



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117327140 A

(43) 申请公布日 2024.01.02

(21) 申请号 202311575224.0

A61K 31/58 (2006.01)

(22) 申请日 2023.11.24

A61P 31/04 (2006.01)

(71) 申请人 潍坊赛宝工业技术研究院有限公司

地址 261000 山东省潍坊市高新区新城街道玉清社区光电路155号潍坊高新区光电产业加速器(一期)1号楼106房间

申请人 河南省科学院高新技术研究中心

(72) 发明人 王艳丽 谢成屏 张彦昌 王强 谢昀希 郑立运 宋晓宇 魏亮 姜垒

(74) 专利代理机构 北京腾远知识产权代理事务所(普通合伙) 11608

专利代理师 邵常杰

(51) Int. Cl.

C07J 63/00 (2006.01)

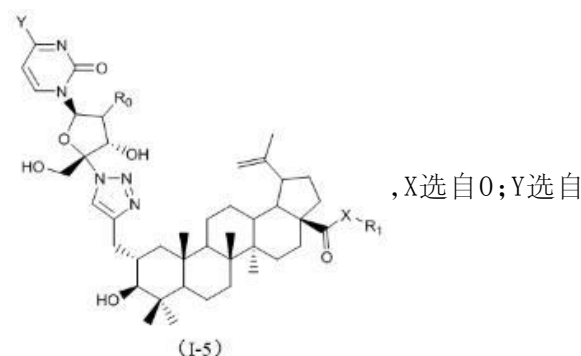
权利要求书2页 说明书19页

(54) 发明名称

一种具备抑制细菌用途的白桦脂酸衍生物

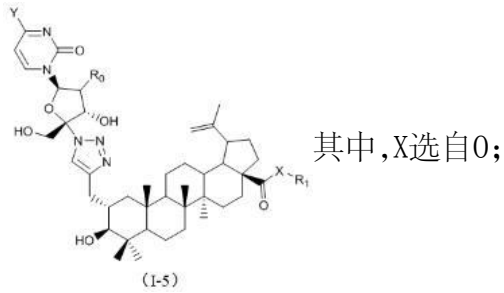
(57) 摘要

本发明涉及抗菌衍生物技术领域,提供一种具备抑制细菌用途的白桦脂酸衍生物,具有如下式(I-5)所示的结构:



OH或NH₂; R₀选自H、F、Cl、Br或OH; R₁选自H或甲基。该白桦脂酸衍生物具有抗菌活性,对多种细菌均表现出较好的抑菌效果,可用于制备抗菌药物。

1. 一种具备抑制细菌用途的白桦脂酸衍生物,其特征在於,所述白桦脂酸衍生物具有如下式(I-5)所示的结构:



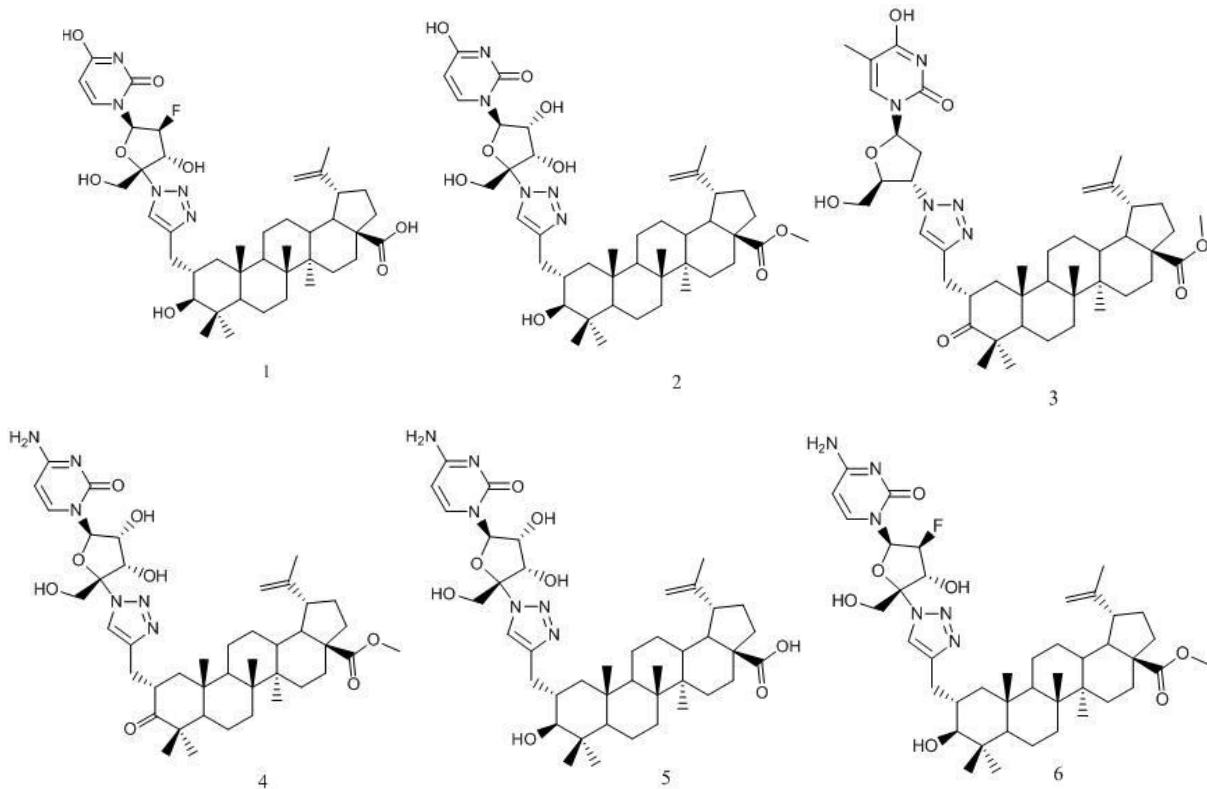
Y选自OH或NH₂;

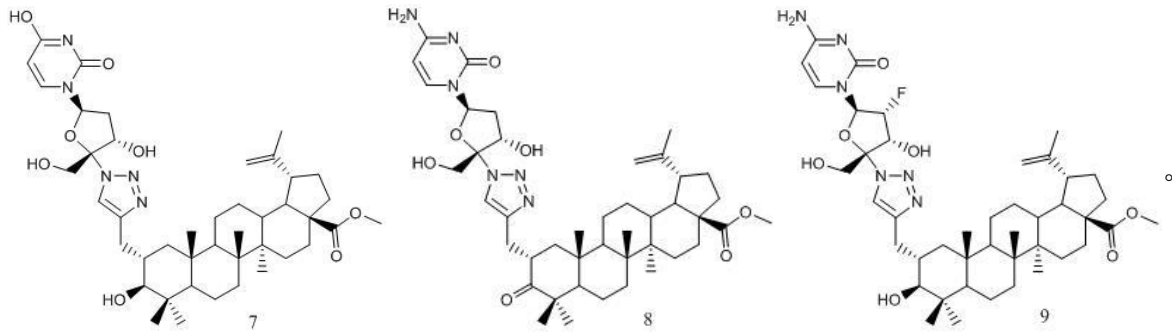
R₀选自H、F、Cl、Br或OH;

R₁选自H或甲基。

2. 根据权利要求1所述的具备抑制细菌用途的白桦脂酸衍生物,其特征在於,当R₀选自F、Cl、Br或OH时,与R₀相连接的碳原子选自R构型或S构型。

3. 根据权利要求1所述的具备抑制细菌用途的白桦脂酸衍生物,其特征在於,式(I-5)所述的白桦脂酸衍生物选自如下化合物:





4. 根据权利要求1所述的具备抑制细菌用途的白桦脂酸衍生物,其特征在于,所述细菌选自革兰氏阴性菌,包括沙门氏菌、大肠杆菌;
或选自革兰氏阳性菌,包括金黄色葡萄球菌。

一种具备抑制细菌用途的白桦脂酸衍生物

技术领域

[0001] 本发明属于抗菌衍生物技术领域,尤其涉及一种具备抑制细菌用途的白桦脂酸衍生物。

背景技术

[0002] 细菌属于细菌域,也是所有生物中数量最多的一类。细菌是许多疾病的病原体,可以通过各种方式,例如接触、消化道、呼吸道以及昆虫叮咬等在正常人体间传播疾病,具有较强的传染性,对社会危害极大。

[0003] 白桦脂酸属于羽扇豆烷型的五环三萜,主要存在于白桦树皮中,在皱皮木瓜、齿叶黄皮叶、丹皮、桑白皮、酸枣仁、桉树球、葫芦巴、鸡脚参、藤山柳、大枣以及魔芋等多种中药材中也含有此成分,是一种非常有价值的天然产物。

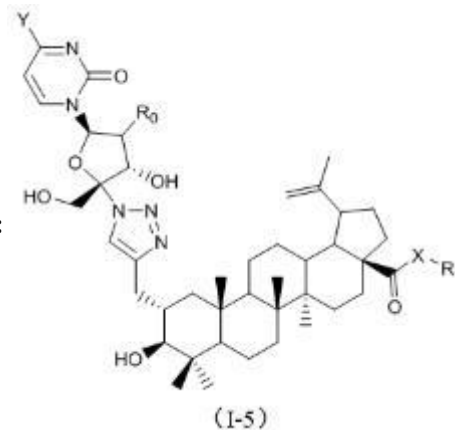
[0004] 因此,开发白桦脂酸及其衍生物的新的药物用途具有重要意义。目前,尚未发现有文献对此类衍生物的抗细菌活性进行研究和报道。

发明内容

[0005] 针对现有技术中的缺陷,本发明提供了一种对多种细菌表现出较好抑菌效果的具备抑制细菌用途的白桦脂酸衍生物。

[0006] 本发明所提供的技术方案是:一种具备抑制细菌用途的白桦脂酸衍生物,所述白

桦脂酸衍生物具有如下式(I-5)所示的结构:



[0007] 其中,X选自O;

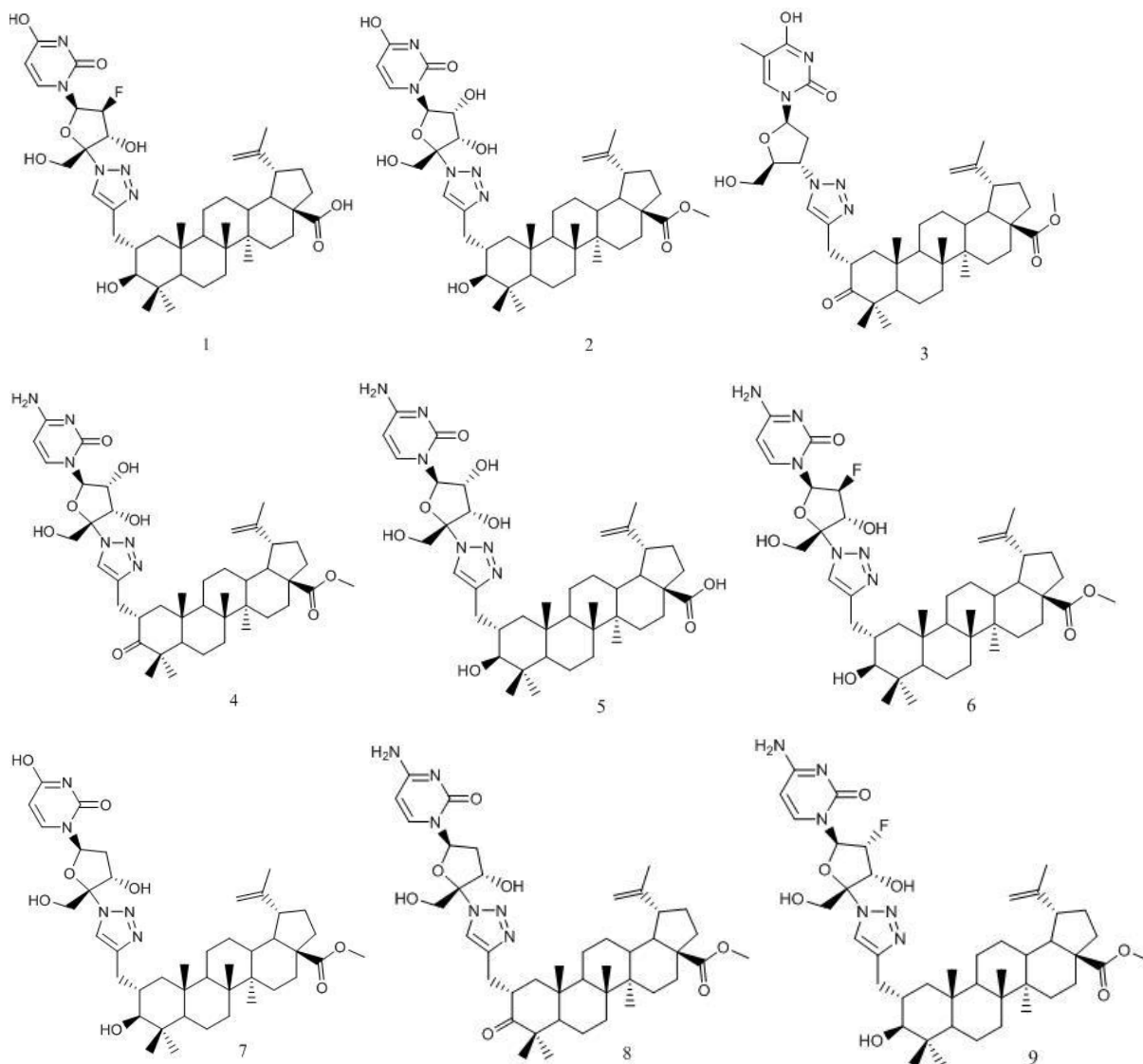
Y选自OH或NH₂;

R₀选自H、F、Cl、Br或OH;

R₁选自H或甲基。

[0008] 作为一种改进的方案,当R₀选自F、Cl、Br或OH时,与R₀相连接的碳原子选自R构型或S构型。

[0009] 作为一种改进的方案,式(I-5)所述的白桦脂酸衍生物选自如下化合物:



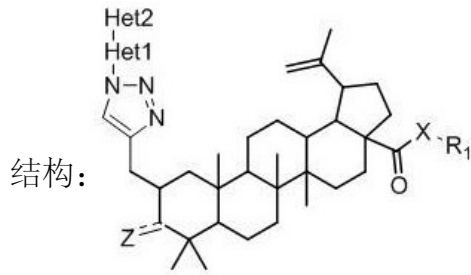
[0010] 作为一种改进的方案,所述细菌选自革兰氏阴性菌,包括沙门氏菌、大肠杆菌;或选自革兰氏阳性菌,包括金黄色葡萄球菌。

[0011] 本发明提供的白桦脂酸衍生物具有抗菌活性,对多种细菌均表现出较好的抑菌效果,可用于制备抗菌药物。

具体实施方式

[0012] 下面对本发明技术方案的实施例进行详细的描述。以下实施例仅用于更加清楚地说明本发明的技术方案,因此只作为示例,而不能以此来限制本发明的保护范围。

[0013] 在本发明实施例中,具备抑制细菌用途的白桦脂酸衍生物具有如下式(I)所示的

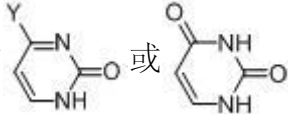


(I)

[0014] 其中, X选自0、无取代或任选被一个、两个或更多个 R_a 取代的基团;

R_1 选自H、无取代或任选被一个、两个或更多个 R_b 取代的基团;

Het1选自被1个、2个或更多个 R_m 取代的5-6元杂环基, 例如 ;

Het2选自被1个、2个或更多个 R_n 取代的 , Y选自H、卤素、OH、

SH、CN、 NO_2 , 无取代或任选被一个、两个或更多个 R_c 取代的基团;

Z选自0、S、卤素、OH、SH、CN、无取代或任选被一个、两个或更多个 R_d 取代的基团;

R_m 、 R_n 相同或不同, 彼此独立地选自H、卤素、OH、SH、CN, 无取代或任选被一个、两个或更多个 R_f 取代的基团。

[0015] 在该实施例中, X选自0、无取代或任选被一个、两个或更多个 R_a 取代的下列基团:
 C_{1-40} 烷基、NH;

R_1 选自H、无取代或任选被一个、两个或更多个 R_b 取代的下列基团: C_{1-40} 烷基、 C_{3-20} 环烷基、3-20元杂环基、 C_{6-20} 芳基或5-20元杂芳基;

Y选自H、卤素、OH、SH、CN、 NO_2 , 无取代或任选被一个、两个或更多个 R_c 取代的下列基团: C_{1-40} 烷基、 C_{3-20} 环烷基、 C_{1-40} 烷氧基、3-20元杂环基、 C_{6-20} 芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基氧基、 C_{6-20} 芳基氧基、5-20元杂芳基氧基、 NH_2 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_4$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_5)_2$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}_6$;

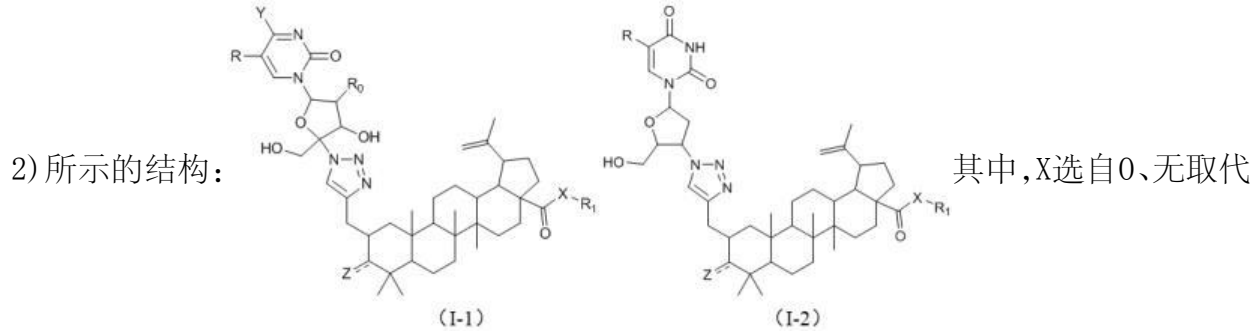
Z选自0、S、卤素、OH、SH、CN、无取代或任选被一个、两个或更多个 R_d 取代的下列基团: C_{1-40} 烷基、 C_{3-20} 环烷基、 C_{1-40} 烷氧基、3-20元杂环基、 C_{6-20} 芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基氧基、 C_{6-20} 芳基氧基、5-20元杂芳基氧基、 NH_2 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_3$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_4)_2$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}_5$; 其中, 当“ --- ”为双键时, Z选自0或S; 当“ --- ”为单键时, Z选自定义的除0和S之外的其他基团; 每一个 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 相同或不同, 彼此独立地选自H、无取代或任选被一个、两个或更多个 R_e 取代的下列基团: C_{1-40} 烷基、 C_{3-20} 环烷基、3-20元杂环基、 C_{6-20} 芳基、5-20元杂芳基;

R_m 、 R_n 选自H、卤素、OH、SH、CN, 无取代或任选被一个、两个或更多个 R_f 取代的下列基团: C_{1-40} 烷基或 C_{1-40} 烷氧基;

R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_e 、 R_f 相同或不同, 彼此独立地选自卤素、OH、CN、 NO_2 、氧代(=O)、硫代(=S)、 C_{1-40} 烷基、 C_{2-40} 烯基、 C_{2-40} 炔基、 C_{3-40} 环烷基、 C_{3-40} 环烯基、 C_{3-40} 环炔基、 C_{6-20} 芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、 C_{1-40} 烷基氧基、 C_{2-40} 烯基氧基、 C_{2-40} 炔基氧基、 C_{3-40} 环烷基氧基、

C_{3-40} 环烯基氧基、 C_{3-40} 环炔基氧基、 C_{6-20} 芳基氧基、5-20元杂芳基氧基、3-20元杂环基氧基、 C_{1-40} 烷基硫基、 C_{2-40} 烯基硫基、 C_{2-40} 炔基硫基、 C_{3-40} 环烷基硫基、 C_{3-40} 环烯基硫基、 C_{3-40} 环炔基硫基、 C_{6-20} 芳基硫基、5-20元杂芳基硫基、3-20元杂环基硫基、 NH_2 、 $-C(O)C_{1-40}$ 烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHC_{1-40}$ 烷基、 $-C(O)-NH-OH$ 、 $-COOC_{1-40}$ 烷基、 $-COOH$ 、 $-OC(O)C_{1-40}$ 烷基、 $-OC(O)H$ 、 $-S(O)_2C_{1-40}$ 烷基、 $-S(O)_2OC_{1-40}$ 烷基、 $-OS(O)_2C_{1-40}$ 烷基、 $-P(O)(OH)_2$ 、 $-B(OH)_2$ 。

[0016] 在本发明实施例中,具备抑制细菌用途的白桦脂酸衍生物具有如下式(I-1)或(I-



或任选被一个、两个或更多个 R_a 取代的 NH 或 CH_2 ;

Y选自H、卤素、 OH 、 SH 、 CN 、 NO_2 , 无取代或任选被一个、两个或更多个 R_c 取代的 NH 或 CH_3 ;

R选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基;

R_0 选自H、卤素、 OH 、 SH 、 CN 、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基;

R_1 选自H、无取代或任选被一个、两个或更多个 R_b 取代的下列基团: C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8元杂环基、 C_{6-14} 芳基或5-14元杂芳基;

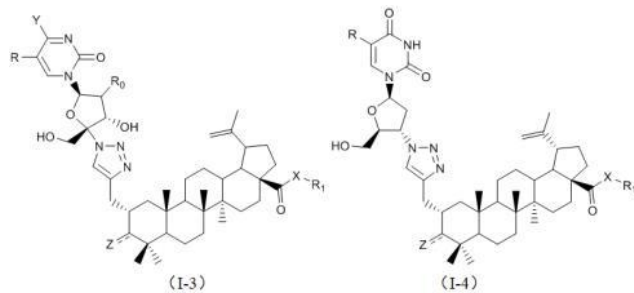
R_2 选自H、卤素、 OH 、 SH 、 CN , 无取代或任选被一个、两个或更多个 R_f 取代的下列基团: C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基;

Z选自0、卤素、 OH 、 SH 、 CN 、无取代或任选被一个、两个或更多个 R_d 取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基, 当“ $==$ ”为双键时, Z选自0; 当“ $---$ ”为单键时, Z选自定义的除0之外的其他基团;

R_a 选自 C_{1-6} 烷基;

R_b 、 R_c 、 R_f 相同或不同, 彼此独立地选自卤素、 OH 、 CN 、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3-8元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-14元杂芳基、3-8元杂环基氧基、 C_{6-14} 芳基氧基或5-14元杂芳基氧基。

[0017] 具备抑制细菌用途的白桦脂酸衍生物具有如下式(I-3)或(I-4)所示的结构:



[0018] 其中, X选自0;

Y选自 OH 或 NH_2 ;

R选自H、C₁₋₆烷基；

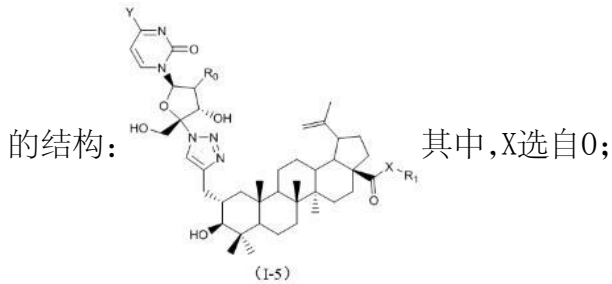
R₀选自H、OH、F或CH₃；

R₁选自H或C₁₋₆烷基；

R₂选自H、F、Cl、Br、OH、SH、CN或CH₃；

Z选自O、F、Cl、Br、OH、CN、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基，当“----”为双键时，Z为O；当“----”为单键时，Z选自 F、Cl、Br、OH、CN、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基。

[0019] 在本发明实施例中，具备抑制细菌用途的白桦脂酸衍生物具有如下式(I-5)所示



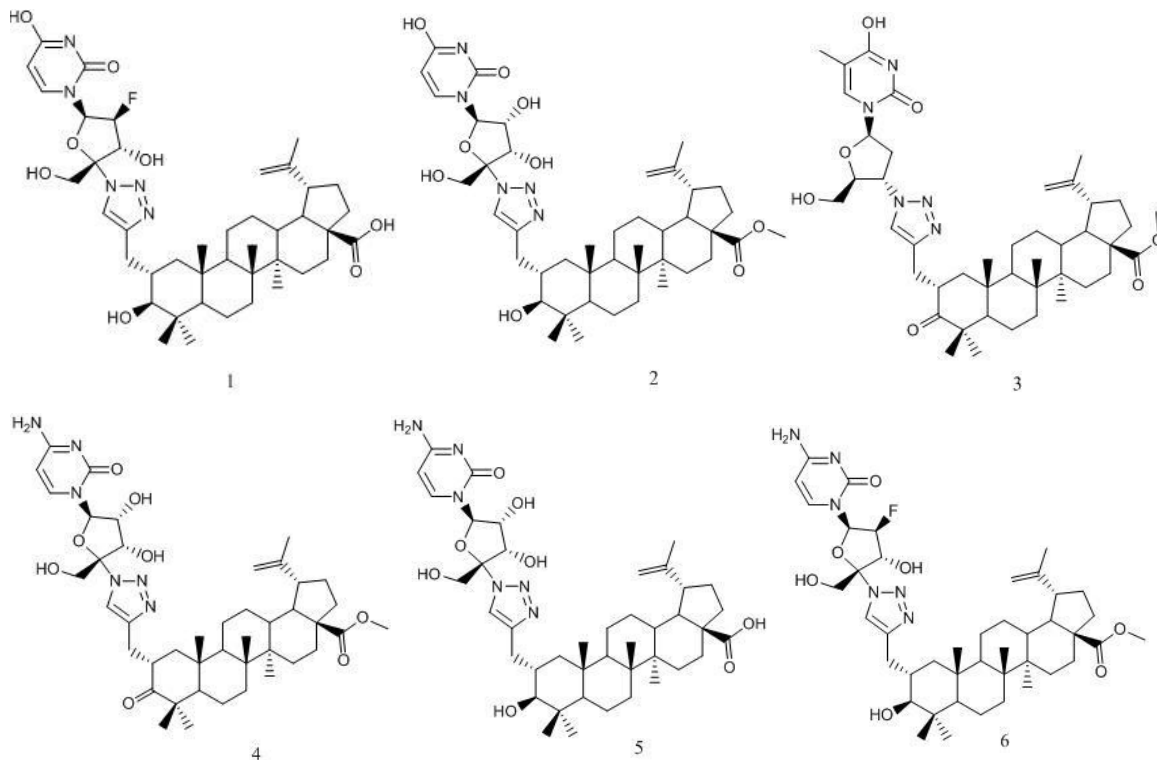
Y选自OH或NH₂；

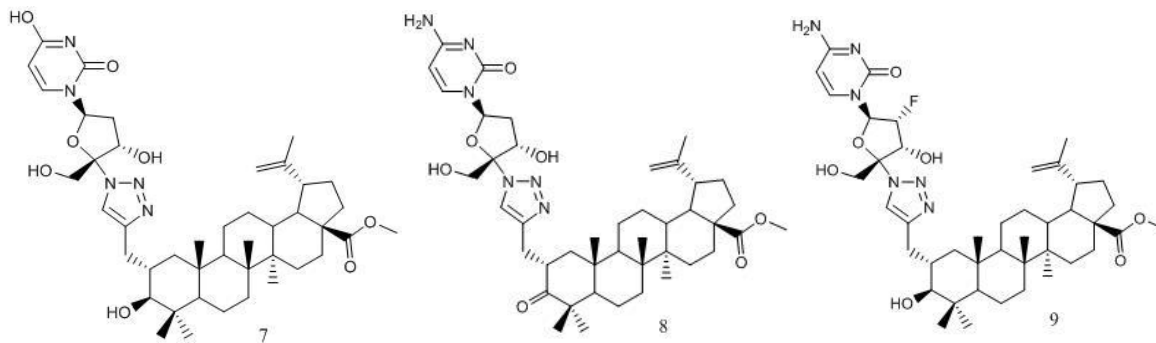
R₀选自H、F、Cl、Br或OH；

R₁选自H或甲基。

[0020] 其中，当R₀选自F、Cl、Br或OH时，与R₀相连接的碳原子选自R构型或S构型。

[0021] 在该实施例中，式(I-5)所述的白桦脂酸衍生物选自如下化合物：

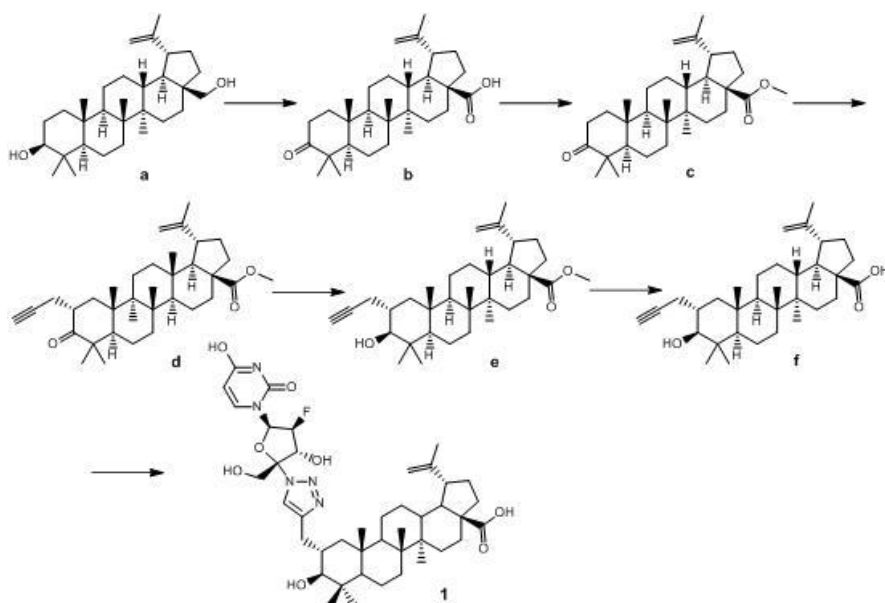




[0022] 其中,该细菌选自革兰氏阴性菌,包括沙门氏菌、大肠杆菌;
或选自革兰氏阳性菌,包括金黄色葡萄球菌。

[0023] 在本发明实施例中,化合物的制备如下:

该实施例中,所涉及的化合物2-9的制备参考化合物1的制备例所示:



[0024] (1) 先用Jones试剂将白桦醇a氧化为路路通酸b。

[0025] (2) 用碳酸二甲酯回流将步骤(1)中制备的化合物b甲酯化得到化合物c。

[0026] (3) 使用溴代丙炔与步骤(2)中制备的化合物c反应得到化合物d。

[0027] (4) 采用硼氢化钠将步骤(3)中制备的化合物d中的羰基还原成羟基,制备得到化合物e。

[0028] (5) 用碘化锂加热回流脱甲基得到化合物f。

[0029] (6) 通过click反应将2'-氟-4'-叠氮尿苷加入到步骤(5)中制备的化合物f中合成化合物1。

[0030] 具体合成路线如下:

化合物b的合成:将白桦脂醇(化合物a, 20.0g, 45.2 mmol)溶于400 mL丙酮,0℃下滴加新制备的Jones试剂(200 mL)。滴加完毕后0℃反应20分钟,撤掉冰浴继续搅拌反应2小时(TLC监测)。反应完毕后,加入300mL甲醇,搅拌20分,再加入300 mL水,搅拌20分钟。蒸去溶剂后,乙酸乙酯萃取(3 × 200 mL),柱层析分离得到白色固体化合物b(12.2g, 26.8 mmol, 59.3%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ:12.10 (s, 1H), 4.69(s, 1H), 4.57 (s, 1H), 2.95 (td, J=11.1, 5.2Hz, 1H), 2.48-2.30 (m, 2H), 2.26 (td, J=12.6, 3.2

Hz, 1H), 2.15-2.06 (m, 1H), 1.89-1.73 (m, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.67-1.60 (m, 1H), 1.54 (t, J=11.3Hz, 1H), 1.48-1.00 (m, 14H), 1.02-0.96 (m, 1H), 0.98(s, 3H), 0.95(s, 3H), 0.93(s, 3H), 0.90(s, 3H), 0.85(s, 3H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100MHz) δ :218.5, 177.2, 150.3, 109.7, 55.4, 53.8, 49.0, 48.4, 46.6, 46.5, 42.1, 40.1, 38.8, 37.7, 36.4, 36.3, 33.6, 33.1, 31.6, 30.1, 29.2, 26.4, 25.1, 21.0, 20.7, 19.2, 19.0, 15.7, 15.4, 14.3.

化合物c的合成:将化合物c(4.54 g,10.0 mmol)溶于碳酸二甲酯(40 mL),加入DBU(6.0 mL,40 mmol),加热回流24小时(TLC监测)。反应完毕后蒸干溶剂后溶于乙酸乙酯,10%盐酸洗涤两次,饱和碳酸氢钠洗涤一次。蒸干溶剂后柱层析得到白色固体化合物c(3.36 g, 7.2 mmol, 72.0%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 4.74 (d, J=1.8 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.00 (td, J=10.8, 4.3Hz, 1H), 2.55-2.34 (m, 2H), 2.30-2.17 (m, 2H), 1.95-1.83 (m, 3H), 1.77-1.70 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.60 (t, J=11.5 Hz, 1H), 1.50-1.24 (m, 13H), 1.20-1.14 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 1.05-0.99 (m, 1H), 1.02 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.92 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100MHz) δ :218.2, 176.6, 150.5, 109.6, 56.5, 54.9, 51.3, 49.9, 49.3, 47.3, 46.9, 42.4, 40.6, 39.6, 38.3, 36.9, 36.9, 34.1, 33.6, 32.1, 30.5, 29.6, 26.6, 25.5, 21.4, 21.0, 19.6, 19.3, 15.9, 15.7, 14.6.

[0031] 化合物d的合成:将化合物c (2.54 g,5.4 mmol)溶于乙二醇二甲醚(DME, 135 mL),加入双(三甲基硅烷基)氨基钾的四氢呋喃溶液($\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2$, 32 mL,32 mmol),搅拌30min后加入1mol/L Et_3B 的四氢呋喃溶液(40mL, 40 mmol),继续搅拌1.5h后加入溴代丙炔(4.0 mL, 48mmol),搅拌过夜。TLC检测反应完毕后,加入稀盐酸将溶液调至酸性,反应液用乙酸乙酯萃取(3×150 mL),收集有机相并用饱和碳酸氢钠溶液洗,无水 Na_2SO_4 干燥,柱色谱分离(乙酸乙酯:石油醚=1:20),得到暗黄色化合物d (2.32g, 4.58 mmol, 84.8%)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ :4.73-4.68 (m, 1H), 4.57 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.98-2.82 (m, 2H), 2.72 (t, J=2.5Hz, 1H), 2.42 (ddd, J = 16.7, 4.3, 2.7 Hz, 1H), 2.25-2.07 (m, 4H), 1.85-1.73 (m, 2H), 1.71-1.62 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.56 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 1.52-1.20 (m, 11H), 1.14-1.00 (m, 4H), 1.06 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.91 (s, 3H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100MHz) δ :214.4, 175.6, 150.0, 109.8, 83.0, 72.0, 56.3, 55.8, 51.2, 49.2, 48.7, 47.5, 46.6, 45.4, 42.1, 40.4, 40.1, 37.6, 36.8, 36.1, 33.5, 31.4, 29.9, 29.1, 24.9, 24.8, 21.3, 20.7, 19.0, 18.8, 18.8, 15.7, 15.6, 14.3.

化合物e的合成:将化合物d (1.89 g, 3.7 mmol)溶于120 mL异丙醇,加入 NaBH_4 (2.8 g, 7.4 mmol),室温搅拌过夜。反应完毕后滴加稀盐酸中和 NaBH_4 ,减压蒸馏除去异丙醇,乙酸乙酯萃取(3×100 mL),合并有机相用饱和碳酸氢钠溶液洗,无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,减压除去溶剂。柱色谱分离(乙酸乙酯:石油醚=1:15)得到白色固体化合物e (0.98 g, 1.9 mmol, 51.4%)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ :4.70 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.59-4.54 (m, 1H), 4.43 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.92 (td, J = 10.7, 5.3 Hz, 1H), 2.73-2.65 (m, 2H), 2.43 (dt, J = 16.5, 3.0 Hz, 1H), 2.22 - 1.98 (m, 3H), 1.86-1.73 (m, 3H), 1.69-1.60 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.60-1.52 (m, 2H),

1.51-0.96 (m, 13H), 0.94 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.73-0.62 (m, 2H), 0.66 (s, 3H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100MHz) δ 175.6, 150.0, 109.7, 83.5, 79.2, 72.0, 55.8, 55.0, 51.2, 49.9, 48.7, 46.6, 44.1, 42.0, 40.2, 38.8, 37.7, 36.7, 36.1, 34.4, 33.8, 31.4, 29.9, 29.1, 28.4, 24.9, 21.7, 20.5, 18.8, 18.1, 16.6, 16.5, 15.6, 14.4.

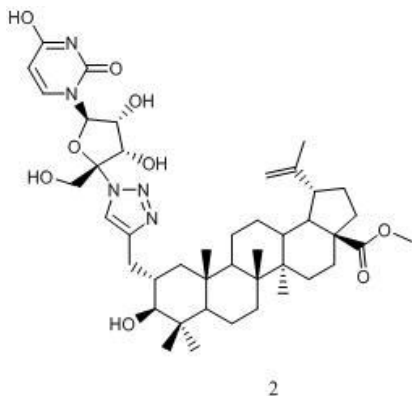
化合物f的合成:将化合物e (508 mg, 1 mmol)溶于15 mL DMF,加入碘化锂(2.10g, 15 mmol),加热回流24h(TLC监测)。反应完毕后加入10 mL水,10%盐酸中和后用乙酸乙酯萃取(3 \times 30 mL)。柱分离得到白色固体化合物f (386 mg, 0.78 mmol, 78.0%)。 ^1H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 4.77-4.71 (m, 1H), 4.63-4.57 (m, 1H), 3.07-2.95 (m, 2H), 2.45-2.30 (m, 2H), 2.27 (dt, J=12.6, 2.9 Hz, 1H), 2.24-2.14 (m, 1H), 2.00-1.95 (m, 2H), 1.83 (dd, J=12.8, 3.6 Hz, 1H), 1.79-1.69 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.66-1.16 (m, 13H), 1.12-1.02 (m, 1H), 0.98 (s, 6H), 0.94 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.85-0.80 (m, 1H), 0.78 (s, 3H), 0.76-0.70 (m, 1H). ^{13}C NMR (CDCl₃, 100MHz) δ 180.2, 150.3, 109.8, 82.9, 81.5, 70.0, 56.2, 55.4, 50.4, 49.2, 46.9, 44.8, 42.5, 40.7, 39.1, 38.4, 37.3, 37.0, 34.8, 34.2, 32.1, 30.5, 29.6, 28.3, 25.5, 22.4, 20.9, 19.3, 18.5, 16.99, 16.2, 16.0, 14.7.

化合物1的合成:将化合物f在50 mL圆底烧瓶中,将化合物e (120 mg, 0.24 mmol)、叠氮核苷化合物2'-氟-4'-叠氮尿苷(57.0 mg, 0.20 mmol)、DIPEA (50 μL , 0.3 mmol)溶于4 mL的叔丁醇/水混合溶剂中(V/V=1/1),搅拌15分钟后,加入碘化亚铜(4 mg, 0.02 mmol, 1mL乙腈悬浮液),室温搅拌直至反应完毕(TLC监测)。蒸干溶剂后直接柱层析分离,二氯甲烷/甲醇(6:1)分离得到白色固体化合物1 (76.5 mg, 0.10 mmol, 产率48.8%)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 12.03 (brs, 1H), 11.56 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.84 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.73 (t, J=7.0Hz, 1H), 6.30 (d, J=5.6 Hz, 1H), 5.94 (t, J=5.5 Hz, 1H), 5.75 (dd, J=8.1, 1.5 Hz, 1H), 5.42 (dt, J=55.4, 6.0 Hz, 1H), 4.78 (dt, J=25.8, 5.7Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.57 (d, J=6.2 Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.16 (ddd, J=31.0, 12.3, 5.8Hz, 2H), 3.21-3.08 (m, 1H), 2.99-2.85 (m, 1H), 2.69 (dd, J=9.8, 6.3Hz, 1H), 2.32-2.04 (m, 3H), 1.90-1.71 (m, 3H), 1.68-1.54 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.54-1.20 (m, 11H), 1.14-1.01 (m, 2H), 1.01-0.88 (m, 1H), 0.91 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.71 (s, 3H), 0.71 (s, 3H), 0.73-0.63 (m, 1H), 0.50 (t, J=12.4 Hz, 1H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 177.2, 162.8, 150.2, 145.1, 141.2, 122.2, 109.6, 101.8, 95.3 (d, J=10.9Hz), 94.7 (d, J=192.3 Hz), 82.2 (d, J=16.0 Hz), 80.3, 74.0 (d, J=24.3 Hz), 60.6, 55.4, 55.0, 49.9, 48.5, 46.6, 44.3, 42.0, 40.2, 38.9, 37.5, 36.7, 36.3, 35.5, 33.8, 31.7, 30.0, 29.1, 28.5, 28.5, 25.0, 20.3, 18.9, 18.2, 16.7, 16.6, 16.6, 15.7, 14.3.

参考上述化合物1的方法合成了化合物2-9,不同之处在于将步骤(3)中得到的化合物d与相应的叠氮核苷进行步骤(6)的click反应,或者将步骤(4)中得到的化合物e与相应的叠氮核苷进行步骤(6)的click反应,或者将步骤(5)中得到的化合物f与相应的叠氮核苷进行步骤(6)的click反应,所得化合物(化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、

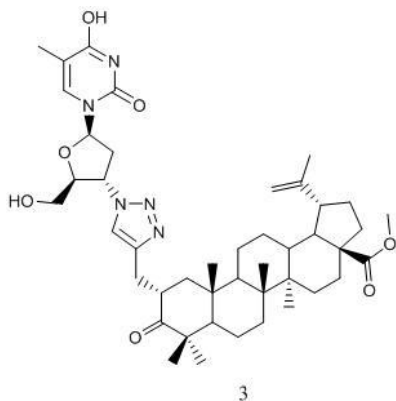
化合物7、化合物8以及化合物9)的表征数据如下:

(1) 化合物2



[0032] 表征数据:白色固体,收率77.1%. ^1H NMR (MeOH- d_4 , 400 MHz) δ : 8.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.25-7.76 (m, 1H), 6.34 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 5.79 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.65-4.53 (m, 3H), 4.45 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.22-3.05 (m, 1H), 3.03-2.71 (m, 2H), 2.69-2.38 (m, 1H), 2.29-2.12 (m, 2H), 2.10-1.78 (m, 3H), 1.68 (s, 3H), 0.98 (s, 6H), 0.90 (s, 3H), 0.81 (s, 6H), 0.75-0.68 (m, 1H), 0.68-0.55 (m, 1H). ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 100 MHz) δ : 178.2, 165.9, 152.6, 151.7, 142.9, 110.5, 103.7, 101.9, 101.4, 91.5, 82.9, 74.5, 73.9, 65.9, 57.9, 57.1, 54.9, 51.9, 50.7, 48.5, 46.3, 43.6, 42.0, 39.7, 38.5, 38.0, 35.6, 33.2, 31.7, 30.9, 29.1, 26.8, 22.1, 19.8, 19.7, 17.6, 17.2, 16.7, 15.3.

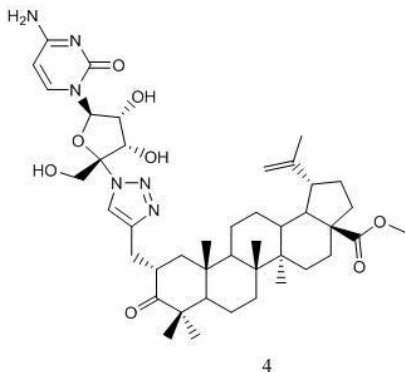
(2) 化合物3



[0033] 表征数据:白色固体,收率74.8%. ^1H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 9.73 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 6.29 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.47-5.34 (m, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.45-4.34 (m, 1H), 4.11-3.94 (m, 2H), 3.88-3.74 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.24-3.12 (m, 1H), 3.09 (dd, $J = 14.4, 6.9$ Hz, 1H), 3.03-2.83 (m, 3H), 2.60 (dd, $J = 14.4, 4.2$ Hz, 1H), 2.27-2.08 (m, 3H), 1.94-1.83 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.76-1.65 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.60-1.51 (m, 2H), 1.48-1.23 (m, 10H), 1.16-1.06 (m, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.94 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl₃, 100MHz) δ : 217.4, 176.6, 164.1, 150.5,

150.3, 146.8, 137.7, 122.4, 111.0, 109.7, 87.9, 85.2, 61.3, 58.9, 57.5, 56.4, 51.2, 50.0, 49.3, 48.5, 47.9, 46.9, 42.4, 42.2, 40.7, 38.1, 37.6, 37.5, 36.9, 34.0, 32.1, 30.4, 29.5, 26.4, 25.3, 24.9, 21.4, 21.1, 19.2, 19.2, 16.1, 16.0, 14.6, 12.4.

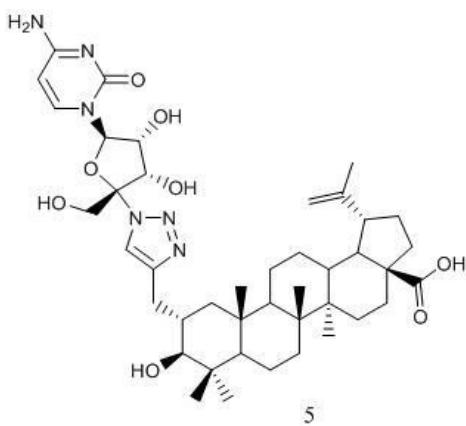
(3) 化合物4



4

[0034] 表征数据:白色固体,收率72.6%. ^1H NMR (MeOH- d_4 , 400 MHz) δ : 7.98 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.29 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.97 (brs, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.66-4.53 (m, 3H), 4.41 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.24-3.09 (m, 2H), 2.98 (td, J = 10.6, 4.5 Hz, 1H), 2.59 (dd, J = 14.1, 6.8 Hz, 1H), 2.30-2.16 (m, 2H), 2.06 (dd, J = 12.6, 5.2 Hz, 1H), 1.93-1.78 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.98 (s, 3H). ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 100 MHz) δ : 218.6, 178.2, 167.9, 158.6, 151.8, 146.2, 143.8, 124.1, 110.5, 100.9, 96.9, 93.5, 74.8, 73.9, 66.0, 58.9, 58.0, 51.9, 51.5, 50.7, 49.6, 48.6, 48.3, 43.7, 43.6, 42.1, 39.7, 38.8, 37.9, 35.4, 33.2, 31.7, 30.9, 27.1, 26.8, 25.7, 22.3, 22.1, 20.5, 19.6, 16.8, 16.6, 15.2.

(4) 化合物5

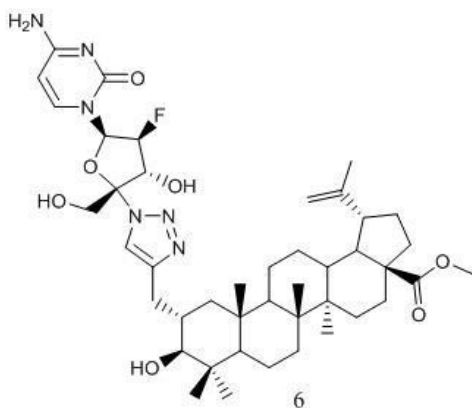


5

[0035] 表征数据:白色固体,收率55.4%. ^1H NMR (MeOH- d_4 , 400 MHz) δ : 8.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.32 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.63-4.55 (m, 3H), 4.43 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 14.4, 2.7 Hz, 1H), 3.00 (td, J = 10.7, 4.5 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.54 (dd, J = 14.0, 8.8 Hz,

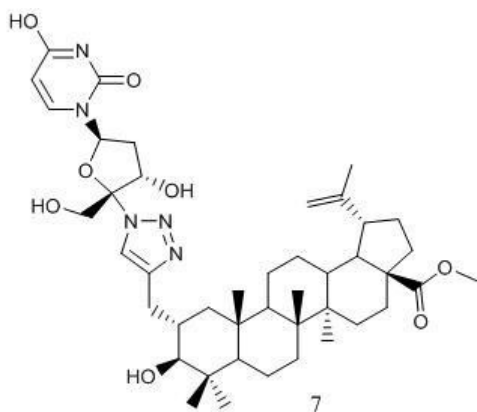
1H), 2.32-2.18 (m, 2H), 1.99-1.84 (m, 3H), 1.68 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.75-0.68 (m, 1H), 0.60 (t, J = 12.8 Hz, 1H). ¹³C NMR (MeOH-d₄, 100 MHz) δ: 180.1, 167.7, 158.3, 152.0, 146.2, 143.9, 124.0, 110.3, 101.0, 93.3, 91.4, 82.9, 74.8, 73.9, 66.0, 57.5, 57.1, 52.0, 50.5, 48.6, 46.2, 43.7, 42.0, 40.5, 39.7, 38.5, 38.2, 37.3, 35.6, 33.4, 31.8, 30.9, 29.7, 29.1, 26.9, 22.1, 19.8, 19.7, 17.5, 17.1, 16.7, 15.2.

(5) 化合物6



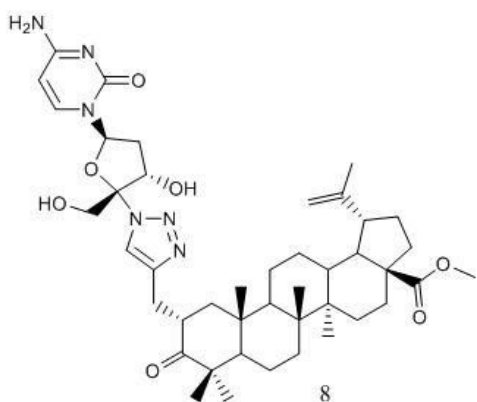
[0036] 表征数据:白色固体,收率60.4%. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ:7.90 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.33 (br, 1H), 7.29 (br, 1H), 6.83-6.68 (m, 1H), 6.22 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.85 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 5.80 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.32 (dt, J = 55.5, 5.6 Hz, 1H), 4.79-4.64 (m, 2H), 4.61-4.51 (m, 2H), 4.21-4.07 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.14 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.89 (td, J=10.4, 5.0 Hz, 1H), 2.68 (dd, J = 10.3, 6.5 Hz, 1H), 2.26 (dd, J = 14.2, 9.7 Hz, 1H), 2.18-2.04 (m, 2H), 1.86-1.72 (m, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.62-1.53 (m, 3H), 1.47-1.03 (m, 13H), 0.91 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.71 (s, 3H), 0.70 (s, 3H), 0.73-0.63 (m, 1H), 0.49 (t, J = 12.7 Hz, 1H). ¹³C NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ:175.6, 165.6, 154.7, 150.0, 144.9, 141.8, 122.0, 109.8, 94.7 (d, J=191.6 Hz), 95.4 (d, J = 10.3 Hz), 94.1, 82.9, 80.3, 74.2 (d, J = 24.5 Hz), 60.8, 55.8, 55.0, 51.2, 49.8, 48.7, 46.6, 44.3, 41.9, 40.1, 38.9, 37.6, 36.7, 36.1, 35.5, 33.8, 31.4, 30.0, 29.1, 28.5, 28.5, 25.0, 20.3, 18.9, 18.2, 16.6, 16.6, 15.6, 14.4.

(6) 化合物7



[0037] 表征数据:白色固体,收率64.8%。¹H NMR (MeOH-d₄, 400 MHz) δ: 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.65-4.53 (m, 2H), 4.47 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.22-3.05 (m, 1H), 3.03-2.71 (m, 2H), 2.69-2.38 (m, 3H), 2.29-2.12 (m, 2H), 2.10-1.78 (m, 3H), 1.68 (s, 3H), 0.98 (s, 6H), 0.90 (s, 3H), 0.81 (s, 6H), 0.75-0.68 (m, 1H), 0.68-0.55 (m, 1H). ¹³C NMR (MeOH-d₄, 100 MHz) δ: 178.2, 165.9, 152.6, 151.7, 142.9, 110.5, 103.7, 101.9, 101.4, 91.5, 82.9, 73.9, 65.9, 57.9, 57.1, 54.9, 51.9, 50.7, 48.5, 46.3, 43.6, 42.0, 39.7, 38.9, 38.5, 38.0, 35.6, 33.2, 31.7, 30.9, 29.1, 26.8, 22.1, 19.8, 19.7, 17.6, 17.2, 16.7, 15.3.

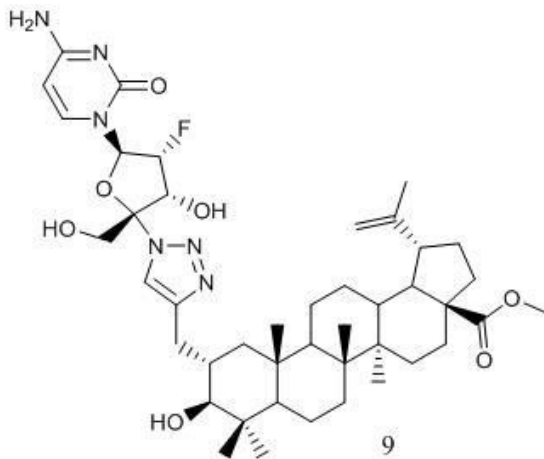
(7)化合物8



[0038] 白色固体,收率71.1%。¹H NMR (MeOH-d₄, 400 MHz) δ: 7.98 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.29 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.97 (brs, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.66-4.53 (m, 2H), 4.41 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.24-3.09 (m, 2H), 2.98 (td, J = 10.6, 4.5 Hz, 1H), 2.59 (dd, J = 14.1, 6.8 Hz, 1H), 2.40-2.16 (m, 4H), 2.06 (dd, J = 12.6, 5.2 Hz, 1H), 1.93-1.78 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.98 (s, 3H). ¹³C NMR (MeOH-d₄, 100MHz) δ: 218.6, 178.2, 167.9, 158.6, 151.8, 146.2, 143.8, 124.1, 110.5, 100.9, 96.9, 93.5, 73.9, 66.0, 58.9, 58.0, 51.9, 51.5, 50.7, 49.6, 48.6, 48.3, 43.7, 43.6, 42.1, 39.7, 38.8, 37.9, 36.8, 35.4, 33.2, 31.7, 30.9, 27.1, 26.8, 25.7, 22.3, 22.1, 20.5, 19.6,

16.8, 16.6, 15.2.

(8) 化合物9



[0039] 表征数据:白色固体,收率66.2%。¹H NMR (MeOH-d₄, 400 MHz) δ: 8.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.94 (dd, J = 17.3, 1.5 Hz, 1H), 5.72 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.89-5.08 (m, 1H), 4.69 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.43 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.31 (ddd, J=21.8, 8.2, 4.3 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.13 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.97 (td, J = 10.9, 4.8 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 2.56 (dd, J = 14.1, 8.8 Hz, 1H), 2.28-2.14 (m, 2H), 2.01-1.80 (m, 3H), 1.68 (s, 3H), 0.97 (s, 6H), 0.90 (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.75-0.65 (m, 1H), 0.61 (t, J = 12.6 Hz, 1H). ¹³C NMR (MeOH-d₄, 100 MHz) δ: 178.2, 167.6, 151.8, 146.3, 143.7, 124.0, 110.4, 95.3 (d, J=186.4 Hz), 94.7, 90.6 (d, J=34.6 Hz), 82.9, 69.2 (d, J=16.7 Hz), 58.0, 57.0, 52.0, 51.9, 50.7, 48.6, 46.2, 43.6, 42.0, 40.5, 39.7, 38.5, 38.0, 37.3, 35.6, 33.2, 31.7, 30.9, 29.8, 29.1, 26.9, 22.1, 19.8, 19.7, 17.5, 17.1, 16.6, 15.3。

[0040] 实施例1 抑菌活性测定

1 材料与方法

1.1 材料

离心管(2mL, 15mL)、锥形瓶(250 mL)、牛津杯(内径6.0 mm,高10.0 mm,外径8.0 mm)、比色皿。

[0041] 1.2 试剂

蛋白胨、酵母粉、NaCl、琼脂粉、二甲基亚砜(DMSO)。

[0042] 1.3 培养基配制

(1) LB液体培养基:胰蛋白胨10 g,酵母提取物5 g,氯化钠10 g,加入1000 mL ddH₂O完全溶解后,调pH值至7.3±0.1,121℃灭菌20 min,固体培养基加入1-2%的琼脂。

[0043] (2) 素琼脂:称取1.6 g琼脂粉于100 mL蒸馏水中,121℃灭菌20 min,备用。

[0044] 1.4 指示菌悬液的准备

(1) 菌株:大肠杆菌CICC 10389、金黄色葡萄球菌 CICC 21600和沙门氏菌CICC 21513。

[0045] (2) 指示菌稀释:取斜面培养基新鲜培养物,吸取5.0 mL培养液加入斜面试管内,

反复吹吸,洗下菌苔。随后将洗液移至另一无菌试管中,用电动混合器混合(振荡) 20 s,以使细菌悬浮均匀。先用细菌浓度比浊测定法粗测其含菌浓度,然后以培养液稀释为0.5麦氏比浊标准。此时菌液浓度在 1.5×10^8 CFU/mL左右。

[0046] 1.5 待测样品前处理

将受试化合物分别用DMSO将稀释至200 μ g/mL待用,以200 μ g/mL沙拉沙星为阳性对照,DMSO溶液为阴性对照。

[0047] 1.6 抑菌试验

(1) 于超净工作台内,向每个灭菌培养皿中倾注约10 mL的素琼脂进行铺底,每个培养皿厚度均一,待素琼脂冷却凝固,备用。

[0048] (2) 吸取调制好的指示菌菌液1mL加入到100 mL恒温至50 $^{\circ}$ C左右的LB固体培养基中,轻轻摇匀(避免起泡,此时指示菌在培养基中的浓度为 10^6 CFU/mL),向每个培养皿倒10 mL,将该层均匀铺平,待其冷却凝固。

[0049] (3) 在平板背面做好浓度梯度标记,将灭菌好的牛津杯置于菌层培养基之上。

[0050] (4) 吸取150 μ L的样液加入到相应的牛津杯内。

[0051] (5) 将加过样的培养皿放入4 $^{\circ}$ C的冰箱中预扩散4小时。

[0052] (6) 将上述培养皿移入培养箱中37 $^{\circ}$ C过夜培养。

[0053] (7) 培养结束后,用镊子去掉牛津杯,然后用游标卡尺测量抑菌圈直径,测量时通过圆心,并记录测量结果。

[0054] 1.7 受试化合物的抑菌效果

由表1可知,沙门氏菌普遍对化合物1-4、6-9高敏;大肠杆菌对4种化合物高敏,对5种化合物中敏;金黄色葡萄球菌普遍对化合物中敏;三种细菌除对对照化合物5均为中敏外,至少一种细菌对其他化合物为高敏。表明化合物有广泛的抑菌活性,且活性优于对照化合物5。

[0055] 表1 化合物1-9的抑菌圈直径(mm)

	大肠杆菌	金黄色葡萄球菌	沙门氏菌
化合物1	14	15	17
化合物2	12	16	16
化合物3	16	13	18
化合物4	19	11	20
对照化合物5	14	14	13
化合物6	16	12	17
化合物7	18	14	14
化合物8	16	16	16
化合物9	14	12	18
DMSO	0	0	0

注:牛津杯直径8 mm,抑菌圈直径10mm以下为低敏,10-14mm为中敏,15-20mm为高敏,20mm以上为极敏。

[0056] 实施例2 最低抑菌浓度(MIC)测定

1.1 试验菌株

大肠杆菌CICC 10389、金黄色葡萄球菌 CICC 21600和沙门氏菌CICC 21513。

[0057] 1.2 操作步骤

(1) MIC板制备:将用培养液倍比稀释后不同浓度的抗菌药物溶液分别加到灭菌的96孔聚苯乙烯板中,第1至第11孔加药液,每孔100 μL ,第12孔不加药作为生长对照。

[0058] (2) 接种物制备:取斜面培养基新鲜培养物,吸取5.0 mL培养液加入斜面试管内,反复吹吸,洗下菌苔。随后将洗液移至另一无菌试管中,用电动混合器混合(振荡) 20 s,以使细菌悬浮均匀。先用细菌浓度比浊测定法粗测其含菌浓度,然后以培养液稀释为0.5麦氏比浊标准。经培养液1:1000稀释后,取100 μL 菌悬液接种于含抗(抑)菌剂的MIC板,作为试验组样本。此时,第1孔至第11孔药物浓度分别为128、64、32、16、8、4、2、1、0.5、0.25、0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

[0059] (3) 细菌培养:将MIC板放置36 $^{\circ}\text{C}$ 培养箱中,培养24 h;观察结果。

[0060] 1.3 受试化合物的测试结果

当阳性对照有微生物生长(混浊),阴性对照无菌生长(透明)时,试验组无菌生长的最高稀释度所对应的抗(抑)菌剂浓度,为该样品对受试菌的MIC。

[0061] 由表2可知,受试化合物均有抑菌效果,对沙门氏菌的抑菌效果最好,大肠杆菌其次,且效果优于对照化合物5。

[0062] 表2 最小抑菌浓度MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

	大肠杆菌	金黄色葡萄球菌	沙门氏菌
化合物1	4	8	1
化合物3	8	16	1
对照化合物5	8	16	16
化合物7	2	16	8
化合物8	4	8	4
化合物9	8	16	1

本发明实施例还提供一种式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐作为抑制细菌药物的应用。

[0063] 本发明还提供一种抑制细菌感染的方法,包括给予患者治疗有效量的式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐,从而治疗细菌感染。

[0064] 本发明还提供一种式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐,其具有抑制细菌活性。

[0065] 本发明还提供一种抑制细菌的药物组合物,包括式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐中的至少一种。

[0066] 根据本发明的实施方案,所述药物组合物还包括至少一种药学上可接受的载体。

[0067] 除非另有说明,本申请中记载的基团和术语定义,包括其作为实例的定义、示例性的定义、优选的定义、表格中记载的定义、实施例中具体化合物的定义等,可以彼此之间任意组合和结合。这样的组合和结合后的基团定义及化合物结构,应当属于本申请说明书记载的范围内。

[0068] 除非另有说明,本申请记载的数值范围相当于至少记载了其中每一个具体的整数数值。例如,数值范围“1-40”相当于记载了数值范围“1-10”中的每一个整数数值即1、2、3、

4、5、6、7、8、9、10,以及数值范围“11-40”中的每一个整数数值即11、12、13、14、15、……、35、36、37、38、39、40。此外,当某些数值范围被定义为“数”时,应当理解为记载了该范围的两个端点、该范围内的每一个整数以及该范围内的每一个小数。例如,“0~10的数”应当理解为不仅记载了0、1、2、3、4、5、6、7、8、9和10的每一个整数,还至少记载了其中每一个整数分别与0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9的和。

[0069] 应当理解,在描述1、2个或更多个中,“更多个”应当是指大于2,例如大于等于3的整数,例如3、4、5、6、7、8、9或10。

[0070] 术语“卤素”表示氟、氯、溴和碘。

[0071] 术语“ C_{1-40} 烷基”应理解为表示具有1~40个碳原子的直链或支链饱和一价烃基。例如,“ C_{1-6} 烷基”表示具有1、2、3、4、5或6个碳原子的直链和支链烷基。所述烷基是例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、异戊基、2-甲基丁基、1-甲基丁基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、新戊基、1,1-二甲基丙基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、2-乙基丁基、1-乙基丁基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基或1,2-二甲基丁基等或它们的异构体。

[0072] 术语“ C_{2-40} 烯基”应理解为优选表示直连或支链的一价烃基,其包含一个或多个双键并且具有2~40个碳原子,优选“ C_{2-10} 烯基”。“ C_{2-10} 烯基”应理解为优选表示直连或支链的一价烃基,其包含一个或多个双键并且具有2、3、4、5、6、7、8、9或10个碳原子,例如,具有2、3、4、5或6个碳原子(即, C_{2-6} 烯基),具有2或3个碳原子(即, C_{2-3} 烯基)。应理解,在所述烯基包含多于一个双键的情况下,所述双键可相互分离或者共轭。所述烯基是例如乙烯基、烯丙基、(E)-2-甲基乙烯基、(Z)-2-甲基乙烯基、(E)-丁-2-烯基、(Z)-丁-2-烯基、(E)-丁-1-烯基、(Z)-丁-1-烯基、戊-4-烯基、(E)-戊-3-烯基、(Z)-戊-3-烯基、(E)-戊-2-烯基、(Z)-戊-2-烯基、(E)-戊-1-烯基、(Z)-戊-1-烯基、己-5-烯基、(E)-己-4-烯基、(Z)-己-4-烯基、(E)-己-3-烯基、(Z)-己-3-烯基、(E)-己-2-烯基、(Z)-己-2-烯基、(E)-己-1-烯基、(Z)-己-1-烯基、异丙烯基、2-甲基丙-2-烯基、1-甲基丙-2-烯基、2-甲基丙-1-烯基、(E)-1-甲基丙-1-烯基、(Z)-1-甲基丙-1-烯基、3-甲基丁-3-烯基、2-甲基丁-3-烯基、1-甲基丁-3-烯基、3-甲基丁-2-烯基、(E)-2-甲基丁-2-烯基、(Z)-2-甲基丁-2-烯基、(E)-1-甲基丁-2-烯基、(Z)-1-甲基丁-2-烯基、(E)-3-甲基丁-1-烯基、(Z)-3-甲基丁-1-烯基、(E)-2-甲基丁-1-烯基、(Z)-2-甲基丁-1-烯基、(E)-1-甲基丁-1-烯基、(Z)-1-甲基丁-1-烯基、1,1-二甲基丙-2-烯基、1-乙基丙-1-烯基、1-丙基乙烯基、1-异丙基乙烯基。

[0073] 术语“ C_{2-40} 炔基”应理解为表示直连或支链的一价烃基,其包含一个或多个三键并且具有2~40个碳原子,优选“ C_{2-10} 炔基”。术语“ C_{2-10} 炔基”应理解为优选表示直连或支链的一价烃基,其包含一个或多个三键并且具有2、3、4、5、6、7、8、9或10个碳原子,例如,具有2、3、4、5或6个碳原子(即,“ C_{2-6} 炔基”),具有2或3个碳原子(“ C_{2-3} 炔基”)。所述炔基是例如乙炔基、丙-1-炔基、丙-2-炔基、丁-1-炔基、丁-2-炔基、丁-3-炔基、戊-1-炔基、戊-2-炔基、戊-3-炔基、戊-4-炔基、己-1-炔基、己-2-炔基、己-3-炔基、己-4-炔基、己-5-炔基、1-甲基丙-2-炔基、2-甲基丁-3-炔基、1-甲基丁-3-炔基、1-甲基丁-2-炔基、3-甲基丁-1-炔基、1-乙基丙-2-炔基、3-甲基戊-4-炔基、2-甲基戊-4-炔基、1-甲基戊-4-炔基、2-甲基戊-3-炔基、1-甲基戊-3-炔基、4-甲基戊-2-炔基、1-甲基戊-2-炔基、4-甲基戊-1-炔基、3-甲基戊-1-炔基、2-乙基丁-3-炔基、1-乙基丁-3-炔基、1-乙基丁-2-炔基、1-丙基丙-2-炔基、1-异丙基

丙-2-炔基、2,2-二甲基丁-3-炔基、1,1-二甲基丁-3-炔基、1,1-二甲基丁-2-炔基或3,3-二甲基丁-1-炔基。特别地,所述炔基是乙炔基、丙-1-炔基或丙-2-炔基。

[0074] 术语“C₃₋₂₀环烷基”应理解为表示饱和的一价单环、双环烃环或桥环烷烃,其具有3~20个碳原子,优选“C₃₋₁₀环烷基”。术语“C₃₋₁₀环烷基”应理解为表示饱和的一价单环、双环烃环或桥环烷烃,其具有3、4、5、6、7、8、9或10个碳原子。所述C₃₋₁₀环烷基可以是单环烷基,如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基或环癸基,或者是双环烷基如十氢化萘环。

[0075] 术语“3-20元杂环基”意指饱和的一价单环、双环烃环或桥环烷烃,其包含1-5个独立选自N、O和S的杂原子的总环原子数为3-20(如原子数为3、4、5、6、7、8、9、10等)的非芳族环状基团,优选“3-10元杂环基”。术语“3-10元杂环基”意指饱和的一价单环、双环烃环或桥环烷烃,其包含1-5个,优选1-3个选自N、O和S的杂原子。所述杂环基可以通过所述碳原子中的任一个或氮原子(如果存在的话)与分子的其余部分连接。特别地,所述杂环基可以包括但不限于:4元环,如氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基;5元环,如四氢呋喃基、二氧杂环戊烯基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、吡咯啉基;或6元环,如四氢吡喃基、哌啶基、吗啉基、二噁烷基、硫代吗啉基、哌嗪基或三噁烷基;或7元环,如二氮杂环庚烷基。任选地,所述杂环基可以是苯并稠合的。所述杂环基可以是双环的,例如但不限于5,5元环,如六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-基环,或者5,6元双环,如六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基环。含氮原子的环可以是部分不饱和的,即它可以包含一个或多个双键,例如但不限于2,5-二氢-1H-吡咯基、4H-[1,3,4]噁二嗪基、4,5-二氢恶唑基或4H-[1,4]噁嗪基,或者,它可以是苯并稠合的,例如但不限于二氢异喹啉基。根据本发明,所述杂环基是无芳香性的。所述3-20元杂环基与其它基团相连接构成本发明的化合物时,可以为3-20元杂环基上的碳原子与其它基团相连,也可以为3-20元杂环基环上杂环原子与其它基团相连。例如当3-20元杂环基选自哌嗪基时,可以为哌嗪基上的氮原子与其它基团相连。或当3-20元杂环基选自哌啶基时,可以为哌啶基环上的氮原子和其对位上的碳原子与其它基团相连。

[0076] 术语“C₆₋₂₀芳基”应理解为优选表示具有6~20个碳原子的一价芳香性或部分芳香性的单环、双环或三环烃环,优选“C₆₋₁₄芳基”。术语“C₆₋₁₄芳基”应理解为优选表示具有6、7、8、9、10、11、12、13或14个碳原子的一价芳香性或部分芳香性的单环、双环或三环烃环(“C₆₋₁₄芳基”),特别是具有6个碳原子的环(“C₆芳基”),例如苯基;或联苯基,或者是具有9个碳原子的环(“C₉芳基”),例如茚满基或茚基,或者是具有10个碳原子的环(“C₁₀芳基”),例如四氢化萘基、二氢萘基或萘基,或者是具有13个碳原子的环(“C₁₃芳基”),例如茛基,或者是具有14个碳原子的环(“C₁₄芳基”),例如蒽基。当所述C₆₋₂₀芳基被取代时,其可以为单取代或者多取代。并且,对其取代位点没有限制,例如可以为邻位、对位或间位取代。

[0077] 术语“5-20元杂芳基”应理解为包括这样的一价单环、双环或三环芳族环系:其具有5~20个环原子且包含1-5个独立选自N、O和S的杂原子,例如“5-14元杂芳基”。术语“5-14元杂芳基”应理解为包括这样的一价单环、双环或三环芳族环系:其具有5、6、7、8、9、10、11、12、13或14个环原子,特别是5或6或9或10个碳原子,且其包含1-5个,优选1-3各独立选自N、O和S的杂原子并且,另外在每一种情况下可为苯并稠合的。特别地,杂芳基选自噻吩基、呋喃基、吡咯基、恶唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异恶唑基、异噻唑基、恶二唑基、三唑基、噻二唑基、噻-4H-吡唑基等以及它们的苯并衍生物,例如苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并恶唑

基、苯并异恶唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、吡唑基、咪唑基、异咪唑基等；或吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基等，以及它们的苯并衍生物，例如喹啉基、喹唑啉基、异喹啉基等；或吡辛因基、吡嗪基、嘌呤基等以及它们的苯并衍生物；或噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、茶啉基、蝶啉基、咪唑基、吡啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩恶嗪基等。当所述5-20元杂芳基与其它基团相连接构成本发明的化合物时，可以为5-20元杂芳基环上的碳原子与其它基团相连接，也可以为5-20元杂芳基环上的杂原子与其它基团相连接。当所述5-20元杂芳基被取代时，其可以为单取代或者多取代。并且，对其取代位点没有限制，例如可以为杂芳基环上与碳原子相连接的氢被取代，或者杂芳基环上与杂原子相连接的氢被取代。

[0078] 除非另有说明，杂环基、杂芳基或亚杂芳基包括其所有可能的异构形式，例如其位置异构体。因此，对于一些说明性的非限制性实例，可以包括在其1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-、8-、9-、10-、11-、12-位等(如果存在)中的一个、两个或更多个位置上取代或与其他基团键合的形式，包括吡啶-2-基、亚吡啶-2-基、吡啶-3-基、亚吡啶-3-基、吡啶-4-基和亚吡啶-4-基；噻吩基或亚噻吩基包括噻吩-2-基、亚噻吩-2-基、噻吩-3-基和亚噻吩-3-基；吡唑-1-基、吡唑-3-基、吡唑-4-基、吡唑-5-基。

[0079] 除非另有说明，本文中术语的定义同样适用于包含该术语的基团，例如 C_{1-40} 烷基的定义也适用于 C_{1-40} 烷氧基等。

[0080] 本领域技术人员可以理解，式I所示化合物可以以各种药学上可接受的盐的形式存在。如果这些化合物具有碱性中心，则其可以形成酸加成盐；如果这些化合物具有酸性中心，则其可以形成碱加成盐；如果这些化合物既包含酸性中心(例如羧基)又包含碱性中心(例如氨基)，则其还可以形成内盐。酸加成盐包括但不限于：盐酸盐、氢氟酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、焦硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、2-羟基乙磺酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、氨基磺酸盐、2-萘磺酸盐、甲酸盐、乙酰乙酸、丙酮酸、月硅酸酯、肉桂酸酯、苯甲酸盐、醋酸盐、二羟乙酸盐、三氟乙酸盐、三甲基乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐、己酸盐、庚酸盐、十一酸盐、硬脂酸盐、抗坏血酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、羟基马来酸盐、草酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、葡萄糖酸盐、奎尼酸盐、双羟萘酸盐、甘醇酸盐、酒石酸盐、乳酸盐、2-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、3-羟基-2-萘甲酸盐、烟酸盐、扑酸盐、果胶酯酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、衣康酸盐、三氟甲磺酸盐、十二烷基硫酸盐、对甲苯磺酸盐、萘二磺酸盐、丙二酸盐、己二酸盐、藻酸盐、扁桃酸盐、葡庚酸盐、甘油磷酸盐、磺基水杨酸盐、半硫酸或硫氰酸盐、天冬氨酸盐等；碱加成盐例如碱金属盐、碱土金属盐和铵盐等，具体包括但不限于：钠盐、锂盐、钾盐、铵盐、铝盐、镁盐、钙盐、钡盐、铁盐、亚铁盐、锰盐、亚锰盐、锌盐、铵盐(包括与 NH_3 和有机胺形成的盐(NH_4 盐)、甲铵盐、三甲铵盐、二乙铵盐、三乙铵盐、丙铵盐、三丙铵盐、异丙铵盐、叔丁铵盐、 N,N' -二苄基乙二铵盐、二环己铵盐、1,6-己二铵盐、苄铵盐、乙醇铵盐、 N,N -二甲基乙醇铵盐、 N,N -二乙基乙醇铵盐、三乙醇铵盐、氨丁三醇盐、赖氨酸盐、精氨酸盐、组氨酸盐、葡萄糖铵盐、 N -甲基葡萄糖铵盐、二甲基葡萄糖铵盐、乙基葡萄糖铵盐、葡甲铵盐、甜菜碱盐、咖啡因盐、氯普鲁卡因盐、普鲁卡因盐、利多卡因盐、吡啶盐、甲基吡啶盐、哌啶盐、吗啉盐、哌嗪盐、嘌呤盐、可可碱盐、胆碱盐)等。

[0081] 根据其分子结构，本发明的化合物是手性的，因此可能存在各种对映异构体形式。因而这些化合物可以以消旋体形式或光学活性形式存在。本发明的化合物或其中间体可以

通过本领域技术人员公知的化学或物理方法分离为对映异构体化合物,或者以此形式用于合成。在外消旋的胺的情况下,通过与光学活性的拆分试剂反应,从混合物制得非对映异构体。适当的拆分试剂的示例是光学活性的酸,例如R和S形式的酒石酸、二乙酰酒石酸、二苯甲酰酒石酸、扁桃酸、苹果酸、乳酸、适当的N-保护的氨基酸(例如N-苯甲酰脯氨酸或N-苯磺酰基脯氨酸)或各种光学活性的樟脑磺酸。借助光学活性的拆分试剂(例如固定在硅胶上的二硝基苯甲酰基苯基甘氨酸、三乙酸纤维素或其它碳水化合物的衍生物或手性衍生化的异丁烯酸酯聚合物),也可有利地进行色谱对映体拆分。用于此目的的适当的洗脱剂是含水或含醇的溶剂混合物,例如,己烷/异丙醇/乙腈。

[0082] 术语“互变异构体”(tautomerism)包括本领域技术人员已知的那些互变异构形式,例如选自烯醇式-酮式、酰胺式-亚胺酸式、内酰胺式-内酰亚胺式、烯胺式-亚胺烯胺式-烯胺式等的互变异构体。

[0083] 可以根据已知的方法,例如通过萃取、过滤或柱层析来分离相应的稳定异构体。

[0084] 术语“患者”是指包括哺乳动物在内的任何动物,优选小鼠、大鼠、其它啮齿类动物、兔、狗、猫、猪、牛、羊、马或灵长类动物,最优选人。

[0085] 使用的短语“治疗有效量”是指研究人员、兽医、医师或其它临床医师正在组织、系统、动物、个体或人中寻找的引起生物学或医学反应的活性化合物或药物的量,它包括以下一项或多项:(1) 预防疾病:例如在易感染疾病、紊乱或病症但尚未经历或出现疾病病理或症状的个体中预防疾病、紊乱或病症。(2) 抑制疾病:例如在正经历或出现疾病、紊乱或病症的病理或症状的个体中抑制疾病、紊乱或病症(即阻止病理和/或症状的进一步发展)。(3) 缓解疾病:例如在正经历或出现疾病、紊乱或病症的病理或症状的个体中缓解疾病、紊乱或病症(即逆转病理和/或症状)。

[0086] 以上各实施例仅用以说明本发明的技术方案,而非对其限制;尽管参照前述各实施例对本发明进行了详细的说明,本领域的普通技术人员应当理解:其依然可以对前述各实施例所记载的技术方案进行修改,或者对其中部分或者全部技术特征进行等同替换;而这些修改或者替换,并不使相应技术方案的本质脱离本发明各实施例技术方案的范围,其均应涵盖在本发明的权利要求和说明书的范围当中。