



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111566099 B

(45) 授权公告日 2023.06.02

(21) 申请号 201880085171.5

C07D 403/14 (2006.01)

(22) 申请日 2018.11.02

A61P 31/04 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

A61K 31/538 (2006.01)

申请公布号 CN 111566099 A

A61K 31/506 (2006.01)

(43) 申请公布日 2020.08.21

A61K 31/498 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61K 31/4439 (2006.01)

1718285.8 2017.11.03 GB

C07D 413/14 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

C07D 401/04 (2006.01)

2020.07.02

(56) 对比文件

CN 107073123 A, 2017.08.18

(86) PCT国际申请的申请数据

WO 2015173788 A1, 2015.11.19

PCT/GB2018/053183 2018.11.02

Hans P. L. Steenackers. Structure-activity relationship of 4(5)-aryl-2-amino-1H-imidazoles, N1-substituted 2-aminoimidazoles and imidazo[1,2-a]pyrimidinium salts as inhibitors of biofilm formation by *Salmonella* Typhimurium and *Pseudomonas aeruginosa*. 《Journal of Medicinal Chemistry》. 2010, 第54卷(第2期),

(87) PCT国际申请的公布数据

REGISTRY.STN检索库中新颖性化合物.

W02019/086890 EN 2019.05.09

《STN》. 2009,

(73) 专利权人 迪斯库瓦有限公司

审查员 丁超

地址 英国牛津

权利要求书7页 说明书130页

(72) 发明人 P·米奥 M·N·卡恩 C·沙里耶

(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285

专利代理人 邹琴琴 钟守期

(51) Int.Cl.

C07D 401/14 (2006.01)

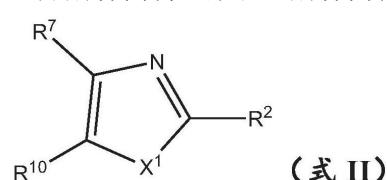
(54) 发明名称

抗菌化合物

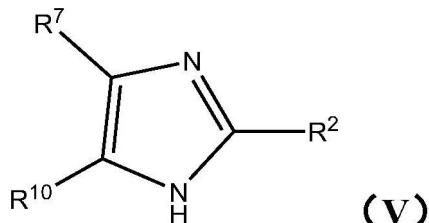
(57) 摘要

本发明涉及通式(II)的化合物、包含这些化合物的组合物以及使用所述化合物治疗肠杆菌科细菌性疾病和感染的方法。所述化合物适用于治疗肠杆菌科感染和由肠杆菌科引起的疾病。

CN 111566099 B



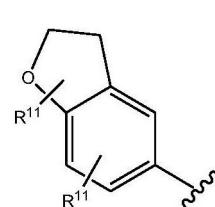
1. 通式(V)的化合物或其药学上可接受的盐：



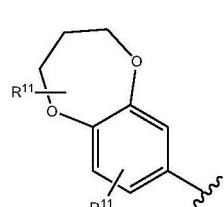
其中

R²为NH₂；

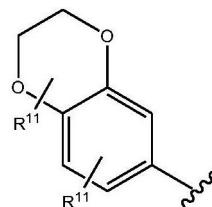
R⁷为选自以下的稠合的双环体系：



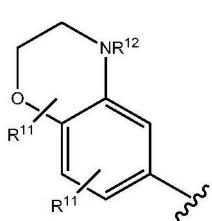
(Ia)



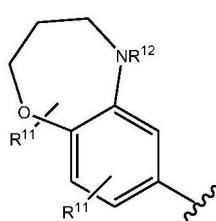
(Ib)



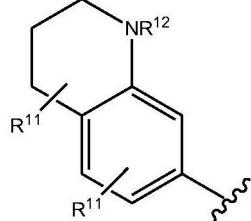
(Ic)



(Ie)



(Ij)



(Ik)

其中各R¹¹独立地选自氢和卤素，且R¹²选自氢、C₁₋₄烷基、C₃₋₇环烷基、COR¹³、SO₂R¹³、C₁₋₄烷基-CO₂R¹⁴、C₁₋₄烷基-OR¹⁴、C₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵、C₁₋₄烷基-C₃₋₇环烷基和COC₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵；

R¹³为C₁₋₄烷基；

R¹⁴和R¹⁵独立地选自氢、C₁₋₄烷基和C₁₋₄烷基-羟基；

R³和R⁴独立地选自氢和C₁₋₃烷基；

R⁵和R⁶独立地选自氢和C₁₋₄烷基；和

R¹⁰为吡啶基，其中吡啶基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、CONR³R⁴、NR³R⁴、羟基、OCF₃、-CF₃、COR¹³、SO₂R¹³、C₁₋₄烷基-CO₂R¹⁴、C₁₋₄烷基-OR¹⁴、C₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵、和COC₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵。

2. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中各R¹¹独立地选自氢和F。

3. 根据权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中各R¹¹为氢。

4. 根据权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R¹⁰为吡啶基，所述吡啶基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：Cl、F、NH₂、NHMe、C₁₋₂烷基、C₁₋₂烷氧基、CONH₂、CONHMe、CONMe₂、OCF₃和羟基。

5. 根据权利要求3所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R¹⁰为吡啶基，所述吡啶基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：Cl、F、NH₂、NHMe、C₁₋₂烷基、C₁₋₂烷氧基、CONH₂、CONHMe、CONMe₂、OCF₃和羟基。

6. 根据权利要求4所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中吡啶基任选地被一个或多个选自Cl、F、NH₂、NHMe和C₁₋₂烷基的取代基取代。

7. 根据权利要求5所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中吡啶基任选地被一个或多个选自Cl、F、NH₂、NHMe和C₁₋₂烷基的取代基取代。

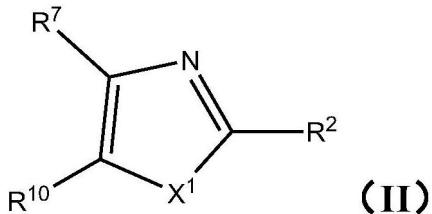
8. 一种药物组合物,其包含根据前述权利要求中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体。

9. 根据权利要求1、2和5至7中任一项所述的化合物或根据权利要求8所述的药物组合物在制备用于治疗肠杆菌科感染或由肠杆菌科引起的疾病的药物中的用途。

10. 根据权利要求3所述的化合物在制备用于治疗肠杆菌科感染或由肠杆菌科引起的疾病的药物中的用途。

11. 根据权利要求4所述的化合物在制备用于治疗肠杆菌科感染或由肠杆菌科引起的疾病的药物中的用途。

12. 通式(II)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗肠杆菌科细菌感染或由肠杆菌科细菌引起的疾病的药物中的用途:



其中

X¹选自NR¹;

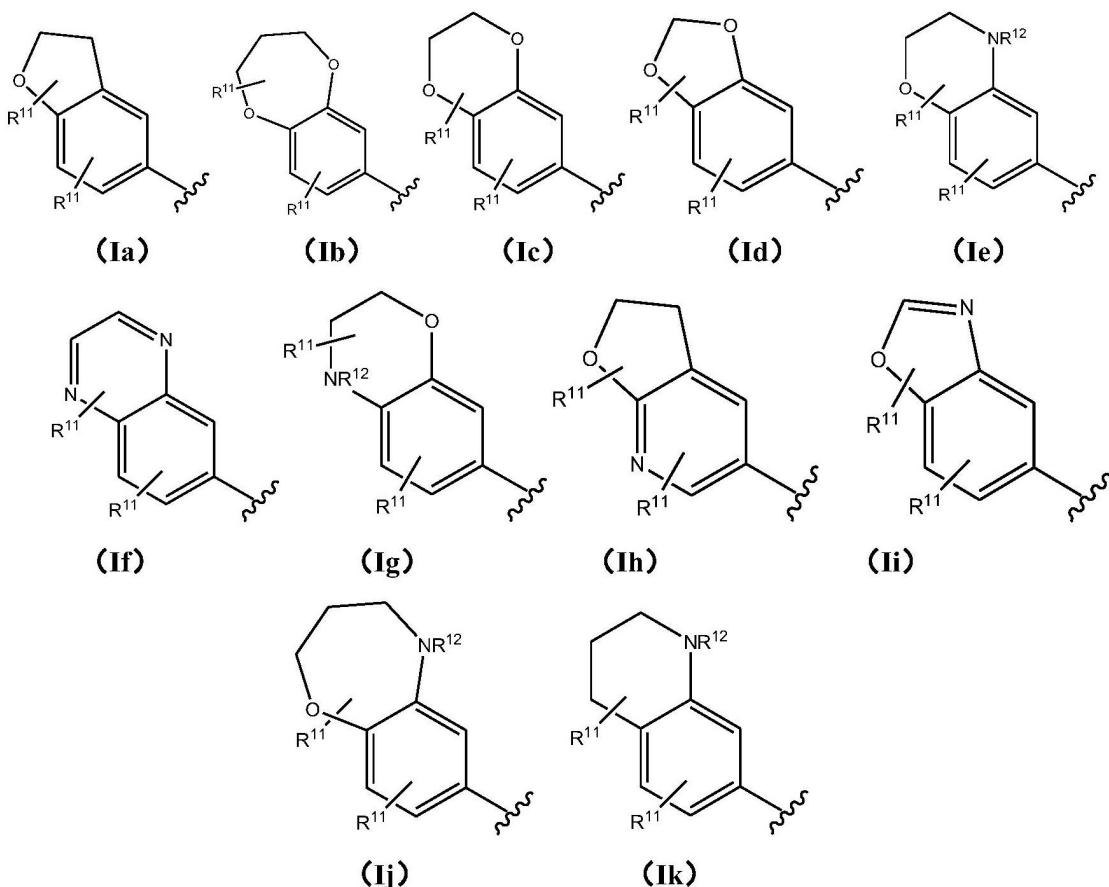
R¹选自氢或C₁₋₂烷基;

R²为NR³R⁴;

R³和R⁴独立地选自氢、C₁₋₃烷基和COR⁵;

R⁵选自氢和C₁₋₄烷基;

R⁷为选自以下的稠合的双环体系:



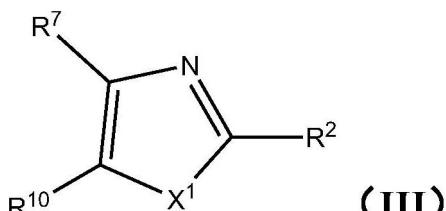
其中各R¹¹独立地选自氢、卤素和C₁₋₄烷基；且R¹²选自氢、C₁₋₄烷基、C₃₋₇环烷基、COR¹³、SO₂R¹³、C₁₋₄烷基-CO₂R¹⁴、C₁₋₄烷基-OR¹⁴、C₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵、C₁₋₄烷基-C₃₋₇环烷基和COC₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵；

R¹³为C₁₋₄烷基；

R¹⁴和R¹⁵独立地选自氢、C₁₋₄烷基和C₁₋₄烷基-羟基；

R¹⁰为单环的5或6元杂芳基环，其中5或6元杂芳基环任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、CONR³R⁴、NR³R⁴、羟基、OCF₃、-CF₃、COR¹³、SO₂R¹³、C₁₋₄烷基-CO₂R¹⁴、C₁₋₄烷基-OR¹⁴、C₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵、和COC₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵。

13. 根据权利要求12所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗肠杆菌科细菌感染或由肠杆菌科细菌引起的疾病的药物中的用途，所述化合物具有通式(III)：



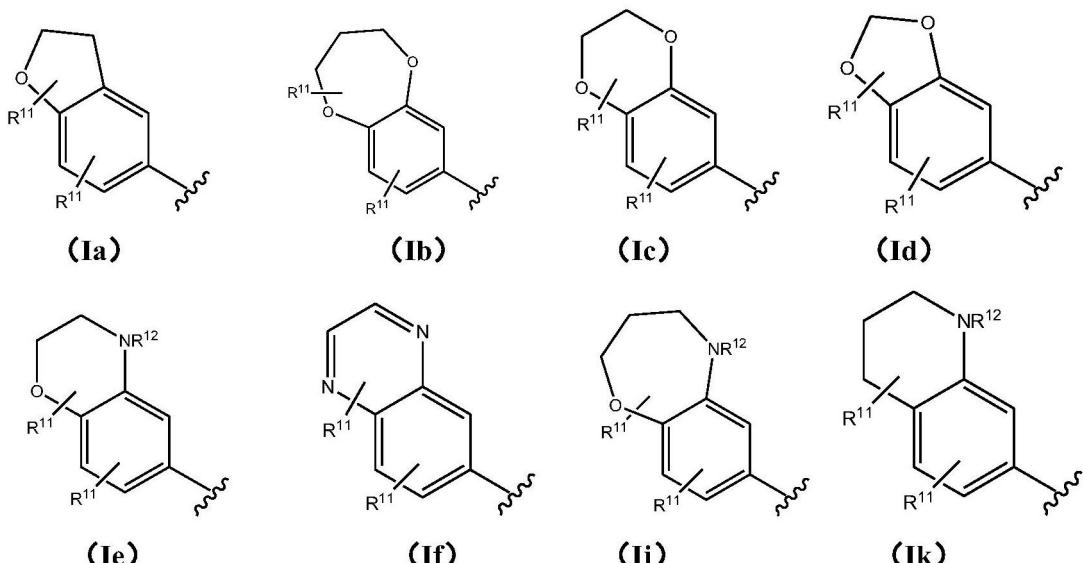
其中

X¹为NH；

R²为NHR³；

R³和R⁴独立地选自氢和C₁₋₃烷基；

R⁷为选自以下的稠合的双环体系：



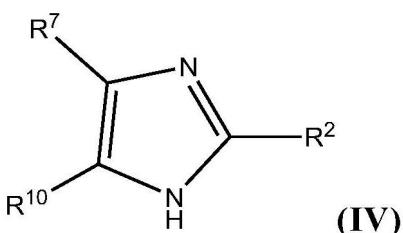
其中各R¹¹独立地选自氢、卤素和C₁₋₄烷基；且R¹²选自氢、C₁₋₄烷基、C₃₋₇环烷基、COR¹³、SO₂R¹³、C₁₋₄烷基-CO₂R¹⁴、C₁₋₄烷基-OR¹⁴、C₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵、C₁₋₄烷基-C₃₋₇环烷基和COC₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵；

R¹³为C₁₋₄烷基；

R¹⁴和R¹⁵独立地选自氢、C₁₋₄烷基和C₁₋₄烷基-羟基；

R^{10} 为单环的6元含氮杂芳基,其中6元杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $CONR^3R^4$ 、 NR^3R^4 、羟基、 OCF_3 、 $-CF_3$ 、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 C_{1-4} 烷基- CO_2R^{14} 、 C_{1-4} 烷基- OR^{14} 、 C_{1-4} 烷基- $NR^{14}R^{15}$ 和 COC_{1-4} 烷基- $NR^{14}R^{15}$ 。

14. 根据权利要求12或13所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗肠杆菌科细菌感染或由肠杆菌科细菌引起的疾病的药物中的用途，所述化合物具有通式(IV)：

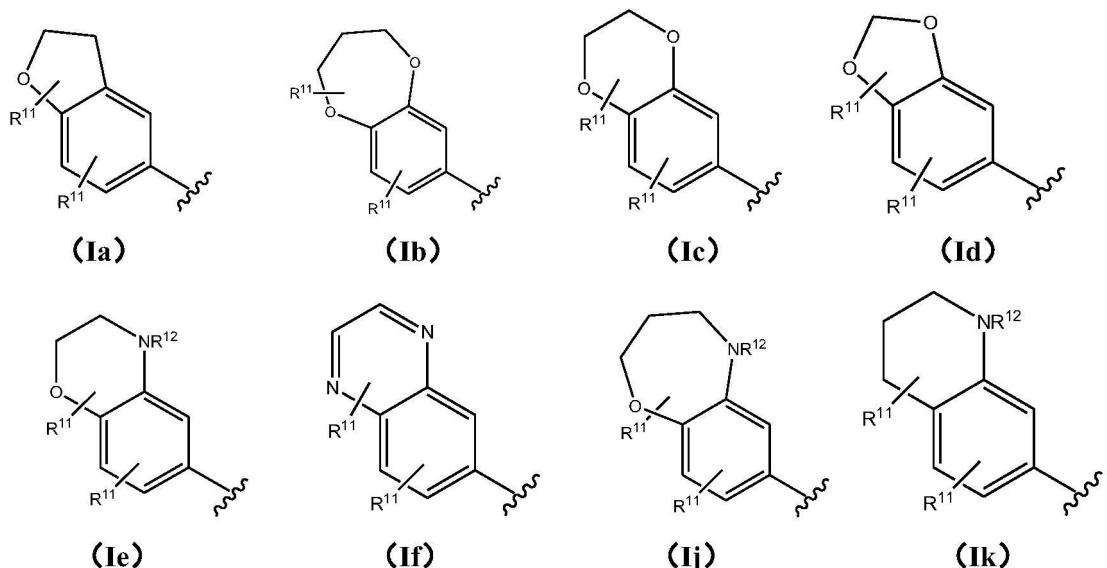


其中

R²为NHR³；

R³选自氢和C₁₋₃烷基；

R^7 为选自以下的稠合的双环体系:



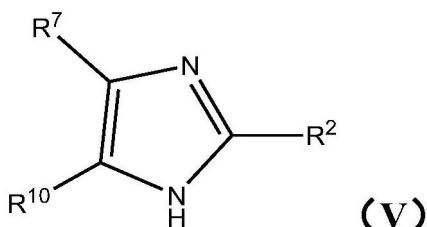
其中各R¹¹独立地选自氢、F、甲基和乙基；且R¹²选自氢、C₁₋₄烷基、C₃₋₇环烷基、COR¹³、SO₂R¹³、C₁₋₄烷基-CO₂R¹⁴、C₁₋₄烷基-OR¹⁴、C₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵、C₁₋₄烷基-C₃₋₇环烷基和COC₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵；

R¹³为C₁₋₄烷基；

R¹⁴和R¹⁵独立地选自氢、C₁₋₄烷基和C₁₋₄烷基-羟基；

R^{10} 选自吡啶基和吡啶酮,其中吡啶基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $CONR^3R^4$ 、 NR^3R^4 、羟基、 OCF_3 、 $-CF_3$ 、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 C_{1-4} 烷基- CO_2R^{14} 、 C_{1-4} 烷基- OR^{14} 、 C_{1-4} 烷基- $NR^{14}R^{15}$ 和 COC_{1-4} 烷基- $NR^{14}R^{15}$ 。

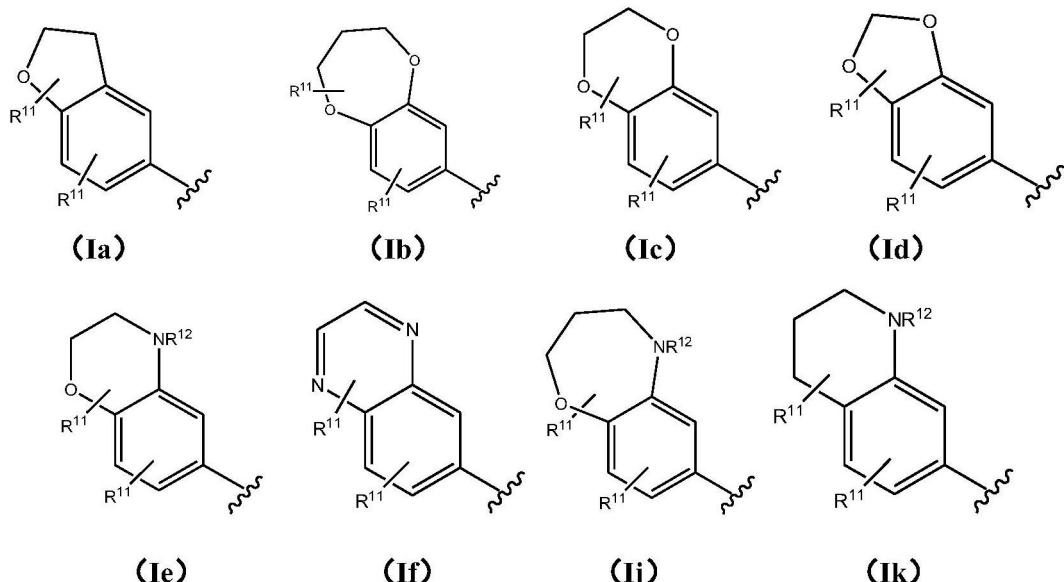
15. 根据权利要求12或13所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗肠杆菌科细菌感染或由肠杆菌科细菌引起的疾病的药物中的用途,所述化合物具有通式(V):



其中

R²为NH₂;

R^7 为选自以下的稠合的双环体系：



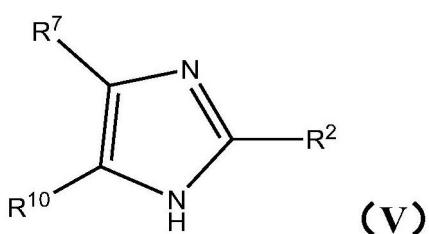
其中各R¹¹独立地选自氢和F;且R¹²选自氢、C₁₋₄烷基、C₃₋₇环烷基、COR¹³、SO₂R¹³、C₁₋₄烷基-CO₂R¹⁴、C₁₋₄烷基-OR¹⁴、C₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵、C₁₋₄烷基-C₃₋₇环烷基和COC₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵;

R¹³为C₁₋₄烷基；

R¹⁴和R¹⁵独立地选自氢、C₁₋₄烷基和C₁₋₄烷基-羟基；

R^{10} 为吡啶基,其中吡啶基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $CONR^3R^4$ 、 NR^3R^4 、羟基、 OCF_3 、 $-CF_3$ 、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 C_{1-4} 烷基- CO_2R^{14} 、 C_{1-4} 烷基- OR^{14} 、 C_{1-4} 烷基- $NR^{14}R^{15}$ 和 COC_{1-4} 烷基- $NR^{14}R^{15}$ 。

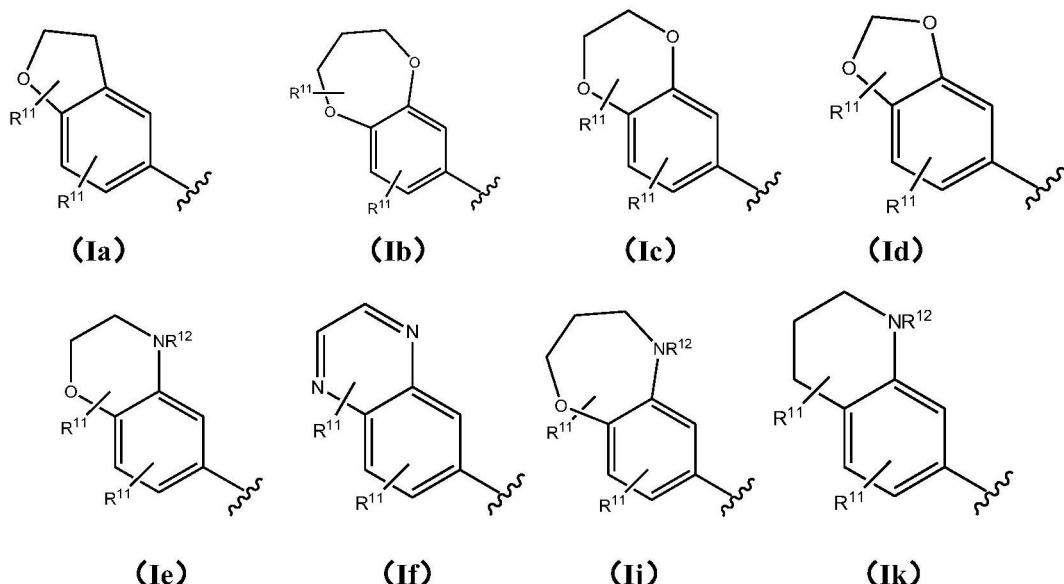
16. 根据权利要求14所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗肠杆菌科细菌感染或由肠杆菌科细菌引起的疾病的药物中的用途，所述化合物具有通式(V)：



其中

R²为NH₂;

R^7 为选自以下的稠合的双环体系:



其中各R¹¹独立地选自氢和F；且R¹²选自氢、C₁₋₄烷基、C₃₋₇环烷基、COR¹³、SO₂R¹³、C₁₋₄烷基-CO₂R¹⁴、C₁₋₄烷基-OR¹⁴、C₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵、C₁₋₄烷基-C₃₋₇环烷基和COC₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵；
 R¹³为C₁₋₄烷基；
 R¹⁴和R¹⁵独立地选自氢、C₁₋₄烷基和C₁₋₄烷基-羟基；
 R¹⁰为吡啶基，其中吡啶基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、CONR³R⁴、NR³R⁴、羟基、OCF₃、-CF₃、COR¹³、SO₂R¹³、C₁₋₄烷基-CO₂R¹⁴、C₁₋₄烷基-OR¹⁴、C₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵和COC₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵。

17. 根据权利要求15所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗肠杆菌科细菌感染或由肠杆菌科细菌引起的疾病的药物中的用途，其中各R¹¹为氢。

18. 根据权利要求16所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗肠杆菌科细菌感染或由肠杆菌科细菌引起的疾病的药物中的用途，其中各R¹¹为氢。

19. 根据权利要求15所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗肠杆菌科细菌感染或由肠杆菌科细菌引起的疾病的药物中的用途，其中R¹⁰为吡啶基，其任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：Cl、F、NH₂、NHMe、C₁₋₂烷基、C₁₋₂烷氧基、CONH₂、CONHMe、CONMe₂、OCF₃和羟基。

20. 根据权利要求16-18中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗肠杆菌科细菌感染或由肠杆菌科细菌引起的疾病的药物中的用途，其中R¹⁰为吡啶基，其任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：Cl、F、NH₂、NHMe、C₁₋₂烷基、C₁₋₂烷氧基、CONH₂、CONHMe、CONMe₂、OCF₃和羟基。

21. 根据权利要求19所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗肠杆菌科细菌感染或由肠杆菌科细菌引起的疾病的药物中的用途，其中吡啶基任选地被一个或多个选自Cl、F、NH₂、NHMe和C₁₋₂烷基的取代基取代。

22. 根据权利要求20所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗肠杆菌科细菌感染或由肠杆菌科细菌引起的疾病的药物中的用途，其中吡啶基任选地被一个或多个选自Cl、F、NH₂、NHMe和C₁₋₂烷基的取代基取代。

抗菌化合物

技术领域

[0001] 本发明涉及如本文所定义的一系列新的抗菌化合物、包含这些化合物的组合物和使用所述化合物治疗肠杆菌科(Enterobacteriaceae)细菌性疾病和感染的方法。所述化合物可用于治疗已对现有抗生素产生抗性的革兰氏阴性细菌肠杆菌科属种感染或由其引起的疾病。

背景技术

[0002] 迫切需要新的抗菌化合物来对抗出现的对现有抗菌化合物具有抗性的新的细菌性病原体。随着多重耐药性在许多细菌性病原体中变得越来越常见,对现有抗生素产生抗性的细菌不断地出现,这种威胁极大地增加了普通感染给社会带来的负担。例如,在被认定为对人类健康构成紧急或严重威胁的耐抗生素微生物包括ESKAPE病原体的耐抗生素菌株(屎肠球菌(*Enterococcus faecium*)、金黄色酿脓葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*)、鲍氏不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*)、绿脓假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)和肠杆菌属(*Enterobacter*)物种),例如,耐碳青霉烯的肠杆菌科(CRE)、多重耐药性的(MDR)不动杆菌(*Acinetobacter*)、MDR绿脓假单胞菌、耐甲氧西林的金黄色酿脓葡萄球菌(MRSA)和耐万古霉素的肠球菌(*Enterococcus*) (VRE)。其他主要的耐抗生素病原体包括革兰氏阳性厌氧菌艰难梭状芽孢杆菌(*Clostridium difficile*)、耐药性的淋病奈瑟氏菌(*Neisseria gonorrhoeae*)和耐药性的结核病菌(tuberculosis)。

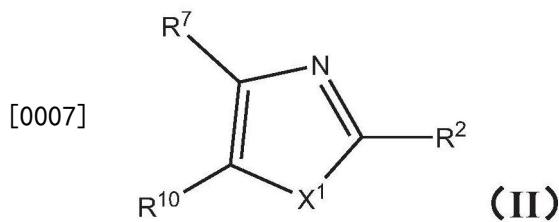
[0003] 难以治疗耐抗生素的革兰氏阴性菌株,如产生碳青霉烯酶的肠杆菌科,例如大肠杆菌(*Escherichia coli*)NDM-1(新德里金属- β -内酰胺酶(New Delhi metallo- β -lactamase))和肺炎克雷伯菌,而且毒性变得越来越强。此外,已经鉴定出与致命爆发有关的新出现的高毒性的、多重耐药性的且高传染性的耐碳青霉烯的肺炎克雷伯菌菌株,例如,ST11耐碳青霉烯的高毒性肺炎克雷伯菌菌株。这种菌株对先前和目前推荐的抗生素具有抗性,并且现已成为全球主要的公共卫生问题。

[0004] 因此,需要能够以可靠方式提供有效治疗的新的抗菌化合物,特别是用于涉及多重耐药性感染剂的肠杆菌科感染的抗菌化合物。另外,需要提供可避免或减少与已知抗菌化合物有关的副作用的抗生素药物。

[0005] 本发明各方面的目的是提供一种针对上述问题或其他问题的解决方案。

发明内容

[0006] 根据本发明的第一方面,提供通式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯:



[0008] 其中

[0009] X¹选自NR¹或S；

[0010] R¹选自氢或C₁₋₂烷基；

[0011] R²选自S(亚砜酰基)、O(氧代)、NR³R⁴、氰基、-CH₂NR⁵R⁶、甲基(-CH₃)、卤素、羟基、-CONR³R⁴、COOH和单环的4至7元杂环基，其中所述4至7元杂环基任选地被一个或多个C₁₋₄烷基取代；

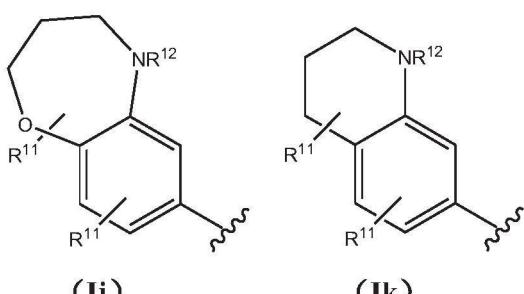
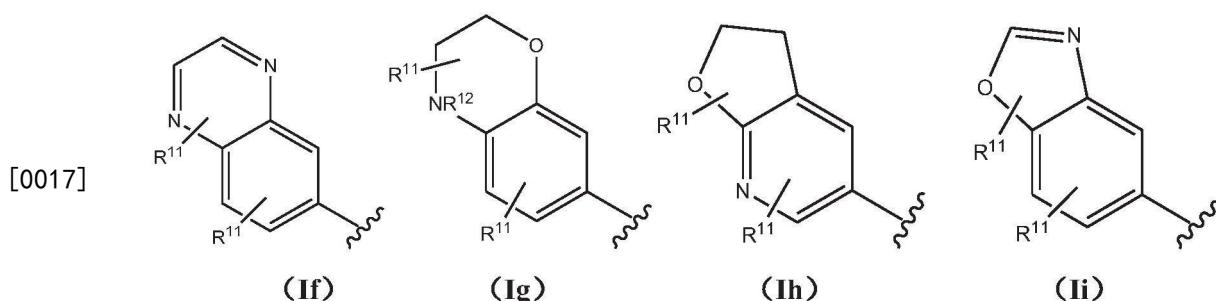
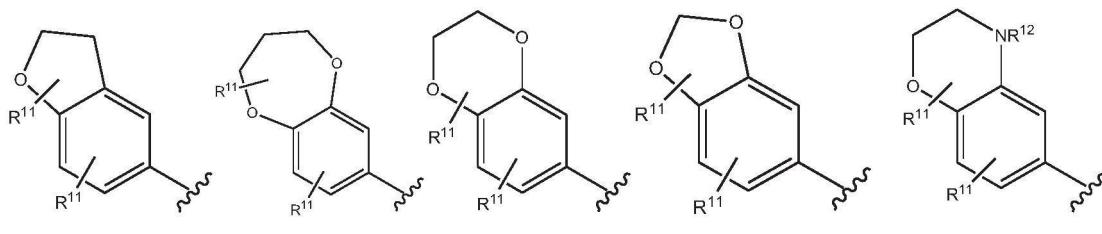
[0012] R³和R⁴独立地选自氢、C₁₋₃烷基、COR⁵、CONR⁵R⁶、CO₂R⁵、C₁₋₂烷基-NR⁵R⁶；

[0013] 或R³和R⁴与它们连接的氮原子一起形成单环的4至7元环状胺基，该基团任选地被一个或多个选自NR⁵R⁶、C₁₋₂烷氧基和氧代的取代基取代；

[0014] R⁵和R⁶独立地选自氢和C₁₋₄烷基；

[0015] R⁷选自苯基、单环的5至7元杂环基和单环的5或6元杂芳基，其中苯基、5至7元杂环基和5或6元杂芳基环任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、C₁₋₂烷基、C₁₋₂烷氧基、NR³R⁴、CONR³R⁴、OR⁸、OCF₃、C₁₋₂烷氧基-CN和羟基；

[0016] 或R⁷为选自(Ia)至(Ik)中任一项的稠合的双环体系：



[0018] 其中各R¹¹独立地选自氢、卤素、O(氧代)和C₁₋₄烷基；且R¹²选自氢、C₁₋₄烷基、C₃₋₇环

烷基、 C_{4-7} 杂环基、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 C_{1-4} 烷基- CO_2R^{14} 、 C_{1-4} 烷基- OR^{14} 、 C_{1-4} 烷基-NR $^{14}R^{15}$ 、 C_{1-4} 烷基- C_{3-7} 环烷基、 COC_{1-4} 烷基-NR $^{14}R^{15}$ 、氨基酸和季铵阳离子($NR^{16}_4^+$)；

[0019] R^{13} 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、苯基和单环的5或6元杂芳基，苯基或5或6元杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、 C_{1-2} 烷基、O(氧代)、S(亚硫酰基)、 NR^3R^4 、 OR^3 和 SR^3 ；

[0020] R^{14} 和 R^{15} 独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基-羟基、 C_{3-7} 环烷基、苯基、单环的5或6元杂芳基和 SO_2R^{13} ，苯基或5或6元杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、 C_{1-2} 烷基、O(氧代)、S(亚硫酰基)、 NR^3R^4 、 OR^3 和 SR^3 ；

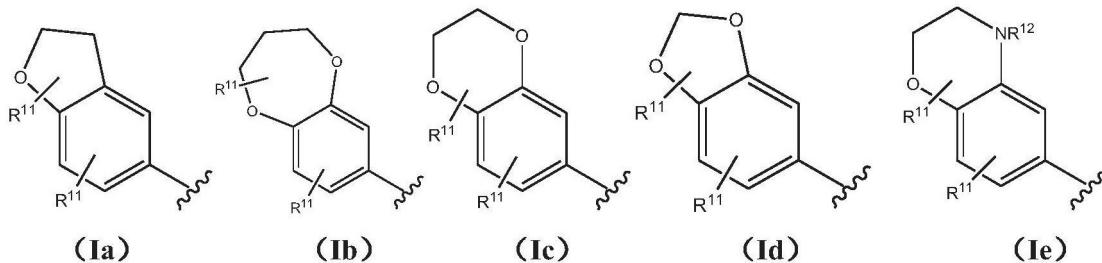
[0021] R^{16} 基团独立地选自 C_{1-4} 烷基和苯基，苯基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、 C_{1-2} 烷基、O(氧代)、S(亚硫酰基)、 NR^3R^4 、 OR^3 和 SR^3 ；

[0022] R^8 选自3至5元环烷基和 CH_2R^9 ；

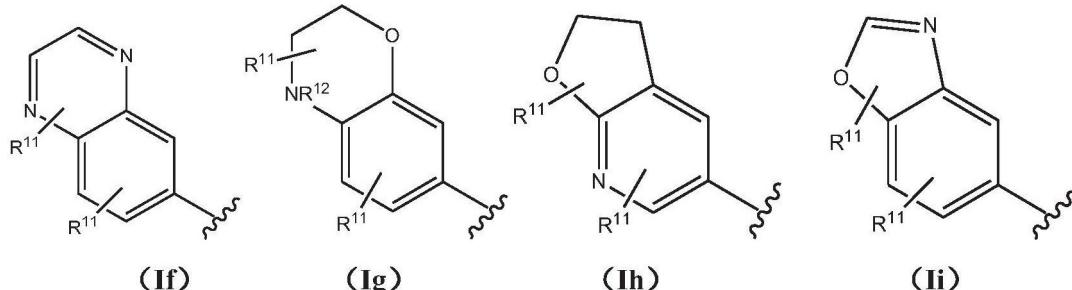
[0023] R^9 选自苯基、单环的5或6元杂芳基和单环的 C_{3-7} 环烷基，苯基或5或6元杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、 C_{1-2} 烷基、O(氧代)、S(亚硫酰基)、 NR^3R^4 、 OR^3 和 SR^3 ；

[0024] R^{10} 选自苯基和单环的5或6元杂芳基环，其中苯基和5或6元杂芳基环任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、 C_{1-4} 烷基、O(氧代)、S(亚硫酰基)、 C_{1-4} 烷氧基、 $CONR^3R^4$ 、 NR^3R^4 、 OR^8 、羟基、 OCF_3 、 $-CF_3$ 、 R^8 、 C_{3-7} 环烷基、 C_{4-7} 杂环基、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 C_{1-4} 烷基- CO_2R^{14} 、 C_{1-4} 烷基- OR^{14} 、 C_{1-4} 烷基-NR $^{14}R^{15}$ 、 C_{1-4} 烷基- C_{3-7} 环烷基、 COC_{1-4} 烷基-NR $^{14}R^{15}$ 、氨基酸和季铵阳离子($NR^{16}_4^+$)；

[0025] 或 R^{10} 为选自(Ia)至(Ii)中任一项的稠合的双环体系：

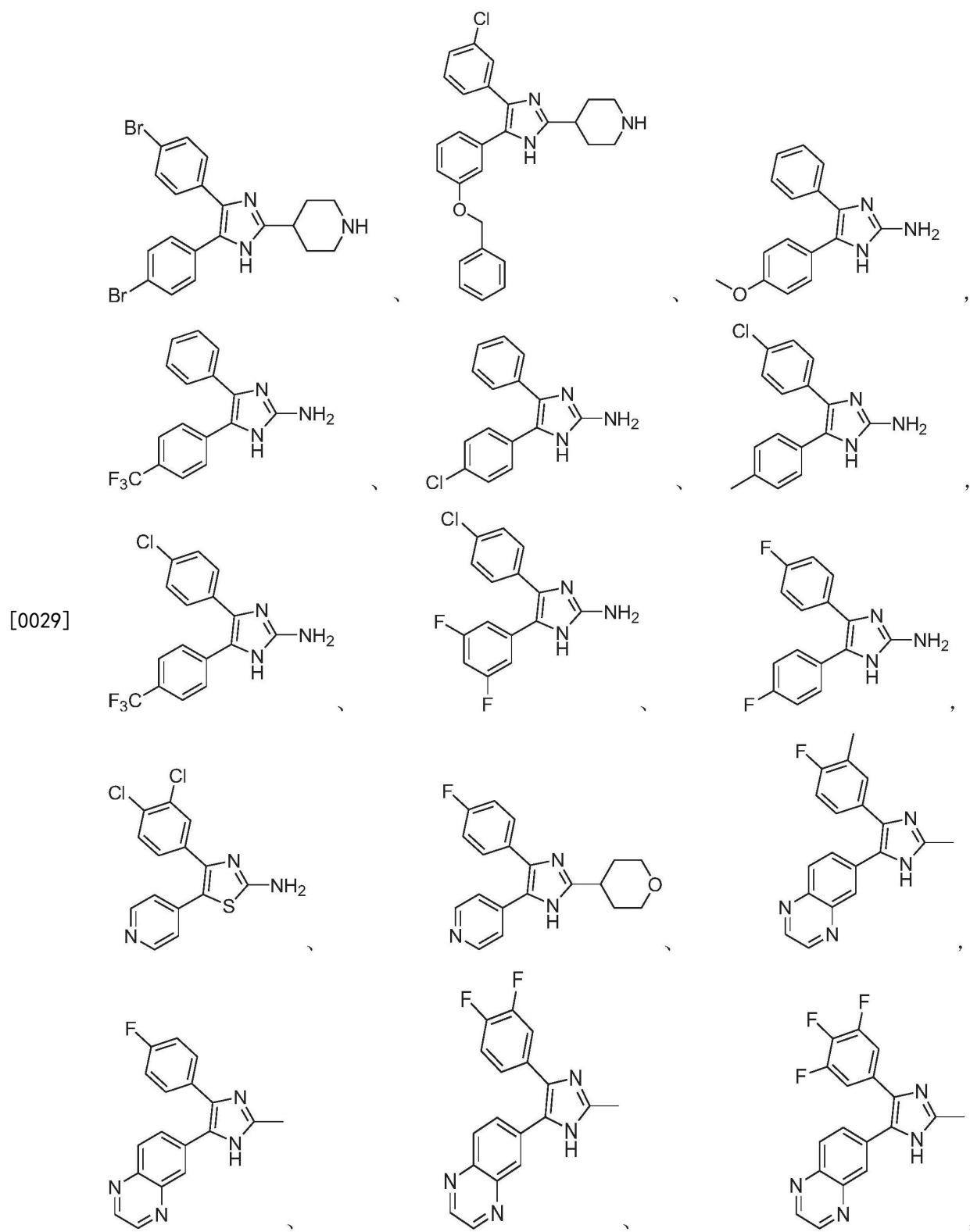


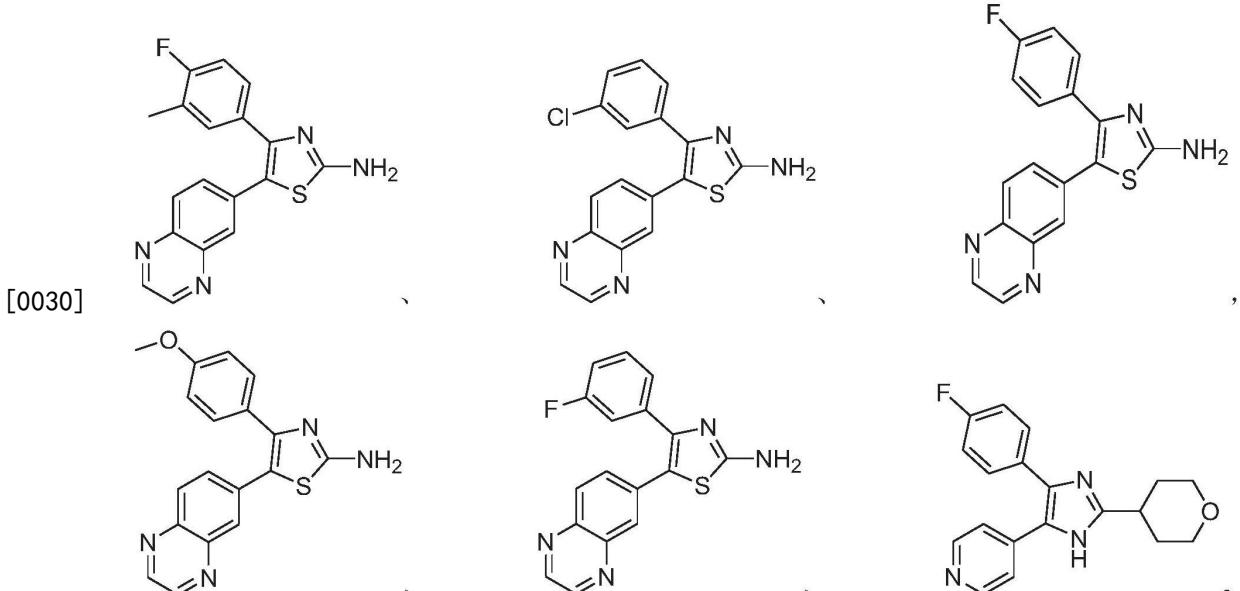
[0026]



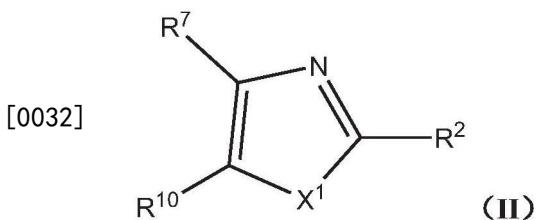
[0027] 其中各 R^{11} 独立地选自氢、卤素和 C_{1-4} 烷基，且 R^{12} 选自氢和 C_{1-4} 烷基；

[0028] 条件是式(II)的化合物不为：





[0031] 根据本发明的第二方面,提供通式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯:



[0033] 其中

[0034] X¹选自NR¹或S;

[0035] R^1 选自氢或 C_{1-2} 烷基；

[0036] R^2 选自S(亚硫酰基)、O(氧代)、 NR^3R^4 、氰基、 $-CH_2NR^5R^6$ 、甲基(- CH_3)、卤素、羟基、- $CONR^3R^4$ 和 $COOH$ ；

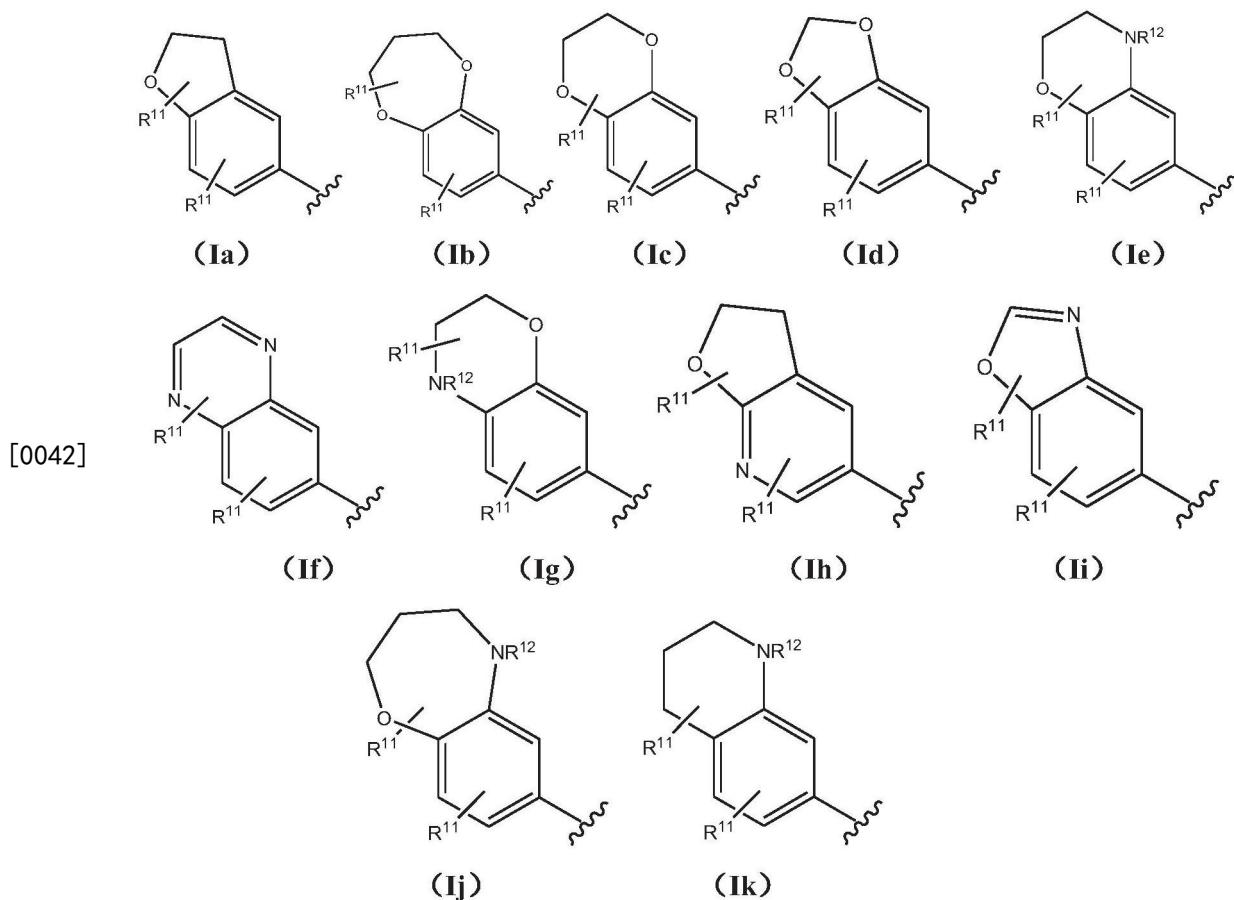
[0037] R^3 和 R^4 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 COR^5 、 $CONR^5R^6$ 、 CO_2R^5 、 C_1-C_6 烷基- NR^5R^6 ；

[0038] 或R³和R⁴与它们连接的氮原子一起形成单环的4至7元环状胺基,该基团任选地被一个或多个选自NR⁵R⁶、C₁-C₆烷氨基和氯代的取代基取代:

[0039] R^5 和 R^6 独立地选自氢和C₁-C₄烷基；

[0040] R^7 选自苯基、单环的5至7元杂环基和单环的5或6元杂芳基,其中苯基被一个或多个选自以下的取代基取代: NR^3R^4 、 $CONR^3R^4$ 、 OR^8 、 OCF_3 、 OCH_2CN 和羟基;且单环的5至7元杂环基和单环的5或6元杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素、 $C_{1-2}H_5$ 基、 $C_{1-2}H_5$ 氧基、 NR^3R^4 、 $CONR^3R^4$ 、 OR^8 、 OCF_3 、 $C_{1-2}H_5$ 烷氧基-CN和羟基;

[0041] 或⁷为选自(Ia)至(Ik)中任一项的稠合的双环体系:



[0042] 其中各R¹¹独立地选自氢、卤素、0(氧代)和C₁₋₄烷基；且R¹²选自氢、C₁₋₄烷基、C₃₋₇环烷基、C₄₋₇杂环基、COR¹³、SO₂R¹³、C₁₋₄-CO₂R¹⁴、C₁₋₄烷基-OR¹⁴、C₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵、C₁₋₄烷基-C₃₋₇环烷基、COC₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵、氨基酸和季铵阳离子(**NR¹⁶₄**⁺)；

[0043] R¹³选自C₁₋₄烷基、C₃₋₇环烷基、苯基和单环的5或6元杂芳基，苯基或5或6元杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、C₁₋₂烷基、0(氧代)、S(亚硫酰基)、NR³R⁴、OR³和SR³；

[0044] R¹⁴和R¹⁵独立地选自氢、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基-羟基、C₃₋₇环烷基、苯基、单环的5或6元杂芳基和SO₂R¹³，苯基或5或6元杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、C₁₋₂烷基、0(氧代)、S(亚硫酰基)、NR³R⁴、OR³和SR³；

[0045] R¹⁶基团独立地选自C₁₋₄烷基和苯基，苯基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、C₁₋₂烷基、0(氧代)、S(亚硫酰基)、NR³R⁴、OR³和SR³；

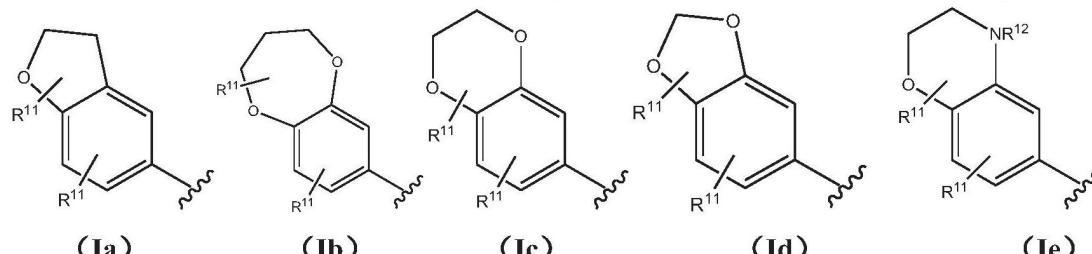
[0046] R⁸选自3至5元环烷基和CH₂R⁹；

[0047] R⁹选自苯基、单环的5或6元杂芳基和单环的C₃₋₇环烷基，苯基或5或6元杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、C₁₋₂烷基、0(氧代)、S(亚硫酰基)、NR³R⁴、OR³和SR³；

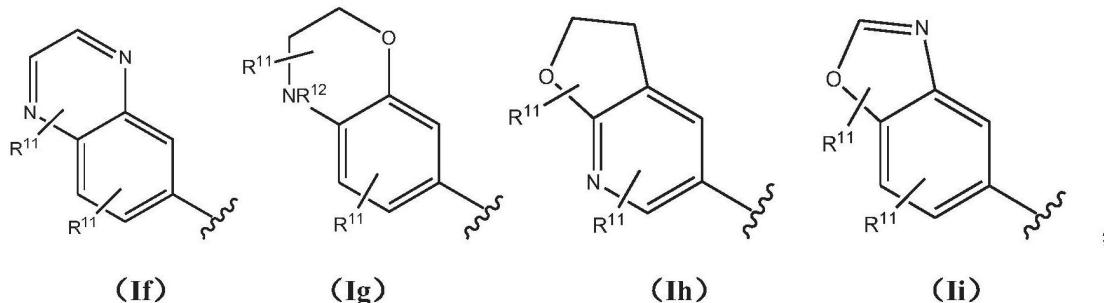
[0048] R¹⁰选自苯基和单环的5或6元杂芳基环，其中苯基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：C₁₋₄烷基、0(氧代)、S(亚硫酰基)、CONR³R⁴、NR³R⁴、OR⁸、羟基、OCF₃、-CF₃、R⁸、C₃₋₇环烷基、C₄₋₇杂环基、COR¹³、SO₂R¹³、C₁₋₄烷基-CO₂R¹⁴、C₁₋₄烷基-OR¹⁴、C₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵、C₁₋₄烷基-C₃₋₇环烷基、COC₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵、氨基酸和季铵阳离子(**NR¹⁶₄**⁺)；且5或6元杂芳基环任选地

被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、C₁₋₄烷基、O(氧代)、S(亚硫酰基)、C₁₋₄烷氧基、CONR³R⁴、NR³R⁴、OR⁸、羟基、OCF₃、-CF₃、R⁸、C₃₋₇环烷基、C₄₋₇杂环基、COR¹³、SO₂R¹³、C₁₋₄烷基-CO₂R¹⁴、C₁₋₄烷基-OR¹⁴、C₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵、C₁₋₄烷基-C₃₋₇环烷基、COC₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵、氨基酸和季铵阳离子(NR¹⁶)₄⁺；

[0050] 或R¹⁰为选自(Ia)至(Ii)中任一项的稠合的双环体系：



[0051]



[0052] 其中各R¹¹独立地选自氢、卤素和C₁₋₄烷基，且R¹²选自氢和C₁₋₄烷基。

[0053] 根据本发明的第三方面，提供如上文针对第一方面和第二方面所定义的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、衍生物、水合物、溶剂合物、络合物、异构体、互变异构体、生物电子等排体、N-氧化物、酯、前药、同位素或保护形式。

[0054] 根据本发明的第四方面，提供如上文针对第一方面和第二方面所定义的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、衍生物、水合物、溶剂合物、络合物、异构体、互变异构体、生物电子等排体、N-氧化物、酯、前药、同位素或保护形式，用于治疗或预防肠杆菌科感染或由肠杆菌科引起的疾病。

[0055] 在本发明的另一方面中，提供如上文针对第一方面和第二方面所定义的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、衍生物、水合物、溶剂合物、络合物、异构体、互变异构体、生物电子等排体、N-氧化物、酯、前药、同位素或保护形式，用于治疗肠杆菌科感染或由肠杆菌科引起的疾病的方法中。

[0056] 在本发明的另一方面中，提供如上文针对第一方面和第二方面所定义的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、衍生物、水合物、溶剂合物、络合物、异构体、互变异构体、生物电子等排体、N-氧化物、酯、前药、同位素或保护形式，与药学上可接受的赋形剂或载体一起。

[0057] 在本发明的另一方面中，提供如上文针对第一方面和第二方面所定义的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、衍生物、水合物、溶剂合物、络合物、异构体、互变异构体、生物电子等排体、N-氧化物、酯、前药、同位素或保护形式用于制备用于治疗肠杆菌科感染或由肠杆菌科引起的疾病的药剂的用途。

[0058] 在本发明的另一方面中，提供一种在有治疗需要的受试者中治疗肠杆菌科感染或

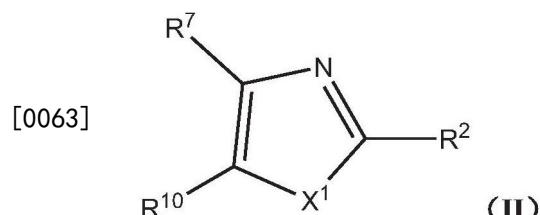
由肠杆菌科引起的疾病的方法,包括向所述受试者给予有效量的如上文针对第一方面和第二方面所定义的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、衍生物、水合物、溶剂合物、络合物、异构体、互变异构体、生物电子等排体、N-氧化物、酯、前药、同位素或保护形式。

[0059] 在本发明的另一方面中,提供包含如上文针对第一方面和第二方面所定义的本发明的化合物或组合物的肠杆菌科杀菌或抑菌组合物。

[0060] 在本发明的另一方面中,提供包含如上文针对第一方面和第二方面所定义的本发明的化合物和药学上可接受的赋形剂的药物制剂。

[0061] 如上文针对第一方面和第二方面所定义的本发明的化合物对肠杆菌科具有杀菌和/或抑菌活性,并且可用于治疗或预防肠杆菌科感染或由肠杆菌科引起的疾病。

[0062] 在本发明的另一方面中,提供通式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯,用于治疗肠杆菌科细菌感染或由肠杆菌科细菌引起的疾病:



[0064] 其中

[0065] X¹选自NR¹或S;

[0066] R¹选自氢或C₁₋₂烷基;

[0067] R²选自S(亚硫酰基)、O(氧代)、NR³R⁴、氰基、-CH₂NR⁵R⁶、甲基(-CH₃)、卤素、羟基、-CONR³R⁴、COOH和单环的4至7元杂环基,其中4至7元杂环基任选地被一个或多个C₁₋₄烷基取代;

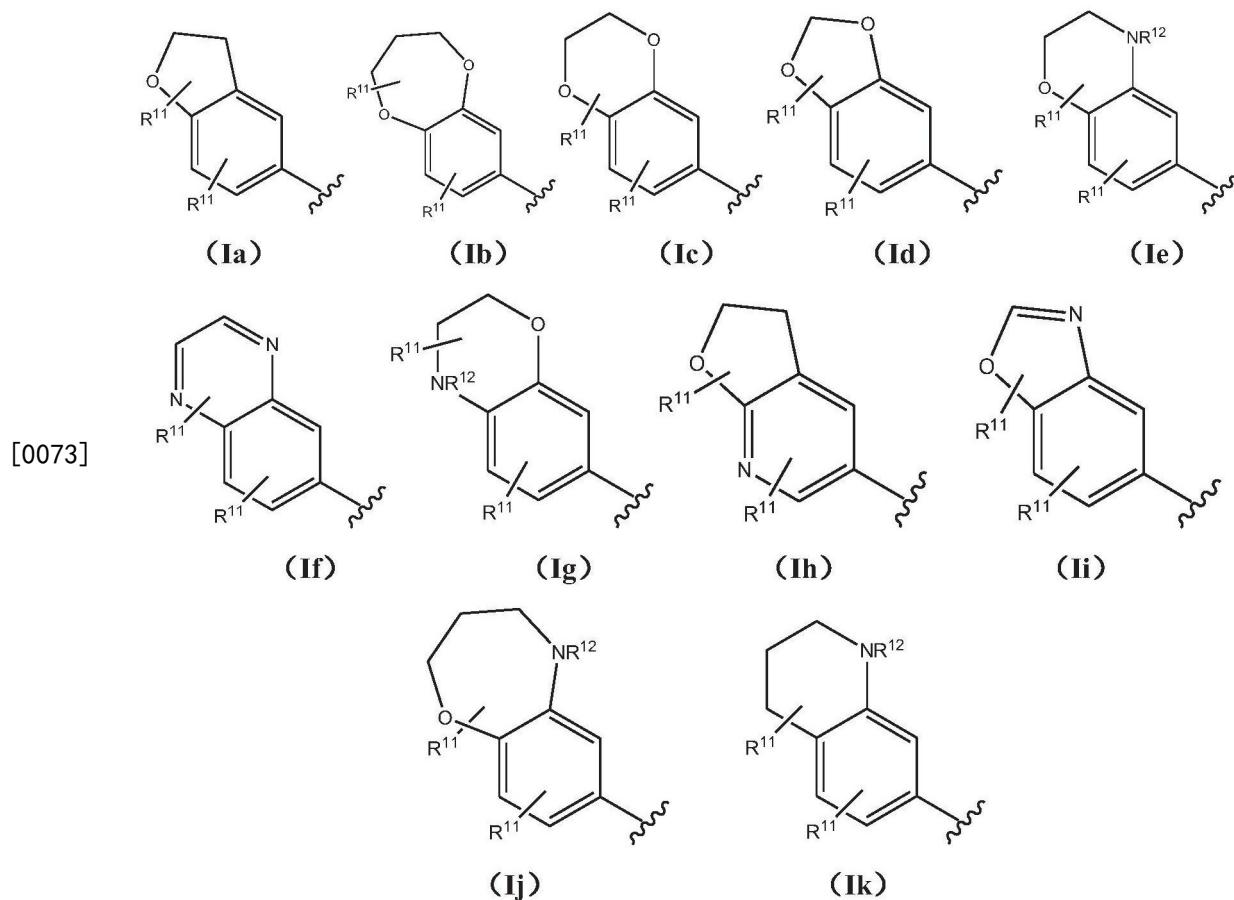
[0068] R³和R⁴独立地选自氢、C₁₋₃烷基、COR⁵、CONR⁵R⁶、CO₂R⁵、C₁₋₂烷基-NR⁵R⁶;

[0069] 或R³和R⁴与它们连接的氮原子一起形成单环的4至7元环状胺基,该基团任选地被一个或多个选自NR⁵R⁶、C₁₋₂烷氧基和氧代的取代基取代;

[0070] R⁵和R⁶独立地选自氢和C₁₋₄烷基;

[0071] R⁷选自苯基、单环的5至7元杂环基和单环的5或6元杂芳基,其中苯基、5至7元杂环基和5或6元杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、C₁₋₂烷基、C₁₋₂烷氧基、NR³R⁴、CONR³R⁴、OR⁸、OCF₃、C₁₋₂烷氧基-CN和羟基;

[0072] 或R⁷为选自(Ia)至(Ik)中任一项的稠合的双环体系:



[0073] [0074] 其中各R¹¹独立地选自氢、卤素、0(氧代)和C₁₋₄烷基；且R¹²选自氢、C₁₋₄烷基、C₃₋₇环烷基、C₄₋₇杂环基、COR¹³、SO₂R¹³、C₁₋₄-CO₂R¹⁴、C₁₋₄烷基-OR¹⁴、C₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵、C₁₋₄烷基-C₃₋₇环烷基、COC₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵、氨基酸和季铵阳离子(**NR¹⁶**₄⁺)；

[0075] R¹³选自C₁₋₄烷基、C₃₋₇环烷基、苯基和单环的5或6元杂芳基，苯基或5或6元杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、C₁₋₂烷基、0(氧代)、S(亚硫酰基)、NR³R⁴、OR³和SR³；

[0076] R¹⁴和R¹⁵独立地选自氢、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基-羟基、C₃₋₇环烷基、苯基、单环的5或6元杂芳基和SO₂R¹³，苯基或5或6元杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、C₁₋₂烷基、0(氧代)、S(亚硫酰基)、NR³R⁴、OR³和SR³；

[0077] R¹⁶基团独立地选自C₁₋₄烷基和苯基，苯基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、C₁₋₂烷基、0(氧代)、S(亚硫酰基)、NR³R⁴、OR³和SR³；

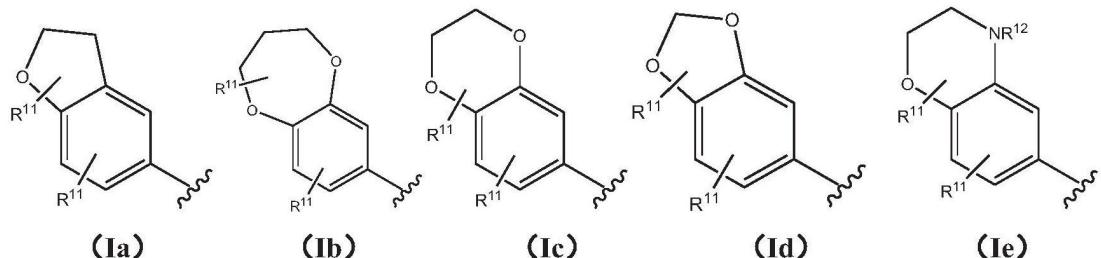
[0078] R⁸选自3至5元环烷基和CH₂R⁹；

[0079] R⁹选自苯基、单环的5或6元杂芳基和单环的C₃₋₇环烷基，苯基或5或6元杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、C₁₋₂烷基、0(氧代)、S(亚硫酰基)、NR³R⁴、OR³和SR³；

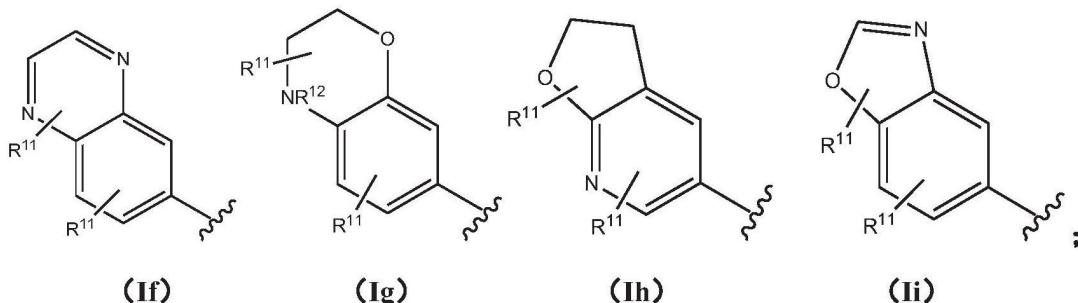
[0080] R¹⁰选自苯基和单环的5或6元杂芳基环，其中苯基和5或6元杂芳基环任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、C₁₋₄烷基、0(氧代)、S(亚硫酰基)、C₁₋₄烷氧基、CONR³R⁴、NR³R⁴、OR⁸、羟基、OCF₃、-CF₃、R⁸、C₃₋₇环烷基、C₄₋₇杂环基、COR¹³、SO₂R¹³、C₁₋₄烷基-CO₂R¹⁴、C₁₋₄烷基-OR¹⁴、C₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵、C₁₋₄烷基-C₃₋₇环烷基、COC₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵、氨基酸和季铵阳离子(

$\text{NR}^{16} \text{ }_4^+$;

[0081] 或 R^{10} 为选自(Ia)至(Ii)中任一项的耦合的双环体系:



[0082]



[0083] 其中各 R^{11} 独立地选自氢、卤素和 C_{1-4} 烷基,且 R^{12} 选自氢和 C_{1-4} 烷基。

[0084] 本发明的其他方面和实施方案如所附权利要求中所限定。

[0085] 定义

[0086] 除非另有明确说明,本文中使用的下列术语除具有该术语在本领域中可享有的任何更宽的(或更窄的)含义以外,还旨在具有下列含义:

[0087] 除非上下文另有要求,本文中使用的单数应理解为包括复数,反之亦然。使用的与实体有关的术语“一(a)”或“一(an)”应理解为是指一个或多个该实体。因此,术语“一(a)”(或“一(an)”)、“一个或多个”和“至少一个”在本文中可互换使用。

[0088] 本文中所用的术语“包含(comprise)”或其变体如“包含(comprises)”或“包含(comprising)”应理解为表示包括任何列举的整体(例如特征、要素、特性、性质、方法/方法步骤或限定)或整体集合(例如特征、要素、特性、性质、方法/方法步骤或限定),但不排除任何其他的整体或整体集合。因此,本文中所用的术语“包含”是包含性的或开放式的,并且不排除另外的、未列举的整体或方法/方法步骤。

[0089] 本文中所用的术语“由……组成(consisting)”用于表示仅存在所列举的整体(例如特征、要素、特性、性质、方法/方法步骤或限定)或整体集合(例如特征、要素、特性、性质、方法/方法步骤或限定)。

[0090] 本文中所用的术语“疾病”用于定义损害生理机能并且与特定症状相关的任何异常病症。该术语广泛用于涵盖生理机能受损的任何障碍、不适(illness)、异常、病理、生病(sickness)、病症或综合症,而不考虑病因学的性质(或实际上是否确定疾病的病因基础)。因此,其包括由创伤、损伤、外科手术、放射性消融、中毒或营养缺乏引起的病症。

[0091] 本文中所用的术语“细菌性疾病”指的是涉及(例如由其引起、加重、与其相关或以其存在为特征)细菌在受试者体内和/或细胞内驻留和/或复制的任何疾病。因此,该术语包括由细菌毒素引起或加重的疾病(其在本文中还可称为“细菌中毒”)。

[0092] 本文中所用的术语“细菌感染”用于定义受试者被细菌感染的病症。感染可以是有

症状的或无症状的。在前一种情况下,可以根据既定的诊断标准识别感染的受试者。在后一种情况下,可以基于各种试验(包括例如生物化学试验、血清学试验、微生物培养和/或显微镜检查)识别感染的受试者。

[0093] 因此,本发明可用于治疗已经被诊断为或检测到细菌感染的受试者。

[0094] 本文中所用的术语“治疗(treatment或treating)”是指治愈、改善或减轻疾病的症状,或消除(或减轻其影响)其病因(例如致病细菌)的干预措施(例如将药剂给予受试者)。在这种情况下,该术语与术语“治疗(therapy)”同义使用。因此,本发明治疗感染的特征可以是本发明化合物的(直接的或间接的)抑菌和/或杀菌作用。因此,本发明化合物可用于杀死细菌细胞或防止细菌细胞生长的方法中。

[0095] 此外,术语“治疗(treatment或treating)”指的是预防或延迟疾病的发作或发展,或减少(或消除)其在受治疗的人群中的发病率的干预措施(例如将药剂给予受试者)。在这种情况下,术语治疗与术语“预防(prophylaxis)”同义使用。

[0096] 术语“受试者”(在上下文允许的情况下,应将其理解为包括“个体”、“动物”、“患者”或“哺乳动物”)定义了对其进行治疗的任何受试者,特别是哺乳动物受试者。哺乳动物受试者包括,但不限于:人类,家养动物,耕畜,动物园动物,运动动物,宠物动物如狗、猫、豚鼠、兔、大鼠、小鼠,马,家牛,奶牛;灵长目动物,如猿、猴、猩猩和黑猩猩;犬科动物,如狗和狼;猫科动物,如猫、狮子和老虎;马科动物,如马、驴和斑马;食用动物,如奶牛、猪和羊;有蹄类动物,如鹿和长颈鹿;啮齿动物,如小鼠、大鼠、仓鼠和豚鼠;等等。在优选的实施方案中,受试者为人,例如婴儿或老年人。

[0097] 术语“革兰氏阴性细菌”和“革兰氏阳性细菌”是根据某些细胞壁染色特征来定义两种不同的细菌类别的专门术语。

[0098] 本文中所用的术语“结合物(combination)”,在应用于两种或更多种化合物和/或药剂(本文中也称为组分)时,旨在定义其中两种或更多种化合物/药剂相关联的材料。在本文中应对术语“结合的(combined)”和“结合(combining)”作相应解释。

[0099] 在结合物中两种或更多种化合物/药剂的关联可以是物理的或非物理的。物理关联的结合的化合物/药剂的实例包括:

[0100] 在混合物内(例如在同一单位剂量内),包含两种或更多种化合物/药剂的组合物(例如单一制剂);

[0101] 包含其中两种或更多种化合物/药剂在化学/物理化学上进行连接(例如通过交联、分子团聚或结合到共同的载体部分)的材料的组合物;

[0102] 包含其中两种或更多种化合物/药剂在化学/物理化学上共同封装(co-packaged)(例如置于下列物质之上或之内:脂质囊泡、颗粒(例如微粒或纳米粒)或乳液液滴)的材料的组合物;

[0103] 其中共同封装或共同放置(co-presented)(例如作为单位剂量的阵列的一部分)两种或更多种化合物/药剂的药物试剂盒、药物包或患者包(patient packs)。

[0104] 非物理关联的结合的化合物/药剂的实例包括:

[0105] 包含两种或更多种化合物/药剂中的至少一种的材料(例如非单一制剂),以及用于临时关联至少一种化合物/药剂以形成两种或更多种化合物/药剂的物理关联的说明书;

[0106] 包含两种或更多种化合物/药剂中的至少一种的材料(例如非单一制剂),以及使

用两种或更多种化合物/药剂进行联合治疗(combination therapy)的说明书;

[0107] 包含两种或更多种化合物/药剂中的至少一种的材料,以及向患者群体给药的说明书,其中已经(或正在)给予两种或更多种化合物/药剂中的另一种或另几种;

[0108] 包含两种或更多种化合物/药剂中的至少一种的材料,其用量或形式特别适合与两种或更多种化合物/药剂中的另一种或另几种结合使用。

[0109] 本文中所用的术语“联合治疗”旨在定义包括使用两种或更多种化合物/药剂(如上所定义)的结合物的治疗方法。因此,在本申请中提及“联合治疗”、“结合物(combination)”和“结合(in combination)”使用化合物/药剂可以指作为相同的总体治疗方案的一部分给药的化合物/药剂。就其本身而言,两种或更多种化合物/药剂中的每一种的剂量学可以不同:每一种都可以在相同的时间或不同的时间给药。因此,应当理解,结合物的化合物/药剂可以在同一药物制剂(即一起)中或在不同的药物制剂(即分开)中顺序给药(例如之前或之后)或同时给药。在同一制剂中同时给药是以单一制剂形式,而在不同的药物制剂中同时给药是以非单一制剂形式。联合治疗中的两种或更多种化合物/药剂中的每一种还可通过不同的途径和/或根据不同的给药方案/持续时间给药。

[0110] 本文中所用的术语“药物试剂盒”定义了任选地全部包含在共同的外包装中的一个或多个单位剂量的药物组合物的阵列以及给药装置(例如测量装置)和/或递送装置(例如吸入器或注射器)。在包含两种或更多种化合物/药剂的结合物的药物试剂盒中,各个化合物/药剂可以是单一制剂或非单一制剂。可将单位剂量包含在罩板包装(blister pack)内。药物试剂盒任选地还可包含使用说明书。

[0111] 本文中所用的术语“药物包”定义了任选地包含在共同的外包装中的一个或多个单位剂量的药物组合物的阵列。在包含两种或更多种化合物/药剂的结合物的药物包中,各个化合物/药剂可以是单一制剂或非单一制剂。可将单位剂量包含在罩板包装内。药物包任选地还可包含使用说明书。

[0112] 本文中所用的术语“患者包”定义了一种给患者开的处方的包,其含有用于整个治疗过程的药物组合物。患者包通常含有一个或多个罩板包装。患者包相比于传统处方(其中药剂师将患者的药物供应与批量供应分开)的优点在于,患者总是能够查看包含在患者包内的、通常在患者处方中丢失的包装说明书。已经证明包括包装说明书可以改善患者对医师的指示的依从性。相对于各个化合物/药剂在单独给药时的治疗效果,本发明结合物可以产生治疗上有效的效果。

[0113] 本文中所用的化合物的“有效量”或“治疗有效量”限定了这样的量:可向受试者给予而没有过度的毒性、刺激性、过敏反应或其他问题或并发症,与合理的利益/风险比率相称,但足以提供期望的效果(例如,以受试者病症的永久性或暂时性改善为特征的治疗或预防)的量。该量因受试者而异,其取决于个体的年龄和一般状况、给药方式和其他因素。因此,尽管不可能指定确切的有效量,但本领域技术人员能够使用常规实验和背景常识确定任何个案中的适当的“有效”量。本文中的治疗结果包括根除或减轻症状,减轻疼痛或不适,延长生存期,改善活动性和临床改善的其他指标。治疗结果不一定是完全治愈。

[0114] 本文中所用的“预防有效量”是指在必要的剂量和时间段内有效实现期望的预防结果的量。通常,由于在疾病之前或在疾病的早期阶段在受试者中使用预防剂量,因此预防有效量会小于治疗有效量。

[0115] 本文中所用的术语“辅助剂”旨在定义在与本发明化合物结合时产生有效结合物(如本文中所定义)的任何化合物或组合物。因此,辅助剂或辅助治疗可有助于功效(例如,通过产生协同效应或加和效应,或通过增强本发明化合物的活性)。

[0116] 术语“有效的”包括有利效果,如加和性、协同作用、副作用降低、毒性降低或者性能或活性改善。有利地,有效的效果使得可以将较低剂量的各组分或任一组分给予患者,从而降低毒性,同时产生和/或维持相同的治疗效果。本文中的协同效应是指结合物产生的治疗效果,其大于结合物的组分在单独存在时的治疗效果之和。本文中的加和效应是指结合物产生的治疗效果,其大于结合物的任何组分在单独存在时的治疗效果。

[0117] 应用于本发明化合物和组合物在治疗或预防中的用途的术语“辅助的(adjunctive)”限定了将材料与一种或多种其他药物、干预措施、治疗方案或治疗方法(例如外科手术和/或照射)一起施用的用途。这种辅助疗法可包括同时、单独或顺序给予/应用本发明的材料和一种或多种其他治疗方法。因此,在一些实施方案中,本发明的材料的辅助用途反映在本发明药物组合物的制剂中。例如,辅助用途可以反映在特定的单位剂量中,或反映在本发明化合物与一种或多种其他药物混合存在的制剂中,其中本发明化合物用其他药物辅助使用(或在单个单位剂量内与一种或多种其他药物物理关联)。在其他实施方案中,本发明化合物或组合物的辅助用途可反映在本发明药物试剂盒的组合物中,其中将本发明化合物与一种或多种其他药物共同封装(例如,作为单位剂量的阵列的一部分),其中本发明化合物用其他药物辅助使用。在其他实施方案中,本发明化合物的辅助用途可反映在与制剂和/或剂量学相关的化合物共同封装的信息和/或说明书的内容中。

[0118] 应用于本发明化合物的术语“药学上可接受的盐”定义了游离碱的任何无毒的有机或无机酸加成盐,其适用于与人类和低等动物的组织接触而没有过度的毒性、刺激性、过敏反应,并且其与合理的利益/风险比率相称。合适的药学上可接受的盐在本领域中是众所周知的。实例为与无机酸(例如氢氯酸、氢溴酸、硫酸和磷酸)、有机羧酸(例如乙酸、丙酸、乙醇酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、马来酸、羟基马来酸、二羟基马来酸、苯甲酸、苯乙酸、4-氨基苯甲酸、4-羟基苯甲酸、邻氨基苯甲酸、肉桂酸、水杨酸、2-苯氧基苯甲酸、2-乙酰氧基苯甲酸和扁桃酸)和有机磺酸(例如甲磺酸和对甲苯磺酸)的盐。

[0119] 应用于本发明化合物的术语“药学上可接受的衍生物”定义了通过本发明母体化合物的化学衍生化获得的(或可获得的)化合物。因此,药学上可接受的衍生物适于给药至哺乳动物组织或与哺乳动物组织接触使用,而没有过度的毒性、刺激性或过敏反应(即与合理的利益/风险比率相称)。优选的衍生物是通过本发明母体化合物的烷基化、酯化或酰化获得的(或可获得的)那些衍生物。衍生物本身可以是活性的,或者可以是直至在体内进行处理才具有活性。在后一种情况下,本发明衍生物起到前药的作用。特别优选的前药是在一个或多个游离羟基上酯化并且在体内通过水解活化的酯衍生物。其他优选的前药是共价键合的化合物,其在体内裂解一个或多个共价键后释放通式(I)的活性母体药物。

[0120] 在最宽泛的方面,本发明涵盖本文中记载的化合物的所有的旋光异构体、外消旋形式和非对映异构体。本领域技术人员应当理解,由于本发明化合物中存在不对称取代的碳原子,因此化合物可以光学活性和外消旋形式产生。如果本发明化合物中存在手性中心或另一形式的异构中心,则本文旨在涵盖这样的一种异构体或多种异构体的所有形式,包

括对映异构体和非对映异构体。含有手性中心(或多个手性中心)的本发明化合物可用作外消旋混合物、富含对映体的混合物,或者可使用众所周知的技术分离外消旋混合物,并且可以单独使用个别的对映异构体。因此,所提及的本发明的特定化合物包括作为非对映异构体的混合物、作为单独的非对映异构体、作为对映异构体的混合物以及单独的对映异构体形式的产物。

[0121] 因此,本发明涵盖本发明化合物的所有旋光异构体及其外消旋形式,并且除非另有说明(例如通过使用虚线-楔线式结构式(dash-wedge structural formulae)),本文中所示化合物旨在包括所述化合物的所有可能的旋光异构体。在化合物的立体化学形式对于药物效用很重要的情况下,本发明涵盖使用分离的优性异构体(eutomer)。

[0122] 术语“生物电子等排体”(或简称为“电子等排体”)是用于定义药物类似物的专门术语,其中将一个或多个原子(或原子团)用替代原子(或原子团)取代,所述替代原子(或原子团)与它们所替代的那些原子具有类似的空间和/或电子特征。用氟原子取代氢原子或羟基是常用的生物电子等排替代。Sila取代(C/Si-交换)是用于制备电子等排体的相对较新的技术。该方法涉及用硅替代化合物中的一个或多个特定的碳原子(关于综述,参见Tacke and Zilch(1986)Endeavour, New Series 10:191-197)。Sila取代的电子等排体(硅电子等排体)可表现出改善的药理学性质,并且例如可以更好的耐受,具有更长的半衰期或表现出增加的效力(参见例如Englebienne(2005)Med. Chem., 1(3):215-226)。类似地,用其同位素之一替代原子,例如用氘替代氢,也可导致改善的药理学性质,例如导致更长的半衰期(参见例如Kushner等人(1999)Can J Physiol Pharmacol. 77(2):79-88)。在最宽泛的方面,本发明涵盖本发明化合物的所有的生物电子等排体(并且特别地,所有的硅生物电子等排体和所有的氘生物电子等排体)。

[0123] 本文中使用的术语“批准的药物”是指在2016年10月1日之前已获得美国食品和药物管理局(US FDA)或欧洲药品管理局(EMA)批准的药物。

[0124] 本文中使用的术语“抗性菌株”是指对一种或多种已知的抗菌药物显示出抗性或非敏感性的细菌菌株。“非敏感菌株”是这样的菌株,其中对于该菌株所给定化合物或所给定类别化合物的MIC(最小抑菌浓度)已经转移至比对于相应的敏感菌株更高的数量。例如,它可以指对 β -内酰胺抗生素不敏感的菌株、对一种或多种氟喹诺酮不敏感的菌株和/或对一种或多种其他抗生素(即除 β -内酰胺和氟喹诺酮以外的抗生素)不敏感的菌株。在某些实施方案中,术语“抗性的”可以指这样的菌株,其中对于该菌株所给定化合物或所给定类别化合物的MIC已经转移至比对于相应的敏感菌株显著更高的数量。当细菌菌株在体外受到某种浓度的药物(其与治疗失败的可能性很高有关)抑制时,可以认为该细菌菌株对所给定的抗生素具有抗性。

[0125] 本文中使用的术语“多重耐药性”是指在体外对多于一种抗微生物剂表现出抗性的生物体,如高抗性的革兰氏阴性细菌(例如产碳青霉烯酶的肺炎克雷伯菌)。这样的生物体可能对所有当前可获得的抗微生物剂具有抗性,或仅对早期的、潜在地毒性更强的抗微生物剂保持敏感。

[0126] 本文中使用的术语“高毒性的”是指通常由于获得毒性质粒而具有异常毒性的生物体。这样的生物体能够引起严重的不适。为完整起见,“毒性的”是指能够引起极严重的或有害的影响和不适的生物体。

[0127] 术语“分枝杆菌病”定义了其中分枝杆菌属的细菌(即分枝杆菌)起病原体作用或牵连、检测或涉及分枝杆菌感染的任何疾病、障碍、病理、症状、临床病症或综合症。可治疗任何分枝杆菌感染,包括涉及鸟分枝杆菌复合体(*Mycobacterium avium* complex) (MAC)的细菌的那些感染。该术语定义了一类属于分枝杆菌属的遗传相关的细菌,并且包括鸟分枝杆菌鸟型亚种(*Mycobacterium avium* subspecies *avium*) (MAA)、鸟分枝杆菌人型亚种(*Mycobacterium avium* subspecies *hominis*) (MAH) 和鸟分枝杆菌副结核亚种(*Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis*) (MAP),以及遗传上不同的鸟胞内分枝杆菌(*Mycobacterium avium* *intracellulare*) (MAI)。分支杆菌感染也可能是由选自以下的分支杆菌引起的:结核分支杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)、脓肿分枝杆菌(*M. abscessus*)、麻风分枝杆菌(*M. leprae*)、牛分枝杆菌(*M. bovis*)、堪萨斯分枝杆菌(*M. kansasii*)、龟分枝杆菌(*M. chelonae*)、非洲分枝杆菌(*M. africanum*)、卡氏分枝杆菌(*M. canetti*)和田鼠分支杆菌(*M. microti*)。因此,该术语包括各种形式的结核病(TB)、麻风病、小儿淋巴结炎(paediatric lymphadenitis)和分枝杆菌性皮肤溃疡。因此,该术语涵盖由非结核分枝杆菌以及结核分枝杆菌感染引起的或与之相关的分枝杆菌病症。

[0128] 本文中提及的所有特定的化合物应理解为涵盖化合物本身,以及在合适的情况下,其药学上可接受的盐、衍生物、水合物、溶剂合物、络合物、异构体、互变异构体、生物电子等排体、N-氧化物、酯、前药、同位素或保护形式。

[0129] 术语“C₁₋₄烷基”表示具有1至4个碳原子的直链或支链的烷基基团。对于C₁₋₄烷基范围内的部分,考虑其所有亚组,如C₁₋₃烷基、C₁₋₂烷基、C₂₋₄烷基、C₂₋₃烷基和C₃₋₄烷基。所述C₁₋₄烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。

[0130] 术语“C₁₋₃亚烷基”表示具有1至3个碳原子的直链或支链的二价饱和烃链。C₁₋₃亚烷基链可通过链内的一个碳或通过链内的任意两个碳与分子的其余部分和基团连接。C₁₋₃亚烷基基团的实例包括亚甲基[-CH₂-]、1,2-亚乙基[-CH₂-CH₂-]、1,1-亚乙基[-CH(CH₃)-]、1,2-亚丙基[-CH₂-CH(CH₃)-]和1,3-亚丙基[-CH₂-CH₂-CH₂-]。在提及“C₁₋₃亚烷基”时,考虑其所有亚组,例如C₁₋₂亚烷基、C₁₋₃亚烷基或C₂₋₃亚烷基。

[0131] 术语“C₁₋₄烷氧基”是指通过氧原子与分子的其余部分连接的直链或支链的C₁₋₄烷基基团。对于C₁₋₄烷氧基范围内的部分,考虑其所有亚组,例如C₁₋₃烷氧基、C₁₋₂烷氧基、C₂₋₄烷氧基、C₂₋₃烷氧基和C₃₋₄烷氧基。所述C₁₋₄烷氧基的实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基。

[0132] 术语“C₁₋₄烷基-X”(其中X为取代基)意指单个X取代基与C₁₋₄烷基的任一个碳原子连接。所述C₁₋₄烷基-X可通过C₁₋₄烷基的碳原子与分子的其余部分连接。取代基X可以是任意取代基,如C₁₋₄烷氧基和C₃₋₇环烷基。“C₁₋₄烷基-X”基团的实例包括-CH₂CH₂OCH₃和-C(H)(OCH₃)CH₃。

[0133] 术语“-SC₁₋₄烷基”意指C₁₋₄烷基通过S(硫)原子与分子的其余部分连接。“-SC₁₋₄烷基”基团的实例包括-SCH₂CH₃。

[0134] “卤素”是指氟、氯、溴或碘,优选氟和氯,最优选氟。

[0135] “羟基(hydroxy)”和“羟基(hydroxyl)”是指-OH基团。

[0136] “氰基”是指-CN基团。

[0137] “氧代”是指羰基=O。应当理解,当氧代为芳族基团如苯基上的取代基时,氧代将

形成芳族基团的共轭体系的一部分。

[0138] “亚硫酰基”是指亚硫酰基=S。应当理解,当亚硫酰基为芳族基团如苯基上的取代基时,亚硫酰基将形成芳族基团的共轭体系的一部分。

[0139] “Boc”是指叔丁氧基羰基保护基团。

[0140] “氨基酸”是指主要由碳、氢、氧和氮原子构成的有机化合物,除各氨基酸特有的侧链以外,还包含氨基(-NH₂)和羧基(-COOH)官能团。

[0141] “季铵阳离子”是指具有NR₄⁺结构的带正电荷的离子,R为烷基或芳基,不为氢。

[0142] “任选的”或“任选地”意指随后描述的事件或情况可能发生,但不一定发生,并且该描述包括事件或情况发生的实例,和事件或情况不发生的实例。

[0143] 术语“C₃₋₇-环烷基”是指具有3至7个碳原子的单环饱和或部分不饱和的烃环体系。所述C₃₋₇-环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环己烯基、环庚基和环庚烯基。对于“C₃₋₇-环烷基”范围内的部分,考虑其所有的亚组,如C₃₋₇-环烷基、C₃₋₆-环烷基、C₃₋₅-环烷基、C₃₋₄-环烷基、C₄₋₇-环烷基、C₄₋₆-环烷基、C₄₋₅-环烷基、C₅₋₇-环烷基、C₅₋₆-环烷基和C₆₋₇-环烷基。

[0144] 术语“杂环基”、“C₄₋₇杂环基”和“杂环”表示具有4至7个环原子、特别是5或6个环原子的非芳族的完全饱和的或部分不饱和的、优选完全饱和的单环体系,其中一个或多个环原子不为碳,为例如氮、硫或氧。所述环体系可通过环体系的杂原子或碳原子与分子的其余部分连接。杂环基的实例包括但不限于哌啶基、吗啉基、高吗啉基、氮杂环庚基(azepanyl)、哌嗪基、氧代-哌嗪基、二氮杂环庚烯基(diazepinyl)、四氢吡啶基、四氢吡喃基、吡咯烷基、四氢呋喃基和二氢吡咯基。

[0145] 术语“杂芳基”和“杂芳族环”表示包含5至6个环原子的单环杂芳族环,其中一个或多个环原子不为碳,为例如氮、硫或氧。通常,杂芳族环含有至多4个杂原子,更通常地至多3个杂原子,更通常地至多2个杂原子,例如单个杂原子。所述杂芳族环可通过环体系的杂原子或碳原子与分子的其余部分连接。杂芳基基团的实例包括但不限于呋喃基、吡咯基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、咪唑基、噁三唑基、噻唑基、异噻唑基、四唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、三嗪基和噁二唑基。在一些实施方案中,杂芳基环含有至少一个环氮原子。杂芳基环中的氮原子可以为碱性的,如在咪唑或吡啶的情况下,或基本上是非碱性的,如在吲哚或吡咯氮的情况下。通常,杂芳基中的碱性氮原子(包括环的任意氨基取代基)的数量小于5。

[0146] 术语“不饱和的”或“部分饱和的”是指其中一个或多个环结构含有共享多于一个价键的原子(即该环含有至少一个多重键,例如C=C、C≡C或N=C键)的环。术语“完全饱和的”是指其中环原子之间没有多重键的环。饱和碳环基团包括如下文中定义的环烷基基团。部分饱和的碳环基团包括如下文中定义的环烯基基团。

[0147] 单环非芳族杂环基团的实例包括5、6和7元单环杂环基团。单环非芳族杂环基团可通过杂环基团的杂原子或碳原子与分子的其余部分连接。具体的实例包括吗啉、哌啶(例如1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基和4-哌啶基)、吡咯烷(例如1-吡咯烷基、2-吡咯烷基和3-吡咯烷基)、吡咯烷酮、吡喃(2H-吡喃或4H-吡喃)、二氢噻吩、二氢吡喃、二氢呋喃、二氢噻唑、四氢呋喃、四氢噻吩、二氧六环、四氢吡喃(例如4-四氢吡喃基)、咪唑啉、咪唑烷酮、噁唑啉、噁唑啉、2-噁唑啉、吡唑烷、哌嗪和N-烷基哌嗪如N-甲基哌嗪。其他实例包括硫代吗啉及其

S-氧化物和S-二氧化物(特别是硫代吗啉)。更进一步的实例包括氮杂环丁烷、哌啶酮、哌嗪酮和N-烷基哌啶如N-甲基哌啶。

[0148] 术语“环状胺基”是指具有4至7个环原子、特别地5或6个环原子的非芳族的完全饱和的或部分不饱和的、优选完全饱和的单环体系,其中一个环原子为氮,并且基团通过该氮原子与分子的其余部分连接。在这种环状胺基中,一个或多个剩余的环原子可以不是碳,为例如氮、硫或氧。这种环状胺基的实例包括哌啶(1-哌啶基)、吡咯烷(1-吡咯烷基)、吡咯烷酮、吗啉或哌嗪。

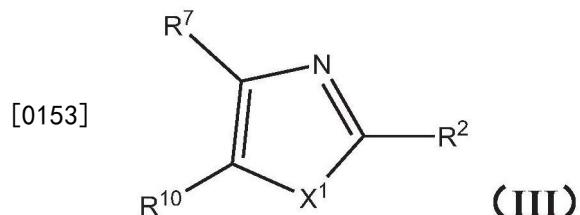
[0149] 本文中使用的术语“稠合的双环”是指两个环共享两个相邻碳原子的双环化合物。

[0150] 应当理解,一个或多个化学基团首先通过所列原子或基团与分子的其余部分连接。在一些情况下,特征“-”还表示化学基团彼此连接或与分子的其余部分连接。

[0151] 术语“一个或多个取代基”,优选是指一个或两个取代基、更优选指一个取代基。

具体实施方式

[0152] 根据本发明的第一方面,根据通式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯的第一个优选的实施方案,提供通式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯:



[0154] 其中

[0155] X¹选自NH或S;

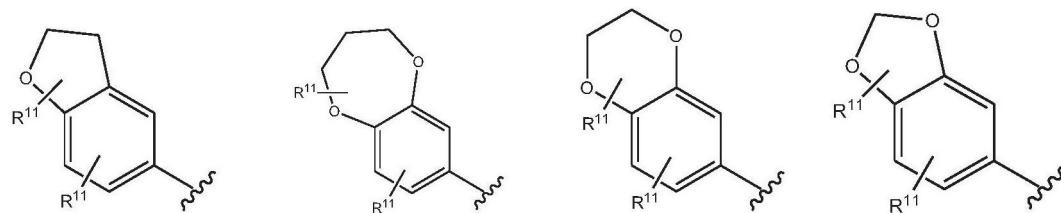
[0156] R²选自NHR³、C1、羟基、-CH₂NR⁵R⁶、COOH和-CONR³R⁴;

[0157] R³和R⁴独立地选自氢和C₁₋₃烷基;

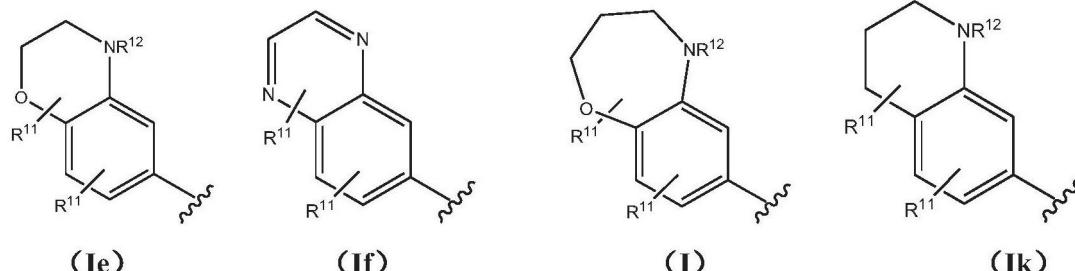
[0158] R⁵和R⁶独立地选自氢和C₁₋₂烷基;

[0159] R⁷选自苯基、单环的6元含氮杂环基和单环的6元含氮杂芳基,其中苯基、6元杂环基和6元杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:C1、F、NH₂、NHMe、C₁₋₂烷基、C₁₋₂烷氧基、CONR³R⁴、DCH₂R⁹、OCF₃、OCH₂CN和羟基;

[0160] 或R⁷为选自以下基团中任一项的稠合的双环体系:



[0161]



[0162] 其中各R¹¹独立地选自氢、卤素、O(氧代)和C₁₋₄烷基；且R¹²选自氢、C₁₋₄烷基、C₃₋₇环烷基、C₄₋₇杂环基、COR¹³、SO₂R¹³、C₁₋₄烷基-CO₂R¹⁴、C₁₋₄烷基-OR¹⁴、C₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵、C₁₋₄烷基-C₃₋₇环烷基-COC₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵、氨基酸和季铵阳离子(**NR¹⁶₄**⁺)；

[0163] R¹³选自C₁₋₄烷基、C₃₋₇环烷基、苯基和单环的5或6元杂芳基，苯基或5或6元杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、C₁₋₂烷基、O(氧代)、S(亚硫酰基)、NR³R⁴、OR³和SR³；

[0164] R¹⁴和R¹⁵独立地选自氢、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基-羟基、C₃₋₇环烷基、苯基、单环的5或6元杂芳基和SO₂R¹³，苯基或5或6元杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、C₁₋₂烷基、O(氧代)、S(亚硫酰基)、NR³R⁴、OR³和SR³；

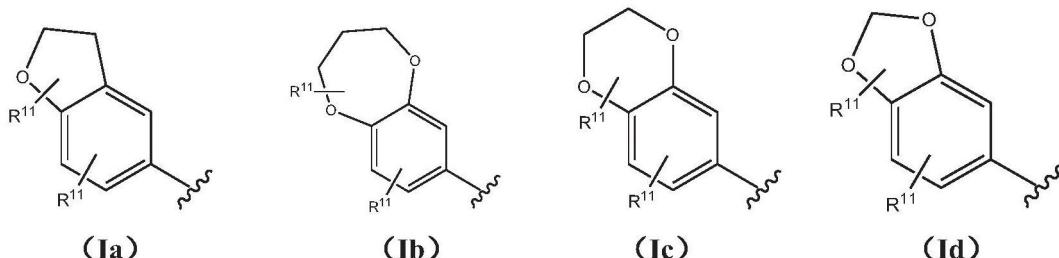
[0165] R¹⁶基团独立地选自C₁₋₄烷基和苯基，苯基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、C₁₋₂烷基、O(氧代)、S(亚硫酰基)、NR³R⁴、OR³和SR³；

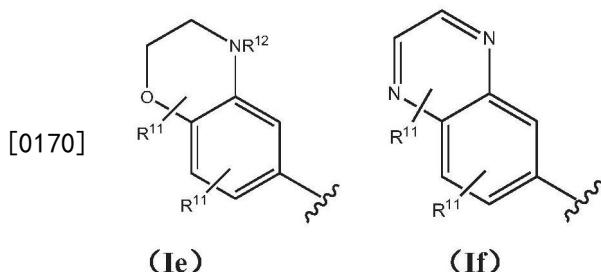
[0166] R⁹选自苯基，其任选地被一个或多个选自C1、F、甲基、NH₂、NHMe和OH的取代基取代；

[0167] R¹⁰选自苯基和单环的6元含氮杂芳基和单环的6元含氮杂环基，其中苯基、6元杂芳基和6元杂环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、C₁₋₄烷基、O(氧代)、S(亚硫酰基)、C₁₋₄烷氧基、CONR³R⁴、NR³R⁴、OR⁸、羟基、OCF₃、-CF₃、R⁸、C₃₋₇环烷基、C₄₋₇杂环基、COR¹³、SO₂R¹³、C₁₋₄烷基-CO₂R¹⁴、C₁₋₄烷基-OR¹⁴、C₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵、C₁₋₄烷基-C₃₋₇环烷基-COC₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵、氨基酸和季铵阳离子(**NR¹⁶₄**⁺)；

[0168] 或R¹⁰为选自以下的稠合的双环体系：

[0169]

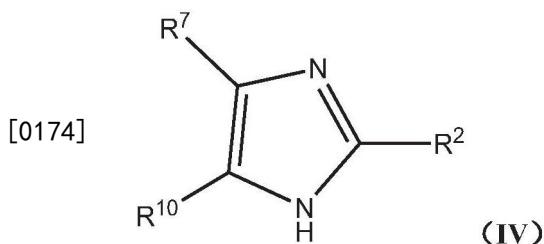




[0171] 其中各R¹¹独立地选自氢、卤素和C₁₋₄烷基；且R¹²选自氢和C₁₋₄烷基。

[0172] 技术人员应当理解，对于本发明的所有方面，基团R¹¹为可位于其所涉及的环上一个或多个位置处的取代基。因此，R¹¹基团所涉及的各环可具有一个或多个在环上不同位置处取代的R¹¹基团。例如，可存在单个在环上取代的R¹¹基团，或可存在两个在环上取代的R¹¹基团。

[0173] 根据本发明第一方面的另一优选的实施方案，提供通式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯：



[0175] 其中

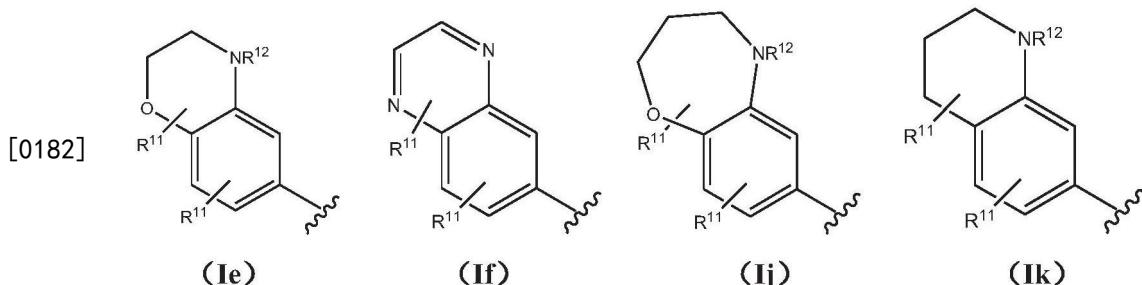
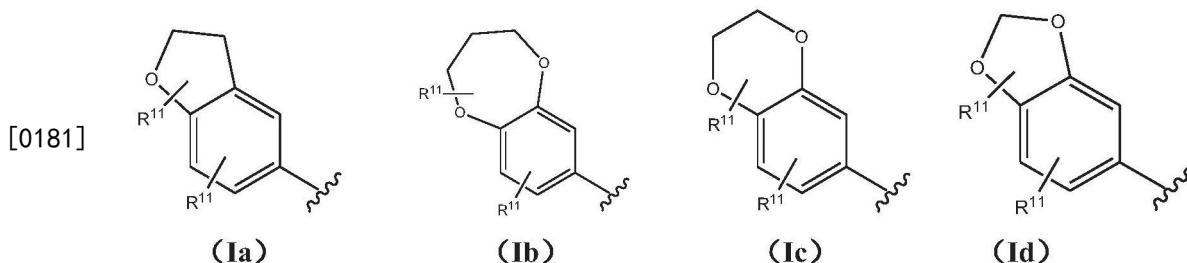
[0176] R²选自NHR³或-CH₂NR⁵R⁶；

[0177] R³和R⁴独立地选自氢和C₁₋₃烷基；

[0178] R⁵和R⁶独立地选自氢和C₁₋₂烷基；

[0179] R⁷选自苯基、吡啶基或嘧啶基，其中苯基和吡啶基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：C1、F、NH₂、Me、NHMe、甲氧基、乙氧基、CONH₂、CONHMe、OCH₂R⁹、OCF₃、OCH₂CN和羟基；

[0180] 或R⁷为选自以下的稠合的双环体系：



[0183] 其中各R¹¹独立地选自氢、F、O(氧代)、甲基和乙基;且R¹²选自氢、C₁₋₄烷基、C₃₋₇环烷基、C₄₋₇杂环基、COR¹³、SO₂R¹³、C₁₋₄烷基-CO₂R¹⁴、C₁₋₄烷基-OR¹⁴、C₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵、C₁₋₄烷基-C₃₋₇环烷基、COC₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵、氨基酸和季铵阳离子(**NR¹⁶₄**⁺);

[0184] R¹³选自C₁₋₄烷基、C₃₋₇环烷基、苯基和单环的5或6元杂芳基,苯基或5或6元杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、C₁₋₂烷基、O(氧代)、S(亚硫酰基)、NR³R⁴、OR³和SR³;

[0185] R¹⁴和R¹⁵独立地选自氢、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基-羟基、C₃₋₇环烷基、苯基、单环的5或6元杂芳基和SO₂R¹³,苯基或5或6元杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、C₁₋₂烷基、O(氧代)、S(亚硫酰基)、NR³R⁴、OR³和SR³;

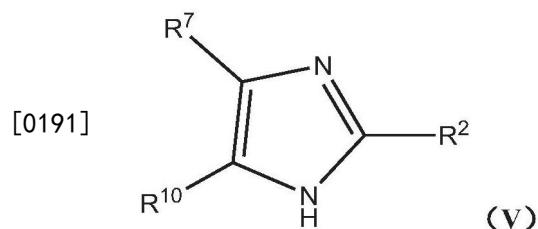
[0186] R¹⁶基团独立地选自C₁₋₄烷基和苯基,苯基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、C₁₋₂烷基、O(氧代)、S(亚硫酰基)、NR³R⁴、OR³和SR³;

[0187] R⁹选自苯基,其任选地被F、甲基、NH₂和OH取代;并且

[0188] R¹⁰选自苯基、吡啶基和吡啶酮,其中苯基和吡啶基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、C₁₋₄烷基、O(氧代)、S(亚硫酰基)、C₁₋₄烷氧基、CONR³R⁴、NR³R⁴、OR⁸、羟基、OCF₃、-CF₃、R⁸、C₃₋₇环烷基、C₄₋₇杂环基、COR¹³、SO₂R¹³、C₁₋₄烷基-CO₂R¹⁴、C₁₋₄烷基-OR¹⁴、C₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵、C₁₋₄烷基-C₃₋₇环烷基、COC₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵、氨基酸和季铵阳离子(**NR¹⁶₄**⁺)。

[0189] 优选地,在本发明第一方面的任一前述实施方案中,R²为NH₂。

[0190] 根据本发明第一方面的另一优选的实施方案,提供通式(V)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯:

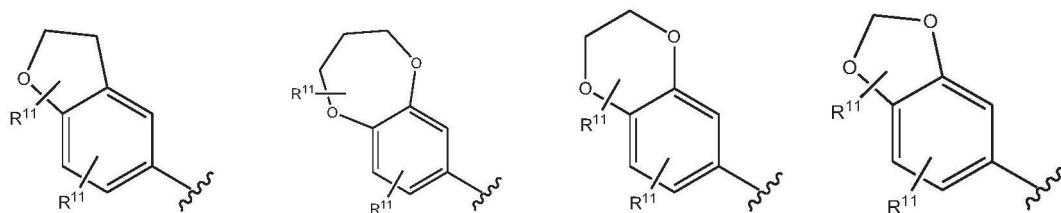


[0192] 其中

[0193] R²为NH₂;

[0194] R⁷选自苯基和吡啶基,其中苯基和吡啶基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:C1、F、NH₂、Me、NHMe、甲氧基、CONH₂、OCH₂氟苯基和羟基;

[0195] 或R⁷为选自以下的稠合的双环体系:



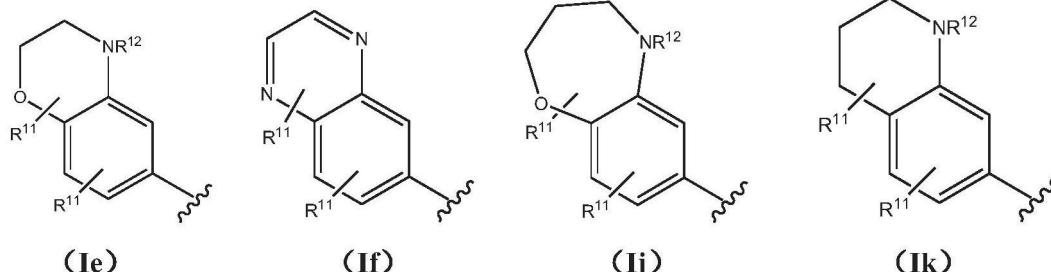
(Ia)

(Ib)

(Ic)

(Id)

[0196]



(Ie)

(If)

(Ij)

(Ik)

[0197] 其中各R11为氢,且R¹²选自氢、C₁₋₄烷基、C₃₋₇环烷基、C₄₋₇杂环基、COR¹³、SO₂R¹³、C₁₋₄烷基-CO₂R¹⁴、C₁₋₄烷基-OR¹⁴、C₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵、C₁₋₄烷基-C₃₋₇环烷基、COC₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵、氨基酸和季铵阳离子(**NR¹⁶₄**⁺)；

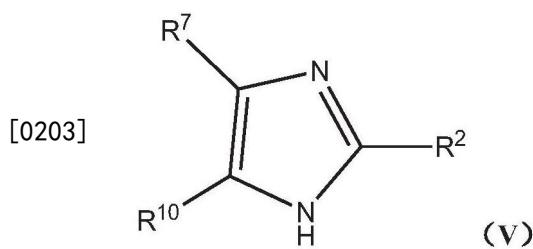
[0198] R¹³选自C₁₋₄烷基、C₃₋₇环烷基、苯基和单环的5或6元杂芳基,苯基或5或6元杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、C₁₋₂烷基、O(氧代)、S(亚硫酰基)、NR³R⁴、OR³和SR³；

[0199] R¹⁴和R¹⁵独立地选自氢、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基-羟基、C₃₋₇环烷基、苯基、单环的5或6元杂芳基和SO₂R¹³,苯基或5或6元杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、C₁₋₂烷基、O(氧代)、S(亚硫酰基)、NR³R⁴、OR³和SR³；

[0200] R¹⁶基团独立地选自C₁₋₄烷基和苯基,苯基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、C₁₋₂烷基、O(氧代)、S(亚硫酰基)、NR³R⁴、OR³和SR³;并且

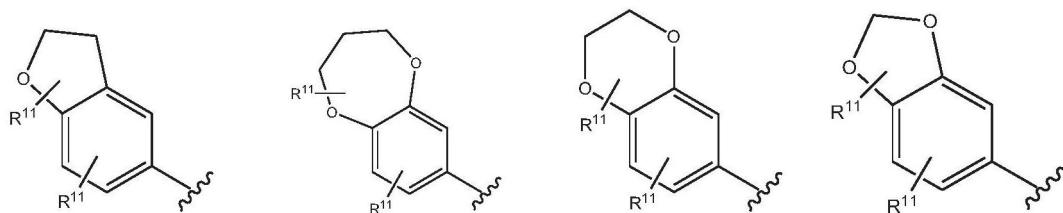
[0201] R¹⁰选自苯基和吡啶基,其中苯基和吡啶基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、C₁₋₄烷基、O(氧代)、S(亚硫酰基)、C₁₋₄烷氧基、CONR³R⁴、NR³R⁴、OR⁸、羟基、OCF₃、-CF₃、R⁸、C₃₋₇环烷基、C₄₋₇杂环基、COR¹³、SO₂R¹³、C₁₋₄烷基-CO₂R¹⁴、C₁₋₄烷基-OR¹⁴、C₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵、C₁₋₄烷基-C₃₋₇环烷基、COC₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵、氨基酸和季铵阳离子(**NR¹⁶₄**⁺)。

[0202] 根据本发明第一方面的另一优选的实施方案,提供通式(V)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯:



[0204] 其中R²为NH₂；

[0205] R⁷为选自以下的稠合的双环体系:



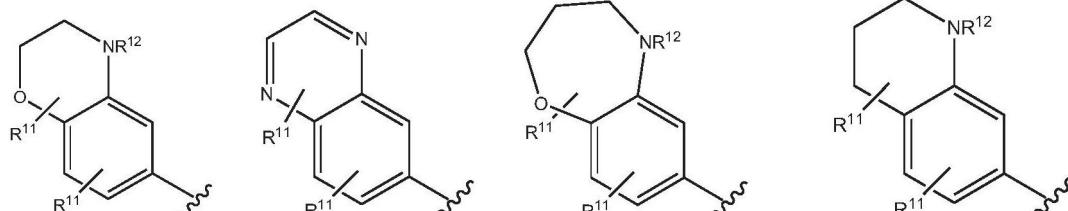
(Ia)

(Ib)

(Ic)

(Id)

[0206]



(Je)

(If)

(Ji)

(Ik)

[0207] 其中各R₁₁为氢,且R¹²选自氢、C₁₋₄烷基、C₃₋₇环烷基、C₄₋₇杂环基、COR¹³、SO₂R¹³、C₁₋₄烷基-CO₂R¹⁴、C₁₋₄烷基-OR¹⁴、C₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵、C₁₋₄烷基-C₃₋₇环烷基、COC₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵、氨基酸和季铵阳离子(**NR₄¹⁶⁺**);

[0208] R^{13} 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、苯基和单环的5或6元杂芳基, 苯基或5或6元杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素、 C_{1-2} 烷基、0(氧代)、S(亚硫酰基)、 NR^3R^4 、 OR^3 和 SR^3 :

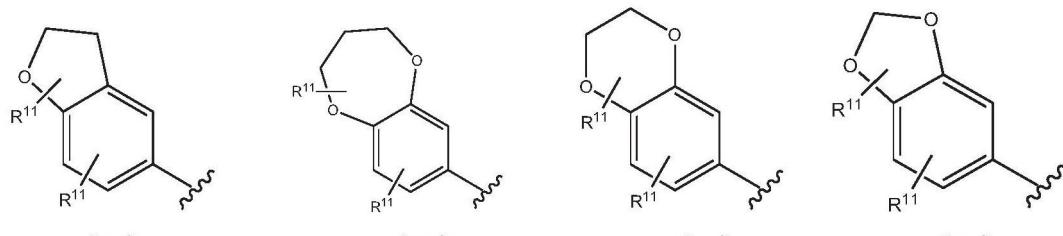
[0209] R^{14} 和 R^{15} 独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基-羟基、 C_{3-7} 环烷基、苯基、单环的5或6元杂芳基和 SO_2R^{13} ，苯基或5或6元杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、 C_{1-6} 烷基、0(氯代)、S(亚硫酰基)、 $NR^{3}R^{4}$ 、 OR^{3} 和 SR^{3} ：

[0210] R^{16} 基团独立地选自 C_{1-4} 烷基和苯基, 苯基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素、 C_{1-6} 烷基、 O (氧代)、 S (亚硫酰基)、 NR^3R^4 、 OR^3 和 SR^3 ; 并且

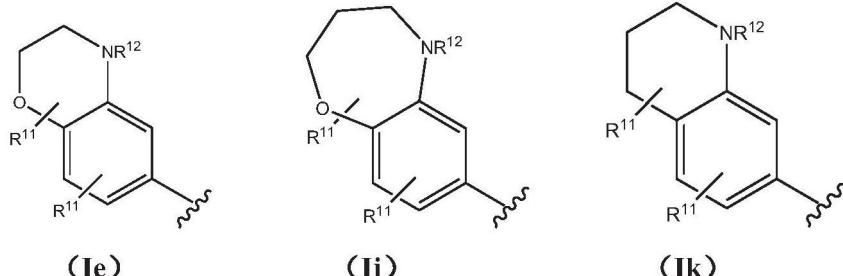
[0211] R^{10} 选自苯基和吡啶基,其中苯基和吡啶基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、 C_{1-4} 烷基、0(氧代)、S(亚硫酰基)、 C_{1-4} 烷氧基、 $CONR^3R^4$ 、 NR^3R^4 、 OR^8 、羟基、 OCF_3 、 $-CF_3$ 、 R^8 、 C_{3-7} 环烷基、 C_{4-7} 杂环基、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 C_{1-4} 烷基- CO_2R^{14} 、 C_{1-4} 烷基- OR^{14} 、 C_{1-4} 烷基- $NR^{14}R^{15}$ 、 C_{1-4} 烷基- C_{3-7} 环烷基、 COC_{1-4} 烷基- $NR^{14}R^{15}$ 、氨基酸和季铵阳离子($NR^{16}_4^+$)。

[0212] 优选地, R^{10} 选自苯基和吡啶基, 其中苯基和吡啶基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: Cl、F、NH₂、NHMe、C₁₋₂烷基、C₁₋₂烷氧基、CONH₂、CONHMe、CONMe₂、OCH₂C₃环烷基、OC₃环烷基、OCF₃和羟基。更优选地, 苯基和吡啶基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: Cl、F、NH₂、NHMe和C₁₋₂烷基。

[0213] 优选地, R^7 为选自以下的稠合的双环体系:



〔0214〕



[0215] 其中各R11为氢,且R¹²选自氢、C₁₋₄烷基、C₃₋₇环烷基、C₄₋₇杂环基、COR¹³、SO₂R¹³、C₁₋₄烷基-CO₂R¹⁴、C₁₋₄烷基-OR¹⁴、C₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵、C₁₋₄烷基-C₃₋₇环烷基、COC₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵、氨基酸和季铵阳离子(**NR¹⁶₄**⁺);

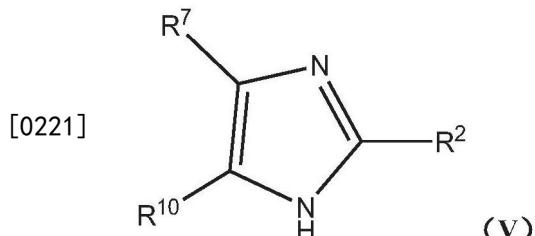
[0216] R^{13} 选自C₁₋₄烷基、C₃₋₇环烷基、苯基和单环的5或6元杂芳基,苯基或5或6元杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、C₁₋₂烷基、O(氧代)、S(亚硫酰基)、NR³R⁴、OR³和SR³;

[0217] R^{14} 和 R^{15} 独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基-羟基、 C_{3-7} 环烷基、苯基、单环的5或6元杂芳基和 SO_2R^{13} ，苯基或5或6元杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、 C_{1-4} 烷基、0(氧代)、S(亚硫酰基)、 NR^{3-4} 、 OR^{3-4} 和 SR^{3-4} ；

[0218] R^{16} 基团独立地选自 C_{1-4} 烷基和苯基, 苯基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素、 C_{1-6} 烷基、 O (氧代)、 S (亚硫酰基)、 NR^3R^4 、 OR^3 和 SR^3 。

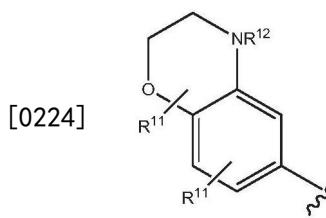
[0219] 优选地, R^{10} 为吡啶基, 其中吡啶基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: C1、F、NH₂、NHMe、C₁₋₂烷基、C₁₋₂烷氧基、CONH₂、CONHMe、CONMe₂、OCH₂C₃环烷基、OC₃环烷基、OCF₃和羟基。更优选地, 一个或多个取代基选自C1、F、NH₂、NHMe和C₁₋₂烷基。

[0220] 根据本发明第一方面的另一优选的实施方案，提供通式(V)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯：



[0222] 其中R²为NH₂;

〔0223〕 R^7 为



且各R11为氢, R¹²选自氢、C₁₋₄烷基、C₃₋₇环烷基、C₁₋₄烷基-

(Ie) ,

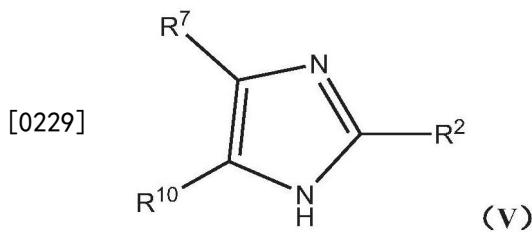
CO₂R¹⁴、C₁₋₄烷基-OR¹⁴和C₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵;

[0225] R¹⁴和R¹⁵独立地选自氢、C₁₋₄烷基、C₃₋₇环烷基、苯基、单环的5或6元杂芳基和SO₂R¹³, 苯基或5或6元杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素、C₁₋₂烷基、O(氧化)、S(亚硫酰基)、NR³R⁴、OR³和SR³;

[0226] R¹³选自C₁₋₄烷基、C₃₋₇环烷基、苯基和单环的5或6元杂芳基, 苯基或5或6元杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素、C₁₋₂烷基、O(氧化)、S(亚硫酰基)、NR³R⁴、OR³和SR³; 并且

[0227] R¹⁰为吡啶基, 其中吡啶基任选地被一个或多个选自C1、F、NH₂和甲基的取代基取代。

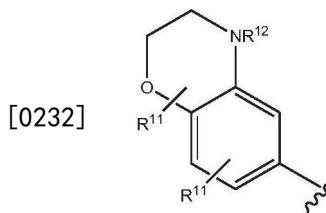
[0228] 根据本发明第一方面的另一优选的实施方案, 提供通式(V)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯:



(V)

[0230] 其中R²为NH₂;

[0231] R⁷为



且各R11为氢, R¹²选自氢、C₁₋₄烷基、C₃₋₇环烷基、C₁₋₄烷基-

(Ie) ,

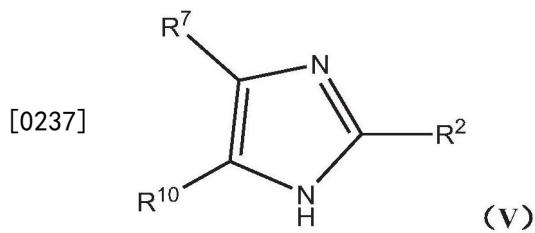
CO₂R¹⁴、C₁₋₄烷基-OR¹⁴和C₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵;

[0233] R¹⁴和R¹⁵独立地选自氢、C₁₋₄烷基、C₃₋₇环烷基、苯基、单环的5或6元杂芳基和SO₂R¹³, 苯基或5或6元杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素、C₁₋₂烷基、O(氧化)、S(亚硫酰基)、NR³R⁴、OR³和SR³;

[0234] R¹³选自C₁₋₄烷基、C₃₋₇环烷基、苯基和单环的5或6元杂芳基, 苯基或5或6元杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素、C₁₋₂烷基、O(氧化)、S(亚硫酰基)、NR³R⁴、OR³和SR³; 并且

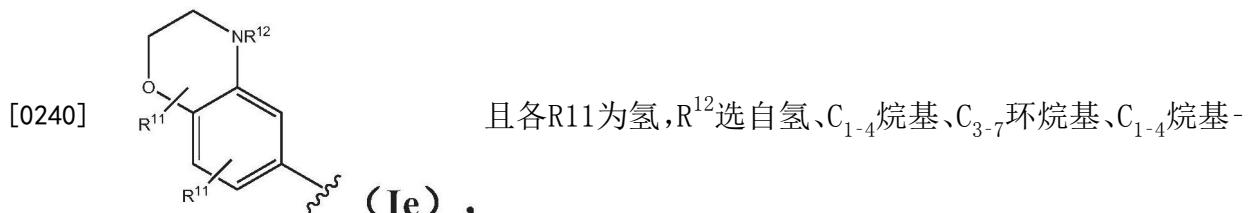
[0235] R¹⁰为吡啶基, 其中吡啶基任选地被甲基取代。

[0236] 根据本发明第一方面的另一优选的实施方案, 提供通式(V)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯:



[0238] 其中R²为NH₂；

[0239] R⁷为

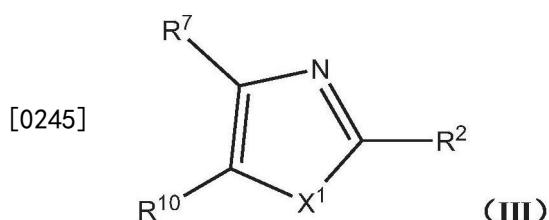


[0241] R¹⁴和R¹⁵独立地选自氢、C₁₋₄烷基、C₃₋₇环烷基、苯基、单环的5或6元杂芳基和SO₂R¹³，苯基或5或6元杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、C₁₋₂烷基、O(氧化)、S(亚硫酰基)、NR³R⁴、OR³和SR³；

[0242] R¹³选自C₁₋₄烷基、C₃₋₇环烷基、苯基和单环的5或6元杂芳基，苯基或5或6元杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、C₁₋₂烷基、O(氧化)、S(亚硫酰基)、NR³R⁴、OR³和SR³；并且



[0244] 根据本发明的第二方面，根据通式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯的第一优选的方面，提供具有通式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯：



[0246] 其中

[0247] X¹选自NH或S；

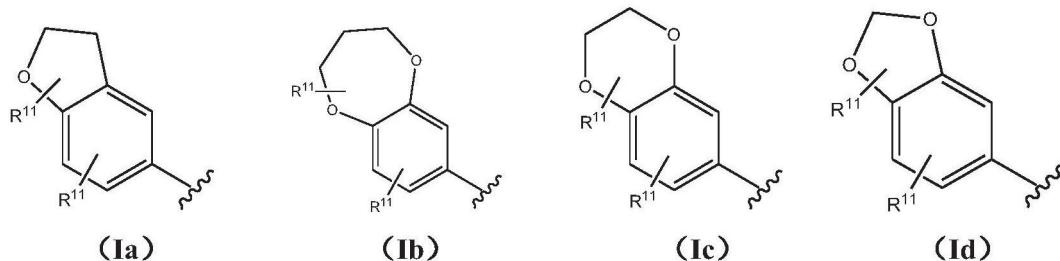
[0248] R²选自NHR³、C1、羟基、-CH₂NR⁵R⁶、COOH和-CONR³R⁴；

[0249] R³和R⁴独立地选自氢和C₁₋₃烷基；

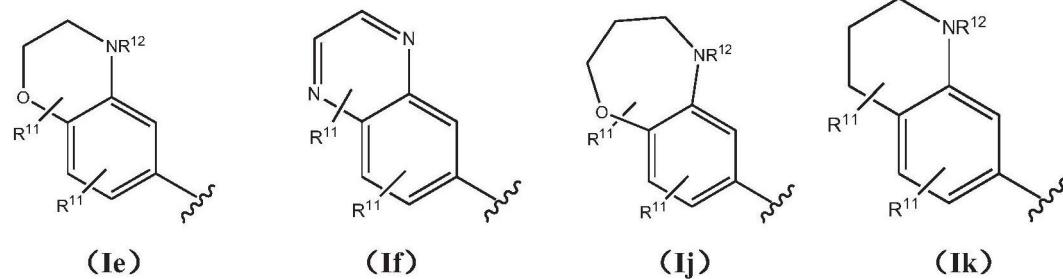
[0250] R⁵和R⁶独立地选自氢和C₁₋₂烷基；

[0251] R⁷选自苯基、单环的6元含氮杂环基和单环的6元含氮杂芳基，其中苯基环被一个或多个选自以下的取代基取代：NH₂、NHMe、CONR³R⁴、OR⁸、OCF₃、OCH₂CN和羟基，且6元含氮杂环基和6元含氮杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：C1、F、NH₂、NHMe、C₁₋₂烷基、C₁₋₂烷氧基、CONR³R⁴、OR⁸、OCF₃、OCH₂CN和羟基；

[0252] 或R⁷为选自以下的稠合的双环体系:



[0253]



[0254] 其中各R11独立地选自氢、卤素、O(氧代)和C₁₋₄烷基;且R¹²选自氢、C₁₋₄烷基、C₃₋₇环烷基、C₄₋₇杂环基、COR¹³、SO₂R¹³、C₁₋₄烷基-CO₂R¹⁴、C₁₋₄烷基-OR¹⁴、C₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵、C₁₋₄烷基-C₃₋₇环烷基-COC₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵、氨基酸和季铵阳离子(**NR¹⁶₄**⁺);

[0255] R¹³选自C₁₋₄烷基、C₃₋₇环烷基、苯基和单环的5或6元杂芳基,苯基或5或6元杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、C₁₋₂烷基、O(氧代)、S(亚硫酰基)、NR³R⁴、OR³和SR³;

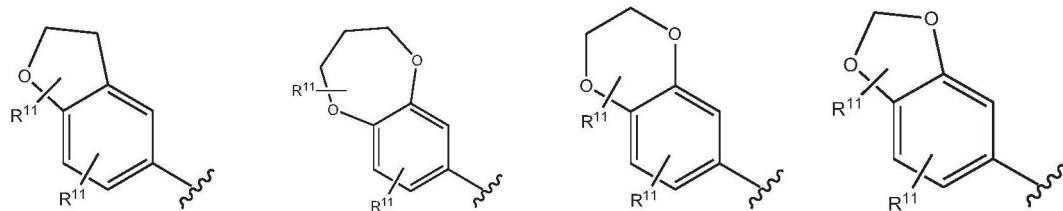
[0256] R¹⁴和R¹⁵独立地选自氢、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基-羟基、C₃₋₇环烷基、苯基、单环的5或6元杂芳基和SO₂R¹³,苯基或5或6元杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、C₁₋₂烷基、O(氧代)、S(亚硫酰基)、NR³R⁴、OR³和SR³;

[0257] R¹⁶基团独立地选自C₁₋₄烷基和苯基,苯基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、C₁₋₂烷基、O(氧代)、S(亚硫酰基)、NR³R⁴、OR³和SR³;

[0258] R⁹选自苯基,其任选地被一个或多个选自C1、F、甲基、NH₂、NHMe和OH的取代基取代;

[0259] R¹⁰选自苯基和单环的6元含氮杂芳基、单环的6元含氮杂环基,其中苯基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:C₁₋₄烷基、O(氧代)、S(亚硫酰基)、CONR³R⁴、NR³R⁴、OR⁸、羟基、OCF₃、-CF₃、R⁸、C₃₋₇环烷基、C₄₋₇杂环基、COR¹³、SO₂R¹³、C₁₋₄烷基-CO₂R¹⁴、C₁₋₄烷基-OR¹⁴、C₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵、C₁₋₄烷基-C₃₋₇环烷基-COC₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵、氨基酸和季铵阳离子(**NR¹⁶₄**⁺),且6元杂芳基和6元杂环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、C₁₋₄烷基、O(氧代)、S(亚硫酰基)、C₁₋₄烷氧基、CONR³R⁴、NR³R⁴、OR⁸、羟基、OCF₃、-CF₃、R⁸、C₃₋₇环烷基、C₄₋₇杂环基、COR¹³、SO₂R¹³、C₁₋₄烷基-CO₂R¹⁴、C₁₋₄烷基-OR¹⁴、C₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵、C₁₋₄烷基-C₃₋₇环烷基-COC₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵、氨基酸和季铵阳离子(**NH¹⁶₄**⁺);

[0260] 或R¹⁰为选自以下的稠合的双环体系:



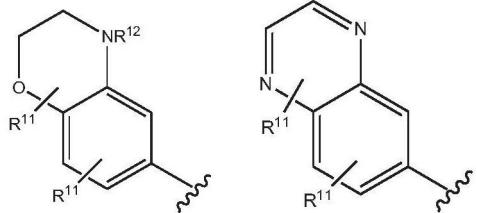
(Ia)

(Ib)

(Ic)

(Id)

[0261]

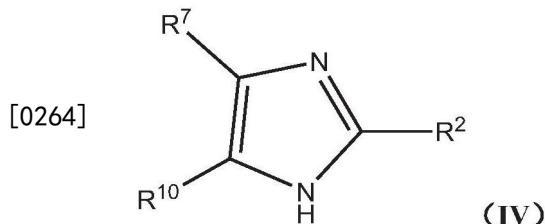


(Ie)

(If)

[0262] 其中各R₁₁独立地选自氢、卤素和C₁₋₄烷基,且R¹²选自氢和C₁₋₄烷基。

[0263] 根据本发明第二方面的另一优选的实施方案，提供具有通式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯：



[0265] 其中

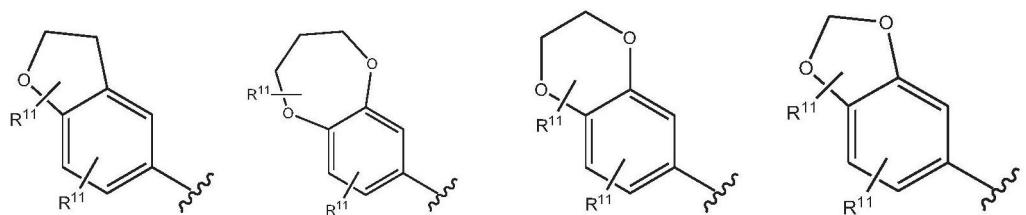
[0266] R^2 选自 NHR^3 或 $-CH_2NR^5R^6$;

[0267] R^3 和 R^4 独立地选自氢和 C_{1-3} 烷基；

[0268] R^5 和 R^6 独立地选自氢和C₁—C₆烷基；

[0269] R^7 选自苯基、吡啶基和嘧啶,其中苯基被一个或多个选自以下的取代基取代: NH_2 、 $NHMe$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 、 OCH_2R^9 、 OCF_3 、 OCH_2CN 和羟基,且吡啶基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: Cl 、 F 、 NH_2 、 Me 、 $NHMe$ 、甲氨基、乙氨基、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 、 OCH_2R^9 、 OCF_3 、 OCH_2CN ;

[0270] 或⁷为选自以下的稠合的双环体系：



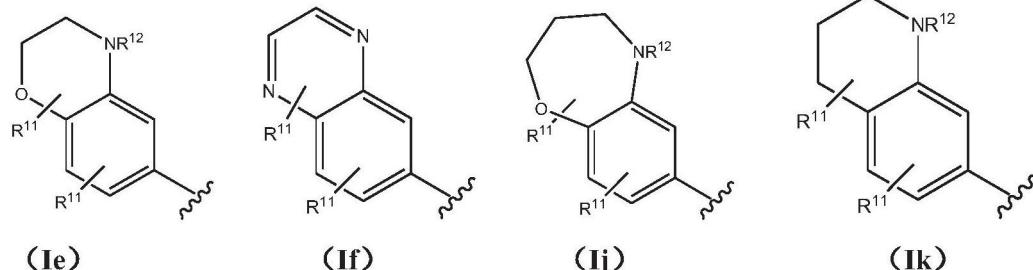
(Ia)

(Ib)

(Ic)

(Id)

[0271]



(Ie)

(If)

(Ij)

(Ik)

[0272] 其中各R11独立地选自氢、F、O(氧代)、甲基和乙基;且R¹²选自氢、C₁₋₄烷基、C₃₋₇环烷基、C₄₋₇杂环基、COR¹³、SO₂R¹³、C₁₋₄烷基-CO₂R¹⁴、C₁₋₄烷基-OR¹⁴、C₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵、C₁₋₄烷基-C₃₋₇环烷基、COC₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵、氨基酸和季铵阳离子(NR¹⁶)₄⁺;

[0273] R¹³选自C₁₋₄烷基、C₃₋₇环烷基、苯基和单环的5或6元杂芳基,苯基或5或6元杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、C₁₋₂烷基、O(氧代)、S(亚硫酰基)、NR³R⁴、OR³和SR³;

[0274] R¹⁴和R¹⁵独立地选自氢、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基-羟基、C₃₋₇环烷基、苯基、单环的5或6元杂芳基和SO₂R¹³,苯基或5或6元杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、C₁₋₂烷基、O(氧代)、S(亚硫酰基)、NR³R⁴、OR³和SR³;

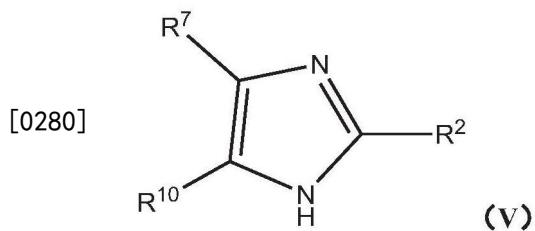
[0275] R¹⁶基团独立地选自C₁₋₄烷基和苯基,苯基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、C₁₋₂烷基、O(氧代)、S(亚硫酰基)、NR³R⁴、OR³和SR³;

[0276] R⁹选自苯基,其任选地被F、甲基、NH₂和OH取代;并且

[0277] R¹⁰选自苯基、吡啶基和吡啶酮,其中苯基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:C₁₋₄烷基、O(氧代)、S(亚硫酰基)、CONR³R⁴、NR³R⁴、OR⁸、羟基、OCF₃、-CF₃、R⁸、C₃₋₇环烷基、C₄₋₇杂环基、COR¹³、SO₂R¹³、C₁₋₄烷基-CO₂R¹⁴、C₁₋₄烷基-OR¹⁴、C₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵、C₁₋₄烷基-C₃₋₇环烷基、COC₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵、氨基酸和季铵阳离子(NR¹⁶)₄⁺,且吡啶基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、C₁₋₄烷基、O(氧代)、S(亚硫酰基)、C₁₋₄烷基-CONR³R⁴、NR³R⁴、OR⁸、羟基、OCF₃、-CF₃、R⁸、C₃₋₇环烷基、C₄₋₇杂环基、COR¹³、SO₂R¹³、C₁₋₄烷基-CO₂R¹⁴、C₁₋₄烷基-OR¹⁴、C₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵、C₁₋₄烷基-C₃₋₇环烷基、COC₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵、氨基酸和季铵阳离子(NR¹⁶)₄⁺。

[0278] 优选地,在本发明第二方面的上述优选实施方案中,R²为NH₂。

[0279] 根据本发明第二方面的另一优选的实施方案,提供具有通式(V)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯:

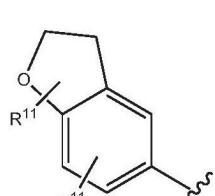


[0281] 其中

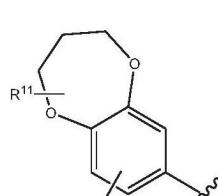
[0282] R^2 为 NH_2 ；

[0283] R^7 选自苯基和吡啶基,其中苯基被一个或多个选自以下的取代基取代: NH_2 、 $NHMe$ 、 $CONH_2$ 、 OCH_2 氟苯基和羟基,且吡啶基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: $C1$ 、 F 、 NH_2 、 Me 、 $NHMe$ 、甲氧基、 $CONH_2$ 、 OCH_2 氟苯基和羟基；

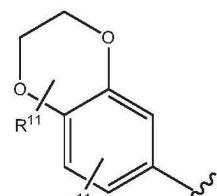
[0284] 或 R^7 为选自以下的稠合的双环体系:



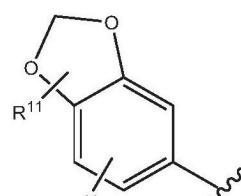
(Ia)



(Ib)

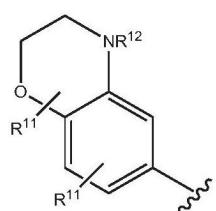


(Ic)

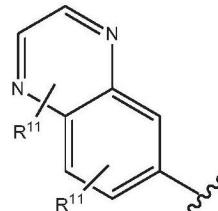


(Id)

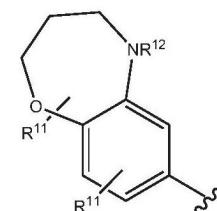
[0285]



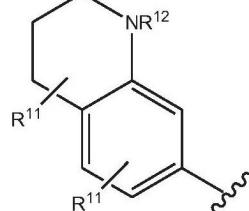
(Ie)



(If)



(Ij)



(Ik)

[0286] 其中各 $R11$ 为氢,且 R^{12} 选自氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{4-7} 杂环基、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 C_{1-4} 烷基- CO_2R^{14} 、 C_{1-4} 烷基- OR^{14} 、 C_{1-4} 烷基- $NR^{14}R^{15}$ 、 C_{1-4} 烷基- C_{3-7} 羟基、 COC_{1-4} 烷基- $NR^{14}R^{15}$ 、氨基酸和季铵阳离子($NR^{16}_4^+$)；

[0287] R^{13} 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、苯基和单环的5或6元杂芳基,苯基或5或6元杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、 C_{1-2} 烷基、0(氧代)、S(亚硫酰基)、 NR^3R^4 、 OR^3 和 SR^3 ；

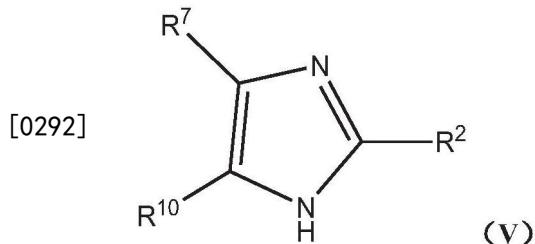
[0288] R^{14} 和 R^{15} 独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基-羟基、 C_{3-7} 环烷基、苯基、单环的5或6元杂芳基和 SO_2R^{13} ,苯基或5或6元杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、 C_{1-2} 烷基、0(氧代)、S(亚硫酰基)、 NR^3R^4 、 OR^3 和 SR^3 ；

[0289] R^{16} 基团独立地选自 C_{1-4} 烷基和苯基,苯基任选地被一个或多个选自卤素、 C_{1-2} 烷基、0(氧代)、S(亚硫酰基)、 NR^3R^4 、 OR^3 和 SR^3 的取代基取代;并且

[0290] R^{10} 选自苯基和吡啶基,其中苯基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基、0(氧代)、S(亚硫酰基)、 $CONR^3R^4$ 、 NR^3R^4 、 OR^8 、羟基、 OCF_3 、 $-CF_3$ 、 R^8 、 C_{3-7} 环烷基、 C_{4-7} 杂环基、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 C_{1-4} 烷基- CO_2R^{14} 、 C_{1-4} 烷基- OR^{14} 、 C_{1-4} 烷基- $NR^{14}R^{15}$ 、 C_{1-4} 烷基- C_{3-7} 环烷基、 COC_{1-4} 烷基- $NR^{14}R^{15}$ 、氨基酸和季铵阳离子($NR^{16}_4^+$),且吡啶基任选地被一个或多个选自以

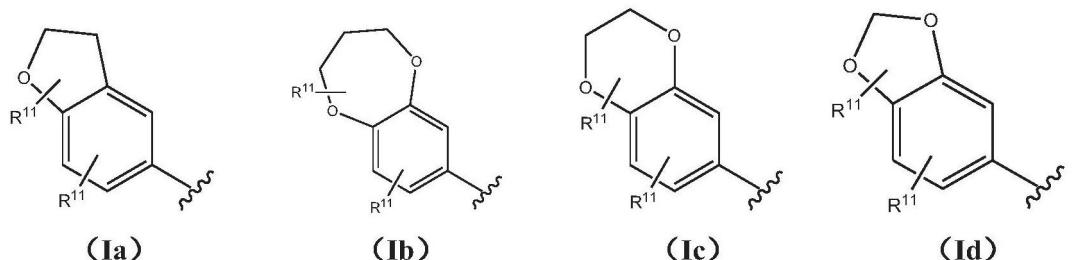
下的取代基取代: 卤素、C₁₋₄烷基、O(氧代)、S(亚硫酰基)、C₁₋₄烷氧基、CONR³R⁴、NR³R⁴、OR⁸、羟基、OCF₃、-CF₃、R⁸、C₃₋₇环烷基、C₄₋₇杂环基、COR¹³、SO₂R¹³、C₁₋₄烷基-CO₂R¹⁴、C₁₋₄烷基-OR¹⁴、C₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵、C₁₋₄烷基-C₃₋₇环烷基、COC₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵、氨基酸和季铵阳离子(NR¹⁶)₄⁺)。

[0291] 根据本发明第二方面的另一优选的实施方案, 提供具有通式(V)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯:

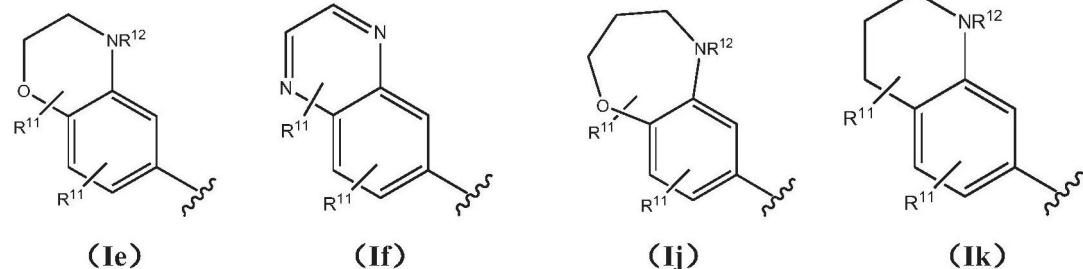


[0293] 其中R²为NH₂;

[0294] R⁷为选自以下的稠合的双环体系:



[0295]



[0296] 其中各R11为氢, 且R¹²选自氢、C₁₋₄烷基、C₃₋₇环烷基、C₄₋₇杂环基、COR¹³、SO₂R¹³、C₁₋₄烷基-CO₂R¹⁴、C₁₋₄烷基-OR¹⁴、C₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵、C₁₋₄烷基-C₃₋₇环烷基、COC₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵、氨基酸和季铵阳离子(NR¹⁶)₄⁺;

[0297] R¹³选自C₁₋₄烷基、C₃₋₇环烷基、苯基和单环的5或6元杂芳基, 苯基或5或6元杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素、C₁₋₂烷基、O(氧代)、S(亚硫酰基)、NR³R⁴、OR³和SR³;

[0298] R¹⁴和R¹⁵独立地选自氢、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基-羟基、C₃₋₇环烷基、苯基、单环的5或6元杂芳基和SO₂R¹³, 苯基或5或6元杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素、C₁₋₂烷基、O(氧代)、S(亚硫酰基)、NR³R⁴、OR³和SR³;

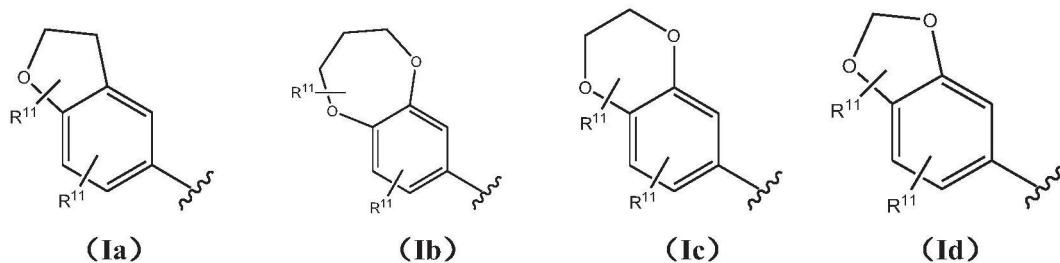
[0299] R¹⁶基团独立地选自C₁₋₄烷基和苯基, 苯基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素、C₁₋₂烷基、O(氧代)、S(亚硫酰基)、NR³R⁴、OR³和SR³; 并且

[0300] R¹⁰选自苯基和吡啶基, 其中苯基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: C₁₋₄烷基、O(氧代)、S(亚硫酰基)、CONR³R⁴、NR³R⁴、OR⁸、羟基、OCF₃、-CF₃、R⁸、C₃₋₇环烷基、C₄₋₇杂环

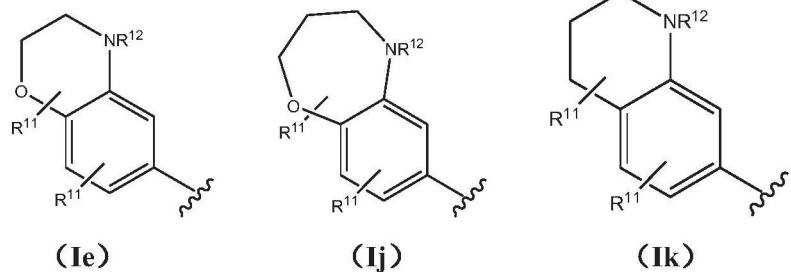
基、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 C_{1-4} 烷基- CO_2R^{14} 、 C_{1-4} 烷基- OR^{14} 、 C_{1-4} 烷基- $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 C_{1-4} 烷基- C_{3-7} 环烷基、 COC_{1-4} 烷基- $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、氨基酸和季铵阳离子($\text{NR}^{16}_4^+$)，且吡啶基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、 C_{1-4} 烷基、0(氧代)、S(亚硫酰基)、 C_{1-4} 烷氧基、 CONR^3R^4 、 NR^3R^4 、 OR^8 、羟基、 OCF_3 、 $-\text{CF}_3$ 、 R^8 、 C_{3-7} 环烷基、 C_{4-7} 杂环基、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 C_{1-4} 烷基- CO_2R^{14} 、 C_{1-4} 烷基- OR^{14} 、 C_{1-4} 烷基- $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 C_{1-4} 烷基- C_3 环烷基、 COC_{1-4} 烷基- $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、氨基酸和季铵阳离子($\text{NR}^{16}_4^+$)。

[0301] 优选地, R^{10} 选自苯基和吡啶基, 其中苯基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: NH_2 、 $NHMe$ 、 $C_{1-2}H_3$ 烷基、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 、 $CONMe_2$ 、 $OCH_2C_3H_7$ 环烷基、 OC_3H_7 环烷基、 OCF_3 和羟基, 且吡啶基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: Cl 、 F 、 NH_2 、 $NHMe$ 、 $C_{1-2}H_3$ 烷基、 $C_{1-2}H_3$ 烷氧基、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 、 $CONMe_2$ 、 $OCH_2C_3H_7$ 环烷基、 OC_3H_7 环烷基、 OCF_3 和羟基。更优选地, 苯基任选地被一个或多个选自 NH_2 、 Me 和 $C_{1-2}H_3$ 烷基的取代基取代, 且吡啶基任选地被一个或多个选自 Cl 、 F 、 NH_2 、 $NHMe$ 和 $C_{1-2}H_3$ 烷基的取代基取代。

[0302] 优先地, R^7 为选自以下的稠合的双环体系:



[0303]



[0304] 其中各R₁₁为氢,且R¹²选自氢、C₁₋₄烷基、C₃₋₇环烷基、C₄₋₇杂环基、COR¹³、SO₂R¹³、C₁₋₄烷基-CO₂R¹⁴、C₁₋₄烷基-OR¹⁴、C₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵、C₁₋₄烷基-C₃₋₇环烷基、COC₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵、氨基酸和季铵阳离子(**NR₄¹⁶⁺**);

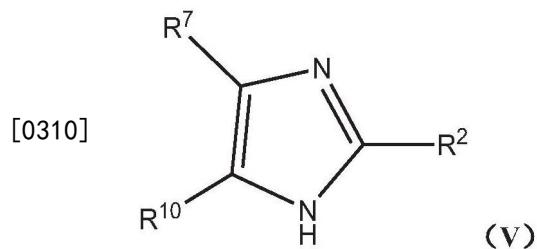
[0305] R^{13} 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、苯基和单环的5或6元杂芳基, 苯基或5或6元杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素、 C_{1-2} 烷基、0(氧代)、S(亚硫酰基)、 NR^3R^4 、 OR^3 和 SR^3 ;

[0306] R^{14} 和 R^{15} 独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基-羟基、 C_{3-7} 环烷基、苯基、单环的5或6元杂芳基和 SO_2R^{13} ，苯基或5或6元杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、 C_{1-3} 烷基、0(氧代)、S(亚硫酰基)、 NR^3R^4 、 OR^3 和 SR^3 ；

[0307] R^{16} 基团独立地选自 C_{1-4} 烷基和苯基, 苯基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素、 C_{1-4} 烷基、 σ (氯代)、 S (亚硫酰基)、 NR^3R^4 、 OR^3 和 SR^3 。

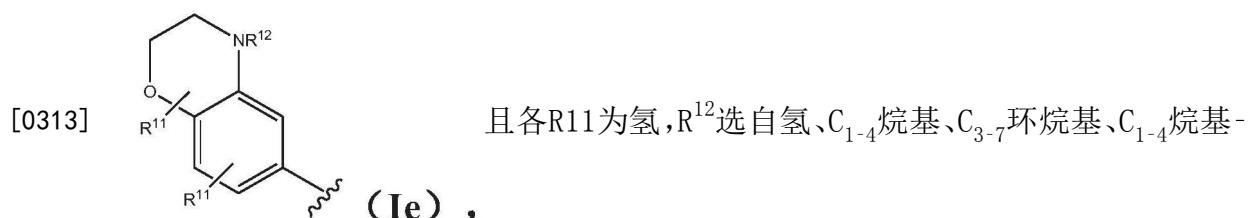
[0308] 优选地, R^{10} 为吡啶基, 其任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: C1、F、NH₂、NHMe、C₁₋₂烷基、C₁₋₂烷氧基、CONH₂、CONHMe、CONMe₂、OCH₂C₃环烷基、OC₃环烷基、OCF₃和羟基。更优选地, 吡啶基任选地被一个或多个选自C1、F、NH₂、NHMe和C₁₋₂烷基的取代基取代。

[0309] 根据本发明第二方面的另一优选的实施方案,提供具有通式(V)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯:



[0311] 其中R²为NH₂;

[0312] R⁷为

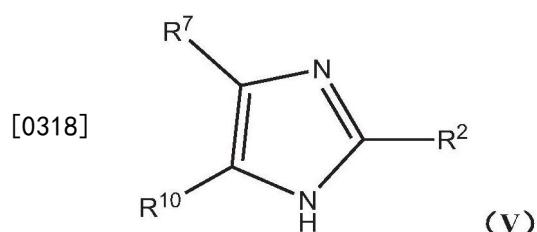


[0314] R¹⁴和R¹⁵独立地选自氢、C₁₋₄烷基、C₃₋₇环烷基、苯基、单环的5或6元杂芳基和SO₂R¹³, 苯基或5或6元杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素、C₁₋₂烷基、O(氧代)、S(亚硫酰基)、NR³R⁴、OR³和SR³;

[0315] R¹³选自C₁₋₄烷基、C₃₋₇环烷基、苯基和单环的5或6元杂芳基, 苯基或5或6元杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素、C₁₋₂烷基、O(氧代)、S(亚硫酰基)、NR³R⁴、OR³和SR³; 并且

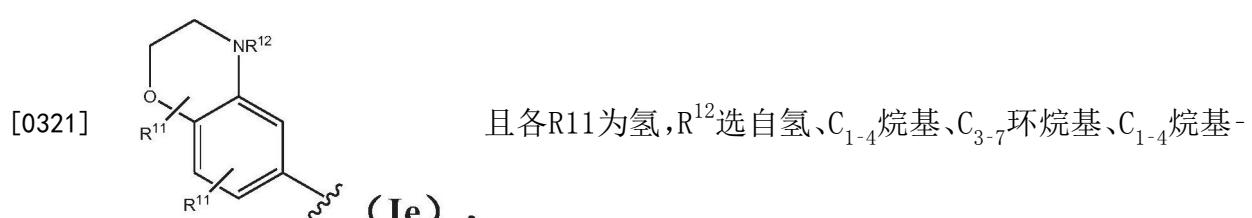
[0316] R¹⁰为吡啶基, 其中吡啶基任选地被一个或多个选自C1、F、NH₂和甲基的取代基取代。

[0317] 根据本发明第二方面的另一优选的实施方案,提供具有通式(V)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯:



[0319] 其中R²为NH₂;

[0320] R⁷为



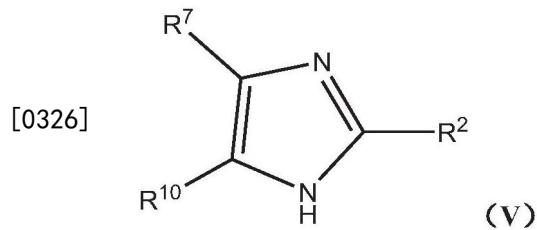
CO₂R¹⁴、C₁₋₄烷基-OR¹⁴和C₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵;

[0322] R^{14} 和 R^{15} 独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、苯基、单环的5或6元杂芳基和 SO_2R^{13} ，苯基或5或6元杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、 C_{1-2} 烷基、0(氧代)、S(亚硫酰基)、 NR^3R^4 、 OR^3 和 SR^3 ；

[0323] R^{13} 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、苯基和单环的5或6元杂芳基，苯基或5或6元杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、 C_{1-2} 烷基、0(氧代)、S(亚硫酰基)、 NR^3R^4 、 OR^3 和 SR^3 ；并且

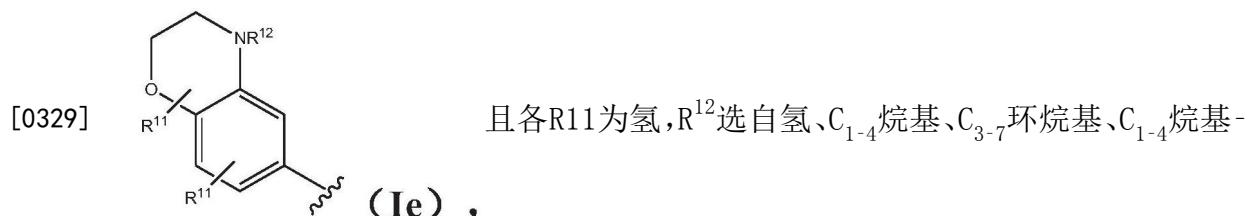
[0324] R^{10} 为吡啶基，其中吡啶基任选地被甲基取代。

[0325] 根据本发明第二方面的另一优选的实施方案，提供通式(V)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯：



[0327] 其中 R^2 为 NH_2 ；

[0328] R^7 为



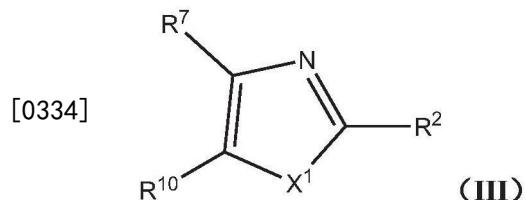
CO_2R^{14} 、 C_{1-4} 烷基- OR^{14} 和 C_{1-4} 烷基- $NR^{14}R^{15}$ ；

[0330] R^{14} 和 R^{15} 独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、苯基、单环的5或6元杂芳基和 SO_2R^{13} ，苯基或5或6元杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、 C_{1-2} 烷基、0(氧代)、S(亚硫酰基)、 NR^3R^4 、 OR^3 和 SR^3 ；

[0331] R^{13} 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、苯基和单环的5或6元杂芳基，苯基或5或6元杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、 C_{1-2} 烷基、0(氧代)、S(亚硫酰基)、 NR^3R^4 、 OR^3 和 SR^3 ；并且



[0333] 根据本发明的另一方面，根据通式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯用于治疗肠杆菌科细菌感染或由肠杆菌科细菌引起的疾病的第一个实施方案，提供具有通式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯：



[0335] 其中

[0336] X^1 选自NH或S；

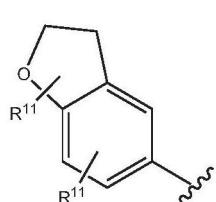
[0337] R^2 选自NHR³、C1、羟基、-CH₂NR⁵R⁶、COOH和-CONR³R⁴；

[0338] R³和R⁴独立地选自氢和C₁₋₃烷基；

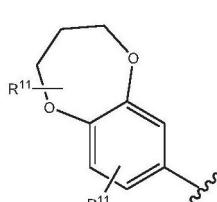
[0339] R⁵和R⁶独立地选自氢和C₁₋₂烷基；

[0340] R⁷选自苯基、单环的6元含氮杂环基和单环的6元含氮杂芳基，其中苯基、6元杂环基和6元杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：C1、F、NH₂、NHMe、C₁₋₂烷基、C₁₋₂烷氧基、CONR³R⁴、OCH₂R⁹、OCF₃、OCH₂CN和羟基；

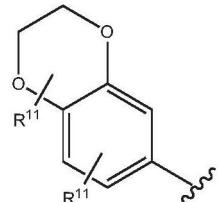
[0341] 或R⁷为选自以下的稠合的双环体系：



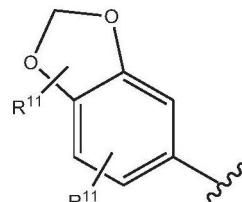
(Ia)



(Ib)

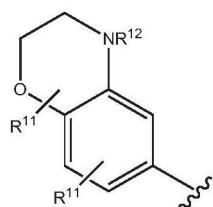


(Ic)

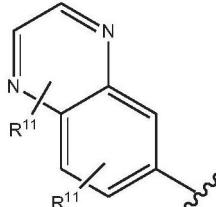


(Id)

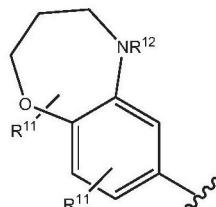
[0342]



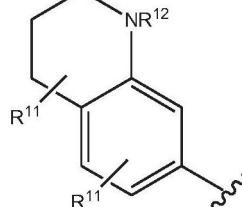
(Ie)



(If)



(Ij)



(Ik)

[0343] 其中各R11独立地选自氢、卤素、O(氧代)和C₁₋₄烷基；且R¹²选自氢、C₁₋₄烷基、C₃₋₇环烷基、C₄₋₇杂环基、COR¹³、SO₂R¹³、C₁₋₄烷基-CO₂R¹⁴、C₁₋₄烷基-OR¹⁴、C₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵、C₁₋₄烷基-C₃₋₇环烷基、COC₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵、氨基酸和季铵阳离子(**NR¹⁶₄**⁺)；

[0344] R¹³选自C₁₋₄烷基、C₃₋₇环烷基、苯基和单环的5或6元杂芳基，苯基或5或6元杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、C₁₋₂烷基、O(氧代)、S(亚硫酰基)、NR³R⁴、OR³和SR³；

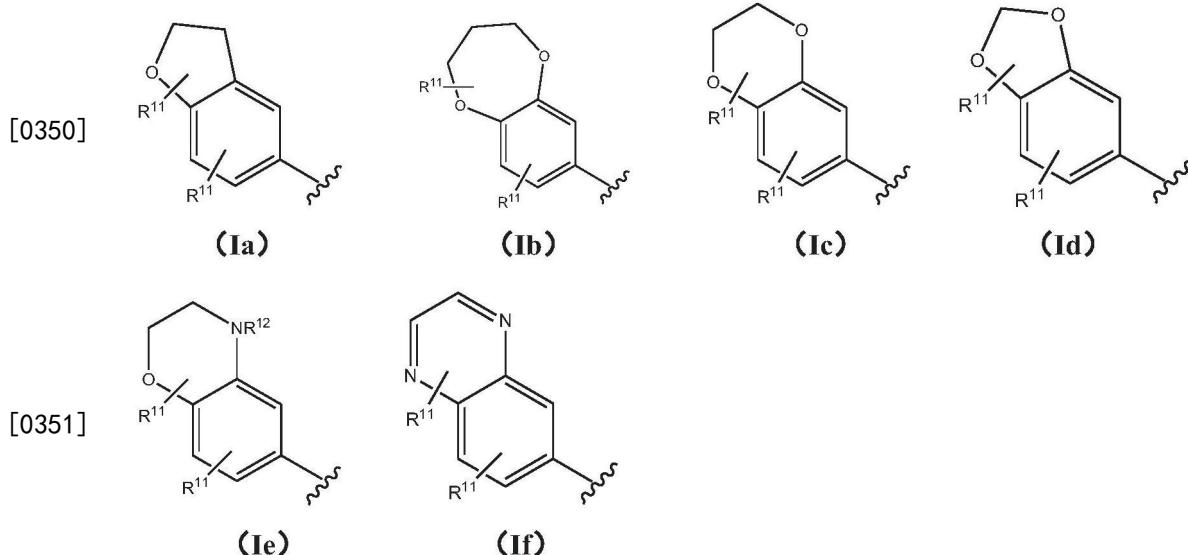
[0345] R¹⁴和R¹⁵独立地选自氢、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基-羟基、C₃₋₇环烷基、苯基、单环的5或6元杂芳基和SO₂R¹³，苯基或5或6元杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、C₁₋₂烷基、O(氧代)、S(亚硫酰基)、NR³R⁴、OR³和SR³；

[0346] R¹⁶基团独立地选自C₁₋₄烷基和苯基，苯基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、C₁₋₂烷基、O(氧代)、S(亚硫酰基)、NR³R⁴、OR³和SR³；

[0347] R⁹选自苯基，其任选地被一个或多个选自C1、F、甲基、NH₂、NHMe和OH的取代基取代；

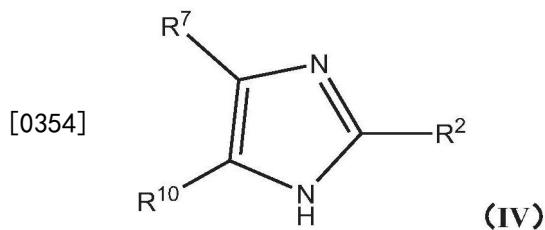
[0348] R¹⁰选自苯基和单环的6元含氮杂芳基以及单环的6元含氮杂环基，其中苯基、6元杂芳基和6元杂环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、C₁₋₄烷基、O(氧代)、S(亚硫酰基)、C₁₋₄烷氧基、CONR³R⁴、NR³R⁴、OR⁸、羟基、OCF₃、-CF₃、R⁸、C₃₋₇环烷基、C₄₋₇杂环基、COR¹³、SO₂R¹³、C₁₋₄烷基-CO₂R¹⁴、C₁₋₄烷基-OR¹⁴、C₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵、C₁₋₄烷基-C₃₋₇环烷基、COC₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵、氨基酸和季铵阳离子(**NR¹⁶₄**⁺)；

[0349] 或R¹⁰为选自以下的稠合的双环体系：



[0352] 其中各R11独立地选自氢、卤素和C₁₋₄烷基,且R¹²选自氢和C₁₋₄烷基。

[0353] 根据本发明另一方面的另一优选的实施方案,提供具有通式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯:



[0355] 其中

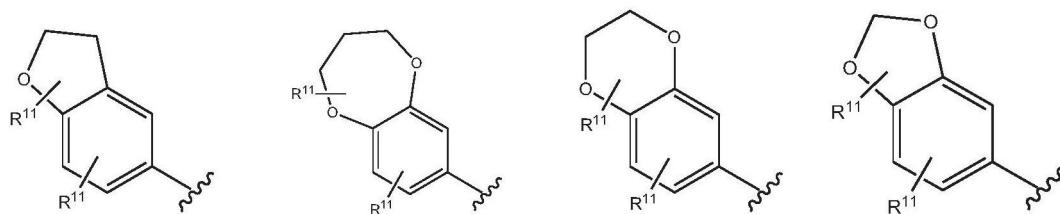
[0356] R²选自NHR³或-CH₂NR⁵R⁶;

[0357] R³和R⁴独立地选自氢和C₁₋₃烷基;

[0358] R⁵和R⁶独立地选自氢和C₁₋₂烷基;

[0359] R⁷选自苯基、吡啶基和嘧啶,其中苯基和吡啶基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:C1、F、NH₂、Me、NHMe、甲氧基、乙氧基、CONH₂、CONHMe、OCH₂R⁹、OCF₃、OCH₂CN和羟基;

[0360] 或R⁷为选自以下的稠合的双环体系:



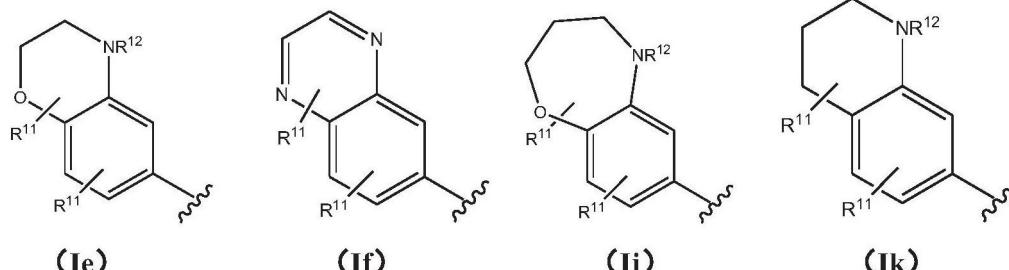
(Ia)

(Ib)

(Ic)

(Id)

[0361]



(Ie)

(If)

(Ij)

(Ik)

[0362] 其中各R¹¹独立地选自氢、F、O(氧代)、甲基和乙基;且R¹²选自氢、C₁₋₄烷基、C₃₋₇环烷基、C₄₋₇杂环基、COR¹³、SO₂R¹³、C₁₋₄烷基-CO₂R¹⁴、C₁₋₄烷基-OR¹⁴、C₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵、C₁₋₄烷基-C₃₋₇环烷基、COC₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵、氨基酸和季铵阳离子(**NR¹⁶₄**⁺);

[0363] R¹³选自C₁₋₄烷基、C₃₋₇环烷基、苯基和单环的5或6元杂芳基,苯基或5或6元杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、C₁₋₂烷基、O(氧代)、S(亚硫酰基)、NR³R⁴、OR³和SR³;

[0364] R¹⁴和R¹⁵独立地选自氢、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基-羟基、C₃₋₇环烷基、苯基、单环的5或6元杂芳基和SO₂R¹³,苯基或5或6元杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、C₁₋₂烷基、O(氧代)、S(亚硫酰基)、NR³R⁴、OR³和SR³;

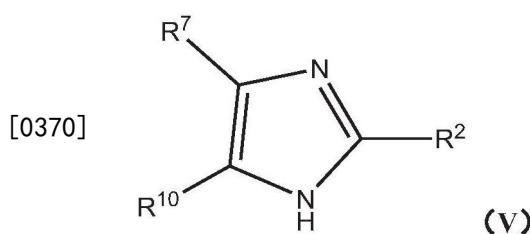
[0365] R¹⁶基团独立地选自C₁₋₄烷基和苯基,苯基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、C₁₋₂烷基、O(氧代)、S(亚硫酰基)、NR³R⁴、OR³和SR³;

[0366] R⁹选自苯基,其任选地被F、甲基、NH₂和OH取代;并且

[0367] R¹⁰选自苯基、吡啶基和吡啶酮,其中苯基和吡啶基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、C₁₋₄烷基、O(氧代)、S(亚硫酰基)、C₁₋₄烷氧基、CONR³R⁴、NR³R⁴、OR⁸、羟基、OCF₃、-CF₃、R⁸、C₃₋₇环烷基、C₄₋₇杂环基、COR¹³、SO₂R¹³、C₁₋₄烷基-CO₂R¹⁴、C₁₋₄烷基-OR¹⁴、C₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵、C₁₋₄烷基-C₃₋₇环烷基、COC₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵、氨基酸和季铵阳离子(**NR¹⁶₄**⁺)。

[0368] 优选地,在本发明另一方面的上述优选实施方案中,R²为NH₂。

[0369] 根据本发明另一方面的另一优选的实施方案,提供具有通式(V)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯:



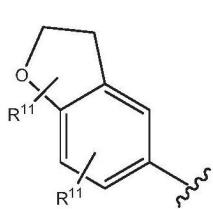
(V)

[0370] 其中

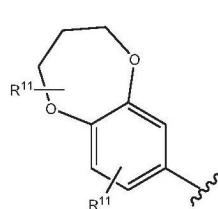
[0372] R^2 为 NH_2 ;

[0373] R^7 选自苯基和吡啶基, 其中苯基和吡啶基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: Cl、F、 NH_2 、Me、 $NHMe$ 、甲氧基、 $CONH_2$ 、 OCH_2 、氟苯基和羟基;

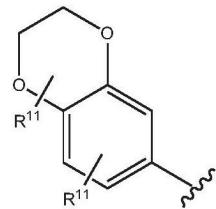
[0374] 或 R^7 为选自以下的稠合的双环体系:



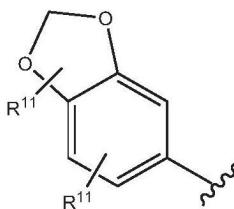
(Ia)



(Ib)

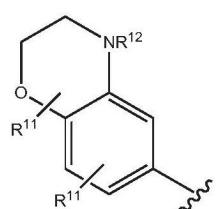


(Ic)

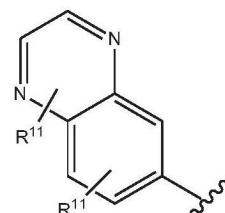


(Id)

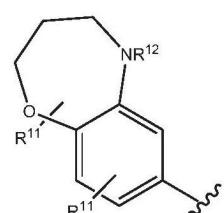
[0375]



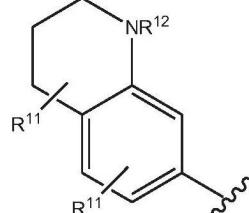
(Ie)



(If)



(Ij)



(Ik)

[0376] 其中各 R^{11} 为氢, 且 R^{12} 选自氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{4-7} 杂环基、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 C_{1-4} 烷基- CO_2R^{14} 、 C_{1-4} 烷基- OR^{14} 、 C_{1-4} 烷基- $NR^{14}R^{15}$ 、 C_{1-4} 烷基- C_{3-7} 环烷基、 $COCl_{1-4}$ 烷基- $NR^{14}R^{15}$ 、氨基酸和季铵阳离子($NR^{16}_4^+$);

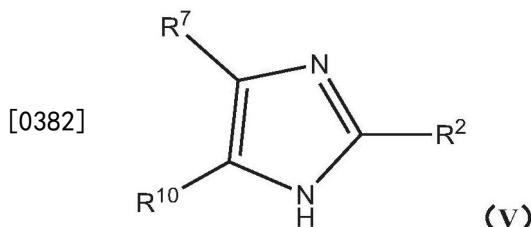
[0377] R^{13} 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、苯基和单环的5或6元杂芳基, 苯基或5或6元杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素、 C_{1-2} 烷基、0(氧代)、S(亚硫酰基)、 NR^3R^4 、 OR^3 和 SR^3 ;

[0378] R^{14} 和 R^{15} 独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基-羟基、 C_{3-7} 环烷基、苯基、单环的5或6元杂芳基和 SO_2R^{13} , 苯基或5或6元杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素、 C_{1-2} 烷基、0(氧代)、S(亚硫酰基)、 NR^3R^4 、 OR^3 和 SR^3 ;

[0379] R^{16} 基团独立地选自 C_{1-4} 烷基和苯基, 苯基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素、 C_{1-2} 烷基、0(氧代)、S(亚硫酰基)、 NR^3R^4 、 OR^3 和 SR^3 ; 并且

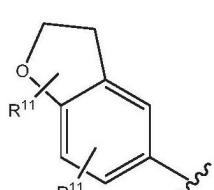
[0380] R^{10} 选自苯基和吡啶基, 其中苯基和吡啶基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素、 C_{1-4} 烷基、0(氧代)、S(亚硫酰基)、 C_{1-4} 烷氧基、 $CONR^3R^4$ 、 NR^3R^4 、 OR^8 、羟基、 OCF_3 、 CF_3 、 R^8 、 C_{3-7} 环烷基、 C_{4-7} 杂环基、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 C_{1-4} 烷基- CO_2R^{14} 、 C_{1-4} 烷基- OR^{14} 、 C_{1-4} 烷基- $NR^{14}R^{15}$ 、 C_{1-4} 烷基- C_{3-7} 环烷基、 $COCl_{1-4}$ 烷基- $NR^{14}R^{15}$ 、氨基酸和季铵阳离子($NR^{16}_4^+$)。

[0381] 根据本发明另一方面的另一优选的实施方案, 提供具有通式(V)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯:

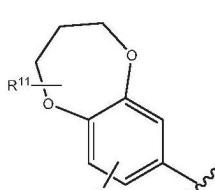


[0383] 其中R²为NH₂;

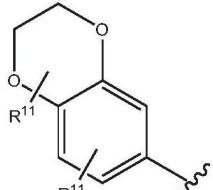
[0384] R⁷为选自以下的稠合的双环体系:



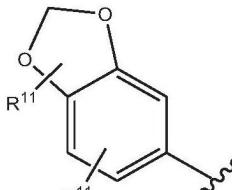
(Ia)



(Ib)

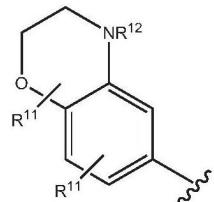


(Ic)

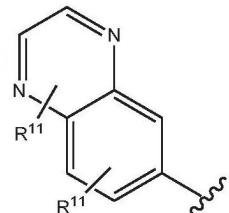


(Id)

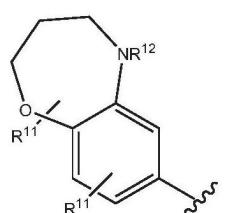
[0385]



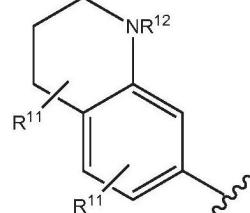
(Ie)



(If)



(Ij)



(Ik)

[0386] 其中各R11为氢,且R¹²选自氢、C₁₋₄烷基、C₃₋₇环烷基、C₄₋₇杂环基、COR¹³、SO₂R¹³、C₁₋₄烷基-CO₂R¹⁴、C₁₋₄烷基-OR¹⁴、C₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵、C₁₋₄烷基-C₃₋₇环烷基、COC₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵、氨基酸和季铵阳离子(NR¹⁶)₄⁺;

[0387] R¹³选自C₁₋₄烷基、C₃₋₇环烷基、苯基和单环的5或6元杂芳基,苯基或5或6元杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、C₁₋₂烷基、O(氧代)、S(亚硫酰基)、NR³R⁴、OR³和SR³;

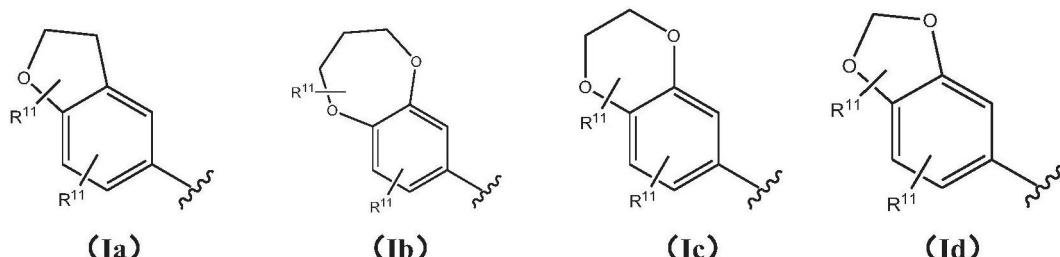
[0388] R¹⁴和R¹⁵独立地选自氢、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基-羟基、C₃₋₇环烷基、苯基、单环的5或6元杂芳基和SO₂R¹³,苯基或5或6元杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、C₁₋₂烷基、O(氧代)、S(亚硫酰基)、NR³R⁴、OR³和SR³;

[0389] R¹⁶基团独立地选自C₁₋₄烷基和苯基,苯基任选地被一个或多个选自卤素、C₁₋₂烷基、O(氧代)、S(亚硫酰基)、NR³R⁴、OR³和SR³的取代基取代;并且

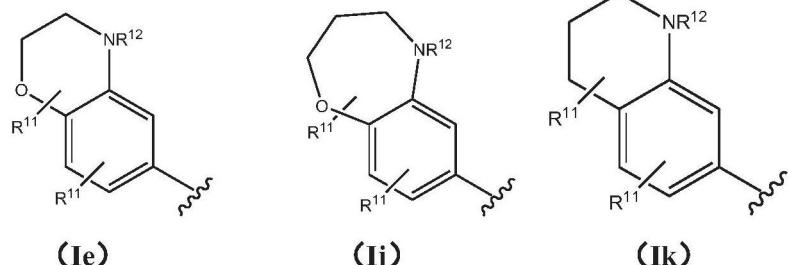
[0390] R¹⁰选自苯基和吡啶基,其中苯基和吡啶基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、C₁₋₄烷基、O(氧代)、S(亚硫酰基)、C₁₋₄烷氧基、CONR³R⁴、NR³R⁴、OR⁸、羟基、OCF₃、CF₃、R⁸、C₃₋₇环烷基、C₄₋₇杂环基、COR¹³、SO₂R¹³、C₁₋₄烷基-CO₂R¹⁴、C₁₋₄烷基-OR¹⁴、C₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵、C₁₋₄烷基-C₃₋₇环烷基、COC₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵、氨基酸和季铵阳离子(NR¹⁶)₄⁺。

[0391] 优选地,R¹⁰选自苯基和吡啶基,其中苯基和吡啶基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:C1、F、NH₂、NHMe、C₁₋₂烷基、C₁₋₂烷氧基、CONH₂、CONHMe、CONMe₂、OCH₂C₃环烷基、OC₃环烷基、OCF₃和羟基。更优选地,苯基和吡啶基任选地被一个或多个选自C1、F、NH₂、NHMe和C₁₋₂烷基的取代基取代。

[0392] 优选地,R⁷为选自以下的稠合的双环体系:



[0393]



[0394] 其中各R₁₁为氢,且R¹²选自氢、C₁₋₄烷基、C₃₋₇环烷基、C₄₋₇杂环基、COR¹³、SO₂R¹³、C₁₋₄烷基-CO₂R¹⁴、C₁₋₄烷基-OR¹⁴、C₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵、C₁₋₄烷基-C₃₋₇环烷基、COC₁₋₄烷基-NR¹⁴R¹⁵、氨基酸和季铵阳离子(NR_{4+}^{16});

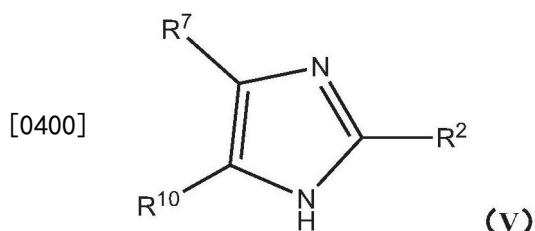
[0395] R^{13} 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、苯基和单环的5或6元杂芳基, 苯基或5或6元杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素、 C_{1-2} 烷基、O(氧代)、S(亚硫酰基)、 NR^3R^4 、 OR^3 和 SR^3 :

[0396] R^{14} 和 R^{15} 独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基-羟基、 C_{3-7} 环烷基、苯基、单环的5或6元杂芳基和 SO_2R^{13} ，苯基或5或6元杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、 C_{1-6} 烷基、0(氧代)、S(亚硫酰基)、 NR^{3-4} 、 OR^3 和 SR^3 ；

[0397] R^{16} 基团独立地选自 C_{1-4} 烷基和苯基, 苯基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素、 C_{1-6} 烷基、 O (氧代)、 S (亚砜酰基)、 NR^3R^4 、 OR^3 和 SR^3 。

[0398] 优选地, R^{10} 为吡啶基, 其任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: C1、F、NH₂、NHMe、C₁₋₂烷基、C₁₋₂烷氧基、CONH₂、CONHMe、CONMe₂、OCH₂C₃环烷基、OC₃环烷基、OCF₃和羟基。更优选地, 吡啶基任选地被一个或多个选自C1、F、NH₂、NHMe和C₁₋₂烷基的取代基取代。

[0399] 根据本发明另一方面的另一优选的实施方案，提供具有通式(V)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯：



[0401] 其中R²为NH₂;

〔0402〕 R^7 为

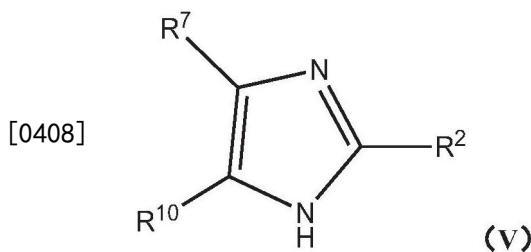


[0404] R¹⁴和R¹⁵独立地选自氢、C₁₋₄烷基、C₃₋₇环烷基、苯基、单环的5或6元杂芳基和SO₂R¹³, 苯基或5或6元杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素、C₁₋₂烷基、O(氧化)、S(亚硫酰基)、NR³R⁴、OR³和SR³;

[0405] R¹³选自C₁₋₄烷基、C₃₋₇环烷基、苯基和单环的5或6元杂芳基, 苯基或5或6元杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素、C₁₋₂烷基、O(氧化)、S(亚硫酰基)、NR³R⁴、OR³和SR³; 并且

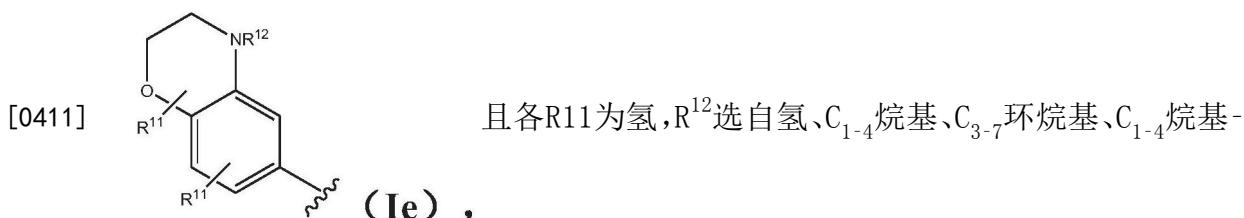
[0406] R¹⁰为吡啶基, 其中吡啶基任选地被一个或多个选自C1、F、NH₂和甲基的取代基取代。

[0407] 根据本发明另一方面的另一优选的实施方案, 提供具有通式(V)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯:



[0409] 其中R²为NH₂;

[0410] R⁷为

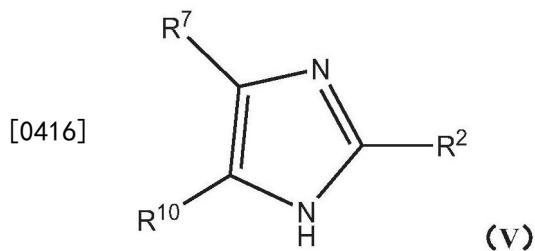


[0412] R¹⁴和R¹⁵独立地选自氢、C₁₋₄烷基、C₃₋₇环烷基、苯基、单环的5或6元杂芳基和SO₂R¹³, 苯基或5或6元杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素、C₁₋₂烷基、O(氧化)、S(亚硫酰基)、NR³R⁴、OR³和SR³;

[0413] R¹³选自C₁₋₄烷基、C₃₋₇环烷基、苯基和单环的5或6元杂芳基, 苯基或5或6元杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素、C₁₋₂烷基、O(氧化)、S(亚硫酰基)、NR³R⁴、OR³和SR³; 并且

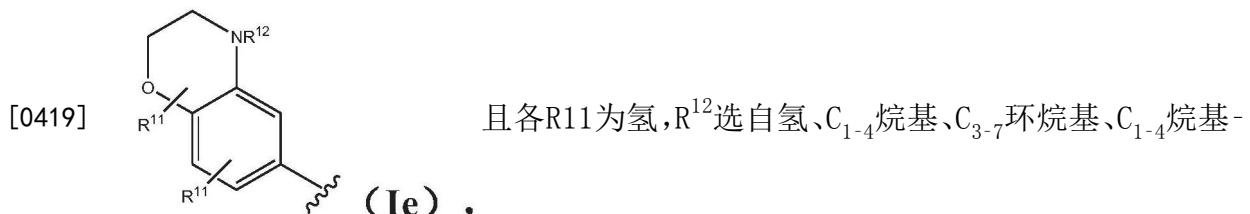
[0414] R¹⁰为吡啶基, 其中吡啶基任选地被甲基取代。

[0415] 根据本发明另一方面的另一优选的实施方案, 提供通式(V)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯:



[0417] 其中R²为NH₂；

[0418] R⁷为



[0420] R¹⁴和R¹⁵独立地选自氢、C₁₋₄烷基、C₃₋₇环烷基、苯基、单环的5或6元杂芳基和SO₂R¹³，苯基或5或6元杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、C₁₋₂烷基、O(氧化)、S(亚硫酰基)、NR³R⁴、OR³和SR³；

[0421] R¹³选自C₁₋₄烷基、C₃₋₇环烷基、苯基和单环的5或6元杂芳基，苯基或5或6元杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、C₁₋₂烷基、O(氧化)、S(亚硫酰基)、NR³R⁴、OR³和SR³；并且



[0423] 医疗用途、治疗方法和药物制剂

[0424] 通式(I)、(II)、(III)、(IV)和(V)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯可用于治疗由肠杆菌科引起的细菌感染和疾病。因此，本发明涵盖将如本文中所述的化合物用于医药(例如用于治疗或预防)中，用于涉及给予如本文中所述的化合物以及包含如本文中所述的化合物的药物组合物的医疗治疗或预防方法中。

[0425] 通式(I)、(II)、(III)、(IV)和(V)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯可对肠杆菌科具有抑菌活性或杀菌活性。

[0426] 通式(I)、(II)、(III)、(IV)和(V)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯可靶向以下肠杆菌科属的一种或多种细菌：杀雄菌属(Arsenophonus)、布伦勒氏菌属(Brenneria)、巴克纳氏菌属(Buchnera)、布戴约维采菌属(Budvicia)、布丘氏菌属(Buttiauxella)、西地西菌属(Cedecea)、柠檬酸杆菌属(Citrobacter)、Cosenzaea、阪崎肠杆菌(Cronobacter)、Dickeya、爱德华氏菌属(Edwardsiella)、Enterobacillus、肠杆菌属(Enterobacter)、欧文氏菌属(Erwinia)、埃希氏菌属(Escherichia)、爱文氏菌属(Ewingella)、弗朗科杆菌属(Franconibacter)、Gibbsiella、哈夫尼菌属(Hafnia)、Izhakiella、Kosakonia、克雷伯氏菌属(Klebsiella)、克吕沃尔氏菌属(Kluyvera)、勒克氏菌属(Leclercia)、Lelliottia、勒米诺氏菌属(Leminorella)、莱文氏菌属(Levinea)、Lonsdalea、Mangrovibacter、米勒氏菌属(Moellerella)、摩根氏菌属(Morganella)、肥杆菌属(Phaeobacter)。

菌属 (Obesumbacterium)、泛菌属 (Pantoea)、果胶杆菌属 (Pectobacterium)、Phaseolibacter、光杆状菌属 (Photorhabdus)、邻单胞菌属 (Plesiomonas)、Pluralibacter、布拉格菌属 (Pragia)、变形杆菌属 (Proteus)、普罗维登斯菌属 (Providencia)、假柠檬酸盐杆菌属 (Pseudocitrobacter)、拉恩氏菌属 (Rahnella)、拉乌尔菌属 (Raoultella)、Rosenbergiella、Rouxiella、糖杆菌属 (Saccharobacter)、沙门氏菌属 (Salmonella)、Samsonia、沙雷氏菌属 (Serratia)、志贺氏杆菌 (Shigella)、Shimwellia、Siccibacter、Sodalis、塔特姆氏菌属 (Tatumella)、Thorsellia、特拉布斯氏菌属 (Trabulsiella)、Wigglesworthia、致病杆菌属 (Xenorhabdus)、耶尔森氏菌属 (Yersinia) 和预研菌属 (Yokenella)。

[0427] 通式 (I)、(II)、(III)、(IV) 和 (V) 的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯在治疗由肠杆菌科引起的感染方面特别有效。

[0428] 优选地,通式 (I)、(II)、(III)、(IV) 和 (V) 的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯可用于治疗由生物膜形式的肠杆菌科引起的感染。

[0429] 优选地,通式 (I)、(II)、(III)、(IV) 和 (V) 的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯还可用于治疗可通过消除或减少肠杆菌科感染而治疗的其他病症。在这种情况下,它们将以次要方式与例如癌症治疗中所使用的化疗剂一起起作用。

[0430] 优选地,通式 (I)、(II)、(III)、(IV) 和 (V) 的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯可用于治疗人体。它们可用于治疗动物体。特别地,通式 (I)、(II)、(III)、(IV) 和 (V) 的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯可用于治疗市售的动物,如家畜。或者,通式 (I)、(II)、(III)、(IV) 和 (V) 的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯可用于治疗宠物,如猫、狗等。

[0431] 肠杆菌科疾病或感染可涉及一种或多种细菌毒素的中毒,所述细菌毒素包括例如内毒素、外毒素和/或毒性酶。因此,通式 (I)、(II)、(III)、(IV) 和 (V) 的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯可用于治疗肠杆菌科中毒。在这样的实施方案中,优选治疗细菌内毒素、外毒素和/或毒性酶的中毒,例如由肠杆菌科产生的内毒素、外毒素和/或毒性酶的中毒。

[0432] 优选地,对于通式 (I)、(II)、(III)、(IV) 和 (V) 的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯,给药剂量当然会随所使用的化合物、给药方式、所需的治疗和所指出的障碍而变化。例如,如果通式 (I)、(II)、(III)、(IV) 和 (V) 的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯经口服给药,则本发明化合物的日剂量范围可以为0.01微克/千克体重 (μg/kg) 至100毫克/千克体重 (mg/kg)。

[0433] 根据众所周知的医学原理,通式 (I)、(II)、(III)、(IV) 和 (V) 的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯用于治疗目的的剂量大小当然会根据病症的性质和严重程度、动物或患者的年龄和性别以及给药途径而变化。

[0434] 根据制剂和患者的临床适应症、年龄以及医疗合并症 (co-morbid medical condition),预期通式 (I)、(II)、(III)、(IV) 和 (V) 的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯的剂量水平、给药频率和治疗持续时间是不同的。对于大多数临床适应症,预期使用通式 (I)、(II)、(III)、(IV) 和 (V) 的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯的标准治疗时间在一天和七天之间变化。在反复感染或与供血不足的组织或植

入材料(包括骨骼/关节、呼吸道、心内膜和牙齿组织)相关的感染的情况下,可能有必要将治疗时间延长至七天以上。

[0435] 优选地,通式(I)、(II)、(III)、(IV)和(V)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯可为任何形式。其可以是使用本领域中记载的技术合成的、纯化的或从天然来源分离的。

[0436] 通式(I)、(II)、(III)、(IV)和(V)的化合物可以药学上可接受的盐的形式获得、储存和/或给药。示例性的药学上可接受的盐由以下物质制备:甲酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、葡萄糖酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、葡萄糖醛酸、马来酸、富马酸、丙酮酸、天冬氨酸、谷氨酸、苯甲酸、邻氨基苯甲酸、甲磺酸(*mesylic acids*)、硬脂酸、水杨酸、对羟基苯甲酸、苯乙酸、扁桃酸、扑酸(*embonic (pamoic) acids*)、甲磺酸(*methanesulfonic acids*)、乙磺酸、苯磺酸、泛酸、甲苯磺酸、2-羟基乙磺酸、磺胺酸、环己基氨基磺酸、海藻酸(*algenic acids*)、 β -羟基丁酸、半乳糖二酸和半乳糖醛酸。

[0437] 合适的药学上可接受的碱加成盐包括金属离子盐和有机离子盐。金属离子盐包括但不限于:合适的碱金属(Ia族)盐、碱土金属(IIa族)盐和其他生理学上可接受的金属离子盐。这种盐可由铝离子、钙离子、锂离子、镁离子、钾离子、钠离子和锌离子制成。有机盐可由叔胺和季铵盐制成,包括部分三乙胺、二乙胺、N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基葡萄糖胺)和普鲁卡因。所有上述盐可由本领域技术人员通过常规方法由相应的化合物制备。用于选择和制备合适的药物制剂的常规方法记载于例如"Pharmaceuticals-The Science of Dosage Form Designs", M.E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988中。

[0438] 优选地,将通式(I)、(II)、(III)、(IV)和(V)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯配制成药物组合物,所述药物组合物包含药学上可接受的载体。

[0439] 药物组合物可包含稳定剂、抗氧化剂、着色剂和稀释剂。选择药学上可接受的载体和添加剂,使得药物化合物的副作用最小,并且化合物的性能不会损害到治疗无效的程度。

[0440] 药物组合物可经肠内和/或肠胃外给药。口服(经胃内)是一种典型的给药途径。药学上可接受的载体可以是固体剂型,包括片剂、胶囊剂、丸剂和颗粒剂,其可以用包衣和外壳如肠溶包衣和本领域中熟知的其他包衣制备。用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳剂、溶液剂、悬浮剂、糖浆剂和酏剂。肠胃外给药包括皮下、肌内、皮内、静脉内和本领域中已知的其他途径。肠内给药包括溶液剂、片剂、缓释胶囊、肠溶包衣胶囊和糖浆剂。在给药时,药物组合物可处于或接近体温。

[0441] 意图口服使用的组合物可以根据本领域中已知的任何制备药物组合物的方法进行制备,并且这种组合物可以包含一种或多种选自甜味剂、调味剂、着色剂和防腐剂的试剂,以提供药学上精美且可口的制剂。片剂含有活性成分与无毒的药学上可接受的赋形剂(其适于制备片剂)的混合物。这些赋形剂可以为,例如,惰性稀释剂如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠,造粒剂和崩解剂例如玉米淀粉或海藻酸,粘合剂例如淀粉、明胶或阿拉伯树胶,以及润滑剂例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。片剂可以是未包衣的,或其可通过已知技术进行包衣,从而例如延迟胃肠道中的崩解和吸收,并由此在较长的时间内提供持续的作用。例如,可使用延时材料如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。口服使用的制剂也可以作为硬明胶胶囊提供,其中活性成分与惰性固体稀释剂例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混

合；或作为软明胶胶囊提供，其中活性成分以其本身的形式存在，或与水或油介质（例如花生油、液体石蜡或橄榄油）混合。

[0442] 可制备含有活性物质与适于制备水性悬浮液的赋形剂的混合物的水性悬浮液。这种赋形剂包括悬浮剂，例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍胶和阿拉伯树胶；分散剂或润湿剂可以是天然存在的磷脂例如卵磷脂，或环氧烷烃与脂肪酸的缩合产物如聚氧亚乙基硬脂酸酯，或环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产物如十七烷亚乙基氧基鲸蜡醇（heptadecaethyleneoxycetanol），或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物如聚氧亚乙基山梨糖醇单油酸酯，或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物如聚氧亚乙基山梨醇酐单油酸酯。水性悬浮液还可含有一种或多种防腐剂如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯，一种或多种着色剂，一种或多种调味剂，或一种或多种甜味剂如蔗糖或糖精。合适的水性载体包括林格氏溶液（Ringer's solution）和等渗氯化钠溶液。本发明的水性悬浮液可包括悬浮剂如纤维素衍生物、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮和黄蓍胶，和润湿剂如卵磷脂。适用于水性悬浮液的防腐剂包括对羟基苯甲酸乙酯和对羟基苯甲酸正丙酯。

[0443] 油性悬浮液可通过将活性成分悬浮在 ω -3脂肪酸、植物油（例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油）或矿物油（例如液体石蜡）中进行配制。油性悬浮液可含有增稠剂，例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。

[0444] 可加入甜味剂（如上述那些）和调味剂以提供可口的口服制剂。这些组合物可通过加入抗氧化剂如抗坏血酸来进行保存。

[0445] 适于通过加入水来制备水性悬浮液的可分散粉剂和颗粒剂提供了活性成分与分散剂或润湿剂、悬浮剂和一种或多种防腐剂的混合物。合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂通过上文提到的那些进行说明。还可存在其他赋形剂例如甜味剂、调味剂和着色剂。

[0446] 含有本发明化合物的糖浆和酏剂可以用甜味剂如甘油、山梨糖醇或蔗糖来进行配制。这种制剂还可含有缓和剂（demulcent）、防腐剂和调味剂以及着色剂。

[0447] 优选地，通式（I）、（II）、（III）、（IV）和（V）的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯可经肠胃外给药，例如经皮下、静脉内或肌内，或通过输注技术，以无菌可注射水性或油性悬浮液的形式给药。这种悬浮液可根据已知技术使用合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂（如上文提到的那些）或其他可接受的试剂来进行配制。无菌可注射的制剂可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射的溶液或悬浮液，例如在1,3-丁二醇中的溶液。在可接受的载体和溶剂中，可使用水、格林氏溶液和等渗氯化钠溶液。此外，通常使用无菌固定油作为溶剂或悬浮介质。为此，可使用任何柔和的固定油（bland fixed oil），包括合成的甘油单酯或甘油二酯。此外， ω -3多不饱和脂肪酸可用于制备可注射制剂。还可以气溶胶或喷雾剂溶液的形式通过吸入给药，或以栓剂的形式直肠给药，所述栓剂通过将药物与合适的无刺激性赋形剂混合而制备，所述赋形剂在常温下为固体，但在直肠温度下为液体，因此将在直肠中融化以释放药物。这种材料是可可酯和聚乙二醇。本发明还包括口腔和舌下给药，包括以包含本文中所述化合物的锭剂、软锭剂或可咀嚼胶的形式给药。化合物可以沉积在调味的基质（通常是蔗糖和阿拉伯树胶或黄芪胶）中。

[0448] 通式（I）、（II）、（III）、（IV）和（V）的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯的其他给药方法包括皮肤贴剂，其将药剂直接释放到受试者的皮肤中和/或通过

受试者的皮肤释放。

[0449] 局部递送系统也为本发明所包括，并且包括软膏剂、粉剂、喷雾剂、乳膏剂、凝胶剂、洗眼剂、溶液剂或悬浮剂。

[0450] 本发明的组合物可任选地用其他试剂进行补充，例如增粘剂、防腐剂、表面活性剂和渗透促进剂。增粘剂包括例如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素或本领域技术人员已知的其他试剂。这些试剂通常以药物组合物的约0.01重量%至约2重量%的水平使用。

[0451] 任选地使用防腐剂以在使用之前或使用期间防止微生物生长。合适的防腐剂包括聚季铵盐-1、苯扎氯铵、硫柳汞、氯丁醇、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯乙醇、依地酸二钠、山梨酸或本领域技术人员已知的其他试剂。通常，这种防腐剂以药物组合物的约0.001重量%至约1.0重量%的水平使用。

[0452] 可通过表面活性剂或组合物中的其他合适的助溶剂来提高本发明组合物组分的溶解度。这些助溶剂包括聚山梨糖醇酯20、60和80，聚环氧乙烷/聚环氧丙烷表面活性剂(例如Pluronic F-68、F-84和P-103)，环糊精或本领域技术人员已知的其他试剂。通常，这种助溶剂以药物组合物的约0.01重量%至约2重量%的水平使用。

[0453] 药学上可接受的赋形剂和载体包括所有前述赋形剂和载体等。上述关于有效制剂和给药程序的考虑在本领域中是众所周知的，并且在标准教科书中有记载。参见例如Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第20版(Lippincott, Williams and Wilkins), 2000; Lieberman等人编辑, Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y. (1980) 和Kibbe等人编辑, Handbook of Pharmaceutical Excipients (第3版), American Pharmaceutical Association, Washington (1999)。因此，在本发明化合物与药学上可接受的赋形剂一起配制的实施方案中，可使用任何合适的赋形剂，包括例如惰性稀释剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、甜味剂、调味剂、着色剂和防腐剂。合适的惰性稀释剂包括碳酸钠和碳酸钙，磷酸钠和磷酸钙，以及乳糖，而玉米淀粉和海藻酸是合适的崩解剂。粘合剂可以包括淀粉和明胶，而润滑剂(如果存在)则通常为硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。药物组合物可以采用任何合适的形式，并且包括例如片剂、酏剂、胶囊剂、溶液剂、悬浮剂、粉剂、颗粒剂、指甲油、膜剂(varnishes)和板剂(veneer)、皮肤贴剂和气溶胶。

[0454] 药物组合物可以采用成套试剂盒(a kit of parts)的形式，该试剂盒可包含本发明组合物以及使用说明书和/或多种单位剂型的不同组分。

[0455] 对于口服给药，可将本发明化合物配制成固体或液体制剂，如胶囊剂、丸剂、片剂、含片(troches)、锭剂、熔体、粉剂、颗粒剂、溶液剂、悬浮剂、分散剂或乳液剂(其中溶液剂、悬浮剂、分散剂或乳液剂可以是水性的或非水性的)。固体单位剂型可以是胶囊剂，其可以是普通的硬壳明胶或软壳明胶类型，含有例如表面活性剂，润滑剂和惰性填料如乳糖、蔗糖、磷酸钙和玉米淀粉。口服使用的片剂可仅包含本发明的化合物或包含本发明的化合物与药学上可接受的赋形剂，如惰性稀释剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、甜味剂、调味剂、着色剂和防腐剂。合适的惰性稀释剂包括碳酸钠和碳酸钙，磷酸钠和磷酸钙，以及乳糖，而玉米淀粉和海藻酸是合适的崩解剂。粘合剂可包括淀粉和明胶，而润滑剂(如果存在)则通常为硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。如果需要，片剂可以用材料如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯进行包衣，以延迟在胃肠道中的吸收。口服使用的胶囊剂包括硬明胶胶囊，其中本发明的化合

物与固体稀释剂混合；和软明胶胶囊，其中活性成分与水或油（如花生油、液体石蜡或橄榄油）混合。用于直肠给药的制剂可作为栓剂存在，其具有合适的基质，包含例如可可脂或水杨酸酯。适用于阴道给药的制剂可作为阴道栓剂、止血栓、乳膏剂、凝胶剂、糊剂、泡沫剂或喷雾制剂存在，其除了活性成分以外，还含有本领域中已知的适当载体。对于肌内、腹膜内、皮下和静脉内使用，本发明化合物通常以无菌水溶液或悬浮液形式提供，其缓冲至适当的pH和等渗性。

[0456] 通式(I)、(II)、(III)、(IV)和(V)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯还可作为脂质体制剂存在。

[0457] 在另一实施方案中，将通式(I)、(II)、(III)、(IV)和(V)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯与常规片剂基质（如乳糖、蔗糖和玉米淀粉）并结合下列物质进行压片：粘合剂，如阿拉伯树胶、玉米淀粉或明胶；旨在给药后帮助片剂破碎和溶解的崩解剂，如马铃薯淀粉、海藻酸、玉米淀粉和瓜尔胶；旨在改善片剂颗粒的流动性并防止片剂材料粘附到片剂模具和冲头表面的润滑剂，例如滑石、硬脂酸或硬脂酸镁、硬脂酸钙或硬脂酸锌；旨在增强片剂的美学品质并且使其更容易被患者接受的染料、着色剂和调味剂。

[0458] 适用于口服液体剂型的赋形剂包括稀释剂如水和醇，例如乙醇、苯醇和聚乙烯醇，加入或不加入药学上可接受的表面活性剂、悬浮剂或乳化剂。

[0459] 通式(I)、(II)、(III)、(IV)和(V)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯还可经肠胃外给药，即经皮下、静脉内、肌内或腹膜内给药。在这种实施方案中，化合物以可注射剂量在生理学上可接受的稀释剂中与药物载体（其可以是无菌液体或液体的混合物）一起提供。合适的液体包括水、盐水、葡萄糖水溶液和相关的化合物溶液，醇（如乙醇、异丙醇或十六烷醇），二醇类（如丙二醇或聚乙二醇），甘油缩酮（如2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-甲醇），醚类（如聚（乙二醇）400），油，脂肪酸，脂肪酸酯或甘油酯，或乙酰化脂肪酸甘油酯，其中添加或不添加药学上可接受的表面活性剂（如肥皂或去污剂）、悬浮剂（如果胶、卡波姆、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素或羧甲基纤维素），或乳化剂和其他药学佐剂。可用于本发明的肠胃外制剂中的合适的油为石油、动物来源、植物来源或合成来源的那些油，例如花生油、大豆油、芝麻油、棉籽油、玉米油、橄榄油、凡士林和矿物油。

[0460] 合适的脂肪酸包括油酸、硬脂酸和异硬脂酸。合适的脂肪酸酯为例如油酸乙酯和肉豆蔻酸异丙酯。合适的皂类包括脂肪酸的碱金属盐、铵盐和三乙醇胺盐，合适的去污剂包括阳离子去污剂，例如二甲基二烷基卤化铵、烷基吡啶鎓卤化物和烷基胺乙酸酯；阴离子去污剂，例如烷基磺酸盐、芳基磺酸盐和烯基磺酸盐，烷基硫酸盐、烯基硫酸盐、醚硫酸盐和单甘油酯硫酸盐，以及磺基琥珀酸盐；非离子去污剂，例如脂肪胺氧化物、脂肪酸烷醇酰胺和聚环氧乙烷聚环氧丙烷共聚物；和两性去污剂，例如烷基-β-氨基丙酸盐和2-烷基咪唑啉季铵盐；以及混合物。

[0461] 本发明的肠胃外组合物通常含有约0.5重量%至约25重量%的溶液形式的本发明化合物。还可使用防腐剂和缓冲剂。为了最小化或消除注射部位的刺激，这种组合物可含有亲水亲油平衡值（HLB）为约12至约17的非离子表面活性剂。这种制剂中表面活性剂的量为约5重量%至约15重量%。表面活性剂可以是具有上述HLB的单一组分，或者可以是具有所期望的HLB的两种或更多种组分的混合物。用于肠胃外制剂的表面活性剂的实例为聚亚乙基山梨糖醇脂肪酸酯类如山梨糖醇单油酸酯，以及环氧乙烷与疏水基质（其通过环氧丙烷

与丙二醇的缩合形成)的高分子量加合物。

[0462] 通式(I)、(II)、(III)、(IV)和(V)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯还可局部给药,并且在这样做时,载体可适当地包含溶液基质、软膏基质或凝胶基质。所述基质可包括一种或多种下列物质:例如,凡士林、羊毛脂、聚乙二醇、蜂蜡、矿物油、稀释剂如水和醇,以及乳化剂和稳定剂。局部制剂可含有约0.1至约10%w/v(重量每单位体积)的浓度的化合物。

[0463] 在辅助使用时,可将通式(I)、(II)、(III)、(IV)和(V)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯与一种或多种其他药物进行配制使用。特别地,通式(I)、(II)、(III)、(IV)和(V)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯可与镇痛药、抗炎药(例如类固醇)、免疫调节剂和抗痉挛药结合使用。

[0464] 因此,辅助用途可反映在设计为与一种或多种其他药物相容(或协同)的特定单位剂量中,或反映在将化合物与一种或多种抗炎药、细胞因子或免疫抑制剂混合的制剂中(或在单一单位剂量内与一种或多种其他药物物理相关)。辅助用途还可反映在本发明药物试剂盒的组合物中,其中将本发明化合物与抗微生物剂和/或抗炎药共同封装(例如作为单位剂量的阵列的一部分)。辅助用途还可以反映在化合物与抗微生物剂和/或抗炎药的共同给药有关的信息和/或说明书中。

[0465] 通式(I)、(II)、(III)、(IV)和(V)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯可与其他活性化合物(例如抗真菌化合物、抗病毒化合物)结合给药,并且特别地,与其他抗菌化合物结合给药。通式(I)、(II)、(III)、(IV)和(V)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯和其他活性物质(例如其他抗菌化合物)可以与其他活性物质同时或依次以不同的药物制剂形式给药。或者,通式(I)、(II)、(III)、(IV)和(V)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯和其他活性物质(例如其他抗菌化合物)可形成相同药物制剂的一部分。

[0466] 出于所有的目的,本文中提及的所有出版物、专利、专利申请和其他参考文献均通过引证的方式将其全部内容纳入本说明书,就如各单独的出版物、专利或专利申请明确地并单独地被指出通过引证的方式将其全部内容纳入本说明书。

[0467] 结合本发明的特定方面、实施方案或实施例描述的特征、整数、特性、化合物、化学部分或基团应理解为可适用于本文中描述的任何其他方面、实施方案或实施例,除非与其不相容。

[0468] 实施例

[0469] 现在将参考具体实施例对本发明进行说明。这些实施例仅是示例性的,并且仅用于说明的目的;它们不意图以任何方式限制所要求保护的专利范围或所描述的发明。这些实施例视为当前预期用于实施本发明的最佳方式。

[0470] 使用下列缩写:

[0471] Ac 乙酰基

[0472] Ac₂O 乙酸酐

[0473] AcOH 乙酸

[0474] aq 水溶液

[0475] Ar 芳基

[0476]	Boc	叔丁氧基羰基
[0477]	nBuLi	正丁基锂
[0478]	calcd	计算值
[0479]	CDI	羰基二咪唑
[0480]	conc	浓缩的
[0481]	d	天
[0482]	DCE	二氯乙烷
[0483]	DCM	二氯甲烷
[0484]	DIBALH	二异丁基氢化铝
[0485]	DIPEA	二异丙基乙胺
[0486]	DMAP	4-二甲基氨基吡啶
[0487]	DMF	二甲基甲酰胺
[0488]	EDC	1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐
[0489]	ES+	电喷雾电离
[0490]	EtOAc	乙酸乙酯
[0491]	EtOH	乙醇
[0492]	Ex	实施例
[0493]	h	1小时或几小时
[0494]	HBTU	0-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基脲-六氟磷酸盐
[0495]	HOt	1-羟基苯并三唑水合物
[0496]	HPLC	高效液相色谱
[0497]	HRMS	高分辨率质谱
[0498]	Int	中间体
[0499]	LCMS	液相色谱质谱
[0500]	LDA	二异丙基氨基锂
[0501]	M	摩尔
[0502]	Me	甲基
[0503]	mCPBA	间氯过苯甲酸
[0504]	MeCN	乙腈
[0505]	MeOH	甲醇
[0506]	min	1分钟或几分钟
[0507]	Ms	甲磺酸盐
[0508]	MS	质谱
[0509]	NaBH(OAc) ₃	三乙酰氧基硼氢化钠
[0510]	NIS	N-碘琥珀酰亚胺
[0511]	NMP	N-甲基吡咯烷酮
[0512]	Rf	保留时间
[0513]	RT(或rt)	室温
[0514]	sat	饱和的

[0515] SCX 强阳离子交换

[0516] SM 原料

[0517] TFA 三氟乙酸

[0518] THF 四氢呋喃

[0519] 实验方法

[0520] 除非另有说明，在室温下进行反应。使用配有铝盖和隔垫的工艺小瓶，用CEM Discover微波反应器进行微波反应。使用硅胶(100-200目)进行制备型快速色谱。

[0521] 使用下列方法之一进行制备型HPLC: 仪器-Agilent-1260 innnity; 柱: Sunfire C8(19 x 250)mm, 5 μ 或Sunfire C18(19 x 250)mm, 5 μ ; 溶剂: 溶剂A=5mM乙酸铵水溶液; 溶剂B=乙腈/溶剂A=0.1% TFA; 溶剂B=乙腈/; 检测波长214nm。仪器-带有2998检测器的Waters2767自动制备型; 柱:X TERRA C18(19x 250)mm, 10 μ 或Sunfire C18(19 x 250)mm, 10 μ ; 溶剂: 溶剂A=5mM乙酸铵水溶液; 溶剂B=乙腈/溶剂A=乙腈; 溶剂B=0.1% TFA水溶液; 检测波长214nm。收集最纯的级分，将其浓缩并在真空中干燥。在分析纯度之前，通常将化合物在40℃的真空烘箱中进行干燥。化合物分析如下进行: Waters Acquity UPLC, Waters 3100 PDA检测器, SQD; 柱: Acquity BEH C-18, 1.7微米, 2.1 x 100mm; 梯度[时间(分)/溶剂B的A溶液(%)]: 0.00/10、1.00/10、2.00/15、4.50/55、6.00/90、8.00/90、9.00/10、10.00/10; 溶剂: 溶剂A=5mM乙酸铵水溶液; 溶剂B=乙腈; 进样体积1 μ L; 检测波长214nm; 柱温30℃; 流速0.3mL/min; 或Waters Acquity UPLC, Waters 3100 PDA检测器, SQD; 柱: Acquity HSS-T3, 1.8微米, 2.1 x 100mm; 梯度[时间(分)/溶剂B的A溶液(%)]: 0.00/10、1.00/10、2.00/15、4.50/55、6.00/90、8.00/90、9.00/10、10.00/10; 溶剂: 溶剂A=0.1% 三氟乙酸水溶液; 溶剂B=乙腈; 进样体积1 μ L; 检测波长214nm; 柱温30℃; 流速0.3mL/min。

[0522] 在Avance Bruker AV400光谱仪上记录400MHz 1H核磁共振光谱(NMR)。在NMR光谱中，相对于残留溶剂峰的化学位移(δ)以ppm表示。缩写词具有以下含义:b=宽信号峰,s=单峰,d=双重峰,t=三重峰,dd=双二重峰,ddd=双双二重峰。缩写可以复合，其他模式是未缩写的。

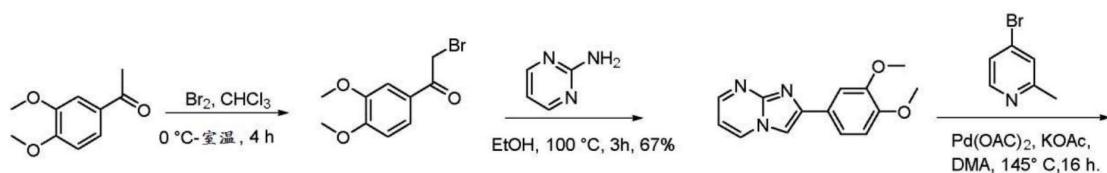
[0523] 使用ChemBioDraw Ultra 13.0通过CambridgeSoft对所制备的化合物进行命名。

[0524] 在缺少中间体合成的情况下，所述化合物是市售可得的。

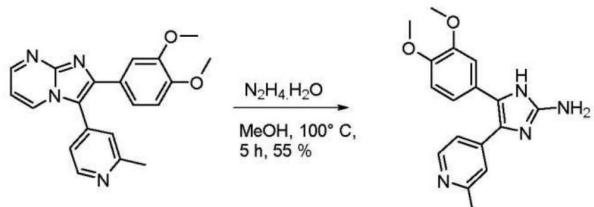
[0525] 实施例和中间体化合物

[0526] 合成路线1

[0527] 5- (3,4-二甲氧基苯基) -4- (2-甲基吡啶-4-基) -1H-咪唑-2-胺(实施例1)



[0528]



[0529] 2-溴-1-(3,4-二甲氧基苯基)乙-1-酮

[0530] 在0°C下,在1小时的时间内向1-(3,4-二甲氧基苯基)乙-1-酮(5.0g,27.7mmol)的CHCl₃(100mL)溶液中滴加溴(1.4mL,27.7mmol)的CHCl₃(25mL)溶液。将反应混合物在0°C下搅拌3小时,并升温至室温。TLC显示反应完全。将反应混合物用饱和碳酸氢盐溶液(100mL)淬灭并用DCM(2 x 100mL)萃取。将有机层用盐水(100mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并在减压下浓缩,得到棕色固体2-溴-1-(3,4-二甲氧基苯基)乙-1-酮。产率:3.1g(粗产物)。粗产物无需进一步纯化即可使用。

[0531] 2-(3,4-二甲氧基苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶

[0532] 在室温下,向2-溴-1-(3,4-二甲氧基苯基)乙-1-酮(3.0g,11.6mmol)的EtOH(30mL)溶液中加入嘧啶-2-胺(1.1g,11.6mmol)。将反应混合物在100°C下搅拌3小时。TLC显示反应完全。将反应混合物冷却至室温。将沉淀的固体进行过滤,用Et₂O(50mL)洗涤,并在减压下干燥,得到黄色固体2-(3,4-二甲氧基苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。产率:2.01g(67%);CHNOS的MS(ESI+)m/z 256.17[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ9.20(d,J=6.6Hz,1H),8.90(d,J=2.3Hz,1H),8.65(s,1H),7.50-7.68(m,3H),7.16(d,J=8.9Hz,1H),3.88(s,3H),3.84(s,3H)。

[0533] 2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶

[0534] 将2-(3,4-二甲氧基苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶(1.0g,3.92mmol)、4-溴-2-甲基吡啶(539mg,3.13mmol)和乙酸钾(768mg,7.84mmol)在二甲基乙酰胺(10.0mL)中的混合物用N₂气吹扫10分钟,并在氮气气氛下加入Pd(OAc)₂(43mg,0.19mmol)。将反应混合物用N₂气吹扫5分钟,并进一步在145°C下搅拌16小时。TLC显示反应完全。将反应物用H₂O(50mL)稀释,并用EtOAc(3 x 50mL)萃取,将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并在减压下浓缩。粗产物LCMS显示分别形成了两种具有所需质量60%和33%的位置异构体。粗物质无需进一步纯化即用于下一步。产率:620mg(粗产物)。CHNOS的MS(ESI+)m/z 347.17[M+H]⁺。

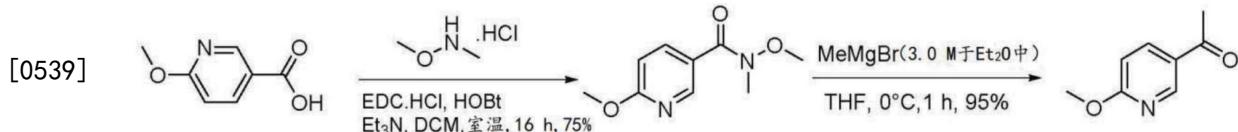
[0535] 5-(3,4-二甲氧基苯基)-4-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-胺

[0536] 在室温下,向2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶(400mg,1.15mmol)的溶液中加入水合肼(0.3mL,5.8mmol)。将反应混合物在100°C下搅拌5小时。TLC显示反应完全。将反应混合物冷却至室温,并在减压下浓缩。将残余物用水(20mL)

稀释，并通过过滤收集沉淀的固体，将其用水(25mL)洗涤，并在减压下干燥。将固体进一步用Et₂O(10mL)研磨，并在加压下干燥，得到黄色固体5-(3,4-二甲氧基苯基)-4-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-胺。产率：200mg(55%)；CHNOS的MS(ESI+)m/z 311.21[M+H]⁺；LC纯度99.7% (保留时间-4.42分钟)；¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)：δ10.93(bs, 1H), 8.19(d, J=4.8Hz, 1H), 6.93-7.45(m, 5H), 5.37(bs, 2H), 3.77(s, 3H), 3.68(s, 3H), 2.35(s, 3H)。

[0537] 中间体1

[0538] 1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙-1-酮



[0540] N,6-二甲氧基-N-甲基烟酰胺

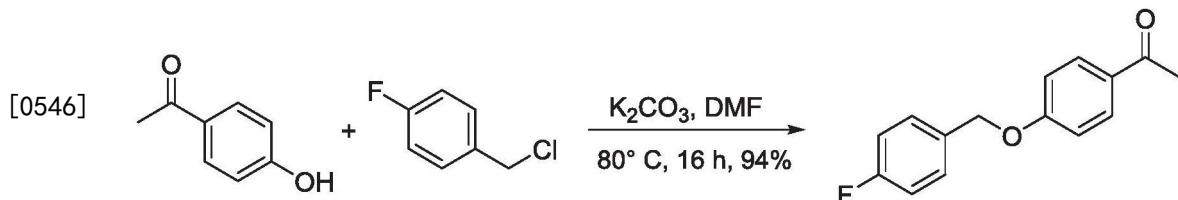
[0541] 在室温下，向6-甲氧基烟酸(5g, 32.6mmol)的DCM(50mL)溶液中加入EDCI.HCl(12.5g, 65.3mmol)、HOBT(4.99g, 32.6mmol)和三乙胺(13.7mL, 98.0 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌15分钟，并加入N,N-二甲基羟胺盐酸盐(3.8g, 39.2mmol)。将反应混合物在室温下进一步搅拌16小时。TLC显示反应完全。将反应混合物用水(100mL)稀释，并用DCM(2 x 50mL)萃取，将有机层用盐水(100mL)洗涤，干燥(Na₂SO₄)，过滤并在减压下浓缩。残余物通过柱色谱法使用硅胶(100-200目)并使用10%EtOAc的己烷溶液洗脱而进行纯化，得到黄色液体N,6-二甲氧基-N-甲基烟酰胺。产率：4.8g(75%)；CHNOS的MS(ESI+)m/z 197.17[M+H]⁺；¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)：δ8.49(s, 1H), 7.96(d, J=8.6Hz, 1H), 6.88(d, J=8.6Hz, 1H), 3.90(s, 3H), 3.57(s, 3H), 3.26(s, 3H)。

[0542] 1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙-1-酮

[0543] 在0°C下，向N,6-二甲氧基-N-甲基烟酰胺(4.8g, 24.4mmol)的THF(50mL)溶液中加入甲基溴化镁(3M于Et₂O中, 24.4mL, 73.3mmol)。将反应混合物在0°C下搅拌1小时。TLC显示反应完全。将反应混合物用饱和氯化铵水溶液(25mL)淬灭，并用EtOAc(3 x 25mL)萃取，将有机层用盐水(50mL)洗涤，干燥(Na₂SO₄)，过滤并在减压下浓缩，得到黄色固体1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙-1-酮。产率：3.51g(95%)；CHNOS的MS(ESI+)m/z 152.13[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)：δ8.82(d, J=2.3Hz, 1H), (dd, J=2.3, 8.7Hz, 1H), 6.92(d, J=8.7Hz, 1H), 3.94(s, 3H), 2.55(s, 3H)。

[0544] 中间体2

[0545] 1-(4-((4-氟苯基)氧基)苯基)乙-1-酮

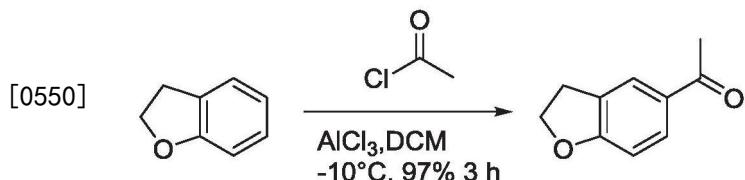


[0547] 在室温下，向1-(4-羟基苯基)乙-1-酮(5g, 36.6mmol)的DMF(50mL)溶液中加入1-(氯甲基)-4-氟苯(5.3g, 36.6mmol)和K₂CO₃(15.17g, 109.9mmol)。将反应混合物在80°C下搅拌16小时。TLC显示反应完全。将反应混合物冷却至室温，用H₂O(100mL)稀释，并用EtOAc(3 x 100mL)萃取。将有机物干燥(Na₂SO₄)，过滤并在减压下浓缩。将粗残余物用Et₂O(50mL)研

磨,过滤并在减压下干燥,得到灰白色固体1-((4-氟苯基)氧基)苯基乙-1-酮。产率:8.5g (94%);CHNOS的MS (ESI+) m/z 245.08 [$M+H$]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.92 (d, J =8.0Hz, 2H), 7.47-7.57 (m, 2H), 7.18-7.27 (m, 2H), 7.11 (d, J =8.0Hz, 2H), 5.18 (s, 2H), 2.52 (s, 3H)。

[0548] 中间体3

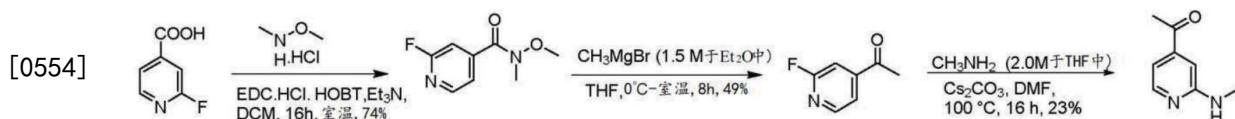
[0549] 1-((2,3-二氢苯并呋喃-5-基)乙-1-酮)



[0551] 在-10℃下,向2,3-二氢苯并呋喃(1g,8.3mmol)的DCM(10mL)溶液中缓慢加入乙酰氯(1.3g,16.6mmol)和AlCl₃(3.3g,24.6mmol)。将反应混合物在-10℃下搅拌3小时。TLC显示反应完全。将反应混合物用5%HCl水溶液(10mL)稀释,并用DCM(3x 10mL)萃取。将合并的有机层用饱和碳酸氢盐水溶液(100mL)、盐水(100mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并在减压下浓缩,得到棕色液体1-((2,3-二氢苯并呋喃-5-基)乙-1-酮。产率:1.34g (97%);CHNOS的MS (ESI+) m/z 163.0 [$M+H$]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 87.86 (s, 1H), 7.79 (d, J =8.4Hz, 1H), 6.80 (d, J =8.4Hz, 1H), 4.66 (t, J =8.8Hz, 2H), 3.25 (t, J =8.8Hz, 2H), 2.52 (s, 3H)。

[0552] 中间体4

[0553] 1-((2-(甲基氨基)吡啶-4-基)乙-1-酮)



[0555] 2-氟-N-甲氧基-N-甲基异烟酰胺

[0556] 在室温下,向2-氟异烟酸(5.0g,36.5mmol)的DCM(100mL)溶液中加入N-甲氧基甲酰胺盐酸盐(5.3g,54.7mmol)、HOBT(5.17g,38.32mmol)、EDC.HCl(14.1g,91.2mmol)和Et₃N(20.4mL,146mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。TLC显示反应完全。将反应混合物用水(100mL)稀释,并用DCM(3x 100mL)萃取。将有机层干燥(Na₂SO₄),过滤并在减压下浓缩。残余物通过combiflash色谱法使用40g硅胶柱并使用20%EtOAc的己烷溶液洗脱而进行纯化,得到浅棕色固体2-氟-N-甲氧基-N-甲基异烟酰胺。产率:5.0g (74%);CHNOS的MS (ESI+) m/z 185.20 [$M+H$]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 88.27-8.31 (m, 1H), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.55 (s, 3H)。

[0557] 1-((2-氟吡啶-4-基)乙-1-酮)

[0558] 在室温下,向2-氟-N-甲氧基-N-甲基异烟酰胺(5.0g,27.0mmol)的无水THF(120mL)溶液中缓慢加入MeMgBr(1.5M在Et₂O中的溶胶,27mL,40.5mmol)。将反应混合物在室温下搅拌8小时。TLC显示反应完全。将反应混合物用冰水(50mL)淬灭,并用EtOAc(3 x 50mL)萃取。将有机层干燥(Na₂SO₄),过滤并在减压下浓缩,得到淡黄色液体1-((2-氟吡啶-4-基)乙-1-酮,其无需进一步纯化即可用于下一反应中。产率:2.2g (49.6%);CHNOS的MS (ESI+) m/z 140.15 [$M+H$]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 88.39 (d, J =5.1Hz, 1H), 7.63 (d, J =5.1Hz, 1H), 7.37 (bs, 1H), 2.63 (s, 3H)。

[0559] 1-(2-(甲基氨基)吡啶-4-基)乙-1-酮

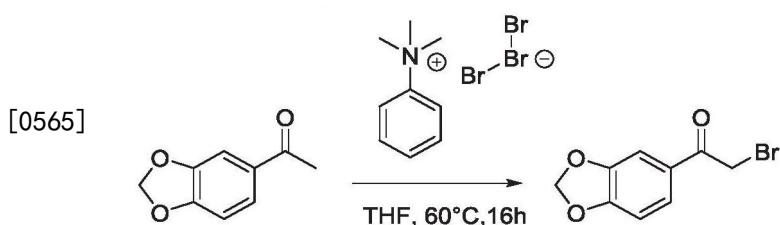
[0560] 在室温下,向1-(2-氟吡啶-4-基)乙-1-酮(6.0g,42.9mmol)和Cs₂CO₃(41.9g,128.6mmol)在无水DMF(60mL)中的混合物中加入甲胺(2.0M的THF溶液,42.7mL,85.7mmol)。将反应容器密封,并将反应混合物在120℃下搅拌16小时。TLC显示反应完全。将反应混合物用冷水(50mL)稀释,并用EtOAc(3 x 50mL)萃取。将有机层干燥(Na₂SO₄),过滤并在减压下浓缩。残余物通过combiflash色谱法使用40g硅胶柱并使用10%EtOAc的己烷溶液洗脱而进行纯化,得到黄色固体1-(2-(甲基氨基)吡啶-4-基)乙-1-酮。产率:1.5g(23.4%);CHNOS的MS(ESI+)m/z 151.10[M+H]⁺;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ88.13(d,J=5.84Hz,1H),6.85-6.87(m,2H),6.79(bs,1H),2.80(bs,3H),2.49(s,3H)。

[0561] 以与2-溴-1-(3,4-二甲氧基苯基)乙-1-酮类似的方式制备以下中间体。

	名称	中间体	结构	产率	光谱数据 ¹ H NMR & LCMS
[0562]	2-溴-1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)乙-1-酮	5		50%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 241.09 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.81-7.96 (m, 2H), 6.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.65 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.24 (t, J = 8.8 Hz, 2H)。
	2-溴-1-(3-氟-4-甲氧基苯基)乙-1-酮	6		70%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.76-7.89 (m, 2H), 7.24-7.41 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.94 (s, 3H)。
	2-溴-1-(3-氯-4-甲氧基苯基)乙-1-酮	7		56%	CHNOS 的 MS (ESI-) m/z 261.23 [M-H] ⁻ 。

[0563] 中间体8

[0564] 1-(苯并[d][1,3]二氧戊环-5-基)-2-溴乙-1-酮



[0566] 在室温下,向1-(苯并[d][1,3]二氧戊环-5-基)乙-1-酮(1g,6.09mmol)的THF(20mL)溶液中加入三甲基苯基三溴化铵(2.75g,7.01mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌16小时。TLC显示反应完全。将反应混合物用水(20mL)稀释,并用乙酸乙酯(2 x 30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并在减压下浓缩,得到棕色固体1-

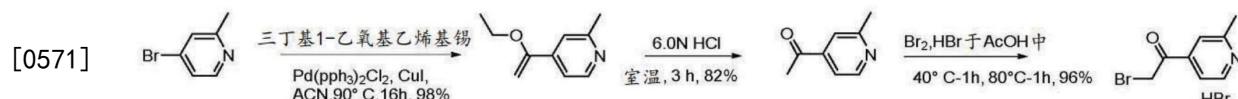
(苯并[d][1,3]二氧戊环-5-基)-2-溴乙-1-酮。产率:1.4g(粗产物);CHNOS的MS(ESI+)m/z 243.19[M+H]⁺。该粗产物无需进一步纯化即可用于下一步。

[0567] 以与1-(苯并[d][1,3]二氧戊环-5-基)-2-溴乙-1-酮类似的方式制备以下中间体。

名称	中间体	结构	产率	光谱数据 1H NMR & LCMS
2-溴-1-(4-((4-氟苯基)氧基)苯基)乙-1-酮	9		76%	CHNOS 的 MS (ESI-) m/z 321.02 [M-H] ⁻
2-溴-1-(3-氟-4-羟基苯基)乙-1-酮	10		40%	CHNOS 的 MS (ESI-) m/z 231.04[M-H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.05 (bs, 1H), 7.55-7.94 (m, 2H), 6.95-7.18 (m, 1H), 4.82 (s, 2H)
2-溴-1-(4-((4-氟苯基)氧基)苯基)乙-1-酮	11		94%	CHNOS 的 MS (ESI-) m/z 320.92[M-H] ⁻ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.93-8.02 (m, 2H), 7.44-7.58 (m, 2H), 7.12-7.21 (m, 4H), 5.21 (s, 2H), 4.84 (s, 2H)
2-溴-1-(4-羟基苯基)乙-1-酮	12		50%	CHNOS 的 MS (ESI-) m/z 212.94 [M-H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.52 (bs, 1H), 7.65-8.01 (m, 2H), 6.65-7.01 (m, 2H), 4.78 (s, 2 H)

[0569] 中间体13

[0570] 2-溴-1-(2-甲基吡啶-4-基)乙-1-酮. 氢溴酸盐



[0572] 4-(1-乙氧基乙烯基)-2-甲基吡啶

[0573] 在室温下,向4-溴-2-甲基吡啶(2.5g,14.5mmol)和三丁基1-乙氧基乙烯基锡(10.5g,29.1mmol)在甲苯(15mL)中的混合物中吹扫N₂气,持续10分钟,并在N₂气氛下向其中加入Pd(PPh₃)₄(1.7g,1.45mmol)。将反应混合物在室温下用N₂气吹扫5分钟,并在110°C下进一步搅拌16小时。TLC显示反应完全。将反应混合物冷却至室温,之后在减压下除去溶剂。将残余物与己烷(25mL)一起搅拌,并通过硅藻土床过滤。用己烷(50mL)洗涤硅藻土床。并将合并的滤液在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法使用硅胶并使用0-5%EtOAc的己烷溶液洗脱而进行纯化,得到无色油状的4-(1-乙氧基乙烯基)-2-甲基吡啶。产率:2.35g(98%);CHNOS的MS(ESI+)m/z 164.10[M+H]⁺.¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆):δ8.41 (d,J=5.2Hz,1H),7.35 (s,1H),8.41 (d,J=4.7Hz,1H),5.01 (s,1H),4.46 (s,1H),3.91 (q,J=6.9Hz,2H),2.47

(s, 3H), 1.35 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H)。

[0574] 1-(2-甲基吡啶-4-基)乙-1-酮

[0575] 在室温下, 将4-(1-乙氧基乙烯基)-2-甲基吡啶(2.6g, 15.9mmol)在6N HCl(10mL)中的悬浮液搅拌3小时。TLC显示反应完全。将反应混合物用水(20mL)稀释, 用5N NaOH碱化至pH 11, 并用EtOAc(3x 20mL)萃取。将有机层干燥(Na_2SO_4), 过滤并在减压下浓缩, 得到无色油状的1-(2-甲基吡啶-4-基)乙-1-酮。产率: 1.8g (82%); CHNOS的MS (ESI+) m/z 136.05 [$\text{M}+\text{H}$]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 8.65 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.60 (d, $J=4.2\text{Hz}$, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.57 (s, 3H)。

[0576] 2-溴-1-(2-甲基吡啶-4-基)乙-1-酮

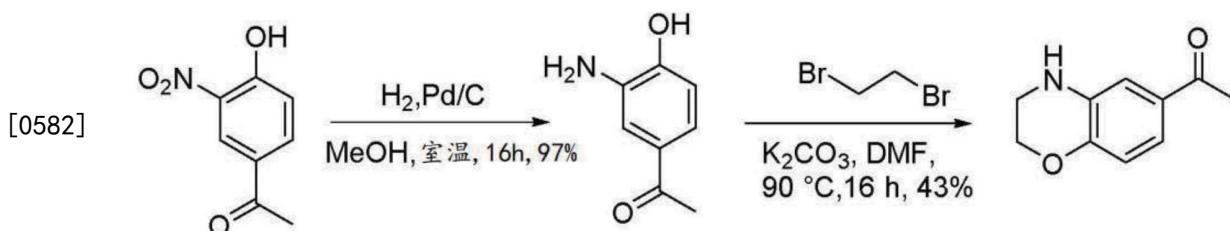
[0577] 在0℃下, 向1-(2-甲基吡啶-4-基)乙-1-酮(1.85g, 13.6mmol)的HBr(33%于AcOH中, 15mL)溶液中缓慢加入溴(0.7mL, 13.6mmol)的HBr(33%于AcOH中, 3.5mL)溶液。将反应混合物在40℃下搅拌1小时, 然后在80℃下进一步搅拌1小时。TLC显示反应完全。将反应混合物冷却至室温, 倒入Et₂O(100mL)中, 并在室温下搅拌30分钟。过滤沉淀物, 将其用Et₂O(20mL)洗涤, 并在减压下干燥, 得到黄色固体2-溴-1-(2-甲基吡啶-4-基)乙-1-酮(HBr盐)。产率: 2.8g (96%); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 8.89 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.00 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 5.03 (s, 2H), 2.70 (s, 3H)。

[0578] 以与1-(2-甲基吡啶-4-基)乙-1-酮类似的方式制备以下中间体。

名称	中间体	结构	产率	光谱数据
				¹ H NMR & LCMS
[0579]	1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)乙-1-酮	14	45%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 150.08 [$\text{M}+\text{H}$] ⁺

[0580] 中间体15

[0581] 1-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)乙-1-酮



[0583] 1-(3-氨基-4-羟基苯基)乙-1-酮

[0584] 在室温下, 向搅拌的1-(4-羟基-3-硝基苯基)乙-1-酮(10g, 55mmol)的MeOH(100mL)溶液中加入10%Pd/C(1.0g)。将反应混合物在室温下在H₂气氛(1atm)下搅拌16小时。TLC显示反应完全。将反应混合物通过硅藻土床过滤。用MeOH(30mL)洗涤硅藻土床。将滤液在减压下浓缩。残余物通过combiflash色谱法使用40g硅胶柱并使用10%EtOAc的己烷溶液洗脱而进行纯化, 得到棕色固体1-(3-氨基-4-羟基苯基)乙-1-酮。产率: 8.1g (97%); CHNOS的MS (ESI-) m/z 150.02 [$\text{M}-\text{H}$]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 10.1 (bs, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.11-7.14 (m, 1H), 6.60 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 4.76 (bs, 2H), 2.40 (s, 3H)。

[0585] 1-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)乙-1-酮

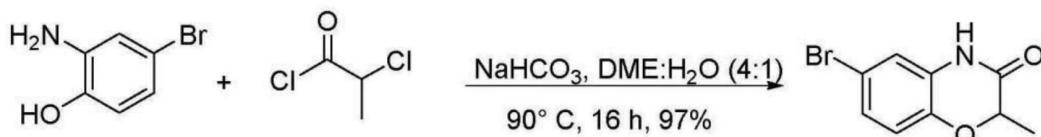
[0586] 在室温下,向1-(3-氨基-4-羟基苯基)乙-1-酮(8.0g,52.6mmol)的DMF(100mL)溶液中加入 K_2CO_3 (29g,210mmol)和1,2-二溴乙烷(39.5g,210mmol)。将反应混合物在90℃下进一步搅拌16小时。TLC显示反应完全。将反应混合物用冷水(200mL)稀释,并用EtOAc(3 x 100mL)萃取。将有机层干燥(Na_2SO_4),过滤并在减压下浓缩。残余物通过combiflash色谱法使用40g硅胶柱并使用50%EtOAc的己烷溶液洗脱而进行纯化,得到棕色固体1-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)乙-1-酮。产率:4.03g(43%);CHNOS的MS(ESI+)m/z 219.19[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ7.15-7.21(m,2H),6.68-6.72(d,J=8.12Hz,1H),6.01(bs,1H),4.15-4.21(m,2H),3.25-3.31(m,2H),2.51(s,3H)。

[0587] 以与2-溴-1-(2-甲基吡啶-4-基)乙-1-酮·氢溴酸盐类似的方式制备以下中间体。

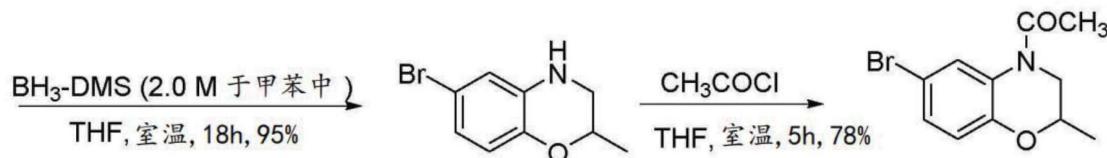
名称	中间体	结构	产率	光谱数据 ¹ H NMR & LCMS
[0588]	2-溴-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)乙-1-酮·氢溴酸盐	16		52% CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 327.98 [M+H] ⁺
	2-溴-1-(2-(甲基氨基)吡啶-4-基)乙-1-酮·氢溴酸盐	17		84% CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 229.01 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.78 (bs, 1H), 8.09 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.11 (dd, J = 5.24 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 2.96 (s, 3H)
	2-溴-1-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)乙-1-酮·氢溴酸盐	18		62% CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 256.03 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.15-7.28 (m, 2H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.31 (bs, 2H), 3.34 (bs, 2H)

[0589] 中间体19

[0590] 1-(6-溴-2-甲基-2,3-二氢-4H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-基)乙-1-酮



[0591]



[0592] 6-溴-2-甲基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮

[0593] 在室温下,向2-氨基-4-溴苯酚(2.0g,10.7mmol)、 $NaHCO_3$ (2.7g,32.1mmol)在DME:H₂O(4:1,20mL)中的混合物中加入2-氯丙酰氯(1.3mL,12.8mmol)。将反应混合物在90℃下

搅拌16小时。TLC显示反应完全。将反应混合物用水(50mL)稀释，并用EtOAc(3 X 50mL)萃取。将有机物干燥(Na_2SO_4)，过滤并在减压下浓缩，得到棕色固体6-溴-2-甲基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮。产率：2.5g(97%)。 ^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6)： δ 10.74(bs, 1H), 6.88-7.12(m, 3H), 4.68(q, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 1.41(d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H)。CHNOS的MS(ESI-) m/z 239.93 [M-H]⁻。

[0594] 6-溴-2-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪

[0595] 在室温下,向6-溴-2-甲基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(1.0g,4.14mmol)的无水THF(30mL)溶液中缓慢加入BH₃-DMS(2.0M于甲苯中,6.3mL,12.5mmol)。将反应混合物在室温下搅拌18小时。TLC显示反应完全。将反应混合物用冷甲醇(10mL)淬灭,并将所得混合物在减压下蒸发。将残余物用饱和NaHCO₃水溶液(20mL)稀释,并用EtOAc(3 X 20mL)萃取。将有机物干燥(Na₂SO₄),过滤并在减压下浓缩,得到棕色固体6-溴-2-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪。产率:900mg(95%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ6.50-6.77(m,3H),6.06(bs,1H),4.03-4.06(m,1H),3.31(bs,1H),2.86-2.93(m,1H),1.25(d,J=6.4Hz,3H)。CHNOS的MS(ESI+)m/z 227.88[M+H]⁺。

[0596] 1-(6-溴-2-甲基-2,3-二氢-4H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-基)乙-1-酮

[0597] 在室温下,向6-溴-2-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪(800mg,3.52mmol)的无水THF(20mL)溶液中加入乙酰氯(0.5mL,7.01mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5小时。TLC显示反应完全。将反应混合物用冷H₂O(20mL)稀释,并用EtOAc(3 X 25mL)萃取。将合并的有机层干燥(Na₂SO₄),过滤并在减压下浓缩,得到棕色固体1-(6-溴-2-甲基-2,3-二氢-4H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-基)乙-1-酮。产率:830mg(78%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ8.20(bs,1H),7.10-7.23(m,1H),6.84(d,J=8.7Hz,1H),4.29-4.40(m,1H),4.10(bs,1H),3.32(bs,1H),2.25(s,3H),1.29(d,J=6.1Hz,3H)。CHNOS的MS(ESI+)m/z 269.90[M+H]⁺。

[0598] 中间体20

[0599] 6-溴-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-2-酮



[0601] 4-溴-2-硝基苯基2-氯乙酸酯

[0602] 在0℃下,向NaH(60%在矿物油中的分散体,1.44g,36.7mmol)在无水THF(30mL)中的悬浮液中滴加4-溴-2-硝基苯酚(4.0g,18.3mmol)的THF(20mL)溶液。将所得混合物在0℃下搅拌1小时,并向其中缓慢加入2-氯乙酰氯(2.0mL,25.6mmol)。将所得反应混合物升温至室温,并进一步搅拌7小时。TLC显示反应完全。将反应混合物用冷H₂O(50mL)稀释,并用EtOAc(3 X 50mL)萃取。将合并的有机层干燥(Na₂SO₄),过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法使用硅胶(100-200目)并使用0-10%EtOAc的己烷溶液洗脱而进行纯化,得到黄色固体4-溴-2-硝基苯基2-氯乙酸酯。产率:3.2g(60%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ88.38(d,J=2.3Hz,1H),8.07(dd,J=2.3,8.7Hz,1H),7.52(d,J=8.7Hz,1H),4.81(s,2H)。

[0603] 2-氨基-4-溴苯基2-氯乙酸酯

[0604] 在室温下,向4-溴-2-硝基苯基2-氯乙酸酯(3.0g,10.3mmol)的EtOH(40mL)溶液中加入浓HCl(2.5mL)和SnCl₂(9.8g,51.7mmol)。将所得混合物在90℃下搅拌5小时。TLC显示

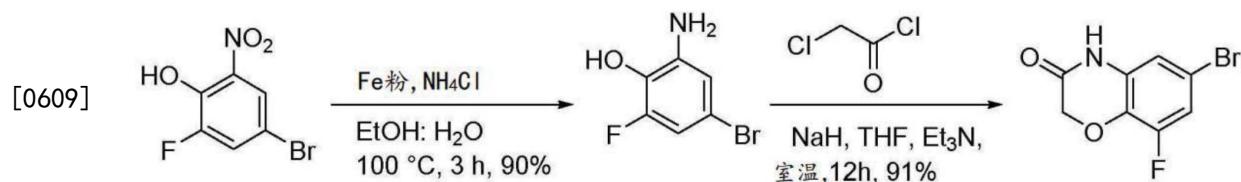
反应完全。在减压下蒸发溶剂。使用饱和 Na_2CO_3 水溶液将残余物中和至pH 7，并用 EtOAc (3 X 50mL)萃取。将有机物干燥(Na_2SO_4)，过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法使用硅胶(100-200目)并使用0-20% EtOAc 的己烷溶液洗脱而进行纯化，得到棕色固体2-氨基-4-溴苯基2-氯乙酸酯。产率：2.2g(81%)。CHNOS的MS(ESI+) m/z 264.01 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0605] 6-溴-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-2-酮

[0606] 在室温下，向2-氨基-4-溴苯基2-氯乙酸酯(1.2g, 4.58mmol)的 CH_3CN (15mL)溶液中加入 K_2CO_3 (3.2g, 22.9mmol)。将所得混合物在90°C下搅拌16小时。TLC显示反应完全。真空蒸发溶剂。将残余物用 H_2O (25mL)稀释，并用 EtOAc (3 X 25mL)萃取。将有机物干燥(Na_2SO_4)，过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法使用硅胶(100-200目)并使用0-20% EtOAc 的己烷溶液洗脱而进行纯化，得到棕色固体6-溴-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-2-酮。产率：680mg(66%)。 ^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6)： δ 87.08(dd, $J=2.1, 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.02(d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 6.91(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 4.59(s, 2H)。CHNOS的MS(ESI-) m/z 226.01 $[\text{M}-\text{H}]^+$ 。

[0607] 中间体21

[0608] 6-溴-8-氟-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮



[0610] 2-氨基-4-溴-6-氟苯酚

[0611] 在室温下，向4-溴-2-氟-6-硝基苯酚(8.0g, 33.9mmol)在 $\text{EtOH:H}_2\text{O}$ (4:1, 100mL)中的溶液中加入Fe粉(9.1g, 169.4mmol)和 AlCl_3 (22.5g, 169.4mmol)。搅拌反应混合物并使其回流3小时。TLC显示反应完全。将反应混合物通过硅藻土床过滤。进一步将硅藻土床用 EtOH (50mL)洗涤。在减压下蒸发溶剂。将残余物用 H_2O (50mL)稀释，并用 EtOAc (3 X 50mL)萃取。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4)，过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法使用硅胶(100-200目)并使用0-5% EtOAc 的己烷溶液洗脱而进行纯化，得到棕色固体2-氨基-4-溴-6-氟苯酚。产率：6.2g(90%)。CHNOS的MS(ESI-) m/z 203.89 $[\text{M}-\text{H}]^+$ 。

[0612] 6-溴-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪

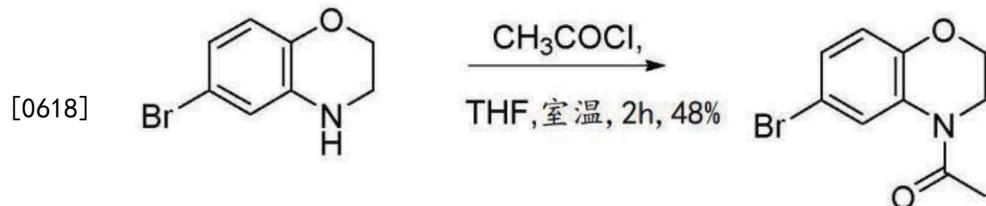
[0613] 在0°C下，向2-氨基-4-溴-6-氟苯酚(5.0g, 24.4mmol)的无水THF(50mL)溶液中加入 Et_3N (5.1mL, 36.6mmol)和2-氯乙酰氯(2.1mL, 26.4mmol)。将反应混合物升温至室温并搅拌2小时。在2小时之后，再次将反应混合物冷却至0°C，并分批加入 NaH (60%在矿物油中的分散体, 2.43g, 6.10mmol)。将反应混合物进一步在室温下搅拌12小时。TLC显示反应完全。将反应混合物用冷 H_2O (50mL)稀释，并用 EtOAc (3 X 50mL)萃取。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4)，过滤并在减压下浓缩。残余物用 Et_2O (50mL)研磨，得到棕色固体6-溴-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪。产率：5.3g(91%)。 ^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6)： δ 11.01(bs, 1H), 7.18-7.29(m, 1H), 6.88(s, 1H), 4.68(s, 2H)。CHNOS的MS(ESI-) m/z 243.98 $[\text{M}-\text{H}]^+$ 。

[0614] 以与1-(6-溴-2-甲基-2,3-二氢-4H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-基)乙-1-酮类似的方式制备以下中间体。

	名称	中间体	结构	产率	光谱数据 1H NMR & LCMS
[0615]	6-溴-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪	22		26%	CHNOS 的 MS (ESI-) m/z 230.10 [M-H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 6.49-6.63 (m, 2H), 6.38 (bs, 1H), 4.13 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 3.30 (bs, 2H)

[0616] 中间体23

[0617] 1- (6-溴-2,3-二氢-4H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-基)乙-1-酮



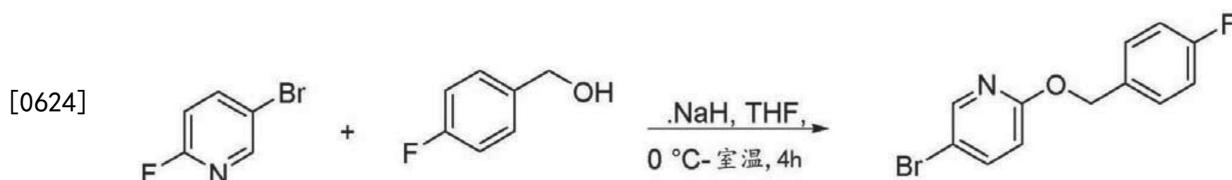
[0619] 在室温下,向6-溴-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪(600mg,2.8mmol)的THF(10mL)溶液中缓慢加入乙酰氯(330mg,4.2mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。TLC显示反应完全。将反应混合物用饱和NaHCO₃水溶液(10mL)淬灭,并用EtOAc(3 x 10mL)萃取。将有机层干燥(Na₂SO₄),过滤并在减压下浓缩,得到黄色固体1-(6-溴-2,3-二氢-4H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-基)乙-1-酮。产率:350mg(48%);¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.21 (bs, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.5Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.5Hz, 1H), 4.25-4.27 (m, 2H), 3.82-3.85 (m, 2H), 2.25 (s, 3H)。

[0620] 以与1-(6-溴-2-甲基-2,3-二氢-4H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-基)乙-1-酮类似的方式制备以下中间体。

名称	中间体	结构	产率	光谱数据 1H NMR & LCMS
[0621]	1-(4-乙酰基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-2-溴乙-1-酮	24		63% CHNOS 的 MS (ESI+) <i>m/z</i> 298.04 [M+H] ⁺
	1-(6-溴-8-氟-2,3-二氢-4H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-基)乙-1-酮	25		68% ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.01 (bs, 1H), 7.29-7.34 (m, 1H), 4.34 (t, <i>J</i> = 4.5 Hz, 2H), 3.66 (t, <i>J</i> = 4.5 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H)
	1-(6-溴-7-氟-2,3-二氢-4H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-基)乙-1-酮	26		65% CHNOS 的 MS (ESI+) <i>m/z</i> 273.98 [M+H] ⁺
	1-(7-溴-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)乙-1-酮	27		69% CHNOS 的 MS (ESI+) <i>m/z</i> 254.16 [M+H] ⁺

[0622] 中间体28

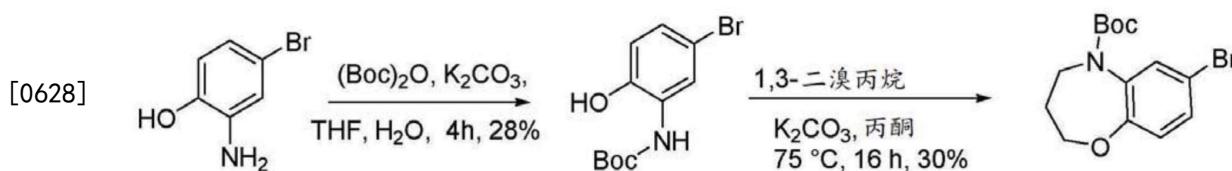
[0623] 5-溴-2-((4-氟苯基)氧基)吡啶



[0625] 在0°C下,向(4-氟苯基)甲醇(1g,5.08mmol)的THF(10mL)溶液中缓慢加入NaH(60%于矿物油中,455mg,11.36mmol)。将反应混合物在0°C下搅拌30分钟,并在0°C下缓慢加入5-溴-2-氟吡啶(1.1g,8.52mmol)。将反应混合物进一步在80°C下搅拌3小时。TLC显示反应完全。将反应混合物用饱和NH₄Cl水溶液(25mL)淬灭,并用EtOAc(3 x 25mL)萃取。将有机物干燥(Na₂SO₄),过滤并在减压下浓缩,得到黄色固体5-溴-2-((4-氟苯基)氧基)吡啶。产率:1.5g(粗产物)。CHNOS的MS (ESI+) *m/z* 281.90 [M+H]⁺。

[0626] 中间体29

[0627] 7-溴-3,4-二氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚烷-5(2H)-甲酸叔丁酯



[0629] (5-溴-2-羟基苯基)氨基甲酸叔丁酯

[0630] 向2-氨基-4-溴苯酚(5.0g,26.6mmol)在THF:H2O(1:1,100mL)中的搅拌溶液中加入K₂CO₃(18.3g,133mmol),随后加入二碳酸二叔丁酯(15.1g,69.14mmol)。将反应混合物在室温下搅拌4小时。TLC显示反应完全。将反应混合物用EtOAc(3 X 50mL)萃取。将有机物干

燥(Na_2SO_4)，过滤并在减压下浓缩。将粗产物用甲醇(10mL)和1.0M NaOH水溶液(20mL)以及 H_2O (20mL)稀释。将所得反应混合物在室温下搅拌30分钟，并在减压下除去MeOH。使用1.0N HCl将残余物中和至pH7，并使用DCM(3 X 50mL)萃取。将有机物干燥(Na_2SO_4)，过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法使用硅胶(100-200目)并使用0-5%EtOAc的己烷溶液洗脱而进行纯化，得到棕色固体(5-溴-2-羟基苯基)氨基甲酸叔丁酯。产率：2.1g (28%)。CHNO的MS (ESI+) m/z 187.92 [M-100+H]⁺。

[0631] 7-溴-3,4-二氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚烷-5(2H)-甲酸叔丁酯

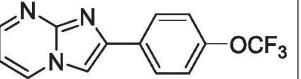
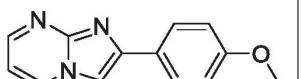
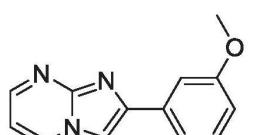
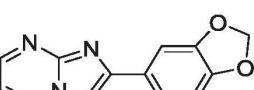
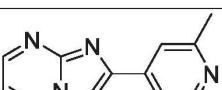
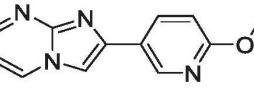
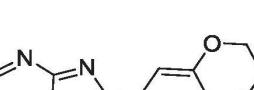
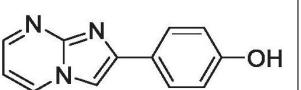
[0632] 在室温下，向(5-溴-2-羟基苯基)氨基甲酸叔丁酯(1.85g, 6.42mmol)在丙酮(50mL)中的搅拌溶液中加入 K_2CO_3 (7.0g, 51.36mmol)和1,3-二溴丙烷(3.9g, 19.26mmol)。将反应混合物在75°C下搅拌16小时。TLC显示反应完全。将反应混合物通过硅藻土床过滤。将硅藻土床用丙酮(20mL)洗涤。将滤液在减压下浓缩。将残余物用 H_2O (20mL)稀释，并用EtOAc(3 X 20mL)萃取。将有机物干燥(Na_2SO_4)，过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法使用硅胶(100-200目)并使用0-5%EtOAc的己烷溶液洗脱而进行纯化，得到白色固体7-溴-3,4-二氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚烷-5(2H)-甲酸叔丁酯。产率：620mg (30%)。CHNO的MS (ESI+) m/z 328.17 [M+H]⁺。

[0633] 以与2-(3,4-二甲氧基苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶类似的方式制备以下中间体。

	名称	中间体	结构	产率	光谱数据
					1H NMR & LCMS
[0634]	2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶	30		72%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 238.08 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.24 (d, J = 6.0Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.55-7.60 (m, 1H), 6.90-7.01 (m, 1H), 4.64 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.27 (t, J = 8.8 Hz, 2H)
	2-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶	31		29%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 230.11 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 99.7% (保留时间- 4.27 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.97 (dd, J = 1.9, 6.7Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 1.9, 4.0Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.08

				(dd, $J = 4.0, 6.7\text{Hz}$, 1H)
	32		46%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 268.16 [M+H] ⁺
	33		57%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 244.11 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.11 (d, $J = 5.9\text{ Hz}$, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 7.1\text{ Hz}$, 1H), 7.55-7.65 (m, 1H), 7.25-7.41 (m, 2H), 3.96 (s, 3H).
	34		33%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 320.22 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.21 (d, $J = 6.4\text{ Hz}$, 1H), 8.91 (d, $J = 2.8\text{ Hz}$, 1H) 8.58 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.50-7.61 (m, 3H), 7.15-7.30 (m, 4H), 5.19 (s, 2H)
[0635]	35		29%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 244.15 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.94 (d, $J = 4.8\text{ Hz}$, 1H), 8.51 (d, $J = 2.0\text{ Hz}$, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.73-7.87 (m, 2H), 7.19-7.31 (m, 1H), 7.02-7.07 (m, 1H), 3.89 (m, 3H)
	36		80%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 260.05 [M+H] ⁺
	37		54%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 230.05 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.33 (bs, 1H), 9.09 (d, $J = 6.2\text{ Hz}$, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.50-7.90 (m, 2H), 7.20 (bs, 1H), 6.92-7.20 (m, 1H)
	38		52%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 320.07 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.98 (d, $J = 5.3\text{ Hz}$, 1H), 8.55 (d, $J = 2.1\text{ Hz}$, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2H), 7.50-7.60 (m, 2H), 7.07-7.29 (m, 5H), 5.15 (s, 2H)

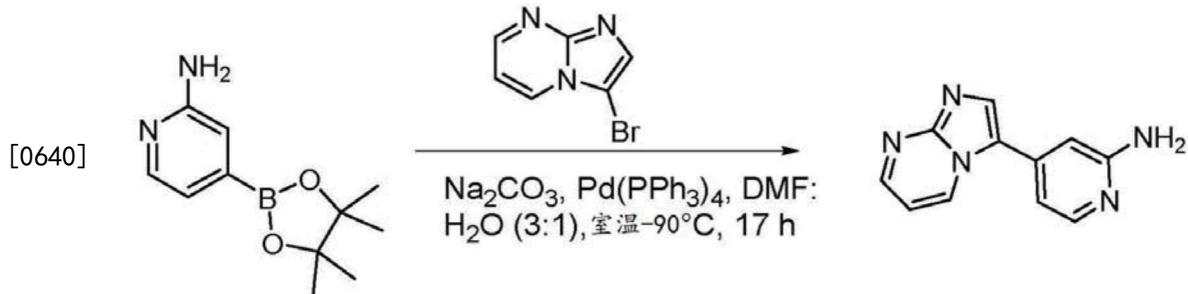
[0636]

2-(4-(三氟甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]噁啶	39		78%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 280.15 [M+H] ⁺
2-(4-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-a]噁啶	40		96%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 226.12 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.28 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.97 (bs, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.58-7.63 (m, 1H), 6.93 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H)
2-(3-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-a]噁啶	41		51%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 226.06 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 98.3% (保留时间- 4.3 分钟) ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆), 9.20 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.56-7.62 (m, 2H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.07 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H)
2-(苯并[d][1,3]二氧戊环-5-基)咪唑并[1,2-a]噁啶	42		48%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 240.06 [M+H] ⁺
2-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]噁啶	43		58%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 211.17 [M+H] ⁺
2-(6-甲氧基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]噁啶	44		4%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 227.06 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.97 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.53 (bs, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.01-7.08 (m, 1H), 6.87-6.96 (s, 1H), 3.85 (s, 3H)
2-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)咪唑并[1,2-a]噁啶	45		6%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 254.12 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.91 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.37-7.58 (m, 2H), 6.83-7.09 (m, 2H), 4.29 (s, 4H)
4-(咪唑并[1,2-a]噁啶-2-基)苯酚	46		88%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 212.00 [M+H] ⁺

[0637]	2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶	47		30%	CHNO 的 MS (ESI+) m/z 225.12 [M+H] ⁺
	2-(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶	48		43%	CHNO 的 MS (ESI+) m/z 197.13 [M+H] ⁺
	4-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-N-甲基吡啶-2-胺	49		36%	CHNO 的 MS (ESI+) m/z 226.08 [M+H] ⁺
	1-(6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-2,3-二氢-4H-苯并[b][1,4]𫫇嗪-4-基)乙-1-酮	50		粗产物	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 295.11 [M+H] ⁺

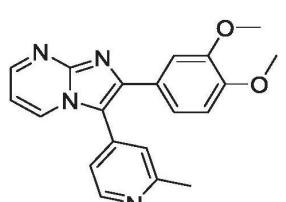
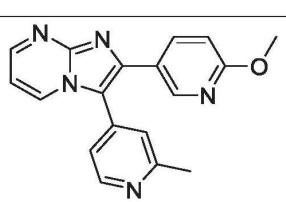
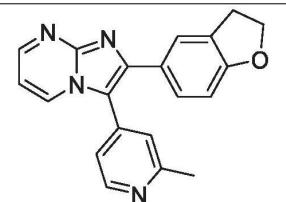
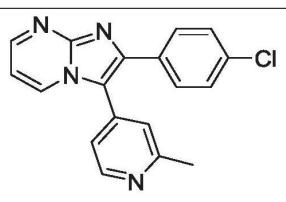
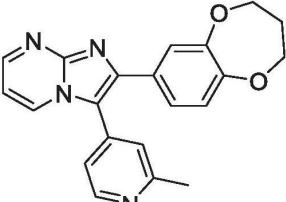
[0638] 中间体51

[0639] 4-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基)吡啶-2-胺

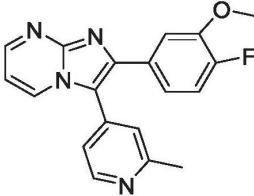
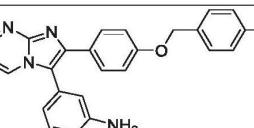
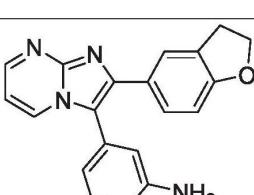
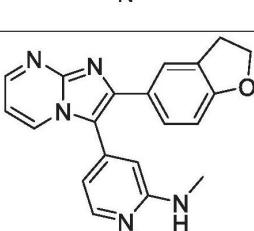
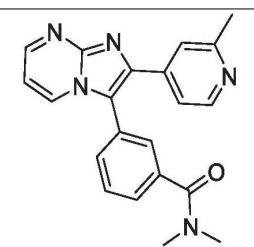
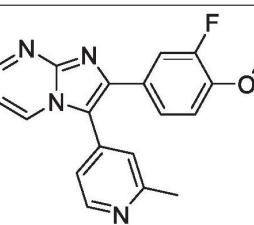
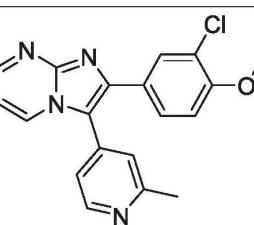


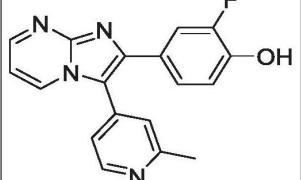
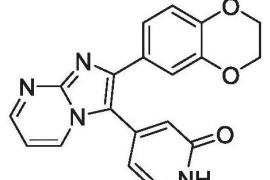
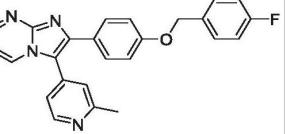
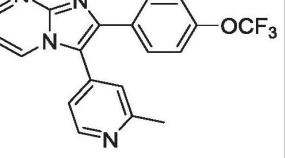
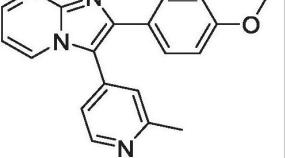
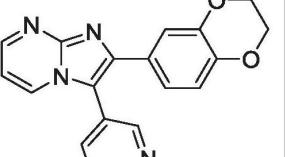
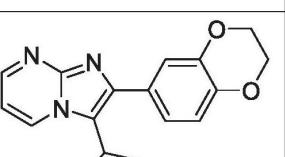
[0641] 在室温下,将4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-胺(1.0g,4.54mmol)、3-溴咪唑并[1,2-a]嘧啶(899mg,4.54mmol)和Na₂CO₃(963mg,9.09mmol)在DMF:H₂O(3:1,20mL)中的混合物用N₂脱气15分钟。在室温下向该经脱气的混合物中加入Pd(PPh₃)₄(525mg,0.45mmol)。将反应混合物再次用N₂吹扫5分钟。将反应容器密封,并在90°C下搅拌16小时。TLC显示反应完全。将反应混合物冷却至室温,并在减压下浓缩。将粗残余物用MeOH(25mL)研磨,并通过烧结漏斗过滤出沉淀的固体。将滤液在减压下浓缩。残余物通过combiflash色谱法使用12g硅胶柱并使用10%MeOH的DCM溶液洗脱而进行纯化,得到棕色固体4-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基)吡啶-2-胺。产率:500mg (51%) ;CHNOS的MS (ESI+) m/z 212.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : 8.96-9.05 (m, 1H), 8.55-8.61 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.94-8.01 (m, 1H), 6.98-7.15 (m, 3H), 6.05-6.15 (bs, 2H)。

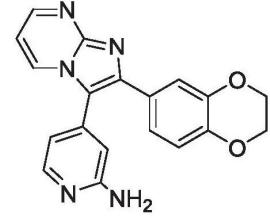
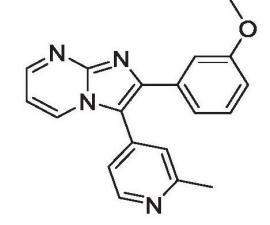
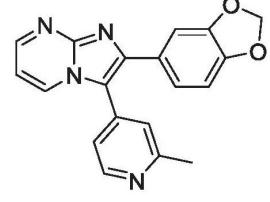
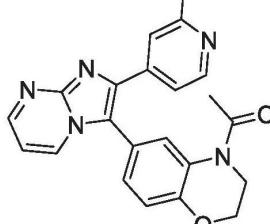
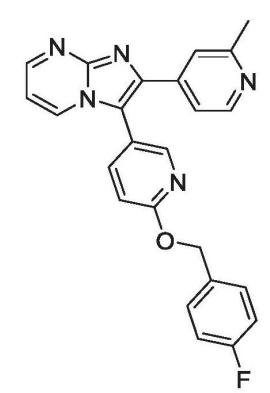
[0642] 以与2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶类似的方式制备以下中间体。

名称	中间体	结构	产率	光谱数据 1H NMR & LCMS
[0643]	2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]噁啶	52 	45%	CHNOS 的 MS (ESI ⁺) m/z 347.17 [M+H] ⁺
	2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]噁啶	53 	34%	CHNOS 的 MS (ESI ⁺) m/z 318.08 [M+H] ⁺
	2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-3-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]噁啶	54 	53%	CHNOS 的 MS (ESI ⁺) m/z 329.10 [M+H] ⁺
	2-(4-氯苯基)-3-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]噁啶	55 	92%	CHNOS 的 MS (ESI ⁺) m/z 321.03 [M+H] ⁺
	2-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烷-7-基)-3-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]噁啶	56 	51%	CHNOS 的 MS (ESI ⁺) m/z 359.17 [M+H] ⁺

[0644]

2-(4-氟-3-甲氧基苯基)-3-(2-甲基啶-4-基)咪唑并[1,2-a]噁啶	57		43%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 335.23 $[M+H]^+$
4-(2-(4-((4-氟苯基)氨基)苯基)咪唑并[1,2-a]噁啶-3-基)吡啶-2-胺	58		61%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 412.08 $[M+H]^+$
4-(2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)咪唑并[1,2-a]噁啶-3-基)吡啶-2-胺	59		20%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 330.10 $[M+H]^+$
4-(2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)咪唑并[1,2-a]噁啶-3-基)-N-甲基吡啶-2-胺	60		39%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 344.12 $[M+H]^+$
<i>N,N</i> -二甲基-3-(2-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]噁啶-3-基)苯甲酰胺	61		24%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 358.09 $[M+H]^+$
2-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]噁啶	62		53%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 335.11 $[M+H]^+$
2-(3-氯-4-甲氧基苯基)-3-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]噁啶	63		62%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 351.25 $[M+H]^+$

[0645]	64		42%	CHNOS 的 MS (ESI ⁺) m/z 321.04 [M+H] ⁺
	65		44%	CHNOS 的 MS (ESI ⁺) m/z 347.26 [M+H] ⁺
	66		31%	CHNOS 的 MS (ESI ⁺) m/z 411.26 [M+H] ⁺
	67		31%	CHNOS 的 MS (ESI ⁺) m/z 371.23 [M+H] ⁺
	68		粗产物	CHNOS 的 MS (ESI ⁺) m/z 317.27 [M+H] ⁺
	69		粗产物	CHNOS 的 MS (ESI ⁺) m/z 331.21 [M+H] ⁺
	70		粗产物	CHNOS 的 MS (ESI ⁺) m/z 345.12 [M+H] ⁺

4-(2-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)咪唑并[1,2-a]噁啶-3-基)吡啶-2-胺	71		粗产物	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 346.11 $[M+H]^+$
2-(3-甲氧基苯基)-3-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]噁啶	72		71%	峰 1, CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 317.10 $[M+H]^+$
2-(苯并[d][1,3]二氧戊环-5-基)-3-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]噁啶	73		粗产物	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 331.27 $[M+H]^+$
1-(6-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]噁啶-3-基)-2,3-二氢-4H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-基乙-1-酮	74		46%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 386.47 $[M+H]^+$
3-((4-氟苄基)氧基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]噁啶	75		粗产物	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 412.18 $[M+H]^+$

[0646]

[0647]

3-(5-氟-6-甲氧基 吡啶-3-基)-2-(2- 甲基吡啶-4-基)咪 唑并[1,2-a]噁唑	76		粗产物	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 336.2 [M+H] ⁺
6-(2-(2-甲基吡啶 -4-基)咪唑并 [1,2-a]噁唑-3-基) 噁喔啉	77		粗产物	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 339.09 [M+H] ⁺
中间体: 2-甲基 -6-(2-(2-甲基吡啶 -4-基)咪唑并 [1,2-a]噁唑-3- 基)-2H-苯并 [b][1,4]噁嗪 -3(4H)-酮	78		粗产物	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 372.08 [M+H] ⁺
1-(2-甲基-6-(2-(2- 甲基吡啶-4-基)咪 唑并[1,2-a]噁唑 -3-基)-2,3-二氢 -4H-苯并[b][1,4] 噁嗪-4-基)乙-1-酮	79		粗产物	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 400.2 [M+H] ⁺
4-(3-(2-甲基吡啶 -4-基)咪唑并 [1,2-a]噁唑-2-基) 苯酚	80		粗产物	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 303.01 [M+H] ⁺
1-(6-(2-(2,6-二甲 基吡啶-4-基)咪唑 并[1,2-a]噁唑-3- 基)-2,3-二氢-4H- 苯并[b][1,4]噁嗪 -4-基)乙-1-酮	81		粗产物	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 400.34 [M+H] ⁺

2-甲基-5-(2-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]噁啶-3-基)苯并[d]噁唑	82		粗产物	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 341.96 $[M+H]^+$	
2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-3-(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]噁啶	83		粗产物	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 314.96 $[M+H]^+$	
1-(6-(2-(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]噁啶-3-基)-2,3-二氢-4H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-基	84		粗产物	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 371.98 $[M+H]^+$	
[0648]	1-(6-(2-(2-(甲基氨基)吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]噁啶-3-基)-2,3-二氢-4H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-基)乙-1-酮	85		粗产物	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 401.19 $[M+H]^+$
3-(2-甲基-2,3,3a,7a-四氢苯并呋喃-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]噁啶	86		粗产物	CHNOS 的 MS (ESI-) m/z 343.14 $[M-H]^+$	
1-(6-(2-(2-氨基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]噁啶-3-基)-2,3-二氢-4H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-基)乙-1-酮	87		粗产物	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 387.22 $[M+H]^+$	

[0649]

1-(6-(3-(2-氯吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]噁啶-2-基)-2,3-二氢-4H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-基)乙-1-酮	88		粗产物	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 406.16[M+H] ⁺
1-(6-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]噁啶-2-基)-2,3-二氢-4H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-基)乙-1-酮	89		粗产物	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 440.18[M+H] ⁺
1-(6-(3-(2-氟吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]噁啶-2-基)-2,3-二氢-4H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-基)乙-1-酮	90		粗产物	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 390.12[M+H] ⁺
7-(2-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]噁啶-3-基)-3,4-二氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚烷-5(2H)-甲酸叔丁酯	91		粗产物	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 458.18 [M+H] ⁺
1-(8-氟-6-(3-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]噁啶-2-基)-2,3-二氢-4H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-基)乙-1-酮	92		粗产物	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 404.14 [M+H] ⁺
8-氟-6-(3-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]噁啶-2-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮	93		粗产物	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 376.08 [M+H] ⁺

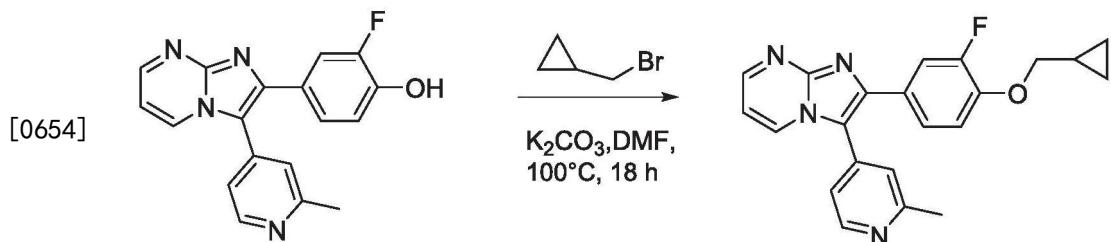
[0650]	6-(3-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]噁啶-2-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮	94		粗产物	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 358.12[M+H] ⁺
	1-(7-氟-6-(2-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]噁啶-3-基)-2,3-二氢-4H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-基)乙-1-酮	95		粗产物	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 404.13 [M+H] ⁺
	6-(3-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]噁啶-2-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-2-酮	96		粗产物	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 358.20[M+H] ⁺
	7-氟-6-(2-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]噁啶-3-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮	97		粗产物	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 376.13[M+H] ⁺
	3-(8-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]噁啶	98		粗产物	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 363.21[M+H] ⁺
	1-(7-(2-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]噁啶-3-基)-3,4-二氢噁唑啉-1(2H)-基)乙-1-酮	99		粗产物	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 384.27 [M+H] ⁺

[0651]

2-(7-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-3-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶	100		粗产物	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 363.18 $[M+H]^+$
3-(5-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶	101		粗产物	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 363.15 $[M+H]^+$
6-(2-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮	102		粗产物 LCMS 显示 24% 的所需产物。通过 combiflash 使用 40 g 硅胶柱并使用 0-12% MeOH 的 DCM 溶液洗脱, 随后用乙醚研磨, 而使粗产物富集至最高达 88%。	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 358.04 $[M+H]^+$

[0652] 中间体103

[0653] 2- (4- (环丙基甲氧基) -3- 氟苯基) -3- (2- 甲基吡啶-4- 基) 咪唑并[1,2-a]嘧啶



[0655] 在室温下, 向2-氟-4-(3-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)苯酚(350mg, 1.09mmol)的DMF(5mL)溶液中加入 K_2CO_3 (453mg, 3.28mmol)和(溴甲基)环丙烷(295mg, 2.19mmol)。将反应混合物在100°C下搅拌18小时。TLC显示反应完全。将反应混合物冷却至室温, 用水(100mL)稀释, 并用EtOAc(3 x 50mL)萃取。将有机物用盐水(100mL)洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 过滤并在减压下浓缩, 得到棕色蜡状的2- (4- (环丙基甲氧基) -3- 氟苯基) -3- (2- 甲基吡啶-4- 基) 咪唑并[1,2-a]嘧啶。产率: 380mg (粗产物)。粗产物LCMS显示两个分别

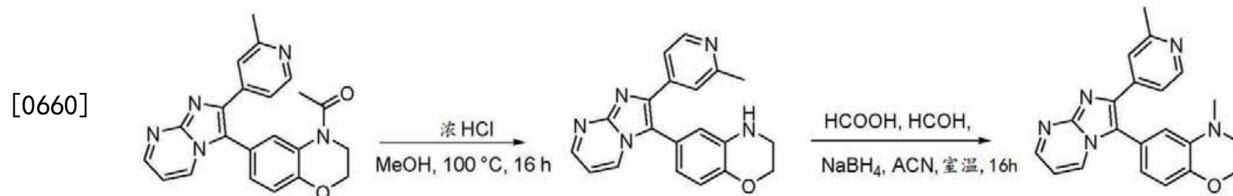
具有期望质量25%和67%的峰。CHNOS的MS (ESI+) m/z 375.05 $[M+H]^+$ 。

[0656] 以与2- (4- (环丙基甲氧基) -3- 氟苯基) -3- (2- 甲基吡啶-4- 基) 咪唑并[1,2-a] 噻啶类似的方式制备以下中间体。

名称	中间体	结构	产率	光谱数据 1H NMR & LCMS
2-(4-环丙基-3-氟苯基)-3-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]噻啶	104		69%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 361.11 $[M+H]^+$
2-(3-氟-4-((4-氟苯基)氧基)苯基)-3-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]噻啶	105		45%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 429.23 $[M+H]^+$
2-(4-乙氧基-3-氟苯基)-3-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]噻啶	106		64%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 349.09 $[M+H]^+$
2-(4-(2-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]噻啶-3-基)苯氧基)乙腈	107		粗产物	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 342.00 $[M+H]^+$

[0657] 中间体108

[0659] 4- 甲基-6- (2- (2- 甲基吡啶-4- 基) 咪唑并[1,2-a] 噻啶-3- 基) -3,4- 二氢-2H- 苯并[b] [1,4] 噁嗪



[0661] 6- (2- (2- 甲基吡啶-4- 基) 咪唑并[1,2-a] 噻啶-3- 基) -3,4- 二氢-2H- 苯并[b] [1,4] 噎嗪

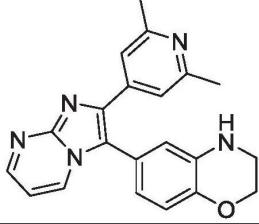
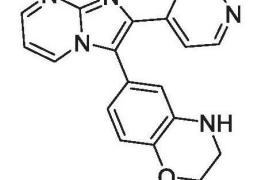
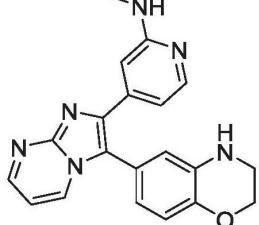
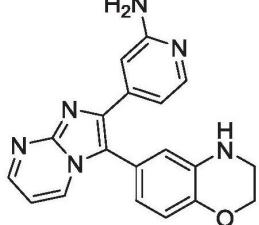
[0662] 在室温下,向1- (6- (2- (2- 甲基吡啶-4- 基) 咪唑并[1,2-a] 噻啶-3- 基) -2,3- 二氢-4H- 苯并[b] [1,4] 噎嗪-4- 基) 乙-1- 酮 (3.5g, 6.47mmol) 的EtOH (30mL) 溶液中加入浓HCl (5mL)。将反应混合物在100°C下搅拌16小时。TLC显示反应完全。将反应混合物冷却至室温,

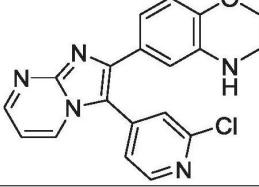
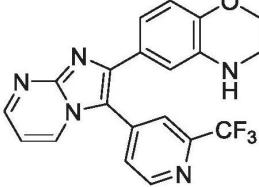
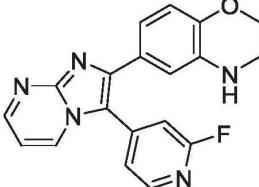
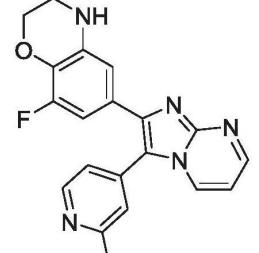
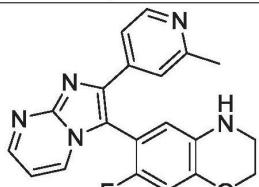
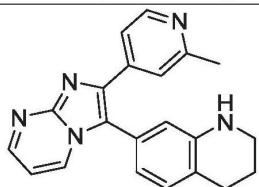
用饱和 NaHCO_3 水溶液中和并用10% MeOH的DCM溶液(3 X 50mL)萃取。将有机物用盐水(100mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并在减压下浓缩。通过柱色谱法使用硅胶(100-200目)并使用0-5% MeOH的DCM溶液洗脱,而使粗残余物富集至最高达82%,得到黄色固体6-(2-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪。产率:1.7g(位置异构体的混合物)。LCMS显示两个分别具有期望质量31%和52%的峰。CHNOS的(ESI+)m/z 344.12 [M+H]⁺。

[0663] 4-甲基-6-(2-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪

[0664] 在室温下,向6-(2-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪(150mg,0.436mmol)的 CH_3CN (10mL)溶液中加入甲醛(136mg,4.36mmol)、甲酸(201mg,4.36mmol)和乙酸(0.1mL)。将反应混合物在室温下搅拌30分钟,并向其中加入 NaBH_4 (166mg,4.36mmol)。将反应混合物进一步在室温下搅拌16小时。TLC显示反应完全。将反应物用水(20mL)稀释,并用10% MeOH的DCM溶液(3 X 20mL)萃取。将有机物用盐水(20mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并在减压下浓缩,得到黄色固体4-甲基-6-(2-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪。产率:130mg(粗产物);CHNOS的MS(ESI+)m/z 358.15 [M+H]⁺。

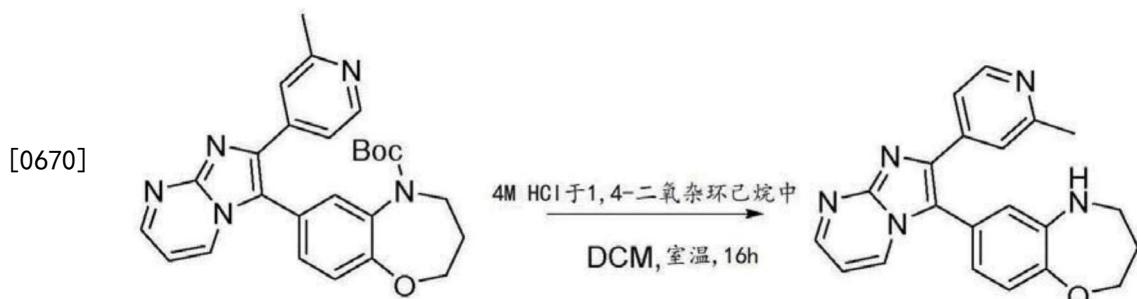
[0665] 以与6-(2-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪类似的方式制备以下中间体。

名称	中间体	结构	产率	光谱数据 1H NMR & LCMS
[0666]	6-(2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]噁啶-3-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪	109		粗产物 CHNO 的 MS (ESI+) m/z 358.13
	2-甲基-6-(2-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]噁啶-3-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪	110		粗产物 CHNO 的 MS (ESI+) m/z 358.02 [M+H]
	6-(2-(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]噁啶-3-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪	111		粗产物 CHNO 的 MS (ESI+) m/z 329.98 [M+H] ⁺
	4-(3-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)咪唑并[1,2-a]噁啶-2-基)-N-甲基吡啶-2-胺	112		粗产物 CHNO 的 MS (ESI+) m/z 359.04 [M+H] ⁺
	4-(3-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)咪唑并[1,2-a]噁啶-2-基)吡啶-2-胺	113		粗产物 CHNO 的 MS (ESI+) m/z 345.19 [M+H] ⁺

[0667]	6-(3-(2-氯吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪	114		粗产物	CHNO 的 MS (ESI+) m/z 364.01 [M+H] ⁺
	6-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪	115		粗产物	CHNO 的 MS (ESI+) m/z 398.20 [M+H] ⁺
	6-(3-(2-氟吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪	116		粗产物	CHNO 的 MS (ESI+) m/z 348.14 [M+H] ⁺
	8-氟-6-(3-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪	117		粗产物	CHNO 的 MS (ESI+) m/z 362.13 [M+H] ⁺
	7-氟-6-(2-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪	118		粗产物	CHNO 的 MS (ESI+) m/z 362.13 [M+H] ⁺
	7-(2-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基)-1,2,3,4-四氢喹啉	119		粗产物	CHNO 的 MS (ESI+) m/z 342.18 [M+H] ⁺

[0668] 中间体120

[0669] 7-(2-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基)-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚烷

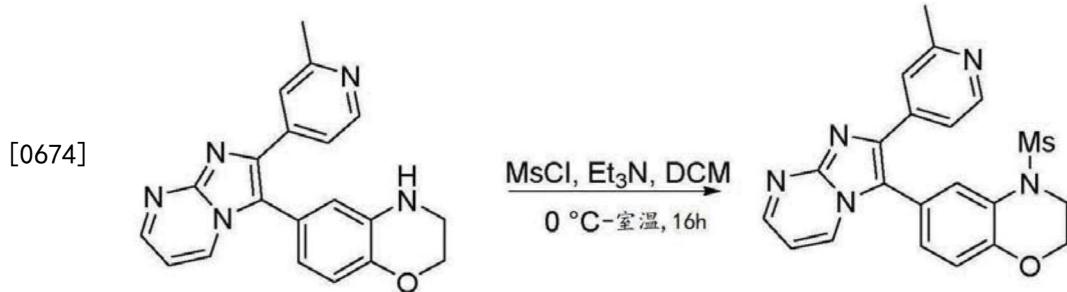


[0671] 向7-溴-3,4-二氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚烷-5(2H)-甲酸叔丁酯(5,350mg,

0.765mmol)的DCM(10mL)溶液中加入4.0M HCl的二氧杂环己烷(2.0mL)溶液。将反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,用Et₂O(5.0mL)研磨,并在减压下干燥,得到棕色固体7-(2-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基)-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚烷。产率:410mg(粗产物)。CHNO的MS (ESI+) m/z 358.12 [M+H]⁺。

[0672] 中间体121

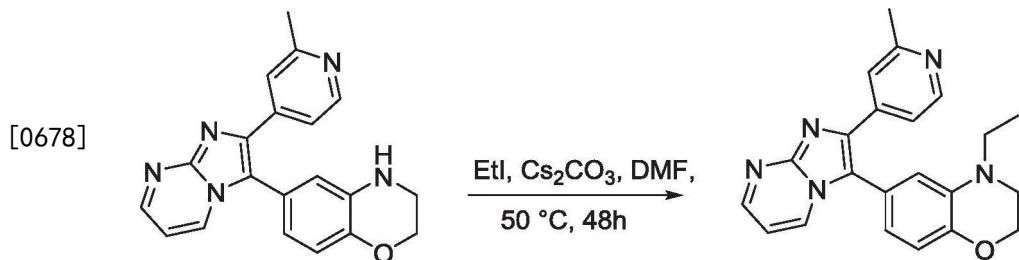
[0673] 6-(2-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基)-4-(甲基磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪



[0675] 在0℃下,向6-(2-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪(200mg,0.58mmol)的DCM(5mL)溶液中加入Et₃N(117mg,1.16mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌0.5小时,并向其中加入甲磺酰氯(100mg,0.87mmol)。将反应混合物升温至室温,并进一步搅拌16小时。TLC显示反应完全。将反应混合物用饱和NaHCO₃水溶液(10mL)稀释,并用10%MeOH的DCM溶液(3 X 20mL)萃取。将有机物用盐水(100mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并在减压下浓缩。将残余物用Et₂O(5.0mL)研磨,并在减压下干燥,得到棕色蜡状固体6-(2-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基)-4-(甲基磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪。粗产物数据显示为产物,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[0676] 中间体122

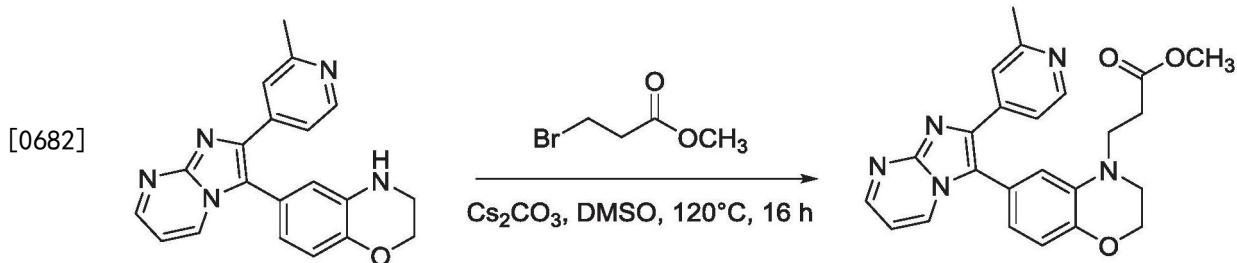
[0677] 4-乙基-6-(2-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪



[0679] 在室温下,向6-(2-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪(300mg,0.87mmol)的DMF(10mL)溶液中加入Cs₂CO₃(284mg,8.7mmol)和碘乙烷(953mg,6.1mmol)。将反应混合物在50℃下搅拌48小时。TLC显示反应完全。将反应混合物用水(10mL)稀释,并用EtOAc(3 x 10mL)萃取。将有机层干燥(Na₂SO₄),过滤并在减压下浓缩。通过combiflash使用12g硅胶柱并使用5%MeOH的DCM溶液洗脱,而使残余物富集至74%纯度,得到浅棕色固体4-乙基-6-(2-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪。产率:71mg(位置异构体的混合物);CHNOS的MS (ESI+) m/z 372.21 [M+H]⁺。LCMS显示两个分别具有期望质量36%和38%的峰。

[0680] 中间体123

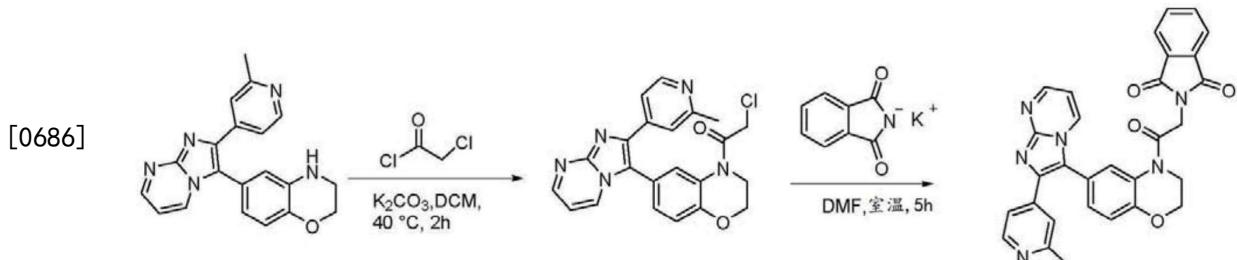
[0681] 3- (6- (2- (2-甲基吡啶-4-基) 咪唑并[1,2-a] 嘧啶-3-基) -2,3-二氢-4H-苯并[b] [1,4] 噁嗪-4-基) 丙酸甲酯



[0683] 在室温下,向6- (2- (2-甲基吡啶-4-基) 咪唑并[1,2-a] 嘙啶-3-基) -2,3-二氢-4H-苯并[b] [1,4] 噎嗪(500mg, 1.45mmol) 的DMSO (5.0mL) 溶液中加入KI (50mg, 催化剂) 、 Cs_2CO_3 (1.49g, 4.3mmol) 和3-溴丙酸甲酯 (243mg, 1.45mmol) 。将反应混合物在120°C下搅拌16小时。TLC显示反应完全。将反应混合物用冷水 (20mL) 稀释,并用5% MeOH的DCM溶液 (3 x 25mL) 萃取。将有机层干燥 (Na_2SO_4),过滤并在减压下浓缩。通过combiflash色谱法使用12g 硅胶柱并使用10% MeOH的DCM溶液洗脱而纯化残余物,得到黄色蜡状液体3- (6- (2- (2-甲基吡啶-4-基) 咪唑并[1,2-a] 嘙啶-3-基) -2,3-二氢-4H-苯并[b] [1,4] 噎嗪-4-基) 丙酸甲酯,通过用 Et_2O 研磨使其富集至33%。产率:398mg (粗产物); CHNOS的MS (ESI+) m/z 430.38 [$\text{M}+\text{H}]^+$ 。粗产物LCMS显示两个分别具有期望质量25%和8%的峰。

[0684] 中间体124合成

[0685] 2- (2- (6- (2- (2-甲基吡啶-4-基) 咪唑并[1,2-a] 嘙啶-3-基) -2,3-二氢-4H-苯并[b] [1,4] 噎嗪-4-基) -2-氧代乙基) 异吲哚啉-1,3-二酮



[0687] 2-氯-1- (6- (2- (2-甲基吡啶-4-基) 咪唑并[1,2-a] 嘙啶-3-基) -2,3-二氢-4H-苯并[b] [1,4] 噎嗪-4-基) 乙-1-酮

[0688] 在0°C下,向6- (2- (2-甲基吡啶-4-基) 咪唑并[1,2-a] 嘙啶-3-基) -3,4-二氢-2H-苯并[b] [1,4] 噎嗪(400mg, 1.1mmol) 的DCM (20mL) 溶液中缓慢加入 Et_3N (0.5mL, 3.4mmol), 随后加入氯乙酰氯 (197mg, 1.7mmol)。将反应混合物在室温下搅拌4小时。TLC显示反应完全。将反应混合物用水 (30mL) 稀释,并用10% MeOH的DCM溶液 (3 x 25mL) 萃取。将有机层干燥 (Na_2SO_4),过滤并在减压下浓缩。残余物通过combiflash色谱法使用12g 硅胶柱并使用5% MeOH的DCM溶液洗脱而进行纯化,得到黄色固体2-氯-1- (6- (2- (2-甲基吡啶-4-基) 咪唑并[1,2-a] 嘙啶-3-基) -2,3-二氢-4H-苯并[b] [1,4] 噎嗪-4-基) 乙-1-酮。产率:320mg (65%, 位置异构体的混合物); CHNOS的MS (ESI+) m/z 419.97 [$\text{M}+\text{H}]^+$ 。LCMS显示两个分别具有期望质量72%和23%的峰。

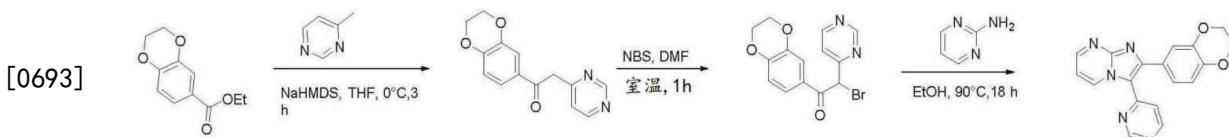
[0689] 2- (2- (6- (2- (2-甲基吡啶-4-基) 咪唑并[1,2-a] 嘙啶-3-基) -2,3-二氢-4H-苯并

[b][1,4]噁嗪-4-基)-2-氧代乙基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0690] 在室温下,向2-氯-1-(6-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基)-2,3-二氢-4H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-基)乙-1-酮(300mg,0.70mmol)的DMF(10mL)溶液中加入酞酰亚胺钾(198mg,1.07mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5小时。TLC显示反应完全。将反应混合物用水(10mL)稀释,并用10%MeOH的DCM溶液(3 x 10mL)萃取。将有机层干燥(Na_2SO_4),过滤并在减压下浓缩。将残余物用 Et_2O (10mL)研磨,得到蜡状固体2-(2-(6-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基)-2,3-二氢-4H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-基)-2-氧代乙基)异吲哚啉-1,3-二酮。产率:180mg(粗产物,位置异构体的混合物);CHNOS的MS(ESI+)m/z 531.03 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0691] 中间体125

[0692] 2-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-3-(嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶



[0694] 1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-2-(嘧啶-4-基)乙-1-酮

[0695] 在室温下,向4-甲基嘧啶(543mg,5.8mmol)的THF(30mL)溶液中缓慢加入NaHMDS(1M于THF中,12mL,12mmol)。将反应混合物在室温下搅拌30分钟,并在室温下缓慢加入2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-甲酸乙酯(1g,4.8mmol)的THF(5mL)溶液。将反应混合物在室温下搅拌2小时。TLC显示反应完全。将反应混合物倒入饱和 NH_4Cl 水溶液(50mL)中,并用 EtOAc (3 x 50mL)萃取。将有机物用盐水(100mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过用戊烷(25mL)研磨、过滤并在减压下干燥而富集至80%的纯度,得到黄色固体1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-2-(嘧啶-4-基)乙-1-酮。产率:1g(81%)。CHNOS的MS(ESI+)m/z 257.18 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0696] 2-溴-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-2-(嘧啶-4-基)乙-1-酮

[0697] 在室温下,向1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-2-(嘧啶-4-基)乙-1-酮(1g,3.9mmol)的DMF(5mL)溶液中加入NBS(0.83g,4.7mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时。TLC显示反应完全。将反应混合物用水(25mL)稀释,并用 EtOAc (3 x 25mL)萃取。将有机物用盐水(50mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并在减压下浓缩,得到棕色蜡状固体2-溴-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-2-(嘧啶-4-基)乙-1-酮。产率:1.2g粗产物(LCMS 84%)。CHNOS的MS(ESI+)m/z 335.05 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。粗产物无需进一步纯化即可用于下一步。

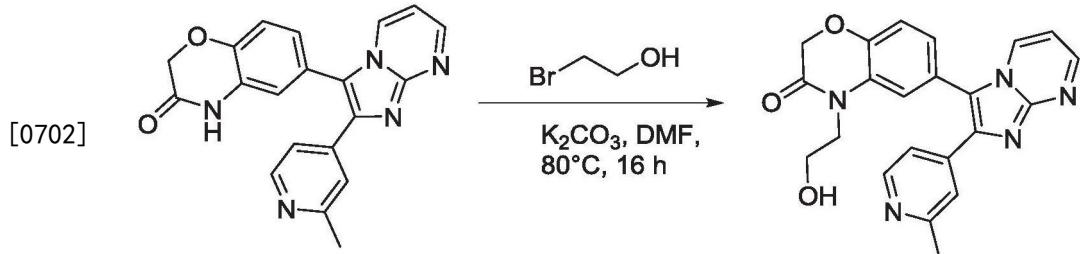
[0698] 2-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-3-(嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶

[0699] 向2-溴-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-2-(嘧啶-4-基)乙-1-酮(1.2g,3.59mmol)的 EtOH (30mL)溶液中加入嘧啶-2-胺(341mg,35.9mmol)。将反应混合物在90°C下搅拌48小时。TLC显示反应完全。减压蒸发溶剂。将粗残余物用 H_2O (25mL)稀释,并用 EtOAc (3 x 25mL)萃取。将有机物用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并在减压下浓缩,得到棕色蜡状油2-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-3-(嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。

啶。产率:600mg (粗产物,LCMS37%) ;CHNOS的MS (ESI+) m/z 332.21 [M+H]⁺。粗产物无需进一步纯化即可用于下一步。

[0700] 中间体126

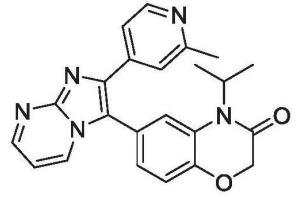
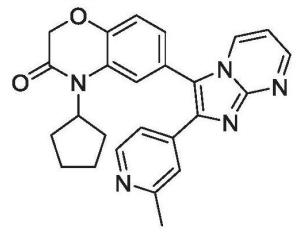
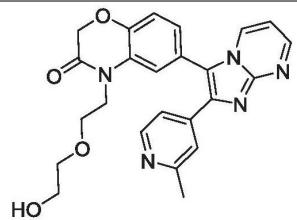
[0701] 4- (2-羟乙基) -6- (2- (2-甲基吡啶-4-基) 咪唑并[1,2-a] 噻啶-3-基) -2H- 苯并[b] [1,4] 噻嗪-3(4H)-酮



[0703] 在室温下,向6- (2- (2-甲基吡啶-4-基) 咪唑并[1,2-a] 噻啶-3-基) -2H- 苯并[b] [1,4] 噻嗪-3(4H)-酮 (600mg, 1.68mmol) 的DMF (5.0mL) 溶液中加入K₂CO₃ (1.16g, 8.40mmol) 和2-溴乙-1-醇 (421mg, 3.36mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌16小时。TLC显示反应完全。将反应混合物冷却至室温,用水 (50mL) 稀释,并用10% MeOH的DCM溶液 (3 X 50mL) 萃取。将有机物用盐水 (100mL) 洗涤,干燥 (Na₂SO₄),过滤并在减压下浓缩,得到黄色固体4- (2-羟乙基) -6- (2- (2-甲基吡啶-4-基) 咪唑并[1,2-a] 噻啶-3-基) -2H- 苯并[b] [1,4] 噻嗪-3(4H)-酮。产率:470mg (粗产物,LCMS74%)。通过combiflash使用12g硅胶柱并使用0-5% MeOH的DCM溶液洗脱,使粗产物富集至74%。CHNOS的MS (ESI+) m/z 402.17 [M+H]⁺。

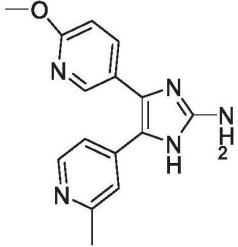
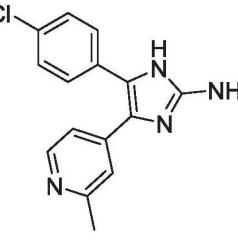
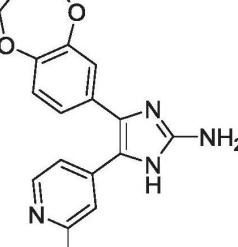
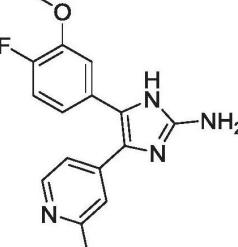
[0704] 以与4- (2-羟乙基) -6- (2- (2-甲基吡啶-4-基) 咪唑并[1,2-a] 噻啶-3-基) -2H- 苯并[b] [1,4] 噻嗪-3(4H)-酮类似的方式制备以下中间体。

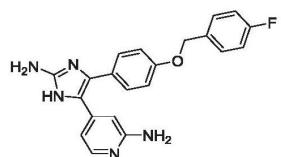
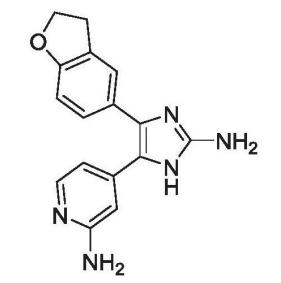
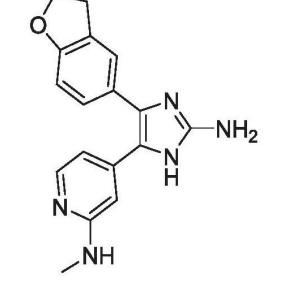
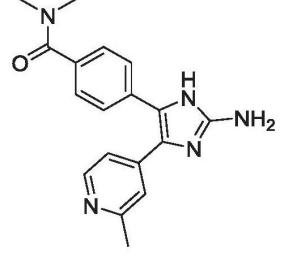
	名称	中间体	结构	产率	光谱数据 1H NMR & LCMS
[0705]	(2-(6-(2-(2-甲基 吡啶-4-基)咪唑 并[1,2-a]噻啶-3-基)-3-氧代-2,3- 二氢-4H-苯并 [b][1,4]噻嗪-4- 基)乙基)氨基甲 酸叔丁酯	127		33% 粗产物 LCMS 显示 ~46% 转化为期望的 产物。通过 combiflash 使用 12 g 硅胶柱并使用 0-10% MeOH 的 DCM 溶液洗脱, 使 粗产物富集至 83%。	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 501.10 [M+H] ⁺

4-(环丙基甲基)-6-(2-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]噁唑-3-基)-2H-苯并[b][1,4]噁唑-3(4H)-酮	128		粗产物数据显示 32% 期望的产物。通过 combiflash 使用 12 g 柱并使用 0-10% MeOH 的 DCM 溶液洗脱，富集至高达 46%。	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 412.21[M+H] ¹⁺
4-异丙基-6-(2-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]噁唑-3-基)-2H-苯并[b][1,4]噁唑-3(4H)-酮	129		40% 粗产物 LCMS 显示两个分别具有期望质量 11% 和 20% 的峰。通过 combiflash 使用 12 g 硅胶柱并使用 0-10% MeOH 的 DCM 溶液洗脱，使具有相同质量的两个峰的混合物富集至高达 65%。	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 400.19[M+H] ¹⁺
对于 J23-453, 4-环戊基-6-(2-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]噁唑-3-基)-2H-苯并[b][1,4]噁唑-3(4H)-酮	130		59% 粗产物 LCMS 显示两个分别具有期望质量 21% 和 20% 的峰。通过 combiflash 使用 12 g 硅胶柱并使用 0-10% MeOH 的 DCM 溶液洗脱，使具有相同质量的两个峰的混合物富集至高达 90%。	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 426.22[M+H] ¹⁺
4-(2-(2-羟基乙氧基)乙基)-6-(2-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]噁唑-3-基)-2H-苯并[b][1,4]噁唑-3(4H)-酮	131		38% 粗产物 LCMS 显示 ~43% 转化成期望的产物。通过 combiflash 使用 12 g 硅胶柱并使用 0-10% MeOH 的 DCM 溶液洗脱，使粗产物富集至高达 80%。	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 446.11[M+H] ¹⁺

[0706]

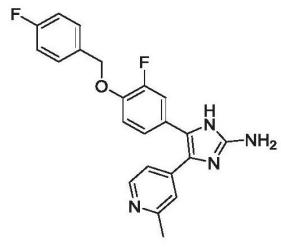
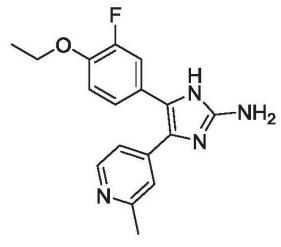
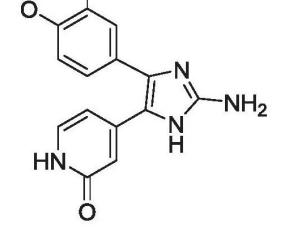
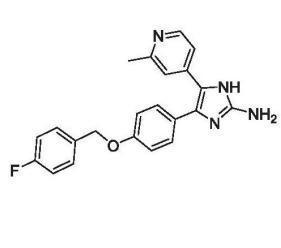
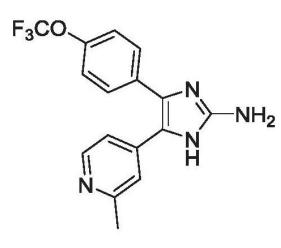
[0707] 以与 5-(3,4-二甲氧基苯基)-4-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-胺类似的方式制备以下化合物。

名称	实施例	结构	产率	光谱数据 1H NMR & LCMS	
4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-胺	2		17%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 282.06 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 97.6% (保留时间- 3.67 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.09 (bs, 1H), 8.18-8.23 (m, 2H), 7.68 (dd, J = 2.4, 8.6 Hz, 1H), 7.21 (bs, 1H), 7.04 (d, J = 4.6Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.0Hz, 1H), 5.51 (bs, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)	
4-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-胺	3		18%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 293.7 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 96.1% (保留时间- 3.96 分钟); ¹ H NMR (400 MHz DMSO-d ₆ + d-TFA): δ 8.64 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.56 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8.5Hz, 1H), 6.93 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.60-4.67 (m, 2H), 3.20-3.26 (m, 2H), 2.63 (s, 3H)	
[0708]	5-(4-氯苯基)-4-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-胺	4		56%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 284.98 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 97.3% (保留时间- 4.49 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ + d-TFA): δ 8.55 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.72 (bs, 1H), 7.20-7.50 (m, 5H), 2.57 (s, 3H)
	4-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烷-7-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-胺	5		9%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 323.03 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 95.4% (保留时间- 4.05 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ + d-TFA): δ 8.63 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.56 (bs, 1H), 7.04-7.20 (m, 3H), 4.16-4.21 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 2.14 (bs, 2H)
5-(4-氟-3-甲氧基苯基)-4-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-胺	6		30%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 299.03 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 98.3% (保留时间- 3.75 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.09 (bs, 1H), 8.23 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.05-7.30 (m, 4H), 6.97 (s, 1H), 5.50 (bs, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)	

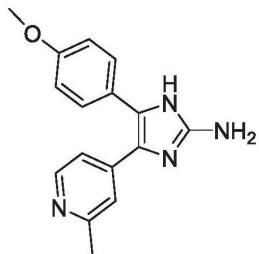
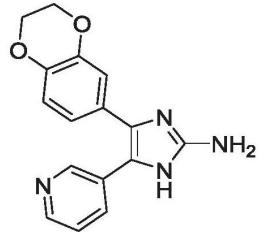
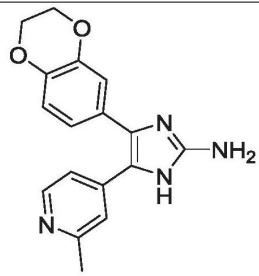
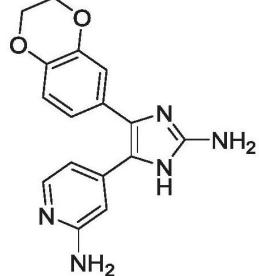
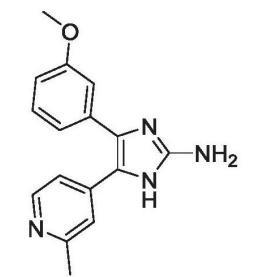
4-(2-氨基 -4-(4-(4-氟苯 基)氨基)苯 基)-1H-咪唑-5- 基)吡啶-2-胺	7		58%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 376.02 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 97.9% (保留时间- 4.86 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ + D ₂ O): δ 7.74 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.45-7.51 (m, 2H), 7.38 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.15-7.23 (m, 2H), 7.10 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.58 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H)
4-(2-氨基 -4-(2,3-二氢苯 并呋喃-5- 基)-1H-咪唑-5- 基)吡啶-2-胺	8		6%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 294.04 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 93.1% (保留时间- 3.58 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.76 (s, 1H), 7.66 (bs, 1H), 7.00-7.40 (m, 2H), 6.55-6.90 (m, 2H), 6.10-6.55 (m, 1H), 5.60 (bs, 2H), 5.20 (bs 2H), 4.53 (bs, 2H), 3.16 (bs, 2H)
[0709] 4-(2-氨基 -4-(2,3-二氢苯 并呋喃-5- 基)-1H-咪唑-5- 基)-N-甲基吡 啶-2-胺	9		6%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 308.04 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 92.2% (保留时间- 3.82 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.87 (bs, 1H), 7.75 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.42-6.52 (m, 2H), 6.20 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 5.26 (bs, 2H), 4.53 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.15 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.68 (d, J = 4.8 Hz, 3H)
4-(2-氨基-4-(2- 甲基吡啶-4- 基)-1H-咪唑-5- 基)-N,N-二甲 基苯甲酰胺	10		8%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 322.02 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 97.9% (保留时间- 4.63 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.22 (bs, 1H), 8.23 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.43-7.52 (m, 2H), 7.34-7.42 (m, 2H), 7.24 (bs, 1H), 7.07-7.16 (m, 1H), 5.56 (bs, 2H), 2.97 (bs, 6H), 2.36 (s, 3H)

[0710]	5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-4-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-胺	11		21%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 299.00 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 97.4% (保留时间- 4.02 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.31 (bs, 1H), 8.23 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.11-7.29 (m, 4H), 7.08 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.62 (bs, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)
	4-(3-氟-4-甲氧基苯基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-胺	12		19%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 315.00 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 98.4% (保留时间- 4.34 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.07 (bs, 1H), 8.22 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.05-7.40 (m, 4H), 5.48 (bs, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)
	5-(4-(环丙基甲氧基)-3-氟苯基)-4-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-胺	13		26%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 339.03 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 96.7% (保留时间- 4.87 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.04 (bs, 1H), 8.21 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.02-7.40 (m, 5H), 5.46 (bs, 2H), 3.90 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.21-1.25 (m, 1H), 0.56-0.60 (m, 2H), 0.32-0.35 (m, 2H)
	5-(4-环丙氧基-3-氟苯基)-4-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-胺	14		22%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 325.02 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 97.2% (保留时间- 4.54 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.00 (bs, 1H), 8.22 (s, 1H), 6.91-7.51 (m, 5H), 5.36-5.60 (m, 2H), 3.96 (bs, 1H), 2.37 (s, 3H), 0.59-0.90 (m, 4H)
	4-(2-氨基-4-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)-2-氟苯酚	15		28%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 285.02 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 98.3% (保留时间- 3.50 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ + d-TFA): δ 8.64 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.56 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.32-7.38 (m, 1H), 7.05-7.19 (m, 2H), 2.61 (s, 3H)

[0711]

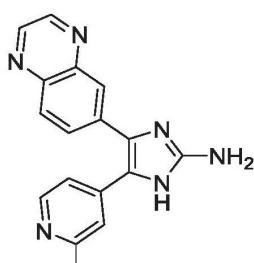
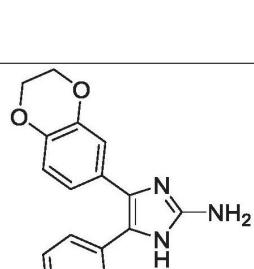
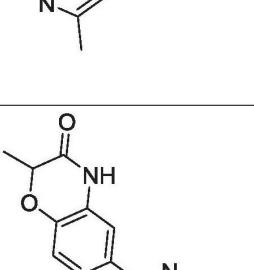
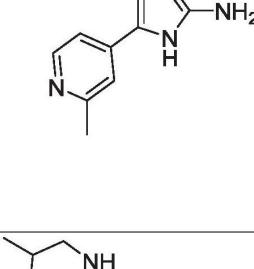
5-(3-氟-4-((4-氟苄基)氨基)苯基)-4-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-胺	16		55%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 393.03 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 90% (保留时间- 5.27 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.01 (bs, 1H), 8.16-8.29 (m, 1H), 7.49-7.58 (m, 2H), 7.01-7.36 (m, 7H), 5.51 (bs, 1H), 5.38 (bs, 1H), 5.14-5.20 (m, 2H), 2.36 (s, 3H)
5-(4-乙氧基-3-氟苯基)-4-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-胺	17		62%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 313.03 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 92.7% (保留时间- 4.53 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.99 (bs, 1H), 9.19-8.30 (m, 1H), 7.01-7.39 (m, 5H), 5.35-5.50 (m, 2H), 4.11 (q, J = 6.3 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.35 (t, J = 6.3 Hz, 3H)
4-(2-氨基-4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-1H-咪唑-5-基)-吡啶-2(1H)-酮	18		16%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 310.97 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 96.0% (保留时间- 4.65 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ +d-TFA): δ 7.76 (bs, 1H), 6.78-7.08 (m, 4H), 6.71 (bs, 1H), 4.22 (s, 4H)
4-(4-((4-氟苄基)氨基)苯基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-胺	19		82%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 375.03 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 96.9% (保留时间- 5.14 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.93 (bs, 1H), 8.12-8.23 (m, 1H), 7.48-7.58 (m, 2H), 7.19-7.42 (m, 5H), 6.94-7.16 (m, 3H), 5.29-5.56 (m, 2H), 5.07-5.15 (m, 2H), 2.33 (s, 3H)
5-(2-甲基吡啶-4-基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-咪唑-2-胺	20		37%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 334.94 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 99.3% (保留时间- 4.09 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.09 (bs, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.0-7.65 (m, 6H), 5.50 (bs, 2H), 2.36 (s, 3H)

[0712]

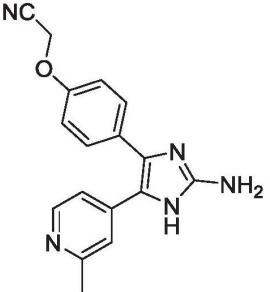
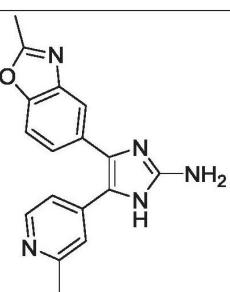
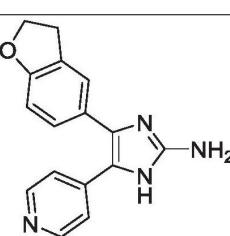
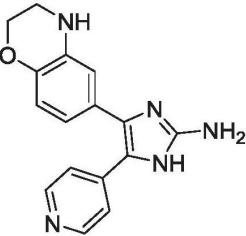
5-(4-甲氧基苯基)-4-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-胺	21		26%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 281.16 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 97.4% (保留时间- 3.95 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, 在 369.2K 处的 DMSO-d ₆): δ 11.09 (bs, 1H), 8.19 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.08 (bs, 1H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.06 (bs, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)
4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-5-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-胺	22		28%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 295.03 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 98.4% (保留时间- 3.90 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.37 (bs, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.35 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 4.8, 7.6 Hz, 1H), 6.80-6.90 (m, 3H), 5.69 (bs, 2H), 4.23 (s, 3H)
4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-胺	23		11%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 309.16 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 99.7% (保留时间- 3.57 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.92 (bs, 1H), 8.19 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.01-7.91 (m, 2H), 6.82-6.99 (m, 3H), 5.34 (bs, 2H), 4.26 (s, 4H), 2.36 (s, 3H)
4-(2-氨基-4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-5-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-基)吡啶-2-胺	24		19%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 310.03 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 91.8% (保留时间- 3.53 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.79 (bs, 1H), 7.70 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.74-6.94 (m, 3H), 5.38-6.62 (m, 2H), 5.70 (bs, 2H), 5.26 (bs, 2H), 4.24 (s, 4H)
4-(3-甲氧基苯基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-胺	25		18%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 281.16 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 96.4% (保留时间- 4.03 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.07 (bs, 1H), 8.22 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.20-7.31 (m, 2H), 7.12 (bs, 1H), 6.98 (bs, 2H), 6.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)

[0713]

4-(苯并[d][1,3]二氧戊环-5-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-胺	26		56%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 295.03 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 95.3% (保留时间- 3.94 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.16 (bs, 1H), 8.21 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.08 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.86-6.95 (m, 3H), 6.08 (s, 2H), 5.51 (bs, 2H), 2.36 (s, 3H)
4-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-胺	27		36%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 308.05 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 93.8% (保留时间- 3.85 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.81 (bs, 1H), 8.15 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.12 (bs, 1H), 6.63 (bs, 2H), 6.50 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.81 (bs, 1H), 5.28 (bs, 2H), 4.12-4.15 (m, 2H), 3.23-3.38 (m, 2H), 2.35 (s, 3H)
4-((4-氟苯基)氧基)吡啶-3-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-胺	28		22%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 376.02 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 91.8% (保留时间- 4.94 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.17 (bs, 1H), 8.19-8.29 (m, 2H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46-7.59 (m, 2H), 7.16-7.29 (m, 3H), 7.05 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.58 (bs, 2H), 5.35 (s, 2H), 2.36 (s, 3H)
4-(5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-胺	29		21%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 300.0 [M +H] ⁺ ; LC 纯度 98.2% (保留时间- 3.97 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.33 (bs, 1H), 8.26 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.60-7.66 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.07 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.64 (bs, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)
2-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-3-(嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶	30		5%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 295.97 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 92.6% (保留时间- 3.96 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.21 (bs, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.34 (bs, 1H), 7.02-7.15 (m, 2H), 6.88 (d, J = 8.3 Hz,

				1H), 5.76 (bs, 2H), 4.28 (s, 4H)
5-(2-甲基吡啶-4-基)-4-(喹喔啉-6-基)-1H-咪唑-2-胺	31		5%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 300.00 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 98.9% (保留时间- 4.72 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.49 (bs, 1H), 8.90 (d, J = 10Hz, 2H), 8.30 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.17 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.72 (bs, 2H), 2.40(s, 3H)
4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-胺	32		11%	使用 100 至 200 目硅胶在 5% MeOH /DCM 中纯化。 CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 309.16 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 99.7% (保留时间-3.57 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.92 (bs, 1H), 8.19 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.01-7.91 (m, 2H), 6.82-6.99 (m, 3H), 5.34 (bs, 2H), 4.26 (s, 4H), 2.36 (s, 3H)
6-(2-氨基-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)-2-甲基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮	33		6%	通过制备型 HPLC 纯化。 CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 336.04 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 98.7% (保留时间 - 3.88 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.28 (bs, 1H), 10.67 (s, 1H), 8.23 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.09 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.93- 7.02 (m, 3H), 5.59 (bs, 2H), 4.69 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.43 (d, J = 5.4 Hz, 3H)
4-(2-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-胺	34		45%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 322.10 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 97.1% (保留时间 - 4.04 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.06 (bs, 1H), 8.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.12 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.60-6.64 (m, 2H), 6.50 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.84 (bs, 1H), 5.41 (bs, 2H), 4.09-4.14 (m, 1H), 3.33 (bs, 1H), 2.89-2.96 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.28 (d, J = 6.1 Hz, 3H)

[0715]

2-(4-(2-氨基-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)苯氨基)乙腈	35		29%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 306.06 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 98.5% (保留时间 - 3.96 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.04 (bs, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.22 (bs, 1H), 6.99-7.13 (m, 3H), 5.44 (bs, 2H), 5.20 (s, 2H), 2.34 (s, 3H).
4-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-胺	36		14%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 322.10 [M+1] ⁺ ; LC 纯度 99.4% (保留时间 - 3.75 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + <i>d</i> -TFA): 7.53 (s, 2H), 6.70-6.82 (m, 2H), 6.65 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.20 (bs, 2H), 3.34 (bs, 2H), 2.56 (s, 6H)
4-(2-甲基苯并[d]噁唑-5-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-胺	37		9%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 306.06 [M+1] ⁺ ; LC 纯度 90.0% (保留时间 - 4.70 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.46 (bs, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.62-7.67 (m, 2H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.04 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 5.69 (bs, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)
4-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-5-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-胺	38		8%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 279.04 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 99.6% (保留时间 - 3.48 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + <i>d</i> -TFA): δ 8.79 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 7.81 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 4.62 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 3.23 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H)
4-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-5-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-胺	39		2%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 294.08 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 99.7% (保留时间 - 4.62 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + D ₂ O): δ 8.64 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 7.65 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 6.77 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.65 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 6.60 (dd, <i>J</i> = 1.7, 8.1 Hz, 1H), 4.16 (bs, 2H), 3.28 (bs, 2H)

[0716]

4-(2-氨基-4-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-1H-咪唑-5-基)-N-甲基吡啶-2-胺	40		18%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 323 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 92.5% (保留时间- 4.79 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + d-TFA): δ 7.80 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 6.74-6.98 (m, 4H), 6.60 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 4.22 (bs, 2H), 3.39 (bs, 2H), 2.87 (s, 3H)
4-(2-甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-胺	41		19%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 307.06 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 93.6% (保留时间- 4.09 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.91 (bs, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.98-7.38 (m, 4H), 6.65-6.69 (m, 1H), 5.28-5.46 (m, 2H), 4.94 (bs, 1H), 3.26-3.29 (m, 1H), 2.74-2.79 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.40 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H)
4-(2-氨基-4-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-1H-咪唑-5-基)吡啶-2-胺	42		12%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 309.2 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 98.1% (保留时间- 3.27 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.68 (bs, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 6.41-6.69 (m, 5H), 5.77 (bs, 1H), 5.64 (bs, 2H), 5.20 (bs, 2H), 41.2 (bs, 2H), 3.28 (bs, 2H)
4-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-胺	43		36%	CHNOS m/z 308.17 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 99.3% (保留时间- 3.79 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.13 (bs, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 6.63 (bs, 2H), 6.50 (dd, <i>J</i> = 1.6, 8.1 Hz, 1H), 5.83 (bs, 1H), 5.47 (bs, 2H), 4.13 (bs, 2H), 3.32 (bs, 2H), 2.35 (s, 3H)
4-(4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-胺	44		6%	CHNOS m/z 322.09 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 97.3% (保留时间- 4.05 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + D ₂ O): δ 8.17 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 6.56-6.70 (m, 3H), 4.22 (bs, 2H), 3.21 (bs, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)

[0717]

5-(2-氯吡啶-4-基)-4-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-1H-咪唑-2-胺	45		11%	CHNOS 的 MS (ESI+) <i>m/z</i> 328.10 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 98.3% (保留时间 - 4.41 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.14 (bs, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32 (bs, 1H), 6.60-6.70 (m, 2H), 6.51 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.90 (bs, 1H), 5.52 (bs, 2H), 4.15 (bs, 2H), 3.29 (bs, 2H)
4-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-5-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-胺	46		25%	CHNOS 的 MS (ESI+) <i>m/z</i> 362.12 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 99.1% (保留时间 - 4.71 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + d-TFA): δ 8.65 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 6.81-6.89 (m, 2H), 6.76 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 4.22 (bs, 2H), 3.34 (bs, 2H)
4-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-5-(2-氟吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-胺	47		19%	CHNOS 的 MS (ESI+) <i>m/z</i> 312.06 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 99.4% (保留时间 - 4.14 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + d-TFA): δ 8.16 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.80-6.89 (m, 2H), 6.78 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.23 (bs, 2H), 3.38 (bs, 2H)
5-(2-甲基吡啶-4-基)-4-(2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚烷-7-基)-1H-咪唑-2-胺	48		16%	CHNOS 的 MS (ESI+) <i>m/z</i> 322.17 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 99.7% (保留时间 - 3.84 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + d-TFA): δ 8.68 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 4.17 (bs, 2H), 3.36 (bs, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.16 (bs, 2H)
4-(8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-胺	49		15%	CHNOS 的 MS (ESI+) <i>m/z</i> 326.15 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 98.2% (保留时间 - 3.92 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + d-TFA): δ 8.65 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 6.52-6.58 (m, 2H), 4.22 (bs, 2H), 3.35 (bs, 2H), 2.63 (s, 3H)

[0718]

6-(2-氨基-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)-8-氟-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮	50		12%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 340.14 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 98.6% (保留时间 - 3.83 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + D ₂ O): δ 8.21 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 6.76-6.88 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 2.36 (s, 3H)
6-(2-氨基-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮	51		9%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 322.24 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 99.8% (保留时间 - 3.50 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + d-TFA): δ 8.65 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 6.68-7.10 (m, 3H), 4.65 (s, 2H), 2.62 (s, 3H)
4-(7-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-胺	52		9%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 326.21 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 92.9% (保留时间 - 3.54 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + D ₂ O): δ 8.12 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.15 (bs, 1H), 6.97 (bs, 1H), 6.50-6.70 (m, 2H), 4.15 (bs, 2H), 3.35 (bs, 2H), 2.31 (s, 3H)
6-(2-氨基-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-2-酮	53		11%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 322.14 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 98.6% (保留时间 - 3.57 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + d-TFA): δ 8.62 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 6.67-7.09 (m, 3H), 4.63 (s, 2H), 2.61 (s, 3H)
6-(2-氨基-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)-7-氟-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮	54		9%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 340.14 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 99.3% (保留时间 - 3.55 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + D ₂ O): δ 8.43 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 7.05-7.10 (m, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 2.54 (s, 3H)

[0719]

5-(2-甲基吡啶-4-基)-4-(4-(甲基磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-1H-咪唑-2-胺	55		18%	CHNOS 的 MS (ESI+) <i>m/z</i> 386.17 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 96.3% (保留时间- 3.71 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + D ₂ O): δ 8.17 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.03-7.16 (m, 2H), 6.96 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.78 (bs, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)
4-(8-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-胺	56		13%	CHNOS 的 MS (ESI+) <i>m/z</i> 327.12 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 97.6% (保留时间 - 3.68 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + D ₂ O): δ 8.21 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 6.70-6.79 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.26 (bs, 4H), 2.37 (s, 3H)
4-(4-乙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-胺	57		30%	CHNOS 的 MS (ESI+) <i>m/z</i> 336.24 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 91.8% (保留时间 - 4.01 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.92 (bs, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.29 (bs, 1H), 7.15 (bs, 1H), 6.62-6.78 (m, 2H), 6.56 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 5.32 (bs, 2H), 4.18 (bs, 2H), 3.30 (bs, 2H), 3.23 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 0.99 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H)
5-(2-甲基吡啶-4-基)-4-(1,2,3,4-四氢喹啉-7-基)-1H-咪唑-2-胺	58		22%	CHNOS 的 MS (ESI+) <i>m/z</i> 306.28 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 98.2% (保留时间 - 4.55 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + d-TFA): δ 8.66 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.30-3.35 (m, 2H), 2.78-2.85 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.90-1.95 (m, 2H)
4-(7-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-胺	59		21%	CHNOS 的 MS (ESI+) <i>m/z</i> 327.19 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 99.8% (保留时间 - 3.68 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + d-TFA): δ 8.63 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 6.89-7.15 (m, 2H), 4.24-4.34 (m, 4H), 2.62 (s, 3H)

[0720]

4-(5-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-胺	60		38%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 327.20 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 95.1% (保留时间 - 4.03 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.19 (bs, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 6.73-6.88 (m, 2H), 5.57 (bs, 2H), 4.34 (s, 4H), 2.35 (s, 3H)
3-(6-(2-氨基-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)-2,3-二氢-4H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-基)丙酸甲酯	61		3%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 394.30 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 99.4% (保留时间 - 4.72 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + D ₂ O): δ 8.13 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 6.60-6.74 (m, 2H), 6.53 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 4.12 (bs, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.40 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 3.26 (bs, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.23 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H)
2-氨基-1-(6-(2-氨基-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)-2,3-二氢-4H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-基)乙-1-酮	62		16%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 365.21 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 98.4% (保留时间 - 2.95 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + <i>d</i> -TFA): δ 8.67 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 8.16 (bs, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.88 (bs, 2H), 2.63 (s, 3H)
1-(6-(2-氨基-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)-2,3-二氢-4H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-基)乙-1-酮	63		43%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 350.16 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 97% (保留时间 - 1.32 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.09 (bs, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.05-7.18 (m, 3H), 6.89 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.52 (bs, 2H), 4.29 (bs, 2H), 3.86 (bs, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)
4-(4-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-胺	64		13%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 366.26 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 96.1% (保留时间 - 4.59 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.12 (bs, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 6.64-6.74 (m, 2H), 6.56 (dd, <i>J</i> = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 5.50 (bs, 2H), 4.15 (bs, 2H), 3.30-3.46 (m, 6H), 3.19 (s, 3H)

				3H), 2.36 (s, 3H)
4-(4-环丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-胺	65		15%	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 348.25 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 98.5% (保留时间 - 4.16 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.95 (bs, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.17 (bs, 2H), 6.62-6.78 (m, 2H), 5.39 (bs, 2H), 4.21 (bs, 2H), 3.25 (bs, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.12 (bs, 1H), 0.35-0.60 (m, 4H)
6-(2-氨基-4-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)-4-(2-羟乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮	66		27%	通过 combi flash (4 g 柱) 用 0-15% MeOH 的 DCM 溶液洗脱来进行纯化, 随后用 Et ₂ O 研磨 CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 366.21 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 98.6% (保留时间 - 3.38 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + <i>d</i> -TFA): δ 8.64 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.11-7.19 (m, 2H), 4.73 (s, 2H), 3.92 (bs, 2H), 3.52-3.56 (m, 2H), 2.62 (s, 3H)
(2-(6-(2-氨基-4-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)-3-氧化-2,3-二氢-4H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯	中间体 132		23%	通过 combi flash (4 g 柱) 用 0-10% MeOH 的 DCM 溶液洗脱来进行纯化, 随后用 Et ₂ O 研磨 CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 465.13 [M+H] ⁺
6-(2-氨基-4-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)-4-(环丙基甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮	67		23%	通过 combi flash (12 mg 柱) 用 0-10% MeOH 的 DCM 溶液洗脱, 随后用 Et ₂ O 研磨而富集至高达 92% CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 376.21 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 96.9% (保留时间 - 4.31 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + <i>d</i> -TFA): δ 8.64 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.11-7.20 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.79 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.62 (s,

[0721]

				3H), 1.13 (bs, 1H), 0.37-0.42 (m, 2H), 0.29-0.33 (m, 2H)
[0722]	68		22%	通过 combi flash (12 mg 柱) 用 0-10% MeOH 的 DCM 溶液洗脱, 随后用 Et ₂ O 研磨而富集至高达 70% CHNOS 的 MS (ESI+) <i>m/z</i> 364.20 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 98.9% (保留时间- 3.89 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.08 (bs, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.24 (bs, 2H), 7.05-7.18 (m, 2H), 7.01 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 5.50 (bs, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.46-4.53 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.36 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H)
	69		39%	通过 combi flash (4 g 柱) 用 0-10% MeOH 的 DCM 溶液洗脱来进行纯化, 随后用 Et ₂ O 研磨 CHNOS 的 MS (ESI+) <i>m/z</i> 390.27 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 93.6% (保留时间- 4.47 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.12 (bs, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.07-7.20 (m, 3H), 7.02 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 5.51 (bs, 2H), 4.69-4.50 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.86-1.93 (m, 2H), 1.70-1.80 (m 2H), 1.59 (bs, 2H), 1.39-1.50 (m, 2H)
	70		16%	通过 combi flash (12 mg 柱) 用 0-10% MeOH 的 DCM 溶液洗脱, 随后用 Et ₂ O 研磨而富集至高达 90% CHNOS 的 MS (ESI+) <i>m/z</i> 410.25 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 97.5% (保留时间- 4.72 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + <i>d</i> -TFA): δ 8.64 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.11-7.19 (m, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.03 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.57 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.32-3.85 (m, 4H), 2.63 (s, 3H)

[0723] 合成路线2

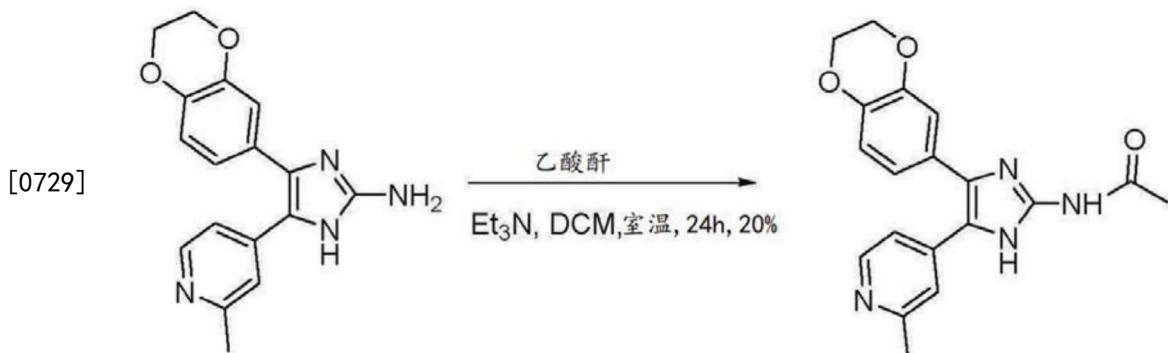
[0724] 4-(2-氨基-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)苯-1,2-二醇(实施例71)



[0726] 在0℃下,向4-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-胺(300mg,0.96mmol)的DCM(20mL)溶液中缓慢加入硼化物BBr₃(1M于DCM中,3mL,0.29mmol)。将反应混合物升温至室温,并进一步搅拌16小时。TLC显示反应完全。将反应物用MeOH淬灭,并在减压下浓缩。通过用Et₂O(20mL)研磨来富集粗残余物。将富集的残余物通过制备型HPLC进一步纯化,得到灰色固体4-(2-氨基-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)苯-1,2-二醇。产率:100mg(37%);CHNOS的MS(ESI+)m/z 282.99[M+H]⁺;LC纯度95.6%;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆+d-TFA):δ8.60(d,J=6.4Hz,1H),7.77(d,J=1.2Hz,1H),7.56(dd,J=1.6,6.4Hz,1H),6.85-6.91(m,2H),6.78(dd,J=2.0,8.1Hz,1H),2.49(s,3H)。

[0727] 合成路线3

[0728] N-(4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)乙酰胺(实施例72)

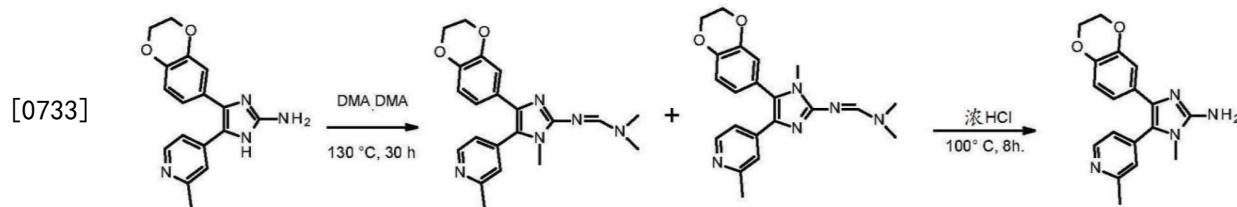


[0730] 在室温下,向4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-胺(300mg,0.97mmol)的DCM(20mL)溶液中加入三乙胺(197mg,1.95mmol)和乙酸酐(149mg,1.46mmol)。将反应混合物在室温下搅拌24小时。TLC显示反应完全。将反应混合物用水(25mL)稀释,并用DCM(3 x 20mL)萃取。将有机层用盐水(50mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法使用硅胶(100-200目)并使用0-100%EtOAc的己烷溶液洗脱而进行纯化,得到黄色固体N-(4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)乙酰胺。产率:70mg(20%);CHNOS的MS(ESI+)m/z 351.00[M+H]⁺;LC纯度96.2%;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ811.71(bs,1H),11.13(bs,1H),8.22-8.38(m,1H),7.27-7.37(m,1H),7.10-7.20(m,1H),6.77-6.98(m,3H),4.24-4.28(m,4H),2.42(s,3H),2.09(s,3H)。

[0731] 合成路线4

[0732] 4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-1-甲基-5-(2-甲基吡啶-4-基)-

1H-咪唑-2-胺(实施例73)



[0734] N'-(4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-1-甲基-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)-N,N-二甲基甲脒和N'-(5-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-1-甲基-4-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)-N,N-二甲基甲脒

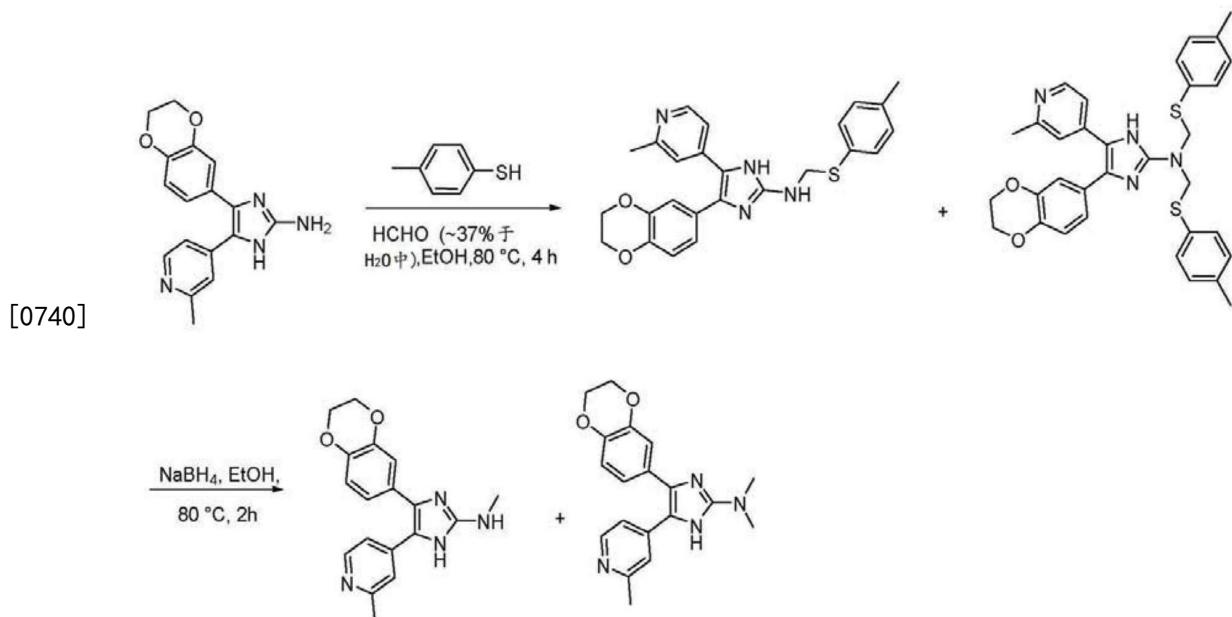
[0735] 在130°C下,将4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-胺(700mg,0.22mmol)的DMF-DMA(3mL)溶液搅拌30小时。TLC显示反应完全。将反应混合物在减压下浓缩,得到N'-(4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-1-甲基-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)-N,N-二甲基甲脒和N'-(5-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-1-甲基-4-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)-N,N-二甲基甲脒的棕色固体混合物。产率:840mg(粗产物)。CHNOS的MS(ESI+)m/z 253.17[M+H]⁺。粗产物无需进一步纯化即可用于下一步。

[0736] 4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-1-甲基-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-胺

[0737] 将N'-(4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-1-甲基-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)-N,N-二甲基甲脒和N'-(5-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-1-甲基-4-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)-N,N-二甲基甲脒的粗混合物(68mg,0.18mmol)加入到浓盐酸溶液(2mL)中,并在100°C下搅拌8小时。TLC显示反应完全。将反应混合物在减压下浓缩,得到两种位置异构体的混合物。两种位置异构体都通过制备型HPLC分离,得到黄色固体4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-1-甲基-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-胺,产率=5mg;CHNOS的MS(ESI+)m/z 323.06[M+H]⁺;LC纯度97%;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ8.10(d,J=5.2Hz,1H),7.21(s,1H),6.98(d,J=8.2Hz,1H),6.92(d,J=4.9Hz,1H),6.84(d,J=1.6Hz,1H),6.78(dd,J=1.6,8.2Hz,1H),5.66(bs,2H),4.28-4.31(m,4H),3.10(s,3H),2.31(s,3H)。

[0738] 合成路线5

[0739] 4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-N-甲基-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-胺(实施例74)&4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-N,N-二甲基-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-胺(实施例75)



[0741] 4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)-N-((对甲苯基硫基)甲基)-1H-咪唑-2-胺&4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)-N,N-双(对甲苯基硫基)甲基-1H-咪唑-2-胺

[0742] 在室温下,向4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-胺(600mg,1.94mmol)、4-甲基苯硫酚(484mg,3.89mmol)的EtOH(20mL)溶液中加入甲醛(37%于H₂O中,0.6mL)。将反应混合物在90℃下搅拌4小时。TLC显示反应完全。在减压下浓缩溶剂。将残余物用H₂O(20mL)稀释,并用EtOAc(3X20mL)萃取。将有机物干燥(Na₂SO₄),过滤并在减压下浓缩,得到棕色蜡状固体形式的两种化合物的~1:1混合物,其无需进一步纯化即可用于下一步。产率:1.3g(粗混合物)。

[0743] 4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)-N-((对甲苯基硫基)甲基)-1H-咪唑-2-胺

[0744] CHNOS的MS(ESI+)m/z 445.03[M+H]⁺(粗产物LCMS 20%)。

[0745] 4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)-N,N-双((对甲苯基硫基)甲基)-1H-咪唑-2-胺

[0746] CHNOS的MS(ESI+)m/z 581.04[M+H]⁺(粗产物LCMS 18%)。4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-N-甲基-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-胺&4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-N,N-二甲基-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-胺

[0747] 在室温下,向4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)-N-((对甲苯基硫基)甲基)-1H-咪唑-2-胺&4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)-N,N-双((对甲苯基硫基)甲基)-1H-咪唑-2-胺的粗混合物(1.2g)的EtOH(50mL)溶液中加入NaBH₄(770mg,20.3mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌2小时。TLC显示反应完全。在减压下蒸发溶剂。将残余物用冰水(30mL)稀释,搅拌15分钟,并用EtOAc(3 X 30mL)萃取。将有机物干燥(Na₂SO₄),过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过制备型HPLC进行纯化。

[0748] 4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-N-甲基-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-胺

[0749] 黄色固体。产率:35mg (4%)。CHNOS的MS (ESI+) m/z 323.18 [$M+H$]⁺; LC纯度99.7% (保留时间-4.11分钟); 1 H NMR (400MHz, DMSO-d₆+d-TFA): 88.60 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.58 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 6.90-7.01 (m, 2H), 4.27 (bs, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.61 (s, 3H)。

[0750] 4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-N,N-二甲基-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-胺

[0751] 黄色固体。产率:70mg (8%)。CHNOS的MS (ESI+) m/z 337.22 [$M+H$]⁺; LC纯度93.7% (保留时间-4.22分钟); 1 H NMR (400MHz, DMSO-d₆+d-TFA): 88.65 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.60 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 6.89-7.01 (m, 2H), 4.28 (bs, 4H), 3.18 (s, 6H), 2.62 (s, 3H)。

[0752] 以与4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)-N-((对甲苯基硫基)甲基)-1H-咪唑-2-胺&4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)-N,N-双((对甲苯基硫基)甲基)-1H-咪唑-2-胺类似的方式制备以下中间体。

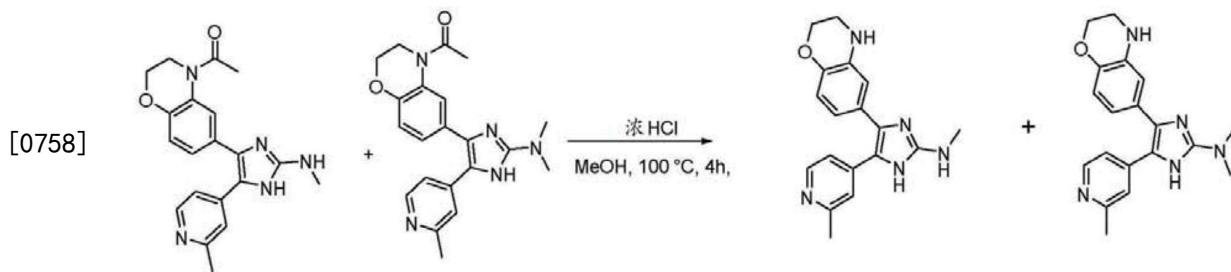
名称	中间体	结构	产率	光谱数据 1 H NMR & LCMS
[0753] 1-(6-(5-(2-甲基吡啶-4-基)-2-((对甲苯基硫基)甲基)氨基)-1H-咪唑-4-基)-2,3-二氢-4H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-基)乙-1-酮 & 1-(6-(2-(双((对甲苯基硫基)甲基)氨基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)-2,3-二氢-4H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-基)乙-1-酮	133 & 134		粗的 ~1:1 混合物	CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 486.12 [$M+H$] ⁺ CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 622.23 [$M+H$] ⁺

[0754] 以与4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-N-甲基-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-胺&4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-N,N-二甲基-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-胺类似的方式制备以下化合物。

名称	实施例	结构	产率	光谱数据
				1H NMR & LCMS
[0755]	76 & 77		粗的 ~1:1 混 合物	CHNOS 的 MS (ESI-) m/z 362.17 [M-H] ⁺ ; CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 378.20 [M+H] ⁺

[0756] 合成路线6

[0757] 4- (3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基) -N-甲基-5- (2-甲基吡啶-4-基) -1H-咪唑-2-胺(实施例78)&4- (3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基) -N,N-二甲基-5- (2-甲基吡啶-4-基) -1H-咪唑-2-胺(实施例79)



[0759] 在室温下,向1- (6- (甲基氨基) -5- (2- 甲基吡啶-4-基) -1H-咪唑-4-基) -2,3-二氢-4H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-基) 乙-1-酮和1- (6- (2- (二甲基氨基) -5- (2- 甲基吡啶-4-基) -1H-咪唑-4-基) -2,3-二氢-4H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-基) 乙-1-酮(500mg, 1.34mmol)的MeOH(15mL)溶液中加入浓HCl(5.0mL)。将反应混合物在100 °C下搅拌4小时。TLC显示反应完全。将反应混合物冷却至室温,用饱和NaHCO₃水溶液中和,并用10% MeOH的DCM溶液(3 X 10mL)萃取。将有机物用盐水(20mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法使用硅胶(100-200目)并使用0-10% MeOH的DCM溶液洗脱而进行纯化,随后用Et₂O研磨,并在真空下干燥,得到4- (3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基) -N-甲基-5- (2- 甲基吡啶-4-基) -1H-咪唑-2-胺&4- (3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基) -N,N-二甲基-5- (2- 甲基吡啶-4-基) -1H-咪唑-2-胺。

[0760] 4-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-N-甲基-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-胺

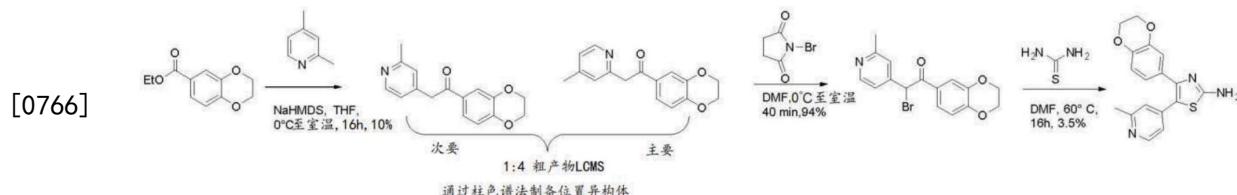
[0761] 黄色固体。产率:40mg (15%)。CHNOS的MS (ESI+) m/z 322.06 [M+H]⁺;LC纯度92.8% (保留时间-3.81分钟);¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) :δ11.44 (bs, 1H), 8.20 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.14 (d, J=5.2Hz, 1H), 6.59-6.72 (m, 2H), 6.51 (d, J=8.1Hz, 1H), 5.97 (bs, 1H), 5.86 (bs, 1H), 4.14 (bs, 2H), 3.26 (bs, 2H), 2.80 (d, J=4.9Hz, 3H), 2.37 (s, 3H)。

[0762] 4-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-N,N-二甲基-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-胺

[0763] 黄色固体。产率:30mg (17%)。CHNOS的MS (ESI+) m/z 336.06 [M+H]⁺;LC纯度96.2% (保留时间-4.14分钟);¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) :δ11.19 (bs, 1H), 8.18 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.14 (d, J=5.0Hz, 1H), 6.59-6.74 (m, 2H), 6.50 (d, J=8.1Hz, 1H), 5.85 (bs, 1H), 4.14 (bs, 2H), 3.26 (bs, 2H), 2.93 (s, 6H), 2.37 (s, 3H)。

[0764] 合成路线7

[0765] 4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)噻唑-2-胺(实施例80)



[0767] 1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-2-(4-甲基吡啶-2-基)乙-1-酮

[0768] 在室温下,向2,4-二甲基吡啶 (1.7g, 15.85mmol) 的THF (10mL) 溶液中缓慢加入NaHMDS (1M于THF中,36mL, 36.2mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时,并在室温下向其中缓慢加入2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-甲酸乙酯 (3g, 14.41mmol)。将反应混合物进一步在室温下搅拌2小时。TLC显示反应完全。将反应混合物倒入NH₄Cl水溶液 (50mL) 中,并用EtOAc (3 x 50mL) 萃取。将有机物干燥 (Na₂SO₄) ,过滤并在减压下浓缩。粗产物LCMS显示形成了比率为1:4的次要产物与主要产物的两种位置异构体。将粗残余物通过柱色谱法使用硅胶 (100-200目) 并使用0-50%EtOAc的己烷溶液洗脱而进行纯化,从而分离出两种位置异构体。

[0769] 1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)乙-1-酮

[0770] 黄色固体。400mg (18%);CHNOS的MS (ESI+) m/z 270.20 [M]⁺;LC纯度81.6%;¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.34 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.56 (dd, J=2.0, 8.4Hz, 1H), 7.52 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.05 (d, J=4.9Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.27-4.35 (m, 6H), 2.42 (s, 3H)。通过nOe实验进一步确定明确的结构。

[0771] 1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-2-(4-甲基吡啶-2-基)乙-1-酮

[0772] 黄色固体。产率:1.4g (63%)。CHNOS的MS (ESI+) m/z 270.20 [M]⁺。

[0773] 2-溴-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)乙-1-酮

[0774] 在室温下,向1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-

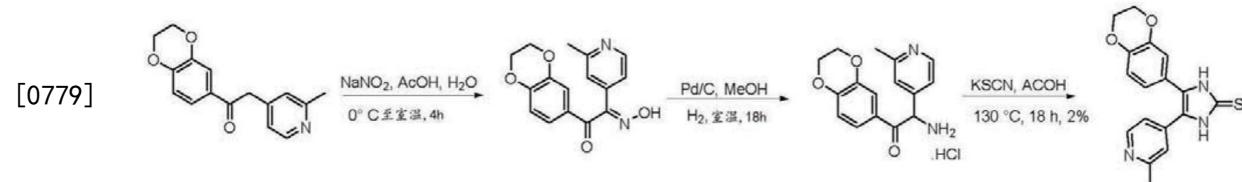
基)乙-1-酮(400mg,51.5mmol)的DMF(20mL)溶液中加入NBS(278mg,1.56mmol)。将反应混合物在室温下搅拌40分钟。TLC显示反应完全。将反应混合物用水(20mL)稀释,并用DCM(3x20mL)萃取。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4),过滤并在减压下浓缩。将粗残余物用乙醚研磨,得到黄色固体2-溴-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)乙-1-酮。产率:605mg(95%);CHNOS的MS(ESI+)m/z 347.98[M+H]⁺。

[0775] 4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)噻唑-2-胺

[0776] 在室温下,向2-溴-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)乙-1-酮(500mg,1.44mmol)的DMF(20mL)溶液中加入硫脲(131mg,1.72mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌16小时。TLC显示反应完全。将反应混合物用水(20mL)稀释,并用DCM(3x20mL)萃取。将有机层用盐水(50mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法使用硅胶(100-200目)并使用0-50%EtOAc的己烷溶液洗脱而进行纯化,得到黄色固体4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)噻唑-2-胺。产率:16mg(3.5%);CHNOS m/z 325.93[M+H]⁺;LC纯度89.8%;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ8.24(d,J=5.2Hz,1H),7.33(s,2H),7.02(s,1H),6.88(bs,2H),6.76-6.84(m,2H),4.22-4.24(m,4H),2.37(s,3H)。通过nOe实验确定明确的结构。

[0777] 合成路线8

[0778] 4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-硫酮(实施例81)



[0780] (E)-3-(二甲基氨基)-1-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-2-(吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮

[0781] 在0℃下,向1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)乙-1-酮(2g,7.4mmol)的冰醋酸(15mL)溶液中滴加 NaNO_2 (1.6g,22.2mmol)的 H_2O (15mL)溶液。将反应混合物在室温下搅拌4小时。TLC显示反应完全。将反应混合物用水(25mL)稀释,用EtOAc(3x 25mL)萃取。将有机物干燥(Na_2SO_4),过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法使用硅胶(100-200目)并使用己烷至40%EtOAc的己烷溶液洗脱而进行纯化,得到黄色固体(E)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-2-(羟基亚氨基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)乙-1-酮。产率:560mg(LCMS 60%)。CHNOS的MS(ESI+)m/z 299.05[M+H]⁺。该化合物无需纯化即可用于下一步。

[0782] 2-氨基-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)乙-1-酮.HCl

[0783] 在室温下,向(E)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-2-(羟基亚氨基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)乙-1-酮(225mg,0.76mmol)的IPA(100mL)溶液中加入6N HCl的IPA溶液(3mL)、Pd/C(200mg)。将反应混合物在室温下在 H_2 球压力下搅拌18小时。TLC显示反应完全。将反应混合物通过硅藻土床过滤。将硅藻土床用IPA(25mL)进一步洗涤,并在减压下浓缩,得到黄色固体2-氨基-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-2-(2-甲基

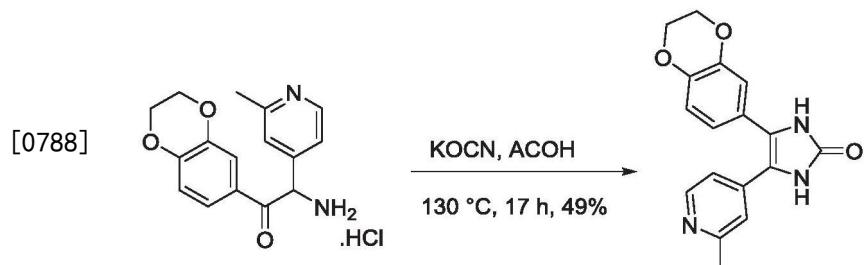
吡啶-4-基)乙-1-酮.HCl。产率:300mg(粗产物)。CHNOS的MS(ESI+)m/z 285.0[M+H]⁺。

[0784] 4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-硫酮

[0785] 在室温下,向2-氨基-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)乙-1-酮.HCl(300mg,1.06mmol)的冰醋酸(5mL)溶液中加入硫氰酸钾(308mg,3.16mmol)。将反应混合物在130℃下搅拌18小时。TLC显示反应完全。将反应混合物用水(25mL)稀释,并用EtOAC(3 x 25mL)萃取。将有机物干燥(Na₂SO₄),过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过制备型HPLC进行纯化,得到灰白色固体4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-硫酮。产率:8mg(2%)。¹H NMR(400MHz,DMSO):δ12.56(bs,2H),8.33(d,J=5.2Hz,1H),7.26(s,1H),7.06(d,J=4.4Hz,1H),6.80-6.92(m,3H),4.27(bs,4H),2.39(s,3H);CHNOS的MS(ESI+)m/z 325.93[M+H]⁺

[0786] 合成路线9

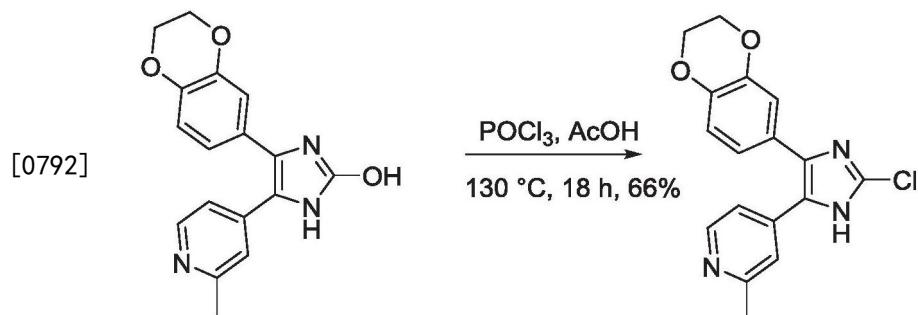
[0787] 4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮(实施例82)



[0789] 在室温下,向2-氨基-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)乙-1-酮.HCl(600mg,LCMS 37%,2.11mmol)的冰醋酸(5mL)溶液中加入氰酸钾(514mg,6.33mmol)。将反应混合物在130℃下搅拌17小时。TLC显示反应完全。将反应混合物用水(25mL)稀释,并用EtOAC(3 x 25mL)萃取。将有机物干燥(Na₂SO₄),过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法使用硅胶(100-200目)并使用0-5%MeOH的DCM溶液洗脱而进行纯化,得到黄色固体4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮。产率:120mg(49%)。CHNOS的MS(ESI+)m/z 309.96[M+1]⁺;LC纯度98.9%;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ10.56(bs,2H),8.26(d,J=5.2Hz,1H),7.16(s,1H),7.01(d,J=5.0Hz,1H),6.79-7.01(m,3H),4.26(s,4H),2.36(s,3H)。

[0790] 合成路线10

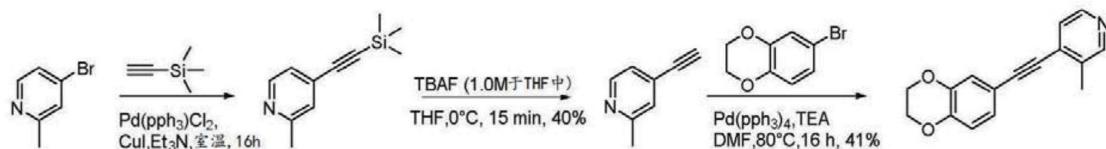
[0791] 4-(2-氯-4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-1H-咪唑-5-基)-2-甲基吡啶(实施例83)



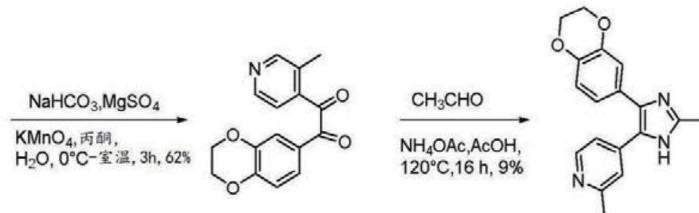
[0793] 在130℃下,将4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-醇(300mg,0.970mmol)的POCl₃(5.0mL)溶液搅拌18小时。TLC显示反应完全。在减压下蒸发溶剂。使用饱和NaHCO₃水溶液(20mL)将残余物碱化至pH 8,并用EtOAc(3 x 20mL)萃取。将有机物用盐水(50mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法使用硅胶(100-200目)并使用0-10%MeOH的DCM溶液洗脱而进行纯化,得到灰白色固体4-(2-氯-4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-1H-咪唑-5-基)-2-甲基吡啶。产率:210mg (66%)。CHNOS的MS (ESI+) m/z 328.13 [M+H]⁺; LC纯度99.2% (保留时间-4.77分钟); ¹H NMR (400MHz,在353.2K下的DMSO-d₆): δ 12.98 (bs, 1H), 8.30 (bs, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.15 (d, J=5.1Hz, 1H), 6.83-6.98 (m, 3H), 4.28 (s, 4H), 2.41 (s, 3H)。

[0794] 合成路线11

[0795] 4-(4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-2-甲基-1H-咪唑-5-基)-2-甲基吡啶(实施例84)



[0796]



[0797] 2-甲基-4-((三甲基硅基)乙炔基)吡啶

[0798] 在室温下,在N₂气氛下,向4-溴-2-甲基吡啶(5g,29.2mmol)的三甲胺(41mL,29.2mmol)溶液中加入TMS-乙炔(6.2mL,43.8mmol)和Pd(PPh₃)Cl₂。将反应混合物在室温下搅拌16小时。TLC显示反应完全。使反应混合物通过硅藻土床,用EtOAc(150mL)洗涤所述硅藻土床。将滤液用冰冷的水(2 x 200mL)洗涤。将有机层用盐水(100mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并在减压下浓缩,得到黑色液体2-甲基-4-((三甲基硅基)乙炔基)吡啶。产率:6.01g (粗产物); CHNOS的MS (ESI+) m/z 190.11 [M+H]⁺。粗产物无需进一步纯化即可用于下一步。

[0799] 4-乙炔基-2-甲基吡啶

[0800] 在0℃下,向粗的2-甲基-4-((三甲基硅基)乙炔基)吡啶(6.0g,31.7mmol)的THF(50mL)溶液中缓慢加入TBAF(1M于THF中,35mL,34.4mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌15分钟。TLC显示反应完全。将反应混合物用盐水溶液(50mL)淬灭,并用EtOAc(3 x 50mL)萃取。将有机层干燥(Na₂SO₄),过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法使用硅胶(100-200目)并使用10%EtOAc的己烷溶液洗脱而进行纯化。在35℃下减压除去溶剂,得到黄色半固体状的4-乙炔基-2-甲基吡啶。产率:1.51g (40%); CHNOS的MS (ESI+) m/z 117.98 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.45 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.24 (d, J=5.0Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 2.46 (s, 3H)。4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)乙炔基)-3-甲基吡啶

[0801] 在室温下,向4-乙炔基-2-甲基吡啶(1g,8.5mmol)的DMF溶液中加入6-溴-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷(1.82g,8.5mmol)和三乙胺(7.2mL,51.2mmol)。将反应混合物用N₂气吹扫10分钟,并向其中加入Pd(PPh₃)₄。将反应混合物再次用N₂气吹扫5分钟。将反应容器密封,并在80℃下搅拌16小时。TLC显示反应完全。将反应混合物用冰冷的水(50mL)稀释,并用EtOAc(3x25mL)萃取。将有机层干燥(Na₂SO₄),过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法使用硅胶(100-200目)并使用22%EtOAc的己烷溶液洗脱而进行纯化,得到黄色固体4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)乙炔基)-3-甲基吡啶。产率:880mg(41%);CHNOS的MS(ESI⁺)m/z 252.09[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ8.45(d,J=4.9Hz,1H),7.23-7.53(m,2H),7.05-7.10(m,2H),6.92(d,J=8.2Hz,1H),4.28(bs,4H),2.47(s,3H)。

[0802] 1-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-2-(3-甲基吡啶-4-基)乙-1,2-二酮

[0803] 在室温下,向4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)乙炔基)-3-甲基吡啶(870mg,3.5mmol)在丙酮和水的混合物(1:1,20mL)中的溶液中加入NaHCO₃(174mg,2.07mmol)和MgSO₄·7H₂O(1.34g,5.19mmol)。将反应混合物冷却至0℃,并分批加入KMnO₄。将反应混合物在0℃下搅拌3小时。TLC显示反应完全。将反应混合物用饱和亚硫酸氢钠水溶液(25mL)淬灭,并用EtOAc(3 x 25mL)萃取。将有机层干燥(Na₂SO₄),过滤并在减压下浓缩,得到黄色固体1-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-2-(3-甲基吡啶-4-基)乙-1,2-二酮。产率:610mg(62%);CHNOS的MS(ESI⁺)m/z 284.14[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ8.72-8.79(m,1H),7.54-7.69(m,2H),7.48(s,2H),7.07(d,J=8.8Hz,1H),4.38(bs,2H),4.27(bs,2H),2.57(s,3H)。

[0804] 4-((4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-2-甲基-1H-咪唑-5-基)-2-甲基吡啶

[0805] 在室温下,向1-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-2-(3-甲基吡啶-4-基)乙-1,2-二酮(300mg,1.06mmol)的乙酸(5mL)溶液中加入乙酸铵(816mg,10.6mmol)和乙醛(55mg,1.27mmol)。将反应混合物在120℃下搅拌16小时。TLC显示反应完全。将反应混合物冷却至室温,用冰冷的水(25mL)稀释,用氨水溶液中和至pH5-6,并用EtOAc(2x25mL)萃取。将有机层干燥(Na₂SO₄),过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过制备型HPLC纯化,得到灰白色固体4-((4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-2-甲基-1H-咪唑-5-基)-2-甲基吡啶。产率:30mg(9%);CHNOS的MS(ESI⁺)m/z 308.02[M+H]⁺;LC纯度99.8%;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆+d-TFA):δ 8.77(d,J=6.4Hz,1H),7.95(s,1H),7.72(dd,J=1.5,6.4Hz,1H),7.09(d,J=1.8Hz,1H),6.96-7.04(m,2H),4.28-4.34(m,4H),2.68(s,3H),2.66(s,3H)。

[0806] 以与4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)乙炔基)-3-甲基吡啶类似的方式制备以下中间体。

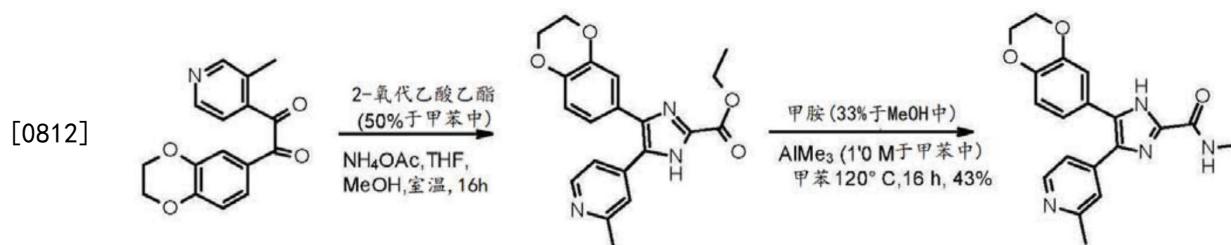
名称	中间体	结构	产率	光谱数据
				1H NMR & LCMS
[0807]	1-(6-((2-甲基吡啶-4-基)乙炔基)-2,3-二氢-4H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-基)乙-1-酮	135		59% CHNOS 的 MS (ESI+) <i>m/z</i> 293.11 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.46 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz 1H), 7.95 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.26-7.31 (m, 2H), 6.94 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz 1H), 4.30-4.38 (m, 2H), 3.85-3.90 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.72 (s, 3H)

[0808] 以与1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-2-(3-甲基吡啶-4-基)乙-1,2-二酮类似的方式制备以下中间体。

名称	中间体	结构	产率	光谱数据
				1H NMR & LCMS
[0809]	1-(4-乙酰基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)乙-1,2-二酮	136		粗产物 CHNOS 的 MS(ESI+) <i>m/z</i> 325.12 [M+H] ⁺

[0810] 合成路线12

[0811] 5-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-N-甲基-4-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-甲酰胺(实施例85)



[0813] 4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-甲酸乙酯

[0814] 在室温下,向1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-2-(3-甲基吡啶-4-基)乙-1,2-二酮(500mg,1.76mmol)的THF(5mL)溶液中加入NH₄OAc(1.36g,17.6mmol)、MeOH(2mL)和2-氧代乙酸乙酯(50%于甲苯中,0.54mL,2.64mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。TLC显示反应完全。将反应混合物用EtOAc(25mL)稀释,并用饱和NaHCO₃水溶液

(25mL)洗涤。将有机层干燥(Na_2SO_4)，过滤并在减压下浓缩。粗产物LCMS显示~12%转化成期望的化合物。将粗残余物通过制备型HPLC纯化，得到灰白色固体4- (2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基) -5- (2-甲基吡啶-4-基) -1H-咪唑-2-甲酸乙酯。CHNOS的MS (ESI+) m/z 366.04 [$\text{M}+\text{H}$]⁺；LC纯度99.7%；¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆+d-TFA) : 88.53 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.69 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.95 (s, 2H), 4.34 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 4.27 (bs, 4H), 2.64 (s, 3H), 1.32 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H)。

[0815] 5- (2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基) -N-甲基-4- (2-甲基吡啶-4-基) -1H-咪唑-2-甲酰胺

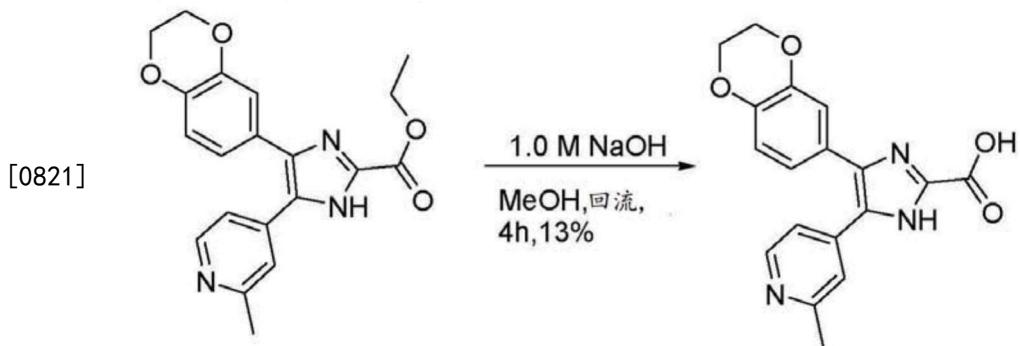
[0816] 在室温下，向4- (2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基) -5- (2-甲基吡啶-4-基) -1H-咪唑-2-甲酸乙酯(180mg, LCMS60%, 0.49mmol)的甲苯(3mL)溶液中加入甲胺(33%于MeOH中, 0.1mL, 0.98mmol)和三甲基铝(2M于甲苯中, 0.74mL, 1.47mmol)。将反应混合物在120℃下搅拌16小时。TLC显示反应完全。将反应混合物冷却至室温，并在减压下蒸发。将粗残余物通过柱色谱法使用硅胶(100-200目)并使用3-5%MeOH的DCM溶液洗脱而进行纯化，得到黄色固体。将黄色固体进一步用Et₂O(5mL)研磨，得到白色固体5- (2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基) -N-甲基-4- (2-甲基吡啶-4-基) -1H-咪唑-2-甲酰胺。产率: 45mg (43%)；CHNOS的MS (ESI+) m/z 351.00 [$\text{M}+\text{H}$]⁺；LC纯度99.7%；¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, +d-TFA) : 88.57 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.72 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 6.92-7.09 (m, 3H), 4.28 (bs, 4H), 2.82 (s, 3H), 2.62 (s, 3H)。

[0817] 以与4- (2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基) -5- (2-甲基吡啶-4-基) -1H-咪唑-2-甲酸乙酯类似的方式制备以下中间体。

名称	中间体	结构	产率	光谱数据 ¹ H NMR & LCMS
[0818]	137 (4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)甲基氨基甲酸叔丁酯		粗产物	CHNOS的MS (ESI+) m/z 423.38 [$\text{M}+\text{H}$] ⁺
	138 (4-(4-乙酰基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁噁-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)甲基氨基甲酸叔丁酯		粗产物	CHNOS的MS (ESI-) m/z 462.34 [$\text{M}-\text{H}$] ⁺

[0819] 合成路线13

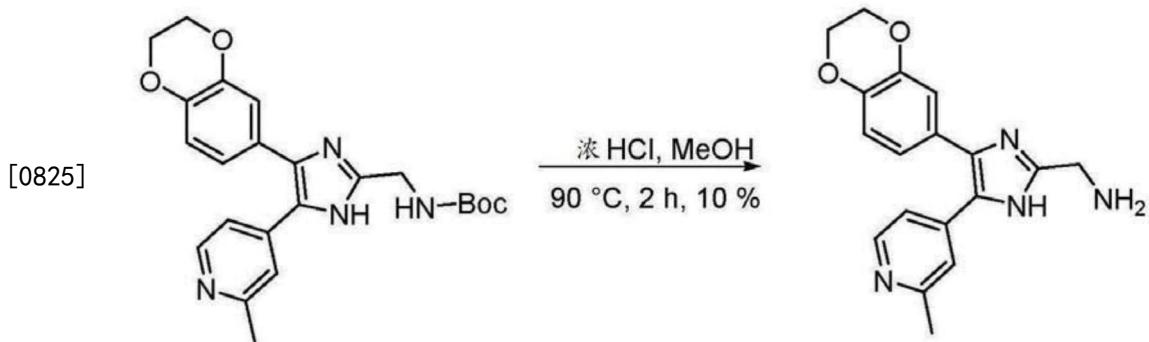
[0820] 4- (2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基) -5- (2-甲基吡啶-4-基) -1H-咪唑-2-甲酸(实施例86)



[0822] 在室温下,向4- (2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基) -5- (2-甲基吡啶-4-基) -1H-咪唑-2-甲酸乙酯 (160mg, 0.43mmol) 的MeOH (10mL) 溶液中加入1M NaOH (1.3mL, 1.31mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌4小时。TLC显示反应完全。将反应混合物冷却至室温,并在减压下蒸发。将粗残余物通过Et₂O (5mL) 研磨而富集。通过制备型HPLC纯化法进一步纯化该产物,得到灰白色固体4- (2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基) -5- (2-甲基吡啶-4-基) -1H-咪唑-2-甲酸。产率: 20mg (13%) ; CHNOS的MS (ESI+) m/z 337.99 [M+H]⁺; LC纯度96.6%; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : 88.27 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.14 (d, J=4.7Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.83-6.89 (m, 2H), 4.26 (s, 4H), 2.40 (s, 3H)。

[0823] 合成路线14

[0824] (4- (2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基) -5- (2-甲基吡啶-4-基) -1H-咪唑-2-基) 甲胺(实施例87)



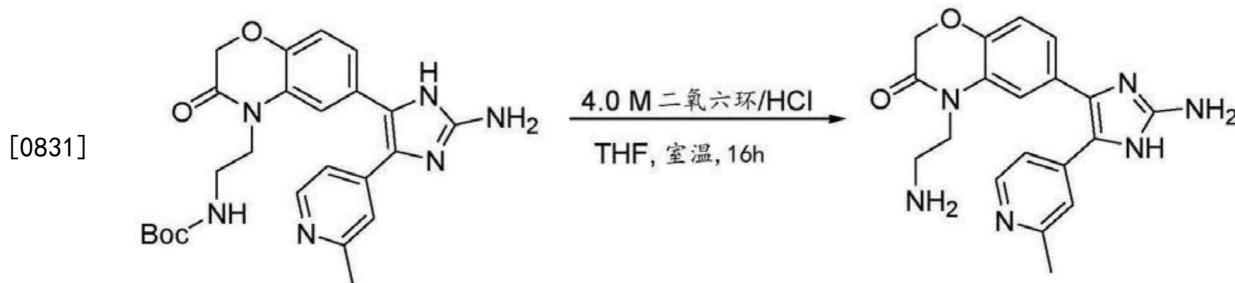
[0826] 在室温下,向((4- (2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基) -5- (2-甲基吡啶-4-基) -1H-咪唑-2-基) 甲基) 氨基甲酸叔丁酯 (370mg, 0.87mmol) 的MeOH (5.0mL) 溶液中加入浓HCl (2.0mL)。将所得混合物在90℃下搅拌2小时。TLC显示反应完全。将反应混合物在减压下浓缩。将残余物通过饱和NaHCO₃水溶液 (20mL) 中和,并用EtOAc (3 X 20mL) 萃取。将有机物干燥(Na₂SO₄),过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过combiflash使用12g硅胶柱并使用0-12% MeOH的DCM溶液洗脱而进行纯化,随后将所得固体用Et₂O (5mL) 研磨,并在减压下干燥,得到黄色固体(4- (2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基) -5- (2-甲基吡啶-4-基) -1H-咪唑-2-基) 甲胺。产率: 30mg (10%) ; CHNOS的MS (ESI+) m/z 323.21 [M+H]⁺; LC纯度95.2% (保留时间-3.83分钟); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆+d-TFA) : 88.58 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.75 (d, J=6.0Hz, 1H), 6.93-7.09 (m, 3H), 4.30 (bs, 4H), 4.16 (s, 2H), 2.63 (s, 3H)。

[0827] 以与(4- (2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基) -5- (2-甲基吡啶-4-基) -1H-咪唑-2-基) 甲胺类似的方式制备以下化合物。

名称	实施例	结构	产率	光谱数据 1H NMR & LCMS
[0828]	4(4-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)甲胺(甲硫基)嘧啶	88		32% CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 322.20 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 97.0% (保留时间- 4.81 分钟); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + D ₂ O): δ 8.41 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1 H), 7.94 (s, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1 H), 6.79 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 6.68 (s, 1H), 6.61 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 4.16 (bs, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.29 (bs, 2H), 2.59 (s, 3H)

[0829] 合成路线15

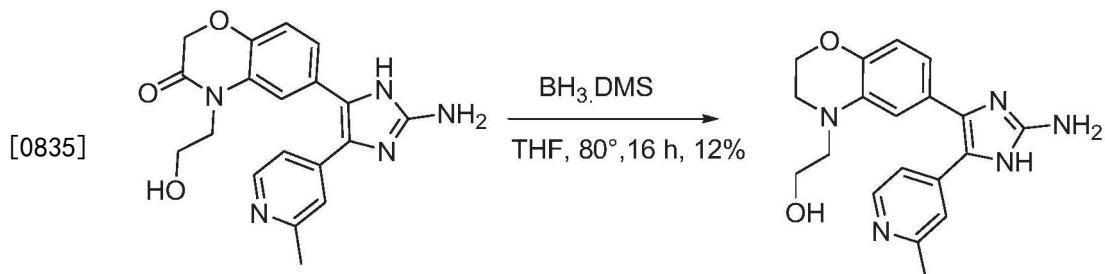
[0830] 6- (2-氨基-4- (2-甲基吡啶-4-基) -1H-咪唑-5-基) -4- (2-氨基乙基) -2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(实施例89)



[0832] 在室温下,向 (2- (6- (2-氨基-4- (2-甲基吡啶-4-基) -1H-咪唑-5-基) -3- 氧代-2,3-二氢-4H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-基) 乙基) 氨基甲酸叔丁酯 (200mg, 0.43mmol) 的 THF (5.0mL) 溶液中加入 HCl 溶液 (1.0mL, 4.0M 于二氧六环中)。将所得混合物在室温下搅拌 16 小时。TLC 显示反应完全。将反应混合物在减压下浓缩,并用 Et₂O 研磨,得到橙色固体 6- (2-氨基-4- (2-甲基吡啶-4-基) -1H-咪唑-5-基) -4- (2-氨基乙基) -2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮。产率 (150mg, LCMS 和 1H NMR 89%)。CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 365.24 [M+H]⁺; LC 纯度 98.1% (保留时间-4.47分钟); 1H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆+d-TFA): 88.64 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.60 (d, *J*=5.4Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.11-7.20 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.15 (bs, 2H), 3.02 (bs, 2H), 2.63 (s, 3H)。

[0833] 合成路线16

[0834] 2- (6- (2-氨基-4- (2-甲基吡啶-4-基) -1H-咪唑-5-基) -2,3-二氢-4H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-基) 乙-1-醇(实施例90)



[0836] 在室温下,向6- (2-氨基-4- (2-甲基吡啶-4-基) -1H-咪唑-5-基) -4- (2-羟乙基) -2H-苯并 [b] [1,4] 噻嗪-3 (4H) -酮 (247mg, 0.676mmol) 的无水THF (5.0mL) 溶液中加入 $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ (0.3mL, 3.38mmol)。将所得混合物在80°C下搅拌16小时。TLC显示反应完全。将反应物冷却至室温,并用MeOH (1.0mL) 缓慢淬灭。将所得混合物在减压下蒸发,用Et₂O研磨,干燥并通过制备型HPLC进一步纯化,得到黄色固体2- (6- (2-氨基-4- (2-甲基吡啶-4-基) -1H-咪唑-5-基) -2,3-二氢-4H-苯并 [b] [1,4] 噻嗪-4-基) 乙-1-醇。28mg (12%)。CHNOS的MS (ESI+) m/z 352.22 [M+H]⁺; LC纯度97.7% (保留时间-3.67分钟); 1H NMR (400MHz, DMSO-d₆+d-TFA) : δ 8.62 (d, J=6.5Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.62 (d, J=6.4Hz, 1H), 6.78-6.83 (m, 2H), 6.62 (dd, J=1.5, 8.0Hz, 1H), 4.16-4.21 (m, 2H), 3.48-3.55 (m, 2H), 3.41-3.46 (m, 2H), 3.27-3.32 (m, 2H), 2.61 (s, 3H)。

[0837] 以与2- (6- (2-氨基-4- (2-甲基吡啶-4-基) -1H-咪唑-5-基) -2,3-二氢-4H-苯并 [b] [1,4] 噻嗪-4-基) 乙-1-醇类似的方式制备以下化合物。

[0838]

名称	实施例	结构	产率	光谱数据 1H NMR & LCMS
4-(4-(2-氨基乙基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-胺	91		8%	通过制备型 HPLC 纯化 CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 351.21 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 99.3% (保留时间- 4.65 分钟); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ + d-TFA): δ 8.62 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.61 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 1.4, 8.1 Hz, 1H), 4.28 (bs, 2H), 3.43-3.51 (m, 2H), 3.39 (bs, 2H), 2.97-3.02 (m, 2H), 2.62 (s, 3H)
4-(4-(环丙基甲基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-胺	92		11%	通过制备型 HPLC 纯化 CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 362.25 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 94.1% (保留时间- 5.56 分钟); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.15 (bs, 1H), 8.27 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.15-7.69 (m, 2H), 6.58-6.88 (m, 3H), 5.47 (bs, 2H), 4.22 (bs, 2H), 3.40 (bs, 2H), 3.06 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 0.94 (bs, 1H), 0.40-0.52 (m, 2H), 0.14-0.22 (m, 2H)

[0839]

4-(4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-胺	93		8%	通过制备型 HPLC 纯化 CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 350.23 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 95.5% (保留时间- 5.52 分钟); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6 + d-TFA): δ 8.53 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.34 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.78 (d, J = 8.13 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 1.4, 8.1 Hz, 1H), 4.19 (bs, 2H), 3.90-4.01 (m, 1H), 3.22 (bs, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.05 (d, J = 6.5 Hz, 6H)
4-(4-环戊基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-胺	94		10%	通过制备型 HPLC 纯化 CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 376.27 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 95.8% (保留时间- 5.71 分钟); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6 + d-TFA): δ 8.55 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.34 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.78 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.61-6.66 (m, 1H), 4.21 (bs, 2H), 3.99-4.05 (m, 1H), 3.24 (bs, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.47-1.80 (m, 8H)
2-(2-(6-(2-氨基-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)-2,3-二氢-4H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-基)乙氧基)乙-1-醇	95		14%	通过制备型 HPLC 纯化 CHNOS 的 MS (ESI+) m/z 396.32 [M+H] ⁺ ; LC 纯度 96.4% (保留时间- 4.81 分钟); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6 + D ₂ O): δ 8.27 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.49 (bs, 1H), 7.32 (bs, 1H), 6.61-6.79 (m, 2H), 6.56 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.14 (bs, 2H), 3.31-3.52 (m, 10H), 2.46 (s, 3H)

[0840] 实施例A: 抗菌敏感度

[0841] 根据美国临床及实验室标准协会指南 (Clinical and Laboratory Standards Institute。有氧生长菌稀释法抗菌药敏感性试验 (Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically); 已批准的标准-第十版。CLSI 文件 M07-A10, 2015) , 通过肉汤微量稀释法测定相对于浮游细菌的最小抑菌浓度 (MIC)。肉汤稀释法包括在96孔微量滴定板中对化合物进行两倍连续稀释, 得到最终浓度范围为 0.39-200 μ M, 最大最终浓度为 2% DMSO。测试的细菌菌株包括: 大肠杆菌 (Escherichia coli) K12 (EC)、大肠杆菌 NCTC 13441 (UPEC)、金黄色酿脓葡萄球菌 ATCC 35556 (SA)、鲍氏不动杆菌 ATCC 17978 (AB)、绿脓假单胞菌 ATCC 33359 (PA)、阴沟肠杆菌 (Enterobacter cloacae) DSM 30054 (Ec1)、粘质沙雷氏菌 (Serratia marcescens) SL 1344 (Sm)、鼠伤寒沙门菌 (Salmonella typhimurium) XNAA5 (St)、肺炎克雷伯菌 ATCC 10031 (KP2)、肺炎克雷伯菌 NCTC 13438 (KP1)、肺炎克雷伯菌 ATCC700603 (KP3)、肺炎克雷伯菌 ATCC51504 (KP4)、肺炎

克雷伯菌H154680676 (KP5)、肺炎克雷伯菌H154020667 (KP6)、肺炎克雷伯菌H154640784 (KP7)、肺炎克雷伯菌H154600588 (KP8)、肺炎克雷伯菌H154300688 (KP9)、肺炎克雷伯菌H151440671 (KP10)。在环境气氛中在37℃下,使菌株在阳离子调节的Miiller-Hinton肉汤中或在Luria Bertoni琼脂上生长。MIC确定为在20-24小时培养期之后抑制生长的最低化合物浓度。结果在表1中列出。在表1中,小于或等于1的MIC(μM)被标识为字母A;1至10的MIC被标识为字母B;10至100的MIC被标识为字母C;并且大于100的MIC被标识为字母D。

[0842]

表 1: 针对革兰氏阴性和革兰氏阳性细菌菌株（包括肠杆菌科细菌菌株）的 MIC 值

化合物	AB	PA	EC	SA	KP1	KP2	KP3	KP4	KP5	KP6	KP7	KP8	KP9	KP10	UPE	Ecl	St	Sm
CIP	A	B	A	B	D	A	A	D	D	C	D	D	C	D	A	A	A	
CST	B	B	A	D	B	A	B	D	B	A	B	A	A	A	A	A	D	
DOX	A	C	B	A	C	A	C	C	C	C	C	B	C	B	B	B	B	
IPM	A	B	A	A	C	B	B	B	B	D	D	C	A	B	B	B	B	
TZP	C	B	B	B	D	B	C	C	C	D	D	D	C	B	C	B	B	
TOB	B	B	B	B	C	B	D	D	B	D	B	D	C	B	A	B	A	
1	D	D	C	D	D	A							C					
2	D	D	B	D	C	A							B					
3	D	D	A	D	B	A	B		B	B	B	B	A	A	A	B		
4	D	D	A	D	C	A							B	B	B	B	C	
5	D	D	B	D	C	A							B					
6	D	D	B	D	C	A							B					
7	D	D	A	C	B	A			A	A	B	A	A	A	A	A	A	
8	D	D	A	D	C	A			B	B	A	A	A	A	A	A	A	
9	D	D	A	D	B	A	B		B	B	B	A	A	A	A	A	C	
10	D	D	D	D	D	B							D					
11	D	D	B	D	C	A							B					
12	D	D	B	D	C	A	C		B	B	C	B	B	B	B	B		
13	D	D	B	D	C	A							B					
14	D	D	A	D	B	A							A					
15	D	D	C	D	C	A							B					
16	D	D	A	D	A	A			A	A	A	A	A	A	A	A	A	
17	D	D	B	D	C	A							B					
18	D	D	C	D	D	B							C					
19	C	D	A	C	A	A			A	A	B	A	A	A	A	A	A	
20	D	D	B	D	C	A							B					
21	D	D	B	D	C	A							B	D	D	D	D	

[0843]

22	D	D	D	D	D	B					D
23	D	D	A	D	B	A	A	B	A	A	A
24	D	D	B	D	C	A	B	B	C	B	B
25	D	D	C	D	C	A				C	
26	D	D	A	D	C	A	B	B	C	B	B
27	D	D	A	D	B	A	A	B	B	A	A
28	D	D	A	D	B	A	A	B	B	A	A
29	D	D	A	D	C	A	B	B	C	B	A
30	D	D	C	D	D	B				C	
31	D	D	B	D	C	A				B	
32	D	D	A	D	B	A	B	B	B	B	A
33	D	D	B	D	C	A				B	
34	D	D	B	D	B	A				B	
35	D	D	B	D	C	A				B	
36	D	D	B	D	B	A				A	
37	D	D	B	D	C	A				B	
38	D	D	A	D	B	A				A	
39	D	D	A	D	C	A				A	
40	D	D	B	D	B	A				A	
41	D	D	A	D	B	A				A	
42	D	D	B	D	C	A				B	
43	D	D	A	D	B	A				A	
44	D	D	B	D	B	A				B	
45	D	D	A	D	B	A	B	B	C	B	A
46	D	D	B	D	C	A				B	
47	D	D	B	D	C	A				B	
48	D	D	B	D	C	A				B	
49	D	D	A	D	B	A	A	A	B	B	B
50	D	D	B	D	C	A				B	
51	D	D	B	D	C	A				B	

[0844]

52	D	D	A	D	B	A	B	A	A	B	B	A	A	B
53	D	D	B	D	C	A								B
54	D	D	B	D	C	A								B
55	D	D	B	D	C	A	B	B	B	B	B	B	B	B
56	D	D	B	D	B	A	B	A	A	B	B	A	B	B
57	D	D	A	D	B	A	B	A	A	B	B	A	B	B
58	D	D	B	D	C	A	C	B	B	C	C	B	B	A
59	D	D	A	D	C	A								A
60	D	D	B	D	C	A								B
61	D	D	B	D	B	A								B
62	D	D	B	D	B	A	B	B	B	C	B	B	A	A
63	D	D	C	D	D	B								C
64	D	D	B	D	B	A	B	B	B	B	B	B	B	A
65	D	D	A	D	B	A	B	A	A	B	B	A	A	B
66	D	D	B	D	C	A								B
67	D	D	B	D	C	A								B
68	D	D	B	D	C	A								B
69	D	D	B	D	C	A								B
70	D	D	B	D	C	A								B
71	D	D	C	D	D	B								C
72	D	D	D	D	D	B								D
73	D	D	D	D	D	D								D
74	D	D	B	D	C	A								B
75	D	D	C	D	D	B								C
78	D	D	B	D	C	A								B
79	D	D	C	D	D	B								B
80	D	D	D	D	D	B								D
81	D	D	C	D	D	A								C
82	D	D	C	D	D	A								C
83	D	D	B	D	D	A								B

84	D	D	B	D	C	A	C	B	B	C	C	B	B
85	D	D	D	D	D	B							D
86	D	D	D	D	D	B							D
87	D	D	B	D	C	A							B
88	D	D	B	D	C	A							B
89	D	D	B	D	C	A							B
90	D	D	B	D	B	A							A
91	D	D	A	D	A	A							A
92	D	D	A	D	B	A	B	B	B	B	B		B
93	D	D	A	D	B	A	B	A	B	B	A	A	
94	D	D	A	D	B	A							A
95	D	D	B	D	C	A							B

[0845]

CIP: 环丙沙星 (ciprofloxacin) , CST: 粘菌素 (colistin) , DOX: 多西环素 (doxycycline) , IPM: 亚胺培南 (imipenem) , TZP: 美拉西林 (piperacillin)/他唑巴坦 (tazobactam) , TOB: 妥布霉素 (tobramycin)

[0846] 因此,所测试的化合物对所测试的所有肠杆菌科菌株(包括具有多重耐药性的那些菌株)都显示出非常良好的效力(A或B)。

[0847] 实施例B:人细胞存活力

[0848] 评估化合物对人肝癌细胞系ATCC HB-8065 (HepG2) 的潜在的非特异性细胞毒性作用。将HepG2细胞以20000个细胞/孔接种在96孔微量滴定板中的补充有最终浓度10%FBS的最小必需培养基 (MEM) 中。在24小时后,在补充有最终浓度1%FBS的MEM中制备化合物稀释液,并将其添加至细胞。在两倍连续稀释液中对化合物进行测试,稀释液最终浓度范围为0.2-100 μ M,最终DMSO浓度为1%体积/体积。使用硫利达嗪作为阳性对照。使用化合物将细胞在37°C和5%CO₂下进一步培养24小时,然后加入CellTiter-Glo试剂 (Promega)。在Perkin Elmer Envision盘式读数器上测量发光度。使用4参数对数回归法分析数据,以确定将细胞活力抑制50%的化合物浓度 (IC50)。结果示于表2中。在表2中,小于25的IC50 (μ M)被标识为字母C;25至100的IC50被标识为字母B;并且大于100的IC50被标识为字母A。

[0849] 表2:针对HepG2细胞系的IC50值

化合物	IC50
CST	A
1	A
2	A
3	A
4	A
5	A
6	A
7	B
8	A
9	A
10	A
11	A
12	A
13	B
14	A
15	A
16	B
17	A

[0850]

[0851]

18	A
19	B
20	B
21	A
23	A
24	A
25	A
26	A
27	A
28	B
29	A
31	A
32	A
33	A
34	A
35	A
36	A
37	A
38	A
39	A
40	A
41	A
42	A
43	A
44	A
45	A
46	A
47	A
48	A
49	A
50	A
51	A
52	A
53	A
54	A
55	A
56	A
57	A
58	A
59	A
60	A
61	A
62	A
63	A
64	A
65	A

	66	A
	71	A
	74	A
	75	A
	80	A
	81	A
	83	A
	84	A
	85	A
	86	A
	87	A
	88	A
	89	A
	90	A
	91	A
	92	B
	93	B
	94	B

[0853] CST: 粘菌素

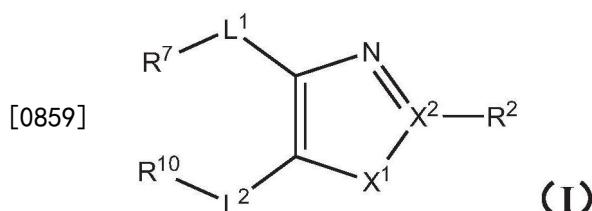
[0854] 因此, 如针对HepG2细胞所示出的, 大多数测试化合物没有对人肝细胞系表现出毒性(A)。

[0855] 等同物

[0856] 前述说明详述了本发明目前优选的实施方案。考虑到这些说明, 本领域技术人员可以预期在其实践中进行各种修饰和变化。这些修饰和变化旨在包括在本文所附的权利要求书中。

[0857] 编号的公开内容

[0858] 1. 通式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯:



[0860] 其中

[0861] X¹选自NR¹、O或S;

[0862] X²选自C或N;

[0863] 条件是当X¹为S时, X²为C, 并且当X¹为O时, X²为C;

[0864] L¹和L²为选自直连键或C₁₋₃亚烷基的连接基团;

[0865] R¹选自氢或C₁₋₄烷基;

[0866] R²选自:S(亚硫酰基)、O(氧代)、NR³R⁴、氰基、甲基(-CH₃)、乙基(-CH₂CH₃)、C₃₋₇环烷基、C₁₋₄烷氧基、-SC₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基-C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基-CO₂R³R⁴、-CONR³R⁴、COOH和4至7元杂环基, 其中4至7元杂环基任选地被一个或多个C₁₋₆烷基取代;

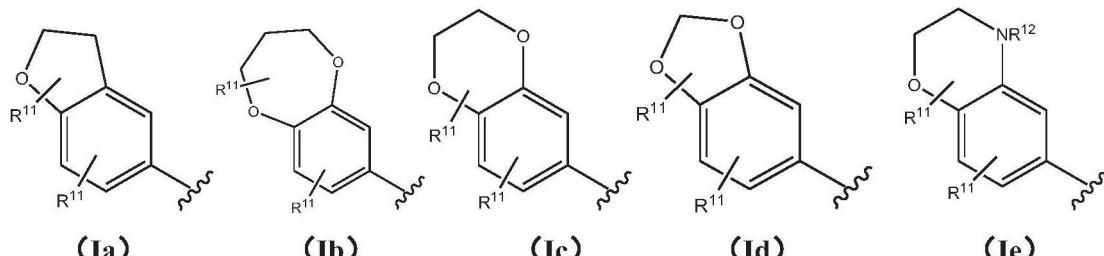
[0867] R³和R⁴独立地选自氢、C₁₋₆烷基、COR⁵、CONR⁵R⁶、CO₂R⁵、C₁₋₄烷基-NR⁵R⁶;

[0868] 或 R^3 和 R^4 与它们所连接的氮原子一起形成4至7元环状胺基,该基团任选地被一个或多个选自 NR^5R^6 、 C_{1-4} 烷氧基和氧代的取代基取代;

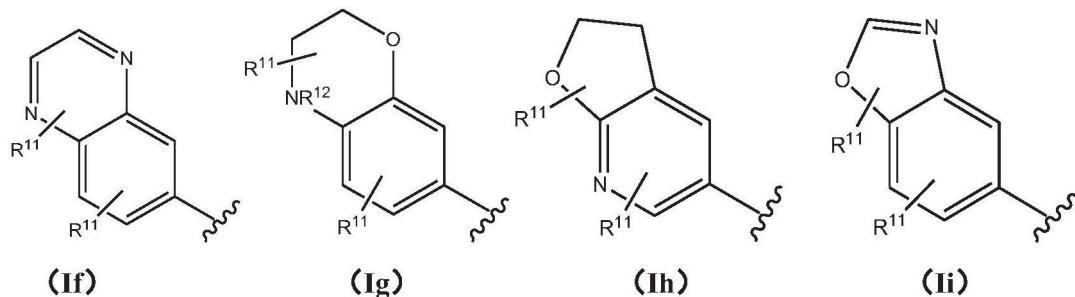
[0869] R^5 和 R^6 独立地选自氢和 C_{1-6} 烷基;

[0870] R^7 选自苯基、单环的4至7元杂环基和单环的5或6元杂芳基,其中苯基、4至7元杂环基和5或6元杂芳基环任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $CONR^3R^4$ 、 OR^8 、 OCF_3 、羟基和 R^8 ;

[0871] 或 R^7 为选自(Ia)至(Ii)中任一项的稠合的双环体系:



[0872]



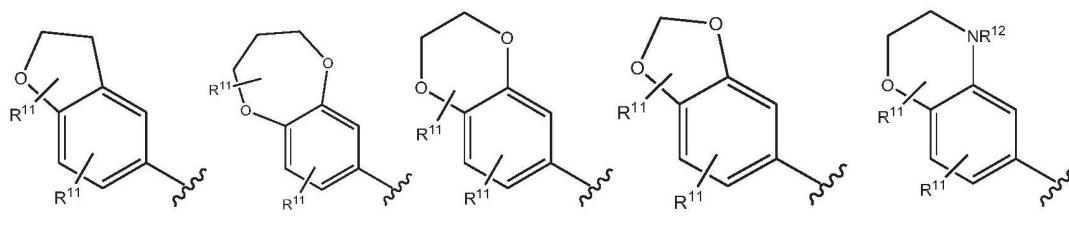
[0873] 其中 R^{11} 独立地选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 NR^3R^4 、 $COOH$ 、羟基和 $CONR^3R^4$;且 R^{12} 选自氢、 C_{1-4} 烷基、 COR^5 、 $CONR^5R^6$ 、 CO_2R^5 和 C_{1-4} 烷基- NR^5R^6 ;

[0874] R^8 选自单环的3至5元环烷基和 CH_2R^9 ;

[0875] R^9 选自苯基、单环的5或6元杂芳基和单环的 C_{3-7} 环烷基,苯基或5或6元杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、 C_{1-4} 烷基、0(氧代)、S(亚硫酰基)、 NR^3R^4 、 OR^3 和 SR^3 ;

[0876] R^{10} 选自苯基和单环的5或6元杂芳基环,其中苯基和5或6元杂芳基环任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、 C_{1-4} 烷基、0(氧代)、S(亚硫酰基)、 C_{1-4} 烷氧基、 NR^3R^4 、 OR^8 、羟基和 R^8 ;

[0877] 或 R^{10} 为选自(Ia)至(Ii)中任一项的稠合的双环体系:



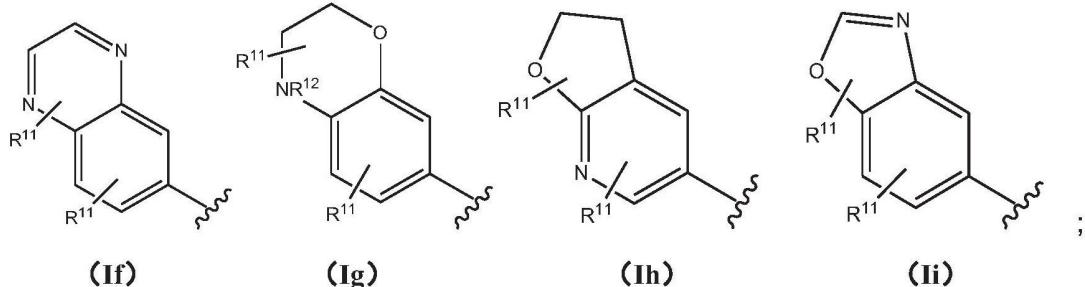
(Ia)

(Ib)

(Ic)

(Ie)

[0878]



(If)

(Ig)

(Ih)

(ii)

[0879] 其中R¹¹独立地选自氢、卤素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、NR³R⁴、COOH、羟基和CONR³R⁴；且R¹²选自氢、C₁₋₄烷基、COR⁵、CONR⁵R⁶、CO₂R⁵和C₁₋₄烷基-NR⁵R⁶。

[0880] 2. 根据公开内容编号1所述的通式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯,其中X¹为NH或NMe,优选NH。

[0881] 3. 根据公开内容编号1所述的通式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯，其中X¹为S。

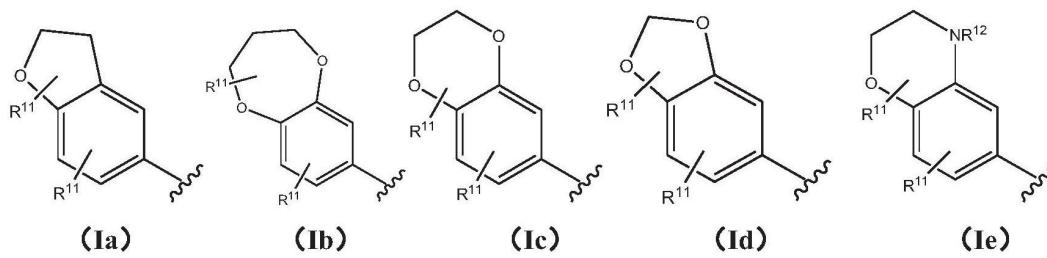
[0882] 4. 根据公开内容编号1至3中任一项所述的通式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯,其中R²选自NR³R⁴、CONR³R⁴和COOH;其中R³和R⁴独立地选自氢、C₁₋₆烷基、COR⁵、CONR⁵R⁶、CO₂R⁵、C₁₋₆烷基-NR⁵R⁶;其中R⁵和R⁶独立地选自氢和C₁₋₆烷基。

[0883] 5. 根据公开内容编号4所述的通式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯，其中R²为NH₂。

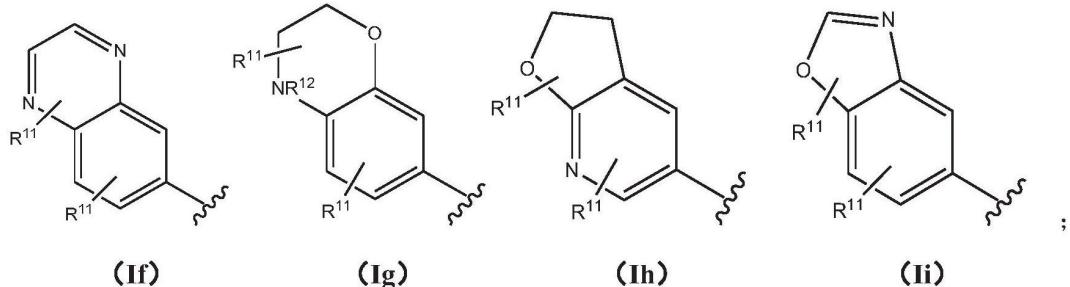
[0884] 6. 根据前述公开内容编号任一项所述的通式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯，其中¹和²优选为直连键或亚甲基，优选直连键。

[0885] 7. 根据前述公开内容编号任一项所述的通式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯,其中R⁷选自苯基和吡啶基,其各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氨基、CONR³R⁴、OR⁸、OCF₃和羟基;

〔0886〕 或 R^7 为选自〔Ia〕至〔Ii〕由任一项目的稠合的双环体系：



[0887]

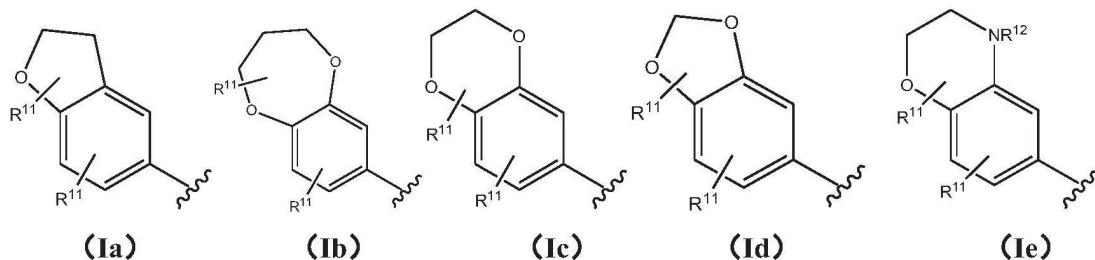


[0888] 其中R¹¹独立地选自氢、卤素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、NR³R⁴、COOH、羟基和CONR³R⁴；且R¹²选自氢、C₁₋₄烷基、COR⁵、CONR⁵R⁶、CO₂R⁵和C₁₋₄烷基-NR⁵R⁶；

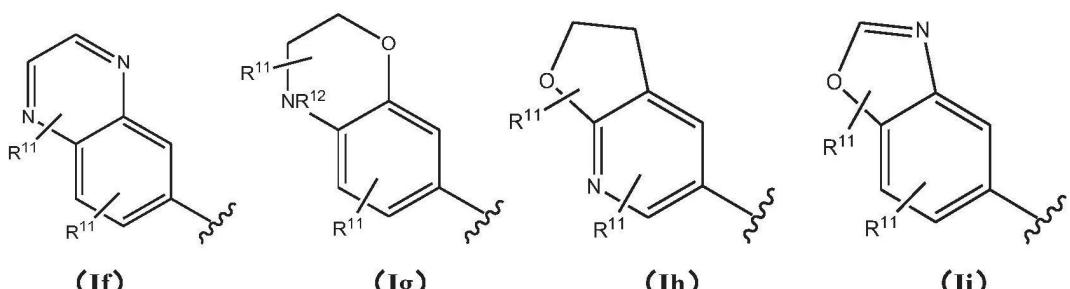
[0889] 其中R⁸为CH₂R⁹，其中R⁹选自苯基，其任选地被一个或多个卤素取代基取代。

[0890] 8.根据前述公开内容编号任一项所述的通式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯，其中R¹⁰选自苯基和吡啶基，其各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、NR³R⁴、OR⁸、羟基和R⁸；

[0891] 或R¹⁰优选为选自(Ia)至(Ii)中任一项的稠合的双环体系：



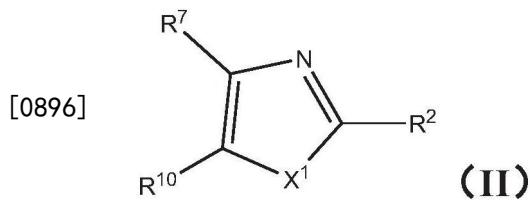
[0892]



[0893] 其中R¹¹独立地选自氢、卤素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、NR³R⁴、COOH、羟基和CONR³R⁴；且R¹²选自氢、C₁₋₄烷基、COR⁵、CONR⁵R⁶、CO₂R⁵和C₁₋₄烷基-NR⁵R⁶。

[0894] 9.根据前述公开内容编号任一项所述的通式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯，其中当R⁷为稠合的双环体系时，R¹⁰为单环体系，且当R⁷为单环体系时，R¹⁰为稠合的双环体系。

[0895] 10.根据前述公开内容编号任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯，其具有通式(II)：



[0897] 其中

[0898] X^1 选自NH或S;

[0899] R^2 选自S(亚硫酰基)、O(氧化)、 NR^3R^4 、氰基、甲基、-CONR $^3R^4$ 、COOH和单环的4至7元杂环基,其中4至7元杂环基任选地被一个或多个C₁₋₄烷基取代;

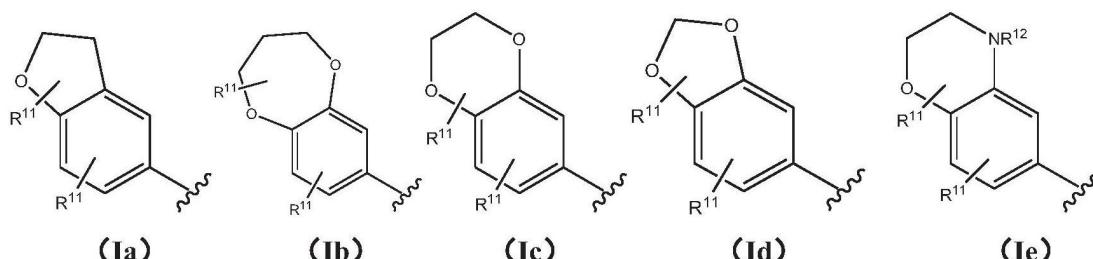
[0900] R^3 和 R^4 独立地选自氢、C₁₋₃烷基、COR⁵、CONR⁵R⁶、CO₂R⁵、C₁₋₂烷基-NR⁵R⁶;

[0901] 或 R^3 和 R^4 与它们连接的氮原子一起形成单环的4至7元环状胺基,该基团任选地被一个或多个选自NR⁵R⁶、C₁₋₂烷氧基和氧化的取代基取代;

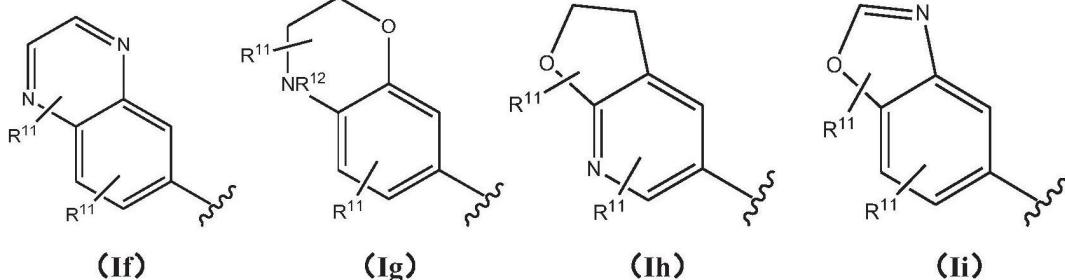
[0902] R^5 和 R^6 独立地选自氢和C₁₋₄烷基;

[0903] R^7 选自苯基、单环的5至7元杂环基和单环的5或6元杂芳基,其中苯基、5至7元杂环基和5或6元杂芳基环任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、C₁₋₂烷基、C₁₋₂烷氧基、CONR³R⁴、OR⁸、OCF₃和羟基;

[0904] 或 R^7 为选自(Ia)至(Ii)中任一项的稠合的双环体系:



[0905]



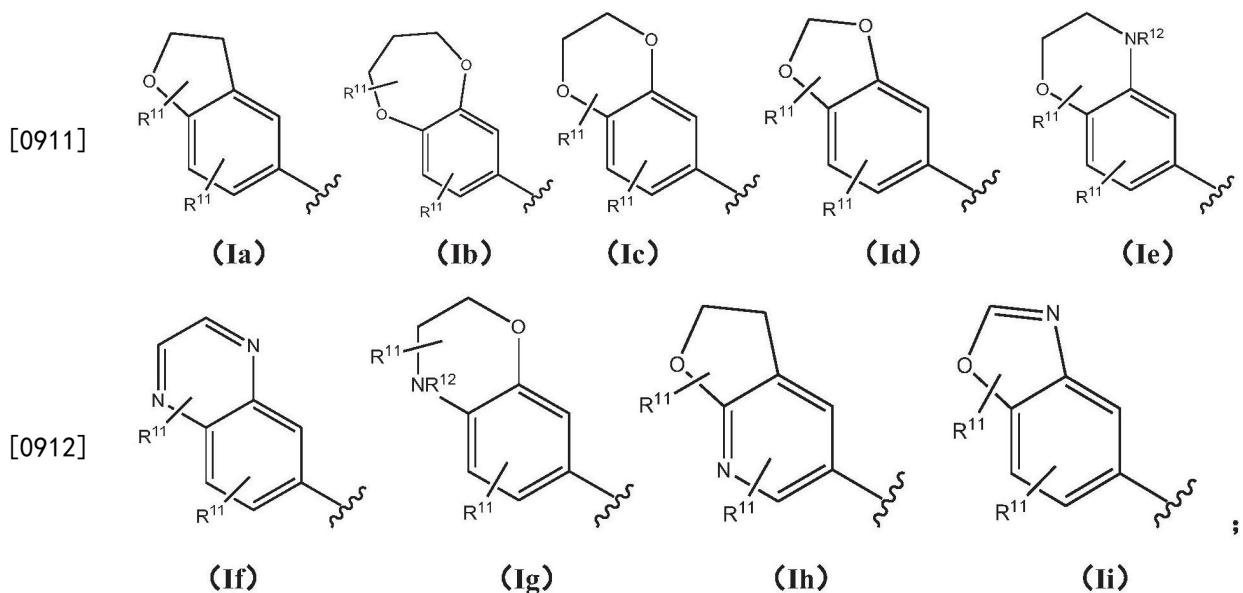
[0906] 其中R¹¹和R¹²独立地选自氢、甲基和乙基;

[0907] R⁸选自4至5元环烷基和CH₂R⁹;

[0908] R⁹选自苯基、单环的5或6元杂芳基和单环的C₃₋₇环烷基,苯基或5或6元杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、C₁₋₂烷基、O(氧化)、S(亚硫酰基)、NR³R⁴、OR³和SR³;

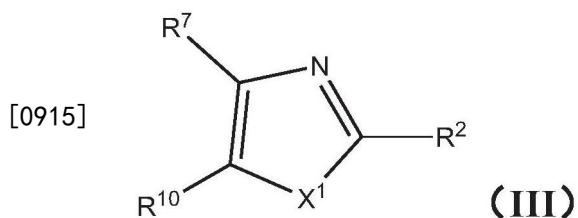
[0909] R¹⁰选自苯基和单环的5或6元杂芳基环,其中苯基和5或6元杂芳基环任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、C₁₋₄烷基、O(氧化)、S(亚硫酰基)、C₁₋₄烷氧基、NR³R⁴、OR⁸、羟基和R⁸;

[0910] 或R¹⁰为选自(Ia)至(Ii)中任一项的稠合的双环体系:



[0913] 其中R¹¹和R¹²各自为氢。

[0914] 11.根据前述公开内容编号任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯,其具有通式(III) :



[0916] 其中

[0917] X¹选自NH或S;

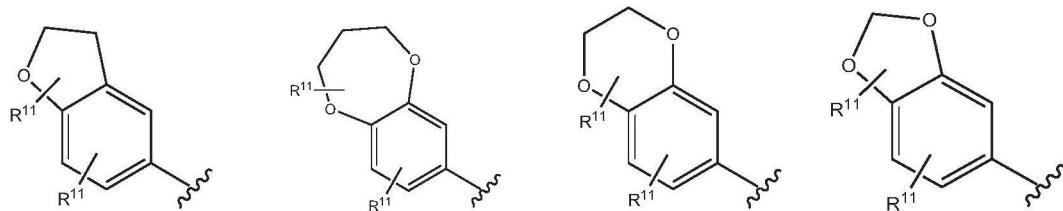
[0918] R²选自NHR³、COOH和-CONR³R⁴;

[0919] R³和R⁴独立地选自氢、COR⁵和CONR⁵R⁶;

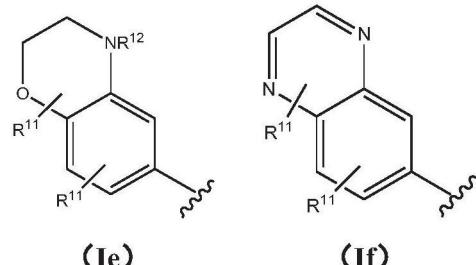
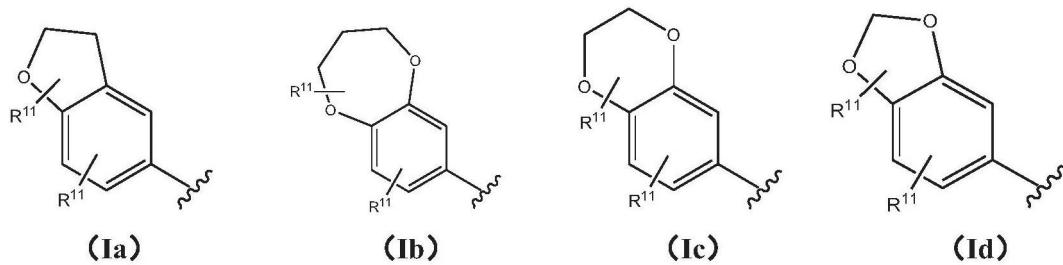
[0920] R⁵和R⁶独立地选自氢和C₁₋₂烷基;

[0921] R⁷选自苯基、单环的6元含氮杂环基和单环的6元含氮杂芳基,其中苯基、6元杂环基和6元杂芳基任选地被一个或两个选自以下的取代基取代:C1、F、NH₂、NHMe、C₁₋₂烷基、C₁₋₂烷氧基、CONR³R⁴、OCH₂R⁹、OCF₃和羟基;

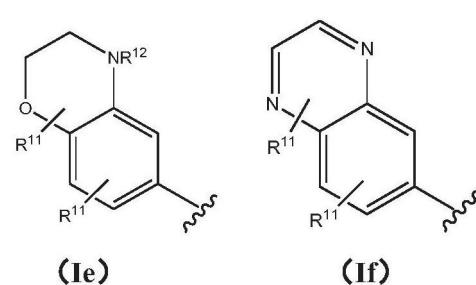
[0922] 或R⁷为选自以下的稠合的双环体系:



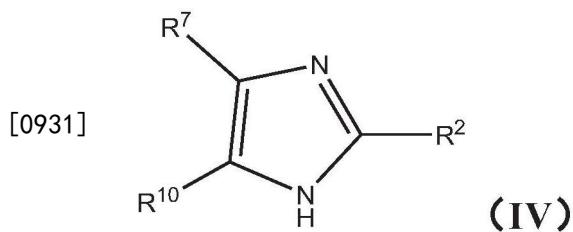
[0923]

[0924] 其中R¹¹和R¹²各自为氢；[0925] R⁹选自苯基,其任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:Cl、F、甲基、NH₂、NHMe和OH;[0926] R¹⁰选自苯基和单环的6元含氮杂芳基、单环的6元含氮杂环基,其中苯基、6元杂芳基和6元杂环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:Cl、F、NH₂、NHMe、C₁₋₂烷基、C₁₋₂烷氧基、CONH₂、CONHMe、CONMe₂、OCH₂C₃环烷基、OC₃环烷基、OCF₃和羟基;[0927] 或R¹⁰为选自以下的稠合的双环体系:

[0928]

[0929] 其中R¹¹和R¹²各自为氢。

[0930] 12.根据前述公开内容编号任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯,其具有通式(IV) :



[0932] 其中

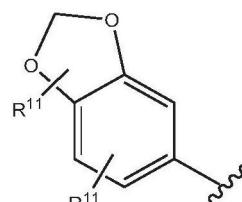
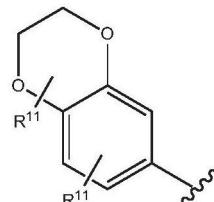
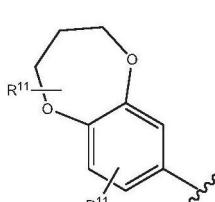
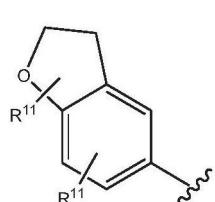
[0933] R²选自NHR³；

[0934] R³和R⁴独立地选自氢、COR⁵和CONR⁵R⁶；

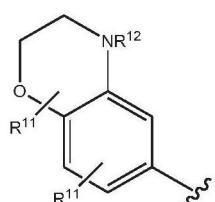
[0935] R⁵和R⁶独立地选自氢和C₁₋₂烷基；

[0936] R⁷选自苯基、吡啶基和嘧啶，其中苯基和吡啶基任选地被一个或两个选自以下的取代基取代：Cl、F、NH₂、Me、NHMe、甲氧基、乙氧基、CONH₂、CONHMe、OCH₂R⁹、OCF₃和羟基；

[0937] 或R⁷为选自以下的稠合的双环体系：



[0938]

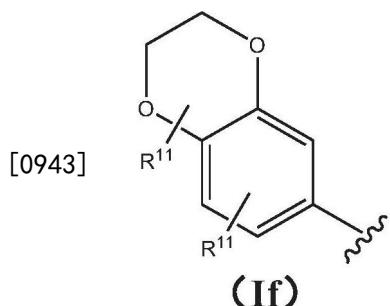


[0939] 其中R¹¹和R¹²各自为氢；

[0940] R⁹选自苯基，其任选地被F、甲基、NH₂和OH取代；

[0941] R¹⁰选自苯基、吡啶基和吡啶酮，其中苯基和吡啶基任选地被一个或两个选自以下的取代基取代：Cl、F、NH₂、NHMe、C₁₋₂烷基、C₁₋₂烷氧基、CONH₂、CONHMe、CONMe₂、OCH₂环丙基和OC₃环丙基；

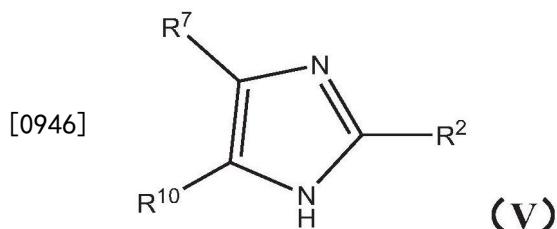
[0942] 或R¹⁰为稠合的双环体系：



[0944] 其中各R¹¹为氢。

[0945] 13. 根据前述公开内容编号任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、

溶剂合物或酯,其具有通式(V) :

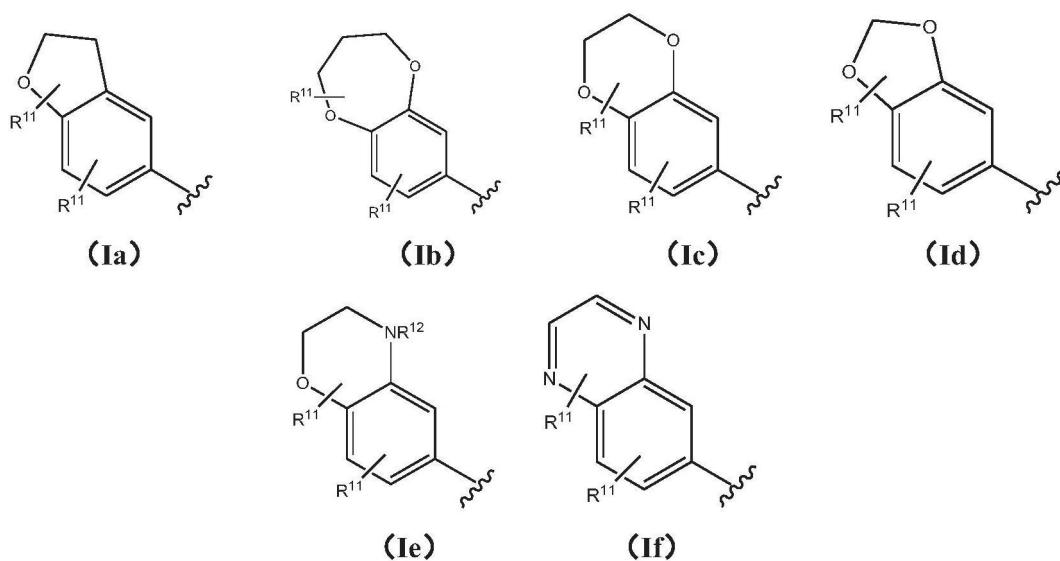


[0947] 其中

[0948] R²选自NH₂;

[0949] R⁷选自苯基和吡啶基,其中苯基和吡啶基任选地被一个或两个选自以下的取代基取代:C1、F、NH₂、Me、NHMe、甲氧基、CONH₂、OCH₂氟苯基和羟基;

[0950] 或R⁷为选自以下的稠合的双环体系:

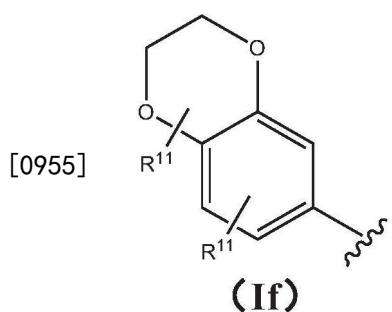


[0951]

[0952] 其中R¹¹和R¹²各自为氢;

[0953] R¹⁰选自苯基和吡啶基,其中苯基和吡啶基任选地被一个或两个选自以下的取代基取代:C1、F、NH₂、甲基、甲氧基、CONH₂、CONHMe、CONMe₂、OCH₂环丙基和OC₃环丙基;

[0954] 或R¹⁰为稠合的双环体系:



[0956] 其中各R¹¹为氢。

[0957] 14.一种药物组合物,其包含根据前述公开内容编号任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或酯,以及药学上可接受的载体。

[0958] 15.根据前述公开内容编号任一项所述的化合物或药物组合物,其用于治疗或预防。

[0959] 16. 根据公开内容编号1至14中任一项所述的化合物或药物组合物,其用于治疗细菌感染或由细菌引起的疾病的方法。

[0960] 17. 根据公开内容编号1至14中任一项所述的化合物或药物组合物,其用于制备用于治疗细菌感染或由细菌引起的疾病的药剂。

[0961] 18. 根据公开内容编号16或17所述的化合物或药物组合物,其中细菌为革兰氏阴性细菌或革兰氏阳性细菌。

[0962] 19. 根据公开内容编号18所述的化合物或药物组合物,其中细菌为革兰氏阴性细菌,优选肠杆菌科。

[0963] 20. 一种在有需要的受试者中治疗细菌感染或由细菌引起的疾病的方法,包括向所述受试者给予有效量的根据公开内容编号1至14中任一项所述的化合物或组合物。

[0964] 21. 根据公开内容编号20所述的方法,其中细菌为革兰氏阴性细菌或革兰氏阳性细菌。

[0965] 22. 根据公开内容编号21所述的方法,其中细菌为革兰氏阴性细菌,优选肠杆菌科。