



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110483499 A

(43)申请公布日 2019.11.22

(21)申请号 201910419228.7

(22)申请日 2010.11.05

(30)优先权数据

61/258,549 2009.11.05 US

(62)分案原申请数据

201080060716.0 2010.11.05

(71)申请人 圣母大学

地址 美国印第安纳州

(72)发明人 M·J·米勒 G·C·莫拉斯基

L·D·马克利 G·E·戴维斯

(74)专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司

11285

代理人 王媛 钟守期

(51)Int.Cl.

C07D 471/04(2006.01)

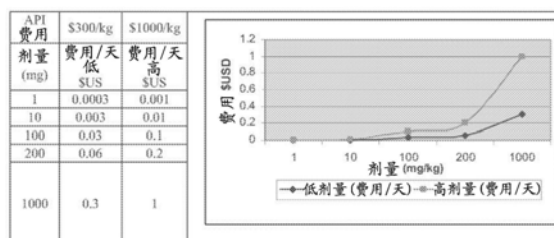
权利要求书2页 说明书19页 附图58页

(54)发明名称

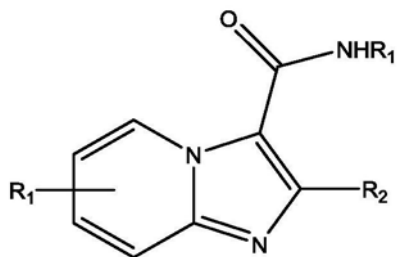
咪唑并[1,2-a]吡啶类化合物及其合成及使用方法

(57)摘要

实施方案涉及了化学和生物领域,具体而言,涉及了咪唑并吡啶化合物、其合成及其使用方法。本文公开了多种不同的咪唑并[1,2-a]吡啶化合物,以及使用新化合物治疗或预防受试者的结核病或抑制植物物种的真菌生长的方法。其它实施方案包括咪唑并[1,2-a]吡啶化合物的合成方法,如所公开的咪唑并[1,2-a]吡啶化合物的合成方法。



1. 一种具有下式的化合物



其中环上的R₁为卤素或甲基；

R₂为甲基或乙基；和

酰胺基上的R₁为被1-4个选自杂环、杂芳基、环烷基、环烯基和芳基的任选取代的取代基取代的C₁-C₁₂烷基。

2. 权利要求1的化合物，其中环上的R₁为卤素，且R₂为乙基。

3. 权利要求1的化合物，其中环上的R₁为氯。

4. 权利要求1的化合物，其中酰胺基上的R₁为被1个取代基取代的甲基，其中所述取代基为任选取代的芳基。

5. 权利要求4的化合物，其中所述芳基被1-3个选自卤素、杂环、烷基、取代烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烯基、芳基、氰基和硝基的取代基取代，其中所述杂环、环烷基、环烯基、烯基、炔基和芳基任选地被1-3个选自卤素和Q₁₅的取代基取代，

其中每个Q₁₅独立地选自H、烷基、环烷基、杂芳基、苯基或萘基，每个任选地被1-4个独立地选自F、Cl、Br、I、-OQ₁₆、-SQ₁₆、-S(O)₂Q₁₆、-S(O)Q₁₆、-OS(O)₂Q₁₆、-C(=NQ₁₆)Q₁₆、-S(O)₂N=S(O)Q₁₆、-S(O)₂N=S(Q₁₆)₂、-SC(O)Q₁₆、-NQ₁₆Q₁₆、-C(O)Q₁₆、-C(S)Q₁₆、-C(O)OQ₁₆、-OC(O)Q₁₆、-C(S)NQ₁₆Q₁₆、-C(O)C(Q₁₆)₂OC(O)Q₁₆、-CN、-NQ₁₆C(O)Q₁₆、-NQ₁₆C(S)Q₁₆、-NQ₁₆C(O)NQ₁₆Q₁₆、-NQ₁₆C(S)NQ₁₆Q₁₆、-S(O)₂NQ₁₆Q₁₆、-NQ₁₆S(O)₂Q₁₆、-NQ₁₆S(O)Q₁₆、-NQ₁₆SQ₁₆、-NO₂和-SNQ₁₆Q₁₆的取代基取代，其中所述烷基、环烷基和环烯基进一步任选地被=O或=S取代；和

其中每个Q₁₆独立地选自H、烷基和环烷基；其中所述烷基和环烷基任选地被1-3个卤素取代。

6. 权利要求5的化合物，其中所述芳基为被1个取代基取代的苯基。

7. 权利要求6的化合物，其中所述苯基被任选取代的杂环取代。

8. 权利要求7的化合物，其中所述杂环为任选取代的吡啶。

9. 权利要求8的化合物，其中所述吡啶被1个取代基取代。

10. 权利要求9的化合物，其中所述吡啶被Q₁₅取代。

11. 权利要求10的化合物，其中Q₁₅为任选取代的苯基。

12. 权利要求11的化合物，其中所述苯基被1个取代基取代。

13. 权利要求12的化合物，其中所述苯基被-OQ₁₆取代。

14. 权利要求13的化合物，其中Q₁₆为任选地被1-3个卤素取代的烷基。

15. 权利要求14的化合物，其中Q₁₆为任选地被1-3个卤素取代的甲基。

16. 权利要求15的化合物，其中Q₁₆为被1-3个卤素取代的甲基。

17. 权利要求16的化合物，其中Q₁₆为被3个卤素取代的甲基。

18. 权利要求17的化合物，其中Q₁₆为被3个氟取代的甲基。

19. 权利要求1的化合物,其中环上的R₁为甲基,且R₂为甲基。

20. 权利要求1的化合物,其中酰胺基上的R₁为被任选取代的芳基取代的甲基。

21. 权利要求20的化合物,其中所述芳基被1-3个选自卤素、杂环、烷基、取代烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烯基、芳基、氰基和硝基的取代基取代,其中所述杂环、环烷基、环烯基、烯基、炔基和芳基任选地被1-3个选自卤素和Q₁₅的取代基取代,

其中每个Q₁₅独立地选自H、烷基、环烷基、杂芳基、苯基或萘基,每个任选地被1-4个独立地选自F、Cl、Br、I、-OQ₁₆、-SQ₁₆、-S(O)₂Q₁₆、-S(O)Q₁₆、-OS(O)₂Q₁₆、-C(=NQ₁₆)Q₁₆、-S(O)₂-N=S(O)(Q₁₆)₂、-S(O)₂-N=S(Q₁₆)₂、-SC(O)Q₁₆、-NQ₁₆Q₁₆、-C(O)Q₁₆、-C(S)Q₁₆、-C(O)OQ₁₆、-OC(O)Q₁₆、-C(S)NQ₁₆Q₁₆、-C(O)C(Q₁₆)₂OC(O)Q₁₆、-CN、-NQ₁₆C(O)Q₁₆、-NQ₁₆C(S)Q₁₆、-NQ₁₆C(O)NQ₁₆Q₁₆、-NQ₁₆C(S)NQ₁₆Q₁₆、-S(O)₂NQ₁₆Q₁₆、-NQ₁₆S(O)₂Q₁₆、-NQ₁₆S(O)Q₁₆、-NQ₁₆SQ₁₆、-NO₂和-SNQ₁₆Q₁₆的取代基取代,其中所述烷基、环烷基和环烯基进一步任选地被=O或=S取代;和

其中每个Q₁₆独立地选自H、烷基和环烷基;其中所述烷基和环烷基任选地被1-3个卤素取代。

22. 权利要求21的化合物,其中所述芳基为被2个取代基取代的苯基。

23. 权利要求22的化合物,其中所述苯基被氟和任选取代的杂环取代。

24. 权利要求23的化合物,其中所述杂环包含2个氮。

25. 权利要求24的化合物,其中所述杂环被1个取代基取代。

26. 权利要求25的化合物,其中所述杂环被Q₁₅取代。

27. 权利要求26的化合物,其中Q₁₅为任选取代的苯基。

28. 权利要求27的化合物,其中所述苯基被三氟甲基取代。

咪唑并[1,2-a]吡啶类化合物及其合成及使用方法

[0001] 本申请是2010年11月5日提交的发明名称为“咪唑并[1,2-a]吡啶类化合物及其合成及使用方法”的第201710222577.0号发明专利申请的分案申请,第201710222577.0号发明专利申请是2010年11月5日提交的发明名称为“咪唑并[1,2-a]吡啶类化合物及其合成及使用方法”的第201080060716.0号发明专利申请的分案申请,第201080060716.0号发明专利申请对应于国际申请PCT/US2010/055728,所述国际申请于2012年7月5日进入中国国家阶段。

[0002] 政府利益

[0003] 本发明是由美国国立卫生研究院授予的Grant R01 AI 054193下政府支持完成。在此发明中,政府享有某些权利。

[0004] 相关申请的相互参引

[0005] 本申请要求2009年11月5日提交的第61/258,549号,题目为IMIDAZO[1,2-a]PYRIDINE COMPOUNDS,SYNTHESIS THEREOF,AND METHODS OF USING SAME的美国临时专利申请的优先权,该临时申请全文以引用的方式纳入本说明书。

技术领域

[0006] 本发明的实施方案涉及化学和生化领域,更具体地说,涉及咪唑并[1,2-a]吡啶类化合物、及其合成及使用方法。

背景技术

[0007] 世界范围的超过二十亿人感染结核病(TB),估计14,400,000人是TB的活动性病例。这些活动性病例中,83%的病例分布在非洲、东南亚和西太平洋区域。TB的全球性影响是巨大的:每年,TB导致150万HIV阴性的人以及20万HIV阳性的人死亡。每年都会出现新的抗药菌株。

[0008] 目前对于活动性、药物敏感的TB的治疗包括持续两个月的利福平(Rifampicin)、异烟肼(Isoniazid)、吡嗪酰胺(Pyrazinamide)和乙胺丁醇(Ethambutol)鸡尾酒疗法的仔细监测方案,紧接着额外四个月的利福平和异烟肼。多药耐药的TB感染需要持续两年或更长时间用昂贵且较差耐受的药物的冗长治疗过程。由于这些方案的时间长、复杂且昂贵,这些方案表现为对于大多数TB病例的不充分治疗。亟需新的治疗以对抗TB感染,然而在超过40年的时间,仍没有新药物被批准用于治疗TB。

[0009] 另外,在不同的技术领域,已知大量真菌生长以损害商业上重要的植物为代价,所述植物对人类生存是必需的。许多杀真菌剂已经被开发用于保护观赏性植物和粮食作物免遭致病真菌的侵害。尽管目前有很多安全且有效的杀真菌剂在使用,然而致病真菌的演变和使用较低水平杀真菌剂的不断增长的产生了对于新杀真菌剂的需求。亟需有效的抗真菌治疗用于治疗植物品种中的有害真菌感染。

发明内容

[0010] 本发明的实施方案提供了新的咪唑并吡啶类,例如咪唑并[1,2-a]吡啶类化合物。某些实施方案涉及用于治疗 and 预防结核病 (TB) 的化合物及方法。其它实施方案涉及用于抑制植物品种上的真菌生长的化合物和方法。在另外一些实施方案中,提供了合成所公开的咪唑并[1,2-a]吡啶类化合物的方法。

附图说明

[0011] 通过以下详细说明结合附图,实施方案将会容易理解。实施方案通过实例举例说明,而限于附图中的数字。

[0012] 图1说明了用于TB治疗的用高、低剂量的咪唑并[1,2-a]吡啶的低治疗成本。

[0013] 图2显示了具体的咪唑并[1,2-a]吡啶试剂和由抗TB试验中筛选化合物所观察到的一些趋势的SAR。

[0014] 图3显示了具体的咪唑并[1,2-a]吡啶试剂和由抗真菌试验中筛选化合物所观察到的一些趋势的SAR。

[0015] 图4显示了在图2和3中所筛选的具体的咪唑并[1,2-a]吡啶试剂的结构。

具体实施方式

[0016] 在下列详细说明中参考了附图,其构成说明书的一部分,并且其中通过举例说明的方式示出了可实施的实施方案。应当理解,其它实施方案可被利用,而且可在不脱离本发明范围的条件下做出结构或逻辑的改变。因此,以下详细说明不采用限制含义,而且实施方案的范围通过附加的权利要求和它们的等同方案而限定。

[0017] 多种操作可能被描述为多个轮流的操作,这种方式可对理解实施方案有帮助;然而,说明的顺序不应该被解释成暗示了这些操作是有赖于顺序的。

[0018] 就本说明书而言,“A/B”形式或“A和/或B”形式的短语是指(A)、(B)或(A和B)。就本说明书而言,“A,B和C中的至少一种”形式的短语指的是(A)、(B)、(C)、(A和B)、(A和C)、(B和C),或(A,B和C)。就本说明书而言,“(A)B”形式的短语指的是(B)或(AB),也就是说,A是任选的元素。

[0019] 说明书中可使用术语“一个实施方案”或“一些实施方案”,其可各自指一个或多个相同或不同的实施方案。此外,“包含”,“包括”,“具有”等术语,在涉及实施方案而使用时,是同义的。

[0020] 本文所使用的术语“卤素”指氟、溴、氯和碘取代基。

[0021] 本文所使用的术语“烷基”指仅包含碳和氢的环状、支链或直链的烷基基团,除非另有说明包含1-12个碳原子。该术语可以进一步通过以下基团示例:例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、异丁基、叔丁基、戊基、新戊基(pivalyl)、庚基、金刚烷基和环戊基。烷基基团可以是未取代的或用一个或多个取代基取代的,所述取代基例如,卤素、烷基、烷氧基、烷硫基、三氟甲基、酰氧基、羟基、巯基、羧基、芳氧基、芳氧基、芳基、芳烷基、杂芳基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、吗啉代、哌啶子基、吡咯烷-1-基、哌嗪-1-基、或其他用以形成“官能化烷基”的官能团。

[0022] 本文所使用的术语“取代烷基”指包含1-4个取代基的烷基部分,所述取代基选自

卤素、het、环烷基、环烯基、芳基、氨基、氰基、硝基、 $-OQ_{10}$ 、 $-SQ_{10}$ 、 $-S(O)_2Q_{10}$ 、 $-S(O)Q_{10}$ 、 $-OS(O)_2Q_{10}$ 、 $-C(=NQ_{10})Q_{10}$ 、 $-C(=NOQ_{10})Q_{10}$ 、 $-S(O)_2-N=S(O)(Q_{10})_2$ 、 $-S(O)_2-N=S(Q_{10})_2$ 、 $-NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-C(O)Q_{10}$ 、 $-C(S)Q_{10}$ 、 $-C(O)OQ_{10}$ 、 $-OC(O)Q_{10}$ 、 $-C(O)NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-C(S)NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-N(Q_{10})C(S)NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-C(O)NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-C(S)NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-C(O)C(Q_{16})_2OC(O)Q_{10}$ 、 $-CN$ 、 $=S$ 、 $-NQ_{10}C(O)Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}C(O)NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-S(O)_2NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}S(O)_2Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}S(O)Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}SQ_{10}$ 和 $-SNQ_{10}Q_{10}$ 。het、环烷基、环烯基以及芳基各自任选地被1-4个独立选自卤素和 Q_{15} 的取代基取代。

[0023] 本文所使用的术语“环烷基”指环状烷基部分。除非另有说明，环烷基部分包括3-8个碳原子。

[0024] 本文所使用的术语“烯”指包含一或多个双键的通式为 C_nH_{2n} 的烃分子。

[0025] 本文所使用的术语“炔”指通式为 C_nH_{2n-2} 的相当于包含碳-碳三键的碳链的部分。

[0026] 本文所使用的术语“醇”指羟基($-OH$)与烷基或取代烷基基团的碳原子相结合的任意有机化合物。简单非环状醇的通式是 $C_nH_{2n+1}OH$ 。

[0027] 本文所使用的术语“环氧化物”指任意具有三元环的一类环状醚有机化合物。

[0028] 本文所使用的术语“酮”指包含与其它碳原子相连的羰基 $>C=O$ 的有机化合物。

[0029] 本文所使用的术语“酯”指羧酸和醇的反应产物。

[0030] 本文所使用的术语“醚”指包含 $RO-R'$ 官能团的有机化合物。

[0031] 本文所使用的术语“醛”指包含 $-CHO$ 基团的有机化合物。

[0032] 本文所使用的术语“腈”指任意包含氰基基团 $-CN$ 的一类有机化合物。

[0033] 本文所使用的术语“硫醇”指包括键合的硫和氢原子($-SH$)的分子种类。

[0034] 本文所使用的术语“硫醚”指由硫和酰基键合所得的化合物，通式为 $R-S-CO-R'$ 。硫醚是羧酸和硫醇(相对于常规酯中的醇)酯化的产物。

[0035] 本文所使用的术语“硫化物”指包含键合至碳的硫的有机化合物。术语“二硫化物”指包含相连接的一对硫原子的结构单元。

[0036] 本文所使用的术语“砷”指包含与两个碳原子相连的磺酰基官能团的化合物。中心硫原子与氧两次双键键合，并且另外具有两个烃取代基。通式是 $R-S(=O)(=O)-R'$ ，其中 R 和 R' 是有机基团。

[0037] 本文所使用的术语“亚砷”指包含与两个碳原子相连的亚磺酰基官能团的化合物。亚砷可以被认为氧化的硫化物。

[0038] 本文所使用的术语“胺”指 NH_2 、 NHR 或 NR_2 。除非另外说明， R 可为烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、het或芳基。

[0039] 本文所使用的术语“酰胺”指包含 $-CONH_2$ -基团的有机化合物。

[0040] 本文所使用的术语“脲”指化学式为 $(NH_2)_2CO$ 或 $RNHCONHR'$ 的有机化合物。

[0041] 本文所使用的术语“氨基甲酸酯”指任意带有共同的通式结构是 $-NH(CO)O-$ 的官能团的一类有机化合物。氨基甲酸酯是氨基甲酸 NH_2COOH 的酯。因为氨基甲酸包含与羧基相连的氮，所以它也是酰胺。因此，氨基甲酸酯可以具有在氮或酰胺官能上取代的烷基或芳基基团。例如，氨基甲酸乙酯是未取代的，而 N -甲基氨基甲酸乙酯具有与氮相连的甲基基团。

[0042] 本文所使用的术语“硝基”指 NO_2 。

[0043] 本文所使用的术语“芳基”指苯基、取代苯基、萘基和取代萘基。

[0044] 本文所使用的术语“吗啉”指化学式为 $O(CH_2CH_2)_2NH$ 的有机化合物。这类杂环以同

时具有胺和醚官能团为特点。由于胺的存在,所以吗啉是碱;它的共轭酸称为吗啉氮鎓(morpholinium)。例如,当吗啉被盐酸中和时,获得了吗啉盐酸盐。

[0045] 本文所使用的术语“硫代吗啉”指 C_4H_9NS ,它是包含氮和硫的杂环化合物。它可被认为是吗啉的硫代衍生物。

[0046] 本文所使用的术语“哌嗪”指由包含两个相对的氮原子的六元环构成的有机化合物。

[0047] 本文所使用的术语“哌啶”指分子式为 $(CH_2)_5NH$ 的有机化合物。该杂环胺由包含5个亚甲基和一个氮原子的六元环构成。

[0048] 本文所使用的术语“酰基”指 $RCO-$ 形式的任何基团,其中R是有机基团。

[0049] 本文所使用的术语“呋喃”指任何包含4个碳原子和一个氧原子的环的一类芳香族杂环化合物;例如, C_4H_4O 。本文所使用的术语“硝基呋喃”指具有硝基基团的呋喃环。

[0050] 本文所使用的术语“噻吩”指分子式为 C_4H_4S 的杂环化合物。由一个平面五元环组成,其芳香性由大量的取代反应所表明。与噻吩相关的是苯并噻吩和二苯并噻吩,分别包含与一个和两个苯环稠合的噻吩环。与噻吩相似的化合物包括呋喃(C_4H_4O)和吡咯(C_4H_4NH)。

[0051] 本文所使用的术语“咪唑”指分子式为 $C_3H_4N_2$ 的有机化合物。该芳香族杂环被归类为生物碱。咪唑指母体化合物,而咪唑类是带有相似环结构但取代基不同的一类杂环。硝基咪唑是包含硝基基团的咪唑衍生物。

[0052] 本文所使用的术语“噁唑”指具有三个碳原子、一个氧原子、一个氮原子和两个双键的五元杂环;1,3-异构体是芳香族的。

[0053] 本文所使用的术语“噁唑啉”指包含一个五元环、两个双键、一个氮原子和一个氧原子的不饱和杂环化合物;以及这类化合物的任何衍生物。

[0054] 本文所使用的术语“噻唑”指任意包含一个具有三个碳原子、一个硫原子和一个氮原子的环的一类不饱和杂环化合物;例如最简单的一个, C_3H_3SN 。

[0055] 本文所使用的术语“噻唑啉”指包含一个五元环、两个双键、一个氮原子和一个硫原子的不饱和杂环化合物;以及这类化合物的任何衍生物。

[0056] 本文所使用的术语“三唑”指分子式为 $C_2H_3N_3$ 的一对异构的化合物中任何一个,具有含两个碳原子和三个氮原子的五元环。

[0057] 本文所使用的术语“吡啶”指任意包含具有五个碳原子和一个氮原子的环的一类芳香族杂环化合物;例如最简单的一个, C_5H_5N 。

[0058] 本文所使用的术语“吡嗪”指两个氮原子在对位的二嗪。

[0059] 本文所使用的术语“萘”指一种芳香族、白色固体的烃,分子式为 $C_{10}H_8$,结构是两个稠合的苯环。

[0060] 本文所使用的术语“二酮哌嗪”指为形成内酰胺由两个氨基酸之间的肽键所产生的一类环状有机化合物。它们是可能的最小的环状肽。

[0061] 本文所使用的术语“喹啉”指任意包含与具有五个碳原子和一个氮原子的环稠合的苯环的一类芳香族杂环化合物;例如最简单的一个, C_9H_7N 。异喹啉,也被称为苯并[c]吡啶或2-benzaniline,是一种杂环芳香族有机化合物。它是喹啉的结构异构体。异喹啉和喹啉是苯并吡啶类,是由与吡啶环稠合的苯环组成。广义上,术语异喹啉被用来表示异喹啉衍生物。

[0062] 本文所使用的术语“噁唑烷酮”指包含氮和氧的5元环的一类杂环有机化合物。

[0063] 本文所使用的术语“杂环”指环结构内包含至少一个碳原子和至少一个碳原子以外的元素(如硫、氧或氮)的有机化合物。这些结构可以包含简单的芳香环或非芳香环。每个单环可以是芳香性的、饱和的或部分不饱和的。双环体系可以包含一个单环,此单环包含一个或更多个与环烷基或芳基稠合的杂原子。双环体系也可以包含一个单环,此单环包含一个或更多的与另一个单环体系稠合的杂原子。

[0064] “杂环”的实例包括但不限于吡啶、噻吩、呋喃、吡唑啉、嘧啶、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、3-吡嗪基、3-哒嗪基、4-哒嗪基、4-氧代-2-咪唑基、1,2,4-噁二唑、1,3,4-噁二唑、4-哒嗪基、3-吡嗪基、4-氧代-2-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、3-吡唑基、4-吡唑基、5-吡唑基、2-噁唑基、4-噁唑基、4-氧代-2-噁唑基、5-噁唑基、1,2,3-噁噻唑、1,2,3-噁二唑、1,2,5-噁二唑、2-噻唑基、5-噻唑基、3-异噻唑、4-异噻唑、5-异噻唑、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-异吡咯基、4-异吡咯基、5-异吡咯基、1,2,3-噁噻唑-1-氧化物、1,2,4-噁二唑-3-基、1,2,4-噁二唑-5-基、5-氧代-1,2,4-噁二唑-3-基、1,2,4-噻二唑-3-基、1,2,4-噻二唑-5-基、3-氧代-1,2,4-噻二唑-5-基、1,3,4-噻二唑-5-基、2-氧代-1,3,4-噻二唑-5-基、1,2,4-三唑-3-基、1,2,4-三唑-5-基、1,2,3,4-四唑-5-基、5-噁唑基、3-异噻唑基、4-异噻唑基、5-异噻唑基、1,3,4-噁二唑、4-氧代-2-噻唑啉基、5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基、噻唑二酮、1,2,3,4-噻三唑、1,2,4-二噻唑酮(1,2,4-dithiazolone)、邻苯二甲酰亚胺、喹啉基、吗啉基、苯并咪唑基、苯并[d]噻唑基、苯并[d]噁唑基、二嗪基、三嗪基、喹啉基、喹喔啉基、萘啶基(naphthyridinyl)、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、乙内酰脲基、氧杂硫戊环基(oxathiolanyl)、二氧戊环基、咪唑啉基、氮杂二环[2.2.1]庚基、2-甲基-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷、2,3-二甲基-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷、3-甲基-1,5-二氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一烷,以及2,4-二甲基-1,5-二氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一烷。

[0065] 本文所使用的术语“杂芳基”指其中一个或多个环是芳香性的单环或二环的het。

[0066] 本文所使用的术语“取代的杂芳基”指用一个或多个官能团取代的杂芳基部分,所述官能团选自卤素、烷基、羟基、氨基、烷氧基、氰基和硝基。

[0067] 本文所使用的术语“取代的芳基”指有1-3个取代基的芳基部分,所述取代基选自卤素、het、烷基、取代烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烯基、芳基、氰基、硝基、-OQ₁₀、-SQ₁₀、-S(O)₂Q₁₀、-S(O)Q₁₀、-OS(O)₂Q₁₀、-C(=NQ₁₀)Q₁₀、-C(=NQ₁₀)Q₁₀、-S(O)₂-N=S(O)(Q₁₀)₂、-S(O)₂-N=S(Q₁₀)₂、-NQ₁₀Q₁₀、-C(O)Q₁₀、-C(S)Q₁₀、-C(O)OQ₁₀、-OC(O)Q₁₀、-C(O)NQ₁₀Q₁₀、-C(S)NQ₁₀Q₁₀、-C(O)C(Q₁₆)₂OC(O)Q₁₀、-NQ₁₀C(O)Q₁₀、-N(Q₁₀)C(S)NQ₁₀Q₁₀、-N(Q₁₀)C(S)Q₁₀、-NQ₁₀C(O)NQ₁₀Q₁₀、-S(O)₂NQ₁₀Q₁₀、-NQ₁₀S(O)₂Q₁₀、-NQ₁₀S(O)Q₁₀、-NQ₁₀SQ₁₀和-SNQ₁₀Q₁₀。Het、环烷基、环烯基、烯基、炔基以及芳基都任选地被1-3个取代基而取代,所述取代基选自卤素和Q₁₅。

[0068] 每个Q₁₀独立地选自H、烷基、环烷基、het、环烯基和芳基。Het、环烷基、环烯基以及芳基均任选地被1-3个取代基取代,所述取代基选自卤素和Q₁₃。

[0069] 每个Q₁₁独立地选自H、卤素、烷基、芳基、环烷基,以及het。烷基、芳基、环烷基以及het均任选地被1-3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、硝基、氰基、=S、=O,以及Q₁₄。

[0070] 每个 Q_{13} 独立地选自 Q_{11} 、 $-OQ_{11}$ 、 $-SQ_{11}$ 、 $-S(O)_2Q_{11}$ 、 $-S(O)Q_{11}$ 、 $-OS(O)_2Q_{11}$ 、 $-C(=NQ_{11})Q_{11}$ 、 $-S(O)_2-N=S(O)(Q_{11})_2$ 、 $-S(O)_2-N=S(Q_{11})_2$ 、 $-SC(O)Q_{11}$ 、 $-NQ_{11}Q_{11}$ 、 $-C(O)Q_{11}$ 、 $-C(S)Q_{11}$ 、 $-C(O)OQ_{11}$ 、 $-OC(O)Q_{11}$ 、 $-C(O)NQ_{11}Q_{11}$ 、 $-(S)NQ_{11}Q_{11}$ 、 $-C(O)C(Q_{16})_2OC(O)Q_{10}$ 、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-NQ_{11}C(O)Q_{11}$ 、 $-NQ_{11}C(S)Q_{11}$ 、 $-NQ_{11}C(O)NQ_{11}Q_{11}$ 、 $-NQ_{11}C(S)NQ_{11}Q_{11}$ 、 $-S(Q)_2NQ_{11}Q_{11}$ 、 $-NQ_{11}S(O)_2Q_{11}$ 、 $-NQ_{11}S(O)Q_{11}$ 、 $-NQ_{11}SQ_{11}$ 、 $-NO_2$ 和 $-SNQ_{11}Q_{11}$ 。

[0071] 每个 Q_{14} 独立地选自H、烷基、环烷基、苯基或萘基，每个任选地被1-4个取代基而取代，所述取代基独立地选自F、Cl、Br、I、 $-OQ_{16}$ 、 $-SQ_{16}$ 、 $-S(O)_2Q_{16}$ 、 $-S(O)Q_{16}$ 、 $-OS(O)_2Q_{16}$ 、 $-NQ_{16}Q_{16}$ 、 $-C(O)Q_{16}$ 、 $-C(S)Q_{16}$ 、 $-C(O)OQ_{16}$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NQ_{16}Q_{16}$ 、 $-C(S)NQ_{16}Q_{16}$ 、 $-CN$ 、 $-NQ_{16}C(O)Q_{16}$ 、 $-NQ_{16}C(S)Q_{16}$ 、 $-NQ_{16}C(O)NQ_{16}Q_{16}$ 、 $-NQ_{16}C(S)NQ_{16}Q_{16}$ 、 $-S(O)_2NQ_{16}Q_{16}$ 以及 $-NQ_{16}S(O)_2Q_{16}$ 。烷基、环烷基和环烯基均进一步任选地被 $=O$ 或 $=S$ 取代。

[0072] 每个 Q_{15} 独立地选自H、烷基、环烷基、杂芳基、苯基或萘基，每个任选地被1-4个取代基而取代，所述取代基独立地选自F、Cl、Br、I、 $-OQ_{16}$ 、 $-SQ_{16}$ 、 $-S(O)_2Q_{16}$ 、 $-S(O)Q_{16}$ 、 $-OS(O)_2Q_{16}$ 、 $-C(=NQ_{16})Q_{16}$ 、 $-S(O)_2-N=S(O)(Q_{16})_2$ 、 $-S(O)_2-N=S(Q_{16})_2$ 、 $-SC(O)Q_{16}$ 、 $-NQ_{16}Q_{16}$ 、 $-C(O)Q_{16}$ 、 $-C(S)Q_{16}$ 、 $-C(O)OQ_{16}$ 、 $-OC(O)Q_{16}$ 、 $-C(S)NQ_{16}Q_{16}$ 、 $-C(O)C(Q_{16})_2OC(O)Q_{16}$ 、 $-CN$ 、 $-NQ_{16}C(O)Q_{16}$ 、 $-NQ_{16}C(S)Q_{16}$ 、 $-NQ_{16}C(O)NQ_{16}Q_{16}$ 、 $-NQ_{16}C(S)NQ_{16}Q_{16}$ 、 $-S(O)_2NQ_{16}Q_{16}$ 、 $-NQ_{16}S(O)_2Q_{16}$ 、 $-NQ_{16}S(O)Q_{16}$ 、 $-NQ_{16}SQ_{16}$ 、 $-NO_2$ 和 $-SNQ_{16}Q_{16}$ 。烷基、环烷基和环烯基进一步任选地被 $=O$ 或 $=S$ 取代。

[0073] 每个 Q_{16} 独立地选自H、烷基和环烷基。烷基和环烷基任选地包括1-3个卤素。

[0074] 本发明的实施方案提供了新的咪唑并吡啶类，例如咪唑并[1,2-a]吡啶类化合物。某些实施方案涉及用于治疗 and 预防结核病 (TB) 的化合物及方法。其它实施方案涉及用于抑制植物品种上的真菌生长的化合物和方法。在另外一些实施方案中，提供了合成所公开的咪唑并[1,2-a]吡啶类化合物的方法。

[0075] 在实施方案中，本发明的咪唑并[1,2-a]吡啶类化合物可用于治疗或预防受试者的结核病。所公开化合物的体外活性可以通过标准测试程序进行评估，例如H37Rv TB筛选。

[0076] 在实施方案中，本文描述的咪唑并[1,2-a]吡啶类化合物可用于治疗（例如，改善或预防）受体的多药耐药性 (MDR) 和非MDR TB。在实施方案中，化合物可对受试者局部或全身给药。在实施方案中，咪唑并[1,2-a]吡啶化合物可肠胃外给药，例如皮下、静脉内或肌肉内给药，或其可口服或吸入给药。咪唑并[1,2-a]吡啶化合物可以单独或与其它抗结核病试剂结合使用。在一个实施方案中，咪唑并[1,2-a]吡啶化合物可以不同的浓度给药，取决于感染对给予的化合物的易感性、疾病的程度、感染是潜在的或是活动性的，感染是否是耐药的，以及受试者的总体健康状况。

[0077] 在实施方案中，咪唑并[1,2-a]吡啶类化合物可以包含在药物组合物中。本发明的实施方案包含了本发明化合物的任何外消旋的、旋光的、多晶型的、互变异构体的或立体异构体的形式或其混合物，其具有本文所述的有用性质。

[0078] 在化合物是足够碱性或酸性以形成稳定的无毒的酸盐或碱盐的情况下，化合物作为可药用盐的用途可能是适当的。在实施方案的范围内，可药用盐的实例包括与酸形成的有机酸加成盐——所述酸形成生理上可接受的阴离子——，和无机盐。

[0079] 根据本发明的实施方案的药物组合物，可以通过利用标准和常规技术将所公开的化合物与固体或液体可药用载体结合，以及任选地，与可药用的佐剂和赋形剂相结合而制备。固体形式组合物包括粉剂、片剂、可分散颗粒剂、胶囊剂、扁囊剂和栓剂。固体载体可以

是至少一种也可以作为稀释剂、调味剂、增溶剂、润滑剂、悬浮剂、粘结剂、片剂崩解剂以及包囊剂(encapsulating agent)起作用的物质。惰性固体载体包括碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、蔗糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、纤维素材料、低熔点蜡、可可脂,等等。液体形式组合物包括溶液剂、悬浮剂和乳剂。例如,可提供溶解在水中和水-丙二醇体系的本文公开的化合物的溶液,任选地包含合适的常规的着色剂、调味剂、稳定剂、和/或增稠剂。

[0080] 在一个实施方案中,药物组合物可以利用常规技术以单位剂量形式提供,所述单位剂量形式包括有效量或合适量的一种或多种活性组分。在实施方案中,在药物组合物和其单位剂量形式中的活性组分(化合物)的量可以较宽泛地进行改变或调整,取决于具体应用、具体化合物的效力以及所需浓度。在一个实施方案中,活性组分的量可以在组合物的0.5重量%-90重量%的范围。

[0081] 在实施方案中,在治疗、改善、预防或对抗受试者的TB的治疗用途中,化合物或其药物组合物可以口服、肠胃外、和/或吸入一定剂量而给予,所述剂量使得能够获得并维持活性成分在正在治疗的动物中治疗有效的浓度或血液水平。在实施方案中,这种活性成分的治疗有效量/剂量可以在约0.1至约100mg/kg体重/天的范围内,例如,约0.1至约10mg/kg体重/天。可以理解,剂量可以改变,取决于患者的需要、感染的严重程度、具体的分枝杆菌种类、感染是潜在或活动性的、菌株耐药性、被治疗的感染的持续时间,以及所用的具体化合物。此外,可以理解,为了快速实现所需的血液水平,所给予的最初剂量可以增加超过上述上限,或者可小于最适宜用量,并且每日剂量可以根据具体情况在治疗过程中逐渐提高。如果需要的话,日剂量可以分为多个剂量来给药,例如,每天2-4次。

[0082] 在实施方案中,提供一种初始咪唑并[1,2-a]吡啶化合物,并且其作为本文公开的新一类咪唑并[1,2-a]吡啶抗结核病试剂的示例性成员而被测试。这种化合物在下文中被称为化合物ND-8454,化合物结构显示在表1中。咪唑并[1,2-a]吡啶是带有桥头氮原子的简单的双环化合物。这类分子在TB文献内是无表现的,而且由于起始原料的低成本以及容易由其合成强效的($<1\mu\text{g/ml}$)抗TB化合物,这种骨架是非常吸引人的。

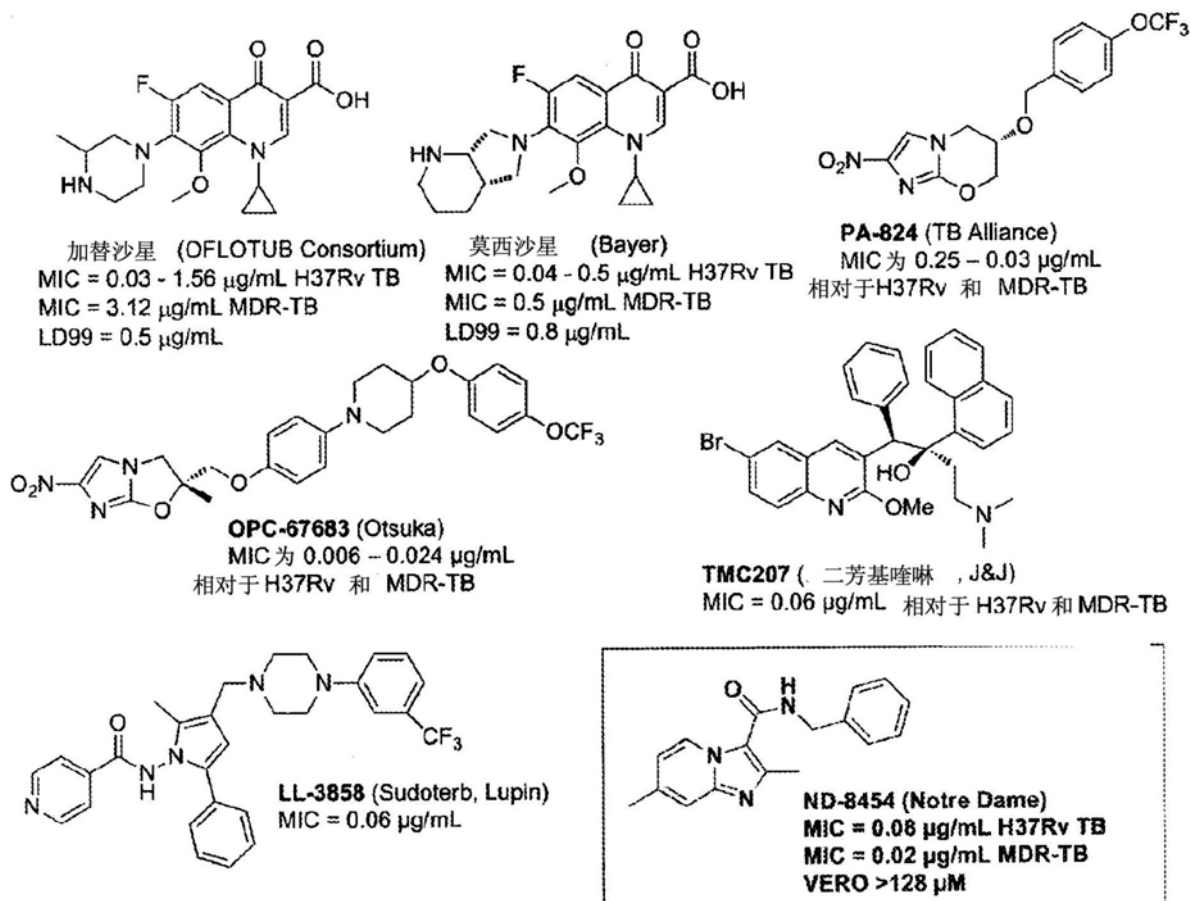
[0083] 许多现有的用于TB治疗的临床候选药物是现有骨架的衍生物(例如,莫西沙星(moxifloxacin)和加替沙星(gatifloxacin),见表1),其产生的是更易出现耐受性的药物。其它临床候选药物是复杂的化合物,其制造困难并且制造成本高(例如抗TB候选药物TMC207、PA-824、OPC-67683以及LL-3858,见表1)。

[0084] 相比之下,ND-8454、即N-苄基-2,7-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺,基于咪唑并[1,2-a]吡啶骨架材料的初始“成功化合物”,具有与目前临床候选药物相当的对抗H37Rv TB的体外活性($\text{MIC}=0.08\mu\text{g/mL}$ 或286nM),并且没有观察到对VERO或HeLa细胞的毒性(分别为 >128 和 $>50\mu\text{M}$)。

[0085] 表1. 目前TB临床候选药物和ND-8454

[0086] (最初的咪唑并[1,2-a]吡啶成功化合物)

[0087]



[0088] 依照不同的实施方案,表2说明了数个示例性化合物对抗单耐药TB的数个单独菌株的效力。

[0089] 表2对抗单耐药菌株的TB效力(MIC90以 μM 计)

[0090]

耐受(μM)	rRMP	rINH	rKM	rSM
ND-8454	0.28	0.33	1.07	1.02
ND-9652	1.49	2.03	5.83	5.84
ND-9758	<0.002	0.003	0.01	0.01
ND-9872	0.23	0.28	0.89	0.87
ND-9902	0.74	1.10	2.96	2.95
ND-9903	0.24	0.25	0.59	0.63
ND-9965	0.54	0.57	1.98	2.31
RMP	>1	0.01	0.02	0.02
INH	0.23	>8	0.43	0.23
MOX	0.10	0.12	0.24	0.15

[0091] RMP = 利福平; INH = 异烟肼; KM = 卡那霉素(Kanamycin); SM = 链霉素(Streptomycin)

[0092] 根据不同的实施方案,表3说明了数个示例性化合物对抗多药耐药(MDR)TB的数种菌株的效力。

[0093] 表3 MDR-TB效力(MIC90以g/mL计)

[0094]

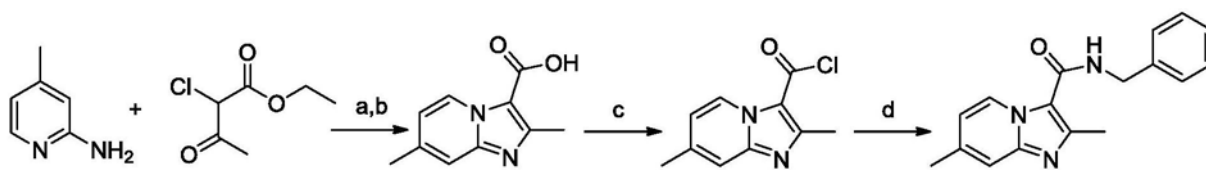
耐受 ($\mu\text{g/mL}$):	HRESP	HREZSP	HCPTb	HREKP	HRERb*	HREZSKPTb	HRERb*	HRERb*	HREZRbTh
ND-8454	0.625	0.3125	0.313	0.078	0.039	0.019	0.039	0.078	0.039
ND-8667	0.3125	0.019	0.039	0.039c	≤ 0.0098	≤ 0.0098	0.01	0.019	0.019
ND-9361	0.078	0.019	NT	0.078	0.039	0.019	0.01	0.078	0.019

[0095] 缩写:H=异烟肼,R=利福平,E=乙胺丁醇,Z=吡嗪酰胺,S=链霉素,C=环丝氨酸,K=卡那霉素,P=对氨基水杨酸,Rb=利福布汀(Rifabutin),Th=氨苯硫脲(thioacetazone),*基因上不同的菌株。

[0096] 在实施方案中,以上描述的示例性化合物可以根据以下通用步骤进行合成。ND-8454,例如,可以从易得的廉价试剂经过4个合成步骤制备。为了评估千克级的这种化合物的潜在可利用性和可承受性,对采用下面的示例性步骤制备ND-8454的按比例增加的费用进行评估(见以下方案1)。

[0097] 方案1.合成ND-8454

[0098]



[0099] 试剂:(a) 1,2-二甲氧基乙烷,回流,48h;(b) 1N LiOH,EtOH,回流,36h;(c) 草酰氯, CH_2Cl_2 ,DMF(催化量),室温,4h;(d) 苄胺, Et_3N , CH_2Cl_2 ,回流,14h

[0100] 在该合成ND-8454的具体实例中,将2-氨基-4-甲基吡啶(10.0g,91.5mmol)和2-氯-乙酰乙酸乙酯(7.93g,45.8mmol)的溶液溶解在92mL的1,2-二甲氧基乙烷(DME)中,并加热回流36h。将反应混合物过滤,收集固体(2-氨基-4-甲基吡啶盐酸盐)并用己烷洗。将滤液在真空中浓缩并将残留物溶解在 CH_2Cl_2 中,并用5%的乙酸溶液(2x)和盐水洗涤。将有机相收集,用硫酸钠(Na_2SO_4)干燥,过滤,然后真空浓缩。获得的粗产品用20%的乙酸乙酯: CH_2Cl_2 溶剂体系通过硅胶柱层析色谱法进行提纯,得到7.8g棕褐色固体形式(78%)的2,7-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸乙酯。mp 59-61 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) 9.14 δ (d,J=7.1Hz,1H),7.34(s,1H),6.78(dd,J=7.1,1.7Hz,1H),4.40(q,J=7.1,7.1,7.1Hz,2H),2.66(s,3H),2.42(s,3H),1.42(t,J=7.1,7.1Hz,3H)。HRMS(EI),M+1对于 $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2$,计算值219.1155;实测值219.1128。保留时间=1.4min(流动相:60%水:乙腈)。

[0101] 将2,7-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸乙酯(6.4g,29.3mmol)溶解在75mL乙醇(95%)中,加入1M LiOH(60mL,60mmol),将反应加热回流36h。将得到的反应液浓缩至干燥,并随后加入4N HCl使其呈酸性(PH~2-3);通过过滤收集获得的固体,并将其严格干燥得到4.6g(82%)的2,7-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸,灰白色固体。mp 180-183 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR(300MHz, CD_3OD) 8.52(d,J=7.1Hz,1H),7.73(td,J=1.8,0.9,0.9Hz,1H),7.48(dd,J=

7.1, 1.3Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.63 (s, 3H). HRMS (EI), M+1 对于 $C_{10}H_{11}N_2O_2$, 计算值 191.0815; 实测值 191.0837。保留时间 = 0.6~0.7min (流动相: 60% 水: 乙腈)。

[0102] 将 2,7-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸 (2.8g, 14mmol) 部分溶解在 35mL 无水 CH_2Cl_2 中, 加入草酰氯 (3.3mL, 39mmol), 紧接着加入催化量 (20 μ L) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)。

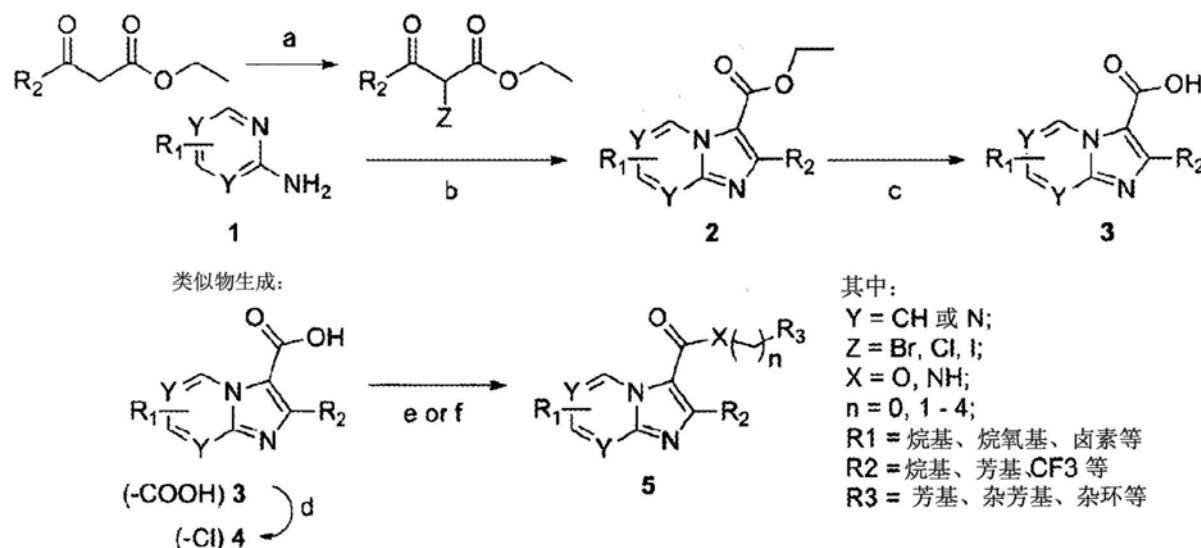
[0103] 将反应在氩气下室温搅拌 4h。将澄清的橙色溶液浓缩至干燥, 将获得的酰基氯 (3.6g, 14mmol, 黄色固体) 溶解在 35mL 无水 CH_2Cl_2 中。缓慢加入三乙胺 (5.9mL, 41.9mmol) 和 苄胺 (1.8mL, 16.7mmol)。将反应在氩气下加热到 50 $^{\circ}C$ 持续 16h。然后, 将反应浓缩至干燥, 将得到的固体溶解在乙酸乙酯 (EtOAc) 中, 并用饱和碳酸氢钠溶液 (2x) 和盐水洗涤。

[0104] 将有机相收集并用 Na_2SO_4 干燥, 滤除干燥剂, 然后将有机物浓缩成油状物, 其经静置而结晶。将固体通过硅胶柱层析纯化, 用 1:10 (EtOAc: CH_2Cl_2) 至 10:1 (EtOAc: CH_2Cl_2) 的梯度进行洗脱。获得了 2.75g N-苄基-2,7-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺 (ND-8454, 70%) 的灰白色固体。mp 166-167 $^{\circ}C$; 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.30 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.39-7.28 (m, 5H), 7.25 (s, 1H), 6.75 (dd, J=7.2, 1.8Hz, 1H), 6.05 (bs, 1H, NH), 4.69 (d, J=5.7Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.41 (s, 3H). ^{13}C NMR (126MHz, $CDCl_3$) δ 161.52, 146.54, 145.36, 138.30, 128.84, 127.67, 127.61, 127.35, 127.31, 115.72, 115.05, 43.42, 21.34, 16.83. HRMS (EI), M+1 对于 $C_{17}H_{18}N_3O$, 计算值 280.1444; 实测值 280.1480。保留时间 = 0.8-1.1min (流动相: 60% 水: 乙腈)。

[0105] 在另一种实施方案中, 咪唑并[1,2-a]吡啶类化合物可以根据以下方案 2 中示出的通用步骤进行合成。

[0106] 方案 2: 咪唑并[1,2-a]吡啶化学合成

[0107]



[0108] 试剂: (a) N-Z-琥珀酰亚胺, DMSO, 室温, 4h, 其中 Z = Br、Cl 或 I; (b) 1,2-二甲氧基乙烷, 回流, 48h; (c) 1N LiOH, EtOH, 回流, 36h; (d) 草酰氯, CH_2Cl_2 , DMF (催化量), 室温, 4h; (e) R-NH₂ 或 R-OH, EDC-HCl, DMAP, CH_3CN , 16h; 当为氯时 (f) R-NH₂ 或 R-OH, Et₃N, CH_2Cl_2 , 16h。

[0109] 图 1 显示了 ND-8454 可以用上述方法由易得的原料进行制备。活性药物成分可在工业规模上以 \$300-1000/Kg 的价格得到。这意味着 100mg 日剂量时仅 \$0.03-\$0.1/天的明显低

的费用。因此,ND-8454和相似的咪唑并[1,2-a]吡啶试剂在生产上是非常廉价的,并且对需要的人群是可以接受的。

[0110] 本发明的实施方案也提供了使用本文描述的化合物治疗或预防受试者的TB感染的方法。本文所使用的术语“结核病”和“TB”指分枝杆菌感染,一种常见且通常由结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)引起的经常致命的传染病。结核病通常侵袭肺部(作为肺部TB),但是也可影响中枢神经系统、淋巴系统、循环系统、泌尿生殖系统、肠胃系统、骨骼、关节,甚至皮肤。其它分枝杆菌如牛分枝杆菌(*Mycobacterium bovis*)、非洲分枝杆菌(*Mycobacterium africanum*)、卡氏分枝杆菌(*Mycobacterium canetti*),以及田鼠分枝杆菌(*Mycobacterium microti*),也引起结核病,但这些品种在人类中不常见。

[0111] 结核病的典型症状是慢性咳嗽,伴随血丝痰、发热、盗汗、体重减少。其它器官的感染引起多种症状表现。在一些实施方案中,结核病诊断可以通过X放射(通常为胸部X射线)、结核菌素皮肤测试、血液测试,以及体液的显微镜检查和微生物培养而进行。结核病治疗是困难的,通常需要多种抗生素的长期过程,而抗生素耐药性是日益严重的问题。

[0112] 大约三分之一的世界人口感染结核分枝杆菌。然而,大部分的这些病例不会发展成全面爆发的疾病;无症状的、潜在的感染是最常见的。大约这些潜在感染的十分之一最终发展成活动性疾病,其如果不治疗将杀死超过一半的受害者。在2004年,死亡率和发病率统计包含1460万慢性活动性病例,890万新病例和160万人死亡,大多数在发展中国家。此外,在发达国家中越来越多的人是由于免疫抑制药物、物质滥用或AIDS引起的免疫系统受损而感染结核病。结核病的分布在世界范围内并不均衡,约80%的亚洲和非洲国家的人口在结核菌素测试中呈阳性,而仅有5-10%的美国人口测试呈阳性。据估计,美国每年有25,000个结核病新病例,40%发生在结核病地区性流行的国家的移民中。

[0113] 估计75%的活动性TB病例与肺部TB有关。症状包括胸痛、咳血、超过三周的多发性长期咳嗽、发热、寒战、盗汗、食欲减退、体重减少、苍白、常常非常容易疲劳的倾向。在其他25%的活动性病例中,感染从肺部转移,导致肺外结核病。这更常发生在免疫抑制的人和幼童中。肺外感染部位包括结核性胸膜炎的胸膜、脑膜炎的中枢神经系统、颈部淋巴腺结核的淋巴系统、泌尿生殖器结核病的泌尿生殖系统,以及脊椎结核性脊椎炎(Pott's disease)的骨骼和关节。尤其严重的形式是散布的TB,更通常称为粟粒性结核。虽然肺外TB不是接触传染性的,但它可以和肺部TB共存,肺部TB是接触传染性的。

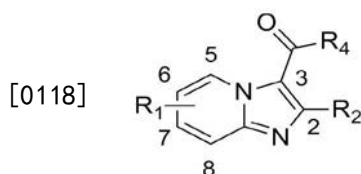
[0114] TB的主要起因,即结核分枝杆菌,是好氧性、革兰氏阳性细菌。此外,结核分枝杆菌复合体包括三个其它的引起TB的分枝杆菌:牛分枝杆菌、非洲分枝杆菌和田鼠分枝杆菌。非洲分枝杆菌不是分布广泛的,但在非洲部分地区是结核病的重要起因。牛分枝杆菌曾经是结核病的常见起因,但牛奶的巴氏灭菌法的引入已经大大消除了这种病菌成为发达国家中的公共卫生问题的可能。田鼠分枝杆菌最常见于免疫缺陷的人中,尽管有可能这种病原体的流行性已经被低估了。

[0115] 其它已知的致病的分枝杆菌包括麻风分枝杆菌(*Mycobacterium leprae*)、鸟分枝杆菌(*Mycobacterium avium*)和堪萨斯分枝杆菌(*M. kansasii*)。后两种是非结核分枝杆菌(NTM)组的一部分。非结核分枝杆菌既不导致TB也不引起麻风病,但它们引起与TB相似的肺部疾病。

[0116] IL12B中的特定基因多态性已经与结核病易感性关联。此外,糖尿病患者感染结核

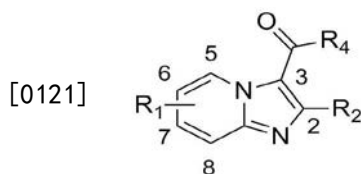
病的风险上升,而且他们可能由于较差的药物吸收而具有更差的治疗响应。增加风险的其它状况包括IV药物滥用;最近的TB感染或不当治疗的TB病史;暗示先前TB的胸部X射线,显示出纤维性病变和结节;硅肺;长期皮质类固醇治疗和其它免疫抑制治疗;头部和颈部癌症;血液(hematologic)和网状内皮组织(reticuloendothelial)疾病,如白血病(leukemia)和何杰金病(Hodgkin's disease);晚期肾病;肠改道术或胃切除术;慢性吸收不良综合征;维生素D缺乏症和低体重。而且,一些药物,包括通过阻断肿瘤坏死因子- α 作用的类风湿性关节炎药物,有导致潜在感染被激活的风险,因为这种细胞因子在对TB的免疫防御中是重要的。在一些实施方案中,具有一种或多种这些风险因子的受试者可以是治疗或预防TB的有效疗法的合适的候选者。

[0117] 如上所述,依照本发明实施方案的化合物,被设计为显示抗TB活性。在一些实施方案中,提供方法用来治疗或预防受试者的结核病。简言之,该方法包括选择一个需要治疗的受试者,以及对所述受试者给予治疗有效量的至少一种具有下式的化合物或其可药用盐:



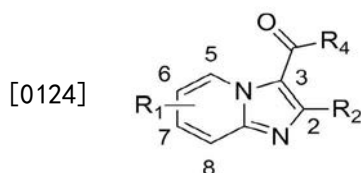
[0119] 根据实施方案, R_1 = 烷基、取代烷基、环烷基、官能化烷基、环杂烷基(cycloheteroalkyl)、芳基、取代芳基、杂芳基、取代杂芳基,或杂环,其中 R_1 是单或多取代; R_2 = 烷基、取代烷基、环烷基、官能化烷基、环杂烷基、芳基、取代芳基、杂芳基、取代杂芳基,或杂环,其中 R_2 是单或多取代; R_3 = H、烷基、取代烷基、环烷基、官能化烷基、环杂烷基、酰基、取代酰基、卤代酰基、芳基、取代芳基、杂芳基、取代杂芳基,或杂环,其中 R_3 是单或多取代,其中 R_3 不是甲基酯、乙基酯、叔丁基酯,或噻唑啉;而且Y = 5、6、7或8任意位置上的CH或N。

[0120] 在一个实施方案中,另一种化合物可具有下式:



[0122] 或者其可药用盐。根据实施方案, R_1 = 烷基、取代烷基、环烷基、官能化烷基、环杂烷基、芳基、取代芳基、杂芳基、取代杂芳基,或杂环,其中 R_1 是单或多取代; R_2 = 烷基、取代烷基、环烷基、官能化烷基、环杂烷基、烷氧基、芳基、取代芳基、杂芳基、取代杂芳基,其中 R_2 是单或多取代;Y = 5、6、7或8任意位置上的CH或N;并且 R_4 = OR_1 、 NHR_1 、 NR_1R_2 、 $NHNR_1$ 或 $NHOR_1$ 。

[0123] 在具体的非限制性实例中,化合物可以具有下式:



[0125] 其中,

[0126] (a) R_1 = 7-CH₃, R_2 = CH₃, R_4 = (3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲胺(ND-9902);

[0127] (b) R_1 = 7-CH₃, R_2 = CH₃, R_4 = 4-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺(ND-9903);

[0128] (c) $R_1=7\text{-CH}_3$, $R_2=\text{CH}_3$, $R_4=4\text{-}(4\text{-氟代苯氧基})$ 苄氨基 (ND-9758) ;

[0129] (d) $R_1=7\text{-CH}_3$, $R_2=\text{CH}_3$, $R_4=(3\text{-乙氧基})$ 苄氨基 (ND-9906) ;

[0130] (e) $R_1=7\text{-CH}_3$, $R_2=\text{CH}_3$, $R_4=(3\text{-异丙氧基})$ 苄氨基 (ND-9872) ; 或 (f) $R_1=6\text{-CH}_3$, $R_2=\text{CH}_3$, $R_4=(4\text{-甲基磺酰基})$ 苄氨基 (ND-9965) 。

[0131] 在实施方案中,当体外筛选时,明显的是,咪唑并[1,2-a]吡啶类相对于之前评估的其它抗TB杂环具有优势。例如,虽然酯类似物(尤其是苄基和乙基)的效力水平在不同杂环系列(噁唑啉、噁唑、噻唑啉、噻唑和咪唑并[1,2-a]吡啶)中是好的,但这些酯是代谢不稳定的。虽然预期相应的酰胺更加稳定,但它们的抗TB活性显著降低,除了咪唑并[1,2-a]吡啶苄基酰胺(NHCH_2Ph)更加有效。此外,咪唑并[1,2-a]吡啶类似物在大鼠、狗和人微粒体中的稳定性大大提高(15min孵育后仍维持>80%)。此外,不像其它杂环骨架,咪唑并[1,2-a]吡啶类在模拟的胃液试验中明显代谢稳定(15min孵育后仍维持>90%)。

[0132] 在其它实施方案中,咪唑并[1,2-a]吡啶类似物生成,并利用体外SAR研究优化来改进效力、代谢、生物体选择性以及制剂。简而言之,一组咪唑并[1,2-a]吡啶类似物被制备并进行代谢和生物体选择性性能分析。图2显示了具体的咪唑并[1,2-a]吡啶试剂和由筛选化合物所观察到的一些趋势的SAR。(参见图4所示的图2中引述的化合物的结构。)VERO试验是一种毒性测试,其测量非洲绿猴肾上皮细胞在用所研究化合物处理时的生存能力。其它试验包括三个只是所用媒介不同的H37Rv TB筛选:使用丙三醇-丙氨酸-盐与柠檬酸铁铵的GAS;使用丙三醇-丙氨酸-盐与吐温80(取代了柠檬酸铁铵)的GAST;以及7H12,是包含非丙三醇的媒介。微粒体来自雄性Sprague-Dawley大鼠并包含药物代谢酶,如细胞色素P450、黄素单加氧酶(flavin monooxygenases)、UDP葡萄糖醛酸基转移酶(glucuronyl transferases)。模拟的胃液试验包含胃蛋白酶,并且其在 $\text{pH}\sim 1.2$ 时进行。

[0133] 在实施方案中,化合物ND-8448、ND-8451和ND-8454全部针对一组不同生物体被进行筛选,生物体包括了四种革兰氏阳性菌株((枯草杆菌(*Bacillus subtilis*)、金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、MRSA金黄色葡萄球菌(MRSA *Staphylococcus aureus*)、VRE粪肠球菌(VRE *Enterococcus Faecalis*)),两种革兰氏阴性菌株(大肠杆菌(*E.coli*),绿脓杆菌(*Pseudomonas aeruginosa*)),酵母(赭色掷孢酵母(*Sporobolomyces salmonicolor*)),真菌(白色念珠菌(*Candida albicans*)以及青霉菌(*Penicillium notatum*)),以及五种癌细胞菌系(Huvec、K-562、HeLa、PC-3和MCF-7)和VERO细胞系,用于检验哺乳动物毒性。值得注意的是,这三种化合物对于所有研究的对照生物体都表现出非活性。

[0134] 在一个实施方案中,评估可以包含在至少两种不同试验媒介中针对H37Rv TB筛选咪唑并[1,2-a]吡啶,例如GAST(丙三醇-丙氨酸-盐与吐温80)和7H12(包含非丙三醇的媒介),以确保效力不受丙三醇或吐温的不利影响,以及不是碳源依赖性的。然后将MIC小于 $5\mu\text{M}$ 的化合物在VERO细胞毒性和LORA TB恢复试验(一种设计用来模拟潜在TB状态的试验)中进行筛选。随后将具有突出效力($\text{MIC}<1\mu\text{M}$)以及大的治疗窗口(在VERO试验中, $\text{IC}_{50}>128\mu\text{M}$)的最令人印象深刻的化合物在大鼠微粒体和模拟的胃液中进行评估。

[0135] 在实施方案中,化合物ND-8454、ND-8667和ND-9361全部针对一组极度耐药的TB菌株(HRESP0CTh、HREPK0Th、HRESP0)进行筛选,之后,针对耻垢分枝杆菌(*M.smegmatis*)进行交叉筛选。正如下表4的说明,所有三种药物对于极度耐药(XDR)菌株是有效的。

[0136] 表4:咪唑并吡啶试剂的XDR-TB活性 (MIC90值以 $\mu\text{g/mL}$ 计)

[0137]

耐受 ($\mu\text{g/mL}$):	HRESPOCTh	HREPKOTh	HRESPO	耻垢分枝杆菌
ND-8454	0.02	0.02	0.039	≥ 5
ND-8667	0.01	0.0049	0.0049	≥ 5
ND-9361	0.02	0.01	0.01	≥ 5

[0138] 简写:H=异烟肼,R=利福平,E=乙胺丁醇,Z=吡嗪酰胺,S=链霉素,S=环丝氨酸(Cycloserine),Th=乙硫异烟胺(Ethionamide),K=卡那霉素,P=对氨基水杨酸,Rb=利福布丁,Th=氨苯硫脲,O=氧氟沙星(Ofloxacin)

[0139] 在另一实施方案中,化合物ND-8454、ND-9652、ND-9758、ND-9872、ND-9902、ND-9903和ND-9965针对数种非结核分枝杆菌 (NTM) 进行筛选。正如下表5的说明,所有七种药物对于鸟分枝杆菌,牛型卡介苗分枝杆菌 (*M. bovis* BCG) 和堪萨斯分枝杆菌有效,以及对其它非结核分枝杆菌菌株有更低程度的有效性,说明了咪唑并[1,2-a]吡啶类是选择性抗分枝杆菌试剂。

[0140] 表5:咪唑并吡啶试剂的NTM活性 (MIC90以 μM 计)

[0141]

	龟分枝杆菌 (<i>M. chelonae</i>)	海分枝杆菌 (<i>M. marinum</i>)	鸟分枝杆菌	堪萨斯分枝杆菌	牛卡介苗分枝杆菌
--	---------------------------------	--------------------------------	-------	---------	----------

[0142]

ND-8454	> 50	> 50	1.32	1.32	0.33
ND-9652	> 50	> 50	12.00	12.00	2.78
ND-9758	6.07	5.21	< 0.195	< 0.195	< 0.195
ND-9872	> 50	> 50	0.71	0.71	< 0.195
ND-9902	> 50	> 50	4.42	4.42	0.75
ND-9903	> 50	> 50	0.30	0.30	< 0.195
ND-9965	> 50	> 50	6.03	6.03	0.23
INH	> 500	> 500	> 500	5.82	< 1.953
EMB	> 2000	965.56	> 2000	< 7.813	< 7.813

[0143] 如上所述,实施方案提供了一种治疗或预防TB的方法。该方法包括选择需要治疗的受试者,以及对受试者给予治疗有效量的至少一种本文公开的化合物。本说明书中使用的术语“治疗有效量”包括为在被治疗的受试者中获得想要的效果所需的具体指出的化合物(例如本文公开的一种咪唑并[1,2-a]吡啶化合物,如化合物ND-8454)的量。例如,这可以是治疗分枝杆菌感染所必需的量,如受试者中的结核分支杆菌、牛分枝杆菌、非洲分枝杆菌

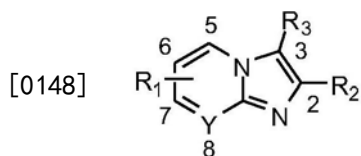
或田鼠分枝杆菌感染,或者足以预防发展的剂量,或足以引起疾病(例如TB)衰退的剂量,或能够减轻由疾病引起的症状、肺部或肺外症状的剂量。在一些实施方案中,咪唑并[1,2-a]吡啶化合物的治疗有效量是足以抑制潜在TB向活动性TB发展的剂量,或预防TB感染的再活化的剂量。

[0144] 可采用不同的剂量范围和给药方案用于用本文公开的抗TB试剂的动物和人受试者中TB的治疗处理。在一个实施方案中,活性组分的所述治疗有效量可在约0.1-约100mg/kg体重/天的范围内,或更优选约0.1-约10mg/kg体重/天的范围内。所述剂量可以改变,取决于患者的需要、疾病的严重性、疾病持续时间、感染是潜在的或活动性的、分枝杆菌菌株、分枝杆菌是否显示耐药性、或被治疗的TB的具体症状(例如,肺部或肺外)、以及所用的具体化合物。在一些实施方案中,抗TB药物可以与一种或多种其它的抗TB试剂结合给药,例如与利福平、异烟肼、吡嗪酰胺、乙胺丁醇、链霉素、乙硫异烟胺、卡那霉素、环丝氨酸、氨苯硫脲、对氨基水杨酸或环丙沙星(ciprofloxacin)结合给药。

[0145] 在一些实施方案中,抗TB试剂(例如,ND-8454)可以全身给药,而在其它实施方案中,抗TB药物可以局部给药。有效剂量的所公开的抗TB试剂可以以不同方式全身给药。例如,全身给药可以通过口服给药或注射,例如静脉、肌肉内,或皮下注射。局部(例如肺部)给药可以包含吸入给药。例如,对个体肺部给药的一种方法可以通过使用喷雾器或吸入器吸入。例如,抗TB试剂可以制剂成气溶胶或颗粒的形式并使用本领域技术人员所公知的标准喷雾器吸入肺中。

[0146] 有效量的抗TB化合物可在治疗过程中以单一剂量或多剂量进行给药,例如每天,或每四、八或十二小时。在一个实施方案中,治疗有效量的抗TB化合物可以作为单一脉冲剂量(single pulse dose)、冲击剂量(bolus dose)或随时间给予的脉冲剂量进行给药。在具体的非限制性实例中,抗TB化合物的脉冲剂量可以在一天、一周、一个月或几年的过程中进行给药。

[0147] 在其它实施方案中,本文公开的咪唑并[1,2-a]吡啶类化合物用来抑制植物品种的真菌生长。在实施方案中,咪唑并[1,2-a]吡啶类化合物可具有下式:



[0149] 或其可药用盐,其中R₁=烷基、取代烷基、环烷基、官能化烷基、环杂烷基、芳基、取代芳基、杂芳基、取代杂芳基,或杂环,其中R₁是单或多取代;R₂=烷基、取代烷基、环烷基、官能化烷基、环杂烷基、烷氧基、芳基、取代芳基、杂芳基、取代杂芳基,其中R₂是单或多取代;R₃=H、烷基、取代烷基、环烷基、官能化烷基、环杂烷基、酰基、取代酰基、卤代酰基、芳基、取代芳基、杂芳基、取代杂芳基,或杂环,其中R₂是单或多取代,并且其中R₃不是甲基酯;而且Y=5、6、7或8任意位置上的CH或N。其它实施方案是杀真菌组合物,其包含至少一种咪唑并[1,2-a]吡啶化合物以及植物学上可接受的载体。还有其它实施方案是抗真菌制剂,其进一步包括至少一种另外的选自杀虫剂和除草剂的化合物。

[0150] 其它实施方案是防治真菌侵袭的方法。所述方法可以包含例如以下步骤,提供至少一种上述的咪唑并[1,2-a]吡啶化合物,以及将此化合物施用到一个具有或接近真菌感

染或侵袭的表面。在实施方案中,组合物可以包含至少一种另外的化合物,选自杀虫剂、杀真菌剂和除草剂。也公开了防治真菌侵袭的方法。在实施方案中,所述方法可以包含以下步骤:提供至少一种本文所述的咪唑并[1,2-a]吡啶化合物以及将化合物施用到一个具有或接近真菌感染或侵袭的表面。

[0151] 在实施方案中,本文描述的咪唑并[1,2-a]吡啶化合物可以有显著的杀真菌作用,尤其在农业应用中,例如,用于农作物和园艺植物。在不同的实施方案中,本文所述的咪唑并[1,2-a]吡啶化合物可用于有效防治侵染有益植物作物的多种不良真菌。在具体的非限制性实例中,抗真菌活性已经被证明,例如针对以下具有代表性的真菌种类:小麦叶锈菌(*Puccinia recondita tritici*-PUCRT)和小麦壳针孢(*Septoria tritici*-SEPTTR)。

[0152] 参见图3,测试了示例性咪唑并[1,2-a]吡啶化合物以测量其预防真菌感染的能力。(图4示出了在图3中引述的化合物的结构。)在实施方案中,每个示例性化合物的预防特性是通过用示例性咪唑并[1,2-a]吡啶化合物处理易受影响的试验植物,随后将植物暴露于真菌孢子来测定。示例性咪唑并[1,2-a]吡啶化合物的抗真菌活性通过测定真菌疾病被控制的程度来测定。化合物在10体积%的丙酮和90体积%的Triton X水(去离子水99.99重量%+0.01重量%Triton X100)中以200ppm的比率配制,得到“配制的试验化合物”。将配制的试验化合物用装有两个相反的空气雾化喷嘴的可翻转喷雾器施用到植物上,所述喷雾器递送约1500升/公顷的喷雾体积。

[0153] 所有的试验植物在用指定杀菌剂处理后一天接种真菌孢子(例如,PUCRT或SEPTTR)。然后,植物在一个促进疾病发展的环境中培养,根据疾病发展的速度在7-25天后评估疾病严重程度。

[0154] 在具体的非限制性实例中,小麦植物(品种‘Yuma’)由无土的泥炭基的盆栽混合物(Metromix)中的种子生长,直到幼苗具有完全展开的第一片叶。每盆含有3-8个幼苗。将这些植物用配制的试验化合物进行喷雾至湿。第二天,将所述叶片用小麦叶锈菌孢子水性悬浮液进行接种,并将植物在高湿度中保持过夜,以允许孢子生长并侵染叶片。随后将这些植物转移到温室直到疾病在未处理的对照植物上出现。这些试验以200ppm的水平进行,参见例如图3。

[0155] 在另一具体的非限制性实例中,小麦植物(品种‘Yuma’)由在50%巴氏消毒的土壤/50%无土混合物中的种子生长,直到幼苗具有完全展开第一片叶。每盆含有3-10个幼苗。将这些植物用配制的试验化合物进行喷雾至湿。第二天,将所述叶片用小麦壳针孢的孢子水性悬浮液接种,并将植物保持在高湿度中(一天在黑暗露水室(dew chamber)中,紧接着三天在有光的露水室中),以允许孢子生长并侵染叶片。随后将植物转移到温室直到疾病在未处理的对照植物上出现。这些试验以200ppm的水平进行,参见例如图3。

[0156] 在实施方案中,疾病防治通过在接种后的7-24天(取决于疾病发展的速度)对处理的和未处理的盆中的病情严重性百分比进行视觉评估而测定。评估通常在PUCRT接种后7-8天、SEPTTR接种后18-22天进行。疾病防治百分数(%DC)由以下计算: $\%DC = (1 - \% \text{被处理的疾病严重度} / \text{未处理的疾病严重度}) * 100$ 。

[0157] 在不同的实施方案中,本文描述的咪唑并[1,2-a]吡啶化合物可以组合物的形式施用,此组合物包含一种或多种咪唑并[1,2-a]吡啶化合物与植物学上可接受的载体。组合物可以包括,例如,在施用时分散在水或另一种液体中的浓缩制剂,或不经其他处理而施用

的粉末或颗粒制剂。组合物可以根据农业化学领域中的常规方法进行制备。

[0158] 在一些实例中,使用咪唑并[1,2-a]吡啶化合物的分散液可为,由化合物浓缩制剂制备的水性悬浮液或乳液。所述水溶性、水可悬浮性或可乳化制剂或为固体——通常称为可湿性粉末——,或为液体——通常称为乳油——,或水性悬浮液。在实施方案中,可使用可向其添加咪唑并[1,2-a]吡啶化合物的任何材料,条件是其产生所需要的用途而不会明显干扰咪唑并[1,2-a]吡啶化合物的杀真菌活性。

[0159] 在实施方案中,可湿性粉末——其可以压缩形成水分散性颗粒——可以包含活性咪唑并[1,2-a]吡啶化合物、惰性载体,以及一种或多种表面活性剂的均匀混合物。咪唑并[1,2-a]吡啶化合物的浓度可为,例如约10%重量/重量(%w/w)至约90%w/w,并且在具体实例中可为约25%至约75%w/w。在示例性可湿性粉末组合物制备中,活性成分可以与任何细碎固体混合,例如叶蜡石、滑石、白垩、石膏、漂泊土、膨润土、绿坡缕石、淀粉、酪蛋白、谷蛋白、蒙脱石粘土、硅藻土、纯化的硅酸盐,等等。在这样的实例中,细碎载体可以在挥发性有机溶剂中与毒物研磨或混合。有效表面活性剂的具体非限制性实例——例如,占可湿性粉末的约0.5%至约10%,可以与本发明化合物结合使用——包括磺化木质素、萘磺酸盐、烷基苯磺酸盐、烷基硫酸盐,以及非离子表面活性剂如烷基酚的环氧乙烷加合物。

[0160] 在不同实施方案中,本文公开的咪唑并[1,2-a]吡啶化合物的乳油可以包含在合适的液体中的便利的浓度,例如约10%至约50%w/w。简言之,一种用于产生这些乳液的示例性方法包括将化合物溶解在惰性载体(例如,水混溶性溶剂,或水不混溶性有机溶剂和乳化剂的混合物)中的步骤。在具体实施方案中,浓缩物可以用水和油稀释以形成水包油乳液形式的喷雾混合物。可使用的有机溶剂的具体非限制性实例包括芳香族化合物,尤其是石油中的高沸点的萘和烯部分,如重芳香石脑油等。在其它实施方案中,可使用其它有机溶剂,例如萘烯溶剂如松香衍生物,脂肪酮如环己酮,以及复杂的醇如1-乙氧基乙醇。

[0161] 在一些实施方案中,可使用乳化剂,例如各种非离子、阴离子、阳离子和两性乳化剂,或者两种或更多种乳化剂的混合物。用于制备乳油的非离子乳化剂的具体非限制性实例包括聚烷撑二醇醚,以及烷基和芳基酚、脂肪醇、脂肪胺,或脂肪酸与环氧乙烷、环氧丙烷的缩合产物如乙氧基化烷基酚,还有用多元醇或聚氧化烯可溶的羧酸酯。阳离子乳化剂的具体非限制性实例包括季铵化合物和脂肪胺盐。阴离子型乳化剂的具体非限制性实例包括烷基芳基磺酸的油溶性盐(例如,钙盐)、硫酸化聚二醇醚的油溶性盐,以及磷酸化聚二醇醚的合适盐。

[0162] 可用于制备乳油的有机液体的具体非限制性实例包括芳香族液体,例如二甲苯,丙苯馏分或混合的萘馏分、矿物油,取代的芳香族有机液体,例如邻苯二甲酸二辛基酯、煤油,以及不同脂肪酸的二烷基酰胺;特别是脂肪二醇的二甲基酰胺,以及二醇衍生物例如三甘醇的正丁基醚、乙基醚或甲基醚。在一些实施方案中,两种或更多种有机液体的混合物可用于制备乳油。可使用的有机液体的具体非限制性实例包括二甲苯和丙苯馏分。在具体非限制性实例中,可用于液体组合物中的表面活性分散剂的量为分散剂和活性化合物重量总和的约0.1重量%(wt.%)至约20wt%。在实施方案中,咪唑并[1,2-a]吡啶组合物也可以包含其它相容的添加剂,例如,植物生长调节剂以及用于农业的其它生物活性化合物。

[0163] 根据不同的实施方案,水性悬浮液可以包括水不溶性的咪唑并[1,2-a]吡啶化合物的悬浮液,其以约5%–约50%w/w范围的浓度分散在水性介质中。在一个具体的非限制性

实例中,悬浮液可以通过精细研磨化合物,以及将其剧烈混合在上述讨论的包括水和表面活性剂的载体中而制备。在实施方案中,也可添加惰性成分,例如无机盐和合成或天然树脂,例如以增加水性介质的密度和粘度。在具体的实施方案中,通过制备水性混合物并将其在诸如砂磨机、球磨机或活塞式均化机等器具中均化而同时研磨和混合化合物是有效的。

[0164] 在其它实施方案中,咪唑并[1,2-a]吡啶化合物可以作为颗粒组合物而使用,当将组合物施用到泥土时这是特别有用的。颗粒组合物的具体的非限制性实例可以包含分散在惰性载体中的约0.5%-约10% w/w的化合物,而惰性载体的全部或大部分包括粗分级(coarsely divided)的绿坡缕石、膨润土、硅藻土、粘土,或类似的廉价物质。所述组合物可以这样制备,例如通过将化合物溶解在合适的溶剂中,并将其施用至已预成型至合适粒度的颗粒载体,例如,粒度范围为约0.5-约3mm。在不同的实施方案中,所述组合物也可以通过制成载体和化合物的面团或糊,并粉碎、干燥以得到所需粒状颗粒来配制。

[0165] 在其它实施方案中,包括咪唑并[1,2-a]吡啶化合物的粉末可通过将粉末形式的化合物与合适的粉末农业载体均匀混合而制备,所述载体例如有高岭土、研磨的火山岩(ground volcanic rock)等。在具体的非限制性实例中,所述粉末可以包含约1%-约10% w/w的化合物。

[0166] 根据不同的实施方案,咪唑并[1,2-a]吡啶组合物可以包含助剂表面活性剂以提高组合物在目标农作物和有机体上的性质,例如沉积、润湿、和渗透。在实施方案中,这些助剂表面活性剂可以作为制剂的组分或桶混物的一部分而使用。在具体的非限制性实例中,助剂表面活性剂的量可在基于水的喷雾体积的约0.01-约1.0% 体积/体积的范围变化。在具体实施方案中,助剂表面活性剂的量可为,例如约0.05-约0.5% 体积/体积。助剂表面活性剂的具体的非限制性实例包括乙氧基化壬基酚、乙氧基化的合成或天然醇、磺基琥珀酸的酯的盐、乙氧基化有机硅氧烷、乙氧基化脂肪胺,表面活性剂与矿物油或植物油的混合物。

[0167] 在实施方案中,咪唑并[1,2-a]吡啶组合物可以包含结合物,所述结合物包括例如至少1%的一种或多种咪唑并[1,2-a]吡啶化合物与另一种农业活性成分(A1)。这些附加的A1可以包含,例如,杀真菌剂、杀昆虫剂、杀线虫剂、杀螨剂、杀节肢动物剂(arthropodicide)、杀细菌剂、除草剂,或其结合物,它们在针对施用所选择的介质中与咪唑并[1,2-a]吡啶化合物相容。因此,在这些实施方案中,剩余的A1可以用作补充A1用于获得与本发明化合物相比相同或不同的植物用途。在具体的非限制性实例中,这些结合的化合物通常可以约1:10至约100:1的比率存在。

[0168] 其它实施方案是防治或预防真菌感染的方法。这些方法可包含将活性的咪唑并[1,2-a]吡啶化合物施用到真菌所在处,或施用到待预防侵袭之处(例如将其施用到谷类或葡萄植物)。在实施方案中,咪唑并[1,2-a]吡啶化合物可以杀真菌水平用来处理不同植物,同时显示出低植物毒性。此外,在实施方案中,化合物可以用作保护剂或铲除剂。在实施方案中,这些化合物,作为化合物或者作为包含化合物的组合物,可以通过多种已知技术的任一种而施用。例如,化合物可以施用到植物的根、种子、或叶来防治不同的真菌而不破坏植物的商业价值。在实施方案中,材料以任何通常使用的制剂类型施用,例如作为溶液剂、粉末、可湿性粉末、悬浮剂(flowable concentrate)或乳油。

[0169] 如上所述,在实施方案中,咪唑并[1,2-a]吡啶类化合物可具有明显的杀真菌作

用,尤其用于农业用途。在具体的实施方案中,咪唑并[1,2-a]吡啶类化合物用于农作物和园艺植物是有效的,或用于预防或处理其它材料(例如木材、油漆、皮革或地毯)中的真菌生长也是有效的。

[0170] 在具体实施方案中,咪唑并[1,2-a]吡啶类化合物可以有效防治多种侵染有益植物作物的不良真菌。在具体实施方案中,咪唑并[1,2-a]吡啶类化合物可以针对各种真菌具有活性,真菌包括例如以下的代表性真菌类别:葡萄霜霉病(葡萄生轴霜霉(*Plasmopara viticola*-PLASVI))、番茄晚疫病(致病疫霉(*Phytophthora infestans*-PHYTIN))、苹果黑星病(苹果黑星病菌(*Venturia inaequalis*-VENTIN))、小麦褐色锈菌(小麦叶锈菌(*Puccinia recondita tritici*-PUCCRT))、小麦条锈病(小麦条锈病菌(*Puccinia striiformis*-PUCST))、稻瘟病(稻瘟病菌(*Pyricularia oryzae*-PYRIOR))、甜菜褐斑病(甜菜褐斑病菌(*Cercospora beticola*)-CERCBE)、小麦白粉病(禾谷布氏白粉菌(*Erysiphe graminis*)-ERYSGT),麦类叶斑枯病(小麦壳针孢(*Septoria tritici*)-SEPTTR)、稻纹枯病(茄丝核菌(*Rhizoctonia solani*)-RHIZSO)、小麦眼状斑病(小麦基腐病菌(*Pseudocercospora herpotrichoides*)-PSDCHE)、桃褐腐病(美澳型核果褐腐病菌(*Monilinia fructicola*)-MONIFC),和小麦颖枯病(小麦颖枯病菌(*Leptosphaeria nodorum*)-LEPTNO)。

[0171] 在实施方案中,应用于具体用途的咪唑并[1,2-a]吡啶化合物的量可不仅取决于所使用的具体活性材料,也依赖于所需的具体作用、待防治的真菌类别,及其生长阶段,以及植物或其它产品待与活性成分接触的部位。

[0172] 尽管某些实施方案已经举例说明和在本文中描述,本领域普通技术人员应理解的是,多种为达到相同目的而设计的替代的和/或等价的实施方案或实施方式,可以取代所显示和描述的实施方案,而不背离本发明范围。本领域技术人员将容易理解的是,实施方案可用以非常多的不同的方式实施。本申请旨在涵盖本文所讨论的实施方案的任何调整或改变。因此,显然实施方案应该仅由权利要求及其等同方案限制。

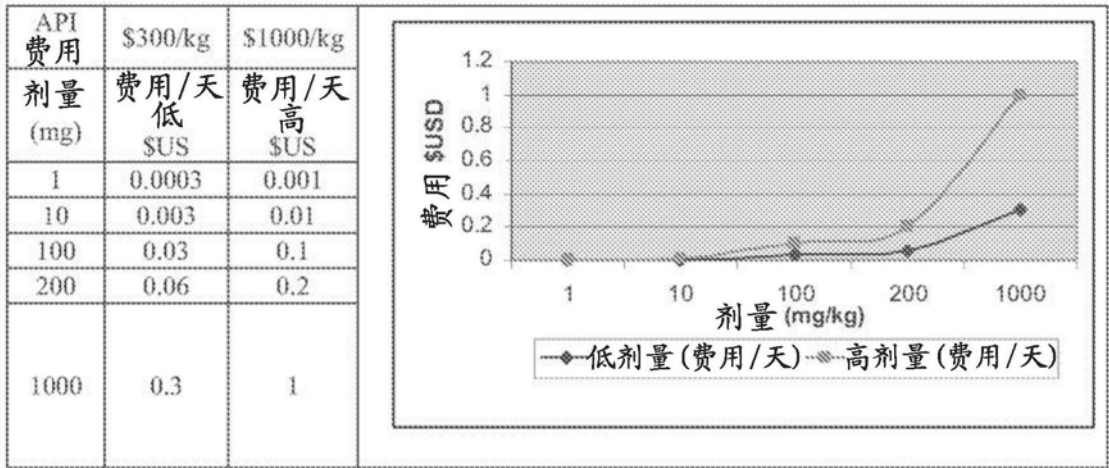


图1

活性等级:

A = $\leq 2\mu\text{M}$ B = $< 2\mu\text{M} - 10\mu\text{M}$ C = $< 10\mu\text{M} - 20\mu\text{M}$ D = $< 20\mu\text{M} - 32\mu\text{M}$ E = $\leq 32\mu\text{M}$

化合物 ID	分子量	GAS: H37Rv TB: MIC 90	GAST: H37Rv TB: MIC 90	7H12: H37Rv TB: MIC 90	VERO 细胞: IC50
ND-8462	299.75		A	A	E
ND-9584	322.4		A	A	E
ND-9557	280.32		A	A	E
ND-9560	293.36		A	A	E
ND-9653	439.43		A	A	B
ND-9561	309.36		A	A	E
ND-9585	324.33		A	A	E
ND-9621	333.31		A	A	E
ND-9500	299.75		A	A	E
ND-9628	307.35		A	A	E
ND-9617	283.3		A	A	E
ND-9758	389.42		A	A	E
ND-9873	363.33		A	A	E
ND-9525	309.36		A	A	E
ND-9769	311.35		A	A	E
ND-9761	329.78		A	B	E
ND-9872	337.42		A	A	E
ND-9760	317.75		A	A	E
ND-9903	425.4		A	A	E
ND-9527	313.78		B	A	E
ND-9729	363.33		A	A	E
ND-9759	405.88		A	A	B
ND-9770	323.39		A	A	E
ND-9731	348.23		A	A	E
ND-9727	310.35		A	A	E
ND-9739	309.36		A	A	E
ND-9726	298.31		A	A	E
ND-9734	315.32		A	A	E
ND-9965	357.43		A	B	E
ND-9728	347.33		A	A	E
ND-9620	337.27		A	B	D
ND-9611	420.28		A	A	E

化合物 ID	分子量	GAS: H37Rv TB: MIC 90	GAST: H37Rv TB: MIC 90	7H12: H37Rv TB: MIC 90	VERO 细胞: IC50
ND-9740	315.32		A	A	E
ND-9906	323.39		A	A	E
ND-9361	297.33	A	A	B	E
ND-9902	382.77		A	B	E
ND-9378	279.34	A	A	B	E
ND-9543	294.35	A	A		E
ND-9542	314.77	B	A		E
ND-8668	309.36	A	A	B	E
ND-8650	313.78	A	A	B	E
ND-9768	293.36		A	A	E
ND-9905	337.37		A	B	E
ND-9654	453.46		A	A	B
ND-9738	297.33		A	A	E
ND-9655	425.4		A	B	E
ND-9635	452.51		A	B	B
ND-9766	313.33		A	B	E
ND-9900	337.42		A	C	C
ND-8654	293.36		A	A	E
ND-9767	325.36		B	C	E
ND-8667	309.36		A	A	E
ND-9904	425.4		A	B	E
ND-9558	313.78		A	A	E
ND-9362	297.33	A	B	B	E
ND-8655	313.78	A	A		E
ND-8656	293.36	B	A		E
ND-8675	297.33	B	B		E
ND-8649	313.78	B	B		E
ND-9440	309.36	B	B		E
ND-8666	309.36	B	B		E
ND-9551	314.77	B	B		E
ND-9550	335.18	B	B		E
ND-8454	279.34	A	B	B	E
ND-9530	310.35	B	B		E
ND-9623	363.26	C	B		
ND-9529	330.77	B	B		E
ND-8110	280.32	A	B		E
ND-9427	280.32	D	B		

化合物 ID	分子量	GAS: H37Rv TB: MIC 90	GAST: H37Rv TB: MIC 90	7H12: H37Rv TB: MIC 90	VERO 细胞: IC50
ND-8652	293.36	B	B		E
ND-9586	358.41		B	E	
ND-9615	331.77		B	C	
ND-9534	296.32	B	B		E
ND-9546	300.74	B	B		E
ND-9562	308.37	B	B		E
ND-8451	348.32	B	C	B	D
ND-9548	349.21	A	B		E
ND-9528	329.78	B	A	A	E
ND-9538	368.64	C	B		
ND-9771	375.4		B	C	E
ND-9901	286.35		B	E	E
ND-9535	329.78	B	B	B	E
ND-8109	300.74	B	C	C	B
ND-9659	265.35	C	B		E
ND-9536	334.2	B	B	A	E
ND-9733	463.57		B	E	E
ND-8450	294.35	C	B	B	
ND9610	435.75		B	E	
ND-9428	313.78	B	B		
ND-9616	259.28		B	E	
ND-9612	403.18		B	E	
ND-9662	299.67		B	B	
ND-8103	281.31	B	B		E
ND-9544	310.35	B	B		
ND-8669	347.33	B	B		E
ND-8445	308.37	B	C	B	C
ND-9426	279.34	C	B		
ND-8448	308.37	B	B	B	E
ND-9431	294.35	B	B		
ND-9559	348.23	B	B		E
ND-9665	279.25		B	B	
ND-8102	300.74	B	B		
ND-9434	293.36	B	B		E
ND-9606	381.78		C	E	
ND-9526	325.36	C	B	B	E
ND-9952	331.39		C	E	C

化合物 ID	分子量	GAS: H37Rv TB: MIC 90	GAST: H37Rv TB: MIC 90	7H12: H37Rv TB: MIC 90	VERO 细胞: IC50
ND-8446	322.4	C	B	B	E
ND-9755	363.46		C	E	E
ND-9531	326.35	C	C		
ND-8457	342.39	C	C		
ND-9439	348.23	C	B		
ND-9533	365.21	C	C		
ND-9663	279.25		C	C	
ND-9732	293.32		C	E	E
ND-9624	275.73		C	E	
ND-9499	295.34	E	C	C	E
ND-8515	328.36	D	E		
ND-9608	436.74	C		C	
ND-9547	330.77	C		C	
ND-9609	470.29		C	C	
ND-9433	308.37	E	D		
ND-8458	342.39	E	D		
ND-9532	324.37	D	D		
ND-9622	363.26		D	E	
ND-9537	364.23	D	D		
ND-9432	310.35	E	D		
ND-8455	410.39	E	D		
ND-9541	300.74	E	D		
ND-8449	348.32	E	D		
ND-8672	296.39	D	D		
ND-8660	293.36	E	D	B	
ND-8017	265.31	D	D		
ND-9730	255.31		E	E	E
ND-8106	280.32	D	E		
ND-9430	314.77	B	E		
ND-8560	294.35	D	E		
ND-8670	293.36	D	E		
ND-9619	313.25		E	E	
ND-8013	280.32	E	E		
ND-9564	227.26	E	E		
ND-9625	275.73	E		E	
ND-9958	438.48		E	E	B
ND-9626	329.7		E	E	

化合物 ID	分子量	GAS: H37Rv TB: MIC 90	GAST: H37Rv TB: MIC 90	7H12: H37Rv TB: MIC 90	VERO 细胞: IC50
ND-9627	329.7		E	E	
ND-9618	385.74		E	E	
ND-9553	280.32	E	E		
ND-9667	309.29		E	E	
ND-9742	328.43		E	E	E
ND-9953	357.41		E	E	E
ND-9954	361.82		E	E	E
ND-9959	466.53		E	E	E
ND-9539	367.4	E	E		
ND-9549	307.39	E	E		
ND-9540	266.29	E	E		
ND-8444	294.35	E	E		
ND-8659	369.46	E	E		
ND-9441	279.34	E	E		
ND-8107	319.4	E	E		
ND-8108	328.37	E	E		
ND-9436	349.21	D	E		
ND-8463	341.41	E	E		
ND-9630	436.74	E	E		
ND-9563	327.81	E	E		
ND-9656	350.76	E	E		
ND-9575	403.18	E	E		
ND-9658	299.67		E	E	
ND-9607	436.74		E	B	
ND-9657	336.73		E	E	
ND-8443	295.34	E		E	
ND-9438	295.34	E	E		
ND-8653	229.28	E	E		
ND-8644	189.21	E	E		
ND-9442	308.37	E	E		
ND-8517	204.23	E	E		
ND-8657	257.33	E	E		
ND-8663	295.34	E	E		
ND-8664	295.34	E	E		
ND-9424	295.34	E	E		
ND-8658	355.43	E	E		
ND-8661	293.36	E	E		

化合物 ID	分子量	GAS: H37Rv TB: MIC 90	GAST: H37Rv TB: MIC 90	7H12: H37Rv TB: MIC 90	VERO 细胞: IC50
ND-8665	294.35	E	E		
ND-8651	265.31	E	E		
ND-8105	295.34	E	E		
ND-8020	343.38	E	E		
ND-8474	343.38	E	E		
ND-8015	300.74	E	E		
ND-8447	274.32	E	E		
ND-8460	357.41	E	E		
ND-8461	315.75	E	E		
ND-8662	279.34	E	E		
ND-8453	259.3	E	E		
ND-8456	410.39	E	E		
ND-8464	341.41	E	E		
ND-9569	435.75	E	E		
ND-9567	348.23	E	E		
ND-8459	357.41	E	E		
ND-9566	331.77	E	E		
ND-9570	385.74	E	E		
ND-9574	470.29	E	E		
ND-9576	436.74	E	E		
ND-8104	271.36	E	E		
ND-9571	402.2	E	E		
ND-9572	402.2	E	E		
ND-9578	248.13	E	E		
ND-9568	348.23	E	E		
ND-9425	283.3	E	E		
ND-9423	265.31	E	E		
ND-9565	381.78	E	E		
ND-9422	299.75	E	E		
ND-9429	309.36	E	E		
ND-9552	369.63	C	E		
ND-9554	296.32	E	E		
ND-9573	386.73	E	E		
ND-9435	348.23	E	E		
ND-9437	334.2	E	E		
ND-9555	335.18	E	E		
ND-10059	314.77			B	

化合物 ID	分子量	GAS: H37Rv TB: MIC 90	GAST: H37Rv TB: MIC 90	7H12: H37Rv TB: MIC 90	VERO 细胞: IC50
ND-10058	371.45			B	
ND-10060	283.33			A	
ND-10053	403.45			A	
ND-10056	323.39			B	
ND-10047	310.35			B	
ND-10024	479.37			C	
ND-10028	307.31			C	
ND-10027	385.44			C	
ND-10021	351.3			A	
ND-10020	363.33			A	
ND-10023	364.32			C	
ND-10022	443.39			A	
ND-10035	489.47			C	
ND-10034	411.4			C	
ND-10046	324.37			A	
ND-10038	327.46			C	
ND-10030	411.4			B	
ND-10029	384.47			C	
ND-10033	351.3			B	
ND-10032	363.33			B	
ND-9650	298.31		A	A	E
ND-9651	280.32		A	A	E
ND-9652	310.35		A	A	E
ND-10054	338.4			C	
ND-10057	358.41			B	

图2

活性等级:

200 ppm, 1DP 病情控制等级

A: %DC > 50

B: %DC > 25, ≤ 50

C: %DC ≤ 25

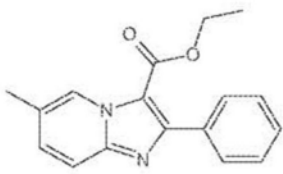
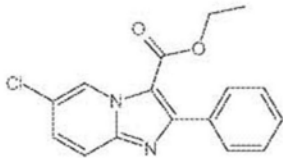
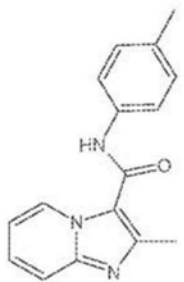
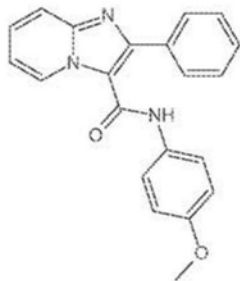
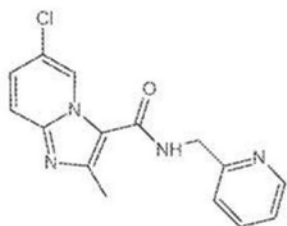
化合物ID	分子量	PUC CRT	SEPTTR
ND-7620	299.75	C	C
ND-8013	322.4	B	B
ND-8015	280.32	A	A
ND-8016	293.36	A	C
ND-8017	439.43	C	C
ND-8020	309.36	A	B
ND-8445	324.33	A	A
ND-8447	333.31	C	C
ND-8448	299.75	C	C
ND-8449	307.35	C	B
ND-8450	283.3	A	B
ND-8451	389.42	C	A
ND-8453	363.33	C	C
ND-8454	309.36	C	C
ND-8456	311.35	C	C
ND-8457	329.78	C	C
ND-8458	337.42	C	C
ND-8459	317.75	C	C
ND-8461	425.4	B	C
ND-8462	313.78	C	C
ND-8464	363.33	C	C
ND-8670	323.39	C	C
ND-8656	348.23	B	C
ND-8664	310.35	A	C
ND-8667	309.36	C	C
ND-8662	298.31	A	C
ND-8661	315.32	B	C
ND-8657	347.33	A	C
ND-8652	337.27	B	C
ND-8654	420.28	A	C
ND-8655	315.32	B	C
ND-8660	323.39	A	C
ND-8649	297.33	A	C
ND-8659	382.77	A	C
ND-8663	279.34	A	C
ND-8669	294.35	C	C
ND-8672	314.77	B	C
ND-8651	309.36	A	C

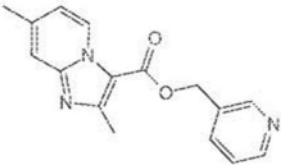
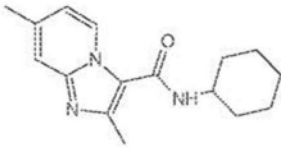
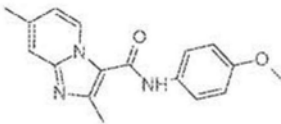
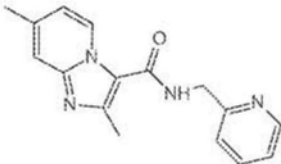
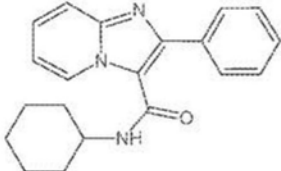
ND-8658	313.78	B	C
ND-8650	293.36	C	C
ND-8653	453.46	C	C
ND-8665	297.33	C	C
ND-8668	425.4	C	B
ND-8644	313.33	C	C
ND-9378	337.42	C	C
ND-9422	293.36	C	B
ND-9423	325.36	C	B
ND-9424	309.36	C	C
ND-9425	425.4	C	C
ND-9426	313.78	C	C
ND-9427	313.78	C	A
ND-9428	293.36	C	B
ND-9429	313.78	C	C
ND-9430	309.36	C	B
ND-9431	314.77	C	B
ND-9432	335.18	A	A
ND-9433	279.34	A	A
ND-9434	310.35	C	B
ND-9436	331.39	C	C
ND-9437	363.26	C	B
ND-9438	330.77	C	C
ND-9439	280.32	C	C
ND-9440	280.32	C	C
ND-9442	293.36	C	B
ND-9499	358.41	C	C
ND-9500	331.77	C	A
ND-9565	296.32	C	C
ND-9566	300.74	A	C
ND-9567	308.37	C	C
ND-9568	348.32	C	C
ND-9574	349.21	C	C
ND-9569	329.78	C	C
ND-9573	368.64	C	C
ND-9570	286.35	C	C
ND-9571	329.78	C	C
ND-9575	300.74	C	C
ND-9576	334.2	C	C
ND-9572	294.35	C	C
ND-9577	435.75	C	C
ND-9578	313.78	C	C
ND-9525	259.28	C	B
ND-9526	403.18	C	C
ND-9527	281.31	C	C
ND-9528	310.35	C	A

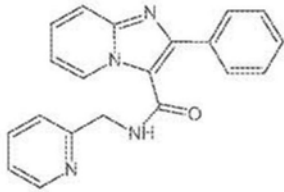
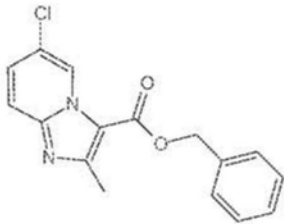
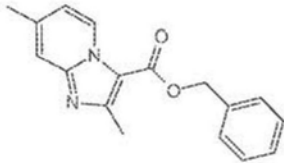
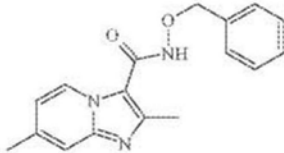
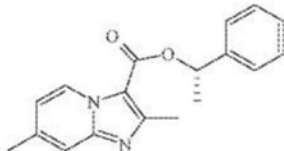
ND-9530	347.33	C	A
ND-9531	308.37	C	A
ND-9533	279.34	C	A
ND-9534	308.37	C	A
ND-9535	294.35	C	A
ND-9536	348.23	C	B
ND-9537	293.36	C	A
ND-9538	381.78	C	B
ND-9540	325.36	C	C
ND-9541	363.46	C	C
ND-9542	326.35	C	A
ND-9543	342.39	C	A
ND-9544	348.23	C	B
ND-9546	365.21	C	B
ND-9547	275.73	C	A
ND-9548	295.34	C	A
ND-9550	328.36	C	C
ND-9551	436.74	C	A
ND-9552	330.77	C	B
ND-9553	470.29	C	B
ND-9554	308.37	C	C
ND-9555	342.39	C	C
ND-9557	324.37	B	A
ND-9558	363.26	C	A
ND-9559	364.23	C	B
ND-9560	310.35	C	C
ND-9561	300.74	C	A
ND-9562	348.32	A	A
ND-9563	293.36	C	C
ND-9564	265.31	C	C
ND-9606	280.32	C	C
ND-9607	314.77	C	C
ND-9608	294.35	C	C
ND-9609	293.36	C	C
ND-9610	313.25	C	C
ND-9611	280.32	C	C
ND-9612	227.26	C	C
ND-9965	357.43	C	C
ND-10020	363.33	C	C
ND-10021	351.3	C	C
ND-10022	443.39	C	C
ND-10023	364.32	C	C
ND-10027	385.44	C	C
ND-10028	307.31	C	C
ND-10029	384.47	C	C
ND-10030	411.4	C	C

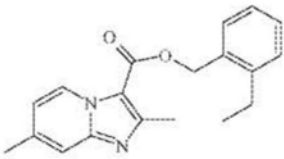
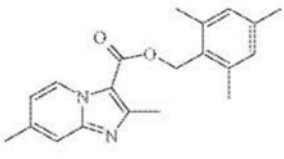
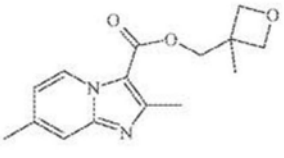
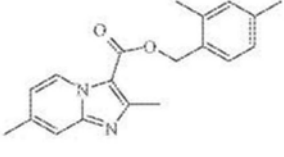
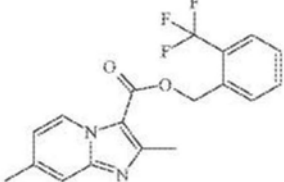
ND-10031	232.28	C	C
ND-10032	363.33	C	C
ND-10033	351.3	C	C
ND-10034	411.4	C	C
ND-10035	489.47	C	C
ND-10036	364.32	C	C
ND-10037	352.29	C	C
ND-10038	327.46	C	C
ND-10047	310.35	C	A
ND-10056	323.39	C	C
ND-10057	358.41	C	C
ND-10058	371.45	C	C
ND-10059	314.77	C	C
ND-10060	283.33	C	C

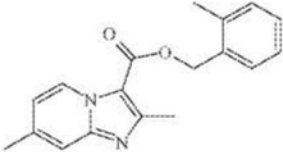
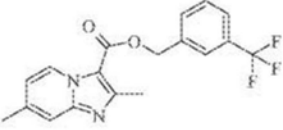
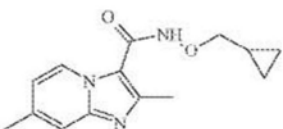
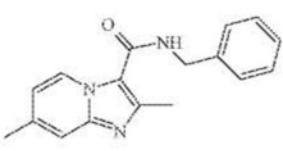
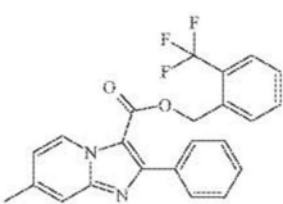
图3

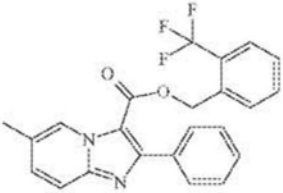
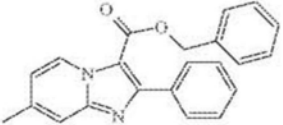
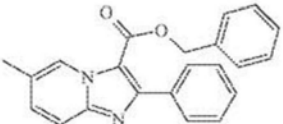
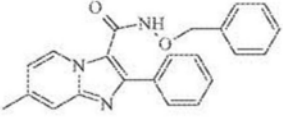
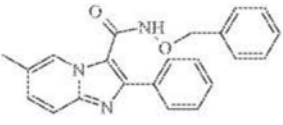
化合物	结构	分子量	分子式
ND-8013		280.32	$C_{17}H_{16}N_2O_2$
ND-8015		300.74	$C_{16}H_{13}ClN_2O_2$
ND-8017		265.31	$C_{16}H_{15}N_3O$
ND-8020		343.38	$C_{21}H_{17}N_3O_2$
ND-8102		300.74	$C_{15}H_{13}ClN_4O$

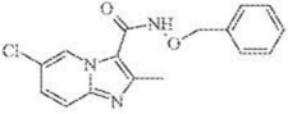
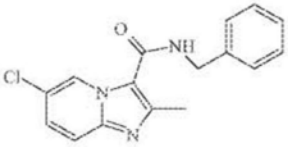
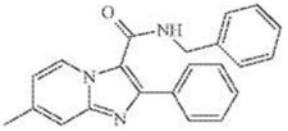
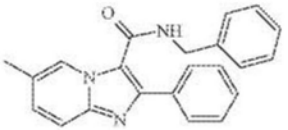
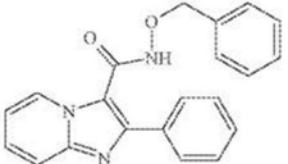
化合物	结构	分子量	分子式
ND-8103		281.31	$C_{16}H_{15}N_3O_2$
ND-8104		271.36	$C_{16}H_{21}N_3O$
ND-8105		295.34	$C_{17}H_{17}N_3O_2$
ND-8106		280.32	$C_{16}H_{16}N_4O$
ND-8107		319.4	$C_{20}H_{21}N_3O$

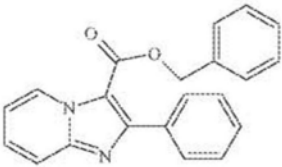
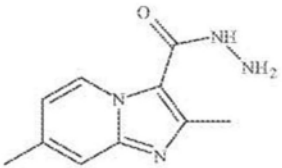
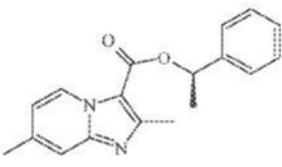
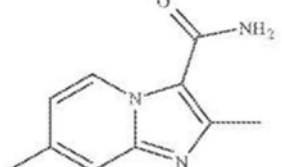
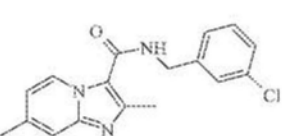
化合物	结构	分子量	分子式
ND-8108		328.37	$C_{20}H_{16}N_4O$
ND-8109		300.74	$C_{16}H_{13}ClN_2O_2$
ND-8110		280.32	$C_{17}H_{16}N_2O_2$
ND-8443		295.34	$C_{17}H_{17}N_3O_2$
ND-8444		294.35	$C_{18}H_{18}N_2O_2$

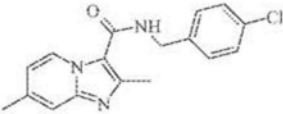
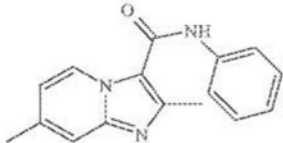
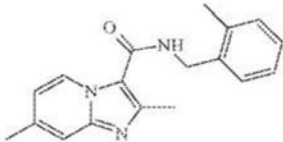
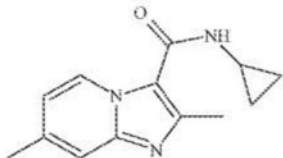
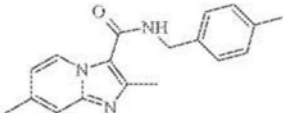
化合物	结构	分子量	分子式
ND-8445		308.37	$C_{19}H_{20}N_2O_2$
ND-8446		322.4	$C_{20}H_{22}N_2O_2$
ND-8447		274.32	$C_{15}H_{18}N_2O_3$
ND-8448		308.37	$C_{19}H_{20}N_2O_2$
ND-8449		348.32	$C_{18}H_{15}F_3N_2O_2$

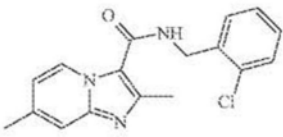
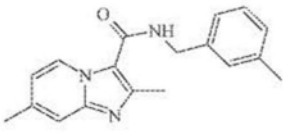
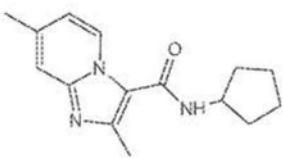
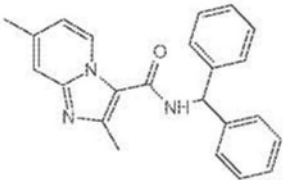
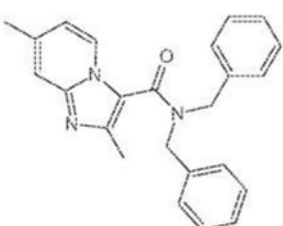
化合物	结构	分子量	分子式
ND-8450		294.35	$C_{18}H_{19}N_2O_2$
ND-8451		348.32	$C_{18}H_{15}F_3N_2O_2$
ND-8453		259.3	$C_{14}H_{17}N_3O_2$
ND-8454		279.34	$C_{17}H_{17}N_3O$
ND-8455		410.39	$C_{23}H_{17}F_3N_2O_2$

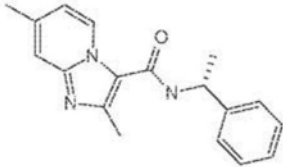
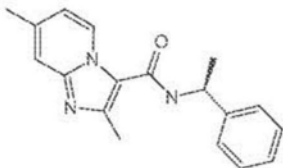
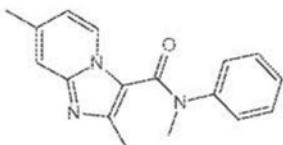
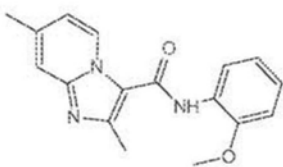
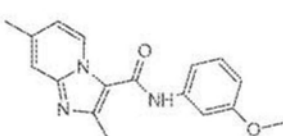
化合物	结构	分子量	分子式
ND-8456		410.39	$C_{23}H_{17}F_3N_2O_2$
ND-8457		342.39	$C_{22}H_{18}N_2O_2$
ND-8458		342.39	$C_{22}H_{18}N_2O_2$
ND-8459		357.41	$C_{22}H_{19}N_3O_2$
ND-8460		357.41	$C_{22}H_{19}N_3O_2$

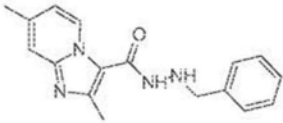
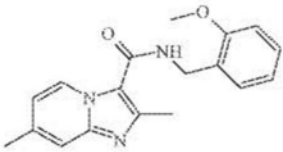
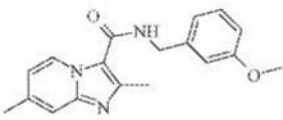
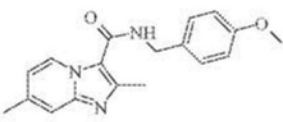
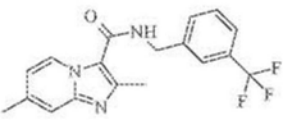
化合物	结构	分子量	分子式
ND-8461		315.75	$C_{16}H_{14}ClN_3O_2$
ND-8462		299.75	$C_{16}H_{14}ClN_3O$
ND-8463		341.41	$C_{22}H_{19}N_3O$
ND-8464		341.41	$C_{22}H_{19}N_3O$
ND-8474		343.38	$C_{21}H_{17}N_3O_2$

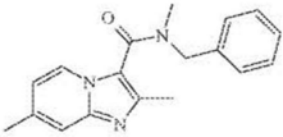
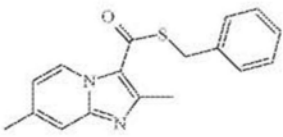
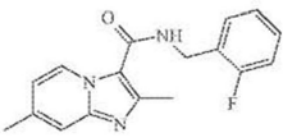
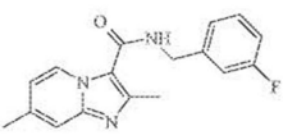
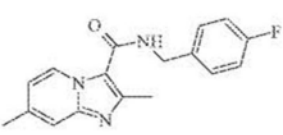
化合物	结构	分子量	分子式
ND-8515		328.36	$C_{21}H_{16}N_2O_2$
ND-8517		204.23	$C_{10}H_{12}N_4O$
ND-8560		294.35	$C_{18}H_{18}N_2O_2$
ND-8644		189.21	$C_{10}H_{11}N_3O$
ND-8649		313.78	$C_{17}H_{15}ClN_3O$

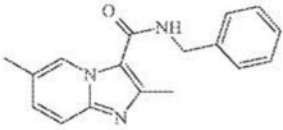
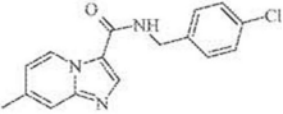
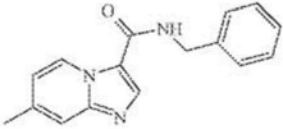
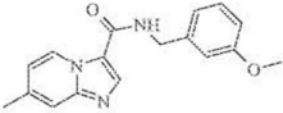
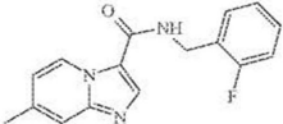
化合物	结构	分子量	分子式
ND-8650		313.78	$C_{17}H_{16}ClN_3O$
ND-8651		265.31	$C_{16}H_{15}N_3O$
ND-8652		293.36	$C_{18}H_{19}N_3O$
ND-8653		229.28	$C_{13}H_{15}N_3O$
ND-8654		293.36	$C_{18}H_{19}N_3O$

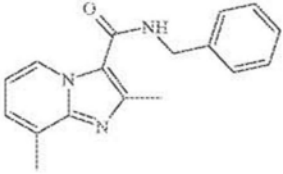
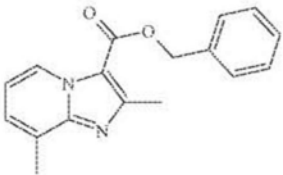
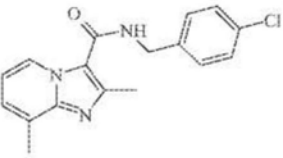
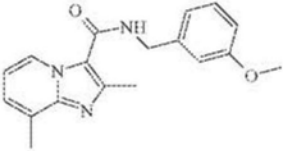
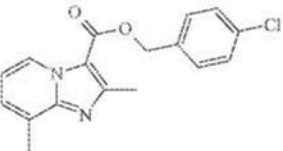
化合物	结构	分子量	分子式
ND-8655		313.78	$C_{17}H_{16}ClN_3O$
ND-8656		293.36	$C_{18}H_{19}N_3O$
ND-8657		257.33	$C_{15}H_{19}N_3O$
ND-8658		355.43	$C_{23}H_{21}N_3O$
ND-8659		369.46	$C_{24}H_{23}N_3O$

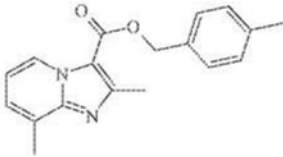
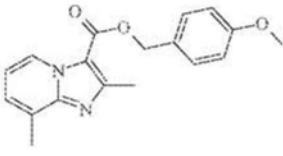
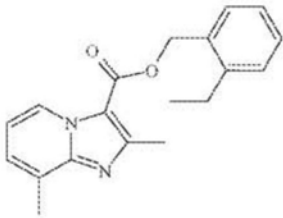
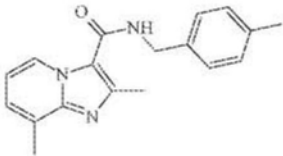
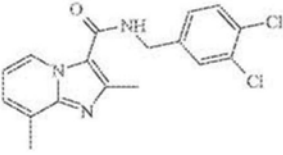
化合物	结构	分子量	分子式
ND-8660		293.36	$C_{18}H_{19}N_3O$
ND-8661		293.36	$C_{18}H_{19}N_3O$
ND-8662		279.34	$C_{17}H_{17}N_3O$
ND-8663		295.34	$C_{17}H_{17}N_3O_2$
ND-8664		295.34	$C_{17}H_{17}N_3O_2$

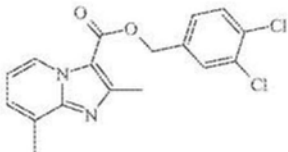
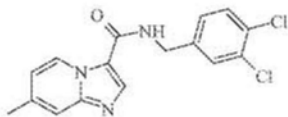
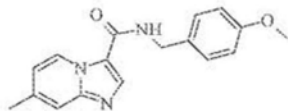
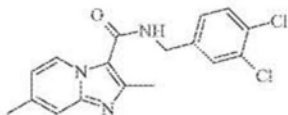
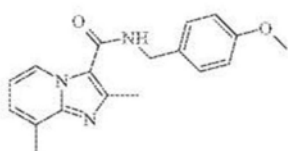
化合物	结构	分子量	分子式
ND-8665		294.35	$C_{17}H_{18}N_4O$
ND-8666		309.36	$C_{18}H_{19}N_3O_2$
ND-8667		309.36	$C_{18}H_{19}N_3O_2$
ND-8668		309.36	$C_{18}H_{19}N_3O_2$
ND-8669		347.33	$C_{18}H_{16}F_3N_3O$

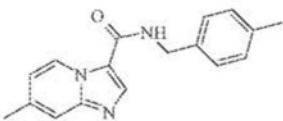
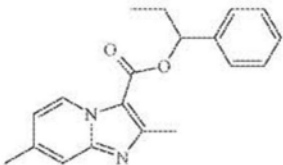
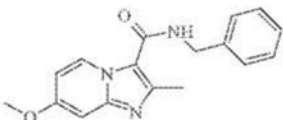
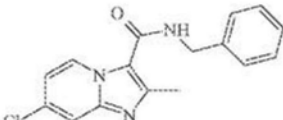
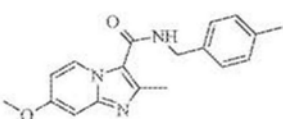
化合物	结构	分子量	分子式
ND-8670		293.36	$C_{18}H_{19}N_3O$
ND-8672		296.39	$C_{17}H_{16}N_2OS$
ND-8675		297.33	$C_{17}H_{16}FN_3O$
ND-9361		297.33	$C_{17}H_{16}FN_3O$
ND-9362		297.33	$C_{17}H_{16}FN_3O$

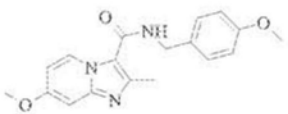
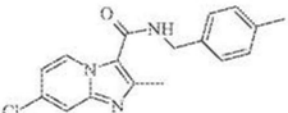
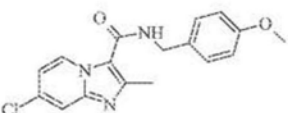
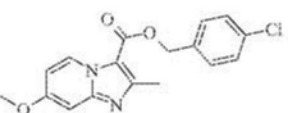
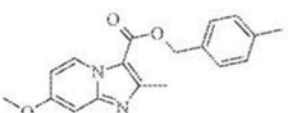
化合物	结构	分子量	分子式
ND-9378		279.34	$C_{17}H_{17}N_3O$
ND-9422		299.75	$C_{18}H_{14}ClN_3O$
ND-9423		265.31	$C_{16}H_{15}N_3O$
ND-9424		295.34	$C_{17}H_{17}N_3O_2$
ND-9425		283.3	$C_{16}H_{14}FN_3O$

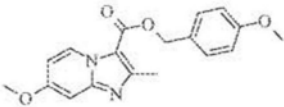
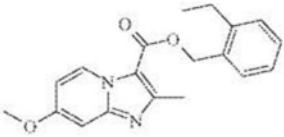
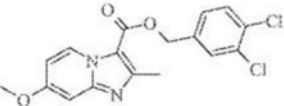
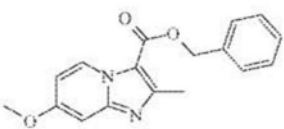
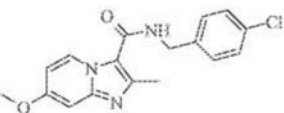
化合物	结构	分子量	分子式
ND-9426		279.34	$C_{17}H_{17}N_3O$
ND-9427		280.32	$C_{17}H_{15}N_2O_2$
ND-9428		313.78	$C_{17}H_{15}ClN_3O$
ND-9429		309.36	$C_{18}H_{19}N_3O_2$
ND-9430		314.77	$C_{17}H_{15}ClN_2O_2$

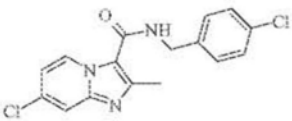
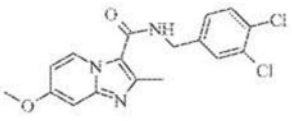
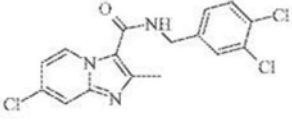
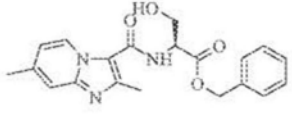
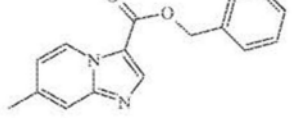
化合物	结构	分子量	分子式
ND-9431		294.35	$C_{18}H_{18}N_2O_2$
ND-9432		310.35	$C_{18}H_{18}N_2O_3$
ND-9433		308.37	$C_{19}H_{20}N_2O_2$
ND-9434		293.36	$C_{18}H_{19}N_3O$
ND-9435		348.23	$C_{17}H_{15}Cl_2N_3O$

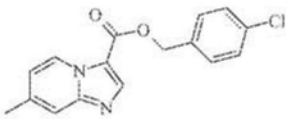
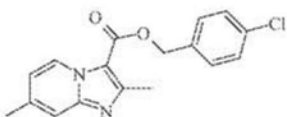
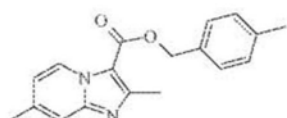
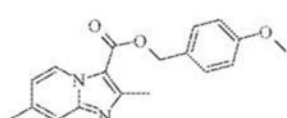
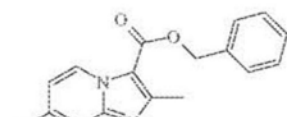
化合物	结构	分子量	分子式
ND-9436		349.21	$C_{17}H_{14}Cl_2N_2O_2$
ND-9437		334.2	$C_{16}H_{13}Cl_2N_3O$
ND-9438		295.34	$C_{17}H_{17}N_3O_2$
ND-9439		348.23	$C_{17}H_{15}Cl_2N_3O$
ND-9440		309.36	$C_{18}H_{19}N_3O_2$

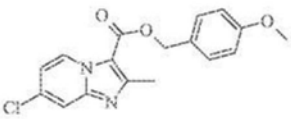
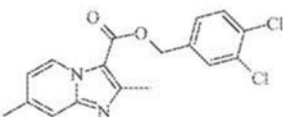
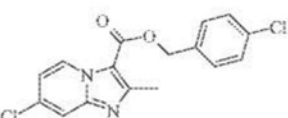
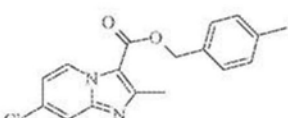
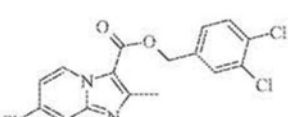
化合物	结构	分子量	分子式
ND-9441		279.34	$C_{17}H_{17}N_3O$
ND-9442		308.37	$C_{19}H_{20}N_2O_2$
ND-9499		295.34	$C_{17}H_{17}N_3O_2$
ND-9500		299.75	$C_{16}H_{14}ClN_3O$
ND-9525		309.36	$C_{18}H_{19}N_3O_2$

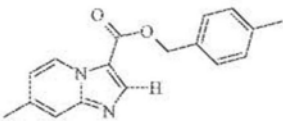
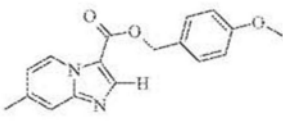
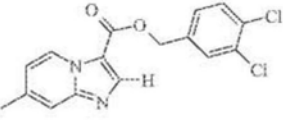
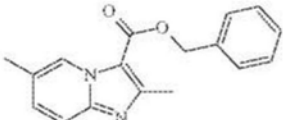
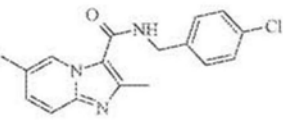
化合物	结构	分子量	分子式
ND-9526		325.36	$C_{18}H_{19}N_3O_3$
ND-9527		313.78	$C_{17}H_{16}ClN_3O$
ND-9528		329.78	$C_{17}H_{15}ClN_3O_2$
ND-9529		330.77	$C_{17}H_{15}ClN_2O_3$
ND-9530		310.35	$C_{18}H_{18}N_2O_3$

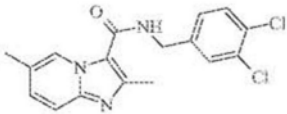
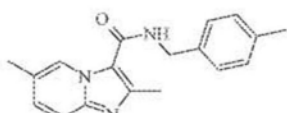
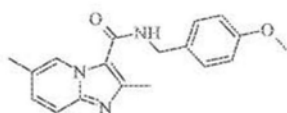
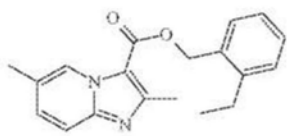
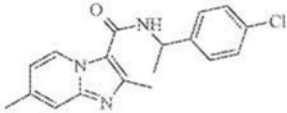
化合物	结构	分子量	分子式
ND-9531		326.35	$C_{18}H_{18}N_2O_4$
ND-9532		324.37	$C_{19}H_{20}N_2O_3$
ND-9533		365.21	$C_{17}H_{14}Cl_2N_2O_3$
ND-9534		296.32	$C_{17}H_{16}N_2O_3$
ND-9535		329.78	$C_{17}H_{15}ClN_3O_2$

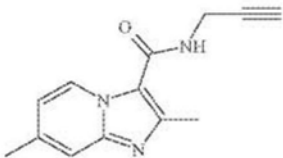
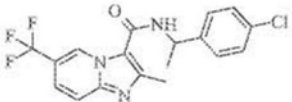
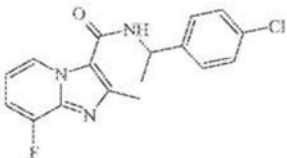
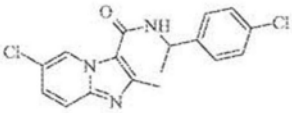
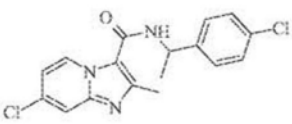
化合物	结构	分子量	分子式
ND-9536		334.2	$C_{16}H_{13}Cl_2N_3O$
ND-9537		364.23	$C_{17}H_{15}Cl_2N_3O_2$
ND-9538		368.64	$C_{16}H_{12}Cl_3N_3O$
ND-9539		367.4	$C_{20}H_{21}N_3O_4$
ND-9540		266.29	$C_{16}H_{14}N_2O_2$

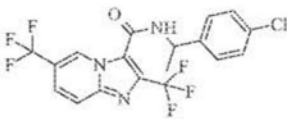
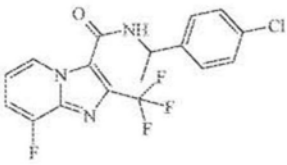
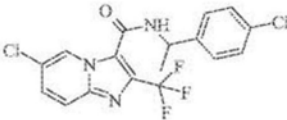
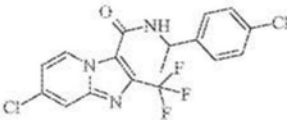
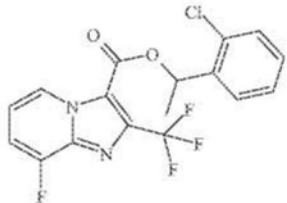
化合物	结构	分子量	分子式
ND-9541		300.74	$C_{16}H_{13}ClN_2O_2$
ND-9542		314.77	$C_{17}H_{15}ClN_2O_2$
ND-9543		294.35	$C_{18}H_{18}N_2O_2$
ND-9544		310.35	$C_{18}H_{18}N_2O_3$
ND-9546		300.74	$C_{16}H_{13}ClN_2O_2$

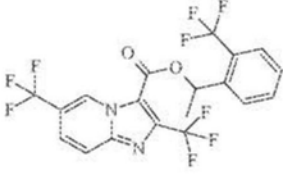
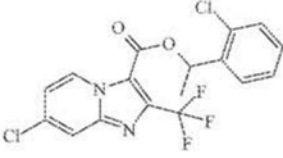
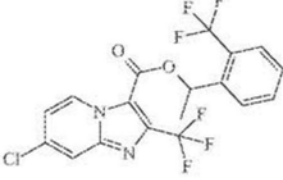
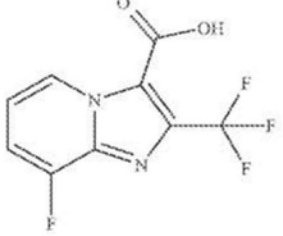
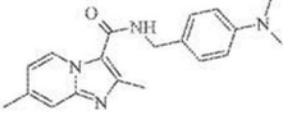
化合物	结构	分子量	分子式
ND-9547		330.77	$C_{17}H_{15}ClN_2O_3$
ND-9548		349.21	$C_{17}H_{14}Cl_2N_2O_2$
ND-9550		335.18	$C_{16}H_{12}Cl_2N_2O_2$
ND-9551		314.77	$C_{17}H_{15}ClN_2O_2$
ND-9552		369.63	$C_{16}H_{11}Cl_3N_2O_2$

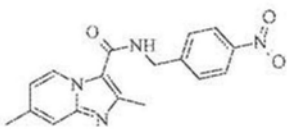
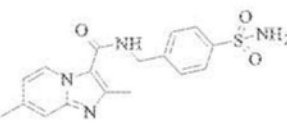
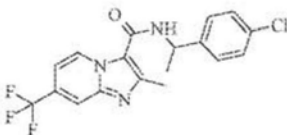
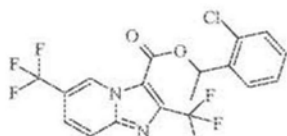
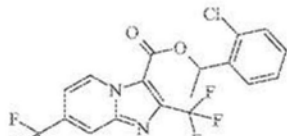
化合物	结构	分子量	分子式
ND-9553		280.32	$C_{17}H_{16}N_2O_2$
ND-9554		296.32	$C_{17}H_{16}N_2O_3$
ND-9555		335.18	$C_{16}H_{12}Cl_2N_2O_2$
ND-9557		280.32	$C_{17}H_{16}N_2O_2$
ND-9558		313.78	$C_{17}H_{15}ClN_3O$

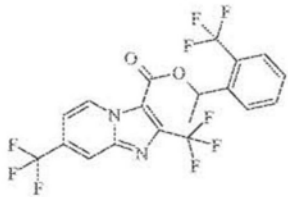
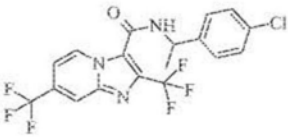
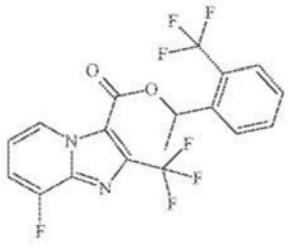
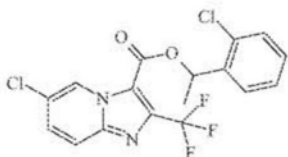
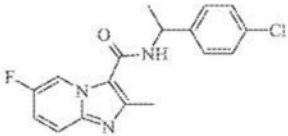
化合物	结构	分子量	分子式
ND-9559		348.23	$C_{17}H_{15}Cl_2N_3O$
ND-9560		293.36	$C_{18}H_{19}N_3O$
ND-9561		309.36	$C_{18}H_{19}N_3O_2$
ND-9562		308.37	$C_{19}H_{20}N_2O_2$
ND-9563		327.81	$C_{18}H_{18}ClN_3O$

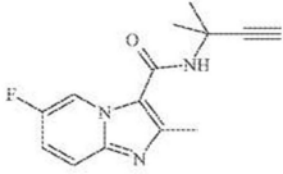
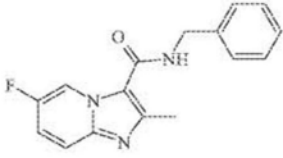
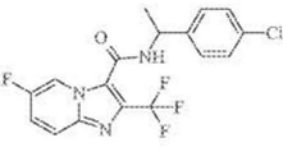
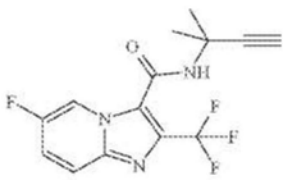
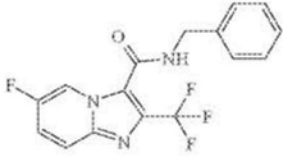
化合物	结构	分子量	分子式
ND-9564		227.26	$C_{13}H_{13}N_3O$
ND-9565		381.78	$C_{18}H_{15}ClF_3N_3O$
ND-9566		331.77	$C_{17}H_{15}ClFN_3O$
ND-9567		348.23	$C_{17}H_{15}Cl_2N_3O$
ND-9568		348.23	$C_{17}H_{15}Cl_2N_3O$

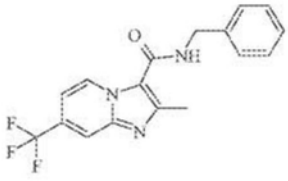
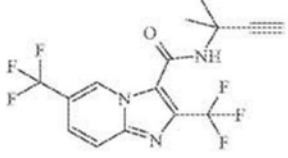
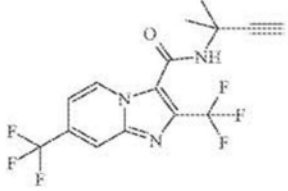
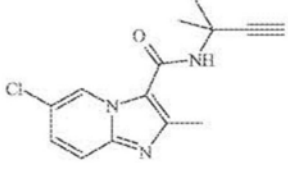
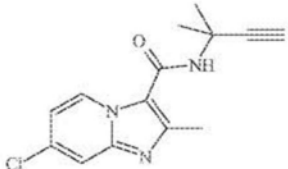
化合物	结构	分子量	分子式
ND-9569		435.75	$C_{18}H_{12}ClF_6N_3O$
ND-9570		385.74	$C_{17}H_{12}ClF_4N_3O$
ND-9571		402.2	$C_{17}H_{12}Cl_2F_3N_3O$
ND-9572		402.2	$C_{17}H_{12}Cl_2F_3N_3O$
ND-9573		386.73	$C_{17}H_{11}ClF_4N_2O_2$

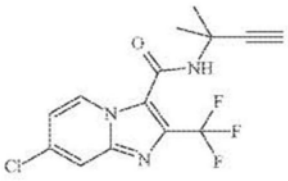
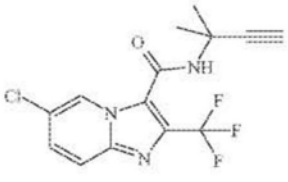
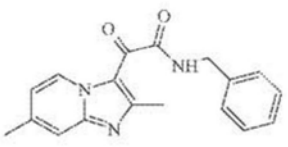
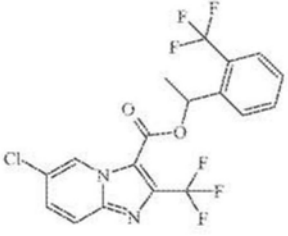
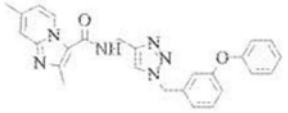
化合物	结构	分子量	分子式
ND-9574		470.29	$C_{19}H_{11}F_9N_2O_2$
ND-9575		403.18	$C_{17}H_{11}Cl_2F_3N_2O_2$
ND-9576		436.74	$C_{18}H_{11}ClF_6N_2O_2$
ND-9578		248.13	$C_9H_4F_4N_2O_2$
ND-9584		322.4	$C_{19}H_{22}N_4O$

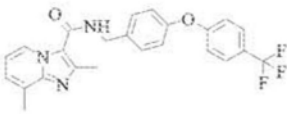
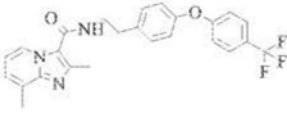
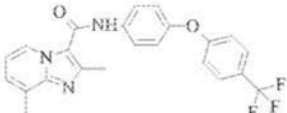
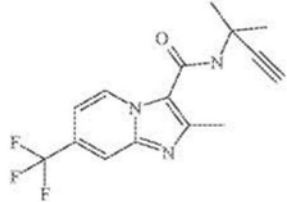
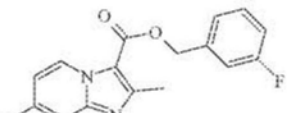
化合物	结构	分子量	分子式
ND-9585		324.33	$C_{17}H_{16}N_4O_3$
ND-9586		358.41	$C_{17}H_{18}N_4O_3S$
ND-9606		381.78	$C_{18}H_{15}ClF_3N_3O$
ND-9607		436.74	$C_{18}H_{11}ClF_6N_2O_2$
ND-9608		436.74	$C_{18}H_{11}ClF_6N_2O_2$

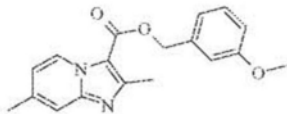
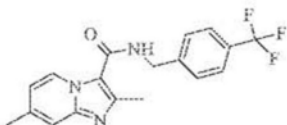
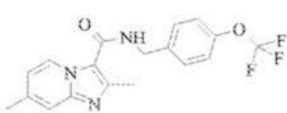
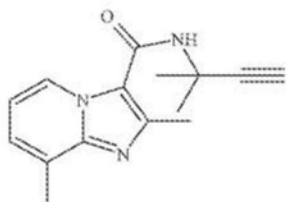
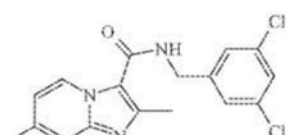
化合物	结构	分子量	分子式
ND-9609		470.29	$C_{19}H_{11}F_9N_2O_2$
ND-9610		435.75	$C_{18}H_{12}ClF_6N_3O$
ND-9611		420.28	$C_{18}H_{11}F_7N_2O_2$
ND-9612		403.18	$C_{17}H_{11}Cl_2F_3N_2O_2$
ND-9615		331.77	$C_{17}H_{15}ClFN_3O$

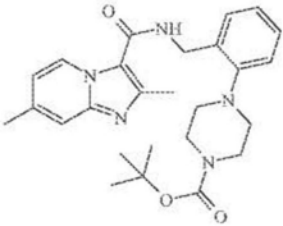
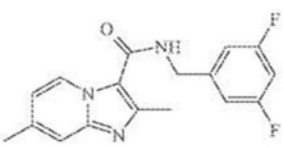
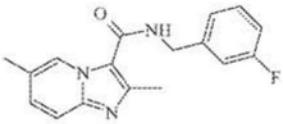
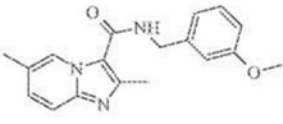
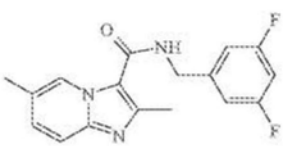
化合物	结构	分子量	分子式
ND-9616		259.28	$C_{14}H_{14}FN_3O$
ND-9617		283.3	$C_{16}H_{14}FN_3O$
ND-9618		385.74	$C_{17}H_{12}ClF_4N_3O$
ND-9619		313.25	$C_{14}H_{11}F_4N_3O$
ND-9620		337.27	$C_{16}H_{11}F_4N_3O$

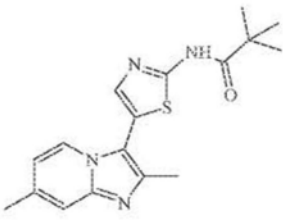
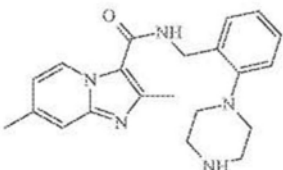
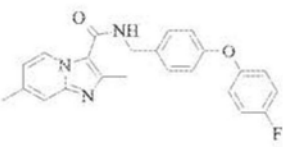
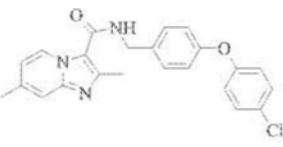
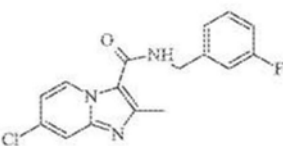
化合物	结构	分子量	分子式
ND-9621		333.31	$C_{17}H_{14}F_3N_3O$
ND-9622		363.26	$C_{15}H_{11}F_6N_3O$
ND-9623		363.26	$C_{15}H_{11}F_6N_3O$
ND-9624		275.73	$C_{14}H_{14}ClN_3O$
ND-9625		275.73	$C_{14}H_{14}ClN_3O$

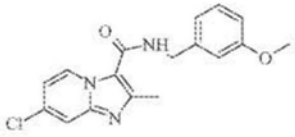
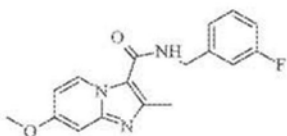
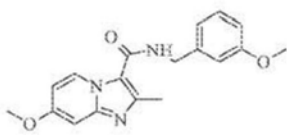
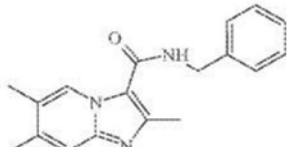
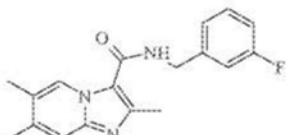
化合物	结构	分子量	分子式
ND-9626		329.7	$C_{14}H_{11}ClF_3N_3O$
ND-9627		329.7	$C_{14}H_{11}ClF_3N_3O$
ND-9628		307.35	$C_{18}H_{17}N_3O_2$
ND-9630		436.74	$C_{18}H_{11}ClF_6N_2O_2$
ND-9635		452.51	$C_{26}H_{24}N_6O_2$

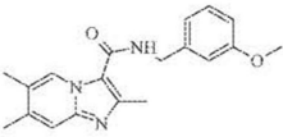
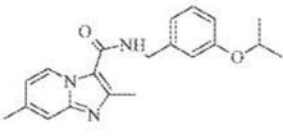
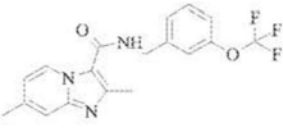
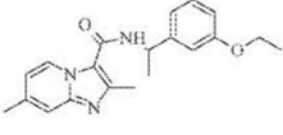
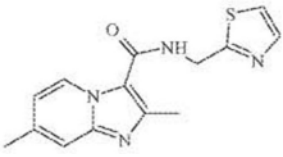
化合物	结构	分子量	分子式
ND-9653		439.43	$C_{24}H_{20}F_3N_3O_2$
ND-9654		453.46	$C_{25}H_{22}F_3N_3O_2$
ND-9655		425.4	$C_{23}H_{18}F_3N_3O_2$
ND-9667		309.29	$C_{15}H_{14}F_3N_3O$
ND-9726		298.31	$C_{17}H_{15}FN_2O_2$

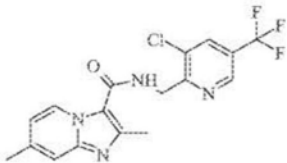
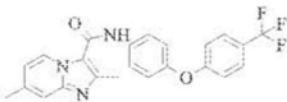
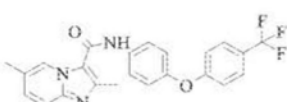
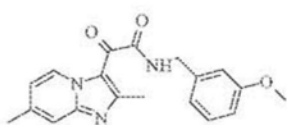
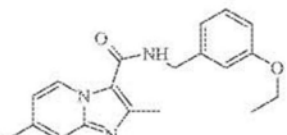
化合物	结构	分子量	分子式
ND-9727		310.35	$C_{18}H_{18}N_2O_3$
ND-9728		347.33	$C_{18}H_{16}F_3N_3O$
ND-9729		363.33	$C_{18}H_{16}F_3N_3O_2$
ND-9730		255.31	$C_{15}H_{17}N_3O$
ND-9731		348.23	$C_{17}H_{15}Cl_2N_3O$

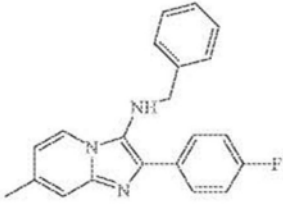
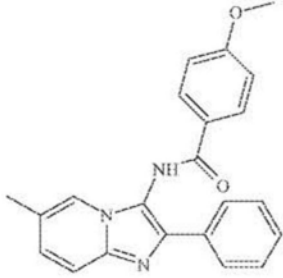
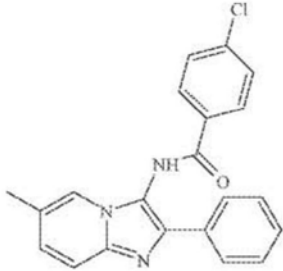
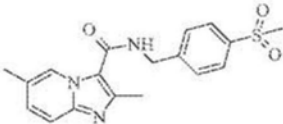
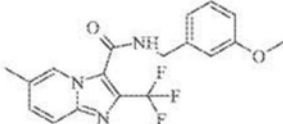
化合物	结构	分子量	分子式
ND-9733		463.57	$C_{26}H_{33}N_5O_3$
ND-9734		315.32	$C_{17}H_{15}F_2N_3O$
ND-9738		297.33	$C_{17}H_{16}FN_3O$
ND-9739		309.36	$C_{18}H_{19}N_3O_2$
ND-9740		315.32	$C_{17}H_{15}F_2N_3O$

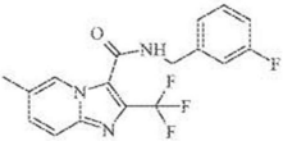
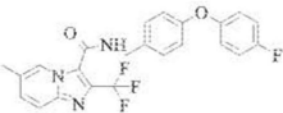
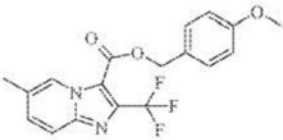
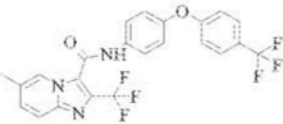
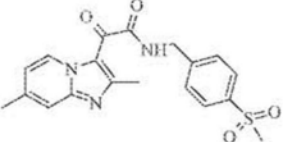
化合物	结构	分子量	分子式
ND-9742		328.43	$C_{17}H_{20}N_4OS$
ND-9755		363.46	$C_{21}H_{25}N_5O$
ND-9758		389.42	$C_{23}H_{20}FN_3O_2$
ND-9759		405.88	$C_{23}H_{20}ClN_3O_2$
ND-9760		317.75	$C_{16}H_{13}ClFN_3O$

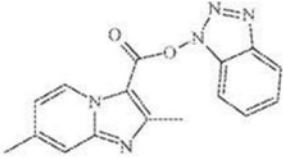
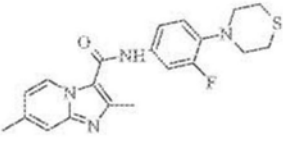
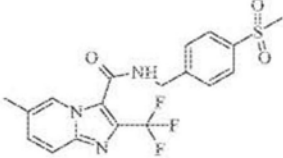
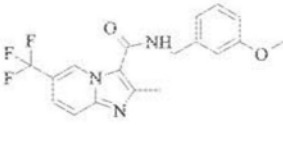
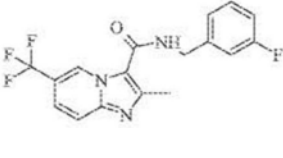
化合物	结构	分子量	分子式
ND-9761		329.78	$C_{17}H_{16}ClN_3O_2$
ND-9766		313.33	$C_{17}H_{16}FN_3O_2$
ND-9767		325.36	$C_{18}H_{19}N_3O_3$
ND-9768		293.36	$C_{18}H_{19}N_3O$
ND-9769		311.35	$C_{18}H_{18}FN_3O$

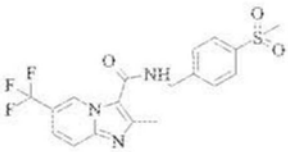
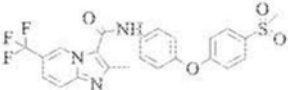
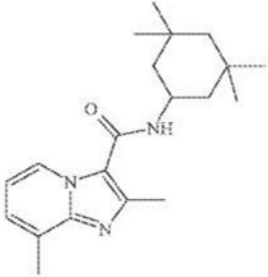
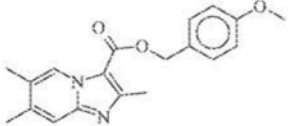
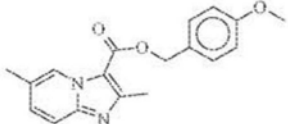
化合物	结构	分子量	分子式
ND-9770		323.39	$C_{19}H_{21}N_3O_2$
ND-9872		337.42	$C_{20}H_{23}N_3O_2$
ND-9873		363.33	$C_{18}H_{16}F_3N_3O_2$
ND-9900		337.42	$C_{20}H_{23}N_3O_2$
ND-9901		286.35	$C_{14}H_{14}N_4OS$

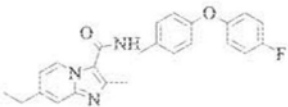
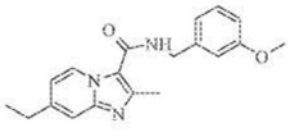
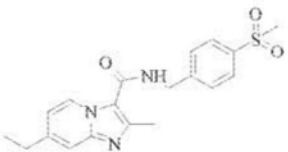
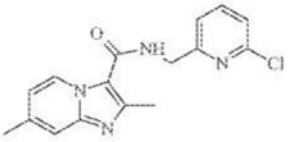
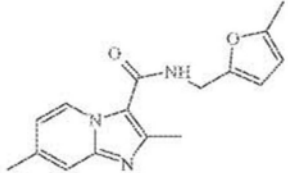
化合物	结构	分子量	分子式
ND-9902		382.77	$C_{17}H_{14}ClF_3N_4O$
ND-9903		425.4	$C_{23}H_{18}F_3N_3O_2$
ND-9904		425.4	$C_{23}H_{18}F_3N_3O_2$
ND-9905		337.37	$C_{19}H_{19}N_3O_3$
ND-9906		323.39	$C_{19}H_{21}N_3O_2$

化合物	结构	分子量	分子式
ND-9952		331.39	$C_{21}H_{18}FN_3$
ND-9953		357.41	$C_{22}H_{19}N_3O_2$
ND-9954		361.82	$C_{21}H_{16}ClN_3O$
ND-9965		357.43	$C_{18}H_{19}N_3O_3S$
ND-10020		363.33	$C_{18}H_{16}F_3N_3O_2$

化合物	结构	分子量	分子式
ND-10021		351.3	$C_{17}H_{13}F_4N_3O$
ND-10022		443.39	$C_{23}H_{17}F_4N_3O_2$
ND-10023		364.32	$C_{18}H_{15}F_3N_3O_3$
ND-10024		479.37	$C_{23}H_{15}F_6N_3O_2$
ND-10027		385.44	$C_{19}H_{19}N_3O_4S$

化合物	结构	分子量	分子式
ND-10028		307.31	$C_{16}H_{13}N_5O_2$
ND-10029		384.47	$C_{20}H_{21}FN_4OS$
ND-10030		411.4	$C_{18}H_{16}F_3N_3O_3S$
ND-10032		363.33	$C_{18}H_{16}F_3N_3O_2$
ND-10033		351.3	$C_{17}H_{13}F_4N_3O$

化合物	结构	分子量	分子式
ND-10034		411.4	$C_{18}H_{16}F_3N_3O_3S$
ND-10035		489.47	$C_{23}H_{18}F_3N_3O_4S$
ND-10038		327.46	$C_{20}H_{29}N_3O$
ND-10046		324.37	$C_{19}H_{20}N_2O_3$
ND-10047		310.35	$C_{18}H_{18}N_2O_3$

化合物	结构	分子量	分子式
ND-10053		403.45	$C_{24}H_{22}FN_3O_2$
ND-10056		323.39	$C_{19}H_{21}N_3O_2$
ND-10058		371.45	$C_{19}H_{21}N_3O_3S$
ND-10059		314.77	$C_{16}H_{15}ClN_4O$
ND-10060		283.33	$C_{16}H_{17}N_3O_2$

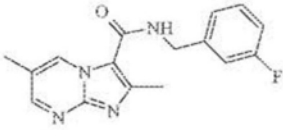
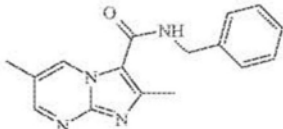
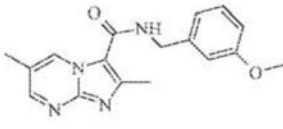
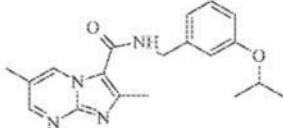
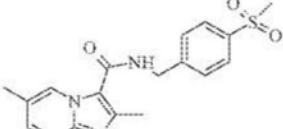
化合物	结构	分子量	分子式
ND-09650		298.31	$C_{16}H_{15}FN_4O$
ND-09651		280.32	$C_{16}H_{16}N_4O$
ND-9652		310.35	$C_{17}H_{18}N_4O_2$
ND-10054		338.4	$C_{19}H_{22}N_4O_2$
ND-10057		358.41	$C_{17}H_{18}N_4O_3S$

图4