



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101652346 B

(45) 授权公告日 2013. 10. 30

(21) 申请号 200880009766. 9

(22) 申请日 2008. 01. 31

(30) 优先权数据

0700717 2007. 02. 01 FR

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009. 09. 24

(86) PCT申请的申请数据

PCT/FR2008/000118 2008. 01. 31

(87) PCT申请的公布数据

W02008/110690 FR 2008. 09. 18

(73) 专利权人 约瑟夫·傅立叶大学

地址 法国格勒诺布尔

专利权人 国家科研中心

(72) 发明人 J-N·M·L·丹尼斯

X·J·G·M·古因查德

N·J·莫雷亚氏拉丰 L·尼维勒

Y·沃里

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专
利商标事务所 11038

代理人 罗菊华

(51) Int. Cl.

C07D 209/14 (2006. 01)

C07D 209/30 (2006. 01)

C07D 209/32 (2006. 01)

A61K 31/345 (2006. 01)

A61P 31/04 (2006. 01)

(56) 对比文件

US 4492694 , 1985. 01. 08, 说明书第 2 栏
45-50 行.CN 1784380 A, 2006. 06. 07, 说明书第 12 页
第 2 个化合物、第 13 页第 5 个化合物、第 14 页第
5 个化合物.

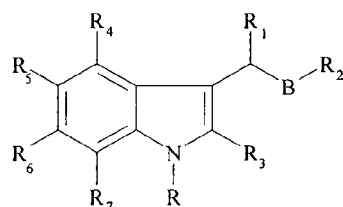
审查员 韩涛

权利要求书18页 说明书90页

(54) 发明名称

吡啶衍生物、其制备方法以及其用途, 尤其是
作为抗菌剂的用途

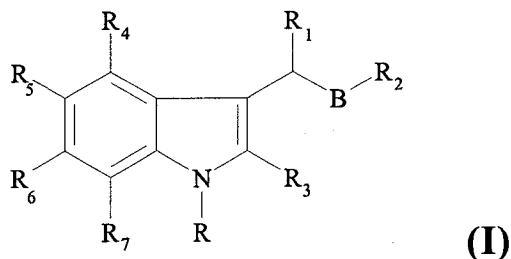
(57) 摘要

本发明涉及至少一种式 (I) 的化合物在制备
药物中的用途, 所述药物用于治疗与细菌感染相
关的病理学状态, 特别是用于治疗细菌性疾病:其中, R 和 R₃

(I)

尤其表示氢原子; R₁ 尤其表示氢原子或者甲基、乙
基或异丁基; R₄、R₅、R₆和 R₇相互独立地表示氢原
子、包含 1 至 7 个碳原子的烷氧基或卤素原子; R₂
表示氢原子、O⁻基团或 OH 基团; B 表示 N-GP₁或 NR_c
基团, 其中 GP₁表示 Boc 或 Cbz 基团, 和 R_c表示氢
原子或者甲基或叔丁基。

1. 至少一种下述式 (I) 的化合物在制备药物中的用途, 所述药物用于治疗与细菌感染相关的病理学状态:



其中:

-R 表示氢原子;

-R³ 表示氢原子;

-R₄、R₅、R₆ 和 R₇ 相互独立地表示选自下列基团之一的基团:

* 氢原子;

* 甲氧基;

* Br、Cl、F 和 I;

-R₁ 表示选自下列基团之一的基团:

* 氢原子;

* 包含 1 至 6 个碳原子的烷基;

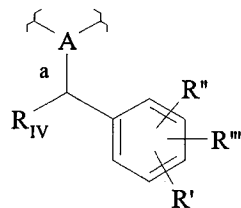
* -CH₂NH-GP, GP 表示基团 Boc;

* -CH₂NH₂ 或 -CH₂NH₂ · X 基团, X 表示 HCl、HCOOH 或 H₂CCO₂H;

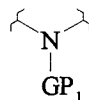
* 对硝基苯基 ,

-R₂ 表示选自 O⁻ 基团和 OH 基团的基团;

-B 表示选自下列基团之一的基团:



(B-1)



(B-2)



(B-3)

* a 表示单键或双键;

* A 表示 N 或 N⁺;

. 当 A 表示 N 时, a 表示单键;

. 当 A 表示 N⁺ 且 R₂ 表示 O⁻ 时, a 表示双键;

* R', R'' 和 R''' 相互独立地表示选自下列基团之一的基团:

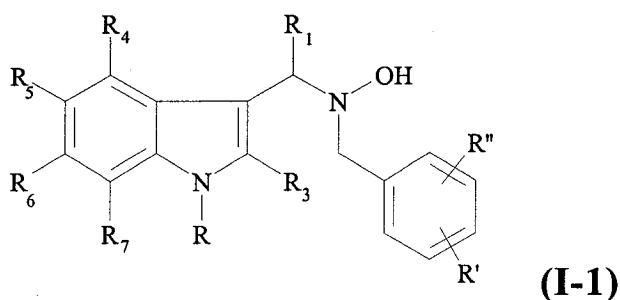
* 氢原子;

* 邻-甲氧基、间-甲氧基和对-甲氧基;

- * R_{IV} 表示氢原子,
- * GP_1 表示 Boc 或 Cbz 基团;
- * R_c 表示氢原子;

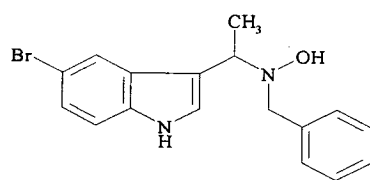
所述式 (I) 的化合物可以为旋光异构体的形式,即为对映异构体的形式或者这些不同形式的混合物;或者在必要时,为生理学上可接受的酸的盐的形式,所述盐选自盐酸盐、甲酸盐和草酸盐。

2. 根据权利要求 1 的用途,其中所述式 (I) 的化合物可以为外消旋混合物的形式。
3. 根据权利要求 1 的用途,其中所述 R_1 的烷基选自甲基、乙基和异丁基。
4. 根据权利要求 1 的用途,其中 R' 和 R'' 基团一起表示下列基团之一:邻,对-二甲氧基(2,4-二甲氧基);二-间-二甲氧基(3,5-二甲氧基);或 R'' 基团表示氢原子。
5. 根据权利要求 1 的用途,其中所述药物用于治疗细菌性疾病。
6. 根据权利要求 1 的用途,所述用途为下述式 (I-1) 的化合物的用途:

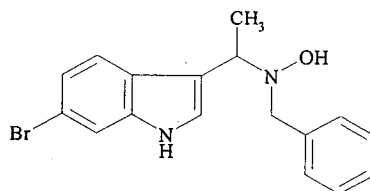


R 、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R' 和 R'' 如权利要求 1 中所定义。

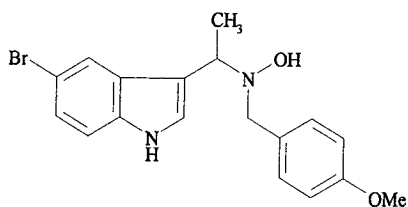
7. 根据权利要求 6 的用途,其中所述式 (I-1) 的化合物的特征在于:
 - R 、 R_3 、 R_4 和 R_7 表示氢原子;
 - R_5 表示氢原子、甲氧基、溴原子或氯原子;
 - R_6 表示氢原子或溴原子;
 - R_1 表示甲基、异丁基、对硝基苯基或 CH_2NHBoc 基团;
 - R' 和 R'' 相互独立地表示氢原子或甲氧基。
8. 根据权利要求 6 的用途,其中所述式 (I-1) 的化合物的特征在于: R' 和 R'' 一起表示邻,对-二甲氧基或二-间-甲氧基。
9. 根据权利要求 6 的用途,其中所述式 (I-1) 的化合物的特征在于相应于下列式之一:



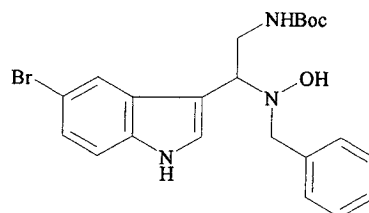
(1)



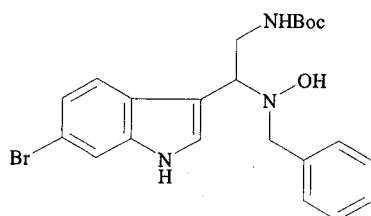
(2)



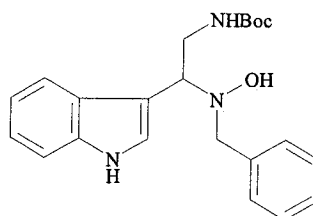
(3)



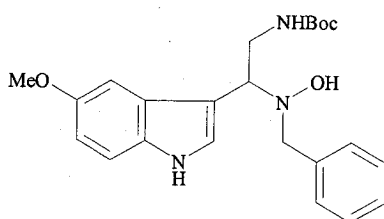
(4)



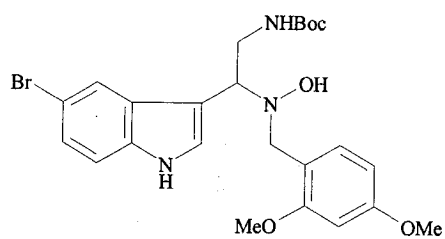
(5)



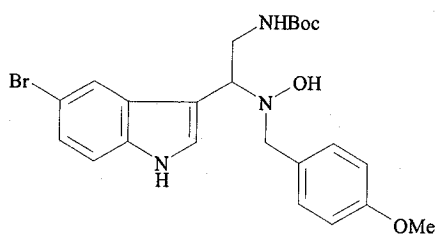
(6)



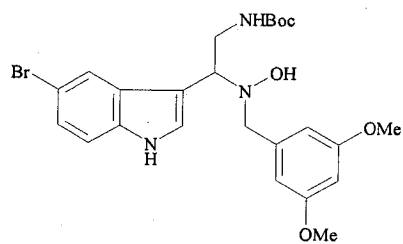
(7)



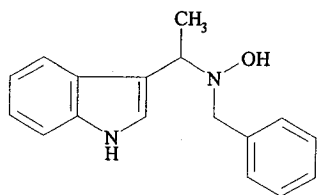
(8)



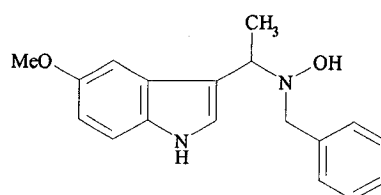
(9)



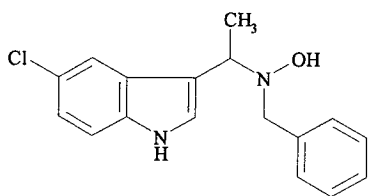
(10)



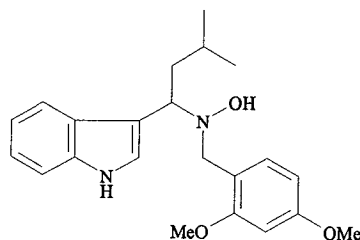
(37)



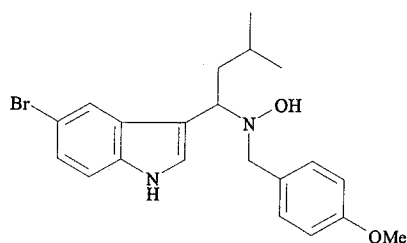
(38)



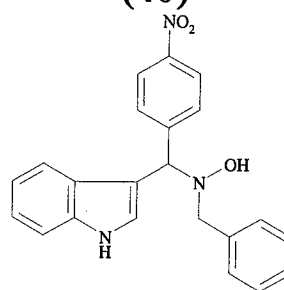
(39)



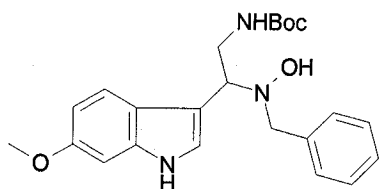
(40)



(41)

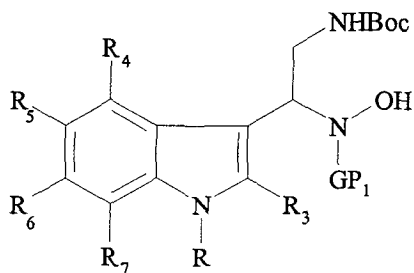


(42)



(50)

10. 根据权利要求 1 的用途,所述用途为下述式 (I-2-bis) 的化合物的用途:



(I-2-bis)

R、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇ 和 GP₁ 如权利要求 1 中所定义。

11. 根据权利要求 10 的用途,其中所述 GP₁ 表示 Boc。

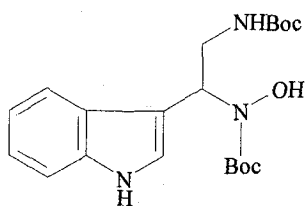
12. 根据权利要求 10 的用途,其中所述式 (I-2-bis) 的化合物的特征在于:

-R、R₃、R₄ 和 R₇ 表示氢原子；

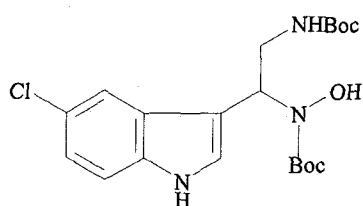
-R₅ 表示氢原子、溴原子或氯原子；

-R₆ 表示氢原子或溴原子。

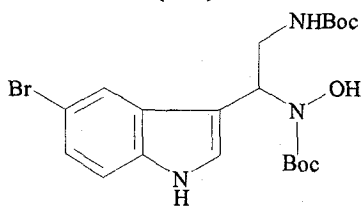
13. 根据权利要求 10 的用途,其中所述化合物相应于下列式之一：



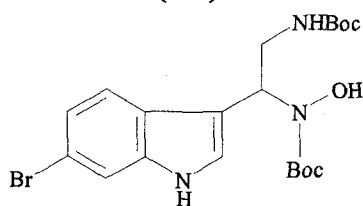
(11)



(12)

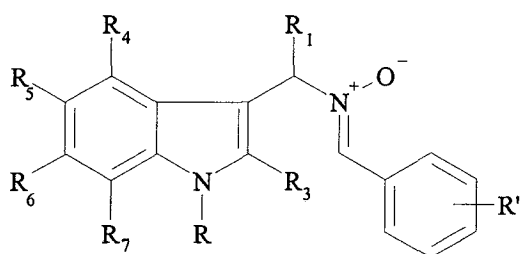


(13)



(14)

14. 根据权利要求 1 的用途,所述用途为下述式 (I-5) 的化合物的用途：



(I-5)

R、R₁、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇ 和 R' 如权利要求 1 中所定义。

15. 根据权利要求 14 的用途,所述式 (I-5) 的化合物的特征在于：

-R' 表示氢原子或对 - 甲氧基；

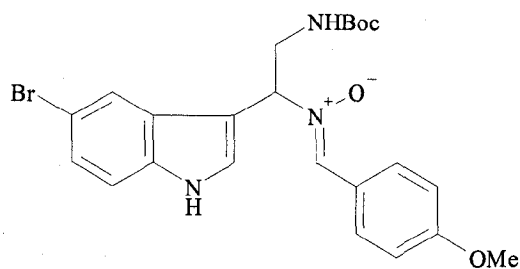
-R、R₃、R₄ 和 R₇ 表示氢原子；

-R₁ 表示 CH₂NHBoc、甲基、乙基或异丁基；

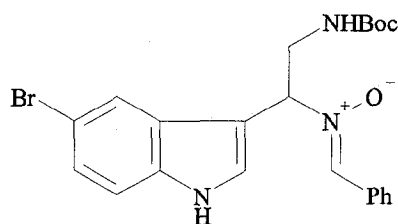
-R₅ 表示氢原子或溴原子；

-R₆ 表示氢原子或溴原子。

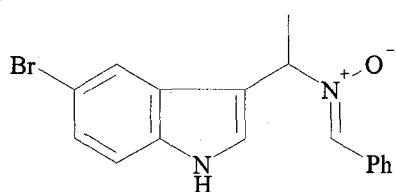
16. 根据权利要求 14 的用途,其中所述化合物相应于下列式之一：



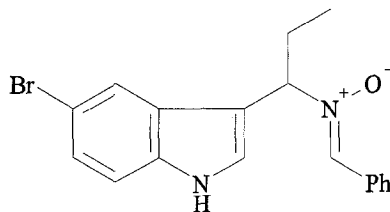
(20)



(20 bis)

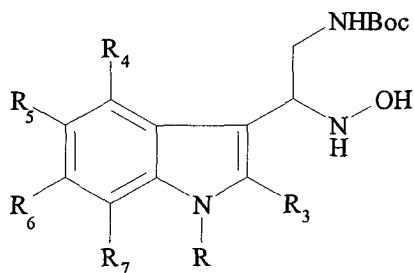


(43)



(44)

17. 根据权利要求 1 的用途,所述用途为下述式 (I-6) 的化合物的用途:



(I-6)

R、R₃、R₄、R₅、R₆ 和 R₇ 如权利要求 1 中所定义,

所述式 (I-6) 的化合物,在必要时,可以为生理学上可接受的盐的形式,所述盐选自盐酸盐、甲酸盐和草酸盐。

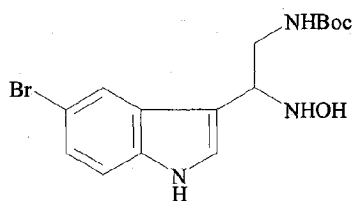
18. 根据权利要求 17 的用途,其中所述化合物特征在于:

-R、R₃、R₄ 和 R₇ 表示氢原子;

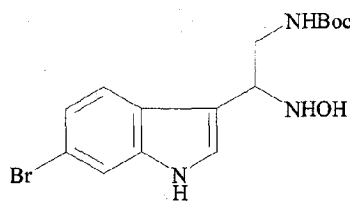
-R₅ 表示氢原子或溴原子;

-R₆ 表示氢原子或溴原子。

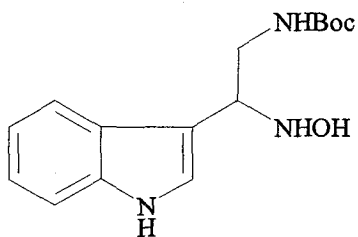
19. 根据权利要求 17 的用途,所述式 (I-6) 的化合物相应于下列式之



(21)

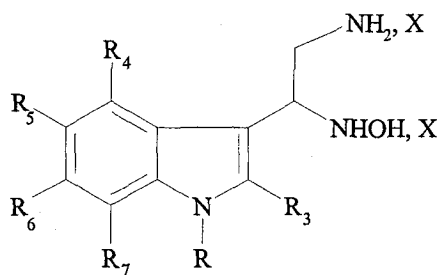


(22)



(46)

20. 根据权利要求 1 的用途,所述用途为下述式 (I-9) 的化合物的用途:



(I-9)

其中:

-R、R₃、R₄、R₅、R₆ 和 R₇ 如权利要求 1 中所定义;且

-X 表示 HCl、HCOOH 或 HOOCCOOH。

21. 根据权利要求 20 的用途,其中:

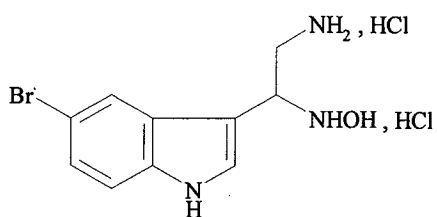
-R、R₃、R₄ 和 R₇ 表示氢原子;

-R₅ 表示氢原子或溴原子;

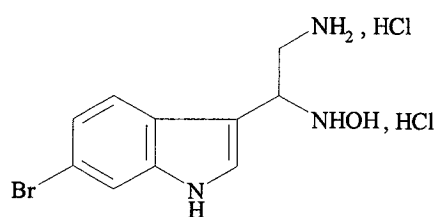
-R₆ 表示氢原子或溴原子;

-X 表示 HCl。

22. 根据权利要求 20 的用途,其中所述式 (I-9) 的化合物相应于下列式之一:

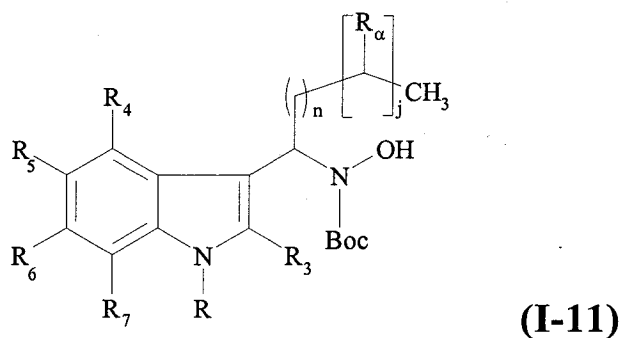


(32)



(33)

23. 至少一种下述式 (I-11) 的化合物在制备药物中的用途,所述药物用于治疗与细菌感染相关的病理学状态:



其中：

-n 等于 0、1 或 2；

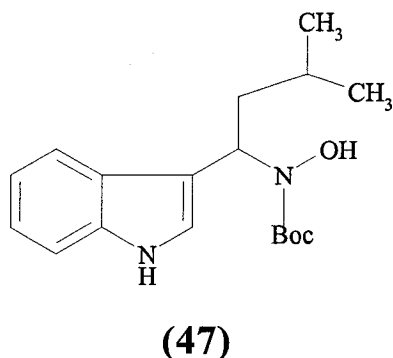
-j 等于 0 或 1；

-R、R₃、R₄、R₅、R₆ 和 R₇ 如权利要求 1 中所定义；

-R_α 表示氢原子或者甲基或乙基。

24. 根据权利要求 23 的用途，所述式 (I-11) 的化合物的特征在于，R、R₃、R₄ 和 R₇ 表示氢原子。

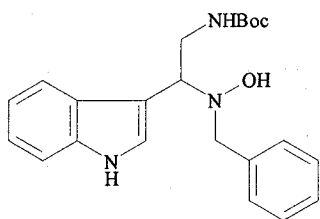
25. 根据权利要求 23 的用途，所述式 (I-11) 的化合物相应于下式：



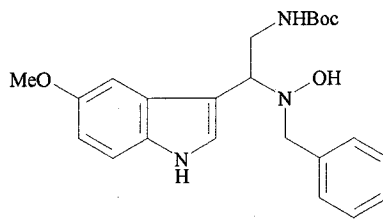
26. 根据权利要求 1-25 中任一项的用途，其中在所述药物中，权利要求 1-25 中任一项所述的至少一种式 (I) 化合物与氟喹诺酮类家族的抗生素相联合，所述药物用于治疗与细菌感染相关的病理学状态，对于所述细菌感染而言存在有对于抗菌剂的抗性。

27. 根据权利要求 26 的用途，其中所述抗生素选自环丙沙星、诺氟沙星、培氟沙星、恩氟沙星、氧氟沙星、左氧氟沙星和莫西沙星。

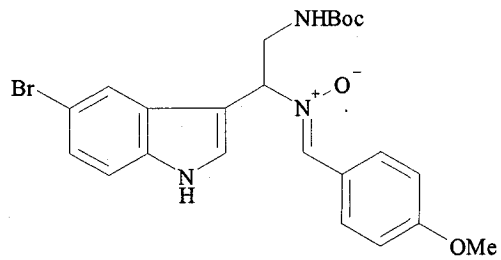
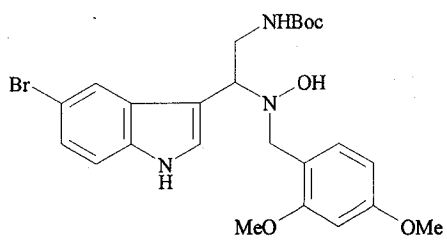
28. 至少一种式 (I) 化合物在制备药物中的用途，所述药物用于治疗与细菌感染相关的病理学状态，对于所述细菌感染而言存在有对于抗菌剂的抗性，其中在所述药物中所述的至少一种式 (I) 化合物与氟喹诺酮类家族的抗生素相联合，其中所述化合物选自下列化合物之一：

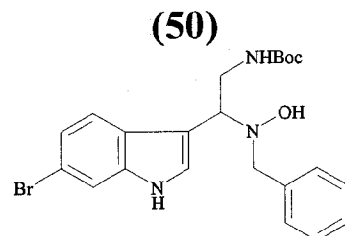
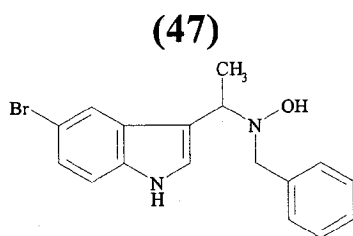
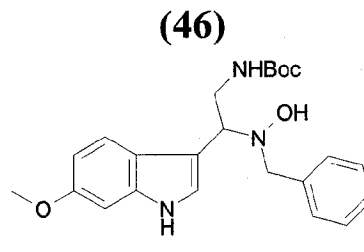
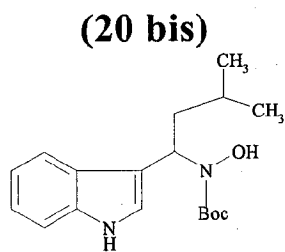
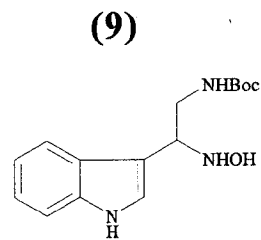
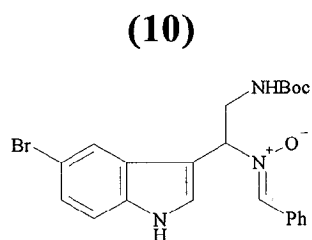
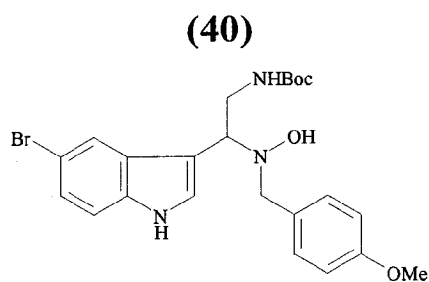
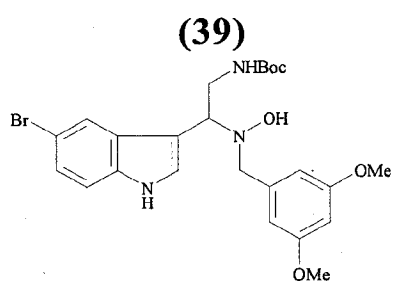
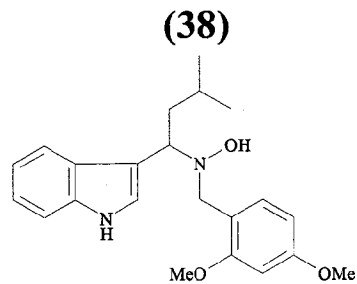
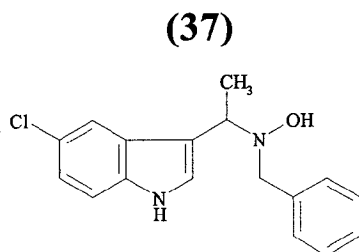
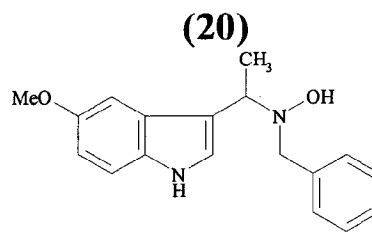
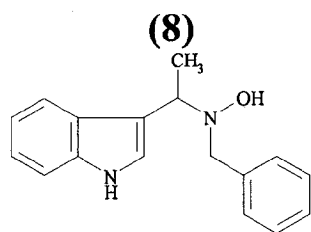


(6)



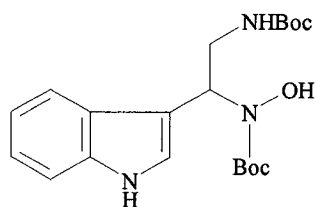
(7)



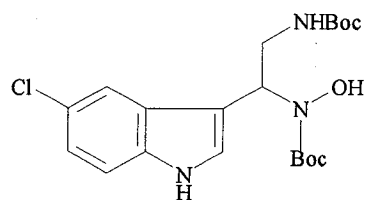


(1)

(5)



(11)



(12).

29. 药物组合物,其包含与药学上可接受的载体相联合的:

- 至少一种在权利要求 1-28 中任一项之中所定义的式 (I) 或 (I-11) 化合物,和
- 至少一种氟喹诺酮类家族的抗生素化合物,

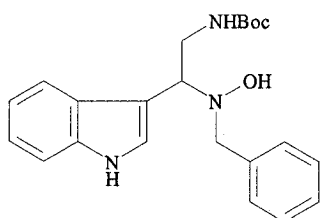
所述药物组合物可以用于同时、分开或在时间上错开应用,以用于治疗与细菌感染相关的病理学状态,对于所述细菌感染而言存在有对于抗菌剂的抗性。

30. 权利要求 29 的药物组合物,其中所述抗生素化合物选自环丙沙星、诺氟沙星、培氟沙星、恩氟沙星、氧氟沙星、左氧氟沙星和莫西沙星。

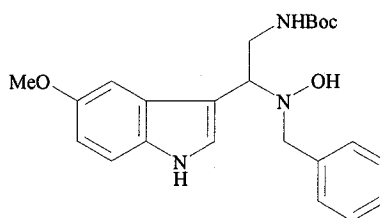
31. 药物组合物,其包含与药学上可接受的载体相联合的:

- 至少一种式 (I) 化合物,和
- 至少一种氟喹诺酮类家族的抗生素化合物,

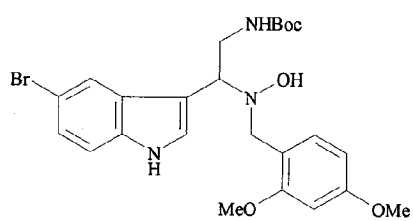
所述药物组合物可以用于同时、分开或在时间上错开应用,以用于治疗与细菌感染相关的病理学状态,对于所述细菌感染而言存在有对于抗菌剂的抗性,所述式 (I) 化合物选自下列化合物之一:



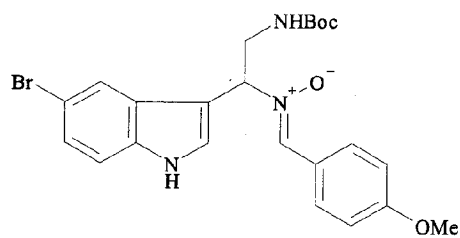
(6)



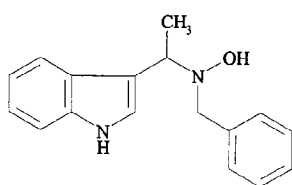
(7)



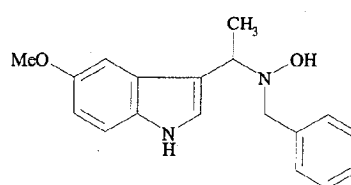
(8)



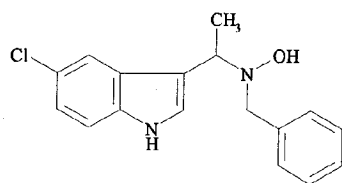
(20)



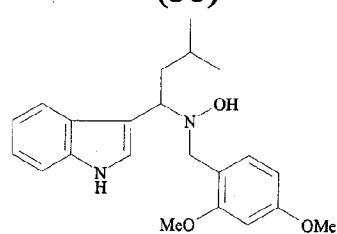
(37)



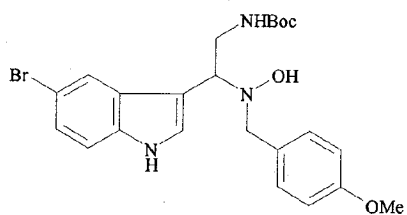
(38)



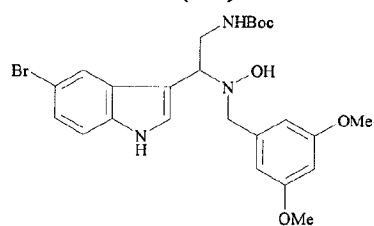
(39)



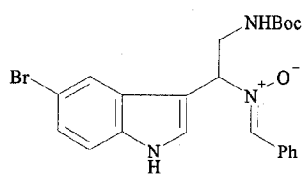
(40)



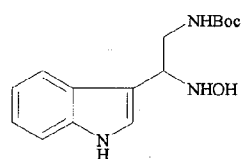
(9)



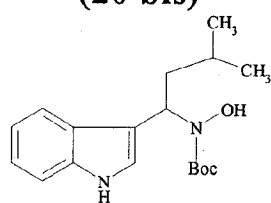
(10)



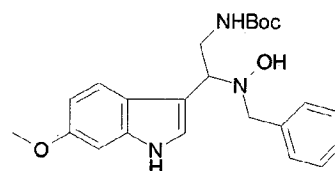
(20 bis)



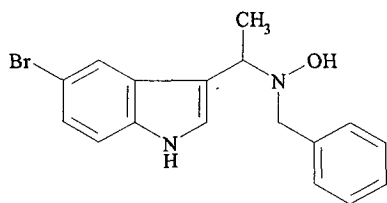
(46)



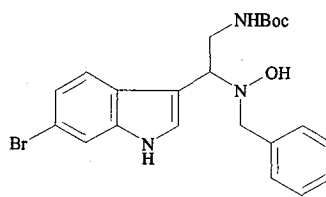
(47)



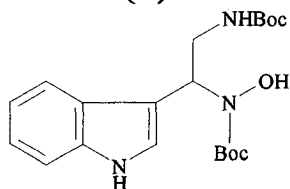
(50)



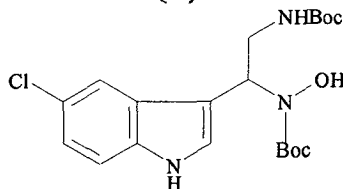
(1)



(5)

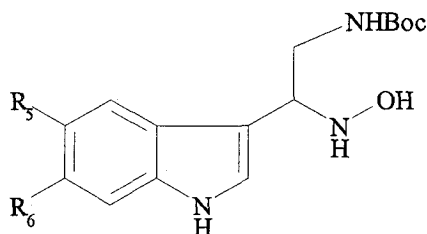


(11)



(12).

32. 下述式 (I-6-a) 的化合物：



(I-6-a)

其中, R_5 和 R_6 相互独立地表示选自下列基团之一的基团：

- * 氢原子；
- * 甲氧基；
- * Br、Cl、F 和 I；

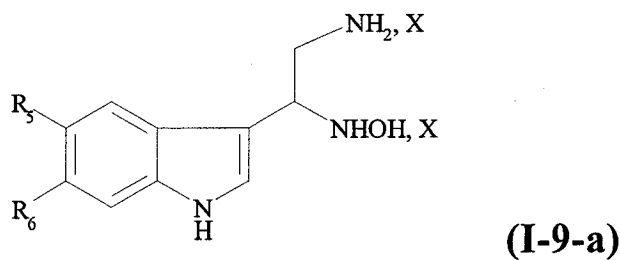
所述式 (I-6-a) 的化合物可以为旋光异构体的形式, 即为对映异构体的形式或者这些不同形式的混合物; 或者在必要时, 为生理学上可接受的酸的盐的形式, 所述盐选自盐酸盐、甲酸盐和草酸盐。

33. 根据权利要求 32 的化合物, 其中所述式 (I-6-a) 的化合物可以为外消旋混合物的形式。

34. 权利要求 32 的化合物, 所述化合物特征在于：

- R_5 表示氢原子或溴原子；
- R_6 表示氢原子或溴原子。

35. 下述式 (I-9-a) 的化合物：



其中：

-X 表示 HCl、HCOOH 或 HOOCCOOH；

-R₅ 和 R₆ 相互独立地表示选自下列基团之一的基团：

* 氢原子；

* 甲氧基；

* Br、Cl、F 和 I；

所述式 (I-9-a) 的化合物可以为旋光异构体的形式，即为对映异构体的形式或者这些不同形式的混合物；或者在必要时，为生理学上可接受的酸的盐的形式，所述盐选自盐酸盐、甲酸盐和草酸盐。

36. 根据权利要求 35 的化合物，其中所述式 (I-9-a) 的化合物可以为外消旋混合物的形式。

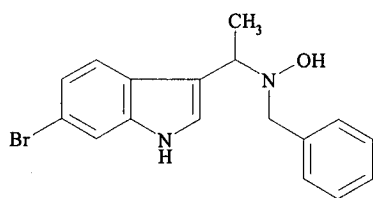
37. 权利要求 35 的化合物，所述式 (I-9-a) 的化合物的特征在于：

-X 表示 HCl，

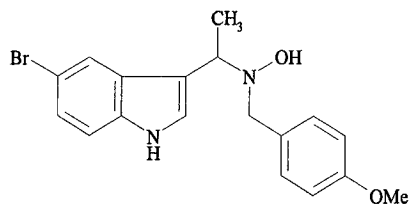
-R₅ 表示氢原子或溴原子；

-R₆ 表示氢原子或溴原子。

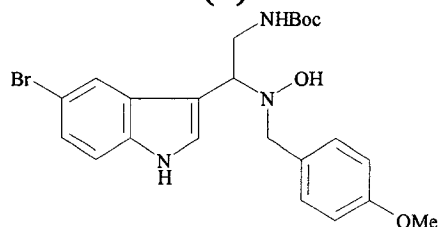
38. 相应于下列式之一的化合物：



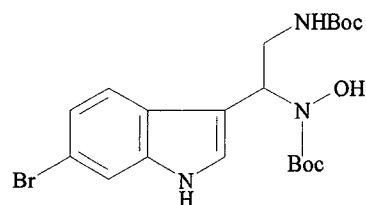
(2)



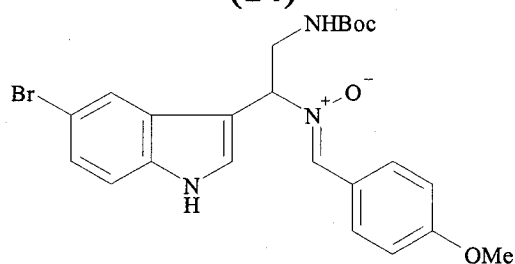
(3)



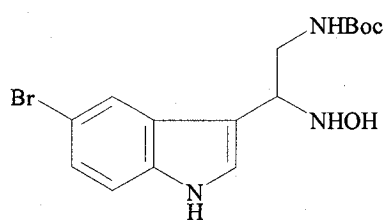
(9)



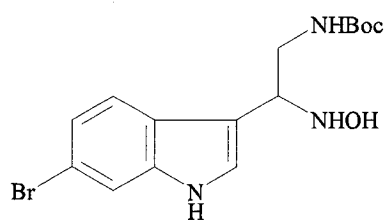
(14)



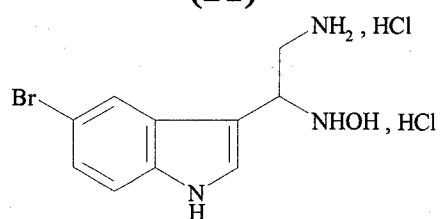
(20)



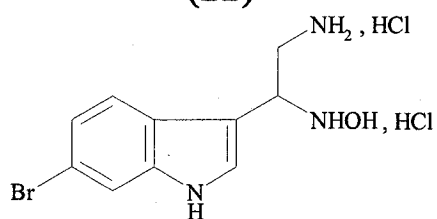
(21)



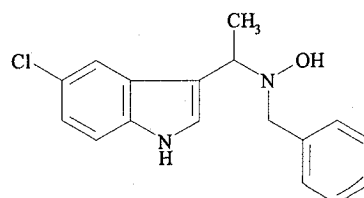
(22)

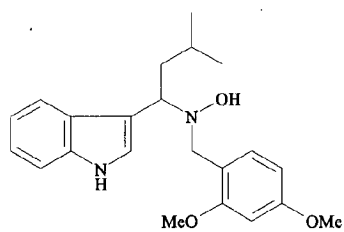


(32)

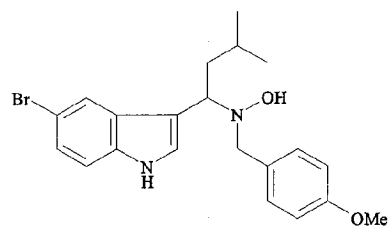


(33)

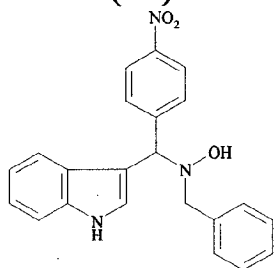




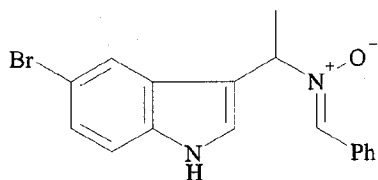
(40)



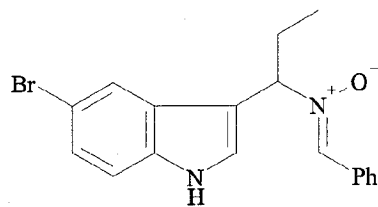
(41)



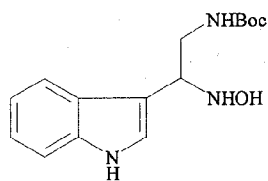
(42)



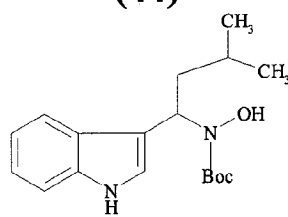
(43)



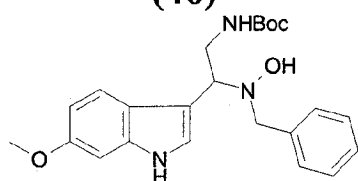
(44)



(46)



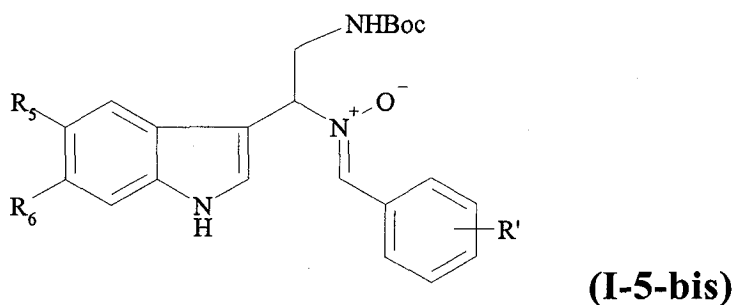
(47)



(50).

39. 药物组合物,其包含与药学上可接受的化合物相联合的根据权利要求 32 至 38 中任一项的化合物。

40. 下述式 (I-5-bis) 的化合物的制备方法:



其中：

-R₅ 和 R₆ 相互独立地表示选自下列基团之一的基团：

* 氢原子；

* 甲氧基；

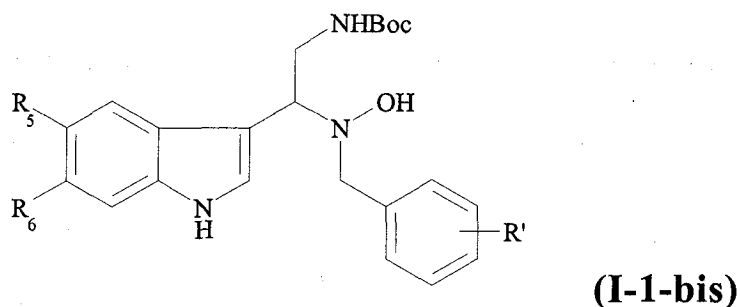
* Br、Cl、F 和 I；

-R' 表示选自下列基团之一的基团：

* 氢原子；

* 邻 - 甲氧基、间 - 甲氧基和对 - 甲氧基；

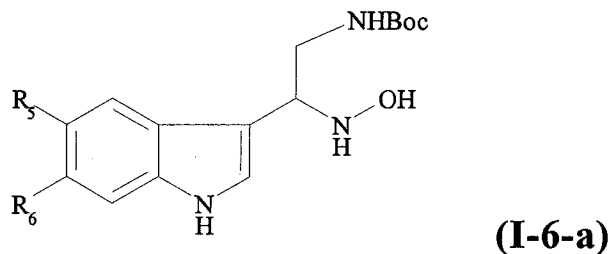
所述方法的特征在于，其包括氧化下述式 (I-1-bis) 的化合物的步骤，所述氧化在甲苯中使用 MnO₂ 或者在二氯甲烷中使用 AMCPB 或者在 DCM/ 水混合物中使用次氯酸钠液，在 100℃ 下来进行，



其中，R₅、R₆ 和 R' 如上面所定义。

41. 权利要求 40 的方法，其中所述氧化在甲苯中使用 MnO₂ 来进行。

42. 下述式 (I-6-a) 的化合物的制备方法：



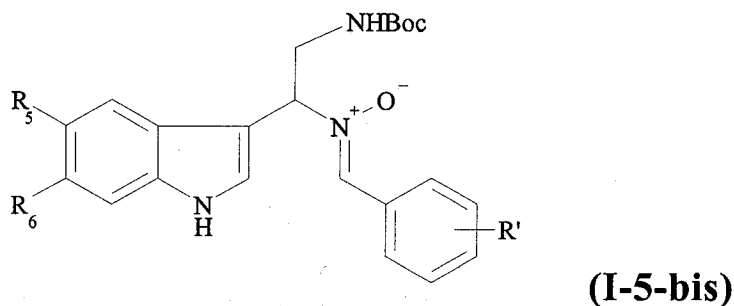
其中，R₅ 和 R₆ 相互独立地表示选自下列基团之一的基团：

* 氢原子；

* 甲氧基；

* Br、Cl、F 和 I；

所述方法包括用 $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (盐酸羟胺) 处理下述式 (I-5-bis) 的化合物的步骤, 所述处理在甲醇中在环境温度下进行:



其中,

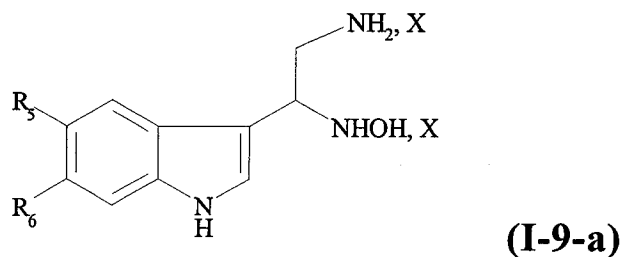
R_5 和 R_6 如上面所定义, 和

R' 表示选自下列基团之一的基团:

* 氢原子;

* 邻-甲氧基、间-甲氧基和对-甲氧基, 所述式 (I-5-bis) 的化合物通过根据权利要求 40 的制备方法来获得。

43. 下述式 (I-9-a) 的化合物的制备方法:



其中:

-X 表示 HCl 、 HCOOH 或 HOOCCOOH ;

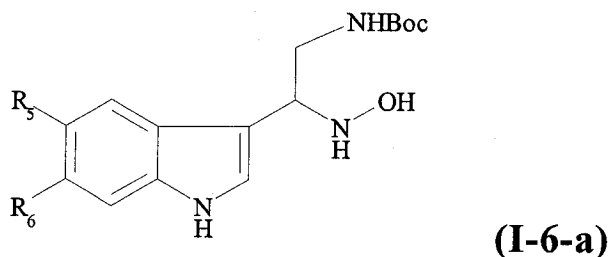
- R_5 和 R_6 相互独立地表示选自下列之一的基团:

* 氢原子;

* 甲氧基;

* Br 、 Cl 、 F 和 I ;

所述方法包括用干燥的 HCl 、 HCOOH 或 HOOCCOOH 处理下述式 (I-6-a) 的化合物的步骤, 所述处理在甲醇中在环境温度下进行:



其中, R_5 和 R_6 如上面所定义,

所述式 (I-6-a) 的化合物通过根据权利要求 42 的制备方法来获得。

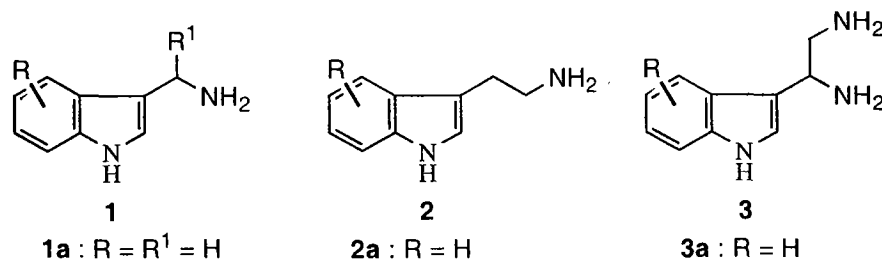
吲哚衍生物、其制备方法以及其用途,尤其是作为抗菌剂的用途

[0001] 本发明的目的在于提供尤其具有抗菌特性的新型吲哚衍生物。

[0002] 本发明的目的还在于提供所述新型吲哚衍生物的制备方法。

[0003] 寻找新的生物学活性化合物引起了日益增长的兴趣,尤其是在医学领域中(M. Hibert, J. Haiech *Médecine/Sciences* 2000,16,1332-1339)。在大量经分离的天然产物中,含氮的杂芳族化合物占有重要的位置,尤其是衍生自吲哚的那些。相当数目的这些吲哚化合物具有式 1a 的“去甲色胺”(3'-吲哚基甲胺)(1, R = R¹ = H) 基元或式 2a 的“色胺”(2-(3'-吲哚基)乙胺)(2, R = H) 基元。为了发现更加原始的生物活性分子,海洋环境由于其寄宿者的巨大多样性(超过 500,000 种的生物物种)而已成为无法回避的研究领域(D. J. Faulkner *Nat. Prod. Rep.* 2001,18,1-49 和其中所引述的期刊;C.-G. Yang, H. Huang, B. Jiang *Cur. Org. Chem.* 2004,8,1691-1720;W. Gul, M. T. Hamann *Life Sciences* 2005,78,442-453)。他们的研究已使得能够发现新的具有原始结构的吲哚生物碱,所述原始结构的特征在于式 3a(3, R = H) 的吲哚 1,2-二胺基元,其被称为 1-(3'-吲哚基)-1,2-二氨基乙烷。

[0004]



[0005] 有效地获得这三种结构 1a、2a 和 3a 以及相应的衍生物 1、2 和 3(在合成众多生物活性吲哚化合物中的中间体的关键基元)的战略重要性已促使许多研究小组去开发这些中间体的有效合成路线。特别地,直接在吲哚环的 3 位(当其未被取代时,该位置是对于亲电芳香取代而言最具反应性的位置)引入含氮的碳链已经历了特别的研究,因为对于吲哚环的含氮亲电子伙伴的明智选择使得能够直接获得所期望的基元。

[0006] 因此,用于获得具有(3'-吲哚基)甲胺(1a)基元的吲哚衍生物 1 的最通常的反应是曼尼希(Mannich)反应。它涉及在酸性介质中使醛和胺与吲哚环反应。由于它的应用领域有限(A. Heydari, H. Tavakol, S. Aslanzadeh, J. Azarnia, N. Ahmadi *Synthesis* 2005,622-626),因此已经发展了源自氨甲基化和氨烷基化的其他方法(H.-J. Grumbach, M. Arend, N. Risch *Synthesis* 1996,883-887 和所引用的文献;Y. Gong, K. Kato, H. Kimoto *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 2002,75,2637-3645;N. Sakai, M. Hirasawa, M. Hamajima, T. Konakahara *J. Org. Chem.* 2003,68,483-488 和所引用的文献)。

[0007] 从吲哚开始合成具有 2-(3'-吲哚基)乙胺(2a)基元的吲哚衍生物 2 需要多个步骤,以便引入两个碳原子。还描述了其他路线,尤其是从色氨酸开始的路线。

[0008] 关于具有 1-(3'-吲哚基)-1,2-二氨基乙烷(3a)基元的吲哚衍生物的合成,就我们所知,在 1997 年之前只描述过一种方法。1965 年,Rajagopalan 和 Advani 描述了基于

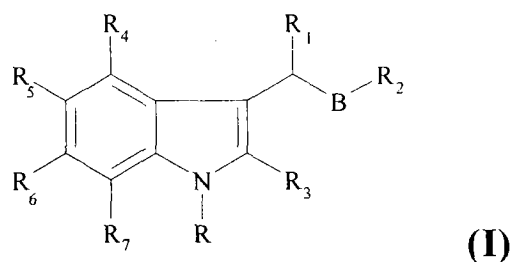
斯特雷克尔 (Strecker) 反应的合成吡啶 1,2-二胺类的策略 (P. Rajagopalan, B. G. Advani Tetrahedron Lett. 1965, 2197-2200)。从吡啶开始它需要多个步骤, 并且它产生经保护的衍生物, 但无法去除该衍生物的胺的保护基团。该方法需要预先保护吡啶的氮, 并且不能够获得未保护的 1,2-二胺化的吡啶衍生物 3。

[0009] 因此, 本发明的目的之一在于提供使得能够获得具有 1-(3'-吡啶基)-1,2-二氨基乙烷 (3a) 基元的吡啶衍生物的合成策略。

[0010] 本发明的目的还在于提供源于这些策略的具有新结构的抗菌化合物, 其具有固有的抗菌活性或者流出泵抑制活性。

[0011] 本发明涉及至少一种下述式 (I) 的化合物在制备药物中的用途, 所述药物用于治疗与细菌感染相关的病理学状态, 特别是用于治疗细菌 性疾病:

[0012]



[0013] 其中:

[0014] -R 表示选自下列基团之一的基团:

[0015] * 氢原子;

[0016] * 包含 1 至 7 个碳原子的烷基, 其在必要时被卤素 (尤其是氯或溴) 取代, 例如 2-氯乙基 (-CH₂CH₂Cl);

[0017] * 包含 1 至 7 个碳原子的烷氧基, 尤其是烷氧基甲基例如 -OCH₂OMe 或甲氧基 (-OMe);

[0018] * 包含 7 至 11 个碳原子的甲基芳基, 尤其是苄基, 或者 -CH₂-C₆H₄-X' 基团, 其中 X' = Cl、Br 或 OH;

[0019] * -CH₂-NR_aR_b 基团, 其中 R_a 和 R_b 相互独立地表示氢原子或包含 1 至 4 个碳原子的烷基, 尤其是甲基; 所述 -CH₂-NR_aR_b 基团尤其表示下列基团之一: -CH₂NH₂、-CH₂NHMe 或 -CH₂NMe₂;

[0020] * -CH₂CH₂NR_aR_b 基团, 其中 R_a 和 R_b 如上面所定义, 所述 -CH₂CH₂-NR_aR_b 基团尤其表示下列基团之一: -CH₂CH₂-NH₂、-CH₂CH₂-NHMe 或 -CH₂CH₂-NMe₂;

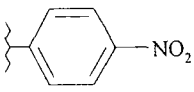
[0021] * NR_aR_b 基团, R_a 和 R_b 如上面所定义;

[0022] * -SO₂Ar 基团, 其中 Ar 表示包含 6 至 10 个碳原子的芳基, Ar 尤其表示苯基, 其在必要时被甲基取代, 尤其是 -SO₂Ph 基团或 -SO₂C₆H₄Me 基团, 该甲基优选地在对位;

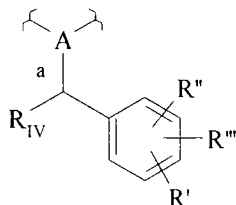
[0023] * 选自下列的基团: Boc、Fmoc、Cbz、Ac、CF₃CO、C₆H₅CO;

[0024] * 羟基或烷氧基 OR_f, 其中 R_f 表示包含 1 至 7 个碳原子的烷基, 所述烷基在必要时可以被包含 6 至 10 个碳原子的芳基或者被 NH₂ 基团取代, 优选地, R_f 表示甲基或苄基; 或者

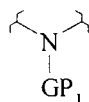
[0025] * 甲硅烷基化的基团 Si(R_g)₃, 其中 R_g 基团可以是相同或不同的, 并且相互独立地表示包含 1 至 6 个碳原子的烷基, R 可以表示例如 Me₂t-BuSi、t-BuPh₂Si 或 Si(Et)₃ 基团;

- [0026] $-R_3$ 表示氢原子或卤素原子,尤其是 Br、Cl、F 或 I ;
- [0027] $-R_4$ 、 R_5 、 R_6 和 R_7 相互独立地表示选自下列基团之一的基团 :
- [0028] * 氢原子 ;
- [0029] * 包含 1 至 4 个碳原子的烷基,尤其是甲基 ;
- [0030] * 三氟甲基 ;
- [0031] * 羟基 ;
- [0032] * 包含 1 至 7 个碳原子的烷氧基,尤其是甲氧基或苄氧基 ;
- [0033] * 羟甲基 ($-\text{CH}_2\text{OH}$) 或烷氧基甲基 ($-\text{CH}_2\text{OR}_f$), 其中 R_f 如上面所定义 ;
- [0034] * 三氟甲氧基 ;
- [0035] * 卤素原子,尤其是 Br、Cl、F 或 I ;
- [0036] * 氨基 NH_2 ;
- [0037] * N- 烷基氨基 NHR_a , 其中 R_a 如上面所定义 ;
- [0038] * N,N- 二烷基氨基 NR_aR_b , 尤其是 N,N- 二甲基氨基, 其中 R_a 和 R_b 如上面所定义 ; 或者
- [0039] $-R_1$ 表示选自下列基团之一的基团 :
- [0040] * 氢原子 ;
- [0041] * 包含 1 至 6 个碳原子的烷基,尤其是甲基、乙基或异丁基 ;
- [0042] * 包含 7 至 11 个碳原子的甲基芳基,尤其是苄基 ;
- [0043] * $-(\text{CH}_2)_m\text{NH-GP}$, 其中 m 等于 1 或 2, GP 表示尤其是选自下列基团的基团 : Boc, Cbz, 其他氨基甲酸酯基团例如 $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{Teoc})$, 包含 1 至 4 个碳原子的烷基,尤其是甲基,苄基,包含 1 至 7 个碳原子的酰基,尤其是乙酰基、苯甲酰基或三氟乙酰基 ;
- [0044] * $-(\text{CH}_2)_m\text{NH}_2$ 或 $-(\text{CH}_2)_m\text{NH}_2 \cdot \text{X}$ 基团, X 尤其表示 HCl、 HCOOH 或 HOOCCOOH , m 如上面所定义 ;
- [0045] * $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{GP})(\text{GP}')$ 基团, 其中 m 和 GP 如上面所定义, GP' 相应于与 GP 相同的定义, 并且 GP 和 GP' 可以是相同或不同的 ;
- [0046] * 包含 6 至 10 个碳原子的芳基, 其任选地被 NO_2 或甲氧基取代, 并且尤其表示对硝基苯基
- 基苯基  ,
- [0047] * CH_2OH 或 CH_2SH 基团,
- [0048] * $\text{CH}_2\text{O-GP}$ 或 $\text{CH}_2\text{S-GP}$ 基团, 其中 GP 表示选自下列的基团 : Ac、 CF_3CO 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$ 、 CONH_2 、O- 或 S- 苄基和 CSNH_2 ,
- [0049] $-R_2$ 表示选自下列基团之一的基团 :
- [0050] * 氢原子 ;
- [0051] * O^- 基团 ;
- [0052] * OH 基团 ;
- [0053] * $\text{COCH}_2\text{ONH-GP}$ 、 $\text{COCH}_2\text{ONH}_2$ 或 $\text{COCH}_2\text{ONH}_2\text{Y}$ 基团, 其中 GP 表示下列基团之一 : Boc、Fmoc、Ac、Bz 或 CF_3CO , 和 Y 表示 HCl、 CF_3COOH 、 HCOOH 或 HOOCCOOH , 该羟基胺官能团, 在去保护之后, 恰好用于制备可以被高度官能化的脲 ;
- [0054] * 包含 1 至 10 个碳原子的酰基, 尤其是乙酰基、三氟乙酰基或苯甲酰基 ;

- [0055] * 烷氧基 OR_c , 其中 R_c 表示包含 1 至 10 个碳原子的烷基, 尤其是甲基, 或者苄基 ;
- [0056] * 酰氧基 $OCOR_c$, 其中 R_c 如上面所定义 ;
- [0057] * 脲基 $OCONH_2$;
- [0058] * 硫脲基 $OCSNH_2$;
- [0059] -B 表示选自下列基团之一的基团 :
- [0060]



(B-1)



(B-2)



(B-3)

- [0061] *a 表示单键或双键 ;
- [0062] *A 表示 N 或 N^+ ;
- [0063] . 当 A 表示 N 时, a 表示单键 ;
- [0064] . 当 A 表示 N^+ 和 R_2 表示 O^- 时, a 表示双键 ;
- [0065] * R 、 R'' 和 R''' 相互独立地表示选自下列基团之一的基团 :
- [0066] * 氢原子 ;
- [0067] *OH 基团 ;
- [0068] * 包含 1 至 4 个碳原子的烷氧基, 尤其是邻 - 甲氧基、间 - 甲氧基和对 - 甲氧基 ;
- [0069] * NH_2 基团 ;
- [0070] *N- 烷基氨基 NHR_a , 其中 R_a 如上面所定义 ;
- [0071] *N, N- 二烷基氨基 NR_aR_b , 尤其是 N, N- 二甲基氨基, 其中 R_a 和 R_b 如上面所定义,
- [0072] R' 和 R'' 基团优选地一起表示下列基团之一 : 邻, 对 - 二甲氧基 (2, 4- 二甲氧基) ; 二 - 间 - 二甲氧基 (3, 5- 二甲氧基) ; 间, 对 - 二甲氧基 (3, 4- 二甲氧基) 或 OCH_2O (亚甲二氧基), 而 R''' 基团表示氢原子 ;
- [0073] R' 、 R'' 和 R''' 基团优选地一起表示下列基团之一 : 3, 4, 5- 三甲氧基 ; 3, 5- 二甲氧基 - 4- 羟基或 3, 4, 5- 三羟基 ;
- [0074] 应当理解, 优选地, R' 、 R'' 和 R''' 基团不表示 NO_2 基团,
- [0075] * R_{IV} 表示下列基团之一 :
- [0076] * 氢原子,
- [0077] * 包含 1 至 4 个碳原子的烷基, 尤其是甲基 ;
- [0078] * 包含 6 至 10 个碳原子的芳基, 尤其是苯基,
- [0079] * CH_2OR_d 基团, 其中 R_d 表示选自下列的基团 :
- [0080] . 包含 1 至 7 个碳原子的烷基, 尤其是甲基,
- [0081] . 包含 7 至 11 个碳原子的甲基芳基, 尤其是苄基, 或者
- [0082] . $Si(R_e)_3$ 基团, 其中 R_e 基团可以是相同或不同的, 并且相互独立地表示包含 1 至 6 个碳原子的烷基, $Si(R_e)_3$ 尤其为 $Me_2t-BuSi$ 或 $Ph_2t-BuSi$ 基团 ;
- [0083] * GP_1 表示 Boc 或 Cbz 基团 ;

[0084] *R_c 表示氢原子或包含 1 至 4 个碳原子的烷基,尤其是甲基或叔丁基;

[0085] 所述式 (I) 的化合物可以以旋光异构体的形式,即以对映异构体和非对映异构体的形式或者这些不同形式的混合物,其中包括外消旋混合物;或者在必要时,以生理学上可接受的酸的盐的形式,例如盐酸盐、甲酸盐或草酸盐 (HOOCCOOH)。

[0086] 因此,式 (I) 的化合物可以被用于治疗尤其选自下列列表的疾病的药物:敏感菌感染、尿路感染、急性膀胱炎、肾盂肾炎、支气管肺感染、葡萄球菌感染、杆菌性痢疾、鼻窦炎、耳炎、脑膜炎球菌感染、旅行者腹泻、炭疽和霍乱。

[0087] 本发明的产品可以在由革兰氏阳性细菌引起的敏感菌疾病的治疗中,尤其是在葡萄球菌感染症的治疗中用作药物,例如葡萄球菌败血症、脸或皮肤的恶性葡萄球菌感染症、脓性皮炎、脓毒性或化脓性的伤口、炭疽、蜂窝织炎、丹毒、原发性或流感后的急性葡萄球菌感染症、支气管肺炎、肺化脓。

[0088] 这些产品还可以在大肠杆菌病和相关感染的治疗中,在变形菌、克雷伯氏菌和沙门氏菌感染的治疗中,以及在由革兰氏阴性细菌引起的其他疾病的治疗中用作药物。

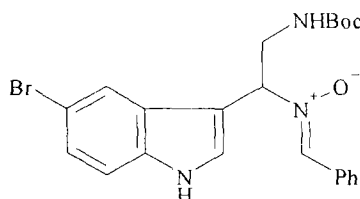
[0089] 在上面所定义的式 (I) 中,取代基 R₄、R₅、R₆ 和 R₇ 还可以表示 CHO 基团。

[0090] 当 R 表示 -SO₂Ar、Boc、Fmoc、Cbz、Ac、CF₃CO、C₆H₅CO 基团时,这些基团是合成中的保护基团,但它们也可以是生物学活性所必需的。

[0091] 同样地,当 R₁ 表示 -(CH₂)_mNH-GP 基团时,GP 是合成中的保护基团,但它也可以是生物学活性所必需的。

[0092] 优选地,式 (I) 的化合物不相应于下式:

[0093]



[0094] 作为与药学上可接受的酸的加成盐的例子,可提及与无机酸形成的盐(盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐)或者与有机酸形成的盐(草酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、羟乙基磺酸盐(或乙醇磺酸盐)、萘磺酸盐或樟脑磺酸盐,或者与这些化合物的取代衍生物)。

[0095] 因此,本发明涉及上面所定义的式 (I) 的化合物,其作为药物,尤其是用于在人或动物中治疗细菌感染的药物。

[0096] 为了制备上面提及的式 (I) 的化合物(其中,R表示包含 1 至 7 个碳原子的烷基),可以根据文章 Y. Kikugawa, Y. Miyake Synthesis 1981,461-462 来进行吲哚的 N-烷基化。当 R 表示苄基时,可以参考同一篇文章 Y. Kikugawa, Y. Miyake Synthesis 1981,461-462。

[0097] 为了制备上面提及的式 (I) 的化合物(其中,R表示被氯、羟基或烷氧基取代的包含 1 至 7 个碳原子的烷基),可以参考 T. W. Greene, P. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 第 3 版, John Wiley & Sons, Inc., 1999: 第 7 章, 第 615-631 页,特别是第 619 和 624-626 页;当 R 表示 2-氯乙基时,可以参考下述出版物:M. A. de laMora, E. Cuevas, J. M. Muchowski, R. Cruz-Almanza Tetrahedron Lett. 2001, 42, 5351-5353。

[0098] 为了制备上面提及的式 (I) 的化合物 (其中, R 表示 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NR}_a\text{R}_b$ 基团), 可以参考 R. A. Glennon, J. M. Jacyno, R. Young, J. D. McKenney, D. Nelson *J. Med. Chem.* 1984, 27, 41-45。

[0099] 为了制备上面提及的式 (I) 的化合物 (其中, R 表示 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 基团):

[0100] - 对于 $-\text{NH}_2$ 基团, 可以参考 J. Hynes, Jr., W. W. Doubleday, A. J. Dyckman, J. D. Godfrey, Jr., J. A. Grosso, S. Kiau, K. Leftheris *J. Org. Chem.* 2004, 69, 1368-1371, 和 J. T. Klein, L. Davis, G. E. Olsen, G. S. Wong, F. P. Huger, C. P. Smith, W. W. Petko, M. Cornfeldt, J. C. Wilker, R. D. Blitzer, E. Landau, V. Haroutunian, L. L. Martin, R. C. Effland *J. Med. Chem.* 1996, 39, 570-581,

[0101] - 对于 $-\text{NHR}_a$ 基团, 可以参考 M. Somei, M. Natsume *Tetrahedron Lett.* 1974, 3605-3608, 以及

[0102] - 对于 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 基团, 可以参考 M. Watanabe, T. Yamamoto, M. Nishiyama *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, 39, 2501-2504, 和 J. T. Klein, L. Davis, G. E. Olsen, G. S. Wong, F. P. Huger, C. P. Smith, W. W. Petko, M. Cornfeldt, J. C. Wilker, R. D. Blitzer, E. Landau, V. Haroutunian, L. L. Martin, R. C. Effland *J. Med. Chem.* 1996, 39, 570-581。

[0103] 为了制备上面提及的式 (I) 的化合物 (其中, R 表示 $-\text{CH}_2-\text{NR}_a\text{R}_b$ 基团), 可以参考 B. E. Love, B. T. Nguyen *Synlett* 1998, 1123-1125, 和 K. S. Jandu, V. Barrett, M. Brockwell, D. Cambridge, D. R. Farrant, C. Foster, H. Giles, R. C. Glen, A. P. Hill, H. Hobbs, A. Honey, G. R. Martin, J. Salmon, D. Smith, P. Woollard, D. L. Selwood *J. Med. Chem.* 2001, 44, 681-693; 对于 $\text{R} = -\text{CH}_2-\text{NHR}_a$, 可以参考 L. E. Overman, R. M. Burk *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 1635-1638; 或者对于 $\text{R} = -\text{CH}_2-\text{NMe}_2$, 可以参考下述出版物: A. R. Katritzky, P. Lue, Y. -X. Chen *J. Org. Chem.* 1990, 55, 3688-3691。关于 $-\text{CH}_2-\text{NHR}_a$ 的单烷基化 (尤其是单甲基化), 可以参考 M. Kurosu, S. S. Dey, D. C. Crick *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 4871-4875。

[0104] 为了制备上面提及的式 (I) 的化合物 (其中, R 表示 $-\text{SO}_2\text{Ar}$ 基团), 可以参考在 T. W. Greene, P. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 第三版, John Wiley & Sons, Inc., 1999; 第 7 章, 第 616-617 页中所描述的出版物。对于 N- 苯磺酰化还可以参考 S. Roy, G. W. Gribble *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 1325-1328, 或者 R. Liu, P. Zhang, T. Gan, J. M. Cook *J. Org. Chem.* 1997, 62, 7447-7456; 和对于 N-(对-甲苯) 磺酰化, 可以参考 Y. Kikugawa *Synthesis* 1981, 460-461, 或者 E. V. Sadanandan, S. K. Pillai, M. V. Lakshmikantham, A. D. Billimoria, J. S. Culpepper, M. P. Cava *J. Org. Chem.* 1995, 60, 1800-1805。

[0105] 为了制备上面提及的式 (I) 的化合物 (其中, R 表示 Boc 基团) 可以参考下列出版物: D. Dhanak, C. B. Reese *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1986, 2181-218; P. Zhang, R. Liu, J. M. Cook *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 9133-9136; L. Grehn, U. Ragnarsson *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1984, 23, 296-301; S. Roy, G. W. Gribble *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 1325-1328; R. Liu, P. Zhang, T. Gan, J. M. Cook *J. Org. Chem.* 1997, 62, 7447-7456; 当 R 表示 Ac 或 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$ 时, 可以参考下述出版物: Y. Kikugawa *Synthesis* 1981, 460-461。

[0106] 为了制备上面提及的式 (I) 的化合物 (其中, R 表示羟基), 可以参考下述出版物: M. Somei, F. Yamada, T. Kurauchi, Y. Nagahama, M. Hasegawa, K. Yamada, S. Teranishi,

H. Sato, C. Kaneko Chem. Pharm. Bull. 2001, 49, 87-96。

[0107] 为了制备上面提及的式 (I) 的化合物 (其中, R 表示甲氧基), 可以参考出版物 R. M. Acheson, P. G. Hunt, D. M. Littlewood, B. A. Murrer, H. E. Rosenberg J. Chem. Soc., Perkin Trans. I 1978, 1117-1125。

[0108] 为了制备上面提及的式 (I) 的化合物 (其中, R 表示三烷基甲硅烷基), 可以参考在 T. W. Greene, P. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 第 3 版, John Wiley & Sons, Inc., 1999; 第 7 章, 第 620 页中所描述的出版物。因此, 例如, 当 R 表示 $\text{Me}_2\text{t-BuSi}$ 基团时, 可以参考 D. Dhanak, C. B. Reese J. Chem. Soc., Perkin Trans. I 1986, 2181-2186; P. Ashworth, B. Broadbelt, P. Jankowski, P. Kocienski, A. Pimm, R. Bell Synthesis 1995, 199-206; 或者 Y. Hirai, K. Yokota, T. Momose Heterocycles 1994, 39, 603-612。

[0109] 为了制备上面提及的式 (I) 的化合物 (其中, R_3 表示卤素原子), 可以参考下列出版物: 关于 2-氯吡啶、2-溴吡啶和 2-碘吡啶的合成, 可以参考 J. Bergman, L. Venemalm J. Org. Chem. 1992, 57, 2495-2497; 关于 2-碘吡啶类的合成, 可以参考 T. Kline J. Heterocyclic Chem. 1985, 22, 505-509; 关于 2-溴吡啶类的合成, 可以参考 R. Liu, P. Zhang, T. Gan, J. M. Cook J. Org. Chem. 1997, 62, 7447-7456; P. Zhang, R. Liu, J. M. Cook Tetrahedron Lett. 1995, 36, 3103-3106; 和 P. Zhang, R. Liu, J. M. Cook Tetrahedron Lett. 1995, 36, 9133-9136; 关于在吡啶环的 2 位处的卤化 (Cl、Br、I), 可以参考 G. Palmisano, B. Danieli, G. Lesma, G. Fiori Synthesis 1987, 137-139; 关于在吡啶环的 2 位处的单溴化或者在吡啶环的 2 位和 6 位处的二溴化, 可以参考 A. G. Mistry, K. Smith, M. R. Bye Tetrahedron Lett. 1986, 27, 1051-1054。

[0110] 对于其中 R_5 、 R_6 或 R_7 表示甲基的式 (I) 的化合物, 应当注意, 5-、6- 和 7- 甲基吡啶由 Alfa Aesar, a Johnson Matthey Company 进行销售。

[0111] 同样地, 4-、5- 和 6- 甲氧基吡啶由 Alfa Aesar, a Johnson Matthey Company 进行销售 (对于其中 R_4 、 R_5 或 R_6 表示甲氧基的式 (I) 的化合物)。

[0112] 为了制备上面提及的式 (I) 的化合物 (其中, R_5 、 R_6 或 R_7 表示三氟甲基), 可以参考下列出版物以便制备起始吡啶环: 5-三氟甲基吡啶: A. Walkington, M. Gray, F. Hossner, J. Kitteringham, M. Voyle Synth. Commun. 2003, 33, 2229-2233; 6-三氟甲基吡啶: A. Walkington, M. Gray, F. Hossner, J. Kitteringham, M. Voyle Synth. Commun. 2003, 33, 2229-2233 (应当注意, 它由 Alfa Aesar, a Johnson Matthey Company 进行销售); 7-三氟甲基吡啶: A. P. Dobbs, M. Voyle, N. Whittall Synlett 1999, 1594-1596。

[0113] 对于其中 R_4 、 R_5 、 R_6 或 R_7 表示 Br 的式 (I) 的化合物, 应当注意, 4-、5-、6- 和 7- 溴吡啶由 Alfa Aesar, a Johnson Matthey Company 进行销售。此外, 在下述文献中描述了 4-、5-、6- 或 7- 溴吡啶的合成: M. P. Moyer, J. F. Shiurba, H. Rapoport J. Org. Chem. 1986, 51, 5106-5110。4-、5- 和 6- 氯吡啶以及 5-、6- 和 7- 氟吡啶由 Alfa Aesar, a Johnson Matthey Company 进行销售。5-碘吡啶由 Aldrich 进行销售。

[0114] 对于其中 R_4 、 R_5 、 R_6 或 R_7 表示 I 的式 (I) 的化合物, 可以根据在文章 K. Kato, M. Ono, H. Akita Tetrahedron Lett. 1997, 38, 1805-1808 中所描述的程序从相应的硝基吡啶开始来制备它们。4-、5-、6- 和 7- 硝基吡啶由 Alfa Aesar, a Johnson Matthey Company 进行

销售。

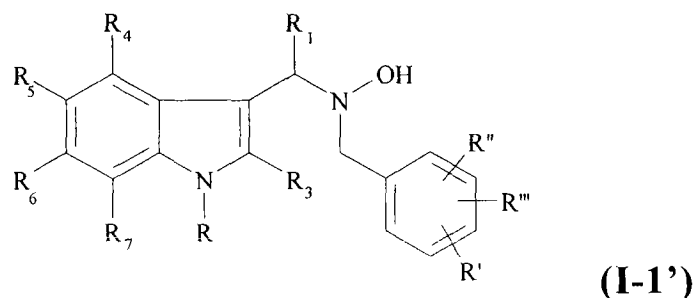
[0115] 同样地,其中 R_4 、 R_5 、 R_6 或 R_7 表示氨基 (NH_2) 的式 (I) 的化合物由 Alfa Aesar, a Johnson Matthey Company 进行销售。

[0116] 关于从伯胺开始通过还原性胺化来合成 N-烷基氨基 ($-NHR_a$), 可以参考下述出版物: R. F. Borch, M. D. Bernstein, H. D. Durst J. Am. Chem. Soc. 1971, 93, 2897-2904。还可以参考 A. R. Katritzky, S. Rachwal, B. Rachwal J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1987, 805-809。关于从伯胺开始通过还原性胺化来合成 N-乙基氨基, 可以参考下述出版物: K. C. Nicolaou, R. D. Groneberg, N. A. Stylianides, T. Miyazaki J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1990, 1275-1277; 和关于单甲基化, 可以参考: R. N. Salvatore, A. S. Nagle, S. E. Schmidt, K. W. Jung Org. Lett. 1999, 1, 1893-1896; 综述: R. N. Salvatore, C. H. Yoon, K. W. Jung Tetrahedron 2001, 57, 7785-7811。

[0117] N, N-二甲基氨基可以根据下述文章直接从相应的胺开始来制备: K. S. Jandu, V. Barrett, M. Brockwell, D. Cambridge, D. R. Farrant, C. Foster, H. Giles, R. C. Glen, A. P. Hill, H. Hobbs, A. Honey, G. R. Martin, J. Salmon, D. Smith, P. Woollard, D. L. Selwood J. Med. Chem. 2001, 44, 681-693, 或者从 N-甲基氨基开始来制备: M. Kurosu, S. S. Dey, D. C. Crick Tetrahedron Lett. 2006, 47, 4871-4875。该方法使得能够通过仲胺的 N-烷基化来合成经不同取代的叔胺 ($R_a \neq R_b$)。

[0118] 根据一个优选的实施方案, 本发明涉及下述式 (I-1') 的化合物的如上面所定义的用途:

[0119]



[0120] 其中, R 、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R' 、 R'' 和 R''' 如上面所定义。

[0121] 式 (I-1') 的化合物为咪唑 N-羟基胺类, 其相应于这样的式 (I) 的化合物, 即其中:

[0122] $-R_2$ 表示 OH 基团;

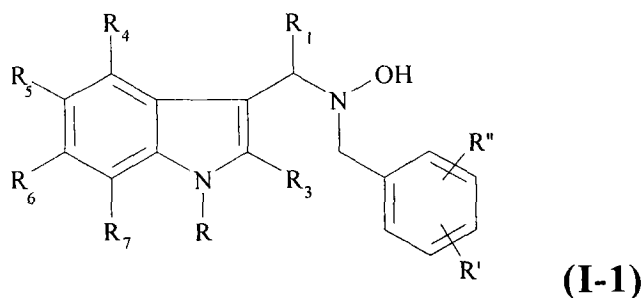
[0123] $-B$ 表示其中 $R_{IV} = H$ 的式 (B-1) 的基团;

[0124] $-A$ 表示氮原子 N; 和

[0125] $-a$ 表示单键。

[0126] 根据另一个优选的实施方案, 本发明涉及下述式 (I-1) 的化合物的如上面所定义的用途:

[0127]



[0128] 其中, R 、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R' 和 R'' 如上面所定义。

[0129] 式 (I-1) 的化合物为咪唑 N-羟基胺类, 其相应于这样的式 (I) 的化合物, 即其中:

[0130] $-R_2$ 表示 OH 基团;

[0131] $-B$ 表示其中 $R_{IV} = R''' = H$ 的式 (B-1) 的基团;

[0132] $-A$ 表示氮原子 N; 和

[0133] $-a$ 表示单键。

[0134] 因此, 式 (I-1) 的化合物相应于其中 R''' 表示氢原子的式 (I-1') 的化合物。

[0135] 根据一个优选的实施方案, 式 (I-1) 的化合物相应于这样的上面给出的式, 即其中:

[0136] $-R$ 、 R_3 、 R_4 和 R_7 表示氢原子;

[0137] $-R_5$ 表示氢原子、甲氧基、溴原子或氯原子;

[0138] $-R_6$ 表示氢原子或溴原子;

[0139] $-R_1$ 表示甲基、异丁基、对硝基苯基或 CH_2NHBoc 基团;

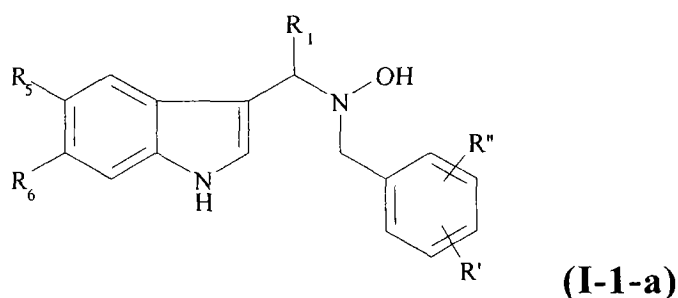
[0140] $-R'$ 和 R'' 相互独立地表示氢原子或甲氧基, 或者 R' 和 R'' 一起表示邻, 对 - 二甲氧基或二 - 间 - 甲氧基,

[0141] 应当理解, 优选地, 当 R_6 表示溴原子时, 则 R_5 表示氢原子,

[0142] 以及, 当 R_5 表示甲氧基、溴原子或氯原子时, 则 R_6 表示氢原子。

[0143] 此类化合物形成了相应于下述通式 (I-1-a) 的亚家族:

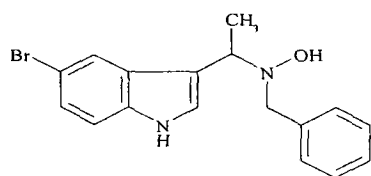
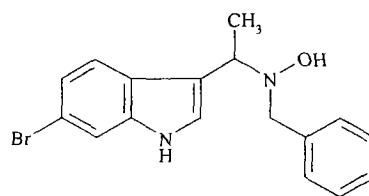
[0144]



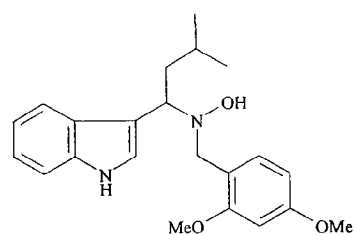
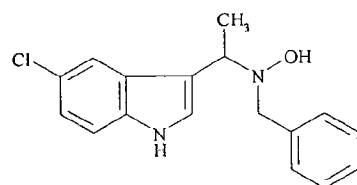
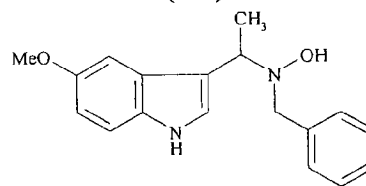
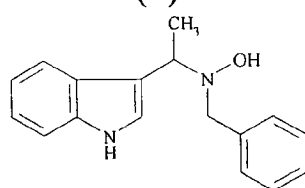
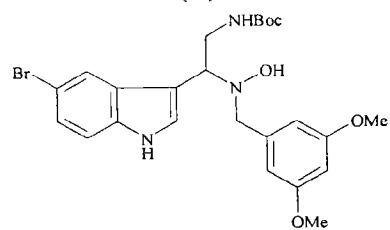
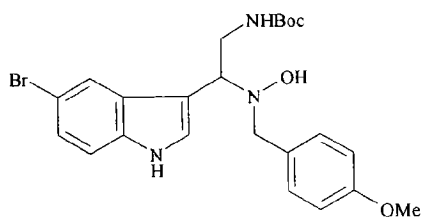
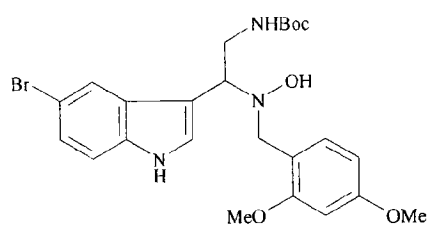
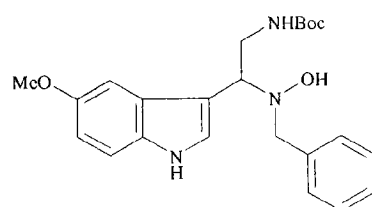
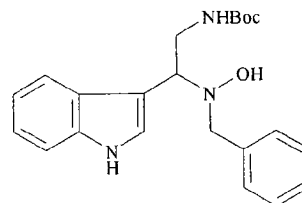
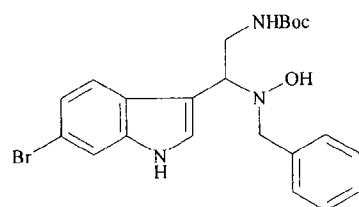
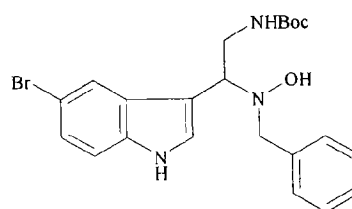
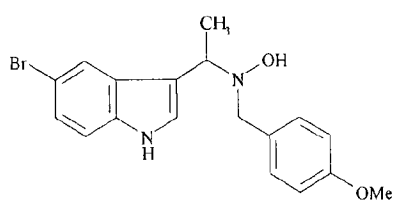
[0145] 其中, R_1 、 R_5 、 R_6 、 R' 和 R'' 如上面所定义。

[0146] 本发明涉及至少一种相应于下列式之一的化合物的如上面所定义的用途:

[0147]

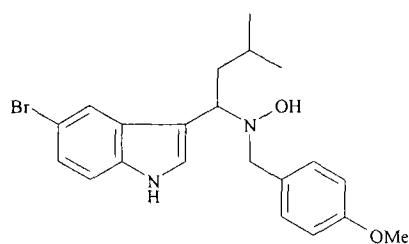
**(1)****(2)**

[0148]

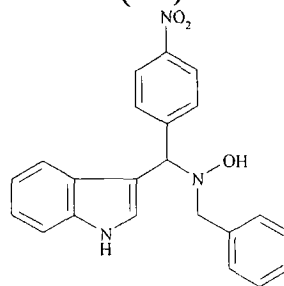


[0149]

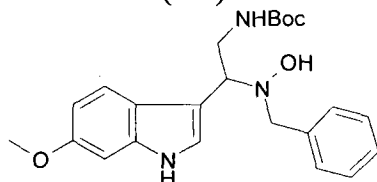
(39)



(40)



(41)

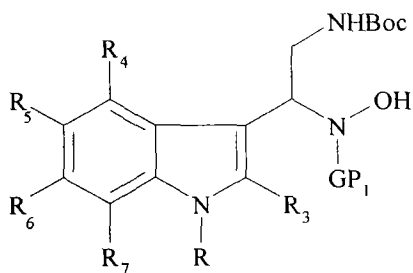


(42)

(50)

[0150] 根据一个优选的实施方案,本发明涉及下述式 (I-2-bis) 的化合物的如上面所定义的用途:

[0151]



(I-2-bis)

[0152] 其中, R 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 和 GP_1 如上面所定义。

[0153] 式 (I-2-bis) 的化合物为 β -胺化的吲哚 N-(Boc) 羟基胺类,其相应于这样的式 (I) 的化合物,即其中:

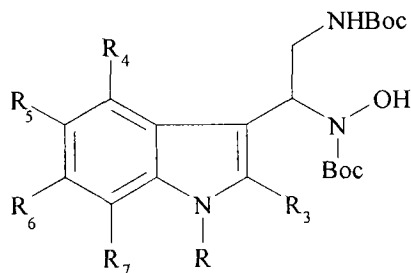
[0154] $-R_1$ 表示 CH_2NHBoc 基团;

[0155] $-R_2$ 表示 OH 基团;和

[0156] $-B$ 表示式 (B-2) 的基团。

[0157] 根据另一个优选的实施方案,本发明涉及下述式 (I-2) 的化合物的如上面所定义的用途:

[0158]



(I-2)

[0159] 其中, R 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、和 R_7 例如上面所定义。

[0160] 式 (I-2) 的化合物相应于这样的式 (I) 的化合物, 即其中:

[0161] $-R_1$ 表示 CH_2NHBoc 基团;

[0162] $-R_2$ 表示 OH 基团; 和

[0163] $-B$ 表示其中 $GP_1 = Boc$ 的式 (B-2) 的基团。

[0164] 本发明还涉及式 (I-2) 的化合物的如上面所定义的用途, 其中:

[0165] $-R$ 、 R_3 、 R_4 和 R_7 表示氢原子;

[0166] $-R_5$ 表示氢原子、溴原子或氯原子;

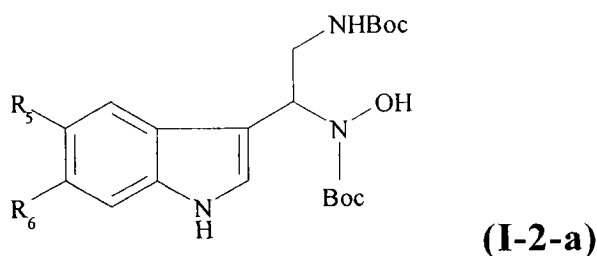
[0167] $-R_6$ 表示氢原子或溴原子,

[0168] 应当理解, 优选地, 当 R_6 表示溴原子时, 则 R_5 表示氢原子,

[0169] 以及, 当 R_5 表示溴原子或氯原子时, 则 R_6 表示氢原子。

[0170] 此类化合物形成了相应于下述通式 (I-2-a) 的亚家族:

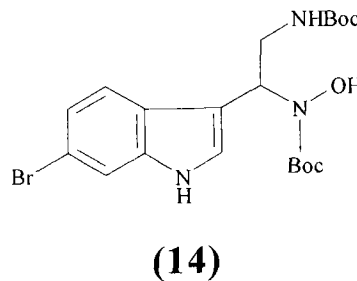
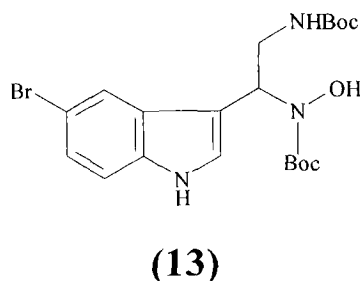
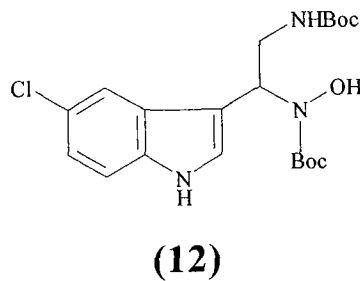
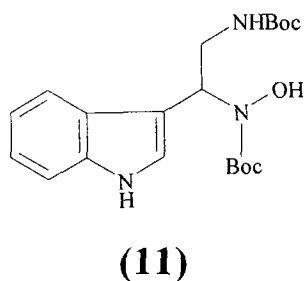
[0171]



[0172] 其中, R_5 和 R_6 如上面所定义。

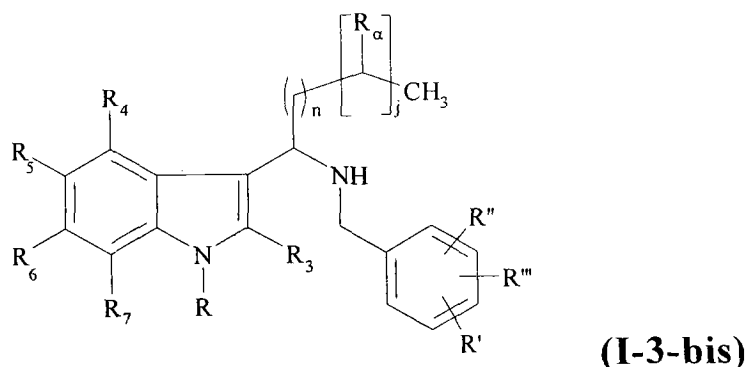
[0173] 在上面所定义的式 (I-2-a) 的化合物之中, 本发明涉及至少一种相应于下列式之一的化合物的如上面所定义的用途:

[0174]



[0175] 本发明还涉及下述式 (I-3-bis) 的化合物的如上面所定义的用途:

[0176]



[0177] 其中：

[0178] -n 等于 0、1 或 2；

[0179] -j 等于 0 或 1；

[0180] -R、R₃、R₄、R₅、R₆ 和 R₇ 如上面在式 (I) 中所定义，

[0181] -R_a 表示氢原子或者甲基或乙基，

[0182] -R'、R'' 和 R''' 如上面在式 (I) 中所定义。

[0183] 优选地，在式 (I-3-bis) 中，R' 为甲氧基，优选地在对位，并且 R'' 和 R''' 为氢原子。

[0184] 根据另一个实施方案，在式 (I-3-bis) 中，R' 和 R'' 基团优选地一起表示下列基团之一：邻，对-二甲氧基 (2,4-二甲氧基)；二-间-二甲氧基 (3,5-二甲氧基)；间，对-二甲氧基 (3,4-二甲氧基) 或 OCH₂O，以及 R''' 则为氢原子。

[0185] 根据另一个实施方案，在式 (I-3-bis) 中，R'、R'' 和 R''' 基团一起表示 3,4,5-三甲氧基、3,5-二甲氧基-4-羟基或 3,4,5-三羟基。

[0186] 式 (I-3-bis) 的化合物是经保护的吲哚胺类，其相应于这样的式 (I) 的化合物，即其中：

[0187] -R₁ 表示烷基；

[0188] -R₂ 表示氢原子；

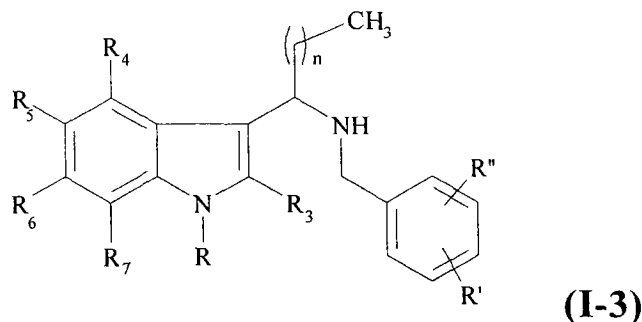
[0189] -B 表示其中 R_{IV} = H 的式 (B-1) 的基团；

[0190] -A 表示氮原子 N；和

[0191] -a 表示单键。

[0192] 根据一个有利的实施方案，本发明还涉及下述式 (I-3) 的化合物的如上面所定义的用途：

[0193]



[0194] 其中：

[0195] $-n$ 等于 0、1 或 2,

[0196] $-R$ 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 如上面在式 (I) 中所定义,

[0197] $-R'$ 和 R'' 如上面在式 (I) 中所定义。

[0198] 优选地,在式 (I-3) 中, R' 为甲氧基,优选地在对位,并且 R'' 为氢原子。

[0199] 根据另一个实施方案,在式 (I-3) 中, R' 和 R'' 基团优选地一起表示下列基团之一: 邻,对-二甲氧基 (2,4-二甲氧基);二-间-二甲氧基 (3,5-二甲氧基);间,对-二甲氧基 (3,4-二甲氧基) 或 OCH_2O 。

[0200] 式 (I-3) 的化合物是经保护的吲哚胺类,其相应于这样的式 (I) 的化合物,即其中:

[0201] $-R_1$ 表示烷基;

[0202] $-R_2$ 表示氢原子;

[0203] $-B$ 表示其中 $R_{IV} = R''' = H$ 的式 (B-1) 的基团;

[0204] $-A$ 表示氮原子 N;和

[0205] $-a$ 表示单键。

[0206] 式 (I-3) 的化合物相应于其中 $j = 0$ 且 $R''' = H$ 的式 (I-3-bis) 的化合物。

[0207] 根据一个优选的实施方案,本发明涉及式 (I-3) 的化合物的如上面所定义的用途,其中:

[0208] $-R'$ 和 R'' 表示氢原子;

[0209] $-R$ 、 R_3 、 R_4 和 R_7 表示氢原子;

[0210] $-R_5$ 表示氢原子或溴原子;

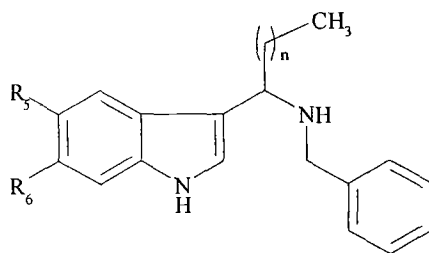
[0211] $-R_6$ 表示氢原子或溴原子,

[0212] 应当理解,优选地,当 R_6 表示溴原子时,则 R_5 表示氢原子,

[0213] 以及,当 R_5 表示溴原子时,则 R_6 表示氢原子。

[0214] 此类化合物形成了相应于下述通式 (I-3-a) 的亚家族:

[0215]

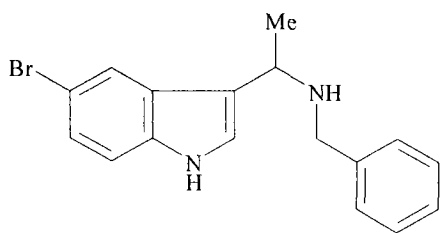


(I-3-a)

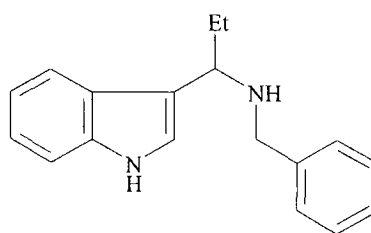
[0216] 其中, R_5 和 R_6 如上面所定义。

[0217] 本发明还涉及至少一种相应于下列式之一的化合物的如上面所定义的用途:

[0218]



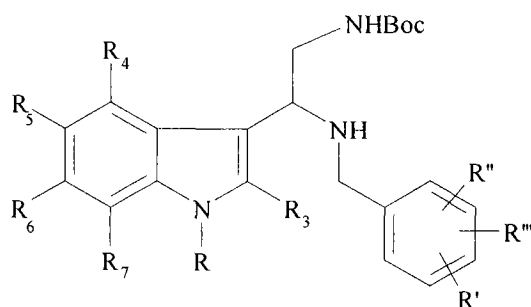
(15)



(16)

[0219] 本发明还涉及下述式 (I-4-bis) 的化合物的如上面所定义的用途：

[0220]



(I-4-bis)

[0221] 其中：

[0222] $-R$ 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 如上面在式 (I) 中所定义，

[0223] $-R'$ 、 R'' 和 R''' 如上面在式 (I) 中所定义。

[0224] 优选地，在式 (I-4-bis) 中， R' 为甲氧基，优选地在对位，并且 R'' 和 R''' 为氢原子。

[0225] 根据另一个实施方案，在式 (I-4-bis) 中， R' 和 R'' 基团优选地一起表示下列基团之一：邻，对-二甲氧基 (2,4-二甲氧基)；二-间-二甲氧基 (3,5-二甲氧基)；间，对-二甲氧基 (3,4-二甲氧基) 或 OCH_2O ，以及 R''' 则为氢原子。

[0226] 根据另一个实施方案，在式 (I-3-bis) 中， R' 、 R'' 和 R''' 基团一起表示 3,4,5-三甲氧基、3,5-二甲氧基-4-羟基或 3,4,5-三羟基。

[0227] 式 (I-4-bis) 的化合物是经双保护的吲哚 1,2-二胺类，其相应于这样的式 (I) 的化合物，即其中：

[0228] $-R_1$ 表示 CH_2NHBoc 基团；

[0229] $-R_2$ 表示氢原子；

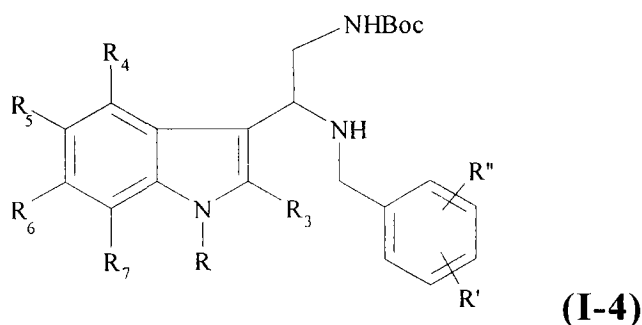
[0230] $-B$ 表示其中 $R_{IV} = H$ 的式 (B-1) 的基团；

[0231] $-A$ 表示氮原子 N；和

[0232] $-a$ 表示单键。

[0233] 根据一个有利的实施方案，本发明涉及下述式 (I-4) 的如上面所定义的用途：

[0234]



[0235] 其中：

[0236] -R、R₃、R₄、R₅、R₆ 和 R₇ 如上面在式 (I) 中所定义，

[0237] -R' 和 R'' 如上面在式 (I) 中所定义。

[0238] 优选地，在式 (I-4) 中，R' 为甲氧基，优选地在对位，并且 R'' 和 R''' 为氢原子。

[0239] 根据另一个实施方案，在式 (I-4) 中，R' 和 R'' 基团优选地一起表示下列基团之一：邻，对 - 二甲氧基 (2,4- 二甲氧基)；二 - 间 - 二甲氧基 (3,5- 二甲氧基)；间，对 - 二甲氧基 (3,4- 二甲氧基) 或 OCH₂O，以及 R''' 则为氢原子。

[0240] 式 (I-4) 的化合物是经双保护的吲哚 1,2- 二胺类，其相应于这样的式 (I) 的化合物，即其中：

[0241] -R₁ 表示 CH₂NHBoc 基团；

[0242] -R₂ 表示氢原子；

[0243] -B 表示其中 R_{IV} = R''' = H 的式 (B-1) 的基团；

[0244] -A 表示氮原子 N；和

[0245] -a 表示单键。

[0246] 式 (I-4) 的化合物相应于其中 R''' = H 的式 (I-4-bis) 的化合物。

[0247] 根据一个优选的实施方案，本发明涉及下述式 (I-4) 的化合物的如上面所定义的用途，其中：

[0248] -R' 和 R'' 表示氢原子；

[0249] -R、R₃、R₄ 和 R₇ 表示氢原子；

[0250] -R₅ 表示氢原子、甲氧基或溴原子；

[0251] -R₆ 表示氢原子或溴原子；

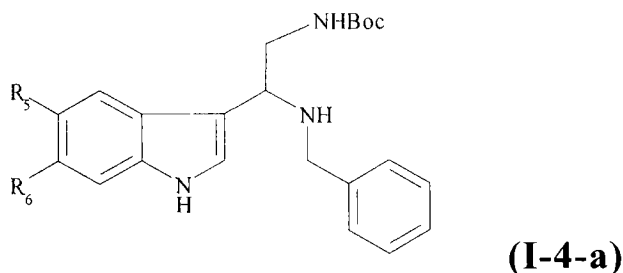
[0252] 应当理解，优选地，当 R₆ 表示溴原子时，则 R₅ 表示氢原子，

[0253] 当 R₅ 表示溴原子或甲氧基时，则 R₆ 表示氢原子，

[0254] 或者，R₅ 和 R₆ 表示氢原子。

[0255] 此类化合物形成了相应于下述通式 (I-4-a) 的亚家族：

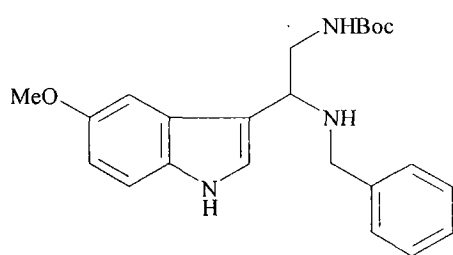
[0256]



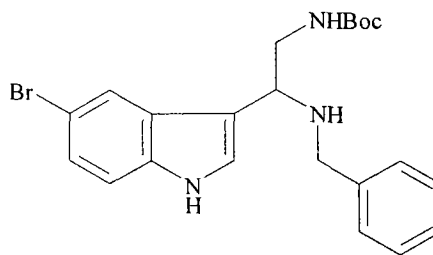
[0257] 其中, R_5 和 R_6 如上面所定义。

[0258] 本发明还涉及至少一种相应于下列式之一的化合物的如上面所定义的用途:

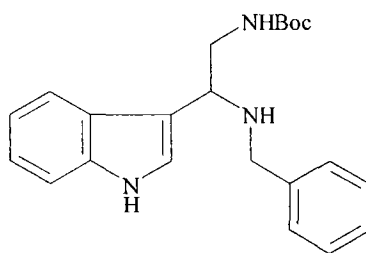
[0259]



(17)



(18)

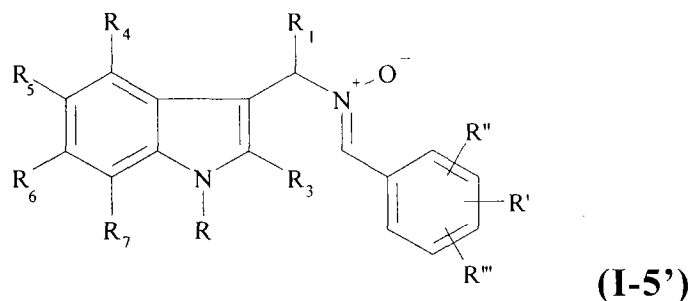


[0260]

(19)

[0261] 本发明还涉及下述式 (I-5') 的化合物的如上面所定义的用途:

[0262]

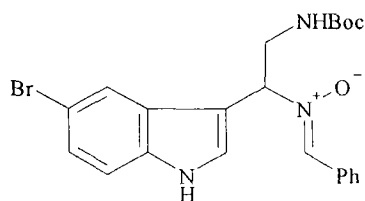


(I-5')

[0263] 其中, R 、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R' 、 R'' 和 R''' 如上面所定义。

[0264] 优选地, 式 (I-5') 的化合物不同于下面的化合物:

[0265]



[0266] 式 (I-5') 的化合物为吲哚硝酮类, 其相应于这样的式 (I) 的化合物, 即其中:

[0267] $-R_2$ 表示 O^- ;

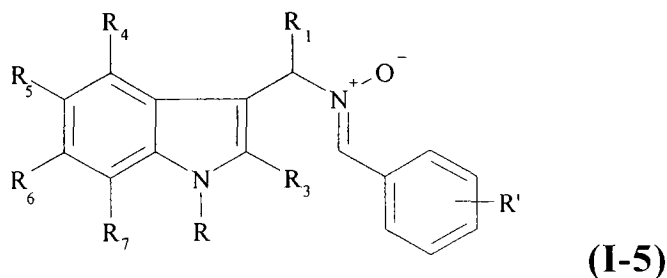
[0268] $-B$ 表示其中 $R_{IV} = H$ 的式 (B-1) 的基团;

[0269] $-A$ 表示 N^+ 和

[0270] $-a$ 表示双键。

[0271] 根据一个优选的实施方案,本发明涉及下述式(I-5)的化合物的如上面所定义的用途,其中:

[0272]



[0273] 其中, R、R₁、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇ 和 R' 如上面所定义。

[0274] 式(I-5)的化合物为吲哚硝酮类,其相应于这样的式(I)的化合物,即其中:

[0275] -R₂ 表示 O⁻;

[0276] -B 表示其中 R'' = R''' = R_{IV} = H 的式(B-1)的基团;

[0277] -A 表示 N⁺;和

[0278] -a 表示双键。

[0279] 式(I-5)的化合物相应于其中 R'' = R''' = H 的式(I-5')的化合物。

[0280] 根据另一个优选的实施方案,根据本发明所使用的化合物相应于式(I-5),其中:

[0281] -R' 表示氢原子或对-甲氧基;

[0282] -R、R₃、R₄ 和 R₇ 表示氢原子;

[0283] -R₁ 表示 CH₂NHBoc 基团、甲基、乙基或异丁基;

[0284] -R₅ 表示氢原子或溴原子;

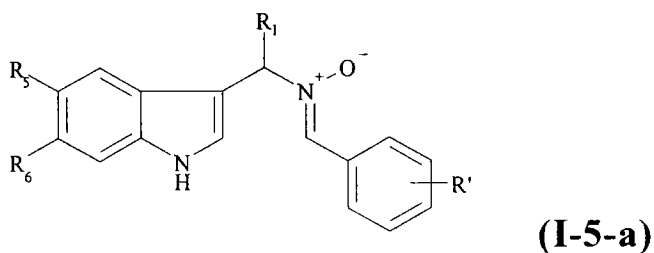
[0285] -R₆ 表示氢原子或溴原子;

[0286] 应当理解,优选地,当 R₆ 表示溴原子时,则 R₅ 表示氢原子,

[0287] 以及,当 R₅ 表示溴原子时,则 R₆ 表示氢原子。

[0288] 此类化合物形成了相应于下述通式(I-5-a)的亚家族:

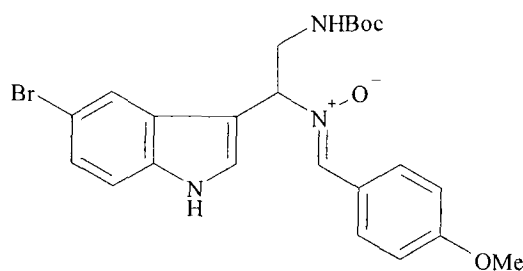
[0289]



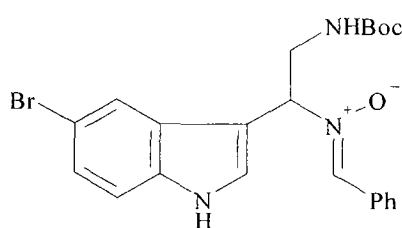
[0290] 其中, R'、R₅ 和 R₆ 如上面所定义。

[0291] 优选地,本发明涉及至少一种相应于下列式之一的化合物的如上面所定义的用途:

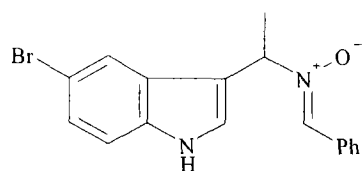
[0292]



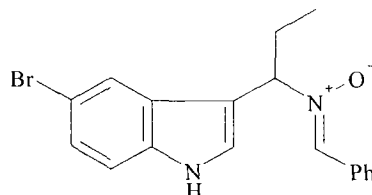
(20)



(20 bis)



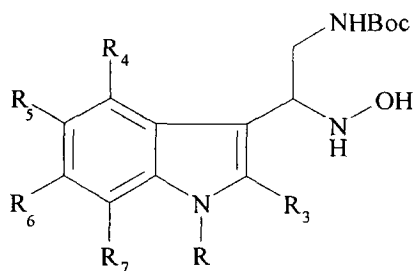
(43)



(44)

[0293] 本发明涉及下述式 (I-6) 的化合物的如上面所定义的用途：

[0294]



(I-6)

[0295] 其中, R、R₃、R₄、R₅、R₆ 和 R₇ 如在式 (I) 中所定义,

[0296] 所述式 (I-6) 的化合物,在必要时,可以以生理学上可接受的酸的盐的形式,例如盐酸盐、甲酸盐或草酸盐。

[0297] 式 (I-6) 的化合物为吲哚 β-(N-Boc) 氨基 N-羟基胺类,其相应于这样的式 (I) 的化合物,即其中:

[0298] -R₁ 表示 CH₂NHBoc 基团;

[0299] -R₂ 表示 OH 基团;和

[0300] -B 表示其中 R_c = H 的式 (B-3) 的基团。

[0301] 在上面所定义的式 (I-6) 的化合物之中,优选的化合物为这样的那些化合物,即其中:

[0302] -R、R₃、R₄ 和 R₇ 表示氢原子;

[0303] -R₅ 表示氢原子或溴原子;

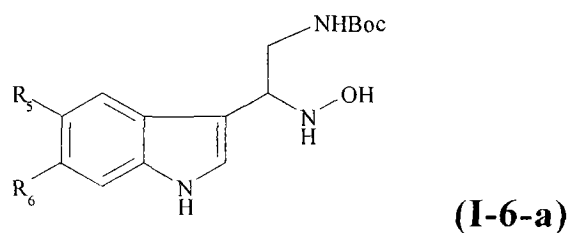
[0304] -R₆ 表示氢原子或溴原子,

[0305] 应当理解,优选地,当 R₆ 表示溴原子时,则 R₅ 表示氢原子,

[0306] 以及,当 R₅ 表示溴原子时,则 R₆ 表示氢原子。

[0307] 此类化合物形成了相应于下述通式 (I-6-a) 的亚家族:

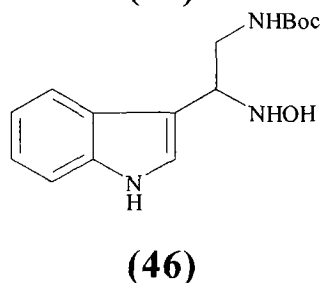
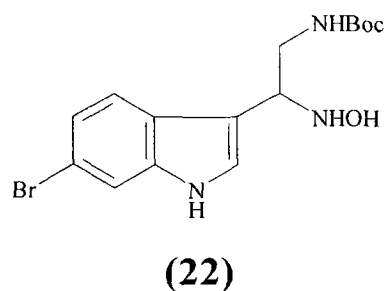
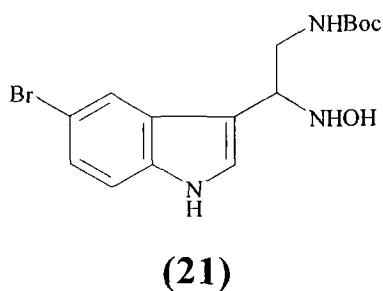
[0308]



[0309] 其中, R_5 和 R_6 如上面所定义。

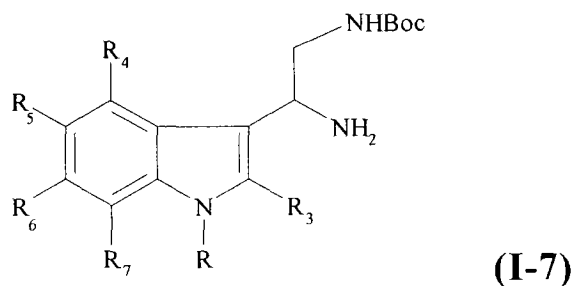
[0310] 本发明还涉及至少一种相应于下列式之一的化合物的如上面所定义的用途：

[0311]



[0312] 本发明还涉及下述式 (I-7) 的化合物的如上面所定义的用途：

[0313]



[0314] 其中, R 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 如上面在式 (I) 中所定义,

[0315] 所述式 (I-7) 的化合物,在必要时,可以以生理学上可接受的酸的盐的形式,例如盐酸盐、甲酸盐或草酸盐。

[0316] 式 (I-7) 的化合物为经单保护的吲哚 1,2-二胺类,其相应于这样的式 (I) 的化合物,即其中：

[0317] $-R_1$ 表示 CH_2NHBoc 基团；

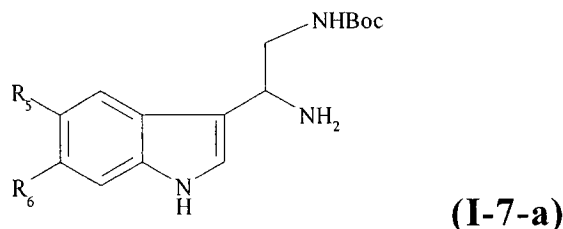
[0318] $-R_2$ 表示 H 和

[0319] $-B$ 表示其中 $R_c = H$ 的式 (B-3) 的基团。

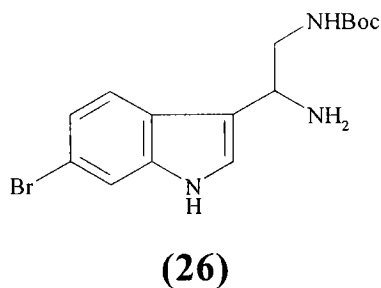
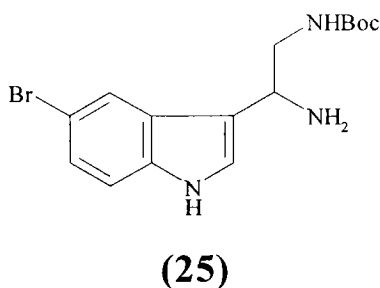
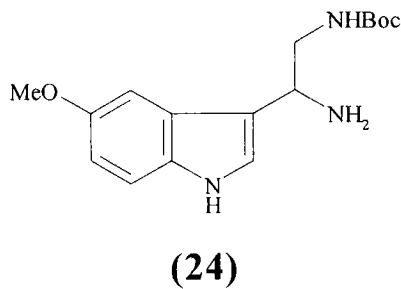
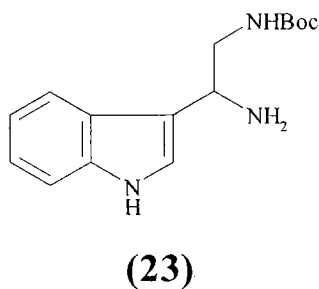
[0320] 在上面所定义的式 (I-7) 的化合物之中,优选的化合物为这样的那些化合物,即其中：

[0321] $-R$ 、 R_3 、 R_4 和 R_7 表示氢原子；

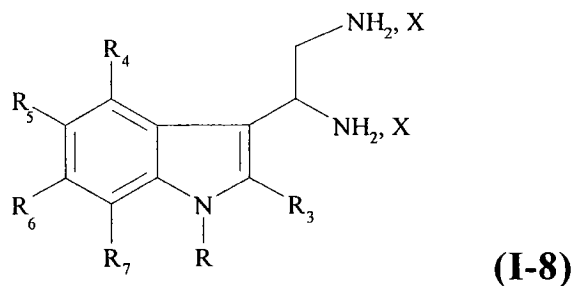
- [0322] $-R_5$ 表示氢原子、甲氧基或溴原子；
 [0323] $-R_6$ 表示氢原子、甲氧基或溴原子，
 [0324] 应当理解，优选地，当 R_6 表示溴原子或甲氧基时，则 R_5 表示氢原子，
 [0325] 以及，当 R_5 表示溴原子或甲氧基时，则 R_6 表示氢原子，
 [0326] 或者， R_5 和 R_6 表示氢原子。
 [0327] 此类化合物形成了相应于下述通式 (I-7-a) 的亚家族：
 [0328]



- [0329] 其中， R_5 和 R_6 如上面所定义。
 [0330] 本发明涉及至少一种相应于下列式之一的化合物的如上面所定义的用途：
 [0331]



- [0332] 本发明还涉及下述式 (I-8) 的化合物的如上面所定义的用途：
 [0333]



- [0334] 其中：
 [0335] $-R, R_3, R_4, R_5, R_6$ 和 R_7 如上面在式 (I) 中所定义；和
 [0336] $-X$ 表示 HCl 、 $HCOOH$ 或 $HOOCCOOH$ 。

[0337] 式 (I-8) 的化合物为咪唑 1,2-二胺类的盐,尤其是咪唑 1,2-二胺类的二盐酸盐 (当 $X = Cl$ 时),其相应于这样的式 (I) 的化合物,即其中:

[0338] $-R_1$ 表示 CH_2NH_2 (或 $CH_2NH_2 \cdot X$) 基团;

[0339] $-R_2$ 表示 H;和

[0340] $-B$ 表示其中 $R_c = H$ 的式 (B-3) 的基团,

[0341] 所述化合物以盐的形式,尤其是二盐酸盐的形式。

[0342] 根据一个有利的实施方案,根据本发明所使用的化合物为式 (I-8) 的化合物,其中:

[0343] $-R, R_3, R_4$ 和 R_7 表示氢原子;

[0344] $-R_5$ 表示氢原子、甲氧基或溴原子;

[0345] $-R_6$ 表示氢原子、甲氧基或溴原子;

[0346] $-X$ 表示 HCl,

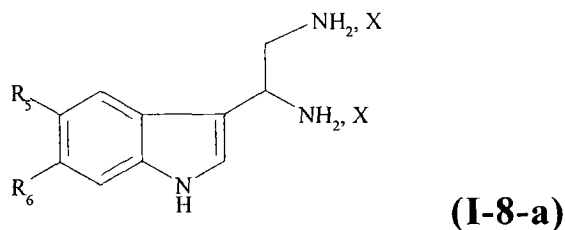
[0347] 应当理解,优选地,当 R_6 表示溴原子或甲氧基时,则 R_5 表示氢原子,

[0348] 以及,当 R_5 表示溴原子或甲氧基时,则 R_6 表示氢原子,

[0349] 或者, R_5 和 R_6 表示氢原子。

[0350] 此类化合物形成了相应于下述通式 (I-8-a) 的亚家族:

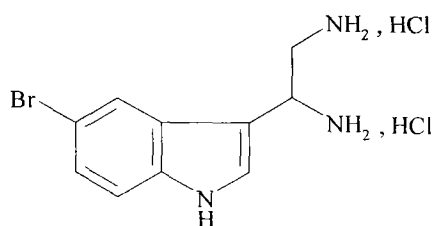
[0351]



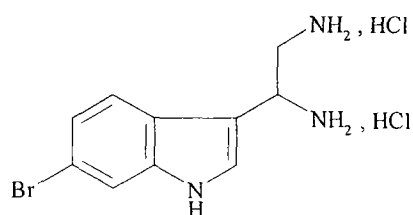
[0352] 其中, R_5 和 R_6 如上面所定义。

[0353] 本发明还涉及至少一种相应于下列式之一的化合物的如上面所定义的用途:

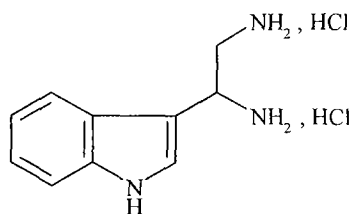
[0354]



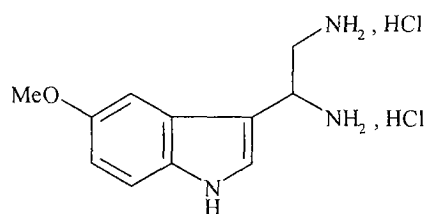
(27)



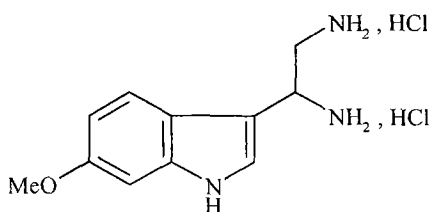
(28)



(29)



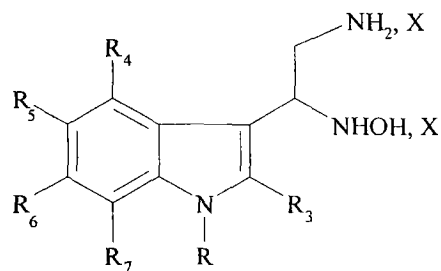
(30)



(31)

[0355] 本发明还涉及下述式 (I-9) 的化合物的如上面所定义的用途：

[0356]



(I-9)

[0357] 其中：

[0358] $-R$ 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 如上面在式 (I) 中所定义；和

[0359] $-X$ 表示 HCl 、 $HCOOH$ 或 $HOOCCOOH$ 。

[0360] 式 (I-9) 的化合物为 β -胺化的吲哚伯 N-羟基胺类，其相应于这样的式 (I) 的化合物，即其中：

[0361] $-R_1$ 表示 CH_2NH_2 (或 $CH_2NH_2 \cdot X$) 基团；

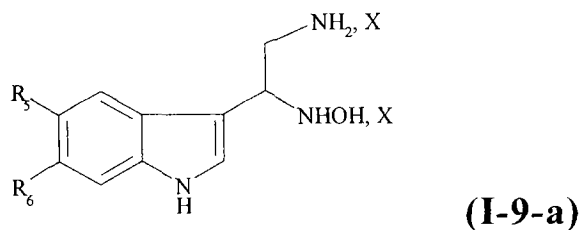
[0362] $-R_2$ 表示 OH 基团；和

[0363] $-B$ 表示其中 $R_c = H$ 的式 (B-3) 的基团，

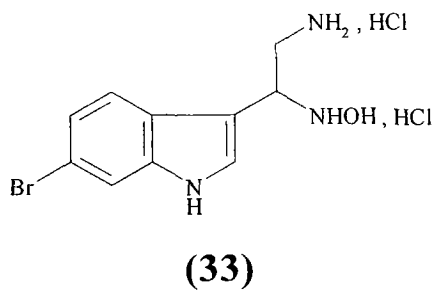
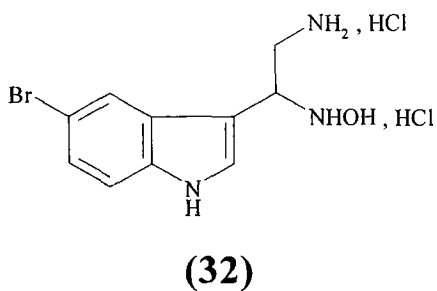
[0364] 所述化合物以盐的形式，尤其是二盐酸盐的形式。

[0365] 根据一个有利的实施方案，根据本发明所使用的化合物为式 (I-9) 的化合物，其中：

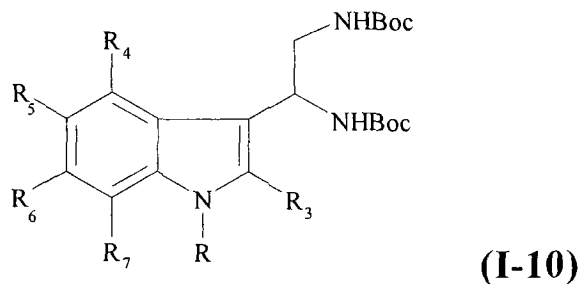
- [0366] -R、R₃、R₄ 和 R₇ 表示氢原子；
 [0367] -R₅ 表示氢原子或溴原子；
 [0368] -R₆ 表示氢原子或溴原子；
 [0369] -X 表示 HCl，
 [0370] 应当理解，优选地，当 R₆ 表示溴原子时，则 R₅ 表示氢原子，
 [0371] 以及，当 R₅ 表示溴原子时，则 R₆ 表示氢原子。
 [0372] 此类化合物形成了相应于下述通式 (I-9-a) 的亚家族：
 [0373]



- [0374] 其中，R₅ 和 R₆ 如上面所定义。
 [0375] 本发明涉及至少一种相应于下列式之一的化合物的如上面所定义的用途：
 [0376]



- [0377] 本发明还涉及下述式 (I-10) 的化合物的如上面所定义的用途：
 [0378]



- [0379] 其中，R、R₃、R₄、R₅、R₆ 和 R₇ 如上面在式 (I) 中所定义。
 [0380] 式 (I-10) 的化合物为咪唑二-N-(Boc)-二胺类，其相应于这样的式 (I) 的化合物，即其中：
 [0381] -R₁ 表示 CH₂NHBoc 基团；
 [0382] -R₂ 表示 H；和
 [0383] -B 表示其中 GP₁ = Boc 的式 (B-2) 的基团。
 [0384] 根据一个有利的实施方案，根据本发明所使用的化合物为式 (I-10) 的化合物，其中：

[0385] -R、R₃、R₄ 和 R₇ 表示氢原子；

[0386] -R₅ 表示氢原子、溴原子或甲氧基；

[0387] -R₆ 表示氢原子、溴原子或甲氧基；

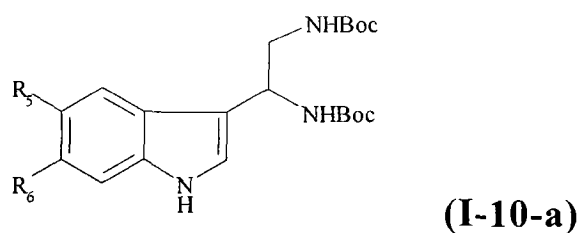
[0388] 应当理解，优选地，当 R₆ 表示溴原子或甲氧基时，则 R₅ 表示氢原子，

[0389] 以及，当 R₅ 表示溴原子或甲氧基时，则 R₆ 表示氢原子，

[0390] 或者，R₅ 和 R₆ 表示氢原子。

[0391] 此类化合物形成了相应于下述通式 (I-10-a) 的亚家族：

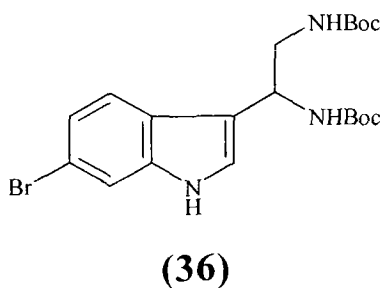
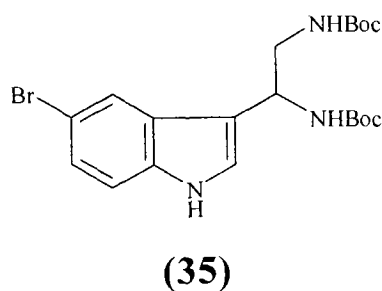
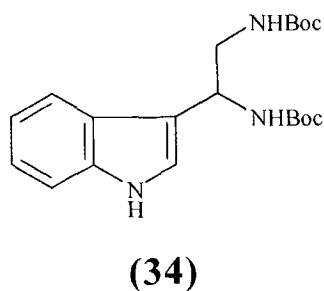
[0392]



[0393] 其中，R₅ 和 R₆ 如上面所定义。

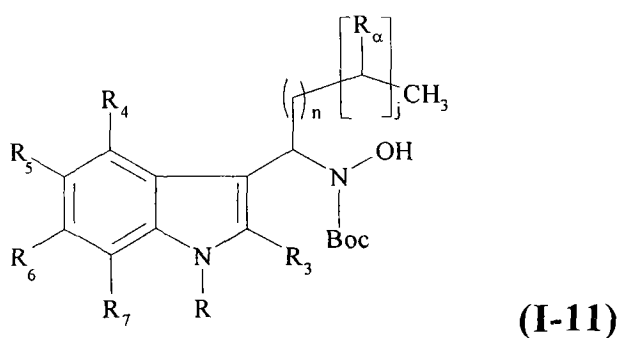
[0394] 本发明涉及至少一种相应于下列式之一的化合物的如上面所定义的用途：

[0395]



[0396] 本发明还涉及下述式 (I-11) 的化合物的如上面所定义的用途：

[0397]



[0398] 其中：

[0399] $-n$ 等于 0、1 或 2；

[0400] $-j$ 等于 0 或 1；

[0401] $-R_3$ 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 如上面在式 (I) 中所定义；

[0402] $-R_a$ 表示氢原子或者甲基或乙基。

[0403] 式 (I-11) 的化合物相应于这样的式 (I) 的化合物,即其中：

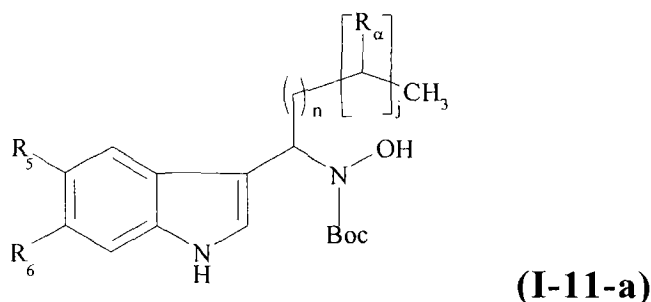
[0404] $-R_1$ 表示 $-(CH_2)_n-(CHR_a)_j-CH_3$ 基团；

[0405] $-R_2$ 表示 OH 基团；和

[0406] $-B$ 表示其中 $GP_1 = \text{Boc}$ 的式 (B-2) 的基团。

[0407] 根据一个优选的实施方案,式 (I-11) 的化合物相应于其中 R_3 、 R_4 和 R_7 表示氢原子的上面给出的式。此类化合物形成了相应于下述通式 (I-11-a) 的亚家族：

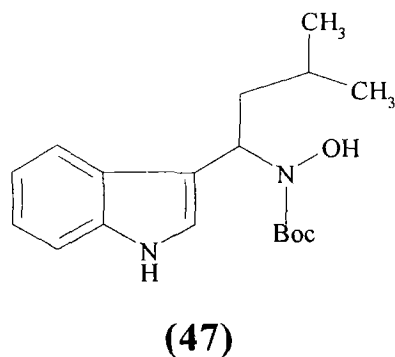
[0408]



[0409] 其中, n 、 j 、 R_a 、 R_5 和 R_6 如上面所定义。

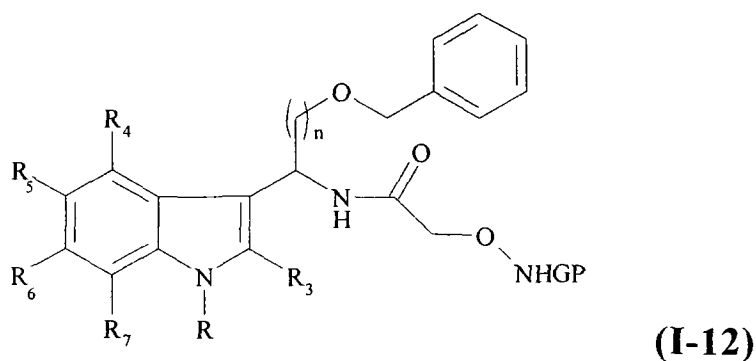
[0410] 本发明涉及下式的化合物的如上面所定义的用途：

[0411]



[0412] 本发明还涉及下述式 (I-12) 的化合物的如上面所定义的用途：

[0413]



[0414] 其中：

[0415] -n 等于 1 或 2；

[0416] -R、R₃、R₄、R₅、R₆ 和 R₇ 如上面在式 (I) 中所定义；

[0417] -GP 表示 Boc、Fmoc、Ac、Bz 或 CF₃CO 基团。

[0418] 式 (I-12) 的化合物相应于这样的式 (I) 的化合物,即其中：

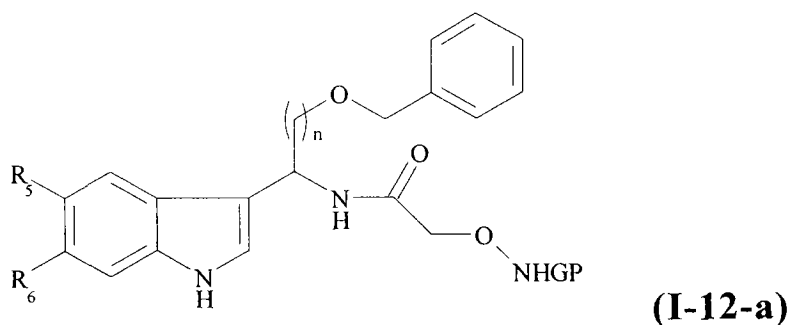
[0419] -R₁ 表示 -(CH₂)_n-O-CH₂-Ph 基团；

[0420] -R₂ 表示 COCH₂ONHGP 基团；和

[0421] -B 表示其中 R_c = H 的式 (B-3) 的基团。

[0422] 根据一个优选的实施方案,式 (I-12) 的化合物相应于其中 R、R₃、R₄ 和 R₇ 表示氢原子的上面给出的式。此类化合物形成了相应于下述通式 (I-12-a) 的亚家族：

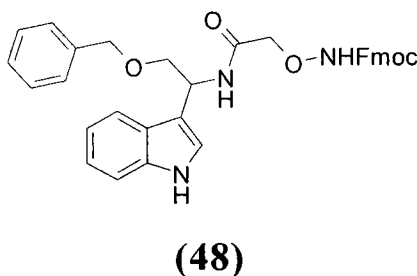
[0423]



[0424] 其中, n、GP、R₅ 和 R₆ 如上面所定义。

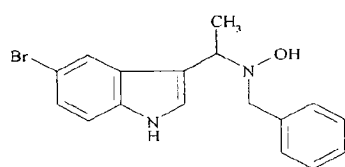
[0425] 本发明特别涉及下式的化合物的如上面所定义的用途：

[0426]

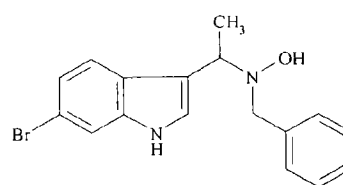


[0427] 本发明涉及至少一种式 (I) 的化合物的如上面所定义的用途,所述化合物具有固有的抗菌活性,并且选自下列式的化合物之一：

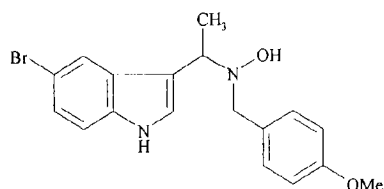
[0428]



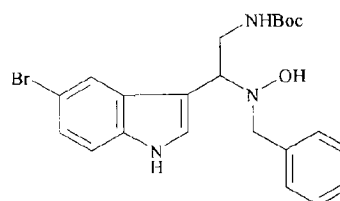
(1)



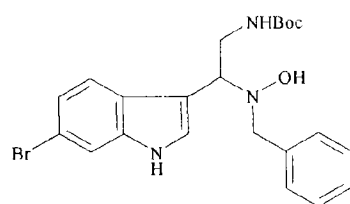
(2)



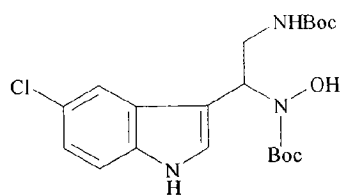
(3)



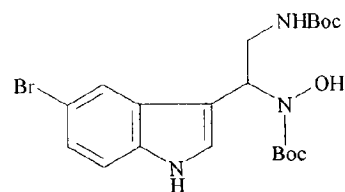
(4)



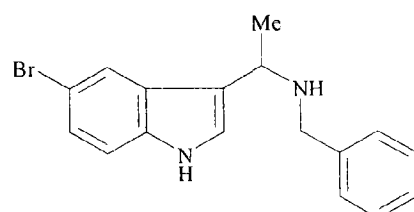
(5)



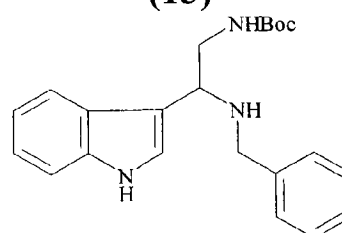
(12)



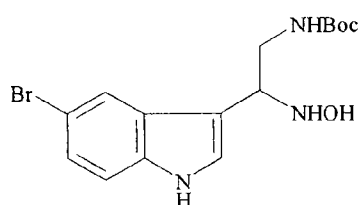
(13)



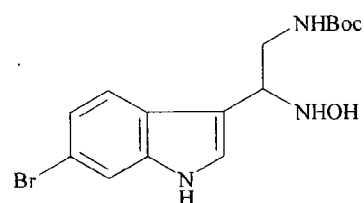
(15)



(19)

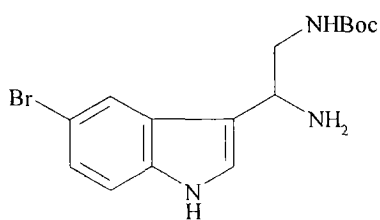


(21)

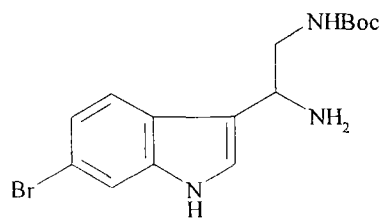


(22)

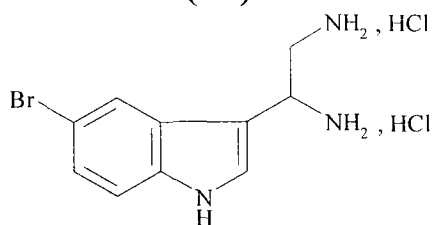
[0429]



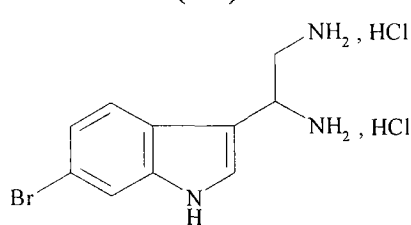
(25)



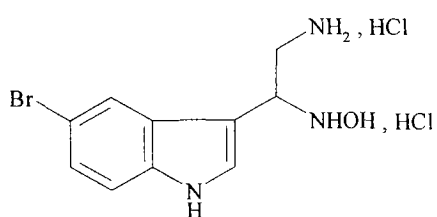
(26)



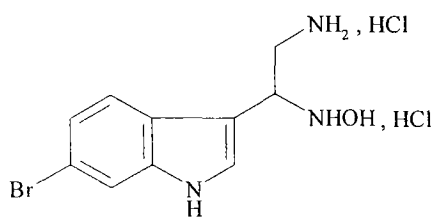
(27)



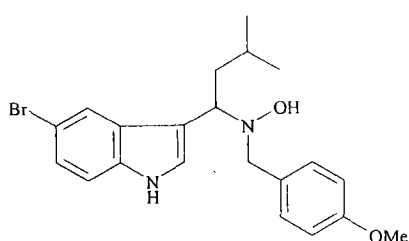
(28)



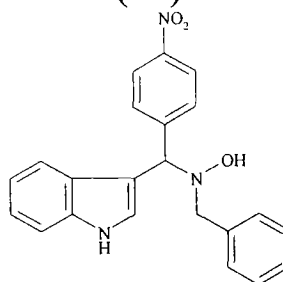
(32)



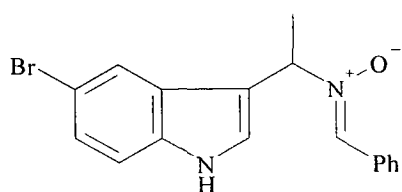
(33)



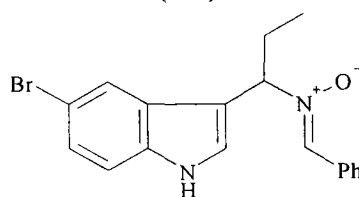
(41)



(42)



(43)



(44)

[0430] 表述“固有的抗菌活性”是指由单独的化合物产生的活性（或本来的活性——与联合的活性相反），即单独的该产物抑制细菌生长的能力。

[0431] 上面提及的化合物所具有的活性所针对的细菌尤其选自：假单胞菌属（*Pseudomonas*）、肺炎球菌属（*Pneumococcus*）、葡萄球菌属（*Staphylococcus*）、大肠杆菌（*E. coli*）、不动杆菌属（*Acinetobacter*）、克雷伯氏菌属（*Klebsiella*）、嗜血菌属（*Haemophilus*）。

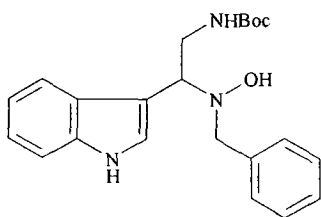
[0432] 本发明涉及与抗生素相联合的至少一种式 (I) 的化合物用于治疗与细菌感染相关的病理学状态的如上面所定义的用途,对于所述细菌感染而言存在有对于抗菌剂的抗性,所述化合物具有流出泵抑制活性,尤其是流出泵 NorA 抑制活性,所述抗生素尤其是喹诺酮类家族的抗生素,例如环丙沙星、诺氟沙星、培氟沙星、énofloxacin、氧氟沙星、左氧氟沙星和莫西沙星。

[0433] 表述“流出泵抑制活性”是指化合物的这样的活性,该活性使得能够恢复被鉴定为抗菌剂的第二种化合物对于非抗性菌株的抗菌活性。因此,此类化合物不显示或显示非常小的固有活性,但能够通过抗菌分子的流出泵而使得该分子重新变得对于抗性细菌具有活性。换句话说,流出泵抑制活性是指产物将其活性归还给抗菌剂的能力,其中受试细菌已对所述抗菌剂产生了抗性。在泵 NorA 的情况下,该抗生素属于喹诺酮类。

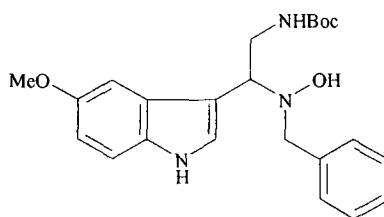
[0434] 所涉及的流出泵尤其选自 MDR (“多药抗性”) 类型的泵 :Bcr, AcrB, AcrD, AcrF (大肠杆菌), Mef (A), (D) (链球菌), TetA-TetE (革兰氏阴性菌), NorA, NorB, Vga (A), Vga (B) (金黄色葡萄球菌 (*S. Aureus*)), MsrA (表皮葡萄球菌 (*S. epidermidis*)) 和 MexB, MexD, MexF, MexI (铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*))。

[0435] 本发明涉及上面所定义的用途,其特征在于,与抗生素相联合的所述式 (I) 的化合物选自下列化合物之一:

[0436]

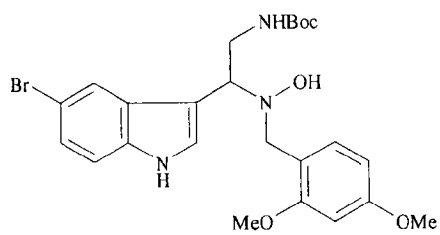


(6)

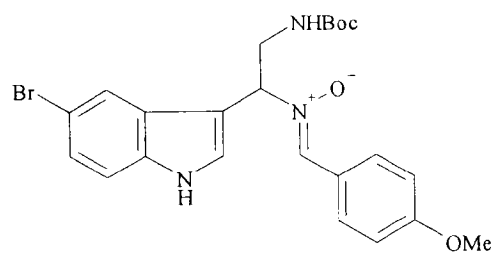


(7)

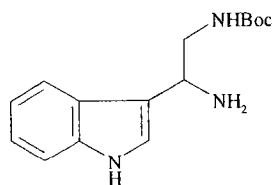
[0437]



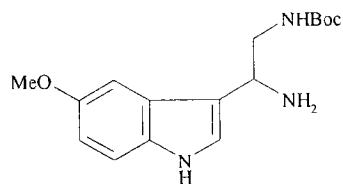
(8)



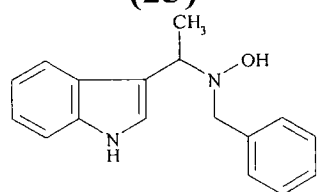
(20)



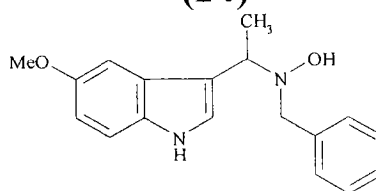
(23)



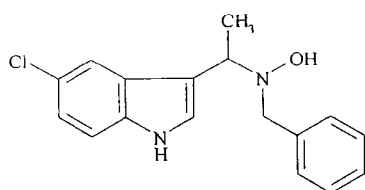
(24)



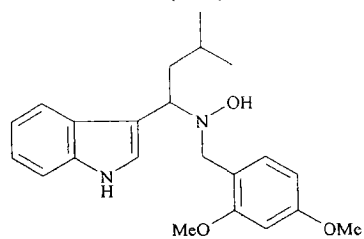
(37)



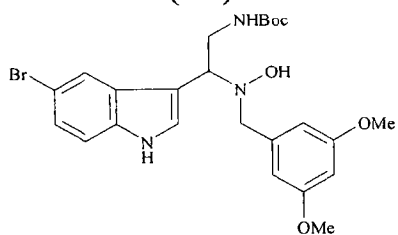
(38)



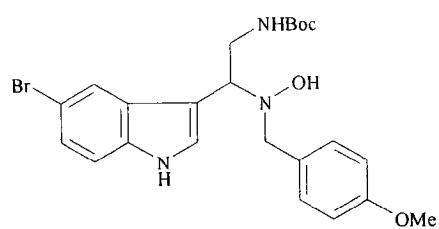
(39)



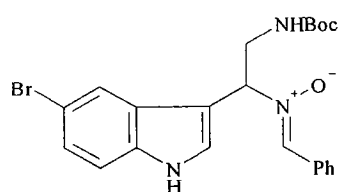
(40)



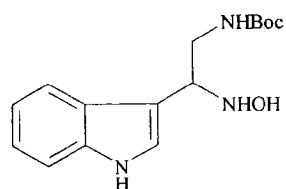
(10)



(9)

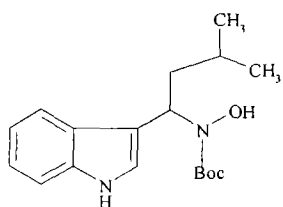


(20 bis)

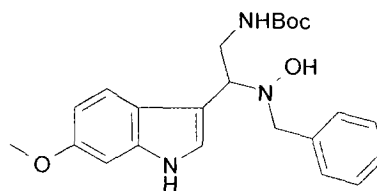


(46)

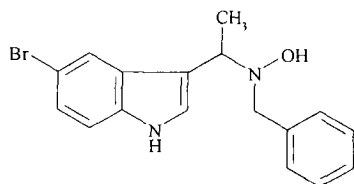
[0438]



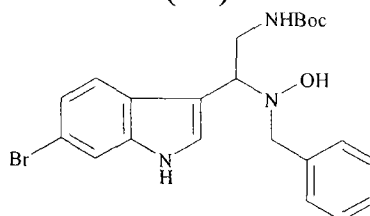
(47)



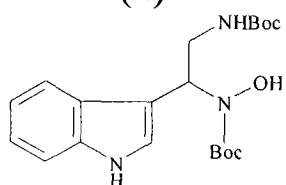
(50)



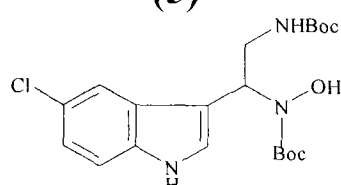
(1)



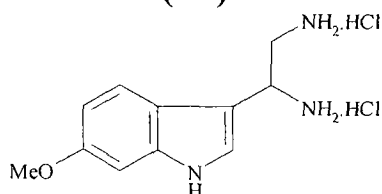
(5)



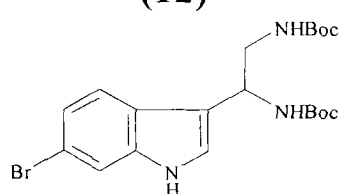
(11)



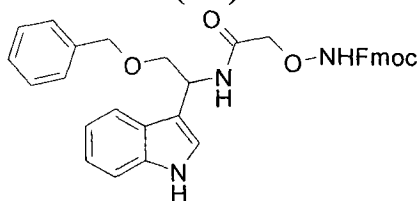
(12)



(31)



(36)



(48)

[0439] 本发明还涉及如上面所定义的式 (I) 的化合物用于制备基于复合材料的假体的用途。

[0440] 本发明还涉及药物组合物,其包含与药学上可接受的载体相联合的:

[0441] - 至少一种如上面所定义的式 (I) 的化合物,和

[0442] - 至少一种抗生素化合物,尤其是氟喹诺酮类家族的抗生素化合物,例如环丙沙星、诺氟沙星、培氟沙星、énofloxacin、氧氟沙星、左氧氟沙星和莫西沙星。

[0443] 表述“药学上可接受的载体”尤其是指纤维素、淀粉、苯甲醇、聚乙二醇、明胶、乳糖、聚山梨酯、硬脂酸镁或硬脂酸钙、黄原胶、瓜耳胶、藻酸盐、胶态二氧化硅。

[0444] 根据本发明的组合物可以通过口服、肠胃外、局部或直肠途径或者以气雾剂的形式来使用。

[0445] 作为用于口服施用的固体组合物,可以使用片剂、丸剂、明胶胶囊、粉剂或颗粒剂。

在这些组合物中,根据本发明的活性产物与一种或多种惰性的稀释剂或辅助剂,例如蔗糖、乳糖或淀粉相混合。这些组合物可以包含除稀释剂以外的其他物质,例如,润滑剂例如硬脂酸镁,或者用于受控释放的包衣。

[0446] 作为用于口服施用的液体组合物,可以使用药学上可接受的溶液、悬浮液、乳剂、糖浆剂和酞剂,其包含惰性稀释剂,例如水或石蜡油。这些组合物还可以包含除稀释剂以外的其他物质,例如润湿性产物、甜味剂或调味香料。

[0447] 用于肠胃外使用的组合物可以是无菌溶液或乳剂。作为溶剂或载体,可以使用水、丙二醇、聚乙二醇、植物油(特别是橄榄油)、可注射的有机酯(例如,油酸乙酯)。这些组合物还可以包含辅助剂,特别是润湿剂、等渗剂、乳化剂、分散剂和稳定剂。

[0448] 灭菌可以以多种方式进行,例如借助于细菌学滤器,通过辐射,或通过加热。它们还可以以无菌的固体组合物的形式来制备,所述无菌的固体组合物可以在使用时被溶解在无菌水或任何其他可注射的无菌介质中。

[0449] 用于局部施用的组合物可以为例如乳膏剂、软膏剂、洗剂或气雾剂。

[0450] 用于直肠施用的组合物为栓剂或直肠胶囊,其除了活性成分外,还包含赋形剂例如可可脂、半合成的甘油酯或聚乙二醇。

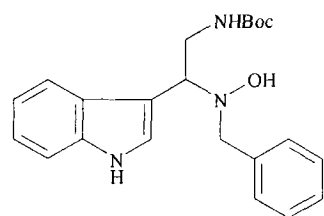
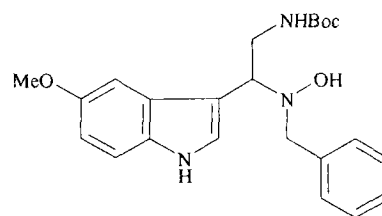
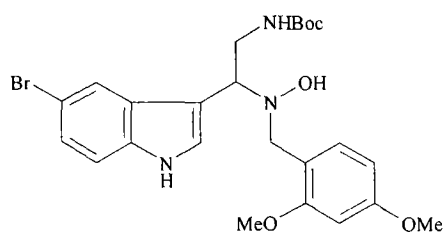
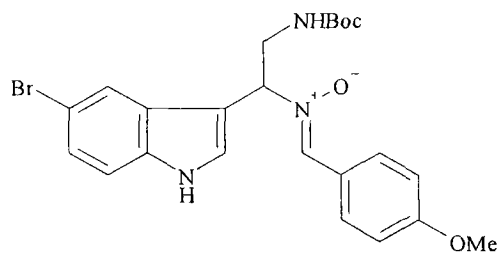
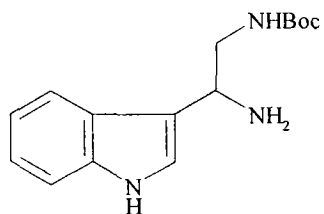
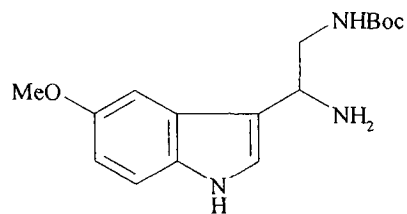
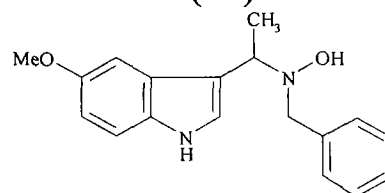
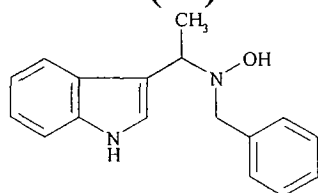
[0451] 所述组合物还可以为气雾剂。

[0452] 为了以液体气雾剂的形式来进行使用,所述组合物可以为稳定的 无菌溶液,或者在使用时被溶解在无热原的无菌水、血清或任何其他药学上可接受的载体中的固体组合物。为了以用于直接吸入的干燥气雾剂的形式来进行使用,将活性成分精细地分散开并与稀释剂或具有 30-80 μ m 的颗粒尺寸的水溶性固体载体(例如葡聚糖、甘露醇或乳糖)相联合。

[0453] 根据本发明的一种有利的药物组合物为如上面所定义的组合物,其用于同时、分开或在时间上错开应用,以用于治疗与细菌感染相关的病理学状态,对于所述细菌感染而言存在有对于抗菌剂的抗性。

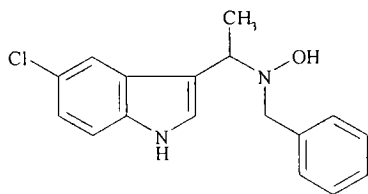
[0454] 根据一个有利的实施方案,根据本发明的药物组合的特征在于,所述式(I)的化合物选自下列化合物之一:

[0455]

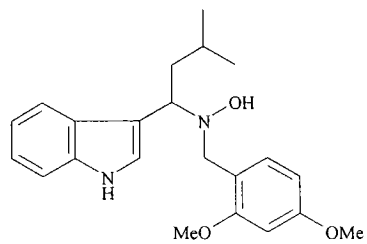
**(6)****(7)****(8)****(20)****(23)****(24)**

[0456]

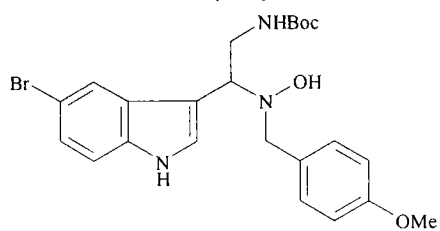
(37)



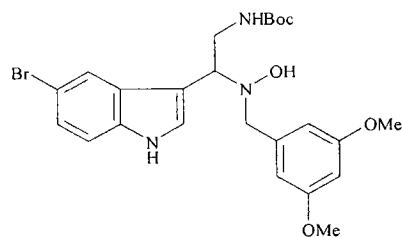
(38)



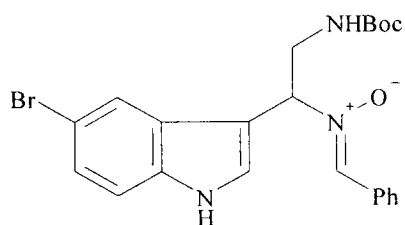
(39)



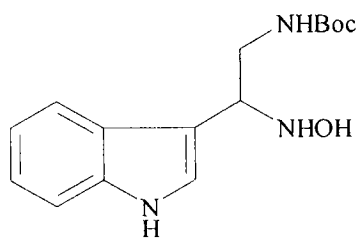
(40)



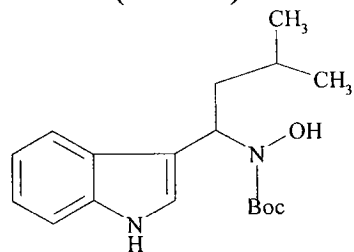
(9)



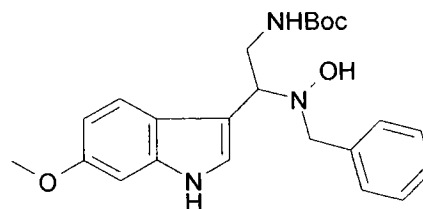
(10)



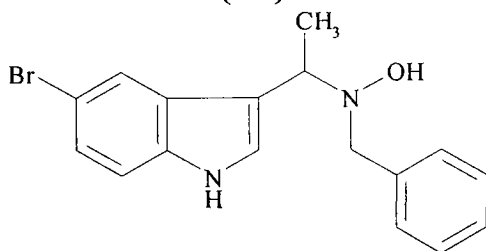
(20 bis)



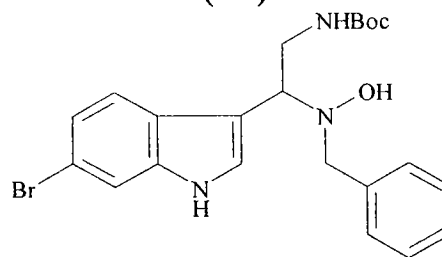
(46)



(47)



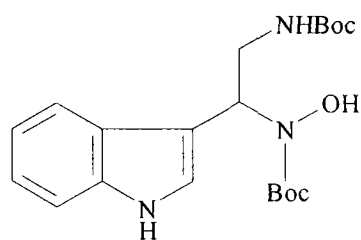
(50)



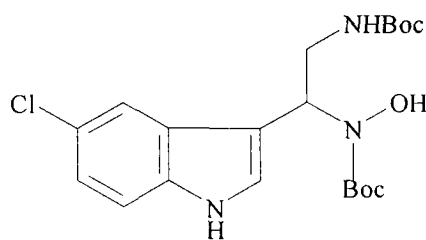
(1)

(5)

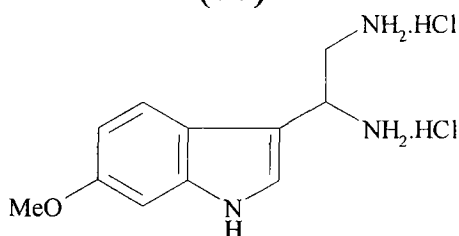
[0457]



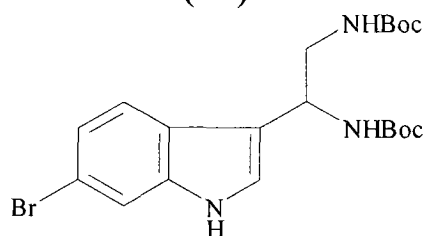
(11)



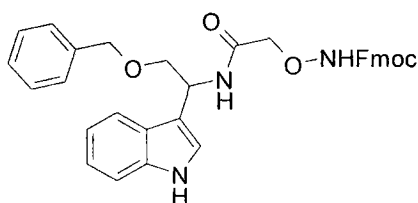
(12)



(31)



(36)



(48)

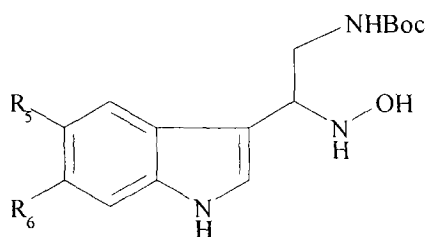
[0458] 根据一个有利的实施方案,如上面所定义的本发明的药物组合物包含约 350 至约 2000mg,优选地约 1000 至约 1500mg 的根据本发明的式 (I) 的化合物(以每日 1 至 4 次施用),以及约 350 至约 2000mg,优选地约 1000 至约 1500mg 的抗生素化合物,尤其是氟喹诺酮类家族的抗生素化合物,例如环丙沙星(以每日 1 至 4 次施用,优选地以每日 2 次施用)。

[0459] 此处所指出的剂量是对于体重 70kg(使用的平均重量)的成人。因此,在根据本发明的药物组合物中,式 (I) 的化合物和抗生素化合物的剂量优选地在约 15 至约 25mg/kg/天的范围内变化。

[0460] 在人的治疗中,根据本发明的化合物特别可用于治疗细菌起源的感染。剂量依赖于所寻求的效应和治疗的持续时间。医生将决定他根据年龄、体重、感染程度以及对于待治疗的受试者而言特有的其他因素而认为根据所述治疗最合适的使用剂量。通常,对于成人而言,剂量为 750mg 至 3g 活性产物(通过口服途径,以每日 2 或 3 次施用)或者 400mg 至 1.2g(通过静脉内途径)。

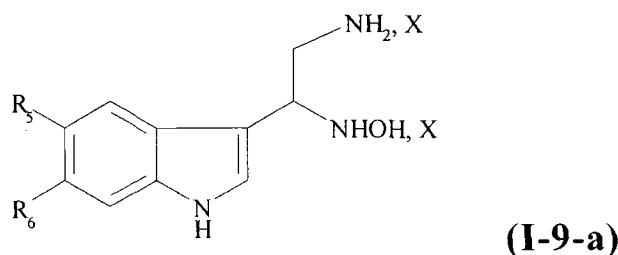
[0461] 本发明还涉及下述式 (I-6-a) 的化合物:

[0462]



(I-6-a)

- [0463] 其中, R_5 和 R_6 相互独立地表示选自下列基团之一的基团:
- [0464] * 氢原子;
- [0465] * 包含 1 至 4 个碳原子的烷基, 尤其是甲基;
- [0466] * 三氟甲基;
- [0467] * 三氟甲氧基;
- [0468] * 羟基;
- [0469] * 包含 1 至 7 个碳原子的烷氧基, 尤其是甲氧基或苄氧基;
- [0470] * 卤素原子, 尤其是 Br、Cl、F 或 I;
- [0471] * 氨基 NH_2 ;
- [0472] * N- 烷基氨基 NHR_a , 其中 R_a 如上面所定义;
- [0473] * N, N- 二烷基氨基 NR_aR_b , 尤其是 N, N- 二甲基氨基, 其中 R_a 和 R_b 如上面所定义,
- [0474] 所述式 (I-6-a) 的化合物可以以旋光异构体的形式, 即以对映异构体和非对映异构体的形式或者这些不同形式的混合物, 其中包括外消旋混合物; 或者在必要时, 以生理学上可接受的酸的盐的形式, 例如盐酸盐、甲酸盐或草酸盐 ($HOOCCOOH$)。
- [0475] 上面提及的式 (I-6-a) 的化合物属于吡啶 β -(N-Boc) 氨基 N- 羟基胺类家族。
- [0476] 本发明涉及如上面所定义的式 (I-6-a) 的化合物, 其特征在于:
- [0477] $-R_5$ 表示氢原子或溴原子;
- [0478] $-R_6$ 表示氢原子或溴原子,
- [0479] 应当理解, 优选地, 当 R_6 表示溴原子时, 则 R_5 表示氢原子,
- [0480] 以及, 当 R_5 表示溴原子时, 则 R_6 表示氢原子。
- [0481] 本发明还涉及下述式 (I-9-a) 的化合物:
- [0482]



- [0483] 其中:
- [0484] $-X$ 表示 HCl 、 $HCOOH$ 或 $HOOCCOOH$;
- [0485] $-R_5$ 和 R_6 相互独立地表示选自下列基团之一的基团:
- [0486] * 氢原子;
- [0487] * 包含 1 至 4 个碳原子的烷基, 尤其是甲基;
- [0488] * 三氟甲基;
- [0489] * 三氟甲氧基;
- [0490] * 羟基;
- [0491] * 包含 1 至 7 个碳原子的烷氧基, 尤其是甲氧基或苄氧基;
- [0492] * 卤素原子, 尤其是 Br、Cl、F 或 I;
- [0493] * 氨基 NH_2 ;
- [0494] * N- 烷基氨基 NHR_a , 其中 R_a 如上面所定义;

[0495] *N, N- 二烷基氨基 NR_aR_b , 尤其是 N, N- 二甲基氨基, 其中 R_a 和 R_b 如上面所定义,

[0496] 所述式 (I-9-a) 的化合物可以以旋光异构体的形式, 即以对映异构体和非对映异构体的形式或者这些不同形式的混合物, 其中包括外消旋混合物; 或者在必要时, 以生理学上可接受的酸的盐的形式, 例如盐酸盐、甲酸盐或草酸盐 (HOOCCOOH)。

[0497] 上面提及的式 (I-9-a) 的化合物属于 β -胺化的吲哚伯 N- 羟基胺类家族。

[0498] 根据本发明的优选的化合物为如上面所定义的式 (I-9-a) 的化合物, 其特征在于:

[0499] -X 表示 HCl,

[0500] - R_5 表示氢原子或溴原子;

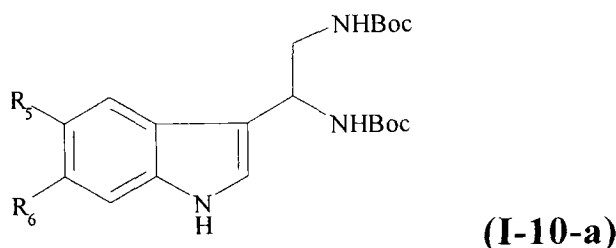
[0501] - R_6 表示氢原子或溴原子,

[0502] 应当理解, 优选地, 当 R_6 表示溴原子时, 则 R_5 表示氢原子,

[0503] 以及, 当 R_5 表示溴原子时, 则 R_6 表示氢原子。

[0504] 本发明还涉及下述式 (I-10-a) 的化合物:

[0505]



[0506] 其中, R_5 和 R_6 相互独立地表示选自下列基团之一的基团:

[0507] * 氢原子;

[0508] * 包含 1 至 4 个碳原子的烷基, 尤其是甲基;

[0509] * 三氟甲基;

[0510] * 三氟甲氧基;

[0511] * 羟基;

[0512] * 包含 1 至 7 个碳原子的烷氧基, 尤其是甲氧基或苄氧基;

[0513] * 卤素原子, 尤其是 Br、Cl、F 或 I;

[0514] * 氨基 NH_2 ;

[0515] *N- 烷基氨基 NHR_a , 其中 R_a 如上面所定义;

[0516] *N, N- 二烷基氨基 NR_aR_b , 尤其是 N, N- 二甲基氨基, 其中 R_a 和 R_b 如上面所定义,

[0517] 所述式 (I-10-a) 的化合物可以以旋光异构体的形式, 即以对映异构体和非对映异构体的形式或者这些不同形式的混合物, 其中包括外消旋混合物。

[0518] 上面提及的式 (I-10-a) 的化合物属于吲哚二 -N-Boc 二胺类家族。

[0519] 根据本发明的优选的化合物为如上面所定义的 (I-10-a) 的化合物, 其特征在于:

[0520] - R_5 表示氢原子或溴原子;

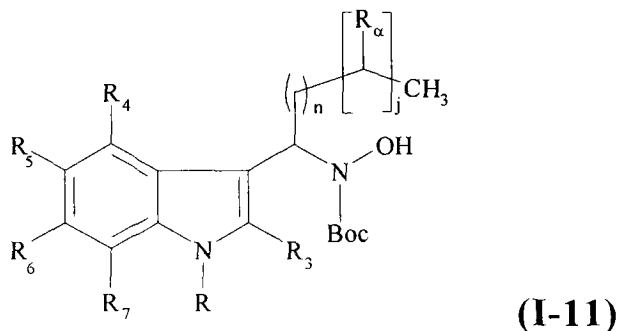
[0521] - R_6 表示氢原子或溴原子,

[0522] 应当理解, 优选地, 当 R_6 表示溴原子时, 则 R_5 表示氢原子,

[0523] 以及, 当 R_5 表示溴原子时, 则 R_6 表示氢原子。

[0524] 本发明还涉及下述式 (I-11) 的化合物:

[0525]



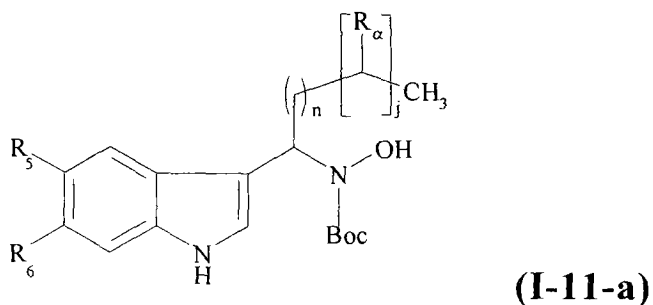
[0526] 其中：

[0527] $-n$ 等于 0、1 或 2；[0528] $-j$ 等于 0 或 1；[0529] $-R$ 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 如上面在式 (I) 中所定义；[0530] $-R_\alpha$ 表示氢原子或者甲基或乙基。

[0531] 式 (I-11) 的化合物相应于这样的式 (I) 的化合物，即其中：

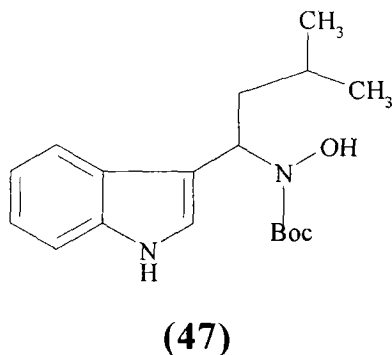
[0532] $-R_1$ 表示 $-(CH_2)_n-(CHR_\alpha)_j-CH_3$ 基团；[0533] $-R_2$ 表示 OH 基团；和[0534] $-B$ 表示其中 $GP_1 = \text{Boc}$ 的式 (B-2) 的基团。[0535] 根据一个优选的实施方案，式 (I-11) 的化合物相应于其中 R 、 R_3 、 R_4 和 R_7 表示氢原子的上面给出的式。此类化合物形成了相应于下述通式 (I-11-a) 的亚家族：

[0536]

[0537] 其中， n 、 j 、 R_α 、 R_5 和 R_6 如上面所定义。

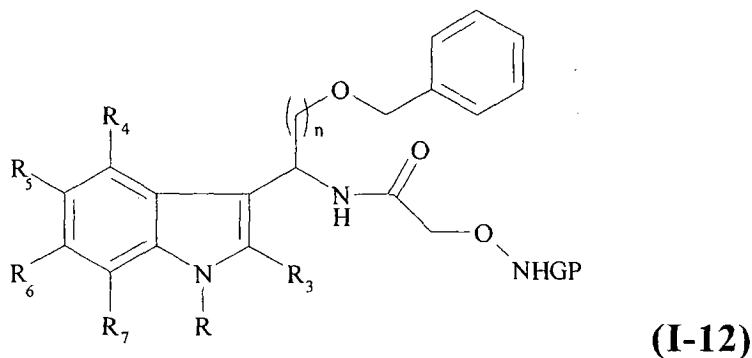
[0538] 本发明特别涉及下式的化合物：

[0539]



[0540] 本发明还涉及下述式 (I-12) 的化合物：

[0541]



[0542] 其中：

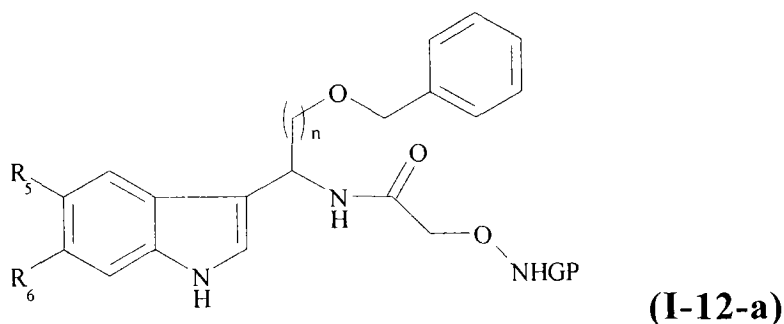
[0543] -n 等于 1 或 2；

[0544] -R、R₃、R₄、R₅、R₆ 和 R₇ 如上面在式 (I) 中所定义；[0545] -GP 表示 Boc、Fmoc、Ac、Bz 或 CF₃CO 基团。

[0546] 式 (I-12) 的化合物相应于这样的式 (I) 的化合物，即其中：

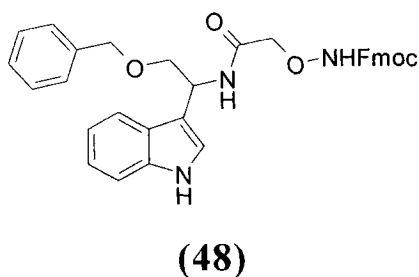
[0547] -R₁ 表示 -(CH₂)_n-O-CH₂-Ph 基团；[0548] -R₂ 表示 COCH₂ONHGP 基团；和[0549] -B 表示其中 R_c = H 的式 (B-3) 的基团。[0550] 根据一个优选的实施方案，式 (I-12) 的化合物相应于其中 R、R₃、R₄ 和 R₇ 表示氢原子的上面给出的式。此类化合物形成了相应于下述通式 (I-12-a) 的亚家族：

[0551]

[0552] 其中，n、GP、R₅ 和 R₆ 如上面所定义。

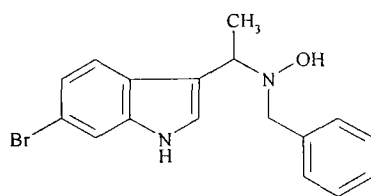
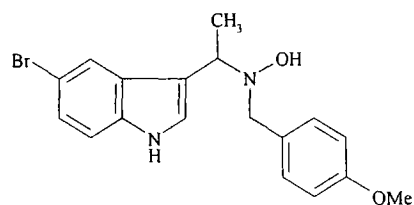
[0553] 本发明特别涉及下式的化合物：

[0554]

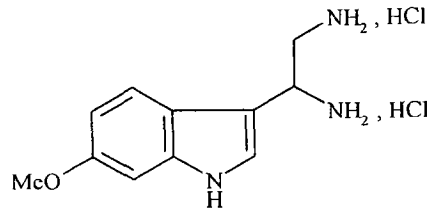
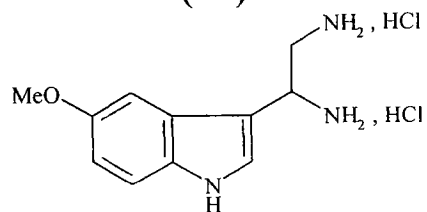
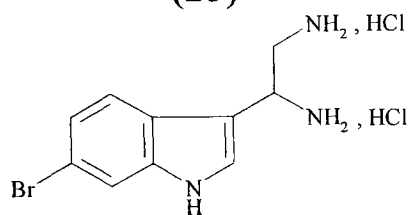
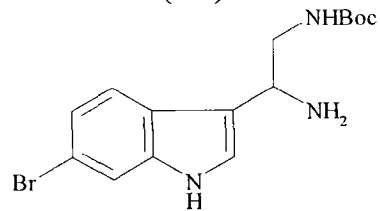
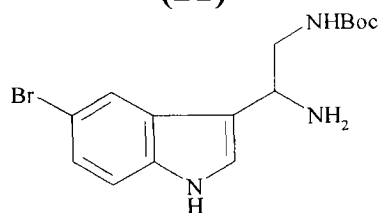
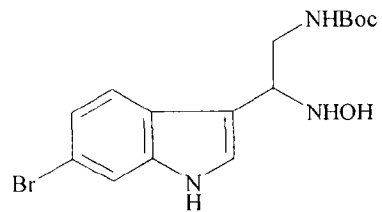
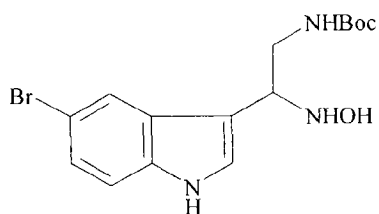
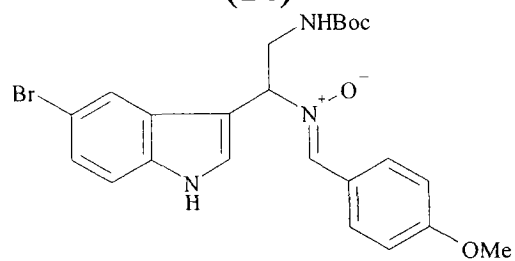
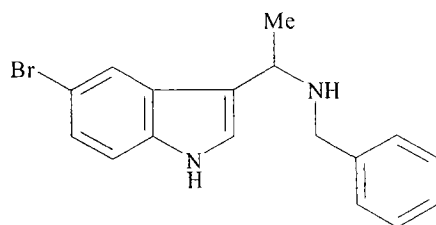
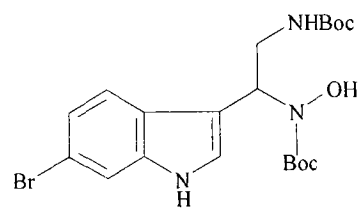
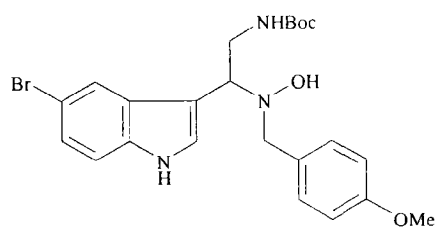


[0555] 本发明还涉及相应于下列式之一化合物：

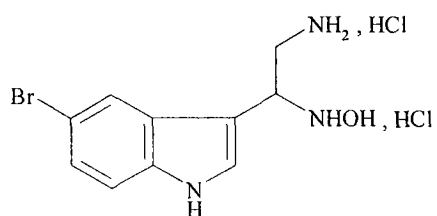
[0556]

**(2)****(3)**

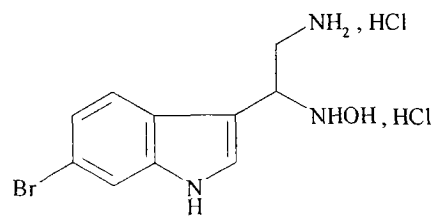
[0557]



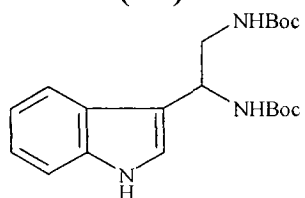
[0558]



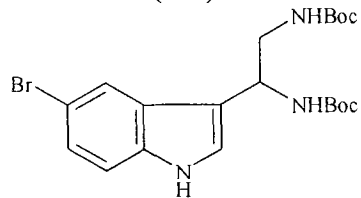
(32)



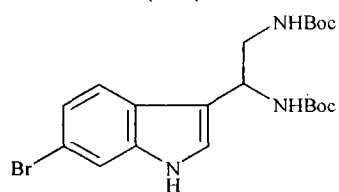
(33)



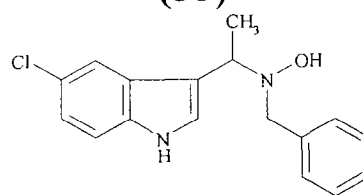
(34)



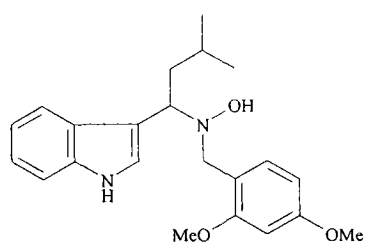
(35)



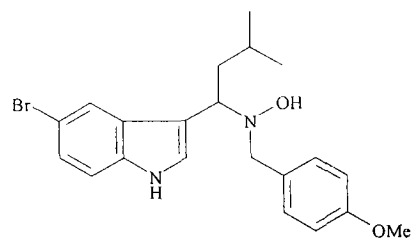
(36)



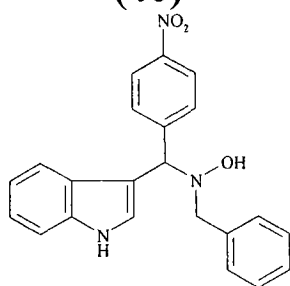
(39)



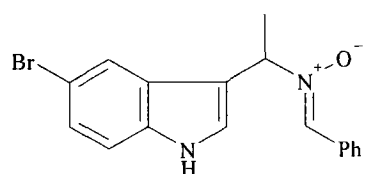
(40)



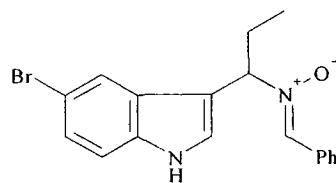
(41)



(42)

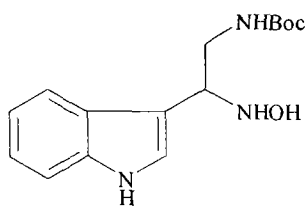


(43)

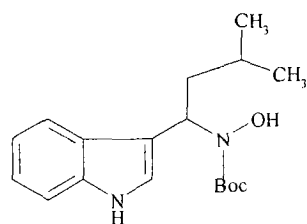


(44)

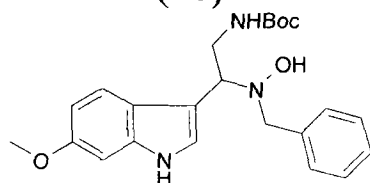
[0559]



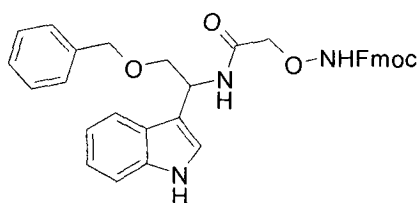
(46)



(47)



(50)



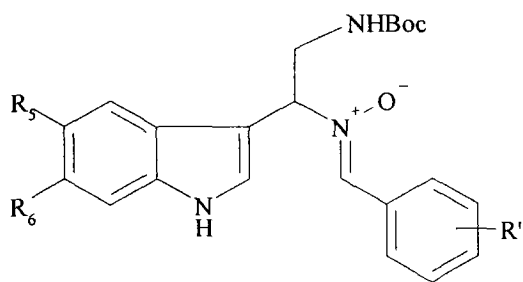
(48)

[0560] 本发明还涉及药物组合物,其包含与药学上可接受的化合物相联合的相应于式 (I-6-a)、(I-9-a)、(I-10-a)、(I-11-a) 或 (50) 之一的如上面所定义的化合物。

[0561] 根据一个实施方案,如上面所定义并且包含相应于式 (I-6-a)、(I-9-a)、(I-10-a)、(I-11-a) 或 (50) 之一的如上面所定义的化合物的药物组合物,包含约 350 至约 2000mg,优选地约 1000 至约 1500mg 的所述式 (I-6-a)、(I-9-a)、(I-10-a)、(I-11-a) 或 (50) 的化合物 (以每日 1 至 4 次施用,尤其是以每日 2 次施用)。

[0562] 本发明还涉及下述式 (I-5-bis) 的吲哚硝酮的制备方法:

[0563]



(I-5-bis)

[0564] 其中:

[0565] $-R_5$ 和 R_6 相互独立地表示选自下列基团之一的基团:

[0566] * 氢原子;

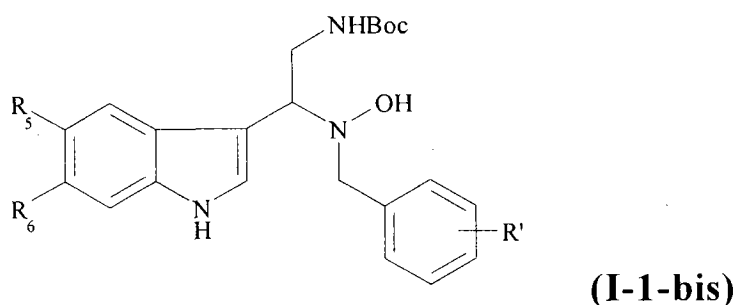
[0567] * 包含 1 至 4 个碳原子的烷基,尤其是甲基;

[0568] * 三氟甲基;

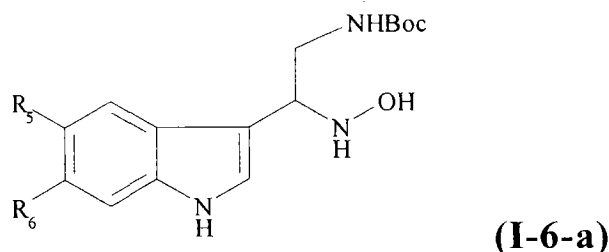
[0569] * 三氟甲氧基;

[0570] * 羟基;

- [0571] * 包含 1 至 7 个碳原子的烷氧基,尤其是甲氧基或苄氧基;
- [0572] * 卤素原子,尤其是 Br、Cl、F 或 I;
- [0573] * 氨基 NH_2 ;
- [0574] * N- 烷基氨基 NHR_a , 其中 R_a 如上面所定义;
- [0575] * N, N- 二烷基氨基 NR_aR_b , 尤其是 N, N- 二甲基氨基, 其中 R_a 和 R_b 如上面所定义,
- [0576] -R' 表示选自下列基团之一的基团:
- [0577] * 氢原子;
- [0578] * OH 基团;
- [0579] * 包含 1 至 4 个碳原子的烷氧基,尤其是邻-甲氧基、间-甲氧基和对-甲氧基;
- [0580] * NH_2 基团;
- [0581] * N- 烷基氨基 NHR_a , 其中 R_a 如上面所定义;
- [0582] * N, N- 二烷基氨基 NR_aR_b , 尤其是 N, N- 二甲基氨基, 其中 R_a 和 R_b 如上面所定义,
- [0583] 所述方法的特征在于,其包括氧化下述式 (I-1-bis) 的化合物的步骤,优选地,所述氧化在甲苯中使用 MnO_2 或者在二氯甲烷中使用 AMCPB 或者在 DCM/ 水混合物中使用次氯酸钠液,优选地在甲苯中使用 MnO_2 , 优选地在 100°C 下来进行,
- [0584]



- [0585] 其中, R_5 、 R_6 和 R' 如上面所定义。
- [0586] 式 (I-1-bis) 的化合物相应于其中 $\text{R}_1 = \text{CH}_2\text{NHBoc}$ 且 $\text{R}'' = \text{H}$ 的式 (I-1-a) 的化合物。
- [0587] 本发明还涉及从吲哚硝酮类开始来制备 β -胺化的吲哚 N-(Boc) 羟基胺类的方法,其相应于下述式 (I-6-a) 的化合物的制备方法:
- [0588]



- [0589] 其中, R_5 和 R_6 相互独立地表示选自下列基团之一的基团:
- [0590] * 氢原子;
- [0591] * 包含 1 至 4 个碳原子的烷基,尤其是甲基;
- [0592] * 三氟甲基;
- [0593] * 三氟甲氧基;

[0594] * 羟基；

[0595] * 包含 1 至 7 个碳原子的烷氧基，尤其是甲氧基或苄氧基；

[0596] * 卤素原子，尤其是 Br、Cl、F 或 I；

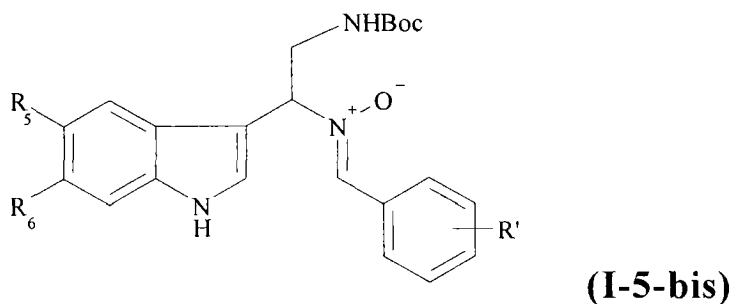
[0597] * 氨基 NH_2 ；

[0598] * N- 烷基氨基 NHR_a ，其中 R_a 如上面所定义；

[0599] * N, N- 二烷基氨基 NR_aR_b ，尤其是 N, N- 二甲基氨基，其中 R_a 和 R_b 如上面所定义，

[0600] 所述方法包括用 $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (盐酸羟胺) 处理下述式 (I-5-bis) 的化合物的步骤，优选地，所述处理在甲醇中在环境温度下进行；

[0601]



[0602] 其中，

[0603] R_5 和 R_6 如上面所定义，和

[0604] R' 表示选自下列基团之一的基团：

[0605] * 氢原子；

[0606] * OH 基团；

[0607] * 包含 1 至 4 个碳原子的烷氧基，尤其是邻 - 甲氧基、间 - 甲氧基和对 - 甲氧基；

[0608] * NH_2 基团；

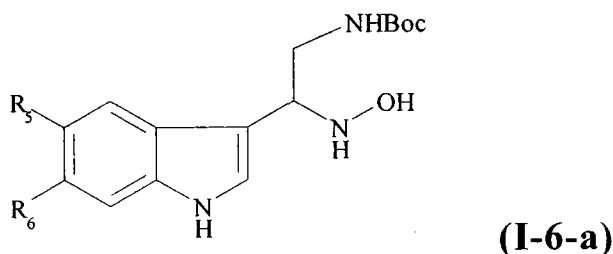
[0609] * N- 烷基氨基 NHR_a ，其中 R_a 如上面所定义；

[0610] * N, N- 二烷基氨基 NR_aR_b ，尤其是 N, N- 二甲基氨基，其中 R_a 和 R_b 如上面所定义。

[0611] 本发明涉及如上面提及的式 (I-6-a) 的化合物的制备方法，其中所述式 (I-5-bis) 的化合物从式 (I-1-bis) 的化合物开始通过如上面所定义的制备方法来获得。

[0612] 本发明涉及从吲哚 N- 羟基胺类开始来制备 β - 胺化的吲哚 N-(Boc) 羟基胺类的方法，其相应于下述式 (I-6-a) 的化合物的制备：

[0613]



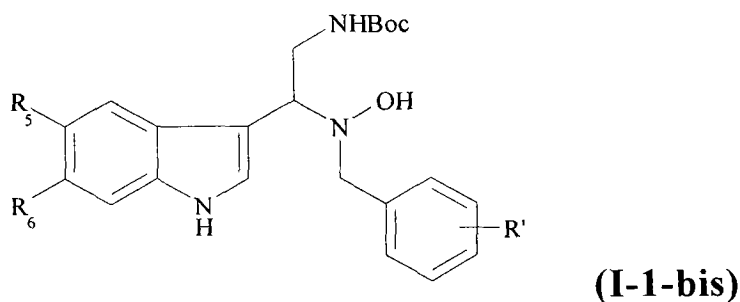
[0614] 其中， R_5 和 R_6 相互独立地表示选自下列基团之一的基团：

[0615] * 氢原子；

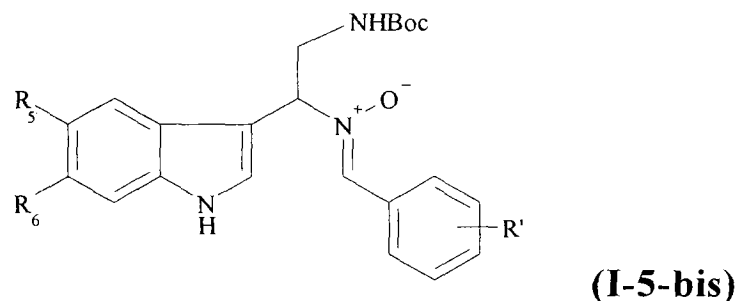
[0616] * 包含 1 至 4 个碳原子的烷基，尤其是甲基；

[0617] * 三氟甲基；

- [0618] * 三氟甲氧基；
- [0619] * 羟基；
- [0620] * 包含 1 至 7 个碳原子的烷氧基，尤其是甲氧基或苄氧基；
- [0621] * 卤素原子，尤其是 Br、Cl、F 或 I；
- [0622] * 氨基 NH_2 ；
- [0623] * N- 烷基氨基 NHR_a ，其中 R_a 如上面所定义；
- [0624] * N, N- 二烷基氨基 NR_aR_b ，尤其是 N, N- 二甲基氨基，其中 R_a 和 R_b 如上面所定义，
- [0625] 所述方法包括下列步骤：
- [0626] - 优选地用 MnO_2 ，优选地在甲苯中，于 100°C 氧化下述式 (I-1-bis) 的化合物的步骤：
- [0627]



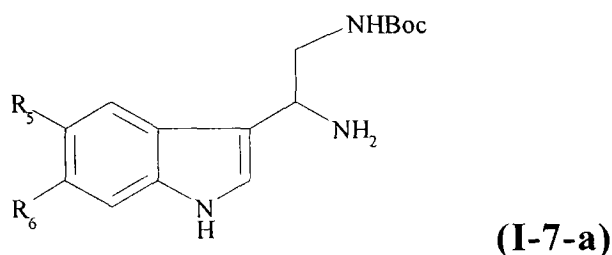
- [0628] 其中：
- [0629] $-\text{R}_5$ 和 R_6 如上面所定义，和
- [0630] $-\text{R}'$ 表示选自下列基团之一的基团：
- [0631] * 氢原子；
- [0632] * OH 基团；
- [0633] * 包含 1 至 4 个碳原子的烷氧基，尤其是邻 - 甲氧基、间 - 甲氧基和对 - 甲氧基；
- [0634] * NH_2 基团；
- [0635] * N- 烷基氨基 NHR_a ，其中 R_a 如上面所定义；
- [0636] * N, N- 二烷基氨基 NR_aR_b ，尤其是 N, N- 二甲基氨基，其中 R_a 和 R_b 如上面所定义，
- [0637] 以便获得下述式 (I-5-bis) 的化合物：
- [0638]



- [0639] 其中， R_5 、 R_6 和 R' 如上面所定义，
- [0640] - 和，优选地在甲醇中，在环境温度下，用 $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ 处理在前一个步骤结束时获得的式 (I-5-bis) 的化合物的步骤，以便获得式 (I-6-a) 的化合物。
- [0641] 本发明涉及从 β -胺化的吲哚 N-(Boc) 羟基胺类开始来制备经单保护的吲哚 1，

2-二胺类的方法,其相应于下述式(I-7-a)的化合物的制备:

[0642]



[0643] 其中, R_5 和 R_6 相互独立地表示选自下列基团之一的基团:

[0644] * 氢原子;

[0645] * 包含 1 至 4 个碳原子的烷基,尤其是甲基;

[0646] * 三氟甲基;

[0647] * 三氟甲氧基;

[0648] * 羟基;

[0649] * 羟甲基 ($-\text{CH}_2\text{OH}$);

[0650] * 包含 1 至 7 个碳原子的烷氧基,尤其是甲氧基或苄氧基;

[0651] * 卤素原子,尤其是 Br、Cl、F 或 I;

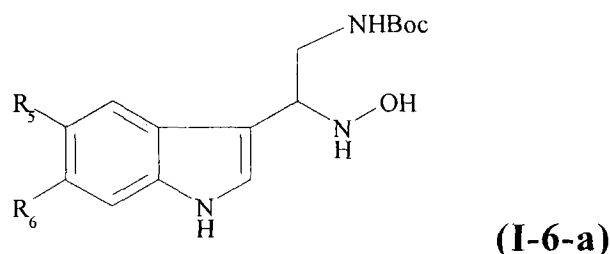
[0652] * 氨基 NH_2 ;

[0653] * N-烷基氨基 NHR_a , 其中 R_a 如上面所定义;

[0654] * N, N-二烷基氨基 NR_aR_b , 尤其是 N, N-二甲基氨基, 其中 R_a 和 R_b 如上面所定义,

[0655] 所述方法包括用 TiCl_3/HCl 处理下述式(I-6-a)的化合物的步骤,优选地,所述处理在甲醇中在环境温度下进行:

[0656]

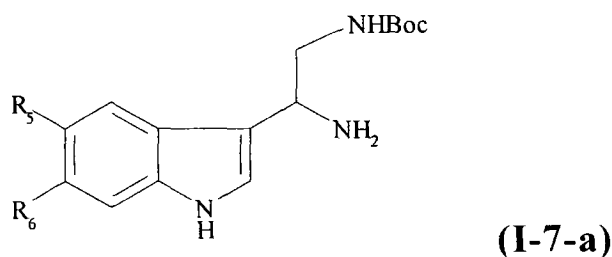


[0657] 其中, R_5 和 R_6 如上面所定义。

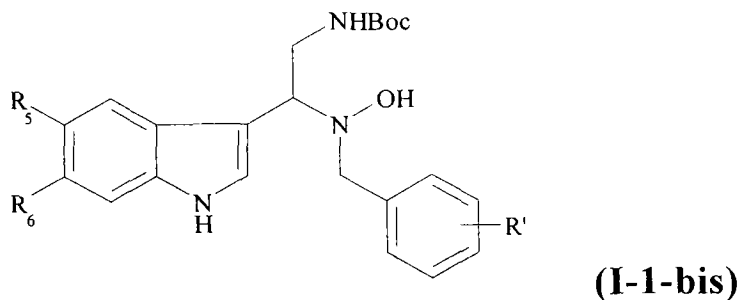
[0658] 本发明还涉及如上面所定义的式(I-7-a)的化合物的制备方法,其中所述式(I-6-a)的化合物从式(I-1-bis)的化合物开始通过上面提及的制备方法来获得。

[0659] 本发明还涉及从吲哚 N-羟基胺类开始来制备经单保护的吲哚 1,2-二胺类,这相应于下述式(I-7-a)的化合物的制备方法:

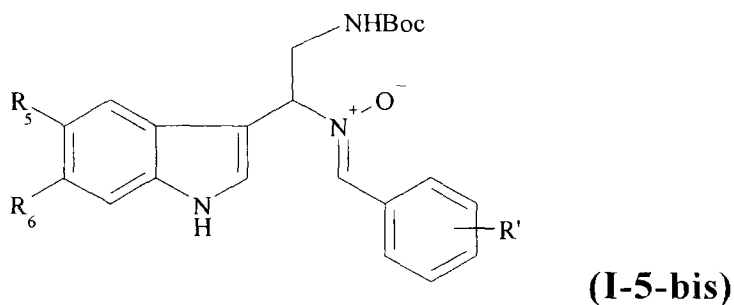
[0660]



- [0661] 其中, R_5 和 R_6 相互独立地表示选自下列基团之一的基团:
- [0662] * 氢原子;
- [0663] * 包含 1 至 4 个碳原子的烷基, 尤其是甲基;
- [0664] * 三氟甲基;
- [0665] * 三氟甲氧基;
- [0666] * 羟基;
- [0667] * 包含 1 至 7 个碳原子的烷氧基, 尤其是甲氧基或苄氧基;
- [0668] * 卤素原子, 尤其是 Br、Cl、F 或 I;
- [0669] * 氨基 NH_2 ;
- [0670] * N- 烷基氨基 NHR_a , 其中 R_a 如上面所定义;
- [0671] * N, N- 二烷基氨基 NR_aR_b , 尤其是 N, N- 二甲基氨基, 其中 R_a 和 R_b 如上面所定义,
- [0672] 所述方法包括下列步骤:
- [0673] - 优选地用 MnO_2 , 优选地在甲苯中, 于 $100^\circ C$ 氧化下述式 (I-1-bis) 的化合物的步骤:
- [0674]



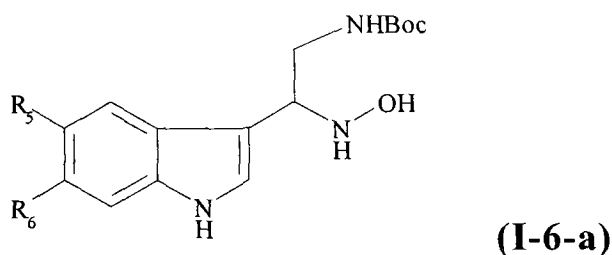
- [0675] 其中:
- [0676] - R_5 和 R_6 如上面所定义, 和
- [0677] - R' 表示选自下列基团之一的基团:
- [0678] * 氢原子;
- [0679] * OH 基团;
- [0680] * 包含 1 至 4 个碳原子的烷氧基, 尤其是邻 - 甲氧基、间 - 甲氧基和对 - 甲氧基;
- [0681] * NH_2 基团;
- [0682] * N- 烷基氨基 NHR_a , 其中 R_a 如上面所定义;
- [0683] * N, N- 二烷基氨基 NR_aR_b , 尤其是 N, N- 二甲基氨基, 其中 R_a 和 R_b 如上面所定义,
- [0684] 以便获得下述式 (I-5-bis) 的化合物:
- [0685]



[0686] 其中, R_5 、 R_6 和 R' 如上面所定义,

[0687] - 优选地在甲醇中, 在环境温度下, 用 $NH_2OH \cdot HCl$ 处理在前一个步骤结束时获得的式 (I-5-bis) 的化合物的步骤, 以便获得下述式 (I-6-a) 的化合物:

[0688]

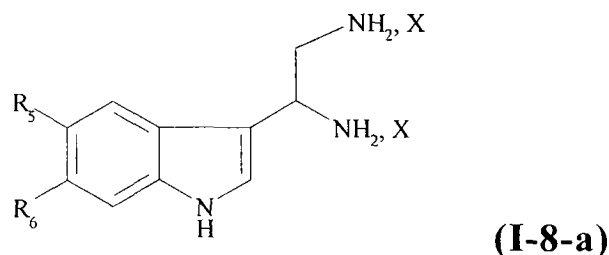


[0689] 其中, R_5 和 R_6 如上面所定义,

[0690] - 和, 优选地在甲醇中, 在环境温度下, 用 $TiCl_3/HCl$ 处理在前一个步骤结束时获得的式 (I-6-a) 的化合物的步骤, 以便获得式 (I-7-a) 的化合物。

[0691] 本发明还涉及从经单保护的吲哚 1,2-二胺类开始来制备吲哚 1,2-二胺类的二盐酸盐的方法, 其相应于下述式 (I-8-a) 的化合物的制备方法:

[0692]



[0693] 其中, R_5 和 R_6 相互独立地表示选自下列基团之一的基团:

[0694] * 氢原子;

[0695] * 包含 1 至 4 个碳原子的烷基, 尤其是甲基;

[0696] * 三氟甲基;

[0697] * 三氟甲氧基;

[0698] * 羟基;

[0699] * 包含 1 至 7 个碳原子的烷氧基, 尤其是甲氧基或苄氧基;

[0700] * 卤素原子, 尤其是 Br、Cl、F 或 I;

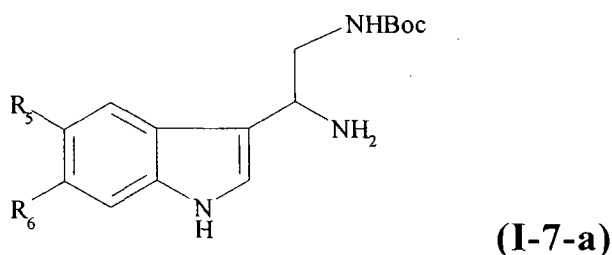
[0701] * 氨基 NH_2 ;

[0702] * N-烷基氨基 NHR_a , 其中 R_a 如上面所定义;

[0703] * N,N-二烷基氨基 NR_aR_b , 尤其是 N,N-二甲基氨基, 其中 R_a 和 R_b 如上面所定义,

[0704] 所述方法包括在 MeOH 中用 HCl 处理下述式 (I-7-a) 的化合物的步骤:

[0705]

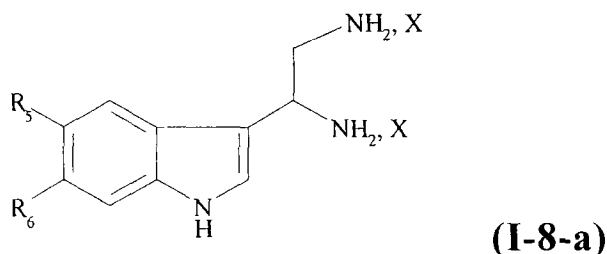


[0706] 其中, R_5 和 R_6 如上面所定义。

[0707] 本发明还涉及如上面所定义的式 (I-8-a) 的化合物的制备方法, 其中所述式 (I-7-a) 的化合物从式 (I-1-bis) 的化合物开始通过如上面所定义的制备方法来获得。

[0708] 本发明还涉及从吲哚 N- 羟基胺类开始来制备吲哚 1,2- 二胺类的二 盐酸盐的方法, 其相应于下述式 (I-8-a) 的化合物的制备:

[0709]



[0710] 其中, R_5 和 R_6 相互独立地表示选自下列基团之一的基团:

[0711] * 氢原子;

[0712] * 包含 1 至 4 个碳原子的烷基, 尤其是甲基;

[0713] * 三氟甲基;

[0714] * 三氟甲氧基;

[0715] * 羟基;

[0716] * 包含 1 至 7 个碳原子的烷氧基, 尤其是甲氧基或苄氧基;

[0717] * 卤素原子, 尤其是 Br、Cl、F 或 I;

[0718] * 氨基 NH_2 ;

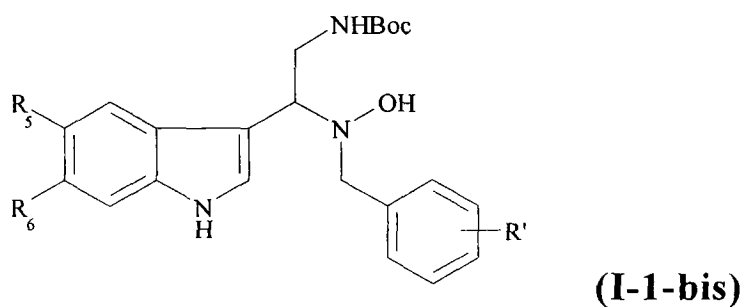
[0719] * N- 烷基氨基 NHR_a , 其中 R_a 如上面所定义;

[0720] * N, N- 二烷基氨基 NR_aR_b , 尤其是 N, N- 二甲基氨基, 其中 R_a 和 R_b 如上面所定义,

[0721] 所述方法包括下列步骤:

[0722] - 优选地用 MnO_2 , 优选地在甲苯中, 于 $100^\circ C$ 氧化下述式 (I-1-bis) 的化合物的步骤:

[0723]



[0724] 其中:

[0725] - R_5 和 R_6 如上面所定义, 和

[0726] - R' 表示选自下列基团之一的基团:

[0727] * 氢原子;

[0728] * OH 基团;

[0729] * 包含 1 至 4 个碳原子的烷氧基, 尤其是邻 - 甲氧基、间 - 甲氧基和对 - 甲氧基;

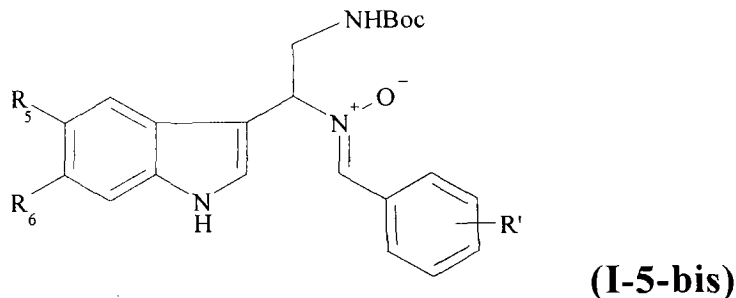
[0730] *NH₂ 基团；

[0731] *N- 烷基氨基 NHR_a, 其中 R_a 如上面所定义；

[0732] *N, N- 二烷基氨基 NR_aR_b, 尤其是 N, N- 二甲基氨基, 其中 R_a 和 R_b 如上面所定义,

[0733] 以便获得下述式 (I-5-bis) 的化合物；

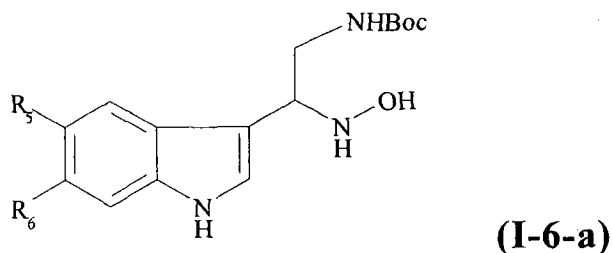
[0734]



[0735] 其中, R₅、R₆ 和 R' 如上面所定义,

[0736] - 优选地在甲醇中, 在环境温度下, 用 NH₂OH·HCl 处理在前一个步骤结束时获得的式 (I-5-bis) 的化合物的步骤, 以便获得下述式 (I-6-a) 的化合物；

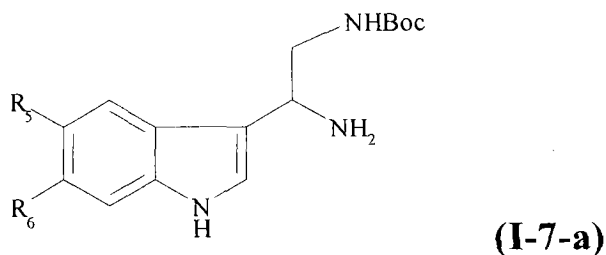
[0737]



[0738] 其中, R₅ 和 R₆ 如上面所定义,

[0739] - 优选地在甲醇中, 在环境温度下, 用 TiCl₃/HCl 处理在前一个步骤结束时获得的式 (I-6-a) 的化合物的步骤, 以便获得下述式 (I-7-a) 的化合物；

[0740]

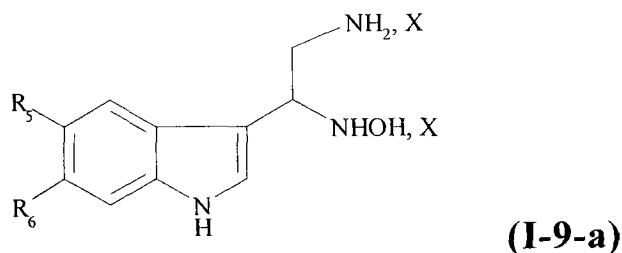


[0741] 其中, R₅ 和 R₆ 如上面所定义,

[0742] - 和, 在 MeOH 中用 HCl 处理在前一个步骤结束时获得的式 (I-7-a) 的化合物的步骤, 以便获得式 (I-8-a) 的化合物。

[0743] 本发明还涉及从 β-胺化的吲哚 N-(Boc) 羟基胺类开始来制备 β-胺化的吲哚伯 N-羟基胺类, 这相应于下述式 (I-9-a) 的化合物的制备；

[0744]



[0745] 其中：

[0746] -X 表示 HCl、HCOOH 或 HOOCCOOH；

[0747] -R₅ 和 R₆ 相互独立地表示选自下列基团之一的基团：

[0748] * 氢原子；

[0749] * 包含 1 至 4 个碳原子的烷基，尤其是甲基；

[0750] * 三氟甲基；

[0751] * 三氟甲氧基；

[0752] * 羟基；

[0753] * 包含 1 至 7 个碳原子的烷氧基，尤其是甲氧基或苄氧基；

[0754] * 卤素原子，尤其是 Br、Cl、F 或 I；

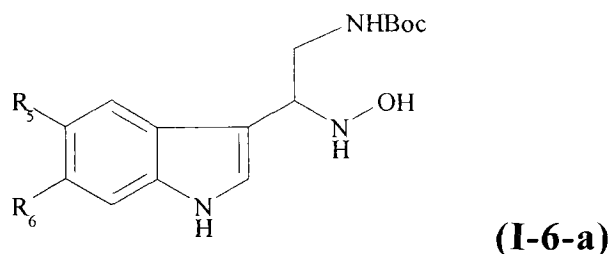
[0755] * 氨基 NH₂；

[0756] *N- 烷基氨基 NHR_a，其中 R_a 如上面所定义；

[0757] *N,N- 二烷基氨基 NR_aR_b，尤其是 N,N- 二甲基氨基，其中 R_a 和 R_b 如上面所定义，

[0758] 所述方法包括用干燥的 HCl 处理下述式 (I-6-a) 的化合物的步骤，优选地，所述处理在甲醇中在环境温度下进行；

[0759]

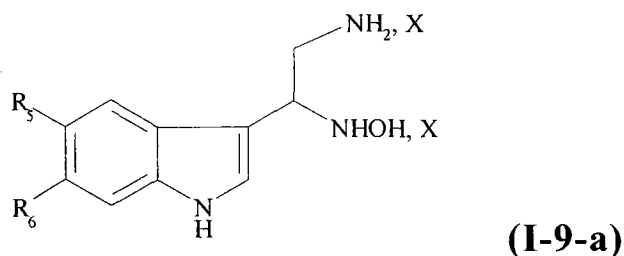


[0760] 其中，R₅ 和 R₆ 如上面所定义。

[0761] 本发明还涉及如上面所定义的式 (I-9-a) 的化合物的制备方法，其特征在于，所述式 (I-6-a) 的化合物从式 (I-1-bis) 的化合物开始通过如上面所定义的制备方法来获得。

[0762] 本发明还涉及从吲哚 N- 羟基胺类开始来制备 β- 胺化的吲哚伯 N- 羟基胺类，这相应于下述式 (I-9-a) 的化合物的制备方法：

[0763]



[0764] 其中：

[0765] -X 表示 HCl、HCOOH 或 HOOCCOOH；

[0766] -R₅ 和 R₆ 相互独立地表示选自下列基团之一的基团：

[0767] * 氢原子；

[0768] * 包含 1 至 4 个碳原子的烷基，尤其是甲基；

[0769] * 三氟甲基；

[0770] * 三氟甲氧基；

[0771] * 羟基；

[0772] * 包含 1 至 7 个碳原子的烷氧基，尤其是甲氧基或苄氧基；

[0773] * 卤素原子，尤其是 Br、Cl、F 或 I；

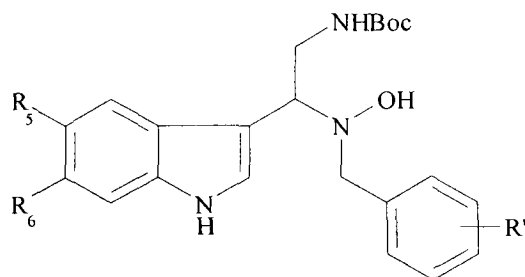
[0774] * 氨基 NH₂；

[0775] *N- 烷基氨基 NHR_a，其中 R_a 如上面所定义；

[0776] *N, N- 二烷基氨基 NR_aR_b，尤其是 N, N- 二甲基氨基，其中 R_a 和 R_b 如上面所定义，

[0777] - 优选地用 MnO₂，优选地在甲苯中，于 100℃ 氧化下述式 (I-1-bis) 的化合物的步骤：

[0778]



(I-1-bis)

[0779] 其中：

[0780] -R₅ 和 R₆ 如上面所定义，和

[0781] -R' 表示选自下列基团之一的基团：

[0782] * 氢原子；

[0783] *OH 基团；

[0784] * 包含 1 至 4 个碳原子的烷氧基，尤其是邻 - 甲氧基、间 - 甲氧基和对 - 甲氧基；

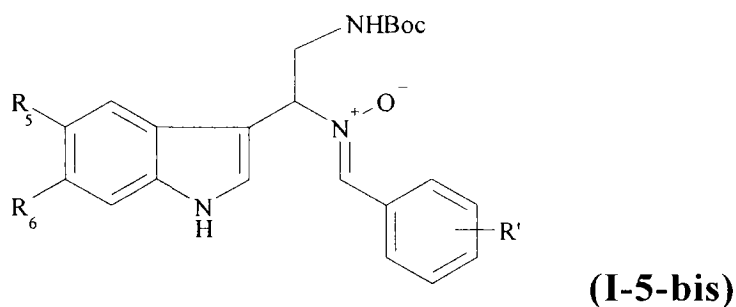
[0785] *NH₂ 基团；

[0786] *N- 烷基氨基 NHR_a，其中 R_a 如上面所定义；

[0787] *N, N- 二烷基氨基 NR_aR_b，尤其是 N, N- 二甲基氨基，其中 R_a 和 R_b 如上面所定义，

[0788] 以便获得下述式 (I-5-bis) 的化合物：

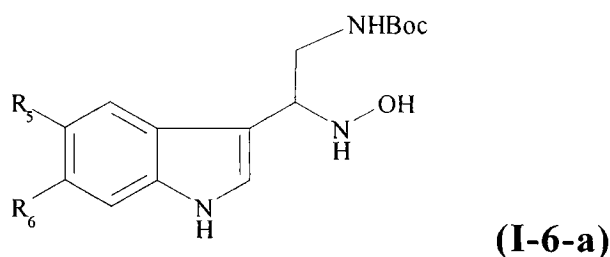
[0789]



[0790] 其中, R_5 、 R_6 和 R' 如上面所定义,

[0791] - 优选地在甲醇中, 在环境温度下, 用 $NH_2OH \cdot HCl$ 处理在前一个步骤结束时获得的式 (I-5-bis) 的化合物的步骤, 以便获得下述式 (I-6-a) 的化合物:

[0792]



[0793] 其中, R_5 和 R_6 如上面所定义,

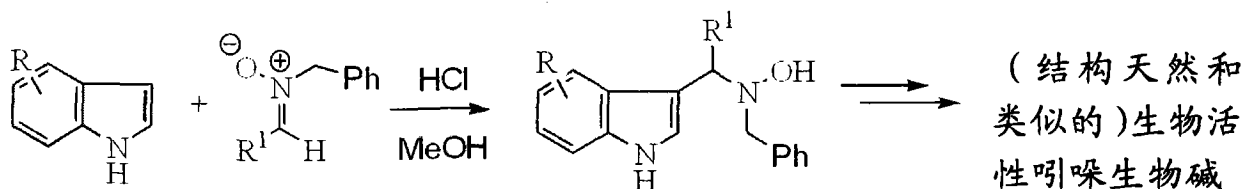
[0794] - 和, 优选地在甲醇中, 在环境温度下, 用干燥的 HCl 处理在前一个步骤结束时获得的式 (I-6-a) 的化合物的步骤, 以便获得式 (I-9-a) 的化合物。

[0795] 本发明还涉及用于制备式 (I-5-bis)、(I-6-a)、(I-7-a)、(I-8-a) 或 (I-9-a) 的化合物的如上面所定义的制备方法, 其特征在于, R_5 或 R_6 表示溴原子。

[0796] 实验部分 - 化学

[0797] 已开发了使得能够获得新型类别的生物活性海洋生物碱的原始合成策略。这些合成策略集中于对于吲哚环的硝酮反应。导致 β -胺化的吲哚 N-羟基胺类的该反应已在 2 篇出版物中作了描述: J.-N. Denis, H. Mauger, Y. Vallée *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 8515-8518; H. Chalaye-Mauger, J.-N. Denis, M.-T. Averbuch-Pouchot, Y. Vallée *Tetrahedron* 2000, 56, 791-804。

[0798]



[0799] 来自这种新颖方法的合成中间体是具有原始结构的吲哚衍生物。对于这些缺乏生物学基础而合成的化合物进行了测试以评价其尚未被探究的、潜在的生物学活性。在两种敏感细菌菌株 (大肠杆菌 (*Escherichia coli*) (革兰氏阴性) 和金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) (革兰氏阳性)) 上对于这些化合物所进行的筛选显示, 上面所提及的某些吲哚衍生物对于金黄色葡萄球菌具有抗生活性。所获得的某些试验物 (touche) 的结构类似性使得能够将它们分成几个家族。

[0800] 已进行了所获得的分子的化学验证: 它们中的大多数是稳定的。反应以及它们的

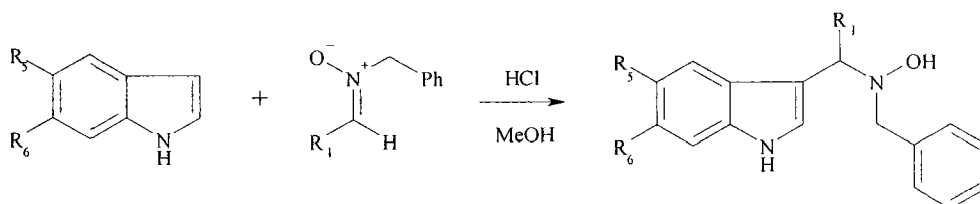
结构在下文中进行描述。

[0801] 吲哚化合物的合成

[0802] 吲哚 N- 羟基胺类

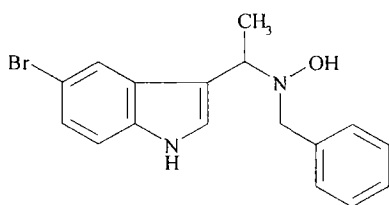
[0803] 根据文献 (J.-N.Denis, H.Mauger, Y.Vallée Tetrahedron Lett.1997,38, 8515-8518 ;H.Chalaye-Mauger, J.-N.Denis, M.-T. Averbuch-Pouchot, Y.Vallée Tetrahedron 2000,56,791-804) 中所报道的一般程序,通过硝酮与吲哚环的反应获得了通用结构 (I-1-a) (其中 $R' = R'' = H$) 的吲哚 N- 苄基羟基胺类,所述一般程序概括在下面:

[0804]

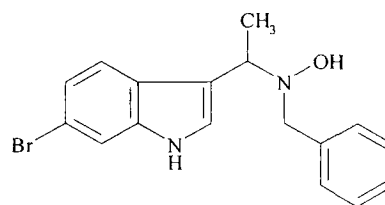


[0805] 在这些化合物中,尤其合成了下列化合物:

[0806]



(1): 产率 = 82%



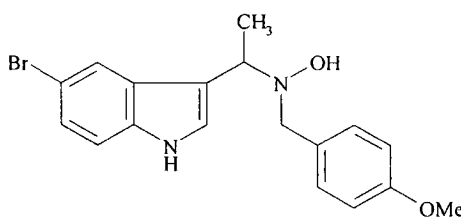
(2): 产率 = 60%

[0807] 化合物 (1) 为式 (I-1-a) 的化合物,其中 $R' = R'' = H$; $R_1 = CH_3$; $R_5 = Br$; 且 $R_6 = H$ 。

[0808] 化合物 (2) 为式 (I-1-a) 的化合物,其中 $R' = R'' = H$; $R_1 = CH_3$; $R_5 = H$; 且 $R_6 = Br$ 。

[0809] 采用该反应还使得能够制备下述结构的吲哚 N- 羟基胺:

[0810]

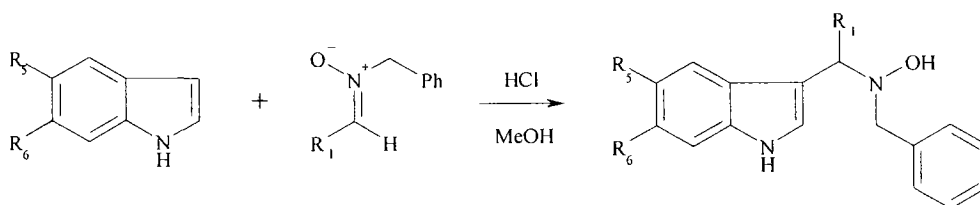


(3): 产率 = 47%

[0811] 化合物 (3) 为式 (I-1-a) 的化合物,其中 $R' = \text{对-甲氧基}$; $R'' = H$; $R_1 = CH_3$; $R_5 = Br$; 且 $R_6 = H$ 。

[0812] 更特别地,根据下面的反应方案,结构 (I-1-a) (其中 $R' = R'' = H$ 且 $R_1 = CH_2NHBoc$) 的 β -胺化的吲哚 N- 羟基胺类来源于 α -胺化的硝酮与吲哚环之间的反应:

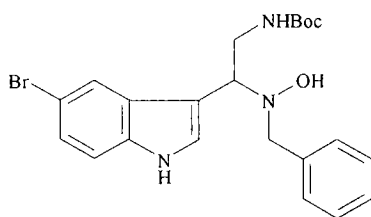
[0813]



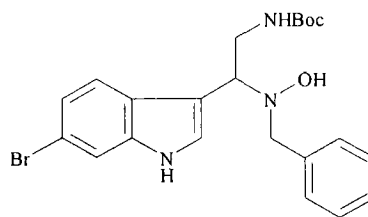
[0814] α -胺化的硝酮的合成在先前的参考文献中作了描述。它根据 A. Dondoni, S. Franco, F. Junquera, F. Merchán, P. Merino, T. Tejero *Synth. Commun.* 1994, 24, 2537-2550 的程序来制备。

[0815] 在这些化合物中, 尤其合成了下列化合物:

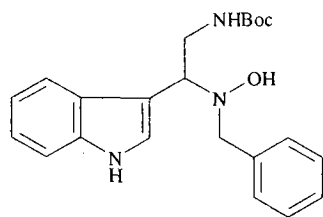
[0816]



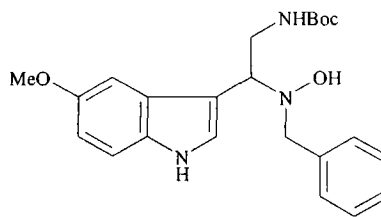
(4): 产率 = 89%



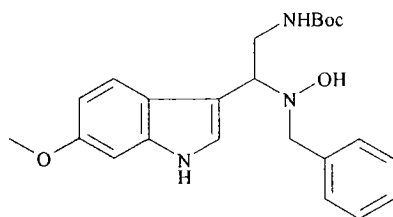
(5): 产率 = 78%



(6): 产率 = 99%



(7): 产率 = 99%



(50): 产率 = 100%

[0817] 化合物 (4) 为式 (I-1-a) 的化合物, 其中 $R' = R'' = H$; $R_1 = CH_2NHBoc$; $R_5 = Br$; 且 $R_6 = H$ 。

[0818] 化合物 (5) 为式 (I-1-a) 的化合物, 其中 $R' = R'' = H$; $R_1 = CH_2NHBoc$; $R_5 = H$; 且 $R_6 = Br$ 。

[0819] 化合物 (6) 为式 (I-1-a) 的化合物, 其中 $R' = R'' = H$; $R_1 = CH_2NHBoc$; $R_5 = R_6 = H$ 。

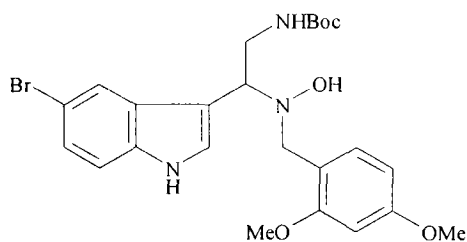
[0820] 化合物 (7) 为式 (I-1-a) 的化合物, 其中 $R' = R'' = H$; $R_1 = CH_2NHBoc$; $R_5 = OMe$; 且 $R_6 = H$ 。

[0821] 化合物 (50) 为式 (I-1-a) 的化合物, 其中 $R' = R'' = H$; $R_1 = CH_2NHBoc$; $R_5 = H$;

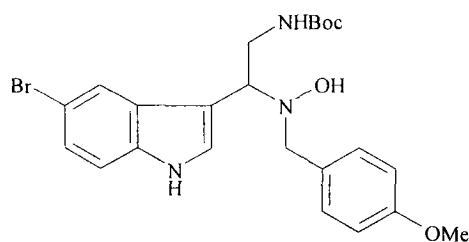
且 $R_6 = \text{OMe}$ 。

[0822] 采用该反应还使得能够制备下列结构的 β -胺化的吲哚 N-羟基胺类：

[0823]



(8): 产率 = 94%



(9): 产率 = 82%

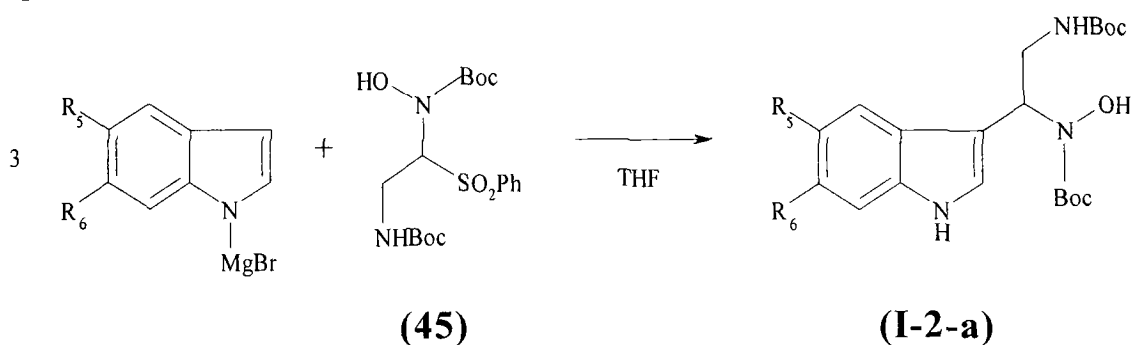
[0824] 化合物 (8) 为式 (I-1-a) 的化合物, 其中 R' 和 R'' 一起形成邻, 对-二甲氧基; $R_1 = \text{CH}_2\text{NHBoc}$; $R_5 = \text{Br}$; 且 $R_6 = \text{H}$ 。

[0825] 化合物 (9) 为式 (I-1-a) 的化合物, 其中 $R' = \text{对-甲氧基}$; $R'' = \text{H}$; $R_1 = \text{CH}_2\text{NHBoc}$; $R_5 = \text{Br}$; 且 $R_6 = \text{H}$ 。

[0826] 上面所描述的化合物 (37)、(38) (产率 = 88%)、(39) (产率 = 65%)、(40) (产率 = 52%)、(41) (产率 = 74%) 和 (42) (产率 = 44%) 根据相同的程序来获得。

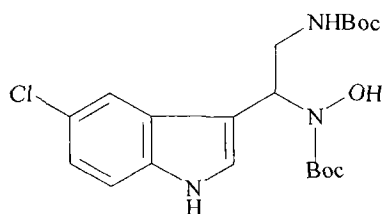
[0827] 通过应用在文章 X. Guinchard, Y. Vallée, J.-N. Denis Org. Lett. 2005, 7, 5147-5150 中所描述的方法获得了结构 (I-2-a) 的 β -胺化的吲哚 N-(Boc) 羟基胺类, 该方法中牵涉吲哚环的反应显示在下面：

[0828]



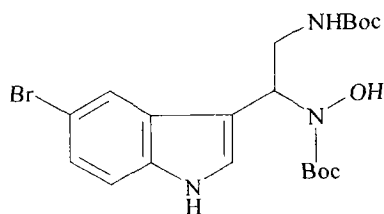
[0829] 在该家族的化合物中, 合成了下列化合物：

[0830]



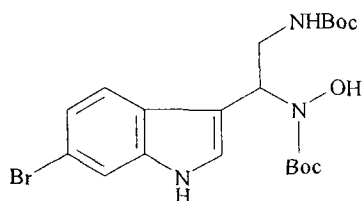
(12)

产率 = 79%



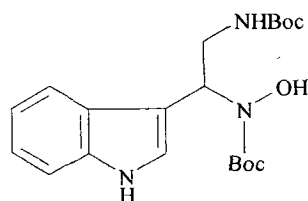
(13)

产率 = 81%



(14)

产率 = 38%



(11)

产率 = 78%

[0831] 化合物 (11) 为式 (I-2-a) 的化合物, 其中 R_5 和 $R_6 = H$ 。

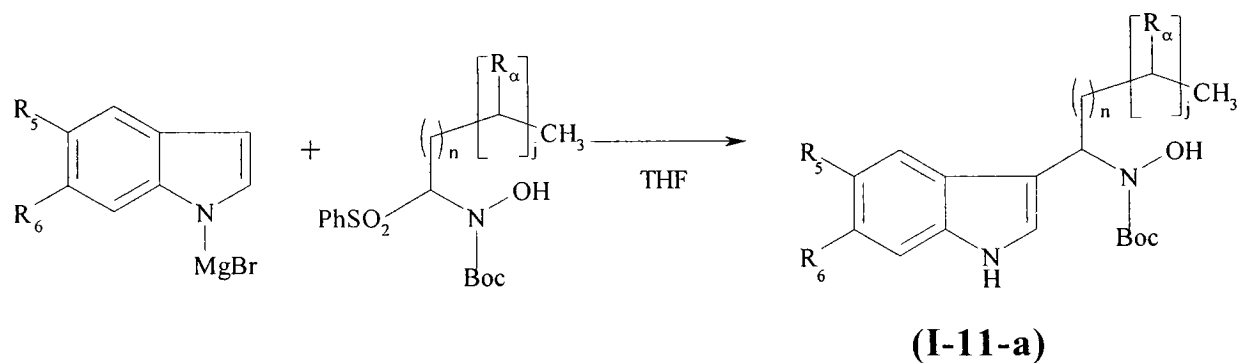
[0832] 化合物 (12) 为式 (I-2-a) 的化合物, 其中 $R_5 = Cl$ 且 $R_6 = H$ 。

[0833] 化合物 (13) 为式 (I-2-a) 的化合物, 其中 $R_5 = Br$ 且 $R_6 = H$ 。

[0834] 化合物 (14) 为式 (I-2-a) 的化合物, 其中 $R_5 = H$ 且 $R_6 = Br$ 。

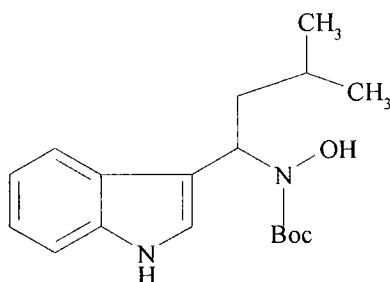
[0835] 结构 (I-11-a) 的 β -胺化的吲哚 N-(Boc) 羟基胺类通过下面的类似反应来获得：

[0836]



[0837] 在该家族的化合物中, 合成了下列化合物：

[0838]



(47)

产率 = 67%

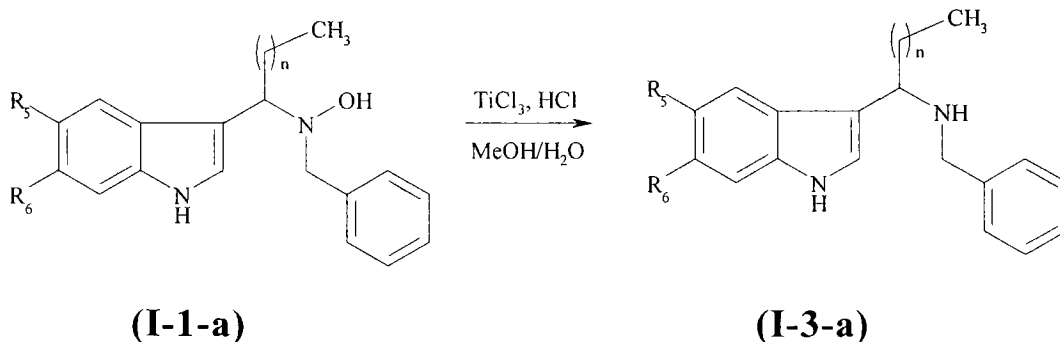
[0839] 化合物 (47) 为式 (I-11-a) 的化合物, 其中 R_5 和 $R_6 = H$, $R_a = Me$, n 和 $j = 1$ 。

[0840] 经保护的吲哚胺类

[0841] 然后, 根据下面的两个反应方案, 通过在酸性甲醇性介质 (milieu méthanolique acide) 中与含水的三氯化钛 ($TiCl_3$) 反应, 将结构 (I-1-a) 的吲哚 N-苄基羟基胺类转变为相应的结构 (I-3-a) 或 (I-4-a) 的经保护的吲哚胺类:

[0842] 方案 1

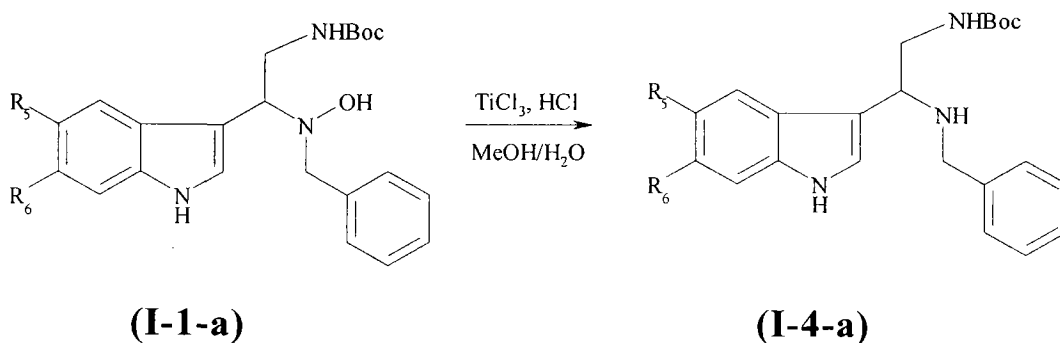
[0843]



[0844] 其中, $R_1 = \text{烷基} :-(CH_2)_n-CH_3$

[0845] 方案 2

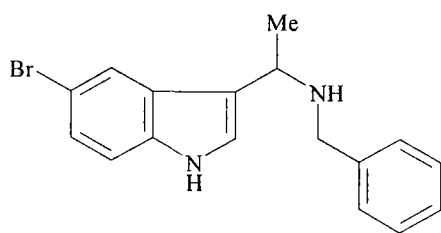
[0846]



[0847] 其中, $R_1 = CH_2NHBoc$ 基团

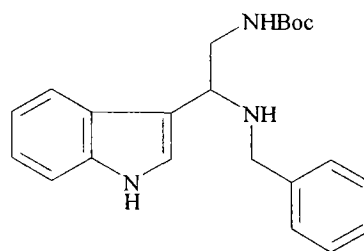
[0848] 在该家族的化合物中, 合成了下列吲哚胺类:

[0849]



(15)

产率 = 52%



(19)

产率 = 97%

[0850] 化合物 (15) 为式 (I-3-a) 的化合物, 其中 $n = 0$; $R_5 = \text{Br}$; 且 $R_6 = \text{H}$ 。

[0851] 化合物 (19) 为式 (I-4-a) 的化合物, 其中 $R_5 = R_6 = \text{H}$ 。

[0852] 应用相同的方法来合成式 (16)、(17) 和 (18) 的化合物。

[0853] 化合物 (16) 为式 (I-3-a) 的化合物, 其中 $n = 1$; $R_5 = R_6 = \text{H}$ (产率 = 88%)。

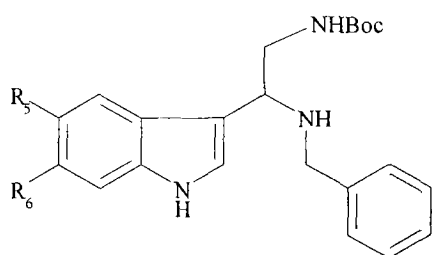
[0854] 化合物 (17) 为式 (I-4-a) 的化合物, 其中 $R_5 = \text{OMe}$ 且 $R_6 = \text{H}$ (产率 = 87%)。

[0855] 化合物 (18) 为式 (I-4-a) 的化合物, 其中 $R_5 = \text{Br}$ 且 $R_6 = \text{H}$ (产率 = 95%)。

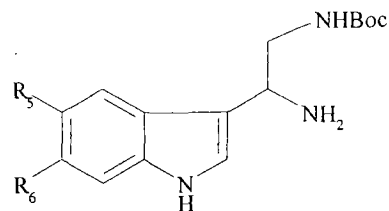
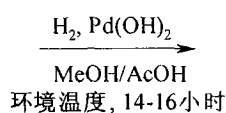
[0856] 经单保护的吲哚 1,2-二胺类

[0857] 然后, 通过环境温度下, 在比例为 98/2 至 96/4 的甲醇/乙酸混合物中, 在 Pearlman 试剂 ($\text{Pd}(\text{OH})_2$) 存在下进行催化氢化 14-16 小时, 使结构 (I-4-a) 的吲哚二胺类脱苄基, 从而产生结构 (I-7-a) 的经单保护的二胺类。

[0858]



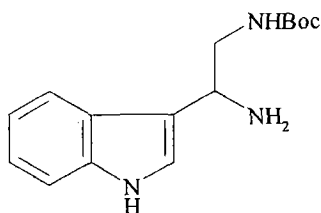
(I-4-a)



(I-7-a)

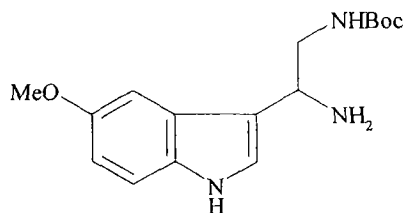
[0859] 在这些家族的化合物中, 合成了下列吲哚二胺类:

[0860]



(23)

产率 = 93%



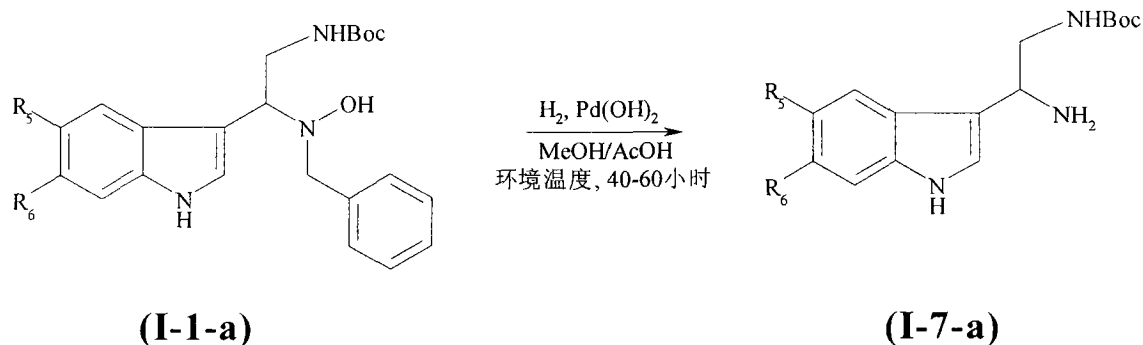
(24)

产率 = 89%

[0861] 可以在上面所描述的实验条件下通过将反应时间延长至 40-60 小时, 从结构 (I-1-a) (其中 R' 和 $R'' = \text{H}$ 且 $R_1 = \text{CH}_2\text{NHBoc}$) 的 β -胺化的吲哚 N-苄基羟基胺类开始直

接获得结构 (I-7-a) 的经单保护的二胺类。

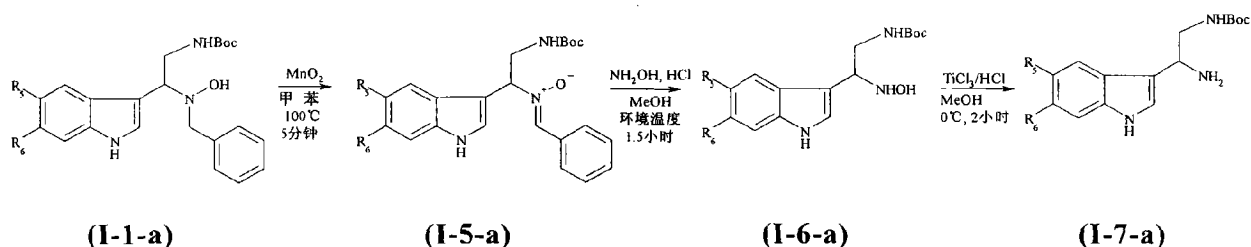
[0862]



[0863] 如此,制备了上面所定义的化合物 (23) 和 (24),其中产率分别为 90%和 88%。

[0864] 根据下面所描述的合成策略,制备了式 (I-7-a) 的溴化的经单保护的吲哚 1,2-二胺类,其中 R_5 或 R_6 表示溴原子。

[0865]



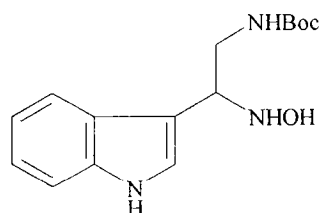
(其中 $R' = R'' = H$
且 $R_1 = CH_2NHBoc$)

(其中 $R' = H$ 且
 $R_1 = CH_2NHBoc$)

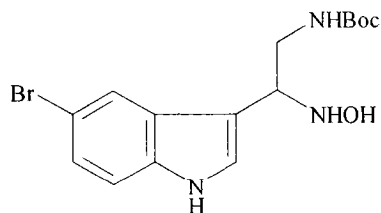
[0866] 于 100-120°C 在甲苯中结构 (I-1-a) 的吲哚 N-羟基胺类与二氧化锰 (MnO_2) 的反应产生了结构 (I-5-a) 的吲哚硝酮类。还在二氯甲烷中用间氯过苯甲酸 (MCPBA) 来氧化结构 (I-1-a) (其中 $R_5 = Br$ 且 $R_6 = H$) 的吲哚羟基胺,从而产生结构 (I-5-a) (其中 $R_5 = Br$ 且 $R_6 = H$) 的相应的硝酮,产率为 70%。

[0867] 通过应用上面所描述的合成,获得了下列产物:

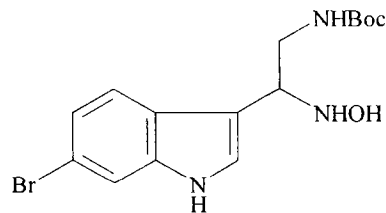
[0868]



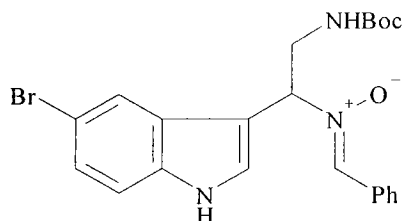
(46)
(产率 = 47%)



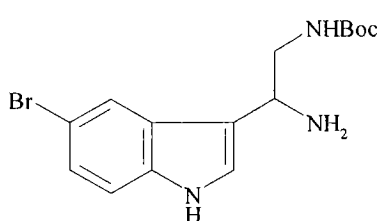
(21)
(产率 = 77%)



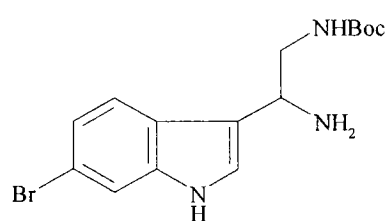
(22)
(产率 = 72%)



(20 bis)
(产率 = 70%)



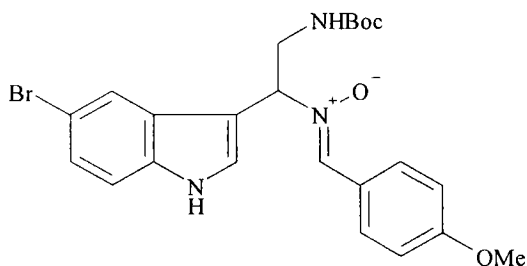
(25)
(产率 = 83%)



(26)
(产率 = 92%)

[0869] 通过上面所描述的非常类似的实验条件下 (所使用的温度: 120°C) 用 MnO_2 氧化该相应的吲哚羟基胺来制备结构 (20) 的吲哚硝酮。

[0870]



(20): 61%

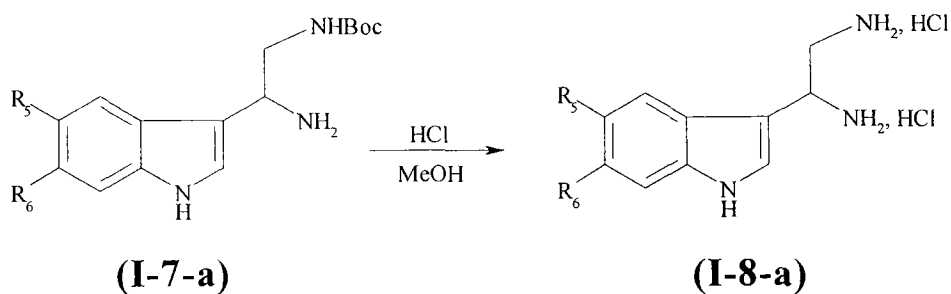
[0871] 然后, 通过在甲醇中与盐酸羟胺 ($\text{HONH}_2 \cdot \text{HCl}$) 反应, 将结构 (I-5-a) 的吲哚硝酮类转变为结构 (I-6-a) 的吲哚 β-(N-Boc) 氨基 N-羟基胺类, 从而尤其是获得上面提及的化合物 (46)、(21) 和 (22)。

[0872] 然后, 在酸性甲醇性介质中使结构 (I-6-a) 的吲哚 β-(N-Boc) 氨基 N-羟基胺类与 TiCl_3 水溶液反应, 从而产生结构 (I-7-a) 的经单保护的吲哚 1,2-二胺类。该反应使得能够尤其是获得上面提及的化合物 (25) 和 (26)。

[0873] 吲哚 1,2-二胺类的二盐酸盐

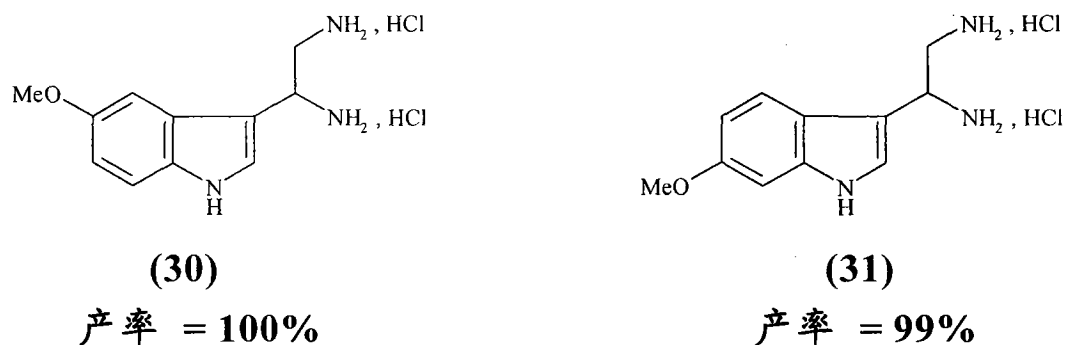
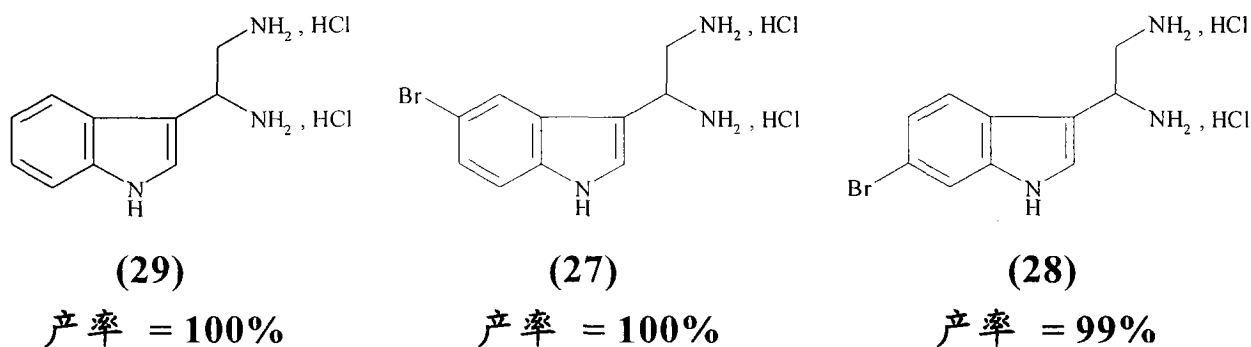
[0874] 在甲醇中用盐酸处理结构 (I-7-a) 的经单保护的吲哚 1,2-二胺类, 产生结构 (I-8-a) (其中 $\text{X} = \text{HCl}$) 的相应的 1,2-二胺类的二盐酸盐。

[0875]



[0876] 该方法使得能够制备下列化合物：

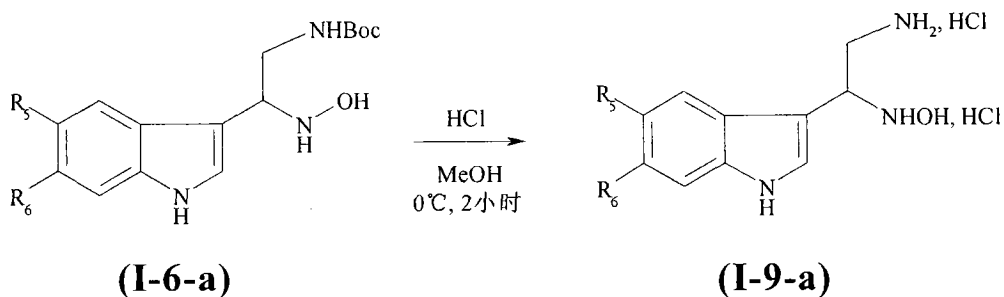
[0877]



[0878] β-胺化的吲哚伯 N-羟基胺类

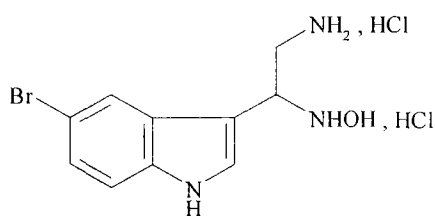
[0879] 在甲醇中用盐酸使结构 (I-6-a) 的吲哚 β-(N-Boc) 氨基 N-羟基胺类去保护, 从而产生结构 (I-9-a) 的 β-胺化的吲哚伯 N-羟基胺类。

[0880]



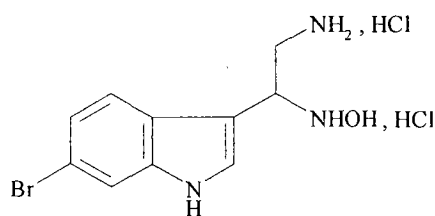
[0881] 如此, 制备了下列化合物：

[0882]



(32)

产率 = 91%



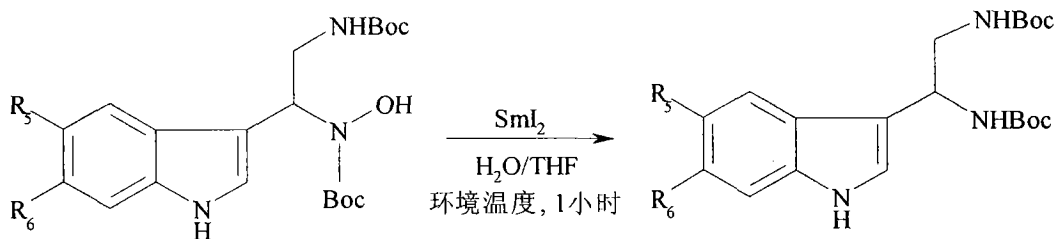
(33)

产率 = 99%

[0883] 吲哚 1,2-二-(N-Boc) 胺类

[0884] 通过在环境温度下,在 THF 中,在水存在下与二碘化钐反应,使结构 (I-2-a) 的吲哚 N-羟基胺类还原,从而产生结构 (I-10-a) 的吲哚 1,2-二-(N-Boc) 胺类。

[0885]

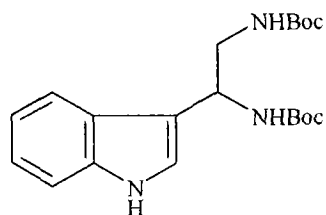


(I-2-a)

(I-10-a)

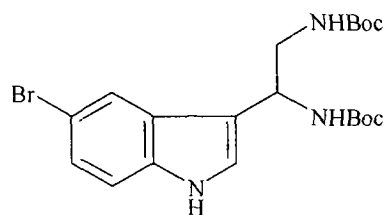
[0886] 该方法使得能够制备下列化合物：

[0887]



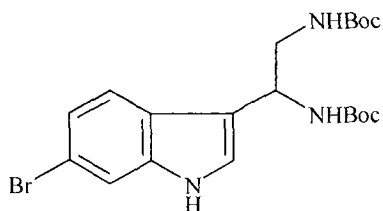
(34)

产率 = 65%



(35)

产率 = 81%



(36)

产率 = 53%

[0888] 详述的实验部分

[0889] - 1-[N-(苄基)氨基]-2-[N'-(叔丁氧基羰基)氨基]-1-(5'-甲氧基-3'-吲哚基)乙烷=化合物 (17)

[0890] 在配备有磁力搅拌并置于氩气下的烧瓶中,放入溶解在 65mL 甲醇中的 2.2g(5.5mmol) 吡啶羟基胺 (7)。添加 2 当量的 15% 的三氯化钛水溶液 (12.1mL; 16.05mmol), 并让其在环境温度下反应 15 分钟。然后,用 20% 氢氧化钠水溶液处理反应混合物直至达到碱性 pH,随后用旋转式蒸发器来除去甲醇。然后,水相用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相用饱和氯化钠水溶液来进行洗涤,通过无水硫酸镁进行干燥,随后用旋转式蒸发器来除去溶剂。通过硅胶柱上的色谱法(洗脱剂:乙酸乙酯)来纯化残留物。获得白色固体形式的二胺 (1.83g; 6.63mmol)。

[0891] 产率:87%。

[0892] IR(膜):3420,3320,2980,2930,2825,1690,1485,1370,1255,1165,1035,920,800,695 cm^{-1} 。

[0893] ^1H NMR(CDCl_3 ,300MHz): δ = 1.42(s;9H;(CH₃)₃C);1.84(s;1H;NH);3,38-3.60(m;2H;CH₂N);3.74(AB_q;J_{AB} = 13.2Hz; $\delta_A - \delta_B$ = 25.1Hz;2H;CH₂Ph);3.81(s;3H;CH₃O);4.10(t;J = 6.0Hz;1H;CHN);4.94(宽 s;1H;NHBoc);6.84(dd;J = 2.4Hz 和 8.7Hz;1H;吡啶 CH);7.04(s;1H;吡啶 H);7.14(s;1H;吡啶 H);7.10-7.40(m;6H;芳香族 5H 和吡啶 1H);8.53(s;1H;吡啶 NH)。

[0894] ^{13}C NMR(CDCl_3 ;75.5MHz): δ = 28.5((CH₃)₃C);45.5(CH₂N);51.5(CH₂Ph);54.8(CHN);56.0(CH₃O);79.4((CH₃)₃C);101.4(芳香族 CH);112.2(芳香族 CH);112.6(芳香族 CH);115.7(芳香族 C);123.2(芳香族 CH);126.9(芳香族 C);127.0(芳香族 CH);128.3(芳香族 CH);128.5(芳香族 CH);131.9(芳香族 C);140.7(芳香族 C);154.0(芳香族 C);156.4(C=O)。

[0895] - 1-氨基-[2-N'-(叔丁氧基羰基)氨基]-1-(5'-甲氧基-3'-吡啶基)乙烷=化合物 (24)

[0896] 在配备有磁力搅拌并置于氩气下的烧瓶中,放入溶解在 24mL 甲醇和 0.5mL 乙酸中的 485mg(1.18mmol) 吡啶羟基胺 (7) 以及 195mgPearlmann 催化剂 Pd(OH)₂。用氢气替代氩气,并让其在环境温度下反应 2 天。然后,在 C 盐上过滤反应混合物,随后用 20% 氢氧化钠水溶液进行处理直至达到碱性 pH。然后,用旋转式蒸发器来除去甲醇。将得到的水相用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相用饱和氯化钠水溶液来进行洗涤,通过无水硫酸镁进行干燥,随后用旋转式蒸发器来除去溶剂。通过硅胶柱上的色谱法(洗脱剂:乙酸乙酯)来纯化残留物。获得白色固体形式的二胺 (317mg,1.04mmol)。

[0897] 产率:88%。

[0898] MP:131 $^{\circ}\text{C}$ 。

[0899] IR(膜):3296,2972,2927,2830,1686,1634,1505,1466,1369,1273,1253,1163,1027,801 cm^{-1} 。

[0900] ^1H NMR(CDCl_3 ,300MHz): δ = 1.43(s;9H;C(CH₃)₃);2.74(宽 s;2H;NH₂);3.31-3.54(m;2H;CH₂N);4.34(宽 s;1H;CHN);5.10(宽 s;1H;NHBoc);6.83(d d;J = 2.0 和 8.5Hz;1H;吡啶 H);7.02(s;1H;吡啶 H);7.11(s;1H;吡啶 H);7.21(d;J = 9.0Hz;1H;吡啶 H);8.75(宽 s;1H;吡啶 NH)。

[0901] ^{13}C NMR(CDCl_3 ;75.5MHz): δ = 28.3(C(CH₃)₃);47.1(CH₂);48.5(CHN);55.9(OCH₃);79.3(C(CH₃)₃);101.0(吡啶 CH);112.1(吡啶 CH);112.3(吡啶 CH);117.2(吡

噪 C) ;122.0 (吡啶 CH) ;126.2 (吡啶 C) ;131.7 (吡啶 C) ;153.9 (吡啶 C) ;156.3 (C = O)。

[0902] LRMS(IC) :m/z = 306 [(M+H)⁺] ;289 ;233。

[0903] 分析 关于 C₁₆H₂₃N₃O₃ 的计算值 :C :62.95 ;H :7.54 ;N :13.77

[0904] 测定值 :C :62.74 ;H :7.59 ;N :13.74。

[0905] - 1,2- 二氨基 -1-(5'- 甲氧基 -3'- 吡啶基) 乙烷的二盐酸盐=化合物 (30)

[0906] 在 0℃ 下通过 0.33mL (363mg ;4.62mmol) 新蒸馏的乙酰氯与 1.5mL 无水甲醇反应来制备盐酸的甲醇溶液。将该溶液在 0℃ 下搅拌 15 分钟。向该酸性溶液中缓慢添加结构 (24) 的二胺 (1.31g ;0.33mmol) 在 0.5mL 甲醇中形成的溶液。将所得的反应介质再搅拌 1 小时,随后在不提高恒温浴的温度的情况下用旋转式蒸发器缓慢除去甲醇。从而获得紫红色固体形式的二胺的盐酸盐 (940mg ;0.33mmol)。

[0907] 产率 :100%。

[0908] IR(KBr) :3386,2947,1628,1550,1512,1454,1273,1163,1111,1026,807cm⁻¹。

[0909] ¹H NMR(CD₃OD,300MHz) : δ = 3.77(d ;J = 7.4Hz ;2H ;CH₂N) ;3.88(s ;3H ;CH₃O) ;5.14(t ;J = 7.6Hz ;1H ;CHN) ;6.86(dd ;J = 2.2 和 8.8Hz ;1H ;吡啶 H) ;7.32(d ;J = 2.4Hz ;1H ;吡啶 H) ;7.38(dd ;J = 0.5 和 8.8Hz ;1H ;吡啶 H) ;7.63(d ;J = 3.0Hz ;1H ;吡啶 H) ;8.22(宽 s ;2H ;NH₂) ;8.70(宽 s ;2H ;NH₂)。

[0910] ¹³C NMR(MeOD ;75.5MHz) : δ = 42.5(CH₂) ;47.3(CHN) ;56.3(CH₃O) ;100.9(吡啶 CH) ;106.8(吡啶 C) ;113.8(吡啶 CH) ;114.1 (吡啶 CH) ;127.0(吡啶 C) ;127.0(吡啶 CH) ;127.1(吡啶 CH) ;133.5(吡啶 C) ;156.0(吡啶 C)。

[0911] LRMS(IC) :m/z = 213 ;174 ;162 ;148(5- 甲氧基吡啶)。

[0912] - N-(苯亚甲基)-2-[N'-(叔丁氧基羰基) 氨基]-1-(5'- 溴 -3'- 吡啶基) 乙胺的 N- 氧化物=化合物 (20bis)

[0913] 在惰性气氛中,将吡啶羟基胺 (4) (2.00g ;5.45mmol) 溶解在 30mL 无水甲苯中。使该溶液达到 100℃,随后一次性添加二氧化锰 (1.90g ;5.45mmol)。将所得到的反应介质搅拌 5 分钟,然后冷却。然后,在 C 盐上进行过滤以便除去锰盐。用旋转式蒸发器除去甲苯,随后通过硅胶柱上的色谱法 (洗脱剂 :Et₂O) 来纯化残留物。从而获得白色固体形式的产物 (1.40g ;3.05mmol)。

[0914] 产率 :70%。

[0915] MP :128℃。

[0916] IR(KBr) :3419,3299,3075,2977,2929,1696,1513,1453,1363,1254,1164,887,801cm⁻¹。

[0917] ¹H NMR(CDCl₃,300MHz) : δ = 1.42(s ;9H ;C(CH₃)₃) ;3.72-3.83(m ;1H ;CH₂N 的 1H) ;3.93-4.10(m ;1H ;CH₂N 的 1H) ;5.39(宽 s ;1H ;NHBoc) ;5.54(宽 s ;1H ;CHN) ;6.99(d ;J = 8.6Hz ;1H ;芳香族 H) ;7.12(dd ;J = 1.7 和 8.6Hz ;1H ;芳香族 H) ;7.16(d ;J = 2.4Hz ;1H ;芳香族 H) ;7.30-7.45(m ;3H ;芳香族 H) ;7.61(s ;1H ;CH = N) ;7.77(d ;J = 1.6Hz ;1H ;芳香族 H) ;8.15-8.30(m ;2H ;芳香族 H) ;9.57(s ;1H ;NH)。

[0918] ¹³C NMR(CDCl₃ ;75.5MHz) : δ = 28.5((CH₃)₃C) ;43.0(CH₂N) ;71.6(CHN) ;80.0((CH₃)₃C) ;109.3(芳香族 C) ;113.3(芳香族 CH) ;113.5(芳香族 C) ;121.1(芳香族 CH) ;125.3(芳香族 CH) ;125.7(芳香族 CH) ;127.8(芳香族 C) ;128.7(芳香族 CH) ;

129.1 (芳香族 CH); 130.2 (芳香族 C); 131.0 (芳香族 CH); 134.9 (芳香族 C); 135.5 (CH = N); 156.5 (C = O)。

[0919] LRMS(IC, NH₃⁺ 异丁烷): m/z = 458 和 460 [(M+H)⁺], 298 和 300, 281 和 283。

[0920] - 1-N-(羟基)氨基-2-[N'-(叔丁氧基羰基)氨基]-1-(5'-溴-3'-咪唑基)乙烷=化合物 (21)

[0921] 在环境温度下,在惰性气氛中,将咪唑硝酮 (20bis) (1.28g; 2.79mmol) 溶解在 10mL 无水甲醇中。向该溶液中添加盐酸羟胺 (0.99g; 14.00mmol),并将所得的溶液在环境温度下搅拌 1 小时,随后在氯仿中进行稀释。通过在 C 盐上进行过滤来除去所得的固体。使滤液在真空下蒸发。然后,将残留物溶解在乙醚中,随后用饱和碳酸氢钠水溶液进行处理。然后,水相用醚萃取两次。将合并的有机相用饱和氯化钠水溶液来进行洗涤,通过无水硫酸镁进行干燥,并蒸发。通过硅胶柱上的色谱法(洗脱剂:Et₂O)来纯化所得的固体,这导致获得白色固体形式的纯产物 (790mg, 2.14mmol)。

[0922] 产率:77%。

[0923] MP:87°C。

[0924] IR(KBr): 3419, 3307, 2977, 2936, 1692, 1516, 1456, 1366, 1254, 1172, 805cm⁻¹。

[0925] ¹H NMR(CDCl₃, 300MHz): δ = 1.43(s; 9H; (CH₃)₃C); 3.35-3.65(m; 2H; CH₂); 4.25(t; J = 5.4Hz; 1H; CHN); 5.11(宽 s; 1H; NHBoc); 6.98(d; J = 1.7Hz; 1H; 咪唑 H); 7.12(d; J = 8.7Hz; 1H; 咪唑 H); 7.19(dd; J = 1.7 和 8.6Hz; 1H; 咪唑 H); 7.72(s; 1H; 咪唑 H); 9.05(s; 1H; 咪唑 NH)。

[0926] ¹³C NMR(CDCl₃; 75.5MHz): δ = 28.3((CH₃)₃C); 42.5(CH₂N); 58.6(CHN); 79.9((CH₃)₃C); 112.4(咪唑 C); 112.8(咪唑 C); 112.9(咪唑 CH); 121.7(咪唑 CH); 124.0(咪唑 CH); 124.9(咪唑 CH); 128.0(咪唑 C); 134.7(咪唑 C); 157.1(C = O)。

[0927] LRMS(IC; NH₃⁺ 异丁烷): m/z = 370 和 372 [(M+H)⁺]; 298 和 300; 281 和 283。

[0928] HRMS(ESI) 关于 C₁₅H₂₀N₃O₃⁷⁹BrNa 的计算值:392.0586; 测定值:392.0591 [(M+Na)⁺]。

[0929] - 1-氨基-2-[N'-(叔丁氧基羰基)氨基]-1-(5'-溴-3'-咪唑基)乙烷=化合物 (25)

[0930] 在环境温度下,在惰性气氛中,向 556mg (1.50mmol) 式 (21) 的伯羟基胺在甲醇中所形成的溶液之中添加 3.53mL 15%三氯化钛水溶液 (16.05mmol),并让其在环境温度下反应 15 分钟。然后,用 20%氢氧化钠水溶液处理反应混合物直至达到碱性 pH,随后用旋转式蒸发器来除去甲醇。然后,水相用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相用饱和氯化钠水溶液来进行洗涤,通过无水硫酸镁进行干燥,随后用旋转式蒸发器来除去溶剂。通过硅胶柱上的色谱法(洗脱剂:乙酸乙酯)来纯化残留物。获得白色固体形式的二胺 (438mg; 1.24mmol)。

[0931] 产率:83%。

[0932] MP:151°C。

[0933] IR(膜): 3423, 3296, 2977, 2925, 1692, 1508, 1456, 1363, 1280, 1250, 1164, 287cm⁻¹。

[0934] ¹H NMR(MeOD, 300MHz): δ = 1.41(s, 9H, C(CH₃)₃); 3.20-3.50(m, 2H, CH₂N);

4.28(dd, $J = 5.9$ 和 7.3Hz , 1H, CHN) ; 7.18(dd, $J = 1.8$ 和 8.6Hz , 1H, 吡啶 H) ; 7.26(d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H, 吡啶 H) ; 7.26(s, 1H, 吡啶 H) ; 7.81(d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H, 吡啶 H)。

[0935] ^{13}C NMR(MeOD, 75.5MHz) : $\delta = 28.7(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$; 48.9(CH_2) ; 49.4(CHN) ; 80.1($\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 113.1(吡啶 C) ; 114.0(吡啶 CH) ; 117.6(吡啶 C) ; 122.3(吡啶 CH) ; 124.2(吡啶 CH) ; 125.3(吡啶 CH) ; 129.2(吡啶 C) ; 136.7(吡啶 C) ; 158.5($\text{C}=\text{O}$)。

[0936] LRMS(ESI) : $m/z = 354$ 和 $356[(\text{M}+\text{H})^+]$ 。

[0937] HRMS(ESI) 关于 $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2^{79}\text{Br}$ 的计算值 : 354.0817 ; 测定值 : 354.0837 $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 。

[0938] - 1,2-二氨基-1-(5'-溴-3'-吡啶基)乙烷的二盐酸盐=化合物(27)

[0939] 在 0°C 下通过 931mg(11.8mmol) 新蒸馏的乙酰氯与 5.0mL 无水甲醇反应来制备盐酸溶液。将该溶液在 0°C 下搅拌 15 分钟。向该酸性溶液中缓慢添加二胺(25)(300mg ; 0.85mmol) 在 0.3mL 甲醇中形成的溶液。将所得的反应介质再搅拌 2 小时,随后在不提高恒温浴的温度的情况下用旋转式蒸发器缓慢除去甲醇。从而获得棕色固体形式的二胺的盐酸盐(275mg ; 11.8mmol)。

[0940] 产率 : 100%。

[0941] MP : 235°C (déc)。

[0942] IR(膜) : 3223, 2919, 1610, 1505, 1464, 1329, 1119, 973, 885 cm^{-1} 。

[0943] ^1H NMR(MeOD, 300MHz) : $\delta = 3.72(\text{d}, J = 7.6\text{Hz}, 2\text{H}, \text{CH}_2)$; 5.05(t, $J = 7.0$ 和 7.9Hz , 1H, CHN) ; 7.33(dd, $J = 1.7$ 和 8.7Hz , 1H, 吡啶 H) ; 7.43(d, $J = 8.7\text{Hz}$, 1H, 吡啶 H) ; 7.75(s, 1H, 吡啶 H) ; 8.00(d, $J = 1.7\text{Hz}$, 1H, 吡啶 H)。

[0944] ^{13}C NMR(MeOD, 75.5MHz) : $\delta = 42.4(\text{CH}_2)$; 46.7(CHN) ; 106.9(吡啶 C) ; 114.5(吡啶 C) ; 114.8(吡啶 CH) ; 121.8(吡啶 CH) ; 126.6(吡啶 CH) ; 128.2(吡啶 CH) ; 128.5(吡啶 C) ; 136.9(吡啶 C)。

[0945] - 1-(N-羟基)-1,2-二氨基-1-(5'-溴-3'-吡啶基)乙烷的二盐酸盐=化合物(32)

[0946] 在 0°C 下通过 490mg(6.24mmol) 新蒸馏的乙酰氯与 2.6mL 无水甲醇反应来制备盐酸溶液。将该溶液在 0°C 下搅拌 15 分钟。向该酸性溶液中缓慢添加吡啶 β -(N-Boc) 氨基 N-羟基胺(21)(166mg, 0.45mmol) 在 0.2mL 甲醇中形成的溶液。将所得的反应介质再搅拌 2 小时,随后在不提高恒温浴的温度的情况下用旋转式蒸发器缓慢除去甲醇。从而获得棕色固体形式的二胺的盐酸盐(140mg, 0.41mmol)。

[0947] 产率 : 91%。

[0948] IR(KBr) : 3405, 2924, 1615, 1507, 1457, 1322, 888 cm^{-1} 。

[0949] ^1H NMR(CD_3OD , 300MHz) : $\delta = 3.79(\text{dd}; J = 9.0$ 和 $13.2\text{Hz}; 1\text{H}; \text{CH}_2 \text{ 的 H})$; 3.95(dd; $J = 5.5$ 和 $13.2\text{Hz}; 1\text{H}; \text{CH}_2 \text{ 的 H})$; 5.23(dd; $J = 5.5$ 和 $9.0\text{Hz}; 1\text{H}; \text{CHN})$; 7.35(dd; $J = 1.8$ 和 $8.7\text{Hz}; 1\text{H}; \text{吡啶 H})$; 7.44(d; $J = 8.7\text{Hz}; 1\text{H}; \text{吡啶 H})$; 7.80(s; 1H; 吡啶 H) ; 7.98(d; $J = 1.8\text{Hz}; 1\text{H}; \text{吡啶 H})$ 。

[0950] ^{13}C NMR(CD_3OD ; 75.5MHz) : $\delta = 40.1(\text{CH}_2\text{N})$; 56.6(CHN) ; 103.1(吡啶 C) ; 114.6(吡啶 C) ; 114.8(吡啶 CH) ; 122.0(吡啶 CH) ; 126.6(吡啶 CH) ; 129.1(吡啶 C) ; 129.5(吡啶 CH) ; 136.6(吡啶 C)。

[0951] - 1-[N-(叔丁氧基羰基)-N-(羟基)氨基]-2-[N-(叔丁氧基羰基)

基)]-1-(5'-溴-3'-吡啶基)乙烷=化合物(13)

[0952] 在-78℃下通过溶解在 3mL THF 中的 212mg 5-溴吡啶与 0.36mL 溴化甲基镁(在 THF 中的 3M 溶液, 1.08mmol) 反应来制备溴化 5-溴-3'-吡啶基镁的溶液。将该溶液在-78℃下搅拌 15 分钟, 随后向其中添加 150mg (0.36mmol) 结构(45) 的砒在 2mL THF 中形成的溶液。然后, 将所得的反应混合物搅拌过夜, 在此期间温度缓慢变化直至达到-5℃。然后, 通过添加饱和氯化铵水溶液来终止反应。然后, 将所得的异质混合物用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相用饱和氯化钠水溶液来进行洗涤, 通过无水硫酸镁进行干燥, 随后用旋转式蒸发器来除去溶剂。通过硅胶柱上的色谱法(洗脱剂: 二氯甲烷, 随后为乙酸乙酯) 来纯化残留物。从而获得白色固体形式的化合物(137mg; 0.29mmol)。

[0953] 产率: 81%。

[0954] IR(膜): 3324, 2972, 2914, 2846, 1684, 1519, 1461, 1392, 1367, 1287, 1255, 1167, cm^{-1} 。

[0955] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz): δ = 1.46(s; 18H; $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 3.23(dt; J = 4.7 和 14.7Hz; 1H; CH_2 的 CH); 3.77-3.95(m; 1H; CH_2 的 CH); 5.18-5.28(m; 1H; NHBoc); 5.38(dd; J = 3.8 和 11.3Hz; 1H; CHN); 7.10(dt; J = 1.3 和 7.8Hz; 1H; 吡啶 H); 7.08-7.19(m; 2H; 吡啶 H); 7.78(d; J = 1Hz; 1H; 吡啶 CH); 8.05(s; 1H; OH); 8.91(s; 1H; 吡啶 NH)。

[0956] ^{13}C NMR(CDCl_3 ; 75.5MHz): δ = 28.3($2\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 41.1(CH_2); 55.1(CHN); 80.6($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 81.6($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 112.3(吡啶 C); 112.8(吡啶 C); 112.8(吡啶 CH); 121.5(吡啶 CH); 124.4(吡啶 CH); 124.7(吡啶 CH); 128.0(吡啶 C); 134.4(吡啶 C); 156.6($\text{C}=\text{O}$); 158.0($\text{C}=\text{O}$)。

[0957] LRMS(ESI): m/z = 476 和 478 [$(\text{M}+\text{Li})^+$]; 492 和 494 [$(\text{M}+\text{Na})^+$]; 945; 947 和 949 [(二聚体 + Li) $^+$]; 961; 963 和 965 [(二聚体 + Na) $^+$]。

[0958] 分析 关于 $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{BrN}_3\text{O}_5$ 的计算值: C: 51.08; H: 6.00; N: 8.94。

[0959] 测定值: C: 50.87; H: 6.13; N: 8.73。

[0960] -1-[N-(叔丁氧基羰基)氨基]-2-[N-(叔丁氧基羰基)]氨基-1-(5'-溴-3'-吡啶基)乙烷=化合物(35)

[0961] 在惰性气氛中, 将羟基胺(13) (423mg; 0.90mmol) 溶解在 5mL THF 中。然后, 添加 16 当量的经正确脱气的水 (0.26mL; 14.4mmol), 随后添加 4 当量的二碘化钐在 THF 中形成的 1M 溶液 (36mL, 3.6mmol)。在环境温度下将反应体系搅拌 1 小时, 然后通过与环境空气中的双氧反应, 并随后添加饱和硫代硫酸钠水溶液来终止反应。将所得的反应介质用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相用饱和氯化钠水溶液来进行洗涤, 通过无水硫酸镁进行干燥, 随后用旋转式蒸发器来除去溶剂。通过硅胶柱上的色谱法(洗脱剂: Et_2O /戊烷, 1:1) 来纯化残留物。获得白色固体形式的二胺 (332mg, 0.73mmol)。

[0962] 产率: 81%。

[0963] IR(膜): 3313, 2978, 2932, 2874, 1694, 1513, 1455, 1394, 1369, 1251, 1166 cm^{-1} 。

[0964] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz): δ = 1.45(s; 9H; $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.46(s; 9H; $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 3.45-3.70(m; 2H; CH_2); 4.90-5.10(m; 2H; 2NHBoc); 5.10-5.20(宽 s; 1H; CHN); 6.98(s; 1H; 吡啶 H); 7.21(dd; J = 8.6 和 18.7Hz; 1H; 吡啶 H); 7.24(d; J = 9.3Hz; 1H; 吡啶 H); 7.73(d; J = 1.7Hz; 1H; 吡啶 CH); 8.76(s; 1H; NHBoc)。

[0965] ^{13}C NMR(CDCl_3 ; 75.5MHz) : δ = 28.4($\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 29.0($\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 45.0(CH_2) ; 48.7(CHN) ; 79.8($\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 112.9(吡啶 CH) ; 113.0(吡啶 C) ; 121.6(吡啶 CH) ; 122.1(吡啶 C) ; 122.9(吡啶 CH) ; 125.2(吡啶 CH) ; 127.5(吡啶 C) ; 135.2(吡啶 C) ; 156.0($\text{C}=\text{O}$) ; 156.6($\text{C}=\text{O}$) 。

[0966] LRMS(ESI) : m/z = 476 和 478 $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 。

[0967] 分析 关于 $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$ 的计算值 : C : 52.87 ; H : 6.22 ; N : 9.25 。

[0968] 测定值 : C : 52.94 ; H : 6.43 ; N : 9.01 。

[0969] - 1-N-(羟基) 氨基 -2-[N'-(叔丁氧基羰基) 氨基]-1-(吡啶 -3'- 基) 乙烷 = 化合物 (46)

[0970] 在氩气中以及在搅拌下, 向式 (I-5-a) 的吡啶硝酮 (其中 $\text{R}_1 = \text{CH}_2\text{NHBoc}$, $\text{R}_5 = \text{R}_6 = \text{R}' = \text{H}$) (280mg, 0.73mmol) 在甲醇 (3mL) 中形成的溶液之中添加 5 当量的盐酸羟胺 (260mg, 3.69mmol) 。然后, 将反应介质在环境温度下搅拌 1 小时, 随后用氯仿进行稀释。将所获得的白色固体在 C 盐上进行过滤。在真空下蒸发掉滤液的溶剂。将残留物溶解在乙醚中, 并用水以及用饱和 NaHCO_3 水溶液来洗涤该溶液。水相用乙醚萃取两次。合并有机相, 用饱和 NaCl 水溶液来进行洗涤, 通过 MgSO_4 进行干燥, 过滤, 并蒸发掉溶剂。通过二氧化硅柱上的色谱法 (洗脱剂 : Et_2O) 来纯化粗产物, 从而产生白色固体, 1-N-(羟基) 氨基 -2-[N'-(叔丁氧基羰基) 氨基]-1-(吡啶 -3'- 基) 乙烷 (100mg, 0.34mmol) 。

[0971] 产率 : 47% 。

[0972] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) : δ = 1.43(s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 3.4-3.6(m, 1H, CH_2 的 H) ; 3.6-3.8(m, 1H, CH_2 的 H) ; 4.37(t, J = 5.2Hz, 1H, CHN) ; 5.04(宽 s, 1H, NHBoc) ; 7.00(s, 1H, 吡啶 H) ; 7.09(t, J = 7.0Hz, 1H, 吡啶 H) ; 7.15(t, J = 7.0Hz, 1H, 吡啶 H) ; 7.29(d, J = 7.9Hz, 1H, 吡啶 H) ; 7.58(d, J = 7.8Hz, 1H, 吡啶 H) ; 8.66(s, 1H, 吡啶 NH) 。

[0973] ^{13}C NMR(CDCl_3 , 75.5MHz) : δ = 28.4($\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 42.5(CH_2) , 58.5 (CHN) ; 79.7($\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 111.4(吡啶 CH) ; 112.5(吡啶 C) ; 118.9(吡啶 CH) ; 119.6(吡啶 CH) ; 122.2(吡啶 CH) ; 122.8(吡啶 CH) ; 126.2(吡啶 C) ; 136.0(吡啶 C) ; 157.0($\text{C}=\text{O}$) 。

[0974] LRMS(DCI, NH_3 + 异丁烷) : m/z = 292 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, 279, 203 。

[0975] - 1-[N-(叔丁氧基羰基)-N-(羟基) 氨基]-1-(吡啶 -3'- 基)-3- 甲基丙烷 = 化合物 (47)

[0976] 于 -78°C , 在惰性气氛中, 向吡啶 (34mg, 0.29mmol) 和 3- 甲基 -1-(苯基磺酰基) 丁基 -N- 羟基氨基甲酸叔丁酯 (100mg, 0.29mmol) 在 1mL 无水 THF 中形成的溶液之中添加 3M 溴化甲基镁的醚溶液 (194 μL , 0.58mmol) 。将反应介质在该温度下搅拌 3 小时, 随后回暖至 -10°C 并搅拌过夜。通过添加入饱和氯化铵水溶液来终止反应。混合物用乙酸乙酯萃取三次。将有机相用饱和 NaCl 水溶液进行洗涤, 并通过无水硫酸镁进行干燥。在溶剂蒸发后, 通过二氧化硅柱上的色谱法 (洗脱剂 : Et_2O : 戊烷 1 : 1) 来纯化残留物, 从而产生白色粉末形式的 1-[N-(叔丁氧基羰基)-N-(羟基) 氨基]-1-(吡啶 -3'- 基)-3- 甲基丙烷 (62mg, 0.195mmol) 。

[0977] 产率 : 67% 。

[0978] IR(KBr) : 3410, 3194, 3056, 2947, 2866, 1695, 1617, 1251, 1167, 1138, 1093 cm^{-1} 。

[0979] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) : δ = 0.99(d, J = 6.3Hz, 3H) ; 1.01(d, J = 6.3Hz, 3H) ;

1.48(s, 9H, C(CH₃)₃) ; 1.65-1.80(m, 2H) ; 2.10-2.25(m, 1H) ; 5.55(dd, J = 5.1 和 9.9Hz, 1H) ; 6.20(s, 1H) ; 7.14(dt, J = 1.5 和 8.1Hz, 1H) ; 7.12-7.22(m, 1H) ; 7.22(d, J = 2.7Hz, 1H) ; 7.30-7.36(m, 1H) ; 7.72(d, J = 7.5Hz, 1H) ; 8.20(s, 1H)。

[0980] ¹³C NMR(CDCl₃, 75.5MHz) : δ = 22.0(CH₃) ; 23.1(CH₃) ; 25.0(CH) ; 28.3(C(CH₃)₃) ; 40.7(CH₂) ; 53.0(CHN) ; 81.7(C(CH₃)₃) ; 111.1(吲 哚 CH) ; 114.8(Cq) ; 119.3(吲 哚 CH) ; 119.6(吲 哚 CH) ; 122.1(吲 哚 CH) ; 123.1(吲 哚 CH) ; 126.6(Cq) ; 135.9(Cq) ; 156.4(C = O)。

[0981] LRMS(ESI) : m/z = 341[(M+Na)⁺]。

[0982] 关于 C₁₈H₂₆N₂O₃ 的计算值 : C : 67.90 ; H : 8.23 ; N : 8.80。

[0983] 测定值 : C : 68.12 ; H : 8.44 ; N : 8.77。

[0984] - 1-[N- 苄基 -N-(羟基) 氨基]-2-[N'-(叔丁氧基羰基) 氨基]-1-(6'- 甲氧基 吲 哚 -3'- 基) 乙烷 = 化合物 (50)

[0985] 在 0℃ 下通过新蒸馏的乙酰氯 (533mg, 6.80mmol) 与 5mL 无水甲醇反应来制备盐酸溶液。将该溶液在该温度下搅拌 15 分钟, 随后向其中添加 N-[2-(苄氧基) 亚乙基] 苄基胺的氧化物 (898mg, 3.40mmol) 和 6- 甲氧基吲哚 (500mg, 3.40mmol) 在 10mL 甲醇中形成的溶液。将反应体系在 0℃ 下搅拌 1 小时, 直至完全转化。然后, 添加饱和 NaHCO₃ 水溶液。将介质用 CH₂Cl₂ 萃取三次, 并且合并有机相, 用饱和 NaCl 水溶液进行洗涤, 并通过无水 MgSO₄ 进行干燥。在真空下蒸发掉溶剂。通过用戊烷进行研磨来纯化粗产物。获得白色固体 (1.38g, 3.39mmol)。

[0986] 产率 : 100%。

[0987] MP : 120℃。

[0988] IR(膜) : 3405, 3354, 2979, 2934, 2837, 1686, 1628, 1505, 1454, 1369, 1253, 1163, 1027, 911, 807, 736cm⁻¹。

[0989] ¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) : δ = 1.50(s, 9H, C(CH₃)₃) ; 3.50-3.70(m, 2H, CH₂N) ; 3.74(AB_q, J_{AB} = 14.1Hz, δ_A - δ_B = 69.2Hz, 2H, CH₂Ph) ; 3.82(s, 3H, CH₃O) ; 4.06(t, J = 5.7Hz, 1H, CHN) ; 4.80-5.00(宽 s, 1H, NHBoc) ; 6.48(s, 1H, OH) ; 6.79(dd, J = 5.2 和 7.8Hz, 1H, 芳香族 H) ; 6.84(s, 1H, 芳香族 H) ; 7.07(s, 1H, 芳香族 H) ; 7.15-7.32(m, 5H, 芳香族 H) ; 7.53(d, J = 8.7Hz, 1H, 芳香族 H) ; 8.22(s, 1H, 吲哚 NH)。

[0990] ¹³C NMR(CDCl₃, 75.5MHz) : δ = 28.5(C(CH₃)₃) ; 44.0(CH₂) ; 53.6(CH₃) ; 60.6(CH₂Ph) ; 79.7(C(CH₃)₃) ; 94.6(芳香族 CH) ; 112.2(芳香族 C) ; 120.3(芳香族 CH) ; 121.4(芳香族 C) ; 122.1(芳香族 CH) ; 126.7(芳香族 CH) ; 128.0(芳香族 CH) ; 128.6(芳香族 CH) ; 136.8(芳香族 C) ; 139.0(芳香族 C) ; 156.6(芳香族 C) ; 157.7(C = O)。

[0991] LRMS(ESI) : m/z = 412[(M+H)⁺] , 434[(M+Na)⁺]。

[0992] HRMS(ESI) : 关于 C₂₀H₃₀N₃O₄ 的计算值 : 412.2236。测定值 : 412.2238[(M+H)⁺]。

[0993] - 化合物 (48)

[0994] 在氩气中以及在搅拌下, 在环境温度下, 向 2-[苄氧基]-1-(吲哚 -3'- 基) 乙胺 (133mg, 0.5mmol) 在 DMF (12mL) 中形成的溶液之中添加 9- 苄基甲氧基羰基 - 氨基乙醇酸的琥珀酸酯 (246mg, 1.2mmol) 在 DMF (3mL) 中形成的溶液。将混合物在环境温度下搅拌 30 分钟, 随后在真空下蒸发掉 DMF。通过二氧化硅柱上的色谱法 (洗脱剂, EtOAc/CH₂Cl₂ 1/1) 来

纯化残留物,从而产生白色固体(40mg,0.071mmol)。

[0995] 产率:14%。

[0996] ^1H NMR(CDCl_3 ,300MHz): δ = 3.85-3.94(m,2H, CH_2);3.95-4.04(m,1H, CH);4.21(d, J = 7.5Hz,2H, CH_2);4.30-4.35(m,2H, CH_2);4.53(s,2H, CH_2);5.61-5.72(m,1H, CH);6.95-7.11(m,2H, 吡啶 H);7.11(d, J = 2.3Hz,1H, 吡啶 H);7.15-7.50(m,13H, 芳香族 H);7.62(d, J = 7.8,1H, 吡啶 H);7.65-7.79(m,3H, 芳香族 H);7.96(d, J = 8.3,1H, NH);8.09(s,1H, NH);8.16(宽 s,1H, 吡啶 NH)。

[0997] 根据本发明的分子的合成

[0998] 基团 R

[0999] (参见“Studies in the Protection of Pyrrole and Indole Derivatives”;D. Dhanak, C. B. Reese J. Chem. Soc., Perkin Trans. I1986,2181-2186 以及所引用的参考文献;T. W. Greene, P. M. Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis”, 第三版, John Wiley & Sons, Inc., 1999;第7章,第615-631页)

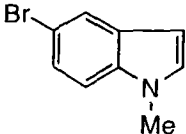
[1000] 1-烷基吡啶类 (R = 烷基)

[1001] 可以根据 Y. Kikugawa, Y. Miyake Synthesis 1981,461-462 中所描述的方法,通过在环境温度下在丙酮中在氢氧化钾存在下使吡啶环与合适的烷基碘反应来制备 1-烷基吡啶类。

[1002] 合成 1-乙基吡啶的方法:向吡啶(496mg,4.24mmol)在 12mL 丙酮中所形成的经冷却的溶液之中添加粉末形式的氢氧化钾(1.19g;21.2mmol)。在反应几分钟后,在剧烈搅拌下添加碘乙烷(1.32g;8.46mmol),并在环境温度下将反应体系搅拌 10 分钟。然后向反应混合物中添加苯,并通过在真空下进行过滤来除去不溶性产物。将所得的苯溶液用饱和 NaCl 水溶液进行洗涤,并通过无水 Na_2SO_4 进行干燥。在真空下蒸发掉苯,并通过硅胶上的色谱法来纯化残留物,从而产生 1-乙基吡啶(541mg;3.73mmol),产率为 88%。

[1003] 根据 K. T. Potts, J. E. Saxton Org. Synth., John Wiley & Sons, Inc., Coll. Vol. V, 1973,769-771 中所描述的方法来制备 1-甲基吡啶。

[1004] 还可以根据 W. E. Noland, C. Reich J. Org. Chem. 1967,32,828-832 中所描述的方法来制备 1-烷基吡啶类。

[1005]  方法:通过下列步骤来制备 5-溴-1-甲基吡啶 (R = Me):在硝

酸铁存在下在氨/醚中通过氨基钠来进行 5-溴吡啶的金属化,随后在醚中使所获得的 5-溴-1-钠代吡啶与碘甲烷反应。(产率:32%)。

[1006] 1-苄基吡啶类 (R = 苄基)

[1007] 根据 Y. Kikugawa, Y. Miyake Synthesis 1981,461-462 中所描述的方法,通过在环境温度下在丙酮中在氢氧化钾存在下使吡啶与苄基氯反应来制备 1-苄基吡啶。

[1008] 它还可以根据 T. W. Greene, P. M. Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis”, 第三版, John Wiley & Sons, Inc., 1999;第7章,第620-621页中,或者文章 Y. Murakami, T. Watanabe, A. Kobayashi, Y. Yokoyama Synthesis 1984,738-740 中所报道的方法来合成。

[1009] 1-(羟甲基)吡啶类

[1010] 根据下列出版物中所描述的方法,通过在环境温度下在甲醇中使 1-(新戊酰氧基甲基)吡啶与甲醇钠反应来制备 1-(羟甲基)吡啶(产率:30%):D. Dhanak, C. B. Reese J. Chem. Soc., Perkin Trans. I 1986, 2181-2186。产物通过质谱法以及 ^1H 和 ^{13}C NMR 来进行表征。

[1011] 在同一出版物中描述了 1-(新戊酰氧基甲基)吡啶(POM-吡啶)的制备。它是通过下列步骤来制备的:在环境温度下在 THF 中用氢化钠使吡啶进行 N-金属化,随后在 THF 中使作为中间体而获得的 1-钠代吡啶与新戊酸氯甲酯反应(产率:65%)。它的物理学和光谱特征在该出版物中进行了描述。

[1012] 1-(2-氯乙基)吡啶类

[1013] 可以根据 M. A. de la Mora, E. Cuevas, J. M. Muchowski, R. Cruz-Almanza Tetrahedron Lett. 2001, 42, 5351-5353 中所描述的方法来合成 1-(2-氯乙基)吡啶类。

[1014] 1-(2-氯乙基)吡啶的合成:向吡啶(1.17g;0.1 摩尔)在 10mL DMF 中形成的溶液(置于氮气气氛中)之中,添加 NaH(0.253g;0.11 摩尔的在矿物油中的 60% NaH 悬浮液,其预先用戊烷进行洗涤),随后将反应混合物在环境温度下搅拌 30 分钟。然后,添加 1-溴-2-氯乙烷。在反应 2 小时后,通过缓慢添加水来处理反应混合物,并用乙酸乙酯进行萃取。有机相用水接着用饱和 NaCl 水溶液进行洗涤,通过无水 Na_2SO_4 进行干燥,过滤,并在真空下蒸发。通过硅胶上的色谱法来纯化所获得的残留物。获得纯的 1-(2-氯乙基)吡啶,产率为 80%。

[1015] 可以根据 M. A. de la Mora, E. Cuevas, J. M. Muchowski, R. Cruz-Almanza Tetrahedron Lett. 2001, 42, 5351-5353 中所描述的操作方式,通过在 DMSO 中与叠氮化钠反应来将 1-(2-氯乙基)吡啶类转化成相应的 1-(2-叠氮基乙基)吡啶类。

[1016] 1-氨基吡啶类 ($\text{R} = \text{NH}_2$)

[1017] 它们可以根据 J. Hynes, Jr., W. W. Doubleday, A. J. Dyckman, J. D. Godfrey, J. A. Grosso, S. Kiau, K. Leftheris, J. Org. Chem. 2004, 69, 1368-1371 中所描述的方法,通过用一氯代胺(NH_2Cl)使吡啶环进行 N-胺化来制备。描述了一氯代胺的制备。

[1018] 在 J. T. Klein, L. Davis, G. E. Olsen, G. S. Wong, F. P. Huger, C. P. Smith, W. W. Petko, M. Cornfeldt, J. C. Wilker, R. D. Blitzer, E. Landau, V. Haroutunian, L. L. Martin, R. C. Effland J. Med. Chem. 1996, 39, 570-581 中描述了胺化试剂($\text{H}_2\text{NOSO}_3\text{H}$ (HOSA))的使用。

[1019] 使得能够通过吡啶类与 O-羟基氨基磺酸(HOSA)反应来制备 1-氨基吡啶类的方法已成为一项国际申请(WO 2005/035496)的目标。

[1020] 1-(N-烷基氨基)吡啶类 ($\text{R} = \text{NHR}_a$)

[1021] 它们可以根据 M. Somei, M. Natsume Tetrahedron Lett. 1974, 3605-3608 中所描述的方法,通过醛与 1-氨基吡啶类反应,随后用 NaBH_4 使作为中间体而获得的 1-(亚烷基氨基)吡啶类还原来制备。

[1022] 1-(N,N-二烷基氨基)吡啶类 ($\text{R} = \text{NR}_a\text{R}_b$)

[1023] 它们可以根据 M. Watanabe, T. Yamamoto, M. Nishiyama Angew. Chem. Int. Ed. 2000, 39, 2501-2504 中,或 M. Watanabe, T. Yamamoto, M. Nishiyama Eur. Pat. Appl. 2000, 23 页, 1035114 A2 20000913 中所描述的方法来制备。

[1024] 1-(N-烷基-或N,N-二烷基-氨基烷基)吡啶类

[1025] 1-(N,N-二烷基氨基甲基)吡啶类的合成

[1026] 1-(N,N-二烷基氨基甲基)吡啶类可以根据 B. E. Love, B. T. Nguyen Synlett 1998, 1123-1125 中所描述的方法,通过在碱性介质中吡啶环与合适的 1-(N,N-二烷基氨基甲基)苯并三唑类反应来制备。

[1027] 方法:向叔丁醇钾在 THF 中形成的悬浮液(置于氮气气氛中,处于 0℃)之中,添加 1 当量的吡啶在 THF 中形成的溶液,随后添加 1 当量的 1-(N,N-二烷基氨基甲基)苯并三唑的溶液。使反应混合物回升至环境温度,并在该温度下将其搅拌 2 小时。将所得的溶液在醚中进行稀释,用水洗涤 4 次,并用饱和 NaCl 水溶液洗涤 1 次。醚相通过无水 MgSO₄ 进行干燥,过滤,并在真空下蒸发,从而产生 1-(N,N-二烷基氨基甲基)吡啶。在该文章中描述了 5 种化合物,特别是 1-(N,N-二甲基氨基甲基)吡啶(R = -CH₂-NMe₂)的光谱数据。

[1028] 在 A. R. Katritzky, B. Pilarski, L. Urogdi Org. Prep. Proced. Int. 1989, 21, 135-, 和在 A. R. Katritzky, K. Yannakopoulou, P. Lue, D. Rasala, L. Urogdi J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1989, 225-233 中描述了 1-(N,N-二烷基氨基甲基)苯并三唑类的合成。

[1029] 1-(N,N-二甲基氨基甲基)吡啶(异芦竹碱)还可以根据 A. R. Katritzky, P. Lue, Y. -X. Chen J. Org. Chem. 1990, 55, 3688-3691 中所描述的方法,通过曼尼希(Mannich)反应(在 0℃下在水中使吡啶与甲醛和 N,N-二甲基胺反应)来制备。

[1030] 1-(N,N-二苄基氨基甲基)吡啶类

[1031] 1-(N,N-二苄基氨基甲基)吡啶类可以根据 B. E. Love, B. T. Nguyen Synlett 1998, 1123-1125 中所描述的方法来制备。

[1032] 1-(N,N-二苄基氨基甲基)苯并三唑的合成在 A. R. Katritzky, K. Yannakopoulou, P. Lue, D. Rasala, L. Urogdi J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1989, 225-233 中进行了报道,并且在 J. R. L. Smith, J. S. Sadd J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1975, 1181-1184 中进行了描述。产率:64%。在所述出版物中描述了它的物理学特征。

[1033] 1-(N,N-二烷基氨基乙基)吡啶类的合成

[1034] 1-(N,N-二烷基氨基乙基)吡啶类可以根据 R. A. Glennon, J. M. Jacyno, R. Young, J. D. McKenney, D. Nelson J. Med. Chem. 1984, 27, 41-45 中所描述的方法,通过合适的 1-钠代吡啶(通过在六甲基磷酰胺(HMPA)中吡啶环与 NaH 反应而原位制备的)与 2-(二烷基氨基)乙基氯反应来制备。它们可以以草酸盐的形式被分离。

[1035] 5-甲氧基-1-(N,N-二甲基氨基乙基)吡啶的草酸盐根据下述方法来制备:向 NaH(1.5g 的在矿物油中的 50%分散体,并用戊烷进行洗涤)在 20mL HMPA 中形成的悬浮液中,添加溶解在 25mL HMPA 中的 5-甲氧基吡啶(4.4g, 30mmol)。在添加完成后,在环境温度下将反应混合物搅拌 2 小时。然后,添加 2-(N,N-二甲基氨基)乙基氯(6.4g, 60mmol)在甲苯中形成的溶液,随后在环境温度下将所得的反应混合物搅拌过夜。然后,用饱和 NH₄Cl 水溶液(450mL)对其进行处理,并用醚萃取水相。收集醚相,用水进行洗涤,并通过无水 MgSO₄ 进行干燥。在真空下蒸发掉溶剂,从而获得 5-甲氧基-1-(N,N-二甲基氨基乙基)吡啶,产率为 65%(6.2g)。无需纯化,在用甲醇进行重结晶后,其被转化成草酸盐,熔点:179-180℃。在该出版物中描述了 5-甲氧基-1-(N,N-二甲基氨基乙基)吡啶的 ¹H NMR 特征。

[1036] 1-(N, N-二烷基氨基烷基) 吡啶类可以根据该方法, 通过使用合适的 2-(N, N-二烷基氨基) 烷基氯来制备。

[1037] 1-芳基磺酰基吡啶类 ($R = SO_2Ar$)

[1038] 1-(苯基磺酰基) 吡啶 ($R = SO_2Ph$) 的合成

[1039] 如下来制备 1-(苯基磺酰基) 吡啶: 根据 S. Roy, G. W. Gribble *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 1325-1328 中所描述的操作条件, 在 CH_2Cl_2 中, 在碱性介质 (NaOH) 中, 在催化量的 $(n-Bu)_4NHSO_4$ 存在下, 使吡啶与苯基磺酰氯 ($PhSO_2Cl$) 在 $0^\circ C$ 下反应 1 小时, 随后在环境温度下反应 4 小时 (产率: 89%)。

[1040] 1-(对甲苯磺酰基) 吡啶 ($R = SO_2C_6H_4-pMe$) 的合成

[1041] 1-(对甲苯磺酰基) 吡啶根据 Y. Kikugawa *Synthesis* 1981, 460-461 中所描述的方法, 通过环境温度下, 在二甲氧基乙烷中, 在氢氧化钾存在下, 吡啶与对甲苯磺酰氯反应 30 分钟来制备。产率: 89%。

[1042] 1-(对甲苯磺酰基) 吡啶还可以如下来制备: 根据 E. V. Sadanandan, S. K. Pillai, M. V. Lakshmikantham, A. D. Billimoria, J. S. Culpepper, M. P. Cava *J. Org. Chem.* 1995, 60, 1800-1805 中所描述的方法, 在 THF 中通过氢化钠来进行吡啶的金属化, 随后在 THF 中使作为中间体而获得的 1-钠代吡啶与三氟甲磺酸酐反应。

[1043] 其他参考文献: T. W. Greene, P. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 第三版, John Wiley & Sons, Inc., 1999: 第 7 章, 第 615-617 页, 以及所引用的参考文献。

[1044] 1-烷氧基羰基吡啶类和 1-烷基羰基吡啶类的合成

[1045] 1-(叔丁氧基羰基) 吡啶 ($R = Boc$) 的合成

[1046] 1-(叔丁氧基羰基) 吡啶可以根据 D. Dhana k, C. B. Reese *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* 1986, 2181-2186 中所描述的方法来制备: 将悬浮在矿物油中的氢化钠 (0.77g, 25.6mmol) 用戊烷洗涤 2 次, 随后在环境温度下在氮气气氛中悬浮在 10mL THF 中。然后, 向该悬浮液中添加吡啶 (1.01g, 8.6mmol) 在 8.2mL THF 中形成的溶液。一旦反应完成 (释放出 H_2), 就逐滴添加碳酸叔丁酯和碳酸苯酯 (2.0g, 10.25mmol)。将所得的反应混合物在环境温度下再搅拌 12 小时。然后, 添加 15mL 水, 随后将所得的混合物用醚萃取 3 次。所获得的有机相通过无水 $MgSO_4$ 进行干燥, 过滤, 随后在真空下蒸发。通过蒸馏来纯化残留物 (沸点: $84^\circ C / 0.25mm\ Hg$), 从而产生 1.465g (78%)。在该出版物中描述了光谱特征。

[1047] 1-(叔丁氧基羰基) 吡啶还可以如下来制备: 根据文章 S. Roy, G. W. Gribble *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 1325-1328 中所描述的操作条件, 在环境温度下, 在 THF 中, 在 N, N-二甲基氨基吡啶 (DMAP) 存在下, 使吡啶与二碳酸二叔丁酯 (Boc_2O) 反应 14 小时 (产率: 98%)。

[1048] 其他出版物: L. Grehn, U. Ragnarsson *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1984, 23, 296-301 ((Boc) $_2O$, MeCN, DMAP, 产率: 82%)。描述了沸点和 $^1H\ NMR$ 。

[1049] 1-(叔丁氧基羰基)-5-甲氧基吡啶: P. Zhang, R. Liu, J. M. Cook *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 9133-9136 ((Boc) $_2O$, MeCN, DMAP, 产率: 98%)。

[1050] 其他出版物: T. W. Greene, P. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 第三版, John Wiley & Sons, Inc., 1999: 第 7 章, 第 617-618 页, 以及所引用

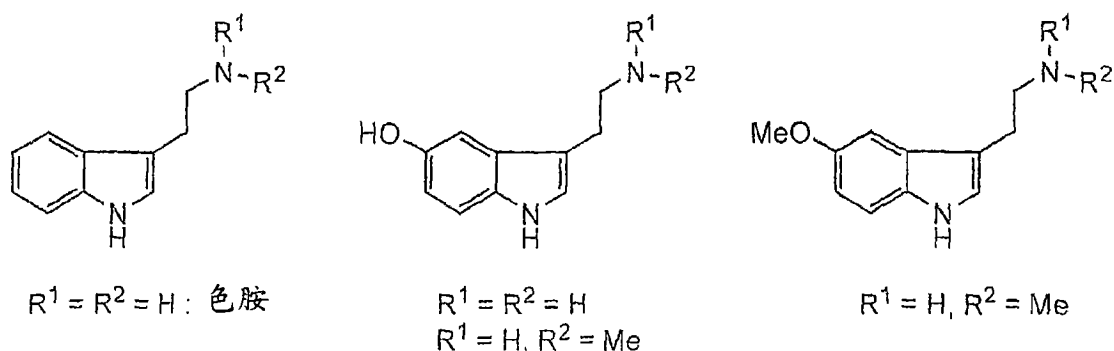
的参考文献。

[1051] 1-羟基吲哚、1-烷氧基吲哚类和1-苄氧基吲哚的合成

[1052] 1-羟基吲哚 ($R = OH$)

[1053] 1-羟基吲哚可以根据 M. Somei, F. Yamada, T. Kurauchi, Y. Nagahama, M. Hasegawa, K. Yamada, S. Teranishi, H. Sato, C. Kaneko Chem. Pharm. Bull. 2001, 49, 87-96 中所描述的方法, 从吲哚开始经 2 个步骤来制备: 在三氟乙酸中用三乙基硅烷使吲哚还原, 随后在 $0^{\circ}C$ 下在甲醇中在催化量 (20%) 的钨酸钠二水合物 ($Na_2WO_4 \cdot H_2O$) 存在下用 H_2O_2 水溶液 (30%) 处理所获得的二氢吲哚。该方法已用于从色胺衍生物开始来制备多种在吲哚环的 5 位处被氧化的化合物, 例如 5-羟色胺、N-甲基 5-羟色胺和 5-甲氧基-N-甲基色胺。

[1054]

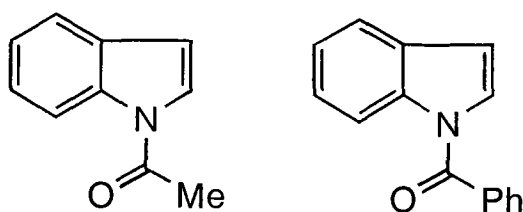


[1055] 1-甲氧基吲哚 ($R = OMe$)

[1056] 在 R. M. Acheson, P. G. Hunt, D. M. Littlewood, B. A. Murrer, H. E. Rosenberg J. Chem. Soc., Perkin Trans. I 1978, 1117-1125 中报道了 1-甲氧基吲哚的合成以及物理学和光谱特征。

[1057] 1-乙酰基吲哚和 1-苯甲酰基吲哚的合成

[1058]



[1059] 1-乙酰基吲哚和 1-苯甲酰基吲哚根据 Y. Kikugawa Synthesis 1981, 460-461 中所描述的方法, 通过在环境温度下, 在二甲氧基乙烷中, 在氢氧化钾存在下, 使吲哚分别与乙酰氯和苯甲酰氯反应 20 分钟来制备。产率为 77% 和 83%。

[1060] 1-三烷基甲硅烷基吲哚类的合成

[1061] 1-三烷基甲硅烷基吲哚类可以根据 T. W. Greene, P. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 第三版, John Wiley & Sons, Inc., 1999: 第 7 章, 第 620 页中所报道的方法和 / 或根据下面所描述的方法来制备。

[1062] 1-(二甲基叔丁基甲硅烷基)吲哚

[1063] 1-(二甲基叔丁基甲硅烷基)吲哚根据 D. Dhanak, C. B. Reese J. Chem. Soc., Perkin Trans. I 1986, 2181-2186 中所描述的方法, 通过在环境温度下在 THF 中用氢化钠处理吲哚, 随后在 THF 中使 1-钠代吲哚与二甲基叔丁基甲硅烷基氯反应来制备。产率为

79%。在该文章中描述了物理学和光谱特征。

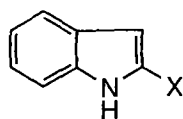
[1064] 1-(二甲基叔丁基甲硅烷基)吲哚还可以根据文章 P. Ashworth, B. Broadbelt, P. Jankowski, P. Kocienski, A. Pim m, R. Bell Synthesis 1995, 199-206 中所描述的方法, 通过在 -78℃ 下在 THF 中使吲哚与 NaHMDS 反应 1 小时, 随后在 -78℃ 下在 THF 中使作为中间体而获得的 1- 钠代吲哚与二甲基叔丁基甲硅烷基氯反应 1.5 小时来制备; 或者根据文章 Y. Hirai, K. Yokota, T. Momose Heterocycles 1994, 39, 603-612 中所描述的操作方式来制备。

[1065] 基团 R₃

[1066] 2- 卤代吲哚类的合成

[1067] 2- 氯吲哚、2- 溴吲哚和 2- 碘吲哚的合成

[1068]



X = Cl

X = Br

X = I

[1069] 根据下述文章中所描述的操作方式, 从吲哚开始来制备 2- 卤代吲哚类: J. Bergman, L. Venemalm J. Org. Chem. 1992, 57, 2495-2497。在该文章中还描述了它们的物理学和光谱特征。

[1070] 2- 碘吲哚根据下述方法来制备: 向吲哚 (1.17g, 10mmol) 在 20mL 无水 THF 中形成的溶液 (-70℃) 之中, 逐滴添加正丁基锂 (4.2mL, 2.5M 在己烷中的溶液)。将所得的悬浮液在该温度下搅拌 30 分钟, 随后用气体 CO₂ 鼓泡 10 分钟。然后, 将变得澄清的溶液搅拌 10 分钟。在真空下蒸发掉溶剂和过量的 CO₂, 随后将所得的固体残留物溶解在 20mL 无水 THF 中, 并冷却至 -70℃。然后, 逐滴添加叔丁基锂 (6.2mL; 1.7M 在戊烷中的溶液), 随后将所得的溶液搅拌 1 小时。然后, 添加 1,2- 二碘乙烷 (2.82g; 10mmol)。让反应混合物处于 -78℃ 下 1 小时, 随后用 1mL 水进行处理。让所得的溶液回升至环境温度, 随后用饱和 NH₄Cl 水溶液对其进行处理。用醚进行萃取。所获得的有机相用饱和 NaCl 水溶液进行洗涤, 通过无水 MgSO₄ 进行干燥, 并在真空下蒸发。通过在硅胶上的快速色谱法 (己烷 / 醚, 4/1) 来纯化所获得的固体残留物, 从而产生 2- 碘吲哚 (2.19g; 9mmol), 产率为 90%。在该文章中描述了物理学和光谱数据。

[1071] 根据前面的方法, 通过使用 1,2- 二溴四氯乙烷 (3.26g; 10.0mmol) 作为卤化试剂来制备 2- 溴吲哚。通过在硅胶上的快速色谱法 (戊烷 / 醚, 4/1) 来进行纯化, 从而产生一种固体, 随后用己烷对其进行研磨。获得晶体形式的 2- 碘吲哚 (1.70g; 8.7mmol), 产率为 87%。在该文章中描述了物理学和光谱数据。

[1072] 根据前面的方法, 通过使用六氯乙烷 (2.37g; 10.0mmol) 作为卤化试剂来制备 2- 氯吲哚。通过在硅胶柱上的色谱法来进行纯化后, 获得 2- 氯吲哚 (1.37g; 9mmol), 产率为 90%。在该文章中描述了物理学和光谱数据。

[1073] 基团 R₄、R₅、R₆、R₇

[1074] 烷基吲哚类的合成

[1075] 5-、6- 和 7- 甲基吡啶由 Alfa Aesar, a Johnson Matthey Company 进行销售。

[1076] 6- 甲基吡啶根据 A. Walkington, M. Gray, F. Hossner, J. Kitteringham, M. Voyle Synth. Commun. 2003, 33, 2229-2233 中所描述的一般方法来制备 (产率 :55%)。

[1077] 用于合成 6- 甲基吡啶的方法 :

[1078] 步骤 1 :向碳酸钾 (6.08g ;44mmol) 在 5mL DMF 中形成的悬浮液之中,添加氰基乙酸苄酯 (3.50g ;20mmol)。用 2mL DMF 来洗涤该碳酸盐。添加 3- 硝基 -4- 氯甲苯 (3.41g, 20mmol) 在 5mL DMF 中形成的溶液,并将所得的反应混合物在 70℃ 下搅拌 24 小时。在冷却至环境温度后,将其用 5N HCl 水溶液 (12.5mL) 进行处理。使混合物在醚 (100mL) 和水 (50mL) 之间进行分配,虽有用醚再次萃取有机相。醚相用水进行洗涤,通过无水 MgSO_4 进行干燥,在真空下过滤,并蒸发。通过在硅胶上的色谱法 (洗脱剂 : CH_2Cl_2 / 戊烷, 1/1) 来纯化残留物,从而产生 2- 氰基 -2-(2- 硝基 -4- 甲基苯基) 乙酸苄酯,产率为 75%。

[1079] 步骤 2 :将 2- 氰基 -2-(2- 硝基 -4- 甲基苯基) 乙酸苄酯 (13mmol)、5% 钯 (0.84g)、水 (4mL) 和乙醇 (40mL) 的混合物于 25℃ 在 50psi 下氢化 18 小时。通过在 C 盐上进行过滤来除去催化剂,并用乙醇来洗涤固体。将所获得的滤液在真空下蒸发,并且通过在硅胶柱上的色谱法 (洗脱剂 : CH_2Cl_2 / 戊烷, 2/1) 来纯化残留物,从而产生 6- 甲基吡啶,产率为 74%。

[1080] 7- 甲基吡啶根据 A. P. Dobbs, M. Voyle, N. Whittall Synlett 1999, 1594-1596 中所描述的一般方法来制备。产率 :71%。

[1081] 二取代的吡啶类的合成

[1082] 5- 甲基 -6- 三氟甲基吡啶和 5- 甲基 -6- 溴吡啶根据 A. P. Dobbs, M. Voyle, N. Whittall Synlett 1999, 1594-1596 中所描述的一般方法来制备。产率分别为 36% 和 34%。

[1083] 三氟甲基吡啶类的合成

[1084] 4- 三氟甲基吡啶根据 K. J. Krishna, R. Jain, A. Dandia, S. Saroj, N. Ahmed J. Heterocyclic Chem. 1989, 26, 1799-1802 中所描述的一般方法来制备。

[1085] 5- 三氟甲基吡啶根据 A. Walkington, M. Gray, F. Hossner, J. Kitteringham, M. Voyle Synth. Commun. 2003, 33, 2229-2233 中所描述的一般方法来制备。产率 :84%。

[1086] 6- 三氟甲基吡啶由 Alfa Aesar 公司进行销售。在 A. Walkington, M. Gray, F. Hossner, J. Kitteringham, M. Voyle Synth. Commun. 2003, 33, 2229-2233 中描述了其自 4- 氯 -3- 硝基 -1- 三氟甲基苯 (尤其由 Sigma-Aldrich 进行销售) 开始的合成 (产率 :85%), 其物理学和光谱特征。该方法使得能够获得大约 100kg 的产物量 (在该篇文章中 :8.36kg, 79%)。

[1087] 7- 三氟甲基吡啶根据 A. P. Dobbs, M. Voyle, N. Whittall Synlett 1999, 1594-1596 中所描述的一般方法来制备。产率 :56%。

[1088] 其他出版物 :Y. Murakami, T. Watanabe, T. Hagiwara, Y. Akiyama, N. Kondo, H. Ishii Chem. Pharm. Bull. 1995, 43 (8), 1281-1286。

[1089] 羟基吡啶类的合成

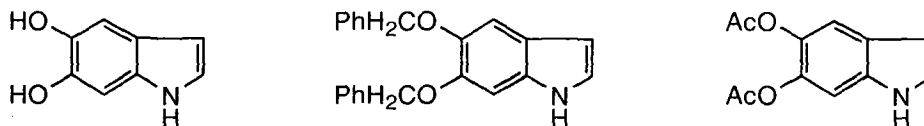
[1090] 4- 和 5- 羟基吡啶由 Alfa Aesar 进行销售。

[1091] 羟基吡啶类可以根据 P. Zhang, R. Liu, J. M. Cook Tetrahedron Lett. 1995, 36, 9133-9136 或者 A. M. Felix J. Org. Chem. 1974, 39, 1427-1429, 通过在 CH_2Cl_2 中使相应的甲

氧基吲哚类与 BBr_3 反应来制备。

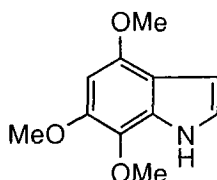
[1092] 5,6-二羟基吲哚的合成: 在 L. Novellino, M. of Hischia, G. Prota Synthesis 1999, 793-796 中描述了其从 3,4-二羟基苯甲醛开始的 3 步骤的合成。该方法使得能够获得 5,6-二苄氧基吲哚和 5,6-二乙酰氧基吲哚。在该出版物中描述了它们的物理学和光谱数据。

[1093]



[1094] 4,6,7-三甲氧基吲哚的合成: 在 E. V. Sadanandan, S. K. Pillai, M. V. Lakshmikantham, A. D. Billimoria, J. S. Culpepper, M. P. Cava J. Org. Chem. 1995, 60, 1800-1805 中描述了其从 2,4,5-三甲氧基苯甲醛开始的合成。在该出版物中描述了它的物理学和光谱数据。

[1095]



[1096] 烷氧基吲哚类的合成

[1097] 甲氧基吲哚类

[1098] 4-、5- 和 6- 甲氧基吲哚由 Alfa Aesar, a Johnson Matthey Company 进行销售。

[1099] 6- 甲氧基吲哚可以根据 A. Walkington, M. Gray, F. Hossner, J. Kitteringham, M. Voyl Synth. Commun. 2003, 33, 2229-2233 中所描述的一般方法来制备 (产率: 39%)。

[1100] N-苄氧基吲哚类

[1101] 4-、5- 和 6- 苄氧基吲哚由 Alfa Aesar, a Johnson Matthey Company 进行销售。

[1102] N-苄氧基吲哚类可以根据 T. W. Greene, P. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 第三版, John Wiley & Sons, Inc., 1999, 第 3 章, 第 266-269 页中所描述的方法来制备。

[1103] 卤代吲哚类

[1104] 4-、5-、6- 和 7- 溴吲哚由 Alfa Aesar, a Johnson Matthey Company 进行销售。根据 M. P. Moyer, J. F. Shiurba, H. Rapoport J. Org. Chem. 1986, 51, 5106-5110 中所描述的操作方式来进行它们的合成。

[1105] 4,7-二溴吲哚根据 A. P. Dobbs, M. Voyl, N. Whittall Synlett 1999, 1594-1596 中所描述的一般方法来制备。产率: 69%。

[1106] 4-、5- 和 6- 氯吲哚由 Alfa Aesar, a Johnson Matthey Company 进行销售。

[1107] 5-、6- 和 7- 氟吲哚由 Alfa Aesar, a Johnson Matthey Company 进行销售。

[1108] 6- 碘吲哚根据 K. Kato, M. Ono, H. Akita Tetrahedron Lett. 1997, 38, 1805-1808, 从 6- 硝基吲哚开始经 3 个步骤来制备。4- 碘吲哚和 5- 碘吲哚可以根据该方法从各自的商业硝基吲哚开始来制备。

[1109] 7- 碘吲哚根据 Y. Yamada, S. Arima, C. Okada, A. Akiba, T. Kai, Y. Harigaya Chem.

Pharm. Bull. 2006, 54, 788-794 中所描述的方法,从吲哚开始经 4 个步骤来制备。该方法使得能够制备 7- 氯吲哚和 7- 溴吲哚。

[1110] 二卤代吲哚类

[1111] 在吲哚环的 2 位处一溴化或者在吲哚环的 2 和 6 位处二溴化 :A. G. Mistry, K. Smith, M. R. Bye Tetrahedron Lett. 1986, 27, 1051-1054。在该文章中,作者显示,使 3- 甲基 - 吲哚 (避光) 和 3- 氰甲基 - 吲哚与 1 当量或 2 当量的 N- 溴琥珀酰亚胺 (NBS) 于 20℃ 在二氯甲烷中进行反应,从而分别产生相应的 2- 溴吲哚类或 2,6- 二溴吲哚类 (产率 : 77-96%)。

[1112] 氨基吲哚类

[1113] 4-、5-、6- 和 7- 氨基吲哚由 Alfa Aesar, a Johnson Matthey Company 进行销售。

[1114] 它们可以通过使相应的硝基吲哚类还原来制备。在 J. I. DeGraw Can. J. Chem. 1966, 44, 387-393 中描述了 5- 氨基吲哚的合成 :向 25.0g 5- 硝基吲哚、1.2g 10% 钨碳和 200mL 无水乙醇的混合物中,缓慢添加 25mL 肼 (98-100%)。在添加之后,随后使所得的反应混合物回流 2 小时。通过过滤来除去催化剂,并蒸发滤液,从而产生黄色的固体残留物。用 200ml 水洗涤晶体,并将它们在真空下进行干燥,从而产生 16.5g (81%) 的 5- 氨基吲哚。熔点 : 131-134℃。

[1115] N- 单烷基氨基吲哚类和 N, N- 二烷基氨基吲哚类

[1116] N, N- 二甲基氨基基团可以如此来制备 :

[1117] - 直接从相应的胺开始,通过与 NaBH_3CN 、 CH_2O 在酸性 (AcOH) 甲醇性介质中进行反应 :K. S. Jandu, V. Barrett, M. Brockwell, D. Cambridge, D. R. Farrant, C. Foster, H. Giles, R. C. Glen, A. P. Hill, H. Hobbs, A. Honey, G. R. Martin, J. Salmon, D. Smith, P. Woollard, D. L Selwood J. Med. Chem. 2001, 44, 681-693, 或者

[1118] - 从 N- 甲基氨基基团开始 :M. KHrosu, S. S. Dey, D. C. Crick Tetrahedron Lett. 2006, 47, 4871-4875。该方法使得能够通过仲胺的 N- 烷基化来合成经不同取代的叔胺 ($\text{Ra} \neq \text{Rb}$)。

[1119] 单烷基化

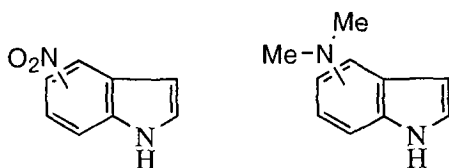
[1120] 伯胺的单烷基化可以根据 R. N. Salvatore, A. S. Nagle, S. E. Schmidt, K. W. Jung Org. Lett. 1999, 1, 1893-1896 中所描述的方法来进行。

[1121] 综述 :“Synthesis of Secondary Amines”, R. N. Salvatore, C. H. Yoon, K. W. Jung Tetrahedron 2001, 57, 7785-7811。

[1122] 关于从伯胺开始通过还原性胺化来合成 N- 乙基氨基基团的参考文献 :1.0 当量的 MeCHO , 0℃, 2 小时,随后 2.0 当量的 NaBH_4 , 0℃, 1 小时 :K. C. Nicolaou, R. D. Groneberg, N. A. Stylianides, T. Miyazaki J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1990, 1275-1277。

[1123] N, N- 二甲基氨基吲哚类的合成

[1124]



[1125] N, N- 二甲基氨基吲哚类可以根据下述文章中所描述的操作方式从相应的硝基吲

咪唑类开始来制备 :J. I. DeGraw Can. J. Chem. 1966, 44, 387-393。4- 硝基咪唑、5- 硝基咪唑和 7- 硝基咪唑由 Aldrich 进行销售。4-、5-、6- 和 7- 硝基咪唑由 Alfa Aesar 进行销售。

[1126] 5-(N, N- 二甲基氨基) 咪唑根据下述方法从 5- 硝基咪唑开始来制备 :

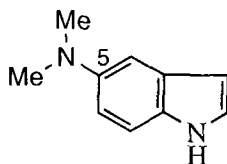
[1127] 5- 氨基咪唑的合成 :向 25. 0g 5- 硝基咪唑、1. 2g 10% 钨碳和 200mL 无水乙醇的混合物中, 缓慢添加 25mL 肼 (98-100%)。在添加之后, 随后使所得的反应混合物回流 2 小时。通过过滤来除去催化剂, 并蒸发滤液, 从而产生黄色的固体残留物。用 200ml 水洗涤晶体, 并将它们在真空下进行干燥, 从而产生 16. 5g (81%) 的 5- 氨基咪唑。熔点 :131-134℃。

[1128] 苦味酸 5- 咪唑基三甲基铵的合成 :在搅拌下在 12 分钟内, 向含有 5. 7g (68mmol) 碳酸氢钠的在 32mL 水中的 2g (15. 5mmol) 5- 氨基咪唑的混合物之中, 添加 6. 2mL 硫酸二甲酯。将所得的溶液再次搅拌 10 分钟, 加热至 65℃, 并倒入到 3. 6g (15. 7mmol) 苦味酸在 240mL 水中的热溶液之中。将所得的黄色晶状沉淀放置 2 小时。回收, 用水接着用醚进行洗涤, 并进行干燥, 从而产生 5. 2g (85%) 苦味酸盐。用 75% 乙醇进行重结晶, 从而产生 4. 3g (75%) 纯的苦味酸 5- 咪唑基三甲基铵 (熔点 :171-173℃)。在该出版物中描述了百分分析 (analysecentésimale)。

[1129] 氯化 5- 咪唑基三甲基铵的合成 :在环境温度下, 将 300g Dowex 2 树脂 (氯化物)、46g 苦味酸 5- 咪唑基三甲基铵和 1200mL 83% 甲醇的混合物搅拌 17 小时。通过过滤来除去树脂, 并用 100mL 甲醇进行洗涤。在真空下蒸发滤液, 从而产生糖浆状残留物, 将其溶解在 120mL 热的异丙醇中, 并在 800mL 丙酮中进行稀释。通过倾析来除去沉淀出的残留物, 并将上清液在另外的 700mL 丙酮中进行稀释。让溶液放置 3 天, 从而产生浅褐色的晶体, 将其回收, 用丙酮进行洗涤, 并进行干燥, 从而产生 13. 5g (57%) 产物 (熔点 :200-201℃)。在该出版物中描述了百分分析。

[1130] 5-(N, N- 二甲基氨基) 咪唑的合成 :向 1. 54g (67mmol) 钠在 270mL 正丙醇中形成的溶液之中添加 13g 氯化 5- 咪唑基三甲基铵, 并将反应混合物在回流下搅拌 17 小时。然后, 将其在真空下蒸发至“干”, 并用 100mL 水和 100mL 醚来处理残留物。在 2 相分开后, 用醚萃取水相。将醚相合并, 用水进行洗涤, 通过无水 MgSO_4 进行干燥, 并在真空下蒸发, 从而产生 8. 2g 糖浆状残留物。将后者在减压下进行蒸馏, 从而产生澄清液体形式的 7. 5g (76%) 5-(N, N- 二甲基氨基) 咪唑 (沸点 :135-140℃, 在 0. 25mm Hg 下)。该液体凝固, 从而形成白色晶体 (熔点 :45-47℃)。在该出版物中描述了百分分析。

[1131]



[1132] N-(Boc) 氨基咪唑类

[1133] N-(Boc) 氨基咪唑类可以根据 G. Chelucci, I. Manca, G. A. Pinna Tetrahedron Lett. 2005, 46, 767-770 中所描述的方法, 通过于 60℃ 在 THF 中使氨基咪唑类与二碳酸二叔丁酯 (Boc_2O) 反应来制备。

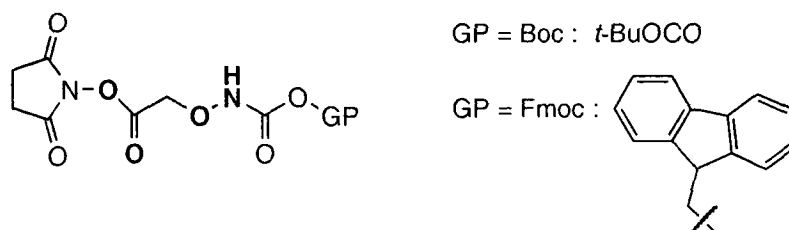
[1134] 基团 R_1

[1135] $-\text{COCH}_2\text{ONH-GP}$ 基团

[1136] 其中 GP = Boc 或 Fmoc 的前体的合成

[1137] 其结构如下所述的试剂：

[1138]



[1139] 使得能够引入 $-\text{COCH}_2\text{ONH-GP}$ 基团。它们尤其是根据下列参考文献来制备：

[1140] $-\text{GP} = \text{Boc}$: M. Kurono, M. Isobe Chem. Lett. 2004, 33, 452-453 ; M. Kurono, A. Shimomura, N. Chikusa Tetrahedron 2004, 60, 1773-1780 ; 和 S. Deroo, E. Defrancq, C. Moucheron, A. Kirsch-DeMesmaecker, P. Dumy Tetrahedron Lett. 2003, 44, 8379-8382, 通过在碱性介质 (NaOH) 中的二噁烷 (80%) 之中用二碳酸二叔丁酯 (Boc_2O) 来保护商业 O-羧甲基-羟基胺的半盐酸盐 ($(\text{H}_2\text{NOCH}_2\text{COOH})_2 \cdot \text{HCl}$), 随后在 CH_2Cl_2 中在二环己基碳二亚胺 (DCC) 存在下使作为中间体而获得的酸 ($\text{BocNHCH}_2\text{COOH}$) 与 N-羟基琥珀酰亚胺进行反应 (产率 : 90%) ;

[1141] $-\text{GP} = \text{Fmoc}$: L. Cipolla, M. Reseigno, A. Leone, F. Peri, B. LaFerla, F. Nicotra Bioorg. Med. Chem. 2002, 10, 1639-1646, 通过在 Na_2CO_3 (77%) 存在下在二噁烷中用氯甲酸 9-芴基甲酯 (Fmoc-Cl) 来保护商业 O-羧甲基-羟基胺的半盐酸盐 ($(\text{H}_2\text{NOCH}_2\text{COOH})_2 \cdot \text{HCl}$), 随后在乙酸乙酯/二噁烷混合物中在二环己基碳二亚胺 (DCC) 存在下使作为中间体而获得的酸 ($\text{FmocNHCH}_2\text{COOH}$) 与 N-羟基琥珀酰亚胺进行反应 (产率 : 93%)。描述了这 2 个化合物的物理学和光谱特征。

[1142] 实验部分 - 生物学

[1143] 细菌菌株

[1144] 所使用的两个菌株是命名为 S 的金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) (ATCC 25923, 敏感型革兰氏阳性菌株), 和金黄色葡萄球菌 SA-1199 (没有流出), 以及其衍生物金黄色葡萄球菌 SA-1199B (Kaatz, G. W., Seo, S. M., Antimicrob. Agents Chemother., 1995, 39, 2650-2655), 后者由于过表达流出泵 NorA 而对氟喹诺酮类具有抗性并被命名为 R NorA。这些细菌在 Mueller-Hinton (MH, Bio Rad) 或 Luria-Bertani (LB, Difco) 培养基中于 37°C 进行培养。

[1145] 抗菌活性的测定

[1146] 根据 Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (<http://www.sfm.asso.fr/nouv/general.php>, 也可参见 Courvalin, P., Goldstein, F., Philippon, A., Sirot J. L'antibiogramme, 1985, M. P. C. - Videom 编辑) 的建议来进行以下所描述的实验。在液体培养基中, 通过使用 Biomek 2000 机械人 (Beckman) 和微量滴定板来测定所述分子的抗菌活性。每个孔中的终体积为 $200\ \mu\text{l}$ 。向每个包含有在 MH 培养基中的 10^6CFU (菌落形成单位)/ml 的细菌的孔之中, 添加最大体积为 $5\ \mu\text{l}$ 的所述分子在 DMSO 中的溶液。待测分子的终浓度应当为 100 或 $128\ \mu\text{g/ml}$ 。将平板在 37°C 的恒温箱中进行温育, 并且在温育 1 小时、2 小时、8 小时和 24 小时后在 650nm 处测量细菌的生长。使用氨苄青霉素作为阳性对照, 并且将与用于引入所述分子相同的体积 (通常 2 至

5 μ l) 的 DMSO 用作阴性对照。如果在这些条件下它引起了细菌生长的完全停止,则该分子被定性为非常有活性;如果细菌生长不超过阴性对照的 10%,则该分子被定性为有活性;而生长一旦达到阴性对照的 10%,则该分子被定性为无活性。

[1147] 在 10^6 CFU 的细菌 /ml 存在下,在 Mueller-Hinton 培养基中,通过 2 倍系列稀释方法来测定非常有活性的分子的最小抑制浓度 (MIC)。MIC (以 μ g/ml 来表达) 被定义为使得在 37°C 温育 18 小时后无法观察到任何生长的最低的分子浓度。所述实验重复三次。

[1148] 抗性机制的抑制

[1149] 如上进行实验,但是使用抗性菌株,并且考虑待测分子和抗生素 (细菌对于其具有抗性) 的混合物的效应。因此,使用了在 Mueller-Hinton 培养基中的系列稀释法,还是从 100 或 128 μ g/ml 的分子浓度开始。所使用的抗生素为环丙沙星。它对于该抗性菌株的 MIC 为 16 μ g/mL。在该研究中,特异于流出泵 NorA 的抑制活性被表征为在以 8 μ g/mL (c/2) 和 4 μ g/mL (c/4) 的浓度下进行评价的环丙沙星存在下所述化合物的 MIC。

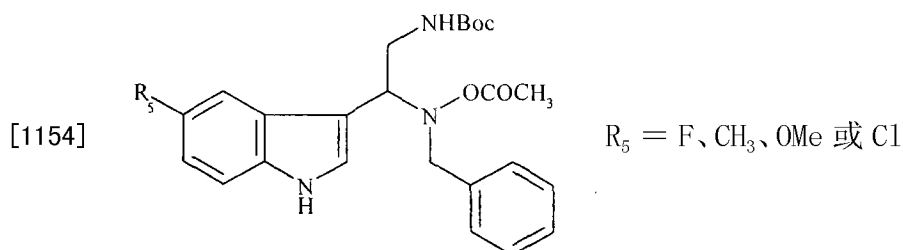
[1150] 生物学结果

[1151] A- 具有固有的抗菌活性的化合物

[1152]

化合物	MIC (μ g/ml)
(2)	100
(1)	25
(3)	100
(4)	25
(5)	6
(12)	12.5
(13)	50
(15)	25
(19)	100
(21)	50
(22)	50
(25)	25
(26)	25
(27)	25
(28)	25
(31)	64
(32)	3
(33)	6
(41)	12.5
(42)	50
(43)	100
(47)	64

[1153] 还可以参考下列具有固有的抗菌活性的化合物 (对于金黄色葡萄球菌来施行的测试):

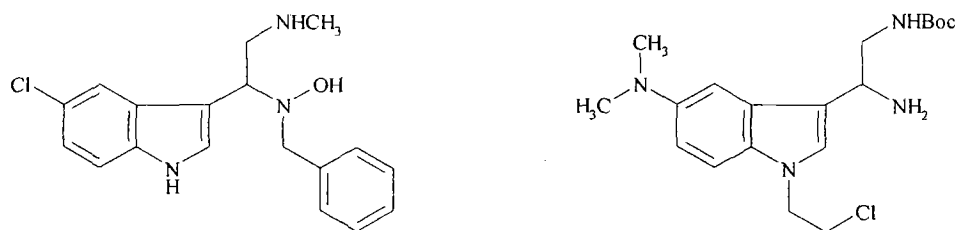


[1155] 这些化合物为如上面所定义的式 (I) 的化合物, 其中: $R = R_3 = R_4 = R_6 = R_7 = H$; $R_1 = CH_2NHBoc$; $R_2 = OCOCH_3$; 和 B 为式 (B-1) 的基团, 其中 a 为单键, A 为氮原子, 和 $R_{IV} = R' = R'' = R''' = H$ 。

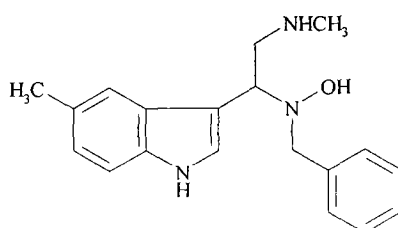
[1156] 这些化合物具有小于或等于 $10 \mu g/ml$ 的 MIC。

[1157] 同样地, 下面的三种化合物具有小于或等于 $10 \mu g/ml$ 的 MIC:

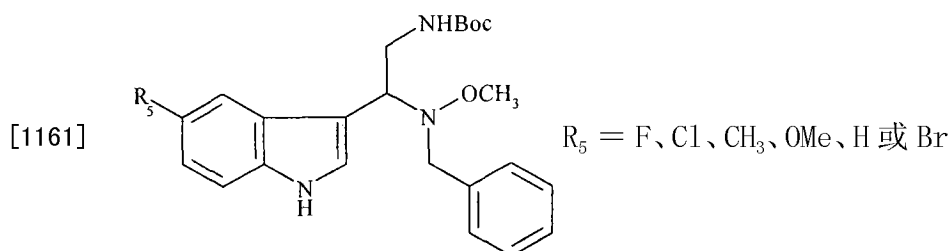
[1158]



[1159]



[1160] 在本发明的化合物之中, 还可提及相应于下式的化合物:



[1162] 这些化合物为如上面所定义的式 (I) 的化合物, 其中: $R = R_3 = R_4 = R_6 = R_7 = H$; $R_1 = CH_2NHBoc$; $R_2 = OCH_3$; 和 B 为式 (B-1) 的基团, 其中 a 为单键, A 为氮原子, 和 $R_{IV} = R' = R'' = R''' = H$ 。

[1163] 在上面提及的六种化合物之中, 其中 R_5 为 F、Cl、 CH_3 、OMe 或 H 的化合物具有小于或等于 $20 \mu g/ml$ 的 MIC, 和其中 R_5 为 Br 的化合物具有小于或等于 $10 \mu g/ml$ 的 MIC。

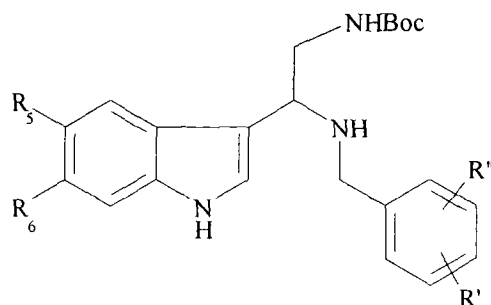
[1164] 还可提及相应于如上面所定义的式 (I-7-a) 的特定化合物:

[1165] - 当 $R_5 = H$ 且 $R_6 = Cl$ 时, 或者当 $R_5 = Cl$ 且 $R_6 = H$ 时, 或者当 $R_5 = NH_2$ 且 $R_6 = H$ 时, 或者当 $R_5 = H$ 且 $R_6 = CH_3$ 时, 或者当 $R_5 = CH_3$ 且 $R_6 = H$ 时, 相应的化合物具有小于或等于 $20 \mu g/ml$ 的 MIC,

[1166] - 而当 $R_5 = H$ 且 $R_6 = OMe$ 时, 或者当 $R_5 = F, H$ 或 OMe 且 $R_6 = H$ 时, 或者当 $R_5 = H$ 且 $R_6 = NH_2$ 时, 或者当 $R_5 = N, N$ -二甲基氨基且 $R_6 = H$ 时, 或者当 $R_5 = H$ 且 $R_6 = N, N$ -二甲基氨基时, 或者当 $R_5 = H$ 且 $R_6 = CF_3$ 时, 相应的化合物具有小于或等于 $10 \mu g/ml$ 的 MIC。

[1167] 还可提及相应于如上面所定义的式 (I-4) 的特定化合物, 其中 $R = R_3 = R_4 = R_7 = H$:

[1168]



[1169] 优选的化合物如下：

[1170] *R' = 对 - 甲氧基且 R'' = H

[1171] -R₅ = F 且 R₆ = H MIC ≤ 20 μg/ml

[1172] -R₅ = OMe 且 R₆ = H MIC ≤ 10 μg/ml

[1173] -R₅ = H 且 R₆ = OMe MIC ≤ 20 μg/ml

[1174] *R' 和 R'' 一起表示二 - 间 - 甲氧基

[1175] -R₅ = F 且 R₆ = H MIC ≤ 10 μg/ml

[1176] -R₅ = R₆ = H MIC ≤ 20 μg/ml

[1177] -R₅ = OMe 且 R₆ = H MIC ≤ 10 μg/ml

[1178] -R₅ = H 且 R₆ = OMe MIC ≤ 10 μg/ml

[1179] *R' 和 R'' 一起表示邻 - 二甲氧基和对 - 二甲氧基

[1180] -R₅ = R₆ = H MIC ≤ 10 μg/ml

[1181] -R₅ = F 且 R₆ = H MIC ≤ 10 μg/ml

[1182] -R₅ = OMe 且 R₆ = H MIC ≤ 10 μg/ml。

[1183] 还可提及相应于如上面所定义的式 (I-4-a) 的特定化合物, 其中：

[1184] -R₅ = CF₃ 且 R₆ = H MIC ≤ 20 μg/ml

[1185] -R₅ = H 且 R₆ = CF₃ MIC ≤ 20 μg/ml。

[1186] 还可提及相应于如上面所定义的式 (I-5-a) (其中 R'' = H) 的特定化合物, 其中：

[1187] -R₅ = CF₃ 且 R₆ = H MIC ≤ 20 μg/ml

[1188] -R₅ = H 且 R₆ = CF₃ MIC ≤ 20 μg/ml。

[1189] 还可提及相应于如上面所定义的式 (I-8-a) (其中 X = HCl) 的特定化合物, 其中 R₅ = CF₃ 且 R₆ = H, 它的 MIC 小于或等于 10 μg/ml。

[1190] B- 具有 NorA 泵抑制活性的化合物

[1191]

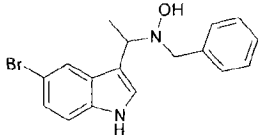
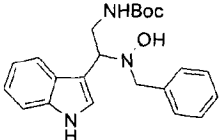
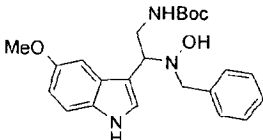
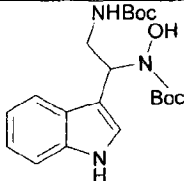
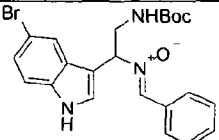
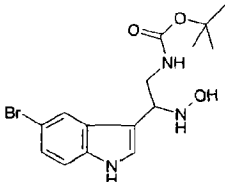
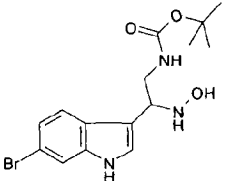
化合物	在 8 $\mu\text{g/ml}$ (c/2) 的环丙沙星存在下,化合物的 MIC ($\mu\text{g/ml}$)	在 4 $\mu\text{g/ml}$ (c/4) 的环丙沙星存在下,化合物的 MIC ($\mu\text{g/ml}$)
(1)	未测定	1
(5)	未测定	2
(6)	2	4
(7)	< 2	2
(8)	8	8
(10)	未测定	8
(11)	未测定	16
(12)	未测定	4
(20)	< 3	3
(20bis)	1	1
(23)	4	8
(24)	4	8
(31)	未测定	16
(36)	未测定	8
(37)	> 8	> 8
(38)	> 8	16
(40)	> 8	16
(46)	未测定	8
(47)	未测定	32
(48)	未测定	2
(50)	未测定	8

[1192] 细胞毒性

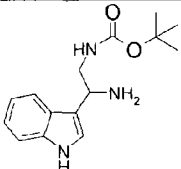
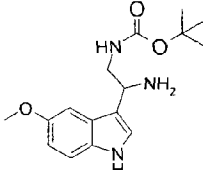
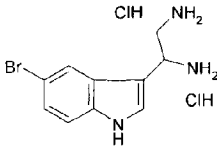
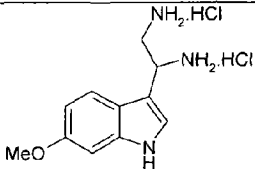
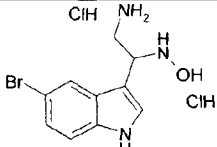
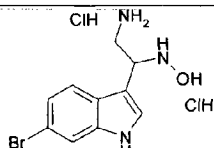
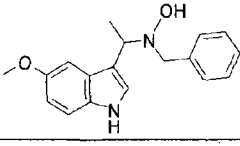
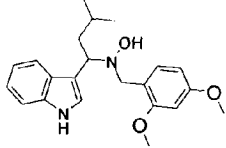
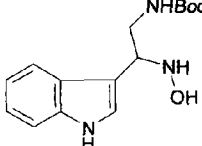
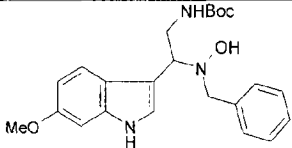
[1193] 在评价抗生活性或流出泵抑制活性的情况下,细胞毒性应当为最小。这是因为,从在人或动物中进行医学处理的角度来看,所施用的物质应该对于原核细胞来说是选择性的。

[1194] 在下面描述了在 10^{-5}M 的浓度下所测量的体外细胞毒性的结果。在下列 5 个细胞系上测量了细胞毒性:KB(人口腔癌)、MCF7(乳腺癌)和 MCF7R(抗性株)、Vero(猴肾)和 HCT116(人结肠肿瘤)。

[1195]

	化合物	抗菌活性 (AA) 和/或 对于NorA的抑制活性 (+环丙沙星) (c/2和c/4) (μg/mL)	平均细胞毒性 (% 抑制)
(1)		c/4 = 1	KB细胞: 50% Vero细胞: 36% HCT116细胞: 28%
(6)		c/2 = 2 c/4 = 4	KB细胞: 33.7% MCF7细胞: 13.1% MCF7R细胞: 16% Vero细胞: 27% HCT116细胞: 29%
(7)		c/2 < 2 c/4 = 2	KB细胞: 15.6% MCF7细胞: 9.7% MCF7R细胞: 10.1% Vero细胞: 8% HCT116细胞: 10%
(11)		c/4 = 16	KB细胞: 14% Vero细胞: 15% HCT116细胞: 22%
(20 bis)		c/2 = 1 c/4 = 1	KB细胞: 38.3% MCF7细胞: 23.3% MCF7R细胞: 38.1%
(21)		AA = 50	KB细胞: 0% Vero细胞: 11% HCT116细胞: 28%
(22)		AA = 50	KB细胞: 0% Vero细胞: 22% HCT116细胞: 37%

[1196]

(23)		$c/4 = 8$	KB细胞: 2% Vero细胞: 11% HCT116细胞: 5%
(24)		$c/4 = 8$	KB细胞: 2% Vero细胞: 12% HCT116细胞: 13%
(27)		AA = 25	KB细胞: 0% Vero细胞: 14% HCT116细胞: 26%
(31)		$c/4 = 16$	KB细胞: 41% Vero细胞: 27%
(32)		AA = 3	KB细胞: 23% Vero细胞: 20%
(33)		AA = 6	KB细胞: 14% Vero细胞: 31% HCT116细胞: 37%
(38)		$c/4 = 16$	KB细胞: 0% Vero细胞: 5% HCT116细胞: 15%
(40)		$c/4 = 16$	KB细胞: 13% Vero细胞: 32% HCT116细胞: 46%
(46)		$c/4 = 8$	KB细胞: 31% Vero细胞: 0% HCT116细胞: 39%
(50)		$c/4 = 8$	Vero细胞: 42%