



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 104744361 B

(45) 授权公告日 2021.06.08

(21) 申请号 201510088659.1

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(22) 申请日 2007.12.04

代理人 林毅斌 李炳爱

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104744361 A

(51) Int.Cl.

C07D 215/227 (2006.01)

(43) 申请公布日 2015.07.01

C07D 215/38 (2006.01)

(30) 优先权数据

C07D 215/48 (2006.01)

06125499.1 2006.12.06 EP

A61K 31/47 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

A61K 31/4709 (2006.01)

200780044935.8 2007.12.04

A61K 31/5377 (2006.01)

(73) 专利权人 詹森药业有限公司

A61K 31/496 (2006.01)

地址 比利时·比尔斯·特恩豪特斯路30号

A61P 31/04 (2006.01)

(72) 发明人 J.E.G.吉尔蒙特 D.F.A.兰科伊斯

A61P 31/06 (2006.01)

I.多兰奇 K.J.L.M.安德烈斯

(56) 对比文件

A.考尔

CN 1671667 A, 2005.09.21

WO 2005117875 A1, 2005.12.15

审查员 府莹

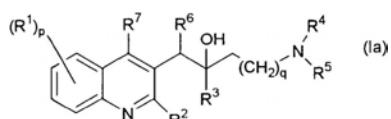
权利要求书3页 说明书55页

(54) 发明名称

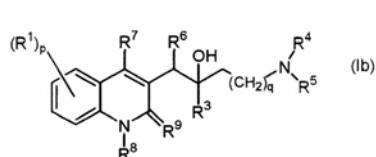
抗菌的喹啉衍生物

(57) 摘要

本发明涉及通式(Ia)或式(Ib)的新颖的取代的喹啉衍生物：

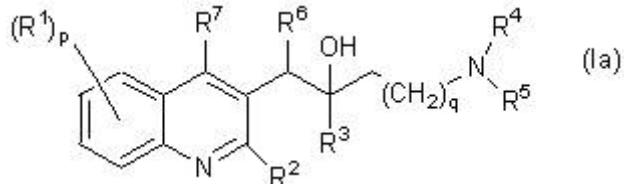


包括其任何立体



B
CN 104744361 B
化学异构形式、其N-氧化物形式、其药学可接受的盐或其溶剂化物。所要求的化合物可用于治疗细菌感染。还要求包含药学可接受的载体及作为活性成份的治疗有效量的所要求化合物的组合物，所要求的化合物或组合物供制造治疗细菌感染的医药品的用途，以及用以制备所要求化合物的方法。

1. 式(Ia)的化合物或其药学可接受的盐：



其中

q 为等于0、1、2、3或4的整数；

p 为1；

R¹ 为C₂₋₆烯基或-C=N-OR¹¹；

R² 为C₁₋₆烷基氧基；

R³ 为苯基或萘基，任选被卤素取代；

R⁴及R⁵各自独立地为C₁₋₆烷基；或

R⁴及R⁵一起与它们所连接的氮原子形成哌啶子基；

R⁶ 为苯基，任选被卤素取代；

R⁷ 为氢；

R¹¹ 为氢或C₁₋₆烷基。

2. 如权利要求1的化合物，其中R²为甲氧基。

3. 如权利要求1的化合物，其中q等于1或3。

4. 如权利要求1的化合物，其中R⁴及R⁵代表C₁₋₆烷基。

5. 如权利要求1的化合物，其中R⁴及R⁵与它们所连接的氮原子一起形成哌啶子基。

6. 如权利要求1的化合物，其中该化合物为式(Ia)化合物且其中

R¹为C₂₋₆烯基或-C=N-OR¹¹；

R²为C₁₋₆烷基氧基；

R³为苯基或萘基，任选被卤素取代；

R⁴及R⁵为C₁₋₆烷基；或

R⁴及R⁵与它们所连接的氮原子一起形成哌啶子基；

R⁶为任选被卤素取代的苯基；

R⁷为氢；

R¹¹为氢或C₁₋₄烷基；

q为1或3；

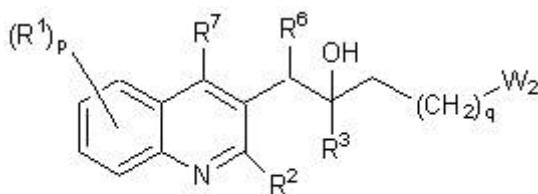
p为1。

7. 一种药物组合物，其包含药学可接受的载体及作为活性成分的治疗有效量的如权利要求1至6中任一项所定义的化合物。

8. 权利要求1至6中任一项的化合物用于制备治疗细菌感染的药物的用途。

9. 如权利要求8的用途，其中所述细菌感染为革兰氏阳性细菌的感染。

10. 下式化合物

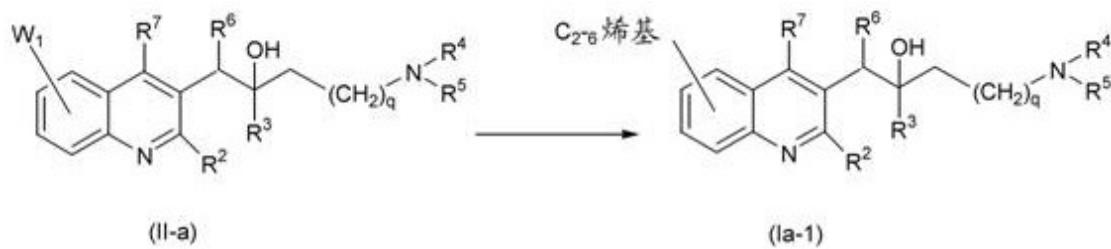


(VIII-a)

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 p 和 q 如权利要求1中所定义,和 W_2 代表卤素基团。

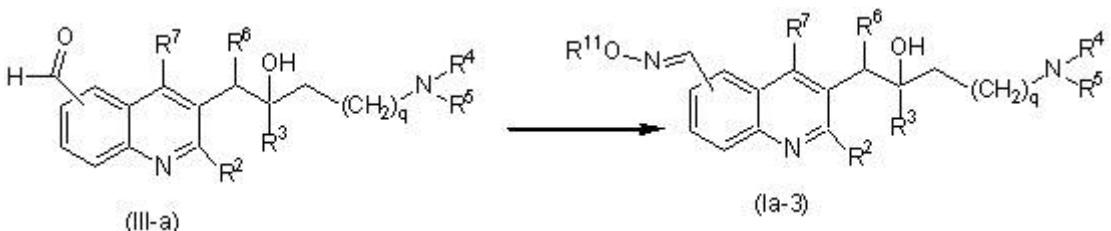
11. 制备如权利要求1的化合物的方法,其特征为:

a) 将式 (II-a) 的中间体,其中 W_1 代表适合的离去基团,与三丁基 (C_{2-6} 烯基) 锡在适合的催化剂及适合的溶剂的存在下反应,



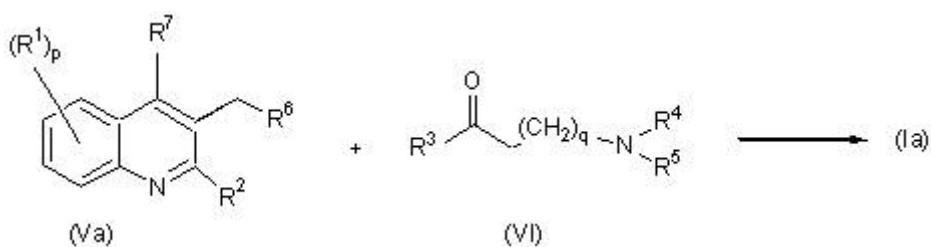
其中所有的变量是如权利要求1的定义;

c) 将式 (III-a) 的中间体与盐酸羟胺或 C_{1-6} 烷氨基盐酸盐在适合的溶剂的存在下反应,



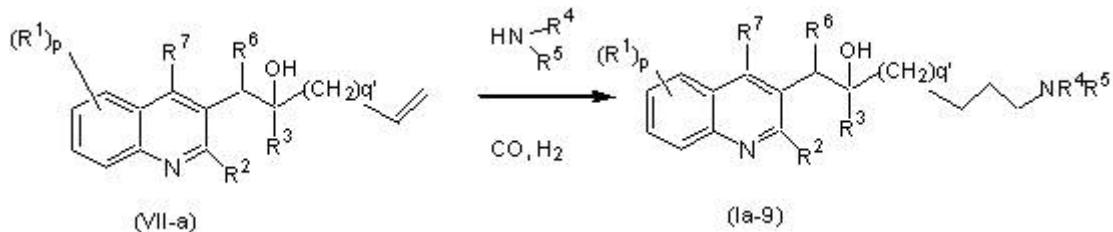
其中所有的变量是如权利要求1的定义;

i) 将式 (Va) 的中间体与式 (VI) 的中间体在 $nBuLi$ 的存在下在适合的碱及适合的溶剂的混合物中反应,



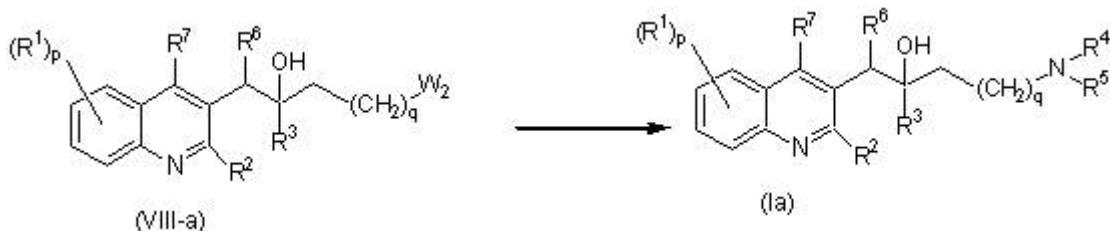
其中所有的变量是如权利要求1的定义;

j) 将其中 q' 为0、1或2的式 (VII-a) 的中间体与伯胺或仲胺 HNR^4R^5 在适合的催化剂的存在下,任选在用于还原作用的第二催化剂的存在下,在适合的配体和适合的溶剂中,在压力下的 CO 及 H_2 的存在下反应,



其中所有的变量是如权利要求1的定义；

k) 将式(VIII-a)的中间体,其中W₂代表适合的离去基团,与适合的伯胺或仲胺HNR⁴R⁵,任选在适合的溶剂的存在下反应,



其中所有的变量是如权利要求1的定义；

或者如果需要,根据本领域已知的转换法互相转变式(Ia)化合物,再者,如果需要,通过用酸处理使式(Ia)化合物转变为治疗活性的无毒性酸加成盐,或通过用碱处理转变成治疗活性的无毒性碱加成盐,或相反地,通过用碱处理使酸加成盐转变成为游离碱,或通过用酸处理使碱加成盐转变成为游离酸;以及如果需要,制备它的四级胺。

12. 权利要求8的用途，其中所述的细菌感染是结核分支杆菌的感染。

抗菌的喹啉衍生物

[0001] 本申请是以下申请的分案申请:申请日:2007年12月4日;申请号:200780044935.8 (PCT/EP2007/063313);发明名称:“抗菌的喹啉衍生物”。

技术领域

[0002] 本发明涉及用于治疗细菌性疾病的新颖取代的喹啉衍生物,该疾病包括但不限于由诸如结核分支杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*)、牛结核分枝杆菌 (*M. bovis*)、麻风分枝杆菌 (*M. leprae*)、禽结核分枝杆菌 (*M. avium*) 及海洋分枝杆菌 (*M. marinum*) 的病原性分枝杆菌或者病原性葡萄球菌或链球菌所引起的疾病。

[0003] 发明背景

[0004] 结核分支杆菌是结核病 (TB) 的病原体,结核病为一种遍布全世界的严重且有潜在致命性的感染。来自世界卫生组织的估计指出每年超过8百万人感染TB,且每年有2百万人死于结核病。在过去十年内,全世界TB案例已增长20%,在最贫穷社区中有最高的负担。若这些趋势持续,则TB发生率在未来二十年内将增加41%。自从导入有效化学疗法以来五十年,TB维持继AIDS之后全球成人死亡率最高的感染原因。使TB流行复杂化的是多重抗药菌株的升高趋势,且与HIV有致命的互依关系。属HIV阳性且感染TB的人30倍于HIV阴性的人更易发展为活性TB,且全世界患有HIV/AIDS的人中每三人有一人死于TB。

[0005] 对结核病治疗的现有方法都牵涉到多重药剂的组合。例如,由U.S. Public Health Service所建议的药物疗法为异烟肼 (isoniazid)、利福平 (rifampicin) 及吡嗪酰胺 (pyrazinamide) 的组合两个月,接着以异烟肼及利福平单独用药再四个月。这些药物在感染HIV的患者上被持续再七个月。对染患结核分支杆菌多重抗药菌株的患者,诸如乙胺丁醇 (ethambutol)、链霉素、卡那霉素 (kanamycin)、阿米卡星 (amikacin)、卷曲霉素 (capreomycin)、乙硫异烟胺 (ethionamide)、环丝氨酸、环丙沙星 (ciprofloxacin) 及氧氟沙星 (ofloxacin) 的药剂被添加到组合疗法中。没有在临床治疗结核病上有效的单一药剂,也没有任何组合药剂可提供少于六个月期间治疗的可能性。

[0006] 对于通过使药物疗法能促进患者和供应者的依从性来改进现行治疗的新药有高度医学上的需求。较短期的药物疗法及那些需要较少监督的疗法是达到它的最佳方式。在四种药物共同给予的时期,在加强或杀菌期间,治疗的大多数的效益系来自前2个月;细菌负载被大大减少,并且患者变成无传染性。需要4-至6-个月持续期或杀菌期以消除顽固菌以及将复发的风险降至最低将治疗期缩短至2个月或更低的有效杀菌药物应为非常有利的。还需要可通过要求较少特别护理的监督来促进顺应性的药物。明显地,降低总治疗时间及给药频率的化合物应能提供最大的利益处。

[0007] 使TB流行复杂化的是多重抗药菌株或MDR-TB的发生率增加。高至全球所有案例的4%被认为是MDR-TB-对最有效药物的四-药物标准、异烟肼及利福平有抗药性的那些。当未治疗并且不能适当地通过标准治疗予以处理时,MDR-TB可致命,所以治疗需要高达2年的“二线”药物。这些药物通常是有毒、昂贵以及效力有限的。缺乏有效的治疗,感染MDR-TB的患者连续散播疾病,产生具有MDR-TB菌株的新感染。对于具有新作用机制的新药物有高度医

疗上的需求,其可能证明抵抗抗药性特别是MDR菌株的活性。

[0008] 前文和后文所用的术语"抗药性"是微生物学领域技术人员已知的术语。抗药性分枝杆菌是一种不再对至少一个先前有效药物敏感的分枝杆菌;其已发展出忍受至少一个先前有效药物的抗生性攻击的能力。抗药性菌株可将此抵抗能力延续至其继代。该抗药性可能是由于在细菌细胞中的随机基因突变所致,其改变对单一药物或不同药物的敏感性。

[0009] MDR结核病是一种抗药性结核病的特殊形式,是由于至少对异烟肼和利福平(它们为目前两种最有效的抗-TB药物)有抗性(有或无对其他药物的抵抗性)的细菌所致。因此,不论在先前或以后任何时候予以使用时,"抗药性"均包括多重抗药性。

[0010] 在防治TB流行中另一个因素是潜伏TB的问题。虽然有数十年的结核病(TB)防治计划,仍有约20亿人被结核分支杆菌所感染(虽然无症状)。约10%的这些个体在其生命结束前有发展成具有活性TB的风险。全球TB流行是受到HIV患者被TB感染以及多重抗药性TB菌株(MDR-TB)的增加所刺激。潜伏性TB的再活化是疾病发展的高危险因素,并且造成了HIV感染个体的32%的死亡率。为控制TB的流行,必需发现能杀死潜伏或潜在杆菌的新药物。潜在的TB可通过数种因子,如通过使用免疫抑制剂(如抗生素抗肿瘤坏死因子 α 或干扰素- γ)压抑宿主免疫力而再复发造成疾病。在HIV阳性患者的案例中,唯一可用于潜伏性TB的预防性治疗为利福平、吡嗪酰胺的二至三个月疗法。治疗疗程的效力仍不清楚,此外,治疗的长短在资源有限的环境下也是一项重要的限制。因此强烈需求确定新药物,其可充作对荷有潜在TB杆菌的个体的化学预防剂。

[0011] 结核分支杆菌通过吸入进入健康的人体;它们是借着肺部的肺泡巨噬细胞而被吞噬细胞所吞噬。这导致潜在的免疫反应和肉芽肿的形成,其是由被T细胞环绕的结核分支杆菌所感染的巨噬细胞所组成。在6-8周之后,宿主免疫反应借着巨噬细胞所环绕的某些细胞外杆菌、上皮细胞及周围淋巴组织层的坏疽以及似干酪物质的累积而导致被感染细胞死亡。在健康人体的情况下,大部分的分枝杆菌在这些环境中被杀死,但小部分的杆菌仍存活,且被认为以非复制、低代谢状态存在,而且可忍受像异烟肼的抗-TB药物的杀害。这些杆菌可在经改变的生理环境下维持甚至到一个人的寿命时间,而不会显现任何疾病的临床症状。然而,在10%的这些案例中,这些潜伏的杆菌可再活化引起疾病。对这些续存细菌发生的一个假设是在人体损伤中的病理-生理环境,也就是氧张力减少、营养限制及酸性pH。这些因素被假设为使这些细菌能显性地忍受主要的抗-分枝杆菌药物。

[0012] 除了TB流行的管理以外,有对第一线抗生素的抗药性的新兴问题。一些重要实例包括抗青霉素的肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*)、抗万古霉素的肠球菌、抗甲氧西林(methicillin)的金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、多重抗药性的沙门氏菌(*salmonellae*)。

[0013] 抗生素抗药性的后果是严重的。由抗药性微生物引起的感染对治疗失去反应,造成疾病的延长及更大的死亡危险。治疗失败还导致更长期的感染,其增加在社区中移动的感染人数,并且因此使一般大众曝露于接触抗药性菌株感染的危险中。医院是全球抗微生物剂抗药性问题的一个重要要素。高度易感染患者、广泛及延长抗微生物剂的使用和交叉感染的组合,已造成高度抗药性细菌病原的感染。

[0014] 用抗微生物剂自行治疗是另一个助长抗药性的主要因素。自行治疗的抗微生物剂可能是不必要的,通常是不当剂量的,或不含适宜的份量的活性药物。

[0015] 患者对所建议治疗的依从性是另一个主要问题。患者忘记服药、当其开始感觉变好时中断其治疗、或无法负担整个疗程,因此创造一个微生物能适应而非被杀害的理想环境。

[0016] 由于对多重抗生素的新兴抗药性,医师遭遇无有效治疗的感染。此类感染和发病率、死亡率及财务成本使得增加全球健康照护系统的负担。

[0017] 因此,高度需求可治疗细菌感染的新颖化合物,特别是对分枝杆菌感染,包括抗药性及潜在分枝杆菌感染,以及其它细菌感染,特别是由抗药性细菌菌株所引起的感染。

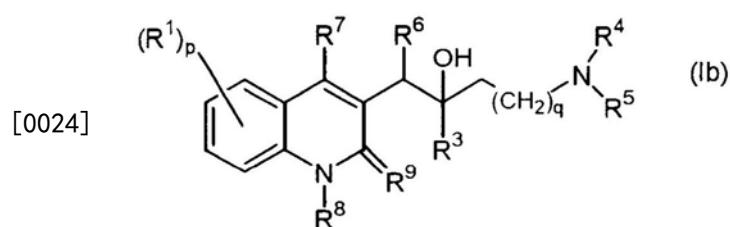
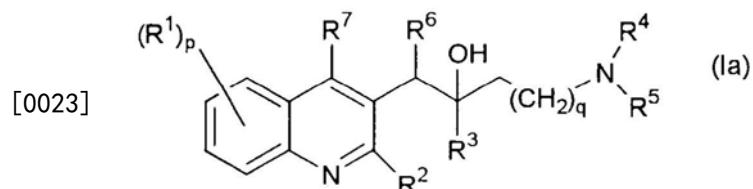
[0018] WO2004/011436、WO2005/070924、WO2005/070430及WO2005/075428揭示某些具有抗分枝杆菌(特别是抗药性结核分支杆菌)活性的取代的喹啉衍生物。WO2005/117875揭示具有抵抗抗药性分枝杆菌菌株活性的取代的喹啉衍生物。WO2006/067048揭示具有抵抗潜在结核病活性的取代的喹啉衍生物。这些取代的喹啉衍生物的一个特别化合物被叙述于Science (2005), 307, 223-227中,且它的作用模式被揭示于WO2006/035051中。

[0019] 其它取代的喹啉类被揭示于US 5,965,572 (美国) 中,用来治疗抗生素抗药性感染,且在W000/34265中用来抑制细菌性微生物的生长。

[0020] 本发明的目的是提供新颖化合物,特别是取代的喹啉衍生物,其具有抑制细菌生长的特性,特别是分枝杆菌以及其它细菌例如链球菌和葡萄球菌,因此这些化合物可用于治疗细菌性疾病,特别是那些由病原性细菌,诸如肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌或结核分支杆菌(包含潜在疾病且包括抗药性结核分支杆菌菌株)、牛结核分枝杆菌、麻风分枝杆菌、禽结核分枝杆菌及海洋分枝杆菌所引起的疾病。

[0021] 发明概述

[0022] 本发明涉及式(Ia)或(Ib)的新颖取代的喹啉衍生物:



[0025] 包括其任何立体化学异构体形式,其中

[0026] q为等于0、1、2、3或4的整数;

[0027] p为等于1、2、3或4的整数;

[0028] R¹为烯基、炔基、-C=N-OR¹¹、氨基、单或二(烷基)氨基、氨基烷基、单或二(烷基)氨基烷基、烷基羰基氨基烷基、氨基羰基、单或二(烷基)氨基羰基、芳基羰基、R^{5a}R^{4a}N烷基、R^{5a}R^{4a}N-、R^{5a}R^{4a}N-C(=O)-;

[0029] R²为氢、烷基氧基、芳基、芳基氧基、羟基、巯基、烷基氨基烷基氧基、烷基硫基、单

或二(烷基)氨基、吡咯烷基或式

[0030] R³为烷基、芳基烷基、芳基-0-烷基、芳基-烷基-0-烷基、芳基、Het、Het-烷基、Het-0-烷基、Het-烷基-0-烷基或

[0031] R⁴及R⁵各自独立地为氢、烷基或苄基;或

[0032] R⁴及R⁵一起并包括与它们所连接的N可形成选自下列的基团:吡咯烷基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吡咯基、咪唑烷基、咪唑烷基、2-咪唑啉基、2-吡唑啉基、咪唑基、吡唑基、三唑基、哌啶基、哌啶基、哌嗪基、咪唑烷基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、吗啉基及硫吗啉基,各基团任选被烷基、卤素、卤烷基、羟基、烷基氧基、氨基、单或二烷基氨基、烷基硫基、烷基氧基烷基、烷基硫基烷基及嘧啶基取代;

[0033] R^{4a}及R^{5a}与它们所连接的氮原子一起形成选自下列的基团:吡咯烷基、哌啶子基、哌嗪基、吗啉代、4-硫吗啉代、2,3-二氢异吲哚-1-基、噻唑烷-3-基、1,2,3,6-四氢吡啶基、六氢-1H-氮杂环庚烯基、六氢-1H-1,4-二氮杂环庚烯基、六氢-1,4-氧杂氮杂环庚烯基、1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基、吡咯啉基、吡咯基、咪唑烷基、咪唑烷基、2-咪唑啉基、2-吡唑啉基、咪唑基、吡唑基、三唑基、哌啶基、哌嗪基、嘧啶基、吡嗪基及三嗪基,各基团任选被1、2、3或4个取代基取代,各取代基独立地选自烷基、卤烷基、卤素、芳基烷基、羟基、烷基氧基、氨基、单或二烷基氨基、烷基硫基、烷基硫基烷基、芳基、吡啶基或嘧啶基;

[0034] R⁶为芳基¹或Het;

[0035] R⁷为氢、卤素、烷基、芳基或Het;

[0036] R⁸为氢或烷基;

[0037] R⁹为氧代;或

[0038] R⁸及R⁹一起形成-CH=CH-N=基团;

[0039] R¹¹为氢或烷基;

[0040] 芳基为同素环,其选自苯基、萘基、苊基(acenaphthyl)或四氢萘基,各自任选被1、2或3个取代基取代,各取代基独立地选自羟基、卤素、氰基、硝基、氨基、单或二烷基氨基、烷基、卤烷基、烷基氧基、卤烷基氧基、羧基、烷基氧基羰基、氨基羰基、吗啉基或单或二烷基氨基羰基;

[0041] 芳基¹为同素环,其选自苯基、萘基、苊基或四氢萘基,各自任选被1、2或3个取代基取代,各取代基独立地选自羟基、卤素、氰基、硝基、氨基、单或二烷基氨基、烷基、卤烷基、烷基氧基、烷基硫基、卤烷基氧基、羧基、烷基氧基羰基、氨基羰基、吗啉基、Het或单或二烷基氨基羰基;

[0042] Het为单环杂环,其选自N-苯氧基哌啶基、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、吡嗪基或哒嗪基;或双环杂环,其选自喹啉基、喹噁啉基、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(dioxinyl)或苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基(dioxolyl);各单环及双环杂环任选被1、2或3个取代基取代,各取代基独立地选自卤素、羟基、烷基或烷基氧基;

[0043] 其N-氧化物、其药学可接受的盐或其溶剂化物。

[0044] 当于本丈中任何时间使用时,"式(Ia)或(Ib)化合物"或"本发明化合物"亦指包括它们的药学可接受的盐或它们的N-氧化物形式或它们的溶剂化物。

[0045] 式(Ia)及(Ib)化合物为互相关连的,例如其中R⁹等于氧代的式(Ib)化合物为R²等于羟基的式(Ia)化合物的互变异构同等物(酮-烯醇互变异构)。

[0046] 在Het的定义中,其意为包括杂环类的所有可能异构形式,例如,比咯基包括1H-吡咯基及2H-吡咯基。

[0047] 若不另外指明,在如前文或后文所提及的式(Ia)或(Ib)化合物的取代基的定义中所列的芳基、芳基¹或Het(参见例如R³),可被任何或适宜的环碳或杂原子连接至式(Ia)或(Ib)分子的其余部分。因此,例如当Het为咪唑基时,其可为1-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基及类似物。

[0048] 从取代基画到环系的线表示键会被连接到任何适宜的环原子上。

[0049] 如前文或后文所提及的药学可接受的盐意指包含式(Ia)或式(Ib)化合物所能形成的治疗活性的无毒酸加成盐形式。该酸加成盐类可通过用适宜酸类处理式(Ia)或式(Ib)化合物的碱形式而获得,该酸类为例如无机酸类,例如氢卤酸(特别是氢氯酸、氢溴酸)、硫酸、硝酸及磷酸;有机酸类,例如乙酸、羟基乙酸、丙酸、乳酸、丙酮酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、顺丁烯二酸、反丁烯二酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、苯磺酸、对-甲苯磺酸、环己烷基氨基磺酸、水杨酸、对-氨基水杨酸及巴莫酸(pamoic acid)。

[0050] 包含酸性质子的式(Ia)或(Ib)化合物可通过用适宜的有机及无机碱类处理予以转变成它们的治疗活性的无毒金属或胺加成盐形式。如前文或后文所提及的药学可接受的盐类亦指包含式(Ia)或式(Ib)化合物所能形成的治疗活性的无毒金属或胺加成盐形式(碱加成盐形式)。适宜的碱加成盐形式包含例如铵盐类、碱金属及碱土金属盐类,例如锂、钠、钾、镁、钙盐等,与有机碱的盐类,例如伯、仲和叔脂族及芳香族胺类,诸如甲胺、乙胺、丙胺、异丙胺、四丁胺异构体、二甲胺、二乙胺、二乙醇胺、二丙胺、二异丙胺、二-正-丁胺、吡咯烷、哌啶、吗啉、三甲胺、三乙胺、三丙胺、奎宁环(quinuclidine)、吡啶、喹啉及异喹啉、1,2-双(苄基氨基)乙烷(benzathine)、N-甲基-D-葡萄糖胺、2-氨基-2-(羟基甲基)-1,3-丙二醇、海巴青霉素(hydrabamine)盐类及与氨基酸的盐类,诸如精氨酸、赖氨酸等。

[0051] 相反地,该酸或碱加成盐类可用适宜的碱或酸处理而被转变成游离形式。

[0052] 术语"药学可接受的盐"亦包括式(Ia)或(Ib)化合物所能形成的季铵盐(四级胺类化合物),是通过式(Ia)或(Ib)化合物的碱性氮与适宜的季铵化试剂之间的反应所形成的,诸如任选取代的C₁₋₆烷基卤化物、芳基C₁₋₆烷基卤化物、C₁₋₆烷基羰基卤化物、芳基羰基卤化物、HetC₁₋₆烷基卤化物或Het羰基卤化物,例如甲基碘化物或苄基碘化物。优选地,Het代表选自呋喃基或噻吩基的单环杂环;或选自苯并呋喃基、苯并噻吩基的双环杂环;各单环及双环杂环可任选被1、2或3个取代基取代,各取代基独立地选自卤素、烷基及芳基。优选地,季铵化试剂为C₁₋₆烷基卤化物。亦可使用具有良好离去基团的其它反应物,诸如三氟甲烷磺酸C₁₋₆烷酯、甲烷磺酸C₁₋₆烷酯及对-甲苯磺酸C₁₋₆烷酯。四级胺类化合物具有带有正电荷的氮。药学可接受的抗衡离子包括氯、溴、碘、三氟乙酸根、乙酸根、三氟甲烷磺酸根、硫酸根、磷酸根。优选地,该抗衡离子为碘。选择的抗衡离子可使用离子交换树脂予以导入。

[0053] 术语溶剂化物包括式(Ia)或(Ib)化合物所能形成的水合物及溶剂加成形式以及

它们盐类。此类形式的实例为例如水合物、醇化物等。

[0054] 在本申请案的框架中,本发明化合物本质上意在包括它的所有立体化学异构形式。前文或后文所使用的术语“立体化学异构形式”限定为式(Ia)及(Ib)化合物及它们的N-氧化物、药学可接受的盐或生理功能性衍生物可能具备的所有可能立体异构形式。除非另有提及或另有指明,化合物的化学命名代表所有可能的立体化学异构形式的混合物。

[0055] 尤其是,立体中心可具有R-或S-构型;在双价环状(部分)饱和基团上的取代基可具有顺式-或反式-构型。包含双键的化合物可在该双键上具有E(*entgegen*)或Z(*zusammen*)-立体化学。术语顺式、反式、R、S、E及Z为本领域技术人员所熟知。

[0056] 式(Ia)及(Ib)化合物的立体化学异构形式明显地意欲包含在本发明范围内。

[0057] 特别重要的是那些立体化学纯的式(Ia)或(Ib)化合物。

[0058] 根据CAS-命名常规,当已知绝对构型的两个立体中心存在于一个分子中时,R或S描述符被指定(以Cahn-Ingold-Prelog顺序规则为准)为最低数字的手性中心-即参考中心。第二个立体中心的构型利用相对描述符[R*,R*]或[R*,S*]予以表示,其中R*总是被指定为参考中心,并且[R*,R*]表示有相同手性的中心,而[R*,S*]表示不同手性的中心。例如,若在一个分子中的最低数字手性中心具有S构型,且第二中心为R,则立体描述符被称为S-[R*,S*]。若使用“ α ”及“ β ”:在具有最低环数目的环系中,在不对称碳原子上的最高优先取代的位置总是随意地在环系统中所测量的平均面的“ α ”位置上。若其在环系所测量的平均面的同侧,则在环系中其它不对称碳原子上的最高优先取代的位置相对于在参考原子上的最高优先取代的位置被称为“ α ”,或者若其在环系所测量的平均面的另一侧,则称为“ β ”。

[0059] 当一特定的立体异构形式被表示时,这表示该形式为基本上无其它异构体,亦即与低于50%相关,优选低于20%、更优选低于10%,甚至较优选低于5%,再更优选低于2%及最优选低于1%的其它异构体。因此,例如当式(Ia)或(Ib)化合物被称为(R,S)时,这表示该化合物基本上无(S,R)异构体。

[0060] 式(Ia)及(Ib)化合物以及一些中间体化合物通常在它们的结构中具有至少2个立体中心,这可能导致至少4种立体化学不同的结构。

[0061] 式(Ia)及(Ib)化合物可以对映异构体的混合物(特别是消旋混合物)的形式予以合成,其可根据本领域技术人员已知的拆分方法互相分离。式(Ia)及(Ib)的消旋化合物可通过与适宜的手性酸反应而被转化成相对应的非对映异构盐形式。该非对映异构盐形式接着被分离,例如通过选择性或分级结晶,并且经碱化使对映异构体从其中释放。另一个分离式(Ia)及(Ib)化合物的对映异构形式的方式涉及到使用手性固定相的液相色谱法。该纯立体化学异构形式亦可从适宜的起始物质的相对应纯的立体化学异构形式衍生,前提是该反应立体化学特定性地发生。优选地,若想要特定的立体异构体,该化合物将通过立体专一性方法来合成。这些方法有利地使用对映异构纯的起始物质。

[0062] 式(Ia)或(Ib)化合物的互变形式意指包含其中例如烯醇基被转化成酮基基团(酮-烯醇互变化)的那些式(Ia)或(Ib)化合物。本发明的式(Ia)或(Ib)化合物或者中间体的互变形式意欲被本发明的范围所涵盖。

[0063] 本发明化合物的N-氧化物形式意指包含其中一或数个叔氮原子被氧化成所谓N-氧化物的式(Ia)或(Ib)化合物。

[0064] 式(Ia)及(Ib)化合物可根据本领域已知用来将三价氮转化成其N-氧化物形式的

方法予以转化成相对应的N-氧化物形式。该N-氧化反应通常可通过将式(Ia)或(Ib)的起始物质与适宜的有机或无机过氧化物反应而进行。适宜的无机过氧化物包含例如过氧化氢、碱金属或碱土金属过氧化物,例如过氧化钠、过氧化钾;适宜的有机过氧化物可包含过氧酸类,诸如苯甲过氧酸或卤素取代的苯甲过氧酸,例如3-氯苯甲过氧酸;过氧代烷酸类,例如过氧乙酸,烷基过氧化氢,例如叔丁基过氧化氢。适宜的溶剂为例如水、低级醇类,例如乙醇及类似物;烃类,例如甲苯;酮类,例如2-丁酮;卤化烃类,例如二氯甲烷;及此类溶剂的混合物。

[0065] 在本申请的框架内,本发明化合物本质上意欲包含它的化学元素的所有同位素组合。在本申请的框架内,一种化学元素,特别是当关系到式(Ia)或(Ib)化合物被提及时,乃包含此元素的所有同位素及同位素混合物,不管是天然发生或合成制造的,不管是天然丰度的或同位素富集形式。尤其,当提及氢时,应了解指的是¹H、²H、³H及其混合物;当提及碳时,应了解指的是¹¹C、¹²C、¹³C、¹⁴C及其混合物;当提及氮时,应了解指的是¹⁵N、¹⁴N、¹⁵N及其混合物;当提及氧时,应了解指的是¹⁶O、¹⁵O、¹⁶O、¹⁷O、¹⁸O及其混合物;及当提及氟时,应了解指的是¹⁸F、¹⁹F及其混合物。

[0066] 因此本发明化合物固然包含一种具有一种或多种元素的一种或多种同位素的化合物及其混合物,包括放射活性化合物,亦称为放射标记化合物,其中一个或多个放射活性原子还被一个它的放射活性同位素所置换。所谓“放射标记化合物”意指式(Ia)或(Ib)的任意化合物、其药学可接受的盐或其N-氧化物形式或其溶剂化物,其包含至少一种放射活性原子。例如,一化合物可被标记正电子或γ放射放射性同位素。就放射配体-结合技术(膜受体分析)而言,³H-原子或¹²⁵I-原子为被选择置换的原子。就成像而言,最常被使用的正电子发射(PET)放射活性同位素为¹¹C、¹⁸F、¹⁵O及¹³N,它们均为加速器所产生,并且分别具有20、100、2及10分钟的半生期。由于这些放射活性同位素的半生期太短,其仅能在具有加速器的机构中在它们制造之处使用它们,因而限制它们的应用。这些最被广泛使用的是¹⁵F、^{99m}Tc、²⁰¹Tl及¹²³I。这些放射活性同位素的处理、它们的制造、分离以及掺入分子是本领域技术人员熟知的。

[0067] 尤其是,放射活性原子选自氢、碳、氮、硫、氧及卤素。优选地,放射活性原子选自氢、碳及卤素。

[0068] 尤其是,放射活性同位素选自³H、¹¹C、¹⁸F、¹²²I、¹²³I、¹²⁵I、¹³¹I、⁷⁵Br、⁷⁶Br、⁷⁷Br及⁸²Br。优选地,放射活性同位素选自³H、¹¹C及¹⁸F。

[0069] 在本申请的框架内,烷基为具有1至6个碳原子的直链或支链饱和烃基团;或为具有3至6个碳原子的环状饱和烃基团;或为连接至具有1至6个碳原子的直链或支链饱和烃基团的具有3至6个碳原子的环状饱和烃基团;其中各碳原子可任选被氰基、羟基、C₁₋₆烷基氨基或氧代取代。

[0070] 优选地,烷基为具有1至6个碳原子之直链或支链饱和烃基团;或为具有3至6个碳原子之环状饱和烃基团;其中各碳原子可任选被羟基或C₁₋₆烷基氨基取代。

[0071] 优选地,烷基为甲基、乙基或环己基甲基,更优选为甲基或乙基。在前文或后文所使用之所有定义中,烷基的一个令人关注的实施方案为C₁₋₆烷基,其代表具有1至6个碳原子的直链或支链饱和烃基团,诸如甲基、乙基、丙基、2-甲基-乙基、戊基、己基及类似物。C₁₋₆烷基的优选亚组是C₁₋₄烷基,其代表具有1至4个碳原子的直链或有支链饱和烃基团,诸如甲

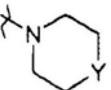
基、乙基、丙基、2-甲基-乙基及类似物。

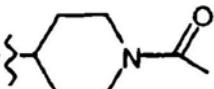
[0072] 在本申请的框架内, C_{2-6} 烯基为具有2至6个包含双键的碳原子的直链或支链烃基团, 诸如乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基等; C_{2-6} 炔基为具有2至6个包含三键的碳原子的直链或支链烃基团, 诸如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等; C_{3-6} 环烷基为具有3至6个碳原子的环状饱和烃基团, 并且一般为环丙基、环丁基、环戊基、环己基。

[0073] 在本申请的框架内, 卤素为选自氟、氯、溴及碘的取代基, 卤烷基为具有1至6个碳原子的直链或支链饱和烃基团, 或者是连接至具有1至6个碳原子的直链或支链饱和烃基团的具有3至6个碳原子的环状饱和烃基团; 其中一个或多个碳原子可被一个或多个卤原子予以取代。优选地, 卤素为溴、氟或氯; 尤其是氯或溴。优选地, 卤烷基为多卤素 C_{1-6} 烷基, 其被定义为单-或多卤素取代的 C_{1-6} 烷基, 例如, 具有一个或多个氟原子的甲基, 例如二氟甲基、三氟甲基、1,1-二氟乙基等。如果一个卤原子被连接至卤烷基或多卤素 C_{1-6} 烷基定义中的烷基或 C_{1-6} 烷基, 则它们可为相同或不同。

[0074] 第一有利的实施方案涉及如前文所述有利实施方案的式(Ia)或(Ib)化合物或其任何亚群, 其中

[0075] R^1 为 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-C=N-OR^{11}$ 、氨基、单或二(C_{1-6} 烷基)氨基、氨基 C_{1-6} 烷基、单或二(C_{1-6} 烷基)氨基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羰基氨基 C_{1-6} 烷基、氨基羰基、单或二(C_{1-6} 烷基)氨基羰基、芳基羰基、 $R^{5a}R^{4a}N$ 烷基、 $R^{5a}R^{4a}N-$ 、 $R^{5a}R^{4a}N-C(=O)-$;

[0076] R^2 为氢、 C_{1-6} 烷基氧基、芳基、芳基氧基、羟基、巯基、 C_{1-6} 烷基氧基 C_{1-6} 烷基氧基、 C_{1-6} 烷基硫基、单或二(C_{1-6} 烷基)氨基、吡咯烷基或式  的基团, 其中Y为 CH_2 、O、S、NH或N- C_{1-6} 烷基;

[0077] R^3 为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、芳基 C_{1-6} 烷基、芳基-0- C_{1-6} 烷基、芳基- C_{1-6} 烷基-0- C_{1-6} 烷基、芳基、Het、Het- C_{1-6} 烷基、Het-0- C_{1-6} 烷基或Het- C_{1-6} 烷基-0- C_{1-6} 烷基或 

苯基;

[0078] R^4 及 R^5 各自独立地为氢、 C_{1-6} 烷基或苄基; 或

[0079] R^4 及 R^5 一起并包括与它们所连接的N可形成选自下列的基团: 吡咯烷基、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、哌啶基、哌嗪基、咪唑烷基、哒嗪基、嘧啶基、哌嗪基、三嗪基、吗啉基及硫吗啉基, 各基团任选被 C_{1-6} 烷基、卤素、卤素 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷基氧基、氨基、单或二(C_{1-6} 烷基)氨基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基硫基 C_{1-6} 烷基及嘧啶基取代;

[0080] R^{4a} 及 R^{5a} 与它们所连接的氮原子一起形成选自下列的基团: 吡咯烷基、哌啶子基、哌嗪基、吗啉代、4-硫吗啉代、2,3-二氢异吲哚-1-基、噻唑烷-3-基、1,2,3,6-四氢吡啶基、六氢-1H-氮杂环庚烯基、六氢-1H-1,4-二氮杂环庚烯基、六氢-1,4-氧杂氮杂环庚烯基、1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基、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、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、哌嗪基及三嗪基, 各基团任选被1、2、3或4个取代基取代, 各取代基独立地选自 C_{1-6} 烷基、多卤素 C_{1-6} 烷基、卤素、芳基 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷基氧基、 C_{1-6} 烷基氧基 C_{1-6} 烷基、氨基、单或二(C_{1-6} 烷基)氨基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷

基氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基硫基 C_{1-6} 烷基、芳基、吡啶基或嘧啶基；

[0081] R^6 为芳基¹或Het；

[0082] R^7 为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、芳基或Het；

[0083] R^8 为氢或 C_{1-6} 烷基；

[0084] R^9 为氧化代；或

[0085] R^8 及 R^9 一起形成-CH=CH-N=基团；

[0086] R^{11} 为氢或 C_{1-6} 烷基；

[0087] 芳基为同素环，其选自苯基、萘基、苊基或四氢萘基，各自任选被1、2或3个取代基取代，各取代基独立地选自羟基、卤素、氰基、硝基、氨基、单或二(C_{1-6} 烷基)氨基、 C_{1-6} 烷基、多卤素 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氧基、卤素 C_{1-6} 烷基氧基、羧基、 C_{1-6} 烷基氧基羧基、氨基羧基、吗啉基或单或二(C_{1-6} 烷基)氨基羧基；

[0088] 芳基¹为同素环，其选自苯基、萘基、苊基或四氢萘基，各自任选被1、2或3个取代基取代，各取代基独立地选自羟基、卤素、氰基、硝基、氨基、单或二(C_{1-6} 烷基)氨基、 C_{1-6} 烷基、多卤素 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氧基、 C_{1-6} 烷基硫基、卤素 C_{1-6} 烷基氧基、羧基、 C_{1-6} 烷基氧基羧基、氨基羧基、吗啉基、Het或单或二(C_{1-6} 烷基)氨基羧基；

[0089] Het为单环杂环，其选自N-苯氧基哌啶基、哌啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、恶唑基、异恶唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基；或双环杂环，其选自喹啉基、喹恶啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并恶唑基、苯并异恶唑基、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；各单环及双环杂环任选被1、2或3个取代基取代，各取代基独立地选自卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷基氧基。

[0090] 第二有利的实施方案涉及如前文所述有利实施方案的式(Ia)或(Ib)化合物或其任何亚群，其中 R^1 为 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、-C=N-OR¹¹、氨基、单或二(C_{1-6} 烷基)氨基、氨基 C_{1-6} 烷基、单或二(C_{1-6} 烷基)氨基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羧基氨基 C_{1-6} 烷基、氨基羧基、单或二(C_{1-6} 烷基)氨基羧基、R^{5a}R^{4a}N烷基、R^{5a}R^{4a}N-、R^{5a}R^{4a}N-C(=O)-；特别是其中R¹为 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、-C=N-OR¹¹、R^{5a}R^{4a}N烷基、R^{5a}R^{4a}N-、R^{5a}R^{4a}N-C(=O)-；更特别是其中R¹为 C_{2-6} 烯基或-C=N-OR¹¹。

[0091] 第三有利的实施方案涉及如前文所述有利实施方案的式(Ia)或(Ib)化合物或其任何亚群，其中p等于1。

[0092] 第四有利的实施方案涉及如前文所述有利实施方案的式(Ia)或(Ib)化合物或其任何亚群，其中R²为氢、烷基氧基或烷基硫基，特别是氢、 C_{1-6} 烷基氧基或 C_{1-6} 烷基硫基。更特别是，R²为 C_{1-6} 烷基氧基，优选甲氧基。

[0093] 第五有利的实施方案涉及如前文所述有利实施方案的式(Ia)或(Ib)化合物或其任何亚群，其中R³为烷基、芳基烷基、芳基或Het；特别是 C_{1-6} 烷基、芳基 C_{1-6} 烷基、芳基或Het；更特别是 C_{1-6} 烷基，任选取代的苯基，任选取代的萘基，芳基 C_{1-6} 烷基其中芳基代表任选取代的苯基或任选取代的萘基，或Het；再更特别是任选取代的苯基、任选取代的萘基、芳基 C_{1-6} 烷基其中芳基代表任选取代的苯基或任选取代的萘基；其中该任选的取代基优选是卤素，例如氯。优选地，R³为苯基；萘基；苯基 C_{1-6} 烷基或萘基 C_{1-6} 烷基。

[0094] 第六有利的实施方案涉及如前文所述有利实施方案的式(Ia)或(Ib)化合物或其任何亚群，其中q等于1、2或3。更优选地，q等于1或3。

[0095] 第七有利的实施方案涉及如前文所述有利实施方案的式(Ia)或(Ib)化合物或其任何亚群,其中R⁴及R⁵各自独立地代表氢或C₁₋₆烷基,特别是C₁₋₆烷基,更特别是甲基或乙基。优选地,R⁴及R⁵为甲基。

[0096] 第八有利的实施方案涉及如前文所述有利实施方案的式(Ia)或(Ib)化合物或其任何亚群,其中R⁴及R⁵与它们所连接的氮原子一起形成选自下列的基团:哌啶子基、哌嗪基、吗啉代、咪唑基、三唑基,各所述环任选被C₁₋₆烷基取代;更特别是哌啶子基。

[0097] 第九有利的实施方案涉及如前文所述有利实施方案的式(Ia)或(Ib)化合物或其任何亚群,其中R⁶为任选被卤素、氰基或C₁₋₆烷基氧基取代的苯基;特别是任选被卤素取代的苯基。

[0098] 第十有利的实施方案涉及如前文所述有利实施方案的式(Ia)或(Ib)化合物或其任何亚群,其中R⁷为氢。

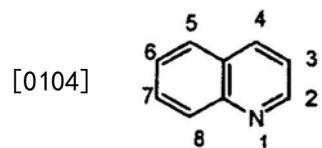
[0099] 第十一有利的实施方案涉及如前文所述有利实施方案的式(Ia)或(Ib)化合物或其任何亚群,其中该化合物为式(Ia)化合物。

[0100] 第十二有利的实施方案涉及如前文所述有利实施方案的式(Ia)或(Ib)化合物或其任何亚群,其中该化合物为式(Ib)化合物并且其中R⁸为氢以及R⁹为氧代。

[0101] 第十三有利的实施方案涉及如前文所述有利实施方案的式(Ia)或(Ib)化合物或其任何亚群,其中该化合物为式(Ib)化合物,特别是其中R⁸为烷基,更优选C₁₋₆烷基,例如甲基。

[0102] 第十四有利的实施方案涉及如前文所述有利实施方案的式(Ia)或(Ib)化合物或其任何亚群,其中R¹位于喹啉环的位置6上。

[0103] 在本申请的框架内,式(Ia)或(Ib)化合物的喹啉环编号如下:



[0105] 第十四有利的实施方案涉及如前文所述有利实施方案的式(Ia)或(Ib)化合物或其任何亚群,其中芳基为苯基或萘基,更优选苯基,各自任选被一或二个选自卤素(例如氯)、氰基、烷基(例如甲基)或烷基氧基(例如甲氧基)的取代基取代。

[0106] 第十五有利的实施方案涉及如前文所述有利实施方案的式(Ia)或(Ib)化合物或其任何亚群用于制造供治疗革兰氏阳性菌和/或革兰氏阴性菌的细菌感染(优选地,革兰氏阳性菌的细菌感染)的医药品的用途。

[0107] 第十六有利的实施方案涉及如前文所述有利实施方案的式(Ia)或(Ib)化合物或其任何亚群用于制造供治疗细菌感染的医药品的用途,其中该式(Ia)或(Ib)化合物具有抗至少一种细菌的IC₉₀<15μl/ml,特别是革兰氏阳性菌;优选地IC₉₀<10μl/ml;更优选地IC₉₀<5μl/ml;该IC₉₀值是如下文所述来测定。

[0108] 第十七有利的实施方案涉及如前文所述有利实施方案的式(Ia)化合物或其任何亚群,其中适用一或多个(优选所有的)下列定义:

[0109] R¹为C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、-C=N-OR¹¹、氨基、氨基C₁₋₆烷基、单或二(C₁₋₆烷基)氨基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基羧基氨基C₁₋₆烷基、单或二(C₁₋₆烷基)氨基羧基、芳基羧基、R^{5a}R^{4a}N烷基、

$R^{5a}R^{4a}N^-$ 、 $R^{5a}R^{4a}N-C(=O)^-$ ；

[0110] R^2 为烷基氨基，特别是 C_{1-6} 烷基氨基；优选甲氨基；

[0111] R^3 为芳基烷基或芳基；特别是苯基、萘基或任选被卤素取代的苯基 C_{1-6} 烷基；

[0112] R^4 及 R^5 为 C_{1-6} 烷基；特别是甲基；或 R^4 及 R^5 与它们连接的氮原子一起形成哌啶子基；

[0113] R^6 为任选被卤素取代的苯基；

[0114] R^7 为氢；

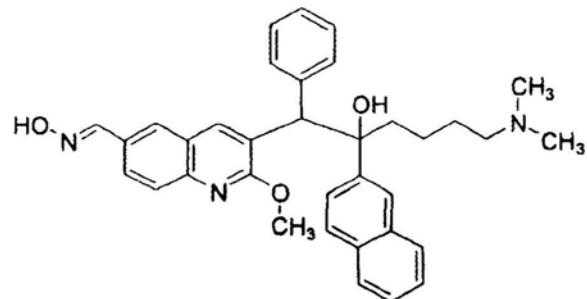
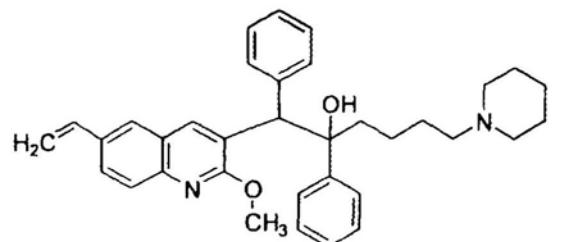
[0115] R^{11} 为氢或 C_{1-4} 烷基；特别是氢或甲基；

[0116] q为1或3；

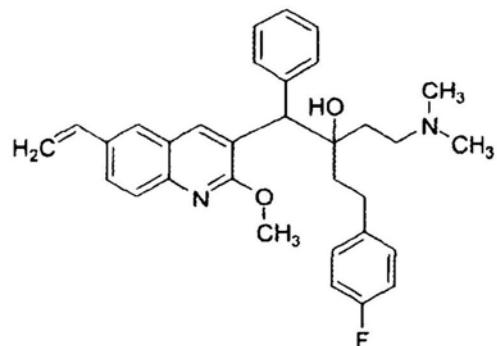
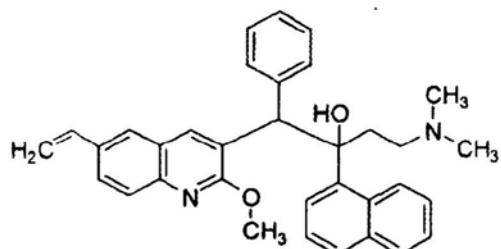
[0117] p为1。

[0118] 优选地，在如前文所述有利实施方案的式(Ia)或(Ib)化合物或其任何亚群中，术语“烷基”代表 C_{1-6} 烷基，更优选 C_{1-4} 烷基，而术语卤烷基代表多卤素 C_{1-6} 烷基。

[0119] 最优选的式(Ia)化合物是选自以下的化合物



[0120]



[0121] 包括其任何立体化学异构体形式，

[0122] 其药学可接受的盐、其N-氧化物形式或其溶剂化物。

[0123] 特别地，优选的式(Ia)化合物为化合物7、33、9或34(参见下文表格)；其药学可接受的盐、其N-氧化物形式或其溶剂化物。

[0124] 优选地，式(Ia)或(Ib)化合物为一种特定的对映异构体的混合物(下文称为特定的A或B非对映异构体)，因此基本上不含其它非对映异构体。若式(Ia)或(Ib)化合物具有两手性中心，这表示该化合物为一种混合物，特别是一种(R,S)与(S,R)对映异构体的消旋混合物，或为一种混合物，特别是一种(R,R)与(S,S)对映异构体的消旋混合物。下文中，该混合物，特别是2个对映异构体的消旋混合物，被称为非对映异构体A或B。消旋混合物被称为A或B应视其在合成过程是第一个被分离(亦即A)或第二个被分离(亦即B)而定。更优选地，式(Ia)或(Ib)化合物为一特定对映异构体(基本上不含其它对映异构体)。若式(Ia)或(Ib)化合物具有两手性中心，这表示化合物为(R,S)、(S,R)、(R,R)或(S,S)对映异构体。下文中，该特定对映异构体被称为A1、A2、B1或B2。对映异构体被称为A1、A2、B1或B2应视其在合成过程中是第一个或第二个(1或2)被分离的，以及其是由A(A1、A2)或B(B1、B2)所分离而定。

[0125] 药理学

[0126] 已令人惊讶地证实本发明化合物适于治疗细菌性感染，包括分枝杆菌感染，特别是由例如结核分支杆菌(包括它的潜伏性及抗药性形式)、牛结核分枝杆菌、麻风分枝杆菌、禽结核分枝杆菌、麻风分枝杆菌及海洋分枝杆菌的病原性分枝杆菌所引起的那些疾病。因此本发明还涉及上述定义的式(Ia)或(Ib)化合物、其药学可接受的盐或其N-氧化物形式或其溶剂化物作为医药品的用途，特别是作为治疗包括分枝杆菌感染的细菌性感染的医药品的用途。

[0127] 此外，本发明还涉及式(Ia)或(Ib)化合物、其药学可接受的盐或其N-氧化物形式或其溶剂化物以及后文所述它的任何药物组合物，用来制造供治疗细菌感染(包括分枝杆菌感染)的医药品的用途。

[0128] 因此，在另一方面，本发明提供一种治疗遭受或处于细菌感染(包括分枝杆菌感染)风险的患者的方法，包括给药治疗有效量的本发明化合物或药物组合物给患者。

[0129] 除了它们的抗分枝杆菌的活性之外，本发明化合物亦具有抗其它细菌的活性。通常，细菌病原体可被分类为革兰氏-阳性或革兰氏-阴性病原体。具有对抗革兰氏-阳性及革兰氏-阴性病原体的抗生素化合物通常被认为具有广谱的活性。本发明的化合物被认为对革兰氏-阳性和/或革兰氏-阴性细菌病原体具有活性，特别是抵抗革兰氏-阳性细菌。尤其是，本发明化合物对抗至少一种革兰氏-阳性细菌是有活性的，较优选是对抗数种革兰氏-阳性细菌，更优选是对抗一种或多种革兰氏-阳性细菌和/或一种或多种革兰氏-阴性细菌。

[0130] 本发明化合物具有杀菌或抑菌活性。

[0131] 革兰氏-阳性及革兰氏-阴性好氧和厌氧细菌的实例包括葡萄球菌，例如金黄色葡萄球菌(*S.aureus*)；肠球菌(*Enterococci*)，例如链状肠球菌(*E.faecalis*)；链球菌，例如肺炎链球菌(*S.pneumoniae*)、变形链球菌(*S.mutans*)、化脓性链球菌(*S.pyogens*)；杆菌(*Bacilli*)，例如枯草杆菌(*Bacillus subtilis*)；李斯特菌属(*Listeria*)，例如单核细胞增多性李斯特菌(*Listeria monocytogenes*)；嗜血菌属(*Haemophilus*)，例如流感嗜血杆菌(*H.influenza*)；莫氏杆菌属(*Moraxella*)，例如流行性感冒嗜血杆菌(*M.catarrhalis*)；假单胞菌属(*Pseudomonas*)，例如绿脓杆菌(*Pseudomonas aeruginosa*)；及艾氏菌属

(*Escherichia*)，例如大肠杆菌。革兰氏-阳性病原体，例如葡萄球菌、肠球菌及链球菌，是特别重要的，因为会发展出难以治疗并且一旦建立就难以从例如医院环境消除的抗药性菌株。此类菌株的实例为抗甲氧西林的金黄色葡萄球菌 (MRSA)、抗甲氧西林的凝固酶阴性葡萄球菌 (MRCNS)、抗青霉素的肺炎链球菌及多重抗药性的屎肠球菌 (*Enterococcus faecium*)。

[0132] 本发明化合物还显示出抵抗抗药性菌株的活性。

[0133] 本发明的化合物抗肺炎链球菌及金黄色葡萄球菌(包括抗药性金黄色葡萄球菌，诸如抗甲氧西林的金黄色葡萄球菌 (MRSA))特别具有活性。本发明化合物特别具抗肺炎链球菌的活性。

[0134] 因此，本发明还涉及式 (Ia) 或 (Ib) 化合物、其药学可接受的盐或其N-氧化物形式以及后文所述它的任何药物组合物用于制造供治疗细菌感染(包括由葡萄球菌和/或链球菌所引起的感染)的医药品的用途。

[0135] 因此，另一方面，本发明提供一种治疗遭受或处于细菌感染(包括由葡萄球菌和/或链球菌所引起的感染)风险的患者的方法，包括给药治疗有效量的本发明化合物或药物组合物给患者。

[0136] 不受限于任何理论，已教导本发明化合物的活性在于抑制F1F0ATP合成酶，特别是抑制F1F0ATP合成酶的F0络合物，更特别是抑制F1F0ATP合成酶的F0络合物的亚单元c，导致通过细菌消耗细胞ATP的浓度而杀死细菌。因此，特别地，本发明的化合物对那些存活取决于F1F0ATP合成酶的适度作用的细菌具有活性。

[0137] 通过本发明的化合物治疗的细菌感染包括例如中枢神经系统感染、外耳感染、中耳感染，例如急性耳炎传染；颅窦感染；眼睛感染；口腔感染，例如牙齿、牙龈及黏膜感染；上呼吸道感染、下呼吸道感染；泌尿生殖器感染；肠胃感染；妇科感染；败血症；骨头及关节感染；皮肤及皮肤结构感染；细菌性心内膜炎；灼伤；手术的抗菌预防及免疫抑制患者的抗菌预防，诸如接受癌症化学治疗的患者或器官移植患者。

[0138] 不论前文或后文是否使用，化合物可治疗细菌感染表示该化合物可治疗一个或多个细菌性菌株的感染。

[0139] 本发明还涉及一种组合物，包含药学可接受的载体以及作为活性成份的治疗有效量的本发明化合物。本发明化合物可被调配成用于给药目的的各种医药形式。作为适宜的组合物，可引用通常被应用于全身性施用药物的所有组合物。为制备本发明的药物组合物，作为活性成份的有效量的特定化合物，任选为加成盐形式，与药学可接受的载体组合为紧密的混合物，该载体可采用广泛种类的形式，要根据所期望给药的制剂形式而定。这些药物组合物理想的是特别适于口服或非肠道注射给药的单位剂量形式。例如，在制备口服剂型的组合物中，可使用任何常用的药用介质，诸如水、二醇类、油类、醇类及类似物，在口服液态制剂的情况下诸如混悬剂、糖浆剂、酏剂、乳剂及溶液剂；或在粉末剂、药丸剂、胶囊剂及片剂的情况下固体载体，诸如淀粉、糖类、高岭土、稀释剂、润滑剂、黏合剂、崩解剂及类似物。在明显使用固体药用载体的情况下，因为其容易给药，片剂及胶囊剂代表最有利的口服剂量单位形式。对于胃肠外用组合物，载体通常包含无菌水(至少是大部分)，但例如助溶的其它成份也可被包括。例如，可注射溶液可以包含盐水溶液、葡萄糖溶液、或食盐及葡萄糖溶液的混合物的载体来制备。可注射混悬剂也可以适宜的液态载体、悬浮剂及类似物来制

备。还包括的是在临用前意欲转化成液体形式制剂的固体形式制剂。

[0140] 视给药模式而定，药物组合物优选包含0.05至99重量%，更优选0.1至70重量%，甚至更优选0.1至50重量%的活性成份，以及1至99.95重量%，更优选30至99.9重量%，甚至更优选50至99.9重量%的药学可接受的载体，所有的百分比是以组合物的总重量为基准。

[0141] 药物组合物可额外包含各种本领域已知的其它成份，例如润滑剂、稳定剂、缓冲剂、乳化剂、黏度-调节剂、表面活性剂、防腐剂、香味剂或着色剂。

[0142] 特别有利的是以容易给药且剂量均匀的单位剂量形式来调配前述的药物组合物。在此所用的单位剂量形式指的是适于单位剂量的物理上分离的单元，各单元包含预定量的活性成份(其为经计算以产生期望的治疗效果)并结合所需的药用载体。此单位剂量形式的实例为片剂(包括刻痕或包衣的片剂)、胶囊剂、药丸剂、粉末剂包装、薄片剂(wafers)、栓剂、可注射溶液或混悬剂及类似物，以及其经分隔的多重包装。当然，本发明化合物的日剂量随使用的化合物、给药模式、期望的治疗及所适应的分枝杆菌疾病而变动。然而，通常，令人满意的结果是当本发明化合物以日剂量不超过1克给药(例如在由10至50毫克/公斤体重的范围)时所获得的。

[0143] 如果式(Ia)或式(Ib)化合物对抵抗细菌感染具活性，本发明化合物可与其它抗菌剂组合，以有效对抗细菌感染。

[0144] 因此，本发明还涉及一种(a)本发明化合物与(b)一种或多种其它抗菌剂的组合物。

[0145] 本发明还涉及一种(a)本发明化合物与(b)一种或多种其它抗菌剂的组合物，其用做药品。

[0146] 本发明还涉及上文直接定义的组合物或药物组合物用来治疗细菌感染的用途。

[0147] 一种包含药学可接受的载体及作为活性成份的治疗有效量的(a)本发明化合物及(b)一种或多种其它抗菌剂的药物组合物，也被包含在本发明中。

[0148] 当以组合物给予时，(a)本发明化合物与(b)其它抗菌剂的重量比，可由本领域技术人员来确定。该比率和确切剂量以及给药频率取决于根据本发明的特别化合物以及所用的其它抗菌剂、要治疗的特定症状、治疗症状的严重性、特定患者的年龄、体重、性别、饮食、给药时间及一般体能状况、给药模式和各人所服用的其它药物，这是本领域技术人员熟知的。再者，证据显示，有效每日用量可视被治疗患者的反应和/或视开具本发明化合物处方的医师评估而予以降低或增加。本发明的式(Ia)或(Ib)化合物与另一抗菌剂的特定重量比可在1/10至10/1的范围，更特别地为1/5至5/1，再更特别地为1/3至3/1。

[0149] 本发明化合物和一种或多种其它抗菌剂可组合成单一制剂，或其可调配成分别的制剂，使其可同时、分别或依序给药。因此，本发明还涉及一种产品，其包含(a)本发明化合物，及(b)一种或多种其它抗菌剂，其作为组合制剂，供同时、分别或依序用于治疗细菌感染。

[0150] 可与式(Ia)或(Ib)化合物组合的其它抗菌剂为例如本领域技术人员的抗菌剂。其它抗菌剂包含 β -内酰氨基团的抗生素，诸如天然青霉素、半合成青霉素、天然头孢菌素、半合成头孢菌素、头霉素(cephamycins)、1-氧头孢烯(oxacephems)、克拉维(clavulanic)酸类、青霉烯类(penems)、碳青霉烯类(carbapenems)、诺卡杀菌素(nocardicins)、单环 β -内

酰胺类(monobactams)；四环霉素类、无水四环霉素类、蒽环类(anthracyclines)；氨基葡萄糖苷类；核苷类，诸如N-核苷类、C-核苷类、碳环核苷类、杀稻瘟素(blasticidin)S；大环内酯类，诸如12-元环大环内酯类、14-元环大环内酯类、16-元环大环内酯类；安沙霉素类(ansamycins)；肽类，诸如博来霉素类(bleomycins)、短杆菌肽类(gramicidins)、多粘菌素类(polymyxins)、杆菌肽类、包含内酯键的大环肽抗生素、放射菌素类(actinomycins)、安福霉素(amphotycin)、卷曲霉素(capreomycin)、偏端霉素(distamycin)、恩多霉素(enduracidin)、米卡霉素(mikamycin)、新制癌菌素(neocarzinostatin)、涂链霉素(stendomycin)、紫霉素(viomycin)、维吉霉素(Virginiamycin)；环己酰亚胺；环丝氨酸；变曲霉素(variotin)；肉瘤霉素(sarkomycin)A；新生霉素(novobiocin)；灰黄霉素(griseofulyin)；氯霉素(chioramphenicol)；丝裂霉素类(mitomycins)；烟曲霉素(fumagillin)；莫能星类(monensins)；吡咯尼群(pyrrolnitrin)；磷霉素(fosfomycin)；夫西地酸(fusidic)、D-(对-羟苯基)甘氨酸、D-苯基甘氨酸、烯二炔类(enediynes)。

[0151] 可与本发明的式(Ia)或(Ib)化合物组合的特定抗生素为例如苄基青霉素(钾、普鲁卡因、苄星青霉素)、苯氧基甲基青霉素(钾)、苯氧乙基青霉素钾、丙匹西林、羧苄青霉素(二钠、苯基钠、茚满基钠)、磺苄西林、替卡西林二钠、甲氧西林钠、苯唑西林钠、氯唑西林钠、双氯西林、氟氯西林、氨苄西林、美洛西林、哌拉西林钠、阿莫西林、环己西林、黑它西林(hectacillin)、舒巴坦钠、酞氨西林氢氯酸盐、巴氨西林氢氯酸盐、匹美西林、头孢氨苄、头孢克洛、头孢甘氨酸(cephaloglycin)、头孢羟氨苄、头孢拉定(cephradine)、头孢沙定、头孢匹林钠、先锋霉素(cephalothin)钠、头孢乙腈钠、头孢磺啶(cefsulodin)钠、头孢噻啶(cephaloridine)、头孢曲秦(cefatrizine)、头孢哌酮(cefoperazone)钠、头孢孟多、头孢替胺氢氯酸盐、头孢唑啉钠、头孢唑肟钠、头孢噻肟(cefotaxime)钠、头孢甲肟氢氯酸盐、头孢呋辛、头孢曲松钠、头孢他啶、头孢西丁、头孢美唑、头孢替坦(cefetetan)、拉氧头孢(latamoxef)、克拉维酸、亚胺培南、氨曲南、四环素、盐酸氯四环素(chlortetracycline hydrochloride)、脱甲氯四环素(demethylchlortetracycline)、氧四环素、美他环素(methacycline)、多西环素(doxycycline)、罗利环素(rolitetracycline)、米诺环素、柔红霉素氢氯酸盐、阿霉素(doxorubicin)、阿柔比星(aclarubicin)、卡那霉素、卡那霉素B(bekanamycin)、妥布霉素、庆大霉素(gentamycin)硫酸盐、地贝卡星(dibekacin)、阿米卡星、小诺米星、核糖霉素、新霉素硫酸盐、巴龙霉素硫酸盐、硫酸链霉素、双氢链霉素、越霉素(destomycin)A、潮霉素(hygromycin)B、安普霉素、西索霉素(sisomycin)、西索米星、奈替米星硫酸盐、大观霉素(spectinomycin)硫酸盐、阿司米星硫酸盐、有效霉素(validamycin)、春雷霉素(kasugamycin)、多氧霉素(polyoxin)、杀稻瘟菌素S(blasticidin S)、红霉素(erythromycin)、依托红霉素(erythromycin estolate)、竹桃霉素(oleandomycin)磷酸盐、四乙酰基竹桃霉素(tracetyloleandomycin)、吉他霉素(kitasamycin)、交沙霉素、螺旋霉素(spiramycin)、泰洛星(tylosin)、伊维菌素、麦迪霉素、博来霉素(bleomycin)硫酸盐、培洛霉素(peplomycin)硫酸盐、短杆菌肽S、多粘菌素B、杆菌肽(bacitracin)、多粘菌素E(colistin)硫酸盐、多粘菌素E甲磺酸钠(colistinmethanesulfonate sodium)、恩拉霉素(enramycin)、米卡霉素(mikamycin)、维吉霉素(virginiamycin)、卷曲霉素硫酸盐、紫霉素、恩维霉素(enviomycin)、万古霉素、放线菌素(actinomycin)D、新制霉菌素、抑氨肽酶素(bestatin)、胃酶抑素(pepsatin)、莫能

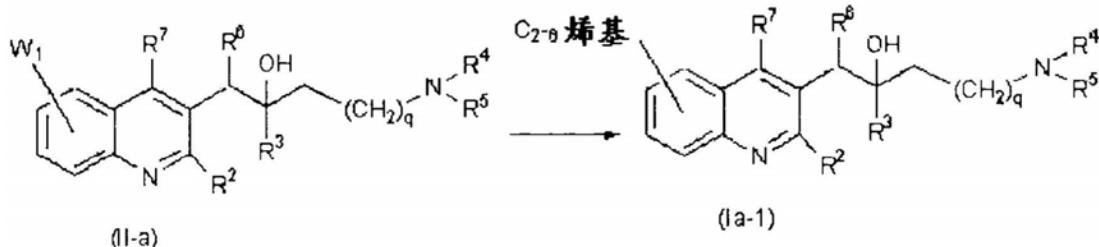
星 (monensin)、拉沙洛西 (lasalocid)、沙利霉素 (salinomycin)、两性霉素B、制霉菌素 (nystatin)、那他霉素、曲古霉素、光神霉素 (mithramycin)、林可霉素、克林霉素、克林霉素棕榈酸氢氯酸盐、默诺霉素 (flavophospholipol)、环丝氨酸、培西洛星 (pecilocin)、灰黄霉素、氯霉素、氯霉素棕榈酸酯、丝裂霉素C、吡咯尼群 (pyrrolnitrin)、磷霉素 (fosfomycin)、夫西地酸、二环霉素 (bicozamycin)、硫姆林 (tiamulin)、西卡宁 (siccanin)。

[0152] 可与本发明的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物组合的其它分枝杆菌剂为例如利福平 (= 甲哌利福霉素)；异烟肼；吡嗪酰胺；阿米卡星；乙硫异烟胺；乙丁醇；链霉素；对 - 氨基水杨酸；环丝氨酸；卷曲霉素；卡那霉素；氨硫脲 (thioacetazone)；PA-824；喹诺酮类 / 氟喹诺酮类，例如莫西沙星、加替沙星、氧氟沙星、环丙沙星、司帕沙星 (sparfloxacin)；大环内酯类，例如克拉霉素 (clarithromycin)、氯法齐明 (clofazimine)、阿莫西林与克拉维酸；利福平；利福布汀 (rifabutin)；利福喷汀；揭示于 WO2004/011436。

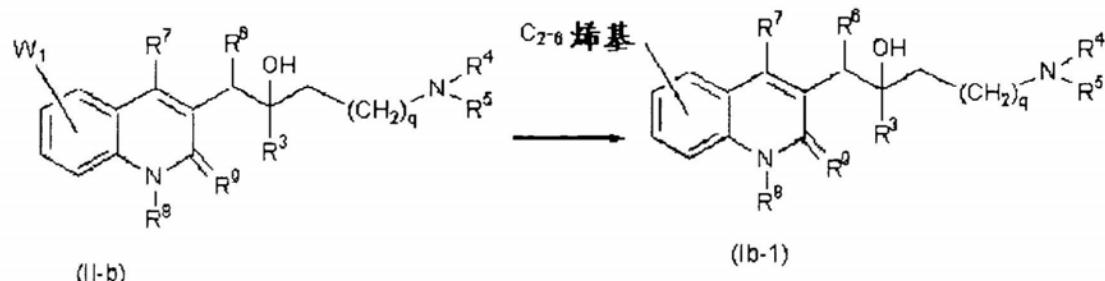
[0153] 一般制备

[0154] 本发明化合物通常可通过连续步骤制备，各步骤为本领域技术人员所熟知。

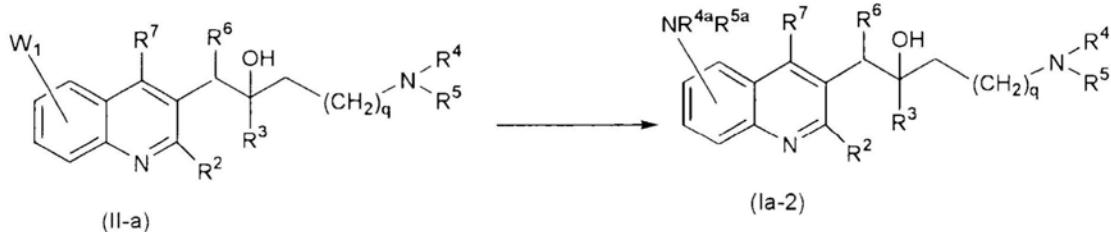
[0155] 其中 R¹ 代表 C₂₋₆ 烯基的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物 (该化合物以 (Ia-1) 或 (Ib-1) 表示) 可通过将式 (II-a) 或 (II-b) 的中间体 (其中 W₁ 代表适合的离去基团，例如卤素，例如溴及其类似物) 与三丁基 (C₂₋₆ 烯基) 锡 (例如三丁基 (乙烯基) 锡)，在适合的催化剂 (例如 Pd (PPh₃)₄) 的存在下，在适合的溶剂 (例如 N,N- 二甲基甲酰胺) 的存在下反应来制备。该反应优选地是在升高的温度下进行。



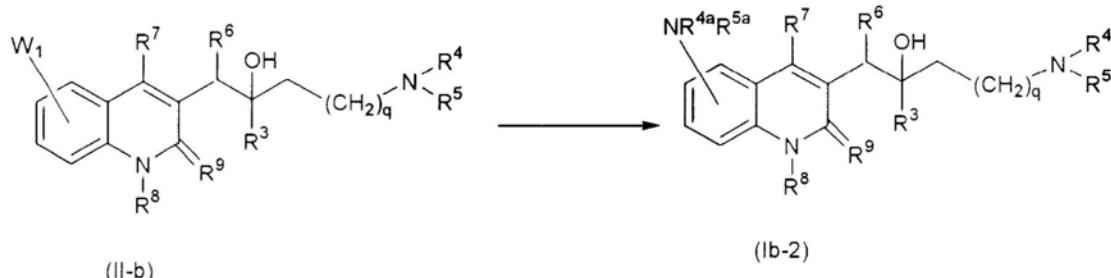
[0156]



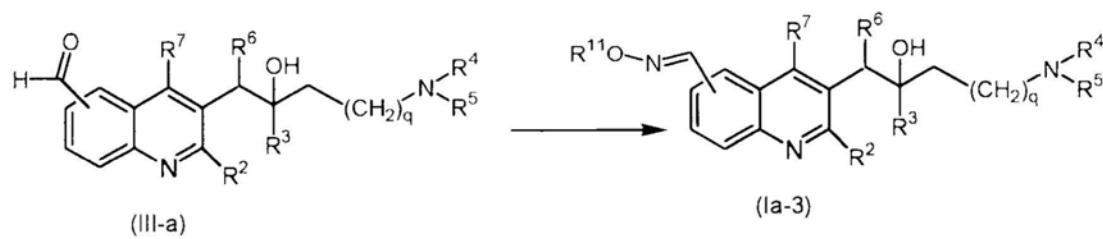
[0157] 其中 R¹ 代表 R^{5a}R^{4a}N- 的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物 (该化合物以 (Ia-2) 或 (Ib-2) 表示)，可在适合的催化剂 (例如三 (二苯亚甲基丙酮) 钷)、适合的配体 (例如 2- (二-叔丁基膦基) 联苯)、适合的碱 (例如叔丁醇钠) 及适合的溶剂 (例如甲苯) 的存在下，通过式 (II-a) 或 (II-b) 中间体与 R^{5a}R^{4a}NH 反应来制备。



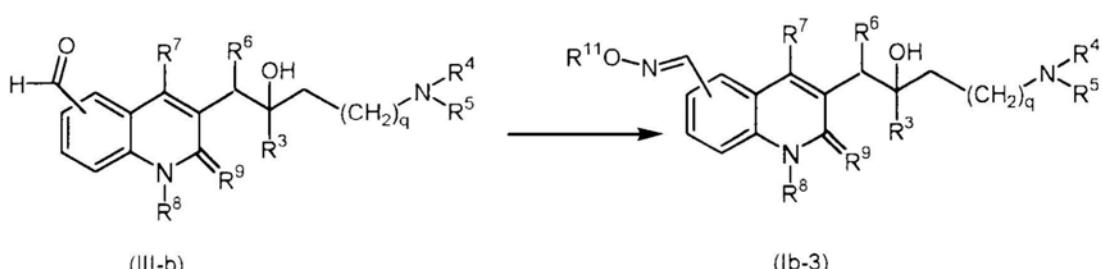
[0158]



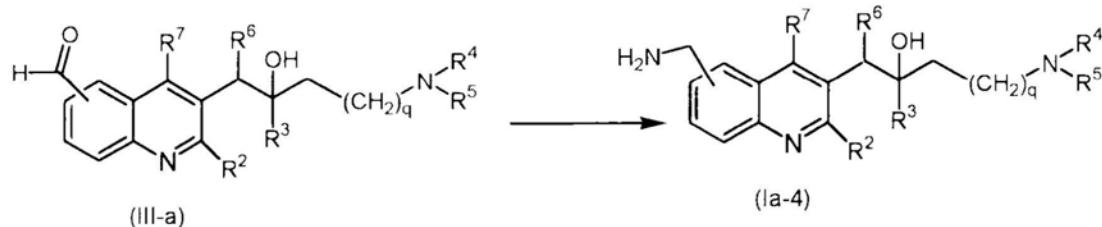
[0159] 其中R¹代表-C=N-OR¹¹的式(Ia)或(Ib)化合物(该化合物以(Ia-3)或(Ib-3)表示)可在适合的溶剂(例如吡啶)的存在下,通过式(III-a)或(III-b)中间体与盐酸羟胺或C₁₋₆烷氨基盐酸盐反应来制备。



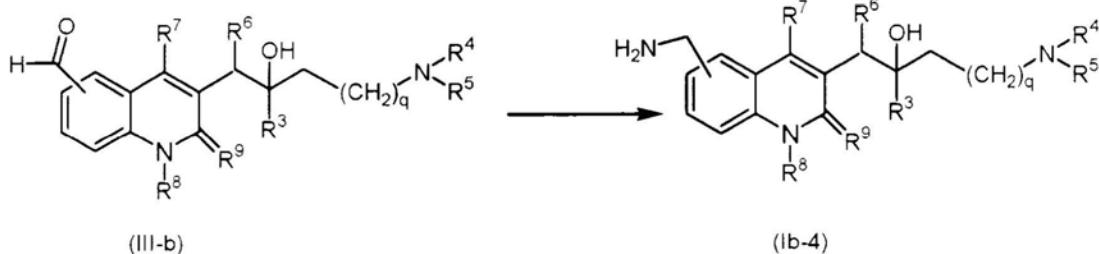
[0160]



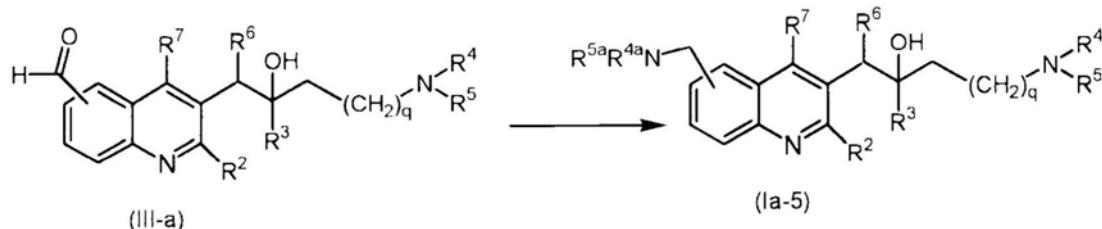
[0161] 其中R¹代表-CH₂-NH₂的式(Ia)或(Ib)化合物(该化合物以(Ia-4)或(Ib-4)表示)可由式(III-a)或(III-b)中间体在H₂、在适合的催化剂(例如钯碳)及适合的溶剂(例如NH₃/醇,如NH₃/甲醇)的存在下,通过还原作用来制备。



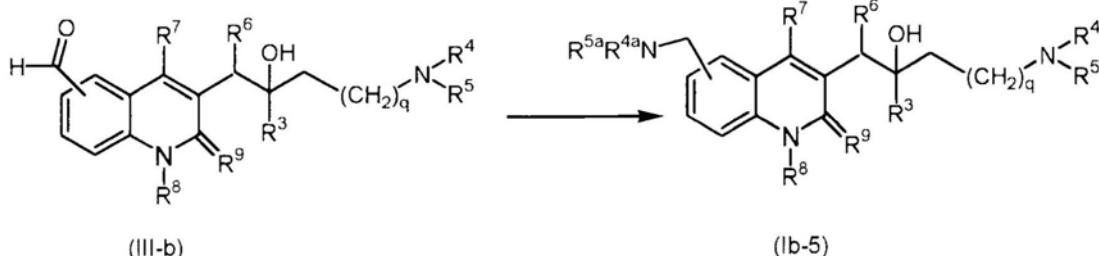
[0162]



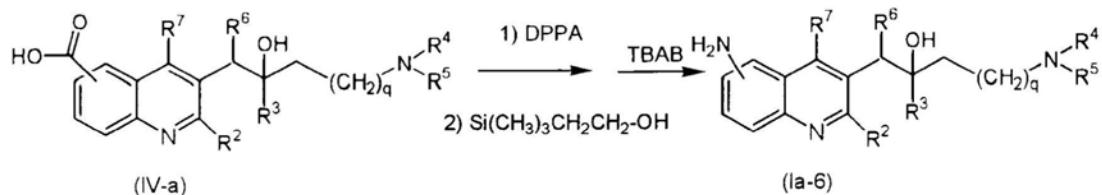
[0163] 其中R¹代表R^{5a}R^{4a}N-CH₂-的式(Ia)或(Ib)化合物(该化合物以(Ia-5)或(Ib-5)表示),可在适合的还原剂(例如BH₃CN)、适合的溶剂(例如乙腈及四氢呋喃)及适合的酸(例如乙酸)的存在下,通过式(III-a)或(III-b)中间体与适合的式R^{5a}R^{4a}N-H的试剂反应来制备。



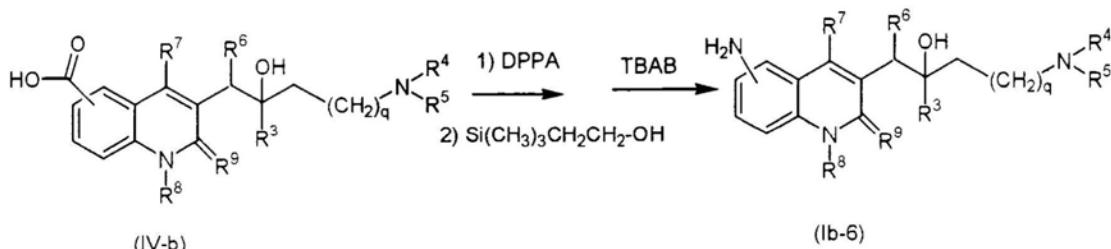
[0164]



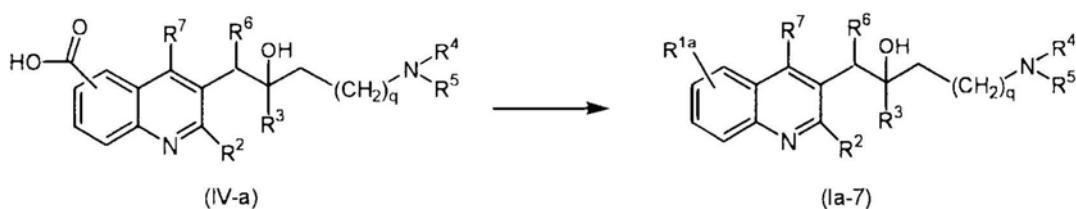
[0165] 其中R¹代表氨基的式(Ia)或(Ib)化合物(该化合物以(Ia-6)或(Ib-6)表示),可在适合的溶剂中(例如甲苯),通过将式(IV-a)或(IV-b)中间体与适合的叠氮基(例如二苯基磷酰基叠氮化物(DPPA))及适合的碱(例如三乙胺)反应来制备。将得到的产物进行克尔蒂斯反应(Curtius reaction)并通过加入三甲基硅烷基乙醇,而形成氨基甲酸酯中间体。在下一个步骤,在适合的溶剂(例如四氢呋喃)的存在下,将此中间体与四丁基溴化铵(TBAB)反应,得到氨基衍生物。



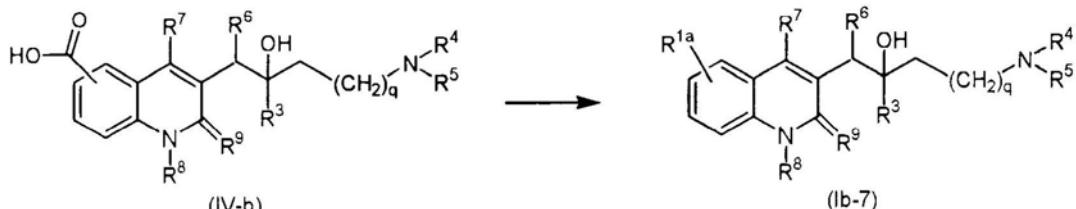
[0166]



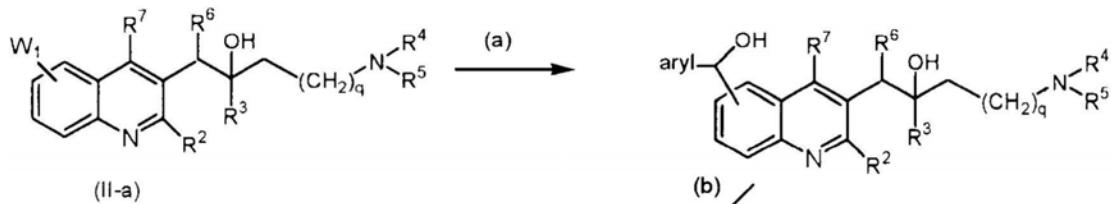
[0167] 其中R¹代表氨基羰基、单或二(烷基)氨基羰基或R^{5a}R⁴⁸N-C(=O)-的式(Ia)或(Ib)化合物(该R¹以R^{1a}表示,并且该化合物以(Ia-7)或(Ib-7)表示)可通过将式(IV-a)或(IV-b)中间体与适合的胺、适合的偶合剂(例如羟基苯并三唑)、适合的活化剂(例如适宜的碳二亚胺,例如1,1'-羰基二咪唑或N,N'-二环己基碳二亚胺或1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺)、适合的碱(例如三乙胺)、适合的溶剂(例如四氢呋喃及二氯甲烷)反应来制备。



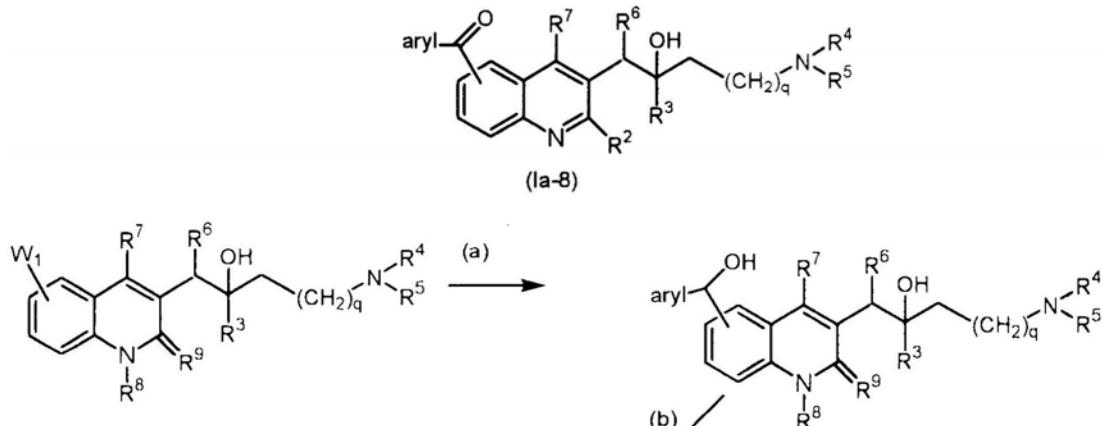
[0168]



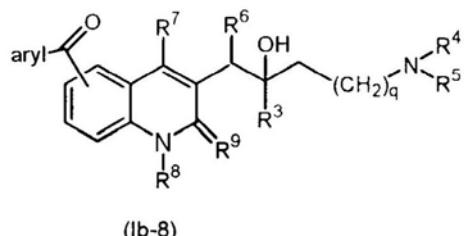
[0169] 其中R¹代表芳基羰基的式(Ia)或(Ib)化合物(该化合物以(Ia-8)或(Ib-8)表示), 可通过以下步骤(a)在nBuLi与适合的溶剂(例如四氢呋喃)的存在下, 将式(II-a)或(II-b)中间体与适合的芳基醛反应来制备。此反应优选地是在低温下(例如-70°C)进行。在下一个步骤(b)中, 将(a)步骤中得到的产物, 在适合的溶剂(例如二氯甲烷)的存在下, 以适合的氧化剂(例如氯化镁)氧化。



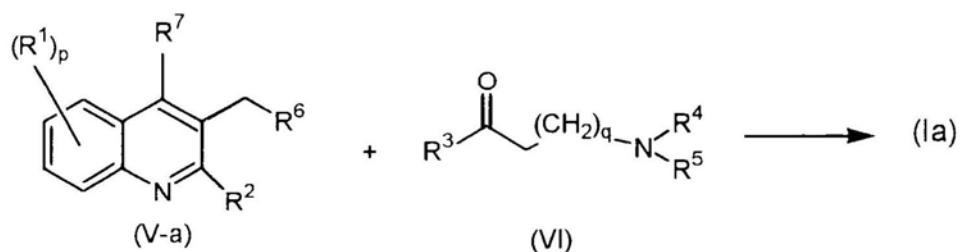
[0170]



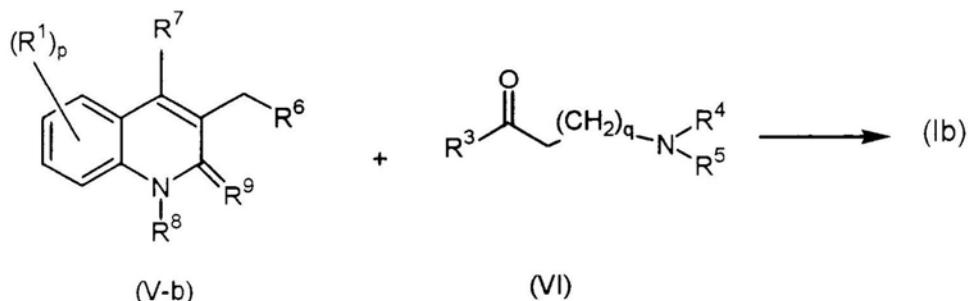
[0171]



[0172] 式(I-a)或(Ib)化合物亦可根据下列反应流程,通过将式(V-a)或(V-b)中间体与式(VI)中间体:



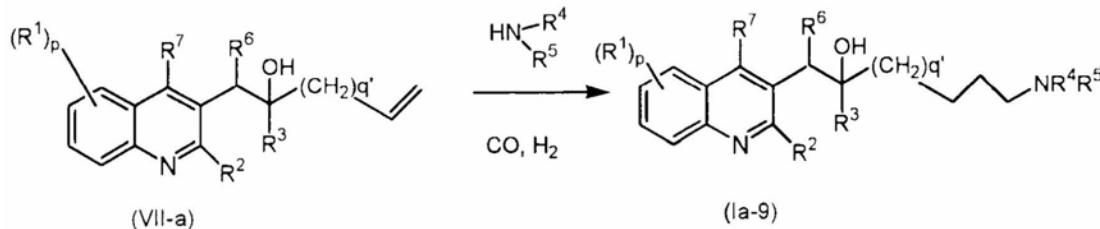
[0173]



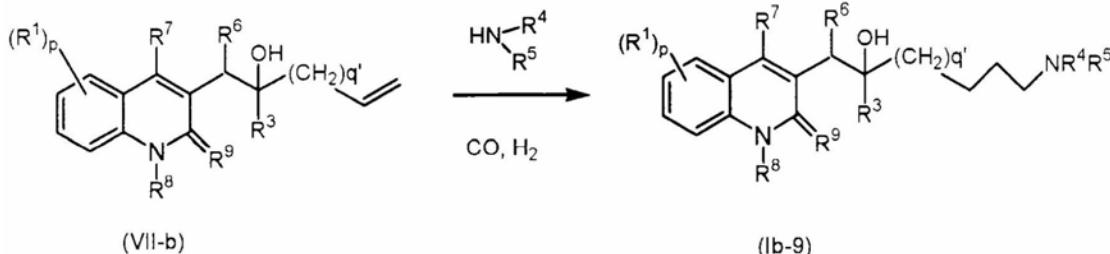
[0174] 使用nBuLi在适合的碱(例如二异丙基胺)及适合的溶剂(例如四氢呋喃)的混合物

中反应来制备，其中所有的变量是如式(Ia)或(Ib)中所定义。搅拌可增加反应速率。此反应适宜地是在介于-20至-70°C的温度范围内进行。

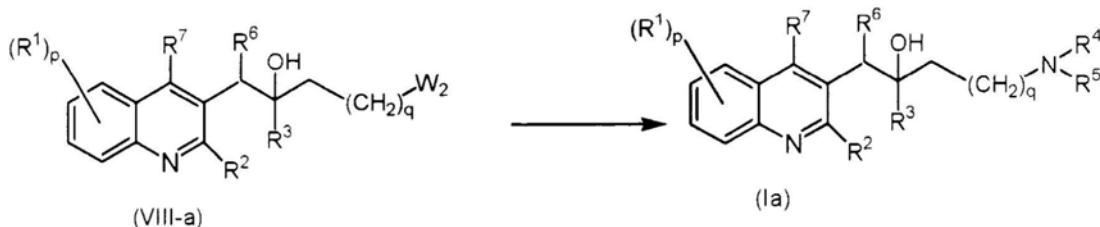
[0175] 其中q等于2、3或4的式(Ia)或(Ib)化合物(该化合物以(Ia-9)或(Ib-9)表示),也可在适合的催化剂(例如 $\text{Rh}(\text{cod})_2\text{BF}_4$)的存在下,任选在第二催化剂(例如 $\text{Ir}(\text{cod})_2\text{BF}_4$)(用于还原作用)的存在下,在适合的配体(例如4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(Xantphos))的存在下,在适合的溶剂中(例如四氢呋喃和醇,例如甲醇),在 CO 及 H_2 (压力下)的存在下,在高温下是通过将其中 q' 为0、1或2的式(VII-a)或(VII-b)中间体与伯胺或仲胺 HNR^4R^5 反应来制备。此反应优选地是用于其中 q' 为1的式(VII)中间。



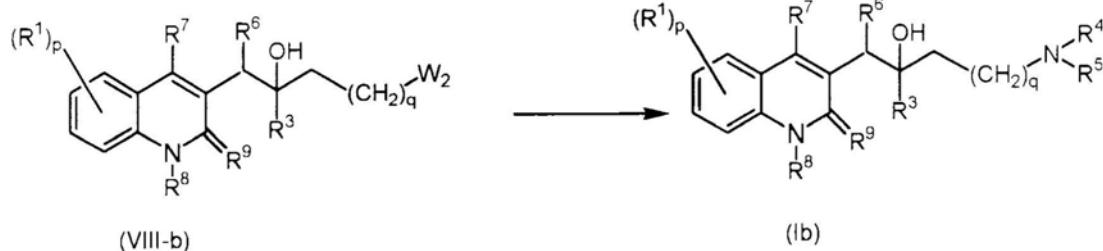
[0176]



[0177] 式(Ia)或(Ib)化合物亦可通过将式(VIII-a)或(VIII-b)中间体(其中W₂代表适合的离去基团,例如卤素,如氯或溴)与适合的伯胺或仲胺HNR⁴R⁵,任选在适合的溶剂(例如乙腈)的存在下反应来制备。



[0178]

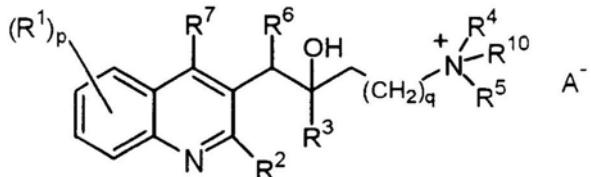


[0179] 本领域技术人员均知晓可探究适宜的温度、稀释度及反应时间，使上述反应最佳化以获得期望的化合物。

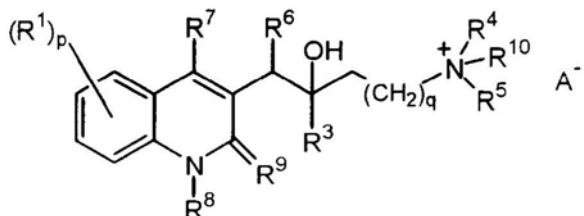
[0180] 式(Ia)或(Ib)化合物可进一步根据本领域已知的基团转换反应,通过式(Ia)或(Ib)化合物的互相转变予以制备。

[0181] 式(Ia)或(Ib)化合物可遵照转变三价氮成为其N-氧化物的本领域已知的程序予以转变成对应的N-氧化物形式。该N-氧化反应通常可通过式(Ia)或(Ib)的起始物质与适宜的有机或无机过氧化物反应予以实施。适宜的无机过氧化物包含例如过氧化氢,碱金属或碱土金属过氧化物例如过氧化钠、过氧化钾;适宜的有机过氧化物包括过氧酸,诸如苯甲过氧酸或卤素取代的苯甲过氧酸(例如3-氯苯甲过氧酸),过氧烷醇酸(例如过氧乙酸),烷基过氧化氢(例如叔丁基过氧化氢)。适宜的溶剂为例如水、低级醇类(例如乙醇等)、烃类(例如甲苯)、酮类(例如2-丁酮),卤化烃类(例如二氯甲烷)以及这些溶剂的混合物。

[0182] 式(Ia)或(Ib)化合物亦可通过与适当的四级胺化剂例如任选取代的C₁₋₆烷基卤化物、芳基C₁₋₆烷基卤化物、C₁₋₆烷基羰基卤化物、芳基羰基卤化物、Het¹C₁₋₆烷基卤化物或Het¹羰基卤化物例如碘甲烷或苄基碘,在适合的溶剂(例如丙酮)的存在下反应,转变为四级胺;其中Het¹代表呋喃基或噻吩基;或选自苯并呋喃基或苯并噻吩基的双环杂环;各单环或双环杂环任选被1、2或3个取代基取代,各取代基独立地由选自卤素、C₁₋₆烷基及芳基。该四级胺以下式表示,其中R¹⁰代表C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基羰基、芳基C₁₋₆烷基、芳基羰基、Het¹C₁₋₆烷基或Het¹羰基并且其中A⁻代表药学可接受的反离子(例如碘)。



[0183]



[0184] 其中R⁶代表被卤素取代的苯基的式(Ia)或(Ib)化合物,在适合的催化剂(例如Pd(PPh₃)₄)、适合的碱(例如Na₂CO₃)及适合的溶剂(例如甲苯或1,2-二甲氧基乙烷(DME)及醇例如甲醇)的存在下,可通过与Het-B(OH)₂反应,转变为其中R⁶代表被Het取代的苯基的式(Ia)或(Ib)化合物。

[0185] 式(Ia-4)或(Ib-4)化合物可在适合的碱(例如N,N-二乙基乙酰胺)及适合的溶剂(例如二氯甲烷)的存在下,通过与适合的烷基羰基氯反应,转变为其中R¹代表烷基羰基氨基-CH₂-的式(Ia)或(Ib)化合物。

[0186] 式(Ia-4)或(Ib-4)化合物可在氰基硼氢化钠、乙酸及适合的溶剂(例如乙腈)的存在下,通过与适合的醛或酮试剂(例如三聚甲醛或甲醛)反应,转变为其中R¹代表-CH₂-N(C₁₋₆烷基)₂的式(Ia)或(Ib)化合物。

[0187] 其中R²代表甲氧基的式(Ia)化合物,可在适合的酸(例如盐酸)及适合的溶剂(例如二噁烷)的存在下,通过水解,转变为其中R⁸为氢及R⁹为氧代的对应的式(Ib)化合物。

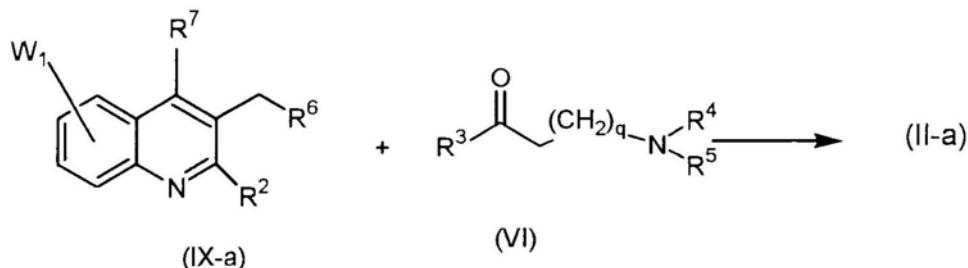
[0188] 明显的,在前述及下列的反应中,反应产物可从反应溶剂中分离出,且若需要,可根据本领域已知的方法(例如萃取、结晶及层析)进一步纯化。更明显的,存有一种以上对映异构体形式的反应产物,可通过已知的技术(特别是制备型层析,例如制备型HPLC、手性层

析) 从其混合物中分离出。个别的非对映异构体或个别的对映异构体亦可通过超临界流体层析 (SFC) 来获得。

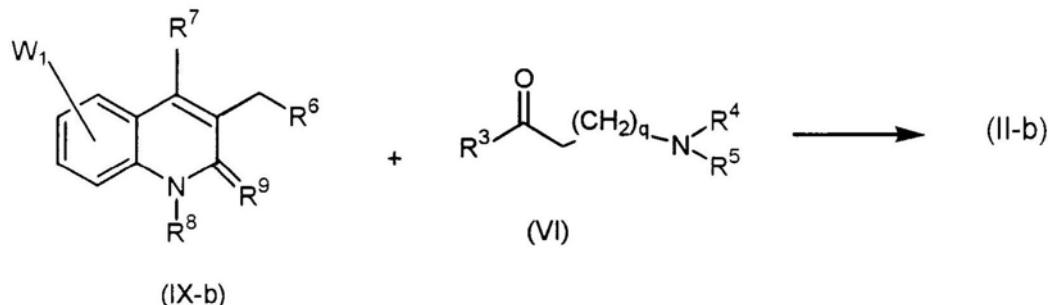
[0189] 起始物及中间体为市售化合物或为可根据本领域通常已知的常规反应操作所制备的化合物。例如，式 (IIa) 至 (IId) 的中间体可根据 WO2004/011436、WO2005/070924、WO2005/070430 或 WO2005/075428 (其内容以引用的方式并入本文中) 中所描述的方法来制备。

[0190] 特别地,式 (II-a) 或 (II-b) 中间体可根据下列反应流程(1),通过将式 (IX-a) 或 (IX-b) 中间体与式 (VI) 中间体:

[0191] 流程1



[0192]



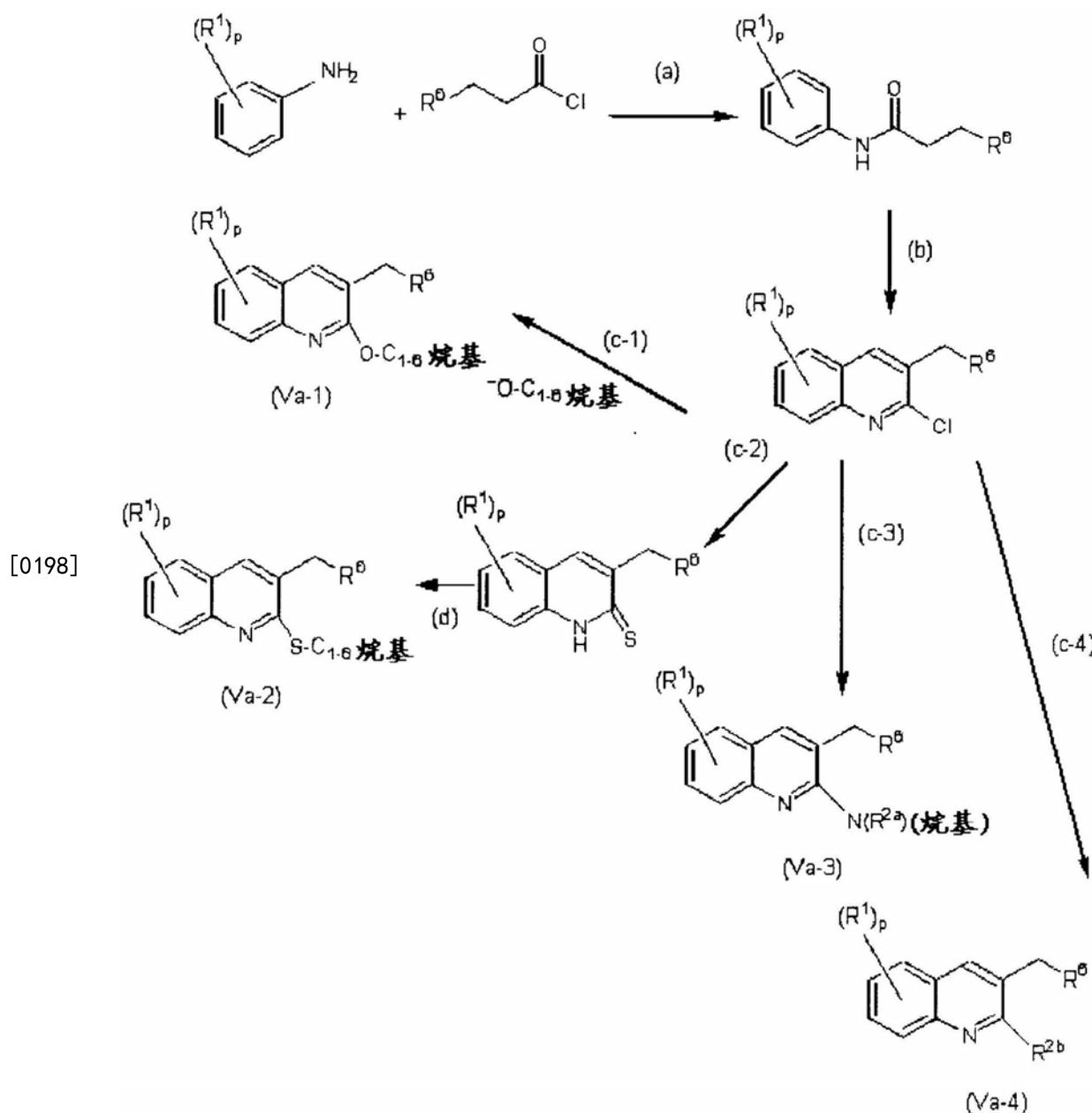
[0193] 使用nBuLi于适合的碱(例如二异丙基胺)及适合的溶剂(例如四氢呋喃)的混合物中反应来制备,其中所有的变量是如式(Ia)或(Ib)中所定义。搅拌可增加反应速率。此反应适宜地是在介于-20至-70°C的温度范围内进行。

[0194] 式(III-a)或(III-b)中间体可通过式(II-a)或(II-b)中间体与N,N-二甲基酰胺在适合的溶剂(例如四氢呋喃)的存在下反应来制备。此反应优选地是在低温下进行,例如-70℃。

[0195] 式(IV-a)或(IV-b)中间体可通过式(II-a)或(II-b)中间体与CO₂在nBuLi及适合的溶剂(例如四氢呋喃)的存在下反应来制备。此反应优选地是在低温下进行,例如-70℃。

[0196] 式(V-a)的中间体可根据下列反应流程(2)来制备:

[0197] 流程2

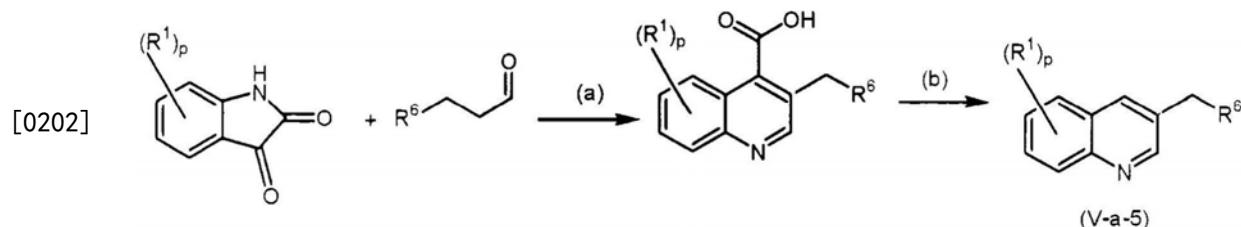


[0199] 其中所有的变量是如式 (Ia) 中所定义。反应流程 (2) 包括步骤 (a) 其中是在适合的碱(例如三乙胺)及适合的反应惰性溶剂(例如二氯甲烷或二氯乙烷)的存在下,将适当取代的苯胺与适当的酰基氯(例如3-苯基丙酰氯、3-氟苯丙酰氯或对氯苯丙酰氯)反应。此反应适宜地是在介于室温至回流温度的温度范围内进行。在下个步骤 (b) 中是将步骤 (a) 中所得到的加成物与磷酰氯($POCl_3$)在N,N-二甲基甲酰胺的存在下反应(Vilsmeier-Haack甲酰化,接着环化)。此反应适宜地是在介于室温至回流温度的温度范围内进行。在下个步骤 (c-1) 中,特定的R²-基团(其中R²为例如C₁₋₆烷基氧基),是通过将步骤 (b) 中所得到的中间体化合物与-O-C₁₋₆烷基在适合的溶剂(例如HO-C₁₋₆烷基)的存在下反应来导入。步骤 (b) 中所得到的中间体亦可在适合的溶剂(例如醇,如乙醇或醇/水混合物)的存在下,任选在适合的碱(例如KOH)的存在下与S=C(NH₂)₂反应(参见(c-2)),接着在适合的碱(例如K₂CO₃)及适合的溶剂(例如2-丙酮)的存在下,与C₁₋₆烷基-I反应,转变为其中R²为例如C₁₋₆烷基硫基的中间体(参见步骤(d))。步骤(b)中所得到的中间体亦可在适合的碱(例如碳酸钾)及适合的溶剂

(例如乙腈)的存在下,通过与适合的NH(R^{2a}) (烷基)盐反应,转变为其中R²为-N(R^{2a}) (烷基)(其中R^{2a}为氢或烷基)的中间体(步骤(c-3))。步骤(b)中所得到的中间体亦可在NaH及适合的溶剂(例如四氢呋喃)的存在下,通过与任选被C₁₋₆烷基氧基取代的C₁₋₆烷基氧基C₁₋₆烷基OH反应,转变为其中R²为任选被C₁₋₆烷基氧基取代的C₁₋₆烷基氧基C₁₋₆烷基氧基(该R²以R^{2b}表示)的中间体(步骤(c-4))。

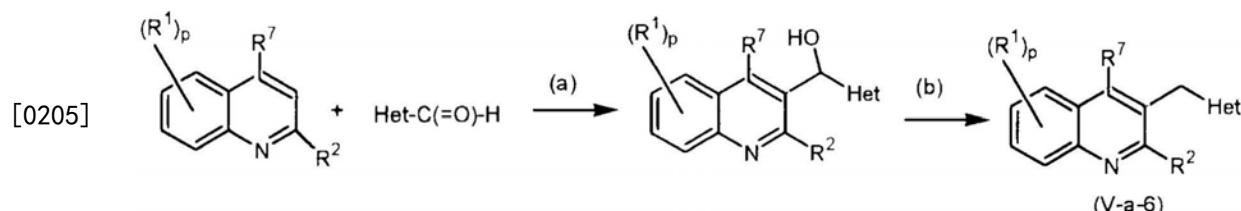
[0200] 其中R²及R⁷代表氢的式(V-a)中间体(该中间体以式(V-a-5)表示)可根据下列反应流程(3)来制备,其中在第一步骤(a)中是在适合的碱(例如氢氧化钠)的存在下,将取代的吲哚-2,3-二酮与任选取代的3-苯基丙醛反应(Pfitzinger反应),之后将此羧酸化合物在步骤(b)中在高温下及在适合的反应惰性溶剂(例如苯醚)的存在下,进行去羧基化。

[0201] 流程3



[0203] 其中R⁶代表Het的式(V-a)中间体(该中间体以式(V-a-6)表示)可根据下列反应流程3a来制备。

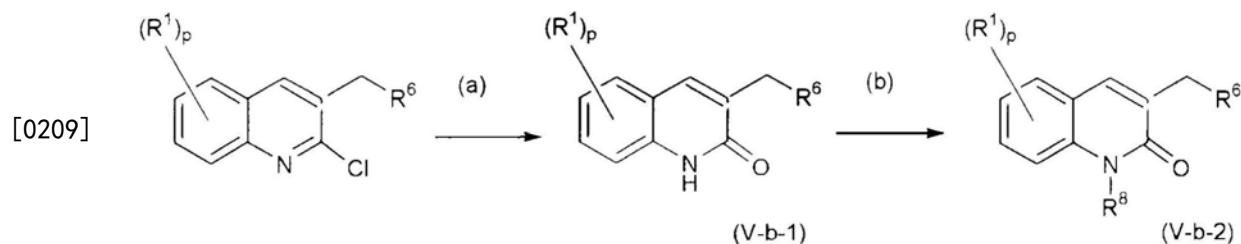
[0204] 流程3a



[0206] 反应流程(3a)包括步骤(a)其中是将适当的喹啉基团与Het-C(=O)-H使用nBuLi在适合的碱(例如2,2,6,6-四甲基哌啶)及适合的溶剂(例如四氢呋喃)的混合物中反应。搅拌可增加反应速率。此反应适宜地是在介于-20至-70℃的温度范围内进行。在下个步骤(b)中,将步骤(a)中所得到的产物,通过与适合的酸(例如三氟乙酸)及三异丙基硅烷,在适合的溶剂(例如二氯甲烷)的存在下反应,转变为式(V-a-6)的中间体。

[0207] 式(V-b)的中间体,特别是(V-b-1)或(V-b-2),可根据下列反应流程(4)来制备。

[0208] 流程4

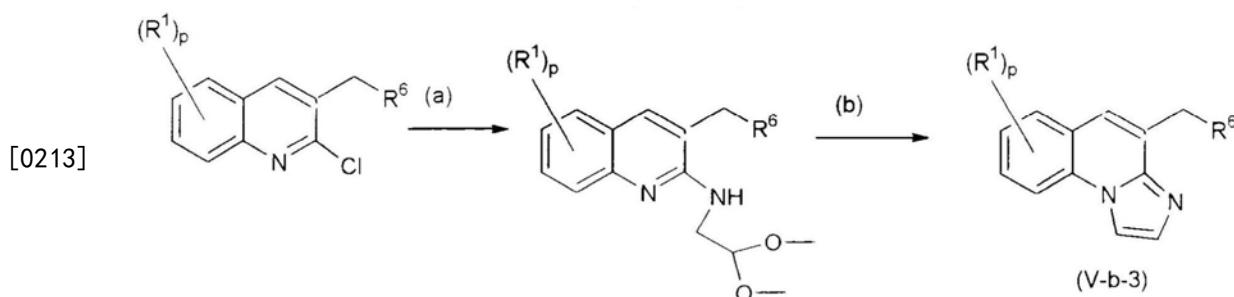


[0210] 反应流程(4)包括步骤(a)其中是将喹啉基团通过与适合的酸(例如盐酸)反应转变为喹啉酮基团。在下个步骤(b)中,通过将步骤(a)中所得到的中间体与适合的烷化剂(例如烷基碘化物,如碘甲烷)在适合的碱(例如NaOH或苄基三乙基氯化铵)、适合的溶剂(例如

四氢呋喃)的存在下反应,导入R⁸取代基。

[0211] 其中R⁸及R⁹一起形成-CH=CH-N=基团的式(V-b)中间体(该中间体是以式(V-b-3)表示)可根据下列反应流程(5)来制备。

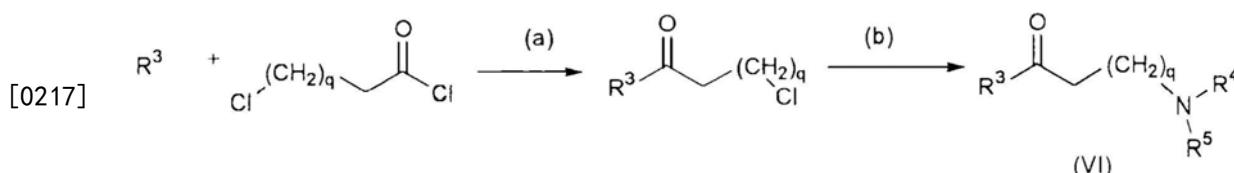
[0212] 流程5



[0214] 反应流程(5)包括步骤(a)其中是将该中间体与NH₂-CH₂-CH(OCH₃)₂反应。在下个步骤(b)中,通过与乙酸在适合的溶剂(例如二甲苯)的存在下反应,形成稠合咪唑基团。

[0215] 式(VI)的中间体为市售化合物或为可根据本领域通常已知的常规反应操作所制备的化合物。例如,式(VI)的中间体可根据下列反应流程(6)来制备。

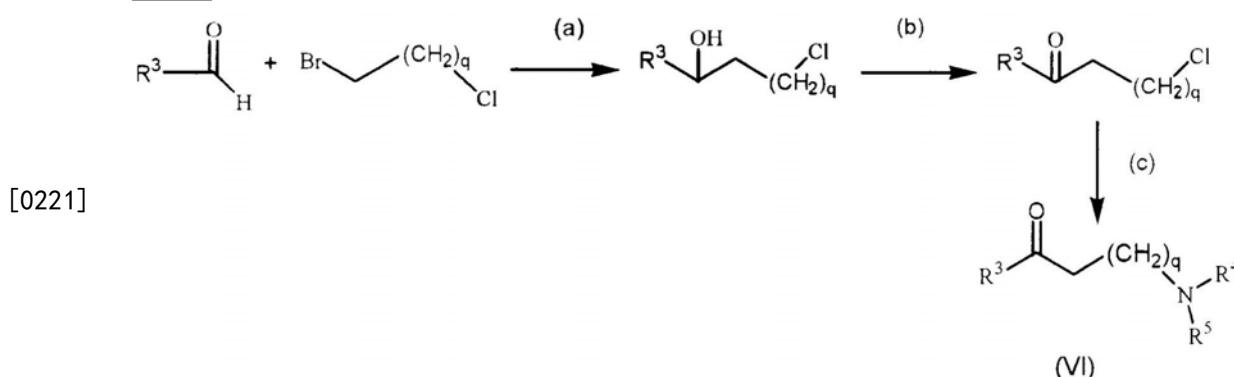
[0216] 流程6



[0218] 反应流程(6)包括步骤(a)其中R³,特别是适当取代的芳基,更特别是适当取代的苯基,是通过Friedel-Crafts反应与适当的酰基氯(例如3-氯丙酰氯或4-氯丁酰氯),在适合的路易斯酸(例如AlCl₃、FeCl₃、SnCl₄、TiCl₄或ZnCl₂)及适合的反应惰性溶剂(例如二氯甲烷或二氯乙烷)的存在下反应。此反应合宜地可在介于室温至回流温度的温度范围内进行。在下个步骤(b)中,是通过将步骤(a)中所得到的中间体与伯胺或仲胺(HNR⁴R⁵)反应,导入氨基基团(-NR⁴R⁵)。

[0219] 式(VI)的中间体亦可根据下列反应流程(7)来制备:

[0220] 流程7

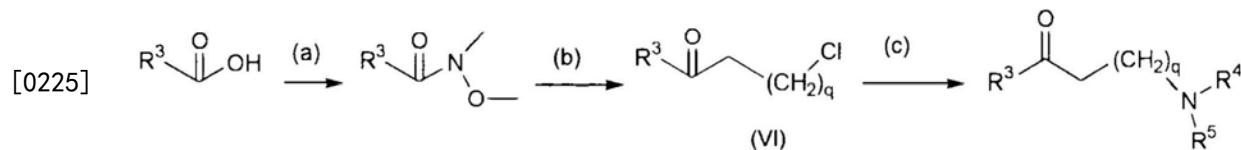


[0222] 反应流程(7)包括步骤(a)其中R³-C(=O)-H(例如适当取代的芳基甲醛,更特别是适当取代的苯基或萘基甲醛),是与适当的中间体化合物(例如1-溴-4-氯丁烷)在格氏试剂(Grignard reagent)及适合的溶剂(例如乙醚、四氢呋喃)的存在下反应。此反应合宜地可

在低温下(例如5°C)进行。在下个步骤(b)中,是在琼斯试剂(Jones' reagent)的存在下,在适合的溶剂(例如丙酮)中进行氧化。在步骤(c)中,是将步骤(b)中所得到的中间体化合物与伯胺或仲胺HNR⁴R⁵在适合的溶剂(例如乙腈)及适合的碱(例如K₂CO₃)的存在下反应,导入氨基基团(-NR⁴R⁵)。

[0223] 另外,式(VI)的中间体可根据下列反应流程(8)来制备:

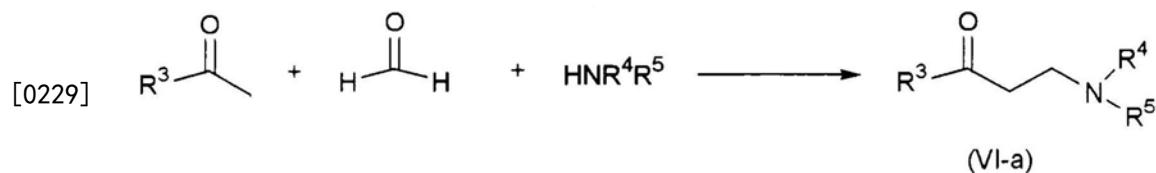
[0224] 流程8



[0226] 反应流程(8)包括步骤(a)其中是将例如适合的酸与NH(CH₃)(OCH₃)在1,1'-羰基二咪唑及适合的溶剂(例如CH₂Cl₂)的存在下反应。在下个步骤(b)中,将步骤(a)中所得到的产物与适合的格氏试剂(例如4-氯丁基溴化镁)在适合的溶剂(例如四氢呋喃)的存在下反应。在下个步骤(c)中,是将步骤(b)中所得到的中间体与伯胺或仲胺HNR₄R₅在适合的溶剂(例如乙腈)、适合的碱(例如K₂CO₃)的存在下反应,导入氨基基团(-NR₄R₅)。

[0227] 另外,其中q是1的式(VI)中间体(该中间体是以式(VI-a)表示)可根据下列反应流程(9)来制备:

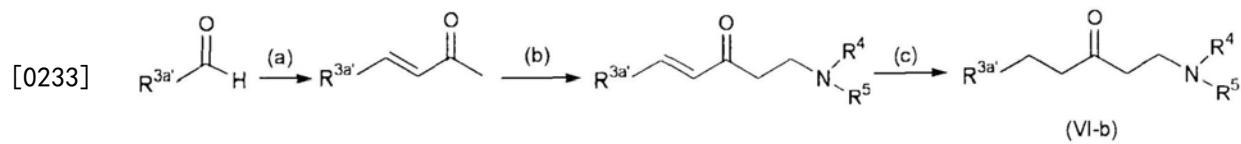
[0228] 流程9



[0230] 反应流程(9)包括其中将R³的适合的乙酰基衍生物(例如乙酰基环己烷)与三聚甲醛及适合的伯胺或仲胺HNR⁴R⁵(优选为其盐形式),在适合的酸(例如盐酸及其类似物)及在适合的溶剂(例如醇,如乙醇)的存在下反应的步骤。

[0231] 式(VI)的中间体,其中R³代表R^{3a'}-CH₂-CH₂- (其可能为那些其中R³代表烷基、芳基烷基、芳基-0-烷基、芳基-0-烷基-Het-烷基、Het-0-烷基或Het-烷基-0-烷基以及R^{3a'}与R³相同但在与分子的其余部分相连接的烷基链上少了2个碳原子的式(VI)中间体)及其中q代表1(该中间体是以式(VI-b)表示)可根据下列反应流程(10)来制备:

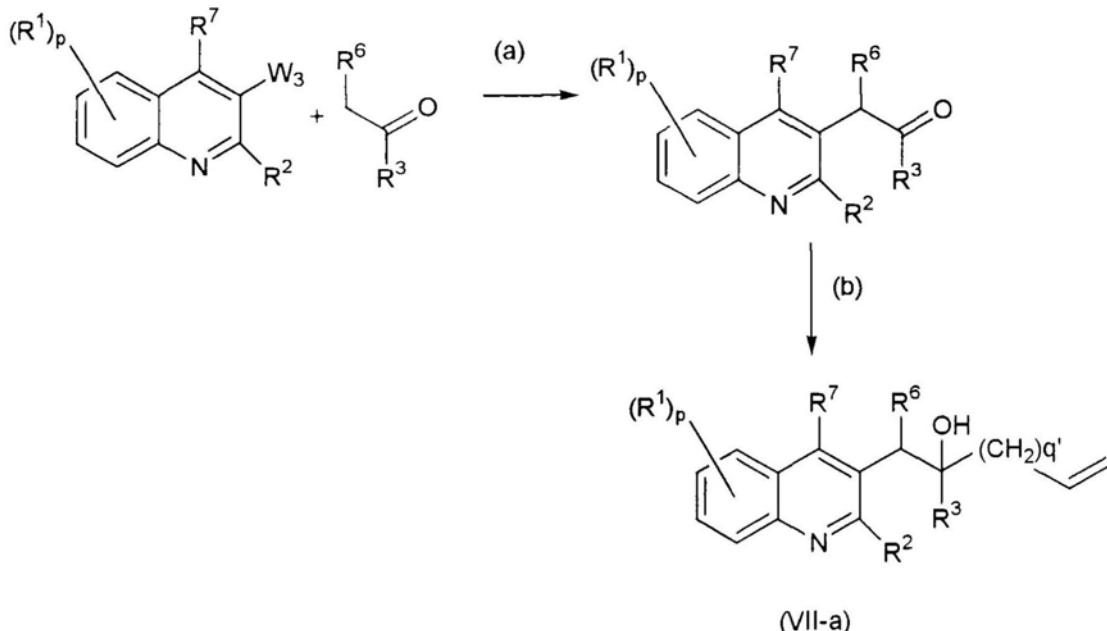
[0232] 流程10



[0234] 反应流程10包括步骤(a)其中是将适合的醛与酮在适合的碱(例如氢氧化钠)的存在下反应。在下个步骤(b)中,将步骤(a)中所得到的产物与伯胺或仲胺HNR⁴R⁵在CH₂(=O)、适合的酸(例如盐酸及其类似物)及适合的溶剂(例如醇,如乙醇)的存在下反应。在下个步骤(c)中,是将步骤(b)中所得到的产物在适合的催化剂(例如钯碳)及适合的溶剂(例如水及醇如乙醇)的存在下氢化(H₂)。

[0235] 式(VII-a)的中间体可根据下列反应流程(11)来制备:

[0236] 流程11



[0238] 反应流程(11)包含将适当取代的喹啉(其中W₂代表适合的离去基团,例如卤素,如溴)与适当取代的脱氧安息香(deoxybenzoin)在适合的催化剂(例如二乙酸钯)、适合的配体(例如X-PHOS)、适合的碱(例如碳酸铯)、适合的溶剂(例如二甲苯)的存在下在N₂气流下反应的步骤。在下个步骤(b)中,将步骤(a)中所得到的产物与格氏试剂(例如CH₂=CH-(CH₂)_a-Mg-Br,例如烯丙基溴化镁)在适合的溶剂(例如四氢呋喃)中反应。

[0239] 式(VII-b)的中间体可据此来制备。

[0240] 式(VIII-a)的中间体可根据下列反应流程(12)来制备:

[0241] 流程12

[0242] 

[0243] 在反应流程(12)中,将式(V-a)的中间体与式(X)(其合成请参照流程6、7及8)的中间体,在nBuLi的存在下在适合的溶剂(例如四氢呋喃)及适合的碱(例如二异丙基胺)中反应。搅拌可增加反应速率。此反应适宜地是在介于-20至-70℃的温度范围内进行。

[0244] 式(VIII-b)的中间体可据此来制备。

[0245] 另外，式(IX-a)或(IX-b)的中间体可根据上述(V-a)或(V-b)中间体的反应操作制备。

[0246] 下列实施例说明本发明，本发明不受这些实施例的限制。

[0247] 实验部分

[0248] 在某些化合物或中间体中,其中产生立体的碳原子的绝对立体化学构型或双键的构型并未以实验测定。在这些情况中,第一个被单离出来的立体化学异构形式称作“*A*”且第

二个称作“B”，不再论及确切的立体化学构型。然而，本领域技术人员可利用本领域已知的方法，例如NMR来明确地描述该“A”与“B”异构形式的特性。相信领域技术人员均知道决定决定确切立体化学构型的最适宜方法。

[0249] 若“A”与“B”为立体化学异构形式的混合物，特别是对映异构体的混合物，则它们可被进一步分离，通过此各自所单离的第一部分被分别称作“A1”、“B1”且第二部分分别被称作“A2”、“B2”，而不再论及确切的立体化学构型。然而，本领域技术人员可利用本领域已知的方法，例如X射线衍射法明确地描述该“A1”、“A2”及“B1”、“B2”异构形式（特别是该“A1”、“A2”及“B1”、“B2”对映异构形式）的特性。

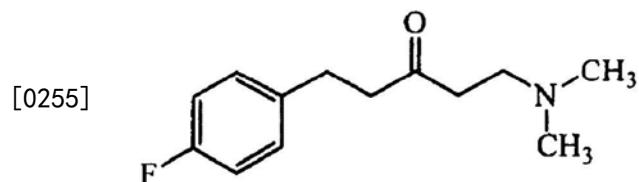
[0250] 在一些情况中，当最终化合物或中间体（被称为特定的非对映异构体或对映异构体）被转变成另一最终化合物/中间体，则后者可继承前者的非对映异构体（A或B）或对映异构体（A1、A2、B1、B2）的特征。

[0251] 下文中“DMF”是指N,N-二甲基甲酰胺，“iPA”是指异丙基胺，“THF”是指四氢呋喃，“DIPE”是指异丙基醚。

[0252] A. 中间体化合物的制备

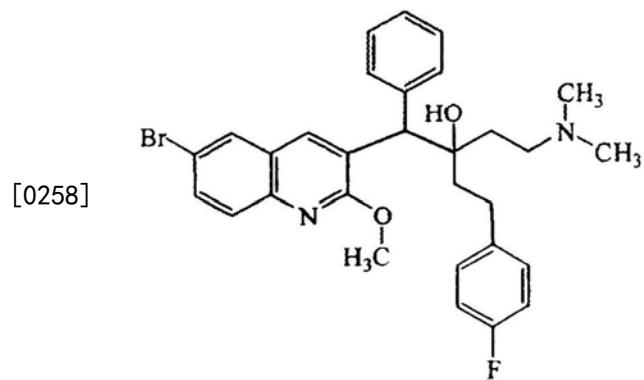
[0253] 实施例A1

[0254] a. 中间体18a的制备



[0256] 将4- (4-氟苯基) -2-丁酮（0.029mol）、甲醛（0.116mol）及N-甲基甲胺（0.116mol）的浓HCl（1.4ml）及乙醇（48ml）混合物搅拌并回流24小时，然后回到室温。加入HCl 1N。将混合物以乙醚清洗、以K₂CO₃2M碱化并以乙醚萃取。将有机层分离，干燥（MgSO₄），过滤并蒸发溶剂。将残余物经柱层析在硅胶上纯化（洗脱剂：CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0.1；15-40μm）。收集二级分并蒸发溶剂。产率：1.6g的中间体18a（49%）。

[0257] b. 中间体1的制备



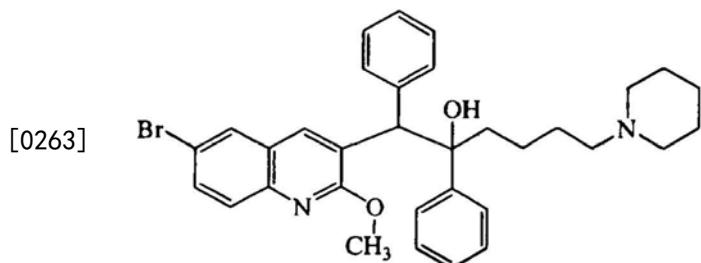
[0259] 中间体1（非对映异构体A）

[0260] 中间体2（非对映异构体B）

[0261] 将溶于己烷的nBuLi 1.6M（0.0056mol）于-20℃及于N₂气流下逐滴加到N- (1-甲基乙基) -2-丙酰胺（0.0564mol）的THF（10ml）溶液中。将混合物于-20℃搅拌20分钟，然后冷却

至-70℃。加入6-溴-2-甲氧基-3-(苯基甲基)-喹啉[654655-69-3] (W02004/011436的中间体化合物3) (0.0051mol) 的THF (20ml) 溶液。将混合物于-70℃搅拌90分钟。加入中间体18a (根据A1.a所制备) (0.0072mol) 的THF (18ml) 溶液。将混合物于-70℃搅拌3小时。于-30℃加入H₂O。以EtOAc萃取混合物。将有机层分离, 干燥(MgSO₄) , 过滤并蒸发溶剂。将残余物经柱层析在硅胶上纯化(洗脱剂:CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 98.5/1.5/0.1;15-40μm) , 然后于Kromasil上(洗脱剂:CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 99/1/0.1;10μm) 纯化。收集二个级分并蒸发溶剂。产率:0.2g的级分1及0.13g的级分2。将二个级分以DIPE结晶。将沉淀滤出并干燥。产率:0.146g的中间体1 (5%) (m.p.148℃) 及0.076g的中间体2 (3%) (m.p.157℃)。

[0262] c. 中间体14及15的制备



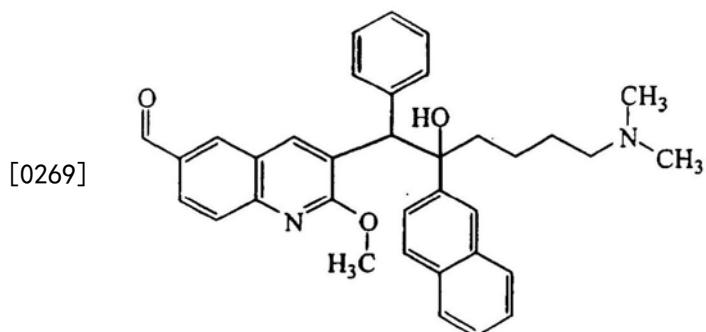
[0264] 中间体14 (非对映异构体A)

[0265] 中间体15 (非对映异构体B)

[0266] 将溶于己烷的nBuLi 1.6M (0.0018mol) 于-20℃及于N₂气流下逐滴加到二异丙基胺 (0.0018mol) 的THF (4ml) 溶液中。将混合物于-20℃搅拌20分钟, 然后冷却至-70℃。加入6-溴-2-甲氧基-3-(苯基甲基)-喹啉[654655-69-3], W02004/011436中所述的中间体3(其内容以引用的方式并入本文中) (0.0015mol) 的THF (5ml) 溶液。将混合物于-70℃搅拌90分钟。加入1-苯基-5-(1-哌啶基)-1-丙酮 (0.0018mol) 的THF (5ml) 溶液。将混合物于-70℃搅拌90分钟。加入H₂O。以EtOAc萃取混合物。将有机层以饱和的NaCl水溶液清洗, 干燥(MgSO₄) , 过滤并蒸发溶剂。将残余物 (0.9g) 通过柱层析在Kromasil上纯化(洗脱剂:CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 97/3/0.1;10μm)。收集二个级分并蒸发溶剂。产率:0.085g的中间体14 (10%; m.p.129℃) 及0.133g的第二级分 (15%)。将此级分以DIPE结晶。将沉淀滤出并于60℃真空干燥。产率:0.05g的中间体15 (6%; m.p.166℃)。

[0267] 实施例A2

[0268] a-1. 中间体4的制备



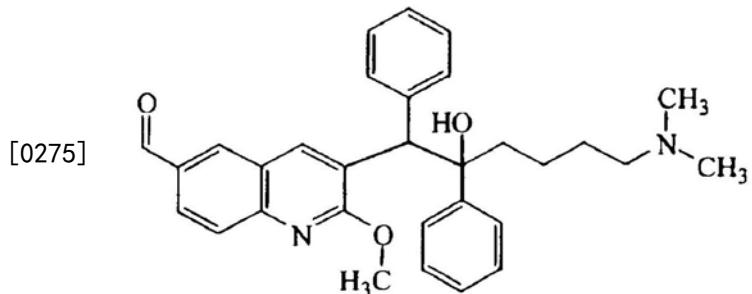
[0270] 中间体4 (非对映异构体A)

[0271] 中间体5 (非对映异构体B)

[0272] 将溶于己烷的nBuLi 1.6M (0.0071mol) 于-70℃及于N₂气流下逐滴加到W02004/011436的25903852化合物190 (0.0028mol) 的THE (17ml) 溶液中。将混合物于-70℃搅拌1小时。于-70℃加入N,N-二甲基甲酰胺 (0.014mol) 的THF (11ml) 溶液。将混合物于-70℃搅拌2小时。加入H₂O。以EtOAc萃取混合物。将有机层以饱和的NaCl水溶液清洗, 干燥(MgSO₄), 过滤并蒸发溶剂。产率:1.45g的中间体4(非对映异构体A)。

[0273] 中间体5是根据如中间体4的相同操作,但是以W02004/011436的化合物191为起始物所制备。产率:0.92g的中间体5(非对映异构体B)。

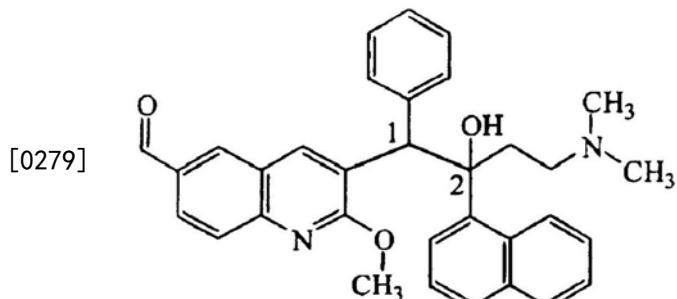
[0274] a-2. 中间体3的制备



[0276] 中间体3(非对映异构体B)

[0277] 中间体3是根据如中间体4的相同操作,但是以W02004/011436的化合物66为起始物所制备。将残余物以DIPE结晶。产率:0.60g的中间体3(69%;非对映异构体B)。

[0278] a-3. 中间体10、11、12及13的制备



[0280] 中间体10(非对映异构体A)

[0281] 中间体11(非对映异构体B)

[0282] 中间体12(A1)

[0283] 中间体13(A2)

[0284] 将nBuLi (1.6M溶于己烷,14.1ml,0.0225mol) 于-70℃及于氮气流下逐滴加到W02004/011436化合物14 (5.0g,9.0mmol) 的THF (50ml) 溶液中。将混合物于-70℃搅拌90分钟,然后加入N,N-二甲基甲酰胺 (5.5ml,0.072mol)。将生成的混合物于-70℃搅拌2小时,然后加入水。以EtOAc萃取混合物。将有机层以水清洗然后以盐水清洗,以MgSO₄干燥,蒸发至干。将残余物以异丙醚及甲醇结晶。产率:1.7g的中间体10(38%)。

[0285] 中间体11(非对映异构体B)是根据中间体10的操作,但是以W02004/011436的化合物15(B)为起始物所制备。产率:1.0g的中间体11(22%)。

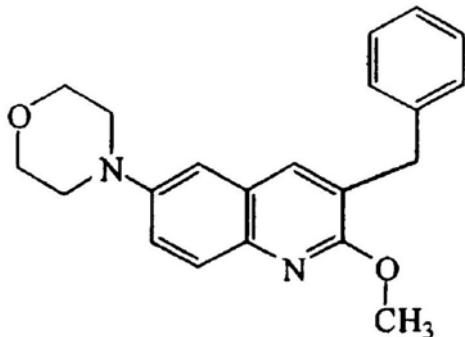
[0286] 中间体12(A1;1R,2S)是根据中间体10的操作,但是以W02004/011436的化合物12(A1;1R,2S)为起始物所制备。产率:3.8g的中间体12。

[0287] 中间体13 (A2;1S,2R) 是根据中间体10的操作,但是以W02004/011436的化合物13 (A2;1S,2R) 为起始物所制备。产率:2g的中间体13。

[0288] 实施例A3

[0289] 中间体6的制备

[0290]

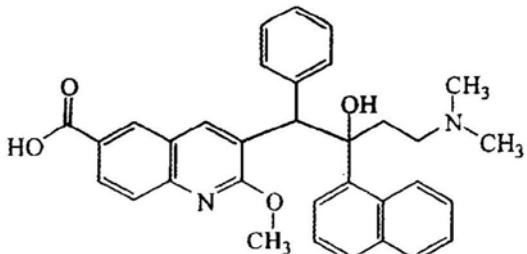


[0291] 将6-溴-2-甲氧基-3-(苯基甲基)-喹啉[654655-69-3] (W02004/011436中所述的中间体化合物3) (2.0g, 6.1mmol)、吗啉(0.644ml, 7.3mmol)、三(二苯亚甲基丙酮)钯(0.28g, 0.31mmol)、2-(二-叔丁基膦基)联苯(0.18g, 0.61mmol)及叔丁醇钠(0.82g, 8.54mmol)的甲苯(20ml)溶液于80℃搅拌24小时,然后冷却至室温并倒入水中。将有机层以EtOAc萃取,以水及盐水清洗,干燥(MgSO₄),过滤并蒸发溶剂。将残余物经柱层析在硅胶上纯化(15-40μm, 200g, 环己烷/EtOAc 80:20)。收集级分并蒸发溶剂。产率:2.4g的中间体6(产率:78%)。

[0292] 实施例A4

[0293] a. 中间体7的制备

[0294]

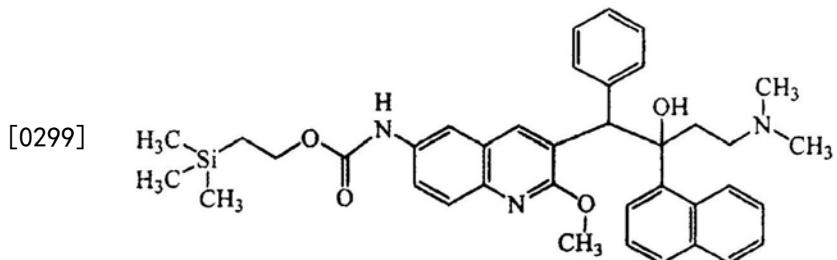


[0295] 中间体7(非对映异构体A)

[0296] 将nBuLi (1.6M溶于己烷, 14.1ml, 0.0225mol) 于-70℃及于氮气流下逐滴加到 W02004/011436化合物14 (5.0g, 9.0mmol) 的THF (50ml) 溶液中。将混合物于-70℃搅拌2小时后加入干冰。将生成的混合物于-70℃搅拌1小时然后加入水。将沉淀滤出,以水、CH₃OH然后CH₃CH₂OH清洗,再真空干燥。产率:0.8g的中间体7(17%)。

[0297] 从滤液中得到第二级分。产率:1.3g的中间体7(28%)。

[0298] b. 中间体8及9的制备



[0300] 中间体8(非对映异构体A)

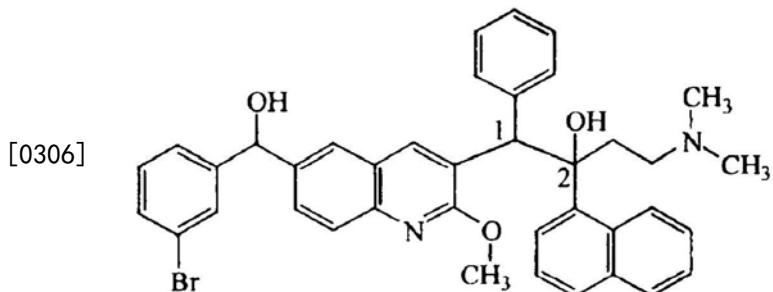
[0301] 中间体9(非对映异构体B)

[0302] 将二苯基磷酰基叠氮化物(DPPA, 0.454ml, 2.11mmol)于氮气流下加到中间体7(根据A4.a所制备)(1.1g, 2.11mmol)及三乙胺(0.297ml, 2.11mmol)的甲苯(20ml)溶液中。将混合物于80℃搅拌2小时然后加入2-(三甲基硅烷基)乙醇(0.61ml, 4.2mmol)。将溶液于80℃搅拌5小时, 然后于室温下搅拌至隔夜。将混合物倒入水中并以EtOAc萃取。将有机层以水然后以盐水清洗, 干燥($MgSO_4$), 过滤并蒸发至干。将残余物(1.3g)经柱层析在硅胶上纯化(SiO_2 15-40 μm , 洗脱剂: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$:98/2/0.1)。收集纯的级分并蒸发溶剂。产率: 0.46g的中间体8(34%)。

[0303] 中间体9(非对映异构体B)是根据如中间体8的相同操作,但是以W02004/011436的化合物15为起始物所制备。产率: 0.70g的中间体9(52%)。

[0304] 实施例A5

[0305] a. 中间体16及17的制备



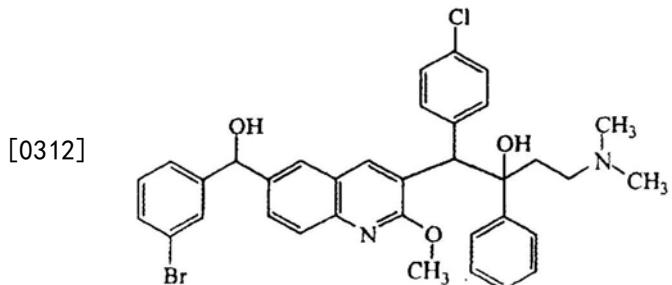
[0307] 中间体16(A1)

[0308] 中间体17(非对映异构体A)

[0309] 将溶于己烷的nBuLi 1.6M(0.563ml, 0.90mmol)于N₂气压下逐滴加到冷却至-70℃的W02004/011436化合物12(0.25g, 0.45mmol)的THF(3ml)溶液中。将混合物于-70℃搅拌1小时, 然后缓慢地加入3-溴苯甲醛(0.105ml, 0.90mmol)的THF(0.5ml)溶液。将反应混合物于-70℃搅拌1小时然后于-40℃以水稀释。将有机层以乙酸乙酯萃取, 并以盐水清洗。接着, 将有机层干燥($MgSO_4$), 过滤并浓缩。将粗产物(0.34g)经柱层析在硅胶上纯化(15-40 μm , 30g, $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 97:3:0.1)。产率: 0.11g的中间体16(37%; 1R, 2S)。

[0310] 中间体17(非对映异构体A)是根据如中间体16的相同操作,但是以W02004/011436的化合物14为起始物所制备)产率: 0.11g的中间体17(34%)。

[0311] b. 中间体18的制备



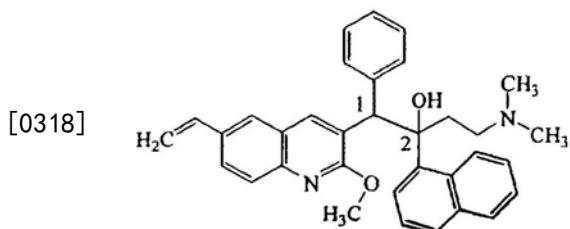
[0313] 中间体18(非对映异构体B)

[0314] 据此,中间体18(非对映异构体B)是根据如中间体16的相同操作,但是以WO2004/011436的化合物36为起始物所制备。产率:0.13g的中间体18(36%)。

[0315] B.最终化合物的制备

[0316] 实施例B1

[0317] a.化合物8、9及10的制备



[0319] 化合物8(非对映异构体A)

[0320] 化合物9(A1)

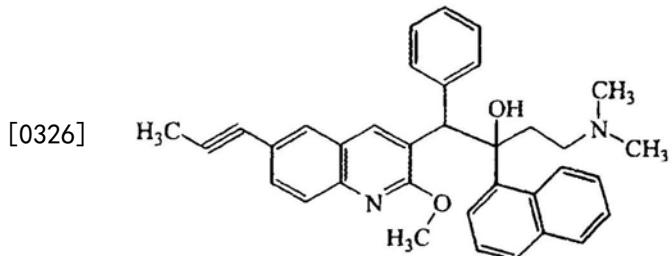
[0321] 化合物10(非对映异构体B)

[0322] 将WO 2004/011436化合物14(非对映异构体A,RS及SR混合物;) (0.1g,0.18mmol)、三丁基乙稀锡(0.114g,0.36mmol)及PdCl₂(PPh₃)₂(0.013g,0.018mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(3ml)混合物于微波中加热(80℃,10分钟,100W)。将混合物冷却,倒入KF(10%w/w)水溶液中,以EtOAc萃取并以硅藻土短封垫过滤。将有机层以水然后盐水清洗并以MgSO₄干燥,过滤及蒸发至干。将残余物(0.26g)经柱层析在硅胶上纯化(洗脱剂:CH₂Cl₂:100至CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH;98/2/0.2)。收集纯的级分并蒸发溶剂。产率:0.018g的化合物8(非对映异构体A;产率:45%,mp:164℃)。

[0323] 化合物9是根据相同操作,但是以WO2004/011436的化合物12(αS,βR;[843663-66-1])为起始物所制备。产率:0.060g的化合物9(A1;1R,2S;产率:45%)。

[0324] 化合物10是根据相同操作,但是以WO2004/011436的化合物15(非对映异构体B,RR及SS混合物)为起始物所制备。产率:0.055g的化合物10(非对映异构体B;产率:31%,mp:185℃)。

[0325] b.化合物13及14的制备



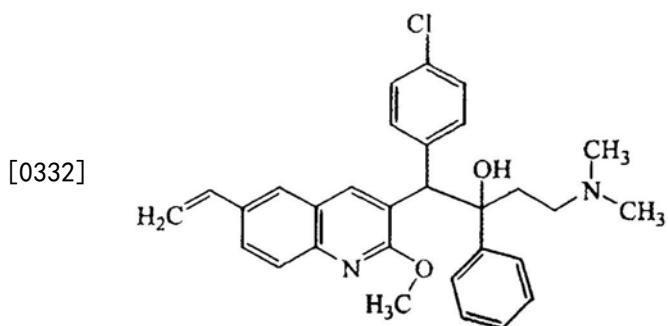
[0327] 化合物13(非对映异构体A)

[0328] 化合物14(非对映异构体B)

[0329] 化合物13是根据化合物8的操作,但是使用适当的炔试剂(alkyn reagens)所制备。产率:45% (非对映异构体A;mp:100℃)。

[0330] 化合物14是根据化合物10的操作,但是使用适当的炔试剂所制备。产率:51% (非对映异构体B;mp:202℃)。

[0331] c. 化合物1及2的制备



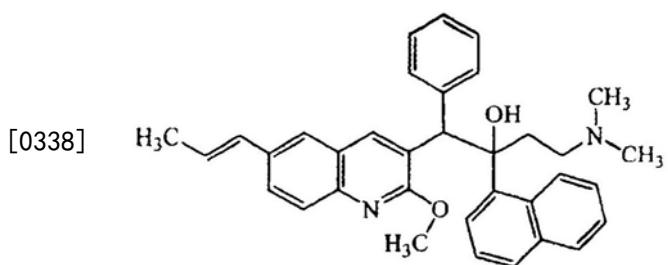
[0333] 化合物1(非对映异构体A)

[0334] 化合物2(非对映异构体B)

[0335] 化合物1是根据化合物8的操作,但是以W02004/011436的化合物37为起始物所制备(非对映异构体A)。产率:25% (非对映异构体A;m.p.:184℃)。

[0336] 化合物2是根据化合物10的操作,但是以W02004/011436的化合物36为起始物所制备(非对映异构体B)。产率:23% (非对映异构体B;m.p.:187℃)。

[0337] d. 化合物11及12的制备



[0339] 化合物11(非对映异构体A)

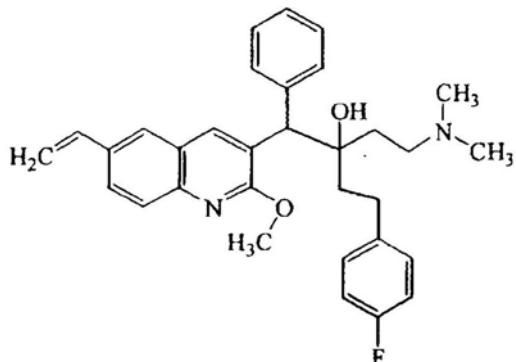
[0340] 化合物12(非对映异构体B)

[0341] 化合物11是根据化合物8的操作所制备。产率:65% (非对映异构体A, (E);mp:190℃;)

[0342] 化合物12是根据化合物10的操作所制备。产率:47% (非对映异构体B, (E);mp:189℃)。

[0343] e. 化合物6及7的制备

[0344]



[0345] 化合物6(非对映异构体A)

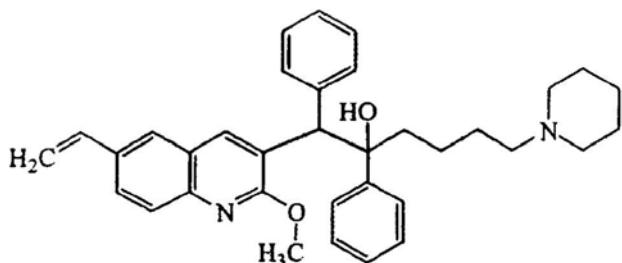
[0346] 化合物7(非对映异构体B)

[0347] 将中间体1(0.2g, 0.00036mol)、三丁基(乙烯基)锡(0.21ml, 0.000725mol)及二氯双(三苯基膦)钯(0.025g, 0.000036mol)的DMF(4ml)溶液于80℃的微波中搅拌10分钟(100W)。然后再加入另份的三丁基(乙烯基)锡(1当量)及二氯双(三苯基膦)钯(0.05当量)并将混合物再次于80℃的微波中搅拌10分钟(100W)。然后将混合物冷却至室温，倒入KF10%的溶液中并于EtOAc中稀释。将混合物于室温搅拌1小时，以硅藻土过滤及以水清洗。将有机层分离，以盐水清洗，以MgSO₄干燥，过滤并蒸发溶剂。将残余物经柱层析在硅胶上纯化(洗脱剂:CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH;从100/0/0至97/3/0.3;Sunfire 5μm)。收集纯的级分并蒸发溶剂。然后将产物以DIPE结晶。产率:0.067g的化合物6(37%;mp:135℃)。

[0348] 据此，化合物7是根据相同的操作，但是以中间体2(根据A1.b所制备)为起始物所制备。产率:化合物7(20%;m.p:156℃)。

[0349] f. 化合物34及35的制备

[0350]



[0351] 化合物34(非对映异构体A)

[0352] 化合物35(非对映异构体B)

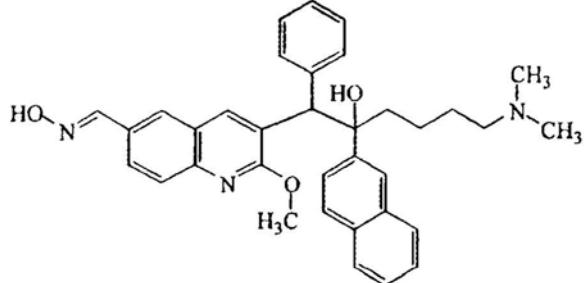
[0353] 将中间体14(根据A1.c所制备)(0.35mmol)、三丁基(乙烯基)锡(0.7mmol)及PdCl₂(PPh₃)₂(0.035mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(4ml)混合物于微波中加热(80℃, 30', 100W)。然后将混合物冷却，倒入KF(10%重量/重量)的水溶液中。加入EtOAc并将混合物以硅藻土短封垫过滤。将滤液倒出并将有机层以水及盐水清洗，以MgSO₄干燥，过滤并蒸发至干。将残余物以SFC纯化(吡啶柱，洗脱剂:CO₂/MeOH/异丙基胺:80/20/0.5)。收集纯的级分并蒸发溶剂。产率:0.02g的化合物34(非对映异构体A;11%)。

[0354] 化合物35是根据化合物34的操作，但是以中间体15(根据A1.c所制备)为起始物所制备。产率:0.045g的化合物35(非对映异构体B)(25%)。

[0355] 实施例B2

[0356] a. 化合物32及33的制备

[0357]



[0358] 化合物33(非对映异构体A)

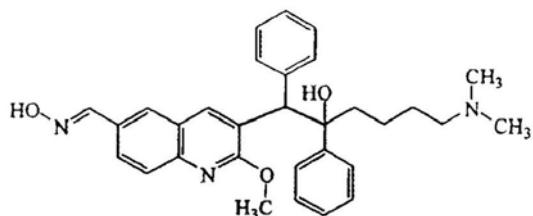
[0359] 化合物32(非对映异构体B)

[0360] 将中间体4(根据A2.a-1所制备)(0.38mmol)及盐酸羟胺(0.57mmol)的吡啶(2ml)溶液于室温下搅拌18小时。将混合物倒入水中并以EtOAc萃取。将有机层分离，以盐水清洗，以MgSO₄干燥，过滤并蒸发溶剂。将残余物(0.4g)经柱层析在硅胶上纯化(洗脱剂:CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 96/4/0.4至88/12/1.2;kromasil Si 5μm)。收集纯的级分并蒸发溶剂。产率:0.044g的化合物33(21%,m.p.180℃)。

[0361] 化合物32是根据相同操作,但是以中间体5(根据A2.a-1所制备)为起始物所制备。产率:0.1g的化合物32(非对映异构体B) 33%。

[0362] b. 化合物3的制备

[0363]

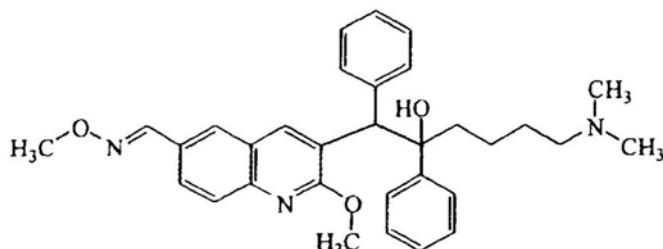


[0364] 化合物3(非对映异构体B)

[0365] 化合物3是根据化合物33的操作,但是以中间体3(根据A2.a-2所制备)为起始物所制备。产率:0.072g的化合物3(非对映异构体B) -43%。

[0366] c. 化合物4的制备

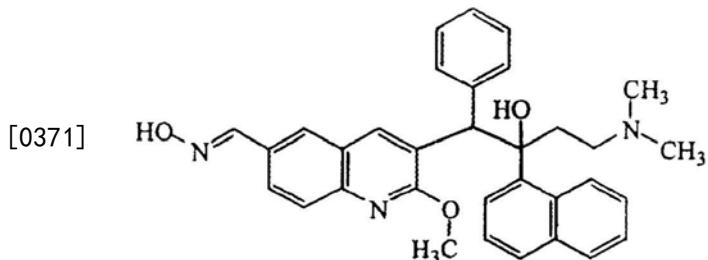
[0367]



[0368] 化合物4(非对映异构体B)

[0369] 化合物4是根据化合物33的操作,但是以中间体3(根据A2.a-2所制备)及甲氧基胺盐酸盐为起始物所制备。产率:0.082g的化合物4(非对映异构体B) 48%。

[0370] d. 化合物23及24的制备



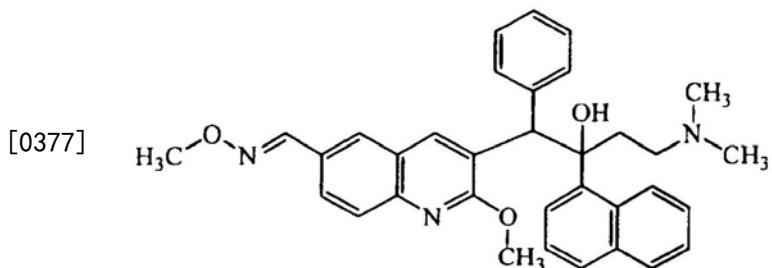
[0372] 化合物23(非对映异构体A)

[0373] 化合物24(非对映异构体B)

[0374] 将中间体10(非对映异构体A)(根据A2.a-3所制备)(0.15g,0.297mmol)及盐酸羟胺(0.031g,0.446mmol)的吡啶(2ml)混合物于室温下搅拌至隔夜,倒入水并以EtOAc萃取。将有机层以水然后盐水清洗,以MgSO₄干燥,过滤并蒸发至干。将残余物(0.17g)经柱层析在硅胶上纯化(Sunfire 5μm,洗脱剂:CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH:99/1/0.1至CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH:94/6/0.5)。收集纯的级分并蒸发溶剂。产率:0.07g的化合物23(46%,m.p.=187°C)。

[0375] 化合物24(非对映异构体B)是根据如化合物23的相同操作,但是以中间体11(非对映异构体B)(根据A2.a-3所制备)为起始物所制备。产率:0.064g的化合物24(41%,m.p.167°C)。

[0376] e. 化合物25及26的制备



[0378] 化合物26(非对映异构体A)

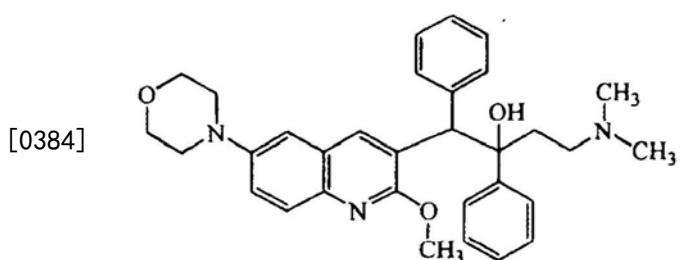
[0379] 化合物25(非对映异构体B)

[0380] 化合物26是根据化合物23的操作,但是以中间体10(根据A2.a-3所制备)及甲氧基胺盐酸盐为起始物所制备。产率:0.083g的化合物26(非对映异构体A)(39%;m.p.=170°C)。

[0381] 化合物25是根据化合物23的操作,但是以中间体11(根据A2.a-3所制备)及甲氧基胺盐酸盐为起始物所制备。产率:0.115g的化合物25(非对映异构体B)(54%;m.p.=228°C)。

[0382] 实施例B3

[0383] a. 化合物5及36的制备

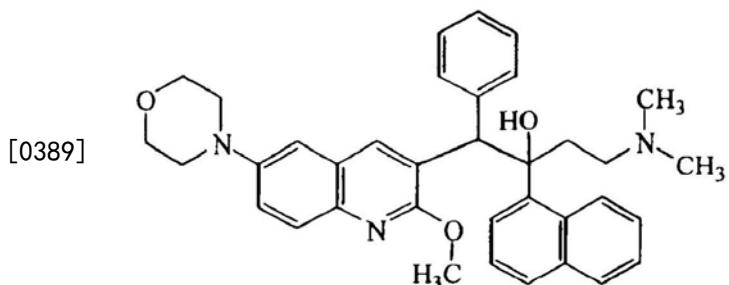


[0385] 化合物36(非对映异构物A)

[0386] 化合物5(非对映异构物B)

[0387] 将溶于己烷的nBuLi 1.6M(2.24ml,3.60mmol)于-20℃及于N₂气流下逐滴加到二异丙基胺(0.503ml,3.60mmol)的THF(8ml)溶液中。将混合物于-20℃搅拌20分钟,然后冷却至-70℃。缓慢加入中间体6(根据A3所制备)(1.0g,3.0mmol)的THF(10ml)溶液。将混合物于-70℃搅拌1小时30分。缓慢加入3-(二甲基氨基)-1-苯基-1-丙酮(0.64g,3.6mmol)的THF(7ml)溶液。将混合物于-70℃搅拌34、时,于-30℃以冰水进行水解并以EtOAc萃取。将有机层分离,以MgSO₄干燥,过滤并蒸发溶剂。将残余物(1.5g)经柱层析在硅胶上纯化(SiO₂15-40μm,洗脱剂:CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH:99/1/0.1)。收集纯的级分并蒸发溶剂。将产物以甲醇结晶,得到0.087g的化合物36(6%,m.p.=190℃)(非对映异构体A)及0.088g的化合物5(6%,m.p.=140℃)(非对映异构体B)。

[0388] b. 化合物30的制备

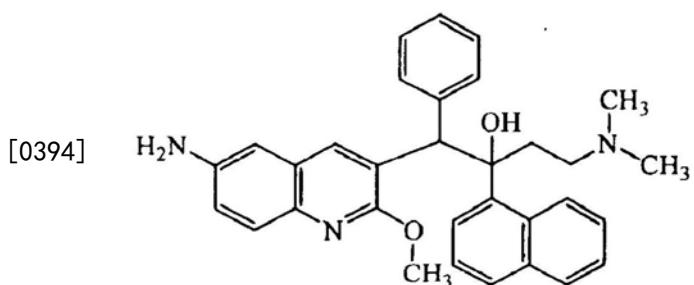


[0390] 化合物30(非对映异构体B)

[0391] 化合物30是根据化合物5的操作,但是以中间体6(根据A3所制备)及如化合物5操作中的3-(二甲基氨基)-1-(1-萘基)-1-丙酮为起始物所制备。产率:0.087g的化合物30(非对映异构体B)(5%;m.p.=210℃)。

[0392] 实施例B4

[0393] 化合物15及16的制备



[0395] 化合物15(非对映异构体A)

[0396] 化合物16(非对映异构体B)

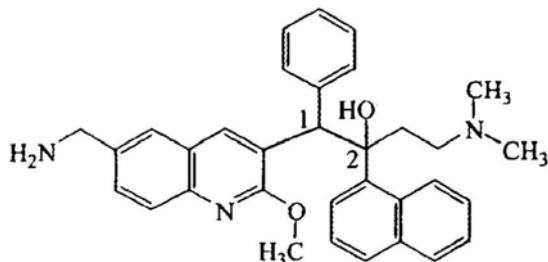
[0397] 将四丁基溴化铵(TBAB,1M的THF溶液,1.45ml,1.45mmol)于0℃逐滴加到中间体8(根据A4.b所制备)(0.46g,0.72mmol)的THF(5ml)溶液中。将混合物于室温搅拌2小时,然后倒入NaHCO₃10%水溶液中并以EtOAc萃取。将有机层以水然后盐水清洗,以MgSO₄干燥,过滤并蒸发至干。将残余物(0.45g)经柱层析在硅胶上纯化(Sunfire 5μm,洗脱剂:CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH:98/2/0.2)。收集纯的级分并蒸发溶剂。产率:0.014g的化合物15(4%,m.p.=205℃)。

[0398] 化合物16是根据如化合物15的相同操作,但是以中间体9(根据A4.b所制备)为起始物所制备。产率:0.037g的化合物16(7%)。

[0399] 实施例B5

[0400] 化合物17、18、19及20的制备

[0401]



[0402] 化合物17(非对映异构体A)

[0403] 化合物20(非对映异构体B)

[0404] 化合物18(对映异构体A1)

[0405] 化合物19(对映异构体A2)

[0406] 将中间体13(根据A2.a-3所制备)(对映异构体A2,2.0g,3.96mmol)的NH₃/MeOH(7N,40ml)溶液于室温下搅拌18小时,然后加入Pd/C(10%无水,2.0g)。将生成的悬浮液置于4巴(bar)的H₂下并搅拌24小时。将混合物以硅藻土短封垫过滤并将溶剂蒸发至干。将残余物(2.0g)经柱层析在硅胶上纯化(SiO₂,15-40μm,洗脱剂:CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH:93/7/0.5)。收集纯的级分并蒸发溶剂。产率:0.40g的化合物19(A2;1S,2R;20%)。

[0407] 化合物17(非对映异构体A)是根据如化合物19的相同操作,但是以中间体10(根据A2.a-3所制备)为起始物所制备。产率:0.083g的化合物17(8%,m.p.=180℃)。

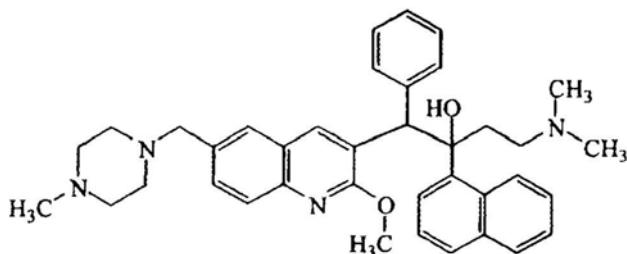
[0408] 化合物20(非对映异构体B)是根据如化合物19的相同操作,但是以中间体11(根据A2.a-3所制备)为起始物所制备。产率:0.06g的化合物20(20%,m.p.=184℃)。

[0409] 化合物18(A1;1R,S2)是根据如化合物19的相同操作,但是以中间体12(根据A2.a-3所制备)为起始物所制备。产率:0.73g的化合物18(19%)。

[0410] 实施例B6

[0411] 化合物29的制备

[0412]



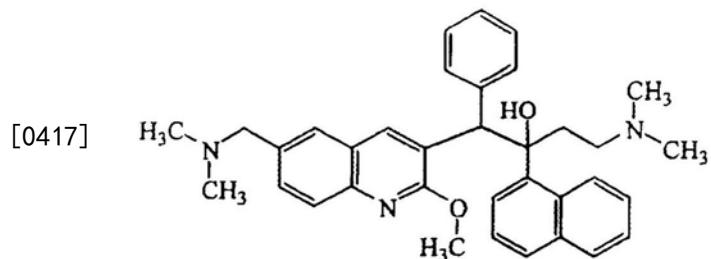
[0413] 化合物29(非对映异构体A)

[0414] 将中间体10(根据A3.a-3所制备)(0.0002mol)及甲基哌嗪(0.0007mol)的CH₃CN(3ml)、THE(3ml)及AcOH(0.15ml)混合物于室温下搅拌2小时。加入BH₃CN(聚合物载体)(0.0003mol),然后加入CH₃CN(0.0003mol)。将混合物于室温搅拌48小时,倒入H₂O中并以EtOAc萃取。将有机层以饱和的NaCl水溶液清洗,干燥(MgSO₄),过滤并蒸发溶剂。将残余物经柱层析在硅胶上纯化(洗脱剂:CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH:98/2/0.2至92/8/0.8;5μm)。收集纯的

级分并蒸发溶剂。产率:0.021g的化合物29(12%)。

[0415] 实施例B7

[0416] 化合物21及22的制备



[0418] 化合物21(非对映异构体A)

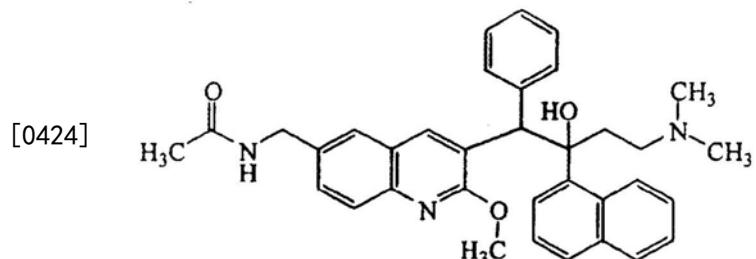
[0419] 化合物22(非对映异构体B)

[0420] 将氰基硼氢化钠(0.056g, 8.9mmol)加到化合物17(根据B5所制备)(0.15g, 0.30mmol)、甲醛30%水溶液(0.24ml, 3.0mmol)及乙酸(0.15ml)的乙腈(3ml)溶液中。将反应混合物于室温下搅拌48小时并倒入水中。将有机层以EtOAc萃取并以盐水清洗,以MgSO₄干燥,过滤并蒸发至干。将残余物(0.18g)经柱层析在硅胶上纯化(Sunfire 5μm,洗脱剂:CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH:98/2/0.2至CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH:94/6/0.6)。收集纯的级分并蒸发溶剂。产率:0.07g的化合物21(44%)。

[0421] 化合物22(非对映异构体B)是根据如化合物21的相同操作,但是以化合物20(非对映异构体B)(根据B5所制备)为起始物所制备。产率:0.063g的化合物22(40%)。

[0422] 实施例B8

[0423] 化合物27的制备

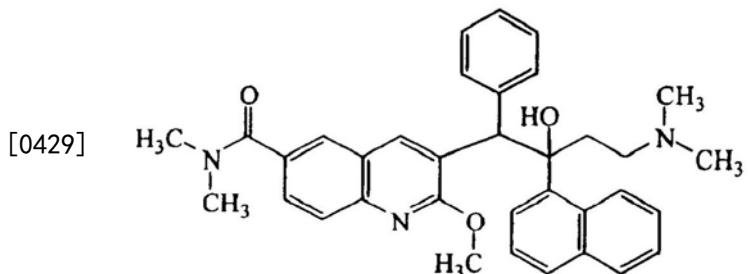


[0425] 化合物27(非对映异构体B)

[0426] 将化合物20(根据B5所制备)(80mg, 0.158mmol)、乙酰氯(0.011ml, 0.158mmol)三乙胺(0.024ml, 0.174mmol)的CH₂Cl₂(5ml)溶液于室温下搅拌24小时。将混合物倒入水中并以CH₂Cl₂萃取。将有机层以水清洗,以MgSO₄干燥,过滤并蒸发至干。将残余物(0.14g)经柱层析在硅胶上纯化(Sunfire 5μm,洗脱剂:CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH:98/2/0.2至CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH:94/6/0.6)。收集纯的级分并蒸发溶剂。产率:0.084g的化合物27(97%, m.p.=203°C)。

[0427] 实施例B9

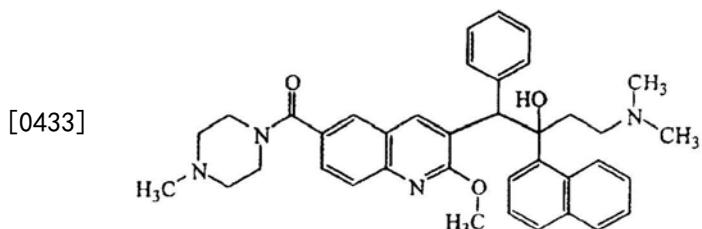
[0428] a.化合物28的制备



[0430] 化合物28(非对映异构物A)

[0431] 将中间体7(根据A4.a所制备)(0.15g, 0.288mol)、二甲基胺盐酸盐(0.047g, 0.576mol)、羟基苯并三唑(0.047g, 0.346mol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(0.066g, 0.346mol)、三乙胺(0.081ml, 0.576mol)的THE(2ml)及CH₂Cl₂(2ml)溶液于室温下搅拌18小时,然后倒入水中。将有机层以CH₂Cl₂萃取并以水清洗,以MgSO₄干燥,过滤并蒸发至干。将残余物(0.15g)经柱层析在硅胶上纯化(Kromasil 5μm,洗脱剂:CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH:99/1/0.1)。收集纯的级分并蒸发溶剂。产率:0.010g的化合物28(64%)。

[0432] b. 化合物31的制备

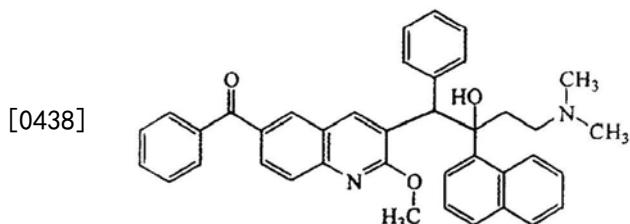


[0434] 化合物31(非对映异构体A)

[0435] 化合物31是根据化合物28的操作,但是以中间体7(根据A4.a所制备)及1-甲基哌嗪为起始物所制备。产率:0.039g的化合物31(非对映异构体A)(39%; m.p.=195°C)。

[0436] 实施例B10

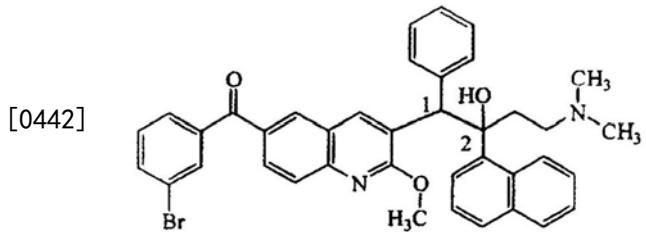
[0437] a. 化合物37的制备



[0439] 化合物37(非对映异构物A)

[0440] 将溶于己烷的nBuLi 1.6M(1.4ml, 0.018mol)于-70°C冷却及于N₂气压下加到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(非对映异构体A, RS及SR混合物; WO 2004/011436的化合物14)(0.5g, 0.009mol)的THF(10ml)溶液中。将混合物于-70°C搅拌2小时,然后逐滴加入N-甲基-N-甲氧基苯甲酰胺(0.3g, 0.0018mol)的THF(2.5ml)溶液。将反应混合物于-70°C搅拌3小时,然后以水稀释。将有机层干燥(MgSO₄),过滤并浓缩。将粗产物以SFC手性层析纯化(ChiralPakADH 5μm,洗脱剂:CO₂/MeOH 10/iPA:92/8/0.5)。产率:63mg的化合物37(13%)。

[0441] b. 化合物38及39的制备



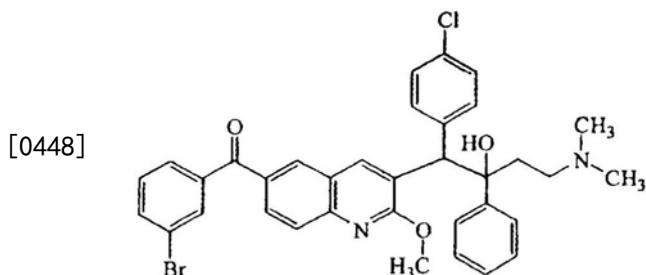
[0443] 化合物38 (A1)

[0444] 化合物39 (非对映异构体A)

[0445] 将氧化镁 (0.11g) 分次加到中间体16 (根据A5.a所制备) (0.11g, 0.166mmol) 的 CH₂Cl₂ (5ml) 溶液中, 并将反应混合物于室温下搅拌5小时。将生成的溶液以硅藻土过滤并以 CH₂Cl₂ 清洗。将滤液浓缩至干。将产物以2-丙醇结晶。产率: 82mg的化合物38 (A1; 1R, 2S) (75%, m.p. = 118°C)。

[0446] 化合物39是根据化合物38的操作, 但是以中间体17 (根据A5.a所制备) 为起始物所制备。产率: 0.030g的化合物39 (非对映异构体A) (34%)。

[0447] c. 化合物40的制备



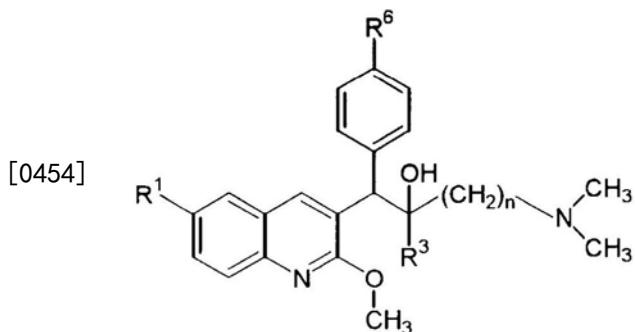
[0449] 化合物40 (非对映异构体B)

[0450] 化合物40是根据化合物38的操作, 但是以中间体18 (根据A5.b所制备) 为起始物所制备。产率: 0.13g的化合物40 (非对映异构体B) (36%; m.p. = 185°C)。

[0451] 表1至3所列的式(Ia)化合物是根据上述操作(实施例编号)之一所制备。

[0452] 就许多化合物而言, 熔点是由具有线性温度梯度的受热板、滑动指针及摄氏温度量表所组成的Kofler热板获得的。

[0453] 表1:



化合物 编号	实施例 编号	R ¹	R ³	R ⁶	n	立体化学和熔点
1	B1.c			--Cl	2	非对映异构体 A; 184 °C
2	B1.c			--Cl	2	非对映异构体 B; 187 °C
[0455]	3			--H	4	非对映异构体 B
4	B2.c			--H	4	非对映异构体 B
36	B3.a			--H	2	非对映异构体 A; 190 °C
5	B3.a			--H	2	非对映异构体 B; 140 °C

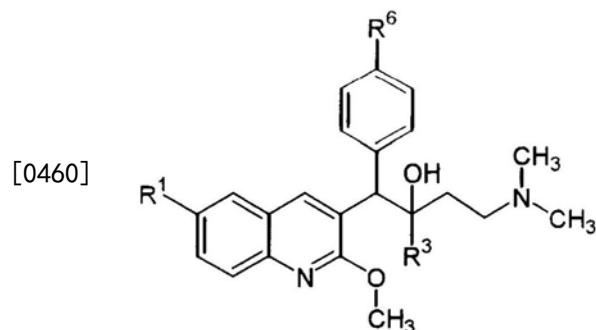
[0456]

化合物 编号	实施例 编号	R ¹	R ³	R ⁶	n	立体化学和熔点
6	B1.e			--H	2	非对映异构体 A; 135 °C
7	B1.e			--H	2	非对映异构体 B; 156 °C
8	B1.a			--H	2	非对映异构体 A; 164 °C
9	B1.a			--H	2	A1; 1R,2S; 152 °C
10	B1.a			--H	2	非对映异构体 B; 185 °C
11	B1.d			--H	2	非对映异构体 A; 190 °C
12	B1.d			--H	2	非对映异构体 B; 189 °C
13	B1.b			--H	2	非对映异构体 A; 100 °C
14	B1.b			--H	2	非对映异构体 B; 202 °C
15	B4			--H	2	非对映异构体 A; 205 °C
16	B4			--H	2	非对映异构体 B
17	B5			--H	2	非对映异构体 A; 180 °C

化合物 编号	实施例 编号	R ¹	R ³	R ⁶	n	立体化学和熔点	
[0457]	18	B5	H ₂ N		--H	2	A1; 1R,2S
	19	B5	H ₂ N		--H	2	A2; 1S,2R
	20	B5	H ₂ N		--H	2	非对映异构体 B; 184 °C
	21	B7	H ₃ C N H ₃ C		--H	2	非对映异构体 A
	22	B7	H ₃ C N H ₃ C		--H	2	非对映异构体 B
	23	B2.d	HO N		--H	2	非对映异构体 A; 187 °C
	24	B2.d	HO N		--H	2	非对映异构体 B; 167 °C
	25	B2.e	H ₃ C O N		--H	2	非对映异构体 B; 228 °C
	26	B2.e	H ₃ C O N		--H	2	非对映异构体 A; 170 °C
	27	B8	H ₃ C C=O N		--H	2	非对映异构体 B; 203 °C
	28	B9.a	H ₃ C N CH ₃		--H	2	非对映异构体 A
	29	B6	H ₃ C N C ₂ H ₅		--H	2	非对映异构体 A
	30	B3.b	O C ₂ H ₅		--H	2	非对映异构体 B; 210 °C
	31	B9.b	H ₃ C N C ₂ H ₅		--H	2	非对映异构体 A; 195 °C

化合物 编号	实施例 编号	R ¹	R ³	R ⁶	n	立体化学和熔点	
[0458]	32	B2.a			--H	4	非对映异构体 B; 218 °C
	33	B2.a			--H	4	非对映异构体 A; 180 °C
	41	B1.a			--H	4	非对映异构体 B
	42	B1.a			--H	4	非对映异构体 A

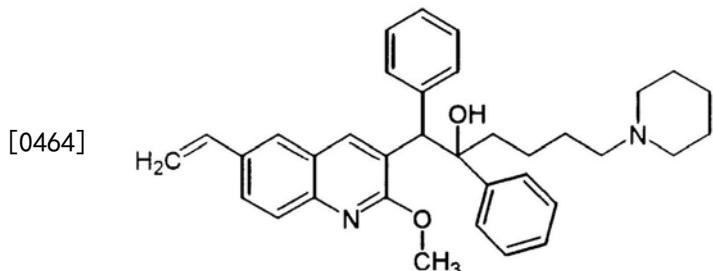
[0459] 表2:



化合物 编号	实施例 编号	R ¹	R ³	R ⁶	立体化学和熔点	
[0461]	37	B10.a			--H	非对映异构体 A; 202 °C
	38	B10.b			--H	A1; 1R,2S; 118 °C
	39	B10.b			--H	非对映异构体 A; 170°C

[0462]	化合物 编号	实施例 编号	R ¹	R ³	R ⁶	立体化学和熔点
40	B10.c			--Cl	非对映异构体 B; 185°C	

[0463] 表3:



化合物 编号	实施例 编号	立体化学和熔点
34	B1.f	非对映异构体 A
35	B1.f	非对映异构体 B

[0466] C. 分析方法

[0467] A. LCMS

[0468] 某些化合物的质量以LCMS(液相色谱质谱)记录。使用的方法被描述如下。

[0469] 一般程序A

[0470] HPLC测定利用Alliance HT 2795(Waters公司)系统来进行,该系统包含配设除气机的四元泵、自动取样器与二极管阵列检测器(DAD)及如下述个别方法所规定的柱,柱被维持在30℃。来自柱的液流被分流至MS质谱仪。MS侦测器装配有电喷离子化源。在LCT(购自Waters公司的Time of Flight ZsprayTM质谱仪-用于方法1、2、3和4)上,毛细管针尖电压为3kV且源温度被维持在100℃,及在ZQTM(购自Waters公司的简单四极ZsprayTM质谱仪-用于方法5、6和7)上,为3.15kV与110℃。使用氮气作为雾化器气体。数据采集是以Waters-Micromass MassLynx-Openlynx数据系统进行。

[0471] 通用程序B

[0472] LC测量是使用UPLC(超高效液相层析法)Acquity(Waters)系统来进行,该系统包括带有脱气机二元泵、自动取样器与二极管阵列检测器(DAD)及如下述个别方法所规定的柱,柱被维持在40℃。来自柱的液流被分流至MS质谱仪。MS侦测器装配有电喷离子化源。毛细管针电压为3kV,且源温度是在Quattro(Waters公司的三联四极质谱仪)上维持在130℃。使用氮气作为雾化气体。数据采集是以Waters-Micromass MassLynx-Openlynx数据系统来进行。

[0473] 方法1：

[0474] 除一般程序A外:反相HPLC是在Kromasil硅胶C18柱(5微米,4.6x 150毫米)上,以

流速1.0毫升/分钟进行。运用三种流动相(流动相A:100%7mM乙酸铵;流动相B:100%乙腈;流动相C:0.2%甲酸+99.8%超纯水)以行进下列梯度条件:从30%A、40%B与30%C(维持1分钟),4分钟之后到100%B,100%B维持5分钟并以初始条件再平衡3分钟。使用5微升的注射体积。就正离子化模式而言,锥电压为20V。质谱是通过使用0.08秒之内扫描延迟在0.8秒内从100扫瞄到900所取得。

[0475] 方法2:

[0476] 除一般程序A外:反相HPLC是在Xterra-MS C18柱($5\mu\text{m}$, $4.6\times 150\text{mm}$)上,以 $1.0\text{ml}/\text{min}$ 的流速来进行。应用二种流动相(流动相A:100%7mM乙酸铵;流动相B:100%乙腈)来进行下列梯度条件:从85%A、15%B(保持0.5分钟)至20%A,80%B(5分钟内),于20%A及80%B保持6分钟并以最初的条件再平衡3分钟。使用 $20\mu\text{l}$ 的注射量。锥孔电压为正离子化模式20V。质谱是使用0.08秒的扫描延迟时间在0.8秒内从100扫描至900所得到。

[0477] 方法3:

[0478] 除一般程序A外:反相HPLC是在Xterra-MS C18柱($5\mu\text{m}$, $4.6\times 150\text{mm}$)上,以 $1.0\text{ml}/\text{min}$ 的流速来进行。应用二种流动相(流动相A:100%7mM乙酸铵;流动相B:100%乙腈)来进行下列梯度条件:从85%A、15%B(保持0.5分钟)至20%A,80%B(5分钟内),于20%A及80%B保持6分钟并以最初的条件再平衡3分钟。使用 $20\mu\text{l}$ 的注射量。锥孔电压为正离子化模式20V和负离子化模式20V。质谱是使用0.08秒的扫描延迟时间在0.8秒内从100扫描至900所得到。

[0479] 方法4:

[0480] 除一般程序A外:反相HPLC是在Kromasil C18柱($5\mu\text{m}$, $4.6\times 150\text{mm}$)上,以 $1.0\text{ml}/\text{min}$ 的流速来进行。应用三种流动相(流动相A:100%7mM乙酸铵;流动相B:100%乙腈;流动相C:0.2%甲酸+99.8%超纯水)来进行下列梯度条件:从30%A、40%B和30%C(保持1分钟)至100%B(4分钟内)、100%B进行5分钟,并以最初的条件再平衡3分钟。使用 $5\mu\text{l}$ 的注射量。锥孔电压为正和负离子化模式20V。质谱是使用0.08秒的扫描延迟时间在0.8秒内从100扫描至900所得到。

[0481] 方法5:

[0482] 除一般程序A外:反相HPLC是在C18柱($3.5\mu\text{m}$, $4.6\times 100\text{mm}$)上,以 $0.8\text{ml}/\text{min}$ 的最初流速来进行。应用二种流动相(流动相A: $35\%6.5\text{mM}$ 乙酸胺+ 30% 乙腈+ 35% 甲酸($2\text{ml}/1$);流动相B:100%乙腈)来进行下列梯度条件:从100%A(保持1分钟)至100%B(4分钟内),于100%B以 $1.2\text{ml}/\text{min}$ 的流速保持4分钟并以最初的条件再平衡3分钟。使用 $10\mu\text{l}$ 的注射量。锥孔电压为正和负离子化模式20V。质谱是使用0.3秒的扫描延迟时间在0.4秒内从100扫描至1000所得到。

[0483] 方法6:

[0484] 除一般程序A外:反相HPLC是在Sunfire C18柱($3.5\mu\text{m}$, $4.6\times 100\text{mm}$)上,以 $0.8\text{ml}/\text{min}$ 的最初流速来进行。应用二种流动相(流动相A: $35\%6.5\text{mM}$ 乙酸胺+ 30% 乙腈+ 35% 甲酸($2\text{ml}/1$);流动相B:100%乙腈)来进行下列梯度条件:从100%A(保持1分钟)至100%B(4分钟内),于100%B以 $1.2\text{ml}/\text{min}$ 的流速保持4分钟并以最初的条件再平衡3分钟。使用 $10\mu\text{l}$ 的注射量。以四种不同的锥孔电压(20、40、50、55V)使用正离子化模式。质谱是使用0.1秒的扫描延迟时间在0.4秒内从100扫描至1000所得到。

[0485] 方法7

[0486] 除一般程序A外:反相HPLC是在Sunfire C18柱($3.5\mu\text{m}, 4.6 \times 100\text{mm}$)上,以 $0.8\text{ml}/\text{min}$ 的最初流速来进行。应用二种流动相(流动相A: $25\% 7\text{mM}$ 乙酸胺+ 50% 乙腈+ 25% 甲酸($2\text{ml}/1$);流动相B: 100% 乙腈)来进行下列梯度条件:从 100% A(保持1分钟)至 100% B(4分钟内),于 100% B以 $1.2\text{ml}/\text{min}$ 的流速保持4分钟并以最初的条件再平衡3分钟。使用 $10\mu\text{l}$ 的注射量。锥孔电压为正和负离子化模式 20V 。质谱是使用0.3秒的扫描延迟时间在0.4秒内从100扫描至1000所得到。

[0487] 方法8:

[0488] 除一般程序B外:反相UPLC是在Waters Acquity桥联的乙基硅氧烷/硅胶混成(BEH)C18柱($1.7\mu\text{m}, 2.1 \times 100\text{mm}$)上,以 $0.4\text{ml}/\text{min}$ 的流速来进行。应用二种流动相(流动相A: $100\% 7\text{mM}$ 乙酸铵;流动相B: 100% 乙腈)来进行下列梯度条件:从 80% A及 20% B(保持0.5分钟)至 10% A及 90% (3.5分钟内),保持2分钟并以最初的条件再平衡2分钟。使用 $2\mu\text{l}$ 的注射量。锥孔电压为正离子化模式 $20、30、45、60\text{V}$ 。质谱是使用0.1秒的扫描延迟时间在0.2秒内从100扫描至1000所得到。

[0489] 当一化合物为异构体的混合物时,其在LCMS方法中给出不同的波峰,仅有主成分的滞留时间被列入LCMS表中。

[0490] 表4:LCMS: $(\text{MH})^+$, (游离碱的)质子化分子离子与滞留时间(R_t ,分钟)

[0491]

化合物编号	LCMS方法	$(\text{MH})^+$	R_t (分钟)
1	6	487	4.98
2	6	487	4.87
3	5	498	4.21
4	5	512	4.83
5	6	512	4.25
6	6	499	4.93
7	6	499	4.92
8	1	503	6.90
9	5	503	4.98
10	5	503	4.82
11	6	517	5.23
12	6	517	5.05
13	6	515	5.10
14	6	515	4.95
15	1	492	4.50
16	4	492	3.65
17	2	506	9.34
18	3	506	8.64
19	2	506	8.40
20	2	506	8.14
21	2	534	9.53

22	2	534	9.36
23	1	520	5.00
24	1	520	4.28
25	1	534	5.51
26	1	534	6.23
[0492]	化合物编号	LCMS方法	(MH ⁺)
	27	2	548
	28	1	548
	29	2	589
	30	5	562
	31	3	603
	32	3	548
	33	3	548
	34	5	521
	35	5	521
	36	6	512
	37	7	581
	38	5	659
	39	7	659
	40	5	643
	41	8	531
	42	8	531

[0493] B. 旋光度

[0494] 旋光度是使用旋光仪来测量。 $[\alpha]_D^{20}$ 是指在温度20℃下以钠光D线的波长(589nm)所测量的旋光度。光程长度为1dm。实际值之后,记录用于测量旋光度的溶液浓度和溶剂。

[0495] 表5: 旋光度数据

化合物编号	$[\alpha]_D^{20}$	浓度	溶剂
9	-221.34°	C=0.328重量/体积%	DMF
38	-206.95°	C=0.518重量/体积%	DMF

[0497] D. 药理实施例

[0498] D.1. 测试化合物抗结核分支杆菌的体外方法

[0499] 以100微升Middlebrook (1x) 肉汁培养基充填平底、经消毒的96孔塑料微量滴定板。之后,以25微升体积添加化合物母液(10x最后测试浓度)到一系列在第2行的复制孔中,以容许评估它们对细菌生长的影响。使用订制机械系统(Zymark Corp. Hopkinton, MA)直接在微量滴定板的第2至11行进行连续五倍稀释。滴管尖在每3次稀释之后被更换,通过此将高疏水性化合物的吸量误差减至最低。有(第1行)及无(第12行)接种物的未处理的对照组样本被包含于各微量滴定板中。每孔约5000CFU的结核分支杆菌(H37RV菌株),以100微升体积Middlebrook (1x) 肉汁培养基予以添加到A至H列,第12行除外。无接种物的相同体积的肉汁培养基被添加到A至H列的第12行。培养物在37℃、潮湿气压下(有开放空气阀及连续通风

的培养器) 培养7天。在培养结束之前的一天、在接种之后6天,以20微升体积添加刃天青(Resazurin) (1:5) 到所有孔中,并且在37℃下培养各板另外24小时。在第7天,以荧光定量细菌生长。

[0500] 荧光值以计算机控制的荧光计(Spectramax Gemini EM,分子装置)在530nm激发波长及在590nm发射波长下予以读取。化合物所达到的百分比生长抑制是根据标准方法计算的,并且以 IC_{90} (微克/毫升)表示,其定义细菌生长的90%抑制浓度。参见表6。

[0501] D.2. 试验化合物抗包皮垢分枝杆菌(*M. smegmatis*) ATCC607菌株的抗菌活性的体外方法

[0502] 以180微升经消毒的去离子水填充平底、经消毒的96孔塑料微量滴定板并补充0.25%BSA。之后,添加45微升体积化合物母液(7.8x最后测试浓度)至一系列在第2行的复本孔中,以容许评估它们对细菌生长的影响。使用订制机械系统(Zymark Corp.Hopkinton, MA)直接在微量滴定板的第2至11行进行连续五倍稀释(45微升于180微升中)。滴管尖在每3次稀释之后被更换,藉此将高疏水性化合物的吸量误差减至最低。有(第1行)及无(第12行)接种物的未处理的对照组样本被包含于各微量滴定板中。每孔约250CFU的细菌接种物,以100微升体积2.8x Mueller-Hinton肉汁培养基予以添加到A至H列,第12行除外。无接种物的相同体积的肉汁培养基被添加到A至H列的第12行。培养物在37℃、潮湿5%CO₂气压下(有开放空气阀及连续通风的培养器)培养48小时。在培养结束之前的一天、在接种之后2天,以荧光定量细菌生长。因此,添加20微升体积的Alamar Blue(10x)到所有孔中,在50℃下培养各板另外2小时。

[0503] 荧光值以计算机控制的荧光计(Cytofluor,Biosearch)在530nm激发波长及在590nm(增加30)发射波长下予以读取。化合物所达到的百分比生长抑制是根据标准方法计算的,并且以 IC_{90} (微克/毫升)表示,其定义细菌生长的90%抑制浓度。参见表6。

[0504] D.3. 试验化合物抗各种非-分枝杆菌菌株的抗菌活性的体外方法

[0505] 敏感性试验用的细菌混悬液的制备

[0506] 用于此研究的细菌在包含100毫升Mueller-Hinton肉汁培养基(Becton Dickinson-目录号码275730)在经消毒去离子水中的烧瓶中,在37℃下振荡过夜生长。母液(0.5毫升/管)被储存在-70℃直到使用时。细菌滴定在微量滴定板中进行以检测TCID₅₀,其中TCID_{s0}代表在50%的接种培养物中增加细菌生长的稀释度。

[0507] 通常约100TCID₅₀的接种物浓度被用于敏感性试验。

[0508] 抗菌敏感性试验: IC_{90} 测定

[0509] 微量滴定板检验法

[0510] 以180微升经消毒的去离子水填充平底、经消毒的96孔塑料微量滴定板并补充0.25%BSA。之后,添加45微升体积化合物母液(7.8x最后测试浓度)至第2行中。直接在微量滴定板的第2至11行进行连续五倍稀释(45微升在180微升中)。有(第1行)及无(第12行)接种物的未处理的对照组样本被包含于各微量滴定板中。视细菌种类而定,以每孔约10至60CFU的细菌接种物(100TCID50),将100微升体积在2.8xMueller-Hinton肉汁培养基中添加至A至H列,第12行除外。无接种物的相同体积的肉汁培养基被添加到A至H列的第12行。培养物在37℃常压下培养24小时(培养器有开放空气阀且连续通风)。在培养结束之前、在接种之后一天,以荧光定量细菌生长。因此,在接种之后3小时,添加20微升体积刃天青(0.6毫

克/毫升)到所有孔中,并且再培养各板过夜。颜色从蓝色变成粉红色指示出细菌的生长。

[0511] 荧光以计算机控制的荧光计(Cytofluor,Biosearch)在530nm激发波长及在590nm发射波长予以读出。化合物所达到的%生长抑制是根据标准方法予以计算的。 IC_{90} (以微克/毫升表示)被定义为对细菌生长的90%抑制浓度。结果示于表6中。

[0512] 琼脂稀释法

[0513] MIC_{99} 值(获得99%细菌生长抑制的最低浓度)可根据NCCLS标准^{*}通过实施标准琼脂稀释法予以测定,其中所用的培养基包括Mueller-Hinton琼脂。

[0514] *临床实验室标准组织。2005。用于好氧生长之细菌的抗微生物敏感性试验的稀释方法:核准标准-第6版。

[0515] 时间致死检验法

[0516] 化合物的杀菌或制菌活性可利用肉汁微量稀释法*,在时间致死检验中予以测定。在对金黄色葡萄球菌及抗甲氧西林的金黄色葡萄球菌(MRSA)的时间致死检验中,金黄色葡萄球菌及MRSA的起始接种物在Mueller-Hinton肉汁培养基中为 10^6 CFU/毫升。抗菌化合物以0.1至10倍MIC(即:在微量滴定板检验法中所测量的 IC_{90})浓度被使用。接受无抗菌剂的孔构成培养物生长对照组。在37℃下培养包含微生物及试验化合物的板。在培养0、4、24及48小时之后,移除样本,通过在经消毒的PBS中连续稀释(10^{-1} 至 10^{-6})并在Mueller-Hinton琼脂上平板培养(200微升)以测定存活数。将各板在37℃下培养24小时,并测量菌落的数目。致死曲线可以每毫升 \log_{10} CFU对时间作图予以制作。杀菌效果通常被定义为与未处理接种物相比,每毫升CFU数目的 $3 - \log_{10}$ 减少。通过连续稀释去除药物的潜在携带效应(carryover effect),并且计算在平板培养所用的最高稀释下的菌落数。

[0517] *Zurenko,G.E.等人,U-100592及U-100766的体外活性,新颖的噁唑烷酮抗菌剂。

Antimicrob Agents Chemother. 40,839-845 (1996)。

[0518] 细胞ATP水平的测量

[0519] 为分析总细胞ATP浓度的变化(使用ATP生物荧光试剂盒,罗氏公司),通过在100ml Mueller Hinton烧瓶中生长金黄色葡萄球菌(ATCC29213)母液的培养物来进行检验,并在振荡培养器中在37℃下培养24小时(300rpm)。测量OD_{405nm}并计算CFU/毫升。稀释培养物至 1×10^6 CFU/毫升(ATP测量的最终浓度:每孔 1×10^5 CFU/100微升),并以0.1至10倍MIC(亦即在微量滴定板检验法中所测量的 IC_{90})浓度添加试验化合物。以300rpm及37℃培养这些试管0、30及60分钟。使用来自弹盖管(snap-cap tube)的0.6毫升细菌混悬液,并且添加至新的2毫升微量离心管中。添加0.6毫升细胞溶解剂(Roche试剂盒),在最大速度下旋涡转动,并在室温下培养5分钟。在冰上冷却。让荧光计加温到30℃(配有注射器的Luminoskan Ascent Labsystems)。以100微升的相同样本填充一行(=6孔)。使用注射器系统添加100微升荧光酶试剂到各孔中。测量荧光1秒。

[0520] 表6: IC_{90} 值(μ g/ml)

化合物 编号	STA 1 B29213	SPN 1 6305	MTB 1 H37RV	MSM 1 ATCC6	EFA 29212	SPY 8668	PAE 27853	ECO 35218
[0521]	29	9.3	10.5		2.6			
	25	8.5	2.1	1.7	0.3	8.46	8.46	8.46
	26	53.4	18.9	8.5	0.3	53.37	53.37	53.37
	2	48.7	1.7		1.4	38.69	1.22	
	1	48.7	1.7		0.0			
	24	8.2	1.6		2.3			
	23	6.5	0.3	7.3	0.3	18.44	8.24	8.24
	21	10.7	13.4		0.7			
	22	9.5	21.3		18.9			
	13	51.5	0.3		0.003	51.47	51.47	
	14	45.9	1.5		0.3	51.47	40.88	
	12	51.7	0.7		0.3	51.67	51.67	
	10	50.3	20.0		8.0			
	8	50.3	2.0	3.6	0.0	50.27	50.27	44.8
								50.27

化合物 编号	STA 1 B29213	SPN 1 6305	MTB 1 H37RV	MSM 1 ATCC6	EFA 29212	SPY 8668	PAE 27853	ECO 35218
9	50.3	0.3	0.2	0.003	50.27	50.27	50.27	50.27
30	44.6	14.1	8.9	0.1	44.62	44.62	22.36	56.17
11	51.7	1.8		0.01	51.67	51.67	51.67	
5	40.6	9.1		0.04	40.64	40.64		51.17
20	35.8	8.0		40.2				
17	8.0	8.0	3.6	0.4				
31	38.0	10.7	4.8	0.4				
19	8.0	1.8	8.0	1.6	40.17	8.01	8.01	40.17
18	8.0	3.6	1.6	0.4	17.94	6.37	8.01	8.01
27	34.6	8.7	21.8	4.4				
16	43.8	24.6	31.0	7.8				
15	7.8	7.8	1.6	0.3				
28	43.5	10.9	3.5	0.1				
6	1.6	1.3		0.1				
7	1.6	1.3		1.3				
3	7.9	49.8		7.9				
32	1.7	10.9		7.7				
33	1.7	1.9		1.7				
34	1.7	2.1		1.7				
35	1.7	10.4		1.7				
4	8.1	10.2		1.6				
41	1.7	1.7		1.3				
42	1.7	1.7		1.5				
36	51.2	51.2		8.1	51.2	40.6		51.2

[0523] ECO 35218是指大肠杆菌(ATCC35218) ;EFA 29212是指粪肠球菌(ATCC29212) ;PAE 27853是指绿脓杆菌(ATCC27853) ;SPN 6305是指肺炎链球菌(ATCC6305) ;SPY 8668是指化脓性链球菌(ATCC8668) ;STA 29213是指金黄色葡萄球菌(ATCC29213) ;MSM 607是指包皮垢分枝杆菌(ATCC607) ;MTB H37RV是指结核分枝杆菌(H37RV菌株) ;ATCC是指美国菌种保存中心。