



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101252928 B

(45) 授权公告日 2012. 05. 23

(21) 申请号 200680031352. 7

(22) 申请日 2006. 06. 26

(30) 优先权数据

05105769. 3 2005. 06. 28 EP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2008. 02. 27

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2006/063556 2006. 06. 26

(87) PCT申请的公布数据

W02007/000436 EN 2007. 01. 04

(73) 专利权人 詹森药业有限公司

地址 比利时比尔斯

(72) 发明人 K·J·L·M·安德里斯 A·考尔

J·E·G·吉勒蒙特 M·M·S·莫特

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 马崇德 梁谋

(51) Int. Cl.

A61K 31/4353(2006. 01)

A61P 31/04(2006. 01)

C07D 215/227(2006. 01)

C07D 215/36(2006. 01)

C07D 215/22(2006. 01)

(56) 对比文件

W0 2004011436 A1, 2004. 02. 05, 摘要, 表 1,
化合物 95, 96, 权 1, 8, 9.koen andries et al. a diarylquinoline
drug active on the atp synthase
of mycobacterium tuberculosis.
science 307. 2005, 307223-227.

审查员 张婷

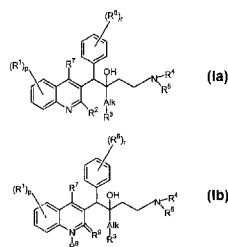
权利要求书 5 页 说明书 57 页

(54) 发明名称

作为抗菌剂的喹啉衍生物

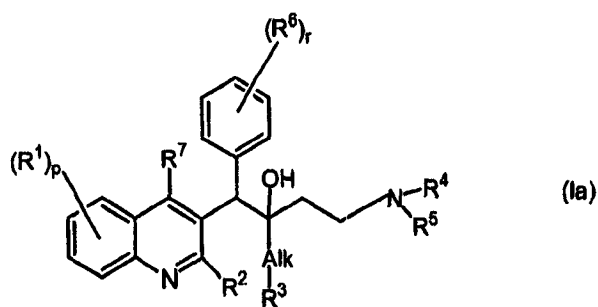
(57) 摘要

化合物用于制造治疗细菌感染的药物的应用, 条件是所述细菌感染不是分枝杆菌感染, 所述化合物为式 (Ia) 或者 (Ib) 化合物、其药学上可接受的酸或者碱加成盐、其立体化学异构形式、其互变异构形式或者其 N-氧化物形式。还要求了部分这种化合物。进一步描述了上述化合物与其它抗

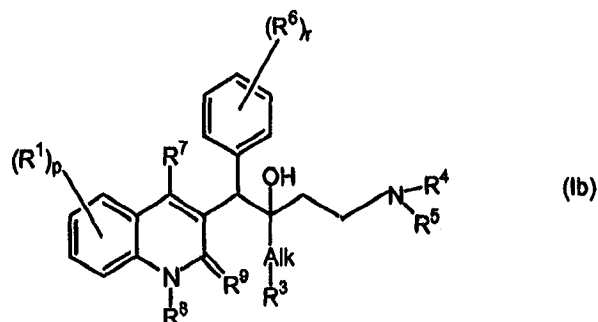


菌剂的组合物。

1. 化合物用于制造治疗由葡萄球菌属、肠道球菌或链球菌引起的细菌感染的药物的用途,所述化合物为式 (Ia) 或者 (Ib) 化合物



(Ia)

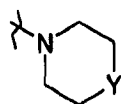


(Ib)

其药理学上可接受的酸或者碱加成盐、其立体化学异构形式或者其互变异构形式,其中
R¹ 为氢、卤素、卤代烷基、氰基、羟基、Ar、Het、烷基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、Ar-烷基或者二 (Ar) 烷基;

p 是等于 1、2、3 或者 4 的整数;

R² 为氢、羟基、巯基、烷氧基、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷氧基、烷硫基、单或者二 (烷基) 氨基或者下式的基团



其中 Y 为 CH₂、O、S、NH 或者 N-烷基;

R³ 为 Ar 或者 Het;

R⁴ 和 R⁵ 各自独立地为氢、烷基或者苄基;或者

R⁴ 和 R⁵ 一起并且包括它们连接的 N 一起可以形成选自以下的基团:吡咯烷基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吡咯基、咪唑烷基、吡唑烷基、2-咪唑啉基、2-吡唑啉基、咪唑基、吡唑基、三唑基、哌啶基、吡啶基、哌嗪基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、吗啉基和硫代吗啉基,其任选被烷基、卤素、卤代烷基、羟基、烷氧基、氨基、单或者二烷基氨基、烷硫基、烷氧基烷基、烷硫基烷基或者噻啶基取代;

R⁶ 为氢、卤素、卤代烷基、羟基、Ar、烷基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、Ar-烷基或者二 (Ar) 烷基;或者两个邻位的 R⁶ 基团可以合起来形成式 -CH=CH-CH=CH- 的二价基团;

r 是等于 1、2、3、4 或者 5 的整数;

R⁷ 为氢、烷基、Ar 或者 Het;

R⁸ 为氢或者烷基;

R⁹ 为氧代;或者

R^8 和 R^9 合起来形成基团 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{}$;

烷基为具有 1 ~ 6 个碳原子的直链或者支链饱和烃基;其中各个碳原子可以任选被羟基、烷氧基或者氧代取代;

Alk 为具有 1 ~ 6 个碳原子的直链或者支链饱和烃基;

Ar 为选自苯基、萘基、茚基 (acenaphthyl) 或者四氢萘基的碳环,各个碳环任选被 1、2 或者 3 个取代基取代,各个取代基独立地选自羟基、卤素、氰基、硝基、氨基、单或者二烷基氨基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羧基、烷氧基羰基、氨基羰基、吗啉基和单或者二烷基氨基羰基;

Het 为选自以下的单环杂环: N- 苯氧基哌啶基、哌啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基和哒嗪基;或者选自以下的二环杂环: 喹啉基、喹喔啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、2,3- 二氢苯并 [1,4] 二氧环己烯基和苯并 [1,3] 二氧环戊烯基;各个单环和二环杂环可以任选被 1、2 或者 3 个取代基取代,各个取代基独立地选自卤素、羟基、烷基、烷氧基和 Ar- 羰基;

卤素为选自氟、氯、溴和碘的取代基;和

卤代烷基为具有 1 ~ 6 个碳原子的直链或者支链饱和烃基,其中一个或者多个碳原子被一个或者多个卤素原子取代。

2. 根据权利要求 1 的用途,其中 R^1 为氢、卤素、烷基、烷氧基、Ar 或者 Het。
 3. 根据权利要求 2 的用途,其中 R^1 为氢、卤素、烷基或者烷氧基。
 4. 根据权利要求 3 的用途,其中 R^1 为氢或者卤素。
 5. 根据权利要求 4 的用途,其中 R^1 为卤素。
 6. 根据先前任一项权利要求的用途,其中 p 等于 1。
 7. 根据权利要求 6 的用途,其中 R^1 取代基位于喹啉环的 6 位。
 8. 根据先前任一项权利要求的用途,其中 R^2 为烷氧基、烷硫基、单或者二 (烷基) 氨基或者 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷氧基。
 9. 根据权利要求 1 ~ 7 任一项的用途,其中 R^2 为氢、烷氧基或者烷硫基。
 10. 根据权利要求 8 或者 9 的用途,其中 R^2 为 C_{1-4} 烷氧基。
 11. 根据先前任一项权利要求的用途,其中 R^3 为 Ar。
 12. 根据权利要求 11 的用途,其中 R^3 为萘基或者苯基,任选被 1 或者 2 个卤素取代。
 13. 根据先前任一项权利要求的用途,其中 R^4 和 R^5 各自独立地为氢或者 C_{1-4} 烷基。
 14. 根据先前任一项权利要求的用途,其中 R^6 为氢。
 15. 根据先前任一项权利要求的用途,其中 R^7 为氢。
 16. 根据先前任一项权利要求的用途,其中 Alk 为亚甲基或者亚乙基。
 17. 根据权利要求 16 的用途,其中 Alk 为亚乙基。
 18. 根据先前任一项权利要求的用途,其中化合物为根据式 (Ia) 的化合物。
 19. 根据先前任一项权利要求的用途,其中烷基表示 C_{1-6} 烷基。
 20. 根据权利要求 1 的用途,其中所述化合物为式 (Ia) 的化合物,其中 R^1 为氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、Ar 或者 Het; p = 1 或者 2;
- R^2 为 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、单或者二 (C_{1-4} 烷基) 氨基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷

氧基；

R^3 为任选被取代的萘基或者苯基；

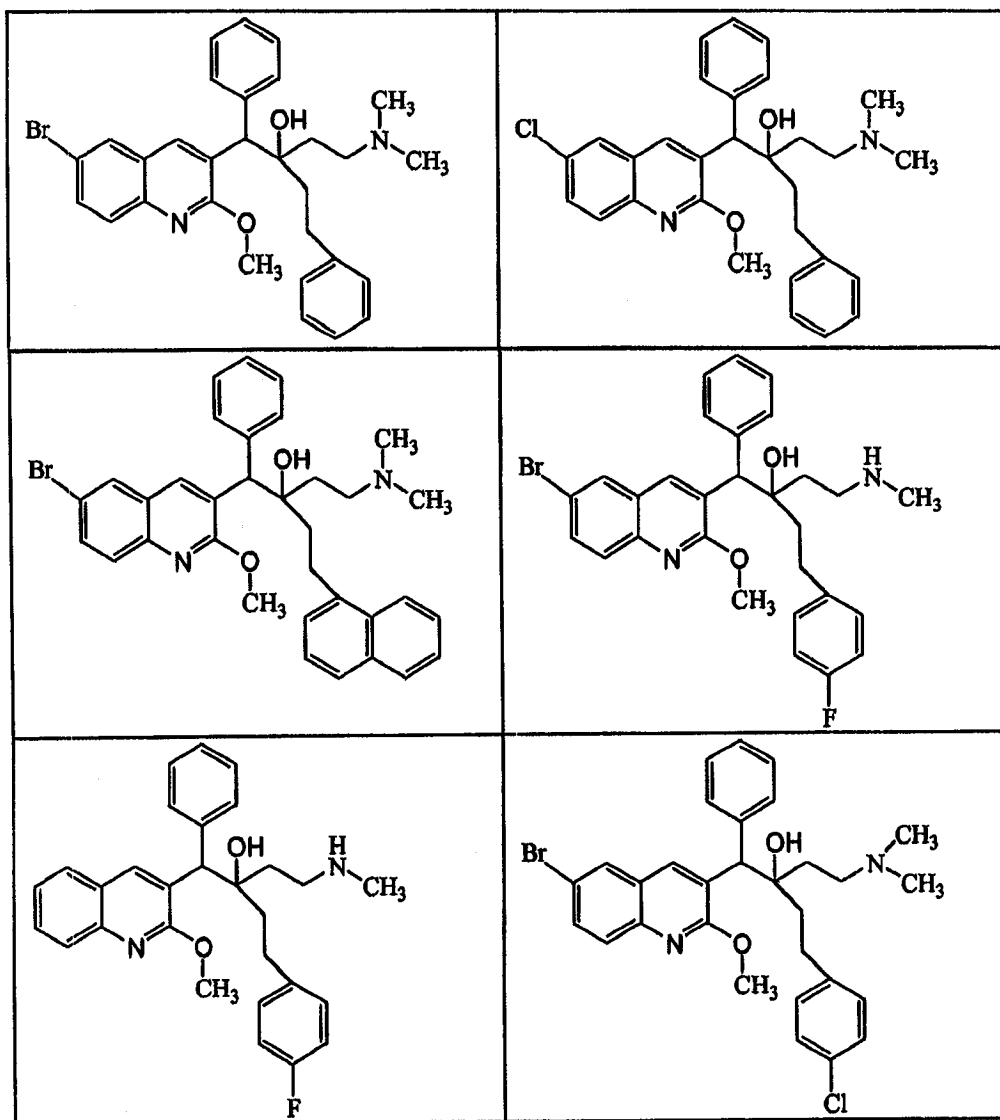
R^4 和 R^5 各自独立地为氢或者 C_{1-4} 烷基；或者 R^4 和 R^5 一起并且包括它们连接的 N 一起形成哌啶基；

R^6 为氢、卤素、 C_{1-4} 烷基或者 C_{1-4} 烷氧基；

r 等于 1；

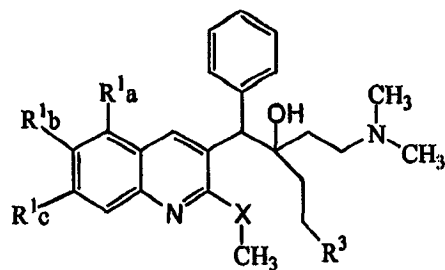
R^7 为氢；Alk 为亚甲基或者亚乙基。

21. 根据先前任一项权利要求的用途，其中化合物选自



其药学上可接受的酸或者碱加成盐或者其立体化学异构形式。

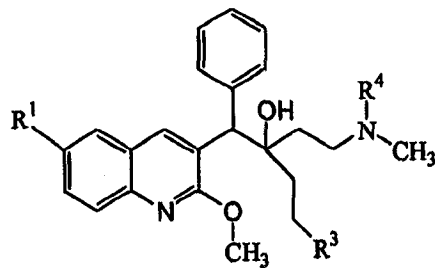
22. 化合物，选自



R ¹ _a	R ¹ _b	R ¹ _c	R ³	X
H	H	H	苯基	0
H	CH ₃	H	苯基	0
H	OCH ₃	H	苯基	0
H	Br	H	苯基	S
H	Br	H	1-萘基	0
H	Br	CH ₃	苯基	0
H	Cl	H	苯基	0
Br	H	H	苯基	0

其药学上可接受的酸或者碱加成盐或者其立体化学异构形式。

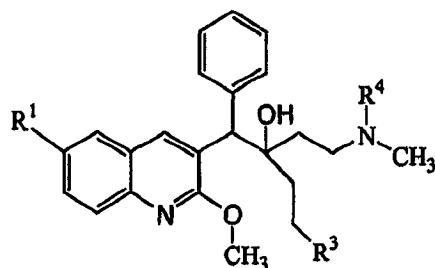
23. 化合物,选自



R ¹	R ³	R ⁴
Br	4-氟苯基	H
H	4-氟苯基	H
Br	4-氯苯基	CH ₃

其药学上可接受的酸或者碱加成盐或者其立体化学异构形式。

24. 化合物,选自



R ¹	R ³	R ⁴	立体化学
Br	4- 氟苯基	H	(A)
Br	4- 氟苯基	H	(B)
H	4- 氟苯基	H	(A)
H	4- 氟苯基	H	(B)
Br	4- 氯苯基	CH ₃	(B)

其药学上可接受的酸或者碱加成盐或者其立体化学异构形式。

25. 权利要求 22-24 中任一项的化合物用于制造治疗由葡萄球菌属、肠道球菌或链球菌引起的细菌感染的药物的用途。

26. 根据权利要求 1-21 和 25 中任一项的用途,其中所述细菌感染是由甲氧西林抗性金黄色葡萄球菌 (MRSA)、甲氧西林抗性凝固酶阴性葡萄球菌 (MRCNS)、盘尼西林抗性肺炎链球菌或多重抗性粪肠球菌感染。

27. 根据权利要求 1-21 和 25 中任一项的用途,其中所述细菌感染是由金黄色葡萄球菌或肺炎链球菌感染。

28. 根据权利要求 1-21 和 25 中任一项的用途,其中所述细菌感染是由甲氧西林抗性金黄色葡萄球菌 (MRSA) 感染。

作为抗菌剂的喹啉衍生物

[0001] 本发明涉及喹啉衍生物用于制造治疗细菌感染的药物的应用。

[0002] 对一线抗生素试剂的抗性是逐渐浮现出的问题。一些重要的实例包括盘尼西林 - 抗性肺炎链球菌、万古霉素 - 抗性肠道球菌、甲氧西林 - 抗性金黄色葡萄球菌、多 - 抗性沙门氏菌。

[0003] 对抗生素试剂抵抗的后果是严重的。由抵抗微生物引起的感染不能响应治疗, 导致延长的疾病期和更大的死亡危险。治疗失败还会导致更长的传染期, 这会升高流动人群中受感染的人数和由此使一般人群暴露于患抗性株感染的危险。医院是全世界抗菌抵抗难题的关键部分。高度敏感的患者、密集和长期使用抗菌剂和交叉感染的组合已经导致了高度抗性的细菌性病原体感染。

[0004] 用抗菌剂进行自我治疗是促进抵抗性的另一主要因素。自我治疗的抗菌剂可能是不必要的、通常是不适当剂量的用药或者可能未含有充分量的活性药物。

[0005] 进行建议治疗的患者的配合是另一种主要问题。患者忘记服药、当他们开始感觉变好时中断他们的治疗或者可能不能支付全程治疗, 由此会创造细菌改造而不是将它们杀死的理想环境。

[0006] 因为对多种抗生素出现的抗性, 医师会面临不存在有效疗法的感染。所述感染的病状、致死率和费用成本对全世界健康管理系统的施加了升高的负担。

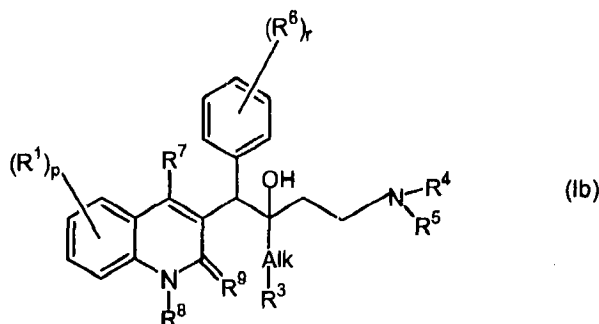
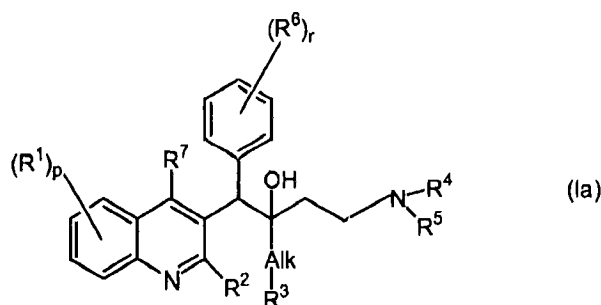
[0007] 由此, 存在需要治疗细菌感染的新颖化合物的高度需求, 特别是用于治疗由抗性株引起的感染的新颖化合物。

[0008] WO 2004/011436 公开了对分枝杆菌, 特别是对结核分枝杆菌具有活性的取代喹啉衍生物。这些取代的喹啉衍生物中的一种具体化合物描述在 Science (2005), 307, 223-227 中。

[0009] 现已发现, 描述在 WO 2004/011436 中的喹啉衍生物还对分枝杆菌之外的其它细菌表现出了活性。

[0010] 由此, 本发明涉及化合物用于制造治疗细菌感染的药物的用途, 所述化合物为式 (Ia) 或者 (Ib) 化合物

[0011]



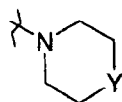
[0012] 其药学上可接受的酸或者碱加成盐、其立体化学异构形式、其互变异构形式或者其 N-氧化物形式,其中

[0013] R¹ 为氢、卤素、卤代烷基、氰基、羟基、Ar、Het、烷基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、Ar-烷基或者二(Ar)烷基;

[0014] p 是等于 1、2、3 或者 4 的整数;

[0015] R² 为氢、羟基、巯基、烷氧基、烷氧基烷氧基、烷硫基、单或者二(烷基)氨基或者下式的基团

[0016]



[0017] 其中 Y 为 CH₂、O、S、NH 或者 N-烷基;

[0018] R³ 为 Ar 或者 Het;

[0019] R⁴ 和 R⁵ 各自独立地为氢、烷基或者苄基;或者

[0020] R⁴ 和 R⁵ 以及它们连接的 N 一起可以形成选自以下的基团:吡咯烷基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吡咯基、咪唑烷基、吡唑烷基、2-咪唑啉基、2-吡唑啉基、咪唑基、吡唑基、三唑基、哌啶基、吡啶基、哌嗪基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、吗啉基和硫代吗啉基,其任选被烷基、卤素、卤代烷基、羟基、烷氧基、氨基、单或者二烷基氨基、烷硫基、烷氧基烷基、烷硫基烷基或者噻啶基取代;

[0021] R⁶ 为氢、卤素、卤代烷基、羟基、Ar、烷基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、Ar-烷基或者二(Ar)烷基;或者

[0022] 两个邻位的 R⁶ 基团可以合起来形成式 -CH=CH-CH=CH- 的二价基团;

[0023] r 是等于 1、2、3、4 或者 5 的整数;

[0024] R⁷ 为氢、烷基、Ar 或者 Het;

[0025] R⁸ 为氢或者烷基;

[0026] R⁹ 为氧代;或者

[0027] R^8 和 R^9 一起形成基团 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{}$;

[0028] 烷基为具有 1 ~ 6 个碳原子的直链或者支链饱和烃基;或者为具有 3 ~ 6 个碳原子的环状饱和烃基;或者为连接在具有 1 ~ 6 个碳原子的直链或者支链饱和烃基上的具有 3 ~ 6 个碳原子的环状饱和烃基;其中各个碳原子可以任选被羟基、烷氧基或者氧代取代;

[0029] Alk 为具有 1 ~ 6 个碳原子的直链或者支链饱和烃基;

[0030] Ar 为选自苯基、萘基、茚基 (acenaphthyl) 或者四氢萘基的碳环,各个碳环任选被 1、2 或者 3 个取代基取代,各个取代基独立地选自羟基、卤素、氰基、硝基、氨基、单或者二烷基氨基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羧基、烷氧基羰基、氨基羰基、吗啉基和单或者二烷基氨基羰基;

[0031] Het 为选自以下的单环杂环: N- 苯氧基哌啶基、哌啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基和哒嗪基;或者选自以下的二环杂环: 喹啉基、喹喔啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、2,3- 二氢苯并 [1,4] 二氧环己烯基和苯并 [1,3] 二氧环戊烯基;各个单环和二环杂环可以任选被 1、2 或者 3 个取代基取代,各个取代基独立地选自卤素、羟基、烷基、烷氧基和 $\text{Ar}-$ 羰基;

[0032] 卤素为选自氟、氯、溴和碘的取代基;和

[0033] 卤代烷基为具有 1 ~ 6 个碳原子的直链或者支链饱和烃基,或者具有 3 ~ 6 个碳原子的环状饱和烃基,或者连接在具有 1 ~ 6 个碳原子的直链或者支链饱和烃基上的具有 3 ~ 6 个碳原子的环状饱和烃基;其中一个或者多个碳原子被一个或者多个卤素原子取代;

[0034] 条件是所述细菌感染不是分枝杆菌感染。

[0035] 本发明还涉及在哺乳动物,特别是温血哺乳动物,更特别是人类中治疗细菌感染的方法,包含将有效量的本发明化合物给药至哺乳动物。

[0036] 根据式 (Ia) 和 (Ib) 的化合物的关联在于,例如, R^9 等于氧代的根据式 (Ib) 的化合物是 R^2 等于羟基的根据式 (Ia) 的化合物的互变等价物 (酮 - 烯醇互变异构)。

[0037] 在本申请的骨架中,烷基为具有 1 ~ 6 个碳原子的直链或者支链饱和烃基;或者为具有 3 ~ 6 个碳原子的环状饱和烃基;或者为连接在具有 1 ~ 6 个碳原子的直链或者支链饱和烃基上的具有 3 ~ 6 个碳原子的环状饱和烃基;其中各个碳原子可以任选被羟基、烷氧基或者氧代取代。优选烷基为甲基、乙基或者环己基甲基,更优选甲基或者乙基。在上下文使用的所有定义中,烷基的优选定义实例为 C_{1-6} 烷基,其表示具有 1 ~ 6 个碳原子的直链或者支链饱和烃基,比如,例如为甲基、乙基、丙基、2- 甲基 - 乙基、戊基和己基等等。 C_{1-6} 烷基的优选亚组为 C_{1-4} 烷基,其表示具有 1 ~ 4 个碳原子的直链或者支链饱和烃基,比如,例如为甲基、乙基、丙基和 2- 甲基 - 乙基等等。

[0038] 在本申请的骨架中, Alk 为具有 1 ~ 6 个碳原子的直链或者支链饱和烃基,特别是 Alk 为 C_{1-6} 亚烷基,其表示具有 1 ~ 6 个碳原子的二价直链或者支链饱和烃基,比如,例如为亚甲基、1,2- 亚乙基或者亚乙基、1,3- 亚丙基、1,4- 亚丁基、1,5- 亚戊基和 1,6- 亚己基等等。

[0039] 在本申请的骨架中, Ar 为选自苯基、萘基、茚基或者四氢萘基的碳环,它们各自任选被 1、2 或者 3 个取代基取代,各个取代基独立地选自羟基、卤素、氰基、硝基、氨基、单或者

二烷基氨基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羧基、烷氧基羰基、氨基羰基、吗啉基和单或者二烷基氨基羰基。优选 Ar 为萘基或者苯基,各自任选被 1 或者 2 个取代基取代,各个取代基独立地选自卤素或者烷氧基。

[0040] 在本申请的骨架中, Het 为选自以下的单环杂环: N- 苯氧基哌啶基、哌啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基和哒嗪基; 或者选自以下的二环杂环: 喹啉基、喹喔啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、2,3- 二氢苯并 [1,4] 二氧环己烯基和苯并 [1,3] 二氧环戊烯基; 各个单环和二环杂环可以任选被 1、2 或者 3 个取代基取代, 各个取代基独立地选自卤素、羟基、烷基、烷氧基和 Ar- 羰基。优选 Het 为呋喃基、哌啶基、吡啶基或者苯并 [1,3] 二氧环戊烯基, 或者 Het 为噻吩基、呋喃基、吡啶基或者苯并 [1,3] 二氧环戊烯基。

[0041] 在本申请的骨架中, 卤素为选自氟、氯、溴和碘的取代基, 和卤代烷基是具有 1 ~ 6 个碳原子的直链或者支链饱和烃基, 或者具有 3 ~ 6 个碳原子的环状饱和烃基, 或者连接在具有 1 ~ 6 个碳原子的直链或者支链饱和烃基上的具有 3 ~ 6 个碳原子的环状饱和烃基; 其中一个或者多个碳原子被一个或者多个卤素原子取代。优选卤素为溴、氟或者氯, 和优选卤代烷基为多卤代 C₁₋₆ 烷基, 其定义为单或者多卤素取代的 C₁₋₆ 烷基, 例如, 被一个或多个氟原子取代的甲基, 例如二氟甲基或者三氟甲基, 1,1- 二氟 - 乙基等等。在一个以上的卤素原子连接在卤代烷基或者多卤代 C₁₋₆ 烷基定义中的烷基上的情形中, 它们可以相同或者不同。

[0042] 在 Het 的定义中, 意图包括杂环的所有可能异构形式, 例如, 吡咯基包含 1H- 吡咯基和 2H- 吡咯基。

[0043] 除非另有说明, 在上下文记载的式 (Ia) 或者 (Ib) 化合物的取代基的定义中列举的 Ar 或者 Het (参见, 例如 R³) 可以经任何适当的环碳原子或者杂原子连接在式 (Ia) 或者 (Ib) 分子的剩余部分上。由此, 例如, 当 Het 为咪唑基时, 它可能是 1- 咪唑基、2- 咪唑基和 4- 咪唑基等等。

[0044] 从取代基拉入环系统中的线表示所示键可以连接在任何适宜的环原子上。

[0045] 当两个相邻的 R⁶ 基团合起来形成式 -CH = CH-CH = CH- 的二价基团时, 这是指两个相邻的 R⁶ 基团与它们连接的苯基环合起来形成萘基。

[0046] 对于治疗学应用, 式 (Ia) 或者 (Ib) 化合物的盐是其中抗衡离子为药学上可接受的抗衡离子的那些盐。然而, 非药学上可接受的酸和碱的盐还可以用于, 例如制备或者纯化药学上可接受的化合物中。所有的盐, 不论是药学上可接受的盐或者非药学上可接受的盐, 都包括在本发明范围之内。

[0047] 如上下文中所记载的药学上可接受的加成盐意指包括式 (Ia) 或者 (Ib) 化合物能够形成的治疗活性的无毒酸加成盐形式。后者可以通过用适当的酸处理碱形式获得, 比如无机酸, 例如氢卤酸, 例如氢氯酸和氢溴酸等等; 硫酸; 硝酸; 和磷酸等等; 或者有机酸, 例如, 乙酸、丙酸、羟乙酸、2- 羟基丙酸、2- 氧代丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、2- 羟基 -1,2,3- 丙三酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、4- 甲基 - 苯磺酸、环己胺磺酸、2- 羟基苯甲酸和 4- 氨基 -2- 羟基苯甲酸等等。反之, 通过用碱处理, 可以将所述盐形式转化成游离碱形式。

[0048] 通过用适当的有机和无机碱处理,含有酸性质子的式 (Ia) 或者 (Ib) 化合物可以转化成它们的治疗活性的无毒金属或者胺加成盐形式。适当的碱盐形式包括,例如,铵盐、碱金属盐和碱土金属盐(例如,锂盐、钠盐、钾盐、镁盐和钙盐等等);与有机碱形成的盐,例如伯、仲和叔脂族和芳香族胺,比如甲胺、乙胺、丙胺、异丙胺、四种丁胺异构体、二甲胺、二乙胺、二乙醇胺、二丙基胺、二异丙胺、二正丁胺、吡咯烷、哌啶、吗啉、三甲胺、三乙胺、三丙胺、奎宁环、吡啶、喹啉和异喹啉、本卞生、N-甲基-D-葡萄糖胺、2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇、哈胺盐以及与氨基酸形成的盐,比如,例如为精氨酸和赖氨酸等等。反之,通过用酸处理,可以将所述盐形式转化成游离酸形式。

[0049] 术语“加成盐”还包括式 (Ia) 或者 (Ib) 化合物能够形成的水合物和溶剂加成形式。所述形式的实例为,例如水合物和醇化物等等。

[0050] 本发明环戊的 N-氧化物形式意指包括其中一个或者几个叔氮原子被氧化成所谓的 N-氧化物的式 (Ia) 或者 (Ib) 化合物。

[0051] 根据本领域熟知的将三价氮原子转化为其 N-氧化物形式的方法,可以将式 (Ia) 和 (Ib) 化合物转化为相应的 N-氧化物形式。所述 N-氧化反应通常可以通过使式 (I) 原料与适当的有机或无机过氧化物反应而得以进行。适当的无机过氧化物包括,例如过氧化氢、碱金属或者碱土金属过氧化物(例如,过氧化钠、过氧化钾);适当的有机过氧化物可以包括过氧酸,比如,例如为过氧苯甲酸或者卤素取代过氧苯甲酸(例如,3-氯过氧苯甲酸)、过氧链烷酸(例如,过氧乙酸)、烷基氢过氧化物(例如,叔丁基过氧化氢)。适宜的溶剂为,例如水、低级醇(例如,乙醇等等)、烃类(例如,甲苯)、酮(例如,2-丁酮)、卤代烃(例如,二氯甲烷)以及所述溶剂的混合物。

[0052] 应当理解,一些式 (I) 化合物和它们的 N-氧化物或者加成盐可以含有一个或者多个手性中心并且作为立体化学异构形式存在。

[0053] 式 (Ia) 和 (Ib) 化合物以及一些中间体化合物在它们的结构中固定具有至少两个立构中心,这会导致至少 4 种不同的立体化学结构。

[0054] 在上下文中应用的术语“立体化学异构形式”定义为式 (Ia) 和 (Ib) 化合物和它们的 N-氧化物、加成盐或者生理学官能衍生物可以具有的所有可能的立体异构形式。除非另作说明或者表明,化合物的化学命名表示所有可能立体化学异构形式的混合物,所述混合物包括基本分子结构的所有非对映异构体和对映异构体。更特别而言,立体异构中心可以具有 R- 或者 S- 构型;二价环状(部分)饱和基团上的取代基可以具有顺式- 或者反式- 构型。包含双键的化合物在所述双键上可以具有 E(entgegen) 或者 Z(zusammen)- 立体化学。术语顺式、反式、R、S、E 和 Z 对本领域熟练技术人员是熟知的。

[0055] 式 (Ia) 和 (Ib) 化合物的立体化学异构形式明显包括在本发明的范围内。

[0056] 根据 CAS- 命名规则,当分子中存在两个已知绝对构型的立体异构中心时,将 R 或者 S 描述词分配(基于 Cahn-Ingold-Prelog 顺序法则)给编号最低的手性中心,参考中心。第二个立体异构中心的构型使用相对描述词 $[R^*, R^*]$ 或者 $[R^*, S^*]$ 表示,其中 R^* 总是被规定为参考中心,和 $[R^*, R^*]$ 表示具有相同手性的中心,和 $[R^*, S^*]$ 表示不同手性的中心。例如,如果分子中最低编号的手性中心具有 S 构型和第二中心为 R,那么立体描述词将规定为 S- $[R^*, S^*]$ 。如果使用“ α ”和“ β ”:那么具有最低环数的环系统中的不对称碳原子上的最优先取代基的位置通常被指定为通过环系统确定的平均平面的“ α ”位。环系统中另一不

对称碳原子上的最优先取代基的位置,相对于参比原子上最优先取代基的位置,如果在环系统确定的平均水平面的相同侧,则命名为“ α ”,如果在环系统确定的平均水平面的另一侧,则命名为“ β ”。

[0057] 如果一种具体立体异构形式被表明时,这是指所述形式是基本上游离的,即,与之相关的其他异构体少于 50%,优选少于 20%,更优选少于 10%,进一步更优选少于 5%,进一步优选少于 2%和最优选少于 1%。由此,例如,当将式 (Ia) 或者 (Ib) 化合物指明为 (α S, β R) 时,这是指所述化合物基本上不含 (α R, β S) 异构体。

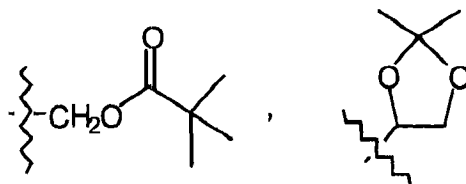
[0058] 式 (Ia) 和 (Ib) 化合物可以被合成为对映异构体的外消旋混合物形式,它们可以根据本领域已知的拆分方法进行相互分离。外消旋的式 (Ia) 和 (Ib) 化合物可以通过与适宜的手性酸反应转化成相应的非对映体盐形式。随后,通过例如选择结晶或者分级结晶对所述非对映体盐形式进行分离,并且通过碱使对映异构体从中分离出来。另一种分离式 (Ia) 和 (Ib) 化合物的光学异构形式的替代方法涉及使用手性固定相的液相色谱法。所述纯立体化学异构形式还可以由相应纯立体化学异构形式的适当原料衍生得到,条件是所述反应存在立体特异性。如果期望得到具体的立体异构体,那么优选所述化合物通过立体特异性的制备方法进行合成。这些方法中将有利地应用光学异构纯原料。

[0059] 式 (Ia) 或者 (Ib) 化合物的互变异构形式意指包括其中例如烯醇基团被转化为酮基团的式 (Ia) 或者 (Ib) 化合物 (酮-烯醇互变异构)。

[0060] 本发明还包括根据本发明的药理学活性化合物衍生的在体内降解得到根据本发明化合物的化合物 (通常称为“前药”)。相对于它们降解得到的化合物,前药通常 (并不总是) 在靶体受体上具有较低的效能。当期望化合物具有使得它们给药困难或者低效的化学或者物理性能时,前药是特别有用的。例如,如果期望的化合物可能仅仅具有非常差的可溶性,那么它可能不良地被运送穿过粘膜上皮,或者它可能具有不期望的短暂血浆半衰期。关于前药的进一步论述可以发现于 Stella, V. J. 等人的“Prodrugs”, Drug Delivery Systems, 1985, pp. 112-176 和 Drugs, 1985, 29, pp. 455-473 中。

[0061] 根据本发明的药理学活性化合物的前药形式通常将是具有被酯化或者酰胺化的酸根的根据式 (Ia) 或者 (Ib) 的化合物、其药学上可接受的酸或者碱加成盐、其立体化学异构形式、其互变异构形式和其 N-氧化物形式。所述酯化的酸根包括式 $-COOR^x$ 的基团,其中 R^x 为 C_{1-6} 烷基、苯基、苄基或者一种以下基团:

[0062]



[0063] 酰胺化基团包括式 $-CONR^yR^z$ 的基团,其中 R^y 为 H、 C_{1-6} 烷基、苯基或者苄基,和 R^z 为 $-OH$ 、H、 C_{1-6} 烷基、苯基或者苄基。

[0064] 具有氨基的根据本发明的化合物可以用酮或者醛 (比如甲醛) 进行衍生化,从而形成 Mannich 碱。该碱在水溶液中将一级动力学水解。

[0065] 无论在本文何处使用时,术语“式 (Ia) 或者 (Ib) 化合物”还意指包括它们的药学上可接受的酸或者碱加成盐、它们的 N-氧化物形式、它们的互变异构形式或者它们的立体

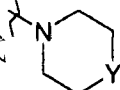
化学异构形式。优选那些立体化学纯的式 (Ia) 或者 (Ib) 化合物。

[0066] 本发明的第一优选实施方案涉及式 (Ia) 或者 (Ib) 化合物, 其中 Alk 表示亚甲基或者亚乙基, 特别是亚乙基。

[0067] 第二优选实施方案涉及式 (Ia) 或者 (Ib) 化合物或者在上文记载为优选实施方案的其任何亚组, 其中

[0068] R^1 为氢、卤素、氰基、Ar、Het、烷基和烷氧基;

[0069] p 为等于 1、2、3 或者 4 的整数; 特别是 1 或者 2;

[0070] R^2 为氢、羟基、烷氧基、烷氧基烷氧基、烷硫基或者式  的基团, 其中 Y 为 0;

[0071] R^3 为 Ar 或者 Het;

[0072] R^4 和 R^5 各自独立地为氢、烷基或者苄基;

[0073] R^6 为氢、卤素或者烷基; 或者两个相邻的 R^6 基团可以合起来形成式 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 的二价基团;

[0074] r 是等于 1 的整数;

[0075] R^7 为氢;

[0076] R^8 为氢或者烷基;

[0077] R^9 为氧代; 或者

[0078] R^8 和 R^9 一起形成基团 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=-$;

[0079] 烷基为具有 1 ~ 6 个碳原子的直链或者支链饱和烃基; 或者为具有 3 ~ 6 个碳原子的环状饱和烃基; 或者为连接在具有 1 ~ 6 个碳原子的直链或者支链饱和烃基上的具有 3 ~ 6 个碳原子的环状饱和烃基; 其中各个碳原子可以任选被羟基取代;

[0080] Alk 为亚乙基;

[0081] Ar 为选自苯基、萘基、茚基和四氢萘基的碳环, 各个碳环任选被 1、2 或者 3 个取代基取代, 各个取代基独立地选自卤素、卤代烷基、氰基、烷氧基和吗啉基;

[0082] Het 为选自 N- 苯氧基哌啶基、哌啶基、呋喃基、噻吩基、吡啶基和嘧啶基的单环杂环; 或者选自苯并噻吩基、2,3- 二氢苯并 [1,4] 二氧环己烯基和苯并 [1,3] 二氧环戊烯基的二环杂环; 各个单环和二环杂环可以任选被 1、2 或者 3 个取代基取代, 各个取代基独立地选自烷基或者 Ar- 羰基; 和

[0083] 卤素为选自氟、氯和溴的取代基;

[0084] 卤代烷基为具有 1 ~ 6 个碳原子的直链或者支链饱和烃基, 或者具有 3 ~ 6 个碳原子的环状饱和烃基, 或者连接在具有 1 ~ 6 个碳原子的直链或者支链饱和烃基上的具有 3 ~ 6 个碳原子的环状饱和烃基; 其中一个或者多个碳原子被一个或者多个卤素原子取代。

[0085] 第三优选实施方案涉及式 (Ia) 或者 (Ib) 化合物或者在上文记载为优选实施方案的其任何亚组, 其中 R^1 为氢、卤素、烷基、烷氧基、Ar 或者 Het; 优选 R^1 为氢、卤素、烷基或者烷氧基; 更优选 R^1 为氢或者卤素; 最优选 R^1 为卤素, 例如溴或者氯, 特别是溴。

[0086] 第四优选实施方案涉及式 (Ia) 或者 (Ib) 化合物或者在上文记载为优选实施方案的其任何亚组, 其中 p 等于 1 或者 2; 优选 p 等于 1; 更优选 p 等于 1 和 R^1 不是氢。

[0087] 第五优选实施方案涉及式 (Ia) 或者 (Ib) 化合物或者在上文记载为优选实施方案的其任何亚组, 其中 p 等于 1 和所述 R^1 取代基位于喹啉环的 5、6 或者 7 位; 优选位于 6 位。

[0088] 第六优选实施方案涉及式 (Ia) 或者 (Ib) 化合物或者在上文记载为优选实施方案的其任何亚组, 其中 R^2 为氢、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷氧基或者单或者二(烷基)氨基; 优选 R^2 为氢、烷氧基或者烷硫基; 更优选 R^2 为烷氧基或者烷硫基; 最优选 R^2 为烷氧基, 特别是 C_{1-4} 烷氧基; 更特别是甲氧基。

[0089] 第七优选实施方案涉及式 (Ia) 或者 (Ib) 化合物或者在上文记载为优选实施方案的其任何亚组, 其中 R^3 为 Ar, 任选被 1 或者 2 个取代基取代, 优选所述取代基为卤素、卤代烷基、烷氧基、烷氧基烷氧基或者烷基; 更优选所述取代基为卤素、卤代烷基或者烷氧基; 进一步更优选所述取代基为卤素或者烷氧基; 最优选所述取代基为卤素; 优选 R^3 定义中的 Ar 为萘基或者苯基, 其任选被 1 个或者 2 个卤素原子取代, 特别是 4- 卤素苯基; 更优选 R^3 为萘基或者苯基; 最优选 R^3 为 1- 萘基或者苯基。

[0090] 另一优选实施方案涉及式 (Ia) 或者 (Ib) 化合物或者在上文记载为优选实施方案的其任何亚组, 其中 R^3 为 Het, 特别是苯并 [1,3] 二氧环戊烯基。

[0091] 第八优选实施方案涉及式 (Ia) 或者 (Ib) 化合物或者在上文记载为优选实施方案的其任何亚组, 其中 R^4 和 R^5 各自独立地为氢、烷基或者苄基; 优选氢或者烷基, 特别是氢或者 C_{1-4} 烷基; 更优选 C_{1-4} 烷基; 最优选甲基。

[0092] 第九优选实施方案涉及式 (Ia) 或者 (Ib) 化合物或者在上文记载为优选实施方案的其任何亚组, 其中其中 R^4 和 R^5 一起并且包括它们连接的 N 形成选自以下的基团, 吡咯烷基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吡咯基、咪唑烷基、吡唑烷基、2-咪唑啉基、2-吡唑啉基、咪唑基、吡唑基、三唑基、哌啶基、吡啶基、哌嗪基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、吗啉基和硫代吗啉基, 其任选被烷基、卤素、卤代烷基、羟基、烷氧基、氨基、单或者二烷基氨基、烷硫基、烷氧基烷基、烷硫基烷基或者嘧啶基取代; 优选 R^4 和 R^5 一起并且包括它们连接的 N 一起形成选自吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和硫代吗啉基的基团, 其任选被烷基、卤素、卤代烷基、羟基、烷氧基、氨基、单或者二烷基氨基、烷硫基、烷氧基烷基、烷硫基烷基或者嘧啶基取代; 更优选 R^4 和 R^5 一起并且包括它们连接的 N 一起形成选自哌啶基或者吗啉基的基团, 特别是哌啶基。

[0093] 第十优选实施方案涉及式 (Ia) 或者 (Ib) 化合物或者在上文记载为优选实施方案的其任何亚组, 其中 R^6 为氢、烷基、烷氧基或者卤素; 优选 R^6 为氢。

[0094] 第十一优选实施方案涉及式 (Ia) 或者 (Ib) 化合物或者在上文记载为优选实施方案的其任何亚组, 其中 r 为 1 或者 2; 优选 r 为 1。

[0095] 第十二优选实施方案涉及式 (Ia) 或者 (Ib) 化合物或者在上文记载为优选实施方案的其任何亚组, 其中 R^7 为氢或者甲基; 优选 R^7 为氢。

[0096] 第十三优选实施方案涉及式 (Ia) 或者 (Ib) 化合物或者在上文记载为优选实施方案的其任何亚组, 仅仅对于根据式 (Ib) 的化合物, R^8 为氢或者烷基; 和 R^9 为氧代; 优选 R^8 为烷基, 优选甲基, 和 R^9 为氧代。

[0097] 第十四优选实施方案涉及式 (Ia) 或者 (Ib) 化合物或者在上文记载为优选实施方案的其任何亚组, 其中化合物为根据式 (Ia) 的化合物。

[0098] 第十五优选实施方案涉及式 (Ia) 或者在上文记载为优选实施方案的其任何亚组, 其中应用一种或者多种, 优选所有的以下定义:

[0099] R^1 为氢、卤素、烷基、烷氧基、Ar 或者 Het; 特别是氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、

Ar 或者 Het ;更特别是氢、溴、甲基、甲氧基、羟甲基、苯基、吡啶基、噻吩基或者呋喃基 ;

[0100] $p = 1$ 或者 2 ;特别是 1 ;

[0101] R^2 为烷氧基、烷硫基、单或者二 (烷基) 氨基、烷氧基烷氧基,特别是 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、单或者二 (C_{1-4} 烷基) 氨基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷氧基 ;更特别是 C_{1-4} 烷氧基,比如甲氧基 ;

[0102] R^3 为萘基、苯基,各个所述环状系统任选被取代 ;特别是苯基,其任选被 1 或者 2 个选自卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基或者烷基的取代基取代 ;或者萘基 ;更特别是苯基,其任选被 1 或者 2 个选自卤素、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基或者 C_{1-4} 烷基的取代基取代 ;或者萘基 ;

[0103] R^4 和 R^5 各自独立地为氢或者烷基 ;特别是氢或者 C_{1-4} 烷基 ;更特别是氢或者甲基 ;或者 R^4 和 R^5 一起并且包括它们连接的 N 一起形成哌啶基 ;

[0104] R^6 为氢、卤素、烷基或者烷氧基 ;特别是氢、卤素、 C_{1-4} 烷基或者 C_{1-4} 烷氧基 ;

[0105] r 等于 1 ;

[0106] R^7 为氢 ;

[0107] Alk 为亚甲基或者亚乙基。

[0108] 第十六优选实施方案是式 (Ia) 或者 (Ib) 化合物或者如上被记载为优选实施方案的其任何亚组用于制造治疗格兰氏阳性和 / 或革兰氏阴性细菌感染的药物的用途。

[0109] 第十七优选实施方案是式 (Ia) 或者 (Ib) 化合物或者如上被记载为优选实施方案的其任何亚组用于制造治疗革兰氏阳性细菌感染的药物的用途。

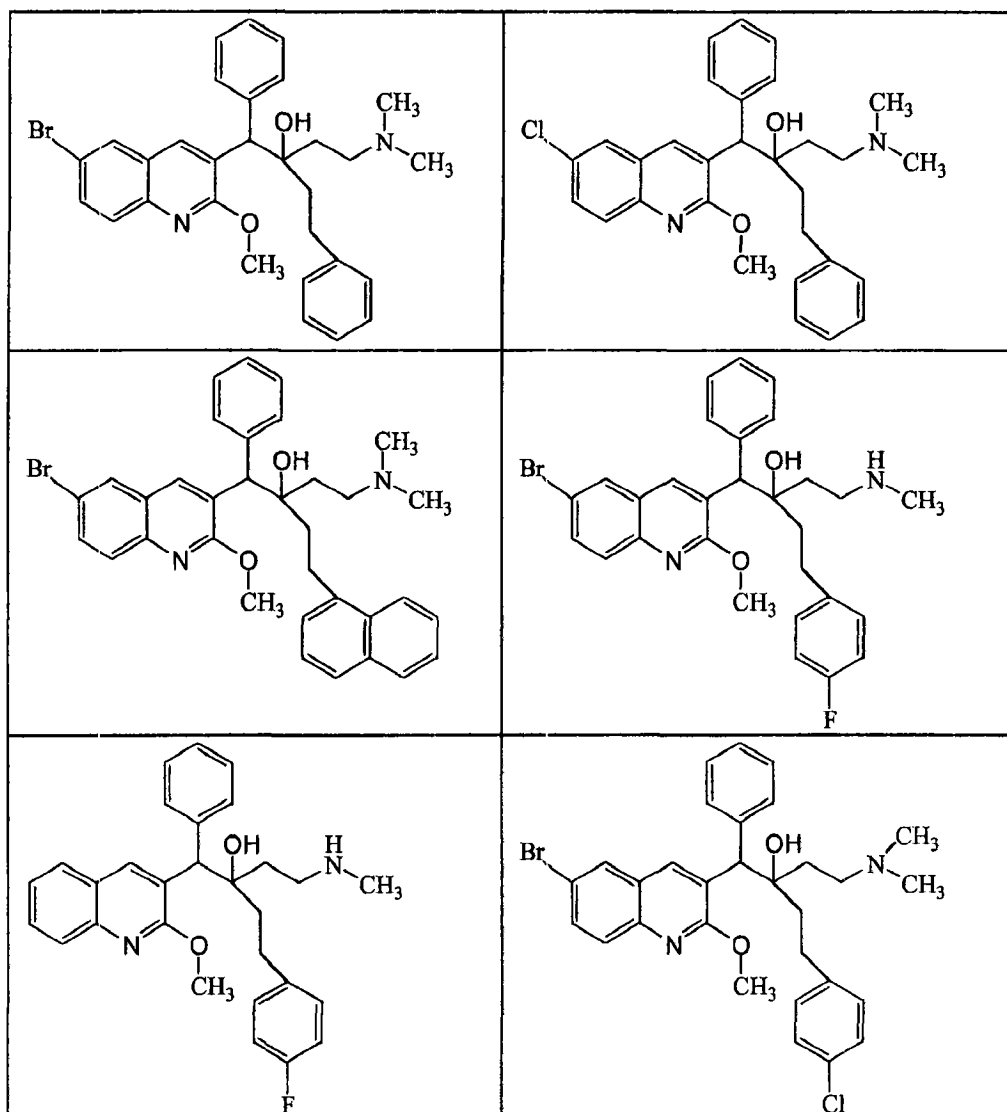
[0110] 第十八优选实施方案是式 (Ia) 或者 (Ib) 化合物或者如上被记载为优选实施方案的其任何亚组用于制造治疗革兰氏阴性细菌感染的药物的用途。

[0111] 第十九优选实施方案是式 (Ia) 或者 (Ib) 化合物或者以上被记载为优选实施方案的其任何亚组用于制造治疗细菌感染感染的药物的用途,其中式 (Ia) 或者 (Ib) 化合物对至少一种细菌,特别是对革兰氏阳性细菌的 $IC_{90} < 15 \mu l/ml$;优选 $IC_{90} < 10 \mu l/ml$;更优选 $IC_{90} < 5 \mu l/ml$; IC_{90} 值如下文所述进行确定。

[0112] 优选在式 (Ia) 和 (Ib) 化合物和以上被记载为优选实施方案的其任何亚组中,术语“烷基”表示 C_{1-6} 烷基,更优选 C_{1-4} 烷基。

[0113] 优选的化合物选自以下化合物 :

[0114]

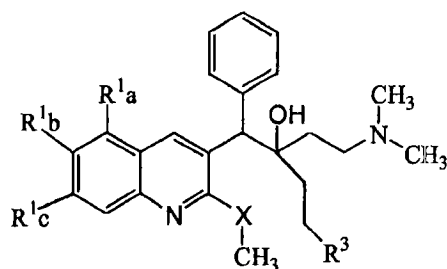


[0115] 其药学上可接受的酸或者碱加成盐、其立体化学异构形式、其互变异构形式或者其 N-氧化物形式。

[0116] 特别优选选自化合物 14、15、7、8、9、20、39、37、38、55 和 40 (参见以下表格) 的化合物、其 N-氧化物、其互变异构形式或者其立体化学异构形式;特别是,优选的化合物为化合物 39、37、38、55 和 40、其 N-氧化物、其互变异构形式或者其立体化学异构形式。

[0117] 本发明还涉及选自以下表格 1~5 的任意化合物。特别是,本发明涉及选自以下的化合物

[0118]



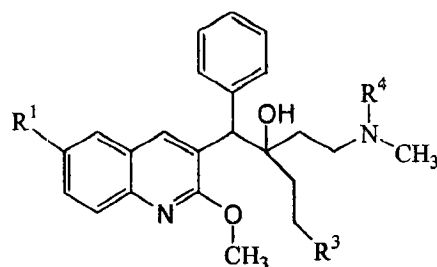
[0119]

R^1_a	R^1_b	R^1_c	R^3	X
H	H	H	苯基	0
H	CH ₃	H	苯基	0
H	OCH ₃	H	苯基	0
H	Br	H	苯基	S
H	Br	H	1-萘基	0
H	Br	CH ₃	苯基	0
H	Cl	H	苯基	0
Br	H	H	苯基	0

[0120] 其药学上可接受的酸或者碱加成盐、其立体化学异构形式、其互变异构形式或者其 N-氧化物形式。

[0121] 本发明还涉及选自以下的化合物

[0122]



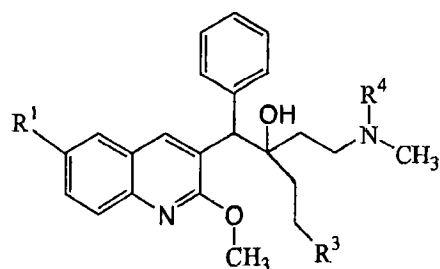
[0123]

R^1	R^3	R^4
Br	4-氟苯基	H
H	4-氟苯基	H
Br	4-氯苯基	CH ₃

[0124] 其药学上可接受的酸或者碱加成盐、其立体化学异构形式、其互变异构形式或者其 N-氧化物形式。

[0125] 本发明还涉及选自以下的化合物

[0126]



[0127]

R ¹	R ³	R ⁴	立体化学
Br	4- 氟苯基	H	(A)
Br	4- 氟苯基	H	(B)
H	4- 氟苯基	H	(A)
H	4- 氟苯基	H	(B)
Br	4- 氯苯基	CH ₃	(B)

[0128] 其药学上可接受的酸或者碱加成盐、其立体化学异构形式、其互变异构形式或者其 N- 氧化物形式。

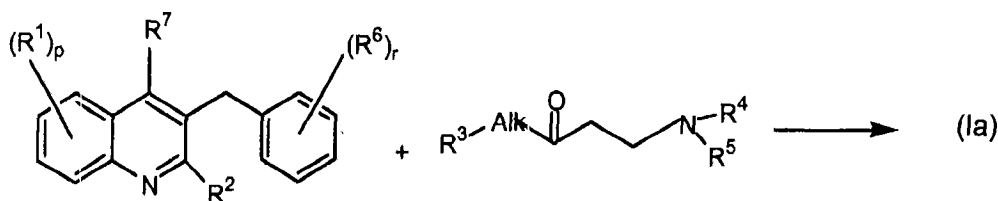
[0129] 优选式 (Ia) 或者 (Ib) 化合物是一种具体的非对映异构体 (基本上不含其他非对映异构体) 在式 (Ia) 或者 (Ib) 化合物具有两个手性中心的情形中, 这是指化合物为 (R, S) 和 (S, R) 对映异构体的外消旋混合物或者 (R, R) 和 (S, S) 对映异构体的外消旋混合物。在下文中, 2 种对映异构体的外消旋混合物表示为非对映异构体 A 或 B。是否将外消旋混合物表示为 A 或 B 取决于它是否在合成方案中首先分离 (即 A) 或者随后分离 (即 B)。更优选式 (Ia) 或者 (Ib) 化合物是一种具体的对映异构体 (基本上不含其它对映异构体) 在式 (Ia) 或者 (Ib) 化合物具有两个手性中心的情形中, 这是指化合物为 (R, S)、S, R)、(R, R) 和 (S, S) 对映异构体。在下文中, 所述具体的对映异构体被表示为 A1、A2、B1 或者 B2。将对映异构体表示为 A1、A2、B1 或者 B2 取决于它在合成方案中被首先分离或者被随后分离。

[0130] 式 (Ia) 或者 (Ib) 化合物可以根据 WO 2004/011436 中所述的方法进行制备, 其在此引入作为参考。通常, 根据本发明的化合物可以通过一系列步骤进行制备, 各个所述步骤都是本领域熟练技术人员熟知的。

[0131] 特别是, 根据式 (Ia) 的化合物可以根据以下反应方案 (1), 通过使式 (II) 的中间体化合物与式 (III) 的中间体化合物反应进行制备:

[0132] 方案 1

[0133]



(II)

(III)

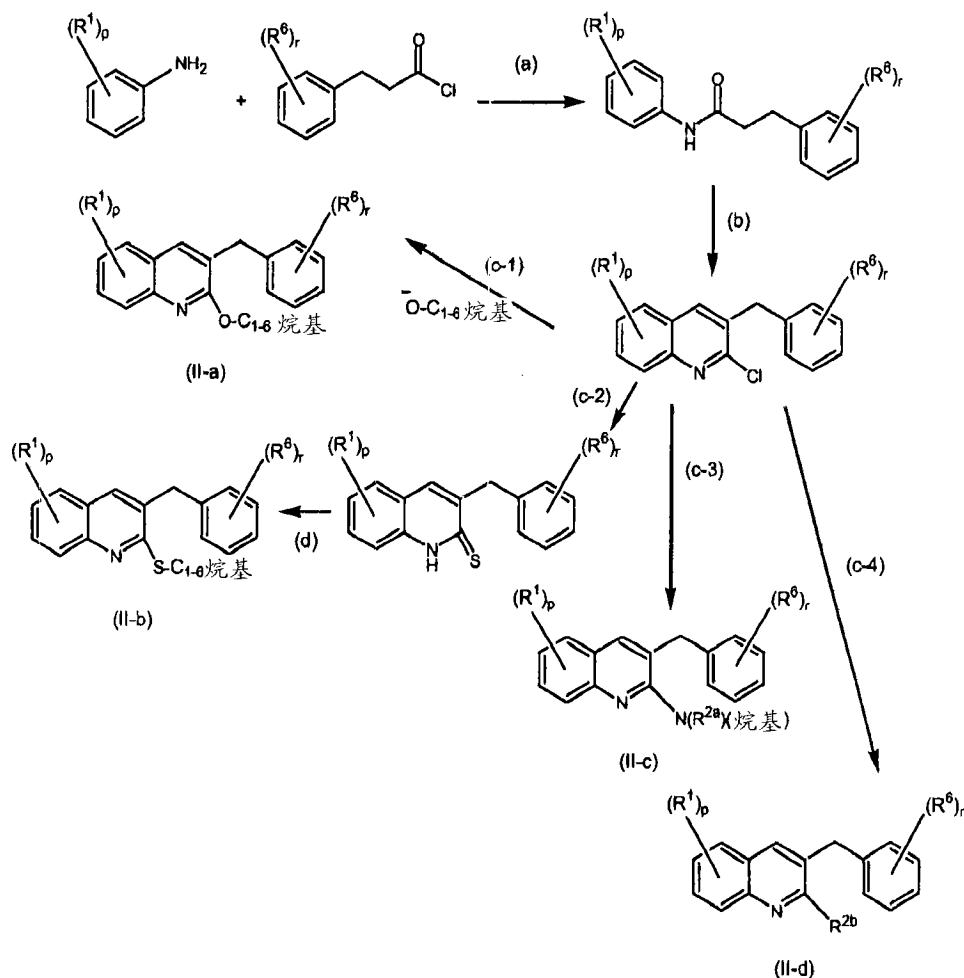
[0134] 使用在二异丙基胺和四氢呋喃混合物中的 $n\text{BuLi}$, 其中所有变量如式 (Ia) 中所定义。搅拌可以加快反应的速率。反应可以合意地在 $-20 \sim -70^\circ\text{C}$ 的温度范围内进行。

[0135] 相同的反应方法可以用于合成式 (Ib) 化合物。

[0136] 式 (II) 和 (III) 的原料和中间体化合物是市售化合物或者可以根据本领域通常已知的常规反应方法进行制备。例如, 式 (II-a) 或者 (II-b) 的中间体化合物可以根据以下反应方案 (2) 进行制备:

[0137] 方案 2

[0138]



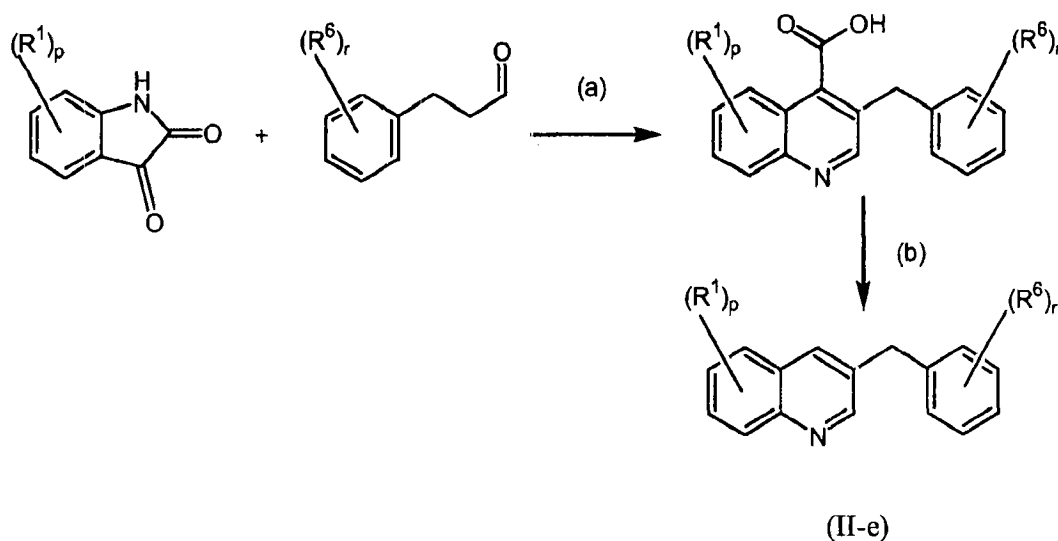
[0139] 其中所有变量如式 (Ia) 中所定义。反应方案 (2) 包括步骤 (a), 其中使适当取代的苯胺与适当的酰氯 (比如 3-苯基丙酰氯、3-氟苯丙酰氯或者 p-氯苯丙酰氯) 在适宜的碱 (比如三乙胺) 和适宜的反应惰性溶剂 (比如二氯甲烷或者二氯乙烷) 存在下反应。该

反应可以合意地在室温至回流温度的温度范围内进行。在下一步骤 (b) 中,使步骤 (a) 中获得的加合物与磷酰氯 (POCl_3) 在 N,N-二甲基甲酰胺存在下进行反应 (Vilsmeier-Haack 甲酰化,随后进行环化)。该反应可以合意地在室温至回流温度的温度范围内进行。在下一步骤 (c-1) 中,将具体的 R^2 -基团,其中 R^2 例如为 C_{1-6} 烷氧基,引入其中,通过使步骤 (b) 中获得的中间体化合物与 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基在适宜的溶剂 (比如,例如为 $\text{HO}-\text{C}_{1-6}$ 烷基) 存在下反应。在步骤 (b) 中获得的中间体化合物还可以通过以下方式转化为其中 R^2 例如为 C_{1-6} 烷硫基的中间体化合物,即与 $\text{S}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$ 在适宜的溶剂存在下反应,所述溶剂比如,例如为醇,例如乙醇 (步骤 (c-2)),随后与 C_{1-6} 烷基 $-\text{I}$ 在适宜的碱 (比如,例如为 K_2CO_3) 和适宜的溶剂 (比如,例如为 2-丙酮) 存在下反应。在步骤 (b) 中获得的中间体化合物还可以转化为其中 R^2 为 $\text{N}(\text{R}^{2a})$ (烷基) 的中间体化合物,其中 R^{2a} 为氢或者烷基,通过与 $\text{NH}(\text{R}^{2a})$ (烷基) 的适宜盐在适宜的碱 (比如,例如为碳酸钾) 和适宜的溶剂 (比如,例如为乙腈) 存在下反应 (步骤 (c-3))。在步骤 (b) 中获得的中间体化合物还可以转化为其中 R^2 为任选被烷氧基取代的烷氧基烷氧基的中间体化合物,所述 R^2 由 R^{2b} 表示,通过与任选被烷氧基取代的烷氧基烷基 OH 在 NaH 和适宜的溶剂 (比如,例如为四氢呋喃) 存在下反应 (步骤 (c-4))。

[0140] 根据式 (II-e) 的中间体化合物可以根据以下反应方案 (3) 进行制备,其中在第一步骤 (a) 中,取代的吲哚-2,3-二酮与任选取代的 3-苯基丙醛在适宜的碱 (比如,氢氧化钠) 存在下反应 (Pfitzinger 反应),在此之后,在下一步骤 (b) 中,使该羧酸化合物在高温下在适宜的反应惰性溶剂 (比如,二苯基醚) 存在下进行脱羧。

[0141] 方案 3

[0142]

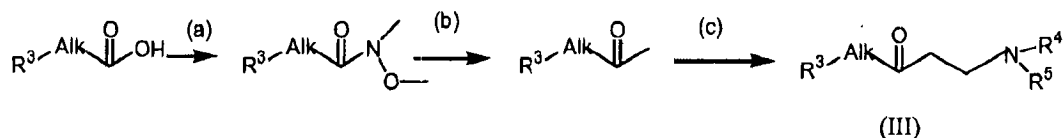


[0143] 显然,在上述和下文反应中,反应产品可以从反应介质中分离,和如果必要,进一步根据本领域通常已知的方法进行纯化,比如提取、结晶和色谱法。另外,显然以多于一种光学异构形式存在的反应产品可以通过已知的工艺从它们的混合物中分离,特别是制备色谱法,比如制备 HPLC、手性色谱法。单个非对映异构体或者单个对映异构体还可以通过超临界流体色谱法 (SCF) 进行分离。

[0144] 式 (III) 的中间体化合物是市售化合物或者可以根据本领域通常已知的常规反应方法进行制备。例如,式 (III) 的中间体化合物可以根据以下反应方案 (4) 进行制备:

[0145] 方案 4

[0146]



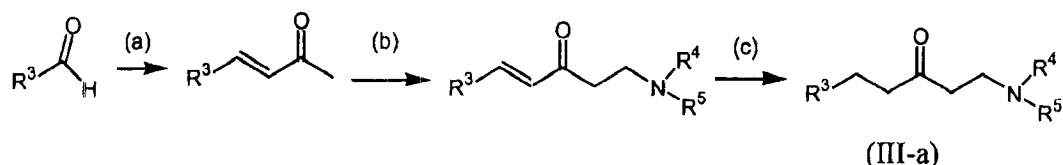
[0147] 式中 Alk 表示烷基。

[0148] 反应方案 (4) 包括步骤 (a), 其中, 例如使适宜的酸与 $\text{NH}(\text{CH}_3)(\text{OCH}_3)$ 在 1,1'-羰二咪唑和适宜的溶剂 (比如, 例如为 CH_2Cl_2) 存在下反应。在下一步骤 (b) 中, 使步骤 (a) 中获得的产品与 Grignard 试剂 (CH_3MgCl) 在适宜的溶剂 (比如, 例如四氢呋喃) 存在下反应。在下一步骤 (c) 中, 通过使步骤 (b) 中获得的中间体化合物与伯或者仲胺 HNR^4R^5 在 $\text{CH}_2(=\text{O})$ 、适宜的酸 (比如, 例如为盐酸等等) 和适宜的溶剂 (比如, 例如为醇, 例如乙醇) 存在下反应, 将氨基 ($-\text{NR}^4\text{R}^5$) 引入其中。

[0149] 其中 Alk 表示亚乙基的式 (III) 中间体化合物, 所述中间体由式 (III-a) 表示, 可以另外根据以下反应方案 (5) 进行制备:

[0150] 方案 5

[0151]



[0152] 反应方案 5 包括步骤 (a), 其中使适宜的醛与丙酮在适宜的碱 (比如, 例如为氢氧化钠) 存在下反应。在下一步骤 (b) 中, 使步骤 (a) 中获得的产品与伯或者仲胺 HNR^4R^5 在 $\text{CH}_2(=\text{O})$ 、适宜的酸 (比如, 例如为盐酸等等) 和适宜的溶剂 (比如, 例如醇, 例如乙醇) 存在下反应。在下一步骤 (c) 中, 在适宜的催化剂 (比如, 例如为在活性炭上的钯) 和适宜的溶剂 (比如, 例如为水和醇, 例如乙醇) 存在下, 对步骤 (b) 中获得的产品进行氢化 (H_2)。

[0153] 式 (Ia) 或者 (Ib) 化合物还可以根据本领域已知的官能团转化反应进行相互转化, 包括下文中所述的反应。

[0154] 例如, 其中 R^1 为卤素, 特别是溴的式 (Ia) 或者 (Ib) 化合物, 可以通过与 HCOONH_4 在适宜的催化剂 (比如, 例如为在活性炭上的钯) 存在下和在适宜的溶剂 (比如, 例如醇, 例如为甲醇) 存在下反应, 转化成其中 R^1 为氢的式 (Ia) 或者 (Ib) 化合物。相同的反应条件可以用于将其中 R^4 为苄基的式 (Ia) 或者 (Ib) 化合物转化为其中 R^4 为氢的式 (Ia) 或者 (Ib) 化合物。

[0155] 其中 R^1 为卤素, 特别是溴的式 (Ia) 或者 (Ib) 化合物, 还可以通过与 Het 的适宜硼酸衍生物 (例如吡啶-3-硼酸) 在适宜的催化剂 (比如, 例如为 (三苯基膦) 钯 (0)) 存在下, 在适宜的溶剂 (比如, 例如为乙二醇二甲醚) 和适宜的碱 (比如, 例如为碳酸钠) 存在下反应, 转化为其中 R^1 为 Het, 特别是吡啶的式 (Ia) 或者 (Ib) 化合物。

[0156] 其中 R^1 为卤素, 特别是溴的式 (Ia) 或者 (Ib) 化合物还可以通过与 N, N-二甲基甲酰胺在 $n\text{-BuLi}$ 和适宜的溶剂 (比如, 例如为四氢呋喃) 存在下反应转化为其中 R^1 为甲酰基的中间体。然后, 这些中间体可以通过与适宜的还原剂 (比如, 例如为 NaBH_4), 和在适宜的溶剂 (比如, 例如为醇, 例如甲醇, 和四氢呋喃) 存在下反应转化成其中 R^1 为 $-\text{CH}_2\text{-OH}$ 的式 (Ia) 或者 (Ib) 化合物。

[0157] 如上所指出,式 (Ia) 和 (Ib) 化合物可以用作抗菌药物。

[0158] 通常,可以将细菌性病原体分类为格兰氏阳性或者革兰氏阴性病原体。通常将对格兰氏阳性和革兰氏阴性病原体都具有活性的抗生素认为是具有广谱活性的化合物。本发明化合物被认为是对格兰氏阳性和 / 或革兰氏阴性细菌性病原体具有活性。特别是,本发明化合物对至少一种革兰氏阳性细菌具有活性,优选对几种革兰氏阳性细菌具有活性,更优选对一种或者多种革兰氏阳性细菌和 / 或一种或者多种革兰氏阴性细菌具有活性。

[0159] 本发明化合物具有杀菌或者抑菌活性。

[0160] 革兰氏阳性和革兰氏阴性需氧及厌氧细菌的实例包括葡萄球菌属,例如金黄色葡萄球菌;肠球菌属,例如链状肠球菌;链球菌属,例如肺炎链球菌、突变型链球菌、化脓性链球菌;芽胞杆菌属,例如枯草芽胞杆菌;利斯特菌属,例如单核细胞增生利斯特氏菌;嗜血杆菌属,例如流感嗜血杆菌;摩拉克氏菌属,例如卡他布连氏菌;假单胞菌属,例如绿脓杆菌;和埃希氏杆菌属,例如大肠杆菌。格兰氏阳性病原体,例如葡萄球菌属、肠道球菌和链球菌是特别重要的,因为抗性株的发展一旦得到确立,就难于处理和难于从例如医院环境中根除。所述株的实例为甲氧西林抗性金黄色葡萄球菌 (MRSA)、甲氧西林抗性凝固酶阴性葡萄球菌 (MRCNS)、盘尼西林抗性肺炎链球菌及多重抗性粪肠球菌。

[0161] 本发明化合物还对抗性菌株显示出活性。

[0162] 本发明化合物特别是对肺炎链球菌和 / 或金黄色葡萄球菌具有活性,包括抗性金黄色葡萄球菌,比如例如为甲氧西林抗性金黄色葡萄球菌 (MRSA),特别是对金黄色葡萄球菌具有活性,包括抗性金黄色葡萄球菌。本发明化合物特别是对 SPN6305 (肺炎链球菌 (ATCC6305)) 和 / 或 STA29213 (金黄色葡萄球菌 (ATCC29213)) 具有良好的活性。

[0163] 特别是,本发明化合物对生存能力取决于 F1F0 ATP 合成酶的本征函数的那些细菌具有活性。不受任何理论的限制,在此教导本发明化合物的活性在于对 F1F0 ATP 合成酶的抑制作用,特别是对 F1F0 ATP 合成酶的 F0 配合物的抑制作用,更特别是对 F1F0 ATP 合成酶的 F0 配合物的亚单位 c 的抑制作用,由此通过减少细菌的细胞 ATP 水平导致细菌被杀死。

[0164] 无论在上下文中何时使用时,化合物可以治疗细菌感染是指化合物可以治疗一种或者多种菌株的感染。无论在上下文中何时使用时,细菌感染不是分枝杆菌感染是指细菌感染不是被一种或者多种分枝杆菌株的感染。

[0165] 本发明化合物具有可接受的 $t_{1/2}$, 即,化合物的半衰期 ($t_{1/2}$) 是指通过多种消除过程,将体内化合物的量 (或者血浆浓度) 降低至其初始水平的一半所需的时间过程。

[0166] 本发明化合物的准确剂量和给药频率取决于使用的具体式 (Ia) 或者 (Ib) 化合物、进行治疗的具体状况、进行治疗的状况的严重程度、具体患者的年龄、体重、性别、饮食、给药时间和一般身体状况、给药模式以及个体可以服用的其它药物,如本领域熟练技术人员所熟知。此外,很显然,取决于治疗对象的响应和 / 或取决于开本发明化合物处方的医师的评估,所述有效日用量可以降低或者升高。

[0167] 本发明化合物可以以任选在药学上可接受的载体中的药学上可接受的形式进行给药。化合物和包含化合物的组合物可以通过比如局部、部分地或者系统途径的途径进行给药。系统应用包括将化合物引入到体内组织中的任何方法,例如,鞘内、硬膜外、肌内、经皮、静脉内、腹膜内、皮下、舌下、直肠和口服给药。意欲给药的抗菌剂的具体剂量以及治疗的持续时间可以根据需要进行调节。

[0168] 可以通过本发明化合物治疗的细菌感染包括,例如中枢神经系统感染、外耳感染、中耳感染(比如急性中耳炎)、颅侧窦道的感染、眼睛感染、口腔感染(比如牙齿、齿龈和粘膜感染)、上呼吸道感染、下呼吸道感染、泌尿生殖器感染、肠胃感染、妇科感染、败血病、骨骼和关节感染、皮肤和皮肤结构感染、细菌性心内膜炎、灼烧、手术的抗菌预防和免疫低下的患者中的抗菌预防(比如接受癌症化学治疗的患者或者器官移植的患者)。

[0169] 基于式 (Ia) 或者 (Ib) 化合物对细菌感染具有活性的事实,为了有效对抗细菌感染,本发明化合物可以与其它抗菌剂联用。

[0170] 由此,本发明还涉及 (a) 式 (Ia) 或者 (Ib) 化合物,和 (b) 一种或者多种其它抗菌剂的结合物,条件是所述一种或者多种其它抗菌剂不是抗分支杆菌试剂。

[0171] 本发明还涉及用作药品的 (a) 式 (Ia) 或者 (Ib) 化合物,和 (b) 一种或者多种其它抗菌剂的结合物,条件是所述一种或者多种其它抗菌剂不是抗分支杆菌试剂。

[0172] 本发明还包括一种药物组合物,其包含药学上可接受的载体和治疗有效量的作为活性成分的 (a) 式 (Ia) 或者 (Ib) 化合物,和 (b) 一种或者多种其它抗菌剂,条件是所述一种或者多种其它抗菌剂不是抗分支杆菌试剂。

[0173] 本发明还涉及如上所定义的结合物或者药物组合物用于治疗细菌感染的用途。

[0174] 本发明药物组合物可以具有用于给药目的的多种药物形式。视情况而定,组合物可以指通常用于系统给药药物的所有组分。为了制备本发明的药物组合物,将有效量的作为活性成分的具体化合物,任选为加成盐形式,与药学上可接受的载体合并充分混合成混合物,药学上可接受的载体可以为多种形式,这取决于希望给药的制剂形式。这些药物组合物合宜地为单位剂型,特别是适于口服给药或者经肠胃外注射的单位剂型。例如,在制备口服剂型的组合物中,可以使用任何常用的药物介质,例如在口服液体制剂(例如悬浮液、糖浆剂、酏剂、乳剂和液剂)的情况下,可以使用例如水、乙二醇、油和醇等等;或者在粉剂、丸剂、胶囊和片剂的情况下,可使用固体载体,例如淀粉、蔗糖、高岭土、稀释剂、润滑剂、结合剂和崩解剂等等。因为便于给药,片剂和胶囊表示最有利的口服单位剂型,在此情况下明显需要使用固体药物载体。对于胃肠外组合物,所述载体通常包括无菌水,至少大部分为无菌水,不过也可以包含其它成分,例如,溶解辅助剂。例如,可以制成可注射液剂,其中载体包括盐水溶液、葡萄糖溶液或者盐水和葡萄糖溶液的混合物。还可以将其制成可注射混悬剂,在这种情况下可以使用适当的液体载体和助悬剂等等。还包括在使用前不久欲转化为液态制剂的固体形式制剂。

[0175] 取决于给药的模式,所述药物组合物将优选含有按重量计 0.05 ~ 99% 的活性成分,更优选按重量计 0.1 ~ 70%,和按重量计 1 ~ 99.95% 的药学上可接受的载体,更优选按重量计 30 ~ 99.9%,所有百分比都基于全部组合物。

[0176] 当给定为组合物时,式 (Ia) 或者 (Ib) 化合物和 (b) 其他抗菌剂的重量比例如可以由本领域熟练技术人员确定。如本领域熟练技术人员所熟知,所述比例和给药的精确剂量和频率取决于使用的具体式 (Ia) 或者 (Ib) 化合物和其它抗菌剂、进行治疗的具体状况、进行治疗的状况的严重程度、具体患者的年龄、重量、性别、饮食、给药次数和一般身体状况、给药模式以及个体可以服用的其它药物。此外,很显然,取决于治疗对象的响应和/或取决于开本发明化合物处方的医师的评估,所述有效日用量可以降低或者升高。

[0177] 可以将式 (Ia) 或者 (Ib) 化合物和一种或者多种其它抗菌剂合并成单一制剂或者

可以将它们配制成分离的制剂,从而使得它们可以同时、分离或者顺序给药。由此,本发明还涉及含有 (a) 式 (Ia) 或者 (Ib) 化合物,和 (b) 一种或者多种其它抗菌剂的产品或者试剂盒,条件是所述一种或者多种其它抗菌剂不是抗分支杆菌试剂,所述产品或者试剂盒是用于同时、分离或者顺序用于细菌感染治疗中的联合制剂。

[0178] 所述药物组合物另外可以含有多种其它本领域已知的成分,例如润滑剂、稳定剂、缓冲剂、乳化剂、粘度-调节剂、表面活性剂、防腐剂、食用香料或者着色剂。

[0179] 为了便于给药和剂量的一致性,将上述药物组合物配制成单位剂型是特别有利的。在本文中使用的单位剂型是指适于用作单位剂量的物理分离单位,每个单位含有经计算能产生期望的治疗作用的预定量活性成分以及所需要的药物载体。上述单位剂型的实施例是片剂(包含刻痕片剂或者糖衣片剂)、胶囊、丸剂、粉剂包、板片、栓剂、可注射液剂或者混悬剂等等,及其隔离的多重形式。根据本发明的化合物的每日剂量当然将随着使用的化合物、给药模式、期望治疗和所述的细菌疾病的变化而变化。

[0180] 可以与式 (Ia) 或者 (Ib) 化合物联用的其它抗菌剂是本领域已知的抗菌剂。其它抗菌剂包括具 β -内酰胺基团的抗生素,比如天然盘尼西林、半合成盘尼西林、天然头孢菌素、半合成头孢菌素、头霉素、1-氧头孢烯类(1-oxacephems)、克拉维酸、青霉烯类(penems)、碳青霉烯类(carbapenems)、诺卡杀菌素、单菌胺类(monobactams);四环霉素、脱水四环霉素、蒽环霉素(anthracyclines);氨基糖苷;核苷,比如N-核苷、C-核苷、碳环核苷、杀稻瘟菌素S;大环内酯,例如12-员环大环内酯、14-员环大环内酯、16-员环大环内酯;安莎霉素(ansamycins);肽,例如博来霉素、短杆菌肽、多黏菌素、杆菌肽、含有内酯键结的大环肽类抗生素、放线菌素、双霉素、缠霉素、偏端霉素、持久杀菌素、米卡霉素、新制癌菌素、涂链霉素、紫霉素、维吉霉素;环己酰亚胺;环丝胺酸;拟青霉素;抗癌霉素A;新生霉素;灰黄霉素;氯霉素;丝裂霉素;烟曲霉素;莫能霉素;吡咯尼林;磷霉素;梭链孢酸;D-(对羟基苯基)甘胺酸;D-苯基甘胺酸;烯二炔类。

[0181] 可以与本发明式 (Ia) 或 (Ib) 化合物联用的具体抗生素为,例如苄基青霉素(钾、普鲁卡因、本乍生)、苯氧基甲基青霉素(钾)、苯氧乙基青霉素钾、苯丙西林、羧苄青霉素(二钠、苯基钠、茆满基钠)、磺苄西林、替卡西林二钠、二甲氧苄青霉素钠、苯唑西林钠、氯苯唑青霉素钠、双氯西林、氟氯西林、氨必西林、美洛西林、哌拉西林钠、阿莫西林、环己西林、海他西林、舒巴坦钠、盐酸酞安西林、盐酸巴安西林、匹美西林、头孢胺苄、头孢克罗、头孢来星、头孢羟胺苄、塞发莱定、头孢沙定、头孢匹林钠、头孢金素钠、塞发先令钠、头孢磺啉钠、头孢利定、头孢三嗪、头孢哌酮钠、头孢孟多、盐酸维福提、头孢唑啉钠、头孢噻肟钠、头孢噻肟钠、盐酸头孢甲肟、头孢呋新、头孢曲松钠、头孢他啶、头孢西丁、头孢美唑、头孢替坦、拉氧头孢、克拉维酸、亚胺培南、胺曲南、四环素、盐酸氯四环霉素、去甲基氯四环霉素、氧四环素、美他环素、强力霉素、罗利四环素、米诺环素、盐酸柔红霉素、多柔比星、阿柔比星、硫酸卡那霉素、卡那霉素B(bekanamycin)、妥布霉素、链霉素硫酸盐、地贝卡星、氨丁卡霉素、小诺霉素、核糖霉素、硫酸新霉素、硫酸巴龙霉素、硫酸链霉素、二氢链霉素、越霉素A、潮霉素、安普霉素、西梭霉素、硫酸奈替米星、盐酸奇放线菌素、硫酸阿司米星、维利霉素、春日霉素、多氧菌素、杀稻瘟菌素S、红霉素、无味红霉素、磷酸竹桃霉素、三乙酰基竹桃霉素、北里霉素、交沙霉素、螺旋霉素、泰霉素、伊维菌素、麦迪霉素、硫酸博来霉素、硫酸培洛霉素、短杆菌素S、多黏菌素B、枯草菌素、硫酸可利斯汀(colistin sulfate)、甲磺酸钠

可利斯汀、恩拉霉素 (enramycin)、蜜柑霉素、维吉霉素、硫酸卷曲霉素、紫霉素、恩维霉素、万古霉素、放线菌素 D、新制癌菌素、贝他定、潘司他汀、莫能霉素、拉沙里菌素、沙利霉素 (salinomycin)、两性霉素 B、制霉菌素、那他霉素 (natamycin)、曲古霉素 (trichomycin)、普卡霉素 (mithramycin)、林可霉素、克林霉素、盐酸棕榈酸克林霉素、黄霉素、环丝胺酸、拟青霉素、灰黄霉素、氯霉素、棕榈酸氯霉素、丝裂霉素 C、吡咯尼林、磷霉素、梭链孢酸、二环霉素 (bicozamycin)、硫粘菌素、西卡宁 (siccanin)。

[0182] 试验部分

[0183] 对于一些化合物,其中立体化学碳原子的绝对立体化学构型没有进行试验确定。在那些情形中,将首先分离的立体化学异构形式指定为“A”,并将随后分离的立体化学异构形式指定为“B”,并不另外涉及实际的立体化学构型。然而,所述“A”和“B”异构形式可以由本领域熟练技术人员利用本领域已知的方法,比如,例如为 X 射线衍射清楚表征。

[0184] 在“A”和“B”为立体异构混合物情形中,特别是非对映异构体混合物的情形中,可以对它们进行进一步分离,由此将相应的首先分离的组分分别表示为“A1”、“B1”和随后分离的组分分别表示为“A2”、“B2”,并不进一步涉及实际的立体化学构型。然而,所述“A1”、“A2”和“B1”、“B2”异构形式,特别是所述“A1”、“A2”和“B1”、“B2”光学异构形式可以由本领域熟练技术人员使用本领域已知的方法(比如,例如 X 射线衍射)清楚表征。

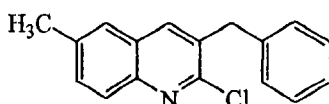
[0185] 在下文中,“THF”定义为四氢呋喃,“DMF”定义为 N,N-二甲基甲酰胺,“DIPE”定义为异丙醚和“CDI”定义为 1,1'-羰二咪唑。

[0186] A. 中间体化合物的制备

[0187] 实施例 A1

[0188] a) 中间体 1 的制备

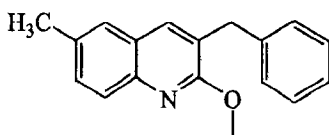
[0189]



[0190] 在 5°C 下,将 POCl_3 (327ml) 缓缓加入到 DMF (120ml) 中。加入完成之后,将 N-(4-甲基苯基) 苯丙酰胺 (0.501mol) 加入其中。在 80°C 下将上述混合物搅拌过夜,然后将其降至室温和倾倒在冰上。将 EtOAc 加入其中。将上述混合物搅拌 1 小时,将冰加入其中,然后用 EtOAc 进行提取。将有机层分离,用 H_2O 洗涤、进行干燥 (MgSO_4)、过滤并且将溶剂蒸发。产量:182.2g 中间体 1。

[0191] b) 中间体 2 的制备

[0192]

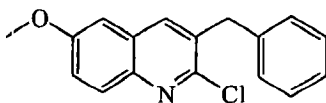


[0193] 在 70°C 下,将中间体 1 (0.5mol) 的 CH_3ONa (30%) (300ml) 和 CH_3OH (300ml) 混合物搅拌 48 小时。将上述混合物降至室温,倾倒在冰上并且用 CH_2Cl_2 提取。将有机层分离,用 H_2O 洗涤、进行干燥 (MgSO_4)、过滤并且将溶剂蒸发。在硅胶上通过柱色谱(洗脱液: CH_2Cl_2 /环己烷 30/70; 20-45 μm) 对所得残余物 (120g) 进行纯化。对纯馏份进行收集并且将溶剂蒸发。产量:64g 中间体 2。

[0194] 实施例 A2

[0195] a) 中间体 3 的制备

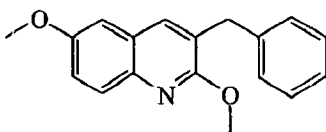
[0196]



[0197] 在 5℃ /10℃ 下,将 POCl_3 (2.74mol) 滴加加入到 DMF (94ml) 中。将 N-(4-甲氧基苯基) 苯丙酰胺 (0.38mol) 加入其中。在 80℃ 下将上述混合物搅拌过夜,然后将其降至室温和倾倒在冰上。将沉淀滤出、用 H_2O 洗涤并且在真空中进行干燥。产量:41.5g 中间体 3 (37%)。

[0198] b) 中间体 4 的制备

[0199]

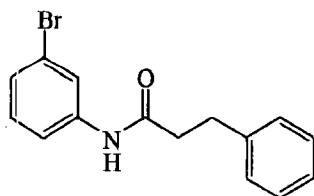


[0200] 将中间体 3 (0.14mol) 的 CH_3ONa 30% (90ml) 和 CH_3OH (400ml) 的混合物搅拌和回流过夜。将上述混合物降至室温,倾倒在冰上并且用 EtOAc 提取。将有机层分离、干燥 (MgSO_4)、过滤并且将溶剂蒸发。在硅胶上通过柱色谱 (洗脱液: CH_2Cl_2 / 环己烷 65/35; 35-70 μm) 对所得残余物 (38g) 进行纯化。对纯馏份进行收集并且将溶剂蒸发。产量:30g 中间体 4 (73%)。

[0201] 实施例 A3

[0202] a) 中间体 5 的制备

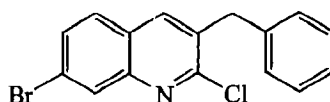
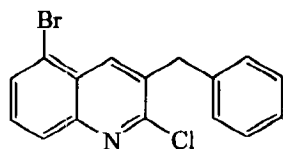
[0203]



[0204] 在 5℃ 下,将 苯丙酰氯 (0.67mol) 滴加加入到 3-溴苯胺 (0.58mol) 和 Et_3N (0.72mol) 的 CH_2Cl_2 (1000ml) 混合物中。在室温下将上述混合物搅拌 4 小时,将其倾倒入冰水和 NH_4OH 中。所有有机层用 1N HCl 洗涤,然后用 10% K_2CO_3 洗涤,进行干燥 (MgSO_4)、过滤和将溶剂蒸发至干燥。产量:190g 中间体 5。

[0205] b) 中间体 6 和 7 的制备

[0206]



[0207] 中间体 6

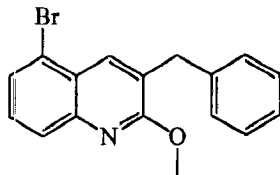
中间体 7

[0208] 在 5℃ 下,将 POCl_3 (2.3mol) 滴加加入到 DMF (0.98mol) 中。使上述混合物升温至室温。将中间体 5 (0.33mol) 加入其中。在 85℃ 下将所得混合物搅拌 6 小时,然后将其冷却至室温,倾倒入冰水中。将 CH_2Cl_2 加入其中。将两层搅拌 2 小时。所得混合物用 CH_2Cl_2 进

行提取。所得有机层用 10% K_2CO_3 洗涤、进行干燥 ($MgSO_4$)、过滤并且将溶剂蒸发。在硅胶上通过柱色谱 (洗脱液: CH_2Cl_2 / 环己烷 30/70; 20–45 μm) 对所得残余物 (84g) 进行纯化。对期望馏份进行收集并且将溶剂蒸发。产量: 34.1g (31%) 中间体 6 和 9g (8%) 中间体 7。

[0209] c. 中间体 8 的制备

[0210]

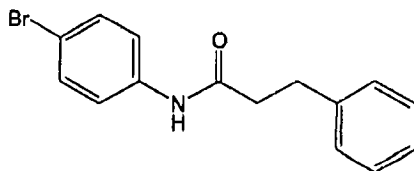


[0211] 将中间体 6 (0.1mol) 和 $NaOCH_3$ (0.53mol) 的甲醇 (340ml) 混合物搅拌和回流 20 小时, 然后将其冷却至室温, 倾倒入冰水中并且用 CH_2Cl_2 提取。将有机层分离、干燥 ($MgSO_4$)、过滤并且将溶剂蒸发。产量: 79% 中间体 8 (熔点: 100°C)。

[0212] 实施例 A4

[0213] a. 中间体 9 的制备

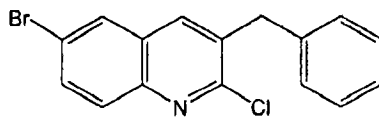
[0214]



[0215] 在室温下, 将苯丙酰氯 (0.488mol) 滴加加入到 4-溴苯胺 (0.407mol) 的 Et_3N (70ml) 和 CH_2Cl_2 (700ml) 溶液中, 并且在室温下将混合物搅拌过夜。将上述混合物倾倒入水和浓 NH_4OH 中, 并且用 CH_2Cl_2 提取。对所得有机层进行干燥 ($MgSO_4$)、过滤并且将溶剂蒸发。在乙醚中对所得残余物进行结晶。将所得残余物 (119.67g) 吸收在 CH_2Cl_2 中并且用 1N HCl 洗涤。对所得有机层进行干燥 ($MgSO_4$)、过滤并且将溶剂蒸发。产量: 107.67g 中间体 9。

[0216] b. 中间体 10 的制备

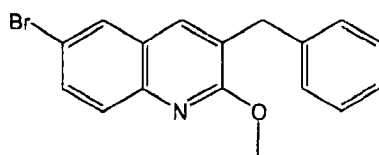
[0217]



[0218] 该反应进行两次。在 10°C 下, 将 $POCl_3$ (1.225mol) 滴加加入到 DMF (0.525mol) 中。然后, 在室温下将中间体 9 (0.175mol) 加入其中。在 80°C 下将混合物搅拌过夜, 倾倒在冰上并且用 CH_2Cl_2 提取。对所得有机层进行干燥 ($MgSO_4$)、过滤并且将溶剂蒸发。产量: 77.62g 中间体 10 (67%)。

[0219] c. 中间体 11 的制备

[0220]



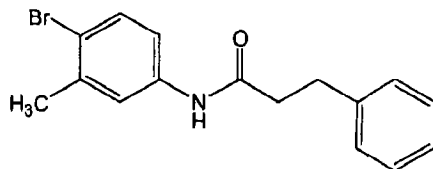
[0221] 将在 CH_3ONa (30%) 的甲醇 (222.32ml) 溶液中的中间体 10 (0.233mol) 和甲醇

(776ml) 的混合物搅拌和回流过夜, 然后将其倾倒在冰上, 和用 CH_2Cl_2 进行提取。将有机层分离、干燥 (MgSO_4)、过滤并且将溶剂蒸发。在硅胶上通过柱色谱 (洗脱液: CH_2Cl_2 / 环己烷 20/80, 然后 100/0; 20-45 μm) 对所得残余物进行纯化。对纯馏份进行收集并且将溶剂蒸发。产量: 25g 中间体 11 (33%) (熔点: 84°C)。

[0222] 实施例 A5

[0223] a. 中间体 12 的制备

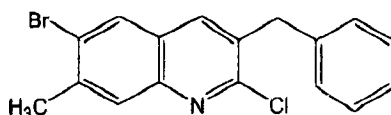
[0224]



[0225] 在 5°C 下, 将苯丙酰氯 (0.17mol) 滴加加入到 4-溴-3-甲基苯胺 (0.13mol) 和 Et_3N (0.18mol) 的 CH_2Cl_2 (250ml) 混合物中。使混合物升温至室温, 搅拌 16 小时, 倾倒入冰水和 30% NH_4OH 中并且用 CH_2Cl_2 进行提取。所得有机层用 1N HCl 、 H_2O 和 10% K_2CO_3 洗涤, 进行干燥 (MgSO_4)、过滤和将溶剂蒸发。将所得残余物吸收在乙醚中。将所得沉淀滤出并且对其进行干燥。产量: 39g 中间体 12 (91%)。

[0226] b. 中间体 13 的制备

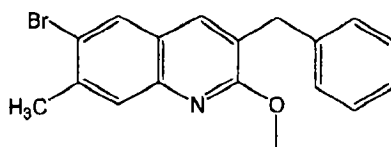
[0227]



[0228] 在 5°C 下, 将 POCl_3 (0.8mol) 滴加加入到 DMF (0.34mol) 中。使上述混合物升温至室温。将中间体 12 (0.11mol) 加入其中。在 85°C 下将所得混合物搅拌 7 小时, 然后将其冷却至室温, 倾倒入冰水中并且用 CH_2Cl_2 提取。将有机层分离、干燥 (MgSO_4)、过滤并且将溶剂蒸发直到干燥。在 $i\text{PrOH}$ 中对所得残余物进行结晶。将沉淀滤出、用 $i\text{PrOH}$ 洗涤并且进行干燥。产量: 13.9g 中间体 13 (35%)。

[0229] c. 中间体 14 的制备

[0230]

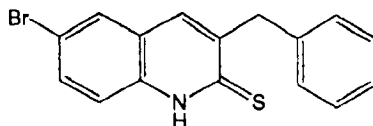


[0231] 将中间体 13 (0.04mol) 和 CH_3ONa (0.2mol) 的 CH_3OH (140ml) 混合物搅拌和回流 16 小时, 然后将其冷却至室温, 倾倒入冰水中并且用 CH_2Cl_2 提取。将有机层分离、干燥 (MgSO_4)、过滤并且将溶剂蒸发。产量: 13.5g 中间体 14 (98%)。

[0232] 实施例 A6A

[0233] a. 中间体 15 的制备

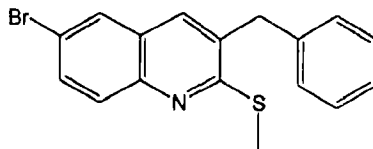
[0234]



[0235] 将中间体 10 (根据 A4. b 制备) (0.045mol) 和硫脲 (0.05mol) 的乙醇 (150ml) 混合物搅拌和回流 8 小时, 然后使其降至室温。将 KOH (0.068mol) 的 H_2O (15mL) 溶液加入其中。将上述混合物搅拌和回流 1 小时, 然后将其倾倒在冰上。将沉淀滤出、用 H_2O 洗涤并且进行干燥。产量: 11g 中间体 15 (74%)。

[0236] b. 中间体 16 的制备

[0237]

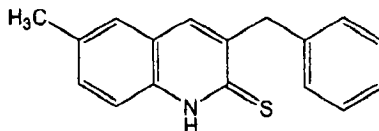


[0238] 在室温下, 将 CH_3I (0.037mol) 缓缓加入到中间体 15 (0.033mol) 和 K_2CO_3 (0.037mol) 的 2-丙酮 (150ml) 混合物中。在室温下将上述混合物搅拌 8 小时, 将其倾倒入 H_2O 中并且用 CH_2Cl_2 进行提取。将有机层分离、干燥 ($MgSO_4$)、过滤并且将溶剂蒸发。产量: 11.2g (97%)。部分该馏分 (2g) 在乙醚中进行结晶。将所得沉淀滤出并且对其进行干燥。产量: 1.45g 中间体 16 (70%)。

[0239] 实施例 A6B

[0240] a. 中间体 17 的制备

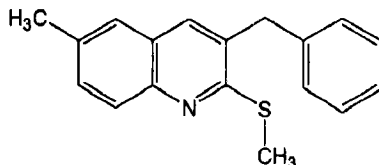
[0241]



[0242] 在 80°C 下, 将中间体 1 (8g, 0.03mol) 和硫脲 (2.5g, 0.033mol) 的乙醇 (100ml) 溶液搅拌 4 小时, 然后将其冷却至室温。将氢氧化钾 (2.5g, 0.045mol) 的水 (10ml) 溶液加入其中, 在 80°C 下将混合物加热 1 小时, 然后将其冷却至室温并且倾倒入水中。将沉淀滤出、用水洗涤并且进行干燥。产量: 7.6g 中间体 17 (95%)。

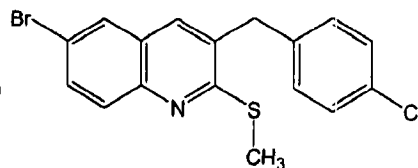
[0243] b. 中间体 18 的制备

[0244]



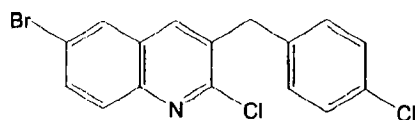
[0245] 在室温下, 将中间体 17 (7.6g, 0.029mol)、碘代甲烷 (1.9ml, 0.031mol) 和碳酸钾 (4.3g, 0.031mol) 的丙酮 (170ml) 溶液搅拌 4 小时, 将其倾倒入水中并且用 CH_2Cl_2 提取。所得有机层用水洗涤、用 $MgSO_4$ 干燥、进行过滤并且将溶剂蒸发。在二乙醚中对所得残余物进行结晶。将所得沉淀滤出并且对其进行干燥。产量: 5.83g 中间体 18 (73%) (熔点: 82°C)。

[0246] 中间体 19



由中间体 20 进行制备

[0247]

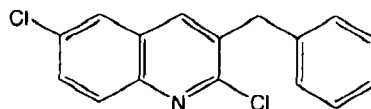


[0248] (中间体 20 根据 WO 2004/011436 中实施例 A2, 由 3-(4-氯苯基)丙酸进行制备; 产量: 88g 中间体 20 (70.7%)), 制备方法遵照如上实施例 A6A 和 A6B 中所示的相同方法。产量: 94% 中间体 19。

[0249] 实施例 A7

[0250] a. 中间体 21 的制备

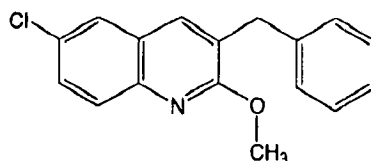
[0251]



[0252] 在 5℃ 下, 将 POCl_3 (3.234mol) 缓缓加入到 DMF (111ml) 中。加入完成之后, 将 N-(4-氯苯基) 苯丙酰胺 (0.462mol) 加入其中。在 80℃ 下将上述混合物搅拌过夜, 然后将其降至室温并倾倒在冰上。将 EtOAc 加入其中。将上述混合物搅拌 1 小时, 同时将冰加入其中, 然后用 EtOAc 进行提取。将有机层分离, 用 H_2O 洗涤、进行干燥 (MgSO_4)、过滤并且将溶剂蒸发。产量: 129g 中间体 21 (97%)。

[0253] b. 中间体 22 的制备

[0254]

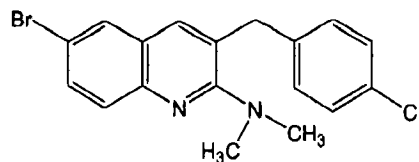


[0255] 在 80℃ 下, 将中间体 21 (0.447mol) 的 CH_3ONa (30%) (300ml) 和 CH_3OH (300ml) 混合物搅拌过夜。将上述混合物降至室温, 倾倒在冰上并且用 CH_2Cl_2 提取。将有机层分离, 用 H_2O 洗涤、进行干燥 (MgSO_4)、过滤并且将溶剂蒸发。在硅胶上通过柱色谱 (洗脱液: 环己烷/ CH_2Cl_2 70/30; 20-45 μm) 对所得残余物 (82g) 进行纯化。对纯馏份进行收集并且将溶剂蒸发。产量: 45g 中间体 22 (35%)。

[0256] 实施例 A8

[0257] a. 中间体 23 的制备

[0258]

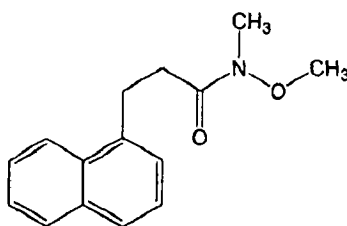


[0259] 在 80℃ 下, 将中间体 20 (1.5g, 0.00409mol)、盐酸二甲胺 (1.33g, 0.001636mol)、碳酸钾 (2.83g, 0.002045mol) 的乙腈 (15ml) 溶液搅拌 20 小时, 倾倒入水中并且用二乙醚提取。所得有机层用 MgSO_4 进行干燥、过滤并且将溶剂蒸发。在硅胶上通过柱色谱 (洗脱液: 环己烷/ AcOEt : 97/3) 对所得残余物 (1.5g) 进行纯化。对纯馏份进行收集并且将溶剂蒸发。产量: 0.7g 中间体 23 (47%)。

[0260] 实施例 A9

[0261] a. 中间体 24 的制备

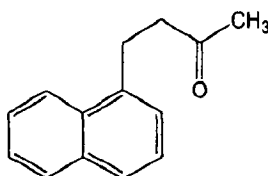
[0262]



[0263] 在 5 °C 下, 将 CDI (0.038mol) 加入 到 3-(1-萘基)-丙酸 (0.025mol) 的 CH_2Cl_2 (60ml) 溶液中。在 5 °C 下将混合物搅拌 1 小时。将 N-甲氧基甲胺·HCl (0.038mol) 加入其中。在室温下将上述混合物搅拌过夜。将 1N HCl 加入其中。用 CH_2Cl_2 对混合物进行提取。所得有机层用 10% K_2CO_3 洗涤、进行干燥 (MgSO_4)、过滤并且将溶剂蒸发。在硅胶上通过柱色谱 (洗脱液: CH_2Cl_2 100) 对所得残余物进行纯化。对纯馏份进行收集并且将溶剂蒸发。产量: 5.4g 中间体 24 (94%)。

[0264] b. 中间体 25 的制备

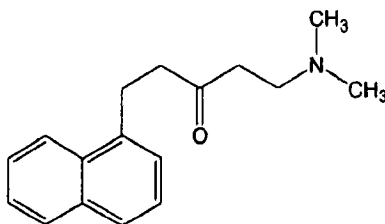
[0265]



[0266] 在 5 °C 下将 CH_3MgCl (0.025mol) 滴加加入到中间体 24 (0.021mol) 的 THF (51ml) 溶液中。在 5 °C 下将上述混合物搅拌 2 小时, 然后使其升温至室温。将 NH_4Cl 溶液加入其中。用 CH_2Cl_2 对混合物进行提取。将有机层分离、干燥 (MgSO_4)、过滤并且将溶剂蒸发。产量: 3.7g 中间体 25 (89%)。

[0267] c. 中间体 26 的制备

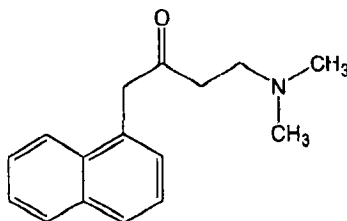
[0268]



[0269] 将中间体 25 (0.019mol)、甲醛 (0.076mol) 和 N-甲基甲胺 (0.076mol) 的浓 HCl (0.8ml) 和 EtOH (23ml) 混合物搅拌和回流 24 小时, 然后将其冷却至室温。将 EtOH 蒸发。将所得残余物吸收在 EtOAc 中。所得混合物用 NaHCO_3 进行碱化并且用 CH_2Cl_2 提取。将有机层分离、干燥 (MgSO_4)、过滤并且将溶剂蒸发。在硅胶上通过柱色谱 (洗脱液: CH_2Cl_2 / CH_3OH 97/3; 15-40 μm) 对所得残余物进行纯化。对两个馏份进行收集并且将溶剂蒸发。从期望的馏份得到 1.17g 中间体 26。

[0270] 中间体 27

[0271]

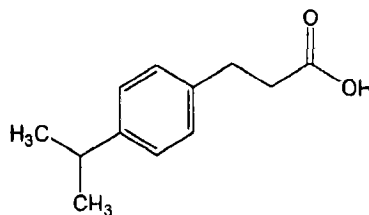


[0272] 按照与中间体 26 相同的方式制备。产量 :18% 中间体 27 (油)。

[0273] 实施例 A10

[0274] a. 中间体 28 的制备

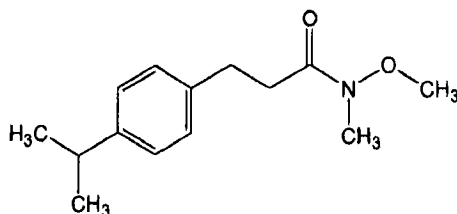
[0275]



[0276] 在搅拌和用冰冻水冷却下,将甲酸 (31.5ml,0.834mol) 滴加加入到 DMF (100ml) 中。将三乙胺 (50.8ml,0.361mol) 以相同的方式加入其中,随后将 Meldrum's 酸 (40g, 0.278mol) 加入其中。在溶解之后,将枯茗醛 (0.278mol) 加入其中。将混合物加热至高达 80℃ 的温度 14 小时,然后使其冷却,并且在剧烈搅拌下将其倾倒入 1 升冰冻水中。将浓 HCl 加入其中,直至 pH 值为 1-2。将沉淀滤出、用水洗涤并且将其风干。产量 :99% 中间体 28。

[0277] b. 中间体 29 的制备

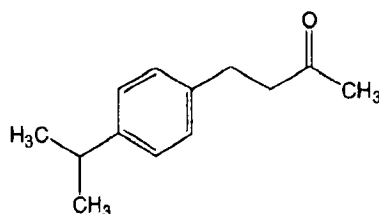
[0278]



[0279] 在 5℃ 下,将 1,1'-羰二咪唑 (6.6g,0.041mol) 分份加入到在冰浴中冷却的中间体 28 (0.027mol) 的 CH₂Cl₂ (50ml) 混合物中。在 5℃ 下将上述混合物搅拌 1 小时,将 N-甲氧基甲胺盐酸盐 (4g,0.041mol) 加入其中,并且在室温下将所得悬浮液搅拌 20 小时。将上述混合物倾倒入 1N HCl 中,并且用 CH₂Cl₂ 提取。所得有机层用 10% K₂CO₃ 水溶液洗涤、用硫酸镁干燥、进行过滤并且将溶剂蒸发。在硅胶上通过柱色谱 (洗脱液 :CH₂Cl₂ :100) 对所得残余物进行纯化。对纯馏份进行收集并且将溶剂蒸发。产量 :93% 的中间体 29 (93%)

[0280] c. 中间体 30 的制备

[0281]

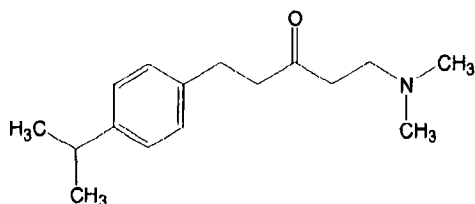


[0282] 在 0℃ 下,在 N₂ 流中将甲基氯化镁 (22% THF 溶液,8.1ml,0.023mol) 缓缓加入到中间体 29 (0.019mol) 的 THF (45ml) 溶液中。在 0℃ 下将上述混合物搅拌 2 小时,在 0℃ 下

用 10% NH_4Cl 使其水解,并且用 EtOAc 进行提取。所得有机层用 MgSO_4 进行干燥、过滤并且将溶剂蒸发。所得残余物不需进一步纯化即可使用。产量:83%的中间体 30(83%)。

[0283] d. 中间体 31 的制备

[0284]

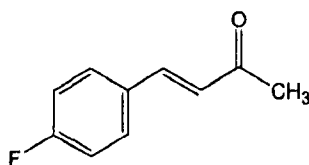


[0285] 将中间体 30(0.019mol)、低聚甲醛(2.3g,0.076mol)、盐酸二甲胺(6.2g,0.076mol)和浓盐酸(0.8ml)的 EtOH (23ml) 混合物在回流下搅拌 24 小时,然后使其冷却,并且将溶剂蒸发。将所得残余物倾倒在 CH_2Cl_2 中,用 NaHCO_3 碱化,并且用 CH_2Cl_2 提取。所得有机层用 MgSO_4 进行干燥、过滤并且将溶剂蒸发。在硅胶上通过柱色谱(洗脱液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$:97/3)对所得残余物进行纯化。收集两种异构体的纯组分,并且将溶剂蒸发。产量:10%的中间体 31(10%)。

[0286] 实施例 A11

[0287] a. 中间体 32 的制备

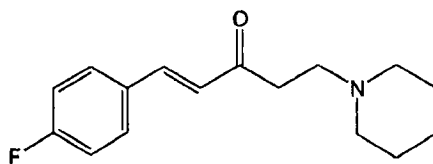
[0288]



[0289] 将 1% NaOH 溶液(50ml)分份加入到 4-氟苯甲醛(21.6ml,0.2mol)和丙酮(40ml,0.55mol)的水(40ml)混合物中。在 65°C 将上述混合物搅拌 2 小时,然后将混合物倾倒入冰水中并且用乙酸乙酯提取。所得有机层用盐水洗涤、用 MgSO_4 干燥、进行过滤并且将溶剂蒸发。为油的残余物不需进一步纯化即可使用。产量:34g 中间体 32(100%)。

[0290] b. 中间体 33 的制备

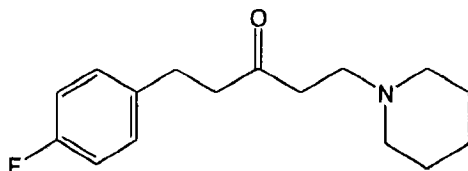
[0291]



[0292] 将中间体 32(4g,0.0244mol)、低聚甲醛(1.1g,0.0365mol)、哌啶盐酸盐(0.0244mol)和浓盐酸(0.8ml)的 EtOH (6ml) 混合物在回流下搅拌 24 小时,冷却,并且将溶剂蒸发。将沉淀滤出,用 EtOH 洗涤并且在 60°C 下在真空中进行干燥,从而提供中间体 33(63%)。

[0293] c. 中间体 34 的制备

[0294]

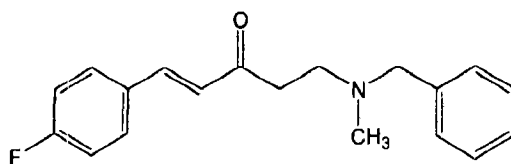


[0295] 在室温下,在氢气气氛中将中间体 33(7.34mmol)、在活性碳上为 10% 的钯(0.22g)的 EtOH/H₂O(22ml, 50/50) 混合物搅拌 2 小时。将上述反应混合物滤过硅藻土,用 EtOH 洗涤并且将溶剂蒸发。所得残余物用 1N NaOH 的 Et₂O 溶液处理。将有机层分离,用盐水洗涤、进行干燥(MgSO₄)、过滤和将溶剂蒸发。为油的残余物不需纯化即可进一步使用。产量:76%的中间体 34。

[0296] 实施例 A12

[0297] a. 中间体 35 的制备

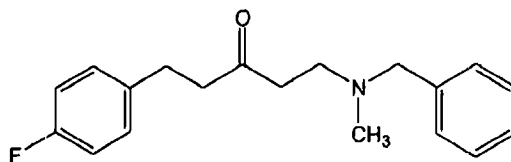
[0298]



[0299] 将中间体 32(4.8g, 0.0292mol)、低聚甲醛(1.32g, 0.0439mol)、N-苄基甲胺盐酸盐(4.6g, 0.0292mol)和浓盐酸(0.8ml)的 EtOH(100ml)混合物在回流下搅拌 18 小时,进行冷却,并且将溶剂蒸发。将沉淀滤出、用丙酮洗涤并且在 60℃ 下,在真空中对其进行干燥。产量:3.8g 中间体 35(39%)。

[0300] b. 中间体 36 的制备

[0301]

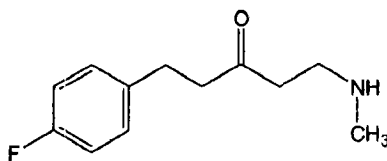


[0302] 在室温下,在氢气气氛中,将中间体 35(3.8g, 0.0114mol)、在活性碳上为 10% 的钯(0.38g)的 EtOH/H₂O(38ml, 50/50) 混合物搅拌 2 小时。将上述反应混合物滤过硅藻土,用 EtOH 洗涤并且将溶剂蒸发。所得残余物用 1N NaOH 的 Et₂O 溶液处理。将有机层分离,用盐水洗涤、进行干燥(MgSO₄)、过滤和将溶剂蒸发。在硅胶上通过柱色谱(洗脱液:CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1; 15-40 μm)对所得残余物(2.5g)进行纯化。对纯馏份进行收集并且将溶剂蒸发。产量:0.75g 中间体 36(22%)。

[0303] 实施例 A13

[0304] a. 中间体 37 的制备

[0305]



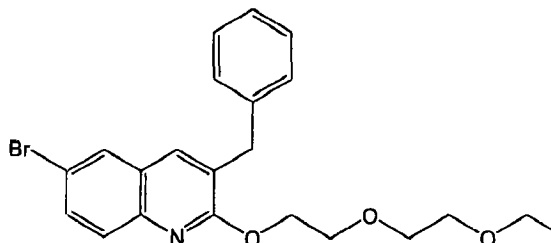
[0306] 在室温下,在氢气气氛中,将中间体 35(2.3g, 0.00689mol)、在活性碳上为 10% 的钯(0.23g)的 EtOH/H₂O(24ml, 50/50) 混合物搅拌 3 小时。将上述反应混合物滤过硅藻土,

用 EtOH 洗涤并且将溶剂蒸发。所得残余物用 1N NaOH 的 Et₂O 溶液处理。将有机层分离, 用盐水洗涤、进行干燥 (MgSO₄)、过滤和将溶剂蒸发。为油的残余物不需进一步纯化即可用于下一步骤中。产量: 1.3g 中间体 37 (90%)。

[0307] 实施例 A14

[0308] a. 中间体 38 的制备

[0309]

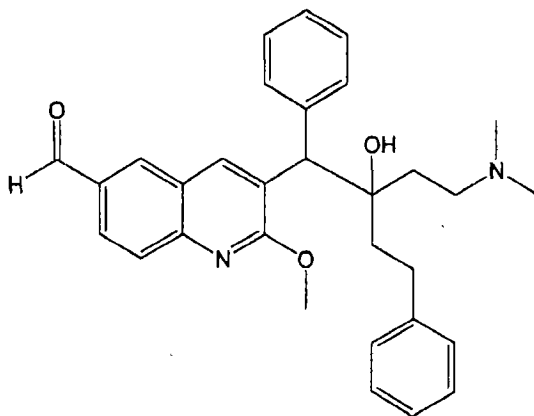


[0310] 在 0°C 下, 在 N₂ 流中将 NaH (在油中为 60%; 0.0072mol) 分份加入到 2-(2-乙氧基乙氧基)-乙醇 (0.0072mol) 的 THF (12.5ml) 溶液中。在 0°C 下上述混合物搅拌 1 小时。将中间体 10 (0.006mol) 的 THF (12.5ml) 溶液滴加加入其中。将上述混合物搅拌和回流 18 小时, 然后将其冷却至室温。将 EtOAc 和 H₂O 加入其中。所得有机层用 H₂O 洗涤, 然后用饱和 NaCl 洗涤。对分离的有机层进行干燥 (MgSO₄)、过滤并且将溶剂蒸发。产量: 2.5g 中间体 38 (97%)。

[0311] 实施例 A15

[0312] 中间体 39 的制备

[0313]



[0314] 中间体 39 (非对映异构体 A)

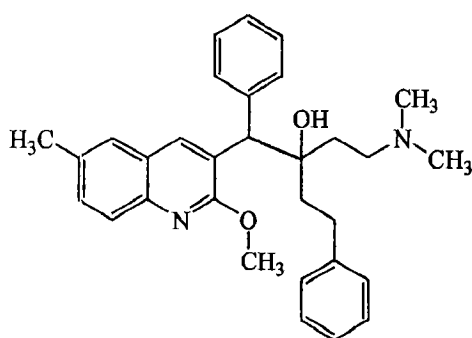
[0315] 在 -70°C 下, 在 N₂ 流中将 1.6M nBuLi 的己烷溶液 (0.0018mol) 滴加加入到化合物 14 (0.0007mol) 的 THF (4ml) 溶液中。将上述混合物搅拌 2 小时。将 N, N-二甲基甲酰胺 (0.0037mol) 缓缓加入其中。在 -70°C 下将所得混合物搅拌 2 小时, 然后将其倾倒入 H₂O 中并且用 EtOAc 提取。所得有机层用饱和 NaCl 洗涤、进行干燥 (MgSO₄)、过滤并且将溶剂蒸发。产量: 0.38g 中间体 39 (100%)。

[0316] B. 最终化合物的制备

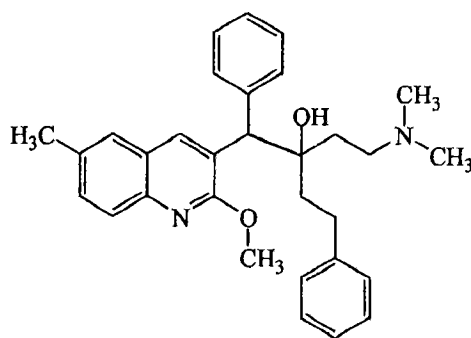
[0317] 实施例 B1

[0318] a. 化合物 1 和 2 的制备

[0319]



[0320] 化合物 1 (非对映异构体 A)
 构体 B)

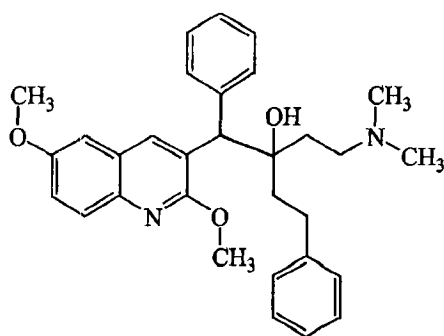


化合物 2 (非对映异

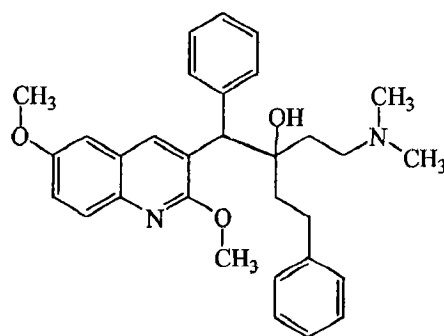
[0321] 在 -20°C 下, 将 1.6M nBuLi (0.0084mol) 滴加加入到 N-(1-甲基乙基)-2-丙胺 (0.0084mol) 的 THF (24ml) 溶液中。在 -20°C 下将混合物搅拌 20 分钟, 然后将其冷却至 -70°C 。将中间体 2 (根据 A1. b 制备) (0.0076mol) 的 THF (20ml) 溶液加入其中。在 -70°C 下将混合物搅拌 1 小时 30 分钟。将 1-(二甲基氨基)-5-苯基-3-戊酮 (0.0107mol) 的 THF (22ml) 溶液加入其中。在 -70°C 下将所得混合物搅拌 3 小时, 倾倒入 -30°C 内并且用 CH_2Cl_2 提取。将有机层分离、干燥 (MgSO_4)、过滤并且将溶剂蒸发。在硅胶上通过柱色谱 (洗脱液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0.2; 15-40 μm) 对所得残余物 (4.3g) 进行纯化。对纯馏份进行收集并且将溶剂蒸发。在 kromasil 上通过柱色谱 (洗脱液: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{NH}_4\text{HCO}_3$ 0.5% 85/15; 10 μm) 将所得残余物纯化两次。对三个馏份进行收集并且将溶剂蒸发。产量: 0.155g 馏份 1; 0.08g 馏份 2 和 0.1g 馏份 3。馏份 1 和馏份 3 在 DIPE 中进行结晶。将所得沉淀滤出并且对其进行干燥。产量: 0.14g 最终化合物 1 (8%) (非对映异构体 A; 熔点: 142°C) 和 0.102g 最终化合物 2 (6%) (非对映异构体 B; 熔点: 159°C)。

[0322] b-1. 化合物 3 和 4 的制备

[0323]



[0324] 化合物 3 (非对映异构体 A)
 异构体 B)



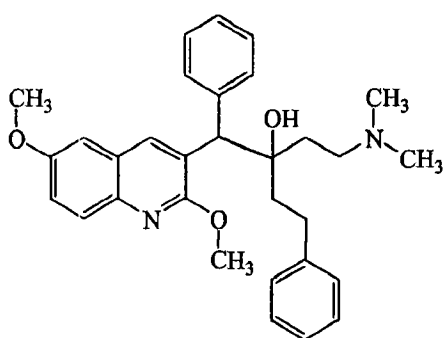
化合物 4 (非对映

[0325] 在 -20°C 下, 将 1.6M nBuLi (0.0095mol) 滴加加入到 N-(1-甲基乙基)-2-丙胺 (0.0095mol) 的 THF (26ml) 溶液中。在 -20°C 下将混合物搅拌 20 分钟, 然后将其冷却至 -70°C 。将中间体 4 (根据 A2. b 制备) (0.0086mol) 的 THF (24ml) 溶液加入其中。在 -70°C 下将混合物搅拌 1 小时 30 分钟。将 1-(二甲基氨基)-5-苯基-3-戊酮 (0.012mol) 的 THF (25ml) 溶液加入其中。在 -70°C 下将所得混合物搅拌 3 小时, 倾倒在 -30°C 的冰上并且用 CH_2Cl_2 提取。将有机层分离、干燥 (MgSO_4)、过滤并且将溶剂蒸发。在硅胶上通过柱色谱 (洗脱液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0.1; 15-40 μm) 对所得残余物 (5.2g) 进行纯化。对

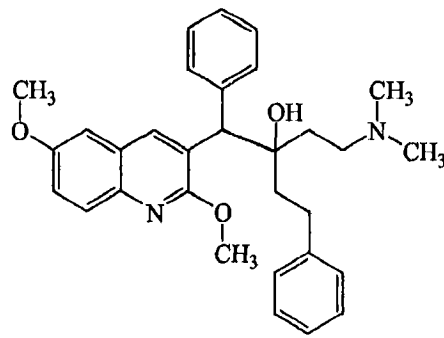
纯馏份进行收集并且将溶剂蒸发。在 kromasil 上通过柱色谱 (洗脱液: 环己烷 / iPrOH / NH_4OH 95/5/0.3; $10\ \mu\text{m}$) 对所得残余物 (0.2g) 进行纯化。对期望馏份进行收集并且将溶剂蒸发。产量: 0.035g 最终化合物 3 (3%) (非对映异构体 A) 和 0.03g 最终化合物 4 (2.8%) (非对映异构体 B)。

[0326] b-2. 化合物 3 和 4 的制备

[0327]



[0328] 化合物 3 (非对映异构体 A)

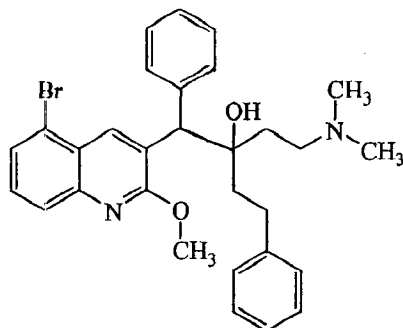


化合物 4 (非对映异构体 B)

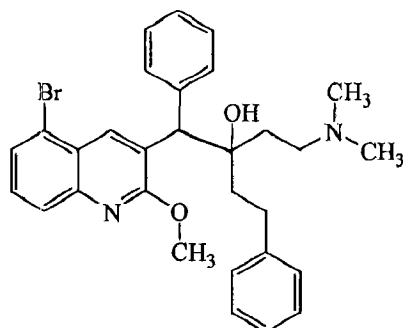
[0329] 在 $-20\ ^\circ\text{C}$ 下, 将 1.6M nBuLi (0.0118mol) 滴加加入到 N-(1-甲基乙基)-2-丙胺 (0.0118mol) 的 THF (30ml) 溶液中。在 $-20\ ^\circ\text{C}$ 下将混合物搅拌 20 分钟, 然后将其冷却至 $-70\ ^\circ\text{C}$ 。将中间体 4 (根据 A2. b 制备) (0.0107mol) 的 THF (35ml) 溶液加入其中。在 $-70\ ^\circ\text{C}$ 下将混合物搅拌 1 小时 30 分钟。将 1-(二甲基氨基)-5-苯基-3-戊酮 (0.015mol) 的 THF (30ml) 溶液加入其中。在 $-70\ ^\circ\text{C}$ 下将所得混合物搅拌 3 小时, 倾倒在 $-30\ ^\circ\text{C}$ 的冰上并且用 EtOAc 提取。将有机层分离、干燥 (MgSO_4)、过滤并且将溶剂蒸发。在硅胶上通过柱色谱 (洗脱液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0.1 然后 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{iPrOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0.4; $15\text{--}40\ \mu\text{m}$) 对所得残余物进行纯化。对两个馏份进行收集并且将溶剂蒸发。产量: 0.13g 馏份 1 和 0.12g 馏份 2。馏份 1 在 DIPE 中进行结晶。将所得沉淀滤出并且对其进行干燥。产量: 0.063g 最终化合物 3 (非对映异构体 A)。馏份 2 在 DIPE 中进行结晶。将所得沉淀滤出并且对其进行干燥。产量: 0.066g 最终化合物 4 (非对映异构体 B)。

[0330] c. 化合物 5 和 6 的制备

[0331]



[0332] 化合物 5 (非对映异构体 A)



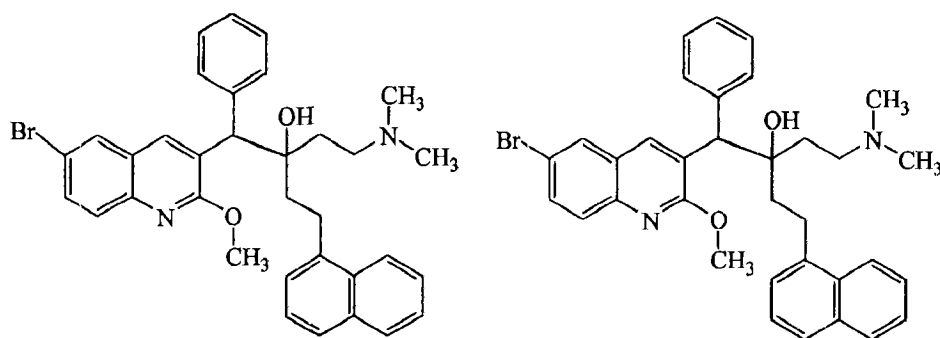
化合物 6 (非对映异构体 B)

[0333] 在 $-20\ ^\circ\text{C}$ 下, 将 1.6M nBuLi (0.0084mol) 滴加加入到 N-(1-甲基乙基)-2-丙胺 (0.0084mol) 的 THF (24ml) 溶液中。在 $-20\ ^\circ\text{C}$ 下将混合物搅拌 20 分钟, 然后将其冷却

至 -70°C 。将中间体 8 (根据 A3. c 制备) (0.0076mol) 的 THF (25ml) 溶液加入其中。在 -70°C 下将混合物搅拌 1 小时 30 分钟。将 1-(二甲基氨基)-5-苯基-3-戊酮 (0.0107mol) 的 THF (22ml) 溶液加入其中。在 -70°C 下将所得混合物搅拌 3 小时, 倾倒在 -30°C 的冰上并且用 CH_2Cl_2 提取。将有机层分离、干燥 (MgSO_4)、过滤并且将溶剂蒸发。在硅胶上通过柱色谱 (洗脱液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0.1 然后甲苯 / $i\text{PrOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0.1; $15\text{--}40\ \mu\text{m}$) 对所得残余物 (5.1g) 进行纯化。对三个馏份进行收集并且将溶剂蒸发。产量: 0.87g 馏份 1; 0.7g 馏份 2 和 0.4g 馏份 3。在 kromasil 上通过柱色谱 (洗脱液: 甲苯 / $i\text{PrOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99/1/0.05; $10\ \mu\text{m}$) 对所得馏份 3 进行纯化。对两个馏份进行收集并且将溶剂蒸发。产量: 0.15g 馏份 A 和 0.139g 馏份 B。馏份 B 在 DIPE 中进行结晶。将所得沉淀滤出并且对其进行干燥。产量: 0.585g 最终化合物 5 (30%) (非对映异构体 A; 熔点: 156°C)。馏份 A 在 DIPE 中进行结晶。将所得沉淀滤出并且对其进行干燥。产量: 0.15g 最终化合物 6 (8%) (非对映异构体 B; 熔点: 126°C)。

[0334] d. 化合物 7 和 8 的制备

[0335]



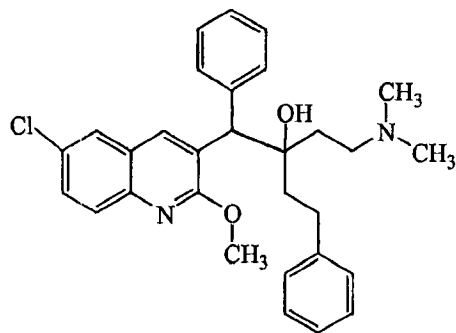
[0336] 化合物 7 (非对映异构体 A)
 构体 B)

化合物 8 (非对映异

[0337] 在 -70°C 下, 将中间体 11 (A4. c 制备) (0.0035mol) 的 THF (12ml) 溶液滴加加入到 N-(1-甲基乙基)-2-丙胺锂盐 (0.0038mol) 的 THF (19ml) 溶液中。在 -70°C 下将混合物搅拌 1 小时 30 分钟。将中间体 26 (根据 A9. c 制备) (0.0046mol) 的 THF (12ml) 溶液加入其中。在 -70°C 下将所得混合物搅拌 3 小时, 倾倒入 -30°C 内并且用 CH_2Cl_2 提取。将有机层分离、干燥 (MgSO_4)、过滤并且将溶剂蒸发。在硅胶上通过柱色谱 (洗脱液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0.1; $15\text{--}40\ \mu\text{m}$) 将所得残余物 (2.2g) 纯化两次。对三个馏份进行收集并且将溶剂蒸发。产量: 0.3g 馏份 1 (非对映异构体 A), 0.027g 馏份 2 和 0.242g 馏份 3 (非对映异构体 B)。馏份 1 在 DIPE 中进行结晶。将所得沉淀滤出并且对其进行干燥。产量: 0.26g 最终化合物 7 (25%) (非对映异构体 A; 熔点: 206°C)。馏份 3 在 DIPE 中进行结晶。将所得沉淀滤出并且对其进行干燥。产量: 0.128g 最终化合物 8 (12%) (非对映异构体 B; 熔点: 160°C)。

[0338] e. 化合物 9 的制备

[0339]

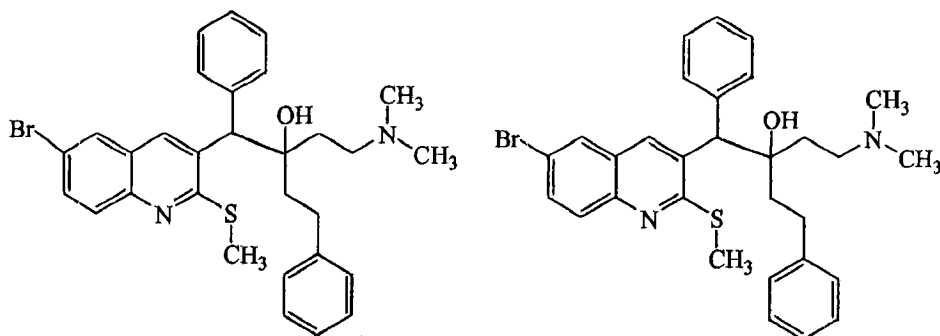


[0340] 化合物 9 (非对映异构体 A)

[0341] 在 -20°C 下, 将 $n\text{BuLi}$ (0.0084mol) 加入到 N -(1-甲基乙基)-2-丙胺 (0.0084mol) 的 THF (25ml) 溶液中。在 -20°C 下将混合物搅拌 20 分钟, 然后将其冷却至 -70°C 。将中间体 22 (根据 A7b 制备) (0.0076mol) 的 THF (26ml) 溶液加入其中。将 1-(二甲基氨基)-5-苯基-3-戊酮 (0.0107mol) 的 THF (24ml) 溶液加入其中。在 -70°C 下将所得混合物搅拌 3 小时, 倾倒在 -30°C 的冰上并且用 CH_2Cl_2 提取。将有机层分离、干燥 (MgSO_4)、过滤并且将溶剂蒸发。在硅胶上通过柱色谱 (洗脱液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0.1; $15\text{-}40\ \mu\text{m}$) 对所得残余物进行纯化, 然后在 kromasil 上通过柱色谱 (洗脱液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99/1/0.05) 进行纯化。对三个馏份进行收集并且将溶剂蒸发。产量: 0.44g 馏份 1 (非对映异构体 A), 0.257g 馏份 2 和 0.02g 馏份 3。馏份 1 在 DIPE 中进行结晶。将所得沉淀滤出并且对其进行干燥。产量: 0.14g 最终化合物 9 (熔点: 172°C)。

[0342] f. 化合物 10 和 11 的制备

[0343]

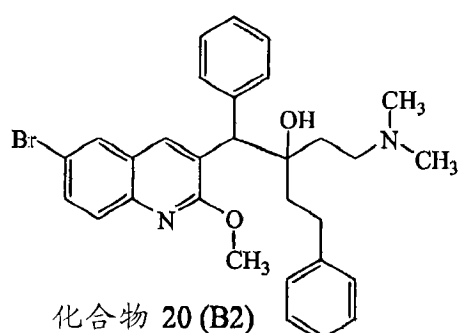
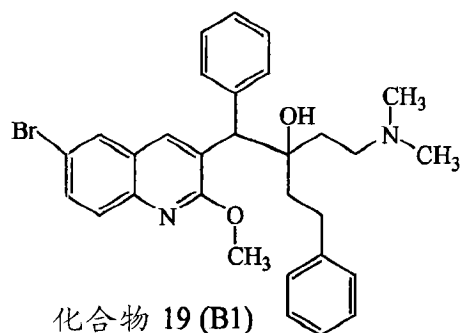
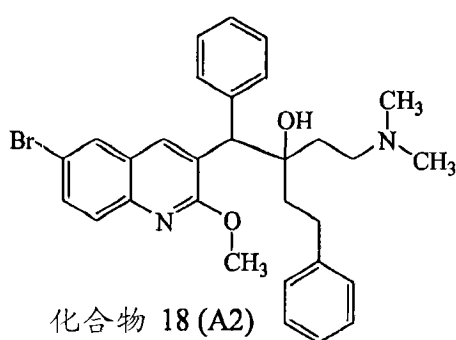
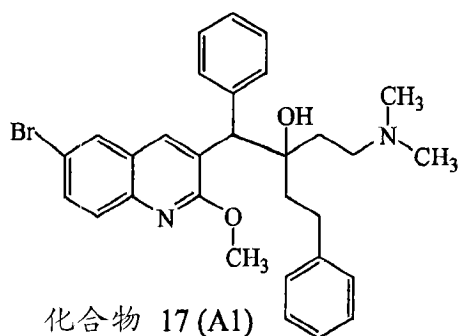


[0344] 化合物 10 (非对映异构体 A) 化合物 11 (非对映异构体 B)

[0345] 在 -20°C 下, 将 1.6M $n\text{BuLi}$ (0.0084mol) 滴加加入到 N -(1-甲基乙基)-2-丙胺 (0.0084mol) 的 THF (24ml) 溶液中。在 -20°C 下将混合物搅拌 20 分钟, 然后将其冷却至 -70°C 。将中间体 16 (根据 A6A. b 制备) (0.0076mol) 的 THF (26ml) 溶液加入其中。在 -70°C 下将混合物搅拌 1 小时 30 分钟。将 1-(二甲基氨基)-5-苯基-3-戊酮 (0.0107mol) 的 THF (22ml) 溶液加入其中。在 -70°C 下将所得混合物搅拌 3 小时, 然后倾倒在 -30°C 的冰上并且用 CH_2Cl_2 提取。将有机层分离、干燥 (MgSO_4)、过滤并且将溶剂蒸发。在硅胶上通过柱色谱 (洗脱液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0.1; $15\text{-}40\ \mu\text{m}$) 对所得残余物 (4.8g) 进行纯化。对两个馏份进行收集并且将溶剂蒸发。产量: 0.52g 馏份 1 和 0.42g 馏份 2。在 DIPE 中对两种馏份进行结晶。将所得沉淀滤出并且对其进行干燥。产量: 0.47g 最终化合物 10 (23%) (非对映异构体 A; 熔点: 191°C) 和 0.27g 最终化合物 11 (7%) (非对映异构体 B; 熔点: 179°C)。

[0346] g. 化合物 17、18、19 和 20 的制备

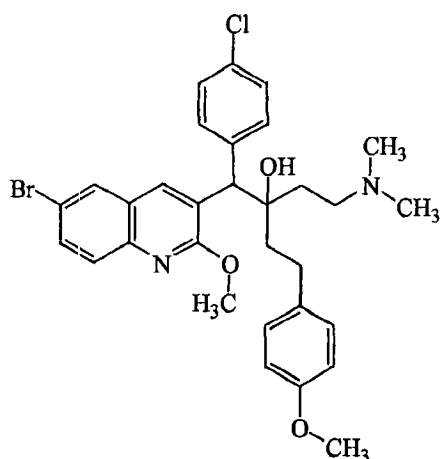
[0347]



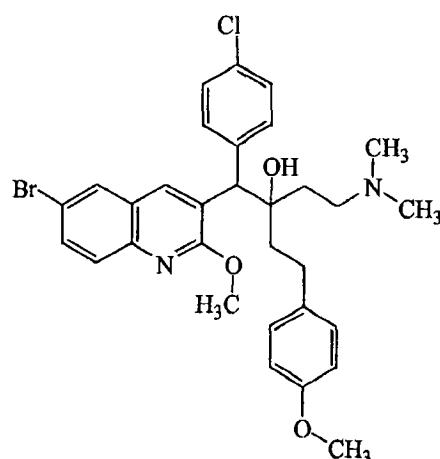
[0348] 在 -20°C 下, 将 1.6M nBuLi (0.0114mol) 滴加加入到 N-(1-甲基乙基)-2-丙胺 (0.0114mol) 的 THF (32ml) 溶液中。在 -20°C 下将混合物搅拌 20 分钟, 然后将其冷却至 -70°C 。将中间体 11 (根据 A4. c 制备) (0.0104mol) 的 THF (34ml) 溶液加入其中。将上述混合物搅拌 1 小时 30 分钟。将 1-(二甲基氨基)-5-苯基-3-戊酮 (0.0146mol) 的 THF (30ml) 溶液加入其中。在 -70°C 下将所得混合物搅拌 3 小时, 然后将其倾倒入 -30°C 内并且用 CH_2Cl_2 提取。将有机层分离、干燥 (MgSO_4)、过滤并且将溶剂蒸发。在硅胶上通过柱色谱 (洗脱液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0.1; 15-40 μm) 将所得残余物 (5.3g) 纯化两次。对两个馏份进行收集并且将溶剂蒸发。产量: 0.45g F1 和 0.22g F2。在 DIPE 中对两种馏份进行结晶。将所得沉淀滤出并且对其进行干燥。产量: 0.154g F3 (非对映异构体 A) 和 0.11g F4 (非对映异构体 B)。通过 Chiral PAK AD (洗脱液: EtOH 100; 20 μm) 将 F3 分成两种对映异构体。对两个馏份进行收集并且将溶剂蒸发。各个馏份单独在 DIPE/乙醚中进行结晶。将所得沉淀滤出并且对其进行干燥。产量: 0.19g 化合物 17 (A1) 和 0.175g 化合物 18 (A2)。通过 Chiral PAK AD (洗脱液: EtOH/iPrOH 90/10; 20 μm) 将 F4 分成两种对映异构体。对两个馏份进行收集并且将溶剂蒸发。各个馏份单独在 DIPE/乙醚中进行结晶。将所得沉淀滤出并且对其进行干燥。产量: 0.1g 化合物 19 (B1) 和 0.1g 化合物 20 (B2)。

[0349] h. 化合物 21 和 22 的制备

[0350]



[0351] 化合物 21 (非对映异构体 A)
体 B)

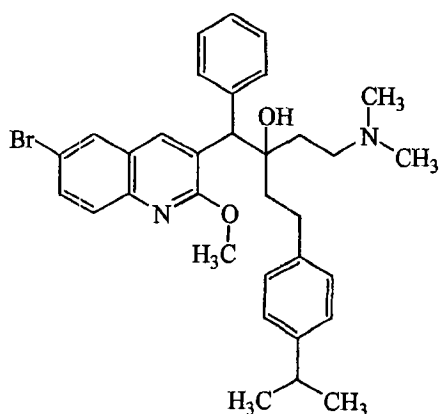


化合物 22 (非对映异构

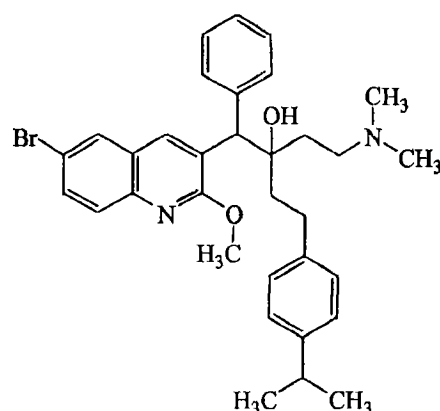
[0352] 在 -20°C 下, 在 N_2 流中, 将 1.6M nBuLi 的己烷溶液 (3.4ml, 0.0055mol) 缓缓加入到二异丙胺 (0.78ml, 0.0055mol) 的 THF (8.5ml) 溶液中。在 -20°C 下将混合物搅拌 20 分钟, 然后将其冷却至 -70°C 。将 3-(4-氯-苄基)-6-溴-2-甲氧基-喹啉 (1.67g, 0.0046mol) 的 THF (34ml) 溶液缓缓加入其中。在 -70°C 下将混合物搅拌 1 小时 30 分钟。将 1-(二甲基氨基)-5-(4-甲氧基-苄基)-戊-3-酮 (1.13g, 0.0055mol) 的 THF (30ml) 溶液缓缓加入其中。在 -70°C 下将所得混合物搅拌 2 小时, 在 -30°C 下用冰水水解并且用 EtOAc 提取。将有机层分离、用 MgSO_4 干燥、进行过滤并且将溶剂蒸发。在硅胶上通过柱色谱 (洗脱液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$; 97/3/0.1; 15-40 μm) 对所得残余物进行纯化。对一种馏份进行收集并且将溶剂蒸发。通过超临界流体色谱法 (SCF) ($\text{CO}_2/\text{MeOH}/2$ -丙醇: 95/5/0.5, 柱氰基) 对该馏分进行纯化。对两个馏份进行收集并且将溶剂蒸发。在二异丙醚中对两种馏份单独进行结晶。产量: 0.220g 为白色固体的最终化合物 21 (8%) (非对映异构体 A; 熔点: 142°C) 和 0.09g 为白色固体的最终化合物 22 (3.3%) (非对映异构体 B; 熔点: 160°C)。

[0353] i. 化合物 23 和 24 的制备

[0354]



[0355] 化合物 23 (非对映异构体 A)
B)



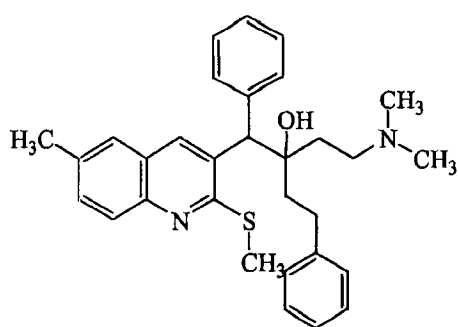
化合物 24 (非对映异构体

[0356] 在 -20°C 下, 在 N_2 流中, 将 1.6M nBuLi 的己烷溶液 (3.4ml, 0.0055mol) 缓缓加入到二异丙胺 (0.78ml, 0.0055mol) 的 THF (8.5ml) 溶液中。在 -20°C 下将混合物搅拌 20 分钟, 然后将其冷却至 -70°C 。将中间体 31 (0.0046mol) 的 THF (34ml) 溶液缓缓加入其中。

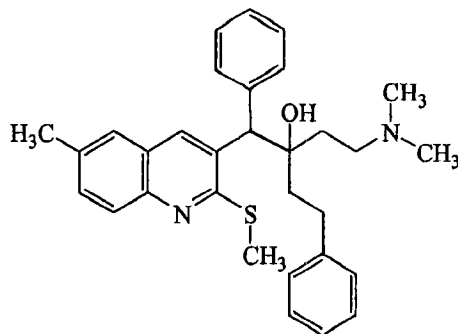
在 -70°C 下将混合物搅拌 1 小时 30 分钟。将中间体 24 (0.0055mol) 的 THF (30ml) 溶液缓缓加入其中。在 -70°C 下将所得混合物搅拌 2 小时, 在 -30°C 下用冰水水解并且用 EtOAc 提取。将有机层分离、用 MgSO_4 干燥、进行过滤并且将溶剂蒸发。在硅胶上通过柱色谱 (洗脱液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$; 97/3/0.1; 15-40 μm) 对所得残余物进行纯化。对一种馏份进行收集并且将溶剂蒸发。通过 SFC ($\text{CO}_2/\text{MeOH}/2$ - 丙醇; 95/5/0.5, 柱氰基) 对该馏分进行纯化。对两个馏份进行收集并且将溶剂蒸发。在二异丙醚中对两种馏份单独进行结晶。产量: 为白色泡沫的最终化合物 23 (5%) (非对映异构体 A) 和为白色泡沫的最终化合物 24 (2.3%) (非对映异构体 B)。

[0357] j. 化合物 29 和 30 的制备

[0358]



[0359] 化合物 29 (非对映异构体 A)
B)

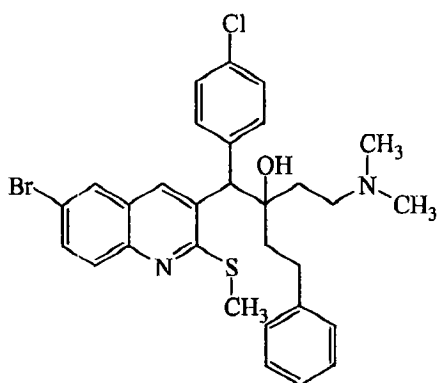


化合物 30 (非对映异构体 B)

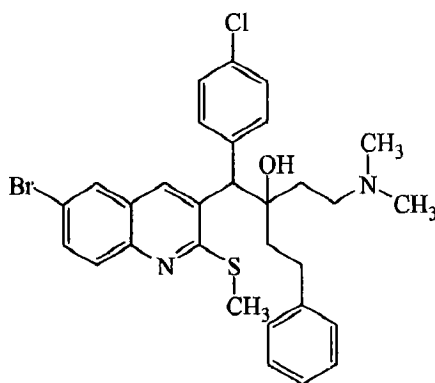
[0360] 化合物 29 和 30 根据用于化合物 14 和 15 的方法进行制备, 但是由中间体 18 和 1-(二甲基氨基)-5-苯基-3-戊酮 (按照如 J. Am. Chem. Soc, 1950, 72, 718-721 中所述的相同方式进行制备) 开始。产量: 最终化合物 29 (4%) (非对映异构体 A, 熔点: 180°C) 和最终化合物 30 (5%) (非对映异构体 B, 熔点: 120°C)。

[0361] k. 化合物 31 和 32 的制备

[0362]



[0363] 化合物 31 (非对映异构体 A)
体 B)

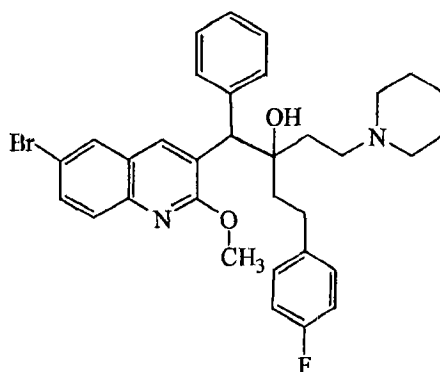
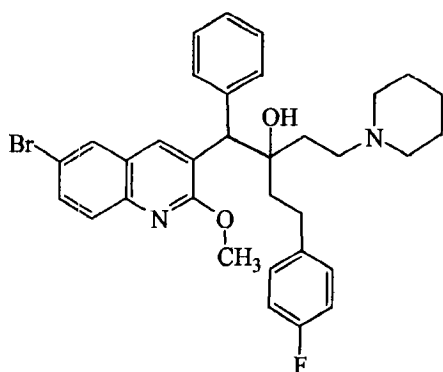


化合物 32 (非对映异构体 B)

[0364] 化合物 31 和 32 按照与化合物 21 和 22 的相同方法进行制备, 但是由中间体 19 和 1-(二甲基氨基)-5-苯基-3-戊酮 (按照如 J. Am. Chem. Soc, 1950, 72, 718-721 中所述的相同方式进行制备) 开始。产量: 最终化合物 31 (9%) (非对映异构体 A) 和最终化合物 32 (非对映异构体 B, 熔点: 222°C)。

[0365] 1. 化合物 34 和 35 的制备

[0366]



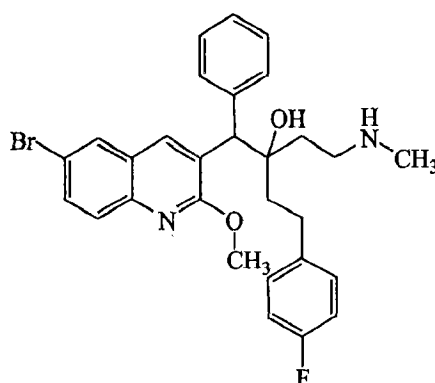
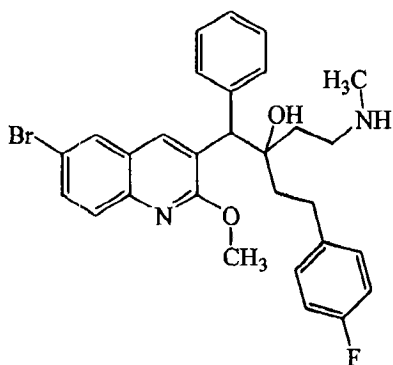
[0367] 化合物 34 (非对映异构体 A)

化合物 35 (非对映异构体 B)

[0368] 在 -20°C 下, 在 N_2 流中, 将 1.6M nBuLi 的己烷溶液 (2.3ml, 3.66mmol) 缓缓加入到二异丙胺 (0.513ml, 3.66mmol) 的 THF (8ml) 溶液中。在 -20°C 下将混合物搅拌 20 分钟, 然后将其冷却至 -70°C 。将中间体 11 (1.0g, 3.05mmol) 的 THF (10ml) 溶液缓缓加入其中。在 -70°C 下将混合物搅拌 1 小时。将中间体 34 (0.96g, 3.66mmol) 的 THF (10ml) 溶液缓缓加入其中。在 -70°C 下将所得混合物搅拌 1 小时, 在 -30°C 下用冰水水解并且用 EtOAc 提取。将有机层分离、用 MgSO_4 干燥、进行过滤并且将溶剂蒸发。在硅胶上通过柱色谱 (洗脱液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$; 99/1/0.05; 15-40 μm) 对所得残余物进行纯化。对两个馏份进行收集并且将溶剂蒸发。在甲醇中对所述馏份单独进行结晶。产量: 0.15g 为白色固体的最终化合物 34 (8%) (非对映异构体 A, 熔点: 194°C) 和 0.13g 为白色固体的最终化合物 35 (7%) (非对映异构体 B, 熔点: 170°C)。

[0369] m. 化合物 39 和 40 的制备

[0370]



[0371] 化合物 39 (非对映异构体 A)

化合物 40 (非对映异构体 B)

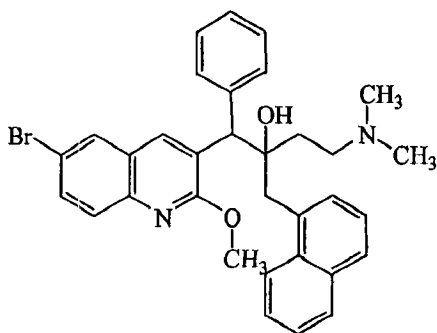
[0372] 在 -20°C 下, 在 N_2 流中, 将 1.6M nBuLi 的己烷溶液 (8.1ml, 0.013mol) 缓缓加入到二异丙胺 (1.83ml, 0.013mol) 的 THF (30ml) 溶液中。

[0373] 在 -20°C 下将混合物搅拌 20 分钟, 然后将其冷却至 -70°C 。将中间体 11 (4.1g, 0.0124mol) 的 THF (40ml) 溶液缓缓加入其中。在 -70°C 下将混合物搅拌 1 小时 30 分钟。将中间体 37 (1.3g, 0.00662mol) 的 THF (13ml) 溶液缓缓加入其中。在 -70°C 下将所得混合

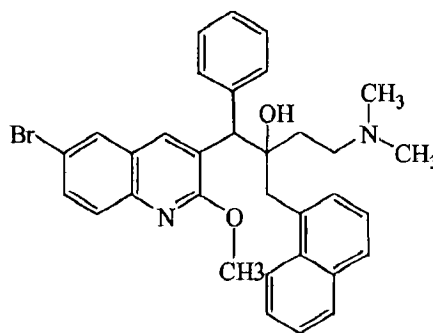
物搅拌 1 小时,在 -30°C 下用冰水水解并且用 EtOAc 提取。将有机层分离、用 MgSO_4 干燥、进行过滤并且将溶剂蒸发。在硅胶上通过柱色谱(洗脱液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 94/6/0.1; 15-40 μm)对所得残余物(5.7g)进行纯化。对两个馏份进行收集并且将溶剂蒸发。在 DIPE 中对所述馏份单独进行结晶。产量:0.106g 为白色固体的最终化合物 39(2%)(非对映异构体 A,熔点: 140°C)和 0.068g 为白色固体的最终化合物 40(1%)(非对映异构体 B,熔点: 250°C)。

[0374] n. 化合物 41 和 42 的制备

[0375]



[0376] 化合物 41(非对映异构体 A)
体 B)

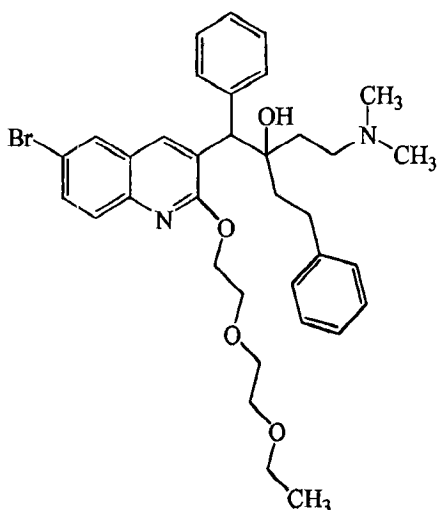


化合物 42(非对映异构

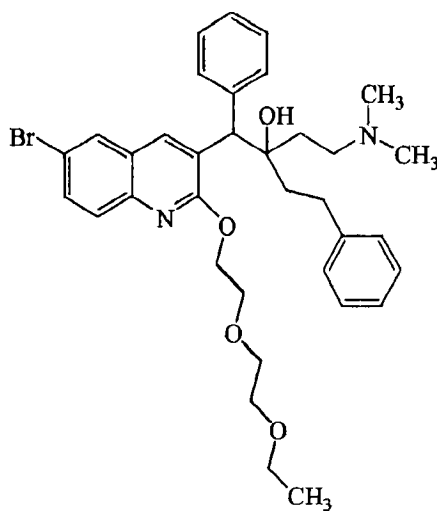
[0377] 在 -20°C 下,在 N_2 流中,将 1.6M nBuLi 的己烷溶液(3ml,0.0048mol)缓缓加入到二异丙胺(0.67ml,0.0048mol)的 THF(14ml)溶液中。在 -20°C 下将混合物搅拌 20 分钟,然后将其冷却至 -70°C 。将中间体 11(1.44g,0.0044mol)的 THF(15ml)溶液缓缓加入其中。在 -70°C 下将混合物搅拌 1 小时 30 分钟。将中间体 27(1.5g,0.0062mol)的 THF(15ml)溶液缓缓加入其中。在 -70°C 下将所得混合物搅拌 3 小时,在 -30°C 下用冰水水解并且用 EtOAc 提取。将有机层分离、用 MgSO_4 干燥、进行过滤并且将溶剂蒸发。在 C18 上通过柱色谱(洗脱液: $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{HCO}_3$:95/5;Kromasil C18;10 μm)对所得残余物(3.2g)进行纯化。对两个馏份进行收集并且将溶剂蒸发。在二异丙醚和二乙醚中对所述馏份单独进行结晶。产量:0.045g 为白色固体的最终化合物 41(3%)(非对映异构体 A,熔点: 112°C)和 0.2g 为白色固体的最终化合物 42(12%)(非对映异构体 B,熔点: 124°C)。

[0378] o. 化合物 43 和 44 的制备

[0379]



[0380] 化合物 43 (非对映异构体 A)



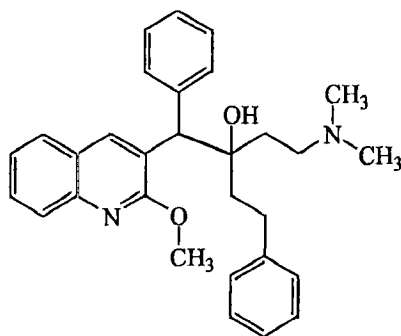
化合物 44 (非对映异构体 B)

[0381] 在 -20°C 下, 在 N_2 流中, 将 1.6M nBuLi 的己烷溶液 (4.1ml, 0.0066mol) 滴加加入到二异丙胺 (0.93ml, 0.0066mol) 的 THF (12ml) 溶液中。在 -20°C 下将混合物搅拌 20 分钟, 然后将其冷却至 -70°C 。将中间体 38 (2.6g, 0.0060mol) 的 THF (27ml) 溶液加入其中。在 -70°C 下将混合物搅拌 1 小时 30 分钟。将 1-(二甲基氨基)-5-苯基-3-戊酮 (按照如 J. Am. Chem. Soc, 1950, 72, 719-721 中所述的相同方式进行制备) (1.7g, 0.0084mol) 的 THF (20ml) 溶液加入其中。在 -70°C 下将所得混合物搅拌 3 小时, 在 -30°C 下用冰水水解并且用 EtOAc 提取。将有机层分离、用 MgSO_4 干燥、进行过滤并且将溶剂蒸发。在硅胶上通过柱色谱 (洗脱液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 97/3/0.1; 15-40 μm) 对所得残余物 (2.5g) 进行纯化。对两个馏份进行收集并且将溶剂蒸发。产量: 0.15g 馏份 1 和 0.22g 馏份 2。馏份 1 在 DIPE/乙醚中进行结晶。将所得沉淀滤出并且对其进行干燥。产量: 0.129g 最终化合物 43 (3.4%) (非对映异构体 A, 熔点: 94°C)。在硅胶上通过柱色谱 (洗脱液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 97/3/0.1; 15-40 μm) 对馏份 2 进行再纯化和在 DIPE/乙醚中对其进行结晶。将所得沉淀滤出并且对其进行干燥。0.059g 最终化合物 44 (2%) (非对映异构体 B, 熔点: 103°C)。

[0382] 实施例 B2

[0383] a. 化合物 12 的制备

[0384]



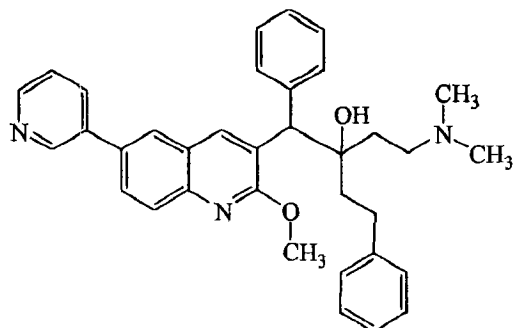
[0385] 化合物 12 (非对映异构体 A)

[0386] 将最终化合物 5 (根据 B1.c 制备) (0.282mol) 和 HCOONH_4 (1.41mol) 的 Pd/C (0.15ml) 和 CH_3OH (3ml) 混合物搅拌和回流 30 分钟, 然后将其冷却至室温、滤过硅藻土并

且用 CH_2Cl_2 洗涤。所得滤液用 H_2O 洗涤,然后用饱和 NaCl 洗涤。将有机层分离、干燥 (MgSO_4)、过滤并且将溶剂蒸发。在 DIPE 中对所得残余物进行结晶。将所得沉淀滤出并且对其进行干燥。产量:0.11g 最终化合物 12 (86%) (熔点:122°C)。

[0387] b. 化合物 36 的制备

[0388]



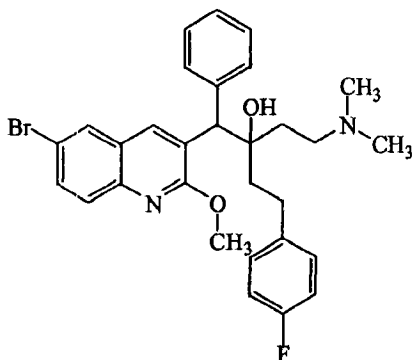
[0389] 化合物 36 (非对映异构体 B)

[0390] 在 80 °C 下,将最终化合物 15 (0.25g, 0.00047mol)、吡啶-3-硼酸 (0.116g, 0.00094mol) 和四(三苯基膦)钯 (0) (0.054g, 0.00047mol) 的乙二醇二甲醚 (13ml) 溶液和 2M 碳酸钠溶液 (0.94ml) 搅拌过夜。然后,将上述溶液冷却至室温,倾倒入水中并且用 CH_2Cl_2 提取。将有机层分离、用 MgSO_4 干燥、进行过滤并且将溶剂蒸发。在硅胶上通过柱色谱 (洗脱液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$; 99/1/0.1 ~ 94/6/0.6; 15-30 μm) 对所得残余物 (0.3g) 进行纯化。对纯馏份进行收集并且将溶剂蒸发。产量:0.024g 最终化合物 36 (9.6%)。

[0391] 实施例 B3

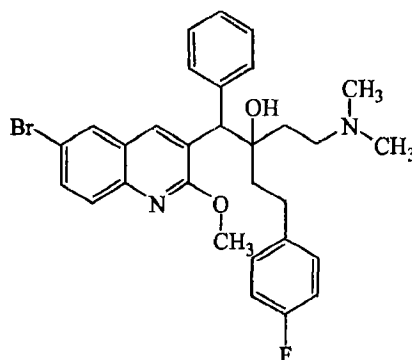
[0392] a. 化合物 25、26、27 和 28 的制备

[0393]

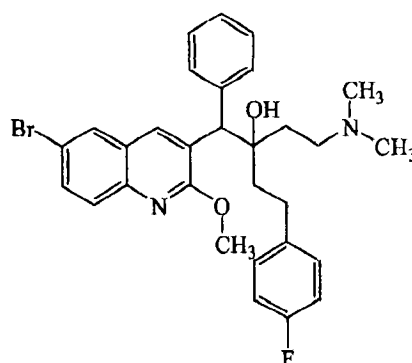
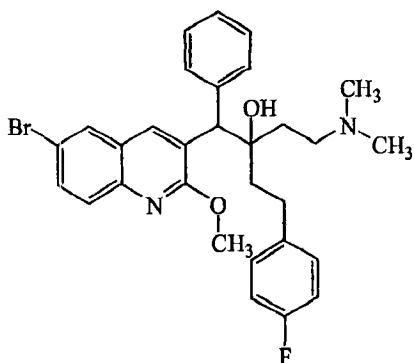


[0394] 化合物 25 (A1)

[0395]



化合物 26 (A2)



[0396] 化合物 27 (B1)

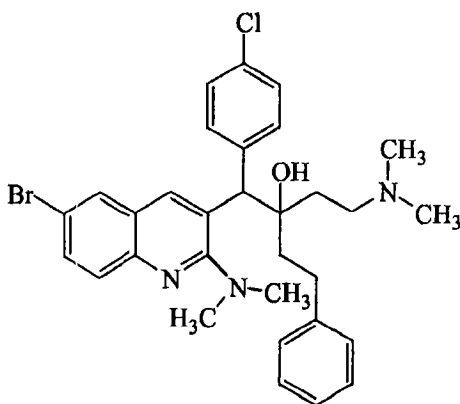
化合物 28 (B2)

[0397] 为了获得相应的对映异构体,通过 SFC 手性色谱法 (ChiralPakADH250x21mm,洗脱液:CO₂/EtOH/2-丙醇:85/15/0.3) 对 0.416g 最终化合物 49 (非对映异构体 A) 进行纯化。将两种馏分收集并且将溶剂蒸发,从而获得 0.13g 为白色固体的最终化合物 25 (对映异构体 A1) 和 0.13g 最终化合物 26 (对映异构体 A2)。为了获得相应的对映异构体,通过 SFC 手性色谱法 (ChirB1PBkADH 250×21mm,洗脱液:C 化合物/EtOH/2-丙醇:85/15/0.3) 对 0.655g 最终化合物 50 (非对映异构体 B) 进行纯化。将两种馏分收集并且将溶剂蒸发,从而获得 0.105g 为白色固体的最终化合物 27 (对映异构体 B1) 和 0.1g 最终化合物 28 (对映异构体 B2)。

[0398] 实施例 B4

[0399] a. 化合物 33 的制备

[0400]



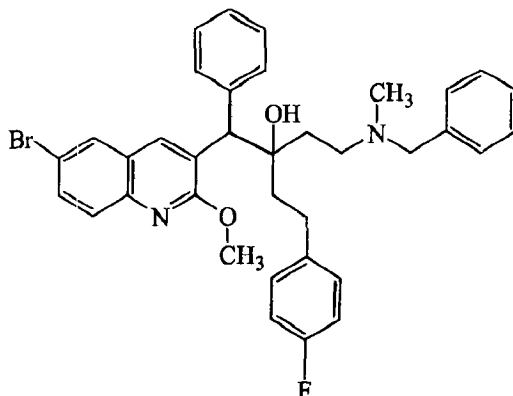
[0401] 化合物 33 (非对映异构体 A)

[0402] 最终化合物 33 按照与化合物 21 的相同方法进行制备,由中间体 23 和 1-(二甲基氨基)-5-苯基-3-戊酮 (按照如 J. Am. Chem. Soc, 1950, 72, 718-721 中所述的相同方式进行制备) 开始。产量:5%最终化合物 33 (非对映异构体 A)。

[0403] 实施例 B5

[0404] a. 化合物 92 的制备

[0405]

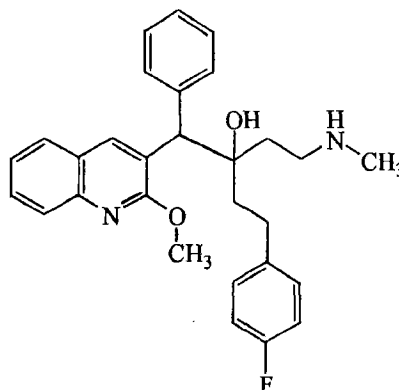
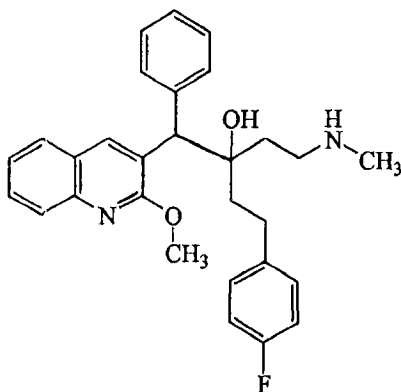


[0406] 在 -20℃ 下,在 N₂ 流中,将 1.6M nBuLi 的己烷溶液 (2.5ml, 0.004mol) 缓缓加入到二异丙胺 (0.562ml, 0.004mol) 的 THF (9ml) 溶液中。在 -20℃ 下将混合物搅拌 20 分钟,然后将其冷却至 -70℃。将中间体 11 (1.1g, 0.00334mol) 的 THF (11ml) 溶液缓缓加入其中。

在 -70°C 下将混合物搅拌 1 小时。将中间体 36 (1.0g, 0.00334mol) 的 THF (10ml) 溶液缓缓加入其中。在 -70°C 下将所得混合物搅拌 1 小时, 在 -30°C 下用冰水水解并且用 EtOAc 提取。将有机层分离、用 MgSO_4 干燥、进行过滤并且将溶剂蒸发。在硅胶上通过柱色谱 (洗脱液: 环己烷 / EtOAc ; 83/17 ; 15-40 μm) 对所得残余物进行纯化。对纯馏份进行收集并且将溶剂蒸发。产量: 0.75g 中间体 36 (非对映异构体的混合物) (36%)。

[0407] b. 化合物 37 和 38 的制备

[0408]



[0409] 化合物 37 (非对映异构体 A)

化合物 38 (非对映异构体 B)

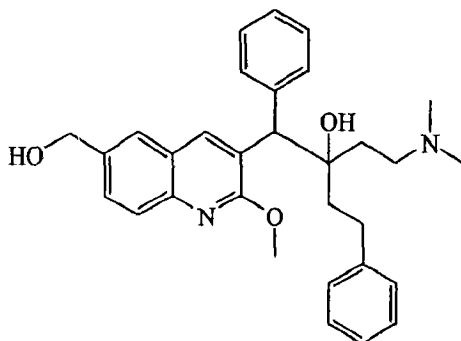
B)

[0410] 在 80°C 下, 将最终化合物 92 (0.45g, 0.72mmol) 的 CH_2Cl_2 (2ml) 混合物、甲酸铵 (0.23g, 0.0036mol)、在活性碳上为 10% 的钨 (0.45g) 的甲醇 (9ml) 混合物搅拌 30 分钟。然后, 将上述混合物倾倒入冰水中, 并且用乙酸乙酯提取。所得有机层用盐水洗涤、用 MgSO_4 干燥、进行过滤并且将溶剂蒸发。在硅胶上通过柱色谱 (洗脱液: 甲苯 / 2-丙醇 / NH_4OH ; 90/10/0.5 ; 15-40 μm) 对所得残余物 (0.45g) 进行纯化。对两个馏份进行收集并且将溶剂蒸发。在 DIPE 中对所述馏份单独进行结晶。产量: 0.102g 为白色固体的最终化合物 37 (30%) (非对映异构体 A, 熔点: 134°C) 和 0.064g 为白色固体的最终化合物 38 (20%) (非对映异构体 B, 熔点: 138°C)。

[0411] 实施例 B6

[0412] 化合物 58 的制备

[0413]



[0414] 化合物 58 (非对映异构体 A)

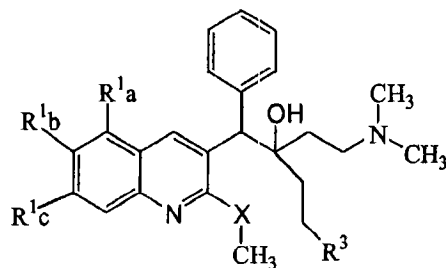
[0415] 在 0°C 下, 将 NaBH_4 (0.0007mol) 加入到中间体 39 (0.0007mol) (根据实施例 A15 制备) 的 MeOH (6ml) 和 THF (6ml) 溶液中。在 0°C 下将所得混合物搅拌 2 小时, 将其倾倒入 H_2O

中并且用 EtOAc 提取。所得有机层用饱和 NaCl 洗涤、进行干燥 (MgSO₄)、过滤并且将溶剂蒸发。在 kromasil 上通过柱色谱 (洗脱液: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 98/2/0.2; 3.5 μm) 对所得残余物 (0.7g) 进行纯化。对纯馏份进行收集并且将溶剂蒸发。在 DIPE/ 乙醚中对该馏份进行结晶。将所得沉淀滤出并且对其进行干燥。产量: 0.05g 化合物 58 (非对映异构体 A)。

[0416] 以下表 1 ~ 5 列举了根据一种上述实施例 (实施例号) 制备的化合物

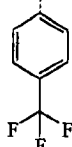
[0417] 表 1:

[0418]



[0419]

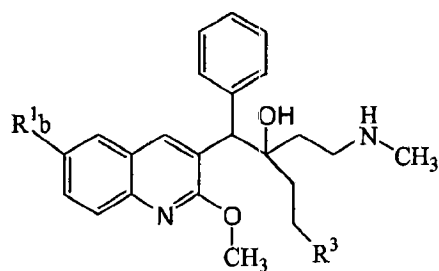
化合物号	实施例号	R ^{1a}	R ^{1b}	R ^{1c}	R ³	X	熔点和立体化学
12	B2.a	H	H	H	苯基	O	(Λ); 122°C
13	B2.a	H	H	H	苯基	O	(B); 162°C
1	B1.a	H	CH ₃	H	苯基	O	(A); 142°C
2	B1.a	H	CH ₃	H	苯基	O	(B); 159°C
3	B1.b	H	OCH ₃	H	苯基	O	(A)
4	B1.b	H	OCH ₃	H	苯基	O	(B)
14	*	H	Br	H	苯基	O	(A); 178°C
15	*	H	Br	H	苯基	O	(B); 146°C
17	Blg	H	Br	H	苯基	O	(Λ1)
18	Blg	H	Br	H	苯基	O	(A2)
19	Blg	H	Br	H	苯基	O	(B1)
20	Blg	H	Br	H	苯基	O	(B2)
10	B1.f	H	Br	H	苯基	S	(A); 191°C
11	B1.f	H	Br	H	苯基	S	(B); 179°C
7	B1.d	H	Br	H	1-萘基	O	(A); 206°C
8	B1.d	H	Br	H	1-萘基	O	(B); 160°C
16	B1.f	H	Br	CH ₃	苯基	O	(A); 168°C
9	B1.e	H	Cl	H	苯基	O	(A); 172°C
5	B1.c	Br	H	H	苯基	O	(A); 156°C
6	B1.c	Br	H	H	苯基	O	(B); 126°C
24	B1.i	H	Br	H	4-异丙基苯基	O	(B)
23	B1.i	H	Br	H	4-异丙基苯基	O	(A)
45	B1.i	H	Br	H		O	(B)

化合物号	实施例号	R ^{1a}	R ^{1b}	R ^{1c}	R ³	X	熔点和 立体化学
46	B1.i	H	Br	H		O	(B); 154°C
47	B1.i	H	Br	H	3-氟苯基	O	(A); 165°C
48	B1.i	H	Br	H	3-氟苯基	O	(B); 167°C
49	B1.i	H	Br	H	4-氟苯基	O	(A); 148°C
50	B1.i	H	Br	H	4-氟苯基	O	(B); 156°C
27	B3.a	H	Br	H	4-氟苯基	O	(B1)
28	B3.a	H	Br	H	4-氟苯基	O	(B2)
25	B3.a	H	Br	H	4-氟苯基	O	(A1)
26	B3.a	H	Br	H	4-氟苯基	O	(A2)
51	B1.i	H	Br	H	3,4-二氟苯基	O	(B); 140°C
52	B1.i	H	Br	H	4-甲基苯基	O	(B); 154°C
53	B1.i	H	Br	H	4-甲基苯基	O	(A); 138°C
54	B1.i	H	Br	H	2-氯苯基	O	(B); 146°C
55	B1.i	H	Br	H	4-氯苯基	O	(B); 148°C
56	B1.i	H	Br	H	4-氯苯基	O	(A); 167°C
57	B1.i	H	Br	H	3,4-二氯苯基	O	(B); 164°C
58	B6	H	HOCH ₂ -	H	苯基	O	(A)
29	B1.j	H	CH ₃	H	苯基	S	(A); 180°C
30	B1.j	H	CH ₃	H	苯基	S	(B); 120°C
59	B2.b	H	苯基	H	苯基	O	(B)
60	B2.b	H	苯基	H	苯基	O	(A)
61	B2.b	H		H	苯基	O	(A)
36	B2.b	H		H	苯基	O	(B)
62	B2.b	H		H	苯基	O	(B); 128°C
63	B2.b	H		H	苯基	O	(A)
64	B2.b	H		H	苯基	O	(B)

[0421] * 如 WO 2004/011436 所述进行制备

[0422] 表 2 :

[0423]

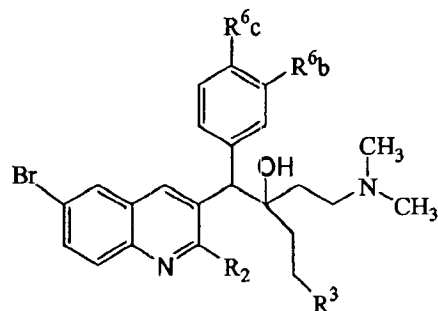


[0424]

化合物号	实施例号	R ^{1b}	R ³	熔点和立体化学
37	B5. a	H	4- 氟苯基	(A) ;134°C
38	B5. a	H	4- 氟苯基	(B) ;138°C
39	B1. m	Br	4- 氟苯基	(A) ;250°C
40	B1. m	Br	4- 氟苯基	(B) ;140°C

[0425] 表 3 :

[0426]

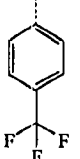
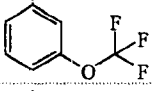
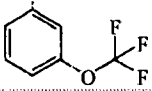


[0427]

化合物号	实施例号	R ²	R ³	R ^{6b}	R ^{6c}	熔点和立体化学
65	B1. h	OCH ₃	苯基	H	CH ₃	(A)
66	B1. h	OCH ₃	苯基	H	CH ₃	(B) ;149°C
67	B1. h	OCH ₃	苯基	Cl	H	(A) ;166°C
68	B1. h	OCH ₃	苯基	Cl	H	(B) ;154°C
69	B1. h	OCH ₃	苯基	H	Cl	(A)
70	B1. h	OCH ₃	苯基	H	Cl	(B) ;162°C

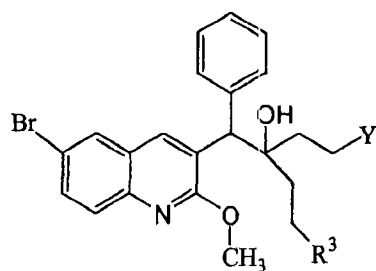
71	B1. h	OCH ₃	苯基	CH ₃	H	(A) ;158℃
72	B1. h	OCH ₃	苯基	CH ₃	H	(B)
73	B1. h	OCH ₃	苯基	H	OCH ₃	(A)
74	B1. h	OCH ₃	苯基	H	OCH ₃	(B) ;151℃
75	B1. h	OCH ₃	4- 氯苯基	H	Cl	(A) ;190℃

[0428]

化合物号	实施例号	R ²	R ³	R ^{6a}	R ^{6b}	熔点和立体化学
76	B1.h	OCH ₃	4-氟苯基	H	Cl	(B); 174°C
77	B1.h	OCH ₃	3-氟苯基	H	Cl	(A); 174°C
78	B1.h	OCH ₃	3-氟苯基	H	Cl	(B); 172°C
79	B1.h	OCH ₃	4-氟苯基	H	Cl	(A)
80	B1.h	OCH ₃	4-氟苯基	Cl	H	(A); 169°C
81	B1.h	OCH ₃	4-氟苯基	Cl	H	(B); 158°C
82	B1.h	OCH ₃	4-氟苯基	CH ₃	H	(A); 138°C
83	B1.h	OCH ₃	4-氟苯基	CH ₃	H	(B); 144°C
84	B1.h	OCH ₃	4-氟苯基	H	OCH ₃	(A); 156°C
85	B1.h	OCH ₃	4-氟苯基	H	OCH ₃	(B); 172°C
86	B1.h	OCH ₃	4-甲基苯基	H	Cl	(A)
87	B1.h	OCH ₃	4-甲基苯基	H	Cl	(B); 180°C
88	B1.h	OCH ₃	2-甲氧基苯基	H	Cl	(B)
22	B1.h	OCH ₃	4-甲氧基苯基	H	Cl	(B); 160°C
21	B1.h	OCH ₃	4-甲氧基苯基	H	Cl	(A); 142°C
89	B1.h	OCH ₃		H	Cl	(B); 140°C
90	B1.h	OCH ₃		H	Cl	(A); 161°C
91	B1.h	OCH ₃		H	Cl	(B)
43	B1.o	2-(2-乙氧基-乙氧基)乙氧基	苯基	H	H	(A); 94°C
44	B1.o	2-(2-乙氧基-乙氧基)乙氧基	苯基	H	H	(B); 103°C
31	B1.k	SCH ₃	苯基	H	Cl	(A)
32	B1.k	SCH ₃	苯基	H	Cl	(B); 222°C
33	B4.a	N(CH ₃) ₂	苯基	H	Cl	(A)

[0429] 表 4:

[0430]

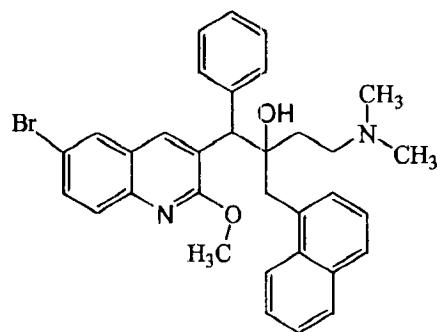


[0431]

化合物号	实施例号	R ³	Y	熔点和立体化学
34	B1.1	4-氟苯基		(A); 140°C
35	B1.1	4-氟苯基		(B); 179°C
92	B5.a	4-氟苯基	-N(CH ₃)(CH ₂ -C ₆ H ₅)	

[0432] 表 5 :

[0433]



[0434]

化合物号	实施例号	熔点和立体化学
41	B1. n	(A) ;112°C
42	B1. n	(B) ;124°C

[0435] 分析部分

[0436] LCMS 结果

[0437] 一般程序

[0438] HPLC 梯度由 Alliance HT 2795(Waters) 系统提供,由具有脱气装置的四极泵、自动进样器和 DAD 检测器组成。从柱流出的流分开进入 MS 检测器。MS 检测器装配有电喷雾离子化源。在 LCT(得自于 Waters 的 Time of Flight-Z-喷雾质谱仪)上,毛细管针电压为 3kV 和热源保持在 100°C,和在 ZQ(得自于 Waters 的 simple quadripole-Z-喷雾质谱仪)上毛细管针电压为 3.15kV 和热源保持在 110°C。将氮气用作雾化器气体。使用 Waters-Micromass MassLynx-Openlynx 数据系统进行数据获取。

[0439] 方法 1

[0440] 除了一般程序之外：反相 HPLC 在 Kromasil C18 柱 ($5\ \mu\text{m}$, $4.6\times 150\text{mm}$) 上进行, 流速为 1.0ml/min 。使用三种流动相 (流动相 A:100% 7mM 乙酸铵; 流动相 B:100% 乙腈; 流动相 C:0.2% 甲酸 +99.8% 超纯水) 运行以下梯度条件, 在 4 分钟内从 30% A, 40% B 和 30% C (保持 1 分钟) 至 100% B, 100% B 保持 5 分钟, 和用初始条件再平衡 3 分钟。使用 $5\ \mu\text{l}$ 的注射体积。对于正离子化模式, 锥形电压为 20V。质谱通过在 0.8 秒内从 100 扫描到 900 获得, 使用 0.08 秒的扫描间延迟。

[0441] 方法 2

[0442] 除了一般程序之外：反相 HPLC 在 Sunfire C18 柱 ($3.5\ \mu\text{m}$, $4.6\times 100\text{mm}$) 上进行, 初始流速为 0.8ml/min 。使用两个流动相 (流动相 A:25% 6.5mM 乙酸铵 +50% 乙腈 +25% 甲酸 (2ml/l); 流动相 B:100% 乙腈) 运行以下梯度条件, 在 4 分钟内从 100% A (保持 1 分钟) 至 100% B, 在 100% B 下以 1.2ml/min 的流速保持 4 分钟, 和再用初始条件平衡 3 分钟。应用的注射体积为 $10\ \mu\text{L}$ 。对于正负离子化模式, 锥形电压为 20V。质谱通过在 0.4 秒内从 100 扫描到 1000 获得, 使用 0.3 秒的扫描间延迟。

[0443] 方法 3

[0444] 除了一般程序之外：反相 HPLC 在 Kromasil C18 柱 ($5\ \mu\text{m}$, $4.6\times 150\text{mm}$) 上进行, 流速为 1.0ml/min 。使用三种流动相 (流动相 A:100% 7mM 乙酸铵; 流动相 B:100% 乙腈; 流动相 C:0.2% 甲酸 +99.8% 超纯水) 运行以下梯度条件, 在 4 分钟内从 30% A, 40% B 和 30% C (保持 1 分钟) 至 100% B, 100% B 保持 5 分钟, 和再用初始条件平衡 3 分钟。使用 $5\ \mu\text{l}$ 的注射体积。对于正负离子化模式, 锥形电压为 20V。质谱通过在 0.8 秒内从 100 扫描到 900 获得, 使用 0.08 秒的扫描间延迟。

[0445] 方法 4

[0446] 除了一般程序之外：反相 HPLC 在 Sunfire C18 柱 ($3.5\ \mu\text{m}$, $4.6\times 100\text{mm}$) 上进行, 初始流速为 0.8ml/min 。使用两个流动相 (流动相 A:35% 6.5mM 乙酸铵 +30% 乙腈 +35% 甲酸 (2ml/l); 流动相 B:100% 乙腈) 运行以下梯度条件, 在 4 分钟内从 100% A (保持 1 分钟) 至 100% B, 在 100% B 下以 1.2ml/min 的流速保持 4 分钟, 和再用初始条件平衡 3 分钟。应用的注射体积为 $10\ \mu\text{L}$ 。对于正负离子化模式, 锥形电压为 20V。质谱通过在 0.4 秒内从 100 扫描到 1000 获得, 使用 0.3 秒的扫描间延迟。

[0447] 表 6:LCMS 结果 (保留时间 R_t (分钟) 和以 MH^+ 表示的分子量

[0448]

化合物号	R_t	MH^+	LCMS 方法
3	5.34	485	1
4	5.43	485	1
17	6	533	3

18	6.04	533	3
19	6.07	533	3
20	6.06	533	3
24	5.5	575	4
23	5.43	575	4
45	5.23	617	4
27	4.98	551	4
28	4.98	551	4

[0449]

化合物号	Rt	MH ⁺	LCMS 方法
25	4.97	551	4
26	4.97	551	4
58	4.57	485	1
59	6.5	531	1
60	6.56	531	1
61	5.13	532	1
36	4.37	532	1
63	6.38	537	1
64	6.37	537	1
65	3.55	547	2
69	4.05	567	2
72	5.15	547	4
73	5.93	563	1

79	5.23	585	4
86	5.33	581	4
88	5.23	597	4
91	5.6	651	4
31	5.42	583	4
33	5.13	580	4

[0450] 旋光度

[0451] 旋光度使用偏振器进行测量。 $[\alpha]_{D_{20}}$ 表示在 20℃ 的温度下,在钠的 D- 线波长 (589nm) 下用光线测量的旋光度。表 7 列举了获得的旋光度值、用于测量旋光度的浓度和溶剂。

[0452] 表 7

[0453]

化合物号	$[\alpha]_D^{20}$	浓度	溶剂
17	+141.82°	0.483w/v%	DMF
18	-140.28°	0.494w/v%	DMF
19	+154.08°	0.392w/v%	DMF
20	-139.21°	0.4195w/v%	DMF
27	+135.71°	0.532w/v%	DMF
26	-143.38°	0.521w/v%	DMF

[0454]

化合物号	$[\alpha]_D^{20}$	浓度	溶剂
25	+142.91°	0.536w/v%	DMF
28	-141.23°	0.519w/v%	DMF

[0455] 药理学实施例

[0456] 用于感病性试验的细菌悬浮液的制备

[0457] 在该研究中使用的细菌在 37℃ 下,在振摇的烧瓶中使其生长过夜,所述烧瓶含有在无菌去离子水中的 100ml Mueller-Hinton 肉汤 (Becton Dickinson-cat. no. 275730)。将

原料 (0.5ml/管) 贮存在 -70°C 下,直至使用为止。细菌滴定在微孔板中进行并且对集落形成单位 (CFUs) 进行确定。通常,将大约 100 CFUs 的接种体水平用于感病性试验。

[0458] 抗细菌感病性试验: IC_{90} 测定

[0459] 微滴定板测定

[0460] 平底的、无菌 96-孔塑料微孔板充满 $180\mu\text{l}$ 无菌去离子水,其中补充有 0.25% BSA。随后,将化合物的母液 (7.8x 最后试验浓度) 以 $45\mu\text{l}$ 体积加入到第 2 列中。从第 2 列到第 11 列,在微孔板中直接制备系列 5 倍稀释物 (将 $45\mu\text{l}$ 稀释在 $180\mu\text{l}$ 中)。将具有接种体 (列 1) 和不具有接种体 (列 12) 的未处理对照样品归入到各个微孔板中。取决于细菌类型,将在 2.8x Mueller-Hinton 肉汤介质中的 $100\mu\text{l}$ 体积的细菌接种体 (100TCID_{50}) 以大约 $10\sim 60$ CFU/孔加入到行 A~H,除列 12 之外。将相同体积的无接种体的肉汤介质加入到行 A~H 的列 12 中。在标准气氛 (开放空气阀和连续通风的细菌培养器) 中,在 37°C 下将培养物培养 24 小时。在培养结束时,接种之后一天时,对细菌生长进行荧光计量定量。由此,在接种之后 3 小时,将刃天青 (resazurin) (0.6mg/ml) 以 $20\mu\text{l}$ 的体积加入到所有孔中,并且再将板培养过夜。颜色从蓝色变成淡红色表明了细菌的生长。在 530nm 的激发波长和 590nm 的发射波长下,荧光在计算机控制的荧光计 (Cytofluor Biosearch) 上进行读数。由化合物获得的 % 生长抑制作用根据标准方法进行计算。 IC_{90} (以 $\mu\text{g/ml}$ 表示) 的定义为抑制细菌生长 90% 的浓度。所得结果示于下表 8 中。

[0461] 琼脂稀释法。

[0462] MIC_{99} 值 (获得对细菌生长产生 99% 抑制作用的最低浓度) 可以通过进行标准琼脂稀释法,根据 NCCLS 标准样品 * 进行确定,其中使用的介质包括 Mueller-Hinton 琼脂。

[0463] * 临床实验室标准协会。2005。Methods for dilution Antimicrobialsusceptibility tests for bacteria that grows Aerobically :approved standard- 第六版

[0464] 时间杀死测定

[0465] 化合物的灭菌或者抑菌活性可以在时间杀死测定中使用肉汤微稀释方法进行确定。在对金黄色葡萄球菌和甲氧西林抗性金黄色葡萄球菌 (MRSA) 的时间杀死测定中,金黄色葡萄球菌和 MRSA 的启动接种体在 Muller Hinton 肉汤中为 10^6CFU/ml 。抗菌化合物以 MIC (即,在微滴定板测定中确定的 IC_{90}) 的 $0.1\sim 10$ 倍的浓度使用。没有接受抗菌剂的孔构成培养物生长对照。含有微生物和测试化合物的板在 37°C 下培养。在培养 0、4、24 和 48 小时之后,为了测定活菌数,通过无菌 PBS 中连续稀释 ($10^{-1}\sim 10^{-6}$) 将样品除去并且将其 ($200\mu\text{l}$) 平板接种于 MuellerHinton 琼脂板上。在 37°C 下将板培养 24 小时,并且对集群的数目进行确定。通过相对于时间绘制 $\log_{10}\text{CFU/ml}$ 的曲线,杀菌曲线可以得到构造。杀菌效果通常定义为同未处理的接种体相比,CFU 数目 /ml 的 $3\text{-}\log_{10}$ 降低。通过系列稀释将药物的可能残留效果除去并且在用于平板接种的最高稀释下对集群进行计数。在用于平板接种的 10^{-2} 稀释下,没有观察到残留效果。这导致检测极限 $5\times 10^2\text{CFU/ml}$ 或者 $< 2.7\log\text{CFU/ml}$ 。

[0466] *Zurenko, G.E. 等人, In vitro activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antibacterial agents. Antimicrob. Agents Chemother. 40, 839-845 (1996).

[0467] 细胞 ATP 水平的测定

[0468] 为了分析总细胞ATP浓度的变化(使用ATP bio 荧光试剂盒,Roche),通过在100ml Mueller Hinton 烧瓶中培养金黄色葡萄球菌(ATCC29213) 原料和在37℃下在 shaker-细菌培养器中培养 24 小时(300rpm),进行测定。测量 OD_{405nm} 和计算 CFU/ml。将培养物稀释至 1×10^6 CFU/ml (ATP 测量的最后浓度: 1×10^5 CFU/100 μ l/孔) 和以 0.1 ~ 10 倍 MIC(即,在微滴定板测定中确定的 IC₉₀) 加入测试化合物。在 300rpm 和 37℃下,将这些试管培养 0、30 和 60 分钟。从紧压盖管中使用 0.6ml 细菌悬浮液并且将其加入到新的 2ml 微量离心管中。加入 0.6ml 细胞溶解剂(Roche 试剂盒),以最大速度进行涡旋和在室温下培养 5 分钟。在冰上进行冷却。使光度计升温至 30℃(带有注射器的 Luminoskan Ascent Labsystems)。向一系列(= 6 孔)中填充 100 μ l 相同的样品。通过使用注射器系统,向各个孔中加入 100 μ l 荧光素酶试剂。进行 1 秒钟荧光测量。

[0469] 表 8 :根据微滴定板测定确定的 IC₉₀ 值 (μ g/ml)。

[0470]

	IC ₉₀ μ g/ml										
化合物号	BSU	EFA	EFA	LMO	PAE	SMU	SPN	SPY	STA	STA	STA
	43639	14506	29212	49594	27853	33402	6305	8668	25923	29213	RMETH
17							4.8			8.5	
18			10.6		10.6		2.1	8.5		8.5	
19			1.7		1.7		2.1	1.7		8.5	
20			1.7		1.7		1.1	1.7		8.5	
8			1.9	1.9	2.3		11.6	1.9		1.9	1.9
15	10.6		4.8	2.1	4.8		7.5	4.2	4.8	4.8	10.6
12							9.1			10.2	
1			37.2		18.7		1.9	7.4		9.4	
2			37.2		37.2		1.9	37.2		7.4	
3			9.7		9.7		3.4	9.7		12.2	
4							9.7			10.9	
14	13.4		9.5	10.6	9.5		42.4	10.6	11.9	13.4	13.4
6							1.7			8.5	
16			10.9		2.2		2.2	2.2		19.4	

[0471]

	IC ₉₀ μ g/ml										
化合物号	BSU	EFA	EFA	LMO	PAE	SMU	SPN	SPY	STA	STA	STA
	43639	14506	29212	49594	27853	33402	6305	8668	25923	29213	RMETH
10							9.8			13.8	
11			43.7		43.7		3.9	8.7		11.0	
13							4.1			36.1	
5			53.4		53.4		4.8	42.4		23.8	
7							46.4			52.0	
9							1.7			24.5	
39							0.3			1.7	
37							0.3			2.9	
38							0.3			1.5	
55							0.3			1.8	
40							0.3			1.5	
24							0.3			2.6	
23							0.3			16.2	
91							0.3			32.7	
22			9.5		1.9		0.4	1.9		1.9	
45			2.2		0.7		0.4	2.0		2.5	
76							0.4			2.1	
31			58.4		9.3		0.4	1.9		58.4	
50	9.8		1.7	8.7	1.7		0.4	1.7		1.7	8.7

[0472]

	IC ₉₀ μ g/ml										
--	-------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

化合 物号	BSU	EFA	EFA	LMO	PAE	SMU	SPN	SPY	STA	STA	STA
	43639	14506	29212	49594	27853	33402	6305	8668	25923	29213	RMETH
69			1.8		1.8		0.5	4.0		1.8	12.7
83			9.0		4.0		0.5	1.8		1.8	
88			37.7		2.1		0.5	1.9		9.5	
46			1.9		1.9		0.5	1.9		1.9	
81			9.3		1.9		0.6	1.9		1.9	
68			56.8		11.3		0.7	56.8		2.3	
65			1.7		1.7		0.8	1.7		3.9	10.9
66			9.7		43.5		0.8	1.7		1.7	12.3
33			1.8		1.8		0.8	1.5		1.8	
77			3.7		1.9		0.8	1.9		1.9	
52			1.7		1.7		1.4	1.7		6.9	
28			3.9		3.9		0.9	3.9		1.7	
78			9.3		1.9		1.5	1.9		7.4	
71			54.8		54.8		1.7	43.5		2.2	
25							1.7			7.8	
73			8.9		8.0		1.8	4.0		7.1	
57							0.5			6.0	
74			1.8		1.8		1.8	1.8		1.8	12.6
56							5.7			9.0	

[0473]

	IC ₉₀ μ g/ml										
化合 物号	BSU	EFA	EFA	LMO	PAE	SMU	SPN	SPY	STA	STA	STA
	43639	14506	29212	49594	27853	33402	6305	8668	25923	29213	RMETH
70			56.8		45.1		1.8	45.1		1.8	12.7

80			8.3		1.9		1.9	3.3		9.3	
61							7.5				
36			42.2		42.2		1.7	16.8		1.7	
53			6.9		3.9		1.7	1.7		1.7	13.8
26			1.7		1.7		2.0	1.7		4.4	
27							2.0			1.7	
84			58.2		46.2		2.1	46.2		4.6	
85							2.1			4.1	
86							2.1			41.2	
32							2.1			9.3	
21			1.9		1.9		2.1	1.9		1.9	
63			19.0		8.5		2.1	21.4		10.7	
72			43.5		43.5		2.2	43.5		1.7	
48			43.8		43.8		2.2	43.8		1.7	
82			1.8		1.8		2.3	1.8		1.8	
43			10.1		10.1		2.3	10.1		10.1	
67			56.8		56.8		2.3	56.8		2.3	
89							2.3			22.6	

[0474]

	IC ₉₀ μ g/ml										
化合物号	BSU	EFA	EFA	LMO	PAE	SMU	SPN	SPY	STA	STA	STA
	43639	14506	29212	49594	27853	33402	6305	8668	25923	29213	RMETH
87			11.6		9.2		2.3	5.2		9.2	
79			58.6		46.5		2.3	46.5		9.3	
90							2.6			16.4	
75							3.4			3.0	

35			59.2		59.2		3.7	9.4		59.2	
44			10.1		4.5		4.5	8.0		22.6	
58							8.6			8.6	
47							8.7			43.8	
34							9.4			59.2	
62							10.4			8.3	
60							10.6			53.1	
59							10.6			42.2	
64							10.7			42.6	
29							7.7			48.5	
30							1.9			7.7	
54			4.5		2.0		2.3	2.0		10.1	
41							2.3			57.0	
42			22.7		10.1		2.3	4.5		9.0	
51			10.1		9.0		0.4	5.7		1.8	11.4

[0475]

	IC ₉₀ μ g/ml										
化合物号	BSU	EFA	EFA	LMO	PAE	SMU	SPN	SPY	STA	STA	STA
	43639	14506	29212	49594	27853	33402	6305	8668	25923	29213	RMETH
49			43.8		43.8		2.2	43.8		11.0	

[0476] BSU 43639 是指枯草杆菌 (ATCC43639) ;EFA 14506 是指粪肠球菌 (ATCC14506) ; EFA 29212 是指粪肠球菌 (ATCC29212) ;LMO 49594 是指单核细胞增生利斯特氏菌 (ATCC49594) ;PAE 27853 是指绿脓杆菌 (ATCC27853) ;SMU 33402 是指变异链球菌 (ATCC33402) ;SPN 6305 是指肺炎链球菌 (ATCC6305) ;SPY 8668 是自化脓性链球菌 (ATCC8668) ;STA 25923 是指金黄色葡萄球菌 (ATCC25923) ;STA 29213 是指金黄色葡萄球菌 (ATCC29213) ;STA RMETH 是指二甲氧苯青霉素抗性金黄色葡萄球菌 (MRSA) (来自 University of Antwerp 的临床分离株)。ATCC 是指美国菌种保存中心 (American type tissue culture)。