



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107708809 A

(43)申请公布日 2018.02.16

(21)申请号 201680038659.3

P.J-M.B.拉博伊斯森 A.塔里

(22)申请日 2016.07.01

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(30)优先权数据

代理人 刘力 黄希贵

15174936.3 2015.07.02 EP

16174713.4 2016.06.16 EP

16174718.3 2016.06.16 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

(51)Int.Cl.

2017.12.29

A61P 31/06(2006.01)

C07D 471/04(2006.01)

C07D 487/04(2006.01)

C07D 513/04(2006.01)

C07D 401/14(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

A61K 31/4709(2006.01)

A61K 31/498(2006.01)

PCT/EP2016/065503 2016.07.01

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/001661 EN 2017.01.05

(71)申请人 爱尔兰詹森科学公司

地址 爱尔兰科克郡

(72)发明人 J.E.G.圭勒蒙特 M.M.S.莫特

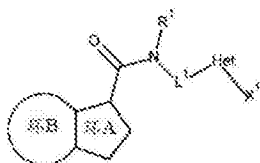
权利要求书10页 说明书48页

(54)发明名称

抗菌化合物

(57)摘要

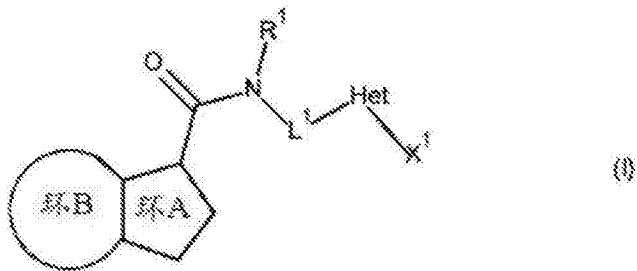
本发明涉及以下化合物



其中这些整体是

如在说明书中所定义的,并且这些化合物作为药剂可以是有用的,例如用于在治疗结核病中使用。

1. 一种用于在结核病的治疗中使用的具有化学式 (I) 的化合物



其中

R^1 代表 C_{1-6} 烷基或氢；

L^1 代表连接基团 $-C(R^a)(R^b)-$ (或不存在)；

Het 代表杂芳香族连接基团 (该连接基团本身可以任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：氟、 $-OR^c$ 和 C_{1-6} 烷基，其中后者烷基部分本身任选地被一个或多个氟原子取代)；

R^a, R^b 和 R^c 独立地代表氢或 C_{1-6} 烷基 (任选地被一个或多个氟原子取代)；

X^1 代表 $-N(R^2)(R^3)$ ；

R^2 和 R^3 ：

(i) 独立地代表氢或，优选地，任选地被一个或多个选自 Q^1 和 $=O$ 的取代基取代的 C_{1-6} 烷基；

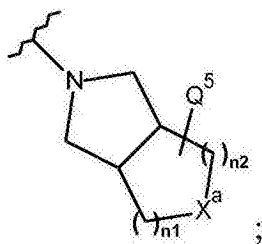
(ii) 独立地代表芳基或杂芳基，其各自可以任选地被一个或多个选自 Q^2 的取代基取代；

(iii) 独立地代表环烷基或杂环烷基，其各自任选地被一个或多个选自 Q^3 和 $=O$ 的取代基取代；或

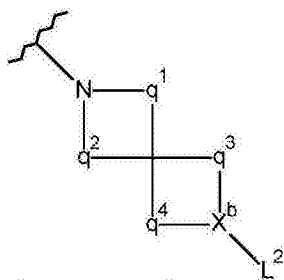
(iv) 可以被连接到一起以形成：

a. 3-至8-元环，该3-至8-元环优选地含有一至三个杂原子 (例如，氮、氧和/或硫)，并且该环任选地被一个或多个选自 Q^4 和 $=O$ 的取代基取代；

b. 以下类型的“稠合”双环：



c. 以下类型的“螺”环：



Q^1, Q^2, Q^3, Q^4 和 Q^5 各自独立地代表一个或多个选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基 (后者两个烷基部分本身可以任选地被一个或多个卤素，例如氟原子取代)、芳基和杂芳基 (后者两个

芳香族基团本身可以任选地被选自卤素、C₁₋₆烷基和-OC₁₋₆烷基的一个或多个取代基取代，后者两个烷基部分本身可以被一个或多个氟原子取代)的取代基取代；

n¹和n独立地代表0或1；

X^a代表-C(R^{a1})(R^{b1})_m-或-N(R^{c1})-；

m代表1或2；

R^{a1}和R^{b1}各自独立地代表氟、氢或C₁₋₆烷基；

R^{c1}代表氢或C₁₋₆烷基；

X^b代表C(R^d)、N、O(在该情况下，L²不存在)或C=O(在该情况下，L²也不存在)；

R^d代表H、F或-OR^e(其中R^e代表H或任选地被一个或多个氟原子取代的C₁₋₆烷基)；

q¹代表-X^c-(CH₂)_{n1}-X^d-；

n¹代表0,1或2；

q²代表-X^e-(CH₂)_{n2}-X^f-；

n²代表0,1或2,但是其中n¹和n不都代表0；

X^c(其附接至X^a)不存在,或者,当X^a代表CH时,则X^c可以代表-O-,NH-或-S-；

X^d不存在,或者,当n¹代表2或当X^c不存在时,X^a代表C(R^c)并且n¹代表1,则X^d也可以代表-O-,NH-或-S-；

X^e和X^f独立地不存在,或者可以独立地代表-O-,NH-或-S-,其前提是前述杂原子不直接地附接到另一个杂原子或α附接到另一个杂原子；

q³代表-X^g-(CH₂)_{n3}-X^h-；

q⁴代表-Xⁱ-(CH₂)_{n4}-X^j-；

n³代表0,1或2；

n⁴代表0,1或2,但是其中n³和n⁴不都代表0；

X^g,X^h,Xⁱ和X^j独立地不存在,或者可以代表-O-,NH-或-S-,其前提是前述杂原子不直接地附接到另一个杂原子或α附接到另一个杂原子；

当X^b代表O或C=O时,则L²不存在；

当X^b代表C(R^d)(例如,CH)或N时,则L²可以代表氢、卤素、-OR^f、-C(O)-R^g、C₁₋₆烷基(任选地被一个或多个卤素(例如,氟原子)取代)或芳香族基团(任选地被一个或多个选自卤素、C₁₋₆烷基(本身任选地被一个或多个选自氟、-CF₃和/或-SF₅的取代基取代)、-OC₁₋₆烷基(本身任选地被一个或多个氟原子取代)、-O-苯基(本身任选地被卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氟烷基和/或-OC₁₋₆烷基取代)或-SF₅的取代基取代)；

R^f代表氢、C₁₋₆烷基(任选地被一个或多个氟取代)或芳香族基团(本身任选地被一个或多个选自卤素、C₁₋₆烷基和-OC₁₋₆烷基的取代基取代,其中后者两个烷基部分本身可以任选地被一个或多个氟原子取代)；

R^g代表氢或C₁₋₆烷基(任选地被一个或多个选自氟、或-OC₁₋₃烷基的取代基取代,该后者部分还任选地被一个或多个氟原子取代)或芳香族基团(任选地被一个或多个选自卤素、C₁₋₆烷基或-OC₁₋₆烷基的取代基取代)；

环A是含有至少一个杂原子(优选地含有至少一个氮原子)的5-元芳香族环；

环B是5-或6-元环,其可以是芳香族的或非芳香族的、任选地含有一至四个杂原子(优选地选自氮、氧和硫)；

环A和/或环B可以任选地被一个或多个选自卤素、C₁₋₆烷基(任选地被一个或多个卤素,例如氟原子取代)和/或-OC₁₋₆烷基(本身任选地被一个或多个氟原子取代)的取代基取代,或其药学上可接受的盐。

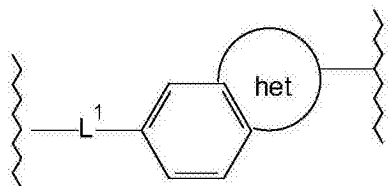
2. 一种如权利要求1所述的用于使用的化合物,其中:

R¹代表氢;

R^a和R^b独立地代表氢;和/或

L¹代表-CH₂-。

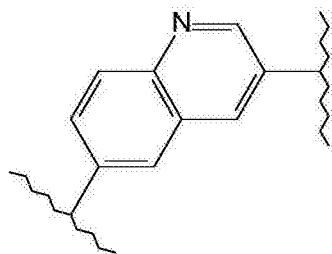
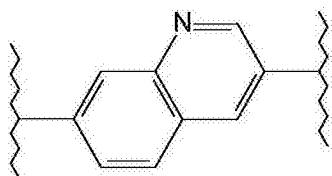
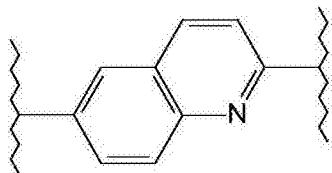
3. 一种如权利要求1或权利要求2所述的用于使用的化合物,其中当X¹代表杂芳香族连接基团,该杂芳香族连接基团是经由碳环芳香族部分连接至L¹(或者氨基部分,当L¹不存在时)的二环杂芳香族基团,由此形成例如:



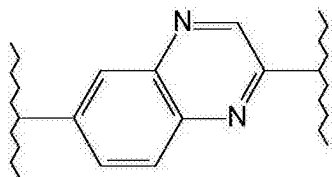
其中“het”(在以上情况下)是杂芳香族5-或6-元环。

4. 一种如权利要求3所述的用于使用的化合物,其中该连接基团是稠合二环系统,该稠合二环系统包括苯基和/或5-或6-元单环杂芳基基团(例如形成9-或10-元杂芳香族基团,该9-或10-元杂芳香族基团由两个彼此耦合的独立的环组成,其中每个环是5-或6-元,由此形成6,6-或6,5-或稠合二环),因此包括例如以下所述的那些基团:

-亚喹啉基(例如2-亚喹啉基或3-亚喹啉基),例如:



-喹喔啉基(例如2-亚喹喔啉基),例如:



5. 一种如前述权利要求中任一项所述的用于使用的化合物, 其中当 X^1 代表 $-N(R^2)(R^3)$ 时, 则:

(i) R^2 和 R^3 独立地代表任选地被一个或多个(例如一个)选自 Q^1 的取代基取代的 C_{1-3} 烷基(例如, 甲基或乙基);

(ii) R^2 和 R^3 连接在一起以形成:

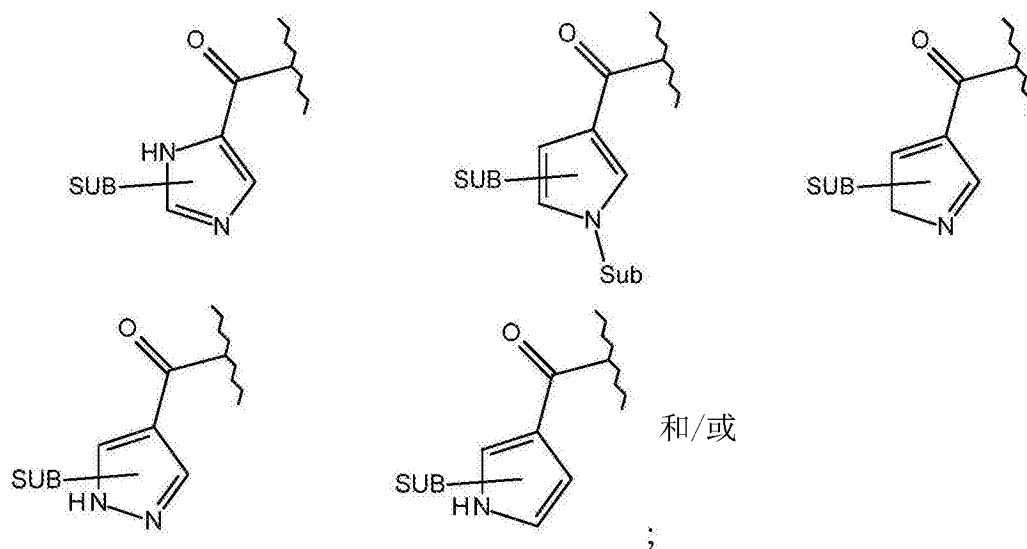
a. 4-至6-元环, 该4-至6-元环任选地包含一个另外的杂原子(例如, 由此形成哌啶基环、哌嗪基环或氮杂环丁烷基环), 该杂原子任选地(并且, 在一方面, 优选地)被 Q^4 取代;

b. 稠合二环, 其中 X^a 代表 $-CH_2-$ 并且任选地被一个或多个(例如一个) Q^5 取代基取代(例如在 X^a 位置处);

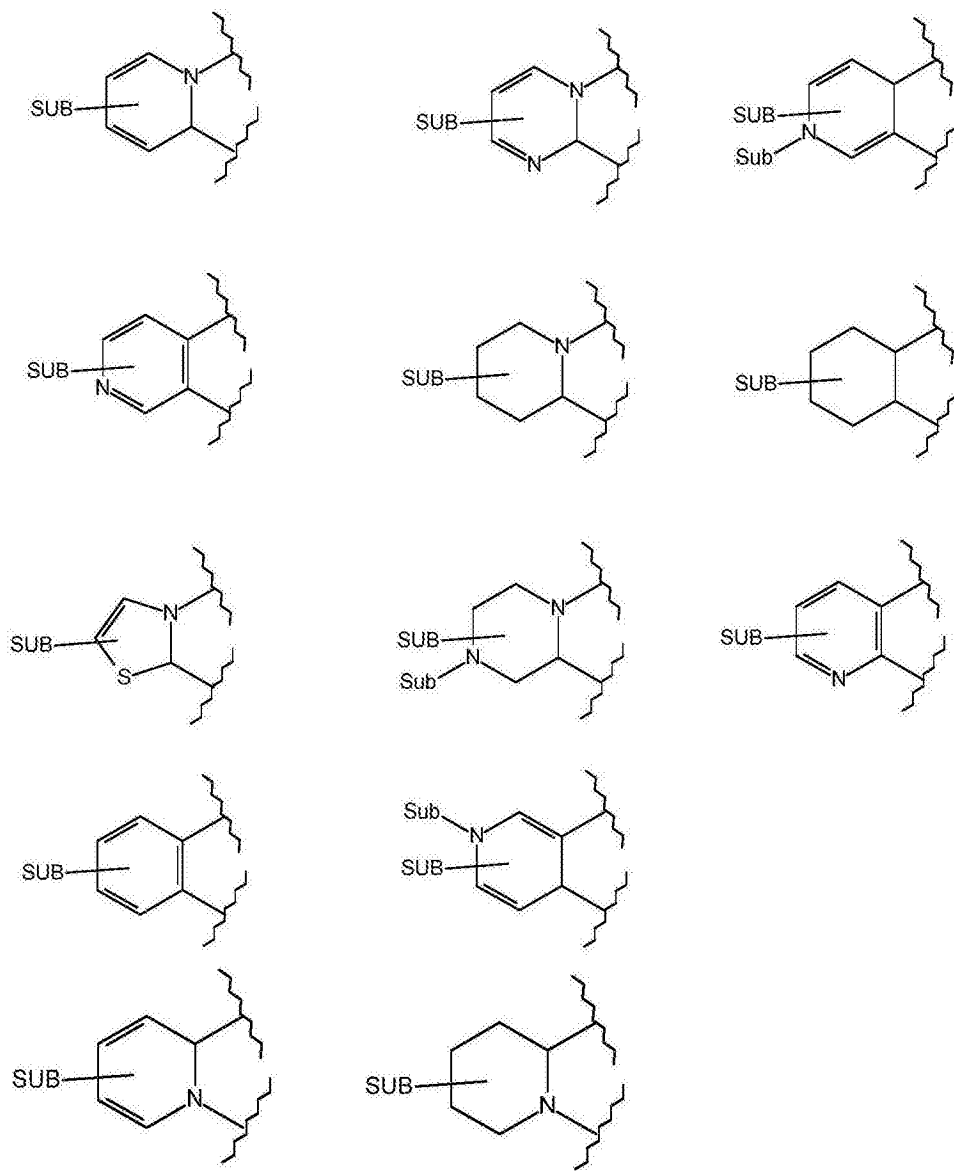
c. 螺环系统, 其中 X^b 代表CH并且 L^2 存在且如在此所定义的。

6. 一种如前述权利要求中任一项所述的用于使用的化合物, 其中:

环A代表如下:

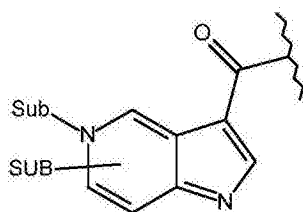
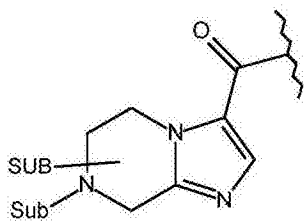
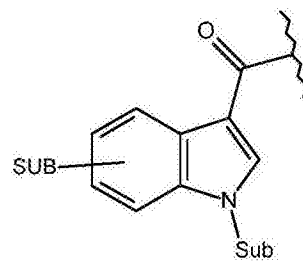
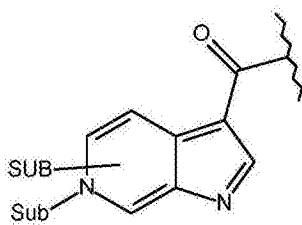
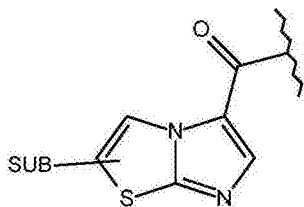
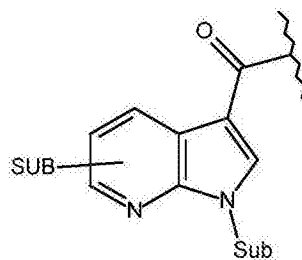
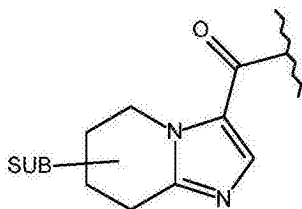
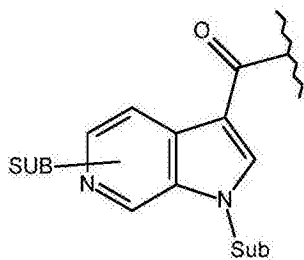
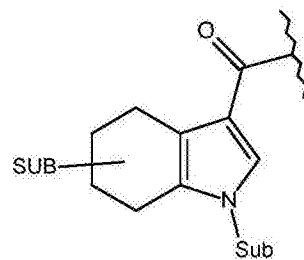
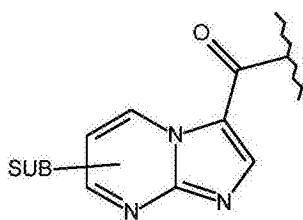
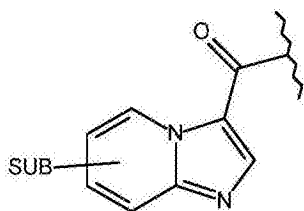


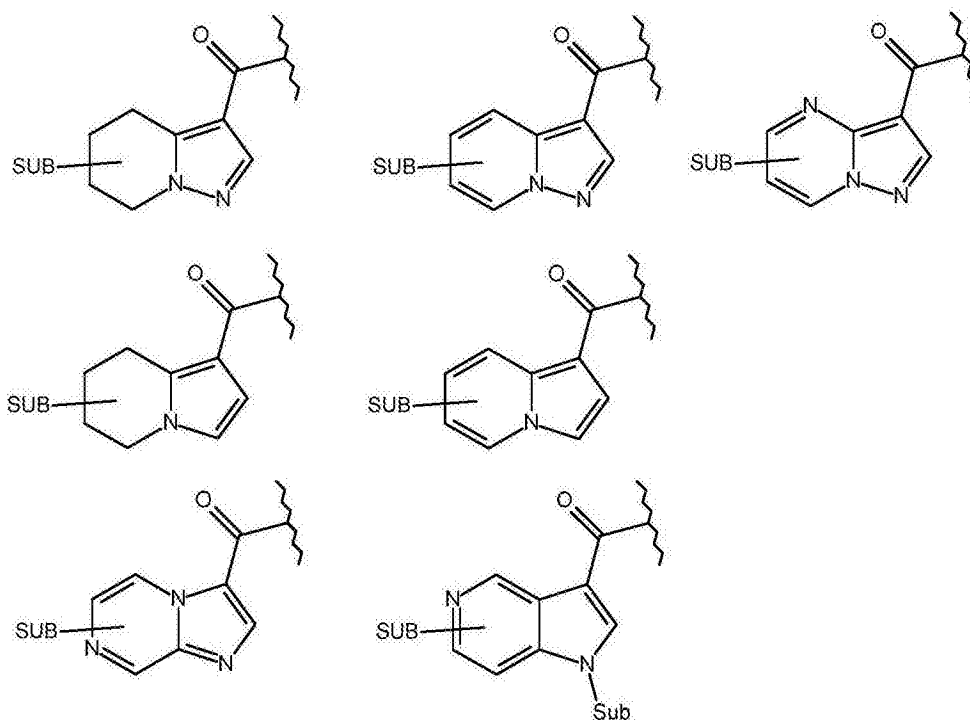
环B代表如下:



其中“SUB”和“Sub”代表在相关原子(例如,碳原子或氮原子)上的一个或多个可能的取代基。

7. 一种如前述权利要求中任一项所述的用于使用的化合物,其中该合并的环系统,即环A和环B可以代表如下:





其中“SUB”代表在该二环(即,在环A和/或环B上)上一个或多个可能的取代基并且“Sub”代表在该二环的N原子上可能的任选的取代基(在此上下文中未被取代将意指“NH”)。

8. 一种如前述权利要求中任一项所述的用于使用的化合物,其中:

Q^1 代表任选地被 $-OC_{1-3}$ 烷基(本身任选地被一个或多个氟原子取代,由此形成例如 $-OCF_3$ 基团)取代的芳基(例如,苯基);

Q^4 代表任选地被 $-OC_{1-3}$ 烷基(本身任选地被一个或多个氟原子取代,由此形成例如 $-OCF_3$ 基团)取代的芳基(例如,苯基);

Q^5 代表卤素(例如,氟);

X^c 、 X^d 、 X^e 和 X^f 独立地不存在;

n_1 和 n_2 独立地代表1;

X^g 、 X^h 、 X^i 和 X^j 独立地不存在;

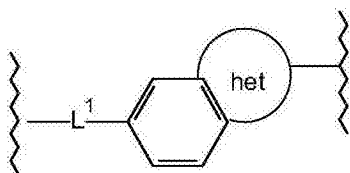
n_3 和 n_4 独立地代表1;和/或

L^2 代表芳香族基团(例如,芳基或苯基),该芳香族基团任选地被一个或多个(例如一个)选自 $-OC_{1-3}$ 烷基(本身任选地被一个或多个氟原子取代,由此形成例如 $-OCF_3$ 基团)的取代基取代。

9. 一种如权利要求1所述的具有化学式(I)的化合物,其中:

L^1 代表 $-CH_2-$;

Het代表经由碳环芳香族部分连接至 L^1 (或氨基部分,当 L^1 不存在时)的二环杂芳香族基团,由此形成例如:



其中“het”(在以上情况下)是杂芳香族5-或6-元环;

当 X^1 代表 $-N(R^2)(R^3)$, 则:

(i) R^2 和 R^3 独立地代表任选地被一个或多个(例如一个)选自 Q^1 的取代基取代的 C_{1-3} 烷基(例如, 甲基或乙基)(但是其中当 R^2 和 R^3 都代表烷基时, 则至少一个被 Q^1 取代, 其中 Q^1 代表如在此定义的任选地经取代的芳基基团);

(ii) R^2 和 R^3 连接在一起以形成:

a. 4-至6-元环, 该4-至6-元环任选地包含一个另外的杂原子(例如, 由此形成哌啶基环、哌嗪基环或氮杂环丁烷基环), 该杂原子任选地被一个或两个选自 Q^4 的取代基取代(其中至少存在一个 Q^4 取代基, 该取代基代表如在此定义的任选地经取代的芳基基团);

b. 稠合二环, 其中 X^a 代表 $-CH_2-$ 并且任选地被一个或多个(例如一个) Q^5 取代基取代(例如在 X^a 位置处);

c. 螺环系统, 其中 X^b 代表CH并且 L^2 存在且如在此所定义的;

L^2 代表芳香族基团(例如, 芳基或苯基), 该芳香族基团任选地被一个或多个(例如一个)例如选自例如 $-OC_{1-3}$ 烷基(本身任选地被一个或多个氟原子取代, 由此形成例如 $-OCF_3$ 基团)的取代基取代;

环A和环B一起代表8或9-元二环(环A是5-元环并且环B可以是5或6-元环, 其中两个环优选地都是芳香族的), 该8或9-元二环含有至少一个氮原子(并且在一个主要的实施例中, 至少一个两个环所共有的氮原子);

环A和环B上的任选的取代基是卤素、 C_{1-3} 烷基和 $-OC_{1-3}$ 烷基; 并且其他的整体是如在此定义的。

10. 一种如权利要求9所述的化合物, 其中:

当 Q^1 代表芳基时, 则它是如在此定义的任选地被取代(例如被一个或多个选自 $-OC_{1-3}$ 烷基(本身任选地被一个或多个氟原子取代, 由此形成例如 $-OCF_3$ 基团)的取代基取代);

当 Q^4 代表芳基时, 则它是如在此定义的任选地经取代的苯基(例如被一个或多个选自 $-OC_{1-3}$ 烷基(本身任选地被一个或多个氟原子取代, 由此形成例如 $-OCF_3$ 基团)的取代基取代);

当 Q^4 代表非芳香族取代基时, 则它可以代表例如氟;

Q^5 代表卤素(例如, 氟);

X^c 、 X^d 、 X^e 和 X^f 独立地不存在;

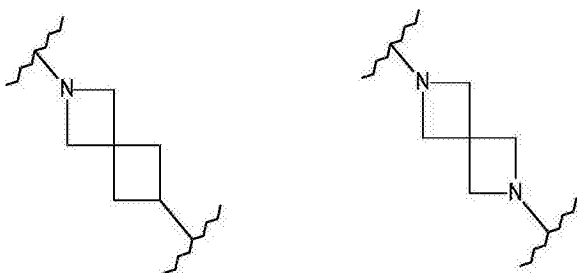
n_1 和 n_2 独立地代表1;

X^g 、 X^h 、 X^i 和 X^j 独立地不存在;

n_3 和 n_4 独立地代表1。

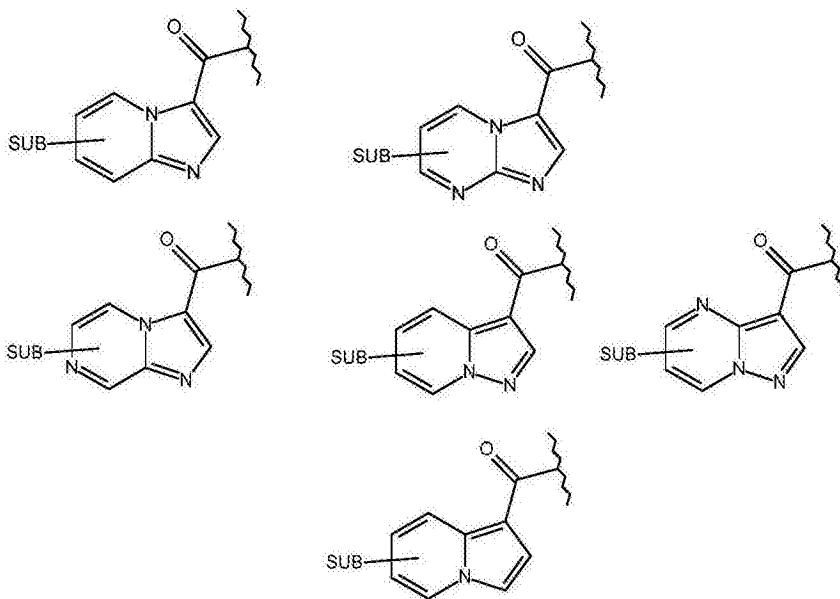
11. 一种如权利要求9或权利要求10所述的化合物, 其中:

该含 X^b 的环如在此定义或更特别地代表如下项:



(或上述的代表中的任何一个);和/或

该环A和环B的二环如在此定义或更特别地代表如下项:



(或上述的代表中的任何一个)。

12. 一种如权利要求9至11中任一项所定义的化合物,用作药物。

13. 一种药物组合物,该组合物包含药学上可接受的载体以及作为活性成分的治疗有效量的化合物,该化合物是如在权利要求9-11中任一项所述的。

14. 根据权利要求9-11中任一项所述的化合物,用于在治疗结核病中使用。

15. 根据权利要求1至11中任一项所述的化合物用来制造用于治疗结核病的药剂的用途。

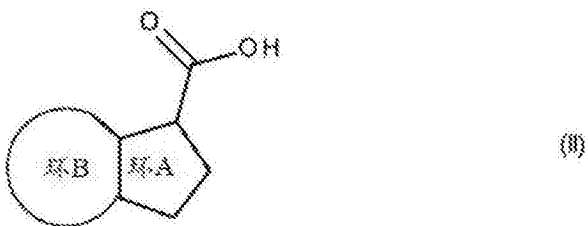
16. 一种治疗细菌感染的方法,该方法包括给予治疗有效量的根据权利要求1-11中任一项所述的化合物。

17. (a) 根据权利要求1至11中任一项所述的化合物,以及 (b) 一种或多种其他抗结核病的组合。

18. 一种产品,该产品包含 (a) 根据权利要求1至11中任一项所述的化合物,以及 (b) 一种或多种其他抗结核病的组合,该产品作为组合的制剂,用于在细菌感染的治疗中同时地、分别地或顺序地使用。

19. 一种用于制备如权利要求1,或权利要求9-11中所述的具有化学式(I)的化合物的方法,该方法包括:

(i) 使具有化学式(II)的化合物,

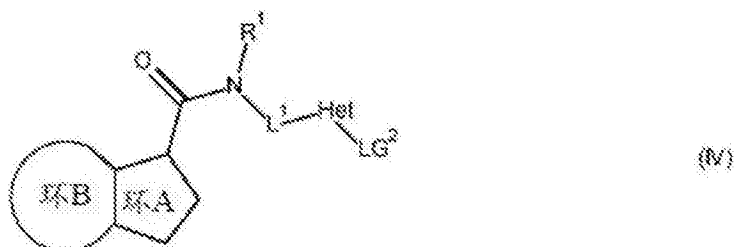


其中这些整体是如在权利要求1中所定义的,或其适合的衍生物,与具有化学式(III)的化合物进行反应



其中这些整体是如在权利要求1中所定义的；

(ii) 使具有化学式 (IV) 的化合物，



其中这些整体是如在权利要求1中所定义，并且LG²代表适合的离去基团，与具有化学式 (V) 的化合物进行偶联，



其中这些整体是如在权利要求1中所定义。

抗细菌化合物

[0001] 本发明涉及新颖的化合物。本发明还涉及用于作为药物使用并且另外用于在治疗细菌性疾病中使用的此类化合物,这些细菌性疾病包括由病原性分枝杆菌,例如结核分枝杆菌引起的疾病。这些化合物可以通过干扰结核分枝杆菌中的ATP合酶来起作用,其中细胞色素bc₁活性的抑制作为主要作用模式。因此,这些化合物主要是抗结核剂。

[0002] 发明背景

[0003] 结核分枝杆菌是结核病(TB)的病原体,结核病是一种遍及全世界分布的严重且潜在致命的感染。来自世界卫生组织的估计值指示每年超过800万人感染TB,并且每年200万人死于结核病。在最近十年中,TB病例已经在世界范围增长20%,成为大多数贫穷社区的最重负担。如果这些趋势继续下去,那么TB发病率将在接下来的二十年内增加41%。自从引入一种有效的化学疗法五十年来,TB仍然是位于AIDS之后的造成世界上成人死亡的主要感染原因。使TB流行病复杂化的是多重耐药株的增多趋势,以及致死性的与HIV的共生。HIV阳性并且感染TB的人比HIV阴性的人多30倍地更可能发展活动性TB,并且TB是世界范围每三个患有HIV/AIDS的人中就有一个人死亡的原因。

[0004] 用于治疗结核病的现有方法均涉及多种药剂的组合。例如,由美国公共卫生署推荐的方案是异烟肼、利福平和吡嗪酰胺的组合持续两个月,随后是单独的异烟肼和利福平持续另外的四个月。在感染HIV的患者中,将这些药物继续另外的七个月。对于感染结核分枝杆菌的多重耐药株的患者而言,将药剂,诸如乙胺丁醇、链霉素、卡那霉素、阿米卡星、卷曲霉素、乙硫异烟胺、环丝氨酸、环丙沙星以及氧氟沙星,添加至这些组合疗法中。在结核病的临床治疗中既不存在有效的单一药剂,也不存在提供少于六个月持续时间的疗法的可能性的药剂的任何组合。

[0005] 对于通过实现有助于患者和提供者依从性的方案而改进当前治疗的新药存在高度医学需要。较短的方案以及需要较少监督的那些方案是实现该需要的最佳方式。当一起给予四种药物时,在加强期,或杀菌期过程中,来自治疗的大部分益处出现在前2个月;细菌负担大大减少,并且患者变得不再有传染性。需要4个月至6个月的继续或灭菌期来消除持久性杆菌并使复发的风险最小化。将治疗缩短至2个月或更短的有效灭菌药物将是极其有益的。通过需要较少集中监督而有助于依从性的药物也是被需要的。显然,减少治疗的整个长度和药物给予的频率两者的化合物将提供最大益处。

[0006] 使TB流行病复杂化的是多重耐药株或MDR-TB的增加的发病率。世界范围内所有病例的高达百分之四被认为是MDR-TB-耐受四药标准(four-drug standard)中的最有效药物异烟肼和利福平的那些。当不治疗时,MDR-TB是致命的,并且通过标准疗法不能得到充分治疗,所以治疗需要多达2年的“二线”药物。这些药物通常是有毒的、昂贵的且稍微有效的。在缺乏有效疗法的情况下,传染性MDR-TB患者继续传播疾病,用MDR-TB菌株产生新的感染。对于具有新的作用机制的新药存在高度医学需要,该新药可希望对耐药的、特别是MDR菌株展现活性。

[0007] 如在上文或下文中所使用,术语“耐药”是被微生物学的普通技术人员所很好理解的术语。耐药的分支杆菌是以下分支杆菌,该分支杆菌不再易受至少一种先前有效的药物

影响；该分枝杆菌已经发展了抵抗被至少一种先前有效的药物的抗生素攻击的能力。耐药菌株可以将该抵抗能力传递给其子代。所述耐受性可以归因于改变其对单一药物或对不同药物的敏感性的细菌细胞中的随机遗传突变。

[0008] MDR结核病是归因于至少耐受异烟肼和利福平的细菌（耐受或不耐受其他药物）的耐药结核病的具体形式，异烟肼和利福平是目前两种最强大的抗-TB药物。因此，无论何时在上文或下文中使用，“耐药”包括多重耐药。

[0009] 控制TB流行病的另一个因素是潜伏性TB的问题。不管数十年的结核病（TB）防治规划如何，

[0010] 但是仍有约20亿人无症状地被结核分枝杆菌感染。这些个体中约10%在其寿命期间处于发展为活动性TB的风险中。TB的全球流行通过HIV患者由TB的感染以及多重耐药TB菌株（MDR-TB）的出现

[0011] 而激化。潜伏性TB的再活化对于疾病发展而言是一个高风险因素并且导致32%的HIV感染个体死亡。为了控制TB流行病，需要发现可以杀死休眠性或潜伏性杆菌的新药。休眠性TB可以被再活化，以通过若干因素引起疾病，像通过使用免疫抑制剂而抑制宿主免疫力，这些免疫抑制剂是像针对肿瘤坏死因子 α 或干扰素- γ 的抗体。在HIV阳性患者的情况下，可用于潜伏性TB的唯一预防性治疗是两个月-三个月的利福平、吡嗪酰胺方案。该治疗方案的疗效仍不清楚并且此外，治疗的长度在资源受限的环境中是一种重要约束。因此，对于鉴定可以充当带有潜伏性TB杆菌的个体的化学预防剂的新药存在强烈需要。

[0012] 结核杆菌通过吸入进入健康个体；它们被肺的肺泡巨噬细胞吞噬。这导致有效的免疫应答以及肉芽肿的形成，肉芽肿由被T细胞包围的结核分枝杆菌感染的巨噬细胞组成。在6-8周的一段时间后，宿主免疫应答通过以下方式导致被感染细胞死亡：被巨噬细胞包围的某些细胞外杆菌、上皮样细胞和周围淋巴组织层坏死和干酪样物质累积。在健康个体的情况下，大部分分枝杆菌在这些环境中被杀死，但小部分杆菌仍存活，并且认为其以非复制、低代谢状态存在且耐受抗-TB药物（像异烟肼）的杀伤。这些杆菌可以在改变的生理环境中维持甚至持续个体的一生，而不显示疾病的任何临床症状。然而，在10%的这些病例中，这些潜伏性杆菌可以再活化而引起疾病。关于这些顽固性细菌发展的假说之一是人类损害中的病理生理环境，也就是降低的氧张力、营养限制以及酸性pH。已经假定这些因素使得这些细菌对主要的抗分枝杆菌药物显型地有耐药力。

[0013] 除了管理TB流行病之外，还存在耐受一线抗生素

[0014] 的新兴问题。一些重要的实例包括耐青霉素肺炎链球菌、耐万古霉素肠球菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、多药耐受沙门氏菌。

[0015] 耐受抗生素的后果是严重的。由耐受性微生物引起的感染不能对治疗做出反应，造成疾病的延长和更大的死亡风险。治疗失败还导致更长期的传染性，这增加了在社区中活动的感染人数，并且因此使一般人群暴露于接触耐受性菌株感染的风险之中。

[0016] 医院是世界范围内抗微生物剂耐受性问题的关键构成。高度易感的患者、集中且延长的抗微生物剂的使用和交互感染的组合已经造成高度耐受性的细菌性病原体的感染。

[0017] 用抗微生物剂自我药疗是引起耐受性的另一主要因素。自我药疗的抗微生物剂可以是不必要的，常是不适当地给予，或可能不包含适当量的活性药物。

[0018] 患者对推荐治疗的依从性是另一主要问题。患者忘记服药，当他们开始感觉变好

时中断了其治疗,或可能不能支付整个疗程,由此创造了微生物适应而非被杀死的理想环境。

[0019] 因为对多重抗生素出现耐受性,医师面临不存在有效疗法的感染。此类感染的发病率、死亡率和财务成本为世界范围的卫生保健系统强加了增加的负担。

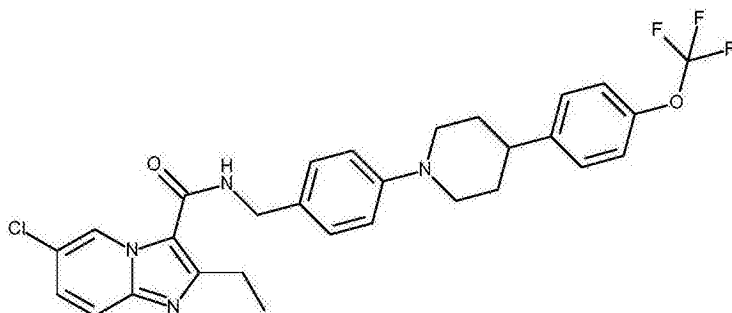
[0020] 因此,对于治疗细菌性感染,尤其是分枝杆菌感染(包括耐药性和潜伏性分枝杆菌感染)以及还有其他细菌性感染,尤其是由耐受性细菌菌株引起的那些感染的新的化合物存在高度需要。

[0021] 例如在国际专利申请W0 2011/113606中已经披露了用于治疗结核病的抗感染化合物。此文件涉及在宿主巨噬细胞内阻止结核分枝杆菌繁殖的化合物,并且涉及具有双环核心的化合物,咪唑并吡啶,其连接(例如通过氨基部分)至例如任选地经取代的苄基基团。

[0022] 国际专利申请W0 2014/015167还披露了被披露为潜在用于结核病治疗中的化合物。此处所披露的这些化合物具有双环(5,5-稠合双环)作为必要元素,该双环被连接基团(例如,氨基基团)所取代,该连接基团本身可连接至另一个双环或芳香族基团。在该文件中的这些化合物不包含一系列三个以上的环。

[0023] Pethe等人的杂志文章(Nature Medicine[自然医学],19,1157-1160(2013)“Q203,强大的用于治疗结核病的临床候选药物的发现(Discovery of Q203,a potent clinical candidate for the treatment of tuberculosis)”)鉴定了针对结核分枝杆菌进行测试的特定化合物。在以下描述这种化合物Q203。

[0024]



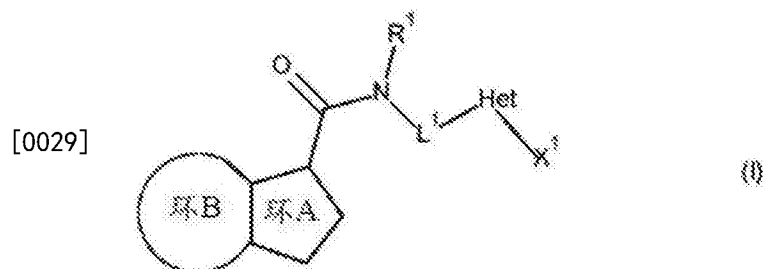
[0025] 这种临床候选药物也披露在杂志文章,J.Medicinal Chemistry[医药化学杂志],2014,57(12),pp5293-5305中。据称在巨噬细胞内,在MIC₅₀为0.28nM下,具有针对MDR结核病的活性,并且具有针对菌株结核分枝杆菌H37Rv的活性。还报道了阳性对照数据(使用已知的抗TB化合物贝达喹啉,异烟肼和莫西沙星)。该文件还建议了基于对突变体的研究的作用模式。假设其通过干扰结核分枝杆菌中的ATP合酶起作用,并且细胞色素bc₁活性的抑制是主要作用模式。细胞色素bc₁是ATP合成所需的电子传递链的必要组分。似乎Q203针对复制和非复制细菌均具有高度活性。

[0026] 国际专利申请W0 2015/014993还披露了作为具有针对结核分枝杆菌活性的化合物。国际专利申请W0 2013/033070和W0 2013/033167披露了作为激酶调节剂的不同化合物。

[0027] 本发明的目的是提供用于在治疗细菌性疾病,尤其由病原性细菌例如结核分枝杆菌(包括潜伏性疾病并且包括耐药性结核分枝杆菌菌株)引起的那些疾病中使用的化合物。这些化合物也可以是新颖的并且可以通过干扰结核分枝杆菌中的ATP合酶起作用,其中细胞色素bc₁活性的抑制被认为是主要作用模式。

发明内容

[0028] 现在提供了一种用于在结核病的治疗中使用的具有化学式(I)的化合物



[0030] 其中

[0031] R^1 代表 C_{1-6} 烷基或氢；

[0032] L^1 代表连接基团 $-C(R^a)(R^b)-$ (或不存在)；

[0033] Het代表杂芳香族连接基团(该连接基团本身可以任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:氟、 $-O-R^c$ 和 C_{1-6} 烷基,其中后者烷基部分本身任选地被一个或多个氟原子取代)；

[0034] R^a 、 R^b 和 R^c 独立地代表氢或 C_{1-6} 烷基(任选地被一个或多个氟原子取代)；

[0035] X^1 代表 $-N(R^2)(R^3)$ ；

[0036] R^2 和 R^3 ：

[0037] (i) 独立地代表氢或,优选地,任选地被一个或多个选自 Q^1 和 $=O$ 的取代基取代的 C_{1-6} 烷基；

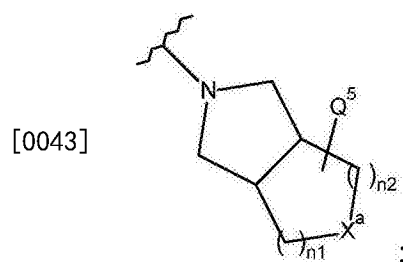
[0038] (ii) 独立地代表芳基或杂芳基,其各自可以任选地被一个或多个选自 Q^2 的取代基取代；

[0039] (iii) 独立地代表环烷基或杂环烷基,其各自可以任选地被一个或多个选自 Q^3 和 $=O$ 的取代基取代；或者

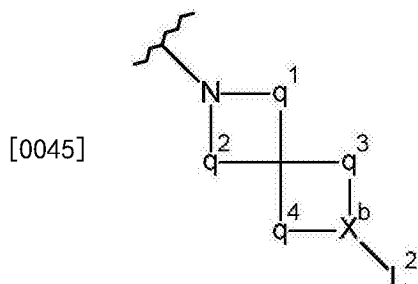
[0040] (iv) 可以被连接到一起以形成：

[0041] a. 3-至8-元环,该3-至8-元环优选地含有一至三个杂原子(例如,氮、氧和/或硫),并且该环任选地被一个或多个选自 Q^4 和 $=O$ 的取代基取代；

[0042] b. 以下类型的“稠合”双环：



[0044] c. 以下类型的“螺”环：



[0046] Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 和 Q^5 各自独立地代表一个或多个选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基(后者两个烷基部分本身可以任选地被一个或多个卤素,例如氟原子取代)、芳基和杂芳基(后者两个芳香族基团本身可以任选地被选自卤素、 C_{1-6} 烷基和 $-OC_{1-6}$ 烷基的一个或多个取代基取代,后者两个烷基部分本身可以被一个或多个氟原子取代)的取代基取代;

[0047] n_1 和 n_2 独立地代表0或1(因此,含 X^a 的环可以是3-、4-或5-元、或(当 m 是2时)是6-元);

[0048] X^a 代表 $-C(R^{a1})(R^{b1})_m-$ 或 $-N(R^{c1})-$;

[0049] m 代表1或2;

[0050] R^{a1} 和 R^{b1} 各自独立地代表氟、氢或 C_{1-6} 烷基;

[0051] R^{c1} 代表氢或 C_{1-6} 烷基;

[0052] X^b 代表 $C(R^d)$ 、 N 、 O (在该情况下, L^2 不存在)或 $C=O$ (在该情况下, L^2 也不存在);

[0053] R^d 代表 H 、 F 或 $-OR^e$ (其中 R^e 代表 H 或任选地被一个或多个氟原子取代的 C_{1-6} 烷基);

[0054] q^1 代表 $-X^c-(CH_2)_{n_1}-X^d-$;

[0055] n_1 代表0、1或2;

[0056] q^2 代表 $-X^e-(CH_2)_{n_2}-X^f-$;

[0057] n_2 代表0、1或2,但是其中 n_1 和 n_2 不都代表0;

[0058] X^c (被附接至 X^a)不存在,或者,当 X^a 代表 CH 时,则 X^c 可以代表 $-O-$ 、 $-NH-$ 或 $-S-$;

[0059] X^d 不存在,或者,当 n_1 代表2时或当 X^c 不存在时, X^a 代表 $C(R^c)$ 并且 n_1 代表1,则 X^d 也可以代表 $-O-$ 、 $-NH-$ 或 $-S-$;

[0060] X^e 和 X^f 独立地不存在,或可以独立地代表 $-O-$ 、 $-NH-$ 或 $-S-$,其前提是前述杂原子不直接附接至另一个杂原子或 a 附接至另一个杂原子;

[0061] q^3 代表 $-X^g-(CH_2)_{n_3}-X^h-$;

[0062] q^4 代表 $-X^i-(CH_2)_{n_4}-X^j-$;

[0063] n_3 代表0、1或2;

[0064] n_4 代表0、1或2,但是其中 n_3 和 n_4 不都代表0;

[0065] X^g 、 X^h 、 X^i 和 X^j 独立地不存在,或者,可以代表 $-O-$ 、 $-NH-$ 或 $-S-$,其前提是前述杂原子不直接附接至另一个杂原子或 a 附接至另一个杂原子;

[0066] 当 X^b 代表 O 或 $C=O$ 时,则 L^2 不存在;

[0067] 当 X^b 代表 $C(R^d)$ (例如, CH)或 N 时,则 L^2 可以代表氢、卤素、 $-OR^f$ 、 $-C(O)-R^g$ 、 C_{1-6} 烷基(任选地被一个或多个卤素(例如,氟原子)取代)或芳香族基团(任选地被一个或多个选自卤素、 C_{1-6} 烷基(本身任选地被一个或多个选自氟、 $-CF_3$ 和/或 $-SF_5$ 的取代基取代)、 $-OC_{1-6}$ 烷基(本身任选地被一个或多个氟原子取代)、 $-O-$ 苯基(本身任选地被卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氟烷基和/或 $-OC_{1-6}$ 烷基取代)或 $-SF_5$ 的取代基取代);

[0068] R^f 代表氢、 C_{1-6} 烷基(任选地被一个或多个氟取代)或芳香族基团(本身任选地被一个或多个选自卤素、 C_{1-6} 烷基和 $-OC_{1-6}$ 烷基的取代基取代,其中后者两个烷基部分本身可以任选地被一个或多个氟原子取代);

[0069] R^g 代表氢或 C_{1-6} 烷基(任选地被一个或多个选自氟、或 $-OC_{1-3}$ 烷基的取代基取代,该后者部分还任选地被一个或多个氟原子取代)或芳香族基团(任选地被一个或多个选自卤素、 C_{1-6} 烷基或 $-OC_{1-6}$ 烷基的取代基取代);

[0070] 环A是含有至少一个杂原子(优选地含有至少一个氮原子)的5-元芳香族环;

[0071] 环B是5-或6-元环,其可以是芳香族的或非芳香族的、任选地含有一至四个杂原子(优选地选自氮、氧和硫);

[0072] 环A和/或环B可以任选地被一个或多个选自卤素、 C_{1-6} 烷基(任选地被一个或多个卤素,例如氟原子取代)和/或 $-OC_{1-6}$ 烷基(本身任选地被一个或多个氟原子取代)的取代基取代,

[0073] 或其药学上可接受的盐,

[0074] 这些化合物在本文中可以为“本发明的化合物”。

[0075] 药学上可接受的盐包括酸加成盐和碱加成盐。可以通过常规手段,例如,通过将具有化学式I的化合物的游离酸或游离碱形式与一个或多个当量的适当的酸或碱、任选地在溶剂中或在盐不可溶于其中的介质中进行反应,随后使用标准技术(例如,在真空中,通过冷冻干燥或通过过滤)去除所述溶剂或所述介质来形成此类盐。还可以通过将处于盐形式的本发明的化合物的一种反离子与另一种反离子进行交换,例如使用适合的离子交换树脂,来制备多种盐。

[0076] 如上文所提及的药学上可接受的酸加成盐意指包括具有化学式(I)化合物所能形成的治疗活性的无毒酸加成盐形式。这些药学上可接受的酸加成盐可以方便地通过用这种适当的酸来处理碱形式来获得。适当的酸包括例如,无机酸,如氢卤酸(例如盐酸或氢溴酸)、硫酸、硝酸、磷酸以及类似酸;或有机酸,例如像乙酸、丙酸、羟基乙酸、乳酸、丙酮酸、草酸(即乙二酸)、丙二酸、琥珀酸(即丁二酸)、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、环己氨基磺酸、水杨酸、对氨基水杨酸、双羟萘酸以及类似酸。

[0077] 出于本发明的目的,本发明化合物的溶剂化物、前药、N-氧化物和立体异构体也包括在本发明的范围内。

[0078] 本发明的相关化合物的术语“前药”包括任何化合物,其在口服或肠胃外给药后,在体内被代谢以形成实验上可检测的量的化合物,并且是在预定的时间(例如在6和24小时之间的给药间隔(即每天一次至四次))之内。为免生疑问,术语“肠胃外的”给药包括除了口服给药外所有的给药形式。

[0079] 本发明的化合物的前药可以按以下方式通过修饰存在于该化合物上的官能团来制备,该方式使得当向哺乳动物受试者给予此类前药时,这些修饰在体内被切割。典型地,通过合成具有前药取代基的母体化合物来完成这些修饰。前药包括本发明的化合物,其中在本发明的化合物中的羟基、氨基、巯基、羧基或羰基基团被结合到在体内可以被切割的任何基团上以分别再生出游离的羟基、氨基、巯基、羧基或羰基基团。

[0080] 前药的实例包括但不限于,羟基官能团的酯和氨基甲酸酯、羧基官能团的酯基、

N-酰基衍生物和N-曼尼希碱。有关前药的一般信息可以例如在Bundegaard, H. [班德加德] “前药的设计”第1-92页, Elsevier [爱思唯尔], New York-Oxford [纽约-牛津] (1985) 中找到。

[0081] 本发明的化合物可以包含双键并且因此可以存在为关于每个单独双键的E (异侧) 和Z (同侧) 几何异构体。位置异构体也可以被包括在本发明的这些化合物中。所有此类异构体 (例如, 如果本发明的化合物包含一个双键或稠环, 则包括顺式和反式形式) 及其混合物都包括在本发明的范围之内 (例如, 单一的位置异构体和位置异构体的混合物都可以包括在本发明的范围之内)。

[0082] 本发明的化合物还可以展示出互变异构现象。所有的互变异构形式 (或互变异构体) 及其混合物都包括在本发明的范围之内。术语“互变异构体”或“互变异构形式”指的是具有不同能量的结构异构体, 这些异构体可经由低能量势垒相互转换。例如, 质子互变异构体 (也称作质子移变互变异构体) 包括经由质子移变产生的相互转换, 诸如酮-烯醇和亚胺-烯胺异构化。价键互变异构体包括由一些成键电子的重组产生的相互转换。

[0083] 本发明的化合物还可以包含一个或多个不对称碳原子并且因此可以展示出旋光 and/或非对映异构现象。可以使用常规技术, 例如, 色谱或分步结晶来分离非对映异构体。可以通过使用常规技术, 例如, 分步结晶或HPLC (高效液相色谱法) 对这些化合物的外消旋混合物或其他混合物进行分离来分选不同的立体异构体。可替代地, 所希望的旋光异构体可以通过适当的旋光起始材料在不会引起外消旋作用或差向异构作用 (epimerisation) 的条件 (即 ‘手性池’ (‘chiral pool’) 方法) 下的反应; 通过衍生化作用 (即, 拆分, 包括动态拆分) 适当的起始材料与可以在适合的阶段被去除的 ‘手性助剂’ (例如与纯手性酸) 反应, 随后通过常规手段 (例如色谱) 分离非对映异构体衍生物; 或者通过与适当的手性试剂或手性催化剂反应来制备, 所有都在本领域普通技术人员已知的条件下。

[0084] 所有的立体异构体 (包括但不局限于非对映异构体、对映异构体和阻转异构体) 及其混合物 (例如, 外消旋混合物) 都包含在本发明的范围之内。

[0085] 在此示出的这些结构中, 在任何具体的手性原子的立体化学都未指明的情况下, 那么所有的立体异构体都被认为是本发明的化合物并且包括在本发明的化合物中。在立体化学通过代表一个具体构型的实楔形线或虚线被指明的情况下, 那么该立体异构体是所指明和定义的。

[0086] 本发明的这些化合物能以非溶剂化的形式连同与药学上可接受的溶剂 (诸如水、乙醇等) 的溶剂化的形式存在, 并且意在表明本发明包括溶剂化的以及非溶剂化的形式两者。

[0087] 本发明还包括本发明的同位素标记的化合物, 这些同位素标记的化合物与在此列举的那些相同, 但是事实上一个或多个原子由具有原子质量或质量数不同于自然中通常发现 (或自然中发现的最多的那一个) 的原子质量或质量数的原子所代替。在此指明的任何具体的原子或元素的所有同位素都被认为是在本发明的这些化合物的范围之内。可以包含在本发明化合物中的示例性同位素包括氢、碳、氮、氧、磷、氟、氯和碘的同位素, 诸如²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹³N、¹⁵N、¹⁷O、¹⁸O、³²P、³³P、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cl、¹²³I、及¹²⁵I。本发明的某些同位素标记的化合物 (例如, 用³H和¹⁴C标记的那些) 在化合物中是有用的并且用于底物组织分布测定。氚化 (³H) 和碳-14 (¹⁴C) 同位素是有用的, 因为它们使得制备和可检测性变得容易。此外, 用更重

同位素 (诸如氘) (即, ^2H) 取代可以提供由于更大的代谢稳定性而产生的某些治疗优点 (例如, 增加的体内半衰期或降低的剂量需求) 并且因此在一些环境下可以是优选的。正电子发射同位素 (诸如 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{11}C 和 ^{18}F) 对于正电子发射断层术 (PET) 研究是有用的以检查底物受体的占用率。一般可以通过与在方案1和/或下文的实例中描述的那些类似的以下方法、通过用同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂来制备本发明的同位素标记的化合物。

[0088] 除非另外指明, 在此定义的 C_{1-q} 烷基基团 (其中 q 是该范围的上限) 可以是直链的, 或者, 当存在足够数目 (即, 如果适当的话, 最少两个或三个) 的碳原子时, 可以是支链的和/或环的 (这样即形成 C_{3-q} -环烷基基团)。此类环烷基基团可以是单环的或二环的并且可以进一步是桥接的。此外, 当存在足够数目 (即, 最少四个) 的碳原子时, 此类基团还可以是部分环的。此类烷基基团还可以是饱和的, 或者当存在足够数目 (即, 最少两个) 的碳原子时, 可以是不饱和的 (例如, 形成 C_{2-q} 烯基或 C_{2-q} 炔基基团)。

[0089] 可以被特别提及的 C_{3-q} 环烷基基团 (其中 q 是该范围的上限) 可以是单环的或二环的烷基基团, 该环烷基基团可以进一步是桥接的 (这样即形成, 例如, 稠环系统, 诸如三个稠合的环烷基基团)。此类环烷基基团可以是饱和的或包含一个或多个双键的不饱和的 (例如, 形成环烯基基团)。多个取代基可以附接在该环烷基基团上的任何位点处。此外, 在存在足够数目 (即, 最少四个) 的碳原子的情况下, 此类环烷基基团还可以是部分环的。

[0090] 术语“卤素”, 当在此使用时, 优选包含氟、氯、溴和碘。

[0091] 杂环基团 (当在此提及时) 可以包括芳香族的或非芳香族的杂环基团, 并且因此包括杂环烷基和杂芳基。同样地, “芳香族或非芳香族5-或6-元环” 可以是在环中具有5-或6-元的杂环基团 (以及碳环基团)。

[0092] 可以被提及的杂环烷基基团包括非芳香族的单环和二环的杂环烷基基团, 其中在该环系统中的这些原子中的至少一个 (例如, 一至四个) 是除碳外 (即一个杂原子), 并且其中在该环系统中的原子的总数在3与20之间 (例如, 在三和十之间, 例如, 在3和8之间, 诸如5-至8-)。此类杂环烷基基团还可以是桥接的。此外, 此类杂环烷基基团可以是饱和的, 或包含一个或多个双键和/或三键的不饱和的, 从而形成, 例如, C_{2-q} 杂环烯基 (其中 q 是该范围的上限)。可以被提及的 C_{2-q} 杂环烷基基团包括7-氮杂二环[2.2.1]庚基、6-氮杂二环[3.1.1]庚基、6-氮杂二环[3.2.1]-辛基、8-氮杂二环-[3.2.1]辛基、吡丙啉基、氮杂环丁烷基、二氢吡喃基、二氢吡啶基、二氢吡咯基 (包括2,5-二氢吡咯基)、二氧戊环基 (包括1,3-二氧戊环基)、二噁烷基 (包括1,3-二噁烷基和1,4-二噁烷基)、二噻烷基 (包括1,4-二噻烷基)、二硫戊环基 (包括1,3-二硫戊环基)、咪唑烷基、咪唑啉基、吗啉基、7-氧杂二环[2.2.1]庚基、6-氧杂二环-[3.2.1]辛基、氧杂环丁烷基、环氧乙烷基、哌嗪基、哌啶基、非芳香族的吡喃基、吡唑烷基、吡咯烷酮基、吡咯烷基、吡咯啉基、奎宁环基、环丁砜基、3-丁二烯砜基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、四氢吡啶基 (诸如1,2,3,4-四氢吡啶基和1,2,3,6-四氢吡啶基)、硫杂环丁烷基、硫杂环丙烷基、硫杂环戊烷基、硫代吗啉基、三噻烷基 (包括1,3,5-三噻烷基)、托烷基等。在适当的情况下, 杂环烷基基团上的取代基可以位于该环系统中的任何原子 (包括杂原子) 上。杂环烷基基团的附接点可以是经由该环系统中的任何原子 (在适当的情况下), 包括杂原子 (诸如氮原子), 或在可以作为该环系统的部分存在的任何稠合的碳环上的原子。杂环烷基基团还可以处于N-或S-氧化的形式。在此提及的杂环烷基可以被确切地指定为单环的或二环的。

[0093] 可以被提及的芳基基团包括 C_{6-20} , 诸如 C_{6-12} (例如, C_{6-10}) 芳基基团。此类基团可以是单环的、二环的或三环的并且具有6与12 (例如, 6与10) 个之间的环碳原子, 其中至少一个环是芳香族的。 C_{6-10} 芳基基团包括苯基、萘基以及类似基团, 诸如1,2,3,4-四氢萘基。芳基基团的附接点可以是经由该环系统的任何原子。例如, 当该芳基基团是多环的时候, 该附接点可以是经由原子, 包括非芳香族环的原子。然而, 当芳基基团是多环 (例如, 二环或三环) 的时候, 它们优选地是经由一个芳香族环连接到该分子的其余部分上。在此可以被提及的最优选的芳基基团是“苯基”。

[0094] 除非另外说明, 术语“杂芳基”当在此使用时指的是包含一个或多个杂原子 (例如一个至四个杂原子) 的芳香族基团, 该一个或多个杂原子优选地选自N、O和S。杂芳基基团包括具有5元和20元之间 (例如, 5元和10元之间) 的那些, 并且可以是单环的、二环的或三环的, 其前提是这些环中至少一个是芳香族的 (这样形成, 例如, 一个单-、二-或三环的杂芳基)。当该杂芳基基团是多环的时, 该附接点可以是经由任何原子, 包括非芳香族环的原子。然而, 当杂芳基基团是多环 (例如, 二环或三环) 的时, 它们优选地是经由一个芳香族环连接到该分子的其余部分上。可以被提及的杂芳基包括3,4-二氢-1H-异喹啉基、1,3-二氢异吡啶基、1,3-二氢异吡啶基 (例如, 3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基、1,3-二氢异吡啶-2-基、1,3-二氢异吡啶-2-基; 即, 经由一个非芳环连接的杂芳基), 或者, 优选地是, 吡啶基、苯并咪唑基、苯并二噁烷基、苯并二氧杂环庚基、苯并二氧杂环戊烯基 (包括1,3-苯并二氧杂环戊烯基)、苯并呋喃基、苯并呋喃基、苯并噻二唑基 (包括2,1,3-苯并噻二唑基)、苯并噻唑基、苯并噻二唑基 (包括2,1,3-苯并噻二唑基)、苯并噻唑基 (包括3,4-二氢-2H-1,4-苯并噻唑基)、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并噻二唑基 (包括2,1,3-苯并噻二唑基)、苯并噻吩基、呋喃基、色满基、噌啉基、呋喃基、咪唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、吡啶基、二氢吡啶基、吡啶基、异苯并呋喃基、异色满基、异二氢吡啶基、异吡啶基、异喹啉基、异噻唑基、异硫代色满基 (isothiochromanyl)、异噻唑基、萘啶基 (包括1,6-萘啶基或者, 优选地是, 1,5-萘啶基和1,8-萘啶基)、噻二唑基 (包括1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基和1,3,4-噻二唑基)、噻唑基、吩嗪基、吩噻嗪基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡啶基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、四氢异喹啉基 (包括1,2,3,4-四氢异喹啉基和5,6,7,8-四氢异喹啉基)、四氢喹啉基 (包括1,2,3,4-四氢喹啉基和5,6,7,8-四氢喹啉基)、四唑基、噻二唑基 (包括1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基和1,3,4-噻二唑基)、噻唑基、硫代色满基、硫代乙氧苯基、噻吩基、三唑基 (包括1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基和1,3,4-三唑基) 以及类似基团。在适当的情况下, 杂芳基基团上的取代基位于该环系统中的任何原子 (包括杂原子) 上。杂芳基基团的附接点可以是经由该环系统中的任何原子 (在适当的情况下), 包括杂原子 (诸如氮原子), 或在可以作为该环系统的部分存在的任何稠合的碳环上的原子。杂芳基基团还可以处于N-或S-氧化的形式。在此提及的杂芳基基团可以被确切地指定为单环的或二环的。当杂芳基基团是其中存在一个非芳香族环的多环时, 那么该非芳香族环可以由一个或多个=O基团取代。在此可以被提及的最优选的杂芳基基团是包含1、2或3个杂原子 (例如优先选自氮、氧和硫) 的5-或6-元芳香族基团。

[0095] 可以特别指出地是, 该杂芳基基团是单环的或二环的。在指定该杂芳基为二环的情况下, 那么它可以由与另一个五-、六-或七-元的环 (例如, 一个单环的芳基或杂芳基环) 稠合的一个五-、六-或七-元的单环 (例如, 一个单环的杂芳基环) 组成。

[0096] 可以被提及的杂原子包括磷、硅、硼,并且优选地是氧、氮和硫。

[0097] 当“芳香族”基团在此被提及,它们可以是芳基或杂芳基。当“芳香族连接基团”在此被提及,它们可以是如在此定义的芳基或杂芳基,任一个可以是单环或多环(例如二环)并且经由该连接基团的任何可能的原子连接到分子的剩余部分。然而,可以具体地提到连接基团是杂芳香族连接基团,在这种情况下,这样的部分是芳香族的并且必须含有至少一个杂原子。

[0098] 为免疑问,在此指出一个基团可以由一个或多个取代基(例如,选自 C_{1-6} 烷基)取代的情况下,那么这些取代基(例如烷基基团)是彼此独立的。即,此类基团可以由相同的取代基(例如相同的烷基取代基)或不同的(例如烷基)取代基取代。

[0099] 为了避免疑义,当在此提及 Q^5 时,这代表与它附接的双环上的一个或多个任选的取代基,并且这种任选的取代基可以位于此种双环(即,含N的5元环和/或含 X^a 的环)的任一个(或两个)环上。

[0100] 在此提及的所有个体特性(例如,优选特征)可以独立地或与在此提及的任何其他特征(包括优选特征)组合地采用(因此,优选特征可以与其他优选特征结合或独立于它们地采用)。

[0101] 技术人员将理解为本发明主题的本发明的化合物包括稳定的那些。即,本发明的化合物包括足够鲁棒以承受从例如反应混合物分离至有用纯度的那些。

[0102] 可以提及的本发明化合物包括其中:

[0103] R^2 和 R^3 :

[0104] (i) 独立地代表氢或,优选地,任选地被一个或多个选自 Q^1 和=O的取代基取代的 C_{1-6} 烷基;

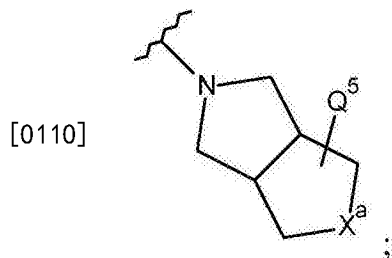
[0105] (ii) 独立地代表芳基或杂芳基,其各自可以任选地被一个或多个选自 Q^2 的取代基取代;

[0106] (iii) 独立地代表环烷基或杂环烷基,其各自任选地被一个或多个选自 Q^3 和=O的取代基取代;或者

[0107] (iv) 可以被连接到一起以形成:

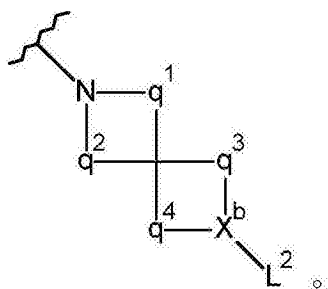
[0108] a. 3-至8-元环,该3-至8-元环优选地含有一至三个杂原子(例如,氮、氧和/或硫),并且该环任选地被一个或多个选自 Q^4 和=O的取代基取代;

[0109] b. 以下类型的“稠合”双环:



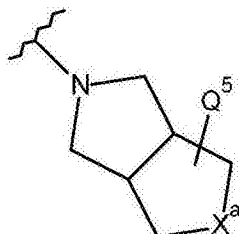
[0111] c. 以下类型的“螺”环:

[0112]



[0113] 因此,在一个方面,当 R^2 和 R^3 连接在一起形成“耦合”双环时,它是以下类型:

[0114]



[0115] 即, n_1 和 n_2 独立地代表1。

[0116] 在本发明的两个不同的方面:

[0117] n_1 和 n_2 都代表1;

[0118] n_1 和 n_2 都代表0。

[0119] 本发明的化合物的某些(例如优选的)方面包括以下那些方面,其中:

[0120] R^e 代表氢;

[0121] R^d 代表氢;

[0122] L^1 优选地代表如由 $-C(R^a)(R^b)-$ 所定义的连接基团;

[0123] X^c (其附接至 X^a)不存在,或者,当 X^a 代表CH时,则 X^c 也可以代表 $-O-$;

[0124] X^d 不存在,或者,当 n_1 代表2时或当 X^c 不存在时, X^a 代表C(R^e)并且 n_1 代表1,则 X^d 也可以代表 $-O-$;

[0125] X^e 和 X^f 独立地不存在,或者可以独立地代表 $-O-$,其前提是前述氧原子不直接附接到另一个杂原子或 α 附接到另一个杂原子;

[0126] 当 X^c 和/或 X^d 代表 $-O-$ 、 $-NH-$ 或 $-S-$ 时,应当理解这样的杂原子可以不直接附接至(或其 α 附接至)另一个杂原子。

[0127] 本发明的更优选的化合物包括以下这些,其中:

[0128] R^1 代表氢;

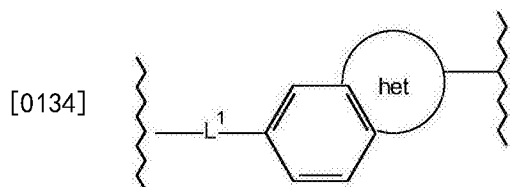
[0129] R^a 和 R^b 独立地代表氢;

[0130] L^1 代表 $-CH_2-$;

[0131] 当 X^1 代表杂芳香族连接基团时(附接点可以是经由该环系统的任何原子),则这是本发明的主要方面:

[0132] $-$ 它是二环杂芳香族连接基团;

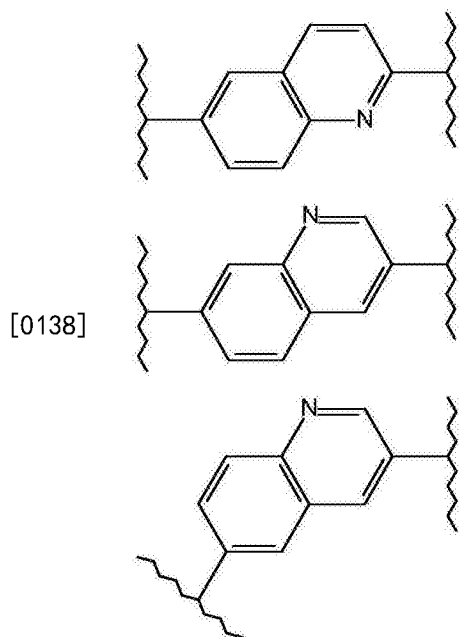
[0133] $-$ 它是经由碳环芳香族部分连接至 L^1 (或氨基部分,当 L^1 不存在时)的二环杂芳香族基团,由此形成例如:



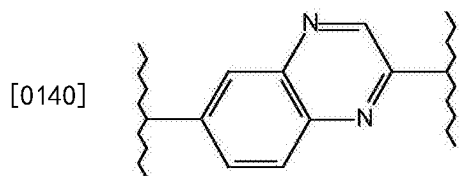
[0135] 其中“het” (在以上情况下) 是杂芳香族5-或6-元环;

[0136] -稠合二环系统, 该稠合二环系统包括苯基和/或5-或6-元单环杂芳基基团 (例如形成9-或10-元杂芳香族基团, 该9-或10-元杂芳香族基团由彼此稠合的两个独立的环组成, 其中每个环是5-或6-元, 由此形成6,6-或6,5-或稠合二环), 因此包括以下所述的那些基团:

[0137] -亚喹啉基 (quinolylene) (例如2-亚喹啉基或3-亚喹啉基), 例如:



[0139] -喹喔啉基 (例如2-亚喹喔啉基), 例如:



[0141] -这样的杂芳香族连接基团可以任选地被一个或多个如在此定义的取代基取代。在一个方面, 该杂芳香族连接基团不被取代或仅在一个杂原子上 (例如在氮杂原子上) 被取代 (在可能的情况下) -在这种情况下, 它在碳原子上保持未被取代。在一方面, 该连接基团的附接点是经由末端原子, 例如尽可能离的远的原子 (例如, 在10元二环中, 在2-和6-位置 (或3-和7-位置) 的那些原子), 但是在另一方面, 它们不必是那些离的最远的原子 (例如, 在10-元二环中, 与分子其余部分相连的原子也具有3-和6-原子)。

[0142] 当 X^1 代表 $-N(R^2)(R^3)$ 时, 则:

[0143] (i) R^2 和 R^3 独立地代表任选地被一个或多个 (例如一个) 选自 Q^1 的取代基取代的 C_{1-3} 烷基 (例如, 甲基或乙基);

[0144] (ii) R^2 和 R^3 连接在一起以形成:

[0145] a. 4-至6-元环, 该4-至6-元环任选地包含一个另外的杂原子(例如, 由此形成嘧啶基环、哌嗪基环或氮杂环丁烷基环), 该杂原子任选地(并且, 在一方面, 优选地)被一个或多个(例如, 一个或两个)选自 Q^4 的取代基取代(在一方面, 例如, 当 Q^4 代表芳香族取代基时, 则仅有一个 Q^4 取代基存在; 在另一个方面, 例如, 当 Q^4 代表非芳香族取代基时, 例如氟, 则可以存在一个或两个 Q^4 取代基);

[0146] b. 稠合二环, 其中 X^a 代表 $-CH_2-$ 并且任选地被一个或多个(例如一个) Q^5 取代基取代(例如在 X^a 位置处);

[0147] c. 螺环系统, 其中 X^b 代表CH并且 L^2 存在且如在此所定义的。

[0148] Q^1 代表任选地被例如 $-OC_{1-3}$ 烷基(本身任选地被一个或多个氟原子取代, 由此形成例如 $-OCF_3$ 基团)取代的芳基(例如, 苯基);

[0149] Q^4 代表任选地被例如 $-OC_{1-3}$ 烷基(本身任选地被一个或多个氟原子取代, 由此形成例如 $-OCF_3$ 基团)取代的芳基(例如, 苯基)或者, 在另一个方面, Q^4 代表氟(例如, 在相同的碳原子处被两个氟原子取代);

[0150] Q^5 代表卤素(例如, 氟);

[0151] X^c 、 X^d 、 X^e 和 X^f 独立地不存在;

[0152] n_1 和 n_2 独立地代表1;

[0153] X^g 、 X^h 、 X^i 和 X^j 独立地不存在;

[0154] n_3 和 n_4 独立地代表1;

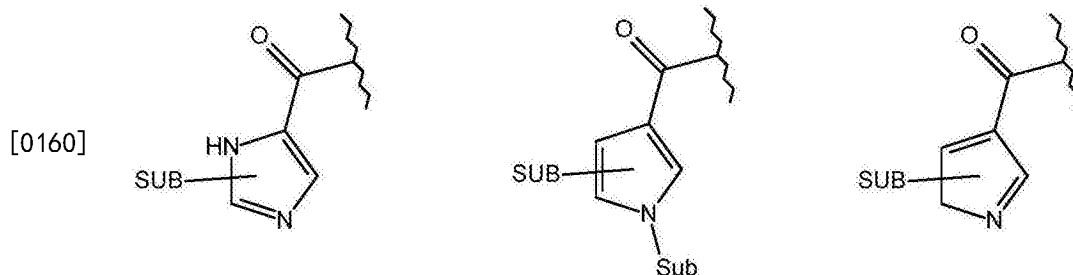
[0155] L^2 代表氟取代基或者, 在另一个方面, 芳香族基团(例如, 芳基或苯基), 该芳香族基团任选地被一个或多个(例如一个)取代基(例如选自(例如 $-OC_{1-3}$ 烷基(本身任选地被一个或多个氟原子取代, 由此形成例如 $-OCF_3$ 基团)))取代。

[0156] 优选地本发明的化合物包括:

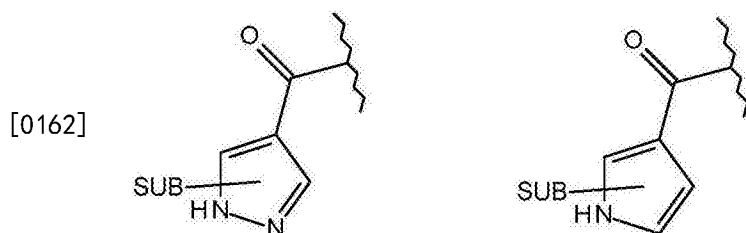
[0157] 环A, 其是含有至少一个或三个(例如一个或两个)杂原子, 优选地含有至少一个氮原子的芳香族环;

[0158] 环B更优选地也是芳香族环(例如, 5-或尤其6-元芳香族环), 优选地含有至少一个氮原子。

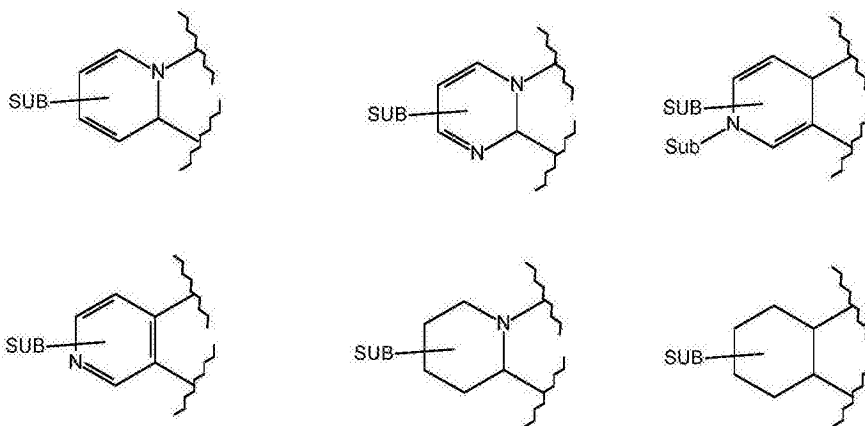
[0159] 优选的是, 本发明的化合物的环A代表如以下项:



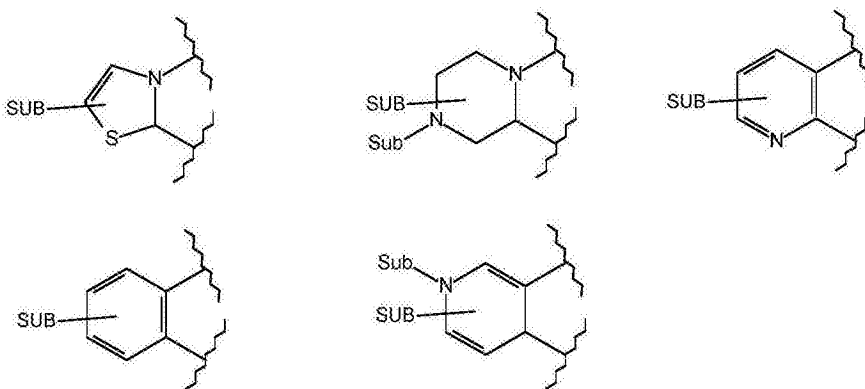
[0161] 其他优选的环A部分包括:



[0163] 可以提及的单环杂芳基基团包括含有一个至四个杂原子(优选地选自氮、氧和硫)的5-或6-元环。优选的是,本发明的化合物的环B代表如以下项:

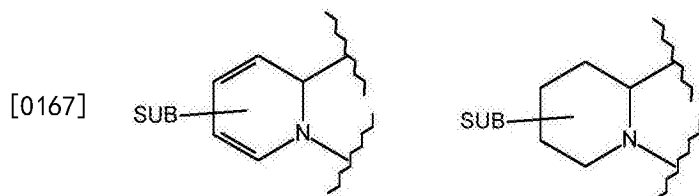


[0164]



[0165] 其中“SUB”可以是在碳原子上或者,在可能的情况下,在杂原子上例如在NH上的相关的任选的取代基(或者,在可能的情况下,多于相关的取代基时),从而取代H。

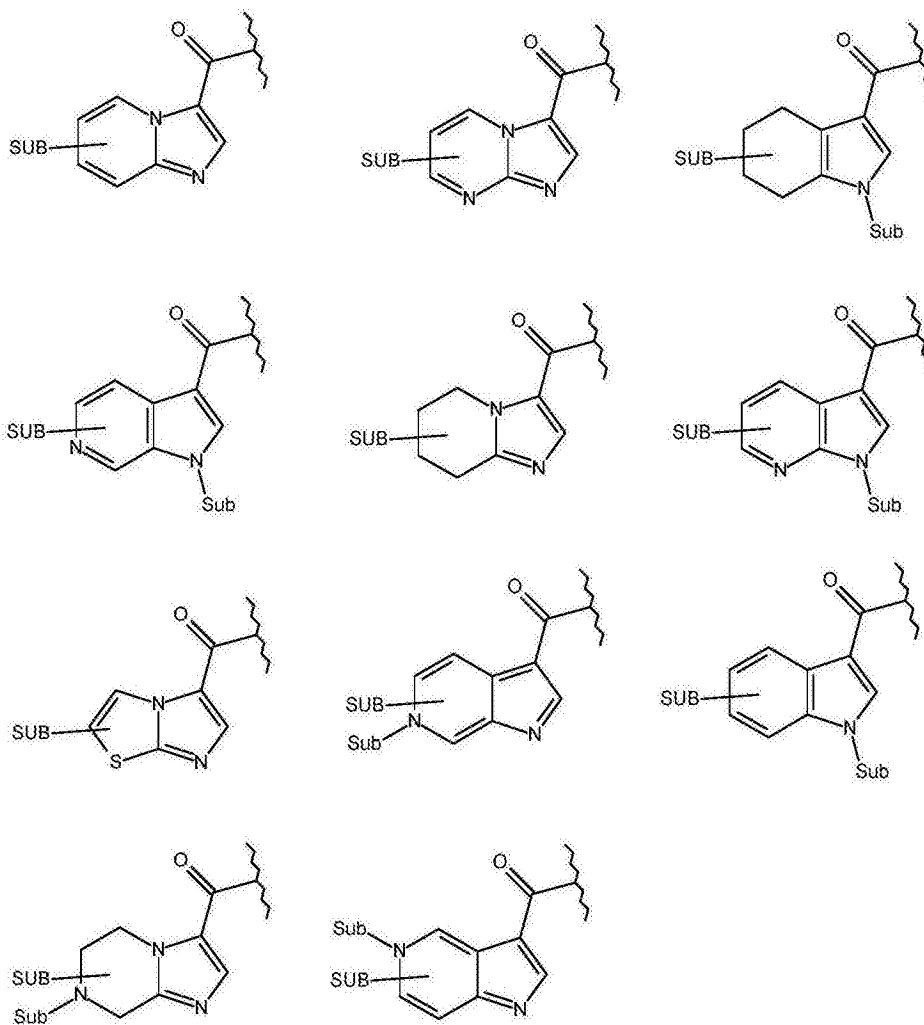
[0166] 其他优选的“环B”部分包括:



[0168] 在B环上的优选的取代基(当存在时;例如这些任选的取代基可以不存在或存在一个)包括C₁₋₃烷基(例如,甲基)或卤素(例如,溴或,更优选地,氯)。在B环上其他优选的取代基包括-OC₁₋₆烷基(例如,-OC₁₋₃烷基,例如-OCH₃)。

[0169] 在B环上的优选的取代基(当存在时;例如这些任选的取代基可以不存在或存在一个)包括C₁₋₃烷基(例如,甲基)或卤素(例如,溴或,更优选地,氯)。在A环上的优选的取代基(当存在时;优选地,存在一个或两个取代基)包括C₁₋₃烷基(例如,甲基或乙基)。当L²代表芳香族基团(例如,苯基或吡啶基)并且这些基团被取代时,优选的取代基包括卤素和尤其地-OC₁₋₃烷基(例如-O-甲基),其中后者被氟取代,由此形成例如-OCF₃基团。

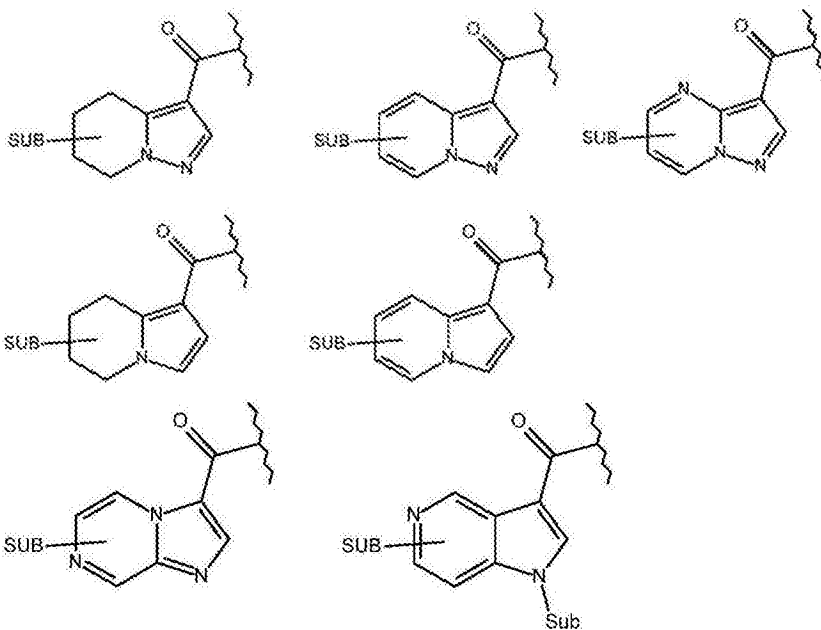
[0170] 该组合的环系统,即环A和环B可以表示如下:



[0171]

[0172] 其中“SUB”代表在该二环(即,在环A和/或环B上)上一个或多个可能的取代基并且“Sub”代表在该二环的N原子上可能的任选的取代基(在此上下文中未被取代将意指“NH”)。

[0173] 可以提及的其他组合的环A和环B系统包括以下项:



[0174]

[0175]

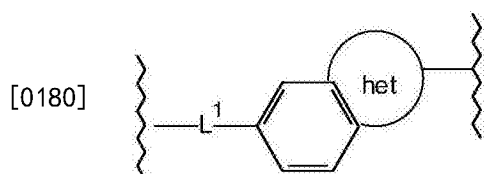
[0176] 提及了本发明的某些化合物(例如前述的)用于在治疗结核病中使用。在此提及的

某些此类化合物本身也可以是新颖的。并且在此提及的某些此类化合物作为药剂/药物(或者作为药物组合物/配制品的组分是新颖的)可以是新颖的。因此,在本发明的另外的方面,提供了以下化合物本身或以下化合物用于作为药物/药剂(在后者情况下,这类化合物可以是药物组合物/配制品的组分)使用:

[0177] (I) 如前述定义的具有化学式 (I) 的化合物,并且其中:

[0178] L^1 代表 $-CH_2-$;

[0179] Het代表经由碳环芳香族部分连接至 L^1 (或氨基部分,当 L^1 不存在时)的二环杂芳香族基团,由此形成例如:



[0181] 其中“het”(在以上情况下)是杂芳香族5-或6-元环;

[0182] 当 X^1 代表 $-N(R^2)(R^3)$ 时,则:

[0183] (i) R^2 和 R^3 独立地代表任选地被一个或多个(例如一个)选自 Q^1 的取代基取代的 C_{1-3} 烷基(例如,甲基或乙基)(但是其中当 R^2 和 R^3 都代表烷基时,则至少一个被 Q^1 取代,其中 Q^1 代表如在此定义的任选地经取代的芳基基团);

[0184] (ii) R^2 和 R^3 连接在一起以形成:

[0185] a. 4-至6-元环,该4-至6-元环任选地包含一个另外的杂原子(例如,由此形成哌啶基环、哌嗪基环或氮杂环丁烷基环),该杂原子任选地被一个或两个选自 Q^4 的取代基取代(其中至少存在一个 Q^4 取代基,该取代基代表如在此定义的任选地经取代的芳基基团);

[0186] b. 稠合二环,其中 X^a 代表 $-CH_2-$ 并且任选地被一个或多个(例如一个) Q^5 取代基取代(例如,在 X^a 位置处);

[0187] c. 螺环系统,其中 X^b 代表CH并且 L^2 存在且如在此所定义的。

[0188] 当 Q^1 代表芳基,则它是如在此定义的任选地被取代(例如被一个或多个选自 $-OC_{1-3}$ 烷基(本身任选地被一个或多个氟原子取代,由此形成例如 $-OCF_3$ 基团)的取代基取代);

[0189] 当 Q^4 代表芳基,则它是如在此定义的任选地经取代的苯基(例如被一个或多个选自 $-OC_{1-3}$ 烷基(本身任选地被一个或多个氟原子取代,由此形成例如 $-OCF_3$ 基团)的取代基取代);

[0190] 当 Q^4 代表非芳香族取代基时,则它可以代表例如氟;

[0191] Q^5 代表卤素(例如,氟);

[0192] X^c 、 X^d 、 X^e 和 X^f 独立地不存在;

[0193] n_1 和 n_2 独立地代表1;

[0194] X^g 、 X^h 、 X^i 和 X^j 独立地不存在;

[0195] n_3 和 n_4 独立地代表1;

[0196] L^2 代表芳香族基团(例如,芳基或苯基),该芳香族基团任选地被一个或多个(例如一个)例如选自例如 $-OC_{1-3}$ 烷基(本身任选地被一个或多个氟原子取代,由此形成例如 $-OCF_3$ 基团)的取代基取代;

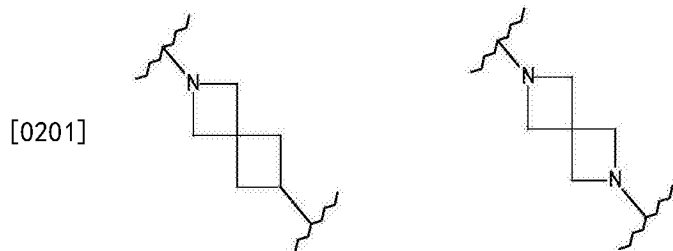
[0197] 环A和环B一起代表8或9-元二环(环A是5-元环并且环B可以是5或6-元环,其中两

个环优选地都是芳香族的),该8或9-元二环含有至少一个氮原子(并且在一个主要的实施例中,至少一个两个环所共有的氮原子);

[0198] 环A和环B上任选的取代基是卤素、 C_{1-3} 烷基和 $-OC_{1-3}$ 烷基;并且

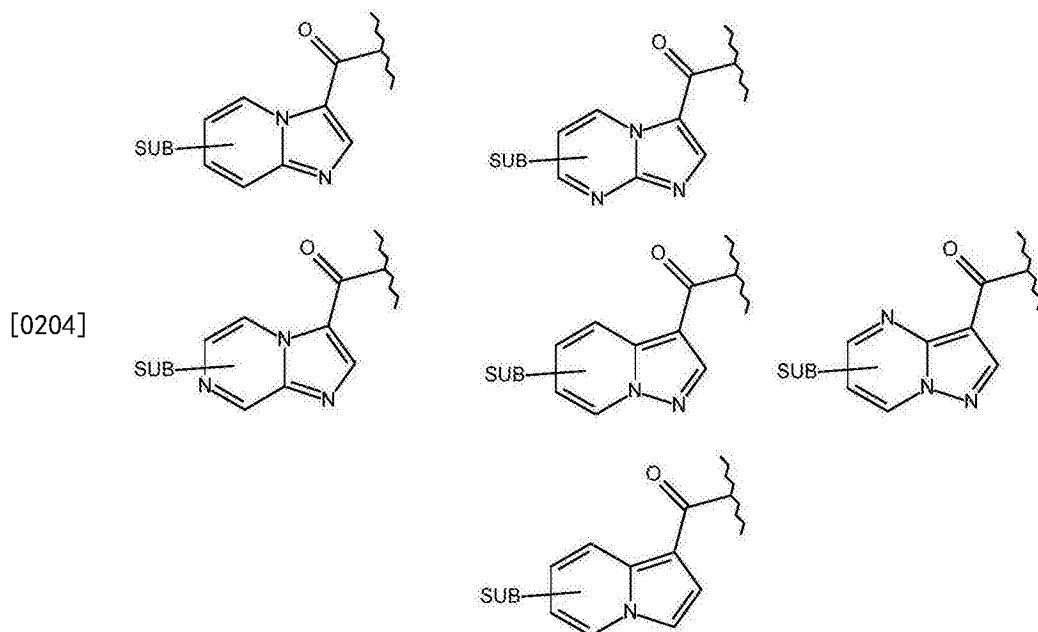
[0199] 其他的整体是如在此定义的;

[0200] (II) 如前述定义的化合物(例如在上文(I)),并且进一步其中含 X^b 的环如在此定义或更特别地如下来代表:



[0202] (或以上提及的代表中的任何一个);和/或

[0203] (III) 如前述定义的化合物(例如在上文(I)和/或(II)),并且进一步其中环A二环和环B二环如在此定义或更特别地如下来代表:



[0205] (或以上提及的代表中的任何一个)。

[0206] 在一个实施例中(例如,在上面提及的方面(I)中, R^2 和 R^3 可以代表在此提到的(i)或(ii)。当 R^2 和 R^3 代表(ii)时,则它们可以代表如在子定义中(例如,在上文(I)方面中)定义的a、b或c。

[0207] 药理学

[0208] 根据本发明的化合物出人意料地显示适于治疗细菌感染,包括分枝杆菌感染,特别是由病原性分枝杆菌,例如结核分枝杆菌(包括其潜伏性和耐药形式)引起的那些疾病。因此,本发明还涉及如前述定义的本发明的化合物,用作药物,特别是用作用于治疗细菌感染(包括分枝杆菌感染)的药物。

[0209] 本发明的这些化合物可以通过干扰结核分枝杆菌中的ATP合酶来起作用,其中细胞色素bc₁活性的抑制是主要作用模式。细胞色素bc₁是ATP合成所需的电子传递链的必要组

分。

[0210] 此外,如下文所述,本发明还涉及本发明的化合物、连同其任何药物组合物用于制造用于治疗细菌感染(包括分枝杆菌感染)的药剂。

[0211] 因此,在另一个方面中,本发明提供了一种治疗患有细菌感染(包括分枝杆菌感染)或处于此风险的患者的方法,该方法包括向该患者给予治疗有效量的根据本发明的化合物或药物组合物。

[0212] 本发明的化合物还显示抗耐受性细菌菌株的活性。

[0213] 无论何时在上文或下文中使用,这些化合物可以治疗细菌感染意指这些化合物可以治疗被一种或多种细菌菌株的感染。

[0214] 本发明还涉及一种组合物,该组合物包含药学上可接受的载体以及作为活性成分的、治疗有效量的根据本发明的化合物。根据本发明的这些化合物可以被配制为用于给药目的的不同药物形式。作为适当的组合物,可以提及通常用于全身性给予药物的所有组合物。为了制备本发明的药物组合物,将作为活性成分的有效量的具体化合物(任选地呈加成盐形式)与药学上可接受的载体组合在紧密混合物中,该载体取决于用于给予所希望的制剂的形式可以采用多种形式。所希望地是,这些药物组合物处于单位剂型,具体地是适用于经口给予或通过注射剂给予的单位剂型。例如,在制备处于口服剂型的组合物中,可使用任何常见药物介质,在口服液体制剂(如悬浮液、糖浆剂、酏剂、乳液以及溶液)的情况下,例如像水、二醇类、油类、醇类等;或者在粉剂、丸剂、胶囊剂和片剂的情况中,固体载体诸如淀粉、糖、高岭土、稀释剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂以及类似物。因为其容易给予,片剂和胶囊剂代表了最有利的口服单位剂型,在该情况下显然使用固体药物载体。对于肠胃外组合物来说,载体通常将包括至少呈大部分的无菌水,但也可以包括其他成分例如以辅助溶解性。可以制备例如可注射溶液,其中载体包括生理盐水溶液、葡萄糖溶液或生理盐水与葡萄糖溶液的混合物。也可以制备可注射悬浮液,在这种情况下可以采用适当的液体载体、助悬剂以及类似物。还包括旨在使用前不久转化为液体形式制剂的固体形式制剂。

[0215] 取决于给予的模式,该药物组合物将优选地包括按重量计从0.05%至99%,更优选地按重量计从0.1%至70%,甚至更优选地按重量计从0.1%至50%的这种或这些活性成分,以及按重量计从1%至99.95%,更优选地按重量计从30%至99.9%,甚至更优选地按重量计从50%至99.9%的药学上可接受的载体,所有的百分数都基于组合物的总重量。

[0216] 该药物组合物另外可以包含本领域已知的不同其他成分,例如,润滑剂、稳定剂、缓冲剂、乳化剂、粘度调节剂、表面活性剂、防腐剂、香味剂或着色剂。

[0217] 为了便于给药和剂量的均一性,将上述药物组合物配制成单位剂型是特别有利的。如在此使用的单位剂型指的是适合作为单位剂量的物理离散单位,各单位含有预定量的活性成分,该预定量的活性成分经计算与所需药物载体相结合而产生所希望的治疗效果。此类单位剂型的实例是片剂(包括刻痕或包衣的片剂)、胶囊剂、丸剂、粉末包(powderpacket)、糯米纸囊剂(wafer)、栓剂、可注射溶液或悬浮液以及类似剂型,及其分离的多个。

[0218] 当然,根据本发明的化合物的每日剂量将随着所采用的化合物、给予模式、所希望的治疗以及所针对的分枝杆菌疾病而变化。然而,一般而言,当根据本发明的化合物以不超过1克(例如,在从10至50mg/kg体重的范围内)的每日剂量给予时,将获得令人满意的结果。

[0219] 考虑到具有化学式 (Ia) 或化学式 (Ib) 的化合物针对细菌感染是有活性的事实, 本发明化合物可以与其他抗菌剂组合以便有效地对抗细菌感染。

[0220] 因此, 本发明还涉及 (a) 根据本发明的一种化合物, 以及 (b) 一种或多种其他抗菌剂的组合。

[0221] 本发明还涉及 (a) 根据本发明的一种化合物, 以及 (b) 一种或多种其他抗菌剂的组合, 该组合用作药品。

[0222] 本发明还涉及如上文直接定义的组合或药物组合物用于治疗一种细菌感染的用途。

[0223] 本发明还可以包括一种药物组合物, 该组合物包括一种药学上可接受的载体以及作为活性成分的治疗有效量的 (a) 根据本发明的化合物, 以及 (b) 一种或多种其他抗菌剂。

[0224] 当作为组合给出时, 本领域的普通技术人员可以确定 (a) 根据本发明的化合物以及 (b) 一种或多种其他抗菌剂的重量比。如本领域的普通技术人员所熟知的, 所述比率以及精确的剂量以及给予的频率取决于根据本发明的具体化合物以及所使用的一种或多种其他抗菌剂、正治疗的具体病症、正治疗的病症的严重性、具体患者的年龄、体重、性别、饮食、给予的时间以及总体身体健康状况、给予模式连同个体可以服用的其他药物。此外, 显然该有效的每日用量可以降低或提高, 这取决于所治疗的受试者的响应和/或取决于给出本发明化合物处方的医生的评估。本发明的化合物与另一种抗菌剂的具体重量比可以在从 1/10 到 10/1、更尤其从 1/5 到 5/1、甚至更尤其从 1/3 到 3/1 的范围内。

[0225] 根据本发明的这些化合物以及该一种或多种其他抗菌剂可以组合在单一制剂中或者它们可以被配置为分开的制剂, 这样使得它们可以同时地、分开地或顺序地给予。因此, 本发明还涉及一种产品, 该产品包含 (a) 根据本发明的一种化合物, 以及 (b) 一种或多种其他抗菌剂, 以作为组合的制剂, 用于在细菌感染的治疗中同时地、分开地或顺序地使用。

[0226] 可以与本发明的化合物组合的其他抗菌剂是例如本领域已知的抗菌剂。例如, 本发明的化合物可以与已知的抗菌剂组合以干扰结核分枝杆菌的呼吸链, 已知的抗菌剂包括, 例如 ATP 合酶的直接抑制剂 (例如贝达喹啉、富马酸贝达喹啉或在现有技术中已经披露的任何其他化合物, 例如, 在 WO2004/011436 中披露的化合物)、*ndh2* 抑制剂 (例如氯法齐明) 和细胞色素 *bd* 抑制剂。可以与本发明的化合物组合的额外的结核分枝杆菌制剂是例如利福平 (= 利肺宁 (rifampin); 异烟肼; 吡嗪酰胺; 阿米卡星; 乙硫异烟胺; 乙胺丁醇; 链霉素; 对氨基水杨酸; 环丝氨酸; 卷曲霉素; 卡那霉素; 氨基硫脲; PA-824; 地依麦迪 (delamanid); 喹诺酮类/氟喹诺酮类, 如莫西沙星、加替沙星、氧氟沙星、环丙沙星、司帕沙星; 大环内酯, 例如, 如克拉霉素、与克拉维酸组合的阿莫西林; 利福霉素; 利福布汀; 利福喷汀; 以及目前正在开发的其他产品 (但可能尚未上市); 参见例如 <http://www.newtbdrugs.org/pipeline.php>)。通用制备

[0227] 根据本发明的这些化合物通常可以通过一系列步骤进行制备, 其中的每个步骤可以是熟练人员已知的或在此描述的。

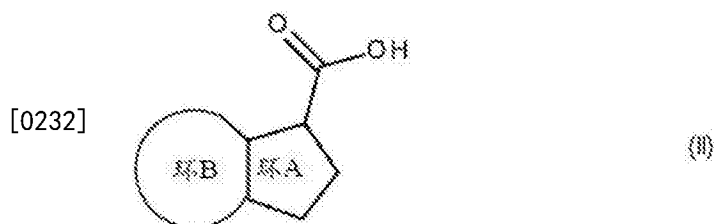
[0228] 实验部分

[0229] 具有化学式 I 的化合物可以根据在下文的实例中使用的技术 (以及被本领域的普

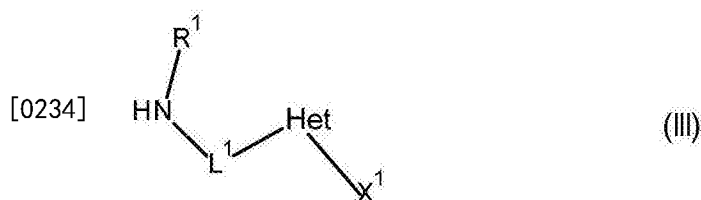
通技术人员所已知的那些方法) 进行制备, 例如通过使用以下技术。

[0230] 具有化学式 (I) 的化合物可以通过以下项的反应来制备:

[0231] (i) 使具有化学式 (II) 的化合物,

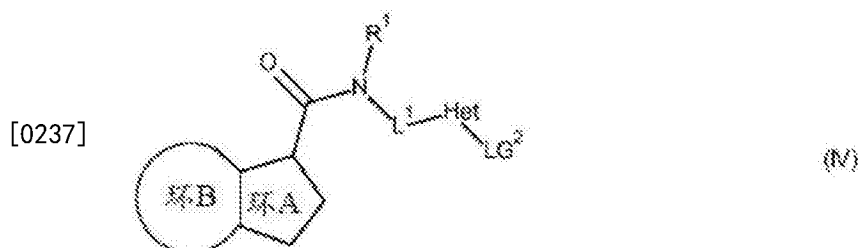


[0233] 其中这些整体是如前述所定义, 或其适合的衍生物, 例如羧酸酯衍生物, 与具有化学式 (III) 的化合物



[0235] 其中这些整体是如前述所定义, 在酰胺偶联反应条件下, 例如在适合的偶联剂 (例如 1,1'-羰基二咪唑、N,N'-二环己基碳二亚胺、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺 (或其盐酸盐) 或 N,N'-二琥珀酰亚胺碳酸酯) 存在下, 任选地在适合的碱 (例如, 氢化钠、碳酸氢钠、碳酸钾、吡啶、三乙胺、二甲基氨基吡啶、二异丙胺、氢氧化钠、叔丁醇钾和/或二异丙基氨基锂 (或其变体) 和适合的溶剂 (例如, 四氢呋喃、吡啶、甲苯、二氯甲烷、氯仿、乙腈、二甲基甲酰胺、三氟甲基苯、二噁烷或三乙胺) 存在下, 进行反应。可替代地, 具有化学式 (IV) 的化合物的羧酸基团可以在标准条件下首先被转化为相应的酰氯 (例如在 POCl₃、PCl₅、SOCl₂ 或草酰氯存在下), 然后例如在与以上提到的那些相似的条件下, 该酰氯与具有化学式 (V) 的化合物反应;

[0236] (ii) 使具有化学式 (IV) 的化合物,



[0238] 其中这些整体如前述所定义, 并且 LG² 代表适合的离去基团, 例如碘、溴、氯或硫基团 (例如, 可以用于偶联的基团类型), 与具有化学式 (V) 的化合物,

[0239] X¹-H (V)

[0240] 其中这些整体如前述所定义, 在标准条件下, 例如任选地在适合的金属催化剂 (或其盐或其复合物) 例如 Pd(dba)₂、Pd(OAc)₂、Cu、Cu(OAc)₂、CuI、NiCl₂ 等存在下, 使用任选的添加剂例如 Ph₃P、X-phos 等, 在适合的碱 (例如 t-BuONa 等) 存在下, 在适合的溶剂 (例如二噁烷等) 中, 在本领域普通技术人员已知的反应条件下, 进行偶联。

[0241] 可以提到的其他步骤包括:

[0242] -亲核性芳香取代反应

[0243] -其他的偶联反应,例如其中化合物包含适合的离去基团(例如前述关于LG²描述的基团(并且可以特别地代表氯、溴或碘)),与另一种化合物,该化合物包含相互相容的“离去基团”或另一个适合的基团(例如-B(OH)₂、-B(OR^W)₂或-SN(R^W)₃,其中R^W各自独立地代表C₁₋₆烷基基团,或者,在-B(OR^W)₂的情况下,这些对应的R^W基团可以连接在一起以形成4-至6-元环基团,从而形成例如频哪醇硼酸酯基团(或者可以代表碘、溴或氯,其前提是该“离去基团”是互相相容的)),进行反应,并且其中该反应可以在适合的催化剂系统(例如,金属(或其盐或其复合物)例如Pd、CuI、Pd/C、PdCl₂、Pd(OAc)₂、Pd(Ph₃P)₂Cl₂、Pd(Ph₃P)₄、Pd₂(dba)₃和/或NiCl₂(等))和配体(例如PdCl₂(dppf)、DCM、t-Bu₃P、(C₆H₁₁)₃P、Ph₃P等)存在下,在适合的溶剂中并且在本领域的普通技术人员已知的反应条件下进行。

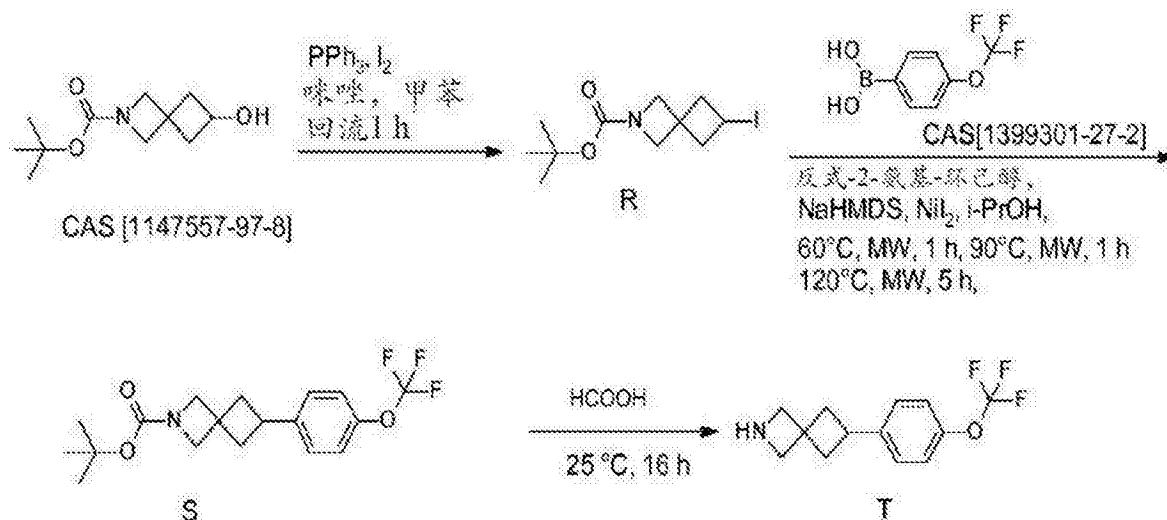
[0244] 显然在前述和以下反应中,这些反应产物可以从该反应介质中分离出,并且,如果需要的话,根据本领域中通常已知的方法学(诸如,萃取、结晶和层析)进行进一步纯化。更加显然,以多于一种对映异构体的形式存在的反应产物可以通过已知的技术(具体地是制备型层析,诸如制备型HPLC、对掌性层析)从它们的混合物中分离。还可以通过超临界流体层析(SCF)获得单独的非对映异构体或单独的对映异构体。

[0245] 这些起始材料以及中间体是可商购的化合物或根据本领域中通常已知的常规反应程序可以制备的化合物。

[0246] 化合物1和化合物2的合成

[0247] 中间体T的合成

[0248]



[0249] 中间体R的制备

[0250] 将三苯基膦(1.89g, 7.20mmol)、咪唑(735mg, 10.8mmol)和碘(1.37g, 5.40mmol)添加至叔丁基6-羟基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯(CAS[1147557-97-8], 768mg, 3.60mmol)在甲苯(50mL)中的溶液。将所得混合物回流1小时。将该混合物冷却至25°C, 用水(100mL)和盐水(50mL)洗涤。将分离的有机层干燥, 过滤并且将滤液在真空下浓缩。将残余物通过快速硅胶柱色谱法(洗脱液: 石油醚/乙酸乙酯1/0至1/1)进行纯化, 以给出中间体R(1.20g, 产率: 93%)。

[0251] 中间体S的制备

[0252] 将4-(三氟甲氧基)苯基硼酸(CAS[139301-27-2], 510mg, 2.48mmol), 反式-2-氨

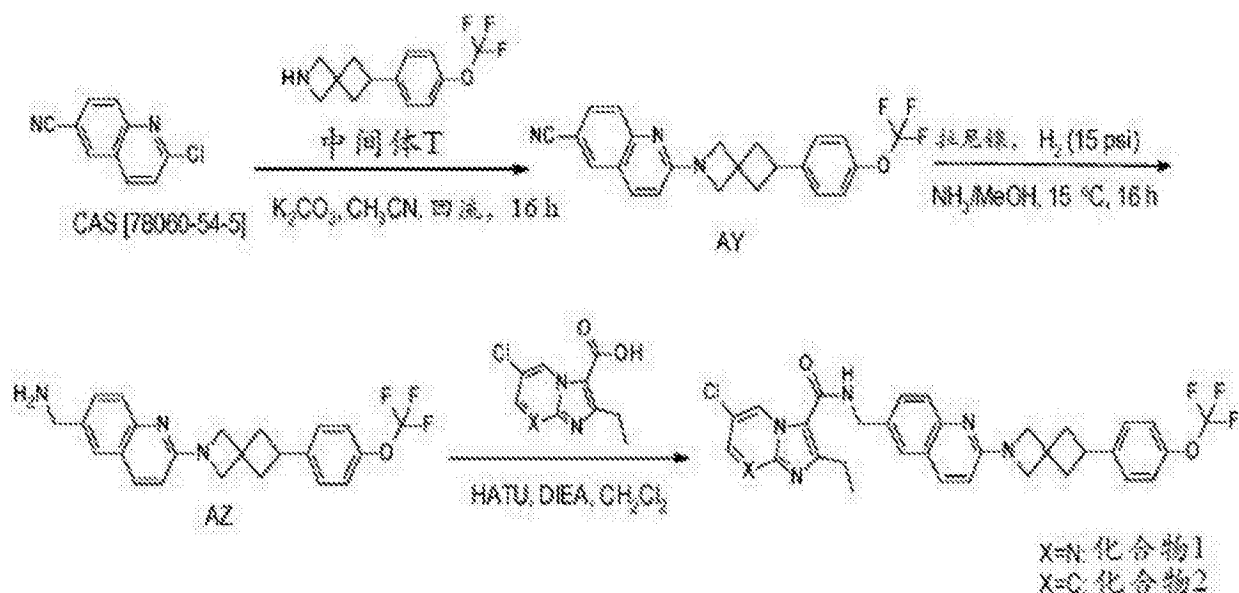
基-环己醇 (23.0mg, 0.200mmol) 和镍碘 (62.5mg, 0.200mmol) 在异丙醇 (4mL) 中的混合物, 在 25℃ 下, 在氮气流下搅拌 30 分钟。添加 NaHMDs (2.47mL, 1M 在 THF 中, 2.47mmol), 并且将该混合物在氮气流下搅拌 10 分钟。添加在异丙醇 (1mL) 中的中间体 R (400mg, 1.24mmol) 并且将该混合物在微波下, 在 60℃ 下搅拌 1 小时, 在 90℃ 下搅拌 1 小时并在 120℃ 下搅拌 5 小时。将该混合物用二氯甲烷 (50mL) 稀释, 用水 (2x 50mL) 和盐水 (20mL) 洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤并且在真空下浓缩。将残余物经硅胶柱色谱法 (洗脱液: 石油醚/乙酸乙酯 5/1) 进行纯化, 以给出中间体 S (230mg, 产率: 52%)。

[0253] 中间体 T 的制备

[0254] 在 0℃ 在, 在氮气氛下, 将中间体 S (220mg, 0.616mmol) 添加至甲酸 (5mL) 中。将该混合物在 25℃ 下搅拌 5 小时。将该混合物在真空下浓缩。将该残余物溶解于二氯甲烷 (20mL) 中。将该溶液用饱和水性碳酸钠溶液 (20mL)、盐水 (20mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并且在真空中浓缩, 以给出中间体 T (150mg, 产率: 85%)。

[0255] 化合物 1 和化合物 2 的合成

[0256]



[0257] 中间体 AY 的制备

[0258] 将 2-氯-6-氰基喹啉 (CAS [78060-54-5], 14.7mg, 0.078mmol), 中间体 T (20.0mg, 0.078mmol) 和碳酸钾 (21.6mg, 0.156mmol) 的混合物在乙腈 (5mL) 中回流 16 小时。将溶剂在真空下蒸发。将残余物经硅胶柱色谱法 (洗脱液: 石油醚/乙酸乙酯 1/1) 进行纯化, 以给出中间体 AY (20.0mg, 产率: 62.8%)。

[0259] 中间体 AZ 的制备

[0260] 在 15℃ (15psi) 下, 将中间体 AY (20.0mg, 0.049mmol) 在 $\text{NH}_3 \cdot \text{MeOH}$ (20mL, 在 MeOH 中的 7M NH_3) 中的溶液用拉尼镍 (3mg) 作为催化剂氢化 16 小时。将该催化剂过滤掉并且将滤液在真空下浓缩, 以给出中间体 AZ (20.0mg, 产率: 91.84%)。

[0261] 化合物 2 的制备

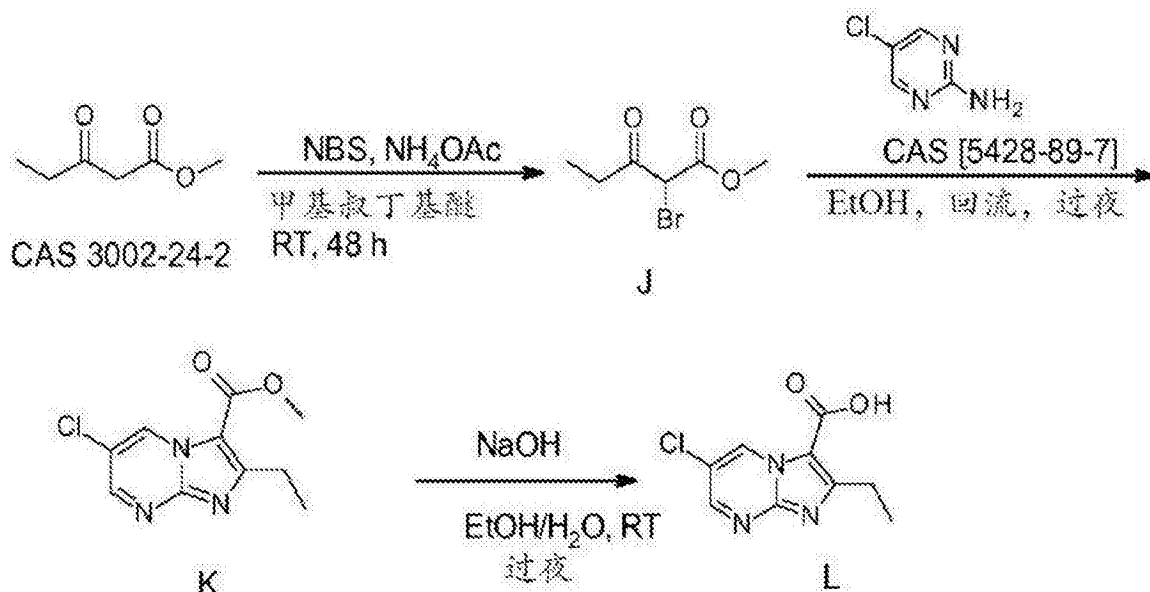
[0262] 将 6-氯-2-乙基咪唑并 [3, 2-a] 吡啶-3-甲酸 (CAS [1216142-18-5], 9.79mg, 0.044mmol), HATU (21.7mg, 0.057mmol), DIEA (14.8mg, 0.114mmol) 在 CH_2Cl_2 (10mL) 中的溶液

在25℃下,搅拌30分钟。将中间体AZ (20mg, 0.048mmol) 添加至该混合物,并将该混合物在25℃下,搅拌2小时。将该混合物在真空下浓缩。将该粗产物通过高效液相色谱法经Gemini (洗脱液:在水/甲醇中的0.05%氨35/65至5/95) 进行纯化。将这些所希望的级分进行收集并浓缩,以给出化合物2 (4.30mg, 15.91%)。

[0263] ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 9.56 (s, 1H) 7.84 (d, $J=8.80\text{Hz}$, 1H) 7.74 (d, $J=8.56\text{Hz}$, 1H) 7.59 (s, 1H) 7.55 (d, $J=9.29\text{Hz}$, 2H) 7.31 (d, $J=9.78\text{Hz}$, 1H) 7.22 (d, $J=8.40\text{Hz}$, 2H) 7.16 (d, $J=8.40\text{Hz}$, 2H) 6.59 (d, $J=9.05\text{Hz}$, 1H) 6.13 (br. s., 1H) 4.79 (d, $J=5.62\text{Hz}$, 2H) 4.33 (s, 2H) 4.11 (s, 2H) 3.50 (t, $J=8.68\text{Hz}$, 1H) 2.97 (q, $J=7.42\text{Hz}$, 2H) 2.65–2.76 (m, 2H) 2.33–2.44 (m, 2H) 1.38 (t, $J=7.58\text{Hz}$, 3H)

[0264] 中间体L的制备

[0265]



[0266] 中间体J的制备

[0267] 将NBS (45.1g, 254mmol) 和 NH_4OAc (5.33g, 69.2mmol) 添加至甲基-3-氧代戊酸酯 (CAS[30414-53-0], 30g, 231mmol) 在甲基叔丁基醚 (600mL) 的溶液中。将该混合物在室温下搅拌48h。将该混合物过滤并用 H_2O 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并过滤。将滤液在真空下进行浓缩。将该残余物经硅胶柱色谱法 (洗脱液:石油醚/乙酸乙酯20/1) 进行纯化,以给出中间体J (20.0g, 产率:35%)。

[0268] 中间体K的制备

[0269] 将5-氯-2-氨基吡啶 (CAS[5428-89-7], 12.0g, 93.0mmol) 和中间体J (25.0g, 112mmol) 在乙醇 (60mL) 中的溶液回流过夜。将该混合物在真空下浓缩。将该残余物溶解于乙酸乙酯 (100mL) 中。将该溶液用水 (2x 100mL)、盐水 (100mL) 洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将该残余物经硅胶柱色谱法 (洗脱液:石油醚/乙酸乙酯3/1) 进行纯化,以给出中间体K (700mg, 产率:3%)。

[0270] 中间体L的制备

[0271] 将中间体K (700mg, 2.10mmol) 和氢氧化钠 (252mg, 6.30mmol) 在乙醇 (2mL) 和 H_2O (2mL) 中的混合物在室温下搅拌过夜。添加水 (20mL) 并将该溶液用2M水性盐酸进行酸化至

pH约3。将该溶液冻干,以给出粗中间体L(2g)。

[0272] 化合物1的制备

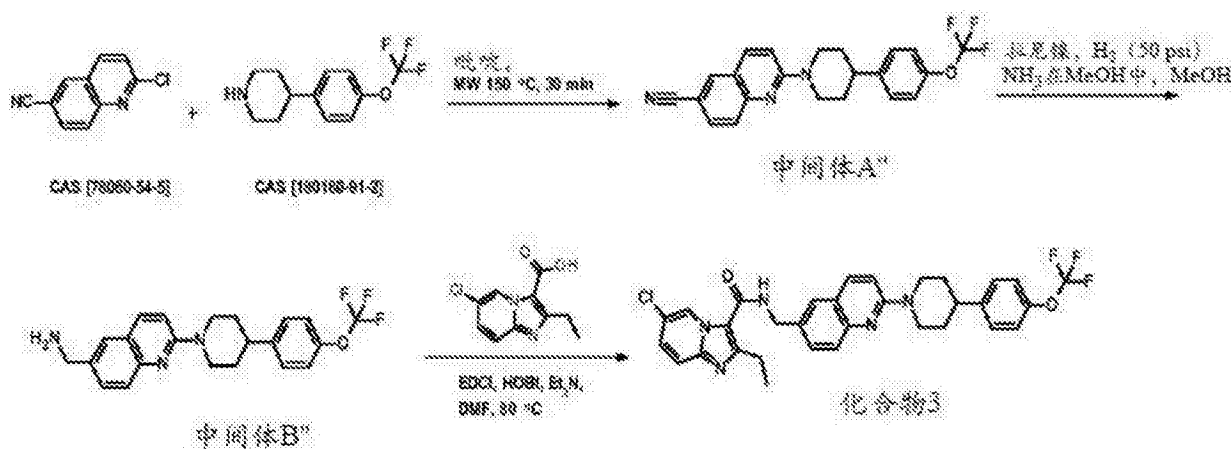
[0273] 因此,化合物1以与化合物2相同的方式,从中间体L和中间体AZ开始制备,产出0.037g,25%。

[0274] ^1H NMR(400MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 9.83(d, $J=2.51\text{Hz}$, 1H) 8.55(d, $J=2.51\text{Hz}$, 1H) 7.83(d, $J=8.78\text{Hz}$, 1H) 7.75(d, $J=8.53\text{Hz}$, 1H) 7.55(d, $J=9.20\text{Hz}$, 1H) 7.53(d, $J=6.80\text{Hz}$, 1H) 7.22(d, $J=8.80\text{Hz}$, 2H) 7.15(d, $J=8.40\text{Hz}$, 2H) 6.58(d, $J=8.78\text{Hz}$, 1H) 6.26(t, $J=5.27\text{Hz}$, 1H) 4.77(d, $J=5.60\text{Hz}$, 2H) 4.33(s, 2H) 4.11(s, 2H) 3.50(quin, $J=8.85\text{Hz}$, 1H) 3.01(q, $J=7.53\text{Hz}$, 2H) 2.65–2.74(m, 2H) 2.33–2.43(m, 2H) 1.41(t, $J=7.53\text{Hz}$, 3H)

[0275] 其他实例

[0276] 化合物3的合成

[0277]



[0278] 中间体A'的制备

[0279] 将4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶(CAS[180160-91-2], 0.2g, 0.710mmol)和2-氯喹啉-6-甲腈(CAS[78060-54-5], 0.161g, 0.852mmol)在吡啶(5mL)中的混合物在150℃下,在微波下搅拌30分钟。将该混合物蒸发至干燥并用水稀释,用乙酸乙酯萃取。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将该残余物通过硅胶柱色谱法(用石油醚:乙酸乙酯=8:1洗脱)进行纯化,以得到中间体A', 0.13g, 46%。

[0280] 中间体B'的制备

[0281] 在 N_2 下,向中间体A'(0.13g, 0.327mmol)在MeOH(20mL)中的溶液中添加拉尼镍(65mg)和在MeOH(1mL)中的氨4M。将该悬浮液在真空下脱气并用 H_2 吹扫若干次。将该混合物在 H_2 (50psi)下,在25℃下,搅拌10小时。将该悬浮液通过Celite®垫过滤并用MeOH(20mL)洗涤。将合并的滤液浓缩至干燥以给出中间体B', 0.12g, 92%。

[0282] 化合物3的制备

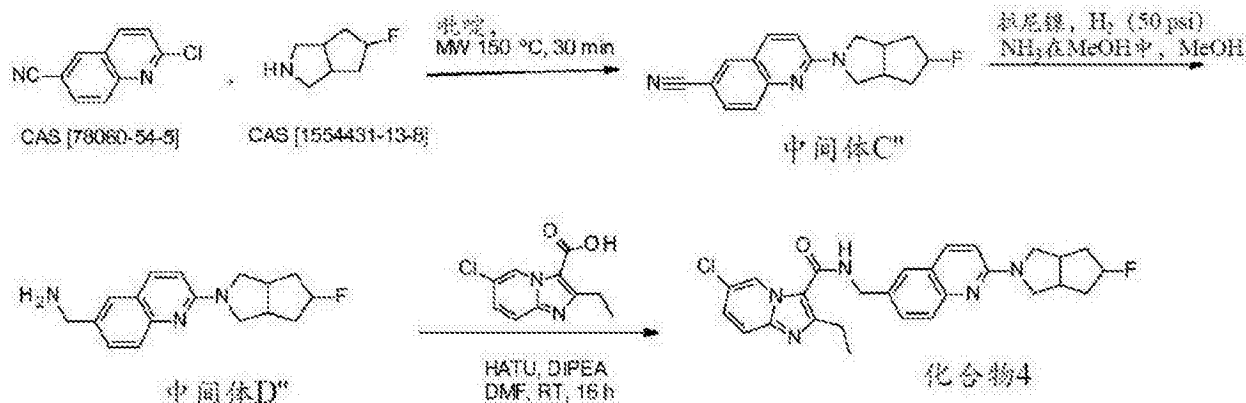
[0283] 向中间体B'(0.1g, 0.2497mmol)在DMF(10mL)中的溶液添加6-氯-2-乙基咪唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸(CAS[1216142-18-5], 0.067g, 0.299mmol), EDCI(0.072g, 0.3747mmol), HOBT(0.04gg, 0.299mmol)和三乙胺(0.05g, 0.498mmol)。将该混合物在80℃下搅拌过夜。将该反应混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取。将这些合并的有机层经硫酸钠干燥并浓缩至干燥。将该残余物通过硅胶柱色谱法(用二氯甲烷:乙酸乙酯=10:1洗脱)进

行纯化,以给出化合物30.055g,36%。

[0284] ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 9.54 (s, 1H), 7.91 (d, J = 9.3Hz, 1H), 7.63–7.50 (m, 3H), 7.35–7.19 (m, 4H), 7.18–7.12 (m, 2H), 7.07 (d, J = 9.0Hz, 1H), 6.22 (br. s., 1H), 4.85–4.63 (m, 4H), 3.17–3.07 (m, 2H), 2.98 (q, J = 7.4Hz, 2H), 2.89–2.79 (m, 1H), 2.01 (d, J = 12.5Hz, 2H), 1.79 (dq, J = 3.8, 12.6Hz, 2H), 1.39 (t, J = 7.5Hz, 3H)。

[0285] 化合物4的合成

[0286]



[0287] 中间体C''的制备

[0288] 因此,中间体C''以与中间体A''相同的方式,从2-氯喹啉-6-甲腈CAS[78060-54-5]和5-氟八氢环戊烷[c]吡咯CAS[1554431-13-8]开始制备,以给出0.15g,91%。

[0289] 中间体D''的制备

[0290] 因此,中间体D''以与中间体B''相同的方式,从中间体C''开始制备,以给出0.15g,99%。

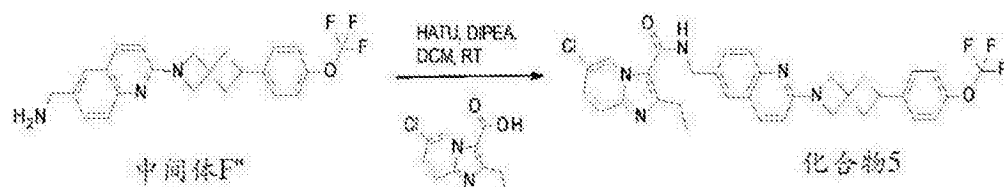
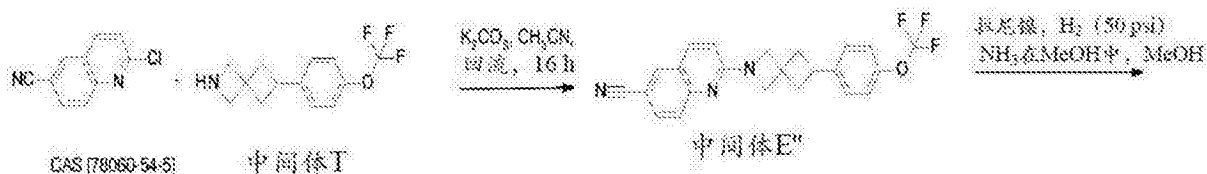
[0291] 化合物4的制备

[0292] 将6-氯-2-乙基咪唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸(CAS[1216142-18-5], 0.07g, 0.312mmol), HATU (0.154g, 0.405mmol) 和二异丙基乙胺 (0.161g, 1.25mmol) 在DMF (3mL) 中的溶液在室温下搅拌1h。添加中间体D'' (0.089g, 0.312mmol) 并将该溶液在室温下搅拌过夜。将溶剂在真空下蒸发。将该残余物经硅胶柱色谱法(洗脱液: CH_2Cl_2 /甲醇10/1)进行纯化。将这些所希望的级分在真空下浓缩以给出化合物4, 0.136g, 87%。

[0293] ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 9.50–9.60 (m, 1H) 7.80–7.87 (m, 1H) 7.68–7.76 (m, 1H) 7.49–7.60 (m, 3H) 7.27–7.33 (m, 1H) 6.71–6.78 (m, 1H) 6.08–6.17 (m, 1H) 5.18–5.35 (m, 1H) 4.74–4.82 (m, 2H) 3.74–3.85 (m, 2H) 3.48–3.57 (m, 2H) 3.02–3.13 (m, 2H) 2.91–3.00 (m, 2H) 2.25–2.40 (m, 2H) 1.80–1.88 (m, 1H) 1.70–1.78 (m, 1H) 1.33–1.43 (m, 3H)

[0294] 化合物5的合成

[0295]

[0296] 中间体E'的制备

[0297] 将2-氯喹啉-6-甲腈 (CAS [78060-54-5], 0.015g, 0.078mmol), 中间体T (0.02g, 0.078mmol) 和碳酸钾 (0.022g, 0.156mmol) 在乙腈 (5mL) 中的混合物回流16小时。将溶剂在真空下蒸发。将该残余物经硅胶柱色谱法 (洗脱液: 石油醚/乙酸乙酯1/1) 进行纯化, 以给出中间体E', 0.02g, 63%。

[0298] 中间体F'的制备

[0299] 因此, 中间体F'以与中间体B'相同的方式, 从中间体E'开始制备, 以给出0.02g, 92%。

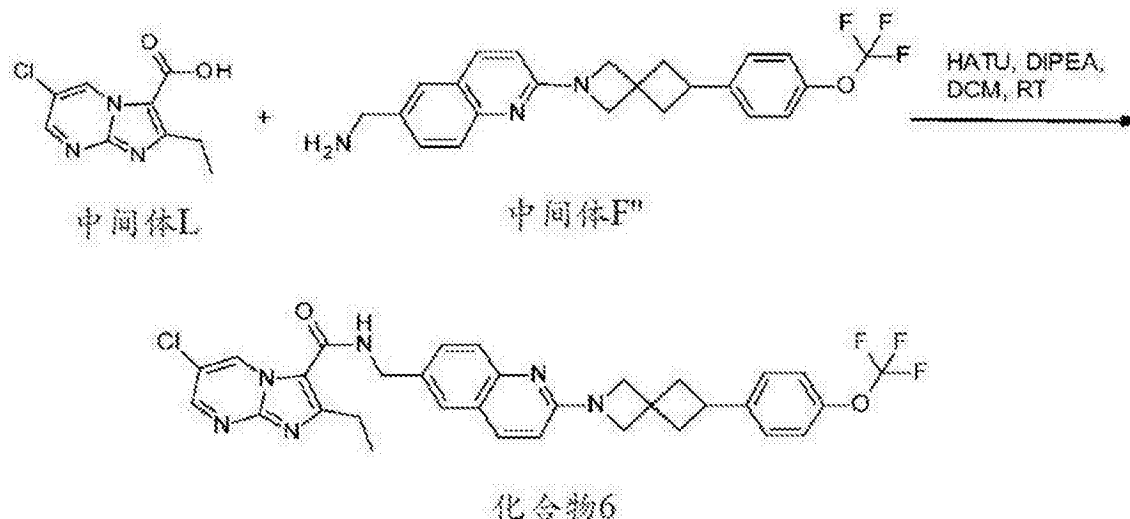
[0300] 化合物5的制备

[0301] 将6-氯-2-乙基咪唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸 (CAS [1216142-18-5], 0.01g, 0.044mmol), HATU (0.022g, 0.057mmol), 二异丙基乙胺 (0.015g, 0.114mmol) 在 CH_2Cl_2 (10mL) 中的溶液在25℃下, 搅拌30分钟。将中间体F' (0.02g, 0.048mmol) 添加至该混合物并将该混合物在25℃下搅拌2小时。将该混合物在真空下浓缩。将该粗产物通过高效液相色谱法经 Gemini (洗脱液: 0.05% 氨/甲醇35/65至5/95) 进行纯化。将这些希望的级分进行收集并浓缩, 以给出化合物5, 0.0043g, 16%。

[0302] ^1H NMR (400MHz, $CHCl_3$ -d) δ ppm 9.56 (s, 1H) 7.84 (d, $J=8.80$ Hz, 1H) 7.74 (d, $J=8.56$ Hz, 1H) 7.59 (s, 1H) 7.55 (d, $J=9.29$ Hz, 2H) 7.31 (d, $J=9.78$ Hz, 1H) 7.22 (d, $J=8.40$ Hz, 2H) 7.16 (d, $J=8.40$ Hz, 2H) 6.59 (d, $J=9.05$ Hz, 1H) 6.13 (br. s., 1H) 4.79 (d, $J=5.62$ Hz, 2H) 4.33 (s, 2H) 4.11 (s, 2H) 3.50 (t, $J=8.68$ Hz, 1H) 2.97 (q, $J=7.42$ Hz, 2H) 2.65-2.76 (m, 2H) 2.33-2.44 (m, 2H) 1.38 (t, $J=7.58$ Hz, 3H)

[0303] 化合物6的合成

[0304]

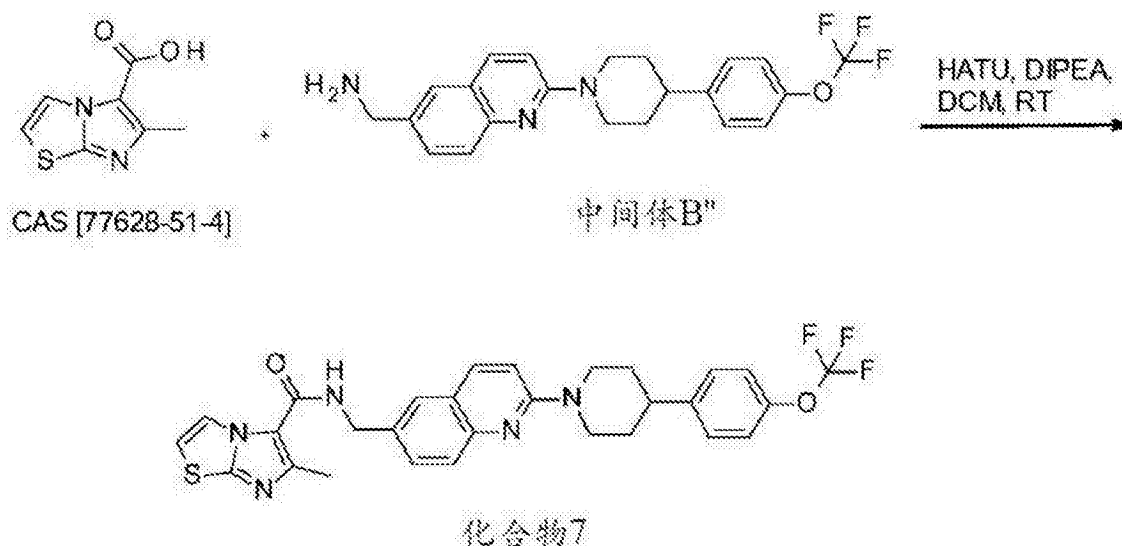


[0305] 将中间体L (0.05g, 0.222mmol), HATU (110mg, 0.289mmol), 二异丙基乙胺 (0.075g, 0.577mmol) 在CH₂Cl₂ (10mL) 中的溶液在25℃下搅拌30分钟。将中间体F'' (101mg, 0.244mmol) 添加至该混合物并将该混合物在25℃下搅拌2小时。将该混合物在真空下浓缩。将该粗产物通过高效液相色谱法经Gemini (洗脱液: 0.05% 氨/甲醇 20/80至5/95) 进行纯化。将这些希望的级分进行收集并浓缩, 以给出化合物6, 0.037g, 25%。

[0306] ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δppm 9.83 (d, J=2.51Hz, 1H) 8.55 (d, J=2.51Hz, 1H) 7.83 (d, J=8.78Hz, 1H) 7.75 (d, J=8.53Hz, 1H) 7.55 (d, J=9.20Hz, 1H) 7.53 (d, J=6.80Hz, 1H) 7.22 (d, J=8.80Hz, 2H) 7.15 (d, J=8.40Hz, 2H) 6.58 (d, J=8.78Hz, 1H) 6.26 (t, J=5.27Hz, 1H) 4.77 (d, J=5.60Hz, 2H) 4.33 (s, 2H) 4.11 (s, 2H) 3.50 (quin, J=8.85Hz, 1H) 3.01 (q, J=7.53Hz, 2H) 2.65-2.74 (m, 2H) 2.33-2.43 (m, 2H) 1.41 (t, J=7.53Hz, 3H)

[0307] 化合物7的合成

[0308]



[0309] 向中间体B'' (0.1g, 0.2497mmol) 在CH₂Cl₂ (15mL) 中的溶液添加6-甲基咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-甲酸 (CAS[77628-51-4], 0.059g, 0.324mmol), HATU (0.142g, 0.374mmol) 和二异丙基乙胺 (0.064g, 0.498mmol)。将该混合物在室温下搅拌过夜。将该反应混合物倒入

[0317] 中间体BN的制备

[0318] 在0℃下,向中间体BM (5g, 23.89mmol) 在MeOH (75mL) 中的溶液添加水性甲醛溶液 (9.7g, 119.47mmol, 37%), 随后添加硼氢化钠 (7.5g, 119.47mmol) 和一滴乙酸 (0.2mL)。然后, 将该混合物在室温下搅拌过夜。滴加10% NH₄Cl 溶液 (25mL)。用乙酸乙酯萃取该混合物, 将这些合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并将该溶剂在真空下蒸发。将该残余物经硅胶柱色谱法 (二氯甲烷/甲醇=15:1至10:1) 进行纯化, 以给出中间体BN, 1.3g, 24%。

[0319] 中间体B0的制备

[0320] 向中间体BN (0.55g, 2.46mmol) 在MeOH (25mL) 中的溶液和水 (5mL) 添加氢氧化锂一水合物 (0.52g, 12.32mmol)。将该混合物在室温下搅拌10h。将该溶剂在真空中去除以干燥。将该残余物通过高效液相色谱 (DuraShell 150x 25mmx 5μm, 25ml/分钟, 水 (含0.05% HCl) / 乙腈从100/0至70/30) 进行纯化。将这些希望的级分进行收集并在真空中蒸发以去除乙腈。将该残余物冻干以给出中间体B0, 0.4g, 78%。

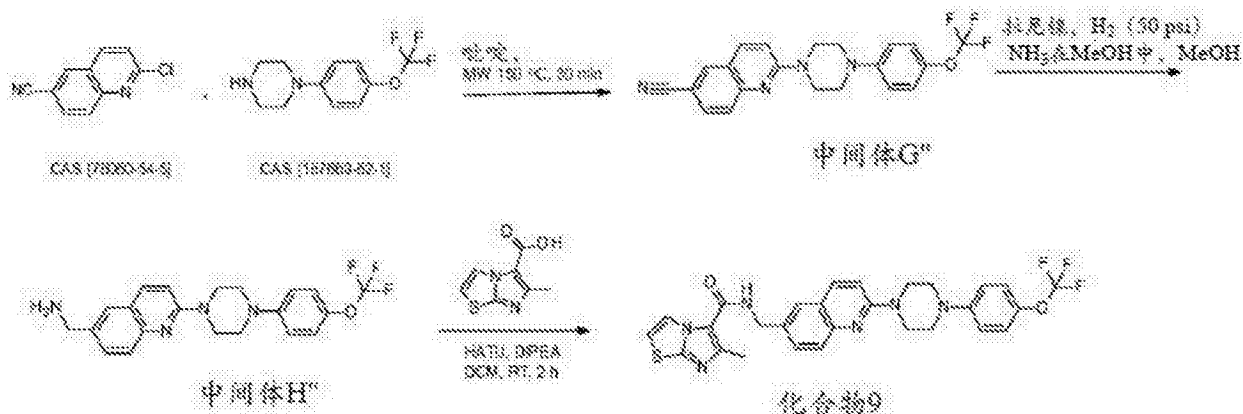
[0321] 化合物8的制备

[0322] 将中间体B0 (0.03g, 0.143mmol), HATU (0.071g, 0.186mmol) 和二异丙基乙胺 (0.056g, 0.430mmol) 在DMF (3mL) 中的溶液在室温下搅拌1h。添加中间体B'' (0.058g, 0.143mmol) 并将该溶液在室温下搅拌过夜。将溶剂在真空下蒸发。将该残余物通过高效液相色谱经沃特斯Xbridge Prep OBD C18 100x 19mmx 5μm (洗脱液: 水 (0.05% 氢氧化铵 v/v) - MeOH 25/75至5/95) 进行纯化。将这些希望的级分在真空下冻干以给出化合物8, 0.045g, 53%。

[0323] ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) ppm 7.84-7.89 (m, 1H) 7.68-7.73 (m, 1H) 7.47-7.56 (m, 2H) 7.21-7.25 (m, 2H) 7.12-7.18 (m, 2H) 7.02-7.07 (m, 1H) 5.97-6.02 (m, 1H) 4.69 (m, 4H) 4.34 (m, 2H) 3.65 (s, 2H) 3.00-3.09 (m, 2H) 2.78-2.82 (m, 2H) 2.67-2.75 (m, 2H) 2.45-2.50 (s, 3H) 1.94-2.02 (m, 2H) 1.71-1.83 (m, 3H) 1.23 (m, 3H)

[0324] 化合物9的合成

[0325]



[0326] 中间体G''的制备

[0327] 因此, 中间体G''以与中间体A''相同的方式, 从2-氯喹啉-6-甲腈 (CAS [78060-54-5]) 和1-(4-三氟甲氧基-苯基)-哌嗪CAS [187669-62-1] 开始制备, 得到0.15g, 84%。

[0328] 中间体H''的制备

[0329] 因此, 中间体H''以与中间体B''相同的方式, 从中间体G''开始制备, 得到0.15g,

96%。

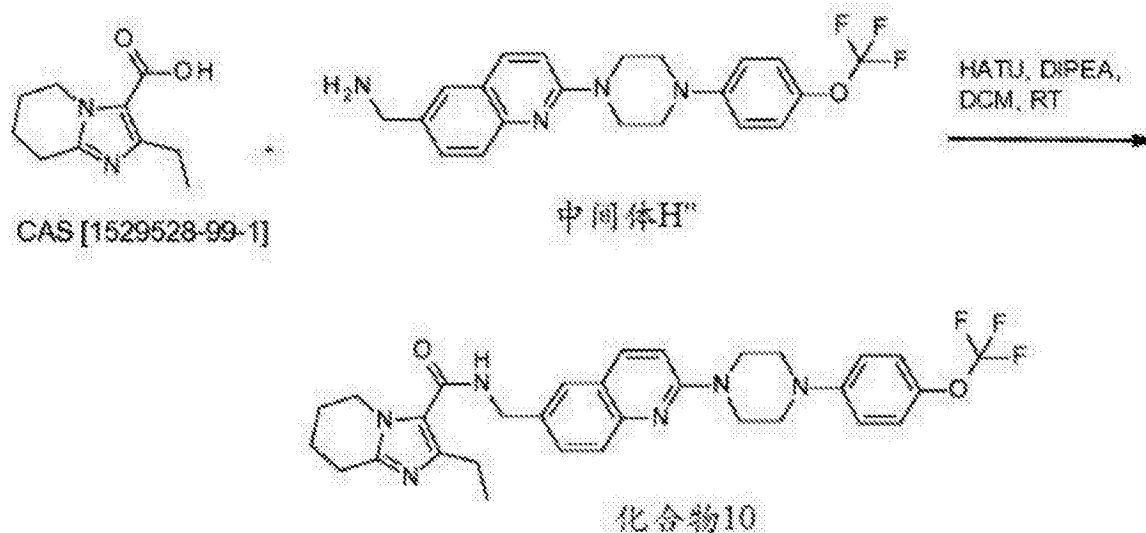
[0330] 化合物9的制备

[0331] 将6-甲基咪唑[2,1-b][1,3]噻唑-5-甲酸(CAS[77628-51-4],0.018g,0.1mmol), HATU(0.049g,0.13mmol)和二异丙基乙胺(0.026g,0.20mmol)在CH₂Cl₂(5mL)中的溶液在室温下搅拌1h。添加中间体H''(0.04g,0.1mmol)并且将该溶液在室温下搅拌2小时。将该溶液用水(10mL)、盐水(5mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在真空下浓缩。将该残余物用甲醇(3mL)洗涤。将该沉淀物在真空下浓缩以得到化合物9,0.032g,57%

[0332] ¹H NMR(400MHz,CHLOROFORM-d) δppm 8.26-8.37(m,1H) 7.86-7.96(m,1H) 7.70-7.78(m,1H) 7.50-7.63(m,2H) 7.11-7.20(m,2H) 7.01-7.07(m,1H) 6.92-7.00(m,2H) 6.85-6.91(m,1H) 5.97-6.07(m,1H) 4.71-4.82(m,2H) 3.83-3.99(m,4H) 3.25-3.40(m,4H) 2.54-2.66(m,3H)

[0333] 化合物10的合成

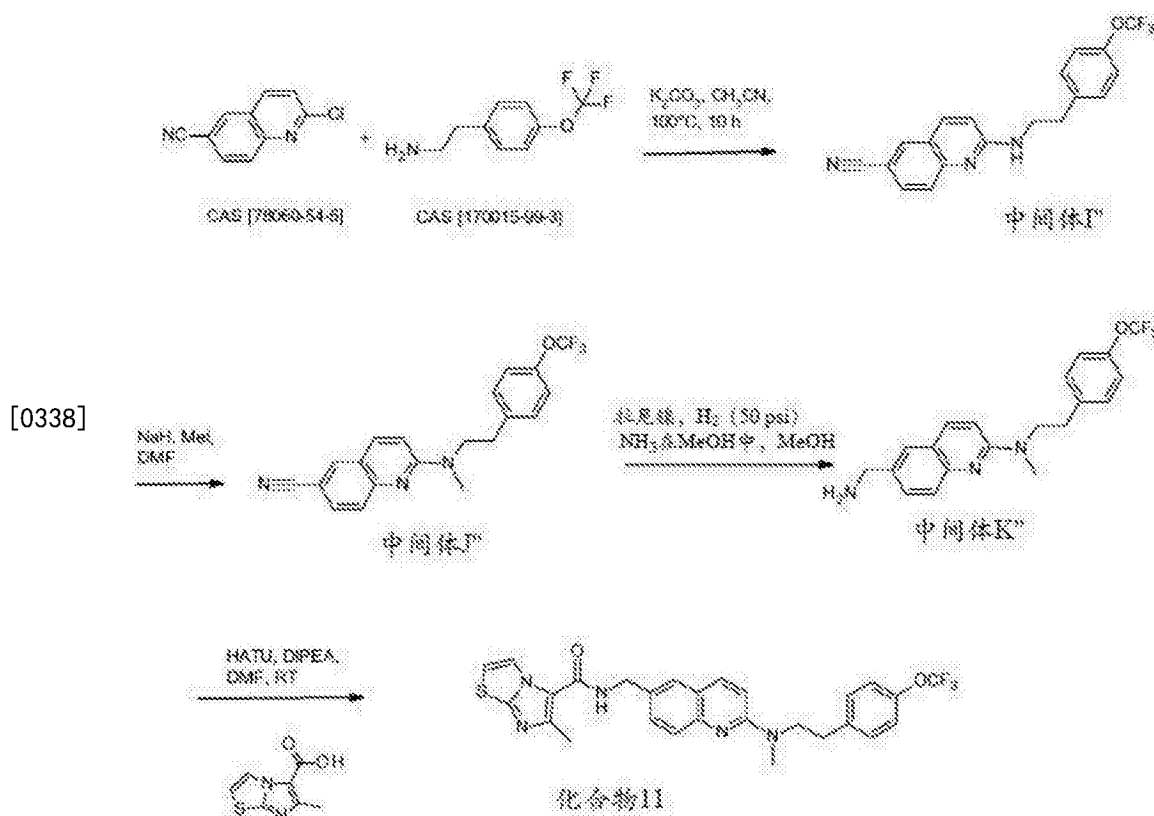
[0334]



[0335] 将中间体H''(0.1g,0.249mmol),2-乙基-5H,6H,7H,8H-咪唑并-[1,2-a]吡啶-3-甲酸CAS[1529528-99-1],0.107g,0.249mmol),HATU(123mg,0.323mmol)和二异丙基乙胺(96mg,0.746mmol)在CH₂Cl₂(3mL)中的溶液在室温下搅拌1h。将该溶剂在真空下蒸发。将该残余物通过高效液相色谱经Phenomenex Gemini C18 250x 21.2mm x 5μm(洗脱液:水(0.05%v/v)-MeOH 25/75至0/100)进行纯化。将该残余物在真空下冻干以给出化合物10,0.074g,52%。

[0336] ¹H NMR(400MHz,CHLOROFORM-d) ppm 7.87-7.93(m,1H) 7.69-7.75(m,1H) 7.50-7.59(m,2H) 7.10-7.18(m,2H) 7.01-7.07(m,1H) 6.92-6.98(m,2H) 5.95-6.03(m,1H) 4.66-4.74(m,2H) 4.25(m,2H) 3.86-3.96(m,4H) 3.28-3.37(m,4H) 2.83-2.91(m,2H) 2.65-2.75(m,2H) 1.85-2.00(m,4H) 1.20-1.28(m,3H)

[0337] 化合物11的合成



[0339] 中间体I'的制备

[0340] 向4-(三氟甲氧基)苯乙胺(CAS[170015-99-3], 0.5g, 2.44mmol)在DMF(30mL)中的溶液添加2-氯喹啉-6-甲腈(CAS[78060-54-5], 0.460g, 2.44mmol)和碳酸钾(0.674, 4.87mmol)。将该混合物在100℃下搅拌10h。将该混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(30mL x 3)萃取。将这些有机层经硫酸钠干燥并在真空中浓缩。将该粗产物通过层析柱(石油醚/乙酸乙酯=5/1)进行纯化。将该产物级分进行收集并将该溶剂蒸发,以给出中间体I', 0.2g, 23%。

[0341] 中间体J'的制备

[0342] 在0℃在,在N₂气氛下,将氢化钠(0.027g, 0.67mmol, 60%在矿物油中)添加至中间体I'(0.16g, 0.45mmol)在DMF(10mL)中的混合物。将该混合物在0℃下搅拌30分钟。添加碘甲烷(0.04mL, 0.537mmol)至该混合物中并在25℃下搅拌10h。将该混合物用水性NH₄Cl淬灭,用水稀释。将该混合物用乙酸乙酯(3x 10mL)萃取。将该有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将该残余物经硅胶柱色谱法(石油醚:乙酸乙酯=10/1~4/1)进行纯化。将该产物级分进行收集并将该溶剂蒸发,以给出中间体J', 0.18g, 84%。

[0343] 中间体K'的制备

[0344] 在N₂下,向中间体J'(0.18g, 0.485mmol)在4M氨中在甲醇(10mL)中的溶液添加拉尼镍(50mg)。将该悬浮液在真空下脱气并用H₂吹扫若干次。将该混合物在25℃下,在H₂(15psi)下搅拌10小时。将该悬浮液通过Celite®垫过滤并将该垫用甲醇(10mL)洗涤。将这些希望的级分在真空中浓缩,以给出中间体K', 0.18g, 99%。

[0345] 化合物11的制备

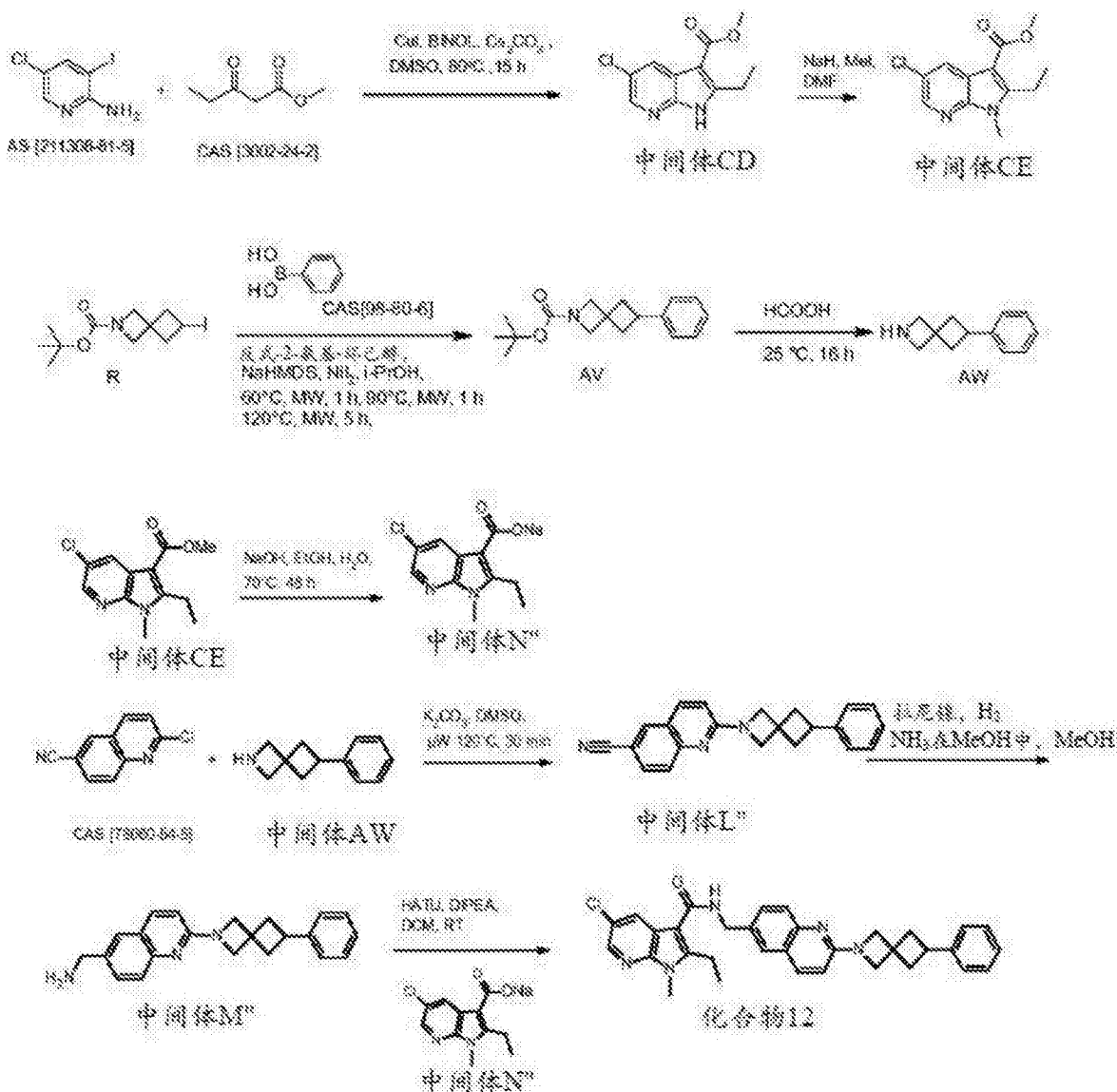
[0346] 向6-甲基咪唑[2,1-b][1,3]噻唑-5-甲酸(CAS[77628-51-4], 0.096g, 0.53mmol)在DMF(10mL)中的溶液添加中间体K'(0.18g, 0.48mmol), HATU(237.02mg, 0.62mmol)和二异

丙基乙胺 (0.186g, 1.44mmol)。将该混合物在室温下搅拌过夜。将该混合物用水 (20mL) 稀释并用二氯甲烷 (10mLx3) 萃取。将这些有机层经硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩。将该残余物通过高效液相色谱法 (沃特斯Xbridge Prep OBD C18 150x 30x 5 μ , 25ml/min, 流动相: 水 (含0.05% NH₃·H₂O) / 乙腈, 梯度从52/58至22/78) 进行纯化。将该希望的级分进行收集并在真空中蒸发以除去乙腈。将该残余物冻干以给出化合物11, 0.091g, 34%。

[0347] ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.32 (d, J = 4.4Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.3Hz, 1H), 7.75-7.68 (m, 1H), 7.59-7.50 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.14 (d, J = 7.9Hz, 2H), 6.89 (d, J = 4.4Hz, 1H), 6.82 (d, J = 9.3Hz, 1H), 6.01 (br. s., 1H), 4.77 (d, J = 5.7Hz, 2H), 3.90 (t, J = 7.5Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.98 (t, J = 7.3Hz, 2H), 2.59 (s, 3H)。

[0348] 化合物12的合成

[0349]



[0350] 中间体CD的制备

[0351] 将5-氯-3-碘吡啶-2-胺 (CAS [211308-81-5], 4g, 15.72mmol), 2,4-六氢二酮 (CAS [3002-24-2], 4.50g, 34.58mmol), 碳酸铯 (5.12g, 15.71mmol), BINOL (900.20mg, 3.14mmol) 和碘化亚铜 (299.39mg, 1.57mmol) 在DMSO (50mL) 中的混合物在N₂气流下, 搅拌15小时。将盐

水和乙酸乙酯添加至该混合物。将该有机层分离,用盐水洗涤,经MgSO₄干燥并过滤。将该滤液浓缩。将该粗产物经硅胶柱色谱法(洗脱液:乙酸乙酯/己烷从0至1/1)进行纯化。将这些希望的级分进行收集并浓缩,以给出中间体CD,2.5g,67%。

[0352] 中间体CE制备

[0353] 在0℃下,将氢化钠(0.354g,8.85mmol)添加至中间体CD(2.2g,7.38mmol)在THF(40mL)中的溶液。搅拌30分钟后,添加碘甲烷(1.26g,8.85mmol)。将该混合物加温至25℃并搅拌3小时。将该混合物倾倒至冰水中。将该混合物用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取。将有机层合并,用盐水洗涤,经MgSO₄干燥并过滤。将该滤液浓缩。将该粗产物经硅胶柱色谱法(洗脱液:乙酸乙酯/石油醚从0至1/3)进行纯化。将该滤液浓缩,以给出中间体CE,1.6g,86%。

[0354] 中间体AV的制备

[0355] 以与中间体S相同的方式,从中间体R和苯基硼酸CAS[98-80-6]开始制备中间体AV,产出0.3g,62%。

[0356] 中间体AW的制备

[0357] 因此,以与中间体T相同的方式,从中间体AV开始制备中间AW,产出0.27g,99%。

[0358] 中间体N”的制备

[0359] 将氢氧化钠(0.225g;5.62mmol)添加至中间体CE(0.5g;1.88mmol)在EtOH(7.5mL)和H₂O(7.5mL)中的溶液,并将该混合物在70℃下搅拌48h。将该混合物在真空中蒸发,以给出无色油,将其与甲苯共沸(两次),以给出0.777g呈白色固体(定量的)的中间体N”。

[0360] 中间体L”的制备

[0361] 使用功率范围0-400W的单模式微波(生物引发剂60),将中间体AW(0.169g,806μmol),2-氯喹啉-6-甲腈(CAS[78060-54-5],0.304g,1.61mmol)和碳酸钾(0.557g,4.03mmol)在DMSO(3mL)中的悬浮液加热至120℃持续30分钟[固定保持时间]。将该反应用水淬灭并用EtOAc(3x)萃取。将合并的有机相用水(两次)和盐水(3x)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并蒸发至干燥。将该粗品通过制备型LC(不规则二氧化硅15-40μm,12g GraceResolv,干法加载(二氧化硅),流动相:庚烷/EtOAc90/10至70/30),以得到0.142g中间体L”(54%)。

[0362] 中间体M”的制备

[0363] 将中间体L”(0.099g,0.304mmol)和Ra-Ni(77.5mg,1.32mmol)在7M氨在MeOH(3.3mL)中的混合物在室温下,在2巴下氢化过夜。将该混合物通过celite®垫过滤并用EtOAc冲洗。将该滤液蒸发直到干燥,以给出呈浅灰色固体(98%)的0.098g中间体M”。

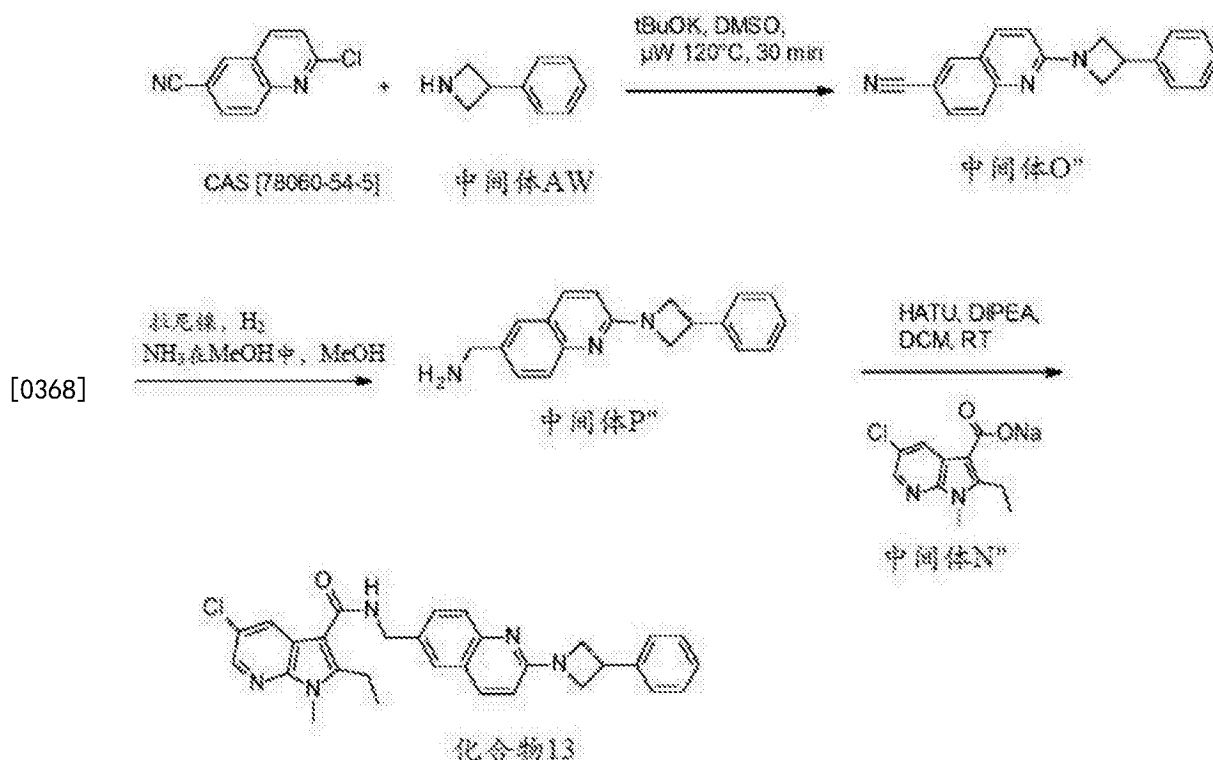
[0364] 化合物12的制备

[0365] 将二异丙基乙胺(0.12mL,0.706mmol)和HATU(0.14g,0.367mmol)连续添加至中间体N”(0.074g,0.282mmol)在DMF(7.8mL)中的溶液中。添加中间体M”(0.093g,0.282mmol)前,将所得的混合物在室温下搅拌30分钟,并将该混合物在室温下搅拌过夜。将该反应混合物用EtOAc稀释并用水性饱和的NaHCO₃溶液(两次)和盐水(两次)洗涤。将该有机层经MgSO₄干燥,过滤并蒸发至干燥。将该粗品通过制备型LC(不规则二氧化硅15-40μm,14g GraceResolv,干法加载(二氧化硅),流动相梯度:从庚烷/EtOAc 90/10至50/50)进行纯化,以得到固体,将其在Et₂O中研磨,过滤并在真空下干燥,以得到0.079g呈白色固体(51%)的化合物12。

[0366] ¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 8.34(t,J=5.8Hz,1H) 8.27(d,J=2.0Hz,1H) 8.21

(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H) 7.99 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H) 7.62 (s, 1H) 7.55 (s, 2H) 7.17–7.34 (m, 5H) 6.70 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H) 4.59 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 2H) 4.23 (s, 2H) 4.01 (s, 2H) 3.80 (s, 3H) 3.34–3.50 (m, 1H) 3.16 (q, $J=7.6\text{Hz}$, 2H) 2.55–2.68 (m, 2H) 2.27–2.44 (m, 2H) 1.21 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H) .

[0367] 化合物13的合成



[0369] 中间体O''的制备

[0370] 使用功率范围0–400W的单模式微波(生物引发剂60),将中间体AW(0.127g, 750 μmol), 2-氯喹啉-6-甲腈(CAS[78060-54-5], 0.283g, 1.50mmol), 和叔丁醇钾(0.421g, 3.75mmol)在DMSO(2.8mL)中的悬浮液加热至120 $^{\circ}\text{C}$ 持续30分钟[固定保持时间]。将该反应用水淬灭并用EtOAc(3x)萃取。将合并的有机相用水(2x)和盐水(3x)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并蒸发至干燥。将粗产物通过制备型LC(不规则二氧化硅15–40 μm , 24g Grace Resolv, 干法加载(二氧化硅), 流动相:庚烷/EtOAc 90/10至50/50)进行纯化,以得到0.143g呈黄色固体(67%)的中间体O''。

[0371] 中间体P''的制备

[0372] 将中间体O''(0.141g, 0.494mmol)和拉尼镍(0.126g, 2.15mmol)在7M氨中在MeOH(5.4mL)中的混合物在室温下,在2巴下氢化过夜。将该反应混合物经Celite®过滤,用EtOAc冲洗,并蒸发至干燥,以得到0.138g呈白色固体(97%)的中间体P''。

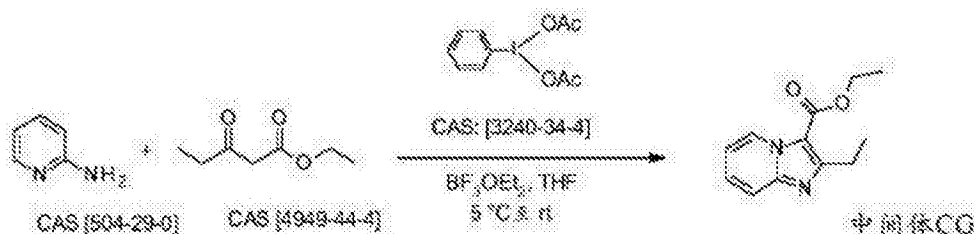
[0373] 化合物13的制备

[0374] 向中间体N''(0.17g, 0.653mmol)和中间体P''(0.156g, 0.539mmol)在DMF(18mL)中的溶液添加HATU(0.323g, 0.849mmol)和二异丙基乙胺(0.28mL, 1.63mmol),并将该混合物在室温下搅拌过夜。将该反应混合物用EtOAc稀释并用水性饱和的NaHCO₃溶液(两次)和盐水(两次)洗涤。将合并的有机相经MgSO₄过滤并蒸发至干燥。将该粗品通过制备型LC(不规则的二氧化硅15–40 μm , 24g Grace Resolv, 干法加载(二氧化硅), 流动相梯度:从庚烷/EtOAc 90/10至10/90)进行纯化,以得到0.167g呈白色的固体,将其在Et₂O和EtOH中研磨,

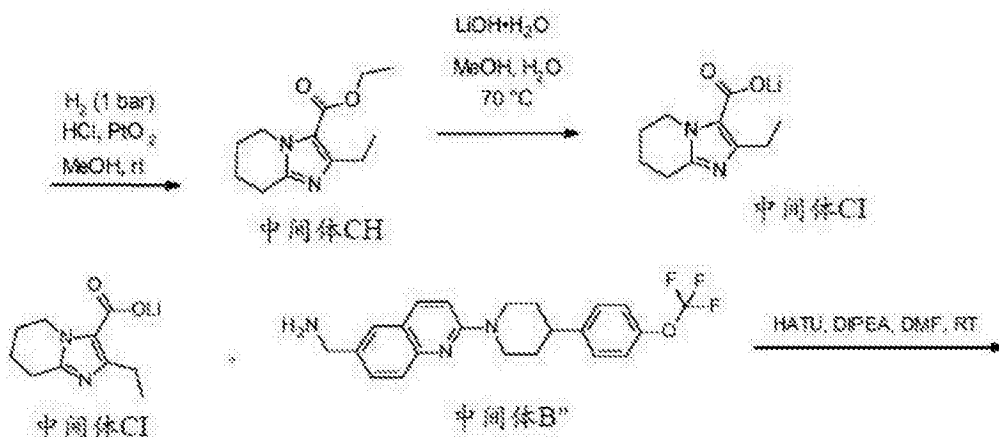
过滤并在真空下干燥,以得到0.116g呈白色固体(35%)的化合物13。

[0375] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.35 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 1H) 8.27 (s, 1H) 8.21 (s, 1H) 8.03 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H) 7.65 (s, 1H) 7.58 (s, 2H) 7.34-7.45 (m, 4H) 7.24-7.29 (m, 1H) 6.78 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H) 4.60 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H) 4.51 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 2H) 3.97-4.10 (m, 3H) 3.81 (s, 3H) 3.13-3.19 (m, 2H) 1.21 (brt, $J=7.6\text{Hz}$, 3H)。

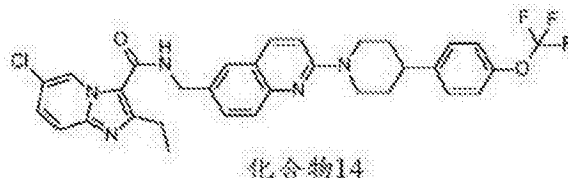
[0376] 化合物14的合成



[0377]



[0378]



[0379] 中间体CG的制备

[0380] 添加丙炔基乙酸乙酯 (CAS [4949-44-4], 6.1mL; 42.5mmol), 碘代苯二乙酸酯 (CAS [3240-34-4], 13.7g; 42.5mmol) 和 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (556 μL ; 2.13mmol) 前, 将2-氨基吡啶 (CAS [504-29-0], 4.0g; 42.5mmol) 在THF (220mL) 中的溶液冷却至 5°C 。将所得混合物升温至室温, 然后在室温下搅拌过夜。将该混合物倾倒入饱和水性 NaHCO_3 中并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩, 以给出18.8g呈橘色的固体。将该粗品吸收在 Et_2O 中, 从而导致沉淀。将该沉淀物过滤, 以给出3.8g呈灰白色固体(41%)的粗品。将该滤液通过制备型LC(规则的二氧化硅 $30\mu\text{m}$, 25g, 液体装置(CH_2Cl_2), 流动相梯度: 从庚烷/EtOAc 100/0至50/50)进行纯化, 以得到1.7g呈灰白色固体的中间体30, 将其吸收在 Et_2O 中, 将该固体过滤并在高度真空下干燥, 以给出1.2g的呈白色固体(13%)的中间体CG。

[0381] 中间体CH的制备

[0382] 添加氧化铂 (125mg; 0.55mmol) 和HCl (125 μL ; 1.50mmol) 前, 将中间体CG (1.2g;

5.50mmol) 在MeOH (27mL) 中的溶液通过N₂鼓泡10分钟除气。将所得混合物在1巴下氢化过夜。添加EtOAc并将该混合物通过celite®垫过滤,将滤液浓缩直到干燥,以给出1.4g呈无色油(定量的)的中间体CH。

[0383] 中间体CI的制备

[0384] 将氢氧化锂一水合物(170mg;4.05mmol)添加至中间体CH(300mg;1.35mmol)在MeOH(3mL)和H₂O(158μL)中的溶液中。将所得的混合物在50℃下搅拌48h。将该溶剂在真空中蒸发直到干燥,以给出灰白色胶质,将其与甲苯共沸(两次),然后在高度真空下干燥,以给出0.353g呈灰白色固体的中间体CI(用于下一步骤)。

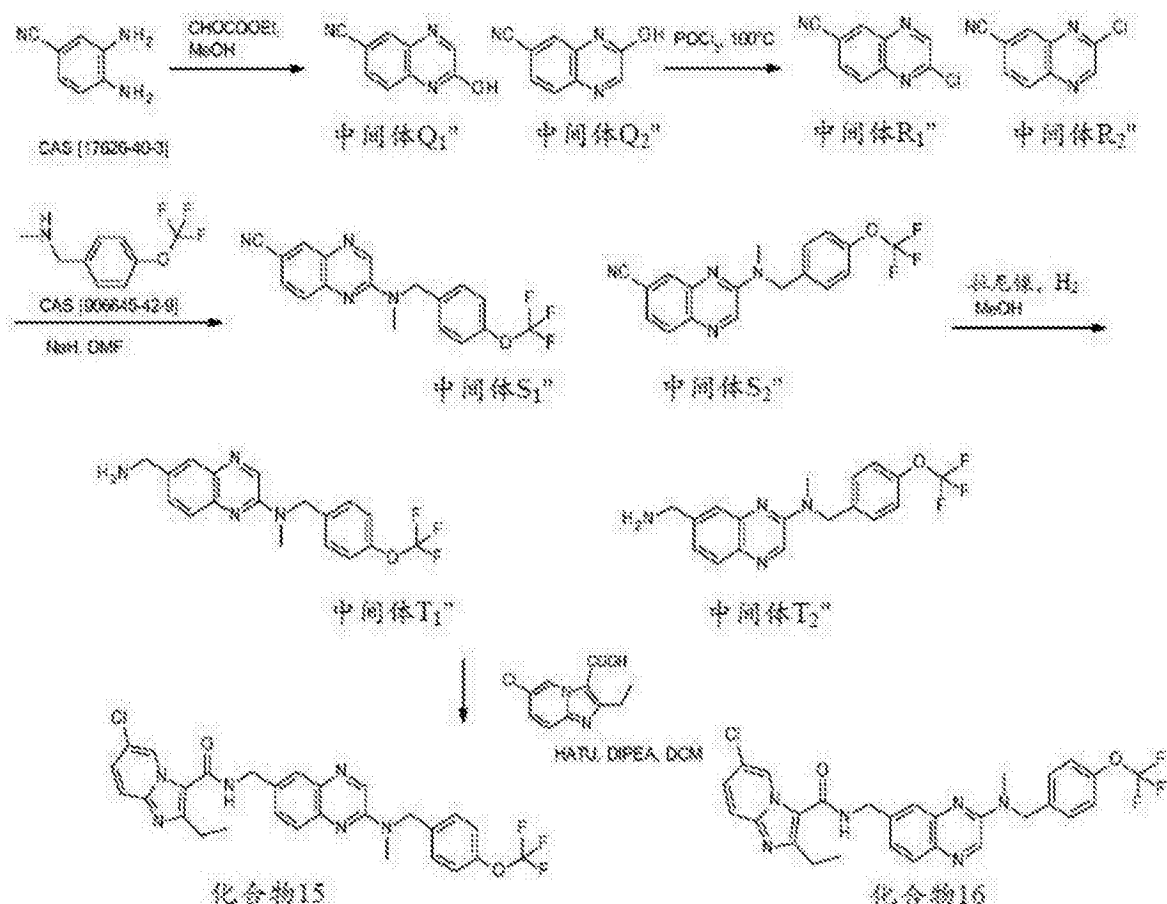
[0385] 化合物14的制备

[0386] 将二异丙基乙胺(0.516mL;3.00mmol)和HATU(0.593g;1.56mmol)连续地添加至中间体CI(0.24g;1.20mmol)在DMF(36mL)中的溶液中。添加中间体B”(0.481g;1.20mmol)前,将所得的混合物在室温下搅拌30分钟,并且将该混合物在室温下搅拌2h。将该反应混合物在真空下蒸发直到干燥,然后用EtOAc稀释并且用盐水(两次)洗涤。将有机层经MgSO₄干燥,过滤并蒸发至干燥。将该粗品通过制备型LC(规则的二氧化硅30μm,12g Interchim,干法加载(Celite®),流动相梯度:从庚烷/EtOAc/MeOH 90/8/2至50/40/10)进行纯化,以得到0.2g呈白色的固体。将该固体在Et₂O中研磨,过滤并在高度真空下干燥,以给出0.126g呈白色固体(18%)的化合物14。

[0387] ¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 8.26(t,J=5.8Hz,1H)7.99(d,J=9.1Hz,1H)7.47-7.58(m,3H)7.40(d,J=7.8Hz,2H)7.28(d,J=9.1Hz,3H)4.70(br d,J=13.6Hz,2H)4.50(d,J=6.1Hz,2H)4.00(t,J=5.6Hz,2H)2.86-3.03(m,3H)2.70(m,2H)2.63(m 2H)1.76-1.93(m,6H)1.59-1.70(m,2H)1.10(t,J=7.6Hz,3H)。

[0388] 化合物15&化合物16的合成

[0389]



[0390] 中间体Q''的制备

[0391] 向3,4-二氨基苯甲腈(CAS[17626-40-3], 1g, 7.51mmol)在MeOH(20ml)中的溶液添加乙醛酸乙酯(6.81ml, 34.35mmol, 35%)。室温下搅拌过夜后,将该沉淀物进行收集并用甲醇(10ml)洗涤,以给出中间体Q''的混合物,0.6g, 47%。

[0392] 中间体R''的制备

[0393] 将中间体Q''(0.6g, 3.5mmol)溶解在磷酸氯(20mL)中。将该混合物加热至回流持续2h。将该混合物倾倒入水中并用水性NaHCO₃碱化直至pH=8并用二氯甲烷(30ml x 3)萃取。将该有机层经Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩。将该残余物通过硅胶层析(用石油醚:乙酸乙酯=10:1洗脱)进行纯化,以得到产物为中间体R'', 0.6g, 90%的混合物。

[0394] 中间体S''的制备

[0395] 将中间体R''(0.5g, 2.65mmol), N-甲基-N-[4-(三氟甲氧基)苄基]胺(0.6g, 2.91mmol)和碳酸钾(0.73g, 5.3mmol)在乙腈(30mL)中的混合物在100℃下搅拌10h。将该混合物蒸发至干燥并用水(30mL)稀释,用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。将该有机层经Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩。将该残余物通过硅胶层析(用石油醚:乙酸乙酯=8:1洗脱)进行纯化,以得到产物为中间体S'', 0.6g, 63%的混合物。

[0396] 中间体T''的制备

[0397] 在N₂下,向中间体S''(0.5g, 1.4mmol)在MeOH(50mL)中的溶液添加拉尼镍(0.25g)和在MeOH(10mL, 4M)中的氨。将该悬浮液在真空下脱气并用H₂吹扫若干次。将该混合物在H₂(50psi)下,在25℃下搅拌10小时。将该悬浮液通过Celite®垫过滤并用MeOH(20mL)洗涤。将

该合并的滤液浓缩至干燥。将该残余物通过高效液相色谱法 (Phenomenex Synergi C18, 250x 21.2mm x 4 μ m, 25ml/min, 水 (含有0.05% HCl) / 乙腈, 梯度从77/23至57/43) 进行纯化。将希望的级分进行收集并在真空中蒸发以除去乙腈。将该残余物用水性NaHCO₃溶液 (20mL) 调至pH=9并用二氯甲烷 (3x 50mL) 萃取。将该合并的有机层经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩, 以给出中间体T₁”, 0.1g, 20% T₂”, 0.3g, 59%。

[0398] 化合物15的制备

[0399] 向中间体T₁” (0.1g, 0.276mmol) 在CH₂Cl₂ (25mL) 中的溶液添加6-氯-2-乙基咪唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸 (CAS[1216142-18-5], 0.056g, 0.251mmol), HATU (0.124g, 0.326mmol) 和二异丙基乙胺 (0.084g, 0.653mmol)。将该混合物在室温下搅拌过夜。将该反应混合物倾倒入水中并且二氯甲烷萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩至干燥。将该残余物通过高效液相色谱法 (沃特斯Xbridge Prep OBD C18 150x 30x 5 μ , 20ml/min, 水 (含有0.05% NH₃·H₂O) / 甲醇梯度从25/75至0/100) 进行纯化。将希望的级分进行收集并在真空中蒸发以除去甲醇。将该残余物冻干, 以得到化合物15, 0.054g, 38%。

[0400] ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 9.57 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.75-7.68 (m, 1H), 7.63 (dd, J=1.5, 8.6Hz, 1H), 7.56 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.36-7.29 (m, 3H), 7.18 (d, J=7.9Hz, 2H), 6.21 (br. s., 1H), 4.97 (s, 2H), 4.86 (d, J=5.3Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.01 (q, J=7.8Hz, 2H), 1.42 (t, J=7.5Hz, 3H)。

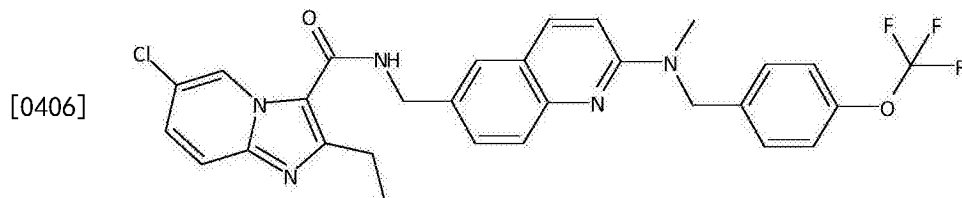
[0401] 化合物16的制备

[0402] 向中间体T₂” (0.15g, 0.414mmol) 在CH₂Cl₂ (25mL) 中的溶液添加6-氯-2-乙基咪唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸 (CAS[1216142-18-5], 0.085g, 0.376mmol), HATU (0.186g, 0.489mmol) 和二异丙基乙胺 (0.126g, 1.11mmol)。将该混合物在室温下搅拌过夜。将该反应混合物倾倒入水中并且二氯甲烷萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩至干燥。将该残余物用甲醇 (20mL) 研磨并过滤, 以得到化合物16, 0.121g, 56%。

[0403] ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 9.56 (d, J=1.3Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.90 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.56 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.41 (dd, J=1.7, 8.5Hz, 1H), 7.36-7.28 (m, 3H), 7.18 (d, J=8.2Hz, 2H), 6.24 (br. s., 1H), 4.96 (s, 2H), 4.86 (d, J=5.7Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.02 (q, J=7.5Hz, 2H), 1.43 (t, J=7.6Hz, 3H)。

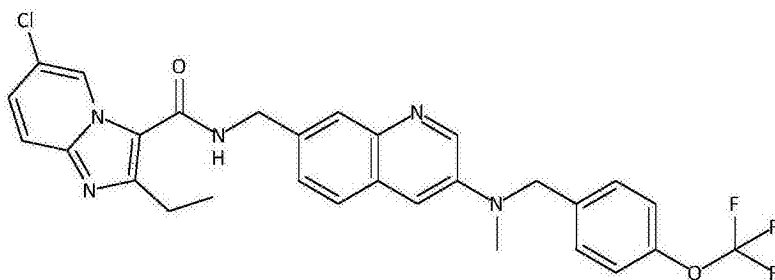
[0404] 根据在此描述的这些方法来制备以下化合物:

[0405] 化合物17



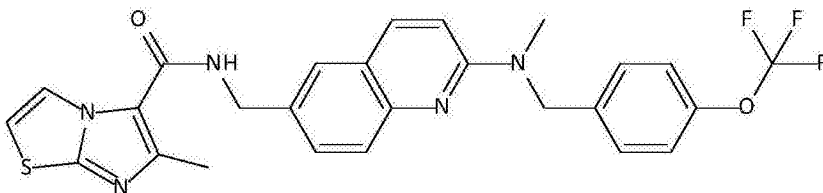
[0407] 化合物18

[0408]



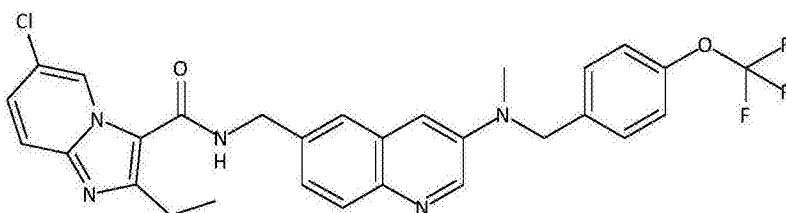
[0409] 化合物19

[0410]



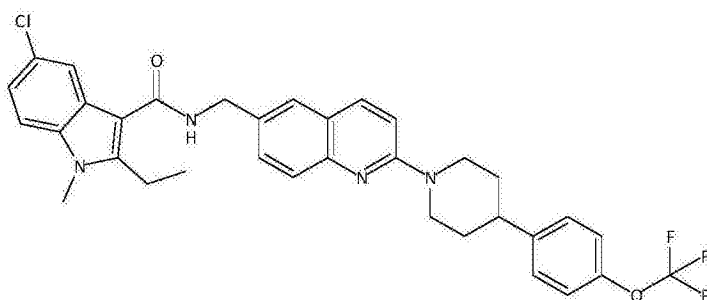
[0411] 化合物20

[0412]



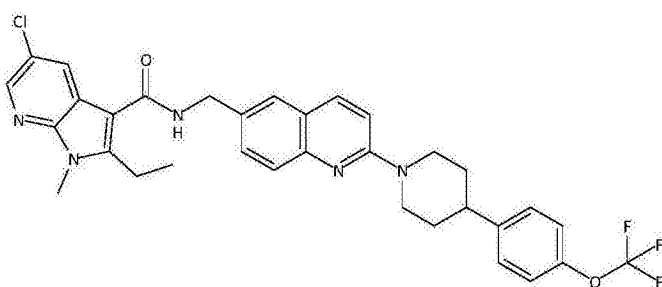
[0413] 化合物21

[0414]



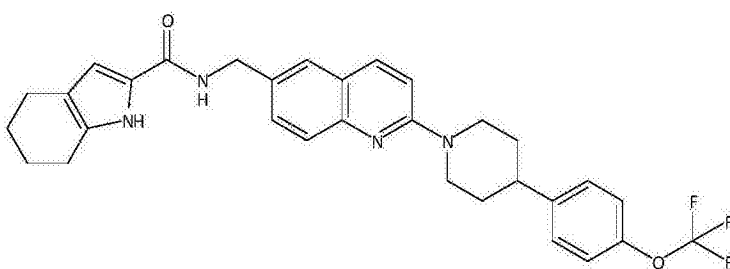
[0415] 化合物22

[0416]

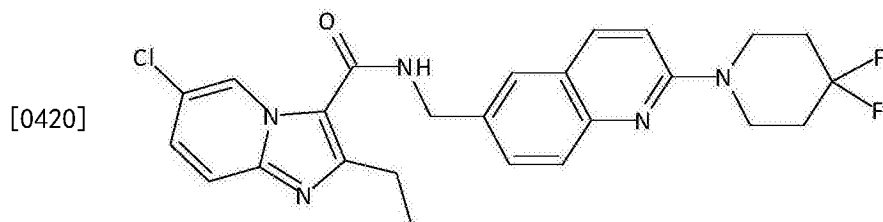


[0417] 化合物23

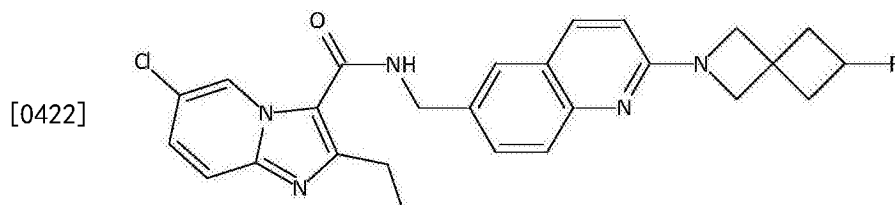
[0418]



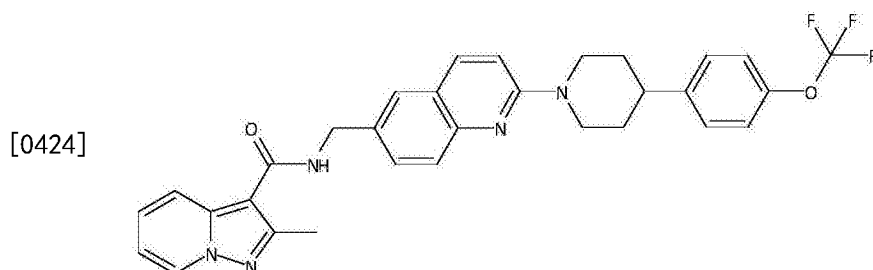
[0419] 化合物24



[0421] 化合物25

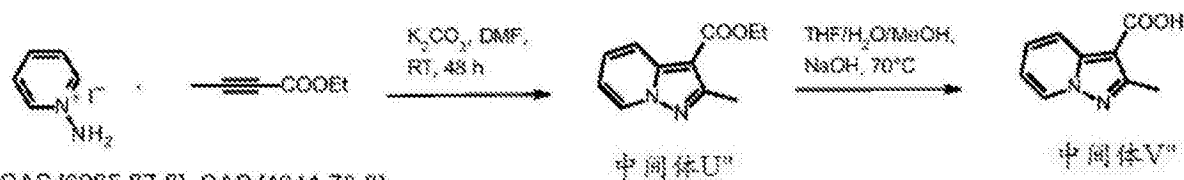


[0423] 化合物26



[0425] 化合物27的合成

[0426]

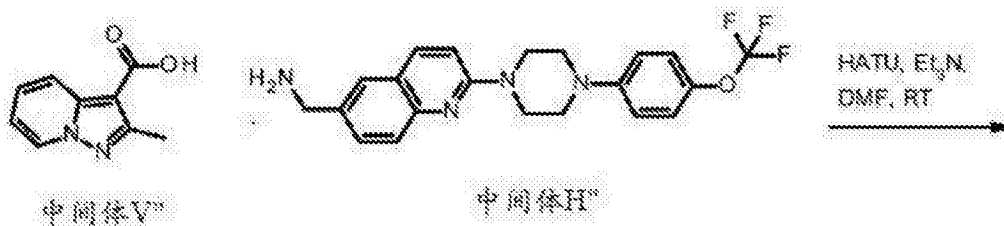


[0427] 中间体U''

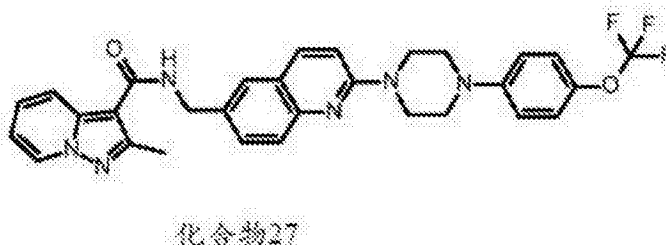
[0428] 将乙基-2-丁炔酸酯 (CAS[4341-76-8], 6.2mL, 54.0mmol) 添加至1-氨基吡啶鎝碘化物 (CAS[6295-37-0], 10g, 45mmol) 和碳酸钾 (7.5g, 54mmol) 在DMF (100mL) 中的溶液。将该所得的混合物在室温下搅拌72h。将该混合物蒸发至干燥并将该残余物溶解在EtOAc中并用盐水 (3x) 洗涤。将有机层经MgSO₄干燥, 过滤并蒸发至干燥, 以给出5.1g呈棕色固体 (55%) 的中间体U''。

[0429] 中间体V''

[0430] 根据以下方法来制备中间体V''：将水性氢氧化钠8M (例如, 约164mmol) 添加至中间体U'' (例如, 约32.1mmol) 在THF (例如, 约39mL) 和甲醇 (例如, 约39mL) 中的溶液中。可以将所得混合物在例如70℃下搅拌过夜。可以向该混合物添加HCl (1M) 直至pH约7-8。可以将所得沉淀物过滤并在高度真空下干燥, 以给出呈灰白色固体的中间体V''。



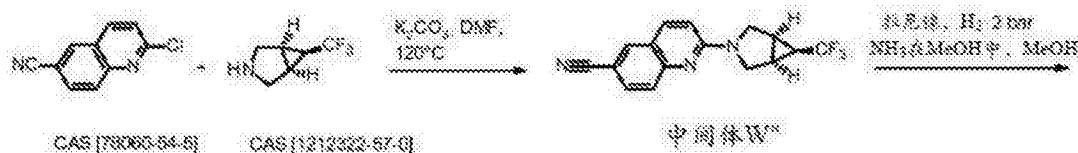
[0431]



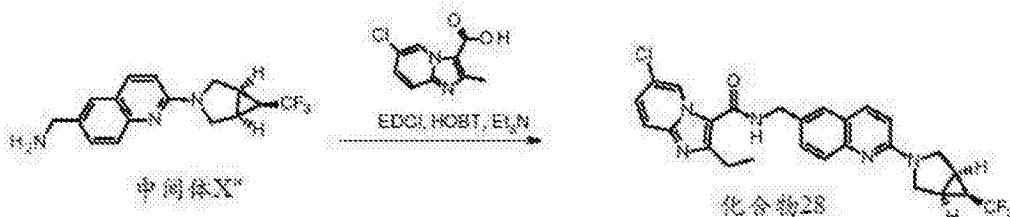
[0432] 添加在DMF (5mL) 中的中间体H'' (0.24g, 0.60mmol) 前, 将中间体V'' (0.1g, 0.57mmol), HATU (0.237g, 0.62mmol) 和三乙胺 (0.237mL, 1.70mmol) 在DMF (7mL) 中的溶液在室温下搅拌30min。将所得混合物在室温下搅拌2h。将该混合物蒸发至干燥。将该残余物溶解在EtOAc中并用水性NaHCO₃ (1%) (2x) 溶液, 水和盐水洗涤。将有机层经MgSO₄干燥, 过滤并蒸发至干燥。将该粗产物通过制备型LC (规则的SiOH 30μm, 25g Interchim, 干法加载 (Celite®), 流动相梯度DCM/MeOH从100/0至95/5) 进行纯化, 以给出0.152g呈白色固体 (38%) 的化合物27。

[0433] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 8.67 (d, J=6.9Hz, 1H), 8.18 (t, J=5.8Hz, 1H), 8.08 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.40 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.31 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.24 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.09 (d, J=9.1Hz, 2H), 6.98 (t, J=6.9Hz, 1H), 4.60 (d, J=6.0Hz, 2H), 3.86-3.82 (m, 4H), 3.33-3.30 (m, 4H), 2.60 (s, 3H)

[0434] 化合物28的合成



[0435]



[0436] 中间体W''的合成

[0437] 将2-氯喹啉-6-甲腈 ([78060-54-5], 0.464g, 2.46mmol), 反式-6-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]-己烷盐酸盐 ([1212322-57-0], 0.6g, 3.20mmol) 和碳酸钾 (1.02g, 7.38mmol) 在DMF (19mL) 中的混合物加热至120°C过夜。将该混合物蒸发至干燥。将该残余物溶解在EtOAc中并用盐水 (2x) 洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并蒸发至干燥。将该粗产物通过制备型LC (不规则SiOH, 15-40μm, 80g, Grace, 干法加载 (二氧化硅), 流动相梯度庚烷/EtOAc从90/10至70/30) 进行纯化, 以给出0.3g呈白色固体 (40%) 的中间体W''。

[0438] 中间体X”的制备

[0439] 因此,以与中间体B”相同的方式,从中间体W”开始制备中间体X”,产出0.291g,呈白色粉末,97%。

[0440] 化合物28的制备

[0441] 向6-氯-2-乙基咪唑并[3,2-a]吡啶-3-甲酸([1216142-18-5],0.066g,0.288mmol)在DCM(2.9mL)和三乙胺(0.10mL)中的溶液中添加EDCI(0.083g,0.432mmol)和HOBt(0.059g,0.434mmol),并且将该混合物在室温下搅拌30分钟。添加中间体X”(0.094g,0.306mmol)并将混合物在室温下搅拌8小时,然后加热至80℃持续5h。将该混合物冷却至室温并用水(2x)洗涤。将有机层经MgSO₄干燥,过滤并蒸发至干燥。将该粗产物通过制备型LC(不规则SiOH,15-40μm,24g,Grace,干法加载(二氧化硅),流动相梯度庚烷/EtOAc从90/10至10/90)进行纯化,以给出0.022g呈白色固体(15%)的化合物28。

[0442] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δppm 9.09(d,J=1.6Hz,1H),8.54(t,J=6.0Hz,1H),8.01(d,J=9.1Hz,1H),7.69-7.64(m,2H),7.55(s,2H),7.46(dd,J=9.6,2.0Hz,1H),6.88(d,J=9.1Hz,1H),4.62(d,J=5.7Hz,2H),3.94(d,J=10.7Hz,2H),3.54(br d,J=10.1Hz,2H),3.00(q,J=7.6Hz,2H),2.20(br s,2H),1.86-1.80(m,1H),1.25(t,J=7.6Hz,3H)。

[0443] 表征数据表

[0444]

化合物编号	熔点 (Kofler 或 DSC)	LCMS				
		Rt	UV 面积%	MW, 精确的	BPM 1/BP M2	LCMS 方法
1		3.69	95.0	620.2	621.2	方法 A

[0445]

2		3.52	100.0	619.2	620.2	方法 A
---	--	------	-------	-------	-------	------

[0446] 进一步表征数据

[0447]

化合物编号	熔点 (Kofler 或 DSC)	LCMS				
		Rt	UV 面积%	MW, 精确的	BPM1/BPM2	LCMS 方法
Cpd 3		3.3	95.0	607.2	608.1	方法 D
Cpd 17		4.23	97.4	567.2	568.1	方法 C
Cpd 7		3.19	97.4	565.2	566.1	方法 D
Cpd 18		3.29	97.7	567.2	568.1	方法 D
Cpd 9		3.19	100.0	566.2	567.1	方法 D
Cpd 19		3	99.3	525.1	526.1	方法 D
Cpd 5 或 Cpd 2		3.52	100.0	619.2	620.2	方法 D
Cpd 16		3.8	100.0	568.2	569.1	方法 D
Cpd 6 或 Cpd 1		3.69	95.0	620.2	621.2	方法 D
Cpd 15		3.86	100.0	568.2	569.1	方法 D
Cpd 20		3.3	98.2	567.2	568.1	方法 D
Cpd 21		3.82	97.1	620.2	621.3	方法 D
Cpd 22		3.89	98.9	621.2	622.2	方法 D
Cpd 23		3.74	94.4	548.2	549.2	方法 D
Cpd 4		2.64	98.3	491.2	492.2	方法 D
Cpd 8		3.01	99.8	592.3	593.2	方法 D
Cpd 10		2.94	99.7	578.3	579.2	方法 D
Cpd 24		2.48	95.1	483.2	484.1	方法 D
Cpd 25		2.51	97.5	477.2	478.1	方法 D
Cpd 11		5.54	98.4	539.2	540.1	方法 E
Cpd 12	171.59°C/-59.2Jg-1, 25°C 至 350°C/10°Cmin/40 μ l Al	3.68	99.4	549.2	550.3/ 608.7 [M+CH ₃ COO] ⁻	方法 B
Cpd 14	188.28°C/-72.04Jg-1, 25°C 至 350°C/10°Cmin/40 μ l Al	3.49	97.7	577.3	578.3/ 636.7 [M+CH ₃ COO] ⁻	方法 B
Cpd 13	208.76°C/-94.35Jg-1, 25°C 至 350°C/10°Cmin/40 μ l Al	3.42	100.0	509.2	510.2/ 508.3	方法 B

[0448]

化合物编号	熔点 (Kofler 或 DSC)	LCMS				
		Rt	UV 面积%	MW, 精确的	BPM1/BPM2	LCMS 方法
Cpd 26	207.61°C/-95.26 J/g (DSC: 25°C 至 350°C/10°Cmin/4 0 µl Al)	3.55	98.2	559.6	560.2/ 618.5 [M+CH ₃ COO] ⁻	方法 B
Cpd 27	217.14°C/-83.66 J/g (DSC: 25°C 至 350°C/10°Cmin/4 0 µl Al)	3.4	96	560.2	561.2/ 619.5 [M+CH ₃ COO] ⁻	方法 B
Cpd 28	251.69°C/-79.88 Jg ⁻¹ , 25°C to 350°C/10°Cmin/4 0 µl Al (DSC: 25°C 至 350°C/10°Cmin/4 0 µl Al)	3.3	98.8	513.2	514.2/ 512.3	方法 B

[0449] 分析方法

[0450] LCMS

[0451] 用LCMS (液相色谱质谱法) 记录一些化合物的质量。在下文描述了所使用的方法。

[0452] 通用程序LCMS方法A

[0453] 如相应方法中所指明使用LC泵、二极管阵列 (DAD) 或UV检测器和柱进行高效液相色谱 (HPLC) 测量。若需要, 包括其他检测器 (参见下文的方法表格)。

[0454] 使流自柱通入配置有大气压离子源的质谱仪 (MS)。设置调谐参数 (例如扫描范围、停留时间等) 以便获得允许鉴别化合物的标称单一同位素分子量 (MW) 的离子是在技术人员知识内。利用适宜软件进行数据采集。

[0455] 通过其实验保留时间 (R_t) 和离子描述化合物。如果未在数据表中不同地指定, 那么报道的分子离子对应于 [M+H]⁺ (质子化的分子) 和/或 [M-H]⁻ (去质子的分子)。在该化合物不是直接可电离的情况下, 指定加合物类型 (即 [M+NH₄]⁺、[M+HCOO]⁻ 等)。对于具有多种同位素模式的分子 (Br、Cl...), 所报告值是针对最低同位素质量所获得的值。所获得的所有结果均具有实验不确定性, 这通常与所使用方法相关。

[0456] 在下文中, “MSD” 质谱选择性检测器, “DAD” 二极管阵列检测器。

[0457] 表: LCM方法代码 (以 mL/min 来表示流量; 以 °C 表示柱温度 (T); 以分钟表示运行时间)。

[0458]

方法代码	仪器	柱	流动相	梯度	流量	运行时间
					50	

[0459]

方法 A	安捷伦： 1100/1200 -DAD 和 MSD	安捷伦： TC-C18 (5 μ m, 2.1 x 50 mm)	A: CF ₃ COOH 0.1%于水中, B: CF ₃ COOH 0.05%于 CH ₃ CN 中	90% A 持续 0.8min, 在 3.7 min 内至 20% A, 保持 3 min, 在 2 min 内回到 90% A。	0.8 50	10.5
------	------------------------------------	--	--	---	-----------	------

[0460] 当一种化合物是在 LCMS 方法中给出不同峰的异构体的混合物时, 仅在 LCMS 表中给出主要成分的保留时间。

[0461] 其他方法

[0462] 通用程序

[0463] 使用 LC 泵、二极管阵列 (DAD) 或 UV 检测器以及如在对应的方法中所指定的柱进行高效液相色谱 (HPLC) 测量。如果必要的话, 包括另外的检测器 (参见以下方法表)。

[0464] 将来自柱的流带至配置有大气压离子源的质谱仪 (MS)。设置调谐参数 (例如扫描范围、停留时间) 以便获得允许鉴别化合物的标称单一同位素分子量 (MW) 的离子是在技术人员知识内。利用适宜软件进行数据采集。

[0465] 通过其实验保留时间 (R_t) 和离子描述化合物。如果未在数据表中不同地指定, 那么报道的分子离子对应于 $[M+H]^+$ (质子化的分子) 和/或 $[M-H]^-$ (去质子的分子)。在该化合物不是直接可电离的情况下, 指定加合物类型 (即 $[M+NH_4]^+$ 、 $[M+HCOO]^-$ 等)。对于具有多种同位素模式的分子 (Br、Cl 等) 来说, 报道的值是针对最低同位素质量获得的值。获得的所有结果具有与使用的方法通常相关的实验不确定性。

[0466] 在下文中, “SQD” 是指单四极检测器, “RT” 是指室温, “BEH” 是指桥连的乙基硅氧烷/二氧化硅杂合体, “HSS” 是指高强度二氧化硅, “DAD” 是指二极管阵列检测器。

[0467] 表: LCM 方法代码 (以 mL/min 来表示流量; 以 $^{\circ}$ C 表示柱温度 (T); 以分钟表示运行时间)。

[0468]

方法代码	仪器	柱	流动相	梯度	流量 柱 T	运行时间
方法 B	沃特斯： Acquity UPLC [®] - DAD 和 Quattro Micro [™]	沃特斯: BEH C18 (1.7 μ m, 2.1 x 100 mm)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ 7 mM/5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	84.2% A 持续 0.49 min, 2.18min 后至 10.5% A, 保持 1.94min, 0.73min 后 回到 84.2% A, 保持 0.73min。	0.343 40 40	6.2

[0469] 在下文中, “MSD” 质谱选择性检测器, “DAD” 二极管阵列检测器。

[0470] 表: LCM 方法代码 (以 mL/min 来表示流量; 以 $^{\circ}$ C 表示柱温度 (T); 以分钟表示运行时

间)。

[0471]

方法代码	仪器	柱	流动相	梯度	流量	运行时间
					柱 T	
方法 C	安捷伦： 1100/1200 -DAD 和 MSD	安捷伦： TC-C18 (5 μm, 2.1x50 mm)	A: CF ₃ COOH 0.1%于水 中, B: CF ₃ COOH 0.05%于 CH ₃ CN 中	100% A 持续 1min, 在 4 min 内至 40% A, 在 2.5 min 内至 15% A, 在 2 min 内回 到 100% A。	0.8	10.5
					50	
方法 D	安捷伦： 1100/1200 -DAD 和 MSD	安捷伦： TC-C18 (5 μm, 2.1x50 mm)	A: CF ₃ COOH 0.1%于水 中, B: CF ₃ COOH 0.05%于 CH ₃ CN 中	90% A 持续 0.8min, 在 3.7 min 内至 20% A, 保持 3 min, 在 2 min 内回到 90% A。	0.8	10.5
					50	
方法 E	安捷伦： 1100/1200 -DAD 和 MSD	沃特斯： XBridge™ Shield RP18 (5 μm, 2.1x50 mm)	A: NH ₄ OH 0.05%于水 中, B: CH ₃ CN	100% A 持续 1 min, 在 4 min 内 至 40% A, 保持 2.5 min, 在 2 min 内回到 100% A。	0.8	10.5
					40	
					50	

[0472] 药理学实例

[0473] 针对结核分枝杆菌的测试化合物的MIC确定

[0474] 测试1

[0475] 在具有7H9培养基的96孔板中制备实验化合物和参比化合物的适当溶液。从处于对数生长期中的培养物取出结核分枝杆菌菌株H37Rv的样品。首先将它们稀释以获得在600nm波长处0.3的光密度,然后以1/100稀释,得到每孔约 5×10^5 菌落形成单位的接种物。在37℃下,在塑料袋中孵育这些板以防止蒸发。7天后,将刃天青添加至所有的孔中。2天后,在具有543激发和590nm发射波长的GeminiEM微板读取器上测量荧光,并且(或可以)计算MIC₅₀和/或pIC₅₀值(等等,例如IC₅₀, IC₉₀, pIC₉₀等)。

[0476] 测试2

[0477] 用100μl Middlebrook[米德尔布鲁克] (1x) 7H9肉汤培养基填充圆底、无菌96孔塑料微量滴定板。随后,将额外100μl培养基添加至列2。将化合物的储备溶液(200x最终测试浓度)以2μl体积添加至列2中的一系列复孔中,以便允许评估其对细菌生长的作用。使用多道加样枪在微量滴定板中从列2至列11直接制备连续的2倍稀释液。每3个稀释后更换移液管吸头,以最小化高疏水化合物的移液误差。在每个微量滴定板中都包括具有(列1)和不具

有(列12)接种物的未处理的对照样品。将Middlebrook[米德尔布鲁克](1x) 7H9肉汤培养基中的100 μ l体积中的每孔大约10000CFU的结核分枝杆菌(菌株H37RV)添加至行A至H,列12除外。将相同体积的不具有接种物的肉汤培养基添加至行A至H的列12中。将培养物在潮湿气氛中在37℃下孵育7天(具有开放空气阀和连续通风的培养箱)。在第7天,用肉眼检查该细菌生长。

[0478] 将90%最小抑制浓度(MIC₉₀)确定为无可可视化细菌生长的浓度。

[0479] 测试3:时间杀死测定

[0480] 在时间杀死测定中,可以使用肉汤稀释法确定化合物的杀菌或抑菌活性。在关于结核分枝杆菌(菌株H37RV)的时间杀死测定中,结核分枝杆菌的起始接种物在米德尔布鲁克(Middlebrook)(1x) 7H9肉汤中是10⁶CFU/ml。以0.1至10倍MIC₉₀的浓度使用抗菌化合物。未接受抗菌剂的管构成培养物生长对照。将包含微生物和测试化合物的管在37℃下孵育。在孵育0、1、4、7、14和21天后,取走样品,以通过在米德尔布鲁克(Middlebrook) 7H9培养基中系列稀释(10⁻¹至10⁻⁶)并在米德尔布鲁克(Middlebrook) 7H11琼脂上铺板(100 μ l)来确定活菌计数。将这些板在37℃下孵育21天并且确定菌落的数目。通过每ml的log₁₀CFU对时间作图,可以构建杀菌曲线。杀菌效果通常被定义为:与未处理的接种物比较,每ml的CFU数目的3-log₁₀减少。通过系列稀释并计数用于铺板的最高稀释度处的菌落来除去药物的潜在的延滞效应(carryover effect)。

[0481] 测试4(也参见上面的测试1;在这个测试中使用不同的结核分枝杆菌菌株)

[0482] 在具有7H9培养基的96孔板中制备实验化合物和参比化合物的适当溶液。从处于静止生长阶段中的培养物取出结核分枝杆菌菌株EH4.0(361.269)的样品。首先将它们稀释以获得在600nm波长处0.3的光密度,然后以1/100稀释,得到每孔约5x10⁵菌落形成单位的接种物。在37℃下,在塑料袋中孵育这些板以防止蒸发。7天后,将刃天青添加至所有的孔中。2天后,在具有543nm激发和590nm发射波长的Gemini EM微板读取器上测量荧光,并且(或可以)计算MIC₅₀和/或pIC₅₀值(等等,例如IC₅₀,IC₉₀,pIC₉₀等)。pIC₅₀值可以以 μ g/mL记录在下面。

[0483] 结果

[0484] 例如,当在上面描述的测试1或测试2中测试时,本发明/实例的化合物典型地具有从0.01至10 μ g/ml的IC₉₀值。例如,当在上面描述的测试1或测试2中测试时,本发明/实例的化合物典型地具有从3至10的pIC₅₀(例如,从4.0至9.0,例如从5.0至8.0)。

[0485] 在上面描述的测试1中测试实例化合物(在“药理学实例”部分)并得到以下结果:

[0486] 生物学数据表

[0487]	化合物编号	pIC ₅₀	pIC ₅₀ *	pIC ₅₀ **
	1	6.87	6.88	6.96

[0488]	2	6.17	6.16	6.23
--------	---	------	------	------

[0489] *和**表示在相关测定中重复的(第二次和第三次)测试;结果中可能会出现一些实验偏差

[0490] 其他的生物学数据

[0491] 在上面描述的测试4中测试实例化合物(在“药理学实例”部分)并得到以下结果:

[0492]

化合物编号	pIC ₅₀
Cpd 3	7.3
Cpd 17	7.1
Cpd 7	6.7
Cpd 18	6
Cpd 9	6.85
Cpd 19	6.55
Cpd 5 或 Cpd 2	6.7
Cpd 16	6.2
Cpd 6 或 Cpd 1	7.4
Cpd 15	6.2
Cpd 20	6.1

化合物编号	pIC ₅₀
Cpd 21	<4.9
Cpd 22	<4.9
Cpd 23	<4.9
Cpd 4	7.5
Cpd 8	6.8
Cpd 10	6.9
Cpd 24	8.2
Cpd 25	6.75
Cpd 11	6.45
Cpd 12	<4.9
Cpd 14	6.7
Cpd 13	<4.9
Cpd 26	6.4
Cpd 27	6.1