(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118251394 A
(43)申请公布日 2024.06.25

(21)申请号 202280057092.X
(22)申请日 2022.06.21
(30)优先权数据
63/213,519 2021.06.22 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.02.21
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/034374 2022.06.21
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/271723 EN 2022.12.29
(71)申请人 塔克西斯医药股份有限公司
地址 美国新泽西州
(72)发明人 A·K·帕希 Y·袁 Y·张 J·罗萨多 P·达塔
(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴
(51)Int.Cl.
C07D 487/14(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)

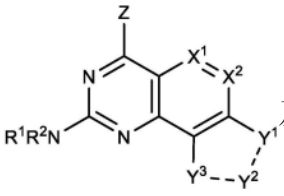
权利要求书13页 说明书59页

(54)发明名称

治疗性化合物

(57)摘要

本文公开了式I的化合物：

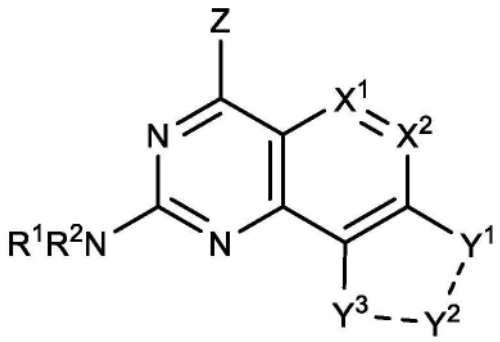


(I)

及其盐。还公开了包含式I的化合物的组合物和使用式I的化合物的方法。

CN 118251394 A

1.一种式I的化合物：



I

其中；

R^1为氢、(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)N(R^a)_2$、$-S(=O)_2N(R^a)_2$、$-C(=NR^a)N(R^a)_2$、(C_3-C_7)碳环基、芳基、杂环基、杂芳基、(C_3-C_7)碳环基(C_1-C_6)烷基-、芳基(C_1-C_6)烷基-、杂环基(C_1-C_6)烷基-或杂芳基(C_1-C_6)烷基-，其中所述(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_3-C_7)碳环基、芳基、杂环基、杂芳基、(C_3-C_7)碳环基(C_1-C_6)烷基-、芳基(C_1-C_6)烷基-、杂环基(C_1-C_6)烷基-或杂芳基(C_1-C_6)烷基-任选地被一个或多个(例如，1、2、3、4或5个)独立地选自由以下组成的组的基团取代：卤代基、-OH、$-NO_2$、-CN、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)卤代烷基、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)卤代烷氧基、$-N(R^a)_2$、$-NR^aC(=NR^a)N(R^a)_2$、$-C(=NR^a)N(R^a)_2$、苯基和$-OP(=O)(OH)_2$，其中苯基任选地被一个或多个卤代基、-OH、$-NO_2$、-CN、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)卤代烷基、(C_1-C_4)烷氧基或(C_1-C_4)卤代烷氧基取代；并且

R^2为氢、(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基、$-C(=O)R^b$、$-C(=O)N(R^b)_2$、$-S(=O)_2N(R^b)_2$、$-C(=NR^b)N(R^b)_2$、(C_3-C_7)碳环基、芳基、杂环基、杂芳基、(C_3-C_7)碳环基(C_1-C_6)烷基-、芳基(C_1-C_6)烷基-、杂环基(C_1-C_6)烷基-或杂芳基(C_1-C_6)烷基-，其中所述(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_3-C_7)碳环基、芳基、杂环基、杂芳基、(C_3-C_7)碳环基(C_1-C_6)烷基-、芳基(C_1-C_6)烷基-、杂环基(C_1-C_6)烷基-或杂芳基(C_1-C_6)烷基-任选地被一个或多个(例如，1、2、3、4或5个)独立地选自由以下组成的组的基团取代：卤代基、-OH、$-NO_2$、-CN、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)卤代烷基、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)卤代烷氧基、$-N(R^b)_2$、$-NR^bC(=NR^b)N(R^b)_2$、$-C(=NR^b)N(R^b)_2$和$-OP(=O)(OH)_2$；或

R^1和R^2与它们所连接的氮一起形成杂环基，其中所述杂环基任选地被一个或多个(例如，1、2、3、4或5个)独立地选自由以下组成的组的基团取代：卤代基、-OH、$-NO_2$、-CN、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)卤代烷基、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)卤代烷氧基、$-N(R^{ab})_2$、$-NR^{ab}C(=NR^{ab})N(R^{ab})_2$、$-C(=NR^{ab})N(R^{ab})_2$和$-OP(=O)(OH)_2$，

Z为$-OR^c$、$-N(R^c)_2$、$-SR^c$、$-NR^cC(=NR^c)N(R^c)_2$、$-C(=NR^c)N(R^c)_2$、氢、(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基、$-C(=O)R^c$、$-C(=O)N(R^c)_2$、$-S(=O)_2N(R^c)_2$、(C_3-C_7)碳环基、芳基、杂环基、杂芳基、(C_3-C_7)碳环基(C_1-C_6)烷基-、芳基(C_1-C_6)烷基-、杂环基(C_1-C_6)烷基-或杂芳基(C_1-C_6)烷基-，其中所述(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_3-C_7)碳环基、芳基、杂环基、杂芳基、(C_3-C_7)碳环基(C_1-C_6)烷基-、芳基(C_1-C_6)烷基-、杂环基(C_1-C_6)烷基-或杂芳基(C_1-C_6)烷基任选地被一个或多个(例如，1、2、3、4或5个)独立地选自由以下组成的组的基团取代：卤代基、-OH、-

NO_2、-CN、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)卤代烷基、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)卤代烷氧基、-$N(R^c)_2$、-$NR^cC(=NR^c)N(R^c)_2$、-$C(=NR^c)N(R^c)_2$和-$OP(=O)(OH)_2$;

X^1为CR^3或N;

X^2为CR^4或N;

R^3为氢、卤代基、-OH、-NO_2、-CN、(C_1-C_6)烷氧基、(C_2-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、-$C(=O)R^d$、-$C(=O)N(R^d)_2$、-$S(=O)_2N(R^d)_2$、-$NR^dC(=NR^d)N(R^d)_2$、-$C(=NR^d)N(R^d)_2$或-$N(R^d)_2$,其中所述(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基或(C_2-C_6)炔基任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)独立地选自由以下组成的组的基团取代:卤代基、-OH、-NO_2、-CN、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)卤代烷氧基、-$N(R^d)_2$、-$NR^dC(=NR^d)N(R^d)_2$、-$C(=NR^d)N(R^d)_2$和-$OP(=O)(OH)_2$;

R^4为氢、卤代基、-OH、-NO_2、-CN、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、-$C(=O)R^e$、-$C(=O)N(R^e)_2$、-$S(=O)_2N(R^e)_2$、-$NR^eC(=NR^e)N(R^e)_2$、-$C(=NR^e)N(R^e)_2$或-$N(R^e)_2$,其中所述(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基或(C_2-C_6)炔基任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)独立地选自由以下组成的组的基团取代:卤代基、-OH、-NO_2、-CN、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)卤代烷氧基、-$N(R^e)_2$、-$NR^eC(=NR^e)N(R^e)_2$、-$C(=NR^e)N(R^e)_2$和-$OP(=O)(OH)_2$;

Y^1为NR^{5a},Y^2为N或CR^{6b},Y^3为N或CR^{7b},Y^1与Y^2之间的虚线键是单键,并且Y^2与Y^3之间的虚线键是双键;或

Y^3为NR^{7a},Y^1为N或CR^{5b},Y^2为N或CR^{6b},Y^1与Y^2之间的虚线键是双键,并且Y^2与Y^3之间的虚线键是单键;

R^{5a}和R^{7a}各自独立地为(C_1-C_{10})烷基、(C_2-C_{10})烯基、-W-(C_3-C_7)碳环基、-W-芳基、W-杂环基或W-杂芳基,其中所述(C_1-C_{10})烷基、(C_2-C_{10})烯基、-W-(C_3-C_7)碳环基、-W-芳基、W-杂环基、-W-杂芳基任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)独立地选自Q的基团取代;

R^{5b}、R^{6b}和R^{7b}各自独立地为氢、卤代基、-OH、-NO_2、-CN、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基、-$C(=O)R^f$、-$C(=O)N(R^f)_2$、-$S(=O)_2N(R^f)_2$、-$NR^fC(=NR^f)N(R^f)_2$、-$C(=NR^f)N(R^f)_2$或-$N(R^f)_2$,其中所述(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基或(C_2-C_6)烯基任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)独立地选自由以下组成的组的基团取代:卤代基、-OH、-NO_2、-CN、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)卤代烷氧基、-$N(R^f)_2$、-$NR^fC(=NR^f)N(R^f)_2$、-$C(=NR^f)N(R^f)_2$和-$OP(=O)(OH)_2$;

W不存在、为(C_1-C_{10})烷基或(C_2-C_6)炔基,其中所述(C_1-C_{10})烷基或(C_2-C_6)炔基任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)氧代基(=O)取代,并且其中所述(C_1-C_{10})烷基的一个或多个碳任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)-O-或-NR^w-替代;

每个Q独立地为卤代基、-OH、-NO_2、-CN、(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)卤代烷氧基、C(=O)R^q、-$C(=O)N(R^q)_2$、-$N(R^q)_2$、-$S(=O)_2N(R^q)_2$、芳基、-O-芳基、杂芳基或-O-杂芳基,其中所述(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)卤代烷氧基、芳基、-O芳基、杂芳基或-O杂芳基任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)独立地选自由以下组成的组的基团取代:卤代基、-OH、-NO_2、-CN、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)卤代烷基、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)卤代烷氧基、C(=O)R^q、-$C(=O)O(R^q)$、-$C(=O)N(R^q)_2$、-$S(=O)_2N(R^q)_2$、芳基和杂芳基,其中所述芳基或杂芳基任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Q^1取代;

每个Q^1独立地为卤代基、-OH、-NO_2、-CN、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)卤代烷基、(C_1-C_4)烷氧基或(C_1-C_4)卤代烷氧基;

每个R^a、R^b、R^{ab}、R^c、R^d、R^e和R^f独立地为氢、(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_3-C_7)碳环基或芳基;

每个R^w独立地为氢或(C_1-C_6)烷基;

R^q为氢、(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_3-C_7)碳环基或芳基,其中所述芳基任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)独立地选自由以下组成的组的基团取代:卤代基、-OH、-NO_2、-CN、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)卤代烷基、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)卤代烷氧基、C(=O)R^{q1}、-C(=O)O(R^{q1})、-C(=O)N(R^{q1})$_2$和-S(=O)$_2$N(R^{q1})$_2$;并且

每个R^{q1}独立地为氢、(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_3-C_7)碳环基或芳基;

或其盐。

2.如权利要求1所述的化合物,其中:R^1为氢、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烯基、-C(=O)R^a、-C(=O)N(R^a)$_2$、-S(=O)$_2$N(R^a)$_2$、-C(=NR^a)N(R^a)$_2$、(C_3-C_7)碳环基、芳基、杂环基、杂芳基、(C_3-C_7)碳环基(C_1-C_6)烷基-、芳基(C_1-C_6)烷基-、杂环基(C_1-C_6)烷基-或杂芳基(C_1-C_6)烷基-,其中所述(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烯基、(C_3-C_7)碳环基、芳基、杂环基、杂芳基、(C_3-C_7)碳环基(C_1-C_6)烷基-、芳基(C_1-C_6)烷基-、杂环基(C_1-C_6)烷基-或杂芳基(C_1-C_6)烷基-任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)独立地选自由以下组成的组的基团取代:卤代基、-OH、-NO_2、-CN、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)卤代烷基、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)卤代烷氧基、-N(R^a)$_2$、-NR^aC(=NR^a)N(R^a)$_2$、-C(=NR^a)N(R^a)$_2$和-OP(=O)(OH)$_2$;并且

R^2为氢、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烯基、-C(=O)R^b、-C(=O)N(R^b)$_2$、-S(=O)$_2$N(R^b)$_2$、-C(=NR^b)N(R^b)$_2$、(C_3-C_7)碳环基、芳基、杂环基、杂芳基、(C_3-C_7)碳环基(C_1-C_6)烷基-、芳基(C_1-C_6)烷基-、杂环基(C_1-C_6)烷基-或杂芳基(C_1-C_6)烷基-,其中所述(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烯基、(C_3-C_7)碳环基、芳基、杂环基、杂芳基、(C_3-C_7)碳环基(C_1-C_6)烷基-、芳基(C_1-C_6)烷基-、杂环基(C_1-C_6)烷基-或杂芳基(C_1-C_6)烷基-任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)独立地选自由以下组成的组的基团取代:卤代基、-OH、-NO_2、-CN、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)卤代烷基、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)卤代烷氧基、-N(R^b)$_2$、-NR^bC(=NR^b)N(R^b)$_2$、-C(=NR^b)N(R^b)$_2$和-OP(=O)(OH)$_2$;或

R^1和R^2与它们所连接的氮一起形成杂环基,其中所述杂环基任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)独立地选自由以下组成的组的基团取代:卤代基、-OH、-NO_2、-CN、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)卤代烷基、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)卤代烷氧基、-N(R^{ab})$_2$、-NR^{ab}C(=NR^{ab})N(R^{ab})$_2$、-C(=NR^{ab})N(R^{ab})$_2$和-OP(=O)(OH)$_2$,

Z为-OR^c、-N(R^c)$_2$、-SR^c、-NR^cC(=NR^c)N(R^c)$_2$、-C(=NR^c)N(R^c)$_2$、氢、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烯基、-C(=O)R^c、-C(=O)N(R^c)$_2$、-S(=O)$_2$N(R^c)$_2$、(C_3-C_7)碳环基、芳基、杂环基、杂芳基、(C_3-C_7)碳环基(C_1-C_6)烷基-、芳基(C_1-C_6)烷基-、杂环基(C_1-C_6)烷基-或杂芳基(C_1-C_6)烷基-,其中所述(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烯基、(C_3-C_7)碳环基、芳基、杂环基、杂芳基、(C_3-C_7)碳环基(C_1-C_6)烷基-、芳基(C_1-C_6)烷基-、杂环基(C_1-C_6)烷基-或杂芳基(C_1-C_6)烷基-任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)独立地选自由以下组成的组的基团取代:卤代基、-OH、-NO_2、-CN、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)卤代烷基、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)卤代烷氧基、-N(R^c)$_2$、-NR^cC

(=NR^c)$N(R^c)_2$、-$C(=NR^c)N(R^c)_2$和-$OP(=O)(OH)_2$;

X^1为CR^3或N;

X^2为CR^4或N;

R^3为氢、卤代基、-OH、-NO_2、-CN、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烯基、-$C(=O)R^d$、-$C(=O)N(R^d)_2$、-$S(=O)_2N(R^d)_2$、-$NR^dC(=NR^d)N(R^d)_2$、-$C(=NR^d)N(R^d)_2$或-$N(R^d)_2$,其中所述(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)烯基任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)独立地选自由以下组成的组的基团取代:卤代基、-OH、-NO_2、-CN、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)卤代烷氧基、-$N(R^d)_2$、-$NR^dC(=NR^d)N(R^d)_2$、-$C(=NR^d)N(R^d)_2$和-$OP(=O)(OH)_2$;

R^4为氢、卤代基、-OH、-NO_2、-CN、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烯基、-$C(=O)R^e$、-$C(=O)N(R^e)_2$、-$S(=O)_2N(R^e)_2$、-$NR^eC(=NR^e)N(R^e)_2$、-$C(=NR^e)N(R^e)_2$或-$N(R^e)_2$,其中所述(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)烯基任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)独立地选自由以下组成的组的基团取代:卤代基、-OH、-NO_2、-CN、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)卤代烷氧基、-$N(R^e)_2$、-$NR^eC(=NR^e)N(R^e)_2$、-$C(=NR^e)N(R^e)_2$和-$OP(=O)(OH)_2$;

Y^1为NR^{5a},Y^2为N或CR^{6b},Y^3为N或CR^{7b},Y^1与Y^2之间的虚线键是单键,并且Y^2与Y^3之间的虚线键是双键;或

Y^3为NR^{7a},Y^1为N或CR^{5b},Y^2为N或CR^{6b},Y^1与Y^2之间的虚线键是双键,并且Y^2与Y^3之间的虚线键是单键;

R^{5a}和R^{7a}各自独立地为(C_1-C_{10})烷基、(C_1-C_{10})烯基、-W-(C_3-C_7)碳环基、-W-芳基、W-杂环基或W-杂芳基,其中所述(C_1-C_{10})烷基、(C_1-C_{10})烯基、-W-(C_3-C_7)碳环基、-W-芳基、W-杂环基、-W-杂芳基任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)独立地选自Q的基团取代;

R^{5b}、R^{6b}和R^{7b}各自独立地为氢、卤代基、-OH、-NO_2、-CN、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烯基、-$C(=O)R^f$、-$C(=O)N(R^f)_2$、-$S(=O)_2N(R^f)_2$、-$NR^fC(=NR^f)N(R^f)_2$、-$C(=NR^f)N(R^f)_2$或-$N(R^f)_2$,其中所述(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)烯基任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)独立地选自由以下组成的组的基团取代:卤代基、-OH、-NO_2、-CN、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)卤代烷氧基、-$N(R^f)_2$、-$NR^fC(=NR^f)N(R^f)_2$、-$C(=NR^f)N(R^f)_2$和-$OP(=O)(OH)_2$;

W不存在或为(C_1-C_{10})烷基,其中所述(C_1-C_{10})烷基任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)氧代基(=O)取代,并且其中所述(C_1-C_{10})烷基的一个或多个碳任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)-O-或-NR^w-替代;

每个Q独立地为卤代基、-OH、-NO_2、-CN、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)卤代烷氧基、$C(=O)R^q$、-$C(=O)N(R^q)_2$、-$N(R^q)_2$、-$S(=O)_2N(R^a)_2$、芳基、-O-芳基、杂芳基或-O-杂芳基,其中所述(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)卤代烷氧基、芳基、-O芳基、杂芳基或-O杂芳基任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)独立地选自由以下组成的组的基团取代:卤代基、-OH、-NO_2、-CN、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)卤代烷基、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)卤代烷氧基、$C(=O)R^q$、-$C(=O)O(R^q)$、-$C(=O)N(R^q)_2$、-$S(=O)_2N(R^q)_2$、芳基和杂芳基,其中所述芳基或杂芳基任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Q^1取代;

每个Q^1独立地为卤代基、-OH、-NO_2、-CN、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)卤代烷基、(C_1-C_4)烷氧基或(C_1-C_4)卤代烷氧基;

每个R^a、R^b、R^{ab}、R^c、R^d、R^e和R^f独立地为氢、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烯基、(C_1-C_6)卤代烷基、

(C_3-C_7)碳环基或芳基;

每个R^w独立地为氢或(C_1-C_6)烷基;

R^q为氢、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烯基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_3-C_7)碳环基或芳基,其中所述芳基任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)独立地选自由以下组成的组的基团取代:卤代基、-OH、$-NO_2$、-CN、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)卤代烷基、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)卤代烷氧基、$C(=O)R^{q1}$、$-C(=O)O(R^{q1})$、$-C(=O)N(R^{q1})_2$和$-S(=O)_2N(R^{q1})_2$;并且

每个R^{q1}独立地为氢、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烯基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_3-C_7)碳环基或芳基;

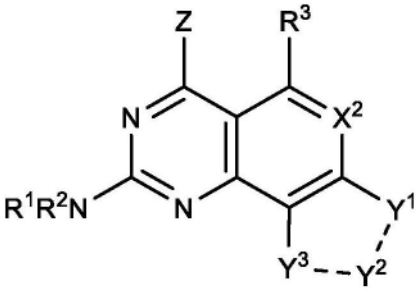
或其盐。

3.如权利要求1所述的化合物或盐,其中X^1为CR^3。

4.如权利要求1-3中任一项所述的化合物或盐,其中X^2为CR^4。

5.如权利要求1-3中任一项所述的化合物或盐,其中X^2为N。

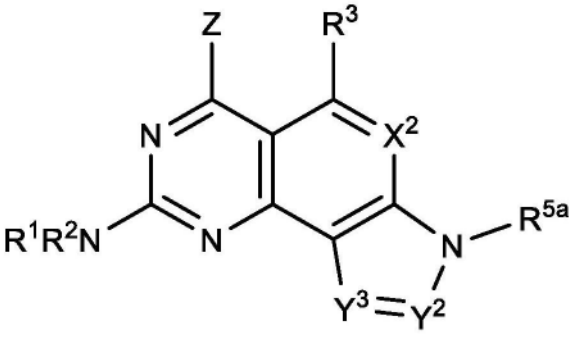
6.如权利要求1所述的化合物或盐,其中所述式I的化合物是式Ie的化合物:



Ie

或其盐。

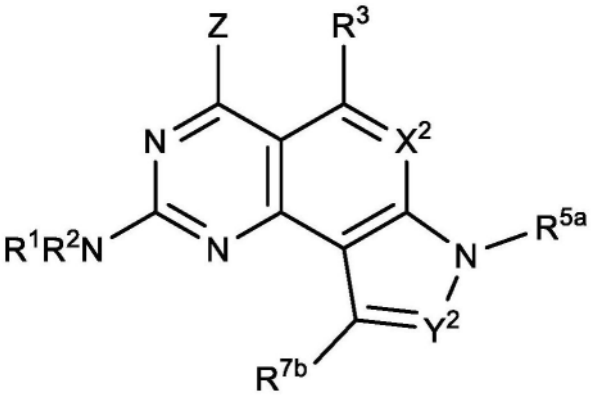
7.如权利要求1所述的化合物或盐,其中所述式I的化合物是式If的化合物:



If

或其盐。

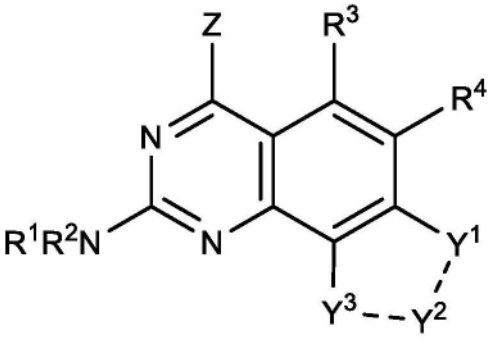
8.如权利要求1所述的化合物或盐,其中所述式Ig化合物是式Ig的化合物:



Ig

或其盐。

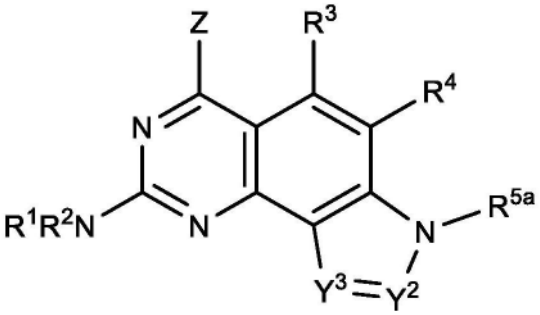
9.如权利要求1所述的化合物或盐,其中所述式I的化合物是式Ia的化合物:



Ia

或其盐。

10.如权利要求1所述的化合物或盐,其中所述式I的化合物是式Ib的化合物:



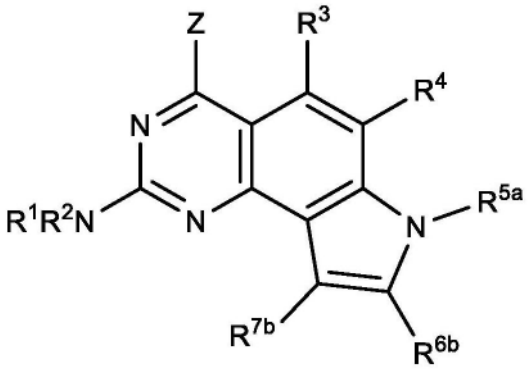
Ib

或其盐。

11.如权利要求1-10中任一项所述的化合物或盐,其中Y^3为CR^{7b}。

12.如权利要求1-11中任一项所述的化合物或盐,其中Y^2为CR^{6b}。

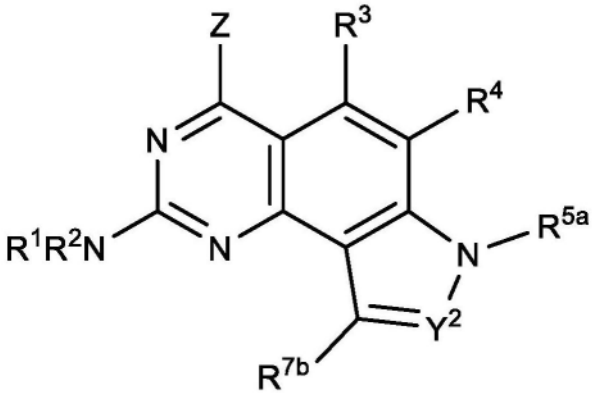
13.如权利要求1所述的化合物或盐,其中所述式I的化合物是式Id的化合物:



Id

或其盐。

14.如权利要求1所述的化合物或盐,其中所述式I的化合物是式Ih的化合物:



Ih

或其盐。

15.如权利要求1-14中任一项所述的化合物或盐,其中R^3为氢或卤代基。

16.如权利要求1-14中任一项所述的化合物或盐,其中R^3为氢。

17.如权利要求1-16中任一项所述的化合物或盐,其中R^4为氢。

18.如权利要求1-17中任一项所述的化合物或盐,其中R^1为氢、(C_1-C_6)烷基或芳基(C_1-C_6)烷基-,其中所述(C_1-C_6)烷基或芳基(C_1-C_6)烷基任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)独立地选自由以下组成的组的基团取代:卤代基、-OH、$-NO_2$、-CN、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)卤代烷基、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)卤代烷氧基、$-N(R^a)_2$、$-NR^aC(=NR^a)N(R^a)_2$、$-C(=NR^a)N(R^a)_2$、苯基和$-OP(=O)(OH)_2$;其中苯基任选地被一个或多个卤代基、-OH、$-NO_2$、-CN、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)卤代烷基、(C_1-C_4)烷氧基或(C_1-C_4)卤代烷氧基取代。

19.如权利要求1-17中任一项所述的化合物或盐,其中R^1为氢、(C_1-C_6)烷基或芳基(C_1-C_6)烷基-,其中所述(C_1-C_6)烷基或芳基(C_1-C_6)烷基任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)独立地选自由以下组成的组的基团取代:卤代基和苯基,其中苯基任选地被一个或多个卤代基、-OH、$-NO_2$、-CN、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)卤代烷基、(C_1-C_4)烷氧基或(C_1-C_4)卤代烷氧基取代。

20.如权利要求1-17中任一项所述的化合物或盐,其中R^1为氢。

21.如权利要求1-17中任一项所述的化合物或盐,其中R^2为氢。

22.如权利要求1-18中任一项所述的化合物或盐,其中Z为$-N(R^c)_2$。

23.如权利要求1-18中任一项所述的化合物或盐,其中Z为$-NH_2$。

24.如权利要求1-23中任一项所述的化合物或盐,其中R^{7b}为氢。

25.如权利要求1-24中任一项所述的化合物或盐,其中R^{6b}为氢或(C_1-C_6)烷基。

26.如权利要求1-25中任一项所述的化合物或盐,其中R^{5a}为(C_1-C_{10})烷基、(C_2-C_{10})烯基、-W-(C_3-C_7)碳环基、-W-芳基或-W-杂芳基,其中所述$C_1-C_{10})$烷基、(C_2-C_{10})烯基、-W-(C_3-C_7)碳环基、-W-芳基或-W-杂芳基任选地被一个或多个独立地选自Q的基团取代。

27.如权利要求1-25中任一项所述的化合物或盐,其中R^{5a}为(C_2-C_{10})烯基、-W-(C_3-C_7)碳环基、-W-芳基或-W-杂芳基,其中所述(C_2-C_{10})烯基、-W-(C_3-C_7)碳环基、-W-芳基或-W-杂芳基任选地被一个或多个独立地选自Q的基团取代。

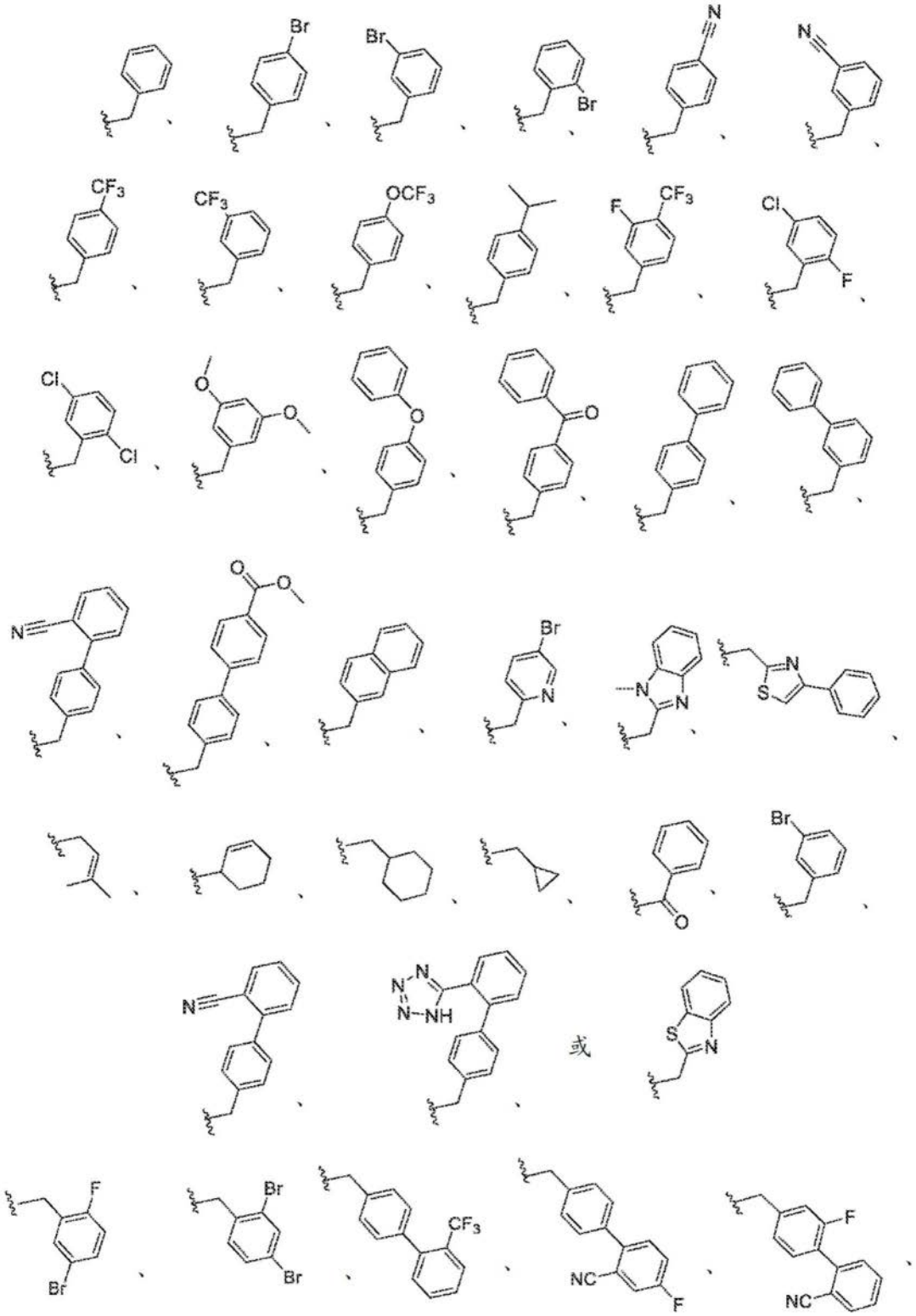
28.如权利要求1-27中任一项所述的化合物或盐,其中W不存在、为(C_1-C_{10})烷基或(C_2-C_6)炔基,其中所述(C_1-C_{10})烷基或(C_2-C_6)炔基任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)氧代基(=O)取代,并且其中所述(C_1-C_{10})烷基的一个或多个碳任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)-O-或$-NR^w-$替代。

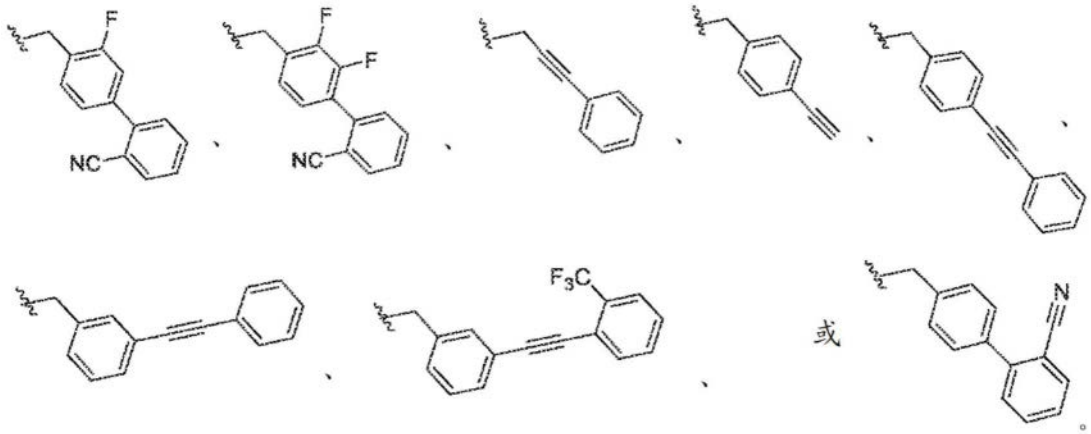
29.如权利要求1-27中任一项所述的化合物或盐,其中W不存在、为(C_1-C_{10})烷基或(C_2-C_6)炔基,其中所述(C_1-C_{10})烷基或(C_2-C_6)炔基任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)氧代基(=O)取代。

30.如权利要求1-27中任一项所述的化合物或盐,其中W不存在、为$-CH_2-$、-C(=O)-或丙炔。

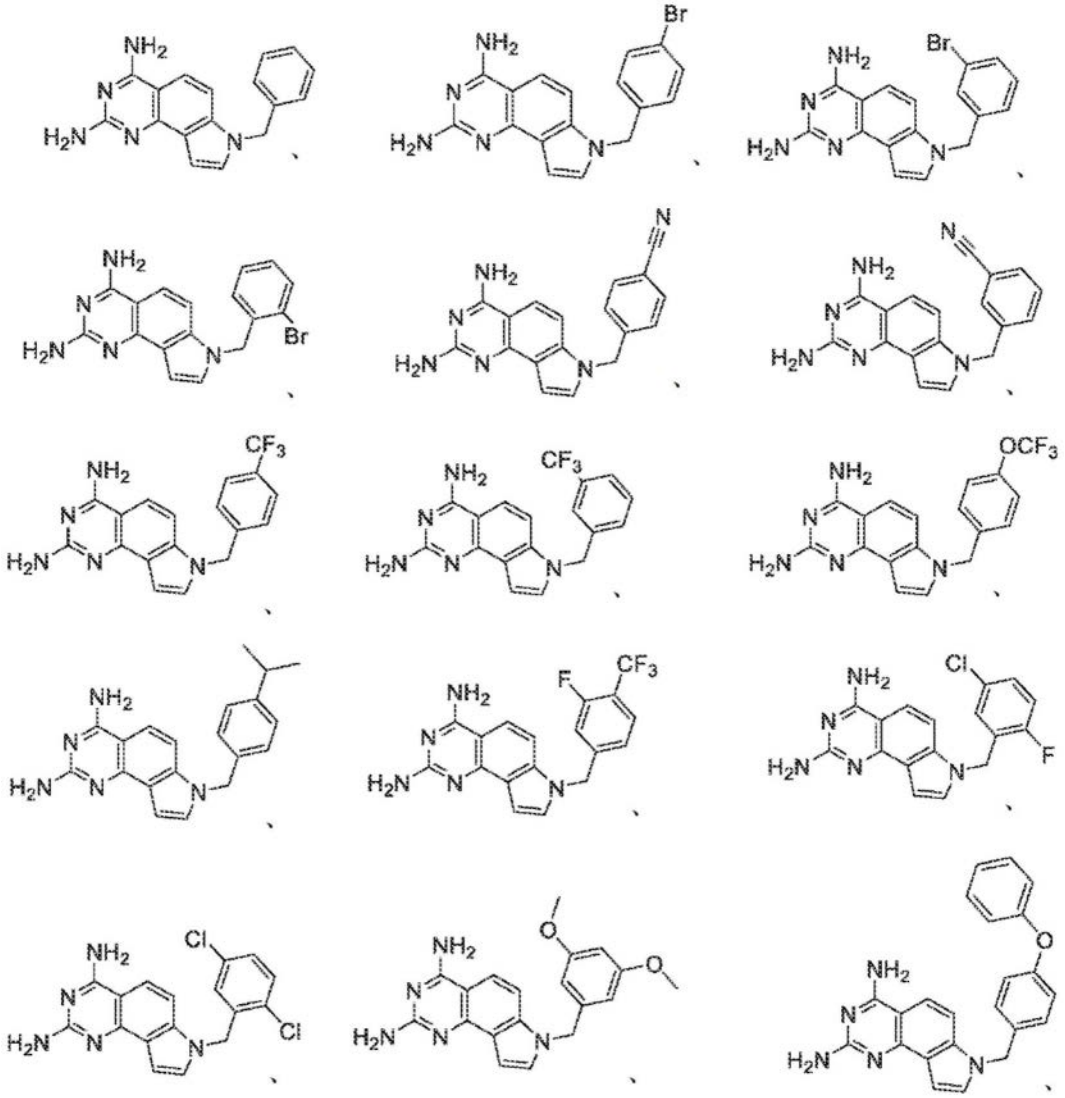
31.如权利要求1-27中任一项所述的化合物或盐,其中W不存在、为$-CH_2-$或-C(=O)-。

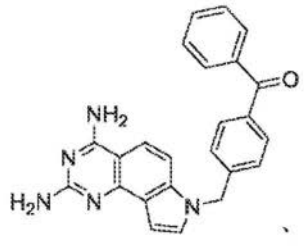
32.如权利要求1-31中任一项所述的化合物或盐,其中R^{5a}为:

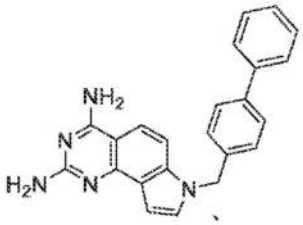


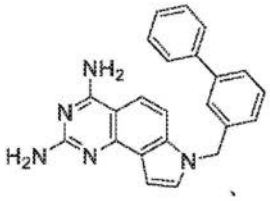


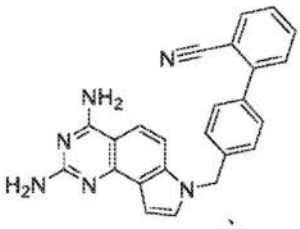
33.如权利要求1所述的化合物,所述化合物为:

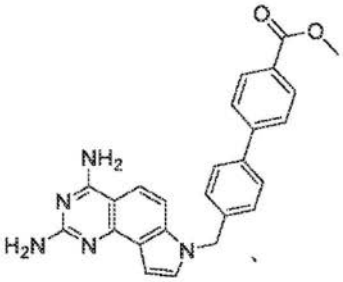


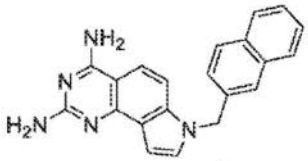


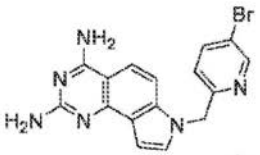


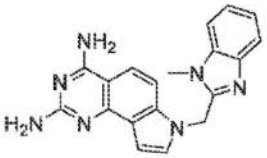


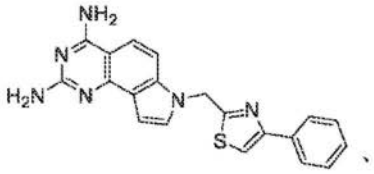


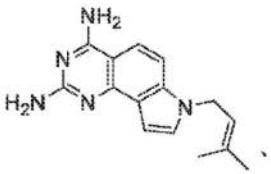


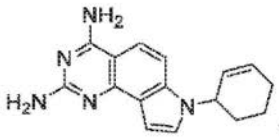


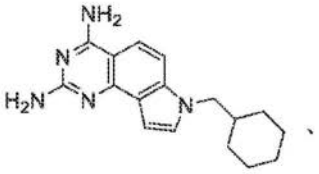


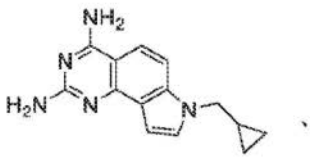


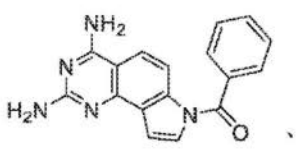


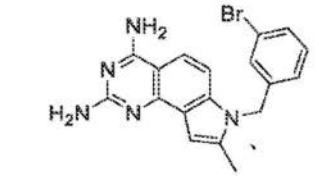


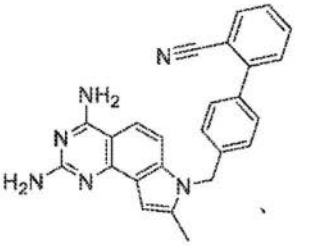


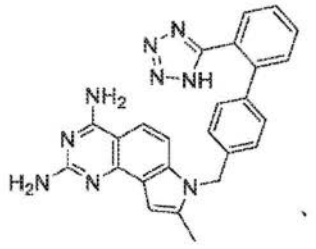


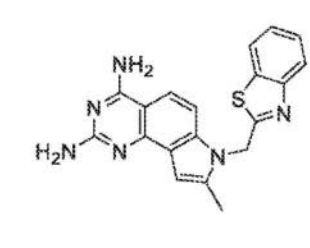


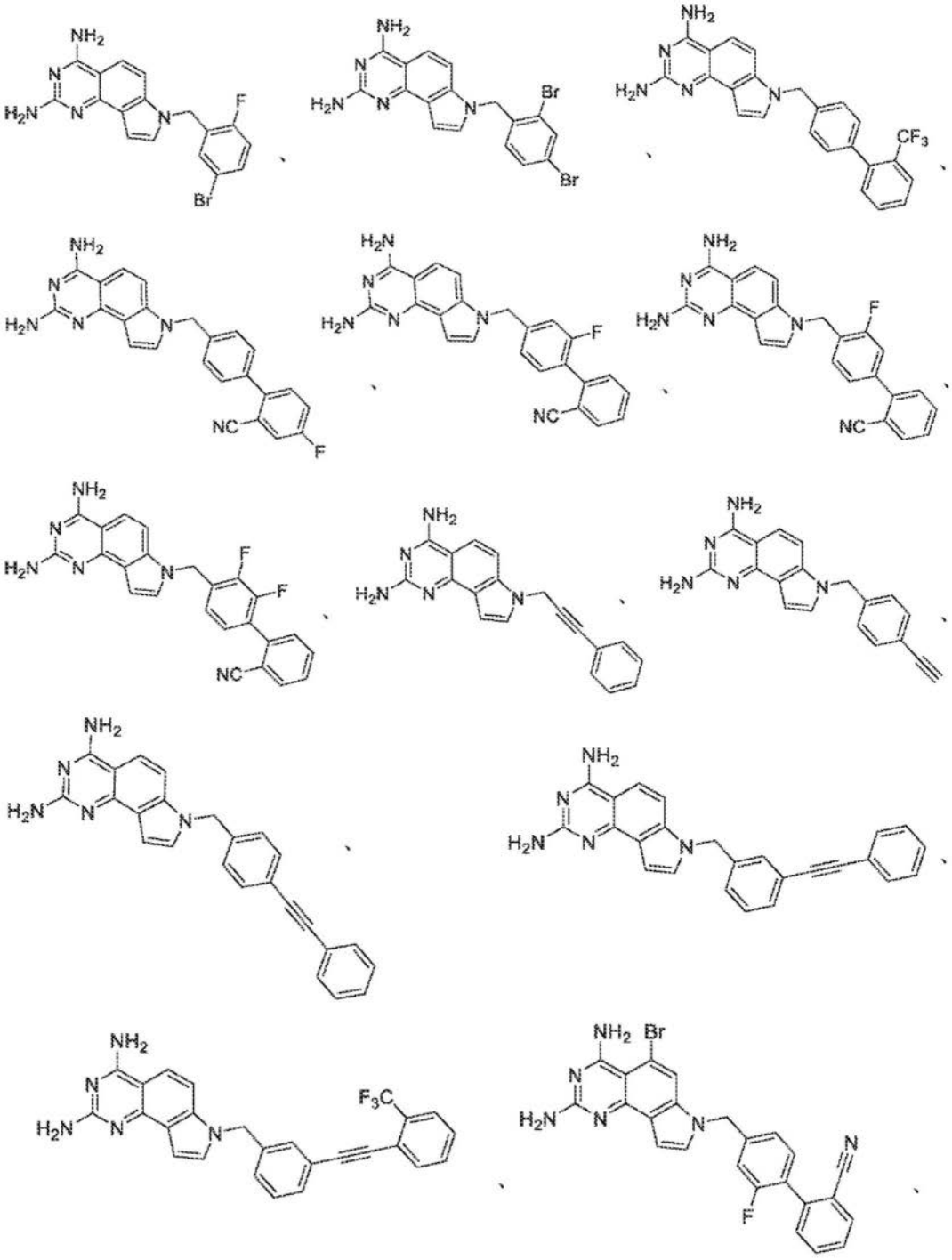


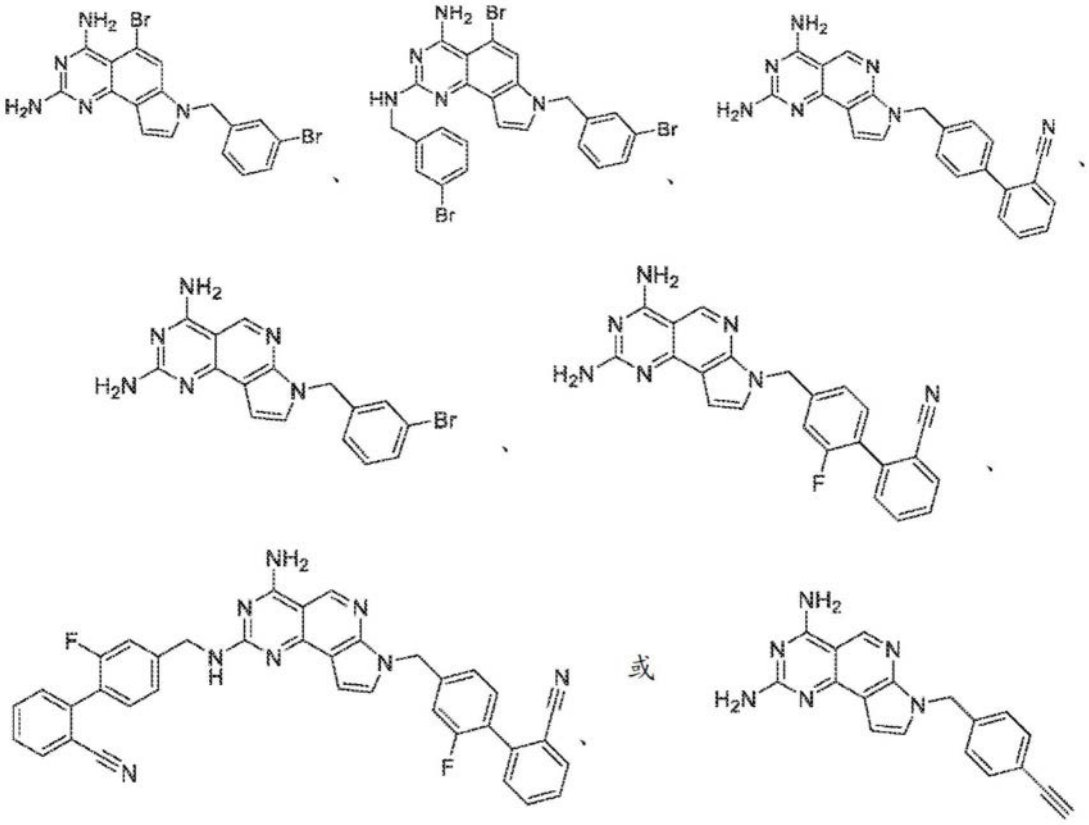












或其盐。

34.一种药物组合物,其包含如权利要求1-33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赋形剂。

35.一种治疗或预防动物中的细菌感染的方法,所述方法包括向所述动物施用如权利要求1-33中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

36.如权利要求35的方法,其中所述动物被细菌感染。

37.如权利要求35或权利要求36所述的方法,其中所述细菌感染是淋病奈瑟氏球菌、铜绿假单胞菌、鲍氏不动杆菌、大肠杆菌、肺炎克雷伯氏菌、宋内志贺氏菌、奇异变形杆菌、MSSA或MRSA感染。

38.如权利要求35或权利要求36所述的方法,其中所述细菌感染是革兰氏阴性细菌菌株感染。

39.如权利要求35或权利要求36所述的方法,其中所述细菌感染是革兰氏阳性细菌菌株感染。

40.如权利要求1-33中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其用于医学治疗。

41.如权利要求1-33中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其用于预防性或治疗性地治疗细菌感染。

42.如权利要求1-33中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐用于制备药物的用途,所述药物用于预防性或治疗性地治疗动物中的细菌感染。

治疗性化合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求20021年6月22日提交的美国临时申请第63/213,519号的优先权。以上引用的申请的全部内容特此通过引用并入本文。

背景技术

[0003] 已经观察到对引入临床的每种抗生素的细菌耐药性,所述抗生素包括最后手段药物(drugs-of-last resort),诸如万古霉素(vancomycin)、达托霉素(daptomycin)和粘菌素。耐药率的增加,加上新抗生素的发现和开发趋势的下降,预示着危机。现在存在的病原体对所有或几乎所有可用的抗生素具有耐药性,从而导致细菌感染引起的死亡数量增加。根据CDC,在美国每年有至少280万人感染耐抗生素细菌或真菌,并且超过35,000人因此死亡。在抗菌药物的发现和开发方面没有改进的情况下,预计这一问题只会变得更糟。据预测,到2050年,全球每年将有1000万人死于耐药性细菌感染。

[0004] ESKAPE病原体:屎肠球菌(Enterococcus faecium)、金黄色葡萄球菌(Staphylococcus aureus)、肺炎克雷伯氏菌(Klebsiella pneumoniae)/大肠杆菌(Escherichia coli)(肠杆菌科(Enterobacteriacaea))、鲍氏不动杆菌(Acinetobacter baumannii)、铜绿假单胞菌(Pseudomonas aeruginosa)和肠杆菌属物种引起最多的医院获得性感染,并且经常“逃脱”传统疗法的作用。耐多药(MDR)革兰氏阴性感染的发病率持续增加。最新的实例来自于,2020年5月至6月期间,在美国马里兰州一家医院的冠状病毒疾病专用护理病房中,观察到耐多药革兰氏阴性菌在患者中迅速传播。世界卫生组织(WHO)于2017年发布了一份抗生素耐药性“优先病原体”清单,亟需针对这些病原体开发新的抗生素。其中最关键的一组病原体包括在医院、疗养院以及需要诸如呼吸机和血液导管等装置护理的患者中构成特殊威胁的耐多药细菌。它们包括不动杆菌属(Acinetobacter)、假单胞菌属(Pseudomonas)和各种肠杆菌(包括克雷伯氏菌属(Klebsiella)、大肠杆菌、沙雷氏菌属(Serratia)和变形杆菌属(Proteus))。它们可引起严重且通常致命的感染,诸如血流感染和肺炎。第二和第三个最关键的组列出了越来越耐药的高和中优先级细菌,诸如淋病奈瑟氏球菌(Neisseria gonorrhoeae)。由淋病奈瑟氏球菌(淋球菌感染)引起的性传播感染(STI)自2014年以来已增加63%,并且是包括盆腔炎性疾病、异位妊娠和不孕症在内的后遗症的原因,并且可促进人免疫缺陷病毒(HIV)的传播。淋病奈瑟氏球菌获得抗微生物耐药性的能力影响治疗建议,并使控制复杂化。在2010年,CDC推荐头孢曲松和阿奇霉素的组合用于治疗非复杂性淋球菌感染。然而,头孢曲松耐药性的持续低发生率和阿奇霉素耐药性的增加的发生率导致此建议的重新评价。淋病奈瑟氏球菌中的阿奇霉素耐药性日益受到关注。基因组流行病学数据证实,阿奇霉素耐药性可由多种机制引起。从全国范围来看,易感性降低(MIC≥2.0μg/mL)的淋病奈瑟氏球菌分离株的百分比在5年内增加超过七倍(从2013年的0.6%增加至2018年的4.6%)。在2018年期间,具有阿奇霉素警戒值的淋球菌分离监测项目(GISP)分离株在男男性行为者中的比例为8.6%,而在仅男女性行为者中的比例为2.9%。研究已经将阿奇霉素易感性降低的发展与患有淋病奈瑟氏球菌感染的患者中的阿

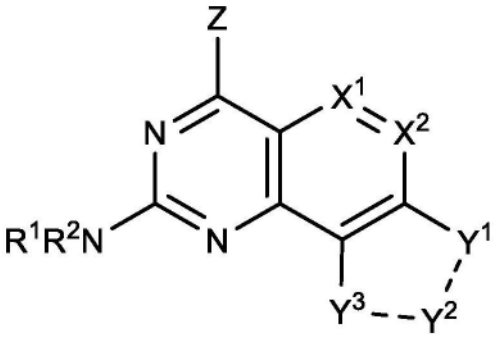
奇霉素暴露相关联。自1968年的氟喹诺酮类以来,没有一类新的有效对抗革兰氏阴性细菌的抗生素被引入临床,并且临床医生不得不依赖后来的广谱抗生素(即,有效对抗革兰氏阳性和革兰氏阴性病原体的抗生素),特别是碳青霉烯类。不幸的是,碳青霉烯类耐药性也在上升,并且由耐碳青霉烯类肠杆菌(CRE)引起的感染估计具有比碳青霉烯类易感感染高50%的死亡率。随着耐碳青霉烯类感染的增加,粘菌素(先前由于高毒性而退出临床的药物)已被重新引入临床。然而,粘菌素耐药性正在出现,并且容易通过质粒的水平基因转移而传播。对粘菌素和碳青霉烯类两者具有耐药性的病原体具有治疗挑战性,死亡率在20%-70%的范围内。随着耐碳青霉烯类和耐粘菌素感染的增加,将需要开发新的广谱抗生素以对抗革兰氏阳性和革兰氏阴性抗生素耐药性的增加。

[0005] 因此,需要用于治疗和/或预防细菌感染的治疗剂和方法。

发明内容

[0006] 本文公开的化合物已被证明具有针对多种细菌的抗菌活性。

[0007] 因此,一个实施方案提供了式I的化合物:

[0008] 

I

[0009] 其中;

[0010] R^1为氢、(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、-C(=O)R^a、-C(=O)$N(R^a)_2$、-$S(=O)_2N(R^a)_2$、-C(=NR^a)$N(R^a)_2$、(C_3-C_7)碳环基、芳基、杂环基、杂芳基、(C_3-C_7)碳环基(C_1-C_6)烷基-、芳基(C_1-C_6)烷基-、杂环基(C_1-C_6)烷基-或杂芳基(C_1-C_6)烷基-,其中所述(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)炔基、(C_2-C_6)烯基、(C_3-C_7)碳环基、芳基、杂环基、杂芳基、(C_3-C_7)碳环基(C_1-C_6)烷基-、芳基(C_1-C_6)烷基-、杂环基(C_1-C_6)烷基-或杂芳基(C_1-C_6)烷基-任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)独立地选自由以下组成的组的基团取代:卤代基、-OH、-NO_2、-CN、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)卤代烷基、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)卤代烷氧基、-$N(R^a)_2$、-$NR^aC(=NR^a)N(R^a)_2$、-C(=NR^a)$N(R^a)_2$、苯基和-$OP(=O)(OH)_2$,其中苯基任选地被一个或多个卤代基、-OH、-NO_2、-CN、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)卤代烷基、(C_1-C_4)烷氧基或(C_1-C_4)卤代烷氧基取代;并且

[0011] R^2为氢、(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基、-C(=O)R^b、-C(=O)$N(R^b)_2$、-$S(=O)_2N(R^b)_2$、-C(=NR^b)$N(R^b)_2$、(C_3-C_7)碳环基、芳基、杂环基、杂芳基、(C_3-C_7)碳环基(C_1-C_6)烷基-、芳基(C_1-C_6)烷基-、杂环基(C_1-C_6)烷基-或杂芳基(C_1-C_6)烷基-,其中所述(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_3-C_7)碳环基、芳基、杂环基、杂芳基、(C_3-C_7)碳环基(C_1-C_6)烷基-、芳基(C_1-C_6)烷基-、杂环基(C_1-C_6)烷基-或杂芳基(C_1-C_6)烷基-任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5

个)独立地选自由以下组成的组的基团取代:卤代基、-OH、-NO_2、-CN、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)卤代烷基、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)卤代烷氧基、-$N(R^b)_2$、-$NR^bC(=NR^b)N(R^b)_2$、-$C(=NR^b)N(R^b)_2$和-$OP(=O)(OH)_2$;或

[0012] R^1和R^2与它们所连接的氮一起形成杂环基,其中所述杂环基任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)独立地选自由以下组成的组的基团取代:卤代基、-OH、-NO_2、-CN、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)卤代烷基、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)卤代烷氧基、-$N(R^{ab})_2$、-$NR^{ab}C(=NR^{ab})N(R^{ab})_2$、-$C(=NR^{ab})N(R^{ab})_2$和-$OP(=O)(OH)_2$,

[0013] Z为-OR^c、-$N(R^c)_2$、-SR^c、-$NR^cC(=NR^c)N(R^c)_2$、-$C(=NR^c)N(R^c)_2$、氢、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烯基、-$C(=O)R^c$、-$C(=O)N(R^c)_2$、-$S(=O)_2N(R^c)_2$、(C_3-C_7)碳环基、芳基、杂环基、杂芳基、(C_3-C_7)碳环基(C_1-C_6)烷基-、芳基(C_1-C_6)烷基-、杂环基(C_1-C_6)烷基-或杂芳基(C_1-C_6)烷基-,其中所述(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烯基、(C_3-C_7)碳环基、芳基、杂环基、杂芳基、(C_3-C_7)碳环基(C_1-C_6)烷基-、芳基(C_1-C_6)烷基-、杂环基(C_1-C_6)烷基-或杂芳基(C_1-C_6)烷基任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)独立地选自由以下组成的组的基团取代:卤代基、-OH、-NO_2、-CN、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)卤代烷基、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)卤代烷氧基、-$N(R^c)_2$、-$NR^cC(=NR^c)N(R^c)_2$、-$C(=NR^c)N(R^c)_2$和-$OP(=O)(OH)_2$;

[0014] X^1为CR^3或N;

[0015] X^2为CR^4或N;

[0016] R^3为氢、卤代基、-OH、-NO_2、-CN、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、-$C(=O)R^d$、-$C(=O)N(R^d)_2$、-$S(=O)_2N(R^d)_2$、-$NR^dC(=NR^d)N(R^d)_2$、-$C(=NR^d)N(R^d)_2$或-$N(R^d)_2$,其中所述(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基或(C_2-C_6)炔基任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)独立地选自由以下组成的组的基团取代:卤代基、-OH、-NO_2、-CN、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)卤代烷氧基、-$N(R^d)_2$、-$NR^dC(=NR^d)N(R^d)_2$、-$C(=NR^d)N(R^d)_2$和-$OP(=O)(OH)_2$;

[0017] R^4为氢、卤代基、-OH、-NO_2、-CN、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、-$C(=O)R^e$、-$C(=O)N(R^e)_2$、-$S(=O)_2N(R^e)_2$、-$NR^eC(=NR^e)N(R^e)_2$、-$C(=NR^e)N(R^e)_2$或-$N(R^e)_2$,其中所述(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基或(C_2-C_6)炔基任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)独立地选自由以下组成的组的基团取代:卤代基、-OH、-NO_2、-CN、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)卤代烷氧基、-$N(R^e)_2$、-$NR^eC(=NR^e)N(R^e)_2$、-$C(=NR^e)N(R^e)_2$和-$OP(=O)(OH)_2$;

[0018] Y^1为NR^{5a},Y^2为N或CR^{6b},Y^3为N或CR^{7b},Y^1与Y^2之间的虚线键是单键,并且Y^2与Y^3之间的虚线键是双键;或

[0019] Y^3为NR^{7a},Y^1为N或CR^{5b},Y^2为N或CR^{6b},Y^1与Y^2之间的虚线键是双键,并且Y^2与Y^3之间的虚线键是单键;

[0020] R^{5a}和R^{7a}各自独立地为(C_1-C_{10})烷基、(C_1-C_{10})烯基、-W-(C_3-C_7)碳环基、-W-芳基、W-杂环基或W-杂芳基,其中所述(C_1-C_{10})烷基、(C_1-C_{10})烯基、-W-(C_3-C_7)碳环基、-W-芳基、W-杂环基、-W-杂芳基任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)独立地选自Q的基团取代;

[0021] R^{5b}、R^{6b}和R^{7b}各自独立地为氢、卤代基、-OH、-NO_2、-CN、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烯基、-$C(=O)R^f$、-$C(=O)N(R^f)_2$、-$S(=O)_2N(R^f)_2$、-$NR^fC(=NR^f)N(R^f)_2$、-$C(=NR^f)N(R^f)_2$或-$N(R^f)_2$,其中所述(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)烯基任选地被一个或多个

(例如,1、2、3、4或5个)独立地选自由以下组成的组的基团取代:卤代基、-OH、-NO_2、-CN、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)卤代烷氧基、-$N(R^f)_2$、-$NR^fC(=NR^f)N(R^f)_2$、-$C(=NR^f)N(R^f)_2$和-$OP(=O)(OH)_2$;

[0022] W不存在、为(C_1-C_{10})烷基或(C_2-C_6)炔基,其中所述(C_1-C_{10})烷基或(C_2-C_6)炔基任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)氧代基(=O)取代,并且其中所述(C_1-C_{10})烷基的一个或多个碳任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)-O-或-NR^w-替代;

[0023] 每个Q独立地为卤代基、-OH、-NO_2、-CN、(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)卤代烷氧基、$C(=O)R^q$、-$C(=O)N(R^q)_2$、-$N(R^q)_2$、-$S(=O)_2N(R^q)_2$、芳基、-O-芳基、杂芳基或-O-杂芳基,其中所述(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)卤代烷氧基、芳基、-O芳基、杂芳基或-O杂芳基任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)独立地选自由以下组成的组的基团取代:卤代基、-OH、-NO_2、-CN、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)卤代烷基、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)卤代烷氧基、$C(=O)R^q$、-$C(=O)O(R^q)$、-$C(=O)N(R^q)_2$、-$S(=O)_2N(R^q)_2$、芳基和杂芳基,其中所述芳基或杂芳基任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Q^1取代;

[0024] 每个Q^1独立地为卤代基、-OH、-NO_2、-CN、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)卤代烷基、(C_1-C_4)烷氧基或(C_1-C_4)卤代烷氧基;

[0025] 每个R^a、R^b、R^{ab}、R^c、R^d、R^e和R^f独立地为氢、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烯基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_3-C_7)碳环基或芳基;

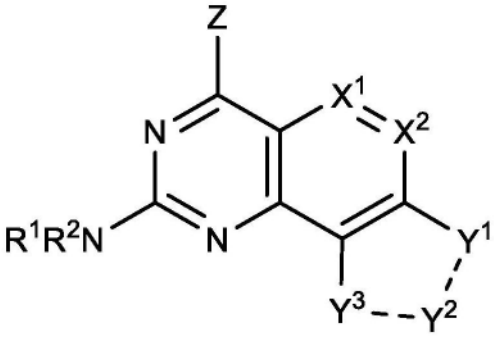
[0026] 每个R^w独立地为氢或(C_1-C_6)烷基;

[0027] R^q为氢、(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_3-C_7)碳环基或芳基,其中所述芳基任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)独立地选自由以下组成的组的基团取代:卤代基、-OH、-NO_2、-CN、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)卤代烷基、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)卤代烷氧基、$C(=O)R^{q1}$、-$C(=O)O(R^{q1})$、-$C(=O)N(R^{q1})_2$和-$S(=O)_2N(R^{q1})_2$;并且

[0028] 每个R^{q1}独立地为氢、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烯基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_3-C_7)碳环基或芳基;

[0029] 或其盐。

[0030] 一个实施方案提供了式I的化合物:

[0031] 

I

[0032] 其中;

[0033] R^1为氢、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烯基、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)N(R^a)_2$、-$S(=O)_2N(R^a)_2$、-$C(=NR^a)N(R^a)_2$、(C_3-C_7)碳环基、芳基、杂环基、杂芳基、(C_3-C_7)碳环基(C_1-C_6)烷基-、芳基

(C_1-C_6)烷基-、杂环基(C_1-C_6)烷基-或杂芳基(C_1-C_6)烷基-,其中所述(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烯基、(C_3-C_7)碳环基、芳基、杂环基、杂芳基、(C_3-C_7)碳环基(C_1-C_6)烷基-、芳基(C_1-C_6)烷基-、杂环基(C_1-C_6)烷基-或杂芳基(C_1-C_6)烷基-任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)独立地选自由以下组成的组的基团取代:卤代基、-OH、$-NO_2$、-CN、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)卤代烷基、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)卤代烷氧基、$-N(R^a)_2$、$-NR^aC(=NR^a)N(R^a)_2$、$-C(=NR^a)N(R^a)_2$和$-OP(=O)(OH)_2$;并且

[0034] R^2为氢、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烯基、$-C(=O)R^b$、$-C(=O)N(R^b)_2$、$-S(=O)_2N(R^b)_2$、$-C(=NR^b)N(R^b)_2$、(C_3-C_7)碳环基、芳基、杂环基、杂芳基、(C_3-C_7)碳环基(C_1-C_6)烷基-、芳基(C_1-C_6)烷基-、杂环基(C_1-C_6)烷基-或杂芳基(C_1-C_6)烷基-,其中所述(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烯基、(C_3-C_7)碳环基、芳基、杂环基、杂芳基、(C_3-C_7)碳环基(C_1-C_6)烷基-、芳基(C_1-C_6)烷基-、杂环基(C_1-C_6)烷基-或杂芳基(C_1-C_6)烷基-任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)独立地选自由以下组成的组的基团取代:卤代基、-OH、$-NO_2$、-CN、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)卤代烷基、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)卤代烷氧基、$-N(R^b)_2$、$-NR^bC(=NR^b)N(R^b)_2$、$-C(=NR^b)N(R^b)_2$和$-OP(=O)(OH)_2$;或

[0035] R^1和R^2与它们所连接的氮一起形成杂环基,其中所述杂环基任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)独立地选自由以下组成的组的基团取代:卤代基、-OH、$-NO_2$、-CN、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)卤代烷基、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)卤代烷氧基、$-N(R^{ab})_2$、$-NR^{ab}C(=NR^{ab})N(R^{ab})_2$、$-C(=NR^{ab})N(R^{ab})_2$和$-OP(=O)(OH)_2$,

[0036] Z为$-OR^c$、$-N(R^c)_2$、$-SR^c$、$-NR^cC(=NR^c)N(R^c)_2$、$-C(=NR^c)N(R^c)_2$、氢、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烯基、$-C(=O)R^c$、$-C(=O)N(R^c)_2$、$-S(=O)_2N(R^c)_2$、(C_3-C_7)碳环基、芳基、杂环基、杂芳基、(C_3-C_7)碳环基(C_1-C_6)烷基-、芳基(C_1-C_6)烷基-、杂环基(C_1-C_6)烷基-或杂芳基(C_1-C_6)烷基-,其中所述(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烯基、(C_3-C_7)碳环基、芳基、杂环基、杂芳基、(C_3-C_7)碳环基(C_1-C_6)烷基-、芳基(C_1-C_6)烷基-、杂环基(C_1-C_6)烷基-或杂芳基(C_1-C_6)烷基-任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)独立地选自由以下组成的组的基团取代:卤代基、-OH、$-NO_2$、-CN、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)卤代烷基、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)卤代烷氧基、$-N(R^c)_2$、$-NR^cC(=NR^c)N(R^c)_2$、$-C(=NR^c)N(R^c)_2$和$-OP(=O)(OH)_2$;

[0037] X^1为CR^3或N;

[0038] X^2为CR^4或N;

[0039] R^3为氢、卤代基、-OH、$-NO_2$、-CN、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烯基、$-C(=O)R^d$、$-C(=O)N(R^d)_2$、$-S(=O)_2N(R^d)_2$、$-NR^dC(=NR^d)N(R^d)_2$、$-C(=NR^d)N(R^d)_2$或$-N(R^d)_2$,其中所述(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)烯基任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)独立地选自由以下组成的组的基团取代:卤代基、-OH、$-NO_2$、-CN、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)卤代烷氧基、$-N(R^d)_2$、$-NR^dC(=NR^d)N(R^d)_2$、$-C(=NR^d)N(R^d)_2$和$-OP(=O)(OH)_2$;

[0040] R^4为氢、卤代基、-OH、$-NO_2$、-CN、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烯基、$-C(=O)R^e$、$-C(=O)N(R^e)_2$、$-S(=O)_2N(R^e)_2$、$-NR^eC(=NR^e)N(R^e)_2$、$-C(=NR^e)N(R^e)_2$或$-N(R^e)_2$,其中所述(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)烯基任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)独立地选自由以下组成的组的基团取代:卤代基、-OH、$-NO_2$、-CN、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)卤代烷氧基、$-N(R^e)_2$、$-NR^eC(=NR^e)N(R^e)_2$、$-C(=NR^e)N(R^e)_2$和$-OP(=O)(OH)_2$;

[0041] Y^1为NR^{5a},Y^2为N或CR^{6b},Y^3为N或CR^{7b},Y^1与Y^2之间的虚线键是单键,并且Y^2与Y^3之间

的虚线键是双键;或

[0042] Y^3为NR^{7a},Y^1为N或CR^{5b},Y^2为N或CR^{6b},Y^1与Y^2之间的虚线键是双键,并且Y^2与Y^3之间的虚线键是单键;

[0043] R^{5a}和R^{7a}各自独立地为(C_1-C_{10})烷基、(C_1-C_{10})烯基、-W-(C_3-C_7)碳环基、-W-芳基、W-杂环基或W-杂芳基,其中所述(C_1-C_{10})烷基、(C_1-C_{10})烯基、-W-(C_3-C_7)碳环基、-W-芳基、W-杂环基、-W-杂芳基任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)独立地选自Q的基团取代;

[0044] R^{5b}、R^{6b}和R^{7b}各自独立地为氢、卤代基、-OH、$-NO_2$、-CN、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烯基、$-C(=O)R^f$、$-C(=O)N(R^f)_2$、$-S(=O)_2N(R^f)_2$、$-NR^fC(=NR^f)N(R^f)_2$、$-C(=NR^f)N(R^f)_2$或$-N(R^f)_2$,其中所述(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)烯基任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)独立地选自由以下组成的组的基团取代:卤代基、-OH、$-NO_2$、-CN、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)卤代烷氧基、$-N(R^f)_2$、$-NR^fC(=NR^f)N(R^f)_2$、$-C(=NR^f)N(R^f)_2$和$-OP(=O)(OH)_2$;

[0045] W不存在或为(C_1-C_{10})烷基,其中所述(C_1-C_{10})烷基任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)氧代基(=O)取代,并且其中所述(C_1-C_{10})烷基的一个或多个碳任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)-O-或$-NR^w-$替代;

[0046] 每个Q独立地为卤代基、-OH、$-NO_2$、-CN、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)卤代烷氧基、$C(=O)R^q$、$-C(=O)N(R^q)_2$、$-N(R^q)_2$、$-S(=O)_2N(R^a)_2$、芳基、-O-芳基、杂芳基或-O-杂芳基,其中所述(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)卤代烷氧基、芳基、-O芳基、杂芳基或-O杂芳基任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)独立地选自由以下组成的组的基团取代:卤代基、-OH、$-NO_2$、-CN、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)卤代烷基、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)卤代烷氧基、$C(=O)R^q$、$-C(=O)O(R^q)$、$-C(=O)N(R^q)_2$、$-S(=O)_2N(R^q)_2$、芳基和杂芳基,其中所述芳基或杂芳基任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Q^1取代;

[0047] 每个Q^1独立地为卤代基、-OH、$-NO_2$、-CN、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)卤代烷基、(C_1-C_4)烷氧基或(C_1-C_4)卤代烷氧基;

[0048] 每个R^a、R^b、R^{ab}、R^c、R^d、R^e和R^f独立地为氢、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烯基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_3-C_7)碳环基或芳基;

[0049] 每个R^w独立地为氢或(C_1-C_6)烷基;

[0050] R^q为氢、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烯基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_3-C_7)碳环基或芳基,其中所述芳基任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)独立地选自由以下组成的组的基团取代:卤代基、-OH、$-NO_2$、-CN、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)卤代烷基、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)卤代烷氧基、$C(=O)R^{q1}$、$-C(=O)O(R^{q1})$、$-C(=O)N(R^{q1})_2$和$-S(=O)_2N(R^{q1})_2$;并且

[0051] 每个R^{q1}独立地为氢、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烯基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_3-C_7)碳环基或芳基;

[0052] 或其盐。

[0053] 一个实施方案提供了一种药物组合物,其包含如本文所述的式I的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的媒介物。

[0054] 一个实施方案提供了一种药物组合物,其包含如本文所述的式I的化合物或其药学上可接受的盐、一种或多种(例如,1或2种)抗菌剂以及药学上可接受的媒介物。

[0055] 一个实施方案提供了一种治疗或预防动物(例如,哺乳动物诸如人)中的细菌感染的方法,所述方法包括向所述动物施用如本文所述的式I的化合物或其药学上可接受的盐。

[0056] 一个实施方案提供了一种治疗或预防动物(例如,哺乳动物诸如人)中的细菌感染的方法,所述方法包括向所述动物施用如本文所述的式I的化合物或其药学上可接受的盐以及一种或多种(例如,1或2种)抗菌剂。

[0057] 一个实施方案提供了一种治疗或预防动物(例如,哺乳动物诸如人)中的细菌感染的方法,所述方法包括向有需要的动物施用如本文所述的式I的化合物或其药学上可接受的盐。

[0058] 一个实施方案提供了一种治疗或预防被细菌感染的动物(例如,哺乳动物诸如人)中的细菌感染的方法,所述方法包括向所述动物施用如本文所述的式I的化合物或其药学上可接受的盐。

[0059] 一个实施方案提供了如本文所述的式I的化合物或其药学上可接受的盐,其用于医学治疗。

[0060] 一个实施方案提供了如本文所述的式I的化合物或其药学上可接受的盐,其用于预防或治疗细菌感染。

[0061] 一个实施方案提供了如本文所述的式I的化合物或其药学上可接受的盐用于制备药物的用途,所述药物用于预防性或治疗性地治疗动物中的细菌感染。

[0062] 一个实施方案提供了如本文所述的式I的化合物或其药学上可接受的盐用于制备药物的用途,所述药物用于治疗动物(例如,哺乳动物诸如人)中的细菌感染。

[0063] 一个实施方案提供了可用于制备式I的化合物或其盐的本文公开的方法和中间体。

[0064] 一个实施方案提供了式I的化合物的前药。

具体实施方式

[0065] 除非另有说明,否则使用以下定义:卤代基或卤素是氟、氯、溴或碘。烷基、烯基和烷氧基等表示直链和支链基团,但提及单个基团诸如丙基时仅包括直链基团(特别提及支链异构体诸如异丙基)。

[0066] 如本文所用,其中a和b为整数的术语“(C_a-C_b)烷基”是指具有a至b个碳原子的直链或支链烃烷基。因此,当a为1且b为6时,例如,所述术语包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基和正己基。

[0067] 如本文所用,术语“烯基”是指含有一个或多个双键的烷基。

[0068] 如本文所用,术语“芳基”是指单个芳香族环或多个稠环系统,其中环原子是碳。例如,芳基可具有6至10个碳原子或6至12个碳原子。芳基包括苯基。芳基还包括具有约9至12个碳原子或9至10个碳原子的多个稠环系统(例如,包含2个环的环系统),其中至少一个环是芳香族的。这样的多个稠环系统可以任选地被所述多个稠环系统的任何环烷基部分上的一个或多个(例如,1或2个)氧代基团取代。应当理解,如上文所定义的,多个稠环系统的连接点可以在环系统的任何位置处,包括环的芳基或环烷基部分。典型的芳基包括但不限于苯基、茚基、萘基、1,2,3,4-四氢萘基、蒽基等。在一个实施方案中,芳基为苯基或萘基。

[0069] 如本文所用,术语“杂芳基”是指单个芳香族环或多个稠环系统。所述术语包括在

环中具有约1至6个碳原子和约1至4个选自由氧、氮和硫组成的组的杂原子的单个芳香族环。如果环是芳香族的,则硫和氮原子也可以以氧化形式存在。这样的环包括但不限于吡啶基、嘧啶基、唑基或呋喃基。所述术语还包括多个稠环系统(例如包含2个环的环系统),其中,如上文所定义的,杂芳基可以与一个或多个杂芳基(例如,萘啶基),杂环(例如,1,2,3,4-四氢萘啶基)、环烷基(例如,5,6,7,8-四氢喹啉基)或芳基(例如吲唑基)稠合以形成多个稠环系统。这样的多个稠环系统可以任选地被所述稠环的环烷基或杂环部分上的一个或多个(例如,1或2个)氧代基团取代。在一个实施方案中,单环或双环杂芳基具有包含1至9个碳原子和1至4个杂原子的5至10个环原子。在一个实施方案中,单环或双环杂芳基具有包含1至9个碳原子和1至4个杂原子的5至10个环原子,其中含有至少一个杂原子的至少一个环是芳香族的。应当理解,多个稠环系统(如上文关于杂芳基所定义)的连接点可以在所述多个稠环系统的任何位置处,包括多个稠环系统的杂芳基、杂环、芳基或环烷基部分,并且在所述多个稠环系统的任何合适原子处,包括碳原子和杂原子(例如,氮)。示例性杂芳基包括但不限于吡啶基、吡咯基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡唑基、噻吩基、吲哚基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、呋喃基、噁二唑基、噻二唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、吲唑基、喹喔啉基、喹唑啉基、5,6,7,8-四氢异喹啉基、苯并呋喃基、苯并咪唑基和硫茚基。

[0070] 如本文所用,术语“杂环基”或“杂环”是指含有至少一个杂原子的单个饱和或部分不饱和环,或其中至少一个环是饱和或部分不饱和的并且含有至少一个杂原子的多环系统。所述术语包括在环中具有约1至6个碳原子和约1至3个(例如,1、2或3个)选自由氧、氮和硫组成的组的杂原子的单个饱和或部分不饱和环(例如,3、4、5、6或7元环)。在一个实施方案中,单环或双环杂环基在环中具有5至10个环原子,所述环原子包含1至9个碳原子和1至4个(例如,1、2、3或4个)选自由氧、氮和硫组成的组的杂原子,其中至少一个环是饱和或部分不饱和的并且包括至少一个杂原子。所述环可以被一个或多个(例如,1、2或3个)氧代基团取代,并且硫和氮原子也可以以其氧化形式存在。这样的环包括但不限于氮杂环丁烷基、四氢呋喃基或哌啶基。应当理解,杂环的连接点可以在杂环的任何合适原子处。示例性的杂环包括但不限于氮丙啶基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、高哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、四氢呋喃基、二氢噁唑基、四氢吡喃基和四氢噻喃基。

[0071] 术语“卤代烷基”包括被一个或多个(例如,1、2、3或4个)卤代基团取代的如本文定义的烷基。一个具体的卤代烷基是“(C_1-C_6)卤代烷基”。

[0072] 术语“烷氧基”是指-O-烷基。

[0073] 术语环烷基、碳环或碳环基包括饱和和部分不饱和的碳环系统。在一个实施方案中,碳环基是单环碳环。这样的碳环基包括“(C_3-C_7)碳环基”和“(C_3-C_8)碳环基”。碳环基的实例包括但不限于环丙烷、环丁烷、环丁烯、环戊烷、环戊烯、环己烷、环己烯、环庚烷和环庚烯。

[0074] 以下针对基团、取代基和范围列出的特定值仅用于说明;它们不排除基团和取代基的其他确定值或在确定范围内的其他值。

[0075] 具体地,(C_1-C_6)烷基可以为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、戊基、3-戊基或己基;(C_1-C_6)烷氧基可以为甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、戊氧基、3-戊氧基或己氧基;(C_3-C_8)环烷基可以为环丙基、环丁基、环戊基或环己基;(C_1-C_6)卤代烷基可以为碘甲基、溴甲基、氯甲基、氟甲基、三氟甲基、2-氯乙基、2-氟乙

基、2,2,2-三氟乙基或五氟乙基;芳基可以为苯基、茚基或萘基;并且杂芳基可以为呋喃基、咪唑基、三唑基、三嗪基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡唑基、吡咯基、吡嗪基、四唑基、吡啶基(或其N-氧化物)、噻吩基、嘧啶基(或其N-氧化物)、吲哚基、异喹啉基(或其N-氧化物)或喹啉基(或其N-氧化物)。

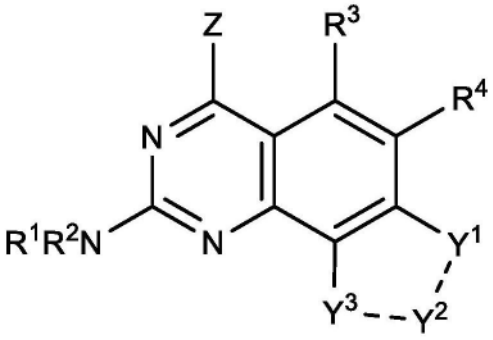
[0076] 应当理解,下文提供的实施方案是针对式I及其所有子式(例如,式Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih)的化合物。应当理解,可以组合两个或更多个实施方案。

[0077] 在一个实施方案中,X^1为CR^3。

[0078] 在一个实施方案中,X^2为CR^4。

[0079] 在一个实施方案中,X^2为N。

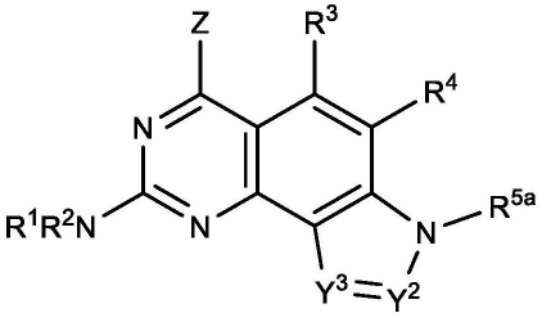
[0080] 在一个实施方案中,式I的化合物是式Ia的化合物:

[0081] 

Ia

[0082] 或其盐

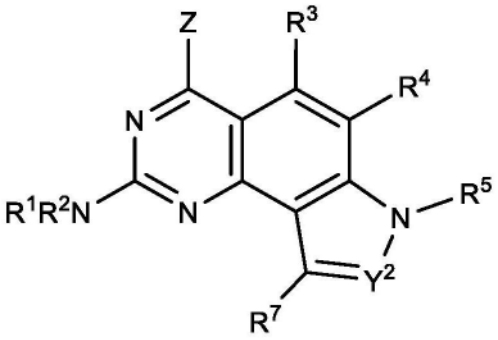
[0083] 在一个实施方案中,式I的化合物是式Ib的化合物:

[0084] 

Ib

[0085] 或其盐。

[0086] 在一个实施方案中,式I的化合物是式Ic的化合物:

[0087] 

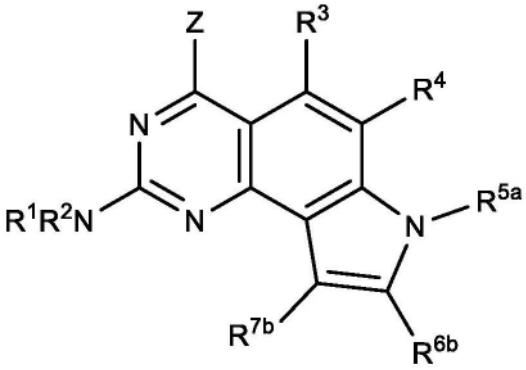
Ic

[0088] 或其盐。

[0089] 在一个实施方案中,Y^3为CR^{7b}。

[0090] 在一个实施方案中,Y^2为CR^{6b}。

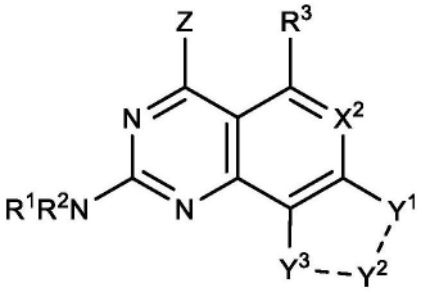
[0091] 在一个实施方案中,式I的化合物是式Id的化合物:

[0092] 

Id

[0093] 或其盐。

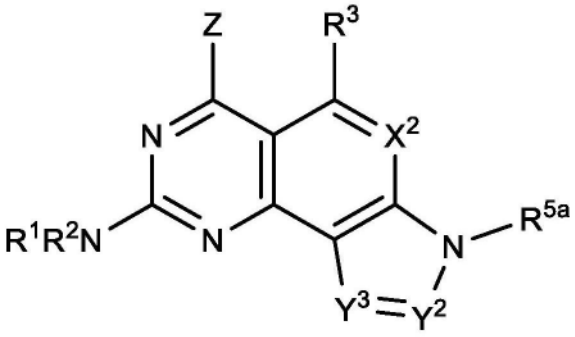
[0094] 在一个实施方案中,式I的化合物是式Ie的化合物:

[0095] 

Ie

[0096] 或其盐。

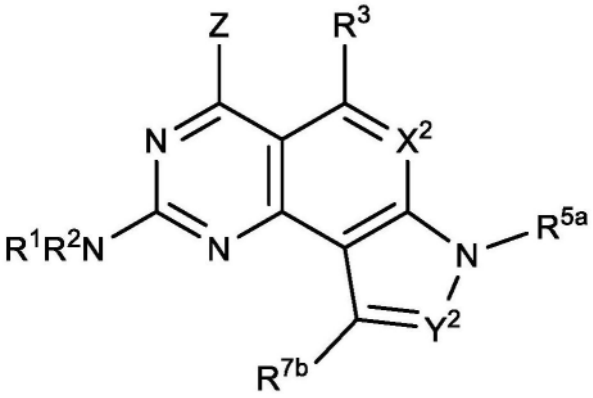
[0097] 在一个实施方案中,式I的化合物是式If的化合物:

[0098] 

If

[0099] 或其盐。

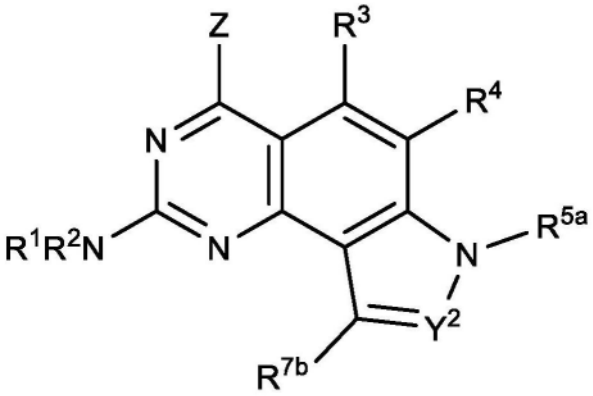
[0100] 在一个实施方案中,式I的化合物是式Ig的化合物:

[0101] 

Ig

[0102] 或其盐。

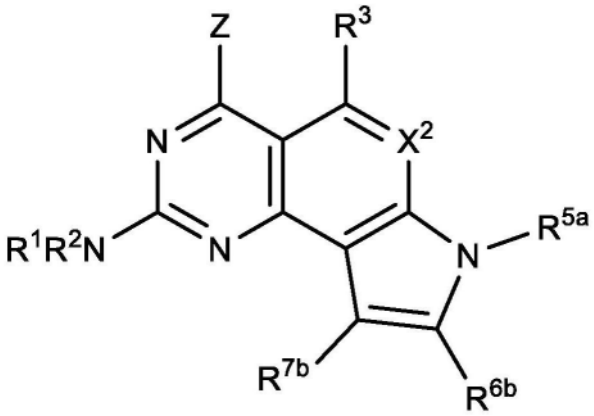
[0103] 在一个实施方案中,式I的化合物是式Ih的化合物:

[0104] 

Ih

[0105] 或其盐。

[0106] 在一个实施方案中,式I的化合物是式Ii的化合物:

[0107] 

Ii

[0108] 或其盐。

[0109] 在一个实施方案中,R^3为氢。

[0110] 在一个实施方案中,R^3为氢或卤代基。

[0111] 在一个实施方案中,R^4为氢。

[0112] 在一个实施方案中,R^4为氢或卤代基。

[0113] 在一个实施方案中,R^1为氢、(C_1-C_6)烷基或芳基(C_1-C_6)烷基-,其中所述(C_1-C_6)烷基或芳基(C_1-C_6)烷基任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)独立地选自由以下组成的组的基团取代:卤代基、-OH、$-NO_2$、-CN、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)卤代烷基、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)卤代烷氧基、$-N(R^a)_2$、$-NR^aC(=NR^a)N(R^a)_2$、$-C(=NR^a)N(R^a)_2$、苯基和$-OP(=O)(OH)_2$;其中苯基任选地被一个或多个卤代基、-OH、$-NO_2$、-CN、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)卤代烷基、(C_1-C_4)烷氧基或(C_1-C_4)卤代烷氧基取代。

[0114] 在一个实施方案中,R^1 R^1为氢、(C_1-C_6)烷基或芳基(C_1-C_6)烷基-,其中所述(C_1-C_6)烷基或芳基(C_1-C_6)烷基任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)独立地选自由以下组成的组的基团取代:卤代基和苯基,其中苯基任选地被一个或多个卤代基、-OH、$-NO_2$、-CN、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)卤代烷基、(C_1-C_4)烷氧基或(C_1-C_4)卤代烷氧基取代。

[0115] 在一个实施方案中,R^1为氢。

[0116] 在一个实施方案中,R^2为氢。

[0117] 在一个实施方案中,Z为$-N(R^c)_2$。

[0118] 在一个实施方案中,Z为$-NH_2$。

[0119] 在一个实施方案中,R^{7b}为氢。

[0120] 在一个实施方案中,R^{6b}为氢。

[0121] 在一个实施方案中,R^{7b}为氢或(C_1-C_6)烷基。

[0122] 在一个实施方案中,R^{6b}为氢或(C_1-C_6)烷基。

[0123] 在一个实施方案中,R^{5a}为(C_1-C_{10})烯基、-W-(C_3-C_7)碳环基、-W-芳基或-W-杂芳基,其中所述(C_1-C_{10})烯基、-W-(C_3-C_7)碳环基、-W-芳基、-W-杂芳基任选地被一个或多个独立地选自Q的基团取代。

[0124] 在一个实施方案中,R^{5a}为(C_1-C_{10})烷基、(C_2-C_{10})烯基、-W-(C_3-C_7)碳环基、-W-芳基或-W-杂芳基,其中所述$C_1-C_{10})$烷基、(C_2-C_{10})烯基、-W-(C_3-C_7)碳环基、-W-芳基或-W-杂芳基

任选地被一个或多个独立地选自Q的基团取代。

[0125] 在一个实施方案中，R^{5a}为(C_2-C_{10})烯基、-W-(C_3-C_7)碳环基、-W-芳基或-W-杂芳基，其中所述(C_2-C_{10})烯基、-W-(C_3-C_7)碳环基、-W-芳基或-W-杂芳基任选地被一个或多个独立地选自Q的基团取代。

[0126] 在一个实施方案中，W不存在、为(C_1-C_{10})烷基或(C_2-C_6)炔基，其中所述(C_1-C_{10})烷基或(C_2-C_6)炔基任选地被一个或多个(例如，1、2、3、4或5个)氧代基(=O)取代，并且其中所述(C_1-C_{10})烷基的一个或多个碳任选地被一个或多个(例如，1、2、3、4或5个)-O-或-NR^w-替代。

[0127] 在一个实施方案中，R^{5a}为(C_2-C_6)烯基、-W-(C_3-C_7)碳环基、-W-芳基或-W-杂芳基，其中所述(C_2-C_6)烯基、-W-(C_3-C_7)碳环基、-W-芳基、-W-杂芳基任选地被一个或多个独立地选自Q的基团取代。

[0128] 在一个实施方案中，R^{5a}为(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基、-W-(C_3-C_7)碳环基、-W-芳基或-W-杂芳基，其中所述C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基、-W-(C_3-C_7)碳环基、-W-芳基或-W-杂芳基任选地被一个或多个独立地选自Q的基团取代。

[0129] 在一个实施方案中，R^{5a}为(C_2-C_6)烯基、-W-(C_3-C_7)碳环基、-W-芳基或-W-杂芳基，其中所述(C_2-C_6)烯基、-W-(C_3-C_7)碳环基、-W-芳基或-W-杂芳基任选地被一个或多个独立地选自Q的基团取代。

[0130] 在一个实施方案中，W不存在、为(C_1-C_6)烷基或(C_2-C_6)炔基，其中所述(C_1-C_6)烷基或(C_2-C_6)炔基任选地被一个或多个(例如，1、2、3、4或5个)氧代基(=O)取代，并且其中所述(C_1-C_{10})烷基的一个或多个碳任选地被一个或多个(例如，1、2、3、4或5个)-O-或-NR^w-替代。

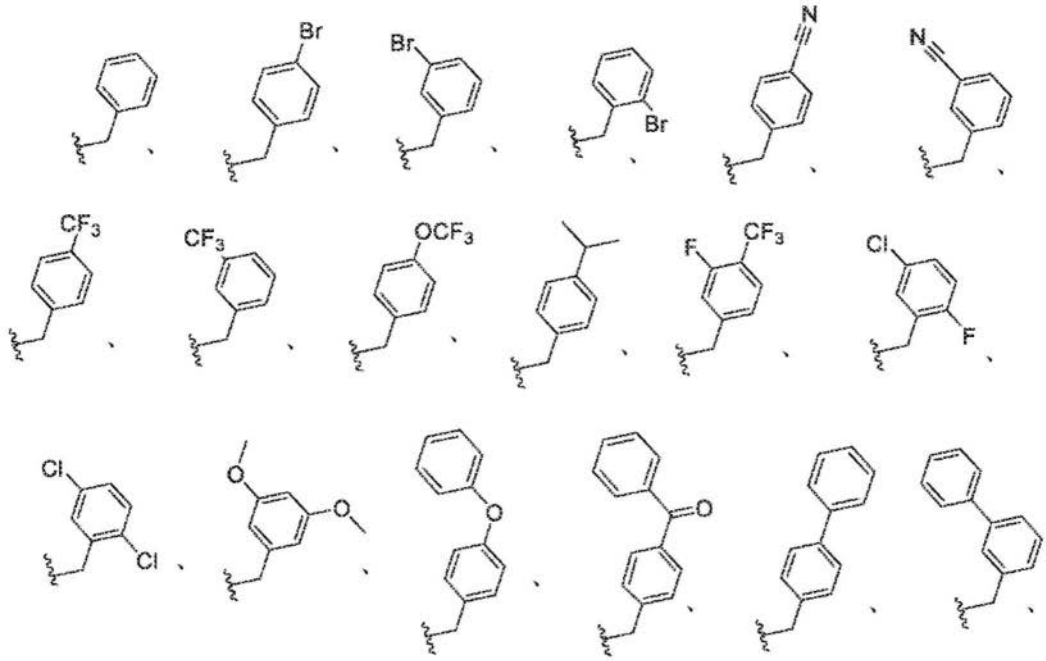
[0131] 在一个实施方案中，W不存在或为(C_1-C_4)烷基，其中所述(C_1-C_4)烷基任选地被一个或多个氧代基(=O)取代。

[0132] 在一个实施方案中，W不存在、为(C_1-C_{10})烷基或(C_2-C_6)炔基，其中所述(C_1-C_{10})烷基或(C_2-C_6)炔基任选地被一个或多个(例如，1、2、3、4或5个)氧代基(=O)取代。

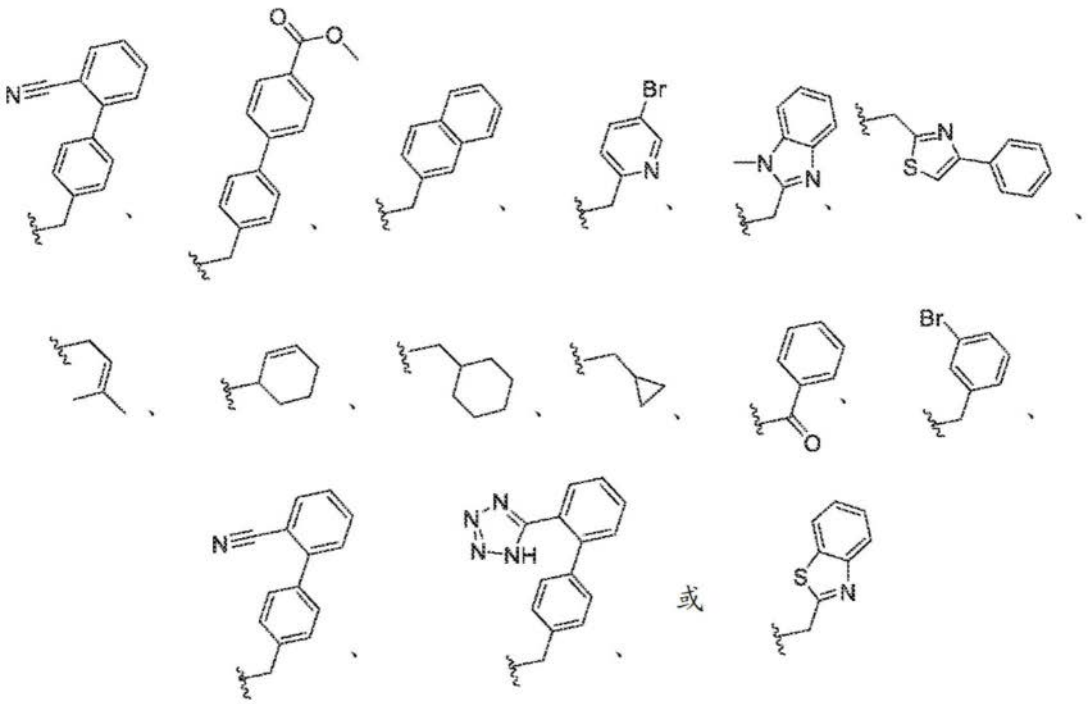
[0133] 在一个实施方案中，W不存在、为-CH_2-、-C(=O)-或丙炔。

[0134] 在一个实施方案中，W不存在、为-CH_2-或-C(=O)-。

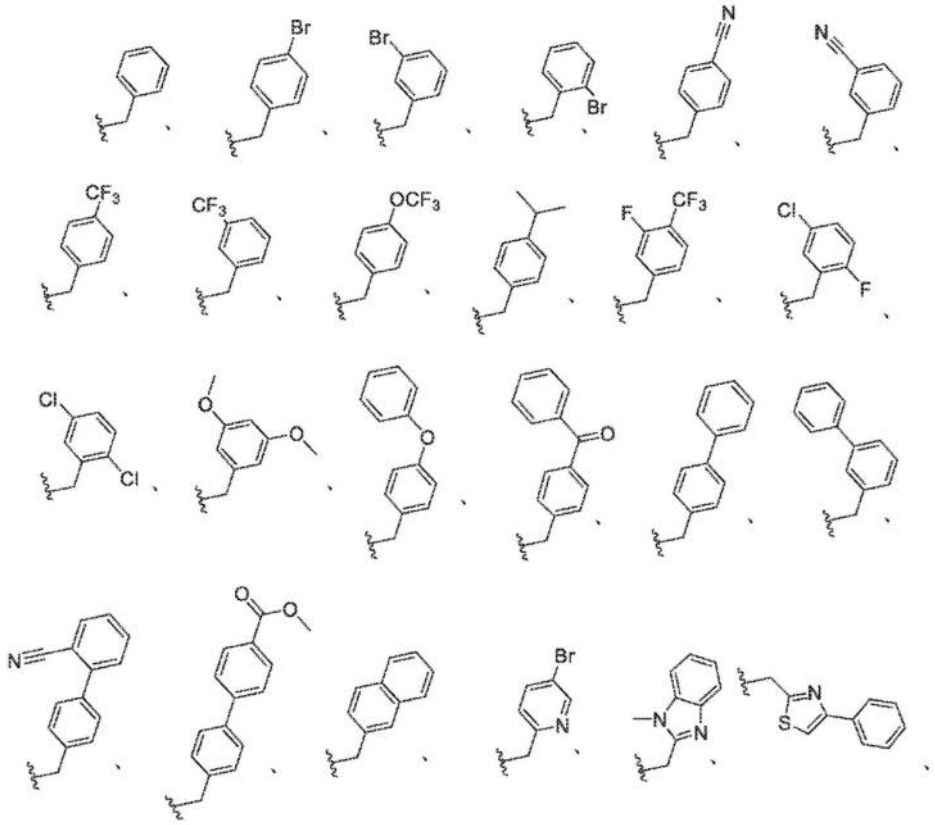
[0135] 在一个实施方案中，R^{5a}为：



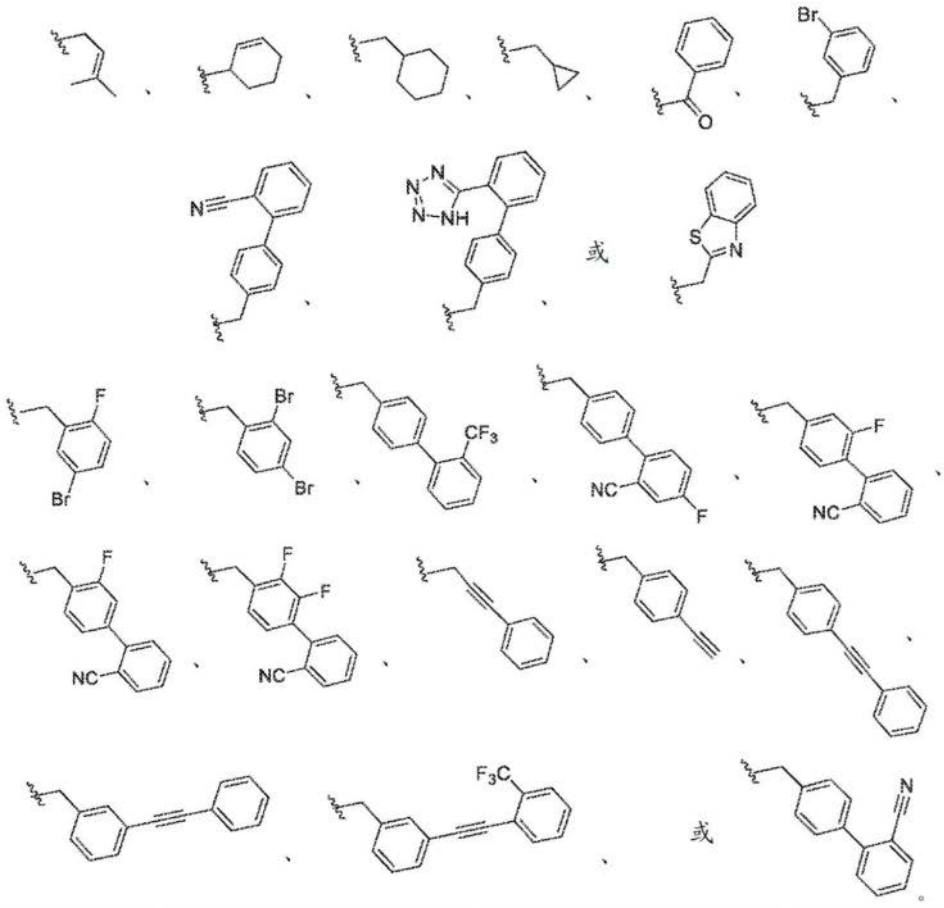
[0136]



[0137] 在一个实施方案中,R^{5a}为:

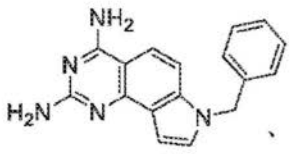
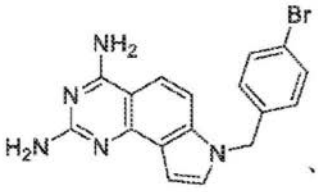
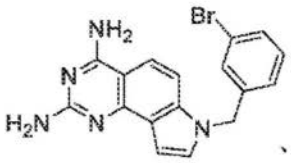
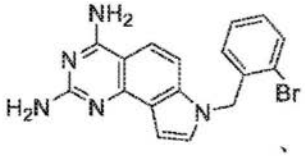
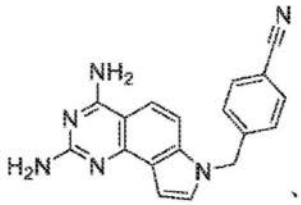
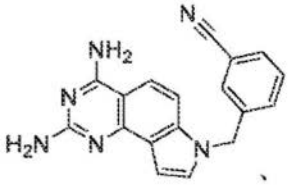
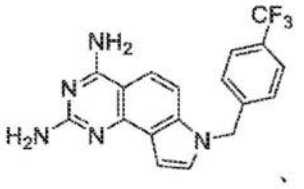
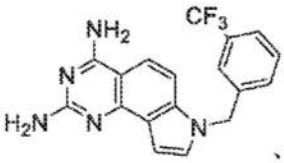
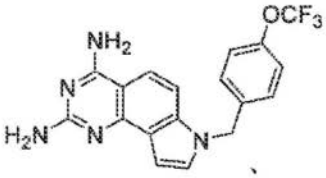
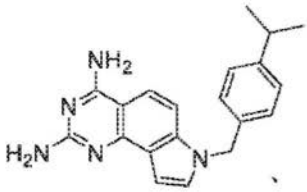
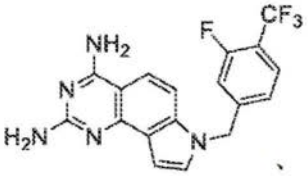
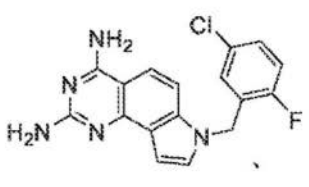
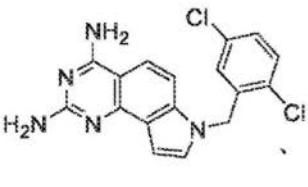
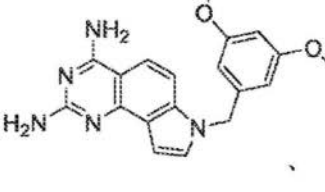
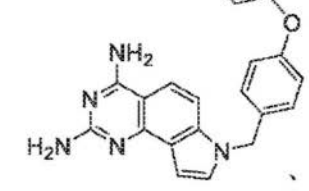


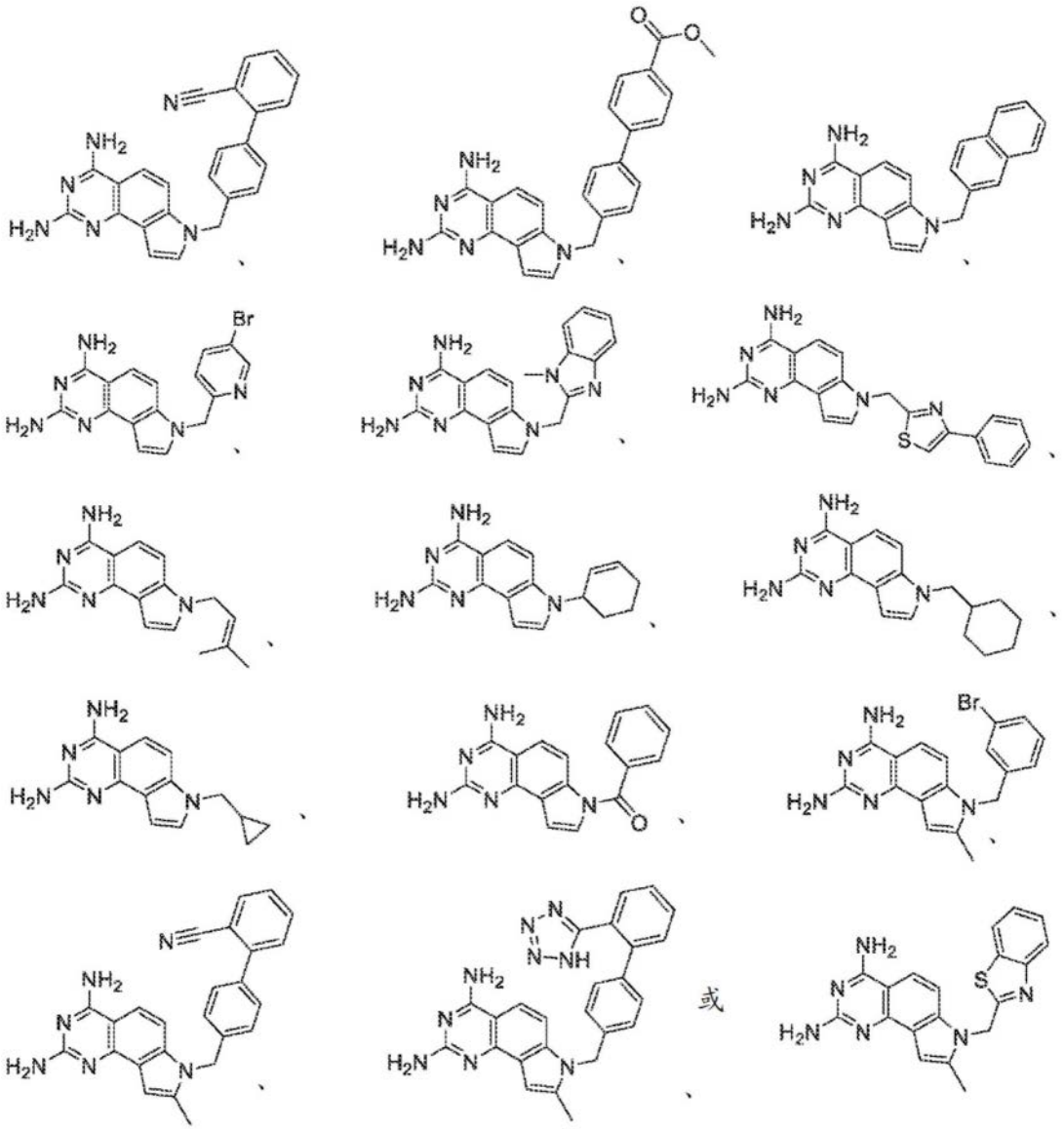
[0138]



[0139] 一个实施方案提供了以下化合物：

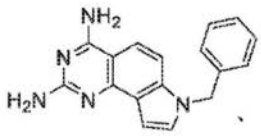
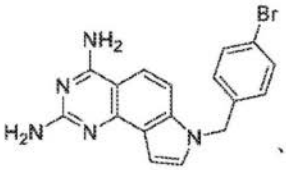
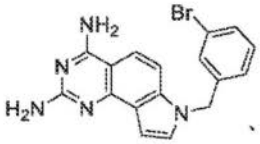
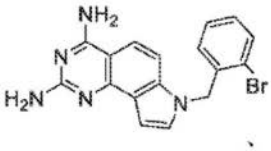
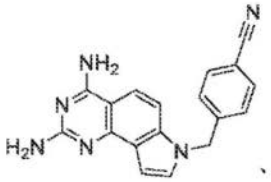
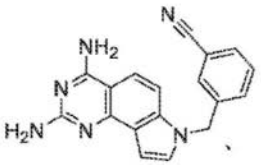
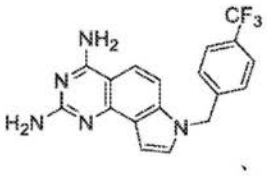
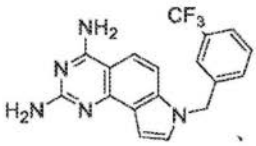
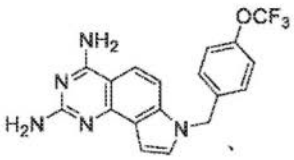
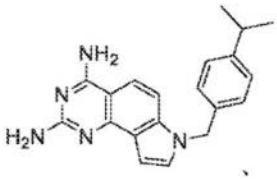
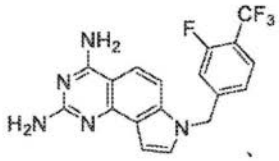
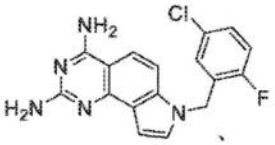
[0140]

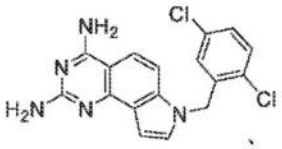
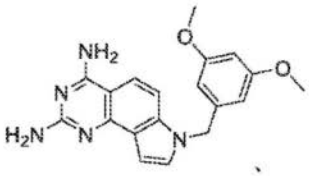
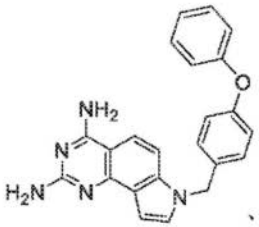
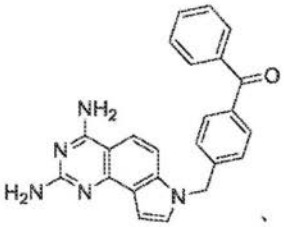
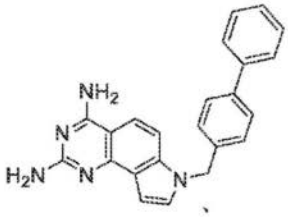
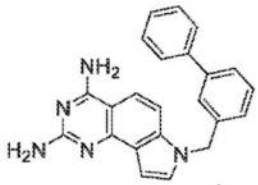
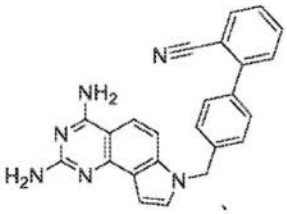
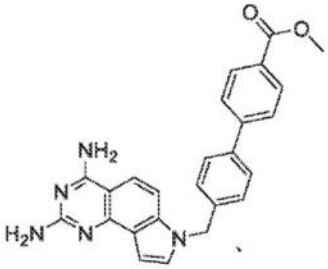
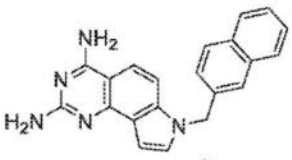
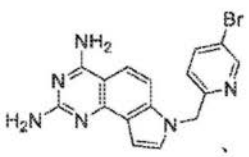
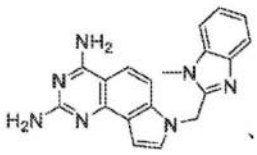
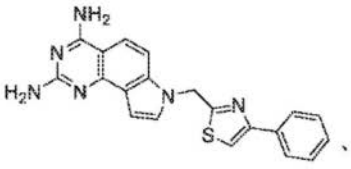
[0141] 

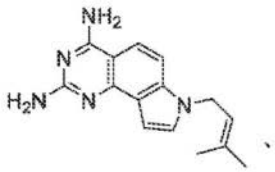
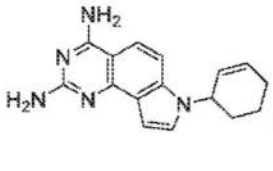
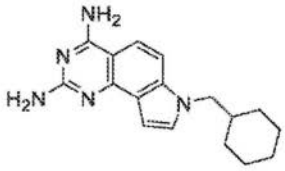
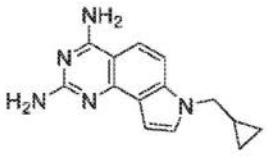
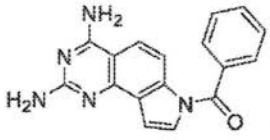
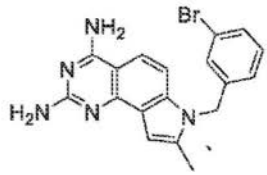
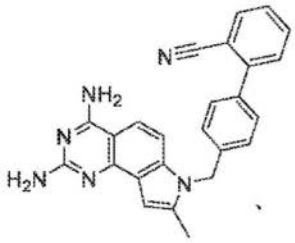
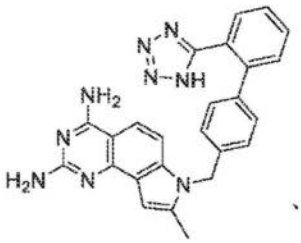
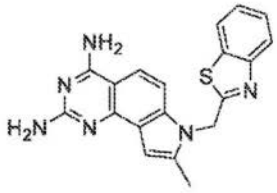
[0142] 或其盐。

[0143] 一个实施方案提供了以下化合物：

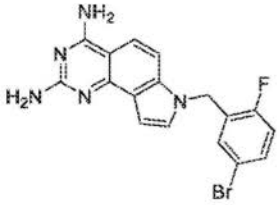
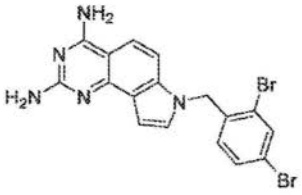
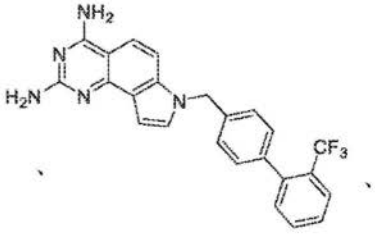
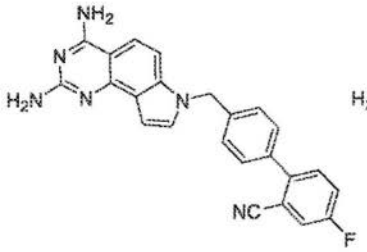
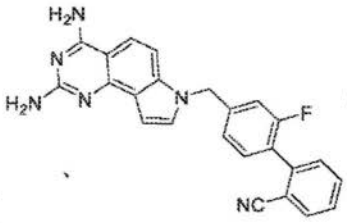
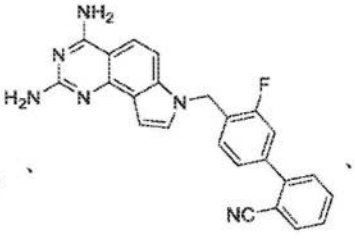
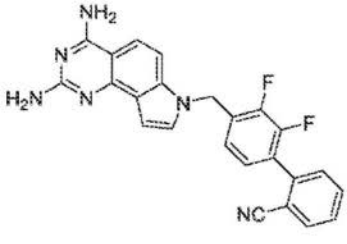
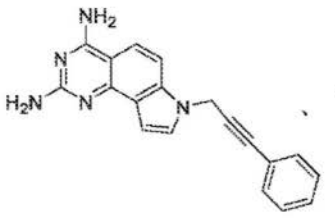













[0144]

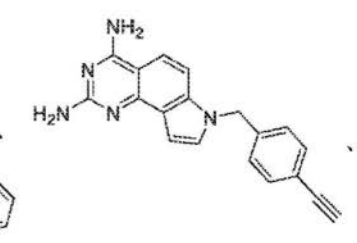














、

、

、

、

、

、

、

、


[0145]


、

、

、

、

、

、

、

、

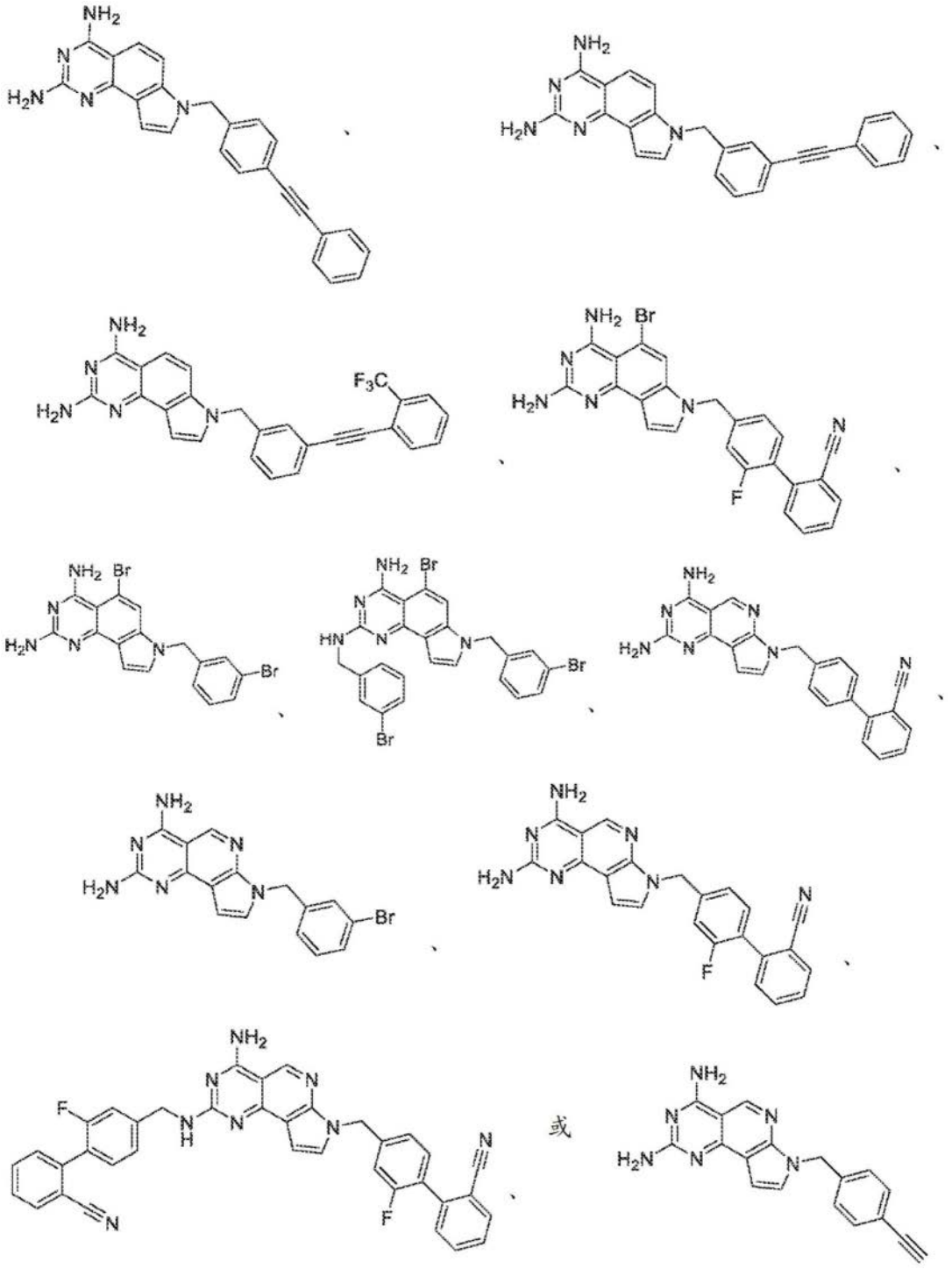
、

、

、

、

、

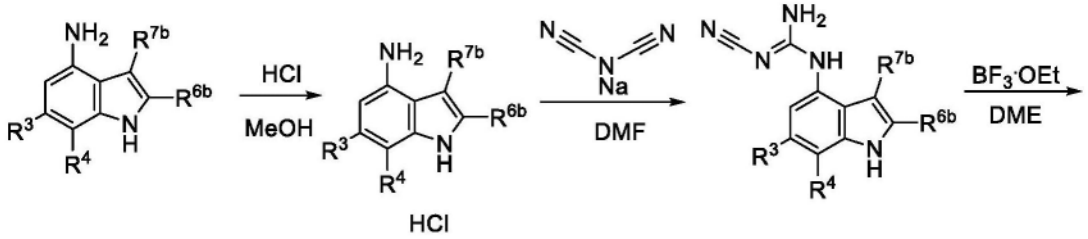
、

[0146] 

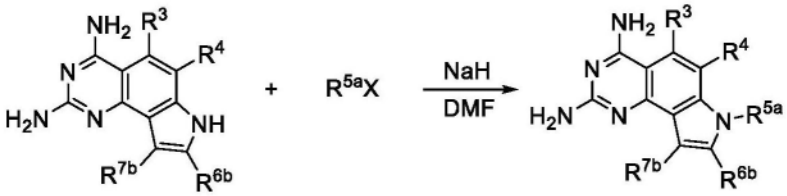
[0147] 或其盐。

[0148] 通常,式I的化合物以及可用于制备式I的化合物的合成中间体可如以下一般方案中所说明的来制备。应当理解,下文所示的可变基团(例如,R^3、R^4、R^{5a}、R^{6b}、R^{7b})可表示式I的化合物中存在的最终对应基团,或这些基团可表示可在合成顺序中的方便点处转化成式I的化合物中存在的最终对应基团的基团。例如,可变基团可以含有一个或多个保护基团,所述一个或多个保护基团可在合成顺序中的方便点处被去除,以提供式I的化合物中的最终对应基团。方案1-3说明了用于制备式I的化合物的一般方法。

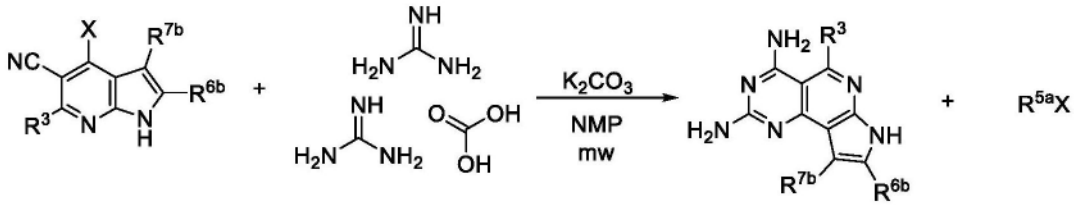
[0149] 方案1



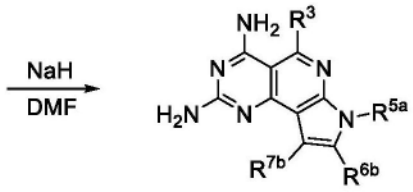
[0150]



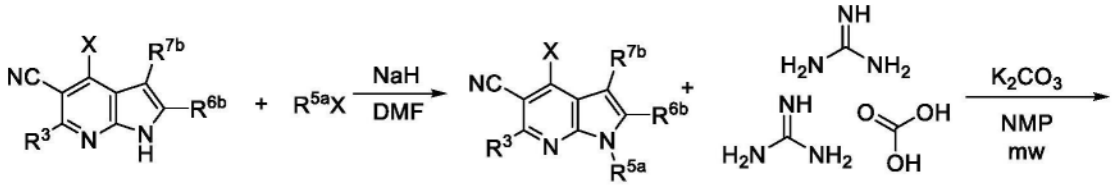
[0151] 方案2



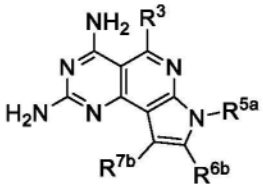
[0152]



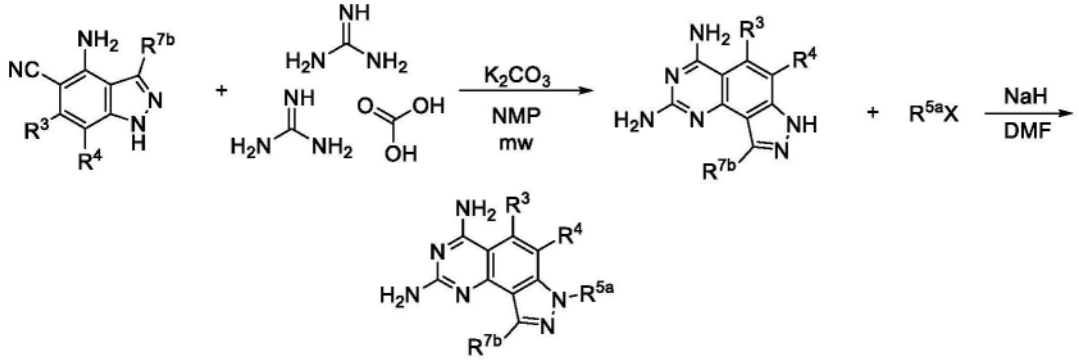
[0153] 方案3



[0154]



[0155] 方案4

[0156] 

[0157] 在一个实施方案中,所治疗的细菌感染是革兰氏阴性细菌菌株感染。在一个实施方案中,所述革兰氏阴性细菌菌株选自由以下组成的组:鲍氏不动杆菌、醋酸钙不动杆菌(Acinetobacter calcoaceticus)、溶血不动杆菌(Acinetobacter haemolyticus)、鲁氏不动杆菌(Acinetobacter lwoffi)、放线共生放线杆菌(Actinobacillus actinomycetemcomitans)、嗜水气单胞菌(Aeromonas hydrophilia)、伴放线放线杆菌(Aggregatibacter actinomycetemcomitans)、根癌农杆菌(Agrobacterium tumefaciens)、吉氏拟杆菌(Bacteroides distasonis)、埃氏拟杆菌(Bacteroides eggerthii)、福氏拟杆菌(Bacteroides forsythus)、脆弱拟杆菌(Bacteroides fragilis)、卵形拟杆菌(Bacteroides ovalus)、内脏拟杆菌(Bacteroides splanchnicus)、多形拟杆菌(Bacteroides thetaiotaomicron)、单形拟杆菌(Bacteroides uniformis)、普通拟杆菌(Bacteroides vulgatus)、支气管败血波氏杆菌(Bordetella bronchiseptica)、副百日咳博德特氏菌(Bordetella parapertussis)、百日咳博德特氏菌(Bordetella pertussis)、伯氏疏螺旋体(Borrelia burgdorferi)、卡他布兰汉菌(Branhamella catarrhalis)、洋葱伯克霍尔德菌(Burkholderia cepacia)、大肠弯曲杆菌(Campylobacter coli)、胎儿弯曲杆菌(Campylobacter fetus)、空肠弯曲杆菌(Campylobacter jejuni)、新月柄杆菌(Caulobacter crescentus)、沙眼衣原体(Chlamydia trachomatis)、差异柠檬酸杆菌(Citrobacter diversus)、弗氏柠檬酸杆菌(Citrobacter freundii)、产气肠杆菌(Enterobacter aerogenes)、阿氏肠杆菌(Enterobacter asburiae)、路氏肠杆菌(Enterobacter cloacae)、阪崎肠杆菌(Enterobacter sakazakii)、大肠杆菌、土拉热弗朗西丝菌(Francisella tularensis)、具核梭杆菌(Fusobacterium nucleatum)、阴道嗜血杆菌(Gardnerella vaginalis)、杜克氏嗜血杆菌(Haemophilus ducreyi)、溶血性嗜血杆菌(Haemophilus haemolyticus)、流感嗜血杆菌(Haemophilus influenzae)、副溶血嗜血杆菌(Haemophilus parahaemolyticus)、副流感嗜血杆菌(Haemophilus parainfluenzae)、幽门螺旋杆菌(Helicobacter pylori)、反硝化金氏菌(Kingella denitrificans)、生吲哚金氏菌(Kingella indologenes)、金氏金氏菌(Kingella kingae)、口金氏菌(Kingella oralis)、产酸克雷伯氏菌(Klebsiella oxytoca)、肺炎克雷伯氏菌、鼻硬结克雷伯氏菌(Klebsiella rhinoscleromatis)、嗜肺军团菌(Legionella pneumophila)、单核细胞增生李斯特菌(Listeria monocytogenes)、牛莫拉氏菌(Moraxella bovis)、卡他莫拉氏菌(Moraxella catarrhalis)、腔隙莫拉氏菌(Moraxella lacunata)、摩氏摩根菌(Morganella morganii)、淋病奈瑟氏球菌、脑膜炎奈瑟氏球菌(Neisseria meningitidis)、成团泛菌(Pantoea agglomerans)、犬巴斯德氏菌

(Pasteurella canis)、溶血性巴斯德氏菌(Pasteurella haemolytica)、多杀巴斯德氏菌(Pasteurella multocida)、土拉巴斯德氏菌(Pasteurella tularensis)、牙龈卟啉单胞菌(Porphyromonas gingivalis)、奇异变形杆菌(Proteus mirabilis)、普通变形杆菌(Proteus vulgaris)、产碱普罗威登斯菌(Providencia alcalifaciens)、雷氏普罗威登斯菌(Providencia rettgeri)、斯氏普罗威登斯菌(Providencia stuartii)、食酸假单胞菌(Pseudomonas acidovorans)、铜绿假单胞菌、产碱假单胞菌(Pseudomonas alcaligenes)、荧光假单胞菌(Pseudomonas fluorescens)、恶臭假单胞菌(Pseudomonas putida)、肠炎沙门氏菌(Salmonella enteriditis)、副伤寒沙门氏菌(Salmonella paratyphi)、伤寒沙门氏菌(Salmonella typhi)、鼠伤寒沙门氏菌(Salmonella typhimurium)、粘质沙雷氏菌(Serratia marcescens)、痢疾志贺氏菌(Shigella dysenteriae)、弗氏志贺氏菌(Shigella jlexneri)、宋内志贺氏菌(Shigella sonnei)、嗜麦芽寡养单胞菌(Stenotrophomonas maltophilla)、小韦荣氏球菌(Veillonella parvula)、霍乱弧菌(Vibrio cholerae)、副溶血性弧菌(Vibrio parahaemolyticus)、小肠结肠炎耶尔森菌(Yersinia enterocolitica)、中间型耶尔森菌(Yersinia intermedia)、鼠疫耶尔森菌(Yersinia pestis)和假结核耶尔森菌(Yersinia pseudotuberculosis)。

[0158] 在一个实施方案中,所治疗的细菌感染是革兰氏阳性细菌菌株感染。在一个实施方案中,革兰氏阳性细菌菌株选自由以下组成的组:内氏放线菌(Actinomyces naeslundii)、粘性放线菌(Actinomyces viscosus)、炭疽芽孢杆菌(Bacillus anthracis)、蜡样芽孢杆菌(Bacillus cereus)、枯草芽孢杆菌(Bacillus subtilis)、艰难梭菌(Clostridium difficile)、白喉棒杆菌(Corynebacterium diphtheriae)、溃疡棒杆菌(Corynebacterium ulcerans)、粪肠球菌(Enterococcus faecalis)、屎肠球菌、藤黄微球菌(Micrococcus luteus)、鸟分枝杆菌(Mycobacterium avium)、胞内分枝杆菌(Mycobacteriumintracellulare)、麻风分枝杆菌(Mycobacterium leprae)、结核分枝杆菌(Mycobacterium tuberculosis)、痤疮丙酸杆菌(Propionibacterium acnes)、金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌(Staphylococcus epidermidis)、溶血葡萄球菌(Staphylococcus haemolyticus)、人葡萄球菌(Staphylococcus hominis)、猪葡萄球菌(Staphylococcus hyicus)、中间葡萄球菌(Staphylococcus intermedius)、糖酵解葡萄球菌(Staphylococcus saccharolyticus)、腐生葡萄球菌(Staphylococcus saprophyticus)、无乳链球菌(Streptococcus agalactiae)、变异链球菌(Streptococcus mutans)、肺炎链球菌(Streptococcus pneumoniae)、酿脓链球菌(Streptococcus pyogenes)、唾液链球菌(Streptococcus salivarius)和血链球菌(Streptococcus sanguis)。

[0159] 如果需要,所述组合物还可以含有其他活性治疗剂,诸如麻醉剂(narcotic)、非甾体抗炎药(NSAID)、止痛剂、麻醉剂(anesthetic)、镇静剂、局部麻醉剂、神经肌肉阻断剂、抗癌剂、抗微生物剂(例如,氨基糖苷类、抗真菌剂、抗寄生虫剂、抗病毒剂、碳青霉烯类、头孢菌素(例如,头孢吡肟)、氟喹诺酮类、大环内酯、青霉素、磺酰胺、四环素、另一种抗微生物剂)、抗银屑病药、皮质类固醇、合成代谢类固醇、糖尿病相关剂、矿物质、营养剂、甲状腺剂、维生素、钙相关激素、止泻药、镇咳剂、止吐剂、抗溃疡剂、缓泻剂、抗凝剂、促红细胞生成素(例如,依泊汀α)、非格司亭(例如,G-CSF、Neupogen)、沙格司亭(GM-CSF、Leukine)、免疫剂、免疫球蛋白、免疫抑制剂(例如,巴利昔单抗、环孢菌素、达克珠单抗)、生长激素、激素替代

药物、雌激素受体调节剂、散瞳药、睫状肌麻痹剂、烷化剂、抗代谢物、有丝分裂抑制剂、放射性药物、抗抑郁剂、抗躁狂剂、抗精神病药、抗焦虑药、催眠药、拟交感神经药、兴奋剂、多奈哌齐、他克林、哮喘药物,β激动剂、吸入性类固醇、白三烯抑制剂、甲基黄嘌呤、色甘酸、肾上腺素或其类似物、阿法链道酶(Pulmozyme)、细胞因子或其任何组合。

[0160] 在一个实施方案中,抗菌剂选自喹诺酮类、四环素类、糖肽类、氨基糖苷类、β-内酰胺类、利福霉素类、大环内酯类、酮内酯类、噁唑烷酮类、香豆霉素类和氯霉素。

[0161] 应当理解,具有手性中心的本发明化合物可以以光学活性形式和外消旋形式存在和分离。一些化合物可展现多形性。应当理解,本发明涵盖本发明化合物的任何外消旋、光学活性、多晶型或立体异构形式或其混合物,所述形式具有本文所述的有用性质,如何制备光学活性形式是本领域公知的(例如,通过重结晶技术拆分外消旋形式、通过由光学活性起始材料合成、通过手性合成或通过使用手性固定相的色谱分离)。

[0162] 当本文化合物式中的键以非立体化学方式(例如扁平)绘制时,所述键所连接的原子包括所有立体化学可能性。当本文化合物式中的键以定义的立体化学方式(例如粗体、粗体-楔形、虚线或虚线-楔形)绘制时,应当理解,除非另有说明,否则所述立体化学键所连接的原子富含所描绘的绝对立体异构体。在一个实施方案中,所述化合物(或其组合物)可以是所描绘的绝对立体异构体的至少51%。在另一个实施方案中,所述化合物(或其组合物)可以是所描绘的绝对立体异构体的至少60%。在另一个实施方案中,所述化合物(或其组合物)可以是所描绘的绝对立体异构体的至少80%。在另一个实施方案中,所述化合物(或其组合物)可以是所描绘的绝对立体异构体的至少90%。在另一个实施方案中,所述化合物(或其组合物)可以是所描绘的绝对立体异构体的至少95。在另一个实施方案中,所述化合物(或其组合物)可以是所描绘的绝对立体异构体的至少99%。

[0163] 本领域技术人员还将理解,本发明的某些化合物可以以多于一种互变异构形式存在。例如,式(I)的化合物中的式-NH-C(=O)H的取代基可以以互变异构形式存在,如-N=C(OH)H。本发明涵盖可根据pH以非带电和带电实体平衡存在的式I的化合物的所有互变异构形式及其混合物,所述形式具有本文所述的有用性质

[0164] 在化合物为足够碱性或酸性的情况下,式I的化合物的盐可用作用于分离或纯化式I的化合物的中间体。另外,式I的化合物作为药学上可接受的酸或碱盐施用可能是合适的。药学上可接受的盐的实例是与形成生理上可接受的阴离子的酸形成的有机酸加成盐,例如甲苯磺酸盐、甲烷磺酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、丙二酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、苯甲酸盐、抗坏血酸盐、α-酮戊二酸盐和α-甘油磷酸盐。也可形成合适的无机盐,包括盐酸盐、硫酸盐、硝酸盐、碳酸氢盐和碳酸盐。可以使用本领域公知的标准程序获得盐,例如通过使具有足够碱性的化合物(诸如胺)与提供对应阴离子的合适的酸反应。也可制备羧酸的碱金属(例如钠、钾或锂)或碱土金属(例如钙)盐。

[0165] 药学上合适的抗衡离子包括本领域公知的药学上合适的阳离子和药学上合适的阴离子。药学上合适的阴离子的实例包括但不限于上述那些(例如生理学上可接受的阴离子),包括Cl^-、Br^-、I^-、$CH_3SO_3^-$、$H_2PO_4^-$、$CF_3SO_3^-$、$p\text{-}CH_3C_6H_4SO_3^-$、柠檬酸根、酒石酸根、磷酸根、苹果酸根、富马酸根、甲酸根或乙酸根。

[0166] 本领域技术人员将理解,包含抗衡离子的本发明化合物可转化成包含不同抗衡离子的本发明化合物。这种转化可以使用各种公知的技术和材料来实现,包括但不限于离子

交换树脂、离子交换色谱和选择性结晶。

[0167] 可将式I的化合物配制成药物组合物并以适合于所选施用途径的各种形式(即,经口或胃肠外、通过静脉内、肌内、局部或皮下途径)施用于哺乳动物宿主,诸如人患者。对于经口施用,可将化合物配制成具有或不具有肠溶衣的固体剂型。

[0168] 因此,本发明化合物可与药学上可接受的媒介物(诸如惰性稀释剂、赋形剂或可吸收的可食用载体)组合地全身施用,例如,经口施用。它们可以包封在硬壳或软壳明胶胶囊中,可以压制成片剂,或者可以直接与患者饮食的食物一起掺入。对于经口治疗施用,活性化合物可与一种或多种赋形剂组合并且以可摄取片剂、颊含片、锭剂、胶囊、酏剂、混悬液、糖浆、粉片(wafer)等形式使用。此类组合物和制备物应含有至少0.1%活性化合物。组合物和制剂的百分比当然可以变化,并且可以合宜地介于给定单位剂型重量的约2%至约90%之间。活性化合物在此类治疗有用的组合物中的量是使得将获得有效剂量水平的量。

[0169] 片剂、锭剂、丸剂、胶囊等还可包含以下各者:粘合剂,诸如黄蓍胶、阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶;赋形剂,诸如磷酸二钙;崩解剂,诸如玉米淀粉、马铃薯淀粉、海藻酸等;润滑剂,诸如硬脂酸镁;以及甜味剂诸如蔗糖、果糖、乳糖或阿斯巴甜,或可添加调味剂诸如胡椒薄荷、冬青油或樱桃调味剂。当单位剂型是胶囊时,它除了含有以上类型的物质之外,还可含有液体载体,如植物油或聚乙二醇。各种其他物质可作为包衣存在或可存在以另外改良固体单位剂型的实物形式。举例来说,片剂、丸剂或胶囊可用明胶、蜡、虫胶或糖等包覆。糖浆或酏剂可包含活性化合物、作为甜味剂的蔗糖或果糖、作为防腐剂的对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯、染料和调味剂(诸如樱桃或橙调味剂)。当然,在制备任何单位剂型中使用的任何物质都应是药学上可接受的并且在所用量下基本上无毒。此外,可将活性化合物掺入缓释制剂、颗粒和装置中。

[0170] 活性化合物还可以通过输注或注射静脉内或肌内施用。可于水中制备活性化合物或其盐的溶液,任选地与无毒表面活性剂混合。也可于甘油、液体聚乙二醇、三乙酸甘油酯(triacetin)及其混合物中以及于油中制备分散体。在普通的储存和使用条件下,这些制备物含有防腐剂以防止微生物体的生长。

[0171] 适于注射或输注的医药剂型可包括无菌水溶液或分散液或包含适合于临时制备无菌可注射或可输注溶液或分散液,任选囊封于脂质体中的活性成分的无菌粉末。在所有情况下,最终剂型在制造和储存条件下都应是无菌的、流动的和稳定的。液体载体或媒介物可以是溶剂或液体分散介质,其包括,例如,水、乙醇、多元醇(例如,甘油、丙二醇、液体聚乙二醇等)、植物油、无毒甘油酯以及它们的合适混合物。适当流动性可以,例如,通过形成脂质体、在分散体的情况下通过保持所需粒度,或通过使用表面活性剂来保持。防止微生物的作用可通过各种抗菌剂和抗真菌剂(例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞等)来实现。在许多情况下,将优选的是包括等渗剂,例如糖、缓冲剂或氯化钠。延长可注射组合物的吸收可通过在组合物中使用延迟吸收的剂(例如,单硬脂酸铝和明胶)来实现。无菌可注射溶液是通过将活性化合物以所需量在必要时与以上列举的各种其他成分一起并入适当溶剂中,随后进行过滤灭菌来制备。在用于制备无菌可注射溶液的无菌粉末的情况下,优选制备方法是真空干燥和冷冻干燥技术,其产生活性成分加上在先前无菌过滤的溶液中存在的任何其他所需成分的粉末。

[0172] 对于局部施用,本发明化合物可以纯净形式(即,当它们是液体时)施用。然而,通

常期望的是与皮肤病学上可接受的可为固体或液体的载体组合,以组合物或制剂的形式将它们施用至皮肤。

[0173] 有用的固体载体包括细碎的固体,诸如滑石、粘土、微晶纤维素、二氧化硅、氧化铝、纳米颗粒等。适用的液体载体包括本发明化合物可任选借助于无毒表面活性剂在有效水平下溶解或分散于其中的水、醇或二醇或水-醇/二醇掺合物。可以添加佐剂诸如芳香剂和其他抗微生物剂,以优化针对给定用途的特性。所得液体组合物可自吸收垫施用,用于浸渍绷带和其他敷料,或使用泵型喷雾器或气雾剂喷雾器喷雾于受影响区域上。

[0174] 诸如合成聚合物、脂肪酸、脂肪酸盐和酯、脂肪醇、改性纤维素或改性矿物质的增稠剂也可与液体载体一起用于形成用于直接向使用者的皮肤施加的可涂敷糊剂、凝胶剂、膏剂、皂剂等。

[0175] 式I的化合物的适用剂量可以通过在动物模型中比较它们的体外活性和体内活性来确定。用于将小鼠和其他动物中的有效剂量外推到人的方法是本领域已知的;例如,参见美国专利号4,938,949。

[0176] 为在治疗中使用所需的化合物或其活性盐或衍生物的量将不仅随所选特定盐而变化,而且也随施药途径、所治疗病状的性质以及患者的年龄和状况而变化,且将最终由主治医师或临床医师裁量。

[0177] 然而,一般来说,合适的剂量范围为约1至约500mg/kg体重/天,例如约5至约400mg/kg体重/天,诸如1至约250mg/千克接受者体重/天。

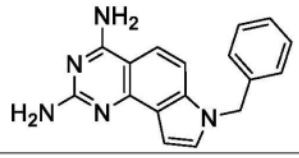
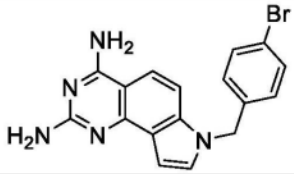
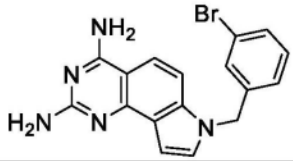
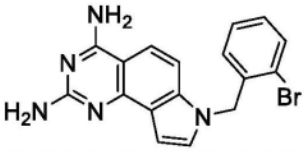
[0178] 所述化合物合宜地配制成单位剂型;例如,每单位剂型含有5至500mg、10至400mg或5至100mg的活性成分。在一个实施方案中,本发明提供了一种组合物,其包含配制成这种单位剂型的本发明化合物。所需的剂量可以合宜地以单次剂量提供或以在适当的时间间隔下施用的分次剂量,例如每天两次、三次、四次或更多次亚剂量的形式提供。亚剂量本身可以进一步分成例如许多离散的松散间隔的施用。

[0179] 本文公开的化合物与一种或多种其他活性治疗剂(例如,抗菌剂)的共同施用通常是指同时或按顺序施用本文公开的化合物和一种或多种其他活性治疗剂,使得治疗有效量的本文公开的化合物和一种或多种其他活性治疗剂都存在于患者体内。

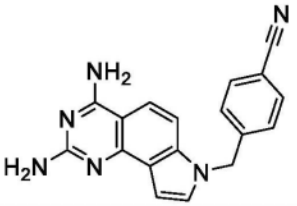
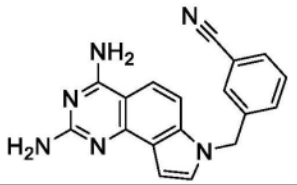
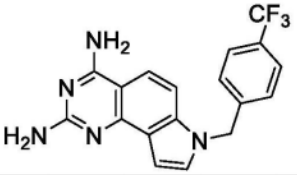
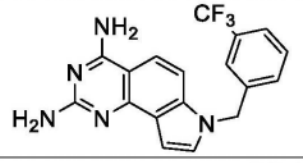
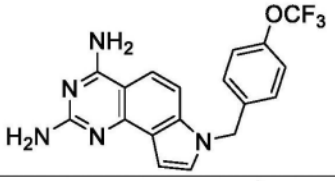
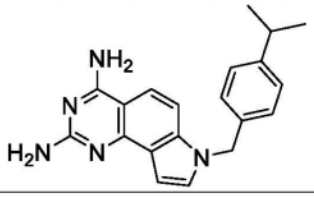
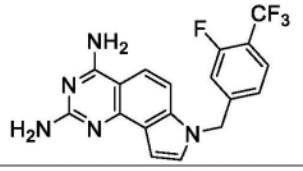
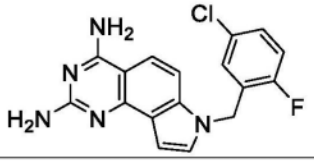
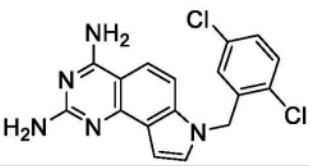
[0180] 本文公开的化合物抑制淋病奈瑟氏球菌生长的能力示于表1中,并且可以使用实施例34中所述的方法确定。

[0181] 表1

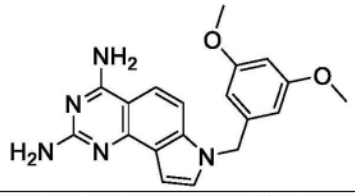
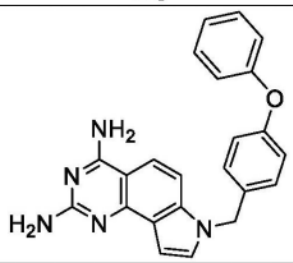
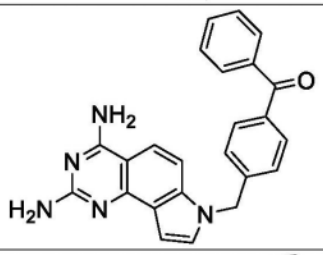
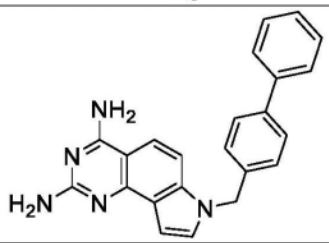
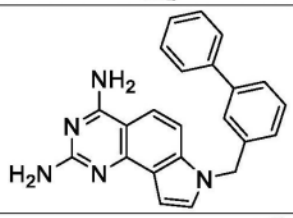
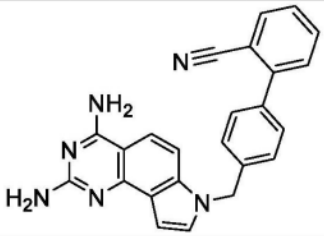
[0182]

实例	结构	MIC (μg/mL)[1]
1		8
2		2
3		0.5
4		2

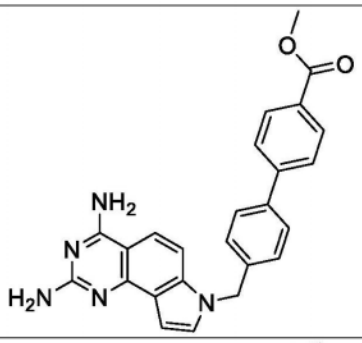
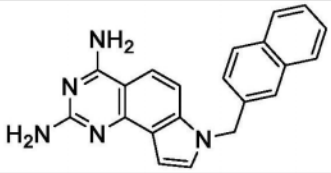
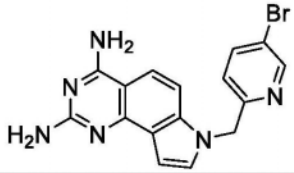
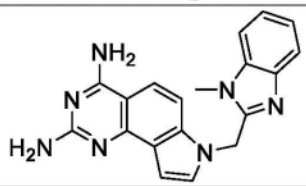
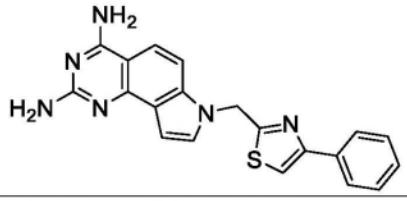
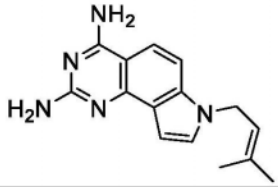
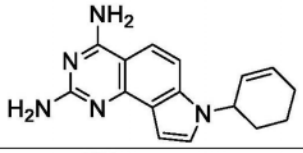
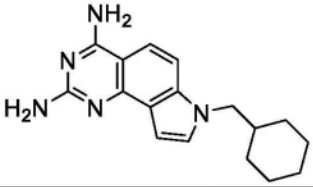
[0183]

5		16
6		4
7		2
8		8
9		16
10		4
11		4
12		4
13		16

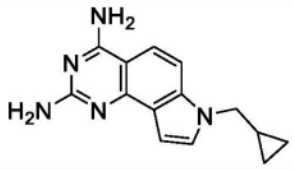
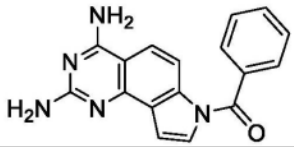
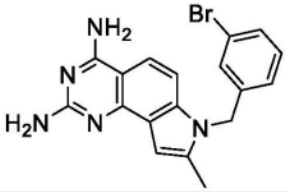
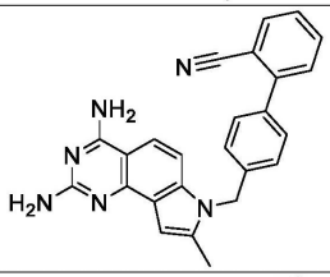
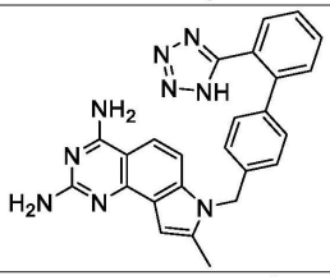
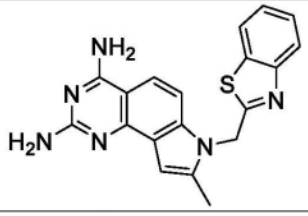
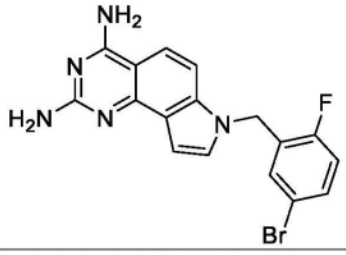
[0184]

14		>64
15		8
16		4
17		8
18		16
19		0.25

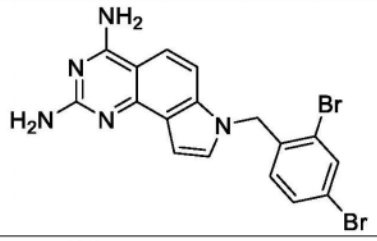
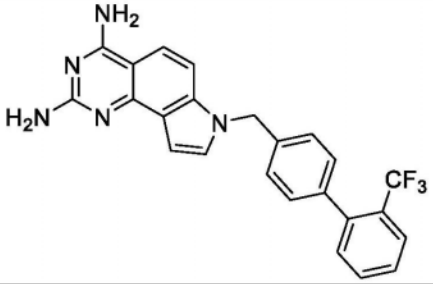
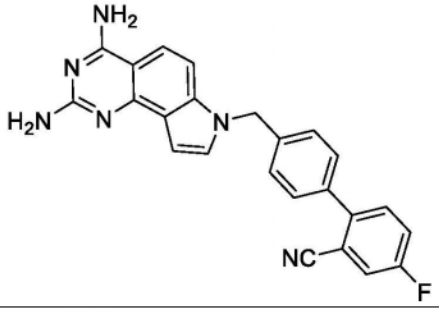
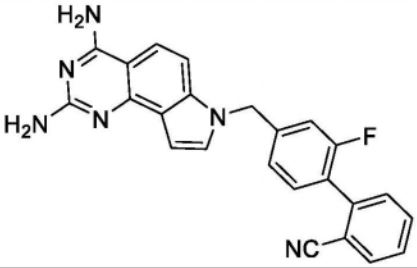
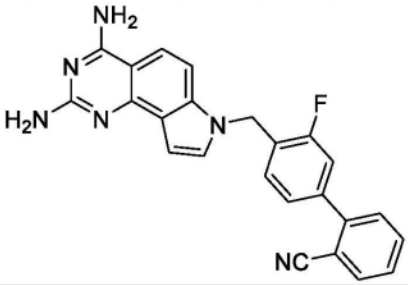
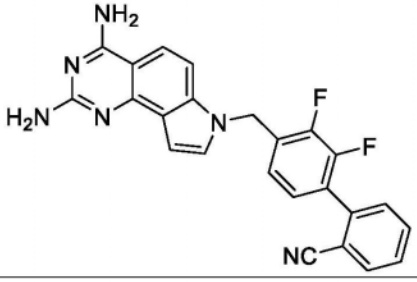
[0185]

20		>32
21		2
22		16
23		>64
24		4
25		4
26		4
27		4

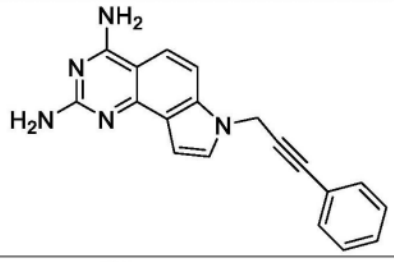
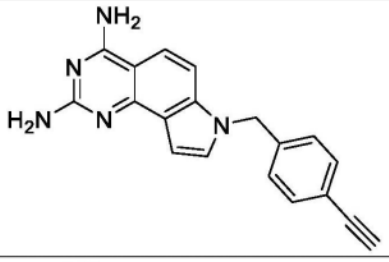
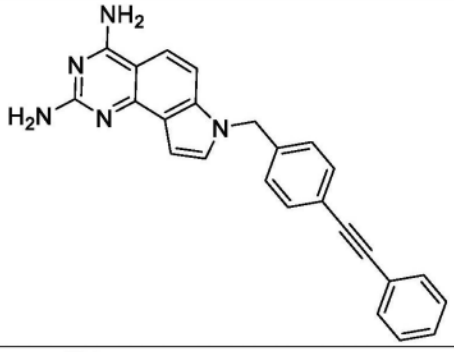
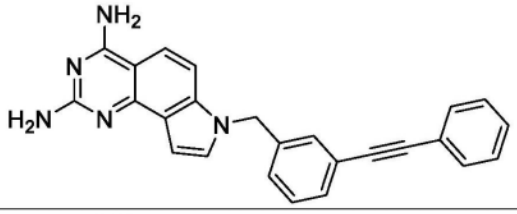
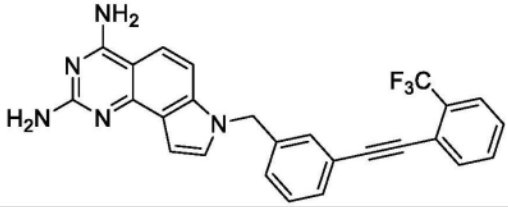
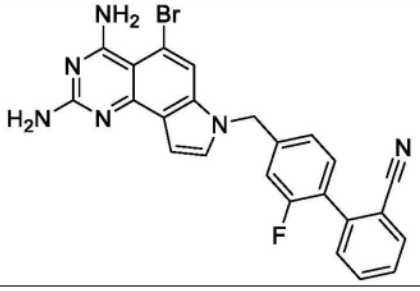
[0186]

28		8
29		32
30		16
31		1
32		>64
33		8
34		16

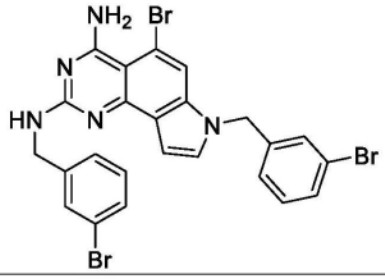
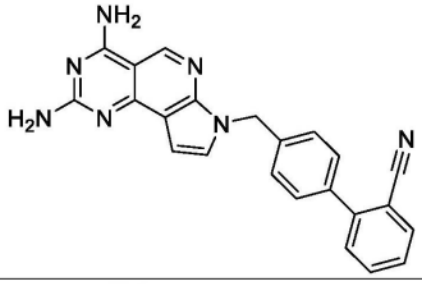
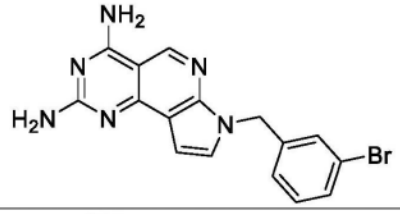
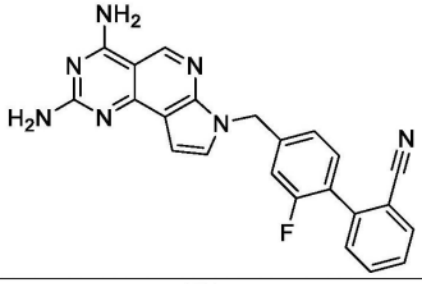
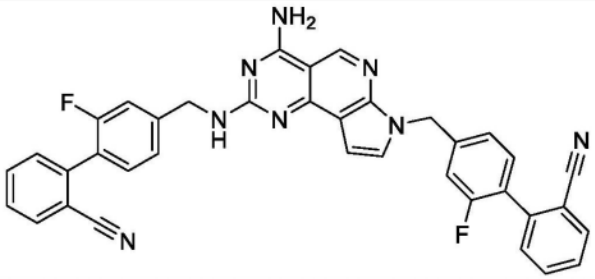
[0187]

35		4
36		8
37		1
38		0.125
39		ND
40		ND

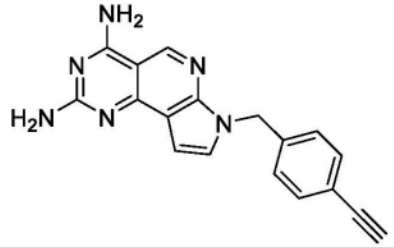
[0188]

41		8
42		8
43		>64
44		ND
45		ND
46		ND

[0189]

47		ND
48		ND
49		ND
50		ND
51		ND
52		ND

[0190]

53		ND

[0191] [1]在TH中对淋病奈瑟氏球菌ATCC 49226的抗菌活性。

[0192] 本文公开的化合物抑制细菌生长的能力示于表2中,并且可以使用实施例54中所述的方法确定。

[0193] 表2

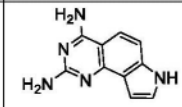
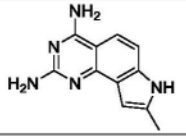
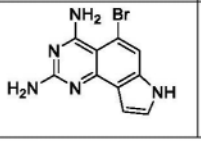
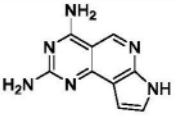
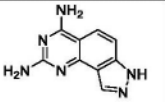
[0194]

实例编号	CAMH 中的固有 MIC (μg/mL)											
	铜绿假单胞菌 ATCC 27853	鲍氏不动杆菌 ATCC 19606	大肠杆菌 ATCC 25922	大肠杆菌 UA4233	大肠杆菌 UA93	肺炎克雷伯氏菌 ATCC 10031	肺炎克雷伯氏菌 ATCC 13883	产气肠杆菌 ATCC 29936	奇异变形杆菌 ATCC 29906	MSSA ATCC 19636	MRSA ATCC 33591
2	>128	16	2	1	≤0.25	≤0.25	4	≤0.25	4	≤0.25	≤0.25
3	>64	16	32	>64	1	4	>64	16	>64	2	2
4	>64	16	4	2	≤0.125	≤0.125	8	1	>64	≤0.125	≤0.125
6	>64	32	4	4	≤0.015	≤0.125	16	0.25	>64	0.5	0.5
7	>64	16	2	2	≤0.015	≤0.125	8	≤0.125	>64	≤0.25	≤0.25
16	>64	>64	4	2	≤0.015	≤0.125	>64	0.5	>64	≤0.25	≤0.25
21	>128	16	>64	>64	8	8	>64	>64	>64	4	4
26	>128	32	16	≤0.125	≤0.125	2	64	4	>64	1	1
27	>64	8	4	2	≤0.125	≤0.125	4	1	>64	≤0.125	≤0.125
31	>128	>64	>64	>64	≤0.125	0.5	>64	2	>64	0.25	0.5
32	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
33	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
34	>64	>64	ND	2	≤0.125	≤0.125	64	4	64	≤0.063	≤0.063
35	>64	64	ND	8	≤0.125	0.25	>64	4	>64	0.5	1
36	>64	>64	ND	8	≤0.125	2	>64	8	>64	0.5	0.5
37	>64	>64	ND	8	≤0.125	0.25	>64	4	>64	0.125	0.125
38	>64	>64	ND	1	≤0.125	≤0.125	16	2	>64	≤0.063	≤0.063
39	>64	>64	ND	8	≤0.063	1	>64	1	>64	≤0.063	≤0.063
40	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	64	>64	0.25	≤0.063
41	>64	>64	ND	2	≤0.125	≤0.125	8	2	>64	0.5	1
42	>64	>64	ND	4	≤0.125	≤0.125	32	≤0.125	32	≤0.063	≤0.063
43	>64	>64	ND	32	4	>64	>64	>64	>64	32	2
44	>64	>64	ND	>64	4	32	>64	32	>64	2	1
45	>64	>64	ND	>64	32	>64	>64	>64	>64	2	2
46	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	4	>64	4	2
47	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	2	8	4	4
48	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	>64	>64	>64	>64
49	>64	>64	ND	>64	0.125	0.5	>64	1	>64	≤0.063	≤0.063
50	>64	>64	ND	32	≤0.063	1	>64	8	>64	≤0.063	≤0.063
51	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	8	>64	≤0.063	≤0.063
52	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	>64	>64	>64	>64
53	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	>64	>64	≤0.063	≤0.063
AZM	64	64	8	4	1	2	32	32	64	1	1
TMP	>64	16	0.5	0.5	≤0.125	0.25	2	≤0.25	1	0.5	0.5
VAN	--	--	--	--	--	--	--	--	--	2	2

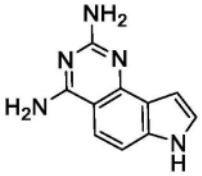
MSSA: 甲氧西林易感金黄色葡萄球菌 MRSA: 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 ND: 未完成 AZM: 阿奇霉素 TMP: 甲氧苄啶 VAN: 万古霉素

[0195] 现在将通过以下非限制性实施例说明本发明。

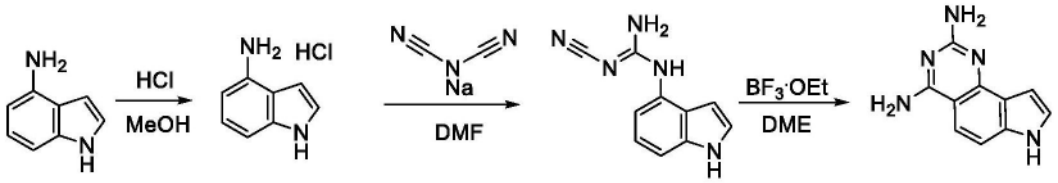
[0196] 胺中间体A、B、C、D和E的制备第1节:用于制备中间体A、B、C、D和E的合成程序

中间体	A	B	C	D	E
结构					

[0197] 制备中间体A:7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺。

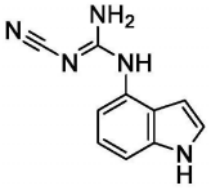
[0198] 

[0199] 7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺

[0200] 

[0201] 在室温向2-氰基-1-(1H-吲哚-4-基)胍(5.2g,26mmol)于二甲氧基乙烷(200mL)中的溶液中缓慢添加$BF_3.Et_2O$(16mL,130mmol)。将其在80℃下在N_2下搅拌过夜,然后在真空中去除溶剂并将残余物悬浮于甲醇(50mL)中。向溶液中添加NH_3/H_2O(35mL)。将其在室温下搅拌2小时,然后浓缩并加载到硅胶上。将其通过硅胶上的柱色谱法(使用MeOH/DCM作为洗脱剂)进行纯化,得到棕色粉末(3.3g,64%产率)。^{1}HNMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.72(s br,1H),8.02(s br,1H),7.73(d,J=9.0Hz,1H),7.42(s,1H),7.29(d,J=9.0Hz,1H),6.90(br s,1H),6.85(s,1H)。MS(ESI):$C_{10}H_{10}N_5^+$的计算值为200.09$[M+H]^+$,实测值为199.80$[M+H]^+$。

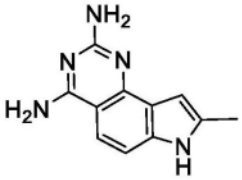
[0202] 如下制备必需的中间体:

[0203] 

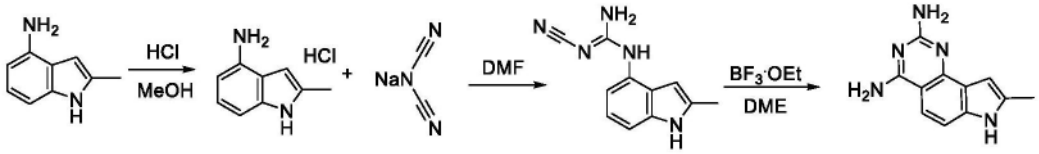
[0204] 2-氰基-1-(1H-吲哚-4-基)胍

[0205] 在室温下向4-氨基吲哚(5.29g,40mmol)于甲醇(150mL)中的溶液中缓慢添加HCl溶液(4M,于二噁烷中,12.5mL,50mmol)。将反应混合物在室温下搅拌10分钟,然后在真空中去除溶剂。将残余物溶解在DMF(60mL)中并在室温下添加二氰胺钠(8.90g,100mmol)。将反应混合物在45℃下加热过夜。然后在真空中去除DMF。将残余物用水处理,并滤出沉淀物,用水洗涤,并在真空中干燥。收集呈灰色粉末的粗产物(5.3g,67%产率),将其在不经纯化的情况下用于下一步骤反应。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.20(s,1H),8.88(s,1H),7.32(m,1H),7.19(t,J=8.1,Hz,2H),7.02(t,J=7.8Hz,1H),6.94(s,2H),6.44(s,1H)。MS(ESI):$C_{10}H_{10}N_5^+$的计算值为200.09$[M+H]^+$,实测值为199.85$[M+H]^+$。

[0206] 制备中间体B:8-甲基-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺。

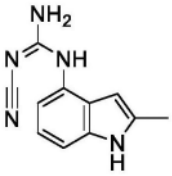
[0207] 

[0208] 8-甲基-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺

[0209] 

[0210] 在室温向2-氰基-1-(2-甲基-1H-吲哚-4-基)胍(0.82g,3.8mmol)于二甲氧基乙烷(30mL)中的溶液中缓慢添加$BF_3.Et_2O$(2.4mL,20mmol)。将其在80℃下在N_2下搅拌过夜,然后在真空中去除溶剂并将残余物悬浮于少量甲醇(10mL)中。向溶液中添加$NH_3.H_2O$(5mL)。将其在室温下搅拌2小时,然后浓缩并加载到硅胶上。将其通过硅胶上的柱色谱法(使用MeOH/DCM)进行纯化,得到棕色粉末(0.68g,83%产率)。^{1}HNMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.82(s br,1H),8.67(s br,1H),8.45(s br,1H),7.75(d,J=9.0Hz,1H),7.31(d,J=9.0Hz,1H),7.23(s br,1H),7.06(s br,1H),6.89(s br,1H),6.59(s,1H),2.44(s,3H)。MS(ESI):$C_{11}H_{12}N_5^+$的计算值为214.10$[M+H]^+$,实测值为213.85$[M+H]^+$。

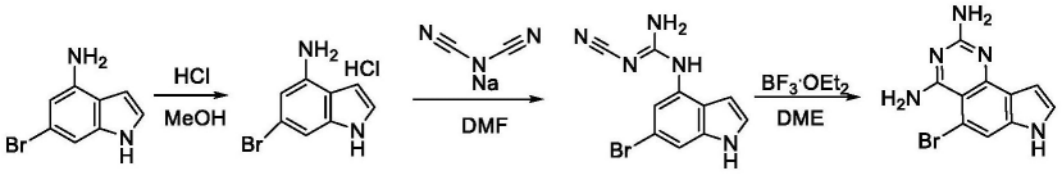
[0211] 如下制备必需的中间体:

[0212] 

[0213] 2-氰基-1-(2-甲基-1H-吲哚-4-基)胍

[0214] 在室温下向4-氨基吲哚(0.83g,5.7mmol)于甲醇(30mL)中的溶液中缓慢添加HCl溶液(4M,于二噁烷中,1.7mL,6.8mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5分钟,然后在真空中去除溶剂。将残余物溶解在DMF(12mL)中并在室温下添加二氰胺钠(1.26g,14.2mmol)。将反应混合物在45℃下加热过夜。然后在真空中去除DMF。将残余物用水处理,并滤出沉淀物,用水洗涤,并在真空中干燥。收集呈灰色粉末的粗产物(0.83g,69%产率),将其在不经纯化的情况下用于下一步骤反应。^{1}HNMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.79(s,1H),7.09(t,J=7.5Hz,1H),7.04(s,1H),6.91(t,J=7.8Hz,1H),6.88(s,1H),6.11(s,1H),2.36(s,3H)。MS(ESI):$C_{11}H_{12}N_5^+$的计算值为214.10$[M+H]^+$,实测值为213.90$[M+H]^+$。

[0215] 制备中间体C:5-溴-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺。

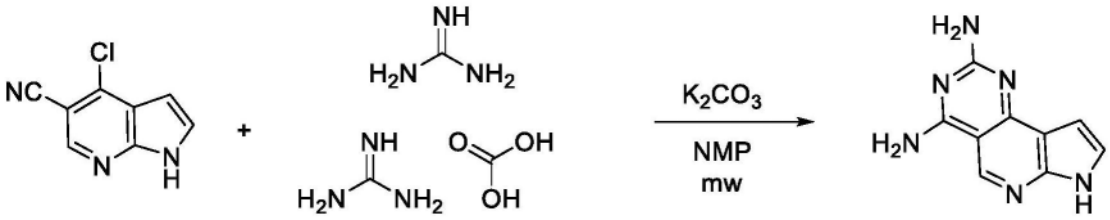
[0216] 

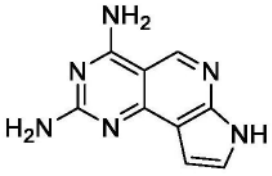


[0217] 5-溴-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺

[0218] 在室温下向6-溴-1H-吲哚-4-胺(0.25g,1.2mmol)于甲醇(10mL)中的溶液中添加HCl溶液(4M,于二噁烷中,0.4mL,1.6mmol)。将反应混合物在室温下搅拌,然后在真空中去除溶剂。将残余物溶解在DMF(2mL)中并在室温下添加二氰胺钠(0.27g,3mmol)。将反应混合物在45℃下加热过夜。然后在真空中去除DMF。将残余物用水处理,并滤出沉淀物,用水洗涤,并在真空中干燥。将粗产物收集为灰色粉末。将其溶解在二甲氧基乙烷(10mL)中,然后在室温下缓慢添加$BF_3.Et_2O$(0.8mL,6mmol)。将其在65℃下在N_2下搅拌2小时,然后在真空中去除溶剂并将残余物悬浮于少量甲醇中。向溶液中添加$NH_3.H_2O$(0.5mL)。将其在室温下搅拌,然后浓缩并加载到硅胶上。将其通过硅胶上的柱色谱法(使用0-25% MeOH(含有2% $NH_3.H_2O$)/DCM)进行纯化,得到棕色粉末(0.10g,30%产率)。^{1}HNMR(300MHz,MeOH-d_4)δ7.78(d,J=0.8Hz,1H),7.47(d,J=3.3Hz,1H),6.93(dd,J=3.3,0.8Hz,1H)。MS(ESI):$C_{10}H_{10}BrN_6^+$的计算值为278.00[M+H]$^+$,实测值为277.85[M+H]$^+$。

[0219] 制备中间体D:7H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,4-二胺。

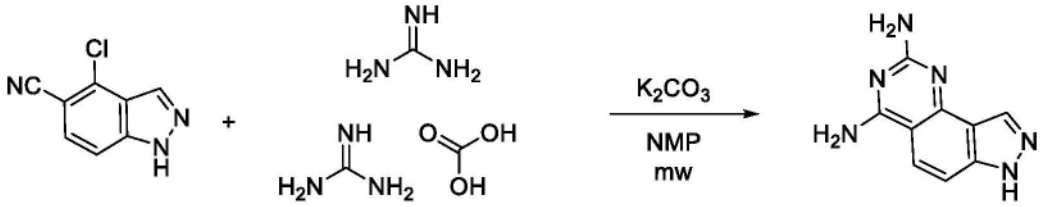
[0220] 

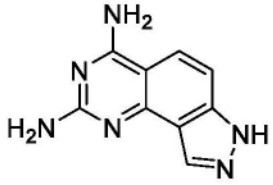
[0221] 

[0222] 7H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,4-二胺

[0223] 向4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(177mg,1mmol)、碳酸胍(721mg,4mmol)和无水碳酸钾(276mg,2mmol)的混合物中添加NMP(15mL)。将所得混合物在氮气下密封并经由微波在150℃下加热3.5小时。在冷却至室温后,在真空中下除溶剂,将残余物加载在硅胶上并在硅胶上用0-50% MeOH(含有2% $NH_3.H_2O$)/DCM进行柱色谱法纯化,以收集作为浅棕色粉末的产物(136mg,68%产率)。^{1}HNMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.11(s br,1H),8.94(s br,1H),7.43(dd,J=6.2,1.78Hz,1H),6.96(s br,2H),6.79(dd,J=6.2,1.78Hz,1H),6.41(s br,2H)。MS(ESI):$C_9H_9N_6^+$的计算值为200.95[M+H]$^+$,实测值为201.05[M+H]$^+$。

[0224] 制备中间体E:7H-吡唑并[3,4-h]喹唑啉-2,4-二胺。

[0225] 



[0226] 7H-吡唑并[3,4-h]喹唑啉-2,4-二胺

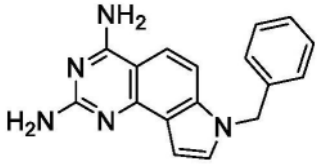
[0227] 向4-氯-1H-吲唑-5-甲腈(100mg,0.56mmol)、碳酸胍(406mg,2.24mmol)和无水碳酸钾(155mg,1.12mmol)的混合物中添加NMP(8mL)。将所得混合物在氮气下密封并经由微波在150℃下加热2小时。在冷却至室温后,在真空中下除溶剂,将残余物加载在硅胶上并在硅胶柱上用0-30% MeOH(含有2% $NH_3.H_2O$)/DCM进行纯化,以收集作为浅棕色粉末的产物(38mg,34%产率)。^{1}HNMR(300MHz,MeOH-d_4)δ8.43(s,1H),7.85(d,J=8.4Hz,1H),7.34(d,J=8.4Hz,1H)。MS(ESI):$C_9H_9N_6^+$的计算值为201.09[M+H]$^+$,实测值为200.90[M+H]$^+$。

[0228] 用于制备实施例化合物的一般合成程序。

[0229] 在氮气下向中间体:A-E或7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺(1当量)于无水DMF(1mL/1mmol)中的溶液中添加NaH(60%,于矿物油中,1.5当量)。在室温下搅拌后10分钟后,添加溴化物或酸酐(1当量)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,然后用水处理,滤出沉淀物,用水洗涤,并干燥。然后将其加载到硅胶上并通过硅胶上的柱色谱法(使用MeOH/DCM作为洗脱剂)进行纯化。

[0230] 实施例1描述了使用以上段落中描述的一般程序的代表性合成。

[0231] 实施例1.制备7-苯甲基-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺。

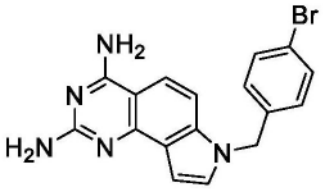
[0232] 

[0233] 7-苯甲基-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺

[0234] 在氮气下向7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺(40mg,0.2mmol)于无水DMF(0.2mL)中的溶液中添加NaH(60%,于矿物油中,12mg,0.3mmol)。在室温下搅拌10分钟后,添加苯甲基溴(24μL,0.2mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,然后用水处理,滤出沉淀物,用水洗涤,并干燥。然后将其悬浮在DCM中并加载到硅胶上,通过硅胶上的柱色谱法(使用0-10% MeOH/DCM作为洗脱剂)进行纯化,得到呈白色粉末的产物(12mg,21%产率)。^{1}H NMR(300MHz,CD_3COCD_3)δ7.60(d,J=8.7Hz,1H),7.31(m,3H),7.26(m,2H),7.16(m,2H),7.06(d,J=3.0Hz,1H),6.50(s br,2H),5.52(s br,2H),5.46(s,2H)。MS(ESI):$C_{17}H_{16}N_5^+$的计算值为290.13[M+H]$^+$,实测值为289.80[M+H]$^+$。

[0235] 按照针对实施例1概述的程序、一般合成方案和一般合成程序制备实施例2-53。

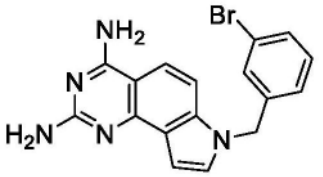
[0236] 实施例2.制备7-(4-溴苯甲基)-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺。

[0237] 

[0238] 7-(4-溴苯甲基)-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺

[0239] 由7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺(500mg,2.5mmol)获得浅棕色粉末(182mg,20％产率)。^{1}HNMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.63(d,J＝9.3Hz,1H),7.49(d,J＝8.4Hz,2H),7.41(m,1H),7.19(m,1H),7.11(d,J＝8.4Hz,2H),6.80(d,J＝3.0Hz,1H),6.08(br,2H),5.43(s,2H)。MS(ESI):$C_{17}H_{15}BrN_5^+$的计算值为368.04[M+H]$^+$,实测值为367.85[M+H]$^+$。

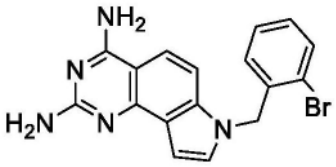
[0240] 实施例3.制备7-(3-溴苯甲基)-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺。

[0241] 

[0242] 7-(3-溴苯甲基)-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺

[0243] 由7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺(40mg,0.2mmol)获得白色粉末(19mg,26％产率)。MS(ESI):$C_{17}H_{15}BrN_5^+$的计算值为368.04[M+H]$^+$,实测值为367.85[M+H]$^+$。

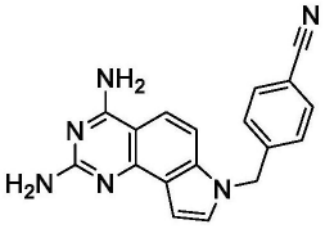
[0244] 实施例4.制备7-(2-溴苯甲基)-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺。

[0245] 

[0246] 7-(2-溴苯甲基)-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺

[0247] 由7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺(100mg,0.5mmol)获得白色粉末(33mg,18％产率)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.61(m,1H),7.19(m,1H),7.15(m,2H),7.13(m,2H),7.06(d,J＝8.7Hz,1H),6.45(m,1H),5.44(s,2H),5.29(s br,2H),4.91(s br,2H)。MS(ESI):$C_{17}H_{15}BrN_5^+$的计算值为368.04[M+H]$^+$,实测值为367.90[M+H]$^+$。

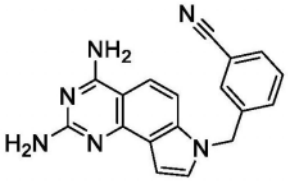
[0248] 实施例5.制备4-((2,4-二氨基-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-7-基)甲基)苯甲腈。

[0249] 

[0250] 4-((2,4-二氨基-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-7-基)甲基)苯甲腈

[0251] 由7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺(100mg,0.5mmol)获得白色粉末(38mg,24％产率)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.59(d,J＝8.4Hz,2H),7.28(d,J＝9.0Hz,1H),7.19(d,J＝9.0Hz,1H),7.14(d,J＝9.0Hz,1H),7.12(d,J＝8.7Hz,2H),6.99(d,J＝8.7Hz,1H),5.46(s,2H),5.28(s br,2H),4.90(s br,2H)。MS(ESI):$C_{18}H_{15}N_6^+$的计算值为315.13[M+H]$^+$,实测值为314.90[M+H]$^+$。

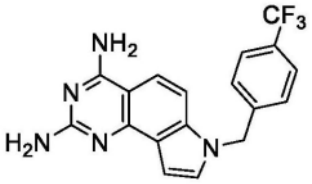
[0252] 实施例6.制备3-((2,4-二氨基-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-7-基)甲基)苯甲腈。

[0253] 

[0254] 3-((2,4-二氨基-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-7-基)甲基)苯甲腈

[0255] 由7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺(100mg,0.5mmol)获得白色粉末(31mg,20%产率)。MS(ESI):$C_{18}H_{15}N_6^+$的计算值为315.13[M+H]$^+$,实测值为314.90[M+H]$^+$。

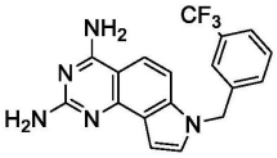
[0256] 实施例7.制备7-(4-(三氟甲基)苯甲基)-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺。

[0257] 

[0258] 7-(4-(三氟甲基)苯甲基)-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺

[0259] 由7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺(100mg,0.5mmol)获得白色粉末(34mg,19%产率)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.54(d,J=7.2Hz,2H),7.28(m,1H),7.17(m,4H),7.03(d,J=9.0Hz,1H),5.45(s,2H),5.28(s br,2H),4.89(s br,2H)。MS(ESI):$C_{18}H_{15}F_3N_5^+$的计算值为358.12[M+H]$^+$,实测值为357.90[M+H]$^+$。

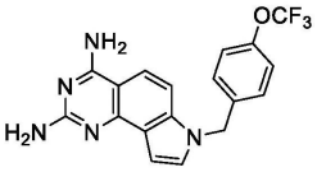
[0260] 实施例8.制备7-(3-(三氟甲基)苯甲基)-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺。

[0261] 

[0262] 7-(3-(三氟甲基)苯甲基)-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺

[0263] 由7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺(100mg,0.5mmol)获得白色粉末(78mg,44%产率)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.53(d,J=7.8Hz,1H),7.42(s,1H),7.38(d,J=7.5Hz,1H),7.29(d,J=9.0Hz,1H),7.17(m,3H),7.05(d,J=8.7Hz,1H),5.44(s,2H),5.29(s br,2H),4.91(s br,2H)。MS(ESI):$C_{18}H_{15}F_3N_5^+$的计算值为358.12[M+H]$^+$,实测值为357.90[M+H]$^+$。

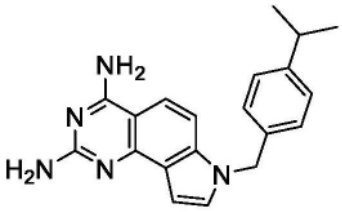
[0264] 实施例9.制备7-(4-(三氟甲氧基)苯甲基)-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺。

[0265] 

[0266] 7-(4-(三氟甲氧基)苯甲基)-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺

[0267] 由7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺(100mg,0.5mmol)获得白色粉末(36mg,19%产率)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.56(d,J=7.2Hz,1H),7.38(m,2H),7.29(d,J=9.0Hz,1H),7.23(m,1H),7.15(dd,J=13.8,3.0Hz,2H),7.02(d,J=8.7Hz,1H),5.42(s,2H),5.30(s br,2H),4.92(s br,2H)。MS(ESI):$C_{18}H_{15}F_3N_5O^+$的计算值为374.12[M+H]$^+$,实测值为373.90[M+H]$^+$。

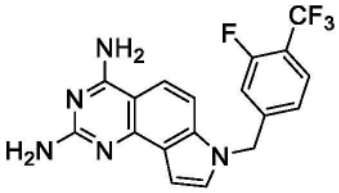
[0268] 实施例10.制备7-(4-异丙基苯甲基)-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺。

[0269] 

[0270] 7-(4-异丙基苯甲基)-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺

[0271] 由7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺(100mg,0.5mmol)获得白色粉末(92mg,55%产率)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.27(d,J=9.0Hz,1H),7.19(m,5H),7.14(m,2H),7.01(d,J=8.1Hz,2H),5.35(s,2H),5.28(s br,2H),4.89(s br,2H),2.86(m,1H),1.21(d,J=6.9Hz,6H)。MS(ESI):$C_{20}H_{22}N_5^+$的计算值为332.18$[M+H]^+$,实测值为332.00$[M+H]^+$。

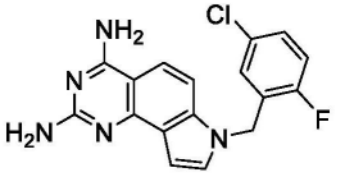
[0272] 实施例11.制备7-(3-氟-4-(三氟甲基)苯甲基)-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺。

[0273] 

[0274] 7-(3-氟-4-(三氟甲基)苯甲基)-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺

[0275] 由7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺(100mg,0.5mmol)获得白色粉末(59mg,31%产率)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.53(t,J=7.8Hz,1H),7.30(d,J=8.7Hz,2H),7.16(d,J=3.0Hz,1H),7.02(d,J=8.7Hz,1H),6.90(d,J=9.0Hz,1H),6.84(d,J=11.1Hz,1H),5.44(s,2H),5.35(s br,2H)。MS(ESI):$C_{18}H_{14}F_4N_5^+$的计算值为376.11$[M+H]^+$,实测值为375.95$[M+H]^+$。

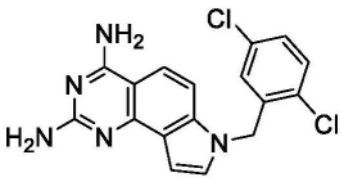
[0276] 实施例12.制备7-(5-氯-2-氟苯甲基)-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺。

[0277] 

[0278] 7-(5-氯-2-氟苯甲基)-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺

[0279] 由7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺(100mg,0.5mmol)获得白色粉末(62mg,36%产率)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.32(d,J=9.0Hz,1H),7.17(m,3H),7.12(d,J=9.0Hz,1H),7.05(t,J=9.0Hz,1H),6.73(dd,J=6.9,3.0Hz,1H),5.39(s,2H),5.29(s br,2H),4.89(s br,2H)。MS(ESI):$C_{17}H_{14}ClFN_5^+$的计算值为342.08$[M+H]^+$,实测值为341.85$[M+H]^+$。

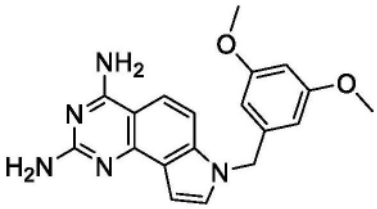
[0280] 实施例13.制备7-(2,5-二氯苯甲基)-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺。

[0281] 

[0282] 7-(2,5-二氯苯甲基)-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺

[0283] 由7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺(40mg,0.2mmol)获得灰白色粉末(8mg,13％产率)。MS(ESI):$C_{17}H_{14}Cl_2N_5^+$的计算值为358.05[M+H]$^+$,实测值为357.90[M+H]$^+$。

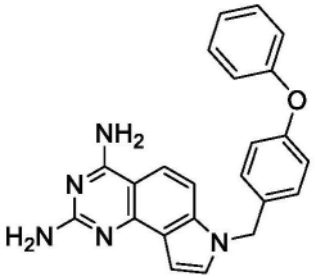
[0284] 实施例14.制备7-(3,5-二甲氧基苯甲基)-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺。

[0285] 

[0286] 7-(3,5-二甲氧基苯甲基)-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺

[0287] 由7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺(100mg,0.5mmol)获得白色粉末(108mg,62％产率)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.27(d,J＝9.0Hz,1H),7.15(m,2H),7.11(d,J＝8.7Hz,1H),6.34(t,J＝2.1Hz,1H),6.21(d,J＝2.4Hz,2H),5.31(s,2H),5.28(s br,2H),4.89(s br,2H),3.68(s,6H)。MS(ESI):$C_{19}H_{20}N_5O_2^+$的计算值为350.15[M+H]$^+$,实测值为349.95[M+H]$^+$。

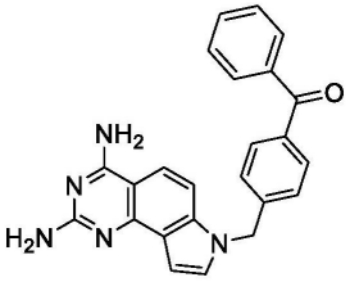
[0288] 实施例15.制备7-(4-苯氧基苯甲基)-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺。

[0289] 

[0290] 7-(4-苯氧基苯甲基)-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺

[0291] 由7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺(56mg,0.28mmol)获得白色粉末(35mg,33％产率)。^{1}H NMR(300MHz,CD_3COCD_3)δ8.19(br,2H),7.92(d,J＝9.0Hz,1H),7.66(m,2H),7.36(m,2H),7.30(d,J＝8.7Hz,2H),7.11(m,2H),6.92-6.99(m,4H),5.59(s,2H)。MS(ESI):$C_{23}H_{20}N_5O^+$的计算值为382.16[M+H]$^+$,实测值为381.95[M+H]$^+$。

[0292] 实施例16.制备(4-((2,4-二氨基-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-7-基)甲基)苯基)(苯基)甲酮。

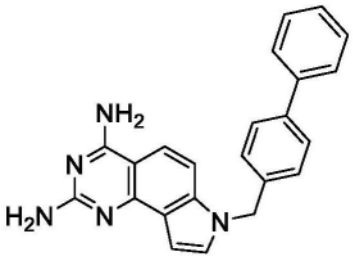
[0293] 

[0294] (4-((2,4-二氨基-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-7-基)甲基)苯基)(苯基)甲酮

[0295] 由7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺(100mg,0.5mmol)获得白色粉末(35mg,18％产率)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.71-7.80(m,5H),7.57(m,2H),7.45(m,3H),7.17(m,2H),7.08(d,J＝9.0Hz,1H),5.48(s,2H),5.28(s br,2H),4.90(s br,2H)。MS(ESI):$C_{24}H_{20}N_5O^+$的计算值为394.16[M+H]$^+$,实测值为393.95[M+H]$^+$。

[0296] 实施例17.制备7-([1,1'-联苯]-4-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二

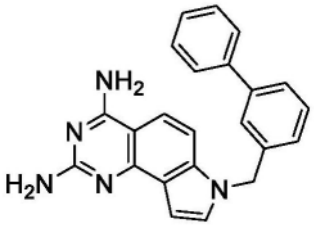
胺。

[0297] 

[0298] 7-([1,1'-联苯]-4-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺

[0299] 由7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺(60mg,0.3mmol)获得灰白色粉末(28mg,26%产率)。^{1}H NMR(300MHz,CD_3COCD_3)δ7.50-7.58(m,4H),7.36-7.43(m,3H),7.26(m,2H),7.20(d,J=8.4Hz,2H),7.15(d,J=9.0Hz,1H),7.06(d,J=3.0Hz,1H),6.35(s br,2H),5.48(s,2H),5.35(s br,2H)。MS(ESI):$C_{23}H_{20}N_5^+$的计算值为366.16[M+H]$^+$,实测值为366.00[M+H]$^+$。

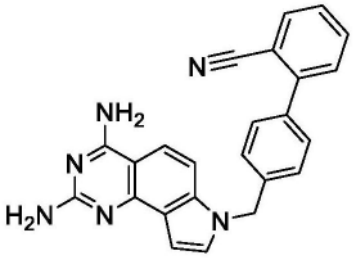
[0300] 实施例18.制备7-([1,1'-联苯]-3-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺。

[0301] 

[0302] 7-([1,1'-联苯]-3-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺

[0303] 由7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺(60mg,0.3mmol)获得灰白色粉末(25mg,23%产率)。MS(ESI):$C_{23}H_{20}N_5^+$的计算值为366.16[M+H]$^+$,实测值为365.95[M+H]$^+$。

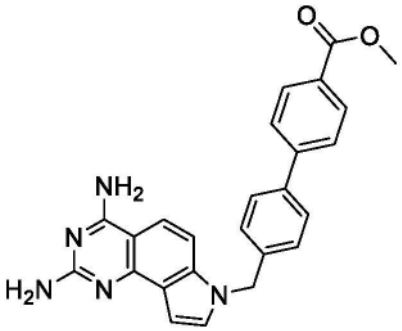
[0304] 实施例19.制备4'-((2,4-二氨基-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-7-基)甲基)-[1,1'-联苯]-2-甲腈。

[0305] 

[0306] 4'-((2,4-二氨基-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-7-基)甲基)-[1,1'-联苯]-2-甲腈

[0307] 由7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺(60mg,0.3mmol)获得灰白色粉末(27mg,23%产率)。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ7.79(d,J=7.8Hz,1H),7.68(m,1H),7.60(d,J=9.0Hz,1H),7.41-7.56(m,5H),7.36(d,J=3.0Hz,1H),7.25(m,2H),7.07(d,J=3.3Hz,1H),5.53(s,2H)。MS(ESI):$C_{24}H_{19}N_6^+$的计算值为391.16[M+H]$^+$,实测值为390.95[M+H]$^+$。

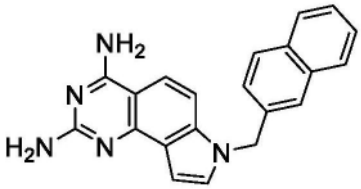
[0308] 实施例20.制备4'-((2,4-二氨基-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-7-基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酸甲酯。

[0309] 

[0310] 4'-((2,4-二氨基-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-7-基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酸甲酯

[0311] 由7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺(100mg,0.5mmol)获得灰白色粉末(29mg,14%产率)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.08(d,J=8.4Hz,2H),7.60(d,J=8.4Hz,2H),7.55(d,J=8.1Hz,2H),7.29(d,J=8.7Hz,1H),7.18(m,4H),7.12(d,J=8.7Hz,1H),5.45(s,2H),5.27(s br,2H),4.90(s br,2H),3.93(s,3H)。MS(ESI):$C_{25}H_{22}N_5O_2^+$的计算值为424.18[M+H]$^+$,实测值为423.95[M+H]$^+$。

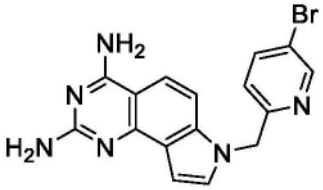
[0312] 实施例21.制备7-(萘-2-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺。

[0313] 

[0314] 7-(萘-2-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺

[0315] 由7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺(64mg,0.32mmol)获得白色粉末(20mg,18%产率)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.17(s,1H),7.92(m,3H),7.80(m,1H),7.73(m,1H),7.59(m,2H),7.44(m,3H),5.33(s,2H)。MS(ESI):$C_{21}H_{18}N_5^+$的计算值为340.15[M+H]$^+$,实测值为339.90[M+H]$^+$。

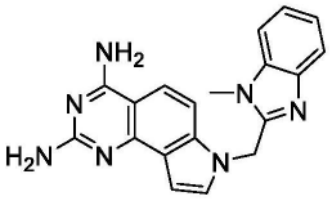
[0316] 实施例22.制备7-((5-溴吡啶-2-基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺。

[0317] 

[0318] 7-((5-溴吡啶-2-基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺

[0319] 由7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺(100mg,0.5mmol)获得浅棕色粉末(27mg,15%产率)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.65(d,J=2.4Hz,1H),7.64(dd,J=8.4,2.4Hz,1H),7.28(d,J=8.7Hz,1H),7.19(s,2H),7.06(d,J=9.0Hz,1H),6.51(d,J=8.1Hz,1H),5.47(s,2H),5.27(s br,2H),4.88(s br,2H)。MS(ESI):$C_{16}H_{14}BrN_6^+$的计算值为369.05[M+H]$^+$,实测值为368.85[M+H]$^+$。

[0320] 实施例23.制备7-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺。

[0321] 

[0322] 7-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-

[0323] 二胺

[0324] 由7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺(100mg,0.5mmol)获得浅棕色粉末(45mg,26%产率)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.63(d,J=9.0Hz,1H),7.56(d,J=7.5Hz,1H),7.50(d,J=8.1Hz,1H),7.39(d,J=3.0Hz,1H),7.28(m,1H),7.20(m,1H),7.18(m,1H),6.81(d,J=3.0Hz,1H),6.00(br,2H),5.79(s,2H),3.73(s,3H)。MS(ESI):$C_{19}H_{18}N_7^+$的计算值为343.90[M+H]$^+$,实测值为344.10[M+H]$^+$。

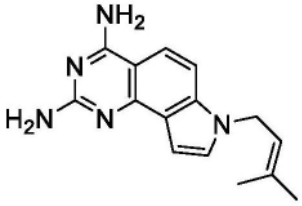
[0325] 实施例24.制备7-((4-苯基噻唑-2-基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺。

[0326] 

[0327] 7-((4-苯基噻唑-2-基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺

[0328] 由7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺(100mg,0.5mmol)获得白色粉末(52mg,30%产率)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.88(d,J=7.5Hz,2H),7.42(m,2H),7.36(m,4H),7.20(m,2H),5.72(s,2H),5.31(s br,2H),4.90(s br,2H)。MS(ESI):$C_{20}H_{17}N_6S^+$的计算值为373.12[M+H]$^+$,实测值为372.90[M+H]$^+$。

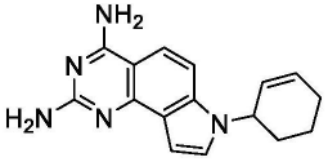
[0329] 实施例25.制备7-(3-甲基丁-2-烯-1-基)-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺。

[0330] 

[0331] 7-(3-甲基丁-2-烯-1-基)-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺

[0332] 由7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺(40mg,0.2mmol)获得白色粉末(15mg,28%产率)。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ7.61(d,J=9.0Hz,1H),7.24(d,J=9.0Hz,1H),7.20(d,J=3.0Hz,1H),6.96(d,J=3.3Hz,1H),5.38(m,1H),4.80(d,J=6.9Hz,2H),1.86(s,3H),1.77(s,3H)。MS(ESI):$C_{15}H_{18}N_5^+$的计算值为268.15[M+H]$^+$,实测值为267.85[M+H]$^+$。

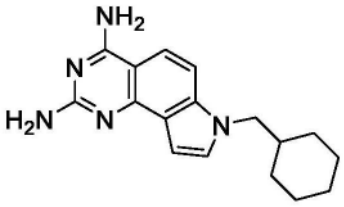
[0333] 实施例26.制备7-(环已-2-烯-1-基)-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺。

[0334] 

[0335] 7-(环己-2-烯-1-基)-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺

[0336] 由7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺(48mg,0.24mmol)获得白色粉末(8mg,12%产率)。^{1}H NMR(300MHz,CD_3COCD_3)δ7.93(d,J=8.7Hz,1H),7.71(d,J=9.0Hz,1H),7.51(d,J=3.0Hz,1H),7.04(d,J=3.0Hz,1H),6.20(m,1H),5.83(m,1H),5.34(m,1H),2.17(m,4H),1.76(m,2H)。

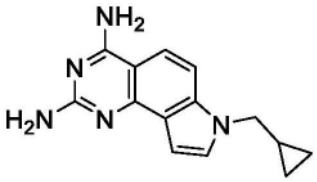
[0337] 实施例27.制备7-(环己基甲基)-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺。

[0338] 

[0339] 7-(环己基甲基)-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺

[0340] 由7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺(100mg,0.5mmol)获得白色粉末(56mg,38%产率)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.29(d,J=9.0Hz,1H),7.17(d,J=9.0Hz,1H),7.07(s,2H),5.28(s br,2H),4.88(s br,2H),3.98(d,J=8.4Hz,2H),1.84(m,1H),1.53-1.72(m,10H)。MS(ESI):$C_{17}H_{22}N_5^+$的计算值为296.18[M+H]$^+$,实测值为295.95[M+H]$^+$。

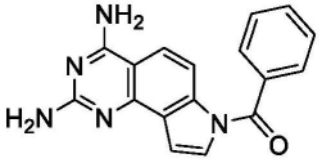
[0341] 实施例28.制备7-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺。

[0342] 

[0343] 7-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺

[0344] 由7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺(100mg,0.5mmol)获得白色粉末(47mg,37%产率)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.31(d,J=9.0Hz,1H),7.23(d,J=3.0Hz,1H),7.21(d,J=9.0,Hz,1H),7.09(d,J=3.0Hz,1H),5.27(s br,2H),4.86(s br,2H),4.04(d,J=6.3Hz,2H),1.29(m,1H),0.65(m,2H),0.38(m,2H)。MS(ESI):$C_{14}H_{16}N_5^+$的计算值为254.14[M+H]$^+$,实测值为253.90[M+H]$^+$。

[0345] 实施例29.制备(2,4-二氨基-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-7-基)(苯基)甲酮。

[0346] 

[0347] (2,4-二氨基-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-7-基)(苯基)甲酮

[0348] 由7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺(100mg,0.5mmol)和苯甲酸酐(113mg,0.5mmol)获得白色粉末(58mg,38%产率)。^{1}H NMR(300MHz,CD_3COCD_3)δ7.81(d,J=8.7Hz,1H),7.64(m,2H),7.53(m,1H),7.49(m,1H),7.42(m,2H),7.16(d,J=3.9Hz,1H),7.07(d,J=3.6Hz,1H),5.91(s br,2H),5.02(s br,2H)。MS(ESI):$C_{17}H_{14}N_5O^+$的计算值为304.11[M+H]$^+$,实测值为303.90[M+H]$^+$。

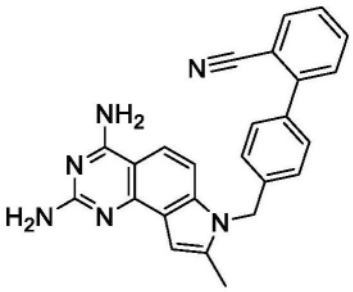
[0349] 实施例30.制备7-(3-溴苯甲基)-8-甲基-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺。

[0350] 

[0351] 7-(3-溴苯甲基)-8-甲基-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺

[0352] 由8-甲基-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺(100mg,0.5mmol)获得白色粉末(40mg,21％产率)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.44(m,2H),7.37(m,1H),7.25(t,J＝7.5Hz,1H),7.01(s,1H),6.91(d,J＝8.1Hz,1H),6.74(s,1H),5.52(s,2H),2.36(s,3H)。MS(ESI):$C_{23}H_{20}N_5O^+$的计算值为382.16$[M+H]^+$,实测值为381.85$[M+H]^+$。

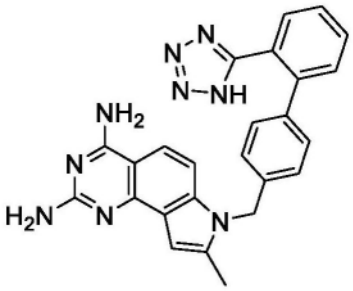
[0353] 实施例31.制备4'-((2,4-二氨基-8-甲基-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-7-基)甲基)-[1,1'-联苯]-2-甲腈。

[0354] 

[0355] 4'-((2,4-二氨基-8-甲基-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-7-基)甲基)-[1,1'-联苯]-2-甲腈

[0356] 由8-甲基-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺(100mg,0.5mmol)获得白色粉末(46mg,23％产率)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.92(m,1H),7.82(m,1H),7.74(m,2H),7.50-7.59(m,5H),7.12(d,J＝8.4Hz,1H),6.80(s,1H),5.64(s,2H),2.34(s,3H)。MS(ESI):$C_{25}H_{21}N_6^+$的计算值为405.17$[M+H]^+$,实测值为405.05$[M+H]^+$。

[0357] 实施例32.制备7-((2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯]-4-基)甲基)-8-甲基-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺。

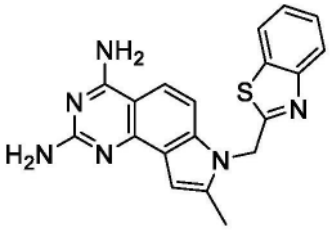
[0358] 

[0359] 7-((2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯]-4-基)甲基)-8-甲基-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺

[0360] 在氮气下向8-甲基-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺(100mg,0.5mmol)于无水DMF(0.5mL)中的溶液中添加NaH(60％,于矿物油中,30mg,0.75mmol)。在室温下搅拌10分钟后,添加5-(4'-(溴甲基)-[1,1'-联苯]-2-基)-1-三苯甲基-1H-四唑(279mg,0.5mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,然后用水处理,滤出沉淀物,用水洗涤,并干燥。然后将其悬

浮在DCM中并加载到硅胶上,通过硅胶上的柱色谱法(使用0-10% MeOH/DCM作为洗脱剂)进行纯化,得到中间体,将中间体通过硅胶上的柱色谱法纯化。然后将其溶解在MeOH(5mL)中并用HCl溶液(4M,于二噁烷中,0.5mL,2mmol)处理。将混合物在室温下搅拌4小时并在真空中浓缩。将残余物溶解在MeOH中并用DIPEA中和。去除溶剂后,将其通过硅胶上的柱色谱法(使用MeOH/DCM作为洗脱剂)进行纯化,得到白色粉末(43mg,19%产率)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.82(m,1H),7.57(m,2H),7.52(m,1H),7.49(m,1H),7.43(m,1H),7.19(m,2H),7.04(d,J=8.4Hz,2H),6.90(s,1H),5.52(s,2H),2.37(s,3H)。MS(ESI):$C_{25}H_{22}N_9^+$的计算值为448.19$[M+H]^+$,实测值为448.05$[M+H]^+$。

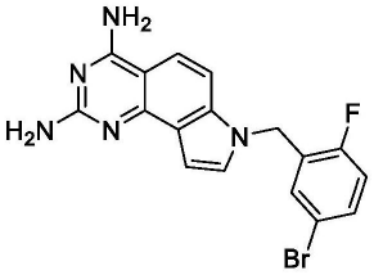
[0361] 实施例33.制备7-(苯并[d]噻唑-2-基甲基)-8-甲基-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺。

[0362] 

[0363] 7-(苯并[d]噻唑-2-基甲基)-8-甲基-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺

[0364] 由8-甲基-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺(100mg,0.5mmol)获得浅棕色粉末(45mg,25%产率)。MS(ESI):$C_{19}H_{17}N_6S^+$的计算值为361.12$[M+H]^+$,实测值为360.90$[M+H]^+$。

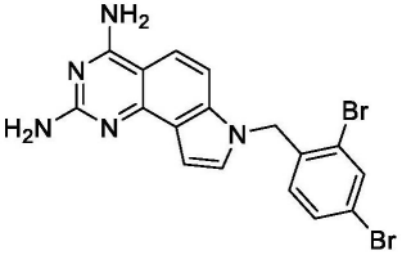
[0365] 实施例34.制备7-(5-溴-2-氟苯甲基)-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺。

[0366] 

[0367] 7-(5-溴-2-氟苯甲基)-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺

[0368] 由7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺(40mg,0.20mmol)获得灰白色粉末(10mg,13%产率)。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ7.66(d,J=9.3Hz,1H)7.44(m,1H),7.36(d,J=3.3Hz,1H),7.29(d,J=8.7Hz,1H),7.12-7.03(m,3H),5.50(s,2H)。MS(ESI):$C_{17}H_{14}BrFN_5^+$的计算值为386.04$[M+H]^+$,实测值为385.95$[M+H]^+$。

[0369] 实施例35.制备7-(2,4-二溴苯甲基)-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺。

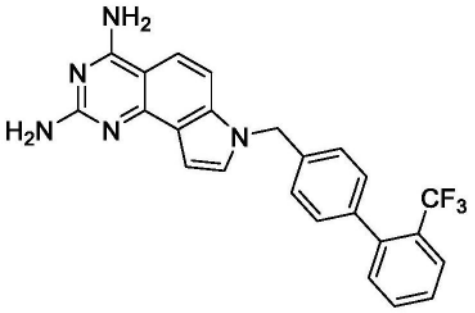
[0370] 

[0371] 7-(2,4-二溴苯甲基)-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺

[0372] 由7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺(40mg,0.20mmol)获得Biege粉末(29mg,

32％产率)。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ7.83(s,1H),7.59(d,J＝10.2Hz,1H),7.34(d,J＝8.4Hz,1H),7.26(m,1H),7.08-7.05(m,2H),6.43(d,J＝7.8Hz,1H),5.45(s,2H)。MS(ESI):$C_{17}H_{14}Br_2N_5^+$的计算值为447.96[M+H]$^+$,实测值为447.90[M+H]$^+$。

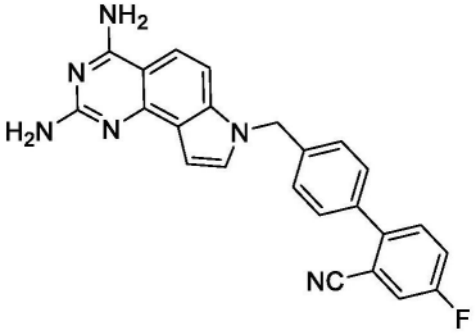
[0373] 实施例36.制备7-((2'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺

[0374] 

[0375] 7-((2'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺

[0376] 由7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺(40mg,0.20mmol)获得Biege粉末(12mg,14％产率)。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ7.74(d,J＝7.5Hz,1H),7.67-7.57(m,2H),7.50(m,1H),7.38(d,J＝3.0Hz,1H),7.31-7.17(m,6H),7.05(d,J＝3.0Hz,1H),5.53(s,2H)。MS(ESI):$C_{24}H_{19}F_3N_5^+$的计算值为434.16[M+H]$^+$,实测值为434.05[M+H]$^+$。

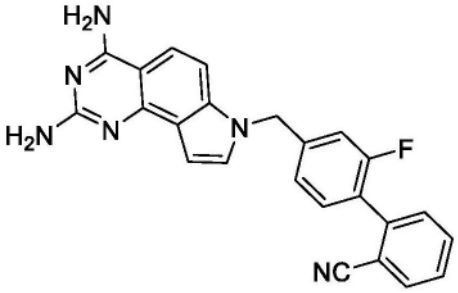
[0377] 实施例37.制备4'-((2,4-二氨基-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-7-基)甲基)-4-氟-[1,1'-联苯]-2-甲腈

[0378] 

[0379] 4'-((2,4-二氨基-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-7-基)甲基)-4-氟-[1,1'-联苯]-2-甲腈

[0380] 由7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺(40mg,0.20mmol)获得白色粉末(24mg,29％产率)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.94(m,1H),7.62(m,3H),7.47(m,3H),7.31-7.22(m,3H),7.04(s br,2H),6.81(d,J＝2.4Hz,1H),6.00(s br,2H),5.54(s,2H)。MS(ESI):$C_{24}H_{18}FN_6^+$的计算值为409.16[M+H]$^+$,实测值为409.05[M+H]$^+$。

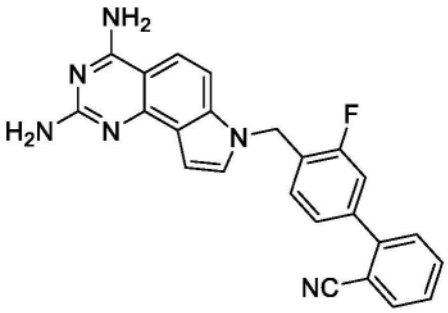
[0381] 实施例38.制备4'-((2,4-二氨基-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-7-基)甲基)-2'-氟-[1,1'-联苯]-2-甲腈。

[0382] 

[0383] 4'-((2,4-二氨基-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-7-基)甲基)-2'-氟-[1,1'-联苯]-2-甲腈

[0384] 由7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺(40mg,0.20mmol)获得灰白色粉末(35mg,43%产率)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ7.94(d,J=7.5Hz,1H),7.77(m,1H),7.66-7.53(m,3H),7.46-7.40(m,2H),7.26-7.17(m,2H),7.09(d,J=7.8Hz,1H),7.00(s br,2H),6.82(d,J=2.7Hz,1H),5.95(s br,2H),5.56(s,2H)。MS(ESI):$C_{24}H_{18}FN_6^+$的计算值为409.16[M+H]$^+$,实测值为409.00[M+H]$^+$。

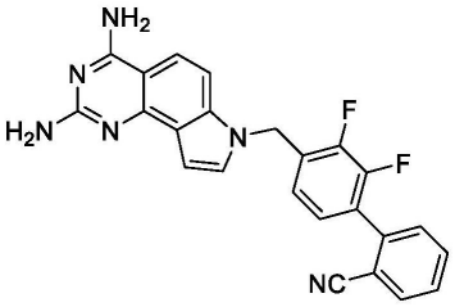
[0385] 实施例39.制备4'-((2,4-二氨基-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-7-基)甲基)-3'-氟-[1,1'-联苯]-2-甲腈。

[0386] 

[0387] 4'-((2,4-二氨基-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-7-基)甲基)-3'-氟-[1,1'-联苯]-2-甲腈

[0388] 由7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺(40mg,0.20mmol)获得白色粉末(32mg,39%产率)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.60(s,2H),7.56(d,J=7.8Hz,1H),7.46(d,J=9.0Hz,1H),7.40(m,1H),7.27-7.10(m,4H),7.46(d,J=9.0Hz,1H),6.99(d,J=8.1Hz,2H),6.76(m,1H),6.62(d,J=3.0Hz,1H),5.89(s br,2H),5.29(s,2H)。MS(ESI):$C_{24}H_{18}FN_6^+$的计算值为409.15[M+H]$^+$,实测值为409.00[M+H]$^+$。

[0389] 实施例40.制备4'-((2,4-二氨基-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-7-基)甲基)-2',3'-二氟-[1,1'-联苯]-2-甲腈。

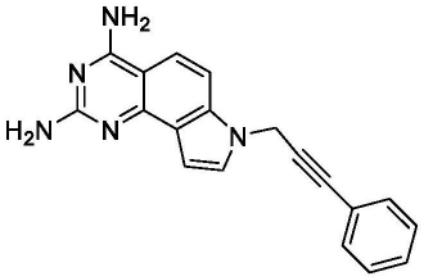
[0390] 

[0391] 4'-((2,4-二氨基-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-7-基)甲基)-2',3'-二氟-[1,1'-联

苯]-2-甲腈

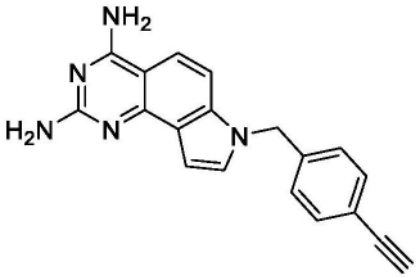
[0392] 由7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺(40mg,0.20mmol)获得黄色粉末(20mg,23%产率)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.60(m,3H),7.45(m,1H),7.33-7.19(m,4H),6.92(m,1H),6.59(m,1H),5.43(s,2H)。MS(ESI):$C_{24}H_{17}F_2N_6^+$的计算值为427.15[M+H]$^+$,实测值为427.05[M+H]$^+$。

[0393] 实施例41.制备7-(3-苯基丙-2-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺。

[0394] 

[0395] 7-(3-苯基丙-2-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺由7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺(40mg,0.20mmol)获得灰白色粉末(12mg,19%产率)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO)7.75(d,J=8.7Hz,1H),7.50-7.28(m,9H),6.83(d,J=3.6Hz,1H),6.28(s br,2H),5.39(s,2H)。MS(ESI):$C_{19}H_{16}N_5^+$的计算值为314.14[M+H]$^+$,实测值为314.00[M+H]$^+$。

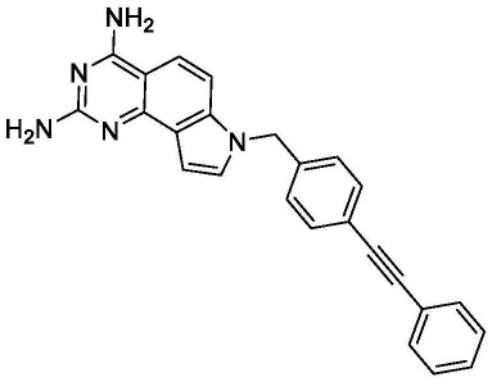
[0396] 实施例42.制备7-(4-乙炔基苯甲基)-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺。

[0397] 

[0398] 7-(4-乙炔基苯甲基)-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺

[0399] 由7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺(40mg,0.20mmol)获得Biege粉末(16mg,25%产率)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.62(d,J=9.3Hz,1H),7.39(d,J=7.2Hz,2H),7.14(d,J=7.8Hz,2H),7.08(s br,2H),6.80(s,1H),6.02(s br,2H),5.46(s,2H),4.14(s,1H)。MS(ESI):$C_{19}H_{16}N_5^+$的计算值为314.14[M+H]$^+$,实测值为314.00[M+H]$^+$。

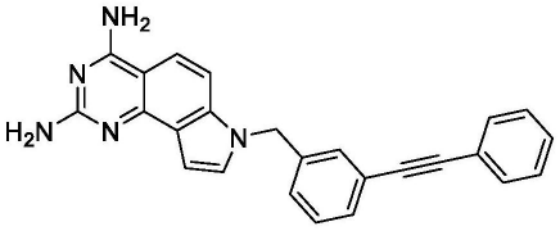
[0400] 实施例43.制备7-(4-(苯基乙炔基)苯甲基)-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺。

[0401] 

[0402] 7-(4-(苯基乙炔基)苯甲基)-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺

[0403] 由7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺(40mg,0.20mmol)获得白色粉末(25mg,32%产率)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.77(d,J=7.5Hz,1H),7.58(s,1H),7.54-7.35(m,9H),7.20(m,1H),6.98(s,1H),5.54(s,2H)。MS(ESI):$C_{25}H_{20}N_5^+$的计算值为390.16[M+H]$^+$,实测值为390.00[M+H]$^+$。

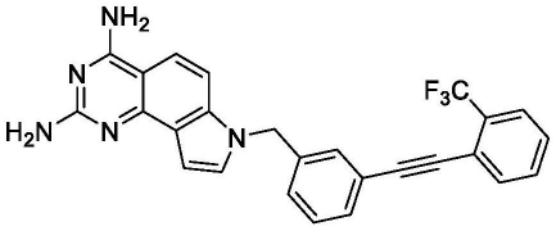
[0404] 实施例44.制备7-(3-(苯基乙炔基)苯甲基)-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺

[0405] 

[0406] 7-(3-(苯基乙炔基)苯甲基)-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺

[0407] 由7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺(40mg,0.20mmol)获得白色粉末(20mg,26%产率)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.83(d,J=9.3Hz,1H),7.69(s,1H),7.61-7.30(m,9H),7.25(m,1H),7.02(s,1H),5.55(s,2H)。MS(ESI):$C_{25}H_{20}N_5^+$的计算值为390.16[M+H]$^+$,实测值为390.05[M+H]$^+$。

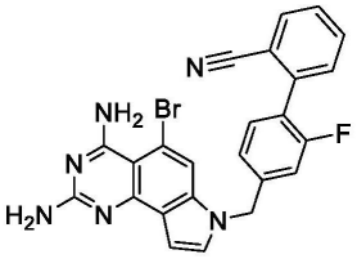
[0408] 实施例45.制备7-(3-((2-(三氟甲基)苯基)乙炔基)苯甲基)-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺

[0409] 

[0410] 7-(3-((2-(三氟甲基)苯基)乙炔基)苯甲基)-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺

[0411] 由7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺(40mg,0.20mmol)获得灰白色粉末(26mg,28%产率)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO)δ7.82-7-75(m,2H),7.71-7.64(m,2H),7.59(m,1H),7.46-7.34(m,4H),7.24(m,2H),6.84(s,1H),5.51(s,2H)。MS(ESI):$C_{26}H_{19}F_3N_5^+$的计算值为458.15[M+H]$^+$,实测值为458.05[M+H]$^+$。

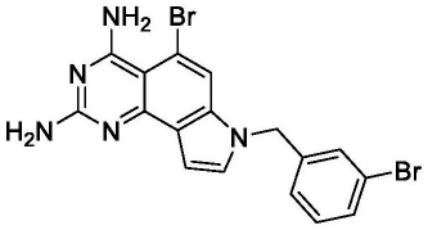
[0412] 实施例46.制备4'-((2,4-二氨基-5-溴-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-7-基)甲基)-2'-氟-[1,1'-联苯]-2-甲腈。

[0413] 

[0414] 4'-((2,4-二氨基-5-溴-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-7-基)甲基)-2'-氟-[1,1'-联苯]-2-甲腈

[0415] 由5-溴-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺(28mg,0.1mmol)获得白色粉末(26mg,53%产率)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.76(d,J=8.1Hz,1H),7.65(dd,J=8.1,1.5Hz,1H),7.84(t,J=7.8Hz,2H),7.37(t,J=7.8Hz,1H),7.35(s,1H),7.13(m,2H),6.93(d,J=7.8Hz,1H),6.86(d,J=14.4Hz,1H),5.38(s,2H),4.87(s br,2H)。MS(ESI):$C_{24}H_{17}BrFN_6^+$的计算值为487.07$[M+H]^+$,实测值为487.00$[M+H]^+$。

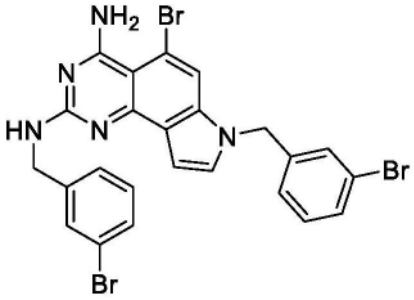
[0416] 实施例47.制备5-溴-7-(3-溴苯甲基)-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺。

[0417] 

[0418] 5-溴-7-(3-溴苯甲基)-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺

[0419] 由5-溴-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺(28mg,0.1mmol)获得灰白色粉末(18mg,40%产率)。^{1}H NMR(300MHz,MeOH-d_4)δ7.55(d,J=0.9Hz,1H),7.43(m,1H),7.33(d,J=3.2Hz,1H),7.32(m,1H),7.23(t,J=8.0Hz,1H),7.09(m,1H),7.02(dd,J=3.0,0.8Hz,1H),5.42(s,2H)。MS(ESI):$C_{17}H_{14}Br_2N_5^+$的计算值为447.96$[M+H]^+$,实测值为447.85$[M+H]^+$。

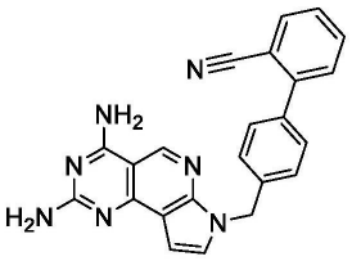
[0420] 实施例48.制备5-溴-N^2,7-双(3-溴苯甲基)-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺。

[0421] 

[0422] 5-溴-N^2,7-双(3-溴苯甲基)-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺

[0423] 由5-溴-7H-吡咯并[2,3-h]喹唑啉-2,4-二胺(28mg,0.1mmol)获得棕色粉末(9mg,15%产率)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.57(s,1H),7.42(m,1H),7.39(m,1H),7.35(m,1H),7.27(s,1H),7.20(m,2H),7.18(m,1H),7.13(m,1H),7.10(d,J=3.2Hz,1H),7.93(m,1H),5.28(s,2H),4.71(s,2H)。MS(ESI):$C_{24}H_{19}Br_3N_5^+$的计算值为615.92$[M+H]^+$,实测值为615.85$[M+H]^+$。

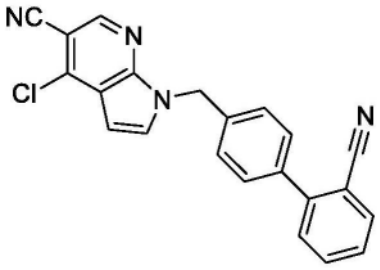
[0424] 实施例49.制备4'-((2,4-二氨基-7H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)-[1,1'-联苯]-2-甲腈。

[0425] 

[0426] 4'-((2,4-二氨基-7H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)-[1,1'-联苯]-2-甲腈

[0427] 根据如针对中间体D所述的一般合成,由4-氯-1-((2'-氰基-[1,1'-联苯]-4-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(100mg,0.27mmol)获得白色粉末(42mg,40%产率)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.87(s,1H),7.90(d,J=8.0Hz,1H),7.75(t,J=8.0Hz,2H),7.55(d,J=7.8Hz,2H),7.49(m,2H),7.13(m,2H),6.70(s,1H),6.57(s br,2H),5.57(s,2H)。MS(ESI):$C_{23}H_{18}N_7^+$的计算值为392.16[M+H]$^+$,实测值为392.05[M+H]$^+$。

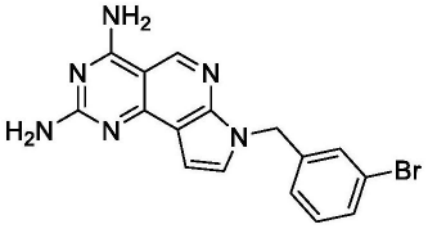
[0428] 如下制备必需的中间体:

[0429] 

[0430] 4-氯-1-((2'-氰基-[1,1'-联苯]-4-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈

[0431] 在氮气下向4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(53mg,0.3mmol)于无水DMF(0.5mL)中的溶液中添加NaH(60%,于矿物油中,18mg,0.45mmol)。在室温下搅拌10分钟后,添加4'-(溴甲基)-[1,1'-联苯]-2-甲腈(82mg,0.3mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3小时,然后用水处理并用DCM萃取,用水、盐水洗涤,并干燥。浓缩后,将其通过硅胶上的柱色谱法(使用EtOAc/己烷作为洗脱剂)进行纯化,得到呈白色粉末的产物(100mg,90%产率)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.55(s,1H),7.76(d,J=7.8Hz,1H),7.64(t,J=8.0Hz,1H),7.52(d,J=8.0Hz,2H),7.46(d,J=7.8Hz,2H),7.41(d,J=3.6Hz,1H),7.32(d,J=8.1Hz,2H),6.73(d,J=3.6Hz,1H),5.57(s,2H)。

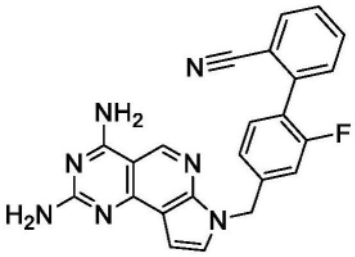
[0432] 实施例50.制备7-(3-溴苯甲基)-7H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,4-二胺。

[0433] 

[0434] 7-(3-溴苯甲基)-7H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,4-二胺

[0435] 由7H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,4-二胺(40mg,0.2mmol)获得灰白色粉末(18mg,24%产率)。^{1}H NMR(300MHz,MeOH-d_4)δ8.87(s,1H),7.41(m,1H),7.37(m,2H),7.22(m,1H),7.17(m,1H),6.94(d,J=3.5Hz,1H),5.54(s,2H)。MS(ESI):$C_{16}H_{14}BrN_6^+$的计算值为369.05[M+H]$^+$,实测值为368.90[M+H]$^+$。

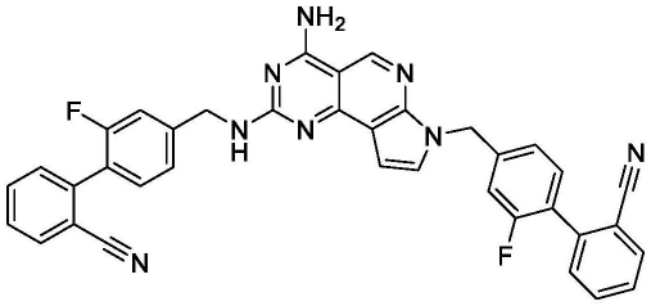
[0436] 实施例51.制备4'-((2,4-二氨基-7H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)-2'-氟-[1,1'-联苯]-2-甲腈。

[0437] 

[0438] 4'-((2,4-二氨基-7H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)-2'-氟-[1,1'-联苯]-2-甲腈

[0439] 由7H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,4-二胺(30mg,0.15mmol)获得白色粉末(21mg,35%产率)。^{1}H NMR(300MHz,MeOH-d_4)δ8.87(s,1H),7.82(dd,J=7.8,0.9Hz,1H),7.71(td,J=8.,1.4Hz,1H),7.56(td,J=7.8,1.3Hz,1H),7.50(d,J=8.1Hz,1H),7.42(d,J=3.6Hz,1H),7.36(d,J=7.8Hz,1H),7.10(m,2H),6.98(d,J=3.4Hz,1H),5.64(s,2H)。MS(ESI):$C_{23}H_{17}FN_7^+$的计算值为410.15[M+H]$^+$,实测值为410.05[M+H]$^+$。

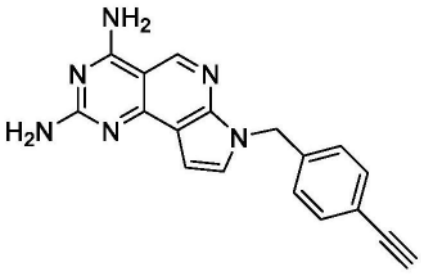
[0440] 实施例52.制备4'-((4-氨基-2-(((2'-氰基-2-氟-[1,1'-联苯]-4-基)甲基)氨基)-7H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)-2'-氟-[1,1'-联苯]-2-甲腈。

[0441] 

[0442] 4'-((4-氨基-2-(((2'-氰基-2-氟-[1,1'-联苯]-4-基)甲基)氨基)-7H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)-2'-氟-[1,1'-联苯]-2-甲腈

[0443] 由7H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,4-二胺(30mg,0.15mmol)获得棕色粉末(10mg,11%产率)作为副产物。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.75(s,1H),7.75(m,3H),7.61(m,3H),7.45(m,5H),7.32(m,1H),7.17(m,1H),7.05(m,2H),6.95(m,1H),5.55(s,2H),4.84(s,2H)。MS(ESI):$C_{37}H_{25}F_2N_8^+$的计算值为619.22[M+H]$^+$,实测值为619.20[M+H]$^+$。

[0444] 实施例53.制备7-(4-乙炔基苯甲基)-7H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,4-二胺。

[0445] 

[0446] 7-(4-乙炔基苯甲基)-7H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,4-二胺

[0447] 由7H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,4-二胺(30mg,0.15mmol)获得白

色粉末(21mg,45%产率)。^{1}H NMR(300MHz,MeOH-d_4)δ8.84(s,1H),7.38(d,J=8.4Hz,2H),7.32(d,J=3.6Hz,1H),7.15(d,J=8.4Hz,2H),6.93(d,J=3.6Hz,1H),5.55(s,2H),3.10(s,1H)。MS(ESI):$C_{18}H_{15}N_6^+$的计算值为315.14$[M+H]^+$,实测值为315.00$[M+H]^+$。

[0448] 实施例54:MIC测定

[0449] 使用ATCC 49226菌株进行针对淋病奈瑟氏球菌的MIC测定。通过用阳离子调节的Mueller-Hinton(CAMH)肉汤代替Todd-Hewitt(TH)肉汤来修改临床和实验室标准协会(CLSI)推荐的用于肉汤微量稀释MIC测定的程序指南。此外,修改推荐的细菌接种物,以满足淋病奈瑟氏球菌生长所需的高接种物需求。将含有具有2倍连续稀释的化合物的TH肉汤的96孔板用对数期细菌以$2.5x10^7$ CFU/mL接种。每个孔中的最终体积为200μL。一式两份地测试每种化合物。使用烛罐技术将微量滴定板在厌氧环境中在37℃下孵育24小时。然后通过用SpectraMax iD5读板器(Molecular Devices,Inc.)在600nm下读取板来测试细菌生长。MIC定义为抑制细菌生长的最低化合物浓度。

[0450] 根据用于肉汤微量稀释的CLSI指南进行各种革兰氏阴性和革兰氏阳性菌株的MIC测定。将含有具有2倍连续稀释的化合物的CAMH肉汤的96孔板用对数期细菌以$5x10^5$ CFU/mL接种。每个孔中的最终体积为100μL。一式两份地测试每种化合物。将微量滴定板在需氧环境中在37℃下孵育18小时。然后通过用SpectraMax iD5读板器(Molecular Devices,Inc.)在600nm下读取板来测试细菌生长。MIC定义为抑制细菌生长的最低化合物浓度。

[0451] 以下革兰氏阴性和革兰氏阳性菌株用于需氧MIC程序:

[0452] 铜绿假单胞菌ATCC 27853

[0453] 鲍氏不动杆菌ATCC 19606

[0454] 大肠杆菌ATCC 25922

[0455] 大肠杆菌W4573

[0456] 大肠杆菌N43

[0457] 肺炎克雷伯氏菌ATCC 10031

[0458] 肺炎克雷伯氏菌ATCC 13883

[0459] 宋内志贺氏菌ATCC 29930

[0460] 奇异变形杆菌ATCC 29906

[0461] 甲氧西林易感金黄色葡萄球菌(MSSA)ATCC 19636

[0462] 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)ATCC 33951

[0463] 实施例55.以下可说明用于人的治疗或预防用途的含有式I的化合物('化合物X')或其药学上可接受的盐的代表性药物剂型。片剂可任选地包含肠溶包衣。

[0464]

(i) 片剂 1	mg/片剂
化合物 X=	100.0
乳糖	77.5
聚维酮	15.0
交联羧甲基纤维素钠	12.0
微晶纤维素	92.5
硬脂酸镁	3.0
	300.0

(ii) 片剂 2	mg/片剂
化合物 X=	20.0
微晶纤维素	410.0
淀粉	50.0
羟基乙酸淀粉钠	15.0
硬脂酸镁	5.0
	500.0

(iii) 胶囊	mg/胶囊
化合物 X=	10.0
胶体二氧化硅	1.5
乳糖	465.5
预胶化淀粉	120.0
硬脂酸镁	3.0
	600.0

(iv) 注射液 1 (1 mg/mL)	mg/mL
化合物 X=(游离酸形式)	1.0
磷酸氢二钠	12.0
磷酸一钠	0.7
氯化钠	4.5
1.0 N 氢氧化钠溶液 (pH 调节至 7.0-7.5)	适量
注射用水	适量加至 1 mL

(v) 注射液 2 (10 mg/mL)	mg/mL
化合物 X=(游离酸形式)	10.0
磷酸一钠	0.3
磷酸氢二钠	1.1
聚乙二醇 400	200.0
1.0 N 氢氧化钠溶液 (pH 调节至 7.0-7.5)	适量
注射用水	适量加至 1 mL

[0465]

(vi) 气雾剂	mg/罐
化合物 X=	20.0
油酸	10.0
三氯一氟甲烷	5,000.0
二氯二氟甲烷	10,000.0
二氯四氟乙烷	5,000.0

[0466] 以上制剂可通过医药领域中公知的常规程序来获得。

[0467] 所有出版物、专利和专利文件均通过引用并入本文,如同通过引用单独并入一样。本发明已参考各种具体和优选实施方案和技术加以描述。然而,应当理解,在保持在本发明的精神和范围内的同时,可以进行许多变化和修改。