

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580044797.4

[51] Int. Cl.

A61K 31/47 (2006.01)

A61P 31/06 (2006.01)

A61K 31/4704 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 12 月 12 日

[11] 公开号 CN 101087608A

[22] 申请日 2005.12.8

[21] 申请号 200580044797.4

[30] 优先权

[32] 2004.12.24 [33] EP [31] 04078529.7

[32] 2005.6.8 [33] EP [31] 05105008.6

[86] 国际申请 PCT/EP2005/056594 2005.12.8

[87] 国际公布 WO2006/067048 英 2006.6.29

[85] 进入国家阶段日期 2007.6.25

[71] 申请人 詹森药业有限公司

地址 比利时比尔斯

[72] 发明人 K·J·L·M·安德里斯

A·考尔

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王颖煜 梁 谋

权利要求书 7 页 说明书 45 页 附图 3 页

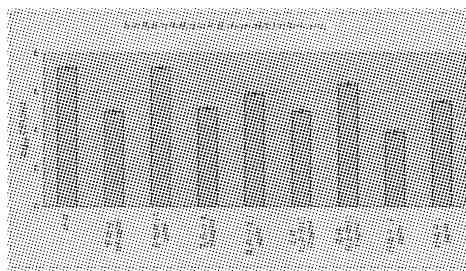
[54] 发明名称

用于治疗潜伏性结核的喹啉衍生物

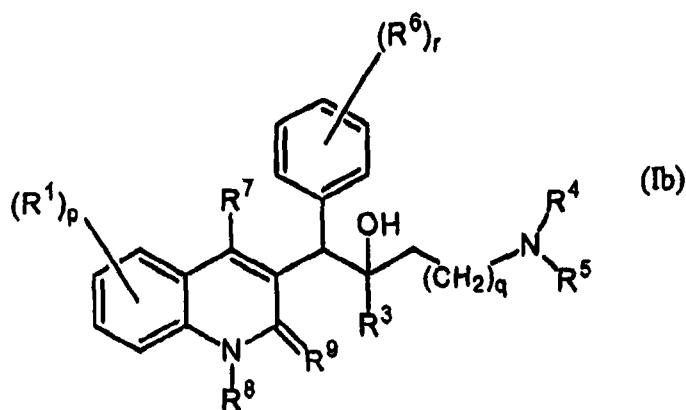
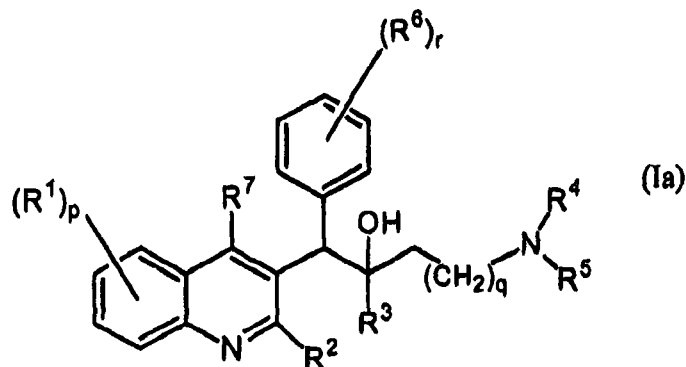
[57] 摘要

本发明涉及式(Ia)或(Ib)化合物用于制备治疗潜伏性结核的药物的应用,其中式(Ia)或(Ib)化合物为药学上可接受的酸或碱加成盐、其季铵、其N-氧化物、其互变异构体或其立体化学同分异构形式,其中R<sup>1</sup>为氢、卤素、卤代烷基、氰基、羟基、Ar、Het、烷基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、Ar-烷基或二(芳基)烷基;p为1,2,3或4的整数;R<sup>2</sup>为氢、羟基、巯基、烷氧基、烷氧基烷氧基、烷硫基、单或二(烷基)氨基,或式(II)基团;R<sup>3</sup>为烷基、Ar、Ar-烷基、Het或Het-烷基;q为0,1,2,3或4的整数;R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>每个独立地为氢、烷基或苄基;或R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>与其所连接的氮原子一起;R<sup>6</sup>为氢、卤素、卤代烷基、羟基、Ar、烷基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、Ar-烷基或二(Ar)烷基;或两个临近R<sup>6</sup>基团可一起

形成二价基团-CH=CH-CH=CH-;r为1,2,3,4或5的整数,R<sup>7</sup>为氢、烷基、Ar或Het;R<sup>8</sup>为氢或烷基;R<sup>9</sup>为氧;或R<sup>8</sup>和R<sup>9</sup>一起形成基团=N-CH=CH-。



1. 式 (Ia) 或 (Ib) 化合物用于制备治疗潜伏性结核的药物的应用, 其中式 (Ia) 或 (Ib) 化合物为:



其药学上可接受的酸或碱加成盐、其季铵、其 N-氧化物、其互变异构体或其立体化学同分异构形式, 其中

$R^1$  为氢、卤素、卤代烷基、氰基、羟基、Ar、Het、烷基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、Ar-烷基或二(Ar)烷基;

$p$  为 1, 2, 3 或 4 的整数,

$R^2$  为氢、羟基、巯基、烷氧基、烷氧基烷氧基、烷硫基、单或二(烷



基)氨基, 或式 基团, 其中  $Y$  为  $CH_2$ 、O、S、NH 或 N-烷基,

$R^3$  为烷基、Ar、Ar-烷基、Het 或 Het-烷基,

$q$  为 0, 1, 2, 3 或 4 的整数,

$R^4$  和  $R^5$  每个独立地为氢、烷基或苄基; 或

$R^4$  和  $R^5$  与其所连接的氮原子一起形成选自下组的基团：吡咯烷基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吡咯基、咪唑烷基、吡唑烷基、2-咪唑啉基、2-吡唑啉基、咪唑基、吡唑基、三唑基、哌啶基、吡啶基、哌嗪基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、吗啉基和硫代吗啉基，每个所述环系任选被烷基、卤素、卤代烷基、羟基、烷氧基、氨基、单或二烷基氨基、烷硫基、烷氧基烷基、烷硫基烷基和嘧啶基取代；

$R^6$  为氢、卤素、卤代烷基、羟基、Ar、烷基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、Ar-烷基或二(Ar)烷基；或

两个临近  $R^6$  基团可一起形成二价基团  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ；

$r$  为 1, 2, 3, 4 或 5 的整数，

$R^7$  为氢、烷基、Ar 或 Het；

$R^8$  为氢或烷基；

$R^9$  为氧；或

$R^8$  和  $R^9$  一起形成基团  $=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$ ；

烷基为具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基；或为具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基；或为连接到具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基上的具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基；其中每个碳原子可任选被卤素、羟基、烷氧基或氧取代；

Ar 为选自苯基、萘基、茚基、四氢萘基的碳环，每个碳环任选被 1, 2 或 3 个取代基取代，各个取代基独立地选自羟基、卤素、氧基、硝基、氨基、单或二烷基氨基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羧基、烷氧基羰基、氨基羰基、吗啉基和单或二烷基氨基羰基；

Het 为选自 N-苯氧基哌啶基、哌啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基和哒嗪基的单环杂环；或为选自喹啉基、喹喔啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、2,3-二氢苯并[1,4]二氧芑基或苯并[1,3]二氧杂环戊烯基的双环杂环；每个单环或双环杂环任选被 1, 2 或 3 个选自卤素、羟基、烷基、烷氧基或 Ar-羰基的取代基取代；

卤素为选自氟、氯、溴和碘的取代基；并且

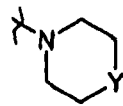
卤代烷基为具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基或具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基，其中一个或多个碳原子被一个或多个卤素

原子取代。

2. 根据权利要求1的应用，其中

$R^1$  为氢、卤素、氰基、Ar、Het、烷基和烷氧基；

p 为 1 或 2 的整数；

$R^2$  为氢、羟基、烷氧基、烷氧基烷氧基、烷硫基或式  基团，

其中 Y 为 O；

$R^3$  为烷基、Ar、Ar-烷基或 Het；

q 为 0、1、2 或 3 的整数，

$R^4$  和  $R^5$  每个独立地为氢、烷基或苄基；或

$R^4$  和  $R^5$  与其所连接的氮一起形成选自下组的基团：吡咯烷基、咪唑基、三唑基、哌啶基、哌嗪基、吡嗪基、吗啉基和硫代吗啉基，每个环系任选被烷基或噻唑基取代；

$R^6$  为氢、卤素或烷基；或

两个临近  $R^6$  基团可一起形成二价基团  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ；

r 为等于 1 的整数；

$R^7$  为氢；

$R^8$  为氢或烷基；

$R^9$  为氧；或

$R^8$  和  $R^9$  一起形成基团  $=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$ ；

烷基为具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基；或为具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基；或为连接到具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基上的具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基；其中每个碳原子可任选被卤素或羟基取代；

Ar 为选自苯基、萘基、茚基、四氢萘基的碳环，每个碳环任选被 1、2 或 3 个取代基取代，各个取代基独立地选自卤素、卤代烷基、氰基、烷氧基和吗啉基；

Het 为选自 N-苯氧基哌啶基、哌啶基、咪唑基、噻吩基、吡啶基、噻唑基的单环杂环；或为选自苯并噻吩基、2,3-二氢苯并[1,4]二氧基或苯并[1,3]二氧杂环戊烯基的双环杂环；每个单环和双环杂环任选被 1、2 或 3 个烷基或 Ar-羰基取代基取代；和

卤素为选自氟、氯和溴的取代基。

3. 根据权利要求1或2的应用，其中在式(Ia)或(Ib)中  $R^1$  为氢、卤素、Ar、烷基或烷氧基。

4. 根据权利要求3的应用，其中  $R^1$  为卤素。

5. 根据前述任意一项权利要求所述的应用，其中在式(Ia)或(Ib)中  $p$  等于1。

6. 根据前述任意一项权利要求所述的应用，其中在式(Ia)或(Ib)中  $R^2$  为氢、烷氧基或烷硫基。

7. 根据权利要求6的应用，其中  $R^2$  为烷氧基。

8. 根据前述任意一项权利要求所述的应用，其中在式(Ia)或(Ib)中  $R^3$  为萘基、苯基或噻吩基，每个任选被1或2个选自卤素和卤代烷基的取代基取代。

9. 根据权利要求8的应用，其中  $R^3$  为萘基。

10. 根据前述任意一项权利要求所述的应用，其中在式(Ia)或(Ib)中  $q$  等于1。

11. 根据前述任意一项权利要求所述的应用，其中在式(Ia)或(Ib)中  $R^4$  和  $R^5$  各自独立地为氢或烷基，或者  $R^4$  和  $R^5$  与其所连接的氮原子一起形成选自咪唑基、三唑基、哌啶基、哌嗪基和硫代吗啉基的基团。

12. 根据权利要求11的应用，其中在式(Ia)或(Ib)中  $R^4$  和  $R^5$  各自独立地为氢或烷基。

13. 根据权利要求12的应用，其中  $R^4$  和  $R^5$  为  $C_{1-4}$  烷基。

14. 根据前述任意一项权利要求所述的应用，其中在式(Ia)或(Ib)中  $R^6$  为氢、烷基或卤素。

15. 根据权利要求14的应用，其中  $R^6$  为氢。

16. 根据前述任意一项权利要求所述的应用，其中在式(Ia)或(Ib)中  $r$  等于1。

17. 根据前述任意一项权利要求所述的应用，其中在式(Ia)或(Ib)中  $R^7$  为氢。

18. 根据权利要求1的应用，其中在式(Ia)或(Ib)中  $R^1$  为氢、卤素、Ar、烷基或烷氧基； $p=1$ ； $R^2$  为氢、烷氧基或烷硫基； $R^3$  为萘基、苯基或噻吩基，每个任选被1或2个选自卤素和卤代烷基的取代基取代； $q=0、1、2$  或  $3$ ； $R^4$  和  $R^5$  各自独立地为氢或烷基，或者  $R^4$

和  $R^5$  与其所连接的氮原子一起形成选自咪唑基、三唑基、吡啶基、哌嗪基和硫代吗啉基的基团； $R^6$  为氢、烷基或卤素； $r=1$  并且  $R^7$  为氢。

19. 根据前述任意一项权利要求所述的应用，其中烷基表示  $C_{1-6}$  烷基。

20. 根据前述任意一项权利要求所述的应用，其中卤代烷基表示多卤代  $C_{1-6}$  烷基。

21. 根据权利要求 1 的应用，其中化合物选自下组：

○ 1-(6-溴-2-甲氧基-喹啉-3-基)-2-(3,5-二氟苯基)-4-二甲基氨基-1-苯基-丁-2-醇；

○ 1-(6-溴-2-甲氧基-喹啉-3-基)-4-二甲基氨基-2-萘-1-基-1-苯基-丁-2-醇；

○ 1-(6-溴-2-甲氧基-喹啉-3-基)-2-(2,5-二氟苯基)-4-二甲基氨基-1-苯基-丁-2-醇；

○ 1-(6-溴-2-甲氧基-喹啉-3-基)-2-(2,3-二氟苯基)-4-二甲基氨基-1-苯基-丁-2-醇；

○ 1-(6-溴-2-甲氧基-喹啉-3-基)-4-二甲基氨基-2-(2-氟-苯基)-1-苯基-丁-2-醇；

○ 1-(6-溴-2-甲氧基-喹啉-3-基)-4-二甲基氨基-2-萘-1-基-1-对甲苯基-丁-2-醇；

○ 1-(6-溴-2-甲氧基-喹啉-3-基)-4-甲基氨基-2-萘-1-基-1-苯基-丁-2-醇；

○ 1-(6-溴-2-甲氧基-喹啉-3-基)-4-二甲基氨基-2-(3-氟-苯基)-1-苯基-丁-2-醇；和

○ 1-(6-溴-2-甲氧基-喹啉-3-基)-4-二甲基氨基-2-苯基-1-苯基-丁-2-醇；

药学上可接受的酸或碱加成盐、其 N-氧化物、其互变异构形式或其立体化学同分异构形式。

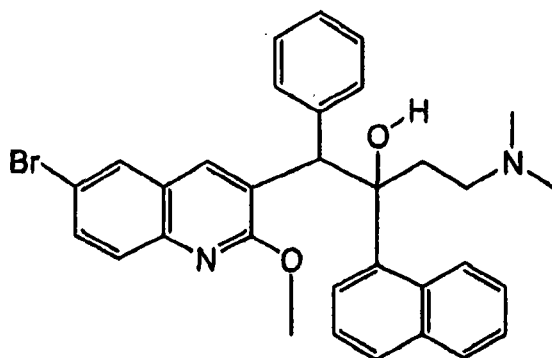
22. 根据权利要求 1 的应用，其中化合物选自下组：

○ 1-(6-溴-2-甲氧基-喹啉-3-基)-2-(2,3-二氟苯基)-4-二甲基氨基-1-苯基-丁-2-醇；

○ 1-(6-溴-2-甲氧基-喹啉-3-基)-4-二甲基氨基-2-萘-1-基-1-苯基-丁-2-醇；

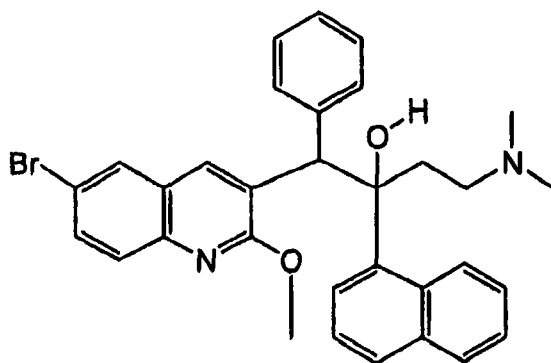
药学上可接受的酸或碱加成盐、其 N-氧化物、其互变异构形式或其立体化学同分异构形式。

23. 根据权利要求 1 的应用，其中化合物为



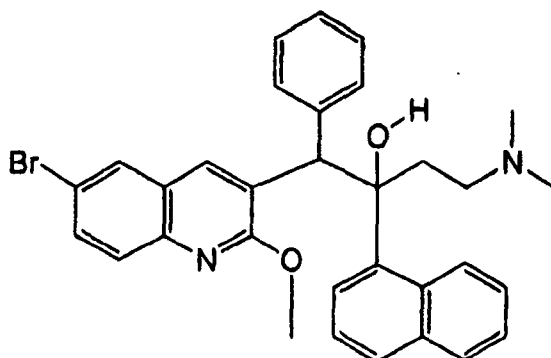
药学上可接受的酸或碱加成盐、其 N-氧化物或其立体化学同分异构形式。

24. 根据权利要求 23 的应用，其中化合物为



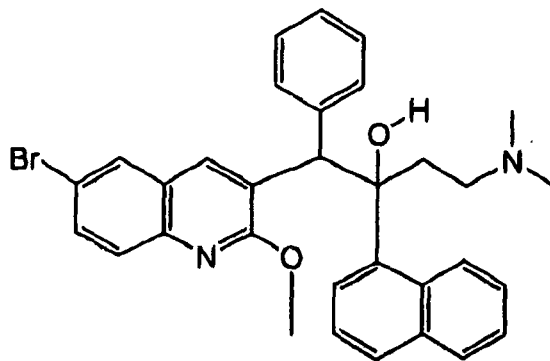
或其药学上可接受的酸加成盐。

25. 根据权利要求 23 的应用，其中化合物为



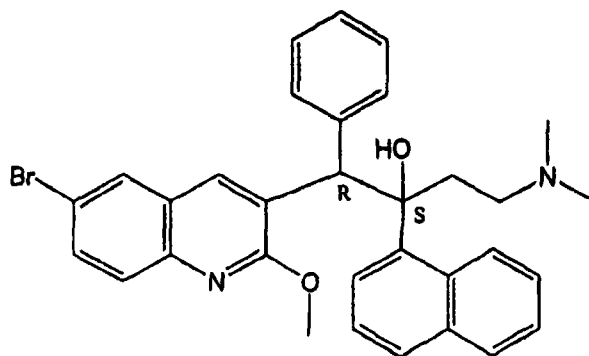
或其立体化学同分异构形式。

26. 根据权利要求 23 的应用，其中化合物为



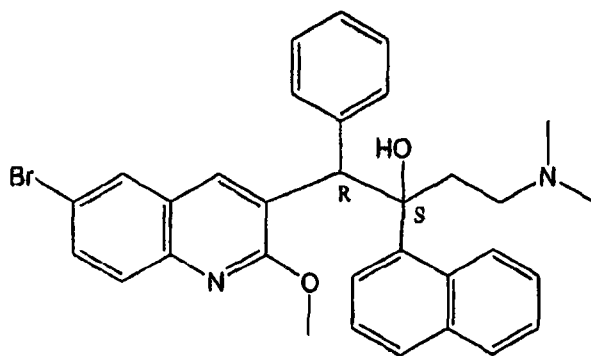
或其 N-氧化物形式。

27. 根据权利要求 23 的应用，其中化合物为



或其药学上可接受的酸加成盐。

28. 根据权利要求 27 的应用，其中化合物为





## 用于治疗潜伏性结核的喹啉衍生物

本发明涉及式 (Ia) 或 (Ib) 化合物治疗潜伏性结核的用途。

### 发明背景

结核分枝杆菌每年导致两百万以上人口死亡，并且是感染 HIV<sup>1</sup> 患者死亡的主要原因。尽管几十年来的结核 (TB) 控制计划，约二十亿人口无症状的感染了 M.结核。在其生命期间<sup>2</sup>，这些人中 10% 处于 TB 发病的危险。TB 的全球流行通过患有 TB 的 HIV 患者传染和多耐药 TB 菌株 (MDR-TB) 的增加而推动。潜伏性 TB 的再活化是发病的高风险因素，并且在 HIV 患者<sup>1</sup> 中占 32% 的死亡率。为了控制 TB 传染病，需要发现可以杀死休眠或潜伏 TB 杆菌的新药。休眠 TB 可通过多种因素复活以导致疾病，例如通过使用免疫抑制剂类抗体抑制宿主对肿瘤坏死因子  $\alpha$  或干扰素- $\gamma$  的免疫。一旦 HIV 阳性，患者对潜伏性 TB 唯一有效的预防性治疗为 2-3 月的利福平、吡嗪酰胺治疗方案<sup>3,4</sup>。治疗方式的效果仍然不明确，并且治疗时间在受资源限制的环境中也是重要的限制。因此仍然急需发现新药，其可作为患有潜伏 TB 杆菌的患者的化学预防药物。

结核杆菌通过吸入进入健康人体；它们被肺部的肺泡巨噬细胞吞噬。这导致有效免疫反应和肉芽瘤的形成，这由感染 M.结核的被 T 细胞环绕的巨噬细胞组成。6-8 周后，通过具有特定细胞外杆菌、被巨噬细胞环绕的干酪材料、上皮细胞和淋巴样组织层在周边的坏死和累积，宿主免疫应答导致受感染细胞的死亡<sup>5</sup>。在健康个体的情况下，大多数分枝杆菌在这些环境中被杀死，并且仅仅少部分杆菌仍然存活，并且以非复制、代谢减退状态存在，并且对例如异烟肼的抗 TB 药物具有抗药性<sup>6</sup>。即便是个体生命中没有显示任何疾病症状，这些杆菌仍然可以保持在改变的生理环境中。然而，在 10% 的这些情况下潜伏杆菌可以复活并致病。这些持续存活 (persistant) 细菌发展的一个前提是人疾病的合适的病理环境，即降低的氧张力、营养限制和酸性 pH<sup>7</sup>。这些因素已经假定使得这些细菌对主要抗分枝杆菌药具有表型抗药性<sup>7</sup>。

WO 2004/011436 中公开了用于治疗分枝杆菌疾病的取代喹啉衍生

物。所述文件公开了取代喹啉衍生物对敏感、易感分枝杆菌菌株的抗分枝杆菌性质，然而对潜伏、休眠、持续存活的分枝杆菌没有效力。

我们现已发现 WO 2004/011436 中的化合物，特别是下面定义的式 (Ia) 和 (Ib) 化合物具有杀菌性质：有效杀灭休眠、潜伏、持续存活的分枝杆菌，特别是结核杆菌，并由此可用于治疗潜伏性 TB。由此大大提高了战胜 TB 的能力。

### 附图简述

图 1：通过荧光素酶计算得到的不同药物对休眠 *M.bovis* 的效果 (RLU：相对荧光单位) (7 天厌氧生活后，细菌悬浮在没有药物的介质中 5 天)。

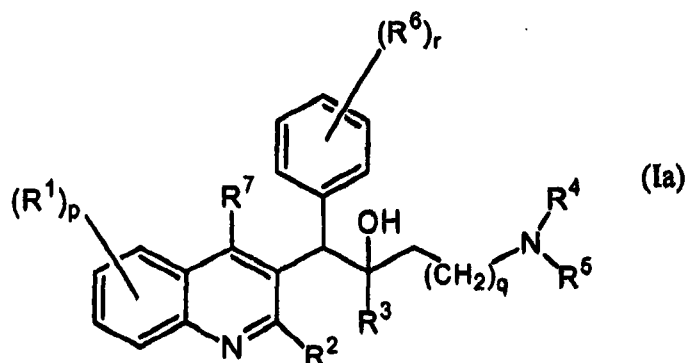
图 2A：不同药物对休眠 *M.bovis* 的效果 (CFU：菌落形成单元) (记载了厌氧生活 2 天后确定的 CFU)。

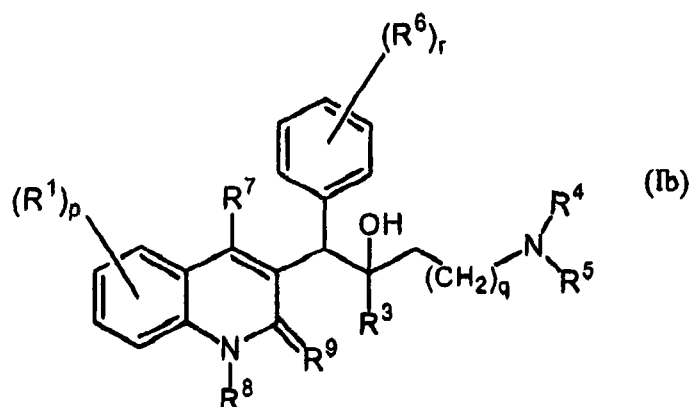
图 2B：不同药物对休眠 *M.bovis* 的效果 (CFU：菌落形成单元) (记载了厌氧生活 5 天后确定的 CFU)。

图 3：不同药物对休眠 *M.结核* 的效果 (Wayne 模型)。

### 发明

因此，本发明涉及式 (Ia) 或 (Ib) 化合物用于制备治疗潜伏性结核的药物的应用，其中式 (Ia) 或 (Ib) 化合物为：



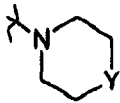


其药理学上可接受的酸或碱加成盐、其季铵、其 N-氧化物、其互变异构体或其立体化学同分异构形式，其中

$R^1$  为氢、卤素、卤代烷基、氰基、羟基、Ar、Het、烷基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、Ar-烷基或二(Ar)烷基；

$p$  为 1, 2, 3 或 4 的整数，

$R^2$  为氢、羟基、巯基、烷氧基、烷氧基烷氧基、烷硫基、单或二(烷

基)氨基，或式  基团，其中 Y 为  $CH_2$ 、O、S、NH 或 N-烷基，

$R^3$  为烷基、Ar、Ar-烷基、Het 或 Het-烷基，

$q$  为 0, 1, 2, 3 或 4 的整数，

$R^4$  和  $R^5$  每个独立地为氢、烷基或苄基；或

$R^4$  和  $R^5$  与其所连接的氮原子一起形成选自下组的基团：吡咯烷基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吡咯基、咪唑烷基、吡唑烷基、2-咪唑啉基、2-吡唑啉基、咪唑基、吡唑基、三唑基、嘧啶基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、吗啉基和硫代吗啉基，每个环系任选被烷基、卤素、卤代烷基、羟基、烷氧基、氨基、单或二烷基氨基、烷硫基、烷氧基烷基、烷硫基烷基和嘧啶基取代；

$R^6$  为氢、卤素、卤代烷基、羟基、Ar、烷基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、Ar-烷基或二(Ar)烷基；或

两个临近  $R^6$  基团可一起形成二价基团  $-CH=CH-CH=CH-$ ；

$r$  为 1, 2, 3, 4 或 5 的整数，

$R^7$  为氢、烷基、Ar 或 Het；

$R^8$  为氢或烷基；

$R^9$  为氧；或

$R^8$  和  $R^9$  一起形成基团  $=N-CH=CH-$ ；

烷基为具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基；或为具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基；或为连接到具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基上的具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基；其中每个碳原子可任选被卤素、羟基、烷氧基或氧取代；

Ar 为选自苯基、萘基、茚基、四氢萘基的碳环，每个碳环任选被 1、2 或 3 个取代基取代，各个取代基独立地选自羟基、卤素、氰基、硝基、氨基、单或二烷基氨基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羧基、烷氧基羰基、氨基羰基、吗啉基和单或二烷基氨基羰基；

Het 为选自 N-苯氧基哌啶基、哌啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基和哒嗪基的单环杂环；或为选自喹啉基、喹喔啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、2,3-二氢苯并[1,4]二氧芑基(dioxinyl)或苯并[1,3]二氧杂环戊烯基的双环杂环；每个单环或双环杂环任选被 1、2 或 3 个选自卤素、羟基、烷基、烷氧基或 Ar-羰基的取代基取代；

卤素为选自氟、氯、溴和碘的取代基；并且

卤代烷基为具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基或具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基，其中一个或多个碳原子被一个或多个卤素原子取代。

本发明还涉及治疗包括人的患者潜伏性 TB 的方法，所述方法包括向患者给药治疗有效量的根据本发明的化合物。

式 (Ia) 和 (Ib) 化合物相互关联，例如，其中  $R^9$  为氧的式 (Ib) 化合物为  $R^2$  为羟基的式 (Ia) 化合物的互变形式(酮-烯醇互变异构)。

在本申请的骨架中，烷基为具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基；或为具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基；或为连接到具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基上的具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基；其中每个碳原子可任选被卤素、羟基、烷氧基或氧取代。烷基优选为甲基、乙基或环己基甲基。

在本申请的骨架中，Ar 为选自苯基、萘基、茚基、四氢萘基的碳环，每个碳环任选被 1、2 或 3 个取代基取代，各个取代基独立地选自

羟基、卤素、氰基、硝基、氨基、单或二烷基氨基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羧基、烷氧基羰基、氨基羰基、吗啉基和单或二烷基氨基羰基。Ar 优选为萘基或苯基，每个任选被 1 或 2 个卤素取代基取代。

在本申请的骨架中，Het 为选自 N-苯氧基哌啶基、哌啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基和哒嗪基的单环杂环；或为选自喹啉基、喹喔啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、2,3-二氢苯并[1,4]二氧芑基或苯并[1,3]二氧杂环戊烯基的双环杂环；每个单环或双环杂环任选被 1、2 或 3 个选自卤素、羟基、烷基、烷氧基或 Ar-羰基的取代基取代。Het 优选为噻吩基。

在本申请的骨架中，卤素为选自氟、氯、溴和碘的取代基，并且卤代烷基为具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基或具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基，其中一个或多个碳原子被一个或多个卤素原子取代。卤素优选为溴、氟或氯，并且卤代烷基优选多卤代 C<sub>1-6</sub>烷基，其定义为单或多卤代 C<sub>1-6</sub>烷基，例如具有一个或多个氟原子的甲基，例如二氟甲基或三氟甲基、1,1-二氟乙基等。在多卤代 C<sub>1-6</sub>烷基定义内一个以上卤素原子连接到烷基的情形中，其可相同或不同。C<sub>1-6</sub>烷基为具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基，例如甲基、乙基、丙基、2-甲基乙基、戊基、己基等。

在 Het 定义内或当 R<sup>4</sup>和 R<sup>5</sup>连接到一起时，表示包括杂环的全部可能同分异构形式，例如吡咯基包括 1H-吡咯基和 2H-吡咯基。

如果没有另外说明，上面或以下式 (Ia) 或 (Ib) 化合物取代基定义 (例如 R<sup>3</sup>) 中列出的 Ar 或 Het 可通过任何环碳或杂原子 (如果适当的话) 连接到式 (Ia) 或 (Ib) 化合物的其余部分。例如，当 Het 为咪唑基时，其可为 1-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基等。

从取代基到环系引出的直线表示该键可连接到任意合适环原子。

当两个相邻 R<sup>6</sup>一起形成二价基团 -CH=CH-CH=CH- 时，这表示两个相邻 R<sup>6</sup>与其所连接的苯环一起形成萘基。

对于治疗学应用，式 (Ia) 或 (Ib) 化合物的盐为平衡离子为药学上可接受的那些。然而，非药学上可接受的酸或碱盐也可使用，例如

用于制备或纯化药学上可接受的化合物。全部盐，不管是药学上可接受的还是药学上不可接受的，都在本发明范围之内。

上面或以下提及的药学上可接受的加成盐意图包括式(Ia)或(Ib)化合物可形成的治疗活性无毒酸加成盐。酸加成盐可通过用合适的酸处理碱性形式而便利地得到，酸例如无机酸，如氢卤酸，如盐酸、氢溴酸等；硫酸；硝酸；磷酸等；或为有机酸，如乙酸、丙酸、羟基乙酸、2-羟基丙酸、2-氧丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、2-羟基-1,2,3-丙三酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、4-甲基苯磺酸、环己烷磺酸、2-羟基苯甲酸、4-氨基-2-羟基苯甲酸等。相反，盐形式可通过用碱处理成为游离碱形式。

通过用合适的有机或无机碱处理，含有酸性质子的式(Ia)或(Ib)化合物可转化为其相应的治疗活性无毒金属或胺加成盐形式。合适的碱式盐形式包括例如铵盐、碱金属或碱土金属盐，例如锂、钠、钾、镁、钙盐等，与有机碱的盐，例如伯、仲和叔脂肪族和芳香胺，例如甲胺、乙胺、丙胺、异丙胺、四个丁胺异构体、二甲胺、二乙胺、二乙醇胺、二丙胺、二异丙胺、二正丁胺、吡咯烷、哌啶、吗啉、三甲胺、三乙胺、三丙胺、奎宁环、吡啶、喹啉和异喹啉、本乍生、N-甲基-D-葡萄糖胺、2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇、哈胺(hydrabamine)盐、与氨基酸的盐，例如精氨酸、赖氨酸等。反之，盐形式可用酸处理成为游离酸形式。

术语加成盐还包括式(Ia)或(Ib)化合物可形成的水合物和溶剂加成形式。这种形式的例子包括水合物、醇化物等。

上面定义中使用的术语“季铵”指的是式(Ia)或(Ib)化合物的碱性氮与合适的季铵化剂反应能够形成的季铵盐，季铵化剂例如任选取代的烷基卤、芳基卤、烷基羰基卤、芳基羰基卤或芳基烷基卤，例如甲基碘或苄基碘。还可使用具有良好离去基团的其它反应物，例如三氟甲磺酸烷基酯、甲磺酸烷基酯和对甲苯磺酸烷基酯。季铵具有带正电氮原子。

药学上可接受的平衡离子包括氯、溴、碘、三氟乙酸根、乙酸根、三氟甲酸根、硫酸根、磺酸根。特定平衡离子可使用离子交换树脂引入。

式(Ia)和(Ib)化合物和某些中间体化合物中具有至少两个异构

中心，可产生至少四种不同立体结构。

上面和下面使用的术语“立体化学同分异构形式”指的是所有立体化学异构形式，包括式(Ia)和(Ib)化合物、及其季铵盐、N-氧化物、加成盐或生理学官能衍生物。除非另有说明或指出，化合物的化学命名指的是所有可能立体化学同分异构形式的混合物，所述混合物包括基本分子结构的全部非对映体和对映体。立体异构中心特别具有R-或S-构型；二价环状(部分)饱和基团的取代基可为顺式或反式构型。含有双键的化合物在所述双键上具有E(entgegen)或Z(zusammen)立体化学。术语顺、反、R、S、E和Z为本领域熟练技术人员所公知。

式(Ia)和(Ib)化合物的立体化学同分异构形式明显包括在本发明范围之内。

根据CAS命名法，当在分子中存在已知构型的立体中心时，R和S标记分配在最低数字手性中心(根据Cahn-Ingold-Prelog顺序法则)，参考中心上。第二立体中心的结构使用相对描述[R\*,R\*]或[R\*,S\*]表示，其中R\*总是表示基准点，并且[R\*,R\*]表示具有相同手性的中心，[R\*,S\*]表示不同手性的中心。例如，如果分子中最低编号手性中心具有S构型并且第二中心为R，立体描述将为S-[R\*,S\*]。如果使用“ $\alpha$ ”和“ $\beta$ ”：环系中不对称碳原子上最高优先取代基的位置具有最低碳数，任意总是位于环系确定的平均平面的“ $\alpha$ ”位。相对于参考原子上最优选取代基的位置，如果其位于环系所确定的平均平面的同一侧，环系另一不对称碳原子上最优先取代基的位置命名为“ $\alpha$ ”，如果位于环系所确定的平均平面的另一侧，则命名为“ $\beta$ ”。

当表示特定立体构型时，这表示所述构型基本上没有，或者具有少于50%，优选少于20%，更优选少于10%，更优选少于5%，更优选少于2%，最优选少于1%的其它异构体。因此，当式(I)化合物例如描述为( $\alpha$ S,  $\beta$ R)，这表示化合物基本上不含( $\alpha$ R,  $\beta$ S)异构体。

式(Ia)和(Ib)化合物可以对映体的外消旋混合物的形式制备，并且可通过本领域已知的拆分方法分离。式(Ia)和(Ib)外消旋化合物可通过与合适的手性酸反应转化为相应的非对映体盐形式。所述非对映体盐形式随后通过例如选择或分级结晶分离，并且对映体通过碱

金属从其中释放。分离式 (Ia) 和 (Ib) 化合物对映体形式的其它方法包括使用手性固定相的液相色谱。所述纯立体化学异构形式还可得自合适起始物料的相应纯立体化学同分异构形式，条件是反应立体特异性地进行。如果需要特定立体异构体，所述化合物优选通过立体特异性制备方法合成。这些方法将有利地使用对映体纯的起始物料。

式 (Ia) 和 (Ib) 化合物的互变异构形式意图包括式 (Ia) 和 (Ib) 中烯醇基转化为酮基的那些化合物 (酮-烯醇互变异构形式)。

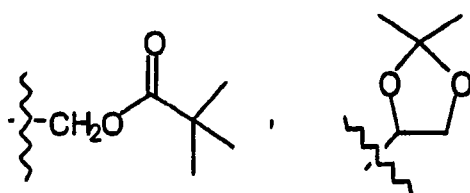
式 (Ia) 和 (Ib) 化合物的 N-氧化物形式意图包括式 (Ia) 和 (Ib) 中一个或多个叔氮原子氧化为所谓的 N-氧化物的那些化合物。

可通过本领域将三价氮转化为其 N-氧化物形式的已知方法，式 (Ia) 和 (Ib) 化合物可转化为相应的 N-氧化物形式。所述 N-氧化反应可通过将式 (Ia) 和 (Ib) 起始物料与合适的有机或无机过氧化物反应进行。合适的无机过氧化物包括例如过氧化氢、碱金属或碱土金属过氧化物，例如过氧化钠、过氧化钾；合适的有机过氧化物例如包括过氧化苯甲酸或卤代过氧化苯甲酸，例如 3-氯过氧化苯甲酸，过氧烷酸，例如过氧乙酸、烷基氢过氧化物，例如叔丁基氢过氧化物。合适的溶剂例如为水、低级醇，例如乙醇等，烃，例如甲苯，酮，例如 2-丁酮，卤代烃，例如二氯甲烷，以及这些溶剂的混合物。

本发明还包括根据本发明药理学活性化合物的衍生化合物 (通常称为“前药”)，其在体内降解以产生根据本发明的化合物。前药对靶受体的效力通常 (但不总是) 比他们降解而成的化合物低。当所需化合物具有使其给药困难或无效的化学或物理特性时，前药特别有用。例如，所需化合物可仅仅较差可溶，可能沿着粘膜上皮较差转移，或可能使其血浆半衰期短得不符合需要。更多关于前药的讨论可参见 V.J.等人，“Prodrugs”，Drug Delivery Systems, 1985, pp. 112 - 176, 和 Drugs, 1985, 29, pp. 455 - 473。

本发明药理学活性化合物的前药形式通常是具有酯化或酰胺化酸基的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物、其药学可接受的酸或碱加成盐、其季铵、其立体化学异构体形式、其互变异构体形式以及其 N-氧化物形式。这种酯化的酸基包括式  $-COOR^x$  基团，其中  $R^x$  为  $C_{1-6}$  烷基、苯基、苄基或以下基团之一：



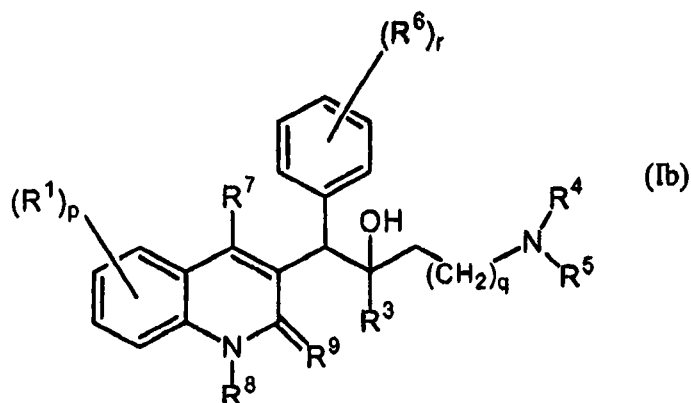
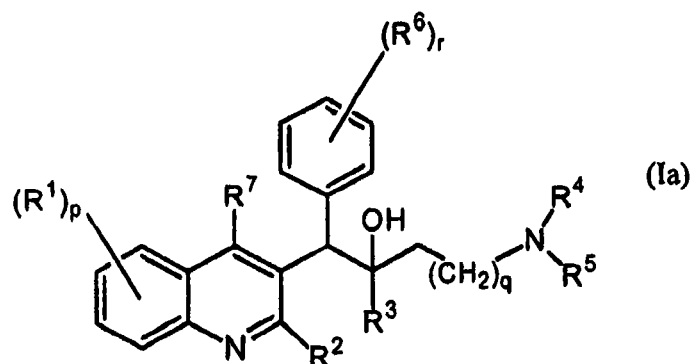


酰胺化的基团包括式  $-\text{CONR}^y\text{R}^z$  的基团, 其中  $\text{R}^y$  为  $\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、苯基或苄基,  $\text{R}^z$  为  $-\text{OH}$ 、 $\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、苯基或苄基。

本发明具有氨基的化合物可用酮或醛例如甲醛衍生形成曼尼希碱。这种碱在水溶液中以一级动力学水解。

只要用于此处, 术语“式 (Ia) 或 (Ib) 化合物”还意图包括药物可接受的酸或碱加成盐、其季铵类、其  $\text{N}$ -氧化物形式、其互变异构形式或其立体化学同分异构形式。特别感兴趣的是立体化学纯的那些式 (Ia) 或 (Ib) 化合物。

本发明第一感兴趣的实施方案涉及上述式 (Ia) 或 (Ib) 化合物的用途, 其中式 (Ia) 或 (Ib) 化合物为:

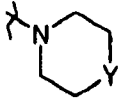


其药理学上可接受的酸或碱加成盐、其 N-氧化物、其互变异构形式或其立体化学同分异构形式，其中

$R^1$  为氢、卤素、卤代烷基、氰基、羟基、Ar、Het、烷基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、Ar-烷基或二(Ar)烷基；

p 为 1, 2, 3 或 4 的整数，

$R^2$  为氢、羟基、巯基、烷氧基、烷氧基烷氧基、烷硫基、单或二(烷

基)氨基，或式  基团，其中 Y 为  $CH_2$ 、O、S 或 N-烷基，

$R^3$  为烷基、Ar、Ar-烷基、Het 或 Het-烷基，

q 为 0, 1, 2, 3 或 4 的整数，

$R^4$  和  $R^5$  每个独立地为氢、烷基或苄基；或

$R^4$  和  $R^5$  与其所连接的氮原子一起形成选自下组的基团：吡咯烷基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吡咯基、咪唑烷基、吡唑烷基、2-咪唑啉基、2-吡唑啉基、咪唑基、吡唑基、三唑基、嘧啶基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、吗啉基和硫代吗啉基，每个所述环系任选被烷基、卤素、卤代烷基、羟基、烷氧基、氨基、单或二烷基氨基、烷硫基、烷氧基烷基、烷硫基烷基和嘧啶基取代；

$R^6$  为氢、卤素、卤代烷基、羟基、Ar、烷基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、Ar-烷基或二(Ar)烷基；或

两个临近  $R^6$  基团可一起形成二价基团  $-CH=CH-CH=CH-$ ；

r 为 1, 2, 3, 4 或 5 的整数，

$R^7$  为氢、烷基、Ar 或 Het；

$R^8$  为氢或烷基；

$R^9$  为氧；或

$R^8$  和  $R^9$  一起形成基团  $=N-CH=CH-$ ；

烷基为具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基；或为具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基；或为连接到具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基上的具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基；其中每个碳原子可任选被卤素、羟基、烷氧基或氧取代；

Ar 为选自苯基、萘基、茚基、四氢萘基的碳环，每个碳环任选被 1, 2 或 3 个取代基取代，各个取代基独立地选自羟基、卤素、氰基、

硝基、氨基、单或二烷基氨基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羧基、烷氧基羰基、氨基羰基、吗啉基和单或二烷基氨基羰基；

Het 为选自 N-苯氧基哌啶基、哌啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基和哒嗪基的单环杂环；或为选自喹啉基、喹喔啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、2,3-二氢苯并[1,4]二氧芑基或苯并[1,3]二氧杂环戊烯基的双环杂环；每个单环或双环杂环任选被 1、2 或 3 个选自卤素、羟基、烷基、烷氧基或 Ar-羰基的取代基取代；

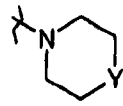
卤素为选自氟、氯、溴和碘的取代基；并且

卤代烷基为具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基或具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基，其中一个或多个碳原子被一个或多个卤素原子取代。

本发明第二感兴趣的实施方案涉及上述式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或作为感兴趣实施方案的上述任何亚组化合物的用途，其中

$R^1$  为氢、卤素、氧基、Ar、Het、烷基和烷氧基；

p 为 1, 2, 3 或 4 的整数，特别为 1 或 2 的整数；

$R^2$  为氢、羟基、烷氧基、烷氧基烷氧基、烷硫基或式  基团，

其中 Y 为 O；

$R^3$  为烷基、Ar、Ar-烷基或 Het；

q 为 0, 1, 2 或 3 的整数，

$R^4$  和  $R^5$  每个独立地为氢、烷基或苄基；或

$R^4$  和  $R^5$  与其所连接的氮原子一起形成选自下组的基团：吡咯烷基、咪唑基、三唑基、哌啶基、哌嗪基、吡嗪基、吗啉基和硫代吗啉基，每个环系任选被烷基或嘧啶基取代；

$R^6$  为氢、卤素或烷基；或

两个临近  $R^6$  基团可一起形成二价基团  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ；

r 为 1 的整数；

$R^7$  为氢；

$R^8$  为氢或烷基；

$R^9$  为氧；或

$R^8$  和  $R^9$  一起形成基团  $=N-CH=CH-$ ；

烷基为具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基；或为具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基；或为连接到具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基上的具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基；其中每个碳原子可任选被卤素或羟基取代；

Ar 为选自苯基、萘基、蒎基、四氢萘基的碳环，每个碳环任选被 1、2 或 3 个取代基取代，各个取代基独立地选自卤素、卤代烷基、氰基、烷氧基和吗啉基；

Het 为选自 N-苯氧基吡啶基、吡啶基、咪唑基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基的单环杂环；或为选自苯并噻吩基、2,3-二氢苯并[1,4]二氧基或苯并[1,3]二氧杂环戊烯基的双环杂环；每个单环或双环杂环任选被 1、2 或 3 个选自烷基或 Ar-羰基的取代基取代；和

卤素为选自氟、氯和溴的取代基。

在本发明第三感兴趣的实施方案中，上述式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或作为感兴趣实施方案的任何上述亚组化合物为其中  $R^1$  为氢、卤素、Ar、烷基或烷氧基；优选  $R^1$  为卤素；更优选  $R^1$  为溴的根据式 (Ia) 和 (Ib) 那些化合物。

在本发明第四感兴趣的实施方案中，上述式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或作为感兴趣实施方案的任何上述亚组化合物为其中  $p=1$  并且  $R^1$  不同于氢的根据式 (Ia) 和 (Ib) 那些化合物。

在本发明第五感兴趣的实施方案中，上述式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或作为感兴趣实施方案的任何上述亚组化合物为其中  $R^2$  为氢、烷氧基或烷硫基；优选  $R^2$  为烷氧基，特别是  $C_{1-4}$  烷氧基；更优选  $R^2$  为甲氧基的根据式 (Ia) 和 (Ib) 那些化合物。

$C_{1-4}$  烷基为具有 1-4 个碳原子的直链或支链饱和烃基，例如甲基、乙基、丙基、2-甲基乙基等。

在本发明第六感兴趣的实施方案中，上述式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或作为感兴趣实施方案的任何上述亚组化合物为满足以下条件的根据式 (Ia) 和 (Ib) 那些化合物： $R^3$  为萘基、苯基或噻吩基，每个任选被 1 或 2 个取代基取代，取代基优选卤素或卤代烷基，最优选卤素；优选  $R^3$  为萘基或苯基，每个任选被卤素取代，优选被 3-氟取代；更

优选  $R^3$  为萘基或苯基；最优选  $R^3$  为萘基。

在本发明第七感兴趣的实施方案中，上述式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或作为感兴趣实施方案的任何上述亚组化合物为其中  $q = 0, 1$  或  $2$ ；优选  $q = 1$  的根据式 (Ia) 和 (Ib) 那些化合物。

在本发明第八感兴趣的实施方案中，上述式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或作为感兴趣实施方案的任何上述亚组化合物为满足以下条件的根据式 (Ia) 和 (Ib) 那些化合物： $R^4$  和  $R^5$  分别独立地为氢或烷基，特别是氢或  $C_{1-4}$  烷基，更特别是  $C_{1-4}$  烷基；优选氢、甲基或乙基；最优选为甲基。

$C_{1-4}$  烷基为具有 1-4 个碳原子的直链或支链饱和烃基，例如甲基、乙基、丙基、2-甲基乙基等。

在本发明第九感兴趣的实施方案中，上述式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或作为感兴趣实施方案的任何上述亚组化合物为满足以下条件的根据式 (Ia) 和 (Ib) 那些化合物： $R^4$  和  $R^5$  与其所连接的氮原子一起形成选自咪唑基、三唑基、吡啶基、哌嗪基和硫代吗啉基的基团，这些基团任选被烷基、卤素、卤代烷基、羟基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基或烷硫基烷基取代，优选被烷基取代，最优选被甲基或乙基取代。

在本发明第十感兴趣的实施方案中，上述式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或作为感兴趣实施方案的上述亚组化合物为其中  $R^6$  为氢、烷基或卤素，优选  $R^6$  为氢的根据式 (Ia) 和 (Ib) 那些化合物。

在本发明第十一感兴趣的实施方案中，上述式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或作为感兴趣实施方案的任何上述亚组化合物为其中  $r$  为 1 或 2 的根据式 (Ia) 和 (Ib) 那些化合物。

在本发明第十二感兴趣的实施方案中，上述式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或作为感兴趣实施方案的任何上述亚组化合物为其中  $R^7$  为氢或甲基，优选  $R^7$  为氢的根据式 (Ia) 和 (Ib) 那些化合物。

在本发明第十三感兴趣的实施方案中，上述式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或作为感兴趣实施方案的任何上述亚组化合物为其中仅对于式 (Ib) 化合物， $R^8$  为烷基，优选甲基，并且  $R^9$  为氧的根据式 (Ia) 和 (Ib) 那些化合物。

在本发明第十四感兴趣的实施方案中，上述式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或作为感兴趣实施方案的任何上述亚组化合物，其中化合物为根据

式 (Ia) 化合物、药学上可接受的酸或碱加成盐、其季铵、其 N-氧化物、其互变异构形式或其立体化学同分异构形式。

式 (Ia) 或 (Ib) 化合物第十五感兴趣的实施方案为根据式 (Ia) 的化合物、药学上可接受的酸或碱加成盐、其季铵、其立体化学同分异构形式、其互变异构形式或其 N-氧化物, 其中  $R^1$  为氢、卤素、Ar、烷基或烷氧基;  $p = 1$ ;  $R^2$  为氢、烷氧基或烷硫基;  $R^3$  为萘基、苯基或噻吩基, 每个任选被 1 或 2 个选自卤素和卤代烷基的取代基取代;  $q = 0, 1, 2$  或  $3$ ;  $R^4$  和  $R^5$  彼此独立地为氢或烷基, 或者  $R^4$  和  $R^5$  与其所连接的氮原子一起形成选自咪唑基、三唑基、哌啶基、哌嗪基和硫代吗啉基的基团;  $R^6$  为氢、烷基或卤素;  $r = 1$  并且  $R^7$  为氢。

式 (Ia) 或 (Ib) 化合物第十六感兴趣的实施方案为式 (Ia) 或 (Ib) 化合物, 或上述感兴趣实施方案的任意亚组, 或其药学上可接受的酸或碱加成盐。

式 (Ia) 或 (Ib) 化合物第十七感兴趣的实施方案为式 (Ia) 或 (Ib) 化合物, 或上述感兴趣实施方案的任意亚组, 或其季铵。

式 (Ia) 或 (Ib) 化合物第十八感兴趣的实施方案为式 (Ia) 或 (Ib) 化合物, 或上述感兴趣实施方案的任意亚组, 或其 N-氧化物。

式 (Ia) 或 (Ib) 化合物第十九感兴趣的实施方案为式 (Ia) 或 (Ib) 化合物, 或上述感兴趣实施方案的任意亚组, 或其立体化学同分异构形式。

式 (Ia) 或 (Ib) 化合物第二十感兴趣的实施方案为式 (Ia) 或 (Ib) 化合物, 或上述感兴趣实施方案的任意亚组。

式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或上述感兴趣实施方案的任意亚组中术语“烷基”优选表示  $C_{1-6}$  烷基, 其中  $C_{1-6}$  烷基为具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基, 例如甲基、乙基、丙基、2-甲基乙基、戊基、己基等。

优选地, 式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或上述感兴趣实施方案的任意亚组中术语“卤代烷基”表示多卤代  $C_{1-6}$  烷基, 其定义为单或多卤取代  $C_{1-6}$  烷基, 例如具有一个或多个氟原子的甲基, 例如二氟甲基或三氟甲基、1,1-二氟乙基等。在多卤代  $C_{1-6}$  烷基定义内一个以上卤素原子连接到烷基的情形, 其可相同或不同。 $C_{1-6}$  烷基为具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基, 例如甲基、乙基、丙基、2-甲基乙基、戊基、

己基等。

化合物优选选自：

- 1-(6-溴-2-甲氧基-喹啉-3-基)-2-(3,5-二氟苯基)-4-二甲基氨基-1-苯基-丁-2-醇；
- 1-(6-溴-2-甲氧基-喹啉-3-基)-4-二甲基氨基-2-萘-1-基-1-苯基-丁-2-醇，相应于6-溴- $\alpha$ -[2-(二甲基氨基)乙基]-2-甲氧基- $\alpha$ -1-萘基- $\beta$ -苯基-3-喹啉乙醇；
- 1-(6-溴-2-甲氧基-喹啉-3-基)-2-(2,5-二氟苯基)-4-二甲基氨基-1-苯基-丁-2-醇；
- 1-(6-溴-2-甲氧基-喹啉-3-基)-2-(2,3-二氟苯基)-4-二甲基氨基-1-苯基-丁-2-醇；
- 1-(6-溴-2-甲氧基-喹啉-3-基)-4-二甲基氨基-2-(2-氟-苯基)-1-苯基-丁-2-醇；
- 1-(6-溴-2-甲氧基-喹啉-3-基)-4-二甲基氨基-2-萘-1-基-1-对甲苯基-丁-2-醇；
- 1-(6-溴-2-甲氧基-喹啉-3-基)-4-甲基氨基-2-萘-1-基-1-苯基-丁-2-醇；
- 1-(6-溴-2-甲氧基-喹啉-3-基)-4-二甲基氨基-2-(3-氟-苯基)-1-苯基-丁-2-醇；和
- 1-(6-溴-2-甲氧基-喹啉-3-基)-4-二甲基氨基-2-苯基-1-苯基-丁-2-醇；

药学上可接受的酸或碱加成盐、其 N-氧化物、其互变异构形式或其立体化学同分异构形式。

化合物更优选

- 1-(6-溴-2-甲氧基-喹啉-3-基)-2-(2,3-二氟苯基)-4-二甲基氨基-1-苯基-丁-2-醇；或
- 1-(6-溴-2-甲氧基-喹啉-3-基)-4-二甲基氨基-2-萘-1-基-1-苯基-丁-2-醇，相应于6-溴- $\alpha$ -[2-(二甲基氨基)乙基]-2-甲氧基- $\alpha$ -1-萘基- $\beta$ -苯基-3-喹啉乙醇；

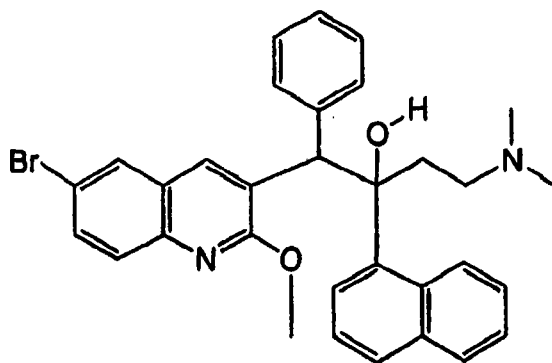
药学上可接受的酸或碱加成盐、其 N-氧化物、其互变异构形式或其立体化学同分异构形式。

化合物更优选 1-(6-溴-2-甲氧基-喹啉-3-基)-4-二甲基

氨基-2-萘-1-基-1-苯基-丁-2-醇，药学上可接受的酸或碱加成盐、其N-氧化物、其互变异构形式或其立体化学同分异构形式。

1-(6-溴-2-甲氧基-喹啉-3-基)-4-二甲氨基-2-萘-1-基-1-苯基-丁-2-醇的另一化学名称为6-溴- $\alpha$ -[2-(二甲氨基)乙基]-2-甲氧基- $\alpha$ -1-萘基- $\beta$ -苯基-3-喹啉乙醇。

所述化合物可表示如下：



化合物更优选为下面一种：

6-溴- $\alpha$ -[2-(二甲氨基)乙基]-2-甲氧基- $\alpha$ -1-萘基- $\beta$ -苯基-3-喹啉乙醇，或其药学上可接受的酸加成盐；或

6-溴- $\alpha$ -[2-(二甲氨基)乙基]-2-甲氧基- $\alpha$ -1-萘基- $\beta$ -苯基-3-喹啉乙醇，或其立体化学同分异构形式；或

6-溴- $\alpha$ -[2-(二甲氨基)乙基]-2-甲氧基- $\alpha$ -1-萘基- $\beta$ -苯基-3-喹啉乙醇，或其N-氧化物形式；或

( $\alpha$ S,  $\beta$ R)-6-溴- $\alpha$ -[2-(二甲氨基)乙基]-2-甲氧基- $\alpha$ -1-萘基- $\beta$ -苯基-3-喹啉乙醇和( $\alpha$ R,  $\beta$ S)-6-溴- $\alpha$ -[2-(二甲氨基)乙基]-2-甲氧基- $\alpha$ -1-萘基- $\beta$ -苯基-3-喹啉乙醇，或其药学上可接受的酸加成盐，或其立体化学同分异构形式；即为化合物14(非对映体A)的混合物，特别是外消旋混合物；或

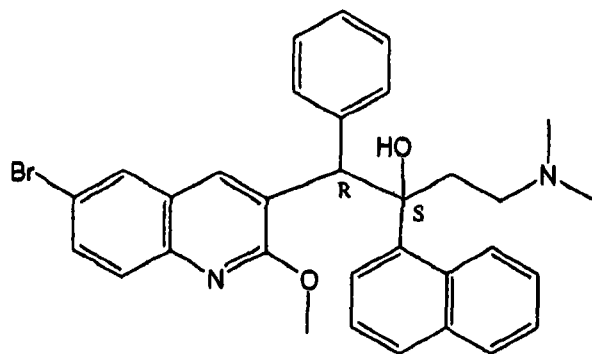
( $\alpha$ S,  $\beta$ R)-6-溴- $\alpha$ -[2-(二甲氨基)乙基]-2-甲氧基- $\alpha$ -1-萘基- $\beta$ -苯基-3-喹啉乙醇，即为化合物12，或其药学上可接受的酸加成盐；或

( $\alpha$ S,  $\beta$ R)-6-溴- $\alpha$ -[2-(二甲氨基)乙基]-2-甲氧基- $\alpha$



-1-萘基- $\beta$ -苯基-3-喹啉乙醇,即为化合物12.

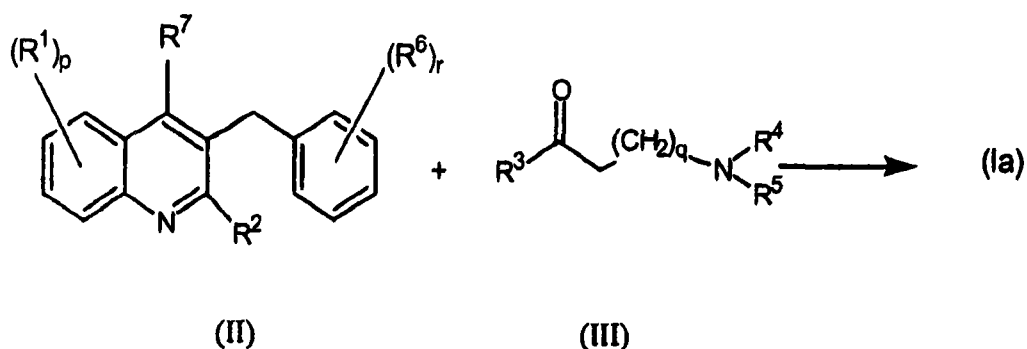
最优选的化合物为( $\alpha$  S,  $\beta$  R)-6-溴- $\alpha$ -[2-(二甲氨基)乙基]-2-甲氧基- $\alpha$ -1-萘基- $\beta$ -苯基-3-喹啉乙醇,其相应于(1R,2S)-1-(6-溴- $\alpha$ -2-甲氧基-喹啉-3-基)-4-二甲氨基-2-萘-1-基-1-苯基丁-2-醇.所述化合物还可表示如下:



其它感兴趣的化合物为如下:下文表1-6中所述化合物12、71、174、75、172、79和125;特别是化合物12、71、174、75、172和79,或化合物12、71、75、172和125;更特别是化合物12、71、174和75或化合物12、71、75和172;更特别是化合物12、71和174,或化合物12、71和75,药学上可接受的酸或碱加成盐、其N-氧化物、其互变异构形式或其立体化学同分异构形式。

式(Ia)和(Ib)化合物可根据WO 2004/011436中所述方法制备,其并入此处作为参考。通常可通过本领域人员公知的一系列步骤制备本发明化合物。

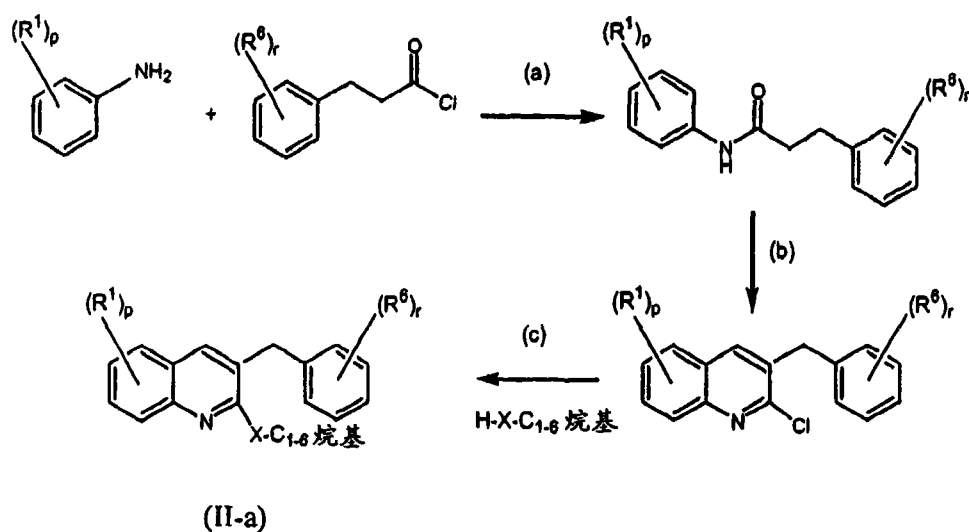
特别地,式(Ia)化合物可根据以下反应方案(1)通过将式(II)中间体化合物与式(III)中间体化合物反应制备:

方案 1

使用二异丙胺和四氢呋喃混合物中的 BuLi, 并且其中所有变量如 (Ia) 中所定义。搅拌可加快反应速率。反应可在 -20 至 -70℃ 的温度下便利地进行。

相同反应步骤可用于合成式 (Ib) 化合物。

起始物料和中间体化合物 (II) 和 (III) 为市售化合物, 或可通过本领域通常已知的常规反应方法制备。例如, 式 (II-a) 中间体化合物可根据以下反应方案 (2) 制备:

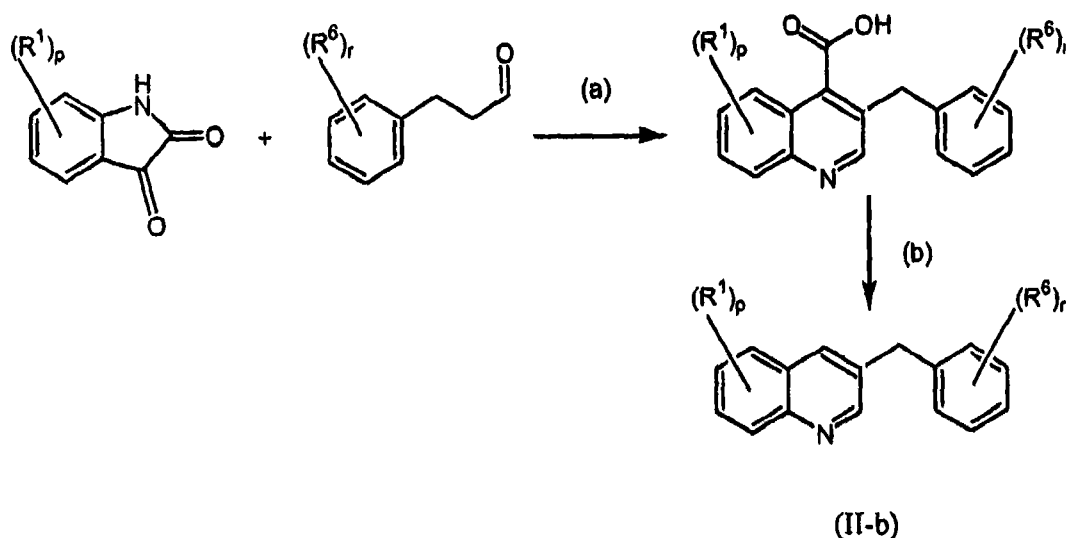
方案 2

其中所有变量如式 (Ia) 所定义。反应方案 (2) 包括步骤 (a), 其中在合适的碱例如三乙胺和合适的反应惰性溶剂例如二氯甲烷或二氯乙

烷的存在下,适当取代的苯胺与合适的酰基氯反应,酰基氯例如 3-苯基丙酰氯、3-氟代苯基丙酰氯或对氯苯基丙酰氯。反应可在室温和回流温度之间的温度便利地进行。在下一步(b)中,步骤(a)所得加合物与磷酰氯( $\text{POCl}_3$ )在 N,N-二甲基甲酰胺(Vilsmeier-Haack 甲酰化然后环化)的存在下反应。反应可在室温和回流温度之间的温度便利地进行。在下一步(c)中,通过步骤(b)中所得中间体化合物与化合物  $\text{H}-\text{X}-\text{C}_{1-6}$  烷基(其中 X 为 S 或 O)的反应引入特定  $\text{R}^2$  基,其中  $\text{R}^2$  例如为  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基或  $\text{C}_{1-6}$  烷硫基。

式(II-b)中间体化合物可根据以下反应方案(3)制备,其中在第一步(a)中取代的吲哚-2,3-二酮与取代的 3-苯丙醛在合适的碱例如氢氧化钠(Pfitzinger 反应)的存在下反应,然后所得羧酸混合物在下一步(b)中在合适的反应惰性溶剂例如二苯醚的存在下在高温脱羧。

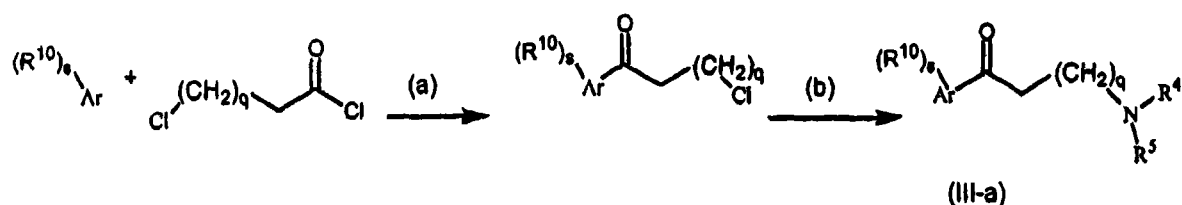
### 方案 3



显然在上述和以下反应中,反应产物可以从反应介质中分离,并且如果必要的话根据本领域通常已知的方法进一步纯化,例如萃取、结晶和色谱分离。另外显然的是,反应产物以一种以上对映体形式存在,并且可通过已知方法从其混合物中分离,特别是制备色谱,例如制备 HPLC。式(I)化合物通常可分离成其同分异构形式。

式 (III) 中间体化合物为市售化合物或者可根据本领域已知的常规方法制备。例如, 式 (III-a) 中间体化合物, 其中  $R^3$  为被取代基  $R^{10}$  取代的 Ar, 其中每个  $R^{10}$  独立地选自羟基、卤素、氰基、硝基、氨基、单或二 ( $C_{1-6}$  烷基) 氨基、 $C_{1-6}$  烷基、多卤代  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、多卤代  $C_{1-6}$  烷氧基、羧基、 $C_{1-6}$  烷氧基羰基、氨基羰基、吗啉基和单或二 ( $C_{1-6}$  烷基) 氨基羰基, 并且  $s$  为 0、1、2 或 3 的整数, 并且可根据以下反应方案 (4) 制备:

#### 方案 4



反应方案 (4) 包括步骤 (a), 其中合适取代的 Ar, 特别是合适取代的苯基, 通过在合适的路易斯酸和合适的反应惰性溶剂的存在下, 通过 Friedel - Craft 反应与合适的酰基卤反应, 酰基卤例如 3 - 氯丙酰氯或 4 - 氯丁酰氯, 合适的路易斯酸例如为  $AlCl_3$ 、 $FeCl_3$ 、 $SnCl_4$ 、 $TiCl_4$  或  $ZnCl_2$ , 并且合适的反应惰性溶剂例如为二氯甲烷或二氯乙烷。反应可在室温和回流温度之间的温度便利地进行。在下一步 (b) 中, 氨基 ( $-NR^4R^5$ ) 通过步骤 (a) 中得到的中间体化合物与合适的伯胺或仲胺反应引入。

为了解释本发明, 潜伏性 TB、休眠 TB 或持续存活 TB 相同 (TB 表示结核)。

如上所述, 式 (Ia) 和 (Ib) 化合物可用于治疗潜伏性 TB。当前化合物的精确剂量和给药频率取决于使用的特定式 (Ia) 和 (Ib) 化合物、治疗的具体病情、治疗疾病的严重程度、具体患者的年龄、体重、性别、饮食、给药时间和一般身体条件, 给药模式和可采取的其它药物疗法为本领域熟练技术人员所公知。此外明显的是, 有效日剂量可根据治疗患者的响应和/或医师在处方本发明化合物时的评价降低或提高。

本发明化合物任选在药学上可接受的载体中以药学上可接受的形式给药。

对于给药目的，药物组合物可具有多种药物形式。视所引用的组合物情况而定，所有组合物通常用于全身给药。为了制备本发明的药物组合物，将有效量的具体化合物任选以加成盐形式，作为活性成分与药学上可接受的载体紧密混合，取决于所希望的给药剂型其载体可以采取各种形式。这些药物组合物可以合乎希望地以适于，特别是口服给药或肠胃外注射的单一剂量形式。例如，在制备该组合物的口服剂型时，可以使用任何常见的药物媒介，在口服液体制剂比如悬浮液、糖浆、酏剂、乳剂和溶液的情况下，例如水、二醇、油类、醇等等；或在粉剂、丸剂、胶囊以及片剂的情况下，使用固体载体比如淀粉、糖、高岭土、稀释剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等等。由于给药方便，片剂和胶囊代表最有利的口服单位剂型，在这种情况下显然应用固体药物载体。对于肠胃外组合物，载体通常将包含无菌水（至少占大部分），尽管还可包括其它成分例如帮助溶解的成分。例如，可以制备可注射溶液，其中载体包括盐溶液、葡萄糖溶液或盐水和葡萄糖溶液的混合物。还可制备可注射悬浮液，无论在哪种情况下可以使用适当的液体载体、悬浮剂等等。还包括固态制剂，其被设计为在使用之前不久转化为液态制剂。

根据给药的方式，药物组合物优选包含 0.05 - 99 %（重量）、更优选 0.1 - 70 %（重量）的活性成分，和 1 - 99.95 %（重量），更优选 30 - 99.9 %（重量）的药学上可接受的载体，所有百分比均基于总组合物。

药物组合物可另外包含各种本领域已知的其它成分，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、矫味剂或着色剂。

尤其有利地是将上述药物组合物配制成单一剂量形式，以使给药容易和剂量一致。此处使用的“单位剂量形式”指适合作为单一计量的物理分离单位，每个单位含有经计算会产生所需治疗效果的预定量活性成分以及所需药物载体。这种单位剂量形式的实例为片剂（包括划痕片剂或包衣片剂）、胶囊、丸剂、粉剂小包、圆片(wafer)、栓剂、可注射溶液或悬浮液等，以及其分离的多倍剂。本发明化合物的日剂

量当然随所用化合物、给药方式、所需的治疗和所确认的分枝杆菌疾病而变化。然而，当以不超过 1 或 2 克的日剂量给药本发明化合物，例如在 10 - 50 毫克/千克体重范围内时，会得到满意的结果。

### 试验部分

如上所述，式(Ia)和(Ib)化合物及其制备公开在 WO 2004/011436 中，并入此处作为参考。

立体碳原子绝对立体化学结构的某些化合物没有试验上确定。在这种情况下，不考虑实际立体化学构型，第一次分离的立体化学同分异构形式称为“A”，并且第二次分离的称为“B”。然而，本领域技术人员可使用公知方法例如 X 射线衍射清楚表征所述“A”和“B”同分异构形式。

如果“A”和“B”为立体异构混合物，其可进一步分离，由此不考虑实际立体化学构型，各个分离的第一馏分分别指定为“A1”和“B1”，第二馏分指定为“A2”和“B2”。然而，本领域技术人员可使用公知方法例如 X 射线衍射清楚表征所述“A1、A2”、“B1、B2”同分异构形式。

当前化合物（参见表 1 - 6）根据 WO 2004/011436 中化合物编号，并可根据 WO 2004/011436 中所述方法制备。下表中的实施例编号参见根据化合物制备方法的 WO 2004/011436 实施例编号。

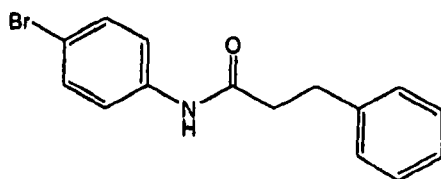
特别的，以下详细描述了化合物 12、13、12a、13a、14 和 15 的制备方法。

在下文中，“DMF”表示 N,N-二甲基甲酰胺，“THF”定义为四氢呋喃，“DIPE”定义为二异丙基醚。

### 中间体化合物的制备

#### 实施例 A1

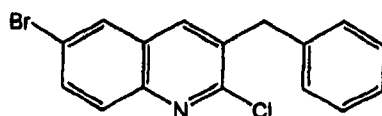
#### 中间体化合物 1 的制备



在室温下向 4-溴苯胺 (0.407 摩尔) 在  $\text{Et}_3\text{N}$  (70 毫升) 和  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (700 毫升) 的溶液中滴加苯丙酰氯 (0.488 摩尔), 并将混合物在室温下搅拌整夜。将混合物倒入水和浓  $\text{NH}_4\text{OH}$  中, 并用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取。将有机层干燥 (硫酸镁)、过滤并蒸发溶剂。残余物从乙醚中结晶。将残余物 (119.67 克) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中吸收并使用 1 N 盐酸洗涤。有机层干燥 (硫酸镁)、过滤并蒸发溶剂。得到: 107.67 克中间体化合物 1。

### 实施例 A2

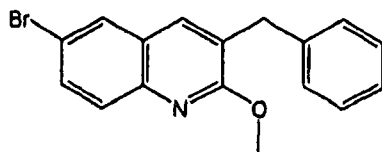
#### 中间体化合物 2 的制备



反应进行两次。在  $10^\circ\text{C}$  向  $\text{N,N}$ -二甲基甲酰胺 (DMF) (0.525 摩尔) 中滴加  $\text{POCl}_3$  (1.225 摩尔)。然后在室温下加入中间体化合物 1 (根据 A1 制备)。将混合物在  $80^\circ\text{C}$  搅拌整夜, 倒在冰上并用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取。有机层干燥 (硫酸镁)、过滤并蒸发溶剂。产物不进一步提纯直接使用。得到: 77.62 克中间体化合物 2 (67%)。

### 实施例 A3

#### 中间体化合物 3 的制备

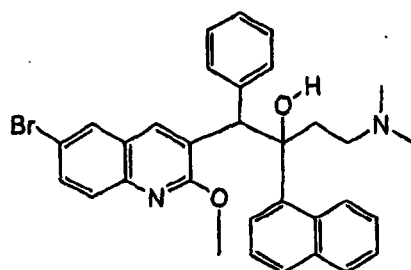


中间体化合物 2 (根据 A2 制备) (0.233 摩尔) 在  $\text{CH}_3\text{ONa}$  (30

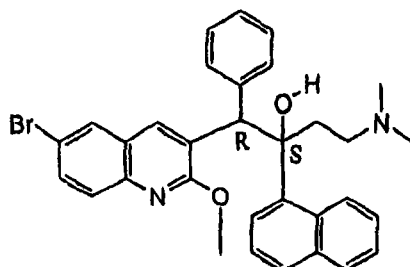
% ) 在甲醇 (222.32 毫升) 和甲醇 (776 毫升) 的混合物搅拌并回流整夜, 倒在冰上并用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取。有机层分离、干燥 (硫酸镁)、过滤并蒸发溶剂。残余物通过柱层析在硅胶 (洗脱液:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /环己烷 20/80 然后 100/0; 20 - 45 $\mu\text{m}$ ) 上纯化。收集纯组分并蒸发溶剂。以白色粉末得到 25 克中间体化合物 3 (收率: 33%; 熔点 84 $^\circ\text{C}$ )。

### 最终化合物 12、13、12a、13a、14 和 15 的制备

### 最终化合物 12、13、12a、13a、14 和 15 的制备

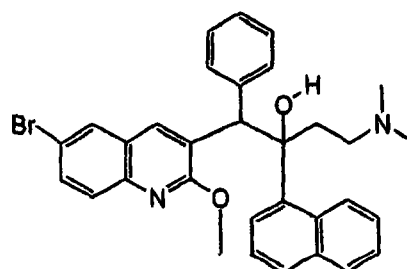


化合物 14(A)  
化合物 15(B)

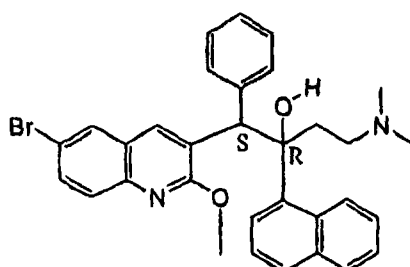


化合物 12(A1)

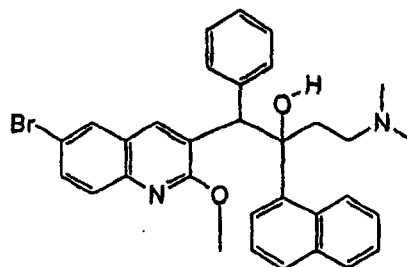
$[\alpha]_D^{20} = -166.98$  ( $c=0.505\text{g}/100\text{ml}$  在 DMF 中)  $[\alpha]_D^{20} = -42.56$  ( $c=0.336\text{g}/100\text{ml}$  在 DMF 中)



化合物 12a(B1)



化合物 13(A2)



化合物 13a(B2)

$[\alpha]_D^{20} = +167.60$  ( $c=0.472\text{g}/100\text{ml}$  在 DMF 中)  $[\alpha]_D^{20} = +43.55$  ( $c=0.349\text{g}/100\text{ml}$  在 DMF 中)

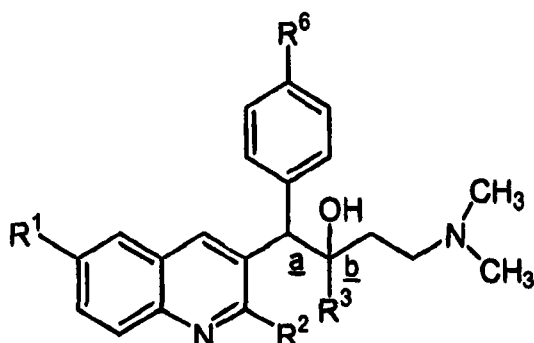
在 -20 $^\circ\text{C}$  在氮气流下向 N-(1-甲基乙基)-2-丙胺 (0.05 摩尔) 在四氢呋喃 (THF) (80 毫升) 的溶液中缓慢加入正丁基锂 1.6 M (0.05



摩尔)。将混合物在  $-20^{\circ}\text{C}$  搅拌 15 分钟, 然后冷却到  $-70^{\circ}\text{C}$ 。缓慢加入中间体 3 化合物 (根据上述 A3 制备) (0.046 摩尔) 在 THF (150 毫升) 的溶液。将混合物在  $-70^{\circ}\text{C}$  搅拌 30 分钟。缓慢加入 0.055 摩尔 3-(二甲氨基)-1-(1-萘基)-1-丙酮在 THF (120 毫升) 的溶液。将混合物在  $-70^{\circ}\text{C}$  搅拌 3 小时, 使用冰水在  $-30^{\circ}\text{C}$  水解并用乙酸乙酯萃取。有机层分离、干燥 (硫酸镁)、过滤并蒸发溶剂。残余物 (29 克) 通过柱层析在硅胶 (洗脱液:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$  99.5/0.5/0.1; 15-35 $\mu\text{m}$ ) 上纯化。收集两个馏分并蒸发溶剂, 得到 3 克组分 1 和 4.4 克组分 2。组分 1 和 2 分别在 DIPE 中结晶。滤出沉淀并干燥, 以白色固体得到 2.2 克非对映体 A, 即为最终化合物 14 (收率: 9%; 熔点  $210^{\circ}\text{C}$ ), 并以白色固体得到 4 克非对映体 B, 即为最终化合物 15 (收率: 16%; 熔点  $244^{\circ}\text{C}$ )。为了得到相应的对映体, 非对映体 A (最终化合物 14) 通过手性色谱在硅胶上 (手性填充 AD) (洗脱液: 己烷: 己烷/EtOH; 99.95/0.05) 纯化。收集两个馏分并蒸发溶剂。以白色固体得到 0.233 克对映体 A1 (最终化合物 12) (熔点  $118^{\circ}\text{C}$ ,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -166.98^{\circ}$  (c=DMF 中 0.505 克/100 毫升))。以白色固体得到 0.287 克对映体 A2 (最终化合物 13) (熔点  $120^{\circ}\text{C}$ ,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +167.60^{\circ}$  (c=DMF 中 0.472 克/100 毫升))。对映体 A1 从乙醇中结晶得到白色固体, 熔点  $184^{\circ}\text{C}$ ,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -188.71^{\circ}$  (c=DMF 中 0.621 克/100 毫升)。对映体 A2 从乙醇中结晶得到熔点为  $175^{\circ}\text{C}$  的固体。0.2 克非对映体 (最终化合物 15) 通过手性色谱在硅胶 (手性填充 AD) (洗脱液: 乙醇/异丙醇/N-乙基乙胺; 50/50/0.1) 纯化。收集两个馏分并蒸发溶剂。得到 78.2 毫克对映体 B1 和 78.8 毫克对映体 B2。对映体 B1 通过柱色谱在硅胶 (洗脱液:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ ; 99/1/0.1; 15-40 $\mu\text{m}$ ) 上纯化。收集一个馏分并蒸发溶剂。得到 57 毫克对映体 B1 (最终化合物 12a) ( $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -42.56^{\circ}$  (c=DMF 中 0.336 克/100 毫升))。对映体 B2 通过柱色谱在硅胶 (洗脱液:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ ; 99/1/0.1; 15-40 $\mu\text{m}$ ) 上纯化。收集一个馏分并蒸发溶剂。得到 53 毫克对映体 B2 (最终化合物 13a) ( $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +43.55^{\circ}$  (c=DMF 中 0.349 克/100 毫升))。

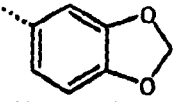
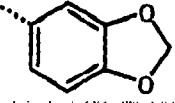
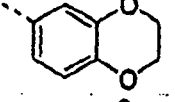
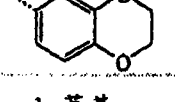
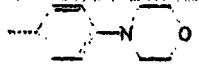
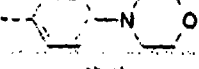
表 1-6 列出式 (Ia) 和 (Ib) 化合物。

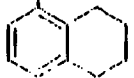
表1:



| 化合物<br>编号 | 实施<br>例编<br>号 | R <sup>1</sup>   | R <sup>2</sup>   | R <sup>3</sup> | R <sup>6</sup> | 立体化学和熔点     |
|-----------|---------------|------------------|------------------|----------------|----------------|-------------|
| 1         | B1            | Br               | OCH <sub>3</sub> | 苯基             | H              | (A1); 194°C |
| 2         | B1            | Br               | OCH <sub>3</sub> | 苯基             | H              | (A2); 191°C |
| 3         | B1            | Br               | OCH <sub>3</sub> | 苯基             | H              | (A); 200°C  |
| 4         | B1            | Br               | OCH <sub>3</sub> | 苯基             | H              | (B); 190°C  |
| 16        | B1            | Br               | OCH <sub>3</sub> | 4-氟苯基          | H              | (A); 200°C  |
| 17        | B1            | Br               | OCH <sub>3</sub> | 4-氟苯基          | H              | (B); 190°C  |
| 20        | B1            | Br               | OCH <sub>3</sub> | 2-噻吩基          | H              | (A); 96°C   |
| 21        | B1            | Br               | OCH <sub>3</sub> | 2-噻吩基          | H              | (B); 176°C  |
| 22        | B1            | CH <sub>3</sub>  | OCH <sub>3</sub> | 苯基             | H              | (A); 148°C  |
| 23        | B1            | CH <sub>3</sub>  | OCH <sub>3</sub> | 苯基             | H              | (B); 165°C  |
| 24        | B1            | Br               | OCH <sub>3</sub> | 3-噻吩基          | H              | (A); 162°C  |
| 25        | B1            | Br               | OCH <sub>3</sub> | 3-噻吩基          | H              | (B); 160°C  |
| 26        | B1            | 苯基               | OCH <sub>3</sub> | 苯基             | H              | (A); 174°C  |
| 27        | B1            | 苯基               | OCH <sub>3</sub> | 苯基             | H              | (B); 192°C  |
| 28        | B1            | F                | OCH <sub>3</sub> | 苯基             | H              | (A); 190°C  |
| 29        | B1            | F                | OCH <sub>3</sub> | 苯基             | H              | (B); 166°C  |
| 30        | B1            | Cl               | OCH <sub>3</sub> | 苯基             | H              | (A); 170°C  |
| 31        | B1            | Cl               | OCH <sub>3</sub> | 苯基             | H              | (B); 181°C  |
| 32        | B1            | Br               | SCH <sub>3</sub> | 苯基             | H              | (A); 208°C  |
| 33        | B1            | Br               | SCH <sub>3</sub> | 苯基             | H              | (B); 196°C  |
| 34        | B1            | OCH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> | 苯基             | H              | (A); 165°C  |
| 35        | B1            | OCH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> | 苯基             | H              | (B); 165°C  |
| 36        | B1            | Br               | OCH <sub>3</sub> | 苯基             | Cl             | (A); 197°C  |
| 37        | B1            | Br               | OCH <sub>3</sub> | 苯基             | Cl             | (B); 221°C  |
| 38        | B9            | Br               | OCH <sub>3</sub> | 3-氟苯基          | H              | (A); 198°C  |
| 39        | B9            | Br               | OCH <sub>3</sub> | 3-氟苯基          | H              | (B); 207°C  |

| 化合物<br>编号 | 实施<br>例编<br>号 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>                   | R <sup>3</sup>  | R <sup>6</sup> | 立体化学和熔点                                                                                             |
|-----------|---------------|----------------|----------------------------------|-----------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 108       | B9            | Br             | OCH <sub>3</sub>                 | 3-氟苯基           | H              | (A1); 160°C                                                                                         |
| 109       | B9            | Br             | OCH <sub>3</sub>                 | 3-氟苯基           | H              | (A2); 156°C                                                                                         |
| 40        | B1            | H              | OCH <sub>3</sub>                 | 苯基              | H              | (A); 152°C                                                                                          |
| 41        | B1            | H              | OCH <sub>3</sub>                 | 苯基              | H              | (B); 160°C                                                                                          |
| 42        | B1            | H              | OCH <sub>3</sub>                 | CH <sub>3</sub> | H              | (A); 140°C                                                                                          |
| 43        | B1            | H              | OCH <sub>3</sub>                 | CH <sub>3</sub> | H              | (B); 120°C                                                                                          |
| 59        | B1            | Br             | OH                               | 苯基              | H              | (A); >260°C                                                                                         |
| 60        | B1            | Br             | OH                               | 苯基              | H              | (B); 215°C                                                                                          |
| 5         | B2            | Br             | OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | 苯基              | H              | (A); 162°C                                                                                          |
| 6         | B2            | Br             | OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | 苯基              | H              | (B); 74°C                                                                                           |
| 7         | B3            | Br             | H                                | 苯基              | H              | (A); 98°C                                                                                           |
| 8         | B3            | Br             | H                                | 苯基              | H              | (B); 180°C                                                                                          |
| 12        | B7            | Br             | OCH <sub>3</sub>                 | 1-萘基            | H              | (A1); 118°C (泡沫); g=R, b=S;<br>[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> = -166.98<br>(c=0.505g/100ml 在 DMF 中) |
| 13        | B7            | Br             | OCH <sub>3</sub>                 | 1-萘基            | H              | (A2); 120°C (泡沫); g=S, b=R;<br>[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> = +167.60<br>(c=0.472g/100ml 在 DMF 中) |
| 12a       | B7            | Br             | OCH <sub>3</sub>                 | 1-萘基            | H              | (B1); [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> = -42.56 (c = 0.336<br>g/100 ml 在 DMF 中)                       |
| 13a       | B7            | Br             | OCH <sub>3</sub>                 | 1-萘基            | H              | (B2); [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> = +43.55 (c = 0.349<br>g/100 ml 在 DMF 中)                       |
| 14        | B7            | Br             | OCH <sub>3</sub>                 | 1-萘基            | H              | (A); 210°C                                                                                          |
| 15        | B7            | Br             | OCH <sub>3</sub>                 | 1-萘基            | H              | (B); 244°C                                                                                          |
| 45        | B7            | Br             | OCH <sub>3</sub>                 | 2-萘基            | H              | (A); 262°C                                                                                          |
| 46        | B7            | Br             | OCH <sub>3</sub>                 | 2-萘基            | H              | (B); 162°C                                                                                          |
| 67        | B8            | Br             | OCH <sub>3</sub>                 | 2,5-二氟苯基        | H              | (A); 60°C                                                                                           |
| 68        | B8            | Br             | OCH <sub>3</sub>                 | 2,5-二氟苯基        | H              | (B); 208°C                                                                                          |
| 110       | B8            | Br             | OCH <sub>3</sub>                 | 2,5-二氟苯基        | H              | (A1); 167°C                                                                                         |
| 111       | B8            | Br             | OCH <sub>3</sub>                 | 2,5-二氟苯基        | H              | (A2); 油                                                                                             |
| 69        | B1            | Br             | OCH <sub>3</sub>                 | 2-氟苯基           | H              | (A); 油                                                                                              |
| 70        | B1            | Br             | OCH <sub>3</sub>                 | 2-氟苯基           | H              | (B); 油                                                                                              |

| 化合物<br>编号 | 实施<br>例编<br>号 | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup>                                                                     | R <sup>3</sup>                                                                      | R <sup>6</sup>  | 立体化学和熔点     |
|-----------|---------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------|
| 71        | B1            | Br              | OCH <sub>3</sub>                                                                   | 1-萘基                                                                                | CH <sub>3</sub> | (A); 174°C  |
| 72        | B1            | Br              | OCH <sub>3</sub>                                                                   | 1-萘基                                                                                | CH <sub>3</sub> | (B); 178°C  |
| 73        | B1            | Br              | OCH <sub>3</sub>                                                                   | 1-萘基                                                                                | Cl              | (B); 174°C  |
| 74        | B1            | Br              | OCH <sub>3</sub>                                                                   | 1-萘基                                                                                | Cl              | (A); 110°C  |
| 75        | B1            | Br              | OCH <sub>3</sub>                                                                   |    | H               | (A); 196°C  |
| 76        | B1            | Br              | OCH <sub>3</sub>                                                                   |    | H               | (B); 130°C  |
| 77        | B1            | Br              | OCH <sub>3</sub>                                                                   |    | H               | (A); 202°C  |
| 78        | B1            | Br              | OCH <sub>3</sub>                                                                   |    | H               | (B); 202°C  |
| 79        | B1            | Br              |  | 1-萘基                                                                                | H               | (A); >250°C |
| 80        | B1            | Br              | OCH <sub>3</sub>                                                                   | 4-氟苯基                                                                               | H               | (A); 224°C  |
| 81        | B1            | Br              | OCH <sub>3</sub>                                                                   | 4-氟苯基                                                                               | H               | (B); 232°C  |
| 82        | B1            | CH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub>                                                                   | 1-萘基                                                                                | H               | (A); 202°C  |
| 83        | B1            | CH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub>                                                                   | 1-萘基                                                                                | H               | (B); 198°C  |
| 84        | B1            | 苯基              | OCH <sub>3</sub>                                                                   | 1-萘基                                                                                | H               | (A); 248°C  |
| 85        | B1            | 苯基              | OCH <sub>3</sub>                                                                   | 1-萘基                                                                                | H               | (B); 214°C  |
| 86        | B1            | Br              | OCH <sub>3</sub>                                                                   |  | H               | (A); 184°C  |
| 87        | B1            | Br              | OCH <sub>3</sub>                                                                   |  | H               | (B); 186°C  |
| 88        | B1            | Br              | SCH <sub>3</sub>                                                                   | 1-萘基                                                                                | H               | (A); 240°C  |
| 89        | B1            | Br              | OCH <sub>3</sub>                                                                   |  | H               | (A); 236°C  |
| 90        | B1            | Br              | OCH <sub>3</sub>                                                                   |  | H               | (B); 206°C  |
| 91        | B1            | H               | OCH <sub>3</sub>                                                                   | 1-萘基                                                                                | H               | (A); 178°C  |
| 92        | B1            | H               | OCH <sub>3</sub>                                                                   | 1-萘基                                                                                | H               | (B); 160°C  |
| 93        | B1            | H               | OCH <sub>3</sub>                                                                   | 3-氟苯基                                                                               | H               | (A); 178°C  |
| 94        | B1            | H               | OCH <sub>3</sub>                                                                   | 3-氟苯基                                                                               | H               | (B); 182°C  |
| 95        | B1            | Br              | OCH <sub>3</sub>                                                                   | 2-苄乙基                                                                               | H               | (A); 178°C  |
| 96        | B1            | Br              | OCH <sub>3</sub>                                                                   | 2-苄乙基                                                                               | H               | (B); 146°C  |

| 化合物<br>编号 | 实施<br>例编<br>号 | R <sup>1</sup>                                                                      | R <sup>2</sup>                                                                      | R <sup>3</sup>                                                                      | R <sup>6</sup> | 立体化学和熔点     |
|-----------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------|
| 97        | B1            | OCH <sub>3</sub>                                                                    | OCH <sub>3</sub>                                                                    | 1-萘基                                                                                | H              | (A); 168°C  |
| 98        | B1            | OCH <sub>3</sub>                                                                    | OCH <sub>3</sub>                                                                    | 1-萘基                                                                                | H              | (B); 154°C  |
| 113       | B14           | Br                                                                                  | OCH <sub>3</sub>                                                                    | 2,3-氟苯基                                                                             | H              | (A); 128°C  |
| 114       | B14           | Br                                                                                  | OCH <sub>3</sub>                                                                    | 2,3-氟苯基                                                                             | H              | (B); 213°C  |
| 115       | B15           | Br                                                                                  | OCH <sub>3</sub>                                                                    | 3,5-二氟苯基                                                                            | H              | (A); 192°C  |
| 116       | B15           | Br                                                                                  | OCH <sub>3</sub>                                                                    | 3,5-二氟苯基                                                                            | H              | (B); 224°C  |
| 117       | B15           | Br                                                                                  | OCH <sub>3</sub>                                                                    | 3,5-二氟苯基                                                                            | H              | (A1); 161°C |
| 118       | B15           | Br                                                                                  | OCH <sub>3</sub>                                                                    | 3,5-二氟苯基                                                                            | H              | (A2); 158°C |
| 119       | B7            | Cl                                                                                  | OCH <sub>3</sub>                                                                    | 1-萘基                                                                                | H              | (A); 212°C  |
| 120       | B7            | Cl                                                                                  | OCH <sub>3</sub>                                                                    | 1-萘基                                                                                | H              | (B); 236°C  |
| 122       | B7            | Br                                                                                  | OCH <sub>3</sub>                                                                    |    | H              | (B); 227°C  |
| 127       | B7            | Br                                                                                  | OCH <sub>3</sub>                                                                    | 5-溴-2-萘基                                                                            | H              | (A); 226°C  |
| 130       | B7            | Br                                                                                  | OCH <sub>3</sub>                                                                    | 5-溴-2-萘基                                                                            | H              | (B); 220°C  |
| 131       | B1            | Br                                                                                  | OCH <sub>3</sub>                                                                    |  | H              | (A); 206°C  |
| 134       | B9            | OCH <sub>3</sub>                                                                    | OCH <sub>3</sub>                                                                    | 3-氟苯基                                                                               | H              | (A); 172°C  |
| 135       | B9            | OCH <sub>3</sub>                                                                    | OCH <sub>3</sub>                                                                    | 3-氟苯基                                                                               | H              | (B); 182°C  |
| 143       | B7            | Br                                                                                  | OCH <sub>3</sub>                                                                    | 3-溴-1-萘基                                                                            | H              | (A); 234°C  |
| 150       | B7            | Br                                                                                  | OCH <sub>3</sub>                                                                    | 3-溴-1-萘基                                                                            | H              | (B); 212°C  |
| 159       | B8            | Br                                                                                  | OCH <sub>3</sub>                                                                    | 2,5-二氟苯基                                                                            | H              | (A1); 208°C |
| 160       | B8            | Br                                                                                  | OCH <sub>3</sub>                                                                    | 2,5-二氟苯基                                                                            | H              | (A2); 167°C |
| 162       | B7            | Br                                                                                  | OCH <sub>3</sub>                                                                    | 6-甲氧基-2-萘基                                                                          | H              | (A); 206°C  |
| 163       | B7            | Br                                                                                  | OCH <sub>3</sub>                                                                    | 6-甲氧基-2-萘基                                                                          | H              | (B); 206°C  |
| 164       | B9            | Br                                                                                  |  | 3-氟苯基                                                                               | H              | (A); 118°C  |
| 165       | B9            | Br                                                                                  |  | 3-氟苯基                                                                               | H              | (B); 油      |
| 167       | B8            | Br                                                                                  | OCH <sub>3</sub>                                                                    | 2,6-二氟苯基                                                                            | H              | (B); 180°C  |
| 174       | B9            |  | OCH <sub>3</sub>                                                                    | 3-氟苯基                                                                               | H              | (A); 159°C  |

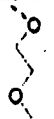
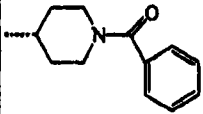
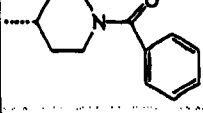
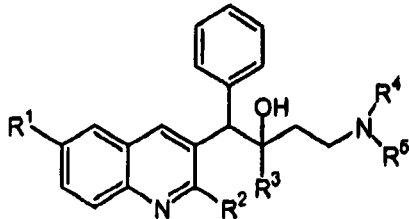
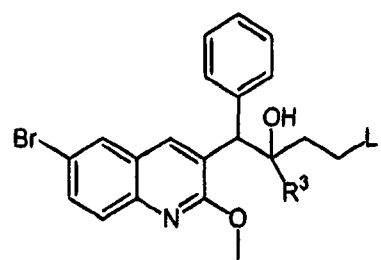
| 化合物<br>编号 | 实施<br>例编<br>号 | R <sup>1</sup>                                                                      | R <sup>2</sup>                                                                    | R <sup>3</sup>                                                                      | R <sup>6</sup> | 立体化学和熔点    |
|-----------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------|
| 175       | B9            |    | OCH <sub>3</sub>                                                                  | 3-氟苯基                                                                               | H              | (B); 196°C |
| 176       | B7            | Br                                                                                  |  | 1-苯基                                                                                | H              | (A); 油     |
| 179       | B9            | CN                                                                                  | OCH <sub>3</sub>                                                                  | 3-氟苯基                                                                               | H              | (A); 213°C |
| 180       | B9            | CN                                                                                  | OCH <sub>3</sub>                                                                  | 3-氟苯基                                                                               | H              | (B); 163°C |
| 181       | B9            | Br                                                                                  | OCH <sub>3</sub>                                                                  | 4-氟苯基                                                                               | H              | (A); 198°C |
| 182       | B9            | Br                                                                                  | OCH <sub>3</sub>                                                                  | 4-氟苯基                                                                               | H              | (B); 238°C |
| 183       | B1            | Br                                                                                  | OCH <sub>3</sub>                                                                  | 3-三氟甲基<br>苯基                                                                        | H              | (A); 170°C |
| 188       | B1            | Br                                                                                  | OCH <sub>3</sub>                                                                  | 1,4-噻啉-2-基                                                                          | H              | (A); 110°C |
| 189       | B1            | Br                                                                                  | OCH <sub>3</sub>                                                                  | 1,4-噻啉-2-基                                                                          | H              | (B); 145°C |
| 195       | B15           | Br                                                                                  | OCH <sub>3</sub>                                                                  | 3,4-二氟苯基                                                                            | H              | (A); 250°C |
| 196       | B15           | Br                                                                                  | OCH <sub>3</sub>                                                                  | 3,4-二氟苯基                                                                            | H              | (B); 184°C |
| 201       | B1            | Br                                                                                  | OCH <sub>3</sub>                                                                  |  | H              | (A); 214°C |
| 202       | B1            | Br                                                                                  | OCH <sub>3</sub>                                                                  |  | H              | (B); 246°C |
| 203       | B9            |  | OCH <sub>3</sub>                                                                  | 3-氟苯基                                                                               | H              | (A); 225°C |
| 204       | B9            |  | OCH <sub>3</sub>                                                                  | 3-氟苯基                                                                               | H              | (B); 216°C |
| 205       | B7            | Br                                                                                  | OCH <sub>3</sub>                                                                  | 1-苯基                                                                                | F              | (A); 213°C |
| 206       | B7            | Br                                                                                  | OCH <sub>3</sub>                                                                  | 1-苯基                                                                                | F              | (B); 213°C |
| 207       | B15           | F                                                                                   | OCH <sub>3</sub>                                                                  | 3,5-二氟苯基                                                                            | H              | (A); 232°C |
| 208       | B15           | F                                                                                   | OCH <sub>3</sub>                                                                  | 3,5-二氟苯基                                                                            | H              | (B); 188°C |
| 212       | B7            |  | OCH <sub>3</sub>                                                                  | 1-苯基                                                                                | H              | (B); 220°C |

表 2:



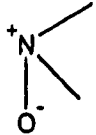
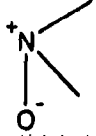
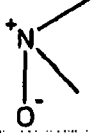
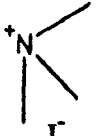
| 化合物<br>编号 | 实施<br>例编<br>号 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>   | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup>                  | R <sup>5</sup>                  | 物理数据<br>(盐/熔点)<br>和立体<br>化学    |
|-----------|---------------|----------------|------------------|----------------|---------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| 18        | B1            | Br             | OCH <sub>3</sub> | 苯基             | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | · 乙二酸酯<br>(2:3); (A);<br>230°C |
| 19        | B1            | Br             | OCH <sub>3</sub> | 苯基             | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | · 乙二酸酯<br>(2:3), (B);<br>150°C |
| 44        | B4            | Br             | OCH <sub>3</sub> | 苯基             | H                               | H                               | (A); 190°C                     |
| 9         | B4            | Br             | OCH <sub>3</sub> | 苯基             | H                               | H                               | (B); 204°C                     |
| 141       | B7            | Br             | OCH <sub>3</sub> | 2-萘基           | CH <sub>3</sub>                 | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | (A); 188°C                     |
| 142       | B7            | Br             | OCH <sub>3</sub> | 2-萘基           | CH <sub>3</sub>                 | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | (B); 202°C                     |
| 230       | B12           | Br             | OCH <sub>3</sub> | 1-萘基           | CH <sub>3</sub>                 | 苄基                              | /油                             |
| 147       | B7            | Br             | OCH <sub>3</sub> | 1-萘基           | CH <sub>3</sub>                 | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | (A); 168°C                     |
| 148       | B7            | Br             | OCH <sub>3</sub> | 1-萘基           | CH <sub>3</sub>                 | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | (B); 212°C                     |
| 56        | B13           | Br             | OCH <sub>3</sub> | 1-萘基           | CH <sub>3</sub>                 | H                               | (A); 204°C                     |
| 214       | B13           | Br             | OCH <sub>3</sub> | 1-萘基           | CH <sub>3</sub>                 | H                               | (B); 225°C                     |

表 3:



| 化合物编号 | 实施例编号 | R <sup>1</sup> | L               | 立体化学和熔点    |
|-------|-------|----------------|-----------------|------------|
| 47    | B1    | 苯基             | 1-哌啶基           | (A); 190°C |
| 48    | B1    | 苯基             | 1-哌啶基           | (B); 210°C |
| 128   | B1    | 2-萆基           | 1-哌啶基           | (A); 254°C |
| 129   | B1    | 2-萆基           | 1-哌啶基           | (B); 212°C |
| 49    | B1    | 苯基             | 1-咪唑基           | (A); 216°C |
| 50    | B1    | 苯基             | 1-咪唑基           | (B); 230°C |
| 51    | B1    | 苯基             | 1-(4-甲基)哌嗪基     | (A); 150°C |
| 52    | B1    | 苯基             | 1-(4-甲基)哌嗪基     | (B); 230°C |
| 53    | B1    | 苯基             | 1-(1, 2, 4-三唑基) | (A); 180°C |
| 54    | B1    | 苯基             | 1-(1, 2, 4-三唑基) | (B); 142°C |
| 55    | B1    | 苯基             | 硫代吗啉基           | (A); 油     |
| 57    | B5    | 苯基             |                 | (A); 244°C |
| 10    | B5    | 苯基             |                 | (B); 198°C |
| 58    | B6    | 苯基             |                 | (A); 208°C |
| 11    | B6    | 苯基             |                 | (B); 208°C |



| 化合物编号 | 实施例编号 | R <sup>3</sup> | L                                                                                   | 立体化学和熔点     |
|-------|-------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| 99    | B11   | 1-萘基           |    | (A1); 218°C |
| 100   | B6    | 1-萘基           |    | (A2); 218°C |
| 101   | B6    | 1-萘基           |    | (B); 175°C  |
| 102   | B5    | 1-萘基           |    | (A2); 210°C |
| 103   | B5    | 1-萘基           |   | (B); >250°C |
| 121   | B5    | 1-萘基           |  | (A1); 210°C |
| 123   | B1    | 苯基             | 吗啉基                                                                                 | (A); 226°C  |
| 124   | B1    | 苯基             | 吗啉基                                                                                 | (B); 210°C  |
| 136   | B7    | 2-萘基           | 4-甲基吡嗪基                                                                             | (A); 188°C  |
| 137   | B7    | 2-萘基           | 4-甲基吡嗪基                                                                             | (B); 232°C  |
| 139   | B7    | 2-萘基           | 吗啉基                                                                                 | (A); 258°C  |
| 140   | B7    | 2-萘基           | 吗啉基                                                                                 | (B); 214°C  |
| 144   | B7    | 2-萘基           | 吡咯烷基                                                                                | (A); 238°C  |
| 145   | B7    | 1-萘基           | 1-哌啶基                                                                               | (A); 212°C  |
| 146   | B7    | 1-萘基           | 1-哌啶基                                                                               | (B); 220°C  |
| 149   | B7    | 1-萘基           | 4-甲基吡嗪基                                                                             | (B); 232°C  |
| 151   | B7    | 3-溴-1-萘基       | 4-甲基哌嗪基                                                                             | (A); 178°C  |
| 152   | B7    | 3-溴-1-萘基       | 4-甲基哌嗪基                                                                             | (B); 226°C  |
| 153   | B7    | 6-溴-2-萘基       | 4-甲基哌嗪基                                                                             | (A); 208°C  |
| 154   | B7    | 6-溴-2-萘基       | 4-甲基哌嗪基                                                                             | (B); 254°C  |

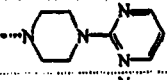
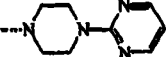
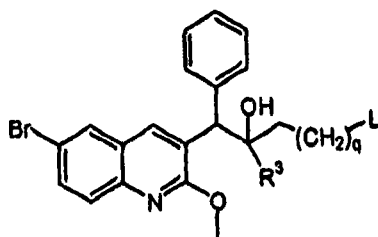
| 化合物编号 | 实施例编号 | R <sup>3</sup> | L                                                                                   | 立体化学和熔点    |
|-------|-------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 155   | B7    | 6-溴-2-萘基       | 1-吡啶基                                                                               | (A); 224°C |
| 156   | B7    | 1-萘基           | 4-甲基哌嗪基                                                                             | (A); 200°C |
| 157   | B7    | 6-溴-2-萘基       | 1-吡咯烷基                                                                              | (B); 220°C |
| 158   | B7    | 1-萘基           | 吗啉基                                                                                 | (B); 272°C |
| 166   | B7    | 6-溴-2-萘基       | 1-吡啶基                                                                               | (B); 218°C |
| 170   | B7    | 2-萘基           | 1-吡咯烷基                                                                              | (A); 238°C |
| 171   | B7    | 2-萘基           | 1-吡咯烷基                                                                              | (B); 218°C |
| 172   | B7    | 1-萘基           | 1,2,4-三唑-1-基                                                                        | /142°C     |
| 173   | B7    | 1-萘基           | 1,2-咪唑-1-基                                                                          | (A); 222°C |
| 177   | B7    | 6-溴-2-萘基       | 吗啉基                                                                                 | (A); 242°C |
| 178   | B7    | 6-溴-2-萘基       | 吗啉基                                                                                 | (B); 246°C |
| 187   | B7    | 1-萘基           | 1,2-咪唑-1-基                                                                          | (B); 236°C |
| 200   | B7    | 2-萘基           |   | (A); 254°C |
| 209   | B7    | 2-萘基           |  | (B); 198°C |

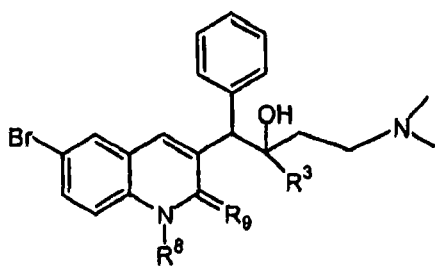
表4:



| 化合物编号 | 实施例编号 | R <sup>3</sup> | Q | L                                | 立体化学和熔点    |
|-------|-------|----------------|---|----------------------------------|------------|
| 61    | B1    | 苯基             | 0 | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | (A); 220°C |
| 62    | B1    | 苯基             | 0 | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | (B); 194°C |
| 63    | B1    | 苯基             | 2 | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | (A); 150°C |
| 64    | B1    | 苯基             | 2 | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | (B); 220°C |
| 125   | B7    | 2-萘基           | 2 | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | (A); 229°C |
| 126   | B7    | 2-萘基           | 2 | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | (B); 214°C |

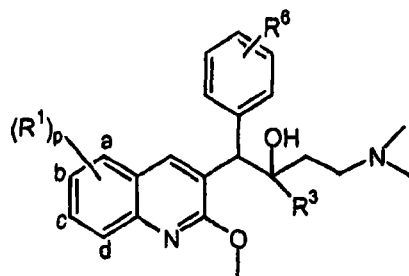
| 化合物编号 | 实施例编号 | R <sup>3</sup> | Q | L                                                | 立体化学和熔点    |
|-------|-------|----------------|---|--------------------------------------------------|------------|
| 65    | B1    | 苯基             | 3 | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | (A); 130°C |
| 66    | B1    | 苯基             | 3 | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | (B); 170°C |
| 132   | B7    | 2-萘基           | 2 | 吡咯烷基                                             | (A); 227°C |
| 133   | B7    | 2-萘基           | 2 | 吡咯烷基                                             | (B); 222°C |
| 161   | B7    | 2-萘基           | 2 | 吗啉基                                              | (B); 234°C |
| 186   | B7    | 1-萘基           | 2 | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | (A); 187°C |
| 190   | B7    | 2-萘基           | 3 | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | (A); 170°C |
| 191   | B7    | 2-萘基           | 3 | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | (B); 145°C |
| 192   | B7    | 2-萘基           | 2 | N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | (A); 90°C  |
| 193   | B7    | 2-萘基           | 2 | N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | (B); 202°C |
| 194   | B7    | 1-萘基           | 2 | 吡咯烷基                                             | (B); 206°C |
| 197   | B7    | 1-萘基           | 3 | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | (A); 160°C |
| 198   | B7    | 2-萘基           | 2 | 吗啉基                                              | (A); 215°C |
| 199   | B7    | 1-萘基           | 2 | N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | (A); 185°C |
| 210   | B7    | 1-萘基           | 2 | 吗啉基                                              | (B); 222°C |
| 211   | B7    | 1-萘基           | 2 | 吗啉基                                              | (A); 184°C |

表5:



| 化合物编号 | 实施例编号 | R <sup>3</sup> | R <sup>8</sup>  | R <sup>9</sup> | 立体化学和熔点      |
|-------|-------|----------------|-----------------|----------------|--------------|
| 104   | B1    | 苯基             | -CH=CH-N=       |                | (A); 170°C   |
| 105   | B1    | 苯基             | -CH=CH-N=       |                | (B); 150°C   |
| 106   | B1    | 苯基             | CH <sub>3</sub> | =O             | (A); 224°C   |
| 107   | B1    | 苯基             | CH <sub>3</sub> | =O             | (B); 180°C   |
| 138   | B7    | 1-萘基           | H               | =O             | (A1); >260°C |

表6:



| 化合物编号 | 实施例编号 | R <sup>1</sup> |                 |                 |                 | R <sup>3</sup> | R <sup>6</sup>                                                                       | 立体化学和熔点    |
|-------|-------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|       |       | a              | b               | c               | d               |                |                                                                                      |            |
| 215   | B9    | H              | Br              | CH <sub>3</sub> | H               | 3-氟苯基          | H                                                                                    | (A); 197°C |
| 216   | B9    | H              | Br              | CH <sub>3</sub> | H               | 3-氟苯基          | H                                                                                    | (B); 158°C |
| 217   | B7    | H              | H               | Br              | H               | 1-萘基           | H                                                                                    | (A); 212°C |
| 218   | B7    | H              | H               | Br              | H               | 1-萘基           | H                                                                                    | (B); 172°C |
| 219   | B9    | H              | Br              | H               | CH <sub>3</sub> | 3-氟苯基          | H                                                                                    | (A); 220°C |
| 220   | B9    | H              | Br              | H               | CH <sub>3</sub> | 3-氟苯基          | H                                                                                    | (B); 179°C |
| 221   | B7    | Br             | H               | H               | H               | 1-萘基           | H                                                                                    | (A); 170°C |
| 224   | B7    | Br             | H               | H               | H               | 1-萘基           | H                                                                                    | /205°C     |
| 222   | B7    | H              | Br              | H               | H               | 1-萘基           |  | (A); 155°C |
| 223   | B7    | H              | Br              | H               | H               | 1-萘基           |  | (B); 205°C |
| 225   | B7    | H              | Br              | CH <sub>3</sub> | H               | 1-萘基           | H                                                                                    | (A); 238°C |
| 226   | B7    | H              | Br              | CH <sub>3</sub> | H               | 1-萘基           | H                                                                                    | (B); 208°C |
| 227   | B15   | H              | Br              | CH <sub>3</sub> | H               | 3,5-二氟苯基       | H                                                                                    | (A); 195°C |
| 228   | B15   | H              | Br              | CH <sub>3</sub> | H               | 3,5-二氟苯基       | H                                                                                    | (B); 218°C |
| 229   | B7    | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | 1-萘基           | H                                                                                    | (A); 238°C |

## 药理学部分

### A. 最终化合物 12 在杀死休眠牛结核杆菌中的作用研究

#### 菌株和培养基

从 Tibotec Virco (TB0087 - (比利时)) 得到牛结核杆菌 BCG。在试验开始之前, 使用在质粒 pSMT1 (在 Pasteur Institute, Brussels<sup>8</sup> 的 Dr. Kris Huygen 的友好馈赠) 上表达荧光素酶基因的牛结核杆菌 BCG 在 Middlebrook 7H9 介质 (Difco, BD271310) 中使用 0.05% 吐温 - 80 (Sigma) 培养对数生长期。

为了制备具有添加物的生长培养基, 将 4.7 克 Middlebrook 粉末溶于 895 毫升蒸馏水中并加入 5 毫升甘油、200 $\mu$ l 吐温 80, 并在 121 $^{\circ}$ C 高压消毒 15 分钟。当冷却到 45 $^{\circ}$ C 时, 向培养液中再无菌加入 100 毫升 Middlebrook OADC 富集液。在 4 $^{\circ}$ C 保存最多 1 个月。在 37 $^{\circ}$ C 预培养所有培养液 2 天以检查污染。向表达荧光素酶基因 (BGG - pSMT1) 的菌株牛结核杆菌 BCG 中加入 50 $\mu$ g/毫升潮霉素。

#### I. 使用牛结核杆菌 BCG 的研究

##### 休眠测试

将 500 $\mu$ l 牛结核杆菌 BCG 原料加入到具有磁力搅拌竿的 250 毫升无菌 Duran 瓶中具有添加物的 100 毫升 Middlebrook 7H9 发酵液中。在 37 $^{\circ}$ C 在电磁搅拌下 (500 rpm) 培养 7 天。将对数生长期培养的 5 毫升等分试样 ( $OD_{600nm} = 0.5 - 0.8$ ) 转移到 15 毫升具有螺旋帽的无菌管中。将各种药物加入到各个管中达到 10 $\mu$ g/毫升的最终浓度。加入药物后, 全部管宽松封闭并置于厌氧罐 (BBL) 内。厌氧气体产生的密封用来在罐中达到缺氧状态并使用厌氧条检测厌氧状态。各种药物的加入和管内厌氧的开始如前所述<sup>9</sup> 非常快速的进行。将罐在 37 $^{\circ}$ C 培养 7 天。

##### CFU 测试

7 天厌氧后, 通过低速离心收集休眠的培养液 (2000 rpm 下 10 分钟)。将细胞用 7H9 介质冲洗两次以除去药物并再悬浮在没有药物的介质中。通过平面图在第 0、2 和 5 天确定处理和未处理的培养液的 CFU, 以评价杀菌活性。

## II. 使用在质粒 pSMT1 上表达荧光素酶基因的牛结核杆菌 BCG 休眠测试的研究

将 500 $\mu$ l 牛结核杆菌 BCG 荧光素酶 (pSMT1) 原料加入到具有磁力搅拌竿的 250 毫升无菌 Duran 瓶中具有添加物的 100 毫升 Middlebrook 7H9 发酵液。在 37 $^{\circ}$ C 在电磁搅拌下 (500 rpm) 培养 7 天。将对数生长期培养的 5 毫升等分试样 ( $OD_{600nm} = 0.5 - 0.8$ ) 转移到 15 毫升具有螺旋帽的无菌管中。将各种药物加入到各个管中达到 10 $\mu$ g/毫升的最终浓度。加入药物后, 全部管宽松封闭如前所述<sup>9</sup> 立即加入厌氧罐 (BBL) 内部。厌氧气体产生的密封用来在罐中达到缺氧状态并使用厌氧条检测厌氧状态。将罐在 37 $^{\circ}$ C 培养 7 天。

### 荧光素酶测试

7 天厌氧后, 通过低速离心收集休眠的培养液 (2000 rpm 下 10 分钟)。将细胞用 7H9 介质冲洗两次以除去药物并悬浮在没有药物的介质中。水洗后, 250 $\mu$ l 休眠牛结核杆菌 BCG 荧光素酶 (pSMT1) 加入到 5 个不同的微板上 (第 0-5 天)。各个样品在微板中在培养液中稀释 (5 倍稀释) 并在 37 $^{\circ}$ C 再次培养 0-5 天。40 $\mu$ l 样品和稀释液加入到 140 $\mu$ l PBS 中。加入 20 $\mu$ l 荧光素酶底物 (乙醇中 1% 正庚醛)。测量发光 10 秒钟, 以跟踪存活细菌从第 0 天到第 5 天的生长 (使用具有注射器的 Luminoskan Ascent Labsystems)。

#### 试验组织:

| 样品编号  | 牛结核杆菌菌株   | 样品/化合物  | 微克/毫升 |
|-------|-----------|---------|-------|
| 1-2   | BCG       | 对照      |       |
| 3     | BCG       | 甲硝唑     | 10    |
| 4     | BCG       | 异烟肼     | 10    |
| 5-6   | BCG       | 最终化合物12 | 10    |
| 7-8   | BCG       | 最终化合物12 | 1     |
| 9-10  | BCG       | 最终化合物12 | 0.1   |
| 11-12 | BCG/pSMT1 | 对照      |       |
| 13    | BCG/pSMT1 | 甲硝唑     | 10    |
| 14    | BCG/pSMT1 | 异烟肼     | 10    |
| 15-16 | BCG/pSMT1 | 最终化合物12 | 10    |
| 17-18 | BCG/pSMT1 | 最终化合物12 | 1     |
| 19-20 | BCG/pSMT1 | 最终化合物12 | 0.1   |

## 结果和讨论

基于 Wayne 的通过缺氧产生休眠细菌的方法产生了体外休眠模型<sup>9,10</sup>。在 Wayne 模型中, 由于分枝杆菌沉降到烧瓶的底部, 其在烧瓶底部产生氧梯度产生的缺氧状态。这种到低氧浓度的转变使得分枝杆菌休眠, 并且导致包括异柠檬酸酶和甘氨酸脱氢酶的上调表达<sup>7</sup>。当不存在氧时, 这些酶是产生能量的原因, 并且与在需氧呼吸时的分子氧相比, 末端电子受体为硝酸盐、硫酸盐等。减少底物的能量产生电子化学梯度。

在此试验中, 试验装置中使用的 Wayne 模型的改进包括使用气体填充的厌氧罐, 其中氧已经通过化学反应消耗<sup>9</sup>。气体填充的罐具有含有催化剂的盖子。含有产生氢气和二氧化碳的物质的气体填充箔包膜放在具有细菌培养物的罐中。将包膜打开, 并移入 10 毫升自来水。当罐封闭(盖子紧紧盖住)时, 放出的氢与氧通过催化剂的作用结合以形成水。这导致罐中氧的逐渐耗尽并由此产生氧梯度。并且罐中的指示条含有亚甲基蓝, 在没有氧时变为无色。指示条的变色表明已经实现了合适的气体条件。

对于化合物对休眠细菌作用的快速分析, 使用荧光素酶结构转换的牛结核杆菌 BCG。牛结核杆菌 BCG 已经在早期试验中作为代用品使用, 以模拟分枝杆菌特别是牛结核杆菌的休眠<sup>11,12</sup>。已经经常使用荧光素酶指示菌株来检查细菌的生存能力<sup>13,14</sup>。牛结核杆菌 BCG 使用指示质粒 pSMT1 转换, 其为含有大肠杆菌和分枝杆菌的复制起点的穿梭载体。得自 *Vibrio Harveyi* (Lux A 和 B) 的发光基因在 BCG hsp60 促进剂的控制下并且在 ATP 或黄素单核苷酸 (FMNH<sub>2</sub>) 的存在下发光。死细胞不能产生这些辅助因素, 因此导致发光下降。

分析了最终化合物 12 在该休眠测试中的活性, 以及包括甲硝唑和异烟肼的其它药物的活性。休眠细菌不能被异烟肼杀死并且某种程度上还对利福平有抵抗能力, 然而易于被甲硝唑(厌氧病原的抗生素)杀死<sup>15,16</sup>。异烟肼作为早期杀菌剂并且其活性限制在杀死复制杆菌, 并且对休眠杆菌没有明显杀菌活性<sup>17</sup>。

厌氧 7 天后, 细菌悬浮在没有药物的介质中 5 天, 并且通过荧光素酶计数测试不同化合物对细菌存活的影响。如图 1 所示, 异烟肼对这些休眠细菌没有影响, 并且这些细菌与对照组相比具有几乎类似的

生长特性,表明培养细菌的休眠或非复制状态。相反,与对照组相比,在减少  $2 \log_{10}$  的时间内,甲硝唑在杀死休眠杆菌方面具有明显效果。最终化合物 12 在浓度相关方法中影响了休眠细菌的存活。与未处理的对照相比,在  $10 \mu\text{g}/\text{毫升}$  浓度的最终化合物 12,细菌存活率降低约  $4 - \log_{10}$ 。在  $0.1$  和  $1 \mu\text{g}/\text{毫升}$  化合物时,分别杀死休眠细菌约  $0.5 \log_{10}$  和  $2 \log_{10}$ 。

为了使最终化合物 12 在根据相对发光单位 (RLU/ml) 的细菌杀灭影响与菌落形成单位 (CFU/ml) 关联,还在 7H10 板上测量了细菌计数。在第 2 天和第 4 天在 7H10 板上绘制后,观察 RLU 单位和 CFU 计数的类似比。与未处理的对照相比,CFU 计数减少表明最终化合物 12 在  $10 \mu\text{g}/\text{毫升}$ 、 $1 \mu\text{g}/\text{毫升}$  和  $0.1 \mu\text{g}/\text{毫升}$  分别在第二天降低了约 4、2.3 和  $0.5 \log_{10}$  和在第 5 天降低了约 6、4.7 和  $1.1 \log_{10}$  生存能力。图 2 (A 和 B) 表示 CFU 数据。在各个试验阶段,观察了发光和 CFU 之间的紧密联系。有趣的是,与 CFU 计数相比,在时间点 0 显著降低了 RLUs,主要是由于这些细胞内的 ATP 浓度非常低,这已经表明了休眠细菌的代谢状态特性<sup>8</sup>。

最终化合物 12 对休眠 (非繁殖) 分枝杆菌的活性为非常重要的发现,这是因为其能够有助于在处于患有 TB 风险的患者中根除肺结核。

#### B. 本发明化合物根据 Wayne 休眠模型\*杀死结核分枝杆菌的影响研究\* 菌株和培养基\*

结核分枝杆菌 (H37RV) 在具有 0.05%吐温的 Middlebrook 培养基中培养。

为了制备具有添加物的 Middlebrook 7H9 发酵液 (1X) (BD 271310): 将 4.7 克 Middlebrook 粉末溶于 895 毫升蒸馏水,并加入 5 毫升甘油、200  $\mu\text{l}$  吐温 80 并在  $121^\circ\text{C}$  高温杀菌 15 分钟。当冷却到  $45^\circ\text{C}$  时,向培养液中无菌加入 100 毫升 Middlebrook OADC 富集液 (BD 211886)。在  $4^\circ\text{C}$  保存至多 1 个月。在  $37^\circ\text{C}$  预培养所有培养液 2 天以检查污染。

\*Wayne L.G.等人, Infection and Immunity 64 (6), 2062 - 2069 (1996)。



## 使用结核分枝杆菌 (H37RV) 的研究

### 休眠测试

将 1000 $\mu$ l 结核分枝杆菌原料 (早期培养) 加入到具有磁力搅拌竿的 250 毫升无菌 Duran 瓶中具有添加物的 100 毫升 Middlebrook 7H9 发酵液中。在 37℃ 在电磁搅拌下 (500 rpm) 培养 7 天。将对数生长期培养的 17 毫升等分试样 ( $OD_{600nm} = 0.01$ ) 转移到 25 毫升试管中。将试管用橡胶隔片紧紧封闭并在磁力搅拌板上培养以通过氧缺失产生厌氧。在管中使用 8 毫米特氟隆搅拌棒搅拌。将试管在 37℃ 的培养箱中在磁力搅拌板上培养 22 天, 直到厌氧 (亚甲基蓝 (1.5 毫克/升) 无色)。14 天后各种药物 (最终浓度 100、10、1 和 0.1 $\mu$ g/毫升) 加入到各个试管中。作为对照组, 加入甲硝唑以杀死休眠细菌 (在开始时加入)。作为对照组加入异烟肼, 以表明其对休眠细菌的生长和生存没有影响。

### CFU 测试

22 天后, 通过低速离心收集休眠的培养液 (2000 rpm 下 10 分钟)。将细胞用不含有药物的介质冲洗两次并将细胞再悬浮在没有药物的介质中并培养。通过与未处理的对照组培养液相比, 通过在厌氧后制图确定 CFU 降低以评价杀菌活性。

### 试验组织

| 样品编号  | 样品/化合物   | $\mu$ g/ml |
|-------|----------|------------|
| 1-2   | 对照       | -          |
| 3-4   | 甲硝唑      | 100        |
| 5-6   | 异烟肼      | 10         |
| 7-8   | 莫西沙星     | 10         |
| 9-10  |          | 1          |
| 11-12 | 最终化合物 12 | 10         |
| 13-14 |          | 1          |
| 15-16 | 利福平      | 10         |
| 17-18 |          | 1          |

### 结果和讨论:

使用 Wayne 休眠模型证明了最终化合物 12 对休眠细菌的影响 (参

见图3)。如上所述,其为体外缺氧模型,其在细菌中触发休眠响应<sup>18-23</sup>。在Wayne模型中,通过在搅拌密封管中培养,细菌培养液逐渐缺氧。当需氧生长细菌逐渐移动至缺氧状态时,通过转变至缺氧持久状态,培养物更能适应和存活于厌氧状态。Wayne模型为良好表征的体外休眠模型。

在最终化合物12为10毫克/毫升的浓度时,观察到2 log<sub>10</sub>以上的休眠细菌减少,并且这也在莫西沙星和利福平中发现。在1μg/毫升浓度,对于化合物12还观察到1.41 log<sub>10</sub>减少。在相同测试中还测试了化合物71、75、172和125。在10μg/毫升浓度,对于化合物71观察到2 log<sub>10</sub>以上的休眠细菌减少;对于化合物75观察到1.14 log<sub>10</sub>的休眠细菌减少;对于化合物172观察到0.98 log<sub>10</sub>的休眠细菌减少;对于化合物125观察到0.23 log<sub>10</sub>的休眠细菌减少。在1μg/毫升浓度,对于化合物71观察到1.55 log<sub>10</sub>的减少;对于化合物75观察到0.87 log<sub>10</sub>的减少;对于化合物172观察到0.29 log<sub>10</sub>的减少。

异烟肼对休眠细菌没有任何影响,然而对照化合物甲硝唑显示出良好的效力。

## 参考文献

1. CorbettJ.E.L. et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. Arch. Intern. Med 163, 1009 – 1021 (2003).

2. Dye,C, Scheele,S., Dolin,P., Pathania,V. & Raviglione,M.C. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. JAMA 282, 677 – 686 (1999).

3. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America. (IDSA), September 1999, and the sections of this statement. Am JRespir. Crit Care Med 161, S221 – S247 (2000).

4. Halsey,N.A. et al. Randomised trial of isoniazid versus rifampicin and pyrazinamide for prevention of tuberculosis in HIV – I infection. Lancet 351, 786 – 792 (1998).

5. Mitchison,D.A. & Coates,A.R. Predictive in vitro models of the sterilizing activity of anti – tuberculosis drugs. Curr. Pharm. Des 10, 3285 – 3295 (2004).

6. KarakousiSjP.C. et al. Dormancy phenotype displayed by extracellular

*Mycobacterium tuberculosis* within artificial granulomas in mice. J Exp. Med 200, 647 – 657 (2004).

7. Gomez,J.E. & McKinney,J.D. M. tuberculosis persistence, latency, and drug tolerance. Tuberculosis, (Edinb.) 84, 29 – 44 (2004).

8. Snewin,V.A. et al. Assessment of immunity to mycobacterial infection with luciferase reporter constructs. Infect. Immun. 67, 4586 – 4593 (1999).

9. Stover, CK. et al. A small – molecule nitroimidazopyran drug

candidate for the treatment of tuberculosis. *Nature* 405, 962 – 966 (2000).

10. Wayne,L.G. Synchronized replication of *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect. Immun.* 17, 528 – 530 (1977).

11. Boon,C. & Dick,T. *Mycobacterium bovis* BCG response regulator essential for hypoxic dormancy. *JBacteriol.* 184, 6760 – 6767 (2002).

12. Hutter,B. & Dick,T. Up – regulation of *narX*, encoding a putative 'fused nitrate reductase' in anaerobic dormant *Mycobacterium bovis* BCG. *FEMS Microbiol. Lett.* 178, 63 – 69 (1999).

13. AndreWjP.W. & Roberts,I.S. Construction of a bio luminescent mycobacterium and its use for assay of antimycobacterial agents. *J Clin Microbiol.* 31, 2251 – 2254 (1993).

14. Hickey,MJ. et al. Luciferase in vivo expression technology: use of recombinant mycobacterial reporter strains to evaluate antimycobacterial activity in mice. *Antimicrob. Agents Chemother.* 40, 400 – 407 (1996).

15. Wayne,L.G. & Sramek,H.A. Metronidazole is bactericidal to dormant cells of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 38, 2054 – 2058 (1994).

16. Wayne,L.G. Dormancy of *Mycobacterium tuberculosis* and latency of disease. *Eur. JCU Microbiol. Infect. Dis* 13, 908 – 914 (1994).

17. Lalande,V., Truffot – Pernot,C, Paccaly – Moulin,A., Grosset,J. & Ji5B. Powerful bactericidal activity of sparfloxacin (AT – 4140) against *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *Antimicrob. Agents Chemother.* 37, 407 – 413 (1993).

18. Zhang, Y. Persistent and dormant tubercle bacilli and latent tuberculosis. *Front Biosci.* 9, 1136 – 1156 (2004).

19. Boon,C. & Dick,T. *Mycobacterium bovis* BCG response regulator essential for hypoxic dormancy. *JBacteriol.* 184, 6760 – 6767 (2002).

20. Peh,H.L., Toh,A., Murugasu – Oei,B. & Dick,T. In vitro

**activities of mitomycin C against growing and hypoxic dormant tubercle bacilli. Antimicrob. Agents Chemother. 45, 2403 – 2404 (2001).**

**21. Hutter,B. & Dick,T. Increased alanine dehydrogenase activity during dormancy in Mycobacterium smegmatis. FEMS Microbiol. Lett. 167, 7 – 11 (1998).**

**22. Wayne,L.G. & Hayes,L.G. An in vitro model for sequential study of shutdown of Mycobacterium tuberculosis through two stages of nonreplicating persistence. Infect. Immun. 64, 2062 – 2069 (1996).**

**23. Antia,R., Koella,J.C. & Perrot,V. Models of the within – host dynamics of persistent mycobacterial infections. Proc. Biol. Sci. 263, 257 – 263 (1996).**

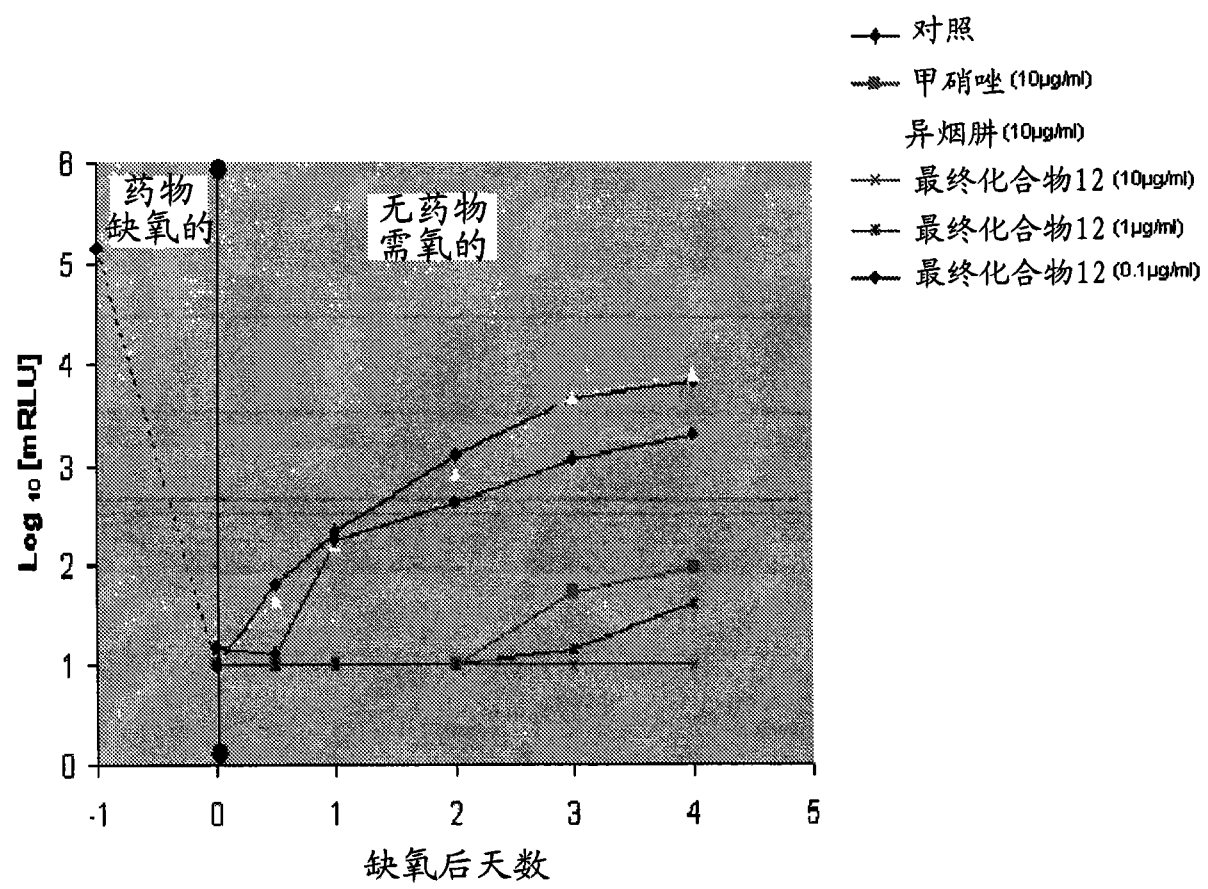


图 1

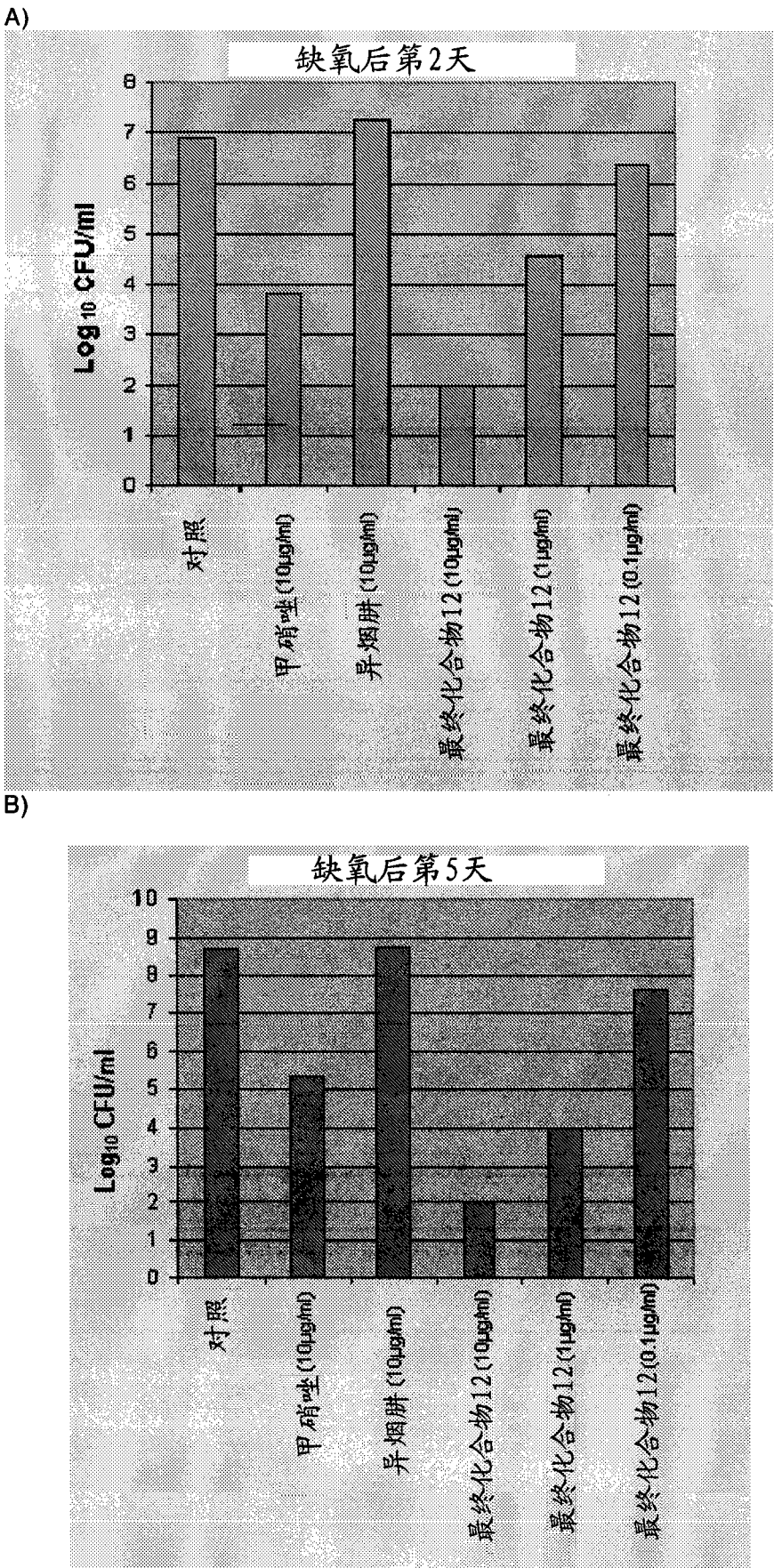


图 2

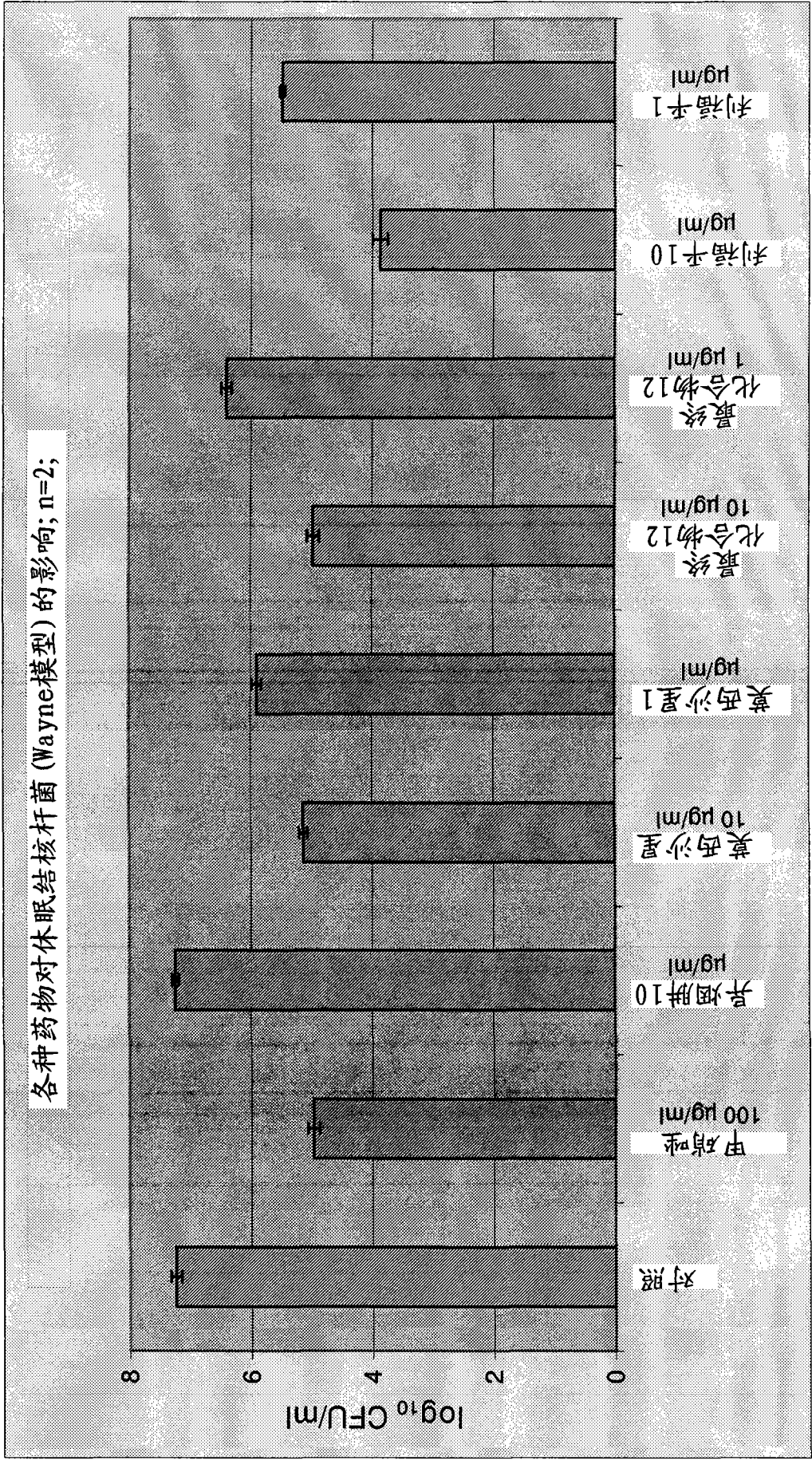


图 3