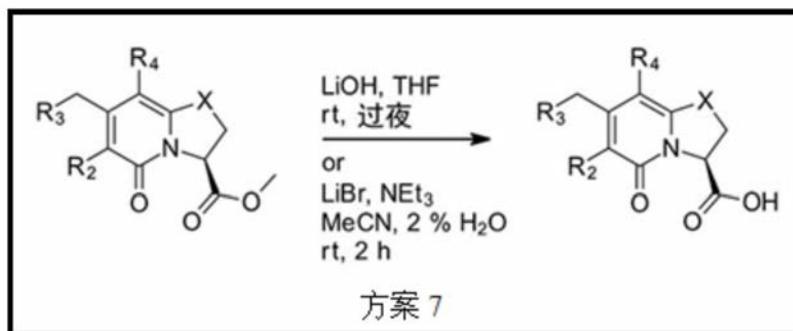
[0618]

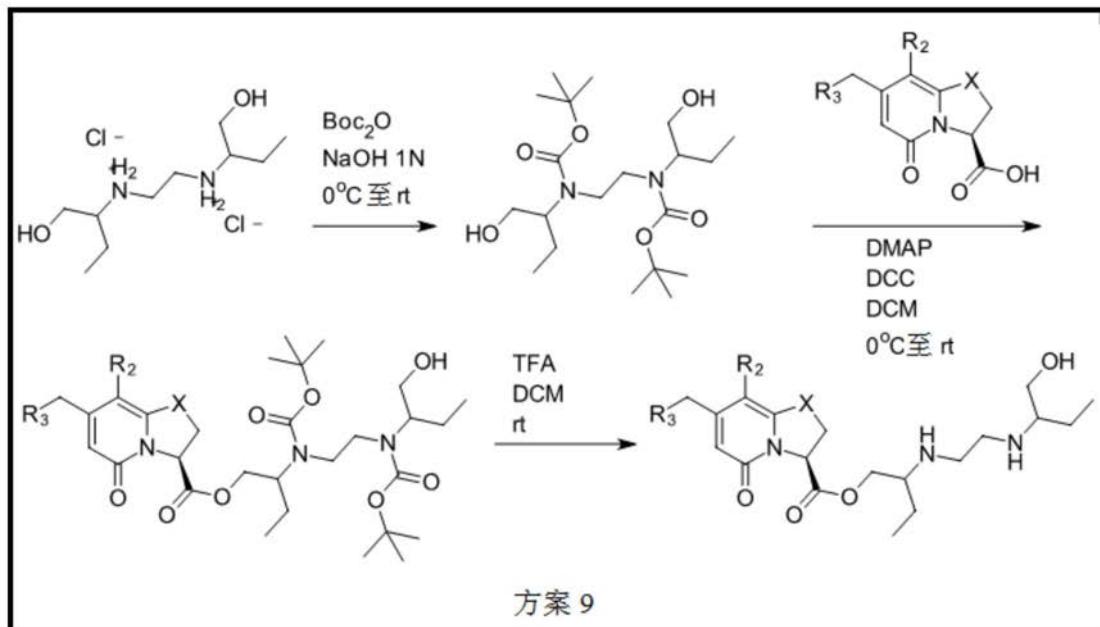




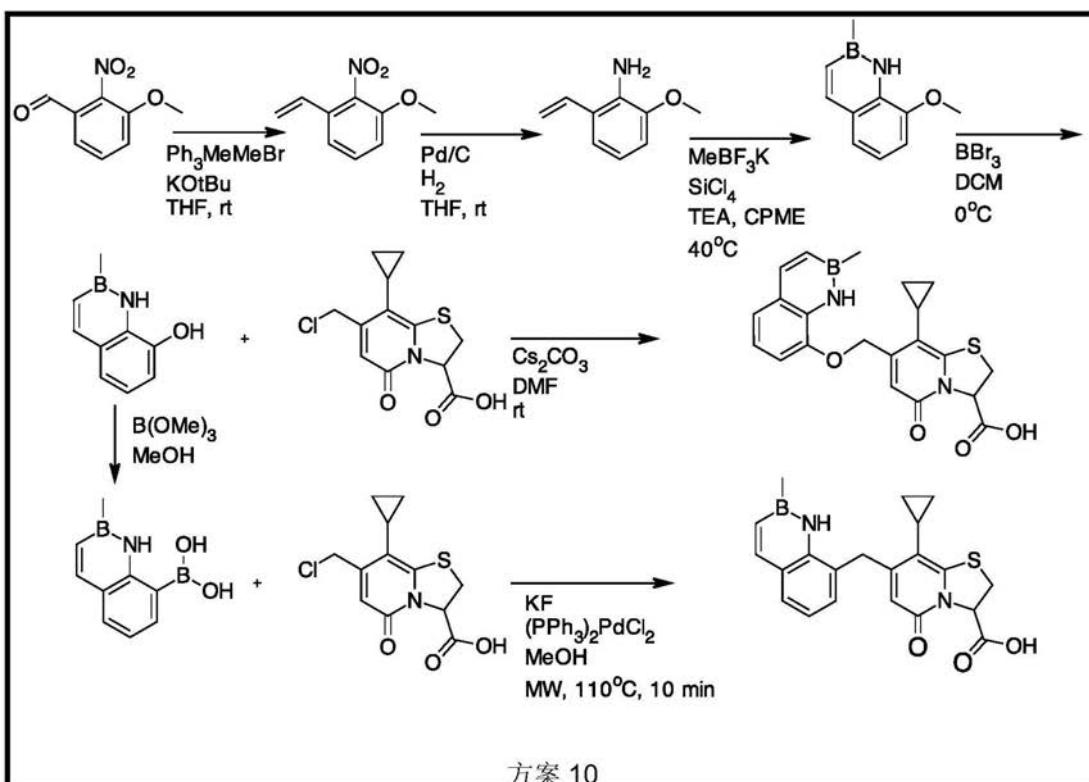


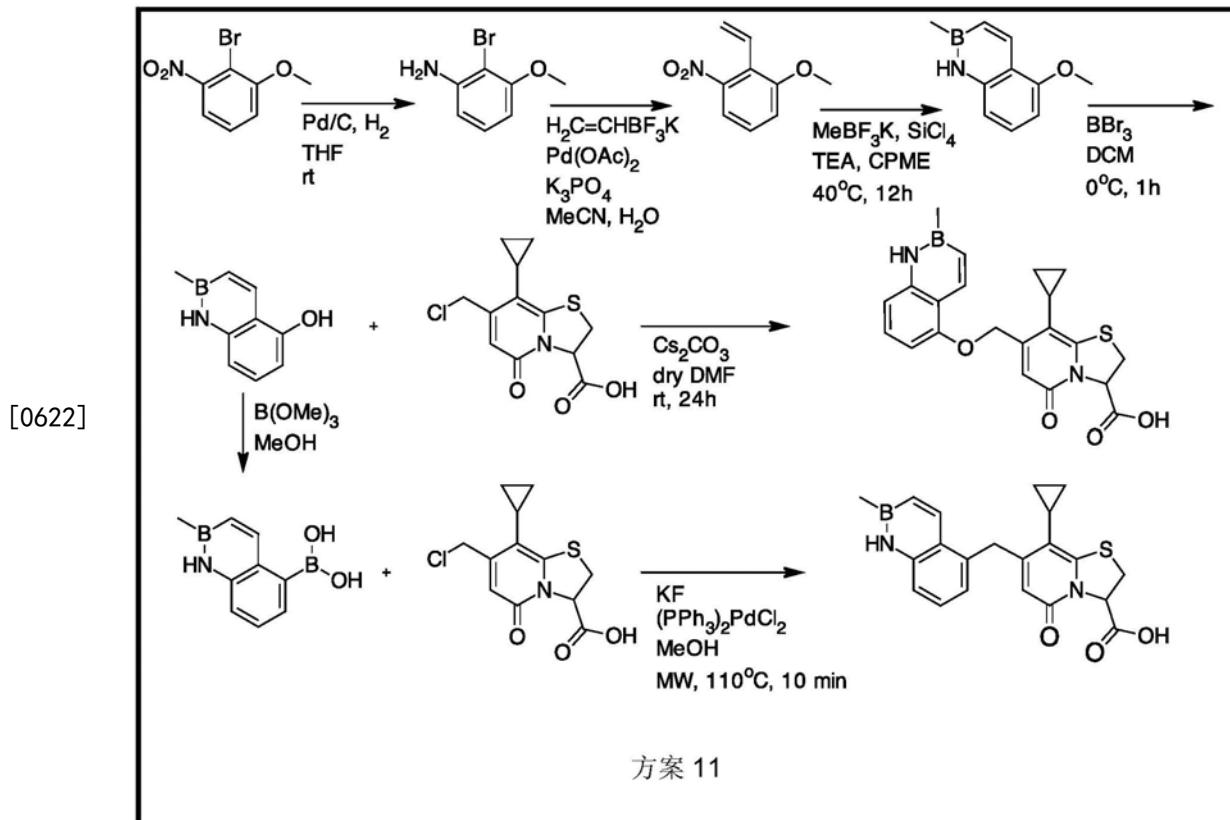
[0620]





[0621]





[0623] 中间体

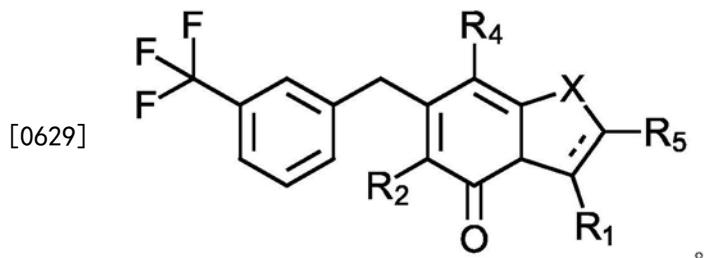
[0624] 本公开提供了可用作合成本文所述的式II的化合物的中间体的化合物。例如，所述中间体可以是以下化合物中的一种或多种：

[0625] (4R)-2-(环丙基甲基)  $\Delta^2$ -1,3-噻唑啉-4-甲酸苄酯，

[0626] 5-{1-羟基-2-[间(三氟甲基)苯基]亚乙基}-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环己烷-4,6-二酮，

[0627] (3R)-7-环丙基-4-氧化-6-[[间(三氟甲基)苯基]甲基]-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸苄酯，

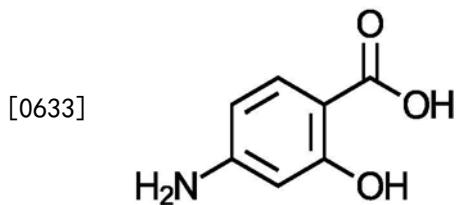
[0628] (3R)-7-环丙基-4-氧化-6-[[间(三氟甲基)苯基]甲基]-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸甲酯。这些中间体可用于合成其中R<sub>3</sub>是间三氟甲基的式II的化合物，即，具有以下化学结构的化合物：



[0630] 4-氨基水杨酸的衍生物

[0631] 4-氨基水杨酸(通常称为PAS)是用于治疗结核的抗生素。本公开提供一种组合，其包括：

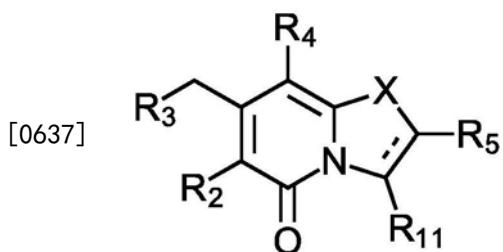
[0632] (i) 4-氨基水杨酸，即



[0634] 或其药学上可接受的盐,和

[0635] (ii) 本文所述的式II的化合物或其药学上可接受的盐,其中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>和X可具有本文所述的值。

[0636] 4-氨基水杨酸可与本文公开的式II的化合物的R<sub>1</sub>基团形成共价键,产生式V的化合物或其药学上可接受的盐:

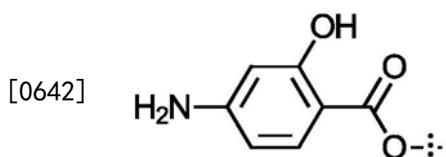


[0638] 式V

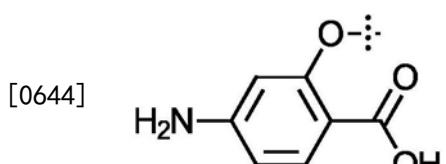
[0639] 其中

[0640] R<sub>11</sub>选自:

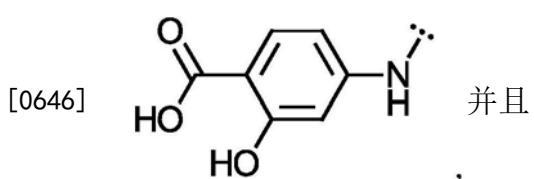
[0641] a)



[0643] b)

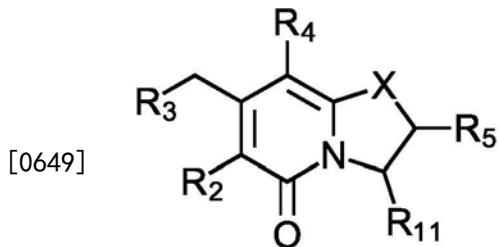


[0645] c)

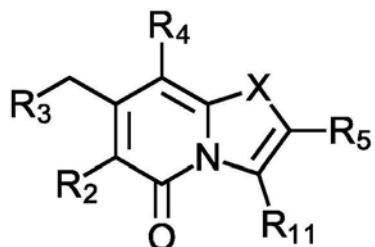


[0647] R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>和X可具有本文所述的值。

[0648] 式V的化合物可分别作为式Va和式Vb的化合物或其药学上可接受的盐存在:



式 Va



式 Vb

[0650] 其中R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>11</sub>和X可具有本文所述的值。

[0651] 式Va的化合物可以以顺式和反式立体异构体存在。本公开涵盖称为式Va1、Va2、Va3和Va4的化合物的所有这些化合物，其化学结构如图8所示。

[0652] 此外，提供了本文所述的式V的化合物，其用途是作为治疗用药物。

[0653] 还提供了本文所述的式V的化合物，其用途是治疗和/或预防结核。还提供了本文所述的式V的化合物在制造用于治疗和/或预防结核的药物中的应用。还提供了治疗和/或预防结核的方法，其包括对哺乳动物(例如人或动物)施用有效量的本文所述的式V的化合物。所述结核可以如本文所述。

[0654] 参考文献

[0655] 1.Org.Biomol.Chem.,2005,3,3886-3892,Åberg,Veronica等

[0656] 2.Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters (2008),18(12),3536-3540,Åberg,Veronica等

[0657] 3.Journal of Medicinal Chemistry (2010),53(15),5690-5695,Chorell,Erik等

[0658] 4.Tetrahedron Letters (2007),48(26),4543-4546,Pemberton,Nils等

[0659] 5.Bioorganic&Medicinal Chemistry (2012),20(9),3128-3142,Chorell,Erik等

[0660] 6.Organic&Biomolecular Chemistry (2005),3(15),2817-2823,Aaberg,Veronica等

[0661] 7.WO2014/185853A1

[0662] 8.Journal of Organic Chemistry (2007),72(13),4917-4924,Chorell,Erik等

[0663] 9.Comb.Chem.2002,4,630-639,Emtenäs,Hans等

[0664] 10.J.Med.Chem.2016,59,2094-2108,James A.D.Good等

[0665] 11.Cell Chemical Biology 23,404-414,James A.D.Good等

[0666] 12.PCT/EP2015/076578

[0667] 13.WO 2011/113606

[0668] 14.WO 2015/014993

[0669] 15.WO 2012/143796

[0670] 本公开通过以下非限制性实施例进一步说明。

[0671] 实施例

[0672] 在本文中，除非另有说明，否则化学化合物和基团的命名和绘图均使用ChemDoodle7.0.1、7.0.2或9.0.3版程序或者Chemdraw12.0.3.1216或14.0.0.117版程序完成。

如果名称和绘图不一致,应认为化学结构正确。

|        |                      |                               |
|--------|----------------------|-------------------------------|
| [0673] | 缩写                   |                               |
| [0674] | ANOVA                | 方差分析                          |
| [0675] | aq                   | 水溶液                           |
| [0676] | BOC                  | 叔丁氧基羰基                        |
| [0677] | BSA                  | 牛血清白蛋白                        |
| [0678] | CFU                  | 菌落形成单位                        |
| [0679] | CPME                 | 环戊基甲醚                         |
| [0680] | DCC                  | 二环己基碳二亚胺                      |
| [0681] | DMAP                 | 二甲基氨基吡啶                       |
| [0682] | DMF                  | 二甲基甲酰胺                        |
| [0683] | DCM                  | 二氯甲烷                          |
| [0684] | EMB                  | 乙胺丁醇                          |
| [0685] | FAB                  | 快原子轰击                         |
| [0686] | HRMS                 | 高分辨质谱                         |
| [0687] | INH                  | 异烟肼或异烟酰肼                      |
| [0688] | IUPAC                | 国际纯粹与应用化学联合会                  |
| [0689] | OADC                 | Middlebrook油酸白蛋白葡萄糖过氧化氢酶生长补充剂 |
| [0690] | KatG                 | 过氧化氢酶-过氧化物酶                   |
| [0691] | MeCN                 | 乙腈                            |
| [0692] | MIC                  | 最低抑菌浓度                        |
| [0693] | MicroM               | 微摩尔                           |
| [0694] | $\mu\text{M}$        | 微摩尔                           |
| [0695] | Mtb                  | 结核分枝杆菌                        |
| [0696] | MW                   | 微波加热                          |
| [0697] | MS                   | 质谱                            |
| [0698] | NMR                  | 核磁共振                          |
| [0699] | ND                   | 未检出                           |
| [0700] | nm                   | 纳米                            |
| [0701] | OD                   | 光密度                           |
| [0702] | $\lambda$            | 波长                            |
| [0703] | $OD_{\lambda_{600}}$ | 600nm处的光密度                    |
| [0704] | PBS                  | 磷酸盐缓冲盐水缓冲液                    |
| [0705] | PZA                  | 吡嗪酰胺                          |
| [0706] | RIF                  | 利福平 (Rifampicin或Rifampin)     |
| [0707] | RT                   | 室温                            |
| [0708] | rt                   | 室温                            |
| [0709] | sat                  | 饱和                            |
| [0710] | TB                   | 结核                            |

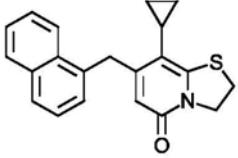
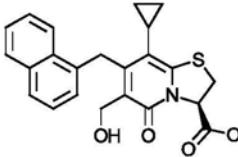
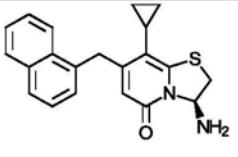
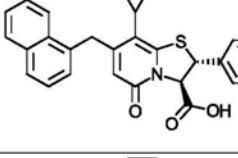
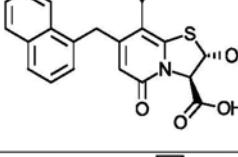
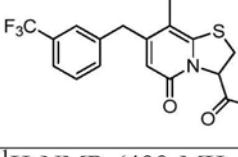
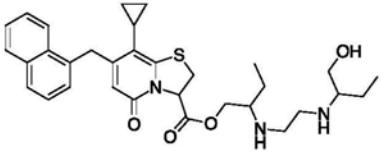
- [0711] TEA 三乙胺  
[0712] TFA 三氟乙酸  
[0713] THF 四氢呋喃  
[0714] TWEEN 80 聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯  
[0715] WT 野生型  
[0716] 7H9 BD Difco<sup>TM</sup>脱水培养基:Fisher Scientific提供的Middlebrook 7H9肉汤  
[0717] 化学  
[0718] 通用  
[0719] 在400或600MHz谱仪上在298K记录<sup>1</sup>H NMR谱，并使用溶剂的残余峰作为内标进行校准( $\text{CDCl}_3$ : $\delta_{\text{H}}=7.26\text{ppm}$ ;  $\delta_{\text{C}}=77.16\text{ppm}$ ;  $\text{DMSO-d}_6$ : $\delta_{\text{H}}=2.50\text{ppm}$ ;  $\delta_{\text{C}}=39.52\text{ppm}$ )。通过LC-MS，所有最终化合物的纯度 $\geq 95\%$ 。  
[0720] 实施例1至88  
[0721] 依照或类似于本文所述的参考文献1至11或如本文所述制备实施例1至88的化合物。对新化合物36至50提供了<sup>1</sup>H NMR数据。另外，对实施例1、15和27提供了NMR数据。表1示出了实施例1至54的数据。  
[0722] 举例而言，如下制备实施例1的化合物。  
[0723] 实施例1  
[0724] (3R)-7-环丙基-6-[ (1-萘基) 甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸  
[0725] 将环丙基乙腈与乙醇和乙酰氯反应，生成2-环丙基-1-乙氧基-1-乙亚胺，其与(R)-半胱氨酸甲酯盐酸盐和Et<sub>3</sub>N在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中反应，无需任何后处理，形成2-(环丙基甲基) $\Delta^2$ -1,3-噻唑啉-4-甲酸甲酯。用DCC和DMAP活化的(1-萘基)乙酸与2,2-二甲基-1,3-二氧杂环己烷-4,6-二酮在DCM中反应，得到5-[1-羟基-2-(1-萘基) 亚乙基]-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环己烷-4,6-二酮。  
[0726] 使这两个组成部分与TFA在升高的温度反应，得到(3R)-7-环丙基-4-氧代-6-{[间(三氟甲基) 苯基] 甲基}-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸苄酯。在THF中用LiOH水解或在湿(2%) 乙腈中用LiBr和Et<sub>3</sub>N水解得到(3R)-7-环丙基-6-[ (1-萘基) 甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸(方案1)。在表1中提供NMR和MS数据。  
[0727] 实施例73-88  
[0728] 如下制备或可以如下制备实施例73-88的化合物。在10mL玻璃压力微波管中，将2-氨基吡啶(0.4mmol)、乙醛(0.4mmol)和AcOH(0.8mmol)的甲醇(1.5mL)溶液在室温搅拌25分钟。在这之后，添加异氰酸酯(0.4mmol)，并对混合物进行1小时的微波辐射(温度:130°C)。使反应混合物冷却至室温，在真空下蒸发。将反应混合物用Et<sub>2</sub>OAc溶解，并用饱和NaHCO<sub>3</sub>(水溶液)和盐水洗涤。将有机相在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥，过滤，并在减压下浓缩。粗产物在以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(95:5)梯度洗脱的硅胶上通过柱层析纯化。  
[0729] 表1

| 实施<br>例编<br>号 | 化学结构                               | 化合物名称  |
|---------------|------------------------------------|--|
|               | <b><sup>1</sup>H-NMR 和 HRMS 数据</b> |  |
| 1             |                                    | (3R)-7-环丙基-6-[(1-萘基)甲基]-4-氧化-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸   |
|               |                                    | <sup>1</sup> H NMR: δ 7.93-7.99 (m, 1H), 7.83-7.92 (m, 2H), 7.46-7.56 (m, 3H), 7.36 (d, J 6.95 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.92-4.97 (m, 1H), 4.45 (d, J 17.29 Hz, 1H), 4.34 (d, J 17.29 Hz, 1H), 3.47-3.56 (m, 2H), 1.62- 1.69 (m, 1H), 0.78-0.96 (m, 2H), 0.56-0.73 (m, 2H)。HRMS (FAB+) 对(M + 1) C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>3</sub> S 计算值: 378.1164。观察值: 378.1163。   |
| 2             |                                    | (3R)-7-环丙基-4-氧化-6-{(7-硫杂双环[4.3.0]壬-1,3,5,8-四烯-8-基)甲基}-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸  |
| [0730]        |                                    | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = d 0.53-0.73 (m, 2H), 0.81-0.97 (m, 2H), 1.56-1.67 (m, 1H), 3.50 (dd J1 = 1.81 Hz, J2 = 11.93 Hz, 1H), 3.78 (dd J1 = 9.12 Hz, J2 = 11.91 Hz, 1H), 4.15- 4.30 (m, 2H), 5.37 (dd J1 = 1.78 Hz, J2 = 9.10 Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 7.35-7.43 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.71-7.77 (m, 1H), 7.97-8.04 (m, 1H)。HRMS(电喷雾离子化)对[M+Li] C <sub>26</sub> H <sub>16</sub> NO <sub>3</sub> S <sub>2</sub> 计算值: 382.0572。观察值: 382.0578 |
| 3             |                                    | (3R)-7-环丙基-6-[(4-氟-1-萘基)甲基]-4-氧化-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸   |
| 4             |                                    | (3R)-7-环丙基-6-[(4-甲基-1-萘基)甲基]-4-氧化-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸  |
| 5             |                                    | (3S)-7-环丙基-6-[(1-萘基)甲基]-4-氧化-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸   |

|        |    |  |   |
|--------|----|--|---|
| [0731] | 6  |  | 5-环丙基-4-[(1-萘基)甲基]-2-氧化-8-(3-噻吩基)-7-硫杂-1-氮杂双环[4.3.0]壬-3,5,8-三烯-9-甲酸 |
|        | 7  |  | (3R)-7-环丙基-6-[(1-萘氧基)甲基]-4-氧化-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸                     |
|        | 8  |  | (3R)-7-环丙基-6-[(2-氟-5-甲基-苯基)甲基]-4-氧化-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸               |
|        | 9  |  | (3R)-7-环丙基-4-氧化-6-[(2,3-二甲苯基)甲基]-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸                  |
|        | 10 |  | (3R)-7-甲基-6-[(1-萘基)甲基]-4-氧化-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸                       |
|        | 11 |  | (N-甲基甲氧基氨基){(3R)-7-环丙基-6-[(1-萘基)甲基]-4-氧化-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满基}甲醛        |
|        | 12 |  | (3R)-7-环丙基-6-[(1-萘基)甲基]-3-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)-1-硫杂-3a-氮杂-4-茚酮       |
|        | 13 |  | 5-环丙基-4-[(1-萘基)甲基]-2-氧化-8-苯基-7-硫杂-1-氮杂双环[4.3.0]壬-3,5,8-三烯-9-甲酸      |
|        | 14 |  | 5-环丙基-4-[(1-萘基)甲基]-2-氧化-8-(间甲苯基)-7-硫杂-1-氮杂双环[4.3.0]壬-3,5,8-三烯-9-甲酸  |

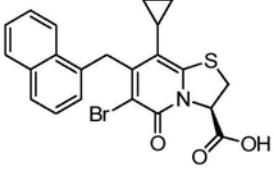
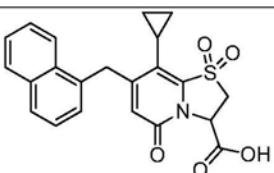
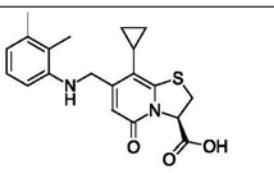
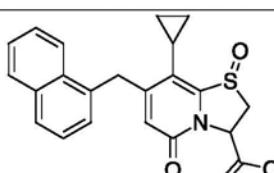
|        |    |  |  |
|--------|----|--|--|
|        | 15 |  | (3 <i>R</i> )-7-环丙基-6-[(2-萘基)甲基]-4-氧化-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸                        |
|        |    | <sup>1</sup> H NMR (DMSO, 400 MHz) δ = 8.13-8.10 (m, 1H), 7.95-7.92 (m, 1H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 5.25 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 5.23 (s, 1H), 4.46 (d, 1H, J = 17.6 Hz), 4.37 (d, 1H, J = 17.6 Hz), 3.72 (dd, 1H, J = 9.2, 11.6 Hz), 3.51 (d, 1H, J = 11.6 Hz), 1.74 -1.67 (m, 1H), 0.93-0.86 (m, 2H), 0.66-0.60 (m, 2H) ppm. |  |
|        | 16 |  | (3 <i>R</i> )-7-环丙基-3-(羟甲基)-6-[(1-萘基)甲基]-1-硫杂-3a-氮杂-4-茚酮                       |
| [0732] | 17 |  | (3 <i>R</i> )-6-[(1-萘基)甲基]-4-氧化-7-(2-噻吩基)-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸                    |
|        | 18 |  | 5-环丙基-4-[(1-萘基)甲基]-2-氧化-8-(1H-1,2,3-三唑-4-基)-7-硫杂-1-氮杂双环[4.3.0]壬-3,5,8-三烯-9-甲酸  |
|        | 19 |  | 8-苄基-5-(cyclopropylmethyl)-4-[(1-萘基)甲基]-2-氧化-7-硫杂-1-氮杂双环[4.3.0]壬-3,5,8-三烯-9-甲酸 |
|        | 20 |  | (3 <i>R</i> )-7-环丙基-6-[(2,3-二氯苯基)甲基]-4-氧化-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸                    |
|        | 21 |  | (3 <i>R</i> )-7-环丙基-6-[(1-萘基)甲基]-4-氧化-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酰胺                       |
|        | 22 |  | {(3 <i>R</i> )-7-环丙基-6-[(1-萘基)甲基]-4-氧化-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满基}(苯磺酰基氨基)甲醛             |

|        |   |   |
|--------|---|---|
| 23     |   | (3R)-7-异丙基-6-[(1-萘基)甲基]-4-氧化-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸            |
| 24     |   | (3R)-7-环丙基-6-甲基-4-氧化-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸                    |
| 25     |   | (3R)-6-[(对氯苯基)甲基]-7-环丙基-4-氧化-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸            |
| 26     |   | {(3R)-7-环丙基-6-[(1-萘基)甲基]-4-氧化-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满基}(甲基磺酰氨基)甲醛 |
| [0733] |   | (3R)-7-环丙基-4-氧化-6-[(间甲苯基)甲基]-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸            |
|        | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = 7.23-7.19 (m, 1H), 7.06-7.00 (m, 3H), 5.73 (s, 1H), 5.36 (dd, 1H, J = 1.6, 9.2 Hz), 3.93 (ABq, 2H, J = 18.2 Hz), 3.77 (dd, 1H, J = 9.2 Hz, 12 Hz), 3.50 (dd, 1H, J = 1.6 Hz, 11.6 Hz), 2.28 (s, 3H), 1.46-1.39 (m, 1H), 0.95-0.82 (m, 2H), 0.65-0.60 (m, 1H), 0.59-0.49 (m, 1H) ppm.</p> |   |
| 28     |   | (3R)-7-异丙基-4-氧化-6-[2-(间甲苯基)乙基]-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸          |
| 29     |   | 7-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)-6-[(1-萘氧基)甲基]-4-氧化-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸   |
| 30     |   | (3R)-6-[(4-溴-1-萘基)甲基]-7-环丙基-4-氧化-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸        |

|        |  |  |
|--------|--|--|
| 31     |   | 7-环丙基-6-[(1-萘基)甲基]-1-硫杂-3a-氮杂-4-茚酮                                   |
| 32     |   | (3R)-7-环丙基-5-(羟甲基)-6-[(1-萘基)甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸               |
| 33     |   | (3S)-3-氨基-7-环丙基-6-[(1-萘基)甲基]-1-硫杂-3a-氮杂-4-茚酮                         |
| 34     |   | (2R,3R)-7-环丙基-6-[(1-萘基)甲基]-4-氧代-2-苯基-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸               |
| [0734] |    | (2S,3R)-7-环丙基-2-甲氧基-6-[(1-萘基)甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸              |
| 36     |   | 7-环丙基-4-氧代-6-{[间(三氟甲基)苯基]甲基}-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸                       |
|        | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 13.37 (br s, 1H), 7.65-7.52 (m, 4H), 5.71 (s, 1H), 5.39 (dd, J = 1.8, 9.1 Hz, 1H), 4.16-4.04 (m, 2H), 3.78 (dd, J = 9.2, 11.9 Hz, 1H), 3.50 (dd, J = 1.8, 11.9 Hz, 1H), 1.45-1.36 (m, 1H), 0.95-0.83 (m, 2H), 0.68-0.59 (m, 1H), 0.57-0.48 (m, 1H) ppm. HRMS (ESI+) (m/z): [M+H]<sup>+</sup> 对 C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>S<br/>计算值: 396.0876; 发现值: 396.0869</p> |  |
| 37     |   | 7-环丙基-6-[(1-萘基)甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸 2-{2-[1-(羟甲基)丙基氨基]乙基氨基}丁基酯 |

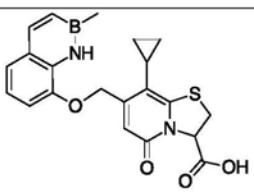
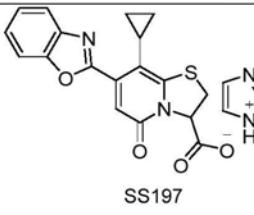
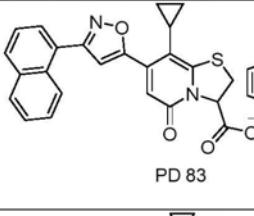
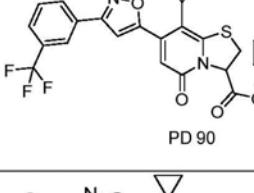
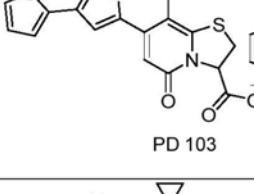
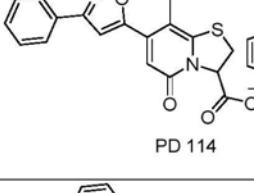
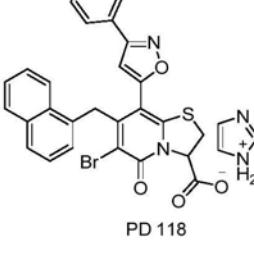
[0735]

|    |  |   |
|----|--|---|
|    |  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74-7.64 (m, 2H), 7.60-7.53 (m, 1H), 7.41-7.33 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.35-4.11 (m, 4H), 3.62 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 8.4 Hz, 1H), 3.39-3.13 (m, 3H), 2.95-2.70 (m, 5H), 1.66-1.50 (m, 4H), 1.37-1.06 (m, 7H), 0.77-0.56 (m, 4H) ppm。  |
| 38 |  | {7-环丙基-6-[(1-萘基)甲基]-4-氧化-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满基}(2-异烟酰肼基)甲醛   |
|    |  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl3): δ = 8.48 (br s, 2H), 7.87-7.85 (m, 1H), 7.81-7.71 (m, 4H), 7.66-7.59 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 4H), 6.14 (s, 1H), 5.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 15.6, 49.2 Hz, 2H), 3.69 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 8.8, 11.6 Hz, 1H), 1.44-1.35 (m, 1H), 0.94-0.85 (m, 2H), 0.70-0.63 (m, 2H) ppm。  |
| 39 |  | 7-环丙基-6-[(4-甲氧基-1-萘基)甲基]-4-氧化-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸   |
|    |  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = 13.35 (bs, 1H), 8.21 (d, 1H, J = 2 Hz), 7.79 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 7.56-7.49 (m, 2H), 7.30 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.97 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 5.32 (dd, 1H, J = 1.6, 9.2 Hz), 5.23 (s, 1H), 4.34-3.39 (d, 1H, J = 17.2 Hz), 4.30 (d, 1H, J = 17.6 Hz), 3.98 (s, 3H), 3.79 (dd, 1H, J = 2.8, 9.0 Hz), 3.50 (dd, 1H, J = 1.6, 12 Hz), 1.76-1.70 (m, 1H), 0.98-0.86 (m, 2), 0.78-0.74 (m, 1H), 0.66-0.60 (m, 1H) ppm。 HRMS (ESI+) (m/z): [M+ Na] <sup>+</sup> 对 C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> NNaO <sub>4</sub> S 计算值: 430.1089; 发现值: 430.1071 |
| 40 |  | (3R)-7-(二甲基氨基)-6-[(1-萘基)甲基]-4-氧化-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸  |
|    |  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.96 – 7.87 (m, 2H), 7.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.57 – 7.46 (m, 3H), 7.40 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 5.60 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.92 (dd, J = 12.0, 8.8 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.70 (s, 6H)。   |

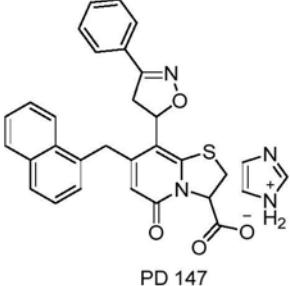
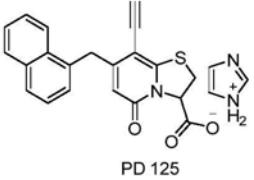
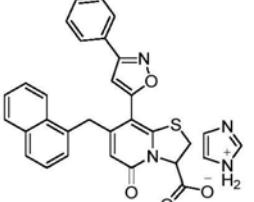
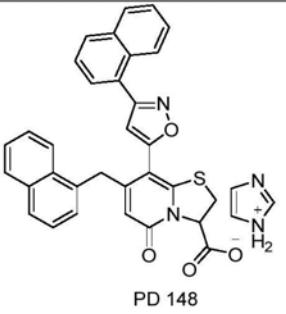
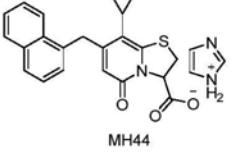
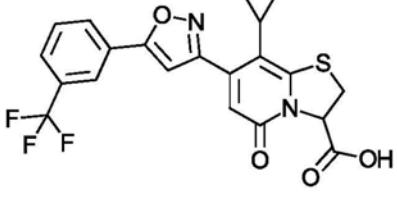
|        |   |  |
|--------|---|--|
| 41     |    | (3 <i>R</i> )-5-溴-7-环丙基-6-[(1-萘基)甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸  |
|        |   | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 13.65 (br s, 1H), 8.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.99-7.95 (m, 1H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.68-7.56 (m, 2H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.58 (dd, J = 1.4, 9.2 Hz, 1H), 4.74 (dd, J = 16.1, 51.0 Hz, 2H), 3.89 (dd, J = 9.2, 12.0 Hz, 1H), 3.59 (dd, J = 1.7, 12.0 Hz, 1H), 1.46-1.37 (m, 1H), 0.69-0.58 (m, 2H), 0.53-0.38 (m, 2H) ppm.           |
| 42     |    | 7-环丙基-6-[(1-萘基)甲基]-1,1-二氧化代-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸   |
| [0736] |   | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl3): δ = 13.82 (br s, 1H), 8.00-7.97 (m, 1H), 7.93-7.89 (m, 2H), 7.57-7.51 (m, 3H), 7.41 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.33 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 4.59 (ABq, 2H, J = 35 Hz), 4.16-4.04 (m, 2H), 1.89-1.82 (m, 1H), 1.24-1.19 (m, 1H), 1.04-0.94 (m, 2H), 0.82-0.73 (m, 1H) ppm。HRMS 计算值: [M+H <sup>+</sup> ]: 410.1056; 发现值: 410.1079                                      |
| 43     |  | (3 <i>R</i> )-7-环丙基-4-氧代-6-[(2,3-二甲代苯氨基)甲基]-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸  |
|        |   | <sup>1</sup> H NMR (600 MHz, MeOH-d4): δ = 6.82 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 6.47 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 6.23 (s, 1H), 6.7 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 5.54 (d, 1H, J = 7.8), 4.48 (ABq, 2H, J = 13.1 Hz), 3.81 (dd, 1H, J = 9, 12 Hz), 3.59 (dd, 1H, J = 1.2, 12 Hz), 2.24 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.75-1.71 (m, 1H), 1.04-1.00 (m, 1H), 0.97-0.93 (m, 1H), 0.73-0.68 (m, 2H) ppm。HRMS 计算值: M+H <sup>+</sup> :371.1424; 发现值: 317.1390 |
| 44     |  | 7-环丙基-6-[(1-萘基)甲基]-1-氧代-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸   |

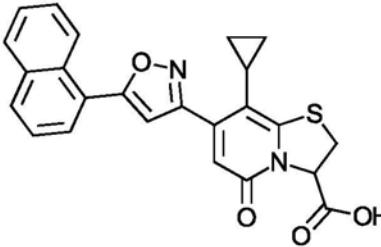
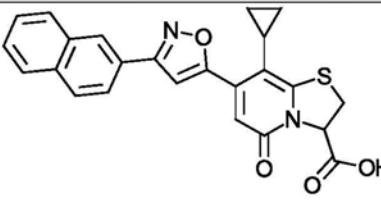
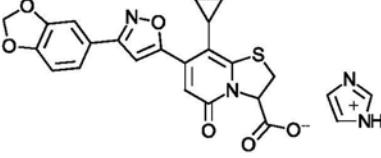
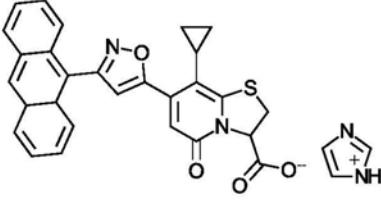
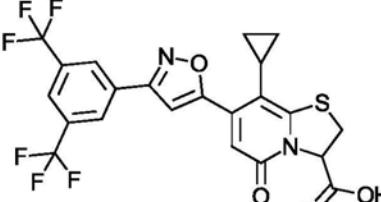
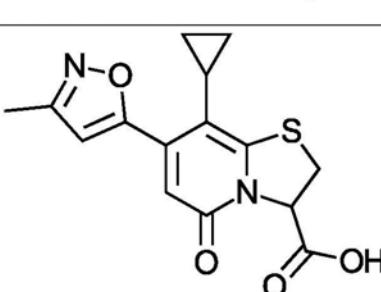
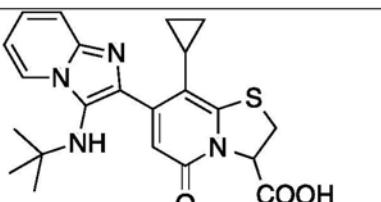
|              |  |   |
|--------------|--|---|
|              |  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ = 7.93-7.83 (m, 3H), 7.52-7.46 (m, 3H), 7.39 (d, 1H, J = 6.4 Hz), 5.95 (s, 1H), 5.49 (bs, 1H), 4.69 (d, 1H, J = 18 Hz), 4.60 (d, 1H, J = 18 Hz), 3.91 (dd, 1H, J = 5.2, 13.6 Hz), 3.79 (dd, 1H, J = 7.6, 13.6 Hz), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.22-1.17 (m, 2H), 1.12-1.08 (m, 1H), 0.96-0.95 (m, 1H) ppm。MS 计算值: [M+H <sup>+</sup> ]: 394.1, 发现值: 394.2 |
| 45           |  | (3R)-7-乙氧基-6-[(1-萘基)甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸  |
|              |  | <sup>1</sup> H NMR, 400 MHz, (DMSO) δ 1.27 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 3.58 (dd, J = 1.8, 11.9 Hz, 1H), 3.82-4.0 (m, 3H), 4.29 (dd, J = 16.8, 25.7 Hz, 2H), 5.34 (dd, J = 1.7, 8.9 Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 7.43 (dd, J = 1.1, 7.0 Hz, 1H), 7.47-7.57 (m, 3H), 7.85-7.99 (m, 3H)。  |
| 46<br>[0737] |  | (3R)-7-环丙基-2,2-二甲基-6-[(1-萘基)甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸  |
|              |  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 13.50 (br s, 1H), 7.98-7.96 (m, 1H), 7.92-7.87 (m, 2H), 7.55-7.48 (m, 3H), 7.38 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.49-4.40 (m, 2H), 1.73-1.67 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 0.96-0.82 (m, 2H), 0.73-0.60 (m, 2H) ppm。HRMS 计算值: [M+H <sup>+</sup> ]: 406.1470; 发现值: 406.1510                                  |
| 47           |  | (3R)-6-[(1-萘基)甲基]-4-氧代-7-(三氟甲基)-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸   |
|              |  | <sup>1</sup> H NMR, 400 MHz, (DMSO) δ 3.62 (dd, J = 1.2, 11.9 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 9.2, 11.9 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 5.40 (s, 1H), 5.46 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.39-7.42 (m, 1H), 7.49-7.58 (m, 3H), 7.74-7.80 (m, 1H), 7.89-7.94 (m, 1H), 7.96-8.01 (m, 1H)。  |
| 48           |  | (3R)-7-异丁氧基-6-[(1-萘基)甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸   |

|              |   |   |
|--------------|---|---|
|              | <sup>1</sup> H NMR, 400 MHz, (DMSO) δ 0.92-0.96 (m, 6H), 1.88-1.99 (m, 1H), 3.52-3.61 (m, 2H), 3.68 (dd, J = 6.4, 8.6 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 8.9, 11.9 Hz, 1H), 4.29 (dd, J = 16.9, 23.5 Hz, 2H), 5.33 (dd, J = 1.5, 8.9 Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 7.41-7.44 (m, 1H), 7.48-7.57 (m, 3H), 7.86-7.98 (m, 3H)。  |   |
| 49           |   | (3R)-7-(环丙基甲氧基)-6-[(2-甲氧基-1-萘基)甲基]-4-氧化-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸   |
|              | <sup>1</sup> H NMR, 400 MHz, (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz): δ = 13.33 (bs, 1H), 7.97 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.92 (dd, 1H, J = 1.2, 8.4 Hz), 7.69 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.53 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 7.47 (ddd, 1H, J = 1.2, 6.8, 8.5 Hz), 7.39-7.34 (m, 1H), 5.29 (dd, 1H, J = 1.6, 9.2 Hz), 4.94 (s, 1H), 4.42 (d, 1H, J = 18 Hz), 4.33 (d, 1H, J = 18 Hz), 3.91 (s, 3H), 3.79 (dd, 1H, J = 2.8, 9.2 Hz), 3.49 (dd, 1H, J = 1.6, 11.6 Hz), 1.91-1.85 (m, 1H), 1.09-0.97 (m, 2H), 0.83-0.78 (m, 1H), 0.73-0.67 (m, 1H) ppm。 |   |
| 50<br>[0738] |   | (3R)-7-(环丙基甲氧基)-6-[(1-萘基)甲基]-4-氧化-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸         |
|              | <sup>1</sup> H NMR, 400 MHz, (DMSO) δ 0.24-0.30 (m, 2H), 0.51-0.57 (m, 2H), 1.11-1.24 (m, 1H), 3.57 (dd, J = 1.7, 11.9 Hz, 1H), 3.71 (dABq, J = 7.2, 14.5 Hz, 2H), 3.87 (dd, J = 8.9, 11.9 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 16.6, 28.4 Hz, 2H), 5.31-5.35 (m, 2H), 7.41-7.45 (m, 1H), 7.47-7.57 (m, 3H), 7.85-7.99 (m, 3H)。   |   |
| 51           |   | 7-环丙基-6-[(2-甲基-1-氮杂-2-硼-1H-萘-5-基)甲基]-4-氧化-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸 |
| 52           |   | 7-环丙基-6-[(2-甲基-1-氮杂-2-硼-1H-萘-5-基)甲基]-4-氧化-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸 |
| 53           |   | 7-环丙基-6-[(2-甲基-1-氮杂-2-硼-1H-萘-8-基)甲基]-4-氧化-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸 |

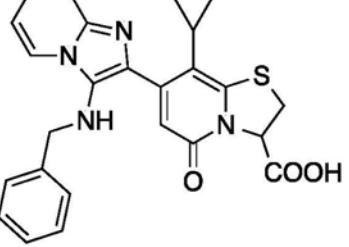
|    |   |   |
|----|---|---|
| 54 |              | 7-环丙基-6-[(2-甲基-1-氮杂-2-硼-1H-萘-8-基氧基)甲基]-4-氧化-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸               |
| 55 | <br>SS197    | 7-(苯并[d]噁唑-2-基)-8-环丙基-5-氧化-3,5-二氢-2H-噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸 1H-咪唑-1-鎓盐           |
| 56 | <br>PD 83    | 8-环丙基-7-(3-(萘-1-基)异噁唑-5-基)-5-氧化-3,5-二氢-2H-噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸 1H-咪唑-1-鎓盐      |
| 57 | <br>PD 90   | 8-环丙基-5-氧化-7-(3-(三氟甲基)苯基)异噁唑-5-基)-3,5-二氢-2H-噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸 1H-咪唑-1-鎓盐    |
| 58 | <br>PD 103 | 8-环丙基-5-氧化-7-(3-(噻吩-2-基)异噁唑-5-基)-3,5-二氢-2H-噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸 1H-咪唑-1-鎓盐     |
| 59 | <br>PD 114 | 8-环丙基-5-氧化-7-(3-苯基异噁唑-5-基)-3,5-二氢-2H-噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸 1H-咪唑-1-鎓盐           |
| 60 | <br>PD 118 | 6-溴-7-(萘-1-基甲基)-5-氧化-8-(3-苯基异噁唑-5-基)-3,5-二氢-2H-噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸 1H-咪唑-1-鎓盐 |

[0739]

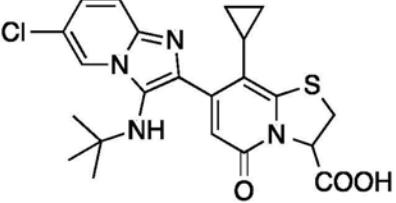
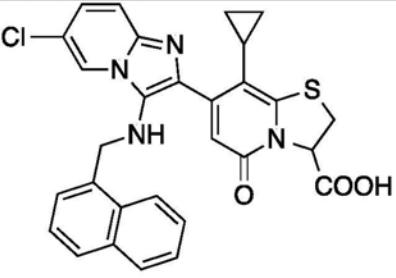
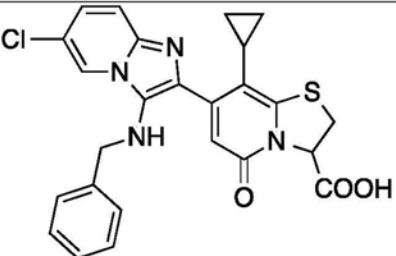
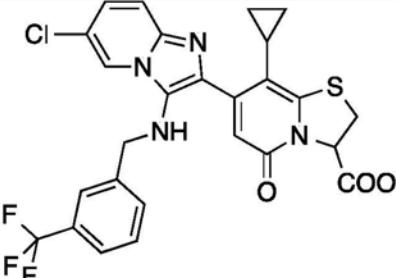
|        |   |  |
|--------|---|--|
| 61     |    | 7-(萘-1-基甲基)-5-氧代-8-(3-苯基-4,5-二氢异噁唑-5-基)-3,5-二氢-2H-噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸 1H-咪唑-1-鎓盐 |
| 62     |    | 8-乙炔基-7-(萘-1-基甲基)-5-氧代-3,5-二氢-2H-噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸 1H-咪唑-1-鎓盐                  |
| 63     |    | 7-(萘-1-基甲基)-5-氧代-8-(3-苯基异噁唑-5-基)-3,5-二氢-2H-噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸 1H-咪唑-1-鎓盐        |
| [0740] |   |  |
| 64     |   | 8-(3-(萘-1-基)异噁唑-5-基)-7-(萘-1-基甲基)-5-氧代-3,5-二氢-2H-噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸 1H-咪唑-1-鎓盐   |
| 65     |  | 8-环丙基-7-(萘-1-基甲基)-5-氧代-3,5-二氢-2H-噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸 1H-咪唑-1-鎓盐                  |
| 66     |  | 8-环丙基-5-氧代-7-(5-(三氟甲基)苯基)异噁唑-3-基)-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸                      |

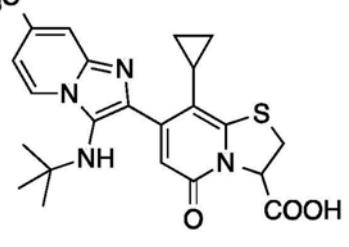
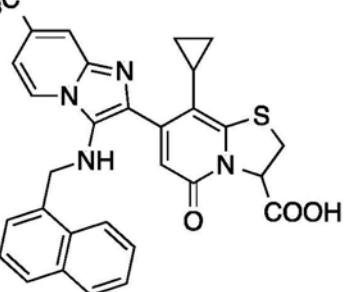
|        |    |   |  |
|--------|----|---|--|
|        | 67 |    | 8-环丙基-7-(5-(萘-1-基)异噁唑-3-基)-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸                        |
| [0741] | 68 |    | 8-环丙基-7-(3-(萘-2-基)异噁唑-5-基)-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸                        |
|        | 69 |    | 7-(3-(苯并[d][1,3]二噁茂-5-基)异噁唑-5-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸 1H-咪唑-1-鎓盐 |
|        | 70 |   | 7-(3-(蒽-9-基)异噁唑-5-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸 1H-咪唑-1-鎓盐             |
|        | 71 |  | 7-(3-(3,5-双(三氟甲基)苯基)异噁唑-5-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸                |
|        | 72 |  | 8-环丙基-7-(3-甲基异噁唑-5-基)-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸                             |
|        | 73 |  | 7-(3-(叔丁基氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸               |

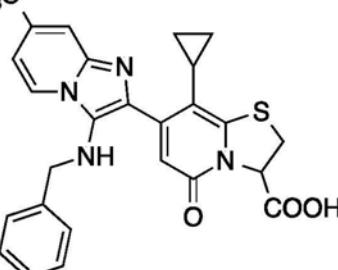
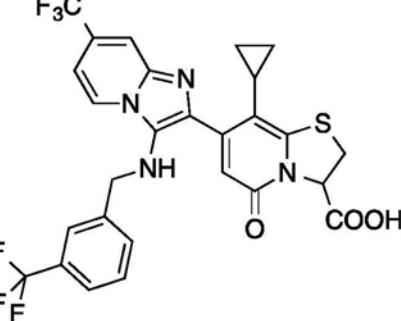
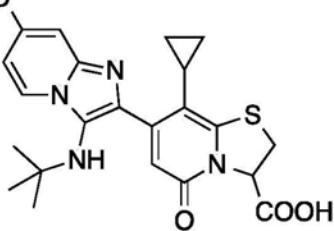
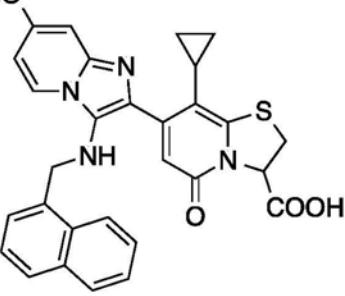
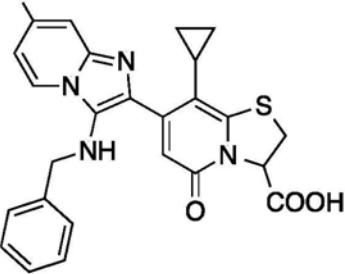
[0742]

|    |   |   |
|----|---|---|
| 74 |  | <p>7-(3-(苄基氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.45 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.54 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.19-7.11 (m, 6H), 6.22 (s, 1H), 5.61 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 4.20 (q, <i>J</i> = 18 Hz, 2H), 3.86 (dd, <i>J</i> = 11.8, 8.8 Hz, 1H), 3.66 (dd, <i>J</i> = 11.8, 1.6 Hz, 1H), 1.77-1.70 (m, 1H), 0.50-0.34 (m, 2H), 0.03--0.02 (m, 1H), -0.23--0.30 (m, 1H)。</p> <p><sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 170.70, 163.67, 161.38, 151.94, 145.70, 138.97, 138.84, 128.64, 128.44, 128.09 (2C), 127.68 (2C), 127.11, 125.91, 123.68, 115.10, 114.10, 113.85, 64.96, 50.11, 31.96, 11.00, 6.97, 6.62。</p> |
|----|---|---|

|              |  |  |
|--------------|--|--|
| 75<br>[0743] |  | <p>8-环丙基-7-((萘-1-基甲基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸</p> <p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.66 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.73 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.14 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.59 (dd, <i>J</i> = 9.0, 1.2 Hz, 1H), 4.93 (d, <i>J</i> = 12 Hz, 1H), 4.67 (d, <i>J</i> = 12 Hz, 1H), 3.92 (dd, <i>J</i> = 11.4, 9 Hz, 1H), 3.74 (dd, <i>J</i> = 11.4, 1.2 Hz, 1H), 1.84-1.82 (m, 1H), 0.59-0.51 (m, 2H), 0.02--0.015 (m, 1H), -0.10—0.14 (m, 1H)。</p> <p><sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 170.76, 163.69, 160.84, 151.57, 144.66, 139.07, 133.93, 133.79, 131.56, 128.88, 128.49, 128.11, 127.84, 126.72, 125.78, 125.31, 124.84, 123.81, 123.11, 114.98, 114.36, 114.15, 113.14, 64.83, 48.19, 31.89, 10.81, 6.66, 6.51。</p> |
| 76           |  | <p>8-环丙基-5-氧代-7-((3-(三氟甲基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸</p>  |

|        |  |  |
|--------|--|--|
| 77     |  <p>Chemical structure 77: 7-(3-(tert-butylamino)-6-chloropyrimidin-2(1H)-yl)-8-(cyclopropylmethyl)-5-oxo-2,3-dihydro-1H-thieno[3,2-a]pyridine-3-carboxylic acid.</p>               | <p>7-(3-(叔丁基氨基)-6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.28 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> = 4.6, 0.4 Hz, 1H), 7.15 (dd, <i>J</i> = 4.0, 2.0 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.48 (dd, <i>J</i> = 4.4, 1.6 Hz, 1H), 3.71 (dd, <i>J</i> = 12, 8.8 Hz, 1H), 3.47 (dd, <i>J</i> = 12, 1.6 Hz, 1H), 1.83-1.75 (m, 1H), 0.85 (2, 9H), 0.44-0.39 (m, 2H), 0.04--0.03 (m, 2H)。</p> <p><sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 169.68, 161.75, 151.65, 149.73, 139.85, 136.79, 126.85, 126.58, 121.70, 120.76, 116.68, 114.9, 114.2, 64.07, 55.59, 31.44, 29.16 (3H), 11.43, 7.07, 6.95。</p> |
| [0744] |  <p>Chemical structure 78: 7-(6-chloro-3-((naphthalen-1-ylmethyl)amino)pyrimidin-2(1H)-yl)-8-(cyclopropylmethyl)-5-oxo-2,3-dihydro-1H-thieno[3,2-a]pyridine-3-carboxylic acid.</p> | <p>7-(6-氯-3-((萘-1-基甲基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸</p>  |
| 79     |  <p>Chemical structure 79: 7-(3-(苯基氨基)-6-chloropyrimidin-2(1H)-yl)-8-(cyclopropylmethyl)-5-oxo-2,3-dihydro-1H-thieno[3,2-a]pyridine-3-carboxylic acid.</p>                        | <p>7-(3-(苄基氨基)-6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸</p>   |
| 80     |  <p>Chemical structure 80: 7-(6-chloro-3-((3-(三氟甲基)苄基)氨基)pyrimidin-2(1H)-yl)-8-(cyclopropylmethyl)-5-oxo-2,3-dihydro-1H-thieno[3,2-a]pyridine-3-carboxylic acid.</p>              | <p>7-(6-氯-3-((3-(三氟甲基)苄基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸</p>   |

|              |  |  |
|--------------|--|--|
| 81           |  <p><b>F<sub>3</sub>C</b></p> | 7-(3-(叔丁基氨基)-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸  |
| 82<br>[0745] |  <p><b>F<sub>3</sub>C</b></p> | 8-环丙基-7-(3-((萘-1-基甲基)氨基)-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-5-氧代-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸<br><sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.58 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.91-7.90 (m, 2H), 7.79 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.29 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.63 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.90 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 1H), 4.61 (d, <i>J</i> = 14.4 Hz, 1H), 3.92 (dd, <i>J</i> = 11.8, 9.2 Hz, 1H), 3.70 (d, <i>J</i> = 12 Hz, 1H), 1.84-1.79 (m, 1H), 0.57-0.52 (m, 1H), 0.47-0.43 (m, 1H), 0.02--0.01 (m, 1H), -0.17—-0.21 (m, 1H)。<br><sup>13</sup> C NMR (150 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 169.51, 161.06, 150.82, 148.05, 138.81, 134.81, 134.17, 133.82, 131.59, 128.93, 128.42, 128.13, 126.63, 126.11, 125.89, 125.77, 125.25, 124.84, 124.44, 124.18, 123.05, 122.64, 114.80, 114.19, 114.16, 113.83, 107.71, 107.69, 63.70, 48.29, 31.35, 11.04, 6.65 (2C)。 |

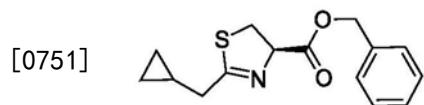
|    |  |   |
|----|--|---|
| 83 |  <p><b>F<sub>3</sub>C</b></p> | <p>7-(3-(苄基氨基)-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧化-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸</p>           |
| 84 |  <p><b>F<sub>3</sub>C</b></p> | <p>8-环丙基-5-氧化-7-(7-(三氟甲基)-3-((3-(三氟甲基)苄基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸</p> |
| 85 |  <p><b>MeO</b></p>           | <p>7-(3-(叔丁基氨基)-7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧化-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸</p>             |
| 86 |  <p><b>MeO</b></p>          | <p>8-环丙基-7-(7-甲氧基-3-((萘-1-基甲基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-5-氧化-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸</p>       |
| 87 |  <p><b>MeO</b></p>          | <p>7-(3-(苄基氨基)-7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-环丙基-5-氧化-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸</p>              |

|              |  |   |
|--------------|--|---|
| 88<br>[0747] |  | 8-环丙基-7-(7-甲氧基-3-((3-(三氟甲基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-5-氧化-2,3-二氢噻唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸 |
|--------------|--|---|

[0748] 除了实施例71-73、76、78-81和83的化合物以外,已合成了表2中的所有化合物。实施例71-73、76、78-81和83-88是预测性实施例。

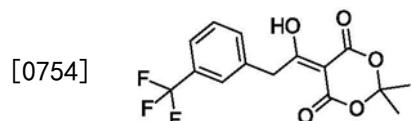
[0749] 中间体

[0750] (4R)-2-(环丙基甲基)Δ<sup>2</sup>-1,3-噻唑啉-4-甲酸苄酯



[0752] 在室温将Et<sub>3</sub>N (0.28mL, 206mg, 2.0mmol) 加入到(R)-半胱氨酸苄酯盐酸盐 (506mg, 2.0mmol) 和2-环丙基-1-乙氧基-1-乙亚胺盐酸盐 (368mg, 2,2mmol) 的无水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20mL) 溶液中。加入Et<sub>3</sub>N后数分钟内开始沉淀。将反应混合物在室温搅拌18小时，并用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>稀释。加入NaHCO<sub>3</sub> (饱和水溶液, 10mL) 并分离各相。将水相用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取，将合并的有机相干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，过滤并在真空中浓缩，得到587mg浅黄色油状物。通过柱层析(Biotage 50g, 10% ~ 30% EtOAc庚烷溶液)纯化，得到324mg (58%) 的作为浅黄色油状物的产物。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, CHCl<sub>3</sub>) : δ 7.35 (m, 5H), 5.24 (dd, J=12.6, 22.8Hz, 2H), 5.10 (m, 1H), 3.53 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 0.98 (m, 1H), 0.57 (m, 2H), 0.22 (m, 2H)。

[0753] 5-{1-羟基-2-[间(三氟甲基)苯基]亚乙基}-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环己烷-4,6-二酮

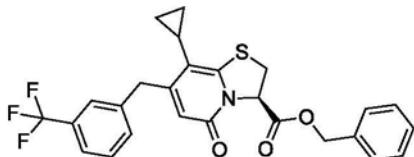


[0755] 将3-(三氟甲基)苯乙酸 (1.22g, 6.0mmol)、麦德鲁姆酸 (908mg, 6.3mmol) 和DMAP (770mg, 6.3mmol) 溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20mL) 并冷却至0℃。将DCC (1M的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液, 7.8mL, 7.8mmol) 滴加到在0℃搅拌2小时的冷却溶液中，然后在室温过夜。添加KHSO<sub>4</sub> (6%水溶液, 12mL)，并滤掉所得沉淀。将滤液用KHSO<sub>4</sub> (6%水溶液, 5×20mL)、H<sub>2</sub>O (20mL)、盐水 (20mL) 洗涤，干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并在真空中浓缩。将得到的粉色固体悬浮在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中，过滤悬浮液并真空浓缩，得到2.03g深紫色固体。这是标题产品，但不是100%纯。然而，该纯度足以继续使用。

[0756] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CHCl<sub>3</sub>) : δ 15.37 (br s, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.61-7.53 (m, 2H), 7.48-7.42 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 1.73 (s, 6H)。

[0757] (3R)-7-环丙基-4-氧化-6-[[间(三氟甲基)苯基]甲基]-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸苄酯

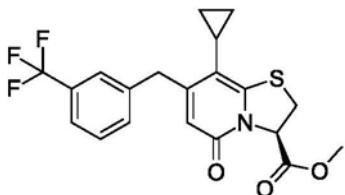
[0758]



[0759] 将TFA (84 $\mu$ L, 0.11mmol) 加入 (4R)-2-(环丙基甲基)  $\Delta^2$ -1,3-噻唑啉-4-甲酸苄酯 (151mg, 0.55mmol) 和5-{1-羟基-2-[间(三氟甲基)苯基]亚乙基}-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环己烷-4,6-二酮 (543mg, 1.65mmol) 的DCE (15mL) 溶液中。通过微波在120℃加热2分30秒。将反应混合物冷却至室温, 用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40mL) 稀释, 加入NaHCO<sub>3</sub> (饱和水溶液, 5mL) 和H<sub>2</sub>O (5mL)。分离相, 用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×15mL) 萃取水相。将合并的有机相干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) , 在真空中浓缩, 得到586mg棕色油状物。通过柱层析连续两次纯化 (第一次Biotage 50g, 30%~85% EtOAc庚烷溶液, 第二次10g Biotage) , 得到69mg (26%) 的作为浅黄色非晶固体的产物。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, CHCl<sub>3</sub>) : δ 7.49 (m, 1H) , 7.45 (m, 1H) , 7.40 (m, 1H) , 7.34~7.29 (m, 6H) , 5.99 (s, 1H) , 5.64 (dd, 1.8, 8.4Hz, 1H) , 5.22 (dd, 12, 19Hz, 2H) , 4.07 (d, 15.6Hz, 1H) , 3.98 (d, 16Hz, 1H) , 3.63 (dd, 9.0, 12.0Hz, 1H) , 3.47 (dd, 2, 12Hz, 1H) , 1.36 (m, 1H) , 0.92 (m, 1H) , 0.85 (m, 1H) , 0.62 (m, 2H) ppm。

[0760] (3R)-7-环丙基-4-氧代-6-{[间(三氟甲基)苯基]甲基}-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸甲酯

[0761]



[0762] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CHCl<sub>3</sub>) : δ 7.48~7.52 (m, 1H) , 7.35~7.46 (m, 3H) , 5.99~6.01 (m, 1H) , 5.61 (dd, J=2.3, 8.6Hz, 1H) , 4.09 (d, J=16.0Hz, 1H) , 3.99 (d, J=16.0Hz, 1H) , 3.80 (s, 3H) , 3.66 (dd, J=8.6, 11.6Hz, 1H) , 3.50 (dd, J=2.3, 11.6Hz, 1H) , 1.33~1.42 (m, 1H) , 0.83~0.97 (m, 2H) , 0.60~0.70 (m, 2H) 。

### 生物学

[0764] 在不存在或存在化合物 (3R)-7-环丙基-6-{(1-萘基)甲基}-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸 (即实施例1的化合物) 的情况下用Q203处理细菌结核分枝杆菌

[0765] 对于下述实验, Q203由新泽西州的Examine Ltd提供, 产品编号Z2235679010。

[0766] 将结核分枝杆菌Erdman接种到40mL 7H9液体培养基中, 并在37℃于5% CO<sub>2</sub>中生长4天至OD<sub>600</sub>=0.454 (用分光光度计测量)。通过旋下一些培养物并在50mL Sauton培养基中重悬, 将其在Sauton培养基 (0.5g/L KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 0.5g/L MgSO<sub>4</sub>, 4g/L L-天冬酰胺, 60mL甘油, 0.05g/L柠檬酸铁铵, 2.0g/L柠檬酸, 0.1mL/L 1% ZnSO<sub>4</sub>, 0.05% Tween 80, pH 7.0) 中重新稀释至OD=0.16。3天后, 培养物达到OD=0.547, 在Sauton培养基中重新稀释至OD<sub>600</sub>=0.1, 并分到小瓶中, 每个瓶中装有10mL液体培养物。各实验一式两份进行。

[0767] 将培养物分别用DMSO、实施例1 (25 $\mu$ M)、Q203 (0.4 $\mu$ M) 或Q203+实施例1 (0.4 $\mu$ M+25 $\mu$ M) 处理。通过在琼脂板上点样5 $\mu$ L的10倍稀释液, 每3天对培养物取样, 从而计数菌落形成单位 (CFU)。在实验开始和结束时测量OD<sub>600</sub>。CFU计数在图3a中示出, 第0天和第15天的OD<sub>600</sub>在图5b中示出。

[0768] 图3a显示,与DMSO对照、实施例1的化合物和Q203相比,使用Q203+实施例1的处理降低了细菌结核分枝杆菌的CFU/mL。CFU/mL的这种降低从大约第5天开始可见,并且随着时间的推移而增加,在实验的最后一天(第15天)进行测量时最明显。

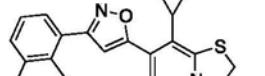
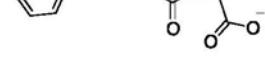
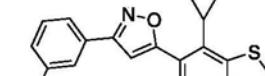
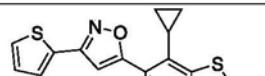
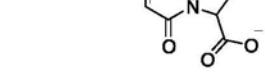
[0769] 图3b显示,与DMSO对照相比,实施例1和Q203都显著降低OD $\lambda_{600}$ 值。图3b还证实了,与单独用Q203和实施例1处理相比,用Q203+实施例1处理时可获得协同作用。

[0770] 应明白,实施例1的化合物可称为(3R)-7-环丙基-6-[ (1-萘基) 甲基]-4-氧代-1-硫杂-3a-氮杂-3-茚满甲酸。

[0771] 实施例55-65的化合物的IC<sub>50</sub>值

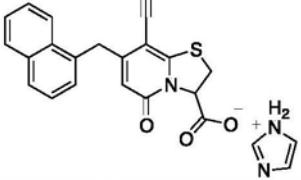
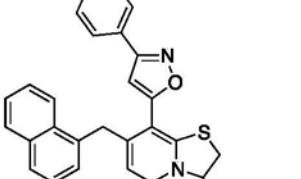
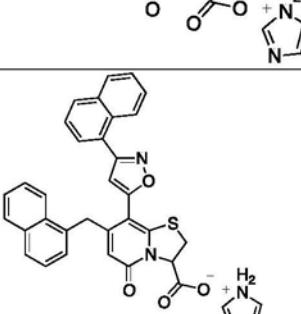
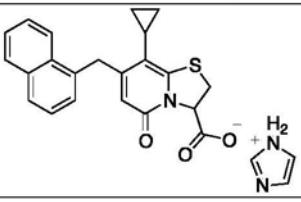
[0772] 测量化合物55-65的IC<sub>50</sub>值。测量依照Franzblau, S.G. 等人在Tuberculosis (Edinb). 92, 453-88 (2012) 中描述的微板Alamar蓝检验(MABA) 进行测量。MABA利用刃天青素染料,其在其氧化形式为深蓝色且无荧光,但由于细胞代谢而被还原为试卤灵时变为粉红色并且有荧光。MABA通常用于评估化合物限制Mtb生长的功效,但也可作为有氧呼吸的检验。监测并量化颜色变化的程度,并使用允许计算化合物的IC<sub>50</sub>值的一系列化合物浓度进行此检验。IC<sub>50</sub>值定义为将MABA颜色变化抑制50%的化合物浓度。

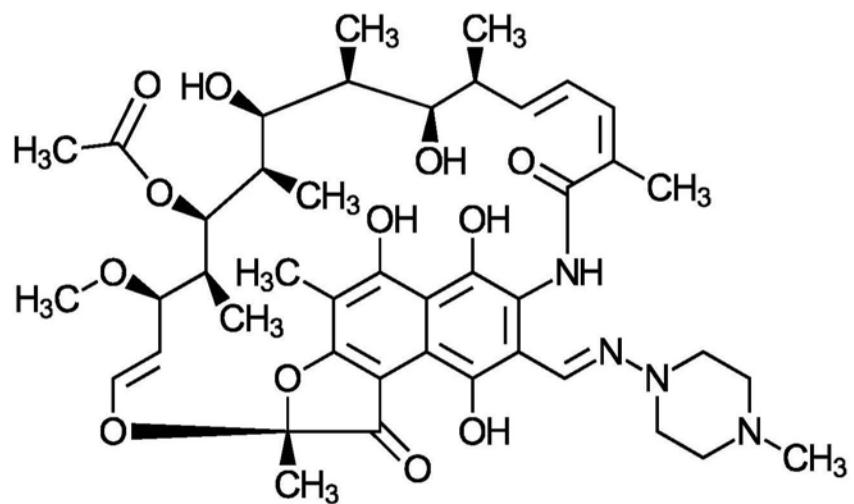
[0773] 表2

| 实施例编号 | 化合物结构   | IC <sub>50</sub> |
|-------|---|------------------|
| 55    |  | 39.07            |
| 56    |  | 2.53             |
| 57    |  | 2.53             |
| 58    |  | 28.86            |
| 59    |  | 15.6             |
| 60    |  | 4.51             |
| 61    |  | 82.7             |

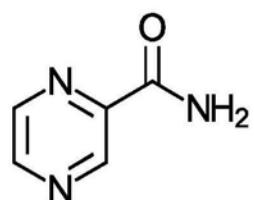
[0774]

[0775]

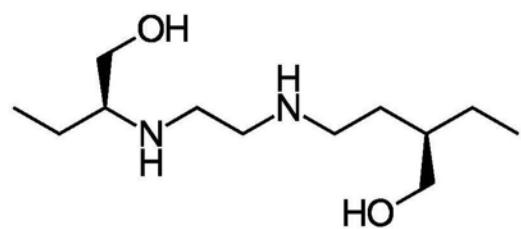
|    |  |       |
|----|--|-------|
| 62 |   | 53.5  |
| 63 |   | 12.7  |
| 64 |   | 14.42 |
| 65 |  | 8.47  |



利福平

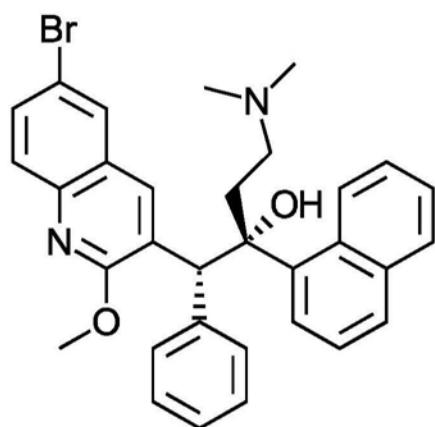


吡嗪酰胺

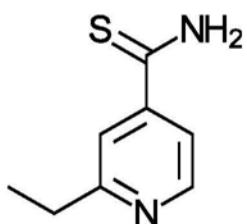


乙胺丁醇

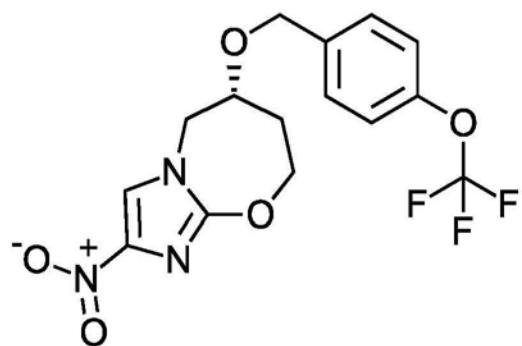
图1



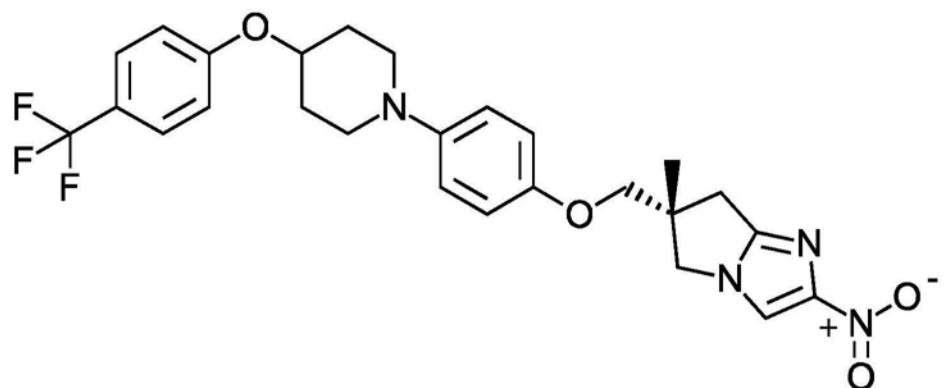
贝达喹啉



乙硫异烟胺



德拉马尼



Pretomanid

图2

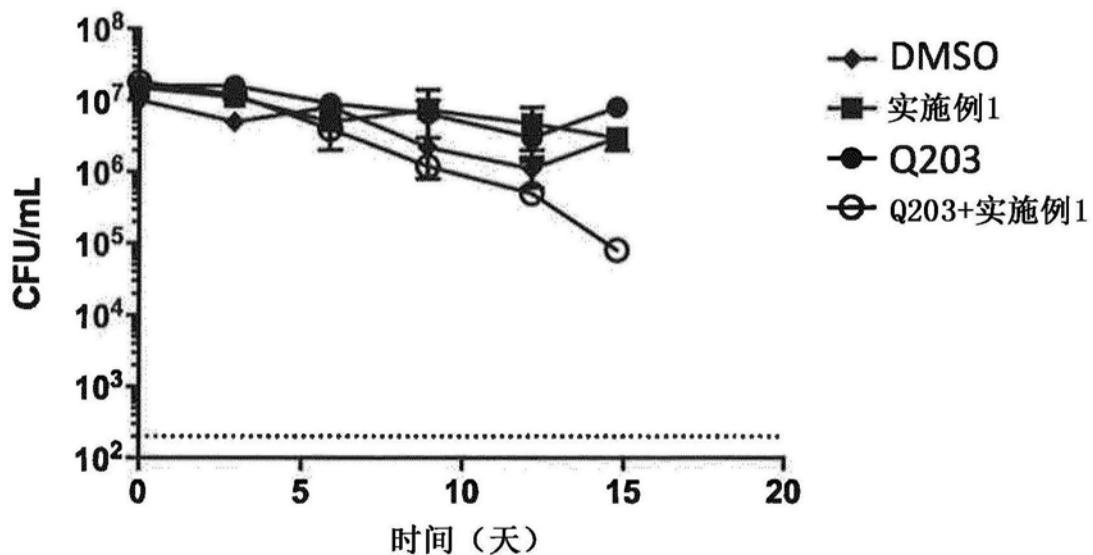


图3a

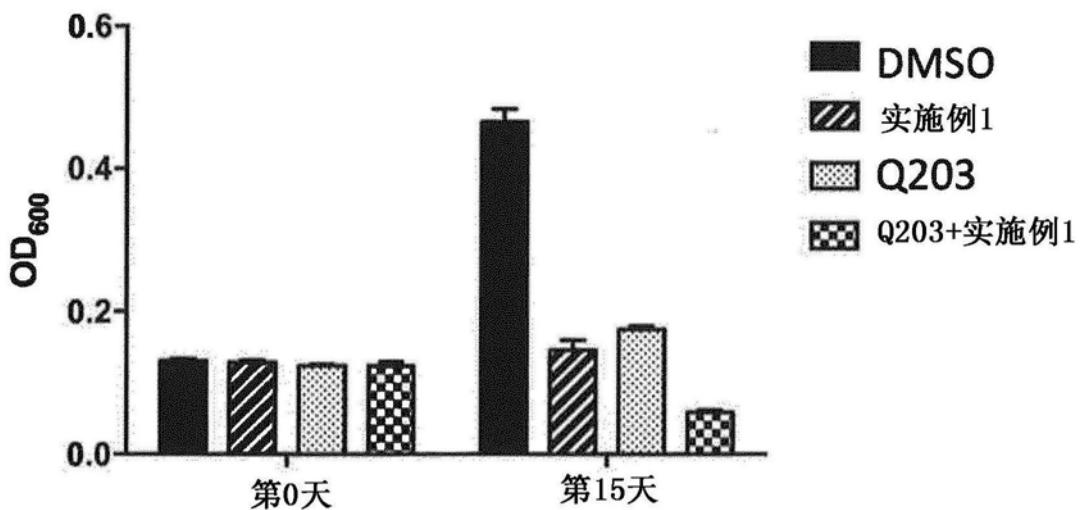


图3b