



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102458393 B

(45) 授权公告日 2014. 08. 20

(21) 申请号 201080028995. 2

代理人 李进 李炳爱

(22) 申请日 2010. 06. 25

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

09163765. 2 2009. 06. 25 EP

A61K 31/341 (2006. 01)

A61K 31/40 (2006. 01)

A61K 31/167 (2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011. 12. 23

A61K 31/4015 (2006. 01)

A61K 31/4433 (2006. 01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2010/059044 2010. 06. 25

A61K 31/4439 (2006. 01)

A61K 31/495 (2006. 01)

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/149761 EN 2010. 12. 29

(56) 对比文件

GB 872448 A, 1961. 07. 12, 权利要求 8.

(73) 专利权人 生物验证系统股份公司

地址 瑞士巴塞尔

Ronald F. Borne, et al. Synthesis and Cholinergic Activity of Some Structural Analogs of Pilocarpine. 《Journal of Medicinal Chemistry》. 1973, 第 16 卷 (第 2 期), 245-247.

(72) 发明人 R·舍恩马克斯 W·韦伯

M·吉特青格 M·富塞内格

M·蒂格斯 P·施奈德

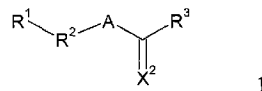
审查员 康旭亮

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

权利要求书1页 说明书30页

(54) 发明名称

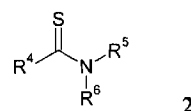
治疗肺结核的组合物



(57) 摘要

本发明涉及一种药用组合物,其包含下式 1 化合物,其中 R¹是任选取代的苯基、任选取代的吡啶基或任选取代的咪唑基;R²是(CH₂)_n,其中 n 是 0、1、2、3 或 4;R³是(CH₂)_mR^{3A},其中 m 是 0、1、2、3 或 4,和 R^{3A}是甲基、异丙基、叔丁基、OCH₃、OH、任选取代的苯氧基、C≡CH、C≡N、任选取代的苯基、呋喃基、噻吩基;A 是包含 X¹的环,X¹指 O、S、NH、N(CH₃)或 CH₂;和 X²是 O、S 或 NH;和下式 2 化合物,其中 R⁴是任选取代的苯基、任选取代的吡啶基、任选取代的咪唑基、-NR⁷R⁸或 -NH-N=CH-R⁹;取代基 R⁵-R⁹具有说明书中指明的意义,尤其是乙硫异烟胺。所述药用组合物可用于例如治疗多种

耐药性肺结核。



1. 一种药用组合物,其包含选自下列的化合物和乙硫异烟胺:

实施例	化学名称
1	1-(4-苄基哌嗪-1-基)丁-1-酮
3	1-(2-苄基吗啉代)丁-1-酮
13	1-(3-苄基吡咯烷-1-基)丁-1-酮
14	1-(2-苄基吗啉-4-基)-2-(噻吩-2-基)乙-1-酮
15	2-(4-氟苯氧基)-1-(3-苄基吡咯烷-1-基)乙-1-酮
16	3-苄基-1-(3-苄基吡咯烷-1-基)丙-1-酮
17	2-苄基-1-(3-苄基吡咯烷-1-基)乙-1-酮
18	1-(4-苄基哌嗪-1-基)-3-(呋喃-2-基)丙-1-酮
19	3-甲基-1-(2-苄基吗啉-4-基)丁-1-酮
20	3,3-二甲基-1-(2-苄基吗啉-4-基)丁-1-酮
21	3-苄基-1-(2-苄基吗啉-4-基)丙-1-酮
22	3-苄基-1-(2-苄基氮杂环丁烷-1-基)丙-1-酮
23	4-苄基-1-(2-苄基氮杂环丁烷-1-基)丁-1-酮
25	1-(3-苄基氮杂环丁烷-1-基)-3-苄基丙-1-酮
27	1-(3-苄基氮杂环丁烷-1-基)-4-苄基丁-1-酮
28	1-(4-苄基哌嗪-1-基)戊-1-酮
29	1-(4-苄基哌嗪-1-基)己-1-酮
30	1-(2-苄基吗啉-4-基)戊-1-酮
31	1-(2-苄基吗啉-4-基)己-1-酮
32	1-(3-苄基吡咯烷-1-基)戊-1-酮
33	1-(3-苄基吡咯烷-1-基)己-1-酮

2. 权利要求 1 的药用组合物,其包含选自下列的化合物和乙硫异烟胺:

实施例	化学名称
15	2-(4-氟苯氧基)-1-(3-苄基吡咯烷-1-基)乙-1-酮
16	3-苄基-1-(3-苄基吡咯烷-1-基)丙-1-酮
17	2-苄基-1-(3-苄基吡咯烷-1-基)乙-1-酮

3. 权利要求 1 的药用组合物,其中选自实施例 1、3、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、25、27、28、29、30、31、32 和 33 的化合物和乙硫异烟胺以两个单独的药物单元剂量形式呈现。

4. 权利要求 2 的药用组合物,其中选自实施例 15、16 和 17 的化合物和乙硫异烟胺以两个单独的药物单元剂量形式呈现。

5. 选自根据权利要求 1 的实施例 1、3、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、25、27、28、29、30、31、32 和 33 的化合物和乙硫异烟胺在制备治疗肺结核及相关疾病中的药物中的用途。

6. 选自根据权利要求 2 的实施例 15、16 和 17 的化合物和乙硫异烟胺在制备治疗肺结核及相关疾病中的药物中的用途。

治疗肺结核的组合物

发明领域

[0001] 本发明涉及用于治疗肺结核和相关疾病的药用组合物。

[0002] 发明背景

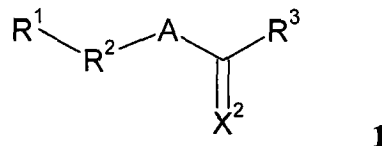
[0003] 每年高达九百万人感染肺结核,并且目前有五千万人感染对一线药物异烟肼和利福平都具有抗药性的结核杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) (WHO, Fact sheet No. 104, March 2007)。乙硫异烟胺 (Ethionamide) (2-乙基硫异烟酰胺, 2-乙基嘧啶-4-硫代甲酰胺 (carbothioamide)), 一种异烟肼的结构类似物, 是目前治疗多种抗药性肺结核 (MDR-TB) 的最后防线药物。在其临床应用的 35 年间, 乙硫异烟胺幸运地与异烟肼几乎未产生交叉抗药性, 因为两种前体药物必须被不同的分支杆菌酶激活来产生其抗菌活性。乙硫异烟胺坚持以肝毒性剂量给药, 由于 EthR 抑制 ethA, 即催化激活前体药物乙硫异烟胺变为抗分支杆菌烟酰胺腺嘌呤二核苷酸衍生物的单加氧酶。血液中可接受的浓度要求最高至 1g/日 (Holdiness, M. R., Clin Pharmacokinet 1984, 9, 511-44), 其与严重的副作用有关, 包括神经毒性和致命的肝毒性。

[0004] WO 2008/003861 描述在治疗肺结核和相关疾病中对乙硫异烟胺活性具有加强作用的化合物。本发明人发现 2-苯乙基丁酸酯, 一种批准的食物添加剂, 和相关化合物能加强硫代酰胺或硫脲, 例如乙硫异烟胺治疗肺结核的活性 (WO 2009/080432)。

[0005] 发明概述

[0006] 本发明涉及一种化合物, 其包含下式 1 化合物

[0007]



[0008] 其中 R^1 是未取代的苯基或被 1、2 或 3 个选自下列的取代基取代的苯基: C_1-C_6 -烷基、三氟甲基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷基羰基、 C_1-C_6 -烷基羰基氧基、 C_1-C_6 -烷基巯基、硝基、氨基、 C_1-C_6 -烷基氨基、二- C_1-C_6 -烷基氨基、吡咯烷子基、哌啶子基、吗啉代、 C_1-C_6 -烷基羰基氨基和卤素;

[0009] 未取代的 2-、3- 或 4-吡啶基或者被 1 或 2 个选自下列的取代基取代的 2-、3- 或 4-吡啶基: C_1-C_6 -烷基、三氟甲基、 C_1-C_6 -烷氧基、硝基、氨基、 C_1-C_6 -烷基氨基、二- C_1-C_6 -烷基氨基、 C_1-C_6 -烷基羰基氨基和卤素; 或

[0010] 未取代的咪唑基或者被 1 或 2 个选自下列的取代基取代的咪唑基: C_1-C_6 -烷基、三氟甲基、 C_1-C_6 -烷氧基、硝基、氨基、 C_1-C_6 -烷基氨基、二- C_1-C_6 -烷基氨基、 C_1-C_6 -烷基羰基氨基和卤素;

[0011] R^2 是 $(CH_2)_n$, 其中 n 是 0、1、2、3 或 4;

[0012] R^3 是 $(CH_2)_m R^{3A}$, 其中 m 是 0、1、2、3 或 4;

[0013] R^{3A} 是 CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_3$ 、 OCH_3 、 OH 、 OR^{3B} 、 $C \equiv CH$ 、 $C = N$ 、未取代的苯基或被 1、2 或 3 个选自 C_1-C_6 -烷基、三氟甲基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷基羰基、 C_1-C_6 -烷基羰基氧基、

C_1-C_6 -烷基、硝基、氨基、 C_1-C_6 -烷基氨基、二- C_1-C_6 -烷基氨基、吡咯烷子基、哌啶子基、吗啉代、 C_1-C_6 -烷基羰基氨基和卤素的取代基取代的苯基；

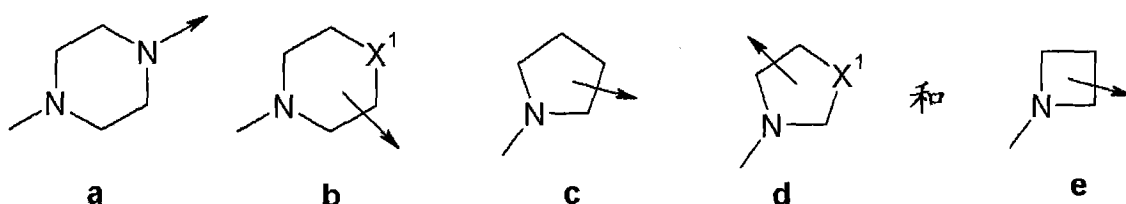
[0014] 未取代的 2- 或 3- 咪喃基或被 1 或 2 个选自 C_1-C_6 -烷基、三氟甲基、 C_1-C_6 -烷氧基和卤素的取代基取代的 2- 或 3- 咪喃基；或者

[0015] 未取代的 2- 或 3- 噻吩基或被 1 或 2 个选自 C_1-C_6 -烷基、三氟甲基、 C_1-C_6 -烷氧基和卤素的取代基取代的 2- 或 3- 噻吩基；和其中

[0016] R^{3b} 是未取代的苯基或被 1、2 或 3 个选自下列的取代基取代的苯基： C_1-C_6 -烷基、三氟甲基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷基羰基、 C_1-C_6 -烷基羰基氧基、 C_1-C_6 -烷基硫基、硝基、氨基、 C_1-C_6 -烷基氨基、二- C_1-C_6 -烷基氨基、吡咯烷子基、哌啶子基、吗啉代、 C_1-C_6 -烷基羰基氨基和卤素；

[0017] A 选自

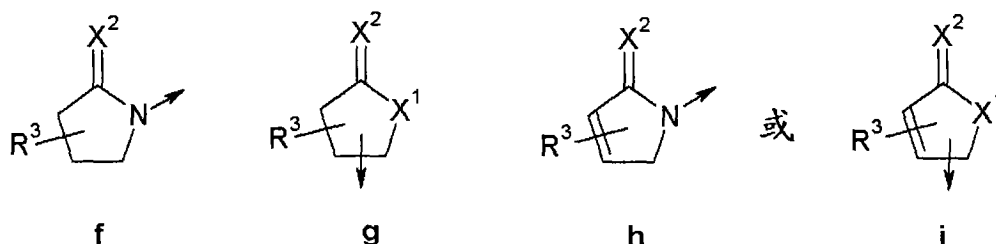
[0018]



[0019] 其中—代表连接 $C(=X^2)-R^3$ 的键，而→代表连接 R^2-R^1 的键；

[0020] 或者 A 与 $-C(=X^2)-R^3$ 一起形成环

[0021]



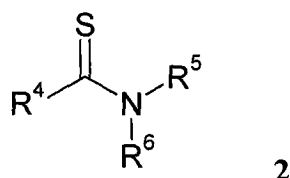
[0022] 其中→代表连接 R^2-R^1 的键；

[0023] X^1 是 O、S、NH、 $N(CH_3)$ 或 CH_2 ；和

[0024] X^2 是 O、S 或 NH；

[0025] 和下式 2 化合物

[0026]



[0027] 其中 R^4 是任选取代的苯基、任选取代的吡啶基、任选取代的咪唑基、 $-NR^7R^8$ 或 $-NH-N=CH-R^9$ ；

[0028] R^5 是氢、 C_1-C_6 -烷基、任选取代的苯基、任选取代的吡啶基，或糖残基；

[0029] R^6 是氢或 C_1-C_6 -烷基，或者 R^5 和 R^6 与其键合的 N- 原子一起为吡咯烷、哌啶或吗啉；

[0030] R^7 是氢、 C_1-C_6 -烷基、任选取代的苯基、任选取代的吡啶基，或糖残基；

C_1-C_6 - 烷基、硝基、氨基、 C_1-C_6 - 烷基氨基、二- C_1-C_6 - 烷基氨基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉代、 C_1-C_6 - 烷基羰基氨基和卤素的取代基取代的苯基；

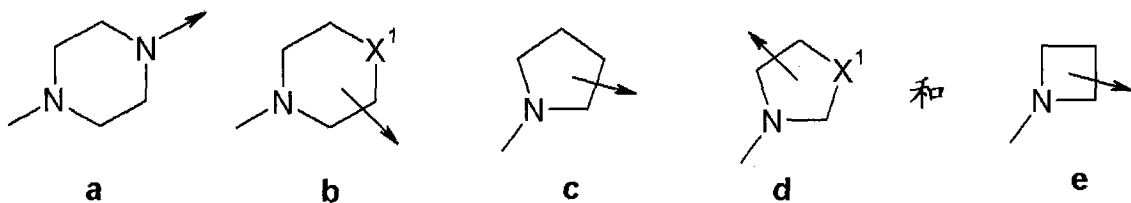
[0046] 未取代的 2- 或 3- 咪唑基或被 1 或 2 个选自 C_1-C_6 - 烷基、三氟甲基、 C_1-C_6 - 烷氧基和卤素的取代基取代的 2- 或 3- 咪唑基；或者

[0047] 未取代的 2- 或 3- 噻吩基或被 1 或 2 个选自 C_1-C_6 - 烷基、三氟甲基、 C_1-C_6 - 烷氧基和卤素的取代基取代的 2- 或 3- 噻吩基；和其中

[0048] R^{3B} 是未取代的苯基或被 1、2 或 3 个选自下列的取代基取代的苯基： C_1-C_6 - 烷基、三氟甲基、 C_1-C_6 - 烷氧基、 C_1-C_6 - 烷基羰基、 C_1-C_6 - 烷基羰基氧基、 C_1-C_6 - 烷基硫基、硝基、氨基、 C_1-C_6 - 烷基氨基、二- C_1-C_6 - 烷基氨基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉代、 C_1-C_6 - 烷基羰基氨基和卤素；

[0049] A 选自

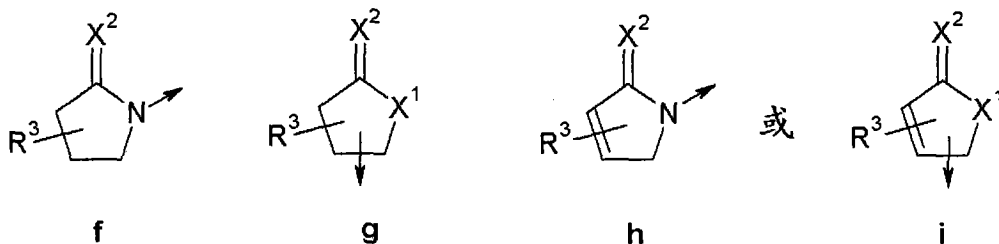
[0050]



[0051] 其中—代表连接 $C(=X^2)-R^3$ 的键，而→代表连接 R^2-R^1 的键；

[0052] 或者 A 与 $-C(=X^2)-R^3$ 一起形成环

[0053]



[0054] 其中→代表连接 R^2-R^1 的键；

[0055] X^1 是 O、S、NH、N(CH₃) 或 CH₂；和

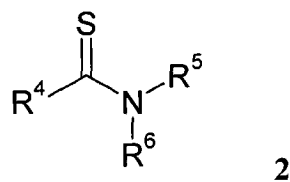
[0056] X^2 是 O、S 或 NH；

[0057] 因此，本发明涉及一种包含这样的式 1 化合物与式 2 化合物一起的药用组合物。

[0058] 在呈现的 A 的部分结构 a-i 中，未在特定环位置上定位的表示为—或→的键表明该键可连接于环中的代表碳原子尚未完全被取代的任何位置。例如，在部分结构 f 中，带有 R³ 的键可位于除带有 = X² 的碳的任何环碳位置上。

[0059] 本发明药用组合物中的式 2 化合物是那些化合物

[0060]



[0061] 其中 R⁴ 是任选取代的苯基、任选取代的吡啶基、任选取代的咪唑基、 $-NR^7R^8$

或 $-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-\text{R}^9$;

[0062] R^5 是氢、 C_1-C_6- 烷基、任选取代的苯基、任选取代的吡啶基,或糖残基;

[0063] R^6 是氢或 C_1-C_6- 烷基,或者 R^5 和 R^6 与其键合的 N- 原子一起为吡咯烷、哌啶或吗啉;

[0064] R^7 是氢、 C_1-C_6- 烷基、任选取代的苯基、任选取代的吡啶基,或糖残基;

[0065] R^8 是氢或 C_1-C_6- 烷基,或者 R^7 和 R^8 与其键合的 N- 原子一起为吡咯烷、哌啶或吗啉;和

[0066] R^9 是任选取代的苯基。

[0067] 除另有说明外,上下文中所用的一般术语在本公开的语境下优选具有下列意义。

[0068] 烷基特别是 C_1-C_6- 烷基,例如 C_1-C_4- 烷基。 C_1-C_4- 烷基是甲基、乙基、丙基,例如正丙基或异丙基,或者丁基,例如正丁基、异丁基或叔丁基。 C_1-C_6- 烷基是上述的甲基、乙基、丙基或丁基,或者还有戊基,例如正戊基或异戊基,或己基,例如正己基或异己基。

[0069] 任选取代的苯基是未取代的苯基或被 1、2 或 3 个选自下列的取代基取代的苯基: C_1-C_6- 烷基,如甲基,三氟甲基、 C_1-C_6- 烷氧基,例如甲氧基、乙氧基或异戊氧基, C_1-C_6- 烷基羰基,例如乙酰基, C_1-C_6- 烷基羰基氧基,例如乙酰氧基, C_1-C_6- 烷基硫基,例如甲硫基,硝基、氨基、 C_1-C_6- 烷基氨基,例如甲氨基或乙氨基,二 $-\text{C}_1-\text{C}_6-$ 烷基氨基,例如二甲氨基或二乙氨基,吡咯烷子基、哌啶子基、吗啉代、 C_1-C_6- 烷基羰基氨基,例如乙酰基氨基,和卤素。卤素是氟代、氯代、溴代或碘代,尤其是氟代或氯代。优选的任选取代的苯基是苯基或被 1 或 2 个所提及的取代基取代的苯基,特别是一个位于邻、间或对位的所提及的取代基,优选间位或对位。例如,任选取代的苯基是苯基、甲基-或二甲基苯基、三氟甲基苯基、甲氧基苯基、乙氧基苯基、乙酰氧基苯基、硝基苯基、二硝基苯基、氨基苯基、甲基氨基苯基、二甲氨基苯基、氟苯基、氯苯基或二氯苯基。

[0070] 任选取代的吡啶基是 2-、3- 或 4- 吡啶基、未取代的或被 1 或 2 个选自下列取代基取代: C_1-C_6- 烷基,如甲基或乙基,三氟甲基、 C_1-C_6- 烷氧基,例如甲氧基或乙氧基,硝基、氨基、 C_1-C_6- 烷基氨基,例如甲氨基或乙氨基,二 $-\text{C}_1-\text{C}_6-$ 烷基氨基,例如二甲氨基或二乙氨基, C_1-C_6- 烷基羰基氨基,例如乙酰基氨基,和卤素。卤素是氟代、氯代、溴代或碘代,尤其是氟代或氯代。

[0071] 任选取代的吡啶基是 1H-2-、3-、4-、5-、6- 或 7- 吡啶基、未取代的或被 1 或 2 个选自下列取代基取代: C_1-C_6- 烷基,如甲基或乙基,三氟甲基、 C_1-C_6- 烷氧基,例如甲氧基或乙氧基,硝基、氨基、 C_1-C_6- 烷基氨基,例如甲氨基或乙氨基,二 $-\text{C}_1-\text{C}_6-$ 烷基氨基,例如二甲氨基或二乙氨基, C_1-C_6- 烷基羰基氨基,例如乙酰基氨基,和卤素。

[0072] 任选取代的咪唑基是 2- 或 3- 咪唑基、未取代的或被 1 或 2 个选自下列取代基取代: C_1-C_6- 烷基,如甲基或乙基,三氟甲基、 C_1-C_6- 烷氧基,例如甲氧基或乙氧基,和卤素,如氟代、氯代、溴代或碘代,尤其是氟代或氯代。

[0073] 任选取代的噁吩基是 2- 或 3- 咪唑基、未取代的或被 1 或 2 个选自下列取代基取代: C_1-C_6- 烷基,如甲基或乙基,三氟甲基、 C_1-C_6- 烷氧基,例如甲氧基或乙氧基,和卤素,如氟代、氯代、溴代或碘代,尤其是氟代或氯代。

[0074] 糖残基是

[0075] 式 3 的 L- 或 D- 呋喃糖基,其选自戊醛糖、阿拉伯糖、来苏糖、核糖和木糖;

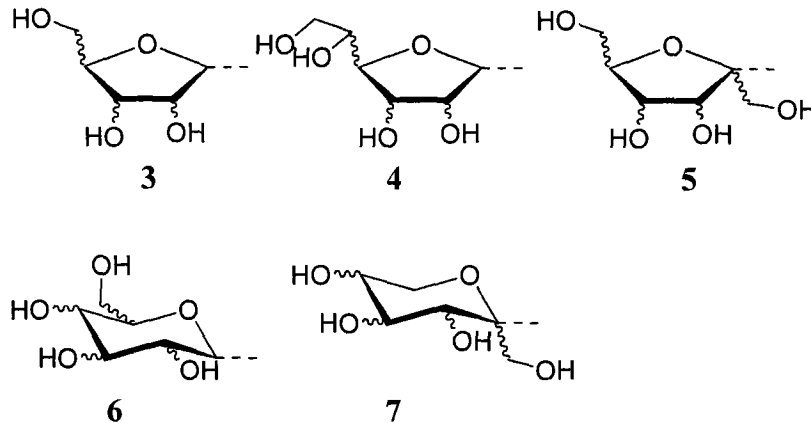
[0076] 式 4 的 L- 或 D- 呋喃己糖基 (hexofuranosyl), 其选自己醛糖、阿洛糖、阿卓糖、葡萄糖、甘露糖、古洛糖、艾杜糖、半乳糖和塔洛糖;

[0077] 式 5 的 L- 或 D- 呋喃己糖基, 其选自己酮糖、果糖、阿洛酮糖、山梨糖和塔格糖;

[0078] 式 6 的 L- 或 D- 吡喃糖基, 其选自己醛糖、阿洛糖、阿卓糖、葡萄糖、甘露糖、古洛糖、艾杜糖、半乳糖和塔洛糖; 或

[0079] 式 7 的 L- 或 D- 吡喃糖基, 其选自己酮糖、果糖、阿洛酮糖、山梨糖 和塔格糖;

[0080]



[0081] 其中 1、2、3 或 4 个羟基可被甲基化、苄基化或乙酰化, 或者一个羟基可被氢、卤素、甲氨基、乙氨基或乙酰胺基置换。

[0082] 如以上所提及的那样, 式 1 化合物具有很有价值的特性。这些特性采用下列试验测定:

[0083] 将稳定表达 pWW489 和 pWW491 细胞系的无性系群体 (Clonal populations) (Weber et al., PNAS 2008, 105, 9994-8) 用表 1 中显示的不同量的各化合物处理。加入化合物或溶剂 (w/o) 48 小时后, 分析含有分泌的报告基因 SEAP 的上清液。将未处理条件 (w/o) 下的 SEAP 水平设为 100%。表 1 概括不同浓度的范围在 500nMol (0.5)-300 μ Mol (300) 之间的各化合物存在下, SEAP 表达反射的相对 EthR-VP16 活性。

[0084] 在乙硫异烟胺的存在下, 由于 EthA- 介导的该药物转化为一种抗分枝杆菌烟酰胺腺嘌呤二核苷酸衍生物, 结核分枝杆菌 (*M. tuberculosis*) 的生长被明显破坏。EthR- 介导的 ethA 转录的抑制需要相当高的临床剂量的乙硫异烟胺 (高至 1g/ 日, Holdiness, M. R., Clin Pharmacokinet 1984, 9, 511-44), 这与严重的副作用相关, 包括神经毒性和致命的肝毒性, 然而这种高剂量经常尚不足以达到血流中的最小抑制水平。因此, 2- 苯乙基丁酸酯 - 触发的导致 ethA 去抑制作用的 ethA 启动子中 EthR 的分解能增加分枝杆菌对基于乙硫异烟胺疗法的敏感性。在亚抑制浓度的乙硫异烟胺 (0.16 和 5 μ g/ml) 存在下, 该浓度很容易通过治疗剂量达到 (c_{max} [250mg 口服] = 2 μ g/ml, $t_{1/2}$ = 2h), 结核分枝杆菌 H37Rv 的生长受 0.5-40.5 μ Mol 的以下三个化合物的剂量依赖性抑制: 2-(4- 氟苯氧基)-1-(3- 苯基吡咯烷-1-基) 乙烷-1-酮 (实施例 15 化合物), 3- 苯基-1-(3- 苯基吡咯烷-1-基) 丙烷-1-酮 (实施例 16 化合物) 和 2- 苯基-1-(3- 苯基吡咯烷-1-基) 乙烷-1-酮 (实施例 17 化合物), 参见表 2。由于这三个化合物本身单用不显示任何生长抑制作用, 这些化合物必须与乙硫异烟胺协同发挥杀灭病原菌的作用。

[0085] 表 1. 所选化合物对 E_{EthR} HEK-SEAP 细胞中 EthR-VP16 介导的基因调节的剂量响应曲

线

[0086]

实施例号.	% EthR 活性(w/o = 100%); \pm std. dev. 平均值 (n=3)								
	μM	0.5	1.5	3	6	15	30	60	300
1		72.52 ± 1.65	76.47 ± 17.47	68.72 ± 2.79	73.21 ± 1.19	72.61 ± 6.82	64.08 ± 14.0	53.06 ± 7.78	27.31 ± 5.27
3		85.48 ± 2.57	96.82 ± 0.67	84.40 ± 6.37	90.09 ± 6.44	98.44 ± 4.51	86.46 ± 4.10	81.94 ± 8.60	40.24 ± 4.65
13		30.37 ± 3.98	17.73 ± 2.01	11.00 ± 2.88	10.86 ± 1.45	12.40 ± 0.99	14.48 ± 7.80	10.82 ± 1.34	11.97 ± 1.27
14		106.06 ± 19.75	86.17 ± 1.36	85.88 ± 6.26	74.80 ± 1.22	60.55 ± 1.32	35.37 ± 5.30	25.48 ± 3.82	9.16 ± 1.37
15		10.33 ± 1.26	10.27 ± 0.43	7.81 ± 0.95	6.01 ± 1.93	3.21 ± 1.35	0.77 ± 0.32	0.86 ± 0.36	0.89 ± 0.37
16		28.34 ± 1.26	27.24 ± 0.46	19.93 ± 0.43	13.49 ± 2.96	11.82 ± 2.60	11.41 ± 2.51	2.82 ± 0.62	0.85 ± 0.18
17		38.51 ± 8.47	35.51 ± 7.81	22.46 ± 4.94	16.27 ± 3.58	14.23 ± 3.13	11.47 ± 8.52	1.86 ± 0.40	0.83 ± 0.18
18		91.94 ± 3.57	80.73 ± 8.89	81.37 ± 15.91	59.33 ± 1.20	44.16 ± 2.35	11.20 ± 1.68	12.36 ± 1.85	1.74 ± 0.26
19		95.57 ± 9.07	102.06 ± 4.13	95.94 ± 9.02	96.36 ± 13.48	75.95 ± 6.56	35.25 ± 5.28	33.46 ± 5.96	27.55 ± 0.37
20		96.58 ± 11.13	90.87 ± 14.02	88.25 ± 8.63	89.00 ± 4.56	75.50 ± 6.63	43.71 ± 3.21	32.97 ± 6.41	35.52 ± 1.37
21		107.88 ± 7.36	98.48 ± 16.40	73.54 ± 7.58	60.17 ± 8.98	40.76 ± 4.81	8.33 ± 5.61	6.29 ± 1.05	1.34 ± 1.58

[0087]

22	89.95 ± 15.21	106.44 ± 10.03	97.40 ± 5.01	90.22 ± 8.48	77.83 ± 4.33	59.41 ± 4.50	33.21 ± 2.46	6.34 ± 0.89
23	96.32 ± 10.01	102.15 ± 12.32	101.15 ± 9.55	90.08 ± 9.21	86.75 ± 5.76	81.55 ± 5.22	49.37 ± 1.49	6.18 ± 2.53
25	86.75 ± 9.98	88.46 ± 8.12	69.52 ± 4.27	48.03 ± 5.86	28.69 ± 3.22	19.46 ± 0.89	14.16 ± 3.23	6.03 ± 2.00
27	59.65 ± 2.49	42.65 ± 1.49	37.86 ± 5.47	31.30 ± 3.58	31.67 ± 1.36	26.30 ± 9.65	17.54 ± 4.51	15.31 ± 2.79
28	97.07 ± 9.36	81.47 ± 3.01	59.42 ± 4.90	46.16 ± 2.55	38.30 ± 2.21	18.54 ± 3.64	11.70 ± 2.77	10.25 ± 1.94
29	85.43 ± 9.96	55.95 ± 5.54	36.47 ± 3.17	26.52 ± 0.73	16.92 ± 0.73	16.66 ± 3.59	10.03 ± 2.93	12.93 ± 4.60
30	111.76 ± 16.15	111.21 ± 17.13	100.74 ± 5.87	90.45 ± 5.55	69.19 ± 8.71	43.33 ± 2.01	26.89 ± 2.34	14.87 ± 3.00
31	106.43 ± 17.54	103.41 ± 16.43	94.08 ± 15.93	63.68 ± 5.26	33.23 ± 1.27	24.99 ± 4.22	17.75 ± 4.01	14.98 ± 2.11
32	12.49 ± 5.97	10.68 ± 2.55	10.37 ± 2.69	9.96 ± 3.44	5.65 ± 1.10	8.77 ± 1.57	8.89 ± 1.74	1.56 ± 0.80
33	11.37 ± 3.47	14.88 ± 5.68	5.80 ± 2.33	3.83 ± 1.01	4.58 ± 1.34	5.01 ± 0.80	5.24 ± 2.58	2.78 ± 1.33

[0088] 表 2. 乙硫异烟胺与实施例 15、16 和 17 化合物对结核分枝杆菌实验室菌株 H37Rv 生长抑制的协同作用

[0089]

		乙硫异烟胺浓度(μg/ml)						
		0	0.16	0.31	0.625	1.25	2.5	5
实施例 号 15 (μM)	0	R	R	R	R	R	I	S
	0.5	R	R	R	I	S	S	S
	1.5	R	R	I	I	S	S	S
	4.5	R	R	I	S	S	S	S
	13.5	R	R	I	S	S	S	S
	40.5	R	R	I	S	S	S	S
实施例 号 16	0	R	R	R	R	R	I	S
	0.5	R	R	R	I	S	S	S
	1.5	R	R	I	S	S	S	S
	4.5	R	R	I	S	S	S	S

[0090]

(μM)	13.5	R	I	S	S	S	S	S
	40.5	R	I	I	S	S	S	S
实施例 号 17 (μM)	0	R	R	R	R	R	I	S
	0.5	R	R	R	R	R	I	S
	1.5	R	R	R	R	I	S	S
	4.5	R	R	R	R	I	S	S
	13.5	R	R	R	I	I	S	S
	40.5	R	R	R	S	S	S	S

[0091] (R:抗性,无组合药物应用的作用;I:中间;S:敏感)

[0092] 优选本发明涉及包含下文优选指定的式 1 化合物和下文优选指定的式 2 化合物的药用组合物,并还涉及下文优选指定的新的式 1 化合物本身。

[0093] 特别地,本发明涉及一种药用组合物,其包含

[0094] 式 1 化合物,其中

[0095] R^1 是未取代的苯基或被 1、2 或 3 个选自下列的取代基取代的苯基: C_1-C_6 -烷基、三氟甲基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷基羰基、 C_1-C_6 -烷基羰基氧基、 C_1-C_6 -烷基巯基、硝基、氨基、 C_1-C_6 -烷基氨基、二- C_1-C_6 -烷基氨基、吡咯烷子基、哌啶子基、吗啉代、 C_1-C_6 -烷基羰基氨基和卤素;

[0096] 未取代的 2-、3- 或 4- 吡啶基或者被 1 或 2 个选自下列的取代基取代的 2-、3- 或 4- 吡啶基: C_1-C_6 -烷基、三氟甲基、 C_1-C_6 -烷氧基、硝基、氨基、 C_1-C_6 -烷基氨基、二- C_1-C_6 -烷基氨基、 C_1-C_6 -烷基羰基氨基和卤素;或

[0097] 未取代的咪唑基或被 1 或 2 个选自下列的取代基取代的咪唑基: C_1-C_6 -烷基、三氟甲基、 C_1-C_6 -烷氧基、硝基、氨基、 C_1-C_6 -烷基氨基、二- C_1-C_6 -烷基氨基、 C_1-C_6 -烷基羰基氨基和卤素;

[0098] R^2 是 $(CH_2)_n$, 其中 n 是 0、1、2、3 或 4;

[0099] R^3 是 $(CH_2)_mCH_3$ 、 $(CH_2)_mOCH_3$ 、 $(CH_2)_mOH$ 、 $(CH_2)_mC \equiv CH$ 或 $(CH_2)_mC \equiv N$,

[0100] 其中 m 是 0、1、2 或 3;

[0101] A 选自如上定义的部分结构 a-d 和 f-i;

[0102] X^1 是 O、S、NH、 $N(CH_3)$ 或 CH_2 ; 和

[0103] X^2 是 O、S 或 NH;

[0104] 和如上定义的式 2 化合物,例如选自乙硫异烟胺、戊氧苯硫脲或 N-阿拉伯呋喃糖基-N'-[对-(异戊基氧基)苯基]-硫脲或氨硫脲的化合物,特别是乙硫异烟胺。

[0105] 本发明的药用组合物中优选的式 1 化合物是那些化合物,其中 R^1 是未取代的苯基或被 1 个选自下列取代基单取代的苯基:三氟甲基、 C_1-C_3 -烷氧基、 C_1-C_3 -烷基羰基、 C_1-C_3 -烷基巯基、硝基、氨基、 C_1-C_3 -烷基氨基和卤素;未取代的 2-、3- 或 4- 吡啶基或者被 1 个选自下列取代基单取代的 2-、3- 或 4- 吡啶基:三氟甲基、 C_1-C_3 -烷氧基、硝基、氨基、 C_1-C_3 -烷基氨基和卤素;或者未取代的咪唑基或者被 1 个选自下列取代基单取代的咪唑基:三氟甲基、 C_1-C_3 -烷氧基、硝基、氨基、 C_1-C_3 -烷基氨基和卤素;

[0106] R^2 是 $(CH_2)_n$, 其中 n 是 0、1 或 2 ;

[0107] R^3 是 $(CH_2)_m R^{3A}$, 其中 m 是 0、1、2、3 或 4 ;

[0108] R^{3A} 是 CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_3$ 、 OCH_3 、 OH 、 OR^{3B} 、 $C \equiv CH$ 、 $C = N$ 、未取代的苯基或被 1、2 或 3 个选自 C_1-C_6 -烷基、三氟甲基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷基羰基、 C_1-C_6 -烷基羰基氧基、 C_1-C_6 -烷硫基、硝基、氨基、 C_1-C_6 -烷基氨基、二- C_1-C_6 -烷基氨基、吡咯烷子基、哌啶子基、吗啉代、 C_1-C_6 -烷基羰基氨基和卤素的取代基取代的苯基 ;

[0109] 未取代的 2- 或 3- 呋喃基或被 1 或 2 个选自 C_1-C_6 -烷基、三氟甲基、 C_1-C_6 -烷氧基和卤素的取代基取代的 2- 或 3- 呋喃基 ; 或

[0110] 未取代的 2- 或 3- 噻吩基或被 1 或 2 个选自 C_1-C_6 -烷基、三氟甲基、 C_1-C_6 -烷氧基和卤素的取代基取代的 2- 或 3- 噻吩基 ; 和其中

[0111] R^{3B} 是未取代的苯基或被 1、2 或 3 个选自下列的取代基取代的苯基 : C_1-C_6 -烷基、三氟甲基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷基羰基、 C_1-C_6 -烷基羰基氧基、 C_1-C_6 -烷硫基、硝基、氨基、 C_1-C_6 -烷基氨基、二- C_1-C_6 -烷基氨基、吡咯烷子基、哌啶子基、吗啉代、 C_1-C_6 -烷基羰基氨基和卤素 ;

[0112] A 选自如上定义的部分结构 a-i ;

[0113] X^1 是 O、S、NH、 $N(CH_3)$ 或 CH_2 ; 和

[0114] X^2 是 O、S 或 NH。

[0115] 同等优选的是本发明药用组合物中的式 1 化合物, 其中 R^1 是未取代的苯基或被 1 个选自下列取代基单取代的苯基 : C_1-C_3 -烷基、三氟甲基、 C_1-C_3 -烷氧基、 C_1-C_3 -烷基羰基、 C_1-C_3 -烷基羰基氧基、 C_1-C_3 -烷硫基、硝基、氨基、 C_1-C_3 -烷基氨基、二- C_1-C_3 -烷基氨基、吡咯烷子基、哌啶子基、吗啉代、 C_1-C_3 -烷基羰基氨基和卤素 ;

[0116] 未取代的 2-、3- 或 4- 吡啶基或者被 1 个选自下列取代基单取代的 2-、3- 或 4- 吡啶基 : C_1-C_3 -烷基、三氟甲基、 C_1-C_3 -烷氧基、硝基、氨基、 C_1-C_3 -烷基氨基、二- C_1-C_3 -烷基氨基、 C_1-C_3 -烷基羰基氨基和卤素 ; 或未取代的咪唑基或者被 1 个选自下列取代基单取代的咪唑基 : C_1-C_3 -烷基、三氟甲基、 C_1-C_3 -烷氧基、硝基、氨基、 C_1-C_3 -烷基氨基、二- C_1-C_3 -烷基氨基、 C_1-C_3 -烷基羰基氨基和卤素 ;

[0117] R^2 是 $(CH_2)_n$, 其中 n 是 0、1 或 2 ;

[0118] R^3 是 $(CH_2)_m R^{3A}$, 其中 m 是 0、1、2、3 或 4 ;

[0119] R^{3A} 是 CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_3$ 、 OCH_3 、 OH 、 OR^{3B} 、 $C \equiv CH$ 、 $C = N$ 、未取代的苯基或被 1、2 或 3 个选自 C_1-C_6 -烷基、三氟甲基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷基羰基、 C_1-C_6 -烷基羰基氧基、 C_1-C_6 -烷硫基、硝基、氨基、 C_1-C_6 -烷基氨基、二- C_1-C_6 -烷基氨基、吡咯烷子基、哌啶子基、吗啉代、 C_1-C_6 -烷基羰基氨基和卤素的取代基取代的苯基 ;

[0120] 未取代的 2- 或 3- 呋喃基或被 1 或 2 个选自 C_1-C_6 -烷基、三氟甲基、 C_1-C_6 -烷氧基和卤素的取代基取代的 2- 或 3- 呋喃基 ; 或

[0121] 未取代的 2- 或 3- 噻吩基或被 1 或 2 个选自 C_1-C_6 -烷基、三氟甲基、 C_1-C_6 -烷氧基和卤素的取代基取代的 2- 或 3- 噻吩基 ; 和其中

[0122] R^{3B} 是未取代的苯基或被 1、2 或 3 个选自下列的取代基取代的苯基 : C_1-C_6 -烷基、三氟甲基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷基羰基、 C_1-C_6 -烷基羰基氧基、 C_1-C_6 -烷硫基、硝基、氨基、 C_1-C_6 -烷基氨基、二- C_1-C_6 -烷基氨基、吡咯烷子基、哌啶子基、吗啉代、 C_1-C_6 -烷基羰基氨基

和卤素；

[0123] A 选自如上定义的部分结构 a-i；

[0124] X^1 是 O、NH 或 $N(CH_3)$ ；和

[0125] X^2 是 O、S 或 NH。

[0126] 本发明药用组合中更优选的式 1 化合物是那些化合物，其中 R^1 是未取代的苯基；未取代的 2-、3- 或 4- 吡啶基；或者未取代的咪唑基；

[0127] R^2 是 $(CH_2)_n$ ，其中 n 是 0、1 或 2；

[0128] R^3 是 $(CH_2)_m R^{3A}$ ，其中 m 是 0、1、2、3 或 4；

[0129] R^{3A} 是 CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_3$ 、 OCH_3 、OH、 OR^{3B} 、 $C \equiv CH$ 、 $C \equiv N$ 、未取代的苯基或被 1、2 或 3 个选自 C_1-C_6 - 烷基、三氟甲基、 C_1-C_6 - 烷氧基和卤素的取代基取代的苯基；未取代的 2- 或 3- 咪唑基或未取代的 2- 或 3- 噻吩基；和其中

[0130] R^{3B} 是未取代的苯基或被 1、2 或 3 个选自 C_1-C_6 - 烷基、三氟甲基、 C_1-C_6 - 烷氧基和卤素的取代基取代的苯基；

[0131] A 选自如上定义的部分结构 a-i；

[0132] X^1 是 O、NH 或 $N(CH_3)$ ；和

[0133] X^2 是 O。

[0134] 同等优选的是本发明药用组合物中的式 1 化合物，其中

[0135] R^1 是未取代的苯基；未取代的 2-、3- 或 4- 吡啶基；或者未取代的咪唑基；

[0136] R^2 是 $(CH_2)_n$ ，其中 n 是 0、1 或 2；

[0137] R^3 是 $(CH_2)_m CH_3$ 、 $(CH_2)_m C \equiv CH$ 或 $(CH_2)_m C = N$ ，其中 m 是 2 或 3；

[0138] A 选自如上定义的部分结构 a-d 和 f-i；

[0139] X^1 是 O、NH 或 $N(CH_3)$ ；和

[0140] X^2 是 O。

[0141] 甚至更优选的是本发明药用组合物中的式 1 化合物，其中

[0142] R^1 是苯基或 2-、3- 或 4- 吡啶基；

[0143] R^2 是 $(CH_2)_n$ ，其中 n 是 0、1 或 2；

[0144] R^3 是 $(CH_2)_m R^{3A}$ ，其中 m 是 1、2、3 或 4；

[0145] R^{3A} 是 CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_3$ 、 OCH_3 ； OR^{3B} ；未取代的苯基或被 1 或 2 个选自 C_1-C_6 - 烷基、三氟甲基、 C_1-C_6 - 烷氧基和卤素的取代基取代的苯基；2- 或 3- 咪唑基；或 2- 或 3- 噻吩基；和其中

[0146] R^{3B} 是未取代的苯基或被 1 或 2 个选自 C_1-C_6 - 烷基、三氟甲基、 C_1-C_6 - 烷氧基和卤素的取代基取代的苯基；

[0147] A 选自如上定义的部分结构 a-h；

[0148] X^1 是 O 或 NH；和

[0149] X^2 是 O。

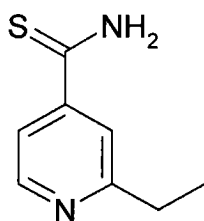
[0150] 特别优选的是本发明药用组合物中的式 1 化合物，其中

[0151] R^1 是苯基或 2-、3- 或 4- 吡啶基；

[0152] R^2 是 $(CH_2)_n$ ，其中 n 是 0、1 或 2；

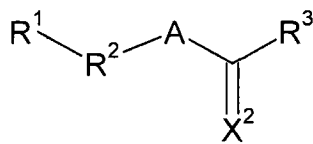
[0153] R^3 是 $(CH_2)_m R^{3A}$ ，其中 m 是 1、2、3 或 4；

- [0154] R^{3A} 是 CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_3$ 、 OCH_3 、 OR^{3B} ；苯基；2-呋喃基；或 2-噻吩基；和其中
- [0155] R^{3B} 是未取代的苯基或被卤素取代的苯基；
- [0156] A 选自如上定义的部分结构 a、b、c、e、f、g 和 h；
- [0157] X^1 是 O 或 NH；和
- [0158] X^2 是 O。
- [0159] 本发明药用组合物中最优选的式 1 化合物是那些实施例化合物。
- [0160] 本发明药用组合物中优选的式 2 化合物是那些化合物，其中
- [0161] R^4 是任选取代的吡啶基、 $-NR^7R^8$ 或 $-NH-N = CH-R^9$ ；
- [0162] R^5 是氢、任选取代的苯基或糖残基；
- [0163] R^6 是氢；
- [0164] R^7 是任选取代的苯基或糖残基；
- [0165] R^8 是氢；和
- [0166] R^9 是任选取代的苯基。
- [0167] 甚至更优选的是本发明药用组合物中的式 2 化合物，其中
- [0168] R^4 是取代的吡啶基、 $-NR^7R^8$ 或 $-NH-N = CH-R^9$ ；
- [0169] R^5 是氢、取代的苯基或糖残基；
- [0170] R^6 是氢；
- [0171] R^7 是取代的苯基或糖残基；
- [0172] R^8 是氢；和
- [0173] R^9 是取代的苯基。
- [0174] 最优选的是本发明药用组合物中的式 2 化合物，其中
- [0175] R^4 是被 C_1-C_6 -烷基、 $-NR^7R^8$ 或 $-NH-N = CH-R^9$ 取代的吡啶基；
- [0176] R^5 是氢、被 C_1-C_6 -烷氧基取代的苯基、或糖残基；
- [0177] R^6 是氢；
- [0178] R^7 是被 C_1-C_6 -烷氧基取代的苯基、或糖残基；
- [0179] R^8 是氢；和
- [0180] R^9 是被 C_1-C_6 -烷基羰基氨基取代的苯基。
- [0181] 特别优选的是本发明药用组合物中的式 2 化合物，其中 R^4 是被 C_1-C_6 -烷基取代的 4-吡啶基； R^5 是氢或糖残基；和 R^6 是氢；特别是式 8 的乙硫异烟胺：
- [0182]



8,

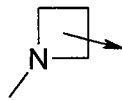
- [0183] 式 2 化合物，其中 R^4 是 $-NH-N = CH-R^9$ ； R^5 是氢或糖残基； R^6 是氢；和 R^9 是被 C_1-C_6 -烷基羰基氨基取代的苯基，特别是式 9 的氨硫脲：
- [0184]



1

[0198] 其中 R^1 是苯基或 2-吡啶基; R^2 是 $(CH_2)_n$, 其中 n 是 0、1 或 2; R^3 是 $(CH_2)_m R^{3A}$, 其中 m 是 1、2 或 3; R^{3A} 是 CH_3 或苯基; A 是

[0199]

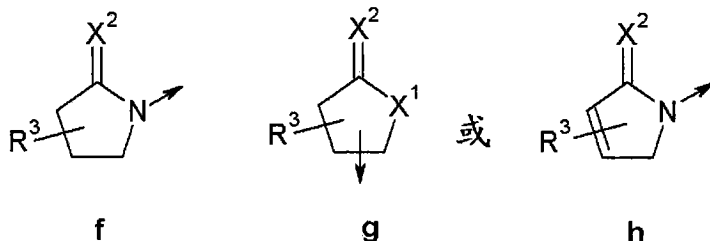


e

[0200] 其中—代表连接 $C(=X^2)-R^3$ 的键, 而→代表连接 R^2-R^1 的键;

[0201] 或者 A 与 $-C(=X^2)-R^3$ 一起形成一个环

[0202]



f

g

h

[0203] 其中→代表连接 R^2-R^1 的键;

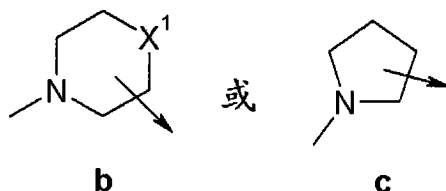
[0204] X^1 是 O; 和 X^2 是 O;

[0205] 或者其中

[0206] R^1 是苯基; R^2 是键; R^3 是 $(CH_2)_4CH_3$;

[0207] A 是

[0208]



b

c

[0209] 其中—代表连接 $C(=X^2)-R^3$ 的键, 而→代表连接 R^2-R^1 的键;

[0210] X^1 是 O; 和 X^2 是 O。

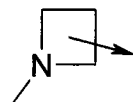
[0211] 更特别地, 本发明涉及式 1 化合物, 其中

[0212] R^1 是苯基; R^2 是 $(CH_2)_n$, 其中 n 是 0 或 1;

[0213] R^3 是 $(CH_2)_m R^{3A}$, 其中 m 是 1、2 或 3, 和 R^{3A} 是 CH_3 或苯基;

[0214] A 是

[0215]



e 和

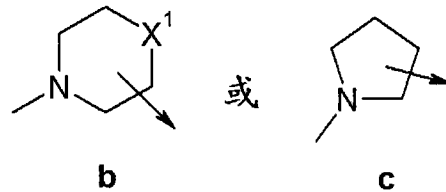
[0216] X^2 是 O。

[0217] 同样地,本发明涉及式 1 化合物,其中

[0218] R^1 是苯基; R^2 是键; R^3 是 $(CH_2)_4CH_3$;

[0219] A 是

[0220]



[0221] 其中一代表连接 $C(=X^2)-R^3$ 的键,而 \rightarrow 代表连接 R^2-R^1 的键;

[0222] X^1 是 O;和 X^2 是 O。

[0223] 最优选是实施例化合物 2、4-12、22-27、31 和 33。

[0224] 本发明同样地涉及包含式 1 化合物和式 2 化合物(如乙硫异烟胺)的组合物在治疗肺结核和相关疾病中的用途,和涉及其中应用包含式 1 化合物和式 2 化合物(如乙硫异烟胺)的组合物治疗肺结核和相关疾病的方法。

[0225] 本发明涉及一种包含上文中定义的式 1 化合物和上文定义的式 2 化合物(优选乙硫异烟胺)的药用组合物。

[0226] 由于向用于治疗肺结核的药用组合物中加入抑制 EthR 与 ethA 启动子结合的式 1 化合物,硫代酰胺或硫脲,即式 2 化合物,其剂量可大大降低,由此在不降低其效用下减少所熟悉的副作用。

[0227] 本发明的药用组合物不仅用于治疗肺结核,即结核分枝杆菌引起的疾病,还可用于治疗带有 EthR 相关蛋白结合对应的 ethA 相关启动子的相关细菌引起的疾病,相关细菌尤其是麻风分枝杆菌 (*Mycobacterium leprae*)、溃疡分枝杆菌 (*Mycobacterium ulcerans*)、海分枝杆菌 (*Mycobacterium marinum*)、分枝杆菌菌株 MCS (*Mycobacterium* sp. MCS)、分枝杆菌菌株 KMS (*Mycobacterium* sp. KMS)、分枝杆菌菌株 JLS (*Mycobacterium* sp. JLS)、*Mycobacterium vanbaalenii*、副结核鸟分枝杆菌亚种 (*Mycobacterium avium* subsp. Paratuberculosis)、鸟分枝杆菌 (*Mycobacterium avium*)、耻垢分枝杆菌 (*Mycobacterium smegmatis*)、淡黄分枝杆菌 (*Mycobacterium gilvum*)、脓肿分枝杆菌 (*Mycobacterium abscessus*)、鲍氏不动杆菌 (*Acinetobacter baumannii*)、沙氏肾杆菌 (*Renibacterium salmoninarum*)、淡黄分枝杆菌 (*Mycobacterium gilvum*)、酿脓链球菌 (*Streptococcus pyogenes*)、藓样芽胞杆菌 (*Bacillus licheniformis*)、螺状梭菌 (*Clostridium spiroforme*) 和炭疽芽孢杆菌 (*Bacillus anthracis*)。这些疾病是麻风病、布路里溃疡病 (buruli-ulcer disease)、非典型性分枝杆菌病、Johne 氏病和克罗恩氏病、浴池肺 (hot tub lung)、女性 Windermere 综合征、慢性肺病、创伤后伤口感染、鼓膜造孔术后导管耳漏、散布性皮肤病、鲍氏不动杆菌引起的感染、咽炎、小脓疱疹、丹毒、蜂窝织炎、坏死性筋膜炎、猩红热、中毒性休克败血病、腹膜炎、眼炎、腹泻和恶性炭疽。

[0228] 本发明的药用组合物是用于肠道给药的组合物,如鼻内、颊内、直肠或特别是口服给药,和用于非肠道给药的组合物,如静脉内、肌内或皮下给药。所述组合物包含式 1 化合物和式 2 化合物,并优选包含药学上可接受的载体。活性成分的剂量取决于患者、其年龄、体重和个人状况、个体的药物代谢动力学数据和给药方式。

[0229] 本发明还涉及所述药用组合物在预防或尤其是治疗人或动物体的方法中的用途，特别是治疗下列疾病的方法中的用途，肺结核、麻风病、布路里溃疡、非典型性分枝杆菌病、Johne 氏和 Crohn 氏病、浴池肺、女性 Windermere 综合征、慢性肺病、创伤后伤口感染、鼓膜造孔术后导管耳漏、散布性皮肤病、鲍氏不动杆菌引起的感染、咽炎、小脓疱疹、丹毒、蜂窝织炎、坏死性筋膜炎、猩红热、中毒性休克败血症、腹膜炎、眼炎、腹泻和恶性炭疽。

[0230] 所述药用组合物包含约 5% -95% 的式 1 化合物和式 2 化合物的混合物，式 1 化合物和式 2 化合物的相对摩尔量在 1 : 1 最高至 1 : 10,000 之间，优选 1 : 10 最高至 1 : 5000。单剂量给药形式包含约 20% - 约 90% 的所提及的混合物，和不属于单剂量类型的约 5% - 约 20% 的所提及的混合物的形式。例如，单位剂量形式可以是包衣和不包衣的片剂、安瓿、管制瓶、栓剂或胶囊剂。其它剂量形式是例如软膏剂、乳膏剂、糊剂、泡沫剂、酞剂、唇膏、滴剂、糖浆剂、喷雾剂等。实例是含有约 0.05g- 约 1.0g 活性成分混合物的胶囊剂。

[0231] 也可能使用两种单独药物单位剂量形式的式 1 化合物和式 2 化合物的混合物，并且这种组合也构成本发明的一个部分。例如，可将式 2 化合物，例如乙硫异烟胺，以 0.01g- 约 0.5g 的量，例如商业上提供的 0.05g- 约 0.5g 乙硫异烟胺的单位剂量形式，与含量为 0.5g- 约 5.0g 的式 1 化合物的不同或同一单位剂量形式以各部分的试剂盒形式联合使用。

[0232] 本发明的药用组合物可以以本身已知的方式制备，例如通过常规的混合、制粒、包衣、溶解、乳化或冷冻干燥过程。可任选将式 1 化合物制成脂质体制剂。

[0233] 对于非肠道给药，优选活性成分的溶液剂，也可以是混悬液、乳液，或分散液，尤其是等渗的水溶液、分散液、乳液或混悬液，其当为例如包含单独活性成分本身或者与载体一起时的冷冻干燥的组合物时，可在用前配制。可将所述药用组合物灭菌和 / 或可包含赋形剂，例如防腐剂、稳定剂、湿润剂和 / 或乳化剂、助溶剂、调节渗透压的盐和 / 或缓冲液，并可以本身已知的形式制备，例如通过常规溶解和冷冻干燥过程制备。该溶液或混悬液可包含粘度增强剂，一般为羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素、葡聚糖、聚乙烯吡咯烷酮或明胶剂，或还可包含助溶剂，如吐温 80 (聚氧乙烯 (20) 山梨聚糖单油酸酯)。

[0234] 在油中的混悬液包含作为油性成分的常用于注射目的的植物油、合成或半合成油类。对于此，特别提及的油类由液体脂肪酸酯所组成，其含有作为酸组分的具有 8-22 个，尤其是 12-22 个碳原子的长链脂肪酸。这些脂肪酸酯的醇组分具有最多 6 个碳原子，并为单价或多价的醇，例如一、二或三价醇，尤其是二醇和甘油。作为脂肪酸酯的混合物，植物油，例如棉籽油、杏仁油、橄榄油、蓖麻油、芝麻油、大豆油和花生油都特别适用。

[0235] 注射剂的制备通常在无菌条件下进行，例如当填充入安瓿或管制瓶中和密封容器时。

[0236] 口服组合物适合的载体尤其是填充剂，例如糖类，如乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇，纤维素制品和 / 或磷酸钙，例如磷酸三钙或磷酸氢钙，还有粘合剂，例如淀粉类，例如玉米、小麦、稻米或马铃薯淀粉、甲基纤维素、羟丙甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和 / 或聚乙烯吡咯烷酮，和 / 或，如果要求，还可含崩解剂，例如以上提及的淀粉、还有羧甲基淀粉、交联聚乙烯吡咯烷酮、藻酸或其盐，如藻酸钠。其它赋形剂特别是流量调节剂和润滑剂，例如硅酸、滑石粉、硬脂酸或其盐，如硬脂酸镁或钙，和 / 或聚乙二醇或其衍生物。

[0237] 片芯可带有适当的包衣，任选肠溶衣，其通过使用尤其是可包含阿拉伯树胶、滑石

粉、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇和 / 或二氧化钛的浓缩糖溶液, 或者在适当的有机溶剂或溶剂混合物中的包衣溶液, 或者用于制备肠溶衣的适当的纤维素制品的溶液, 如邻苯二甲酸乙酰纤维素或者羟丙甲基纤维素邻苯二甲酸酯。可向片剂或片剂包衣中加入染料或色素, 例如为识别目的或为表明不同剂量的活性成分。

[0238] 口服给药的药用组合物还包括由明胶组成的硬胶囊和由明胶及增塑剂 (如甘油或山梨醇) 组成的软、密封胶囊。硬胶囊可包含颗粒形式的活性成分, 例如与填充剂混合, 如玉米淀粉、粘合剂和 / 或助流剂, 如滑石粉或硬脂酸镁, 和任选的稳定剂。在软胶囊中, 优选将活性成分溶解、乳化或混悬于适当的液体赋形剂中, 如脂肪油、石蜡油或液体聚乙二醇或乙二醇或丙二醇的脂肪酸酯中, 还可向其中加入例如聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯类型的稳定剂和洗涤剂。

[0239] 适用于直肠给药的药用组合物是例如栓剂, 其由所述活性成分和栓剂基质组合而成。适合的栓剂基质是例如天然和合成的甘油三酯类、链烷烃类、聚乙二醇类或高级链烷醇类。

[0240] 此外, 本发明涉及治疗肺结核和相关疾病的方法, 其包括给予需要此种治疗的温血动物有效抵抗该疾病的量的式 1 化合物和式 2 化合物的混合物。可将该混合物优选以有效对抗肺结核和相关疾病的量, 以包含该混合物的药用组合物形式预防或治疗性地给予需要此种治疗的温血动物, 例如人, 或者还可以在一日内同时或分开的时间分别给予各组分。在体重约为 70kg 的个体病例中, 所给予混合物的日剂量是约 0.01g- 约 50g, 优选约 0.05g- 约 10g 的混合物, 包含各组分的相对量为 1 : 1-1 : 10¹ 000 之间。

[0241] 本发明还特别涉及将式 1 化合物本身或以含有至少一种药学上可接受的载体的药物制剂形式联合式 2 化合物, 如乙硫异烟胺, 用于治疗并且还包含预防性控制肺结核的用途, 两个化合物例如可分别给予或者以固定的组合物的形式给予。以上描述了将用于各种情况下的药物制剂的优选剂量、组合物和制备方法。

[0242] 下列实施例用于说明本发明, 并不限定本发明的范围。

实施例

[0243] 媒介设计

[0244] pWW489 (P_{SV40}-ethR-vp16-pA) 的构建通过采用寡核苷酸 OWW400 和 OWW401 进行基因组 *M. bovis* DNA 中 ethR 的 PCR- 介导的扩增 (Weber W. et al., PNAS 2008, 105, 9994-8), 接着限定和连接 (ligation) (EcoRI/BssHII) 为 pWW35 来进行 (Weber, W. et al., Nat Biotechnol 2002, 20, 901-7)。pWW491 (O_{ethR}-P_{hsp70min}-SEAP-pA) 通过将合成的 O_{ethR} 序列 (Weber W. et al., PNAS 2008, 105, 9994-8) (AatII/SbfI) 直接克隆为 pMF172 而获得 (Weber, W 等, 同上)。pWW871 (5' LTR- ψ^+ -ethR-vp16-P_{PGK}-neo^R-3' LTR) 通过将 pWW489 (EcoRI/BamHI) 的 ethR-vp16 克隆为 pMSCVneo (Clontech) 来设计。

[0245] 细胞培养

[0246] 将人胚肾细胞 (HEK-293, ATCC CRL-1573) 在 Dulbecco's 改良 Eagle's 培养基 (DMEM; Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) 中培养, 该培养基补充 10% 胎牛血清 (Pan Biotech GmbH, Aidenbach, Germany, cat. no. 3302, lot P231902) 和 1% 青霉素 / 链霉素溶液 (Sigma, St. Louis, MO, USA, cat. no. 4458)。细胞转染采用标准磷酸钙方法 (Weber

W. 等, 同上) 进行, 然后根据生产商方案产生逆转录病毒颗粒 (Clontech)。_{EthR}HEK, 转基因的构成 EthR-VP16 表达是通过用 pWW871- 衍生的逆转录病毒颗粒转换 HEK-293, 接着在含有 200 μ g/ml 新霉素的 DMEM 中选择和单细胞克隆来构建的。_{EthR}HEK 与 pWW491 和 pPUR 的共转染 (Clontech)、接着在 200 μ g/ml 新霉素, 1 μ g/ml 嘌呤霉素中的选择, 以及随后的单细胞克隆导致产生 _{EthR}HEK-SEAP。SEAP 产生按 Schlatter, S. et al., Gene 2002, 282, 19-31 中所述定量。

[0247] 采用带有 EpiCenter TB eXiST 软件的 MGIT 960 系统进行的分枝杆菌培养和敏感性试验

[0248] 将分枝杆菌肺结核 H37Rv (ATCC27294) 在补充油酸、白蛋白、葡萄糖、过氧化氢酶 (Difco) 和吐温 80 (0.05%) 的 Middlebrook 7H9 中生长, 直至对数中期。

[0249] 为进行药物敏感性测试, 根据生产商手册使用 MGIT 960 系统 (Becton Dickinson)。将 0.8ml MGIT 960SIRE 补充剂 (Becton Dickison) 和 0.2ml 药物溶液加入到 MGIT 管内。用 0.5ml 试验菌株混悬液接种各管。作为对照, 将不含药物的 MGIT 管用 0.5ml 1 : 100 稀释的 (无菌水) 试验菌株混悬液接种。细菌的生长通过装有 TB eXiST 模块 (Becton Dickinson) 的 EpiCenter 软件 (version 5.6.6) 监测, 并以生长单位 (GU) 表示。当试验管达到 ≥ 100 GU 早于无药物对照管达到 400GU- 值之时, 认为菌株对药物具有抗药性 (R)。当药物对照管达到 400GU 并且试验管保持 ≤ 100 GU 在药物对照管达到 400GU 之后 7 日以上时, 确定菌株的敏感性 (S)。当试验管在对照管达到 400GU 之后 7 日内达到 ≥ 100 GU 时, 认为菌株处于中间 (I)。

[0250] 液相色谱 (LC)

[0251] HPLC 柱: 反相, Zorbax SB-C18 1.8 μ m 4.6x15mm 快速拆分柱; 波长: 210nm-400nm; HPLC 仪器型号: Agilent 1100, 二极管阵列检测器 (PDA); MS 仪器型号: Agilent SL, 正 / 负模式转换, 离子化模式 ESI。

[0252] LCMS 系统 01 (LCMS 01): 梯度 01

[0253] 溶剂 A: 乙腈 / 水 (95 : 5), 0.1% 甲酸; 溶剂 B: 水, 0.1% 甲酸;

[0254]

时间 (min)	流速 (mL/min)	% A	% B
0.00	3	0	100
0.01	3	0	100
0.50	3	100	0
0.95	3	100	0
0.96	3	0	100
1.00	3	0	100

[0255] LCMS 系统 02 (LCMS 02): 梯度 02

[0256] 溶剂 A: 水, 0.1% 甲酸; 溶剂 B: 甲醇, 0.1% 甲酸

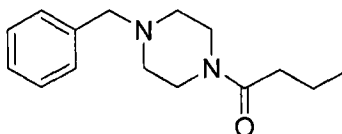
[0257]

时间 (min)	流速 (mL/min)	% A	% B
0.00	3	100	0
0.02	3	100	0
1.50	3	0	100
2.30	3	0	100
2.4	3	100	0

2.5	3	100	0
-----	---	-----	---

[0258] 实施例 1 :1-(4-苄基哌嗪-1-基)丁-1-酮

[0259]

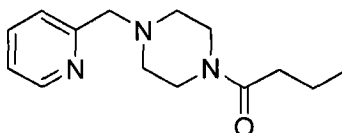


[0260] 将 1-苄基哌嗪 (352mg, 2mmol) 的无水二氯甲烷 (6mL) 溶液在冰浴中冷却, 然后加入丁酰氯 (266mg, 2.5mmol, 1.25eq) 和三乙胺 (417 μ L, 3mmol, 1.5eq)。室温下搅拌 6 小时后, 将反应混合物用二氯甲烷 (10mL) 稀释。将该有机溶液用 1M KHSO_4 、5% NaHCO_3 和盐水顺次洗涤。经 Na_2SO_4 干燥后, 真空除去二氯甲烷, 粗物质经快速色谱纯化 (硅胶, 乙酸乙酯 / 甲苯 1 : 1)。收集包含 1-(4-苄基哌嗪-1-基)丁-1-酮的流分, 真空除去溶剂得到 432mg 无色油状物。

[0261] LCMS ESI^+ : 247.0 (M+H)⁺, $R_t = 0.511\text{min}$ (LCMS 01)

[0262] 实施例 2 :1-(4-(吡啶-2-基甲基)哌嗪-1-基)丁-1-酮

[0263]



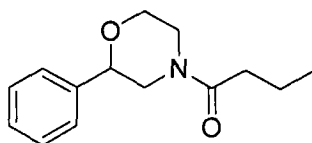
[0264] 向 1eq 1-Boc-哌嗪和 3eq 三乙胺的四氢呋喃 (THF) 溶液中, 滴加入 1eq (2-溴甲基)吡啶氢溴酸盐的四氢呋喃溶液。室温下搅拌过夜后, 将反应混合物真空以浓缩除去四氢呋喃, 然后再混悬于乙醚中。将该溶液过滤除去三乙胺氢溴酸盐。将残留物用乙醚洗涤, 真空浓缩滤液。粗产物经柱色谱纯化。

[0265] 将 1-Boc-4-(吡啶-2-基甲基)哌嗪溶解于乙醚中, 用饱和 HCl / 乙醚处理以除去 Boc-基团。搅拌 1 小时后, 真空除去溶剂, 得到 1-(吡啶-2-基甲基)哌嗪盐酸盐。

[0266] 向 1eq 1-(吡啶-2-基甲基)哌嗪盐酸盐的无水二氯甲烷溶液中加入 1.5eq 丁酰氯和 2.5eq 三乙胺。室温下搅拌 6 小时后, 真空除去溶剂, 将残留物再溶于乙酸乙酯中。将该有机溶液用 1M KHSO_4 、5% NaHCO_3 和盐水顺次洗涤。经 Na_2SO_4 干燥, 真空除去乙酸乙酯, 粗产物柱色谱纯化。

[0267] 实施例 3: 1-(2-苯基吗啉代)丁-1-酮

[0268]

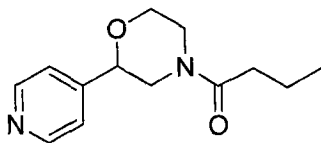


[0269] 将 2-苯基吗啉 (326mg, 2mmol) 的无水二氯甲烷 (6mL) 溶液在冰浴中冷却, 然后加入丁酰氯 (266mg, 2.5mmol, 1.25eq) 和三乙胺 (417 μ L, 3mmol, 1.5eq)。室温下搅拌 6 小时后, 将反应混合物用二氯甲烷 (10mL) 稀释。将该有机溶液用 1M KHSO_4 、5% NaHCO_3 和盐水顺次洗涤。经 Na_2SO_4 干燥后, 真空除去二氯甲烷, 粗物质经快速色谱纯化 (硅胶, 乙酸乙酯 / 甲苯 1 : 3)。收集包含 1-(2-苯基吗啉-4-基)丁-1-酮的流分, 真空除去溶剂得到 378mg 无色油状物。

[0270] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}/\text{CCl}_4$, 400MHz) δ : 7.38 (m, 5H), 4.37 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 0.92 (t, 3H)。

[0271] 实施例 4 : 1-(2-(吡啶-4-基)吗啉代)丁-1-酮

[0272]



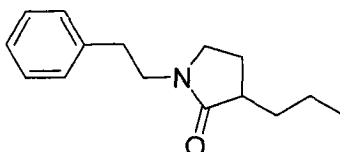
[0273] 向 1eq 2-氨基-1-(吡啶-3-基)乙醇和 3eq 三乙胺的四氢呋喃 (THF) 溶液中, 滴加入 1eq 2-溴乙醇。室温下搅拌过夜后, 将反应混合物真空浓缩以除去四氢呋喃, 然后再混悬于乙醚中。将该溶液过滤除去三乙胺氢溴酸盐。将残留物用乙醚洗涤, 真空浓缩滤液。粗产物 2-(2-羟基乙基氨基)-1-(吡啶-4-基)乙醇经重结晶纯化。

[0274] 2-(吡啶-4-基)吗啉的制备根据 F. Zymalkowski 和 F. Koppe (Arch. Pharmaz. 1961, 294, 453-468) 的方法, 通过在 170°C 下将 2-(2-羟基乙基氨基)-1-(吡啶-4-基)乙醇用发烟硫酸处理进行。

[0275] 向 2-(吡啶-4-基)吗啉的无水二氯甲烷溶液中加入 1.5eq 丁酰氯和 2.5eq 三乙胺。室温下搅拌 6 小时后, 真空除去溶剂, 将残留物再溶于乙酸乙酯中。将该有机溶液用 1M KHSO_4 、5% NaHCO_3 和盐水顺次洗涤。经 Na_2SO_4 干燥, 真空除去乙酸乙酯, 粗产物 1-(2-(吡啶-4-基)吗啉代)丁-1-酮经柱色谱纯化。

[0276] 实施例 5 : 1-苯乙基-3-丙基吡咯烷-2-酮

[0277]

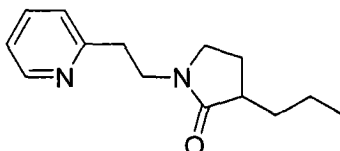


[0278] 1-苯乙基-2-吡咯烷酮的制备采用 2-吡咯烷酮和 2-溴乙基苯在 N,N-二甲基甲酰胺中, 在氢化钠存在下进行 (M. Matsukawa et al. NeuroToxicology 2004, 25, 293-302)。

[0279] 向 -78°C 下的 2M 二异丙基氯化锂的四氢呋喃溶液中加入 1-苯乙基-2-吡咯烷酮, 将混合物在 -78°C 下搅拌 1.5h。然后加入 1-丙基溴, 将反应物再在 -78°C 下搅拌 1.5h。将反应混合物温热至不超过 0°C, 然后加入乙酸和冰冷却的水, 接着用二氯甲烷提取 3 次。真空浓缩二氯甲烷, 将残留物溶于二氯甲烷中, 用饱和 NaHCO_3 和盐水洗涤。真空除去溶剂后得到粗品 1-苯乙基-3-丙基吡咯烷-2-酮。产物经柱色谱纯化。

[0280] 实施例 6 : 3-丙基-1-(2-(吡啶-2-基)乙基)吡咯烷-2-酮

[0281]

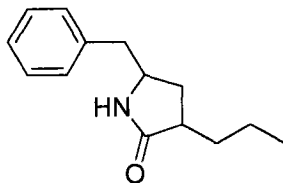


[0282] 1-(2-(吡啶-2-基)乙基)吡咯烷-2-酮的制备采用 2-吡咯烷酮和 2-溴乙基苯在 N,N-二甲基甲酰胺中, 在氢化钠存在下进行 (M. Matsukawa et al. Neuro Toxicology 2004, 25, 293-302)。

[0283] 向 -78°C 下的 2M 二异丙基氯化锂的四氢呋喃溶液中加入 1-(2-(吡啶-2-基)乙基)吡咯烷-2-酮, 将混合物在 -78°C 下搅拌 1.5h。然后加入 1-丙基溴, 将反应物再在 -78°C 下搅拌 1.5h。将反应混合物温热至 0°C , 然后加入乙酸和冰冷却的水, 接着用二氯甲烷提取 3 次。真空浓缩二氯甲烷, 将残留物溶于二氯甲烷中, 用饱和 NaHCO_3 和盐水洗涤。真空除去溶剂后得到粗品 3-丙基-1-(2-(吡啶-2-基)乙基)吡咯烷-2-酮。产物经柱色谱纯化。

[0284] 实施例 7 : 5-苄基-3-丙基吡咯烷-2-酮

[0285]

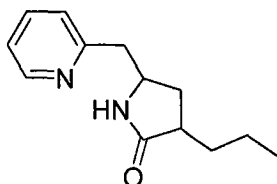


[0286] 5-苄基吡咯烷-2-酮的合成采用 S. Lebrun 等的方法 (Tetrahedron Asymmetry 2003, 14, 2625-2632), 用吡咯烷-2,5-二酮和苄基溴进行。

[0287] 向 -78°C 下的 2M 二异丙基氯化锂的四氢呋喃溶液中加入 5-苄基吡咯烷-2-酮, 将混合物在 -78°C 下搅拌 1.5h。然后加入 1-丙基溴, 将反应物再在 -78°C 下搅拌 1.5h。将反应混合物温热至 0°C , 然后加入乙酸和冰冷却的水, 接着用二氯甲烷提取 3 次。真空浓缩二氯甲烷, 将残留物溶于二氯甲烷中, 用饱和 NaHCO_3 和盐水洗涤。真空除去溶剂后得到粗品 5-苄基-3-丙基吡咯烷-2-酮。产物经柱色谱纯化。

[0288] 实施例 8 : 3-丙基-5-(吡啶-2-基甲基)吡咯烷-2-酮

[0289]

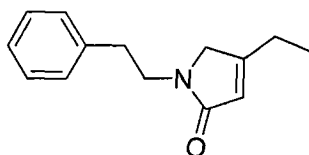


[0290] 5-(吡啶-2-基甲基)吡咯烷-2-酮的合成采用 S. Lebrun 等的方法 (Tetrahedron Asymmetry 2003, 14, 2625-2632), 用吡咯烷-2,5-二酮和 2-(溴甲基)吡啶进行。

[0291] 向 -78°C 下的 2M 二异丙基氯化锂的四氢呋喃溶液中加入 5-(吡啶-2-基甲基)吡咯烷-2-酮, 将混合物在 -78°C 下搅拌 1.5h。然后加入 1-丙基溴, 将反应物再在 -78°C 下搅拌 1.5h。将反应混合物温热至 0°C , 然后加入乙酸和冰冷却的水, 接着用二氯甲烷提取 3 次。真空浓缩二氯甲烷, 将残留物溶于二氯甲烷中, 用饱和 NaHCO_3 和盐水洗涤。真空除去溶剂后得到粗品 3-丙基-5-(吡啶-2-基甲基)吡咯烷-2-酮。产物经柱色谱纯化。

[0292] 实施例 9 : 4-乙基-1-苄基-1H-吡咯-2(5H)-酮

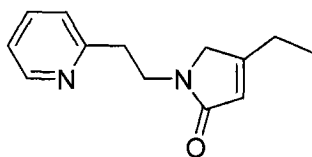
[0293]



[0294] 4-乙基-1-苄基-1H-吡咯-2(5H)-酮的合成根据 R. Fisher 的方法 (DE 4127111, 1992), 通过在 70°C 下, 在冰醋酸中 3-甲酰基戊酸甲酯和 2-苄基乙胺之间的环缩合进行。

[0295] 实施例 10 :4-乙基-1-(2-(吡啶-2-基)乙基)-1H-吡咯-2(5H)-酮

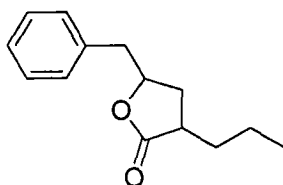
[0296]



[0297] 4-乙基-1-(2-(吡啶-2-基)乙基)-1H-吡咯-2(5H)-酮的合成根据 R. Fisher 的方法 (DE 4127111, 1992), 通过在 70°C 下, 在冰醋酸中 3-甲酰基戊酸甲酯和 2-(吡啶-2-基)乙胺之间的环缩合进行。

[0298] 实施例 11 :5-苄基-3-丙基二氢呋喃-2(3H)-酮

[0299]



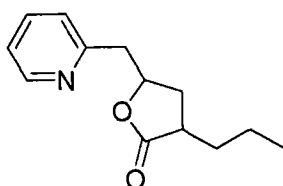
[0300] 以氨基酸缬氨酸和 2-苯基乙酸为原料, 根据 W. Steglich 和 P. Gruber 所述方法 (Angew. Chem., 1971, 83, 727-728) 制备 4-氧代-5-苯基戊酸。

[0301] 将 4-氧代-5-苯基戊酸用 NaBH_4 还原, 接着用氯化氢处理, 得到 5-苄基吡咯烷-2-酮 (C. Ketterer et al., Tetrahedron Asymmetry 2006, 17, 3046-3050)。

[0302] 向 -78°C 下的 2M 二异丙基氯化锂的四氢呋喃溶液中加入 5-苄基吡咯烷-2-酮, 将混合物在 -78°C 下搅拌 1.5h。然后加入 1-丙基溴, 将反应物再在 -78°C 下搅拌 1.5h。将反应混合物温热至 0°C, 然后加入乙酸和冰冷却的水, 接着用二氯甲烷提取 3 次。真空浓缩二氯甲烷, 将残留物溶于二氯甲烷中, 用饱和 NaHCO_3 和盐水洗涤。真空除去溶剂后得到粗品 5-苄基-3-丙基二氢呋喃-2(3H)-酮。产物经柱色谱纯化。

[0303] 实施例 12 :3-丙基-5-(吡啶-2-基甲基)二氢呋喃-2(3H)-酮

[0304]



[0305] 根据 W. Steglich and P. Gruber 的方法 (Angew. Chem., 1971, 83, 727-728), 用缬氨酸和 2-(吡啶-2-基)乙酸合成 4-氧代-5-(吡啶-2-基)戊酸。

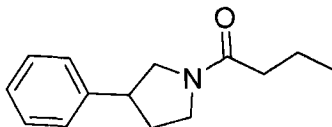
[0306] 用 NaBH_4 还原 4-氧代-5-(吡啶-2-基)戊酸, 接着用氯化氢处理, 得到 5-(吡啶-2-基甲基)二氢呋喃-2(3H)-酮 (改编自 C. Ketterer et al., Tetrahedron Asymmetry 2006, 17, 3046-3050)。

[0307] 向 -78°C 下的 2M 二异丙基氯化锂的四氢呋喃溶液中加入 5-(吡啶-2-基甲基)二氢呋喃-2(3H)-酮, 将混合物在 -78°C 下搅拌 1.5h。然后加入 1-丙基溴, 将反应物再在 -78°C 下搅拌 1.5h。将反应混合物温热至 0°C, 然后加入乙酸和冰冷却的水, 接着用二氯甲烷提取 3 次。真空浓缩二氯甲烷, 将残留物溶于二氯甲烷中, 用饱和 NaHCO_3 和盐水洗涤。真空除去溶剂后得到粗品 3-丙基-5-(吡啶-2-基甲基)二氢呋喃-2(3H)-酮。产物经柱

色谱纯化。

[0308] 实施例 13 :1-(3-苯基吡咯烷-1-基)丁-1-酮

[0309]



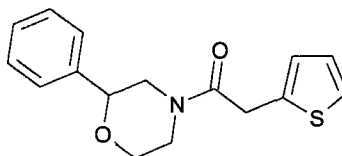
[0310] 将 3-苯基吡咯烷 (294mg, 2mmol) 的无水二氯甲烷 (6mL) 溶液在冰浴中冷却, 加入丁酰氯 (266mg, 2.5mmol, 1.25eq) 和三乙胺 (417 μ L, 3mmol, 1.5eq)。室温下搅拌 6 小时后, 将反应混合物用二氯甲烷 (10mL) 稀释。将该有机溶液用 1M KHSO_4 、5% NaHCO_3 和盐水顺次洗涤。经 Na_2SO_4 干燥后, 真空除去二氯甲烷, 粗产物经快速色谱纯化 (硅胶, 乙酸乙酯 / 甲苯 1 : 4)。收集含 1-(3-苯基吡咯烷-1-基)丁-1-酮的流分, 真空除去溶剂得到 378mg 无色油状物。

[0311] $^1\text{H-NMR}$ (D_6 -DMSO/ CCl_4 , 400MHz) δ : 7.25 (m, 5H), 3.87 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.35 (m, 3H), 2.20 (m, 3H), 2.00 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 0.97 (t, 3H)。

[0312] LCMS ESI^+ : 218.2 (M+H) $^+$, $R_t = 1.086\text{min}$ (LCMS 02)。

[0313] 实施例 14 :1-(2-苯基吗啉-4-基)-2-(噻吩-2-基)乙-1-酮

[0314]

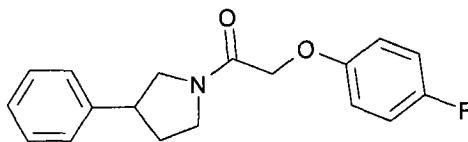


[0315] 将 2-苯基吗啉 (326mg, 2mmol) 的无水二氯甲烷 (6mL) 溶液在冰浴中冷却, 加入噻吩-2-基乙酰氯 (401.5mg, 2.5mmol, 1.25eq) 和三乙胺 (417 μ L, 3mmol, 1.5eq)。室温下搅拌 6 小时后, 将反应混合物用二氯甲烷 (10mL) 稀释。将该有机溶液用 1M KHSO_4 、5% NaHCO_3 和盐水顺次洗涤。经 Na_2SO_4 干燥后, 真空除去二氯甲烷, 粗产物经快速色谱纯化 (硅胶, 乙酸乙酯 / 甲苯 1 : 3)。收集含 1-(2-苯基吗啉-4-基)-2-(噻吩-2-基)乙-1-酮的流分, 真空除去溶剂得到 511mg 无色油状物。

[0316] LCMS ESI^+ : 288.2 (M+H) $^+$, $R_t = 1.546\text{min}$ (LCMS 02)。

[0317] 实施例 15 :2-(4-氟苯氧基)-1-(3-苯基吡咯烷-1-基)乙-1-酮

[0318]



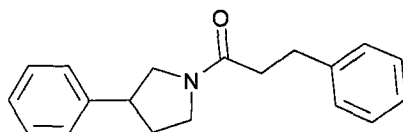
[0319] 将 3-苯基吡咯烷 (294mg, 2mmol) 的无水二氯甲烷 (6mL) 溶液在冰浴中冷却, 加入 (4-氟苯氧基)乙酰氯 (471.5mg, 2.5mmol, 1.25eq) 和三乙胺 (417 μ L, 3mmol, 1.5eq)。室温下搅拌 6 小时后, 将反应混合物用二氯甲烷 (10mL) 稀释。将该有机溶液用 1M KHSO_4 、5% NaHCO_3 和盐水顺次洗涤。经 Na_2SO_4 干燥后, 真空除去二氯甲烷, 粗产物经快速色谱纯化 (硅胶, 乙酸乙酯 / 甲苯 1 : 4)。收集含 2-(4-氟苯氧基)-1-(3-苯基吡咯烷-1-基)乙-1-酮的流分, 真空除去溶剂得到 495mg 无色油状物。

[0320] $^1\text{H-NMR}$ (D_6 -DMSO, 300MHz) δ : 7.30 (m, 5H), 6.94 (m, 4H), 4.63 (m, 2H), 3.95 (m, 1H),

3.68 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.03 (m, 1H)。

[0321] 实施例 16 :3- 苯基 -1-(3- 苯基吡咯烷 -1- 基) 丙 -1- 酮

[0322]

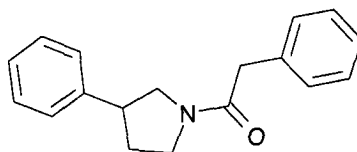


[0323] 将 3- 苯基吡咯烷 (294mg, 2mmol) 的无水二氯甲烷 (6mL) 溶液在冰浴中冷却, 加入 3- 苯基 - 丙酰氯 (421.5mg, 2.5mmol, 1.25eq) 和三乙胺 (417 μ L, 3mmol, 1.5eq)。室温下搅拌 6 小时后, 将反应混合物用二氯甲烷 (10mL) 稀释。将该有机溶液用 1M KHSO_4 、5% NaHCO_3 和盐水顺次洗涤。经 Na_2SO_4 干燥后, 真空除去二氯甲烷, 粗产物经快速色谱纯化 (硅胶, 乙酸乙酯 / 甲苯 1 : 5)。收集含 3- 苯基 -1-(3- 苯基吡咯烷 -1- 基) 丙 -1- 酮的流分, 真空除去溶剂得到 521mg 无色油状物。

[0324] $^1\text{H-NMR}$ (D_6 -DMSO/ CCl_4 , 300MHz) δ : 7.15 (m, 10H), 3.85 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.45 (m, 3H), 2.82 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.28 (m, 1H), 1.94 (m, 1H)。

[0325] 实施例 17 :2- 苯基 -1-(3- 苯基吡咯烷 -1- 基) 乙 -1- 酮

[0326]

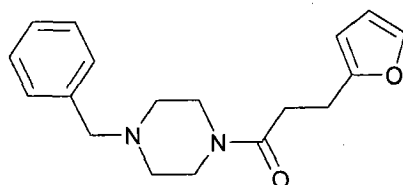


[0327] 将 3- 苯基吡咯烷 (294mg, 2mmol) 的无水二氯甲烷 (6mL) 溶液在冰浴中冷却, 加入 苯基 - 乙酰氯 (386.5mg, 2.5mmol, 1.25eq) 和三乙胺 (417 μ L, 3mmol, 1.5eq)。室温下搅拌 6 小时后, 将反应混合物用二氯甲烷 (10mL) 稀释。将该有机溶液用 1M KHSO_4 、5% NaHCO_3 和盐水顺次洗涤。经 Na_2SO_4 干燥后, 真空除去二氯甲烷, 粗产物经快速色谱纯化 (硅胶, 乙酸乙酯 / 甲苯 1 : 5)。收集含 2- 苯基 -1-(3- 苯基吡咯烷 -1- 基) 乙 -1- 酮的流分, 真空除去溶剂得到 465mg 无色油状物。

[0328] $^1\text{H-NMR}$ (D_6 -DMSO/ CCl_4 , 300MHz) δ : 7.12 (m, 10H), 3.96 (m, 1H), 3.61 (m, 3H), 3.38 (m, 3H), 2.39 (m, 1H), 2.01 (m, 1H)。

[0329] 实施例 18 :1-(4- 苄基哌嗪 -1- 基)-3-(呋喃 -2- 基) 丙 -1- 酮

[0330]



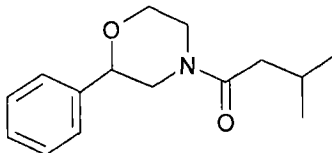
[0331] 将 1- 苄基哌嗪 (352mg, 2mmol) 的无水二氯甲烷 (6mL) 溶液在冰浴中冷却, 加入 3-(呋喃 -2- 基) 丙酰氯 (396.5mg, 2.5mmol, 1.25eq) 和三乙胺 (417 μ L, 3mmol, 1.5eq)。室温下搅拌 6 小时后, 将反应混合物用二氯甲烷 (10mL) 稀释。将该有机溶液用 1M KHSO_4 、5% NaHCO_3 和盐水顺次洗涤。经 Na_2SO_4 干燥后, 真空除去二氯甲烷, 粗产物经快速色谱纯化 (硅胶, 乙酸乙酯 / 甲苯 1 : 2)。收集含 1-(4- 苄基哌嗪 -1- 基)-3-(呋喃 -2- 基) 丙 -1- 酮的流分, 真空除去溶剂得到 497mg 无色油状物。

[0332] LCMS ESI^+ : 299. 2 (M+H)⁺, $R_t = 0.361\text{min}$ (LCMS 01)。

[0333] $^1\text{H-NMR}$ ($D_6\text{-DMSO}/CCl_4$, 400MHz) δ : 7. 35 (s, 1H), 7. 27 (s, 4H), 7. 21 (s, 1H), 6. 26 (s, 1H), 6. 02 (s, 1H), 3. 45 (m, 6H), 2. 83 (m, 2H), 2. 59 (m, 2H), 2. 34 (s, 4H)。

[0334] 实施例 19 : 3- 甲基 -1-(2- 苯基吗啉 -4- 基) 丁 -1- 酮

[0335]

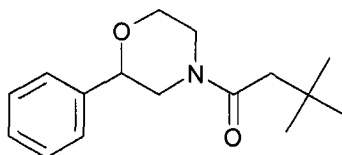


[0336] 将 2- 苯基吗啉 (326mg, 2mmol) 的无水二氯甲烷 (6mL) 溶液在冰浴中冷却, 加入 3- 甲基丁酰氯 (301. 5mg, 2. 5mmol, 1. 25eq) 和三乙胺 (417 μL , 3mmol, 1. 5eq)。室温下搅拌 6 小时后, 将反应混合物用二氯甲烷 (10mL) 稀释。将该有机溶液用 1M KHSO_4 、5% NaHCO_3 和盐水顺次洗涤。经 Na_2SO_4 干燥后, 真空除去二氯甲烷, 粗产物经快速色谱纯化 (硅胶, 乙酸乙酯 / 甲苯 1 : 3)。收集含 3- 甲基 -1-(2- 苯基吗啉 -4- 基) 丁 -1- 酮的流分, 真空除去溶剂得到 465mg 无色油状物。

[0337] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7. 43 (m, 5H), 4. 56 (m, 1H), 4. 36 (m, 1H), 4. 03 (m, 1H), 3. 74 (m, 1H), 3. 63 (m, 1H), 3. 20 (m, 1H), 2. 74 (m, 1H), 2. 18 (m, 3H), 0. 95 (m, 6H)。

[0338] 实施例 20 : 3, 3- 二甲基 -1-(2- 苯基吗啉 -4- 基) 丁 -1- 酮

[0339]

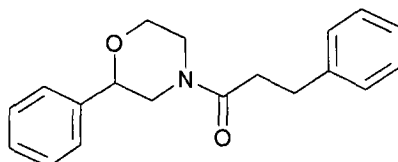


[0340] 将 2- 苯基吗啉 (326mg, 2mmol) 的无水二氯甲烷 (6mL) 溶液在冰浴中冷却, 加入 3, 3- 二甲基丁酰氯 (336. 5mg, 2. 5mmol, 1. 25eq) 和三乙胺 (417 μL , 3mmol, 1. 5eq)。室温下搅拌 6 小时后, 将反应混合物用二氯甲烷 (10mL) 稀释。将该有机溶液用 1M KHSO_4 、5% NaHCO_3 和盐水顺次洗涤。经 Na_2SO_4 干燥后, 真空除去二氯甲烷, 粗产物经快速色谱纯化 (硅胶, 乙酸乙酯 / 甲苯 1 : 4)。收集含 3, 3- 二甲基 -1-(2- 苯基吗啉 -4- 基) 丁 -1- 酮的流分, 真空除去溶剂得到 438mg 无色油状物。

[0341] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7. 34 (m, 5H), 4. 60 (m, 1H), 4. 35 (m, 1H), 4. 03 (m, 1H), 3. 80 (m, 1H), 3. 61 (m, 1H), 3. 18 (m, 1H), 2. 71 (m, 1H), 2. 24 (m, 2H), 1. 03 (s, 9H)。

[0342] 实施例 21 : 3- 苯基 -1-(2- 苯基吗啉 -4- 基) 丙 -1- 酮

[0343]



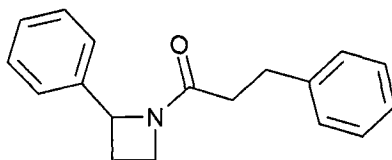
[0344] 将 2- 苯基吗啉 (326mg, 2mmol) 的无水二氯甲烷 (6mL) 溶液在冰浴中冷却, 加入 3- 苯基丙酰氯 (421. 5mg, 2. 5mmol, 1. 25eq) 和三乙胺 (417 μL , 3mmol, 1. 5eq)。室温下搅拌 6 小时后, 将反应混合物用二氯甲烷 (10mL) 稀释。将该有机溶液用 1M KHSO_4 、5% NaHCO_3 和盐水顺次洗涤。经 Na_2SO_4 干燥后, 真空除去二氯甲烷, 粗产物经快速色谱纯化 (硅胶, 乙酸

乙酯 / 甲苯 1 : 4)。收集含 3- 苯基 -1-(2- 苯基吗啉 -4- 基) 丙 -1- 酮的流分, 真空除去溶剂得到 528mg 无色油状物。

[0345] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$, 400MHz) δ : 7.36 (m, 5H), 7.25 (m, 4H), 7.17 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.67 (m, 5H)。

[0346] 实施例 22 : 3- 苯基 -1-(2- 苯基氮杂环丁烷 -1- 基) 丙 -1- 酮

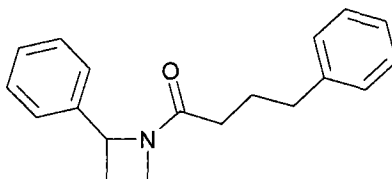
[0347]



[0348] 将 2- 苯基氮杂环丁烷 (266mg, 2mmol) 的无水二氯甲烷 (6mL) 溶液在冰浴中冷却, 加入 3- 苯基丙酰氯 (421.5mg, 2.5mmol, 1.25eq) 和三乙胺 (417 μL , 3mmol, 1.5eq)。室温下搅拌 6 小时后, 将反应混合物用二氯甲烷 (10mL) 稀释。将该有机溶液用 1M KHSO_4 、5% NaHCO_3 和盐水顺次洗涤。经 Na_2SO_4 干燥后, 真空除去二氯甲烷, 粗产物经快速色谱纯化 (硅胶, 乙酸乙酯 / 甲苯 1 : 4)。收集含 3- 苯基 -1-(2- 苯基氮杂环丁烷 -1- 基) 丙 -1- 酮的流分, 真空除去溶剂得到 397mg 无色油状物。LCMS ESI $^+$: 266.0 (M+H) $^+$, $R_t = 1.193\text{min}$ (LCMS 02)。

[0349] 实施例 23 : 4- 苯基 -1-(2- 苯基氮杂环丁烷 -1- 基) 丁 -1- 酮

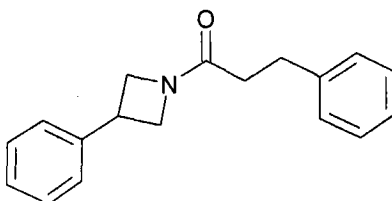
[0350]



[0351] 将 2- 苯基氮杂环丁烷 (266mg, 2mmol) 的无水二氯甲烷 (6mL) 溶液在冰浴中冷却, 加入 4- 苯基丁酰氯 (456.6mg, 2.5mmol, 1.25eq) 和三乙胺 (417 μL , 3mmol, 1.5eq)。室温下搅拌 6 小时后, 将反应混合物用二氯甲烷 (10mL) 稀释。将该有机溶液用 1M KHSO_4 、5% NaHCO_3 和盐水顺次洗涤。经 Na_2SO_4 干燥后, 真空除去二氯甲烷, 粗产物经快速色谱纯化 (硅胶, 乙酸乙酯 / 甲苯 1 : 5)。收集含 4- 苯基 -1-(2- 苯基氮杂环丁烷 -1- 基) 丁 -1- 酮的流分, 真空除去溶剂得到 488mg 无色油状物。LCMS ESI $^+$: 280.2 (M+H) $^+$, $R_t = 1.239\text{min}$ (LCMS 02)。

[0352] 实施例 24 : 3- 苯基 -1-(3- 苯基氮杂环丁烷 -1- 基) 丙 -1- 酮

[0353]

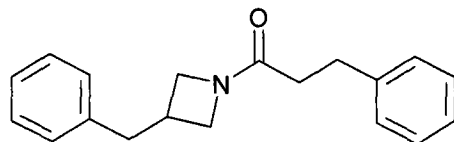


[0354] 将 3- 苯基氮杂环丁烷 (266mg, 2mmol) 的无水二氯甲烷 (6mL) 溶液在冰浴中冷却, 加入 3- 苯基丙酰氯 (421.5mg, 2.5mmol, 1.25eq) 和三乙胺 (417 μL , 3mmol, 1.5eq)。室温下搅拌 6 小时后, 将反应混合物用二氯甲烷 (10mL) 稀释。将该有机溶液用 1M KHSO_4 、5%

NaHCO₃ 和盐水顺次洗涤。经 Na₂SO₄ 干燥后,真空除去二氯甲烷,粗产物经快速色谱纯化(硅胶,乙酸乙酯/甲苯 1 : 4)。收集含 3- 苄基 -1-(3- 苄基氮杂环丁烷 -1- 基) 丙 -1- 酮的流分,真空除去溶剂得到 421mg 无色油状物。

[0355] 实施例 25 :1-(3- 苄基氮杂环丁烷 -1- 基)-3- 苄基丙 -1- 酮

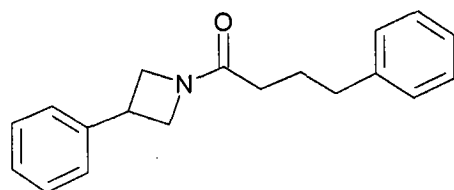
[0356]



[0357] 将 3- 苄基氮杂环丁烷 (294mg, 2mmol) 的无水二氯甲烷 (6mL) 溶液在冰浴中冷却,加入 3- 苄基丙酰氯 (421.5mg, 2.5mmol, 1.25eq) 和三乙胺 (417 μL, 3mmol, 1.5eq)。室温下搅拌 6 小时后,将反应混合物用二氯甲烷 (10mL) 稀释。将该有机溶液用 1M KHSO₄、5% NaHCO₃ 和盐水顺次洗涤。经 Na₂SO₄ 干燥后,真空除去二氯甲烷,粗产物经快速色谱纯化(硅胶,乙酸乙酯/甲苯 1 : 5)。收集含 1-(3- 苄基氮杂环丁烷 -1- 基)-3- 苄基丙 -1- 酮的流分,真空除去溶剂得到 432mg 无色油状物。LCMS ESI⁺:280.0(M+H)⁺, R_t = 1.216min(LCMS 02)。

[0358] 实施例 26 :4- 苄基 -1-(3- 苄基氮杂环丁烷 -1- 基) 丁 -1- 酮

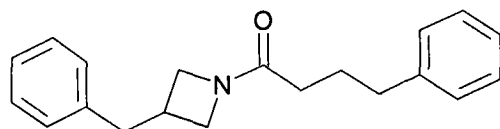
[0359]



[0360] 将 3- 苄基氮杂环丁烷 (266mg, 2mmol) 的无水二氯甲烷 (6mL) 溶液在冰浴中冷却,加入 4- 苄基丁酰氯 (456.6mg, 2.5mmol, 1.25eq) 和三乙胺 (417 μL, 3mmol, 1.5eq)。室温下搅拌 6 小时后,将反应混合物用二氯甲烷 (10mL) 稀释。将该有机溶液用 1M KHSO₄、5% NaHCO₃ 和盐水顺次洗涤。经 Na₂SO₄ 干燥后,真空除去二氯甲烷,粗产物经快速色谱纯化(硅胶,乙酸乙酯/甲苯 1 : 5)。收集含 4- 苄基 -1-(3- 苄基氮杂环丁烷 -1- 基) 丁 -1- 酮的流分,真空除去溶剂得到 467mg 无色油状物。

[0361] 实施例 27 :1-(3- 苄基氮杂环丁烷 -1- 基)-4- 苄基丁 -1- 酮

[0362]

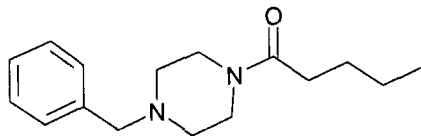


[0363] 将 3- 苄基氮杂环丁烷 (294mg, 2mmol) 的无水二氯甲烷 (6mL) 溶液在冰浴中冷却,加入 4- 苄基丁酰氯 (456.6mg, 2.5mmol, 1.25eq) 和三乙胺 (417 μL, 3mmol, 1.5eq)。室温下搅拌 6 小时后,将反应混合物用二氯甲烷 (10mL) 稀释。将该有机溶液用 1M KHSO₄、5% NaHCO₃ 和盐水顺次洗涤。经 Na₂SO₄ 干燥后,真空除去二氯甲烷,粗产物经快速色谱纯化(硅胶,乙酸乙酯/甲苯 1 : 5)。收集含 1-(3- 苄基氮杂环丁烷 -1- 基)-4- 苄基丁 -1- 酮的流分,真空除去溶剂得到 479mg 无色油状物。LCMS ESI⁺:294.2(M+H)⁺, R_t = 1.305min(LCMS

02)。

[0364] 实施例 28 :1-(4-苄基哌嗪-1-基)戊-1-酮

[0365]

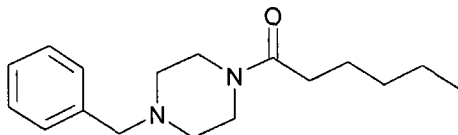


[0366] 将 1-苄基哌嗪 (352mg, 2mmol) 的无水二氯甲烷 (6mL) 溶液在冰浴中冷却, 加入戊酰氯 (301mg, 2.5mmol, 1.25eq) 和三乙胺 (417 μ L, 3mmol, 1.5eq)。室温下搅拌 6 小时后, 将反应混合物用二氯甲烷 (10mL) 稀释。将该有机溶液用 1M KHSO_4 、5% NaHCO_3 和盐水顺次洗涤。经 Na_2SO_4 干燥后, 真空除去二氯甲烷, 粗产物经快速色谱纯化 (硅胶, 乙酸乙酯 / 甲苯 1 : 1)。收集含有 1-(4-苄基哌嗪-1-基)戊-1-酮的流分, 真空除去溶剂得到 416mg 无色油状物。

[0367] LCMS ESI^+ : 261.2 ($\text{M}+\text{H}^+$), $R_t = 0.705\text{min}$ (LCMS 01)。

[0368] 实施例 29 :1-(4-苄基哌嗪-1-基)己-1-酮

[0369]



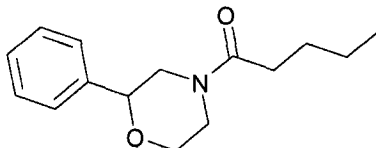
[0370] 将 1-苄基哌嗪 (352mg, 2mmol) 的无水二氯甲烷 (6mL) 溶液在冰浴中冷却, 加入己酰氯 (336.5mg, 2.5mmol, 1.25eq) 和三乙胺 (417 μ L, 3mmol, 1.5eq)。室温下搅拌 6 小时后, 将反应混合物用二氯甲烷 (10mL) 稀释。将该有机溶液用 1M KHSO_4 、5% NaHCO_3 和盐水顺次洗涤。经 Na_2SO_4 干燥后, 真空除去二氯甲烷, 粗产物经快速色谱纯化 (硅胶, 乙酸乙酯 / 甲苯 1 : 1)。收集含有 1-(4-苄基哌嗪-1-基)己-1-酮的流分, 真空除去溶剂得到 453mg 无色油状物。

[0371] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$, 400MHz) δ : 7.31 (m, 4H), 7.36 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 2.30 (m, 8H), 1.49 (m, 2H), 1.26 (宽 s, 6H), 0.85 (t, 3H)。

[0372] LCMS ESI^+ : 275.2 ($\text{M}+\text{H}^+$), $R_t = 0.794\text{min}$ (LCMS 01)。

[0373] 实施例 30 :1-(2-苯基吗啉-4-基)戊-1-酮

[0374]



[0375] 将 2-苯基吗啉 (326mg, 2mmol) 的无水二氯甲烷 (6mL) 溶液在冰浴中冷却, 加入戊酰氯 (301mg, 2.5mmol, 1.25eq) 和三乙胺 (417 μ L, 3mmol, 1.5eq)。室温下搅拌 6 小时后, 将反应混合物用二氯甲烷 (10mL) 稀释。将该有机溶液用 1M KHSO_4 、5% NaHCO_3 和盐水顺次洗涤。经 Na_2SO_4 干燥后, 真空除去二氯甲烷, 粗产物经快速色谱纯化 (硅胶, 乙酸乙酯 / 甲苯 1 : 4)。收集含有 1-(2-苯基吗啉-4-基)戊-1-酮的流分, 真空除去溶剂得到 412mg 无色油状物。

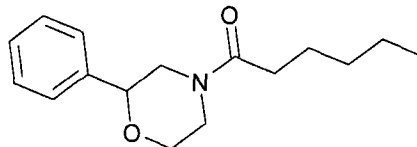
[0376] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$, 400MHz) δ : 7.37 (m, 5H), 4.36 (m, 2H), 3.98 (bs, 1H), 3.85 (m, 1H),

3.55 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 1.50 (bs, 2H), 1.32 (bs, 2H), 0.89 (t, 3H)。

[0377] LCMS ESI⁺: 248.2 (M+H)⁺, R_t = 1.138min (LCMS 02)。

[0378] 实施例 31 : 1-(2-苯基吗啉-4-基)己-1-酮

[0379]

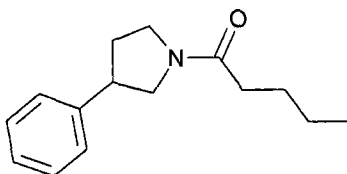


[0380] 将 2-苯基吗啉 (326mg, 2mmol) 的无水二氯甲烷 (6mL) 溶液在冰浴中冷却, 加入己酰氯 (336.5mg, 2.5mmol, 1.25eq) 和三乙胺 (417 μL, 3mmol, 1.5eq)。室温下搅拌 6 小时后, 将反应混合物用二氯甲烷 (10mL) 稀释。将该有机溶液用 1M KHSO₄、5% NaHCO₃ 和盐水顺次洗涤。经 Na₂SO₄ 干燥后, 真空除去二氯甲烷, 粗产物经快速色谱纯化 (硅胶, 乙酸乙酯 / 甲苯 1 : 4)。收集含有 1-(2-苯基吗啉-4-基)己-1-酮的流分, 真空除去溶剂得到 437mg 无色油状物。

[0381] ¹H-NMR (D₆-DMSO, 400MHz) δ : 7.38 (m, 5H), 4.36 (m, 2H), 3.98 (bs, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 1.51 (bs, 2H), 1.28 (bs, 4H), 0.87 (bs, 3H)。

[0382] 实施例 32 : 1-(3-苯基吡咯烷-1-基)戊-1-酮

[0383]



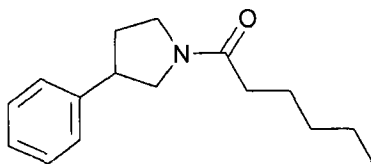
[0384] 将 3-苯基吡咯烷 (294mg, 2mmol) 的无水二氯甲烷 (6mL) 溶液在冰浴中冷却, 加入戊酰氯 (301mg, 2.5mmol, 1.25eq) 和三乙胺 (417 μL, 3mmol, 1.5eq)。室温下搅拌 6 小时后, 将反应混合物用二氯甲烷 (10mL) 稀释。将该有机溶液用 1M KHSO₄、5% NaHCO₃ 和盐水顺次洗涤。经 Na₂SO₄ 干燥后, 真空除去二氯甲烷, 粗产物经快速色谱纯化 (硅胶, 乙酸乙酯 / 甲苯 1 : 4)。收集含有 1-(3-苯基吡咯烷-1-基)戊-1-酮的流分, 真空除去溶剂得到 378mg 无色油状物。

[0385] ¹H-NMR (D₆-DMSO/CCl₄, 400MHz) δ : 7.26 (m, 5H), 3.84 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.45 (m, 3H), 2.23 (宽 s, 3H), 2.00 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 0.95 (m, 3H)。

[0386] LCMS ESI⁺: 232.2 (M+H)⁺, R_t = 1.192min (LCMS 02)。

[0387] 实施例 33 : 1-(3-苯基吡咯烷-1-基)己-1-酮

[0388]



[0389] 将 3-苯基吡咯烷 (294mg, 2mmol) 的无水二氯甲烷 (6mL) 溶液在冰浴中冷却, 加入己酰氯 (336.5mg, 2.5mmol, 1.25eq) 和三乙胺 (417 μL, 3mmol, 1.5eq)。室温下搅拌 6 小时

后,将反应混合物用二氯甲烷(10mL)稀释。将该有机溶液用 1M KHSO_4 、5% NaHCO_3 和盐水顺次洗涤。经 Na_2SO_4 干燥后,真空除去二氯甲烷,粗产物经快速色谱纯化(硅胶,乙酸乙酯/甲苯 1 : 4)。收集含有 1-(3- 苯基吡咯烷 -1- 基)己 -1- 酮的流分,真空除去溶剂得到 405mg 无色油状物。

[0390] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}/\text{CCl}_4$, 400MHz) δ : 7. 16 (m, 5H), 3. 94 (m, 1H), 3. 60 (m, 1H), 3. 32 (m, 3H), 2. 24 (宽 s, 3H), 1. 95 (m, 1H), 1. 52 (m, 2H), 1. 28 (m, 4H), 0. 98 (m, 3H)。

[0391] LCMS ESI^+ : 246. 2 (M+H) $^+$, $R_t = 1. 274\text{min}$ (LCMS 02)。