

(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102908347 A

(43) 申请公布日 2013. 02. 06

(21) 申请号 201210394312. 6

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2005. 05. 24

A61K 31/47(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61P 31/04(2006. 01)

04102402. 7 2004. 05. 28 EP

A61P 31/06(2006. 01)

(62) 分案原申请数据

200580017016. 2 2005. 05. 24

(71) 申请人 詹森药业有限公司

地址 比利时比尔斯特恩豪特斯路 3 0 号

(72) 发明人 K. J. L. M. 安德里斯

J. F. E. 范格斯特尔

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 李进

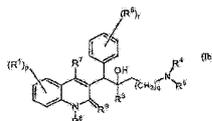
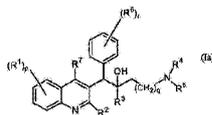
权利要求书 4 页 说明书 34 页

(54) 发明名称

取代的喹啉衍生物在治疗耐药性分枝杆菌性
疾病中的用途

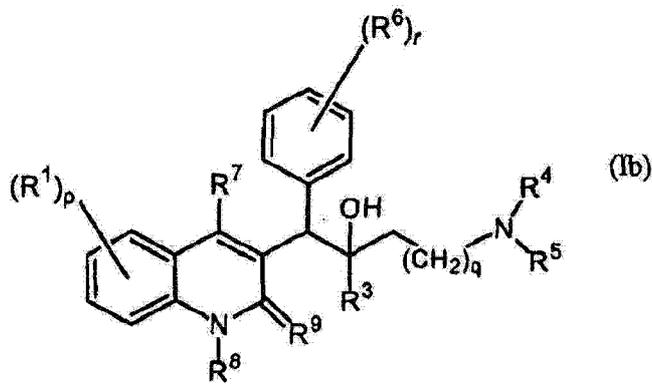
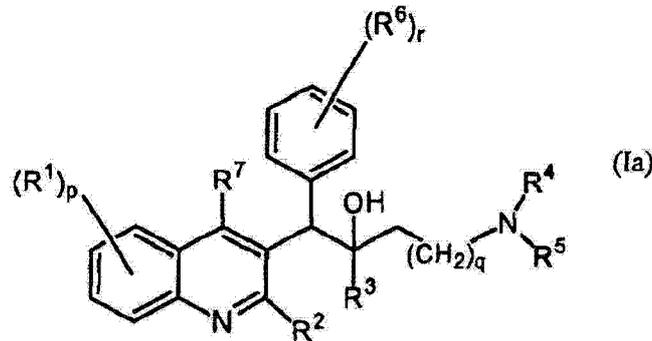
(57) 摘要

本发明涉及取代的喹啉衍生物在制备药物
中的用途,该药物用于治疗耐药性分枝杆菌属菌
株感染,其中该取代的喹啉衍生物是式 (Ia) 或
式 (Ib) 化合物、其药学上可接受的酸或碱加成
盐、其立体化学异构形式、其互变异构形式及其
N-氧化物形式。还要求保护含药学上可接受的
载体,以及治疗有效量的以上化合物和一种或多
种其它抗分枝杆菌药物作为活性成分的组合。



CN 102908347 A

1. 取代的喹啉衍生物在制备药物中的用途,其中所述药物用于治疗耐药性分枝杆菌属菌株感染,所述取代的喹啉衍生物为式 (Ia) 或式 (Ib) 化合物、其药学上可接受的酸或碱加成盐、其立体化学异构形式、其互变异构形式或其 N-氧化物形式,

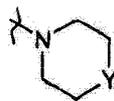


其中:

R^1 为氢、卤素、卤代烷基、氰基、羟基、Ar、Het、烷基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、Ar-烷基或二(Ar)烷基;

p 为等于 1、2、3 或 4 的整数;

R^2 为氢、羟基、巯基、烷氧基、烷氧基烷氧基、烷硫基、一或二(烷基)氨基或下式基团



其中 Y 为 CH_2 、O、S、NH 或 N-烷基;

R^3 为烷基、Ar、Ar-烷基、Het 或 Het-烷基;

q 为等于 0、1、2、3 或 4 的整数;

R^4 和 R^5 各自独立为氢、烷基或苄基;或

R^4 和 R^5 可与它们连接的 N 并包括该 N 一起形成选自以下的基团:吡咯烷基、2H-吡咯基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吡咯基、咪唑烷基、吡唑烷基、2-咪唑啉基、2-吡唑啉基、咪唑基、吡唑基、三唑基、哌啶基、吡啶基、哌嗪基、咪唑烷基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、吗啉基和硫代吗啉基,任选被以下基团取代:烷基、卤素、卤代烷基、羟基、烷氧基、氨基、一或二烷基氨基、烷硫基、烷氧基烷基、烷硫基烷基和嘧啶基;

R^6 为氢、卤素、卤代烷基、羟基、Ar、烷基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、Ar-烷基或二(Ar)烷基;或

两个相邻 R^6 基团可结合在一起形成式 $-CH=CH-CH=CH-$ 二价基团;

r 为等于 1、2、3、4 或 5 的整数 ;且

R⁷ 为氢、烷基、Ar 或 Het ;

R⁸ 为氢或烷基 ;

R⁹ 为氧代基 ;或

R⁸ 和 R⁹ 一起形成 = N-CH = CH- 基团 ;

烷基为具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基 ;或为具有 3-6 个碳原子的饱和环烃基 ;或为具有 3-6 个碳原子的饱和环烃基,该饱和环烃基与具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和和烃基连接 ;其中各个碳原子可任选被卤素、羟基、烷氧基或氧代基取代 ;

Ar 为选自以下的碳环 :苯基、萘基、茚基、四氢萘基,各自任选被 1、2 或 3 个取代基取代,各取代基独立选自羟基、卤素、氰基、硝基、氨基、一或二烷基氨基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羧基、烷氧基羰基、氨基羰基、吗啉基和一或二烷基氨基羰基 ;

Het 为选自以下的单环杂环 :N- 苯氧基哌啶基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基和哒嗪基 ;或选自以下的双环杂环 :喹啉基、喹喔啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、2,3- 二氢苯并 [1,4] 二氧杂环己烯基或苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯基 ;各单环杂环和双环杂环可任选在碳原子上被选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代 :卤素、羟基、烷基或烷氧基 ;

卤素为选自以下的取代基 :氟、氯、溴和碘,且

卤代烷基为具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基或具有 3-6 个碳原子的饱和环烃基,其中一个或多个碳原子被一个或多个卤原子取代。

2. 权利要求 1 的用途,其中在式 (Ia) 或 (Ib) 中,R⁶ 为氢、卤素、卤代烷基、羟基、Ar、烷基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、Ar- 烷基或二 (Ar) 烷基。

3. 权利要求 1 或 2 的用途,其中在式 (Ia) 或 (Ib) 中,R¹ 为卤素。

4. 前述权利要求中任一项的用途,其中在式 (Ia) 或 (Ib) 中,p 等于 1。

5. 前述权利要求中任一项的用途,其中在式 (Ia) 或 (Ib) 中,R² 为烷氧基。

6. 前述权利要求中任一项的用途,其中在式 (Ia) 或 (Ib) 中,R³ 为萘基或苯基,各自任选被卤素取代。

7. 权利要求 6 的用途,其中 R³ 为萘基。

8. 前述权利要求中任一项的用途,其中在式 (Ia) 或 (Ib) 中,q 等于 1。

9. 前述权利要求中任一项的用途,其中在式 (Ia) 或 (Ib) 中,R⁴ 和 R⁵ 各自独立为氢或烷基。

10. 权利要求 9 的用途,其中 R⁴ 和 R⁵ 各自独立为 C₁₋₄ 烷基。

11. 前述权利要求中任一项的用途,其中在式 (Ia) 或 (Ib) 中,R⁶ 为氢。

12. 前述权利要求中任一项的用途,其中在式 (Ia) 或 (Ib) 中,R⁷ 为氢。

13. 权利要求 1 的用途,其特征在于所述化合物选自 :

1) 1-(6- 溴 -2- 甲氧基 - 喹啉 -3- 基)-2-(3,5- 二氟 - 苯基)-4- 二甲基氨基 -1- 苯基 - 丁 -2- 醇 ;

2) 1-(6- 溴 -2- 甲氧基 - 喹啉 -3- 基)-4- 二甲基氨基 -2- 萘 -1- 基 -1- 苯基 - 丁 -2- 醇 ;

3) 1-(6- 溴 -2- 甲氧基 - 喹啉 -3- 基)-2-(2,5- 二氟 - 苯基)-4- 二甲基氨基 -1- 苯

基-丁-2-醇；

4) 1-(6-溴-2-甲氧基-喹啉-3-基)-2-(2,3-二氟-苯基)-4-二甲基氨基-1-苯基-丁-2-醇；

5) 1-(6-溴-2-甲氧基-喹啉-3-基)-4-二甲基氨基-2-(2-氟-苯基)-1-苯基-丁-2-醇；

6) 1-(6-溴-2-甲氧基-喹啉-3-基)-4-二甲基氨基-2-萘-1-基-1-对甲苯基-丁-2-醇；

7) 1-(6-溴-2-甲氧基-喹啉-3-基)-4-甲基氨基-2-萘-1-基-1-苯基-丁-2-醇；

8) 1-(6-溴-2-甲氧基-喹啉-3-基)-4-二甲基氨基-2-(3-氟-苯基)-1-苯基-丁-2-醇；和

9) 1-(6-溴-2-甲氧基-喹啉-3-基)-4-二甲基氨基-2-苯基-1-苯基-丁-2-醇；其药学上可接受的酸或碱加成盐、其立体化学异构形式、其互变异构形式或其 N-氧化物形式。

14. 权利要求 13 的用途，其中所述化合物选自：

1) 1-(6-溴-2-甲氧基-喹啉-3-基)-4-二甲基氨基-2-(3-氟-苯基)-1-苯基-丁-2-醇；

2) 1-(6-溴-2-甲氧基-喹啉-3-基)-4-二甲基氨基-2-苯基-1-苯基-丁-2-醇；

3) 1-(6-溴-2-甲氧基-喹啉-3-基)-4-二甲基氨基-2-萘-1-基-1-苯基-丁-2-醇；

其药学上可接受的酸或碱加成盐、其立体化学异构形式、其互变异构形式或其 N-氧化物形式。

15. 权利要求 1 的用途，其中所述化合物为 6-溴- α -[2-(二甲基氨基)乙基]-2-甲氧基- α -1-萘基- β -苯基-3-喹啉乙醇、其药学上可接受的酸或碱加成盐、其立体化学异构形式、其互变异构形式或其 N-氧化物形式。

16. 权利要求 15 的用途，其中所述化合物为 6-溴- α -[2-(二甲基氨基)乙基]-2-甲氧基- α -1-萘基- β -苯基-3-喹啉乙醇或其药学上可接受的酸加成盐。

17. 权利要求 15 的用途，其中所述化合物为 6-溴- α -[2-(二甲基氨基)乙基]-2-甲氧基- α -1-萘基- β -苯基-3-喹啉乙醇或其立体化学异构形式。

18. 权利要求 15 的用途，其中所述化合物为 6-溴- α -[2-(二甲基氨基)乙基]-2-甲氧基- α -1-萘基- β -苯基-3-喹啉乙醇或其 N-氧化物形式。

19. 权利要求 15 的用途，其中所述化合物为 (α S, β R)-6-溴- α -[2-(二甲基氨基)乙基]-2-甲氧基- α -1-萘基- β -苯基-3-喹啉乙醇或其药学上可接受的酸加成盐。

20. 权利要求 19 的用途，其中所述化合物为 (α S, β R)-6-溴- α -[2-(二甲基氨基)乙基]-2-甲氧基- α -1-萘基- β -苯基-3-喹啉乙醇。

21. 前述权利要求中任一项的用途，其中所述耐药性分枝杆菌属菌株为多重耐药性。

22. 前述权利要求中任一项的用途，其中所述耐药性分枝杆菌属菌株为结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 株。

23. 一种组合物，所述组合物由 (a) 权利要求 1-20 中任一项定义的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物，和 (b) 一种或多种其它抗分枝杆菌药物组成。

24. 一种用作药物的组合物，所述组合物由 (a) 权利要求 1-20 中任一项定义的式 (Ia)

或 (Ib) 化合物, 和 (b) 一种或多种其它抗分枝杆菌药物组成。

25. 一种药用组合物, 所述组合物包含药学上可接受的载体, 以及治疗有效量的以下活性成分: (a) 权利要求 1-20 中任一项定义的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物, 和 (b) 一种或多种其它抗分枝杆菌药物。

26. 一种产品, 所述产品含有 (a) 权利要求 1-20 中任一项定义的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物, 和 (b) 一种或多种其它抗分枝杆菌药物, 在治疗分枝杆菌性疾病中作为组合制剂同时、分别或序贯使用。

27. 权利要求 23-26 中任一项的组合物、药用组合物或产品, 其中所述一种或多种其它抗分枝杆菌药物包括吡嗪酰胺。

28. 权利要求 23-27 中任一项的组合物、药用组合物或产品, 其中所述式 (Ia) 或 (Ib) 化合物为 (α S, β R)-6-溴- α -[2-(二甲基氨基)乙基]-2-甲氧基- α -1-萘基- β -苯基-3-喹啉乙醇或其药学上可接受的酸加成盐。

29. 权利要求 23-28 中任一项的组合物、药用组合物或产品, 其中所述式 (Ia) 或 (Ib) 化合物为 (α S, β R)-6-溴- α -[2-(二甲基氨基)乙基]-2-甲氧基- α -1-萘基- β -苯基-3-喹啉乙醇。

30. 权利要求 23-29 中任一项的组合物、药用组合物或产品在治疗耐药性分枝杆菌属菌株感染中的用途。

31. 权利要求 30 的用途, 其中所述耐药性分枝杆菌属菌株为耐药性结核分枝杆菌 (*M. tuberculosis*) 株。

取代的喹啉衍生物在治疗耐药性分枝杆菌性疾病中的用途

[0001] 本申请是申请日为 2005 年 5 月 24 日, 申请号为 200580017016.2 (国际申请号为 PCT/EP2005/052371), 发明名称为“取代的喹啉衍生物在治疗耐药性分枝杆菌性疾病中的用途”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 本发明涉及取代的喹啉衍生物抑制耐药性分枝杆菌属 (*Mycobacterium*) 菌株生长的用途, 包括抑制多重耐药性分枝杆菌属菌株生长。因此, 取代的喹啉衍生物可用于治疗或预防因耐药性, 尤其多重耐药性分枝杆菌导致的分枝杆菌性疾病。更特别是, 本发明喹啉衍生物可用于治疗或预防由包括多重耐药性结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 在内的耐药性导致的分枝杆菌性疾病。本发明还涉及 (a) 本发明取代的喹啉衍生物, 和 (b) 一种或多种其它抗分枝杆菌药物的组合。

[0003] 发明背景

[0004] 结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 是肺结核 (TB) 病原体, 肺结核是在全世界范围分布的严重和可能致命的感染。按照世界卫生组织的估计, 每年有超过 8 百万人感染 TB, 且每年有 2 百万人死于肺结核。在最近十年中, TB 病例在全世界增加 20%, 它是最贫穷社会最沉重的负担。如果这些趋势继续下去, 在接下去的 20 年, TB 发病率将增加 41%。自引入有效化疗 50 年以来, 继 AIDS 之后, TB 仍然是世界上成人死亡的主要感染原因。使 TB 传染复杂化的原因是多重耐药性菌株增多趋势, 并与 HIV 致命的共生。HIV- 阳性并感染 TB 的人群发生活动性 TB 的可能性是 HIV 阴性人群的 30 倍, 在全世界患 HIV/AIDS 的人中, TB 是造成 1/3 患者死亡的原因。

[0005] 现有治疗肺结核的方法均涉及多种药物的联合。例如, 由 U.S. Public Health Service 推荐的给药方案是异烟肼、利福平和吡嗪酰胺联用 2 个月, 然后再单独服用异烟肼和利福平 4 个月。感染 HIV 的患者需再继续服用这些药物 7 个月。对于感染结核分枝杆菌 (*M. tuberculosis*) 多重耐药性菌株的患者, 将例如乙胺丁醇、链霉素、卡那霉素、阿米卡星、卷曲霉素、乙硫异烟胺、环丝氨酸、环丙沙星和氧氟沙星的药物加入联合疗法。临床上尚无有效治疗肺结核的单一药物, 也无任何药物组合可以提供持续时间小于 6 个月的治疗。

[0006] 医疗上, 非常需要通过确保便利患者和提供依从性的给药方案, 改善目前治疗的新药。疗程较短的方案和需要较少监督的那些方案是实现该目标的最佳途径。大多数治疗益处最初 2 个月出现, 即在一起给予 4 种药物时的增强或杀菌期; 细菌负担大大减少, 患者变得不再有传染性。需要 4 至 6 个月的连续或灭菌期, 消除顽固杆菌和使复发的危险最小。使治疗缩短至 2 个月或更短时间的高效灭菌药将极其有利。也需要通过要求较少密切监督而提高依从性的药物。很明显, 减少总治疗时间长度和给药频率的化合物将提供最大益处。

[0007] TB 传染复杂化使多重耐药性菌株或 MDR-TB 发生率增加。在全世界, 认为所有病例中高达 4% 为 MDR-TB- 对 4 联药物标准疗法中最有效的异烟肼和利福平药物耐药的那些 TB。如果未治疗和未能通过标准疗法适当治疗, MDR-TB 是致命的, 所以需要长达 2 年“二线”药物治疗。这些药物通常有毒、昂贵和有效性低。如果缺乏有效疗法, 传染性 MDR-TB 患者将继续传播疾病, 通过 MDR-TB 菌株产生新的感染。医疗上, 非常需要证明对耐药性和 / 或

MDR 菌株有活性的药物。

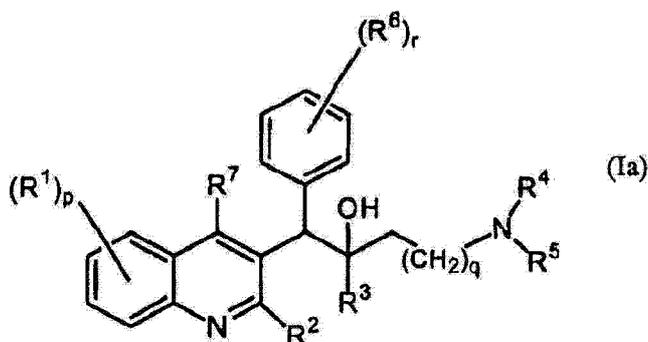
[0008] 上、下文中使用的术语“耐药性”是微生物学技术人员很好理解的术语。耐药性分枝杆菌属是对至少一种先前有效药物不再敏感的分枝杆菌属；它产生抗至少一种先前有效药物的抗生素攻击的能力。耐药性菌株可将这种能力传至其后代。所述耐药性可能由于细菌细胞中随机性基因突变所致，该突变改变其对单一药物或不同药物的敏感性。由于细菌对至少目前最有效的两种抗 TB 药物异烟肼和利福平耐药（对其它药物耐药或不耐药），所以 MDR 肺结核是特殊形式的耐药性肺结核。因此，每当上文或下文使用时，“耐药性”包括多重耐药性。

[0009] 现在，出乎意料地发现本发明取代的喹啉衍生物非常有效地抑制耐药性，尤其多重耐药性分枝杆菌 (*Mycobacteria*) 生长，因此可用于治疗耐药性，尤其多重耐药性分枝杆菌导致的疾病，特别是由耐药性，尤其多重耐药性病原性结核分枝杆菌 (*Mycobacterium (M.) tuberculosis*)、牛分枝杆菌 (*M. bovis*)、鸟分枝杆菌 (*M. avium*)、偶发分枝杆菌 (*M. fortuitum*)、麻风分枝杆菌 (*M. leprae*) 和瘰疬分枝杆菌 (*M. marinum*)，更尤其结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 导致的那些疾病。

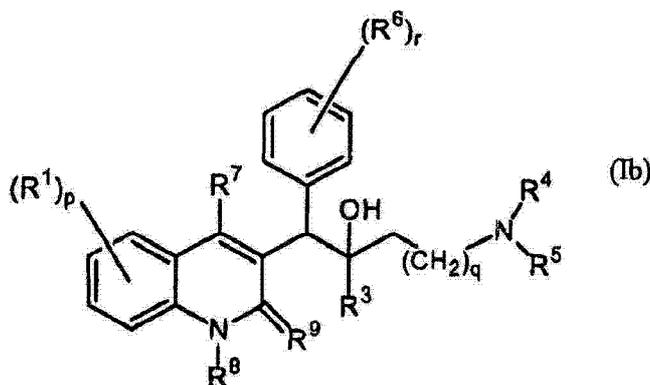
[0010] 涉及本发明的取代的喹啉衍生物已在 WO 2004/011436 中公开。所述文件公开取代的喹啉衍生物抗敏感性、易感性分枝杆菌属菌株的抗分枝杆菌特性，但它们的活性对耐药性，尤其多重耐药性分枝杆菌不起作用。

[0011] 因此，本发明涉及取代的喹啉衍生物在制备药物中的用途，该药物用于治疗耐药性分枝杆菌属菌株感染的温血哺乳动物，其中该取代的喹啉衍生物是式 (Ia) 或式 (Ib) 化合物、其药学上可接受的酸或碱加成盐、其立体化学异构形式、其互变异构形式或其 N-氧化物形式，

[0012]



[0013]



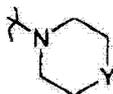
[0014] 其中：

[0015] R^1 为氢、卤素、卤代烷基、氰基、羟基、Ar、Het、烷基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、Ar-烷基或二(Ar)烷基；

[0016] p 为等于 1、2、3 或 4 的整数；

[0017] R^2 为氢、羟基、巯基、烷氧基、烷氧基烷氧基、烷硫基、一或二(烷基)氨基或下式基团

[0018]



[0019] 其中 Y 为 CH_2 、O、S、NH 或 N-烷基；

[0020] R^3 为烷基、Ar、Ar-烷基、Het 或 Het-烷基；

[0021] q 为等于 0、1、2、3 或 4 的整数；

[0022] R^4 和 R^5 各自独立为氢、烷基或苄基；或

[0023] R^4 和 R^5 可与它们连接的 N 并包括该 N 一起形成选自以下的基团：吡咯烷基、2H-吡咯基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吡咯基、咪唑烷基、吡唑烷基、2-咪唑啉基、2-吡唑啉基、咪唑基、吡唑基、三唑基、哌啶基、吡啶基、哌嗪基、咪唑烷基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、吗啉基和硫代吗啉基，任选被以下基团取代：烷基、卤素、卤代烷基、羟基、烷氧基、氨基、一或二烷基氨基、烷硫基、烷氧基烷基、烷硫基烷基和嘧啶基；

[0024] R^6 为氢、卤素、卤代烷基、羟基、Ar、烷基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、Ar-烷基或二(Ar)烷基；或

[0025] 两个相邻 R^6 基团可结合在一起形成式 $-CH=CH-CH=CH-$ 二价基团；

[0026] r 为等于 1、2、3、4 或 5 的整数；且

[0027] R^7 为氢、烷基、Ar 或 Het；

[0028] R^8 为氢或烷基；

[0029] R^9 为氧代基；或

[0030] R^8 和 R^9 一起形成 $=N-CH=CH-$ 基团；

[0031] 烷基为具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基；或为具有 3-6 个碳原子的饱和环烃基；或为与具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基连接的、具有 3-6 个碳原子的饱和环烃基；其中各个碳原子可任选被卤素、羟基、烷氧基或氧代基取代；

[0032] Ar 为选自以下的碳环：苯基、萘基、茚基 (acenaphthyl)、四氢萘基，各自任选被 1、2 或 3 个取代基取代，各取代基独立选自羟基、卤素、氰基、硝基、氨基、一或二烷基氨基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羧基、烷氧基羰基、氨基羰基、吗啉基和一或二烷基氨基羰基；

[0033] Het 为选自以下的单环杂环：N-苯氧基哌啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基和哒嗪基；或选自以下的双环杂环：喹啉基、喹喔啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、2,3-二氢苯并[1,4]二氧杂环己烯基或苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基；各单环杂环和双环杂环可任选在碳原子上被选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：卤素、羟基、烷基或烷氧基；

[0034] 卤素为选自以下的取代基：氟、氯、溴和碘，且

[0035] 卤代烷基为具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基,或具有 3-6 个碳原子的饱和环烃基,其中一个或多个碳原子被一个或多个卤原子取代。

[0036] 更尤其是,本发明涉及取代的喹啉衍生物在制备药物中的用途,该药物用于治疗耐药性分枝杆菌属菌株感染,其中该取代的喹啉衍生物为式 (Ia) 或式 (Ib) 化合物。

[0037] 本发明还涉及治疗患有或有被耐药性分枝杆菌菌株感染危险的患者的方法,该方法包括给予患者治疗有效量的本发明化合物或药用组合物。

[0038] 式 (Ia) 和 (Ib) 化合物相互关联,因为例如 R^9 等于氧代基的式 (Ib) 化合物,为 R^2 等于羟基的式 (Ia) 化合物的互变异构等同物(酮基-烯醇互变异构现象)。

[0039] 在本申请范围内,烷基为具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基;或为具有 3-6 个碳原子的饱和环烃基;或为与具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基连接的、具有 3-6 个碳原子的饱和环烃基;其中每个碳原子可任选被以下基团取代:卤素、羟基、烷氧基或氧代基。优选烷基为甲基、乙基或环己基甲基。

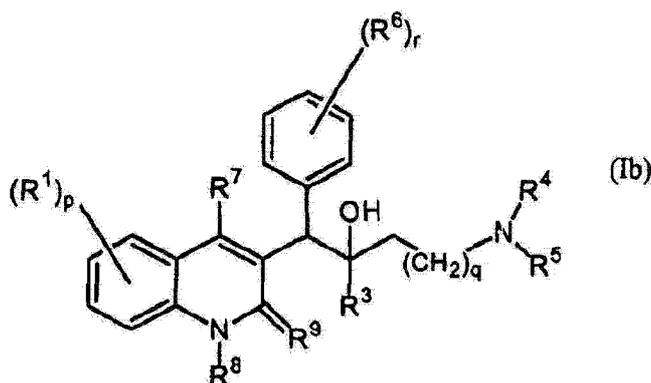
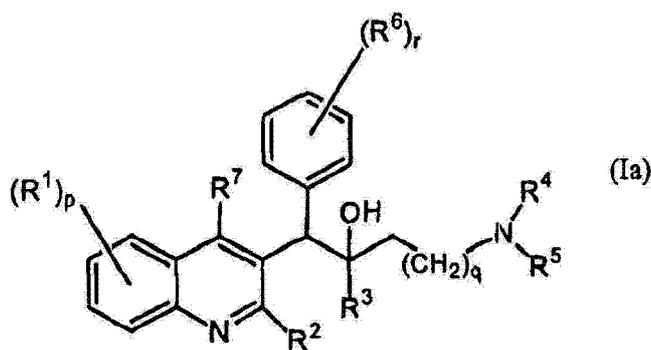
[0040] 在本申请范围内,Ar 为选自以下的碳环:苯基、萘基、茚基、四氢萘基,各自任选被 1、2 或 3 个取代基取代,各取代基独立选自:羟基、卤素、氰基、硝基、氨基、一或二烷基氨基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羧基、烷氧基羰基、氨基羰基、吗啉基和一或二烷基氨基羰基。优选,Ar 为萘基或苯基,各自任选被 1 或 2 个卤素取代基取代。

[0041] 在本申请范围内,Het 为选自以下的单环杂环:N-苯氧基哌啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基和哒嗪基;或选自以下的双环杂环:喹啉基、喹喔啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、2,3-二氢苯并[1,4]二氧杂环己烯基或苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基;各单环杂环和双环杂环可任选在碳原子上被选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代:卤素、羟基、烷基或烷氧基。优选 Het 为噻吩基。

[0042] 在本申请范围内,卤素为选自以下的取代基:氟、氯、溴和碘,卤代烷基为具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基,或具有 3-6 个碳原子的饱和环烃基,其中一个或多个碳原子被一个或多个卤原子取代。优选卤素为溴、氟或氯,且优选卤代烷基为三氟甲基。当烷基被大于一个的卤原子取代时,各卤原子可相同或不同。

[0043] 优选本发明涉及式 (Ia) 或 (Ib) 化合物、其药学上可接受的酸或碱加成盐、其立体化学异构形式、其互变异构形式或其 N-氧化物形式的上文定义的用途,

[0044]



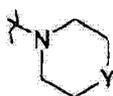
[0045] 其中：

[0046] R^1 为氢、卤素、卤代烷基、氰基、羟基、Ar、Het、烷基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、Ar-烷基或二(Ar)烷基；

[0047] p 为等于 1、2、3 或 4 的整数；

[0048] R^2 为氢、羟基、巯基、烷氧基、烷氧基烷氧基、烷硫基、一或二(烷基)氨基或下式基团

[0049]



[0050] 其中 Y 为 CH_2 、O、S、NH 或 N-烷基；

[0051] R^3 为烷基、Ar、Ar-烷基、Het 或 Het-烷基；

[0052] q 为等于 0、1、2、3 或 4 的整数；

[0053] R^4 和 R^5 各自独立为氢、烷基或苄基；或

[0054] R^4 和 R^5 可与它们连接的 N 并包括该 N 一起形成选自以下的基团：吡吡咯基、2H-吡咯基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吡咯基、咪唑烷基、吡唑烷基、2-咪唑啉基、2-吡唑啉基、咪唑基、吡唑基、三唑基、哌啶基、吡啶基、哌嗪基、咪唑烷基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、吗啉基和硫代吗啉基，任选被以下基团取代：烷基、卤素、卤代烷基、羟基、烷氧基、氨基、一或二烷基氨基、烷硫基、烷氧基烷基、烷硫基烷基和嘧啶基；

[0055] R^6 为氢、卤素、卤代烷基、羟基、Ar、烷基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、Ar-烷基或二(Ar)烷基；或

[0056] 两个相邻 R^6 基团可结合在一起形成式 $=C-C=C=C-$ 二价基团；

[0057] r 为等于 1、2、3、4 或 5 的整数；且

[0058] R^7 为氢、烷基、Ar 或 Het ;

[0059] R^8 为氢或烷基 ;

[0060] R^9 为氧代基 ;或

[0061] R^8 和 R^9 一起形成 $=N-CH=CH-$ 基团 ;

[0062] 烷基为具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基 ;或为具有 3-6 个碳原子的饱和环烃基 ;或为与具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基连接的、具有 3-6 个碳原子的饱和环烃基 ;其中各个碳原子可任选被卤素、羟基、烷氧基或氧代基取代 ;

[0063] Ar 为选自以下的碳环 :苯基、萘基、茚基、四氢萘基,各自任选被 1、2 或 3 个取代基取代,各取代基独立选自羟基、卤素、氰基、硝基、氨基、一或二烷基氨基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羧基、烷氧基羰基、氨基羰基、吗啉基和一或二烷基氨基羰基 ;

[0064] Het 为选自以下的单环杂环 :N- 苯氧基哌啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基和哒嗪基 ;或选自以下的双环杂环 :喹啉基、喹喔啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、2,3- 二氢苯并 [1,4] 二氧杂环己烯基或苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯基 ;各单环杂环和双环杂环可任选在碳原子上被选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代 :卤素、羟基、烷基或烷氧基 ;

[0065] 卤素为选自以下的取代基 :氟、氯、溴和碘,且

[0066] 卤代烷基为具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基,或具有 3-6 个碳原子的饱和环烃基,其中一个或多个碳原子被一个或多个卤原子取代。

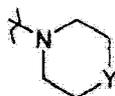
[0067] 本发明还涉及式 (Ia) 或 (Ib) 化合物的上文定义的用途,其中

[0068] R^1 为氢、卤素、卤代烷基、氰基、羟基、Ar、Het、烷基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、Ar- 烷基或二 (Ar) 烷基 ;

[0069] p 为等于 1、2、3 或 4 的整数 ;

[0070] R^2 为氢、羟基、巯基、烷氧基、烷氧基烷氧基、烷硫基、一或二 (烷基) 氨基或下式基团

[0071]



[0072] 其中 Y 为 CH_2 、O、S、NH 或 N- 烷基 ;

[0073] R^3 为烷基、Ar、Ar- 烷基、Het 或 Het- 烷基 ;

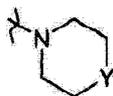
[0074] q 为等于 0、1、2、3 或 4 的整数 ;

[0075] R^4 和 R^5 各自独立为氢、烷基或苄基 ;或

[0076] R^4 和 R^5 可与它们连接的 N 并包括该 N 一起形成选自以下的基团 :吡吡咯基、2H- 吡咯基、2- 吡咯啉基、3- 吡咯啉基、吡咯基、咪唑烷基、吡唑烷基、2- 咪唑啉基、2- 吡唑啉基、咪唑基、吡唑基、三唑基、哌啶基、吡啶基、哌嗪基、咪唑烷基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、吗啉基和硫代吗啉基,任选被以下基团取代 :烷基、卤素、卤代烷基、羟基、烷氧基、氨基、一或二烷基氨基、烷硫基、烷氧基烷基、烷硫基烷基和嘧啶基 ;

[0077] R^6 为氢、卤素、卤代烷基、羟基、Ar、烷基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、Ar- 烷基或二 (Ar) 烷基 ;

- [0078] r 为等于 1、2、3、4 或 5 的整数 ; 且
- [0079] R^7 为氢、烷基、Ar 或 Het ;
- [0080] R^8 为氢或烷基 ;
- [0081] R^9 为氧代基 ; 或
- [0082] R^8 和 R^9 一起形成 $=N-CH=CH-$ 基团 ;
- [0083] 烷基为具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基 ; 或为具有 3-6 个碳原子的饱和环烃基 ; 或为与具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基连接的、具有 3-6 个碳原子的饱和环烃基 ; 其中各个碳原子可任选被卤素、羟基、烷氧基或氧代基取代 ;
- [0084] Ar 为选自以下的碳环 : 苯基、萘基、茚基、四氢萘基, 各自任选被 1、2 或 3 个取代基取代, 各取代基独立选自羟基、卤素、氰基、硝基、氨基、一或二烷基氨基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羧基、烷氧基羰基、氨基羰基、吗啉基和一或二烷基氨基羰基 ;
- [0085] Het 为选自以下的单环杂环 : N- 苯氧基哌啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基和哒嗪基 ; 或选自以下的双环杂环 : 喹啉基、喹喔啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、2,3- 二氢苯并 [1,4] 二氧杂环己烯基或苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯基 ; 各单环杂环和双环杂环可任选在碳原子上被选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代 : 卤素、羟基、烷基或烷氧基 ;
- [0086] 卤素为选自以下的取代基 : 氟、氯、溴和碘, 且
- [0087] 卤代烷基为具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基, 或具有 3-6 个碳原子的饱和环烃基, 其中一个或多个碳原子被一个或多个卤原子取代。
- [0088] 本发明还涉及式 (Ia) 或 (Ib) 化合物上文定义的用途, 其中 :
- [0089] R^1 为氢、卤素、氰基、Ar、Het、烷基和烷氧基 ;
- [0090] p 为等于 0、1、2、3 或 4 的整数 ;
- [0091] R^2 为氢、羟基、烷氧基、烷氧基烷氧基、烷硫基或下式基团,
- [0092]



- [0093] 其中 Y 为 0 ;
- [0094] R^3 为烷基、Ar、Ar- 烷基或 Het ;
- [0095] q 为等于 0、1、2 或 3 的整数 ;
- [0096] R^4 和 R^5 各自独立为氢、烷基或苄基 ; 或
- [0097] R^4 和 R^5 可与它们连接的 N 并包括该 N 一起形成选自以下的基团 : 吡吡咯基、咪唑基、三唑基、哌啶基、哌嗪基、吡嗪基、吗啉基和硫代吗啉基, 任选被烷基和嘧啶基取代 ;
- [0098] R^6 为氢、卤素或烷基 ; 或
- [0099] 两个相邻 R^6 基团可结合在一起形成式 $-CH=CH-CH=CH-$ 二价基团 ;
- [0100] r 为等于 1 的整数 ; 且
- [0101] R^7 为氢 ;
- [0102] R^8 为氢或烷基 ;
- [0103] R^9 为氧代基 ; 或

- [0104] R^8 和 R^9 一起形成 $=N-CH=CH-$ 基团。
- [0105] 烷基为具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基；或为具有 3-6 个碳原子的饱和环烃基；或为与具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基连接的、具有 3-6 个碳原子的饱和环烃基；其中各个碳原子可任选被卤素或羟基取代；
- [0106] Ar 为选自以下的碳环：苯基、萘基、茚基、四氢萘基，各自任选被 1、2 或 3 个取代基取代，各取代基独立选自卤素、卤代烷基、氰基、烷氧基和吗啉基；
- [0107] Het 为选自以下的单环杂环：N- 苯氧基哌啶基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基；或选自以下的双环杂环：苯并噻吩基、2,3- 二氢苯并 [1,4] 二氧杂环己烯基或苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯基；各单环杂环和双环杂环可任选在碳原子上被 1、2 或 3 个烷基取代基取代；且
- [0108] 卤素为选自以下的取代基：氟、氯和溴。
- [0109] 对于式 (Ia) 和 (Ib) 中任一种化合物，优选 R^1 为氢、卤素、Ar、烷基或烷氧基。更优选 R^1 为卤素。最优选 R^1 为溴。
- [0110] 优选 p 等于 1。
- [0111] 优选 R^2 为氢、烷氧基或烷硫基。更优选 R^2 为烷氧基，尤其 C_{1-4} 烷氧基。最优选 R^2 为甲氧基。
- [0112] C_{1-4} 烷基为具有 1-4 个碳原子的直链或支链饱和烃基，例如甲基、乙基、丙基、2- 甲基 - 乙基等。
- [0113] 优选 R^3 为萘基、苯基或噻吩基，各自任选被 1 或 2 个取代基取代，优选该取代基为卤素或卤代烷基，最优选为卤素。更优选 R^3 为萘基或苯基，各自任选被卤素，优选 3- 氟取代。甚至更优选 R^3 为萘基或苯基。最优选 R^3 为萘基。
- [0114] 优选 q 等于 0、1 或 2。更优选 q 等于 1。
- [0115] 优选 R^4 和 R^5 各自独立为氢或烷基，尤其氢或 C_{1-4} 烷基，更尤其 C_{1-4} 烷基，更优选氢、甲基或乙基，最优选甲基。
- [0116] C_{1-4} 烷基为具有 1-4 个碳原子的直链或支链饱和烃基，例如甲基、乙基、丙基、2- 甲基 - 乙基等。
- [0117] 优选 R^4 和 R^5 与它们连接的 N 并包括该 N 一起形成选自以下的基团：咪唑基、三唑基、哌啶基、哌嗪基和硫代吗啉基，任选被以下基团取代：烷基、卤素、卤代烷基、羟基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基或烷硫基烷基，优选被烷基取代，最优选被甲基或乙基取代。
- [0118] 优选 R^6 为氢、烷基或卤素。最优选 R^6 为氢。优选 r 为 0、1 或 2。
- [0119] 优选 R^7 为氢或甲基，更优选氢。
- [0120] 仅对于式 (Ib) 化合物，优选 R^8 为烷基，优选甲基， R^9 为氧。
- [0121] 一类目的化合物是式 (Ia) 化合物、其药学上可接受的酸或碱加成盐、其立体化学异构形式、其互变异构形式或其 N- 氧化物形式。
- [0122] 一类目的化合物是式 (Ia) 化合物、其药学上可接受的酸或碱加成盐、其立体化学异构形式、其互变异构形式或其 N- 氧化物形式，其中： R^1 为氢、卤素、Ar、烷基或烷氧基，p = 1， R^2 为氢、烷氧基或烷硫基， R^3 为萘基、苯基或噻吩基，各自任选被 1 或 2 个选自卤素和卤代烷基的取代基取代，q = 0、1、2 或 3， R^4 和 R^5 各自独立为氢或烷基，或 R^4 和 R^5 与它们连接的 N 并包括该 N 一起形成选自以下的基团：咪唑基、三唑基、哌啶基、哌嗪基和硫代吗啉基，

R^6 为氢、烷基或卤素, r 等于 0 或 1, 且 R^7 为氢。

[0123] 优选的化合物是:

[0124] 1)-(6-溴-2-甲氧基-喹啉-3-基)-2-(3,5-二氟-苯基)-4-二甲基氨基-1-苯基-丁-2-醇;

[0125] 2)1-(6-溴-2-甲氧基-喹啉-3-基)-4-二甲基氨基-2-萘-1-基-1-苯基-丁-2-醇, 对应于 6-溴- α -[2-(二甲基氨基)乙基]-2-甲氧基- α -1-萘基- β -苯基-3-喹啉乙醇;

[0126] 3)1-(6-溴-2-甲氧基-喹啉-3-基)-2-(2,5-二氟-苯基)-4-二甲基氨基-1-苯基-丁-2-醇;

[0127] 4)1-(6-溴-2-甲氧基-喹啉-3-基)-2-(2,3-二氟-苯基)-4-二甲基氨基-1-苯基-丁-2-醇;

[0128] 5)1-(6-溴-2-甲氧基-喹啉-3-基)-4-二甲基氨基-2-(2-氟-苯基)-1-苯基-丁-2-醇;

[0129] 6)1-(6-溴-2-甲氧基-喹啉-3-基)-4-二甲基氨基-2-萘-1-基-1-对甲苯基-丁-2-醇;

[0130] 7)1-(6-溴-2-甲氧基-喹啉-3-基)-4-甲基氨基-2-萘-1-基-1-苯基-丁-2-醇;

[0131] 8)1-(6-溴-2-甲氧基-喹啉-3-基)-4-二甲基氨基-2-(3-氟-苯基)-1-苯基-丁-2-醇;和

[0132] 9)1-(6-溴-2-甲氧基-喹啉-3-基)-4-二甲基氨基-2-苯基-1-苯基-丁-2-醇;

[0133] 其药学上可接受的酸或碱加成盐、其立体化学异构形式、其互变异构形式或其 N-氧化物形式。

[0134] 甚至更优选化合物是

[0135] 1-(6-溴-2-甲氧基-喹啉-3-基)-4-二甲基氨基-2-(3-氟-苯基)-1-苯基-丁-2-醇;

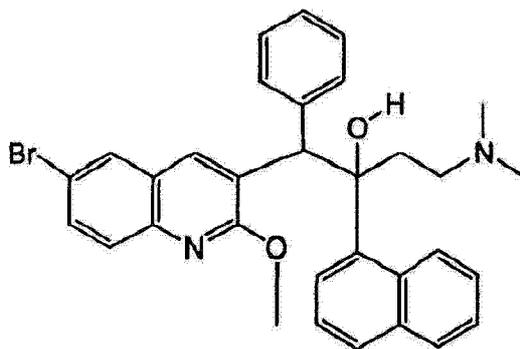
[0136] 1-(6-溴-2-甲氧基-喹啉-3-基)-4-二甲基氨基-2-苯基-1-苯基-丁-2-醇;

[0137] 1-(6-溴-2-甲氧基-喹啉-3-基)-4-二甲基氨基-2-萘-1-基-1-苯基-丁-2-醇, 对应于 6-溴- α -[2-(二甲基氨基)乙基]-2-甲氧基- α -1-萘基- β -苯基-3-喹啉乙醇;

[0138] 其药学上可接受的酸或碱加成盐、其立体化学异构形式、其互变异构形式或其 N-氧化物形式。

[0139] 1-(6-溴-2-甲氧基-喹啉-3-基)-4-二甲基氨基-2-萘-1-基-1-苯基-丁-2-醇的另一个化学名称为 6-溴- α -[2-(二甲基氨基)乙基]-2-甲氧基- α -1-萘基- β -苯基-3-喹啉乙醇。所述化合物也可代表如下:

[0140]



[0141] 最优选的化合物是下列化合物之一：

[0142] 1) 6-溴- α -[2-(二甲基氨基)乙基]-2-甲氧基- α -1-萘基- β -苯基-3-喹啉乙醇、其药学上可接受的酸或碱加成盐、其立体化学异构形式、其互变异构形式或其N-氧化物形式；或

[0143] 2) 6-溴- α -[2-(二甲基氨基)乙基]-2-甲氧基- α -1-萘基- β -苯基-3-喹啉乙醇或其药学上可接受的酸加成盐；或

[0144] 3) 6-溴- α -[2-(二甲基氨基)乙基]-2-甲氧基- α -1-萘基- β -苯基-3-喹啉乙醇或其立体化学异构形式；或

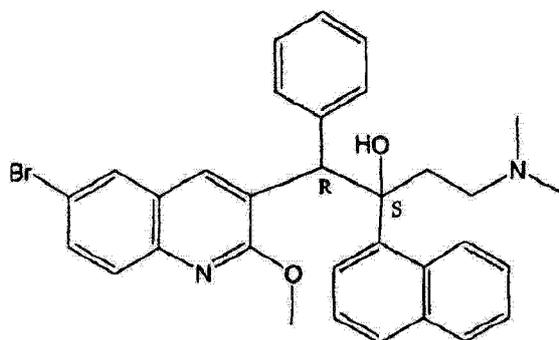
[0145] 4) 6-溴- α -[2-(二甲基氨基)乙基]-2-甲氧基- α -1-萘基- β -苯基-3-喹啉乙醇或其N-氧化物形式；或

[0146] 5) (α S, β R)-6-溴- α -[2-(二甲基氨基)乙基]-2-甲氧基- α -1-萘基- β -苯基-3-喹啉乙醇, 即化合物 12 或其药学上可接受的酸加成盐；或

[0147] 6) (α S, β R)-6-溴- α -[2-(二甲基氨基)乙基]-2-甲氧基- α -1-萘基- β -苯基-3-喹啉乙醇, 即化合物 12。

[0148] 因此, 最优选的化合物是 (α S, β R)-6-溴- α -[2-(二甲基氨基)乙基]-2-甲氧基- α -1-萘基- β -苯基-3-喹啉乙醇, 它对应于 (1R, 2S)-1-(6-溴-2-甲氧基-喹啉-3-基)-4-二甲基氨基-2-萘-1-基-1-苯基-丁-2-醇。所述化合物也可由以下结构代表：

[0149]



[0150] 药学上可接受的酸加成盐定义为包括式 (Ia) 和 (Ib) 化合物能够形成的治疗活性无毒酸加成盐形式。可通过用合适的酸处理式 (Ia) 和 (Ib) 化合物的碱形式得到所述酸加成盐, 例如无机酸, 例如氢卤酸, 尤其盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸和磷酸; 有机酸, 例如乙酸、羟基乙酸、丙酸、乳酸、丙酮酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、环己烷氨基磺酸、水杨酸、对氨基水杨酸和扑酸。

[0151] 通过用合适的有机和无机碱处理,也可将含酸性质子的式 (Ia) 和 (Ib) 中任一化合物转化为它们的治疗活性无毒碱加成盐形式。合适的碱盐形式包括例如铵盐、碱金属和碱土金属盐,尤其锂、钠、钾、镁和钙盐;有机碱盐,例如苯乍生、N-甲基-D-葡萄糖胺、哈胺青霉素 G (hybramine) 盐和氨基酸盐,例如精氨酸和赖氨酸盐。

[0152] 反过来,可通过用适当的碱或酸处理,将所述酸或碱加成盐形式转化为游离形式。

[0153] 在本申请范围内使用的术语加成盐还包括式 (Ia) 和 (Ib) 中任一化合物及其盐能够形成的溶剂合物。此类溶剂合物有例如水合物和醇化物。

[0154] 本文中使用的术语“立体化学异构形式”包括式 (Ia) 和 (Ib) 中任一化合物可能具有的所有可能异构形式。除另有提及或说明外,化合物的化学名称代表所有可能立体化学异构形式的混合物,所述混合物含基本分子结构的所有非对映体和对映体。更尤其是,手性 (stereogenic) 中心可具有 R- 或 S- 构型;在二价环状(部分)饱和基团上的取代基可具有顺式或反式构型。很明显,式 (Ia) 和 (Ib) 中任一化合物的立体化学异构形式将包括在本发明范围内。

[0155] 按照 CAS 命名原则,当分子中存在已知绝对构型的两个手性中心时,将 R 或 S 标识符指定(根据 Cahn-Ingold-Prelog 顺序规则)给编号最小的手性中心,即参照中心。用相对标识符 [R*, R*] 或 [R*, S*] 表示第二个手性中心的构型,其中 R* 总是定为参照中心, [R*, R*] 表示具有相同手性的中心, [R*, S*] 表示不同手性的中心。例如,如果分子中最小编号的手性中心具有 S 构型,且第二个中心是 R 时,立体标识符将定为 S-[R*, S*]。如果使用“ α ”和“ β ”:在具有最少环数目的环系统中,不对称碳原子上的最优先取代基位置始终处于环系统决定平面的“ α ”位。相对于参照原子上最优先取代基的位置,如果它在环系统决定平面的同侧,在环系统中其它不对称碳原子上最优先取代基的位置命名为“ α ”,或如果它在环系统决定平面的另一侧,则命名为“ β ”。

[0156] 式 (Ia) 和 (Ib) 中任一化合物和某些中间体化合物在它们的结构中始终具有至少两个手性中心,这些手性中心可导致至少 4 个立体化学上不同的结构。

[0157] 式 (Ia) 和 (Ib) 中任一化合物的互变异构形式将包括其中例如烯醇基转化为酮基(酮-烯醇互变异构现象)的式 (Ia) 和 (Ib) 中任一化合物。

[0158] 式 (Ia) 和 (Ib) 中任一化合物的 N-氧化物形式将包括式 (Ia) 和 (Ib) 中任一化合物,其中一个或几个叔氮原子被氧化为所称的 N-氧化物。

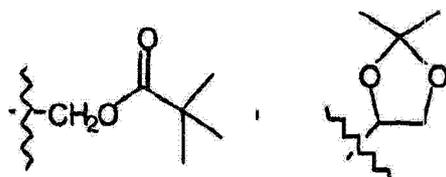
[0159] 按以下所述方法制备的式 (Ia) 和 (Ib) 中任一化合物,可以对映体的外消旋混合物形式合成,这些对映体可按照本领域已知拆分方法彼此分离。可通过与合适的手性酸反应,将式 (Ia) 和 (Ib) 中任一外消旋化合物转化为相应的非对映体盐形式。随后例如通过选择或分级结晶,将所述非对映盐形式分离,通过碱使对映体从中释放。分离式 (Ia) 和 (Ib) 中任一化合物对映体形式的备选方法包括使用手性固定相的液相色谱。所述纯立体化学异构形式也可从适当原料的相应纯立体化学异构形式衍生,条件是反应立体有选择性发生。优选,如果需要具体立体异构体,可通过立体有择制备方法合成所述化合物。这些方法最好使用对映体纯原料。

[0160] 本发明还包括本发明药理活性化合物的衍生化合物(通常称为“前药”),它在体内降解,产生本发明化合物。前药对靶受体的效力通常(但不总是)比它们降解的化合物的低。当需要的化合物具有使其给药困难或无效的化学或物理特性时,前药尤其有用。例

如,需要的化合物可能仅仅微溶时,它可能难以通过粘膜上皮细胞转运,或它可能具有不理想的短血浆半衰期。关于前药的进一步描述可在 Stella, V. J. 等 " Prodrugs(前药)", Drug Delivery Systems, 1985, 第 112-176 页, 和 Drugs, 1985, 29, 第 455-473 页中找到。

[0161] 本发明药理活性化合物的前药形式通常为具有酯化或酰胺化酸基的式 (Ia) 和 (Ib) 中任一化合物、其药学上可接受的酸或碱加成盐、其立体化学异构形式、其互变异构形式及其 N-氧化物形式。此类酯化酸基包括式 $-COOR^x$ 基团, 其中 R^x 为 C_{1-6} 烷基、苯基、苄基或以下基团之一:

[0162]



[0163] 酰胺化基团包括式 $-CONR^yR^z$ 基团, 其中 R^y 为 H、 C_{1-6} 烷基、苯基或苄基, 且 R^z 为 $-OH$ 、H、 C_{1-6} 烷基、苯基或苄基。

[0164] 本发明具有氨基的化合物可与酮或醛例如甲醛衍生形成 Mannich 碱。该碱在水溶液中按一级动力学水解。

[0165] 本发明的目的实施方案是式 (Ia) 或式 (Ib) 取代的喹啉衍生物, 尤其 (α S, β R)-6-溴- α -[2-(二甲基氨基)乙基]-2-甲氧基- α -1-萘基- β -苯基-3-喹啉乙醇在制备药物中的用途, 该药物用于治疗上文定义的耐药性分枝杆菌属菌株感染, 其中所述耐药性分枝杆菌属菌株是耐药性结核分枝杆菌 (*M. tuberculosis*) 株。

[0166] 再一个本发明的目的实施方案是式 (Ia) 或式 (Ib) 取代的喹啉衍生物, 尤其 (α S, β R)-6-溴- α -[2-(二甲基氨基)乙基]-2-甲氧基- α -1-萘基- β -苯基-3-喹啉乙醇在制备药物中的用途, 该药物用于治疗人的耐药性分枝杆菌属菌株感染, 尤其耐药性结核分枝杆菌 (*M. tuberculosis*) 株。

[0167] 还再一个本发明的目的实施方案是式 (Ia) 或式 (Ib) 取代的喹啉衍生物, 尤其 (α S, β R)-6-溴- α -[2-(二甲基氨基)乙基]-2-甲氧基- α -1-萘基- β -苯基-3-喹啉乙醇在制备药物中的用途, 该药物用于治疗多重耐药性分枝杆菌属菌株, 尤其多重耐药性结核分枝杆菌 (*M. tuberculosis*) 株感染, 尤其在制备以下药物中的用途: 该药物用于治疗包括人在内的哺乳动物中多重耐药性分枝杆菌属菌株, 尤其多重耐药性结核分枝杆菌 (*M. tuberculosis*) 株感染。

[0168] 如上所述, 可用式 (Ia) 和 (Ib) 化合物治疗包括多重耐药性在内的耐药性分枝杆菌性疾。如本领域技术人员熟知的那样, 确切的给药剂量和频率取决于具体使用的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物、治疗的具体病症、治疗的病症严重性、具体患者的年龄、体重和一般身体状况以及该个体可能使用的其它药物。另外, 很显然, 根据治疗患者的反应和 / 或根据开出本发明化合物处方的医师评价, 可减少或增加所述有效日剂量。

[0169] 给出式 (Ia) 和 (Ib) 化合物具有抗包括多重耐药性的耐药性分枝杆菌属菌株的活性事实, 本发明化合物可与其它抗分枝杆菌药物联合, 以有效抗分枝杆菌性疾。

[0170] 因此, 本发明还涉及 (a) 式 (Ia) 或 (Ib) 化合物, 尤其 (α S, β R)-6-溴- α -[2-(二甲基氨基)乙基]-2-甲氧基- α -1-萘基- β -苯基-3-喹啉乙醇或其药学上可接受的酸

加成盐,和 (b) 一种或多种其它抗分枝杆菌药物的组合。

[0171] 本发明还涉及用作药物的以下 (a) 和 (b) 的组合:(a) 式 (Ia) 或 (Ib) 化合物,尤其 (α S, β R)-6-溴- α -[2-(二甲基氨基)乙基]-2-甲氧基- α -1-萘基- β -苯基-3-喹啉乙醇或其药学上可接受的酸加成盐,和 (b) 一种或多种其它抗分枝杆菌药物。

[0172] 本发明也包括一种药用组合物,该组合物包含药学上可接受的载体和作为活性成分的治疗有效量的以下组分:(a) 式 (Ia) 或 (Ib) 化合物,尤其 (α S, β R)-6-溴- α -[2-(二甲基氨基)乙基]-2-甲氧基- α -1-萘基- β -苯基-3-喹啉乙醇或其药学上可接受的酸加成盐,和 (b) 一种或多种其它抗分枝杆菌药物。

[0173] 本发明还涉及以上定义的组合或药用组合物在治疗耐药性分枝杆菌属菌株,尤其耐药性结核分枝杆菌 (*M. tuberculosis*) 株感染中的用途。以上定义的组合或药用组合物也可用于治疗易感分枝杆菌属菌株,尤其易感结核分枝杆菌 (*M. tuberculosis*) 株感染。

[0174] 在以上定义的组合或药用组合物中,优选式 (Ia) 或 (Ib) 化合物为式 (Ia) 化合物。

[0175] 可与式 (Ia) 或 (Ib) 化合物联合的其它分枝杆菌药物有:例如利福平(利福平);异烟肼;吡嗪酰胺;阿米卡星;乙硫异烟胺;莫西沙星;乙胺丁醇;链霉素;对氨基水杨酸;环丝氨酸;卷曲霉素;卡那霉素;氨硫脲;PA-824;喹诺酮/氟喹诺酮,例如氧氟沙星、环丙沙星、司帕沙星;大环内酯类,例如克拉霉素、氯法齐明、含棒酸的阿莫西林;利福霉素;利福布汀;利福喷汀。

[0176] 优选将本发明式 (Ia) 或 (Ib) 化合物,尤其 (α S, β R)-6-溴- α -[2-(二甲基氨基)乙基]-2-甲氧基- α -1-萘基- β -苯基-3-喹啉乙醇与利福喷汀 (rifapentin) 和莫西沙星联合。

[0177] 另一个本发明的目的组合是以下组分的组合:(a) 式 (Ia) 或 (Ib) 化合物,尤其 (α S, β R)-6-溴- α -[2-(二甲基氨基)乙基]-2-甲氧基- α -1-萘基- β -苯基-3-喹啉乙醇或其药学上可接受的酸加成盐,和 (b) 一种或多种其它抗分枝杆菌药物,其中所述一种或多种其它抗分枝杆菌药物包括吡嗪酰胺。因此,本发明还涉及式 (Ia) 或 (Ib) 化合物,尤其 (α S, β R)-6-溴- α -[2-(二甲基氨基)乙基]-2-甲氧基- α -1-萘基- β -苯基-3-喹啉乙醇或其药学上可接受的酸加成盐、吡嗪酰胺和任选一种或多种其它抗分枝杆菌药物的组合。此类组合的实例有以下组合:(α S, β R)-6-溴- α -[2-(二甲基氨基)乙基]-2-甲氧基- α -1-萘基- β -苯基-3-喹啉乙醇或其药学上可接受的酸加成盐和吡嗪酰胺的组合;(α S, β R)-6-溴- α -[2-(二甲基氨基)乙基]-2-甲氧基- α -1-萘基- β -苯基-3-喹啉乙醇或其药学上可接受的酸加成盐、吡嗪酰胺和利福喷汀的组合;(α S, β R)-6-溴- α -[2-(二甲基氨基)乙基]-2-甲氧基- α -1-萘基- β -苯基-3-喹啉乙醇或其药学上可接受的酸加成盐、吡嗪酰胺和异烟肼的组合;(α S, β R)-6-溴- α -[2-(二甲基氨基)乙基]-2-甲氧基- α -1-萘基- β -苯基-3-喹啉乙醇或其药学上可接受的酸加成盐、吡嗪酰胺和莫西沙星的组合;(α S, β R)-6-溴- α -[2-(二甲基氨基)乙基]-2-甲氧基- α -1-萘基- β -苯基-3-喹啉乙醇或其药学上可接受的酸加成盐、吡嗪酰胺和利福平的组合。发现式 (Ia) 或 (Ib) 化合物,尤其 (α S, β R)-6-溴- α -[2-(二甲基氨基)乙基]-2-甲氧基- α -1-萘基- β -苯基-3-喹啉乙醇或其药学上可接受的酸加成盐与吡嗪酰胺协同作用。

[0178] 表 11 和 12 中所述含式 (Ia) 或 (Ib) 化合物的那些组合也是目的组合。

[0179] 在本发明中也包含一种药用组合物,该药用组合物包含药学上可接受的载体,和作为活性成分的治疗有效量的以上组合中列举的活性成分。

[0180] 本发明药用组合物可具有用于给药目的的各种药物形式。可作为适当组合物引用的所有组合物通常用于全身给药。为制备本发明药用组合物,使任选加成盐形式的、有效量的具体化合物作为活性成分,与药学上可接受的载体充分混合,根据给药需要的制剂形式,该载体可采取多种形式。需要尤其适合口服或肠胃外注射的单位剂型的这些药用组合物。例如,在制备口服剂型的组合物时,在口服液体制剂,例如混悬液、糖浆、酏剂、乳液和溶液的情形中,可使用任何常规药用介质,例如水、二醇类、油类、醇类等;或在散剂、丸剂、胶囊剂和片剂的情况中,可使用固体载体,例如淀粉、糖、高岭土、稀释剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。因为它们易于给药,所以片剂和胶囊剂代表最有利的口服单位剂型,其中显然使用固体药用载体。对于肠胃外组合物,尽管可包括例如帮助溶解的其它组分,载体通常包括至少大部分无菌水。例如可制备注射溶液,其中载体包括盐水溶液、葡萄糖溶液或盐水和葡萄糖溶液的混合物。也可制备注射混悬液,在该情况中可使用适当的液体载体、悬浮剂等。还包括临用前转化为液体形式制剂的固体形式制剂。

[0181] 根据给药模式,优选药用组合物含占总组合物 0.05-99% (重量),更优选 0.1-70% (重量) 活性成分,和 1-99.95% (重量),更优选 30-99.9% (重量) 药学上可接受的载体。

[0182] 本领域技术人员可确定式 (Ia) 或 (Ib) 化合物,与 (b) 当以组合给出时其它抗分枝杆菌药物的重量与重量比。如本领域技术人员熟知的那样,所述比例以及确切的给药剂量和频率取决于使用的式 (Ia) 或 (Ib) 具体化合物和其它抗分枝杆菌药物、治疗的具体病症、治疗病症的严重性、具体患者的年龄、体重和一般身体状况以及该个体可能使用的其它药物。另外,很显然,可根据治疗患者的反应和/或根据开出本发明化合物处方的医师评价,减少或增加所述有效日剂量。

[0183] 可将式 (Ia) 或 (Ib) 化合物和一种或多种其它抗分枝杆菌药物组合成一种制剂,或将它们分别配制成制剂,以便它们可同时、分别或序贯给予。因此,本发明还涉及一种产品,该产品含 (a) 式 (Ia) 或 (Ib) 化合物,和 (b) 一种或多种其它抗分枝杆菌药物,在治疗分枝杆菌性疾病中作为组合制剂同时、分别或序贯使用。

[0184] 药用组合物还另外含本领域中已知的各种其它组分,例如润滑剂、稳定剂、缓冲剂、乳化剂、粘度调节剂、表面活性剂、防腐剂、矫味剂或着色剂。

[0185] 将前述药用组合物配制成便于给药和剂量均一的单位剂型尤其有利。本文中使用的单位剂型是指适合作为单位剂量的物理离散单位。每单位含计算产生需要治疗作用的预定量活性成分,和组合应用的所需药用载体。此类单位剂型的实例是片剂(包括划痕片或包衣片)、胶囊剂、丸剂、小包散剂、糯米纸囊剂、栓剂、注射溶液或混悬液等及其分开的多剂量形式。本发明化合物的日剂量当然随使用的化合物、给药模式、需要的治疗和适应的分枝杆菌性疾病而变化。但是一般而言,当本发明化合物以不超过 1 克的日剂量给药时,例如在 10-50mg/kg 体重范围内,将得到满意的结果。

[0186] 式 (Ia) 和 (Ib) 化合物及其制剂的描述见 WO 2004/011436,其通过引用结合到本文中。

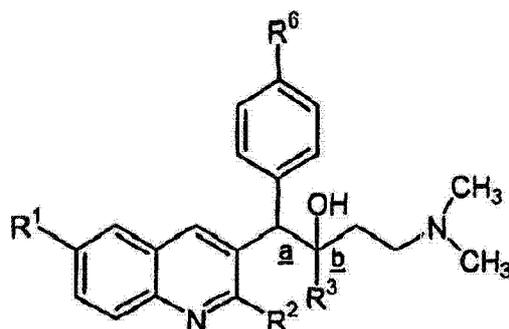
[0187] 在某些化合物中的手性碳原子的绝对立体化学构型未经实验确证。在那些情况中,将先分离到的立体化学异构形式定为“ A ”,第二个定为“ B ”,未进一步参照实际的立体化学构型。但是,用已知技术方法,例如 X 射线衍射,本领域技术人员可明确表征所述“ A ”和“ B ”异构形式。

[0188] 在“ A ”和“ B ”为立体异构体混合物的情况中,可将它们进一步分离,将由此分离到的第一组分分别定为“ A1 ”和“ B1 ”,第二组分定为“ A2 ”和“ B2 ”,无需进一步参考实际的立体化学构型。

[0189] 下表列出式 (Ia) 和 (Ib) 化合物,它们均可按 WO 2004/011436 中所述方法制备。

[0190] 表 1 :

[0191]

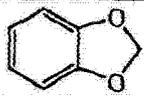
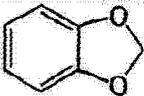
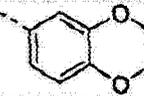
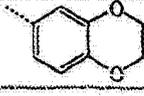
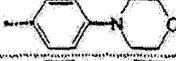
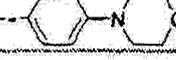


化合物 编号	Ex. nr	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	立体化学和熔点
1	B1	Br	OCH ₃	苯基	H	(A1); 194°C
2	B1	Br	OCH ₃	苯基	H	(A2); 191°C
3	B1	Br	OCH ₃	苯基	H	(A); 200°C
4	B1	Br	OCH ₃	苯基	H	(B); 190°C
16	B1	Br	OCH ₃	4-氟苯基	H	(A); 200°C
17	B1	Br	OCH ₃	4-氟苯基	H	(B); 190°C
20	B1	Br	OCH ₃	2-噻吩基	H	(A); 96°C
21	B1	Br	OCH ₃	2-噻吩基	H	(B); 176°C
22	B1	CH ₃	OCH ₃	苯基	H	(A); 148°C
23	B1	CH ₃	OCH ₃	苯基	H	(B); 165°C
24	B1	Br	OCH ₃	3-噻吩基	H	(A); 162°C
25	B1	Br	OCH ₃	3-噻吩基	H	(B); 160°C
26	B1	苯基	OCH ₃	苯基	H	(A); 174°C
27	B1	苯基	OCH ₃	苯基	H	(B); 192°C
28	B1	F	OCH ₃	苯基	H	(A); 190°C
29	B1	F	OCH ₃	苯基	H	(B); 166°C
30	B1	Cl	OCH ₃	苯基	H	(A); 170°C
31	B1	Cl	OCH ₃	苯基	H	(B); 181°C
32	B1	Br	SCH ₃	苯基	H	(A); 208°C
33	B1	Br	SCH ₃	苯基	H	(B); 196°C
34	B1	OCH ₃	OCH ₃	苯基	H	(A); 165°C
35	B1	OCH ₃	OCH ₃	苯基	H	(B); 165°C
36	B1	Br	OCH ₃	苯基	Cl	(A); 197°C
37	B1	Br	OCH ₃	苯基	Cl	(B); 221°C
38	B9	Br	OCH ₃	3-氟苯基	H	(A); 198°C
39	B9	Br	OCH ₃	3-氟苯基	H	(B); 207°C

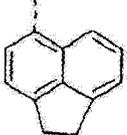
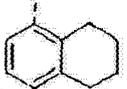
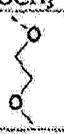
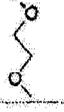
[0192]

化合物 编号	Ex. nr	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	立体化学和熔点
108	B9	Br	OCH ₃	3-氟苯基	H	(A1); 160°C
109	B9	Br	OCH ₃	3-氟苯基	H	(A2); 156°C
40	B1	H	OCH ₃	苯基	H	(A); 152°C
41	B1	H	OCH ₃	苯基	H	(B); 160°C
42	B1	H	OCH ₃	CH ₃	H	(A); 140°C
43	B1	H	OCH ₃	CH ₃	H	(B); 120°C
59	B1	Br	OH	苯基	H	(A); >260°C
60	B1	Br	OH	苯基	H	(B); 215°C
5	B2	Br	OCH ₂ CH ₃	苯基	H	(A); 162°C
6	B2	Br	OCH ₂ CH ₃	苯基	H	(B); 74°C
7	B3	Br	H	苯基	H	(A); 98°C
8	B3	Br	H	苯基	H	(B); 180°C
12	B7	Br	OCH ₃	1-萘基	H	(A1); 118°C; a=R; b=S; [α] _D ²⁰ = -166.98 (c=0.505g/100ml DMF 溶液)
13	B7	Br	OCH ₃	1-萘基	H	(A2); 120°C; a=S; b=R; [α] _D ²⁰ = +167.60 (c=0.472g/100ml DMF 溶液)
14	B7	Br	OCH ₃	1-萘基	H	(A); 210°C
15	B7	Br	OCH ₃	1-萘基	H	(B); 244°C
45	B7	Br	OCH ₃	2-萘基	H	(A); 262°C
46	B7	Br	OCH ₃	2-萘基	H	(B); 162°C
67	B8	Br	OCH ₃	2,5-二氟苯基	H	(A); 60°C
68	B8	Br	OCH ₃	2,5-二氟苯基	H	(B); 208°C
110	B8	Br	OCH ₃	2,5-二氟苯基	H	(A1); 167°C
111	B8	Br	OCH ₃	2,5-二氟苯基	H	(A2); 油
69	B1	Br	OCH ₃	2-氟苯基	H	(A); 油
70	B1	Br	OCH ₃	2-氟苯基	H	(B); 油
71	B1	Br	OCH ₃	1-萘基	CH ₃	(A); 174°C
72	B1	Br	OCH ₃	1-萘基	CH ₃	(B); 178°C
73	B1	Br	OCH ₃	1-萘基	Cl	(B); 174°C
74	B1	Br	OCH ₃	1-萘基	Cl	(A); 110°C

[0193]

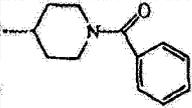
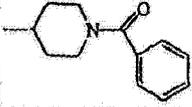
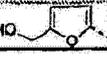
化合物 编号	Ex. nr	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	立体化学和熔点
75	B1	Br	OCH ₃		H	(A); 196°C
76	B1	Br	OCH ₃		H	(B); 130°C
77	B1	Br	OCH ₃		H	(A); 202°C
78	B1	Br	OCH ₃		H	(B); 202°C
79	B1	Br		1-苯基	H	(A); >250°C
80	B1	Br	OCH ₃	4-氟苯基	H	(A); 224°C
81	B1	Br	OCH ₃	4-氟苯基	H	(B); 232°C
82	B1	CH ₃	OCH ₃	1-苯基	H	(A); 202°C
83	B1	CH ₃	OCH ₃	1-苯基	H	(B); 198°C
84	B1	苯基	OCH ₃	1-苯基	H	(A); 248°C
85	B1	苯基	OCH ₃	1-苯基	H	(B); 214°C
86	B1	Br	OCH ₃		H	(A); 184°C
87	B1	Br	OCH ₃		H	(B); 186°C
88	B1	Br	SCH ₃	1-苯基	H	(A); 240°C
89	B1	Br	OCH ₃		H	(A); 236°C
90	B1	Br	OCH ₃		H	(B); 206°C
91	B1	H	OCH ₃	1-苯基	H	(A); 178°C
92	B1	H	OCH ₃	1-苯基	H	(B); 160°C
93	B1	H	OCH ₃	3-氟苯基	H	(A); 178°C
94	B1	H	OCH ₃	3-氟苯基	H	(B); 182°C
95	B1	Br	OCH ₃	2-苯基乙基	H	(A); 178°C
96	B1	Br	OCH ₃	2-苯基乙基	H	(B); 146°C
97	B1	OCH ₃	OCH ₃	1-苯基	H	(A); 168°C
98	B1	OCH ₃	OCH ₃	1-苯基	H	(B); 154°C
113	B14	Br	OCH ₃	2,3-二氟苯基	H	(A); 128°C
114	B14	Br	OCH ₃	2,3-二氟苯基	H	(B); 213°C

[0194]

化合物 编号	Ex. nr	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	立体化学和熔点
115	B15	Br	OCH ₃	3,5-二氟苯基	H	(A); 192°C
116	B15	Br	OCH ₃	3,5-二氟苯基	H	(B); 224°C
117	B15	Br	OCH ₃	3,5-二氟苯基	H	(A1); 161°C
118	B15	Br	OCH ₃	3,5-二氟苯基	H	(A2); 158°C
119	B7	Cl	OCH ₃	1-萘基	H	(A); 212°C
120	B7	Cl	OCH ₃	1-萘基	H	(B); 236°C
122	B7	Br	OCH ₃		H	(B); 227°C
127	B7	Br	OCH ₃	5-溴-2-萘基	H	(A); 226°C
130	B7	Br	OCH ₃	5-溴-2-萘基	H	(B); 220°C
131	B1	Br	OCH ₃		H	(A); 206°C
134	B9	OCH ₃	OCH ₃	3-氟苯基	H	(A); 172°C
135	B9	OCH ₃	OCH ₃	3-氟苯基	H	(B); 182°C
143	B7	Br	OCH ₃	3-溴-1-萘基	H	(A); 234°C
150	B7	Br	OCH ₃	3-溴-1-萘基	H	(B); 212°C
159	B8	Br	OCH ₃	2,5-二氟苯基	H	(A1); 208°C
160	B8	Br	OCH ₃	2,5-二氟苯基	H	(A2); 167°C
162	B7	Br	OCH ₃	6-甲氧基-2-萘基	H	(A); 206°C
163	B7	Br	OCH ₃	6-甲氧基-2-萘基	H	(B); 206°C
164	B9	Br		3-氟苯基	H	(A); 118°C
165	B9	Br		3-氟苯基	H	(B); 油
167	B8	Br	OCH ₃	2,6-二氟苯基	H	(B); 180°C
174	B9		OCH ₃	3-氟苯基	H	(A); 159°C
175	B9		OCH ₃	3-氟苯基	H	(B); 196°C
176	B7	Br		1-萘基	H	(A); 油
179	B9	CN	OCH ₃	3-氟苯基	H	(A); 213°C

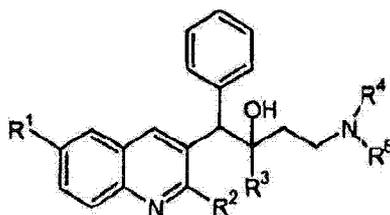
[0195]

[0196]

化合物 编号	Ex. nr	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	立体化学和熔点
180	B9	CN	OCH ₃	3-氟苯基	H	(B); 163°C
181	B9	Br	OCH ₃	4-氟苯基	H	(A); 198°C
182	B9	Br	OCH ₃	4-氟苯基	H	(B); 238°C
183	B1	Br	OCH ₃	3-三氟甲基苯基	H	(A); 170°C
188	B1	Br	OCH ₃	1,4-噻啉-2基	H	(A); 110°C
189	B1	Br	OCH ₃	1,4-噻啉-2基	H	(B); 145°C
195	B15	Br	OCH ₃	3,4-二氟苯基	H	(A); 250°C
196	B15	Br	OCH ₃	3,4-二氟苯基	H	(B); 184°C
201	B1	Br	OCH ₃		H	(A); 214°C
202	B1	Br	OCH ₃		H	(B); 246°C
203	B9		OCH ₃	3-氟苯基	H	(A); 225°C
204	B9		OCH ₃	3-氟苯基	H	(B); 216°C
205	B7	Br	OCH ₃	1-萘基	F	(A); 213°C
206	B7	Br	OCH ₃	1-萘基	F	(B); 213°C
207	B15	F	OCH ₃	3,5-二氟苯基	H	(A); 232°C
208	B15	F	OCH ₃	3,5-二氟苯基	H	(B); 188°C
212	B7		OCH ₃	1-萘基	H	(B); 220°C

[0197] 表 2:

[0198]

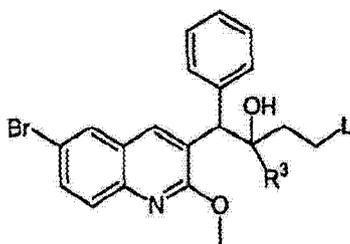


[0199]

化合物编号	Ex. nr	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	物理数据(盐/熔点)和立体化学
18	B1	Br	OCH ₃	苯基	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	乙二酸盐 (2:3); (A); 230°C
19	B1	Br	OCH ₃	苯基	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	乙二酸盐 (2:3); (B); 150°C
44	B4	Br	OCH ₃	苯基	H	H	(A); 190°C
9	B4	Br	OCH ₃	苯基	H	H	(B); 204°C
141	B7	Br	OCH ₃	2-萘基	CH ₃	CH ₂ CH ₃	(A); 188°C
142	B7	Br	OCH ₃	2-萘基	CH ₃	CH ₂ CH ₃	(B); 202°C
230	B12	Br	OCH ₃	1-萘基	CH ₃	苄基	/油
147	B7	Br	OCH ₃	1-萘基	CH ₃	CH ₂ CH ₃	(A); 168°C
148	B7	Br	OCH ₃	1-萘基	CH ₃	CH ₂ CH ₃	(B); 212°C
56	B13	Br	OCH ₃	1-萘基	CH ₃	H	(A); 204°C
214	B13	Br	OCH ₃	1-萘基	CH ₃	H	(B); 225°C

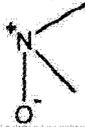
[0200] 表 3:

[0201]



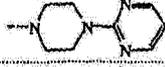
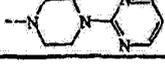
[0202]

化合物 编号	Ex. nr	R ³	L	立体化学和熔点
47	B1	苯基	1-哌啶基	(A); 190°C
48	B1	苯基	1-哌啶基	(B); 210°C
128	B1	2-萘基	1-哌啶基	(A); 254°C
129	B1	2-萘基	1-哌啶基	(B); 212°C
49	B1	苯基	1-咪唑基	(A); 216°C
50	B1	苯基	1-咪唑基	(B); 230°C
51	B1	苯基	1-(4-甲基)哌嗪基	(A); 150°C
52	B1	苯基	1-(4-甲基)哌嗪基	(B); 230°C
53	B1	苯基	1-(1,2,4-三唑基)	(A); 180°C
54	B1	苯基	1-(1,2,4-三唑基)	(B); 142°C
55	B1	苯基	硫代吗啉基	(A); 油
57	B5	苯基		(A); 244°C
10	B5	苯基		(B); 198°C
58	B6	苯基		(A); 208°C
11	B6	苯基		(B); 208°C

化合物 编号	Ex. nr	R ³	L	立体化学和熔点
99	B11	1-萘基		(A1); 218°C
100	B6	1-萘基		(A2); 218°C
101	B6	1-萘基		(B); 175°C
102	B5	1-萘基		(A2); 210°C
103	B5	1-萘基		(B); >250°C
121	B5	1-萘基		(A1); 210°C
123	B1	苯基	吗啉基	(A); 226°C
124	B1	苯基	吗啉基	(B); 210°C
136	B7	2-萘基	4-甲基吡嗪基	(A); 188°C
137	B7	2-萘基	4-甲基吡嗪基	(B); 232°C
139	B7	2-萘基	吗啉基	(A); 258°C
140	B7	2-萘基	吗啉基	(B); 214°C
144	B7	2-萘基	吡咯烷基	(A); 238°C
145	B7	1-萘基	1-哌啶基	(A); 212°C
146	B7	1-萘基	1-哌啶基	(B); 220°C
149	B7	1-萘基	4-甲基吡嗪基	(B); 232°C
151	B7	3-溴-1-萘基	4-甲基哌嗪基	(A); 178°C
152	B7	3-溴-1-萘基	4-甲基哌嗪基	(B); 226°C
153	B7	6-溴-2-萘基	4-甲基哌嗪基	(A); 208°C
154	B7	6-溴-2-萘基	4-甲基哌嗪基	(B); 254°C

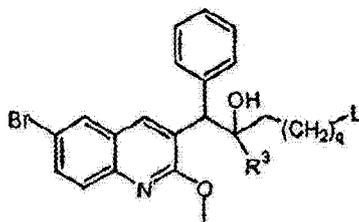
[0203]

[0204]

化合物编号	Ex. nr	R ³	L	立体化学和熔点
155	B7	6-溴-2-萘基	1-哌啶基	(A); 224°C
156	B7	1-萘基	4-甲基哌嗪基	(A); 200°C
157	B7	6-溴-2-萘基	1-吡咯烷基	(B); 220°C
158	B7	1-萘基	吗啉基	(B); 272°C
166	B7	6-溴-2-萘基	1-哌啶基	(B); 218°C
170	B7	2-萘基	1-吡咯烷基	(A); 238°C
171	B7	2-萘基	1-吡咯烷基	(B); 218°C
172	B7	1-萘基	1,2,4-三唑-1-基	/142°C
173	B7	1-萘基	1,2-咪唑-1-基	(A); 222°C
177	B7	6-溴-2-萘基	吗啉基	(A); 242°C
178	B7	6-溴-2-萘基	吗啉基	(B); 246°C
187	B7	1-萘基	1,2-咪唑-1-基	(B); 236°C
200	B7	2-萘基		(A); 254°C
209	B7	2-萘基		(B); 198°C

[0205] 表 4:

[0206]



[0207]

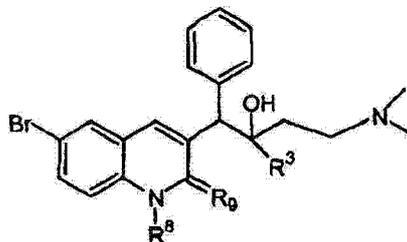
化合物编号	Ex. nr	R ³	Q	L	立体化学和熔点
61	B1	苯基	0	N(CH ₃) ₂	(A); 220°C
62	B1	苯基	0	N(CH ₃) ₂	(B); 194°C
63	B1	苯基	2	N(CH ₃) ₂	(A); 150°C
64	B1	苯基	2	N(CH ₃) ₂	(B); 220°C
125	B7	2-萘基	2	N(CH ₃) ₂	(A); 229°C
126	B7	2-萘基	2	N(CH ₃) ₂	(B); 214°C

[0208]

化合物编号	Ex. nr	R ³	Q	L	立体化学和熔点
65	B1	苯基	3	N(CH ₃) ₂	(A); 130°C
66	B1	苯基	3	N(CH ₃) ₂	(B); 170°C
132	B7	2-萘基	2	吡咯烷基	(A); 227°C
133	B7	2-萘基	2	吡咯烷基	(B); 222°C
161	B7	2-萘基	2	吗啉基	(B); 234°C
186	B7	1-萘基	2	N(CH ₃) ₂	(A); 187°C
190	B7	2-萘基	3	N(CH ₃) ₂	(A); 170°C
191	B7	2-萘基	3	N(CH ₃) ₂	(B); 145°C
192	B7	2-萘基	2	N(CH ₂ CH ₃) ₂	(A); 90°C
193	B7	2-萘基	2	N(CH ₂ CH ₃) ₂	(B); 202°C
194	B7	1-萘基	2	吡咯烷基	(B); 206°C
197	B7	1-萘基	3	N(CH ₃) ₂	(A); 160°C
198	B7	2-萘基	2	吗啉基	(A); 215°C
199	B7	1-萘基	2	N(CH ₂ CH ₃) ₂	(A); 185°C
210	B7	1-萘基	2	吗啉基	(B); 222°C
211	B7	1-萘基	2	吗啉基	(A); 184°C

[0209] 表 5 :

[0210]

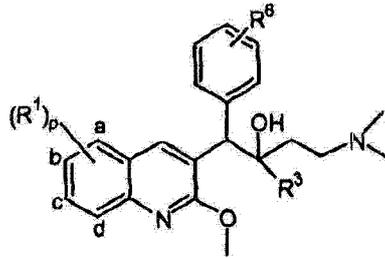


[0211]

化合物编号	Ex. nr	R ³	R ⁸	R ⁹	立体化学和熔点
104	B1	苯基	-CH=CH-N=		(A); 170°C
105	B1	苯基	-CH=CH-N=		(B); 150°C
106	B1	苯基	CH ₃	=O	(A); 224°C
107	B1	苯基	CH ₃	=O	(B); 180°C
138	B7	1-萘基	H	=O	(A1); >260°C

[0212] 表 6 :

[0213]



[0214]

化合物 编号	Ex. nr	R ¹				R ³	R ⁶	立体化学和 熔点
215	B9	H	Br	CH ₃	H	3-氟苯基	H	(A); 197°C
216	B9	H	Br	CH ₃	H	3-氟苯基	H	(B); 158°C
217	B7	H	H	Br	H	1-萘基	H	(A); 212°C
218	B7	H	H	Br	H	1-萘基	H	(B); 172°C
219	B9	H	Br	H	CH ₃	3-氟苯基	H	(A); 220°C
220	B9	H	Br	H	CH ₃	3-氟苯基	H	(B); 179°C
221	B7	Br	H	H	H	1-萘基	H	(A); 170°C
224	B7	Br	H	H	H	1-萘基	H	205°C
222	B7	H	Br	H	H	1-萘基		(A); 155°C
223	B7	H	Br	H	H	1-萘基		(B); 205°C
225	B7	H	Br	CH ₃	H	1-萘基	H	(A); 238°C
226	B7	H	Br	CH ₃	H	1-萘基	H	(B); 208°C
227	B15	H	Br	CH ₃	H	3,5-二氟苯基	H	(A); 195°C
228	B15	H	Br	CH ₃	H	3,5-二氟苯基	H	(B); 218°C
229	B7	H	CH ₃	CH ₃	H	1-萘基	H	(A); 238°C

[0215] 药理实施例

[0216] 测试化合物抗耐药性分枝杆菌菌株的体外方法

[0217] 通过在固体培养基中测定最小抑制浓度 (MIC: MIC 是在不含抗生素的对照培养基上, 抑制细菌生长大于 99% 的最小药物浓度), 评价体外活性。

[0218] 在体外试验中, 使用以下培养基: 10% 油酸白蛋白葡萄糖过氧化氢酶 (OADC) - 滋养 7H11 培养基。

[0219] 使用接种物时: 根据分枝杆菌种, 将两份适当稀释的 10% OADC- 滋养 7H9 肉汤培养基老化 3-14 天 (终接种体 = 约 10² 和 10⁴ cfu (菌落形成单位))

[0220] 根据分枝杆菌种, 在 30°C 或 37°C 下, 温育 3-42 天。

[0221] 表 7 和 8 列出抗耐药性分枝杆菌属菌株的不同临床分离菌的 MICs (mg/L)。表 9 和 10 列出抗耐氟喹诺酮分枝杆菌属菌株的不同临床分离菌的 MICs (mg/L)。在表中, 还包括利

福平和氧氟沙星作为对照。

[0222] 表 7:

菌株	利福平	化合物 12	化合物 109	化合物 2
结核分枝杆菌 (<i>M. tuberculosis</i>) 耐低水平异烟肼	0.5	0.06	0.12	0.25
结核分枝杆菌 (<i>M. tuberculosis</i>) 耐高水平异烟肼	0.5	≤0.01	0.03	≤0.01
结核分枝杆菌 (<i>M. tuberculosis</i>) 耐利福平	> 256	0.06	0.12	0.06

[0224] 表 8:

	菌株	利福平	化合物 12
	结核分枝杆菌 (<i>M. tuberculosis</i>) 耐高水平异烟肼	0.25	0.01
	结核分枝杆菌 (<i>M. tuberculosis</i>) 耐高水平异烟肼	0.5	0.06
	结核分枝杆菌 (<i>M. tuberculosis</i>) 耐高水平异烟肼	0.12	0.03
	结核分枝杆菌 (<i>M. tuberculosis</i>) 耐高水平异烟肼	≤ 0.06	0.01
[0225]	结核分枝杆菌 (<i>M. tuberculosis</i>) 耐高水平异烟肼和 耐链霉素	0.25	0.01
	结核分枝杆菌 (<i>M. tuberculosis</i>) 耐利福平	256	0.03
	结核分枝杆菌 (<i>M. tuberculosis</i>) 耐利福平	16	0.03
	结核分枝杆菌 (<i>M. tuberculosis</i>) 耐利福平	256	0.01
	结核分枝杆菌 (<i>M. tuberculosis</i>) 耐链霉素	0.5	0.01
	结核分枝杆菌 (<i>M. tuberculosis</i>) 耐乙胺丁醇	0.25	0.01
[0226]	结核分枝杆菌 (<i>M. tuberculosis</i>) 耐吡嗪酰胺	0.5	0.03

[0227] 表 9 :

菌株	利福平	化合物 12	氧氟沙星
结核分枝杆菌 (<i>M. tuberculosis</i>)	1	0.06	8 (Ala83Val Ser84Pro)*
[0228] 结核分枝杆菌 (<i>M. tuberculosis</i>)	2	0.12	32 (Asp87Gly)*
鸟分枝杆菌 (<i>M. avium</i>)	16	0.007	128 (Ala83Val)*

[0229] * 括号之间的指示表示在导致耐氧氟沙星的蛋白中发生突变。

[0230] 表 10 :

菌株	利福平	化合物 12	氧氟沙星
耻垢分枝杆菌 (<i>M. smegmatis</i>)	64	0.01	8 (Asp87Gly)*
耻垢分枝杆菌 (<i>M. smegmatis</i>)	64	0.01	32 (Ala 83 Val 和 Asp 87Gly)*
耻垢分枝杆菌 (<i>M. smegmatis</i>)	64	0.01	32 (Ala 83 Val 和 Asp 87Gly)*
[0231] 耻垢分枝杆菌 (<i>M. smegmatis</i>)	128	0.007	2 (Ala83Val)*
耻垢分枝杆菌 (<i>M. smegmatis</i>)	ND	0.003	32 (Asp87Gly)*
偶发分枝杆菌 (<i>M. fortuitum</i>)	128	0.01	1
偶发分枝杆菌 (<i>M. fortuitum</i>)	128	0.007	1 (Ser84Pro)*
偶发分枝杆菌 (<i>M. fortuitum</i>)	> 64	0.01	1.5 (Asp87Gly)*

[0232] * 括号之间的指示表示在导致耐氧氟沙星的蛋白中发生突变。

[0233] 根据这些结果,可得出结论:本发明化合物具有高的抗耐药性分枝杆菌属菌株活性。无证据表明与以下抗结核药物产生交叉耐药性:异烟肼、利福平、链霉素、乙胺丁醇和吡嗪酰胺。同样,无证据表明与氟喹诺酮产生交叉耐药性。

[0234] 还对化合物 12 抗 2 种多重耐药性结核分枝杆菌 (*M. tuberculosis*) 株,即耐异烟肼 10mg/L 和利福平菌株;耐异烟肼 0.2mg/L 和利福平菌株进行测试。得到的化合物 12 对两种菌株的 MIC 为 0.03mg/L。

[0235] 测试组合物抗结核分枝杆菌 (*M. tuberculosis*) 感染小鼠的体内方法[0236] 用 5×10^6 CFU 结核分枝杆菌 (*M. tuberculosis*) H37Rv 株,经静脉内感染 4 周龄

Swiss 雌性小鼠。在感染后第 1 和第 14 天,处死 10 只小鼠,测定接种后和治疗开始时脾重基础值以及脾和肺中的 CFU 计数。将其余小鼠分配到以下治疗组:用于监测存活的未治疗对照组;两个阳性对照组:给药方案为每日用异烟肼 25mg/kg、利福平 10mg/kg、吡嗪酰胺 150mg/kg 治疗敏感肺结核 2 个月为一组,给药方案为每日用阿米卡星 150mg/kg、乙硫异烟胺 50mg/kg、莫西沙星 100mg/kg 和吡嗪酰胺 150mg/kg 治疗多重耐药性肺结核 2 个月为另一组。3 个阴性对照组用以下药物之一治疗 2 个月:每日利福平 10mg/kg、每日莫西沙星 100mg/kg 和每日化合物 1225mg/kg。将用于敏感肺结核或 MDR 肺结核的所有试验方案归纳于表 11。从第 14 天到第 70 天的 8 周期间,所有组含 10 只小鼠,并每周治疗 5 天。用于评价感染严重性和治疗有效性的参数是:存活率、脾重、总肺损害和在脾和肺中的 CFU 计数。

[0237] 存活率:未治疗的小鼠在感染后 21 天开始死亡,在感染 28 天后所有小鼠死亡。所有治疗均能防止小鼠死亡,由于管饲事故,有几只小鼠死亡。

[0238] 表 11. 实验设计

	处死日		小鼠总数	
	第 13 天	0 天	1 个月	2 个月
<u>对照</u>				
未治疗	10	10	10	30
2 利福平			10	10
2 莫西沙星			10	10
2 化合物 12			20*	10
<u>阳性对照</u>				
2 RMP+INH+PZA			10	10
2 AMIK+ETHIO+MXFX+PZA			10	10
<u>试验方案(敏感 TB 方案)</u>				
2 RMP+INH			10	10
2 RMP+化合物 12			10	10
2 INH+化合物 12			10	10
2 RMP+INH+化合物 12			10	10
2 INH+PZA+化合物 12			10	10
2 RMP +PZA+化合物 12			10	10
2 RMP+INH+PZA+化合物 12			10	10
<u>试验方案(耐药性 TB 方案)</u>				
2 AMIK+ETHIO +PZA			10	10
2 AMIK+ETHIO +PZA+化合物 12			10	10
2 AMIK +MXFX+PZA			10	10
2 AMIK +MXFX+PZA+化合物 12			10	10
2 AMIK+ETHIO+MXFX+PZA+化合物 12			10	10
总计	10	10	190	170

[0240] 剂量：

[0241] 利福平 (RMP) = 10mg/kg, 异烟肼 (INH) = 25mg/kg,

[0242] 吡嗪酰胺 (PZA) = 150mg/kg, 阿米卡星 (AMIK) = 150mg/kg,

[0243] 乙硫异烟胺 (ETHIO) = 50mg/kg, 莫西沙星 (MXFX) = 100mg/kg,

[0244] 化合物 12 = 25mg/kg * :血清剂量

[0245] 下表列出 2 个月实验结果

[0246] 表 12. 结核分枝杆菌 (*M. tuberculosis*) 感染和用各种治疗法治疗 2 个月小鼠的平均脾重以及每个脾和肺中的 CFU 数目

组别 ^a	小鼠数	脾重 (mg)	平均 CFU (log10)/	
			脾	肺
预处理	10	631±121	6.40±0.30	6.94±0.51
R 10 mg/kg	9	391±70	2.75±0.34	1.89±0.50
M 100 mg/kg	10	400±99	3.53±0.34	2.89±0.57
J 25 mg/kg	8	248±47	1.24±0.50	0.22±0.32
RHZ	10	326±78	1.91±0.52	0.97±0.61
AEtZM	10	331±86	1.60±0.38	0.10±0.09
[0247] RH	10	400±100	2.49±0.42	1.09±0.36
RJ	9	304±61	2.06±0.61	1.63±0.77
HJ	8	293±56	1.27±0.31	0.36±0.40
RHJ	9	297±74	0.64±0.63	0.19±0.36
HZJ	7	257±40	0.07±0	0.07±0
RZJ	9	281±56	0.07±0	0.07±0
RHZJ	10	265±47	0.12±0.15	0.07±0
AEtZ	10	344±46	2.75±0.25	1.20±0.26
AEtZJ	9	331±86	0.10±0.10	0.07±0
AMZ	10	287±31	1.89±0.51	0.75±0.55
AMZJ	8	296±63	0.07±0	0.07±0
AEtMZJ	8	285±53	0.07±0	0.07±0

[0248] ^a:除从接种后第 14 天处死的小鼠获得预处理值外,其余结果均从接种后第 42 天处死的小鼠中获得。从第 14 天开始治疗,每周给药 5 次,连续 4 周。异烟肼 (H),利福平 (R),莫西沙星 (M),吡嗪酰胺 (Z),化合物 12 (J),阿米卡星 (A),乙硫异烟胺 (Et)。

[0249] 用固体培养基测定法,体外测试完全敏感和多重耐药性结核分枝杆菌 (*M. tuberculosis*) 株对化合物 12 的敏感性

[0250] 用固体培养基测定法(琼脂板),测试 73 种结核分枝杆菌 (*M. tuberculosis*) 株对化合物 12 的敏感性。各菌株组包括对标准抗结核药物完全敏感的菌株 (41) 和多重耐药性 (MDR) 菌株 (32),即至少对利福平和异烟肼耐药的菌株。

[0251] 用含浓度为 0.002mg/L-0.256mg/L (8 种不同测试浓度) 的化合物 12 的溶液融合 (welded) 琼脂板。然后,将结核分枝杆菌 (*M. tuberculosis*) 分离菌置于每个琼脂板上,封板,在 36°C 下温育 3 周。

[0252] 板接种 3 周后,分析分离菌生长,分离菌的 MIC 定义为未发现生长时的最初浓度。

[0253] 对于所有测试菌株,在高于 0.064mg/L 浓度均未发现生长,大多数菌株显示 0.032mg/L 的 MIC。

[0254] 在完全敏感和 MDR 结核分枝杆菌 (*M. tuberculosis*) 菌株之间未发现存在 MIC 差异。

[0255] 体内测试结核分枝杆菌 (*M. tuberculosis*) 对化合物 12 和其它抗分枝杆菌药物的组合的敏感性

[0256] 给 Swiss 小鼠静脉内接种 $10^6 \log$ 菌落形成单位 (CFU) H37Rv 株。接种后 14-70 天, 通过管饲给予化合物 12 (J), 5 天/周 (治疗组每天一次) 或每周一次, 单一治疗或与异烟肼 (H)、利福平 (R)、吡嗪酰胺 (Z) 或莫西沙星 (M) 联合治疗。治疗 1 或 2 个月后, 测定肺 CFU。结果汇总在表 13 和 14 中。

[0257] 表 13 : 1 个月和 2 个月后, 每天一次给药组结果

	CFU		阳性小鼠%	与 D0 相比	与 D0 相比
	1 个月	2 个月	第二个月	1 个月的下 降	2 个月的下 降
D0	7.23				
R	6.01	4.07	10/10	-1.22	-3.16
H	4.89	4.72	10/10	-2.34	-2.51
Z	6.17	6.43	7/7	-1.06	-0.8
M	5.51	4.3	10/10	-1.72	-2.93
J	4.14	2.28	8/10	-3.09	-4.95
RH	5.07	3.12	10/10	-2.16	-4.11
RZ	5.38	1.91	8/10	-1.85	-5.32
HZ	5.47	3.93	10/10	-1.76	-3.3
RM	5.52	3.13	8/10	-1.71	-4.1
JR	4.67	1.89	7/10	-2.56	-5.34
JH	3.75	1.91	8/10	-3.48	-5.32
JZ	1.61	0	0/10	-5.62	-7.23
JM	4.61	2.13	7/9	-2.62	-5.1
RHZ	3.87	2.22	9/9	-3.36	-5.01
RMZ	4.59	1.36	8/10	-2.64	-5.87
JHZ	1.71	0.18	2/9	-5.52	-7.05
JHR	4.37	1.15	8/10	-2.86	-6.08
JMR	4.42	1.37	8/9	-2.81	-5.86
JRZ	2.31	0.07	3/10	-4.92	-7.16
JMZ	1.44	0.03	2/9	-5.79	-7.2

[0259] 表 14 : 2 个月后, 每周一次给药组结果

	肺 CFU*	阳性小鼠%
D0	7,23	
J	1,99+/-0,75	9/9
M	6,44+/-0,5	7/7
P	3,26+/-0,58	10/10
JP	1,63+/-0,92	8/9
JPM	1,85+/-0,7	10/10
JPH	1,48+/-0,79	10/10
JPZ	0,23+/-0,72	1/10

[0260]