

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局



(43) 国际公布日
2011年11月3日 (03.11.2011)

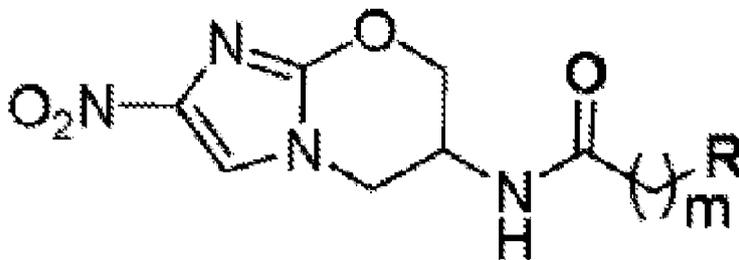
PCT

(10) 国际公布号
WO 2011/134296 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07D 498/04 (2006.01) A61P 31/06 (2006.01)
A61K 31/5365 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2011/070734
- (22) 国际申请日: 2011年1月28日 (28.01.2011)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201010155859.1 2010年4月26日 (26.04.2010) CN
- (71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 上海阳帆医药科技有限公司 (SHANGHAI SUN-SAIL PHARMACEUTICAL SCIENCE & TECHNOLOGY CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张江高科技园区蔡伦路1690弄7号楼4层、5层, Shanghai 201203 (CN)。
- (72) 发明人; 及
- (75) 发明人/申请人 (仅对美国): 王天才 (WANG, Tiancai) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张江高科技园区蔡伦路1690弄7号楼4层、5层, Shanghai 201203 (CN)。 辛婷 (XIN, Ting) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张江高科技园区蔡伦路1690弄7号楼4层、5层, Shanghai 201203 (CN)。 樊后兴 (FAN, Houxing) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张江高科技园区蔡伦路1690弄7号楼4层、5层, Shanghai 201203 (CN)。 陈义朗 (CHEN, Yilang) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张江高科技园区蔡伦路1690弄7号楼4层、5层, Shanghai 201203 (CN)。
- (74) 代理人: 上海专利商标事务所有限公司 (SHANGHAI PATENT & TRADEMARK LAW OFFICE, LLC); 中国上海市桂平路435号, Shanghai 200233 (CN)。
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。
- 本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: (6,7-DIHYDRO-2-NITRO-5H-IMIDAZOL[2,1-B] [1,3]OXAZIN-6-YL) AMIDE COMPOUNDS, PREPARATION METHODS AND USES THEREOF

(54) 发明名称: (6, 7-二氢-2-硝基-5H-咪唑[2, 1-B][1, 3]噁嗪-6-基) 酰胺化合物、其制备方法和用途



(I)

(57) Abstract: (6,7-Dihydro-2-nitro-5H-imidazo[2,1-b] [1,3]oxazin-6-yl) amide compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts, preparation methods and pharmaceutical compositions thereof are disclosed, wherein m and R are defined as in the description. The uses of said compounds in preparing medicaments for treating infectious diseases caused by *Mycobacterium tuberculosis*, especially infectious diseases caused by multi-drug resistance *Mycobacterium tuberculosis* are also disclosed.

[见续页]

WO 2011/134296 A1

(57) 摘要:

公开了式 (I) 的 (6,7-二氢-2-硝基-5H-咪唑[2,1-b][1,3]噁嗪-6 基) 酰胺化合物及其药学上可接受的盐、其制备方法及其药物组合物, 其中 m 、 R 如说明书所定义。还公开了该化合物在制备治疗结核杆菌感染性疾病、特别是多药耐药结核杆菌引起的感染性疾病的药物中的用途。

(6, 7-二氢-2-硝基-5H-咪唑[2, 1-B][1, 3]噁嗪-6-基)
酰胺化合物、其制备方法和用途

技术领域

本发明属于药物学领域，涉及药物化学和药理学领域，更具体而言，涉
5 及一类新型硝基咪唑类化合物及其制备方法和在治疗感染性疾病、特别是结
核杆菌引起的感染性疾病药物中的用途。

背景技术

结核病是由结核分支杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 感染引起的，
10 是人类最古老的疾病之一，时至今日，结核仍严重危害着人类的健康。根据
WHO 的统计，世界约有 1/3 的人感染过结核杆菌，结核是导致死亡人数最多的
感染性疾病。

目前结核疾病的治疗主要采用几种一线药物如异烟肼、利福平、乙胺丁
醇和吡嗪酰胺联合用药的方法。这种治疗方法存在以下缺点：治疗周期长，
15 通常需要半年以上；不良反应较为严重，如利福平和异烟肼联合用药有可能
导致严重的肝病，乙胺丁醇可导致视神经损害；对耐药性结核杆菌特别是多
药耐药结核杆菌 (MDR-TB) 效果不好甚至无效。

W09701562 公布了一类硝基咪唑类化合物，尤其是 PA-824，具有全新的
作用机制，可用于治疗结核。然而，PA-824 由于其水溶性低，生物利用度
20 低，口服给药时需要制成复杂的片剂配方，且需要进一步提高其抗结核活性
[Bioorg. Med. Chem. Lett, 2008, 18(7), 2256-2262.]。

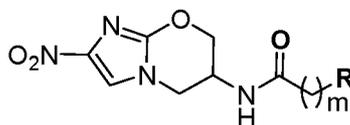
日本大冢制药株式会社 (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd) 也合成了许
多硝基咪唑化合物，尤其是 OPC-67683 [Journal of Medicinal Chemistry 2006,
49(26), 7854-7860]，作用机制类似于 PA-824，用于治疗结核，但具有和 PA-824
25 同样的问题，尤其是水溶性问题，限制其药代动力学性质，具有进一步完
善的空间。

鉴于以上情形，本领域目前迫切需要开发出新型的抗结核药物。这种新
型的药物应当具有以下特征：对耐药菌，特别是多药耐药菌有效；与目前使
用的一线抗结核药物可以联合用药；具有理想的代谢性质，能够口服给药。

发明内容.

本发明的目的是提供一类新型的、具有较好抗结核活性且适合口服的药物及其制法和用途。

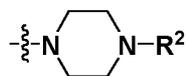
5 在本发明的第一方面，提供了结构如通式(I)所示的新型抗结核化合物，或其光学异构体、药学上可接受的盐类(无机或有机盐)、水合物或溶剂合物；



(I)

其中，m 表示 1~4 之间的整数，R 代表下列基团：

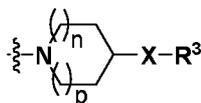
10 a). 下列结构式所示基团



其中 R² 表示芳基亚甲基，其是未取代的或被一至三个独立选自下组的基团所取代：卤素，卤素取代或未取代的 C₁-C₆ 烷氧基，卤素取代或未取代的 C₃-C₇ 环烷基烷氧基，其中上述烷氧基选自下列烷氧基：OCH₃，OCF₃，CHF₂O，CF₃CH₂O，

15 ⁱPrO，ⁿPrO，ⁱBuO，^oPrO，ⁿBuO 或 ^tBuO；

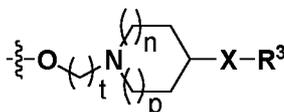
b). 或下列结构式所示基团



其中 n 和 p 分别代表 0-2 之间的整数，X 表示 O，NH，OCH₂，CH₂ 或化学键，R³ 代表芳基，其是未取代的或被一至三个独立选自下组的基团所取代：卤素，

20 卤素取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基，卤素取代或未取代的 C₁-C₆ 烷氧基，卤素取代或未取代的 C₃-C₇ 环烷基烷氧基，卤素取代或未取代的烷氧基烷氧基，其中上述烷氧基选自下列烷氧基：OCH₃，OCF₃，CHF₂O，CF₃CH₂O，MeOCH₂CH₂O，C₂H₅OCH₂CH₂O，CF₃CH₂OCH₂CH₂O，ⁱPrO，ⁿPrO，ⁱBuO，^oPrO，ⁿBuO 或 ^tBuO；

c). 或下列结构式所示基团



25

其中, t 表示 2-5 之间的整数, n , p , X 和 R^3 如上所述。

在另一优选例中, 所述的 R^2 表示取代或未取代的苄基, 优选对三氟甲氧基苄基, 对甲基苄基, 4-(异丙氧基)苄基或 4-(二氟甲氧基)苄基。

在另一优选例中, 所述的 R^3 表示取代或未取代的苯基, 优选对三氟甲氧基苯基, 2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基, 3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基, 3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基, 3-氟-4-(三氟甲基)苯基, 3,5-二氟-4-(三氟甲氧基)苯基, 4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基, 4-(二氟甲氧基)苯基, 4-(2-甲氧基乙氧基)苯基, 4-(2-乙氧基乙氧基)苯基, 4-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙氧基)苯基, 4-异丙氧基苯基, 4-异丁氧基苯基或 4-(2-(环丙氧基)乙氧基)苯基。

10 在另一优选例中, 所述的式(I)所示的化合物选自化合物 1 至 26。

本发明的第二方面, 提供了一种药物组合物, 它含有药学上可接受的赋形剂或载体, 以及作为活性成分的本发明的式(I)化合物、或其各光学异构体、药学上可接受的盐(包括无机或有机盐)、水合物或溶剂合物。

在另一优选例中, 所述的组合物为口服剂型。

15 在另一优选例中, 所述的口服剂型为片剂、胶囊、颗粒剂。

本发明的第三方面, 提供了本发明一种式(I)化合物、或其各光学异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物的用途, 它们被用于制备抑制结核分支杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)生长的组合物。

20 本发明的第四方面, 提供了本发明一种式(I)化合物、或其各光学异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物的用途, 它们被用于制备预防或治疗感染的药物。

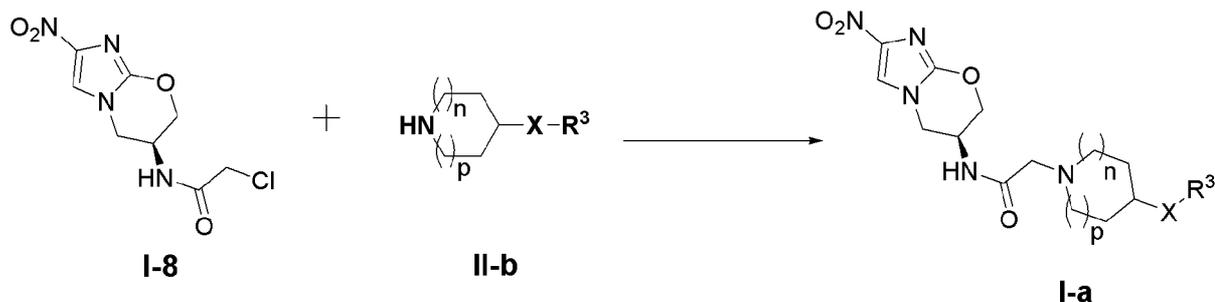
在另一优选例中, 所述的感染是肺结核感染。

25 在另一优选例中, 所述的药物用于抑制结核分支杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)引起的感染, 尤其是耐药结核杆菌或多药耐药结核杆菌引起的感染性疾病。

本发明的第五方面, 提供了一种式(I)所示的化合物, 或其各种光学异构体药学上可接受的无机或有机盐的制备方法。

在另一优选例中, 提供了制备式 I-a 所示化合物的方法, 所述方法包括如下步骤:

30 (a) 在惰性的极性非质子溶剂中和碱性条件下, 使化合物 I-8 与式 II-b 所示化合物反应, 生成式 I-a 所示化合物,



各式中，n 和 p 分别代表 0-2 之间的整数，

X 表示 O，NH，OCH₂，CH₂ 或化学键，

R³ 代表芳基，其是未取代的或被一至三个独立选自下组的基团所取代：卤

5 素，卤素取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基，卤素取代或未取代的 C₁-C₆ 烷氧基，卤素取代或未取代的 C₃-C₇ 环烷基烷氧基，卤素取代或未被取代的烷氧基烷氧基，其中上述烷氧基选自下列烷氧基：OCH₃，OCF₃，CHF₂O，CF₃CH₂O，MeOCH₂CH₂O，C₂H₅OCH₂CH₂O，CF₃CH₂OCH₂CH₂O，ⁱPrO，ⁿPrO，ⁱBuO，^oPrO，ⁿBuO 或 ^tBuO。

10 在另一优选实施例中，所述的惰性的极性非质子溶剂是 DMF；并且所述碱性条件是在碳酸钾存在下。

在另一优选例中，所述方法还包括步骤(b)：将式 I 化合物或式 I-a 化合物与酸反应，并形成所述化合物的盐。

15 应理解，在本发明范围内中，本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征可以互相组合，从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅，在此不再一一累述。

附图说明

图 1 显示了本发明一个实例中，在小鼠口服给药(25 mg/kg)后，不同时间下化合物在肝，肺，脑和血浆中浓度(ng/mL(液体样品)或 ng/g(固态样品))。

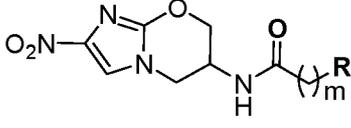
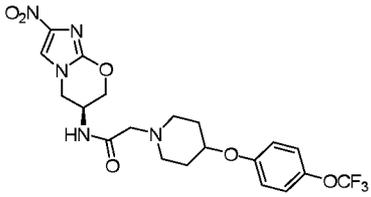
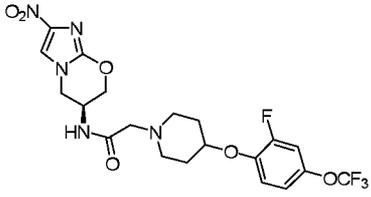
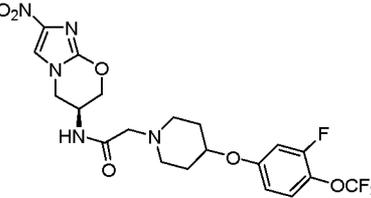
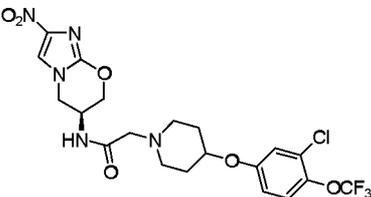
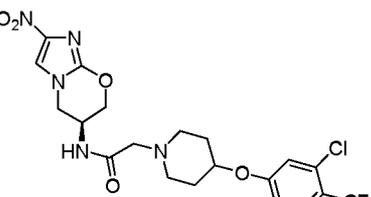
20

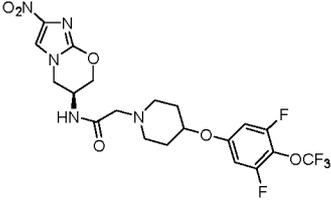
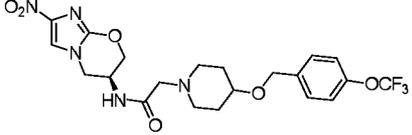
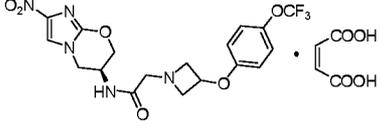
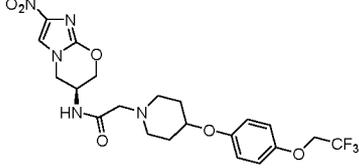
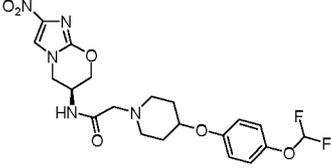
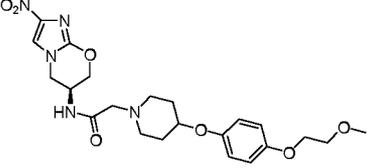
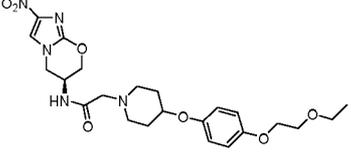
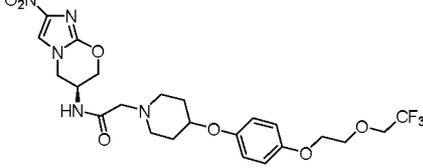
具体实施方式

25 本发明人经过广泛的构效关系研究，合成了大量化合物，并进行了体外筛选、代谢、组织分布、耐药结核杆菌筛选等大量系统的研究工作，首次发现式(I)化合物有很强的抗结核杆菌活性以及很好的代谢特性和理化性质，特别适合于治疗结核杆菌引起的感染性疾病。本发明人在此基础上完成了本发明。

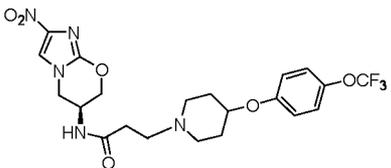
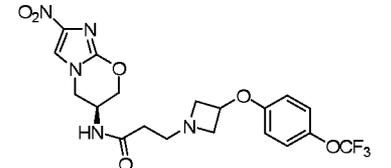
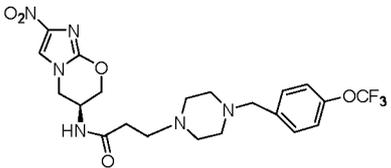
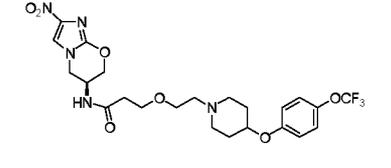
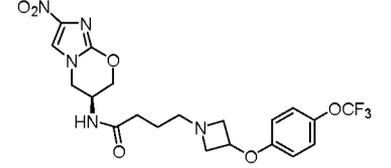
本发明的式 (I) 所示的化合物中具有代表性的化合物 (或其盐) 名称及结构式如下表 1 所示:

表 1

 (I)		
	化合物结构	化合物名称
化合物 1		(S)-N-(6,7-二氢-2-硝基-5H-咪唑 [2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)-2-(4-(4-(三氟 甲氧基)苯氧基)哌啶-1-基)乙酰胺
化合物 2		2-(4-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯氧基)哌啶 -1-基)-N-((S)-6,7-二氢-2-硝基-5H-咪唑 [2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)乙酰胺
化合物 3		2-(4-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苯氧基)哌啶 -1-基)-N-((S)-6,7-二氢-2-硝基-5H-咪唑 [2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)乙酰胺
化合物 4		2-(4-(3-氯-4-(三氟甲氧基)苯氧基)哌啶 -1-基)-N-((S)-6,7-二氢-2-硝基-5H-咪唑 [2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)乙酰胺
化合物 5		2-(4-(3-氯-4-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1- 基)-N-((S)-6,7-二氢-2-硝基-5H-咪唑 [2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)乙酰胺

<p>化合物 6</p>		<p>(S)-2-(4-(3,5-二氟-4-(三氟甲氧基)苯氧基)哌啶-1-基)-N-(2-硝基-6,7-二氢-5H-咪唑[2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)乙酰胺</p>
<p>化合物 7</p>		<p>(S)-N-(6,7-二氢-2-硝基-5H-咪唑[2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)-2-(4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)哌啶-1-基)乙酰胺</p>
<p>化合物 8</p>		<p>2-(3-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)氮杂环丁烷-1-基)-N-((S)-6,7-二氢-2-硝基-5H-咪唑并[2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)乙酰胺马来酸盐</p>
<p>化合物 9</p>		<p>(S)-2-(4-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基)哌啶-1-基)-N-(2-硝基-6,7-二氢-5H-咪唑[2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)乙酰胺</p>
<p>化合物 10</p>		<p>(S)-2-(4-(4-(二氟甲氧基)苯氧基)哌啶-1-基)-N-(2-硝基-6,7-二氢-5H-咪唑[2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)乙酰胺</p>
<p>化合物 11</p>		<p>(S)-2-(4-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯氧基)哌啶-1-基)-N-(2-硝基-6,7-二氢-5H-咪唑[2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)乙酰胺</p>
<p>化合物 12</p>		<p>(S)-2-(4-(4-(2-乙氧基乙氧基)苯氧基)哌啶-1-基)-N-(2-硝基-6,7-二氢-5H-咪唑[2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)乙酰胺</p>
<p>化合物 13</p>		<p>(S)-2-(4-(4-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙氧基)苯氧基)哌啶-1-基)-N-(2-硝基-6,7-二氢-5H-咪唑[2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)乙酰胺</p>

化合物 14		(S)-2-(4-(4-异丙氧基)苯氧基)哌啶-1-基)-N-(2-硝基-6,7-二氢-5H-咪唑[2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)乙酰胺
化合物 15		(S)-2-(4-(4-异丁氧基)苯氧基)哌啶-1-基)-N-(2-硝基-6,7-二氢-5H-咪唑[2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)乙酰胺
化合物 16		(S)-2-(4-(4-(2-(环丙氧基)乙氧基)苯氧基)哌啶-1-基)-N-(2-硝基-6,7-二氢-5H-咪唑[2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)乙酰胺
化合物 17		(S)-N-(6,7-二氢-2-硝基-5H-咪唑[2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)-2-(4-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-1-基)乙酰胺
化合物 18		(S)-N-(2-硝基-6,7-二氢-5H-咪唑[2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)-2-(4-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-1-基)乙酰胺
化合物 19		(S)-N-(6,7-二氢-2-硝基-5H-咪唑[2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)-2-(4-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-1-基)乙酰胺
化合物 20		2-(4-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-1-基)-N-((S)-6,7-二氢-2-硝基-5H-咪唑[2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)-乙酰胺
化合物 21		2-(2-(4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)哌啶-1-基)乙氧基)-N-((S)-6,7-二氢-2-硝基-5H-咪唑[2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)乙酰胺

化合物 22		(S)-N-(6,7-二氢-2-硝基-5H-咪唑并[2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)-3-(4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)哌啶-1-基)丙酰胺
化合物 23		3-(3-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)氮杂环丁烷-1-基)-N-((S)-6,7-二氢-2-硝基-5H-咪唑并[2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)丙酰胺
化合物 24		(S)-N-(6,7-二氢-2-硝基-5H-咪唑并[2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)-3-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-基)丙酰胺
化合物 25		3-(2-(4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)哌啶-1-基)乙氧基)-N-((S)-6,7-二氢-2-硝基-5H-咪唑并[2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)丙酰胺
化合物 26		4-(3-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)氮杂环丁烷-1-基)-N-((S)-6,7-二氢-2-硝基-5H-咪唑并[2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)丁酰胺

发明详述

除非有特别说明，下列用在说明书和权利要求书中的术语具有下述含义：

“烷基”指饱和的脂肪烃基团，包括 1 至 6 个碳原子的直链和支链基团。

- 5 优选含有 1 至 4 个碳原子的低级烷基，例如甲基、乙基、丙基、2-丙基、正丁基、异丁基、叔丁基。

“环烷基”指 3 至 7 元全碳单环脂肪烃基团，其中一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。例如，环丙基、环丁基、环戊基、环己烷、环己二烯、金刚烷、环庚烷、环庚三烯等。

- 10 更优选的是环丙基和环丁基。

“烷氧基”指通过醚氧原子键合到分子其余部分的烷基。代表性的烷氧基为具有 1-6 个碳原子的烷氧基，如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基。如本文所用，“烷氧基”包括未取代和取代的烷氧基，尤其是被一个或多个卤素所取代的烷氧基。优选的烷氧

基选自： OCH_3 ， OCF_3 ， CHF_2O ， $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$ ， ^iPrO ， ^nPrO ， ^iBuO ， ^cPrO ， ^nBuO 或 ^tBuO 。

“芳基”指具有至少一个芳环结构的基团，即具有共轭的 π 电子系统的芳环，包括碳环芳基、杂芳基。

“卤素”指氟、氯、溴或碘。

5 本发明的化合物可以含有一个或多个不对称中心，并因此以消旋体、外消旋混合物、单一对映体、非对映异构体化合物和单一非对映体的形式出现。可以存在的不对称中心，取决于分子上各种取代基的性质。每个这种不对称中心将独立地产生两个旋光异构体，并且所有可能的旋光异构体和非对映体混合物以及纯或部分纯的化合物包括在本发明的范围之内。本发明意味着包
10 括这些化合物的所有这种异构形式。

本文所用“药学上可接受的盐”是指只要是药学上可以接受的盐就没有特别的限定，包括无机盐和有机盐。具体地可列举本发明化合物与酸形成的盐，适合成盐的酸包括(但不限于)盐酸、氢溴酸、氢氟酸、硫酸、磷酸、硝酸、磷酸等无机酸，甲酸、乙酸、丙酸、草酸、三氟乙酸、丙二酸、琥珀酸、
15 富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、苦味酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸等有机酸以及天冬氨酸、谷氨酸等酸性氨基酸。

本发明化合物的合成方法

下面具体地描述本发明通式(I)结构化合物的制备方法，但这些具体方法
20 不对本发明构成任何限制。

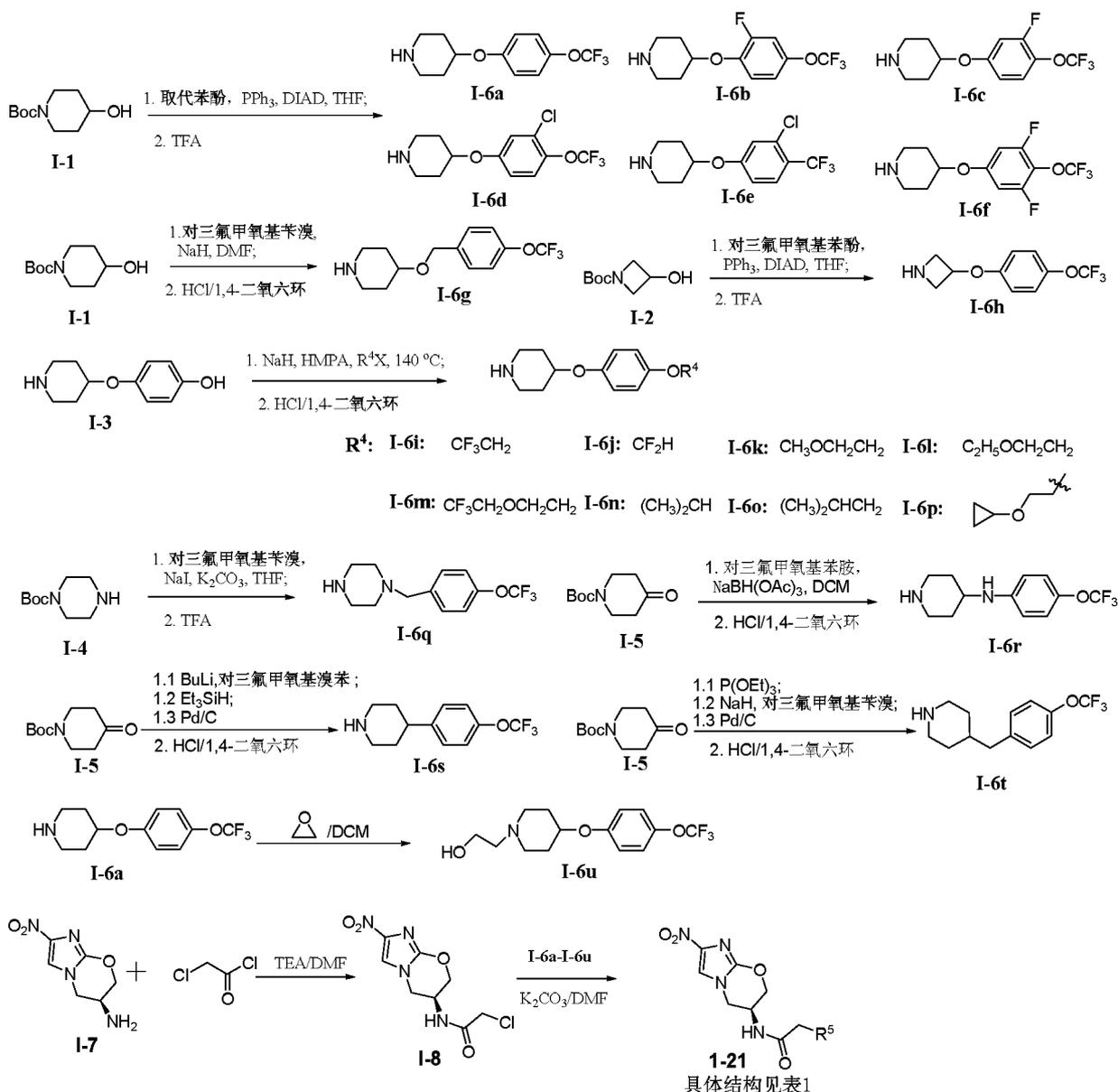
本发明通式(I)结构化合物可通过如下的方法制得，然而该方法的条件，例如反应物、溶剂、碱、所用化合物的量、反应温度、反应所需时间等不限于下面的解释。本发明化合物还可以任选将在本说明书中描述的或本领域已知的各种合成方法组合起来而方便的制得，这样的组合可由本发明所属领域的
25 技术人员容易的进行。

在本发明的制备方法中，各反应通常在惰性溶剂(通常为极性非质子溶剂)中，在 -30°C 至溶剂回流温度(优选 -20 至 80°C)下进行。反应时间通常为0.1小时~60小时，较佳地为0.5~48小时。

下面更具体地描述结构式(I)化合物的制备：

30

流程 1



(1) 中间体 I-1 在三苯基磷以及偶氮活性酯存在下, 和各种取代苯酚进行 Mitsunobu 反应, 得到中间体在酸性条件下脱去 Boc 保护基得到中间体 I-6a-I-6f。溶剂可以选用四氢呋喃, 1, 4-二氧六环, 甲基叔丁醚等; 偶氮活性酯可以选自 DEAD, DIAD 等。最佳反应条件为, 在三苯基磷和 DIAD 存在下, 以四氢呋喃为溶剂, -10 °C 至室温反应 4-16 小时。脱保护基的酸可以选自(但并不限于)三氟乙酸, 盐酸等, 溶剂可以选自(但并不限于)二氯甲烷, 1, 4-二氧六环, 四氢呋喃等, 温度为-10°C-室温。最佳条件为, 直接与三氟乙酸在室温反应 1-6 小时。

(2) 中间体 I-1 在碱性条件下, 在非质子极性溶剂中和对三氟甲氧基苄卤

反应，所得中间体在酸性条件下脱去 Boc 保护基得到中间体 I-6g。碱可以选自 NaH, LiH, 叔丁醇钾等，溶剂可以选自(但并不限于)DMF, 乙腈, 四氢呋喃等，最佳反应条件为，以 NaH 为碱，DMF 为溶剂和对三氟甲氧基苄溴于室温反应 2-24 小时。脱保护基的酸可以选自(但并不限于)三氟乙酸，盐酸等，溶剂
5 可以选自二氯甲烷，1,4-二氧六环，四氢呋喃等，温度为-10°C-室温。最佳条件为，直接与氯化氢饱和的 1,4-二氧六环溶液在室温反应 1-6 小时。

(3) 中间体 I-2 在三苯基膦以及偶氮活性酯存在下，和各种取代苯酚进行 Mitsunobu 反应，得到中间体在酸性条件下脱去 Boc 保护基得到中间体 I-6h。溶剂可以选用(但并不限于)四氢呋喃，1,4-二氧六环，甲基叔丁醚等；偶氮
10 活性酯可以选自(但并不限于)DEAD, DIAD 等。最佳反应条件为，在三苯基膦和 DIAD 存在下，以四氢呋喃为溶剂，-10 °C 至室温反应 4-16 小时。脱保护基的酸可以选自(但并不限于)三氟乙酸，盐酸等，溶剂可以选自(但并不限于)二氯甲烷，1,4-二氧六环，四氢呋喃等，温度为-10°C-室温。最佳条件为，直接与三氟乙酸在室温反应 1-6 小时。

(4) 中间体 I-3 在碱性条件下，在非质子极性溶剂中和各种取代的带离去基团的试剂反应，所得中间体在酸性条件下脱去 Boc 保护基得到中间体 I-6i-I-6p。碱可以选自(但并不限于)NaH, LiH, 叔丁醇钾等，溶剂可以选自
15 HMPA, DMF, 乙腈, 四氢呋喃等，最佳反应条件为，以 NaH 为碱，HMPA 为溶剂和各种取代的带离去基团的试剂反应于 80-200 °C 反应 6-24 小时。脱保护基的酸可以选自(但并不限于)三氟乙酸，盐酸等，溶剂可以选自(但并不限于)二氯甲烷，1,4-二氧六环，四氢呋喃等，温度为-10°C-室温。最佳条件为，直接与氯化氢饱和的 1,4-二氧六环溶液在室温反应 1-6 小时。

(5) 中间体 I-4 在碱性条件下，在非质子极性溶剂中和对三氟甲氧基苄卤反应，所得中间体在酸性条件下脱去 Boc 保护基得到中间体 I-6q。碱可以选
25 自碳酸钾，碳酸钠，碳酸铯，叔丁醇钾等，溶剂可以选自 DMF, 乙腈, 四氢呋喃等，最佳反应条件为，以碳酸钾为碱，碘化钠为催化剂，THF 为溶剂和对三氟甲氧基苄溴于室温反应 6-24 小时。脱保护基的酸可以选自(但并不限于)三氟乙酸，盐酸等，溶剂可以选自(但并不限于)二氯甲烷，1,4-二氧六环，四氢呋喃等，温度为-10°C-室温。最佳条件为，最佳条件为，直接与三氟乙酸在
30 室温反应 1-6 小时。

(6) 原料 I-5 在极性溶剂中和对三氟甲氧基苯胺在-20 至 80 °C 下，在还

原试剂的存在下进行还原胺化反应 1-24 小时得到相对应的中间体，后者在酸性条件下脱去 Boc 保护基得到中间体 I-6r。极性溶剂可以选自(但并不限于)甲醇，乙醇，异丙醇，四氢呋喃，二氯甲烷，1,2-二氯乙烷，1,4-二氧六环，DMF，乙腈，乙二醇二甲醚等。还原剂选自(但并不限于)硼氢化钠，硼氢化钾，氰基硼氢化钠，三乙酰氧基硼氢化钠等。最佳反应条件为，二氯甲烷为溶剂，三乙酰氧基硼氢化钠为还原剂，在室温下反应 4-24 小时。脱保护基的酸可以选自(但并不限于)三氟乙酸，盐酸等，溶剂可以选自(但并不限于)二氯甲烷，1,4-二氧六环，四氢呋喃等，温度为-10°C-室温。最佳条件为，直接与氯化氢饱和的 1,4-二氧六环溶液在室温反应 1-6 小时。

10 (7)原料 I-5 在极性非质子溶剂中和 4-三氟甲氧基溴苄在-80 至 0 °C 下，在烷氧基锂的条件下下发生亲核加成反应 1-24 小时得到相对应的中间体，后者在中性条件下或酸性条件下还原，最后在酸性条件下脱去 Boc 保护基得到中间体 I-6s。极性非质子溶剂可以选自(但并不限于)四氢呋喃，1,4-二氧六环，乙二醇二甲醚等。最佳反应条件为，四氢呋喃为溶剂，三乙基硅烷作还
15 原剂，在室温下反应 4-24 小时。脱保护基的酸可以选自(但并不限于)三氟乙酸，盐酸等，溶剂可以选自(但并不限于)二氯甲烷，1,4-二氧六环，四氢呋喃等，温度为-10°C-室温。最佳条件为，直接与氯化氢饱和的 1,4-二氧六环溶液在室温反应 1-6 小时。

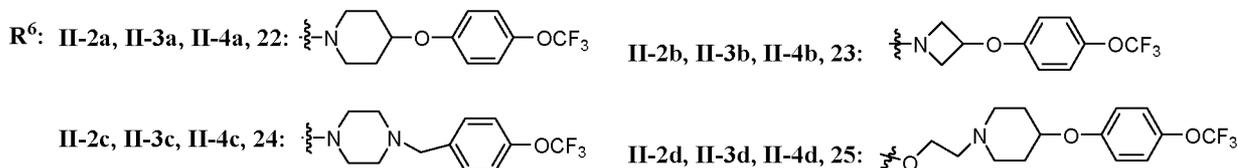
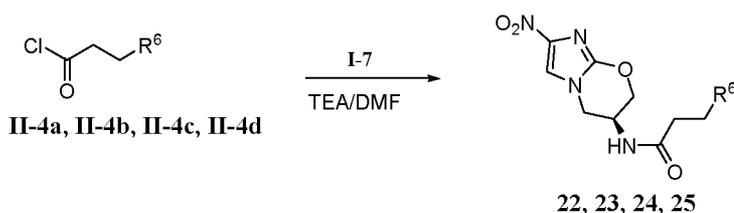
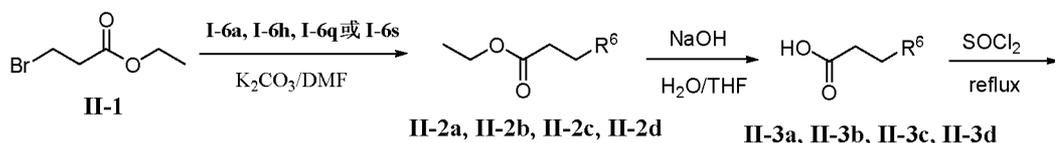
(8)原料 I-5 在极性非质子溶剂中和 4-三氟甲氧基溴苄在-20 至 25 °C 下，
20 在磷酸三乙酯或三苯基磷的存在下发生亲核加成反应 1-24 小时得到相对应的中间体，后者在中性条件下还原，最后在酸性条件下脱去 Boc 保护基得到中间体 I-6t。极性非质子溶剂可以选自(但并不限于)四氢呋喃，二氯甲烷，1,2-二氯乙烷，1,4-二氧六环，DMF，乙腈，乙二醇二甲醚等。最佳反应条件为，四氢呋喃为溶剂，Pd/C 催化氢化还原，在室温下反应 4-24 小时。脱保护基的
25 酸可以选自(但并不限于)三氟乙酸，盐酸等，溶剂可以选自(但并不限于)二氯甲烷，1,4-二氧六环，四氢呋喃等，温度为-10°C-室温。最佳条件为，直接与氯化氢饱和的 1,4-二氧六环溶液在室温反应 1-6 小时。

(9)原料 I-6a 在极性非质子溶剂中和过量的环氧乙烷于-20°C-室温反应得到中间体 I-6u，极性非质子溶剂可以选自(但并不限于)THF，二氯甲烷，1,2-
30 二氯乙烷，1,4-二氧六环，乙腈等。最佳反应条件为，以二氯甲烷为溶剂，和过量的环氧乙烷在-10-0 °C 反应反应 1-6 小时。

(10) 中间体 I-7(S)-(2-硝基-6,7-二氢-5H-咪唑并[2,1-b][1,3]噁嗪-6-胺(Journal Medicinal Chemistry, 2009, 52(5), 1329-1344.)在极性非质子溶剂中,在碱性条件下和氯乙酰氯或者溴乙酰溴于-20 °C-50 °C 反应 1-12 小时得到中间体 I-8。极性非质子溶剂可以选自(但并不限于)DMF, NMP, THF, CH₃CN, DCM, CHCl₃, 碱可以选自(但并不限于)DIEA, TEA, DBU, 吡啶, N-甲基吗啡啉等有机碱或 K₂CO₃, Na₂CO₃, Cs₂CO₃等无机碱。最佳反应条件为以 DMF 作为溶剂, TEA 作为碱于-10 °C-10 °C 反应 1-4 小时;

(11) 中间体 I-8 在极性非质子溶剂中,在碱性条件下和 I-6a-I-6u 于室温-100 °C 反应 2-24 小时得到化合物 1-21。极性非质子溶剂可以选自(但并不限于)DMF, NMP, THF, CH₃CN, DCM, CHCl₃, 碱可以选自(但并不限于)DIEA, TEA, DBU, 吡啶, N-甲基吗啡啉等有机碱或 K₂CO₃, Na₂CO₃, Cs₂CO₃等无机碱。最佳反应条件为以 DMF 作为溶剂, K₂CO₃作为碱于 20 °C-80 °C 反应 6-16 小时。

流程 2



(1) 3-溴丙酸乙酯在极性非质子溶剂中,在碱性条件下和各种取代胺或醇于室温-100 °C 反应 2-12 小时,得到中间体 II-2a, II-2b, II-2c 和 II-2d。极性非质子溶剂可以选自(但并不限于)DMF, NMP, THF, CH₃CN, DCM, CHCl₃, 碱可以选自(但并不限于)DIEA, TEA, DBU, 吡啶, N-甲基吗啡啉等有机碱或 K₂CO₃, Na₂CO₃, Cs₂CO₃等无机碱。最佳反应条件为以 CH₃CN 作为溶剂, K₂CO₃作为碱于 50 °C-90 °C 反应 1-6 小时。

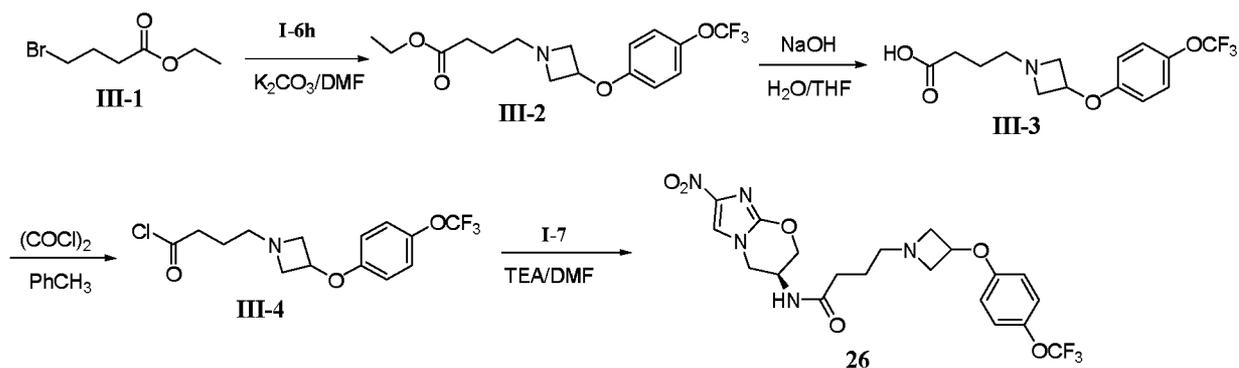
(2) 中间体 II-2a, II-2b, II-2c 和 II-2d 在碱性条件下,水解得到中间体 II-3a, II-3b, II-3c 和 II-3d, 碱可以选自(但并不限于)NaOH, LiOH, KOH,

K_2CO_3 等无机碱，溶剂可以选自(但并不限于)MeOH, EtOH, THF, H_2O 或它们中的一种或多种组合。最佳反应条件为以 NaOH, H_2O 和 THF 为混合溶剂于 $-10-30^\circ C$ 反应 2-6 小时。

(3) 中间体 **II-3a**, **II-3b**, **II-3c** 和 **II-3d** 在无溶剂或极性非质子溶剂中，和氯化试剂反应得到中间体 **II-4a**, **II-4b**, **II-4c** 和 **II-4d**。极性非质子溶剂可以选自(但并不限于)THF, DCM, $CHCl_3$, $PhCH_3$ 等，氯化试剂可以选自(但并不限于) $SOCl_2$, $(COCl)_2$, $POCl_3$ 等。最佳反应条件为在无溶剂条件下，在 $SOCl_2$ 中回流反应 2-6 小时。

(4) 中间体 **II-4a**, **II-4b**, **II-4c** 和 **II-4d** 在极性非质子溶剂中，在碱性条件下和中间体 **I-7** 于 $-20^\circ C-50^\circ C$ 反应 1-12 小时得到产物 **22**, **23**, **24** 和 **25**。极性非质子溶剂可以选自(但并不限于)DMF, NMP, THF, CH_3CN , DCM, $CHCl_3$, 碱可以选自(但并不限于)DIEA, TEA, DBU, 吡啶, N-甲基吗啡啉等有机碱或 K_2CO_3 , Na_2CO_3 , CS_2CO_3 等无机碱。最佳反应条件为以 DMF 作为溶剂, TEA 作为碱于 $-10^\circ C-50^\circ C$ 反应 2-12 小时。

15 流程 3



(1) 4-溴丁酸乙酯在极性非质子溶剂中，在碱性条件下和取代胺于室温 $-100^\circ C$ 反应 2-12 小时得到中间体 **III-2**。极性非质子溶剂可以选自(但并不限于)DMF, NMP, THF, CH_3CN , DCM, $CHCl_3$, 碱可以选自(但并不限于)DIEA, TEA, DBU, 吡啶, N-甲基吗啡啉等有机碱或 K_2CO_3 , Na_2CO_3 , CS_2CO_3 等无机碱。最佳反应条件为以 CH_3CN 作为溶剂, K_2CO_3 作为碱于 $50^\circ C-90^\circ C$ 反应 1-6 小时。

(2) 中间体 **III-2** 在碱性条件下水解得到中间体 **III-3**, 碱可以选自(但并不限于)NaOH, LiOH, KOH, K_2CO_3 等无机碱，溶剂可以选自(但并不限于)MeOH, EtOH, THF, H_2O 或它们中的一种或多种组合。最佳反应条件为以 NaOH, H_2O 和 THF 为混合溶剂于 $-10-30^\circ C$ 反应 2-6 小时。

(3) 中间体 III-3 在无溶剂或极性非质子溶剂中, 和氯化试剂反应得到中间体 III-4。极性非质子溶剂可以选自(但并不限于) THF, DCM, CHCl₃, PhCH₃ 等, 氯化试剂可以选自(但并不限于) SOCl₂, (COCl)₂, POCl₃ 等。最佳反应条件为在无溶剂条件下, 在 SOCl₂ 中回流反应 2-6 小时。

- 5 (4) 中间体 III-4 在极性非质子溶剂中, 在碱性条件下和中间体 I-7 于 -20 °C-50 °C 反应 1-12 小时得到产物 26。极性非质子溶剂可以选自(但并不限于) DMF, NMP, THF, CH₃CN, DCM, CHCl₃, 碱可以选自(但并不限于) DIEA, TEA, DBU, 吡啶, N-甲基吗啡啉等有机碱或 K₂CO₃, Na₂CO₃, Cs₂CO₃ 等无机碱。最佳反应条件为以 DMF 作为溶剂, TEA 作为碱于 -10 °C-50 °C 反应 2-12 小时。

10

药物组合物和施用方法

- 由于本发明化合物具有优异的抗结核杆菌活性, 因此本发明化合物及其各种晶型、药学上可接受的无机或有机盐, 以及含有本发明化合物为主要活性成分的药物组合物可用于治疗与结核杆菌相关的疾病。根据现有技术, 本
15 发明化合物可用于治疗结核病及其他感染疾病。

- 本发明的药物组合物包含安全、有效量范围内的本发明化合物或其药学上可接受的盐及药学上可以接受的赋形剂或载体。其中“安全、有效量”指的是: 化合物的量足以明显改善病情, 而不至于产生严重的副作用。通常, 药物组合物含有 1-1000mg 本发明化合物/剂, 较佳地 5-500 mg 本发明化合物
20 /剂, 更佳地, 含有 10-200mg 本发明化合物/剂。

- 本发明的化合物及其药学上可接受的盐可制成各种制剂, 其中包含安全、有效量范围内的本发明化合物或其药学上可接受的盐及药理上可以接受的赋形剂或载体。其中“安全、有效量”指的是: 化合物的量足以明显改善病情, 而不至于产生严重的副作用。化合物的安全、有效量根据治疗对象的年龄、
25 病情、疗程等具体情况来确定。

- “药学上可以接受的赋形剂或载体”指的是: 一种或多种相容性固体或液体填料或凝胶物质, 它们适合于人使用, 而且必须有足够的纯度和足够低的毒性。“相容性”在此指的是组合物中各组份能与本发明的化合物以及它们之间相互掺和, 而不明显降低化合物的药效。药理上可以接受的赋形剂或
30 载体部分例子有纤维素及其衍生物(如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素钠、纤维素乙酸酯等)、明胶、滑石、固体润滑剂(如硬脂酸、硬脂酸镁)、硫酸钙、植

物油(如豆油、芝麻油、花生油、橄榄油等)、多元醇(如丙二醇、甘油、甘露醇、山梨醇等)、乳化剂(如吐温®)、润湿剂(如十二烷基硫酸钠)、着色剂、调味剂、稳定剂、抗氧化剂、防腐剂、无热原水等。

施用本发明化合物时,可以口服、直肠、肠胃外(静脉内、肌肉内或皮下)、
5 局部给药。

用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这些固体剂型中,活性化合物与至少一种常规惰性赋形剂(或载体)混合,如柠檬酸钠或磷酸二钙,或与下述成分混合:(a)填料或增容剂,例如,淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸;(b)粘合剂,例如,羟甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶;(c)保湿剂,例如,甘油;
10 (d)崩解剂,例如,琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、藻酸、某些复合硅酸盐、和碳酸钠;(e)缓溶剂,例如石蜡;(f)吸收加速剂,例如,季胺化合物;(g)润湿剂,例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯;(h)吸附剂,例如,高岭土;和(i)润滑剂,例如,滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二
15 烷基硫酸钠,或其混合物。胶囊剂、片剂和丸剂中,剂型也可包含缓冲剂。

固体剂型如片剂、糖丸、胶囊剂、丸剂和颗粒剂可采用包衣和壳材制备,如肠衣和其它本领域公知的材料。它们可包含不透明剂,并且,这种组合物中活性化合物或化合物的释放可以延迟的方式在消化道内的某一部分中释放。可采用的包埋组分的实例是聚合物物质和蜡类物质。必要时,活性化合物
20 也可与上述赋形剂中的一种或多种形成微胶囊形式。

用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳液、溶液、悬浮液、糖浆或酞剂。除了活性化合物外,液体剂型可包含本领域中常规采用的惰性稀释剂,如水或其它溶剂,增溶剂和乳化剂,例知,乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺以及油,特别是棉籽油、花生油、玉米胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油或这些物质的混合物等。
25

除了这些惰性稀释剂外,组合物也可包含助剂,如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、矫味剂和香料。

除了活性化合物外,悬浮液可包含悬浮剂,例如,乙氧基化异十八烷醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨醇酯、微晶纤维素、甲醇铝和琼脂或这些物质的
30 混合物等。

用于肠胃外注射的组合物可包含生理上可接受的无菌含水或无水溶液、

分散液、悬浮液或乳液，和用于重新溶解成无菌的可注射溶液或分散液的无菌粉末。适宜的含水和非水载体、稀释剂、溶剂或赋形剂包括水、乙醇、多元醇及其适宜的混合物。

5 用于局部给药的本发明化合物的剂型包括软膏剂、散剂、贴剂、喷射剂和吸入剂。活性成分在无菌条件下与生理上可接受的载体及任何防腐剂、缓冲剂，或必要时可能需要的推进剂一起混合。

本发明化合物可以单独给药，或者与其他药学上可接受的化合物联合给药。

10 使用药物组合物时，是将安全有效量的本发明化合物适用于需要治疗的哺乳动物(如人)，其中施用剂量为药学上认为的有效给药剂量，对于 60kg 体重的人而言，日给药剂量通常为 1~1000 mg，优选 10~500 mg。当然，具体剂量还应考虑给药途径、病人健康状况等因素，这些都是熟练医师技能范围之内。

15 本发明的主要优点包括：

1. 本发明化合物对结核分枝杆菌具有特异性效果。本发明化合物对多药耐药结核分枝杆菌具有优异的效果。

20 2. 本发明化合物具有增大的水溶性，在动物药物代谢研究中显示本发明化合物具有优良的药代动力学性质。这对本化合物提高抗结核分枝杆菌活性，提高药效，减少副作用，节省成本都有重要的意义。

3. 良好的组织分布，组织分布试验显示，主要分布在结核菌的病灶部位肺和脾，而在非靶组织分布很少。肺靶向预示着会有很高的疗效指数，副作用会大幅降低。

25 具体实施方式

在下述实施例中更具体地解释本发明。然而，应当理解，这些实施例是为了举例说明本发明，而并不是以任何方式限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则份数和百分比为重量份和重量百分比。

30 所有实施例中，熔点用 X-4 熔点仪测定，温度计未校正；¹H NMR 用 Varian Mercury 400 或 600 核磁共振仪记录，化学位移以 δ (ppm) 表示；MS 的测定用

岛津 LC-MS-2020 质谱仪。分离用硅胶未说明均为 200-300 目，洗脱液的配比均为体积比。

制备例 1

5 4-(4-三氟甲氧基)苯氧基)哌啶(I-6a)

对三氟甲氧基苯酚(32.7 g, 184 mmol), N-Boc-4-羟基哌啶(37 g, 184 mmol), 三苯基膦(48.3 g, 184 mmol)溶于干燥的 THF(500 mL)中, 冰浴冷却下滴加 DIAD(37.2 g, 184 mmol), 滴毕室温搅拌过夜。旋除 THF, 残留物用石油醚提取, 提取液浓缩得淡黄色油状物 71.2 g, 粗产物收率超 100%, 直接投入下步反应。

将上步所得粗产物(66.5 g, 184 mmol)溶于 TFA(150 mL)中, 室温搅拌。3h 后, 旋除 TFA, 残留物加水, NaOH 溶液调 pH 至 10 以上, 乙酸乙酯提取, 提取液浓缩后柱层析, 得白色固体 35.3 g, 收率 73%。

ESI-LR: 262.1 [M+1]⁺.

15

制备例 2

4-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯氧基)哌啶(I-6b)

类似制备例 2 的合成, 以 2-氟-4-(三氟甲氧基)苯酚(1.96 g, 1.0 mmol, 合成见 W02008130581)和 N-Boc-4-羟基哌啶(2.01 g, 1.0 mmol)为原料, 得到白色固体产物 1.87 g, 两步产率 67%。

ESI-LR: 280.1 [M+1]⁺.

制备例 3

4-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苯氧基)哌啶(I-6c)

类似制备例 1 的合成, 以 3-氟-4-(三氟甲氧基)苯酚(1.96 g, 1.0 mmol, 合成见 US2009302273)和 N-Boc-4-羟基哌啶(2.01 g, 1.0 mmol)为原料, 得到白色固体产物 2.01 g, 两步产率 72%。

ESI-LR: 280.1 [M+1]⁺.

30 制备例 4

4-(3-氯-4-(三氟甲氧基)苯氧基)哌啶(I-6d)

类似**制备例 1**的合成，以 3-氟-4-(三氟甲氧基)苯酚(2.12 g, 1.0 mmol, 合成见 W02008076043)和 N-Boc-4-羟基哌啶(2.01 g, 1.0 mmol)为原料，得到白色固体产物 1.98 g, 两步产率 67%。

ESI-LR: 296.1 [M+1]⁺

5

制备例 5

4-(3-氯-4-(三氟甲基)苯氧基)哌啶(I-6e)

类似**制备例 1**的合成，以 3-氟-4-(三氟甲基)苯酚(1.96 g, 1.0 mmol, 合成见 W02006051378)和 N-Boc-4-羟基哌啶(2.01 g, 1.0 mmol)为原料，得到白色固体产物 1.55 g, 两步产率 56%。

10

ESI-LR: 280.1 [M+1]⁺

制备例 6

4-(3,5-二氟-4-(三氟甲氧基)苯氧基)哌啶(I-6f)

类似**制备例 1**的合成，以 3,5-二氟-4-(三氟甲氧基)苯酚(2.14 g, 1.0 mmol)和 N-Boc-4-羟基哌啶(2.01 g, 1.0 mmol)为原料，得到白色固体产物 1.86 g, 两步产率 63%。

15

ESI-LR: 298.1 [M+1]⁺

20

制备例 7

4-(4-(三氟甲氧基)苄氧基)哌啶(I-6g)

(1)4-(4-(三氟甲氧基)苄氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

将 N-Boc-4-羟基哌啶(2.01 g, 10 mmol)溶于 DMF(30 mL)中，冰浴下加入氢化钠(60%, 0.6 g, 15 mmol)，搅拌 30 min，加入对三氟甲氧基苄溴(3.06 g, 12 mmol)，加毕，恢复室温搅拌 15 h，冰浴下，加入冰水(30 mL)淬灭反应。用二氯甲烷萃取(30 mL*2)，合并有机相，有机相分别用水，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，浓缩柱层析(石油醚：乙酸乙酯 = 10 : 1)，得到浅黄色液体 2.9 g, 产率 78%。

25

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 1.41(s, 9H), 1.55-1.62(m, 2H), 1.84-1.90(m, 2H), 3.07-3.13(m, 2H), 3.54-3.58(m, 1H), 3.77-3.82(m, 2H), 4.54(s, 2H), 7.19(d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.36(d, J = 8.6 Hz, 2H).

30

(2) 4-(4-(三氟甲氧基)苄氧基)哌啶

将 4-(4-(三氟甲氧基)苄氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (2.5 g, 6.66 mmol) 溶于 1,4-二氧六环中, 滴加氯化氢的 1,4-二氧六环溶液, 室温搅拌 3 h, 反应完毕, 除去溶剂, 分别用石油醚、乙醚洗残留物, 得到白色固体 2.0 g, 产率 99%。

ESI-LR: 276.1 [M+1]⁺.

制备例 8**3-(4-(三氟甲氧基)苄氧基)氮杂环丁烷(I-6h)**

类似制备例 2 的合成, 以对三氟甲氧基苯酚 (1.78 g, 1.0 mmol) 和 N-Boc-3-羟基氮杂环丁烷 (1.73 g, 1.0 mmol) 为原料, 得到白色固体产物 1.38 g, 两步产率 59%。

ESI-LR: 234.1 [M+1]⁺

15 制备例 9**4-(4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苄氧基)哌啶(I-6i)**

将 4-(4-羟基苄氧基)哌啶-1-碳酸叔丁酯 (2.0 g, 6.8 mmol, 合成见 W02006064218) 溶于干燥 HMPA (20 mL) 中, 冰浴下加入氢化钠 (326 mg, 8.4 mmol), 加入 2, 2, 2-三氟碘乙烷 (1.72 mg, 8.2 mmol), 在封管中升温 140 °C 搅拌反应 18 h, 加入水 (30 mL), 用乙酸乙酯萃取 (40 mL * 2), 合并有机相, 有机相用水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸镁干燥, 浓缩, 柱层析 (PE:EA = 20:1 ~ 15:1), 得到浅黄色固体 1.0 g, 产率 39%。

将上步所得产物 4-(4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苄氧基)哌啶-1-碳酸叔丁酯 (751 mg, 2 mmol) 溶于 1,4-二氧六环中, 滴加氯化氢的 1,4-二氧六环溶液, 室温搅拌 3 h, 反应完毕, 除去溶剂, 分别用石油醚、乙醚洗残留物, 得到白色固体 600 mg, 产率 96%。

ESI-LR: 276.1 [M+1]⁺

30 制备例 10**4-(4-(二氟甲氧基)苄氧基)哌啶(I-6j)**

类似**制备例 9**的合成, 以 4-(4-羟基苯氧基)哌啶-1-碳酸叔丁酯(1.76 g, 0.6 mmol)和氟利昂(3 mL, 过量)为原料, 得到白色固体产物 656 mg, 产率 45%。

ESI-LR: 244.1 [M+1]⁺

5

制备例 11

4-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯氧基)哌啶(I-6k)

类似**制备例 9**的合成, 以 4-(4-羟基苯氧基)哌啶-1-碳酸叔丁酯(1.76 g, 0.6 mmol)和 1-溴-2-甲氧基乙醇(1.66 g, 1.2 mmol)为原料, 得到白色固体产物 632 mg, 产率 42%。

ESI-LR: 252.2 [M+1]⁺

制备例 12

4-(4-(2-乙氧基乙氧基)苯氧基)哌啶(I-6l)

类似**制备例 9**的合成, 以 4-(4-羟基苯氧基)哌啶-1-碳酸叔丁酯(1.76 g, 0.6 mmol)和 1-溴-2-乙氧基乙醇(1.82 g, 1.2 mmol)为原料, 得到白色固体产物 612 mg, 产率 38%。

ESI-LR: 266.2 [M+1]⁺

20

制备例 13

4-(4-(2-(2, 2, 2-三氟乙氧基)乙氧基)苯氧基)哌啶(I-6m)

类似**制备例 9**的合成, 以 4-(4-羟基苯氧基)哌啶-1-碳酸叔丁酯(1.76 g, 0.6 mmol)和 2-(2, 2, 2-三氟甲基乙氧基)乙基对甲苯磺酸酯(2.68 g, 0.9 mmol, 合成见 W02009026537)为原料, 得到白色固体产物 785mg, 产率 41%。

25 ESI-LR: 320.1 [M+1]⁺

制备例 14

4-(4-异丙氧基)苯氧基)哌啶(I-6n)

类似**制备例 9**的合成, 以 4-(4-羟基苯氧基)哌啶-1-碳酸叔丁酯(1.76 g, 0.6 mmol)和异丙基溴(2.20 g, 1.8 mmol)为原料, 得到白色固体产物 516 mg, 产率 36%。

ESI-LR: 236.2 [M+1]⁺

制备例 15

4-(4-异丁氧基)苯氧基)哌啶(I-6o)

- 5 类似制备例 9 的合成, 以 4-(4-羟基苯氧基)哌啶-1-碳酸叔丁酯(1.76 g, 0.6 mmol)和异丁基溴(2.48 g, 1.8 mmol)为原料, 得到白色固体产物 668 mg, 产率 44%。

ESI-LR: 250.2 [M+1]⁺

10 制备例 16

4-(4-(2-(环丙氧基)乙氧基)苯氧基)哌啶(I-6p)

类似制备例 9 的合成, 以 4-(4-羟基苯氧基)哌啶-1-碳酸叔丁酯(1.76 g, 0.6 mmol)和(2-溴乙氧基)环丙烷(1.48 g, 0.9 mmol)为原料, 得到白色固体产物 768 mg, 产率 46%。

15 ESI-LR: 278.2 [M+1]⁺

制备例 17

N-(4-三氟甲氧基)苄基哌嗪(I-6q)

(1)N-叔丁氧基羰基-N'-(4-三氟甲氧基)苄基哌嗪

- 20 N-叔丁氧基羰基哌嗪(373 mg, 2 mmol)、4-三氟甲氧基苄溴(510 mg, 2 mmol)溶于THF(20 mL)中, 加入NaI(50 mg), 室温搅拌12 h, 滤除不溶物, 滤液浓缩后柱层析(PE:EtOAc = 5:1), 得到N-叔丁氧基羰基-N'-(4-三氟甲氧基)苄基哌嗪, 无色油状物519 mg, 收率72%。

25 ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 1.43(s, 9H), 2.35(t, *J* = 5.3 Hz, 4H), 3.42(t, *J* = 5.2 Hz, 4H), 3.49(s, 2H), 7.15(d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.34(d, *J* = 8.4 Hz, 2H).

(2)N-(4-三氟甲氧基)苄基哌嗪

- 30 向 N-叔丁氧基羰基-N'-(4-三氟甲氧基)苄基哌(384 mg, 1.07 mmol)中加入三氟乙酸(5 mL), 室温搅拌 0.5 h, 旋除三氟乙酸, 残留物加入甲基叔丁基醚(20 mL), 水(20 mL), NaOH 溶液调 pH 至碱性, 分液, 水相再用甲基叔丁基

醚(20 mL)提取, 合并醚相, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸镁干燥, 滤除干燥剂后浓缩得标题化合物 227 mg, 收率 82%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.39(s, 4H), 2.78-2.91(m, 5H), 3.45(s, 2H), 7.12(d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.31(d, $J = 8.7$ Hz, 2H).

5

制备例 18

N-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-4-胺(I-6r)

将 1-BOC-4-哌啶酮(4.0 g, 0.02 mol)溶于二氯甲烷(250 mL)中, 室温下, 加入对三氟甲氧基苯胺(4.3 g, 0.024 mol), 加入乙酸(1.44 g, 0.024 mol), 10 加入三乙酰氧基硼氢化钠(8.5 g, 0.04 mol), 于氩气保护下, 室温搅拌反应 18 h, TLC 监测。反应完毕, 加入适量 1 M NaOH, 混合液用二氯甲烷萃取, 合并有机相, 硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 旋干, 得到粗固体产物 4-(4-三氟甲氧基苯胺基)哌啶-1-基甲酸叔丁酯 7.5 g, 产率 100%。直接投入下一步。

将上步所得 4-(4-三氟甲氧基苯胺基)哌啶-1-基甲酸叔丁酯(7.2 g, 0.02 15 mol)溶于 1,4-二氧六环(200 mL)中, 冰浴下滴加 HCl 的 1,4-二氧六环溶液, 滴毕, 室温搅拌过夜, TLC 监测。反应完毕, 过滤, 正己烷洗, 乙醚洗, 由于此盐酸盐易吸水, 故 NH_3 的甲醇溶液使其游离, 得到标题化合物, 白色固体 5.0 g, 产率 96%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.70-1.78(m, 2H), 2.05-2.08(m, 2H), 20 2.96-3.01(m, 2H), 3.29-3.51(m, 2H), 5.77-5.79(m, 1H), 6.57-6.60(m, 2H), 6.89-6.91(m, 2H).

制备例 19

4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶(I-6s)

25 (1)4-羟基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

将 4-三氟甲氧基溴苯(2.41 g, 10 mmol)溶于干燥四氢呋喃(30 mL)中, 冷却至 -78°C , 向其中缓慢滴加正丁基锂(1.6 M 正己烷溶液, 6.5 mL), 滴加过程使温度保持在 -70°C 以下, 滴毕, 保持此体系搅拌 20 min, 加入 4-羰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.99 g, 10 mmol)的四氢呋喃溶液, 滴加过程使温度保 30 持在 -70°C 以下, 加毕, 可使温度缓慢升至室温搅拌 15 小时。反应完毕, 加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 分液, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸镁

干燥，浓缩，柱层析(PE:EA = 15:1)，得到浅黄色胶状物 1.6 g，产率：40%。

MS(ESI/LR)：362.2 [M+1]⁺。

(2) 4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

5 将 4-羟基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.85 g, 5 mmol)溶于干燥二氯甲烷(30 mL)中，冷却至-20 °C，滴加三乙基硅烷(696 mg, 6 mmol)，缓慢滴加加毕，缓慢恢复室温搅拌 15 小时。反应完毕，加入冰水淬灭反应，分液，有机相用饱和食盐水洗，硫酸镁干燥，浓缩，柱层析(PE:EA = 20:1)，得到浅黄色胶状物 0.6 g，产率：34%

MS(ESI/LR)：346.2 [M+1]⁺。

10 (3) 4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶

将 4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.73 g, 5 mmol)溶于甲醇(15 mL)中，加入 HCl/MeOH 饱和溶液(15 mL)，室温搅拌 3 小时，减压除去溶剂，残留物用乙醚洗，得到白色固体 1.4 g，即 4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶盐酸盐，收率 100%

15 MS(ESI/LR)：246.1 [M+1]⁺。

制备例 20

4-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶(I-6t)

(1) 4-(三氟甲氧基)苄基)甲基磷酸二乙酯

20 向对三氟甲氧基苄溴(2.56 g, 10 mmol)中加入磷酸三乙酯(2.7 g, 15 mmol)，升温至 120 °C 搅拌反应 3 小时，反应完毕，柱层析得到浅黄色油状物 2.2 g，产率：72%。

MS(ESI/LR)：313.1 [M+1]⁺。

(2) 4-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

25 将 4-(三氟甲氧基)苄基)甲基磷酸二乙酯(3.1 g, 10 mmol)溶于无水四氢呋喃(50 mL)中，加入 15-冠-15(0.2 mol, 1 mmol)，冰浴至-5 °C，向其加入氢化钠(60%，480 mg, 12 mmol)，恢复室温搅拌半小时，在向其中加入 4-羰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.99 g, 10 mmol)的四氢呋喃溶液，然后室温搅拌 18 小时，加入水，溶液用乙酸乙酯萃取，有机相干燥，浓缩，柱层析，得到 30 浅黄色固体 1.8 g，产率 51%。

将上述所得固体溶于乙醇中，加入 10% Pd/C(200 mg)，室温反应 15 小时，

过滤，滤液浓缩，柱层析得到胶状物 1.2 g，产率 67%。

MS(ESI/LR): 360.2 [M+1]⁺.

(3) 4-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶

5 将 4-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.2g, 3.3 mmol)溶于 10 mL 甲醇中，加入 HCl/MeOH 饱和溶液(10 mL)，室温搅拌 3 小时，减压除去溶剂，残留物用乙醚洗，得到白色固体 0.96g，即 4-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶，收率 97%

MS(ESI/LR): 260.1 [M+1]⁺.

10 制备例 21

2-(4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)哌啶-1-基)乙醇(I-6u)

4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)哌啶(1.31 g, 5.0 mmol)溶于干燥二氯甲烷(30 mL)中，冰盐浴冷至 0 °C，加入环氧乙烷(2.55 mL, 50 mmol)，冰盐浴反应 3 小时，停止反应，TLC 监测反应，反应完全后，旋干体系，得到标题
15 化合物 1.52 g，产率 100%。

MS(ESI/LR): 348.2 [M+1]⁺.

制备例 22

3-(4-(4-三氟甲氧基)苯氧基)哌啶-1-基)丙酰氯(II-4a)

20 (1) 3-(4-(4-三氟甲氧基)苯氧基)哌啶-1-基)丙酸乙酯(II-2a)

将 4-(4-三氟甲氧基)苯氧基)哌啶(2.61 g, 10 mmol)溶于乙腈(20 mL)中，加入碳酸钾(2.76 g, 20 mmol)和 3-溴丙酸乙酯(2.72 g, 15 mmol)，升温回流 3h，过滤，滤液浓缩，柱层析纯化(洗脱剂 CH₂Cl₂:MeOH = 30:1)，得到产物 1.36 g，产率 38%。

25 ¹H NMR(400MHz CDCl₃): δ 1.29(t, 3H), 2.02-2.05(m, 4H), 2.45-2.70(m, 6H), 3.71-3.75(m, 3H), 4.33-4.38(m, 2H), 6.88(d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.12(d, J = 8.8 Hz, 2H)。

(2) 3-(4-(4-三氟甲氧基)苯氧基)哌啶-1-基)丙酸(II-3a)

30 将 3-(4-(4-三氟甲氧基)苯氧基)哌啶-1-基)丙酸乙酯(1.36g, 3.78mmol)溶于 THF(20 mL)中，冷至 0 °C，加入 1N NaOH(4.5mL)和水(4.5 mL)，升至室温搅拌 3 h，旋出有机相，再加入适量的水，用乙酸乙酯洗涤，分出水相，用

浓盐酸调 PH 值至 2.5 左右, 既有产物析出, 过滤, 真空干燥, 即得产物 800 mg, 产率 64%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.02-2.05 (m, 4H), 2.45-2.70 (m, 4H), 3.71-3.75 (m, 3H), 4.33-4.38 (m, 2H), 6.88 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H).

(3) 3-(4-(4-三氟甲氧基)苯氧基)哌啶-1-基)丙酰氯 (II-4a)

将 3-(4-(4-三氟甲氧基)苯氧基)哌啶-1-基)丙酸 (333 mg, 1 mmol) 分散于 5 mL 甲苯中, 加入草酰氯 (0.13 mL, 1.5 mmol) 和 2 滴 DMF, 室温搅拌反应直至不放气泡为至, 旋干, 用适量的乙醚洗涤残留物, 得产物 291 mg, 产率 75%, 直接投入下一步反应。

制备例 23

3-(3-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙酰氯 (II-4b)

(1) 3-(3-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙酸乙酯 (II-2b)

将 3-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)氮杂环丁烷 (1.17 g, 5 mmol) 溶于乙腈 (20 mL) 中, 加入碳酸钾 (2.76 g, 20 mmol) 和 3-溴丙酸乙酯 (1.36 g, 7.5 mmol), 升温回流 3 h, 过滤, 滤液浓缩, 柱层析纯化 (洗脱剂 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 20:1$), 得目标产物 (586 mg, 35%)

MS (ESI/LR): 334.1 $[\text{M}+1]^+$.

(2) 3-(3-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙酸 (II-3b)

将 3-(3-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙酸乙酯 (551 mg, 1.65 mmol) 溶于 THF (8 mL) 中, 冷至 0 °C, 加入 NaOH (80.0 mg, 2.0 mmol) 和水 (2 mL), 升至室温搅拌 3 h, 旋出有机相, 再加入适量的水, 用浓盐酸调 PH 值至 2.5 左右, 用二氯甲烷洗涤一次, 分层, 水相旋干, 真空干燥, 即得目标化合物 (408 mg, 81%)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.78-2.91 (m, 6H), 3.45 (s, 2H), 4.54 (m, 1H), 7.12 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H).

(3) 3-(3-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙酰氯 (II-4b)

将 3-(3-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙酸 (400 mg, 1.31 mmol) 溶于二氯亚砷中, 升温回流 3 小时, 旋干, 用适量的乙醚洗涤残留物, 得目标产物 423 mg, 产率 100%, 直接投入下一步反应。

制备例 24**3-(4-(4-三氟甲氧基)苄基)哌嗪-1-基)丙酰氯(II-4c)****(1) 3-(4-(4-三氟甲氧基)苄基)哌嗪-1-基)丙酸乙酯(II-2c)**

5 将 N-(4-三氟甲氧基)苄基哌嗪(1.48 g, 5 mmol)溶于乙腈(20 mL)中, 加入碳酸钾(2.76 g, 20 mmol)和 3-溴丙酸乙酯(1.36 g, 7.5 mmol), 升温回流 3 h, 过滤, 滤液浓缩, 柱层析纯化(洗脱剂 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 30:1$), 得目标产物(610 mg, 34%)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.3(t, 3H), 2.39(s, 4H), 2.76-2.98(m, 9H),
10 3.45-3.53(m, 2H), 4.12-4.16(m, 2H), 7.12(d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.31(d, $J = 8.7$ Hz, 2H)

(2) 3-(4-(4-三氟甲氧基)苄基)哌嗪-1-基)丙酸(II-3c)

将 3-(4-(4-三氟甲氧基)苄基)哌嗪-1-基)丙酸乙酯(557 mg, 1.55 mmol)溶于 THF(8 mL)中, 冷至 0 °C, 加入 NaOH(74.4 mg, 1.86 mmol)和水(2 mL),
15 升至室温搅拌 3 h, 旋出有机相, 再加入适量的水, 用浓盐酸调 PH 值至 2.5 左右, 用二氯甲烷洗涤一次, 分层, 水相旋干, 真空干燥, 即得目标化合物(410 mg, 79%)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.39(s, 4H), 2.78-2.91(m, 8H), 3.45(s, 2H), 7.12(d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.31(d, $J = 8.7$ Hz, 2H).

20 (3) 3-(4-(4-三氟甲氧基)苄基)哌嗪-1-基)丙酰氯(II-4c)

将 3-(4-(4-三氟甲氧基)苄基)哌嗪-1-基)丙酸(530 mg, 14 mmol)溶于二氯亚砷中, 升温回流 3 小时, 旋干, 用适量的乙醚洗涤残留物, 得目标产物 530 mg, 产率 98%, 直接投入下一步反应。

25 制备例 25**3-(2-(4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)哌啶-1-基)乙氧基)丙酰氯(II-4d)****(1) 3-(2-(4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)哌啶-1-基)乙氧基)丙酸乙酯(II-2d)**

30 将 2-(4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)哌啶-1-基)乙醇(1.22 g, 4.0 mmol)溶于乙腈(20 mL)中, 加入碳酸钾(2.76 g, 20 mmol)和 3-溴丙酸乙酯(1.09 g, 6.0 mmol), 升温回流 3 h, 过滤, 滤液浓缩, 柱层析纯化(洗脱剂 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$

= 15:1), 得目标产物(984 mg, 61%)

MS(ESI/LR): 405.2 [M+1]⁺.

(2) 3-(2-(4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)哌啶-1-基)乙氧基)丙酸(II-3d)

5 将 3-(2-(4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)哌啶-1-基)乙氧基)丙酸乙酯(607 mg, 1.5 mmol)溶于 THF(20 mL)中, 冷至 0 °C, 加入 1N NaOH(3.0 mL)和水(3.0 mL), 升至室温搅拌 3 h, 旋出有机相, 再加入适量的水, 用乙酸乙酯洗涤, 分出水相, 用浓盐酸调 PH 值至 2.5 左右, 既有产物析出, 过滤, 真空干燥, 即得产物 452 mg, 产率 80%。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 2.02-2.05(m, 4H), 2.45-2.70(m, 8H),
10 3.71-3.78(m, 4H), 4.33-4.38(m, 1H), 6.88(d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.12(d, *J* = 8.8 Hz, 2H).

(3) 3-(2-(4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)哌啶-1-基)乙氧基)丙酰氯(II-4d)

15 将 3-(2-(4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)哌啶-1-基)乙氧基)丙酸(377 mg, 1.0 mmol)溶于二氯亚砷中, 升温回流 3 小时, 旋干, 用适量的乙醚洗涤残留物, 得目标产物 395 mg, 产率 100%, 直接投入下一步反应。

制备例 26

4-(3-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)氮杂环丁烷-1-基)丁酰氯(III-4)

20 **(1) 4-(3-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)氮杂环丁烷-1-基)丁酸乙酯(III-2)**

将 3-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)氮杂环丁烷(1.17 g, 5 mmol)溶于乙腈(20 mL)中, 加入碳酸钾(2.76 g, 20 mmol)和 4-溴丁酸乙酯(1.46 g, 7.5 mmol), 升温回流 3 h, 过滤, 滤液浓缩, 柱层析纯化(洗脱剂 CH₂Cl₂:MeOH = 20:1), 得目标产物(584 mg, 33%)

25 MS(ESI/LR): 348.2 [M+1]⁺.

(2) 4-(3-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)氮杂环丁烷-1-基)丁酸(III-3)

30 将 4-(3-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)氮杂环丁烷-1-基)丁酸乙酯(572 mg, 1.65 mmol)溶于 THF(8 mL)中, 冷至 0 °C, 加入 NaOH(80.0 mg, 2.0 mmol)和水(2 mL), 升至室温搅拌 3 h, 旋出有机相, 再加入适量的水, 用浓盐酸调 PH 值至 2.5 左右, 用二氯甲烷洗涤一次, 分层, 水相旋干, 真空干燥, 即得目标化合物(433 mg, 82%)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.46 (m, 2H), 2.78-2.91 (m, 6H), 3.46 (s, 2H), 4.52 (m, 1H), 7.12 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H).

(3) 4-(3-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)氮杂环丁烷-1-基)丁酰氯(III-4)

将 4-(3-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)氮杂环丁烷-1-基)丁酸 (412 mg, 1.29 mmol) 溶于二氯亚砷中, 升温回流 3 小时, 旋干, 用适量的乙醚洗涤残留物, 得目标产物 421 mg, 产率 97%, 直接投入下一步反应。

制备例 27

(S)-2-氯-N-(2-硝基-6,7-二氢-5H-咪唑[2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)乙酰胺(I-8)

氮气保护下, 将 I-7(S)-(2-硝基-6,7-二氢-5H-咪唑并[2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)乙酰胺 (134 mg, 0.73 mmol) 溶于无水 DMF (2 mL) 中, 加入三乙胺 (0.30 mL, 2.18 mmol), 0 °C 滴加氯乙酰氯 (0.082 mL, 1.09 mmol), 室温搅拌 2h, 加饱和碳酸氢钠溶液, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 旋干溶剂, 柱层析分离, 得黄色粘稠液体 92 mg, 产率 50%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.7 (s, 2H), 4.36 (dt, $J_1 = 2.4$ Hz, $J_2 = 13.5$ Hz, 1H), 4.58 (dd, $J_1 = 3.6$ Hz, $J_2 = 13.5$ Hz, 1H), 4.62-4.74 (m, 3H), 7.83 (s, 1H).

20 实施例 1

(S)-N-(6,7-二氢-2-硝基-5H-咪唑[2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)-2-(4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)哌啶-1-基)乙酰胺(1)

氮气保护下, 将 (S)-2-氯-N-(2-硝基-6,7-二氢-5H-咪唑[2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)乙酰胺 (130 mg, 0.50 mmol) 溶于无水 DMF (2 mL) 中, 加入 4-(4-三氟甲氧基)苯氧基)哌啶

(261 mg, 1.0 mmol), 碳酸钾 (207 mg, 1.5 mmol), 50 °C 搅拌过夜。柱层析分离, 得到标题化合物, 黄色粉末 102 mg, 产率 42%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.42-2.53 (m, 8H), 3.44 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 4.19-4.28 (m, 3H), 4.47-4.52 (m, 2H), 4.62-4.63 (m, 1H), 7.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 7.2$

Hz, 1H). ESI-LR: 486.3 [M+1]⁺.

实施例 2

5 2-(4-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯氧基)哌啶-1-基)-N-((S)-6,7-二氢-2-硝基-5H-咪唑[2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)乙酰胺(2)

类似实施例 1 的操作, 以(S)-2-氯-N-(2-硝基-6,7-二氢-5H-咪唑[2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)乙酰胺(130 mg, 0.50 mmol)和 4-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯氧基)哌啶(279 mg, 1.0 mmol)为原料, 可以得到标题化合物 128 mg, 产率 51%。

10 ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 2.42-2.53(m, 8H), 3.44(m, 2H), 3.47(s, 2H), 4.19-4.28(m, 3H), 4.47-4.52(m, 2H), 4.62-4.63(m, 1H), 7.15(d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 7.32-7.43(m, 2H), 7.61(s, 1H), 7.92(m, 1H). ESI-LR: 504.1 [M+1]⁺.

15 实施例 3

2-(4-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苯氧基)哌啶-1-基)-N-((S)-6,7-二氢-2-硝基-5H-咪唑[2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)乙酰胺(3)

类似实施例 1 的操作, 以(S)-2-氯-N-(2-硝基-6,7-二氢-5H-咪唑[2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)乙酰胺(130 mg, 0.50 mmol)和 4-(3-氟-4-(三氟甲
20 氧基)苯氧基)哌啶(279 mg, 1.0 mmol)为原料, 可以得到标题化合物 137 mg, 产率 55%

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 2.42-2.53(m, 8H), 3.44(m, 2H), 3.47(s, 2H), 4.19-4.28(m, 3H), 4.47-4.52(m, 2H), 4.62-4.63(m, 1H), 7.15(d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 7.32-7.43(m, 2H), 7.61(s, 1H), 7.92(m, 1H). ESI-LR:
25 504.1 [M+1]⁺.

30 实施例 4

2-(4-(3-氯-4-(三氟甲氧基)苯氧基)哌啶-1-基)-N-((S)-6,7-二氢-2-

硝基-5H-咪唑[2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)乙酰胺(4)

类似**实施例 1**的操作,以(S)-2-氯-N-(2-硝基-6,7-二氢-5H-咪唑[2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)乙酰胺(130 mg, 0.50 mmol)和4-(3-氯-4-(三氟甲氧基)苯氧基)哌啶(295 mg, 1.0 mmol)为原料,可以得到标题化合物 98 mg, 5 产 38%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.42-2.53(m, 8H), 3.44(m, 2H), 3.47(s, 2H), 4.19-4.28(m, 3H), 4.47-4.52(m, 2H), 4.62-4.63(m, 1H), 7.15(d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.32-7.43(m, 2H), 7.61(s, 1H), 7.92(m, 1H). ESI-LR: 520.1 $[\text{M}+1]^+$.

10

实施例 5

2-(4-(3-氯-4-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-基)-N-((S)-6,7-二氢-2-硝基-5H-咪唑[2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)乙酰胺(5)

类似**实施例 1**的操作,以(S)-2-氯-N-(2-硝基-6,7-二氢-5H-咪唑 15 [2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)乙酰胺(130 mg, 0.50 mmol)和4-(3-氯-4-(三氟甲基)苯氧基)哌啶(279 mg, 1.0 mmol)为原料,可以得到标题化合物 162 mg, 产率 65%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz CDCl_3): δ 2.42-2.53(m, 8H), 3.44(m, 2H), 3.47(s, 2H), 4.19-4.28(m, 3H), 4.47-4.52(m, 2H), 4.62-4.63(m, 1H), 7.15(d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.32-7.43(m, 2H), 7.61(s, 1H), 7.92(m, 1H). ESI-LR: 504.1 20 $[\text{M}+1]^+$.

实施例 6

(S)-2-(4-(3,5-二氟-4-(三氟甲氧基)苯氧基)哌啶-1-基)-N-(2-硝基-25 -6,7-二氢-5H-咪唑[2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)乙酰胺(6)

类似**实施例 1**的操作,以(S)-2-氯-N-(2-硝基-6,7-二氢-5H-咪唑 [2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)乙酰胺(130 mg, 0.50 mmol)和4-(3,5-二氟-4-(三氟甲氧基)苯氧基)哌啶(297 mg, 1.0 mmol)为原料,可以得到标题化合物 87 mg, 产率 33%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz CDCl_3): δ 2.42-2.53(m, 8H), 3.44(m, 2H), 3.47(s, 2H), 4.19-4.28(m, 3H), 4.47-4.52(m, 2H), 4.62-4.63(m, 1H), 7.06(m, 2H),

7.92 (m, 1H). ESI-LR: 522.1 [M+1]⁺.

实施例 7

(S)-N-(6,7-二氢-2-硝基-5H-咪唑[2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)-2-(4-(4-(三氟甲氧基)苄氧基)哌啶-1-基)乙酰胺(7)

类似实施例 1 的操作, 以(S)-2-氯-N-(2-硝基-6,7-二氢-5H-咪唑[2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)乙酰胺(130 mg, 0.50 mmol)和 4-(4-三氟甲氧基)苄氧基)哌啶(275 mg, 1.0 mmol)为原料, 可以得到标题化合物, 黄色粉末 140 mg, 产率 56%。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 2.43-2.52(m, 8H), 3.34-3.44(m, 2H), 3.48(s, 2H), 4.20-4.28(m, 3H), 4.46-4.51(m, 2H), 4.57(s, 2H), 4.63-4.64(m, 1H), 7.20(d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.38(d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.50(s, 1H), 7.95(d, J = 7.2 Hz, 1H). ESI-LR: 500.2 [M+1]⁺.

15 实施例 8

2-(3-(4-(三氟甲氧基)苄氧基)氮杂环丁烷-1-基)-N-((S)-6,7-二氢-2-硝基-5H-咪唑并[2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)乙酰胺马来酸盐(8)

类似实施例 1 的操作, 以(S)-2-氯-N-(2-硝基-6,7-二氢-5H-咪唑[2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)乙酰胺(130 mg, 0.50 mmol)和 3-((4-三氟甲氧基)苄氧基)氮杂环丁烷(233 mg, 1.0 mmol)为原料, 可以得到 2-(3-(4-(三氟甲氧基)苄氧基)氮杂环丁烷-1-基)-N-((S)-6,7-二氢-2-硝基-5H-咪唑并[2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)乙酰胺 128 mg, 产率 56%。

将 2-(3-(4-(三氟甲氧基)苄氧基)氮杂环丁烷-1-基)-N-((S)-6,7-二氢-2-硝基-5H-咪唑并[2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)乙酰胺(33 mg, 0.07 mmol)溶于异丙醇(2 mL)中, 室温下滴加马来酸(8 mg, 0.08 mmol)的异丙醇溶液, 滴毕, 搅拌 10 min, 过滤, 重结晶, 得到浅黄色固体 18 mg, 产率 45%。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 3.91-4.03(m, 5H), 4.28-4.53(m, 7H), 6.06(s, 2H), 6.94-6.97(m, 2H), 7.32-7.34(m, 2H), 8.12(s, 1H), 8.91(m, 1H). ESI-LR: 458.2 [M+1]⁺.

30

实施例 9

(S)-2-(4-(4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯氧基)哌啶-1-基)-N-(2-硝基-6, 7-二氢-5H-咪唑[2, 1-b][1, 3]噁嗪-6-基)乙酰胺(9)

类似**实施例 1**的操作, 以(S)-2-氯-N-(2-硝基-6, 7-二氢-5H-咪唑[2, 1-b][1, 3]噁嗪-6-基)乙酰胺(130 mg, 0.50 mmol)和 4-(4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯氧基)哌啶(275 mg, 1.0 mmol)为原料, 可以得到标题化合物 113 mg, 产率 47%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.42-2.53(m, 8H), 3.44(m, 2H), 3.47(s, 2H), 4.19-4.28(m, 3H), 4.47-4.52(m, 2H), 4.62-4.63(m, 1H), 7.15(d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.32(d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.41(s, 1H), 7.92(d, $J = 7.2$ Hz, 1H). ESI-LR: 486.3 $[\text{M}+1]^+$.

实施例 10

(S)-2-(4-(4-(二氟甲氧基)苯氧基)哌啶-1-基)-N-(2-硝基-6, 7-二氢-5H-咪唑[2, 1-b][1, 3]噁嗪-6-基)乙酰胺(10)

类似**实施例 1**的操作, 以(S)-2-氯-N-(2-硝基-6, 7-二氢-5H-咪唑[2, 1-b][1, 3]噁嗪-6-基)乙酰胺(130 mg, 0.50 mmol)和 4-(4-(二氟甲氧基)苯氧基)哌啶(243 mg, 1.0 mmol)为原料, 可以得到标题化合物 82 mg, 产率 43%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.42-2.53(m, 8H), 3.44(m, 2H), 4.19-4.28(m, 3H), 4.47-4.52(m, 2H), 4.62-4.63(m, 1H), 5.47-4.52(m, 2H), 7.15(d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.32(d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.41(s, 1H), 7.92(d, $J = 7.2$ Hz, 1H). ESI-LR: 468.2 $[\text{M}+1]^+$.

实施例 11

(S)-2-(4-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯氧基)哌啶-1-基)-N-(2-硝基-6, 7-二氢-5H-咪唑[2, 1-b][1, 3]噁嗪-6-基)乙酰胺(11)

类似**实施例 1**的操作, 以(S)-2-氯-N-(2-硝基-6, 7-二氢-5H-咪唑[2, 1-b][1, 3]噁嗪-6-基)乙酰胺(130 mg, 0.50 mmol)和 4-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯氧基)哌啶(251 mg, 1.0 mmol)为原料, 可以得到标题化合物 134 mg, 产率 56%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.42-2.53(m, 8H), 3.40(s, 3H), 3.44(m,

2H), 3.62-3.67 (m, 2H), 4.19-4.28 (m, 5H), 4.47-4.52 (m, 2H), 4.62-4.63 (m, 1H), 7.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H). ESI-LR: 476.2 $[M+1]^+$.

5 实施例 12

(S)-2-(4-(4-(2-乙氧基乙氧基)苯氧基)哌啶-1-基)-N-(2-硝基-6,7-二氢-5H-咪唑[2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)乙酰胺(12)

类似**实施例 1**的操作,以(S)-2-氯-N-(2-硝基-6,7-二氢-5H-咪唑[2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)乙酰胺(130 mg, 0.50 mmol)和 4-(4-(2-乙氧基乙氧基)苯氧基)哌啶(265 mg, 1.0 mmol)为原料,可以得到标题化合物 75 mg, 63%。

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3): δ 1.23 (t, 3H), 2.42-2.53 (m, 8H), 3.42 (q, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.62-3.67 (m, 2H), 4.19-4.28 (m, 5H), 4.47-4.52 (m, 2H), 4.62-4.63 (m, 1H), 7.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H). ESI-LR: 490.2 $[M+1]^+$.

实施例 13

(S)-2-(4-(4-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙氧基)苯氧基)哌啶-1-基)-N-(2-硝基-6,7-二氢-5H-咪唑[2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)乙酰胺(13)

类似**实施例 1**的操作,以(S)-2-氯-N-(2-硝基-6,7-二氢-5H-咪唑[2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)乙酰胺(130 mg, 0.50 mmol)和 4-(4-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙氧基)苯氧基)哌啶(319 mg, 1.0 mmol)为原料,可以得到标题化合物 75 mg, 产率 27%。

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3): δ 2.42-2.53 (m, 8H), 3.44 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.62-3.67 (m, 2H), 4.19-4.28 (m, 5H), 4.47-4.52 (m, 2H), 4.62-4.63 (m, 1H), 7.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H). ESI-LR: 544.2 $[M+1]^+$.

30 实施例 14

(S)-2-(4-(4-异丙氧基)苯氧基)哌啶-1-基)-N-(2-硝基-6,7-二氢-5H-咪

啞[2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)乙酰胺(14)

类似**实施例 1**的操作,以(S)-2-氯-N-(2-硝基-6,7-二氢-5H-咪啞[2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)乙酰胺(130 mg, 0.50 mmol)和4-(4-异丙氧基)苯氧基)哌啶(235 mg, 1.0 mmol)为原料,可以得到标题化合物89 mg,产率39%。

5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.10(m, 6H), 1.23-1.31(m, 1H), 2.42-2.53(m, 8H), 3.44(m, 2H), 3.62-3.67(m, 2H), 4.23-4.34(m, 4H), 4.47-4.52(m, 2H), 4.62-4.63(m, 1H), 7.15(d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.32(d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.41(s, 1H), 7.92(d, $J = 7.2$ Hz, 1H). ESI-LR: 460.2 [M+1]⁺.

10

实施例 15

(S)-2-(4-(4-异丁氧基)苯氧基)哌啶-1-基)-N-(2-硝基-6,7-二氢-5H-咪啞[2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)乙酰胺(15)

类似**实施例 1**的操作,以(S)-2-氯-N-(2-硝基-6,7-二氢-5H-咪啞[2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)乙酰胺(130 mg, 0.50 mmol)和4-(4-异丁氧基)苯氧基)哌啶(249 mg, 1.0 mmol)为原料,可以得到标题化合物103mg,产率42%。

15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.10(d, 6H), 1.23-1.31(m, 1H), 2.42-2.53(m, 8H), 3.44(m, 2H), 3.62-3.67(m, 2H), 4.23-4.34(m, 4H), 4.47-4.52(m, 2H), 4.62-4.63(m, 1H), 7.15(d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.32(d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.41(s, 1H), 7.92(d, $J = 7.2$ Hz, 1H). ESI-LR: 474.2 [M+1]⁺.

20

实施例 16

(S)-2-(4-(4-(2-(环丙氧基)乙氧基)苯氧基)哌啶-1-基)-N-(2-硝基-6,7-二氢-5H-咪啞[2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)乙酰胺(16)

类似**实施例 1**的操作,以(S)-2-氯-N-(2-硝基-6,7-二氢-5H-咪啞[2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)乙酰胺(130 mg, 0.50 mmol)和4-(4-(2-(环丙氧基)乙氧基)苯氧基)哌啶(277 mg, 1.0 mmol)为原料,可以得到标题化合物97 mg, 39%。

30 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.45(m, 2H), 0.67(m, 2H), 2.42-2.53(m, 8H), 3.42(q, 2H), 3.44(dd, $J = 19.6$ Hz, , 2H), 3.62-3.67(m, 2H),

4.19-4.28 (m, 4H), 4.47-4.52 (m, 2H), 4.62-4.63 (m, 1H), 7.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H).
M+1: 502.2;

5 实施例 17

(S)-N-(6,7-二氢-2-硝基-5H-咪唑[2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)-2-(4-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌嗪-1-基)乙酰胺(17)

类似实施例 1 的操作, 以(S)-2-氯-N-(2-硝基-6,7-二氢-5H-咪唑[2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)乙酰胺(130 mg, 0.50 mmol)和 N-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌嗪(260 mg, 1.0 mmol)为原料, 可以得到标题化合物 157 mg, 65%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.42-2.53 (m, 8H), 3.44 (dd, $J_1 = 19.6$ Hz, $J_2 = 16.4$ Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 4.19-4.28 (m, 2H), 4.47-4.52 (m, 2H), 4.62-4.63 (m, 1H), 7.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H). ESI-LR: 485.3 $[\text{M}+1]^+$.

15

实施例 18

(S)-N-(2-硝基-6,7-二氢-5H-咪唑[2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)-2-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基氨基)哌啶-1-基)乙酰胺(18)

类似实施例 1 的操作, 以(S)-2-氯-N-(2-硝基-6,7-二氢-5H-咪唑[2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)乙酰胺(130 mg, 0.50 mmol)和 N-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-4-胺(260 mg, 1.0 mmol)为原料, 可以得到标题化合物 63 mg, 26%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.90-2.07 (m, 2H), 2.27-2.35 (m, 2H), 2.60-2.95 (m, 4H), 3.06 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 3.32-3.36 (m, 1H), 4.24-4.25 (m, 2H), 4.51-4.60 (m, 2H), 4.62-4.64 (m, 1H), 6.52 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H). ESI-LR: 485.2 $[\text{M}+1]^+$.

实施例 19

N-((S)-6,7-二氢-2-硝基-5H-咪唑[2,1-b][1,3]噁嗪-6-

基)-2-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-基)乙酰胺

类似**实施例 1**的操作,以(S)-2-氯-N-(2-硝基-6,7-二氢-5H-咪唑[2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)乙酰胺(130 mg, 0.50 mmol)和4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶(245 mg, 1.0 mmol)为原料,可以得到标题化合物 140 mg, 60%。

5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.38-2.50(m, 8H), 2.78(m, 1H), 3.45(dd, $J_1 = 19.6$ Hz, $J_2 = 16.4$ Hz, 2H), 4.19-4.27(m, 2H), 4.46-4.53(m, 2H), 4.62-4.63(m, 1H), 7.16(d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.35(d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.45(s, 1H), 7.95(d, $J = 7.1$ Hz, 1H). ESI-LR: 470.2 $[\text{M}+1]^+$.

10 实施例 20**2-(4-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-1-基)-N-((S)-6,7-二氢-2-硝基-5H-咪唑[2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)乙酰胺**

类似**实施例 1**的操作,以(S)-2-氯-N-(2-硝基-6,7-二氢-5H-咪唑[2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)乙酰胺(130 mg, 0.50 mmol)和4-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶(259 mg, 1.0 mmol)为原料,可以得到标题化合物 150 mg, 62%。

15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.9-1.98(m, 1H), 2.40-2.51(m, 8H), 3.25(s, 2H), 3.43(dd, $J_1 = 19.6$ Hz, $J_2 = 16.4$ Hz, 2H), 4.18-4.26(m, 2H), 4.45-4.51(m, 2H), 4.62-4.63(m, 1H), 7.15(d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.32(d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.41(s, 1H), 7.92(d, $J = 7.2$ Hz, 1H). ESI-LR: 484.2
20 $[\text{M}+1]^+$.

实施例 21**2-(2-(4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)哌啶-1-基)乙氧基)-N-((S)-6,7-二氢-2-硝基-5H-咪唑[2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)乙酰胺(21)**

25 类似**实施例 1**的操作,以(S)-2-氯-N-(2-硝基-6,7-二氢-5H-咪唑[2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)乙酰胺(130 mg, 0.50 mmol)和2-(4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)哌啶-1-基)乙醇(305 mg, 1.0 mmol)为原料,可以得到标题化合物 125 mg, 47%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.39(m, 4H), 2.78-2.91(m, 6H),

3.94-3.99 (m, 2H), 4.16-4.42 (m, 3H), 7.12 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.52 (s, 1H). ESI-LR: 530.2 $[M+1]^+$.

实施例 22

5 (S)-N-(6,7-二氢-2-硝基-5H-咪唑并[2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)-3-(4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)哌啶-1-基)丙酰胺 (22)

Ar 下, 将 (S)-(2-硝基-6,7-二氢-5H-咪唑并[2,1-b][1,3]噁嗪-6-胺 (110 mg, 0.6 mmol) 溶于 DMF (6 mL), 冷至 0 °C, 加入 Et_3N (0.21 mL, 2 mmol), 分批加入 3-(4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)哌啶-1-基)丙酰氯 (291 mg, 0.75
10 mmol), 自然升至室温搅拌 3h, 加入适量二氯甲烷, 用蒸馏水洗涤三次, 无水硫酸钠干燥, 滤出干燥剂, 旋干, 残留物柱层析纯化 (洗脱剂 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 30:1$), 得目标化合物 70 mg, 产率 23%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.39 (s, 4H), 2.78-2.91 (m, 9H),
3.94-3.99 (m, 2H), 4.16-4.42 (m, 3H), 7.12 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.31 (d,
15 $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.52 (s, 1H). ESI-LR: 500.2 $[M+1]^+$.

实施例 23

3-(3-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)氮杂环丁烷-1-基)-N-((S)-6,7-二氢-2-硝基-5H-咪唑并[2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)丙酰胺 (23)

20 类似实施例 22 的操作, 以 (S)-(2-硝基-6,7-二氢-5H-咪唑并[2,1-b][1,3]噁嗪-6-胺 (110 mg, 0.6 mmol) 和 3-(3-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙酰氯 (242 mg, 0.72 mmol) 为原料, 可以得到标题化合物, 黄色粉末 91 mg, 产率 32%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.47 (m, 2H), 3.23-3.28 (m, 4H),
25 3.77-3.80 (m, 1H), 3.99-3.92 (m, 1H), 4.16-4.29 (m, 2H), 4.46-4.55 (m, 2H), 4.65-4.67 (m, 1H), 4.73-4.76 (m, 1H), 6.69-7.72 (m, 2H), 7.11-1.13 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.79 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz). ESI-LR: 472.1 $[M+1]^+$.

30 实施例 24

(S)-N-(6,7-二氢-2-硝基-5H-咪唑并[2,1-b][1,3]噁嗪-6-

基)-3-(4-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌嗪-1-基)丙酰胺(24)

类似**实施例 22**的操作,以(S)-(2-硝基-6,7-二氢-5H-咪唑并[2,1-b][1,3]噁嗪-6-胺(110 mg, 0.6 mmol)和3-(4-(4-三氟甲氧基)苄基)哌嗪-1-基)丙酰氯(278 mg, 0.72 mmol)为原料,可以得到标题化合物,黄色粉末 93 mg,产率 31%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.39(s, 4H), 2.78-2.91(m, 8H), 3.45(s, 2H), 3.94-3.99(m, 2H), 4.16-4.42(m, 3H), 7.12(d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.31(d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.52(s, 1H). ESI-LR: 499.2 $[\text{M}+1]^+$.

10 实施例 25**3-(2-(4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)哌啶-1-基)乙氧基)-N-((S)-6,7-二氢-2-硝基-5H-咪唑[2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)丙酰胺(25)**

类似**实施例 22**的操作,以(S)-(2-硝基-6,7-二氢-5H-咪唑并[2,1-b][1,3]噁嗪-6-胺(110 mg, 0.6 mmol)和3-(2-(4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)哌啶-1-基)乙氧基)丙酰氯(296 mg, 0.72 mmol)为原料,可以得到标题化合物,黄色粉末 124 mg,产率 38%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.32-2.38(m 4H), 2.54(m, 2H), 2.78-2.91(m, 6H), 3.94-3.99(m, 2H), 4.16-4.42(m, 3H), 7.12(d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.31(d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.52(s, 1H). ESI-LR: 543.2 $[\text{M}+1]^+$.

20

实施例 26**4-(3-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)氮杂环丁烷-1-基)-N-((S)-6,7-二氢-2-硝基-5H-咪唑并[2,1-b][1,3]噁嗪-6-基)丁酰胺(26)**

类似**实施例 22**的操作,以(S)-(2-硝基-6,7-二氢-5H-咪唑并[2,1-b][1,3]噁嗪-6-胺(110 mg, 0.6 mmol)和4-(3-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)氮杂环丁烷-1-基)丁酰氯(253 mg, 0.72 mmol)为原料,可以得到标题化合物,黄色粉末 108 mg,产率 37%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.48(m, 2H), 2.47(m, 2H), 3.23-3.28(m, 4H), 3.77-3.80(m, 1H), 3.99-3.92(m, 1H), 4.16-4.29(m, 2H), 4.46-4.55(m, 2H), 4.65-4.67(m, 1 H), 4.73-4.76(m, 1H), 6.69-7.72(m, 2H), 7.11-1.13(m, 2H), 7.40(s, 1H), 7.79(d, 1H, $J = 7.8$ Hz). ESI-LR: 486.2

[M+1]⁺.

实施例 1-26 中制备的各化合物,分别命名为化合物 1 至化合物 26(表 1)。

实施例 27 结核杆菌活性测试

- 5 将受试的结核杆菌菌株 H37Rv 转入液体培养基,于 37 °C 培养 2 周,吸取培养菌液少许,置于 4 mL 液体培养基中,加入直径 2~3 mm 无菌玻璃珠 10~20 粒,振荡 20~30S,静止沉淀 10~20 min,吸取菌悬液上清,用液体培养基调整比浊至 1 个麦氏单位,相当于 1×10^7 CFU/mL 备用。每种药物用适量 DMSO 溶解至 1 mg/mL,0.22 μm 滤器过滤。再以液体培养基稀释至所需实验
- 10 浓度。受试药物终浓度设置如下:0.001 μg/mL、0.002 μg/mL、0.004 μg/mL、0.008 μg/mL、0.015 μg/mL、0.03 μg/mL、0.06 μg/mL、0.12 μg/mL、0.25 μg/mL、0.5 μg/mL、1 μg/mL、2 μg/mL、4 μg/mL、8 μg/mL 和 16 μg/mL,共 15 个浓度梯度。各取上述药物溶液 100 μL,加到 96 孔微孔板中,再加入 1 mg/mL 浓度的菌液 100 μL,使药物浓度达到设置的终浓度,
- 15 37 °C 培养。同一药物稀释度设三组平行对照,对照组不加药物,接菌量分别设置为 100%、10%和 1%。观察各药对结核分枝杆菌的最低抑菌浓度(MIC),同时与一线抗结核药乙胺丁醇和处于临床研究阶段的 PA-824 的 MIC 结果进行比较。结果如下表所示。

测试化合物	H37Rv 最小抑菌浓度(μg/mL)
1	0.03
3	0.06
9	0.06
14	0.06
16	0.03
17	0.12
22	0.06
26	0.03
乙胺丁醇	0.5
PA-824	0.12

体外对 H37Rv 的筛选结果表明, 化合物 1、化合物 16 和化合物 26 表现出同样强的抗结核杆菌活性, 它们对 H37Rv 的最小抑制浓度(MIC)是乙胺丁醇的 16 倍, 同时也是正在进行临床研究的 PA-824 的活性的 4 倍。化合物 3、化合物 9、化合物 14 和化合物 22 表现出同等强度的活性, 它们的 MIC 值分别是乙胺丁醇的 8 倍, PA-824 的 2 倍。这些结果说明本发明化合物具有比一线抗结核药乙胺丁醇高得多的抗结核杆菌活性, 同时比即将上市的 PA-824 也具有更强的抗结核杆菌活性。

实施例 28: 耐药结核试验

10 将受试菌株(246: 链霉素耐药; 242: 异烟肼耐药; 261: 利福平耐药。均为 WHO 质控菌)转入液体培养基, 于 37 °C 培养 2 周, 吸取培养菌液少许, 置于 4 mL 液体培养基中, 加入直径 2~3 mm 无菌玻璃珠 10~20 粒, 振荡 20~30S, 静止沉淀 10~20 min, 吸取菌悬液上清, 用液体培养基调整比浊至 1 个麦氏单位, 相当于 1×10^7 CFU/mL 备用。每种药物用适量 DMSO 溶解至 1 mg/mL, 15 0.22 μ m 滤器过滤。再以液体培养基稀释至所需实验浓度。受试药物终浓度设置如下: 0.03125 μ g/mL、0.0625 μ g/mL、0.125 μ g/mL、0.25 μ g/mL、0.5 μ g/mL、1 μ g/mL、2 μ g/mL、4 μ g/mL、8 μ g/mL 和 16 μ g/mL, 共 10 个浓度梯度检测时, 各取上述药物溶液 100 μ L, 加到 96 孔微孔板中, 再加入 1 mg/mL 浓度的菌液 100 μ L, 使药物浓度达到设置的终浓度, 37 °C 培 20 养。同一药物稀释度设三组平行对照, 对照组不加药物, 接菌量分别设置为 100%、10%和 1%。观察各药对结核分枝杆菌的最低抑菌浓度(MIC), 同时与 PA-824 的 MIC 结果进行比较。结果如下表所示。

耐药菌 化合物编号	MIC(μ g/mL)		
	246 (S 单耐)	242 (H 单耐)	261 (R 单耐)
1	<0.03125	0.5	<0.03125
22	0.0625	0.5	<0.03125
PA-824(对照)	0.5	1	0.5

S: 链霉素, H: 异烟肼, R: 利福平。

25 由上表试验结果可知, 化合物 1 和化合物 22 均具有很强的抗耐药结核杆

菌活性，如对链霉素耐药的 **246** 它们的 MIC 值分别为 PA-824 的 16 倍和 8 倍，对异烟肼耐药的 **242** 为 PA-824 的 2 倍和 2 倍，对利福平耐药的 **261** 为 PA-824 的 16 倍和 16 倍。

5 实施例 29：水中溶解度测试

3-5 mg 供试化合物加入 0.5 mL pH=1.2 HCL 水溶液中，在摇床上摇三天，样品在离心机上以 10000 转/分离心五分钟，取上层清液 2 mL 于 50 mL 容量瓶中，加水定容到刻度，制成样品溶液；精密称量样品 2.6 mg 于 50 mL 容量瓶中，加甲醇适量溶解。加水定容到刻度，摇匀得对照样品溶液。将样品溶液和对照样品溶液，各进样 20 μ L，液相测试。计算如下：

$$\text{溶解度 (mg/mL)} = C(\text{对}) * 25 * A(\text{样}) / A(\text{对})$$

C(对)：对照样品浓度

A(样)：样品溶液液相峰面积

A(对)：对照样品溶液液相峰面积

15

供试化合物编号	溶解度
1	0.7464 mg/mL
17	1.4582 mg/mL
22	0.6774 mg/mL
26	0.8457 mg/mL
PA-824(对照)	0.0094 mg/mL

本发明化合物均具有较好的水溶性，化合物 **17** 水溶性最好，其水溶性是 PA-824 的 155 倍，化合物 **1**、化合物 **22** 和化合物 **26** 的水溶性分别为 PA-824 高 79 倍、72 倍和 90 倍。良好的水溶性可以提高药物的学代动力学性质，同时有利于药物制剂的制备。

20

实施例 30：药物代谢和组织分布实验

健康 ICR 小鼠 16 只，雄性，体重 18-22 g。静脉或灌胃给予，给药剂量分别为 5 mg 和 25 mg/kg，给药体积为 10 mL/kg。试验前禁食 12 h，自由饮水。给药后 2 h 统一进食。按设定时间点经小鼠眼球后静脉丛取血 0.3 mL，置肝素化试管中，3000 rpm 离心 10 min，分离血浆，于 -20 °C 冰箱中冷冻。

- 5 测定时按血浆样品处理方法处理样品，用 LC-MS 法测定血浆中的药物浓度，并计算其药代参数。

化合物 1 的小鼠药代动力学参数

药代参数	IV(5 mg/kg)	PO(25 mg/kg)
C_{max} (ng/mL)	3877	4790
T_{max} (hr)	NA	1.0
$t_{1/2}$ (hr)	2.8	2.7
AUC_{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{L}$)	7848	40095
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr} / \text{L}$)	7864	40168
MRT_{0-t} (hr)	3.6	5.0
CLz (L/hr/kg)	0.64	NA
V_z (L/kg)	2.3	NA
F (%)	102.18	

NA: 不适用

- 10 化合物 1 口服吸收良好，生物利用度达到 102.18%，良好的口服生物利用度在提高药物的药效，减少用药剂量，节省成本等方面都具有重要的意义。

化合物 1 经小鼠口服给药(25 mg/kg)后，不同时间该化合物在肝，肺，脑和血浆中浓度如图 1 所示。结果提示，化合物 1 具有良好的组织分布特性，组织分布试验显示，主要分布在结核菌的病灶部位肺和脾，而在非靶组织分布很少。肺靶向预示着会有很高的疗效指数，副作用会大幅降低。

15

实施例 31: 药物组合物

化合物 1	20g
淀粉	140g
微晶纤维素	60g

- 20 按常规方法，将上述药物组合物的各组分混合均匀后，装入普通明胶胶囊，得到 1000 颗胶囊。

按类似方法，分别制得含化合物 **22** 的胶囊。

实施例 32：胶囊剂的制备

化合物 1 50g

5 淀粉 400g

微晶纤维素 200g

按常规方法，将上述药物组合物的各组分混合均匀后，装入普通明胶胶囊，得到 1000 颗胶囊。

按类似方法，分别制得含化合物 **22** 的胶囊。

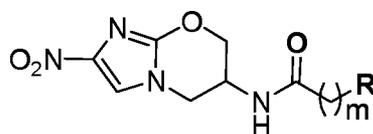
10

在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考，就如同每一篇文章被单独引用作为参考那样。此外应理解，在阅读了本发明的上述讲授内容之后，本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改，这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

权 利 要 求

1. 一种式(I)所示的化合物, 或其各光学异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物:

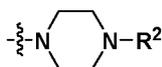
5



(I)

式中, m 表示 1~4 之间的整数, R 代表下列基团:

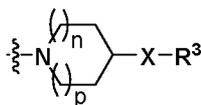
a). 下列结构式所示基团



10

其中 R² 表示芳基亚甲基, 其是未取代的或被一至三个独立选自下组的基团所取代: 卤素, 卤素取代或未取代的 C₁-C₆ 烷氧基, 卤素取代或未取代的 C₃-C₇ 环烷基烷氧基, 其中上述烷氧基选自下列烷氧基: OCH₃, OCF₃, CHF₂O, CF₃CH₂O, ⁱPrO, ⁿPrO, ⁱBuO, ^oPrO, ⁿBuO 或 ^tBuO;

b). 或下列结构式所示基团

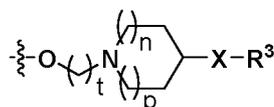


15

其中 n 和 p 分别代表 0-2 之间的整数, X 表示 O, NH, OCH₂, CH₂ 或化学键, R³ 代表芳基, 其是未取代的或被一至三个独立选自下组的基团所取代: 卤素, 卤素取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基, 卤素取代或未取代的 C₁-C₆ 烷氧基, 卤素取代或未取代的 C₃-C₇ 环烷基烷氧基, 卤素取代或未取代的烷氧基烷氧基, 其中上述烷氧基选自下列烷氧基: OCH₃, OCF₃, CHF₂O, CF₃CH₂O, MeOCH₂CH₂O, C₂H₅OCH₂CH₂O, CF₃CH₂OCH₂CH₂O, ⁱPrO, ⁿPrO, ⁱBuO, ^oPrO, ⁿBuO 或 ^tBuO;

20

c). 或下列结构式所示基团



其中, t 表示 2-5 之间的整数, n, p, X 和 R³ 如上所述。

25

2. 如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, R² 代表取代或未取代的苄

基；和/或 R^3 代表取代或未取代的苯基。

3. 如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，所述的 R^2 选自：对三氟甲氧基苄基，对甲基苄基，4-(异丙氧基)苄基或 4-(二氟甲氧基)苄基。

4. 如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，所述的 R^3 选自：对三氟甲氧基苯基，2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基，3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基，3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基，3-氟-4-(三氟甲基)苯基，3,5-二氟-4-(三氟甲氧基)苯基，4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基，4-(二氟甲氧基)苯基，4-(2-甲氧基乙氧基)苯基，4-(2-乙氧基乙氧基)苯基，4-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙氧基)苯基，4-异丙氧基苯基，4-异丁氧基苯基或 4-(2-(环丙氧基)乙氧基)苯基。

5. 一种药物组合物，其特征在于，它含有药学上可接受的赋形剂或载体，以及作为活性成分的权利要求 1 所述的化合物、或其各光学异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物。

6. 如权利要求 5 所述的化合物，其特征在于，所述的组合物为口服剂型。

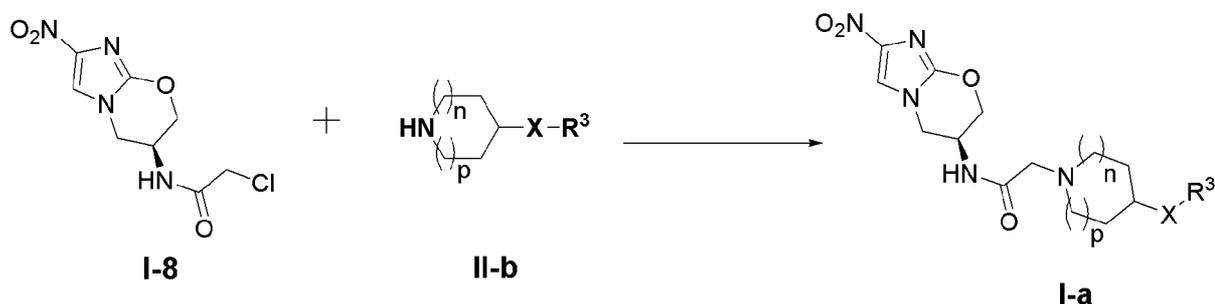
7. 一种权利要求 1 所述的化合物、或其各光学异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物的用途，其特征在于，用于制备抑制结核分支杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 生长的组合物。

8. 一种权利要求 1 所述的化合物、或其各光学异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物的用途，其特征在于，用于制备预防或治疗感染的药物。

9. 如权利要求 8 所述的用途，其特征在于，所述的感染是肺结核感染。

10. 一种制备式 I-a 所示化合物的方法，其特征在于，所述方法包括如下步骤：

(a) 在惰性的极性非质子溶剂中和碱性条件下，使化合物 I-8 与式 II-b 所示化合物反应，生成式 I-a 所示化合物，



各式中，n 和 p 分别代表 0-2 之间的整数，

X 表示 O, NH, OCH₂, CH₂ 或化学键，

R³ 代表芳基，其是未取代的或被一至三个独立选自下组的基团所取代：

- 5 卤素，卤素取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基，卤素取代或未取代的 C₁-C₆ 烷氧基，
卤素取代或未取代的 C₃-C₇ 环烷基烷氧基，卤素取代或未被取代的烷氧基烷氧基，其中上述烷氧基选自下列烷氧基：OCH₃, OCF₃, CHF₂O, CF₃CH₂O, MeOCH₂CH₂O, C₂H₅OCH₂CH₂O, CF₃CH₂OCH₂CH₂O, ⁱPrO, ⁿPrO, ⁱBuO, ^oPrO, ⁿBuO 或 ^tBuO。

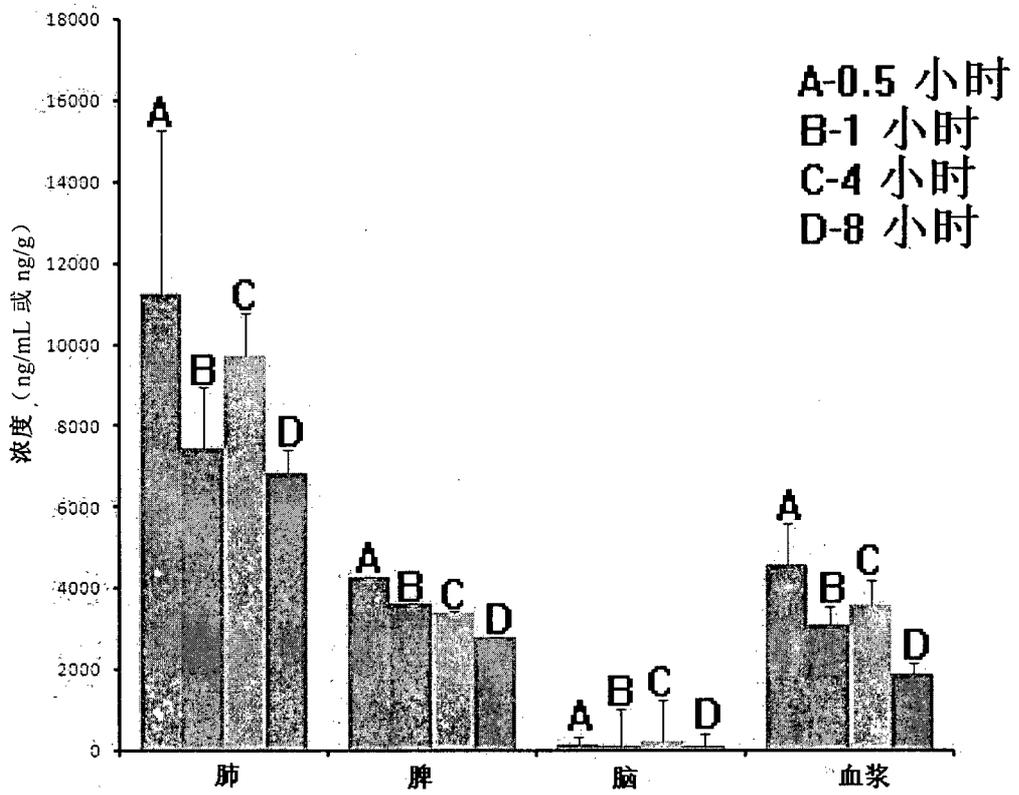


图 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2011/070734

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D498/04, A61K31/5365, A61P31/-, A61P11/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, EPODOC, CNPAT, CNKI, REG, CAPLUS,
mycobacterium tuberculosis, structure search according to formula (I)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN101341150A (NOVARTIS AG et al.) 07 Jan. 2009 (07.01.2009) The whole document, especially compounds of formula (II), formula (IV) and example 38	1-10
A	WO9701562A1 (BAKER WILLIAM R et al.) 16 Jan. 1997 (16.01.1997) The whole document, especially compounds No.1125, 1139, 1150, 1170, 1282, 1298, 1325, 1343 and 1344 in Table 1 and examples of the description	1-10

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>
--	---

Date of the actual completion of the international search
21 Apr. 2011 (21.04.2011)

Date of mailing of the international search report
26 May 2011 (26.05.2011)

Name and mailing address of the ISA/CN
The State Intellectual Property Office, the P.R.China
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China
100088
Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer
CHEN, Junxia
Telephone No. (86-10)62086343

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2011/070734

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date		
CN101341150A	07.01.2009	WO2007075872A2	05.07.2007		
		WO2007075872A3	06.12.2007		
		US2008275035A1	06.11.2008		
		EP1984369A2	29.10.2008		
		AU2006331676A1	05.07.2007		
		INDELNP200803982E	01.08.2008		
		KR20080079280A	29.08.2008		
		CA2631661A1	05.07.2007		
		JP2009521464T	04.06.2009		
		MXPA08008195A	31.07.2008		
		RU2008129726A	27.01.2010		
		WO9701562A1	16.01.1997	AU6395496A	30.01.1997
				US5668127A	16.09.1997
EP0866793A1	30.09.1998				
AU706448B	17.06.1999				
JP11508270T	21.07.1999				
EP0866793B1	27.10.2004				
DE69633734E	02.12.2004				
ES2235190T3	01.07.2005				
DE69633734T2	15.09.2005				
CA2225822C	16.02.2010				

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2011/070734

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

C07D498/04 (2006.01)i

A61K31/5365 (2006.01)i

A61P31/06 (2006.01)i

A61P11/00 (2006.01)i

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2011/070734

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期		
CN101341150A	07.01.2009	WO2007075872A2	05.07.2007		
		WO2007075872A3	06.12.2007		
		US2008275035A1	06.11.2008		
		EP1984369A2	29.10.2008		
		AU2006331676A1	05.07.2007		
		INDELNP200803982E	01.08.2008		
		KR20080079280A	29.08.2008		
		CA2631661A1	05.07.2007		
		JP2009521464T	04.06.2009		
		MXPA08008195A	31.07.2008		
		RU2008129726A	27.01.2010		
		WO9701562A1	16.01.1997	AU6395496A	30.01.1997
				US5668127A	16.09.1997
EP0866793A1	30.09.1998				
AU706448B	17.06.1999				
JP11508270T	21.07.1999				
EP0866793B1	27.10.2004				
DE69633734E	02.12.2004				
ES2235190T3	01.07.2005				
DE69633734T2	15.09.2005				
CA2225822C	16.02.2010				

A. 主题的分类

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

C07D498/04 (2006.01)i

A61K31/5365 (2006.01)i

A61P31/06 (2006.01)i

A61P11/00 (2006.01)i