



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102947307 B

(45) 授权公告日 2015. 03. 18

(21) 申请号 201180028301. X

代理人 孔青 李进

(22) 申请日 2011. 06. 01

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

10165076. 0 2010. 06. 07 EP

C07D 487/04(2006. 01)

A61K 31/5517(2006. 01)

A61P 31/10(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 12. 07

(56) 对比文件

W0 0234752 A1, 2002. 05. 02,

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2011/059058 2011. 06. 01

Lieven Meerpoel 等. Pyrrolo[1, 2-a]

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/154298 EN 2011. 12. 15

[1, 4]benzodiazepine: A novel class of non-azole anti-dermatophyte anti-fungal agents. 《BIOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS》. 2005, 第 15 卷 (第 14 期), 第 3454 页.

(73) 专利权人 詹森药业有限公司

地址 比利时比尔斯特恩豪特斯路 30 号

审查员 李莎莎

(72) 发明人 L. 米尔波尔 L. J. R. M. 梅斯

K. 德维特

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

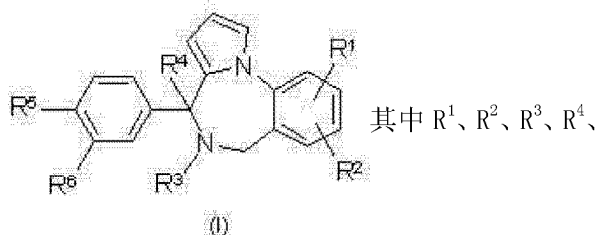
权利要求书2页 说明书44页

(54) 发明名称

抗真菌性 5, 6-二氢-4-[(二氟乙基)苯基]-4H-吡咯并[1, 2-a][1, 4]苯并二氮䇇和 4-(二氟乙基)苯基-6H-吡咯并[1, 2-a][1, 4]苯并二氮䇇衍生物

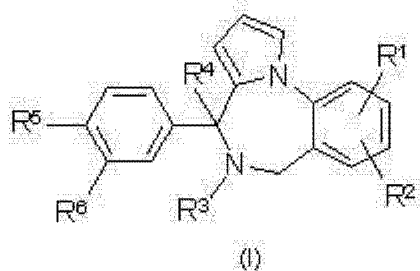
(57) 摘要

本发明涉及新型的式(I)化合物:



R⁵及 R⁶具有在权利要求中定义的含义。本发明化合物主要对皮肤真菌及全身性真菌感染具有活性。本发明还涉及制备所述新型化合物的方法、含有所述化合物作为活性成分的药物组合物以及所述化合物作为药物的用途。

1. 式 (I) 的化合物,



或其立体异构体形式, 其中

R^1 是氢、氯或氟;

R^2 是氢、氯、氟或甲基;

R^3 及 R^4 是氢;

或 R^3 及 R^4 一起形成键;

R^5 是 1, 1- 二氟乙基, 且 R^6 是氢或氟;

或 R^5 是氢或氟, 且 R^6 是 1, 1- 二氟乙基;

或其药学上可接受的加成盐。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 是氯或氟。

3. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 是氯或氟; 且其中 R^2 是氯、氟或甲基。

4. 权利要求 1 的化合物, 其中

R^1 是氯或氟;

R^2 是氢、氯、氟或甲基;

R^3 及 R^4 一起形成键;

R^5 是 1, 1- 二氟乙基, 且 R^6 是氢或氟;

或 R^5 是氢或氟, 且 R^6 是 1, 1- 二氟乙基。

5. 权利要求 1 的化合物, 其中

R^1 是氯或氟;

R^2 是氢;

R^3 及 R^4 一起形成键;

R^5 是 1, 1- 二氟乙基;

R^6 是氢。

6. 权利要求 1 的化合物, 其中

R^1 在 7- 位且是氯或氟; 且

R^2 在任何其它位置且是氢、氯、氟或甲基。

7. 权利要求 1 的化合物, 其中所述化合物是 7- 氯 -4-[4-(1, 1- 二氟乙基) 苯基]-6H- 吡咯并 [1, 2-a] [1, 4] 苯并二氮草。

8. 药物组合物, 其包含药学上可接受的载体和作为活性成分的, 治疗有效量的在权利要求 1-7 中任一项定义的化合物。

9. 权利要求 1-7 中任一项定义的化合物, 其用作药物。

10. 权利要求 1-7 中任一项定义的化合物, 其用于治疗或预防真菌感染。

11. 权利要求 10 的化合物, 其中所述真菌感染由一种或多种选自以下的真菌引起: 假

丝酵母属 ; 曲霉属 ; 新型隐球菌属 ; 申克孢子丝菌属 ; 絮状表皮癣菌 ; 小孢子菌属 ; 发癣菌属 ; 镰孢属 ; 根毛霉属 ; 卷枝毛霉 ; 根霉属 ; 糠秕马拉色菌 ; 小枝顶孢属 ; 拟青霉属 ; 帚霉属 ; 爪甲白癣菌属 ; 柱霉属 ; 丝孢菌属 ; 木霉属 ; 青霉属 ; 马尔菲尼青霉 ; 及芽生裂殖菌属。

12. 权利要求 10 的化合物, 其中所述真菌感染由一种或多种选自以下的真菌引起 : 近平滑假丝酵母 ; 曲霉属 ; 新型隐球菌 ; 申克孢子丝菌 ; 絮状表皮癣菌 ; 小孢子菌属 ; 发癣菌属 ; 镰孢属 ; 根毛霉属 ; 卷枝毛霉 ; 根霉属 ; 小枝顶孢属 ; 拟青霉属 ; 帚霉属 ; 爪甲白癣菌属 ; 柱霉属 ; 丝孢菌属 ; 木霉属 ; 青霉属 ; 马尔菲尼青霉 ; 及芽生裂殖菌属。

13. 权利要求 10 的化合物, 其中所述真菌感染由一种或多种选自以下的真菌引起 : 犬小孢子菌、须发癣菌、红色发癣菌及烟曲霉。

抗真菌性 5, 6- 二氢 -4-[(二氟乙基) 苯基]-4H- 吡咯并
[1, 2-a][1, 4] 苯并二氮草和 4-(二氟乙基) 苯基 -6H- 吡
咯并 [1, 2-a][1, 4] 苯并二氮草衍生物

发明领域

[0001] 本发明涉及主要针对皮肤真菌及全身性真菌感染具有活性的新型抗真菌性 5, 6- 二氢 -4-[(二氟乙基) 苯基]-4H- 吡咯并 [1, 2-a][1, 4] 苯并二氮草和 4-(二氟乙基) 苯基 -6H- 吡咯并 [1, 2-a][1, 4] 苯并二氮草衍生物。本发明还涉及制备此新型化合物的方法、含有所述化合物作为活性成分的药物组合物以及所述化合物作为药物的用途。

[0002] 发明背景

[0003] 皮肤真菌是在动物及人中通常导致皮肤病的三种类型真菌组的统称。这些变形（无性或半知菌）属是：小孢子菌属 (*Microsporum*)、表皮癣菌属 (*Epidermophyton*) 及发癣菌属 (*Trichophyton*)。在这 3 种菌属中约有 40 个菌种。

[0004] 皮肤真菌因为其可以从角质化物质得到营养物的能力而造成皮肤、毛发及指甲的感染。皮肤真菌定居于角蛋白组织且炎症通过宿主对于代谢副产物的反应而造成。因为其无法穿透具有免疫活性的宿主的活组织，所以其通常仅限于表皮的角质层。但是，这些生物体偶而会侵入皮下组织，导致发生脓癣。侵入确实引起从轻微至严重的宿主反应。报导指出酸性蛋白酶、弹性蛋白酶、角蛋白酶及其它蛋白酶作为毒力因子起作用。

[0005] 全身性真菌感染 (SFI) 为危及生命的病况，其最常感染免疫力下降的患者，免疫力下降往往起因于治疗嗜性病的治疗干预。在现代医院中的 SFI 数量持续增加，且已与 SFI 关联的不同真菌的数量大且仍在增加。尽管有许多侵入性假丝酵母病及曲霉病的病例，但由于其它霉菌例如尖端赛多孢子菌 (*Scedosporium apiospermum*)、镰孢属 (*Fusarium spp.*) 及接合菌 (*Zygomycetes*)、根霉 (*Rhizopus*) 及毛霉属 (*Mucor spp.*) 的感染所致的感染发病率增加。因此完全治疗全部这些感染的有效治疗剂需要具有非常广谱的活性。过去数十年来，伊曲康唑 (itraconazole)、氟康唑 (fluconazole)、酮康唑 (ketoconazole) 及静脉或脂质体两性霉素 B 已用于 SFI，且全部这些药剂在范围、安全或用药便利性方面有其限制。最近已研发第三代的唑类并进入市场，这改善了在重病监护病房中的治疗选择。对于诸如假丝酵母病、曲霉病、及由于镰孢属所致的感染等危及生命的侵入性 SFI，临床相关剂量的伏立康唑 (Voriconazole (Vfend™)) 及泊沙康唑 (posaconazole (Noxafil™)) 显示出极大治疗改进。此外泊沙康唑对于新出现接合菌属造成的感染具有功效。棘球白素 (Echinocandins) 例如阿尼芬净 (anidulafungin)、卡泊芬净 (caspofungin) 及米卡芬净 (micafungin)，其为在真菌细胞壁内的 1, 3-β-葡聚糖合成的非竞争性抑制剂，对假丝酵母属及曲霉属表现出高功效，但是对隐球菌 (*Cryptococcus*)、镰孢或接合菌属没有活性。在全部的抗真菌剂中，唑类仍然为通过抑制在真菌中麦角固醇生物合成所必需的酶 (14-α-脱甲基酶) 而表现出最广泛抗真菌范围的独特化合物类别。

[0006] 甲癣是指甲最常见的疾病且构成全部指甲异常中的大约一半。甲癣在成年人口中的流行率是约 6-8%。甲癣的致病病原体包括皮肤真菌、假丝酵母及非皮肤真菌性霉菌。在温带西方国家中，皮肤真菌是最常造成甲癣的真菌；而假丝酵母及非皮肤真菌性霉

菌则最常存在于热带及亚热带。红色发癣菌 (*Trichophyton rubrum*) 是与甲癣关联的最常见皮肤真菌。其它可能涉及的皮肤真菌为趾间发癣菌 (*Trichophyton interdigitale*)、絮状表皮癣菌 (*Epidermophyton floccosum*)、堇色发癣菌 (*Trichophyton violaceum*)、石膏样小孢子菌 (*Microsporum gypseum*)、断发癣菌 (*Trichophyton tonsurans*)、苏丹发癣菌 (*Trichophyton soudanense*) 及疣状发癣菌 (*Trichophyton verrucosum*)。其它致病病原体包括假丝酵母及非皮肤真菌性霉菌,特别是霉菌世代 (mould generation) 透明柱霉 (*Scytalidium*) (也称为 (*Neoscytalidium*))、帚霉属 (*Scopulariopsis*) 及曲霉 (*Aspergillus*) 的成员。

[0007] 5,6-二氢-4*H*-吡咯并[1,2-*a*][1,4]苯并二氮草类公开已描述在 J. Chem. Soc. (C), 2732-2734 (1971); J. Heterocyclic Chem., 13, 711-716 (1976); 及 J. Heterocyclic Chem., 16, 241-244 (1979)。在这些参考文献中公开的化合物在苯基部分的 4- 位置全都具有不同的取代,且在任何这些参考文献中都没有报导生物活性。

[0008] W002/34752 公开 4- 取代的 5,6-二氢-4*H*-吡咯并[1,2-*a*][1,4]苯并二氮草类作为一种新的抗真菌化合物。然而, W002/34752 并没有具体公开在苯基部分的 4- 位置上的本发明取代模式。

[0009] 许多药物化合物虽然具有期需的治疗特性,但由于其低水溶性而被无效率地使用。因此例如当此化合物是口服给药时,通过胃肠道时只有少部分的药物被吸收到血液中。因此,为了达到足够的药物吸收,可能需要给予高剂量的药物化合物、延长给药的周期或频繁给予药物化合物。实际上,药物的低溶解性及所致的低生物利用度可导致使用替代药物以代替低溶解性的药物,该替代药物可能为具有不期需的副作用或需要侵入性给药(例如通过注射或输注)的药物。

[0010] 因此本发明的目的是生产具有广泛抗真菌范围的更高生物利用度的化合物或提供有用的替代化合物,维持适当高治疗功效及适当低毒性或其它副作用。

[0011] 意外地,与现有技术公开的化合物比较,本发明的抗真菌性化合物或部分本发明的化合物可具有改良的代谢稳定性、改良的 PK (药物动力学) 性质、改良的溶解性、下降的细胞色素 P450 易患性 (liabilities)、或改良的生物利用度。

[0012] 本发明的化合物可用作角鲨烯环氧化酶抑制剂。

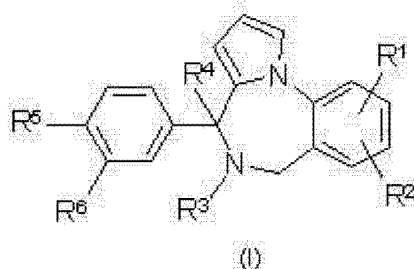
[0013] 因此本发明的目的是提供具有抗真菌活性的新型化合物,以克服或改善至少一个现有技术的缺点,或提供有用的替代物。

[0014] 发明概述

[0015] 已发现本发明的化合物可用作抗真菌化合物。

[0016] 本发明涉及式 (I) 的新型化合物:

[0017]



[0018] 及其立体异构体形式,其中

[0019] R^1 是氢、氯或氟;

[0020] R^2 是氢、氯、氟或甲基;

[0021] R^3 及 R^4 是氢;

[0022] 或 R^3 及 R^4 一起形成键;

[0023] R^5 是 1, 1- 二氟乙基, 且 R^6 是氢或氟;

[0024] 或 R^5 是氢或氟, 且 R^6 是 1, 1- 二氟乙基;

[0025] 及其药学上可接受的加成盐类与溶剂化物。

[0026] 本发明还涉及制备式 (I) 化合物的方法及包含所述化合物的药物组合物。

[0027] 本发明化合物是用于在体内对抗真菌的有用药剂。

[0028] 本发明描述的新型化合物可以用于治疗或预防由皮肤真菌造成的感染、全身性真菌感染及甲癣。

[0029] 本发明描述的新型化合物可对各种各样的真菌具有活性, 所述真菌例如假丝酵母属例如白假丝酵母 (*Candida albicans*)、光滑假丝酵母 (*Candida glabrata*)、克鲁斯假丝酵母 (*Candida krucei*)、近平滑假丝酵母 (*Candida parapsilosis*)、乳酒假丝酵母 (*Candida kefyr*)、热带假丝酵母 (*Candida tropicalis*); 曲霉属例如烟曲霉 (*Aspergillus fumigatus*)、黑曲霉 (*Aspergillus niger*)、黄曲霉 (*Aspergillus flavus*); 新型隐球菌 (*Cryptococcus neoformans*); 申克孢子丝菌 (*Sporothrix schenckii*); 絮状表皮癣菌 (*Epidermophyton floccosum*); 小孢子菌属例如犬小孢子菌 (*Microsporum canis*)、石膏样小孢子菌 (*Microsporum gypseum*); 发癣菌属例如须发癣菌 (*Trichophyton mentagrophytes*)、红色发癣菌 (*Trichophyton rubrum*)、昆克鲁发癣菌 (*Trichophyton quinckeanum*)、断发癣菌 (*Trichophyton tonsurans*)、疣状发癣菌 (*Trichophyton verrucosum*)、堇色发癣菌 (*Trichophyton violaceum*)、趾间发癣菌 (*Trichophyton interdigitale*)、苏丹发癣菌 (*Trichophyton soudanense*); 镰孢属例如菜豆腐皮镰孢 (*Fusarium solani*)、尖镰孢 (*Fusarium oxysporum*)、再育镰孢 (*Fusarium proliferatum*)、串珠镰孢 (*Fusarium verticillioides*); 根毛霉属例如米黑根毛霉 (*Rhizomucor miehei*)、微小根毛霉 (*Rhizomucor pusillus*); 卷枝毛霉 (*Mucor circinelloides*); 根霉属例如米根霉 (*Rhizopus oryzae*)、小孢子根霉 (*Rhizopus microspores*); 糠秕马拉色菌 (*Malassezia furfur*); 小枝顶孢属 (*Acremonium* spp.); 拟青霉属 (*Paecilomyces*); 帚霉属 (*Scopulariopsis*); 爪甲白癣菌属; 柱霉属 (*Scytalidium*); 丝孢菌属 (*Scedosporium*) 例如尖端赛多孢子菌 (*Scedosporium apiospermum*)、多育赛多孢子菌 (*Scedosporium prolificans*); 木霉属 (*Trichoderma* spp.); 青霉属 (*Penicillium* spp.); 马耳尼菲青霉 (*Penicillium marneffeii*); 芽生裂殖菌属 (*Blastoschizomyces*)。

[0030] 鉴于本发明化合物的上述药理学, 可得出其适合用作药物。

[0031] 本发明还涉及通式 (I) 的化合物、其立体异构体形式及药学上可接受的加成盐类与溶剂化物, 其用于治疗或预防真菌感染。

[0032] 与现有技术公开的化合物比较, 本发明化合物或部分化合物的一个优点可为其提高的生物利用度、改良的代谢稳定性、改良的 PK 性质、下降的 hERG 通道抑制、或下降的细胞色素 P450 易患性。

[0033] 现在将进一步描述本发明。在下面的段落中,更详细定义本发明的不同方面。除非明确地表示相反,否则如此定义的各方面可以结合任一或多个其它方面。具体地说,表示为优选或有利的任何特征可以与表示为优选或有利的任一或多个其它特征结合。

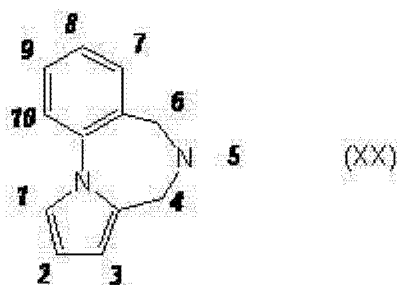
[0034] 发明详述

[0035] 本发明化合物的化学名称是根据 Chemical Abstracts Service 认可的命名规则使用 Advanced Chemical Development, Inc. 命名软件 (ACD/Name product version 10.01; Build 15494, 1 Dec 2006) 产生的。

[0036] 在互变异构体形式的情况下,应明确其它未描述的互变异构体形式也包括在本发明的范围内。

[0037] 在三环系统中的原子如下式 (XX) 所示而编号:

[0038]



[0039] 应理解,式 (I) 的化合物及其药学上可接受的加成盐类与溶剂化物中的一些可包含一或多个手性中心且以立体异构体形式存在。

[0040] 上下文中,术语“式 (I) 化合物”指包括其加成盐类、溶剂化物及立体异构体。

[0041] 术语“立体异构体”、“立体异构体形式”或“立体化学异构体形式”在上下文中互换使用。

[0042] 本发明包括式 (I) 化合物的全部立体异构体,不论是纯的立体异构体或是两种或多种立体异构体的混合物。

[0043] 对映体是这样的立体异构体,其为彼此不可重迭的镜像。一对对映体的 1:1 混合物是外消旋物或外消旋混合物。非对映体 (或非对映异构体) 为不是对映体的立体异构体,即其不作为镜像而相关。如果化合物含有双键,那么取代基可呈 E 或 Z 构型。如果化合物含有双取代的环烷基,那么取代基可呈顺或反式构型。因此,本发明包括对映体、非对映体、外消旋物、E 异构体、Z 异构体、顺式异构体、反式异构体及其混合物,只要化学上可能即可。绝对构型根据 Cahn-Ingold-Prelog 系统表示。不对称原子的构型以 R 或 S 表示。其绝对构型未知的经解析 (Resolved) 化合物可依据其旋转平面偏光的方向而用 (+) 或 (-) 表示。当特定的立体异构体经鉴定时,此指所述立体异构体基本上无其它异构体,即伴有低于 50%,优选低于 20%,更优选低于 10%,再更优选低于 5%,特别低于 2% 且最优选低于 1% 的其它异构体。因此,当式 (I) 化合物例如标明为 (R) 时,此指该化合物基本上没有 (S) 异构体;当式 (I) 化合物例如标明为 E 时,此指该化合物基本上没有 Z 异构体;当式 (I) 化合物例如标明为顺式时,此指该化合物基本上没有反式异构体。

[0044] 用于治疗用途时,式 (I) 化合物的盐类是其中抗衡离子是药学上可接受的那些盐类。但是,非药学上可接受的酸及碱的盐类也可用于例如制备或纯化药学上可接受的化合物。不论是否为药学上可接受的,全部盐类都包括在本发明的范围内。

[0045] 在上下文中提到的药学上可接受的酸及碱的加成盐类是指包括式 (I) 化合物可以形成的具有治疗活性的无毒酸及碱的加成盐形式。药学上可接受的酸加成盐可以方便地通过将碱形式用合适的酸处理来获得。合适的酸包括例如无机酸例如氢卤酸例如氢氯酸或氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等酸类；或有机酸例如乙酸、丙酸、羟基乙酸、乳酸、丙酮酸、草酸（即乙二酸）、丙二酸、琥珀酸（即丁二酸）、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、环己氨基磺酸、水杨酸、对氨基水杨酸、巴莫酸等酸类。相反地，所述盐形式可以通过用合适的碱处理而转化成游离碱形式。

[0046] 含有酸性质子的式 (I) 化合物通过用适当的有机及无机碱处理，也可以转化成其无毒的金属或胺加成盐形式。适当的碱盐形式包括例如铵盐、碱金属及碱土金属盐例如锂、钠、钾、镁、钙盐等，具有以下有机碱的盐类：例如一级、二级及三级脂族与芳族胺类例如甲胺、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、喹啉及异喹啉；苄星青霉素（benzathine）、*N*-甲基-D-葡萄糖胺、海巴胺盐（hydrabamine salt）、及具有以下氨基酸的盐类：例如精氨酸、赖氨酸等。相反地，该盐形式可以通过用合适的酸处理而转化成游离酸形式。

[0047] 术语溶剂化物包括式 (I) 化合物能够形成的水合物及溶剂加成形式，以及其盐类。此形式的实例是例如水合物、醇化物（alcoholate）等。

[0048] 在下面描述的方法中制备的式 (I) 化合物可以合成为对映体的混合物形式，特别是对映体的外消旋混合物，其可以根据本领域中已知的解析方法相互分离。一种分离式 (I) 化合物的对映体形式的方法涉及使用手性固定相的液体色谱法。所述纯的立体化学异构体形式也可以从适当起始物质的对应纯的立体化学异构体形式衍生，条件是该反应以立体专一性发生。优选如果需要专一性立体异构体时，那么所述化合物可通过立体专一性的制备方法合成。这些方法将优选使用对映异构体纯的起始物质。

[0049] 在此申请的框架中，本发明的化合物固有地意欲包括其化学元素的全部同位素组合。在此申请的框架中，化学元素，特别是当相对于式 (I) 化合物提及时，包括此元素的全部同位素及同位素混合物。例如，当提到氢时，应理解为是指 ^1H 、 ^2H 、 ^3H 及其混合物。

[0050] 本发明的化合物因此固有地包括含有一种或多种元素的一种或多种同位素的化合物，及其混合物，包括放射性化合物，也称为放射标记的化合物，其中一或多个非放射性原子已被其放射性同位素之一取代。术语“放射标记的化合物”指任何的式 (I) 化合物，或其药学上可接受的盐，其含有至少一个放射性原子。例如，化合物可以用正电子或用发射 γ 的放射性同位素标记。对于放射性配体结合的技术， ^3H -原子或 ^{125}I -原子是要被取代的原子的选择。对于成像，最普遍使用的正电子发射（PET）放射性同位素是 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及 ^{13}N ，其全都是加速器产生且分别具有 20、100、2 及 10 分钟的半衰期。因为这些放射性同位素的半衰期很短，唯一可行的是在就地（on site）拥有制造他们的加速器的研究机构使用，因此限制其用途。这些最广泛使用的是 ^{18}F 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{201}Tl 及 ^{123}I 。这些放射性同位素的处理，其制造、分离及结合在分子中为技术人员所已知。

[0051] 具体地说，放射性原子选自氢、碳、氮、硫、氧及卤素。具体地说，放射性同位素选自包括 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{122}I 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 及 ^{82}Br 。

[0052] 如说明书及所附权利要求书所使用的，单数形式的“一个”、“一种”及“该”也包括

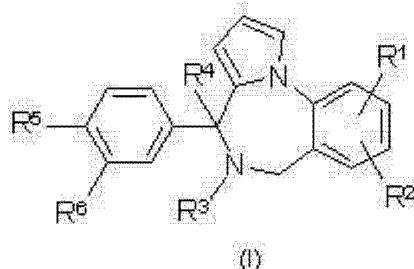
复数对象,除非上下文另外明确说明。例如“一种化合物”指一种化合物或一种以上的化合物。

[0053] 本领域技术人员完全理解上文所述的术语及在说明书中使用的其它术语。

[0054] 现在将陈述本发明化合物的优选特征。

[0055] 本发明涉及式 (I) 的新型化合物：

[0056]



[0057] 及其立体异构体形式,其中

[0058] R¹ 是氢、氯或氟；

[0059] R² 是氢、氯、氟或甲基；

[0060] R³ 及 R⁴ 是氢；

[0061] 或 R³ 及 R⁴ 一起形成键；

[0062] R⁵ 是 1, 1- 二氟乙基, 且 R⁶ 是氢或氟；

[0063] 或 R⁵ 是氢或氟, 且 R⁶ 是 1, 1- 二氟乙基；

[0064] 及其药学上可接受的加成盐类与溶剂化物。

[0065] 在一个实施方案中,本发明涉及式 (I) 化合物及其立体异构体形式,其中

[0066] R¹ 是氯或氟；

[0067] R² 是氢、氯、氟或甲基；

[0068] R³ 及 R⁴ 是氢；

[0069] 或 R³ 及 R⁴ 一起形成键；

[0070] R⁵ 是 1, 1- 二氟乙基, 且 R⁶ 是氢或氟；

[0071] 或 R⁵ 是氢或氟, 且 R⁶ 是 1, 1- 二氟乙基；

[0072] 及其药学上可接受的加成盐类与溶剂化物。

[0073] 在一个实施方案中,本发明涉及式 (I) 化合物及其立体异构体形式,其中

[0074] R¹ 是氯或氟；

[0075] R² 是氯、氟或甲基；

[0076] R³ 及 R⁴ 是氢；

[0077] 或 R³ 及 R⁴ 一起形成键；

[0078] R⁵ 是 1, 1- 二氟乙基, 且 R⁶ 是氢或氟；

[0079] 或 R⁵ 是氢或氟, 且 R⁶ 是 1, 1- 二氟乙基；

[0080] 及其药学上可接受的加成盐类与溶剂化物。

[0081] 在一个实施方案中,本发明涉及式 (I) 化合物及其立体异构体形式,其中

[0082] R¹ 是氯或氟；

[0083] R² 是氢、氯、氟或甲基；

- [0084] R^3 及 R^4 一起形成键；
- [0085] R^5 是 1, 1- 二氟乙基, 且 R^6 是氢或氟；
- [0086] 或 R^5 是氢或氟, 且 R^6 是 1, 1- 二氟乙基；
- [0087] 及其药学上可接受的加成盐类与溶剂化物。
- [0088] 在另一个实施方案中, 本发明涉及式 (I) 化合物及其立体异构体形式, 其中
- [0089] R^1 是氯或氟；
- [0090] R^2 是氢；
- [0091] R^3 及 R^4 一起形成键；
- [0092] R^5 是 1, 1- 二氟乙基；
- [0093] R^6 是氢；
- [0094] 及其药学上可接受的加成盐类与溶剂化物。
- [0095] 在另一个实施方案中, 本发明涉及任何其它实施方案或其它实施方案的任何组合, 其中 R^5 是 1, 1- 二氟乙基且 R^6 是氢或氟。
- [0096] 在又一个实施方案中, 本发明涉及任何其它实施方案或其它实施方案的任何组合, 其中 R^5 是氢或氟且 R^6 是 1, 1- 二氟乙基。
- [0097] 在另一个实施方案中, 本发明涉及任何其它实施方案或其它实施方案的任何组合, 其中 R^1 及 R^2 中的至少一个不是氢。
- [0098] 在一个特定的实施方案中, 本发明涉及任何其它实施方案或其它实施方案的任何组合, 其中 R^2 是氢、氯或氟。
- [0099] 在另一个实施方案中, 本发明涉及任何其它实施方案或其它实施方案的任何组合, 其中 R^3 及 R^4 是氢。
- [0100] 在另一个实施方案中, 本发明涉及任何其它实施方案或其它实施方案的任何组合, 其中 R^1 或 R^2 在 7- 位置上且不是氢。
- [0101] 在另一个实施方案中, 本发明涉及任何其它实施方案或其它实施方案的任何组合, 其中 R^1 在 7- 位置上且是氯或氟 ; 特别地 R^1 在 7- 位置上且是氯。
- [0102] 在另一个实施方案中, 本发明涉及任何其它实施方案或其它实施方案的任何组合, 其中 R^1 在 7- 位置上且是氯或氟 ; 特别地 R^1 在 7- 位置上且是氯 ; 且
- [0103] R^2 在任何其它位置且是氢、氯、氟或甲基 ; 特别是氯、氟或甲基 ; 更特别是氯或氟 ; 甚至更特别是氯。
- [0104] 在另一个实施方案中, 本发明涉及任何其它实施方案或其它实施方案的任何组合, 其中 R^2 在 7- 位置上且是氯、氟或甲基。
- [0105] 在另一个实施方案中, 本发明涉及任何其它实施方案或其它实施方案的任何组合, 其中
- [0106] R^2 在 7- 位置上且是氯、氟或甲基 ; 且
- [0107] R^1 在任何其它位置且是氢、氯或氟 ; 特别是氯或氟 ; 更特别是氯。
- [0108] 在又一个实施方案中, 本发明涉及任何其它实施方案或其它实施方案的任何组合, 其中 R^3 及 R^4 一起形成键。
- [0109] 在另一个实施方案中, 式 (I) 化合物选自：
- [0110] 7- 氯 -4-[4-(1, 1- 二氟乙基) 苯基]-5, 6- 二氢 -4H- 吡咯并 [1, 2-a] [1, 4]- 苯并

二氮草，

[0111] 7-氯-4-[4-(1,1-二氟乙基)苯基]-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-a][1,4]-苯并二氮草.HCl，

[0112] (4S)-7-氯-4-[4-(1,1-二氟乙基)苯基]-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-a][1,4]苯并二氮草，

[0113] (4S)-7-氯-4-[4-(1,1-二氟乙基)苯基]-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-a][1,4]苯并二氮草.HCl，

[0114] (4R)-7-氯-4-[4-(1,1-二氟乙基)苯基]-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-a][1,4]-苯并二氮草，

[0115] (4R)-7-氯-4-[4-(1,1-二氟乙基)苯基]-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-a][1,4]-苯并二氮草.HCl，

[0116] 8,10-二氯-4-[4-(1,1-二氟乙基)苯基]-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-a][1,4]-苯并二氮草，

[0117] 8,10-二氯-4-[4-(1,1-二氟乙基)苯基]-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-a][1,4]-苯并二氮草.HCl，

[0118] 8,10-二氯-4-[4-(1,1-二氟乙基)苯基]-6H-吡咯并[1,2-a][1,4]苯并二氮草，

[0119] 7,8-二氯-4-[4-(1,1-二氟乙基)苯基]-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-a][1,4]-苯并二氮草，

[0120] 7,8-二氯-4-[4-(1,1-二氟乙基)苯基]-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-a][1,4]-苯并二氮草.HCl，

[0121] 7,10-二氯-4-[4-(1,1-二氟乙基)苯基]-6H-吡咯并[1,2-a][1,4]苯并二氮草，

[0122] 7,9-二氯-4-[4-(1,1-二氟乙基)苯基]-6H-吡咯并[1,2-a][1,4]苯并二氮草，

[0123] 7,8-二氯-4-[4-(1,1-二氟乙基)苯基]-6H-吡咯并[1,2-a][1,4]苯并二氮草，

[0124] 7,10-二氯-4-[4-(1,1-二氟乙基)苯基]-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-a][1,4]-苯并二氮草，

[0125] 7,10-二氯-4-[4-(1,1-二氟乙基)苯基]-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-a][1,4]-苯并二氮草.HCl，

[0126] 7,9-二氯-4-[4-(1,1-二氟乙基)苯基]-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-a][1,4]-苯并二氮草，

[0127] 7,9-二氯-4-[4-(1,1-二氟乙基)苯基]-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-a][1,4]-苯并二氮草.HCl，

[0128] 7-氯-4-[4-(1,1-二氟乙基)苯基]-6H-吡咯并[1,2-a][1,4]苯并二氮草，

[0129] 7-氯-4-[3-(1,1-二氟乙基)苯基]-6H-吡咯并[1,2-a][1,4]苯并二氮草，

[0130] 4-[4-(1,1-二氟乙基)苯基]-7-氟-6H-吡咯并[1,2-a][1,4]苯并二氮草，

[0131] 9-氯-4-[4-(1,1-二氟乙基)苯基]-7-甲基-6H-吡咯并[1,2-a][1,4]-苯并二氮草，

[0132] 9-氯-4-[4-(1,1-二氟乙基)苯基]-6H-吡咯并[1,2-a][1,4]苯并二氮草，

- [0133] 4-[4-(1,1-二氟乙基)苯基]-7,9-二氟-6H-吡咯并[1,2-a][1,4]苯并二氮草,
- [0134] 10-氯-4-[4-(1,1-二氟乙基)苯基]-6H-吡咯并[1,2-a][1,4]苯并二氮草,
- [0135] 4-[3-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基]-7-氟-6H-吡咯并[1,2-a][1,4]苯并二氮草,
- [0136] 7-氯-4-[3-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基]-6H-吡咯并[1,2-a][1,4]苯并二氮草,
- [0137] 9,10-二氯-4-[4-(1,1-二氟乙基)苯基]-6H-吡咯并[1,2-a][1,4]苯并二氮草,
- [0138] 4-[3-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基]-7,9-二氟-6H-吡咯并[1,2-a][1,4]-苯并二氮草,
- [0139] 7-氯-4-[4-(1,1-二氟乙基)苯基]-9-氟-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-a][1,4]-苯并二氮草,
- [0140] 7-氯-4-[4-(1,1-二氟乙基)苯基]-9-氟-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-a][1,4]-苯并二氮草.HCl,
- [0141] 7,9-二氯-4-[3-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基]-6H-吡咯并[1,2-a][1,4]-苯并二氮草,
- [0142] 7-氯-4-[3-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基]-9-氟-6H-吡咯并[1,2-a][1,4]-苯并二氮草,
- [0143] 7-氯-4-[4-(1,1-二氟乙基)苯基]-9-氟-6H-吡咯并[1,2-a][1,4]苯并二氮草,
- [0144] 10-氯-4-[4-(1,1-二氟乙基)苯基]-7-甲基-6H-吡咯并[1,2-a][1,4]-苯并二氮草,
- [0145] 7-氯-4-[3-(1,1-二氟乙基)苯基]-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-a][1,4]-苯并二氮草,
- [0146] 7-氯-4-[3-(1,1-二氟乙基)苯基]-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-a][1,4]-苯并二氮草.HCl,
- [0147] 7-氯-4-[4-(1,1-二氟乙基)-3-氟苯基]-6H-吡咯并[1,2-a][1,4]苯并二氮草,
- [0148] 4-[4-(1,1-二氟乙基)-3-氟苯基]-7-氟-6H-吡咯并[1,2-a][1,4]苯并二氮草,
- [0149] 7-氯-4-[4-(1,1-二氟乙基)-3-氟苯基]-9-氟-6H-吡咯并[1,2-a][1,4]-苯并二氮草,
- [0150] 9-氯-4-[4-(1,1-二氟乙基)苯基]-7-氟-6H-吡咯并[1,2-a][1,4]苯并二氮草,
- [0151] 4-[4-(1,1-二氟乙基)-3-氟苯基]-7,9-二氟-6H-吡咯并[1,2-a][1,4]-苯并二氮草,
- [0152] 9-氯-4-[3-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基]-6H-吡咯并[1,2-a][1,4]苯并二氮草,
- [0153] 10-氯-4-[3-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基]-6H-吡咯并[1,2-a][1,4]-苯并二氮

草，

[0154] 包括其任何立体化学异构体形式，

[0155] 及其药学上可接受的加成盐类与溶剂化物。

[0156] 在还另一个实施方案中，式 (I) 化合物是 7-氯-4-[4-(1,1-二氟乙基)苯基]-6H-吡咯并[1,2-a][1,4]苯并二氮草。

[0157] 上述引人关注的实施方案的全部可能的组合，视为包含在本发明的范围内。

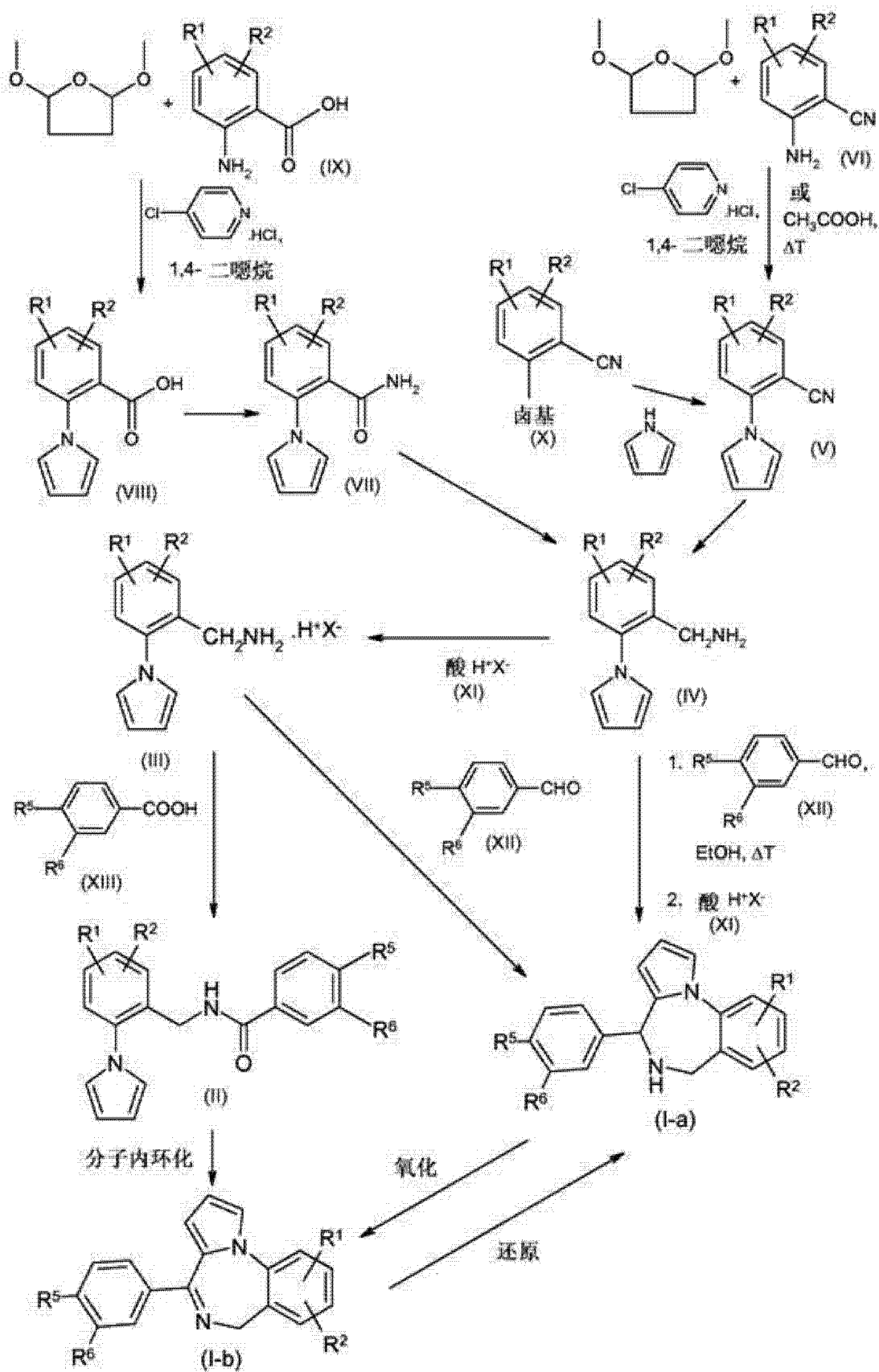
[0158] 本发明也包括制备式 (I) 化合物及其亚组的方法。

[0159] 式 (I) 化合物及其亚组可以通过下面描述的一系列步骤制备。其通常从可市购获得的或通过本领域技术人员所知标准方法制备的起始物质来制备。本发明的化合物也可以使用有机化学领域技术人员常用的标准合成方法制备。

[0160] 本发明的化合物可以根据方案 1 制备：

[0161] 方案 1

[0162]



[0163] 式 (I) 化合物 (其中 R^3 及 R^4 一起形成额外的键, 所述化合物由式 (I-b) 表示), 可以根据本领域中已知的胺成为亚胺的氧化反应从式 (I-a) 表示的化合物制备。这些氧化反应可以如下进行: 让式 (I-a) 化合物与氧化物例如四乙酸铅或二氧化锰在反应惰性溶剂

中反应,所述溶剂例如卤化烃,例如二氯甲烷(DCM)或三氯甲烷。反应速率可通过搅拌及任选加热反应混合物来提高。

[0164] 或者是,式(I-b)化合物可以通过式(II)中间体的分子内环化来制备。在酸例如 POCl_3 存在下,在式(II)中间体中的酰胺可以作为C-亲电子剂起作用,导致环闭合。此反应可以在合适的溶剂例如DCM中进行。搅拌及加热可以提高反应速率。

[0165] 式(I-a)化合物可如下从式(IV)中间体制备:与式(XI)的酸 H^+X^- 反应将其转化成盐(III),并使所述的式(III)的盐与式(XI)的醛在合适的溶剂例如醇,例如甲醇(MeOH)、乙醇(EtOH)、异丙醇中,在高温优选在回流温度下反应。

[0166] 或者是,式(IV)中间体可以先与式(XII)的醛反应且如此形成的亚胺可以在式(XI)的酸 H^+X^- 存在下环化成式(I-a)化合物。

[0167] 或者是,式(I-a)化合物可以使用本领域技术人员熟知的方法通过还原式(I-b)化合物而获得。

[0168] 式(II)中间体可以通过式(III)及(XIII)中间体之间的偶联反应来制备。所述反应可以在偶联剂存在下进行,例如通常是1-羟基-1*H*-苯并三唑(HOBT)及*N'*-(乙基羰基亚氨基(carbonimidoyl))-*N,N*-二甲基-1,3-丙烷二胺单盐酸盐(EDCI)。该反应可以在碱例如三乙胺(Et_3N)及合适的溶剂例如DCM存在下进行。或者是,(XIII)的酰基氯衍生物或(XIII)的反应性酯衍生物也可以在此类型反应中使用以制备式(II)中间体。

[0169] 式(XIII)中间体或其酰基氯或酯衍生物,可由本领域技术人员容易地制备。

[0170] 式(III)及(IV)中间体通过还原式(V)的1-(2-氰基-苯基)吡咯衍生物而制备。可以使用本领域技术人员熟知的多种方法还原腈官能团(function),例如:

[0171] 1. $\text{LiAlH}_4/\text{THF}$ [S. Raines, S.Y. Chai 和 F.P. Palopoli; J. Heterocyclic Chem., 13, 711-716 (1976)]

[0172] 2. i. 双(2-甲氧基乙氧基)铝酸钠(Red-Al®) 70% w/w 甲苯, RT:

[0173] ii. NaOH 10%, RT [G.W.H. Cheeseman 和 S.G. Greenberg; J. Heterocyclic Chem., 16, 241-244 (1979)]

[0174] 3a. i. $\text{KBH}_4/\text{CF}_3\text{COOH}$, THF; ii. H_2O ; iii. HCl [P. Trinko, P. Slégel 和 J. Reiter; J. Prakt. Chem., 338, 675-678(1996)]

[0175] 3b. 硼烷-二甲硫(1:1), THF

[0176] 4a. RaNi (阮内镍) / H_2

[0177] 4b. RaNi / 噻吩溶液 / (MeOH/NH_3)

[0178] 甚至也可以使用其它熟知方法来还原腈官能团。

[0179] 式(V)中间体继而可市购得到或者可如下容易地制备:例如将式(VI)的2-氨基苯腈衍生物在惰性溶剂例如二噁烷或四氢呋喃(THF)中,在酸例如4-氯吡啶盐酸盐存在下,或在酸性溶剂例如冰乙酸中,在高温优选在回流温度下,用四氢-2,5-二甲氧基呋喃处理。或者是,式(V)中间体也可以从式(X)中间体制备。通常,式(X)中间体(其中卤基被定义为Br、I、Cl或F)在碱例如 Cs_2CO_3 或NaH存在下,在合适的溶剂例如通常是DMF中,与吡咯反应。

[0180] 或者是,式(IV)中间体可以通过在合适的溶剂例如THF中,用硼烷-二甲硫(1:1)处理式(VII)中间体而制备。此反应通常可以在诸如HCl等酸存在下进行。反应进行后,

可以用诸如 NaOH 等合适的碱将反应混合物碱化。此反应可在高温优选在回流温度下进行。

[0181] 式 (VII) 中间体可以从式 (VIII) 中间体制备。式 (VIII) 中间体可以在 HOBT 及 EDCI 存在下与氮源例如 NH_3 、 H_2O 反应。此种反应通常可以在合适的溶剂例如 DMF 中进行。搅拌反应混合物可以提高反应速率。

[0182] 式 (VIII) 中间体可以通过在惰性溶剂例如二噁烷中, 在诸如 4- 氯吡啶盐酸盐等酸存在下, 在高温优选在回流温度下, 用四氢 -2, 5- 二甲氧基呋喃处理式 (IX) 中间体而容易地制备。或者是, (IX) 的反应性酯衍生物也可以在此种反应中使用以制备式 (VIII) 中间体。

[0183] 全部的起始物质可市购得到或可由本领域技术人员容易地制备。

[0184] 在全部这些制备中, 反应产物可以从反应介质分离, 且如果需要时, 根据本领域中普遍已知的方法进一步纯化, 例如萃取、结晶、研制及色谱。具体地说, 立体异构体可以使用手性固定相例如 Chiralpak® AD (直链淀粉 3, 5- 二甲基苯基氨基甲酸酯) 或 Chiralpak® AS 色谱分离, 两者都购自在日本的 Daicel Chemical Industries, Ltd。

[0185] 本发明化合物及中间体的纯的立体异构体形式可以通过应用本领域中已知的方法而获得。对映体可以用光学活性酸通过选择性结晶其非对映体盐而将其彼此分离。或者是, 对映体可以使用手性固定相通过色谱技术而分离。所述纯的立体异构体形式也可以衍生自合适起始物质的对应纯的立体异构体形式, 条件是反应以立体选择性或立体专一性发生。优选如果需要特定的立体异构体时, 所述化合物可通过立体选择性或立体专一性制备方法合成。这些方法可有利地使用手性上纯的起始物质。式 (I) 化合物的立体异构体形式明显意欲包括在本发明的范围内。

[0186] 式 (I) 化合物的手性上纯的形式形成化合物的优选组。因此中间体及其盐类形式的手性上纯的形式特别可用于制备手性上纯的式 (I) 化合物。中间体的对映体混合物也可以用于制备具有相应构型的式 (I) 化合物。

[0187] 式 (I) 化合物及其立体异构体形式, 以及其药学上可接受的加成盐类与溶剂化物, 可对二形性病原体、皮肤真菌、接合菌、透明丝孢菌、暗色丝孢菌、酵母及类酵母生物体具有活性。

[0188] 式 (I) 化合物及其立体异构体形式, 以及其药学上可接受的加成盐类与溶剂化物, 可对二形性病原体、酵母及类酵母生物体具有活性。

[0189] 式 (I) 化合物及其立体异构体形式, 以及其药学上可接受的加成盐类与溶剂化物, 可对霉菌具有活性。

[0190] 式 (I) 化合物及其立体异构体形式, 以及其药学上可接受的加成盐类与溶剂化物, 可对各种各样的真菌具有活性, 所述真菌例如假丝酵母属例如白假丝酵母、光滑假丝酵母、克鲁斯假丝酵母、近平滑假丝酵母、乳酒假丝酵母、热带假丝酵母; 曲霉属例如烟曲霉、黑曲霉、黄曲霉; 新型隐球菌; 申克孢子丝菌; 絮状表皮癣菌; 小孢子菌属例如犬小孢子菌、石膏样小孢子菌; 发癣菌属例如须发癣菌、红色发癣菌、昆克鲁发癣菌、断发癣菌、疣状发癣菌、堇色发癣菌、趾间发癣菌、苏丹发癣菌; 镰孢属例如菜豆腐皮镰孢、尖镰孢、再育镰孢、串珠镰孢; 根毛霉属例如米黑根毛霉、微小根毛霉; 卷枝毛霉; 根霉属例如米根霉、小孢子根霉; 糠秕马拉色菌; 小枝顶孢属; 拟青霉属; 帚霉属; 爪甲白癣菌属; 柱霉属; 丝孢菌属例如尖端赛多孢子菌、多育赛多孢子菌; 木霉属; 青霉属; 马耳尼菲青霉; 芽生裂殖菌属。

[0191] 式(I)化合物及其立体异构体形式,以及其药学上可接受的加成盐类与溶剂化物,可以对各种各样的真菌具有活性,所述真菌例如近平滑假丝酵母;曲霉属例如烟曲霉、黑曲霉、黄曲霉;新型隐球菌;申克孢子丝菌;絮状表皮癣菌;小孢子菌属例如犬小孢子菌、石膏样小孢子菌;发癣菌属例如须发癣菌、红色发癣菌、昆克鲁发癣菌、断发癣菌、疣状发癣菌、堇色发癣菌、趾间发癣菌、苏丹发癣菌;镰孢属例如菜豆腐皮镰孢、尖镰孢、再育镰孢、串珠镰孢;根毛霉属例如米黑根毛霉、微小根毛霉;卷枝毛霉;根霉属例如米根霉、小孢子根霉;小枝顶孢属;拟青霉属;帚霉属;爪甲白癣菌属;柱霉属;丝孢菌属例如尖端赛多孢子菌、多育赛多孢子菌;木霉属;青霉属;马耳尼菲青霉;芽生裂殖菌属。

[0192] 式(I)化合物及其立体异构体形式,以及其药学上可接受的加成盐类与溶剂化物,可对各种各样的真菌具有活性,所述真菌例如近平滑假丝酵母;曲霉属例如烟曲霉、黑曲霉、黄曲霉;新型隐球菌;絮状表皮癣菌;小孢子菌属例如犬小孢子菌、石膏样小孢子菌;发癣菌属例如须发癣菌、红色发癣菌、昆克鲁发癣菌、断发癣菌、疣状发癣菌、堇色发癣菌、趾间发癣菌、苏丹发癣菌;镰孢属例如菜豆腐皮镰孢、尖镰孢、再育镰孢、串珠镰孢;根毛霉属例如米黑根毛霉、微小根毛霉;卷枝毛霉;根霉属例如米根霉、小孢子根霉;小枝顶孢属;拟青霉属;帚霉属;爪甲白癣菌属;柱霉属;丝孢菌属例如尖端赛多孢子菌、多育赛多孢子菌;木霉属;青霉属;马耳尼菲青霉;芽生裂殖菌属;特别是曲霉属例如烟曲霉、黑曲霉、黄曲霉;新型隐球菌;絮状表皮癣菌;小孢子菌属例如犬小孢子菌、石膏样小孢子菌;发癣菌属例如须发癣菌、红色发癣菌、昆克鲁发癣菌、断发癣菌、疣状发癣菌、堇色发癣菌、趾间发癣菌、苏丹发癣菌;镰孢属例如菜豆腐皮镰孢、尖镰孢、再育镰孢、串珠镰孢;根毛霉属例如米黑根毛霉、微小根毛霉;卷枝毛霉;根霉属例如米根霉、小孢子根霉;小枝顶孢属;拟青霉属;帚霉属;爪甲白癣菌属;柱霉属;丝孢菌属例如尖端赛多孢子菌、多育赛多孢子菌;木霉属;青霉属;马耳尼菲青霉;芽生裂殖菌属。

[0193] 式(I)化合物及其立体异构体形式,以及其药学上可接受的加成盐类与溶剂化物,可对以下具有活性:近平滑假丝酵母 *B66126*、烟曲霉 *B42928*、新型隐球菌 *B66663*、申克孢子丝菌 *B62482*、犬小孢子菌 *B68128*、须发癣菌 *B70554*、红色发癣菌 *B68183*、尖端赛多孢子菌 *IHEM3817* 及多育赛多孢子菌 *IHEM21157*。

[0194] 式(I)化合物及其立体异构体形式,以及其药学上可接受的加成盐类与溶剂化物,可对以下具有活性:近平滑假丝酵母 *B66126*、烟曲霉 *B42928*、新型隐球菌 *B66663*、申克孢子丝菌 *B62482*、犬小孢子菌 *B68128*、须发癣菌 *B70554*、红色发癣菌 *B68183*、尖端赛多孢子菌 *IHEM3817* 及多育赛多孢子菌 *IHEM21157*、米根霉 *IHEM5223*、米黑根毛霉 *IHEM13391* 及卷枝毛霉 *IHEM21105*。

[0195] 式(I)化合物及其立体异构体形式,以及其药学上可接受的加成盐类与溶剂化物,可对以下具有活性:近平滑假丝酵母、烟曲霉、新型隐球菌、申克孢子丝菌、犬小孢子菌、须发癣菌、红色发癣菌、尖端赛多孢子菌、多育赛多孢子菌、米根霉、米黑根毛霉及卷枝毛霉。

[0196] 式(I)化合物及其立体异构体形式,以及其药学上可接受的加成盐类与溶剂化物,可对以下具有活性:近平滑假丝酵母、烟曲霉、新型隐球菌、申克孢子丝菌、犬小孢子菌、须发癣菌、红色发癣菌、尖端赛多孢子菌及多育赛多孢子菌;特别是烟曲霉、犬小孢子菌、须发癣菌、红色发癣菌、尖端赛多孢子菌及多育赛多孢子菌。

[0197] 式 (I) 化合物及其立体异构体形式, 以及其药学上可接受的加成盐类与溶剂化物, 可对各种各样的真菌具有活性, 所述真菌例如近平滑假丝酵母、曲霉属、新型隐球菌、申克孢子丝菌、小孢子菌属、镰孢属、丝孢菌属;

[0198] 特别是近平滑假丝酵母、曲霉属、新型隐球菌、小孢子菌属、镰孢属、丝孢菌属; 更特别是曲霉属、新型隐球菌、小孢子菌属、镰孢属、丝孢菌属。

[0199] 式 (I) 化合物及其立体异构体形式, 以及其药学上可接受的加成盐类与溶剂化物, 可对各种各样的真菌具有活性, 所述真菌例如近平滑假丝酵母、曲霉属、新型隐球菌、发癣菌属、申克孢子丝菌; 小孢子菌属、镰孢属、丝孢菌属; 特别是曲霉属、小孢子菌属、发癣菌属。

[0200] 式 (I) 化合物及其立体异构体形式, 以及其药学上可接受的加成盐类与溶剂化物, 可对真菌具有活性, 所述真菌例如近平滑假丝酵母; 曲霉属例如烟曲霉、黑曲霉、黄曲霉; 新型隐球菌; 申克孢子丝菌; 絮状表皮癣菌; 犬小孢子菌; 发癣菌属例如须发癣菌、红色发癣菌、昆克鲁发癣菌;

[0201] 特别是近平滑假丝酵母; 曲霉属例如烟曲霉, 黑曲霉、黄曲霉; 新型隐球菌; 絮状表皮癣菌; 犬小孢子菌; 发癣菌属例如须发癣菌、红色发癣菌、昆克鲁发癣菌;

[0202] 更特别是曲霉属例如烟曲霉、黑曲霉、黄曲霉; 新型隐球菌; 絮状表皮癣菌; 犬小孢子菌; 发癣菌属例如须发癣菌、红色发癣菌、昆克鲁发癣菌。

[0203] 式 (I) 化合物及其立体异构体形式, 以及其药学上可接受的加成盐类与溶剂化物, 可对真菌具有活性, 所述真菌例如近平滑假丝酵母; 曲霉属; 新型隐球菌; 小孢子菌属; 发癣菌属; 丝孢菌属。

[0204] 式 (I) 化合物及其立体异构体形式, 以及其药学上可接受的加成盐类与溶剂化物, 可对以下具有活性: 近平滑假丝酵母、烟曲霉、新型隐球菌、申克孢子丝菌、犬小孢子菌、须发癣菌、红色发癣菌、尖端赛多孢子菌及多育赛多孢子菌;

[0205] 特别是近平滑假丝酵母、烟曲霉、新型隐球菌、犬小孢子菌、须发癣菌、红色发癣菌、尖端赛多孢子菌及多育赛多孢子菌;

[0206] 更特别是烟曲霉、新型隐球菌、犬小孢子菌、须发癣菌、红色发癣菌、尖端赛多孢子菌及多育赛多孢子菌。

[0207] 式 (I) 化合物及其立体异构体形式, 以及其药学上可接受的加成盐类与溶剂化物, 可对各种各样的感染皮肤、毛发及指甲的真菌, 以及皮下与全身性真菌病原体具有活性。

[0208] 式 (I) 化合物及其立体异构体形式, 以及其药学上可接受的加成盐类与溶剂化物, 可对以下 3 种皮肤真菌: 发癣菌属、小孢子菌属及表皮癣菌属; 特别是对发癣菌属及小孢子菌属具有活性。

[0209] 式 (I) 化合物及其立体异构体形式, 以及其药学上可接受的加成盐类与溶剂化物, 可对以下具有活性: 皮肤真菌及曲霉属; 特别是犬小孢子菌、须发癣菌、红色发癣菌及烟曲霉; 更特别是犬小孢子菌、须发癣菌及红色发癣菌。

[0210] 式 (I) 化合物及其立体异构体形式, 以及其药学上可接受的加成盐类与溶剂化物, 可对以下具有活性: 须发癣菌、红色发癣菌及曲霉属; 特别是须发癣菌、红色发癣菌及烟曲霉。

[0211] 式 (I) 化合物及其立体异构体形式, 以及其药学上可接受的加成盐类与溶剂化物, 可对以下具有活性: 须发癣菌; 红色发癣菌; 曲霉属例如烟曲霉; 镰孢属; 毛霉属; 接合菌属; 丝孢菌属; 犬小孢子菌; 申克孢子丝菌; 新型隐球菌及近平滑假丝酵母。

[0212] 式 (I) 化合物及其立体异构体形式, 以及其药学上可接受的加成盐类与溶剂化物, 可对皮肤真菌具有活性。

[0213] 式 (I) 化合物及其立体异构体形式, 以及其药学上可接受的加成盐类与溶剂化物, 可对烟曲霉具有活性。

[0214] 式 (I) 化合物及其立体异构体形式, 以及其药学上可接受的加成盐类与溶剂化物, 可对各种各样的真菌, 例如一种或多种上面提到的真菌具有活性。

[0215] 式 (I) 化合物及其立体异构体形式, 以及其药学上可接受的加成盐类与溶剂化物, 当口服或局部给药时, 是有效的抗真菌剂。

[0216] 本发明的化合物可用作麦角固醇合成抑制剂。

[0217] 基于式 (I) 化合物的用途, 提供了治疗罹患任何一种上述疾病的温血动物 (包括人) 的方法, 或预防温血动物 (包括人) 免于罹患任何一种上述疾病的方法。因此, 提供式 (I) 化合物用作药物。也提供式 (I) 化合物在制造可用于治疗真菌感染的药物中的用途。还提供式 (I) 化合物, 用于治疗真菌感染。

[0218] 本文使用的术语“治疗”意欲指所有过程, 其中可存在感染进展的减缓、中断、阻止或停止, 但是不一定表示完全消除所有症状。

[0219] 本发明涉及用作药物的式 (I) 的化合物、其立体异构体形式、以及其药学上可接受的酸或碱加成盐及溶剂化物。

[0220] 本发明还涉及通式 (I) 的化合物、其立体异构体形式、以及其药学上可接受的酸或碱加成盐及溶剂化物, 这些用于治疗或预防真菌感染, 特别是由一种或多种上述真菌引起的真菌感染。

[0221] 本发明还涉及通式 (I) 的化合物、其立体异构体形式、以及其药学上可接受的酸或碱加成盐及溶剂化物, 这些用于治疗真菌感染, 特别是由一种或多种上述真菌引起的真菌感染。

[0222] 本发明还涉及通式 (I) 的化合物、其立体异构体形式、以及其药学上可接受的酸或碱加成盐及溶剂化物, 这些用于治疗或预防真菌感染, 特别是由一种或多种上述真菌引起的真菌感染。

[0223] 本发明还涉及通式 (I) 的化合物、其立体异构体形式、以及其药学上可接受的酸或碱加成盐及溶剂化物, 这些用于治疗或预防, 特别是治疗真菌感染, 特别是由一种或多种选自上述真菌引起的真菌感染。

[0224] 本发明还涉及通式 (I) 的化合物、其立体异构体形式、以及其药学上可接受的酸或碱加成盐及溶剂化物, 这些用于治疗真菌感染, 特别是由一种或多种上述真菌引起的真菌感染。

[0225] 本发明还涉及通式 (I) 的化合物、其立体异构体形式、以及其药学上可接受的酸或碱加成盐及溶剂化物, 这些用于治疗或预防特别是治疗真菌感染, 特别是由一种或多种上述真菌引起的真菌感染。

[0226] 本发明还涉及通式 (I) 的化合物、其立体异构体形式、以及其药学上可接受的酸

或碱加成盐及溶剂化物,这些用于治疗或预防真菌感染,其中所述真菌感染由一种或多种选自下列的真菌引起:假丝酵母属;曲霉属;新型隐球菌属;申克孢子丝菌属;絮状表皮癣菌属;小孢子菌属;发癣菌属;镰孢属;根毛霉属;卷枝毛霉;根霉属;糠秕马拉色菌;小枝顶孢属;拟青霉属;帚霉属;爪甲白癣菌属;透明柱霉;丝孢菌属;木霉属;青霉属;马尼尔菲青霉;及芽生裂殖菌属;

[0227] 特别是其中真菌感染由一种或多种选自下列的真菌引起:近平滑假丝酵母;曲霉属;新型隐球菌;申克孢子丝菌;絮状表皮癣菌;小孢子菌属;发癣菌属;镰孢属;根毛霉属;卷枝毛霉;根霉属;小枝顶孢属;拟青霉属;帚霉属;爪甲白癣菌属;透明柱霉;丝孢菌属;木霉属;青霉属;马尼尔菲青霉;及芽生裂殖菌属;

[0228] 甚至更特别是其中真菌感染由一种或多种选自下列的真菌引起:犬小孢子菌、须发癣菌、红色发癣菌及烟曲霉。

[0229] 在本发明中描述的新型化合物可以用于治疗或预防选自皮肤真菌引起的感染、全身性真菌感染及甲癣的疾病或病况。

[0230] 在本发明中描述的新型化合物可以用于治疗或预防例如皮肤真菌引起的感染、全身性真菌感染或甲癣的疾病或病况。

[0231] 本发明还涉及通式 (I) 的化合物、其立体异构体形式及其药学上可接受的酸或碱加成盐类与溶剂化物用于制造药物的用途。

[0232] 本发明还涉及通式 (I) 的化合物、其立体异构体形式及其药学上可接受的酸或碱加成盐类与溶剂化物用于制造用于治疗或预防,特别是治疗真菌感染(特别是由一种或多种上述真菌引起的真菌感染)的药物的用途。

[0233] 可将本发明的化合物给予哺乳动物,特别是人,用于治疗或预防,特别是治疗真菌感染,特别是由一种或多种上述真菌引起的真菌感染。

[0234] 基于式 (I) 化合物的用途,提供了治疗罹患真菌感染(特别由一种或多种上述真菌引起的真菌感染)的温血动物(包括人)的方法,或预防温血动物(包括人)免于罹患真菌感染(特别由一种或多种上述真菌引起的真菌感染)的方法。。

[0235] 所述方法包括将有效量的式 (I) 的化合物、其立体异构体形式及其药学上可接受的酸加成盐或溶剂化物给予(即全身或局部给予,优选经口给予)温血动物(包括人)。

[0236] 治疗所述疾病的技术人员可根据下文呈现的结果确定每日有效的治疗量。每日有效的治疗量可为约 0.005mg/kg 至 50mg/kg,特别是 0.01mg/kg 至 50mg/kg 体重,更特别是 0.01mg/kg 至 25mg/kg 体重,优选约 0.01mg/kg 至约 15mg/kg,更优选约 0.01mg/kg 至约 10mg/kg,甚至更优选约 0.01mg/kg 至约 1mg/kg,最优选约 0.05mg/kg 至约 1mg/kg 体重。达到治疗有效所需的本发明化合物(在此也称为活性成分)的量当然可根据情况不同而变化,例如特定的化合物、给药途径、受者的年龄及状况、及被治疗的特定病症或疾病。

[0237] 一种治疗方法还可包括以每天一至四次摄取的方案给予活性成分。在这些治疗方法中,优选在给药之前配制本发明的化合物。如下文所描述的,合适的药物制剂通过已知方法使用熟知且容易取得的成分制备。

[0238] 虽然活性成分可以单独给药,但优选以药物组合物呈递。

[0239] 本发明也提供用于治疗或预防真菌感染的组合物,其包含治疗有效量的式 (I) 化合物及药学上可接受的载体或稀释剂。

[0240] 载体或稀释剂在与组合物的其它成分相容且对其受者无害的意义上必须“可接受”。

[0241] 适于治疗或预防真菌感染的本发明化合物可单独给予或与一种或多种另外的治疗剂联合给予。联合治疗包括给予含有式 (I) 化合物及一种或多种另外的治疗剂的单一药物剂型,以及给予呈其自身单独药物剂型的式 (I) 化合物及各另外的治疗剂。例如,式 (I) 化合物及治疗剂可在单一口服剂量组合物例如片剂或胶囊剂中一起给予患者,或各药剂可以在分开的口服剂型中给予。

[0242] 基于其有用的药理性质,本发明化合物可以配制成多种药物形式用于给予目的。本发明化合物,特别是式 (I) 化合物、其药学上可接受的酸或碱加成盐、其立体化学异构体形式、或其任何亚组或组合,可以配制成多种药物形式用于给予目的。作为合适的组合物,可引用通常用于全身性给予药物的全部组合物。

[0243] 为了制备本发明的药物组合物,有效量的作为活性成分的特定化合物,任选呈加成盐形式,与药学上可接受的载体在均质混合物中混合,所述载体可依据所需给予的制剂形式而呈各种各样的形式。所需这些药物组合物呈合适的单一剂型,特别是用于经口、直肠、经皮、经肠胃外注射或经吸入。例如在制备口服剂型的组合物时,可以使用任何常用的药物介质,在口服液体剂型例如混悬剂、糖浆、酏剂、乳剂及溶液剂的情况下可使用例如水、二醇类、油类、醇类等;或在散剂、丸剂、胶囊剂及片剂的情况下可使用固体载体例如淀粉、糖类、高岭土、稀释剂、润滑剂、结合剂、崩解剂等。因为其给予方便,片剂及胶囊剂是最有利的口服剂量单位形式,在此情形下,明显是使用固体药物载体。对于肠胃外的组合物,载体可通常包括无菌水,至少是大部分,但可以包括其它成分例如以帮助溶解。例如可制备注射溶液剂,其中载体包括盐水溶液、葡萄糖溶液或盐水与葡萄糖溶液的混合物。含有式 (I) 化合物的注射溶液剂可以在油中配制以延长作用。适合于此目的合适油是例如花生油、芝麻油、棉籽油、玉米油、大豆油、长链脂肪酸的合成甘油酯类及这些与其它油类的混合物。也可制备注射混悬剂,在此情形下,可使用合适的液体载体、助悬剂等。还包括固体形式的制剂,其意欲在临用前转化为液体形式的制剂。在适于经皮给予的组合物中,载体任选地含有穿透增强剂及/或合适的湿润剂,任选联合少量比例的任何种类的合适添加剂,该添加剂对于皮肤不会引起明显的有害作用。所述添加剂可以促进给予至皮肤及/或可有助于制备所需组合物。这些组合物可以以各种方式给予,例如作为透皮贴剂、作为点剂 (spot-on)、作为软膏。式 (I) 化合物的酸或碱加成盐更适合于制备水性组合物,因为相对于相应碱或酸形式其水溶性增加。

[0244] 透指甲组合物 (Transungual composition) 呈溶液的形式且载体任选含有穿透增强剂,其有利于抗真菌剂穿透进入及透过指甲的角质化指甲层。含水的溶剂介质与助溶剂例如含有 2 至 6 个碳原子的醇例如乙醇混合。

[0245] 为了增加药物组合物中的式 (I) 化合物的溶解度及/或稳定性,可为有利的是,使用 α -、 β -或 γ -环糊精或其衍生物,特别是羟基烷基取代的环糊精,例如 2-羟基丙基- β -环糊精或磺基丁基- β -环糊精。而且助溶剂例如醇类可提高药物组合物中本发明化合物的溶解度及/或稳定性。

[0246] 活性成分与环糊精的比率可变化很大。例如可使用 1/100 至 100/1 的比率。活性成分与环糊精的值得关注的比率范围为约 1/10 至 10/1。活性成分与环糊精的更值得关注

的比例范围为约 1/5 至 5/1。

[0247] 依据给药模式,药物组合物可优选含有以重量计 0.05 至 99%,更优选以重量计 0.1 至 70%,甚至更优选以重量计 0.1 至 50%的式 (I) 化合物,及以重量计 1 至 99.95%,更优选以重量计 30 至 99.9%,甚至更优选以重量计 50 至 99.9%的药学上可接受的载体,全部的百分比基于组合物的总重量。

[0248] 对于肠胃外的组合物,还可以包含其它成分以帮助溶解,例如环糊精。合适的环糊精是 α -、 β -、 γ -环糊精或醚类及其混合醚类,其中环糊精的无水葡萄糖单元的一或多个羟基用以下取代:C1-6 烷基特别是甲基、乙基或异丙基例如随机甲基化的 β -CD;羟基 C1-6 烷基特别是羟基乙基、羟基-丙基或羟基丁基;羧基 C1-6 烷基特别是羧基甲基或羧基-乙基;C1-6 烷基羰基特别是乙酰基。作为络合剂及/或溶解剂,尤其值得注意的是 β -CD,随机甲基化的 β -CD、2,6-二甲基- β -CD、2-羟基乙基- β -CD、2-羟基乙基- γ -CD、2-羟基丙基- γ -CD 及 (2-羧基甲氧基)丙基- β -CD,且特别是 2-羟基丙基- β -CD (2-HP- β -CD)。

[0249] 术语混合醚指环糊精衍生物,其中至少两个环糊精羟基被不同的基团例如羟基-丙基及羟基乙基醚化。

[0250] 使用平均摩尔取代 (M.S.) 作为每摩尔无水葡萄糖中烷氧基单位的平均摩尔数的量度。平均取代度 (D.S.) 指每一无水葡萄糖单位中,被取代的羟基的平均数。M.S. 及 D.S. 值可以通过多种分析技术例如核磁共振法 (NMR)、质谱法 (MS) 及红外光谱法 (IR) 测定。依据使用的技术,对于一种特定的环糊精衍生物可能得到稍微不同的值。优选,如通过质谱法测量的, M.S. 范围为 0.125 至 10 且 D.S. 范围为 0.125 至 3。

[0251] 用于口服或直肠给予的其它合适组合物包含颗粒,其由含式 (I) 化合物的固体分散体及一种或多种合适的药学上可接受的水溶性聚合物组成。

[0252] 下文中使用的术语“固体分散体”定义固态(不同于液态或气态)系统,其含有至少两种组分,在此情况下为式 (I) 化合物及水溶性聚合物,其中一种组分或多或少平均分散在其它一种组分或多种组分(在包括普遍为本领域所知的其它药学上可接受的配制剂,例如增塑剂、防腐剂等的情况下)中。当所述各组分的分散体使得该系统各处在化学和物理上均一或均匀时或者该系统由热力学限定的一个相组成时,这样的固态分散体将称为“固体溶液”。固体溶液是优选物理系统,因为其中的组分通常对于被给予的生物体有较好的生物利用度。此优点可能由以下解释:当与液体介质例如胃肠液接触时,固体溶液可容易地形成液体溶液。易于溶解可以至少一部分归因于以下事实:将组分从固体溶液溶解所需的能量低于将组分从晶体或微晶体固相溶解所需的能量。

[0253] 术语“固体分散体”也包括整个均匀性低于固体溶液的分散体。此种分散体并非各处化学和物理上均一或含有一个以上的相。例如,术语“固体分散体”还涉及含有域(domain)或小区域的系统,其中无定形、微结晶或结晶的式 (I) 化合物、或无定形、微结晶或结晶的水溶性聚合物或两者是或多或少均匀分散在包含水溶性聚合物或式 (I) 化合物或含有式 (I) 化合物和水溶性聚合物的固体溶液的另一相中。所述域是固固体分散体内具有某些显著独特的物理特征(尺寸小,均匀且随机地分布在整个固体分散体中)的区域。

[0254] 还可更加便利的是,将本发明的抗真菌化合物配制成纳米颗粒的形式,在其表面吸附有表面调节剂,其量足够维持有效平均粒度低于 1000 纳米。认为有用的表面调节剂包括这样的表面调节剂,其物理粘附于抗真菌剂的表面但不与抗真菌剂化学上键合。

[0255] 合适的表面调节剂可优选选自己知的有机及无机药学赋形剂。此种赋形剂包括多种聚合物、低分子量寡聚物、天然产品及表面活性剂。优选的表面调节剂包括非离子型及阴离子型表面活性剂。

[0256] 配制本发明化合物的另一种值得关注的方式涉及药物组合物,其中将本发明的抗真菌剂加入至亲水性聚合物中并将此混合物作为涂膜施用到许多小珠上,因此得到可方便地生产且适于制备药物物型供口服给予的组合物。

[0257] 所述珠含有中心圆形或球形的核,亲水性聚合物的涂膜及抗真菌剂与密封涂层。

[0258] 适合在珠中作为核使用的物质有多种,条件是所述物质是药学上可接受且具有适当的维度及牢固性。此类物质的实例是聚合物、无机物质、有机物质、糖类及其衍生物。

[0259] 尤其有利的是将上述药物组合物配制成单位剂型供给予方便及剂量一致。在本说明书及权利要求书中使用的单位剂型指合适作为单一剂量的物理上分开的单位,各单位含有经计算产生期需的治疗效果的预定量的活性成分及所需的药物载体。此种单位剂型的实例是片剂(包括刻痕片剂或包衣片剂)、胶囊剂、丸剂、栓剂、粉包、糯米纸囊剂(wafer)、注射溶液剂或混悬剂、茶匙剂(teaspoonful)、汤匙剂(tablespoonful)等,及其分开的多个。

[0260] 因为本发明化合物是可有效口服给予的化合物,所以含有所述化合物的药物组合物特别有利于口服给予。

[0261] 下面的实施例说明本发明。

[0262] 实验部分

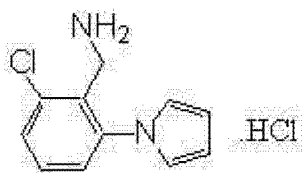
[0263] 以下术语“DCM”指二氯甲烷;“MeOH”指甲醇;“LCMS”指液相色谱/质谱法;“HPLC”指高效液相色谱法;“r. t.”指室温;“m. p.”指熔点;“min”指分钟;“h”指小时;“I. D.”指内径;“EtOAc”指乙酸乙酯;“Et₃N”指三乙胺;“EtOH”指乙醇;“eq.”指当量;“r. m.”指反应混合物;“q. s.”足量;“SFC”指超临界流体色谱;“THF”指四氢呋喃;“HOAc”指乙酸;“DEA”指二乙胺;“HOBt”指1-羟基-1H-苯并三唑;“Me₂S”指二甲硫;“Pd(PPh₃)₂Cl₂”指二氯双(三苯基膦)钯且“EDCI”指*N*-(乙基羰基亚氨基)-*N,N*-二甲基-1,3-丙烷二胺单盐酸盐。

[0264] A. 制备中间体

[0265] 实施例 A1

[0266] a-1) 制备中间体 1

[0267]



[0268] 将2-氯-6-(1H-吡咯-1-基)-苄胺(50克,0.2467摩尔)溶解在THF(500毫升)中。将BH₃在Me₂S(27.1毫升,0.2714摩尔)中的10.0 M溶液在室温逐滴添加至此溶液中。然后将反应混合物搅拌并回流12小时。随后,使混合物冷却至室温并逐滴加入6 N HCl溶液(47毫升)。将反应混合物在回流温度加热30分钟。将澄清的溶液冷却至0℃并加入NaOH(55.5克)。用EtOAc及饱和的盐水萃取混合物。将有机层干燥(MgSO₄),过滤并将溶剂蒸发,得到46.5克作为游离碱的产物。随后,产物被HCl/二噁烷(足量)酸化,得到55

克中间体 1 (97% 产率 ;. HCl)。

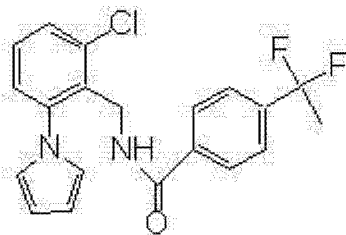
[0269] a-2) 制备中间体 1 的备选方法

[0270] 将 2-氯-6-(1H-吡咯-1-基)-苄腈 (0.08 摩尔) 在 MeOH/NH₃ (250 毫升) 中的混合物, 在 MeOH 中的 4% 噻吩溶液 (2 毫升) 存在下, 在 14°C 用阮内镍 (2 克) 作为催化剂进行氢化。摄取 H₂ (2 当量) 后, 将催化剂过滤并将过滤液蒸发。随后, 加入 6 N 2-丙醇 / HCl 溶液 (14 毫升)。然后, 将溶剂蒸发, 得到 2-(1H-吡咯-1-基)-苯甲胺及作为 HCl-盐形式 (. HCl) 的中间体 1 的混合物。此混合物不再进一步纯化而照原样用于下一个反应步骤。

[0271] 实施例 A2

[0272] 制备中间体 2

[0273]

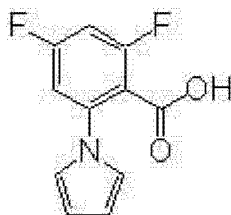


[0274] 将 4-(1,1-二氟乙基)-苯甲酸 (5.05 克, 27.1 毫摩尔) 溶解在 DCM (100 毫升) 中。将 Et₃N (10 毫升, 60.9 毫摩尔)、HOBT (3.6 克, 27.1 毫摩尔)、EDCI (5.18 克, 27.1 毫摩尔) 及中间体 1 (6.0 克, 24.7 毫摩尔) 加入此溶液中并将反应混合物搅拌过夜。随后, 加入水 (足量) 并将混合物用 DCM 萃取。将分离的有机层干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 并将溶剂蒸发。将残留物通过柱色谱法 (石油醚 / EtOAc 梯度洗脱从 15/1 至 10/1) 纯化。收集产物级分并在真空下将溶剂蒸发, 得到 8.2 克中间体 2 (88.6 % 产率)。

[0275] 实施例 A3

[0276] a) 制备中间体 3

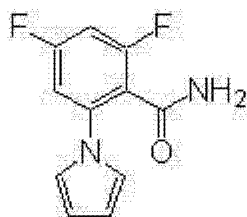
[0277]



[0278] 将 2-氨基-4,6-二氟苯甲酸 (60 克, 346 毫摩尔)、四氢-2,5-二甲氧基呋喃 (45.7 克, 346 毫摩尔) 及吡啶盐酸盐 (1:1) (40 克, 346 毫摩尔) 在二噁烷 (500 毫升) 中的混合物加热至回流过夜。随后, 将溶剂蒸发并将残留物溶解在 EtOAc (100 毫升) 中。将此溶液用盐水及水洗涤。将有机层分离, 干燥 (MgSO₄), 过滤并将溶剂蒸发。产率: 70 克粗中间体 3, 其照原样用于下一个反应步骤中。

[0279] b) 制备中间体 4

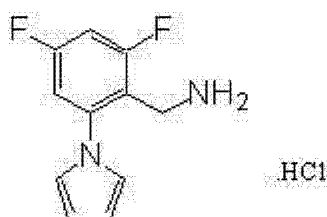
[0280]



[0281] 将 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (100 毫升) 添加至中间体 3、HOBt (47 克, 346 毫摩尔) 及 EDCI (70 克, 346 毫摩尔) 在 DMF (300 毫升) 的溶液中。将反应混合物搅拌过夜。随后将溶剂蒸发, 并将残留物溶解在 EtOAc 中。首先将此有机溶液盐用盐水及水洗涤, 然后干燥 (MgSO_4) 并过滤, 最后将溶剂蒸发。产率: 55 克粗中间体 4, 其照原样用于下一个反应步骤。

[0282] c) 制备中间体 5

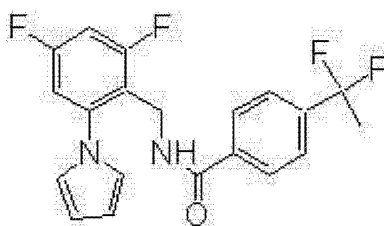
[0283]



[0284] 将 $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (10 M 溶液; 40.5 毫升, 405 毫摩尔) 添加至中间体 4 (45 克, 202.5 毫摩尔) 在 THF (500 毫升) 的混合物中。将反应混合物在 N_2 气氛下回流过夜。随后将混合物在冰水浴上冷却并加入 6 N HCl 溶液 (10 毫升)。将混合物再度回流 30 分钟。将混合物在冰水浴上冷却并加入固体 NaOH 直到 $\text{pH} > 9$ 。将混合物用 DCM (2 次 300 毫升) 萃取。将有机层分离, 合并, 干燥 (MgSO_4), 过滤并将溶剂蒸发。用 HCl/2- 丙醇将棕色残留物转化成其 HCl 盐形式 (1:1), 得到 35 克中间体 5 (71 % 产率)。

[0285] d) 制备中间体 6

[0286]

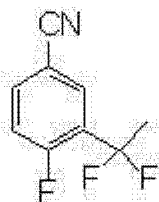


[0287] 将 4-(1,1-二氟乙基)苯甲酸 (1.17 克, 6.13 毫摩尔) 溶解在 DCM (50 毫升) 中。将 Et_3N (7.3 毫升)、HOBt (0.828 克, 6.13 毫摩尔)、EDCI (1.17 克, 6.13 毫摩尔) 及中间体 5 (1.5 克, 6.13 毫摩尔) 加入此溶液中, 并将反应混合物在室温搅拌过夜。随后, 将溶剂蒸发并将水加入残留物中。将水性混合物用 DCM 萃取。将有机层分离, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并将溶剂蒸发。产率: 1.4 克中间体 6 (60 % 产率)。

[0288] 实施例 4A

[0289] a) 制备中间体 7

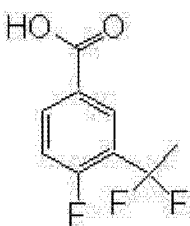
[0290]



[0291] 将 3-乙酰基-4-氟苄腈 (11.0 克, 67.4 毫摩尔) 溶解在 N_2 流动下的 (二乙氨基) 硫三氟化物 (25 毫升) 中。将溶液加热至 50°C 达 16 小时, 然后倒入 NaHCO_3 溶液 (足量) 中。将此混合物用 EtOAc 萃取。将有机层分离, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并在减压下将溶剂蒸发。将残留物在硅胶上通过柱色谱法纯化 (洗脱液: 石油醚 / EtOAc 从 30/1 至 20/1)。收集所要的级分并在真空下将溶剂蒸发。产率: 10.5 克中间体 7 (84 % 产率)。

[0292] b) 制备中间体 8

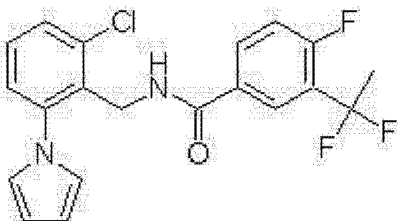
[0293]



[0294] 将中间体 7 (8.2 克, 5.7 毫摩尔) 在 20 % NaOH 溶液 (50.0 毫升) 及 EtOH (20.0 毫升) 中的混合物回流并搅拌过夜。随后, 在真空下将混合物浓缩。加入 HCl 直到 pH 2 并形成沉淀物。将沉淀物过滤并在真空下干燥。将固体照原样用于下一个反应步骤。产率: 9.2 克中间体 8。

[0295] c) 制备中间体 9

[0296]

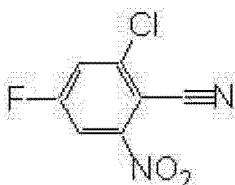


[0297] 将中间体 1 (1.0 克, 4.2 毫摩尔)、中间体 8 (1.0 克, 5.0 毫摩尔)、 Et_3N (5.0 毫升, 36 毫摩尔)、HOBt (0.62 克) 及 EDCI (0.96 克) 在 DCM (40 毫升) 中的混合物在室温搅拌过夜。将所得的混合物用水 (3 次 100 毫升) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并在减压下将溶剂蒸发。将残留物在硅胶上通过柱色谱法纯化 (洗脱液: 石油醚 / EtOAc 从 20/1 至 10/1)。收集所要的级分并在真空下将溶剂蒸发。产率: 0.9 克中间体 9 (59.6 % 产率)。

[0298] 实施例 A5

[0299] a) 制备中间体 10

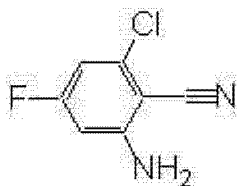
[0300]



[0301] 将亚硝酸叔丁酯 (25 克, 242 毫摩尔) 添加至 CuCN (21.5 克, 242 毫摩尔) 在 CH₃CN (500 毫升) 的悬浮液中。将混合物加热至 70 °C 并搅拌 15 分钟。随后, 加入 2-氯-4-氟-6-硝基-苯胺 (23 克, 121 毫摩尔) 及 CH₃CN (足量) 的混合物, 并将所得的棕色溶液在 70 °C 加热过夜。在真空下将溶剂去除。将水 (足量) 添加至残留物中并将水性混合物用 EtOAc 萃取。将分离的有机层干燥 (MgSO₄), 过滤, 并将溶剂蒸发。将残留物在硅胶上通过柱色谱法纯化 (洗脱液: EtOAc/ 石油醚 1/4)。收集所要的级分并在真空下将溶剂蒸发。产率: 10 克中间体 10 (41% 产率; 黄色固体)。

[0302] b) 制备中间体 11

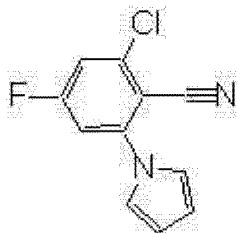
[0303]



[0304] 将 Fe (11.6 克, 200 毫摩尔) 逐份添加至中间体 10 (10 克, 50 毫摩尔) 在 HOAc (250 毫升) 的溶液中。将反应混合物加热至 70 °C 达 1 小时, 随后冷却至室温。将固体过滤并将溶剂蒸发。将残留物溶解在 EtOAc 中, 用水性 NaHCO₃ 及水洗涤。将有机层干燥 (MgSO₄), 过滤并将溶剂蒸发。产率: 6.2 克中间体 11 其照原样用于下一个反应步骤。

[0305] c) 制备中间体 12

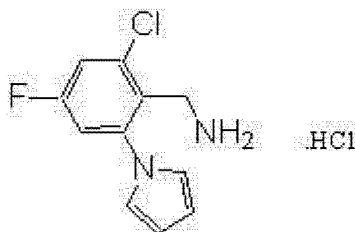
[0306]



[0307] 将中间体 11 (6 克, 35 毫摩尔) 及四氢-2,5-二甲氧基-呋喃 (4.66 克, 35 毫摩尔) 在 HOAc (50 毫升) 中的溶液在回流温度加热 6 小时。随后将溶剂蒸发并将残留物在硅胶上通过柱色谱法纯化 (洗脱液: DCM)。收集所要的级分并将溶剂蒸发。产率: 4.6 克中间体 12 (90 % 产率)。

[0308] d) 制备中间体 13

[0309]



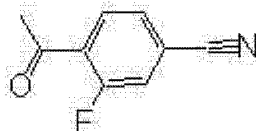
[0310] 将 BH₃·Me₂S 的 10M 溶液 (2 毫升; 20 毫摩尔) 添加至中间体 12 (4.4 克, 20 毫摩尔) 在 THF (50 毫升) 的混合物中。将反应混合物在 N₂ 气氛下回流过夜。随后, 将混合物在冰水浴上冷却并将 6 N HCl 溶液 (10 毫升) 小心添加至混合物中。然后将溶液再度回流 30 分钟, 然后再次在冰水浴上冷却。加入固体 NaOH 直到 pH > 9。将混合物用 DCM (2 次 300

毫升) 萃取。将分离的有机层干燥 (MgSO_4), 过滤并将溶剂蒸发。用 $\text{HCl}/2$ - 丙醇将棕色残留物转化成 HCl 盐 (1:1)。产率: 5 克中间体 13 (96 % 产率)。

[0311] 实施例 A6

[0312] a) 制备中间体 14

[0313]



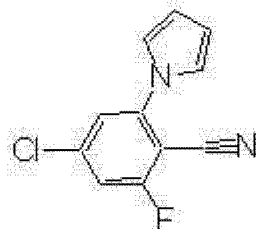
[0314] 在 N_2 气氛下反应: 将 4- 溴 -3- 氟苄腈 (6.0 克, 30.00 毫摩尔) 及 (1- 乙氧基乙烯基) 三丁锡 (11.2 毫升, 33.00 毫摩尔) 在甲苯 (100 毫升) 中的混合物在室温下搅拌。将 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.72 克, 1.03 毫摩尔) 加入混合物中, 并将反应混合物在回流温度下加热并搅拌过夜。使混合物冷却并将 2 N KF 溶液 (50 毫升) 在搅拌下加入混合物中。30 分钟后, 将 6 N HCl 溶液 (100 毫升) 添加至混合物中, 将混合物加热至 70 °C 并搅拌 2 小时。将不溶解的物质过滤, 并将过滤液用 EtOAc (3 次 80 毫升) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤, 并在真空下将溶剂蒸发。产率: 4.3 克中间体 14 (88 % 产率)。

[0315] 中间体 14 可通过实施例 A4 中描述的相似的反应方案进一步反应而得到化合物 29。

[0316] 实施例 A7

[0317] a) 制备中间体 15

[0318]



[0319] 将 4- 氯 -2,6- 二氟苄腈 (1.66 克, 9.56 毫摩尔)、吡咯 (0.67 克, 10 毫摩尔) 及 Cs_2CO_3 (3.7 克, 12 毫摩尔) 在 DMF (20 毫升) 中的混合物搅拌过夜。然后将固体过滤并在减压下将溶剂去除。将残留物在硅胶上通过柱色谱法纯化 (洗脱液: $\text{EtOAc}/$ 石油醚 10/1)。收集所要的级分并将溶剂蒸发。产率: 1.1 克中间体 15 (15 % 产率; 白色固体)。

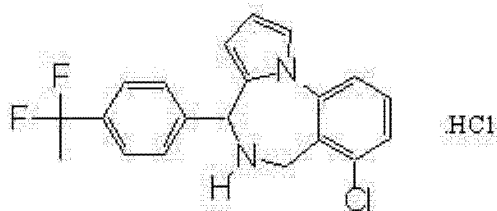
[0320] 中间体 15 可通过实施例 A1 中描述的相似的反应方案进一步反应而得到化合物 32。

[0321] B. 制备化合物

[0322] 实施例 B1

[0323] a) 制备化合物 1

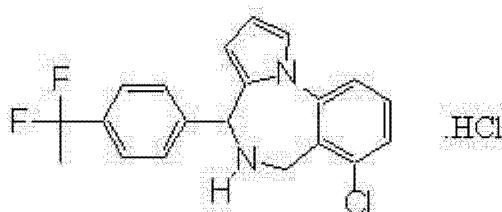
[0324]



[0325] 将中间体 1 (9.5 克, 39.2 毫摩尔) 及 4-(1,1-二氟乙基)-苯甲醛 (8.0 克, 47.0 毫摩尔) 在 EtOH (15 毫升) 中的混合物搅拌并回流 4 小时。随后, 使混合物冷却并结晶过夜。将沉淀物过滤, 用异丙醚洗涤并在真空下干燥。产率: 8.0 克化合物 1 (52.2 % 产率)。

[0326] b) 制备化合物 2 及化合物 3

[0327]



[0328] 化合物 2: S 对映体; 化合物 3: R 对映体

[0329] 通过手性 SFC (柱 AD 300 毫米 * 50 毫米, 20 微米; 流动相: CO₂/MeOH (0.2 % DEA) 60/40; 流速: 200 毫升 / 分钟) 将化合物 1 分离出其对映体。收集两种不同的级分, 并用 HCl/EtOH 1/1 将两个级分转化成 HCl 盐形式。

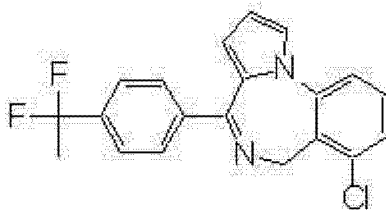
[0330] 产率: 3.2 克化合物 2 (20.8 % 产率; S 构型)。

[0331] 产率: 3.0 克化合物 3 (19.6 % 产率; R 构型)。

[0332] 实施例 B2

[0333] a) 制备化合物 4

[0334]



[0335] 将化合物 1 (0.334 克, 0.0009 摩尔) 及 MnO₂ (2.6 克, 0.0299 摩尔) 在 DCM (15 毫升) 中的混合物在室温搅拌 96 小时。随后, 将沉淀物通过硅藻土过滤并将过滤液蒸发。将残留物通过制备型 HPLC 纯化, 得到 0.19 克化合物 4 (59 %)。

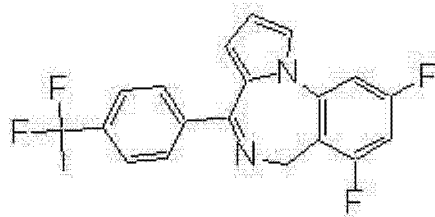
[0336] b) 制备化合物 4 的备选方法

[0337] 将中间体 2 (4.0 克, 10.67 毫摩尔) 溶解在 POCl₃ (12 毫升) 中。将混合物搅拌并回流过夜。随后, 使混合物冷却并倒入水中。用 NaOH 将水性混合物中和至 pH 7, 然后用 DCM 萃取。将分离的有机层干燥 (Na₂SO₄), 过滤并将溶剂蒸发。将残留物从 EtOH 结晶, 得到化合物 4 (56.3 % 产率)。

[0338] 实施例 B3

[0339] a) 制备化合物 18

[0340]

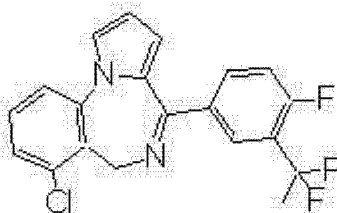


[0341] 将中间体 6 (1.4 克, 3.71 毫摩尔) 溶解在 POCl_3 (10 毫升) 中。将混合物搅拌并回流过夜。随后, 使混合物冷却并倒入水中。用 NaOH 将水性混合物中和至 pH 7, 然后用 DCM 萃取。将有机层分离, 干燥 (MgSO_4), 过滤并浓缩。将残留物在硅胶上通过快速柱色谱法纯化 (洗脱液: 石油醚 / EtOAc 4/1)。收集产物级分并将溶剂蒸发, 得到 150 毫克化合物 118 (21.6 % 产率)。

[0342] 实施例 B4

[0343] a) 制备化合物 21

[0344]

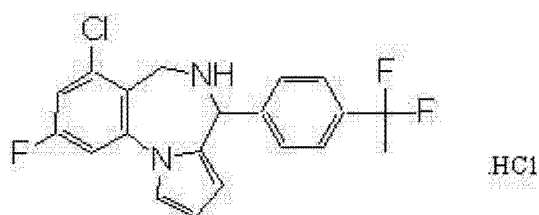


[0345] 将中间体 9 (0.80 克, 2.0 毫摩尔) 溶解在 POCl_3 (3 毫升) 中。将混合物在 100 °C 搅拌过夜。随后, 将反应混合物倒入冰水中。加入 NaOH 直到 pH 8-9。然后将混合物用 DCM 萃取。将有机层分离, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并在真空下将溶剂蒸发。将残留物在硅胶上通过柱色谱法纯化 (洗脱液: 石油醚 / EtOAc 从 10/1 至 5/1)。收集所要的级分并在真空下将溶剂蒸发。产率: 0.510 克化合物 21 (产率 68 %)。

[0346] 实施例 B5

[0347] a) 制备化合物 24

[0348]



[0349] 将中间体 13 (0.52 克, 2 毫摩尔) 及 4-(1,1-二氟乙基) 苯甲醛 (0.374 克, 2 毫摩尔) 在 EtOH (5 毫升) 中的溶液加热至回流, 达 4 小时。随后, 使混合物冷却至室温, 收集固体并干燥。产率: 0.6 克化合物 24 (80 % 产率; . HCl)。

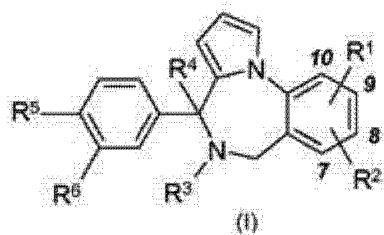
[0350] 通过使用在上面实施例中描述的类似反应方案来制备下面的化合物。‘Co. No.’ 指化合物编号。‘Pr.’ 指根据合成化合物的方案的实施例编号。如果没有指出盐形式, 该化合物是作为游离碱而得到的。化合物 (其中 R^3 及 R^4 是氢, 且表 1 中没有指出其特定的立体化学) 是以对映体的混合物而得到的。

[0351] 如果通过使用与 B1 或 B5 中描述的方案类似的方案获得的最终化合物没有完全转化成 HCl 盐形式, 则通过使用本领域技术人员已知的方法将化合物转化成 HCl 盐形式。在

典型的方法中,将化合物溶解在溶剂例如 2-丙醇中,且随后逐滴加入在溶剂例如 2-丙醇中的 HCl 溶液。搅拌一段时间,通常为约 10 分钟,可以提高反应速率。

[0352] 表 1

[0353]



Co. No.	Pr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	盐形式 / 光学旋转 (OR) / 立体化学
1	B1.a	7-Cl	H	H	H	CF ₃ CH ₃	H	.HCl
2	B1.b	7-Cl	H	H	H	CF ₃ CH ₃	H	.HCl OR: -172.64° (589 nm; 20 °C; 0.3684 w/v %; MeOH) S- 构型
3	B1.b	7-Cl	H	H	H	CF ₃ CH ₃	H	.HCl

[0354]

Co. No.	Pr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	盐形式 / 光学旋转 (OR) / 立体化学
								OR: +168.90° (589 nm; 20 °C; 0.3434 w/v %; MeOH) R- 构型
4	B2.a / B2.b	7-Cl	H	键		CF ₂ CH ₃	H	
5	B1.a	8-Cl	10-Cl	H	H	CF ₂ CH ₃	H	.HCl
6	B2.a	8-Cl	10-Cl	键		CF ₂ CH ₃	H	
7	B1.a	7-Cl	8-Cl	H	H	CF ₂ CH ₃	H	.HCl
8	B2.a	7-Cl	10-Cl	键		CF ₂ CH ₃	H	
9	B2.a	7-Cl	9-Cl	键		CF ₂ CH ₃	H	
10	B2.a	7-Cl	8-Cl	键		CF ₂ CH ₃	H	
11	B5	7-Cl	10-Cl	H	H	CF ₂ CH ₃	H	.HCl
12	B1.a	7-Cl	H	H	H	H	CF ₂ CH ₃	.HCl
13	B5	7-Cl	9-Cl	H	H	CF ₂ CH ₃	H	.HCl
14	B2.a	7-Cl	H	键		H	CF ₂ CH ₃	
15	B2.a	7-F	H	键		CF ₂ CH ₃	H	
16	B3	9-Cl	7-CH ₃	键		CF ₂ CH ₃	H	
17	B3	9-Cl	H	键		CF ₂ CH ₃	H	
18	B3	7-F	9-F	键		CF ₂ CH ₃	H	
19	B3	10-Cl	H	键		CF ₂ CH ₃	H	
20	B4	7-F	H	键		F	CF ₂ CH ₃	
21	B4	7-Cl	H	键		F	CF ₂ CH ₃	
22	B4	9-Cl	10-Cl	键		CF ₂ CH ₃	H	
23	B4	7-F	9-F	键		F	CF ₂ CH ₃	
24	B5	7-Cl	9-F	H	H	CF ₂ CH ₃	H	.HCl

[0355]

Co. No.	Pr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	盐形式 / 光学旋转 (OR) / 立体化学
25	B4	7-Cl	9-Cl	键		F	CF ₂ CH ₃	
26	B4	7-Cl	9-F	键		F	CF ₂ CH ₃	
27	B2.a	7-Cl	9-F	键		CF ₂ CH ₃	H	
28	B4	10-Cl	7-CH ₃	键		CF ₂ CH ₃	H	
29	B4	7-Cl	H	键		CF ₂ CH ₃	F	
30	B4	7-F	H	键		CF ₂ CH ₃	F	
31	B4	7-Cl	9-F	键		CF ₂ CH ₃	F	
32	B4	7-F	9-Cl	键		CF ₂ CH ₃	H	
33	B4	7-F	9-F	键		CF ₂ CH ₃	F	
34	B4	9-Cl	H	键		F	CF ₂ CH ₃	
35	B4	H	10-Cl	键		F	CF ₂ CH ₃	

[0356] C. 分析结果[0357] *LCMS*

[0358] 使用含有在下面各方法中指出的泵、二极管阵列检测器 (DAD) (使用波长 220 nm)、柱加热器及柱的 Agilent 1100 模块来进行 HPLC 测量。来自柱的液流分流至 Agilent MSD Series G1946C 及 G1956A。MS 检测器配置有 API-ES (大气压电喷雾电离)。通过从 100 扫描至 1000 而获取质谱。毛细管针电压对于正极离子化模式为 2500 V 且对于负极离子化模式为 3000 V。片段化电压是 50 V。干燥气体温度维持在 350℃ 且流速是 10 升 / 分钟。反相 HPLC 使用 YMC-Pack ODS-AQ, 50x2.0 毫米 5 微米柱且在流速为 0.8 毫升 / 分钟下进行。使用 2 种流动相 (流动相 A: 含 0.1 % TFA 的水; 流动相 B: 含 0.05 % TFA 的 CH₃CN)。首先, 90 % A 及 10 % B 保持 0.8 分钟。然后在 3.7 分钟时将梯度施用于 20 % A 及 80 % B 并保持 3 分钟。使用 2 微升的典型注射体积。炉温是 50℃。(MS 极性: 正)。

[0359] *熔点*

[0360] 对于多种化合物, 使用购自 Shanghai Precision and Scientific Instrument Co. Ltd. 的 WRS-2A 熔点装置测定熔点 (m. p.)。使用线性加热速率 0.2–5.0 °C / 分钟来测量熔点。报告的值是熔化范围。最高温度是 300 °C。

[0361] 分析测量的结果示于表 2。

[0362] 表 2: 滞留时间 (R_t) 用分钟表示; [M+H]⁺ 峰 (质子化分子), 及 m. p. (熔点用 °C 表示)。(“n. d.” 指未测定; “dec” 指已分解)。

[0363]

Co. No.	R _t	[M+H] ⁺	m.p. (°C)
1	3.57	359	n.d.
2	3.38	359	206.7-207.6
3	3.33	359	206.3-206.8
4	3.59	357	215.2-217.6
5	4.00	393	n.d.
6	4.03	391	132.1-134.2
7	3.95	393	253.5-254.2
8	3.99	391	162.3-163.5
9	4.03	391	n.d.
10	4.03	391	n.d.
11	4.04	393	188.5-191.1
12	n.d.	n.d.	n.d.
13	4.11	393	233.9-235.0
14	3.51	357	106.9-109.7
15	3.27	341	n.d.
16	3.97	371	89.6-91.2
17	3.53	357	115.3 dec
18	3.31	359	n.d.

Co. No.	R _t	[M+H] ⁺	m.p. (°C)
19	3.52	357	247.5 dec
20	3.46	359	n.d.
21	3.56	375	n.d.
22	3.84	391	140.9-142.1
23	3.48	377	143.2-144.3
24	3.53	377	240.0-240.7
25	3.77	409	124.2-125.4
26	3.53	393	84.9-85.9
27	3.84	375	n.d.
28	3.71	371	139.3-141.2
29	3.44	375	186.3-186.6
30	3.25	359	170.8-171.5
31	3.44	393	162.5-164.8
32	3.31	375	145.3-147.4
33	3.23	377	158.2-161.3
34	3.95	375	n.d.
35	3.97	375	n.d.

[0364] ¹H NMR

[0365] 对于多种化合物,使用氯仿-*d* (氘化氯仿 CDCl₃) 或 DMSO-*d*₆ (氘化 DMSO, 二甲基-*d*₆ 亚砜) 作为溶剂,使用标准脉冲序列并分别在 300 MHz 及 400 MHz 操作的 Bruker DPX-300 或 Bruker DPX-400 谱仪上记录 ¹H NMR 谱。化学位移 (δ) 以相对于用作内标的四甲基硅烷 (TMS) 的百万分之一 (ppm) 报告;

[0366]

Co. No. 1: (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.01 (t, *J*=18.9 Hz, 3 H) 3.87 (d, *J*=14.3 Hz, 1 H) 4.57 (d, *J*=13.9 Hz, 1 H) 5.35 (br. s., 1 H) 5.84 (br. s., 1 H) 6.30 (t, *J*=3.2 Hz, 1 H) 7.43 (br. s., 1 H) 7.57-7.77 (m, 5 H) 7.90 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H) 10.45 (br. s., 2 H).

Co. No. 2: (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.01 (t, *J*=18.93 Hz, 3 H) 3.88 (d, *J*=14.32 Hz, 1 H) 4.58 (d, *J*=13.94 Hz, 1 H) 5.35 (br. s., 1 H) 5.84 (br. s., 1 H) 6.31 (t, *J*=3.20 Hz, 1 H) 7.44 (br. s., 1 H) 7.57-7.78 (m, 5 H) 7.90 (d, *J*=8.10 Hz, 2 H) 10.45 (br. s., 2 H).

[0367]

H).

Co. No. 3: (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.01 (t, $J=18.93$ Hz, 3 H) 3.88 (d, $J=14.13$ Hz, 1 H) 4.58 (d, $J=13.94$ Hz, 1 H) 5.35 (br. s., 1 H) 5.84 (d, $J=2.64$ Hz, 1 H) 6.31 (t, $J=3.20$ Hz, 1 H) 7.43 (dd, $J=2.64, 1.51$ Hz, 1 H) 7.56-7.79 (m, 5 H) 7.90 (d, $J=7.91$ Hz, 2 H) 10.40 (br. s., 2 H).

Co. No. 4: (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.84 (t, $J=18.08$ Hz, 3 H) 4.13 (br. s., 1 H) 5.44 (br. s., 1 H) 6.25-6.54 (m, 2 H) 7.19-7.24 (m, 2 H) 7.25-7.35 (m, 2 H) 7.42 (m, $J=8.29$ Hz, 2 H) 7.69 (m, $J=8.10$ Hz, 2 H).

Co. No. 5: (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.01 (t, $J=18.97$ Hz, 3 H) 3.62 (d, $J=13.32$ Hz, 1 H) 4.39 (d, $J=13.32$ Hz, 1 H) 5.41 (br. s., 1 H) 5.88 (d, $J=2.83$ Hz, 1 H) 6.30 (t, $J=3.23$ Hz, 1 H) 7.40 (dd, $J=3.03, 1.41$ Hz, 1 H) 7.70 (m, $J=8.07$ Hz, 2 H) 7.80 (d, $J=2.42$ Hz, 1 H) 7.91 (m, $J=8.07$ Hz, 2 H) 8.07 (d, $J=2.42$ Hz, 1 H) 10.26 (br. s., 1 H) 10.66 (br. s., 1 H).

Co. No. 6: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.93 (t, $J=18.1$ Hz, 3 H) 4.28 (d, $J=11.0$ Hz, 1 H) 4.87 (d, $J=11.0$ Hz, 1 H) 6.47 (br. s., 1 H) 6.57 (br. s., 1 H) 7.41-7.66 (m, 5 H) 7.88 (d, $J=7.8$ Hz, 2 H).

Co. No. 8: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.92 (t, $J=18.2$ Hz, 3 H) 4.08 (d, $J=11.3$ Hz, 1 H) 5.46 (d, $J=11.3$ Hz, 1 H) 6.38-6.46 (m, 1 H) 6.51 (d, $J=2.5$ Hz, 1 H) 7.34 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 7.39 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 7.46-7.58 (m, 3 H) 7.87 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H).

Co. No. 9: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.92 (t, $J=18.2$ Hz, 3 H) 4.16 (br. s., 1 H) 5.49 (br. s., 1 H) 6.38-6.57 (m, 2 H) 7.30 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H) 7.34 (br. s., 1 H) 7.41 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H) 7.51 (m, $J=8.3$ Hz, 2 H) 7.76 (m, $J=8.3$ Hz, 2 H).

Co. No. 10: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.95 (t, $J=18.3$ Hz, 3 H) 4.46 (br. s., 1 H) 5.82 (br. s., 1 H) 6.80 (dd, $J=4.3, 2.8$ Hz, 1 H) 7.04 (dd, $J=4.3, 1.5$ Hz, 1 H) 7.29 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 7.66 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 7.69 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H) 7.79-7.85 (m, 1 H) 7.90 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H).

Co. No. 11: (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.01 (t, $J=18.8$ Hz, 3 H) 3.59 (d, $J=14.3$ Hz, 1 H) 4.57 (d, $J=14.3$ Hz, 1 H) 5.44 (br. s., 1 H) 5.91 (br. s., 1 H) 6.32 (t, $J=3.2$ Hz, 1 H) 7.42 (br. s., 1 H) 7.65-7.79 (m, 3 H) 7.83 (d, $J=7.9$ Hz, 2 H) 7.89 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H).

Co. No. 13: (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.01 (t, $J=19.0$ Hz, 3 H) 3.83 (d, $J=14.3$ Hz, 1 H) 4.53 (d, $J=13.9$ Hz, 1 H) 5.42 (br. s., 1 H) 5.83 (br. s., 1 H) 6.30 (t, $J=3.0$ Hz, 1 H) 7.49 (br. s., 1 H) 7.70 (d, $J=7.9$ Hz, 2 H) 7.77-7.94 (m, 4 H) 10.42 (br. s., 2 H).

Co. No. 14: (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.90 (t, $J=18.1$ Hz, 3 H) 4.17 (br. s., 1 H) 5.50 (br. s., 1 H) 6.43-6.55 (m, 2 H) 7.22-7.30 (m, 2 H) 7.30-7.45 (m, 3 H) 7.56 (d, $J=7.5$ Hz, 1 H) 7.76 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H) 7.84 (s, 1 H).

[0368]

Co. No. 15: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.92 (t, $J=18.2$ Hz, 3 H) 4.74 (s, 2 H) 6.43-6.51 (m, 1 H) 6.53 (dd, $J=3.8, 1.5$ Hz, 1 H) 7.09 (t, $J=8.3$ Hz, 1 H) 7.18 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 7.35 (td, $J=8.1, 5.9$ Hz, 1 H) 7.39-7.43 (m, 1 H) 7.52 (m, $J=8.3$ Hz, 2 H) 7.78 (m, $J=8.3$ Hz, 2 H).

Co. No. 16: (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.93 (t, $J=18.18$ Hz, 3 H) 2.60 (s, 3 H) 4.13 (br. s., 1 H) 5.17 (br. s., 1 H) 6.42-6.53 (m, 2 H) 7.20 (d, $J=1.88$ Hz, 1 H) 7.24 (d, $J=1.88$ Hz, 1 H) 7.33-7.40 (m, 1 H) 7.52 (m, $J=8.29$ Hz, 2 H) 7.75 (m, $J=8.29$ Hz, 2 H).

Co. No. 18: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.92 (t, $J=18.1$ Hz, 3 H) 4.69 (br. s., 2 H) 6.45-6.49 (m, 1 H) 6.49-6.53 (m, 1 H) 6.84 (td, $J=9.0, 2.4$ Hz, 1 H) 6.95 (dt, $J=9.0, 1.9$ Hz, 1 H) 7.33 (dd, $J=2.8, 1.5$ Hz, 1 H) 7.51 (m, $J=8.3$ Hz, 2 H) 7.75 (m, $J=8.3$ Hz, 2 H).

Co. No. 20: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.00 (t, $J=18.6$ Hz, 3 H) 4.77 (br. s., 2 H) 6.53 (br. s., 1 H) 6.59 (br. s., 1 H) 7.06-7.26 (m, 3 H) 7.33-7.44 (m, 1 H) 7.47 (br. s., 1 H) 7.90 (br. s., 1 H) 7.95 (d, $J=6.5$ Hz, 1 H).

Co. No. 21: (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.01 (t, $J=18.6$ Hz, 3 H) 4.24 (br. s., 1 H) 5.62 (br. s., 1 H) 6.50-6.79 (m, 2 H) 7.16-7.33 (m, 2 H) 7.38 (t, $J=7.9$ Hz, 1 H) 7.43-7.62 (m, 2 H) 7.85-8.15 (m, 2 H).

Co. No. 22: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.92 (t, $J=18.1$ Hz, 3 H) 4.24 (d, $J=11.3$ Hz, 1 H) 4.82 (d, $J=11.3$ Hz, 1 H) 6.39-6.46 (m, 1 H) 6.49 (dd, $J=3.9, 1.4$ Hz, 1 H) 7.37 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H) 7.44 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 7.51 (m, $J=8.3$ Hz, 2 H) 7.55 (dd, $J=2.8, 1.5$ Hz, 1 H) 7.83 (m, $J=8.5$ Hz, 2 H).

Co. No. 23: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.00 (t, $J=18.6$ Hz, 3 H) 5.03 (br. s., 2 H) 6.45-6.52 (m, 2 H) 6.85 (td, $J=9.0, 2.4$ Hz, 1 H) 6.95 (d, $J=9.3$ Hz, 1 H) 7.07-7.18 (m, 1 H) 7.33 (t, $J=2.1$ Hz, 1 H) 7.69-7.81 (m, 1 H) 7.92 (dd, $J=7.3, 2.0$ Hz, 1 H).

Co. No. 24: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.01 (t, $J=18.97$ Hz, 3 H) 3.83 (d, $J=14.13$ Hz, 1 H) 4.54 (d, $J=14.13$ Hz, 1 H) 5.41 (br. s., 1 H) 5.85 (br. s., 1 H) 6.32 (t, $J=3.43$ Hz, 1 H) 7.46 (br. s., 1 H) 7.65 (dd, $J=9.28, 2.42$ Hz, 1 H) 7.67-7.74 (m, 3 H) 7.85 (d, $J=807.00$ Hz, 2 H) 10.15 (br. s., 1 H) 10.44 (br. s., 1 H).

Co. No. 25: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.99 (t, $J=18.4$ Hz, 3 H) 4.14 (br. s., 1 H) 5.45 (br. s., 1 H) 6.44-6.55 (m, 2 H) 7.05-7.17 (m, 1 H) 7.30 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H) 7.34 (t, $J=2.3$ Hz, 1 H) 7.41 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H) 7.71-7.83 (m, 1 H) 7.91 (dd, $J=7.3, 2.3$ Hz, 1 H).

Co. No. 26: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.99 (t, $J=18.3$ Hz, 3 H) 4.12 (br. s., 1 H) 5.44 (br. s., 1 H) 6.42-6.55 (m, 2 H) 7.05 (dd, $J=8.9, 2.4$ Hz, 1 H) 7.09-7.20 (m, 2 H) 7.33 (t, $J=2.1$ Hz, 1 H) 7.72-7.83 (m, 1 H) 7.92 (dd, $J=7.3, 2.3$ Hz, 1 H).

Co. No. 27: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.92 (t, $J=18.2$ Hz, 3 H) 4.16 (br. s., 1 H) 5.47 (br. s., 1 H) 6.42-6.55 (m, 2 H) 7.04 (dd, $J=8.9, 2.4$ Hz, 1 H) 7.16 (dd, $J=8.3, 2.5$ Hz, 1 H) 7.29-7.36 (m, 1 H) 7.51 (m, $J=8.3$ Hz, 2 H) 7.76 (m, $J=8.0$ Hz, 2 H).

Co. No. 28: (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.91 (t, $J=18.2$ Hz, 3 H) 2.59 (s, 3 H) 4.04 (d, $J=11.1$ Hz, 1 H) 5.11 (d, $J=11.1$ Hz, 1 H) 6.33-6.44 (m, 1 H) 6.44-6.53 (m, 1 H) 7.12 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 7.33 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H) 7.45-7.58 (m, 3 H) 7.84 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H).

Co. No. 29: (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.00 (t, $J=18.9$ Hz, 3 H) 4.20 (br. s., 1 H) 5.53 (br. s., 1 H) 6.42-6.50 (m, 1 H) 6.50-6.56 (m, 1 H) 7.28-7.35 (m, 2 H) 7.37 (dd, $J=2.8$, 1.7 Hz, 1 H) 7.38-7.43 (m, 1 H) 7.46-7.63 (m, 3 H).

Co. No. 30: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.00 (t, $J=18.6$ Hz, 3 H) 4.73 (br. s., 2 H) 6.42-6.49 (m, 1 H) 6.50-6.57 (m, 1 H) 7.09 (t, $J=8.5$ Hz, 1 H) 7.18 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H) 7.31-7.41 (m, 2 H) 7.47-7.61 (m, 3 H).

Co. No. 31: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.00 (t, $J=18.4$ Hz, 3 H) 4.14 (br. s., 1 H) 5.48 (br. s., 1 H) 6.44-6.51 (m, 1 H) 6.51-6.59 (m, 1 H) 7.04 (dd, $J=8.9$, 2.4 Hz, 1 H) 7.17 (dd, $J=8.3$, 2.3 Hz, 1 H) 7.34 (dd, $J=2.8$, 1.5 Hz, 1 H) 7.54 (d, $J=3.3$ Hz, 3 H).

Co. No. 32: (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.92 (t, $J=18.1$ Hz, 3 H) 4.70 (br. s., 2 H) 6.43-6.55 (m, 2 H) 7.11 (dd, $J=8.6$, 1.8 Hz, 1 H) 7.18-7.23 (m, 1 H) 7.31-7.39 (m, 1 H) 7.51 (m, $J=8.3$ Hz, 2 H) 7.74 (m, $J=8.1$ Hz, 2 H).

Co. No. 33: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.02 (t, $J=18.97$ Hz, 3 H) 4.57 (br. s., 2 H) 6.55 (t, $J=3.23$ Hz, 1 H) 6.59 (dd, $J=3.84$, 1.41 Hz, 1 H) 7.36 (td, $J=9.49$, 2.42 Hz, 1 H) 7.40-7.48 (m, 1 H) 7.51-7.58 (m, 2 H) 7.62 (t, $J=7.87$ Hz, 1 H) 7.81 (dd, $J=2.62$, 1.41 Hz, 1 H).

Co. No. 34: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.88-2.10 (m, 3 H) 4.42 (br. s., 1 H) 4.78 (br. s., 1 H) 6.45-6.50 (m, 2 H) 7.12 (dd, $J=10.0$, 8.8 Hz, 1 H) 7.29 (dd, $J=8.0$, 2.0 Hz, 1 H) 7.36 (t, $J=2.3$ Hz, 1 H) 7.40 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H) 7.42 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H) 7.69-7.79 (m, 1 H) 7.93 (dd, $J=7.4$, 2.1 Hz, 1 H).

Co. No. 35: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.93-2.06 (m, 3 H) 4.27 (d, $J=11.3$ Hz, 1 H) 4.86 (d, $J=11.0$ Hz, 1 H) 6.39-6.45 (m, 1 H) 6.49 (dd, $J=3.6$, 1.4 Hz, 1 H) 7.13 (dd, $J=10.2$, 8.9 Hz, 1 H) 7.24 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H) 7.41-7.46 (m, 1 H) 7.48 (dd, $J=8.2$, 1.4 Hz, 1 H) 7.59 (dd, $J=2.6$, 1.4 Hz, 1 H) 7.79-7.89 (m, 1 H) 8.03 (dd, $J=7.3$, 2.3 Hz, 1 H).

[0369] D. 药理实施例

[0370] 实施例 D. 1: 体外测量抗真菌活性

[0371] 在 96 孔培养板 (U-底, Greiner Bio-One) 上进行标准易感性筛选。在 100 % DMSO 中配制 20 nM 化合物储备溶液的系列稀释 (2-倍或 4-倍), 随后在水中进行中间体稀释步骤。然后将这些系列稀释液 (10 微升) 点滴在测试平板上, 在 4°C 的黑暗中最长可储存 2 周。包含足够宽的剂量范围且 64 μ M 是最高的测试期间 (in-test) 浓度。培养基 RPMI-1640 补充有 L-谷氨酰胺、2% 葡萄糖并用 pH 7.0 $\pm$ 0.1 的 3-(N-吗啉基)-丙磺酸 (MOPS) 缓冲。

[0372] 将不同的真菌菌种 / 分离物 (表 3a) 冻存并在临用前在培养基中稀释 1/1000。然后将 200 微升含有 10³ 菌落形成单位 (cfu) 的标准接种物添加至各孔内。将阳性对照 (100 % 生长 = 无抗真菌剂的真菌培养物) 及阴性对照 (0 % 生长 = RPMI-MOPS 培养基) 包含于各平板上。最适培养时间及温度根据真菌菌种而变化, 对于酵母 (37 °C) 为 24 小时而对于皮

肤真菌 (27 °C) 为一周或更长。加入 10 微升 0.005% (w/v) 刃天青 (resazurin) (Sigma Aldrich) 至各孔后, 根据以下原理: 活细胞将非荧光蓝色刃天青转化成粉红色荧光的试卤灵, 经额外的培养时间 (在表 3a 中提到的 ‘resa’ 时间) 后在荧光下读取 (λ_{ex} 550 nm 及 λ_{em} 590 nm), 来测量真菌生长的抑制作用。结果以 pIC_{50} 值示于表 3b。

[0373] 表 3a: 不同真菌菌种的培养条件。‘Resa 时间’代表添加刃天青至测试系统后, 额外的培养时间。

[0374]

菌种	温度(°C)	时间	Resa 时间
犬小孢子菌	27	9 天	24 小时
须发癣菌	27	7 天	24 小时
红色发癣菌	27	7 天	24 小时
尖端赛多孢子菌	37	48 小时	17 小时
多育赛多孢子菌	37	48 小时	17 小时
申克孢子丝菌	27	4 天	24 小时
烟曲霉	27	48 小时	17 小时
近平滑假丝酵母	37	24 小时	4 小时
新型隐球菌	37	24 小时	4 小时
米根霉	37	24 小时	6 小时
米黑根毛霉	37	48 小时	17 小时
卷枝毛霉	27	48 小时	17 小时

[0375] 表 3b: 测试化合物在体外的活性

[0376] (‘n. d.’ 指未测定; ‘Inf.’ 指感染; 值是 pIC_{50} 值)

[0377]

Inf. ‘A’: 申克孢子丝菌 B62482

Inf. ‘B’: 犬小孢子菌 B68128

Inf. ‘C’: 红色发癣菌 B68183

Inf. ‘D’: 近平滑假丝酵母 B66126

Inf. ‘E’: 烟曲霉 B42928

Inf. ‘F’: 新型隐球菌

B66663

Inf. ‘G’: 须发癣菌 B70554

Inf. ‘H’: 尖端赛多孢子菌 IHEM3817

Inf. ‘I’: 多育赛多孢子菌 IHEM21157

Inf. ‘J’: 米根霉 IHEM5223

Inf. ‘K’: 米黑根毛霉 IHEM13391

Inf. ‘L’: 卷枝毛霉 IHEM21105

[0378]

Co. No.	Inf. A	Inf. B	Inf. C	Inf. D	Inf. E	Inf. F	Inf. G	Inf. H	Inf. I	Inf. J	Inf. K
1	4.68	6.45	6.91	5.70	6.72	5.30	6.89	<4.19	n.d.	<4.19	<4.19
5	<4.19	<4.19	4.22	<4.19	<4.19	4.46	<4.19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
6	5.58	4.76	5.23	<4.19	6.03	5.85	5.61	<4.19	n.d.	<4.19	<4.19
7	<4.19	5.40	5.40	<4.19	<4.19	<4.19	<4.19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
8	<4.19	5.40	5.52	<4.19	<4.19	<4.19	4.22	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
9	4.96	5.40	6.00	<4.19	5.10	6.06	4.89	5.02	5.22	<4.19	<4.19
10	<4.19	<4.19	<4.19	<4.19	<4.19	<4.19	<4.19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
11	<4.19	<4.19	4.86	<4.19	<4.19	<4.19	<4.19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
13	<4.19	4.23	5.70	<4.19	4.81	<4.19	5.14	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
4	4.92	6.32	6.63	5.51	5.65	4.67	6.05	<4.19	6.83	<4.19	<4.19
14	4.36	6.28	6.43	5.52	5.70	4.43	6.22	5.76	5.88	<4.19	4.34
15	<4.19	6.31	7.37	6.20	6.65	<4.19	6.60	<4.19	5.60	4.47	<4.19
2	<4.19	5.09	5.82	<4.19	<4.19	<4.19	5.43	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
3	<4.19	6.30	6.96	5.58	5.70	5.26	6.36	5.13	6.15	<4.19	4.59
16	5.42	5.70	6.21	4.97	5.77	6.14	5.78	4.99	5.92	<4.19	<4.19
17	5.25	5.58	6.34	5.61	6.26	6.49	5.79	<4.19	6.12	5.08	<4.19
18	5.09	5.67	6.83	5.63	6.30	5.79	5.96	<4.19	6.10	<4.19	4.30
19	5.55	5.69	6.67	4.88	5.69	5.79	6.19	5.63	6.29	5.01	4.84
20	<4.19	6.29	6.84	4.89	6.95	<4.19	6.10	6.24	6.80	<4.19	4.57
21	5.43	6.32	6.71	5.61	6.90	5.80	6.16	7.05	7.30	<4.19	5.18
22	<4.19	5.11	5.11	<4.19	<4.19	<4.19	<4.19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
23	5.02	6.38	6.89	5.44	6.27	<4.19	6.10	6.74	7.00	<4.19	<4.19
24	<4.19	5.11	6.21	5.58	4.94	<4.19	5.77	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
25	4.85	5.80	5.90	<4.19	5.99	<4.19	5.66	6.39	6.30	<4.19	<4.19
26	4.99	6.33	6.33	5.42	6.23	<4.19	5.92	6.80	6.72	<4.19	4.87
27	5.61	6.29	6.54	5.74	6.30	5.99	5.82	6.36	7.00	<4.19	5.08
28	4.55	4.85	5.13	4.34	4.19	4.78	4.57	6.15	5.64	<4.19	4.38
29	<4.19	6.96	7.07	<4.19	6.30	<4.19	6.72	<4.19	<4.19	<4.19	<4.19
30	<4.19	6.33	6.79	5.11	6.30	5.85	6.44	5.05	5.34	<4.19	4.91
31	5.63	6.36	6.33	5.46	6.30	6.53	5.90	4.98	5.06	<4.19	<4.19
32	5.21	5.78	5.78	5.56	5.70	5.89	5.78	<4.19	<4.19	<4.19	<4.19
33	5.03	5.71	6.14	4.87	5.72	5.58	5.67	6.19	4.98	<4.19	<4.19
34	5.10	5.09	5.10	5.53	5.10	5.24	5.09	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
35	5.37	6.28	6.52	4.83	5.84	6.28	5.80	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
12	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

[0379] 对于化合物 1、3、4、6、9、14-21、23、25-33,测定 Inf. ‘L’ 的 pIC_{50} 值,且是 <4.19。

[0380] 实施例 D.2:溶解度

[0381] ‘UPLC’ 指超高效液相色谱法;‘HPBCD’ 指 2- 羟基丙基- β - 环糊精。

[0382] 使用微量天平精确称量通常在 2 毫克-4 毫克之间的待测试化合物的量并添加至在 20 毫升透明玻璃小瓶内的 0.5 毫升以下缓冲液系统之一中:

[0383] A) 0.01 N HCl

[0384] B) 缓冲液 pH 4: 磷酸盐 (0.2 M) - 柠檬酸盐混合物 (0.1 N) (根据 Mc Ilvaine’s 缓冲液)

[0385] C) 缓冲液 pH 4, 含有 10 % (w/v) 的 HPBCD

[0386] D) 缓冲液 pH 4, 含有 20 % (w/v) 的 HPBCD

[0387] E) 缓冲液 pH 7.4: 磷酸盐 (0.2 M) - 柠檬酸盐混合物 (0.1 N) 根据 Mc

Ilvaine's 缓冲液)

[0388] F) 缓冲液 pH 7.4, 含有 10 % (w/v) 的 HPBCD

[0389] G) 缓冲液 pH 7.4, 含有 20 % (w/v) 的 HPBCD

[0390] 将磁搅拌棒添加至混合物中。将混合物在环境温度下搅拌至少 2 小时且随后目视检查。

[0391] 如果化合物溶解, 则报告结果 (化合物称重量的两倍 / 毫升)。

[0392] 如果化合物不溶解, 则将 0.5 毫升额外溶剂添加至悬浮液中。将混合物在环境温度再搅拌至少 2 小时, 随后检查。

[0393] 如果化合物溶解, 则报告结果 (化合物称重量 / 毫升)。

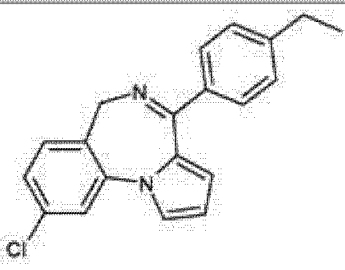
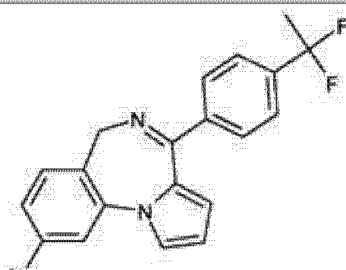
[0394] 如果化合物不溶解, 则将 1 毫升额外溶剂吸取至悬浮液中。在环境温度振摇 (Edmund Buhler SM25 175 SPM) 混合物过夜且随后检查。

[0395] 如果化合物溶解, 则报告结果 (化合物称重量的一半 / 毫升)。

[0396] 如果化合物不溶解, 则将悬浮液通过滤盘过滤。将等份量的过滤液用适当的溶剂 (0.1 N HCl/ 乙腈 1/1) 稀释并使用通用的 UPLC 方法进行浓度测定 (mg/ml)。

[0397] 表 4:

[0398]

	 W002/34752的化合物23	 本发明的化合物17
缓冲液系统	UPLC (mg/ml)	UPLC (mg/ml)
A	1.878	7.10>X>3.55
B	<0.001	0.087
C	0.048	1.229
D	1.49	n.d.
E	<0.001	<0.001
F	0.035	0.191
G	0.11	0.603

[0399] 实施例 D.3: 体内药物动力学测定 (生物利用度)

[0400] 每个给药途径、时间点及制剂使用三只动物 (平均重量 20 ± 7 克对于小鼠且 275 ± 20 克对于豚鼠)。

[0401] 对于口服 (PO) 溶液制剂, 将化合物溶解在 20 % 羟基丙基-β-环糊精 (HP-β-CD) 溶液至最终浓度 1mg/ml。加入 HCl 促进溶解。溶解后, 用 NaOH 使 pH 上升至 3.7。加入甘露醇使溶液等渗。对于 PO 悬浮液制剂, 将化合物悬浮在 0.5 % 美多秀 (methocel) 至最终浓度 1mg/ml。将制剂在室温储存, 避光并在制备当天用 LC-MS/MS 定量分析。在给予当天检查制剂的稳定性。

[0402] 通过胃插管以 ml/kg 经口给予动物至最终剂量 10mg/kg。在以溶液 PO 给药后 15

及 30 分钟、1、2、3、4、6、8 及 24 小时及以悬浮液 PO 给药后 30 分钟、1、2、4、6、8 及 24 小时，将三只已给药的动物处死以便采血。

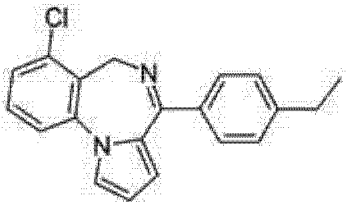
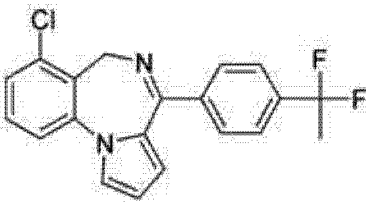
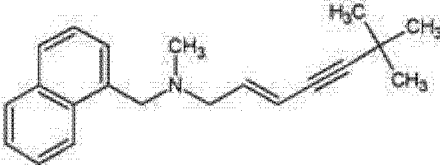
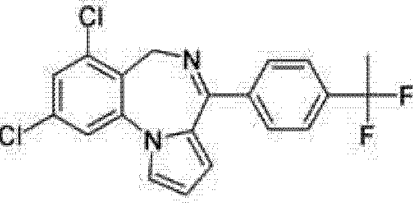
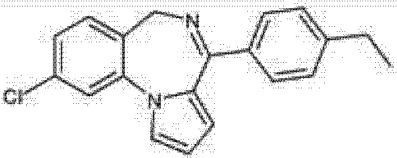
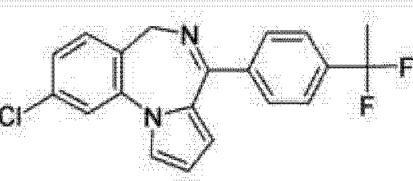
[0403] 从尾静脉通过多次取样将血液收集至 Multivette® 600 K3E 管 (Sarstedt) 内。将样品立即放在约 4 °C 并在 4°C 以约 1900 x g 离心 10 分钟而得到血浆。分析前将全部样品避光并储存在 ≤ -18 °C。

[0404] 使用合格的研究 LC-MS/MS 方法分析血浆样品中给予的化合物。方法的关键分析表现（线性、定量的上下限、精确度及准确度）与血浆浓度一起报告。

[0405] 使用 WinNonlin™ Professional (Version 5.2.1) 进行限制性药物动力学分析。非房室模型分析使用 lin/log 梯形规则且 lin/log 内插法用于全部的数据。

[0406] 表 5：

[0407]

 WO02/34752 的化合物 22	 本申请的化合物 4
小鼠的生物利用度: 11 % (PO 10mg/kg, IV 2.5 mg/kg) 豚鼠的生物利用度: 2.7 % (PO 40mg/kg, IV 2.5 mg/kg)	小鼠的生物利用度: 20 % (PO 10mg/kg, IV 2.5 mg/kg) 豚鼠的生物利用度: 35 % (PO 10mg/kg, IV 1.25 mg/kg)
 特比萘芬	 本申请的化合物 9
小鼠的生物利用度: 19 % (PO 10mg/kg, IV 2.5 mg/kg) 豚鼠的生物利用度: 14 % (PO 10mg/kg, IV 2.5 mg/kg)	小鼠的生物利用度: 100 % (PO 20mg/kg, IV 2.5mg/kg) 豚鼠的生物利用度: 溶解不充分
 WO02/34752 的化合物 23	 本申请的化合物 17
豚鼠的生物利用度: 7 % (PO 40mg/kg, IV 2.5mg/kg)	豚鼠的生物利用度: 70 % (PO 10mg/kg, IV 2.5mg/kg)

[0408] 实施例 D. 4: 体内测量抗真菌活性

[0409] 通用方法

[0410] 在下述测试中使用的动物是雌性豚鼠 (Duncan-Hartley, Charles River, 200 克)。将这些动物 2 或 3 只一组喂养在 56x33x20cm³ 的笼子内。除了每天少量干草之外,可随意获取食物小丸 (pellet) (Carfil Quality) 及水。采用标准的饲养条件:室温:22 °C, 湿度:60 % 且光-暗周期是 12 小时。

[0411] 对于接种物的制备,感染前将犬小孢子菌 (菌株 B68128) 在 Sabouraud Dextrose Agar (SDA) 平板上生长至少一周 (7-10 天) (27 °C)。感染当天,通过用弯曲的巴氏吸管在平板上加入 4-5 毫升无菌水并使感染物质悬浮而收获孢子。将再度收集的流体 10 微升添加至 KOVA 计数室内,以测定在 1 平方中的孢子数量 (数个平方的平均)。如果需要,制

备额外的稀释液 (10 x 或 100 x)。1 平方中孢子的平均数量 x 稀释度 x 90,000 = cfu/ 毫升。在蜂蜜 - 水混合物 (50 %-50 %) 中制备 1×10^7 cfu/ 毫升的接种物。

[0412] 在下述的测试中,根据不同的临床参数,给出半定量损伤评分。根据损伤的严重程度及大小,指定 0-3.5 之间的评分。标准详情列在表 6。

[0413] 表 6 :半定量皮肤损伤评分的标准

[0414]

损伤类型	<0.5 cm	0.5-1.5 cm	1.5-3 cm	>3 cm
只有划痕损伤或没有损伤	0	0	0	0
红斑	0	0.5	1	1.5
竖毛	0	0.5	1	1.5
薄白色鳞屑(分开)	0.5	1.5	2	2.5
厚白色痂(1 较大痂)	1	2	2.5	3
糜烂/红色痂	1.5	2.5	3	3.5
不再有痂, 脱发、不规则的皮肤	0.5	0.5	1	1.5
不规则的皮肤, 没有脱发	0.5	0.5	0.5	1
光滑皮肤(脱发或无)	0	0	0	0

[0415] 测试 D. 4. 1 :在不同剂量的口服处理达连续 7 天后,豚鼠中化合物 4 及化合物 14 对犬小孢子菌的活性。

[0416] 人工感染方法

[0417] 将豚鼠的背刮毛并用 Veet® 乳液再脱毛 3 分钟,然后用钢刷划痕。使用一次性枪头 (tips) 的微量吸管将在 150 微升 (75 微升 mQ + 75 微升蜂蜜) 中的 10^6 cfu 接种物施加至伤口。使动物保持不动直到接种物完全干燥。

[0418] 制剂

[0419] 溶媒 :美多秀 (methocel) 0.5 %、Tween 80® (聚山梨醇酯 80)、去除矿物质的水

[0420] 参考化合物 :6. 25mg/ml 的伊曲康唑

[0421] 测试化合物 :以 25mg/ml 制备,随后再稀释

[0422] 给药及实验组

[0423] 感染前约 2 小时开始口服处理 (0.16 毫升 /100 克,每天强饲 (gavage) 一次) 且在连续的 7 天内,继续每天一次。处理后 3 天给动物称重以调整剂量。

[0424]

G1:	溶媒处理的感染对照(VIC)	(2 只动物)
G2:	特比萘芬(10mg/kg)	(大量实验的平均值)
G3:	伊曲康唑(10mg/kg)	(2 只动物)
G4:	化合物 4 (40mg/kg)	(2 只动物)
G5:	化合物 4 (10mg/kg)	(3 只动物)
G6:	化合物 4 (5mg/kg)	(3 只动物)
G7:	化合物 14 (40mg/kg)	(3 只动物)
G8:	化合物 14 (20mg/kg)	(3 只动物)
G9:	化合物 14 (10mg/kg)	(3 只动物)

[0425] 感染的监测

[0426] 在 3、5、7、10、12、14、17 及 20 天根据半定量损伤评分系统（见表 6）评定损伤的发展。结果示于表 7（“DPI”指感染后的天数）。在表 7 中的报告值是平均值。

[0427] 表 7

[0428]

DPI	G1	G2	G3	G4	G5	G6	G7	G8	G9
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0.33
5	1.00	0	0	0.17	0	0.67	0.17	0.33	1.17
7	2.00	0.08	0	0.17	0.33	1.50	0.67	0.83	2.00
10	2.25	0.33	0	0.17	1.00	2.00	1.17	1.67	2.17
12	2.75	0.80	0	0.17	1.50	2.17	0.83	2.00	2.33
14	1.75	0.75	0	0	1.50	1.83	0.50	1.67	2.17
17	1.00	0.50	0	0.17	0.50	1.33	0.17	1.50	1.67
20	0.75	0.42	0	0.17	0.33	1.17	0.17	0.67	1.17

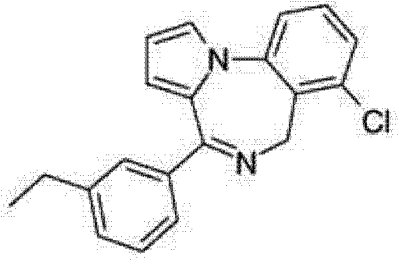
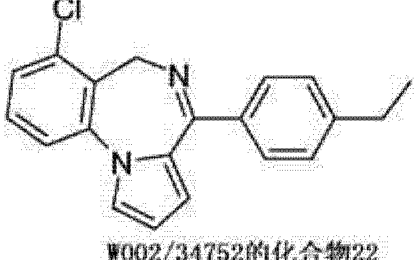
[0429] 从表 7, 可得到的结论是用溶媒处理的受感染对照组 (G1) 表现出现了感染的正常历程, 也就是约 5 天后第一次损伤, 且最大严重度约在第 12 天。豚鼠在实验结束 (第 20 天) 豚鼠都均显现一些部分白色指标鳞屑。

[0430] 用伊曲康唑 (10mg/kg) 处理的动物 (G3) 一直未出现任何损伤。

[0431] 对于测试化合物, 可观察到明显的剂量反应。化合物 4 在 40mg/kg (G4) 明显比特比萘芬组 (G2) 更有活性。G5 及 G7 组的活性相当于 G2。

[0432] 为了比较起见, 在 R⁵ 或 R⁶ 位置没有 1, 1- 二氟乙基部分的 2 种化合物, 以类似的方案测试:

[0433]

 化合物14的衍生物 G10: 50 mg/kg	 W002/34752的化合物22 化合物4的衍生物 G11: 50 mg/kg
--	---

[0434] 人工感染方法

[0435] 将豚鼠的背刮毛并用 Veet® 乳液再脱毛 7 分钟,然后用钢刷划痕。使用一次性枪头的微量吸管将在 200 微升 (100 微升 mQ + 100 微升蜂蜜) 中的 10^6 cfu 接种物施加至伤口。使动物保持不动直到接种物完全干燥。

[0436] 制剂

[0437] 溶媒:美多秀 F4M Premium EP、Tween 80® (聚山梨醇酯 80)、去除矿物质的水。

[0438] 测试化合物:以 30mg/ml 制备,随后进一步稀释至 6mg/ml。

[0439] 给药及实验组

[0440] 感染前约 2 小时开始口服处理 (每天强饲一次,0.40 毫升 / 豚鼠) 且在连续的 7 天内,继续每天一次。

[0441] 感染的监测

[0442] 在 3、5、7、10、12、14、18 及 21 天根据半定量损伤评分系统 (见表 6) 评定损伤的发展。结果示于表 8。在表 8 中的报告值是平均值。

[0443] 表 8

[0444]

DPI	G10	G11
3	0	0
5	0.5	0
7	1	0.5

DPI	G10	G11
10	1	0.5
12	2	0.5
14	1	1

DPI	G10	G11
18	1	0.5
21	0.5	0.5

[0445] 在 G10 及 G11 使用的化合物显现部分活性。但是即使在更高的剂量 (50mg/kg), 在 G10 及 G11 使用的化合物显现活性低于在 G7 及 G4 使用的本发明化合物 14 及 4 (两者均为 40mg/kg)。

[0446] 实施例 D.5:角鲨烯 - 环氧化酶抑制作用

[0447] 使用白假丝酵母的亚细胞级分,开发一种方法,使得能够定量化合物对麦角固醇生物合成不同阶段的作用。

[0448] 将菌株 B2630 的白假丝酵母在 500 毫升含有 100 毫升 CYG 培养基 (0.5 % 酪蛋白水解物、0.5 % 酵母提取物及 0.5 % 葡萄糖) 的 Erlenmeyer 烧瓶中在旋转摇动器中在 37°C 下有氧地生长 24 小时。此培养阶段后,使用 1 毫升的等份样接种另一 100 毫升 CYG 培养基。如上述使细胞生长 8 小时。使用 5 毫升此 8 小时 - 培养物接种在 500 毫升 Erlenmeyer 烧瓶中的 200 毫升 PYG 培养基 (1 % 多蛋白胨、1 % 酵母提取物及 4 % 葡萄糖)。使细胞在

30℃作为静止培养物生长 8 小时并在 100 rpm 的旋转摇动器中再生长 8 小时。

[0449] 培养后,通过离心(5 分钟在 1500 g)收集酵母细胞并用冰冷的生理盐水洗涤两次。将细胞再悬浮在 15 毫升均匀缓冲液(在 100mM 磷酸钾缓冲液 pH 7.4 中含有 30mM 烟酰胺、5mM $MgCl_2$ 及 5mM 还原谷胱甘肽)中并倒入含 40ml 玻璃珠的冰冷 80 毫升 Bead-Beater 接受液(recipient)中。将 Bead-Beater 的外层填满冰冷的水。在间歇冷却下将细胞均质化 3 次 1 分钟。将匀浆液在 4℃及 8000g 下离心 20 分钟。用 Bio-Rad 方法测量 8000g 上清液的蛋白质浓度。Bio-rad 方法是一种快速的蛋白质测量法。其为基于 Bradford 方法的染料-结合测定法,其基于染料对不同蛋白质浓度而出现不同的颜色变化。在典型的测定中,将 0.1 毫升经适当稀释的样品与 5.0 毫升染料试剂混合。产生的蓝绿色通过分光光度计在 595nm 下读取。使用 10-150 微克 γ 球蛋白制备标准曲线。

[0450] ^{14}C 甲羟戊酸盐(mevalonate)结合在含有最终体积 1 毫升:900 微升 S8000 级分(蛋白质 4mg/ml)、3mM $MgCl_2$ 、2mM $MnCl_2$ 、5.4mM ATP、1.38mM NADH、1.5mM NADPH、0.3 μCi ^{14}C -甲羟戊酸盐及 10 微升药物及/或溶剂的反应混合物中测量。在 120 spm(每分钟闪烁)的往复式摇动器中在 30℃培养 2 小时后,通过加入 1 毫升在 90 % 乙醇中的 15 % KOH 将反应终止。在 80℃皂化 1 小时并冷却后,用 3 毫升正庚烷萃取不能皂化的脂质并将萃取液在氮气流下干燥。使用 75 体积 HIA(正庚烷/二异丙醚/乙酸,60/40/4, v/v/v)及 25 体积乙酸乙酯组成的溶剂系统通过 TLC(Silicagel 60F₂₅₄, Merck)将脂质分离。通过磷-成像,用 Typhoon 9200 Variabel Mode Imager 扫描将脂质级分显现并使用 ImageQuant 5.0 软件定量。使用上述方法,可以检测作为 $\Delta 14$ 还原酶和 $\Delta 7$ - $\Delta 8$ 异构酶抑制剂的 14 α -去甲基酶和角鲨烯-环氧化酶。

[0451] 根据上面描述的方案,确定了式(I)化合物是角鲨烯-环氧化酶抑制剂。

[0452] E. 组合物实施例

[0453] 在这些实施例中各处使用的“活性成分”涉及式(I)化合物,包括其任何立体化学异构体形式、其药学上可接受的盐或其溶剂化物,特别是任何一个示例性的化合物。

[0454] 实施例 E1:注射溶液剂

[0455] 1.8 克 4-羟基苯甲酸甲酯及 0.2 克氢氧化钠溶解在约 0.5 l 用于注射的沸水中。冷却至约 50℃后在搅拌下加入 0.05 克聚乙二醇及 4 克活性成分。使溶液冷却至室温并补充足量注射用水至 1 升,得到含有 4mg/ml 活性成分的溶液。将此溶液通过过滤而杀菌并装入无菌容器内。

[0456] 实施例 E2:透指甲组合物

[0457] 将 0.1444 克 KH_2PO_4 、9 克 NaCl、0.528 克 $Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$ 添加至 800 毫升 H_2O 中并搅拌混合物。用 NaOH 将 pH 调整至 7.4 并加入 500 毫克 NaN_3 。加入乙醇(42 v/v %)并用 HCl 将 pH 调整至 2.3。

[0458] 将 15 毫克活性成分添加至 2.25 毫升 PBS(磷酸盐缓冲盐水)/乙醇(42 %; pH 2.3)中并将混合物搅拌并用超声波处理。加入 0.25 毫升 PBS/乙醇(42 %; pH 2.3)并将混合物再搅拌并用超声波处理直到全部活性成分溶解,得到所要的透指甲组合物。

[0459] 实施例 E3:口服滴剂

[0460] 在 60~80℃将 500 克 A.I. 溶解在 0.5 升氢氧化钠溶液及 1.5 升聚乙二醇中。冷却至 30~40℃后加入 35 升聚乙二醇并将混合物充分搅拌。然后加入 1750 克糖精钠在 2.5

升纯水中的溶液并在搅拌下加入 2.5 升可可调味剂 (cocoa flavor) 及足量的聚乙二醇至 50 升体积,得到含有 10mg/ml A. I. 的口服滴剂溶液。将所得的溶液装入合适的容器内。

[0461] 实施例 E4 :胶囊剂

[0462] 将 20 克 A. I.、6 克月桂基硫酸钠、56 克淀粉、56 克乳糖、0.8 克胶态二氧化硅及 1.2 克硬脂酸镁一起剧烈搅拌。随后将所得的混合物填入 1000 个合适的硬质明胶胶囊内,每个含有 20mg 活性成分。

[0463] 实施例 E5 :涂膜 (film-coated) 片剂

[0464] 制备片剂核

[0465] 将 100 克 A. I.、570 克乳糖及 200 克淀粉的混合物充分混合且随后用含有 5 克十二烷基硫酸钠及 10 克聚乙烯吡咯烷酮的约 200 毫升水溶液中湿化。将湿的粉末混合物过筛,干燥并再度过筛。然后加入 100 克微晶纤维素及 15 克氢化植物油。将整体充分混合并压成片剂,得到 10,000 个片剂,每个含有 10mg 活性成分。

[0466] 涂覆

[0467] 向 10 克甲基纤维素于 75ml 变性乙醇的溶液中加入 5 克乙基纤维素在 150ml 二氯甲烷的溶液中。然后加入 75ml 二氯甲烷及 2.5ml 1,2,3- 丙三醇。将 10 克聚乙二醇熔化并溶解在 75ml 二氯甲烷中。将后者溶液添加至前者,然后加入 2.5 克十八酸镁、5 克聚乙烯吡咯烷酮及 30ml 浓缩的颜色悬浮液并将整体均质化。在涂覆装置中将片剂核涂覆如此得到的混合物。

[0468] 实施例 E6 :2 % 乳液

[0469] 将硬脂醇 (75mg)、鲸蜡醇 (20mg)、脱水山梨醇单硬脂酸酯 (20mg) 及肉豆蔻酸异丙酯 (10mg) 加入双壁套容器内并加热直到混合物完全熔化。将此混合物添加至纯水、聚乙二醇 (200mg) 及聚山梨醇酯 60 (15mg) 分开制备且温度是 70 至 75℃ 的混合物中并使用液体匀浆器。在持续混合下,使所得的混合物冷却至低于 25℃。然后在持续混合下,将 A. I. (20mg)、聚山梨醇酯 80 (1mg) 及纯水 (q. s. ad 1g) 的溶液及无水亚硫酸钠 (2mg) 在纯水中的溶液添加至乳剂中。将乳液均质化并装入合适的管内。

[0470] 实施例 E7 :2 % 乳液

[0471] 将活 A. I. (2 g)、磷脂酰胆碱 (20 g)、胆固醇 (5 g) 及乙醇 (10 g) 的混合物搅拌,并在 55-60 °C 加热直到完全溶液并添加至羟苯甲酯 (0.2 克)、羟苯丙酯 (0.02 g)、依地酸二钠 (0.15 g) 及氯化钠 (0.3 g) 在纯水 (ad 100 g) 中的溶液并且同时均质化。加入在纯水中的羟丙基甲基纤维素 (1.5 g) 并持续混合直到完全膨胀。