[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200610106477.3

[51] Int. Cl.
C07D 307/54 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 345/00 (2006.01)
C07D 421/14 (2006.01)
C07D 333/24 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 3 月 28 日

[11] 公开号 CN 1935797A

[51] Int. Cl. (续)
A61K 31/34 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
A61K 31/33 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61P 33/02 (2006.01)

[22] 申请日 2006.5.19

[21] 申请号 200610106477.3

[30] 优先权

[32] 2005. 5.20 [33] US [31] 60/683,177

[71] 申请人 北卡罗来纳大学查珀尔希尔分校

地址 美国北卡罗来纳

共同申请人 佐治亚州立大学研究基金会公司

卡尔·韦尔鲍沃茨雷托·布隆

[72] 发明人 理查德·R.·蒂德韦尔

戴维·W.·博伊金

查德·E.·斯蒂芬斯

穆罕默德·A.·伊斯梅尔

W.·戴维·威尔逊 雷托·布隆

卡尔·韦尔鲍沃茨

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 张晓威

权利要求书 18 页 说明书 58 页

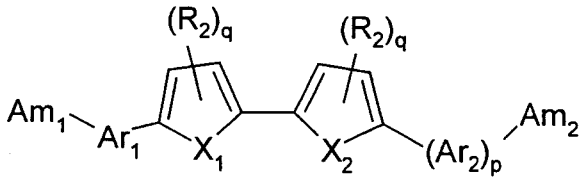
[54] 发明名称

作为抗原虫药的新的 BICHALCOPHENES 及其前药

[57] 摘要

本发明描述了新的双阳离子 bichalcophene 化合物。本发明公开的新的双阳离子 bichalcophene 化合物对布氏锥虫罗德西亚亚种(Trypanosoma brucei rhodesiense)、恶性疟原虫(Plasmodium falciparum)或杜氏利什曼原虫(Leishmania donovani)显示与喷他脒和 furamidine 的体外活性相当的体外活性。所述新的双阳离子 bichalcophene 化合物中的一些对布氏锥虫罗德西亚亚种感染的鼠科动物模型显示良好的体内活性。

1．式(I)的化合物或其药学可接受的盐：



(I)

其中：

X_1 和 X_2 独立地选自 O、S、Se、Te 和 NR_1，其中 R_1 选自 H、烷基、取代的烷基、环烷基、芳基和取代的芳基；

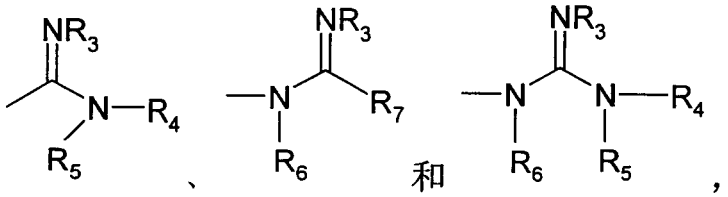
p 是 0-1 的整数；

每个 q 独立地是 0-2 的整数；

每个 R_2 独立地选自烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、卤素、羟基、烷氧基、芳氧基和芳烷氧基；

Ar_1 和 Ar_2 独立地选自苯基、吡啶和苯并咪唑；

Am_1 和 Am_2 各自是



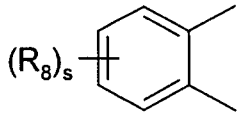
其中：

每个 R_3 独立地选自 H、羟基、酰氧基和烷氧基；

每个 R_4、R_5、R_6 和 R_7 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、环烷基、芳基、取代的芳基、芳烷基、羟基、烷氧基、羟基烷基、羟基环烷基、烷氧基环烷基、氨基烷基、酰氧基、烷基氨基烷基和烷氧羰基；或者

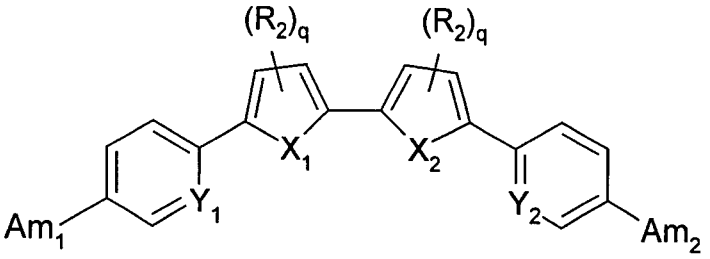
R_3 和 R_4 一起表示 C_2-C_{10} 烷基、C_2-C_{10} 羟基烷基或 C_2-C_{10} 亚烷基；或者

R_3 和 R_4 一起是：



其中 s 是 1-4 的数字，且 R_8 是 H 或-$CONHR_9NR_{10}R_{11}$，其中 R_9 是烷基，且 R_{10} 和 R_{11} 各自独立地选自 H 和烷基。

2．权利要求 1 的化合物或其药学可接受的盐，其中 Ar_1 和 Ar_2 各自独立地选自苯基和吡啶，且式(I)的化合物具有如下结构：



(II)

其中：

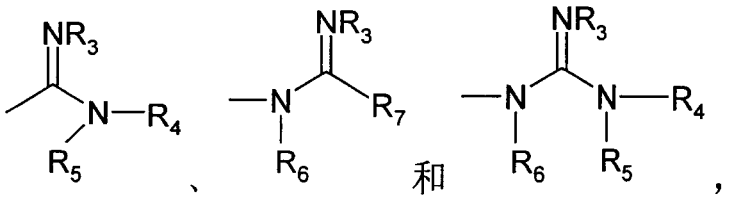
X_1 和 X_2 独立地选自 O、S、Se、Te 和 NR_1，其中 R_1 选自 H、烷基、取代的烷基、环烷基、芳基和取代的芳基；

Y_1 和 Y_2 各自独立地选自 CH 和 N；

每个 q 独立地是 0-2 的整数；

每个 R_2 独立地选自烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、卤素、羟基、烷氧基、芳氧基和芳烷氧基；

Am_1 和 Am_2 各自是



其中：

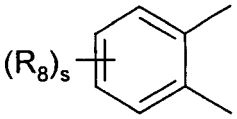
每个 R_3 独立地选自 H、羟基、酰氧基和烷氧基；

每个 R_4、R_5、R_6 和 R_7 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、环烷基、芳基、取代的芳基、芳烷基、羟基、烷氧基、羟基烷基、羟基环烷基、烷氧基环烷基、氨基烷基、酰氧基、烷基氨基烷基和烷氧羰基；

或者

R_3 和 R_4 一起表示 C_2-C_{10} 烷基、C_2-C_{10} 羟基烷基或 C_2-C_{10} 亚烷基；或者

R_3 和 R_4 一起是：



其中 s 是 1-4 的数字，且 R_8 是 H 或-$CONHR_9NR_{10}R_{11}$，其中 R_9 是烷基，且 R_{10} 和 R_{11} 各自独立地选自 H 和烷基。

3．权利要求 2 的化合物或其药学可接受的盐，其中所述化合物选自：

5,5'-双(4-N-羟基苯甲脒)-2,2'-联呋喃；

5,5'-双(4-脒基苯基)-2,2'-联呋喃；

5,5'-双[4-(N-甲氧基脒基)苯基]-2,2'-联呋喃；

5,5'-双(4-脒基-2-吡啶基)-2,2'-联呋喃；

5,5'-双[4-(N-甲氧基脒基)-2-吡啶基]-2,2'-联呋喃；

5,5'-双(4-脒基苯基)-2,2'-联噻吩；

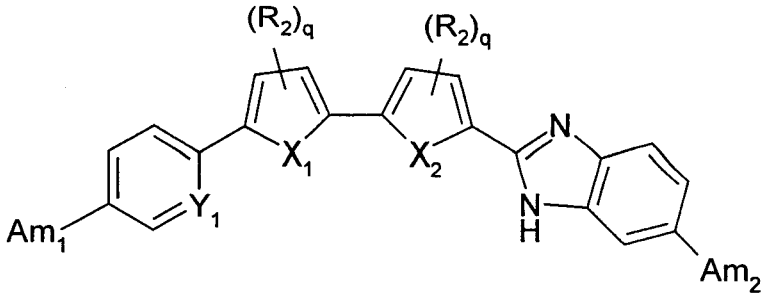
5,5'-双(4-脒基-2-吡啶基)-2,2'-联噻吩；

5,5'-双(4-脒基苯基)-2,2'-联硒吩；

5,5'-双(4-脒基-2-吡啶基)-2,2'-联硒吩。

4．权利要求 2 的化合物，其中所述药学可接受的盐选自盐酸盐、乙酸盐和马来酸盐。

5．权利要求 1 的化合物或其药学可接受的盐，其中 Ar_1 选自苯基和吡啶，Ar_2 是苯并咪唑，且式(I)的化合物具有如下结构：



(III)

其中：

X_1 和 X_2 独立地选自 O、S、Se、Te 和 NR_1，其中 R_1 选自 H、烷基、取代的烷基、环烷基、芳基和取代的芳基；

Y_1 选自 CH 和 N；

每个 q 独立地是 0-2 的整数；

每个 R_2 独立地选自烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、卤素、羟基、烷氧基、芳氧基和芳烷氧基；

Am_1 和 Am_2 各自是



，

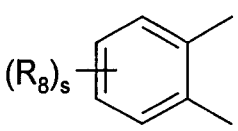
其中：

每个 R_3 独立地选自 H、羟基、酰氧基和烷氧基；

每个 R_4、R_5、R_6 和 R_7 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、环烷基、芳基、取代的芳基、芳烷基、羟基、烷氧基、羟基烷基、羟基环烷基、烷氧基环烷基、氨基烷基、酰氧基、烷基氨基烷基和烷氧羰基；或者

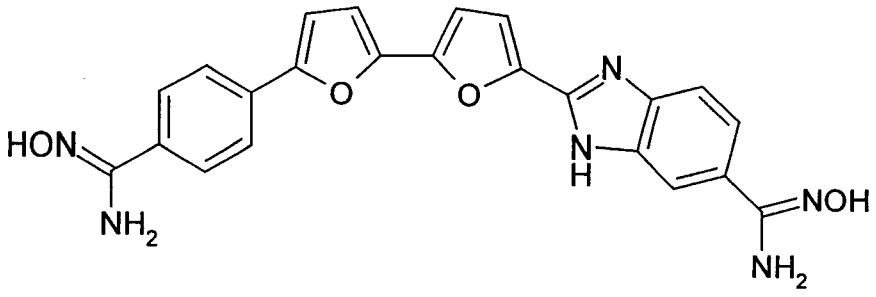
R_3 和 R_4 一起表示 C_2-C_{10} 烷基、C_2-C_{10} 羟基烷基或 C_2-C_{10} 亚烷基；或者

R_3 和 R_4 一起是：

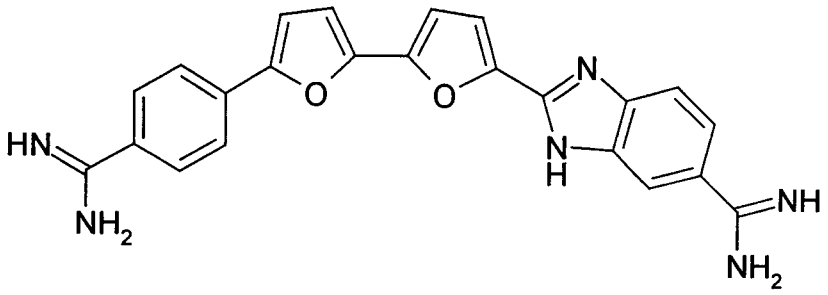


其中 s 是 1-4 的数字，且 R_8 是 H 或-$CONHR_9NR_{10}R_{11}$，其中 R_9 是烷基，并且 R_{10} 和 R_{11} 各自独立地选自 H 和烷基。

6．权利要求 5 的化合物，其中所述化合物选自：



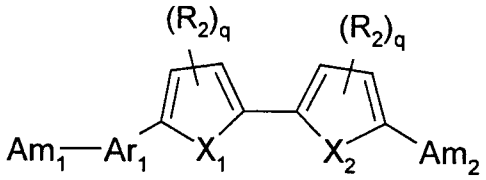
和



。

7．权利要求 5 的化合物，其中所述药学可接受的盐是乙酸盐。

8．权利要求 1 的化合物或其药学可接受的盐，其中 p 是 0，且式(I)的化合物具有如下结构：



(IV)

其中：

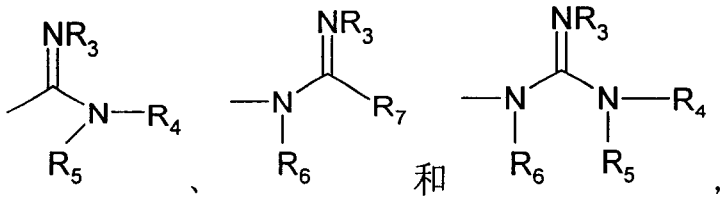
X_1 和 X_2 独立地选自 O、S、Se、Te 和 NR_1，其中 R_1 选自 H、烷基、取代的烷基、环烷基、芳基和取代的芳基；

Ar_1 选自苯基、吡啶和苯并咪唑；

每个 q 独立地是 0-2 的整数；

每个 R_2 独立地选自烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、卤素、羟基、烷氧基、芳氧基和芳烷氧基；

Am_1 和 Am_2 各自是



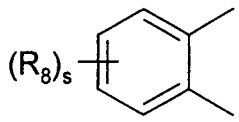
其中：

每个 R_3 独立地选自 H、羟基、酰氧基和烷氧基；

每个 R_4、R_5、R_6 和 R_7 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、环烷基、芳基、取代的芳基、芳烷基、羟基、烷氧基、羟基烷基、羟基环烷基、烷氧基环烷基、氨基烷基、酰氧基、烷基氨基烷基和烷氧羰基；或者

R_3 和 R_4 一起表示 C_2-C_{10} 烷基、C_2-C_{10} 羟基烷基或 C_2-C_{10} 亚烷基；或者

R_3 和 R_4 一起是：



其中 s 是 1-4 的数字，且 R_8 是 H 或-$CONHR_9NR_{10}R_{11}$，其中 R_9 是烷基，并且 R_{10} 和 R_{11} 各自独立地选自 H 和烷基。

9．权利要求 8 的化合物或其药学可接受的盐，其中所述化合物选自：

N-羟基-5'-[4-(N-羟基脒基)苯基]-2,2'-联呋喃-5-甲脒；

N-乙酰氧基-5'-[4-(N-乙酰氧基脒基)苯基]-2,2'-联呋喃-5-甲脒；

5'-(4-脒基苯基)-2,2'-联呋喃-5-甲脒；

N-羟基-6-[5'-(N-羟基脒基)-2,2'-联呋喃-5-基]-烟脒；

6-(5'-脒基-2,2'-联呋喃-5-基)-烟脒。

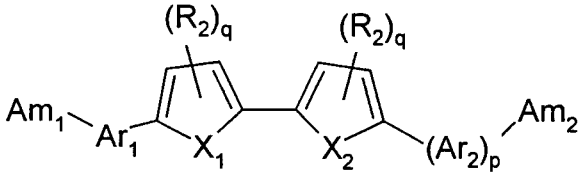
10．权利要求 8 的化合物，其中所述药学可接受的盐是盐酸盐。

11．药物制剂，其包含：

(a) 权利要求 1 的化合物；和

(b) 药学可接受的载体。

12. 治疗有治疗需要的个体中微生物感染的方法，所述方法包括给予所述个体有效量的式(I)的化合物或其药学可接受的盐：



(I)

其中：

X_1 和 X_2 独立地选自 O、S、Se、Te 和 NR_1，其中 R_1 选自 H、烷基、取代的烷基、环烷基、芳基和取代的芳基；

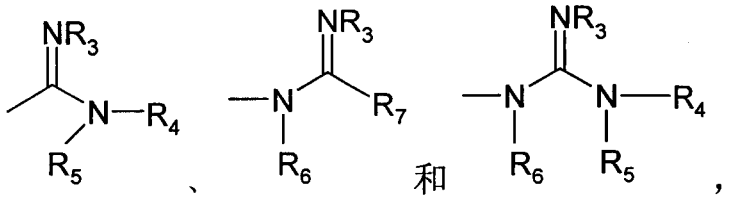
p 是 0-1 的整数；

每个 q 独立地是 0-2 的整数；

每个 R_2 独立地选自烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、卤素、羟基、烷氧基、芳氧基和芳烷氧基；

Ar_1 和 Ar_2 独立地选自苯基、吡啶和苯并咪唑；

Am_1 和 Am_2 各自是



，

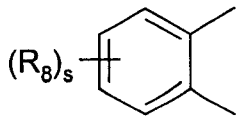
其中：

每个 R_3 独立地选自 H、羟基、酰氧基和烷氧基；

每个 R_4、R_5、R_6 和 R_7 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、环烷基、芳基、取代的芳基、芳烷基、羟基、烷氧基、羟基烷基、羟基环烷基、烷氧基环烷基、氨基烷基、酰氧基、烷基氨基烷基和烷氧羰基；或者

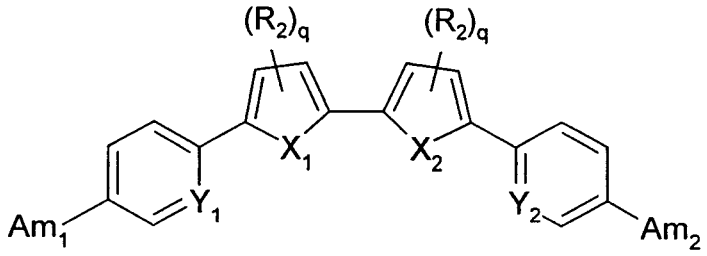
R_3 和 R_4 一起表示 C_2-C_{10} 烷基、C_2-C_{10} 羟基烷基或 C_2-C_{10} 亚烷基；或者

R_3 和 R_4 一起是：



其中 s 是 1-4 的数字，且 R_8 是 H 或-$CONHR_9NR_{10}R_{11}$，其中 R_9 是烷基，并且 R_{10} 和 R_{11} 各自独立地选自 H 和烷基。

13．权利要求 12 的方法，其中 Ar_1 和 Ar_2 各自独立地选自苯基、吡啶和苯并咪唑，且式(I)的化合物有如下结构：



(II)

其中：

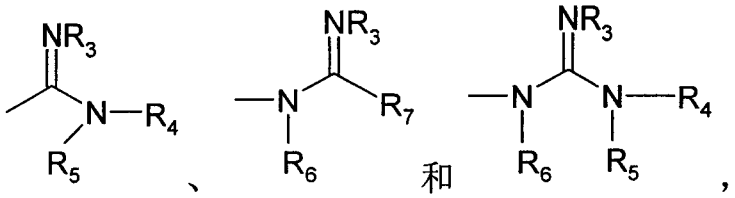
X_1 和 X_2 独立地选自 O、S、Se、Te 和 NR_1，其中 R_1 选自 H、烷基、取代的烷基、环烷基、芳基和取代的芳基；

Y_1 和 Y_2 各自独立地选自 CH 和 N；

每个 q 独立地是 0-2 的整数；

每个 R_2 独立地选自烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、卤素、羟基、烷氧基、芳氧基和芳烷氧基；

Am_1 和 Am_2 各自是



其中：

每个 R_3 独立地选自 H、羟基、酰氧基和烷氧基；

每个 R_4、R_5、R_6 和 R_7 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、环烷基、芳基、取代的芳基、芳烷基、羟基、烷氧基、羟基烷基、羟基环

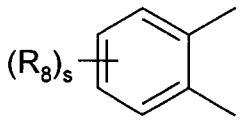
烷基、烷氧基环烷基、氨基烷基、酰氧基、烷基氨基烷基和烷氧羰基；

或者

R_3 和 R_4 一起表示 C_2-C_{10} 烷基、C_2-C_{10} 羟基烷基或 C_2-C_{10} 亚烷基；

或者

R_3 和 R_4 一起是：



其中 s 是 1-4 的数字，且 R_8 是 H 或-$CONHR_9NR_{10}R_{11}$，其中 R_9 是烷基，并且 R_{10} 和 R_{11} 各自独立地选自 H 和烷基；

或其药学可接受的盐。

14．权利要求 13 的方法，其中所述化合物选自：

5,5'-双(4-N-羟基苯甲脒)-2,2'-联呋喃；

5,5'-双(4-脒基苯基)-2,2'-联呋喃；

5,5'-双[4-(N-甲氧基脒基)苯基]-2,2'-联呋喃；

5,5'-双(4-脒基-2-吡啶基)-2,2'-呋喃；

5,5'-双[4-(N-甲氧基脒基)-2-吡啶基]-2,2'-联呋喃；

5,5'-双(4-脒基苯基)-2,2'-联噻吩；

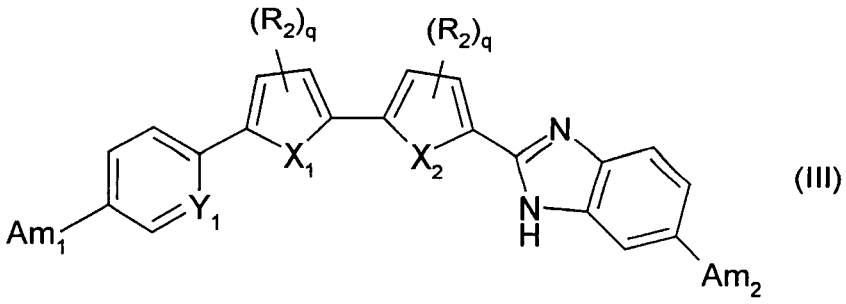
5,5'-双(4-脒基-2-吡啶基)-2,2'-联噻吩；

5,5'-双(4-脒基苯基)-2,2'-联硒吩；

5,5'-双(4-脒基-2-吡啶基)-2,2'-联硒吩；

或其药学可接受的盐。

15．权利要求 12 的方法，其中 Ar_1 选自苯基和吡啶，Ar_2 是苯并咪唑，且式(I)的化合物具有如下结构：



(III)

其中：

X_1 和 X_2 独立地选自 O、S、Se、Te 和 NR_1，其中 R_1 选自 H、烷基、取代的烷基、环烷基、芳基和取代的芳基；

Y_1 选自 CH 和 N；

每个 q 独立地是 0-2 的整数；

每个 R_2 独立地选自烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、卤素、羟基、烷氧基、芳氧基和芳烷氧基；

Am_1 和 Am_2 各自是



，

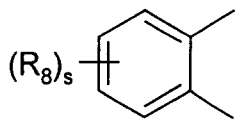
其中：

每个 R_3 独立地选自 H、羟基、酰氧基和烷氧基；

每个 R_4、R_5、R_6 和 R_7 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、环烷基、芳基、取代的芳基、芳烷基、羟基、烷氧基、羟基烷基、羟基环烷基、烷氧基环烷基、氨基烷基、酰氧基、烷基氨基烷基和烷氧羰基；或者

R_3 和 R_4 一起表示 C_2-C_{10} 烷基、C_2-C_{10} 羟基烷基或 C_2-C_{10} 亚烷基；或者

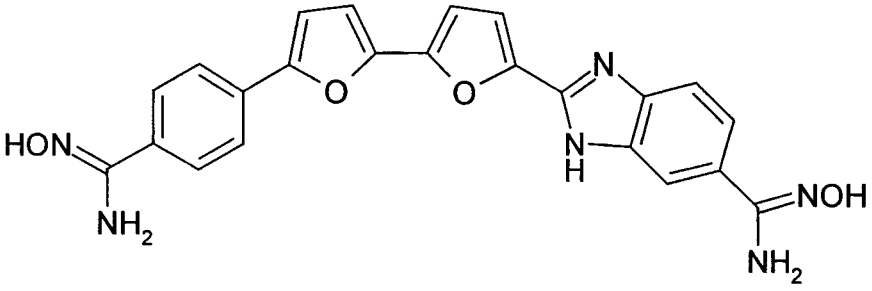
R_3 和 R_4 一起是：



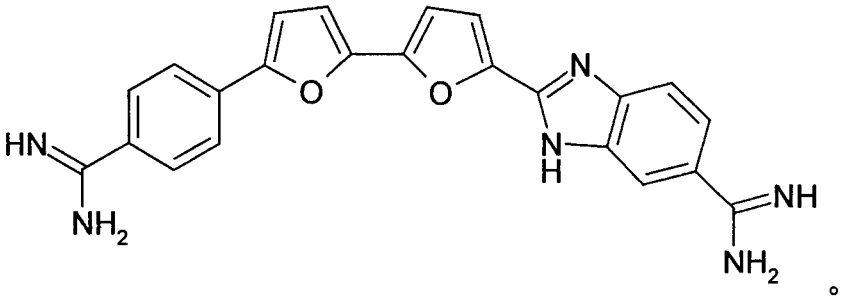
其中 s 是 1-4 的数字，且 R_8 是 H 或-$CONHR_9NR_{10}R_{11}$，其中 R_9 是烷基，并且 R_{10} 和 R_{11} 各自独立地选自 H 和烷基；

或其药学可接受的盐。

16. 权利要求 15 的方法，其中所述化合物选自：

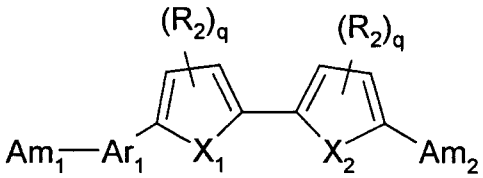


和



。

17. 权利要求 12 的方法，其中 p 是 0，且式(I)的化合物具有如下结构：



(IV)

其中：

X_1 和 X_2 独立地选自 O、S、Se、Te 和 NR_1，其中 R_1 选自 H、烷基、取代的烷基、环烷基、芳基和取代的芳基；

Ar_1 选自苯基、吡啶和苯并咪唑；

每个 q 独立地是 0-2 的整数；

每个 R_2 独立地选自烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、卤素、羟基、烷氧基、芳氧基和芳烷氧基；

Am_1 和 Am_2 各自是



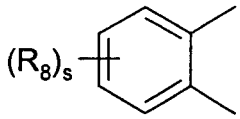
其中：

每个 R_3 独立地选自 H、羟基、酰氧基和烷氧基；

每个 R_4、R_5、R_6 和 R_7 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、环烷基、芳基、取代的芳基、芳烷基、羟基、烷氧基、羟基烷基、羟基环烷基、烷氧基环烷基、氨基烷基、酰氧基、烷基氨基烷基和烷氧羰基；或者

R_3 和 R_4 一起表示 C_2-C_{10} 烷基、C_2-C_{10} 羟基烷基或 C_2-C_{10} 亚烷基；或者

R_3 和 R_4 一起是：



其中 s 是 1-4 的数字，且 R_8 是 H 或-$CONHR_9NR_{10}R_{11}$，其中 R_9 是烷基，并且 R_{10} 和 R_{11} 各自独立地选自 H 和烷基；

或其药学可接受的盐。

18．权利要求 17 的方法，其中所述化合物选自：

N-羟基-5'-[4-(N-羟基脒基)苯基]-2,2'-联呋喃-5-甲脒；

N-乙酰氧基-5'-[4-(N-乙酰氧基脒基)苯基]-2,2'-联呋喃-5-甲脒；

5'-(4-脒基苯基)-2,2'-联呋喃-5-甲脒；

N-羟基-6-[5'-(N-羟基脒基)-2,2'-联呋喃-5-基]-烟脒；

6-(5'-脒基-2,2'-联呋喃-5-基)-烟脒；

或其药学可接受的盐。

19．权利要求 12 的方法，其中所述微生物感染选自锥虫种

(*Trypanosoma* species)感染、疟原虫种(*Plasmodium* species)感染和利什曼原虫种(*Leishmania* species)感染。

20．权利要求 19 的方法，其中所述锥虫种选自布氏锥虫罗得西亚亚种(*Trypanosoma brucei rhodesiense*)、布氏锥虫冈比亚亚种(*Trypanosoma brucei gambiense*)、布氏锥虫指名亚种(*Trypanosoma brucei brucei*)和克氏锥虫(*Trypanosoma cruzi*)。

21．权利要求 19 的方法，其中所述疟原虫种是恶性疟原虫(*Plasmodium falciparum*)。

22．权利要求 19 的方法，其中所述利什曼原虫种选自杜氏利什曼原虫(*Leishmania donovani*)和墨西哥利什曼原虫亚马逊亚种(*Leishmania mexicana amazonensis*)。

23．权利要求 12 的方法，其中所述式(I)的化合物以药学可接受的盐的形式给药。

24．权利要求 23 的方法，其中所述药学可接受的盐选自盐酸盐、乙酸盐和马来酸盐。

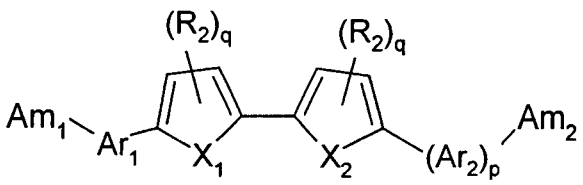
25．权利要求 12 的方法，其中将式(I)的化合物预防性地给药以预防下述之一或降低下述之一的发病率：

(a) 具有感染风险的患者中的微生物感染；

(b) 微生物感染的复发；和

(c) 其组合。

26．式(I)的化合物或其药学可接受的盐的制备方法



(I)

其中：

X_1 和 X_2 独立地选自 O、S、Se、Te 和 NR_1，其中 R_1 选自 H、烷基、取代的烷基、环烷基、芳基和取代的芳基；

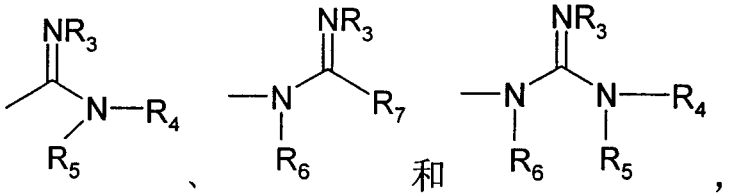
p 是 0-1 的整数；

每个 q 独立地是 0-2 的整数；

每个 R_2 独立地选自烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、卤素、羟基、烷氧基、芳氧基和芳烷氧基；

Ar_1 和 Ar_2 独立地选自苯基、吡啶和苯并咪唑；

Am_1 和 Am_2 各自是



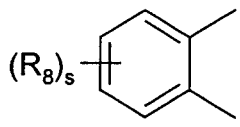
其中：

每个 R_3 独立地选自 H、羟基、酰氧基和烷氧基；

每个 R_4、R_5、R_6 和 R_7 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、环烷基、芳基、取代的芳基、芳烷基、羟基、烷氧基、羟基烷基、羟基环烷基、烷氧基环烷基、氨基烷基、酰氧基、烷基氨基烷基和烷氧羰基；或者

R_3 和 R_4 一起表示 C_2-C_{10} 烷基、C_2-C_{10} 羟基烷基或 C_2-C_{10} 亚烷基；或者

R_3 和 R_4 一起是：



其中 s 是 1-4 的数字，且 R_8 是 H 或-$CONHR_9NR_{10}R_{11}$，其中 R_9 是烷基，且 R_{10} 和 R_{11} 各自独立地选自 H 和烷基；

所述方法包括：

(a) 使第一氰基取代的杂环化合物与 N-溴代琥珀酰亚胺接触，形成第一溴代杂环化合物；

(b) 使所述第一溴代杂环化合物与第二杂环化合物偶联，形成第三杂环化合物；

(c) 使所述第三杂环化合物与下述之一反应：

(i) 与强酸和无水醇反应，随后与氨和无水醇反应，形成式(I)的化合物，其中所述式(I)的化合物是双脒；

(ii) 与盐酸羟胺和碱反应，形成式(I)的化合物，其中所述式(I)的化合物是双偕胺肟；和

(iii) 与双(三烷基甲硅烷基)氨基化锂反应一段时间，随后与强酸反应一段时间，形成式(I)的化合物，其中所述式(I)的化合物是双脒。

27. 权利要求 26 的方法，其包括：

(a) 使所述第三杂环化合物与 N-溴代琥珀酰亚胺反应，形成第二溴代杂环化合物；

(b) 使所述第二溴代杂环化合物与下述之一接触：

(i) 与氰化亚铜接触，形成二腈；和

(ii) 与氰基取代的芳基硼酸和钯催化剂接触，形成二腈；

(c) 使所述二腈与下述之一反应：

(i) 与强酸和无水醇反应，形成中间体二亚氨酸酯，随后与氨和无水醇反应，形成式(I)的化合物，其中所述式(I)的化合物是双脒；

(ii) 与盐酸羟胺和碱反应，形成式(I)的化合物，其中所述式(I)的化合物是双偕胺肟；和

(iii) 与双(三烷基甲硅烷基)氨基化锂反应一段时间，随后与强酸和醇反应一段时间，形成式(I)的化合物，其中所述式(I)的化合物是双脒。

28. 权利要求 26 的方法，其包括：

(a) 使所述第三杂环化合物与三氯氧化磷反应，形成杂环醛；

(b) 使所述杂环醛与 3,4-二氨基苄腈和 1,4-苯醌接触，形成苯并咪唑；

(c) 使所述苯并咪唑与下述之一反应：

(i) 与强酸和醇反应，形成中间体二亚氨酸酯，随后与氨和醇反应，形成式(I)的化合物，其中所述式(I)的化合物是双脒；

(ii) 与盐酸羟胺和碱反应，形成式(I)的化合物，其中所述式(I)的化合物是双偕胺肟；和

(iii) 与双(三烷基甲硅烷基)氨基化锂反应一段时间，随后与盐酸反应一段时间，形成式(I)的化合物，其中所述式(I)的化合物是双脒。

29．权利要求 26 的方法，其包括：

(a) 使所述第一溴代杂环化合物与盐酸羟胺和碱接触，形成偕胺肟；

(b) 用硫酸二烷基酯将所述偕胺肟烷基化，形成 N-烷氧基脒；和

(c) 将两个 N-烷氧基脒偶联，形成式(I)的化合物，其中所述式(I)的化合物是双-N-烷氧基脒。

30．权利要求 26 的方法，其包括：

(a) 使所述第一溴代杂环化合物与氰化亚铜接触，形成二腈；和

(b) 使所述二腈与盐酸羟胺和碱接触，形成式(I)的化合物，其中所述式(I)的化合物是双偕胺肟。

31．权利要求 26 的方法，其中所述第一氰基取代的杂环化合物选自：

2-(4-氰基苯基)呋喃，

6-(呋喃-2-基)烟腈，

2-(4-氰基苯基)噻吩，

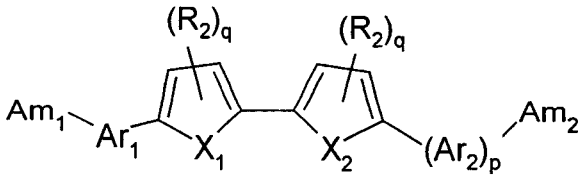
6-(噻吩-2-基)烟腈，

2-(4-氰基苯基)硒吩，

6-(硒吩-2-基)烟腈，和

2-(4-氰基苯基)-5-(噻吩-2-基)噻吩。

32．式(I)的化合物或其药学可接受的盐的制备方法



(I)

其中：

X_1 和 X_2 独立地选自 O、S、Se、Te 和 NR_1，其中 R_1 选自 H、烷基、取代的烷基、环烷基、芳基和取代的芳基；

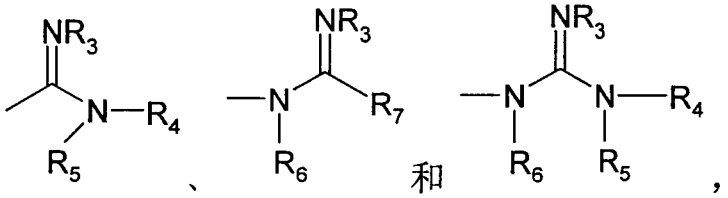
p 是 0-1 的整数；

每个 q 独立地是 0-2 的整数；

每个 R_2 独立地选自烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、卤素、羟基、烷氧基、芳氧基和芳烷氧基；

Ar_1 和 Ar_2 独立地选自苯基、吡啶和苯并咪唑；

Am_1 和 Am_2 各自是



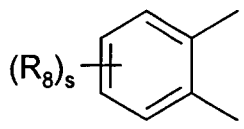
其中：

每个 R_3 独立地选自 H、羟基、酰氧基和烷氧基；

每个 R_4、R_5、R_6 和 R_7 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、环烷基、芳基、取代的芳基、芳烷基、羟基、烷氧基、羟基烷基、羟基环烷基、烷氧基环烷基、氨基烷基、酰氧基、烷基氨基烷基和烷氧羰基；或者

R_3 和 R_4 一起表示 C_2-C_{10} 烷基、C_2-C_{10} 羟基烷基或 C_2-C_{10} 亚烷基；或者

R_3 和 R_4 一起是：



其中 s 是 1-4 的数字，且 R_8 是 H 或-$CONHR_9NR_{10}R_{11}$，其中 R_9 是烷基，且 R_{10} 和 R_{11} 各自独立地选自 H 和烷基；

所述方法包括：

(a) 使卤素取代的五元芳族杂环醛与盐酸羟胺和乙酸酐接触，形成 2-氰基-5-卤代杂芳基化合物；

(b) 使所述 2-氰基-5-卤代杂芳基化合物与三烷基锡取代的五元芳族杂环缩醛偶联，形成氰基取代的二芳基醛；

(c) 使所述氰基取代的二芳基醛与 3,4-二氨基苄腈和 1,4-苯醌接触，形成苯并咪唑；

(d) 使所述苯并咪唑与下述之一接触：

(i) 与强酸和醇接触，形成中间体二亚氨酸酯，随后与氨和醇接触，形成式(I)的化合物，其中所述式(I)的化合物是双脒；

(ii) 与盐酸羟胺和碱接触，形成式(I)的化合物，其中所述式(I)的化合物是双偕胺肟；和

(iii) 与双(三烷基甲硅烷基)氨基化锂接触一段时间，随后与强酸接触一段时间，形成式(I)的化合物，其中所述式(I)的化合物是双脒。

33. 权利要求 26、权利要求 27、权利要求 28、权利要求 30 或权利要求 32 的方法，其进一步包括：

(a) 使所述双偕胺肟与乙酸和乙酸酐接触，形成式(I)的化合物，其中所述式(I)的化合物是双乙酰氧基脒；和

(b) 使所述双乙酰氧基脒与炭载钯催化剂、氢气、乙酸和醇接触，形成式(I)的化合物，其中所述式(I)的化合物是二脒。

作为抗原虫药的新的 BICHALCOPHENES 及其前药

技术领域

本发明涉及用新的双阳离子 bichalcophene 化合物及其前药对抗微生物感染的方法、新的双阳离子 bichalcophene 化合物及其前药的合成方法以及所述新的双阳离子 bichalcophene 化合物及其前药本身。

缩写

δ	=	化学位移
Ac	=	乙酰基
AcO	=	乙酰氧基
AcOH	=	乙酸
Ac_2O	=	乙酸酐
Am	=	脒
AmOH	=	偕胺肟
Bu	=	丁基
℃	=	摄氏度
calcd	=	计算值
cm	=	厘米
Cs_2CO_3	=	碳酸铯
dec	=	分解点
DIBAL	=	氢化二异丁基铝
DMF	=	二甲基甲酰胺
DMSO	=	二甲基亚砜
D_2O	=	氧化氘
EIMS	=	电喷雾离子化质谱法

EtOAc	=	乙酸乙酯
EtOH	=	乙醇
g	=	克
h	=	小时
HAT	=	人非洲锥虫病
HCl	=	氯化氢
HPLC	=	高压液相色谱
Hz	=	赫兹
ip	=	腹膜内
kg	=	千克
KO-t-Bu	=	叔丁醇钾
L. d.	=	杜氏利什曼原虫(*Leishmania donovani*)
M	=	摩尔
Me	=	甲基
MeO	=	甲氧基
MHz	=	兆赫
min.	=	分钟
mL	=	毫升
mm	=	毫米
mM	=	毫摩尔
m.p.	=	熔点
MS	=	质谱
Na_2CO_3	=	碳酸钠
Na_2SO_4	=	硫酸钠
NBS	=	N-溴代琥珀酰亚胺
$NH_2OH•HCl$	=	盐酸羟胺
NMR	=	核磁共振

p	=	对位
PCP	=	肺孢子虫病
Pd-C	=	10%炭载钯
$Pd(PPh_3)_4$	=	四(三苯基膦)钯
P. f.	=	恶性疟原虫(*Plasmodium falciparum*)
po	=	口服
psi	=	磅/平方英寸
spp.	=	种
T. b. r.	=	布氏锥虫罗德西亚亚种 (*Trypanosoma brucei rhodesiense*)
T. cruzi	=	克氏锥虫(*Trypanosoma cruzi*)
THF	=	四氢呋喃
TLC	=	薄层色谱
TMS	=	三甲基甲硅烷基
UV	=	紫外

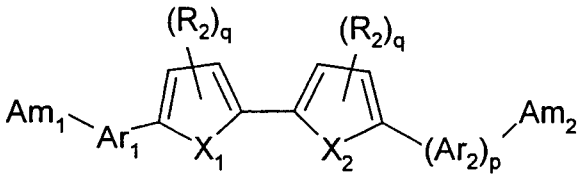
背景技术

二十世纪 30 年代首次报道了芳族二脒的抗微生物活性。参见 Tidwell, R. R.和 Boykin, D. W., Dicationic DNA Minor Groove Binders as Antimicrobial Agents, 在 Small Molecule DNA and RNA Binders: From Synthesis to Nucleic Acid Complexes, vol. 2, (M. Demeunynck, C. Bailly 和 W. D. Wilson, ed., Wiley-VCH, New York, 2003), pp. 416-460 中。此后，双阳离子分子作为潜在的新的治疗活性剂受到相当大的关注。尽管进行了这些努力，这一类分子中却只有 1942 年首次报道的喷他脒有重要的人应用价值，该报道参见 Ashley, J. N.等，J. Chem. Soc., 103-106, (1942)。目前喷他脒用于抵抗一期人非洲锥虫病(HAT)、锑耐药性利什曼病，并且还用作 AIDS 相关的肺孢子虫病(PCP)的二线药物。参见 Tidwell, R. R.和 Boykin, D. W., Dicationic DNA Minor

Groove Binders as Antimicrobial Agents, 在 Small Molecule DNA and RNA Binders: From Synthesis to Nucleic Acid Complexes, vol. 2, (M. Demeunynck, C. Bailly 和 W. D. Wilson, ed., Wiley-VCH，New York, 2003), pp. 416-460 中。然而，喷他脒必须经肠胃外给药，并且导致潜在的严重副作用。此外，在寄生虫中正在出现耐药性。因此，本领域中一直需要改进，以获得针对上述代表性病原体或针对其它病原体具有期望的抗微生物活性的其它化合物。

发明内容

在一些实施方案中，本发明提供式(I)的化合物或其药学可接受的盐：



(I)

其中：

X_1 和 X_2 独立地选自 O、S、Se、Te 和 NR_1，其中 R_1 选自 H、烷基、取代的烷基、环烷基、芳基和取代的芳基；

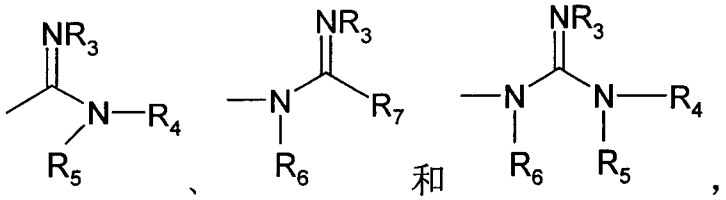
p 是 0-1 的整数；

每个 q 独立地是 0-2 的整数；

每个 R_2 独立地选自烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、卤素、羟基、烷氧基、芳氧基和芳烷氧基；

Ar_1 和 Ar_2 独立地选自苯基、吡啶和苯并咪唑；

Am_1 和 Am_2 各自是



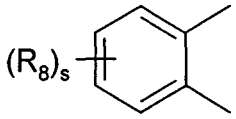
其中：

每个 R_3 独立地选自 H、羟基、酰氧基和烷氧基；

每个 R_4、R_5、R_6 和 R_7 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、环烷基、芳基、取代的芳基、芳烷基、羟基、烷氧基、羟基烷基、羟基环烷基、烷氧基环烷基、氨基烷基、酰氧基、烷基氨基烷基和烷氧羰基；或者

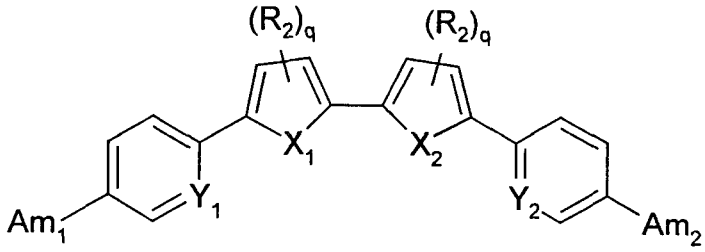
R_3 和 R_4 一起表示 C_2-C_{10} 烷基、C_2-C_{10} 羟基烷基或 C_2-C_{10} 亚烷基；或者

R_3 和 R_4 一起是：



其中 s 是 1-4 的数字，且 R_8 是 H 或-$CONHR_9NR_{10}R_{11}$，其中 R_9 是烷基，且 R_{10} 和 R_{11} 各自独立地选自 H 和烷基。

在一些实施方案中，Ar_1 和 Ar_2 各自独立地选自苯基和吡啶，且式(I)的化合物具有如下结构：



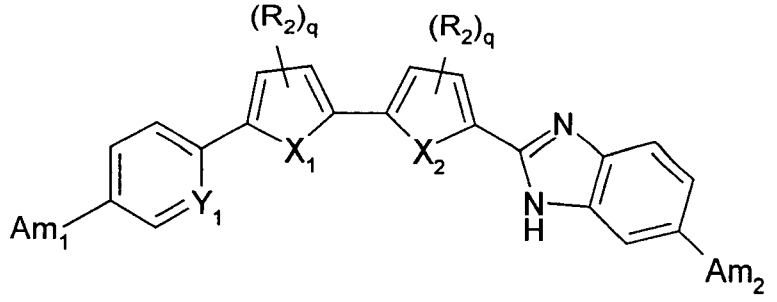
(II)

其中：

Y_1 和 Y_2 各自独立地选自 CH 和 N；

或其药学可接受的盐。

在一些实施方案中，Ar_1 选自苯基和吡啶，Ar_2 是苯并咪唑，且式(I)的化合物具有如下结构：



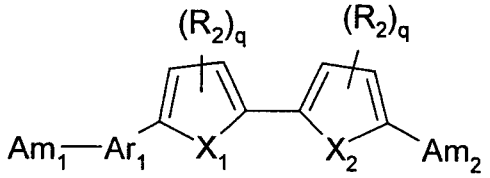
(III)

其中：

Y_1选自 CH 和 N；

或其药学可接受的盐。

在一些实施方案中，p 是 0，且式(I)的化合物具有如下结构：



(IV)

或其药学可接受的盐。

在一些实施方案中，本发明提供本文以上所述的活性化合物，例如式(I-IV)的化合物用于制备治疗微生物感染的药物的用途。

在一些实施方案中，本发明提供包含式(I-IV)的化合物的药物制剂。

在一些实施方案中，本发明提供式(I-IV)的化合物的制备方法。

因此，本发明的目的是提供治疗有治疗需要的个体中微生物感染的方法和组合物，所述微生物感染例如但不限于由锥虫种(*Trypanosoma* species) (spp.)和疟原虫种(*Plasmodium* spp.)以及利什曼原虫种(*Leishmania* spp.)引起的微生物感染，所述锥虫种包括但不限于布氏锥虫罗得西亚亚种、布氏锥虫冈比亚亚种(*Trypanosoma brucei gambiense*)、布氏锥虫指名亚种(*Trypanosoma brucei brucei*)和克氏锥虫，所述疟原虫种包括但不限于恶性疟原虫，所述利什曼原虫种包括但不限于杜氏利什曼原虫和墨西哥利什曼原虫亚马逊亚种(*Leishmania mexicana amazonensis*)。本发明的另一个目的是提供治疗微生物感染的化合物的合成方法，所述微生物感染例如但不限于由锥

虫种、疟原虫种和利什曼原虫种引起的微生物感染。

本文上述的、本发明全部或部分阐述的本发明的某些目的、其它目的和方面将随着进一步的描述以及与下文详细描述的所附实施例结合而变得清楚。

具体实施方式

下面将参考所附的实施例更加充分地描述本发明，实施例中显示了代表性的实施方案。但是，本发明也可以以其它形式实施，而不应理解为限于本文所述的实施方案。实际上，提供这些实施方案是为了使本发明的公开全面和完整，并向本领域技术人员充分传达这些实施方案的范围。

除非另外定义，本文使用的所有科技术语均与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的意义具有相同的含义。本文提及的全部出版物、专利申请、专利和其它文献均以其全文引入作为参考。

在说明书和权利要求书的全文中，如果给定的化学式或名称存在旋光异构体、立体异构体和外消旋混合物，则该化学式或名称将包括全部的这些异构体和混合物。

I. 定义

本文使用的术语“烷基”是指线性(即“直链”)、支链或环状饱和或至少部分不饱和、某些情况下完全不饱和的(即烯基和炔基) C_{1-20} 烃链，包括端值，包括例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基、辛基、乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、辛烯基、丁二烯基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基和丙二烯基。“支链”是指其中低级烷基如甲基、乙基或丙基与线性烷基链连接的烷基。“低级烷基”是指具有 1 至约 8 个碳原子例如 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的烷基(即 C_{1-8} 烷基)。“高级

烷基”是指具有约 10 至约 20 个碳原子例如 10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个碳原子的烷基。在某些实施方案中，“烷基”特别是指 C_{1-8} 直链烷基。在其它实施方案中，“烷基”特别是指 C_{1-8} 支链烷基。

烷基可以任选被一个或多个可以相同或不同的烷基取代基取代(“取代的烷基”)。术语“烷基取代基”包括但不限于烷基、取代的烷基、卤素、芳基氨基、酰基、羟基、芳氧基、烷氧基、烷硫基、芳硫基、芳烷氧基、芳烷硫基、羧基、烷氧羰基、氧代和环烷基。可以沿烷基链任选插入一个或多个氧原子、硫原子或者取代或未取代的氮原子，其中氮取代基是氢、低级烷基(本文也称之为“烷基氨基烷基”)或芳基。

因此，本文使用的术语“取代的烷基”包括本文定义的烷基，其中所述烷基的一个或多个原子或官能团被另一个原子或官能团替代，后者包括例如烷基、取代的烷基、卤素、芳基、取代的芳基、烷氧基、羟基、硝基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、硫酸根和巯基。

本文使用的术语“芳基”是指芳族取代基，其可以是单个芳环或稠合在一起的多个芳环、共价连接的多个芳环或与同一基团例如但不限于亚甲基或亚乙基连接的多个芳环。所述同一连接基团还可以是羰基，例如在二苯甲酮中的羰基，或氧，例如在二苯醚中的氧，或氮，例如在二苯胺中的氮。术语“芳基”特别包括杂环芳族化合物。芳环可以包括苯基、萘基、联苯基、二苯醚、二苯胺和二苯甲酮等。在特别的实施方案中，术语“芳基”是指包含约 5 至约 10 个碳原子例如 5、6、7、8、9 或 10 个碳原子的环状芳族基团，并且包括 5 元和 6 元烃环和杂环芳环。

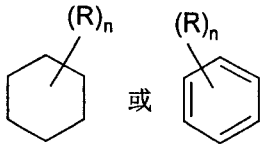
所述芳基可以任选被一个或多个可以相同或不同的芳基取代基取代(“取代的芳基”)，其中“芳基取代基”包括烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、芳烷基、羟基、烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、羧

基、酰基、卤素、硝基、烷氧羰基、芳氧羰基、芳烷氧羰基、酰氧基、酰氨基、芳酰氨基、氨甲酰基、烷基氨甲酰基、二烷基氨甲酰基、芳硫基、烷硫基、亚烷基和-NR'R"，其中 R'和 R"可以各自独立地是氢、烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基和芳烷基。

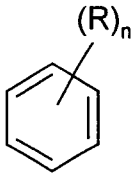
因此，本文使用的术语“取代的芳基”包括本文定义的芳基，其中所述芳基的一个或多个原子或官能团被另一个原子或官能团替代，后者包括例如烷基、取代的烷基、卤素、芳基、取代的芳基、烷氧基、羟基、硝基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、硫酸根和巯基。

芳基的具体实例包括但不限于环戊二烯基、苯基、呋喃、噻吩、吡咯、吡喃、吡啶、咪唑、苯并咪唑、异噻唑、异噁唑、吡唑、吡嗪、三嗪、嘧啶、喹啉、异喹啉、吲哚、咔唑等。

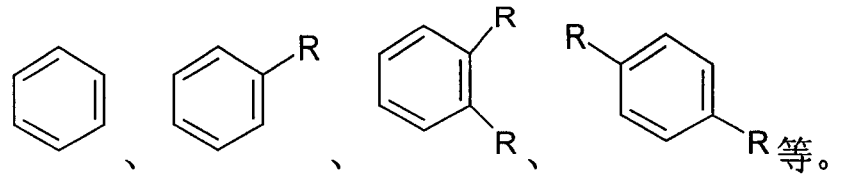
本文使用的通常由下式代表的结构：



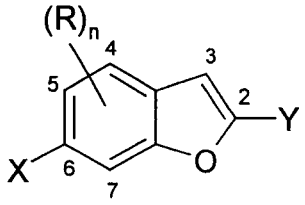
是指环结构，例如但不限于包含取代基 R 基团的 3 碳、4 碳、5 碳、6 碳等脂族和/或芳族环状化合物，其中所述 R 基团可以存在或不存在，且当存在时，一个或多个 R 基团可以各自取代在该环结构的一个或多个可用碳原子上。所述 R 基团的存在与否和 R 基团的数目由整数 n 的值确定。如果多于一个 R 基团，则每个 R 基团取代在所述环结构的可用碳原子上，而不是取代在另一个 R 基团上。例如，其中 n 是 0-2 的整数的如下结构：



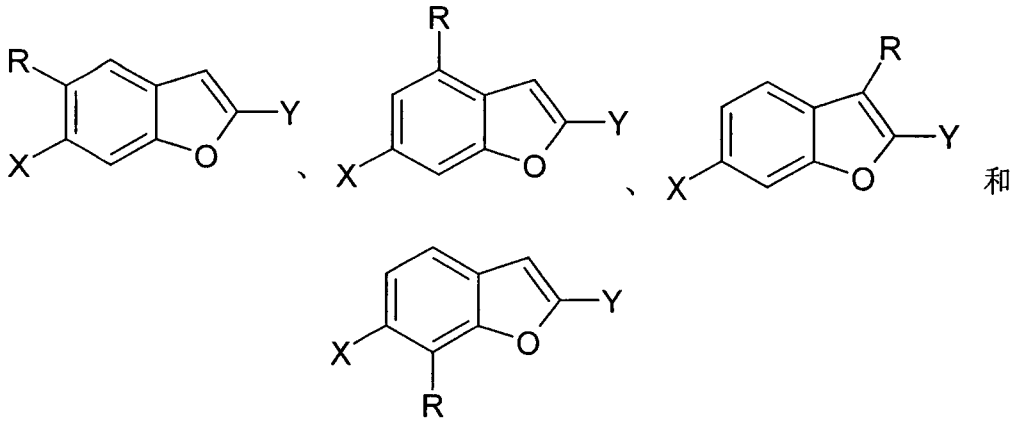
包括但不限于：



其中 n 是 1 的如下结构：



包括化合物基团，其包括：



其中所述 1 个 R 取代基可以连接在苯并呋喃母结构上未被另一个指定的取代基占据的任何碳原子上，在这种情况下，碳 6 被 X 取代，而碳 2 被 Y 取代。

环状环结构中表示键的虚线表明所述键在所述环中可以存在或不存在。也就是说，环状环结构中表示键的虚线表明所述环结构选自饱和环结构、部分饱和环结构和不饱和环结构。

在一些实施方案中，本发明所描述的化合物含有连接基团。本文使用的术语“连接基团”包括化学基团如呋喃基、亚苯基、噻吩基和吡咯基，其与两个或多个其它化学基团特别是芳基连接，形成稳定结构。

当芳环或杂芳环中的指定原子被定义为“不存在”时，该指定原子被直接键替代。当连接基团或间隔基团被定义为不存在时，所述连

接基团或间隔基团被直接键替代。

“亚烷基”是指具有 1 至约 20 个碳原子例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个碳原子的直链或支链二价脂族烃基。所述亚烷基可以是直链、支链或环状的。所述亚烷基也可以是任选不饱和的和/或被一个或多个“烷基取代基”取代。沿着所述亚烷基可以任选插入一个或多个氧原子、硫原子或者取代或未取代的氮原子(本文也称之为“烷基氨基烷基”)，其中所述氮取代基是如前所述的烷基。示例性亚烷基包括亚甲基($-CH_2-$)；亚乙基($-CH_2-CH_2-$)；亚丙基($-(CH_2)_3-$)；亚环己基($-C_6H_{10}-$)；$-CH=CH-CH=CH-$；$-CH=CH-CH_2-$；$-(CH_2)_q-N(R)-(CH_2)_r-$，其中 q 和 r 各自独立地是 0 至约 20 的整数，例如 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20，且 R 是氢或低级烷基；亚甲二氧基($-O-CH_2-O-$)和亚乙二氧基($-O-(CH_2)_2-O-$)。亚烷基可以具有约 2 至约 3 个碳原子，还可以具有 6-20 个碳原子。

本文使用的术语“酰基”是指其中羧基的-OH 被另一个取代基替代的有机酸基团(即由 RCO-代表的基团，其中 R 是本文定义的烷基或芳基)。因此，术语“酰基”特别包括芳基酰基基团如乙酰基呋喃和苯甲酰甲基。酰基的具体实例包括乙酰基和苯甲酰基。

“环状”和“环烷基”是指约 3 至约 10 个碳原子例如 3、4、5、6、7、8、9 或 10 个碳原子的非芳族单环或多环环系统。所述环烷基可以是任选部分不饱和的。所述环烷基也可以任选被本文定义的烷基取代基、氧代和/或亚烷基取代。沿所述环状烷基链可以任选插入一个或多个氧原子、硫原子或者取代或未取代的氮原子，其中所述氮取代基是氢、烷基、取代的烷基、芳基或取代的芳基，从而提供杂环基。代表性的单环环烷基环包括环戊基、环己基和环庚基。多环环烷基环包括金刚烷基、八氢化萘基、十氢化萘、樟脑、莰烷和降金刚烷基(noradamantyl)。

“烷氧基”或“烷氧基烷基”是指烷基-O-基团，其中烷基如前所述。本文使用的术语“烷氧基”可以指线性、支链或环状饱和或不饱和 C_{1-20} 氧-烃链，包括端值，包括例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基和戊氧基。

“芳氧基”是指芳基-O-基团，其中所述芳基如前所述，包括取代的芳基。本文使用的术语“芳氧基”可以指苯氧基或己氧基，以及烷基、取代的烷基、卤素或烷氧基取代的苯氧基或己氧基。

“芳烷基”是指芳基-烷基-基团，其中芳基和烷基如前所述，包括取代的芳基和取代的烷基。示例性芳烷基包括苄基、苯乙基和萘甲基。

“芳烷氧基”是指芳烷基-O-基团，其中所述芳烷基如前所述。示例性芳烷氧基是苄氧基。

“二烷基氨基”是指-NRR'基团，其中 R 和 R'各自独立地是如前所述的烷基和/或取代的烷基。示例性烷基氨基包括乙基甲基氨基、二甲氨基和二乙氨基。

“烷氧羰基”是指烷基-O-CO-基团。示例性烷氧羰基包括甲氧羰基、乙氧羰基、丁氧羰基和叔丁氧羰基。

“芳氧羰基”是指芳基-O-CO-基团。示例性芳氧羰基包括苯氧羰基和萘氧羰基。

“芳烷氧羰基”是指芳烷基-O-CO-基团。示例性芳烷氧羰基是苄氧羰基。

“氨甲酰基”是指 H_2N-CO-基团。

“烷基氨甲酰基”是指 R'RN-CO-基团，其中 R 和 R'中一个是氢，而另一个是如前所述的烷基和/或取代的烷基。

“二烷基氨甲酰基”是指 R'RN-CO-基团，其中 R 和 R'各自独立地是如前所述的烷基和/或取代的烷基。

“酰氧基”是指酰基-O-基团，其中酰基如前所述。

“酰氨基”是指酰基-NH-基团，其中酰基如前所述。

“芳酰氨基”是指芳酰基-NH-基团，其中芳酰基如前所述。

术语“氨基”是指-NH_2基团。

术语“羰基”是指-(C=O)-基团。

术语“羧基”是指-COOH 基团。

本文使用的术语“卤代(halo)”、“卤化物”或“卤素(halogen)”是指氟、氯、溴和碘基团。

术语“羟基”是指-OH 基团。

术语“羟基烷基”是指被-OH 基团取代的烷基。

术语“巯基”是指-SH 基团。

术语“氧(oxo)”是指其中碳原子被氧原子替代的本文前述的化合物。

术语“硝基”是指-NO_2基团。

术语“硫(thio)”是指其中碳或氧原子被硫原子替代的本文前述的化合物。

术语“硫酸根”是指-SO_4基团。

当使用术语“独立地选自”时，所指的取代基(例如 R 基团如 R_1和 R_2，或 X 和 Y 基团)可以相同或不同。例如 R_1和 R_2可以都是取代的烷基，或者 R_1可以是氢而 R_2可以是取代的烷基等。

除非本文另外说明，指定的“R”、“R’”、“X”、“Y”、“Y’”、“A”、“A’”、“B”、“L”或“Z”基团通常具有本领域承认的与该名称相应的结构。为举例说明，下面定义了如上所述的某些代表性的“R”、“X”和“Y”基团。这些定义旨在补充和例证，而不是排除在阅读本发明时对于本领域普通技术人员而言清楚的定义。

术语“回流”及其语法上的变化形式是指在连有冷凝器的容器如反应瓶中使液体如溶剂沸腾，从而由于在所述冷凝器的内壁上的蒸汽冷凝而有利于持续沸腾而不损失液体。

术语“非质子溶剂”是指既不能接受质子也不能提供质子的溶剂分子。典型的非质子溶剂包括但不限于丙酮、乙腈、苯、丁酮、丁腈、四氯化碳、氯苯、氯仿、1,2-二氯乙烷、二氯甲烷、乙醚、二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基亚砜(DMSO)、1,4-二噁烷、乙酸乙酯、乙二醇二甲醚、己烷、N-甲基吡咯烷酮、吡啶、四氢呋喃(THF)和甲苯。某些非质子溶剂是极性溶剂。极性非质子溶剂的实例包括但不限于丙酮、乙腈、丁酮、N,N-二甲基甲酰胺和二甲基亚砜。某些非质子溶剂是非极性溶剂。非极性非质子溶剂的实例包括但不限于乙醚、脂族烃如己烷、芳烃如苯和甲苯以及对称卤代烃如四氯化碳。

术语“质子溶剂”是指含有与电负性原子如氧原子或氮原子键合的氢原子的溶剂分子。典型的质子溶剂包括但不限于羧酸如乙酸、醇如甲醇和乙醇、胺、酰胺和水。

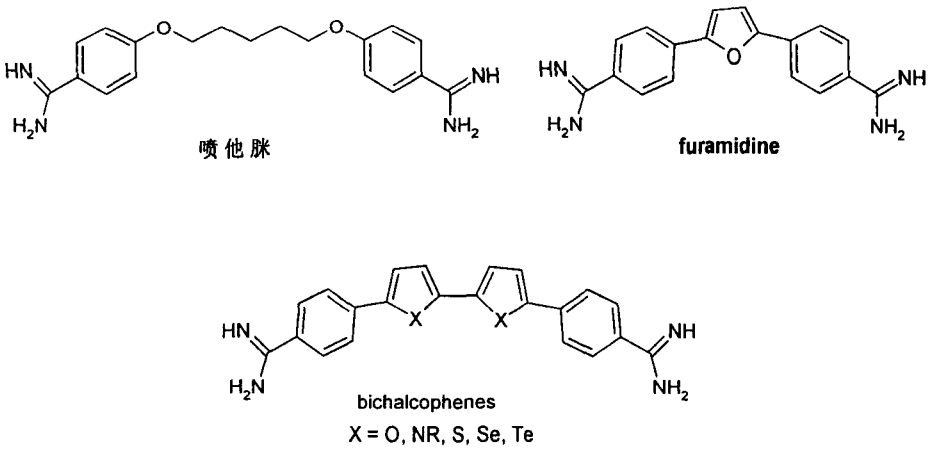
术语“烷基金属”是指通式 MR_n 的化合物，其中 M 是金属原子，包括但不限于铝、硼、镁、锌、镓、铟、锑和相关金属，R 是如本文定义的烷基，而 n 是整数。代表性的烷基金属是三甲基铝，缩写为 $Al(CH_3)_3$ 或 $AlMe_3$。

术语“碱金属醇盐”指通式 M_aOR_n 的醇的碱金属衍生物，其中 M_a 为碱金属如锂、钠或钾，O 是氧，R 是如本文定义的烷基，而 n 是整数。代表性的碱金属醇盐包括但不限于缩写为 $NaOCH_3$ 或 NaOMe 的甲醇钠和缩写为 $KOC(CH_3)_3$ 的丁醇钾。

术语“酸酐”是指有机酸的酐，包括但不限于乙酸酐($(CH_3C=O)_2O$ 或 Ac_2O)和苯甲酸酐($(C_6H_5C=O)_2O$)。

II. 新化合物

图示 A 显示了喷他脒、furamidine 的结构和本文公开的 bichalcophene 的代表性结构。



图示 1. 代表性双阳离子抗原生动物药的结构

口服有效的 furamidine 前药目前正处于针对疟疾、HAT 和 PCP 的 II 期临床试验中。参见 Tidwell, R. R.和 Boykin, D. W., Dicationic DNA Minor Groove Binders as Antimicrobial Agents, in Small Molecule DNA and RNA Binders: From Synthesis to Nucleic Acid Complexes, vol. 2, (M. Demeunynck, C. Bailly 和 W. D. Wilson, ed., Wiley-VCH, New York, 2003), pp. 416-460；Fairlamb, A. H., *Trends Parasitol.*, 19, 488-494 (2003)；Bouteille, B.等人，*Fundam. Clin. Pharmacol.*, 17, 171-181 (2003)。认为这一类型的双阳离子分子通过在富含 AT 的部位结合于 DNA 的小沟中，导致 DNA 依赖性酶的抑制或可能导致转录的直接抑制而起作用。参见 Tidwell, R. R.和 Boykin, D. W., Dicationic DNA Minor Groove Binders as Antimicrobial Agents, in Small Molecule DNA and RNA Binders: From Synthesis to Nucleic Acid Complexes, vol. 2, (M. Demeunynck, C. Bailly 和 W. D. Wilson, ed., Wiley-VCH, New York, 2003), pp. 416-460；Dykstra, C. C.等人，*Antimicrob. Agents Chemother.*, 38, 1890-1898 (1994)；Bailly, C.等人，*Anti-Cancer Drug Design*, 14, 47-60 (1999)；Fitzgerald, D. J.和 Anderson, J. N., *J. Biol. Chem.*, 274, 27128-27138 (1999)；Henderson, D.和 Hurley, L. H., *Nature Med.*, 1, 525-527 (1995)。尽管不希望被束缚于任何特定的理论，但认为 furamidine 类似物的选择性，至少是对锥虫的选择性，可能包括涉

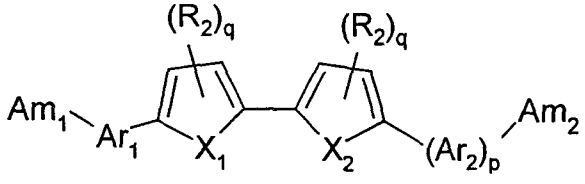
及脒转运蛋白的细胞进入成分。

在新的潜在的芳族二脒治疗药设计中的要素是带有脒单元的分子骨架应存在与DNA的小沟曲线互补的新月形几何形状。参见Corey, M.等人，*J. Med. Chem.*, 35, 431-438 (1992)。已表明与小沟壁的范德华接触对结合亲和力有贡献。参见Czarny, A. D.等人，*J. Am. Chem. Soc.*, 117, 4716 (1995)；Mazur, S. F.等人，*J. Mol. Bio.*, 300, 321-337 (2000)；Wilson, W. D.等人，*J. Am. Chem. Soc.*, 120, 10310-10321 (1998)。目前对 25 种小沟结合剂的结合相互作用的理论分析表明，小的分子曲率提供能量上有利的范德华接触。参见Shaikh, S. A.等人，*Arch. Biochem. Biophys.*, 429, 81-99 (2004)。喷他脒、furamidine和许多类似物符合这一新月形形状外形(profile)。参见 Tidwell, R. R.和Boykin, D. W., Dicationic DNA Minor Groove Binders as Antimicrobial Agents, in Small Molecule DNA and RNA Binders: From Synthesis to Nucleic Acid Complexes, vol. 2, (M. Demeunynck, C. Bailly和W. D. Wilson, ed., Wiley-VCH, New York, 2003), pp. 416-460；Cory, M.等人，*J. Med. Chem.*, 35, 431-438 (1992)；Boykin, D. W.等人，*J. Med. Chem.*, 41, 124-129 (1998)；Boykin, D. W.等人，*J. Med. Chem.*, 38, 912 (1995)；Das, B. P.和Boykin, D. W., *J. Med. Chem.*, 20, 531 (1977)。

在一些实施方案中，本发明描述了furamidine的中心核扩展以包括另外的 5 元杂环，提供2,5'-二芳基bichalcophene系列中的新的二脒。在一些实施方案中，本发明的化合物可以保持对沟结合而言为期望的近似曲率，并且可以增加碱基对覆盖。

II.A. 式(I-IV)的化合物

本文描述了式(I)的化合物或其药学可接受的盐：



(I)

其中：

X_1 和 X_2 独立地选自 O、S、Se、Te 和 NR_1，其中 R_1 选自 H、烷基、取代的烷基、环烷基、芳基和取代的芳基；

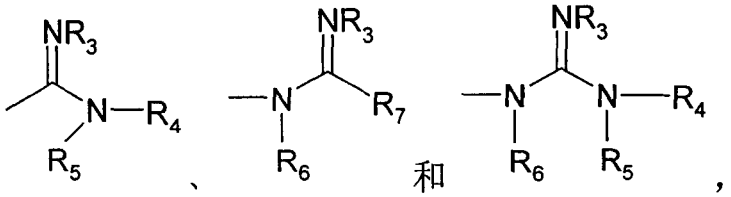
p 是 0-1 的整数；

每个 q 独立地是 0-2 的整数；

每个 R_2 独立地选自烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、卤素、羟基、烷氧基、芳氧基和芳烷氧基；

Ar_1 和 Ar_2 独立地选自苯基、吡啶和苯并咪唑；

Am_1 和 Am_2 各自是



、 和 ，

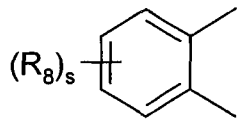
其中：

每个 R_3 独立地选自 H、羟基、酰氧基和烷氧基；

每个 R_4、R_5、R_6 和 R_7 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、环烷基、芳基、取代的芳基、芳烷基、羟基、烷氧基、羟基烷基、羟基环烷基、烷氧基环烷基、氨基烷基、酰氧基、烷基氨基烷基和烷氧羰基；或者

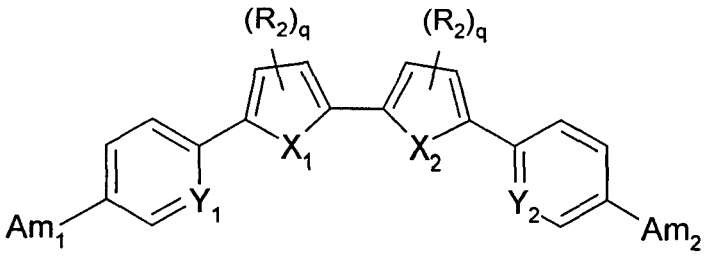
R_3 和 R_4 一起表示 C_2-C_{10} 烷基、C_2-C_{10} 羟基烷基或 C_2-C_{10} 亚烷基；或者

R_3 和 R_4 一起是：



其中 s 是 1-4 的数字，且 R_8 是 H 或-$CONHR_9NR_{10}R_{11}$，其中 R_9 是烷基，且 R_{10} 和 R_{11} 各自独立地选自 H 和烷基。

在式(I)的化合物的一些实施方案中，Ar_1 和 Ar_2 选自苯基和吡啶，且式(I)的化合物具有如下结构：



(II)

其中：

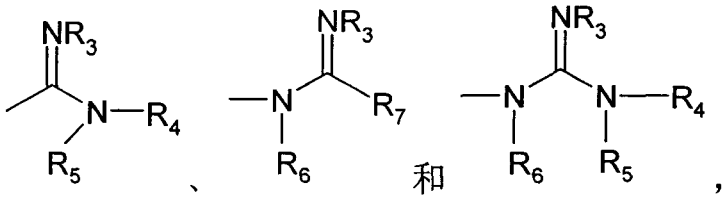
X_1 和 X_2 独立地选自 O、S、Se、Te 和 NR_1，其中 R_1 选自 H、烷基、取代的烷基、环烷基、芳基和取代的芳基；

Y_1 和 Y_2 各自独立地选自 CH 和 N；

每个 q 独立地是 0-2 的整数；

每个 R_2 独立地选自烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、卤素、羟基、烷氧基、芳氧基和芳烷氧基；

Am_1 和 Am_2 各自是



、 和 ，

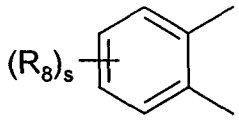
其中：

每个 R_3 独立地选自 H、羟基、酰氧基和烷氧基；

每个 R_4、R_5、R_6 和 R_7 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、环烷基、芳基、取代的芳基、芳烷基、羟基、烷氧基、羟基烷基、羟基环烷基、烷氧基环烷基、氨基烷基、酰氧基、烷基氨基烷基和烷氧羰基；或者

R_3 和 R_4 一起表示 C_2-C_{10} 烷基、C_2-C_{10} 羟基烷基或 C_2-C_{10} 亚烷基；或者

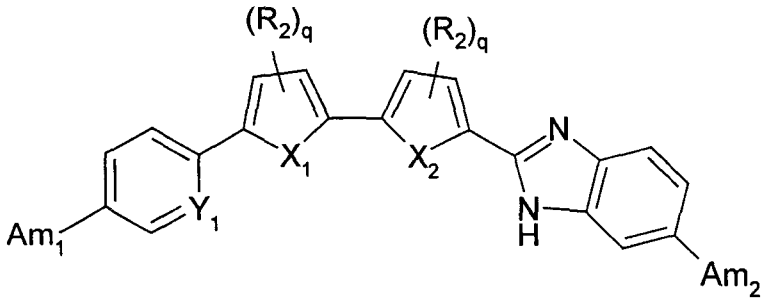
R_3 和 R_4 一起是：



其中 s 是 1-4 的数字，且 R_8 是 H 或-$CONHR_9NR_{10}R_{11}$，其中 R_9 是烷基，且 R_{10} 和 R_{11} 各自独立地选自 H 和烷基；

或其药学可接受的盐。

在式(I)的化合物的一些实施方案中，Ar_1 选自苯基和吡啶，Ar_2 是苯并咪唑，且式(I)的化合物具有如下结构：



(III)

其中：

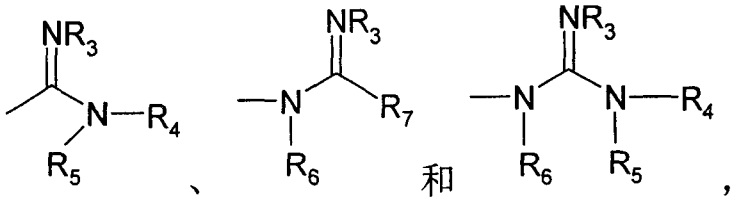
X_1 和 X_2 独立地选自 O、S、Se、Te 和 NR_1，其中 R_1 选自 H、烷基、取代的烷基、环烷基、芳基和取代的芳基；

Y_1 选自 CH 和 N；

每个 q 独立地是 0-2 的整数；

每个 R_2 独立地选自烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、卤素、羟基、烷氧基、芳氧基和芳烷氧基；

Am_1 和 Am_2 各自是



，

其中：

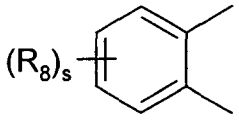
每个 R_3 独立地选自 H、羟基、酰氧基和烷氧基；

每个 R_4、R_5、R_6 和 R_7 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、环烷基、芳基、取代的芳基、芳烷基、羟基、烷氧基、羟基烷基、羟基环烷基、烷氧基环烷基、氨基烷基、酰氧基、烷基氨基烷基和烷氧羰基；

或者

R_3 和 R_4 一起表示 C_2-C_{10} 烷基、C_2-C_{10} 羟基烷基或 C_2-C_{10} 亚烷基；或者

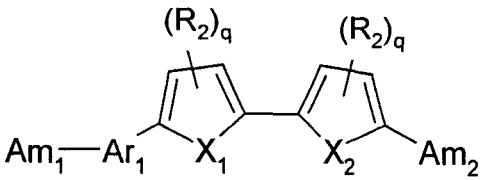
R_3 和 R_4 一起是：



其中 s 是 1-4 的数字，且 R_8 是 H 或-$CONHR_9NR_{10}R_{11}$，其中 R_9 是烷基，并且 R_{10} 和 R_{11} 各自独立地选自 H 和烷基；

或其药学可接受的盐。

在式(I)的化合物的一些实施方案中，p 是 0，且式(I)的化合物具有如下结构：



(IV)

其中：

X_1 和 X_2 独立地选自 O、S、Se、Te 和 NR_1，其中 R_1 选自 H、烷基、取代的烷基、环烷基、芳基和取代的芳基；

Ar_1 选自苯基、吡啶和苯并咪唑；

每个 q 独立地是 0-2 的整数；

每个 R_2 独立地选自烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、卤素、羟基、烷氧基、芳氧基和芳烷氧基；

Am_1 和 Am_2 各自是



其中：

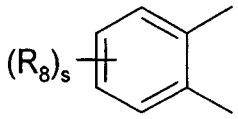
每个 R_3 独立地选自 H、羟基、酰氧基和烷氧基；

每个 R_4、R_5、R_6 和 R_7 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、环烷

基、芳基、取代的芳基、芳烷基、羟基、烷氧基、羟基烷基、羟基环烷基、烷氧基环烷基、氨基烷基、酰氧基、烷基氨基烷基和烷氧羰基；或者

R_3 和 R_4 一起表示 C_2-C_{10} 烷基、C_2-C_{10} 羟基烷基或 C_2-C_{10} 亚烷基；或者

R_3 和 R_4 一起是：



其中 s 是 1-4 的数字，且 R_8 是 H 或-$CONHR_9NR_{10}R_{11}$，其中 R_9 是烷基，并且 R_{10} 和 R_{11} 各自独立地选自 H 和烷基；

或其药学可接受的盐。

在一些实施方案中，X_1 和 X_2 各自为氧。在一些实施方案中，X_1 和 X_2 各自为硫。在一些实施方案中，X_1 和 X_2 各自为硒。

在一些实施方案中，R_4 和 R_5 各自为 H。

在一些实施方案中，R_3 是 H。在一些实施方案中，R_3 是 OH。在一些实施方案中，R_3 是 OCH_3。

在一些实施方案中，式(I-IV)的化合物包括药学可接受的盐。在一些实施方案中，所述药学可接受的盐包括盐酸盐。在一些实施方案中，所述药学可接受的盐包括乙酸盐。在一些实施方案中，所述药学可接受的盐包括马来酸盐。

II.B. 前药

在代表性的实施方案中，本文公开的化合物是前药。前药是指给予受者后能够(直接或间接地)提供本发明的化合物或其抑制活性代谢产物或残余物的化合物。例如，与代谢产物种类相比，当将前药给予个体时，这些化合物(例如通过使口服给予的化合物更容易被吸收入血)而能够提高本发明的化合物的生物利用度，或者能够增加母体

化合物向生物房室(例如脑或淋巴系统)的递送。本文公开的许多化合物(例如 **6**、**7**、**13**、**16**、**19**、**23**、**32** 和 **39**)是前药。

II.C. 药学可接受的盐

此外，本文描述的活性化合物可以作为药学可接受的盐给予。这些药学可接受的盐包括葡糖酸盐、乳酸盐、乙酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、磷酸盐、马来酸盐、硼酸盐、硝酸盐、硫酸盐和盐酸盐。本文描述的化合物的盐可以通过例如使碱性化合物与期望的酸在溶液中反应来制备。反应结束后，通过加入适量所述盐在其中不溶的溶剂来使所述盐从溶液中结晶。在一些实施方案中，如下文中详细描述，通过将氯化氢气体通入游离碱的乙醇溶液中来制备偕胺肟化合物的盐酸盐。在一些实施方案中，如下文中详细描述，从适当的 N-羟基类似物直接制备本发明公开的二脒化合物和/或相应的 N-甲氧基类似物的乙酸盐。在一些实施方案中，如下文中描述，通过将 N-甲氧基类似物与马来酸在醇中加热一段时间来制备二脒化合物的 N-甲氧基类似物的马来酸盐。因此，在一些实施方案中，所述药学可接受的盐是盐酸盐。在一些实施方案中，所述药学可接受的盐是乙酸盐。在一些实施方案中，所述药学可接受的盐是马来酸盐。

III. 药物制剂

式(I-IV)的化合物、其药学可接受的盐、与式(I-IV)的化合物相应的前药及其药学可接受的盐在本文中全部称为“活性化合物”。本文还提供包含上述活性化合物的药物制剂。这些药物制剂包含在药学可接受的载体中的本文所述的活性化合物。可以制备药物制剂，用于如下更详细讨论的口服、静脉内或气雾剂给药。另外，本发明提供这样的活性化合物，其已冻干且可复制形成药学可接受的制剂，所述制剂用于例如通过静脉内注射或肌内注射给药。

在本文描述的实施方案的范围内使用的任何具体活性化合物的治疗有效剂量将随化合物的不同以及患者的不同而变化，并将取决于患者的状况和给药途径。一般的建议是剂量在约 0.1 至约 50 mg/kg 时具有疗效，所有的重量，包括其中使用盐的情况，都基于活性化合物的重量计算。较高水平时的毒性问题可能将静脉内剂量限于较低水平，例如达约 10 mg/kg，所有重量，包括其中使用盐的情况，都基于活性碱的重量计算。对于口服给药，可以采用约 10 mg/kg 至约 50 mg/kg 的剂量。通常对于肌内注射，可以采用约 0.5 mg/kg 至 5 mg/kg 的剂量。对于静脉内给药或口服给药，优选的剂量为 1 μmol/kg 至 50 μmol/kg，更优选 22 μmol/kg 和 33 μmol/kg 的所述化合物。治疗的持续时间通常是 2-3 周或直至症状基本上得到控制时，每天一次。可以预防性使用较低频率给予较低剂量以预防感染复发或降低感染复发的发病率。

根据本发明的方法，本文描述的药学活性化合物可以作为固体或液体口服给药，或作为溶液、悬浮液或乳液肌内或静脉内给药。或者，所述化合物或盐也可以作为脂质体悬浮液通过吸入、静脉内或肌内给药。当经吸入给药时，所述活性化合物或盐应该是粒径约 0.5 至约 5 微米，优选约 1 至约 2 微米的大量固体颗粒或微滴的形式。

本文提供的其它实施方案是适于静脉内或肌内注射的药物制剂。所述药物制剂包含在任何药学可接受的载体中的本文所述的式(I-IV)的化合物、本文所述的前药或其药学可接受的盐。如果期望使用溶液，则对于水溶性化合物或盐而言，水是所选的载体。对于水溶性化合物或盐，有机载体如甘油、丙二醇、聚乙二醇或它们的混合物可能是合适的。在后一情况中，所述有机载体可以含有大量的水。然后将两种情况的任一个中的溶液以本领域技术人员已知的合适方式灭菌，通常用 0.22 微米滤膜过滤。灭菌后，将所述溶液分装入合适的容器如无热原玻璃小瓶中。所述分装优选通过无菌方法进行。然后在所述小瓶

上盖上无菌瓶盖，如果期望，可以将所述小瓶中的内容物冻干。

除式(I-IV)的化合物或它们的盐或前药外，所述药物制剂还可以含有其它添加剂，如 pH 调节添加剂。具体而言，有用的 pH 调节剂包括酸如盐酸、碱或缓冲剂如乳酸钠、乙酸钠、磷酸钠、柠檬酸钠、硼酸钠或葡糖酸钠。此外，所述制剂可以含有抗微生物防腐剂。有用的抗微生物防腐剂包括对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯和苄醇。通常当所述制剂装在供多次给药使用的小瓶中时使用抗微生物防腐剂。可以使用本领域熟知的技术将本文描述的药物制剂冻干。

在本文所述发明的另一个实施方案中，提供于密封容器中的单元剂型中包含式(I-IV)的化合物或其盐的稳定无菌可注射用制剂。所述化合物或盐以冻干物的形式提供，其能够用合适的药学可接受的载体复制，形成适于将其注射入个体中的液体制剂。所述单元剂型通常包含约 10 mg 至约 10 g 所述化合物盐。当所述化合物或盐基本上不溶于水时，可以使用足量的生理学可接受的乳化剂以将所述化合物或盐乳化在含水载体中。一种这样有用的乳化剂是磷脂酰胆碱。

可以从本文公开的水不溶性化合物或其盐制备其它的药物制剂，如水基乳剂。在这种情况下，所述制剂将含有足量的药学可接受的乳化剂以将期望量的所述化合物或其盐乳化。特别有用的乳化剂包括磷脂酰胆碱和卵磷脂。

本文提供的另外的实施方案包括本文公开的活性化合物的脂质体制剂。形成脂质体悬浮液的技术在本领域中是熟知的。当所述化合物是水溶性盐时，可以使用常规脂质体技术将其引入脂质囊泡中。在这种情况下，由于所述活性化合物的水溶性，所述活性化合物将基本上处于所述脂质体的亲水中心或核心内。所采用的脂质层可以具有任何常规组成，并且可以含有胆固醇或不含胆固醇。当感兴趣的活性化合物不溶于水时，同样可以采用常规脂质体形成技术使所述盐基本上处于形成脂质体结构的疏水性脂质双层内。在两种情况下，均可以通

过例如使用标准超声法和均化技术来减小所制备的脂质体的大小。

可以将包含本文公开的活性化合物的脂质体制剂冻干，制成冻干物，其可以用药学可接受的载体如水复制，以再产生脂质体悬浮液。

本发明还提供适合于作为气雾剂经吸入给药的药物制剂。这些制剂包含本文所述的期望的化合物或其盐的溶液或悬浮液，或者所述化合物或盐的大量固体颗粒。可将期望的制剂装入小室中并雾化。雾化可以通过压缩空气或超声能量形成大量的包含所述化合物或盐的液体微滴或固体颗粒来进行。所述液体微滴或固体颗粒的粒径应在约0.5 至约 10 微米的范围内，更优选约 0.5 至约 5 微米。可以通过以本领域已知的任何适当的方式如微粉化来加工所述固体化合物或其盐，以获得所述固体颗粒。所述固体颗粒或微滴的粒径最优选为约 1 至约 2 微米。在这方面，雾化器可商购获得以实现这一目的。所述化合物可以使用美国专利 5,628,984 中所述的方式经可吸入颗粒的气雾剂悬浮液给药，该专利全文引入本文作为参考。

当适合于作为气雾剂给药的药物制剂是液体形式时，所述制剂将包含于含水载体中的水溶性活性化合物。可以存在表面活性剂，其使所述制剂的表面张力降至足够低，以使当进行雾化时形成粒径在期望范围内的微滴。

如所述，本文既提供水溶性活性化合物也提供水不溶性活性化合物。本文使用的术语“水溶性”用于定义在水中溶解的量为约 50 mg/mL 或更高的任何成分。此外，本文使用的术语“水不溶性”用于定义在水中的溶解度低于约 20 mg/mL 的任何成分。在一些实施方案中，可能期望水溶性化合物或盐，而在另一些实施方案中则可能期望水不溶性化合物或盐。

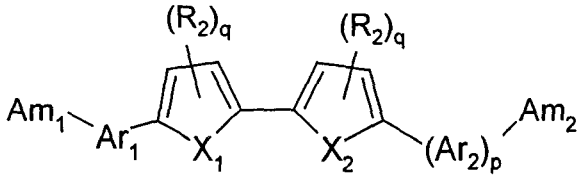
IV. 治疗微生物感染的方法

患有微生物感染的个体可以通过本文描述的方法治疗。这些感染

可能由多种微生物引起，包括真菌、藻类、原生动物、细菌和病毒。可以通过本发明公开的方法治疗的示例性微生物感染包括但不限于由锥虫种(例如布氏锥虫罗得西亚亚种、布氏锥虫冈比亚亚种、布氏锥虫指名亚种和克氏锥虫)、疟原虫种(例如恶性疟原虫)、结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)、卡氏肺囊虫(*Pneumocystis carinii*)、贾第鞭毛虫(*Giardia lamblia*)、微小隐孢子虫(*Cryptosporidium parvum*)、新型隐球菌(*Cryptococcus neoformans*)、白色念珠菌(*Candida albicans*)、热带念珠菌(*Candida tropicalis*)、鼠伤寒沙门氏菌(*Salmonella typhimurium*)、杜氏利什曼原虫和墨西哥利什曼原虫亚马逊亚种。本文使用的术语锥虫种和疟原虫种以及利什曼原虫种分别包括归类在锥虫属、疟原虫属和利什曼原虫属下的微生物。本发明的方法可用于治疗这些病症，因为它们抑制所述病症的发病、发展或传播，使所述病症消退，治愈所述病症或者改善患病个体或存在接触该病症风险的个体的一般健康状况。因此，根据本发明，术语“治疗”及其语法上的变化形式以及短语“治疗方法”意在包括任何期望的治疗干预，包括但不限于治疗个体中存在的感染的方法，以及预防(即防止)已接触本文公开的微生物的个体中或预期会接触本文公开的微生物的个体中的感染的方法。

治疗微生物感染的方法包括给予有治疗需要的个体本文所述的活性化合物。如上所述，这些活性化合物包括式(I-IV)的化合物、它们的相应前药以及所述化合物和前药的药学可接受的盐。

关于本发明描述的方法实施方案，式(I)的化合物可以定义为具有如下结构：



(I)

其中：

X_1 和 X_2 独立地选自 O、S、Se、Te 和 NR_1，其中 R_1 选自 H、烷基、取代的烷基、环烷基、芳基和取代的芳基；

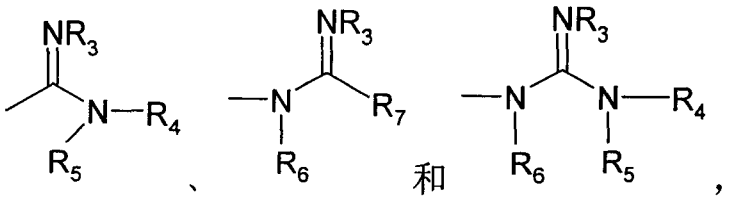
p 是 0-1 的整数；

每个 q 独立地是 0-2 的整数；

每个 R_2 独立地选自烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、卤素、羟基、烷氧基、芳氧基和芳烷氧基；

Ar_1 和 Ar_2 独立地选自苯基、吡啶和苯并咪唑；

Am_1 和 Am_2 各自是



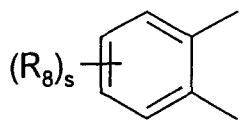
其中：

每个 R_3 独立地选自 H、羟基、酰氧基和烷氧基；

每个 R_4、R_5、R_6 和 R_7 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、环烷基、芳基、取代的芳基、芳烷基、羟基、烷氧基、羟基烷基、羟基环烷基、烷氧基环烷基、氨基烷基、酰氧基、烷基氨基烷基和烷氧羰基；或者

R_3 和 R_4 一起表示 C_2-C_{10} 烷基、C_2-C_{10} 羟基烷基或 C_2-C_{10} 亚烷基；或者

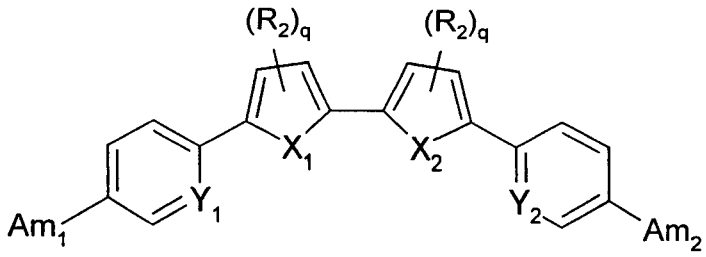
R_3 和 R_4 一起是：



其中 s 是 1-4 的数字，且 R_8 是 H 或-$CONHR_9NR_{10}R_{11}$，其中 R_9 是烷基，且 R_{10} 和 R_{11} 各自独立地选自 H 和烷基；

或其药学可接受的盐。

在一些实施方案中，Ar_1 和 Ar_2 选自苯基和吡啶，且式(I)的化合物具有如下结构：



(II)

其中：

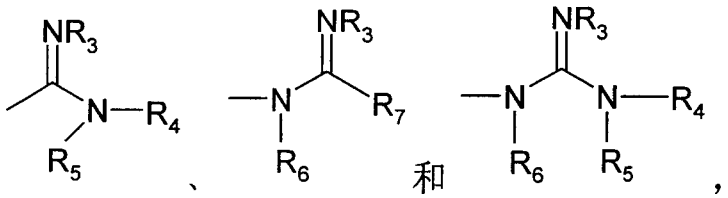
X_1 和 X_2 独立地选自 O、S、Se、Te 和 NR_1，其中 R_1 选自 H、烷基、取代的烷基、环烷基、芳基和取代的芳基；

Y_1 和 Y_2 各自独立地选自 CH 和 N；

每个 q 独立地是 0-2 的整数；

每个 R_2 独立地选自烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、卤素、羟基、烷氧基、芳氧基和芳烷氧基；

Am_1 和 Am_2 各自是



、 和 ，

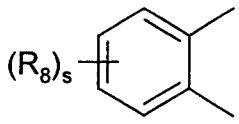
其中：

每个 R_3 独立地选自 H、羟基、酰氧基和烷氧基；

每个 R_4、R_5、R_6 和 R_7 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、环烷基、芳基、取代的芳基、芳烷基、羟基、烷氧基、羟基烷基、羟基环烷基、烷氧基环烷基、氨基烷基、酰氧基、烷基氨基烷基和烷氧羰基；或者

R_3 和 R_4 一起表示 C_2-C_{10} 烷基、C_2-C_{10} 羟基烷基或 C_2-C_{10} 亚烷基；或者

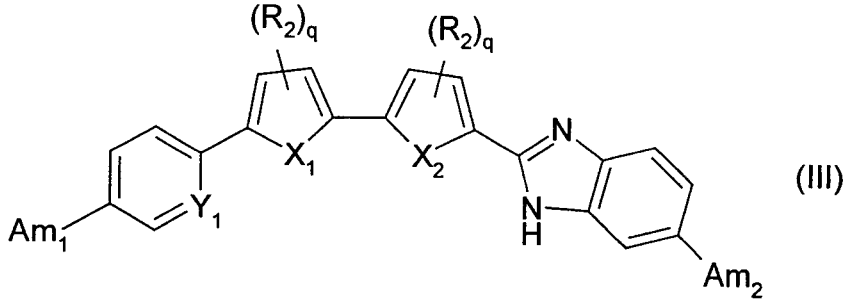
R_3 和 R_4 一起是：



其中 s 是 1-4 的数字，且 R_8 是 H 或-$CONHR_9NR_{10}R_{11}$，其中 R_9 是烷基，且 R_{10} 和 R_{11} 各自独立地选自 H 和烷基；

或其药学可接受的盐。

在一些实施方案中，Ar_1 选自苯基和吡啶，Ar_2 是苯并咪唑，且式(I)的化合物具有如下结构：



(III)

其中：

X_1 和 X_2 独立地选自 O、NR_1、S、Se 和 Te，其中 R_1 选自 H、烷基、取代的烷基、环烷基、芳基和取代的芳基；

Y_1 选自 CH 和 N；

每个 q 独立地是 0-2 的整数；

每个 R_2 独立地选自烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、卤素、羟基、烷氧基、芳氧基和芳烷氧基；

Am_1 和 Am_2 各自是



、 和 ，

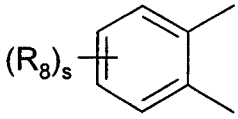
其中：

每个 R_3 独立地选自 H、羟基、酰氧基和烷氧基；

每个 R_4、R_5、R_6 和 R_7 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、环烷基、芳基、取代的芳基、芳烷基、羟基、烷氧基、羟基烷基、羟基环烷基、烷氧基环烷基、氨基烷基、酰氧基、烷基氨基烷基和烷氧羰基；或者

R_3 和 R_4 一起表示 C_2-C_{10} 烷基、C_2-C_{10} 羟基烷基或 C_2-C_{10} 亚烷基；或者

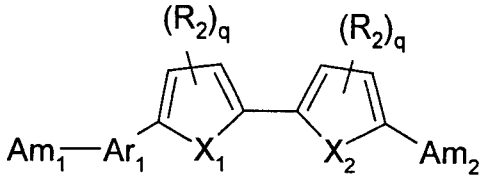
R_3 和 R_4 一起是：



其中 s 是 1-4 的数字，且 R_8 是 H 或-$CONHR_9NR_{10}R_{11}$，其中 R_9 是烷基，并且 R_{10} 和 R_{11} 各自独立地选自 H 和烷基；

或其药学可接受的盐。

在一些实施方案中，p 是 0，且式(I)的化合物具有如下结构：



(IV)

其中：

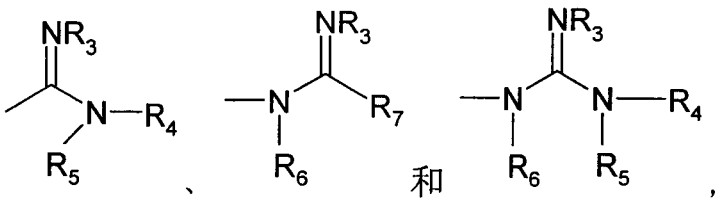
X_1 和 X_2 独立地选自 O、NR_1、S、Se 和 Te，其中 R_1 选自 H、烷基、取代的烷基、环烷基、芳基和取代的芳基；

Ar_1 选自苯基、吡啶和苯并咪唑；

每个 q 独立地是 0-2 的整数；

每个 R_2 独立地选自烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、卤素、羟基、烷氧基、芳氧基和芳烷氧基；

Am_1 和 Am_2 各自是



其中：

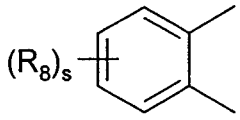
每个 R_3 独立地选自 H、羟基、酰氧基和烷氧基；

每个 R_4、R_5、R_6 和 R_7 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、环烷基、芳基、取代的芳基、芳烷基、羟基、烷氧基、羟基烷基、羟基环

烷基、烷氧基环烷基、氨基烷基、酰氧基、烷基氨基烷基和烷氧羰基；或者

R_3 和 R_4 一起表示 C_2-C_{10} 烷基、C_2-C_{10} 羟基烷基或 C_2-C_{10} 亚烷基；或者

R_3 和 R_4 一起是：



其中 s 是 1-4 的数字，且 R_8 是 H 或-$CONHR_9NR_{10}R_{11}$，其中 R_9 是烷基，并且 R_{10} 和 R_{11} 各自独立地选自 H 和烷基；

或其药学可接受的盐。

在一些实施方案中，式(I-IV)的化合物以药学可接受的盐的形式给药。在一些实施方案中，所述药学可接受的盐包括盐酸盐。在一些实施方案中，所述药学可接受的盐包括乙酸盐。在一些实施方案中，所述药学可接受的盐包括马来酸盐。

在一些实施方案中，所述微生物感染包括由锥虫种，包括但不限于布氏锥虫罗得西亚亚种、布氏锥虫冈比亚亚种、布氏锥虫指名亚种和克氏锥虫引起的感染。在一些实施方案中，所述微生物感染包括恶性疟原虫感染。在一些实施方案中，所述微生物感染包括由利什曼原虫种，包括但不限于杜氏利什曼原虫和墨西哥利什曼原虫亚马逊亚种引起的感染。

在一些实施方案中，将式(I-IV)的化合物给予存在微生物感染的个体。在一些实施方案中，将式(I-IV)的化合物预防性给予以预防微生物感染或预防微生物感染的复发。因此，在一些实施方案中，将式(I-IV)的化合物预防性给予以预防以下感染之一或降低以下感染之一的发生率：(a) 具有感染风险的个体中的微生物感染；(b) 微生物感染的复发；和(c) 其组合。

在本发明的许多实施方案中所治疗的个体期望是人个体，但是应

理解，本文描述的方法对所有脊椎动物物种都有效，意欲将它们都包括在术语“个体”中。本文描述的方法在治疗和/或预防温血脊椎动物中的感染性疾病方面特别有用。因此，所述方法可以用作哺乳动物和鸟类的治疗方法。

更具体而言，本文提供的是哺乳动物的治疗，所述哺乳动物如人以及由于濒临灭绝而对人重要的动物(如西伯利亚虎)、对人具有经济价值的动物(农场中饲养的供人消费的动物)和/或对人具有社会价值的动物(宠物或动物园中的动物)，例如除人以外的肉食动物(如猫和狗)、猪类(猪(pig)、大猪(hog)和野猪)、反刍动物(如牛、公牛、绵羊、长颈鹿、鹿、山羊、野牛和骆驼)以及马。本文还提供鸟类的治疗，包括以下鸟类的治疗：濒临灭绝的鸟类、动物园中的鸟类以及禽类，更特别是家养的禽类即家禽如火鸡、鸡、鸭、鹅、珍珠鸡等，因为它们对人也具有经济价值。因此，本文描述的方法的实施方案包括家畜的治疗，所述家畜包括但不限于家猪(猪和大猪)、反刍动物、马、家禽等。

V. 式(I-IV)的化合物的一般合成方法

本文以下提供的合成方法包括制备本发明公开的化合物的新方法的代表性实施方案。本文下面所示的路线 2-11 概述了这些方法，而代表性的非限制性实施方案在实施例中描述。

在一些实施方案中，本发明提供式(I)的化合物及其药学可接受的盐的制备方法，所述方法包括：

(a) 使第一氰基取代的杂环化合物与 N-溴代琥珀酰亚胺接触，形成第一溴代杂环化合物；

(b) 使所述第一溴代杂环化合物与第二杂环化合物偶联，形成第三杂环化合物；

(c) 使所述第三杂环化合物与下述之一反应：

(i) 与强酸和无水醇反应，随后与氨和无水醇反应，形成式(I)的化合物，其中所述式(I)的化合物是双脒；

(ii) 与盐酸羟胺和碱反应，形成式(I)的化合物，其中所述式(I)的化合物是双偕胺肟；和

(iii) 与双(三烷基甲硅烷基)氨基化锂反应一段时间，随后与强酸反应一段时间，形成式(I)的化合物，其中所述式(I)的化合物是双脒。

在一些实施方案中，上文刚刚描述的方法进一步包括：

(a) 使所述第三杂环化合物与 N-溴代琥珀酰亚胺反应，形成第二溴代杂环化合物；

(b) 使所述第二溴代杂环化合物与下述之一接触：

(i) 与氰化亚铜接触，形成二腈；和

(ii) 与氰基取代的芳基硼酸和钯催化剂接触，形成二腈；

(c) 使所述二腈与下述之一反应：

(i) 与强酸和无水醇反应，形成中间体二亚氨酸酯，随后与氨和无水醇反应，形成式(I)的化合物，其中所述式(I)的化合物是双脒；

(ii) 与盐酸羟胺和碱反应，形成式(I)的化合物，其中所述式(I)的化合物是双偕胺肟；和

(iii) 与双(三烷基甲硅烷基)氨基化锂反应一段时间，随后与强酸和醇反应一段时间，形成式(I)的化合物，其中所述式(I)的化合物是双脒。

在一些实施方案中，最初描述的方法进一步包括：

(a) 使所述第三杂环化合物与三氯氧化磷反应，形成杂环醛；

(b) 使所述杂环醛与 3,4-二氨基苄腈和 1,4-苯醌接触，形成苯并咪唑；

(c) 使所述苯并咪唑与下述之一反应：

(i) 与强酸和醇反应，形成中间体二亚氨酸酯，随后与氨和醇反应，形成式(I)的化合物，其中所述式(I)的化合物是双脒；

(ii) 与盐酸羟胺和碱反应，形成式(I)的化合物，其中所述式(I)的化合物是双偕胺肟；和

(iii) 与双(三烷基甲硅烷基)氨基化锂反应一段时间，随后与强酸反应一段时间，形成式(I)的化合物，其中所述式(I)的化合物是双脒。

在一些实施方案中，最初描述的方法进一步包括：

(a) 使所述第一溴代杂环化合物与盐酸羟胺和碱接触，形成偕胺肟；

(b) 用硫酸二烷基酯将所述偕胺肟烷基化，形成 N-烷氧基脒；和

(c) 将两个 N-烷氧基脒偶联，形成式(I)的化合物，其中所述式(I)的化合物是双-N-烷氧基脒。

在一些实施方案中，最初描述的方法进一步包括：

(a) 使所述第一溴代杂环化合物与氰化亚铜接触，形成二腈；和

(b) 使所述二腈与盐酸羟胺和碱接触，形成式(I)的化合物，其中所述式(I)的化合物是双偕胺肟。

在一些实施方案中，由上述方法制备的式(I)的双偕胺肟化合物可以通过一种方法进一步加工，形成式(I)的双脒，所述方法包括：

(a) 使所述双偕胺肟与乙酸和乙酸酐接触，形成式(I)的化合物，其中所述式(I)的化合物是双乙酰氧基脒；和

(b) 使所述双乙酰氧基脒与炭载钯催化剂、氢气、乙酸和醇接触，形成式(I)的化合物，其中所述式(I)的化合物是二脒。

在一些实施方案中，所述第一氰基取代的杂环化合物选自 2-(4-氰基苯基)呋喃、6-(呋喃-2-基)烟腈、2-(4-氰基苯基)噻吩、6-(噻吩-2-基)烟腈、2-(4-氰基苯基)硒吩、6-(硒吩-2-基)烟腈和 2-(4-氰基苯基)-5-(噻吩-2-基)噻吩。

在一些实施方案中，所述第二杂环化合物选自与所述第一氰基取代的杂环化合物相同的组。

在一些实施方案中，所述碱包括叔丁醇钾。

在一些实施方案中，所述强酸包括盐酸。

在一些实施方案中，所述双(三烷基甲硅烷基)氨基化锂包括双(三甲基甲硅烷基)氨基化锂。

在一些实施方案中，所述醇包括烷基醇。在一些实施方案中，所述烷基醇选自乙醇和甲醇。

在一些实施方案中，所述硫酸二烷基酯包括硫酸二甲酯。

在一些实施方案中，所述钯催化剂包括四(三苯基膦)钯。

在一些实施方案中，本发明提供式(I)的化合物及其药学可接受的盐的制备方法，所述方法包括：

(a) 使卤素取代的五元芳族杂环醛与盐酸羟胺和乙酸酐接触，形成 2-氰基-5-卤代杂芳基化合物；

(b) 使所述 2-氰基-5-卤代杂芳基化合物与三烷基锡取代的五元芳族杂环缩醛偶联，形成氰基取代的二芳基醛；

(c) 使所述氰基取代的二芳基醛与 3,4-二氨基苄腈和 1,4-苯醌接触，形成苯并咪唑；

(d) 使所述苯并咪唑与下述之一接触：

(i) 与强酸和醇接触，形成中间体二亚氨酸酯，随后与氨和醇接触，形成式(I)的化合物，其中所述式(I)的化合物是双脒；

(ii) 与盐酸羟胺和碱接触，形成式(I)的化合物，其中所述式(I)的化合物是双偕胺肟；和

(iii) 与双(三烷基甲硅烷基)氨基化锂接触一段时间，随后与强酸接触一段时间，形成式(I)的化合物，其中所述式(I)的化合物是双脒。

在一些实施方案中，所述卤素取代的五元芳族杂环醛是 5-溴-2-糠醛。

在一些实施方案中，所述碱包括叔丁醇钾。

在一些实施方案中，所述强酸包括盐酸。

在一些实施方案中，所述双(三烷基甲硅烷基)氨基化锂包括双(三

甲基甲硅烷基)氨基化锂。

在一些实施方案中，所述醇包括烷基醇。在一些实施方案中，所述烷基醇选自乙醇和甲醇。

在一些实施方案中，所述硫酸二烷基酯包括硫酸二甲酯。

实施例

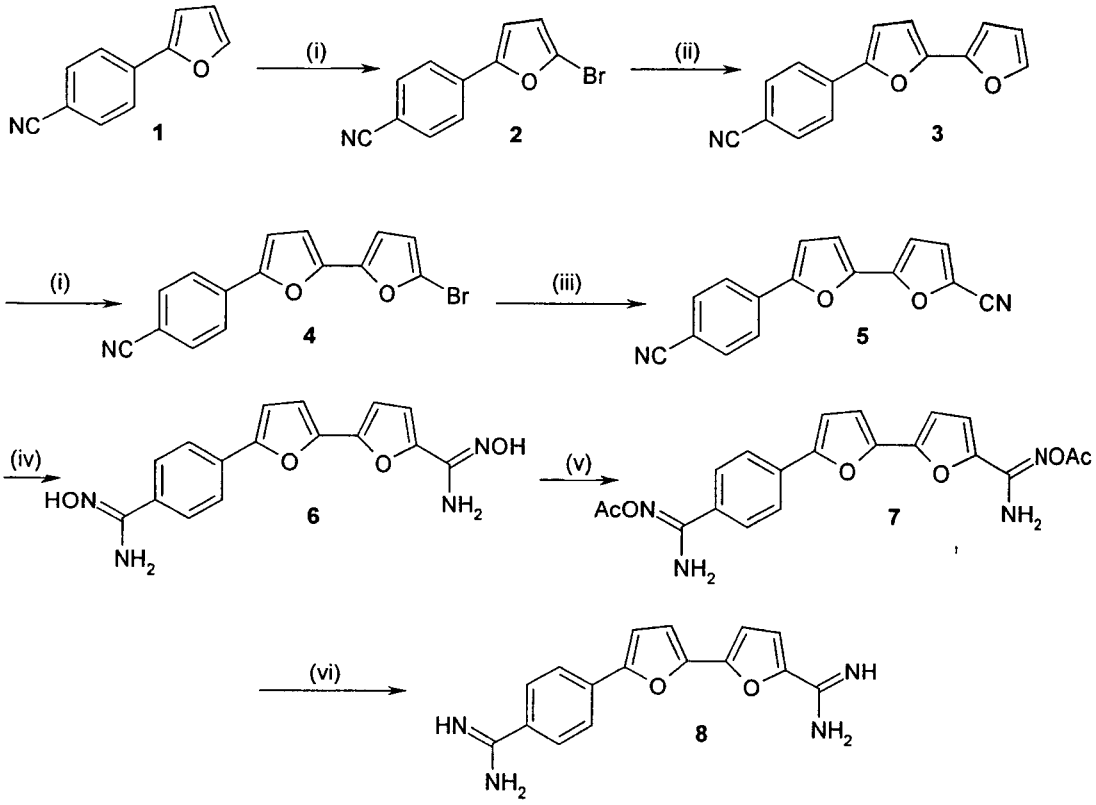
引入以下实施例为本领域普通技术人员实施本发明的代表性实施方案提供指导。根据本发明的公开内容和本领域的一般技术水平，本领域技术人员能够理解，以下实施例仅仅是用于例证，在不偏离本发明范围的前提下，可以采用多种改变、修改和替代。

方法和材料

使用 Thomas-Hoover (Uni-Melt)毛细管熔点仪记录熔点，并且熔点是未校正的。在硅胶 60 F_{254} 预涂布的三氧化二铝板上进行 TLC 分析，并在紫外光下检测。采用 Varian Unity Plus 300 波谱仪记录 ^{1}H 和 ^{13}C NMR 谱，并且化学位移(δ)以相对于作为内标的 TMS 的 ppm 表示。用 VG analytical 70-SE 波谱仪记录质谱。元素分析得自 Atlantic Microlab Inc. (Norcross, Georgia, United States of America)或 GSU CHN unit，并且在理论值的±0.4 之内。所有的化学品和溶剂均购自 Aldrich Chemical Co.，Fisher Scientific。先前描述了化合物 **9** 和化合物 **24b** 的合成。参见 Ismail. M. A.，等人，*J. Med. Chem.*, 46, 4761-4769 (2003)。可通过类似的方法制备化合物 **1**、**24a**、**27a** 和 **27b**。

实施例 1

5'-(4-脒基苯基)-2,2'-联呋喃-5-甲脒



试剂和条件：(i) NBS，DMF；(ii) 2-三丁基锡呋喃，$Pd(PPh_3)_4$；(iii) CuCN，DMF，110-120℃；(iv) NH_2OH•HCl，KO-*t*-Bu，DMSO；(v) AcOH/Ac_2O；(vi) H_2/Pd-C，AcOH。

路线 2. 5'-(4-脒基苯基)-2,2'-联呋喃-5-甲脒的合成

4-(5-溴呋喃-2-基)-苄腈(2). 现在参照以上路线 2，在搅拌下向于 DMF (30 ml)中的 **1** (8.45 g，50 mmol)中分批加入 N-溴代琥珀酰亚胺 (9.79 g，55 mmol)。将反应混合物搅拌过夜，然后倾于冷水上。收集形成的沉淀，用水洗涤，并干燥，以 94.2%的收率得到分析纯的产物 **2**，mp 94-94.5℃. ^{1}H NMR ($CDCl_3$)：δ 6.45 (d，J = 3.6 Hz，1 H)，6.76 (d，J = 3.6 Hz，1H)，7.66 (d，J = 8.4 Hz，2H)，7.70 (d，J = 8.4 Hz，2H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$)：δ 153.7，133.5，132.6，123.8，123.6，118.7，114.0，110.7，110.3. EIMS *(*m/z，rel.int.)：247 (M^+，50)，140 (100)，113 (10). $C_{11}H_6BrNO$ 计算值：C，53.26；H，2.44；N，5.64. 实测

值 C，53.22；H，2.43；N，5.59。

4-(2,2'-联呋喃-5-基)-苄腈(3). 将 **2** (2.48 g，10 mmol)、2-三丁基锡呋喃(3.58 g，10 mmol)和四(三苯基膦)钯(200 mg)在无水二噁烷(60 mL)中的混合物在氮气下加热回流(100-110℃) 24 h。减压蒸去溶剂，并将所得固体溶解在乙酸乙酯中。使该溶液通过硅藻土(celite)以除去 Pd。蒸发溶液，通过过滤收集固体并用己烷洗涤，以 79.5%的收率得到化合物 **3**，mp 104-105℃. ^{1}NMR ($CDCl_3$)：δ 6.51 (dd，J = 3.6 Hz，J = 1.8 Hz，1 H)，6.68 (m，2H)，6.87 (d，J = 3.6 Hz，1 H)，7.46 (d，J = 1.8 Hz，1H)，7.66 (d，J = 8.4 Hz，2H)，7.77 (d，J = 8.4 Hz，2H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$)：δ 150.9，147.5，145.8，142.4，134.1，132.5，123.7，118.9，111.6，110.1，107.5，106.3. EIMS (m/z，rel.int.)：235 (M^+，100)，206 (10)，178 (15). $C_{15}H_9NO_2$ 计算值：C，76.59；H，3.86；N，5.95. 实测值：C，76.35；H，3.88；N，5.92。

4-(5'-溴-2,2'-联呋喃-5-基)-苄腈(4). 用关于 **2** 所述的相同方法，从 **3** 开始。收率 65%，mp 127℃. ^{1}H NMR ($CDCl_3$)：δ 6.42 (d，J = 3.6 Hz，1H)，6.63 (d，J = 3.6 Hz，1H)，6.68 (d，J = 3.6 Hz，1H)，6.86 (d，J = 3.6 Hz，1H)，7.66 (d，J = 8.4 Hz，2H)，7.76 (d，J = 8.4 Hz，2H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$)：δ 151.2，147.6，146.2，134.0，132.5，124.0，123.8，122.3，113.4，110.4，110.0，108.4，108.1. EIMS (m/z，rel.int.)：314 (M^+，40)，234 (10)，206 (100). $C_{15}H_8BrNO_2$ 计算值：C，57.32；H，2.56；N，4.46. 实测值：C，56.93；H，2.55；N，4.39。

5'-(4-氰基苯基)-2,2'-联呋喃-5-腈(5). 将 **4** (740 mg，2.35 mmol)和 Cu(I)CN (423 mg，4.7 mmol)在无水 DMF (25 mL)中的混合物回流 48 h。将反应混合物倾于水/氨上，并用二氯甲烷萃取。用水和盐水洗涤萃取液，用 Na_2SO_4 干燥，然后通过硅胶，以 40%的收率得到分析纯的产品 **5**，mp 194-195℃. ^{1}H NMR (DMSO-d_6)：δ 7.17 (d，J = 3.6 Hz，1H)，7.21 (d，J = 3.6 Hz，1H)，7.43 (d，J = 3.6 Hz，1H)，7.76 (d，

J = 3.6 Hz，1H)，7.91 (d，J = 8.4 Hz，2H)，7.99 (d，J = 8.4 Hz，2H). ^{13}C NMR (DMSO-d_6)：δ 152.3，149.3，144.3，133.0，132.9，125.6，124.3，124.1，118.7，112.0，111.8，111.5，110.0，107.9. EIMS (m/z，rel.int.)：260 (M^+，100)，231 (15)，203 (25)，177 (25)，140 (10)，130 (55). $C_{16}H_8N_2O_2$ 计算值：C，73.84；H，3.09；N，10.76. 实测值：C，73.62；H，3.18；N，10.92。

N-羟基-5'-[4-(N-羟基脒基)-苯基]-2,2'-联呋喃-5-甲脒(6). 将盐酸羟氨(695 mg，10 mmol，10 eq.)在无水 DMSO (8 mL)中的混合物在氮气下冷却至 5℃，并分批加入叔丁醇钾(1120 mg，10 mmol，10 eq.)。将混合物搅拌 30 min。将该混合物加入双氰基衍生物 **5** (260 mg，1 mmol，1 eq.)中。在室温下将反应混合物搅拌过夜。然后将反应混合物缓慢倾于冰水(20 mL 水和 20 mL 冰)上。过滤沉淀，并用水洗涤，然后用乙醇洗涤，以 93%的收率得到 **6** (游离碱)，mp 205-206℃. ^{1}H NMR (DMSO-d_6)：δ 5.83 (br s，4H)，6.86-6.89 (m，3H)，7.14 (s，1H)，7.75 (s，4H)，9.70 (s，1H)，9.75 (s，1H). ^{13}C NMR (DMSO-d_6)：δ 152.3，150.3，146.7，145.0，144.9，144.1，132.3，129.9，125.8，123.1，109.7，108.5，107.2. EIMS (m/z，rel.int.)：327 (M^+ + 1，40)，307 (100)，299 (60)，273 (10)，220 (30). $C_{16}H_{15}N_4O_4$ ms 高分辨计算值：327.10933. 实测值：327.11373。

N-乙酰氧基-5'-[4-(N-乙酰氧基脒基)-苯基]-2,2'-联呋喃-5-甲脒(7). 向 **6** (262 mg，0.8 mmol)在冰乙酸(8 mL)中的溶液中缓慢加入乙酸酐(0.28 mL)。搅拌过夜后，TLC 表明原料完全酰化。将反应混合物倾于冰水上，过滤沉淀，用水洗涤，并干燥，以 89%的收率得到 **7**，mp 212-213℃. ^{1}H NMR (DMSO-d_6)：δ 2.17 (s，6H)，6.85 (br s，4H)，6.98 (d，J = 3.6 Hz，1H)，7.00 (d，J = 3.6 Hz，1H)，7.14 (d，J = 3.6 Hz，1H)，7.24 (d，J = 3.6 Hz，1H)，7.79 (d，J = 8.4 Hz，2H)，7.87 (d，J = 8.4 Hz，2H). ^{13}C NMR (DMSO-d_6)：δ 168.4，168.1，155.8，152.4，

148.9，146.1，144.8，144.3，131.2，130.6，127.2，123.3，113.1，109.6，109.3，107.6，19.8，19.7. $C_{20}H_{18}N_4O_6$ 计算值：C，58.53；H，4.42. 实测值：C，58.71；H，4.5。

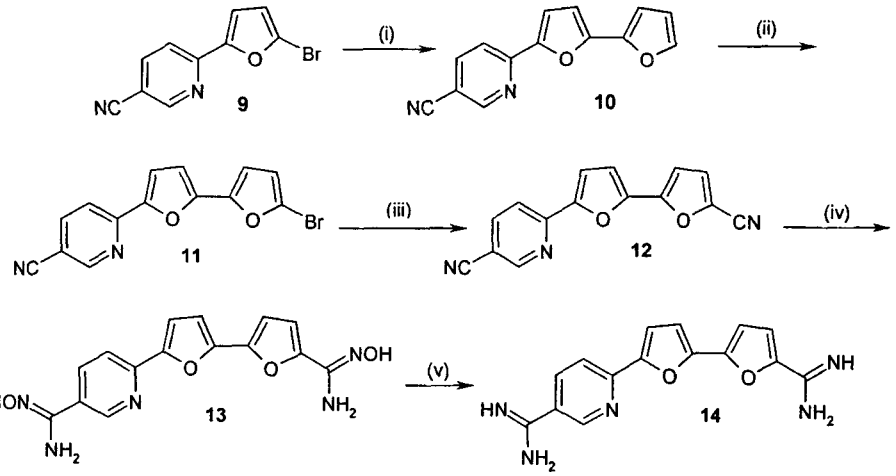
5'-(4-脒基苯基)-2,2'-联呋喃-5-甲脒乙酸盐(8a). 向 **7** (246 mg, 0.6 mmol)在冰乙酸(8 mL)和乙醇(20 mL)中的溶液中加入 10%炭载钯(60 mg)。在室温下将混合物于 50 psi 的帕尔氢化装置中放置 4 h。将混合物过滤通过 hyflo，并用水洗涤滤垫。减压蒸发滤液，收集沉淀并用乙醚洗涤，以 67%的收率得到 **8a**，mp 240-242℃. ^{1}H NMR (D_2O/DMSO-d_6)：δ 1.80 (s，2 × CH_3)，7.06 (d，J = 3.6 Hz，1H)，7.11 (d，J = 3.6 Hz，1H)，7.36 (d，J = 3.6 Hz，1H)，7.39 (d，J = 3.6 Hz，1H)，7.89 (d，J = 8.4 Hz，2H)，7.98 (d，J = 8.4 Hz，2H). $C_{16}H_{14}N_4O_2$-2.0AcOH-2.4H_2O 计算值：C，52.48；H，5.87；N，12.23. 实测值：C，52.28；H，5.49；N，11.91。

5'-(4-脒基苯基)-2,2'-联呋喃-5-甲脒(8). 通过在水(5 mL)中溶解乙酸盐(50 mg)并用 1N NaOH 中和而制备 **8a** 的游离碱。过滤沉淀，干燥，获得游离脒 **8**，mp 202-203.5℃. ^{1}H NMR (DMSO-d_6)：δ 6.93 (d，J = 3.6 Hz，1H)，7.01 (d，J = 3.6 Hz，1H)，7.11 (d，J = 3.6 Hz，1H)，7.7.22 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.83 (s, 4H). ^{13}C NMR (DMSO-d_6)：δ 162.2，153.9，152.4，147.4，145.7，145.0，134.1，131.1，127.3，123.1，111.9，109.4，109.2，107.7. EIMS (m/z，rel.int.)：294 (M^+ 50)，277 (100)，261 (25)。$C_{16}H_{14}N_4O_2$ 高分辨质量计算值：294.11168. 实测值：294.11013。

实施例 2

6-(5'-脒基-2,2'-联呋喃-5-基)-烟脒

(6-(5'-Amidino-2,2'-bifuran-5-yl)-nicotinamidine)



试剂和条件：(i) 2-三丁基锡呋喃，$Pd(PPh_3)_4$；(ii) NBS，DMF；(iii) CuCN，DMF 110-120℃；(iv) $NH_2OH \cdot HCl$，KO-t-Bu，DMSO；(v) a) $AcOH/Ac_2O$；b) H_2/Pd-C，A_cOH。

路线 3. 6-(5'-脒基-2,2'-联呋喃-5-基)-烟脒的合成

6-(2,2'-联呋喃-5-基)-烟腈(10). 现在参照路线 3，用关于 **3** 所述的相同方法，从 **9** 开始。收率 78%，mp 169-170℃. ^1H NMR ($CDCl_3$)：δ 6.52 (dd，J = 3.6 Hz，J = 1.8 Hz，1H)，6.74 (m，2H)，7.31 (d，J = 3.6 Hz，1H)，7.49 (d，J = 1.8 Hz，1H)，7.79 (d，J = 8.4 Hz，1H)，7.95 (dd，J = 8.4，2.1 Hz，1H)，8.80 (d，J = 2.1 Hz，1H). ^{13}C NMR：δ 152.5，151.3，151.0，148.7，145.5，142.9，139.6，117.6，117.0，114.3，111.7，108.1，107.1，106.6. $C_{14}H_8N_2O_2$ 计算值：C，71.18；H，3.41；N，11.85. 实测值：C，70.83；H，3.61；N，11.84。

6-(5'-溴-2,2'-联呋喃-5-基)-烟腈(11). 用关于 **4** 所述的相同方法，从 **10** 开始。收率 58%，mp 143-145℃. ^1H NMR ($CDCl_3$)：δ 6.44 (d，J = 3.6 Hz，1H)，6.70 (d，J = 3.6 Hz，1H)，6.75 (d，J = 3.6 Hz，1H)，7.30 (d，J = 3.6 Hz，1H)，7.79 (d，J = 8.4 Hz，1H)，7.95 (dd，J = 8.4，2.1 Hz，1H)，8.80 (d，J = 2.1 Hz，1H). ^{13}C NMR：δ 152.5，151.2，

151.1，147.5，147.3，139.7，122.8，117.7，117.0，114.3，113.5，109.3，108.6，106.9. MS (m/z，rel.int.)：314 (M^+，60)，285 (10)，235 (20)，207 (100)，179 (10). $C_{14}H_7BrN_2O_2$ ms 高分辨计算值：313.96909. 实测值：313.96614。

6-(5'-氰基-2,2'-联呋喃-5-基)-烟腈(12). 用关于 **5** 所述的相同方法，从 **11** 开始。收率 27%，mp 209-210.5℃. ^{1}H NMR (DMSO-d_6)：δ 7.23 (d，J = 3.6 Hz，1H)，7.27 (d，J = 3.6 Hz，1H)，7.52 (d，J = 3.6 Hz，1H)，7.79 (d，J = 3.6 Hz，1H)，8.04 (d，J = 8.4 Hz，1H)，8.39 (dd，J = 8.4，2.4 Hz，1H)，9.03 (d，J = 2.4 Hz，1H). 分析 ($C_{15}H_7N_3O_2$) C，H。

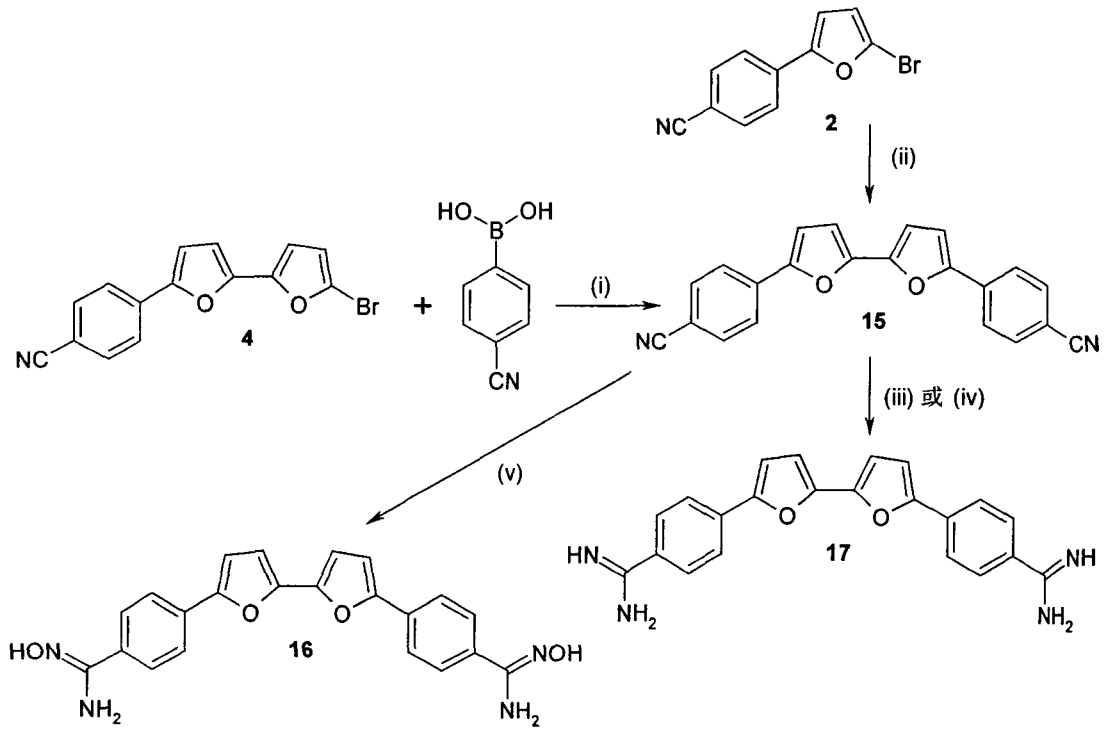
N-羟基-6-[5'-(N-羟基脒基)-2,2'-联呋喃-5-基]-烟脒(13). 用关于 **6** 所述的相同方法，从 **12** 开始。收率 89%，mp 248-250℃. ^{1}H NMR (DMSO-d_6)：δ 5.88 (s，2H)，6.04 (s，2H)，6.92-6.96 (m，3H)，7.29 (d，J = 3.6 Hz，1H)，7.84 (d，J = 8.4 Hz，1H)，8.11 (dd，J = 8.4，2.1 Hz，1H)，8.88 (d，J = 2.1 Hz，1H)，9.80 (s，1H)，9.92 (s，1H). ^{13}C NMR：δ 152.2，148.7，147.8，147.0，146.6，146.0，144.6，144.0，133.6，127.3，117.7，111.3，109.7，108.5，107.9. MS (m/z，rel.int.)：327 (M^+，15)，311 (5)，295 (10)，278 (85)，261 (100). $C_{15}H_{13}N_5O_4$ ms 高分辨计算值： 327.09675. 实测值：327.09742。

6-(5'-脒基-2,2'-联呋喃-5-基)-烟脒乙酸盐(14). 与 **8a** 类似，用炭载钯还原。收率 59%，mp 269-271℃ dec. ^{1}H NMR (DMSO-d_6)：δ 1.8 (s，2 × CH_3)，7.15 (d，J = 3.6 Hz，1H)，7.23 (d，J = 3.6 Hz，1H)，7.47 (d，J = 3.6 Hz，1H)，7.57 (d，J = 3.6 Hz，1H)，8.04 (d，J = 8.4 Hz，1H)，8.30 (d，J = 8.4 Hz，1H)，8.99 (s，1H). MS (m/z，rel.int. 硫代甘油)；296 (M^+ + 1，100)，273 (12)，239 (40). $C_{15}H_{14}N_5O_2$ ms 高分辨计算值： 296.1147. 实测值：296.1189. $C_{15}H_{13}N_5O_2$-2.0AcOH-2.65H_2O-0.5EtOH 计算值：C，49.41；H，6.07；N，14.40. 实测值：

C，49.72；H，5.96；N，14.02。

实施例 3

5,5'-双(4-N-羟基苄脒)-2,2'-联呋喃(16)和 5,5'-双(4-脒基苯基)-2,2'-联呋喃盐酸盐(17)



试剂和条件：(i) $Pd(PPh_3)_4$，Na_2CO_3，甲苯，80℃，24 h；(ii) 双(三丁基锡)，$Pd(PPh_3)_4$，甲苯，120℃，4 h；(iii) a) $LiN(TMS)_2$，THF，r.t.，过夜；b) HCl (气体)，无水乙醇，r.t.，过夜；(iv) a) HCl，EtOH；b) NH_3，EtOH；(v) $NH_2OH \cdot HCl$，KO-t-Bu，DMSO，r.t.，过夜。

路线 4. 5,5'-双(4-N-羟基苄脒)-2,2'-联呋喃**(16)**和 5,5'-双(4-脒基苯基)-2,2'-联呋喃盐酸盐**(17)**的合成

5,5'-双(4-氰基苯基)-2,2'-联呋喃(15). 方法(i)：现在参照路线 4，在氮气氛下向 **4** (1.256 g，4 mmol)和四(三苯基膦)钯(230 mg)在甲苯(8 mL)中的搅拌溶液中加入 4 mL 2M Na_2CO_3 水溶液，接着加入于 4 mL 甲醇中的 4-氰基苯基硼酸(658 mg，4.8 mmol)。将剧烈搅拌的混合物升温到 80℃，持续 24 h，然后冷却，并过滤沉淀。使沉淀在二氯甲

烷(250 mL)和含有 2.4 mL 浓氨水的 2M Na_2CO_3 水溶液(20 mL)之间分配。干燥(Na_2SO_4)有机层，然后减压浓缩至干，以 52%的收率得到**15**，mp 298-299℃(DMF). ^{1}H NMR (DMSO-d_6)：δ 7.09 (d，J = 3.6 Hz，2H)，7.39 (d，J = 3.6 Hz，2H)，7.89 (d，J = 8.1 Hz，4H)，7.97 (d，J = 8.1 Hz，4H). ^{13}C NMR：δ 151.1，145.8，133.3，132.7，123.8，118.6，111.4，109.45，109.40. MS (m/z，rel.int.)：336 (M^+，100)，307 (5)，279 (5)，206 (15)，168 (15). $C_{22}H_{12}N_2O_2$ ms 高分辨计算值：336.08988. 实测值：336.08978. $C_{22}H_{12}N_2O_2$-0.75H_2O 计算值：C，75.52；H，3.86；N，8.00。实测值：C，75.12；H，3.48；N，7.74。

方法(ii)：用双(n-三丁基锡)作为催化剂的 Stille 均相偶联，类似于在 **3** 的合成中描述的 Stille 偶联，收率 78%。

5,5'双(4-N-羟基苯甲脒)-2,2'-联呋喃(16). 用关于 **6** 所述的相同方法，从 **15** 开始。**16** 的游离碱，收率 82%；mp 309℃ dec. ^{1}H NMR (DMSO-d_6)：δ 5.86 (s，4H)，6.97 (d，J = 3.6 Hz，2H)，7.17 (d，J = 3.6 Hz，2H)，7.76 (d，J = 8.4 Hz，4H)，7.80 (d，J = 8.4 Hz，4H)，9.72 (s，2H). ^{13}C NMR：δ 152.3，150.3，145.2，132.3，129.9，125.8，123.1，108.6，108.5. MS (m/z，rel.int.)：403 (M^+ + 1，90)，388 (15)，370 (10)，201 (100)。**16 的盐酸盐**，mp>320℃ dec. $C_{22}H_{18}N_4O_4$-2.0HCl-1.0H_2O 计算值：C，53.56；H，4.49；N，14.37；Cl，14.37. 实测值：C，53.52；H，4.40；N，11.00；Cl，14.13。

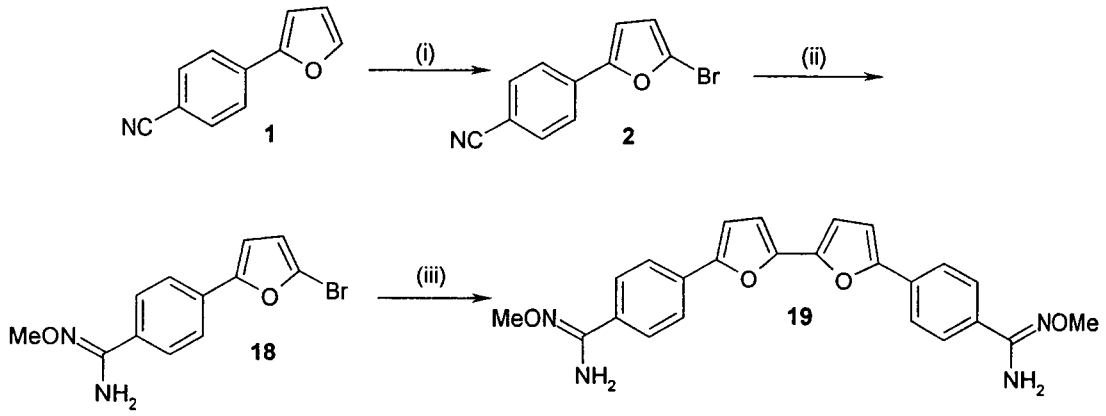
5,5'-双(4-脒基苯基)-2,2-联呋喃盐酸盐(17). 方法(iii)：从 15 开始，用氨基锂法制备，收率为 90%。用三甲基甲硅烷基氨基化锂(在 THF 中的 2%溶液，3.67 mmol)处理悬浮于新蒸馏的 THF (5 mL)中的二腈 **15** (1.67 mmol)，并将反应物搅拌过夜。然后将反应混合物冷却至 0 ℃，并加入 HCl (g)饱和的甲醇，此时开始形成沉淀。使反应进行过夜，之后用乙醚稀释，并过滤形成的固体，得到二脒盐。

方法(iv)：通过用 Pinner 法由 **15** 制备。参见 Das. B. P.和 D. W.

Boykin, *J. Med. Chem.*, 20, 531-536 (1977)；McFarland. J. W.和 H. L. Howes, Jr., *J. Med. Chem.*, 15, 365-368 (1972)。收率 30%，mp 325-327.5 ℃ dec. ^{1}H NMR (DMSO-d_6)：δ 7.16 (d，J = 3.6 Hz，2H)，7.47 (d，J = 3.6 Hz，2H)，7.96 (d，J = 8.4 Hz，4H)，8.05 (d，J = 8.4 Hz，4H)，9.17 (s，2H)，9.45 (s，2H). ^{13}C NMR：δ 164.7，151.4，145.9，134.1，129.0，126.3，123.5，111.4，109.5. MS (m/z，rel.int.)：371 (8)，337 (50)，201 (100). $C_{22}H_{18}N_4O_2$-2.0HCl-1.0H_2O 计算值：C，57.28；H，4.75；N，12.03. 实测值：C，57.56；H，4.75；N，12.03。

实施例 4

5,5'-双[4-(N-甲氧基脒基)苯基]-2,2'-联呋喃马来酸盐(19)



试剂和条件：(i) NBS，DMF：(ii) a) $NH_2OH \cdot HCl$，KO-t-Bu，DMSO；b) LiOH，$(Me)_2SO_4$，二噁烷/DMSO；(iii) $(Bu_3Sn)_2$，$Pd(PPh_3)_4$，甲苯，120℃，3 h。

路线 5. 5,5'-双[4-(N-甲氧基脒基)苯基]-2,2-联呋喃马来酸盐**(19)**的合成

2-溴-5-(4-氰基苯基)呋喃(2). 现在参照以上路线 5，在搅拌下向 2-(4-氰基苯基)呋喃(28.25 g，0.167 mol)在 DMF (100 ml)中的冷却的(冰/水浴)溶液中分批加入 NBS (31.20 g，1.05 eq.，刚从硝基甲烷中重结晶) (在约 40 min 内约 1 g 份)。在室温下将所得溶液搅拌 2 h，此时 TLC 显示原料耗尽。在反应过程中，颜色由黄色到橙色最后到红色。然后用水(约 300 ml)稀释溶液，得到粉色/红色固体，收集之，用水洗涤并风干。收率：39.0 g，94%。将少量样品从 MeOH/水中重结晶，

得到浅红色结晶固体，mp 96.5-97℃. ^{1}H NMR (DMSO-d_6)：6.80 (d，J = 3.6 Hz，1H)，7.29 (d，J = 3.6 Hz，1H)，7.87 (m，4H). IR (cm^{-1})：3142，3128，3060，2226，1613，1515，1475，1015，929，833，787，545。

2-溴-5-[4-(N-甲氧基脒基)苯基]呋喃(18). 向盐酸羟氨(17.25 g，0.25 mol)在 DMSO (150 ml)中的冷却的悬浮液中分批加入 KO-t-Bu (28.0 g，0.25 mol)，并在氮气下将混合物搅拌 30 min。然后加入 2-溴-5-(4-氰基苯基)呋喃(17.37 g，0.07 mol)，并在室温下将混合物搅拌过夜。用过量的水稀释所得溶液，得到 2-溴-5-[4-(N-羟基脒基)苯基]呋喃，为灰白色固体，收集之并用水洗涤。收率：19.45 g，99%；mp 162-164℃. ^{1}H NMR (DMSO-d_6)：5.84 (宽 s，2H)，6.71 (d，J = 3.6 Hz，1H)，7.05 (d，J = 3.6 Hz，1H)，7.65 (d，J = 8.4 Hz，2H)，7.72 (d，J = 8.4 Hz，2H)，9.70 (s，1H). IR (cm^{-1})：3475，3369，3209 (宽)，1639，1482，1341，1017，927，787。将中间体偕胺肟(38.9 g，0.138 mol)溶解在 DMSO (60 ml)和二噁烷(300 ml)的混合物中，并在冷却下用 LiOH 水合物(11.61 g，0.277 mol)在水(60 ml)中的溶液处理之。在室温下，在约 30 min 的时间内，通过加液漏斗滴加硫酸二甲酯(26.18 g，0.208 mol)处理所得悬浮液。在加入后，混合物变成微温，并且固体溶解。搅拌过夜后，用过量的水稀释混合物，并用 EtOAc 萃取。通过硅胶柱色谱纯化残余物，用在己烷中的 10% EtOAc 洗脱，得到稍微不纯的产物，其通过多次(multiple crops)从 MeOH/水中重结晶而进一步纯化，得到灰白色固体，mp 116-117℃. 收率：28.0 g，69%. ^{1}H NMR (DMSO-d_6，明显的立体异构体混合物)：3.74 (2s，3H)，6.09 (宽 s，2H)，6.72 (2d，J = 3.6 Hz，1H)，7.09 (2d，J = 3.6 Hz，1H)，7.70 (m，4H). IR (cm^{-1})：3459，3312，3177，2957，2935，2901，2818，1634，1403，1051，910，842，785。

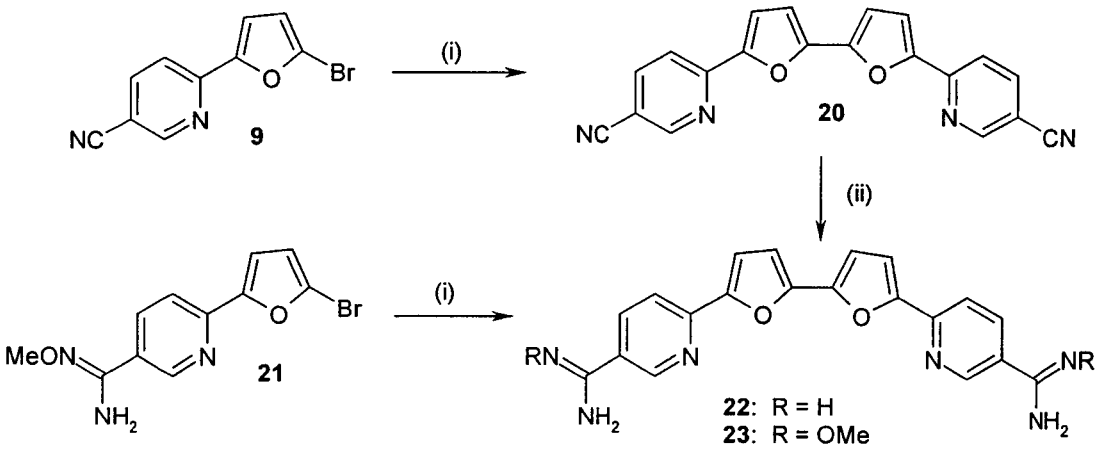
5,5'-双[4-(N-甲氧基脒基)苯基]-2,2'-联呋喃(19). 将 2-溴-5-[4-(N-

甲氧基脒基)苯基]呋喃(27.90 g，94.5 mmol)、六-正丁基二锡(28.37 g，48.9 mmcl)和四(三苯膦)钯(0) (1.40 g，1.2 mmol)在甲苯(400 ml)中的混合物在氮气下于120℃油浴中加热 3 h，然后冷却至室温。静置 1 h 后，收集所得沉淀，并用乙醚淋洗，得到黄色蓬松固体(12.25 g，60%)。通过溶解在热DMF (100 ml)中然后加入MeOH (200 ml)而将产物重结晶。在冷却几小时后，收集产物，并用 MeOH 淋洗，得到黄色细结晶固体，mp 258-259℃. 收率：10.75 g，53%. ^{1}H NMR (DMSO-d_6)：3.76 (s，6H)，6.11 (br s，4H)，6.99 (d，J = 3.6 Hz，2H)，7.20 (d，J = 3.6 Hz，2H)，7.73 (d，J = 8.7 Hz，4H)，7.80 (d，J = 8.7 Hz，4H). ^{13}C NMR (DMSO-d_6)：60.6，108.5，108.8，123.1，126.2，130.3，131.4，145.2，150.5，152.2. IR (cm^{-1})：3520，3412，3125，2991，2961，2897，2817，1622，1415，1402，1056，904，842，789. MS (EI)：m/z 431 (MH^+). $C_{24}H_{22}N_4O_4$ (430.46)分析计算值：C，66.96；H，5.15；N，13.02. 实测值：C，66.91；H，5.14；N，13.01。

5,5'-双[4-(N-甲氧基脒基)苯基]-2,2'-联呋喃马来酸盐(19a).将游离碱(8.61 g，20.0 mmol)和马来酸(2.33 g，20.0 mnmol)在 EtOH (200 ml)中在 50-60℃下加热过夜，然后加热回流 30 min。然后真空浓缩悬浮液，并用乙醚研磨残余物，过滤并在 50-60℃下真空干燥 24 hr，得到黄色蓬松固体(10.50 g)。燃烧分析显示，在产物中只存在 0.8 摩尔当量的马来酸。^{1}H NMR (DMSO-d_6)：3.76 (s，6H)，6.23 (宽 s)和 6.24 (s)：马来酸乙烯基 Hs 与 $2NH_2$ 重叠，预计结合 0.83%，6.99 (d，J = 3.6 Hz，2H)，7.21 (d，J = 3.6 Hz，2H)，7.74 (d，J = 8.7 Hz，4H)，7.82 (d，J = 8.7 Hz，4H). $C_{24}H_{22}N_4O_4$-0.8$C_4H_4O_4$ (523.32)计算值：C，62.42；H，4.85；N，10.71. 实测值：C，62.72；H，4.94；N，10.74。

实施例 5

5,5'-双(5-脒基-2-吡啶基)-2,2-联呋喃(22)和 5,5'-双[5-(N-甲氧基脒基)-2-吡啶基]-2,2'-联呋喃(23)



试剂和条件：(i) 双(丁基锡)，$Pd(PPh_3)_4$，甲苯，120℃，4 h；(ii) a) $LiN(TMS)_2$、THF，r.t.，过夜；b) HCl (气体)，无水乙醇，r.t.，过夜。

路线 6. 化合物 **22** 和 **23** 的合成

化合物 20. 现在参照以上路线 6，类似于由 **2** 合成 **15**，通过 **9** 的 Stille 均相偶联制备化合物 **20**。收率 81%，mp>300℃. ^{1}H NMR (DMSO-d_6)：δ 7.17 (d，J = 3.6 Hz，2H)，7.48 (d，J = 3.6 Hz，2H)，8.00 (d，J = 8.1 Hz，2H)，8.31 (dd，J = 8.1，2.1 Hz，2H)，8.98 (d，J = 2.1 Hz，2H). ^{13}C NMR：δ 152.3，151.5，149.9，146.5，140.3，117.9，116.6，114.2，110.1，106.4. MS (m/z，rel.int.)：339 (M^+ + 1，100)，319 (15)，277 (10)。

5,5'-双(5-脒基-2-吡啶基)-2,2'-联呋喃(22). 类似于 **17**，用 $LiN(TMS)_2$ 还原腈。收率 92%，mp>300℃. ^{1}H NMR (D_2O/DMSO-d_6)：δ 7.21 (d，J = 3.6 Hz，2H)，7.52 (d，J = 3.6 Hz，2H)，8.07 (d，J = 8.4 Hz，2H)，8.31 (dd，J = 8.4，2.1 Hz，2H)，9.00 (d，J = 2.1 Hz，2H). ^{13}C NMR：δ 164.1，152.2，151.9，149.3，147.3，137.7，122.5，118.8，114.9，110.9. MS (m/z，rel.int.)：373 (M^+ + 1，60)，356 (5)，187 (100). $C_{20}H_{16}N_6O_2$-4.0HCl-0.75H_2O 计算值：C，45.17；H，4.08；N，15.80.

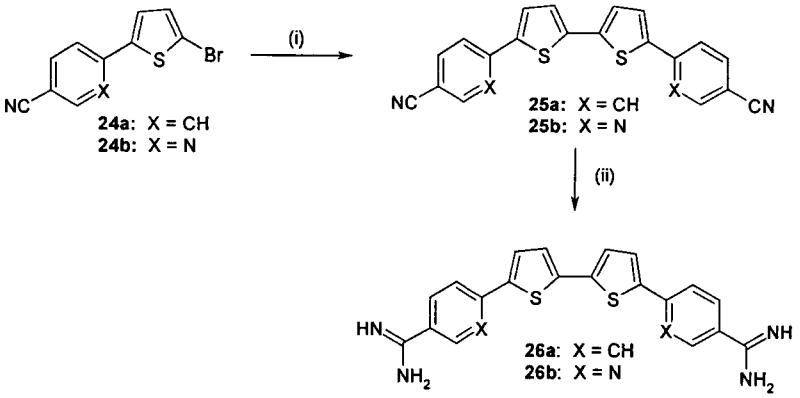
实测值：C，45.17；H，4.25；N，15.53。

5,5'-双[5-(N-甲氧基脒基)-2-吡啶基]-2,2'-联呋喃(23). 类似于**19**，Stille 均相偶联。游离碱收率 95%，mp>292-294℃. ^{1}H NMR (DMSO-d_6)：δ 3.80 (s，6H)，6.07 (s，4H)，7.06 (d，J = 3.6 Hz，2H)，7.30 (d，J = 3.6 Hz，2H)，7.85 (d，J = 8.4 Hz，2H)，8.11 (d，J = 8.4 Hz，2H)，8.88 (s，2H). ^{13}C NMR：δ 152.4，148.8，148.0，146.7，145.8，133.7，126.4，117.5，111.3，109.0，60.4. MS (m/z，rel.int.)：432 (M^+ 100)，385 (20)，370 (60)。

23 的盐酸盐： mp 254-256℃. $C_{22}H_{20}N_6O_4$-4.0HCl-2.5H_2O 计算值：C，42.39；H，4.68；N，13.48. 实测值：C，42.32；H，4.52；N，13.35。

实施例 6

5.5'-双(4-脒基苯基)-2,2'-联噻吩(26a)和 5,5'-双(4-脒基-2-吡啶基-2,2'-联噻吩(26b)



试剂和条件：(i) 双(三丁基锡)，$Pd(PPh_3)_4$，甲苯，120℃，4 h；(ii) a) $LiN(TMS)_2$，THF，r.t.，过夜；b) HCl (气体)，无水乙醇，r.t.，过夜。

路线 7. 化合物 **26a** 和 **26b** 的合成

化合物 25a. 现在参照路线 7，通过 **24a** 的 Stille 均相偶联制备 **25a**。收率 91%，mp 298-300℃. ^{1}H NMR (DMSO-d_6)：δ 7.45 (d，J = 4.2 Hz，2H)，7.68 (d，J = 4.2 Hz，2H)，7.85-7.89 (m，8H). ^{13}C NMR：

δ 140.3，137.0，132.5，126.8，125.7，125.4，118.0，109.6. $C_{22}H_{12}N_2S_2$ 计算值：C，71.71；H，3.28. 实测值：C，71.48；H，3.40。

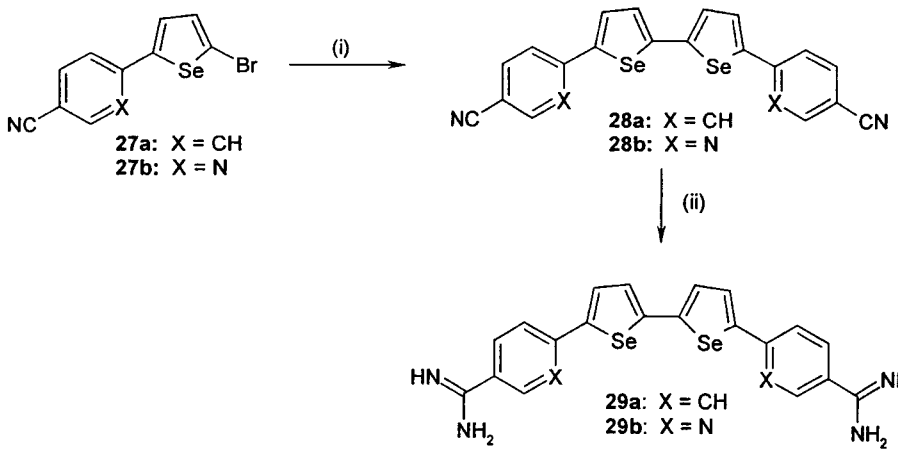
化合物 25b. 通过 **24b** 的 Stille 均相偶联制备。收率 85%，mp 300 ℃. ^{1}H NMR (DMSO-d_6)：δ 7.53 (d，J = 4.2 Hz，2H)，7.94 (d，J = 4.2 Hz，2H)，8.07 (d，J = 8.1 Hz，2H)，8.23 (d，J = 8.1 Hz，2H)，8.90 (s，2H). MS (m/z，rel.int.)：370 (M^+，100)，337 (30)，305 (5)，292 (5)，223 (20)，185 (60)，163 (80). $C_{20}H_{10}N_4S_2$ 计算值：C，64.84；H，2.72. 实测值：C，64.59；H，2.88。

5,5'-双(4-脒基苯基)-2,2'-联噻吩(26a). 用 LiN(TMS)$_2$ 的 **25a** 的腈还原。收率 73%，mp>300℃. ^{1}H NMR (D_2O/DMSO-d_6)：δ 7.52 (d，J = 3.9 Hz，2H)，7.75 (d，J = 3.9 Hz，2H)，7.88 (d，J = 8.4 Hz，4H)，7.94 (d，J = 8.4 Hz，4H). ^{13}C NMR：δ 165.6，141.3，138.8，137.8，129.4，127.7，126.7，126.0. MS (m/z，rel.int.)：403 (M^+ + 1，20)，386 (25)，368 (40)，185 (95)，171 (100). $C_{22}H_{18}N_4S_2$-2.0HCl-2.4H_2O 计算值：C，51.05；H，4.79；N，10.80. 实测值：C，51.12；H，4.57；N，10.50。

5,5'-双(4-脒基-2-吡啶基)-2,2'-联噻吩(26b). 用 LiN(TMS)$_2$ 的 **25b** 的腈还原。收率 89%，mp>300℃. ^{1}H NMR (D_2O/DMSO-d_6)：δ 7.55 (d，J = 3.9 Hz，2H)，7.94 (d，J = 3.9 Hz，2H)，8.09 (d，J = 8.4 Hz，2H)，8.24 (dd，J = 8.4，2.1 Hz，2H)，8.93 (d，J = 2.1 Hz，2H). MS (m/z，rel.int.)：405 (M^+ + 1，50)，231 (15)，203 (100). $C_{20}H_{16}N_6S_2$-4.0HCl-0.75H_2O 计算值：C，42.60；H，3.84；N，14.90. 实测值：C，42.56；H，3.83；N，14.66。

实施例 7

5.5'-双(4-脒基苯基-2,2'-联硒吩**(29a)**和 5.5'-双(4-脒基-2-吡啶基)-2,2'-联硒吩**(29b)**



试剂和条件：(i) 双(三丁基锡)，$Pd(PPh_3)_4$，甲苯，120℃，4 h；(ii) a) $LiN(TMS)_2$，THF，r.t.，过夜；b) HCl (气体)，无水乙醇，r.t.，过夜。

路线 8. 化合物 **29a** 和 **29b** 的合成

化合物 28a. 参照以上路线 8，**27a** 的 Stille 均相偶联得到 **28a**。收率 92%，mp 285-286.5℃. ^{1}H NMR (DMSO-d_6)：δ 7.52 (d，J = 3.9 Hz，2H)，7.76-7.84 (m，10H). ^{13}C NMR：δ 146.6，144.5，139.2，132.6，129.1，128.6，125.9，118.2，109.6. MS (m/z，rel.int.)：462 (M^+，90)，464 (M^++2，100)，384 (5)，302 (15). $C_{22}H_{12}N_2Se_2$ 计算值：C，57.16；H，2.62. 实测值：C，56.98；H，2.63。

化合物 28b. 27b 的 Stille 均相偶联。收率 85%，mp>300℃. ^{1}H NMR (DMSO-d_6)：δ 7.62 (d，J = 3.9 Hz，2H)，7.98-8.30 (m，6H)，8.93 (d，J = 2.1 Hz，2H). MS (m/z，rel.int.)：464 (M^+，60)，466 (M^+ + 2，100)，385 (25)，305 (40)。

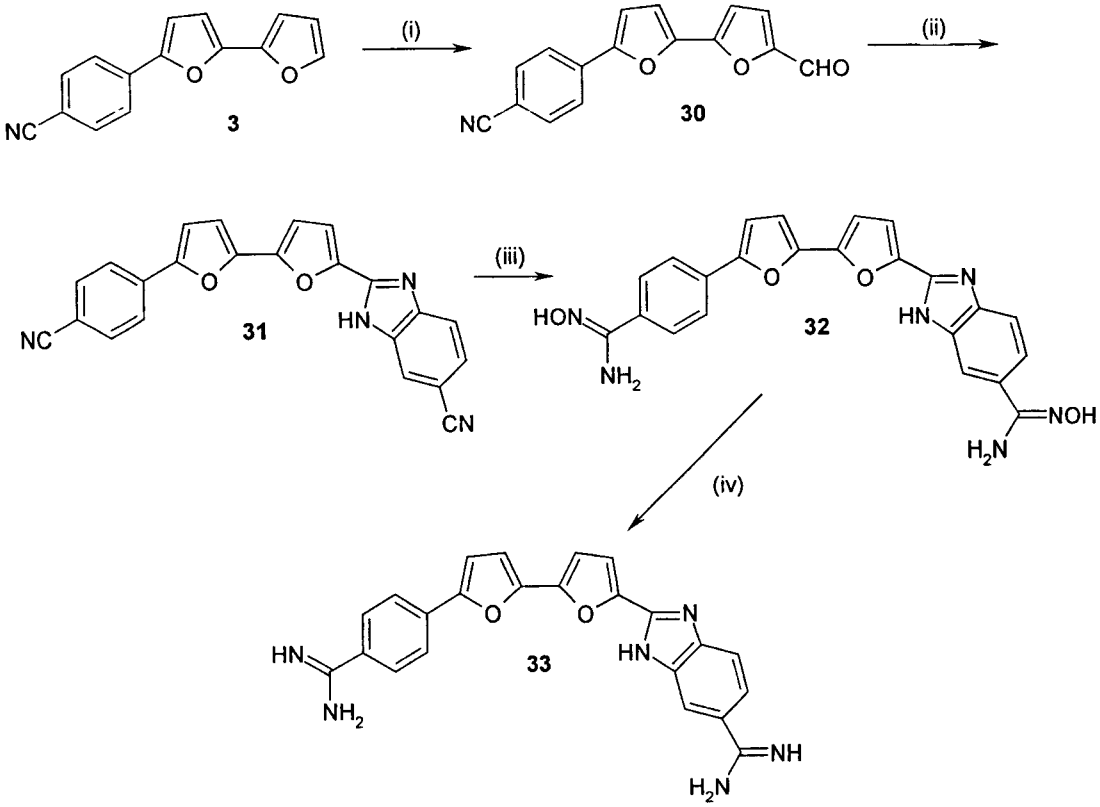
5,5'-双(4-脒基苯基)-2,2'-联硒吩(29a). 类似于 **17** 的制备，**28a** 的腈还原。收率 80%，mp>300℃. ^{1}H NMR (D_2O/DMSO-d_6)：δ 7.46 (d，J = 3.9 Hz，2H)，7.72-7.82 (m，10H). ^{13}C NMR：δ 165.4，147.4，145.1，140.6，129.5，129.3，129.2，126.9，126.3. MS (m/z，rel.int.)：

496 (M^+，10)，498 (M^+ + 2，20)，250 (100). $C_{22}H_{18}N_4Se_2$-2.0HCl-1.5H_2O 计算值：C，44.31：H，3.90；N，9.36. 实测值：C，44.28；H，3.90；N，9.13。

5,5'-双(4-脒基-2-吡啶基)-2,2'-联硒吩(29b). 类似于 **17** 的制备，**28b** 的腈还原。收率 71%，mp>300℃. ^{1}H NMR (D_2O/DMSO-d_6)：δ 7.50 (s，2H)，7.91-8.09 (m，6H)，8.77 (s，2H). MS (m/z，rel.int.)：499 (M^+ + 1，25)，484 (15)，290 (30)，251 (100). $C_{20}H_{16}N_6Se_2$-3.0HCl-0.4EtOH 计算值：C，39.90；H，3.41；N，13.40. 实测值：C，39.98；H，3.19；N，13.07。

实施例 8

化合物 **32** 和 **33**



试剂和条件：(i) DMF/$POCl_3$；(ii) 3,4-脒基苄腈，1,4-苯醌；(iii) $NH_2OH \cdot HCl$，KO-t-Bu，DMSO；(iv) a) AcOH/AC_2O；b) H_2/Pd-C，AcOH。

路线 9. 化合物 **32** 和 **33** 的合成

化合物 30. 参照以上路线 9，在冰浴中搅拌新蒸馏的 DMF (4.2 mL)，并滴加 $POCl_3$ (14 mL)处理之，然后分批加入于二氯甲烷(12 mL)中的 **3** (1.645 g，7 mmol)。在 60℃加热下将反应混合物搅拌 2 h。减压蒸去二氯甲烷，然后将剩余的溶液倾入冰水中，并将产物萃取入 EtOAc 中。干燥并蒸发萃取液，以 85.7%得到 **30**，mp 176℃. ^{1}H NMR ($CDCl_3$)：δ 6.86 (d，J = 3.9 Hz，1H)，6.95 (d，J = 3.6 Hz，1H)，7.03 (d，J = 3.6 Hz，1H)，7.35 (d，J = 3.9 Hz，1H)，7.70 (d，J = 8.4 Hz，2H)，7.82 (d，J = 8.4 Hz，2H)，9.66 (s，1H). ^{13}C NMR：δ 176.9，153.1，151.9，150.4，145.5，133.5，132.6，124.2，123.3，118.6，111.9，111.1，110.4，108.2. $C_{16}H_9NO_3$ 计算值：C，73.00；H，3.44；N，5.32. 实测值：C，73.09；H，3.58；N，5.25。

化合物 31. 使 **30** (526 mg，2 mmol)、3,4-二氨基苄腈(266 mg，2 mmol)和苯醌(216 mg，2 mmol)在乙醇(25 mL)中的溶液在氮气下回流过夜。减压蒸馏反应混合物。用乙醚研磨残余物并过滤，以 79.7%获得 **31**，mp 295-296℃. ^{1}H NMR (DMSO-d_6)：δ 7.10 (d，J = 3.6 Hz，1H)，7.17 (d，J = 3.6 Hz，1H)，7.44 (d，J = 3.6 Hz，2H)，7.62 (d，J = 7.2 Hz，1H)，7.69 (d，J = 7.5 Hz，0.5H)，7.80 (d，J = 7.2 Hz，0.5H)，8.18 (s，1H)，13.58 (s，1H). ^{13}C NMR (DMSO-d_6)：δ 151.5，146.6，145.6，144.2，133.3，132.9，124.0，119.9，118.8，114.3，111.6，110.1，109.6，109.3，104.2. EIMS (m/z，rel.int.)：376 (M^+，100)，319 (5)，246 (10)，218 (10)，188 (15)。$C_{23}H_{12}N_4O_2$ ms 高分辨计算值：376.09603. 实测值：376.09468. $C_{23}H_{12}N_4O_2$ 分析计算值：C，73.39；H，3.21；N，14.88. 实测值：C，73.12；H，3.23；N，14.87。

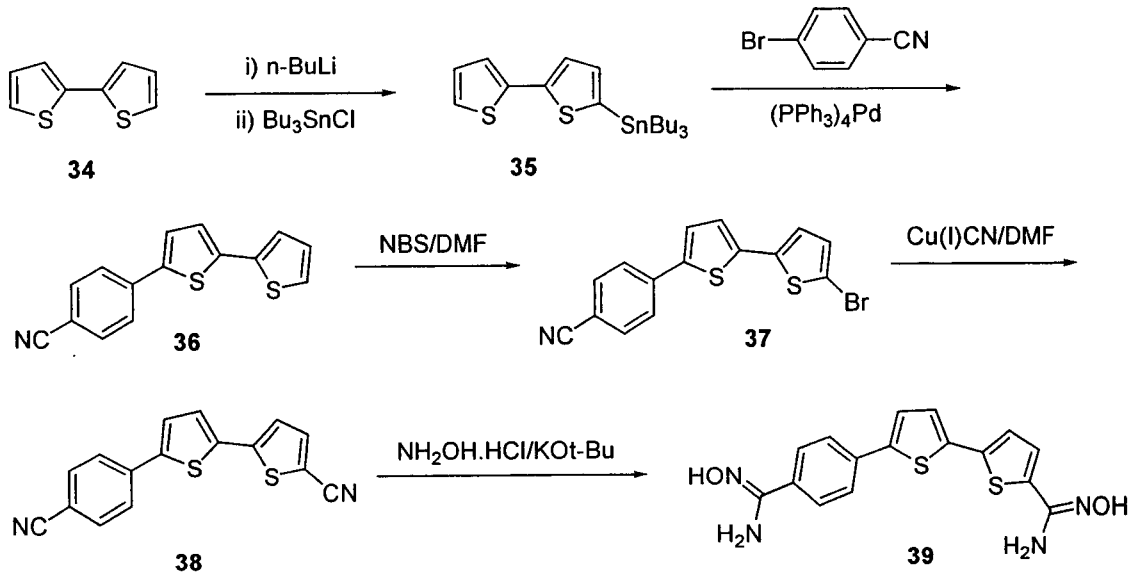
化合物 32. 类似于 **6** 的制备，从 **31** 开始。收率 93%，mp>300℃. ^{1}H NMR (DMSO-d_6)：δ 5.86 (s，2H)，6.20 (s，2H)，7.02-7.17 (m，2H)，7.19 (d，J = 3.6 Hz，1H)，7.37 (d，J = 3.6 Hz，1H)，7.58 (s，2H)，7.76-7.97 (m，5H)，9.66 (s，2H)，13.00 (br s，1H). EIMS (m/z，

rel.int.)：443 ($M^+ + 1$，60)，428 (25)，241 (20)，222 (100)。

化合物 33. 类似于 **14** 的制备，从 **32** 开始。收率 67%，mp 248-250 ℃. ^{1}H NMR (D_2O/DMSO-d_6)：δ 1.87 (s，3 × CH_3)，7.15 (s，2H)，7.32-7.46 (m，2H)，7.66-7.79 (m，2H)，7.95-8.24 (m，5H). MS (m/z，rel.int.)：410 (M^+，10)，392 (100)，365 (90)，350 (80)，336 (5). $C_{23}H_{18}N_6O_2$-3.0AcOH-0.35H_2O 计算值：C，58.35；H，5.14；N，14.09. 实测值：C，58.03；H，4.88；N，14.20。

实施例 9

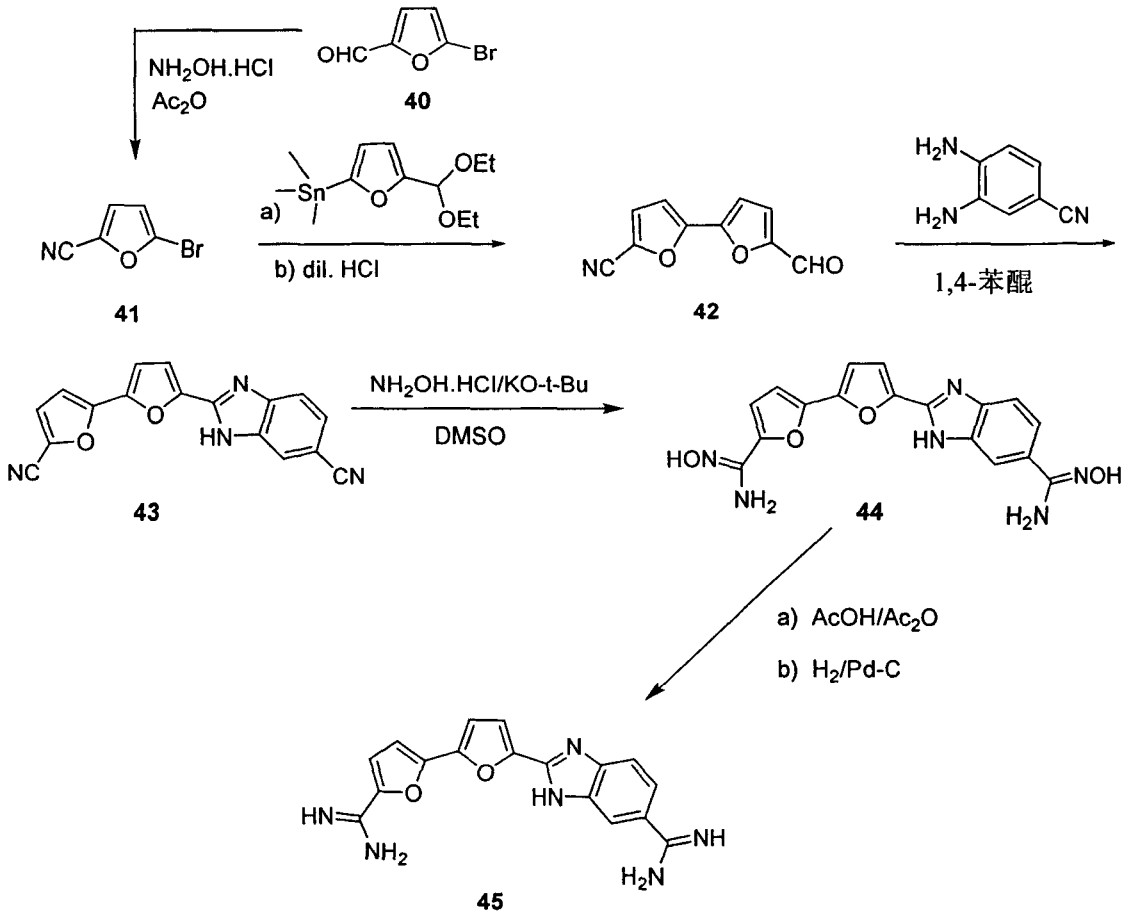
化合物 39



路线 10. 化合物 **39** 的合成

实施例 10

化合物 45



路线 11. 化合物 **45** 的合成

实施例 11

新的 Bichalcophenes 的△Tm 的测量

使用已建立的方案，用 polyA·polyT 进行 DNA 结合研究。参见 Wilson. W. D.等人, *Biochemistry,* 32, 4098-4104 (1993)。在下表 1 中显示在化合物 **8**、**14**、**17** 和 **45** 以及 furamidine 和喷他咪存在下 polyA·polyT 的热融解的提高(△Tm)。

实施例 12

新的 Bichalcophenes 的体外抗原生动物活性

根据已建立的方案测量体外抗原生动物活性。参见 Ismail. M. A. 等人，*J. Med. Chain.*, 46, 4761-4769 (2003); Stephens. C. E.等人, *Bioorg. Med. Chem Lett.*, 13, 2065-2069 (2003) (抗杜氏利什曼原虫的体外测定)。在表 1 中显示了化合物 **8**、**14**、**16**、**17**、**19**、**22**、**26a**、**26b**、**29a**、**29b** 和 **33**、**39** 和 **45** 的抗布氏锥虫罗德西亚亚种(*T.b.r*)、恶性疟原虫(*P. f.*)、杜氏利什曼原虫(*L. d.*)和 L-6 大鼠 mycoblast 细胞(作为细胞毒性测定)的活性。将这些值与喷他脒和 furamidine 的值进行比较。

五个化合物，**8**、**14**、**26a**、**29a** 和 **33**，对于 *T. b. r.*有 26 nM 或更低的 IC_{50} 值。四个化合物，**14**、**17**、**26a** 和 **29a**，对于 *P.* f.有 22 nM 或更低的 IC_{50} 值。三个化合物，**17**、**26a** 和 **29a**，对于 *L. d.*有 1 μM 的 IC_{50} 值，低于喷他脒和 furamidine 分别的 2.0 μM 和 2.3 μM 的 IC_{50} 值。如预料的那样，由于缺乏生物转化成活性二脒所需要的酶，前药 **6**、**16** 和 **19** 显示弱体外活性。

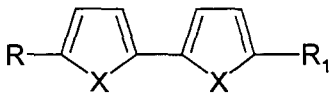
实施例 13

新的 Bichalcophenes 的体内抗原生动物活性

表 2 显示化合物 **6**、**8**、**14**、**16** 和 **17** 在小鼠模型中抗布氏锥虫罗德西亚亚种(*T.b.r.*) STIB 900 菌株的活性。将这些值与喷他咪和 furamidine 的值进行比较。将每组四只小鼠的多组小鼠腹膜内感染 2×10^{15} 血流形式的来源于坦桑尼亚患者的 *T. b. r* STIB 900。在感染后的第 3、4、5 和 6 天，通过腹膜内用药或对于前药用口服途径治疗实验组。通常使用在预毒性实验中确定的最高耐受剂量。每天检查小鼠的寄生物血症，直到感染的第 14 天，此后每周检查两次，直到第 60 天。一组小鼠未治疗并作为对照。对于复发小鼠，记录死亡日并测定存活时间。

化合物 **8** 和 **14** 在小鼠模型中显示良好的体内抗 *T. b. r.*活性。两个化合物都显示比喷他眯和 furamidine 好的治愈率。用 **14** 可见最好的治愈率，四只小鼠中三只治愈，尽管剂量为 furamidine 和喷他眯剂量的一半。

表 1. 抗原生动物双阳离子 Bichalcophenes 的体外活性



编号	X	R	R_1	△ TM	*T.b.r.* IC_{50} (nM)	*P.f.* IC_{50} (nM)	*L.d.* C_{50} (μM)	L6 大鼠 Mycolast 细胞 IC_{50} (μM)
喷他眯	NA	NA	NA	12.6	2.2	NT	2.0	11.4
Furamidine	NA			25	4.5	15.5	2.3	6.4
8	O	PhAm	Am	10.8	12	41.5	NT	37.8
39	S	PhAmOH	AmOH		45.5K	1.39K	NT	>203
14	O	PhAm	Am	7.1	9.7	6	NT	26.9
17	O	PhAm	PhAm	23.6	126	20	1.0	10.7
16	O	PhAmOH	PhAmOH		8.7K	2.96K	NT	>182
19	O	PhAmM	PhAmM		36K	> 7.4K	NT	>133
22	O	PhAm	PhAm		70	29	> 100	5.1
26a	S	PhAm	PhAm		15	22	0.289	89.4
26b	S	PhAm	PhAm		36	34	>50	>159
29a	Se	PhAm	PhAm		26	14	0.12	13.4
29b	Se	PhAm	PhAm		153	76	19.8	>144
45	O	ImAm	Am	23.2	102	92		41.8
33	O	ImAm	PhAm		15	37	> 100	56.1

R 和 R_1：

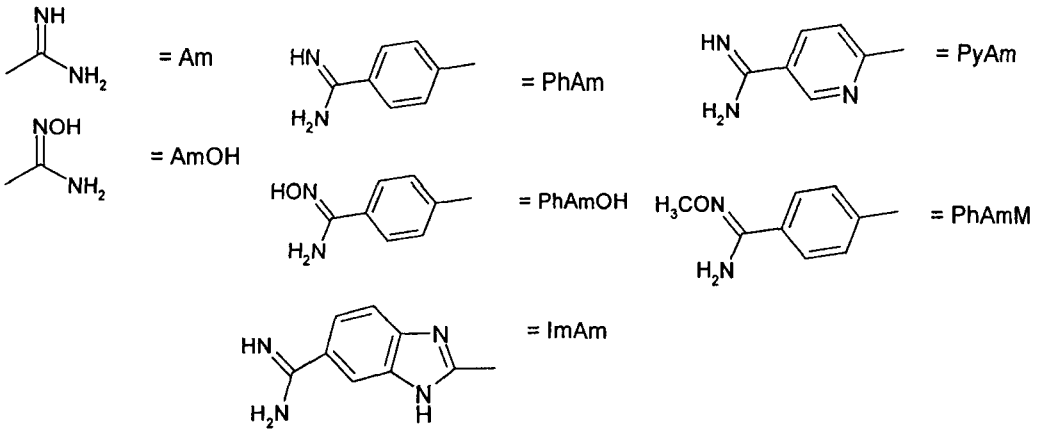
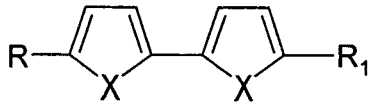


表 2. 抗原生动物双阳离子 Bichalcophenes 的体内活性



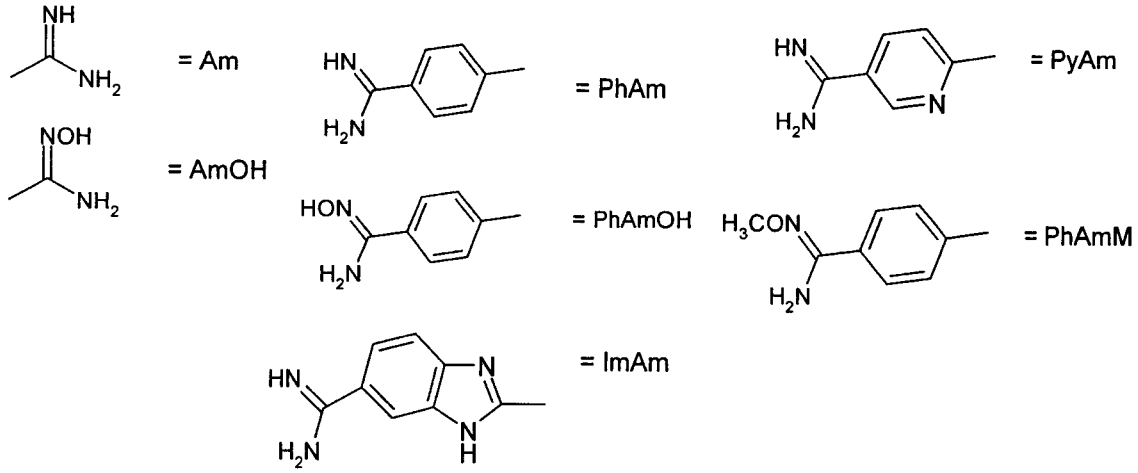
编号	X	R	R_1	给药途径 [a]	剂量 (mg/kg)	治愈 [b]	存活 (天数)[c]
喷他眯	NA	NA	NA	ip	20	0/4	>42.75
Furamidine	NA	NA	NA	ip	20	0/4	>52.5
6	O	PhAmOH	AmOH	po	75	0/4	20
8	O	PhAm	Am	ip	20	2/4	>45.5
14	O	PhAm	Am	ip	10	3/4	>51.25
17	O	PhAm	PhAm	ip	10	0/4	24
16	O	PhAmOH	PhAmOH	po	100	0/4	5.5

[a] ip = 腹膜内；po =口服

[b] 存活并 60 天无寄生虫的小鼠的数目

[c] 平均存活天数；未治疗对照动物的在感染后第 7-8 天死亡。

R 和 R_1：



可以理解，在不背离本发明的范围的前提下，可以改变本发明的各种细节。此外，以上描述仅是为了说明目的，而非为了限制目的。