



(10) 授权公告号 CN 115297930 B

(45) 授权公告日 2025. 02. 14

(21) 申请号 202080093694.1

(22) 申请日 2020.11.12

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 115297930 A

(43) 申请公布日 2022.11.04

(30) 优先权数据
62/934,853 2019.11.13 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2022.07.06

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2020/060185 2020.11.12

(87) PCT国际申请的公布数据
W02021/097061 EN 2021.05.20

(73) 专利权人 库扎环球有限责任公司
地址 美国犹他州
专利权人 犹他州立大学研究基金会

(72) 发明人 P·R·塞巴哈尔 R·E·卢珀
C·A·泰斯塔 B·C·特雷斯科
T·J·侯辛拿 H·R·K·雷迪
S·格朗

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴

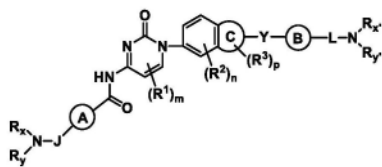
(51) Int.Cl.
C07D 403/12 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)

(56) 对比文件
W0 2011047319 A2, 2011.04.21
W0 2012173689 A2, 2012.12.20
审查员 秦雪

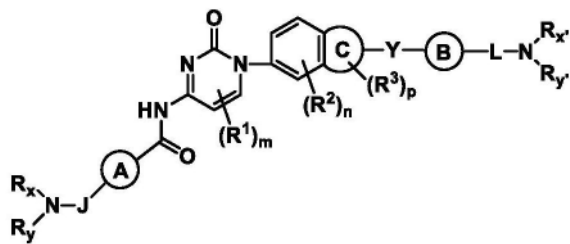
权利要求书25页 说明书88页

(54) 发明名称
抗微生物化合物和方法

(57) 摘要
本发明涉及具有抗细菌剂活性的化合物。所述化合物针对革兰氏阳性细菌和革兰氏阴性细菌具有活性,并且能够用于治疗由革兰氏阳性细菌和革兰氏阴性细菌引起的感染。还公开了用于制备所述化合物的工艺。



1. 一种式I化合物:



I

或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐,其中:

环A是任选地被至多三个选自由以下组成的组的取代基取代的3-8元单环亚杂环烷基:
 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤基、CN、 C_1-C_6 卤代烷基、苯基、OH、 NH_2 、 $NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $N(C_1-C_6$ 烷基)₂、COOH、COO(C_1-C_6 烷基)、CONH₂、CONH(C_1-C_6 烷基)、CON(C_1-C_6 烷基)₂和氧代基;

J是 C_1-C_6 亚烷基或 C_3-C_8 亚环烷基,它们中的任一者任选地被卤基、OH或 C_1-C_6 烷氧基取代,其中所述 C_1-C_6 亚烷基的至多两个亚甲基单元任选地且独立地被O、S、SO、SO₂或C=O替代;

R_x 、 R_y 、 R_x' 和 R_y' 各自独立地是H、 C_1-C_6 烷基或氨基保护基团;

Y是键或任选地被OH、 NH_2 、CN、卤基或 C_1-C_6 烷氧基取代的 C_1-C_6 亚烷基,其中所述 C_1-C_6 亚烷基的至多两个亚甲基单元任选地且独立地被O、NH、N-(C_1-C_6 烷基)、N-(C_1-C_6 羟烷基)、N-(C_1-C_6 卤代烷基)、N-(C_1-C_6 亚烷基- C_{3-8} 环烷基)、NH(C=O)、N-(C_1-C_6 烷基)(C=O)或(C=O)替代;

环B是3-8元单环亚环烷基、3-8元单环亚杂环烷基、6-12元双环亚环烷基或6-12元双环亚杂环烷基,它们各自任选地被至多三个选自由以下组成的组的取代基取代: C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤基、CN、 C_1-C_6 卤代烷基、OH、COOH、COO(C_1-C_6 烷基)、CONH₂、CONH(C_1-C_6 烷基)、CON(C_1-C_6 烷基)₂和 C_1-C_6 羟烷基;

L是键或 C_1-C_6 亚烷基,其中所述 C_1-C_6 亚烷基的至多两个亚甲基单元可独立地被O、NH、(C=O)、NH(C=O)、N-(C_1-C_6 烷基)(C=O)、(C=NH)、NH(C=N)或N-(C_1-C_6 烷基)替代;

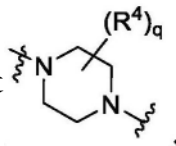
环C与其所稠合的苯环一起形成8-12元双环亚芳基或8-12元双环亚杂芳基,其中所述双环亚杂芳基具有1-3个独立地选自N、O或S的杂原子,其中所述8-12元双环亚芳基或8-12元双环亚杂芳基中,双环环系统中的至少一个环为芳香族;

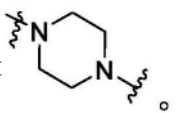
R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自由以下组成的组: C_1-C_6 烷基、卤基、CN、OH、 NH_2 、 $NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $N(C_1-C_6$ 烷基)₂、COO(C_1-C_6 烷基)、CONH₂、 C_1-C_6 卤代烷基、氧代基和 C_1-C_6 烷氧基;并且

m、n和p各自独立地是0、1、2或3。

2. 如权利要求1所述的化合物,或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐,其中环A是任选地被至多三个选自由以下组成的组的取代基取代的5-6元单环亚杂环烷基: C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤基、CN、 C_1-C_6 卤代烷基、苯基、OH、 NH_2 和氧代基。

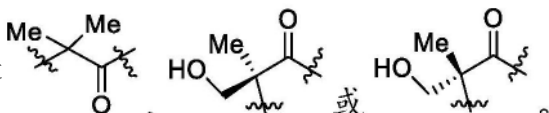
3. 如权利要求1所述的化合物,或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学

上可接受的盐,其中环A是 , 其中每个R⁴独立地选自由以下组成的组:C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、卤基、CN、C₁-C₆卤代烷基、苯基、OH、NH₂和氧代基,其中q是0、1或2。

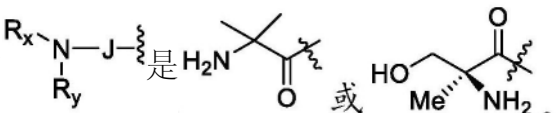
4. 如权利要求1所述的化合物,或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐,其中环A是 .

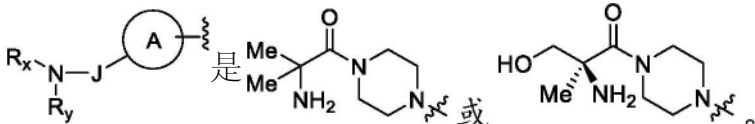
5. 如权利要求1所述的化合物,或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐,其中J是任选地被卤基、OH或C₁-C₆烷氧基取代的C₁-C₆亚烷基,其中所述C₁-C₆亚烷基的至多两个亚甲基单元任选地且独立地被O、S、SO、SO₂或C=O替代。

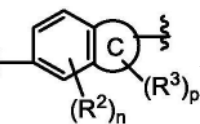
6. 如权利要求1所述的化合物,或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐,其中J是任选地被OH取代的C₁-C₆亚烷基,其中所述C₁-C₆亚烷基的一个亚甲基单元被C=O替代。

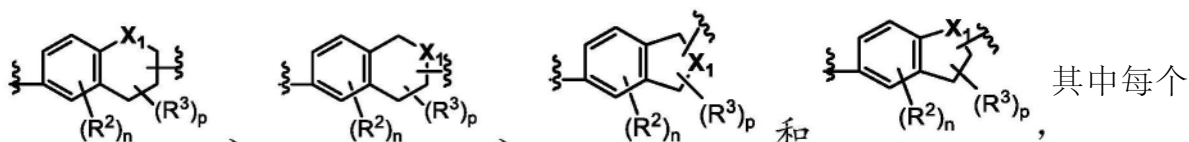
7. 如权利要求1所述的化合物,或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐,其中J是 .

8. 如权利要求1所述的化合物,或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐,其中R_x和R_y是H。

9. 如权利要求1所述的化合物,或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐,其中 .

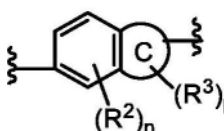
10. 如权利要求1所述的化合物,或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐,其中 .

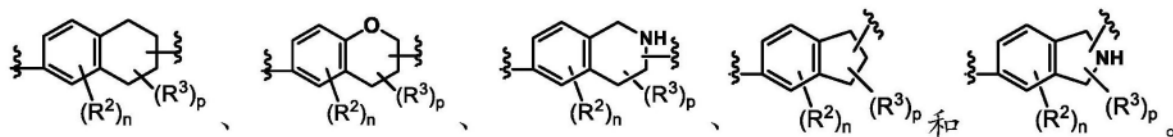
11. 如权利要求1所述的化合物,或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐,其中  选自由以下组成的组:



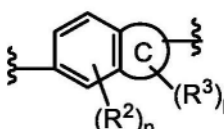
X₁独立地选自CH₂、CH、O、S、SO、SO₂、N和NH,并且其中R²和R³各自独立地是C₁-C₆烷基、卤基或C₁-C₆卤代烷基,其中n和p各自独立地是0、1或2。

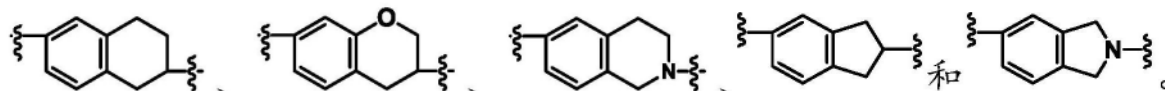
12. 如权利要求1所述的化合物,或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药

学上可接受的盐,其中  选自由以下组成的组:



13. 如权利要求1所述的化合物,或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药

学上可接受的盐,其中  选自由以下组成的组:



14. 如权利要求1所述的化合物,或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药
学上可接受的盐,其中Y是键。

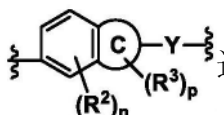
15. 如权利要求1所述的化合物,或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药
学上可接受的盐,其中Y是任选地被OH、NH₂、卤基或C₁-C₆烷氧基取代的C₁-C₃亚烷基,并且其
中所述C₁-C₃亚烷基的一个亚甲基单元任选地被O、NH、N-(C₁-C₆烷基)、N-(C₁-C₆羟烷基)、N-
(C₁-C₆卤代烷基)、N-(C₁₋₆亚烷基-C₃₋₈环烷基)、NH(C=O)、N-(C₁₋₆烷基)(C=O)或(C=O)替
代。

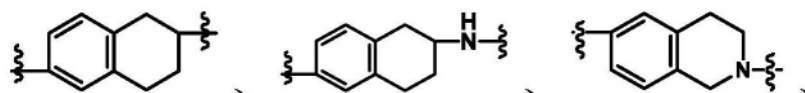
16. 如权利要求15所述的化合物,或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药
学上可接受的盐,其中Y选自由以下组成的组:O、NH、NH-C₁₋₂亚烷基、N(C₁-C₆烷基)、N(C₁-C₆
羟烷基)、N(C₁-C₆卤代烷基)、N(C₁₋₆亚烷基-C₃₋₈环烷基)、NH(C=O)、N(C₁₋₆烷基)(C=O)和(C
=O)。

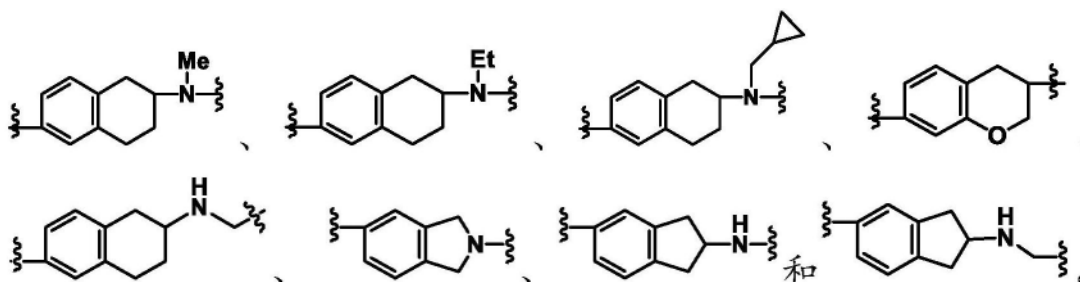
17. 如权利要求16所述的化合物,或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药
学上可接受的盐,其中Y选自由以下组成的组:NH、N(C₁-C₆烷基)、NH-C₁₋₂亚烷基和N(C₁₋₆亚烷
基-C₃₋₈环烷基)。

18. 如权利要求1所述的化合物,或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药
学上可接受的盐,其中Y选自由以下组成的组:-NH-、-NMe-、-NEt-、-NH-CH₂-和-N(CH₂-环丙
基)-。

19. 如权利要求1所述的化合物,或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药

学上可接受的盐,其中  选自由以下组成的组:





20. 如权利要求1所述的化合物,或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐,其中环B是任选地被至多三个选自由以下组成的组的取代基取代的3-8元单环亚环烷基: C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、卤基、CN、 C_1 - C_6 卤代烷基、OH、COOH、COO(C_1 - C_6 烷基)、CONH₂、CONH(C_1 - C_6 烷基)、CON(C_1 - C_6 烷基)₂和 C_1 - C_6 羟烷基。

21. 如权利要求20所述的化合物,或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐,其中环B是任选地被至多三个选自由以下组成的组的取代基取代的4-6元单环亚环烷基: C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、卤基、CN、 C_1 - C_6 卤代烷基、OH和 C_1 - C_6 羟烷基。

22. 如权利要求1所述的化合物,或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐,其中B是任选地被至多三个选自由以下组成的组的取代基取代的3-8元单环亚杂环烷基: C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、卤基、CN、 C_1 - C_6 卤代烷基、OH、COOH、COO(C_1 - C_6 烷基)、CONH₂、CONH(C_1 - C_6 烷基)、CON(C_1 - C_6 烷基)₂和 C_1 - C_6 羟烷基。

23. 如权利要求22所述的化合物,或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐,其中环B是任选地被至多三个选自由以下组成的组的取代基取代的4-7元单环亚杂环烷基: C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、卤基、CN、 C_1 - C_6 卤代烷基、OH和 C_1 - C_6 羟烷基,并且其中B含有至多2个氮原子。

24. 如权利要求1所述的化合物,或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐,其中环B是任选地被至多三个选自由以下组成的组的取代基取代的6-10元双环亚环烷基: C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、卤基、 C_1 - C_6 卤代烷基、OH和 C_1 - C_6 羟烷基。

25. 如权利要求24所述的化合物,或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐,其中环B是6-10元稠合、螺或桥联双环亚环烷基。

26. 如权利要求25所述的化合物,或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐,其中环B是6-10元稠合双环亚环烷基。

27. 如权利要求25所述的化合物,或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐,其中环B是6-10元桥联双环亚环烷基。

28. 如权利要求25所述的化合物,或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐,其中环B是6-10元螺双环亚环烷基。

29. 如权利要求1所述的化合物,或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐,其中环B是任选地被至多三个选自由以下组成的组的取代基取代的6-12元双环亚杂环烷基: C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、卤基、 C_1 - C_6 卤代烷基、OH和 C_1 - C_6 羟烷基。

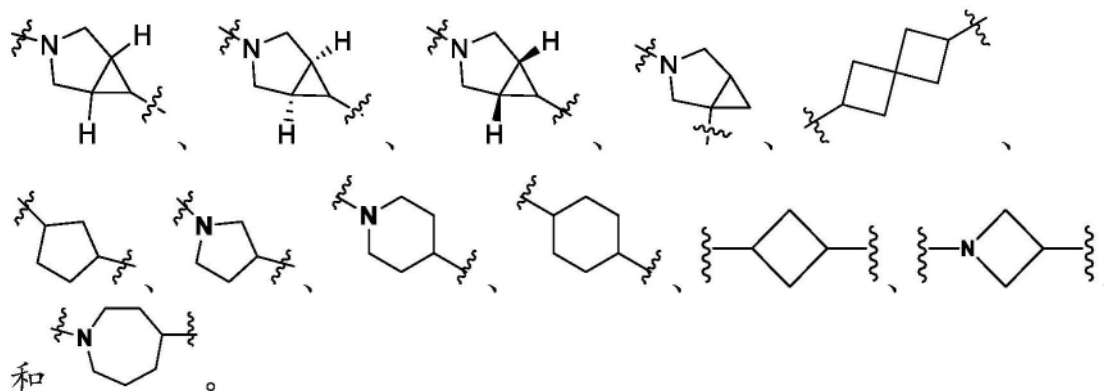
30. 如权利要求29所述的化合物,或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐,其中环B是含有至多3个氮原子的6-9元稠合、螺或桥联双环亚杂环烷基。

31. 如权利要求29或30所述的化合物,或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐,其中环B是含有至多2个氮原子的6-9元稠合双环亚杂环烷基。

32. 如权利要求29或30所述的化合物,或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐,其中环B是含有至多2个氮原子的螺双环亚杂环烷基。

33. 如权利要求29或30所述的化合物,或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐,其中环B是含有至多2个氮原子的桥联双环亚杂环烷基。

34. 如权利要求1所述的化合物,或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐,其中环B选自由以下组成的组:



35. 如权利要求1所述的化合物,或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐,其中L是键。

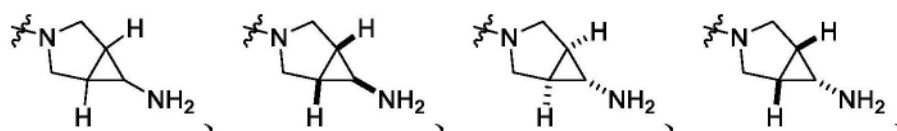
36. 如权利要求1所述的化合物,或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐,其中L是 C_1-C_6 亚烷基,其中所述 C_1-C_6 亚烷基的至多两个亚甲基单元任选地且独立地被O、NH、(C=O)、NH(C=O)、N-(C_{1-6} 烷基)(C=O)、(C=NH)、NH(C=N)或N-(C_{1-6} 烷基)替代。

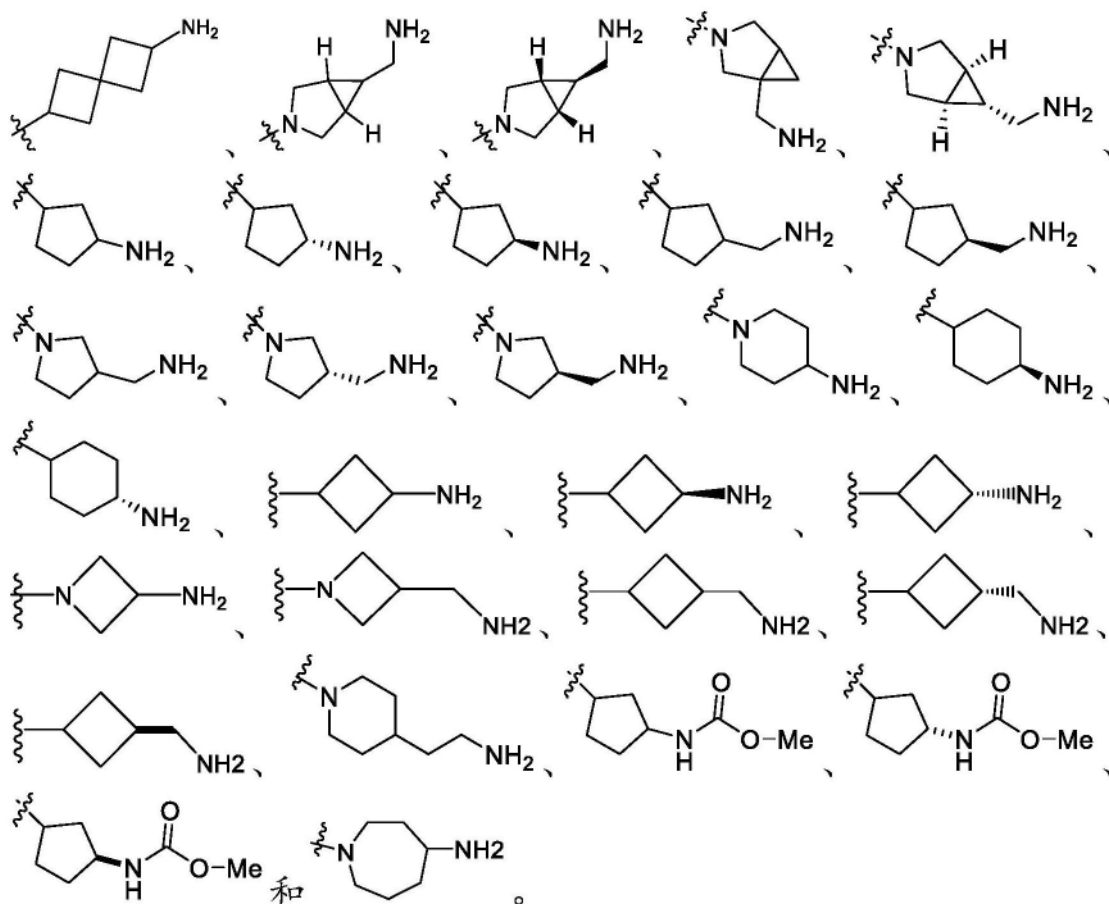
37. 如权利要求36所述的化合物,或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐,其中L是 C_1-C_6 亚烷基。

38. 如权利要求37所述的化合物,或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐,其中L是 $-CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2-$ 。

39. 如权利要求1所述的化合物,或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐,其中 R_x 和 R_y 各自独立地选自由H、Boc和甲氧基羰基组成的组。

40. 如权利要求1所述的化合物,或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐,其中 $\text{---} \text{B} \text{---} \text{L} \text{---} \text{N} \begin{matrix} R_x \\ R_y \end{matrix}$ 选自由以下组成的组:

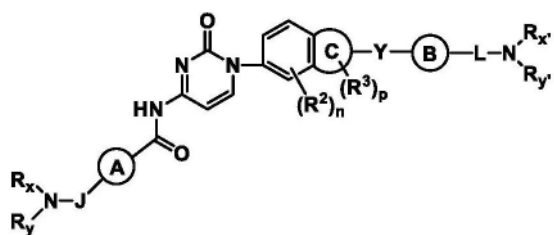




41. 如权利要求1所述的化合物,或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐,其中 R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自由以下组成的组: C_1 - C_6 烷基、卤基、 C_1 - C_6 卤代烷基、氧代基和 C_1 - C_6 烷氧基,并且 m 、 n 和 p 各自独立地是0、1或2。

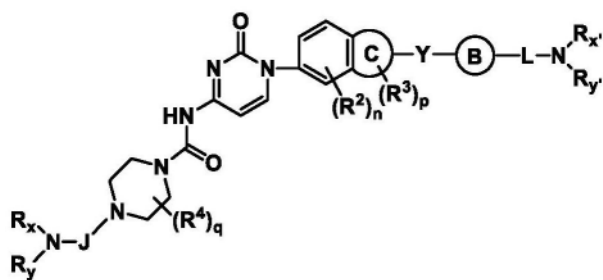
42. 如权利要求41所述的化合物,或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐,其中 R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地是 C_1 - C_6 烷基、卤基、氧代基或 C_1 - C_6 卤代烷基,并且 m 、 n 和 p 各自独立地是0或1。

43. 如权利要求1所述的化合物,或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐,其是式IA化合物:



IA。

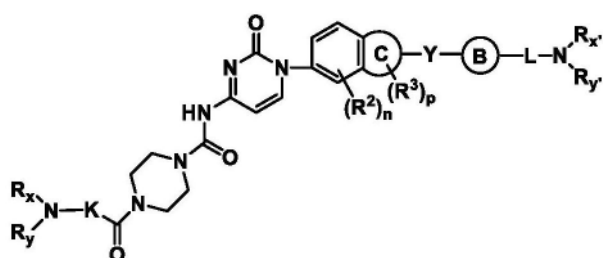
44. 如权利要求43所述的化合物,或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐,其是式IA-1化合物:



IA-1

其中每个 R^4 独立地选自由以下组成的组： H 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、卤基、 CN 、 C_1 - C_6 卤代烷基、 OH 、 NH_2 和氧代基，并且其中 q 是0、1、2或3。

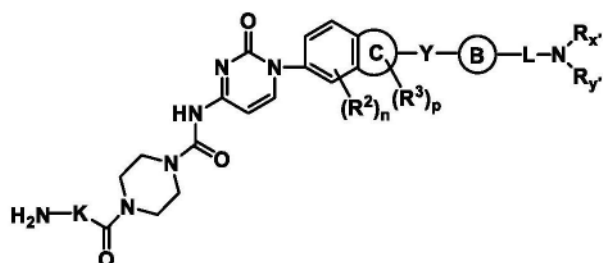
45. 如权利要求44所述的化合物，或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐，其是式IA-2化合物：



IA-2

其中 K 是任选地被卤基、羟基或 C_1 - C_6 烷氧基取代的 C_1 - C_4 亚烷基。

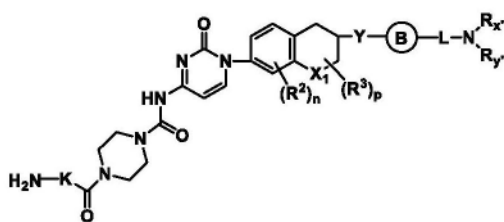
46. 如权利要求45所述的化合物，或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐，其是式IA-3化合物：



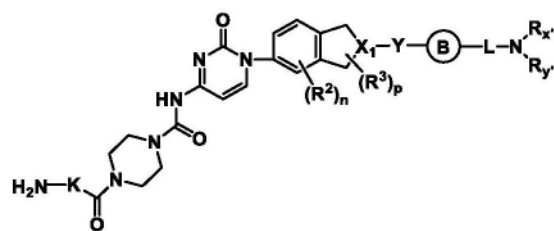
IA-3

其中 K 是任选地被羟基取代的 C_1 - C_3 亚烷基。

47. 如权利要求46所述的化合物，或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐，其是式IA-4a或IA-4b化合物：



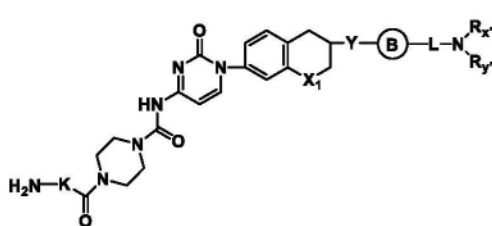
IA-4a



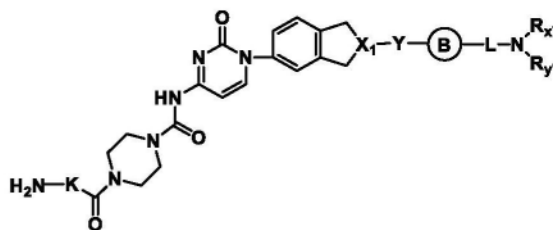
IA-4b

其中每个 X_1 独立地选自由以下组成的组： CH_2 、 CH 、 O 、 S 、 N 和 NH 。

48. 如权利要求47所述的化合物,或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐,其是式IA-5a或IA-5b化合物:



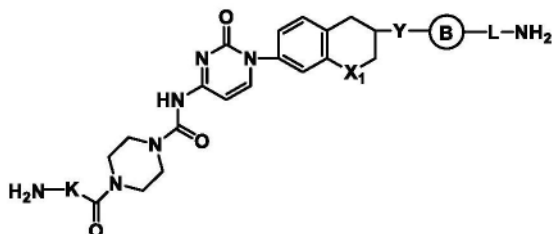
IA-5a



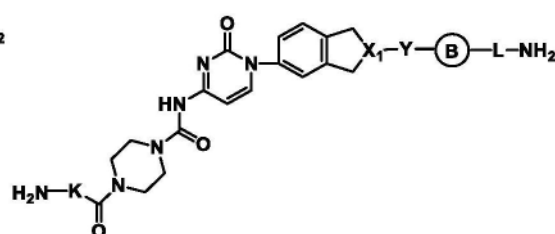
IA-5b

其中每个 X_1 独立地选自由以下组成的组： CH_2 、 CH 、 NH 、 N 和 O 。

49. 如权利要求48所述的化合物,或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐,其是式IA-6a或IA-6b化合物:

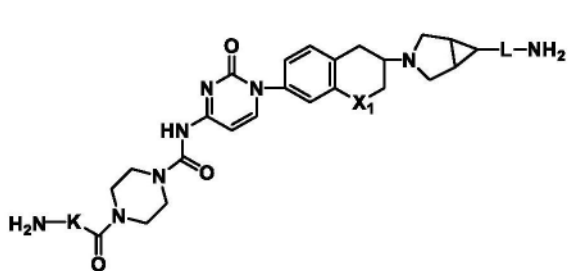


IA-6a

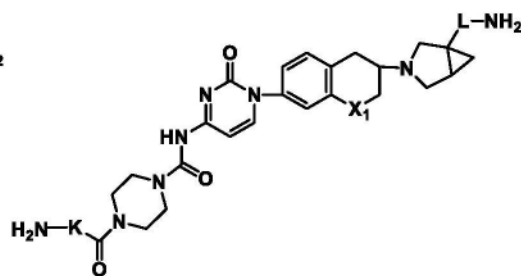


IA-6b。

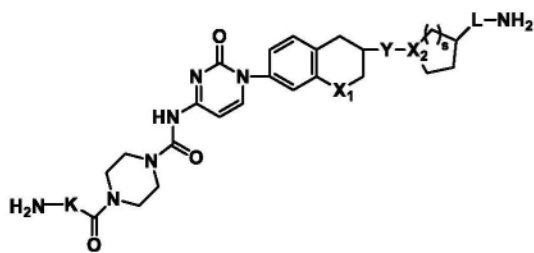
50. 如权利要求49所述的化合物,或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐,其是选自由以下组成的组的化合物:式IA-7a、式IA-7b、式IA-7c、式IA-7d、式IA-7e和式IA-7f:



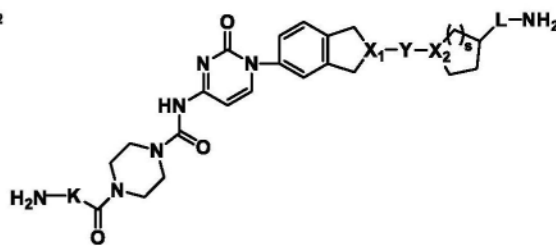
IA-7a



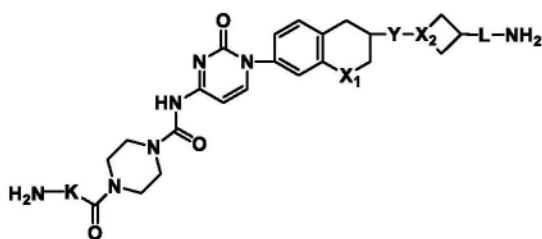
IA-7b



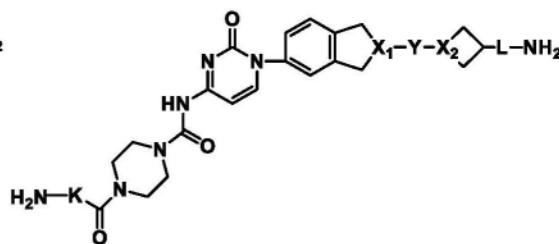
IA-7c



IA-7d

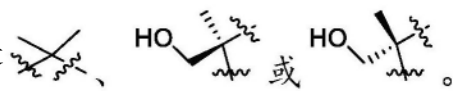


IA-7e



IA-7f

其中每个 X_2 独立地是CH或N,并且每个s独立地是1、2或3。

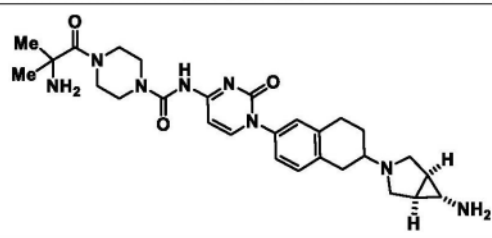
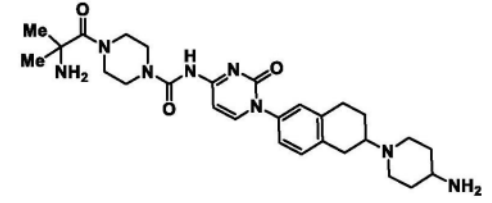
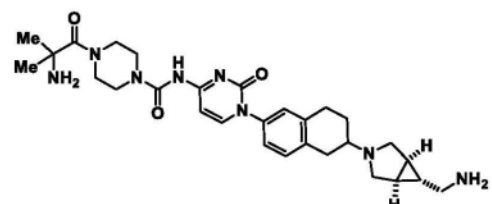
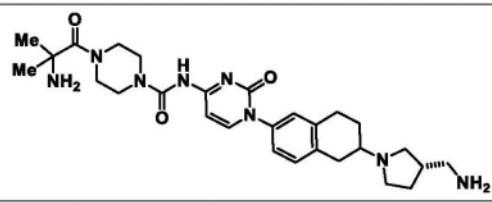
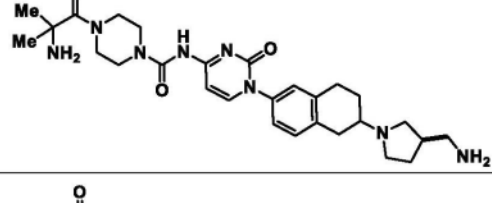
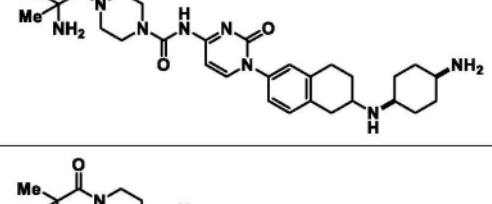
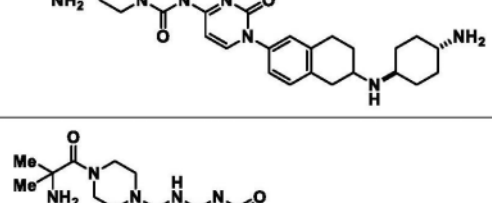
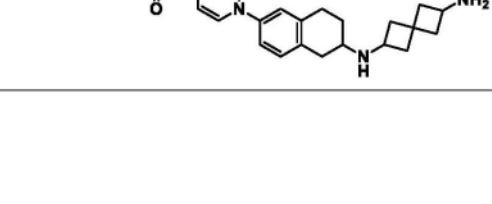
51. 如权利要求45-50中任一项所述的化合物,或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐,其中K是 .

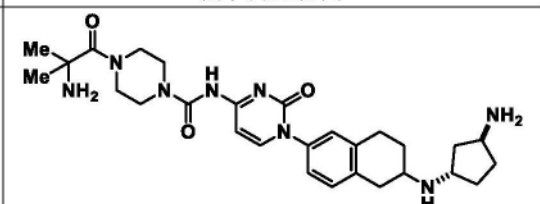
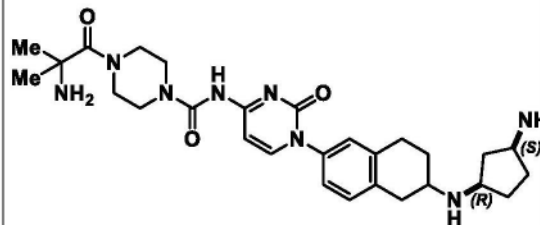
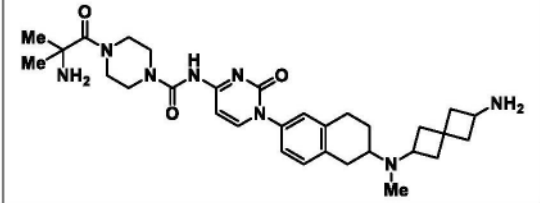
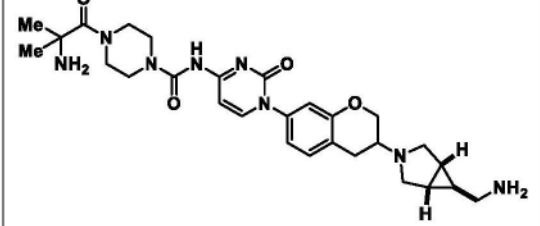
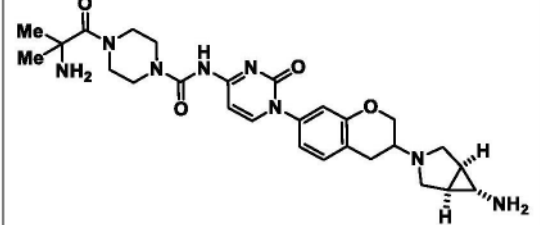
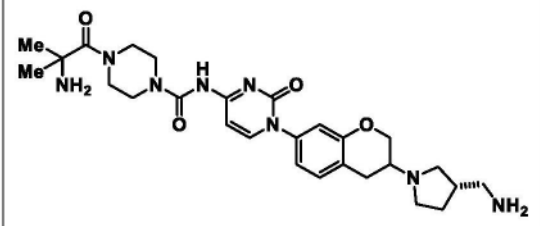
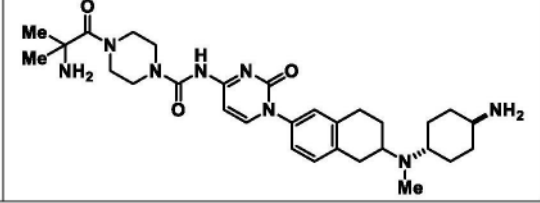
52. 如权利要求43-50中任一项所述的化合物,或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐,其中Y是键、NH、NH- (C_1 - C_6 亚烷基) -、N- (C_1 - C_6 烷基) 或N- (C_1 - C_6 亚烷基- C_3 - C_8 环烷基)。

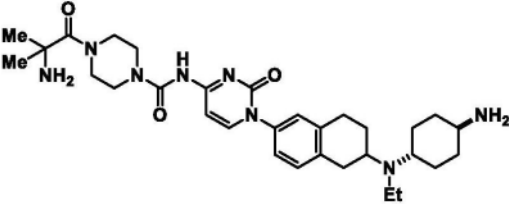
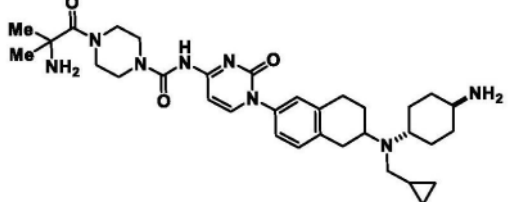
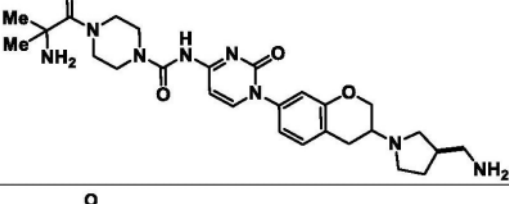
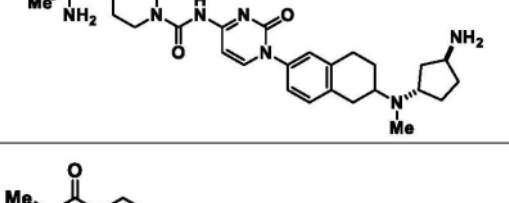
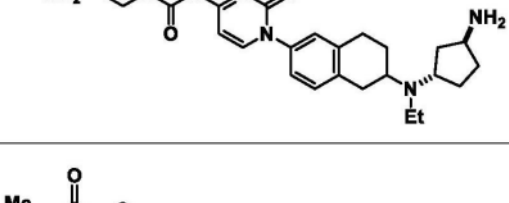
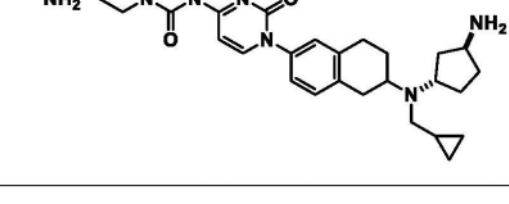
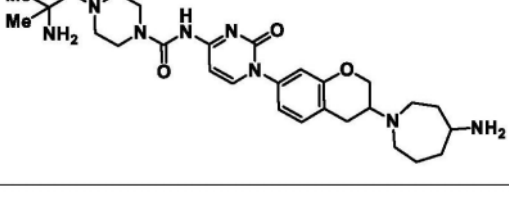
53. 如权利要求43-50中任一项所述的化合物,或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐,其中L是键或 C_1 - C_6 亚烷基。

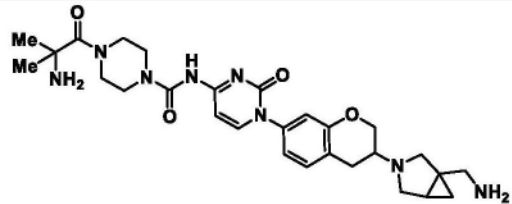
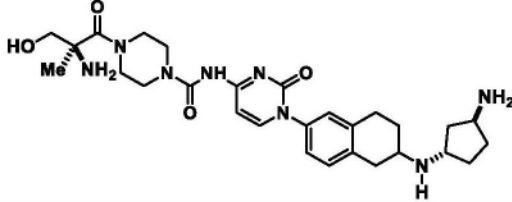
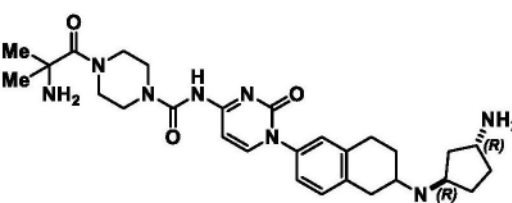
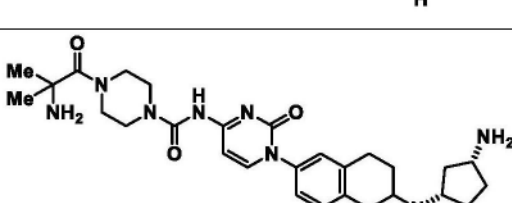
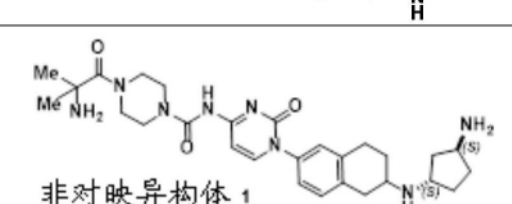
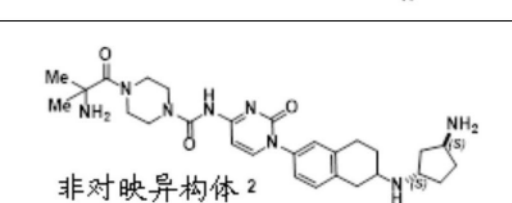
54. 一种化合物,或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐,其中所述化合物选自以下化合物

编号	游离碱结构
----	-------

编号	游离碱结构
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	

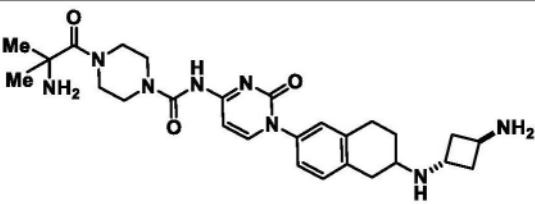
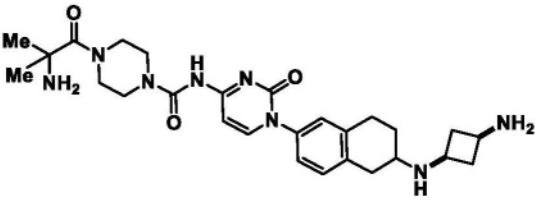
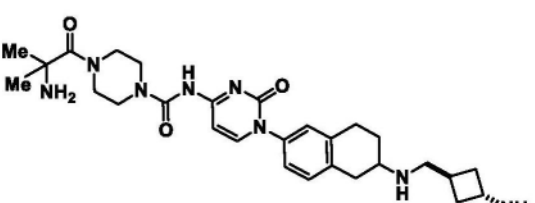
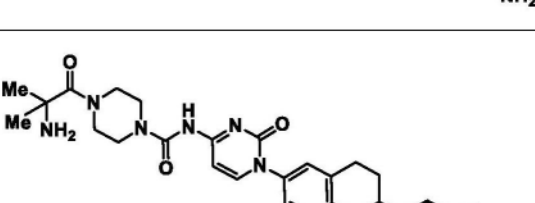
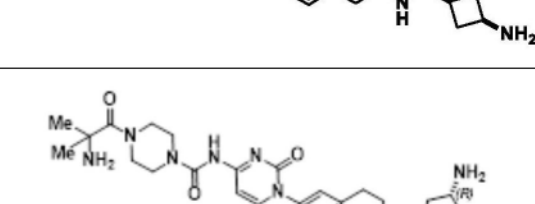
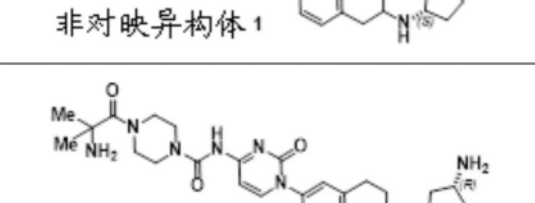
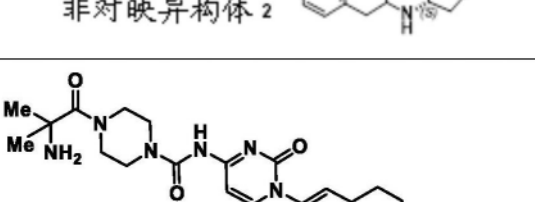
编号	游离碱结构
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	

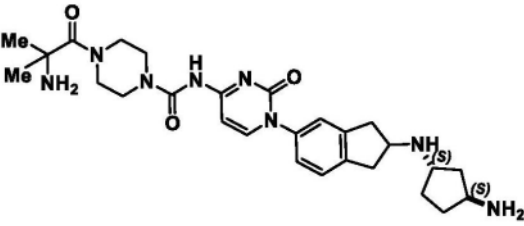
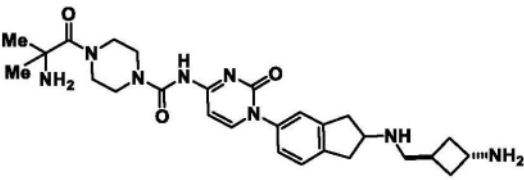
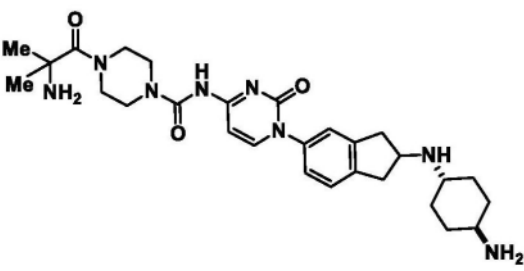
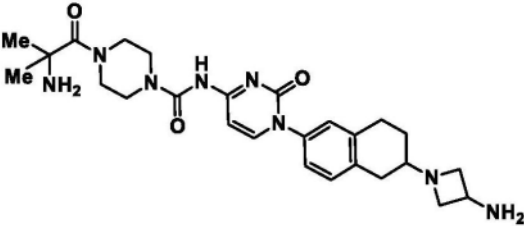
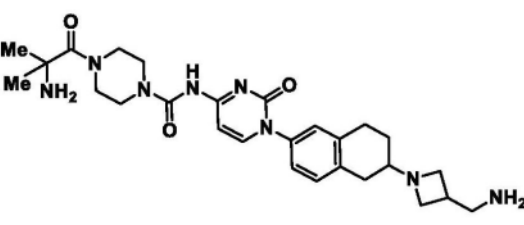
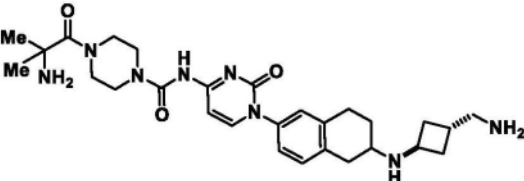
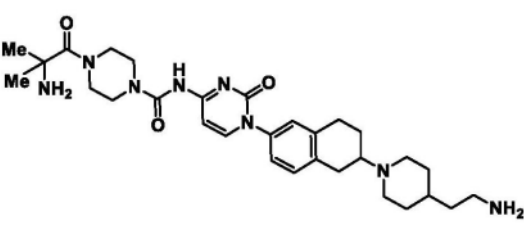
编号	游离碱结构
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	

编号	游离碱结构
23	
24	
25	
26	
27	 非对映异构体 1
28	 非对映异构体 2

55. 一种化合物, 或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐, 其中所述化合物选自以下化合物:

编号	游离碱结构
----	-------

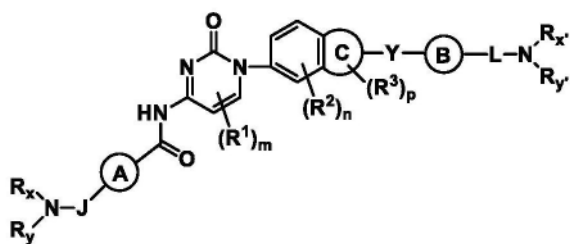
编号	游离碱结构
29	
30	
31	
32	
33	 非对映异构体 1
34	 非对映异构体 2
35	

编号	游离碱结构
36	
37	
38	
39	
40	
41	
42	

编号	游离碱结构
43	
44	
45	
46	

56. 一种药物组合物, 所述药物组合物包含权利要求1-55中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂。

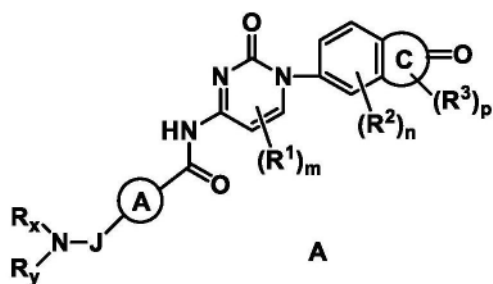
57. 一种用于制备式I化合物:



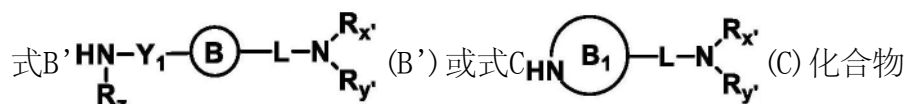
I

或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐的工艺, 所述工艺包括:

将式A化合物:



与:



在还原性胺化条件下合并以提供所述式I化合物,

其中环A、环B、环C、J、L、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R_x 、 R_y 、 $\text{R}_{x'}$ 、 $\text{R}_{y'}$ 、m、n和p如权利要求1-53中任一项中所定义;

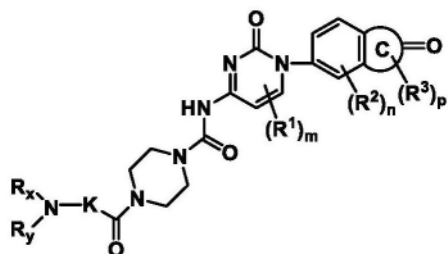
环B₁是含氮3-8元单环亚杂环烷基或含氮6-12元双环亚杂环烷基,它们各自任选地且独立地被至多三个选自由以下组成的组的取代基取代: $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、卤基、CN、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、OH、COO($\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)、CONH₂、CONH($\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)、CON($\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)₂和 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟烷基;

Y是键或任选地被OH、NH₂、CN、卤基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 亚烷基,其中所述 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 亚烷基的一个亚甲基单元任选地被NH、N-($\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)、N-($\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟烷基)、N-($\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基)或N-($\text{C}_1\text{-C}_6$ 亚烷基- $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基)替代;

Y₁是键或任选地被OH、NH₂、CN、卤基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基取代的 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 亚烷基;并且

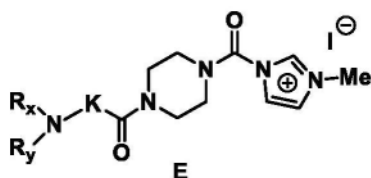
R_z是H、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 亚烷基- $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基。

58. 一种用于制备式ID化合物:

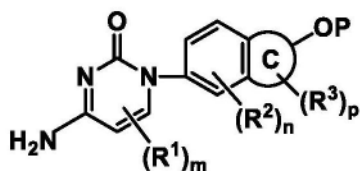


或其药学上可接受的盐的工艺,所述工艺包括:

将式E化合物



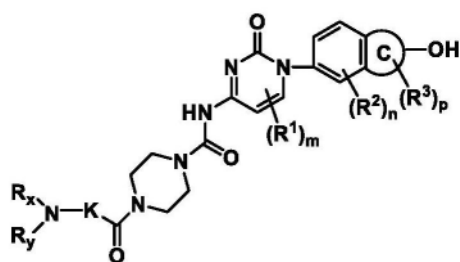
与式F化合物偶联



F

其中环C、K、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R_x 、 R_y 、m、n和p如权利要求1-53中任一项中所定义；并且P是羟基保护基团。

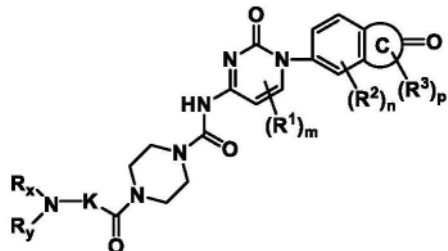
59. 如权利要求58所述的工艺,所述工艺还包括除去所述羟基保护基团以提供式IE化合物的步骤



IE。

60. 如权利要求59所述的工艺,所述工艺还包括使所述羟基氧化以提供所述式ID化合物的步骤。

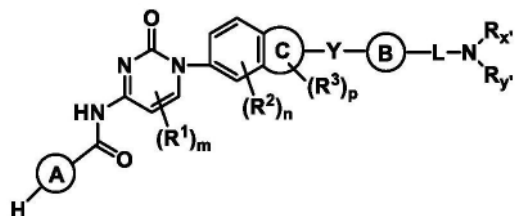
61. 一种式ID化合物:



ID

或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐,其中C、K、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R_x 、 R_y 、m、n和p如权利要求1-53中任一项中所定义。

62. 一种式II化合物:



II

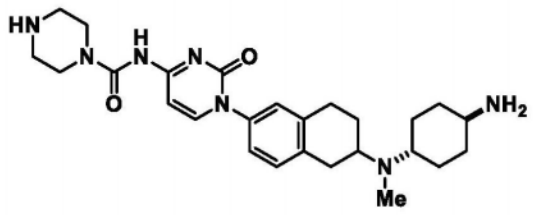
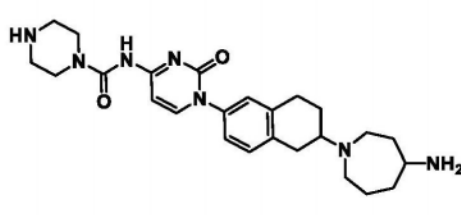
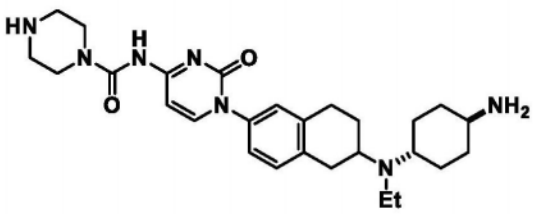
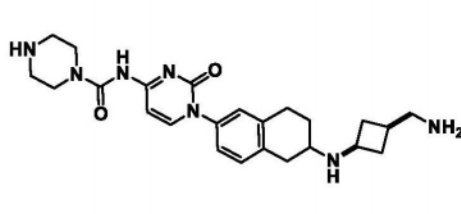
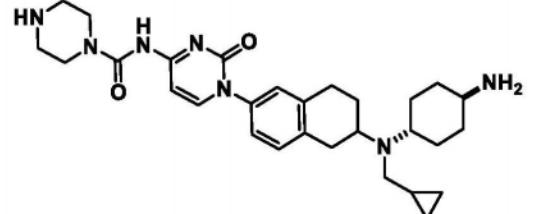
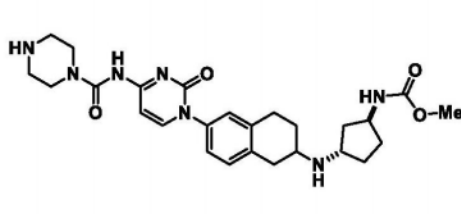
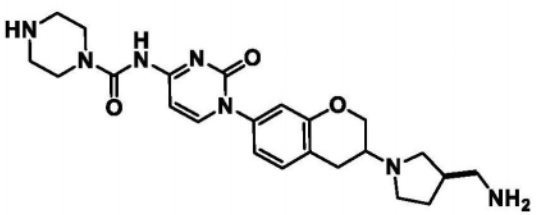
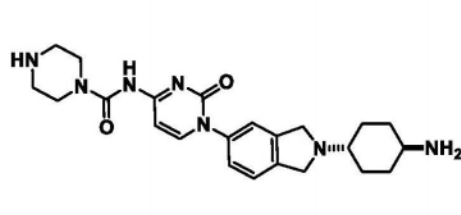
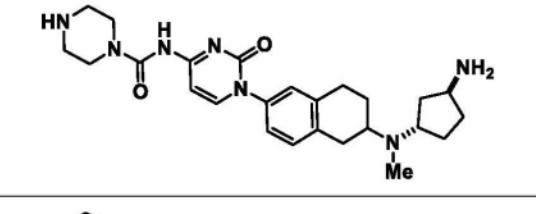
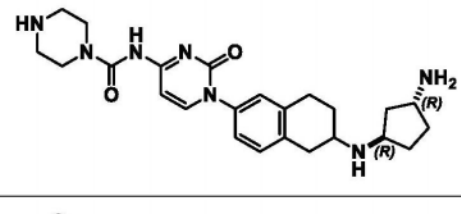
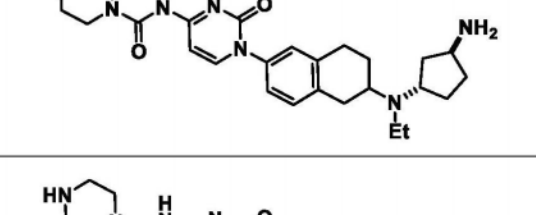
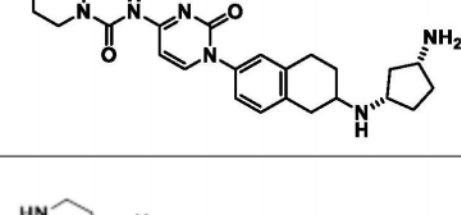
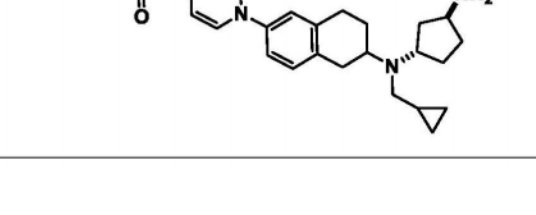
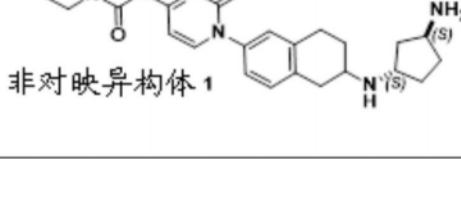
或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐,其中环A、环B、

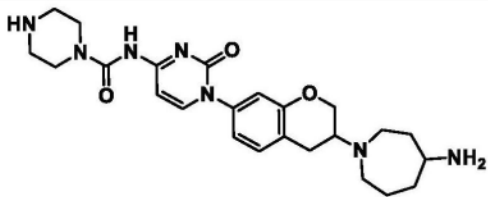
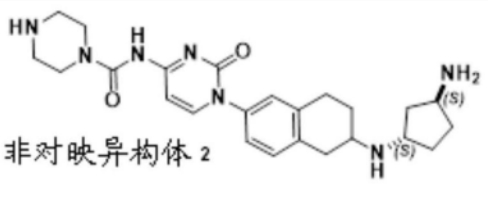
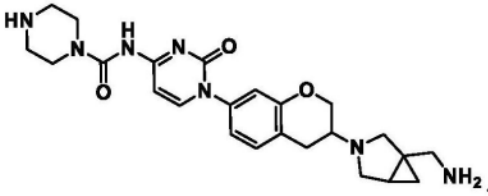
环C、L、R¹、R²、R³、R_x、R_y、m、n和p如权利要求1-53中任一项中所定义。

63. 如权利要求62所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中所述化合物选自以下化合物

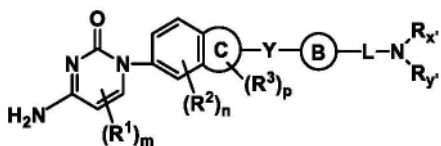
化合物结构	化合物结构

化合物结构	化合物结构

化合物结构	化合物结构
	
	
	
	
	
	
	 非对映异构体 1

化合物结构	化合物结构
	 非对映异构体 2
	

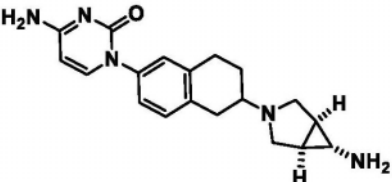
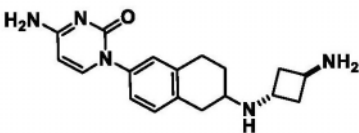
64. 一种式III化合物



III

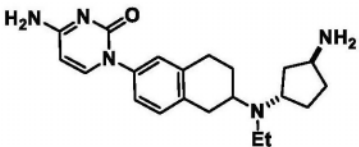
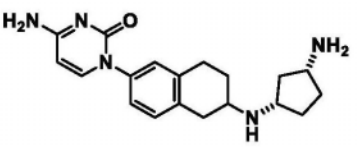
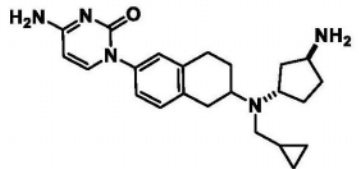
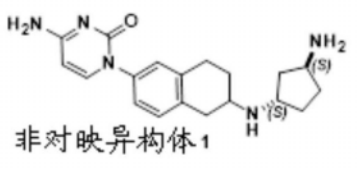
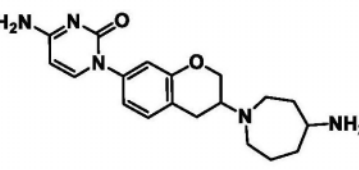
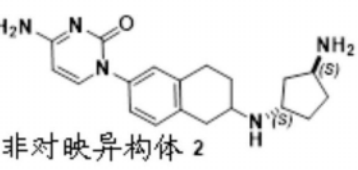
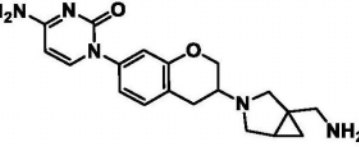
或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐,其中环B、环C、L、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R_x 、 R_y 、m、n和p如权利要求1-53中任一项中所定义。

65. 如权利要求64所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物选自以下化合物

化合物结构	化合物结构
	

化合物结构	化合物结构

化合物结构	化合物结构

化合物结构	化合物结构
	
	 非对映异构体 1
	 非对映异构体 2
	

o

抗微生物化合物和方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2019年11月13日提交的美国临时申请序列号62/934,853的优先权权益,所述临时申请以引用的方式整体并入本文。

[0003] 政府利益的声明

[0004] 本发明是在政府支持下根据美国国立卫生研究院 (NIH) 授予的1R01AI132304-01进行。政府拥有本发明的某些权利。

技术领域

[0005] 本公开涉及具有抗细菌剂活性的化合物。本公开还涉及用本发明化合物治疗细菌感染的方法。

[0006] 发明背景

[0007] 抗细菌耐药性是世界性问题。革兰氏阳性细菌和革兰氏阴性细菌两者对抗生素的耐药性越来越强。

[0008] 革兰氏阳性细菌如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) (MRSA) 对与青霉素有关的大多数抗生素具有耐药性。MRSA菌株通常牵涉于医疗保健机构中获得的感染中,并且可在更大的社区引起感染。

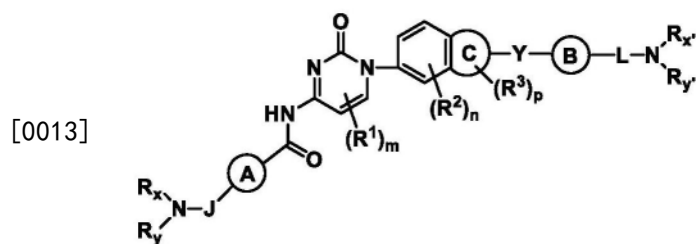
[0009] 革兰氏阴性细菌被认为比革兰氏阳性菌对抗生素的耐药性更强,因为它们的细胞壁具有不可渗透性。根据美国国立卫生研究院 (NIH),革兰氏阴性细菌可引起多种类型的感染,并且以多种方式传播给人类。包括大肠杆菌 (*Escherichia coli*) 在内的几种物种是食源性疾病的常见原因。霍乱弧菌 (*Vibrio cholerae*) 是导致霍乱的细菌,是经水传播的病原体。革兰氏阴性细菌还可引起呼吸道感染,如某些类型的肺炎和性传播疾病,包括淋病。鼠疫耶尔森氏菌 (*Yersinia pestis*) 是导致鼠疫的革兰氏阴性细菌,通过受感染的昆虫叮咬或处理受感染的动物而传播给人类。参见www.niaid.nih.gov/research/gram-negative-bacteria(上次访问时间为2020年11月6日)。

[0010] 一些类型的革兰氏阴性细菌对现有抗生素药物的耐药性越来越强。一些菌株现在对许多、大多数或所有可用的治疗具有耐药性,从而导致由细菌感染引起的疾病和死亡增加,并且促使医疗保健成本上升。已展现耐药性的革兰氏阴性细菌的实例包括:大肠杆菌 (*E.coli*),其导致大多数尿路感染;鲍氏不动杆菌 (*Acinetobacter baumannii*),其主要在医疗保健环境中引起疾病;铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*),其引起住院患者的血流感染和肺炎,并且是患有囊性纤维化的患者中的肺炎的常见原因;肺炎克雷伯氏菌 (*Klebsiella pneumoniae*),其引起多种类型的医疗保健相关感染,包括肺炎、尿路感染和血流感染;和淋病奈瑟氏菌 (*Neisseria gonorrhoeae*),其导致性传播疾病淋病并且是美国第二大最常报告的传染病。

[0011] 因此,需要对抗革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌感染的新药物。

发明内容

[0012] 本发明满足了这些和其它需要,本发明在一个方面中提供了一种式I化合物:



[0014] I

[0015] 或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐,其中:

[0016] 环A是任选地被至多三个选自以下组成的组的取代基取代的3-8元单环亚杂环烷基: C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤基、CN、 C_1-C_6 卤代烷基、苯基、OH、 NH_2 、 $NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、COOH、COO(C_1-C_6 烷基)、CONH $_2$ 、CONH(C_1-C_6 烷基)、CON(C_1-C_6 烷基) $_2$ 和氧代基;

[0017] J是 C_1-C_6 亚烷基或 C_3-C_8 亚环烷基,它们中的任一者任选地被卤基、OH或 C_1-C_6 烷氧基取代,其中所述 C_1-C_6 亚烷基的至多两个亚甲基单元任选地且独立地被O、S、SO、SO $_2$ 或C=O替代;

[0018] R_x 、 R_y 、 R_x 和 R_y 各自独立地是H、 C_1-C_6 烷基或氨基保护基团;

[0019] Y是键,或任选地被OH、 NH_2 、CN、卤基或 C_1-C_6 烷氧基取代的 C_1-C_6 亚烷基,其中所述 C_1-C_6 亚烷基的至多两个亚甲基单元任选地且独立地被O、NH、N- (C_1-C_6 烷基)、N- (C_1-C_6 羟烷基)、N- (C_1-C_6 卤代烷基)、N- (C_1-C_6 亚烷基- C_3-8 环烷基)、NH(C=O)、N- (C_1-C_6 烷基)(C=O)或(C=O)替代;

[0020] 环B是3-8元单环亚环烷基、3-8元单环亚杂环烷基、6-12元双环亚环烷基或6-12元双环亚杂环烷基,它们各自任选地被至多三个选自以下组成的组的取代基取代: C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤基、CN、 C_1-C_6 卤代烷基、OH、COOH、COO(C_1-C_6 烷基)、CONH $_2$ 、CONH(C_1-C_6 烷基)、CON(C_1-C_6 烷基) $_2$ 和 C_1-C_6 羟烷基;

[0021] L是键或 C_1-C_6 亚烷基,其中所述 C_1-C_6 亚烷基的至多两个亚甲基单元可独立地被O、NH、(C=O)、NH(C=O)、N- (C_1-C_6 烷基)(C=O)、(C=NH)、NH(C=N)或N- (C_1-C_6 烷基)替代;

[0022] 环C与其所稠合的苯环一起形成8-12元双环亚芳基或8-12元双环亚杂芳基,其中所述双环亚杂芳基具有1-3个独立地选自N、O或S的杂原子;

[0023] R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自以下组成的组: C_1-C_6 烷基、卤基、CN、OH、 NH_2 、 $NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、COO(C_1-C_6 烷基)、CONH $_2$ 、 C_1-C_6 卤代烷基、氧代基和 C_1-C_6 烷氧基;并且

[0024] m、n和p各自独立地是0、1、2或3。

[0025] 在另一个方面,本发明提供了使用式I化合物或其药学上可接受的盐治疗细菌感染的方法。

[0026] 在另一个方面,本发明提供了药物组合物,所述药物组合物包含式I化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体。

[0027] 在另一方面,本发明提供了用于制备式I化合物或其药学上可接受的盐的工艺,如合成方案中所描绘。

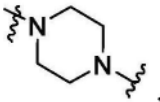
具体实施方式

[0028] 除非另外定义,否则本文所用的所有技术和科学术语均具有与本发明所属领域的普通技术人员通常所理解的相同的含义。尽管与本文描述的那些方法和材料类似或等效的方法和材料可用于本发明的实践或测试中,但以下描述合适的方法和材料。此外,所述材料、方法和实施例仅是说明性的而非意图具有限制性。本文提及的所有公布、专利申请、专利以及其它参考文献以引用的方式整体并入。在冲突的情况下,以包括这些定义在内的本说明书为准。

[0029] 如本文使用的术语“一个/种(a/an)”和“所述”不仅包括具有一个成员的方面,而且包括具有多于一个成员的方面。

[0030] 如本文所用的术语“约”表示“大约”并且用于修饰数值,指示所述值周围的限定范围。如果“X”是值,则“约X”将通常指示从0.95X至1.05X的值。对“约X”的任何提及具体地指示至少值X、0.95X、0.96X、0.97X、0.98X、0.99X、1.01X、1.02X、1.03X、1.04X和1.05X。因此,“约X”旨在教导并提供例如“0.98X”的权利要求限制的书面描述支持。当数量“X”仅包括整数值(例如“X个碳”)时,“约X”指示从(X-1)至(X+1)。在这种情况下,如本文所用的“约X”具体地指示至少值X、X-1和X+1。

[0031] 当“约”应用于数值范围的开始时,它适用于范围的两端。因此,“约5%至20%”等同“约5%至约20%”。当“约”应用于一组值的第一个值时,它适用于所述组中的所有值。因此,“约7%、9%或11%”等同“约7%、约9%或约11%”。

[0032] 如本文所用,在结构上绘制的波浪线可用于显示结构的连接点,如 , 其中“”指示连接点。

[0033] 如本文所用的术语“酰基”包括如本文所定义的烷基酰基、芳酰基、杂环酰基或杂芳酰基。酰基的实例包括但不限于乙酰基、苯甲酰基和烟酰基。

[0034] 如本文所用的术语“烷基”包括烷基-C(O)-基团,其中所述烷基如本文所定义。烷基的实例包括但不限于乙酰基和丙酰基。

[0035] 如本文所用的术语“剂”包括当添加至组合物中时倾向于对组合物的性质产生特定影响的化合物或化合物的混合物。例如,包含增稠剂的组合物可能比缺少增稠剂的在其它方面相同的对比组合物更粘。

[0036] 如本文所用的术语“烷基”包括可以是直链或支链的脂族烃链。所述链可含有指示数量的碳原子:例如,C₁-C₁₀指示所述基团可在其中具有1至10个(含)碳原子。如果没有另外指示,则烷基含有1至约20个碳原子。在一些方面中,烷基具有1至约10个碳原子。在一些方面,烷基(“低级烷基”)在链中具有1至8、1至6或1至3个碳原子。实例可包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基(iPr)、1-丁基、2-丁基、异丁基(iBu)、叔丁基、戊基、2-甲基丁基、1,1-二甲基丙基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十二烷基、环戊基或环己基。

[0037] 烷基可以是未取代的或任选取代的。当任选地被取代时,烷基的一个或多个氢原子(例如,1至4个、1至2个或1个)可被独立地选自以下组成的组的部分替代:氟、羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、酰基氨基、硫代和烷硫基。在一些方面,烷基未被取代或未被任选地取代。

[0038] 如本文所用的“亚烷基”包括在两个点处被取代的烷基。一个实例是亚甲基($-\text{CH}_2-$)、亚丙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)等。

[0039] 如本文所用的术语“烯基”包括含有至少一个碳-碳双键的直链或支链烃。所述链可含有指示数量的碳原子。例如,“ C_1-C_{12} 烯基”指示所述基团可具有1至12个(含)碳原子和至少一个碳-碳双键。当指示的碳原子数为1时,则 C_1 烯基与碳双键键合(即碳与氧代基等效)。在某些方面,所述链包含1至12、约2至15、约2至12、约2至8或约2至6个碳原子。烯基可优选地是一种立体异构体(即,顺式-或可替代地,反式-)。烯基的实例可包括但不限于乙烯基(ethenyl)(即乙烯基(vinyl))、烯丙基、丙烯基、丁烯基、巴豆基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸烯基、十二烯基、环戊烯基、环己烯基、2-异戊烯基、丙二烯基、丁二烯基、戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)和己二烯基。

[0040] 烯基可以是未取代的或任选取代的。当任选地被取代时,烯基的一个或多个氢原子(例如,1至4个、1至2个或1个)可被独立地选自由以下组成的组的部分替代:氟、羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、酰基氨基、硫代和烷硫基,条件是碳-碳双键上没有氢原子取代基被羟基、氨基或硫代基团替代。在一些方面,烯基未被取代或未被任选地取代。

[0041] 如本文所用的“亚烯基”包括在两个点处被取代的烯基。一个实例是亚丁-2-烯基($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$)等。

[0042] 如本文所用的术语“烷氧基”包括在醚基团中含有至少一个氧原子的直链或支链饱和或不饱和烃(例如, $\text{EtO}-$)。所述链可含有指示数量的碳原子。例如,“ C_1-C_{12} 烷氧基”指示所述基团可具有1至12个(含)碳原子和至少一个氧原子。 C_1-C_{12} 烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、异丙氧基、丁氧基、正戊氧基、异戊氧基、新戊氧基和己氧基。

[0043] 烷氧基可以是未取代的或任选取代的。当任选地被取代时,烷氧基的一个或多个氢原子(例如,1至4、1至2或1个)可被独立地选自由以下组成的组的部分替代:氟、羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、酰基氨基、硫代和烷硫基,条件是没有醚氧的 α 位氢原子被羟基、氨基或硫代基团替代。在一些方面,烷氧基未被取代或未被任选地取代。

[0044] 如本文所用的术语“炔基”包括含有至少一个碳-碳三键的直链、支链或环状烃。实例可包括但不限于乙炔基、炔丙基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基、壬炔基、癸炔基或癸炔基。

[0045] 如本文所用的“亚炔基”包括在两个点处被取代的炔基。一个实例是2-亚丁炔基($-\text{CH}_2\text{CCCH}_2-$)等。

[0046] 炔基可以是未取代的或任选取代的。当任选地被取代时,炔基的一个或多个氢原子(例如,1至4个、1至2个或1个)可被独立地选自由以下组成的组的部分替代:氟、羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、酰基氨基、硫代和烷硫基,条件是没有 sp -杂化氢原子取代基被羟基、氨基或硫代基团替代。在一些方面,炔基未被取代或未被任选地取代。

[0047] 如本文所用,“芳基”是指单环(例如,苯基);双环(例如,茛基、萘基、四氢萘基、二氢茛基);以及三环(例如,茛基、四氢茛基、四氢蒽基或蒽基)环系统,其中单环环系统为芳香族,或者双环或三环环系统中的至少一个环为芳香族。双环或三环环系统中的其它环可以是饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的。双环和三环基团包括苯并稠合碳环。例如,苯并稠合基团包括与一个或两个4至8元碳环部分稠合的苯环(例如,1,2,3,4-四氢萘或2,3-二氢-1H-茛环系统)。

[0048] 如本文所用的术语“亚芳基”包括在两个点处被取代的芳基。

[0049] 芳基可以是未取代的或任选取代的。当任选地被取代时,芳基的一个或多个氢原子(例如,1至5个、1至2个或1个)可被独立地选自由以下组成的组的部分替代:烷基、氰基、酰基、卤基、羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、酰基氨基、硫代和烷硫基。在一些方面,烷氧基未被取代或未被任选地取代。

[0050] 如本文所用的术语“芳基烷基”或“芳烷基”包括如本文定义的烷基,其中至少一个氢取代基已被如本文定义的芳基替代。实例包括但不限于苄基、1-苯基乙基、4-甲基苄基和1,1,-二甲基-1-苯基甲基。

[0051] 根据其组分基团,芳基烷基或芳烷基可以是未取代的或任选取代的。例如但不限于,芳基烷基的芳基可被取代,如在4-甲基苄基中。在一些方面,所述基团未被取代或未被任选地取代,尤其是在包括定义的取代基的情况下,如羟烷基或烷基氨基烷氧基。

[0052] 如本文所用的术语“环烷基”包括非芳香族饱和单环或多环环系统,其可含有指定数量的碳原子,其中多环环系统中的环都不为芳香族。例如, C_3-C_{12} 指示所述基团可在其中具有3至12个(含)碳原子。如果没有另外指示,则环烷基包含约3至约20个碳原子。在一些方面,环烷基在所述基团中具有3至约12个碳原子。在一些方面,环烷基在所述基团中具有3至约7个碳原子。实例可包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、4,4-二甲基环己基和环庚基。术语“环烷基”还包括多环,如双环环烷基或三环环烷基,其可呈稠合、桥联或螺取向。

[0053] 环烷基可以是未取代的或任选取代的。当任选地被取代时,环烷基的一个或多个氢原子(例如,1至4个、1至2个或1个)可被独立地选自由以下组成的组的部分替代:氟、羟基、烷基、烷氧基、氨基、烷基氨基、酰基氨基、硫代和烷硫基。在一些方面,取代的环烷基可并入外环或内环烯烃中(例如,环己-2-烯-1-基)。在一些方面,环烷基未被取代或未被任选地取代。

[0054] 如本文所用的术语“亚环烷基”包括在两个点处被取代的环烷基。

[0055] 术语“病症”和“疾病”在本文中可互换地用于受试者的疾患。病症是影响受试者身体的正常功能的紊乱或失序。疾病是器官、身体部分或系统的病理性疾患,其由多种原因所导致,诸如感染、遗传缺陷或环境压力,其特征是可鉴别的一组症状。病症或疾病可指生物膜相关病症或由以疾病相关的细菌生长为特征的浮游细菌表型引起的病症。

[0056] 如本文所用的术语“有效量”或“有效剂量”包括足以实现所需结果且因此将取决于成分及其所需结果的量。尽管如此,一旦鉴定了所需的效果,确定有效量就在本领域技术人员的技能范围内。

[0057] 如本文所用,“氟烷基”包括烷基,其中所述烷基包含一个或多个氟取代基。实例包括但不限于三氟甲基。

[0058] 如本文所用,“孪位”取代包括直接连接至同一原子的两个或更多个取代基。一个实例是环己基或螺环己基环上的3,3-二甲基取代。

[0059] 如本文所用,“卤基”或“卤素”包括氟、氯、溴和碘。

[0060] 如本文所用的“杂芳基”是指具有4至15个环原子的单环、双环或三环环系统,其中一个或多个环原子是杂原子(例如,N、O、S或它们的组合),并且其中单环环系统为芳香族,或者双环或三环环系统中的至少一个环为芳香族。双环或三环环系统中的其它环可以是饱

和的、部分不饱和的或完全不饱和的。杂芳基可包含具有2至3个环的苯并稠合环系统。例如,苯并稠合基团包含与一个或两个4至8元杂环部分稠合的苯并。杂芳基的一些实例是氮杂环丁烷基、吡啶基、1H-吡唑基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、四唑基、苯并呋喃基、异喹啉基、苯并噻唑基、咕吨、噻吨、吩噻嗪、二氢吡啶、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯、苯并[b]呋喃基、苯并[b]苯硫基、吡唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、嘌呤基、噌啉基、喹啉基、喹唑啉基、噌啉基、吡嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、异喹啉基、4H-喹啉基、苯并-1,2,5-噻二唑基、1,8-萘啶基、吡嗪基、吡啶基、异吡啶基、3H-吡啶基、吡啶啉基、异吡啶啉基、苯并[b]噻吩基、喹啉基、二氢异喹啉基、四氢异喹啉基、苯并二氢吡喃基或色满基。在一些实施方案中,杂芳基可包括色满基、异吡啶啉基和四氢异喹啉基。

[0061] 如本文所用的术语“亚杂芳基”包括在两个点处被取代的杂芳基。

[0062] 杂芳基可以是未取代的或任选取代的。当任选地被取代时,杂芳基的一个或多个氢原子(例如,1至5个、1至2个或1个)可被独立地选自以下组成的组的部分替代:烷基、氰基、酰基、卤基、羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、酰基氨基、硫代和烷硫基。在一些方面,杂芳基未被取代或未被任选地取代。

[0063] 如本文所用,“杂环烷基”包括约3至约15个环原子(例如,5至约10个环原子或3至约6个环原子)的非芳香族环,其中环系统中的一个或多个原子是除碳以外的一种或多种元素,例如氮、氧或硫。杂环烷基任选地包含至少一个 sp^2 -杂化原子(例如,结合有羰基、内环烯烃或外环烯烃的环)。在一些实施方案中,杂环烷基的氮或硫原子任选地被氧化成相应的N-氧化物、S-氧化物或S,S-二氧化物。单环杂环是指含有至少一个独立地选自O、N和S组成的组的杂原子的三元、四元、五元、六元、七元或八元环。三元或四元环含有零个或一个双键和一个选自O、N和S组成的组的杂原子。五元环含有零个或一个双键和一个、两个或三个选自O、N和S组成的组的杂原子。六元环含有零个、一个或两个双键和一个、两个或三个选自O、N和S组成的组的杂原子。七元和八元环含有零个、一个、两个或三个双键和一个、两个或三个选自O、N和S组成的组的杂原子。单环杂环的代表性实例包括但不限于氮杂环丁烷基、氮杂环庚烷基、氮丙啶基、二氮杂环庚烷基、1,3-二噁烷基、1,3-二氧戊环基、1,3-二硫戊环基、1,3-二噻烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑啉基、异噻唑烷基、异噁唑啉基、异噁唑烷基、吗啉基、噁二唑啉基、噁二唑烷基、噁唑啉基、噁唑烷基、哌嗪基、哌啶基、吡喃基、吡唑啉基、吡唑烷基、哒嗪-3(2H)-酮基、吡啶-2(1H)-酮基、吡咯啉基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢吡啶基、四氢嘧啶基、四氢噻吩基、噻二唑啉基、噻二唑烷基、噻唑啉基、噻唑烷基、硫代吗啉基、1,1-二氧化硫代吗啉基(硫代吗啉砜)、噻喃基和三噻烷基。

[0064] 如本文所用的术语“亚杂环烷基”包括在两个点处被取代的杂环烷基。

[0065] 术语“杂环烷基”还包括多环环系统,如双环杂环或三环杂环,其可呈稠合、桥联或螺取向,其中多环环系统中的环都不为芳香族。双环杂环可以是与单环环烷基稠合的单环杂环、或与单环环烯基稠合的单环杂环、或与单环杂环稠合的单环杂环、或桥联单环杂环系统,其中所述环的两个不相邻的原子通过1、2、3或4个碳原子的亚烷基桥或2、3或4个碳原子的亚烯基桥连接。双环杂环的代表性实例包括但不限于3-氮杂双环[3.1.0]己烷、3-氮杂双环[4.1.0]庚烷、3-氮杂双环[3.2.0]庚烷、(3aR,6aS)-六氢-1H-2 λ_2 -环戊并[c]吡咯、(3aR,7aS)-八氢-2 λ_2 -异吡啶。

[0066] 杂环烷基可以是未取代的或任选取代的。当任选地被取代时,所述基团的一个或

多个氢原子(例如,1至4个、1至2个或1个)可被独立地选自由以下组成的组的部分替代:氟、羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、酰基氨基、硫代和烷硫基。在一些方面,取代的杂环基可并入外环或内环烯烃中(例如,环己-2-烯-1-基)。在一些方面,杂环基未被取代或未被任选地取代。

[0067] 单环杂环、双环杂环和三环杂环通过环内所含的任何碳原子或任何氮原子连接至母体分子部分,并且可以是未取代的或取代的。

[0068] 如本文所用,术语“亲水性部分”或“亲水性基团”包括对水具有强亲和力的部分或官能团。实例可包括但不限于带电部分,如阳离子部分或阴离子部分,或极性不带电部分,如烷氧基或胺基团。

[0069] 如本文所用,术语“羟烷基”包括其中至少一个氢取代基已被醇(-OH)基团替代的烷基。在某些方面,羟烷基具有一个醇基团。在某些方面,羟烷基具有一个或两个醇基团,每个醇基团位于不同的碳原子上。在某些方面,羟烷基具有1、2、3、4、5或6个醇基团。实例可包括但不限于羟甲基、2-羟乙基和1-羟乙基。

[0070] 当任何两个取代基或同一取代基的任何两个实例从替代物列表中“独立地选择”时,所述基团可相同或不同。例如,如果 R^a 和 R^b 独立地选自由以下组成的组:烷基、氟、氨基和羟烷基,则具有两个 R^a 基团和两个 R^b 基团的分子的所有基团都可以是烷基(例如,四个不同的烷基)。可替代地,第一个 R^a 可以是烷基,第二个 R^a 可以是氟,第一个 R^b 可以是羟烷基,并且第二个 R^b 可以是氨基(或取自所述组的任何其它取代基)。或者, R^a 和第一个 R^b 两者均可以是氟,而第二个 R^b 可以是烷基(即,一些取代基对可相同,而其它对可不同)。

[0071] “氨基保护基团”是适合用于防止氨基氮处的不希望的反应的保护基团。代表性的氨基保护基团包括但不限于甲酰基;酰基,例如烷酰基,如乙酰基和三氟乙酰基;烷氧基羰基,如叔丁氧基羰基(Boc)和甲氧基羰基;芳基甲氧基羰基,如苄氧基羰基(Cbz)和9-苄基甲氧基羰基(Fmoc);芳基甲基,如苄基(Bn)、三苯甲基(Tr)和1,1-二-(4'-甲氧基苯基)甲基;以及类似基团。

[0072] “羟基保护基团”是适合用于防止羟基氧处的不希望的反应的保护基团。代表性的羟基保护基团包括但不限于酰基,例如烷酰基,如乙酰基;芳基甲基,如苄基(Bn)、三苯甲基(Tr)和1,1-二-(4'-甲氧基苯基)甲基;甲硅烷基,如三甲基甲硅烷基(TMS)和叔丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS或TBS);以及类似基团。

[0073] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐”是指在合理医学判断的范围内,适合用于与人和低等动物的组织接触而无不适当的毒性、刺激、过敏反应等并且与合理的益处/风险比相称的那些盐。药学上可接受的盐在本领域是众所周知的。例如,S.M. Berge等人在J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19中详细描述了药学上可接受的盐,所述文献以引用的方式并入本文。本发明化合物的药学上可接受的盐包括衍生自合适的无机和有机酸和碱的那些。药学上可接受的无毒酸加成盐的实例是氨基与无机酸(如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸以及高氯酸)或与有机酸(如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸)形成的盐,或通过使用本领域中所用的其它方法(如离子交换法)形成的盐。其它药学上可接受的盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己

酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖醛酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一酸盐、戊酸盐等。

[0074] “药学上可接受的酸加成盐”是指保留游离碱的生物有效性并且不是在生物学或其它方面不合需要的那些盐,所述盐是与无机酸以及有机酸形成的,所述无机酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等,所述有机酸诸如乙酸、三氟乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、丁二酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、乳清酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。

[0075] “药学上可接受的碱加成盐”包括衍生自无机碱的那些盐,诸如钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。示例性盐是铵盐、钾盐、钠盐、钙盐和镁盐。衍生自药学上可接受的有机无毒碱的盐包括但不限于以下的盐:伯胺、仲胺和叔胺;取代的胺,包括天然存在的取代的胺、环胺和碱性离子交换树脂,诸如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙氨基乙醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、哈胺(hydrabamine)、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、多胺树脂等。示例性有机碱是异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己胺、胆碱以及咖啡因。(参见,例如,S.M.Berge等人,“Pharmaceutical Salts,”J.Pharm.Sci.,1977;66:1-19,所述文献以引用的方式并入本文。)

[0076] 如本文所用,“或”一般应非排他性地解释。例如,“包含A或B的组合物”的实施方案通常将呈现包含A和B两者的组合物的方面。然而,“或”应该被解释为排除呈现不能毫无矛盾地组合的那些方面(例如,组合物pH介于9与10之间或介于7与8之间)。

[0077] 如本文所用,“螺双环烷基”包括其中碳原子上的季位取代基被替代以连接形成1,1-取代环的环烷基。例如,但不限于,对于作为较长碳链的一部分的-C(R¹)(R²)-基团,如果R¹和R²连接形成环丙基环,所述环丙基环并入R¹和R²所键合的碳,则这将是螺双环烷基(即,螺环丙基)。

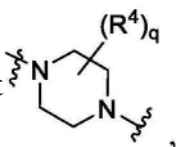
[0078] 如本文所用的术语“螺双环亚环烷基”包括在两个点处被取代的螺双环烷基。

[0079] 如本文所用,“螺双环杂环烷基”包括其中碳原子上的季位取代基被替代以连接形成1,1-取代的环的杂环烷基。例如,但不限于,对于作为较长碳链的一部分的-C(R¹)(R²)-基团,如果R¹和R²连接形成吡咯烷环,所述吡咯烷环并入R¹和R²所键合的碳,则这将是螺双环杂环烷基。

[0080] 如本文所用的术语“螺双环亚杂环烷基”包括在两个点处被取代的螺双环杂环烷基。

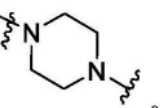
[0081] 本文公开的一些化合物的特征在于存在氨基官能团。因此,普通技术人员将理解化合物可作为盐分离,其中氨基官能团的氮被季铵化。

[0082] 如本文所用,术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”包括以有效改善病症或其症状、或延缓或减缓病症或其症状的进展的量、方式(例如施用时间表)和模式(例如,施用途径)施用或施加组合物(例如,本文所述的组合物)。此类改善可包括但不限于一种或多种症状或疾患减轻或改善、疾病程度减轻、疾病状态稳定(即,未恶

盐的另一个实施方案中,环A是  其中每个R⁴独立地选自以下组成的组:C₁-C₆

烷基、C₁-C₆烷氧基、卤基、CN、C₁-C₆卤代烷基、苯基、OH、NH₂和氧代基,其中q是0、1或2。

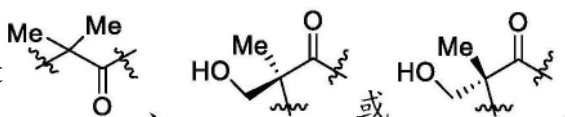
[0099] 在式I化合物或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的

盐的另一个实施方案中,环A是 .

[0100] 在式I化合物或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中,J是任选地被卤基、OH或C₁-C₆烷氧基取代的C₁-C₆亚烷基,其中所述C₁-C₆亚烷基的至多两个亚甲基单元任选地且独立地被O、S、SO、SO₂或C=O替代。

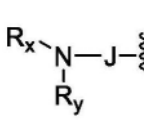
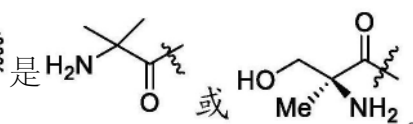
[0101] 在式I化合物或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中,J是任选地被OH取代的C₁-C₆亚烷基,其中所述C₁-C₆亚烷基的一个亚甲基单元被C=O替代。

[0102] 在式I化合物或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的

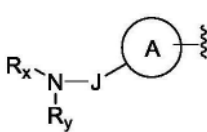
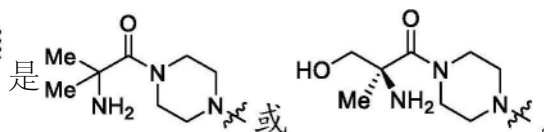
盐的另一个实施方案中,J是 .

[0103] 在式I化合物或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中,R_x和R_y是H。在另一个实施方案中,R_x是H,并且R_y是C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中,R_x是H,并且R_y是氨基保护基团。在另一个实施方案中,R_x是H,并且R_y是Boc基团或甲氧基羰基。在另一个实施方案中,R_x和R_y各自独立地是C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中,R_x和R_y各自独立地选自H、Boc和甲氧基羰基组成的组。

[0104] 在式I化合物或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的

盐的另一个实施方案中,  是 .

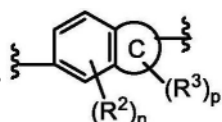
[0105] 在式I化合物或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的

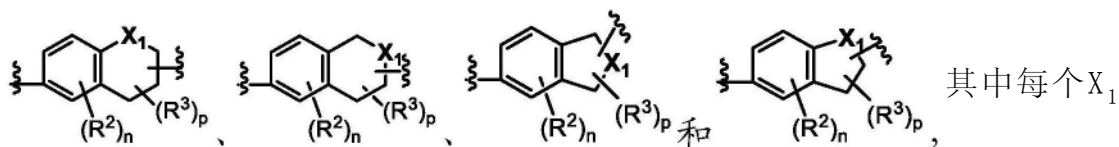
盐的另一个实施方案中,  是 .

[0106] 在式I化合物或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中,环C与其所稠合的苯环一起形成9-10元双环亚芳基或9-10元双环亚杂芳基,其中所述双环亚杂芳基具有1-3个独立地选自N、O和S的杂原子。

[0107] 在另一个实施方案中,环C与其所稠合的苯环一起形成9-10元双环亚芳基或9-10元双环亚杂芳基,其中所述双环亚杂芳基具有1-3个独立地选自N和O的杂原子。

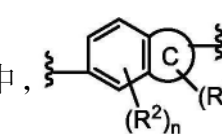
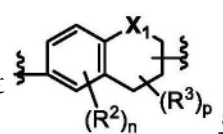
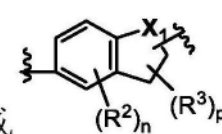
[0108] 在式I化合物或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的

盐的另一个实施方案中,  选自由以下组成的组:



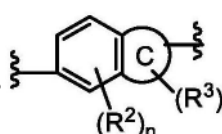
独立地选自由以下组成的组: CH_2 、 CH 、 O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 N 和 NH ; R^2 和 R^3 各自独立地是 C_1 - C_6 烷基、卤基或 C_1 - C_6 卤代烷基; 并且 n 和 p 各自独立地是 0、1 或 2。在另一个实施方案中, 每个 X_1 独立地选自由以下组成的组: CH_2 、 CH 、 O 、 N 和 NH ; R^2 和 R^3 各自独立地是 C_1 - C_6 烷基、卤基或 C_1 - C_6 卤代烷基; 并且 n 和 p 各自独立地是 0 或 1。

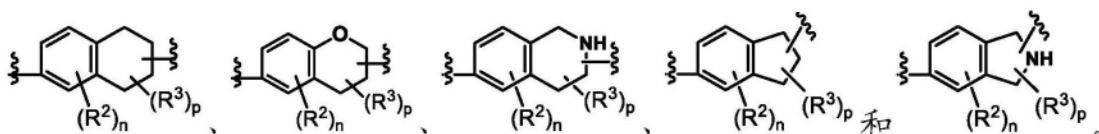
[0109] 在式 I 化合物或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的

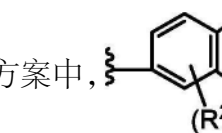
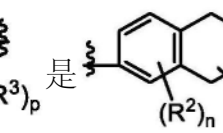
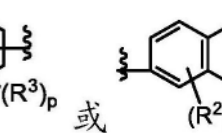
盐的另一个实施方案中,  是  或  其中 X_1 是

CH_2 、 O 、 S 、 SO 、 SO_2 或 NH , 并且其中 R^2 和 R^3 各自独立地是 C_1 - C_6 烷基、卤基或 C_1 - C_6 卤代烷基, 其中 n 和 p 各自独立地是 0、1 或 2。

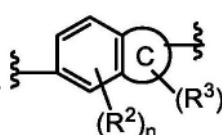
[0110] 在式 I 化合物或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的

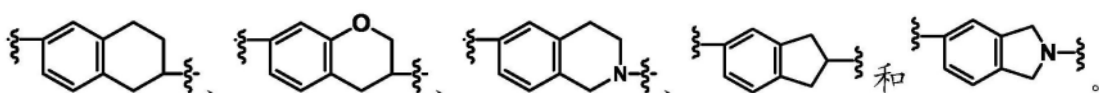
盐的另一个实施方案中,  选自由以下组成的组:

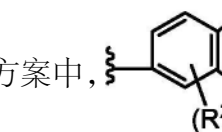
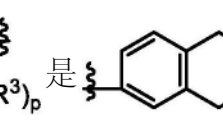
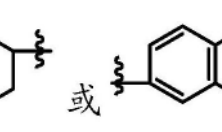


[0111] 在另一个实施方案中,  是  或 。

[0112] 在式 I 化合物或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的

盐的另一个实施方案中,  选自由以下组成的组:



[0113] 在另一个实施方案中,  是  或 。

[0114] 在式 I 化合物或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中, Y 是键。

[0115] 在式I化合物或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中,Y是任选地被OH、NH₂、卤基或C₁-C₆烷氧基取代的C₁-C₃亚烷基,并且其中所述C₁-C₃亚烷基的一个亚甲基单元任选地被O、NH、N(C₁-C₆烷基)、N(C₁-C₆羟烷基)、N(C₁-C₆卤代烷基)、N(C₁₋₆亚烷基-C₃₋₈环烷基)、NH(C=O)、N(C₁₋₆烷基)(C=O)或(C=O)替代。

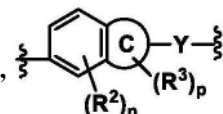
[0116] 在式I化合物或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中,Y选自由以下组成的组:O、NH、NH-C₁₋₂亚烷基、N(C₁-C₆烷基)、N(C₁-C₆羟烷基)、N(C₁-C₆卤代烷基)、N(C₁₋₆亚烷基-C₃₋₈环烷基)、NH(C=O)、N(C₁₋₆烷基)(C=O)和(C=O)。

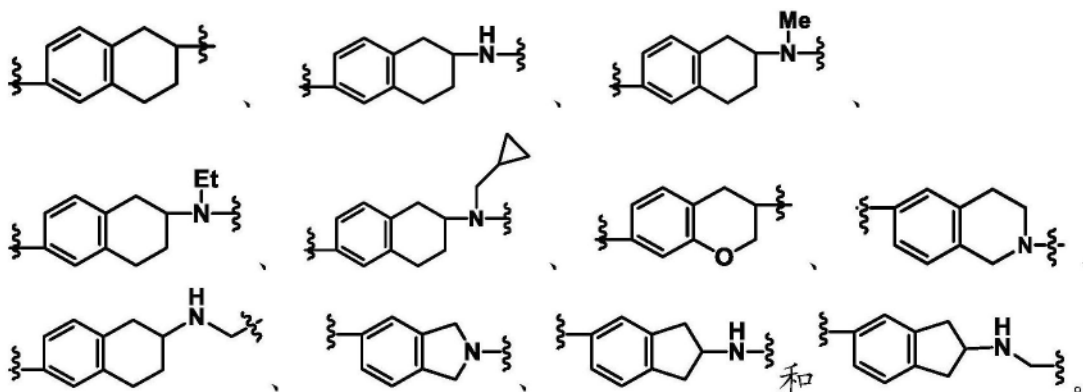
[0117] 在另一个实施方案中,Y是O、NH、N(C₁-C₆烷基)、N(C₁-C₆羟烷基)、N(C₁-C₆卤代烷基)、N(C₁₋₆亚烷基-C₃₋₈环烷基)、NH(C=O)、N(C₁₋₆烷基)(C=O)或(C=O)。

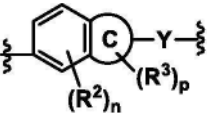
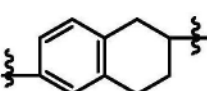
[0118] 在式I化合物或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中,Y是-NH-、-N(C₁-C₆烷基)-或-N(C₁₋₆亚烷基-C₃₋₈环烷基)-。

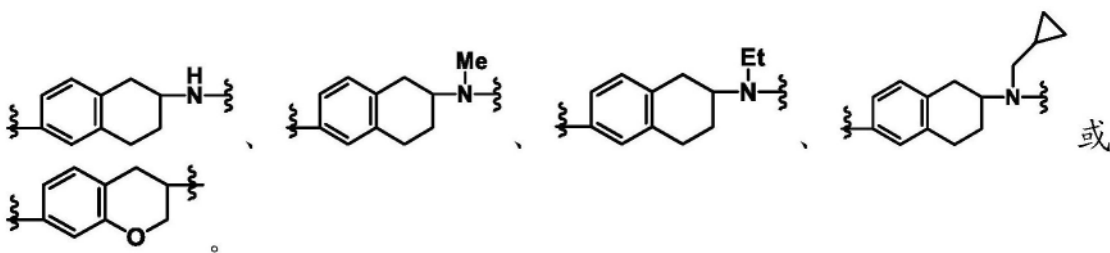
[0119] 在式I化合物或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中,Y选自由以下组成的组:-NH-、-N(C₁-C₃烷基)-、-NH-C₁₋₂亚烷基-和-N(C₁₋₃亚烷基-C₃₋₆环烷基)-。在另一个实施方案中,Y选自由以下组成的组:-NH-、-NMe-、-NEt-、-NH-CH₂-和-N(CH₂-环丙基)-。

[0120] 在另一个实施方案中,Y选自由以下组成的组:键、-NH-、-N(C₁-C₃烷基)-、-NH-C₁₋₂亚烷基-和-N(C₁₋₃亚烷基-C₃₋₆环烷基)-。在另一个实施方案中,Y选自由以下组成的组:键、-NH-、-NMe-、-NEt-、-NH-CH₂-和-N(CH₂-环丙基)-。

[0121] 在式I化合物或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中,选自由以下组成的组:



[0122] 在另一个实施方案中,是.



[0123] 在式I化合物或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中,环B是4-7元单环亚环烷基、4-7元单环亚杂环烷基、6-10元双环亚环烷基或6-10元双环亚杂环烷基,它们各自任选地被至多三个独立地选自由以下组成的组的取代基取代: C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤基、CN、 C_1-C_6 卤代烷基、OH、COOH、COO(C_1-C_6 烷基)、CONH₂、CONH(C_1-C_6 烷基)、CON(C_1-C_6 烷基)₂和 C_1-C_6 羟烷基。

[0124] 在另一个实施方案中,环B是4-7元单环亚环烷基、4-7元单环亚杂环烷基、6-10元双环亚环烷基或6-10元双环亚杂环烷基。

[0125] 在另一个实施方案中,环B是4-6元单环亚环烷基、4-7元单环亚杂环烷基、或6-7元双环亚环烷基或6-7元双环亚杂环烷基。

[0126] 在式I化合物或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中,环B是任选地被至多三个选自由以下组成的组的取代基取代的3-8元单环亚环烷基: C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤基、CN、 C_1-C_6 卤代烷基、OH、COOH、COO(C_1-C_6 烷基)、CONH₂、CONH(C_1-C_6 烷基)、CON(C_1-C_6 烷基)₂和 C_1-C_6 羟烷基。

[0127] 在式I化合物或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中,环B是任选地被至多三个选自由以下组成的组的取代基取代的4-6元单环亚环烷基: C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤基、CN、 C_1-C_6 卤代烷基、OH和 C_1-C_6 羟烷基。

[0128] 在另一个实施方案中,环B是3-8元单环亚环烷基。在另一个实施方案中,环B是4-7元单环亚环烷基。在另一个实施方案中,环B选自由以下组成的组:亚环丁基、亚环戊基和亚环己基。

[0129] 在式I化合物或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中,环B是任选地被至多三个选自由以下组成的组的取代基取代的3-8元单环亚杂环烷基: C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤基、CN、 C_1-C_6 卤代烷基、OH、COOH、COO(C_1-C_6 烷基)、CONH₂、CONH(C_1-C_6 烷基)、CON(C_1-C_6 烷基)₂和 C_1-C_6 羟烷基。

[0130] 在式I化合物或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中,环B是任选地被至多三个选自由以下组成的组的取代基取代的4-7元单环亚杂环烷基: C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤基、CN、 C_1-C_6 卤代烷基、OH和 C_1-C_6 羟烷基,并且环B含有至多2个氮原子。

[0131] 在另一个实施方案中,环B是3-8元单环亚杂环烷基。在另一个实施方案中,环B是5-7元单环亚杂环烷基,并且环B含有2个氮原子。在另一个实施方案中,环B是4-7元单环亚杂环烷基,其中环B含有1个氮原子。在另一个实施方案中,环B是5-7元单环亚杂环烷基,其中环B含有1个氮原子。

[0132] 在式I化合物或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中,环B是任选地被至多三个选自由以下组成的组的取代基取代的6-

10元双环亚环烷基： C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤基、 C_1-C_6 卤代烷基、OH和 C_1-C_6 羟烷基。

[0133] 在式I化合物或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，环B是6-10元稠合、螺或桥联双环亚环烷基。

[0134] 在式I化合物或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，环B是6-10元稠合双环亚环烷基。

[0135] 在式I化合物或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，环B是6-10元桥联双环亚环烷基。

[0136] 在式I化合物或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，环B是6-10元螺双环亚环烷基。在另一个实施方案中，环B是7元螺双环亚环烷基。

[0137] 在式I化合物或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，环B是任选地被至多三个选自由以下组成的组的取代基取代的6-12元双环亚杂环烷基： C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤基、 C_1-C_6 卤代烷基、OH和 C_1-C_6 羟烷基。在另一个实施方案中，环B是6-12元双环亚杂环烷基。

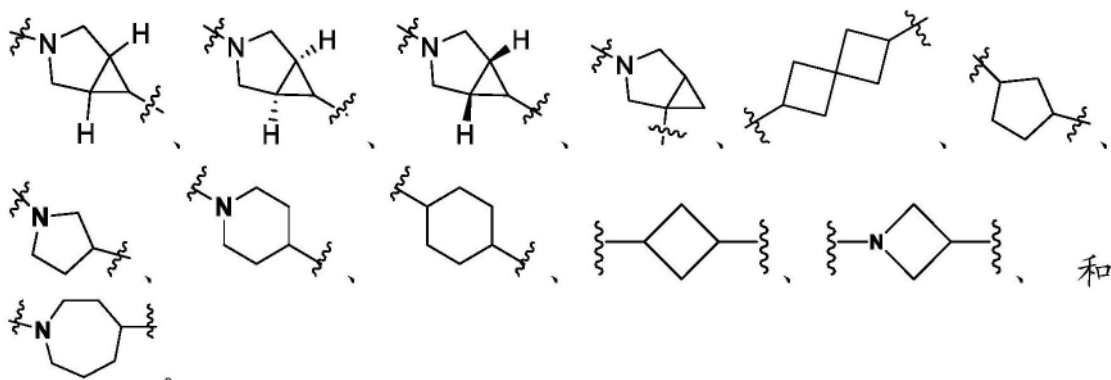
[0138] 在式I化合物或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，环B是含有至多3个氮原子的6-12元稠合、螺或桥联双环亚杂环烷基。

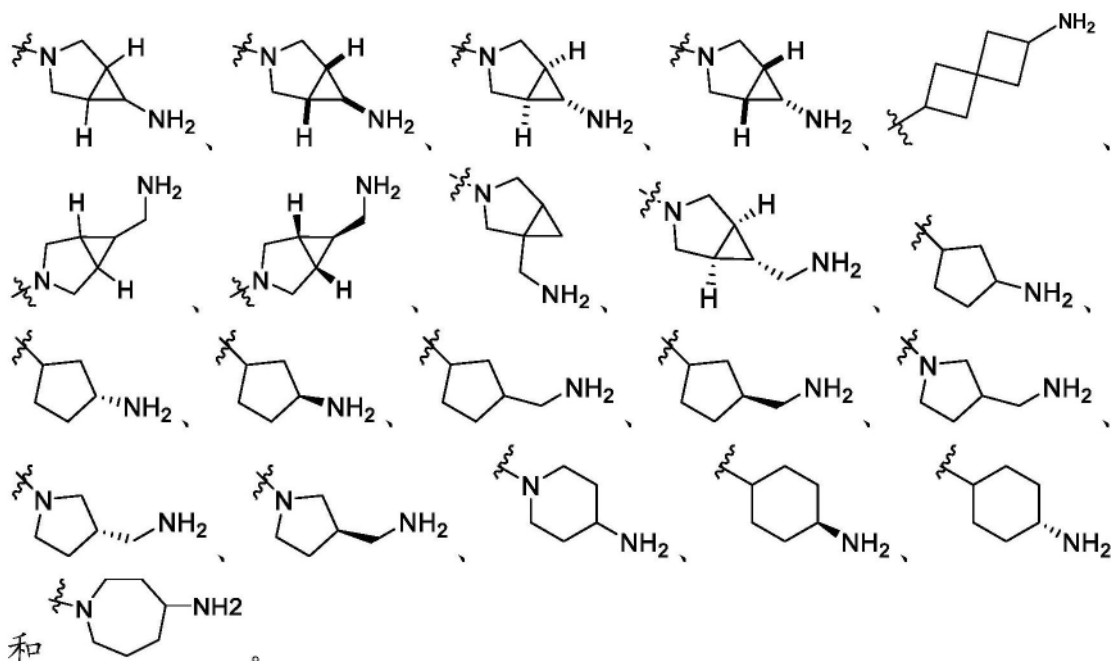
[0139] 在式I化合物或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，环B是含有至多2个氮原子的6-12元稠合双环亚杂环烷基。在另一个实施方案中，环B是含有2个氮原子的6-10元稠合双环亚杂环烷基。在另一个实施方案中，环B是含有1个氮原子的6-10元稠合双环亚杂环烷基。在另一个实施方案中，环B是含有1个氮原子的6元稠合双环亚杂环烷基。

[0140] 在式I化合物或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，环B是含有至多2个氮原子的螺双环亚杂环烷基。

[0141] 在式I化合物或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，环B是含有至多2个氮原子的桥联双环亚杂环烷基。

[0142] 在式I化合物或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中，环B选自由以下组成的组：

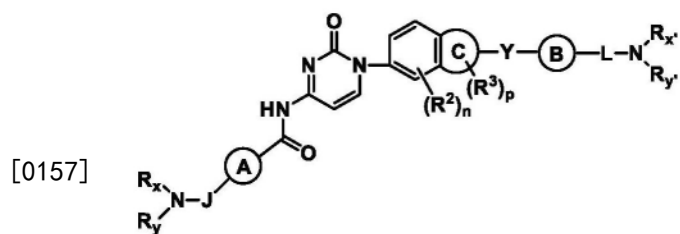




[0154] 在式I化合物或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中,其中R¹、R²和R³各自独立地选自由以下组成的组:C₁-C₆烷基、卤基、C₁-C₆卤代烷基、氧代基和C₁-C₆烷氧基,并且m、n和p各自独立地是0、1或2。

[0155] 在式I化合物或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中,其中R¹、R²和R³各自独立地是C₁-C₆烷基、卤基、氧代基或C₁-C₆卤代烷基,并且m、n和p各自独立地是0或1。在另一个实施方案中,m、n和p是0。

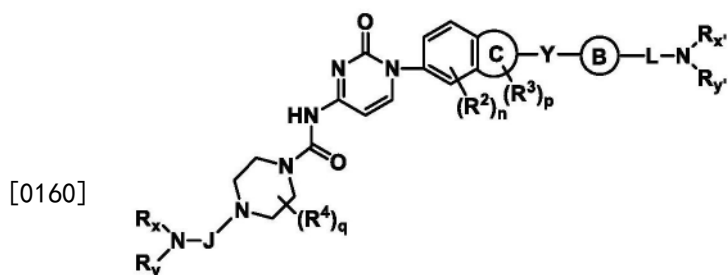
[0156] 在另一个实施方案中,式I化合物是式IA化合物:



IA

[0158] 或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐,其中环A、环B、环C、J、L、Y、R²、R³、R_x、R_y、R_z、n和p具有如前述段落中提供的定义。

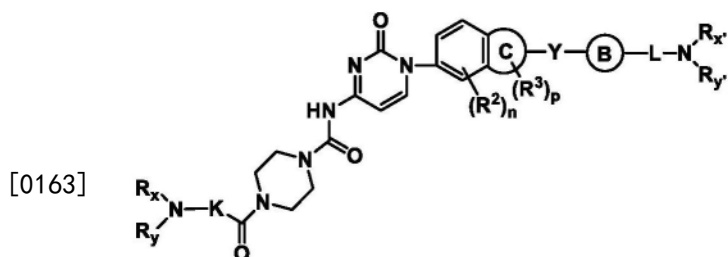
[0159] 在另一个实施方案中,式I或式IA化合物是式IA-1化合物:



IA-1

[0161] 或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐,其中环B、环C、J、L、Y、 R^2 、 R^3 、 R_x 、 R_y 、 R'_x 、 R'_y 、n和p具有如前述段落中提供的定义;每个 R^4 独立地选自由以下组成的组:H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、卤基、CN、 C_1 - C_6 卤代烷基、OH、 NH_2 和氧代基;并且q是0、1、2或3。

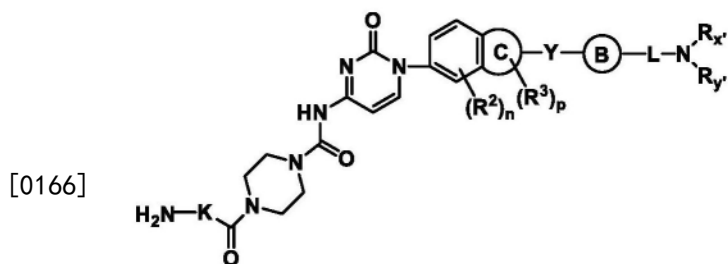
[0162] 在另一个实施方案中,式I、IA或IA-1化合物是式IA-2化合物:



IA-2

[0164] 或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐,其中环B、环C、L、Y、 R^2 、 R^3 、 R_x 、 R_y 、 R'_x 、 R'_y 、n和p具有如前述段落中提供的定义;其中K是任选地被卤基、羟基或 C_1 - C_6 烷氧基取代的 C_1 - C_4 亚烷基。

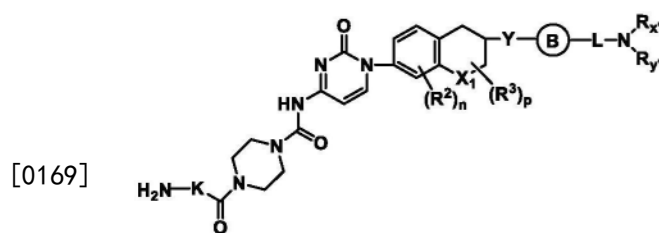
[0165] 在另一个实施方案中,式I、IA、IA-1或IA-2化合物是式IA-3化合物:



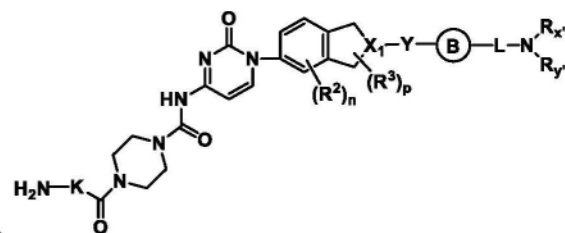
IA-3

[0167] 或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐,其中环B、环C、L、Y、 R^2 、 R^3 、 R_x 、 R_y 、 R'_x 、 R'_y 、n和p具有如前述段落中提供的定义;其中K是任选地被羟基取代的 C_1 - C_3 亚烷基。

[0168] 在另一个实施方案中,式I、IA、IA-1、IA-2或IA-3化合物是式IA-4a或IA-4b化合物:



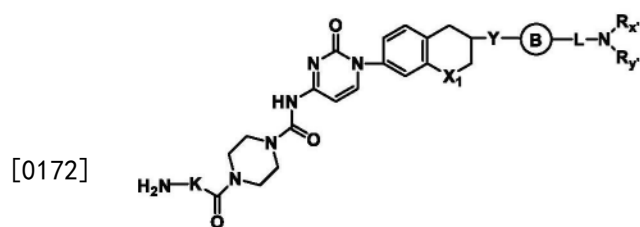
IA-4a



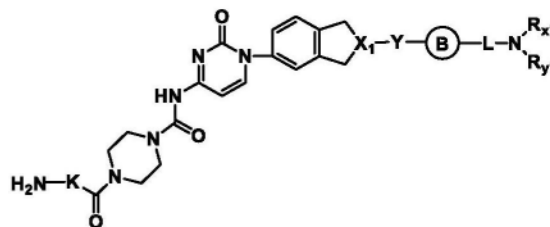
IA-4b

[0170] 或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐,其中环B、L、K、Y、 R^2 、 R^3 、 R_x 、 R_y 、n和p具有如前述段落中提供的定义;其中每个 X_1 独立地选自由以下组成的组:CH₂、CH、O、S、N和NH。

[0171] 在另一个实施方案中,式I、IA、IA-1、IA-2、IA-3、IA-4a或IA-4b化合物是式IA-5a或IA-5b化合物:



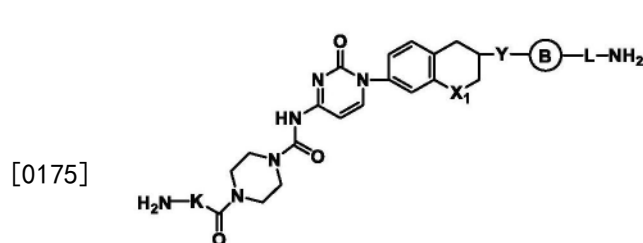
IA-5a



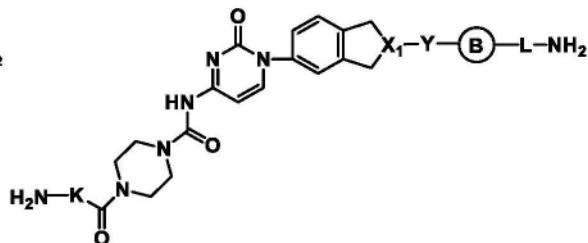
IA-5b

[0173] 或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐,其中环B、L、K、Y、 R_x 和 R_y 具有如前述段落中提供的定义;其中每个 X_1 独立地选自由以下组成的组:CH₂、CH、N、NH和O。在另一个实施方案中,每个 X_1 独立地选自由CH₂和O组成的组。

[0174] 在另一个实施方案中,式I、IA、IA-1、IA-2、IA-3、IA-4a、IA-4b、IA-5a或IA-5b化合物是式IA-6a或IA-6b化合物:



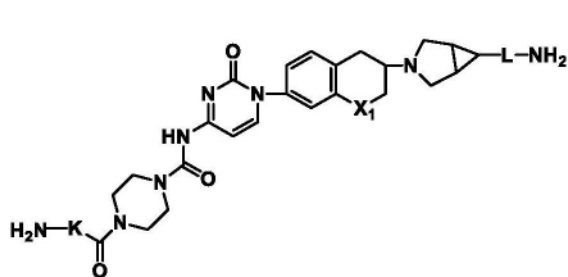
IA-6a



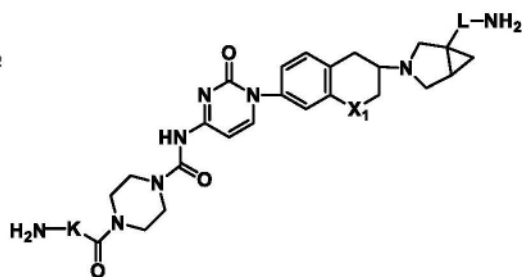
IA-6b

[0176] 或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐,其中环B、L、K、Y和 X_1 具有如前述段落中提供的定义。

[0177] 在另一个实施方案中,式I、IA、IA-1、IA-2、IA-3、IA-4a、IA-4b、IA-5a、IA-5b、IA-6a或IA-6b化合物是式IA-7a、式IA-7b、式IA-7c、式IA-7d、式IA-7e或式IA-7f化合物:

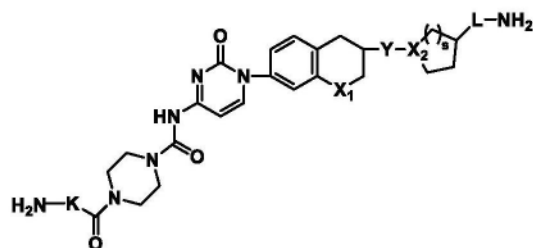


IA-7a

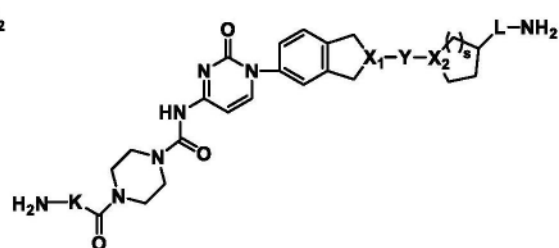


IA-7b

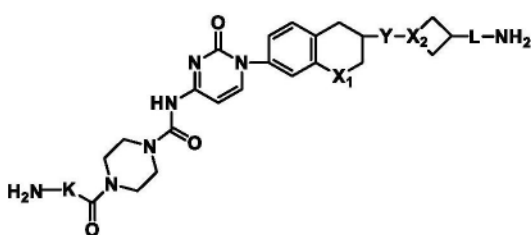
[0178]



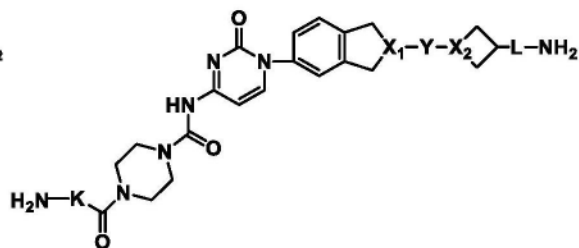
IA-7c



IA-7d



IA-7e

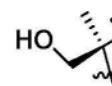
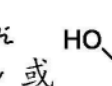


IA-7f

[0179]

[0180] 或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐,其中L、K、Y和 X_1 具有如前述段落中提供的定义;每个 X_2 独立地是CH或N;并且每个s独立地是1、2或3。

[0181]

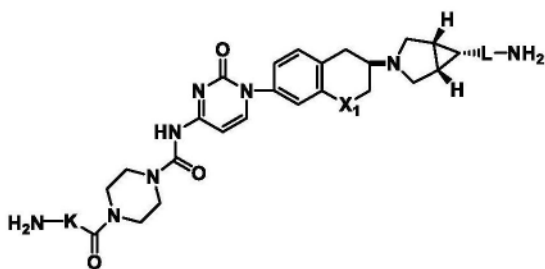
在一个实施方案中,K是 、 或 。

[0182] 在一个实施方案中,Y是键、-NH-、-NH- (C_1 - C_5 亚烷基)-、-N(C_1 - C_6 烷基)-或-N(C_1 - C_6 亚烷基- C_3 - C_8 环烷基)-。

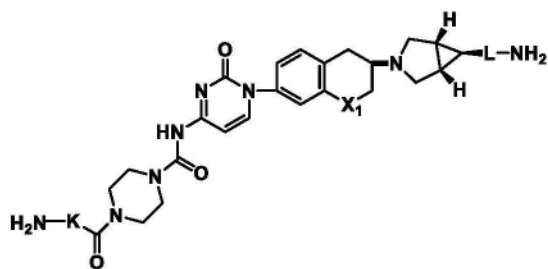
[0183] 在一个实施方案中,Y是-NH-、-N(C_1 - C_6 烷基)-或-N(C_1 - C_6 亚烷基- C_3 - C_8 环烷基)-。

[0184] 在另一个实施方案中,L是键或 C_1 - C_6 亚烷基。在另一个实施方案中,L是 C_1 - C_6 亚烷基。

[0185] 在另一个实施方案中,式I、IA、IA-1、IA-2、IA-3、IA-4a、IA-5a、IA-6a或IA-7a化合物是式IA-7a-1、式IA-7a-2、式IA-7a-3、式IA-7a-4、式IA-7a-5、式IA-7a-6、式IA-7a-7或式IA-7a-8化合物:

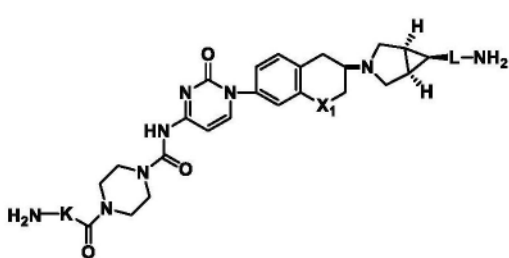


IA-7a-1

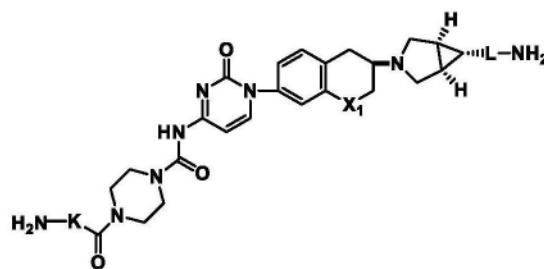


IA-7a-2

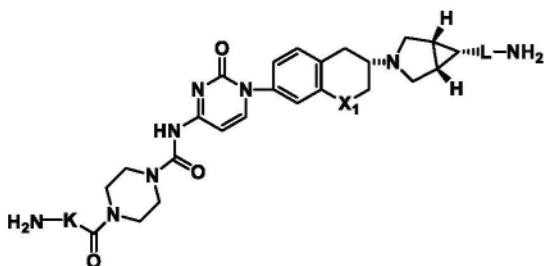
[0186]



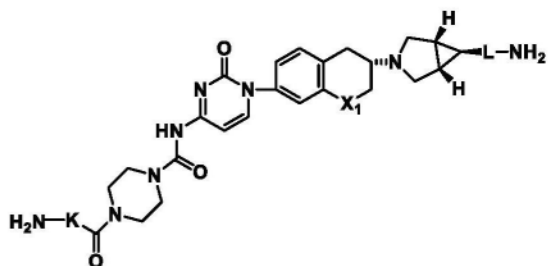
IA-7a-3



IA-7a-4

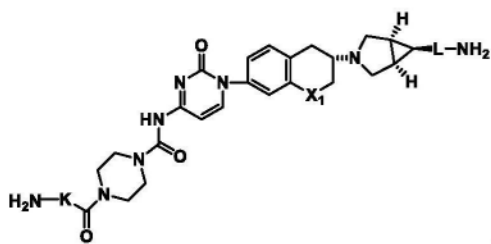


IA-7a-5

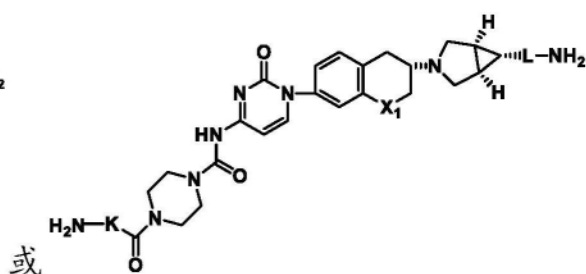


IA-7a-6

[0187]



IA-7a-7

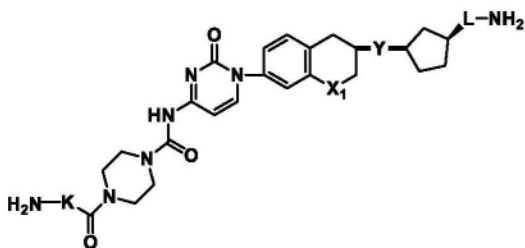


IA-7a-8

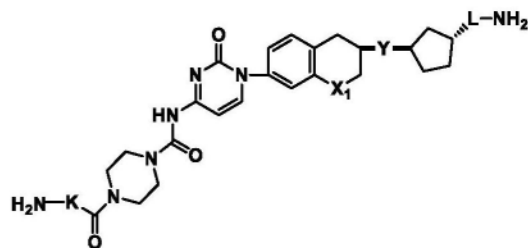
[0188] 或其药学上可接受的盐,其中K、X₁和L如本文所定义。

[0189] 在另一个实施方案中,式I、IA、IA-1、IA-2、IA-3、IA-4a、IA-5a、IA-6a或IA-7c化合物是式IA-7c-1、式IA-7c-2、式IA-7c-3、式IA-7c-4、式IA-7c-5、式IA-7c-6、式IA-7c-7或式IA-7c-8化合物:

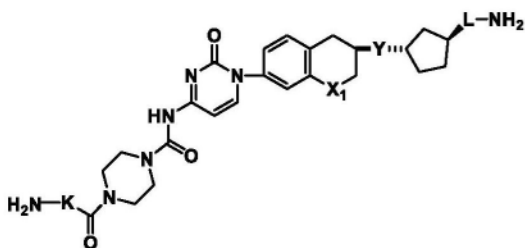
[0190]



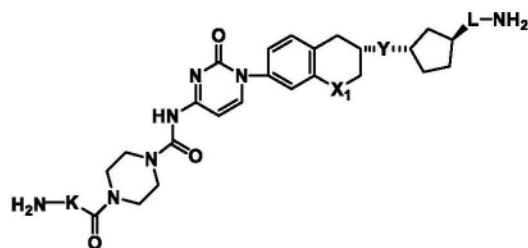
IA-7c-1



IA-7c-2

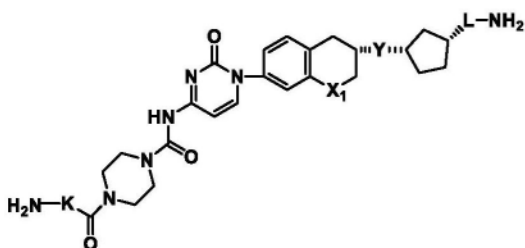


IA-7c-3

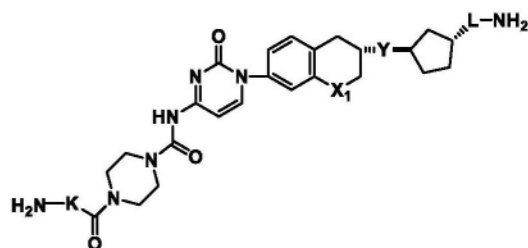


IA-7c-4

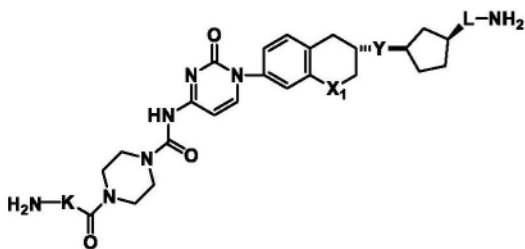
[0191]



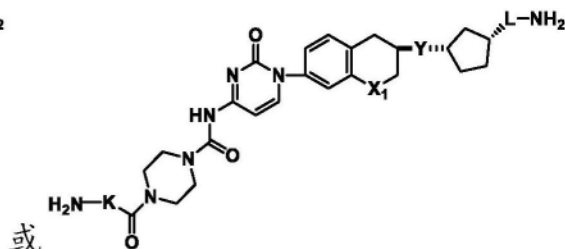
IA-7c-5



IA-7c-6



IA-7c-7

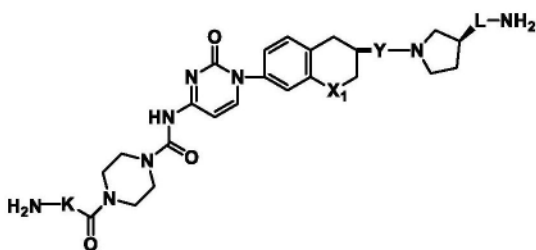


IA-7c-8

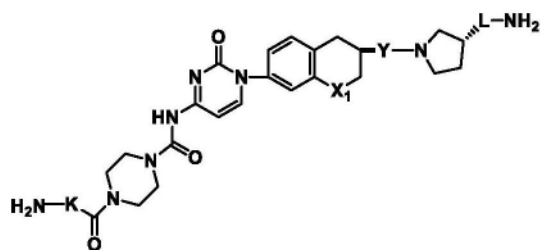
[0192] 或其药学上可接受的盐,其中K、X₁、Y和L如本文所定义。

[0193] 在另一个实施方案中,式I、IA、IA-1、IA-2、IA-3、IA-4a、IA-5a、IA-6a或IA-7c化合物是式IA-7c-9、式IA-7c-10、式IA-7c-11或式IA-7c-12化合物:

[0194]

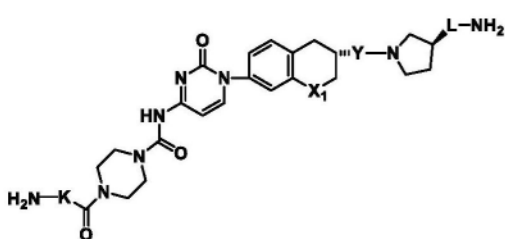


IA-7c-9

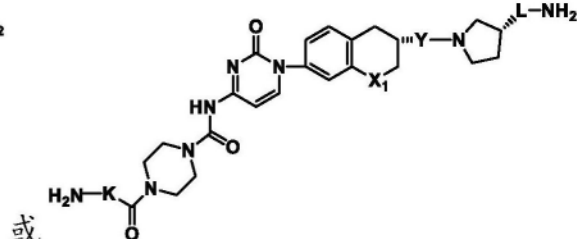


IA-7c-10

[0195]



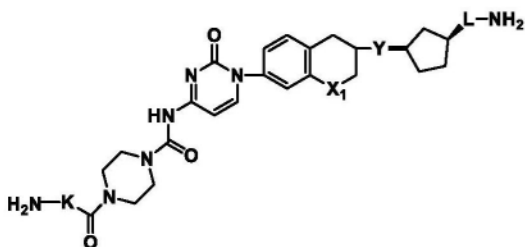
IA-7c-11



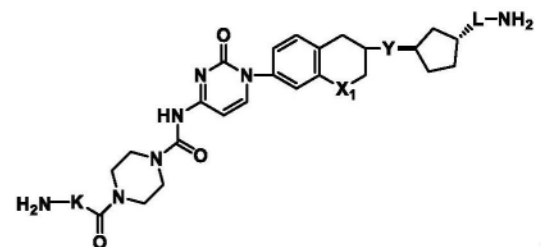
IA-7c-12

[0196] 或其药学上可接受的盐,其中K、X₁、Y和L如本文所定义。

[0197] 在另一个实施方案中,式I、IA、IA-1、IA-2、IA-3、IA-4a、IA-5a、IA-6a或IA-7c化合物是式IA-7c-13、式IA-7c-14、式IA-7c-15或式IA-7c-16化合物:

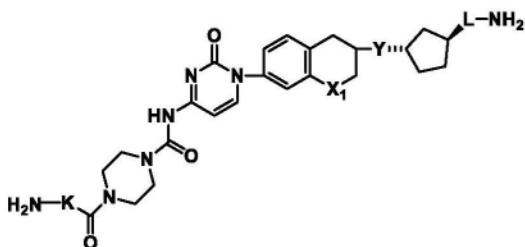


IA-7c-13

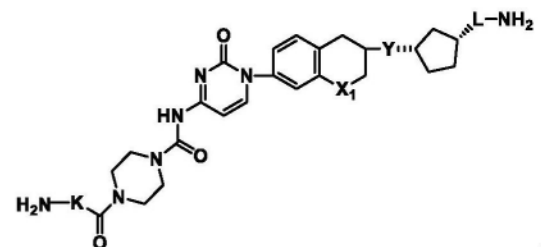


IA-7c-14

[0198]



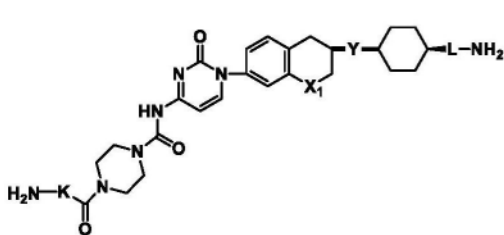
IA-7c-15



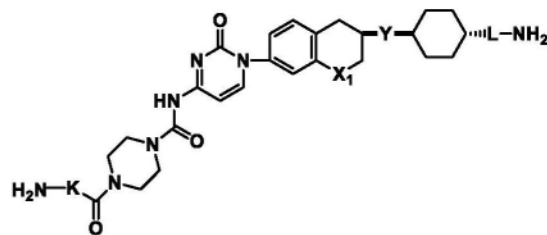
IA-7c-16

[0199] 或其药学上可接受的盐,其中K、X₁、Y和L如本文所定义。

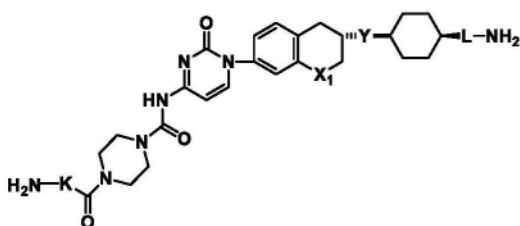
[0200] 在另一个实施方案中,式I、IA、IA-1、IA-2、IA-3、IA-4a、IA-5a、IA-6a或IA-7c化合物是式IA-7c-17、式IA-7c-18、式IA-7c-19、式IA-7c-20、式IA-7c-21、式IA-7c-22、式IA-7c-23或式IA-7c-24化合物:



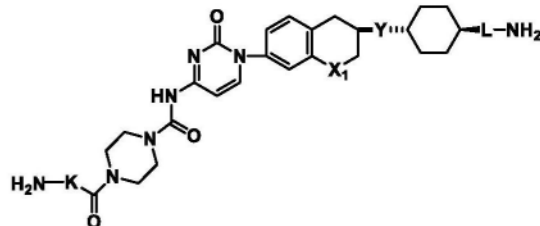
IA-7c-17



IA-7c-18

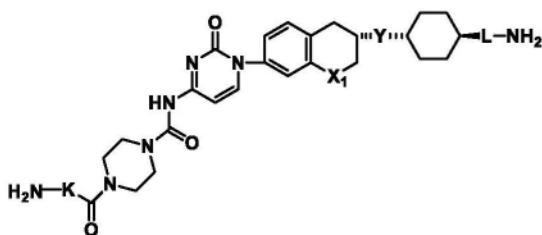


IA-7c-19

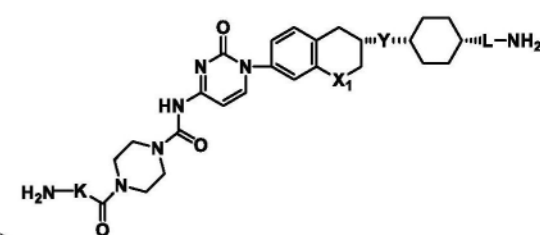


IA-7c-20

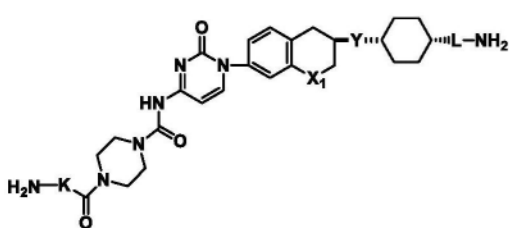
[0201]



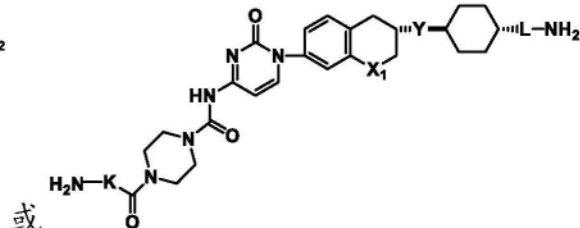
IA-7c-21



IA-7c-22



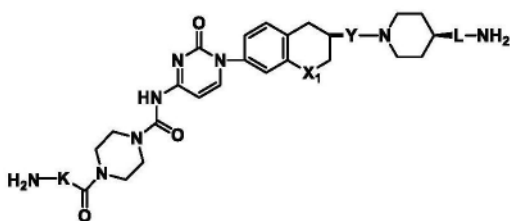
IA-7c-23



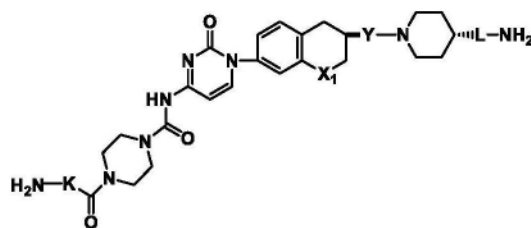
IA-7c-24

[0202] 或其药学上可接受的盐,其中K、X₁、Y和L如本文所定义。

[0203] 在另一个实施方案中,式I、IA、IA-1、IA-2、IA-3、IA-4a、IA-5a、IA-6a或IA-7c化合物是式IA-7c-25、式IA-7c-26、式IA-7c-27或式IA-7c-28化合物:

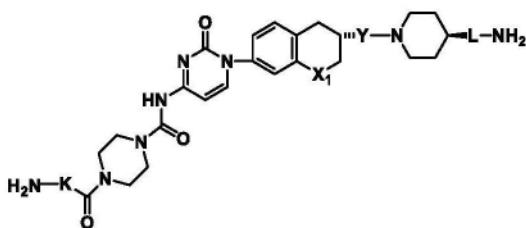


IA-7c-25

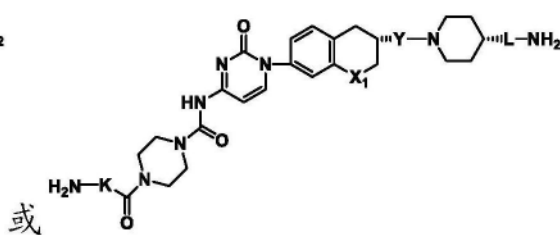


IA-7c-26

[0204]



IA-7c-27



IA-7c-28

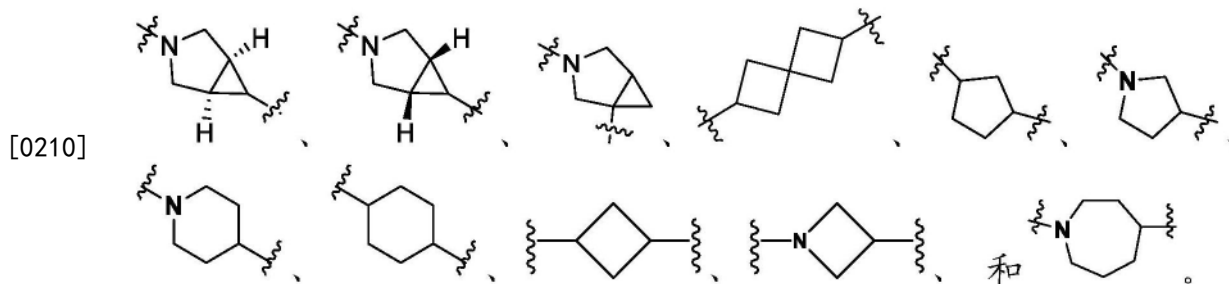
[0205] 或其药学上可接受的盐,其中K、X₁、Y和L如本文所定义。

[0206] 段落。

[0207] 在一个实施方案中,K是任选地被羟基取代的C₁-C₃亚烷基;每个X₁独立地选自由以下组成的组:CH₂、CH、NH、N和O;Y是键、-NH-、-NH(C₁-C₆亚烷基)-、-N(C₁-C₆烷基)-或-N(C₁-C₆亚烷基-C₃-C₈环烷基)-;L是键或C₁-C₃亚烷基。

[0208] 在一个实施方案中,K是 、 或 ;每个X₁独立地选自由以下组成的组:CH₂、CH、NH、N和O;Y选自由以下组成的组:键、-NH-、-NMe-、-NEt-、-NH-CH₂-和-N(CH₂-环丙基)-;并且L是键、-CH₂-或-CH₂CH₂-。

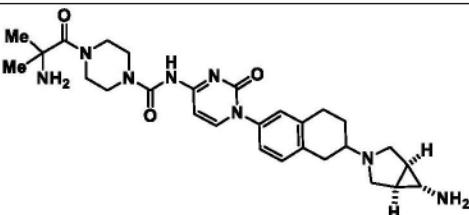
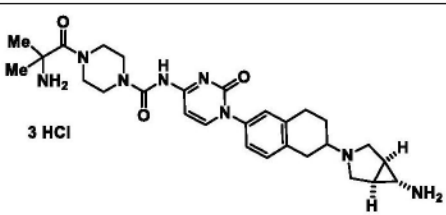
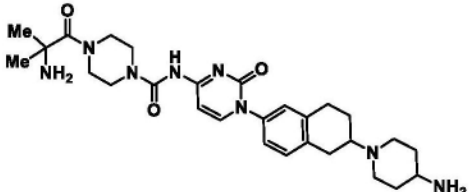
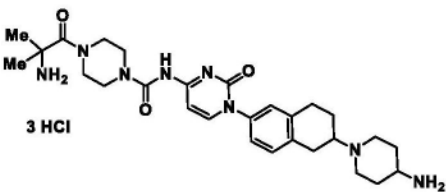
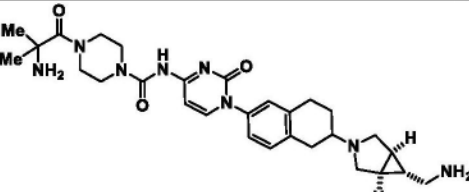
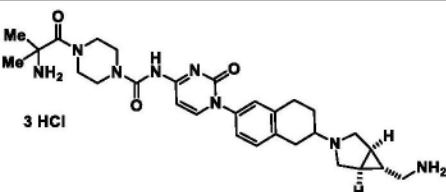
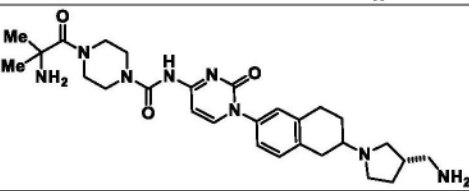
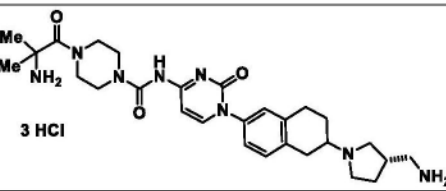
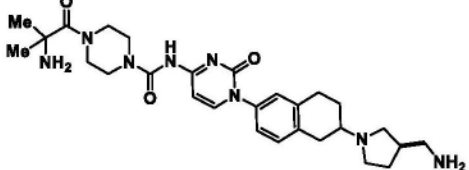
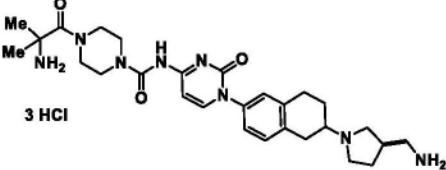
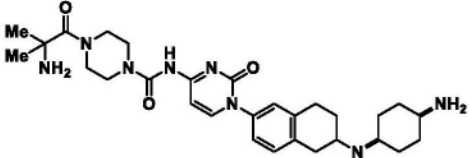
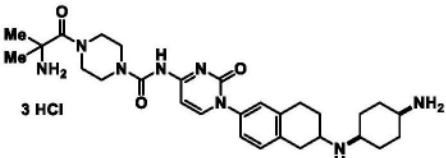
[0209] 在一个实施方案中,K是 、 或 ;每个X₁独立地选自由以下组成的组:CH₂、CH、NH、N和O;Y选自由以下组成的组:键、-NH-、-NMe-、-NEt-、-NH-CH₂-和-N(CH₂-环丙基)-;L是键、-CH₂-或-CH₂CH₂-;并且环B选自由以下组成的组:



[0210]

[0211] 在另一个方面,本公开提供了表1中列出的化合物或其药学上可接受的盐。在表1中,描绘了化合物的游离碱结构和盐结构。

[0212] 表1.式I化合物

编号	游离碱结构	盐结构
1		 3 HCl
2		 3 HCl
3		 3 HCl
4		 3 HCl
5		 3 HCl
6		 3 HCl

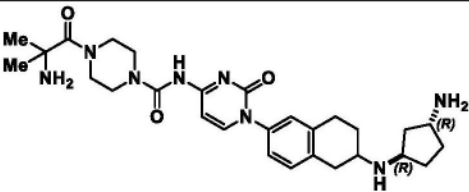
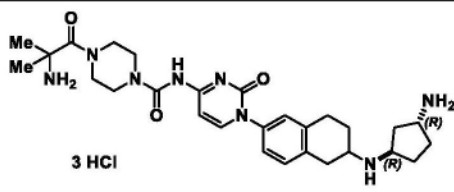
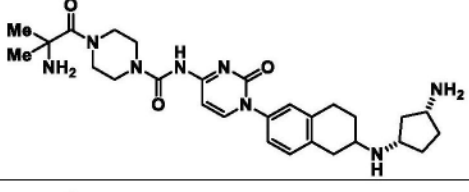
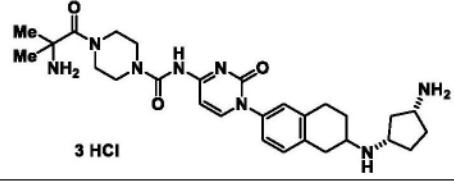
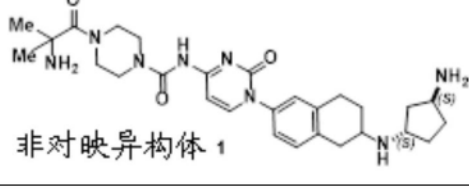
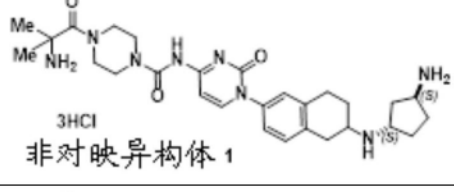
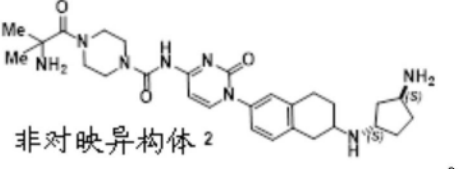
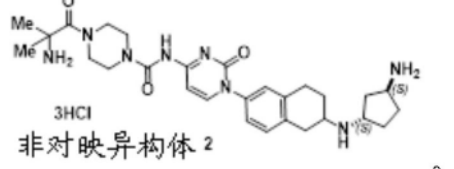
[0213]

编号	游离碱结构	盐结构
7		
8		
9		
10		
11		
12		
13		
14		
15		

[0214]

编号	游离碱结构	盐结构
16		
17		
18		
19		
20		
21		
22		
23		
24		

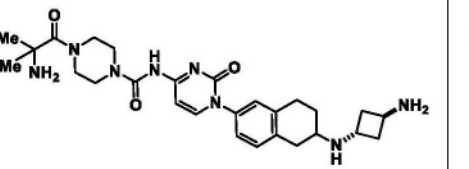
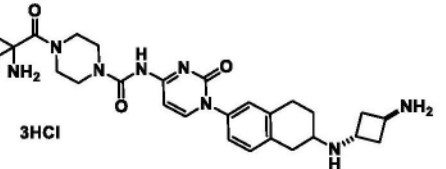
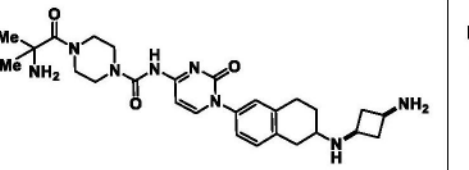
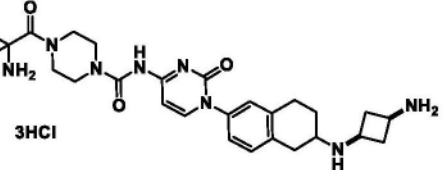
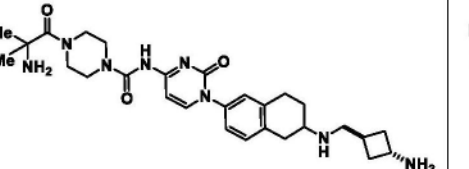
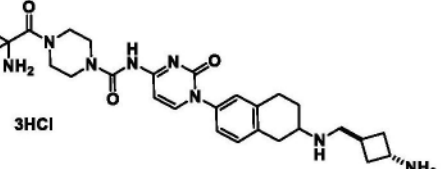
[0216]

编号	游离碱结构	盐结构
25		 3 HCl
26		 3 HCl
27	 非对映异构体 1	 3HCl 非对映异构体 1
28	 非对映异构体 2	 3HCl 非对映异构体 2

[0217] 在另一个方面,本公开提供了表2中列出的化合物或其药学上可接受的盐。在表2中,描绘了化合物的游离碱和盐结构。

[0218] 表2. 式I化合物续

[0219]

编号	游离碱结构	盐结构
29		 3HCl
30		 3HCl
31		 3HCl

编号	游离碱结构	盐结构
32		
33		
34		
35		
36		
37		
38		
39		
40		

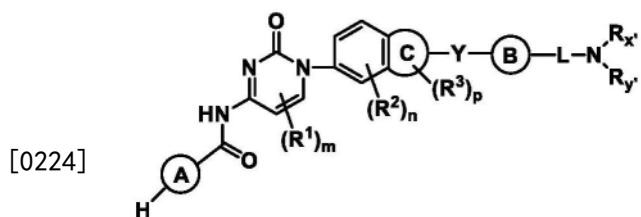
[0220]

[0221]

编号	游离碱结构	盐结构
41		
42		
43		
44		
45		
46		

[0222] 在另一个实施方案中,式I化合物或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐选自表1和表2中的任一个中所列的化合物。

[0223] 在另一个方面,本公开提供了一种式II化合物:



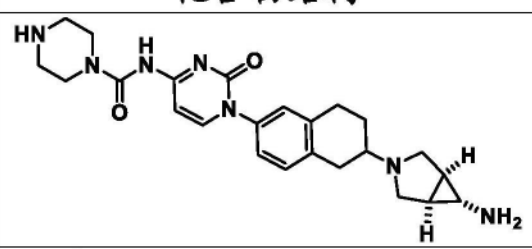
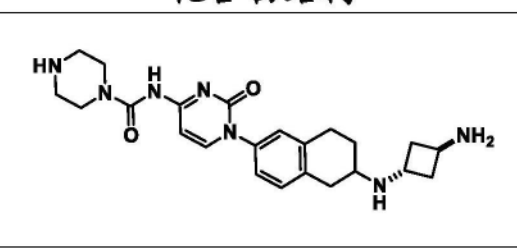
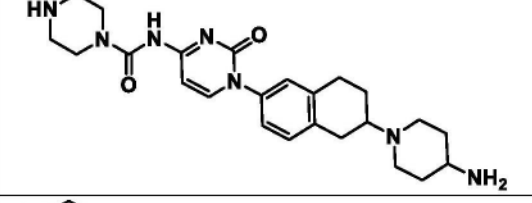
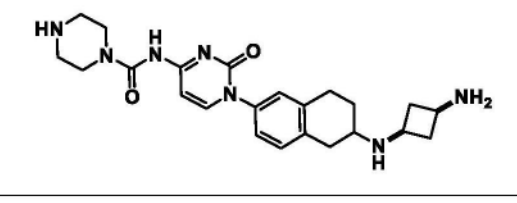
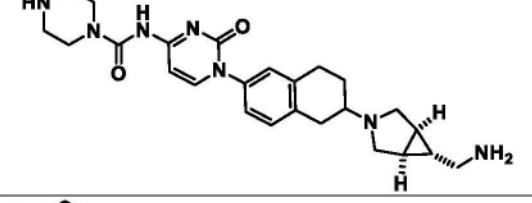
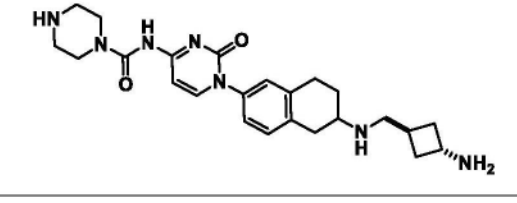
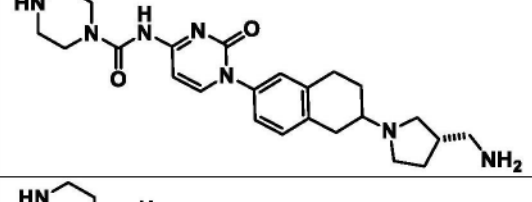
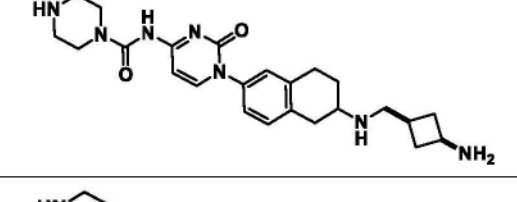
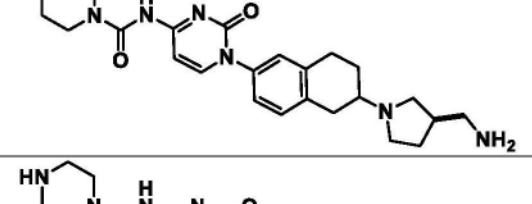
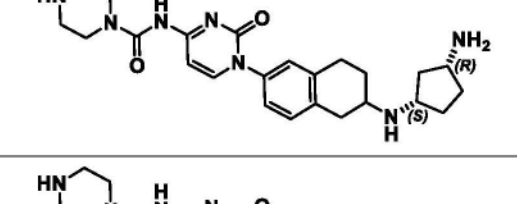
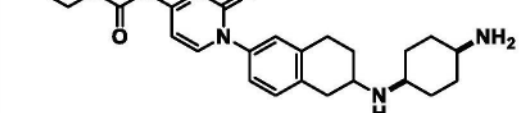
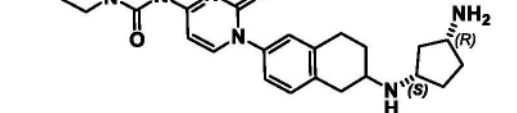
II

[0225] 或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐,其中环A、环B、环C、L、Y、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R_x 、 R_y 、m、n和p具有如前述段落中提供的定义。

[0226] 在一个实施方案中,式II化合物或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐选自如以下表3中描绘的化合物。

[0227] 表3. 式II化合物

[0228]

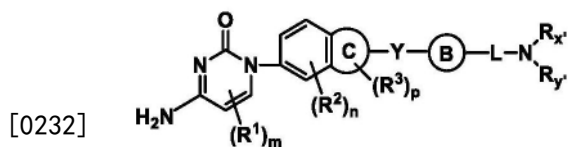
化合物结构	化合物结构
	
	
	
	
	
	

[0229]

化合物结构	化合物结构

[0230]

化合物结构	化合物结构



III

[0233] 或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐,其中环B、环C、L、Y、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R_x 、 R_y 、m、n和p具有如前述段落中提供的定义。

[0234] 在一个实施方案中,式III化合物或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐选自如以下表4中描绘的化合物。

[0235] 表4. 式III化合物

化合物结构	盐结构

[0237]

化合物结构	盐结构

[0238]

化合物结构	盐结构

[0239] 药物组合物和施用

[0240] 本发明提供了药物组合物,所述药物组合物包含本发明的化合物和药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中,本发明的化合物以有效量提供于所述药物组合物中。在某些实施方案中,有效量是治疗有效量。在某些实施方案中,有效量是预防有效量。

[0241] 药学上可接受的赋形剂包括任何和所有溶剂、稀释剂或其它液体媒介物、分散体、悬浮助剂、表面活性剂、等渗剂、增稠或乳化剂、防腐剂、固体粘合剂、润滑剂等,只要适合于所需的特定剂型即可。药物组合物剂的配制和/或制造中的一般考虑因素可见于例如 Remington's Pharmaceutical Sciences,第十六版,E.W.Martin(Mack Publishing Co., Easton,Pa.,1980)和Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第21版(Lippincott Williams&Wilkins,2005)中。

[0242] 本文所述的药物组合物可通过药理学领域中已知的任何方法来制备。一般来说,此类制备方法包括以下步骤:使本发明的化合物(“活性成分”)与载体和/或一种或多种其它辅助成分缔合,然后如果必要和/或希望,使产品成形和/或包装为所需的单剂量或多剂量单位。

[0243] 药物组合物可作为单一单位剂量和/或作为多个单一单位剂量制备、包装和/或散装销售。如本文所用,“单位剂量”是包含预定量的活性成分的药物组合物的离散量。活性成分的量通常等于将要向受试者施用的活性成分的剂量和/或这种剂量的合宜分数,例如像这种剂量的一半或三分之一。

[0244] 本发明的药物组合物中的活性成分、药学上可接受的赋形剂和/或任何另外的成分的相对量将根据所治疗受试者的身份、体型和/或疾患并且进一步根据所述组合物被施用的途径而变化。举例来说,所述组合物可包含介于0.1%与100%(w/w)之间的活性成分。

[0245] 用于制造所提供的药物组合物的药学上可接受的赋形剂包括惰性稀释剂、分散剂和/或成粒剂、表面活性剂和/或乳化剂、崩解剂、粘合剂、防腐剂、缓冲剂、润滑剂和/或油。赋形剂如可可脂和栓剂蜡、着色剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和芳香剂也可存在于组合物中。

[0246] 示例性稀释剂包括碳酸钙、碳酸钠、磷酸钙、磷酸二钙、硫酸钙、磷酸氢钙、磷酸钠、乳糖、蔗糖、纤维素、微晶纤维素、高岭土、甘露醇、山梨醇、肌醇、氯化钠、干淀粉、玉米淀粉、糖粉以及它们的混合物。

[0247] 示例性成粒剂和/或分散剂包括土豆淀粉、玉米淀粉、木薯淀粉、羟基乙酸淀粉钠、粘土、海藻酸、瓜尔胶、柑桔渣、琼脂、膨润土、纤维素和木制品、天然海绵、阳离子交换树脂、碳酸钙、硅酸盐、碳酸钠、交联聚(乙烯基-吡咯烷酮)(交聚维酮)、羧甲基淀粉钠(羟基乙酸淀粉钠)、羧甲基纤维素、交联羧甲基纤维素钠(交联羧甲纤维素)、甲基纤维素、预胶凝淀粉(淀粉1500)、微晶淀粉、水不溶性淀粉、羧甲基纤维素钙、硅酸镁铝(Veegum)、月桂基硫酸钠、季铵化合物以及它们的混合物。

[0248] 示例性表面活性剂和/或乳化剂包括天然乳化剂(例如,阿拉伯树胶、琼脂、海藻酸、海藻酸钠、黄芪胶、角叉菜属(chondrux)、胆固醇、黄原胶、果胶、明胶、蛋黄、酪蛋白、羊毛脂、胆固醇、蜡和卵磷脂)、胶状粘土(例如膨润土[硅酸铝]和Veegum[硅酸镁铝])、长链氨基酸衍生物、高分子量醇类(例如硬脂醇、鲸蜡醇、油醇、单硬脂酸三乙酸甘油酯、乙二醇二硬脂酸酯、单硬脂酸甘油酯和丙二醇单硬脂酸酯、聚乙烯醇)、卡波姆(例如羧基聚亚甲基、聚丙烯酸、丙烯酸聚合物和羧乙烯聚合物)、卡拉胶、纤维素衍生物(例如羧甲基纤维素钠、粉末状纤维素、羟甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素)、脱水山梨糖醇脂肪酸酯(例如,聚氧乙烯脱水山梨糖醇单月桂酸酯[Tween 20]、聚氧乙烯脱水山梨糖醇[Tween 60]、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯[Tween 80]、脱水山梨糖醇单棕榈酸酯[Span 40]、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯[Span 60]、脱水山梨糖醇三硬脂酸酯[Span 65]、单

油酸甘油酯、脱水山梨糖醇单油酸酯[Span 80])、聚氧乙烯酯(例如聚氧乙烯单硬脂酸酯[Myrj 45]、聚氧乙烯氢化蓖麻油、聚乙氧基化蓖麻油、聚甲醛硬脂酸酯和Solutol)、蔗糖脂肪酸酯、聚乙二醇脂肪酸酯(例如Cremophor)、聚氧乙烯醚(例如聚氧乙烯月桂基醚[Brij 30])、聚(乙烯基-吡咯烷酮)、二乙二醇单月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、油酸钠、油酸钾、油酸乙酯、油酸、月桂酸乙酯、月桂基硫酸钠、普郎尼克F 68、泊洛沙姆188、溴化十六烷基三甲基铵、氯化十六烷基吡啶、苯扎氯铵、多库酯钠等和/或它们的混合物。

[0249] 示例性粘合剂包括淀粉(例如玉米淀粉和淀粉糊剂)、明胶、糖(例如蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糊精、糖蜜、乳糖、乳糖醇、甘露醇等)、天然和合成树胶(例如阿拉伯树胶、海藻酸钠、角叉菜(Irish moss)的提取物、潘瓦尔胶(panwar gum)、印度树胶(ghatti gum)、依莎贝果壳粘液、羧甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素、乙酸纤维素、聚(乙烯基-吡咯烷酮)、硅酸镁铝(Veegum)和落叶松阿拉伯半乳聚糖)、海藻酸盐、聚环氧乙烷、聚乙二醇、无机钙盐、硅酸、聚甲基丙烯酸酯、蜡、水、醇和/或它们的混合物。

[0250] 示例性防腐剂包括抗氧化剂、螯合剂、抗微生物防腐剂、抗真菌防腐剂、醇防腐剂、酸性防腐剂以及其它防腐剂。

[0251] 示例性抗氧化剂包括 α -生育酚、抗坏血酸、棕榈酸抗坏血酸酯、丁羟茴醚、丁羟甲苯、单硫代甘油、焦亚硫酸钾、丙酸、没食子酸丙酯、抗坏血酸钠、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠和亚硫酸钠。

[0252] 示例性螯合剂包括乙二胺四乙酸(EDTA)及其盐和水合物(例如,依地酸钠、依地酸二钠、依地酸三钠、依地酸二钠钙、依地酸二钾等)、柠檬酸及其盐和水合物(例如柠檬酸一水合物)、富马酸及其盐和水合物、苹果酸及其盐和水合物、磷酸及其盐和水合物、以及酒石酸及其盐和水合物。示例性抗微生物防腐剂包括苯扎氯铵、苧索氯铵、苯甲醇、溴硝丙二醇、西曲溴铵、氯化十六烷基吡啶、氯己定、氯丁醇、氯甲酚、氯二甲酚、甲酚、乙醇、甘油、海克替啶(hexetidine)、咪脲、苯酚、苯氧乙醇、苯乙醇、硝酸苯汞、丙二醇以及硫柳汞。

[0253] 示例性抗真菌防腐剂包括对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸、羟基苯甲酸、苯甲酸钾、山梨酸钾、苯甲酸钠、丙酸钠以及山梨酸。

[0254] 示例性醇防腐剂包括乙醇、聚乙二醇、苯酚、酚类化合物、双酚、氯丁醇、羟基苯甲酸酯以及苯乙醇。

[0255] 示例性酸性防腐剂包括维生素A、维生素C、维生素E、 β -胡萝卜素、柠檬酸、乙酸、脱氢乙酸、抗坏血酸、山梨酸以及植酸。

[0256] 其它防腐剂包括生育酚、生育酚乙酸酯、甲磺酸去铁敏、西曲溴铵、丁羟茴醚(BHA)、丁羟甲苯(BHT)、乙二胺、月桂基硫酸钠(SLS)、月桂基乙醚硫酸钠(SLES)、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸钾、焦亚硫酸钾、Glydant Plus、Phenonip、对羟基苯甲酸甲酯、Germall 115、Germaben II、Neolone、Kathon以及Euxyl。在某些实施方案中,防腐剂是抗氧化剂。在其它实施方案中,防腐剂是螯合剂。

[0257] 示例性缓冲剂包括柠檬酸盐缓冲溶液、乙酸盐缓冲溶液、磷酸盐缓冲溶液、氯化铵、碳酸钙、氯化钙、柠檬酸钙、葡乳醛酸钙、葡庚糖酸钙、葡糖酸钙、D-葡糖酸、甘油磷酸钙、乳酸钙、丙酸、戊酮酸钙、戊酸、磷酸氢钙、磷酸、磷酸三钙、磷酸氢氧化钙、乙酸钾、氯化钾、

葡糖酸钾、钾混合物、磷酸氢二钾、磷酸二氢钾、磷酸钾混合物、乙酸钠、碳酸氢钠、氯化钠、柠檬酸钠、乳酸钠、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、磷酸钠混合物、氨丁三醇、氢氧化镁、氢氧化铝、海藻酸、无热原水、等渗盐水、林格氏溶液、乙醇以及它们的混合物。

[0258] 示例性润滑剂包括硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、二氧化硅、滑石、麦芽、山嵛酸甘油酯、氢化植物油、聚乙二醇、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠、亮氨酸、月桂基硫酸镁、月桂基硫酸钠以及它们的混合物。

[0259] 示例性天然油类包括巴旦杏油、杏仁油、鳄梨油、巴巴苏油、香柠檬油、黑加仑籽油、琉璃苣油、杜松油、甘菊油、芥菜油、葛缕子油、棕榈蜡油、蓖麻油、肉桂油、可可脂油、椰子油、鱼肝油、咖啡油、玉米油、棉籽油、鹌鹑油、桉树油、月见草油、鱼油、亚麻籽油、香叶醇油、葫芦油、葡萄籽油、榛子油、海索草油、肉豆蔻酸异丙酯油、西蒙德木油、夏威夷果油、杂薰衣草油、薰衣草油、柠檬油、山苍子油、澳洲坚果油、锦葵油、芒果籽油、白芒花籽油、水貂油、肉豆蔻油、橄榄油、橙子油、橙连鳍鲑油、棕榈油、棕仁油、桃仁油、花生油、罂粟籽油、南瓜籽油、油菜籽油、米糠油、迷迭香油、红花油、檀木油、山茶花油、香薄荷(savoury)油、沙棘油、芝麻油、牛油树脂油、硅酮油、大豆油、向日葵油、茶树油、茴油、椿油、香根草油、胡桃油以及麦胚芽油。示例性合成油类包括但不限于,硬脂酸丁酯、辛酸甘油三酯、癸酸甘油三酯、环甲硅油、癸二酸二乙酯、聚二甲基硅氧烷360、肉豆蔻酸异丙酯、矿物油、辛基十二烷醇、油醇、硅酮油以及它们的混合物。

[0260] 用于口服和肠胃外施用的液体剂型包括药学上可接受的乳液、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆和酞剂。除了活性成分以外,液体剂型还可包含在本领域中通常使用的惰性稀释剂,例如像水或其它溶剂、增溶剂和乳化剂如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苧醇、苯甲酸苧酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(例如棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯以及它们的混合物。除了惰性稀释剂外,口服组合物还可包含佐剂,诸如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。在用于肠胃外施用的某些实施方案中,本发明的缀合物与增溶剂如Cremophor、醇类、油类、改性油类、二醇类、聚山梨醇酯类、环糊精、聚合物以及它们的混合物相混合。

[0261] 可注射制剂,例如无菌可注射水性或油性悬浮液,可根据已知技术使用合适的分散或润湿剂和悬浮剂来配制。无菌可注射制剂可为在肠胃外可接受的无毒稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、悬浮液或乳液,例如,作为在1,3-丁二醇中的溶液。可采用的可接受的媒介物和溶剂是水、林格氏溶液(U.S.P.)和等渗氯化钠溶液。此外,无菌的不挥发性油通常作为溶剂或悬浮介质使用。为了这个目的,可采用任何温和不挥发性油,包括合成甘油单酯或甘油二酯。此外,诸如油酸的脂肪酸用于制备可注射制剂。可注射制剂可例如进行灭菌,通过经细菌截留过滤器过滤或通过并入呈无菌固体组合物形式的灭菌剂来进行,所述无菌固体组合物可在使用前溶解或分散于无菌水或其它无菌可注射介质中。

[0262] 可根据本领域已知的技术使用合适的分散剂或润湿剂(如吐温80)和悬浮剂来配制无菌可注射组合物,例如无菌可注射水性或油性悬浮液。无菌可注射制剂还可以是在无毒肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如为在1,3-丁二醇中的溶液。可采用的可接受媒介物和溶剂是甘露醇、水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外,无菌的不挥发性油常规地用作溶剂或悬浮介质(例如,合成甘油单酯或甘油二酯)。脂肪酸如

油酸及其甘油酯衍生物可用于注射剂的制备,如同天然的药学上可接受的油如橄榄油或蓖麻油,尤其是处于其聚氧乙烯化的形式一样。这些油溶液或悬浮液还可含有长链醇稀释剂或分散剂,或羧甲基纤维素或类似的分散剂。其它常用的表面活性剂(如吐温或司盘)或其它通常用于制造药学上可接受的固体、液体或其它剂型的类似乳化剂或生物利用度增强剂也可用于配制的目的。

[0263] 为延长药物的作用,经常需要使皮下或肌肉内注射的药物的吸收减缓。这可通过使用水溶性低的结晶或非晶材料的液体悬浮液来实现。于是药物的吸收速率取决于其溶解速率,而溶解速率进而可取决于晶体大小和结晶形式。或者,通过将药物溶解或悬浮于油媒介物中来实现肠胃外施用的药物形式的延迟吸收。

[0264] 用于直肠或阴道施用的组合物通常是可通过使本发明的缀合物与合适的非刺激性赋形剂或载体混合来制备的栓剂,所述赋形剂或载体如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡,它们在环境温度下为固体但是在体温下为液体,并且因此在直肠或阴道腔中融化并释放活性成分。

[0265] 用于口服施用的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉末和颗粒剂。在此类固体剂型中,活性成分与至少一种药学上可接受的惰性赋形剂或载体(如柠檬酸钠或磷酸二钙)和/或以下物质混合:a)填充剂或增充剂,如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和硅酸;b)粘合剂,例如像羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶;c)湿润剂,如甘油;d)崩解剂,如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠;e)溶解阻滞剂,如石蜡;f)吸收促进剂,如季铵化合物;g)润湿剂,例如像鲸蜡醇和甘油单硬脂酸酯;h)吸收剂,如高岭土和膨润土;和i)润滑剂,如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠,以及它们的混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型可包含缓冲剂。

[0266] 类似类型的固体组合物可使用诸如乳糖(lactose)或乳糖(milk sugar)以及高分子量聚乙二醇等的赋形剂作为软填充和硬填充明胶胶囊中的填充剂。可制备具有诸如肠溶包衣和药物配制领域中熟知的其它包衣的包衣和外壳的片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂以及颗粒剂的固体剂型。它们可任选地包含遮光剂,并且可具有它们仅仅或优先地在肠道的某一部分中任选地以延迟的方式释放活性成分的组成。可使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质和蜡。类似类型的固体组合物可使用诸如乳糖(lactose)或乳糖(milk sugar)以及高分子量聚乙二醇等的赋形剂作为软填充和硬填充明胶胶囊中的填充剂。

[0267] 活性成分可以是具有如上所述的一种或多种赋形剂的微囊化形式。片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂和颗粒剂的固体剂型可被制备成具有包衣和壳,如肠溶包衣、控释包衣和药物配制领域熟知的其它包衣。在此类固体剂型中,活性成分可与至少一种惰性稀释剂如蔗糖、乳糖或淀粉掺混。按照一般的惯例,此类剂型可包含除惰性稀释剂以外的其它物质,例如,压片润滑剂和其它压片助剂,如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型可包含缓冲剂。它们可任选地包含遮光剂并且可具有它们仅仅或优先地在肠道的某一部分中任选地以延迟的方式释放活性成分的组成。可使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质和蜡。

[0268] 本发明化合物的局部和/或经皮施用的剂型可包括软膏、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶、粉末、溶液、喷雾剂、吸入剂和/或贴剂。一般来说,使活性成分在无菌条件下与药学上可接受的载体和/或任何所需的防腐剂和/或可能需要的缓冲剂混合。此外,本发明涵盖经皮贴

剂的使用,所述经皮贴剂常常具有提供活性成分受控递送至身体的额外优点。此类剂型可例如通过将活性成分溶解和/或分散于适当的介质中来制备。可替代地或另外地,可通过提供速率控制膜和/或通过将活性成分分散于聚合物基质和/或凝胶中来控制速率。

[0269] 用于递送本文描述的皮内药物组合物的合适装置包括短针装置,如描述于美国专利号4,886,499;5,190,521;5,328,483;5,527,288;4,270,537;5,015,235;5,141,496;以及5,417,662中的那些短针装置。皮内组合物可通过限制针进入皮肤中的有效穿透长度的装置来施用,如描述于PCT公布W0 99/34850中的那些装置及其功能等效物。通过液体喷射注射器和/或通过穿刺角质层并产生到达真皮的射流的针将液体疫苗递送至真皮的喷射注射装置是合适的。喷射注射装置描述于例如美国专利号5,480,381;5,599,302;5,334,144;5,993,412;5,649,912;5,569,189;5,704,911;5,383,851;5,893,397;5,466,220;5,339,163;5,312,335;5,503,627;5,064,413;5,520,639;4,596,556;4,790,824;4,941,880;4,940,460;以及PCT公布W0 97/37705和W0 97/13537中。使用压缩气体加速呈粉末形式的疫苗穿过皮肤外层到达真皮的弹道式粉末/颗粒递送装置是合适的。可替代地或另外地,常规注射器可用于皮内施用的经典芒图氏方法(mantoux method)中。

[0270] 本发明的药物组合物可以适合用于经由颊腔进行肺部施用的制剂形式来制备、包装和/或销售。这种制剂可包含干颗粒,所述干颗粒包含活性成分并且具有在约0.5至约7纳米或约1至约6纳米范围内的直径。此类组合物合宜地呈干粉形式,所述干粉使用包括可指导推进剂流向其以分散粉末的干粉存储器的装置和/或使用自推进溶剂/粉末分散容器如包括溶解和/或悬浮于密封容器中的低沸点推进剂中的活性成分的装置来施用。此类粉末包含颗粒,其中至少98重量%的颗粒具有大于0.5纳米的直径并且至少95%数目的颗粒具有小于7纳米的直径。或者,至少95重量%的颗粒具有大于1纳米的直径并且至少90%数目的颗粒具有小于6纳米的直径。干粉组合物可包含固体精细粉末稀释剂如糖并且合宜地以单位剂型提供。

[0271] 低沸点推进剂通常包括在大气压力下具有低于65°F的沸点的液体推进剂。通常,推进剂可占组合物的50%至99.9% (w/w),并且活性成分可占组合物的0.1%至20% (w/w)。推进剂还可包含另外的成分,如液体非离子型和/或固体阴离子表面活性剂和/或固体稀释剂(其可具有与包含活性成分的颗粒相同数量级的粒度)。

[0272] 被配制用于肺部递送的本发明的药物组合物可提供呈溶液和/或悬浮液的液滴形式的活性成分。此类制剂可呈任选无菌的、包含活性成分的水性和/或稀释醇溶液和/或悬浮液形式制备、包装和/或销售,并且可合宜地使用任何喷雾和/或雾化装置施用。此类制剂还可包含一种或多种另外的成分,包括但不限于调味剂如糖精钠、挥发性油、缓冲剂、表面活性剂和/或防腐剂如羟基苯甲酸甲酯。通过这种施用途径提供的液滴可具有在约0.1至约200纳米范围内的平均直径。

[0273] 本文描述为适用于肺部递送的制剂适用于本发明药物组合物的鼻内递送。适合用于鼻内施用的另一种制剂是包含活性成分且具有约0.2至500微米的平均颗粒的粗糙粉末。这种制剂通过经由鼻部通道从保持接近鼻孔的粉末容器快速吸入来施用。

[0274] 用于鼻施用的制剂可例如包含约少至0.1% (w/w) 并且多至100% (w/w) 的活性成分,并且可包含一种或多种本文描述的额外成分。本发明的药物组合物可以用于经颊施用的制剂形式制备、包装或销售。此类制剂可例如以使用常规方法制得的片剂和/或锭剂的形

式存在,并且可例如包含0.1%至20% (w/w) 活性成分,其余量包含经口可溶解和/或可降解的组合物和任选地本文描述的一种或多种另外成分。可替代地,用于经颊施用的制剂可包含含有活性成分的粉末和/或气雾化和/或雾化的溶液和/或悬浮液。此类粉状、气雾化和/或气雾化制剂在分散时可具有在约0.1至约200纳米范围内的平均颗粒和/或液滴大小,并且还可包含一种或多种本文描述的另外成分。

[0275] 虽然本文提供的药物组合物的描述主要涉及适用于向人类施用的药物组合物,但是熟练的业内人士将理解此类组合物通常适用于向所有种类的动物施用。改变适用于向人类施用的药物组合物以便使得组合物适用于向各种动物施用是众所周知的,并且普通兽医药理学家可通过普通实验来设计和/或进行这种修改。

[0276] 为了容易施用和剂量的统一性,本文提供的化合物通常以剂量单位形式进行配制。然而,将理解的是,本发明的组合物的总每日用量将由主治医师在合理医学判断范围内决定。对于任何特定受试者或生物体的具体治疗有效剂量水平将取决于各种因素,所述因素包括所治疗的疾病、病症和疾患以及所述病症的严重程度;所采用的具体活性成分的活性;所采用的具体组合物;所述受试者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;施用时间、施用途径和所采用的具体活性成分的排泄速率;治疗的持续时间;与所采用的具体活性成分组合或同时使用的药物;以及医学领域中众所周知的类似因素。

[0277] 为了实施本发明的方法,上述化合物或其药物组合物可口服、肠胃外、通过吸入喷雾、局部、直肠、经鼻、经颊、阴道、直肠或经由植入的储库施用。如本文所用的术语“肠胃外”包括皮下、皮内、静脉内、肌内、关节内、动脉内、滑膜内、胸骨内、鞘内、病灶内以及颅内注射或输注技术。通常,最适当的施用途径将取决于各种因素,所述因素包括剂的性质(例如,所述剂在胃肠道环境中的稳定性)和/或受试者的情况(例如,所述受试者是否能够耐受口服施用)。

[0278] 实现有效量所需要的化合物的精确量将例如取决于受试者的种类、年龄和一般情况;副作用或病症的严重程度;特定化合物的性质;施用模式等因受试者而异。可一天三次、一天两次、一天一次、每隔一天、每三天、每周、每两周、每三周或每四周递送所需的剂量。在某些实施方案中,所需的剂量可使用多次施用进行递送(例如,两次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、十次、十一次、十二次、十三次、十四次或更多次施用)。

[0279] 在某些实施方案中,用于向70kg成年人一天一次或多次施用的化合物的有效量可包含每单位剂型约0.0001mg至约3000mg、约0.0001mg至约2000mg、约0.0001mg至约1000mg、约0.001mg至约1000mg、约0.01mg至约1000mg、约0.1mg至约1000mg、约1mg至约1000mg、约1mg至约100mg、约10mg至约1000mg或约100mg至约1000mg的化合物。

[0280] 在某些实施方案中,本发明的化合物可以足以每天、一天一次或多次递送约0.001mg/kg至约100mg/kg、约0.01mg/kg至约50mg/kg、优选约0.1mg/kg至约40mg/kg、优选约0.5mg/kg至约30mg/kg、约0.01mg/kg至约10mg/kg、约0.1mg/kg至约10mg/kg以及更优选约1mg/kg至约25mg/kg受试者体重来获得所续治疗作用的剂量水平口服或肠胃外施用。

[0281] 应了解,如本文描述的剂量范围为对于成人提供的药物组合物提供施用指导。待向(例如)儿童或青少年施用的量可由执业医师或本领域的普通技术人员确定,并且可与向成人施用的量更低或相同。

[0282] 还将了解的是,如本文描述的化合物或组合物可与一种或多种另外的治疗活性剂

组合施用。所述化合物或组合物可与另外的治疗活性剂组合施用,所述另外的治疗活性剂提高它们的生物利用率、减少和/或改变它们的代谢、抑制它们的排泄和/或改变它们在体内的分布。还将了解的是,所采用的疗法可对相同病症实现所需的作用和/或它可实现不同的作用。

[0283] 所述化合物或组合物可与一种或多种另外的治疗活性剂同时、在其之前或在其之后施用。一般来说,每种剂将以针对所述剂确定的剂量和/或时间表施用。将进一步了解的是,以这种组合使用的另外的治疗活性剂可在单一组合物中共同施用或在不同组合物中分开施用。在方案中采用的特定组合将考虑本发明化合物与另外的治疗活性剂的相容性和/或有待实现的所需治疗作用。一般来说,预期组合使用的额外治疗活性剂的使用水平不超过它们单独使用的水平。在一些实施方案中,组合使用的水平将低于单独使用的那些水平。另外的治疗活性剂包括抗生素剂,例如可用于治疗结核病的抗生素。示例性抗生素包括但不限于异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇和链霉素。

[0284] 本发明还涵盖药盒(例如,药物包)。所提供的药盒可包含本发明药物组合物或化合物以及容器(例如,小瓶、安瓿、瓶、注射器和/或分配器包装或其它合适的容器)。在一些实施方案中,所提供的药盒可任选地进一步包括第二容器,所述第二容器包含用于稀释或悬浮本发明药物组合物或化合物的药物赋形剂。在一些实施方案中,将提供于所述容器和所述第二容器中的本发明药物组合物或化合物组合以形成一种单位剂型。

[0285] 用途和治疗方法

[0286] 在另一个方面,本发明提供了一种治疗需要这种治疗的患者的细菌感染的方法,所述方法包括施用有效量的式I化合物或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐,或包含式I化合物或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐的组合物。在某些实施方案中,有效量是治疗有效量。在某些其它实施方案中,有效量是预防有效量。

[0287] 在一些实施方案中,本发明的化合物可针对广泛范围的革兰氏阳性生物体和革兰氏阴性生物体两者具有活性。在这些和其它实施方案中,本发明的化合物可用于治疗感染和抑制微生物生长。因此,本发明的化合物可用于治疗具有广谱细菌感染的人和动物,如脓疱病、肺炎、支气管炎、咽炎、心内膜炎、尿路感染、糖尿病足溃疡、胃肠感染和菌血症。这些细菌感染可由以下任何细菌引起——金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌、肠球菌、 β -溶血性链球菌、草绿色链球菌群、由于多药耐药性结核分枝杆菌和其它非典型分枝杆菌如胞内分枝杆菌和鸟分枝杆菌所致的芽孢杆菌分枝杆菌感染,以及新出现的革兰氏阴性病原体如脑膜脓毒性金黄杆菌、产吲哚金黄杆菌(*Chryseobacterium indologense*)和其它革兰氏阴性病原体如大肠杆菌、克雷伯氏菌属、变形杆菌属、沙雷氏菌属、柠檬酸杆菌属、假单胞菌属、伯克霍尔德菌属、布鲁氏菌属、耶尔森氏菌属、弗朗西斯氏菌属、柯克斯氏体属、衣原体属、沙门氏菌属、立克次氏体属、志贺氏菌属和弯曲杆菌属。

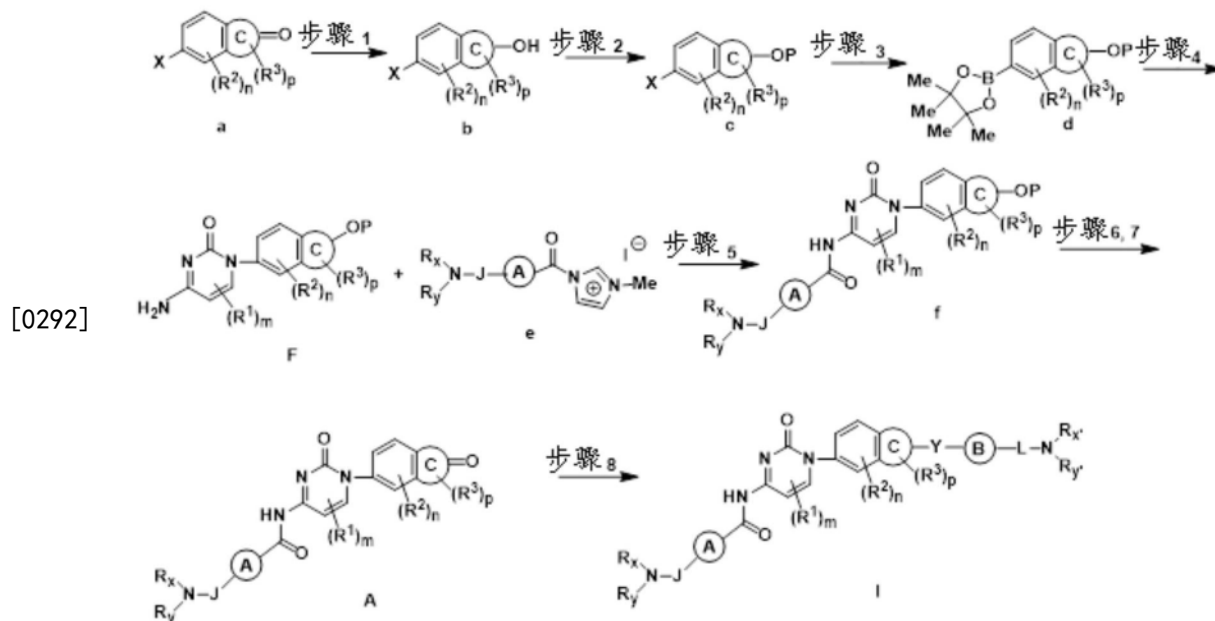
[0288] 在一个实施方案中,细菌感染是结核病。在某些实施方案中,结核病感染是结核分枝杆菌感染。在某些实施方案中,结核病感染是多药耐药性结核病(MDR-TB)感染,例如对一线TB药物利福平和/或异烟肼具有耐药性。在某些实施方案中,结核病感染是广泛耐药性结核病(XDR-TB)感染,例如也对六类二线药物中的三类或更多类具有耐药性(参见例如,疾病

控制和预防中心 (CDC) (2006). "Emergence of Mycobacterium tuberculosis with extensive resistance to second-line drugs worldwide, 2000-2004". MMWR Morb Mortal Wkly Rep 55(11):301-5)。

[0289] 工艺

[0290] 在一些方面,本公开的化合物和中间体可根据以下通用合成方案I和II制备。在通用方案中,诸如 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R_x 、 R_y 、 $R_{x'}$ 、 $R_{y'}$ 、环A、环B、环C、J、L、Y、m、n和p的变量具有前述段落中的相同定义;X是离去基团,如卤基、甲磺酸根、甲苯磺酸根、三氟甲磺酸根;并且P是羟基保护基团。在一些实施方案中,X是卤基;并且P是TBS。

[0291] 通用合成方案I



[0293] 在通用合成方案I中,酮(a)经历还原,产生醇(b),并且羟基的保护得到中间体(c)。

[0294] 在通用合成方案I的步骤3中,使中间体(c)与硼酸三异丙酯在碱如丁基锂存在下反应,得到硼酸酯(d)。在步骤4中,使硼酸酯(d)与胞嘧啶在碱如叔胺和铜试剂如铜(II)试剂存在下交叉偶联,得到式F化合物。

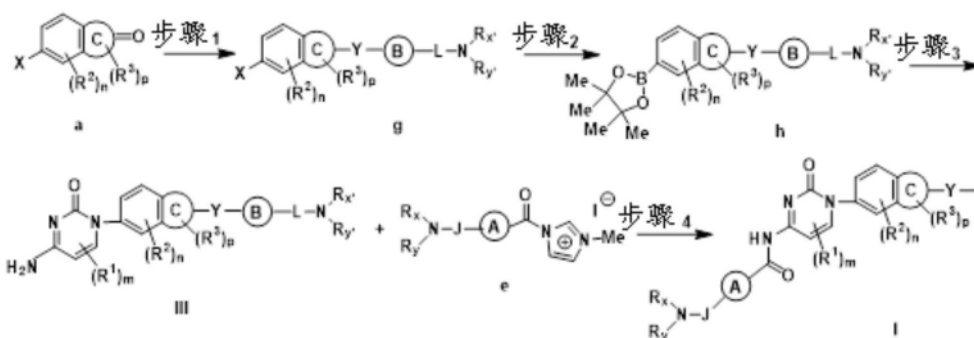
[0295] 在通用合成方案I的步骤5中,式F化合物和式(e)化合物经历酰胺偶联,产生中间体(f)。在一些工艺中,将约1.1至2.0摩尔当量的式(e)化合物与1摩尔当量的式F化合物在合适的溶剂如极性非质子溶剂中合并。极性非质子溶剂包括诸如二氯甲烷、二甲基甲酰胺、乙腈等的溶剂。然后使所述极性非质子溶剂中的混合物在约0℃至100℃的温度下反应足够的时间。在一些实施方案中,温度是约25℃至95℃或约50℃至95℃,并且反应时间是约1至24小时或2至20小时或约5至18小时。

[0296] 在步骤6和7中,使式(f)化合物脱保护,产生游离醇,然后氧化为酮,即式A化合物。

[0297] 在通用合成方案I的步骤8中,使式A化合物与胺在还原性胺化条件下反应,得到式I化合物。还原性胺化可在还原剂和合适的溶剂存在下进行。合适的溶剂包括质子溶剂或非质子溶剂。质子溶剂包括但不限于水和醇,如甲醇、乙醇、丙醇等。非质子溶剂包括但不限于诸如二氯甲烷、二甲基甲酰胺、乙腈等的溶剂。合适的溶剂也可以是两种或三种溶剂的组

合。还原剂包括但不限于硼氢化物试剂或金属氢化物试剂。非限制性实例是硼氢化锂、硼氢化钠、氰基硼氢化钠。

[0298] 通用合成方案II



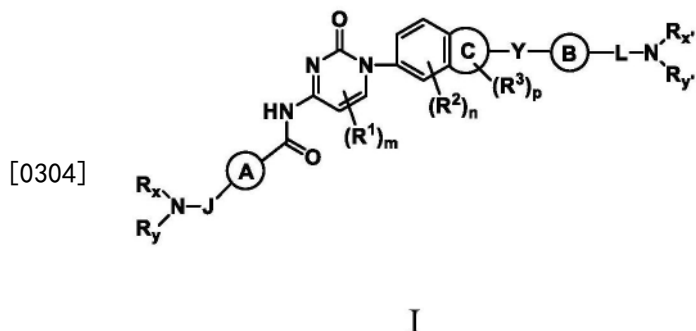
[0299]

[0300] 在通用合成方案II的步骤1中,酮(a)与胺进行还原性胺化,产生中间体(g)。进行还原性胺化的条件在前一段落中提供。

[0301] 在通用合成方案II的步骤2中,使中间体(g)与硼酸三异丙酯在碱如丁基锂存在下反应,得到硼酸酯(h)。在步骤3中,使硼酸酯(d)与胞嘧啶在碱如叔胺和铜试剂如铜(II)试剂存在下交叉偶联,得到式III化合物。

[0302] 在通用合成方案II的步骤4中,式III化合物和式(e)化合物经历酰胺偶联,产生式(I)化合物。进行酰胺偶联的条件类似于通用合成方案I的步骤5中的条件。

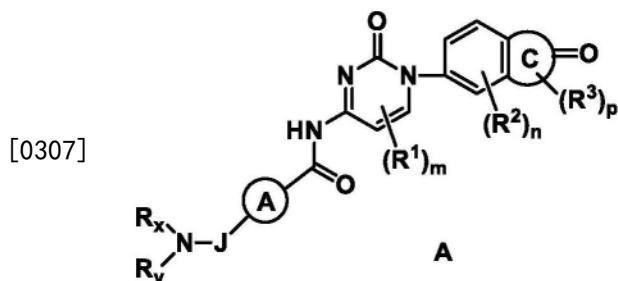
[0303] 在一个方面,本公开提供了用于制备式I化合物:



[0304]

[0305] 或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐的工艺,所述工艺包括:

[0306] 将式A化合物:



[0307]

[0308] 与:

[0309] 式B' $\text{HN}-\text{Y}_1-\text{B}-\text{L}-\text{N}(\text{R}_{\text{x}}')(\text{R}_{\text{y}}')$ (B') 或式C $\text{HN}-\text{B}_1-\text{L}-\text{N}(\text{R}_{\text{x}}')(\text{R}_{\text{y}}')$ (C) 化合物

[0310] 在还原性胺化条件下合并以提供所述式I化合物,

[0311] 其中环A、环B、环C、J、L、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R_x 、 R_y 、 R_z 、 R_y 、m、n和p如前述段落中所定义;

[0312] 环B₁是含氮3-8元单环亚杂环烷基或含氮6-12元双环亚杂环烷基,它们各自任选地且独立地被至多三个选自以下组成的组的取代基取代: C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、卤基、CN、 C_1 - C_6 卤代烷基、OH、COO(C_1 - C_6 烷基)、CONH₂、CONH(C_1 - C_6 烷基)、CON(C_1 - C_6 烷基)₂和 C_1 - C_6 羟烷基;

[0313] Y是键或任选地被OH、NH₂、CN、卤基或 C_1 - C_6 烷氧基取代的 C_1 - C_6 亚烷基,其中所述 C_1 - C_6 亚烷基的一个亚甲基单元任选地被NH、N- (C_1 - C_6 烷基)、N- (C_1 - C_6 羟烷基)、N- (C_1 - C_6 卤代烷基)或N- (C_1 - C_6 亚烷基- C_3 - C_8 环烷基) 替代;

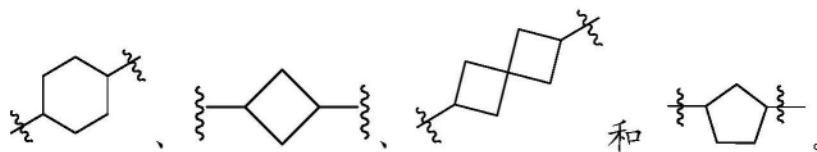
[0314] Y₁是键或任选地被OH、NH₂、CN、卤基或 C_1 - C_6 烷氧基取代的 C_1 - C_5 亚烷基;并且

[0315] R₂是H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或 C_1 - C_6 亚烷基- C_3 - C_8 环烷基。

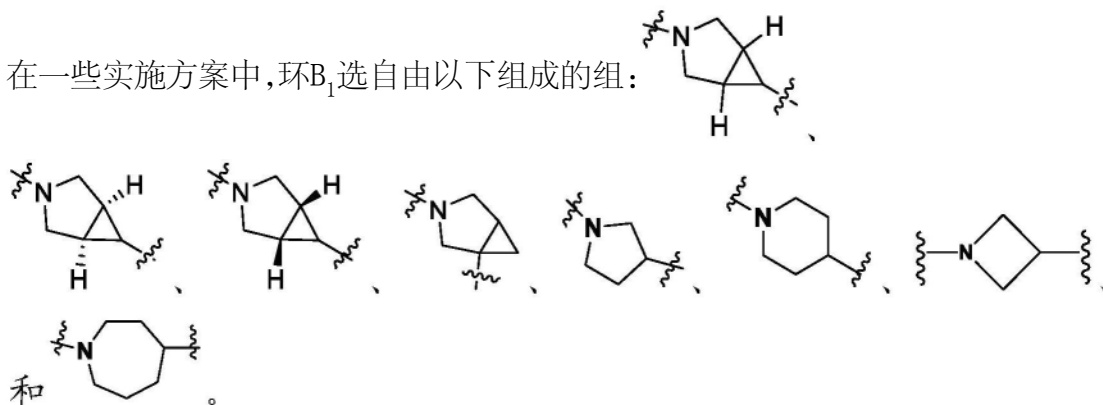
[0316] 在一些实施方案中,环B₁是含氮4-7元单环亚杂环烷基或含氮6-9元双环亚杂环烷基,它们各自任选地被至多三个独立地选自以下组成的组的取代基取代: C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、卤基、CN、 C_1 - C_6 卤代烷基、OH、COOH、COO(C_1 - C_6 烷基)、CONH₂、CONH(C_1 - C_6 烷基)、CON(C_1 - C_6 烷基)₂和 C_1 - C_6 羟烷基。

[0317] 在一些实施方案中,环B₁是含氮4-7元单环亚杂环烷基或含氮6-9元双环亚杂环烷基。在一些实施方案中,环B₁是含氮4-7元单环亚杂环烷基或含氮6元双环亚杂环烷基。

[0318] 在一些实施方案中,式B'中的环B选自由以下组成的组:



[0319] 在一些实施方案中,环B₁选自由以下组成的组:

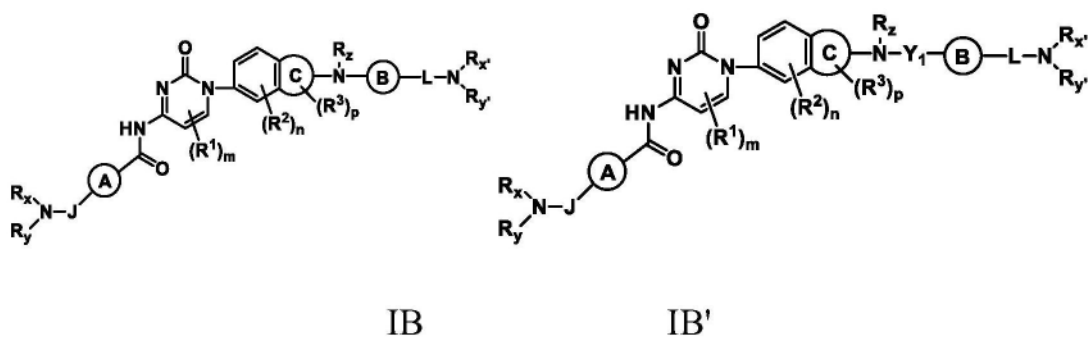


[0320] 在一些实施方案中,L是键、-CH₂-或-CH₂-CH₂-;并且R_x和R_y各自独立地是H、Boc或甲氧基羰基。

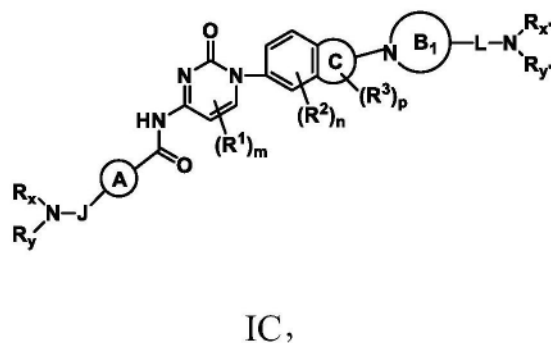
[0321] 在一些实施方案中,Y₁是键或任选地被OH、NH₂、CN、卤基或 C_1 - C_6 烷氧基取代的 C_1 - C_3 亚烷基。在一些实施方案中,Y₁是键或 C_1 - C_3 亚烷基。在一些实施方案中,Y₁是键或-CH₂-。

[0322] 在一些实施方案中,R₂是H、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 羟烷基、 C_1 - C_3 卤代烷基或 C_1 - C_3 亚烷基- C_3 - C_6 环烷基。在一些实施方案中,R₂是H、Me、Et或CH₂-环丙基。

[0323] 在一些实施方案中,式I化合物是式IB、式IB'或式IC化合物:



[0324]

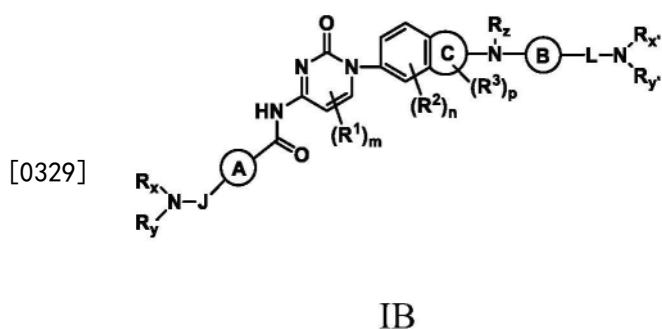


[0325] 其中变量如本文所定义。

[0326] 在一些实施方案中,式I化合物是式IB或式IC化合物。

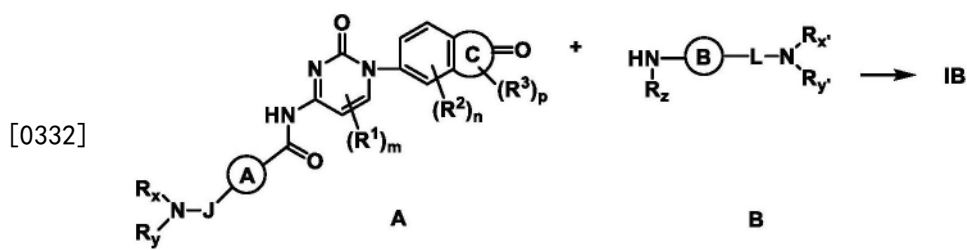
[0327] 在一些实施方案中,式IB、式IB'或式IC化合物选自表1和表2中所列的化合物。

[0328] 在一个方面,本公开提供了用于制备式IB化合物:



[0330] 或其单一立体异构体或立体异构体的混合物、或其药学上可接受的盐的工艺,所述工艺包括:

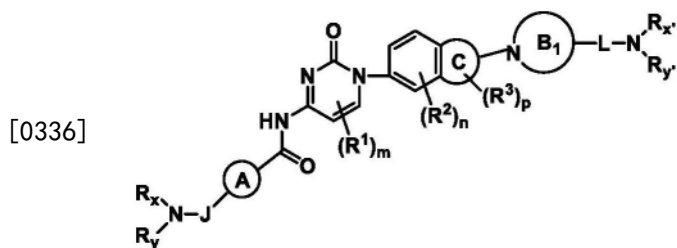
[0331] 将式A化合物与式B化合物在还原性胺化条件下合并以提供式IB化合物



[0333] 其中环A、环B、环C、J、L、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R_x 、 R_y 、 R_z 、 R_x 、 R_y 、m、n和p具有如前述段落中提供的定义。

[0334] 在一个实施方案中,所述工艺还包括当 R_x 、 R_y 、 R_x 和 R_y 中的任一者是氨基保护基团时除去氨基保护基团的步骤。

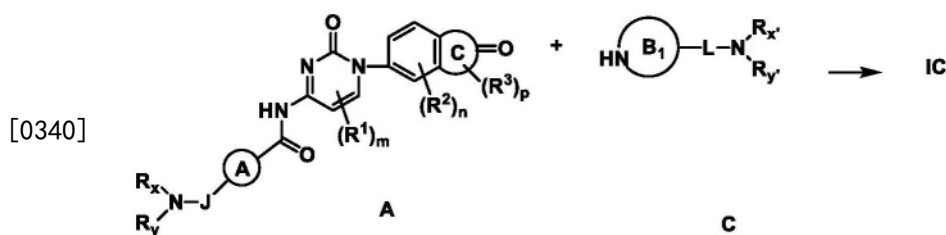
[0335] 在另一个方面,本公开提供了用于制备式IC化合物:



[0337] IC

[0338] 或其药学上可接受的盐的工艺,所述工艺包括:

[0339] 将式A化合物与式C化合物在还原性胺化条件下合并以提供式IC化合物



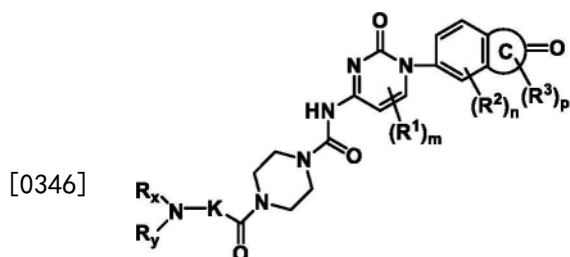
[0341] 其中环A、环B₁、环C、J、L、R¹、R²、R³、Rₓ、Rᵧ、Rₓ'、Rᵧ'、m、n和p具有如前述段落中提供的定义。

[0342] 在一个实施方案中,所述工艺还包括当Rₓ、Rᵧ、Rₓ'和Rᵧ'中的至少一者是氨基保护基团时除去氨基保护基团的步骤。

[0343] 用于进行式E化合物的还原性胺化的工艺和条件与通用合成方案中的相同。

[0344] 在一些实施方案中,式A化合物与式B(或式B')化合物之间或式A化合物与式C化合物之间的还原性胺化可在还原剂和合适的溶剂存在下进行。合适的溶剂包括质子溶剂或非质子溶剂。质子溶剂包括但不限于水和醇,如甲醇、乙醇、丙醇等。非质子溶剂包括但不限于诸如二氯甲烷、二甲基甲酰胺、乙腈等的溶剂。合适的溶剂也可以是两种或三种溶剂的组合。还原剂包括但不限于硼氢化物试剂或金属氢化物试剂。非限制性实例是硼氢化锂、硼氢化钠、氰基硼氢化钠。在一些工艺中,将约1.1至2.0摩尔当量的式B(或式B')或C化合物与1摩尔当量的式A化合物和1.0至2.0摩尔当量的还原剂在合适的溶剂中合并。然后使混合物在约0℃至100℃的温度下反应足够的时间。在一些实施方案中,温度是约10℃至95℃、或约10℃至50℃、或在室温下,并且反应时间是约1至24小时、或2至20小时、或约5至18小时。

[0345] 在一些实施方案中,式A化合物是式ID化合物

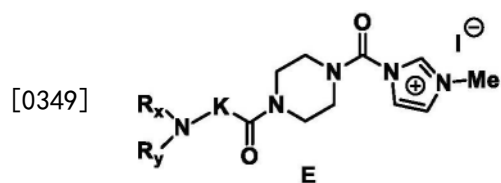


ID。

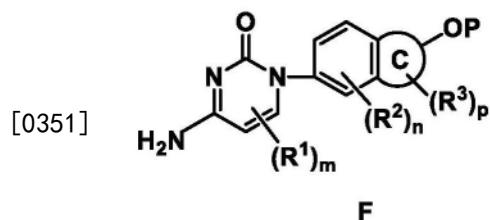
[0347] 在另一个方面,本公开提供了用于制备式ID化合物或其药学上可接受的盐的工

艺,所述工艺包括:

[0348] 将式E化合物



[0350] 与式F化合物偶联

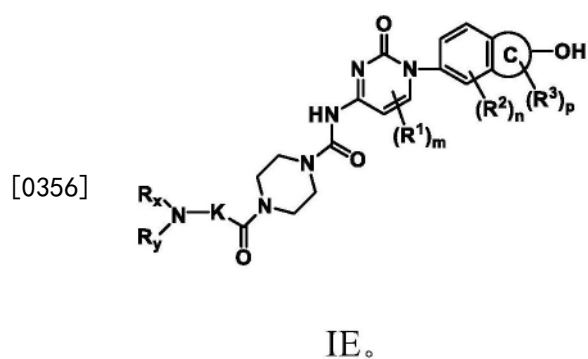


[0352] 其中环C、K、R¹、R²、R³、R_x、R_y、m、n和p如本文所定义;并且

[0353] P是羟基保护基团。

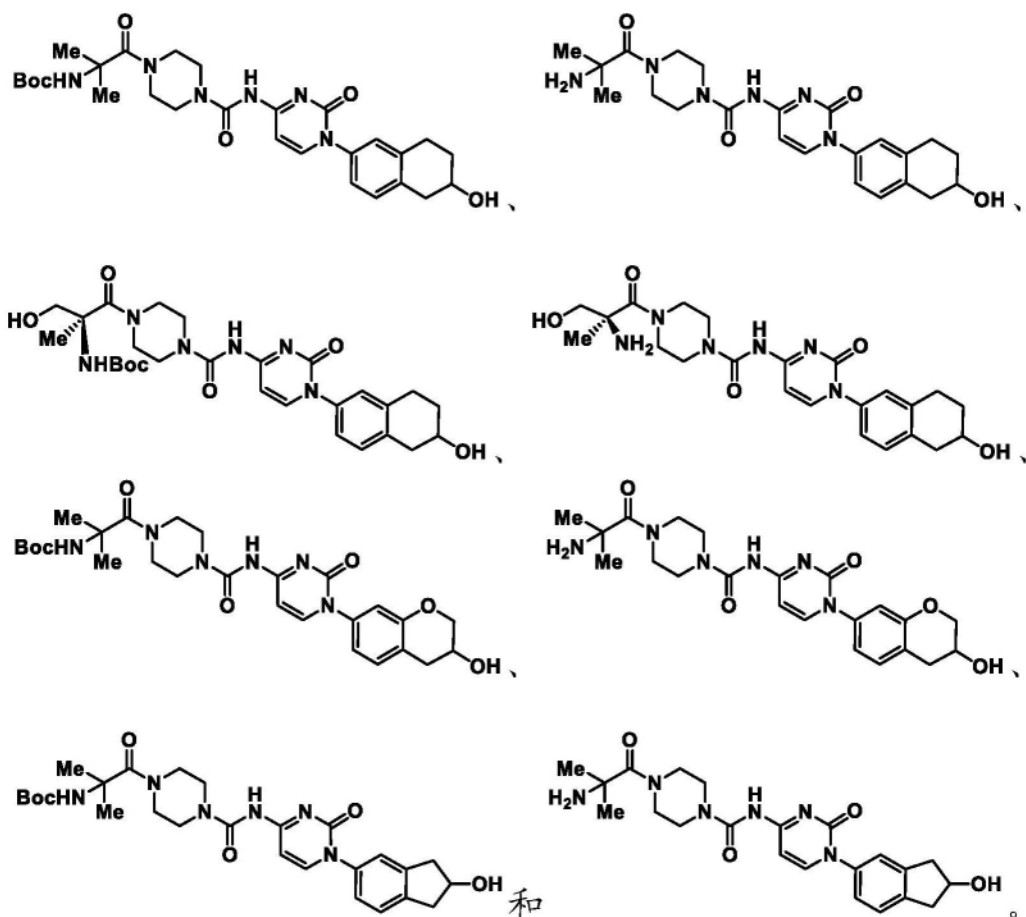
[0354] 用于进行式E化合物与式F化合物的酰胺偶联的工艺和条件如通用合成方案I的步骤5中所描述。

[0355] 在一个实施方案中,所述工艺还包括除去羟基保护基团以提供式IE化合物的步骤



[0357] 在一些实施方案中,式IE化合物选自由以下组成的组:

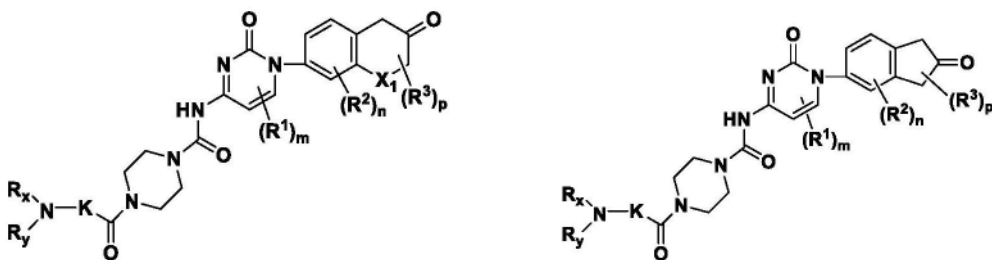
[0358]



[0359] 在另一个实施方案中,所述工艺还包括使式IE中的羟基氧化以提供式ID化合物的步骤。示例性氧化剂包括戴斯-马丁高碘烷、三氧化铬、氯铬酸吡啶鎓、二甲亚砷、草酰氯等。

[0360] 在一个实施方案中,式ID化合物是式ID-1a或ID-1b化合物:

[0361]



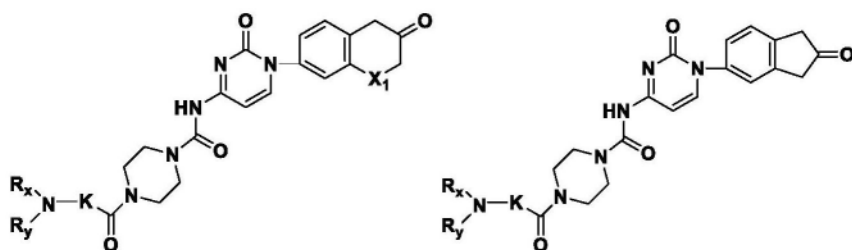
ID-1a

ID-1b

[0362] 或其药学上可接受的盐,其中X₁、K、R¹、R²、R³、R_x、R_y、m、n和p具有如前述段落中的任一项中提供的定义。

[0363] 在另一个实施方案中,式ID化合物是式ID-2a或ID-2b化合物:

[0364]



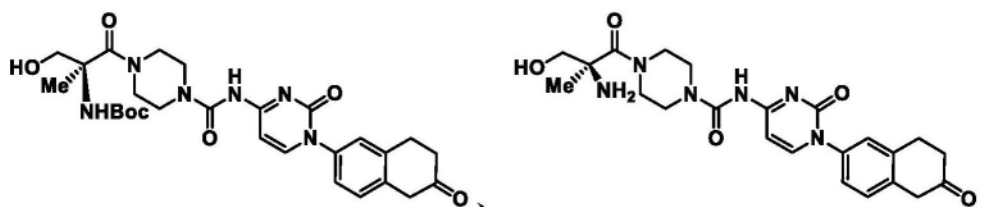
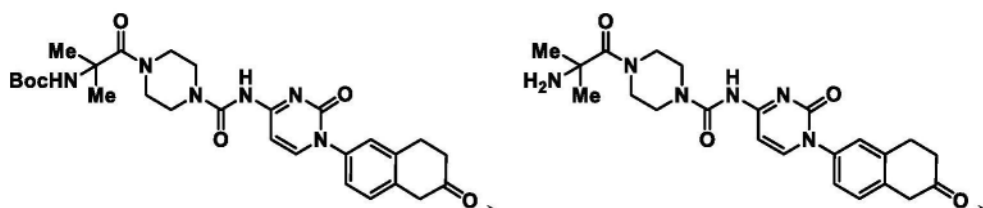
ID-2a

ID-2b

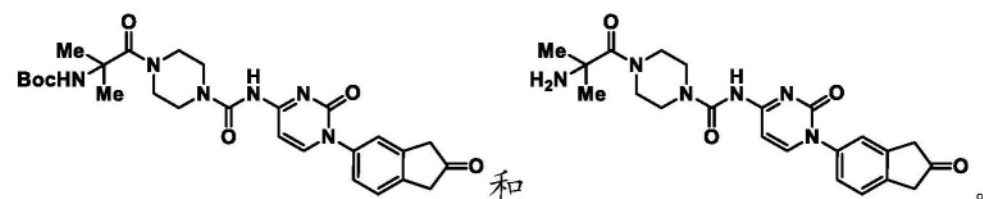
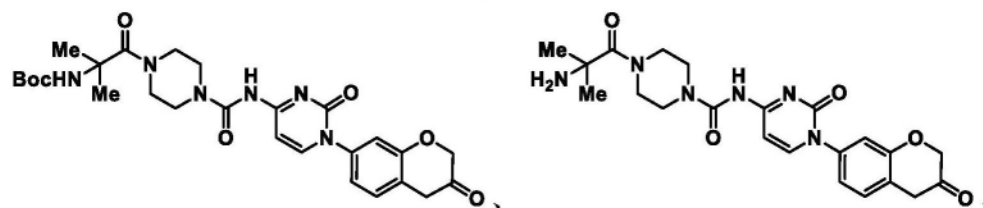
[0365] 或其药学上可接受的盐,其中 R_x 、 R_y 、 X_1 和K具有如前述段落中提供的定义。

[0366] 在另一个实施方案中,式ID化合物选自由以下组成的组:

[0367]



[0368]



[0369] 化合物制备

[0370] 没有描述可商购的、文献中描述的或本领域技术人员可容易获得的起始材料的制备。本领域技术人员将理解,在陈述化合物以类似于早先实施例或中间体的方式制备的情况下,反应时间、试剂的当量数和温度可针对每种特定反应进行修改并且可能必要的或希望的是采用不同的后处理或纯化技术。在使用微波照射进行反应的情况下,所使用的微波炉是Biotage Initiator或是CEM Discover System Model 908005。所供应的实际功率在反应过程期间变化,以维持恒温。

[0371] 通用方法

[0372] 需要无水条件的反应都是在烘箱干燥的玻璃器皿中在氮气或氩气的正压下进行的。可商购的试剂按原样使用;否则,根据实验室化学品的纯化对材料进行纯化。将二氯甲

烷(CH_2Cl_2)、N,N'-二甲基甲酰胺(DMF)、甲苯和四氢呋喃(THF)用氮气脱气并通过溶剂纯化系统(Innovative Technologies Pure Solv)。无水1,4-二噁烷购自Acros Organics,在Acros Seal™瓶中。三乙胺(Et_3N)和N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)在使用前储存在4 Å分子筛上或在4 Å分子筛上蒸馏。微波反应在CEM Discover System Model 908005中进行。反应通过TLC或LCMS监测并通过双短波/长波UV灯可视化,和/或用 KMnO_4 、12-磷钼酸或其它常用染色剂的乙醇溶液染色。快速色谱法在来自EM Science的Merck硅胶Kieselgel 60(230-400目)上使用所指示的HPLC级溶剂或在自动化中压柱色谱系统(Teledyne ISCO CombiFlash RF75或CombiFlash Rf+)上进行。反相HPLC在Waters HPLC Semi Prep 150B系统上进行,所述系统配备有Sunfire C18 Prep柱或Atlantis T3 Prep柱,在等度或梯度条件下使用 H_2O (0.1% TFA)和10% H_2O :90 CH_3CN (0.1% TFA)作为洗脱液

[0373] 使用Mel-Temp®毛细管熔点设备测定熔点。使用配备有Smart Orbit样品系统的Nicolet 380-FT IR光谱仪获得红外光谱。旋光度是在环境温度下在Perkin Elmer 343型旋光仪(Na D线)上使用光程长度为1分米的微池获得的。通过LCMS测定的质谱是在带有电化学检测器的Thermo Scientific™UltiMate™3000 UHPLC(具有在214或254nm处监测的荧光检测器)或带有光电二极管阵列检测器和QDa质量检测器的Waters Aquity UPLC H-Class系列上采集的。 ^1H NMR光谱在500MHz、400MHz和300MHz下记录,并且 ^{13}C 在125MHz下记录。质子共振相对于氘代溶剂峰进行报告:对于 CDCl_3 为7.27ppm,对于 CD_3OD 为3.31ppm(中心线信号),对于D6-DMSO为2.50并且对于 D_2O 为4.79,使用以下格式:化学位移(δ) [多重性(s=单峰,br s=宽单峰,d=双峰,t=三重峰,q=四重峰,m=多重峰)]。碳共振相对于相应溶剂峰的中心线信号以百万分率的化学位移(δ)报告:对于 CDCl_3 为77.23ppm,并且对于 CD_3OD 为49.15ppm。可商购的化学品购自多个供应商,包括Sigma-Aldrich、Acros、Enamine、TCI America、Combi-Blocks、Alfa-Aesar、Angene、Ark Pharma、PharmaBlock、Strem Chemicals、Frontier Scientific和AstaTech, Inc。

[0374] 液相色谱-质谱法

[0375] 液相色谱-质谱法A

[0376] 总离子流(TIC)和DAD UV色谱迹线以及与峰相关的MS和UV光谱在配备有PDA检测器并与以交替正负电喷雾电离模式运行的Waters单四极杆质谱仪耦合的UPLC/MS Acquity™系统上采集。[LC/MS-ES(+/-):使用Acquity UPLC™ CSH进行的分析,C18柱(50×2.1mm,1.7 μm 粒度),柱温40℃,流动相:A-水+0.1% HCOOH /B- CH_3CN +0.1% HCOOH ,流速:1.0mL/min,运行时间=2.0分钟,梯度:t=0分钟3%B,t=1.5分钟99.9%B,t=1.9分钟99.9%B,t=2.0分钟3%B,停止时间2.0分钟。阳性ES 100-1000,阴性ES 100-1000,UV检测DAD 210-350nm。

[0377] 液相色谱-质谱法B

[0378] 总离子流(TIC)和DAD UV色谱迹线以及与峰相关的MS和UV光谱在配备有PDA检测器并与以交替正负电喷雾电离模式运行的Waters单四极杆质谱仪耦合的UPLC/MS Acquity™系统上采集。[LC/MS-ES(+/-):使用Acquity UPLC™ BEH进行的分析,C18柱(50×2.1mm,1.7 μm 粒度),柱温40℃,流动相:A-0.1%v/v氨水溶液(aq) pH 10/B- CH_3CN ,流速:1.0mL/min,运行时间=2.0分钟,梯度:t=0分钟3%B,t=1.5分钟99.9%B,t=1.9分钟

99.9%B, $t=2.0$ 分钟3%B, 停止时间2.0分钟。阳性ES 100-1000, 阴性ES 100-1000, UV检测 DAD 210-350nm。

[0379] 液相色谱-质谱法C

[0380] LC/MS-ES (+/-): 使用带有PDA检测器和QDA Performance的AQUITY进行的分析, C18柱 (50×2.1 mm, $1.6\mu\text{m}$ 粒度), 柱温 35°C , 流动相: A-Milli Q水中的0.1%甲酸 ($\text{pH}=2.70$) /B-水: 乙腈 (10:90) 中的0.1%甲酸, 流速: $0.8-1.0\text{mL/min}$, 运行时间=4.0分钟, 梯度: $t=0$ 分钟3%B, $t=2.7$ 分钟98%B, $t=3.0$ 分钟100%B, $t=3.51$ 分钟3%B, 停止时间4.0分钟。

[0381] 液相色谱-质谱法D

[0382] LC/MS-ES (+/-): 使用带有PDA检测器和QDA的AQUITY H-Class进行的分析, C18柱 (50×2.1 mm, $1.6\mu\text{m}$ 粒度), 柱温 35°C , 流动相: A-Milli Q水中的0.1%甲酸 ($\text{pH}=2.70$) /B-水: 乙腈 (10:90) 中的0.1%甲酸, 流速: $0.8-1.0\text{mL/min}$, 运行时间=4.0分钟, 梯度: $t=0$ 分钟3%B, $t=2.7$ 分钟98%B, $t=3.0$ 分钟100%B, $t=3.51$ 分钟3%B, 停止时间4.0分钟。

[0383] 液相色谱-质谱法E

[0384] LC/MS-ES (+/-): 使用带有PDA检测器和QDA的AQUITY H-Class进行的分析, C18柱 (50×2.1 mm, $1.6\mu\text{m}$ 粒度), 柱温 35°C , 流动相: A-水中的0.1%甲酸 ($\text{pH}=2.70$) /B-水: 乙腈 (10:90) 中的0.1%甲酸, 运行时间=9.0分钟, 梯度: $t=0$ 分钟1%B, $t=2.5$ 分钟50%B, $t=4.5$ 分钟97.5%B, $t=6.5$ 分钟1%B, 停止时间9.0分钟。

[0385] 液相色谱-质谱法F

[0386] LC/MS-ES (+/-): 使用Agilent Infinity II G6125C LCMS进行的分析, C18柱 (50×4.6 mm, $3.5\mu\text{m}$ 粒度), 柱温 35°C , 流动相: A-Milli-Q水中的5mM碳酸氢铵 ($\text{pH}=7.35$) /B-甲醇, 运行时间=7.0分钟, 梯度: $t=0$ 分钟8%B, $t=3.0$ 分钟70%B, $t=3.7$ 分钟95%B, $t=4.2$ 分钟100%B, $t=5.21$ 分钟8%B, 停止时间7.0分钟。

[0387] 液相色谱-质谱法G

[0388] LC/MS-ES (+/-): 使用带有Micromass ZQ的Waters Alliance 2690和996PDA检测器进行的分析, C18柱 (150×4.6 mm, $3.5\mu\text{m}$ 粒度), 柱温 35°C , 流动相: A-水中的5mM乙酸铵+0.1%FA/B-甲醇, 运行时间=17.0分钟, 梯度: $t=0$ 分钟10%B, $t=7.0$ 分钟90%B, $t=9.0$ 分钟100%B, $t=14.01$ 分钟10%B, 停止时间17.0分钟。

[0389] 液相色谱-质谱法H

[0390] LC/MS-ES (+/-): 使用带有PDA检测器和QDA Performance的AQUITY进行的分析, C18柱 (50×2.1 mm, $1.6\mu\text{m}$ 粒度), 柱温 35°C , 流动相: A-Milli Q水中的0.1%甲酸 ($\text{pH}=2.70$) /B-水: 乙腈 (10:90) 中的0.1%甲酸, 流速: 0.9mL/min , 运行时间=3.0分钟, 梯度: $t=0$ 分钟5%B, $t=1.8$ 分钟98%B, $t=2.0$ 分钟100%B, $t=2.51$ 分钟5%B, 停止时间17.0分钟。

[0391] 分析方法

[0392] ^1H 核磁共振 (NMR) 光谱使用以下仪器之一进行: 配备有探针DUAL 400MHz S1的Bruker Avance 400仪器、配备有探针6 S1 400MHz 5mm $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ ID的Bruker Avance 400仪器、配备有宽频BBFO 5mm直接探针的带纳米湾 (nanobay) 的Bruker Avance III 400仪器、配备有ID AUTO-X PFG探针的400MHz Agilent直接驱动仪器 (都在400MHz下操作) 或配备有5mm三线共振的 $^1\text{H}\{^{13}\text{C}/^{15}\text{N}\}$ 冷冻探针的Agilent VNMR500直接驱动仪器 (在500MHz下操作)。

除非另有说明,否则光谱是在大约室温下在所陈述溶剂中获得的。在所有情况下,NMR数据与所提出的结构一致。特征性化学位移(δ)以百万分率使用用于指定主要峰的常规缩写给出:例如s,单峰;d,双峰;t,三重峰;q,四重峰;dd,双二重峰;dt,双三重峰;br,宽。

[0393] 薄层色谱法(TLC)是指使用硅胶F254(Merck)板的硅胶TLC, R_f 是化合物行进的距离除以溶剂在TLC板上行进的距离。柱色谱法使用自动快速色谱(Biotage SP1或Isolera)系统在Biotage硅胶柱(KP-Sil或KP-NH)上进行,或者在反相色谱法的情况下在Biotage C18柱(KP-C18)上进行。

[0394] 制备型HPLC在Shimadzu LC-20AP、Waters 2545和Agilent 1260 infinity上进行。纯度在Waters Alliance e2695-PDA检测器2998和Agilent 1260 Infinity-II上测定。(流动相:在梯度洗脱方法中水中的0.05% HCl/甲醇)。

[0395] 表5. 试剂的缩写和名称

[0396]

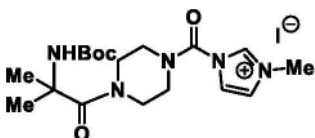
缩写/首字母缩写	全名/描述
AcOH	乙酸
aq.	水性
CH ₃ CN	乙腈
B ₂ pin ₂	双(频哪醇基)二硼
Boc ₂ O	二碳酸二叔丁酯
BH ₃ ·SMe ₂	硼烷二甲基硫醚复合物
<i>i</i> -BuMgBr	异丁基溴化镁
<i>n</i> -BuLi	正丁基锂
B(O- <i>i</i> Pr) ₃ .	硼酸三异丙酯
CBzCl	氯甲酸苄酯
CDI	1,1'-羰基二咪唑
DAST	三氟化二乙基氨基硫
DCE	1,2-二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
DIAD	偶氮二甲酸二异丙酯
DIBAL	二异丁基氢化铝
DIPEA	<i>N,N</i> -二异丙基乙胺
DMAP	<i>N,N</i> -二甲基氨基吡啶
DMF	<i>N,N'</i> -二甲基甲酰胺
DMP	戴斯-马丁高碘烷
DMSO	二甲亚砜
EDCI	1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺
DPPA	叠氮化磷酸二苯酯
Et ₂ O	二乙醚
Et ₃ N	三乙胺
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
EtMgBr	乙基溴化镁
HATU	六氟磷酸氮杂苯并三唑四甲基脌
HPLC	高效液相色谱法
KHMDS	双(三甲基甲硅烷基)氨基钾
LCMS	液相色谱质谱
LDA	二异丙基氨基锂
Li(ALH) ₄	氢化铝锂

[0397]

缩写/首字母缩写	全名/描述
LiAlH(Ot-Bu) ₃	三叔丁氧基氢化铝锂
LHMDS	双(三甲基甲硅烷基)氨基锂
MeOH	甲醇
MeI	甲基碘
min.	分钟
NMR	核磁共振
rt	室温
NaBH ₄	硼氢化钠
NaBH(OAc) ₃	三乙酰氧基硼氢化钠
NaOAc	乙酸钠
NaBH ₃ CN	氰基硼氢化钠
PCC	氯铬酸吡啶鎓
Pd(dba) ₂	双(二亚苺基丙酮)钯
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-双(二苺基膦基)二茂铁]二氯钯
PPh ₃	三苺基膦
<i>i</i> -PrBr	2-溴丙烷
Sat.	饱和的
TBAF	四丁基氟化铵
TBSCl/TBDMSCl	叔丁基二甲基甲硅烷基氯
Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	异丙醇钛
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
TFAA	三氟乙酸酐
THF	四氢呋喃
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -四甲基乙二胺
TMSCN	三甲基氰硅烷
Tf ₂ O	三氟甲磺酸酐
TsOH	对甲苯磺酸

[0398] 中间体合成

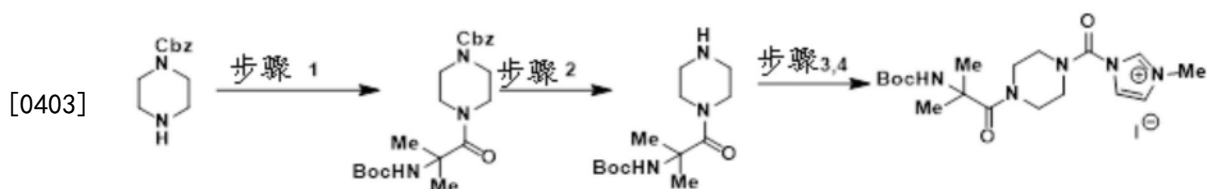
[0399]



[0400] 1-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-羰基)-3-甲基-1H-

[0401] 咪唑-3-鎓碘化物(中间体1)

[0402] 方案1



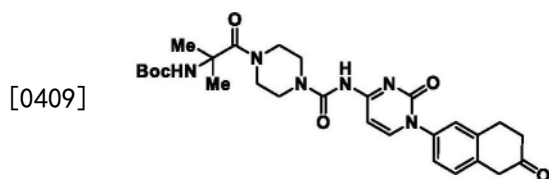
[0404] 试剂:1) 2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酸, HATU, DIPEA, DMF, 室温, 16小时2) 10% Pd/C, CH₃OH, 室温, 16小时3) CDI, CH₂Cl₂, 室温, 16小时4) MeI, CH₃CN, 室温, 16小时。

[0405] 步骤1: 4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酸苄酯。在0℃下向2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酸 (35.5g, 175mmol) 于DMF (350mL) 中的搅拌溶液添加DIPEA (51.2g, 397mmol) 和HATU (90.6g, 238mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌45分钟。在0℃下将哌嗪-1-甲酸苄酯 (35g, 158.9mmol) 添加至反应混合物并将其在室温下搅拌16小时。将所得反应混合物倾入H₂O (1500mL) 中并用EtOAc (3x 700mL) 萃取, 并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并在减压下浓缩。将所得粗物质通过快速色谱法 (EtOAc:Hex) 纯化, 得到呈灰白色固体的所需产物 (36g, 55%) LCMS [M+H] 406。

[0406] 步骤2: (2-甲基-1-氧代基-1-(哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯。向4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酸苄酯 (35g, 86.4mmol) 于CH₃OH (500mL) 中的搅拌溶液添加10% Pd/C (3.5g)。将反应混合物在氢气氛下在室温下搅拌16小时。将所得反应混合物通过Celite®过滤并用CH₃OH (1500mL) 洗涤。将所得滤液在减压下浓缩并干燥, 得到呈粘性油状物的所需产物 (25.0g, 100%)。LCMS [M+H] 272。

[0407] 步骤3: (1-(4-1H-咪唑-1-羰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯。在室温下向(2-甲基-1-氧代基-1-(哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (25g, 92.2mmol) 于CH₂Cl₂ (300mL) 中的搅拌溶液添加CDI (17.78g, 110mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。在减压下浓缩反应混合物。将所得粗物质通过快速色谱法 (CH₃OH:CH₂Cl₂) 纯化, 得到呈灰白色固体的所需产物 (30.0g, 89%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 8.04 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 3.65-3.52 (m, 4H), 3.51-3.40 (m, 4H), 1.38 (s, 6H), 1.30 (s, 9H)。LCMS [M+H] 366.3。

[0408] 步骤4: 1-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-羰基)-3-甲基-1H-咪唑-3-鎓碘化物。在0℃下向(1-(4-1H-咪唑-1-羰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (20g, 55mmol) 于CH₃CN (250mL) 中的搅拌溶液添加MeI (20.8ml, 329mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时, 然后在减压下浓缩, 得到呈淡黄色固体的所需产物 (30g, 定量)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 9.57 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.87 (t, 1H), 7.40 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.78-3.65 (m, 4H), 3.59-3.45 (m, 4H), 1.40 (s, 6H), 1.32 (s, 9H)。LCMS [M+H] 380.2。

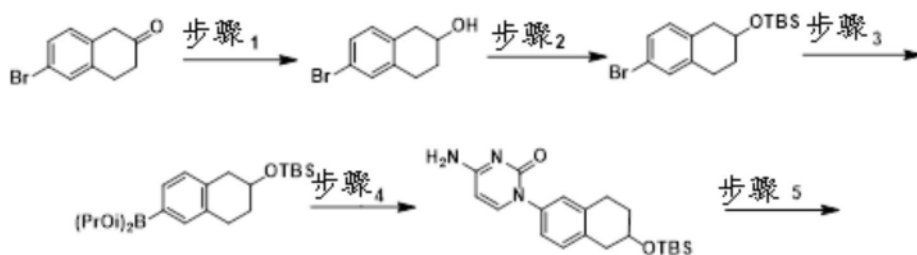


[0410] (2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(6-氧代基-5,6,7,8-四氢萘-2-

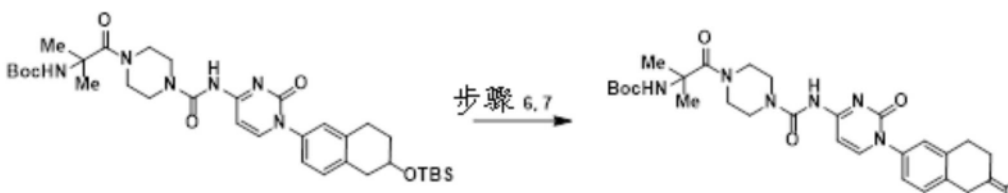
[0411] 基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(中

中间体2)

[0412] 方案2



[0413]



[0414] 试剂: 1) NaBH_4 , CH_3OH , 室温, 3小时 2) TBDMSCl , 咪唑, CH_2Cl_2 , 室温, 16小时 3) $n\text{-BuLi}$, $\text{B}(\text{OiPr})_3$, THF, -78°C 至室温, 3小时 4) 胞嘧啶, TMEDA, $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{CH}_3\text{OH}:\text{H}_2\text{O}$ (4:1), O_2 , 室温, 16小时 5) 1-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-羰基)-3-甲基-1H-咪唑-3-鎢碘化物, CH_3CN , 90°C , 16小时 6) MeOH , TsOH , 室温, 16小时 7) DMP , CH_2Cl_2 , 室温, 3小时。

[0415] 步骤1: 6-溴-1,2,3,4-四氢萘-2-醇。在 0°C 下向6-溴-3,4-二氢萘-2(1H)-酮(10g, 44mmol)于 MeOH (250mL)中的搅拌溶液添加 NaBH_4 (1.7g, 44mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3小时,并在减压下除去挥发物。将粗固体溶解于 EtOAc (500mL)中,并用 H_2O (1x500mL)洗涤反应混合物。将有机物经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过快速色谱法纯化,得到呈褐色油状物的所需产物(9.0g, 90%)。

[0416] 步骤2: ((6-溴-1,2,3,4-四氢萘-2-基)氧基)(叔丁基)二甲基硅烷。在 0°C 下向6-溴-1,2,3,4-四氢萘-2-醇(49.0g, 44mmol)于 CH_2Cl_2 (500mL)中的搅拌溶液添加咪唑(3.2g, 48mmol)和叔丁基二甲基甲硅烷基氯(7.2g, 48mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。将所得反应混合物倾入 H_2O (500mL)中并用 CH_2Cl_2 (3x700mL)萃取。将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过快速色谱法($\text{EtOAc}:\text{Hex}$)纯化,得到呈黄色油状物的所需产物(85%)。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 7.24(s, 1H), 7.22(d, 1H), 6.93(d, 1H), 4.15-4.06(m, 1H), 2.99-2.88(m, 2H), 2.80-2.73(m, 1H), 2.69(dd, 1H), 1.98-1.91(m, 1H), 1.84-1.73(m, 1H), 0.92(s, 9H), 0.12(d, 6H)。

[0417] 步骤3: (6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)硼酸二异丙酯。在 -78°C 下在 N_2 气氛下向((6-溴-1,2,3,4-四氢萘-2-基)氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(3.7g, 9.5mmol)于THF(300mL)中的搅拌溶液添加 $n\text{-BuLi}$ (2.5M于己烷中, 4.1mL, 10.4mmol)。将反应混合物在 -78°C 下搅拌30分钟。在 -78°C 下添加硼酸三异丙酯(2.4mL, 10.4mmol)。将反应混合物温至室温并搅拌3小时。将所得反应混合物倾入 NH_4Cl 溶液(100mL)中并用 EtOAc (3x300mL)萃取。将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈透明油状物的所需产物(90%)。

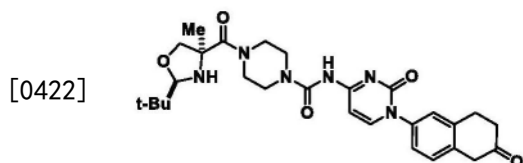
[0418] 步骤4: 4-氨基-1-(6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)嘧啶-2(1H)-酮。将(6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)硼酸二异丙

酯(9.9g, 25mmol)和胞嘧啶(3.1g, 28mmol)于MeOH:H₂O(500mL, 4:1)中的溶液在室温下暴露于空气搅拌30分钟。添加TMEDA(5.1mL, 34mmol)和Cu(OAc)₂·H₂O(5.6g, 28mmol), 并将反应混合物在室温下暴露于空气搅拌48小时。将反应混合物在减压下浓缩并将冷H₂O(100mL)添加至混合物中。将固体过滤并在减压下用H₂O(3×100mL)和Et₂O(2×60mL)洗涤。将所得固体干燥, 得到呈白色固体的所需产物(5.5g, 60%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ7.56(d, 1H), 7.29-7.08(m, 3H), 7.03(d, 2H), 5.75(d, 1H), 4.15(s, 1H), 2.97(dd, 1H), 2.92-2.82(m, 1H), 2.81-2.71(m, 1H), 2.66(dd, 1H), 1.98-1.85(m, 1H), 1.78-1.62(m, 1H), 0.87(s, 9H), 0.09(d, 6H)。LCMS[M+H]⁺372.2。

[0419] 步骤5: (1-(4-((1-(6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯。将4-氨基-1-(6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)嘧啶-2(1H)-酮(1.5g, 3.5mmol)和1-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-羰基)-3-甲基-1H-咪唑-3-鎓碘化物(中间体2, 3.1g, 5.3mmol)于CH₃CN(45mL)中的混合物加热至90℃持续16小时。将反应混合物在减压下浓缩, 并将粗物质通过柱色谱法(MeOH:CH₂Cl₂)纯化, 得到呈白色固体标题化合物(1.67g, 80%)。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ12.89(s, 1H), 7.22(d, 1H), 7.12(d, 1H), 7.03(d, 1H), 7.02(s, 1H), 5.77(d, 1H), 5.02(br.s, 1H), 4.17-4.02(m, 1H), 3.83(br.s, 2H), 3.74(br., 2H), 3.69(br.s, 2H), 3.58(br.s, 2H), 3.44(s, 1H), 2.99-2.86(m, 2H), 2.81-2.66(m, 2H), 1.96-1.86(m, 1H), 1.84-1.71(m, 1H), 1.47(s, 6H), 1.40(s, 9H), 1.27-1.15(m, 1H), 0.87(s, 9H), 0.07(s, 6H)。LCMS[M+H]⁺669.4。

[0420] 步骤6: (1-(4-((1-(6-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯。在0℃下向(1-(4-((1-(6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(300mg, 0.45mmol)于MeOH(10mL)中的搅拌溶液添加TsOH(172mg, 0.90mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时, 然后倾入NaHCO₃水溶液(25mL)中并用CH₂Cl₂(3×50mL)萃取。将合并的有机物经Na₂SO₄干燥, 过滤, 在减压下浓缩, 并通过柱色谱法(MeOH:CH₂Cl₂)纯化, 得到呈灰白色固体的所需产物(290mg, 93%)。LCMS[M+H]⁺555.3。

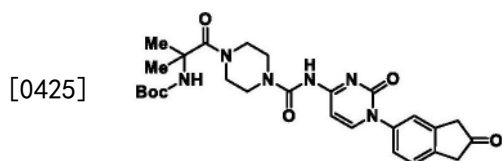
[0421] 步骤7: (2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(6-氧代基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯。向(1-(4-((1-(6-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(290mg 0.42mmol)于室温下的DCM(5mL)中的搅拌溶液添加戴斯-马丁高碘烷(259mg, 0.63mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3小时, 倾入饱和NaHCO₃(20mL)中并用CH₂Cl₂(3×50mL)萃取。将合并的有机物经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下在35℃以下浓缩, 得到呈灰白色固体的所需产物(258mg, 定量)。LCMS[M+H]⁺553.3。



[0423] 4-((2R,4S)-2-(叔丁基)-4-甲基噁唑烷-4-羰基)-N-(2-氧代基-1-(6-氧代基-5,

6,7,8-四氢萘-2-基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺(中间体3)

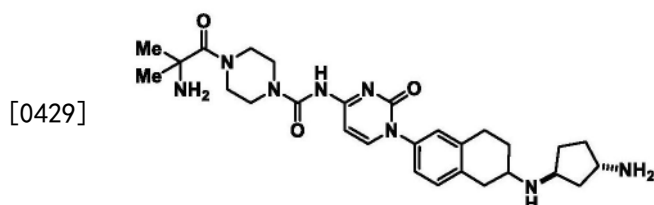
[0424] 如方案2中由1-(4-((2R,4S)-2-(叔丁基)-4-甲基噁唑烷-4-羰基)哌嗪-1-羰基)-3-甲基-1H-咪唑-3-鎗碘化物和4-氨基-1-(6-氧代基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)嘧啶-2(1H)-酮制备。LCMS [M+H] 537.3。



[0426] (2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(2-氧代基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体4)

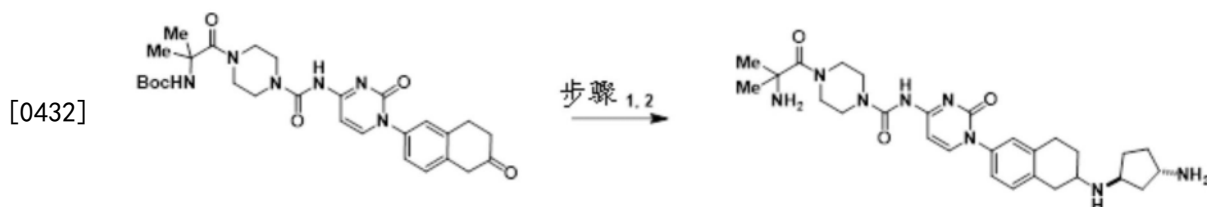
[0427] 如方案2中由4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酸苄酯和4-氨基-1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基)嘧啶-2(1H)-酮制备。LCMS [M+H] 541.2。

[0428] 化合物合成



[0430] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(6-(((1S,3S)-3-氨基环戊基)氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐(化合物9)

[0431] 方案3

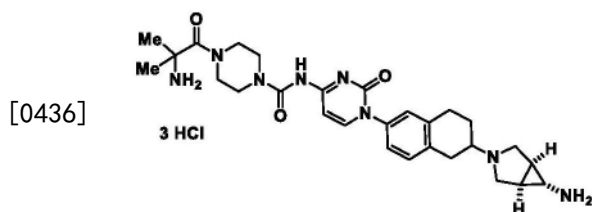


[0433] 试剂:1) ((1S,3S)-3-氨基环戊基)氨基甲酸叔丁酯, Na(OAc)₃BH, DCE, 室温, 16小时) HCl/MeOH, 室温, 4小时。

[0434] 步骤1: (1-(4-((1-(6-(((1S,3S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)环戊基)氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯。向(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(6-氧代基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(8.5g, 15mmol)于DCE(500mL)中的溶液添加((1S,3S)-3-氨基环戊基)氨基甲酸叔丁酯(3.4g, 17mmol)、Na(OAc)₃BH(4.9g, 23mmol),并将反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物用NaHCO₃水溶液(500mL)处理,分离各相,并用CH₂Cl₂(3×500mL)萃取水层。将合并的有机物经Na₂SO₄干燥,在减压下浓缩并通过柱色谱法(CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH)纯化,得到呈灰色固体的所需化合物(75%)。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ7.22(d, 1H), 7.15(d, 1H), 7.05(d, 1H), 7.04(s, 1H), 5.79(d, 1H), 4.86(br.s, 1H), 4.49(br.s, 1H), 4.08(br.s, 1H), 3.86(br.s, 2H), 3.76(br.s, 2H), 3.71(br.s, 2H), 3.61(s, 2H), 3.48(br.s, 1H), 3.13-2.98(m, 2H),

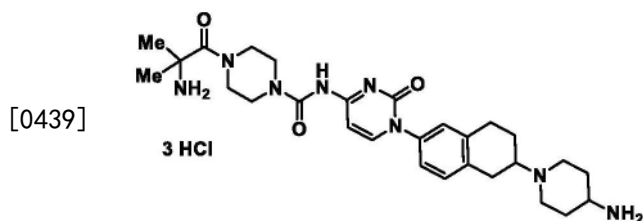
2.96-2.75 (m, 2H), 2.71-2.56 (m, 1H), 2.24-1.98 (m, 3H), 1.91-1.74 (m, 2H), 1.64 (s, 1H), 1.51 (s, 6H), 1.43 (d, 20H), 1.28 (s, 1H)。LCMS [M+H] 737.8。

[0435] 步骤2: 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(6-(((1S,3S)-3-氨基环戊基)氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。将(1-(4-(((1-(6-(((1S,3S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)环戊基)氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯)溶解于HCl/MeOH的溶液(5mL)中并搅拌4小时。在减压下除去挥发物,并将粗固体通过反相HPLC(H₂O:CH₃CN:TFA)纯化,并在减压下浓缩。HCl/MeOH(3x15mL)的添加和在减压下的蒸发得到所需产物。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ 7.76 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.09 (d, 2H), 6.68 (d, 1H), 4.03-3.93 (m, 1H), 3.83-3.73 (m, 1H), 3.63 (s, 4H), 3.58 (s, 6H), 3.23 (d, 1H), 2.88-2.77 (m, 3H), 2.33-2.12 (m, 5H), 1.83-1.62 (m, 2H), 1.59 (s, 6H)。LCMS [M+H] 537.2。



[0437] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(6-((1R,5S,6S)-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐(化合物1)

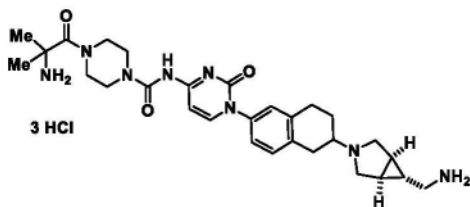
[0438] 如方案3中由(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(6-氧代基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和((1R,5S,6S)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯制备。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ 7.87 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.21 (s, 2H), 6.80 (d, 1H), 4.01 (d, 2H), 3.71 (d, 10H), 3.33 (s, 1H), 3.09-2.87 (m, 4H), 2.83 (s, 1H), 2.42 (s, 2H), 2.34 (s, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.70 (d, 6H)。LCMS [M+H] 535.2。



[0440] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(6-(4-氨基哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐(化合物2)

[0441] 如方案3中由(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(6-氧代基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯制备。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ 8.02 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 3.80 (s, 6H), 3.77-3.71 (m, 5H), 3.68-3.57 (m, 1H), 3.42-3.30 (m, 3H), 3.25-3.15 (m, 1H), 3.15-2.94 (m, 2H), 2.51-2.33 (m, 3H), 2.10-1.90 (m, 3H), 1.75 (s, 6H)。LCMS [M+H] 537.3。

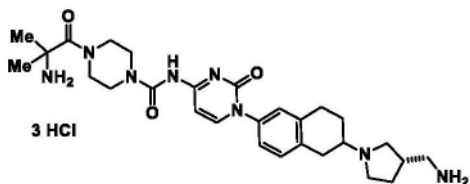
[0442]



[0443] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(6-((1R,5S,6S)-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐(化合物3)

[0444] 如方案3中由(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(6-氧代基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和(((1R,5S,6R)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯制备。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ7.95 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.22 (s, 2H), 6.78 (d, 1H), 3.91 (d, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.71 (s, 6H), 3.66-3.56 (m, 2H), 3.36 (d, 1H), 3.08-2.86 (m, 6H), 2.35 (s, 1H), 2.04 (d, 2H), 1.94-1.83 (m, 1H), 1.70 (d, 6H), 1.39-1.30 (m, 1H)。LCMS [M+H]⁺ 549.3。

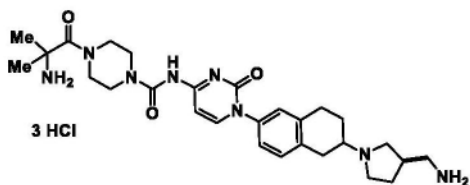
[0445]



[0446] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(6-((S)-3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐(化合物4)

[0447] 如方案3中由(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(6-氧代基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和(R)-(吡咯烷-3-基甲基)氨基甲酸叔丁酯制备。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ7.94 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.22 (d, 2H), 6.79 (d, 1H), 4.06-3.85 (m, 1H), 3.87-3.27 (m, 12H), 3.25-2.65 (m, 7H), 2.56-2.29 (m, 2H), 2.52-2.30 (m, 2H), 1.71 (s, 6H)。LCMS [M+H]⁺ 537.3。

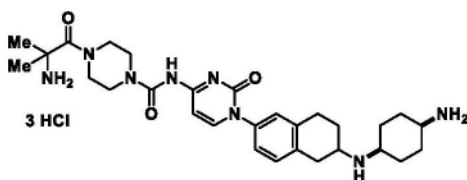
[0448]



[0449] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(6-((R)-3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐(化合物5)

[0450] 如方案3中由(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(6-氧代基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和(S)-(吡咯烷-3-基甲基)氨基甲酸叔丁酯制备。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ8.00 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.23 (d, 2H), 6.78 (d, 1H), 4.05-3.87 (m, 1H), 3.86-3.27 (m, 12H), 3.27-2.83 (m, 7H), 2.81-2.24 (m, 2H), 2.07-1.72 (m, 2H), 1.70 (s, 6H)。LCMS [M+H]⁺ 537.4。

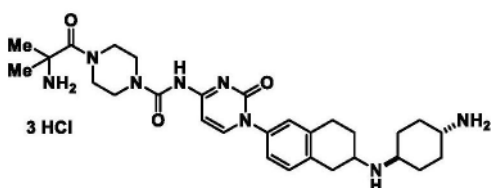
[0451]



[0452] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(6-(((顺式)-4-氨基环己基)氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐(化合物6)

[0453] 如方案3中由(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(6-氧代基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和((顺式)-4-氨基环己基)氨基甲酸叔丁酯制备。¹HNMR (400MHz, D₂O) δ7.92-7.84(m, 1H), 7.34(d, 1H), 7.25(s, 2H), 6.85(d, 1H), 3.89-3.58(m, 11H), 3.43-3.33(m, 1H), 3.07-2.94(m, 3H), 2.44-2.31(m, 1H), 2.17-2.07(m, 2H), 1.98(s, 4H), 1.85-1.78(m, 1H), 1.74(s, 8H)。LCMS [M+H] 551.3。

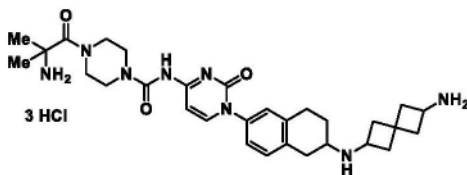
[0454]



[0455] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(6-(((反式)-4-氨基环己基)氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐(化合物7)

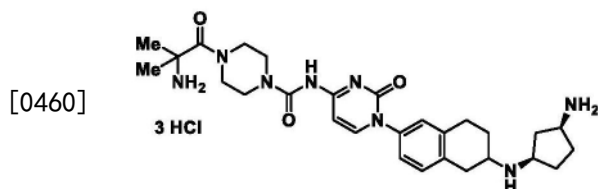
[0456] 如方案3中由(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(6-氧代基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和((反式)-4-氨基环己基)氨基甲酸叔丁酯制备。¹HNMR (400MHz, D₂O) 1H NMR (400MHz, D₂O) δ7.91(d, 1H), 7.35(d, 1H), 7.25(d, 2H), 6.84(d, 1H), 3.89-3.69(m, 9H), 3.50(s, 1H), 3.40-3.23(m, 2H), 3.09-2.92(m, 3H), 2.32(s, 3H), 2.23(s, 2H), 1.98-1.85(m, 1H), 1.75(s, 6H), 1.68-1.53(m, 4H)。LCMS [M+H] 551.3。

[0457]



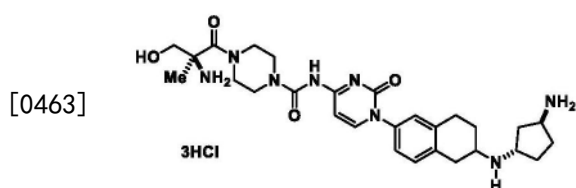
[0458] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(6-((6-氨基螺[3.3]庚-2-基)氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐(化合物8)

[0459] 如方案3中由(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(6-氧代基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和(6-氨基螺[3.3]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯制备。¹HNMR (400MHz, D₂O) δ7.90(d, 1H), 7.34(d, 1H), 7.25(s, 2H), 6.84(d, 1H), 3.99(s, 1H), 3.86-3.68(m, 8H), 3.64(s, 1H), 3.33-3.23(m, 1H), 2.99(s, 3H), 2.71-2.56(m, 2H), 2.56-2.40(m, 2H), 2.39-2.21(m, 6H), 1.91(s, 1H), 1.75(s, 6H)。LCMS [M+H] 563.3。



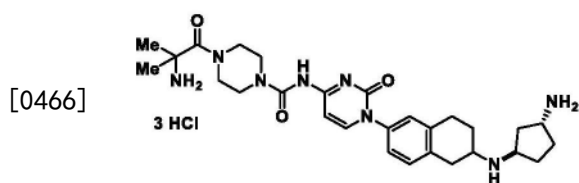
[0461] 4-((2S)-2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-((1-(6-(((1R,3S)-3-氨基环戊基)氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺)盐酸盐(化合物10)

[0462] 如方案3中由(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(6-氧代基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和((1S,3R)-3-氨基环戊基)氨基甲酸叔丁酯制备。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ7.89(d, 1H), 7.36(d, 1H), 7.25(d, 2H), 6.85(d, 1H), 4.06-3.95(m, 1H), 3.85-3.68(m, 10H), 3.39(d, 1H), 3.07-2.93(m, 3H), 2.82-2.71(m, 1H), 2.42-2.21(m, 3H), 2.05-1.89(m, 3H), 1.89-1.78(m, 1H), 1.75(s, 6H)。LCMS [M+H] 537.3。



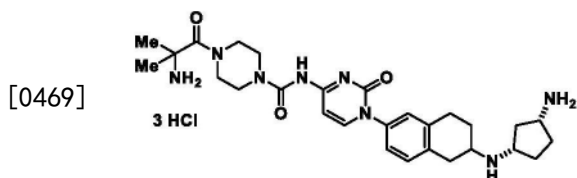
[0464] 4-(((S)-2-氨基-3-羟基-2-甲基丙酰基)-N-((1-(6-(((1S,3S)-3-氨基环戊基)氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺)盐酸盐(化合物24)

[0465] 如方案3中由4-((2R,4S)-2-(叔丁基)-4-甲基噁唑烷-4-羰基)-N-(2-氧代基-1-(6-氧代基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺和((1S,3S)-3-氨基环戊基)氨基甲酸叔丁酯制备。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ7.89-7.84(m, 1H), 7.36(d, 1H), 7.25(d, 2H), 6.86(d, 1H), 4.16(t, 2H), 3.92(d, 2H), 3.79(s, 4H), 3.73(s, 5H), 3.37(s, 1H), 3.02(s, 3H), 2.41(d, 2H), 2.37-2.28(m, 3H), 1.99-1.86(m, 1H), 1.87-1.85(m, 2H), 1.70(s, 3H)。LCMS [M+H] 553.5。



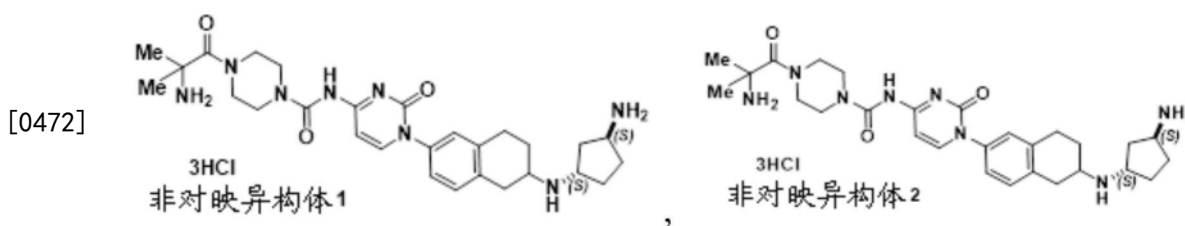
[0467] 4-((2R)-2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-((1-(6-(((1R,3R)-3-氨基环戊基)氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺)盐酸盐(化合物25)

[0468] 如方案3中由(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(6-氧代基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和((1R,3R)-3-氨基环戊基)氨基甲酸叔丁酯制备。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ7.97(d, 1H), 7.37(d, 1H), 7.26(s, 1H), 7.26(d, 1H), 6.83(d, 1H), 4.22-4.06(m, 1H), 4.01-3.86(m, 1H), 3.79(s, 4H), 3.74(s, 6H), 3.44-3.33(m, 1H), 3.07-2.93(m, 3H), 2.53-2.27(m, 5H), 2.01-1.76(m, 2H), 1.75(s, 6H)。LCMS [M+H] 537.4。



[0470] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(6-(((1S,3R)-3-氨基环戊基)氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐(化合物26)

[0471] 如方案3中由(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(6-氧代基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和((1R,3S)-3-氨基环戊基)氨基甲酸叔丁酯制备。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ8.03(d, 1H), 7.37(d, 1H), 7.26(d, 2H), 6.82(d, 1H), 4.06-3.96(m, 1H), 3.80(s, 5H), 3.75(s, 6H), 3.44-3.33(m, 1H), 3.08-2.95(m, 3H), 2.85-2.72(m, 1H), 2.42-2.19(m, 3H), 2.05-1.92(m, 2H), 1.89-1.79(m, 1H), 1.75(s, 6H)。LCMS [M+H]⁺ 537.4。



[0473] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-((S)-6-(((1S,3S)-3-氨基环戊基)氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐(化合物27和化合物28)

[0474] 将(1-(4-((1-(6-(((1S,3S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)环戊基)氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯通过手性HPLC分离,得到光学纯立体异构体。

[0475]	柱	Chromegachiral CCO
	柱尺寸	250 x 4.6 mm 5 mm
	流动相	0.1%于正庚烷中的三乙胺 (B)乙醇: 甲醇(50:50)
	流动相的比率(等度)	A : B = 85 : 15
	柱温	环境
	自动进样器温度	环境
	运行时间	50 分钟
	光学纯立体异构体的保留时间	22.10 分钟; 24.22 分钟。

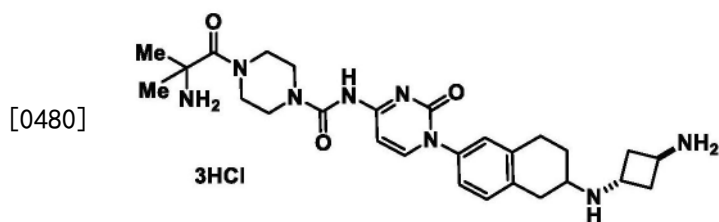
[0476] 第一洗脱非对映异构体1:¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.22(d, 1H), 7.15(d, 1H), 7.06(d, 1H), 7.05(s, 1H), 5.79(d, 1H), 4.85(br. s, 1H), 4.48(br. s, 1H), 4.07(br. s, 1H), 3.86(br. s, 2H), 3.75(br. s, 2H), 3.71(br. s, 2H), 3.61(s, 2H), 3.48-3.38(m, 1H), 3.08-2.95(m, 2H), 2.95-2.77(m, 2H), 2.58(dd, 1H), 2.22-1.99(m, 3H), 1.85-1.69(m, 2H), 1.63-1.54(m,

1H), 1.51 (s, 6H), 1.44 (d, 18H), 1.41-1.30 (m, 2H), 1.25 (s, 1H)。LCMS [M+H] 737.8。

[0477] 化合物27以与方案3中的步骤2类似的方式由光学纯第一洗脱非对映异构体1 (1-(4-((1-(6-(((1S,3S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)环戊基)氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯制备。¹H NMR (500MHz, D₂O) δ7.97 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 6.85 (d, 1H), 4.23-4.11 (m, 1H), 4.01-3.90 (m, 1H), 3.88-3.68 (m, 9H), 3.40 (dd, 1H), 3.15-2.96 (m, 3H), 2.54-2.37 (m, 3H), 2.35 (t, 2H), 2.00-1.91 (m, 1H), 1.90-1.78 (m, 2H), 1.76 (s, 6H)。LCMS [M+H] 537.4。

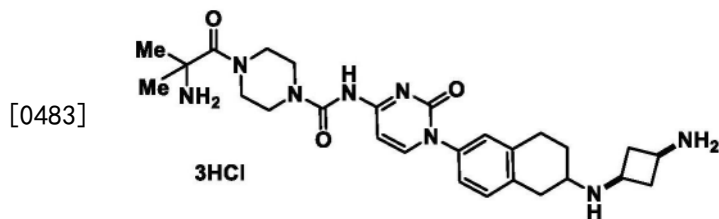
[0478] 第二洗脱对映异构体2: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.22 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.05 (dd, 2H), 5.78 (d, 1H), 4.86 (br. s, 1H), 4.48 (br. s, 1H), 4.07 (br. s, 1H), 3.85 (br. s, 2H), 3.75 (br. s, 2H), 3.71 (br. s, 2H), 3.61 (br. s, 2H), 3.47-3.39 (m, 1H), 3.07-2.95 (m, 2H), 2.95-2.77 (m, 2H), 2.57 (dd, 1H), 2.20-1.97 (m, 3H), 1.75 (t, 2H), 1.64-1.54 (m, 1H), 1.51 (s, 6H), 1.43 (d, 18H), 1.40-1.31 (m, 2H), 1.26 (s, 1H)。LCMS [M+H] 737.8。

[0479] 化合物28以与方案3中的步骤2类似的方式由光学纯第二洗脱非对映异构体2 (1-(4-((1-(6-(((1S,3S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)环戊基)氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯制备。¹H NMR (500MHz, D₂O) δ7.90 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.22 (s, 2H), 6.80 (d, 1H), 4.14-4.06 (m, 1H), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.83-3.64 (m, 10H), 3.37 (dd, 1H), 3.06-2.91 (m, 3H), 2.45-2.31 (m, 4H), 2.28 (t, 2H), 1.96-1.85 (m, 1H), 1.86-1.73 (m, 1H), 1.71 (s, 6H)。LCMS [M+H] 537.4。



[0481] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(6-((反式-3-氨基环丁基)氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐 (化合物29)

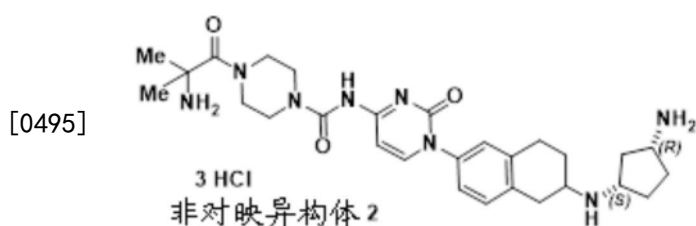
[0482] 如方案3中由(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(6-氧代基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和(反式-3-氨基环丁基)氨基甲酸叔丁酯制备。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ7.86 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 4.41-4.29 (m, 1H), 4.17-4.06 (m, 1H), 3.79 (br. s, 3H), 3.73 (br. s, 6H), 3.31 (dd, 1H), 3.05-2.93 (m, 3H), 2.90-2.70 (m, 4H), 2.36-2.26 (m, 1H), 2.00-1.89 (m, 1H), 1.75 (s, 6H)。LCMS [M+H] 523.4。



[0484] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(6-((顺式-3-氨基环丁基)氨基)-5,6,7,8-四

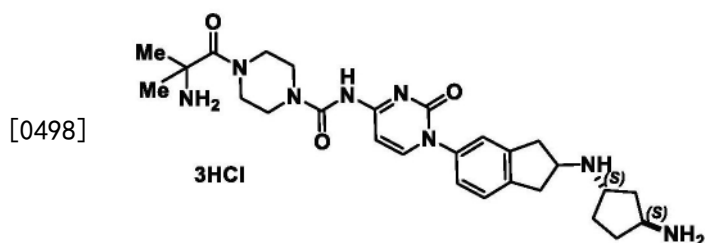
[0493] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(6-(((1S,3R)-3-氨基环戊基)氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐(第一洗脱非对映异构体,化合物33)

[0494] 如方案3中由(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(6-氧代基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和((1R,3S)-3-氨基环戊基)氨基甲酸叔丁酯制备,随后通过手性HPLC分离并使光学纯立体异构体脱保护。¹H NMR(500MHz,D₂O) δ8.04(d,1H),7.40(d,1H),7.30(s,1H),7.29(d,1H),6.85(d,1H),4.08-3.99(m,1H),3.86-3.74(m,10H),3.42(dd,1H),3.11-3.03(m,3H),2.85-2.76(m,1H),2.43-2.26(m,3H),2.05-1.92(m,3H),1.91-1.83(m,1H),1.78(s,6H)。LCMS[M+H]⁺ 537.4。



[0496] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(6-(((1S,3R)-3-氨基环戊基)氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐(第二洗脱非对映异构体,化合物34)

[0497] 如方案3中由(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(6-氧代基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和((1R,3S)-3-氨基环戊基)氨基甲酸叔丁酯制备,随后通过手性HPLC分离并使光学纯立体异构体脱保护。¹H NMR(500MHz,D₂O) δ8.04(d,1H),7.40(d,1H),7.30(s,1H),7.29(d,1H),6.85(d,1H),4.08-3.99(m,1H),3.91-3.71(m,10H),3.42(dd,1H),3.12-2.97(m,3H),2.86-2.74(m,1H),2.44-2.24(m,3H),2.08-1.92(m,3H),1.92-1.83(m,1H),1.78(s,6H)。LCMS[M+H]⁺ 537.4。

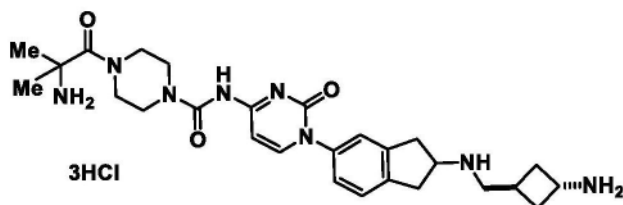


[0499] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(2-(((1S,3S)-3-氨基环戊基)氨基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[0500] (化合物36)

[0501] 如方案3中由(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(2-氧代基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和((1S,3S)-3-氨基环戊基)氨基甲酸叔丁酯制备。¹H NMR(500MHz,D₂O) δ7.94(d,1H),7.52(d,1H),7.41(s,1H),7.34(d,1H),6.88(d,1H),4.36-4.20(m,1H),4.13-4.01(m,1H),3.99-3.92(m,1H),3.82(br.s,4H),3.75(br.s,4H),3.57(dd,2H),3.26(dd,2H),2.52-2.39(m,2H),2.35(t,2H),1.95-1.79(m,2H),1.78(s,6H)。LCMS[M+H]⁺ 523.3。

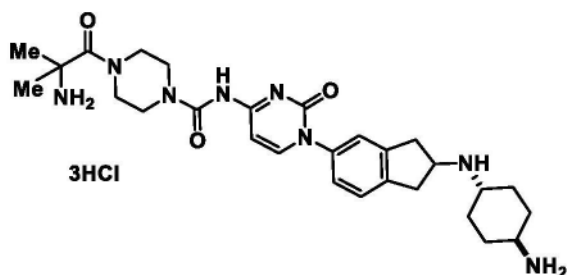
[0502]



[0503] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(2-(((反式-3-氨基环丁基)甲基)氨基)-2,3-二氢-1H-茛-5-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐(化合物37)

[0504] 如方案3中由(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(2-氧代基-2,3-二氢-1H-茛-5-基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和(反式-3-(氨基甲基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯制备。¹H NMR(400MHz,D₂O) δ7.97(d,1H),7.49(d,1H),7.38(s,1H),7.31(d,1H),6.84(d,1H),4.24(t,1H),4.02-3.92(m,1H),3.79(br.s,3H),3.74(br.s,5H),3.55(dd,2H),3.36(d,2H),3.23(dd,2H),2.92-2.75(m,1H),2.52-2.41(m,2H),2.41-2.31(m,2H),1.75(s,6H)。LCMS[M+H]523.3。

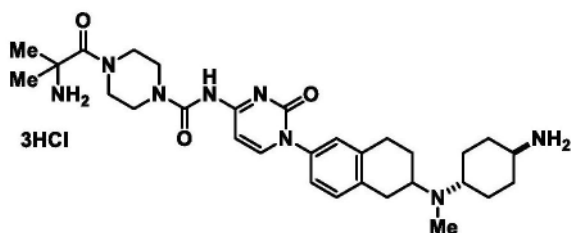
[0505]



[0506] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(2-(((反式-4-氨基环己基)氨基)-2,3-二氢-1H-茛-5-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐(化合物38)

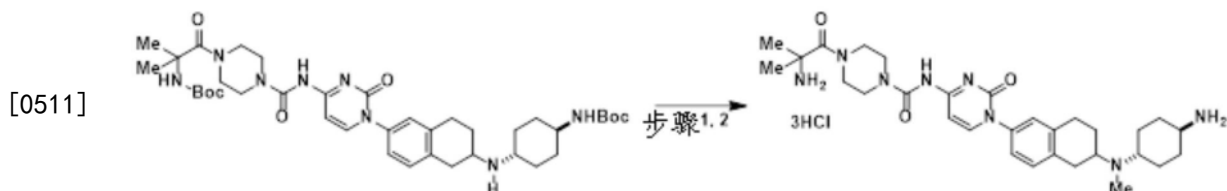
[0507] 如方案3中由(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(2-氧代基-2,3-二氢-1H-茛-5-基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和(反式-4-氨基环己基)氨基甲酸叔丁酯制备。¹H NMR(400MHz,D₂O) δ7.92(d,1H),7.49(d,1H),7.38(s,1H),7.31(d,1H),6.86(d,1H),4.46-4.35(m,1H),3.79(br.s,3H),3.74(br.s,5H),3.54(dd,2H),3.34(d,2H),3.21(dd,2H),2.41-2.16(m,4H),1.75(s,6H),1.68-1.53(m,4H)。LCMS[M+H]537.3。

[0508]



[0509] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(6-(((反式)-4-氨基环己基)(甲基)氨基)-5,6,7,8-四氢茛-2-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐(化合物15)

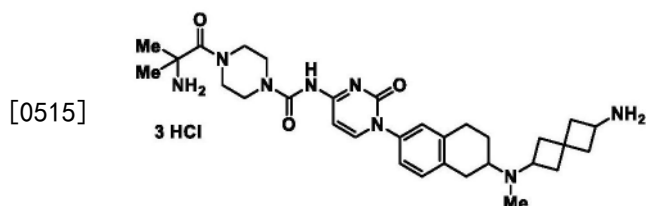
[0510] 方案4



[0512] 试剂:步骤1) 4 Å 分子筛, 37% 甲醛水溶液, NaCNBH₃, MeOH, 室温, 16小时2) 2M于MeOH中的HCl

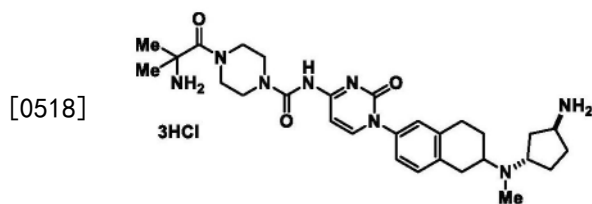
[0513] 步骤1: ((1r, 4r) - 4-((6-(4-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-b1(2H)-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)(甲基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯。在N₂气氛下向((反式)-4-((6-(4-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)(甲基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(0.04g, 0.05mmol)和4Å分子筛(1.5g)于甲醇中的搅拌悬浮液添加甲醛(30%水溶液, 1.5mL), 随后添加氰基硼氢化钠(5mg, 0.08mmol), 并在室温下搅拌16小时。通过Celite®过滤反应混合物并蒸发滤液。添加饱和NaHCO₃水溶液, 并用乙酸乙酯(2x10mL)萃取化合物。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并在减压下浓缩, 并将粗物质通过快速柱色谱法纯化, 得到呈白色固体的标题化合物(32mg, 78%产率)。

[0514] 步骤2: 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(6-(((1r, 4r)-4-氨基环己基)(甲基)氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。将化合物((1r, 4r)-4-((6-(4-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)(甲基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(0.03g, 0.04mmol)溶解在2M于甲醇中的HCl中, 并在室温下搅拌4小时。蒸发溶剂, 并将粗物质通过HPLC纯化, 得到呈褐色固体的标题化合物(15mg, 60%产率)。¹H NMR (500MHz, D₂O): δ 8.00(d, 1H), 7.40-7.36(m, 1H), 7.27(s, 1H), 7.26(s, 1H), 6.82(d, 1H), 3.98-3.91(m, 1H), 3.80-3.73(m, 8H), 3.68-3.61(m, 1H), 3.33-2.99(m, 5H), 2.90(s, 3H), 2.41-2.26(m, 5H), 2.09-1.92(m, 1H), 1.81-1.74(m, 1H), 1.73(s, 6H), 1.72-1.58(m, 3H)。LCMS[M+H]⁺ 565.4。



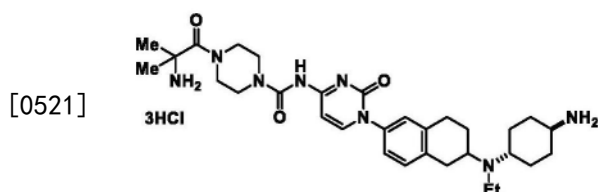
[0516] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(6-((6-氨基螺[3.3]庚-2-基)(甲基)氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐(化合物11)

[0517] 如方案4中由(1-(4-((1-(6-((6-((叔丁氧基羰基)氨基)螺[3.3]庚-2-基)氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和甲醛制备。LCMS[M+H]⁺ 577.2。



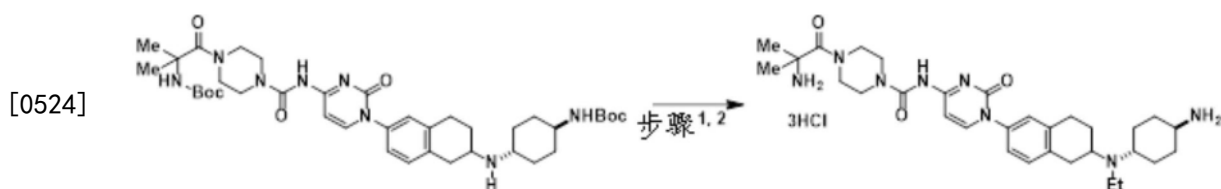
[0519] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(6-(((1S,4S)-4-氨基环己基)(甲基)氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐(化合物19)

[0520] 如方案4中由(1-(4-((1-(6-(((1S,3S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)环戊基)氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和甲醛制备。¹H NMR(500MHz, D₂O) δ: 7.99(d, 1H), 7.38-7.34(m, 1H), 7.25(s, 2H), 6.80(d, 1H), 4.22-4.15(m, 1H), 3.99-3.87(m, 2H), 3.83-3.65(m, 8H), 3.28-3.16(m, 2H), 3.15-2.92(m, 2H), 2.88(s, 3H), 2.45-2.29(m, 4H), 2.26-2.18(m, 1H), 2.17-2.00(m, 1H), 1.99-1.84(m, 1H), 1.83-1.71(m, 1H), 1.72(s, 6H)。LCMS[M+H]⁺ 551.4。



[0522] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(6-(((反式)-4-氨基环己基)(乙基)氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐(化合物16)

[0523] 方案5

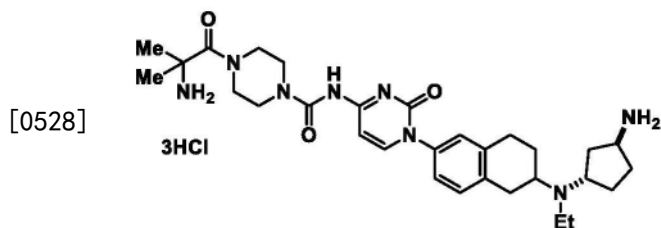


[0525] 试剂:步骤1)乙醛, NaCNBH₃, MeOH, 室温, 16小时2) 2M于MeOH中的HCl。

[0526] 步骤1: ((反式)-4-((6-(4-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)(乙基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯。在N₂气氛下向((反式)-4-((6-(4-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)(乙基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(0.04g, 0.05mmol)于甲醇中的搅拌溶液添加乙醛(0.5mL), 随后添加氰基硼氢化钠(5mg, 0.08mmol), 并在室温下搅拌16小时。通过Celite®过滤反应混合物并蒸发滤液。将饱和NaHCO₃水溶液添加至残余物, 并用乙酸乙酯(2x10mL)萃取化合物。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并在减压下浓缩, 并将粗物质通过快速柱色谱法纯化, 得到呈白色固体的标题化合物(31mg, 75%产率)。

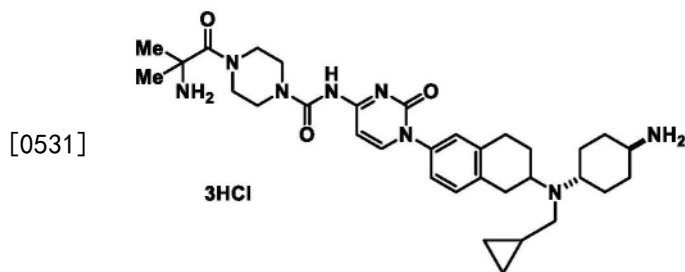
[0527] 步骤2: 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(6-(((反式)-4-氨基环己基)(乙基)氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。将((反式)-4-((6-(4-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)(乙基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(0.03g, 0.04mmol)溶解在2M于甲醇中的HCl中, 并在室温下搅拌4小时。蒸发溶剂, 并将粗物质通过HPLC纯化, 得到呈褐色固体的标题化合物固体(18mg, 65%产率)。¹H NMR(500MHz, D₂O): δ 8.04(d, 1H), 7.37(d, 1H), 7.27(s, 1H), 7.26(s, 1H), 6.82(d, 1H), 3.98-3.91(m, 1H), 3.81-3.73(m, 8H), 3.66-3.59(m, 1H), 3.44(q, 2H), 3.29-2.99(m, 5H), 2.41-2.26(m, 5H), 2.09-1.96(m, 1H), 1.81-1.76(m, 1H), 1.75(s, 6H), 1.72-1.58(m, 3H), 1.43(t, 3H)。LCMS[M+H]⁺

H]579.5。



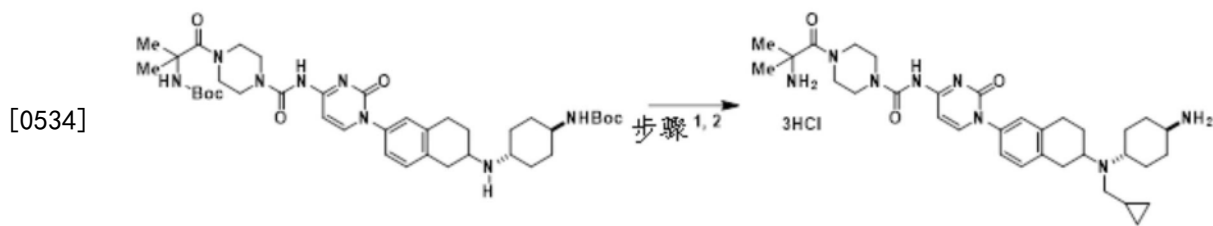
[0529] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(6-(((1S,3S)-3-氨基环戊基)(乙基)氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐(化合物20)

[0530] 如方案5中由(1-(4-((1-(6-(((1S,3S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)环戊基)氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和乙醛制备。¹H NMR (500MHz, D₂O): δ7.93(d, 1H), 7.35(d, 1H), 7.24(s, 2H), 6.81(d, 1H), 4.26-4.19(m, 1H), 3.99-3.87(m, 2H), 3.83-3.65(m, 8H), 3.60-3.45(m, 1H), 3.33-3.22(m, 3H), 3.12-2.93(m, 2H), 2.51-2.29(m, 5H), 2.10-1.85(m, 2H), 1.83-1.71(m, 1H), 1.72(s, 6H), 1.43(t, 3H)。LCMS [M+H]⁺ 565.4。



[0532] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(6-(((反式)-4-氨基环己基)(环丙基甲基)氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐(化合物17)

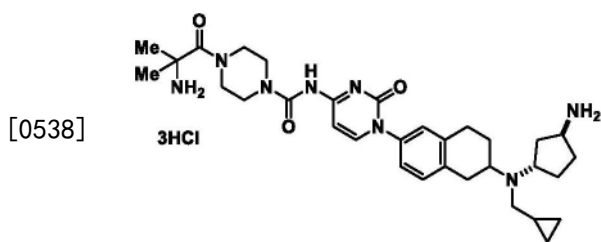
[0533] 方案6



[0535] 试剂:步骤1)环丙烷甲醛,NaCNBH₃,MeOH,室温,16小时2)2M于MeOH中的HCl。

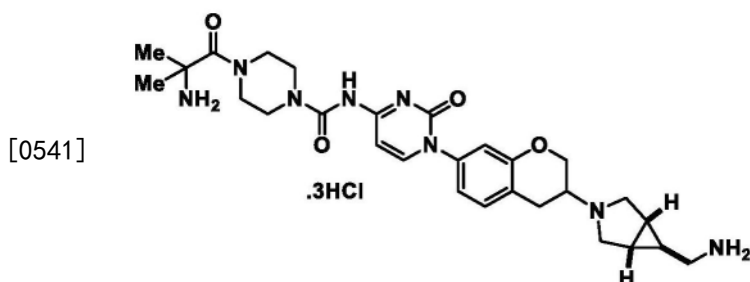
[0536] 步骤1:((反式)-4-((6-(4-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)(环丙基甲基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯。在N₂气氛下向((反式)-4-((6-(4-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(0.04g,0.05mmol)于甲醇中的搅拌溶液添加环丙烷甲醛(0.05mL),随后添加氰基硼氢化钠(5mg,0.08mmol),并在室温下搅拌16小时。通过Celite®过滤反应混合物并蒸发滤液。将饱和NaHCO₃水溶液添加至残余物,并用乙酸乙酯(2x10mL)萃取化合物。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩,并将粗物质通过快速柱色谱法纯化,得到呈白色固体的标题化合物(29mg,70%产率)。

[0537] 步骤2: 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(6-(((反式)-4-氨基环己基)(环丙基甲基)氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。将((反式)-4-((6-(4-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)(环丙基甲基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(0.03g, 0.04mmol)溶解在2M于甲醇中的HCl中,并在室温下搅拌4小时。蒸发溶剂,并将粗物质通过HPLC纯化,得到呈褐色固体的标题化合物(17mg, 70%产率)。¹H NMR(500MHz, D₂O): δ7.98(d, 1H), 7.35(d, 1H), 7.25(s, 1H), 7.24(s, 1H), 6.80(d, 1H), 4.19-3.98(m, 1H), 3.81-3.73(m, 8H), 3.66-3.61(m, 1H), 3.33-3.19(m, 5H), 3.17-2.96(m, 2H), 2.40-2.23(m, 5H), 2.05-1.98(m, 1H), 1.85-1.78(m, 2H), 1.72(s, 6H), 1.68-1.56(m, 2H), 1.18-1.12(m, 1H), 0.77(d, 2H), 0.43(d, 2H)。LCMS[M+H]⁺ 605.5。



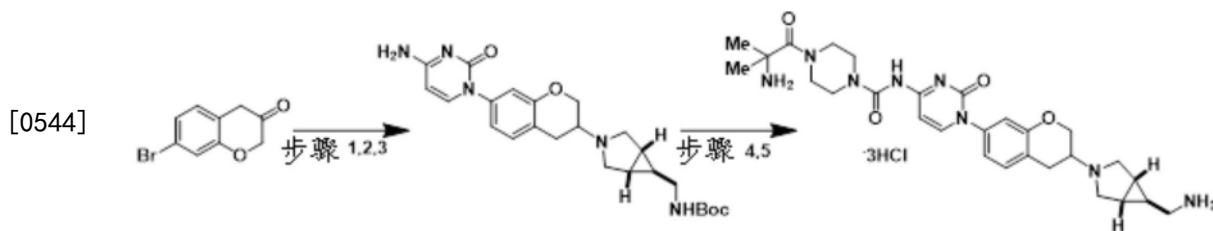
[0539] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(6-(((1S,3S)-3-氨基环戊基)(环丙基甲基)氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐(化合物21)

[0540] 如方案6中由(1-(4-((1-(6-(((1S,3S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)环戊基)氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和环丙烷甲醛制备。¹H NMR(500MHz, D₂O): δ7.97(d, 1H), 7.37-7.35(m, 1H), 7.24(s, 1H), 7.23(s, 1H), 6.80(d, 1H), 4.27-4.19(m, 1H), 4.06-3.95(m, 1H), 3.94-3.86(m, 1H), 3.83-3.63(m, 8H), 3.38-3.17(m, 3H), 3.12-2.93(m, 3H), 2.51-2.29(m, 5H), 2.06-1.91(m, 2H), 1.83-1.71(m, 1H), 1.72(s, 6H), 1.22-1.15(m, 1H), 0.78(t, 2H), 0.42(t, 2H)。LCMS[M+H]⁺ 591.5。



[0542] 外-4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(3-((-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)色满-7-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐(化合物12)

[0543] 方案7



[0545] 试剂:步骤1) 外-((3-(7-溴色满-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯, NaCNBH_3 , DCE, 室温, 16小时 2) B_2Pin_2 , KOAc, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, 二噁烷, 80°C , 16小时 3) 胞嘧啶, TMEDA, $\text{Cu}(\text{OAc})_2\cdot\text{H}_2\text{O}$, $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}(4:1)$, 空气, 室温, 20小时 (4) 1-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-羰基)-3-甲基-1H-咪唑-3-鎓碘化物, CH_3CN , 80°C , 16小时 (5) 4M于二噁烷中的HCl, 室温, 8小时。

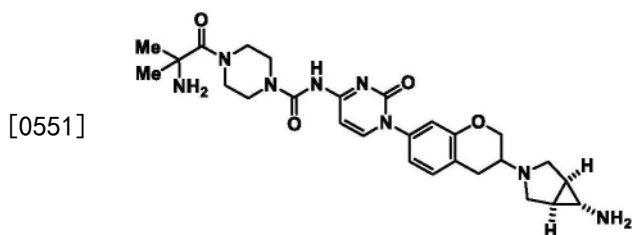
[0546] 步骤1: 外-((3-(7-溴色满-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯。在室温下向7-溴色满-3-酮(0.1g, 0.5mmol)于DCE(5mL)中的搅拌溶液添加外-((3-(7-溴色满-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(0.09g, 0.5mmol)和激活的 $4\text{\AA}$ 分子筛(0.05g)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。添加 NaCNBH_3 (0.04g, 0.7mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物过滤并将滤液倾入水(30mL)中, 并用DCE(3x15mL)萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并在减压下浓缩, 并通过快速色谱法(20%于己烷中的EtOAc)纯化, 得到呈黄色固体的标题化合物(0.1g, 54%)。 ^1H NMR(400MHz, MeOD) δ 6.96-6.94(m, 2H), 6.88(s, 1H), 4.24(d, 1H), 3.08(t, 1H), 3.13(t, 1H), 2.93-2.86(m, 3H), 2.68-2.62(m, 2H), 2.55-2.52(m, 2H), 1.46(s, 9H), 1.43-1.33(m, 2H), 1.30-1.24(m, 1H), 1.19-1.16(m, 1H)。LCMS[M+H] 423.2。

[0547] 步骤2: 外-3-(7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)色满-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯。在室温下在 N_2 气氛下向外-((3-(7-溴色满-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(0.1g, 0.3mmol)于二噁烷(150mL)中的搅拌溶液添加 B_2Pin_2 (0.12g, 0.5mmol)和KOAc(0.07g, 0.7mmol)。将反应混合物用 N_2 脱气20分钟。添加 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.02g, 0.02mmol)并在 80°C 下加热16小时。将反应混合物倾入水(30mL)中并用(3x15mL)EtOAc萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并在减压下浓缩, 得到呈褐色粘性物质的标题化合物(0.2g, 定量)。LCMS[M+H] 471.2。

[0548] 步骤3: ((外)-3-(7-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)色满-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯。将外-((3-(7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)色满-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(0.2g, 0.4mmol)和胞嘧啶(0.05g, 0.4mmol)于 $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}(6\text{mL}, 4:1)$ 中的溶液在室温下暴露于空气搅拌30分钟。添加TMEDA(0.07mL, 0.5mmol)和 $\text{Cu}(\text{OAc})_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.08g, 0.4mmol), 并将反应混合物在室温下暴露于空气搅拌20小时。在减压下浓缩反应混合物。将粗物质倾入水(30mL)中并用EtOAc(3x15mL)萃取。将合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并在减压下浓缩, 并通过快速色谱法(10%于DCM中的MeOH)纯化, 得到呈褐色固体的标题化合物(0.045g, 24%)。 ^1H NMR:(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.53(d, 1H), 7.19-7.07(m, 2H), 6.76-6.70(m, 2H), 6.67(d, 1H), 5.80-5.72(m, 1H), 4.21(d, 1H), 3.79(t, 1H), 3.06-2.99(m, 2H), 2.90(d, 2H), 2.76-2.73(m, 2H), 2.66-2.63(m, 2H), 1.35(s, 9H), 1.30-1.28(m, 3H), 1.27-1.22(m, 1H), 1.06-1.04(m, 1H)。LCMS[M+H] 454.9。

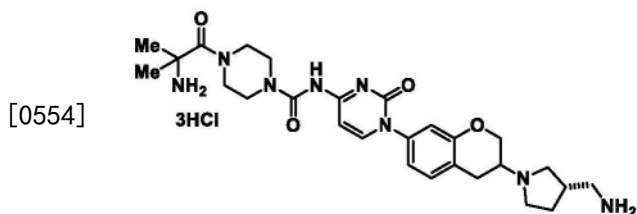
[0549] 步骤4: 外-((3-(7-(4-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)色满-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯。向((外)-3-(7-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)色满-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(0.05g, 0.1mmol)和1-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-羰基)-3-甲基-1H-咪唑-3-鎓碘化物(0.08g, 0.2mmol)于乙腈(2mL)中的搅拌溶液在80℃下加热16小时。在减压下浓缩反应混合物, 并将粗物质通过快速色谱法(2%于DCM中的MeOH)纯化, 得到呈褐色粘性物质的标题化合物(0.08g)。LCMS[M+H] 751。

[0550] 步骤5: 外-4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(3-(-6-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)色满-7-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。在室温下向外-((3-(7-(4-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)色满-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(0.08g, 0.1mmol)于二噁烷(1.0mL)中的搅拌溶液添加4M于二噁烷中的HCl(0.5mL)。将反应混合物在室温下搅拌8小时。将反应混合物在减压下浓缩并通过制备型HPLC纯化进行纯化, 得到呈白色固体的标题化合物(0.005g, 8%)。¹H NMR: (400MHz, D₂O): δ7.91(d, 1H), 7.42(d, 1H), 7.13(q, 1H), 7.07(d, 1H), 6.91(d, 1H), 4.60-4.55(m, 1H), 4.55-4.48(m, 1H), 4.13-4.04(m, 2H), 3.84-3.79(m, 8H), 3.68-3.49(m, 2H), 3.35-3.20(m, 2H), 3.03(d, 2H), 2.21-2.04(m, 2H), 1.80(s, 6H), 1.68-1.55(m, 1H)。LCMS[M+H] 551.3。



[0552] 外-4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(3-(-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)色满-7-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐(化合物13)

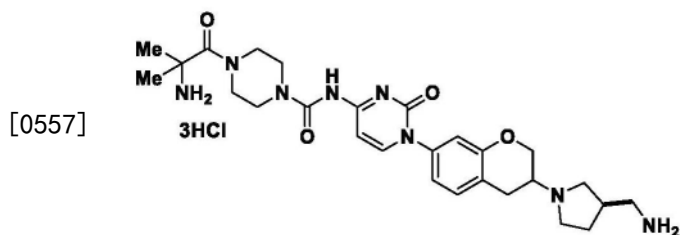
[0553] 以与方案7类似的方式由7-溴色满-3-酮和外-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸叔丁酯制备。¹H NMR: (400MHz, D₂O): δ7.71(d, 1H), 7.20(d, 1H), 6.91(d, 1H), 6.85(s, 1H), 6.69(d, 1H), 4.37(d, 1H), 4.21(d, 1H), 3.90-3.84(m, 2H), 3.62-3.50(m, 9H), 3.41-3.31(m, 3H), 3.04-2.91(m, 2H), 2.32(s, 2H), 1.58(s, 6H)。LCMS[M+H] 537.3。



[0555] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(3-((S)-3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)色满-7-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-甲酰胺盐酸盐(化合物14)

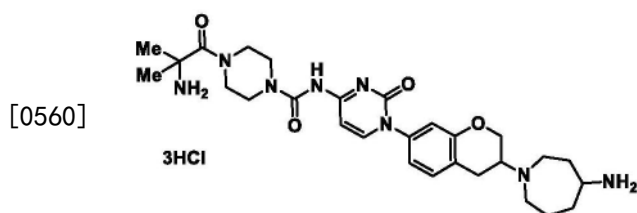
[0556] 以与方案7类似的方式由7-溴色满-3-酮和(R)-(吡咯烷-3-基甲基)氨基甲酸叔丁酯制备。¹H NMR: (400MHz, D₂O): δ7.70(d, 1H), 7.21(d, 1H), 6.91(d, 1H), 6.86(s, 1H), 6.69(d, 1H), 4.47(d, 2H), 4.24(t, 2H), 3.87(bs, 1H), 3.69-3.55(m, 7H), 3.45-3.34(m, 2H), 3.25-3.18(m, 1H), 3.12-3.01(m, 4H), 2.65-2.52(m, 2H), 2.40-2.26(m, 2H), 1.57(s, 6H)。

LCMS[M+2H]/2 270.2。



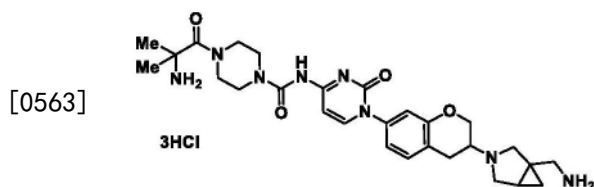
[0558] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(3-((R)-3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)色满-7-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐(化合物18)

[0559] 以与方案7类似的方式由7-溴色满-3-酮和(S)-(吡咯烷-3-基甲基)氨基甲酸叔丁酯制备。¹H NMR:(400MHz,D₂O): δ 7.72(d,1H),7.21(d,1H),6.91(d,1H),6.85(s,1H),6.68(d,1H),4.46(d,2H),4.23(t,2H),3.86(bs,2H),3.61-3.50(m,8H),3.07(d,2H),3.15-2.95(m,4H),2.41-2.26(m,2H),1.56(s,6H)。LCMS[M+H]539.8。



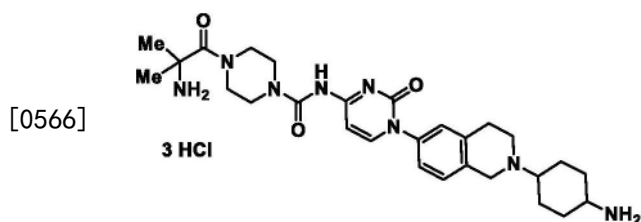
[0561] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(3-(4-氨基氮杂环庚烷-1-基)色满-7-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐(化合物22)

[0562] 以与方案7类似的方式由7-溴色满-3-酮和氮杂环庚烷-4-基氨基甲酸叔丁酯制备。¹H NMR:(400MHz,D₂O): δ 7.76(d,1H),7.25(d,1H),6.95(d,1H),6.89(s,1H),6.73-6.71(m,1H),4.56(d,2H),4.32(t,1H),3.96(bs,1H),3.85-3.62(m,4H),3.60-3.29(m,9H),3.28-3.16(m,2H),2.85(d,1H),2.35-2.22(m,2H),2.15-1.90(m,2H),1.61(s,6H)。LCMS[M+H]553.5。

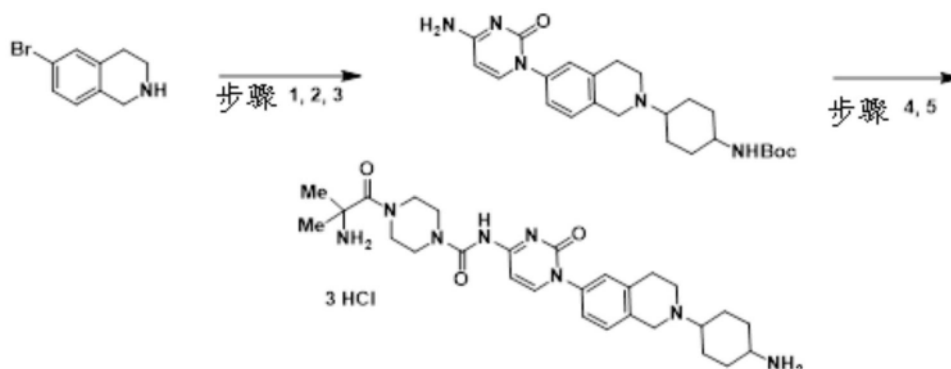


[0564] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(3-(1-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)色满-7-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐(化合物23)

[0565] 以与方案7类似的方式由7-溴色满-3-酮和((3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯制备。¹H NMR:(400MHz,D₂O): δ 7.76(d,1H),7.19(d,1H),6.90(d,1H),6.84(s,1H),6.66(d,1H),4.32-4.22(m,3H),3.86(bs,2H),3.78-3.47(m,11H),3.35-3.31(m,3H),3.12-2.80(m,3H),1.92(bs,1H),1.56(s,6H),1.21-0.95(m,2H)。LCMS[M+H]551.3。



[0567] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(2-(4-氨基环己基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐(化合物35)方案8



[0568]

[0569] 试剂:1) (4-氧代环己基)氨基甲酸叔丁酯, $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$, DCE, 室温16小时2) $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$, KOAc, B_2Pin_2 , 1,4-二噁烷, 105°C , 16小时, 3) 胞嘧啶, $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, TMEDA, $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ (4:1), 室温48小时4) 1-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-羰基)-3-甲基-1H-咪唑-3-鎓碘化物, MeCN, 85°C , 16小时5) HCl, MeOH, 室温4小时。

[0570] 步骤1: (4-(6-溴-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)环己基)氨基甲酸叔丁酯。向(4-氧代环己基)氨基甲酸叔丁酯(251mg, 1.2mmol)于DCE(10mL)中的搅拌溶液添加6-溴-1,2,3,4-四氢异喹啉(250mg, 1.2mmol)和 $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (375mg, 1.8mmol)。将反应物在室温下搅拌16小时。将反应混合物用 CH_2Cl_2 稀释并用饱和 NaHCO_3 (1x15mL)洗涤。用 CH_2Cl_2 (2x20mL)萃取水层,并将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥,在减压下浓缩并通过柱色谱法($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$)纯化,得到所需产物。LCMS $[\text{M}+\text{H}]$ 411.1。

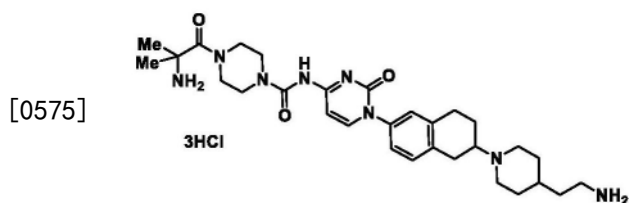
[0571] 步骤2 (4-(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)环己基)氨基甲酸叔丁酯。将含有(4-(6-溴-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(512mg, 1.25mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (30mg, 0.03mmol)、KOAc (368mg, 3.75mmol)和 B_2pin_2 (349mg, 1.38mmol)的烧瓶抽真空并用 N_2 冲洗。添加1,4-二噁烷(10mL),并将反应混合物脱气并加热至 105°C 持续16小时。将反应混合物冷却至室温,用EtOAc(30mL)稀释,并通过Celite®垫过滤。将粗反应混合物通过快速色谱法(EtOAc:Hex)纯化,得到所需产物。LCMS $[\text{M}+\text{H}]$ 457.8。

[0572] 步骤3: (4-(6-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)环己基)氨基甲酸叔丁酯。将(4-(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(500mg, 1.1mmol)和胞嘧啶(122mg, 1.1mmol)于 $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ (4:1, 100mL)中的悬浮液在室温下暴露于空气搅拌30分钟。添加 $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (219mg, 1.1mmol)和TMEDA(0.20mL, 1.3mmol),并将反应物在室温下搅拌24小时。将反应混合物在减压下浓缩,并添加 H_2O (150mL)。通过过滤收集固体并用 Et_2O (25mL)和冷 H_2O (25mL)洗涤,得到所需产物。LCMS $[\text{M}+\text{H}]$ 440.3。

[0573] 步骤4: (1-(4-((1-(2-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯。向(4-(6-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(124mg, 0.28mmol)于MeCN(20mL)中的溶液添加1-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-羰基)-3-甲基-1H-咪唑-3-鎓碘化物(200mg,

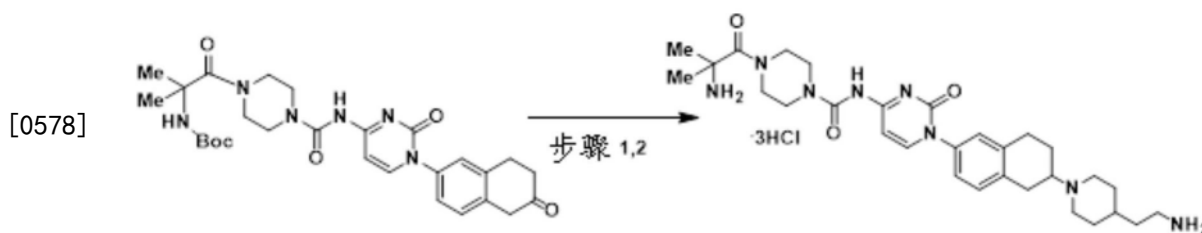
0.39mmol)。将反应混合物加热至85℃持续16小时。在减压下除去挥发物,并将粗固体溶解于CH₂Cl₂ (100mL) 中,用H₂O (1x100mL) 洗涤,并在减压下浓缩。将粗固体通过快速色谱法 (CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH) 纯化,得到所需产物。

[0574] 步骤5: 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(2-(4-氨基环己基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。将(1-(4-((1-(2-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯溶解于HCl/MeOH的溶液 (5mL) 中并搅拌4小时。在减压下除去挥发物,并将粗固体通过反相HPLC (H₂O:CH₃CN:TFA) 纯化,并在减压下浓缩。HCl/MeOH (3x15mL) 的添加和在减压下的蒸发得到所需产物。¹H NMR (500MHz, D₂O) δ8.05 (d, 1H), 7.49-7.37 (m, 3H), 6.87 (dd, 1H), 4.64 (d, 2H), 3.99-3.49 (m, 10H), 3.44-3.23 (m, 3H), 2.47-2.28 (m, 2H), 2.26-2.11 (m, 2H), 2.03 (d, 2H), 1.87 (d, 1H), 1.78 (s, 6H), 1.73-1.59 (m, 1H)。LCMS [M+H] 537.4。



[0576] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(6-(4-(2-氨基乙基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐 (化合物42)

[0577] 方案9

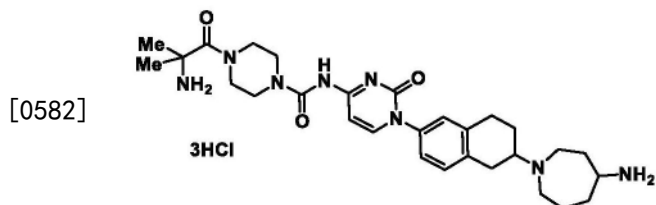


[0579] 试剂: 1) DMP, CH₂Cl₂, 室温, 2小时 8) NaCNBH₃, DCM, 45℃, 16小时 2) 4M HCl/二噁烷, 室温, 3小时

[0580] 步骤8: (1-(4-((1-(6-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯。在室温下在N₂气氛下向(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(6-氧代基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (0.25g, 0.45mmol) 和 (2-(哌啶-4-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯 (0.15g, 0.67mmol) 于DCM (10mL) 中的搅拌溶液添加NaBH₃CN (0.06g, 0.9mmol)。将反应混合物在40℃下搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩并通过柱色谱法 (12% 于DCM中的MeOH) 纯化,得到呈灰白色固体的标题化合物 (0.1g, 29%)。LCMS [M+H] 765.6。

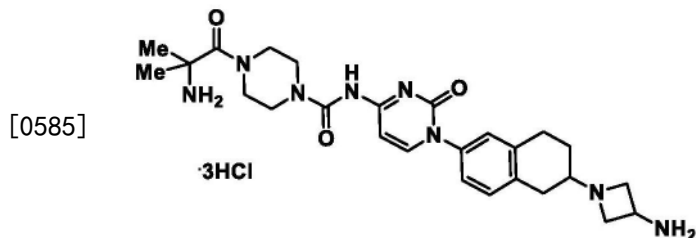
[0581] 步骤9: 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(6-(4-(2-氨基乙基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。在室温下向(1-(4-((1-(6-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔

丁酯 (0.1g, 0.13mmol) 于二噁烷 (2mL) 中的搅拌溶液添加 4M 于二噁烷中的 HCl (2mL)。将反应混合物在室温下搅拌 3 小时。将反应混合物在减压下浓缩并通过 HPLC 纯化, 得到呈浅黄色固体的标题化合物 (0.025g, 33%)。¹H NMR: (400MHz, D₂O) : δ 7.79 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.08 (d, 2H), 6.66 (d, 1H), 3.61-3.49 (m, 11H), 3.18-3.14 (m, 1H), 3.07-2.81 (m, 7H), 2.19 (bs, 1H), 1.94 (d, 2H), 1.83-1.78 (m, 1H), 1.63-1.51 (m, 9H), 1.43-1.34 (m, 2H)。LCMS [M/2+H] 283.3。



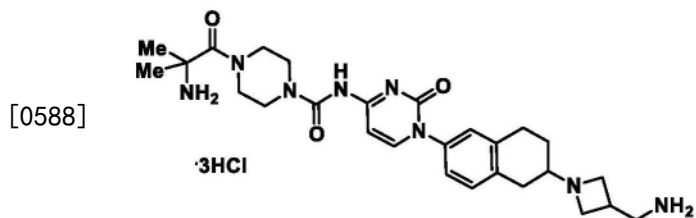
[0583] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(7-(4-氨基氮杂环庚烷-1-基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐 (化合物 43)

[0584] 以与方案 9 类似的方式由 (2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(6-氧代基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和氮杂环庚烷-4-基氨基甲酸叔丁酯制备。¹H NMR: (400MHz, D₂O) : LCMS [M/2+H] 276.3。



[0586] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(7-(3-氨基氮杂环丁烷-1-基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐 (化合物 39)

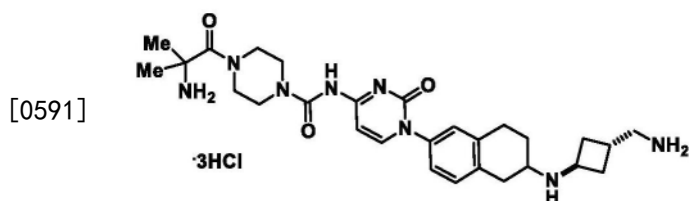
[0587] 以与方案 9 类似的方式由 (2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(6-氧代基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和氮杂环丁烷-3-基氨基甲酸叔丁酯制备。¹H NMR: (400MHz, D₂O) : δ 7.83 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.14 (d, 2H), 6.71 (d, 1H), 4.70-4.60 (m, 2H), 4.41 (s, 3H), 3.79 (bs, 2H), 3.66-3.54 (m, 7H), 3.24-3.20 (m, 1H), 2.87-2.75 (m, 3H), 2.17 (bs, 1H), 1.78-1.72 (m, 1H), 1.62 (s, 6H)。LCMS [M+H] 509.5。



[0589] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(7-(3-(氨基甲基)氮杂环丁烷-1-基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐 (化合物 40)

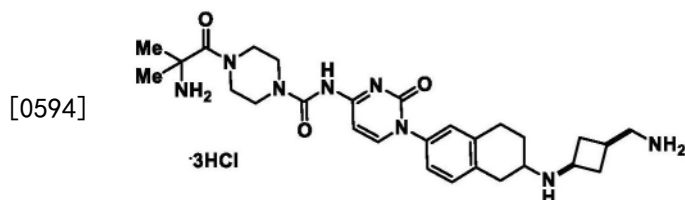
[0590] 以与方案 9 类似的方式由 (2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(6-氧代基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和(氮杂环丁烷-3-基甲基)氨基甲酸叔丁酯制备。¹H NMR: (400MHz, D₂O) : δ 7.82 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.14 (d, 2H), 6.71 (d, 1H), 4.36 (t, 2H), 4.12-4.07 (m, 2H), 3.66-3.62 (m, 8H),

3.34 (d, 1H), 3.23-3.15 (m, 4H), 2.86 (d, 2H), 2.76-2.72 (m, 1H), 2.15 (bs, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.62 (s, 6H)。LCMS [M+H] 523.4。



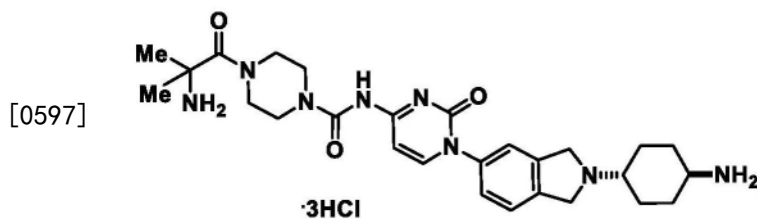
[0592] 反式-4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(7-((3-氨基甲基)环丁基)氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐(化合物41)

[0593] 以与方案9类似的方式由(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(6-氧代基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和(((反式)-3-氨基环丁基)甲基)氨基甲酸叔丁酯制备。¹H NMR: (400MHz, D₂O): δ7.77 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.12 (s, 2H), 6.72 (d, 1H), 4.07 (d, 1H), 3.66-3.61 (m, 9H), 3.20-3.10 (m, 3H), 2.91-2.70 (m, 3H), 2.70-2.66 (m, 1H), 2.50-2.44 (m, 2H), 2.26-2.17 (m, 3H), 1.90-1.81 (m, 1H), 1.62 (s, 6H)。LCMS [M+H] 537.4。



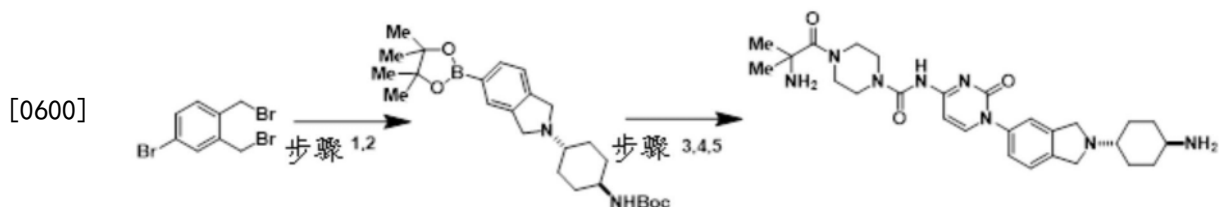
[0595] 顺式-4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(7-((3-氨基甲基)环丁基)氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐(化合物44)

[0596] 以与方案9类似的方式由(2-甲基-1-氧代基-1-(4-((2-氧代基-1-(6-氧代基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和(((顺式)-3-氨基环丁基)甲基)氨基甲酸叔丁酯制备。¹H NMR: (400MHz, D₂O): δ7.75 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.12 (s, 2H), 6.73 (d, 1H), 3.91 (bs, 1H), 3.67-3.61 (m, 8H), 3.31-3.15 (m, 3H), 3.03-2.88 (m, 4H), 2.57-2.45 (m, 3H), 2.31-2.18 (m, 1H), 2.09-1.96 (m, 2H), 1.90-1.83 (m, 1H), 1.63 (s, 6H)。LCMS [M/2+H] 269.3。



[0598] 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(2-((反式)-4-氨基环己基)异吲哚啉-5-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐(化合物46)

[0599] 方案10



[0601] 试剂:步骤1) ((1*r*,4*r*)-4-氨基环己基)氨基甲酸叔丁酯, K_2CO_3 , CH_3CN , $85^\circ C$, 16小时2) B_2Pin_2 , $KOAc$, $PdCl_2(dppf)$, 二噁烷, $100^\circ C$, 16小时3) 胞嘧啶, $TMEDA$, $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$, $MeOH:H_2O(4:1)$, 空气, 室温, 16小时(4) 1-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-羰基)-3-甲基-1*H*-咪唑-3-鎗碘化物, CH_3CN , $80^\circ C$, 16小时(5) $AcCl$, $MeOH$, 室温, 4小时。

[0602] 步骤1: ((反式)-4-(5-溴异吲哚啉-2-基)环己基)氨基甲酸叔丁酯。在室温下向4-溴-1,2-双(溴甲基)苯(0.31g, 0.9mmol)于 CH_3CN (15mL)中的搅拌溶液添加((反式)-4-氨基环己基)氨基甲酸叔丁酯(0.21g, 1.0mmol)和 K_2CO_3 (0.27g, 2.0mmol)。将反应混合物在 $85^\circ C$ 下搅拌16小时。将反应混合物过滤,并在减压下浓缩滤液。将残余物通过快速色谱法(20%于己烷中的 $EtOAc$)纯化,得到呈淡黄色固体的标题化合物(0.2g, 56%)。

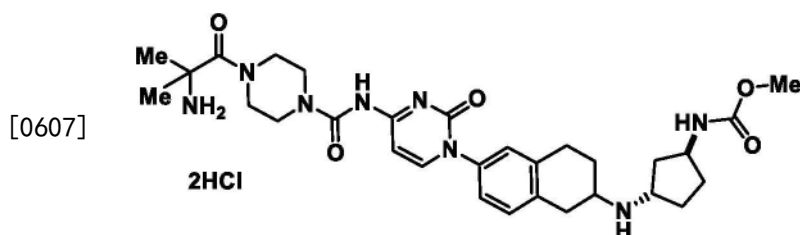
[0603] 步骤2: ((反式)-4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异吲哚啉-2-基)环己基)氨基甲酸叔丁酯。在室温下在 N_2 下向((反式)-4-(5-溴异吲哚啉-2-基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(0.1g, 0.25mmol)于二噁烷(5mL)中的搅拌溶液添加 B_2Pin_2 (0.08g, 0.3mmol)和 $KOAc$ (0.07g, 0.8mmol)。将反应混合物用 N_2 脱气20分钟并添加 $PdCl_2(dppf)$ (6.0mg, 0.03mmol),并将反应混合物在 $100^\circ C$ 下搅拌16小时。将反应混合物通过硅藻土过滤,并在减压下浓缩滤液。将残余物通过快速色谱法(75%于己烷中的 $EtOAc$)纯化,得到呈褐色固体的标题化合物(0.08g, 73%)。

[0604] 步骤3: ((反式)-4-(5-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2*H*)-基)异吲哚啉-2-基)环己基)氨基甲酸叔丁酯。将((反式)-4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异吲哚啉-2-基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(80.0mg, 0.18mmol)和胞嘧啶(20mg, 0.18mmol)于 $MeOH:H_2O(6mL, 4:1)$ 中的溶液搅拌30分钟。添加 $TMEDA(25.0 \mu L, 0.22mmol)$ 和 $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O(36.0mg, 0.18mmol)$,并将反应混合物在室温下暴露于空气搅拌16小时。在减压下浓缩反应混合物。将粗物质倾入水(30mL)中并用 $CHCl_3(3 \times 15mL)$ 萃取。将合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩,并通过快速色谱法(8:2:0.2 $MeOH:DCM:NH_4OH$)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(32mg, 44%)。

[0605] 步骤4: 1-(4-((1-(2-((反式)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)异吲哚啉-5-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯。向((反式)-4-(5-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2*H*)-基)异吲哚啉-2-基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(32mg, 0.08mmol)于乙腈(4mL)中的搅拌溶液添加1-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-羰基)-3-甲基-1*H*-咪唑-3-鎗碘化物(80mg, 0.15mmol),并将反应混合物在 N_2 下在 $80^\circ C$ 下搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,并将粗物质通过快速色谱法($DCM/MeOH$)纯化,得到呈淡黄色固体的标题化合物(35mg, 64%)。

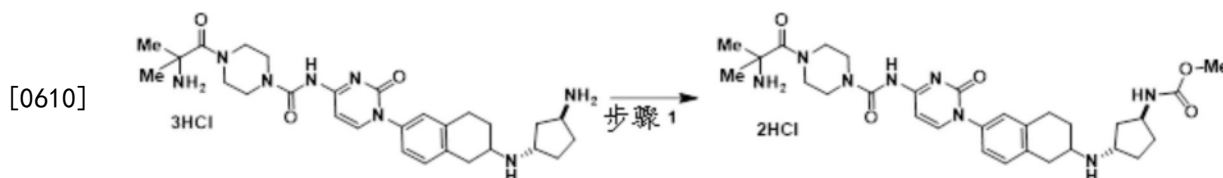
[0606] 步骤5: 4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-*N*-(1-(2-((反式)-4-氨基环己基)异吲哚啉-5-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐。将化合物(1-(4-((1-(2-

((反式)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)异吲哚啉-5-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)氨基甲酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(30mg,0.04mmol)溶解于新鲜制备的甲醇HCl(4mL)中,并在室温下搅拌4小时。将反应混合物在减压下浓缩并通过RPHPLC纯化。收集所需级分并在减压下蒸发。向残余物添加MeOH中的HCl(2x5mL),并蒸发溶剂,得到呈白色固体的标题化合物(11mg,50%)。¹H NMR:(400Mz,D₂O): δ 8.03(d,1H),7.61(d,1H),7.55-7.48(m,2H),6.85(d,1H),4.98(d,2H),4.73(d,3H),3.80-3.73(m,8H),3.67-3.59(m,1H),3.36-3.26(m,1H),2.42(d,2H),2.27(d,2H),1.75(s,6H),1.74-1.56(m,4H)。LCMS[M+H]⁺524.3。



[0608] ((1S,3S)-3-((6-(4-(4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)氨基)环戊基)氨基甲酸甲酯盐酸盐(化合物45)

[0609] 方案11



[0611] 试剂:步骤1)NaHCO₃,氯甲酸甲酯,THF,H₂O,0℃至室温,2小时。

[0612] 步骤1:((1S,3S)-3-((6-(4-(4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)氨基)环戊基)氨基甲酸甲酯:将4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-N-(1-(6-(((1S,3S)-3-氨基环戊基)氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-2-氧代基-1,2-二氢嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺(160mg,0.3mmol)溶解于饱和NaHCO₃水溶液(2ml)和THF(2ml)中。在0℃下添加氯甲酸甲酯(28mg,0.3mmol)。将反应混合物温至室温并搅拌2小时。将固体过滤并在减压下浓缩残余物。将残余物溶解于MeOH(0.5ml)中,并添加2M于醚中的HCl(3ml),并将所得固体过滤,用醚洗涤并在真空下干燥,得到呈白色固体的标题化合物(51mg,31%)。¹H NMR(500MHz,D₂O) δ 8.10(dd,1H),7.39(d,1H),7.28(dd,2H),6.82(d,1H),4.20-4.12(m,1H),4.06(q,1H),3.79(d,9H),3.68(s,3H),3.39(d,1H),3.08-2.95(m,3H),2.36(s,2H),2.22(dd,1H),2.14(td,2H),1.98-1.88(m,1H),1.76(d,7H),1.72-1.61(m,1H)。LCMS[M+2H/2]⁺=298.3。

[0613] 生物实施例

[0614] 标准微生物活性:

[0615] 使用经过认证的BSL-2实验室进行测试。使用由临床和实验室标准化研究所(CLSI)在针对金黄色葡萄球菌(*S.aureus*)(Sa)、大肠杆菌(*E.coli*)(Ec)、肺炎克雷伯氏菌(*K.pneumoniae*)(Kp)、鲍氏不动杆菌(*A.baumannii*)(Ab)、粪肠球菌(*E.faecalis*)(Ef)和铜绿假单胞菌(*P.aeruginosa*)(Pa)的M26-A指南中定义的肉汤微量稀释最小抑制浓度(MIC)和最低杀菌浓度(MBC)测定来评估化合物。

[0616] 大肠杆菌S30提取物:使用大肠杆菌S30环状DNA提取系统(Promega目录号#L-2010)和荧光素酶测定试剂(Promega目录号#E1500),对公开的方案稍作修改测定对细菌蛋白质合成的抑制。Fyfe,C.,Sutcliffe,J.A.和Grossman,T.H. (2012) “Development and characterization of a *Pseudomonas aeruginosa* in vitro coupled transcription-translation assay system for evaluation of translation inhibitors” J.Microbiol.Methods 90(3),256-261。

[0617] 通过将50 μ L从最高浓度混合并转移至50 μ L水中、将50 μ L这种2倍稀释液混合并转移至50 μ L水中来在0.5mL微量离心管中连续稀释化合物。重复这种混合和转移,以使得总共有8个管,所述管中化合物的连续稀释液为所需筛选浓度的10倍且通过添加S30荧光素酶合成混合物最终稀释至1倍。将化合物的连续稀释液添加(2 μ L)至黑色圆底96孔板的孔中。水(2 μ L)以4孔/板用作“无抑制剂”对照。无DNA对照反应混合物(20 μ L;参见下文)以4孔/板用作对照以获得背景发光。将S30荧光素酶合成混合物(18 μ L;参见下文)添加至含有化合物或水混合物的孔中,并在37 $^{\circ}$ C下孵育1小时。通过转移至4 $^{\circ}$ C冰箱5分钟来终止反应,然后添加25 μ L荧光素酶活性混合物。使用BioTek Synergy HTX板读数器测量发光。抑制%是相对于无抑制剂对照确定的。

[0618] S30荧光素酶合成混合物:

[0619] 445 μ L S30提取物,环状

[0620] 712 μ L S30预混物,不含氨基酸

[0621] 4.45 μ L pBESTlucTM DNA(1 μ g/ μ L)

[0622] 78 μ L完全氨基酸混合物

[0623] 267 μ L水

[0624] 无DNA对照:

[0625] 20 μ L S30提取物,环状

[0626] 32 μ L S30预混物,不含氨基酸

[0627] 7 μ L完全氨基酸混合物

[0628] 21 μ L水

[0629] 兔网织红细胞裂解物

[0630] 使用来自Promega的核酸酶处理的兔网织红细胞裂解物系统(目录号#L-4960),对制造商的方案稍作修改,测定对真核蛋白质合成的抑制。通过将50 μ L从最高浓度混合并转移至50 μ L水中、将50 μ L这种2倍稀释液混合并转移至50 μ L水中来在0.5mL微量离心管中连续稀释化合物。重复这种混合和转移,以使得总共有8个管,所述管中化合物的连续稀释液为所需筛选浓度的10倍且通过添加兔网织红细胞荧光素酶合成混合物最终稀释至1倍。将化合物的连续稀释液(2.5 μ L)添加至黑色圆底96孔板的孔中。水(2.5 μ L)以4孔/板用作“无抑制剂”对照。无RNA对照反应混合物(2 μ L;参见下文)以4孔/板用作对照以获得背景发光。将兔网织红细胞荧光素酶合成混合物(22.5 μ L;参见下文)添加至含有化合物或水混合物的孔中,并在30 $^{\circ}$ C下孵育90分钟。添加荧光素酶测定试剂(25 μ L),使用BioTek Synergy HTX板读数器测量发光。抑制%是相对于无抑制剂对照确定的。

[0631] 兔网织红细胞荧光素酶合成混合物:

[0632] 1,000 μ L兔网织红细胞裂解物

[0633] 5.7 μ L荧光素酶对照RNA (1 μ g/ μ L)

[0634] 26 μ L完全氨基酸混合物

[0635] 395 μ L水

[0636] 无RNA对照

[0637] 70 μ L兔网织红细胞裂解物

[0638] 2 μ L完全氨基酸混合物

[0639] 28 μ L水

[0640] 最小抑制浓度 (MIC)

[0641] MIC是使用临床和实验室标准化研究所 (CLSI) 肉汤微量稀释方法稍加修改确定的。Clinical and Laboratory Standards Institute (2012). "Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard, 第9版M07-A9. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA." 在无茵透明圆底96孔板中制备化合物的连续两倍稀释液。

[0642] 为了制备微量稀释托盘, 在以下生长培养基中制备抗微生物剂的两倍稀释液: 阳离子调节的米勒-辛顿肉汤 (CAMHB) 或补充有碳酸氢钠的CAMHB (6.25或25mM最终浓度, 由1.0M储备溶液制备) 或补充有热灭活人血清的CAMHB (Fisher目录#BP2657100) 0% - 50%, 所述制备通过在A行中添加200 μ L待测试的最高浓度 (例如64 μ g/mL), 将A行中的100 μ L混合并转移至B行中的100 μ L生长培养基中, 然后重复所述混合和转移直至96孔板的H行, 丢弃剩余的过量100 μ L而进行。对CLSI方案的这种略微修改允许一式三份评估每块板3种化合物的MIC, 尽管只有8种化合物稀释液 (CLSI方案允许2种化合物, 一式三份, 10种稀释液)。通过为每种评估的细菌添加5 μ L 1:10稀释的0.5McFarland悬浮液 (1×10^8 CFU/mL), 将细菌悬浮液添加至 5×10^4 CFU/孔的最终浓度。使用CLSI所描述的生长方法制备细菌悬浮液。使用无菌环选择分离良好的菌落 (来自琼脂板的3-5个) 并用于接种含有4mL CAMHB的管。将培养物在 $35^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ 下孵育, 直至达到或超过0.5McFarland标准的浊度, 所述浊度通过测量 $A_{600\text{nm}}$ (通常2至6小时) 而确定。当生长超过0.5McFarland标准时, 用肉汤将浊度调整为相当于0.5McFarland标准。

[0643] 化合物的数据提供于表6中。1 μ M或更大的 IC_{50} 值 (μ M) (抑制% $\leq 50\%$ @ 1 μ M) 用 "+" 表示。0.5 μ M或更大且小于1 μ M的 IC_{50} 值 (抑制% $> 50\%$ 且 $\leq 90\%$ @ 1 μ M) 用 "++" 表示。小于0.5 μ M的 IC_{50} 值 (抑制% $> 90\%$ @ 1 μ M) 用 "+++" 表示。32 μ g/mL或更大的MIC值 (μ g/mL) 用 "+" 表示。8 μ g/mL或更大且小于32 μ g/mL的MIC值 (μ g/mL) 用 "++" 表示。小于8 μ g/mL的MIC值 (μ g/mL) 用 "+++" 表示。"NA" 表示不可获得。

[0644] 表6. 式I化合物或其药学上可接受的盐的生物活性

[0645]

编号	Sa + bicarb 25	Sa + bicarb 6.25	大肠杆 菌+ bicarb 25	大肠杆 菌 + bicarb 6.25	Kp (1705) +bicarb 25	Kp (1705) +bicarb 6.25	Kp (060) +bicarb 25	Kp (060) +bicarb 6.25
1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
2	NA	NA	NA	+++	NA	NA	NA	NA
3	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
4	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
5	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
6	+++	NA	+++	NA	+++	NA	+++	NA
7	+++	NA	+++	NA	++	NA	++	NA
8	+++	NA	+++	NA	+++	NA	+++	NA
9	+++	NA	+++	+++	+++	++	+++	++
10	+++	NA	+++	NA	+++	NA	+++	NA
11	+++	NA	+++	NA	++	NA	++	NA
12	++	NA	+++	NA	+	NA	+	NA
13	++	NA	++	NA	++	NA	++	NA
14	+++	NA	+++	NA	++	NA	++	NA
15	+++	NA	+++	NA	+++	NA	+++	NA
16	+++	NA	+++	NA	+++	NA	+++	NA
17	+++	NA	+++	NA	++	NA	+++	NA
18	+++	NA	+++	NA	++	NA	++	NA
19	+++	NA	+++	NA	+++	NA	+++	NA
20	+++	NA	+++	NA	+++	NA	+++	NA
21	+++	NA	+++	NA	+++	NA	+++	NA
22	NA	++	NA	+++	NA	+	NA	+
23	NA	+	NA	++	NA	+	NA	+
24	NA	+	NA	+++	NA	+	NA	+
25	NA	+++	NA	+++	NA	+	NA	+
26	NA	+++	NA	+++	NA	+	NA	+
27	NA	+++	NA	+++	NA	++	NA	++
28	NA	+++	NA	+++	NA	++	NA	++
29	NA	+++	NA	+++	NA	+	NA	+
30	NA	+++	NA	+++	NA	+	NA	+

[0646]

编号	Sa + bicarb 25	Sa + bicarb 6.25	大肠杆 菌+ bicarb 25	大肠杆 菌+ bicarb 6.25	Kp (1705) +bicarb 25	Kp (1705) +bicarb 6.25	Kp (060) +bicarb 25	Kp (060) +bicarb 6.25
31	NA	+++	NA	+++	NA	++	NA	++
32	NA	+++	NA	+++	NA	++	NA	++
33	NA	++	NA	+++	NA	+	NA	+
34	NA	+++	NA	+++	NA	+	NA	+
35	NA	+++	NA	+++	NA	+	NA	++
36	NA	++	NA	+++	NA	+	NA	++
37	NA	++	NA	+++	NA	+	NA	++
38	NA	++	NA	+++	NA	+	NA	++
39	NA	++	NA	++	NA	+	NA	+
40	NA	+++	NA	+++	NA	++	NA	+
41	NA	++	NA	+++	NA	+	NA	+
42	NA	++	NA	+++	NA	+	NA	+
43	+++	+++	+++	+++	NA	+++	+++	+++
44	NA	+	NA	++	NA	+	NA	+
45	NA	+	NA	+	NA	+	NA	+
46	+++	NA	+++	NA	++	NA	+++	NA

[0647] 表6.续式I化合物或其药学上可接受的盐的生物活性

[0648]

编号	Pa +bicarb 25	Pa +bicarb 6.25	Ab +bicarb 25	Ab +bicarb 6.25	Ef +bicarb 25	Ef +bicarb 6.25	S30 IC ₅₀ (uM)	网织红 细胞 (retic.) IC ₅₀ (uM)
1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+	+
2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+++	+
3	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+++	+
4	++	NA	NA	NA	NA	NA	+++	+
5	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+++	+
6	+	NA	+	NA	+++	NA	+++	+
7	+	NA	+	NA	+++	NA	+++	+
8	++	NA	++	NA	+++	NA	+++	+
9	+	NA	+	NA	+++	NA	+++	+
10	+	NA	+	NA	+++	NA	+++	+
11	+	NA	+	NA	+++	NA	++	+
12	+	NA	+	NA	+	NA	+	+
13	++	NA	++	NA	++	NA	+	+
14	++	NA	++	NA	++	NA	+	+
15	++	NA	++	NA	+++	NA	+++	+
16	++	NA	++	NA	+++	NA	+++	+
17	++	NA	++	NA	+++	NA	++	+
18	++	NA	++	NA	++	NA	+	+

[0649]

编号	Pa +bicarb 25	Pa +bicarb 6.25	Ab +bicarb 25	Ab +bicarb 6.25	Ef +bicarb 25	Ef +bicarb 6.25	S30 IC ₅₀ (uM)	网织红 细胞 (retic.) IC ₅₀ (uM)
19	++	NA	++	NA	+++	NA	+++	+
20	++	NA	++	NA	+++	NA	+++	+
21	++	NA	++	NA	+++	NA	+++	+
22	NA	+	NA	+	NA	+	++	+
23	NA	+	NA	+	NA	+	+	+
24	NA	+	NA	+	NA	+	+++	+
25	NA	+	NA	+	NA	+	+++	+
26	NA	+	NA	+	NA	+	+++	+
27	NA	+	NA	+	NA	+++	+++	+
28	NA	+	NA	+	NA	++	+++	+
29	NA	+	NA	+	NA	++	+++	+
30	NA	+	NA	+	NA	++	+++	+
31	NA	+	NA	+	NA	++	+++	+
32	NA	+	NA	+	NA	++	+++	+
33	NA	+	NA	+	NA	+	+++	+
34	NA	+	NA	+	NA	+	+++	+
35	NA	+	NA	+	NA	+	+++	+
36	NA	+	NA	+	NA	+	+++	+++
37	NA	+	NA	+	NA	+	+++	+
38	NA	+	NA	+	NA	+	+++	+
39	NA	+	NA	+	NA	+	++	+
40	NA	+	NA	+	NA	++	+++	+
41	NA	+	NA	+	NA	+	+++	+
42	NA	+	NA	+	NA	+	+	+
43	++	+	++	+	+++	+	+++	+
44	NA	+	NA	+	NA	+	+	+
45	NA	+	NA	+	NA	+	+	+
46	++	NA	++	NA	++	NA	+++	+

[0650] 出于清楚和理解的目的,已通过说明和实施例详细地描述了前述公开内容。本发明已参考各种具体和优选实施方案和技术进行了描述。然而,应理解可在保持处于本发明的精神和范围内的同时作出许多变化和修改。对于本领域技术人员而言将显而易见,变化和修改可在随附权利要求的范围内实施。因此,应理解以上描述旨在为说明性的而非限制性的。因此,本发明的范围不应参考以上描述来确定,而是替代地应参考以下随附权利要求连同所述权利要求所享有的等效物的全部范围来确定。