



## (12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105189505 B

(45)授权公告日 2019.03.22

(21)申请号 201380058803.6

(22)申请日 2013.09.11

(65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 105189505 A

(43)申请公布日 2015.12.23

(30)优先权数据  
61/700,159 2012.09.12 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日  
2015.05.11

(86)PCT国际申请的申请数据  
PCT/US2013/059310 2013.09.11

(87)PCT国际申请的公布数据  
W02014/043272 EN 2014.03.20

(73)专利权人 默克夏普&多梅有限公司  
地址 美国新泽西州  
专利权人 劳伦斯利弗摩尔国际安全有限责  
任公司

(72)发明人 丹尼尔·班森 艾伦·博哈特  
陈智勇 约翰·M·芬恩 兰坦多  
李淑中 李晓明  
莱斯利·威廉·塔里 滕民

迈克尔·乔斯 张军虎

迈克尔·E·荣格

菲利斯·C·莱特斯通

塞尔吉奥·E·黄 端·B·阮

(74)专利代理机构 北京清亦华知识产权代理事  
务所(普通合伙) 11201

代理人 宋融冰

(51)Int.Cl.

C07D 487/04(2006.01)

C07D 487/16(2006.01)

C07D 487/22(2006.01)

C07D 498/22(2006.01)

C07D 515/22(2006.01)

(56)对比文件

Pamela R. Tessier et al..In vitro  
Activity of Novel Gyrase Inhibitors  
against a Highly Resistant Population of  
*Pseudomonas aeruginosa*.《ANTIMICROBIAL  
AGENTS AND CHEMOTHERAPY》.2013,第57卷(第6  
期),2887-2889.

审查员 张英姝

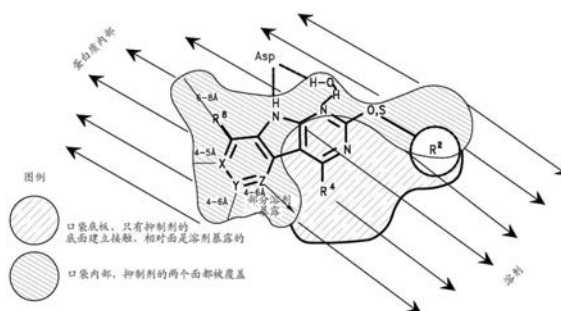
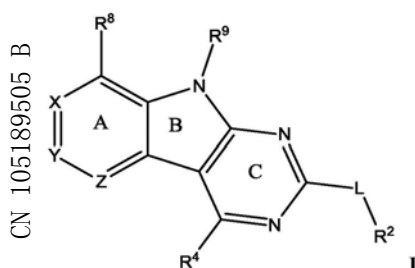
权利要求书29页 说明书309页 附图2页

### (54)发明名称

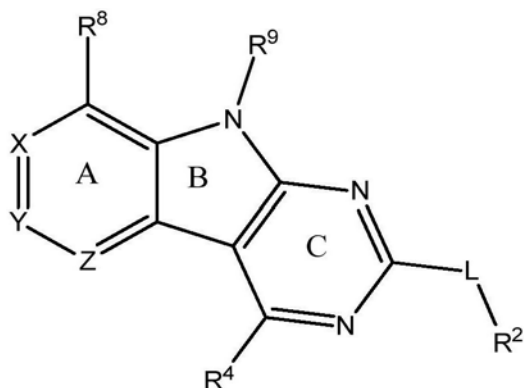
用作抗菌剂的三环促旋酶抑制剂

### (57)摘要

本文所公开的是可用作抗菌有效的三环促旋酶抑制剂的具有式I结构的化合物及其药学上适合的盐、酯和前药。另外,本文还公开了三环促旋酶抑制剂化合物的种类。还涉及相关的药物组合物,用途和制备所述化合物的方法。



## 1. 具有式I的结构化合物



式I

或其药学上适合的盐，

其中，

L是：

a) O或者S；或者

b) NH, CH<sub>2</sub>, SCH<sub>2</sub>或NHCH<sub>2</sub>；R<sup>8</sup>是：a) H、Cl、F、Br、NH<sub>2</sub>、C<sub>1-3</sub>烷基、氨基C<sub>1-3</sub>烷基、氨基环丙基、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、NHNH<sub>2</sub>、NHNHCH<sub>3</sub>或NHCD<sub>3</sub>；R<sup>9</sup>是H；R<sup>2</sup>是

a) 含有0-3个O, S或N杂原子，任选地被0-3个非干扰的取代基取代的6元芳基或杂芳基环，

其中，R<sup>2</sup>的所述6元芳基或杂芳基环在紧邻R<sup>2</sup>连接至L的位置的每个位置处具有CH，如果L是O或者S；

b) 含有0-3个O, S或N杂原子，任选地被0-3个非干扰的取代基取代的6元芳基或杂芳基环，

其中，R<sup>2</sup>的所述6元芳基或杂芳基环在紧邻R<sup>2</sup>连接至L的位置的每个位置处具有CF，如果L是O或者S；

c) 含有0-3个O, S或N杂原子，任选地被0-3个非干扰的取代基取代的6元芳基或杂芳基环，

其中，R<sup>2</sup>的所述6元芳基或杂芳基环在紧邻R<sup>2</sup>连接至L的位置的每个位置处独立地具有CH或者CF，如果L是NH或CH<sub>2</sub>；

d) 含有1-4个O, S或N杂原子，任选地被0-2个非干扰的取代基取代的5元杂芳基环；

其中，R<sup>2</sup>的所述5元杂芳基环在紧邻R<sup>2</sup>连接至L的位置的每个位置处独立地具有O, S, N, NH, CH, CF或者CCl，如果L是O, S, NH或CH<sub>2</sub>；

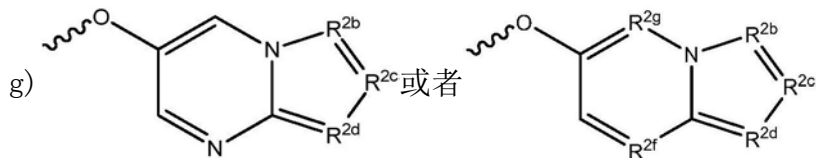
e) i) 含有0-3个O, S或N杂原子，任选地被0-3个非干扰的取代基取代的6元芳基或者杂芳基环，或

ii) 含有1-4个O, S或N杂原子，任选地被0-2个非干扰的取代基取代的5元杂芳基环，

在e) i) 至e) ii) 的任一个中,当L在其主链中包含两个以上的成员时;

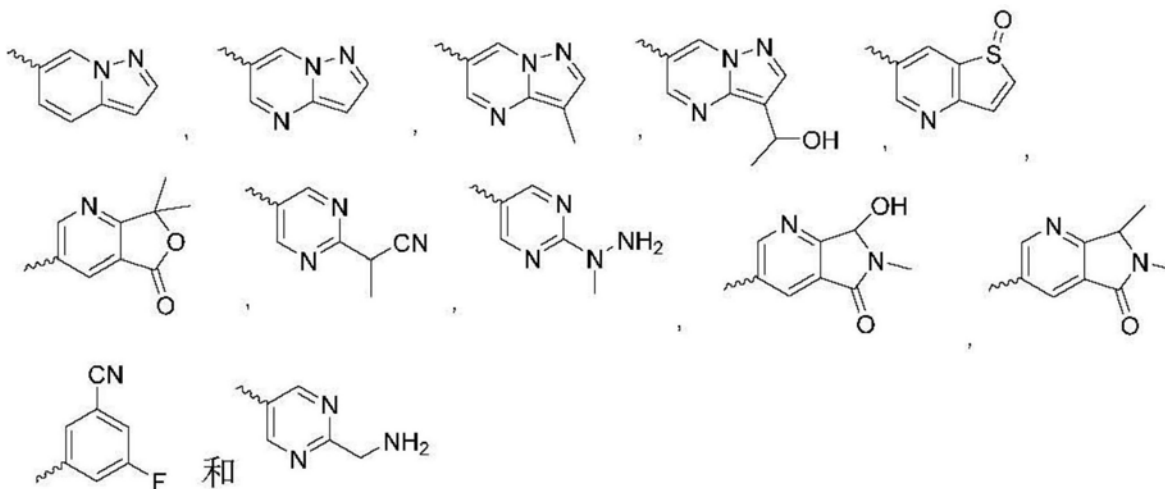
其中,a) -e) 中的 $R^2$ 的2个相邻的非干扰的取代基可以形成一个或多个与所述6元芳基或杂芳基环、5元杂芳基环稠合的环;

f) 与 $R^4$ 连接以形成稠环,其中, $R^2$ 是如a) -e) 中所记载的与 $R^4$ 连接的环;其中,如果 $R^2$ 的6元环与L和 $R^4$ 连接,那么 $R^4$ 通过相对于与L连接的点的6元环的间位或者对位位置连接;



其中, $R^{2b}$ , $R^{2c}$ , $R^{2d}$ , $R^{2f}$ 和 $R^{2g}$ 可以各自独立地是N或者 $CR^{2e}$ ,其中, $R^{2e}$ 是H或者任选地被选自OH、CH<sub>3</sub>和CH<sub>2</sub>OH组成的组的非干扰的取代基取代的C1-C4烷基;或者

h) 选自由



组成的组;

其中 $R^2$ 的a) -h) 中的非干扰的取代基独立地选自CO<sub>2</sub>H、CN、NH<sub>2</sub>、Br、Cl、F、SO<sub>3</sub>H、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、SOCH<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>和含有0-5个O、S或N杂原子的,任选被OH、CN、=O、NH<sub>2</sub>、Br、F或Cl取代的C1-15烷基残基组成的组;

$R^4$ 是:

a) H;

b) 任选地取代的ORa;其中,Ra是含有0-3个O、S或N杂原子,任选地被0-3个非干扰的取代基取代的5-6元芳基或者杂芳基;

c) 通过仲胺或者叔胺N与C环连接的任选地取代的仲胺或者叔胺;

d) 含有0-3个N、O或S杂原子的,任选地取代的5-10元不饱和环状或杂环残基;

其中,任选的取代基是0-3个非干扰的取代基;

其中,在结合构象中a) -d) 的 $R^4$ 取代基朝向GyrB/ParE结合口袋底板在A、B和C环的平面下方伸出不超过约3 Å;

其中,当所述化合物处于结合构象时, $R^4$ 不空间干扰 $R^2$ 或者Z;以及

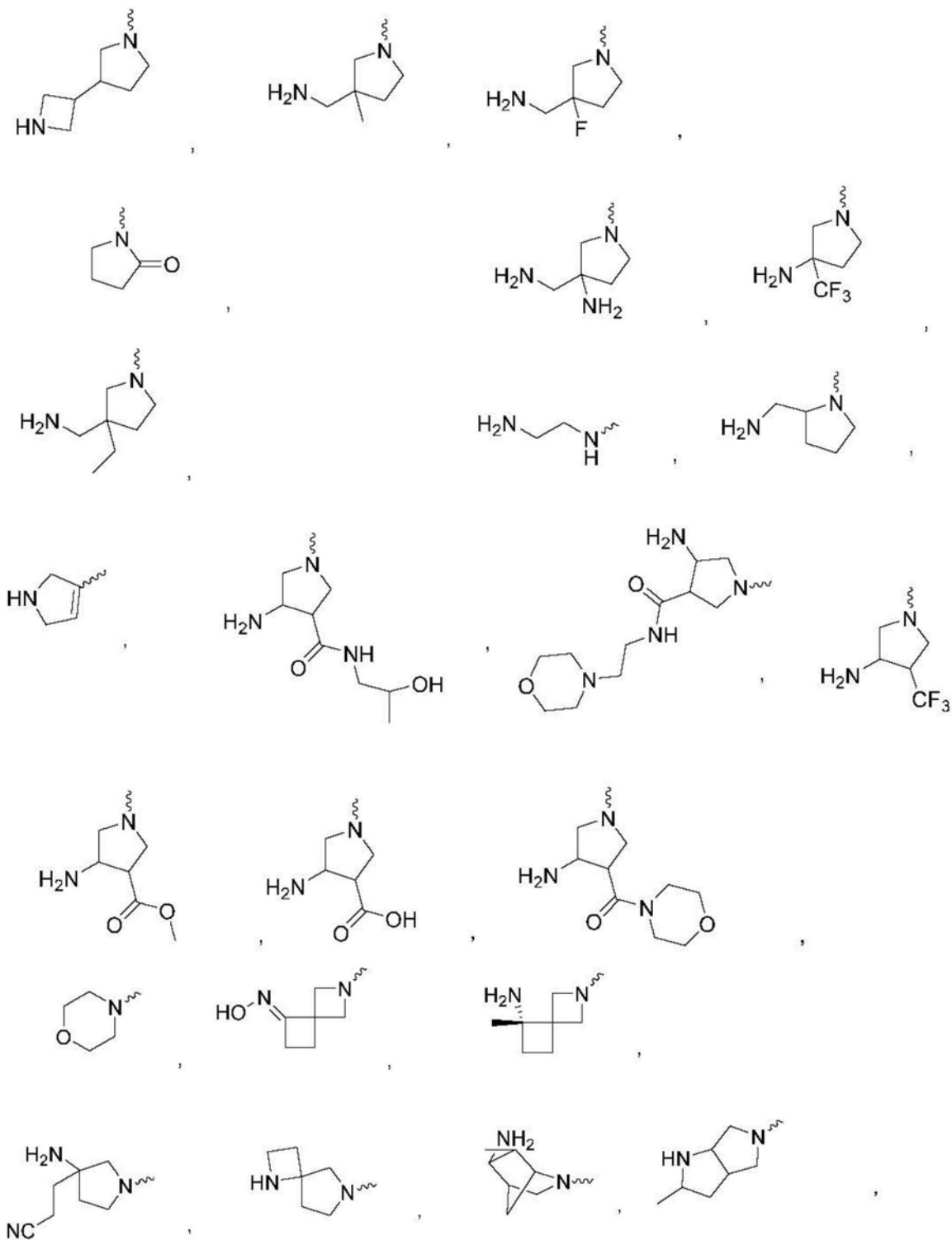
其中 $R^4$ 的b) 和d) 中的非干扰的取代基独立选自OH、CO<sub>2</sub>H、CN、NH<sub>2</sub>、Br、Cl、F和含有0-5个O、S或N杂原子的,任选被OH、=O、NH<sub>2</sub>、Br、F或Cl取代的C1-15烷基残基组成的组;

e) 与 $R^2$ 连接以形成稠环,其中, $R^4$ 是连接至 $R^2$ 基团的5至15元烷基连接子,在所述连接子

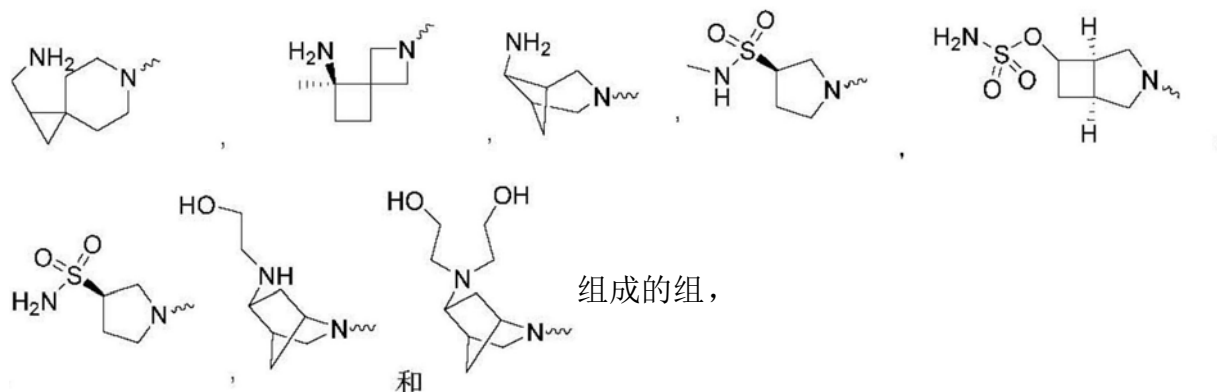
的主链中含有0-6个O,S或者N原子,其中,所述5至15元烃基连接子中的原子任选地被选自由C1、F、OH、=O、氨基、氨基C1-C6环烷基和氨基C1-C6烷基组成的组的非干扰的取代基取代;

f) 与Z连接以形成稠环;或者

g) 选自由







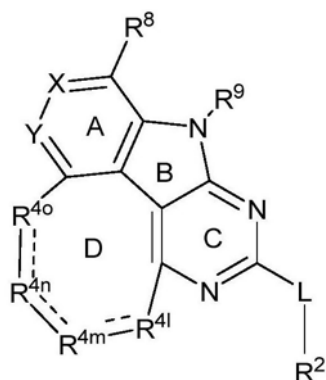
X是 $CR^X$ ，其中， $R^X$ 是H、CH<sub>3</sub>、Cl、Br或F；

Y是 $CR^Y$ ，其中， $R^Y$ 是H、CH<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、Cl、Br或F；

Z是：

a)  $CR^Z$ ，其中， $R^Z$ 是H、CH<sub>3</sub>、Cl、Br或F；或者

b) 连接至 $R^4$ 的C，其中，所述化合物具有式VI的结构



式 VI

其中， $R^{41}$ 是 $CR^{10}$ ， $CR^{10}CR^{11}$ ， $NR^{12}$ ，O或者S；

其中， $R^{4m}$ 是 $CR^{10}$ ， $CR^{10}CR^{11}$ 或者 $NR^{12}$ ；

其中， $R^{4n}$ 是 $CR^{10}$ ， $CR^{10}CR^{11}$ ， $NR^{12}$ ，O或者S

其中， $R^{10}$ ， $R^{11}$ 和 $R^{12}$ 中的每一个独立地是H或者选自由C<sub>1-10</sub>烃基、卤素和C<sub>1-4</sub>烷基胺组成的组的非干扰的取代基；

其中， $R^{41}$ 和 $R^{4m}$ 或者 $R^{4m}$ 和 $R^{4n}$ 上的2个相邻的非干扰的取代基可以形成一个或者多个稠环；

当两个相邻的 $R^{41}$ ， $R^{4m}$ 和 $R^{4n}$ 是 $CR^{10}$ 以及 $R^{40}$ 是CH或者N时，虚线表示任选的双键；

其中， $R^{40}$ 是：

a) 键，其中，形成7元D环，其中， $R^{4n}$ 可以是CH，CH<sub>2</sub>，S，NH，O，CHF或者CF<sub>2</sub>未取代的；或者

b) D环的主链中的CF<sub>2</sub>，CFH，CH，CH<sub>2</sub>，NH，O或者S，其中，形成8元D环；

其中，D环在主链中包含至少一个N或者其中D环上的取代基包含至少一个N；

其中，在结合构象中，D环朝向GyrB/ParE结合口袋底板在A，B和C环的平面下方伸出不超过约3 Å；以及

其中，当所述化合物处于结合构象时，D环不空间干扰 $R^2$ ；

条件是X，Y和Z中不超过两个是N；以及

其中,式I的化合物具有以下基团i)-vii)中的至少一个:

i) L是NH,CH<sub>2</sub>,SCH<sub>2</sub>或NHCH<sub>2</sub>;

ii) R<sup>2</sup>是

a. 含有0-3个O,S或N杂原子,任选地被0-3个非干扰的取代基取代的6元芳基环或杂芳基环,

其中,R<sup>2</sup>的所述6元芳基环或杂芳基环在紧邻R<sup>2</sup>连接至L的位置的每个位置处具有CF,如果L是O或者S;

b. 含有0-3个O,S或N杂原子,任选地被0-3个非干扰的取代基取代的6元芳基环或杂芳基环,

其中,R<sup>2</sup>的所述6元芳基环或杂芳基环在紧邻R<sup>2</sup>连接至L的位置的每个位置处独立地具有CH或者CF,如果L是NH或CH<sub>2</sub>;

c. 含有1-4个O,S或N杂原子,任选地被0-2个非干扰的取代基取代的5元杂芳基环;

其中,R<sup>2</sup>的所述5元杂芳基环在紧邻R<sup>2</sup>连接至L的位置的每个位置处独立地具有O,S,N,NH,CH,CF或者CCl,如果L是O,S,NH,CH<sub>2</sub>;

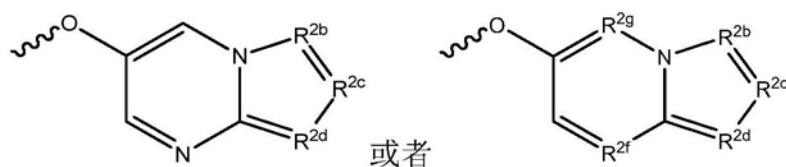
d. i. 含有0-3个O,S或N杂原子,任选地被0-3个非干扰的取代基取代的6元芳基环或者杂芳基环,或

ii) 含有1-4个O,S或N杂原子,任选地被0-2个非干扰的取代基取代的5元杂芳基环,或者

在d. i. 至d. ii. 的任一个中,当L是SCH<sub>2</sub>或NHCH<sub>2</sub>时;

其中,a.-e. 中的R<sup>2</sup>的2个相邻的非干扰的取代基可以形成一个或多个与所述6元芳基环或杂芳基环、5元杂芳基环稠合的环;

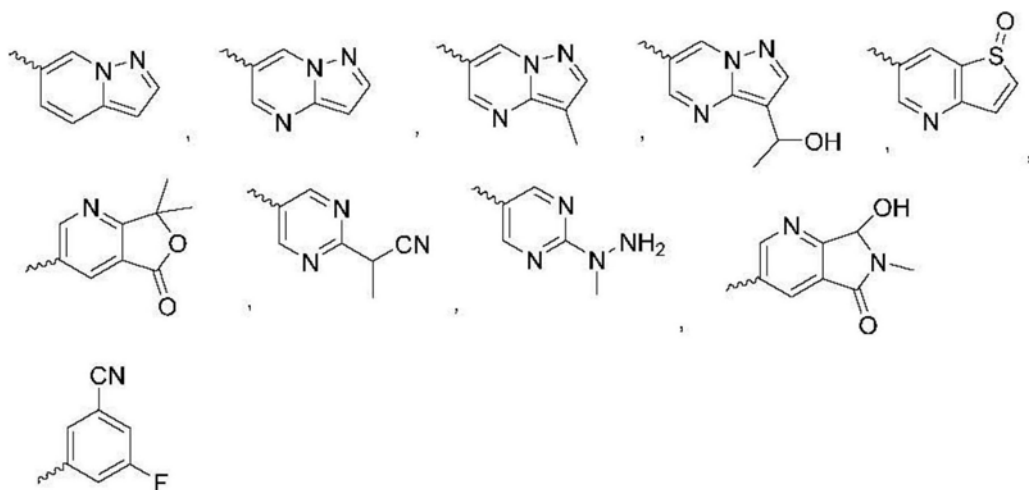
e. 与R<sup>4</sup>连接以形成稠环,其中,R<sup>2</sup>是如a)-d) 中所记载的与R<sup>4</sup>连接的环;其中,如果R<sup>2</sup>的6元环与L和R<sup>4</sup>连接,那么R<sup>4</sup>通过相对于与L连接的点的6元环的间位或者对位位置连接;或者f.



其中L是O,

其中,R<sup>2b</sup>,R<sup>2c</sup>,R<sup>2d</sup>,R<sup>2f</sup>和R<sup>2g</sup>可以各自独立地是N或者CR<sup>2e</sup>,其中,R<sup>2e</sup>是H或者任选地被选自OH、CH<sub>3</sub>和CH<sub>2</sub>OH组成的组的非干扰的取代基取代的C1-C4烷基;或者

g. 选自由



组成的组；

其中 $R^2$ 的a) -f) 中的非干扰取代基独立地选自由 $CO_2H$ 、 $CN$ 、 $NH_2$ 、 $Br$ 、 $Cl$ 、 $F$ 、 $SO_3H$ 、 $SO_2NH_2$ 、 $SO_2CH_3$ 、 $SOCH_3$ 和含有0-5个O、S或N杂原子的任选地被OH、 $CN$ 、 $=O$ 、 $NH_2$ 、 $Br$ 、 $F$ 、 $Cl$ 取代的 $C_{1-15}$ 烷基残基组成的组；

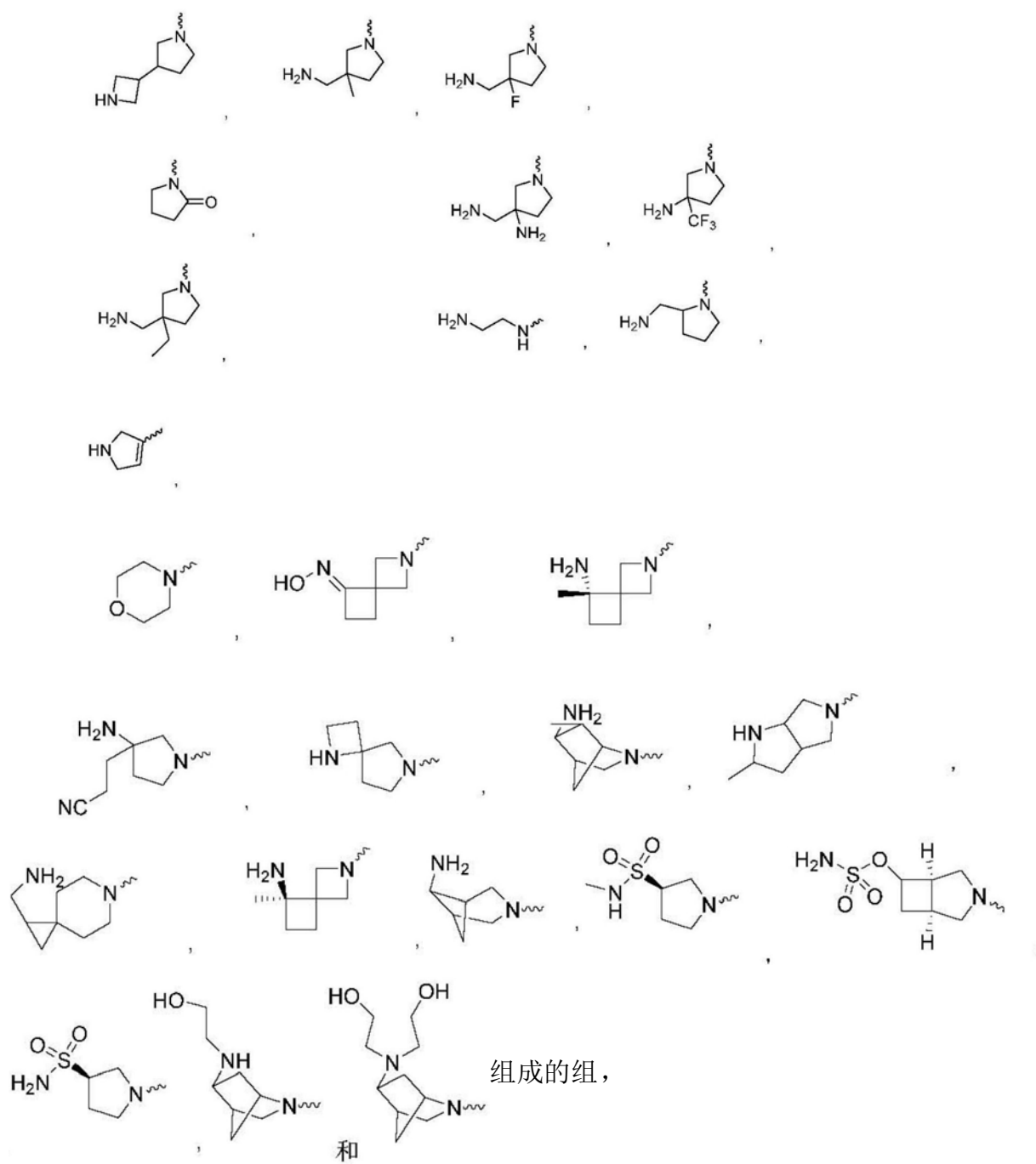
v)  $R^4$ 是：

a. 与 $R^2$ 连接以形成稠环，其中， $R^4$ 是连接至 $R^2$ 基团的5至15元烃基连接子，在所述连接子的主链中含有0-6个O、S或者N原子，其中，所述5至15元烃基连接子中的原子任选地被选自由 $Cl$ 、 $F$ 、 $OH$ 、 $=O$ 、氨基、氨基 $C_{1-6}$ 环烷基和氨基 $C_{1-6}$ 烷基组成的组的非干扰的取代基取代；

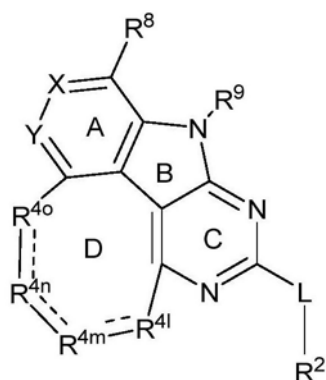
b. 与Z连接以形成稠环；

或者

c. 选自由



vi) Z是连接至R<sup>4</sup>的C,其中,所述化合物具有式VI的结构



式 VI

其中,  $R^{41}$  是  $CR^{10}$ ,  $CR^{10}CR^{11}$ ,  $NR^{12}$ , 0 或者 S;

其中,  $R^{4m}$  是  $CR^{10}$ ,  $CR^{10}CR^{11}$  或者  $NR^{12}$ ;

其中,  $R^{4n}$  是  $CR^{10}$ ,  $CR^{10}CR^{11}$ ,  $NR^{12}$ , 0 或者 S

其中,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  和  $R^{12}$  中的每一个独立地是 H 或者非干扰的取代基;

其中,  $R^{41}$  和  $R^{4m}$  或者  $R^{4m}$  和  $R^{4n}$  上的 2 个相邻的非干扰的取代基可以形成一个或者多个稠环;

当两个相邻的  $R^{41}$ ,  $R^{4m}$  和  $R^{4n}$  是  $CR^{10}$  以及  $R^{40}$  是 CH 或者 N 时, 虚线表示任选的双键;

其中,  $R^{40}$  是:

a. 键, 其中, 形成 7 元 D 环, 其中,  $R^{4n}$  可以是 CH,  $CH_2$ , S, NH, 0, CHF 或者  $CF_2$ ;

b. D 环的主链中的 CH,  $CH_2$ , S, NH, 0, CHF 或者  $CF_2$ , 其中, 形成 8 元 D 环;

其中, D 环在主链中包含至少一个 N 或者其中 D 环上的取代基包含至少一个 N;

其中, 在结合构象中, D 环朝向 GyrB/ParE 结合口袋底板在 A, B 和 C 环的平面下方伸出超过约 3 Å; 以及

其中, 当所述化合物处于结合构象时, D 环不空间干扰  $R^2$ 。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中

L 是 0 或 S;

$R^8$  是 H、Cl、F、Br、 $NH_2$ 、 $C_{1-3}$  烷基、氨基  $C_{1-3}$  烷基、氨基环丙基、 $OCH_3$ ;

$R^2$  是

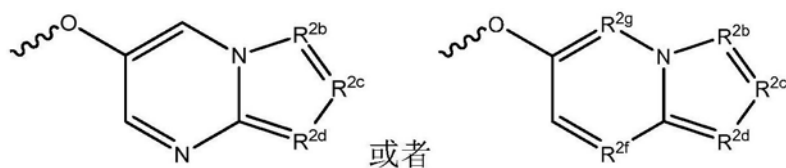
a) 含有 0-3 个 O, S 或 N 杂原子, 被 0-3 个非干扰的取代基取代的 6 元芳基或杂芳基环,

其中  $R^2$  的所述 6 元芳基或杂芳基环在紧邻  $R^2$  连接至 L 的位置的每个位置处具有 CH;

b) 含有 1-4 个 O, S 或 N 杂原子, 被 0-2 个非干扰的取代基取代的 5 元杂芳基环;

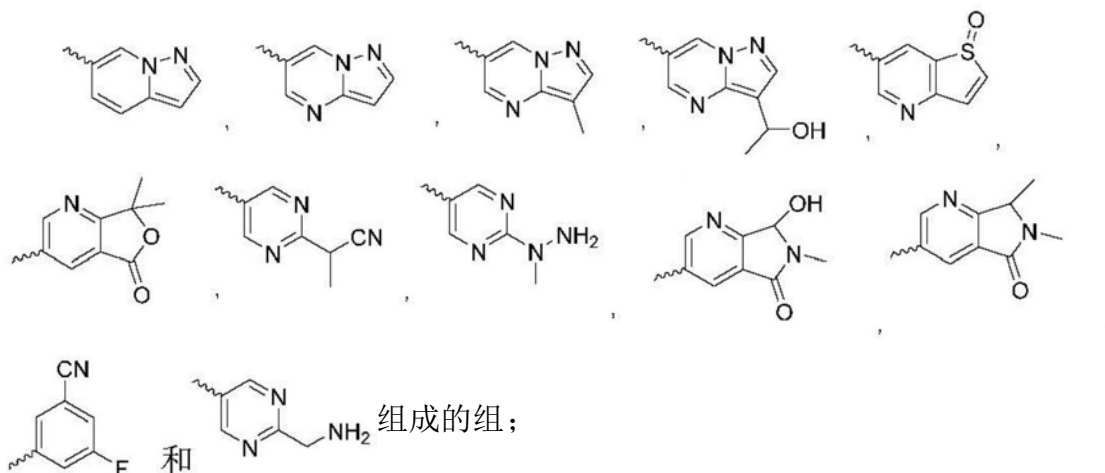
其中,  $R^2$  的所述 5 元杂芳基环在紧邻  $R^2$  连接至 L 的位置的每个位置处独立地具有 O, S, N, NH, CH, CF 或者  $CCl$ ;

c)



其中  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{2f}$  和  $R^{2g}$  可以各自独立地是 N 或者  $CR^{2e}$ , 其中  $R^{2e}$  是 H 或任选地被选自 OH、 $CH_3$  和  $CH_2OH$  组成的组的非干扰的取代基取代的  $C_{1-4}$  烷基; 或者

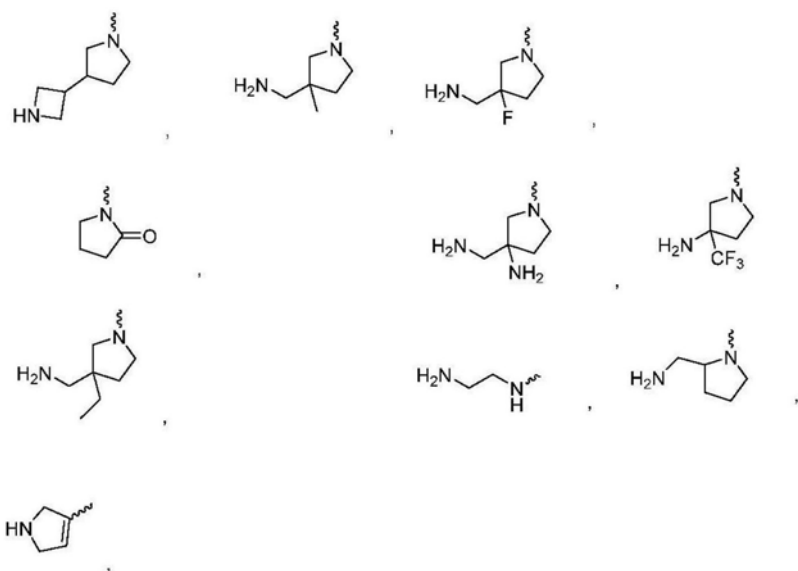
h) 选自由

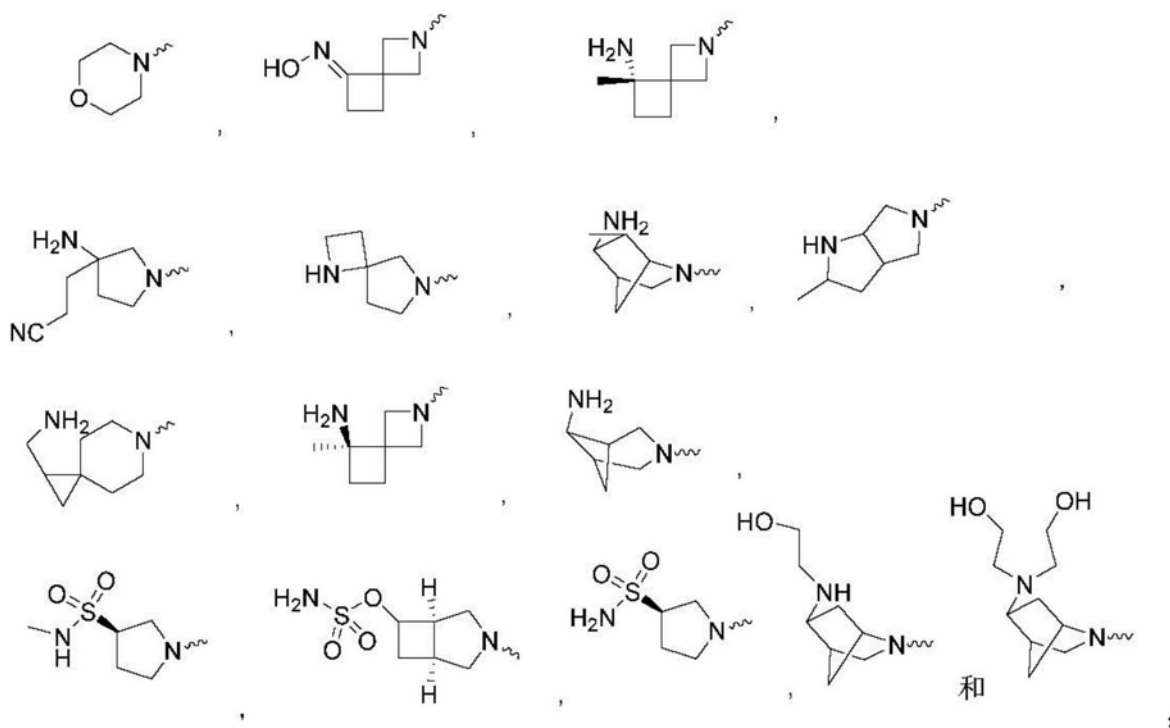


其中R<sup>2</sup>的a) -h) 中的所述非干扰的取代基独立地选自由-OH、CN、NH<sub>2</sub>、Br、Cl、F和任选地被OH或CN取代的C<sub>1-15</sub>烷基残基组成的组;

R<sup>4</sup>是:

选自由以下取代基组成的组:





X是CR<sup>X</sup>且R<sup>X</sup>选自由H、Cl、Br和F组成的组；

Y是CR<sup>Y</sup>且R<sup>Y</sup>选自由H、CH<sub>3</sub>、Cl、Br和F组成的组;以及

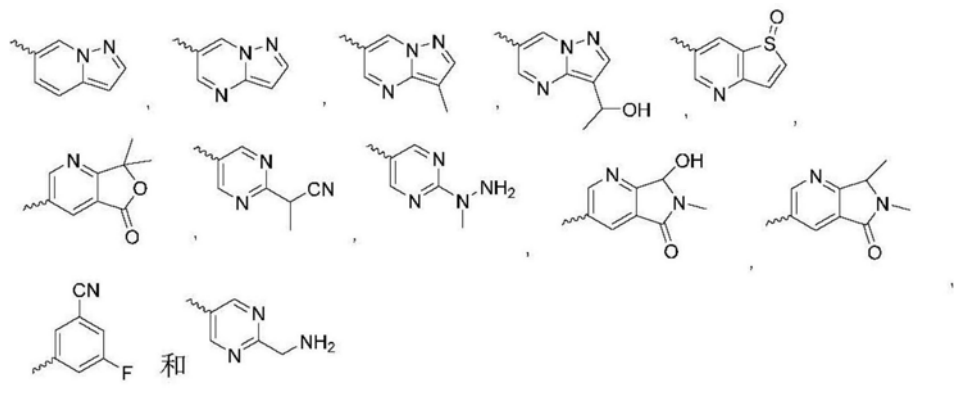
Z是CR<sup>Z</sup>且R<sup>Z</sup>选自由H、Cl、Br和F组成的组；

且限定条件与权利要求1相同。

3. 根据权利要求2所述的化合物, 其中

R<sup>8</sup>选自由H、F、Br、NH<sub>2</sub>、氨基C<sub>1-3</sub>烷基或氨基环丙基;

$R^2$ 选自由以下取代基组成的组:



且限定条件与权利要求2相同。

4. 根据权利要求1所述的化合物, 其中

L是NH、CH<sub>2</sub>、SCH<sub>2</sub>或NHCH<sub>2</sub>：

R<sup>8</sup>选自由H、F、Br、NH<sub>2</sub>、氨基C<sub>1-3</sub>烷基和氨基环丙基组成的组；

 $R^2$ 是

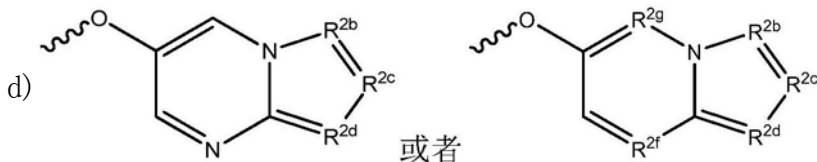
a) 含有0-3个O,S或N杂原子,被0-3个非干扰的取代基取代的6元芳基或杂芳基环,

其中, R<sup>2</sup>的所述6元芳基或杂芳基环在紧邻R<sup>2</sup>连接至L的位置的每个位置处独立地具有CH或者CF, 如果L是NH或CH<sub>2</sub>;

b) 含有1-4个O,S或N杂原子,被0-2个非干扰的取代基取代的5元杂芳基环;  
其中, $R^2$ 的所述5元杂芳基环在紧邻 $R^2$ 连接至L的位置的每个位置处独立地具有O,S,N,  
NH,CH,CF或者CCl,如果L是NH或CH<sub>2</sub>;

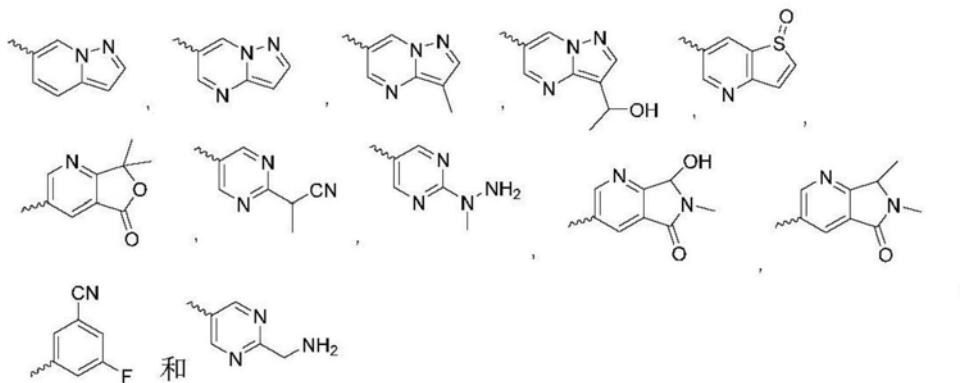
c) i) 含有0-3个O,S或N杂原子,被0-3个非干扰的取代基取代的6元芳基或者杂芳基环,  
或

ii) 含有1-4个O,S或N杂原子,被0-2个非干扰的取代基取代的5元杂芳基环,  
当L是SCH<sub>2</sub>或NHCH<sub>2</sub>时;



其中, $R^{2b}$ , $R^{2c}$ , $R^{2d}$ , $R^{2f}$ 和 $R^{2g}$ 可以各自独立地是N或者CR<sup>2e</sup>,其中, $R^{2e}$ 是H或任选地被选自自由  
OH、CH<sub>3</sub>和CH<sub>2</sub>OH组成的组的取代基取代的C1-C4烷基;或者

e) 选自由以下取代基组成的组:



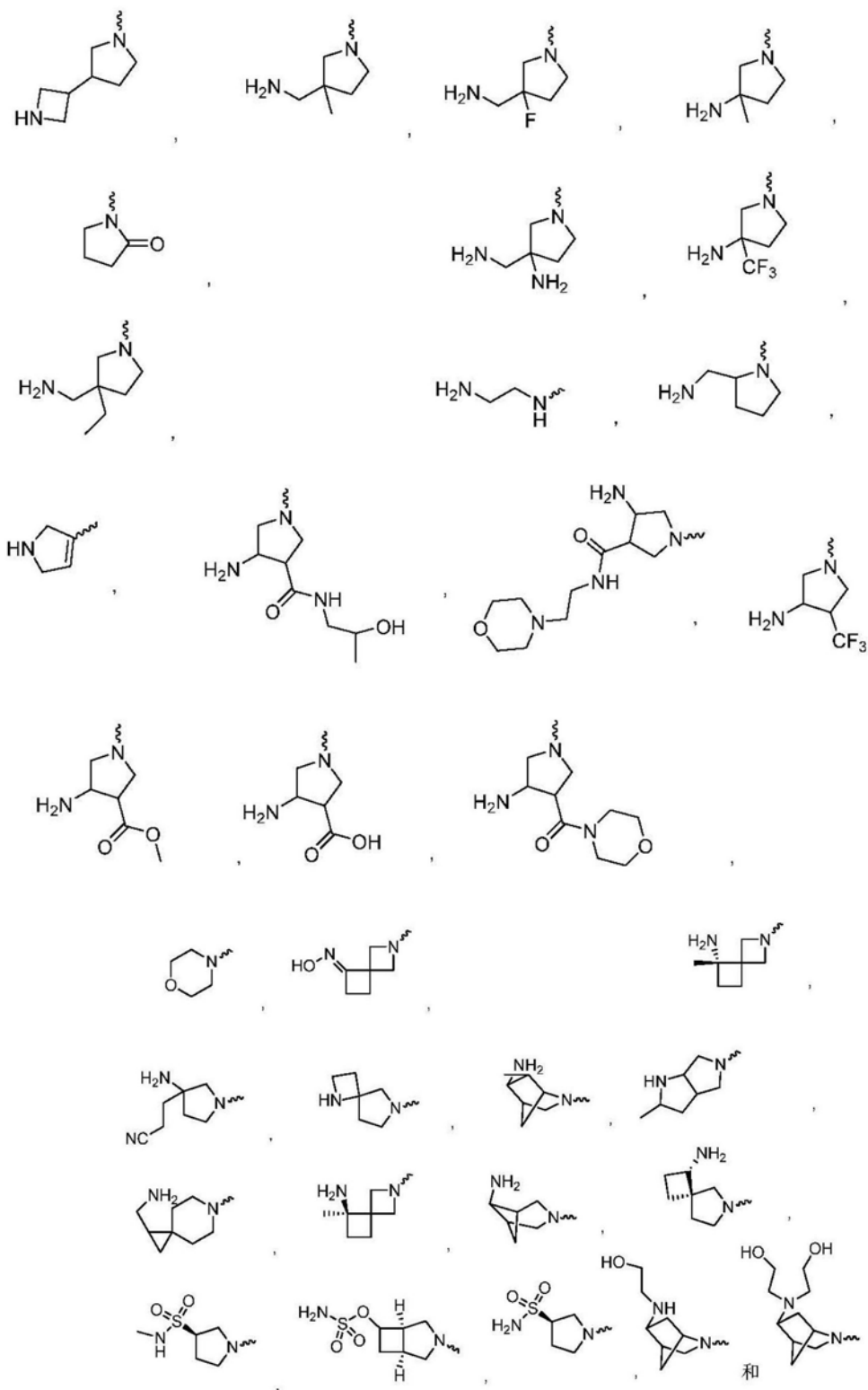
其中 $R^2$ 的a)-c)中的非干扰取代基独立地选自由-OH、CN、NH<sub>2</sub>、Br、Cl、F和任选地被OH、  
CN、=O、NH<sub>2</sub>、F或Cl取代的C<sub>1-15</sub>烷基残基组成的组;

且限定条件与权利要求1的相同。

5. 根据权利要求4所述的化合物,其中

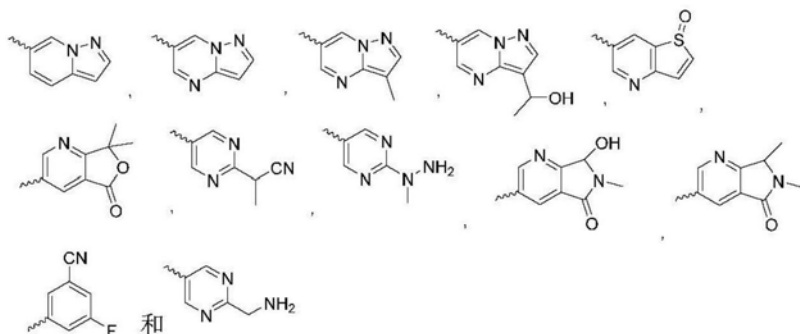
$R^4$ 选自由以下取代基组成的组:





并且限定条件与权利要求4相同。

6. 根据权利要求5所述的化合物, 其中  $R^2$  选自由以下取代基组成的组:



并且限定条件与权利要求5相同。

7. 根据权利要求6所述的化合物, 其中

L是NH或CH<sub>2</sub>,

并且限定条件与权利要求6相同。

8. 根据权利要求1所述的化合物, 其中

L是0或S:

R<sup>8</sup>是H、F、Br、NH<sub>2</sub>、C<sub>1-3</sub>烷基或氨基C<sub>1-3</sub>烷基；

R<sup>2</sup>为与L和R<sup>4</sup>连接的6元环,并且R<sup>4</sup>通过相对于与L连接的点的6元环的间位或者对位位置连接:

R<sup>4</sup>是连接至R<sup>2</sup>基团的5至15元烃基连接子,在所述连接子的主链中含有0-6个O、S或者N原子,其中,所述5至15元烃基连接子中的原子任选地被选自由OH、CN、=O和NH<sub>2</sub>组成的组的取代基任选取代的C1-15烃基残基取代;和

X是CR<sup>X</sup>且R<sup>X</sup>选自由H、Cl和F组成的组；

Y是CR<sup>Y</sup>且R<sup>Y</sup>选自由H、CF<sub>3</sub>、Cl和F组成的组；和

$Z$ 是 $CR^Z$ 且 $R^Z$ 选自由 $H$ 、 $C1$ 和 $F$ 组成的组。

9. 根据权利要求8所述的化合物, 其中

L是0:和

R<sup>2</sup>是连接至L和R<sup>4</sup>的嘧啶基:

R<sup>4</sup>是连接至R<sup>2</sup>基团的5至15元烃基连接子,在所述连接子的主链中含有0-6个O、S或者N原子,其中,所述5至15元烃基连接子中的原子任选地被=O或NH<sub>2</sub>取代基任选取代的C1-15烃基残基取代。

10. 根据权利要求1所述的化合物, 其中

 $\mathbb{R}^2$ 是

a) 含有0-3个O,S或N杂原子,被0-3个非干扰的取代基取代的6元芳基环或杂芳基环,其中,R<sup>2</sup>的所述6元芳基环或杂芳基环在紧邻R<sup>2</sup>连接至L的位置的每个位置处具有CH,如果L是O或者S:

b) 含有0-3个O,S或N杂原子,被0-3个非干扰的取代基取代的6元芳基环或杂芳基环,其中,R<sup>2</sup>的所述6元芳基环或杂芳基环在紧邻R<sup>2</sup>连接至L的位置的每个位置处具有CF,如果L是O或者S;

c) 含有0-3个O,S或N杂原子,被0-3个非干扰的取代基取代的6元芳基环或杂芳基环,其中,R<sup>2</sup>的所述6元芳基环或杂芳基环在紧邻R<sup>2</sup>连接至L的位置的每个位置处独立地具有CH或者CF,如果L是NH或CH<sub>2</sub>;



其中,  $R^{4m}$  是  $CR^{10}$ ,  $CR^{10}CR^{11}$  或者  $NR^{12}$ ;

其中,  $R^{4n}$  是  $CR^{10}$ ,  $CR^{10}CR^{11}$ ,  $NR^{12}$ , O 或者 S;

其中,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  和  $R^{12}$  中的每一个独立地是 H 或者非干扰的取代基;

其中

a) 非干扰的取代基选自由 C1-C10 烷基、F、Cl 和 C1-C4 烷基胺组成的组; 或

b)  $R^{41}$  和  $R^{4m}$  或  $R^{4m}$  和  $R^{4n}$  上的 2 个相邻的非干扰的取代基形成一个或多个包括含有 0-5 个 O、S 或 N 杂原子的、在  $R^{41}$  和  $R^{4m}$  或  $R^{4m}$  和  $R^{4n}$  处连接至 D 环、任选被 OH、CN、=O、NH<sub>2</sub>、=NOH、=NNH<sub>2</sub>、=NH、=NOCH<sub>3</sub>、Br、F、Cl、SO<sub>3</sub>H 或 NO<sub>2</sub> 取代的 C1-C15 烷基残基的稠环;

当两个相邻的  $R^{41}$ ,  $R^{4m}$  和  $R^{4n}$  是  $CR^{10}$  以及  $R^{4o}$  是 CH 或者 N 时, 虚线表示任选的双键;

其中,  $R^{4o}$  是:

a. 键, 其中, 形成 7 元 D 环, 其中,  $R^{4n}$  可以是 CH, CH<sub>2</sub>, S, NH, O, CHF 或者 CF<sub>2</sub>; 或者

b. 所述 D 环的主链中的 CH, CH<sub>2</sub>, S, NH, O, CHF 或者 CF<sub>2</sub>, 其中, 形成 8 元 D 环;

其中, 所述 D 环在主链中包含至少一个 N 或者其中所述 D 环上的取代基包含至少一个 N;

其中, 在结合构象中, D 环朝向 GyrB/ParE 结合口袋底板在 A, B 和 C 环的平面下方伸出不超过约 3 Å;

X 是  $CR^X$  且  $R^X$  选自由 H、CH<sub>3</sub>、Cl、Br 和 F 组成的组; 和

Y 是  $CR^Y$  且  $R^Y$  选自由 H、CH<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、CN、Cl、Br 和 F 组成的组。

11. 根据权利要求 10 所述的化合物, 其中

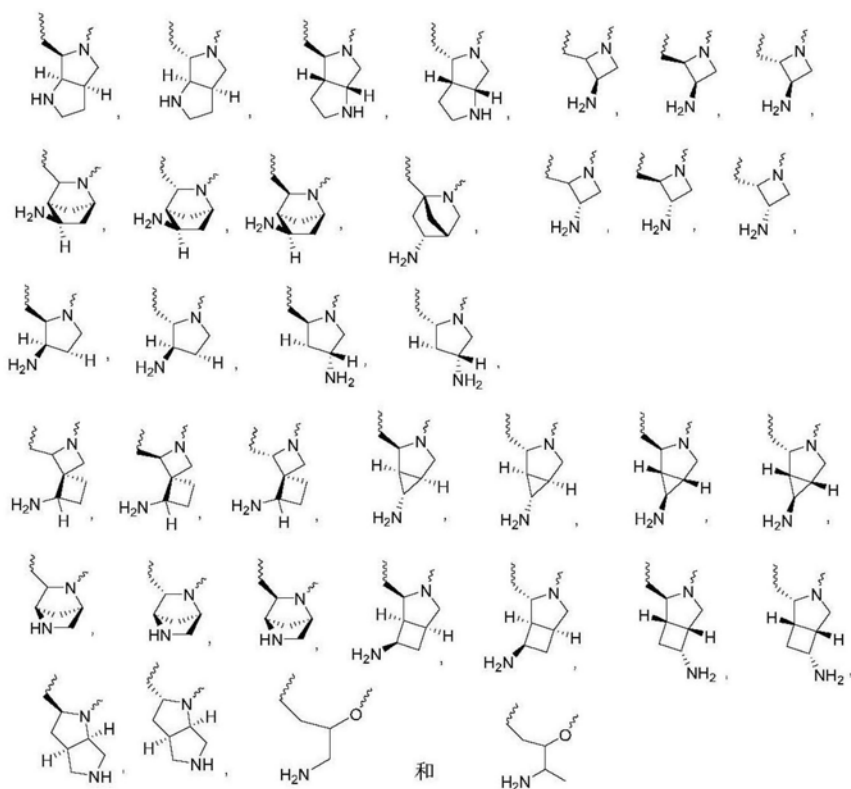
L 是 O;

$R^8$  是 NH<sub>2</sub> 或 C<sub>1-3</sub> 烷基、氨基 C<sub>1-3</sub> 烷基;

$R^2$  是被选自由 CN、NH<sub>2</sub>、Br、Cl、F 和 C1-15 烷基残基组成的组的 0-3 个非干扰的取代基取代的嘧啶环, 其中所述嘧啶环在紧邻  $R^2$  连接至 L 的位置的每个位置处具有 CH;

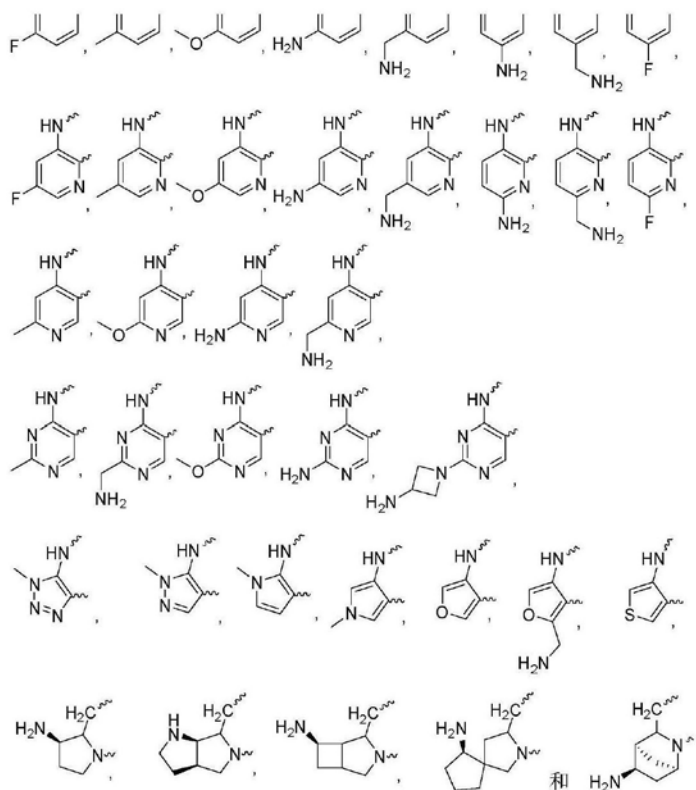
$-R^{4o}-R^{4n}-R^{4m}-R^{41}-$  选自由以下取代基组成的组:

a)

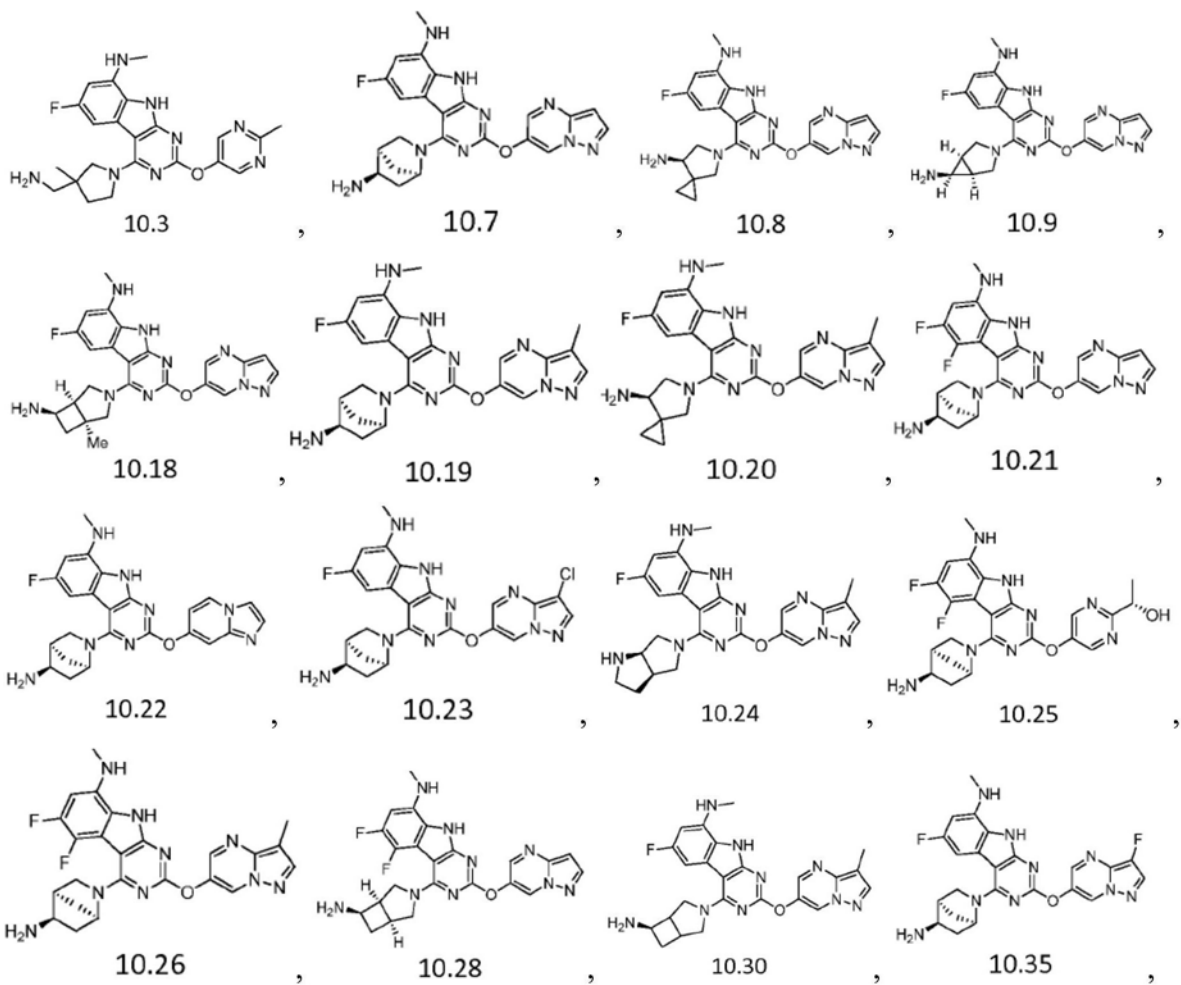


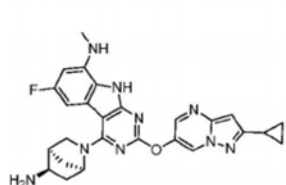
和

b)  $R^{4n}$ 是通过C或N连接至 $R^{4o}$ 的NH或 $CH_2$ ;和  
 $-R^{4n}-R^{4m}-R^{41}-$ 选自由以下取代基组成的组:

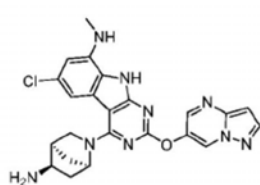


12. 根据权利要求1所述的化合物,选自由以下化合物组成的组:

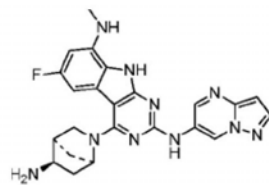




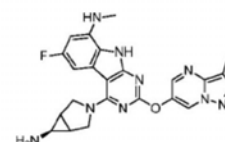
10.36



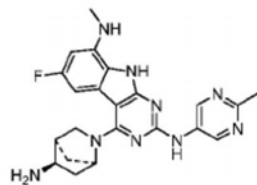
10.37



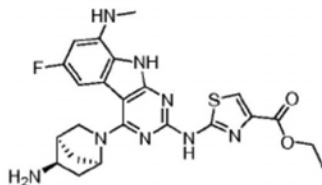
10.39



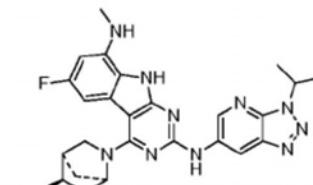
10.40



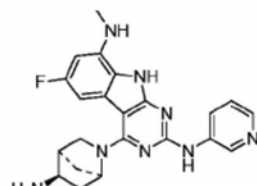
10.41



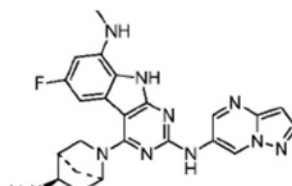
10.42



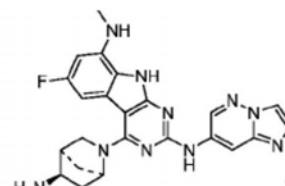
10.43



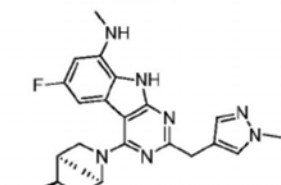
10.44



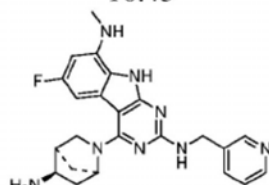
10.45



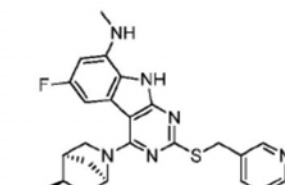
10.46



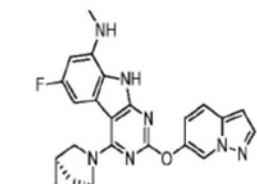
10.47



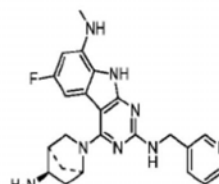
10.48



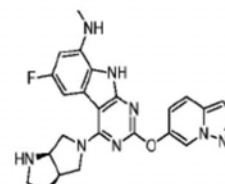
10.49



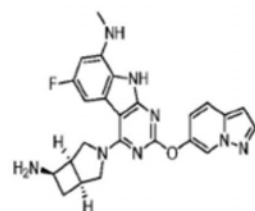
10.50



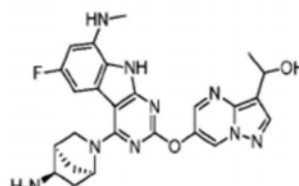
10.51



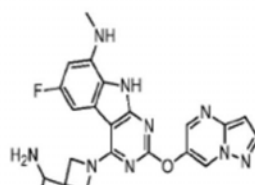
10.52



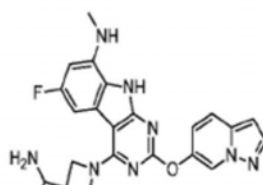
10.53



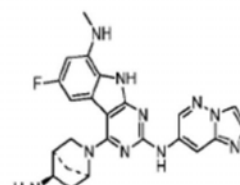
10.55



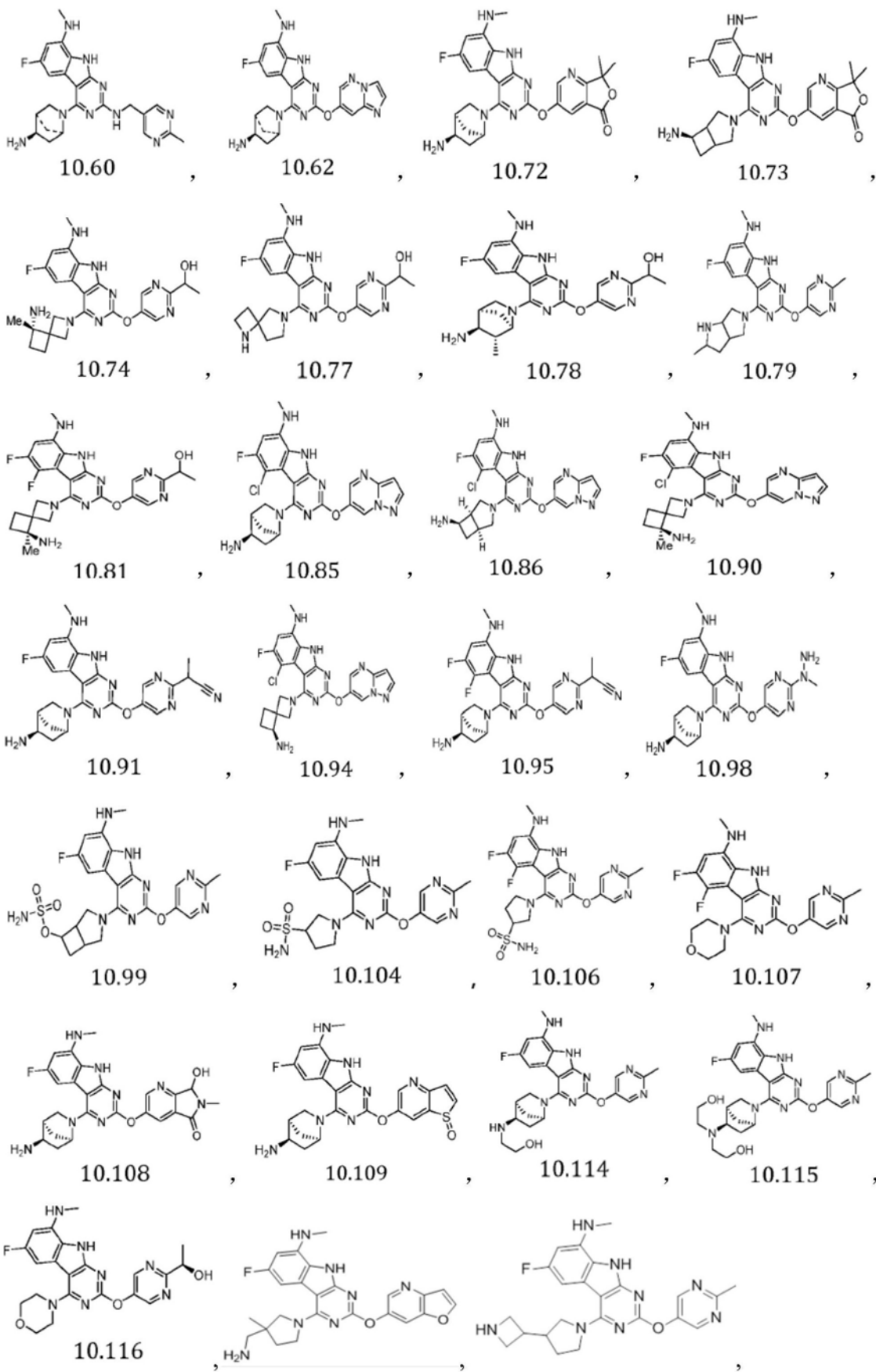
10.56



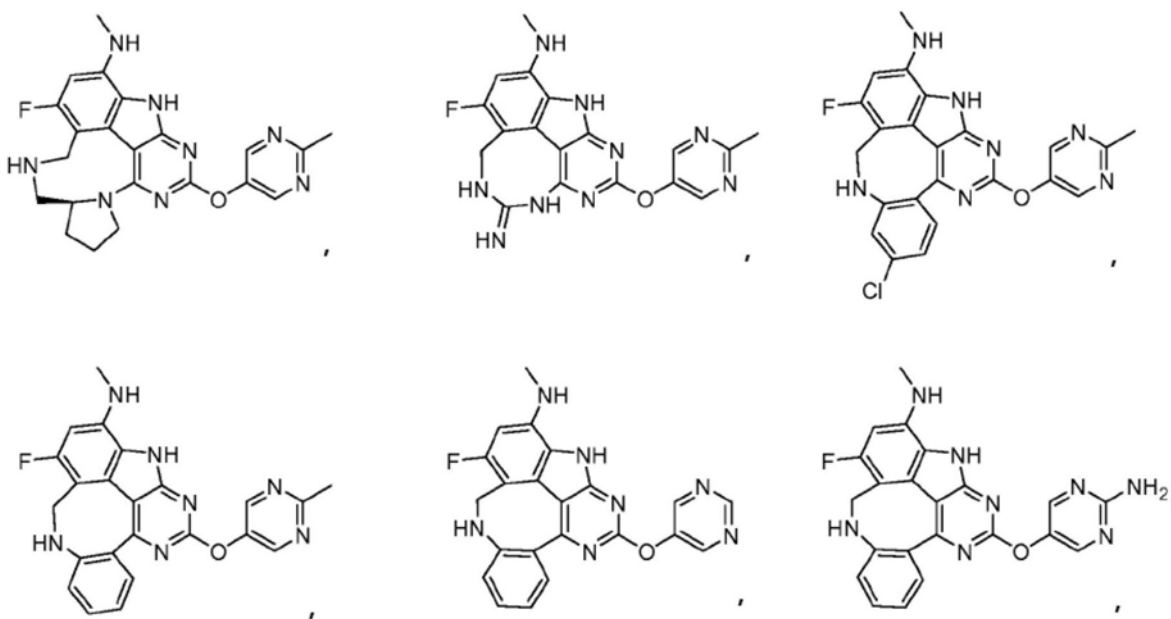
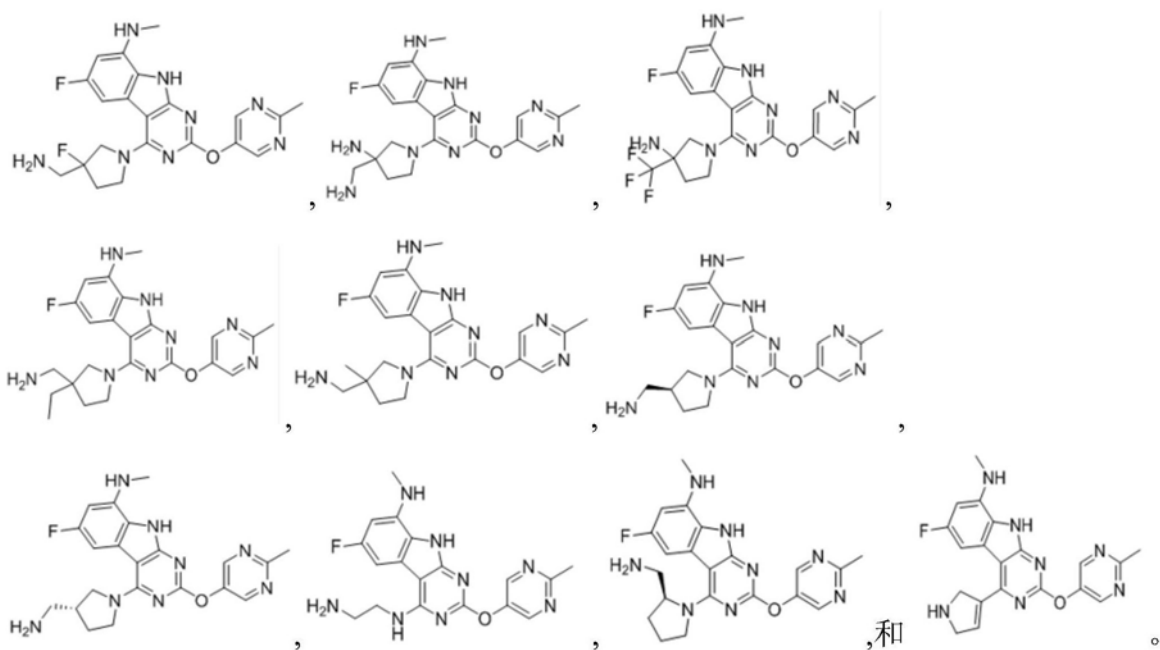
10.57

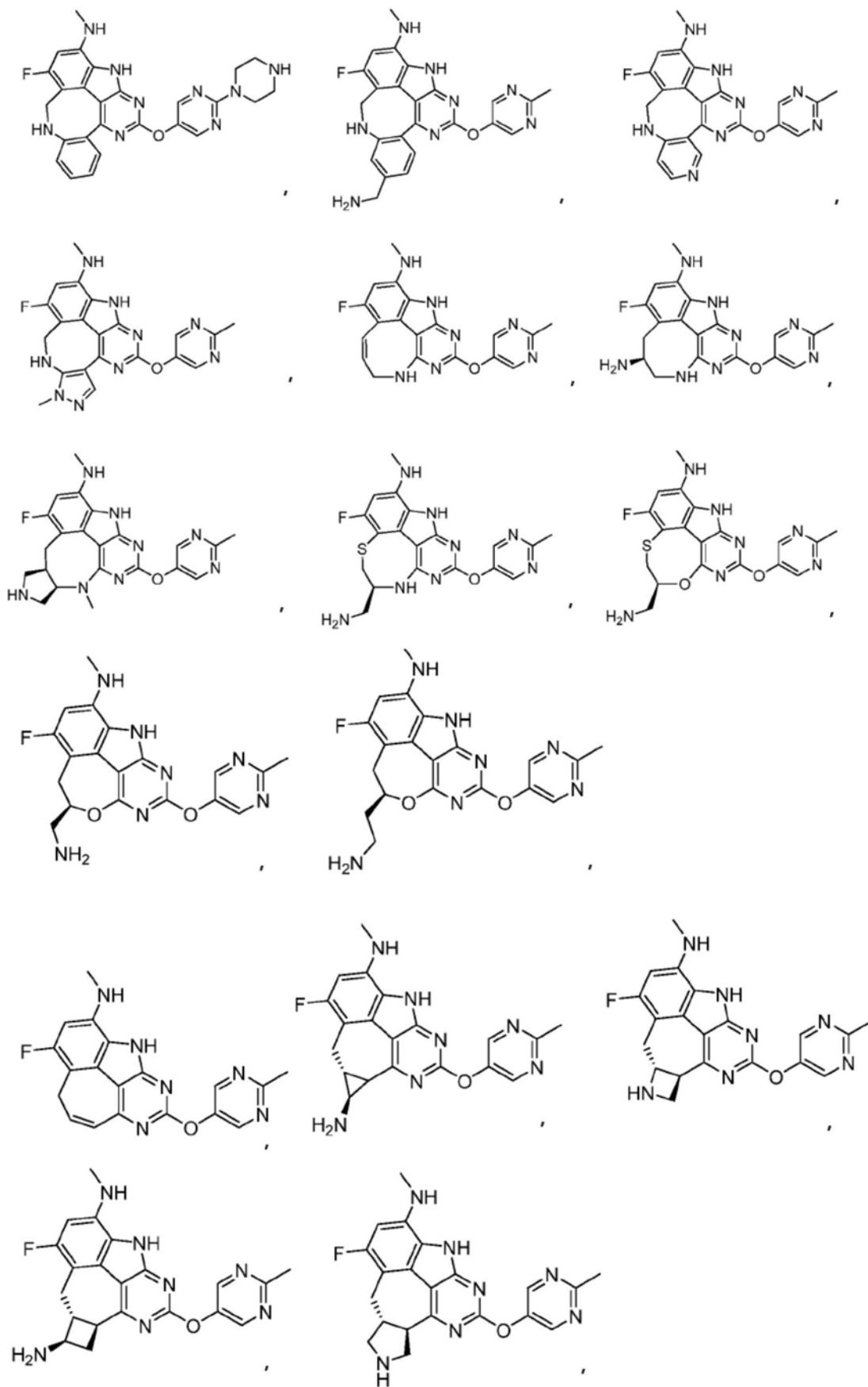


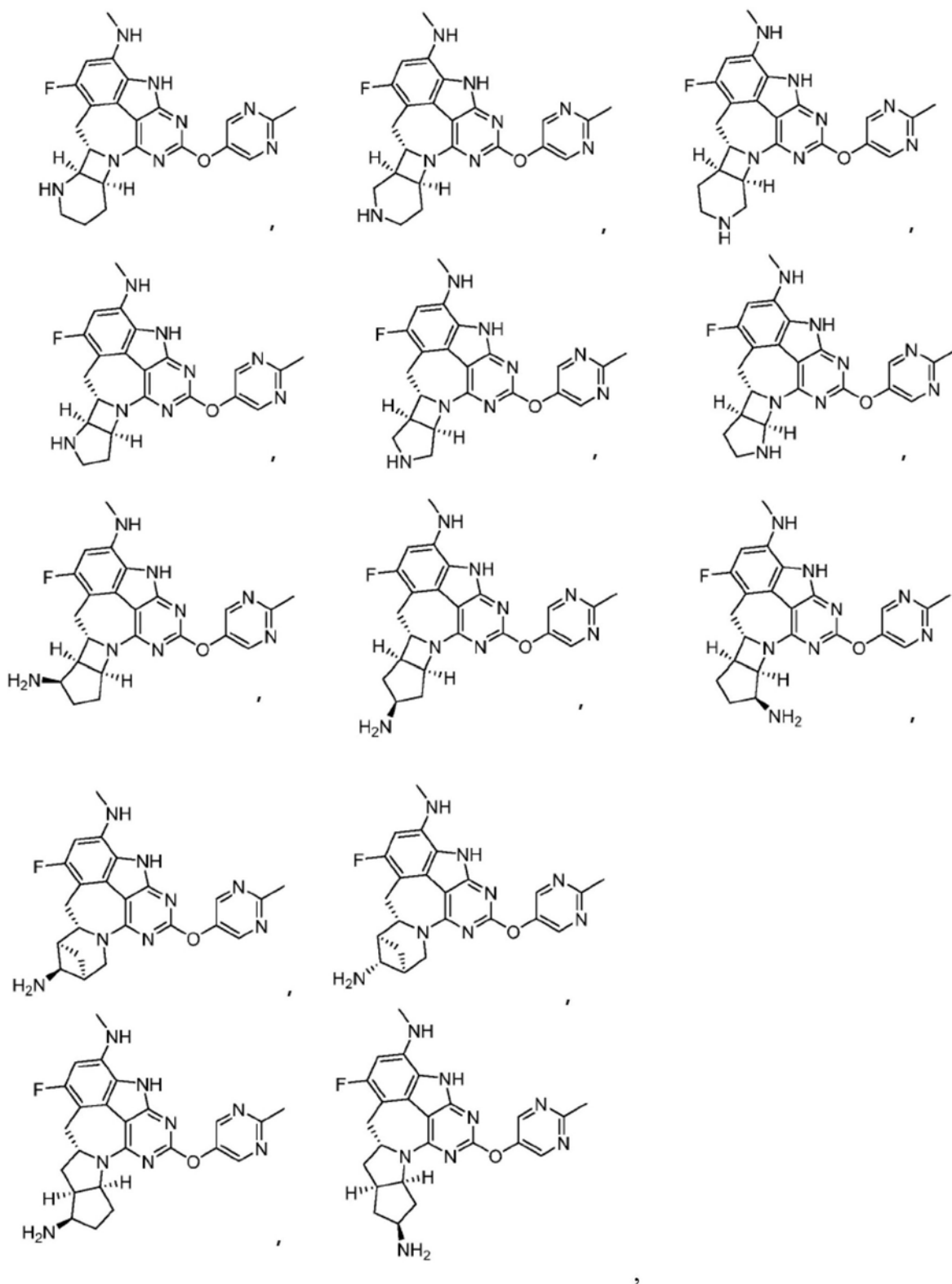
10.58

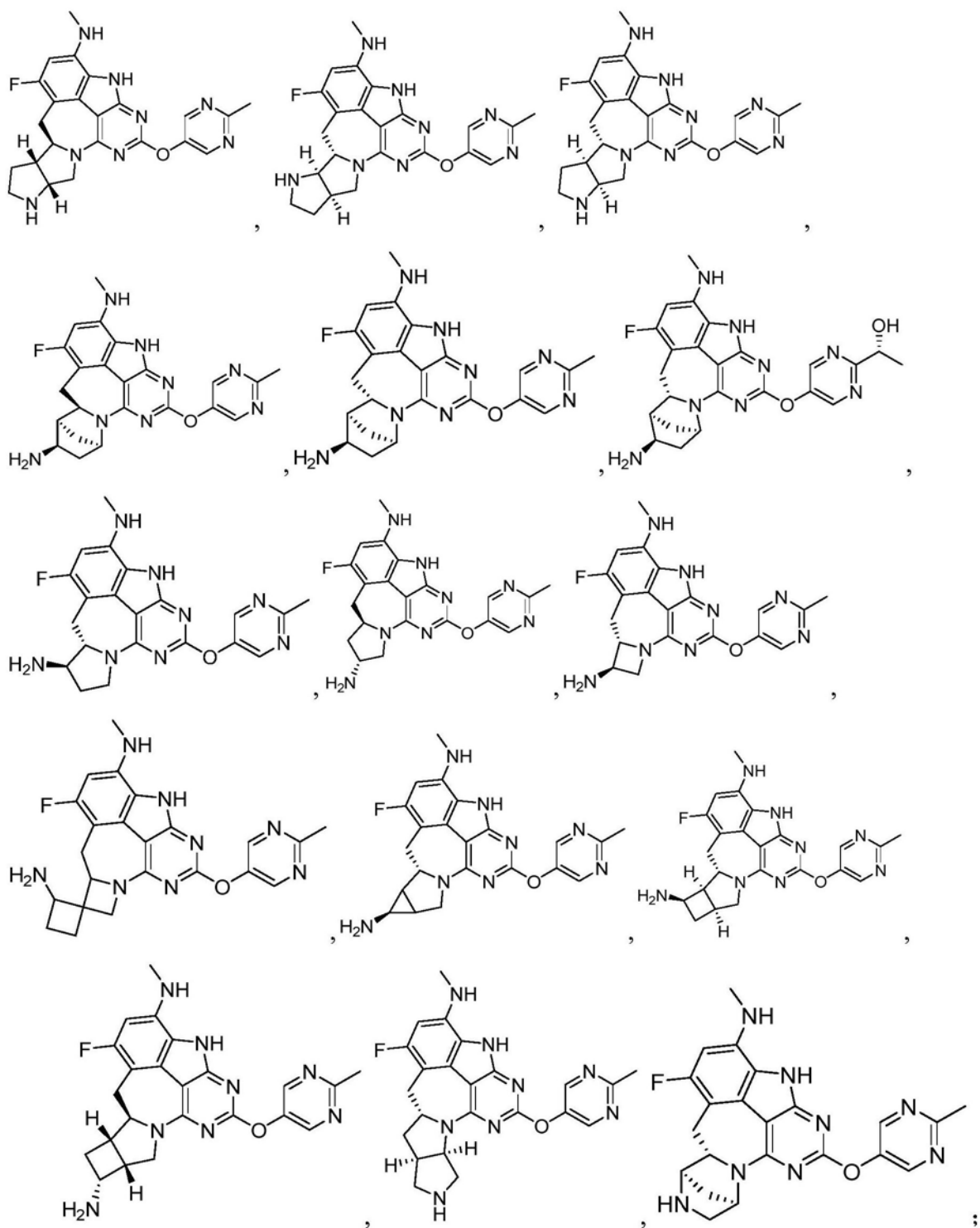


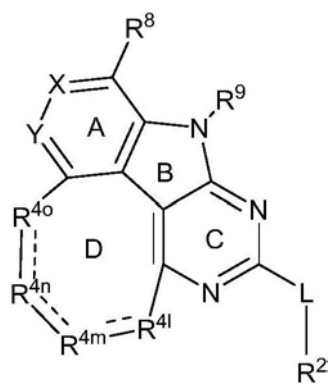




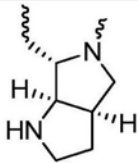
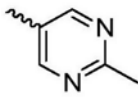
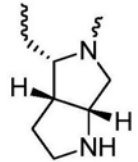
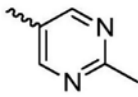
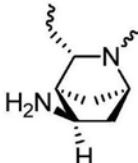
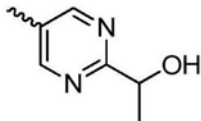
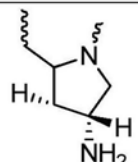
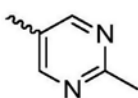
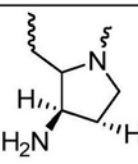
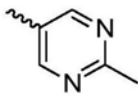
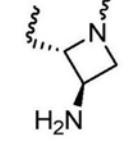
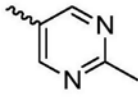
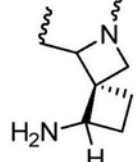
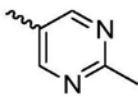
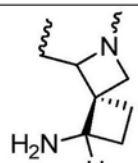
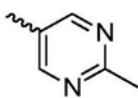


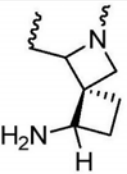
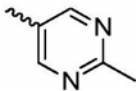
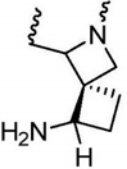
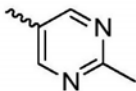
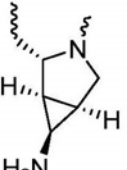
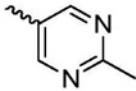
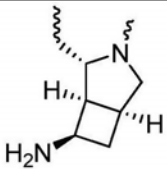
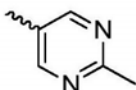
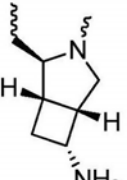
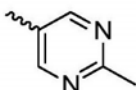
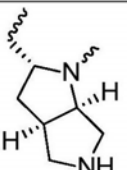
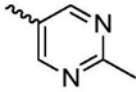
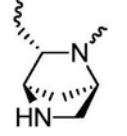
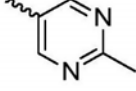




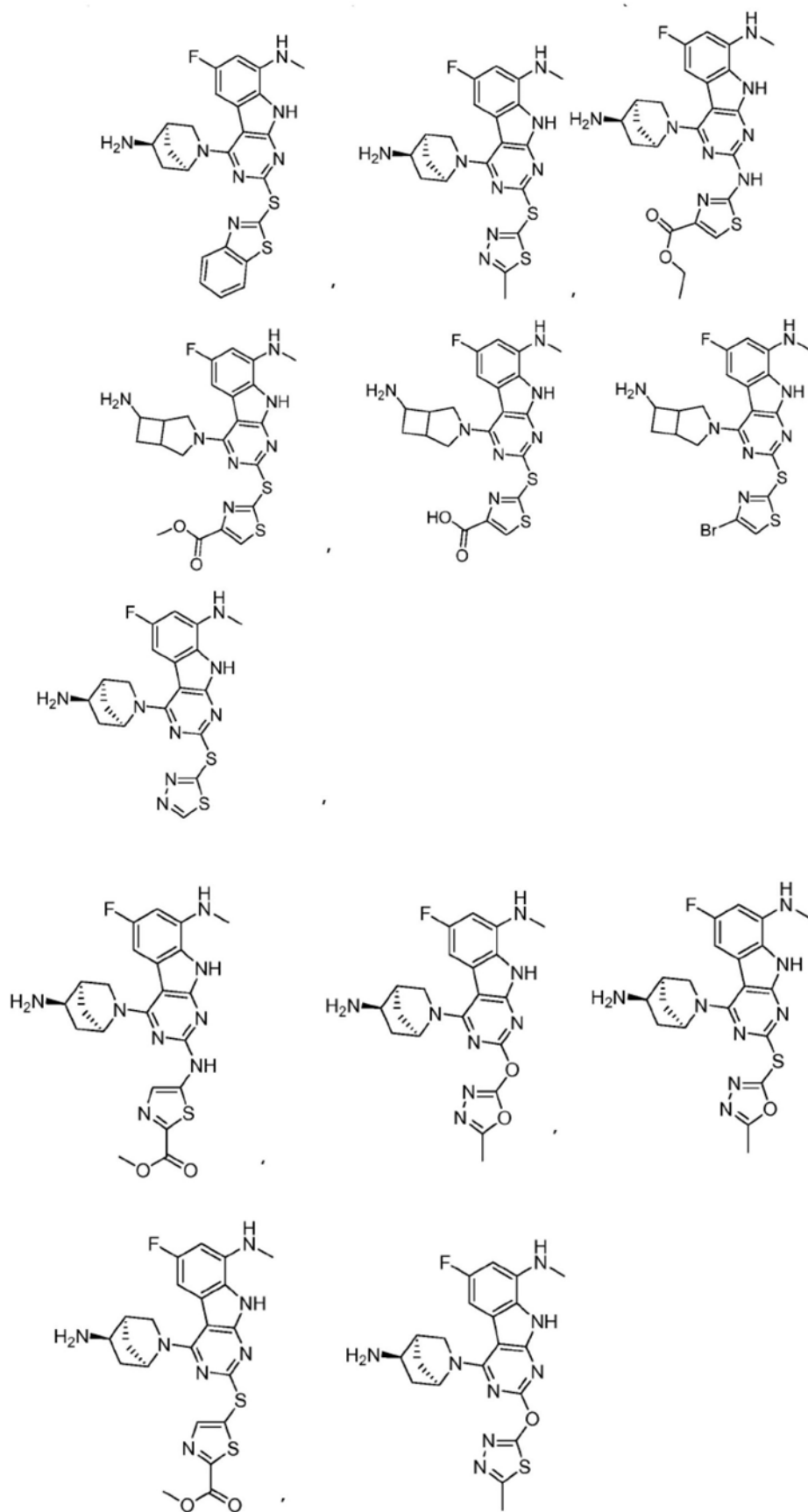


	<b>L</b>	<b>R2</b>
	<b>O</b>	
	<b>O</b>	
	<b>O</b>	
	<b>O</b>	
	<b>O</b>	

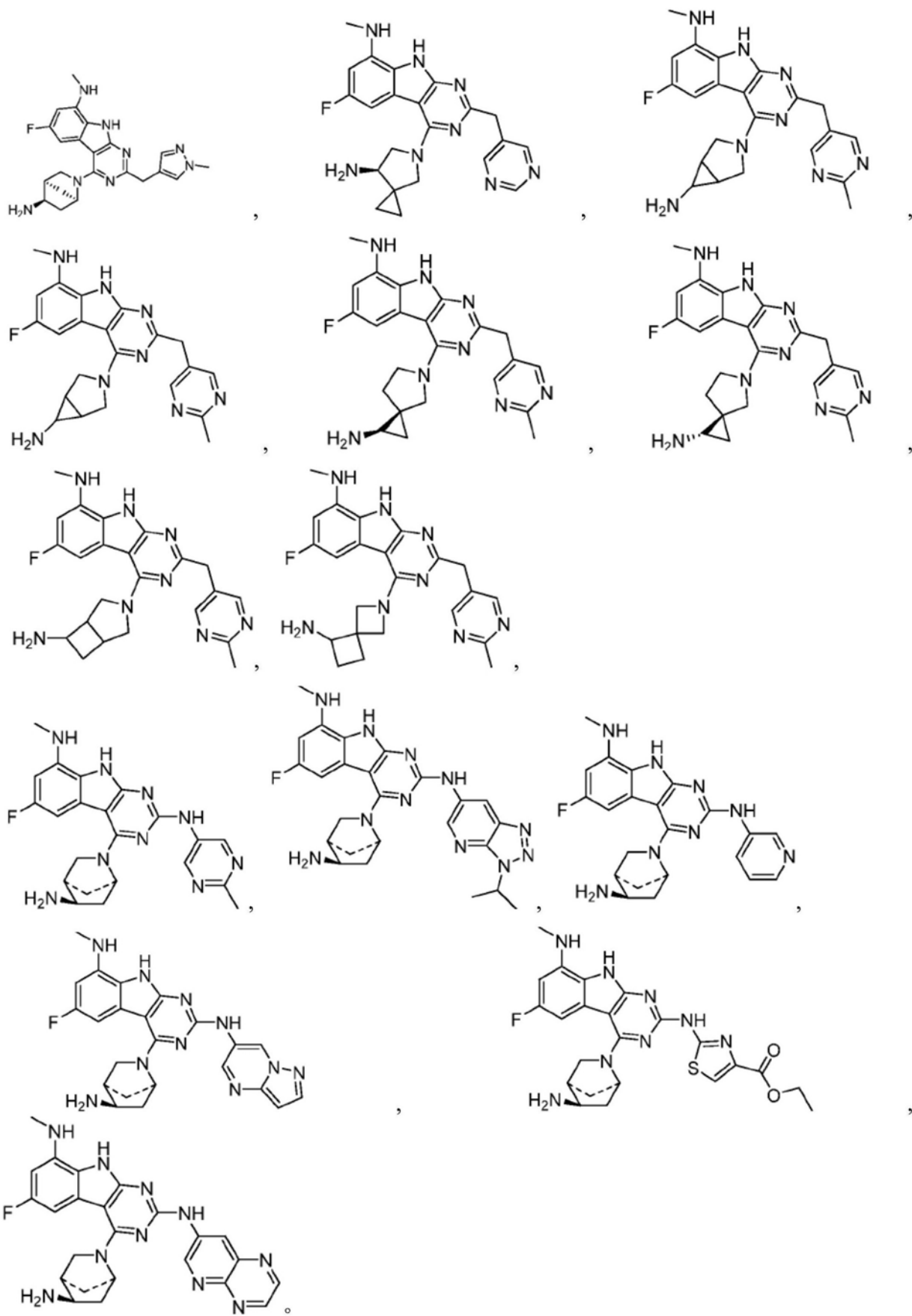
	<b>O</b>	
	<b>O</b>	
	<b>O</b>	
	<b>O</b>	
	<b>O</b>	
	<b>O</b>	
	<b>O</b>	
	<b>O</b>	

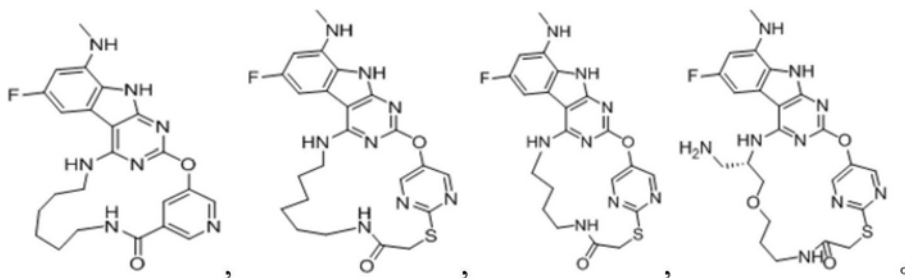
	<b>O</b>	
	<b>O</b>	
	<b>O</b>	
	<b>O</b>	
	<b>O</b>	
	<b>O</b>	
或		
	<b>O</b>	

14. 根据权利要求1所述的化合物,其选自由以下化合物组成的组:

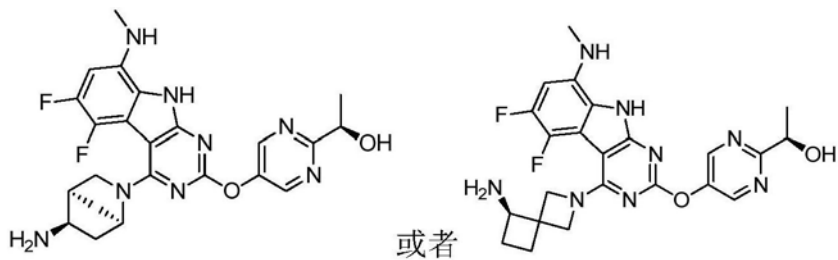








17. 具有下式的化合物：



18. 包括有效量的根据权利要求1所述的化合物和药学上可接受的载体的组合物。

19. 权利要求1的化合物在制造用于治疗患者中的细菌感染的药物中的用途。

## 用作抗菌剂的三环促旋酶抑制剂

[0001] 本申请根据35U.S.C.§119(e)要求于2012年9月12日提交的美国临时申请第61/700159号的优先权,其通过引用并入本文。

### 背景技术

#### [0002] 领域

[0003] 本公开涉及药物化学领域,特别是涉及化合物及其药物组合物,其作为抗生素是有用的。特别是,抑制DNA促旋酶B(GyrB)和拓扑异构酶IV(ParE)酶的三环促旋酶化合物。还涉及治疗细菌感染的相关方法和使用新的中间体制备该化合物的方法。

#### [0004] 相关技术的描述

[0005] 由于抗菌药物在其施用的细菌中最终产生耐药性,因此细菌感染造成持续的医疗问题。因此,需要一种具有对抗病原菌的功效的新的药物用于治疗 and 预防细菌感染。

[0006] 开发抗菌药物的一个目标一直是DNA复制所必需的DNA促旋酶B(GyrB)和拓扑异构酶IV(ParE)。促旋酶抑制剂已经在RE40245中公开,其整体在此通过引用并入。

[0007] 在Wigley,D.B.et al.,Nature,351(6328),624-629,1991中详细表征了GyrB酶促口袋(enzymatic pocket)。也参见Tsai FT,et al.,The high-resolution crystal structure of a 24-kDa gyrase B fragment from E.coli complexed with one of the most potent coumarin inhibitors,clorobiocin,Proteins.1997May;28(1):41-52。

[0008] 在Bellon,S.,et al.Crystal structures of Escherichia coli topoisomerase IV ParE subunit(24and 43kilodaltons):a single residue dictates differences in novobiocin potency against topoisomerase IV and DNA gyrase,Antimicrob.Agents Chemother.48:1856-1864(2004)中详细表征了ParE酶促口袋。这些参考文献的整体在此通过引用并入。

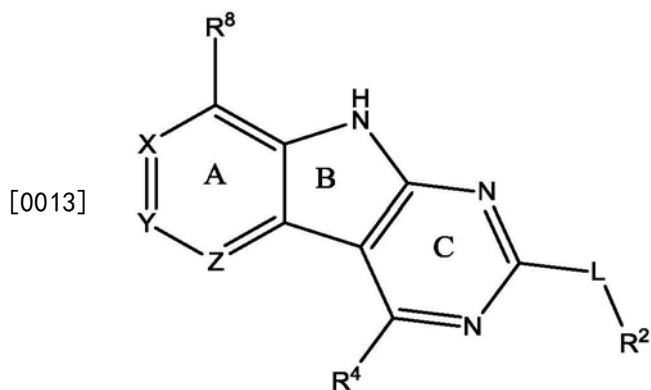
[0009] 与此相反,发明人是Hurley等的专利公开是针对用于蛋白激酶介导的疾病和病况(如癌症)的蛋白激酶抑制剂。参见,例如,US 2008/0051414,US 2009/0143399和US 2009/0099165。

[0010] 由本申请的同一代理人提交的PCT/US2012/029104公开了三环促旋酶抑制剂,而且其整体通过引用并入本文。

### 发明内容

[0011] 式I的三环促旋酶化合物,包括本文的化合物,抑制DNA促旋酶B(GyrB)和拓扑异构酶IV(ParE)。

[0012] 在一些方面,权利要求不包括在PCT/US2012/029104中公开的化合物,除了具有意料不到的优势的化合物种类,其以前没有被公开但可落入PCT/US2012/029104中公开的化合物的种类内。例如,在一些方面,本发明的权利要求没有包括:具有式I'结构的化合物



[0014] 式I'

[0015] 或其药学上适合的盐、酯及前药，

[0016] 其中

[0017] L是O或者S；

[0018]  $R^8$ 是H或者具有从A环上的碳连接点至 $R^8$ 中的终端原子的约1 Å至约5 Å的长度和具有约3.3 Å或以下的宽度的交互取代基；

[0019] X,Y和Z独立地选自由N、 $CR^X$ 、 $CR^Y$ 和 $CR^Z$ 组成的组，假设X,Y和Z中不超过两个是N，

[0020] 其中， $R^X$ 是H或者具有从 $CR^X$ 中的碳至 $R^X$ 中的终端原子的约1 Å至约2 Å的长度的交互取代基；

[0021] 其中， $R^Y$ 是H或者具有从 $CR^Y$ 中的碳至 $R^Y$ 中的终端原子的约1 Å至约3 Å的长度的交互取代基；

[0022] 其中， $R^Z$ 是H或者具有从 $CR^Z$ 中的碳至 $R^Z$ 中的终端原子的约1 Å至约2 Å的长度的交互取代基；

[0023]  $R^2$ 是含有0-3个O,S或N杂原子的6元芳基或者杂芳基环，任选地被0-3个非干扰取代基取代，其中 $R^2$ 上的2个相邻的非干扰取代基可以与6元芳基或杂芳基环形成一个或多个稠环；

[0024] 其中， $R^2$ 的6元芳基或杂芳基环在紧邻 $R^2$ 连接至L的位置的位置处具有CH；

[0025]  $R^4$ 是：

[0026] H；

[0027] 任选地取代的 $OR^a$ ；

[0028] 通过仲胺或者叔胺N连接至C环的任选地取代的仲胺或者叔胺；或者

[0029] 含有0-3个N,O或S杂原子的任选地取代的5-10元不饱和环状或杂环残基；

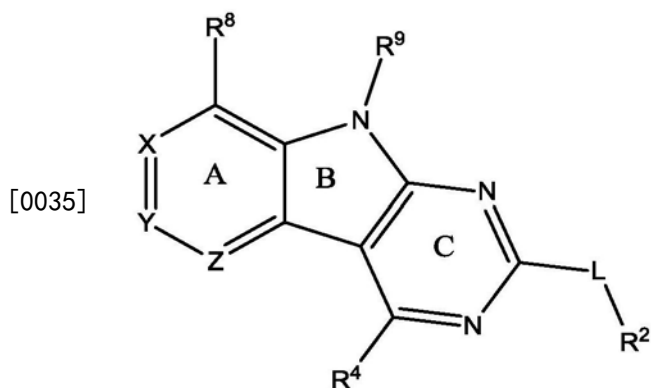
[0030] 其中，任选的取代基是0-3个非干扰取代基；

[0031] 其中， $R^a$ 是被0-3个非干扰的取代基任选取代的含有0-3个O,S或N杂原子的5-6元芳基或杂芳基；

[0032] 其中，在结合构象中 $R^4$ 取代基朝向GyrB/ParE结合口袋底板在A,B和C环的平面下方伸出不超过约3 Å；以及

[0033] 其中，当化合物在结合构象中时 $R^4$ 不空间干扰 $R^2$ 或Z。

[0034] 本文的化合物可以具有式I的结构:



[0036] 式I

[0037] 或其药学上适合的盐、酯和前药,

[0038] 其中,

[0039] L是:

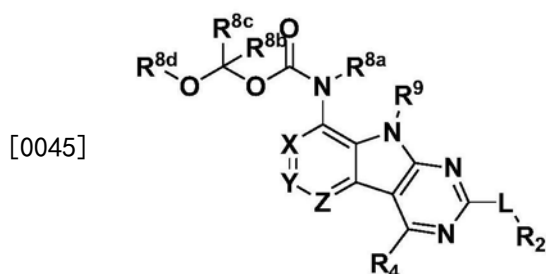
[0040] a) O或者S;或者

[0041] b) NH, CH<sub>2</sub>, CHF, CF<sub>2</sub>, SCH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>, NHCH<sub>2</sub>, CH=CH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, SCH<sub>2</sub>CONH, OCH<sub>2</sub>CONH, NHCH<sub>2</sub>CONH, OCH<sub>2</sub>CH=CH或者SCH<sub>2</sub>CH=CH;

[0042] R<sup>8</sup>是:

[0043] a) H或者具有从A环上的碳连接点至R<sup>8</sup>中的终端原子的约1 Å至约5 Å的长度和具有约3.3 Å或以下的宽度的交互取代基;或者

[0044] b) 含有前药的取代基,其中,所述化合物具有式II的结构:

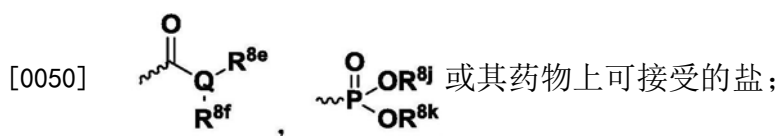


[0046] 式II

[0047] 其中, R<sup>8a</sup>是H或者具有从相邻的氮至R<sup>8a</sup>中的终端原子的约1 Å至约3.3 Å的长度和具有约3.3 Å或以下的宽度的交互取代基;

[0048] 其中, R<sup>8b</sup>和R<sup>8c</sup>独立地是H或者C1-C6烷基;

[0049] 其中, R<sup>8d</sup>是



[0051] 其中, Q是CH或者N;

[0052] 其中, R<sup>8e</sup>是 (CR<sup>8g</sup>)<sub>n</sub>-碱性胺, 其中, 每个R<sup>8g</sup>独立地是H或者C1-C3烷基;

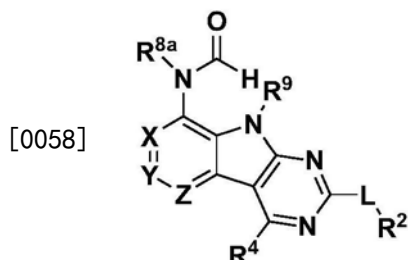
[0053] 其中,  $n$  是 0-2;

[0054] 其中,  $R^{8f}$  是氢或者任选地被 OH 或者  $NH_2$  取代的 C1-C6 烷基;

[0055] 其中,  $R^{8e}$  和  $R^{8f}$  可以连接以形成任选地被 0-3 个非干扰的取代基取代的、含有 0-3 个选自 O, N 和 S 的杂原子的 C3-C12 烃基环;

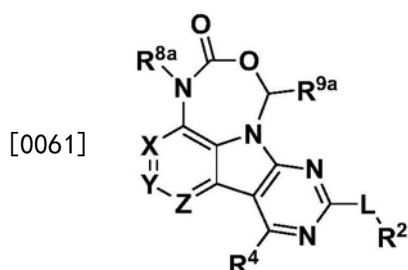
[0056] 其中,  $R^{8j}$  和  $R^{8k}$  可以独立地是 H 或者 C1-C8 烃基残基;

[0057] c) 含有前药的取代基, 其中, 所述化合物具有式 II' 的结构:



[0059] 式 II' ; 或者

[0060] d) 连接至  $R^9$  以形成含有前药的取代基, 其中, 所述化合物具有式 III 的结构:



[0062] 式 III

[0063] 其中,  $R^{9a}$  是 H 或者 C1-4 烷基;

[0064]  $R^9$  是:

[0065] a) H; 或者

[0066] b) 连接至  $R^8$  中的 N 以形成含有前药的取代基, 其中, 所述化合物具有式 III 的结构;

[0067]  $R^2$  是

[0068] a) 含有 0-3 个 O, S 或 N 杂原子, 任选地被 0-3 个非干扰的取代基取代的 6 元芳基环或杂芳基环,

[0069] 其中,  $R^2$  的所述 6 元芳基环或杂芳基环在紧邻  $R^2$  连接至 L 的位置的每个位置处具有 CH, 如果 L 是 O 或者 S;

[0070] b) 含有 0-3 个 O, S 或 N 杂原子, 任选地被 0-3 个非干扰的取代基取代的 6 元芳基环或杂芳基环,

[0071] 其中,  $R^2$  的所述 6 元芳基环或杂芳基环在紧邻  $R^2$  连接至 L 的位置的每个位置处具有 CF, 如果 L 是 O 或者 S;

[0072] c) 含有 0-3 个 O, S 或 N 杂原子, 任选地被 0-3 个非干扰的取代基取代的 6 元芳基环或杂芳基环,

[0073] 其中,  $R^2$  的所述 6 元芳基环或杂芳基环在紧邻  $R^2$  连接至 L 的位置的每个位置处独立地具有 CH 或者 CF, 如果 L 是 NH,  $CH_2$ , CHF 或者  $CF_2$ ;

[0074] d) 含有 1-4 个 O, S 或 N 杂原子, 任选地被 0-2 个非干扰的取代基取代的 5 元杂芳基环;

[0075] 其中,  $R^2$ 的所述5元杂芳基环在紧邻 $R^2$ 连接至L的位置的每个位置处独立地具有0, S, N, NH, CH, CF或者CCl, 如果L是O, S, NH, CH<sub>2</sub>, CHF或者CF<sub>2</sub>;

[0076] e) 含有0-3个O, S或N杂原子, 任选地被0-3个非干扰的取代基取代的6元或者5元非芳基环或者非杂芳基环;

[0077] 其中,  $R^2$ 的所述6元或者5元非芳基环或者非杂芳基环在紧邻 $R^2$ 连接至L的位置的每个位置处独立地具有0, S, N, NH, CH, CF或者CH<sub>2</sub>, 如果L是O, S, NH, CH<sub>2</sub>, CHF或者CF<sub>2</sub>;

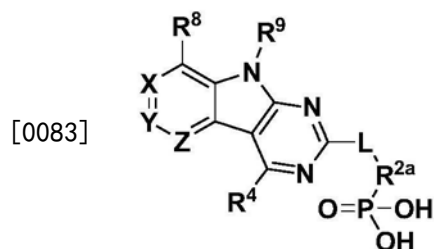
[0078] f) i) 含有0-3个O, S或N杂原子, 任选地被0-3个非干扰的取代基取代的6元芳基环或者杂芳基环,

[0079] ii) 含有1-4个O, S或N杂原子, 任选地被0-2个非干扰的取代基取代的5元杂芳基环, 或者

[0080] iii) 含有0-3个O, S或N杂原子, 任选地被0-3个非干扰的取代基取代的6元或者5元非芳基环或者非杂芳基环, 在f) i) 至f) iii) 的任一个中当L在其主链中包含两个或更多的成员时;

[0081] 其中, a) -f) 中的 $R^2$ 的2个相邻的非干扰的取代基可以与6元芳基环或杂芳基环、5元杂芳基环、或者6元或者5元非芳基环或者非杂芳基环形成一个或多个稠环;

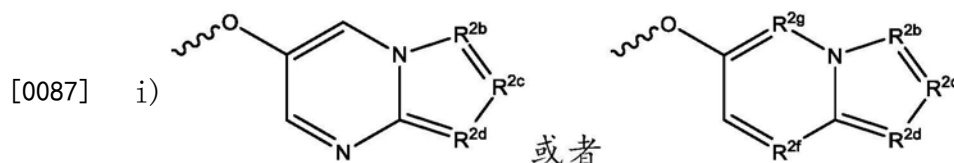
[0082] g) 含有前药的取代基, 其中, 所述化合物具有式IV的结构:



[0084] 式IV, 或其药学上可接受的盐;

[0085] 其中,  $R^{2a}$ 包含从如a) -f) 中的 $R^2$ 衍生的氧残基, 其中,  $R^2$ 具有OH基团, 其中,  $R^2OH$ 被 $R^{2a}$ 中的氧残基替代, 并且其中, 所述氧残基与P连接;

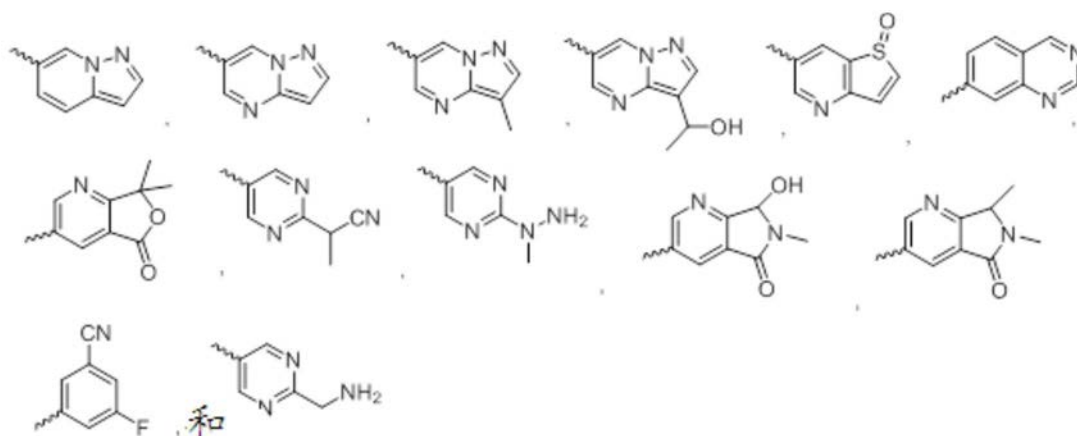
[0086] h) 与 $R^4$ 连接以形成稠环, 其中,  $R^2$ 是如a) -f) 中所记载的与 $R^4$ 连接的环; 其中, 如果 $R^2$ 的6元环与L和 $R^4$ 连接, 那么 $R^4$ 通过相对于与L的连接点的6元环的间位或者对位位置连接;



[0088] 其中,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{2f}$ 和 $R^{2g}$ 可以独立地各自是N或者CR<sup>2e</sup>, 其中,  $R^{2e}$ 是H或者任选地被非干扰的取代基取代的C1-C4烷基; 或者

[0089] j) 选自自由

[0090]



组成的组；

[0091]  $R^4$ 是：

[0092] a) H；

[0093] b) 任选地取代的 $ORa$ ；其中， $Ra$ 是含有0-3个O，S或N杂原子、任选地被0-3个非干扰的取代基取代的5-6元芳基或者杂芳基；

[0094] c) 通过仲胺或者叔胺N与C环连接的、任选地取代的仲胺或者叔胺；

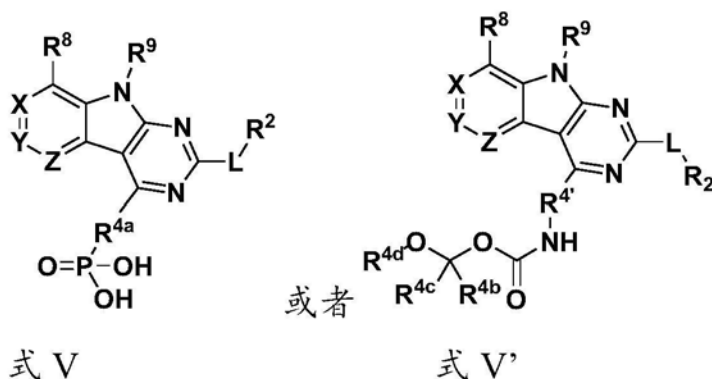
[0095] d) 含有0-3个N，O或S杂原子的、任选地取代的5-10元不饱和环状或杂环残基；

[0096] 其中，任选的取代基是0-3个非干扰的取代基；

[0097] 其中，在结合构象中a)-d)的 $R^4$ 取代基朝向GyrB/ParE结合口袋底板在A，B和C环的平面下方伸出不超过约3 Å；以及[0098] 其中，当所述化合物处于结合构象中时， $R^4$ 不空间干扰 $R^2$ 或者Z；

[0099] e) 含前药的取代基，其中，所述化合物具有式V或者式V'的结构：

[0100]



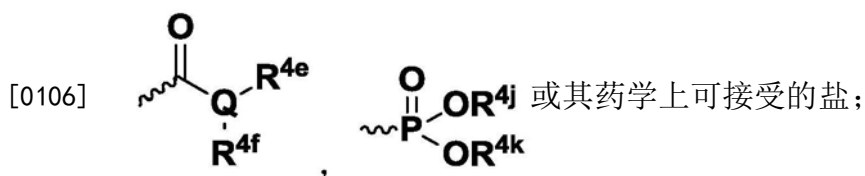
式 V

式 V'

[0101] 或其药学上可接受的盐；

[0102] 其中， $R^{4a}$ 包含从如b)-d)或者g)-i)中的非前药 $R^4$ 衍生的氧残基，其中，所述非前药 $R^4$ 具有OH基团，其中， $R^4OH$ 被 $R^{4a}$ 中的氧残基替代，并且其中，所述氧残基与P连接；[0103] 其中， $R^{4'}$ -NH衍生自如b)-d)或者g)-i)中的非前药 $R^4$ ，其中，所述非前药 $R^4$ 包含伯胺，并且其中，伯胺中的NH连接 $R^4$ 残基至C=O；[0104] 其中， $R^{4b}$ 和 $R^{4c}$ 独立地为H或者C1-C6烷基；[0105] 其中， $R^{4d}$ 是





[0107] 其中,Q是CH或者N;

[0108] 其中, $R^{4e}$ 是 $(CR^{4g})_n$ -碱性胺,其中,每个 $R^{4g}$ 可以独立地是H或者C1-C3烷基;

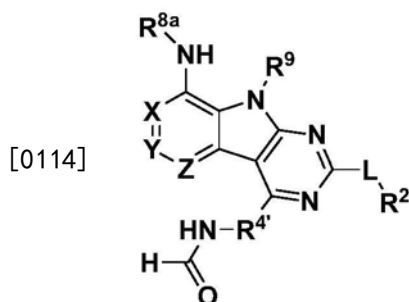
[0109] 其中,n是0-2;

[0110] 其中, $R^{4f}$ 是氢或者任选地被OH或者 $NH_2$ 取代的C1-C6烷基;

[0111] 其中, $R^{4e}$ 和 $R^{4f}$ 可以连接以形成环;

[0112] 其中, $R^{4j}$ 和 $R^{4k}$ 可以独立地是H或者C1-C8烃残基;

[0113] f) 含有前药的取代基,其中,所述化合物具有式II”的结构



[0115] 式II”;

[0116] g) 与 $R^2$ 连接以形成稠环,其中, $R^4$ 是连接至 $R^2$ 基团的5至15元烃基连接子,在所述连接子的主链中含有0-6个O,S或者N原子,其中,5至15元烃基连接子中的原子任选地被非干扰的取代基取代;

[0117] h) 与Z连接以形成稠环;或者

[0118] i) 选自由



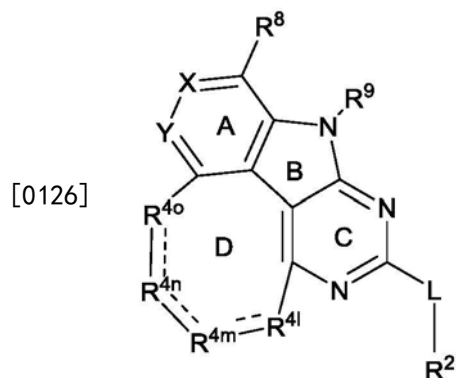
[0121] X是N或CR<sup>X</sup>,其中,R<sup>X</sup>是H或具有从CR<sup>X</sup>中的碳至R<sup>X</sup>中的终端原子的约1 Å至约2 Å的长度的交互取代基;

[0122] Y是N或CR<sup>Y</sup>,其中,R<sup>Y</sup>是H或具有从CR<sup>Y</sup>中的碳至R<sup>Y</sup>中的终端原子的约1 Å至约3 Å的长度的交互取代基;

[0123] Z是:

[0124] a) N或CR<sup>Z</sup>,其中,R<sup>Z</sup>是H或具有从CR<sup>Z</sup>中的碳至R<sup>Z</sup>中的终端原子的约1 Å至约2 Å的长度的交互取代基;或者

[0125] b) 连接至R<sup>4</sup>的C,其中,所述化合物具有式VI的结构



[0127] 式VI

[0128] 其中,R<sup>4l</sup>是CR<sup>10</sup>,CR<sup>10</sup>CR<sup>11</sup>,NR<sup>12</sup>,O或者S;

[0129] 其中,R<sup>4m</sup>是CR<sup>10</sup>,CR<sup>10</sup>CR<sup>11</sup>或者NR<sup>12</sup>;

[0130] 其中,R<sup>4n</sup>是CR<sup>10</sup>,CR<sup>10</sup>CR<sup>11</sup>,NR<sup>12</sup>,O或者S

[0131] 其中,R<sup>10</sup>,R<sup>11</sup>和R<sup>12</sup>中的每一个独立地是H或者非干扰的取代基;

[0132] 其中,R<sup>4l</sup>和R<sup>4m</sup>或者R<sup>4m</sup>和R<sup>4n</sup>上的2个相邻的非干扰的取代基可以形成一个或者多个稠环;

[0133] 当两个相邻的R<sup>4l</sup>,R<sup>4m</sup>和R<sup>4n</sup>是CR<sup>10</sup>以及R<sup>4o</sup>是CH或者N时,虚线表示任选的双键;

[0134] 其中,R<sup>4o</sup>是:

[0135] 1) 键,其中,形成7元D环,其中,R<sup>4n</sup>可以是CH,CH<sub>2</sub>,S,NH,O,CHF或者CF<sub>2</sub>;或者

[0136] 2) D环的主链中的1元链(link),其中,形成8元D环,其中,1元链可以是CH,CH<sub>2</sub>,S,NH,O,CHF或者CF<sub>2</sub>;

[0137] 3) 形成9元D环的D环的主链中的2元链,其中,与A环相邻的成员可以是CH,CH<sub>2</sub>,S,NH,O,CHF或者CF<sub>2</sub>;

[0138] 其中,D环在主链中包含至少一个N或者其中D环上的取代基包含至少一个N;

[0139] 其中,在结合构象中D环朝向GyrB/ParE结合口袋底板在A,B和C环的平面下方伸出不超过约3 Å;以及

[0140] 其中,当所述化合物处于结合构象中时,D环不空间干扰R<sup>2</sup>;

[0141] 假设X,Y和Z中不超过两个是N;以及

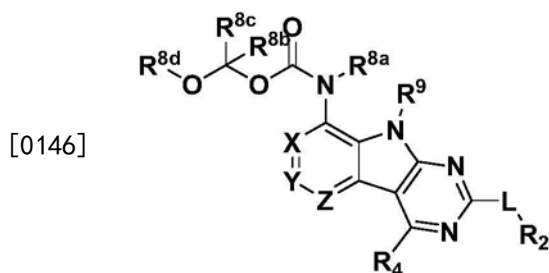
[0142] 其中,式I的化合物具有以下基团i)-vi)中的至少一个:

[0143] i) L是NH,CH<sub>2</sub>,CHF,CF<sub>2</sub>,SCH<sub>2</sub>,OCH<sub>2</sub>,NHCH<sub>2</sub>,CH=CH,CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>,SCH<sub>2</sub>CONH,OCH<sub>2</sub>CONH,

NHCH<sub>2</sub>CONH, OCH<sub>2</sub>CH=CH, 或者SCH<sub>2</sub>CH=CH;

[0144] ii) R<sup>8</sup>是:

[0145] a. 含前药的取代基, 其中, 所述化合物具有式II的结构:

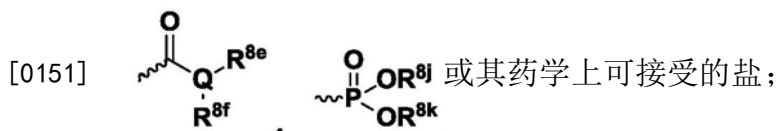


[0147] 式II

[0148] 其中, R<sup>8a</sup>是H或者具有从相邻的氮至R<sup>8a</sup>中的终端原子的约1 Å至约3.3 Å的长度和具有约3.3 Å或以下的宽度的交互取代基;

[0149] 其中, R<sup>8b</sup>和R<sup>8c</sup>独立地是H或者C1-C6烷基;

[0150] 其中, R<sup>8d</sup>是



[0152] 其中, Q是CH或者N;

[0153] 其中, R<sup>8e</sup>是(CR<sup>8g</sup>)<sub>n</sub>-碱性胺, 其中, 每个R<sup>8g</sup>独立地是H或者C1-C3烷基;

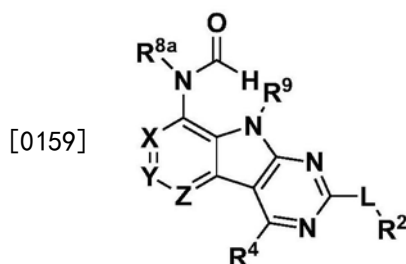
[0154] 其中, n是0-2;

[0155] 其中, R<sup>8f</sup>是氢或者任选地被OH或者NH<sub>2</sub>取代的C1-C6烷基;

[0156] 其中, R<sup>8e</sup>和R<sup>8f</sup>可以连接以形成任选地被0-3个非干扰的取代基取代的、含有0-3个选自O, N和S的杂原子的C3-C12烃基环;

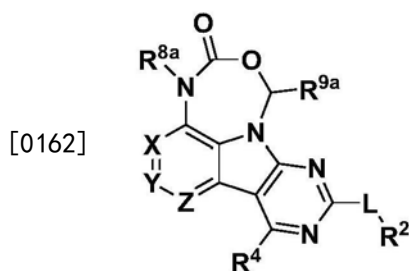
[0157] 其中, R<sup>8j</sup>和R<sup>8k</sup>可以独立地是H或者C1-C8烃残基; 或者

[0158] e) 含有前药的取代基, 其中, 所述化合物具有式II' 的结构:



[0160] 式II'; 或者

[0161] c) 连接至R<sup>9</sup>以形成含有前药的取代基, 其中, 所述化合物具有式III的结构:



[0163] 式III

[0164] 其中,  $R^{9a}$  是H或者C1-4烷基;

[0165] iii)  $R^9$  连接至  $R^8$  中的N以形成含有前药的取代基, 其中, 所述化合物具有式III的结构;

[0166] iv)  $R^2$  是

[0167] b. 含有0-3个O, S或N杂原子, 任选地被0-3个非干扰的取代基取代的6元芳基环或杂芳基环,

[0168] 其中,  $R^2$  的所述6元芳基环或杂芳基环在紧邻  $R^2$  连接至L的位置的每个位置处具有CF, 如果L是O或者S;

[0169] c. 含有0-3个O, S或N杂原子, 任选地被0-3个非干扰的取代基取代的6元芳基环或杂芳基环,

[0170] 其中,  $R^2$  的所述6元芳基环或杂芳基环在紧邻  $R^2$  连接至L的位置的每个位置处独立地具有CH或者CF, 如果L是NH,  $CH_2$ , CHF或者  $CF_2$ ;

[0171] d. 含有1-4个O, S或N杂原子, 任选地被0-2个非干扰的取代基取代的5元杂芳基环;

[0172] 其中,  $R^2$  的所述5元杂芳基环在紧邻  $R^2$  连接至L的位置的每个位置处独立地具有O, S, N, NH, CH, CF或者CCl, 如果L是O, S, NH,  $CH_2$ , CHF或者  $CF_2$ ;

[0173] e. 含有0-3个O, S或N杂原子, 任选地被0-3个非干扰的取代基取代的6元或者5元非芳基环或者非杂芳基环;

[0174] 其中,  $R^2$  的所述6元或者5元非芳基环或者非杂芳基环在紧邻  $R^2$  连接至L的位置的每个位置处独立地具有O, S, N, NH, CH, CF或者  $CH_2$ , 如果L是O, S, NH,  $CH_2$ , CHF或者  $CF_2$ ;

[0175] f. i. 含有0-3个O, S或N杂原子, 任选地被0-3个非干扰的取代基取代的6元芳基环或者杂芳基环,

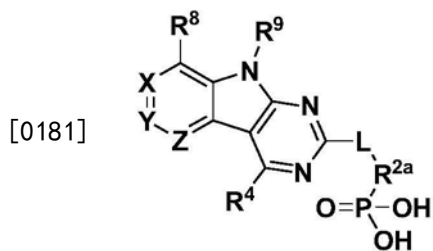
[0176] ii) 含有1-4个O, S或N杂原子, 任选地被0-2个非干扰的取代基取代的5元杂芳基环, 或者

[0177] iii) 含有0-3个O, S或N杂原子, 任选地被0-3个非干扰的取代基取代的6元或者5元非芳基环或者非杂芳基环,

[0178] 在e.i.至e.iii.的任一个中当L在其主链中包含两个或以上的成员时;

[0179] 其中, a.-e.中的  $R^2$  的2个相邻的非干扰的取代基可以与6元芳基环或杂芳基环、5元杂芳基环、或者6元或者5元非芳基环或者非杂芳基环形成一个或多个稠环;

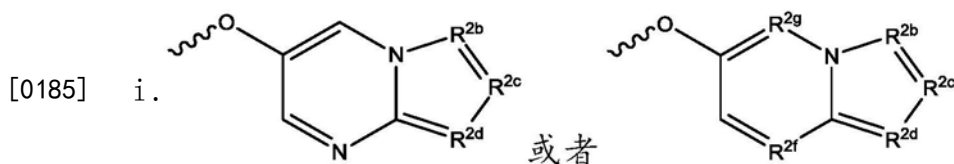
[0180] g. 含有前药的取代基, 其中, 所述化合物具有式IV的结构:



[0182] 式IV,或其药学上可接受的盐;

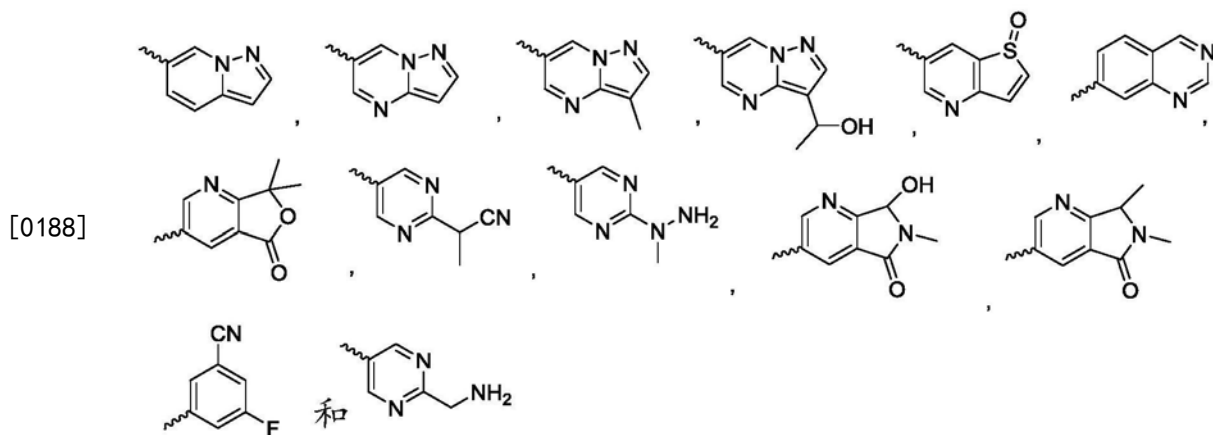
[0183] 其中,  $R^{2a}$  包含从如a) -f) 中的  $R^2$  衍生的氧残基, 其中,  $R^2$  具有OH基团, 其中,  $R^2OH$  被  $R^{2a}$  中的氧残基替代, 并且其中, 所述氧残基与P连接, 下面更详细地讨论;

[0184] h. 与  $R^4$  连接以形成稠环, 其中,  $R^2$  是如a) -f) 中所记载的与  $R^4$  连接的环; 其中, 如果  $R^2$  的6元环与L和  $R^4$  连接, 那么  $R^4$  通过相对于与L连接的点的6元环的间位或者对位位置连接;



[0186] 其中,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{2f}$  和  $R^{2g}$  可以独立地各自是N或者  $CR^{2e}$ , 其中,  $R^{2e}$  是H或者任选地被非干扰的取代基取代的C1-C4烷基, 诸如,  $R^{2b}$  可以是N, 或者诸如  $R^{2b}$  可以是N以及  $R^{2c}$  和  $R^{2d}$  可以各自为  $CR^{2e}$ , 例如, CH; 或者

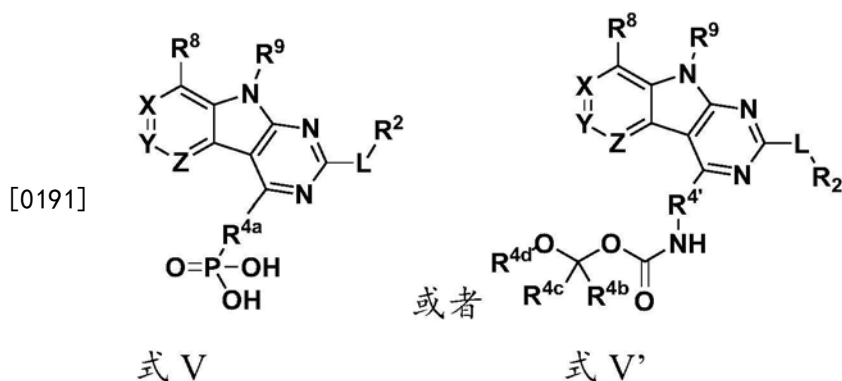
[0187] i. 选自由



组成的组;e

[0189] v)  $R^4$  是:

[0190] a. 含前药的取代基, 其中, 所述化合物具有式V或者式V' 的结构:



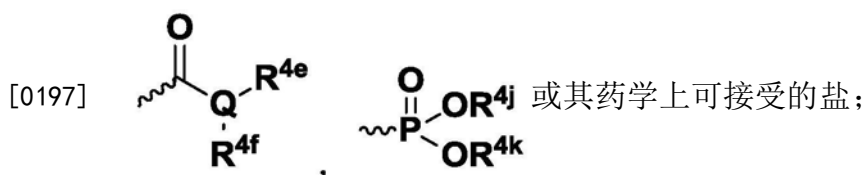
[0192] 或其药学上可接受的盐；

[0193] 其中, R<sup>4a</sup>包含从如b)-d) 或者g)-i) 中的非前药R<sup>4</sup>衍生的氧残基, 其中, 所述非前药R<sup>4</sup>具有OH基团, 其中, R<sup>4</sup>OH被R<sup>4a</sup>中的氧残基替代, 并且其中, 所述氧残基与P连接；

[0194] 其中, R<sup>4'</sup>-NH衍生自如b)-d) 或者g)-i) 中的非前药R<sup>4</sup>, 其中, 所述非前药R<sup>4</sup>包含伯胺, 并且其中, 伯胺中的NH连接R<sup>4</sup>残基至C=O；

[0195] 其中, R<sup>4b</sup>和R<sup>4c</sup>独立地为H或者C1-C6烷基；

[0196] 其中, R<sup>4d</sup>是



[0198] 其中, Q是CH或者N；

[0199] 其中, R<sup>4e</sup>是(CR<sup>4g</sup>)<sub>n</sub>-碱性胺, 其中, 每个R<sup>4g</sup>可以独立地是H或者C1-C3烷基；

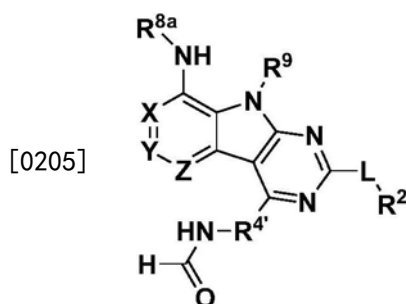
[0200] 其中, n是0-2；

[0201] 其中, R<sup>4f</sup>是氢或者任选地被OH或者NH<sub>2</sub>取代的C1-C6烷基；

[0202] 其中, R<sup>4e</sup>和R<sup>4f</sup>可以连接以形成环；

[0203] 其中, R<sup>4j</sup>和R<sup>4k</sup>可以独立地是H或者C1-C8烃残基；或者

[0204] b. 含有前药的取代基, 其中, 所述化合物具有式II''的结构

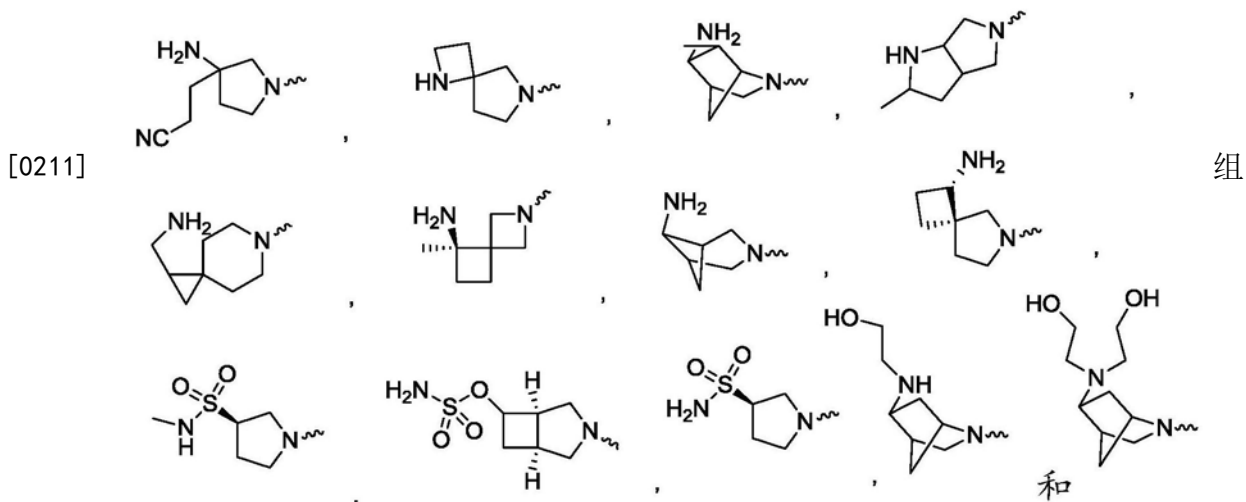
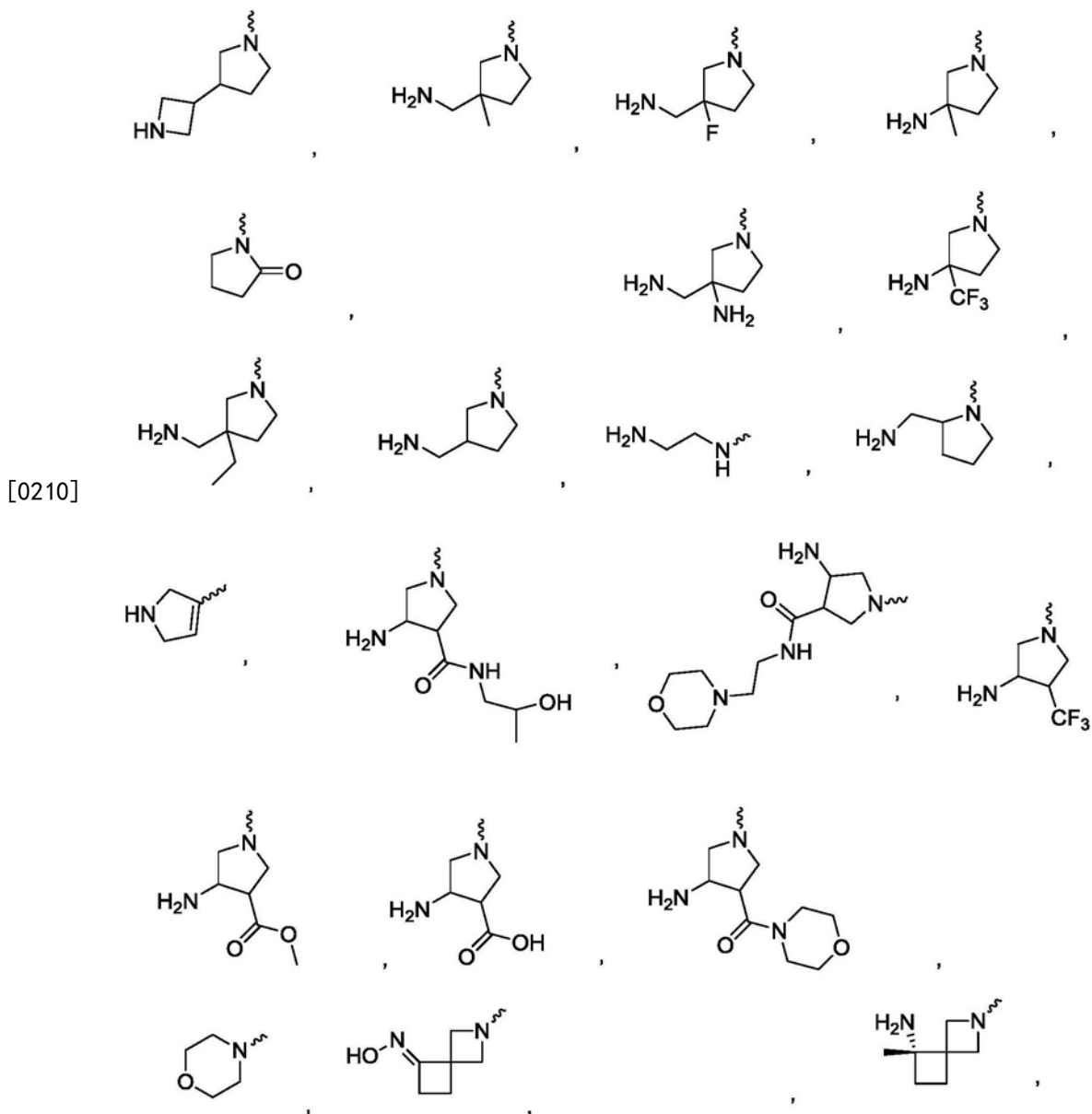


[0206] 式II''

[0207] c. 与R<sup>2</sup>连接以形成稠环, 其中, R<sup>4</sup>是连接至R<sup>2</sup>基团的5至15元烃基连接子, 在所述连接子的主链中含有0-6个O, S或者N原子, 其中, 5至15元烃基连接子中的原子任选地被非干扰的取代基取代；或者

[0208] d. 与Z连接以形成稠环；或者

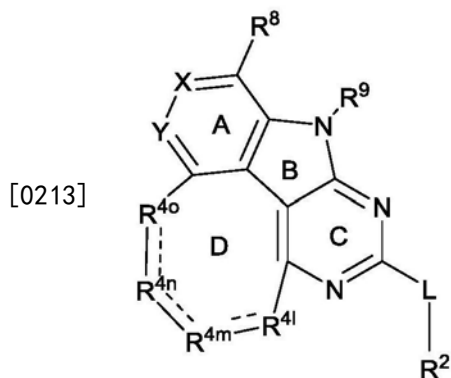
[0209] e. 选自由



成的组，



[0212] vi) Z是连接至R<sup>4</sup>的C,其中,所述化合物具有式VI的结构



[0214] 式VI

[0215] 其中, R<sup>41</sup>是CR<sup>10</sup>, CR<sup>10</sup>CR<sup>11</sup>, NR<sup>12</sup>, O或者S;

[0216] 其中, R<sup>4m</sup>是CR<sup>10</sup>, CR<sup>10</sup>CR<sup>11</sup>或者NR<sup>12</sup>;

[0217] 其中, R<sup>4n</sup>是CR<sup>10</sup>, CR<sup>10</sup>CR<sup>11</sup>, NR<sup>12</sup>, O或者S

[0218] 其中, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>和R<sup>12</sup>中的每一个独立地是H或者非干扰的取代基;

[0219] 其中, R<sup>41</sup>和R<sup>4m</sup>或者R<sup>4m</sup>和R<sup>4n</sup>上的2个相邻的非干扰的取代基可以形成一个或者多个稠环;

[0220] 当两个相邻的R<sup>41</sup>, R<sup>4m</sup>和R<sup>4n</sup>是CR<sup>10</sup>以及R<sup>4o</sup>是CH或者N时, 虚线表示任选的双键;

[0221] 其中, R<sup>4o</sup>是:

[0222] 1) 键, 其中, 形成7元D环, 其中, R<sup>4n</sup>可以是CH, CH<sub>2</sub>, S, NH, O, CHF或者CF<sub>2</sub>;

[0223] 2) D环的主链中的1元链, 其中, 形成8元D环, 其中, 1元链可以是CH, CH<sub>2</sub>, S, NH, O, CHF或者CF<sub>2</sub>;

[0224] 3) 形成9元D环的D环的主链中的2元链, 其中, 与A环相邻的成员可以是CH, CH<sub>2</sub>, S, NH, O, CHF或者CF<sub>2</sub>;

[0225] 其中, D环主链中包含至少一个N或者其中D环上的取代基包含至少一个N;

[0226] 其中, 在结合构象中D环朝向GyrB/ParE结合口袋底板在A, B和C环的平面下方伸出不超过约3 Å; 以及

[0227] 其中, 当所述化合物处于结合构象中时, D环不空间干扰R<sup>2</sup>。

[0228] 另外, 以前没有在PCT/US2012/029104中公开的三环促旋酶抑制剂化合物的种类也在本文中公开。

[0229] 还涉及使用该化合物治疗细菌感染的方法和使用新的中间体制备该化合物的方法。

[0230] 下面更详细地阐述这些和其它相关方面。

[0231] 附图的简要说明

[0232] 图1示出化合物上的受体约束(constraint)的示意图, 特别是, 三环抑制剂与GyrB/ParE活性位点口袋的结合模式(来自晶体学数据)。长度的测量是从A环成员的原子中心测量到活性位点口袋上最接近的非氢原子的原子中心。该图显示, 从连接到R<sup>8</sup>的C原子至活性位点口袋上的原子的约6 Å至约8 Å的长度; 从X的A环原子至活性位点口袋上的原子的约4 Å至约5 Å; 从Y的A环原子至活性位点口袋上的原子的约4 Å至约6 Å; 从Z的A环

原子至活性位点口袋上的原子的约4 Å至约6 Å。示出R<sup>8</sup>, R<sup>4</sup>和环状R<sup>2</sup>取代基的相对位置。示出三环支架(即, A, B和C环)的平面中和上方的代表性GyrB/ParE活性位点口袋的横截面的大致形状。具有实线的阴影区域描绘了两面均被活性位点口袋覆盖的抑制剂的区域。另外, 示出了位于三环支架的平面下方的代表性GyrB/ParE活性位点口袋的横截面的大致形状。具有虚线的阴影区域描绘与活性位点口袋的底板表面接触的抑制剂的区域, 而三环环系统上方的平面暴露于溶剂。保守的结合底物的Asp侧链和结构水分子的近似位置示于图1中, 连同在三环支架和Asp和水之间观察到的潜在氢键群(描绘为虚线)一起。活性位点口袋的溶剂暴露面和溶剂遮蔽面突出显示。溶剂是指作为蛋白质的一部分的GyrB/ParE活性位点的体内环境, 其通常包括其中蛋白质在细胞内所处的水性环境。另外, 在一些方面, 在结合态中R<sup>4</sup>基团朝向GyrB/ParE结合口袋底板在三环环系统的平面下方不伸出原子超过约3 Å。

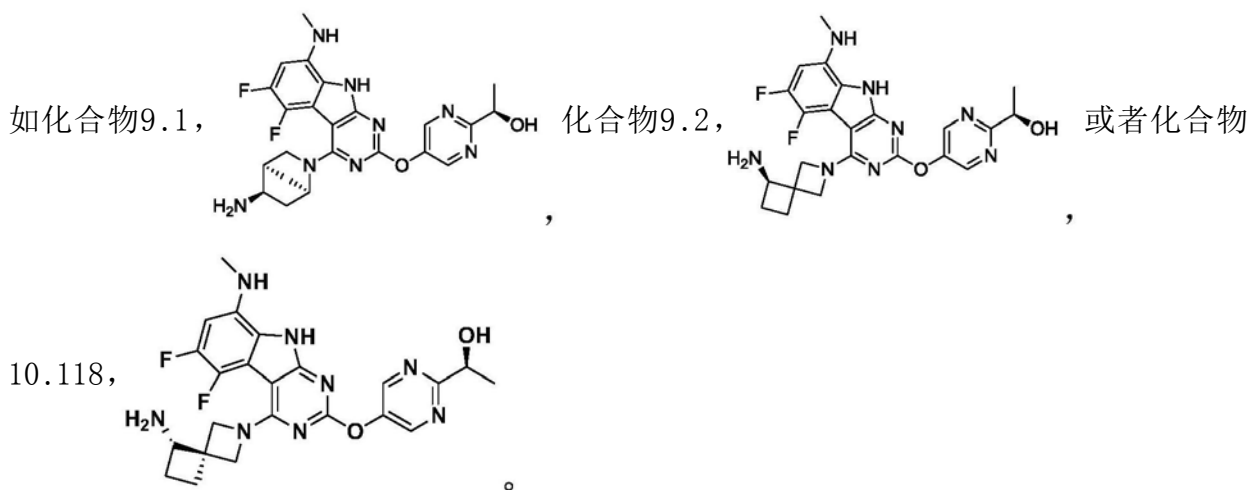
[0233] 图2示出化合物上的分子内约束的示意图, 其中R<sup>2</sup>是6元环。具体地, 允许三环抑制剂与GyrB/ParE活性位点口袋结合所必需的R基团的分子几何形状和构象约束抑制剂支架上的特定位置处的取代基的尺寸和组成。该图示出在结合构象中R<sup>4</sup>取代基和R<sup>2</sup>或者R<sup>2</sup>取代基之间的潜在空间干扰的区域。

[0234] 图3示出当结合至GyrB/ParE时R<sup>4</sup>内包含的伯胺的相对位置的一个例子。该图示也适用于仲胺, 其未在图3中示出。利用四点三边测量方法测量R<sup>4</sup>胺相对于跨越胺的三环支架所占的体积, 所述四点三边测量方法基于R<sup>4</sup>胺和三环支架上的四个不同的原子之间的距离, 该三环支架来自*E. faecalis* GyrB的复合物的17个不同的晶体结构, *E. faecalis* GyrB具有包含不同组的R<sup>4</sup>胺的三环抑制剂, 这些R<sup>4</sup>胺包括通过仲胺或者叔胺N连接至C环的仲胺或者叔胺和未连接至C环的伯胺或者仲胺。伯(或者仲, 未示出)胺的相对位置可以在三环支架的平面上方, 以避免接枝活性位点的底板。

[0235] 详细描述

[0236] 在一些方面, 本文的式I的化合物包括在PCT/US2012/029104中公开的式I' 中的一个或者多个变量, 即, L, X, Y, Z, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>或者R<sup>8</sup>, 其已经替换成一个或者多个“新的”可变取代基。

[0237] 另外, 没有在PCT/US2012/029104中发现的化合物的种类具有意料不到的活性, 诸



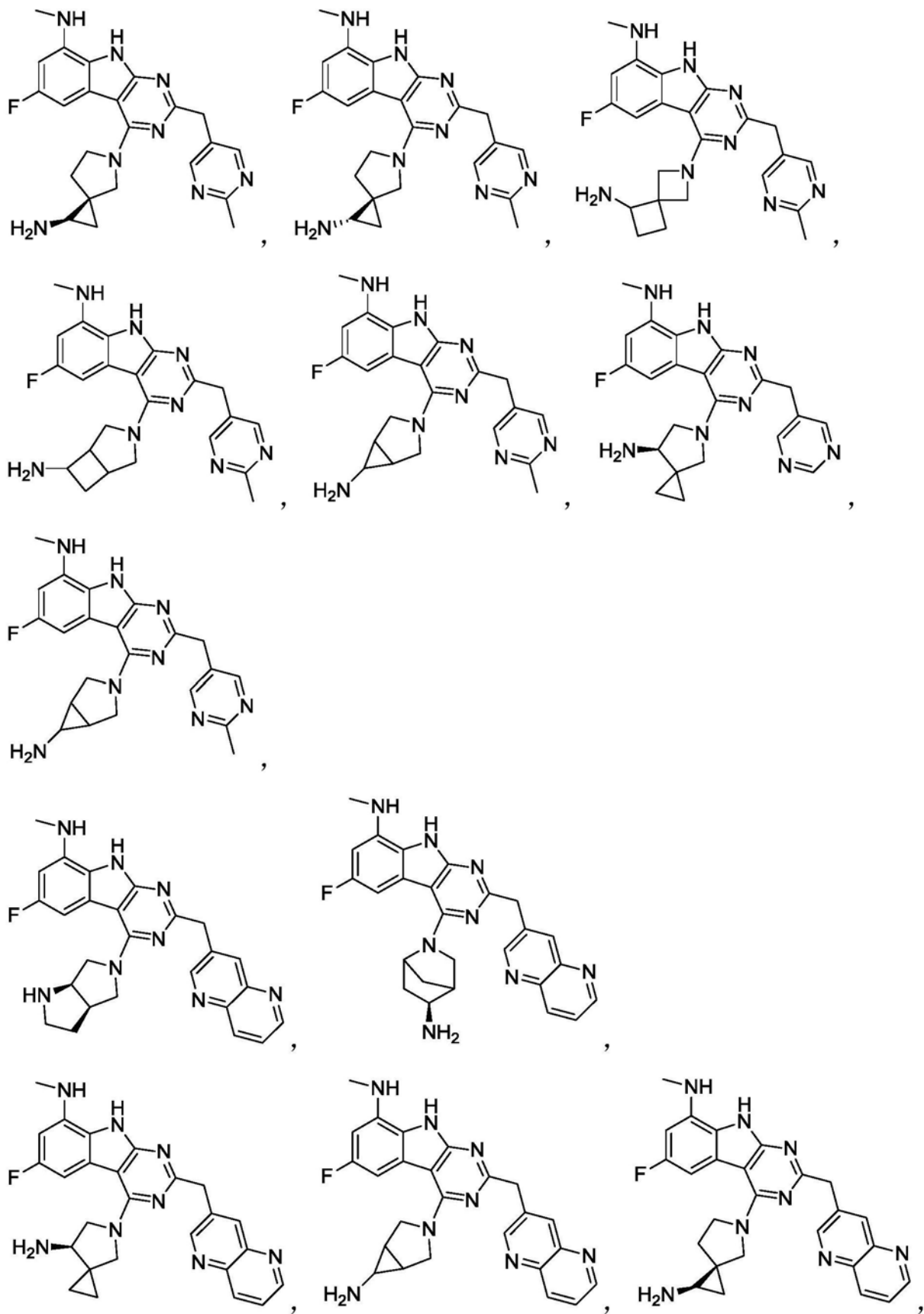
[0238] 心血管副作用是药物失败的主要原因。hERG(人类快速延迟性整流性钾通道基因

(human ether a go-go related gene))的抑制用作预测性体外酶促筛选以消除具有心血管副作用(尤其是QTc间期的延长)的化合物(Valentin, J. British Journal of Pharmacology 2010, 159, 5-11)。根据发现, 化合物9.1和9.2相较于系列中的先前化合物在hERG测定法中出乎意料和显著地更有选择性。这些化合物也具有极好的广谱抗菌活性。

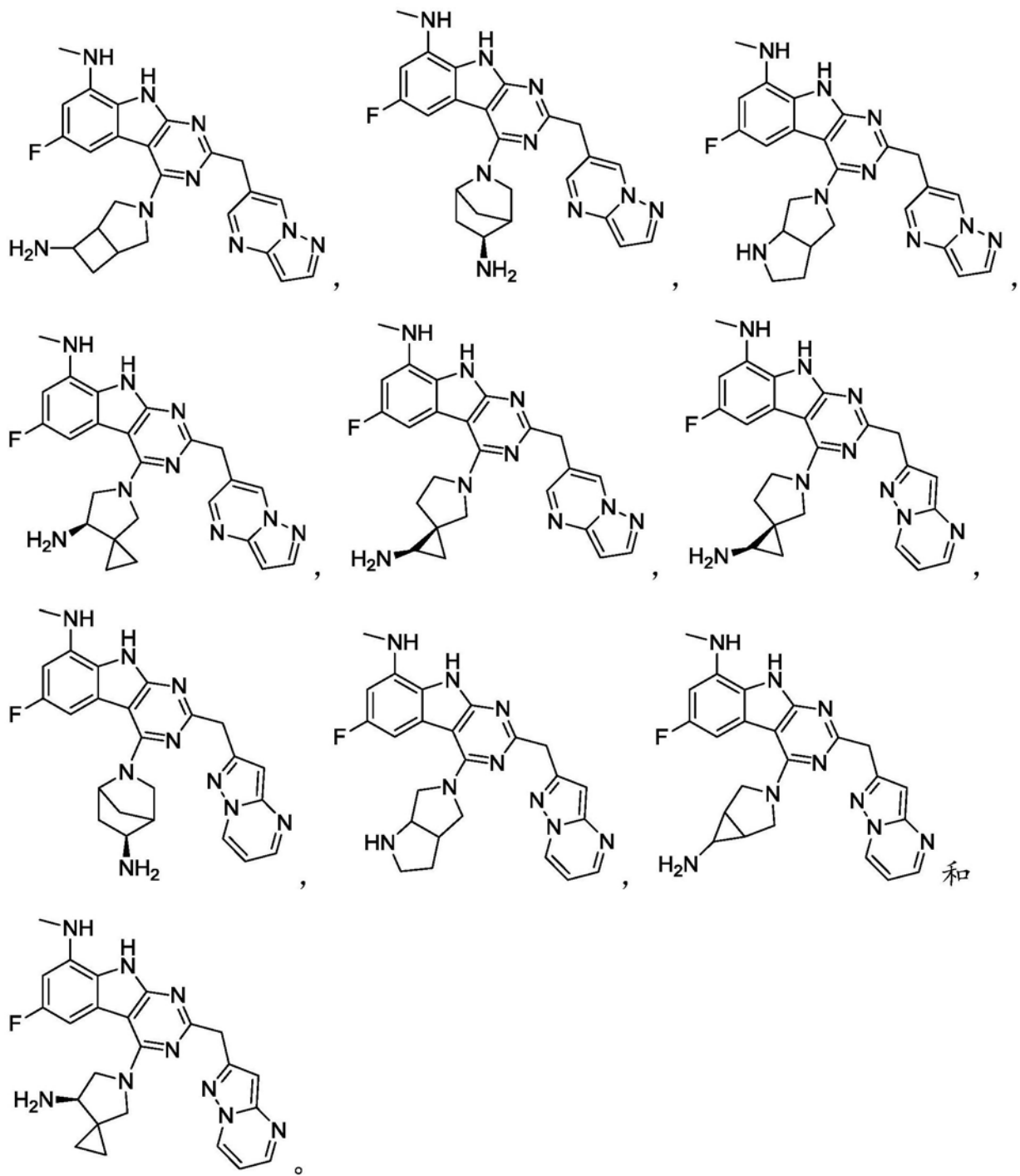
[0239] 下面阐述式I的化合物的某些方面。在以上的式I中, L是桥接R<sup>2</sup>至C环的连接子。如在PCT/US2012/029104和本文中记载和举例说明的, L可以是O或者S。O连接子提供有效的化合物。此外, S连接子也提供有效的化合物, 例如, 如果R<sup>2</sup>是5元环。在一些方面, 连接子还可以是NH, CH<sub>2</sub>, CHF, CF<sub>2</sub>, SCH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>, NHCH<sub>2</sub>, CH=CH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, SCH<sub>2</sub>CONH, OCH<sub>2</sub>CONH, NHCH<sub>2</sub>CONH, OCH<sub>2</sub>CH=CH或者SCH<sub>2</sub>CH=CH。不受到理论的约束, 这些连接子可以在支架和R<sup>2</sup>之间赋予额外的灵活性, 其可以提高ParE和GyrB活性位点之间的双靶向。

[0240] 例如, 具有CH<sub>2</sub>连接子的化合物包括:

[0241]

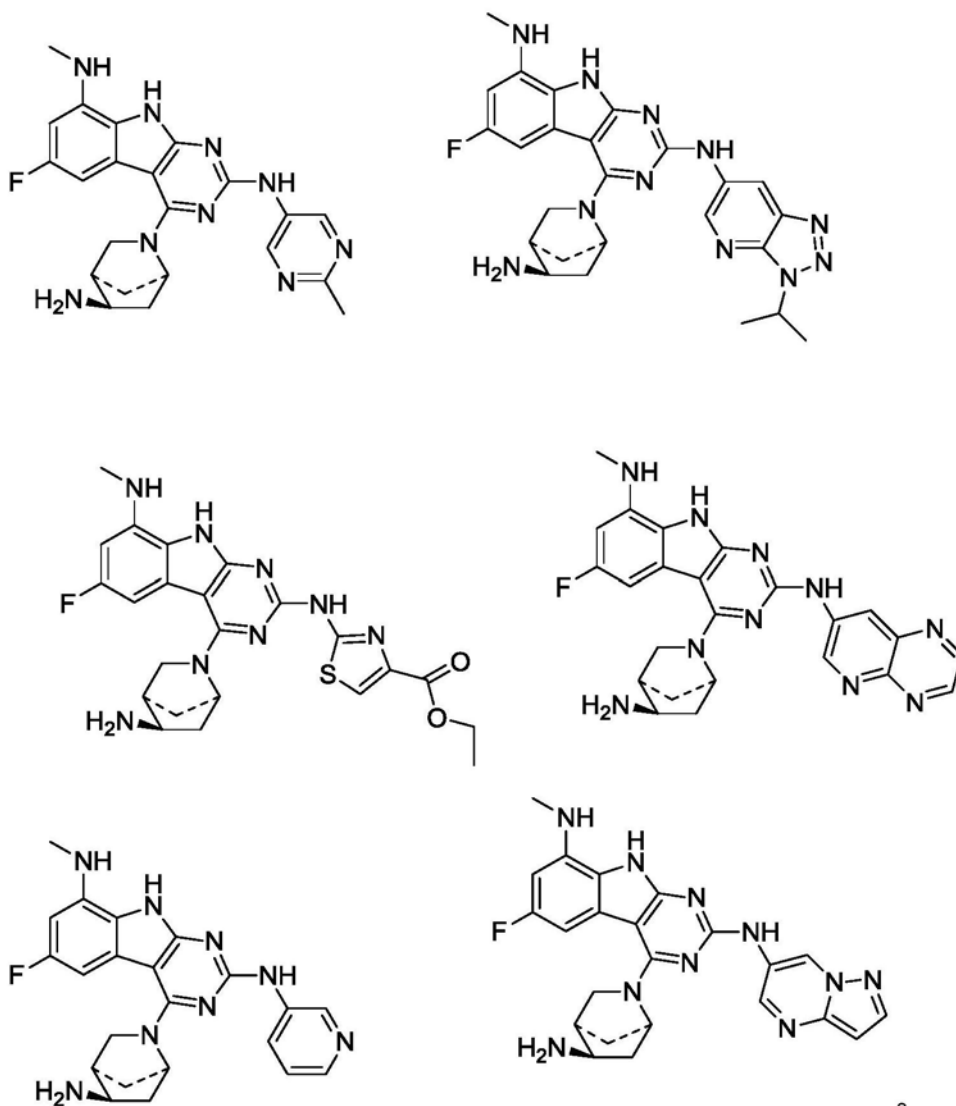


[0242]



[0243] 另外,具有NH连接子的化合物包括:

[0244]



[0245] 如本文所用,术语“芳基”是指任选地取代的单环和稠合双环烃基基团。在遍及环系统的电子分布方面具有芳香性特征的任何单环或稠环双环系统包括在该定义中。典型地,该环系统含有5-12个环成员原子。“杂芳基”是指含有一个或多个选自N,O和S的杂原子的任选地取代的芳族单环和稠合双环杂环。杂原子的纳入允许5元环以及6元环的纳入。

[0246] 如本文所用,术语“烷基”包括直链和支链以及环状单价取代基。实例包括甲基,乙基,丙基,异丙基和环丙基。另有说明,烷基取代基可以含有1-10C(1至10个碳原子),例如1-3C,1-6C或1-8C。

[0247] 如本文所用,“烃基残基”是指仅含有碳和氢的残基。所述烃基残基可以是饱和的或不饱和的,脂族的或芳族的,直链,支链,或者是包括单环、稠环系统、桥环系统或螺环系统的环状,或者烃基基团的组合。然而,当如此规定时,烃基残基可以含有位于取代基残基的碳和氢成员上和上方的杂原子。因此,当特别指明为含有这种杂原子时,所述烃基残基也可在烃基残基的“主链”内含有如O,S或N的杂原子。烃基基团可以包括含组合烃基的基团,例如杂环基,连接至包含直链烷基和环烷基的組合的杂烷基。

[0248] 如本文所用,“环状残基”是指环状烃基残基,其仅含有碳和氢。然而,当如此规定时,环状残基可以在取代基残基的碳和氢成员上和上方包含杂原子。因此,当特别指明为含

有这种杂原子时,杂环残基也可在环状残基的“主链”内含有如O,S或N的杂原子。在一些方面,当如此规定时,所述环状残基是脂环族或杂脂环族残基。饱和的脂环族或饱和的杂脂环族残基是指在每个环成员之间包含饱和键的环。

[0249] 如本文所用,“不饱和环状残基”是指至少部分不饱和的或芳香环状的烃基残基,其仅包含碳和氢。然而,当如此规定时,不饱和环状残基可以在取代基残基的碳和氢成员上和上方包含杂原子。因此,当特别指明为含有这种杂原子时,不饱和杂环残基也可在不饱和环状残基的“主链”内含有如O,S或N的杂原子。

[0250] 在杂环和杂芳基基团的上下文中的术语“成员(members)”或者“元(membered)”是指总原子,碳和杂原子N,O和/或S,其形成环。因此,6元饱和杂脂环族环的一个实例是哌啶而6元杂芳基环的实例是吡啶。

[0251] 结合构象是指如果三环促旋酶化合物与酶的内部中的GyrB/ParE活性位点口袋结合,该三环促旋酶化合物将会假设的构象(即,原子的空间排列)。在使用中,该化合物可与活性位点口袋相互作用并抑制ATP酶活性。当该化合物结合到GyrB/ParE活性位点口袋,一些取代基与某些氨基酸相互作用,因此取代基围绕键自由旋转的能力受到约束。因此,可以进行更有用的测量以确定与确定适当的取代基的尺寸相关的距离。当指出时,测量是基于化合物上的同时假想地结合到GyrB/ParE活性位点口袋的取代基的相对位置。关于化合物所提及的结合构象不应解释为字面上涵盖与化合物结合的GyrB/ParE活性位点口袋。结合构象的特征在于来源于三维结构的测量,该三维结构来自对于与蛋白质构建体复合的抑制剂的x射线晶体学数据,该蛋白质构建体通常包括一个或多个代表性的细菌GyrB或者ParE直系同源物的24或46kDa ATP结合结构域。考虑到大多数感兴趣的病原微生物中的GyrB和ParE酶之间的高度的序列同一性,来源于来自任何临床相关的病原体的蛋白质直系同源物的结构信息应足以描述结合构象。简要地说,使用以下方法产生晶体结构:在标准大肠杆菌表达系统中产生感兴趣的蛋白质(例如,粪肠球菌GyrB,大肠杆菌GyrB,土拉弗朗西斯菌ParE或大肠杆菌ParE)。将开放阅读框克隆到表达质粒(例如pET28a)中,并在适当的大肠杆菌表达株(例如BL21(DE3))中表达。对于晶体,用C(His)<sub>6</sub>标签克隆24kDa的和46kDa ATP结合结构域以辅助通过金属亲和色谱层析的纯化。这个强大的色谱层析步骤通常会产生大于80%的纯蛋白质。根据需要执行包括离子交换和尺寸排阻色谱的抛光步骤直到实现满意的(>95%)的纯度。一旦纯化的蛋白是可用的,通过使化学计量过量的感兴趣的抑制剂与溶液中的重组蛋白靶混合而产生GyrB或者ParE和感兴趣的抑制剂分子的复合物,并且利用已建立的结晶方法(通常蒸气扩散,如Drenth J. (1999) In Principles of protein x-ray crystallography. 2<sup>nd</sup> ed. Springer, New York中所述)使复合物结晶。一旦结晶,利用由旋转阳极或同步加速器辐射源产生的单色X射线收集蛋白质-抑制剂复合物的单晶上的X射线衍射数据。利用已经建立的计算方法(综述在Drenth J. (1999) In Principles of protein x-ray crystallography. 2<sup>nd</sup> ed. Springer, New York中)实施X射线数据处理,分析和随后的结构解析和细化。

[0252] 与GyrB/ParE活性位点口袋相互作用的化合物上的交互取代基包括当化合物在结合构象中时可以位于蛋白质的内部的那些取代基。交互取代基的相互作用一般包括疏水性相互作用(这有利于抑制剂和活性位点口袋上的亲脂性表面的并置),和静电相互作用,诸如范德华、偶极-偶极,库仑相互作用或者化合物上的原子和GyrB/ParE活性位点口袋中的

原子之间的氢键。例如,  $R^8, R^X, R^Y$  和  $R^Z$  与蛋白质的内部的各个部分相互作用。如果  $R^8, R^X, R^Y$  或者  $R^Z$  是  $NH_2$  或者  $NHR$  (其中  $R$  是例如小的烷基基团), 氮上的 (多个)  $H$  原子可以与最近地位于化合物可以结合到的 GyrB/ParE 活性位点口袋中的电负性原子 (如氮或氧) 相互作用。当  $R^8, R^X, R^Y$  和  $R^Z$  是非极性的 (例如甲基基团), 交互取代基还可以通过范德华相互作用与蛋白质的内部中的原子静电相互作用, 并且使活性位点口袋中的互补的亲脂性表面去溶剂化以形成有利的疏水相互作用。另外, 在一些方面, 活性位点的形状和尺寸可以限制可能与活性位点口袋空间相容的化合物的取代基的尺寸。

[0253] 在指出的情况下, 可以提供取代基的尺寸并且该取代基的尺寸与口袋的尺寸相关, 如果在结合构象中化合物可能位于该口袋中。例如, 基于取代基的从三环支架上的原子至最远离三环支架的取代基原子 (即终端原子) 的距离可以给出取代基的长度。基于三环支架上的第一原子 (如  $C$ ) 的中心至终端原子的中心测量该距离。以直线从点到点测量距离而不管取代基中的键不是线性对齐的事实, 诸如乙基或者  $OH$  取代基。

[0254] 可以参照其中  $R^8$  驻留的活性位点口袋 ( $R^8$  口袋) 的尺寸, 以及参照当  $R^8$  取代基采用在  $R^8$  口袋中的构象时的  $R^8$  取代基 (当化合物在结合构象中) 理解  $R^8$  取代基的宽度。 $R^8$  取代基通常沿着轴伸入  $R^8$  口袋, 该轴伸出穿过与  $R^8$  连接的  $A$  环上的  $C$  原子, 以及处于间位的在同一环上的  $C$  原子, 当化合物在结合构象中时该间位与  $B$  环共享同一  $C$  原子。当化合物在结合构象中时,  $R^8$  取代基的宽度是指从大约垂直于该轴的最远分隔的原子中心至原子中心测量的处于其最宽点的宽度, 当化合物处于结合构象时。因此, 当化合物在结合构象中时,  $R^8$  取代基可能能够采用宽度不超过约  $3.3 \text{ \AA}$  的构象。例如,  $R^8$  上的  $NHMe$  基团具有约  $2.8 \text{ \AA}$  的宽度。通过将垂直于上述轴的  $N-H$  质子反向取向的甲基质子的原子中心的距离, 和垂直于同一轴的  $N-H$  质子的中心的距离求和得到该宽度。此外, 环丙基取代基的宽度将是大约  $3.1 \text{ \AA}$ , 作为环丙基环的相对面上的相邻碳原子上的质子的中心之间的距离测量。

[0255]  $R^8$  可以是  $H$  或者具有从  $A$  环上的碳连接点至  $R^8$  中的终端原子的约  $1 \text{ \AA}$  至约  $5 \text{ \AA}$  的长度和具有约  $3.3 \text{ \AA}$  或以下的宽度的交互取代基。 $R^8$  的长度适于从三环支架碳到基于晶体学数据的活性位点口袋的长度, 其是如图 1 所示的约  $6 \text{ \AA}$  至约  $8 \text{ \AA}$ 。在一些方面,  $R^8$  是  $H, Cl, F, Br, NH_2, OH, 1-3C$  烷基, 氨基- $1-3C$  烷基, 氨基环丙基,  $OCH_3, OCH_2CH_3$ , 环丙基,  $CH_2$  环丙基,  $CH_2Cl, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2CH_2F, CH_2CHF_2, CH_2CF_3, NHNH_2, NHOH, NHNHCH_3, NHOCH_3, NHCD_3, SCH_3$  或者  $NHCOH$ , 其中,  $D$  是氘。在一些方面,  $R^8$  是  $H, Cl, F, Br, NH_2, 1-3C$  烷基, 氨基- $1-3C$  烷基, 氨基环丙基,  $OCH_3, OCH_2CH_3$ , 环丙基,  $CH_2$  环丙基,  $CH_2Cl, CHCl_2, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2CH_2F, CH_2CHF_2, CH_2CF_3, CHCH_2, NHNH_2, NHOH, NHNHCH_3, NHOCH_3, NHCD_3, SCH_3$  或者  $NHCOH$ 。例如,  $R^8$  可以是  $H, CH_3, CH_2CH_3, Cl, OCH_3, NHCD_3, NHCH_3, NHCH_2CH_3$  或者  $NH_2$ , 诸如  $NHCH_3$ 。

[0256] 在一些方面,  $R^8$  可以是含前药的取代基, 其中, 该前药被裂解以形成化合物, 该化合物具有适于从三环支架碳到如上所述的基于晶体学数据的活性位点口袋的长度的尺寸。将在下面更详细地描述这些前药, 诸如式 II, 除其他外。

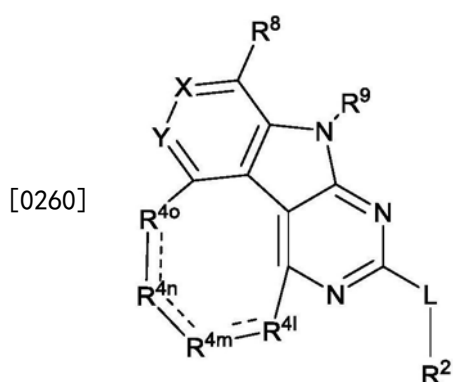
[0257]  $R^9$  可以是  $H$  或可连接至  $R^8$  以形成含前药的取代基, 例如下面更详细地描述的具有式 III 的结构化合物。

[0258]  $X, Y$  和  $Z$  独立地选自由  $N, CR^X, CR^Y$  和  $CR^Z$  组成的组, 假设  $X, Y$  和  $Z$  中不超过两个是  $N$ 。 $R^X$



可以是H或者具有从CR<sup>X</sup>中的碳至R<sup>X</sup>中的终端原子的约1 Å至约2 Å的长度的交互取代基。R<sup>Y</sup>可以是H或者具有从CR<sup>Y</sup>中的碳至R<sup>Y</sup>中的终端原子的约1 Å至约3 Å的长度的交互取代基。例如,R<sup>Y</sup>不会是甲氧基取代基,因为甲氧基取代基长于3 Å。R<sup>Z</sup>可以是H或者具有从CR<sup>Z</sup>中的碳至R<sup>Z</sup>中的终端原子的约1 Å至约2 Å的长度的交互取代基。CR<sup>X</sup>,CR<sup>Y</sup>和CR<sup>Z</sup>的这些长度与如图1所示的从三环支架碳至基于晶体学数据的活性位点口袋的长度相比是适当的。在一些方面,X,Y和Z分别是CR<sup>X</sup>,CR<sup>Y</sup>和CR<sup>Z</sup>。R<sup>X</sup>可以是H,CH<sub>3</sub>,Cl,Br或者F,例如H或者F。R<sup>Y</sup>可以是H,CH<sub>3</sub>,CHF<sub>2</sub>,CF<sub>3</sub>,CN,CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,Cl,Br或者F,例如H,F,Cl或者CF<sub>3</sub>。R<sup>Z</sup>可以是H,CH<sub>3</sub>,CN,Cl,Br或者F,例如H,CH<sub>3</sub>或者F。

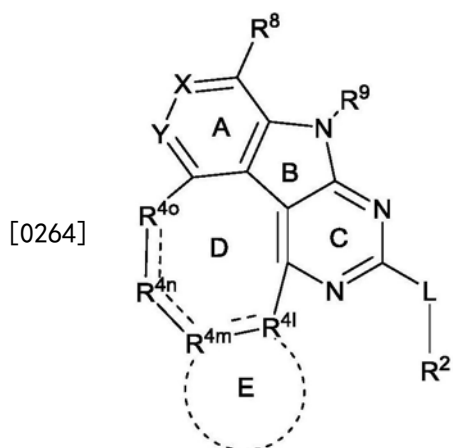
[0259] Z可以是连接到R<sup>4</sup>的C。虽然不被理论所束缚,效能和/或选择性可以增加,因为当Z与R<sup>4</sup>结合以形成稠环时,构象熵减小。在一些方面,Z可以是连接到R<sup>4</sup>的C,其中所述化合物具有式VI的结构



[0261] 式VI

[0262] R<sup>41</sup>可以是CR<sup>10</sup>,CR<sup>10</sup>CR<sup>11</sup>,NR<sup>12</sup>,O或者S;R<sup>4m</sup>可以是CR<sup>10</sup>,CR<sup>10</sup>CR<sup>11</sup>或者NR<sup>12</sup>。R<sup>4n</sup>可以是CR<sup>10</sup>,CR<sup>10</sup>CR<sup>11</sup>,NR<sup>12</sup>,O或者S。R<sup>10</sup>,R<sup>11</sup>和R<sup>12</sup>中的每一个独立地是H或者非干扰的取代基。非干扰的取代基包括胺,C1-C10烷基,诸如F或者Cl的卤素,诸如C1-C4烷基胺的烷基胺,例如甲基胺。在一些方面,任选地取代的R<sup>41</sup>可以是O,CH,NH或者NCH<sub>3</sub>。任选地取代的R<sup>4m</sup>可以是CH,CHCH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>或者C=NH。任选地取代的R<sup>4n</sup>可以是CH,NH,CH<sub>2</sub>或者CHNH<sub>2</sub>。

[0263] R<sup>41</sup>和R<sup>4m</sup>上的2个相邻的非干扰的取代基可以形成一个或者多个稠环。当两个相邻的R<sup>41</sup>,R<sup>4m</sup>和R<sup>4n</sup>是CR<sup>10</sup>以及R<sup>40</sup>是CH或者N时,虚线表示任选的双键。因此,在一些方面,式VI可以具有式VIa的结构:



[0265] 式VIa

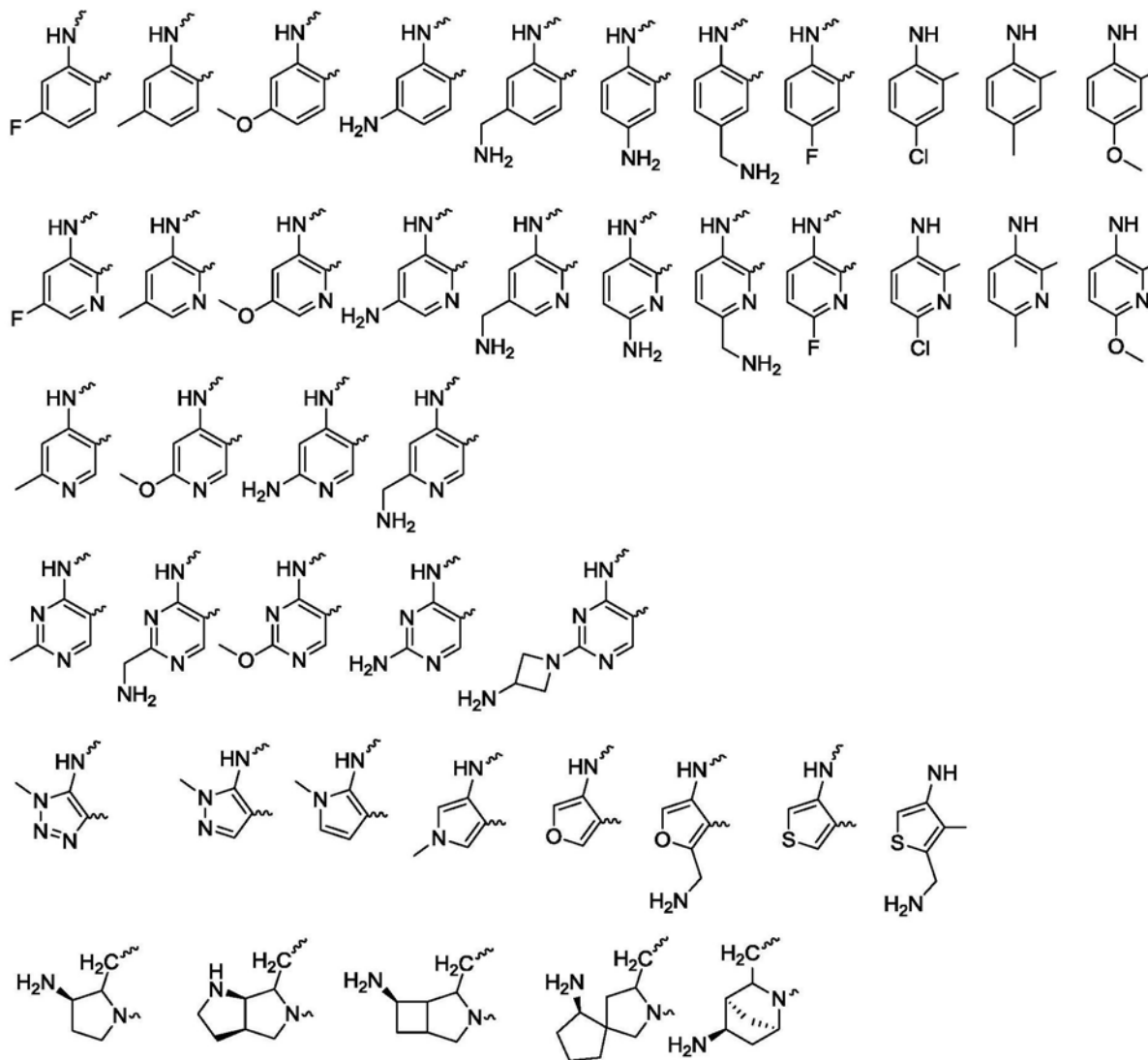
[0266] 虚线表示形成可被非干扰的取代基任选地取代的稠环E的 $R^{4l}$ 和 $R^{4m}$ 上的取代基。

[0267] 在一些方面,连接 $R^{4l}$ 和 $R^{4m}$ 的E环的部分是包含0-5个O,S或N杂原子,在 $R^{4l}$ 和 $R^{4m}$ 处连接到D环,任选地被OH,CN, $=O$ , $NH_2$ , $=NOH$ , $=NNH_2$ , $=NH$ , $=NOCH_3$ ,Br,F,Cl, $SO_3H$ 或者 $NO_2$ 取代的C1-C15烃基残基。

[0268] 例如, $R^{4l}$ 和 $R^{4m}$ 与两个非干扰的取代基一起可以形成含有0-1个N原子,任选地被卤素(诸如氯)取代的稠合的芳香六元E环。同样地, $R^{4l}$ 和 $R^{4m}$ 与两个非干扰的取代基一起可以形成包括0-2个选自O,S和N的杂原子的稠合的五元不饱和的,部分不饱和的,或者饱和的E环。例如, $R^{4l}$ 可以是N并且与 $R^{4m}$ 和两个非干扰的取代基一起可以形成稠合的五元饱和杂环状E环。与两个非干扰的取代基一起的 $R^{4l}$ 和 $R^{4m}$ 的其它实例包括可以是稠合的、螺合的或者桥接的任选地包含胺取代基的饱和的5元、6元、7元、8元或者9元环。

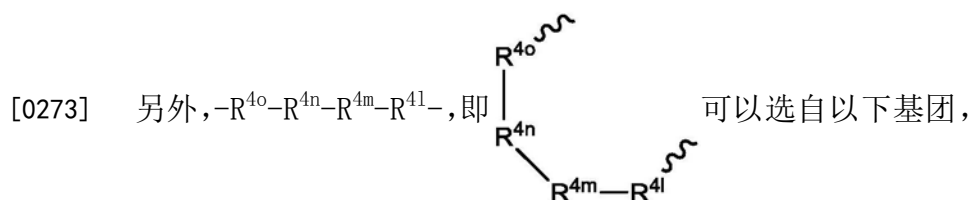
[0269] 当 $R^{4n}$ 是NH或 $CH_2$ ,通过C或N连接到 $R^{4o}$ 时, $-R^{4n}-R^{4m}-R^{4l}-$ 可以选自形成E环的以下基团,例如:

[0270]

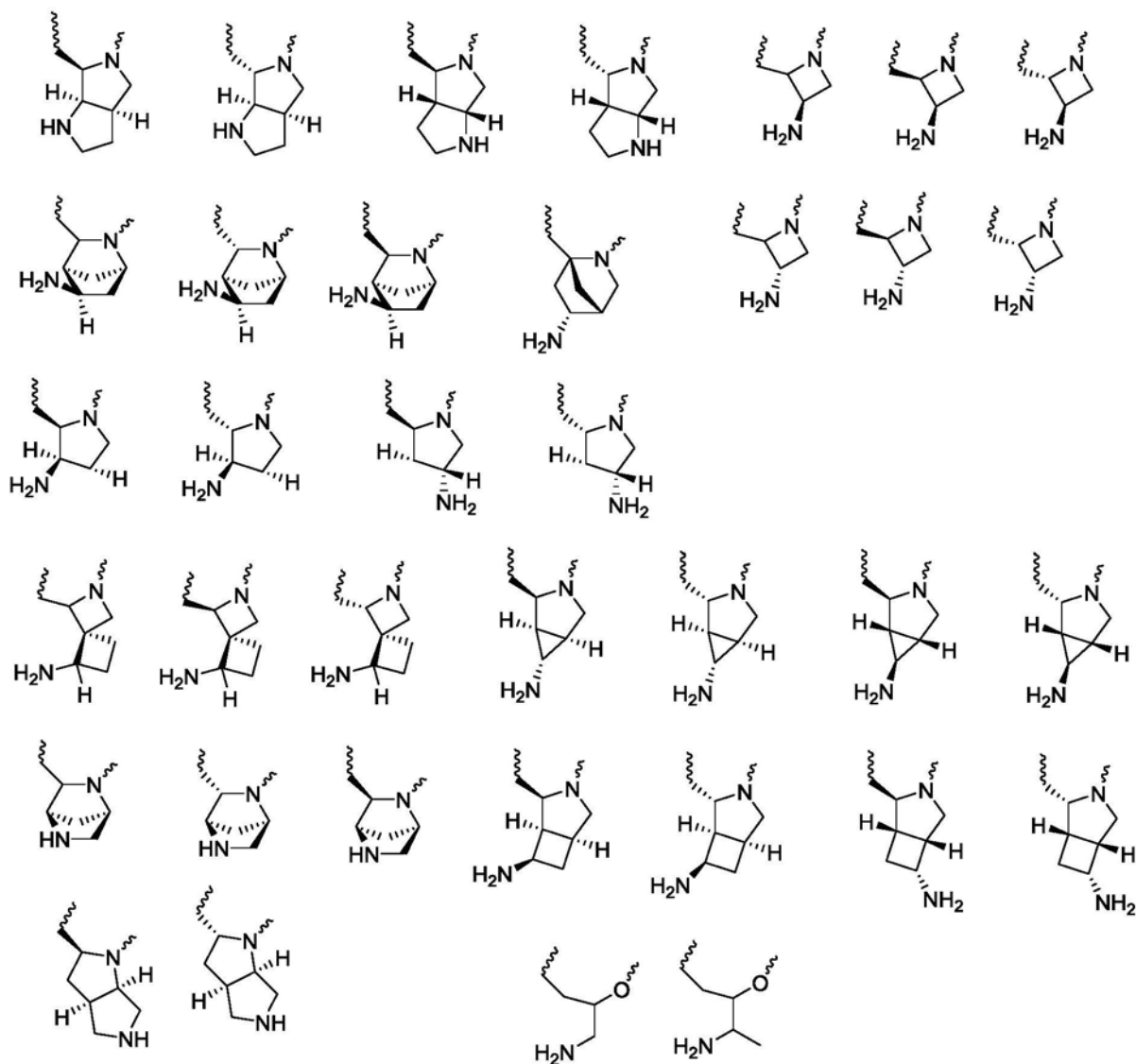


[0271] 对于以上这些基团的每个,其中, $R^{4n}$ 是NH, $R^{4n}$ 可以替换成 $CH_2$ 。类似地,在 $R^{4n}$ 是 $CH_2$ 的情况下, $R^{4n}$ 可以替换成NH。

[0272]  $R^{4o}$ 可以是a) 键,其中,形成7元D环,其中, $R^{4n}$ 可以是CH, $CH_2$ ,S,NH,O,CHF或者 $CF_2$ ;b) D环的主链中的1元链,其中,形成8元D环,其中,1元链可以是CH, $CH_2$ ,S,NH,O,CHF或者 $CF_2$ ;c) 形成9元D环的D环的主链中的2元链,其中,与A环相邻的成员可以是CH, $CH_2$ ,S,NH,O,CHF或者 $CF_2$ 。

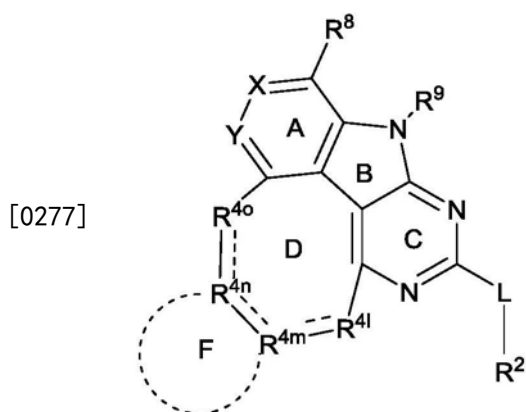


[0274]



[0275] 在一些方面,D环在主链中包含至少一个N,或者D环上的取代基包含至少一个N。

[0276] 在一些方面, $R^{4m}$ 和 $R^{4n}$ 上的2个相邻的非干扰的取代基可以形成一个或者多个稠环。当两个相邻的 $R^{41}$ , $R^{4m}$ 和 $R^{4n}$ 是 $CR^{10}$ 以及 $R^{4o}$ 是CH或者N时,虚线表示任选的双键。因此,在一些方面,式VI可以具有式VIb的结构:



[0278] 式VIb

[0279] 在一些方面,连接 $R^{4m}$ 和 $R^{4n}$ 的F环的部分是包含0-5个O,S或N杂原子,在 $R^{4m}$ 和 $R^{4n}$ 处连接到D环,任选地被OH,CN,=O,NH<sub>2</sub>,=NOH,=NNH<sub>2</sub>,=NH,=NOCH<sub>3</sub>,Br,F,Cl,SO<sub>3</sub>H或者NO<sub>2</sub>取代的C1-C15烃基残基。

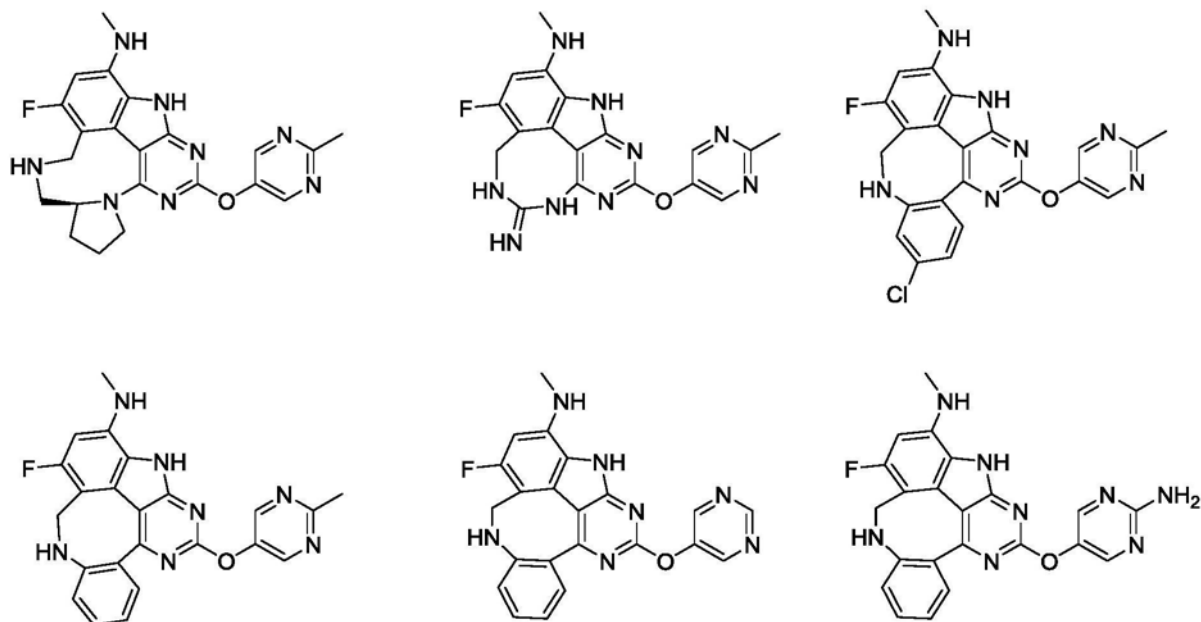
[0280] 虽然不被理论所束缚,当F环避免空间位阻并且避免干扰化合物与酶的活性位点的结合时是有用的。因此,在一些方面,当F环存在时, $R^{4o}$ 可以不是键。如果 $R^{4o}$ 是1元链,那么连接 $R^{4m}$ 和 $R^{4n}$ 的F环的部分(如果存在)可以是与 $R^{4m}$ 和 $R^{4n}$ 形成未取代的环丙基残基的未取代的C1残基或者被诸如F或者NH<sub>2</sub>取代基的小取代基取代的C1。如果 $R^{4o}$ 是1元链,那么连接 $R^{4m}$ 和 $R^{4n}$ 的F环的部分可以是含有0-5个O,S或者N杂原子的C2-C15烃基残基,然而,紧邻 $R^{4n}$ 的F环上的位置可以是未取代的或者被诸如F或者NH<sub>2</sub>的小取代基取代。如果 $R^{4o}$ 是2元链并且存在F环,那么在F环上的任何取代基可以足够远以避免空间位阻和对酶结合的其它干扰。

[0281] 例如, $R^{4m}$ 和 $R^{4n}$ 与两个非干扰的取代基一起可以形成稠合的6元不饱和的,部分不饱和的,或者饱和的F环,诸如含有0-1个N原子,任选地被卤素(诸如氟)或者NH<sub>2</sub>取代的芳香六元F环。同样地, $R^{4m}$ 和 $R^{4n}$ 与两个非干扰的取代基一起可以形成包括0-2个选自O,S和N的杂原子的稠合的5元不饱和的,部分不饱和的,或者饱和的F环。例如, $R^{4m}$ 和 $R^{4n}$ 可以均为CH并且与两个非干扰的取代基一起可以形成稠合的五元饱和杂环状F环。与两个非干扰的取代基一起的 $R^{4m}$ 和 $R^{4n}$ 的其它实例包括可以是稠合的、螺合的或者桥接的任选地包含胺取代基的饱和的5元、6元、7元、8元或者9元环。

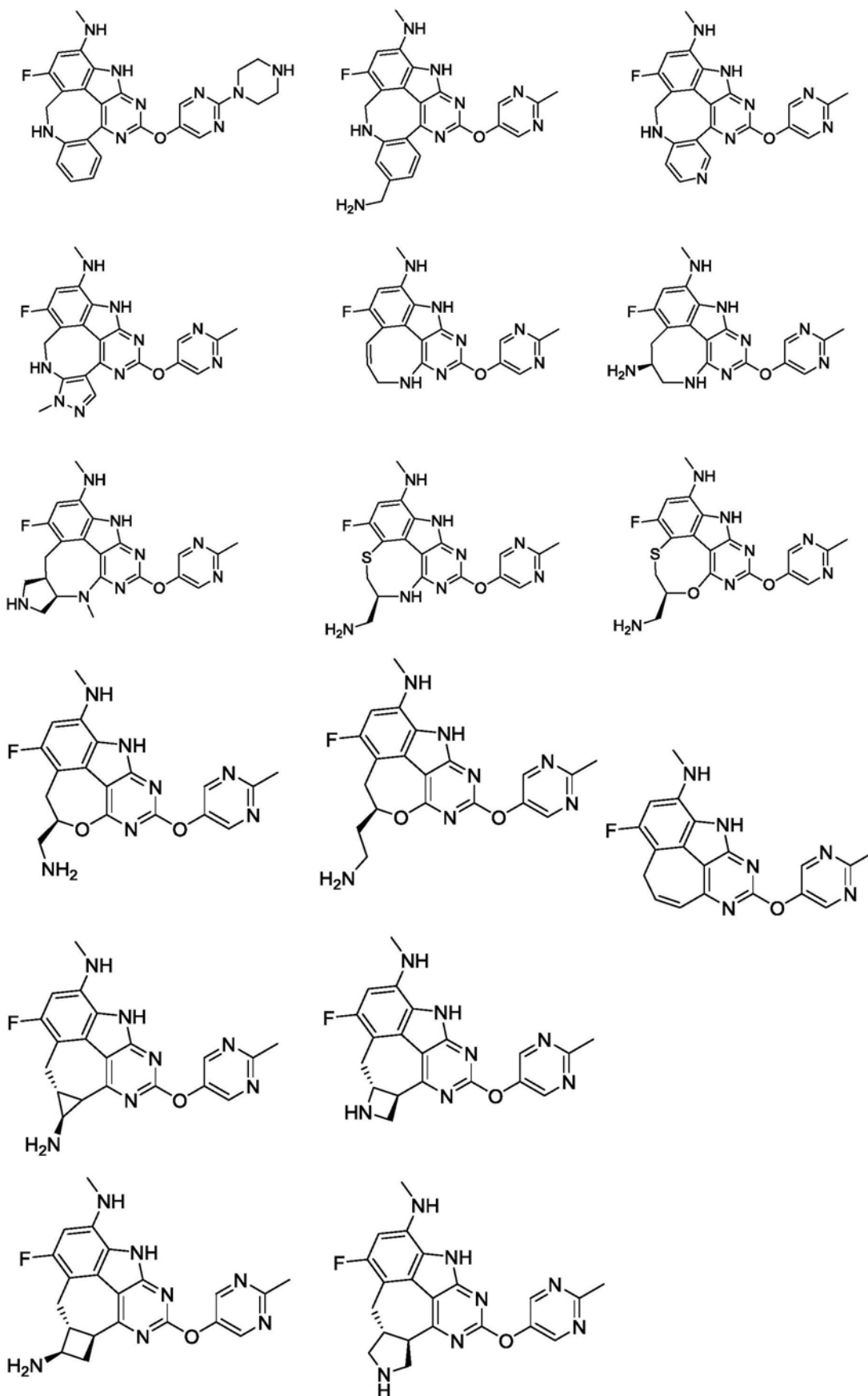
[0282] 虽然不被理论所束缚,当D环避免空间位阻并且避免干扰化合物与酶的活性位点的结合时是有用的。在一些方面,在结合构象中D环朝向GyrB/ParE结合口袋底板在A,B和C环的平面下方伸出不超过约3 Å;以及当所述化合物处于结合构象中时,D环不空间干扰R<sup>2</sup>。

[0283] 在一些方面,式VI的化合物可以选自由

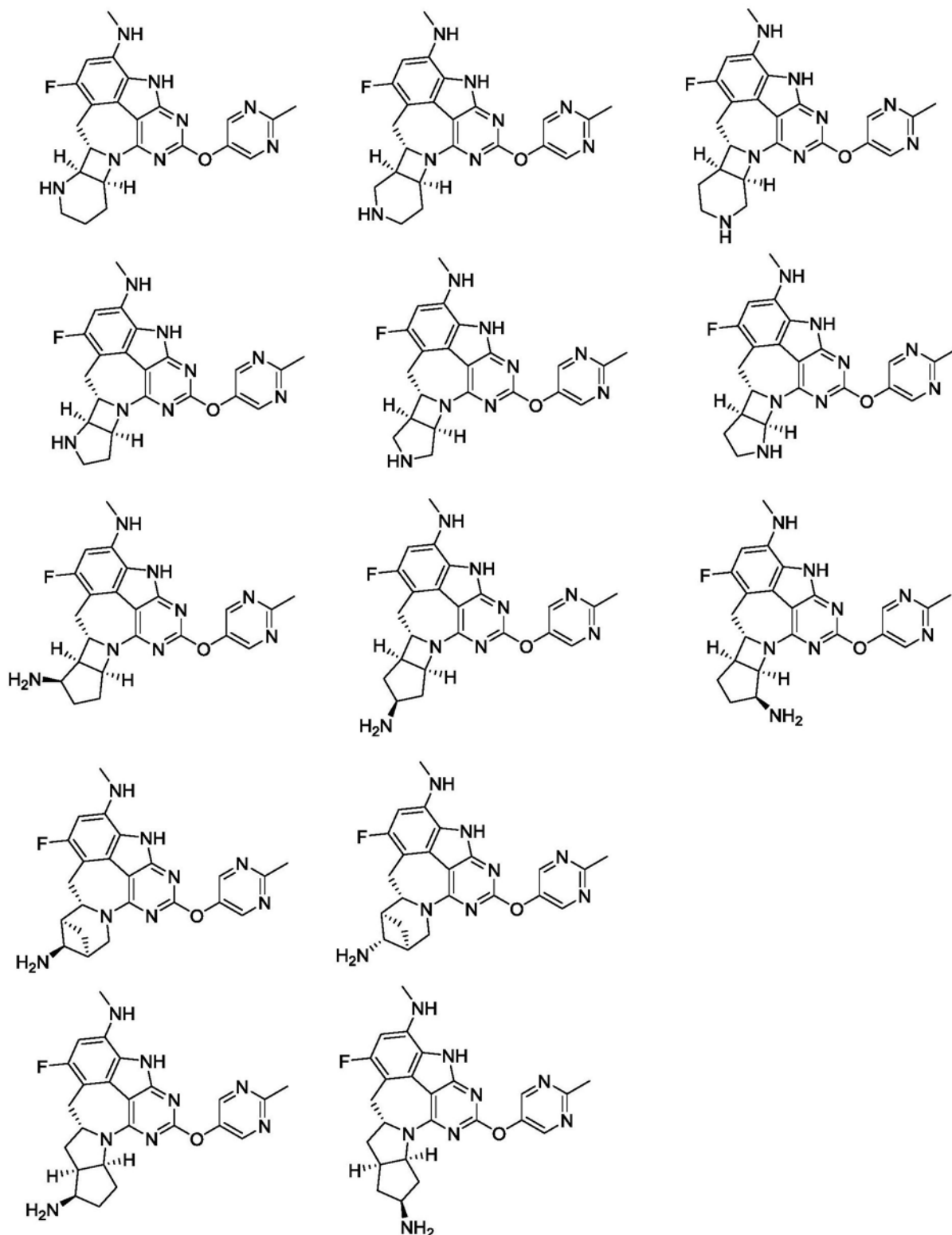
[0284]



[0285]



[0286]



[0287] 组成的组。

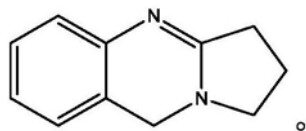
[0288] 利用如本文所述的其他R<sup>2</sup>取代基也可以制备上述化合物。

[0289] 没有被理论所束缚, R<sup>2</sup>可以用于赋予针对真核ATP结合蛋白的选择性和效力, 例如激酶和HSP90。因此, 化合物的好处之一包括由于脱靶结合而避免毒性, 诸如对激酶, 部分原因是由于作为化合物的一部分的R<sup>2</sup>的选择性。通常, 在一些方面, 对于真核激酶所述化合物

不是有效的抑制剂。在一些方面, $R^2$ 是含有0-3个O,S或N杂原子,任选地被0-3个非干扰的取代基取代的6元芳基或杂芳基环,其中, $R^2$ 上的2个相邻的非干扰的取代基可以与6元芳基或杂芳基环形成一个或多个稠环。例如, $R^2$ 可以是含有0-3个O,S或者N杂原子的任选地取代的6元芳基环或者杂芳基环,诸如任选地取代的嘧啶基,苯基,或吡啶基。在一些方面, $R^2$ 是诸如6元杂芳基的杂芳基环。在一些方面, $R^2$ 可以通过6元芳基或者杂芳基环中的碳原子连接到L。不受到理论的约束,GyrB/ParE活性位点口袋的溶剂掩蔽面可以限制接近那些溶剂掩蔽面的化合物上的取代基的尺寸。因此,关于 $R^2$ ,6元芳基或杂芳基环可以在紧邻 $R^2$ 连接至L的位置的环位置处包含CH。在一些方面,在紧邻 $R^2$ 连接至L的位置的环位置处在 $R^2$ 的6元芳基或者杂芳基环上不存在N。

[0290] 图2示出 $R^2$ 作为任选地取代的6元杂芳基环,但是取代基的定位也适用于6元芳基环。在该视图中,A和E是C。在结合构象中 $R^b$ 和 $R^c$ 面对溶剂,从而该位置处的取代基可以被改变并且可以包括前药。可以允许 $R^b$ 和 $R^c$ 之间的环化。 $R^d$ 是部分溶剂暴露的,并且可以允许 $R^c$ 和 $R^d$ 之间的环化(例如,用 $R^d$ 位置中的H键受体)。 $R^d$ 处的如大支链基团的大的取代基可能碰撞口袋的外缘。

[0291] 在一些方面,与一个或者多个由任选的取代基形成的稠环结合的 $R^2$ 的任选地取代的6元芳基或者杂芳基环可以选自以下组成的组:任选地取代的吡啶基,氮杂吡啶基,嘧啶并吡啶基,喹啉基,喹啉基,萘啶基,嘌呤基,咪唑并吡啶基,呋喃并吡啶基,异二氢氮杂茚基(isoindolyl),苯并二氧杂环己二烯基(benzodioxinyl),二氢苯并二氧杂环己二烯基(二氢benzodioxinyl),苯并噻唑基,吡咯并吡啶基,二氢吡咯并吡啶基,苯并咪唑基,咪唑并吡啶,二氢咪唑并吡啶基,四氢异吡啶基,色烯,苯并噻吩,苯并三唑基,苯并呋喃基,苯并恶二唑基,吡唑基,喹啉基,异喹啉基,二氢吡啶,氮杂二氢吡啶基,或者



[0292] 类似地, $R^2$ 可以是含有0-3个O,S或N杂原子,任选地被0-3个非干扰的取代基取代的6元芳基或杂芳基环,其中, $R^2$ 的所述6元芳基或杂芳基环在紧邻 $R^2$ 连接至L的位置的每个位置处具有CF,如果L是O或者S。

[0293] 在一些方面, $R^2$ 不包括PCT/US2012/029104中的6元芳基或者杂芳基基团。

[0294] 在一些方面, $R^2$ 可以是含有0-3个O,S或N杂原子,任选地被0-3个非干扰的取代基取代的6元芳基或杂芳基环,其中, $R^2$ 的所述6元芳基或杂芳基环在紧邻 $R^2$ 连接至L的位置的每个位置处具有CF,如果L是O或者S。

[0295] 如果L在其主链中包含一个成员, $R^2$ 可以是含有0-3个O,S或N杂原子,任选地被0-3个非干扰的取代基取代的6元芳基或杂芳基环,其中, $R^2$ 的所述6元芳基或杂芳基环在紧邻 $R^2$ 连接至L的位置的每个位置处可独立地具有CH或者CF,如果L是NH,CH<sub>2</sub>,CHF或者CF<sub>2</sub>。

[0296] 如果L在其主链中包含一个成员, $R^2$ 可以是含有1-4个O,S或N杂原子,任选地被0-2个非干扰的取代基取代的5元杂芳基环;其中, $R^2$ 的所述5元杂芳基环在紧邻 $R^2$ 连接至L的位置的每个位置处独立地具有O,S,N,NH,CH,CF或者CCl,如果L是O,S,NH,CH<sub>2</sub>,CHF或者CF<sub>2</sub>。

[0297] 在一些方面,为了保持杂芳香性,如果 $R^2$ 在5元杂芳基的主链中含有O或者S,那么可以存在一个O或者S。



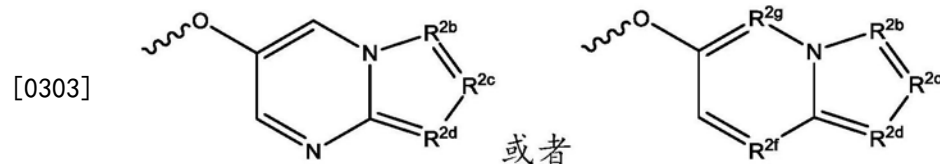
[0298] 另外,如果L在其主链中包含一个成员, $R^2$ 可以是含有0-3个O,S或N杂原子,任选地被0-3个非干扰的取代基取代的6元或者5元非芳基或者非杂芳基环;其中, $R^2$ 的所述6元或者5元非芳基或者非杂芳基环在紧邻 $R^2$ 连接至L的位置的每个位置处独立地具有O,S,N,NH,CH,CF或者 $CH_2$ ,如果L是O,S,NH, $CH_2$ ,CHF或者 $CF_2$ 。

[0299] 如果L在其主链中包含两个或更多个成员, $R^2$ 可以是含有0-3个O,S或N杂原子,任选地被0-3个非干扰的取代基取代的6元芳基或者杂芳基环;含有1-4个O,S或N杂原子,任选地被0-2个非干扰的取代基取代的5元杂芳基环,或者含有0-3个O,S或N杂原子,任选地被0-3个非干扰的取代基取代的6元或者5元非芳基或者非杂芳基环。

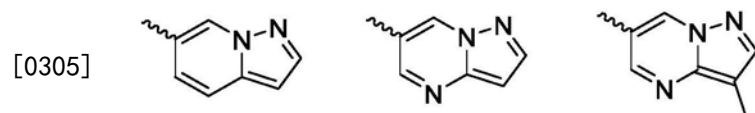
[0300] 5元杂环的实例包括噻二唑,恶二唑,异恶唑,四唑,咪唑,吡咯,吡唑,噻唑,恶唑,异噻唑,三唑,呋喃和噻吩。

[0301]  $R^2$ 的相邻的非干扰的取代基可以与6元芳基或杂芳基环、5元杂芳基环、或者6元或者5元非芳基或者非杂芳基环形成一个或多个稠环。5/6稠环的实例包括吲哚,氮杂吲哚,嘌呤,咪唑并嘧啶,呋喃并吡啶基,氮杂苯并噻唑,吡咯并吡啶基,氮杂苯并咪唑,咪唑并吡啶,氮杂苯并噻吩,氮杂苯并三唑,氮杂苯并呋喃,氮杂苯并恶唑,或氮杂吲哚。

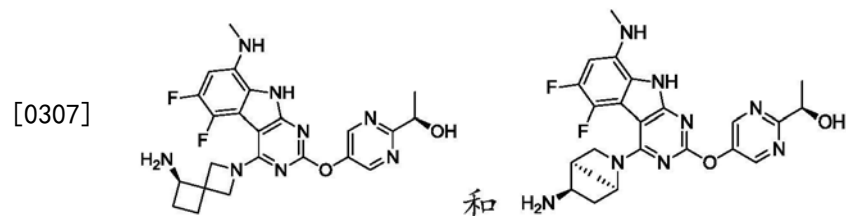
[0302]  $R^2$ 的一些种类可以包括



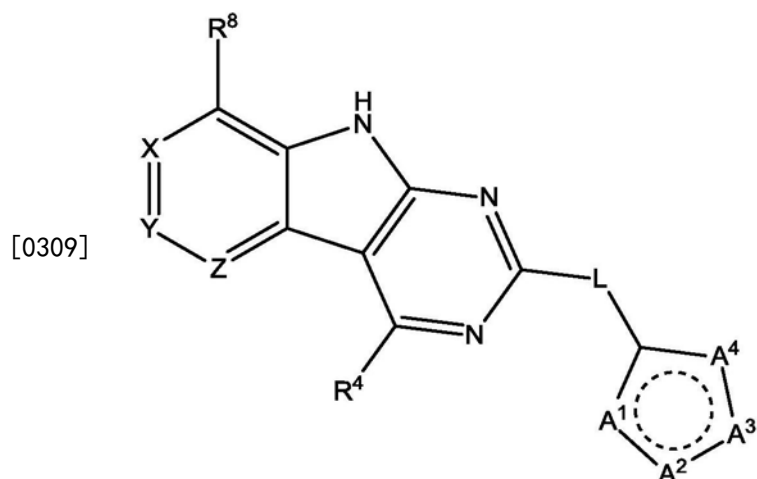
[0304]  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{2f}$ 和 $R^{2g}$ 可以独立地各自是N或者 $CR^{2e}$ ,其中, $R^{2e}$ 是H或者任选地被非干扰的取代基取代的C1-C4烷基,所述非干扰的取代基诸如OH, $CH_3$ 或者 $CH_2OH$ 。与PCT/US2012/029104中的先导化合物相比,包含这些 $R^2$ 种类的许多化合物显著更有效地对抗某些细菌。在一些方面, $R^{2b}$ 是N。在一些方面, $R^{2d}$ 是N。另外, $R^{2d}$ 可以是N并且 $R^{2c}$ 和 $R^{2d}$ 可以各自是 $CR^{2e}$ ,例如,CH。 $R^2$ 的实例包括



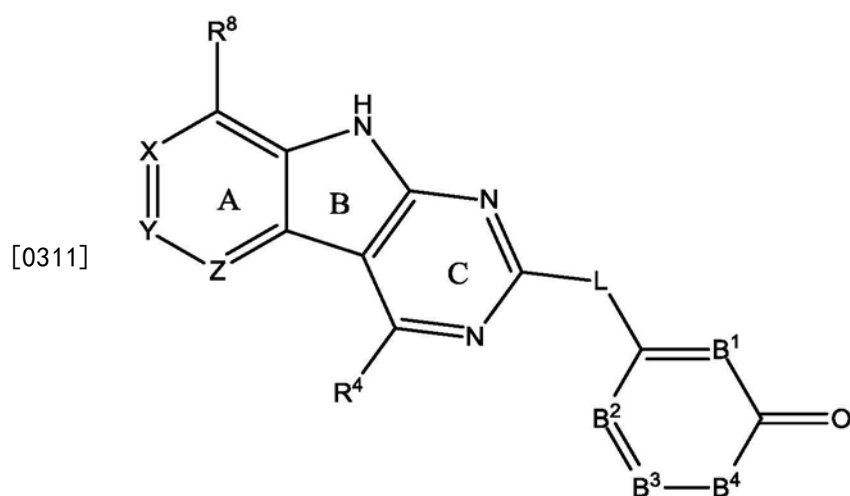
[0306] 可能由该种类物覆盖但是未在PCT/US2012/029104中公开的化合物种类可以包括在本文中。例如,新的种类包括:



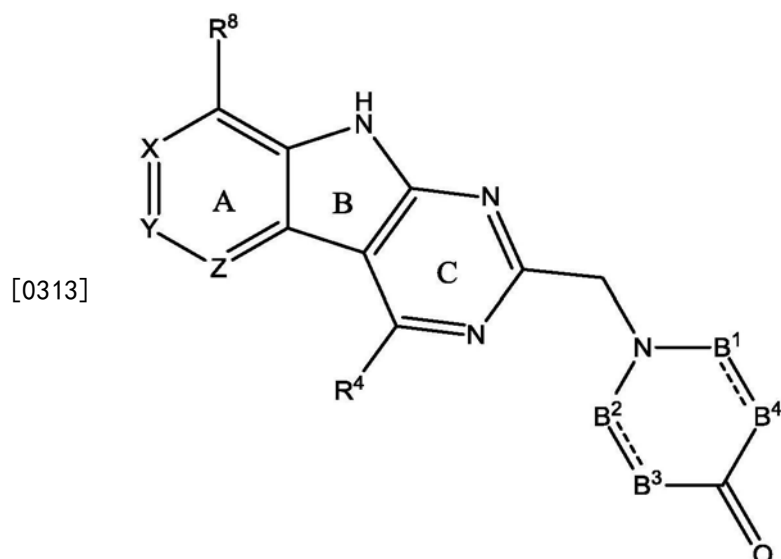
[0308] 在一些方面,其中 $R^2$ 可以是含有1-4个O,S或N杂原子,任选地被0-2个非干扰的取代基取代的5元杂芳基环,或者含有0-3个O,S或N杂原子的6元或者5元非芳基或者非杂芳基环的化合物可以具有以下式VII,式VIII和式IX的结构:



[0310] 式VII



[0312] 式VIII 或者

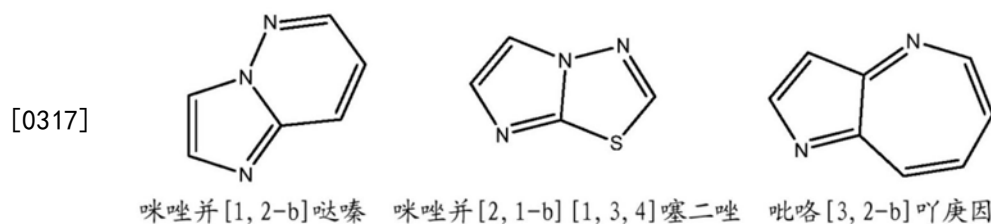


[0314] 式IX

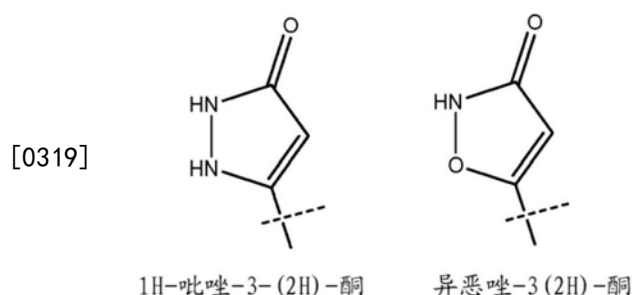
[0315] 虚线可表示至少一个任选的双键。如果A<sup>1</sup>和A<sup>2</sup>中之一是被=O取代的碳原子,那么至少一个双键将是不需要的。A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup>, B<sup>3</sup>和B<sup>4</sup>是独立地任选地取代的CH, CH<sub>2</sub>, NH, N, O或S, 其中, 所述任选的取代基是非干扰的取代基。非干扰的取代基可包括含有0-6个杂原

子如O,S或N的C1-C12烃基,如C1-C6烷基或5元或6元碳环,芳族环或杂芳族环,其又可以任  
选地被非干扰的取代基取代。非干扰的取代基也可包括=O,卤素,羟基,C1-C6烷氧基,氨  
基,CN或N<sub>3</sub>,如=O。R<sup>2</sup>上的两个相邻的非干扰的取代基可形成一个或多个稠环。

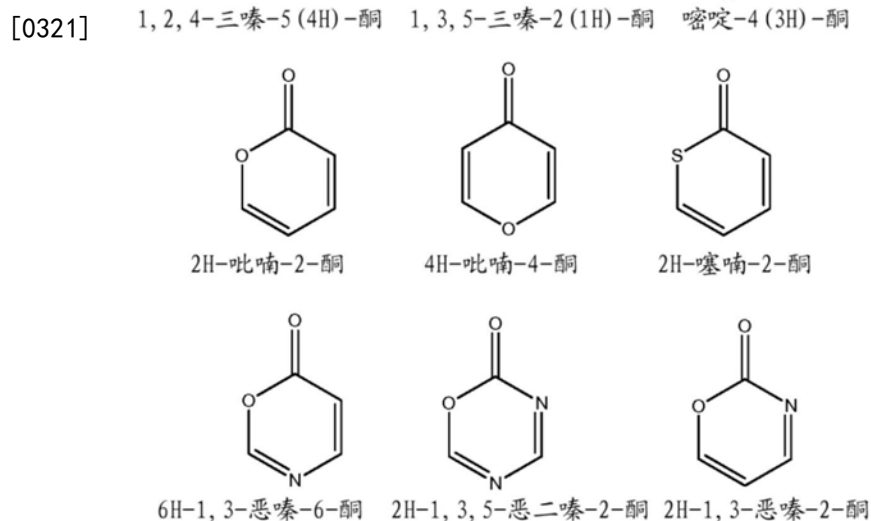
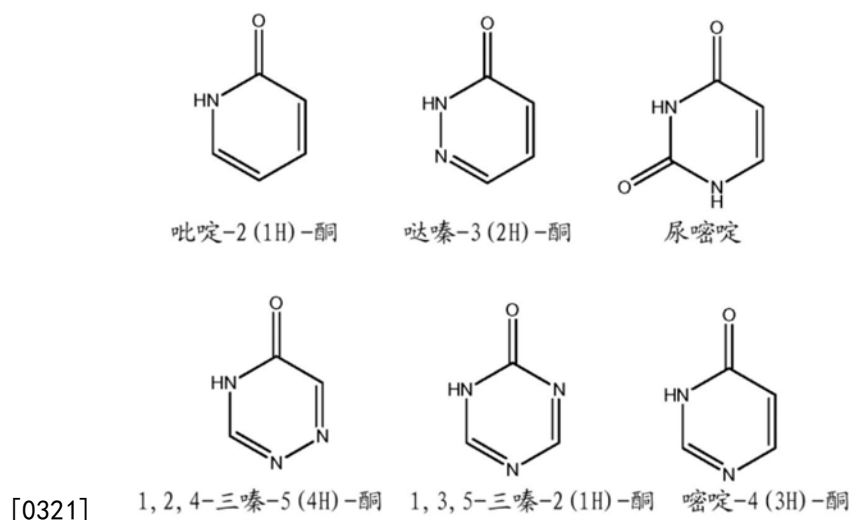
[0316] R<sup>2</sup>也可以包括:



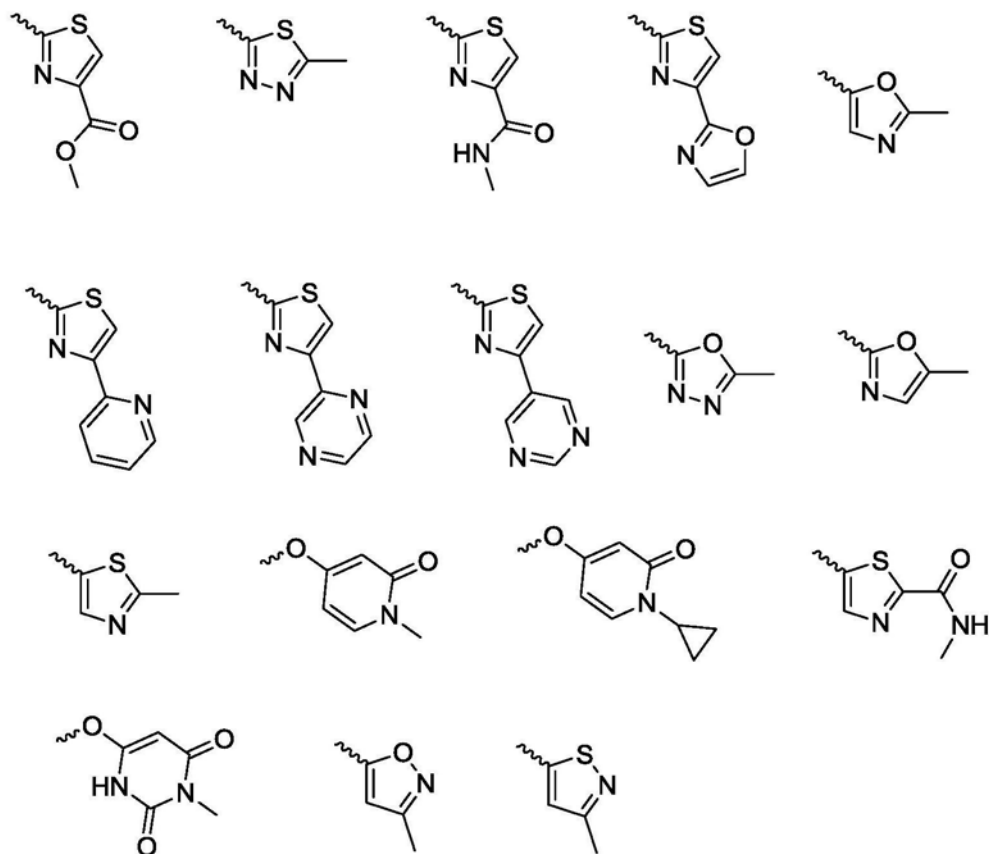
[0318] 5元非芳族环可以包括:



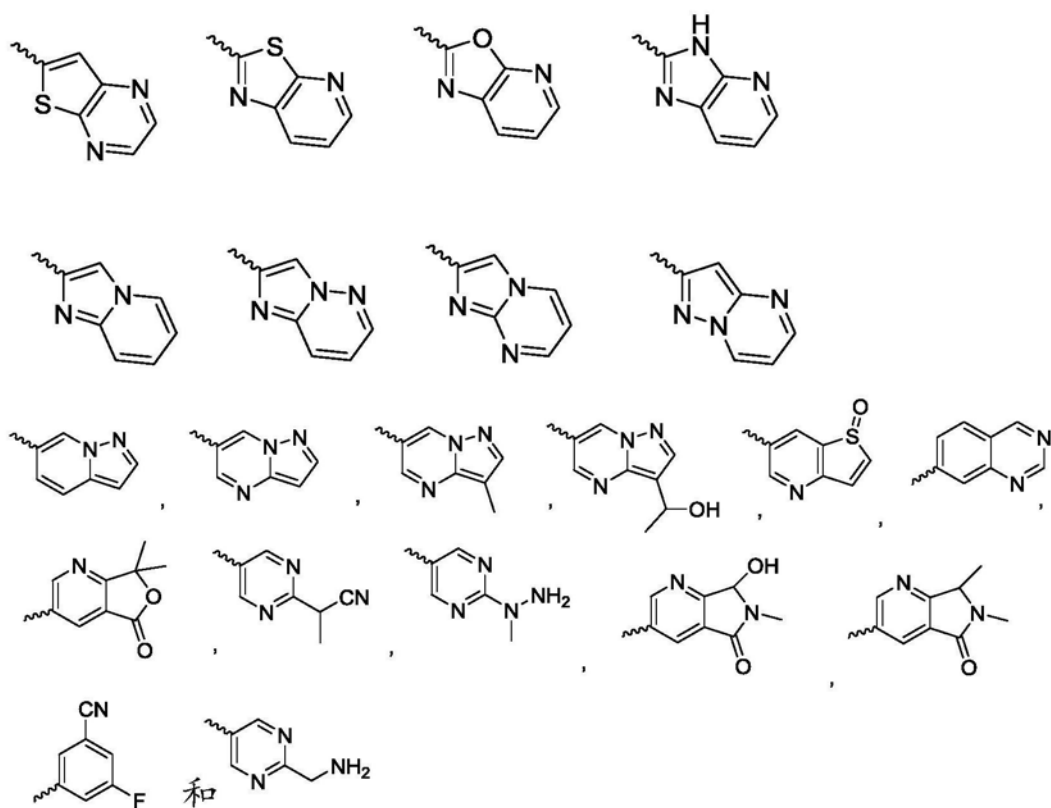
[0320] 6元非芳族环可以包括:



[0322] 任选地取代的R<sup>2</sup>基团的实例包括:



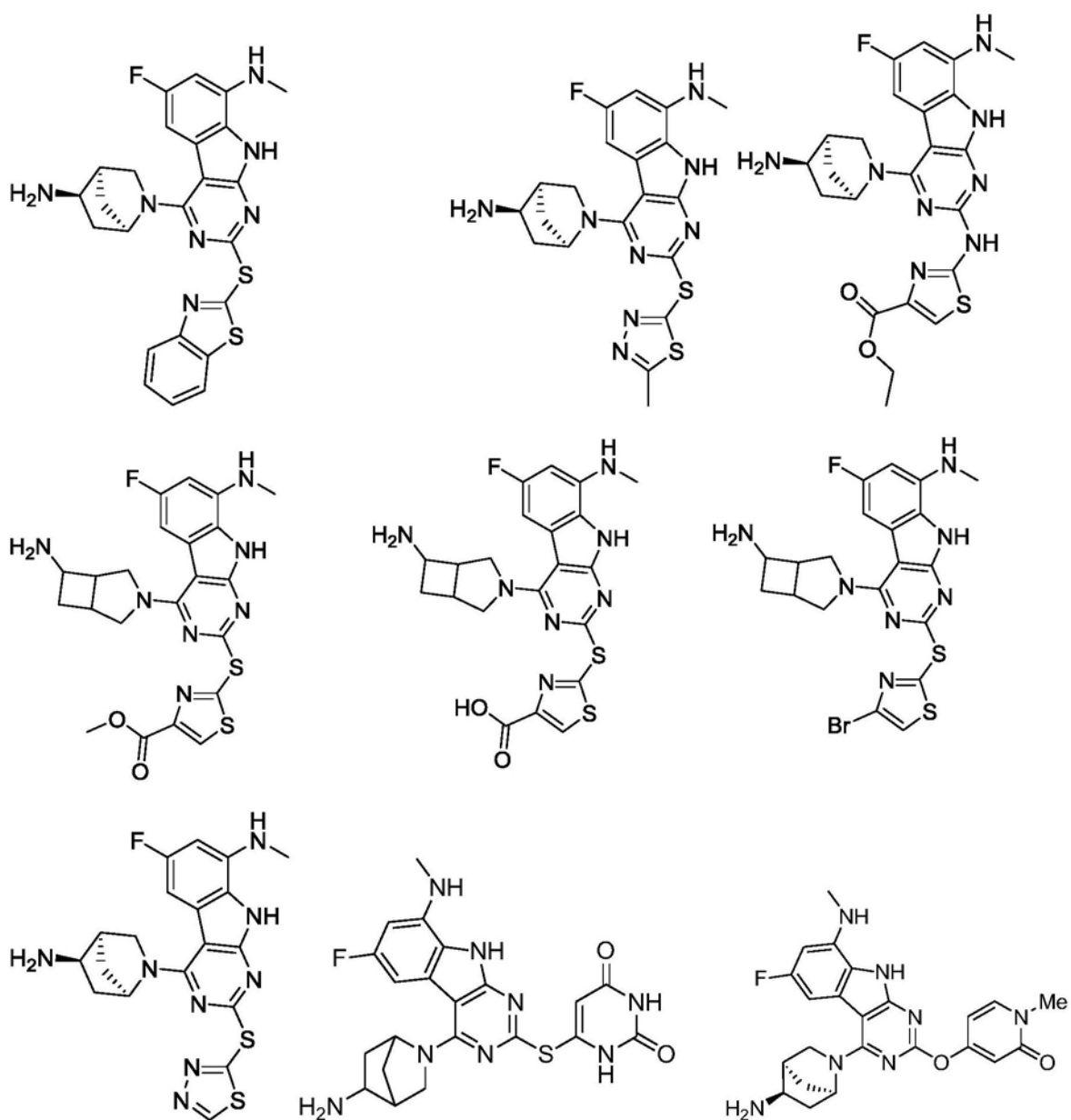
[0323]



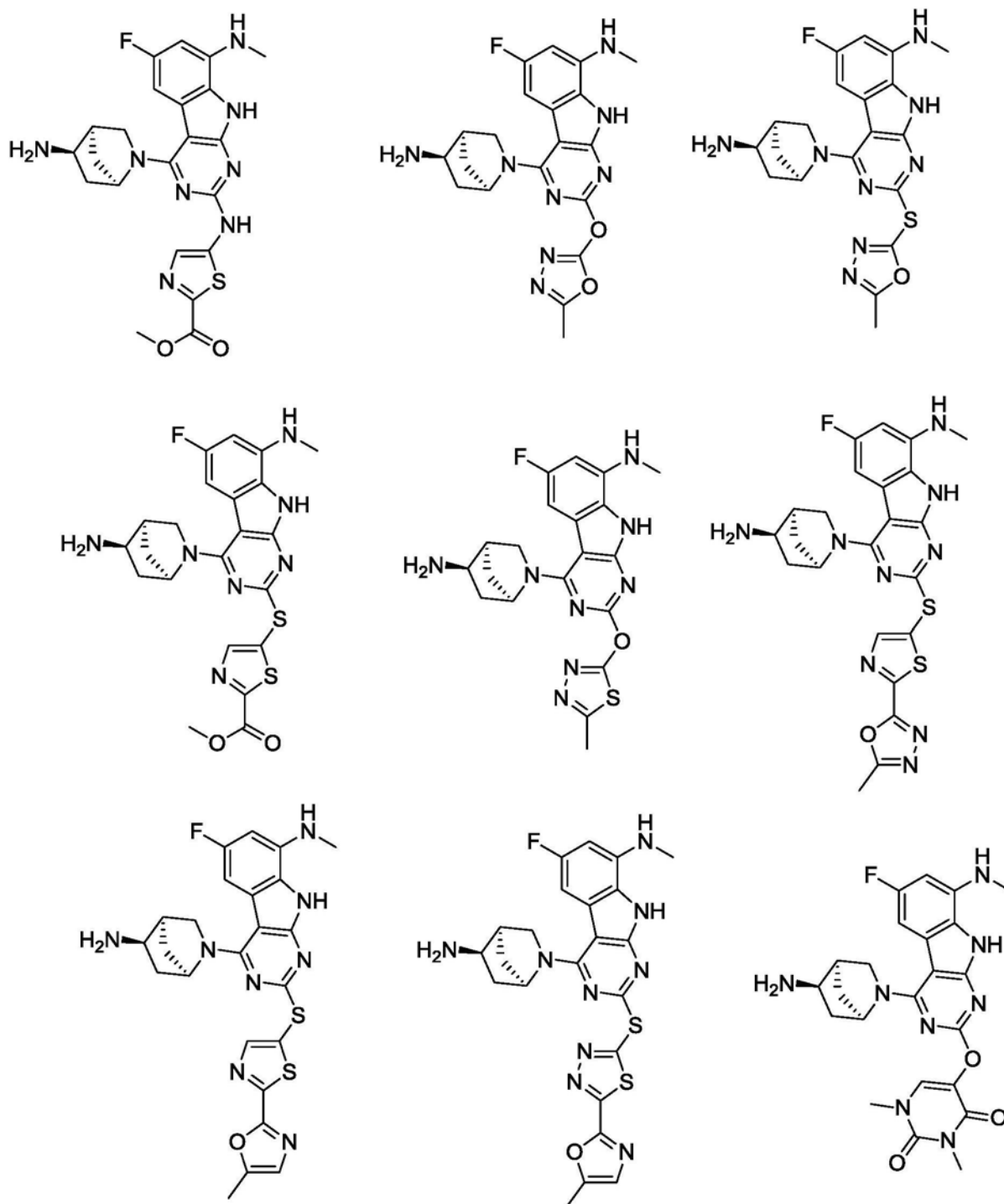
[0324] 其中R<sup>2</sup>是含有1-4个O,S或N杂原子,任选地被0-2个非干扰的取代基取代的5元杂芳基环,或者含有0-3个O,S或N杂原子,任选地被0-3个非干扰的取代基取代的6元或者5元

非芳基或者非杂芳基环的化合物包括：

[0325]



[0326]



[0327] 如图1使用时,GyrB/ParE活性位点口袋的溶剂暴露面允许化合物的部分暴露在溶剂环境中。在一些方面,非干扰的取代基可以是水溶性的以得到与水性溶剂环境的相容性。在潜在的溶剂环境的方向上的取代基的比例不是关键的,但本领域的技术人员将理解空间上不受阻的取代基是有用的。因此,暴露于溶剂的取代基的比例可以是多样的。

[0328] 与“交互取代基”相反,分子的某些位置可以描述为允许“非干扰的取代基”。使用该术语是因为这些位置中的取代基通常说来与整个分子的活性较不相关。在这些位置中可以采用各种各样的取代基,并且确定任何特定任意的取代基是否是或不是“非干扰”属于普

通技术。

[0329] 如本文所使用的,“非干扰的取代基”是保留本文的化合物(例如式I的化合物)的抑制至少一种类型的定性完整的细菌的细菌生长能力的取代基。例如,非干扰的取代基将保留化合物的提供抗菌效应的能力,该抗菌效应是基于小于 $32\mu\text{g}/\text{ml}$ 的最小抑制浓度(MIC),或者基于小于10nm的DNA促旋酶B(GyrB)或拓扑异构酶IV(ParE)的ATP酶活性的抑制。因此,该取代基可以改变基于MIC或ATP酶活性的抑制程度。然而,只要本文的化合物(如式I的化合物)保留抑制细菌/ATP酶活性的能力,所述取代基将会被归类为“非干扰的”。用于确定MIC或者任何化合物抑制DNA促旋酶B(GyrB)或拓扑异构酶IV(ParE)的ATP酶活性的能力的一些测定法是本领域中可得的,并且有些例示在下面的实施例中。例如,偶联分光光度测定法,其中测量从ATP水解的无机磷酸盐的酶依赖性释放,在加入ATP与GyrB或者ParE孵育的过程中确定任意选择的化合物的抑制活性。严密地限定与分子的活性相关的特征。如本领域所理解的,由“非干扰的取代基”占据的位置可以被常规的基团取代。测试这种取代的外部界限是无关紧要的。化合物的相关特征是本文具体阐述的那些。

[0330] 在一些方面,一个R基团上为非干扰的取代基的取代基也可以是另一个R基团上的非干扰的取代基,如本文所讨论的受制于空间位阻,尺寸限制和抑制细菌的能力。例如,R<sup>2</sup>上的非干扰的取代基也可以是R<sup>4</sup>上的非干扰的取代基。

[0331] R<sup>2</sup>可以在环上具有0-3个非干扰的取代基。例如,R<sup>2</sup>可以具有选自OH,CO<sub>2</sub>H,CN,NH<sub>2</sub>,Br,Cl,F,SO<sub>3</sub>H,SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,SOCH<sub>3</sub>,NHOH,NHOCH<sub>3</sub>和NO<sub>2</sub>组成的组的非干扰的取代基。R<sup>2</sup>还可以具有这样的取代基,其是包含0-5个O,S或N杂原子,任选地被OH,CN,=O,NH<sub>2</sub>,NHOH,=NOH,=NNH<sub>2</sub>,=NOCH<sub>3</sub>,Br,F,Cl,SO<sub>3</sub>H或者NO<sub>2</sub>取代的,任选地取代的C1-15烷基残基。取代可以是在碳原子或杂原子上从而允许基团如S=O。在杂芳基含有吡啶环的情况下,可以将氮原子氧化成吡啶N-氧化物;因此,OH取代基可以是氧化物的形式,因此例如,允许具有N-氧化物的吡啶基,其中N是环杂原子。

[0332] 含有0-5个O,S或N杂原子的C1-15烷基残基可以包括烷基基团的组合,诸如连在一起的脂族环或链和芳香环的组合。

[0333] 在一些方面,R<sup>2</sup>上的两个相邻的非干扰的取代基形成一个或多个稠环。例如,一个或者多个稠环与R<sup>2</sup>的6元芳基或杂芳基环的组合包含5-15个成员和0-5个O,S或N杂原子,任选地被例如OH,=O,CN,NH<sub>2</sub>,Br,F或者Cl取代。

[0334] 任选的取代基可以占据R<sup>2</sup>环结构的不与L相邻的所有位置,如一个位置,1-2个位置,或1-3个位置。在一些方面,一个位置是任选取代的。这些取代基可任选地被与列出的那些相似的取代基取代。当然,如本领域技术人员所公知的,一些取代基(如卤素)不再进一步被取代。

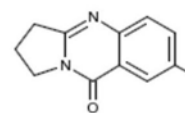
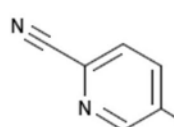
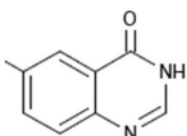
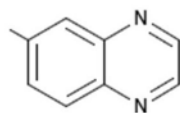
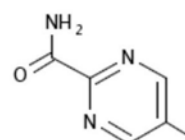
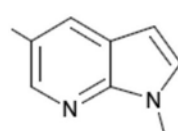
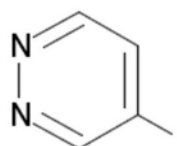
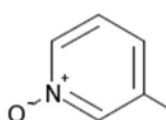
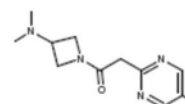
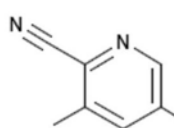
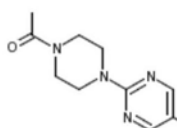
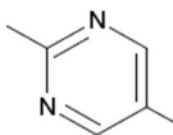
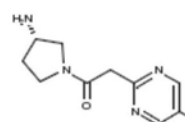
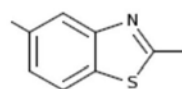
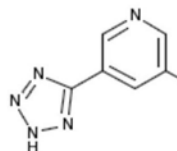
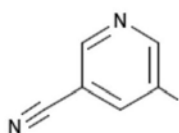
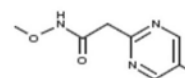
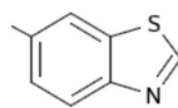
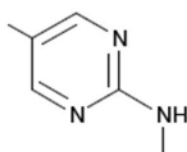
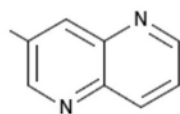
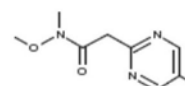
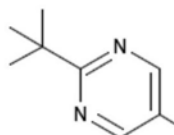
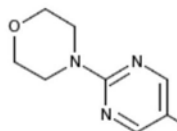
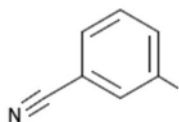
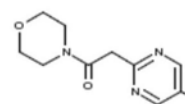
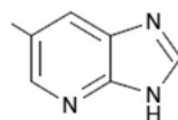
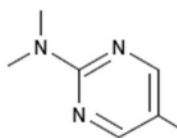
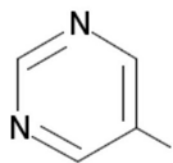
[0335] 在一些方面,R<sup>2</sup>可以是任选地被CH(OH)CH<sub>3</sub>,C(OH)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,OCH<sub>3</sub>,CN,CH<sub>3</sub>,CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,O-环丙基,SCH<sub>3</sub>,Br,Cl,F或者NH<sub>2</sub>取代的嘧啶基或吡啶基。

[0336] 在结合构象中可能暴露于溶剂的R<sup>2</sup>的环上的非干扰的取代基可以包括大取代基,如前药。

[0337] 在一些方面,R<sup>2</sup>可选自下列表1中的取代基。

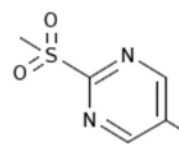
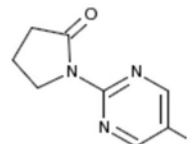
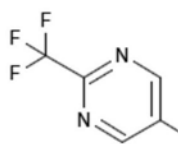
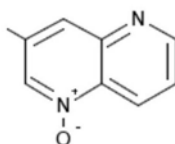
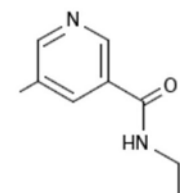
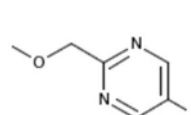
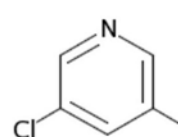
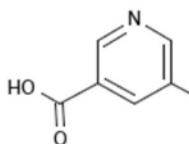
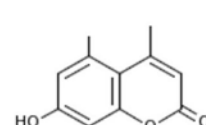
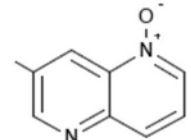
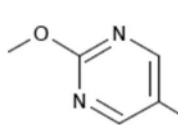
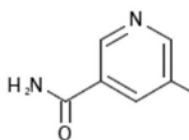
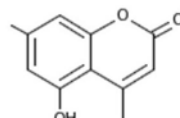
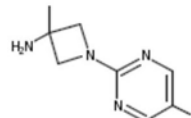
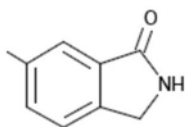
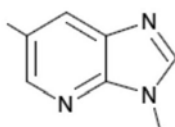
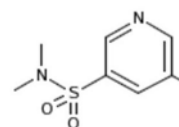
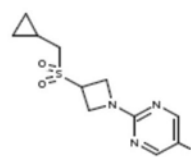
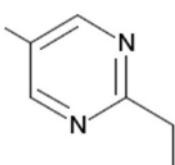
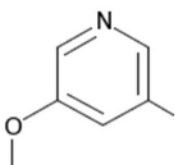
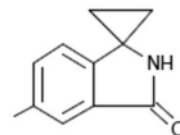
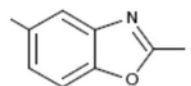
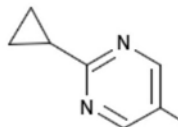
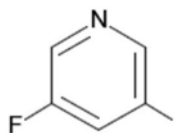
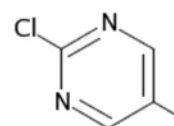
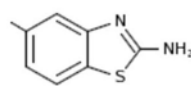
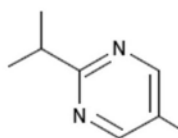
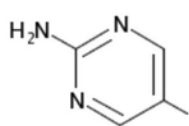
[0338] 表1

[0339]

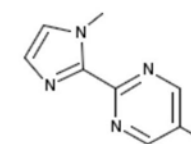
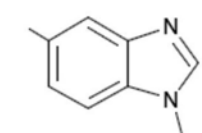
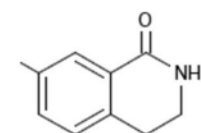
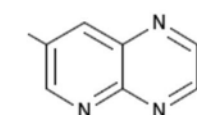
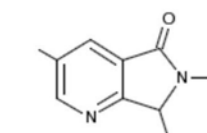
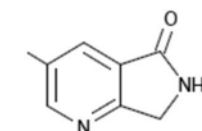
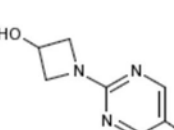
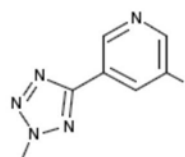
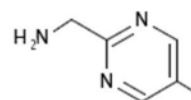
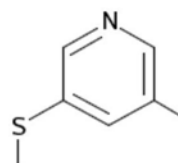
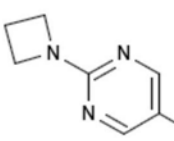
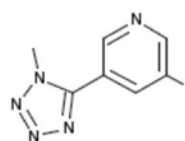
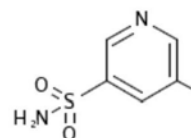
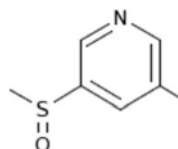
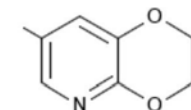
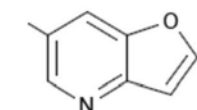
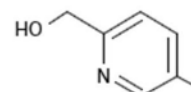
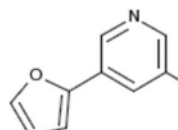
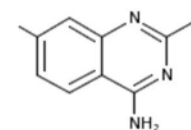
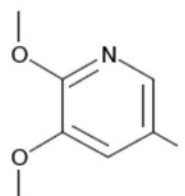
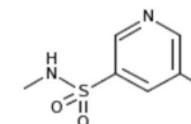
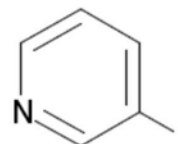
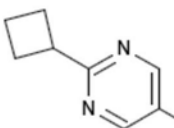
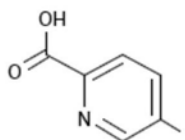
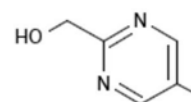
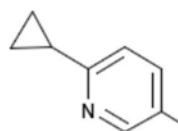
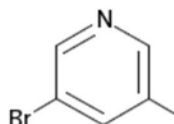
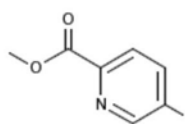


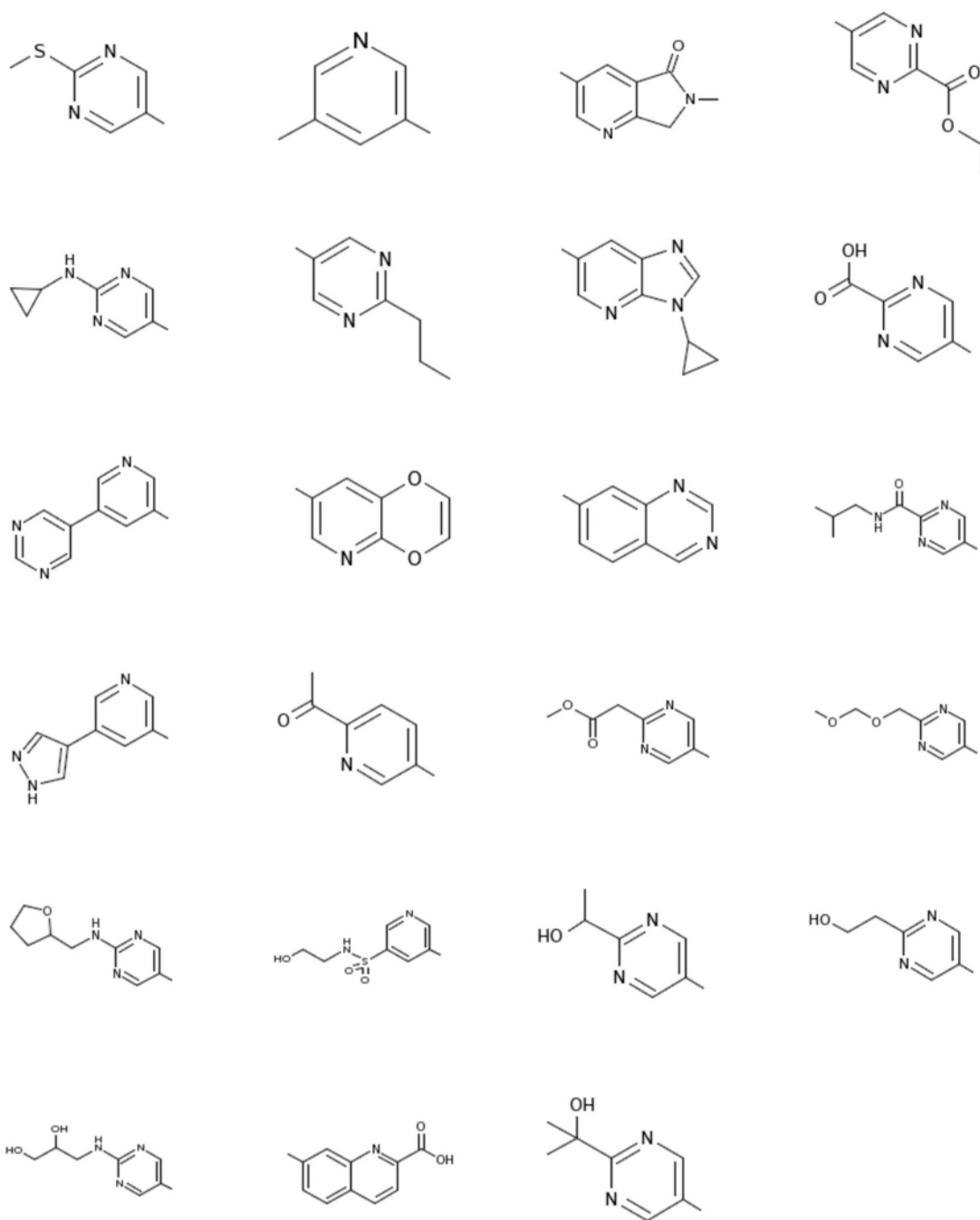


[0340]



[0341]

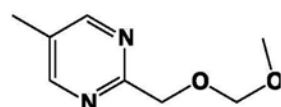
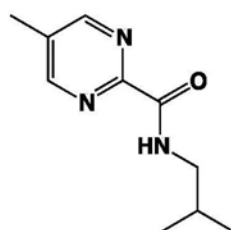
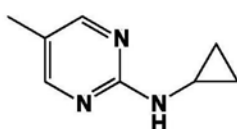
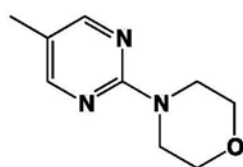
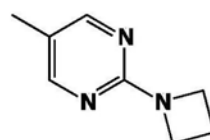
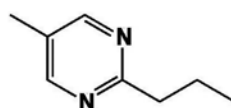
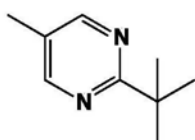
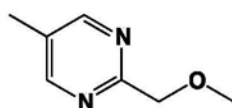
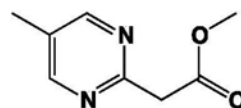
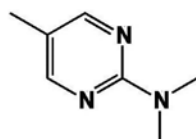
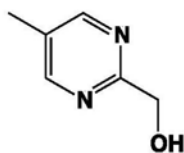
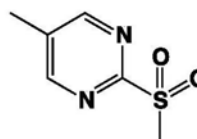
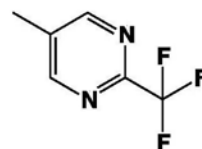
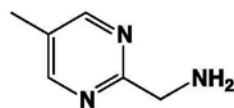
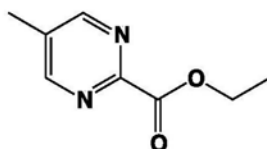
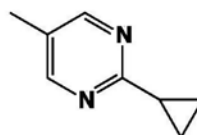
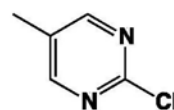
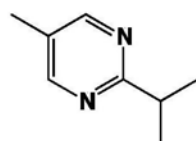
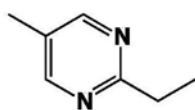
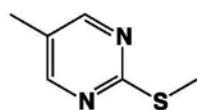
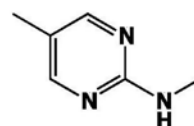
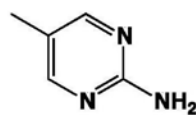
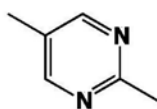
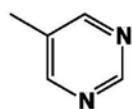




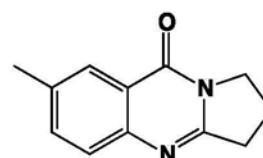
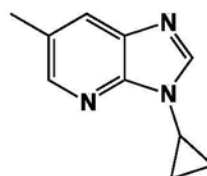
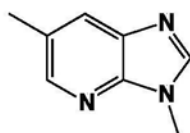
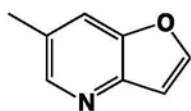
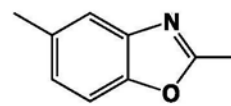
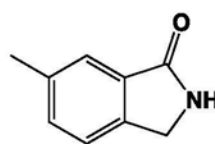
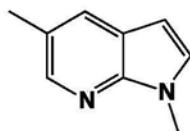
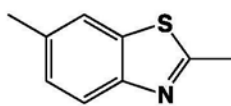
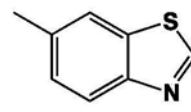
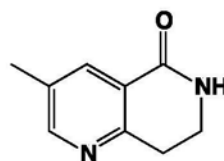
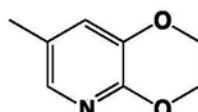
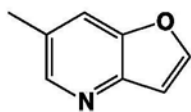
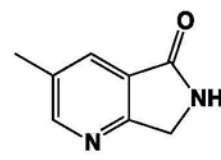
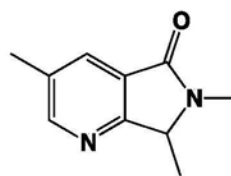
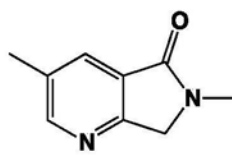
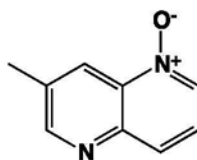
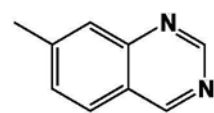
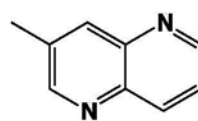
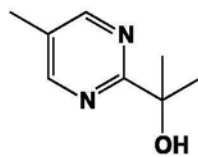
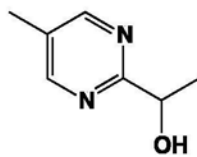
[0343] 在一些方面,  $R^2$  可以选自下列表2中的取代基。

[0344] 表2

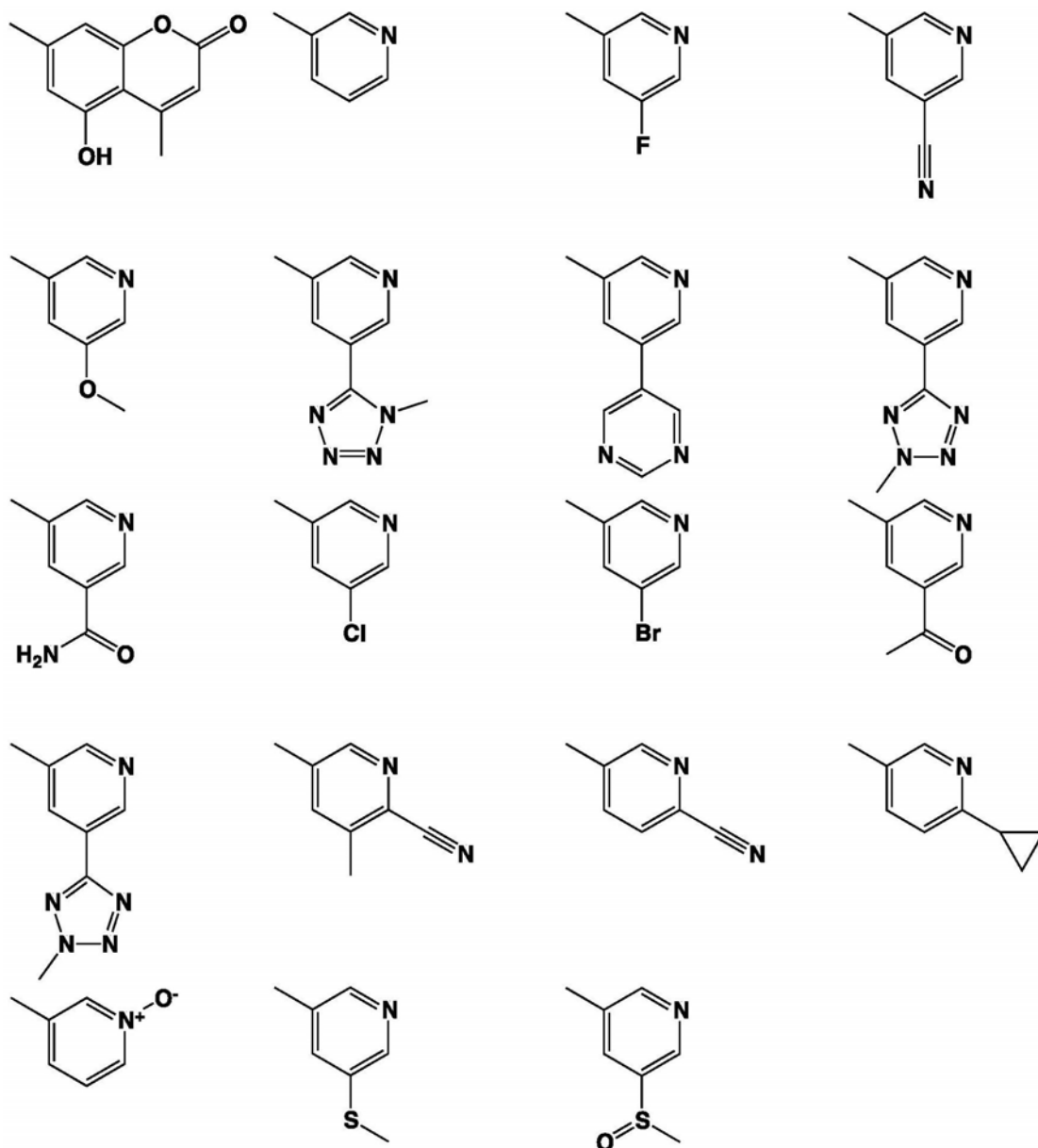
[0345]



[0346]

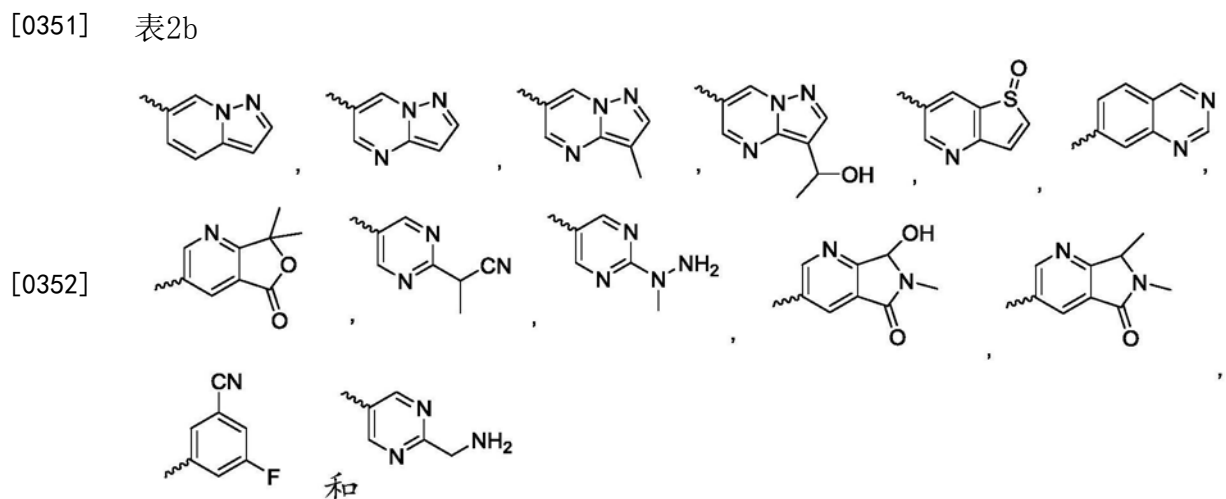
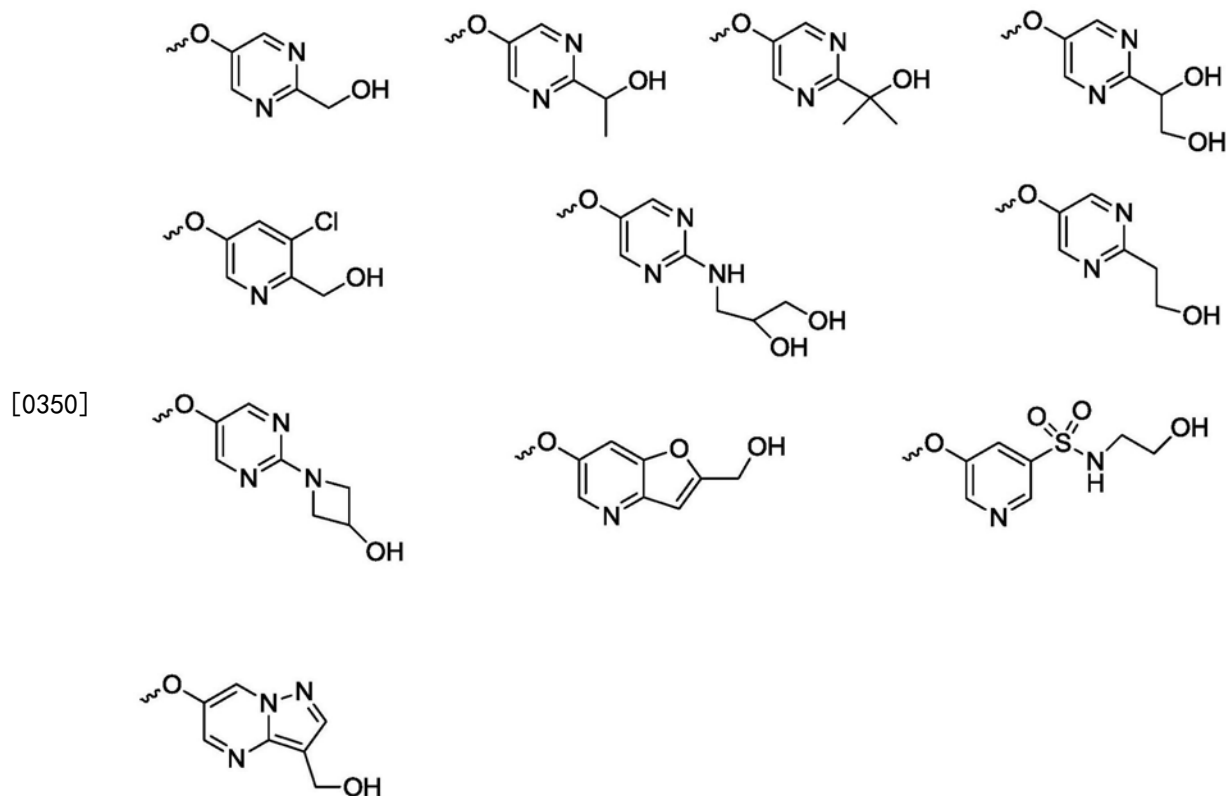


[0347]

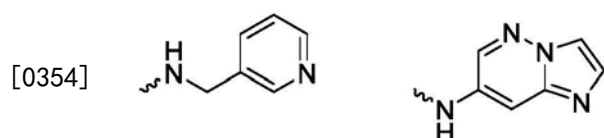


[0348] 在一些方面,  $R^2$  可以选自下列表2a和2b中的取代基。这些  $R^2$  基团包括OH, 因此可用于制备前药。

[0349] 表2a



[0353] 在另一方面, L-R<sup>2</sup>包括:



[0355] 图1和2表明, 该化合物在结合构象时沿着R<sup>4</sup>键轴并且以0-90°逆时针方向从R<sup>4</sup>键轴扫过地暴露于溶剂。因此, 对R<sup>4</sup>上的前药和取代基的选择可以变化。在选择R<sup>4</sup>取代基时, 在一些方面R<sup>4</sup>在结合构象中不空间干扰R<sup>2</sup>或者Z基团, 其在图2中示出。本领域技术人员将理解为了避免位阻干扰, R<sup>4</sup>上的原子不应接近R<sup>2</sup>或者R<sup>2</sup>上的原子(在结合构象中)从而使得最接近的原子的原子间距离小于其范德华半径的总和。

[0356] 此外, 在一些方面, R<sup>4</sup>取代基在结合构象中朝向GyrB/ParE结合口袋在A, B和C环的

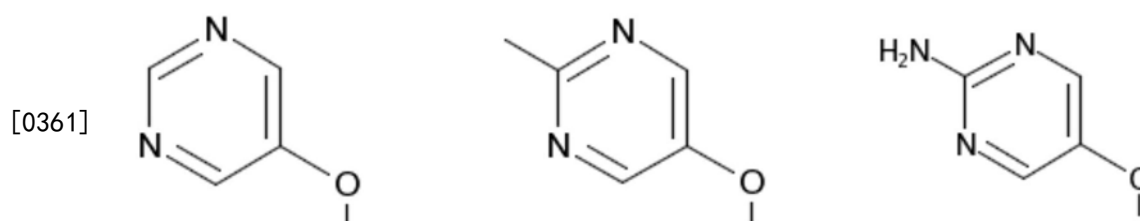
平面的下方伸出不超过约3 Å。“朝向GyrB/ParE结合口袋底板”是指在平面下方伸出不超过约3 Å在离R<sup>4</sup>与支架的连接点的约5-6个键内。因此,从R<sup>4</sup>与C环的连接点延伸开大于约5-6个键的R<sup>4</sup>的部分可能在A,B和C环的平面的下方伸出超过约3 Å,因为这些部分不受到GyrB/ParE结合口袋的底板的约束。

[0357] 该距离被定义为在结合构象中从与三环支架的原子中心对齐的平面到R<sup>4</sup>取代基上的最远端原子(离平面)的中心的垂直距离。

[0358] 在一些方面,R<sup>4</sup>可以是H。

[0359] 在一些方面,R<sup>4</sup>可以是任选地取代的OR<sup>a</sup>;其中,R<sup>a</sup>是含有0-3个O,S或N杂原子,任选地被0-3个非干扰的取代基取代的5-6元芳基或者杂芳基。在一些方面,与O连接到R<sup>a</sup>的位置相邻的环位置可以被小取代基取代,诸如在主链中具有2个原子的那些,例如OCH<sub>3</sub>,CH<sub>3</sub>,CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,OH,NH<sub>2</sub>,F,Cl,Br,I或者NO。在剩下的位置中,取代基可以更大和多样,因为这些位置中的取代基在结合构象中是暴露于溶剂的。在一些方面,R<sup>a</sup>是任选地取代的嘧啶基或吡啶基,诸如未取代的嘧啶基或者被CH<sub>3</sub>或者NH<sub>2</sub>取代的嘧啶基。在一些方面,OR<sup>a</sup>是下列表3中的取代基之一。

[0360] 表3



[0362] 在一些方面,R<sup>4</sup>可以通过仲胺或者叔胺N与C环连接的任选地取代的仲胺或者叔胺。“仲胺”是指当该取代基连接到分子的其余部分时,包含连接到仲胺N的一个H的含N取代基。“叔胺”是指当该取代基连接到分子的其余部分时,没有H连接到叔胺N的含N取代基。

[0363] 当R<sup>4</sup>是通过仲胺或者叔胺N与C环连接的任选地取代的仲胺或者叔胺时,R<sup>4</sup>可以进一步包括伯胺或者仲胺,其中,该伯胺或者仲胺不直接连接到C环。“伯胺”是指当连接到取代基的其余部分时,包含连接到伯胺N的两个H原子的胺基。关于不直接连接到C环的“仲胺”,在该情况下,仲胺是指当连接到取代基的其余部分时包含连接到仲胺N的一个H原子的胺基。不直接连接到C环的伯胺或仲胺可在结合构象中的化合物中被定位,其中:

[0364] a) Y的C或者N原子和伯胺或者仲胺N之间的距离是约7 Å至约10.5 Å;

[0365] b) R<sup>8</sup>连接的C原子和伯胺或者仲胺N之间的距离是约6 Å至约9 Å;

[0366] c) R<sup>4</sup>连接的C原子和伯胺或者仲胺N之间的距离是约3.5 Å至约6 Å;

[0367] d) R<sup>2</sup>连接的C原子和伯胺或者仲胺N之间的距离是约5 Å至约7.5 Å。

[0368] 关于伯或者仲胺“不直接连接到C环”是指缺少连接伯胺或者仲胺到C环的键。

[0369] 在一些方面,R<sup>4</sup>可以是任选地取代的叔胺,即含有1-3个N原子,0-3个氧原子和0-1个S原子的任选地取代的4-14元饱和杂脂环族叔胺环系统;且其中所述4-14元饱和杂脂环族环系统是单环,稠环系统,桥环系统或螺环系统。

[0370] 在一些方面,R<sup>4</sup>可以通过叔胺N连接到C环的任选地取代的叔胺,其中,所述任选地取代的叔胺包含通过2-3个原子与叔胺N分隔的至少一个额外的N。分隔N的原子不需要位

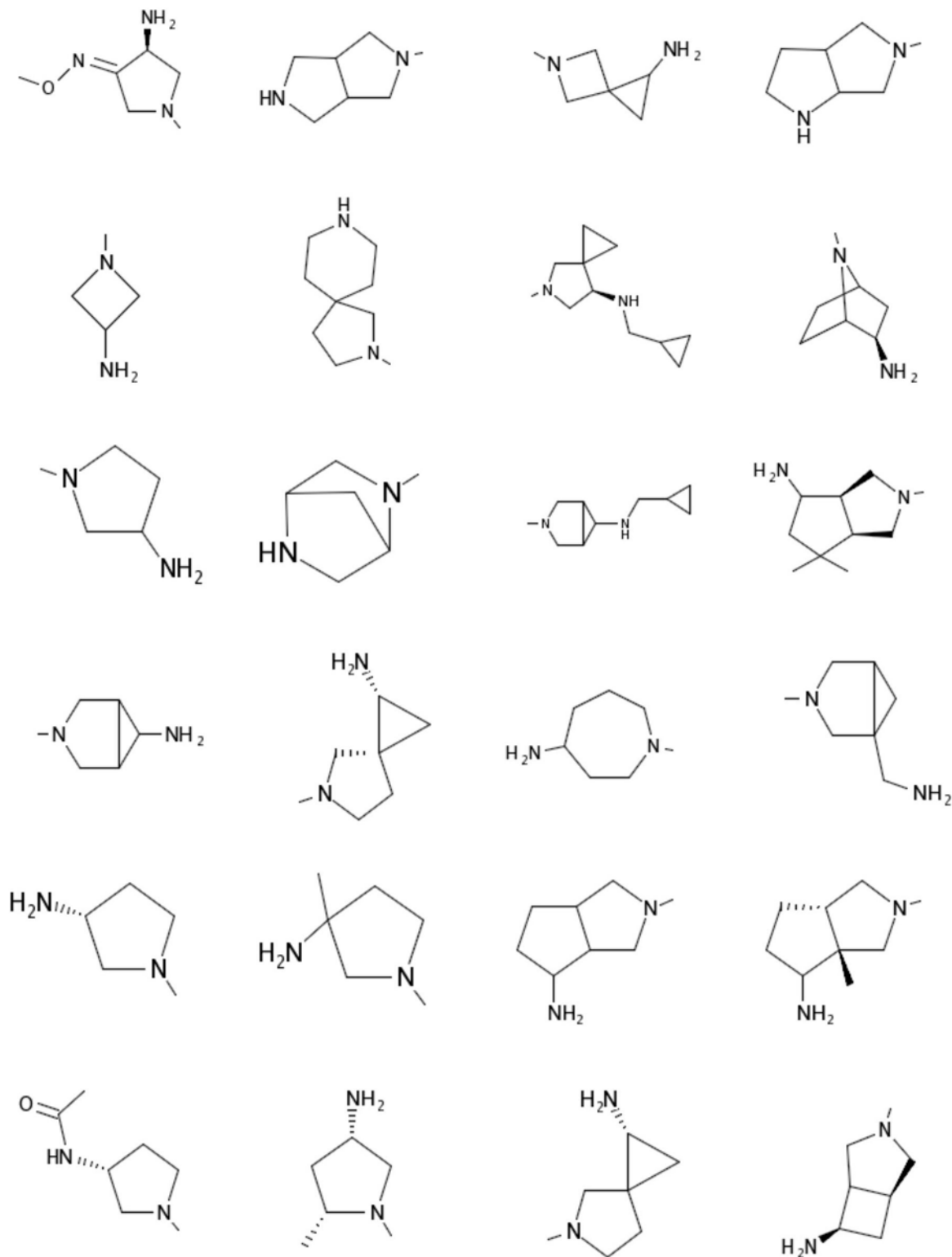


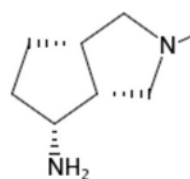
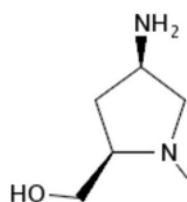
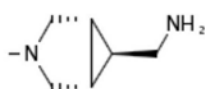
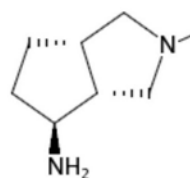
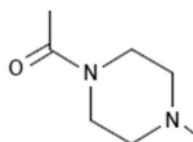
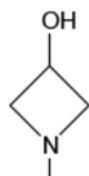
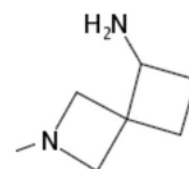
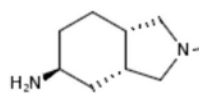
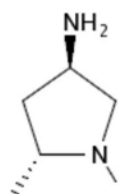
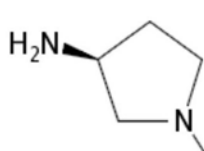
于同一个环中。例如,分隔N的一个原子可以在环中而第二个原子可以在取代基中,或者分隔N的两个原子可以都在同一或者不同环中的主链中,或者都在同一或者不同环上的取代基中。

[0371] 在一些方面, $R^4$ 的任选地取代的仲胺或者叔胺是下列表4中的取代基之一。

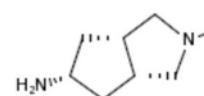
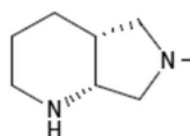
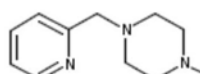
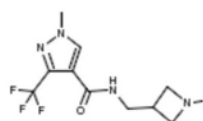
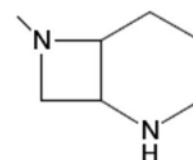
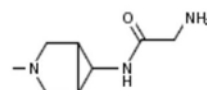
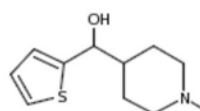
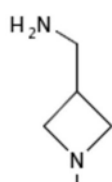
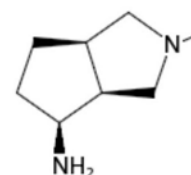
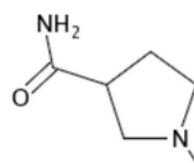
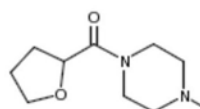
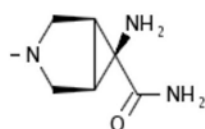
[0372] 表4

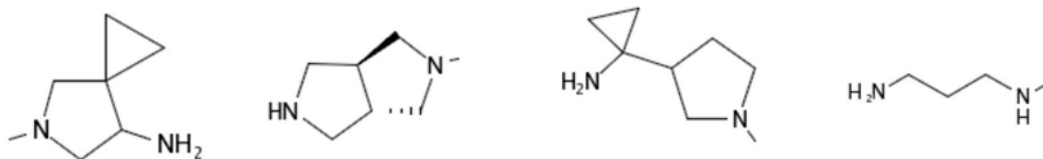
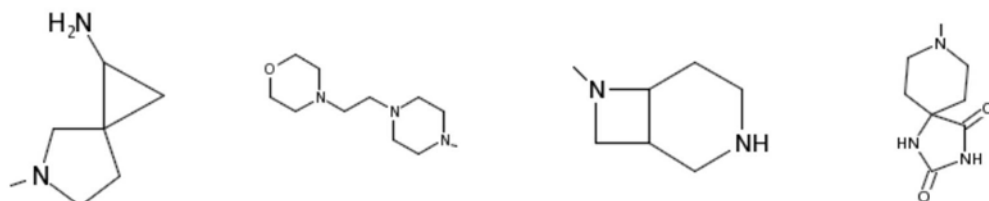
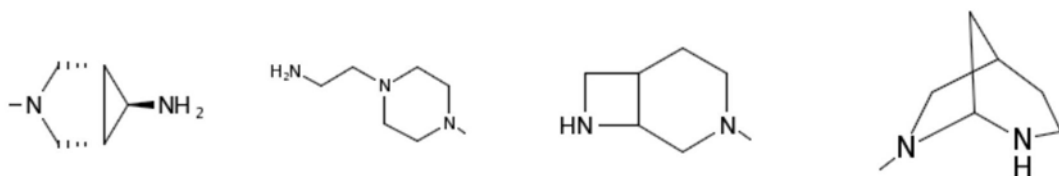
[0373]



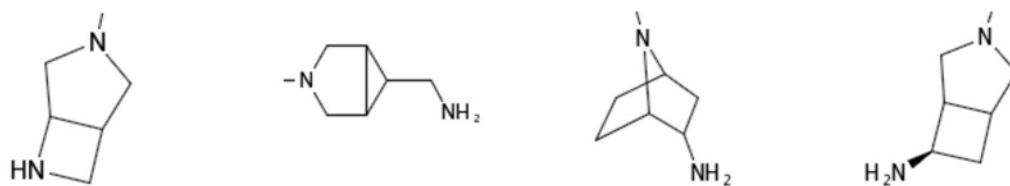
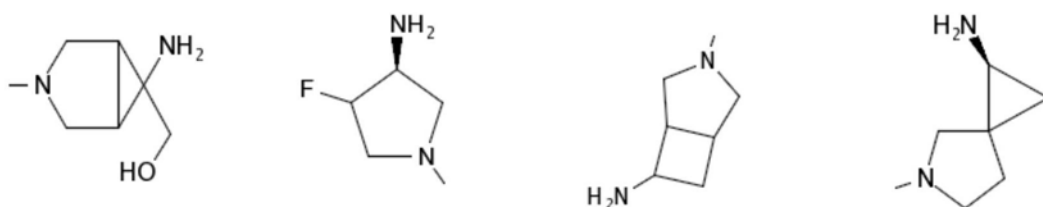
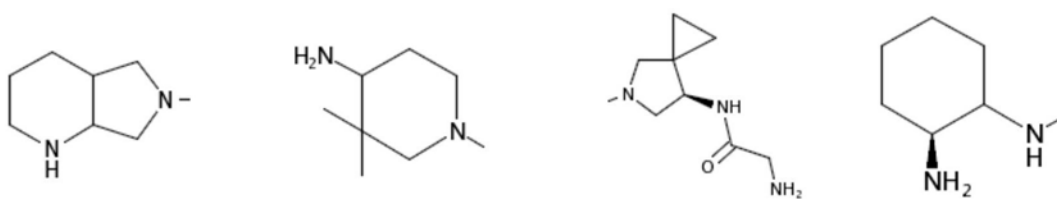


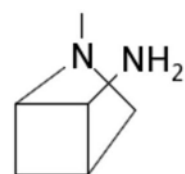
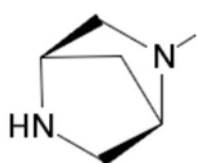
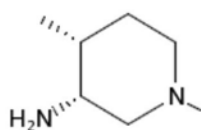
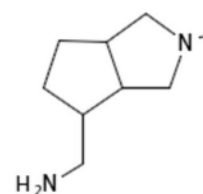
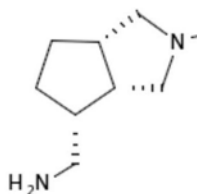
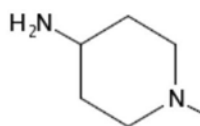
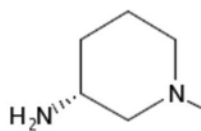
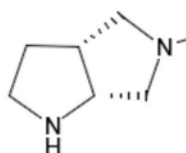
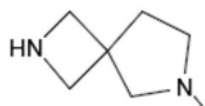
[0374]



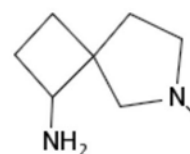
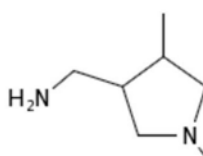
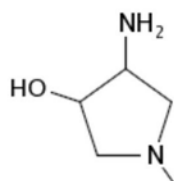
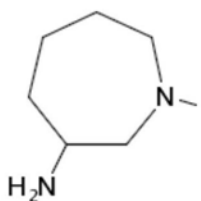
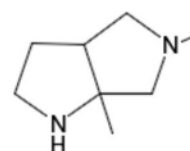
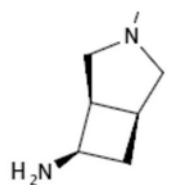
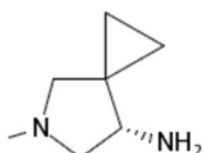
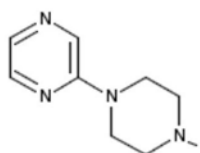
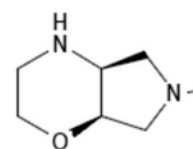
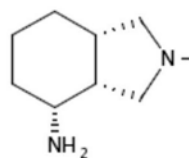
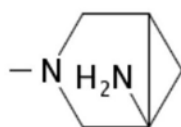
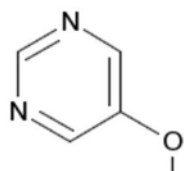


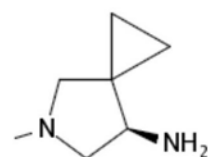
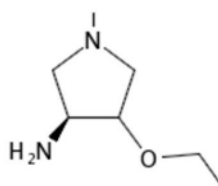
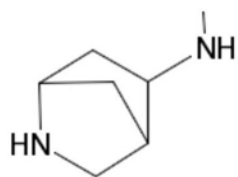
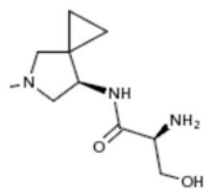
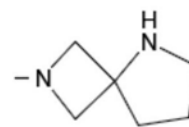
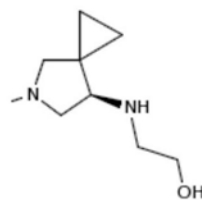
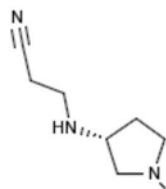
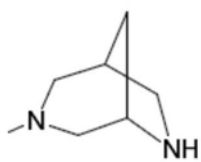
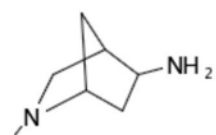
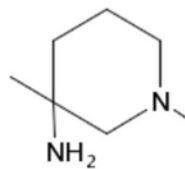
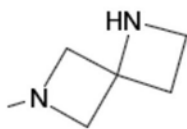
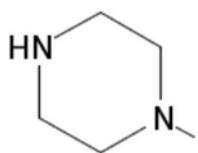
[0375]



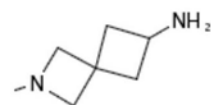
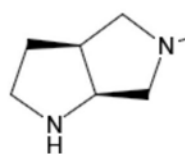
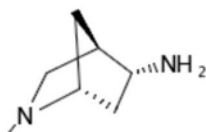
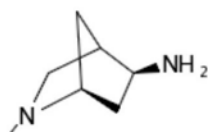
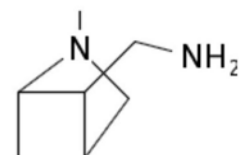
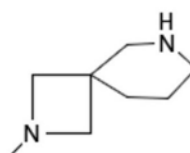
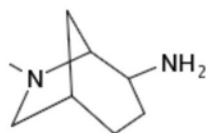
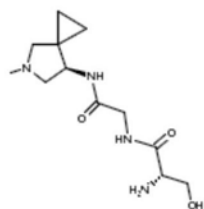
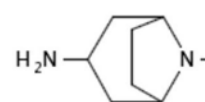
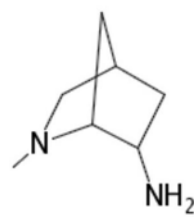
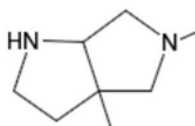


[0376]

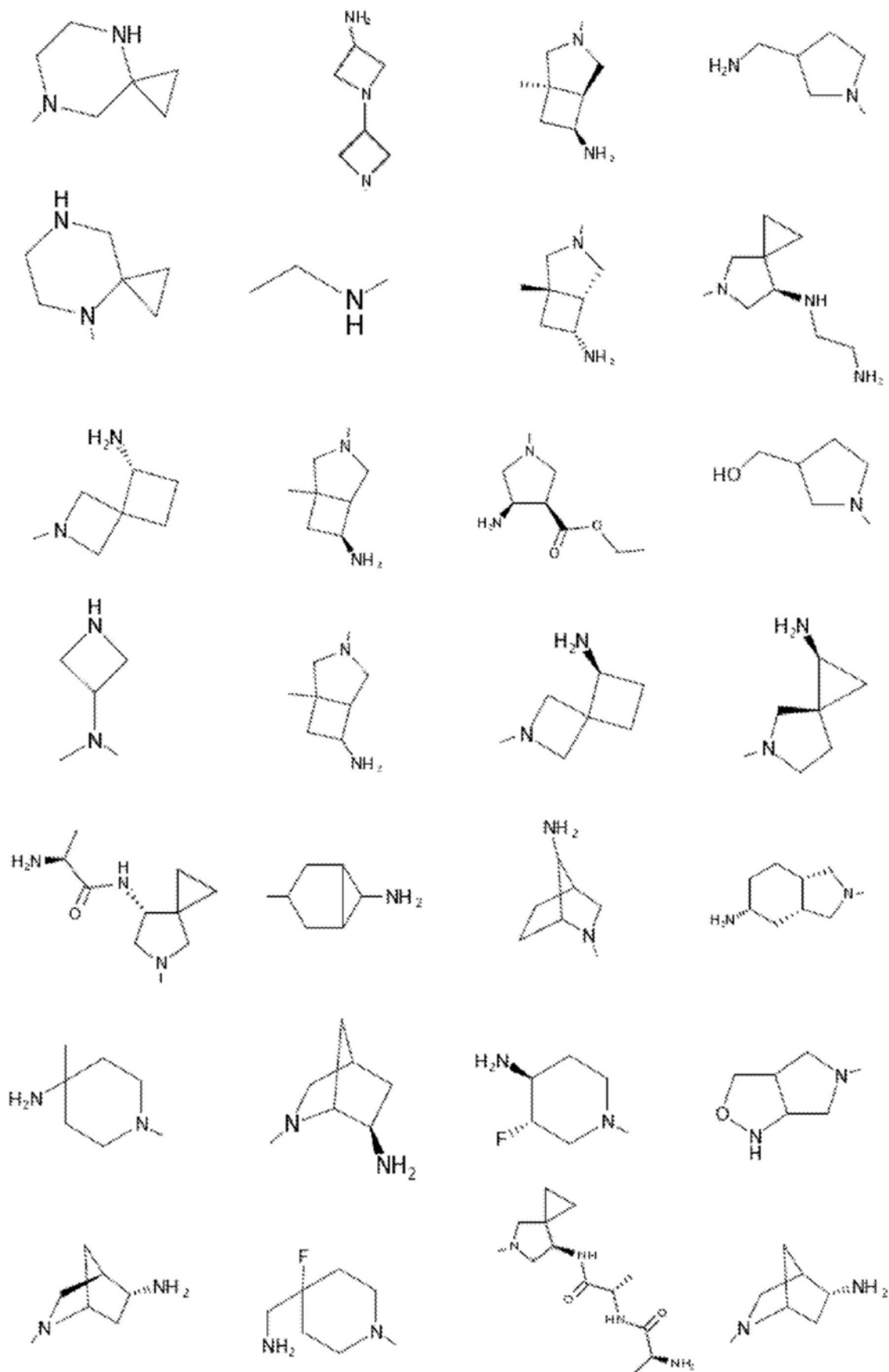




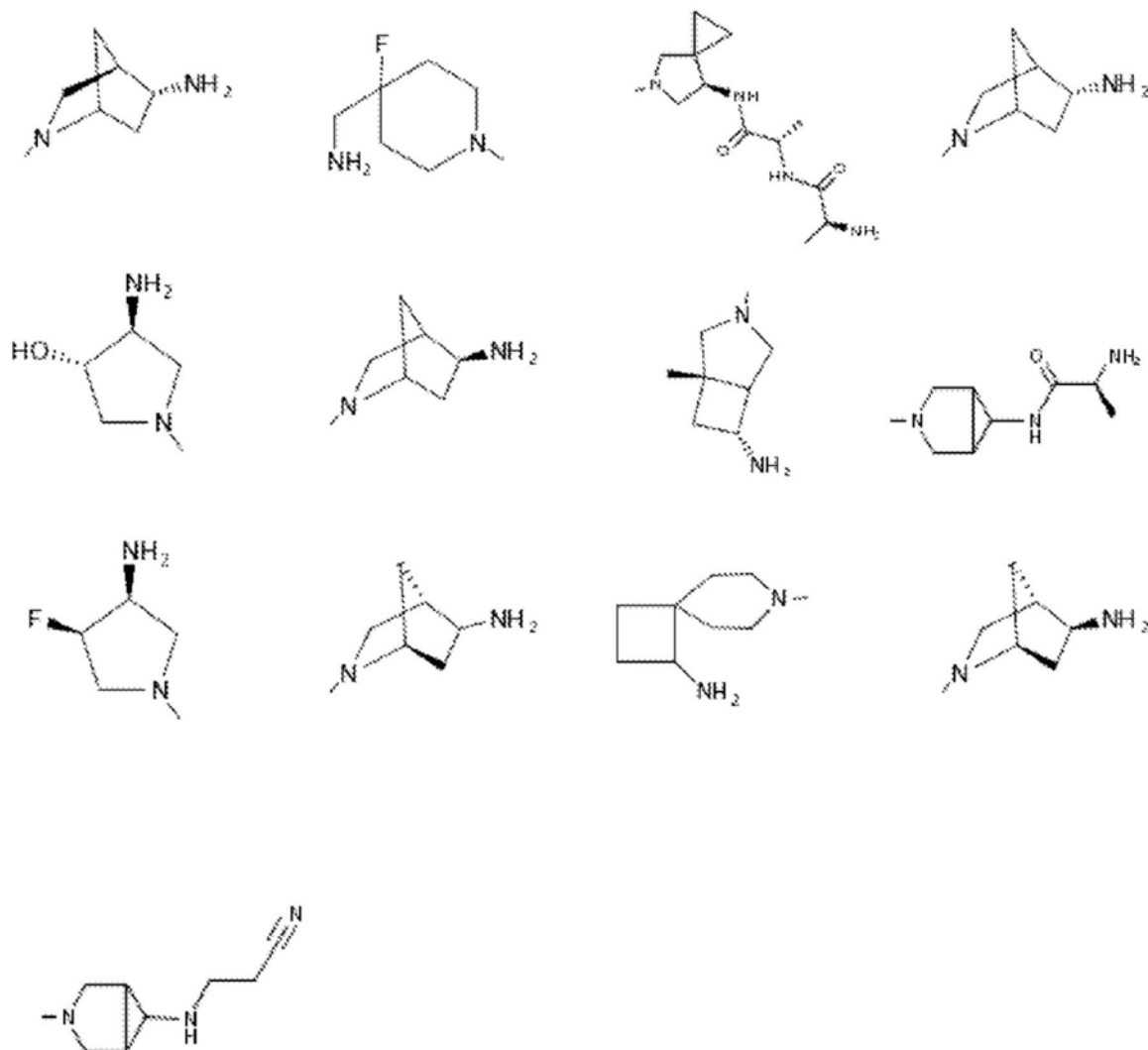
[0377]



[0378]



[0379]



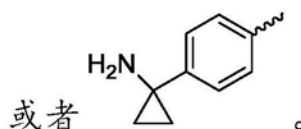
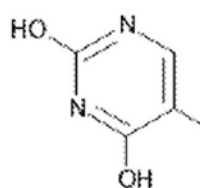
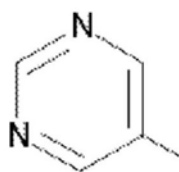
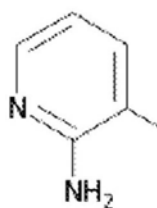
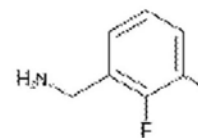
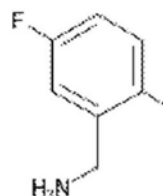
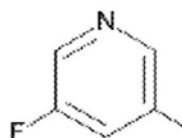
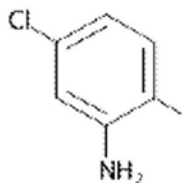
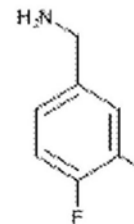
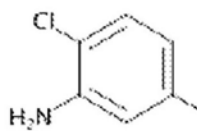
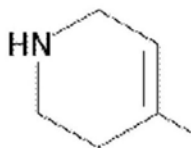
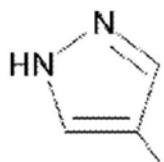
[0380] 在一些方面,  $\text{R}^4$  可以是 1-2 个非干扰的取代基取代的非环仲胺或者叔胺。

[0381] 在一些方面,  $\text{R}^4$  可以选自由任选地取代的吡啶基, 苯基, 哌嗪基, 吡啶基, 和四氢吡啶基组成的组。

[0382] 在一些方面,  $\text{R}^4$  可以是包含 0-3 个 N, O 或者 S 杂原子的任选地取代的 5-10 元不饱和环状或者杂环状残基。任选的取代基可以包括 0-2 个选自由  $\text{CH}_3$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{F}$ ,  $\text{Cl}$  和  $\text{CH}_2\text{NH}_2$  组成的组的任选的取代基。在一些方面,  $\text{R}^4$  的包含 0-3 个 N, O 或者 S 杂原子的任选地取代的 5-10 元不饱和环状或者杂环状残基是下列表 5 中的取代基之一。

[0383] 表 5

[0384]



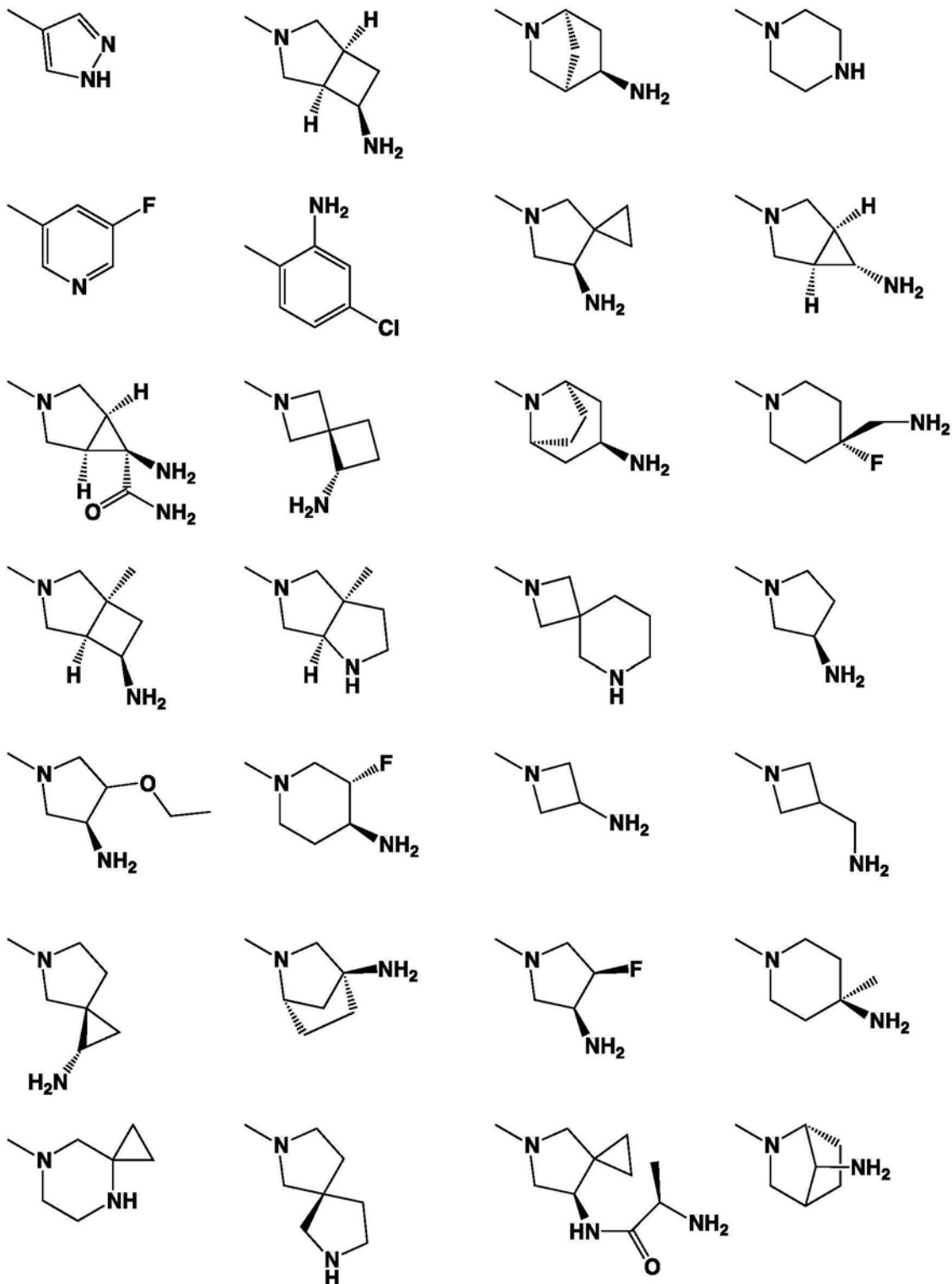
[0385]  $R^4$ 上的任选的取代基可以包括0-3个非干扰的取代基。 $R^4$ 上的非干扰的取代基可以是选自由OH, NO, CO<sub>2</sub>H, CN, NH<sub>2</sub>, Br, Cl, F, SO<sub>3</sub>H和NO<sub>2</sub>组成的组的取代基,或者是包含0-5个O, S或N杂原子,任选地被OH, CN, =O, NH<sub>2</sub>, =NOH, =NNH<sub>2</sub>, =NOCH<sub>3</sub>, Br, F, Cl, SO<sub>3</sub>H或NO<sub>2</sub>取代的C1-C15烷基残基。取代可以是在碳原子或杂原子上从而允许基团如S=O。另外, OH取代基可以是氧化物的形式,因此例如,允许具有N-氧化物的吡啶基,其中N是环杂原子。含有0-5个O, S或N杂原子的C1-15烷基残基可以包括烷基基团的组合,诸如连在一起的脂族环或链和芳香环的组合。

[0386] 在一些方面,  $R^4$ 可以选自下列表6中的取代基。

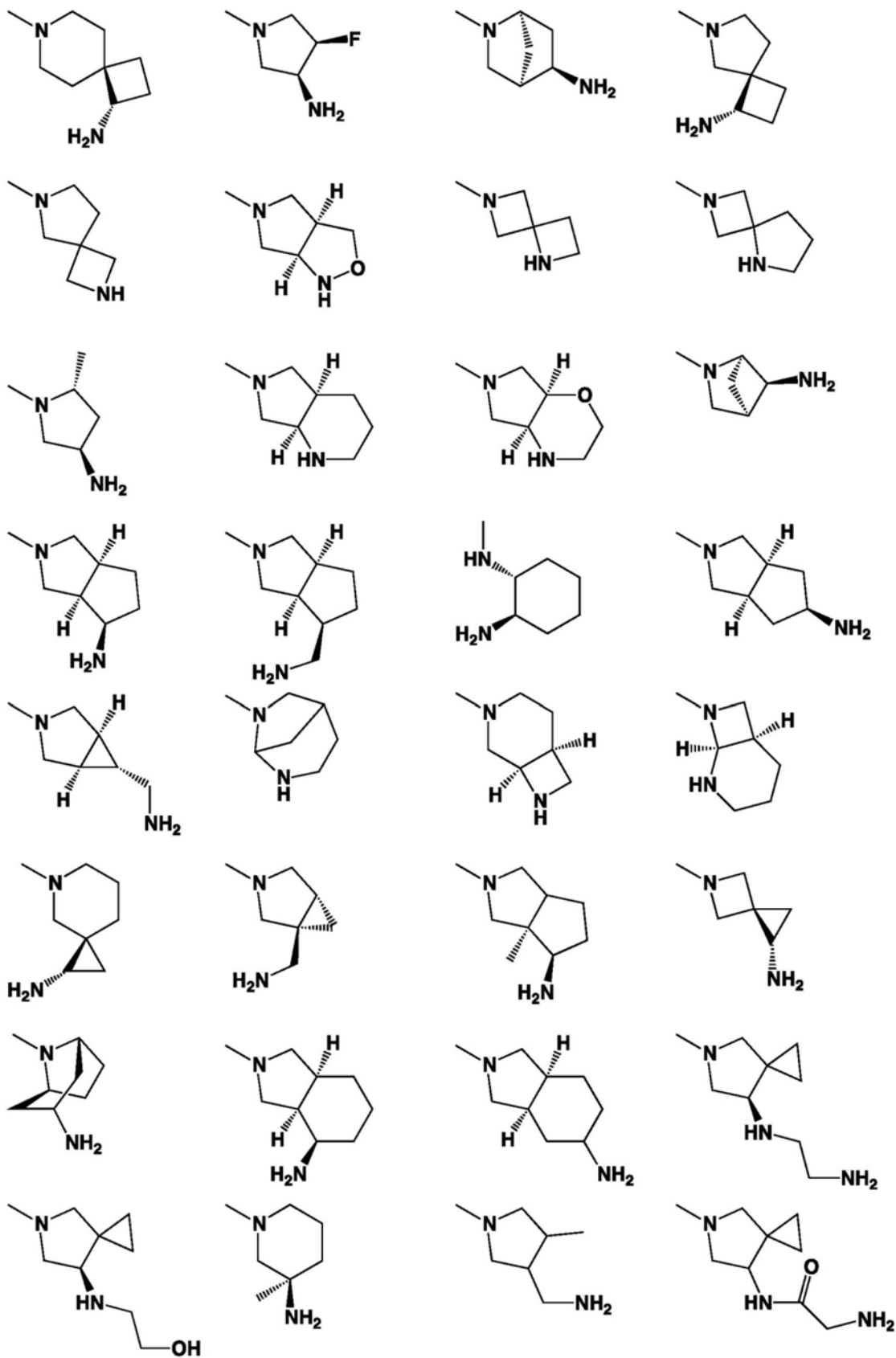
[0387] 表6



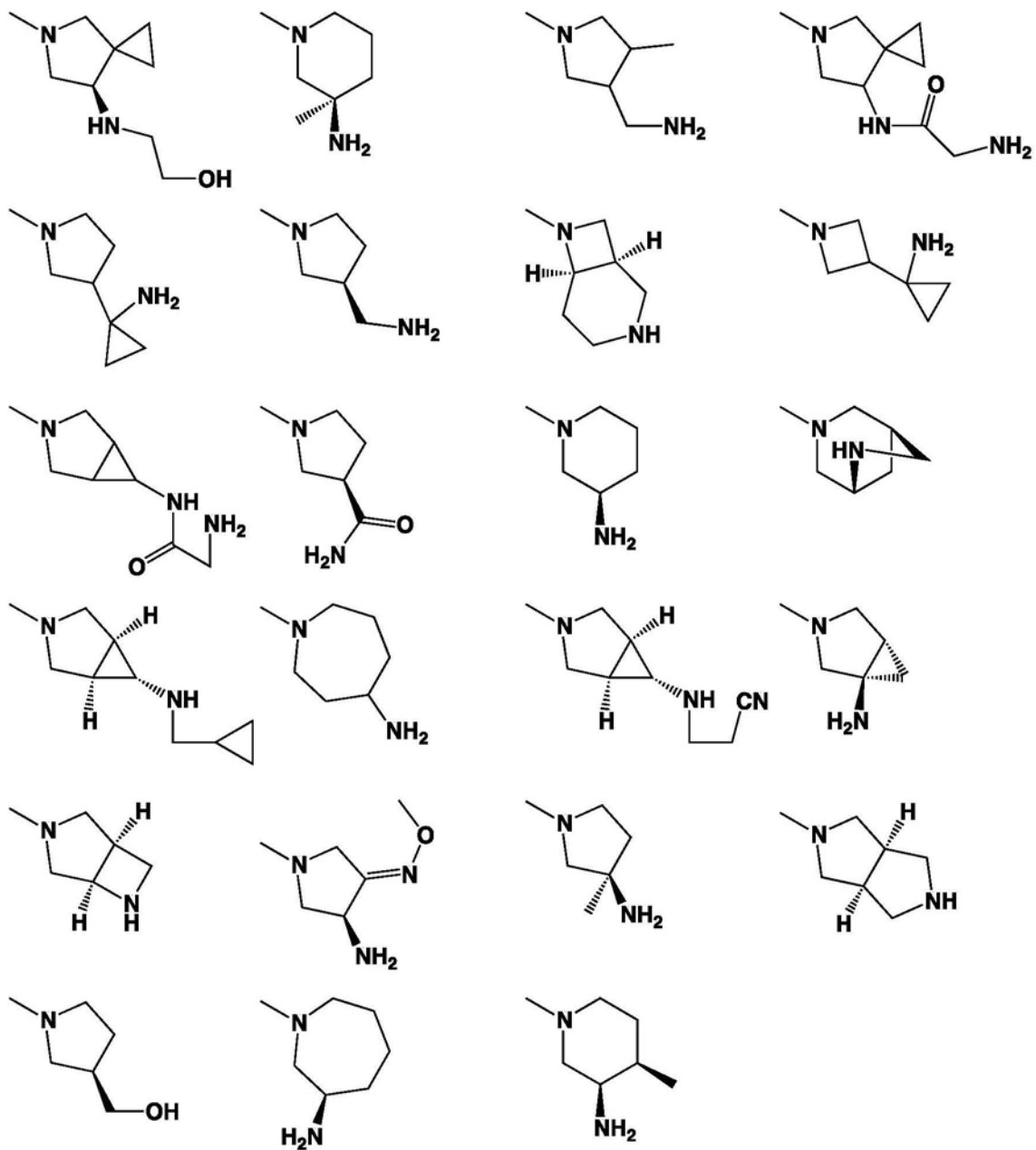
[0388]



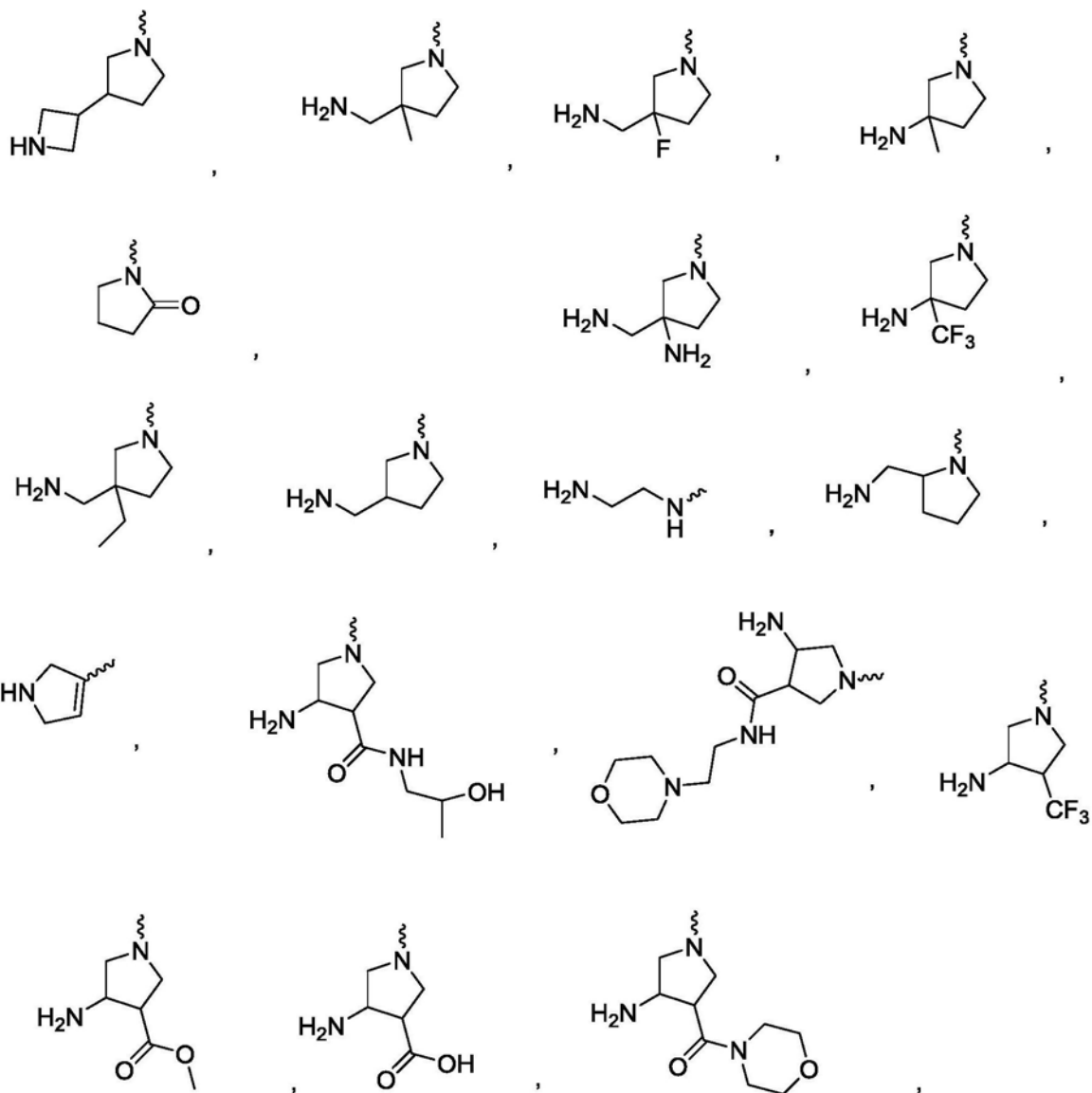
[0389]



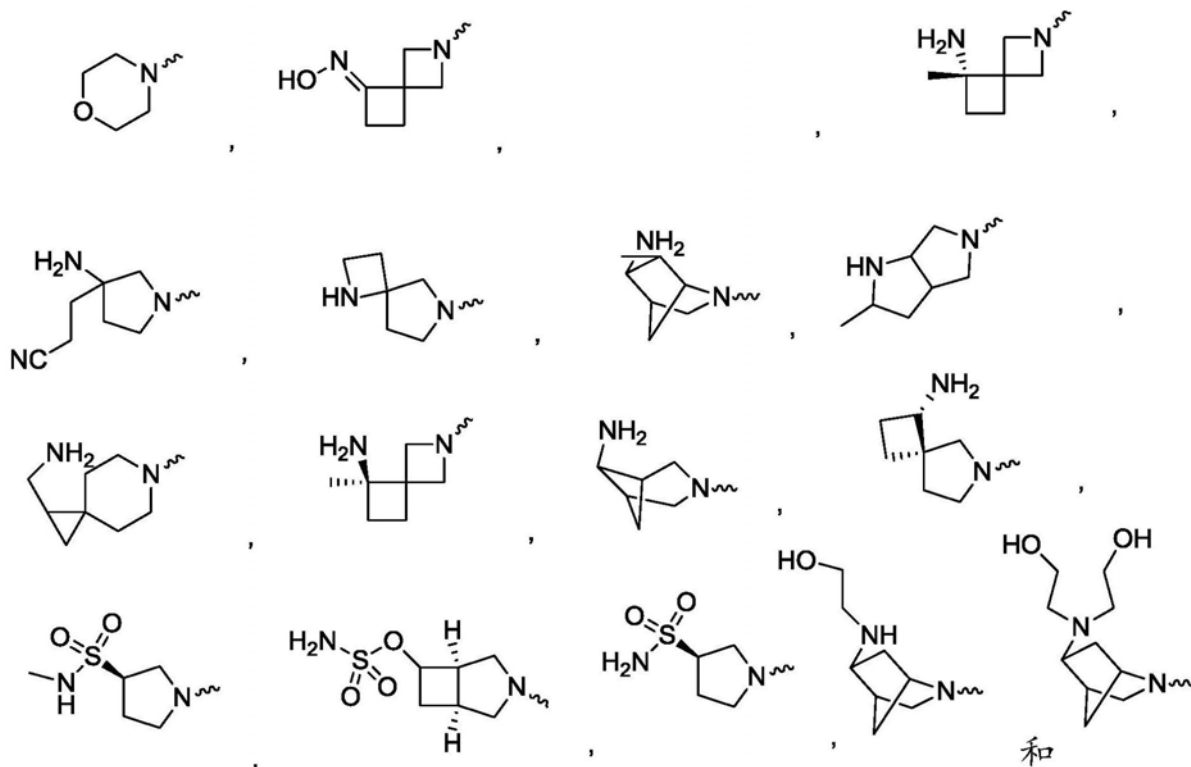
[0390]



[0391]

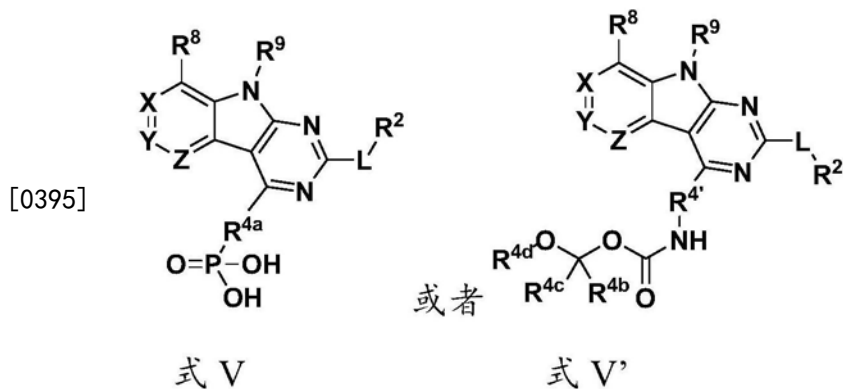


[0392]



[0393] 除了PCT/US2012/029104和本文公开的R<sup>4</sup>种类外,R<sup>4</sup>可以包括被=O取代的R<sup>4</sup>取代基,例如吡咯烷酮或哌啶酮。

[0394] R<sup>4</sup>还可以是含前药的取代基,其中所述化合物具有式V或式V'的结构:



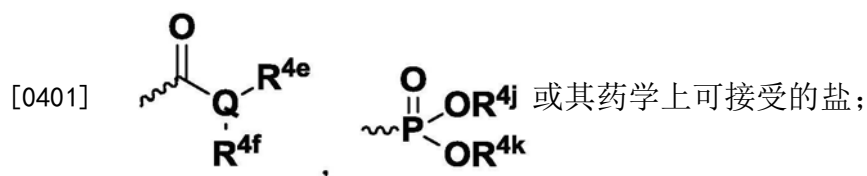
[0396] 或其药学上可接受的盐;

[0397] 其中,  $R^{4a}$  包含从如b)-d) 或者g)-i) 中的非前药  $R^4$  衍生的氧残基, 其中, 所述非前药  $R^4$  具有OH基团, 其中,  $R^4OH$  被  $R^{4a}$  中的氧残基替代, 并且其中, 所述氧残基与P连接;

[0398] 其中,  $R^{4'}$ -NH衍生自如b)-d) 或者g)-i) 中的非前药 $R^4$ , 其中, 所述非前药 $R^4$ 包含伯胺, 并且其中, 伯胺中的NH连接 $R^4$ 残基至C=O;

[0399] 其中,  $R^{4b}$  和  $R^{4c}$  独立地为 H 或者 C1-C6 烷基;

[0400] 其中,  $R^{4d}$  是



[0402] 其中,Q是CH或者N;

[0403] 其中, $R^{4e}$ 是 $(CR^{4g})_n$ -碱性胺,其中,每个 $R^{4g}$ 可以独立地是H或者C1-C3烷基;

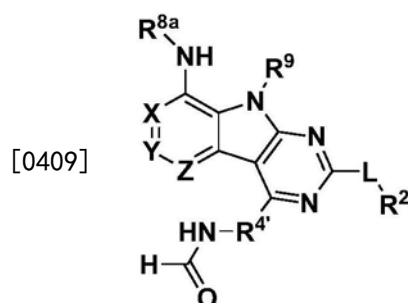
[0404] 其中,n是0-2;

[0405] 其中, $R^{4f}$ 是氢或者任选地被OH或者NH<sub>2</sub>取代的C1-C6烷基;

[0406] 其中, $R^{4e}$ 和 $R^{4f}$ 可以连接以形成环;

[0407] 其中, $R^{4j}$ 和 $R^{4k}$ 可以独立地是H或者C1-C8烃残基;

[0408]  $R^4$ 还可以是含有前药的取代基,其中,所述化合物具有式II”的结构



[0410] 式II”

[0411] 其中所述取代基与本文定义的那些相同。

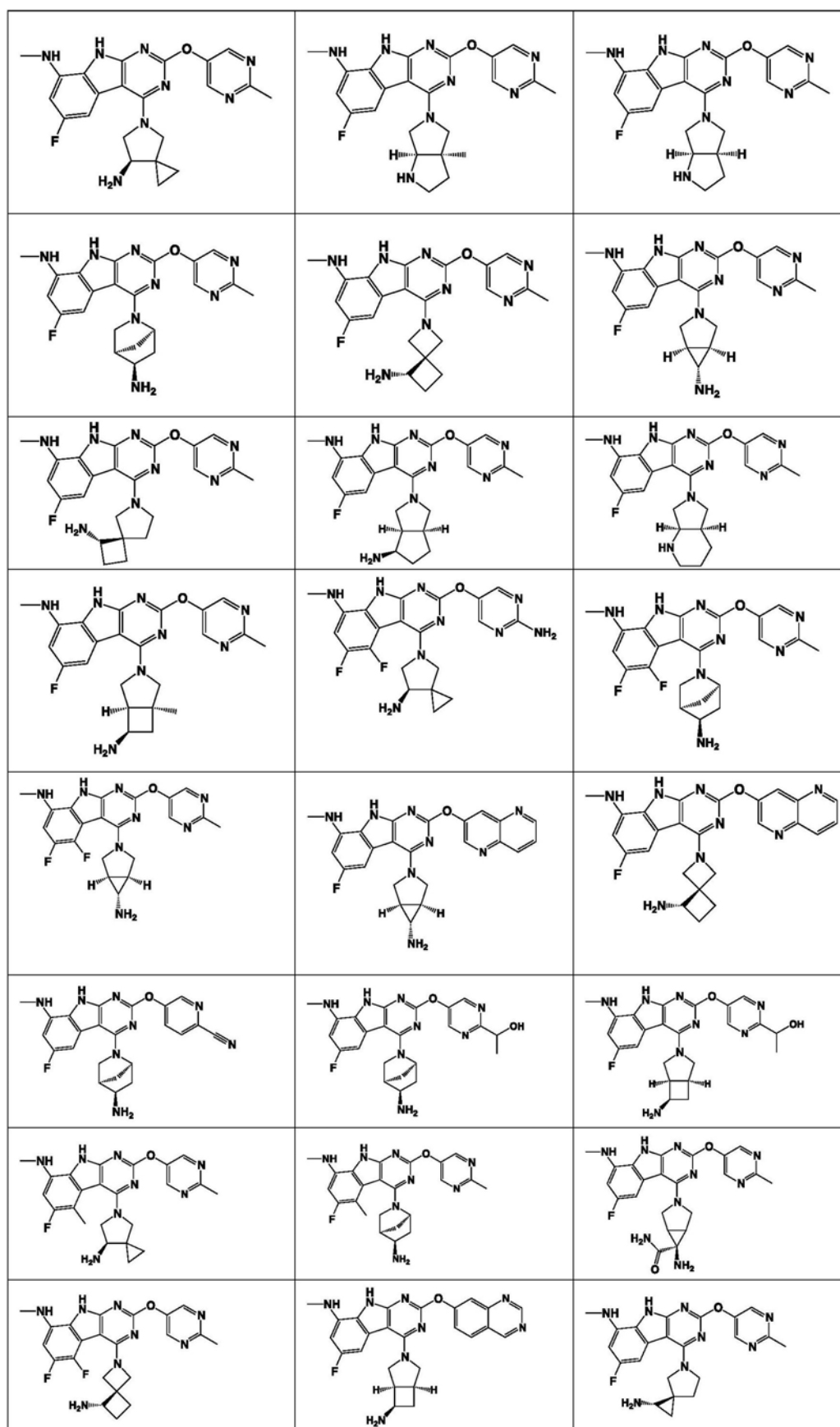
[0412]  $R^4$ 可以与 $R^2$ 连接以形成稠环,其中, $R^4$ 是连接至 $R^2$ 基团的5至15元烃基连接子,在所述连接子的主链中含有0-6个O,S或者N原子,其中,5至15元烃基连接子中的原子任选地被非干扰的取代基取代。在上面更详细地描述了该稠环。 $R^4$ 还可以与Z连接以形成稠环,本文更详细地讨论。

[0413] 所述化合物可以是实施例中所例示的化合物的一种。

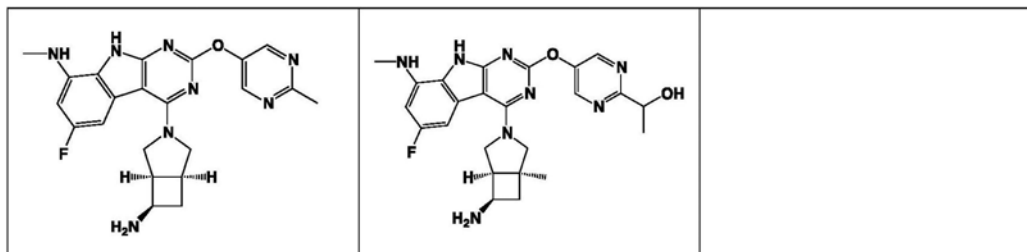
[0414] 在一些方面,表7的化合物或者在PCT/US2012/029104中记载的任何化合物可以是与本文描述的新的前药相关的活性基团。

[0415] 表7

[0416]



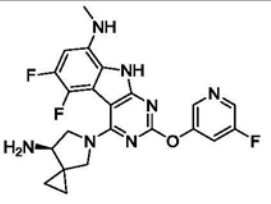
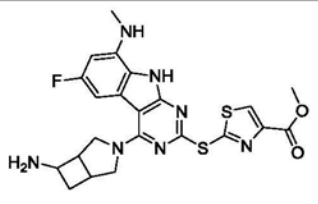
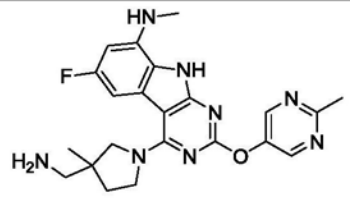
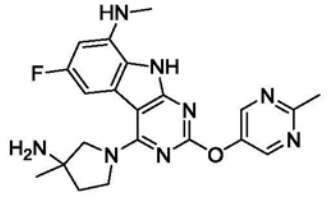
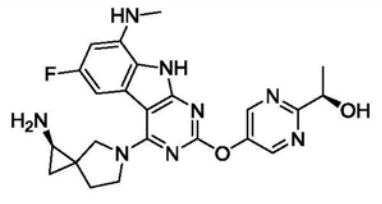
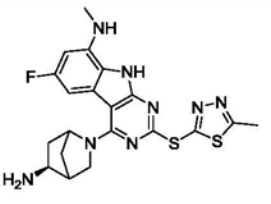
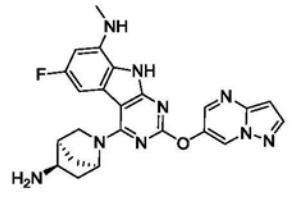
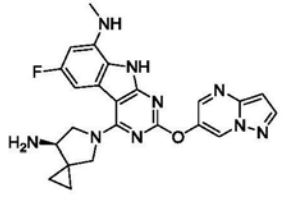
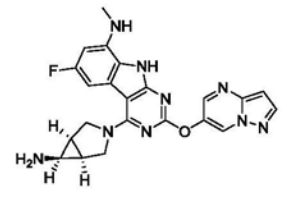
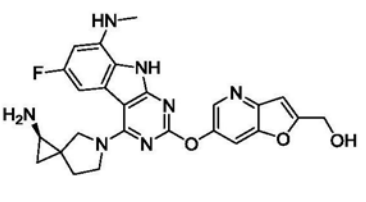
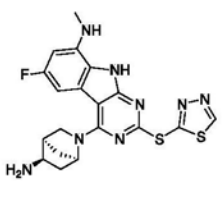
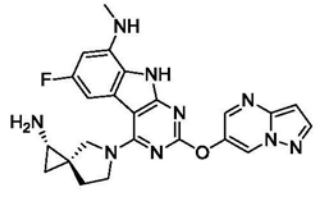
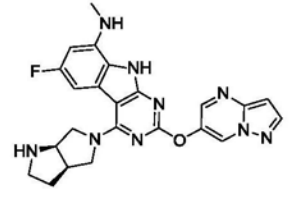
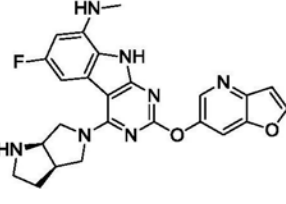
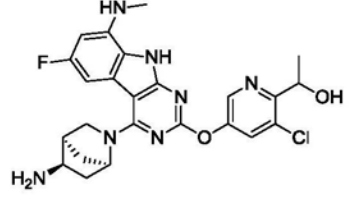
[0417]



[0418] 下面的表8中的新的化合物种类未在PCT/US2012/029104中公开。

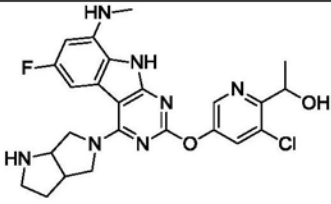
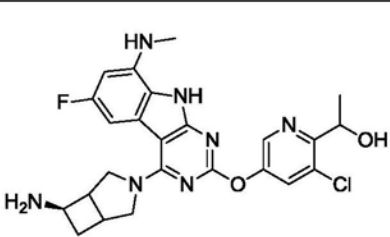
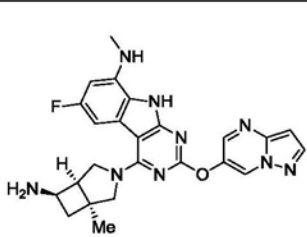
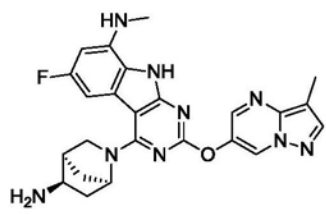
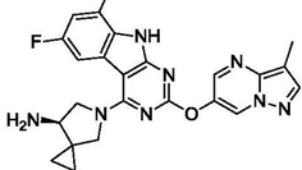
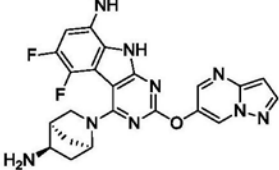
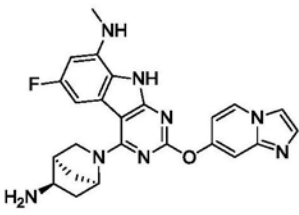
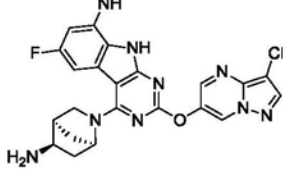
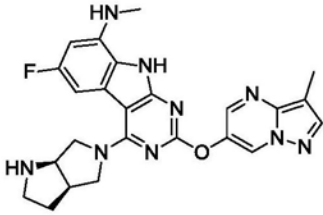
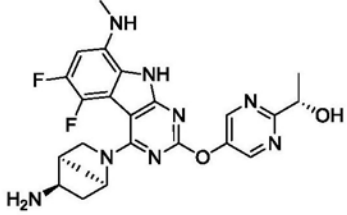
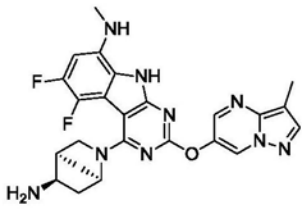
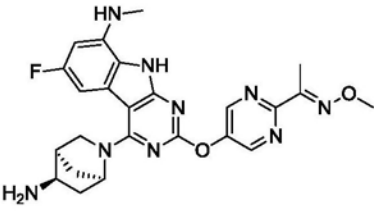
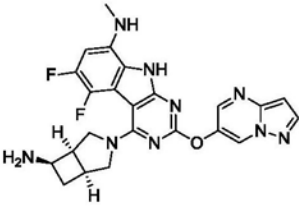
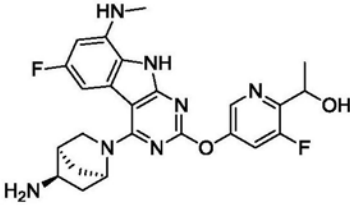
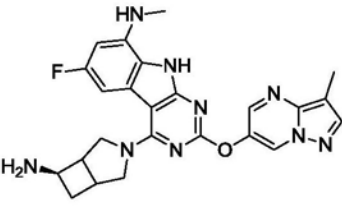
[0419] 表8

[0420]

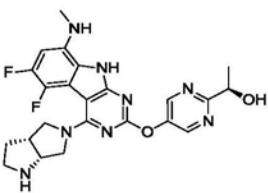
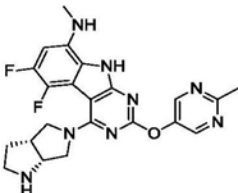
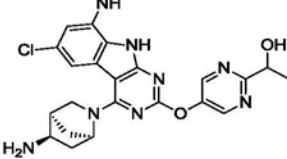
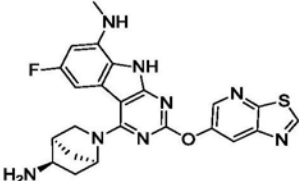
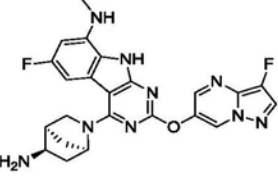
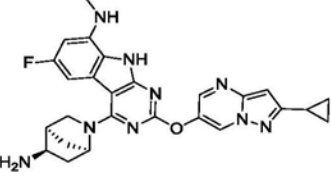
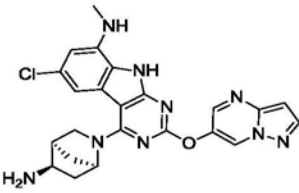
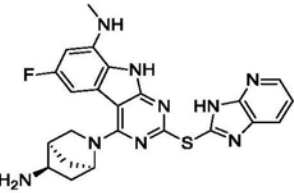
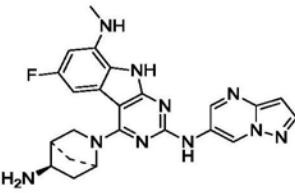
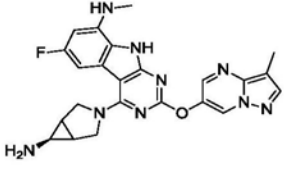
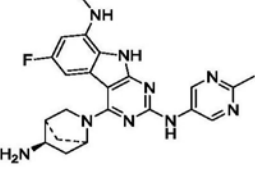
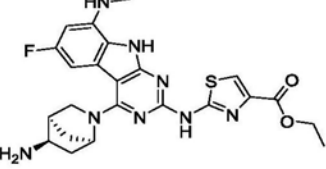
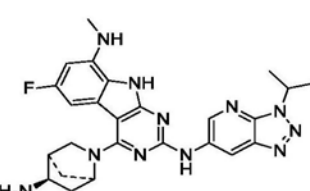
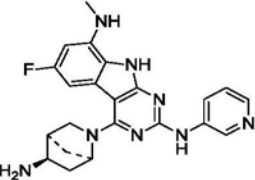
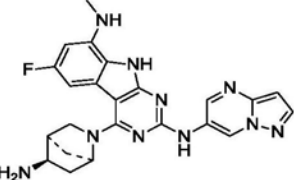
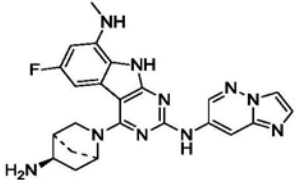
 10.1	 10.2	 10.3
 10.4	 10.5	 10.6
 10.7	 10.8	 10.9
 10.10	 10.11	 10.12
 10.13	 10.14	 10.15



[0421]

 <p>10.16</p>	 <p>10.17</p>	 <p>10.18</p>
 <p>10.19</p>	 <p>10.20</p>	 <p>10.21</p>
 <p>10.22</p>	 <p>10.23</p>	 <p>10.24</p>
 <p>10.25</p>	 <p>10.26</p>	 <p>10.27</p>
 <p>10.28</p>	 <p>10.29</p>	 <p>10.30</p>

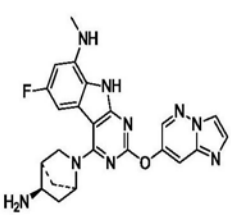
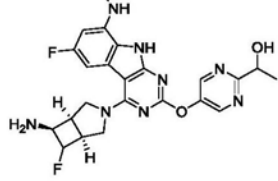
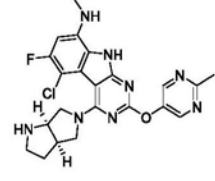
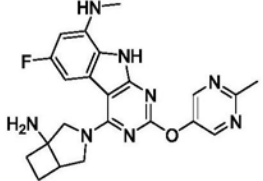
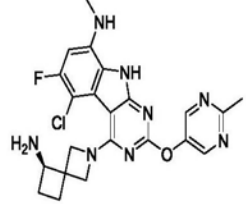
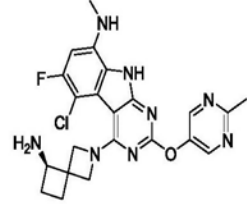
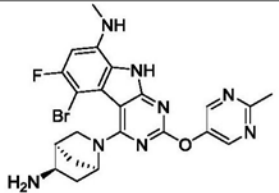
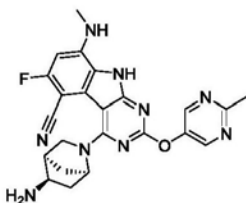
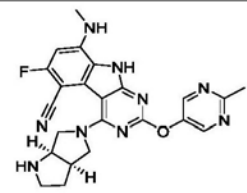
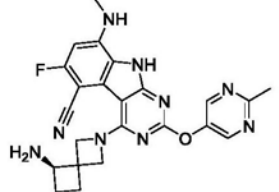
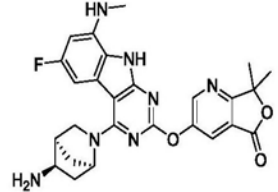
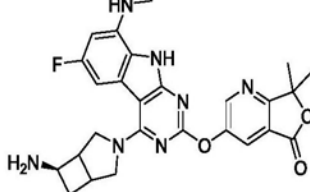
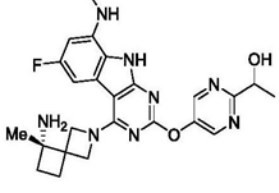
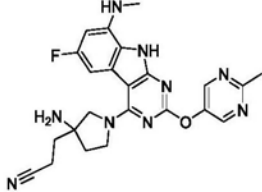
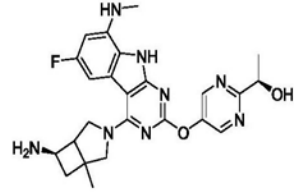
[0422]

 10.31	 10.32	 10.33
 10.34	 10.35	 10.36
 10.37	 10.38	 10.39
 10.40		
 10.41	 10.42	 10.43
 10.44	 10.45	 10.46

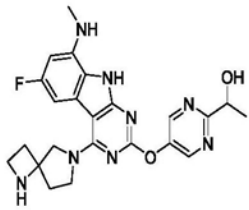
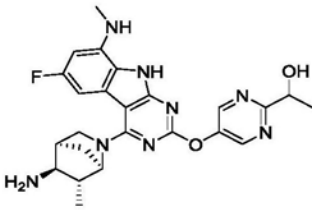
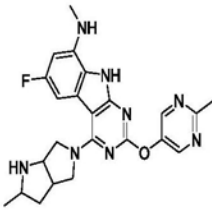
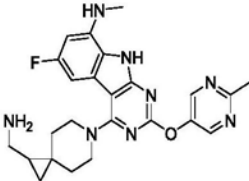
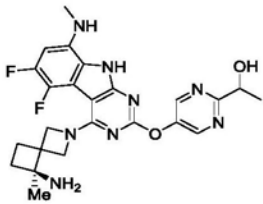
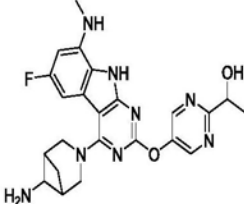
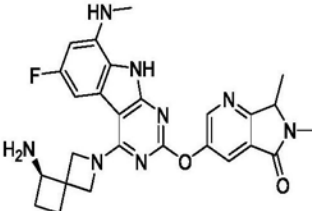
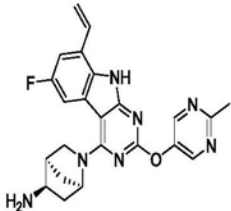
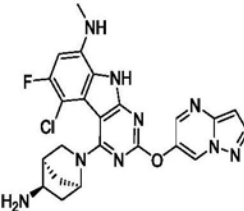
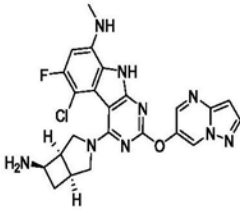
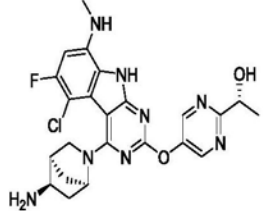
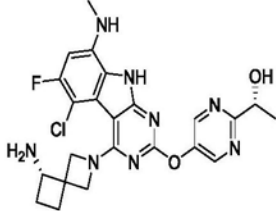
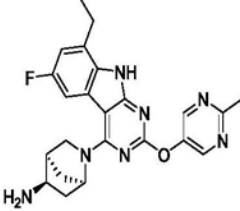
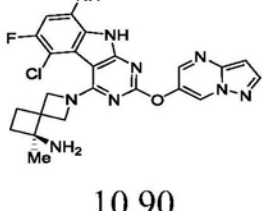
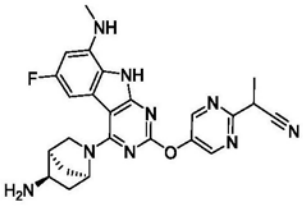
[0423]

<p>10.44</p> <p>10.47</p>	<p>10.45</p> <p>10.48</p>	<p>10.46</p> <p>10.49</p>
<p>10.50</p>	<p>10.51</p>	<p>10.52</p>
<p>10.53</p>	<p>10.54</p>	<p>10.55</p>
<p>10.56</p>	<p>10.57</p>	<p>10.58</p>
<p>10.59</p>	<p>10.60</p>	<p>10.61</p>

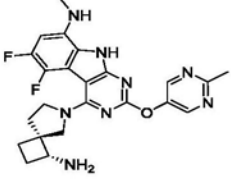
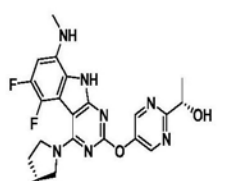
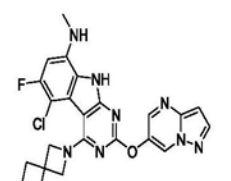
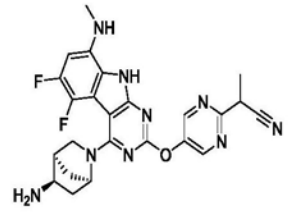
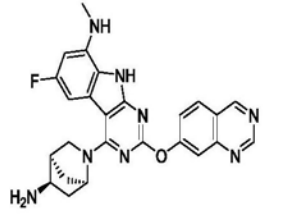
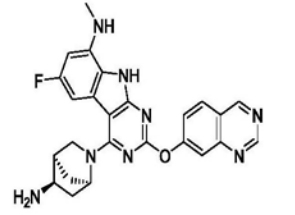
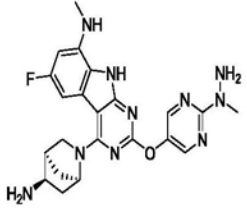
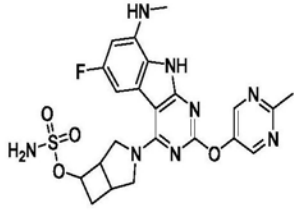
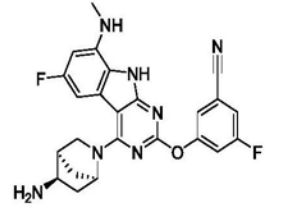
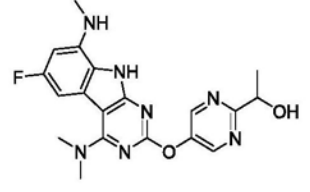
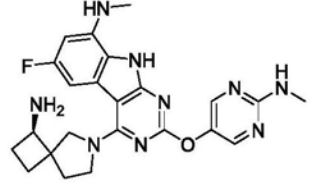
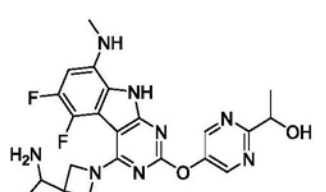
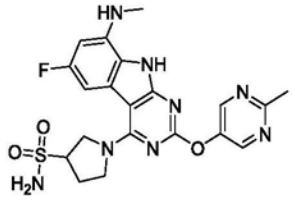
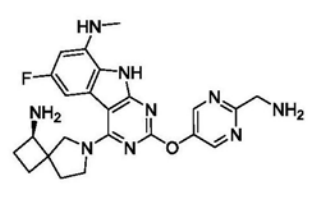
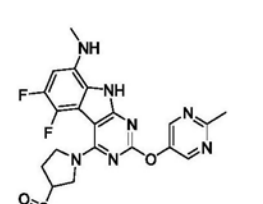
[0424]

 10.62	 10.63	 10.64
 10.65	 10.66	 10.67
 10.68	 10.69	 10.70
 10.71	 10.72	 10.73
 10.74	 10.75	 10.76

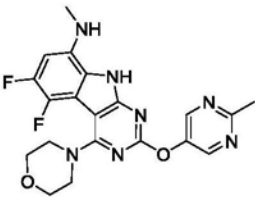
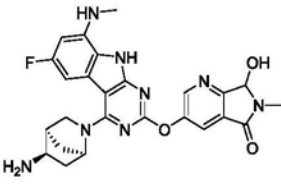
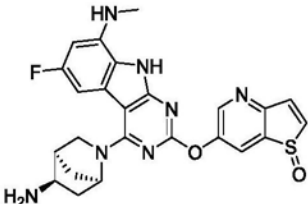
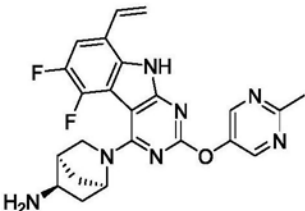
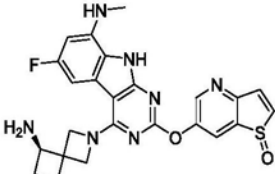
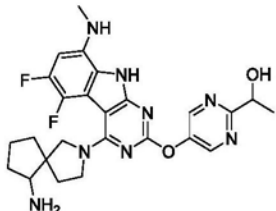
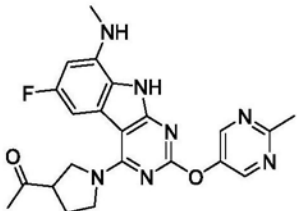
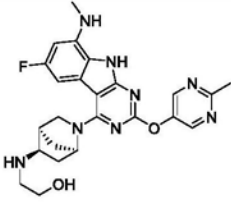
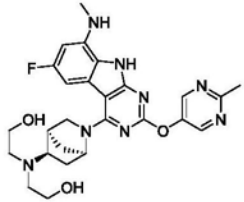
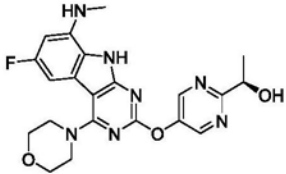
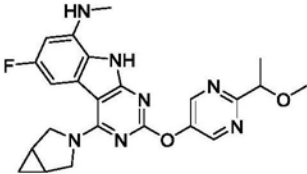
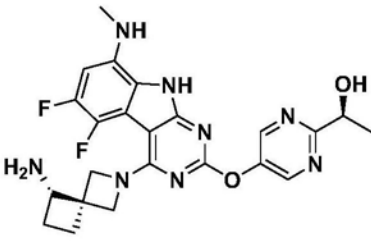
[0425]

 10.77	 10.78	 10.79
 10.80	 10.81	 10.82
 10.83	 10.84	 10.85
 10.86	 10.87	 10.88
 10.89	 10.90	 10.91

[0426]

 <p>10.92</p>	 <p>10.93</p>	 <p>10.94</p>
 <p>10.95</p>	 <p>10.96</p>	 <p>10.97</p>
 <p>10.98</p>	 <p>10.99</p>	 <p>10.100</p>
 <p>10.101</p>	 <p>10.102</p>	 <p>10.103</p>
 <p>10.104</p>	 <p>10.105</p>	 <p>10.106</p>

[0427]

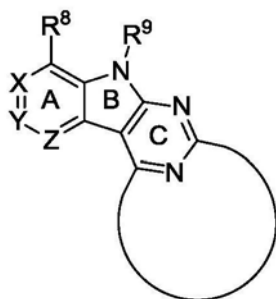
 <p>10.107</p>	 <p>10.108</p>	 <p>10.109</p>
 <p>10.110</p>	 <p>10.111</p>	 <p>10.112</p>
 <p>10.113</p>	 <p>10.114</p>	 <p>10.115</p>
 <p>10.116</p>	 <p>10.117</p>	 <p>10.118</p>

[0428] 在一些方面,表8中的化合物具有比PCT/US2012/029104中公开的活性最高的化合物种类出乎意料更高的活性,或者预期具有比PCT/US2012/029104中公开的化合物更低的活性但却具有出乎意料更高的活性。在一些方面,表8中的化合物或者本文的其他化合物的 hERG IC<sub>50</sub>值比PCT/US2012/029104中公开的活性最高的化合物种类出乎意料地更高。

[0429] 当本文的化合物(诸如具有式I的化合物)包含一个或者多个手性中心时,还涉及光学纯的形式以及立体异构体或对映体的混合物。

[0430] R<sup>2</sup>可以与R<sup>4</sup>连接以形成与ABC环稠合的环。虽然不被理论所束缚,然而效力和/或选择性可以增加,因为当R<sup>2</sup>与R<sup>4</sup>连接以形成稠环时构象熵减小。下面的过于简化的结构,其不显示L,R<sup>2</sup>和R<sup>4</sup>的细节,示出R<sup>2</sup>与R<sup>4</sup>连接形成与ABC环稠合的环。

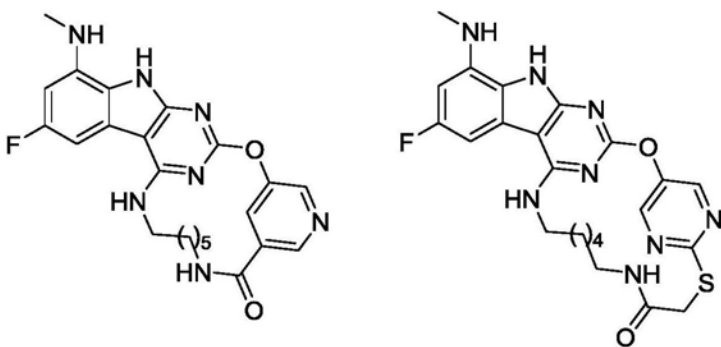
[0431]



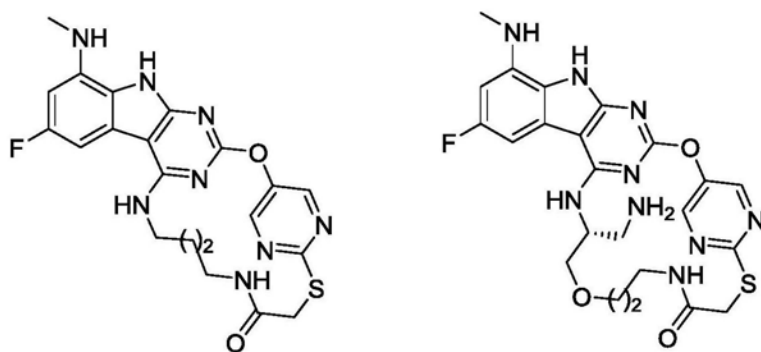
[0432] 当是稠环的一部分时,  $R^2$  可以是本文记载的环。虽然不被理论所束缚, 但是当  $R^2$  与  $R^4$  的连接点避免空间位阻并且避免干扰化合物与酶的活性位点结合时是有用的。在一个方面, L 可以在其主链中具有单个成员, 诸如 O, S, NH, CH<sub>2</sub>, CHF 或者 CF<sub>2</sub>。在该情况下, 如果  $R^2$  的 6 元环与 L 和  $R^4$  连接, 那么  $R^4$  通过相对于与 L 的连接点的 6 元环的间位或者对位位置连接。如果  $R^2$  的 5 元环与 L 和  $R^4$  连接, 那么  $R^4$  可以通过  $R^2$  的 5 元环上的除了 L 连接到  $R^2$  的位置之外的任何位置连接。当然, 对于 5 元环, 可能使连接点处于与连接到 L 的原子隔两个原子的原子处。到  $R^2$  的 6 元或者 5 元环的连接点可以是碳或者合适的杂原子, 诸如环中的氮。

[0433] 例如, 如果  $R^2$  是本文所述的 6 元环, 例如, 6 元芳基, 杂芳基, 非芳基或非杂芳基环, 那么  $R^2$  可以通过相对于与 L 的连接点的  $R^2$  的 6 元环的间位或者对位位置连接到  $R^4$ 。

[0434] 作为说明, 其中  $R^2$  可以与  $R^4$  连接以在间位处形成稠环的化合物的例子包括下面的第一化合物。其中  $R^2$  可以与  $R^4$  连接以在对位处形成稠环的化合物的例子包括下面的最后三个化合物。



[0435]





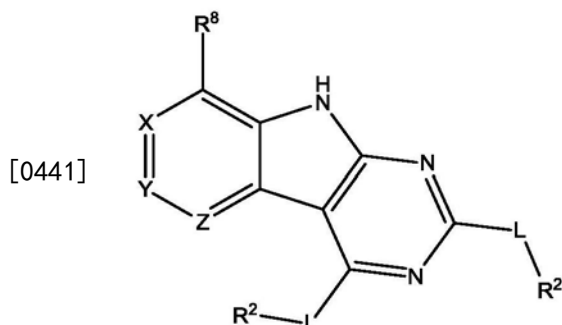
[0436] 如果L在其主链中具有单个成员并且R<sup>2</sup>是如本文所述的5元环,例如,5元芳基,杂芳基,非芳基或非杂芳基环,那么第一位置是连接到L的环成员。第二位置是在五元环中处于与第一位置相邻的位置处的环成员。第三位置是在五元环中处于与第二位置相邻的位置处的环成员。在一些方面,当L在其主链中包含单个成员,R<sup>2</sup>可以通过5元环中的第三位置与R<sup>4</sup>连接以避免任何空间位阻或者对酶结合的干扰。

[0437] 然而,R<sup>2</sup>可以含有一个以上的环。如果R<sup>2</sup>是多环取代基,那么到R<sup>4</sup>的连接点可以足够远以避免空间位阻和对酶结合的其它干扰,如果连接点不在与L相邻的环上。另外,在一些方面,当L在其主链中具有一个以上的成员时,诸如SCH<sub>2</sub>,OCH<sub>2</sub>,NHCH<sub>2</sub>,CH=CH,CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>,SCH<sub>2</sub>CONH,OCH<sub>2</sub>CONH,NHCH<sub>2</sub>CONH,OCH<sub>2</sub>CH=CH或者SCH<sub>2</sub>CH=CH,那么R<sup>2</sup>到R<sup>4</sup>的连接点可以足够远以避免空间位阻和对酶结合的其它干扰。

[0438] R<sup>4</sup>在这种情况下可以是5至15元,诸如9至12元烃基残基连接子并且在连接到R<sup>2</sup>基团的烃基残基连接子的主链中可以包含0-6个O,S或N原子,其中所述5-15元烃基残基连接子中的原子可以任选地被非干扰的取代基取代。在一些方面中,烃基残基连接子可以是饱和的,部分不饱和的,或不饱和的。任选的取代基包括本文记载的任何非干扰的取代基,包括任选地在主链中包含杂原子的烃基残基,该主链反过来又可以被非干扰的取代基任选地取代。烃基残基可以是C1-C10烃基残基,例如C1-C10烷基,例如C3-C6环烷基和C1-C6烷基。相邻的任选的取代基可以形成稠环。任选的取代基的实例可以是一个或多个卤素,例如Cl或F,酰胺,OH,=O,氨基,氨基C1-C6环烷基和氨基C1-C6烷基。在一些方面中,可以形成酰胺,例如,当C=O与烃基残基连接子的主链中的氮相邻时。

[0439] 当在结合构象中时,R<sup>4</sup>连接子将对A,B和C环的平面上方的溶剂空间开放,因此预期对GyrB/ParE结合口袋底板有很小的干扰,而不管任选地取代的连接子的大小。此外,在离连接了R<sup>4</sup>连接子的C约5 Å的距离处,GyrB/ParE结合口袋底板的一部分对溶剂空间开放,从而允许连接子在A,B和C环上方和下方均自由地运动。当然,药物设计中的实际考虑可能会限制连接子的大小,如所得药物的大小,这可能增加成本。

[0440] 还涉及制备该化合物的各种方法。用于由PCT/US2012/029104中的一类化合物覆盖的化合物种类的工艺可以通过其中公开的方法制备。除非另有说明,取代基与式I中的取代基相同。在一些方面,其中R<sup>4</sup>是通过仲胺或叔胺N连接到C环的任选地取代的仲胺或叔胺,所述方法包括用HR<sup>4</sup>处理



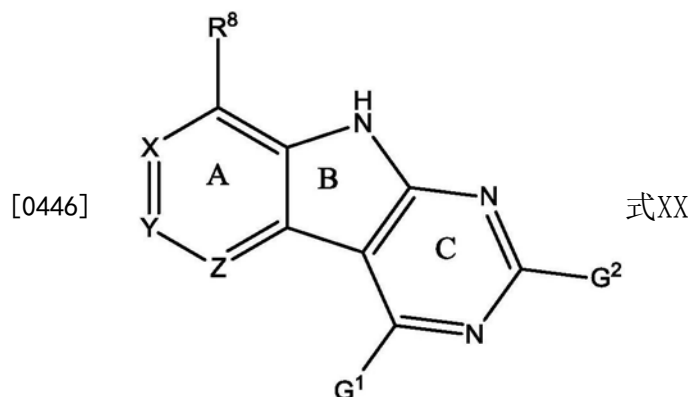
[0442] 以制备式I的化合物;以及任选地还包括在处理步骤之前,用保护基保护R<sup>8</sup>,

[0443] 或用保护基保护R<sup>4</sup>中的不是仲胺或叔胺N的胺,如果存在的话;并在处理步骤之后任选地除去保护基。

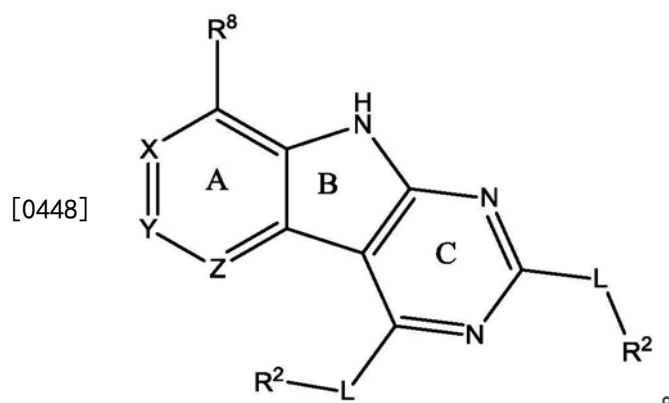
[0444] 保护基可用于化学选择性并且是本领域已知的。典型的保护基团包括叔丁氧羰基

(BOC) 和苄氧羰基 (Cbz)。当保护基为BOC时,酸可以用于脱保护,保护基团是Cbz时,催化氢化可用于脱保护。

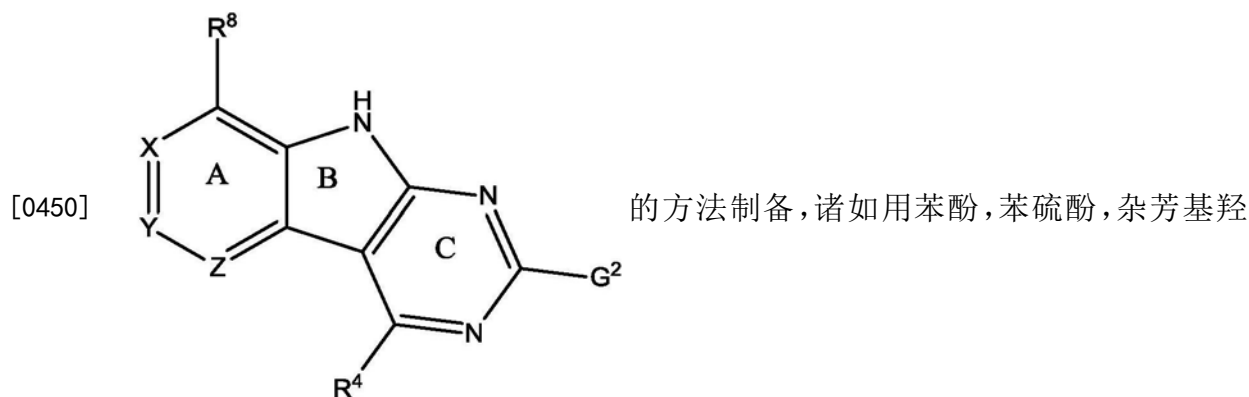
[0445] 在紧邻上面的处理步骤之前,该方法可以进一步包括使式XX的化合物



[0447] 与 $R^2LH$ 在碱性条件下反应,其中 $G^1$ 和 $G^2$ 是独立地选自由Cl,Br,F,I,SR,SOR, $SO_2R$ , $OSO_2R$ 和O-苯并三唑(OBT)组成的组的离去基团;其中R可以是含有0-5个O,S或N原子,任选地被C1-4烷基,C1-4烷氧基,Cl,Br,F,I或者 $NO_2$ 取代的C1-8烷基,芳基或杂芳基,诸如甲基,苄基和对甲氧基苄基,使化合物具有以下结构

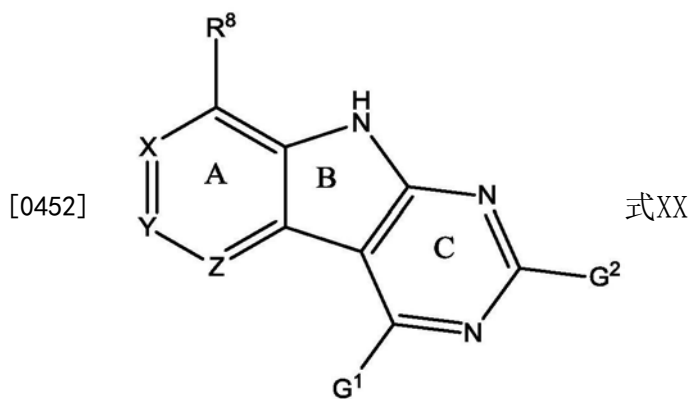


[0449] 在一些方面,其中 $R^4$ 是通过仲胺或叔胺N连接到C环的任选地取代的仲胺或叔胺的化合物也可使用包括用 $R^2LH$ 在碱性条件下处理

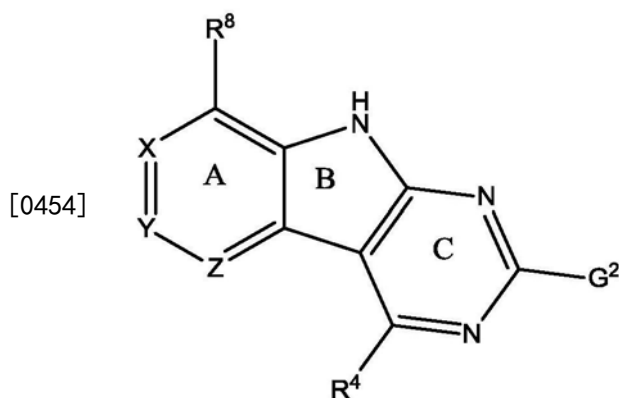


基或杂芳基硫醇的阴离子处理,其中 $G^2$ 是选自由Cl,Br,F和I组成的组的离去基团;以及任选地还包括在紧邻上面的处理步骤之前,用保护基保护 $R^8$ ,或用保护基保护 $R^4$ 中的不是仲胺或叔胺N的胺,如果存在的话;并在处理步骤之后使 $R^8$ 和 $R^4$ 去保护。

[0451] 在紧邻上面的处理步骤之前,所述方法还包括使式XX的化合物

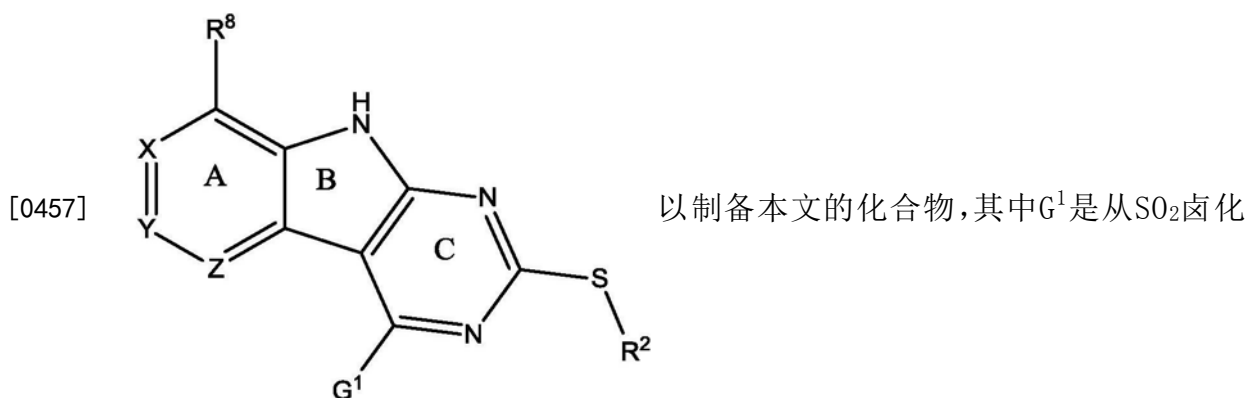


[0453] 与HR<sup>4</sup>反应以制备



[0455] 其中, G<sup>1</sup>是选自由Cl, Br, F和I组成的组的离去基团。

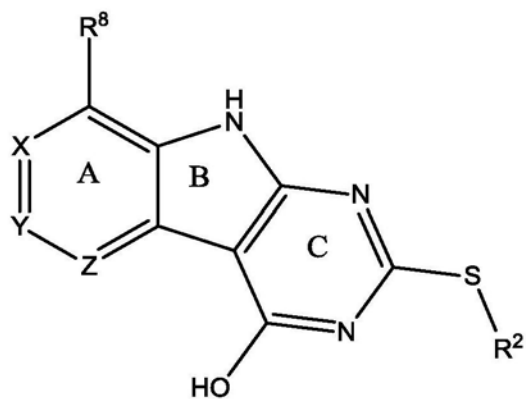
[0456] 在一些方面中, 当L是S时, 制备其中R<sup>4</sup>为通过仲胺或叔胺连接到C环的任选地取代的仲胺或叔胺的化合物的方法可包括用HR<sup>4</sup>处理



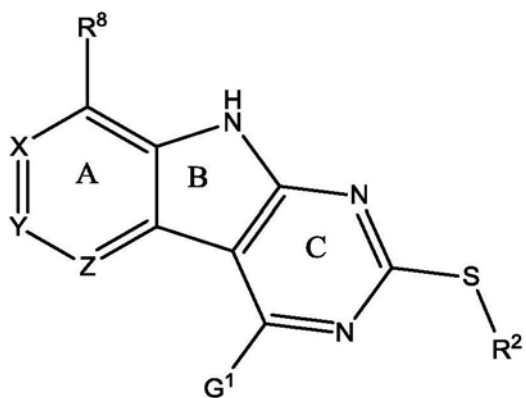
物, 双(2-氧代-3-恶唑烷基)膦(BOP), 或六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基膦(pyBOP)衍生的离去基团。此方法还可以任选地进一步包括, 在紧邻上面的处理步骤之前, 用保护基保护R<sup>8</sup>, 或用保护基保护R<sup>4</sup>中的不是仲胺或叔胺N的胺, 如果存在的话; 并在处理步骤之后使R<sup>8</sup>和R<sup>4</sup>去保护。

[0458] 在紧邻上面的处理步骤之前, 该工艺还可以包括使

[0459]

[0460] 与 $G^1X^1$ 反应以提供

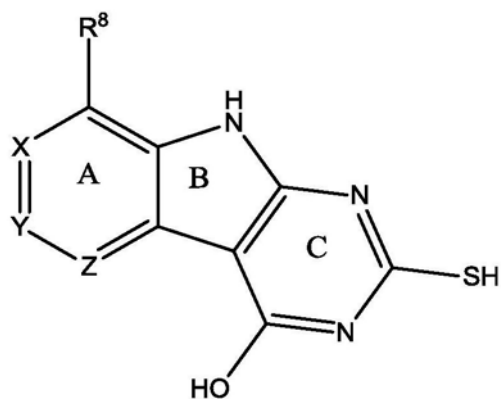
[0461]



[0462] 其中 $G^1X^1$ 是 $SO_2$ 卤化物,双(2-氧代-3-恶唑烷基)膦(BOP),或六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基膦(pyBOP)。

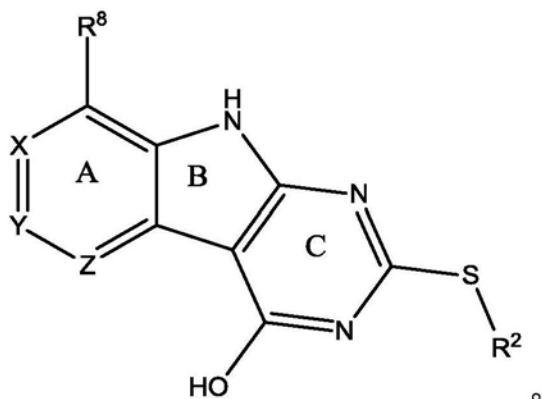
[0463] 在紧邻上面的处理步骤之前,该工艺还可以包括使

[0464]

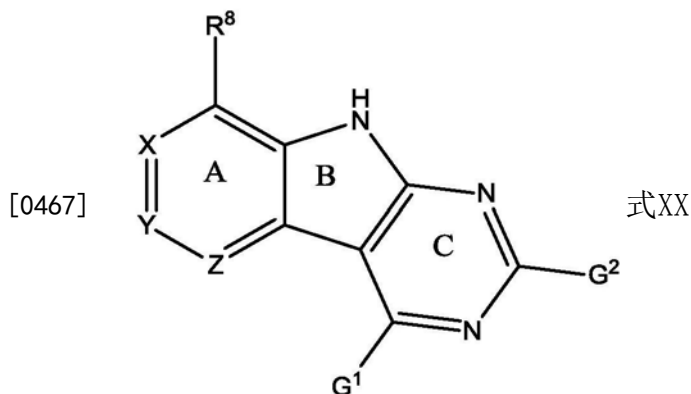


与 $R^2X^2$ 反应,其中 $X^2$ 是Br或者I以形成

[0465]



[0466] 在另一方面,中间体化合物具有式XX的结构:



[0468] 或者其胺保护的中间体;其中: $G^1$ 和 $G^2$ 是独立地选自由SH,OH,Cl,Br,F,I,SR,SOR, $SO_2R$ , $OSO_2R$ ,OAr和OBt组成的组的离去基团; $R$ 是C1-8烷基,芳基或杂芳基;Ar是包含0-5个O,S或N原子任选地被C1-4烷基,C1-4烷氧基,卤素或 $NO_2$ 取代的芳基或杂芳基;BT是苯并三唑; $R^8$ 是具有从A环上的碳连接点至 $R^8$ 中的终端原子的约1 Å至约5 Å的长度和具有约3.3 Å或以下的宽度的交互取代基;并且X,Y和Z独立地选自由N、 $CR^X$ 、 $CR^Y$ 和 $CR^Z$ 组成的组,假设X,Y和Z中不超过两个是N,其中, $R^X$ 是H或者具有从 $CR^X$ 中的碳至 $R^X$ 中的终端原子的约1 Å至约2 Å的长度的交互取代基;其中, $R^Y$ 是H或者具有从 $CR^Y$ 中的碳至 $R^Y$ 中的终端原子的约1 Å至约3 Å的长度的交互取代基;其中, $R^Z$ 是H或者具有从 $CR^Z$ 中的碳至 $R^Z$ 中的终端原子的约1 Å至约2 Å的长度的交互取代基;假设其中 $R^8$ 不是 $CH_3$ ,并且假设当 $R^8$ 是 $OCH_3$ 时,则 $R^X$ 和 $R^Y$ 不是OH。

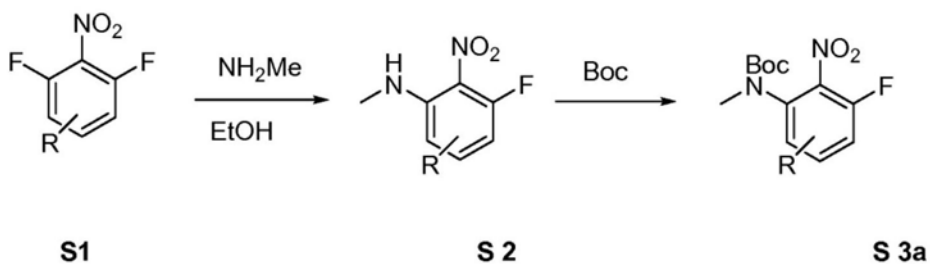
[0469] 当中间化合物是胺保护的中间体时,该化合物中的一个或多个氮原子可以被苄氧羰基(Cbz)或BOC保护。 $G^1$ 和 $G^2$ 可以是独立地选自由甲苯磺酸酯,甲磺酸酯,三氟甲磺酸甲酯,0-噻啉,0-苯基和0-吡啶组成的组的离去基团。

[0470] 以下方案概括反应步骤的各方面以制备本文的起始物料,中间体和化合物,其在实施例中详述。用于 $R^2$ 和 $R^4$ 取代基的起始物料可商购,或可通过本领域技术人员使用在文献中报道的方法制得。

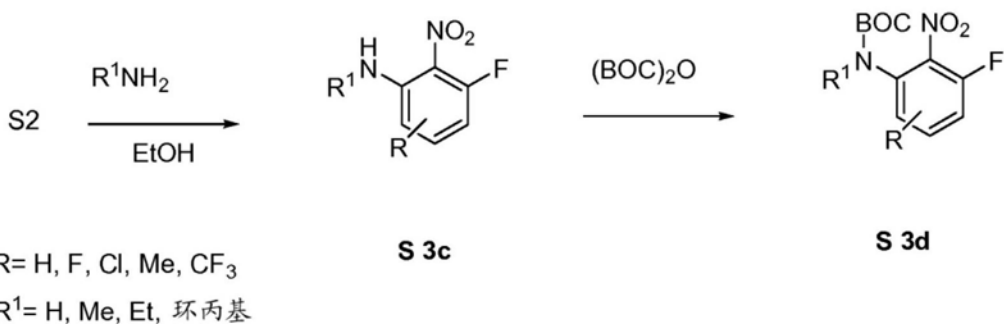
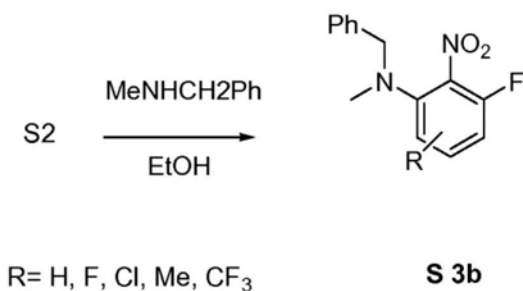
#### [0471] 1. 制备三环嘧啶[4,5-b]吡啶母核的一般步骤

[0472] 如方案1所示,多种胺和取代的胺可被引入到嘧啶并吡啶系统的A环中。邻氟硝基苯S1可以容易地被胺置换,得到邻氨基类似物S2。保护基可以通过在起始物料中并入(如在S 3b中)而引入或者在氟化芳基置换反应后引入(如在S 3c中)。对于烷基或烷氧基 $R^8$ 基团,硝化可用于将硝基基团引到 $R^8$ 基团邻位S3d。当硝化反应提供区域异构体的混合物时,色谱法可用于分离所需的异构体。

#### [0473] 方案1:用于制备取代的苯基起始物料的一般步骤

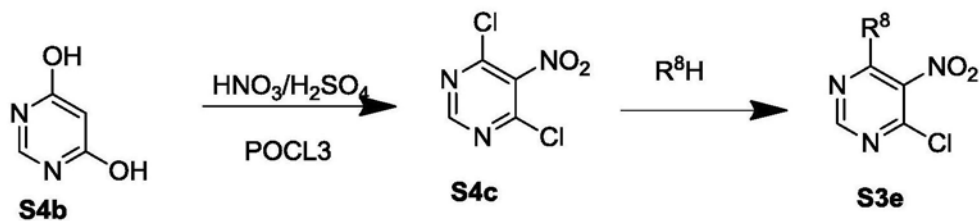


[0474]

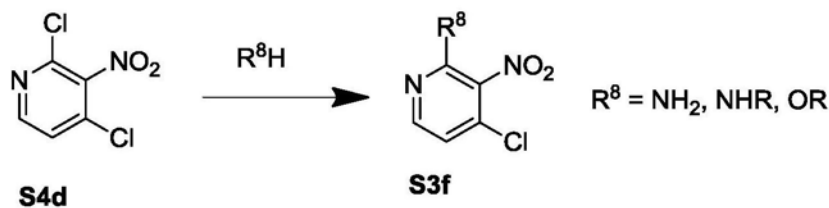


[0475] 方案2概述了用于制备各种各样的吡啶和嘧啶起始物料的一般方法。4,6-二羟基嘧啶的硝化之后是用POCl<sub>3</sub>将羟基转化成氯基得到中间体S4c。氯容易地被胺和醇置换以提供期望的中间体S3e。以类似的方式,可商购的吡啶S4d容易地被胺和醇取代以形成中间体S3f。

[0476] 方案2:用于制备取代的嘧啶和吡啶起始物料的一般步骤



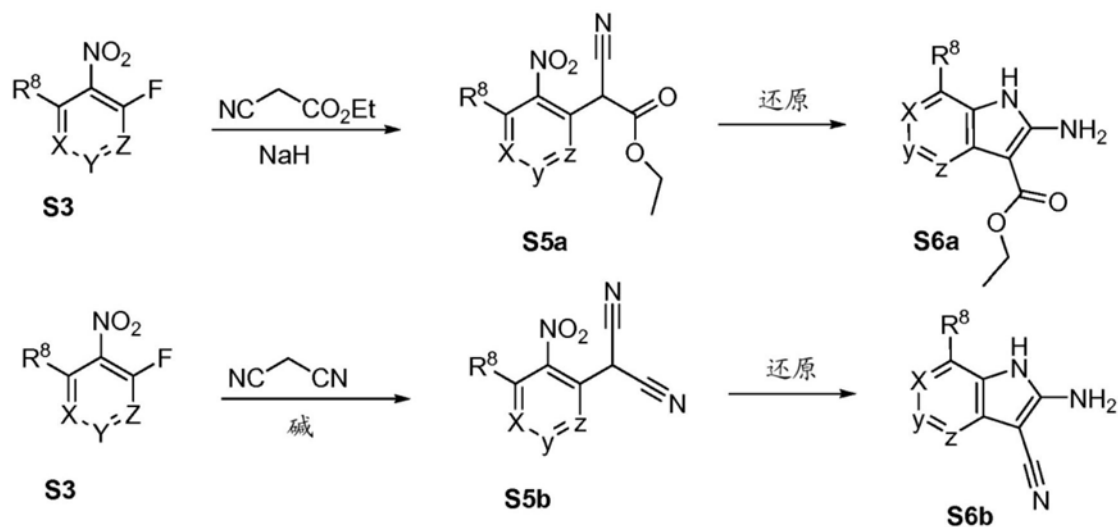
[0477]



[0478] 通过用氰基乙酸乙酯或氰基丙二酸盐处理然后在乙酸中用锌还原,将邻氟硝基芳烃S3转化(方案2)成吲哚和氮取代的吲哚S6a和S6b(吡咯并嘧啶和吡咯并吡啶),可选地可以用许多替代的还原剂如亚硫酸氢钠还原硝基基团。

[0479] 方案3: 吡啶中间体的形成

[0480]



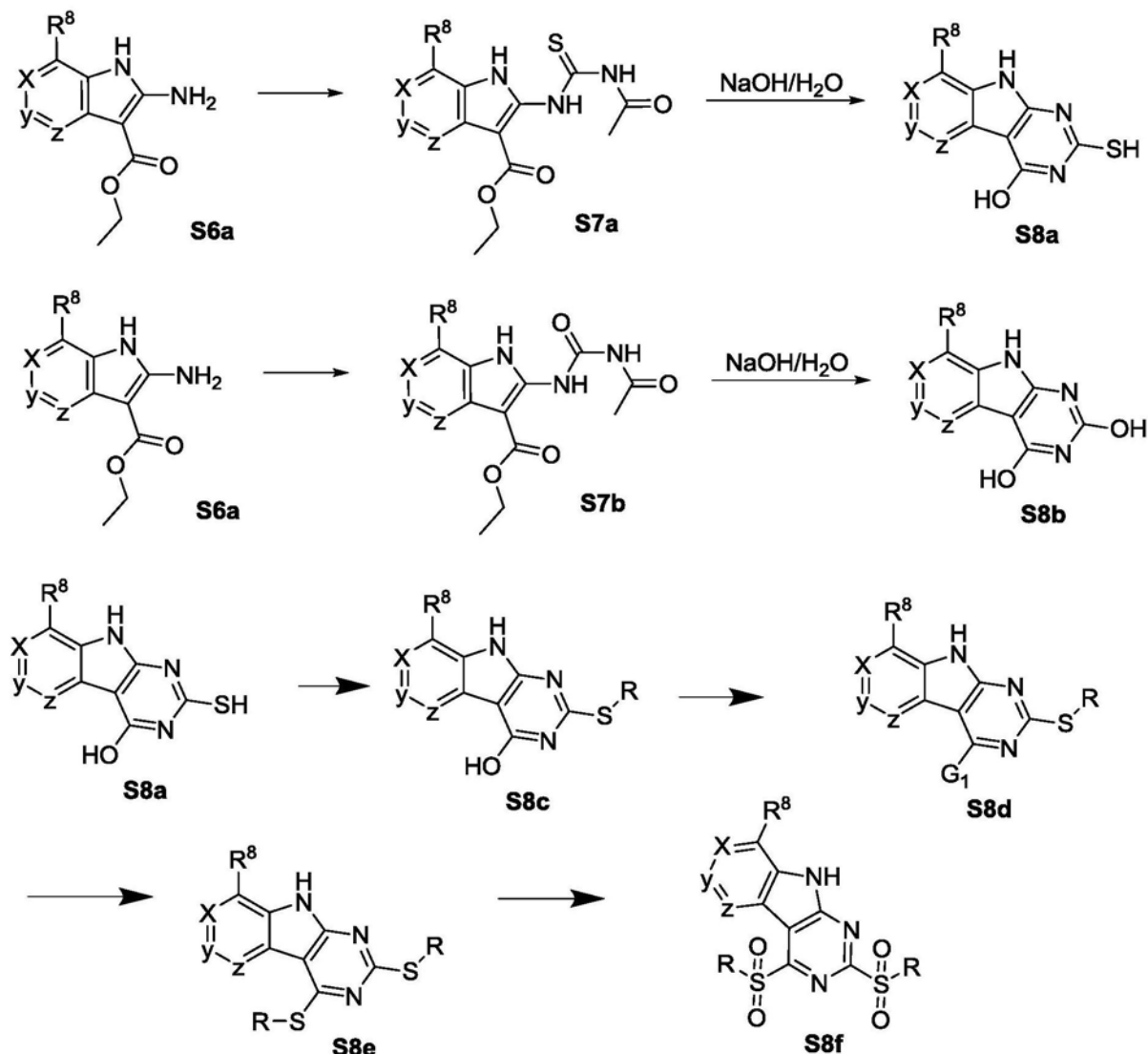
[0481] 如方案4所示,将吡啶中间体转化成三环中间体。氨基酯吡啶S6a与酰基异硫氰酸酯反应,然后用碱处理,提供三环S8a,其中SH处于2位并且OH处于4位。可选地,用酰基异硫氰酸酯然后碱处理提供S8b,其中OH取代基处于三环的2和4位。这些都是通用中间体,如S8a可以通过2-位硫的第一烷基化,然后利用诸如BOP或甲磺酰氯的试剂活化4位,然后用硫化物置换,然后用诸如砷的试剂氧化成双砷S8f而转化成双砷。

[0482] 方案4. 三环中间体的制备

[0483] 可选地,二羟基母核S8b可以转化成二氯三环S8g。氨基腈吡啶中间体S6b可以通过用二硫化碳和醇盐(alkoxide)处理以提供2,4-二硫酚三环的阴离子而转化成双砷。该中间体可以原位烷基化然后氧化以提供双砷S8f。

[0484] 方案4. 三环中间体的制备(cont.)

[0485]



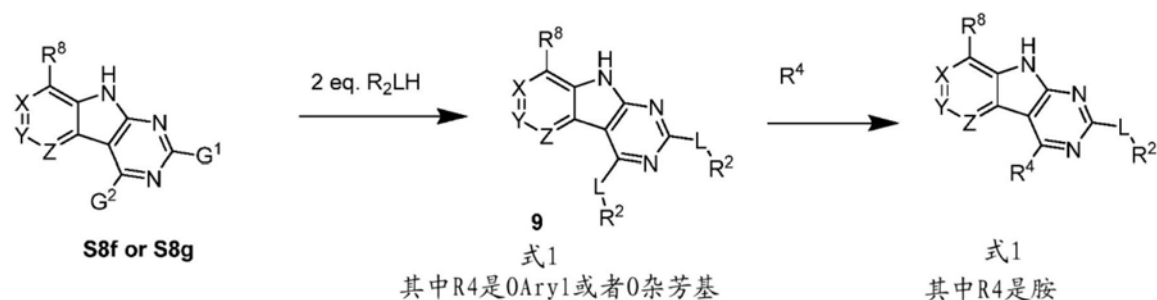
[0486] 2. 用于将三环母核转化成式I化合物的一般步骤

[0487] 存在多种方法用于将关键的三环中间体转化成式I化合物。

[0488] 在方案5中,任一中间体S8f或S8g可被转化成双芳氧基化合物9。当R<sup>4</sup>是醇盐的胺时,4位的芳氧基可以被胺或者醇置换以提供所需的式I化合物。在一些情况下,希望在S8中间体中/或R<sup>4</sup>基团上使用保护基团。在这些情况下,可能需要额外的步骤以去除保护基团。

[0489] 方案5:

[0490]



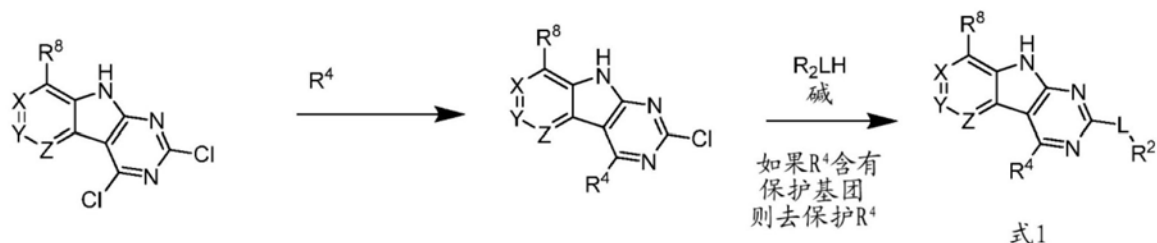
[0491] 作为可选的方法,可以首先用R<sup>4</sup>基团处理二氯三环中间体S8g,然后用R<sup>2</sup>OH的醇盐



置换2位(方案6)。通常该方法需要保护基团,尤其当二胺被用作 $R^4$ 基团时。在这些情况下,去除保护基团提供式I化合物。当使用昂贵的 $R^2OH$ 基团或者 $R^2$ 基团是富电子的时该方法特别有用。

[0492] 方案6:

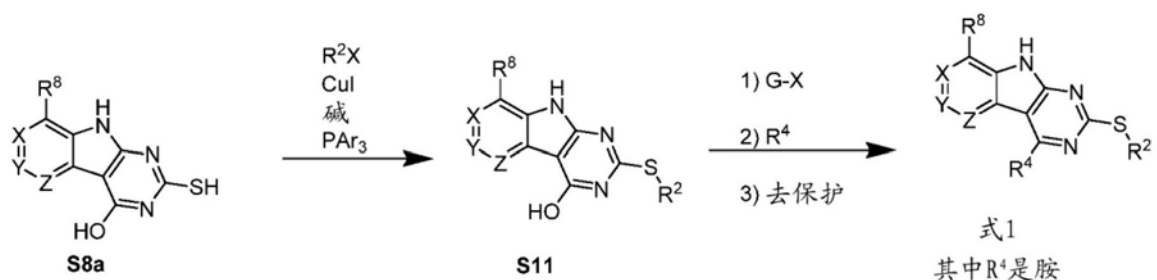
[0493]



[0494] 其中L为S的情况下,式I化合物可通过方案7中的方法直接从S8a制备。在该方法中,硫化物与芳基卤化物(优选碘或溴芳族)连接。通过诸如磺酰卤的试剂或如BOP的偶联试剂活化4位羟基,然后用胺置换,提供所需的式I化合物。

[0495] 方案7

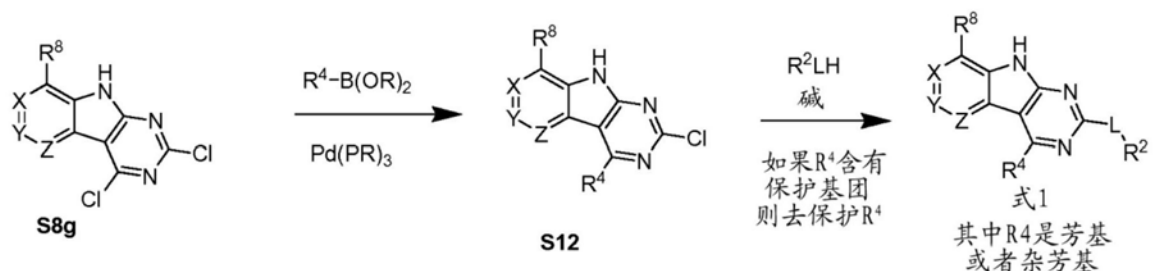
[0496]



[0497] 如方案8中所示,可以制备其中 $R^4$ 是芳基或杂芳基的式I化合物。在此情况下,使用Suzuki偶联条件将二氯中间体S8g连接到硼酸。然后用醇盐处理所得的产物以提供式I化合物。

[0498] 方案8:

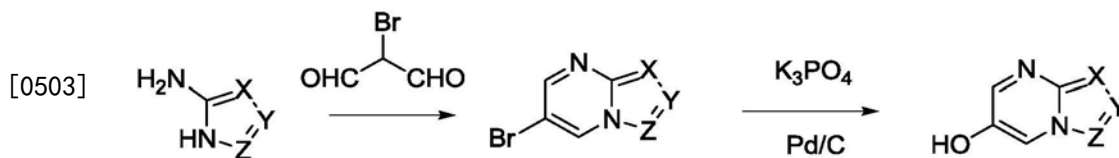
[0499]



[0500] 3. 用于制备R2中间体的一般步骤

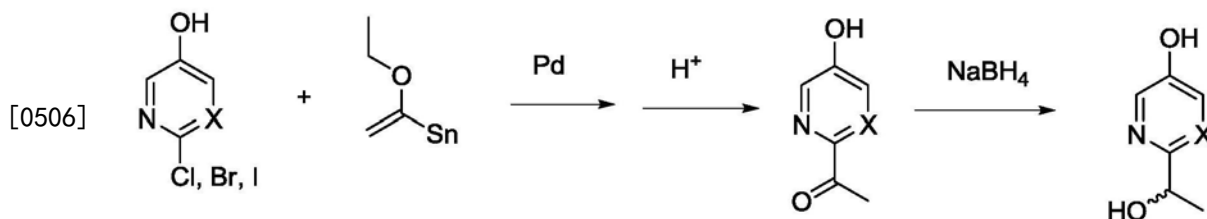
[0501] 下面的方案9中的环胺可以用溴代丙二醛处理以产生6/5双环化合物。钯或碱催化的溴代双环化合物的水解可以用于导致醇最终产物。

[0502] 方案9:



[0504] 根据方案10, 卤化物起始物料可通过催化的钯进行例如与(1-乙氧基乙烯基)三乙基甲锡烷的Stille偶联, 接着进行酸水解以形成酮中间体。然后酮中间体可被还原为醇, 例如通过硼氢化钠。

[0505] 方案10:

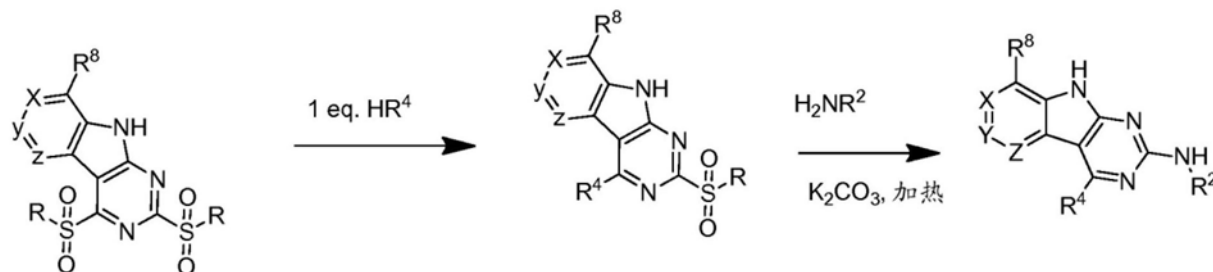


[0507] 4. 用于将三环母核转化成式I (L=NH或者L=CH<sub>2</sub>) 化合物的一般步骤

[0508] 根据下面的方案11, 用二胺R<sup>4</sup>和碱处理双磺。然后加入氨基R<sup>2</sup>。酸脱保护可以得到所需要的产物。更具体而言, 在室温下可以将一当量的HR<sup>4</sup>加入到双磺和一当量的K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>在NMP中的搅拌混合物中。12小时后, LC/MS可以指示反应完成。可以加入两个多当量的K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>和至少三个多当量的H<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>。然后该混合物可在至少110℃下加热超过3小时, 冷却到室温, TFA可以加入到该混合物中以除去保护基团。可以在减压下浓缩所得到的混合物并且制备HPLC分离得到目标化合物。

[0509] 方案11:

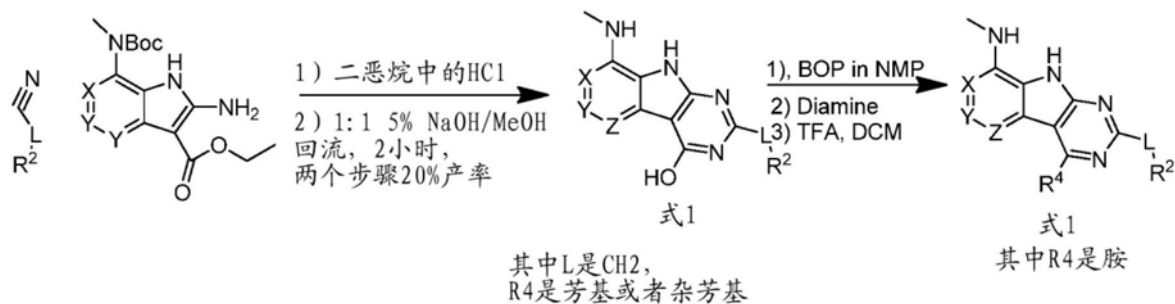
[0510]



[0511] 根据下面的方案12, Boc保护的甲胺吡啶羧酸酯和腈溶解于二恶烷中的HCl (g), 并搅拌过夜。所得溶液可被浓缩并且所得的残余物可用1:1的5%的NaOH水溶液和MeOH的混合溶液再溶解, 然后可以将溶液加热到回流, 以及LCMS可用于监测反应的进程。反应结束后, 可以将溶液中和, 例如用盐酸, 并浓缩。可将残余物纯化, 例如, 通过反相柱以提供三环嘧啶母核。然后该三环母核可以溶解在NMP中, 并且可加入偶联试剂BOP和碱如K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>。可以将得到的中间体用1至2当量的单保护的二胺处理, 得到的溶液可被搅拌过夜, TFA可以加入到该混合物中以除去保护基团。可以在减压下浓缩所得到的混合物并且制备HPLC分离以得到目标化合物。

[0512] 方案12:

[0513]



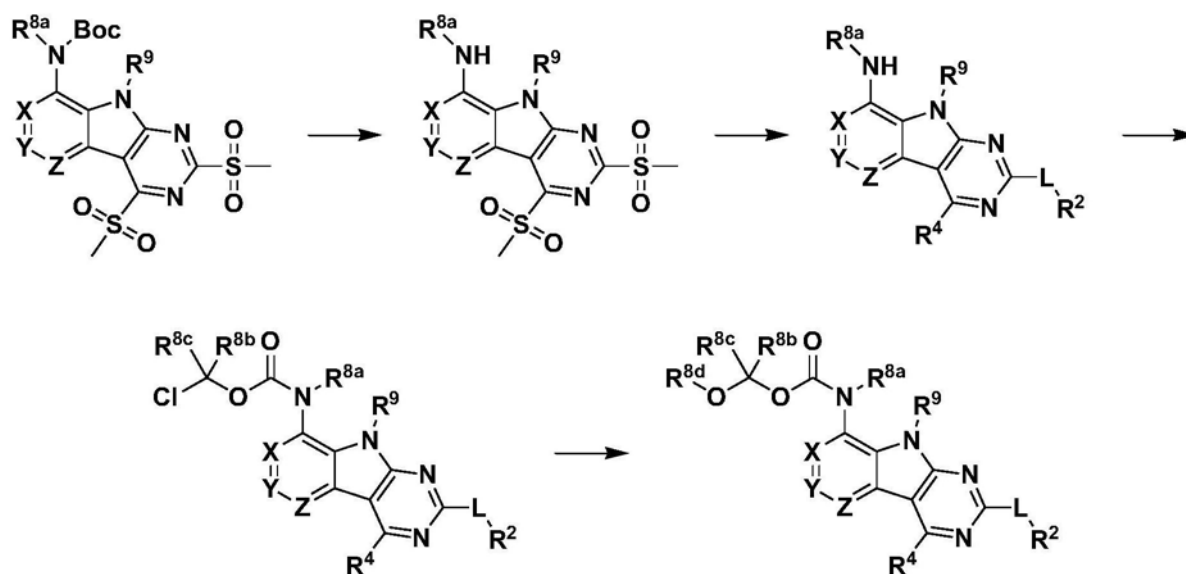
[0514] 使用双磺或二氯三环母核的类似的方法可用于制造具有下列连接子的化合物：  
CHF, CF<sub>2</sub>, SCH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>, NHCH<sub>2</sub>, CH=CH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, SCH<sub>2</sub>CONH, OCH<sub>2</sub>CONH, NHCH<sub>2</sub>CONH, OCH<sub>2</sub>CH=CH或者  
SCH<sub>2</sub>CH=CH。

[0515] 5. 用于将三环母核转化成式II, III, IV, V, 和V', 前药化合物的一般步骤

[0516] 根据下面的方案13, 双磺用例如酸脱保护。脱保护的化合物然后用HLR<sup>2</sup>和碱处理, 随后用HR<sup>4</sup>处理。该化合物用诸如氯代氯甲酸甲酯的氯代氯甲酸烷基酯处理。氯被R<sup>8d</sup>O<sup>-</sup>和碱置换。R<sup>4</sup>和R<sup>8d</sup>上的任何保护基均可被除去。

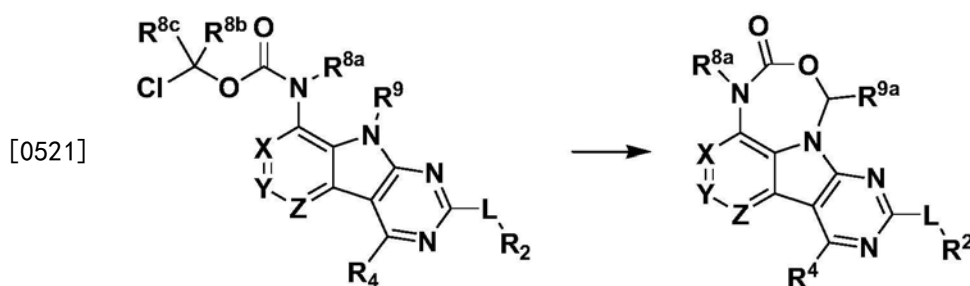
[0517] 方案13:

[0518]



[0519] 根据下面的方案14, 在诸如碘化钠的碘化物盐的存在下, 氯由氮 (R<sup>9</sup>=H) 通过分子内环化置换。R<sup>4</sup>中的保护基可以在如三氟乙酸的酸性条件下被除去。

[0520] 方案14:

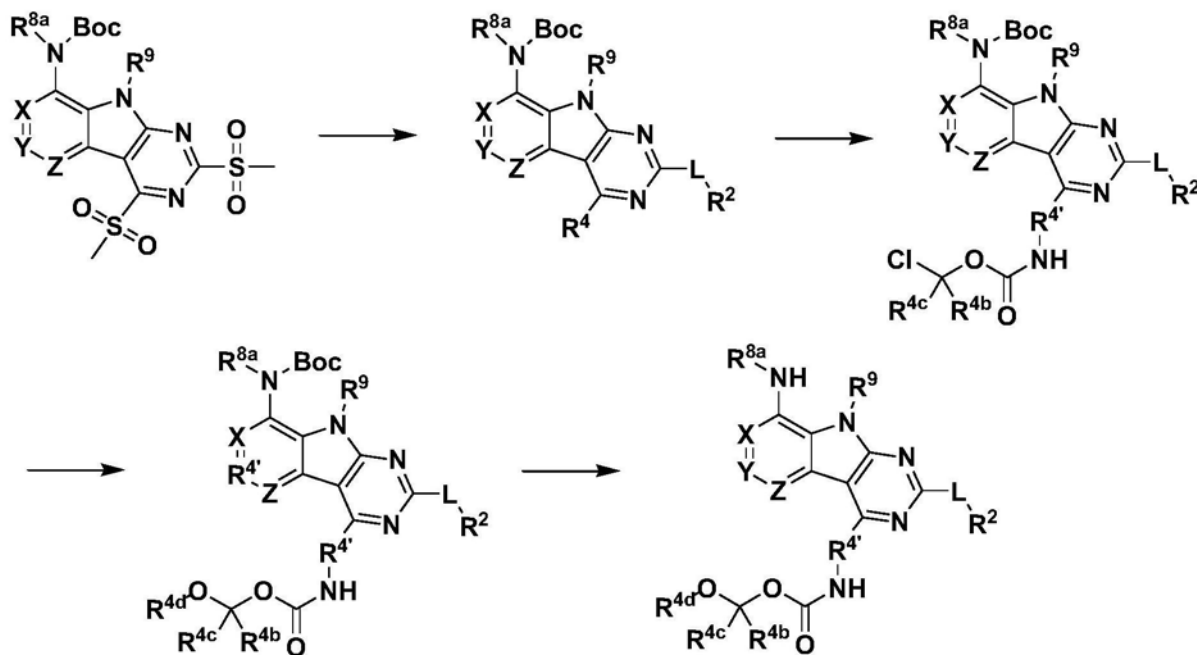


[0522] 式III

[0523] 根据下面的方案15,二磺经由用 $R^2LH$ 置换,随后用 $R^4$ 中的游离胺胺化而转化成 $R^2$ 和 $R^4$ 。在有机碱诸如 $NEt(i-Pr)_2$ 的存在下,该化合物用氯代氯甲酸烷基酯处理。在碘化钠的存在下,氯由磷酸二酯的被保护的盐 $R^{8d}O^-NR^4+$ 置换。在 $R^8$ 中的保护基团和 $R^{8d}$ 中的磷酸酯保护基团可在酸性条件下被除去。下面的方案中的“ $R^{4'}-NH$ ”表示具有连接到前药的NH的非前药 $R^4$ 基团。

[0524] 方案15:

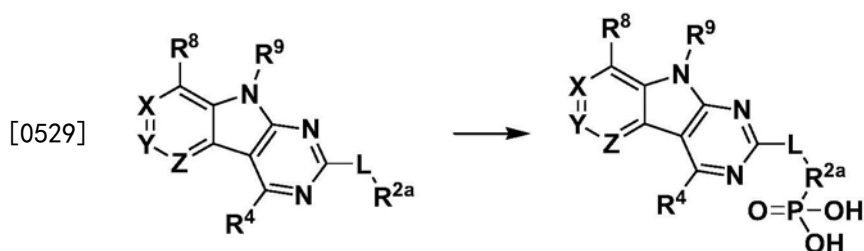
[0525]



[0526] 式V'

[0527] 根据下面的方案16,在烷基磷氯化物和碱的存在下, $R^{2a}$ 中的羟基被转化成相应的二烷基磷酸酯。 $R^8, R^4$ 中的保护基团和 $R^{2a}$ 中的磷酸酯保护基团可以在酸性条件下被除去。

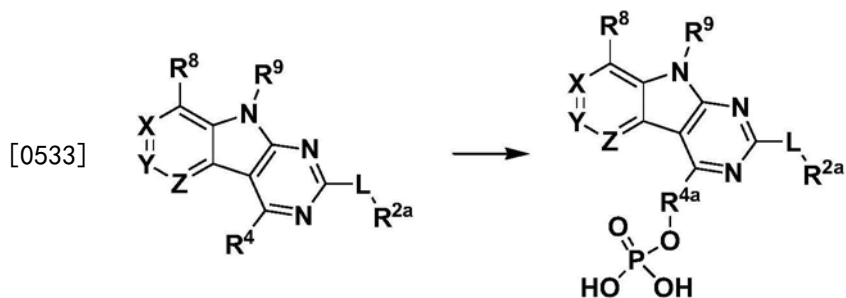
[0528] 方案16:



[0530] 式IV

[0531] 根据下面的方案17,在烷基磷氯化物和碱的存在下 $R^4$ 中的羟基被转化成相应的二烷基磷酸酯。 $R^8, R^4$ 中的保护基团和 $R^4$ 中的磷酸酯保护基团可以在酸性条件下被除去。

[0532] 方案17:

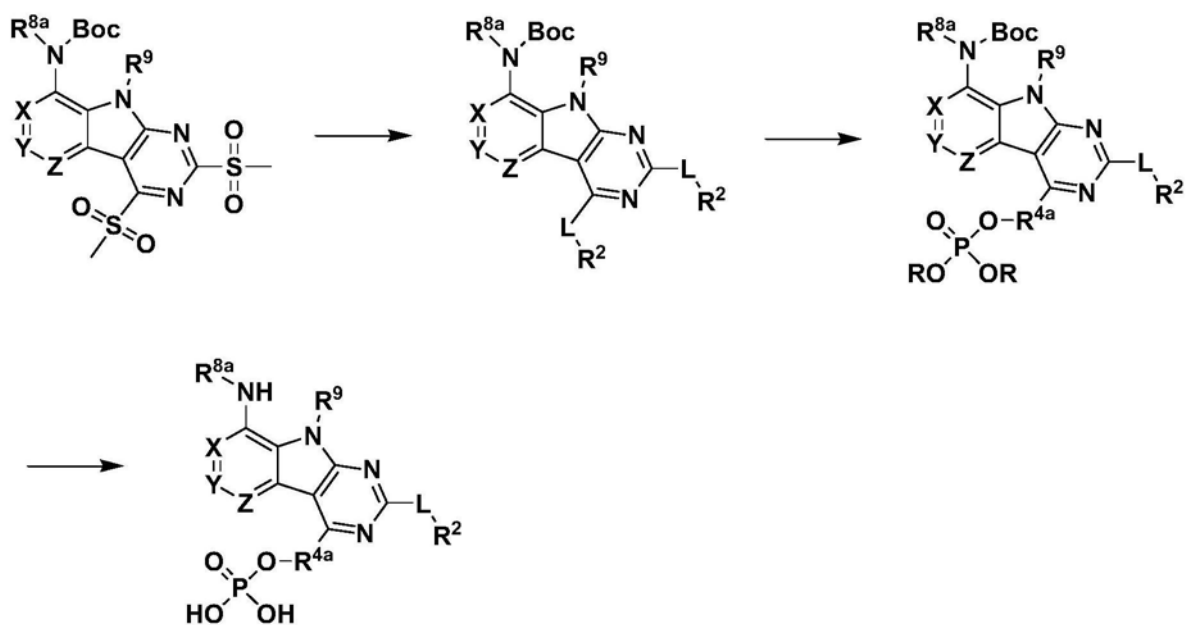


[0534] 式V

[0535] 根据下面的方案17a,在烷基磷氯化物和碱的存在下R<sup>4</sup>中的羟基被转化成相应的二烷基磷酸酯。R<sup>8</sup>,R<sup>4</sup>中的保护基团和R<sup>4</sup>中的磷酸酯保护基团可以在酸性条件下被除去。

[0536] 方案17a

[0537]



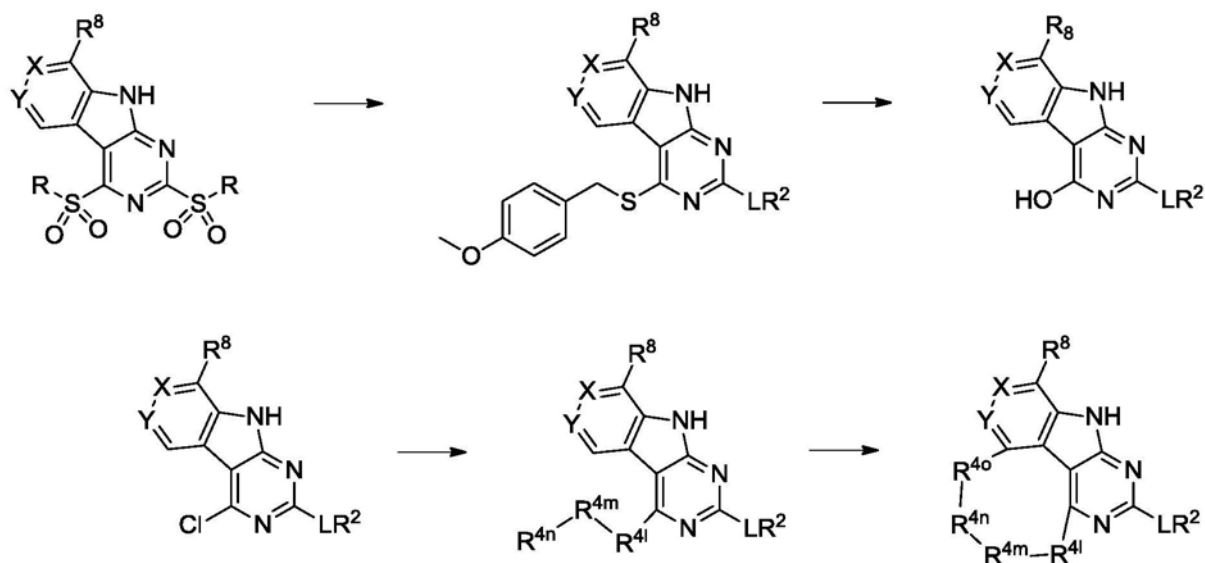
[0538] 式V

[0539] 6. 用于将三环母核转化成其中Z连接到R<sup>4</sup>(如式VI中的)的式I的一般步骤

[0540] 下面的方案18a中的双磺中间体可以用作起始物料以制备其中Z连接到R<sup>4</sup>的式I的化合物。双磺可先用芳硫基或烷硫基和碳酸钾处理。该反应在室温下利用等量的硫代试剂进行以区域选择性地取代R<sup>4</sup>磺。在原位,然后加入HLR<sub>2</sub>基团并施加热量以帮助R<sup>2</sup>磺被LR<sub>2</sub>置换。然后通过mCPBA将产物的硫化基团氧化成所得的磺,其又由锂羟基水解。POCl<sub>3</sub>用于将羟基官能团转化成Cl。然后R<sup>41</sup>-R<sup>4n</sup>经由R<sup>41</sup>连接到母核。它可以通过金属络合物催化偶联或通过胺取代发生。D环可通过将R<sup>4n</sup>经由R<sup>40</sup>偶联到A环而形成。例如,其中R<sup>4n</sup>是胺,它可以用甲醛和催化量的TFA处理以形成所得的亚胺,其自发地环化成A环。

[0541] 方案18a

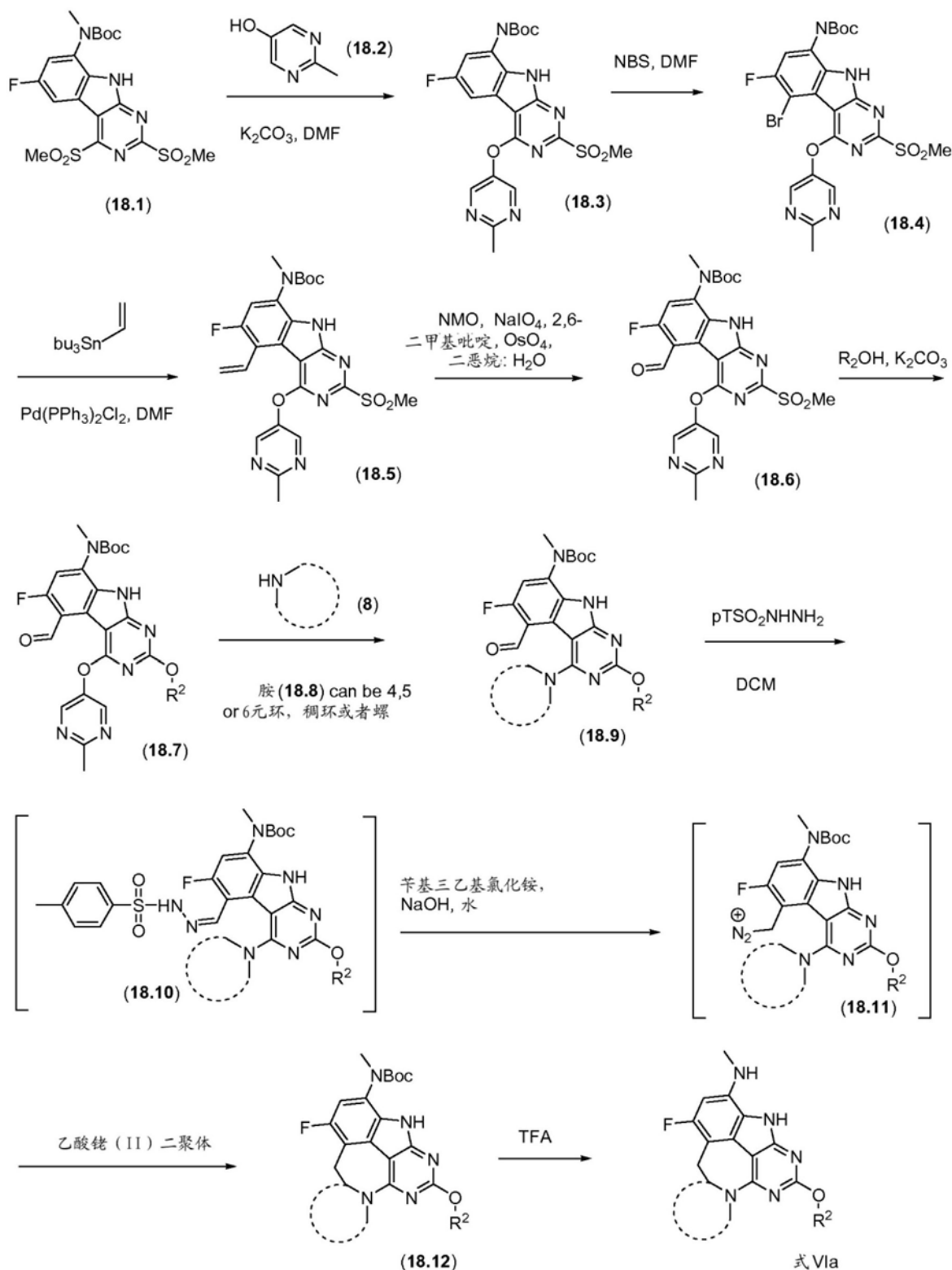
[0542]



[0543] 在下面的方案18b中,中间体双甲磺酰基18.1被用作起始物料来制备式VI化合物。在碳酸钾的存在下,18.1的 $R^4$ 甲磺酰基被选择性地由2-甲基嘧啶-5-醇在室温下置换以得到产物18.3。然后在40℃下在DMF中,18.3被NBS区域选择性地溴化,产生化合物18.4,然后通过Stille偶联将其转化成乙烯基化合物18.5。18.5原位双羟化,接着氧化裂解,直接提供醛18.6。不同的 $R^2$ 片段然后可以在合成的该阶段组装。通过在90℃下加热反应,在碱的存在下, $OR_2$ 可以取代化合物18.6的 $R^2$ 甲磺酰基。当 $R^2$ 与 $R^4$ -2-甲基嘧啶-5-醇不同时,超过3个当量的 $R_2OH$ 被用来使二甲基嘧啶产物最少化。然后该取代的产物18.7用胺18.8处理以转换成18.9。该反应的温度从室温变化到80℃,取决于胺18.8的反应性。从18.9经由C-H卡宾插入而制备环状化合物18.12,通过亚胺化18.9、形成重氮化合物18.11,以及插入18.11的原位三步顺序形成18.12。化合物18.12的Boc保护基然后在室温下被TFA除去以得到式VIa化合物。

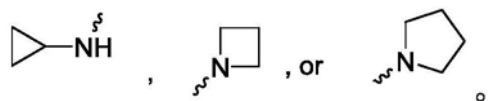
[0544] 方案18b:

[0545]



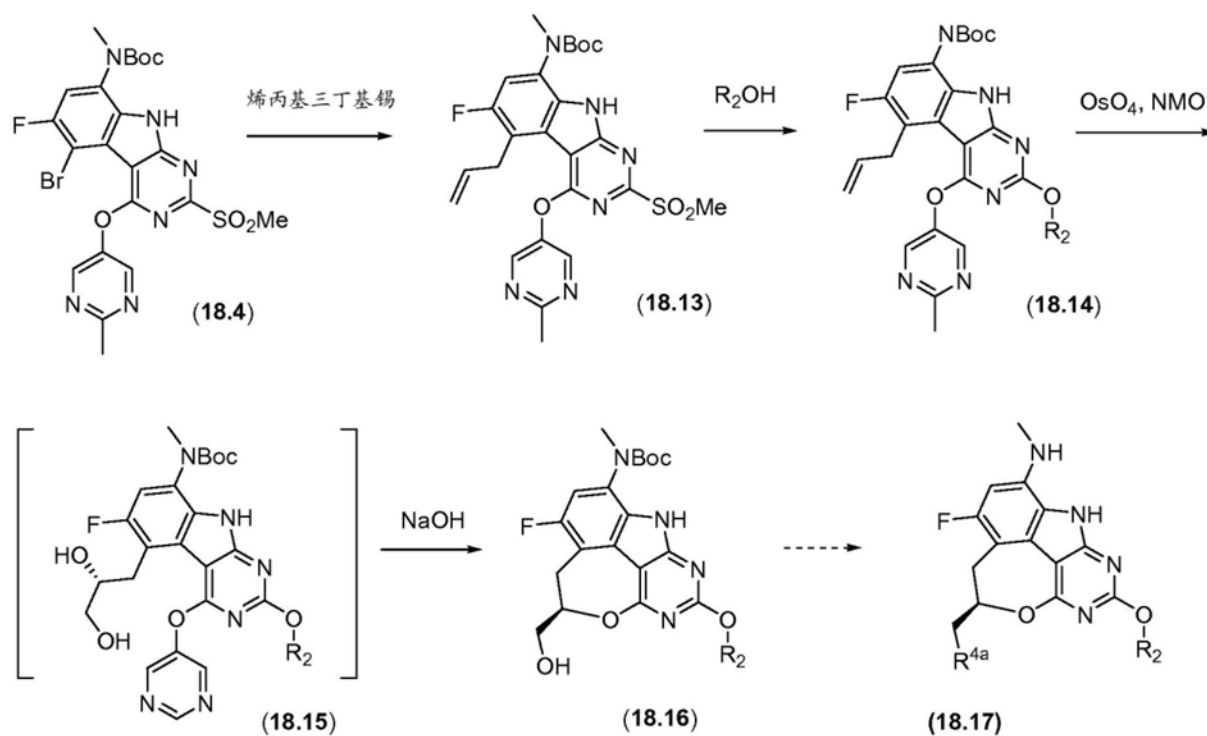
[0546] 下面的方案18c中的中间体18.4用于制备化合物18.17。该化合物首先通过Stille偶联被转化成相应的烯丙基18.13。18.13的R<sup>2</sup>甲磺酰基然后在碳酸钾的存在下在100℃下被OR<sub>2</sub>取代以得到产物18.14。18.14通过NMO和OsO<sub>4</sub>的双羟基化提供二醇18.15。通过在原位用NaOH水溶液和热处理，二醇18.15环化成Boc保护的18.16。果然，除了18.17，其他的类似物可以通过其羟基的转化由18.16制备。

[0547]  $R^{4a}$  为增溶基团, 诸如  $-\text{HNCH}_3$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,



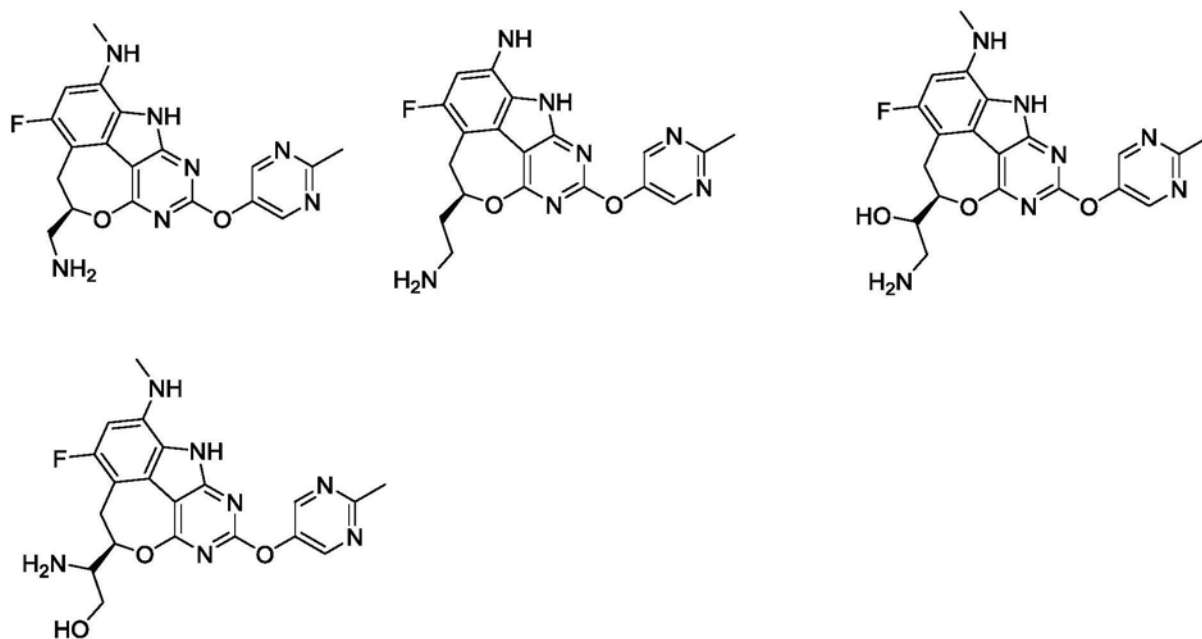
[0548] 方案18c:

[0549]



[0550] 可使用方案18c制备的化合物包括:

[0551]



[0552] 通过改变 $R^2$ 基团, 额外的化合物也可用各种 $R^2$ 基团制备。

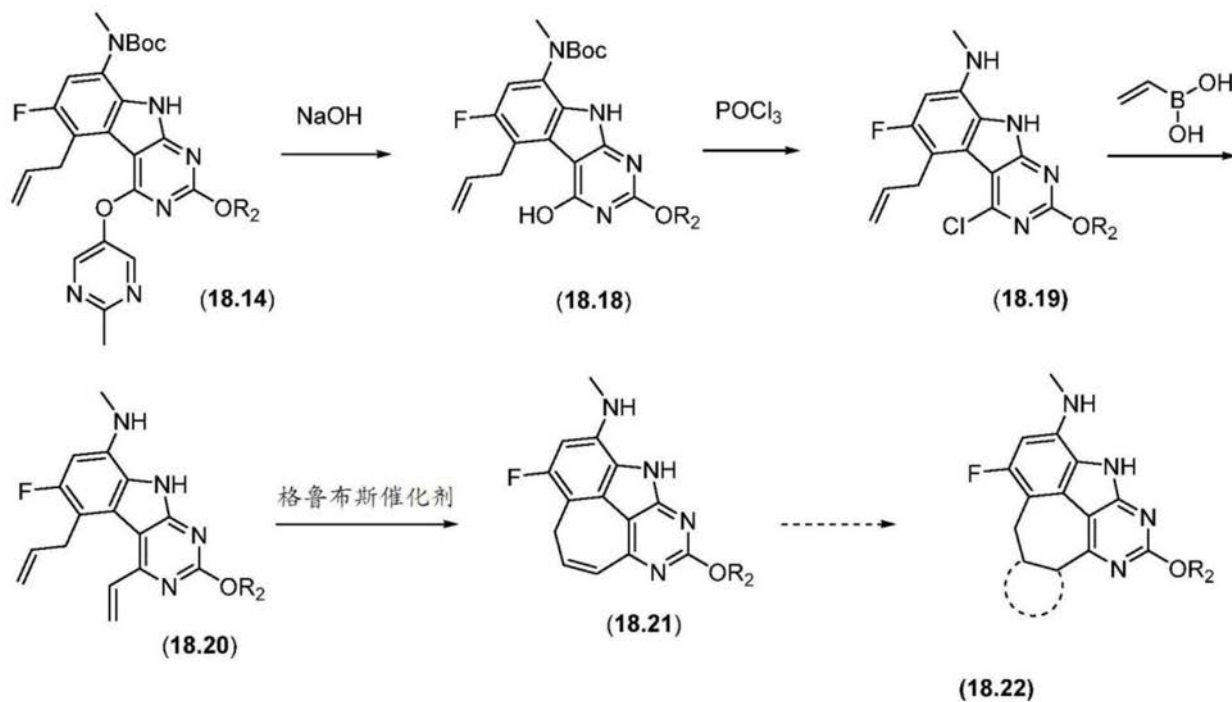
[0553] 下面的方案18d中的中间体18.14可用于制备18.22的母核。18.14的 $R^4$ 基团可以选



择性地水解以形成羟基18.18,其用POCl<sub>3</sub>处理变成Cl 18.19。18.19与乙烯基硼酸的Suzuki偶联或18.19与三丁基(乙烯基)锡的Stille偶联提供乙烯基18.20。然后该化合物进行闭环复分解(metathesis)以形成预先中间体18.21。18.22化合物可经由多种烯烃反应由18.21产生,所述烯烃反应如氢胺化,狄尔斯-阿尔德反应,环丙烷化等。

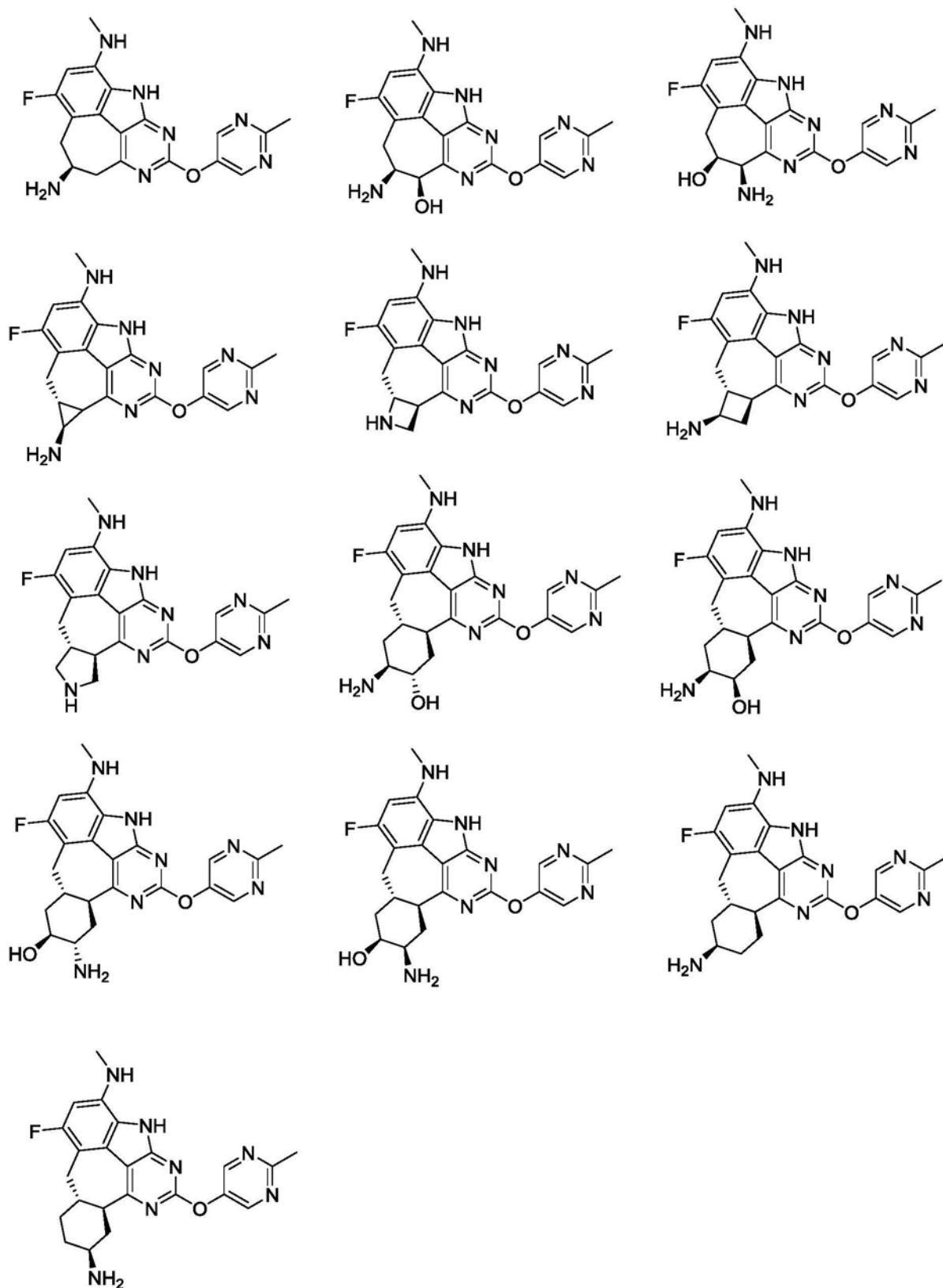
[0554] 方案18d:

[0555]



[0556] 可使用方案18d制备的化合物包括:

[0557]

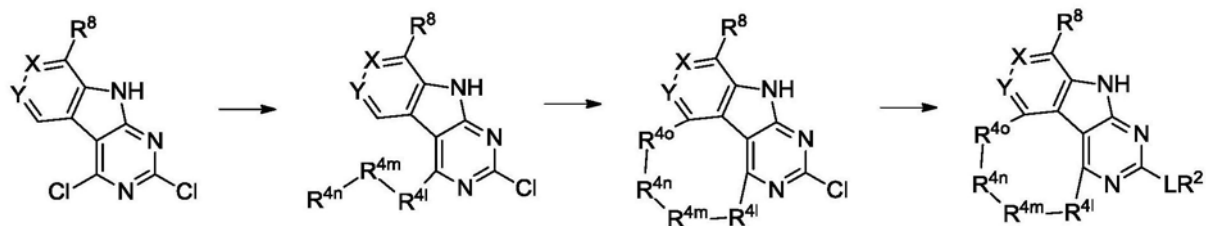


[0558] 通过改变R<sup>2</sup>基团,额外的化合物也可用各种R<sup>2</sup>基团制备。

[0559] 根据下面的方案19,其中Z被连接到R<sup>4</sup>的式I化合物可以从二氯中间体制备。

[0560] 方案19

[0561]

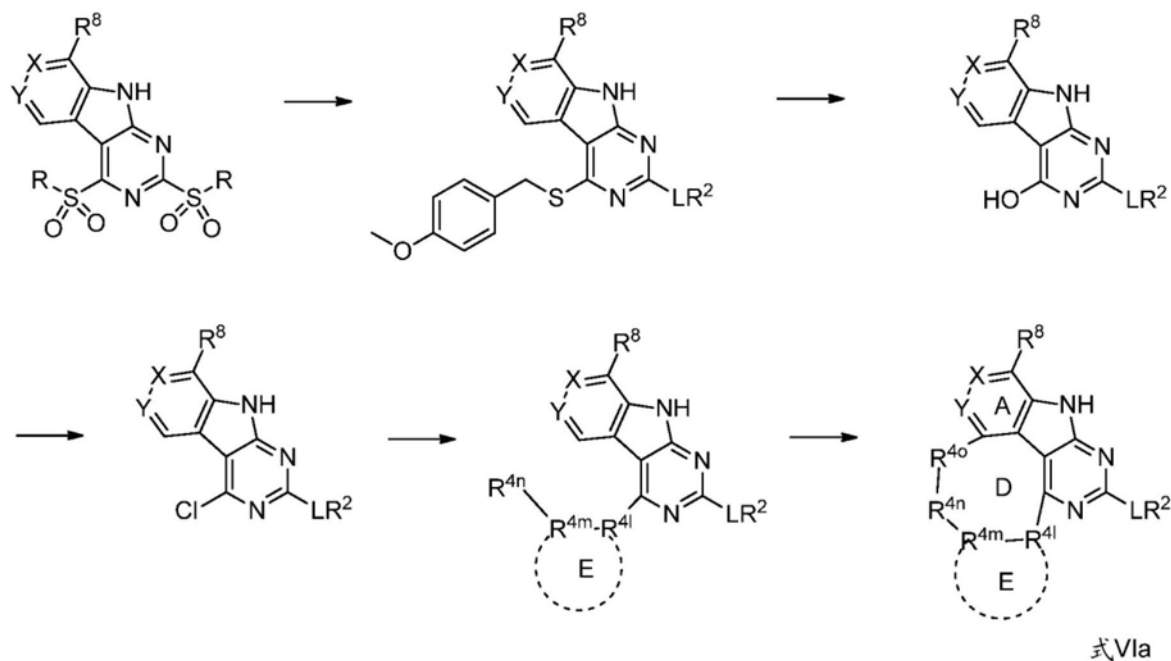


[0562] 下面的方案20中的式VIa可以通过两种不同的路线来合成。在方案18中的环化之前的第一路线上,形成E环以连接R<sup>41</sup>和R<sup>4m</sup>。环化如方案18中发生。

[0563] 下面的方案20中的式VIa也可以通过另一个路线来合成。利用二氯中间体(在方案19中示出),E环首先通过金属络合物催化偶联连接到母核,接着形成D环。随后在碱和热的存在下,HLR<sup>2</sup>基团通过其被C1的取代而组装。

[0564] 方案20

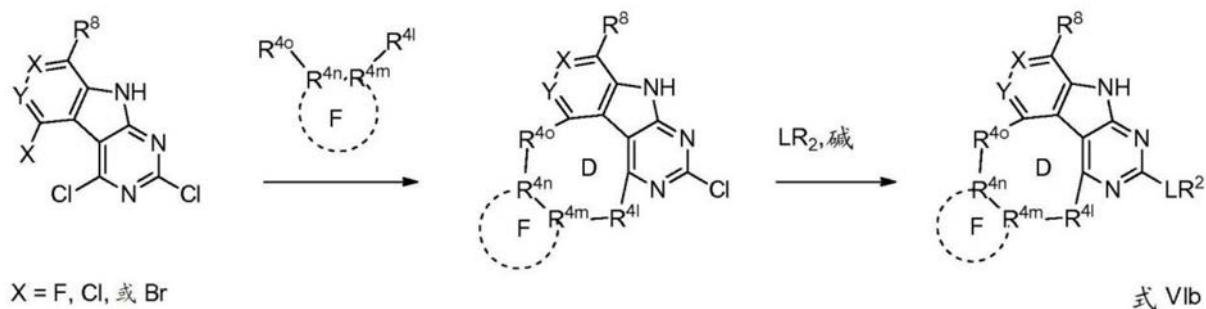
[0565]



[0566] 根据下面的方案21,二氯中间体可用于制备式VIb。它首先通过双取代或双金属络合物催化偶联或通过取代和偶联的组合与F环反应。HLR<sup>2</sup>基团随后以已知的C1取代的方式连接到母核。

[0567] 方案21

[0568]



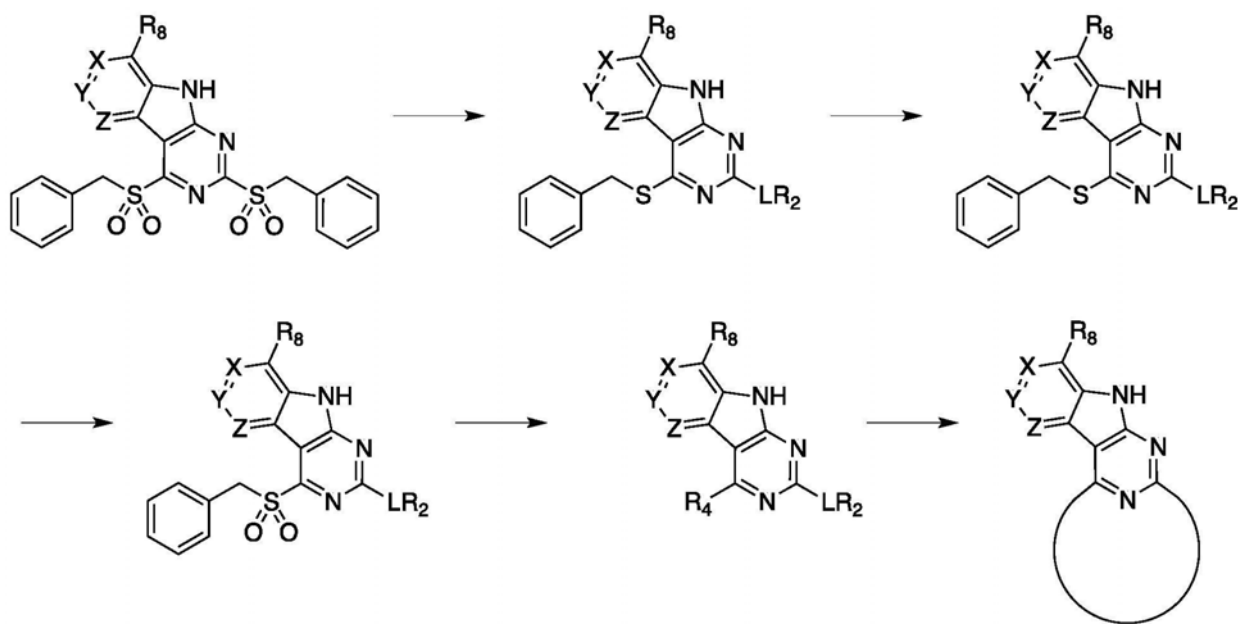
X = F, Cl, 或 Br

[0569] 7. 用于将三环母核转化成其中 $R^2$ 被连接到 $R^4$ 的式I化合物的一般步骤

[0570] 下面的方案22中的双磺中间体可以用硫醇(在该实施例是苄基硫醇)和碱(例如 $K_2CO_3$ )处理以取代4-位磺。完成后,可加入 $HLR^2$ 和碱(例如 $K_2CO_3$ )以引入 $LR^2$ 到2-位。 $R^2$ 可承载官能团,其可以任选地被保护。该官能团可以是,例如,双键,羧酸,硫醇,胺或其他官能团。在接下来的步骤中,4-位的硫醇可以被转化成离去基团,例如,通过用MCPBA氧化成磺。这种离去基团现在可以被 $HR^4$ 置换,其中 $R^4$ 具有官能团(例如双键,羧酸,硫醇,胺或其它官能团)。 $R^2$ 和 $R^4$ 处的官能团现在可以进一步修改或扩展从而为大环化做准备。大环可以通过利用本领域技术人员可以获得的方法形成,例如环闭合复分解或大环内酰胺化。

[0571] 方案22:

[0572]



[0573] 前药也可从式I'或I化合物制备。术语“前药”,如本文所用,表示可以在体内转化为本文中所定义的活性母体化合物的化合物。

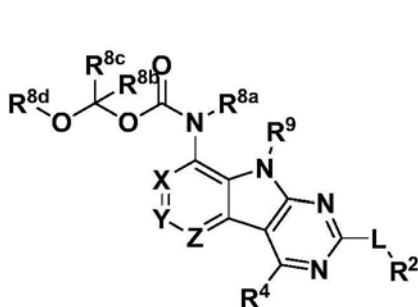
[0574] 此外,与母体药物相比,前药可能具有提高的口服生物利用度。虽然前药的好处被广泛认可,但是往往前药不能达到这些优点。因此,需要显著的努力和研究以开发有效的前药。

[0575] 本文的前药与母体抗菌剂相比具有显著较少的抗菌活性,因此,较小地破坏消化道。因为这些前药在血液中转化成活性抗菌剂,所以它们是全身活性的。因此,前药可以保持治疗细菌感染的有益效果而同时避免母体抗菌剂对胃肠道的显著副作用。

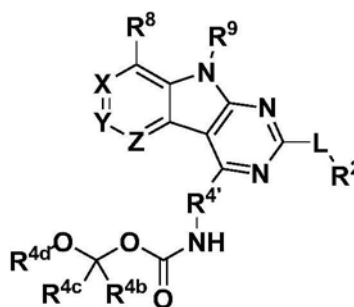
[0576] 此外,前药与母体抗菌剂相比可能具有增加的水溶性,从而实现用于静脉内给药的更好的制剂。

[0577] 在一些方面,前药可具有式II或式V'的结构:

[0578]



式 II

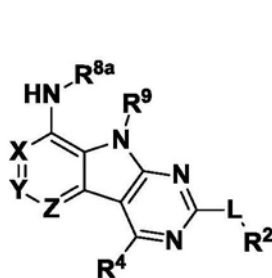


式 V'

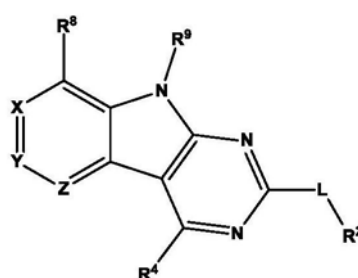
[0579]  $R^2$ ,  $R^4$ , 和  $R^9$  如本文所述。

[0580] 式 II 或式 V' 的药物可能在血液中被酯酶裂解并分别转化成具有下式 IIa 或式 IIa' 的活性抗菌剂:

[0581]



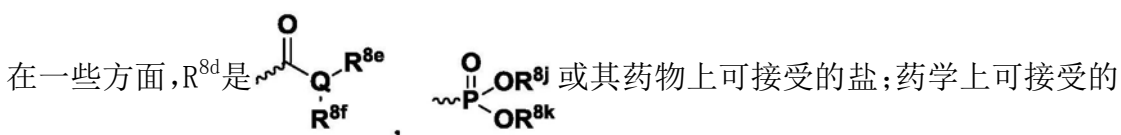
式 IIa



式 IIa'

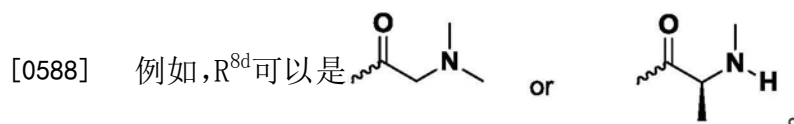
[0582] 一旦前药在体内裂解, 当在结合构象中时,  $R^{8a}$  具有使其结合到酶口袋的尺寸。例如,  $R^{8a}$  可以是 H 或者具有从相邻的氮至  $R^8$  中的终端原子的约 1 Å 至约 3.3 Å 的长度和具有约 3.3 Å 或以下的宽度的交互取代基。在一些方面中,  $R^{8a}$  是 H, 甲基, 乙基或环丙基, 例如甲基。[0583]  $R^{8b}$  或  $R^{8c}$  可以各自独立地是 H 或者 C1-C6 烷基, 例如, C1-C4 烷基, 如甲基, 乙基, 或叔丁基。例如,  $R^{8d}$  可以是甲基,  $R^{8c}$  可以是 H; 或者  $R^{8c}$  可以是叔丁基并且  $R^{8c}$  可以是 H。在一些例子中,  $R^{8b}$  或者  $R^{8c}$  其中之一是 H, 或者两者都是 H。

[0584]

盐是本领域已知的并且包括金属阳离子, 例如钠, 镁, 钙或钾盐, 并且还包括胺阳离子如  $NH_4^+$  或烷基化胺。

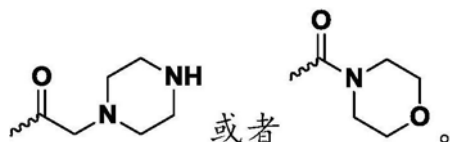
[0585] Q 可以是 CH 或者 N, 诸如 CH。

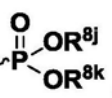

[0586]  $R^{8e}$  可以是  $(CR^{8g})_n$ -碱性胺, 其中,  $n$  是 0-2, 诸如 1, 其中, 每个  $R^{8g}$  独立地是 H 或者 C1-C3 烷基, 诸如  $H_2$ ,  $HCH_2$  或者  $CH_2CH_2$ 。碱性胺是在向受试者施用前药时增加前药在水性环境如血液中的溶解度的增溶基团。[0587] 碱性胺可以是  $NR^{8h}R^{8i}$ , 其中  $R^{8h}$  和  $R^{8i}$  独立地选自 H, 任性地取代的 C1-C4 烷基组成的组, 其中任选的取代基可以是 OH,  $NH_2$  或  $NHCH_3$ , 其中  $R^{8h}$  和  $R^{8i}$  可以结合以形成含有 1-3 个 N 或 0-3 个 O 或 S 杂原子的稠环。例如, 碱性胺可以包括哌嗪基, 吗啉基, C1-C2 烷基胺, 如甲基胺, C1-C2 二烷基胺, 如二甲胺, 或  $NH_2$ 。



[0589] 在一些方面,  $R^{8f}$  是氢或者C1-C6烷基, 诸如甲基, 乙基, 丙基或异丙基, 或者被OH或者 $NH_2$ 任选取代的C1-C6烷基, 诸如甲基, 乙基, 丙基或异丙基。例如,  $R^{8f}$  可以是 $CH_2OH$ ,  $CHOHCH_3$ 或者 $(CH_2)_4NH_2$ 。 $R^{8f}$ 还可以是甲基。

[0590] 另外,  $R^{8e}$  和  $R^{8f}$  可以结合以形成环; 例如,  $R^{8d}$  可以是

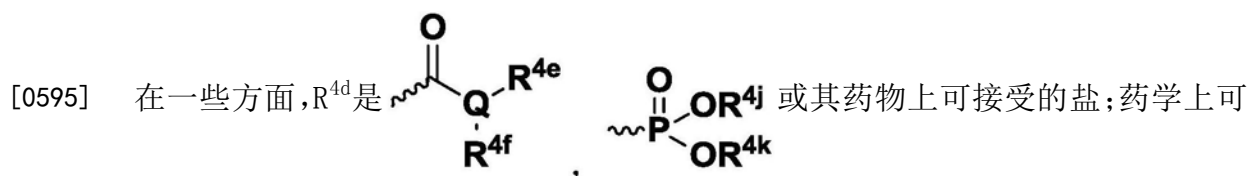


[0591]  $R^{8c}$  可以是 , 诸如  或者如本文所述的其药学上可接受的盐。 $R^{8j}$  和  $R^{8k}$  可以独立地是H或者C1-C8烃残基, 诸如C1-C8烷基, 例如叔丁基或者苄基。



[0593] 类似地, 一旦前药在体内裂解, 当在结合构象中时,  $R^4$  具有使其结合到酶口袋的尺寸。

[0594]  $R^{4b}$  和  $R^{4c}$  可以独立地是H或者C1-C6烷基, 例如, C1-C4烷基, 如甲基, 乙基, 或叔丁基。例如,  $R^{4b}$  可以是甲基,  $R^{4c}$  可以是H; 或者  $R^{4c}$  可以是叔丁基并且  $R^{4c}$  可以是H。在一些例子中,  $R^{4b}$  或者  $R^{4c}$  其中之一是H, 或者两者都是H。

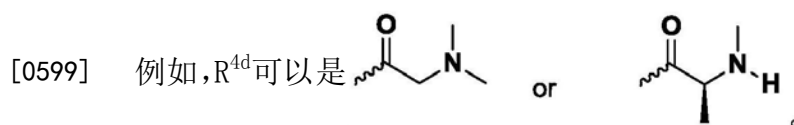


接受的盐是本领域已知的并且包括金属阳离子, 例如钠, 镁, 钙或钾盐, 并且还包括胺阳离子如 $NH_4^+$ 或烷基化胺。

[0596] Q可以是CH或者N, 诸如CH。

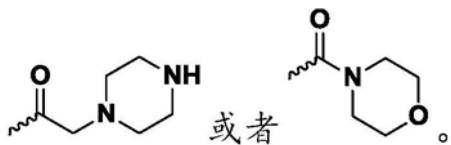
[0597]  $R^{4e}$  可以是  $(CR^{4g})_n$  碱性胺, 其中, n是0-2, 诸如1, 其中, 每个 $R^{4g}$ 可以独立地是H或者C1-C3烷基, 诸如 $H_2$ ,  $HCH_2$ 或者 $CH_2CH_2$ 。碱性胺是在向受试者施用前药时增加前药在水性环境如血液中的溶解度的增溶基团。

[0598] 碱性胺可以是 $NR^{4h}R^{4i}$ , 其中 $R^{4h}$ 和 $R^{4i}$ 独立地选自自由H, 任性地取代的C1-C4烷基组成的组, 其中任选的取代基可以是OH,  $NH_2$ 或 $NHCH_3$ , 其中 $R^{4h}$ 和 $R^{4i}$ 可以结合以形成含有1-3个N或0-3个O或S杂原子的稠环。例如, 碱性胺可以包括哌嗪基, 吗啉基, C1-C2烷基胺, 如甲基胺, C1-C2二烷基胺, 如二甲胺, 或 $NH_2$ 。



[0600] 在一些方面,  $R^{4f}$  是氢或者C1-C6烷基, 诸如甲基, 乙基, 丙基或异丙基, 或者被OH或者 $NH_2$ 任选取代的C1-C6烷基, 诸如甲基, 乙基, 丙基或异丙基。例如,  $R^{4f}$  可以是 $CH_2OH$ ,  $CHOHCH_3$ 或者 $(CH_2)_4NH_2$ 。 $R^{4f}$ 还可以是甲基。

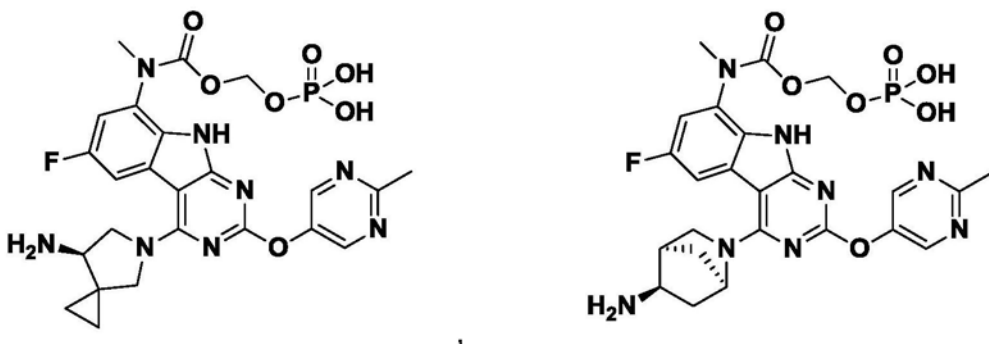
[0601] 另外,  $R^{4e}$  和  $R^{4f}$  可以结合以形成环; 例如,  $R^{4d}$  可以是



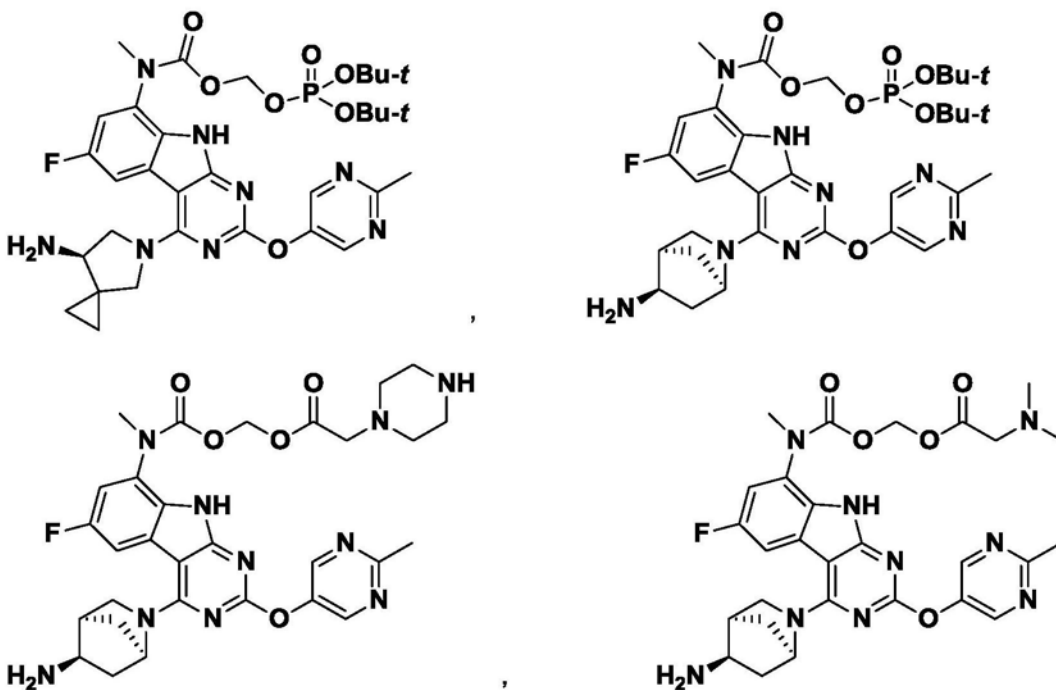
[0602]  $R^{4c}$  可以是  $\sim P(OR^{4j})(OR^{4k})$ , 诸如  $\sim P(OH)(OH)$  或者如本文所述的其药学上可接受的盐。 $R^{4j}$  和  $R^{4k}$  可以独立地是H或者C1-C8烃残基, 诸如C1-C8烷基, 例如叔丁基或者苄基。

[0603] 例如, 在一些方面,  $R^{4c}$  可以是  $\sim P(OH)(OH)$ , 或者  $\sim P(OBu-t)(OBu-t)$ 。

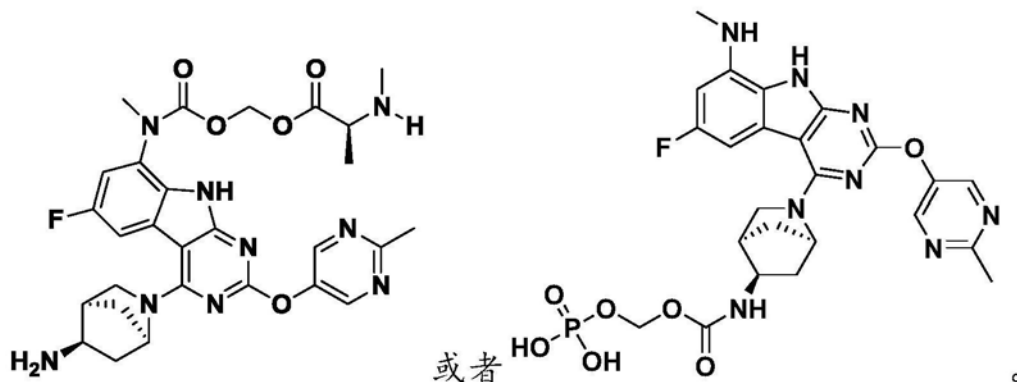
[0604] 式II或V' 的化合物的实例包括



[0605]



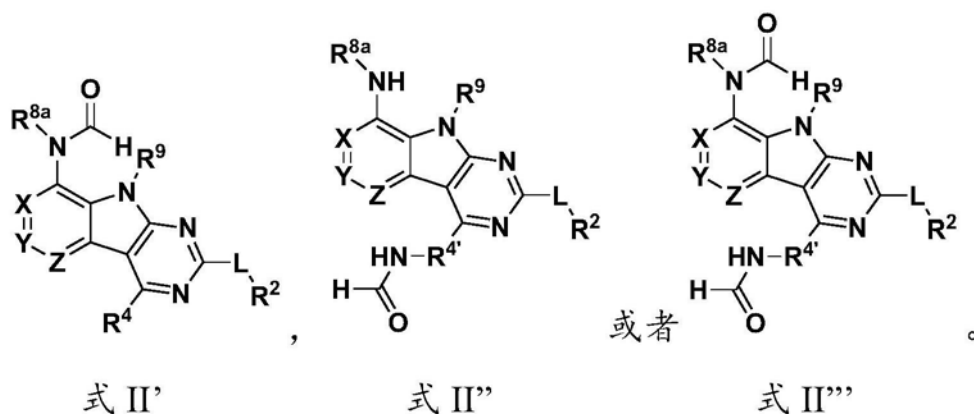
[0606]



[0607]

在一些方面中,前药可具有式II', II''或II'''的结构:

[0608]



[0609]

其中R基团是如本文所定义的。

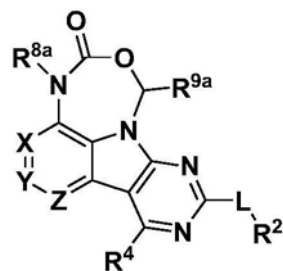
[0610]

一般地,如以上所示但并不限于此,一个以上的前药取代基可存在于所述化合物上。

[0611]

在一些方面,前药具有式III的结构:

[0612]



[0613]

式III

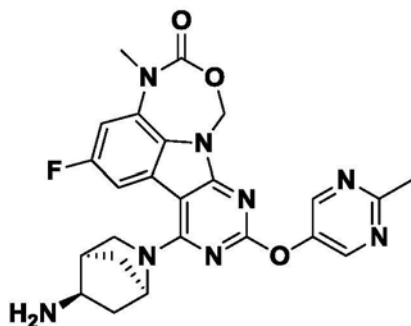
[0614]

R<sup>8a</sup>与以上关于式II所述一样。R<sup>9a</sup>可以是H,或C1-C4,例如甲基,乙基,或叔丁基。同样,式III的药物可能在血液中通过酯酶裂解并转化为具有以上式IIa的活性抗菌剂。

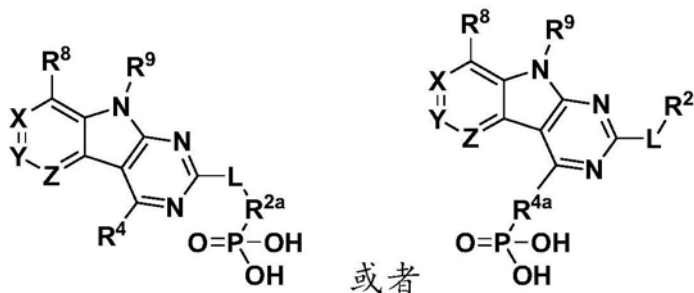
[0615]

式III的化合物的实例是





[0617] 前药还可以具有式IV或者V的结构:



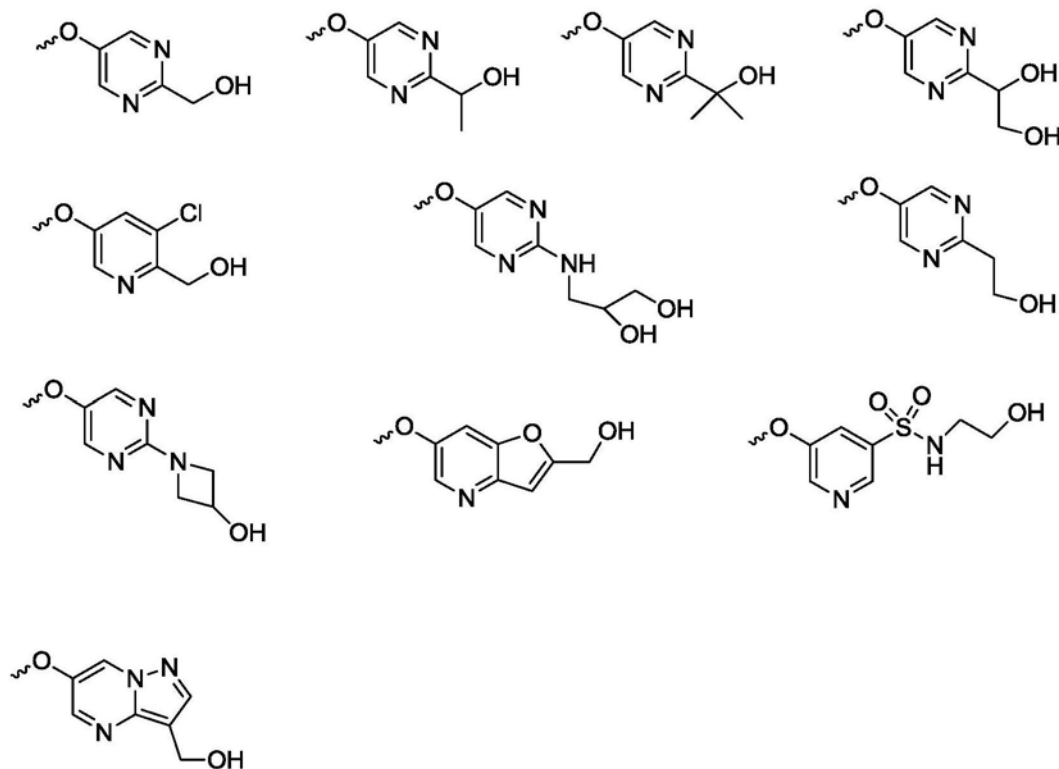
式 IV

式 V

[0619] 或如本文所述的其药学上可接受的盐。

[0620] 本文的含有OH基团或者被OH取代的任何合适的R<sup>2</sup>可允许磷酸化以到达式IV。因此,R<sup>2a</sup>含有来源于R<sup>2</sup>的氧残基,其中R<sup>2</sup>具有OH基团,其中R<sup>2</sup>的OH被R<sup>2a</sup>中的氧残基替换,通过磷酸化作用,其中所述氧残基与磷酸酯基团中的P连接。

[0621] 合适的R<sup>2</sup>基团的例子包括以下,这将在下面显示为连接到O连接子,但是也可以使用其它连接子:

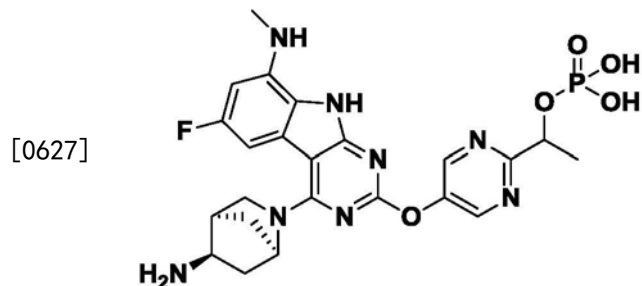


[0623] 本文的含有OH基团或者被OH基团取代的任何合适的 $R^4$ 可允许磷酸化以到达式V。因此, $R^{4a}$ 含有来源于非前药 $R^4$ 的氧残基。因此,如果非前药 $R^4$ 具有OH基团, $R^4$ 的OH被 $R^{4a}$ 中的氧残基替换,通过磷酸化作用,其中所述氧残基与磷酸酯基团中的P连接。

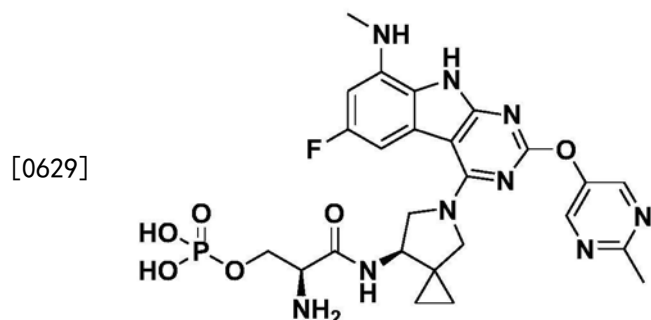
[0624] 作为本领域已知的,PCT/US2012/029104中公开的 $R^2$ 和 $R^4$ 取代基可以进一步被-OH取代。

[0625] 式IV或式V的前药可能在血液中通过磷酸酶裂解并分别转换为具有含有羟基的 $R^2$ 或 $R^4$ 基团的活性抗菌剂。 $R^{2a}$ 或 $R^{4a}$ 可以分别衍生自具有羟基取代的 $R^2$ 或 $R^4$ 基团的活性抗菌化合物,其中在前药形成时,羟基成为与磷酸酯连接的点。

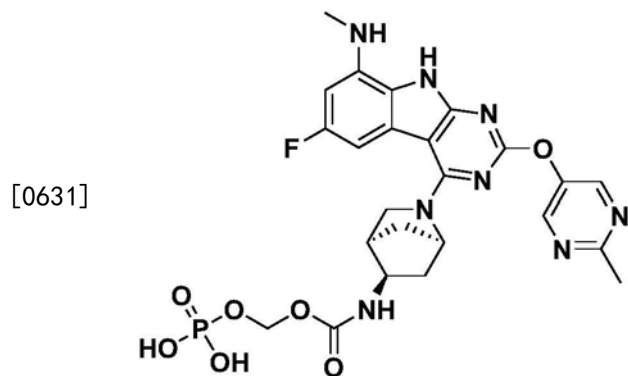
[0626] 具有式IV的化合物的实例是



[0628] 具有式V的化合物的实例是



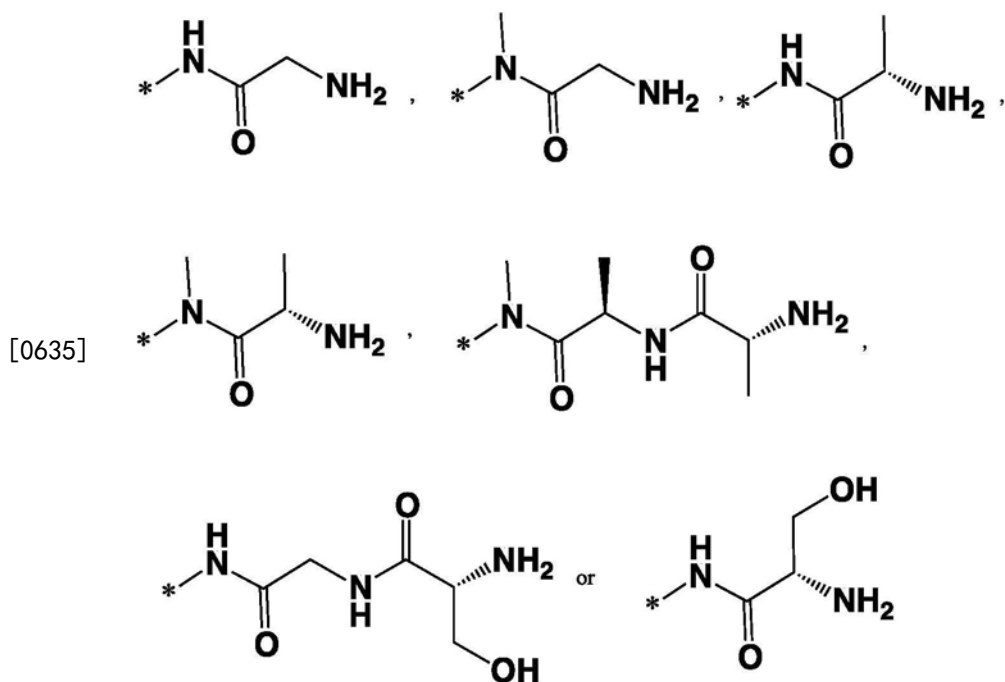
[0630] 具有式V' 的化合物的实例是



[0632] 当前药化学式,例如式II-V或V',包括 $R^2$ , $R^4$ ,或 $R^8$ 基团,可以使用本文的任何适当的 $R^2$ , $R^4$ ,或 $R^8$ 基团。

[0633] 用于制备前药的通用方案如上所示。

[0634] 前药的其它实例,例如在 $R^4$ 上包括 $NHNHCH_3$ ,



[0636] 本文还涉及本文的化合物的药学上可接受的盐,酯,或前药。本领域的技术人员将理解的是,各种前药,盐,水合物,溶剂化物和多晶型物也可以从本文所公开的化合物来制备,并且各种被称为“同位素(isotopomer)”的同位素取代的变体(通过,例如,氘取代氢, $^{13}\text{C}$ 取代碳, $^{15}\text{N}$ 取代氮或 $^{32}\text{P}$ 取代磷)也可以容易地产生。所有这类衍生物均考虑在本公开的范围。

[0637] 许多化合物可以是盐的形式,但药物化学领域的技术人员将理解,盐的选择不是关键的,并且其它药学上可接受的盐可以通过公知的方法来制备。Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use. (P. Heinrich Stahl and Camille G. Wermuth, eds.) International Union of Pure and Applied Chemistry, Wiley-VCH 2002和L.D. Bighley, S.M. Berge, D.C. Monkhouse, in “Encyclopedia of Pharmaceutical Technology”. Eds. J. Swarbrick and J.C. Boylan, Vol. 13, Marcel Dekker, Inc., New York, Basel, Hong Kong 1995, pp. 453-499详细讨论了这些盐。

[0638] 本文的化合物包括在整个实施例中列出的那些结构,以及其药学上可接受的盐,酯和前药。在一些实施方案中,化合物是药物组合物或剂型的形式,其中所述药物组合物或剂型提供有效抗菌量的化合物用于治疗或预防感染。

[0639] 在另一个方面,本公开涉及一种药物组合物,其包含一种或多种生理学上可接受的表面活性剂,附加的载体,稀释剂,赋形剂,光滑剂,悬浮剂,成膜物质,和包衣助剂,或它们的组合;和本文所公开的组合物。用于治疗用途的可接受的额外的载体或稀释剂是制药领域公知的,并描述于,例如,Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (1990)中,其整体通过引用并入本文。防腐剂,稳定剂,染料,甜味剂,芳香剂,调味剂等可以提供在药物组合物中。例如,苯甲酸钠,抗坏血酸和对羟基苯甲酸的酯可作为防腐剂添加。此外,也可以使用抗氧化剂和悬浮剂。在各种实施方案中,醇,酯,硫酸化的脂肪醇等可以用作表面活性剂;蔗糖,葡萄糖,乳糖,淀粉,微晶纤维素,结晶纤维素,甘露醇,轻质无水硅酸盐,铝酸镁,硅酸镁铝酸盐,合成硅酸铝,碳酸钙,碳酸氢钠,磷

酸氢钙,羧甲基纤维素钙等可以用作赋形剂;硬脂酸镁,滑石,硬化油等可用作光滑剂;椰子油,橄榄油,芝麻油,花生油,大豆油可用作悬浮剂或润滑剂;作为碳水化合物如纤维素或糖的衍生物的乙酸邻苯二甲酸纤维素,或作为聚乙烯的衍生物的乙酸甲酯-甲基丙烯酸酯共聚物可以用作悬浮剂;和如邻苯二甲酸酯等的增塑剂可以用作悬浮剂。

[0640] 术语“药物组合物”是指本文公开的化合物与其它化学组分诸如稀释剂或额外的载体的混合物。该药物组合物有利于将化合物施用给生物体。在本领域中存在的施用药物组合物的多种技术包括但不限于口服,注射,气雾剂,肠胃外,和局部给药。在一些实施方案中,提供了本文公开的化合物的药学上可接受的盐。

[0641] 术语“载体”是指促进化合物并入细胞或组织内的化合物。

[0642] 术语“稀释剂”是指稀释于水中的化合物,其将溶解感兴趣的组合物以及稳定化合物的生物学活性形式。溶解于缓冲溶液中的盐被用作本领域中的稀释剂。一种常用的缓冲溶液是磷酸盐缓冲盐水,因为其模拟人血液的盐条件。由于缓冲盐可以在低浓度下控制溶液的pH,缓冲的稀释剂很少改变化合物的生物活性。如本文所使用的,“赋形剂”是指加入到组合物中以对该组合物提供,但不限于,容量(bulk),稠度,稳定性,结合能力,润滑性,崩解能力等的惰性物质。“稀释剂”是一种赋形剂。

[0643] 术语“生理上可接受的”是指不废除化合物的生物活性和性质的载体或稀释剂。

[0644] 本文所描述的药物化合物可以施用于人类患者,自身或在药物组合物中,在药物组合物的情况下它们与其他(多种)活性成分,如在联合疗法中,或合适的载体或(多种)赋形剂混合。在一些实施方案中,药物剂型包括其中所述化合物以其自身施用的那些形式。此外,药物剂型可以包括药物组合物。在任何情况下,所述剂型可包括足够量的化合物以治疗细菌感染作为特定给药方案的一部分,如本领域的技术人员所理解的。配制和施用本申请的化合物的技术可参见“Remington's Pharmaceutical Sciences,”Mack Publishing Co.,Easton,PA,18th edition,1990。

[0645] 合适的施用途径可以是,例如,包括口服,直肠,经粘膜,局部,或肠给药;肠胃外递送,包括肌内,皮下,静脉内,髓内注射,以及鞘内,直接心室内,腹膜内,鼻内或眼内注射。该化合物也可以缓释或控释剂型施用,包括长效注射,渗透泵,丸剂,透皮(包括电转运)补丁等等,用于延长和/或定时,以预定速率脉冲施用。

[0646] 药物组合物可以以本身已知的方式来制造,例如,通过常规的混合,溶解,制粒,制糖衣丸,磨细,乳化,包封,包埋或压片工艺。

[0647] 可以利用包括有助于将活性化合物加工成可在药学上使用的制剂的赋形剂和助剂的一种或多种生理学上可接受的载体以任何常规的方式配制药物组合物。适当的制剂取决于所选择的施用途径。任何熟知的技术,稀释剂,载体和赋形剂可以根据需要和本领域的理解使用;例如,在Remington's Pharmaceutical Sciences中的,上文。

[0648] 注射剂可以常规形式制备为液体溶液或悬浮液,注射前适合在液体中溶解或悬浮的固体形式,或乳剂。合适的赋形剂是,例如水,盐水,葡萄糖,甘露糖醇,乳糖,卵磷脂,白蛋白,谷氨酸钠,半胱氨酸盐酸盐等。此外,如果需要,可注射的药物组合物可以含有少量的无毒辅助物质,如润湿剂,pH缓冲剂等。生理上相容的缓冲液包括,但不限于,汉克斯氏溶液,林格氏溶液或生理盐水缓冲液。如果需要的话,可以使用增强吸收的制剂。

[0649] 对于经粘膜给药,适于待渗透的屏障的渗透剂可在制剂中使用。

[0650] 用于胃肠外施用的药物制剂,例如通过推注或连续输注,包括水溶性形式的活性化合物的水溶液。另外,活性化合物的悬浮液可以制备为适当的油性注射悬浮液。水性注射悬浮液可以含有增加悬浮液的粘度的物质,如羧甲基纤维素钠,山梨醇或葡聚糖。任选地,悬浮液还可以含有增加化合物的溶解度的合适的稳定剂或试剂以允许制备高度浓缩的溶液。注射用制剂可以以单位剂量形式存在,例如,在安瓿或多剂量容器中,并添加防腐剂。组合物可以采取这样的形式,如在油性或水性溶媒中的混悬剂,溶液或乳剂,并且可以包含配制剂如悬浮剂,稳定剂和/或分散剂。或者,活性成分可以是粉末形式,用于在使用前用合适的溶媒(例如,灭菌无热原水)构建。

[0651] 对于口服施用,组合物可以容易地通过将感兴趣的组合物和本领域中公知的药学上可接受的载体组合进行配制。可以使用这样的载体(除阳离子聚合物载体之外),使该组合物可以被配制为片剂,丸剂,糖衣剂,胶囊,液体,凝胶,糖浆,浆液,悬浮液等,用于被待治疗的患者口服摄取。用于口服使用的药物制剂可以通过将活性化合物与固体赋形剂组合而获得,任选地研磨所得的混合物,并加工颗粒的混合物,加入合适的助剂后,如果需要的话,以获得片剂或糖衣丸芯。合适的赋形剂是,特别是,填充剂如糖,包括乳糖,蔗糖,甘露醇或山梨醇;纤维素制剂诸如,例如,玉米淀粉,小麦淀粉,大米淀粉,马铃薯淀粉,明胶,黄蓍胶,甲基纤维素,羟丙基甲基纤维素,羧甲基纤维素钠,和/或聚乙烯吡咯烷酮(PVP),例如,聚维酮。如果需要的话,可以加入崩解剂,如交联聚乙烯吡咯烷酮(例如聚乙烯聚吡咯烷酮),琼脂,或海藻酸或其盐如藻酸钠。糖衣丸芯提供有合适的包衣。为了这个目的,可以使用浓缩的糖溶液,其可任选地含有阿拉伯树胶,滑石,聚乙烯吡咯烷酮,卡波姆凝胶,聚乙二醇和/或二氧化钛,漆溶液和合适的有机溶剂或溶剂混合物。染料或色素可加入片剂或糖衣丸包衣用于辨识或表征活性化合物剂量的不同组合。

[0652] 可以口服使用的药物制剂包括由明胶制成的推入配合胶囊,以及由明胶和增塑剂制成的软的密封的胶囊剂,所述增塑剂如甘油或山梨糖醇。推入配合胶囊可以包含与例如乳糖的填充剂,如淀粉的粘合剂,和/或如滑石或硬脂酸镁的润滑剂和任选的稳定剂混合的活性成分。在软胶囊中,活性化合物可以溶解或悬浮在合适的液体中,如脂肪油,液体石蜡或液体聚乙二醇。此外,可以加入稳定剂。所有口服施用的制剂应该是适合这种施用的剂量。

[0653] 对于口腔施用,组合物可以采取以常规方式配制的片剂或锭剂的形式。考虑施用到颊黏膜和舌下给药。

[0654] 对于吸入施用,组合物可以方便地从加压包装或喷雾器以气溶胶喷雾呈现的形式递送,该递送使用合适的推进剂,例如,二氯二氟甲烷,三氯氟甲烷,二氯四氟乙烷,二氧化碳或其他合适的气体。在加压气溶胶的情况下,剂量单位可以通过提供阀以递送计量的量来确定。在吸入器或吹入器中使用的例如明胶的胶囊和盒可被配制成含有化合物和诸如乳糖或淀粉的合适的粉末基质的粉末混合物。

[0655] 本文进一步公开的是在制药领域中公知用于包括眼内,鼻内和耳内递送的用途的各种药物组合物。用于这些用途的合适的渗透剂通常为本领域已知的。这种合适的药物制剂最经常和优选配制成无菌的,等渗的和缓冲的,为了稳定性和舒适性。用于鼻内递送的药物组合物也可以包括通常制备成在许多方面模拟鼻分泌物的滴剂和喷雾剂以确保维持正常的纤毛作用。如Remington's Pharmaceutical Sciences,18th Ed.,Mack Publishing

Co., Easton, PA (1990) 中公开的, 其整体通过引用并入本文, 并且本领域的技术人员公知, 合适的制剂最经常和优选为等渗的, 轻微缓冲的以保持 pH 为 5.5 至 6.5, 且最经常和优选地包括抗微生物防腐剂和合适的药物稳定剂。用于耳内递送的药物制剂包括悬浮液和软膏用于在耳局部应用。对于这样的耳用制剂的常用溶剂包括甘油和水。

[0656] 该组合物也可配制成直肠组合物如栓剂或保留灌肠剂, 例如含有常规栓剂基质如可可脂或其它甘油酯。

[0657] 除了先前描述的制剂, 该组合物还可以配制成长效制剂。这种长效制剂可以通过植入(例如皮下或肌内)或通过肌内注射施用。因此, 例如, 该化合物可与合适的聚合材料或疏水材料(例如作为可接受的油中的乳剂)或离子交换树脂配制, 或配制为微溶的衍生物, 例如配制为微溶的盐。

[0658] 对于疏水化合物, 合适的药物载体可以是共溶剂系统, 其包含苯甲醇, 非极性表面活性剂, 与水混溶的有机聚合物和水相。所使用的常见共溶剂系统是 VPD 共溶剂系统, 其是 3% w/v 苯甲醇, 8% w/v 的非极性表面活性剂聚山梨醇酯 80<sup>TM</sup>, 和 65% w/v 聚乙二醇 300 的溶液, 以无水乙醇补足体积。自然地, 共溶剂系统的比例可以显著改变而不破坏其溶解性和毒性特征。此外, 共溶剂组分的身份可变化: 例如, 其它低毒性非极性表面活性剂可以用来代替聚山梨醇酯 80<sup>TM</sup>; 聚乙二醇的级分大小可以变化; 其它生物相容性聚合物可以代替聚乙二醇, 如, 聚乙烯吡咯烷酮; 和其他糖或多糖可以代替葡萄糖。

[0659] 用于治疗细菌感染的方法可以包括施用治疗有效量的如本文所述的治疗性化合物。治疗细菌感染也可包括预防性地施用治疗性化合物以防止处于即将来临的感染危险的受试者中的感染或感染的传播, 例如正在接受手术或将要进行手术的受试者, 免疫受损的受试者, 或如果未给予化合物将处于感染危险的受试者。这些化合物显示出对细菌的广谱抑制活性, 所述细菌包括流感嗜血杆菌, 大肠杆菌, 金黄色葡萄球菌, 粪肠球菌, 屎肠球菌, 肺炎克雷伯菌, 鲍曼不动杆菌, 肺炎链球菌, 铜绿假单胞菌。这些化合物显示出对大多数耐药菌株的活性, 所述耐药菌株例如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA)。此外, 该化合物显示对所有 A, B 和 C 类细菌生物防御病原体的广谱活性, 所述病原体包括炭疽, 类鼻疽伯克氏菌, 鼻疽伯克氏菌, 土拉弗朗西斯菌和鼠疫菌。参见实施例。该化合物在相对低的浓度下具有相对优异的抗菌活性。此外, 该化合物可以发挥强抗菌活性对抗各种人类和动物的病原体, 包括革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌。在一个实施方案中, 可被治疗或改善的细菌感染是 MRSA。

[0660] 治疗细菌感染的方法还包括腹腔内感染, 尿路感染, 或类鼻疽。腹腔内感染包括各种感染, 如腹膜炎, 阑尾炎, 脓肿, 败血症和胆囊炎, 这可能是复杂的或简单的。本文的化合物还可以用于治疗尿路感染, 这可能是由大肠杆菌引起的。此外, 本文的化合物可用于治疗类鼻疽, 其可以由类鼻疽伯克氏菌引起。

[0661] 本文所述的组合物或药物组合物可以通过任何合适的方式施用给受试者。施用方法的非限制性的实例包括, 除其他外, (a) 通过口服途径施用, 该施用包括以胶囊, 片剂, 颗粒剂, 喷雾剂, 糖浆剂或其它这样的形式施用; (b) 通过非口服途径如直肠, 阴道, 尿道内, 眼内, 鼻内, 或耳内施用, 该施用包括作为水性悬浮液, 油性制剂等或作为点滴, 喷雾剂, 栓剂, 药膏, 软膏等施用; (c) 通过注射, 皮下, 腹膜内, 静脉内, 肌内, 皮内, 眶内, 囊内, 脊柱内, 胸骨内等施用, 包括输液泵输送; 以及 (d) 局部施用; 如本领域技术人员认为合适的将活性化合物与活组织接触。

[0662] 适合于施用的药物组合物包括其中活性成分以实现其预期目的的有效量包含的组合物。在一些实施方案中,化合物的治疗有效量是有效治疗细菌感染的量,例如,在哺乳动物受试者(例如,人)中。剂量所需的本文公开的化合物的治疗有效量将取决于施用途,被治疗的动物的种类,包括人类,以及所考虑的特定动物的身体特征。可以调整所述剂量以实现期望的效果,但将取决于这样的因素,如体重,饮食,同时使用的药物和医学领域技术人员将认识到的其他因素。更具体地,治疗有效量是指有效预防,缓解或改善疾病的症状或延长被治疗的受试者的存活的化合物的量。确定治疗有效量完全在本领域技术人员的能力范围内,特别是考虑到本文提供的详细的公开内容。

[0663] 如对本领域技术人员显而易见的,待施用的体内有用的剂量和施用的具体模式将取决于年龄,体重和待治疗的哺乳动物物种,使用的特定化合物,以及这些化合物被用于的具体用途而变化。有效剂量水平的确定,其是达到预期的效果所必要的剂量水平,可通过本领域的技术人员使用常规的药理学方法完成。通常,产品的人类临床应用以较低剂量水平开始,随着剂量水平增加直到实现期望的效果。可替代地,可接受的体外研究可用于使用已确立的药理学方法建立通过本方法鉴定的组合物的有用的剂量和施用途。

[0664] 在非人类动物研究中,潜在产品的应用以较高的剂量水平开始,随着剂量被降低,直到不再取得所期望的效果以及不良副作用消失。剂量可以广泛地变化,这取决于所期望的效果和治疗适应症。通常,剂量可以为约10 $\mu$ g/kg至约100mg/kg体重,优选约100 $\mu$ g/kg至约10mg/kg体重。可选地,剂量可以基于患者的表面积和根据患者的表面积来计算,如本领域技术人员所理解的。

[0665] 药物组合物的确切的制剂,施用途和剂量可以通过各个医生考虑患者的病情来选择。(参见例如,Fingl et al.1975,在“The Pharmacological Basis of Therapeutics”中,其整体在此通过引用并入本文,特别参照Ch.1,p.1)。在一些实施方案中,给患者施用的组合物的剂量范围可以是约0.5至约1000mg/kg患者的体重。所述剂量可以是在一天或多天的过程中给药的单一剂量或者两个或更多个的一系列剂量,根据患者的需要。在已经为至少一些病况确立了化合物的人用剂量的情况下,可以使用那些相同的剂量,或已确立的人用剂量的约0.1%至约500%,更优选约25%至约250%的剂量。在没有确立人用剂量的情况下,如新发现的药物组合物的情况下,合适的人用剂量可以从ED<sub>50</sub>或ID<sub>50</sub>值或来源于体外或体内研究的其他合适的值来推断,如由动物中的毒性研究和功效研究认证的。

[0666] 应当注意的是,由于毒性或器官功能障碍,主治医师将知道如何和何时终止,中断或调整施用。相反地,主治医师也知道调整治疗到更高的水平,如果临床反应不足(排除毒性)。在感兴趣的病症的管理中的施用剂量的幅度将随着待治疗的病况的严重程度和施用途而变化。病况的严重程度可以例如部分地通过标准预后评价方法进行评价。此外,剂量和可能的剂量频率也将根据年龄,体重,和个体患者的反应而变化。一种与以上讨论的程序相当的程序可在兽医学中使用。

[0667] 尽管确切的剂量将基于逐个药物(drug-by-drug)而确定,然而在大多数情况下,可以作出关于剂量的一些概括。对于成人患者的日剂量方案可以是,例如,约0.1mg至2000mg的活性成分的口服剂量,优选约1mg至约500mg,例如5至200mg。在其它实施方案中,使用约0.01mg至约100mg的活性成分的静脉内,皮下或肌肉内剂量,优选约0.1mg至约60mg,例如约1至约40mg。在施用药学上可接受的盐的情况下,剂量可以作为游离酸计算。在一些实

施方案中,组合物每天施用1至4次。或者,组合物可通过连续静脉输注施用,优选的剂量高达每天约1000mg。如将被本领域的技术人员所理解的,在某些情况下,可能需要以超过或甚至大大超过上述的,优选的剂量范围的量施用本文所公开的化合物以有效和积极地治疗特别攻击性的疾病或感染。在一些实施方案中,化合物将被施用一段连续的治疗期,例如一周或更多,或者数月或数年。

[0668] 可以个体化调整剂量和间隔以提供足以保持抗菌效果,或最低有效浓度(MEC)的活性基团的血浆水平。MEC对于每种化合物各不相同,但是可以从体外数据进行估计。达到MEC所需的剂量将取决于个体特征和施用途径。然而,HPLC测定或生物测定可用来确定血浆浓度。

[0669] 给药间隔也可以使用MEC值来确定。组合物应采用在10-90%的时间内,优选30-90%和最优选50-90%的时间,维持血浆水平高于MEC的方案施用。

[0670] 在局部施用或选择性摄取的情况下,药物的有效局部浓度可能与血浆浓度无关。

[0671] 所施用的组合物的量可能取决于被治疗的受试者,受试者的体重,感染的严重程度,施用方式和处方医师的判断。

[0672] 可使用已知的方法评价本文所公开的组合物的疗效和毒性。例如,该化合物的毒理学可以通过确定对细胞系(例如哺乳动物,优选人类细胞系)的体外毒性来建立。这些研究的结果通常预测动物中的毒性,所述动物例如哺乳动物,或更具体地,人类。或者,可以使用已知的方法来确定具体的化合物在动物模型,例如小鼠,大鼠,兔,或猴中的毒性。具体化合物的功效可以利用几种公认的方法,例如体外方法,动物模型或人类临床试验来确定。公认的体外模型存在于几乎每类病况。类似地,可接受的动物模型可用于确定化学品治疗这种病况的功效。当选择模型来确定功效时,技术人员可以由本领域的状态引导来选择合适的模型,剂量,和施用途径,和方案。当然,人类临床试验也可用于确定化合物在人类中的效力。

[0673] 如果需要的话,该组合物可以存在于包装或分配器装置中,所述包装或分配器装置可包含含有活性成分的一个或多个单位剂量形式。所述包装可以例如包括金属或塑料箔,如泡罩包装。所述包装或分配器装置可附有施用说明书。所述包装或分配器也可以规范药品的生产,使用或销售的政府机构规定的形式附有与容器相关联的通知,该通知反映用于人类的药物的形式的机构或兽医行政管理部门的批准。这样的通知,例如,可能是由美国食品和药品管理局批准的用于处方药的标签或批准的产品插页。包括在相容的药物载体中配制的化合物的组合物也可以被制备,放置在适当的容器中,并标记为治疗指定的病况。

[0674] 在一些实施方案中,在制药工业中,配制药物组合物时,标准实践是提供基本上纯的物质。因此,在一些实施方案中,“基本上纯”是指用于配制药物所需的纯度量,其可以包括,例如,将不会影响用于药物用途的适用性的少量的其它物质。在一些实施方案中,基本上纯的化合物包含至少约96wt%的化合物,例如至少约97%,98%,99%,或100%的该化合物。

[0675] 本文所用的术语“近似”,“约”和“基本上”表示仍然执行所期望的功能或达到所期望的结果的接近规定量的量。例如,术语“近似”,“约”和“基本上”可以指在小于规定量的10%,5%,1%,0.1%,和0.01%以内的量。

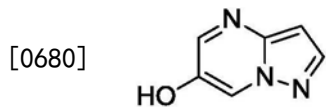
[0676] 实验部分



[0677] 实施例1:化合物的制备

[0678] 实施例1a-R<sup>2</sup>基团的制备

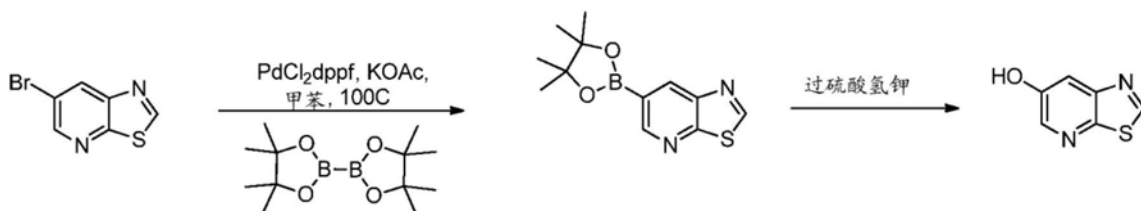
[0679] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-醇的制备:



[0681] 市售的6-溴吡唑并[1,5-a]嘧啶(1g, 5.05mmol)溶解于KOH(1.7g, 30.3mmol)和甲醇(25mL)的溶液中,然后在65℃油浴中加热直到反应完成(3h)(由LCMS检测)。后处理:冷却到室温,过滤以除去KBr盐,用浓盐酸中和,通过旋转蒸发除去MeOH的50%,用EtOAc和水稀释,用EtOAc(5×50mL)萃取,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,浓缩直至形成固体,超声,并过滤,得到1.13g米白色的固体。获得质量为0.091g的第二批。标题化合物的总产量为1.22g(89%),其无需进一步纯化而使用。LCMS m/z:134.20(M<sup>+</sup>)。

[0682] 实施例1b-R<sup>2</sup>基团的制备;噻唑并[5,4-b]吡啶-6-醇的制备:

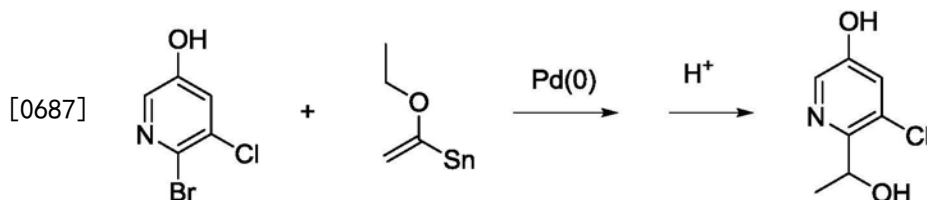
[0683]



[0684] 6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)噻唑并[5,4-b]吡啶:向圆底烧瓶中加入6-溴噻唑并[5,4-b]吡啶(430mg, 2.00mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-联(1,3,2-二氧硼戊环)(660mg, 2.6mmol), KOAc(392mg, 4.00mmol), 甲苯(10mL), 真空冲氮(3×),并用PdCl<sub>2</sub>dppf处理(82mg, 0.100mmol),真空冲氮(3×),并放置在100℃油浴中。1.5h后通过LCMS检测完成反应。后处理:过滤,浓缩,并通过快速色谱法(5-95%EtOAc/己烷)纯化。得到610mg(116%)的无色油,这是被污染的硼衍生的副产物。该物质不用进一步纯化即用于下一步骤。

[0685] 噻唑并[5,4-b]吡啶-6-醇:在室温下,向溶解于丙酮(10mL)中的6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)噻唑并[5,4-b]吡啶(524mg, 2.0mmol)溶液中加入过硫酸氢钾的溶液(0.2M, 10mL, 2.0mmol)。LCMS显示所有的起始物料在10分钟之后消失。后处理:将反应物用1N HCl酸化,用乙醚(5×25mL)萃取,Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并通过RPLC纯化。黄色粉末的产量为48mg(16%)。

[0686] 实施例1c-R<sup>2</sup>基团的制备

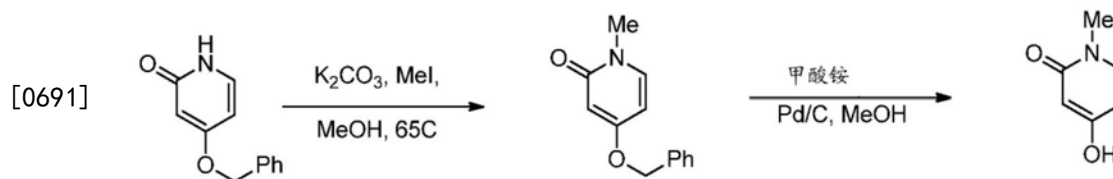


[0688] 5-氯-6-(1-羟乙基)吡啶-3-醇:步骤1.向5-氯-6-溴吡啶-3-醇(1.1g, 5.28mmol)的DMF溶液(10mL)溶液中加入2-乙氧基乙烯基三丁基锡(2.86g, 7.93mmol)和PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(185mg, 0.26mmol)。将混合物在110℃下加热5小时。该混合物在真空下浓缩,并溶解在丙酮

(10mL) 中。加入 2N HCl (3mL)。然后将混合物在室温下搅拌 3 小时。将混合物浓缩, 中和至 pH7, 并用乙酸乙酯萃取。将有机层干燥并浓缩, 得到黑色油, 将其在硅胶上层析以得到甲基酮, 为浅黄色固体 (1.0g)。

[0689] 步骤 2. 向酮 (1.0g, 5.84mmol) 的甲醇 (10ml) 溶液中加入 NaBH<sub>4</sub> (666mg, 17.5mmol)。将混合物在 50℃ 下加热 30 分钟。在此之后, 将混合物浓缩并在乙酸乙酯和水之间分层。水层用 2N HCl 中和并用乙酸乙酯萃取。将有机层干燥并浓缩。残余物的硅胶色谱法得到标题化合物, 为淡红色固体 (470mg, 48%)。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz) δ 8.12 (d, 1H), 7.23 (d, 2H), 5.20 (brs, 1H), 5.09 (m, 1H), 4.16 (d, 1H), 1.45 (d, 3H)。

[0690] 实施例 1d-R<sup>2</sup>基团的制备

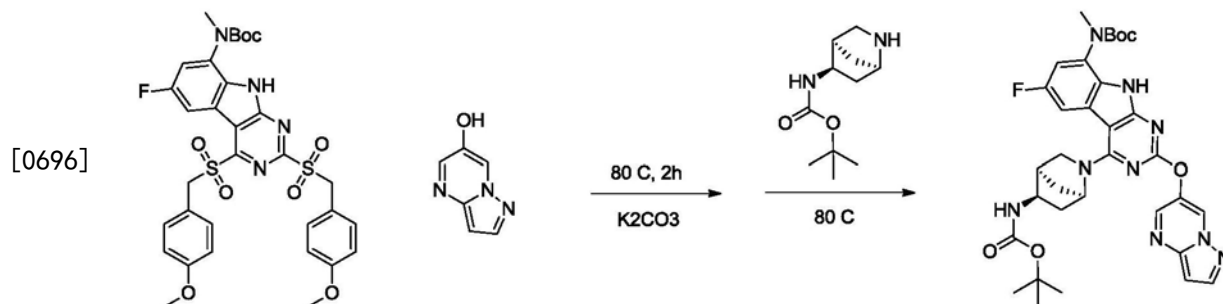


[0692] 3,4-(苄氧基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮制备:

[0693] 在装有冷凝器的圆底烧瓶中装入 4-(苄氧基)吡啶-2(1H)-酮 (2.012g, 10.0mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.76g, 20.0mmol), MeI (2.129g, 15.0mmol), 和 MeOH (12.5mL, 0.8M), 然后在 65℃ 下加热过夜, 此时 LCMS 显示完全转化为产物。后处理: 该反应物通过硅藻土过滤。浓缩滤液成油状物, 其静置以后固化。质量回收 = 1.95g (91%)。该物质不用进一步纯化即用于下一步骤。

[0694] 4-羟基-1-甲基吡啶-2(1H)-酮: 向圆底烧瓶中装入 4-(苄氧基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮 (646mg, 3.0mmol), Pd/C 10% (160mg), 甲酸铵 (568mg, 9.0mmol) 和甲醇 (15ml, 0.2M)。将所得混合物在 40℃ 下加热 1 小时, 此时 LCMS 显示完全转化为产物。后处理: 将混合物通过硅藻土过滤, 浓缩, 并通过 RPLC 纯化, 得出标题化合物, 为无色油状物 (215mg, 57%)。

[0695] 实施例 1d-式 I 化合物的制备



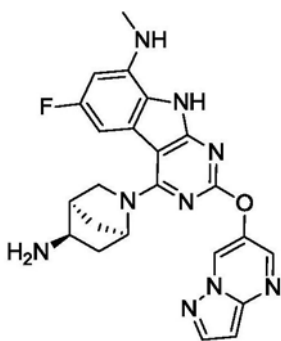
[0697] 叔丁基 (4-((1R,4R,5R)-5-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-6-氟-2-(吡啶并[1,5-a]嘧啶-6-基氧基)-9H-嘧啶并[4,5-b]吡啶-8-基) (叔丁基 (4-((1R,4R,5R)-

[0698] 叔丁基 (6-氟-2,4-双((4-甲氧基苄基)磺酰基)-9H-嘧啶并[4,5-b]吡啶-8-基) (甲基)氨基甲酸酯 (137mg, 0.200mmol), 吡啶并[1,5-a]嘧啶-6-醇 (81mg, 0.600mmol), 制备如下所述), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (111mg, 0.800mmol), DMAP (2.44mg, 0.020mmol), 和 NMP (0.40ml, 0.5M) 的混合物, 在 80℃ 下加热 2 小时, 此时 LCMS 显示完全转化为叔丁基 (6-氟-2,4-双(吡啶并[1,5-a]嘧啶-6-基氧基)-9H-嘧啶并[4,5-b]吡啶-8-基) (甲基)氨基甲酸酯。向深棕色混合物中加入叔丁基 (1R,4R,5R)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基氨基甲酸酯 (127mg, 0.600mmol)。在相

同的温度下继续加热直至产物形成通过LCMS检测完成(2h)。后处理:将反应冷却到室温,用乙酸中和,并且首先通过RPLC(5-95%ACN/H<sub>2</sub>O)纯化,然后进一步通过快速色谱法(5-95% EtOAc/己烷)纯化。得到米白色粉末32mg(24%)。LCMS  $m/z$ :660.3 (M+1)。

[0699] 实施例1e-式I的化合物的制备

[0700]

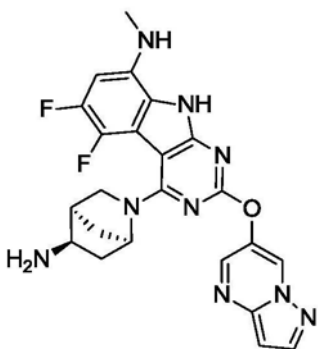


[0701] 4-((1R,4R,5R)-5-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-6-氟-N-甲基-2-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基氧基)-9H-嘧啶并[4,5-b]吲哚-8-胺:

[0702] 叔丁基4-((1R,4R,5R)-5-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-6-氟-2-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基氧基)-9H-嘧啶并[4,5-b]吲哚-8-基)(甲基)氨基甲酸酯(32mg,0.049mmol),用25%的TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1.0ml)处理30分钟,用甲苯(1ml)稀释,浓缩成油状物,通过RPLC纯化,得到22mg(79%)的标题化合物,为米白色固体,将其确定为单TFA盐。LCMS  $m/z$ :460.2 (M+1)。

[0703] 实施例1f-式I化合物的制备

[0704]

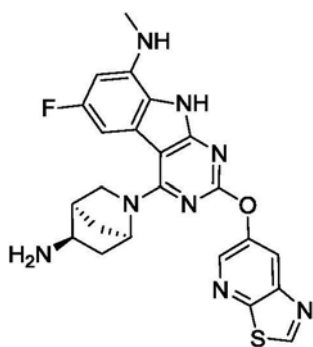


[0705] 4-((1R,4R,5R)-5-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-5,6-二氟-N-甲基-2-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基氧基)-9H-嘧啶并[4,5-b]吲哚-8-胺:

[0706] 该标题化合物类似地制备成4-((1R,4R,5R)-5-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-6-氟-N-甲基-2-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基氧基)-9H-嘧啶并[4,5-b]吲哚-8-胺,其中单氟起始物料被二氟母核代替。LCMS  $M/Z:m/z$ :478.2 (M+1)。

[0707] 实施例1g-式I化合物的制备

[0708]

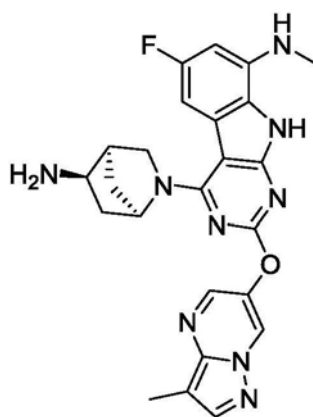


[0709] 4-((1R,4R,5R)-5-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-6-氟-N-甲基-2-(噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基氧基)-9H-嘧啶并[4,5-b]吡啶-8-胺:

[0710] 该标题化合物类似地制备成4-((1R,4R,5R)-5-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-6-氟-N-甲基-2-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基氧基)-9H-嘧啶并[4,5-b]吡啶-8-胺。  
LCMS<sub>m/z</sub>: 477.2 (M+1)。

[0711] 实施例1h-式I化合物的制备

[0712]

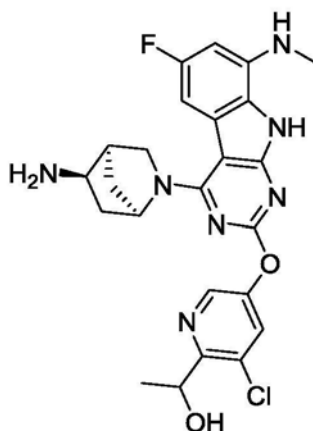


[0713] 4-((1R,4R,5R)-5-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-6-氟-N-甲基-2-(3-甲基噻唑并[1,5-a]嘧啶-6-基氧基)-9H-嘧啶并[4,5-b]吡啶-8-胺:

[0714] 该标题化合物从以上所述的一般步骤制备。LCMS  $m/z$ : 474.21 (M+1)。

[0715] 实施例1i-式I化合物的制备

[0716]



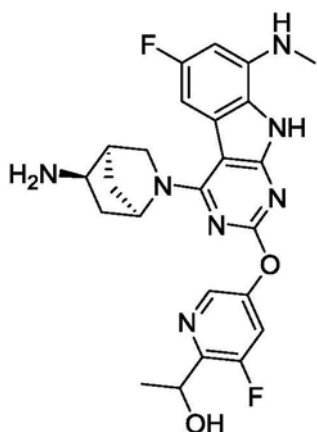
[0717] 1-(5-(4-((1R,4R,5R)-5-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-6-氟-8-(甲基氨基)-9H-嘧啶并[4,5-b]吡啶-2-基氧基)-3-氯代吡啶-2-基)乙醇

[0718] 该标题化合物从以上所述的一般步骤制备,获得标题化合物56mg (30%),为米黄

色固体。LCMS  $m/z$ : 498.20 (M+1)。

[0719] 实施例1j-式I化合物的制备

[0720]

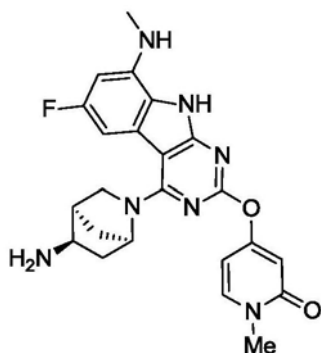


[0721] 1-(5-(4-((1R,4R,5R)-5-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-6-氟-8-(甲基氨基)-9H-嘧啶并[4,5-b]吡啶-2-基氧基)-3-氟代吡啶-2-基)乙醇

[0722] 该标题化合物从以上所述的一般步骤制备,获得标题化合物55mg (34%),为米黄色固体。LCMS  $m/z$ : 498.20 (M+1)。

[0723] 实施例1k-式I化合物的制备

[0724]

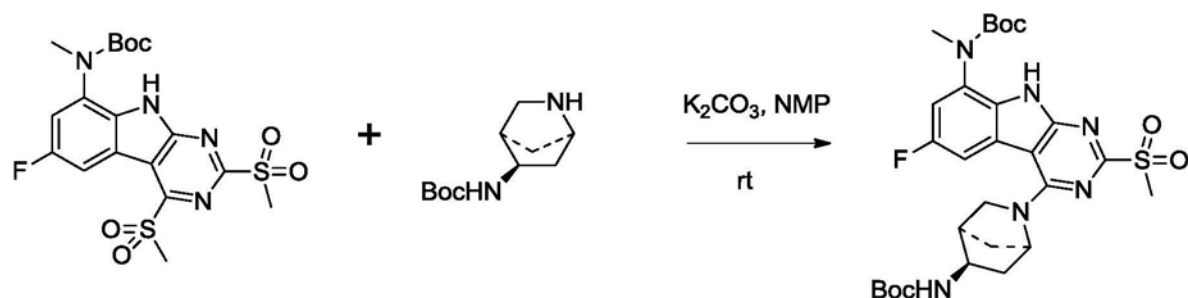


[0725] 4-((4-((1R,4R,5R)-5-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-6-氟-8-(甲基氨基)-9H-嘧啶并[4,5-b]吡啶-2-基)氧)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮:

[0726] 该标题化合物类似地制备成4-((1R,4R,5R)-5-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-6-氟-N-甲基-2-(吡啶并[1,5-a]嘧啶-6-基氧基)-9H-嘧啶并[4,5-b]吡啶-8-胺。LCMS  $m/z$ : 450.2 (M+1)。

[0727] 实施例11-式I化合物的制备

[0728]

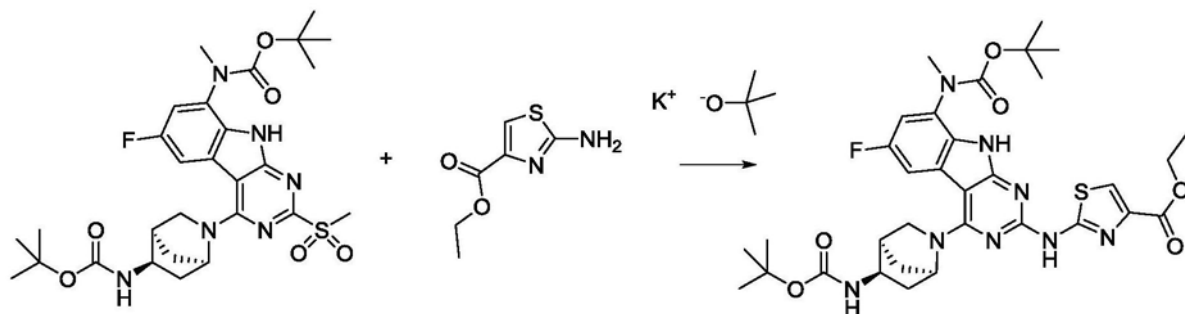


[0729] 叔丁基(4-((1R,4R,5R)-5-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-

基)-6-氟-2-(甲磺酰基)-9H-嘧啶并[4,5-b]吡啶-8-基)(甲基)氨基甲酸酯:

[0730] 双磺(1.0g, 2.12mmol), 胺(448.7mg, 2.12mmol) 和 $K_2CO_3$  (292.3mg, 2.12mmol) 在NMP (7mL) 中的混合物在室温下搅拌24小时。LC/MS显示反应完成。水(200ml) 加入到混合物中, 将所得沉淀过滤, 用水(2X 15ml) 清洗并干燥。获得1.20g粉末产物(产率:94%)。MS (ESI)  $m/z$  605 (M+H)<sup>+</sup>。

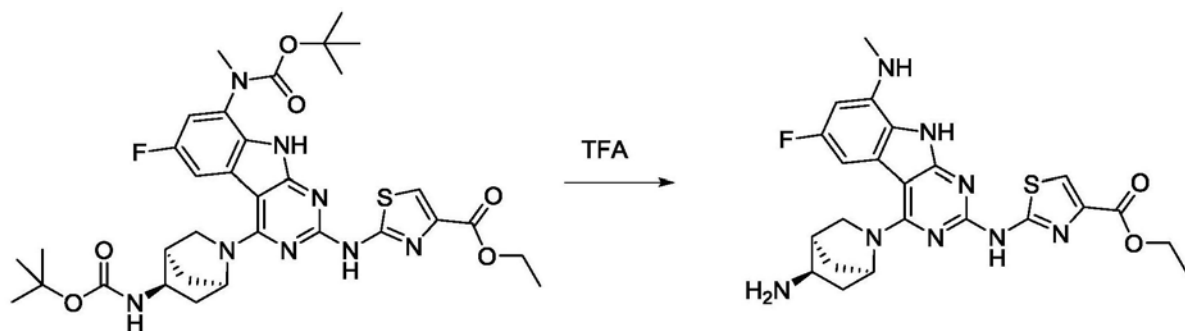
[0731]



[0732] 乙基-2-(8-(叔丁氧羰基(甲基)氨基)-4-(5-(叔丁氧羰基氨基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-6-氟-9H-嘧啶并[4,5-b]吡啶-2-基氨基)噻唑-4-羧酸酯:

[0733] 向DMF (0.2ml) 中的甲基磺起始物料(30mg, 0.05mmol) 中加入2-氨基噻唑-4-羧酸乙酯(54mg, 0.3mmol) 和叔丁醇钾(25mg, 0.23mmol)。该溶液在油浴中加热至150℃。两小时后, LC/MS显示形成期望的峰和起始物料的消耗。反应在没有水性(aq) 后处理的情况下纯化。纯化通过RP ISCO进行以获得8mg的棕褐色固体(23%)。MS (ESI)  $m/z$  697 (M+H)<sup>+</sup>。

[0734]



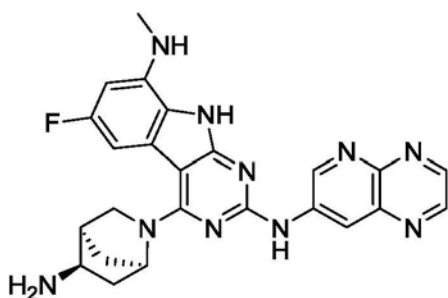
[0735] 乙基-2-(4-(5-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-8-(叔丁氧羰基(甲基)氨基)-6-氟-9H-嘧啶并[4,5-b]吡啶-2-基氨基)噻唑-4-羧酸酯

[0736] 起始物料(25mg, 0.038mmol) 用2ml的二恶烷中的4N HCl处理。加入1ml的MeOH以帮助溶解性。该混合物在室温下保持5分钟以完成。RP ISCO分离5.2mg的白色固体作为所期望产物的TFA盐(30%)。MS (ESI)  $m/z$  497 (M+H)<sup>+</sup>。

[0737] 实施例1m-式I化合物的制备

[0738] 按照如实施例1m的相同顺序和步骤, 合成下列化合物:

[0739]

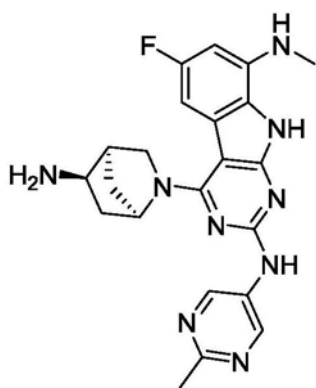


[0740] 4-((5-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-6-氟-N8-甲基-N2-(吡啶并[3,2-b]吡嗪-7-基)-9H-嘧啶并[4,5-b]吡啶-2,8-二胺):

[0741] 该标题化合物从以上所述的一般步骤制备。LCMS  $m/z$ : 471.24 (M+1)。

[0742] 实施例1n-式I化合物的制备

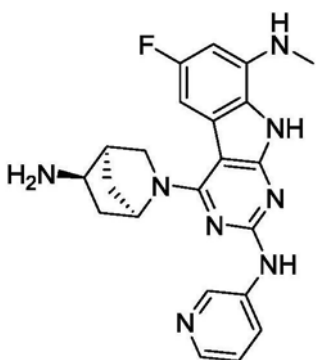
[0743]



[0744] 4-((1R,4R,5R)-5-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-6-氟-N8-甲基-N2-(2-甲基嘧啶-5-基)-9H-嘧啶并[4,5-b]吡啶-2,8-二胺。该标题化合物由上文描述的一般步骤制备。LCMS  $m/z$ : 434.44 (M+1)。

[0745] 实施例1o-式I化合物的制备

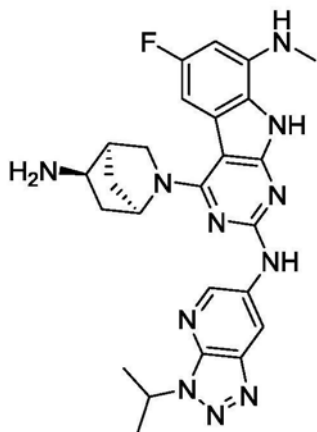
[0746]



[0747] 4-((1R,4R,5R)-5-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-6-氟-N8-甲基-N2-(吡啶-3-基)-9H-嘧啶并[4,5-b]吡啶-2,8-二胺。该标题化合物由上文描述的一般步骤制备。LCMS  $m/z$ : 419.22 (M+1)。

[0748] 实施例1p-式I化合物的制备

[0749]

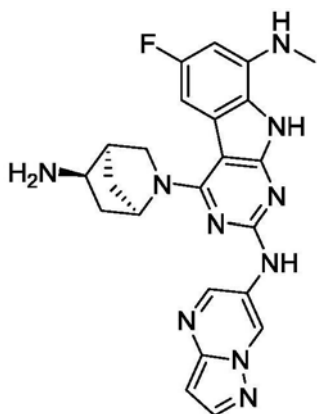


[0750] 4-((1R,4R,5R)-5-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-6-氟-N2-(3-异丙基-3H-[1,2,3]三唑[4,5-b]吡啶-6-基)-N8-甲基-9H-嘧啶并[4,5-b]吲哚-2,8-二胺。

[0751] 该标题化合物从以上所述的一般步骤制备。LCMS  $m/z$ : 502.26 (M+1)。

[0752] 实施例1q-式I化合物的制备

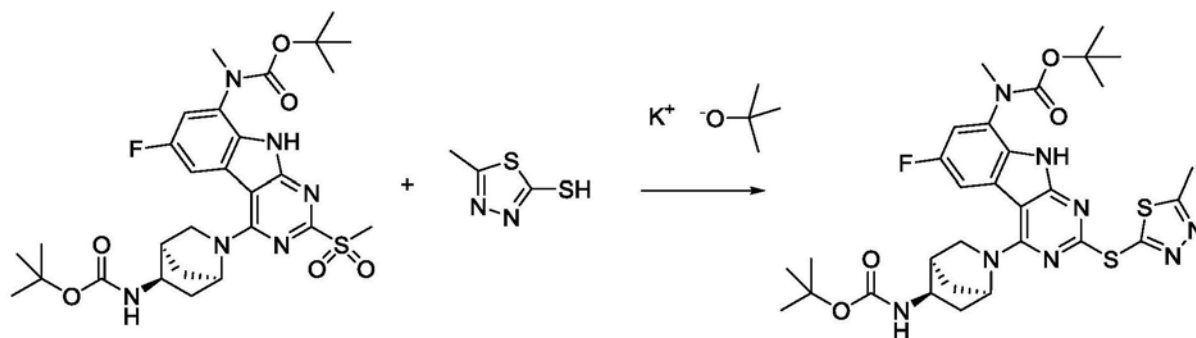
[0753]



[0754] 4-((1R,4R,5R)-5-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-6-氟-N8-甲基-N2-(吡啶并[1,5-a]嘧啶-6-基)-9H-嘧啶并[4,5-b]吲哚-2,8-二胺。该标题化合物由上文描述的一般步骤制备。LCMS  $m/z$ : 459.21 (M+1)。

[0755] 实施例1r-式I化合物的制备

[0756]

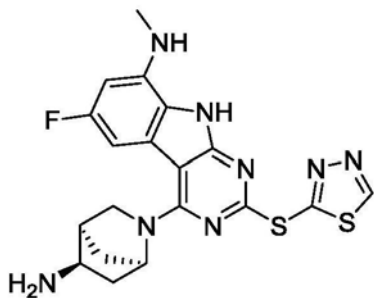


[0757] 向DMF (0.3ml) 中的甲基磺起始物料 (40mg, 0.06mmol) 中加入5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-硫醇 (20mg, 0.152mmol) 和叔丁醇钾 (17mg, 0.152mmol)。该溶液在油浴中加热至150℃。两小时后, LC/MS显示形成所期望的峰和起始物料的消耗。反应在没有水性后处理的情况下纯化。纯化通过RP ISCO进行以获得25mg的棕褐色固体 (58%)。LC/MS 657 ( $M^+$ +1)。



[0758] 实施例1s-式I的化合物的制备

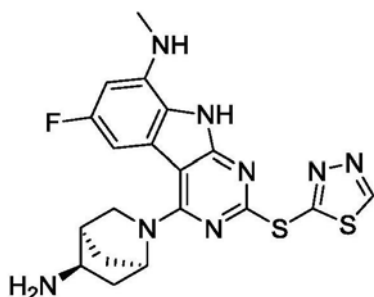
[0759]



[0760] 起始物料 (25mg, 0.038mmol) 用2ml的二恶烷中的4N HCl处理。加入1ml的MeOH以帮助溶解性。该混合物在室温下保持5分钟以完成。RP ISCO分离5.2mg的白色固体作为所期望产物的TFA盐 (30%)。LC/MS 557 ( $M^+ + 1$ )。

[0761] 实施例1t-式I化合物的制备

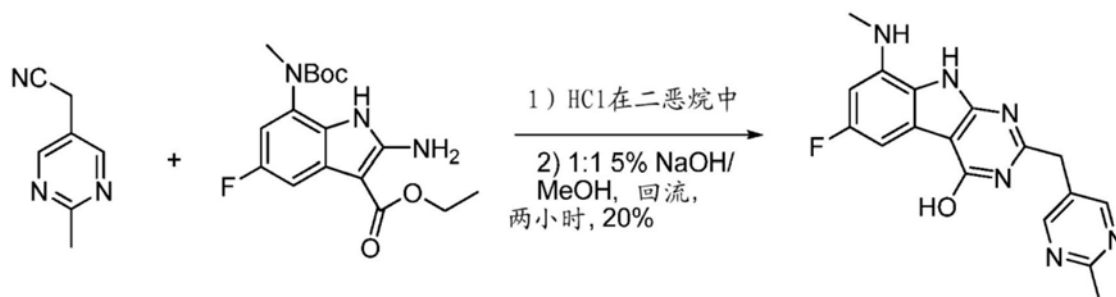
[0762]



[0763] 该标题化合物从以上所述的一般步骤制备。LCMS  $m/z$ : 443.12 ( $M+1$ )。

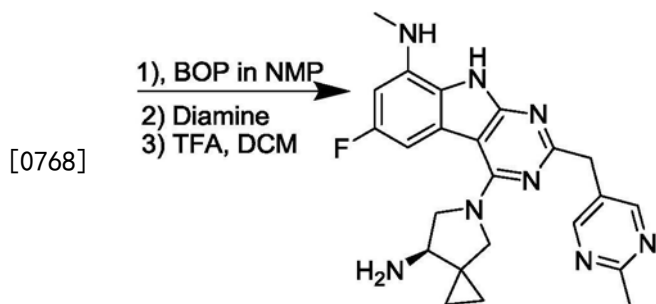
[0764] 实施例1u-式I化合物的制备

[0765]



[0766] 6-氟-8-(甲基氨基)-2-((2-甲基嘧啶-5-基)甲基)-9H-嘧啶并[4,5-b]吡咯-4-醇:

[0767] 将2-氨基-7-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)-5-氟-1H-吡咯-3-羧酸乙酯 (3.51g, 10mmol) 和2-(2-甲基嘧啶-5-基)乙腈 (1.50g, 11mmol, 1.1当量) 加入到50ml的4M二恶烷溶液中, 该混合物在室温下搅拌24小时, 然后除去过量的二恶烷溶剂, 残余物重新溶解到50ml 5%的NaOH水溶液和50ml甲醇中, 将溶液加热至回流2小时, 然后将溶液用6M HCl中和, 将所得溶液浓缩。将残余物通过反相柱进行纯化以提供所期望的产物6-氟-8-(甲基氨基)-2-((2-甲基嘧啶-5-基)甲基)-9H-嘧啶并[4,5-b]吡咯-4-醇 (680mg, 两步产率20%), MS (ESI)  $m/z$  339 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。



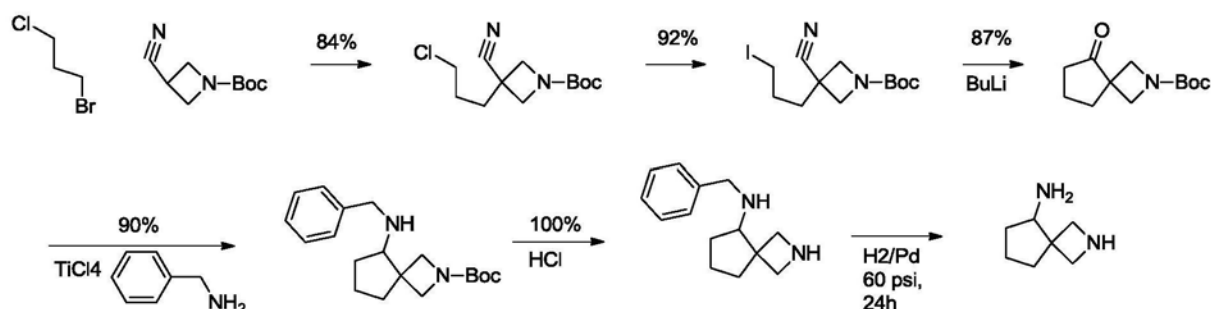
[0769] (R)-4-(7-氨基-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)-6-氟-N-甲基-2-((2-甲基嘧啶-5-基)甲基)-9H-嘧啶并[4,5-b]吡啶-8-胺 (6)

[0770] 在冰水浴下向6-氟-8-(甲氨基)-2-((2-甲基嘧啶-5-基)甲基)-9H-嘧啶并[4,5-b]吡啶-4-醇(34mg, 0.1mmol)的5ml NMP溶液中加入42mg (0.3mmol)的K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>,接着是45mg的BOP (0.1mmol),溶液搅拌30分钟,然后将(R)-叔丁基-5-氮杂螺[2.4]庚烷-7-基氨基甲酸酯(22mg, 0.1mmol)加入到上述溶液中,然后将混合物加热至40度并搅拌过夜(12小时),将反应混合物经HPLC纯化得到(R)-叔丁基(5-(6-氟-8-(甲氨基)-2-((2-甲基嘧啶-5-基)甲基)-9H-嘧啶并[4,5-b]吡啶-4-基)-5-氮杂螺[2.4]庚烷-7-基)氨基甲酸酯,33mg,60%产率)。

[0771] 将Boc保护的化合物5 (30mg)溶解到2ml的在DCM中的50%TFA中,将混合物搅拌1小时,然后浓缩,经反相HPLC纯化残余物以提供最终化合物6 (12mg,产率46%)。

[0772] 实施例1v-R<sup>4</sup>的制备:

[0773]



[0774] 3-(3-氯丙基)-3-氰吡啶-1-羧酸叔丁酯:

[0775] 3-氰吡啶-1-羧酸叔丁酯(3.15g, 17.3mmol)在THF (70ml)中的溶液,在-78℃,用双(三甲硅基)酰胺锂1M(19.0ml, 19.0mmol)处理。30分钟后,加入1-溴-3-氯丙烷(3.40ml, 34.6mmol)。将混合物缓慢温热至室温。1小时后,将反应用饱和氯化铵水溶液淬灭,用乙醚萃取,用硫酸钠干燥,浓缩,通过快速色谱用乙酸乙酯/己烷纯化,得到3.75g (84%产率)的产物,为无色油状物。LCMS m/z: 259.7 (M+1)。

[0776] 3-氰基-3-(3-碘丙基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯:

[0777] 3-(3-氯丙基)-3-氰吡啶-1-羧酸叔丁酯(3.75g, 14.5mmol)在丙酮(60ml)中的溶液用碘化钠(6.52g, 43.5mmol)处理,然后回流过夜。将反应物用乙醚稀释,用水洗涤,用硫酸钠干燥,浓缩,并通过快速色谱用乙酸乙酯/己烷纯化,得到4.68g (92%产率)产物,为无色油状物。LCMS m/z: 351.2 (M+1)。

[0778] 5-氧代-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-羧酸叔丁酯:

[0779] 3-氰基-3-(3-碘丙基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(4.68g, 13.4mmol)在无水THF(54ml)中的溶液冷却至-78℃,然后用己烷中的正丁基锂2.5M(10.7ml, 26.7mmol)缓慢处理。15分钟后TLC显示没有起始物料。将反应用乙酸(1.53ml, 26.7mmol)淬灭,温热至室温,用乙醚稀释,用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,浓缩,并通过快速色谱用乙酸乙酯/己烷纯化,得到2.61g (87%产率)的产物。LCMS  $m/z$ : 226.3 (M+1)。

[0780] 5-(苄基氨基)-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-羧酸酯2,2,2-三氟乙酸叔丁酯:

[0781] 5-氧代-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-羧酸叔丁酯(0.243g, 1.08mmol)和苄胺(0.139g, 1.29mmol)在无水二氯甲烷(4.3ml)中的溶液冷却至0℃,然后用四氯化钛(0.102g, 0.539mmol)缓慢地处理,然后加热至回流。3小时后,将反应物冷却至室温,用乙醚稀释(白色沉淀形式),并用硅藻土过滤。将浅黄色滤液浓缩成油状物,溶解在MeOH(5mL)中,用冰浴冷却至0℃,然后用硼氢化钠(0.041g, 1.08mmol)处理。1小时后LCMS显示对应产品的主峰。将反应用DMF(0.75ml)稀释,浓缩,并通过反相液相层析(5-95%乙腈/水)纯化,通过旋转蒸发浓缩后得到标题化合物,为浅黄色固体(420mg, 90%产率)。LCMS  $m/z$ : 317.4 (M+1)。

[0782] N-苄基-2-氮杂螺[3.4]辛烷-5-胺二盐酸盐:

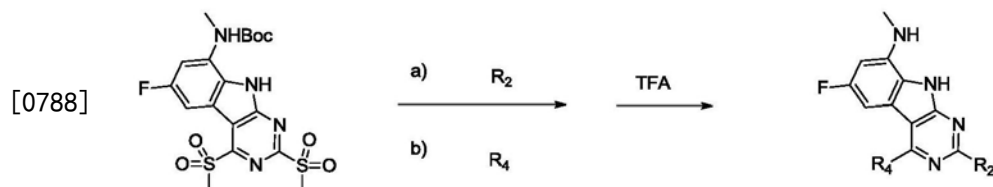
[0783] 装有甲醇(5mL)的烧瓶用乙酰氯(0.5ml),随后是5-(苄基氨基)-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-羧酸酯2,2,2-三氟乙酸叔丁酯(0.420mg, 0.98mmol)处理。30分钟后,将混合物脱去溶剂得到产物,为白色粉末(280mg, 定量产率)。LCMS  $m/z$ : 217.3 (M+1)。

[0784] 2-氮杂螺[3.4]辛烷-5-胺二盐酸盐:

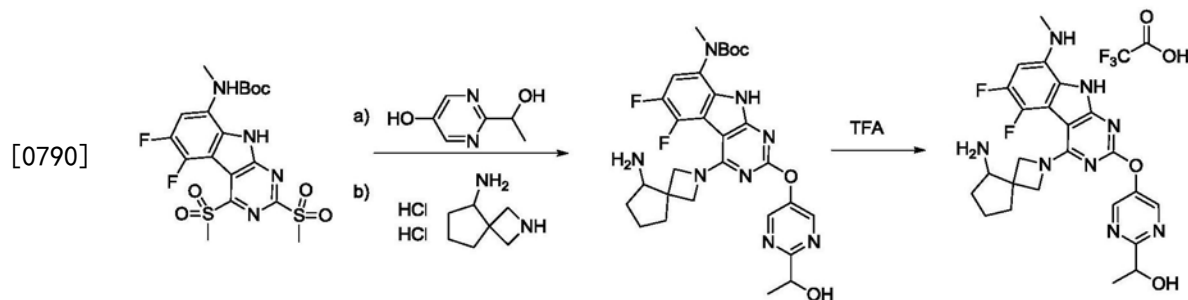
[0785] Parr振荡烧瓶中加入N-苄基-2-氮杂螺[3.4]辛烷-5-胺二盐酸盐(286mg, 0.99mmol), 10%Pd/C(300mg)和甲醇(10mL),然后在氢气气氛下在60psi下振荡。24小时后,将混合物通过硅藻土过滤,得到产物,为白色粉末(197mg, 定量产率)。LCMS  $m/z$ : 127.2 (M+1)。

[0786] 实施例1w-式I的化合物的制备

[0787] 由如下的一般步骤制备其它化合物:



[0789] 首先用 $R^2$ 和 $K_2CO_3$ 处理双磺,然后在一个锅中加入 $R^4$ 。通过用TFA进行Boc脱保护获得最终产物。



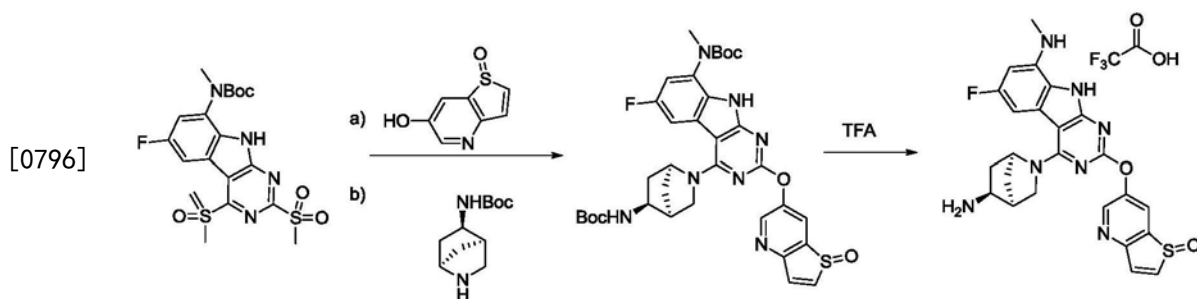
[0791] 1-(5-((4-(5-氨基-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基)-5,6-二氟-8-(甲基氨基)-9H-嘧啶并[4,5-b]吡啶-2-基)氧)嘧啶-2-基)乙醇:

[0792] 5,6-二氟-N-甲基-2,4-二(甲基磺酰基)-9H-嘌呤并[4,5-b]呋喃-8-胺(172mg, 0.352mmol), 2-(1-羟乙基)嘧啶-5-醇(148mg, 1.055mmol), 碳酸钾(194mg, 1.406mmol) 和 NMP (0.70ml) 的混合物在90℃下加热30分钟, 然后用2-氮杂螺[3.4]辛烷-5-胺二盐酸盐(140mg, 0.703mmol) 处理。1小时后通过LCMS检测反应完成。通过反相液相色谱法(5-95% 乙腈/水) 直接纯化粗混合物, 冷冻干燥后得到标题化合物, 为浅黄色固体(73mg, 29% 产率)。LCMS  $m/z$ : 497.2 (M+1)。

[0793] 实施例1x- $R^2$ 的制备:



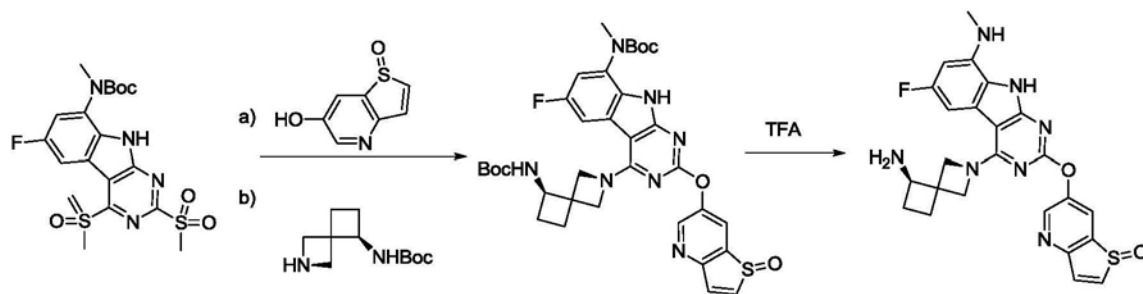
[0795] 在室温下向DCM(30ml) 中的噻吩并[3,2-b]吡啶-6-醇(500mg, 3.31mmol) 中加入m-CPBA(1.14g, 4.97mmol) 并在室温下搅拌过夜。将反应物用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 清洗并萃取到乙酸乙酯中。将有机层用盐水洗涤, 干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化。产率: 80%。



[0797] 实施例1y-式I化合物的制备

[0798] 通过实施例1x中的以上一般步骤合成标题化合物。LCMS  $m/z$ : 492.22 (M+1)。

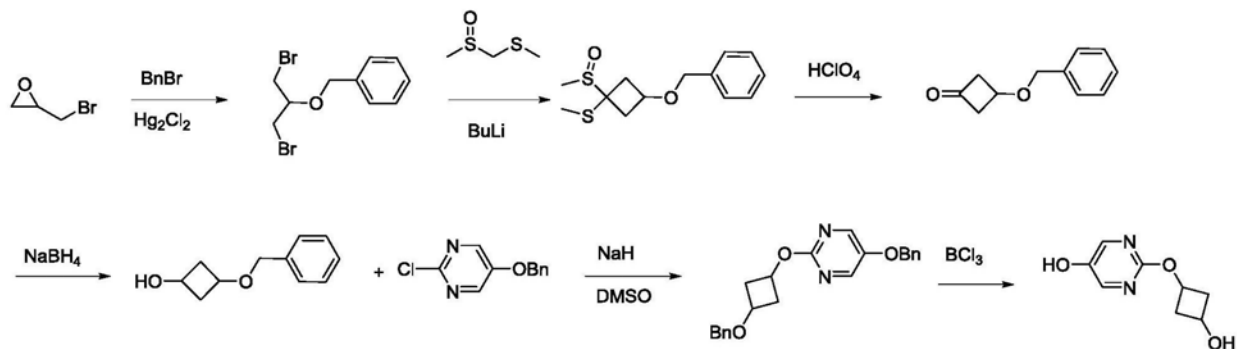
[0799]



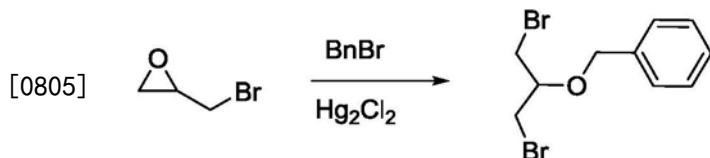
[0800] 实施例1aa-式I化合物的制备

[0801] 通过实施例1x中的以上一般步骤合成标题化合物。LCMS  $m/z$ : 492.15 (M+1)。

[0802]

[0803] 实施例1bb-R<sup>2</sup>的制备

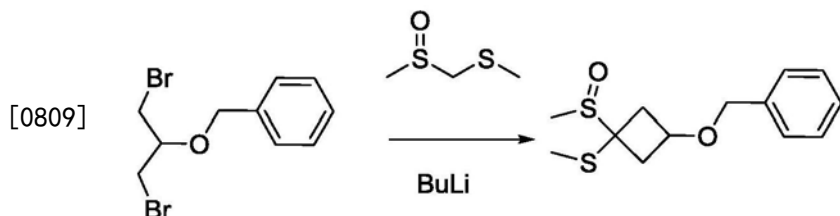
[0804] 2-溴-1-(溴甲基)-1-(苯基甲氧基)乙烷的合成



[0806] 1 (60.1g, 0.47mol), 苄基溴 (80g, 0.47mol) 和  $\text{Hg}_2\text{Cl}_2$  (100mg, 0.2mmol) 的混合物加热至  $150^\circ\text{C}$  过夜。TLC 显示反应完成。通过真空中的蒸馏 ( $180^\circ\text{C}$ ) 获得产物 2 (97g, 70% 产率), 为无色油状物。

[0807]  $^1\text{H}$ NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.37–7.28 (m, 5H), 4.65 (s, 2H), 3.82–3.77 (m, 1H), 3.56 (d, 4H,  $J=5.2\text{Hz}$ )。

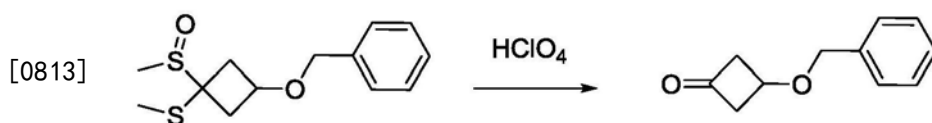
[0808] 1-(甲基亚磺酰)-1-甲硫基-3-(苯基甲氧基)环丁烷的合成



[0810] 在  $-10^\circ\text{C}$  下在  $\text{N}_2$  下向 3 (45.1g, 0.36mol) 在 THF (400mL) 中的混合物中滴加正丁基锂 (145ml, 0.36mol, 2.5M)。在该温度下将其搅拌另外 2 小时。然后将其冷却至  $-78^\circ\text{C}$  并且经 0.5 小时滴加 2 (46.2g, 0.15mol) 在 THF (100ml) 中的混合物。所得混合物在  $-78^\circ\text{C}$  下搅拌另外 2 小时并在室温下搅拌过夜。其通过加入  $\text{H}_2\text{O}$  (100ml) 淬灭并且混合物用 EtOAc 萃取 ( $300\text{ml} \times 3$ )。将合并的萃取物用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥并真空浓缩以得到粗产物。其通过柱色谱 (洗脱剂: EtOAc/石油醚 = 1/2, V/V) 纯化得到产物 4 (30g, 73% 产率), 为黄色油状物。

[0811]  $^1\text{H}$ NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.36–7.26 (m, 5H), 4.47 (d, 2H), 4.38–4.31 (m, 0.6H), 4.21–4.18 (m, 0.4H), 3.10–2.98 (m, 0.8H), 2.78–2.64 (m, 1.2H), 2.55 (s, 1.2H), 2.44 (s, 1.8H), 2.42–2.15 (m, 2H), 2.12 (d, 3H)。

[0812] 3-(苯基甲氧基)环丁烷-1-酮的合成



[0814] 在0℃下向化合物4 (30g, 0.11mol) 的无水乙醚 (500ml) 溶液中滴加HClO<sub>4</sub> (22.5ml, 35%), 同时保持温度小于10℃。将其在0℃下搅拌另外2小时并且在室温下过夜。加入固体NaHCO<sub>3</sub>和MgSO<sub>4</sub>并且将所得的混合物在室温下搅拌另外0.5小时。将其过滤并且用乙醚洗涤滤饼。将滤液在真空中浓缩得到粗产物。其通过柱色谱 (洗脱剂: EtOAc/石油醚=1/4, v/v) 纯化得到产物5 (14.0g, 72%产率), 为黄色油状物。

[0815] <sup>1</sup>HNMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.39–7.25 (m, 5H), 4.52 (s, 2H), 4.40–4.34 (m, 1H), 3.26–3.10 (m, 4H)。

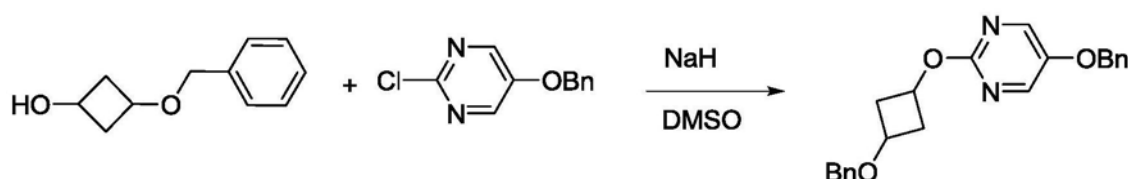
[0816] 3-(苯基甲氧基) 环丁烷-1-醇的合成



[0818] 在0℃下经0.5小时向5 (14.0g, 79.46mmol) 在EtOH (150ml) 中的混合物中加入NaBH<sub>4</sub> (3.32g, 87.40mmol)。将所得混合物在0℃下搅拌另外2小时并且TLC显示反应完成。在真空中除去溶剂, 残余物用MeOH (100ml) 稀释并通过HCl (1M) 猝灭。在真空中除去有机溶剂并将残留物用EtOAc萃取 (200ml × 3)。将合并的萃取物用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并在真空中浓缩得到粗产物。其通过柱色谱 (洗脱剂: EtOAc/石油醚=1/4, v/v) 纯化得到产物6 (14g, 99%产率), 为黄色油状物。

[0819] <sup>1</sup>HNMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.39–7.27 (m, 5H), 4.43 (s, 2H), 3.94–3.83 (m, 1H), 3.68–3.59 (m, 1H), 2.76–2.67 (m, 2H), 2.37 (br, 1H), 2.05–1.89 (m, 2H)。

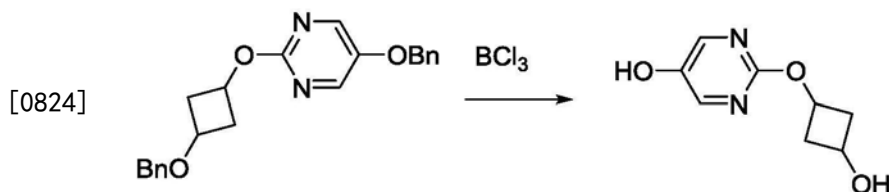
[0820]



[0821] 5-(苯甲氧基)-2-[3-(苯甲氧基)环丁氧基]嘧啶的合成

[0822] 在室温下向6 (10.5g, 58.93mmol) 在DMSO (100mL) 中的混合物中加入NaH (3.06g, 60%, 76.61mmol)。将所得混合物在室温下搅拌0.5小时, 然后经10分钟滴加7 (13.0g, 58.93mmol) 在DMSO (50ml) 中的混合物。将整个混合物再搅拌0.5小时, TLC表明反应完成。其通过加入H<sub>2</sub>O (200ml) 猝灭并且混合物用EtOAc萃取 (200ml × 3)。将合并的萃取物用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并在真空中浓缩以得到粗产物。其通过柱色谱 (洗脱剂: EtOAc/石油醚=1/5, v/v) 纯化得到产物8 (10.0g, 47%产率), 为白色固体。

[0823] <sup>1</sup>HNMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.19 (s, 2H), 7.38–7.25 (m, 10H), 5.05 (s, 2H), 4.76–4.68 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.82–3.75 (m, 1H), 2.87–2.81 (m, 2H), 2.24–2.17 (m, 2H)。



[0825] 2-(3-羟基环丁氧基) 嘧啶-5-醇的合成

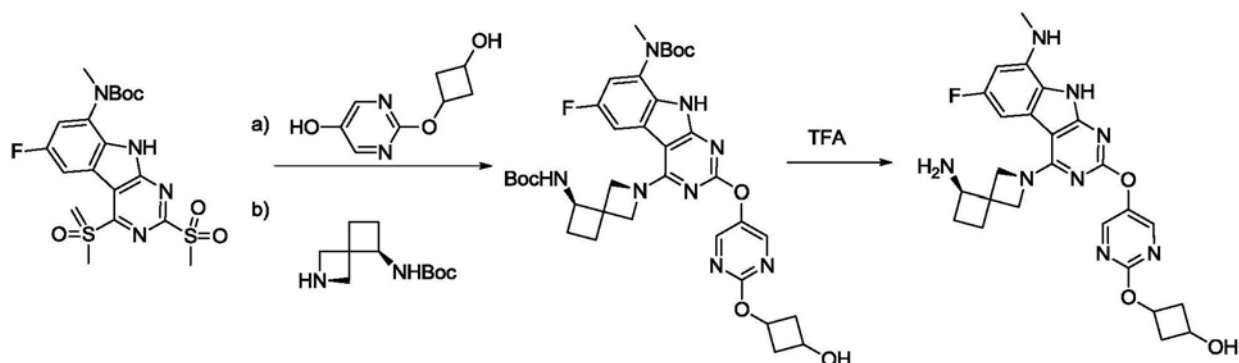
[0826] 在-20℃下在氮气下向8 (8.84g, 24.42mmol) 在干燥的DCM (250ml) 中的混合物中加

入BCl<sub>3</sub> (100ml, 1M在DCM中, 0.1mol)。将所得混合物在-20℃下再搅拌0.5小时。TLC显示反应完成, 然后通过加入MeOH (20mL) 淬灭。将溶剂在真空中除去得到粗产物。其用DCM (50ml) 稀释并通过过滤将固体滤出。将滤饼悬浮于H<sub>2</sub>O (20mL) 中并过滤, 在真空下干燥得到产物 (2.2g, 50%产率), 为白色固体。

[0827] <sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.76 (s, 1H), 8.12 (s, 2H), 5.07 (br, 1H), 4.59-4.52 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 2.76-2.72 (m, 2H), 1.91-1.85 (m, 2H)。LCMS [流动相: 在6.0分钟内从50%水 (0.1% TFA) 和50%CH<sub>3</sub>CN至5%水 (0.1% TFA) 和95%CH<sub>3</sub>CN, 最后在这些条件下0.5分钟] 纯度为>95%, RT=1.84分钟; MS计算值: 182.2; MS实测值: 183.1

[0828] 实施例1cc-式I化合物的制备

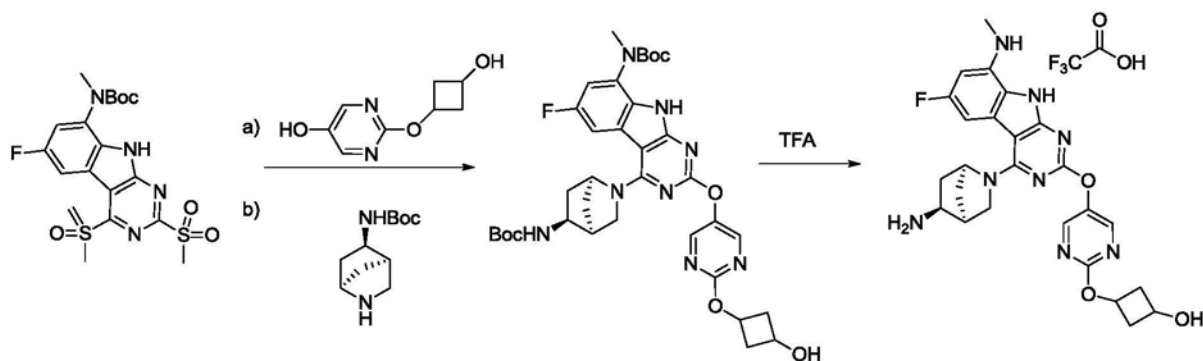
[0829]



[0830] 通过以上实施例1x中的一般步骤合成标题化合物。LCMS m/z: 507.12 (M+1)。

[0831] 实施例1dd-式I化合物的制备

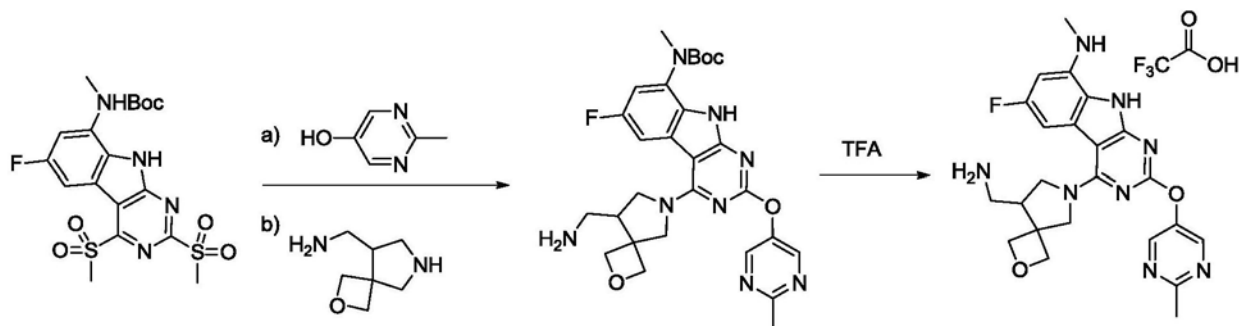
[0832]



[0833] 通过以上一般步骤合成标题化合物。LCMS m/z: 507.21 (M+1)。

[0834] 实施例1ee-式I化合物的制备

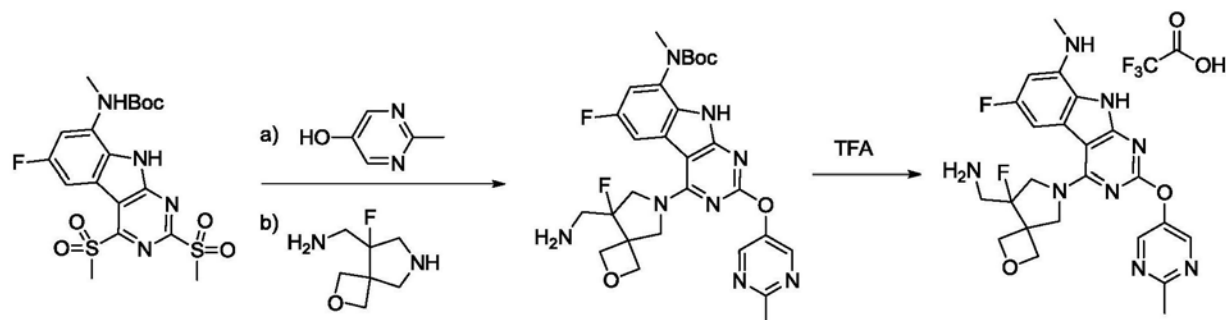
[0835]



[0836] 通过以上一般步骤合成标题化合物。LCMS  $m/z$ : 465.50 (M+1)。

[0837] 实施例1ff-式I化合物的制备

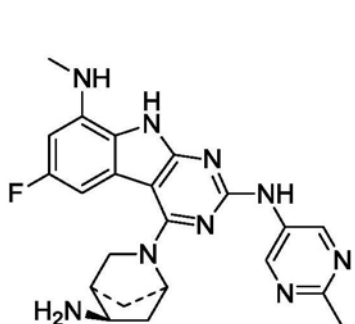
[0838]



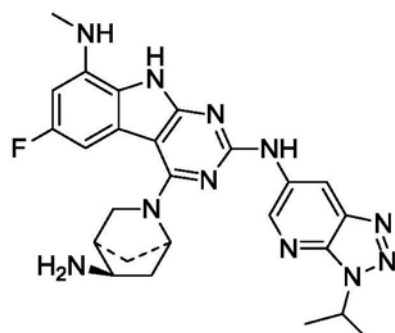
[0839] 通过以上一般步骤合成标题化合物。LCMS  $m/z$ : 483.49 (M+1)。

[0840] 实施例1gg-带有N-连接子的式I化合物的制备:

[0841] 下列化合物也利用本文的步骤制备。

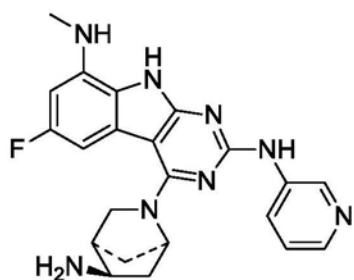


MS (ESI)  $m/z$  434 (M + H)<sup>+</sup>

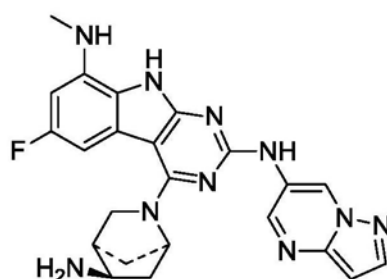


MS (ESI)  $m/z$  502 (M + H)<sup>+</sup>

[0842]



MS (ESI)  $m/z$  419 (M + H)<sup>+</sup>

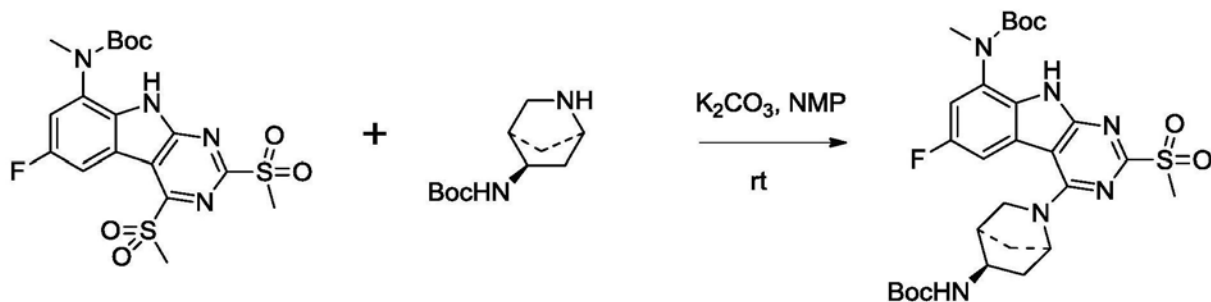


MS (ESI)  $m/z$  459 (M + H)<sup>+</sup>

[0843] 实施例1hh-式I的化合物的制备



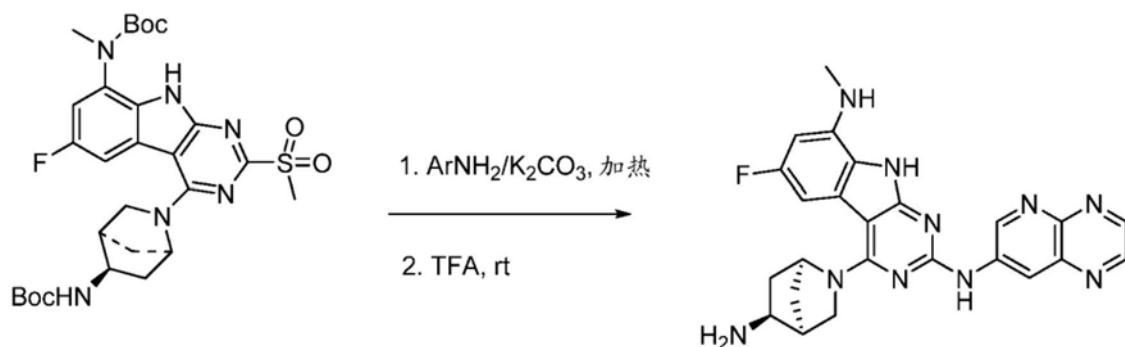
[0844]



[0845] 叔丁基 (4-((1R,4R,5R)-5-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-6-氟-2-(甲磺酰基)-9H-吡啶并[4,5-b]呋喃-8-基) (甲基)氨基甲酸酯:

[0846] 双磺 (1.0g, 2.12mmol), 胺 (448.7mg, 2.12mmol) 和  $K_2CO_3$  (292.3mg, 2.12mmol) 在 NMP (7mL) 中的混合物在室温下搅拌 24 小时。LC/MS 显示反应完成。水 (200mL) 加入到混合物中, 将所得沉淀过滤, 用水 (2X 15mL) 清洗并干燥。获得 1.20g 的粉末产物 (产率: 94%)。MS (ESI)  $m/z$  605 (M+H)<sup>+</sup>。

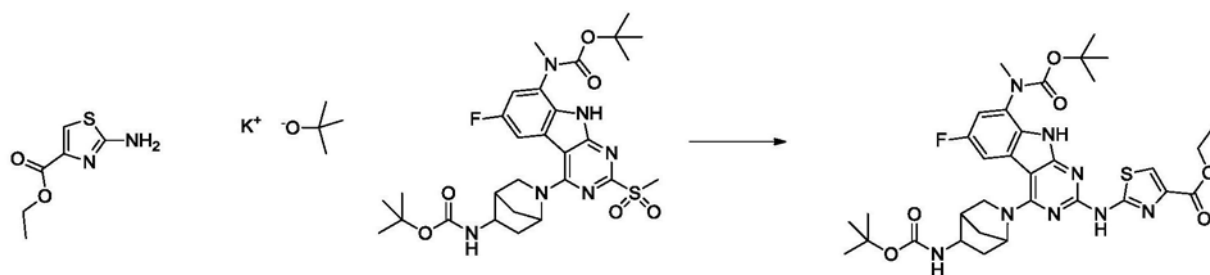
[0847]



[0848] 单磺 (60.5mg, 0.1mmol), 杂芳胺 (1.0mmol) 和  $K_2CO_3$  (138.1mg, 1.0mmol) 在 NMP (0.5mL) 中的混合物加热至 140℃ 17 小时, 冷却至室温, 并加入 TFA (15mL) 并搅拌 5 分钟。除去溶剂后, 残余物的制备 HPLC 得到所期望产物。MS (ESI)  $m/z$  471.22 (M+H)<sup>+</sup>。

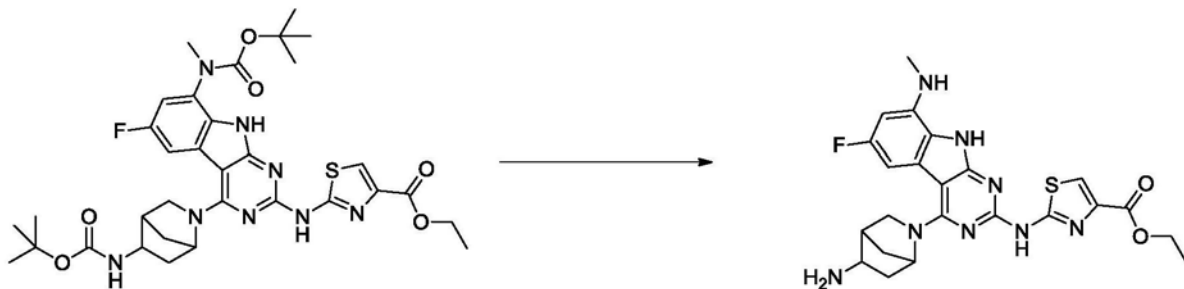
[0849] 实施例 1ii-式 I 的化合物的制备

[0850]



[0851] DMF (0.2mL) 中的甲基磺起始物料 (30mg, 0.05mmol) 中加入 2-氨基噻唑-4-羧酸乙酯 (54mg, 0.3mmol) 和叔丁醇钾 (25mg, 0.23mmol)。该溶液在油浴中加热至 150℃。两小时后, LC/MS 显示形成所期望的峰和起始材料的消耗。反应物在没有水性后处理的情况下纯化。纯化通过 RP-ISC0 进行得到 8mg 的棕褐色固体 (23%)。MS (ESI)  $m/z$  697 (M+H)<sup>+</sup>。

[0852]

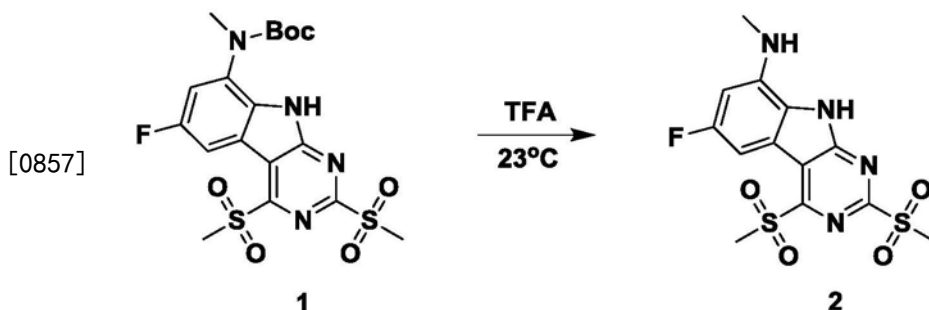


[0853] 该浅棕色粘质起始物料 (25mg, 0.038mmol) 用2ml二恶烷中的4N HCl处理。加入1ml的MeOH以帮助溶解性。该混合物在室温下保持5分钟以完成。RP-ISC0分离5.2mg的白色固体, 为所期望产物的TFA盐 (30%)。MS (ESI)  $m/z$  497 (M+H)<sup>+</sup>。

[0854] 实施例2: 前药的合成

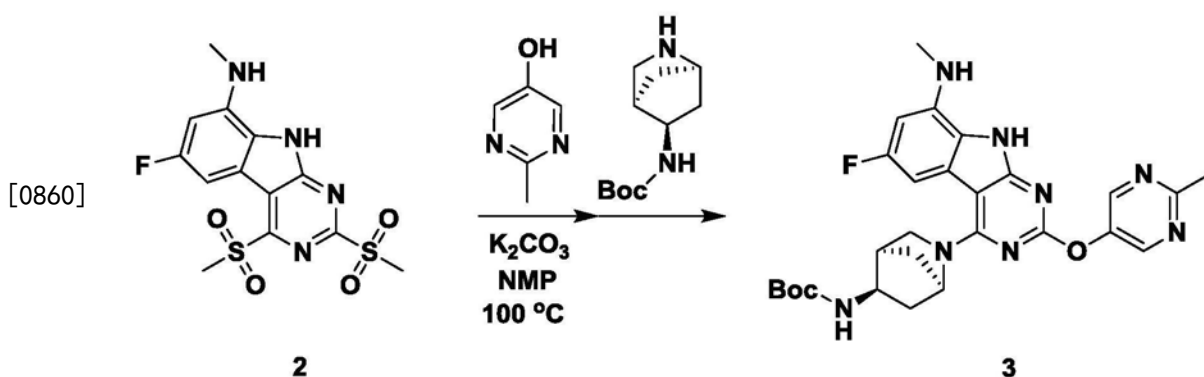
[0855] 实施例2a-R<sup>8</sup>处的前药的制备

[0856] 6-氟-N-甲基-2,4-二(甲磺酰基)-9H-嘧啶并[4,5-b]吡啉-8-胺 (2)



[0858] 1 (2.25g, 4.76mmol) 在三氟乙酸 (3.0mL) 中的混合物在23°C下搅拌30分钟。三氟乙酸通过减压蒸发以提供2 (定量产率), 为深橙色固体。此粗物质无需进一步纯化直接用于下一反应。LC/MS (ESI, M+H<sup>+</sup>) = 373。

[0859] 叔丁基 (1R, 4R, 5R) -2-(6-氟-8-(甲基氨基)-2-(2-甲基嘧啶-5-基氧基)-9H-嘧啶并[4,5-b]吡啉-4-基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基氨基甲酸酯 (3)

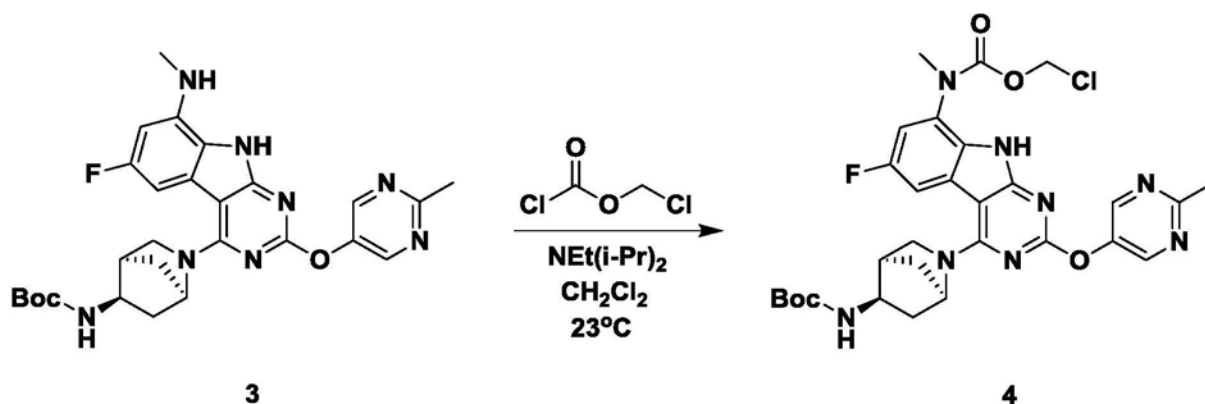


[0861] 2 (1.77g, 4.76mmol, 1.0当量), 2-甲基嘧啶-5-醇 (1.57g, 14.3mmol, 3.0当量) 和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 在 NMP (15.0mL) 中的混合物 (2.63g, 19.0mmol, 4.0当量) 在100°C下搅拌2小时。在搅拌2小时后, 反应通过LC/MS检测。叔丁基 (1R, 4R, 5R) -2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基氨基甲酸酯 (3.03g, 14.3mmol, 3.0当量) 一次性加入, 使该混合物在100°C下搅拌1小时。将所得非均相混合物冷却至23°C并通过HPLC纯化以提供3 (1.34g, 2.50mmol, 53%), 为浅黄色固体。LC/

MS (ESI,  $M+H^+$ ) = 535。

[0862] 氯代甲基4-((1R,4R,5R)-5-Boc-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-6-氟-2-(2-甲基嘧啶-5-基氧基)-9H-嘧啶并[4,5-b]吡啶-8-基(甲基)氨基甲酸酯 (4)

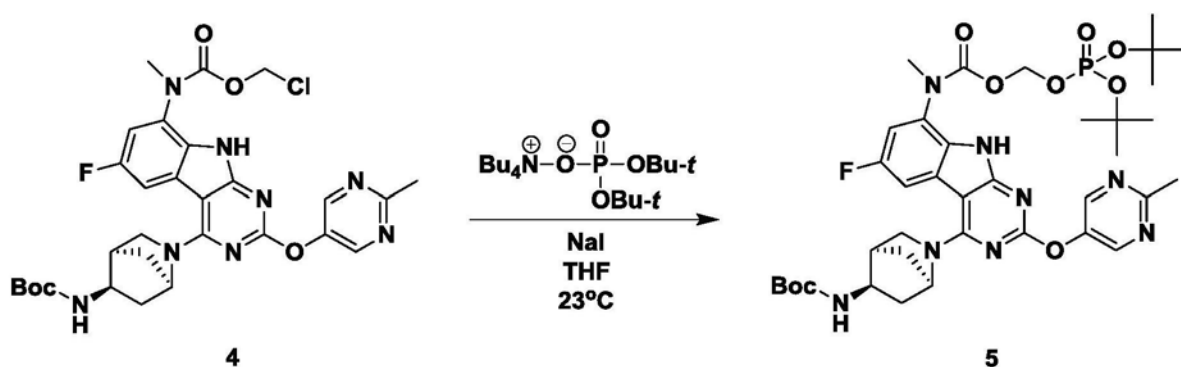
[0863]



[0864] 3 (0.69g, 1.30mmol) 和二异丙基乙胺 (0.67g, 5.20mmol) 在  $CH_2Cl_2$  (25ml) 中的混合物在氮气气氛下冷却到  $0^\circ C$ 。溶解在  $CH_2Cl_2$  (1.0ml) 中的氯甲酸氯甲酯 (0.17ml, 1.95mmol) 经注射器滴加到反应混合物中。将得到的黄色溶液搅拌1小时然后在减压下浓缩。通过柱色谱法 ( $SiO_2$ , 正己烷:EtOAc 20:80 (v/v)) 纯化作为黄色固体的粗产物得到4 (0.41g, 0.65mmol, 50%), 为白色固体。LC/MS (ESI,  $M+H^+$ ) = 628。

[0865] (二叔丁氧基磷氧酯) 甲基4-((1R,4R,5R)-5-Boc-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-6-氟-2-(2-甲基嘧啶-5-基氧基)-9H-嘧啶并[4,5-b]吡啶-8-基(甲基)氨基甲酸酯 (5)

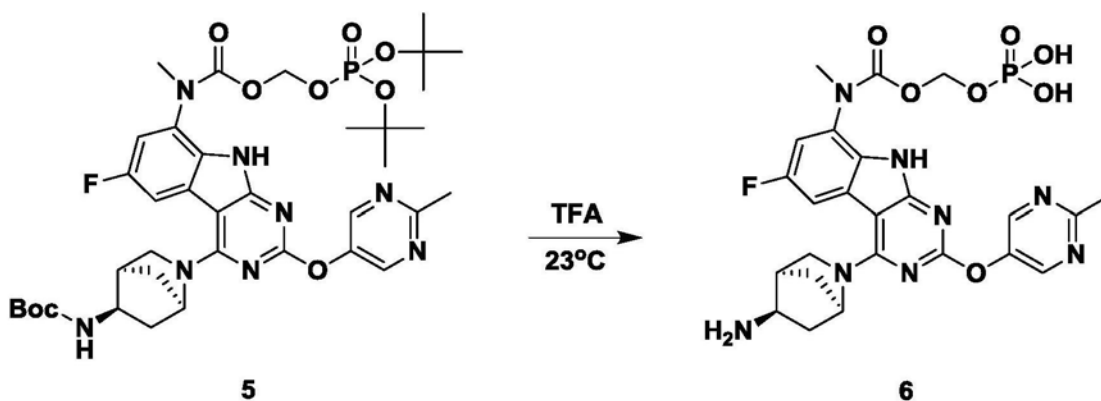
[0866]



[0867] 将4 (0.051g, 0.082mmol), 碘化钠 (0.020mlg, 0.133mmol) 和四正丁基铵二叔丁基磷酸酯 (0.123g, 0.265mmol) 在无水THF (7.0mL) 中的混合物在  $23^\circ C$  下搅拌3小时。在搅拌3小时后, 将所得的非均相混合物过滤, 并通过HPLC纯化以提供5 (0.054g, 0.067mmol, 82%), 为浅黄色固体。LC/MS (ESI,  $M+H^+$ ) = 801。

[0868] 磷酰氧基甲基4-((1R,4R,5R)-5-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-6-氟-2-(2-甲基嘧啶-5-基氧基)-9H-嘧啶并[4,5-b]吡啶-8-基(甲基)氨基甲酸酯 (6)

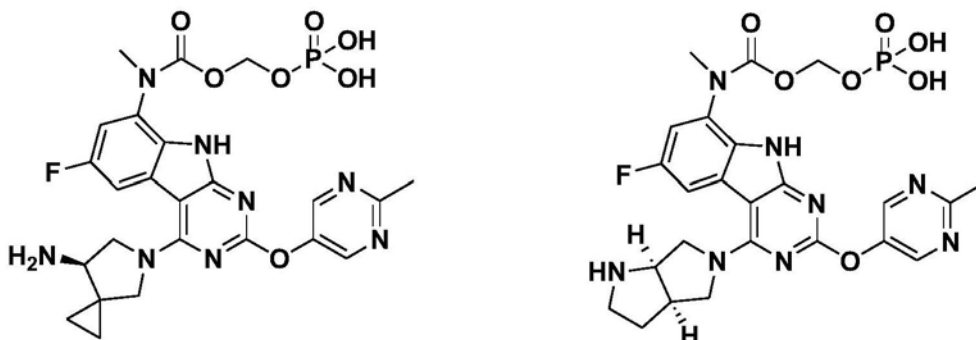
[0869]



[0870] 将5 (0.054g, 0.067mmol) 在三氟乙酸 (1.5mL) 中的混合物在23℃下搅拌15分钟。三氟乙酸通过减压蒸发并且粗产物通过HPLC纯化以得到6 (0.037g, 0.062mmol, 93%), 为白色固体。LC/MS (ESI,  $M+H^+$ ) = 589。

[0871] 实施例2b和2c- $R^8$ 处的前药的制备

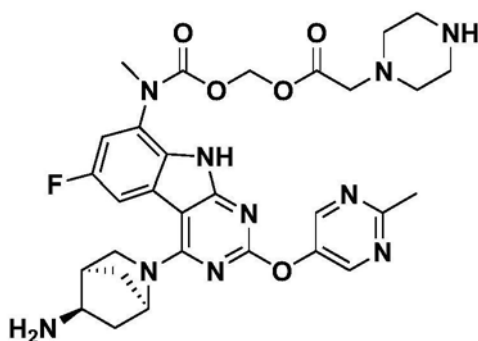
[0872]



[0873] 使用与实施例2a中描述的步骤类似的步骤制备以上前药- (LC/MS (ESI,  $M+H^+$ ) = 589) 和- (LC/MS (ESI,  $M+H^+$ ) = 589)。

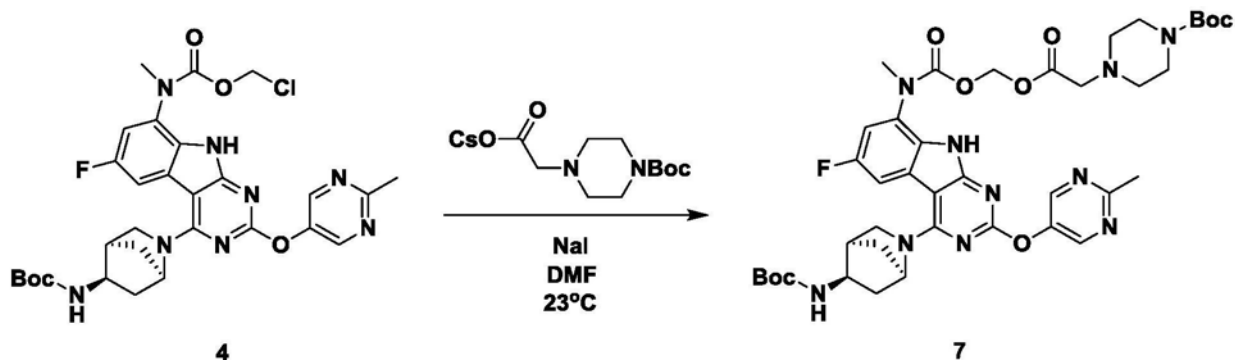
[0874] 实施例2d- $R^8$ 处的前药的制备

[0875]



[0876] 叔丁基4-(2-(((4-((1R,4R,5R)-5-(叔丁氧羰基氨基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-6-氟-2-(2-甲基嘧啶-5-基氧基)-9H-嘧啶并[4,5-b]吡咯-8-基)(甲基)氨基甲酰氧基)甲氧基)-2-氧乙基)哌嗪-1-羧酸酯 (7)

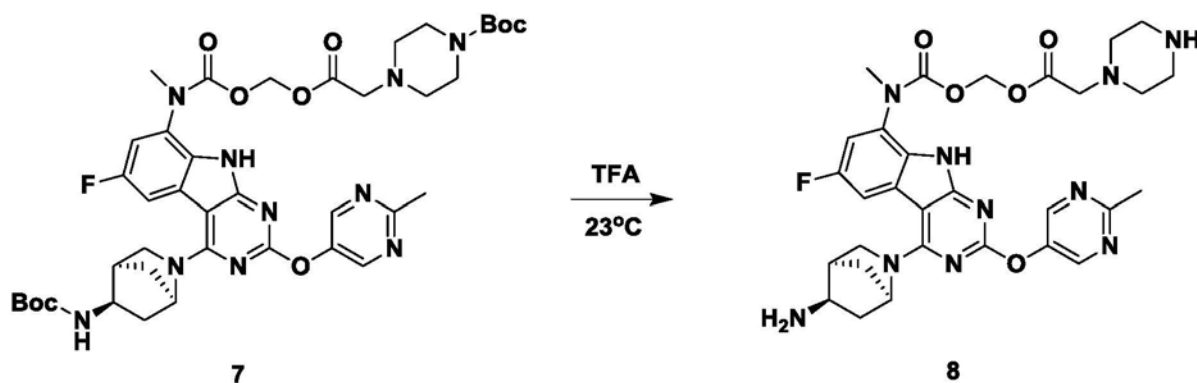
[0877]



[0878] 4 (0.250g, 0.400mmol), 碘化钠 (0.100g, 0.667mmol) 和 2-(4-(叔丁氧羰基)哌嗪-1-基) 乙酸铯 (0.487g, 1.300mmol, 如 WO 2008/014108A2 中所述的制备) 在无水 DMF (10.0ml) 中的混合物在氮气气氛下在 23°C 下搅拌 24 小时。被搅拌 24 小时后, 将所得混合物通过 HPLC 纯化以提供 7 (0.181g, 0.217mmol, 54%), 为白色固体。LC/MS (ESI,  $M+H^+$ ) = 835。

[0879] ((4-((1R, 4R, 5R)-5-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-6-氟-2-(2-甲基嘧啶-5-氧基)-9H-嘧啶并[4,5-b]吡啶-8-基)(甲基)氨基甲酰氧基)甲基 2-(哌嗪-1-基)乙酸酯 (8)

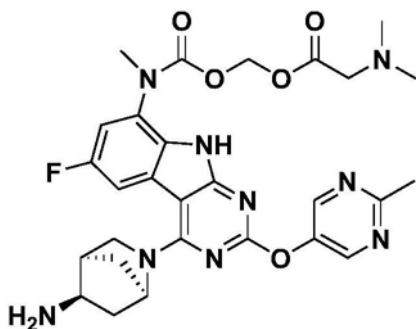
[0880]



[0881] 7 (0.181g, 0.217mmol) 在三氟乙酸 (1.5mL) 中的混合物在 23°C 下搅拌 15 分钟。三氟乙酸通过减压蒸发并且粗产物通过 HPLC 纯化, 得到 8 (0.105g, 0.165mmol, 76%), 为白色固体。LC/MS (ESI,  $M+H^+$ ) = 635。

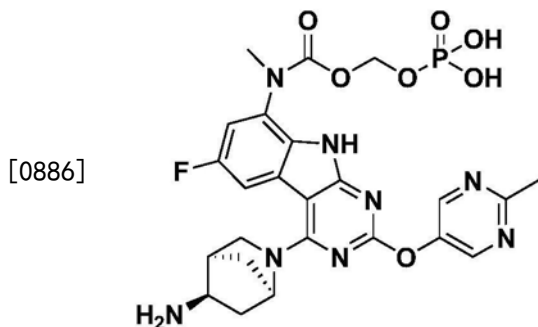
[0882] 实施例 2e-R<sup>8</sup> 处前药的制备

[0883]

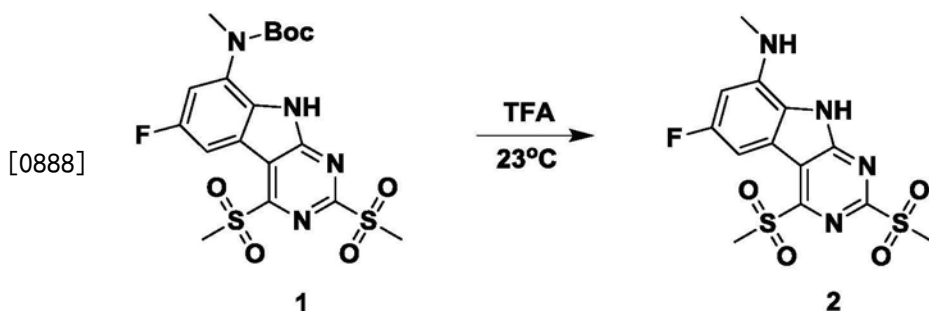


[0884] 使用与实施例 2d 中描述的步骤类似的步骤制备以上前药 (LC/MS (ESI,  $M+H^+$ ) = 594)。

[0885] 实施例2f-R<sup>8</sup>处前药的制备

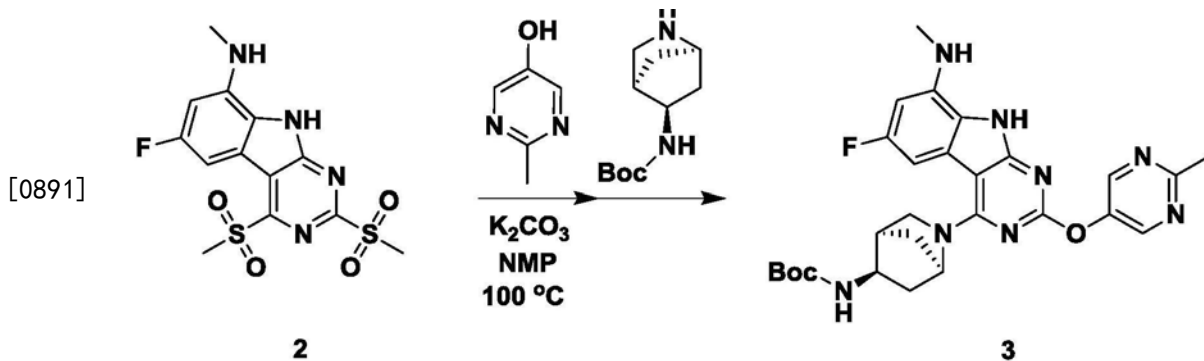


[0887] 6-氟-N-甲基-2,4-二(甲基磺酰基)-9H-嘧啶并[4,5-b]吡啉-8-胺 (2)



[0889] 1 (2.25g, 4.76mmol) 在三氟乙酸 (3.0mL) 中的混合物在23℃下搅拌30分钟。三氟乙酸通过减压蒸发以提供2 (定量产率), 为深橙色固体。此粗物质无需进一步纯化直接用于下一反应。LC/MS (ESI, M+H<sup>+</sup>) = 373。

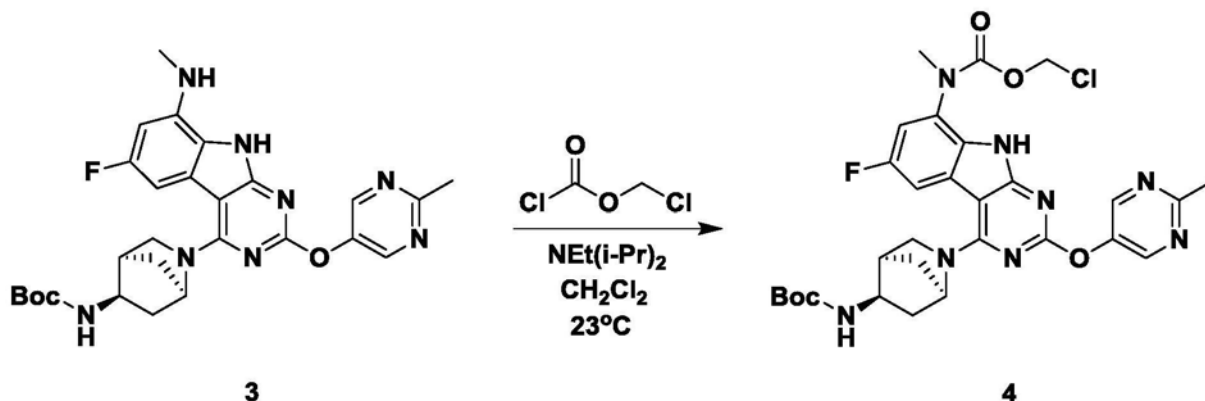
[0890] 叔丁基 (1R, 4R, 5R) -2-(6-氟-8-(甲基氨基)-2-(2-甲基嘧啶-5-氧基)-9H-嘧啶并[4,5-b]吡啉-4-基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基氨基甲酸酯 (3)



[0892] 2 (1.77g, 4.76mmol, 1.0当量), 2-甲基嘧啶-5-醇 (1.57g, 14.3mmol, 3.0当量) 和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 在 NMP (15.0mL) 中的混合物 (2.63g, 19.0mmol, 4.0当量) 在100℃下搅拌2小时。在搅拌2小时后, 将反应通过LC/MS确认。叔丁基 (1R, 4R, 5R) -2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基氨基甲酸酯 (3.03g, 14.3mmol, 3.0当量) 一次性加入, 该混合物在100℃下搅拌1小时。将所得非均相混合物冷却至23℃并通过HPLC纯化以提供3 (1.34g, 2.50mmol, 53%), 为浅黄色固体。LC/MS (ESI, M+H<sup>+</sup>) = 535。

[0893] 氯代甲基4-((1R, 4R, 5R) -5-Boc-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-6-氟-2-(2-甲基嘧啶-5-氧基)-9H-嘧啶并[4,5-b]吡啉-8-基(甲基)氨基甲酸酯 (4)

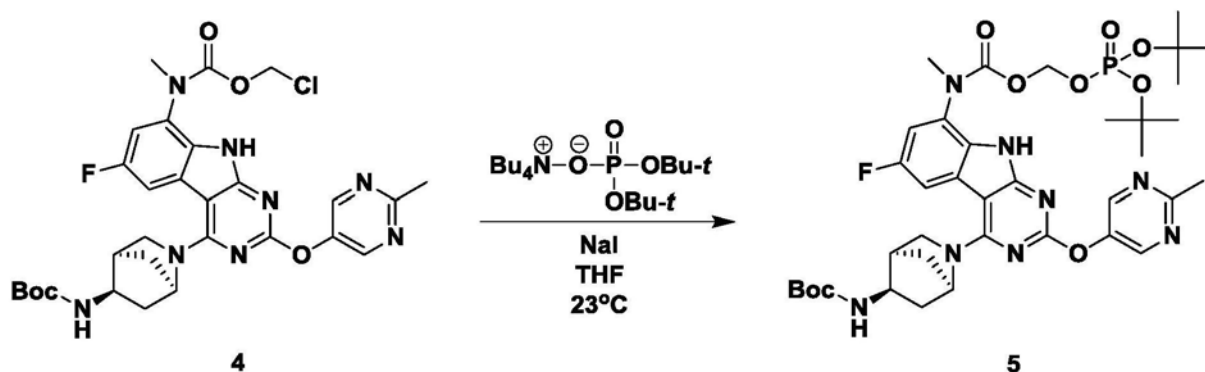
[0894]



[0895] (0.69g, 1.30mmol) 和二异丙基乙胺 (0.67g, 5.20mmol) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25ml) 中的混合物在氮气气氛下冷却至  $0^\circ\text{C}$ 。溶解在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0ml) 中的氯甲酸氯甲酯 (0.17ml, 1.95mmol) 经注射器滴加到反应混合物中。将得到的黄色溶液搅拌 1 小时, 然后在减压下浓缩。通过柱色谱法 ( $\text{SiO}_2$ , 正己烷:EtOAc 20:80 (v/v)) 纯化得到黄色固体的粗产物得到 4 (0.41g, 0.65mmol, 50%), 为白色固体。LC/MS (ESI,  $\text{M}+\text{H}^+$ ) = 628。

[0896] (二叔丁氧基磷氧酯) 甲基 4-((1R, 4R, 5R)-5-Boc-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-6-氟-2-(2-甲基嘧啶-5-氧基)-9H-嘧啶并[4,5-b]吡咯-8-基(甲基)氨基甲酸酯 (5)

[0897]



[0898] 将 4 (0.051g, 0.082mmol), 碘化钠 (0.020mlg, 0.133mmol) 和磷酸二叔丁基酯四正丁基铵盐 (0.123g, 0.265mmol) 在无水 THF (7.0mL) 中的混合物在  $23^\circ\text{C}$  下搅拌 3 小时。在搅拌 3 小时后, 将所得的非均相混合物过滤并通过 HPLC 纯化以提供 5 (0.054g, 0.067mmol, 82%), 为浅黄色固体。LC/MS (ESI,  $\text{M}+\text{H}^+$ ) = 801。

[0899] 膦酰氧基甲基 4-((1R, 4R, 5R)-5-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-6-氟-2-(2-甲基嘧啶-5-氧基)-9H-嘧啶并[4,5-b]吡咯-8-基(甲基)氨基甲酸酯 (6)



[0902] 实施例2g和2h-R<sup>8</sup>处前药的制备

The image displays three chemical structures, likely representing different enantiomers or diastereomers of a single compound, based on the stereochemistry of the bicyclic amine moiety. All three structures share the same core features: a fluorinated indazole ring system, a pyrimidin-2-yl ether linkage, and a dimethylphosphoryl ester group. The differences lie in the stereochemistry of the bicyclic amine, which is shown in three distinct conformations: a bicyclic amine with a fluorinated indazole core, a pyrimidin-2-yl ether, and a dimethylphosphoryl ester.

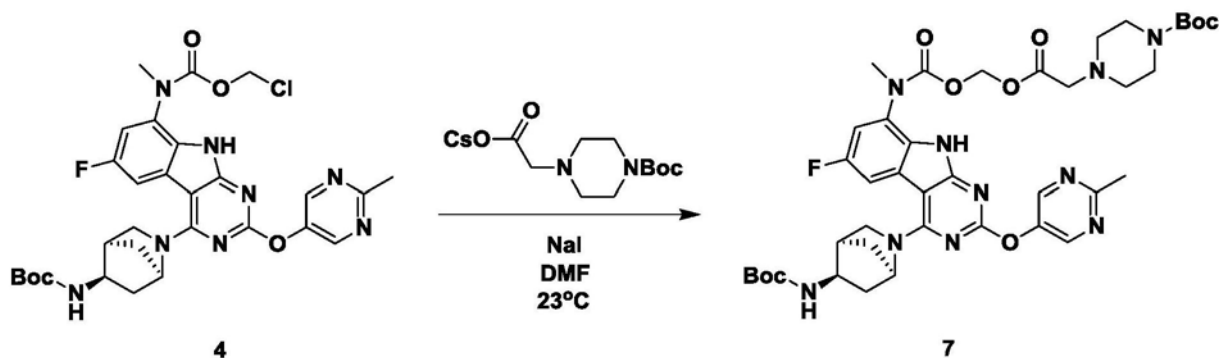
[0905] 实施例2i-R<sup>8</sup>处前药的制备



156



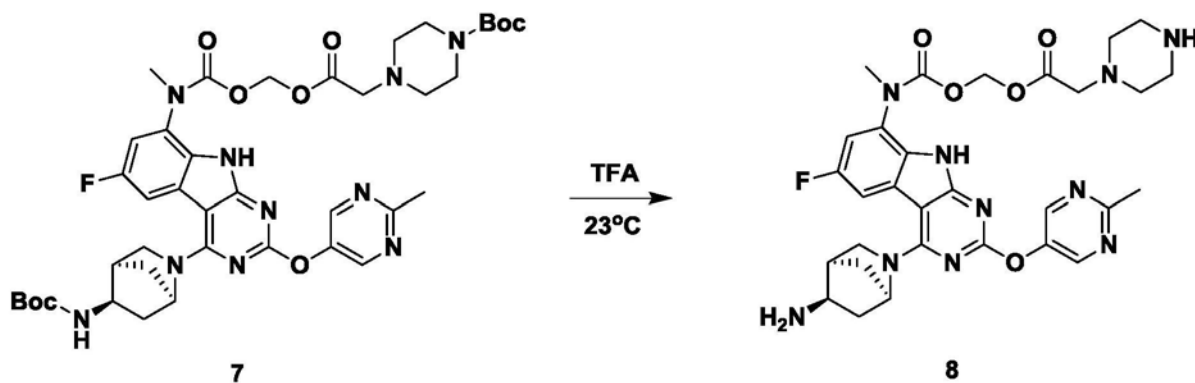
[0908]



[0909] 将4 (0.250g, 0.400mmol), 碘化钠 (0.100g, 0.667mmol) 和2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基) 乙酸铯 (0.487g, 1.300mmol, 如专利W0 2008/014108 A2中所述制备) 在无水DMF (10.0ml) 中的混合物在氮气气氛下在23℃下搅拌24小时。被搅拌24小时后, 将所得混合物通过HPLC纯化以提供7 (0.181g, 0.217mmol, 54%), 为白色固体。LC/MS (ESI, M+H+) = 835。

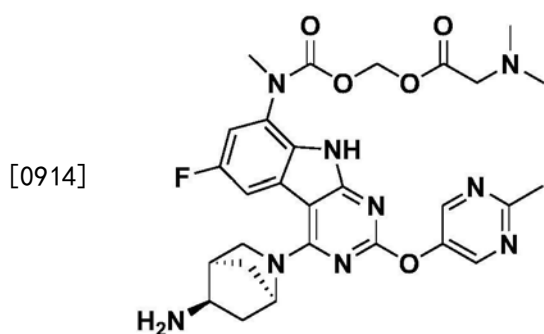
[0910] ((4-((1R, 4R, 5R)-5-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-6-氟-2-(2-甲基咪唑-5-氧基)-9H-嘌呤并[4,5-b]吡啶-8-基)(甲基)氨基甲酰氧基) 甲基2-(哌嗪-1-基) 乙酸酯 (8)

[0911]



[0912] 将7 (0.181g, 0.217mmol) 在三氟乙酸 (1.5mL) 中的混合物在23℃下搅拌15分钟。三氟乙酸通过减压蒸发并且粗产物通过HPLC纯化, 得到8 (0.105g, 0.165mmol, 76%), 为白色固体。LC/MS (ESI, M+H+) = 635。

[0913] 实施例2j-R<sup>8</sup>处前药的制备

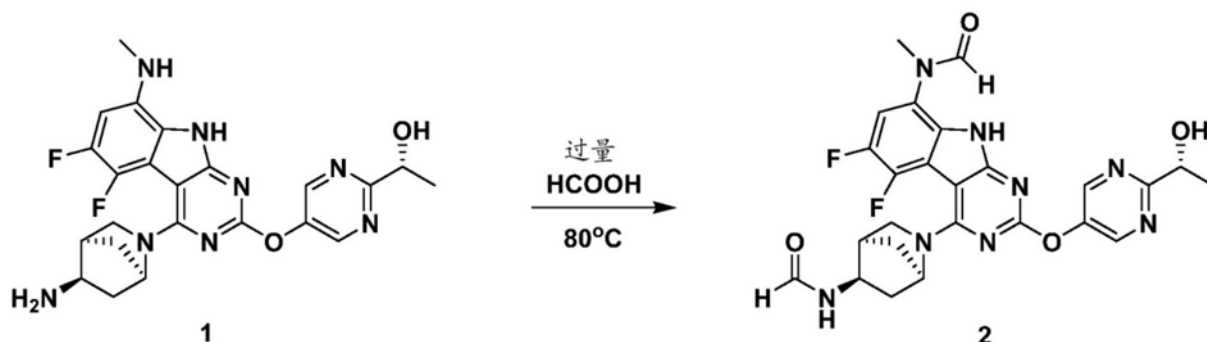


[0915] 利用与实施例2i中描述的步骤类似的步骤制备上述前药 (LC/MS (ESI, M+H+) = 594)。



[0922] N-(5,6-二氟-4-((1R,4R,5R)-5-甲酰胺基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-2-((2-((R)-1-羟乙基)嘧啶-5-基)氧基)-9H-嘧啶并[4,5-b]吡啶-8-基)-N-甲基甲酰胺 (2)

[0923]

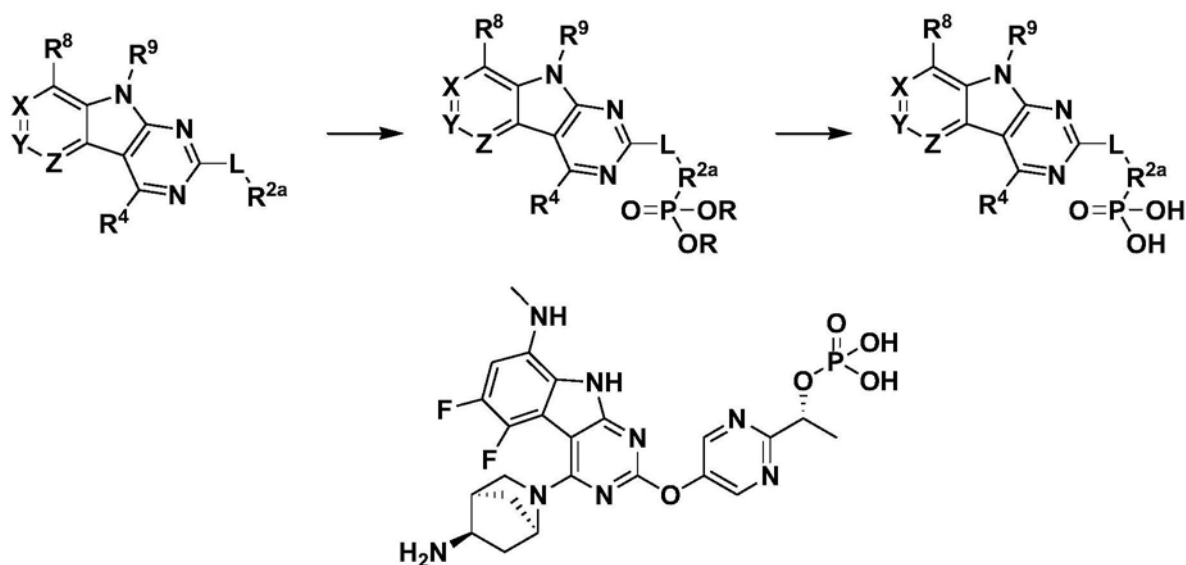


[0924] 1 (0.167g, 0.346mmol) 在甲酸 (1.5mL) 中的混合物在氮气气氛下在 80℃ 下搅拌 6 小时。过量的甲酸通过减压蒸发, 粗产物通过 HPLC 纯化, 得到二甲酰基加成物 2 (0.130g, 0.241mmol, 70%), 为白色固体 (LC/MS (ESI,  $M+H^+$ ) = 539)。

[0925] 实施例 2m-R<sup>2</sup> 处前药的制备

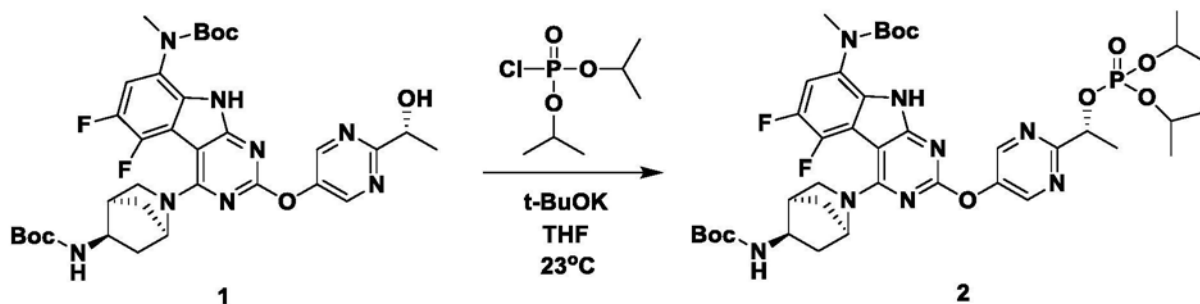
[0926] 总体方案

[0927]



[0928] 叔丁基 (4-((1R,4R,5R)-5-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-2-((2-((R)-1-((二异丙氧基磷酰)氧基)乙基)嘧啶-5-基)氧基)-5,6-二氟-9H-嘧啶并[4,5-b]吡啶-8-基) (甲基) 氨基甲酸酯 (2)

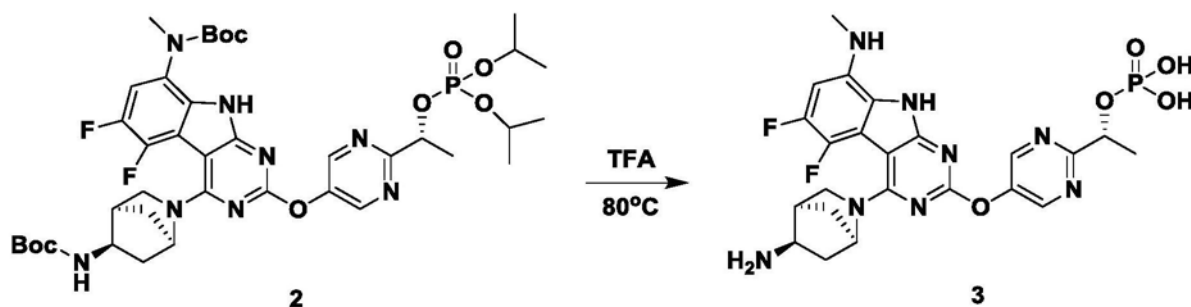
[0929]



[0930] 在氮气气氛下在23℃下向1 (0.250g, 0.366mmol) 在无水THF (7.0ml) 中的溶液中加入叔丁醇钾 (0.732ml, 0.732mmol, 在THF中的1.0M溶液)。将所得混合物搅拌10分钟, 然后溶解在THF (0.5mL) 中的二异丙基磷酸氯 (0.147g, 0.732mmol) 通过注射器滴加加入。搅拌15分钟后, 将混合物用冰水 (25ml) 处理, 并用EtOAc萃取 (100ml × 3)。合并的有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 并真空浓缩。将粗产物通过柱色谱 (SiO<sub>2</sub>, 100% EtOAc) 纯化得到2 (0.237g, 0.280mmol, 77%), 为白色固体。LC/MS (ESI, M+H<sup>+</sup>) = 847。

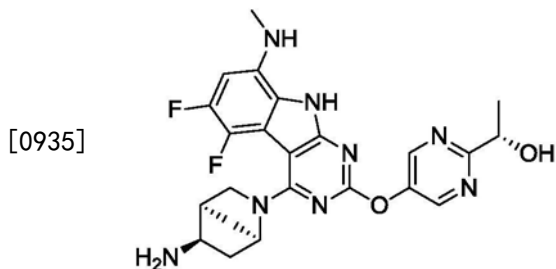
[0931] (R)-1-(5-((4-((1R, 4R, 5R)-5-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-5,6-二氟-8-(甲基氨基)-9H-嘧啶并[4,5-b]吡啶-2-基)氧基)嘧啶-2-基)乙基磷酸二氢酯 (3)

[0932]



[0933] 在80℃、氮气气氛下将2 (0.237g, 0.280mmol) 在三氟乙酸 (7.0ml) 中的反应混合物搅拌16小时。三氟乙酸通过减压蒸发, 粗产物通过HPLC纯化, 得到(R)-1-(5-((4-((1R, 4R, 5R)-5-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-5,6-二氟-8-(甲基氨基)-9H-嘧啶并[4,5-b]吡啶-2-基)氧基)嘧啶-2-基)乙基磷酸二氢酯3 (0.112g, 0.200mmol, 71%), 为白色固体 (LC/MS (ESI, M+H<sup>+</sup>) = 563)。

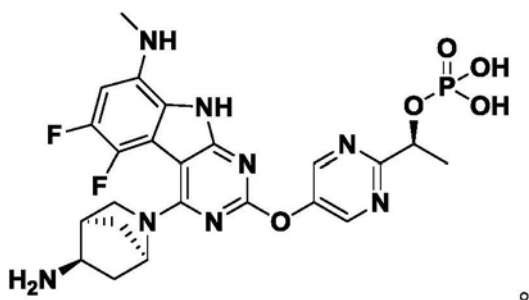
[0934] 使用相同的方法, 从化合物10.25开始



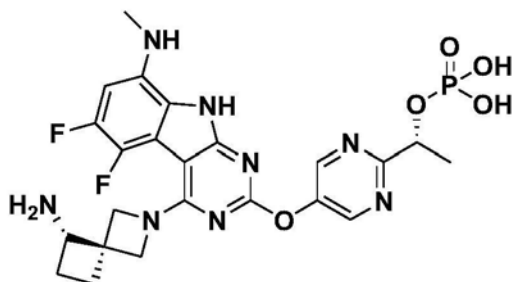
[0935]

[0936] 下面的前药可以制备:

[0937]

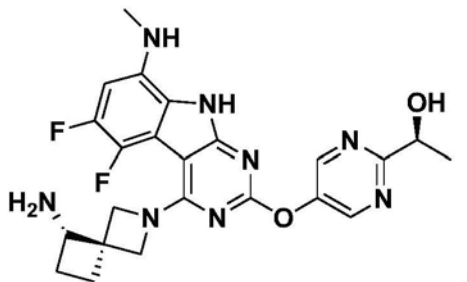
[0938] 实施例2n-R<sup>2</sup>处前药的制备

[0939]

[0940] 使用与实施例2m所述的步骤类似的步骤用二叔丁基磷酰氯制备上述前药 (LC/MS (ESI, M+H<sup>+</sup>) = 563)。

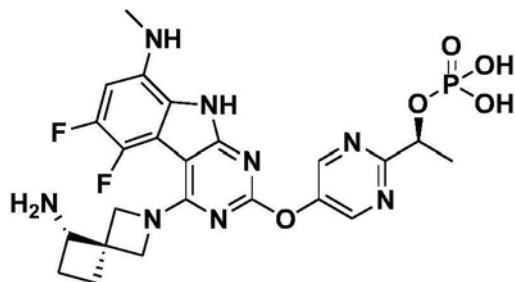
[0941] 使用相同的方法,从化合物10.118开始

[0942]

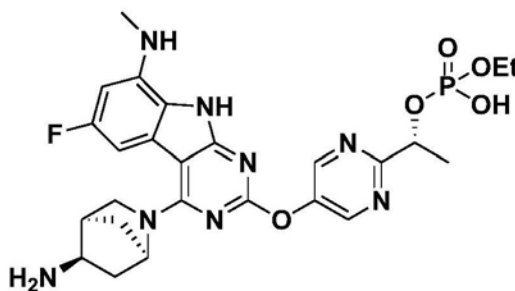


[0943] 下面的前药可以制备:

[0944]

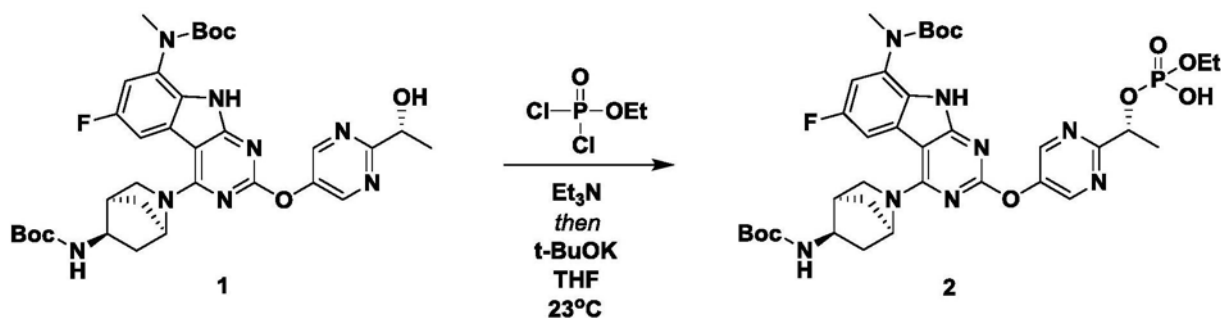
[0945] 实施例2o-R<sup>2</sup>处前药的准备

[0946]



[0947] 叔丁基(4-((1R,4R,5R)-5-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-2-((2-((1R)-1-((乙氧基(羟基)磷酰基)氧基)乙基)嘧啶-5-基)氧基)-6-氟-9H-嘧啶并[4,5-b]吡咯-8-基)(甲基)氨基甲酸酯 (2)

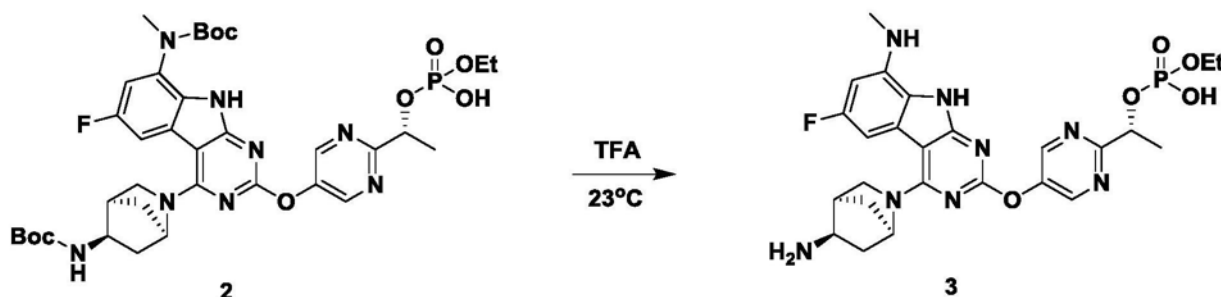
[0948]



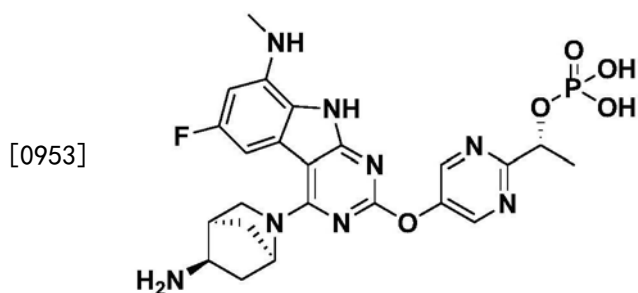
[0949] 在氮气气氛下在23℃下向来自先前步骤的1 (0.120g, 0.180mmol) 和 $\text{Et}_3\text{N}$  (0.036mL, 0.360mmol) 在无水THF (5.0mL) 中的溶液中加入乙基二氯磷酸酯 (0.029g, 0.180mmol)。将得到的混合物搅拌5小时,然后将叔丁醇钾 (0.360mL, 0.360mmol, 在THF中的1.0M溶液) 加入到混合物中。搅拌30分钟后,将混合物用冰水 (1.0mL) 处理,并用EtOAc萃取 (50mL  $\times$  3)。合并的有机层经 $\text{MgSO}_4$ 干燥,过滤,并真空浓缩。将粗产物通过柱色谱法 ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc:MeOH 75:25 (v/v)) 纯化,得到2 (0.025g, 0.032mmol, 18%), 为白色固体。LC/MS (ESI,  $\text{M}+\text{H}^+$ ) = 773。

[0950] (R)-1-(5-((4-((1R,4R,5R)-5-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-6-氟-8-(甲基氨基)-9H-嘧啶并[4,5-b]吡咯-2-基)氧基)嘧啶-2-基)乙基乙基氢磷酸酯 (3)

[0951]



[0952] 在氮气气氛在23℃下将先前步骤中的2 (0.043g, 0.055mmol) 在三氟乙酸 (3.0mL) 中的反应混合物搅拌15分钟。三氟乙酸通过减压蒸发,粗产物通过HPLC纯化,得到3 (0.030g, 0.052mmol, 95%), 为白色固体 (LC/MS (ESI,  $\text{M}+\text{H}^+$ ) = 573)。



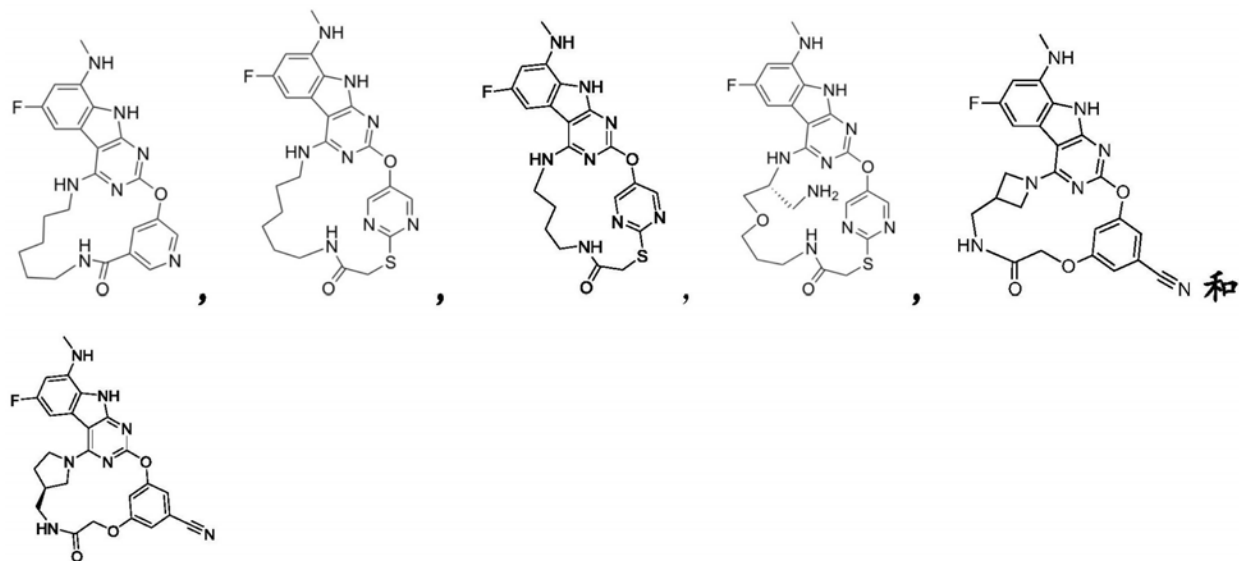
[0953]

[0954] 利用与实施例2m中描述的步骤相似的步骤制备上述前药 (LC/MS (ESI,  $\text{M}+\text{H}^+$ ) = 545)。

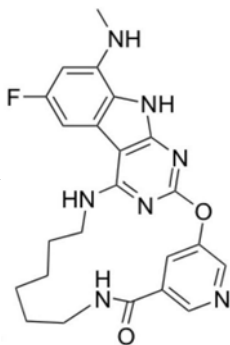
[0955] 实施例3:其中R<sup>2</sup>和R<sup>4</sup>连接的式I的化合物的合成

[0956] 制备下列化合物:

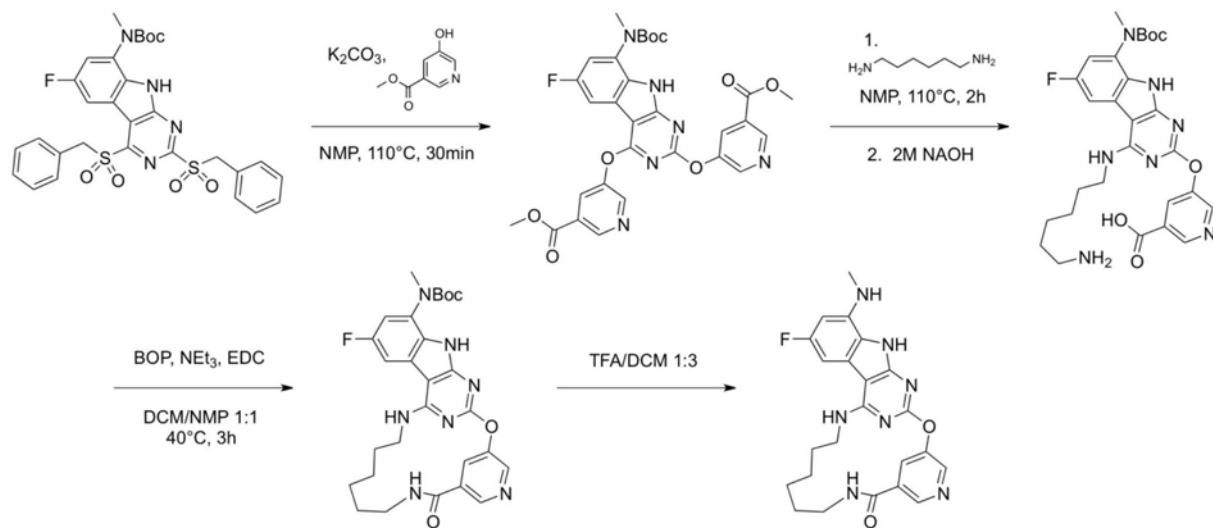
[0957]



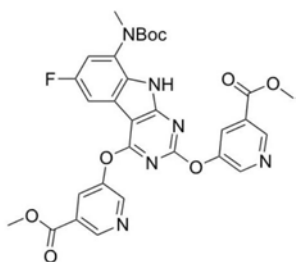
[0958] 实施例3a制备 的工艺



[0959]



[0960]

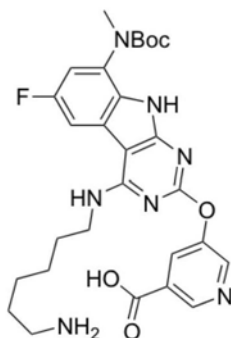


5,5'-((8-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)-6-氟-9H-吡啶并[4,

5-b]吡啶-2,4-二基)双(氧基))二烟酸二甲酯的合成:

[0961] 将(2,4-双(苄基磺酰基)-6-氟-9H-吡啶并[4,5-b]吡啶-8-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(91mg,0.146mmol),5-羟基烟酸甲酯(157mg,1.022mmol)和碳酸钾(121mg,0.876mmol)在NMP(1.5ml)中混合并在110℃下加热30分钟。将粗反应混合物通过RPLC纯化得到标题化合物(40mg,0.065mmol,44%)。LCMS  $m/z$ :619.1 (M+1)。

[0962]

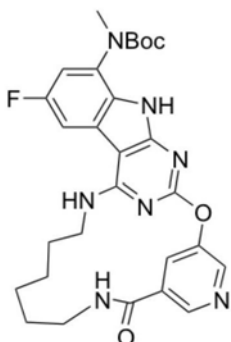


5-((4-((6-氨基己基)氨基)-8-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)-6-

氟-9H-吡啶并[4,5-b]吡啶-2-基)氧基)烟酸二甲酯的合成:

[0963] 将5,5'-((8-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)-6-氟-9H-吡啶并[4,5-b]吡啶-2,4-二基)双(氧基))二烟酸酯(40mg,0.065mmol)和己烷-1,6-二胺(75mg,0.647mmol)在NMP(1ml)中混合并在110℃下加热2小时。加入2M NaOH(过量),并将该混合物在100℃下加热5分钟。将粗反应混合物通过RPLC纯化,得到标题化合物(21mg,0.052mmol,72%)。LCMS  $m/z$ :568.2 (M+1)。

[0964]

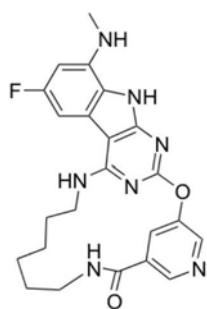


大环化:

[0965] 在0℃下将5-((4-((6-氨基己基)氨基)-8-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)-6-氟-9H-吡啶并[4,5-b]吡啶-2-基)氧基)烟酸(21mg,0.037mmol),三乙胺(11.2mg,0.111mmol)和BOP(49.1mg,0.111mmol)在DCM/NMP(1:1,2ml)中混合。将混合物历时1h温热至40℃。LCMS表明只有痕量产物形成。EDC(42.6mg,0.222mmol)加入,并将该混合物在40℃下加热2h。NMP(1ml)加入,并且将DCM在减压下去除。将粗反应混合物通过RPLC纯化,得到大环化合物(15mg,0.027mmol,74%)。LCMS  $m/z$ :550.2 (M+1)。



[0966]

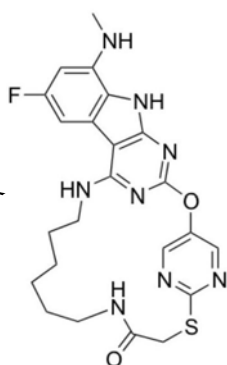


大环化合物的Boc脱保护:

[0967] 将Boc-保护的大环 (15mg, 0.027mmol) 与DCM/TFA (4:1, 1ml) 混合, 并在40℃下加热15分钟。向搅拌的混合物中加入二乙醚 (8ml) 和己烷 (2ml)。沉淀的脱保护的大环化合物通过过滤以其TFA盐的形式分离 (13mg, 0.023mmol, 85%)。LCMS  $m/z$ : 449.1 (M+1)。

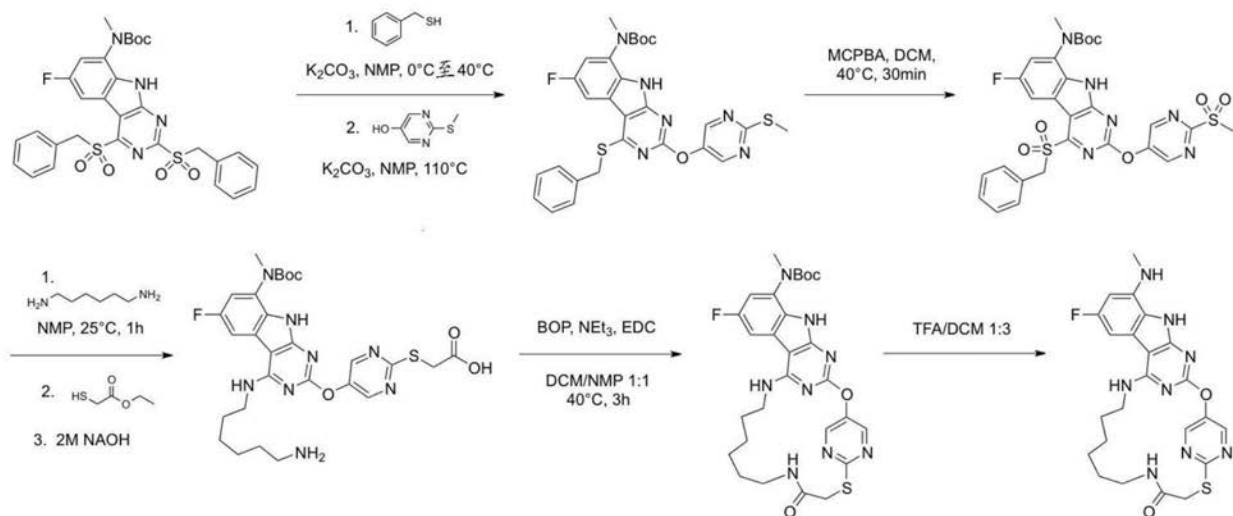
[0968]

实施例3b制备

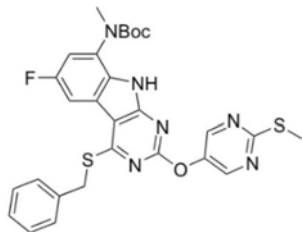


的工艺

[0969]



[0970]

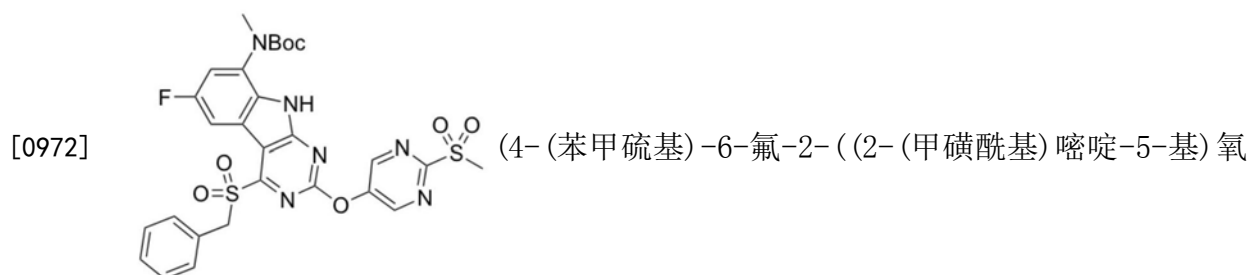


(4-(苯甲硫基)-6-氟-2-((2-(甲硫基)嘧啶-5-基)氧基)-

9H-嘧啶并[4,5-b]吡啶-8-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯:

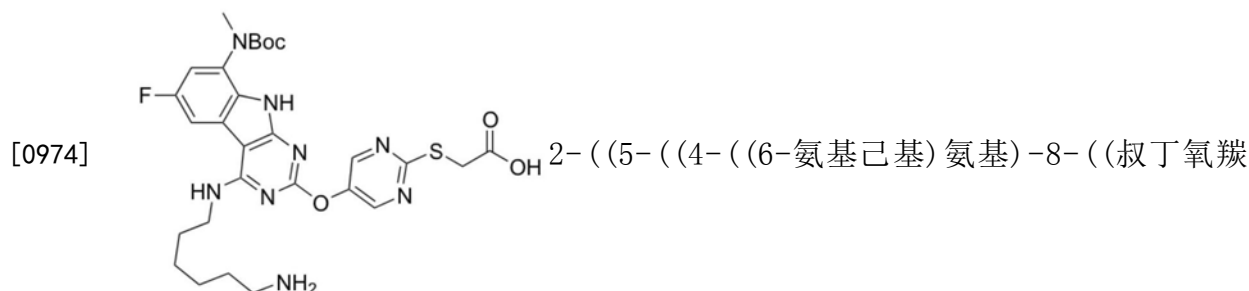
[0971] 在0℃下, 将(2,4-双(苯甲硫基)-6-氟-9H-嘧啶并[4,5-b]吡啶-8-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (365mg, 0.584mmol), 苯基甲硫醇 (72.6mg, 0.584mmol) 和碳酸钾 (81mg,

0.584mmol) 在NMP (4ml) 中混合。将混合物历时1h温热至40℃。向混合物中加入2-(甲磺基) 嘧啶-5-醇 (249mg, 1.753mmol) 和碳酸钾 (283mg, 2.045mmol), 并将其在110℃下加热2小时。将粗反应混合物通过RPLC纯化, 得到标题化合物 (230mg, 0.397mmol, 68%)。LCMS  $m/z$ : 579.3 (M+1)。



基)-9H-嘧啶并[4,5-b]吲哚-8-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯:

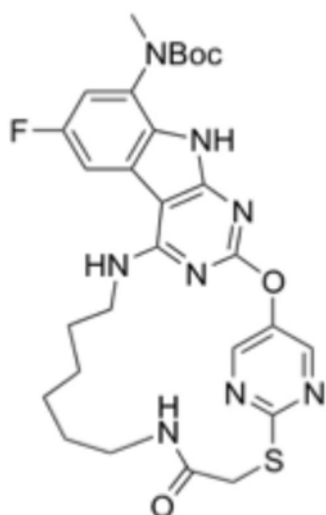
[0973] 在0℃下, 将4-(苯甲磺基)-6-氟-2-((2-(甲磺基)嘧啶-5-基)氧基)-9H-嘧啶并[4,5-b]吲哚-8-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (230mg, 0.397mmol) 和3-氯代苯并过氧酸 (77%, 401mg, 1.789mmol) 在DCM (4ml) 中混合。将混合物历时2小时温热至40℃。将粗反应混合物通过LC进行纯化得到标题化合物 (180mg, 0.280mmol, 70%)。LCMS  $m/z$ : 643.1 (M+1)。



基)(甲基)氨基)-6-氟-9H-嘧啶并[4,5-b]吲哚-2-基)氧基)嘧啶-2-基)硫代)乙酸:

[0975] 将4-(苯甲磺基)-6-氟-2-((2-(甲磺酰基)嘧啶-5-基)氧基)-9H-嘧啶并[4,5-b]吲哚-8-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (65mg, 0.101mmol) 和己烷-1,6-二胺 (70.5mg, 0.607mmol) 在NMP (1.5ml) 中混合并在25℃下搅拌1小时。加入2-巯基乙酸乙酯 (122mg, 1.011mmol), 并将该混合物在60℃下加热1小时。加入2M NaOH (过量), 并将该混合物在100℃下加热5分钟。将粗反应混合物通过RPLC纯化, 得到标题化合物 (37mg, 0.06mmol, 60%)。LCMS  $m/z$ : 615.1 (M+1)。

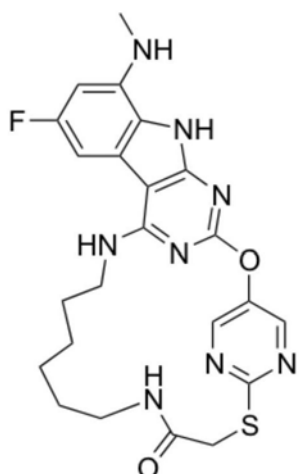
[0976]



大环化:

[0977] 在0℃下,将2-((5-((4-((6-氨基己基)氨基)-8-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)-6-氟-9H-吡啶并[4,5-b]吡咯-2-基)氧基)吡啶-2-基)硫代)乙酸(37mg,0.06mmol),三乙胺(18.3mg,0.181mmol)和BOP(80mg,0.181mmol)在DCM/NMP(1:1,2ml)中混合。将混合物历时1h温热至40℃。LCMS表明只有痕量产物形成。加入EDC(69.2mg,0.361mmol),并将该混合物在40℃下加热2h。加入NMP(1ml),并且将DCM在减压下去除。将粗反应混合物通过RPLC纯化,得到大环化合物(26mg,0.044mmol,72%)。LCMS  $m/z$ :597.1 (M+1)。

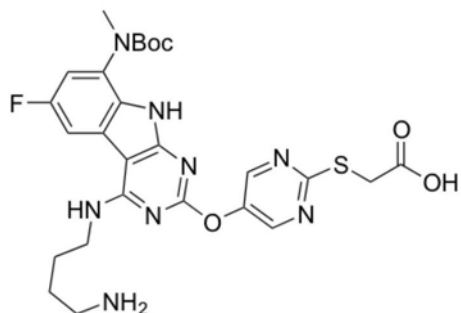
[0978]



大环化合物的Boc脱保护:

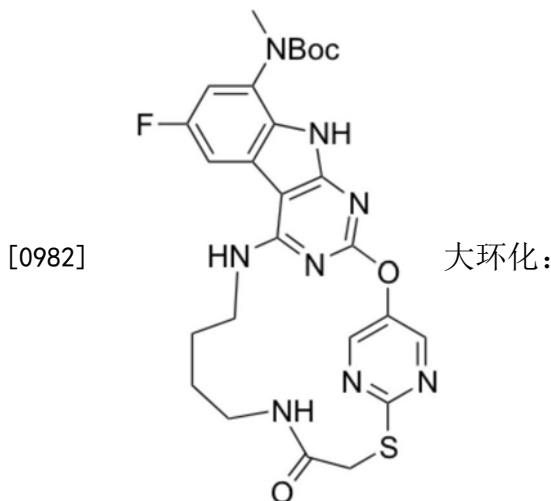
[0979] 将Boc-保护的大环(26mg,0.044mmol)与DCM/TFA(4:1,1ml)混合并在40℃下加热15分钟。向搅拌的混合物中加入二乙醚(8ml)和己烷(2ml)。沉淀的脱保护的大环化合物通过过滤以其TFA盐的形式分离(22mg,0.036mmol,83%)。LCMS  $m/z$ :497.1 (M+1)。

[0980]

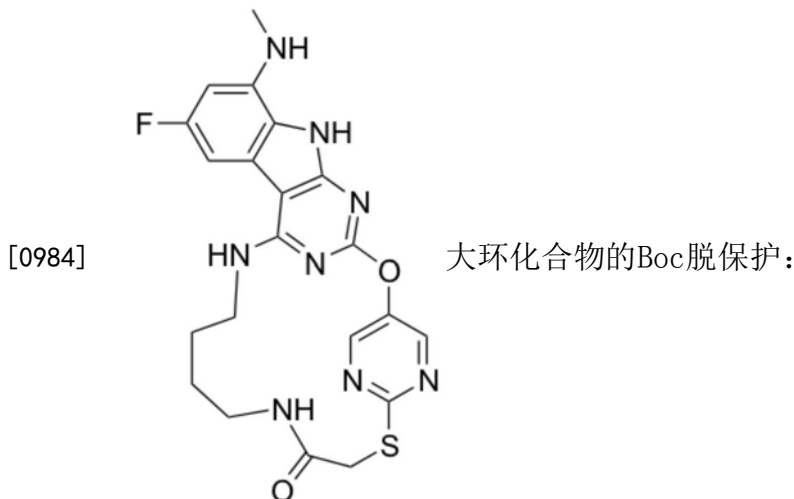


羰基)(甲基)氨基)-6-氟-9H-吡啶并[4,5-b]吡咯-2-基)氧基)吡啶-2-基)硫代)乙酸:

[0981] 将(4-(苯甲硫基)-6-氟-2-((2-(甲磺酰基)嘧啶-5-基)氧基)-9H-嘧啶并[4,5-b]吡咯-8-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(65mg,0.101mmol)和丁-1,4-二胺(53.5mg,0.607mmol)在NMP(1.5ml)中混合并在25℃下搅拌1小时。加入2-巯基乙酸乙酯(122mg,1.011mmol)并将该混合物在60℃下加热1小时。加入2M NaOH(过量),并将该混合物在100℃下加热5分钟。将粗反应混合物通过RPLC纯化,得到标题化合物(43mg,0.073mmol,73%)。LCMS  $m/z$ :615.1 (M+1)。

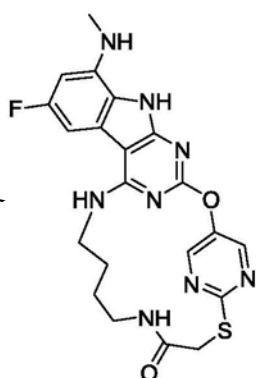


[0983] 在0℃下,将2-((5-((4-((4-氨基丁基)氨基)-8-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)-6-氟-9H-嘧啶并[4,5-b]吡咯-2-基)氧基)嘧啶-2-基)硫代)乙酸(43mg,0.073mmol),三乙胺(22.25mg,0.220mmol)和BOP(97mg,0.220mmol)在DCM/NMP(1:1,2ml)中混合。将混合物历时1h温热至40℃。LCMS表明只有痕量产物形成。加入EDC(84mg,0.440mmol),并将该混合物在40℃下加热2h。加入NMP(1ml),并且将DCM在减压下去除。将粗反应混合物通过RPLC纯化,得到大环化合物(14mg,0.025mmol,34%)。LCMS  $m/z$ :569.1 (M+1)。



[0985] 将Boc-保护的大环(14mg,0.025mmol)与DCM/TFA(4:1,1ml)混合,并在40℃下加热15分钟。向搅拌的混合物中加入二乙醚(8ml)和己烷(2ml)。沉淀的脱保护的大环化合物通过过滤以其TFA盐的形式分离(13mg,0.022mmol,91%)。LCMS  $m/z$ :469.2 (M+1)。

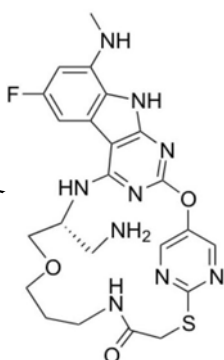
[0986] 实施例3c制备



的工艺

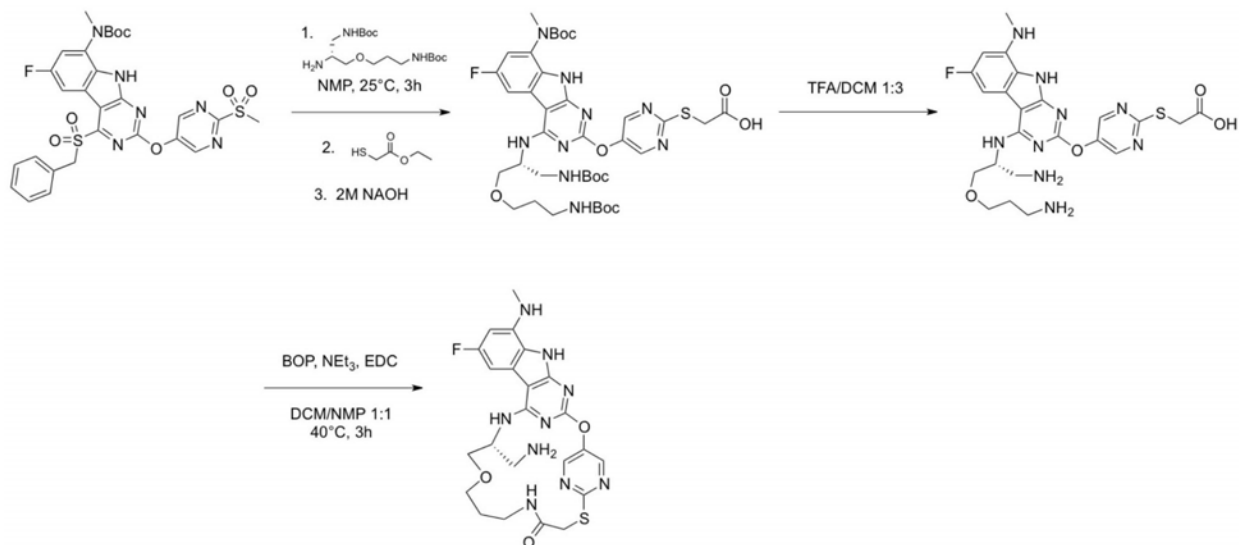
[0987] 使用与实施例3b相似的工艺,制备上述化合物。

[0988] 实施例3d制备

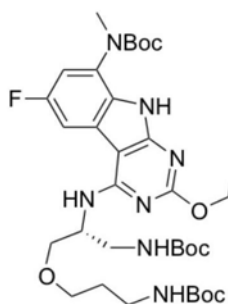


的工艺

[0989]



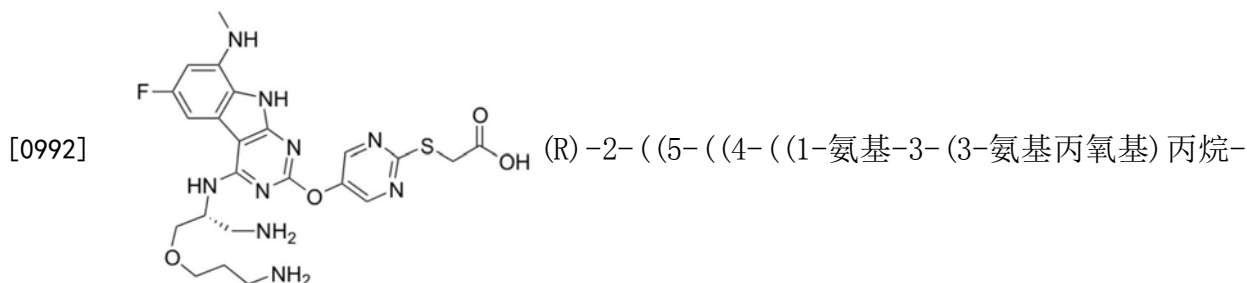
[0990]



(R)-2-((5-((8-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)-6-

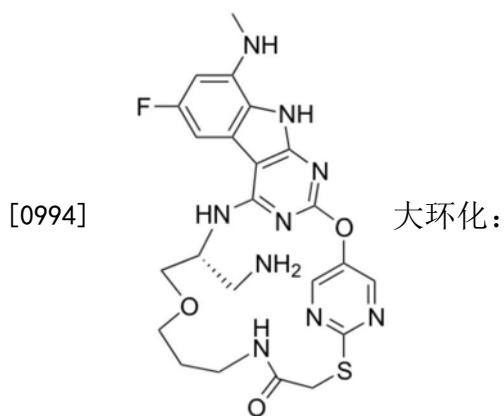
氟-4-((2,2,16,16-四甲基-4,14-二氧-3,9,15-三恶-5,13-二氮杂十七碳烷-7-基)氨基)-9H-嘧啶并[4,5-b]吡咯-2-基)氧基)嘧啶-2-基)硫代)乙酸:

[0991] 将(4-(苯甲硫基)-6-氟-2-((2-(甲磺酰基)嘧啶-5-基)氧基)-9H-嘧啶并[4,5-b]吡啶-8-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(80mg,0.124mmol)和(R)-叔丁基(2-氨基-3-(3-BOC-氨基丙氧基)丙基)氨基甲酸酯(173mg,0.498mmol)在NMP(1.5ml)中混合,并在25℃下搅拌3小时。加入2-巯基乙酸乙酯(150mg,1.245mmol),并将该混合物在60℃下加热1小时。加入2M NaOH(过量),并将该混合物在100℃下加热5分钟。将粗反应混合物通过RPLC纯化,得到标题化合物(73mg,0.086mmol,69%)。LCMS  $m/z$ :846.3 (M+1)。



2-基)氨基)-6-氟-8-(甲基氨基)-9H-嘧啶并[4,5-b]吡啶-2-基)氧基)嘧啶-2-基)硫代)乙酸:

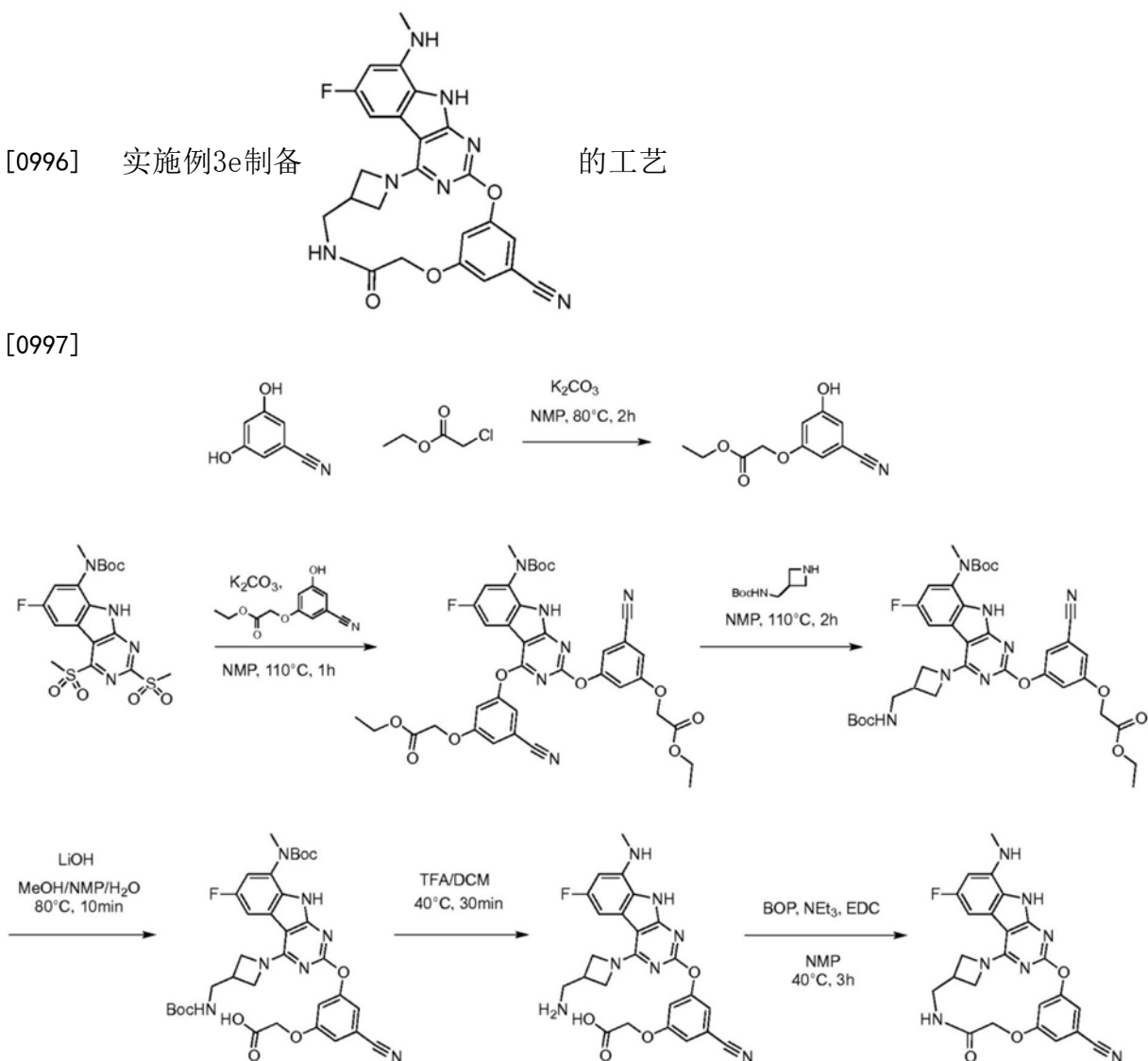
[0993] 将(R)-2-((5-((8-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)-6-氟-4-((2,2,16,16-四甲基-4,14-二氧-3,9,15-三恶-5,13-二氮杂十七碳烷-7-基)氨基)-9H-嘧啶并[4,5-b]吡啶-2-基)氧基)嘧啶-2-基)硫代)乙酸(73mg,0.086mmol)与DCM/TFA(4:1,1.5ml)混合并在40℃下加热15分钟。向搅拌的混合物中加入二乙醚(10ml)。将沉淀的标题化合物通过过滤以其TFA(3x)盐的形式分离(68mg,0.077mmol,89%)。LCMS  $m/z$ :469.2 (M+1)。



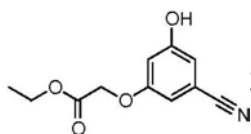
[0995] 在0℃下,将(R)-2-((5-((4-((1-氨基-3-(3-氨基丙氧基)丙烷-2-基)氨基)-6-氟-8-(甲基氨基)-9H-嘧啶并[4,5-b]吡啶-2-基)氧基)嘧啶-2-基)硫代)乙酸(68mg,0.077mmol),三乙胺(31mg,0.306mmol)和BOP(102mg,0.230mmol)在DCM/NMP(1:1,2ml)中混合。将混合物历时1h温热至40℃。LCMS表明只有痕量产物形成。加入EDC(88mg,0.460mmol),并将该混合物在40℃下加热2h。加入NMP(1ml),并且在减压下去除DCM。将粗反应混合物通过RPLC纯化,得到大环化合物(23mg,0.044mmol,57%)。LCMS  $m/z$ :528.1 (M+1)。

[0996] 实施例3e制备的工艺

[0997]

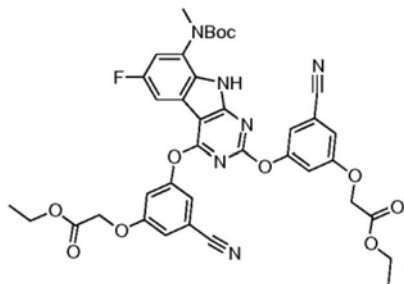


[0998] 2-(3-氰基-5-羟基苯氧基)乙酸乙酯:



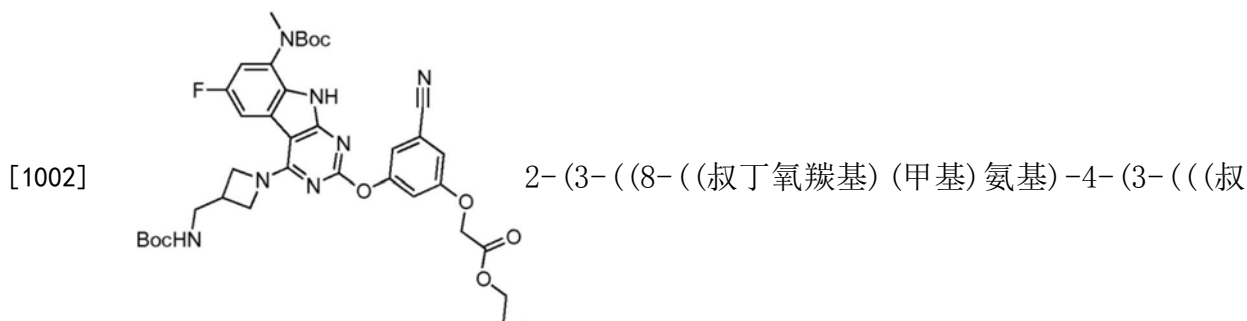
[0999] 3,5-二羟基苯甲腈(3.0g,22.2mmol)和碳酸钾(3.68g,26.6mmol)在NMP(25ml)中混合。加入2-氯乙酸乙酯(3.27g,26.6mmol),并将该混合物在80℃下加热2h。将粗反应混合物通过快速色谱法纯化,得到标题化合物(1.8g,8.1mmol,36.6%)。LCMS  $m/z$ :222.1 (M+1)。

[1000]



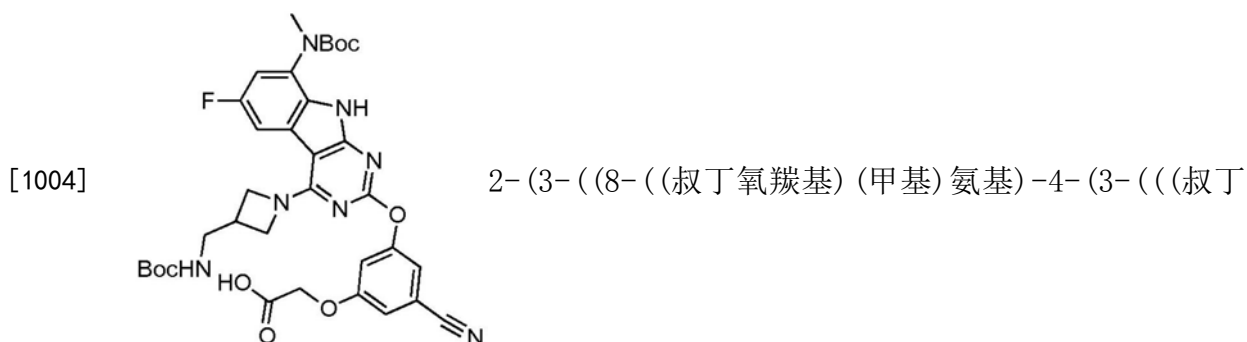
嘧啶并[4,5-b]呋喃-2,4-二基)双(氧基))双(3-氰基-5,1-亚苯基))双(氧基))二乙酸二乙酯:

[1001] (2,4-双(甲磺酰基)-6-氟-9H-嘧啶并[4,5-b]吡啶-8-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(1.0g,2.1mmol),2-(3-氰基-5-羟基苯氧基)乙酸乙酯(1.8g,8.1mmol)和碳酸钾(1.3g,9.5mmol)混合于NMP(10ml)中并加热至110℃1小时。将粗反应混合物通过快速色谱法纯化,得到标题化合物(0.93g,1.2mmol,58%)。LCMS  $m/z$ :755.2 (M+1)。



丁氧羰基)氨基)甲基)氮杂环丁酮-1-基)-6-氟-9H-嘧啶并[4,5-b]吡啶-2-基)氧基)-5-氰基苯氧基)乙酸乙酯:

[1003] 2,2'-(((8-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)-6-氟-9H-嘧啶并[4,5-b]吡啶-2,4-二基)双(氧基))双(3-氰基-5,1-亚苯基))双(氧基))二乙酸二乙酯(200mg,0.265mmol)和(氮杂环丁烷-3-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(148mg,0.795mmol)在NMP(1.5ml)中混合,并在110℃下加热2小时。将粗反应混合物通过RPLC纯化,得到标题化合物(143mg,0.20mmol,75%)。LCMS  $m/z$ :720.2 (M+1)。

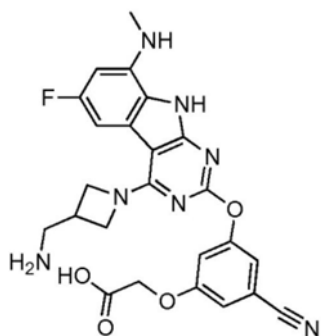


氧羰基)氨基)甲基)氮杂环丁酮-1-基)-6-氟-9H-嘧啶并[4,5-b]吡啶-2-基)氧基)-5-氰基苯氧基)乙酸:

[1005] 将2-(3-((8-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)-4-(3-((叔丁氧羰基)氨基)甲基)氮杂环丁酮-1-基)-6-氟-9H-嘧啶并[4,5-b]吡啶-2-基)氧基)-5-氰基苯氧基)乙酸乙酯(143mg,0.20mmol)溶解在NMP(1ml)中。加入甲醇(0.5ml),水(0.2ml)和粉末状的氢氧化锂(47.6mg,2.0mmol),并且在80℃下加热混合物10分钟。将粗反应混合物通过RPLC纯化,得到标题化合物(110mg,0.16mmol,80%)。LCMS  $m/z$ :692.1 (M+1)。



[1006]

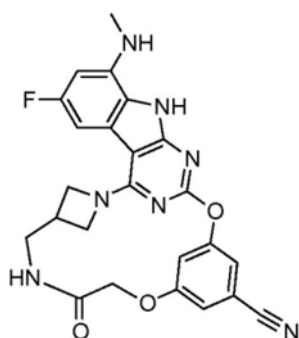


2-(3-((4-(3-(氨基甲基)氮杂环丁酮-1-基)-6-氟-8-(甲

基氨基)-9H-嘧啶并[4,5-b]吡咯-2-基)氧基)-5-氰基苯氧基)乙酸:

[1007] 将2-(3-((8-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)-4-(3-((叔丁氧羰基)氨基)甲基)氮杂环丁酮-1-基)-6-氟-9H-嘧啶并[4,5-b]吡咯-2-基)氧基)-5-氰基苯氧基)乙酸(110mg, 0.16mmol)溶解在DCM/TFA的混合物(3:1, 2ml)中,并在40℃下加热30分钟。向搅拌的混合物中加入二乙醚(8ml)和己烷(2ml)。将沉淀的标题化合物通过过滤以TFA盐的形式分离(92mg, 0.15mmol, 95%)。LCMS  $m/z$ : 492.2 (M+1)。

[1008]

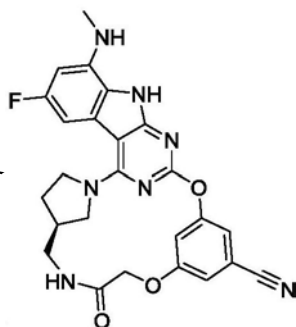


大环化:

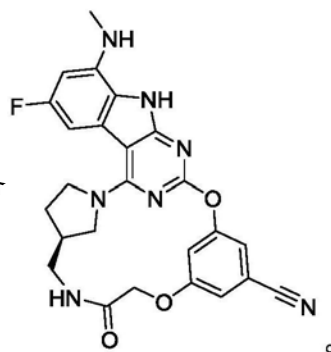
[1009] 在23℃下,将2-(3-((4-(3-(氨基甲基)氮杂环丁酮-1-基)-6-氟-8-(甲基氨基)-9H-嘧啶并[4,5-b]吡咯-2-基)氧基)-5-氰基苯氧基)乙酸(40mg, 0.08mmol), 三乙胺(33mg, 0.33mmol)和BOP(72mg, 0.16mmol)在DCM/NMP(1:1, 2ml)中混合。加入EDC(47mg, 0.244mmol),并将该混合物在40℃下加热2h。加入NMP(1ml),并且在减压下去除DCM。将粗反应混合物通过RPLC纯化,得到大环化合物(6.4mg, 0.014mmol, 17%)。LCMS  $m/z$ : 474.3 (M+1)。

[1010] 实施例3f制备

的工艺

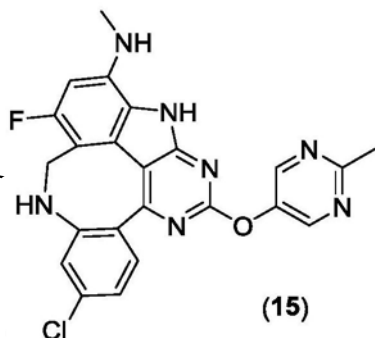


[1011] 使用与实施例3e相同的工艺制备

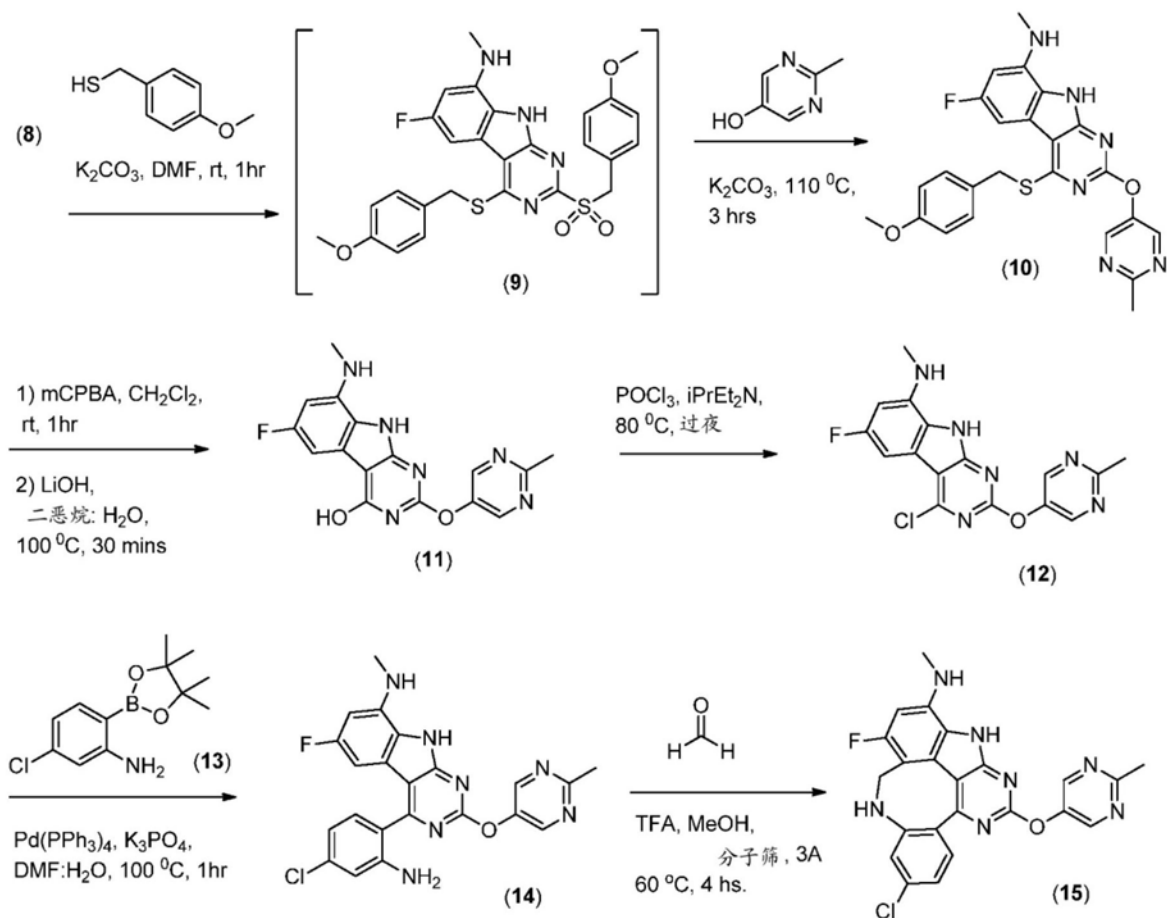


[1012] 实施例4:具有D和E环的式I化合物的合成

[1013] 实施例4a制备



[1014]



[1015] 6-氟-4-(4-甲氧基苯甲硫基)-N-甲基-2-(2-甲基嘧啶-5-氧基)-9H-嘧啶并[4,5-b]吡啶-8-胺(10):

[1016] 向化合物(8) (2.923g, 5mmol) 的NMP (12ml) 溶液中加入碳酸钾 (2.073g, 15mmol), 接着加入4-甲氧基苯基甲硫醇 (0.771g, 5mmol)。将反应混合物在室温下搅拌一小时。然后加入2-甲基嘧啶-5-醇 (1.101g, 10mmol)。将所得混合物在100℃下加热3小时。其通过C18柱色谱法纯化, 得到标题化合物, 为淡黄色固体 (2.4g, 83%)。

[1017] 6-氟-8-(甲氨基)-2-(2-甲基嘧啶-5-基氧基)-9H-嘧啶并[4,5-b]吡啶-4-醇 (11):

[1018] 向化合物(10) (2.48g, 4.3mmol) 的二恶烷 (12ml) 溶液中经10分钟按份加入3-氯过氧苯甲酸 (1.484g, 8.6mmol)。将反应物在室温下搅拌30分钟后, 加入氢氧化锂 (1.8g, 75mmol) 和水 (5ml)。将所得溶液在室温下搅拌至100℃一小时。然后将其通过C18柱色谱法纯化, 得到标题化合物, 为白色固体 (1.39g, 95%)。

[1019] 4-氯-6-氟-N-甲基-2-(2-甲基嘧啶-5-基氧基)-9H-嘧啶并[4,5-b]吡啶-8-胺 (12):

[1020] 将化合物(11) (1.06g, 2.407mmol) 溶解在POCl<sub>3</sub> (20ml) 和N-乙基异丙基丙烷-2-胺 (0.43g, 3.33mmol) 中。将混合物在50℃下加热4小时。将反应物冷却至室温后, 将其倒入含冰 (~500g) 和NaOH (20g) 的1L烧瓶中, 并使所得物放置一小时。然后将其用乙酸乙酯萃取 (100ml × 3)。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并通过旋转蒸发浓缩, 得到标题化合物, 为白色固体 (492mg, 57%)。

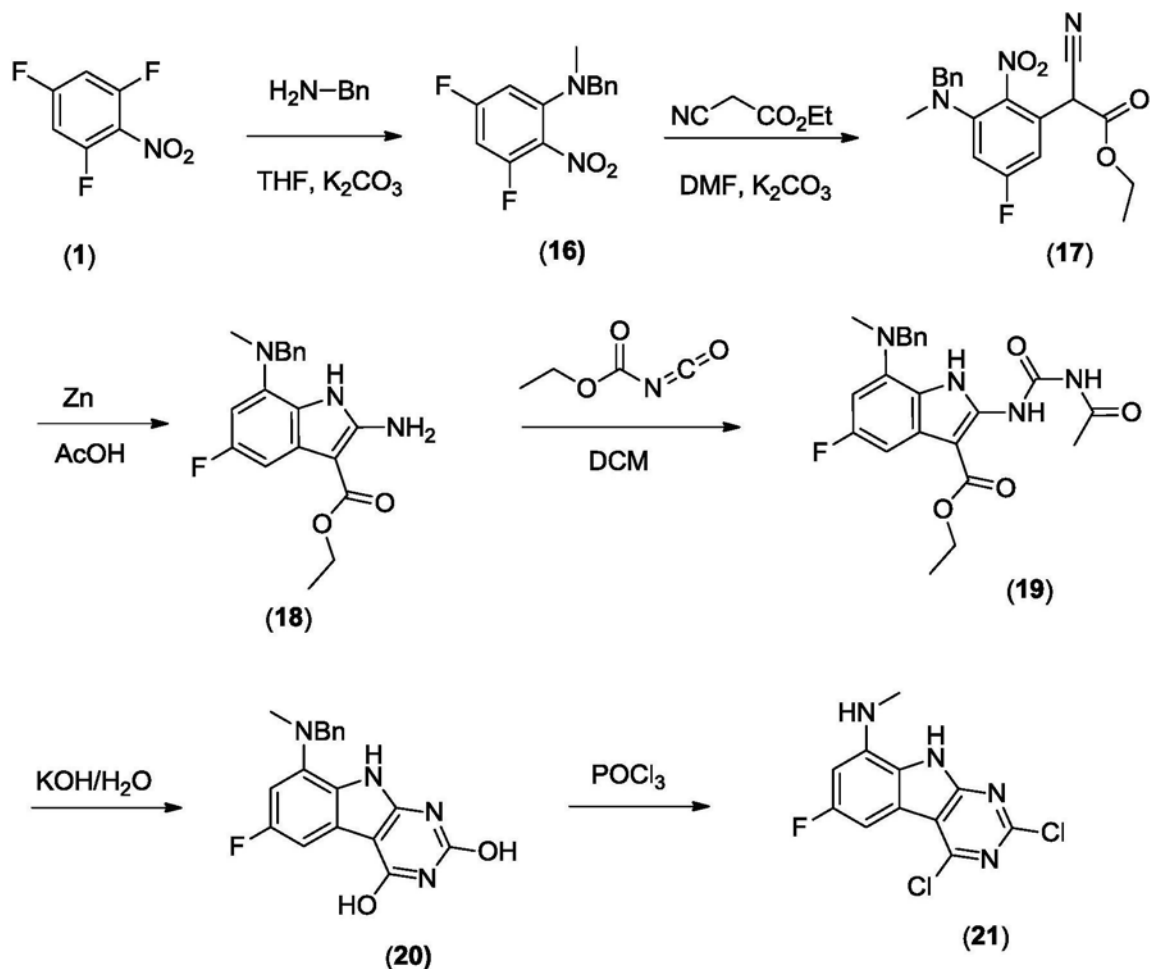
[1021] 4-(2-氨基-4-氯代苯基)-6-氟-N-甲基-2-(2-甲基嘧啶-5-基氧基)-9H-嘧啶并[4,5-b]吡啶-8-胺 (14):

[1022] 化合物(12) (36mg, 0.1mmol), 硼酸频哪醇酯 (13) (38mg, 0.15mmol), 磷酸钾 (64mg, 0.3mmol) 和催化量的Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>的混合物溶解在DMF (1ml) 和水 (0.3ml) 中。将反应混合物在100℃下回流一小时。然后将其通过HPLC纯化, 得到标题化合物, 为黄色产物 (17mg, 37.8%)。

[1023] 8-氯-4-氟-N-甲基-12-((2-甲基嘧啶-5-基) 氧基)-5,6-二氢-1H-1,6,11,13-四氮杂苯并[5,6]环辛并[1,2,3,4-def]苎-2-胺 (15):

[1024] 向化合物(14) (13.5mg, 0.3mmol) 的MeOH (30ml) 溶液中加入37%的甲醛溶液 (0.1ml), 2滴三氟乙酸, 和~3.5g分子筛, 3Å。将所得混合物在60℃下加热7小时。然后将分子筛滤出并用MeOH洗涤。通过回旋式蒸发浓缩滤液和通过C18柱进行纯化, 得到标题化合物, 为黄色固体 (10.3mg, 74%)。

[1025]



[1026] 化合物(16):在低于10℃下向BnNHMe (34.2g, 0.282mol) 和 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (50.6g, 0.367mol) 在400ml的THF中的搅拌的悬浮液中滴加化合物1 (50.0g, 0.282mol) 在100ml的THF中的溶液。加入后,将反应缓慢温热至室温并搅拌过夜。TCL表明反应完成;将反应混合物在真空下浓缩。残余物通过乙酸乙酯 (300mL) 和水 (500mL) 分层,将有机层用盐水 (300ml  $\times$  3) 洗涤,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤,并在真空下浓缩。将粗产物通过快速色谱法纯化(石油醚/EtOAc, 100/1至50/1, v/v),得到产物16,为浅黄色固体。(69.0g, 87.9%产率)。LC-MS:  $M+1$ : 279。 $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.37 (m, 5H), 6.43 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 2.84 (s, 3H)。

[1027] 化合物17:在 $\text{N}_2$ 保护下向 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (57.6g, 0.417mol) 和氰基乙酸乙酯 (35.4g, 0.313mol) 在200ml的DMF中的搅拌悬浮液中加入化合物16 (58.0g, 0.208mol) 在100ml的DMF中的溶液。加入后,将反应在室温下搅拌两天。TLC显示原料被消耗,然后将反应混合物用乙酸乙酯 (400ml) 和水 (1500ml) 稀释。将有机层分离,并且将水层用乙酸乙酯萃取 (200ml)。将合并的有机层用盐水 (300ml  $\times$  3) 洗涤, $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,并真空浓缩。将粗产物通过色谱法(石油醚/EtOAc, 100/1至20/1, v/v) 纯化,得到产物17,为浅黄色固体。(61.0g, 79.2%产率)。LC-MS:  $M+1$ : 371。 $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.33 (m, 5H), 6.92 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 6.84 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 5.13 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.30 (dd,  $J=14.4\text{Hz}$ , 2H), 2.78 (s, 3H), 1.35 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H)。

[1028] 化合物18:向于冰浴中冷却的化合物17 (61.0g, 0.164mol) 在400ml的AcOH中的搅

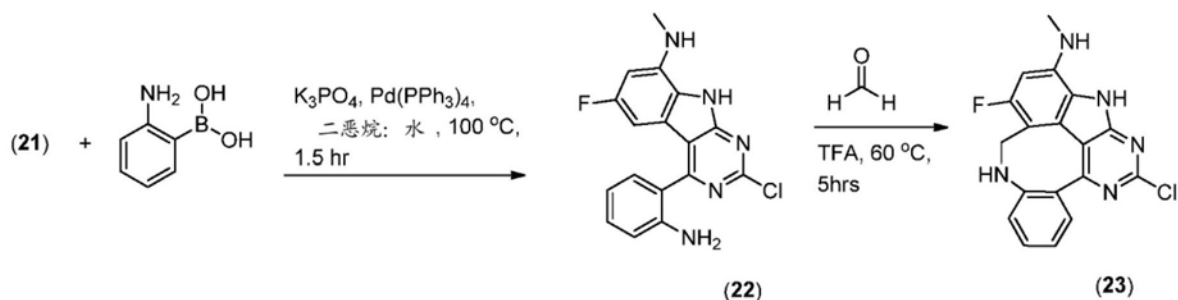
拌溶液中按份加入10当量的锌粉末。加入后,将反应加热至60℃并在此温度下搅拌5小时。TLC显示反应完成。将反应混合物冷却至室温并过滤。通过旋转蒸发浓缩滤液,残余物溶于乙酸乙酯(400ml)中,用饱和的NaHCO<sub>3</sub>水溶液(400ml)碱化。然后将有机层分离,用盐水(200ml×3)洗涤,Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并通过旋转蒸发浓缩。将所得深色油状物经柱层析纯化(石油醚/DCM,5/1至DCM,v/v),得到产物18,为浅黄色固体(26.0g,46.4%产率)。LC-MS:M+1:342。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>): $\delta$ (ppm)=8.02(s,1H),7.33(m,5H),6.52(d,J=2.4Hz,1H),6.49(d,J=2.4Hz,1H),5.73(s,2H),4.35(dd,J=15.2Hz,2H),4.19(s,2H),2.73(s,3H),1.44(t,J=7.2Hz,3H)。

[1029] 化合物19:在冰浴冷却下,向18(16.0g,46.9mmol)在200ml的DCM中的搅拌悬浮液中逐滴加入异氰酸基甲酸乙酯(溶解在50ml的DCM中)。加入后,将所得的混合物在室温下搅拌。起始物料逐渐溶解,然后沉淀物从反应生成。4小时之后,TLC显示反应完成。将反应混合物过滤。过滤在真空中浓缩。将残余物悬浮于50ml的DCM中,搅拌然后过滤。两批滤饼合并,在真空中干燥,得到产物19,为浅黄色固体(14.4g,67.3%产率)。LC-MS:M+1:457。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO): $\delta$ (ppm)=12.01(s,1H),11.12(s,1H),11.06(s,1H),10.41(s,1H),7.33(m,5H),6.63(d,J=2.0Hz,1H),6.60(d,J=2.4Hz,1H),4.34(dd,J=7.2Hz,2H),4.28(s,2H),4.24(dd,J=7.2Hz,2H),4.14(dd,J=7.2Hz,2H),2.75(s,3H),1.37(t,J=7.2Hz,3H),1.27(t,J=7.2Hz,3H),1.22(t,J=6.8Hz,3H)。

[1030] 化合物20:在室温下向19(9.13g,20.0mmol)在水/EtOH(75ml/25ml)中的搅拌悬浮液中加入20ml水中的KOH溶液。在加入后,将所得混合物回流4小时。TLC显示反应完成,然后将反应物冷却至室温,用1M HCl水溶液酸化直到pH=5,以沉淀产物。将固体通过过滤收集,先用水(200ml)然后乙酸乙酯(200ml)洗涤,得到产物20,为浅黄色固体(5.90g,87.1%产率)。LC-MS:M-1:337。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO): $\delta$ (ppm)=7.25(m,5H),7.01(dd,J=8.8Hz,1H),6.35(d,J=12.0Hz,1H),4.45(s,2H),2.76(s,3H)。

[1031] 化合物21:将化合物20(2g,5.75mmol),POCl<sub>3</sub>(100ml),和几滴N-乙基二异丙基胺置于密封管中。将反应混合物在185℃下加热10小时。将混合物冷却并倒入冰水中。将黄色固体通过过滤收集,在减压压干燥,得到21(1.6g,98%产率),为黄色固体。LC-MS:M+1:286.02。

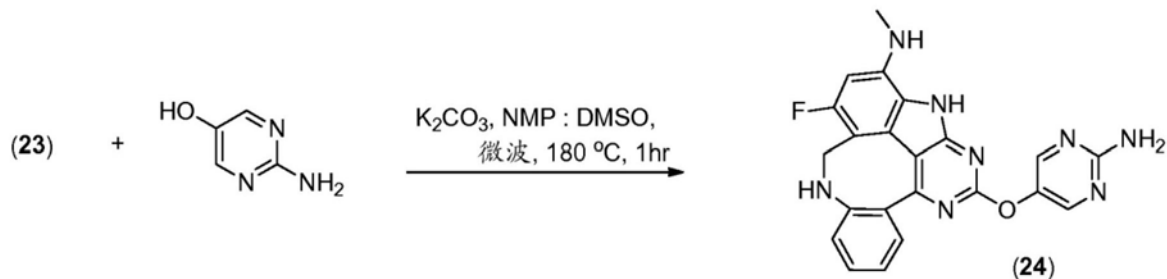
[1032]



[1033] 化合物22:将化合物21(285mg,1mmol), (2-氨基苯基) 硼酸(137mg,1mmol), 磷酸钾(318mg,1.5mmol) 和四(三苯基磷) 钯(0)(35mg,0.16mmol) 的混合物溶解在二恶烷(2ml) 和水(0.4ml) 中。将其在100℃下加热1.5小时,然后通过C18柱进行纯化,得到标题产物,为黄色固体。

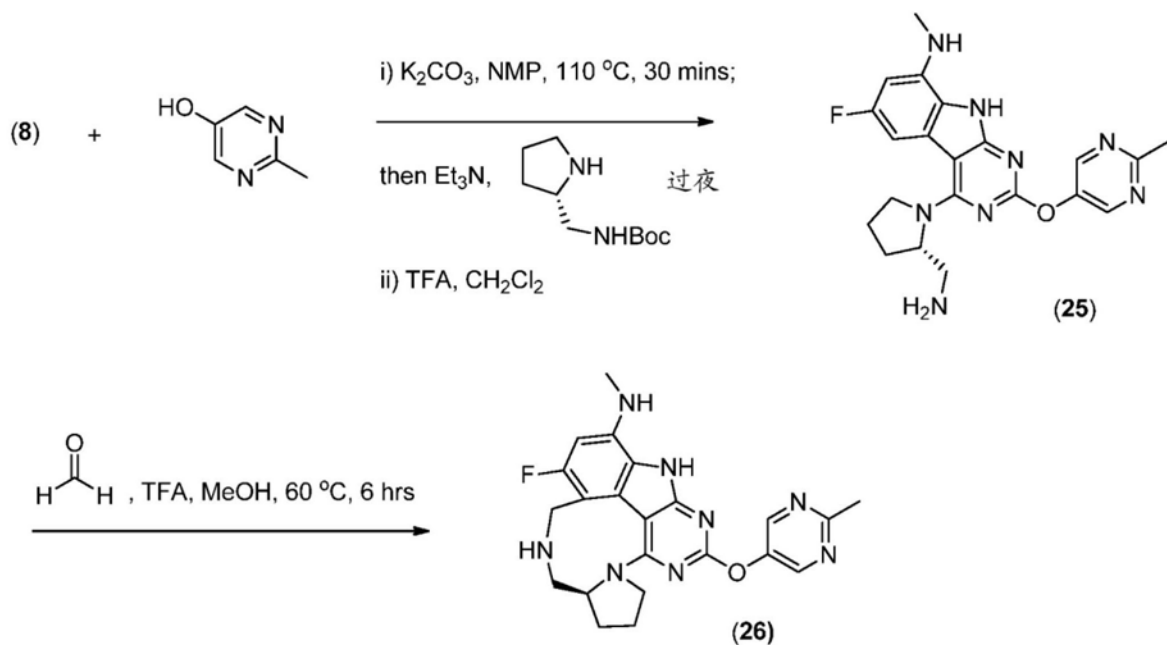
[1034] 化合物23:向化合物22的MeOH(30ml)溶液中加入37%的甲醛溶液(0.1ml),2滴三氟乙酸,和~3.5g分子筛,4Å。将所得混合物在60℃下加热5小时。分子筛滤出并用MeOH洗涤。将合并的滤液通过旋转蒸发浓缩得到粗的黄色固体产物。它未经纯化而被带至下一步骤。

[1035]



[1036] 化合物24:向化合物23(20mg,0.057mmol)在无水NMP(1ml)和DMSO(0.1ml)的溶液中加入2-氨基嘧啶-5-醇(21,73mg,0.226mmol)和碳酸钾(31.3mg,0.226mmol)。将混合物在180℃下微波1小时。然后将其通过C18柱进行纯化,得到标题化合物,为黄色固体。

[1037]

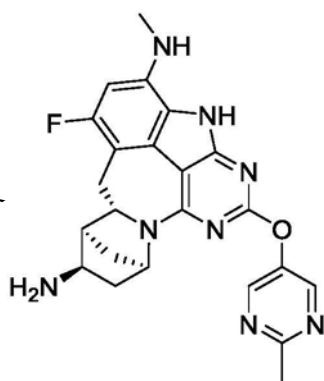


[1038] 化合物25:将化合物8(125mg,0.2mmol),2-甲基嘧啶-5-醇(88.1mg,0.8mmol)和碳酸钾(112mg,0.8mmol)的混合物溶解在无水NMP(1ml)中。将其在110℃下加热30分钟。然后加入三乙胺(0.1ml)和(S)-叔丁基(吡咯烷-2-基甲基)氨基甲酸酯。将所得混合物在110℃下加热过夜。将粗产物通过C18柱色谱法纯化。将收集的洗脱物在60℃下通过旋转蒸发浓缩。将残余物再溶于DCM(2ml)和TFA(0.1ml)中。将混合物在40℃下搅拌30分钟。然后通过蒸发除去DCM,并且将粗产物不经纯化进行到下一步骤。

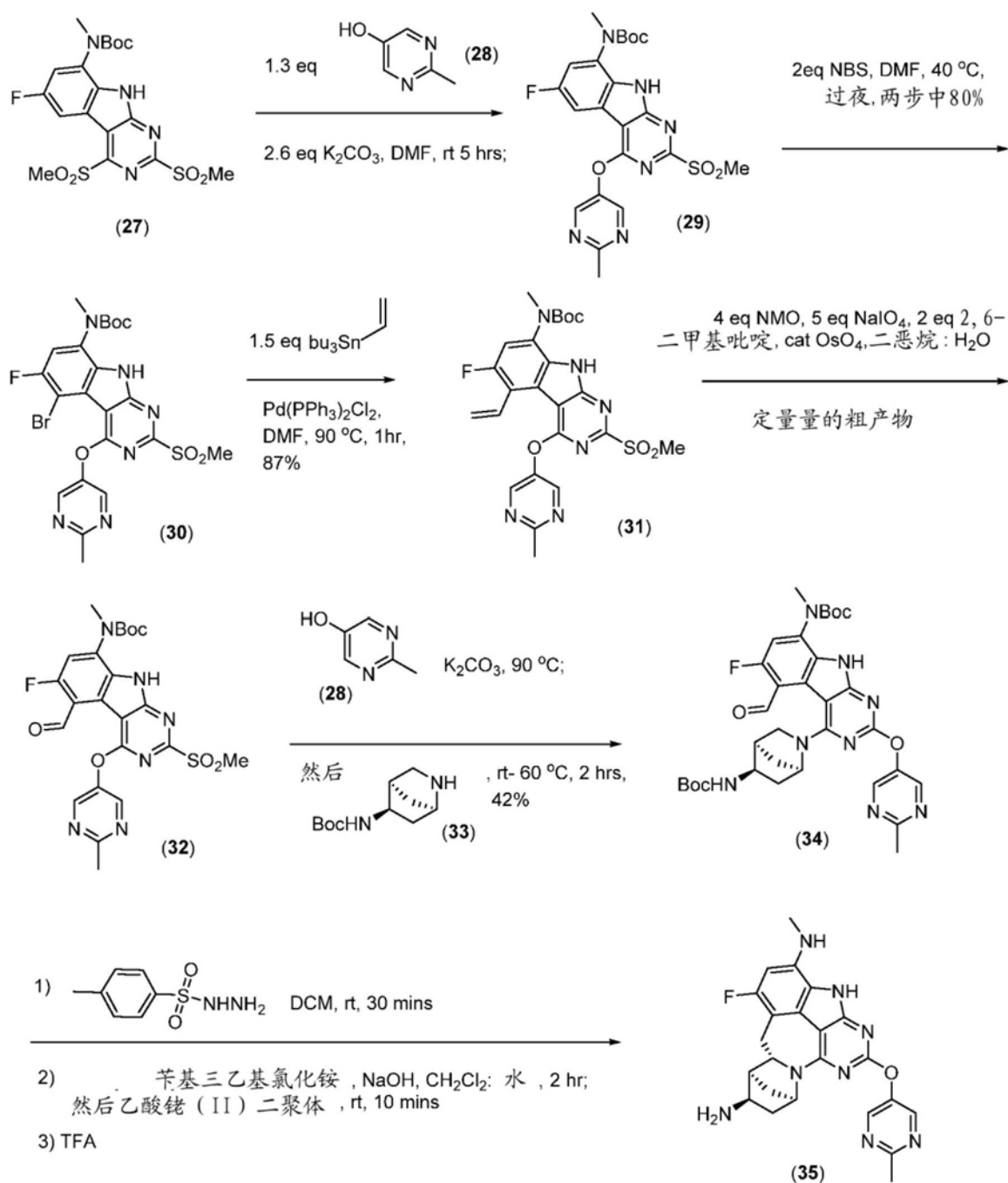
[1039] 化合物26:将上一步骤中的粗产物25溶解在MeOH(30ml)中,加入37%的甲醛溶液(0.1ml),2滴三氟乙酸,和~3.5g分子筛,4Å。将所得混合物在60℃下加热6小时。滤出分子筛并用MeOH洗涤。将合并的滤液通过旋转蒸发浓缩。将残余物通过C18柱色谱法纯化,得到标题化合物,为黄色固体。

[1040] 实施例4b:制备

的工艺



[1041]



[1042] 化合物29.向化合物27 (14.18g, 30mmol) 和2-甲基嘧啶-5-醇 (4.29g, 39mmol) 在无

水DMF (30ml) 中的混合物中加入 $K_2CO_3$  (10.8g, 78mmol)。将所得的混合物在室温下搅拌7小时。然后将其用EtOAc (100ml) 和水 (100ml) 稀释。用EtOAc (100ml $\times$ 2) 将水层萃取和反萃取。将合并的有机层经 $Na_2SO_4$ 干燥, 并在40 $^{\circ}C$ 下通过旋转蒸发浓缩。可能痕量的EtOAc通过与二氯甲烷在真空中的共蒸发进一步干燥掉。粗粘性产物 (17.2g) 不经进一步纯化即用于下一步骤。LC-MS:M+1:503.5。

[1043] 化合物30. 在40 $^{\circ}C$ 下, 向粗化合物29的无水DMF (30ml) 溶液中加入NBS (5.34g, 30mmol)。将混合物在40 $^{\circ}C$ 下加热2小时, 然后加入额外量的NBS (5.34g, 30mmol)。在40 $^{\circ}C$ 下继续反应过夜。然后将其通过硅胶柱色谱法 (己烷中的40-60%EtOAc) 纯化。通过旋转蒸发除去合并的馏分的总体积约一半。然后用水 (3 $\times$ 100ml) 洗涤剩余的溶液, 经 $Na_2SO_4$ 干燥, 并在45 $^{\circ}C$ 下通过旋转蒸发浓缩, 得到标题化合物, 为黄色固体 (13.95g, 80%)。LC-MS:M+1:582.3。

[1044] 化合物31. 将化合物30 (4.4g, 7.57mmol) 在无水DMF (10ml) 中的溶液在90 $^{\circ}C$ 下加热, 并且用氮气吹扫空气。其中加入叔丁基乙烯基锡 (3.6g, 11.35mmol), 随后加入催化量的 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  (301mg, 0.757mmol)。将所得混合物在氮气下在90 $^{\circ}C$ 下加热1小时。然后将其通过硅胶柱色谱法 (己烷中60-80%EtOAc) 纯化。通过旋转蒸发将该产物的合并级分部分浓缩至总体积的一半。然后将其用水 (3 $\times$ 100ml) 洗涤, 经 $Na_2SO_4$ 干燥, 并在45 $^{\circ}C$ 下通过旋转蒸发浓缩, 得到标题化合物, 为黄色固体 (3.48g, 87%)。LC-MS:M+1:529.1。

[1045] 化合物32. 将化合物31 (1.057g, 2mmol), N-甲基吗啉-N-氧化物 (703mg, 6mmol), 高碘酸钠 (2.14g, 10mmol) 的混合物悬浮在二恶烷 (14ml) 中并在冰-水浴中冷却。将2,6-二甲基吡啶 (4.286mg, 4mmol) 加入到反应混合物中, 随后是催化量的4%的 $OsO_4$ 水溶液 (1ml) 和水 (5ml)。将得到的混合物搅拌1小时后, 加入额外量的 $OsO_4$  (1ml), 并继续反应2小时。然后将其倾入含有EtOAc (80ml) 的烧杯中。粘性物料滤出, 并用EtOAc洗涤。将滤液用水 (100ml) 萃取并用EtOAc (100ml) 反萃取水层。将合并的有机层经 $Na_2SO_4$ 干燥并在室温下真空浓缩。粗的黄色固体产物 (1.06g) 不经进一步纯化即用于下一步骤。LC-MS:M+1:531.0。

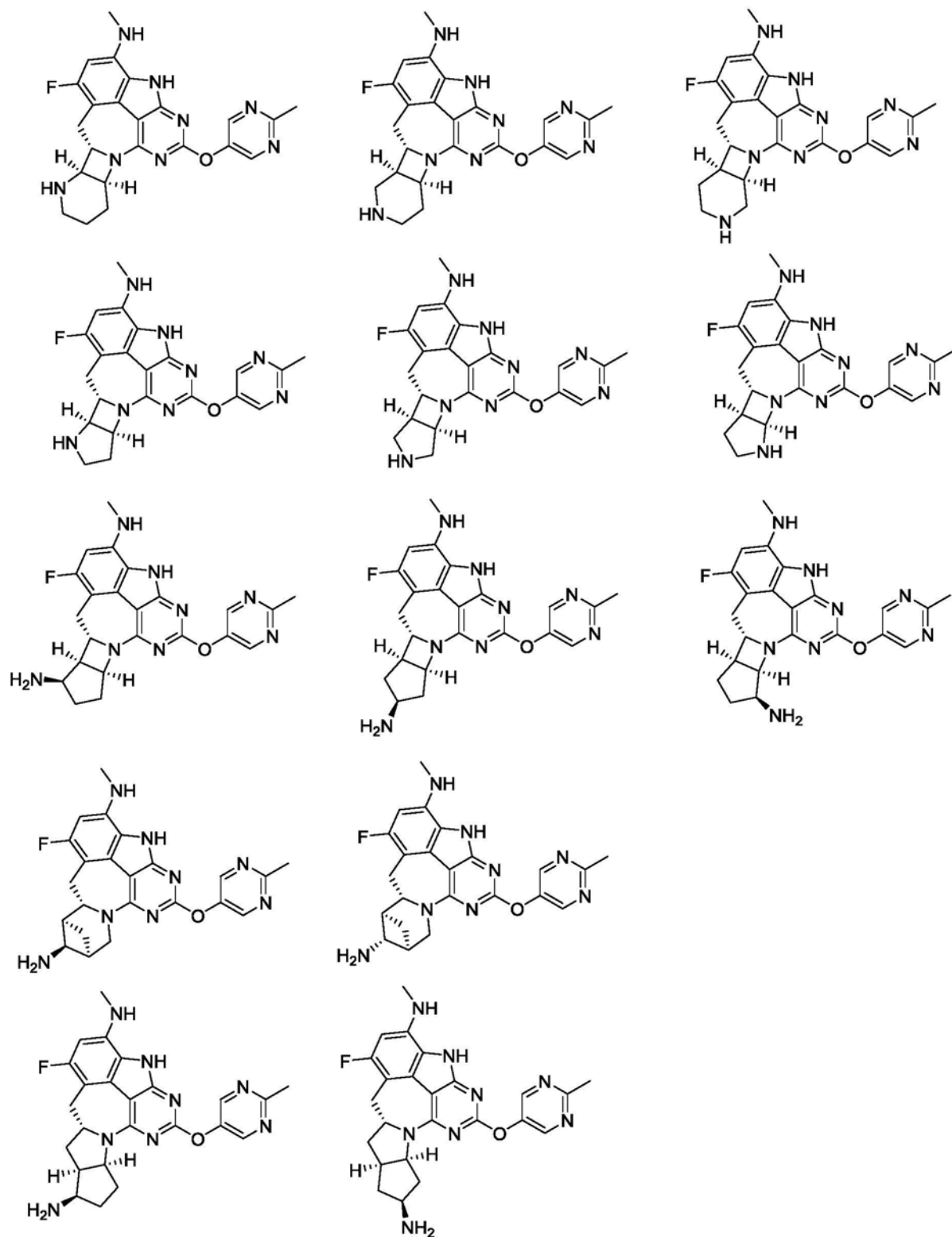
[1046] 化合物34. 将粗化合物32 (841mg, 假定1.5mmol), 2-甲基嘧啶-5-醇 (330.3mg, 3mmol) 和 $K_2CO_3$  (967.4mg, 7mmol) 在无水DMF (2ml) 中的混合物在90 $^{\circ}C$ 下加热1小时。将反应物冷却至室温后, 加入胺13 (509.6mg, 2.4mmol) 并在室温下搅拌至60 $^{\circ}C$ 进行2小时。然后将反应物用C18柱色谱法纯化, 得到标题产物, 为黄色固体 (890mg, 两步65.4%)。LC-MS:M+1:561.4。

[1047] 化合物35. 向化合物34 (460mg, 0.694mmol) 的DCM (10ml) 溶液中加入对甲苯磺酰肼 (200mg, 1.074mmol)。将混合物在室温下搅拌30分钟, 然后加入苄基三乙基氯化铵 (632.4mg, 2.78mmol) 和10%的NaOH溶液 (4ml)。将混合物在室温下搅拌2小时, 然后40 $^{\circ}C$ 3小时。除去水层并用DCM (~6ml) 反萃取。然后加入乙酸铈 (II) 二聚物到合并的有机层。将所得混合物在室温下搅拌15分钟。然后将其通过旋转蒸发浓缩并通过HPLC纯化。该二Boc保护的产物用TFA (0.3ml) 在室温下处理10分钟, 并通过HPLC纯化以提供标题化合物, 为黄色TFA盐。LC-MS:M+1:447.0。

[1048] 也可以通过该方法制备的化合物包括:

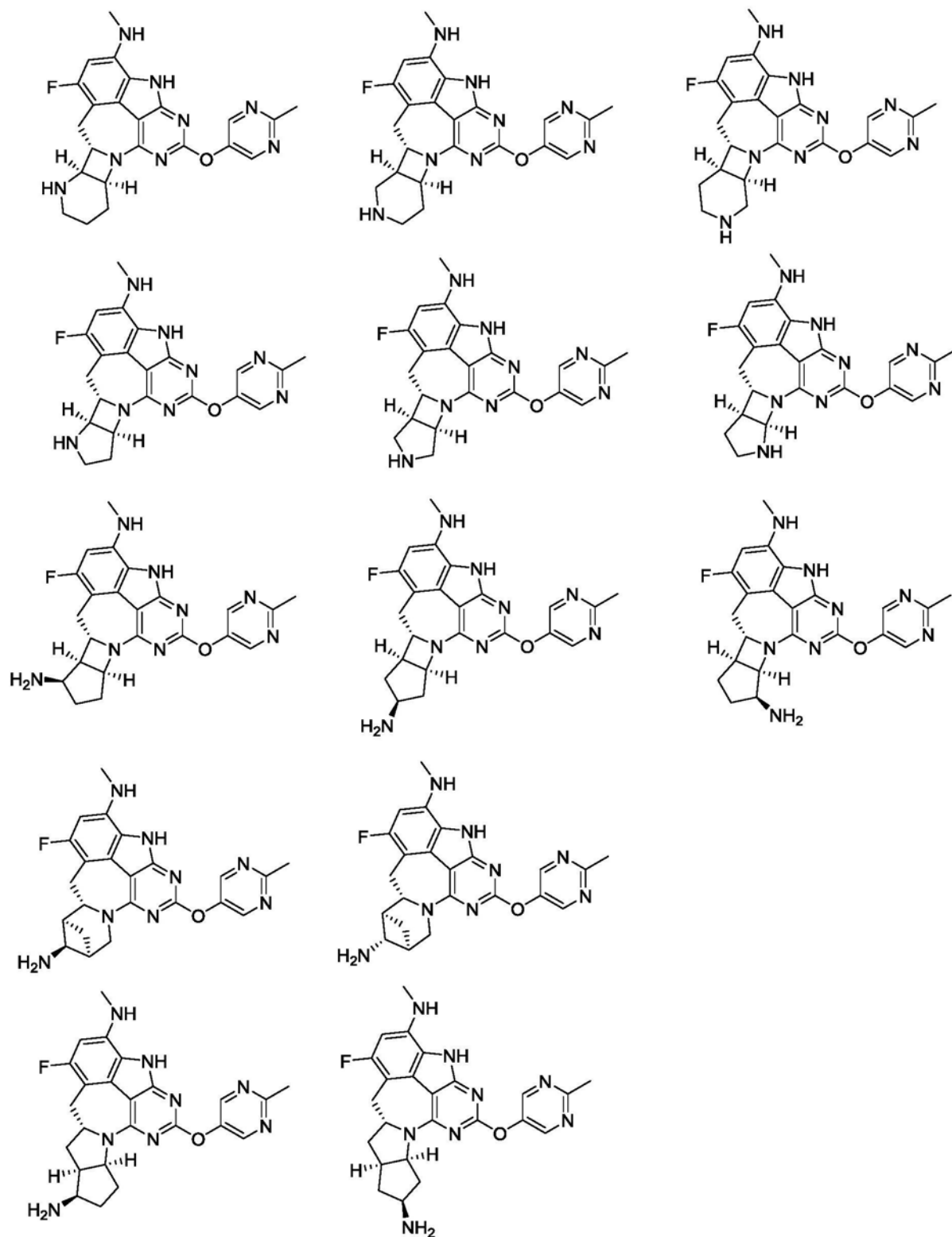


[1049]



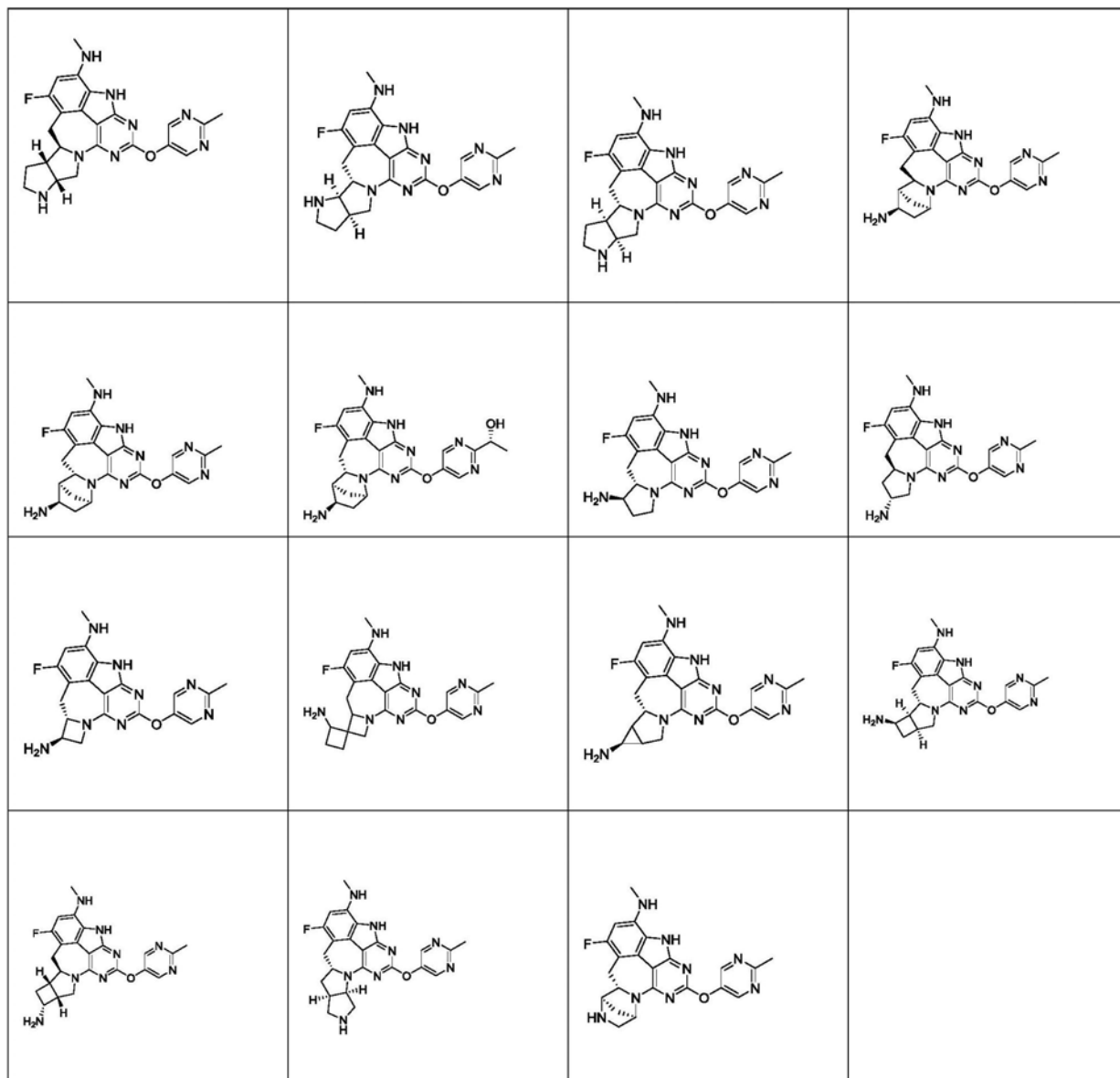
[1050] 其他化合物可以通过改变任何上述化合物中的R<sup>2</sup>基团而制备。

[1051]



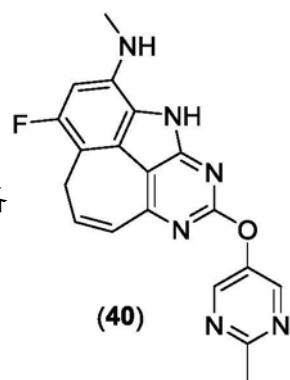
[1052] 下面的化合物使用本文的工艺制备：

[1053]

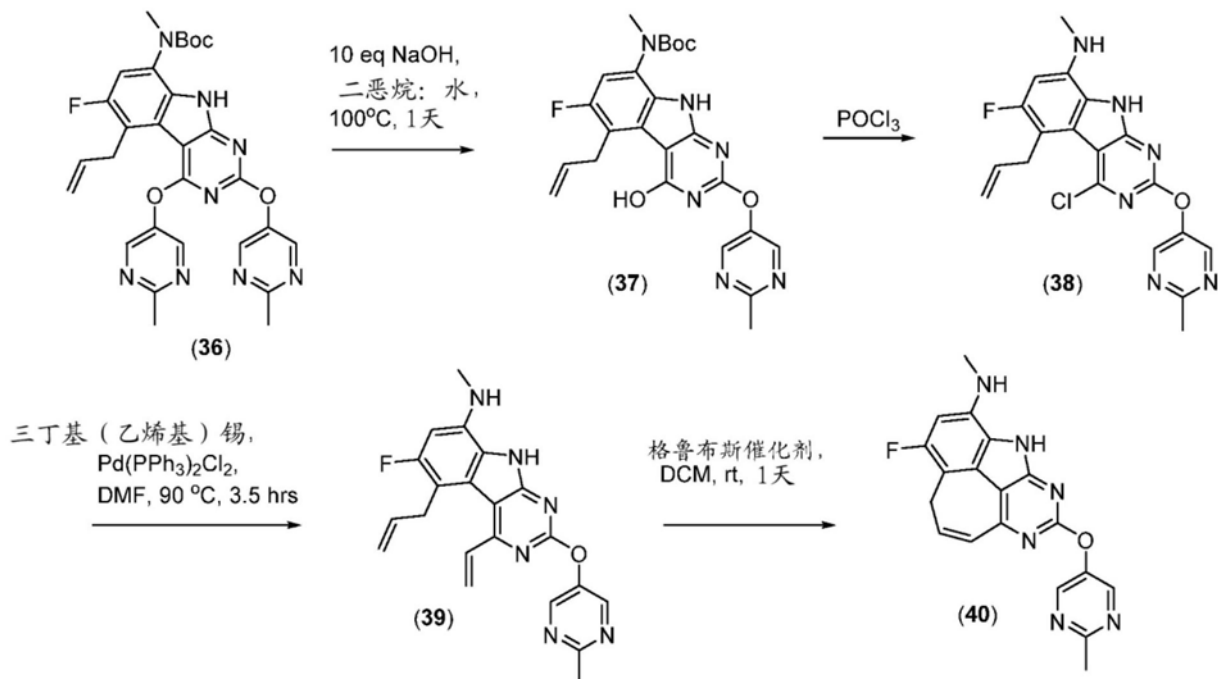


[1054] 实施例4c-制备

的工艺



[1055]



[1056] 化合物37: 化合物36 (1.145g, 2mmol) 和氢氧化钠 (800mg, 20mmol) 在二恶烷 (10ml) 和水 (10ml) 中的混合物在100℃下回流1天。然后将其通过C18柱色谱法纯化。所收集的级分用DCM (100ml) 萃取, 并且用DCM (50ml × 2) 反萃取水层。将合并的有机层通过旋转蒸发浓缩, 得到标题化合物, 为黄色固体 (800mg, 83.2%)。LC-MS: M+1: 481.6。

[1057] 化合物38: 向化合物37 (800mg, 1.665mmol) 的POCl<sub>3</sub>溶液 (6ml) 中加入二乙基异丙胺 (430mg, 3.33mmol)。将所得溶液在70℃下加热1小时, 然后80℃下1天。将反应物冷却至室温后, 将其倒入含有约100g冰的烧杯中。将沉淀物用DCM (80ml) 溶解, 然后萃取该溶液。用DCM (50ml × 2) 反萃取水层。将合并的有机层通过旋转蒸发浓缩并通过C18柱色谱法纯化。将收集的级分用DCM萃取并通过旋转蒸发浓缩以提供标题产物, 为桃红色固体 (525mg, 79%)。LC-MS: M+1: 399.1。

[1058] 化合物39: 向化合物38 (525mg, 1.32mmol) 在无水DMF (2ml) 中的溶液中加入三丁基(乙烯基)锡 (835mg, 2.63mmol)。将混合物溶液的气氛用氮气置换后, 加入Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (92.1mmol, 0.132mmol)。将反应物在90℃下加热2小时, 然后加入额外量的Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (92.1mmol, 0.132mmol)。在90℃下继续反应1.5小时。然后将其冷却至室温, 并通过C18柱色谱法纯化。所收集的级分用DCM萃取, 并将有机层通过旋转蒸发浓缩, 得到标题产物, 为红棕色固体 (421.3mg, 82%)。LC-MS: M+1: 391.4。

[1059] 化合物40: 向化合物39 (42.1mg, 0.11mmol) 在DCM (2ml) 中的溶液中加入格鲁布斯催化剂 (Grubbs catalyst, 第一代, 16.5mg, 0.02mmol)。将混合物在室温下搅拌1天。然后将其通过旋转蒸发浓缩, 并通过HPLC纯化, 得到标题化合物, 为黄色固体 (21.9mg, 55%)。

[1060] 化合物40可用于经由烯烃的反应制备各种化合物, 所述反应如氢胺化, 狄尔斯-阿尔德反应, 环丙烷化等。

[1061] 实施例5

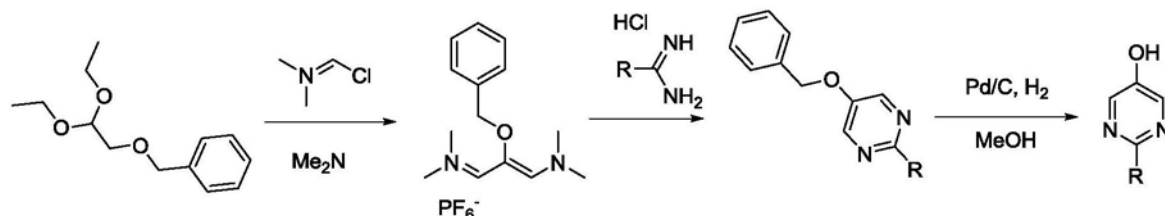
[1062] A部分:

[1063]  $R^2$ 片段的合成

[1064] 按照美国5162529或者已发表的论文Tetrahedron, 65 (4), 757-764; 2009中描述的步骤制备所有非商购的2-取代的嘧啶醇。

[1065] 通用方案:

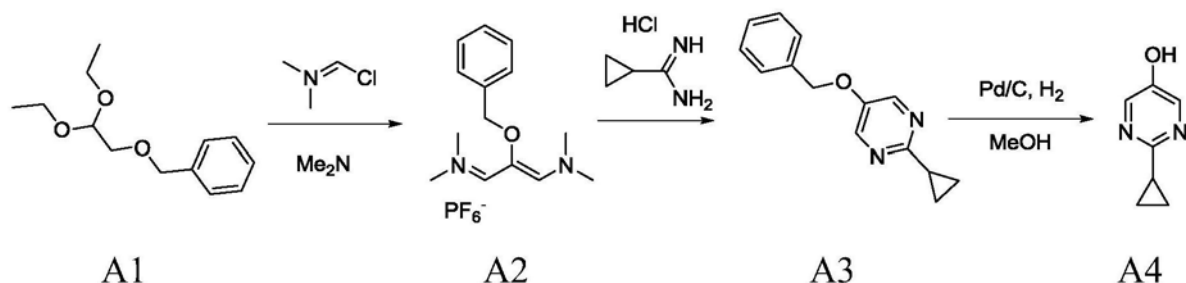
[1066]



[1067]  $R$  = 环丙基, 异丁基,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CHOHCH}_3$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ ,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CHF}_3$

[1068] 实施例5a:

[1069]



[1070] 化合物A2的制备: 在 $0^\circ\text{C}$ 下, 将磷酰氯 (96g, 0.62mol) 加入到无水DMF (46g, 0.62mol) 中, 将混合物在室温下搅拌1小时。然后加入氯仿 (500ml) 和逐滴加入苄氧基乙醛二乙基乙酸酯 (40g, 0.18mol)。一旦完成, 将反应混合物加热回流2.5小时, 然后使其冷却到室温。将该橙色溶液在 $0^\circ\text{C}$ 下缓慢倒入冷水 (500ml) 中, 并将两相混合物搅拌15分钟。将有机相用水 (500ml) 洗涤。将合并的水层滴加到二甲胺盐酸盐 (59g, 0.72mol) 的水 (200ml) 溶液中。通过加入5N的氢氧化钠水溶液将pH调节到8.5, 同时保持温度在 $15^\circ\text{C}$ 左右。将溶液搅拌1小时, 并且加入六氟磷酸钠 (40g, 0.23mol) 的水 (100ml) 溶液。所得沉淀物通过过滤收集, 用水洗涤, 并在高真空下干燥, 得到化合物2 (22g, 产率: 30%), 为淡米色固体, 将其不经任何进一步纯化而用于下一步骤。

[1071]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$ : 7.42–7.39 (m, 5H), 4.74 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.21 (s, 3H)。

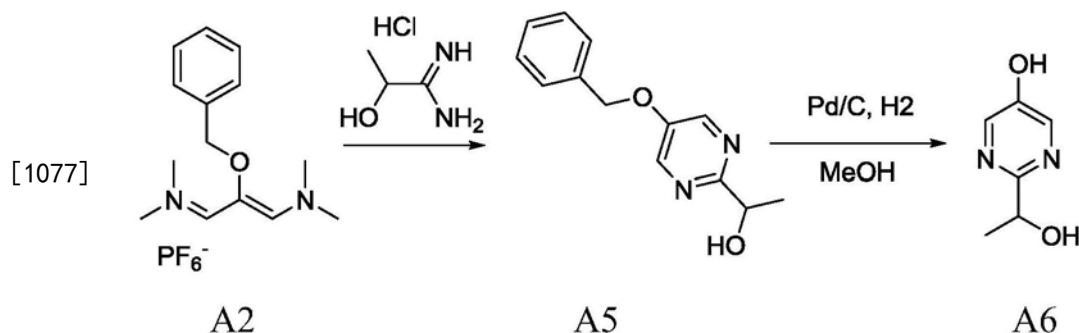
[1072] 化合物A3的制备: 向化合物A2 (14g, 39mmol) 和环丙烷甲脒盐酸盐 (5.65g, 47mmol) 在 $\text{CH}_3\text{CN}$  (100ml) 中的搅拌悬浮液中加入碳酸钾 (16.2g, 117mmol)。将反应混合物在 $90^\circ\text{C}$ 下加热12小时, 然后冷却至室温, 倾入冰水中, 用乙酸乙酯 ( $2 \times 50\text{ml}$ ) 萃取。将有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤并浓缩, 得到化合物A3 (2.5g, 产率: 26%), 为黄色固体。

[1073]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 8.44 (s, 2H), 7.46–7.28 (m, 5H), 5.24 (s, 2H), 2.18–2.12 (m, 1H), 0.99–0.90 (m, 2H), 0.89–0.86 (m, 2H)。

[1074] 化合物A4的制备: 向化合物A3 (3.50g, 15.8mmol) 的MeOH (30ml) 溶液中加入钯碳 10% (350mg), 将混合物在氢气气氛下搅拌4小时。将固体滤出, 将滤液浓缩, 得到化合物A4 (2.0g, 产率: 98%)。

[1075]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ : 10.05 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 2.12-2.05 (m, 1H), 0.93-0.91 (m, 2H), 0.86-0.83 (m, 2H)。LCMS [流动相: 6分钟内 2-60% 乙腈-0.05% TFA, 最后在这些条件下 0.5 分钟] 纯度为 >95%, 保留时间 = 2.564 分钟; MS 计算值: 136.1。MS 实测值: 137.1 ( $[\text{M}+1]^+$ )

[1076] 实施例 5b



[1078] 化合物 A5 的制备: 向化合物 A2 (14g, 39mmol) 和 2-羟基丙脒盐酸盐 (5.65g, 47mmol) 在  $\text{CH}_3\text{CN}$  (100mL) 中的搅拌悬浮液中加入碳酸钾 (16.2g, 117mmol)。将反应混合物在  $90^\circ\text{C}$  下加热 12 小时, 然后冷却至室温, 倾入冰水中, 用乙酸乙酯 ( $2 \times 50\text{mL}$ ) 萃取。将有机层经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并浓缩, 得到化合物 A5 (2.5g, 产率: 26%), 为黄色固体。

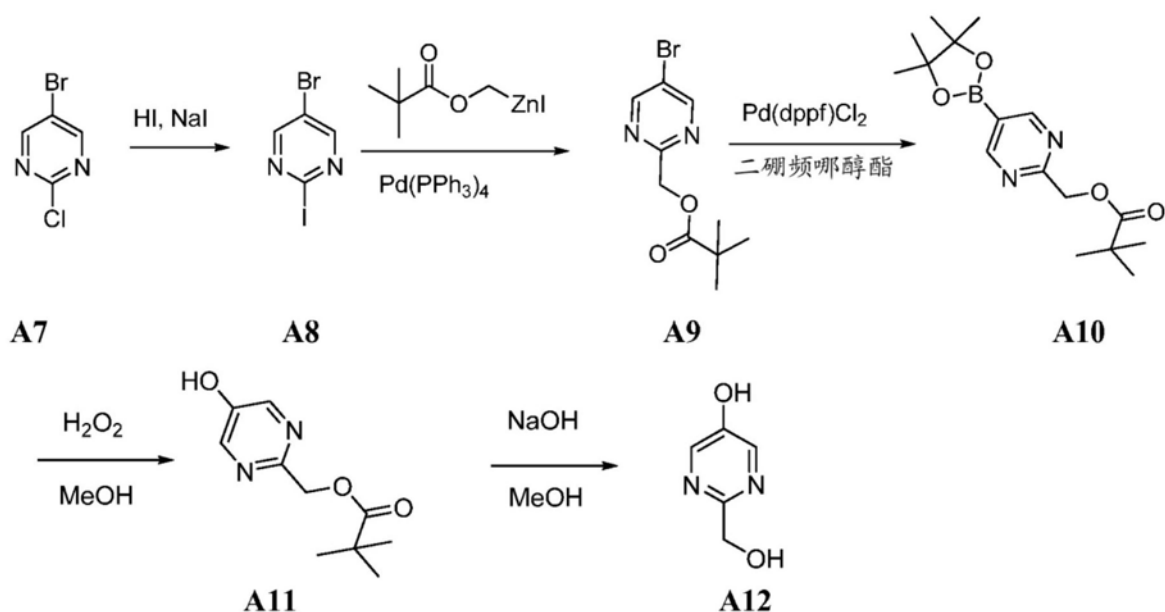
[1079]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 8.84 (s, 2H), 7.48 (m, 3H), 7.37 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.68 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 1.48 (d, 3H)。

[1080] 化合物 A6 的制备: 将化合物 A5 (3.50g, 15.8mmol) 在 MeOH (30mL) 中的溶液中加入钯碳 10% (350mg), 将混合物在氢气氛下搅拌 4 小时。将固体滤出, 将滤液浓缩, 得到化合物 A6 (2.0g, 产率: 98%)。

[1081]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 8.84 (s, 2H), 5.40 (brd, 1H), 4.66 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 1.46 (d, 3H)。LCMS Found: 141.1 ( $[\text{M}+1]^+$ )。

[1082] 实施例 5c

[1083]



[1084] 化合物 A8 的制备: 在室温下向化合物 A7 (50g, 0.26mol) 在 DCM (300mL) 中的溶液中

加入NaI (80g, 0.52mol), 然后加入HI (75g, 0.52mol)。在50℃下搅拌5小时后, 将混合物倾入冰水中, 通过加入固体碳酸氢钠小心地中和直至混合物变为无色。然后将混合物用DCM (2×200ml) 萃取。将有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并浓缩, 得到化合物A8 (60g, 产率: 81%), 为白色固体。

[1085] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 8.54 (s, 2H)。

[1086] 化合物A9的制备: 向化合物A8 (50g, 0.18mol) 的THF (300ml) 溶液中加入Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (11.5g, 0.01mol), 随后加入锌试剂3 (从碘甲基2, 2-二甲基丙酸酯新鲜制备) 在THF (500ml, 0.36mol) 中的溶液并在室温下搅拌12h。然后加入冰水并将混合物用乙酸乙酯 (2×200ml) 萃取。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物。将残余物通过硅胶上的色谱法 (石油醚/乙酸乙酯=10:1) 纯化得到化合物A9 (41g, 产率: 85%), 为黄色固体。

[1087] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 8.75 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 5.06 (s, 1H), 1.28 (s, 9H)。

[1088] 化合物A10的制备: 在氮气气氛下, 向化合物A9 (15.0g, 54.9mmol) 的二恶烷 (100ml) 搅拌溶液中加入双 (频哪醇) 二硼 (17.0g, 65.4mmol), 随后加入Pd (dppf) Cl<sub>2</sub> (2.20g, 2.72mmol) 和KOAc (16g, 163mmol)。将反应混合物在85℃下加热3小时。将黑色悬浮液冷却到室温, 过滤, 浓缩, 得到粗产物。将残余物通过硅胶上的色谱法 (石油醚/乙酸乙酯=15:1) 纯化以得到化合物A10 (15.4g), 为白色固体, 被频哪醇衍生物污染。

[1089] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 8.97 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.28 (s, 9H)。

[1090] 化合物A11的制备: 向化合物A10 (15.6g, 48.7mmol) 的MeOH (100ml) 溶液中加入H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (16.0g, 140mmol)。将混合物在室温下搅拌12小时。加入2N 硫代硫酸钠 (200ml), 并将该混合物用乙酸乙酯 (200ml) 萃取。用2N HCl将水相的pH值调节至4-5; 然后将混合物用乙酸乙酯 (2×200ml) 萃取。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到化合物A11 (9.4g, 产率: 在两个步骤中82%)。

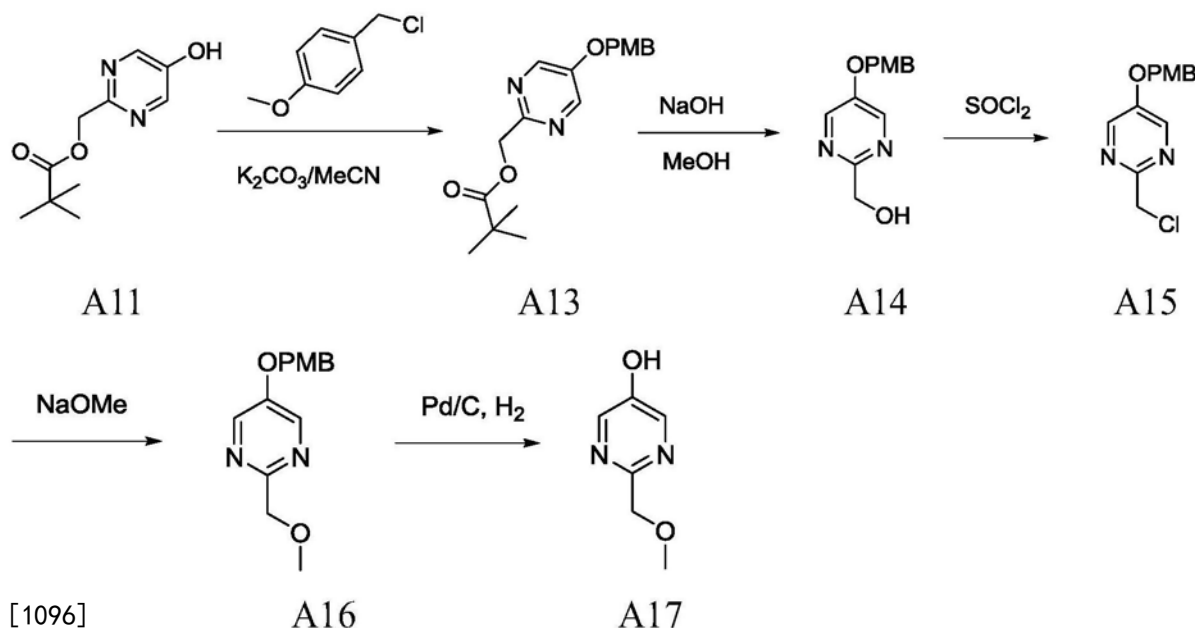
[1091] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ: 10.48 (s, 1H), 8.31 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 1.21 (s, 9H)。

[1092] 化合物A12的制备: 向化合物A11 (10g, 30mmol) 在MeOH (200ml) 中的溶液中加入甲醇钠 (50ml, 甲醇中1M)。在室温下搅拌12小时后, 将混合物倒入水中, 并用乙酸乙酯 (2×200ml) 萃取。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到化合物A12 (7.3g, 产率: 98%), 为白色固体。

[1093] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 8.43 (s, 2H), 7.35 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.93 (d, J=8.8Hz, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.78 (s, 2H)。

[1094] 实施例5d

[1095]



[1096]

[1097] 化合物A13的制备：向化合物A11 (12.3g, 58.5mmol) 在CH<sub>3</sub>CN (100ml) 中的溶液中加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10.5g, 76mmol) 和PMBCl (12g, 76mmol) 并将该混合物在室温下搅拌12小时，并加热至50℃3小时。然后将混合物倾入水中，用乙酸乙酯 (2×200ml) 萃取。将有机层经硫酸钠干燥，过滤并浓缩，通过硅胶上的色谱法 (石油醚/乙酸乙酯=10:1) 纯化残余物以得到化合物A13 (10.0g, 产率:52%)，为白色固体。

[1098] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ: 8.41 (s, 2H), 7.34 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.93 (d, J=8.8Hz, 2H), 5.24 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.26 (s, 9H)。

[1099] 化合物A14的制备：向化合物A13 (10g, 30mmol) 的MeOH (200ml) 溶液中加入甲醇钠 (50ml, 甲醇中1M)。在室温下搅拌12小时后，将混合物倒入水中，并用乙酸乙酯 (2×200ml) 萃取。将有机层经硫酸钠干燥，过滤并浓缩，得到化合物A14 (7.3g, 产率:98%)，为白色固体。

[1100] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ: 8.43 (s, 2H), 7.35 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.93 (d, J=8.8Hz, 2H), 4.78 (s, 2H)。

[1101] 化合物A16的制备：向化合物A14 (15g, 61mmol) 的DCM (200mL) 溶液中加入亚硫酰氯 (10.8g, 91mmol)。在室温下搅拌2小时后，然后将混合物倾入水中，用乙酸乙酯 (2×200ml) 萃取。将有机层经硫酸钠干燥，过滤并浓缩，得到化合物A15 (16g)，为白色固体。向化合物A15 (15g) 的MeOH (200ml) 溶液中加入甲醇钠溶液 (50ml, MeOH中50%)。将混合物在50℃搅拌5小时，然后冷却至室温，浓缩，得到粗产物。将残余物通过硅胶上的色谱法 (石油醚/乙酸乙酯=5:1) 纯化以得到化合物A16 (12.5g, 产率:80%)，为黄色固体。

[1102] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ: 8.45 (s, 2H), 7.34 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.92 (d, J=8.8Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.52 (s, 3H)。

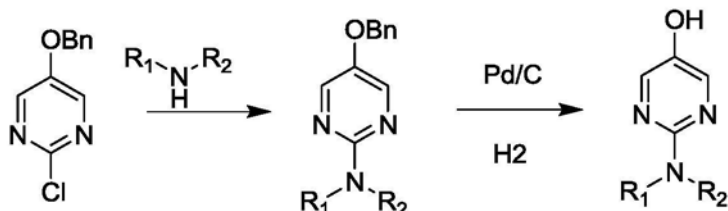
[1103] 化合物A17的制备：向化合物A16 (3.0g) 的MeOH (30ml) 溶液中加入10% 钯炭 (350mg)，将混合物在氢气气氛下搅拌4小时。将固体滤出并将滤液浓缩；将残余物通过硅胶上的色谱法 (石油醚/乙酸乙酯=1:1) 纯化以得到化合物A17 (1.2g, 产率:74%)，为白色固体。



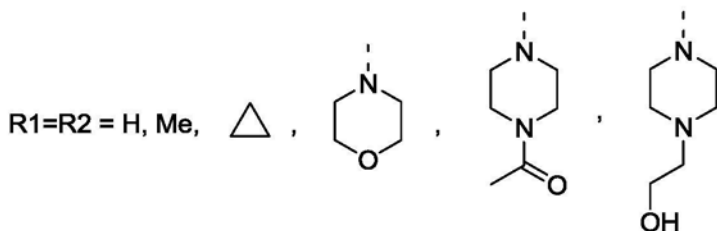
体。

[1104]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$ : 10.45 (s, 1H), 8.33 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.31 (s, 3H)。  
LCMS [流动相: 6分钟内95-5%乙腈-0.02%  $\text{NH}_4\text{Ac}$ , 最后在这些条件下0.5分钟] 纯度为 > 95%, 保留时间 = 3.3分钟; MS 计算值 140.1.1; MS 实测值: 141.1 ( $[\text{M}+1]^+$ )。

[1105] 总体方案:

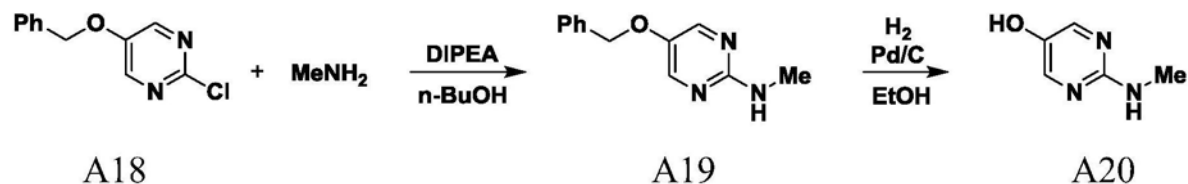


[1106]



[1107] 实施例5e

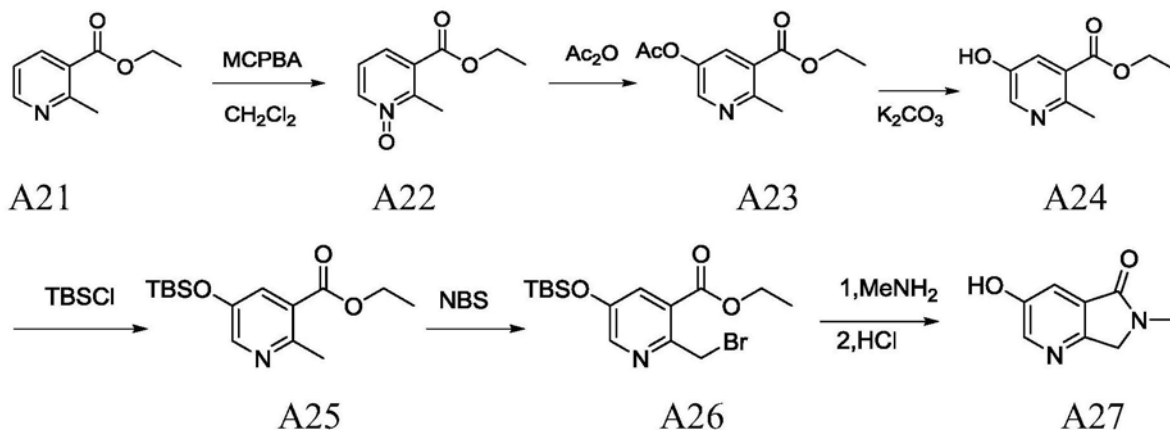
[1108]



[1109] 2-(甲氨基) 嘧啶-5-醇的合成: 5-(苄氧基)-2-氯嘧啶A18 (0.500g, 2.27mmol), 甲胺 (1.25ml, 2.50mmol, MeOH中2.0M溶液) 和DIPEA (0.594ml, 3.41mmol) 在n-BuOH (5.0ml) 中的混合物在100℃下搅拌48小时。在搅拌48小时后, 通过LC/MS检测反应。将所得混合物冷却至23℃, 并减压浓缩。粗物质用柱色谱法 ( $\text{SiO}_2$ , 乙酸乙酯: 正己烷1:1 (v/v)) 纯化以提供5-(苄氧基)-N-甲基嘧啶-2-胺A19 (0.355g, 1.65mmol, 73%), 为无色晶体。LC/MS ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) = 216。钯碳 (0.176g, 0.165mmol, 10.0mol%) 和5-(苄氧基)-N-甲基嘧啶-2-胺A19 (0.355g, 1.65mmol) 在乙醇 (7.0ml) 中的混合物在氢气气氛下在23℃下搅拌20小时。将得到的混合物通过硅藻土过滤并用甲醇 (25mL) 洗涤滤垫。将滤液在减压下浓缩以提供标题化合物2-(甲氨基) 嘧啶-5-醇A20 (0.196g, 1.57mmol, 95%), 为浅黄色固体。LC/MS ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) = 126。

[1110] 实施例5f

[1111]



[1112] 化合物A22的制备:在0℃下,向A21 (50.0g, 0.303mol) 的DCM (200ml) 溶液中加入m-CPBA (80.0g, 0.465mol)。在0℃下搅拌1小时在室温下搅拌过夜后,将混合物倾入冰水中。加入2N NaOH以调节pH至8-9,将所得混合物用DCM (3×200mL) 萃取。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到化合物A22 (50.0g, 产率:91%),为黄色固体。

[1113] 化合物A23的制备:将A22 (50.0g, 0.276mmol) 的乙酸酐 (300mL) 溶液加热至90℃ 1.5小时。然后将混合物浓缩并将残余物倒入冰水中;加入2N NaOH以调节pH至8-9,将所得混合物用乙酸乙酯萃取 (3×100ml)。将有机层经硫酸钠干燥并浓缩,得到固化的,其通过硅胶上的色谱法纯化 (石油醚/乙酸乙酯=5:1) 得到化合物A23 (10.0g, 产率:16%),为黄色油状物。

[1114]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 8.43 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.99 (d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H), 4.41-4.35 (q,  $J=3.2\text{Hz}$ , 3H), 2.83 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.42-4.39 (t,  $J=3.2\text{Hz}$ , 3H)。

[1115] 化合物A24的制备:向A23 (10.0g, 44.8mmol) 在MeOH (300ml) 中的溶液中加入碳酸钾 (12.4g, 89.8mmol)。在室温下搅拌12小时后,将混合物倾入冰水中。加入2N HCl以调节pH至8-9,并将该混合物用乙酸乙酯 (2×100mL) 萃取。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到化合物A24 (8.00g, 产率99%),为黄色固体。

[1116]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$ : 10.0 (s, 1H), 8.18 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.54 (d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H), 4.32-4.26 (q,  $J=3.2\text{Hz}$ , 3H), 2.57 (s, 3H), 1.33-1.29 (t,  $J=3.2\text{Hz}$ , 3H)。

[1117] 化合物A25的制备:向化合物A24 (2.50g, 13.8mmol) 的DCM (50ml) 溶液中加入咪唑 (3.00g, 44.1mmol) 和叔丁基二甲基氯硅烷 (2.50g, 16.7mmol) 并将混合物在室温下搅拌3小时。然后蒸发溶剂,通过色谱纯化残余物 (石油醚/乙酸乙酯=5:1),得到化合物A25 (2.80g, 产率69%),为黄色油状物。

[1118]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 8.12 (d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H), 7.54 (d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H), 4.30-4.26 (q,  $J=3.2\text{Hz}$ , 3H), 2.64 (s, 3H), 1.32-1.28 (t,  $J=3.2\text{Hz}$ , 3H), 0.92 (s, 9H), 0.12 (s, 6H)。

[1119] 化合物A26的制备:向化合物A25 (2.80g, 9.48mmol) 在 $\text{CCl}_4$  (100ml) 中的溶液中加入偶氮二异丁腈 (280mg) 和NBS (1.80g, 10.1mmol),将混合物在70℃下搅拌15小时,然后蒸发溶剂,通过色谱纯化残余物 (石油醚/乙酸乙酯=5:1),得到化合物A26 (1.60g, 产率45%),为黄色油状物。

[1120]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 8.28 (d,  $J=3.2\text{Hz}$ , 1H), 7.68 (d,  $J=3.2\text{Hz}$ , 1H), 4.98 (s,

3H), 4.45-4.40 (q,  $J=3.2\text{Hz}$ , 3H), 1.45-1.42 (t,  $J=2.8\text{Hz}$ , 3H), 1.00 (s, 9H), 0.26 (s, 6H)。

[1121] 化合物A27的制备:向化合物A26 (1.60g, 4.27mmol) 在EtOH (100mL) 中的溶液中加入甲胺的乙醇溶液 (1.24g, 12.0mmol, 30%w/w) 并且在室温下搅拌混合物3小时。然后将溶剂蒸发,并将残余物通过色谱法(石油醚/乙酸乙酯=5:1)纯化,得到化合物A27a (300mg, 产率:25%),为黄色固体。

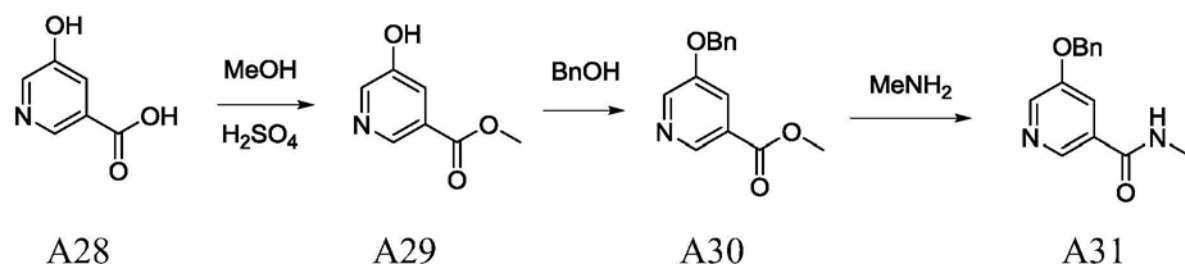
[1122]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ : 8.34 (d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H), 7.43 (d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H), 4.42 (s, 2H), 3.06 (s, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.20 (s, 6H)。

[1123] 向化合物A27a (300mg, 1.14mmol) 的THF (5ml) 溶液中加入6N盐酸 (0.5ml)。在室温下搅拌1小时后,将混合物浓缩至得到化合物A27 (150mg, 产率80%),为黄色固体。

[1124]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ : 10.27 (s, 1H), 8.27 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.32 (d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H), 4.37 (s, 2H), 3.0 (s, 3H)。LCMS流动相:6分钟内从40%水 (0.05% TFA) 和60%  $\text{CH}_3\text{CN}$ 至10%的水 (0.05% TFA) 和90%  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,最后在这些条件下0.5分钟]纯度为>95%,保留时间=3.7分钟;MS计算值:164.1;MS实测值:165.1 ( $[\text{M}+1]^+$ )。

[1125] 实施例5g

[1126]



[1127] 化合物A29的制备:将化合物A28 (25.0g, 180mmol) 和浓硫酸 (10ml) 在 $\text{CH}_3\text{OH}$  (100mL) 中的混合物加热至回流过夜。将混合物浓缩,用 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液 (50mL) 洗涤残余物并用乙酸乙酯 (2 $\times$ 100mL) 萃取。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到化合物A29 (18.7g, 产率:68%)。

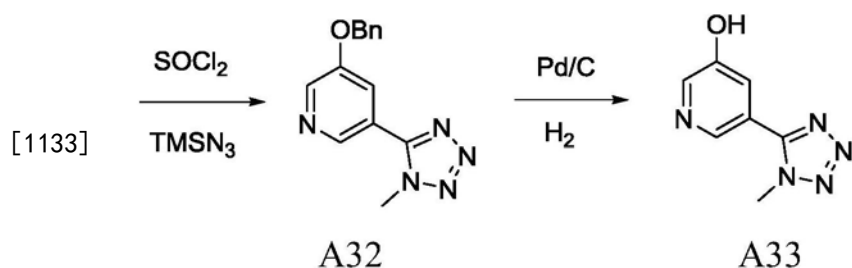
[1128]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ : 10.42 (s, 1H), 8.60 (d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H), 8.36 (d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H), 7.60-7.61 (m, 1H), 3.87 (s, 3H)。

[1129] 化合物A30的制备:将BnOH (3.90g, 36.1mmol, 1.1当量) 和 $\text{PPh}_3$  (17.1g, 65.4mmol, 2.0当量) 加入到化合物A29 (5.00g, 32.7mmol) 在THF (100ml) 中的溶液中,然后在0 $^\circ\text{C}$ 下加入DEAD (6.80g, 39.2mmol, 1.2当量)。将混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂,将残余物通过硅胶上的色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10:1)纯化,得到化合物A30 (5.70g, 产率:71%),为白色固体。

[1130]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 8.83 (d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H), 8.54 (d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H), 7.85-7.86 (m, 1H), 7.27-7.46 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 3.95 (s, 3H)。

[1131] 化合物A31的制备:密封管中的化合物A30 (12.8g, 52.9mmol) 的甲胺醇溶液在70 $^\circ\text{C}$ 下搅拌过夜。然后将混合物冷却至室温,并将溶剂蒸发,得到化合物A31 (12.0g, 产率:100%)。

[1132]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 8.50 (d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H), 8.48 (d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H), 7.73-7.74 (m, 1H), 7.73-7.74 (m, 5H), 6.16 (s, 1H), 3.15 (s, 2H), 3.04 (d,  $J=4.4\text{Hz}$ , 3H)。



[1134] 化合物A32的制备:化合物A31 (11.0g, 45.5mmol) 的SOCl<sub>2</sub> (100mL) 溶液加热至回流4小时。然后,SOCl<sub>2</sub>在真空下除去并将残余物溶解在MeCN (200mL) 中。缓慢加入TMSN<sub>3</sub> (12.5g, 90.0mmol, 2.0当量), 将混合物在90℃下搅拌3小时。然后将溶剂蒸发,并将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=2:3)纯化,得到化合物A32 (9.50g, 产率:78%)。

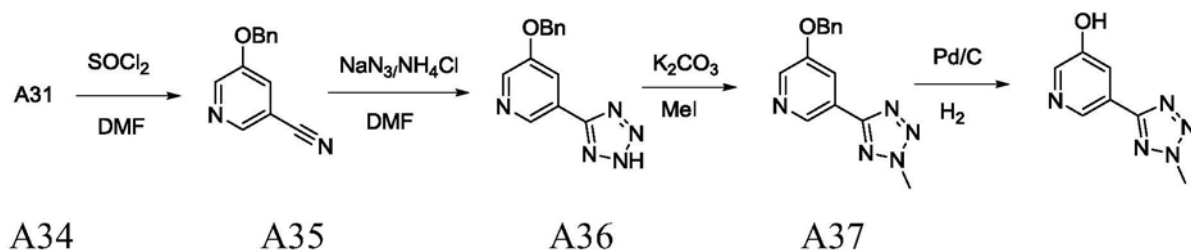
[1135] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 8.59 (d, J=2.8Hz, 1H), 8.56 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.68-7.69 (m, 1H), 7.3-7.46 (m, 5H), 5.21 (s, 2H), 4.17 (s, 3H)。

[1136] 化合物A33的制备:向化合物A32 (5.00g, 18.7mmol) 的CH<sub>3</sub>OH (100ml) 溶液中加入Pd(OH)<sub>2</sub> (0.50g), 将混合物在室温H<sub>2</sub>气氛下搅拌3H。将固体滤出,将滤液浓缩,得到化合物A33 (1.60g, 产率:48%)。

[1137] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ: 10.56 (s, 1H), 8.49 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.36 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.61-7.62 (m, 1H), 4.19 (s, 3H)。

[1138] 实施例5h

[1139]



[1140] 化合物A34的制备:在0℃下,将亚硫酰氯 (15.0g, 107mmol) 添加至DMF (200ml) 中,并将该混合物在0℃下搅拌30分钟,然后A31 (12.2g, 53.5mmol) 加入到混合物中,并在0℃下搅拌1小时。然后将反应混合物倾入冰水中,用乙酸乙酯 (2×100mL) 萃取。将有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩,得到化合物A34 (11.5g, 产率:100%)。

[1141] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 8.57 (d, J=2.8Hz, 1H), 8.48 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.45-7.39 (m, 6H), 5.15 (s, 2H)。

[1142] 化合物A35的制备:向A34 (12.0g, 57.1mmol) 的DMF (200ml) 溶液中加入氯化铵 (5.20g, 97.1mmol) 和NaN<sub>3</sub> (6.31g, 97.1mmol)。将所得混合物加热至100℃14小时,冷却至室温,倾入冰水中,加入2N盐酸以调节pH至3-4,并用乙酸乙酯 (2×100mL) 萃取。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到化合物A35 (13.0g, 产率:90%)。

[1143] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ: 8.82 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.57 (d, J=2.8Hz, 1H), 8.04-8.02 (m, 1H), 7.52-7.35 (m, 5H), 5.30 (s, 2H)。

[1144] 化合物A36的制备:将化合物A35 (7.00g, 27.7mmol) 溶解在丙酮 (150ml) 中,碳酸钾 (5.70g, 41.2mmol) 加入到混合物中,并在室温下搅拌20分钟,然后加入碘甲烷 (5.89g, 41.2mmol) 到混合物中,并加热至45℃1小时,冷却到室温,倾入冰水中,用乙酸乙酯 (2×

100mL) 萃取。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗产物,通过硅胶色谱法纯化残余物(石油醚/乙酸乙酯=3:1),得到化合物A36(4.5g,产率:61%),为白色固体。

[1145]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 8.97 (d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H), 8.48 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 8.00–7.99 (m, 1H), 7.47–7.26 (m, 5H), 5.19 (s, 2H), 4.43 (s, 3H)。

[1146] 化合物A37的制备:向化合物A36(7.5g, 28.0mmol)的 $\text{CH}_3\text{OH}$ (100ml)溶液中加入 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (500mg),将混合物在室温 $\text{H}_2$ 气氛下搅拌3h。将固体滤出,将滤液浓缩,得到化合物A37(4.3g,产率:87%)。LC-MS:  $M+1$ : 178.16。

[1147]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$ : 10.42 (s, 1H), 8.68 (d,  $J=1.6$ , 1H), 8.28 (d,  $J=2.8$ , 1H), 7.74–7.73 (m, 1H), 4.45 (s, 3H)。

[1148] 实施例6

[1149] B部分:

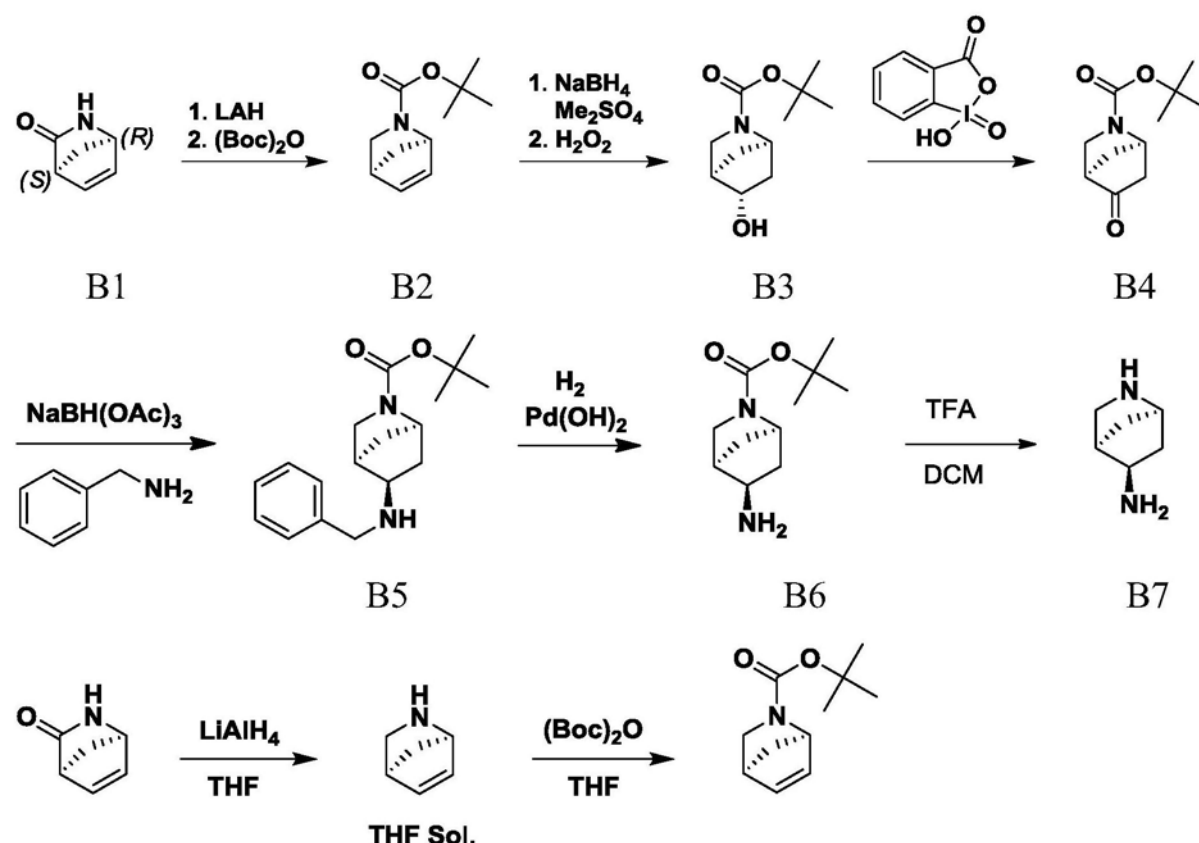
[1150] 独特的 $\text{R}^4$ 片段的合成

[1151] 实施例6a

[1152] (1R,4R,5R)叔丁基5-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸酯的不对称合成

[1153] 总体方案:

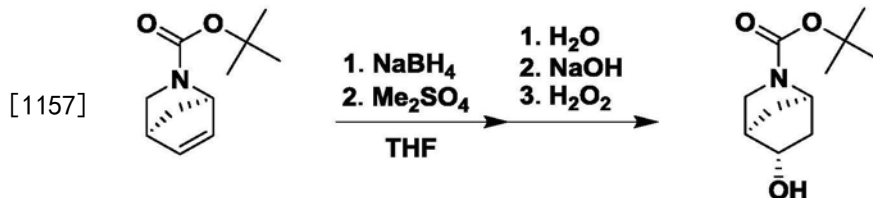
[1154]



[1155] (1R,4S)叔丁基2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-烯-2-羧酸酯(B2)

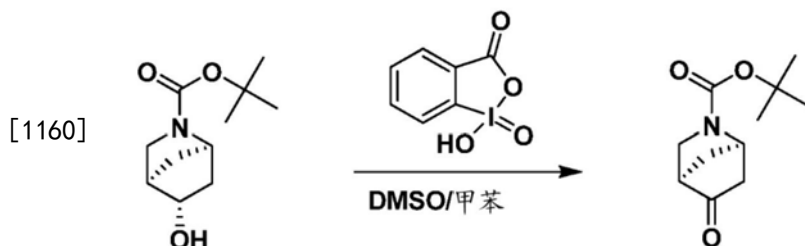
[1156] 在氮气气氛下,在 $0^\circ\text{C}$ 下,将溶于无水THF(15.0ml)中的(1R)-(-)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-烯-3-酮(5.00g, 45.8mmol, ee值=99%)慢慢地加入到氢化铝锂(57.3ml, 57.3mmol, THF中的1M溶液)的无水THF(35.0ml)溶液中。在成功完成加入后,将混合物在 $23^\circ\text{C}$ 下搅拌3小时,然后在 $60^\circ\text{C}$ 下加热12小时。将所得非均相混合物冷却至 $0^\circ\text{C}$ 和通过注射器

将H<sub>2</sub>O (5.00ml) 小心地加入到混合物中。白色悬浮液通过硅藻土过滤助剂过滤并且滤垫用无水二乙醚 (50.0ml) 洗涤。然后将滤液用 (Boc)<sub>2</sub>O (15.0g, 68.7mmol) 处理和在23℃下搅拌24小时。将混合物真空浓缩, 粗产物经柱色谱 (SiO<sub>2</sub>, 乙酸乙酯: 正己烷1:7 (v/v)) 纯化得到标题化合物B2, 为无色晶体。(溶剂通过旋转蒸发蒸发后, 所得无色油状物在23℃下迅速结晶)。



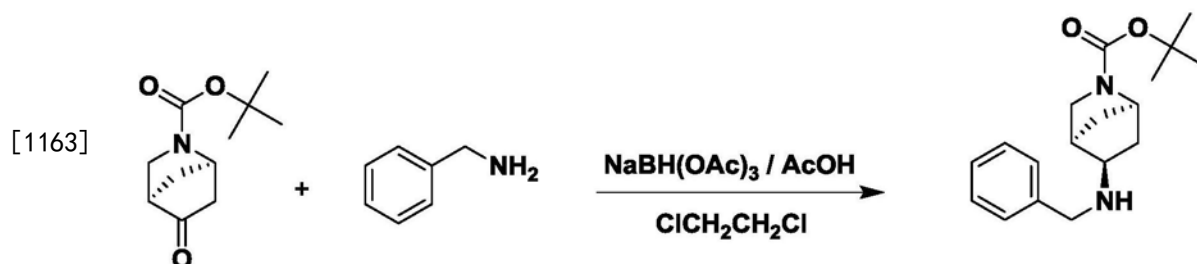
[1158] (1R,4R,5S)-叔丁基-5-羟基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸酯 (B3)

[1159] 在氮气气氛下, 在23℃下, 将 (1R,4S)-叔丁基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-烯-2-羧酸酯 (1.50g, 7.68mmol) 和硼氢化钠 (0.24g, 6.30mmol) 在THF (9.5ml) 中的混合物搅拌0.5小时。在搅拌0.5小时后, 将混合物温热至35℃, 然后通过注射器逐滴加入溶解在THF (2.0mL) 中的硫酸二甲酯 (0.57ml, 6.30mmol)。将所得混合物在35℃下搅拌4小时, 然后冷却至0℃, 并通过逐滴加入H<sub>2</sub>O (5.0mL) 淬灭。氢氧化钠溶液 (15.0ml, 15.0mmol, 氢氧化钠的1M溶液) 在0℃下加入, 随后加入过氧化氢 (0.96ml, H<sub>2</sub>O中30wt.%)。将混合物温热至23℃并搅拌额外的1小时。将所得无色溶液用二乙醚 (75.0ml) 稀释, 分离有机层, 用盐水 (50.0mL) 洗涤, 并用硫酸镁干燥。将混合物通过旋转蒸发浓缩, 并通过柱色谱法 (SiO<sub>2</sub>, 乙酸乙酯: 正己烷1:1 (v/v)) 纯化作为粗产物的所得无色油状物以提供标题化合物B3 (1.00g, 4.69mmol, 61%), 为无色油状物。



[1161] (1R,4R)-叔丁基5-氧代-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸酯 (B4)

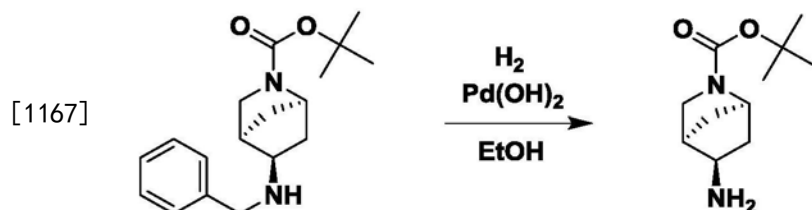
[1162] 在23℃下, 在氮气气氛下, 将2-碘酰基苯甲酸 (3.43g, 5.52mmol, 45wt. % (SIBX)) 加入到溶解于二甲亚砜 (5.0mL) 和甲苯 (10.0mL) 中的 (1R,4R,5S)-叔丁基5-羟基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸酯 (0.87g, 4.09mmol) 的溶液中。将混合物在60℃下搅拌3小时并冷却至23℃。将所得混合物用饱和碳酸钠处理 (水溶液) (50.0mL), 在减压下过滤以除去白色固体。将滤液用乙酸乙酯 (75.0ml × 3) 萃取, 并用盐水洗涤有机萃取物, 用硫酸镁干燥并真空浓缩。用柱色谱 (SiO<sub>2</sub>, 乙酸乙酯: 正己烷1:2 (v/v)) 纯化作为无色油状物的粗物质以提供标题化合物B4 (0.62g, 2.91mmol, 71%), 为白色固体。



[1164] (1R,4R,5R)-叔丁基5-(苄基氨基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸酯(B5)

[1165] 在氮气气氛下,在23℃,将三乙酰氧基硼氢化钠(23.4g,105mmol)和冰醋酸(4.66g,77.6mmol)加入到(1R,4R)-叔丁基5-氧代-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸酯(16.4g,77.6mmol)和苄胺(8.32g,77.6mmol)的1,2-二氯乙烷(250ml)溶液中。将得到的混合物在23℃下搅拌5小时,然后用饱和碳酸氢钠(水溶液)(300mL)淬灭。混合物用乙酸乙酯(350ml×3)萃取并用盐水洗涤有机萃取物,用硫酸镁干燥并真空浓缩。粗物质用柱色谱(SiO<sub>2</sub>,乙酸乙酯:正己烷9:1(v/v))纯化以提供标题化合物B5(20.0g,66.1mmol,85%),为无色油状物。

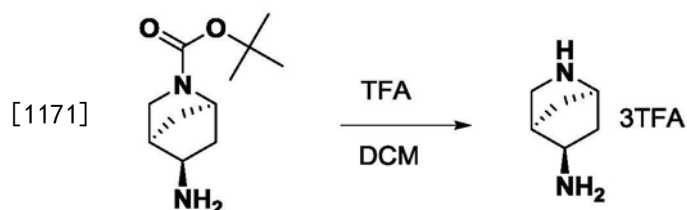
[1166] <sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ7.35-7.27(m,5H),4.21(s,0.5H),4.08(s,0.5H),3.80-3.68(m,2H),3.58(d,J=10.0Hz,1H),3.28-3.22(m,1H),3.20-3.11(m,1H),2.62(m,1H),2.05-1.97(m,1H),1.76-1.69(m,1H),1.55-1.51(m,1H),1.48(s,9H),1.30-1.14(m,1H)。



[1168] (1R,4R,5R)-叔丁基5-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸酯(B6)

[1169] 在氢气气氛下,在23℃,将氢氧化钡(4.30g,6.12mmol,10.0mol%,20wt.%碳,50%湿)和(1R,4R,5R)-叔丁基5-(苄基氨基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸酯(18.5g,61.2mmol)在乙醇(100ml)中的混合物搅拌36小时。将得到的混合物通过硅藻土过滤并且滤垫用乙酸乙酯(500ml)洗涤。将滤液在减压下浓缩以提供标题化合物B6(12.8g,60.3mmol,99%),为无色晶体。

[1170] <sup>1</sup>H NMR(300MHz,MeOD):δ4.11(s,1H),3.56-3.51(m,1H),3.43-3.39(m,1H),3.18-3.15(m,1H),2.49(bs,1H),2.14-2.05(m,1H),1.74-1.68(m,1H),1.61(d,J=10.0Hz,1H),1.48(s,9H),1.18-1.10(m,1H)。

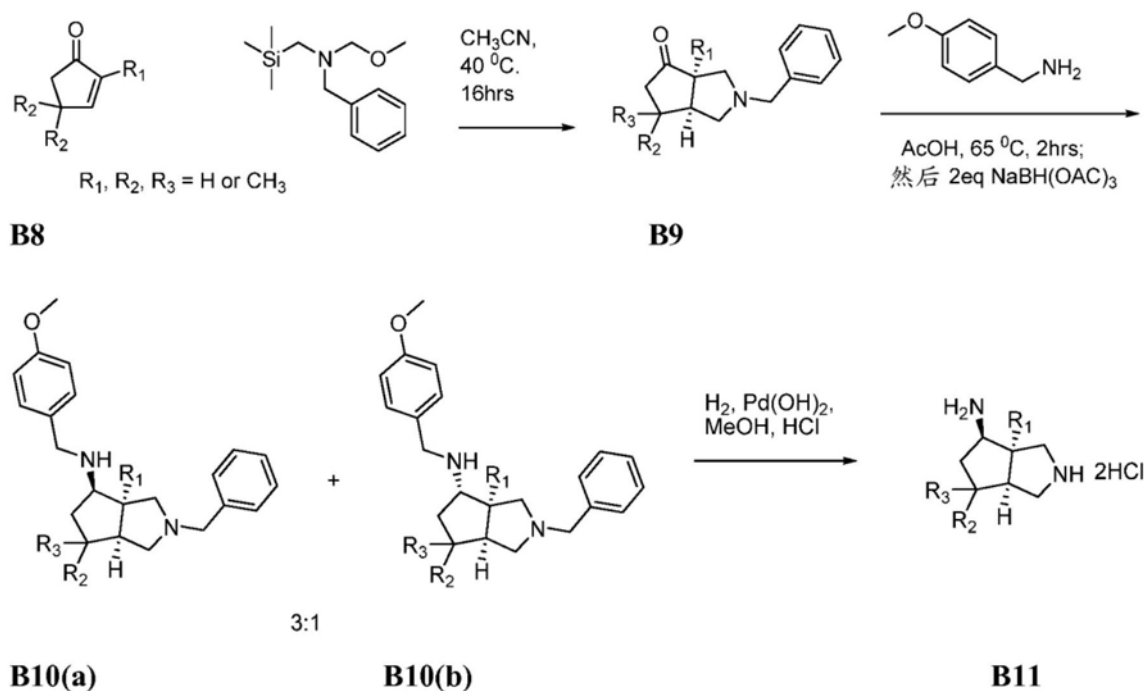


[1172] (1R,4R,5R)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-胺(B7)的制备:向CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10ml)中的Boc保护的胺(200mg,0.94mmol)中滴加TFA(5ml),将混合物在室温下搅拌10分钟。在真空下除去溶剂并且该胺(100mg,99%)无需进一步纯化即用于反应。

[1173] 实施例6b

[1174] 八氢环戊二烯[c]吡咯-4-胺的合成:

[1175]



[1176] (3aR,6aS)-2-苄基六氢环戊二烯[c]吡咯-4-(5H)-酮 (B9): 向N-甲氧基甲基-N-(三甲基甲硅烷基)苄基胺 (50g, 0.21mol) 的乙腈 (134ml) 溶液中加入2-环戊烯-1-酮。将混合物在氩气下在45℃下搅拌过夜。将溶剂通过旋转蒸发除去后,将残留物通过C18柱色谱法纯化以得到标题化合物,为透明油状物 (30g, 66.4%)。通过手性HPLC拆分手性,以得到所需的对映体 (B9), ee>99%。

[1177] (3aR,4R,6aS)-2-苄基-N-(4-甲氧基苄基)八氢环戊二烯[c]吡咯-4-胺B10(a)和B10(b): 向化合物 (B9) (2.9g, 13.43mmol) 的乙酸 (25ml) 溶液中加入4 Å 分子筛 (5.7g) 和4-甲氧基苄胺 (2.76g, 20.15mmol)。将混合物在75℃下搅拌一小时后,向其内按份加入总共1.2当量 (在每20分钟间隔内285mg, 1.35mmol) 的三乙氧基硼氢化钠。在75℃下继续反应至室温过夜。滤出分子筛并用MeOH洗涤。将溶液通过旋转蒸发浓缩,得到的残留物通过C18柱色谱纯化。合并收集的洗脱液的pH值由碳酸钠调节至弱碱性,并用DCM萃取 (150ml × 3)。将合并的有机层用硫酸钠干燥并通过旋转蒸发浓缩以得到标题产物B10(a), 为黄色油状物 (2.56g, 56.7%)。

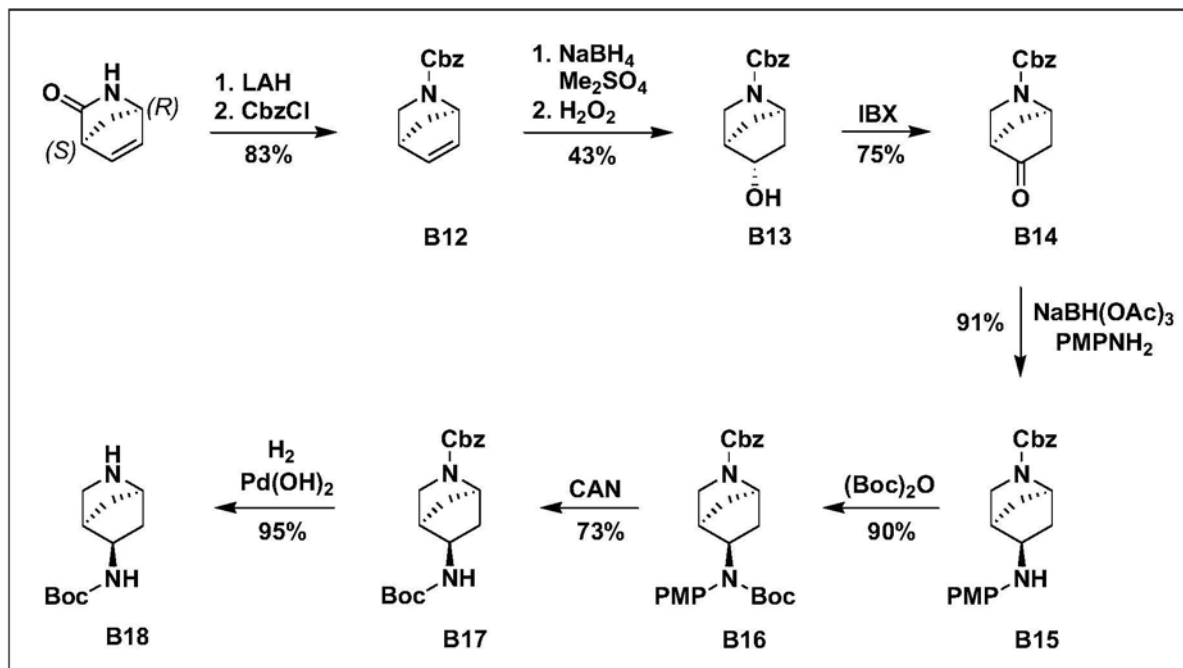
[1178] (3aR,4R,6aS)-八氢环戊二烯[c]吡咯-4-胺盐酸盐 (B11): 向化合物B10(a) (2.56g, 7.61mmol) 的MeOH (100ml) 溶液中加入20%碳-50%水上的Pd(OH)<sub>2</sub> (2g), 接着缓慢加入浓HCl 37% (3g)。来自双层气球的氢气鼓泡通过反应混合物16小时。滤出钯碳并用MeOH洗涤 (10ml)。将滤液通过旋转蒸发浓缩并且过量的HCl通过甲醇-甲苯共沸除去,得到标题化合物 (B11), 为浅黄色的HCl盐 (1.51g, 100%产率)。

[1179] 实施例6c

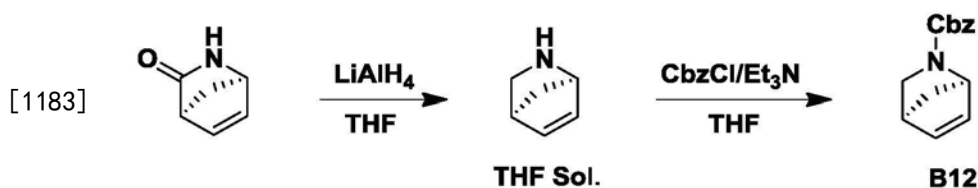
[1180] (1R,4R,5R)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基氨基甲酸叔丁酯的不对称合成



[1181]

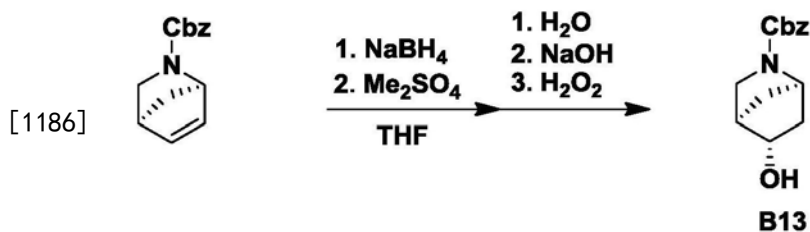


[1182] (1R,4R,5R)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基氨基甲酸叔丁酯的不对称合成



[1184] (1R,4S)-苄基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-烯-2-羧酸酯 (B12)

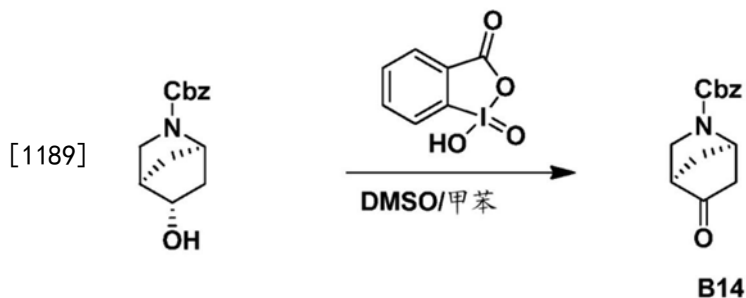
[1185] 在氮气气氛下,在0℃下,溶于无水THF (45.0ml) 中的 (1R)-(-)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-烯-3-酮 (5.00g, 45.8mmol, ee值=99%) 慢慢地加入到氢化铝锂 (28.7ml, 57.3mmol, THF中的2M溶液) 的无水THF (50.0mL) 溶液中。在已成功完成加入后,将混合物在23℃下搅拌3小时,然后在60℃下加热24小时。将所得非均相混合物冷却至0℃和并且将H<sub>2</sub>O (5.00ml) 小心地通过注射器加入到混合物中。将白色悬浮液通过硅藻土过滤助剂过滤并且滤垫用无水THF (250.0ml) 洗涤。滤液作为澄清溶液冷却至0℃,然后用三乙胺 (12.8ml, 91.6mmol) 和CbzCl (10.3ml, 68.7mmol) 依次处理。将包括白色沉淀的所得的非均相混合物缓慢温热至23℃并搅拌48小时。将白色沉淀物减压过滤,将得到的澄清溶液在真空中浓缩。用柱色谱 (SiO<sub>2</sub>, 乙酸乙酯:正己烷1:4 (v/v)) 纯化粗物质,其为淡黄色油状物,得到标题化合物B12 (8.68g, 37.9mmol, 83%),其为无色油状物。



[1187] (1R,4R,5S)-苄基-5-羟基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸酯 (B13)

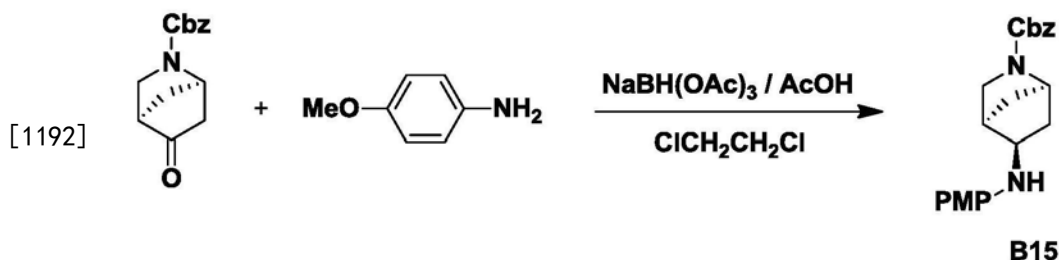
[1188] 在氮气气氛下,在23℃下,将 (1R,4S)-苄基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-烯-2-羧酸

酯(8.679g, 37.86mmol)和硼氢化钠(1.17g, 31.0mmol)在THF(60.0ml)中的混合物搅拌0.5小时。搅拌0.5小时后,将混合物温热至35℃,然后通过注射器滴加溶解于THF(2.0mL)中的硫酸二甲酯(2.93ml, 31.0mmol)(注:由于气体逸出,故缓慢加入硫酸二甲酯)。将所得非均相混合物在35℃下搅拌4小时,然后冷却至0℃,并通过逐滴加入H<sub>2</sub>O(5.0mL)淬灭。在0℃下加入氢氧化钠溶液(80.0ml, 80.0mmol, 氢氧化钠的1M溶液),之后加入过氧化氢(5.0ml, H<sub>2</sub>O中30wt.%)。将混合物温热至23℃并搅拌额外的1小时。将所得的无色溶液用乙酸乙酯(250ml)稀释,将有机层分离,用盐水(150ml)洗涤和用硫酸镁干燥。将混合物通过旋转蒸发浓缩,将所得作为粗产物的无色油状物通过柱色谱法(SiO<sub>2</sub>, 乙酸乙酯:正己烷1:1(v/v))纯化,得到标题化合物B13(4.02g, 16.3mmol, 43%),其为无色油状物。



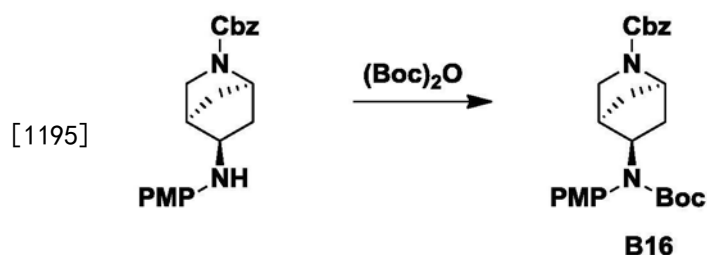
[1190] (1R,4R)-苄基-5-氧代-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸酯(B14)

[1191] 在氮气气氛下,在23℃下,将2-碘酰基苯甲酸(13.7g, 22.0mmol, 45wt.%(SIBX))加入到(1R,4R,5S)-苄基-5-羟基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸酯(4.02g, 16.3mmol)溶解于二甲亚砜(20.0ml)和甲苯(40.0ml)中的溶液中。将混合物在60℃下搅拌3小时30分钟,然后冷却至23℃。将所得非均相混合物用饱和碳酸钠(水溶液)(250mL)处理,并减压过滤以除去白色固体。将滤液用乙酸乙酯(250ml×3)萃取,并用盐水洗涤有机萃取物,用硫酸镁干燥并真空浓缩。通过柱色谱(SiO<sub>2</sub>, 乙酸乙酯:正己烷1:2(v/v))纯化作为无色油状物的粗物质以得到标题化合物B14(2.99g, 12.2mmol, 75%),其为无色油状物。



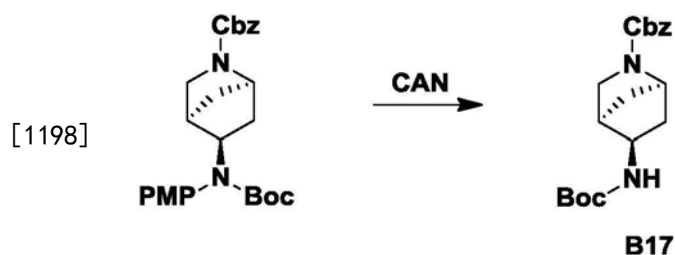
[1193] (1R,4R,5R)-苄基-5-(4-甲氧基苯基氨基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸酯(B15)

[1194] 在氮气气氛下,在23℃下,将三乙酰氧基硼氢化钠(0.904g, 4.05mmol)和冰醋酸(0.180g, 3.00mmol)加入到(1R,4R)-苄基-5-氧代-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸酯(0.736g, 3.00mmol)和对茴香胺(0.370g, 3.00mmol)在1,2-二氯乙烷(10.0ml)中的溶液中。将所得混合物在23℃下搅拌3小时。将该非均相混合物冷却至0℃,并用饱和碳酸氢钠(水溶液)(150mL)淬灭。混合物用乙酸乙酯(200ml×3)萃取,并用盐水洗涤有机萃取物,用硫酸镁干燥并真空浓缩。用柱色谱(SiO<sub>2</sub>, 乙酸乙酯:正己烷1:2(v/v))纯化作为澄清的黄色油状物的粗物质,得到标题化合物B15(0.964g, 2.73mmol, 91%),为白色固体。



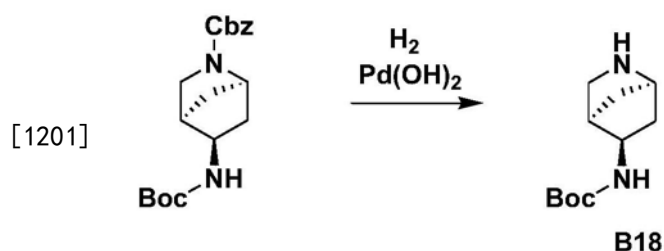
[1196] (1R,4R,5R)-苄基5-(叔丁氧基羰基(4-甲氧基苯基)氨基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸酯(B16)

[1197] 在氮气气氛下,在23℃下,将(1R,4R,5R)-苄基5-(叔丁氧基羰基(4-甲氧基苯基)氨基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸酯(0.352g,1.00mmol)和KHMDS(1.30ml,1.30mmol)在无水THF(15.0ml)中的混合物搅拌15分钟。将所得绿色混合物用(Boc)<sub>2</sub>O(0.470g,2.15mmol)处理,然后在23℃下搅拌16小时。将混合物在减压下浓缩以提供黄色油状物。粗物质用柱色谱(SiO<sub>2</sub>,乙酸乙酯:正己烷1:2(v/v))纯化以得到标题化合物B16(0.408g,0.901mmol,90%),其为无色油状物。



[1199] (1R,4R,5R)-苄基5-(叔丁氧基羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸酯(B17)

[1200] 在氮气气氛下,在0℃下,将溶解在H<sub>2</sub>O(5.0ml)中的硝酸高铈铵(1.73g,3.15mmol)加入到(1R,4R,5R)-苄基5-(叔丁氧基羰基(4-甲氧基苯基)氨基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸酯(0.408g,0.901mmol)的乙腈(25mL)溶液中。将所得混合物在0℃下搅拌1小时,然后用H<sub>2</sub>O(100mL)稀释,用乙酸乙酯(150ml×3)萃取。将合并的有机相用1N Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>(75ml)洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥和真空浓缩。粗物质用柱色谱(SiO<sub>2</sub>,乙酸乙酯:正己烷1:2(v/v))纯化,得到标题化合物B17(0.229g,0.661mmol,73%),其为无色油状物。



[1202] (1R,4R,5R)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-羧酸叔丁酯(B18)

[1203] 在氢气气氛下,在23℃下,将氢氧化钡(0.015g,0.022mmol,10.0mol%,20wt.%碳,50%湿)和(1R,4R,5R)-苄基5-(叔丁氧基羰基氨基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸酯(0.077g,0.222mmol)在乙醇(5.0mL)中的混合物搅拌3小时30分钟,。将得到的混合物通过硅藻土过滤并且滤垫用乙酸乙酯(100ml)洗涤。将滤液在减压下浓缩以提供标题化合物B18(0.045g,0.212mmol,95%),其为无色油状物。

[1204] <sup>1</sup>H NMR(300MHz,MeOD): δ3.89(d,J=11.2Hz,1H),3.42(s,1H),3.01(d,J=

10.4Hz, 1H), 2.74–2.69 (m, 1H), 2.58 (bs, 1H), 2.12–2.02 (m, 1H), 1.64 (s, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.19–1.13 (m, 1H)。

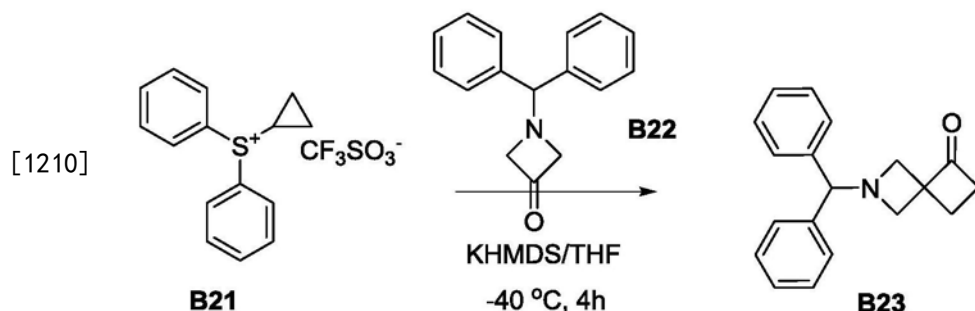
[1205] (S)-(2-氮杂螺[3.3]庚烷-5-基)氨基甲酸叔丁酯的不对称合成:



[1207] 2-甲基环丙基二苯基硫三氟甲烷磺酸酯 (B21) 的合成

[1208] 将苯基亚砷 (20.0g, 9.9mmol, 1.0当量) 的DCM (200mL) 溶液冷却至-78℃, 并用三甲基硅烷三氟甲磺酸酯 (23ml, 12.0mmol, 1.2当量) 经5分钟逐滴处理。将溶液在-78℃下搅拌另外的30分钟之后, 将溶液温热至0℃并保持该温度30分钟。将反应混合物再冷却至-78℃, 并用环丙基溴化镁在THF中的1.0M溶液 (200mL, 20.0mmol, 2.0当量) 逐滴处理。在-78℃下另外的30分钟之后, 将反应混合物温热至0℃并保持在此温度30分钟。将反应混合物用3%的含水三氟甲磺酸 (300ml) 淬灭并用乙醚稀释。将有机层用额外的三氟甲磺酸 (600mL) 洗涤。用氯仿萃取合并的含水级分, 用硫酸钠干燥并浓缩, 得到20g的粗产物, 为黄色油状物, 其不用进一步纯化而直接用于下一步骤。

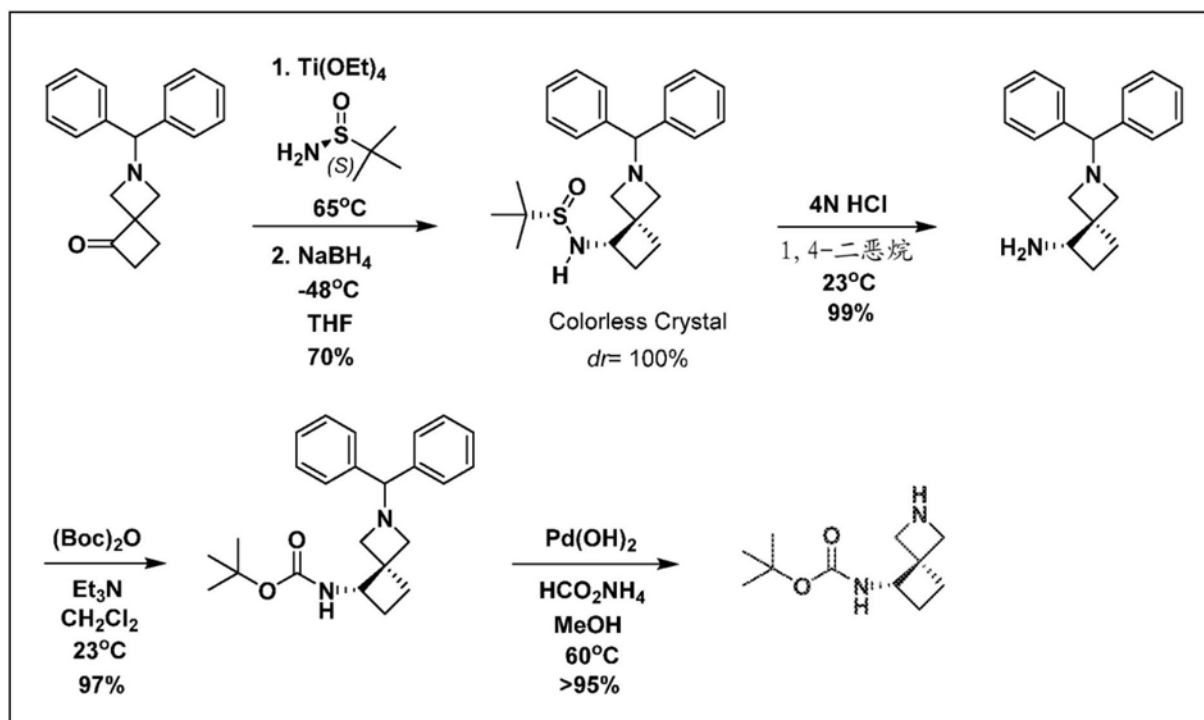
[1209] 6-(二苯基甲基)-6-氮杂螺[3.3]庚烷-1-酮 (B23) 的合成



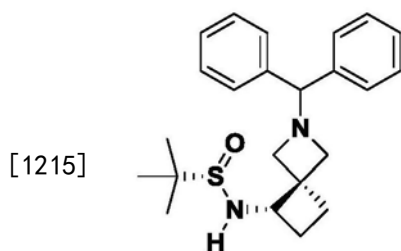
[1211] 在氮气气氛下, 低于-70℃的温度, 向B23 (100g, 266mmol, 1.0当量) 在1800ml THF的溶液中加入KHMDS (330ml, 293mmol, 1.1当量)。将黄色-橙色悬浮液搅拌30分钟, 然后加入化合物4 (63.0g, 266mmol, 1.0当量) 的250ml THF溶液。将反应物在-40℃下搅拌4小时, 然后温热至室温。加入LiI (21g, 157.5mmol, 0.5当量)。将反应加热至50℃过夜, 然后用水 (500ml) 淬灭。将混合物用EA (1500ml) 萃取三次。将合并的有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 然后浓缩, 得到60g粗油状物。该油状物通过硅胶柱纯化, 得到18g白色固体 (Y=24%)。

[1212] <sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ2.17 (t, J=8.0Hz, 2H), 2.89 (t, J=8.8Hz, 2H), 3.17 (d, J=7.6Hz, 2H), 3.22 (d, J=7.6Hz, 2H), 4.36 (s, 1H), 7.17 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.27 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.40 (d, J=7.6Hz, 2H)。

[1213]



[1214] (S)-N-((S)-2-二苯甲基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-5-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (6) 的合成

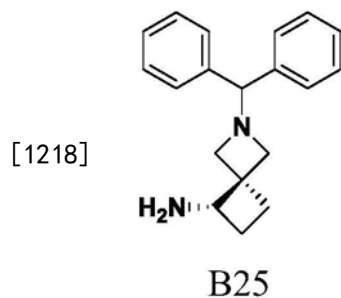


[1215]

B24

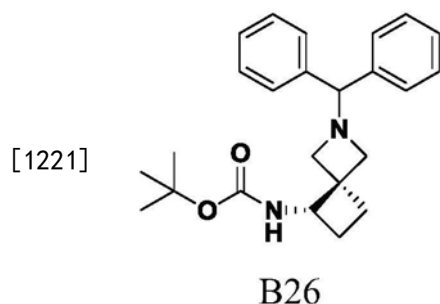
[1216] 在氮气气氛下,在23℃下,向2-二苯甲基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-5-酮(50.0mmol, 180mmol)和Ti(OEt)<sub>4</sub>(90.0ml, 343mmol, Sigma-Aldrich公司;工业级)的无水THF(360ml)溶液中加入(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(20.7g, 171mmol)。将反应混合物在65℃下加热5小时,并通过LC/MS监测。完成后,将混合物首先冷却至23℃,然后是-48℃。将NaBH<sub>4</sub>(22.2g, 586mmol)在氮气下历时30分钟缓慢加入到混合物中。在已成功完成加入后,将混合物在-48℃下搅拌2小时,并通过LC/MS检测。该粗物质的非对映选择性通过HPLC分析测定为90:10。将反应混合物温热至0℃,然后滴加MeOH直至气体不再逸出。盐水(360ml)缓慢加入到剧烈搅拌的混合物中。将所得白色悬浮液通过硅藻土塞过滤,将滤饼用EtOAc洗涤(300ml×3)。将滤液用盐水(350ml×2)洗涤,然后将水层用EtOAc(500ml×3)萃取。合并的有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤,并真空浓缩。通过柱色谱法(SiO<sub>2</sub>, 正己烷:EtOAc 20:80 (v/v))纯化作为黄色油状物的粗物质得到(S)-N-((S)-2-二苯甲基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-5-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(48.0g, 126mmol, 70%),其为无色结晶固体。柱色谱纯化后,通过LC/MS和<sup>1</sup>H NMR分析测定标题化合物的非对映体过量(de)为99.9%。

[1217] (S)-2-二苯甲基-2-氮杂螺[3.3]庚-5-胺(B25)的合成



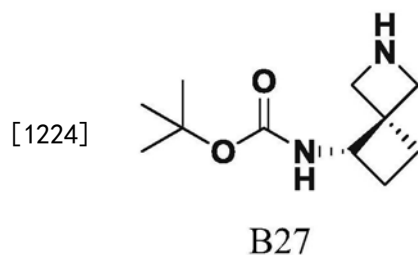
[1219] 在氮气气氛下,在23℃,将4N HCl (156ml,622mmol,Sigma-Aldrich公司)缓慢加入到(S)-N-(S)-2-二苯甲基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-5-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(47.6g,124.4mmol)的无水1,4-二恶烷(1250ml)中。在23℃下搅拌3小时后,将得到的白色沉淀物混合物在减压下浓缩,得到(S)-2-二苯甲基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-5-胺(99%),其为白色固体。该粗产物无需进一步纯化直接用于下一反应。

[1220] (S)-(2-二苯甲基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-5-基)氨基甲酸叔丁酯(B26)的合成



[1222] 在氮气气氛下,在0℃,向盐酸盐形式的(S)-2-二苯甲基-2-氮杂螺[3.3]庚-5-胺和Et<sub>3</sub>N(126g,1244mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(700ml)的溶液中加入(Boc)<sub>2</sub>O(81.5g,373mmol)。将所得混合物缓慢升温至23℃,并在23℃下搅拌24小时。将混合物在减压下浓缩,粗产物经柱色谱(SiO<sub>2</sub>,正己烷:EtOAc 70:30(v/v))纯化,得到(S)-(2-二苯甲基-2-氮杂螺[3.3]庚-5-基)氨基甲酸叔丁酯(45.5g,120.2mmol,97%;两步产率),其为无色油状物。

[1223] (S)-(2-氮杂螺[3.3]庚烷-5-基)氨基甲酸叔丁酯(B27)的合成



[1225] 在氮气气氛下,在23℃,将甲酸铵(26.5g,421mmol,Sigma-Aldrich公司)缓慢加入到(S)-(2-二苯甲基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-5-基)氨基甲酸叔丁酯(45.5g,120.2mmol)和氢氧化钡(50.6g,72.1mmol,60mol%,20wt.%碳,50%湿)的MeOH(350ml)溶液中。将所得混合物在60℃下搅拌5小时。反应完成后,将混合物冷却至23℃。将该非均相混合物通过硅藻土过滤,滤垫用乙酸乙酯(500ml)洗涤。滤液通过减压浓缩以提供(S)-(2-氮杂螺[3.3]庚烷-5-基)氨基甲酸叔丁酯(>95%),其为无色油状物(LC/MS和<sup>1</sup>H NMR分析)。

[1226] <sup>1</sup>HNMR(400MHz,CDC13):δ1.46(s,1H),1.50~1.58(m,9H),1.86~1.88(m,1H),

2.03 (t, J=9.6Hz, 1H), 2.16~2.18 (m, 1H), 3.45~3.56 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.80 (d, J=8.0Hz, 1H), 3.89~3.95 (m, 1H), 4.91 (s, 1H)。

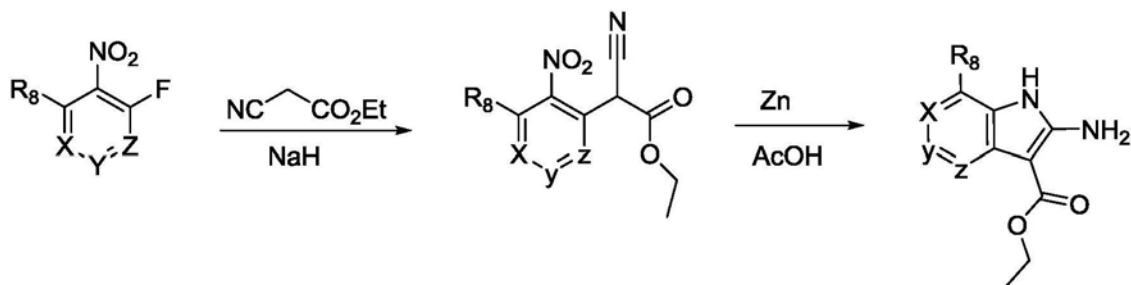
[1227] 实施例7

[1228] 部分C:

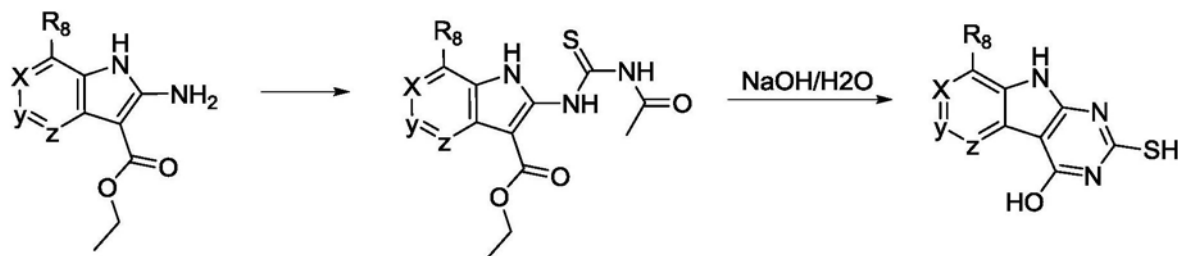
[1229] 其中L=S的化合物的工艺

[1230] 总体方案1:

[1231]

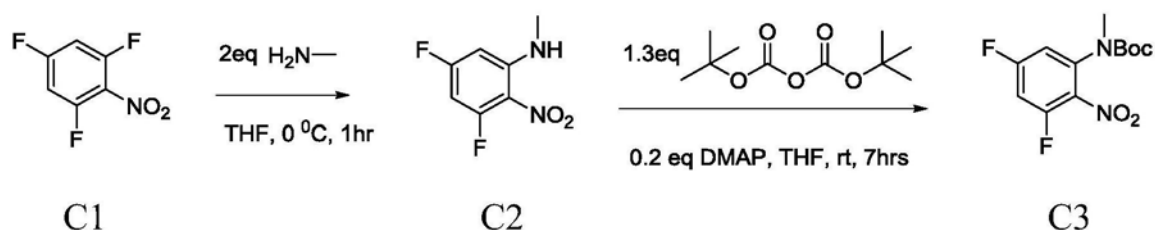


[1232]



[1233] 实施例7a:

[1234]

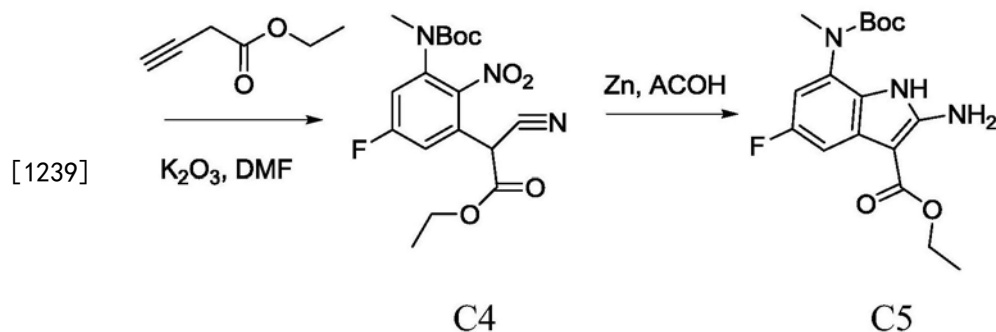


[1235] 3,5-二氟-N-甲基-2-硝基苯胺 (C2): 1,3,5-三氟-2-硝基苯 (35.16g, 0.2mol) 溶解在100ml THF中并在冰-水浴中冷却。历时~20分钟通过加料漏斗向该溶液中逐滴加入甲胺的40%水溶液 (23.25g, 0.3mol)。将反应混合物搅拌1小时。然后用己烷 (50ml) 稀释, 并将溶剂分成两层。除去水溶液, 并将有机层用水 (20ml) 洗涤。将溶液在室温下通过温和旋转蒸发浓缩并在高真空下进一步干燥, 得到粗产物 (C2), 其为橙色固体 (36g, 96%)。

[1236]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$ =6.97~6.88 (m, 2H), 3.27 (s, 3H)。

[1237] 3,5-二氟-2-硝基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (C3): 向粗3,5-二氟-N-甲基-2-硝基苯胺 (C2) (36g, 0.191mol) 的100ml THF溶液中加入二叔丁基二碳酸酯 (54.3g, 0.249mol), 随后加入4-二甲氨基吡啶 (4.68g, 0.038mol)。将反应混合物在室温下搅拌7小时。然后加入水 (50ml), 然后将所得溶液搅拌1.5小时。用己烷 (100ml) 稀释后, 将溶液分成两层, 水相通过萃取漏斗除去并且用乙酸乙酯 (50ml) 反萃取。然后将合并的有机层先用5%的 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 溶液 (100ml) 洗涤, 然后用5%的 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 溶液 (100ml) 洗涤。在合并的有机溶剂在室温下通过旋转蒸

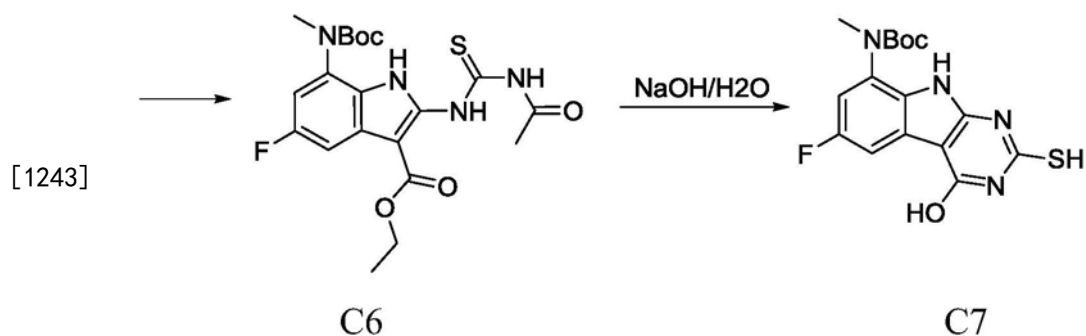
发浓缩后,在MeOH(~50ml)中重新溶解所得的残余物,然后逐滴加入到600ml的~0.01%  $K_2CO_3$ 溶液中。该橙色固体产物(C3)进行过滤,用水洗涤,并在高真空下干燥(46.78g,85%)。  
[1238]  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ,300MHz): $\delta$ =6.93-6.85 (m,2H),3.20 (s,3H),1.32 (s,9H)。



[1240] 化合物C4的合成:向C3(40g,0.14mol)的DMF(200ml)溶液中加入碳酸钾(19g,0.14mol),随后是一部分氰基乙酸乙酯(15g,0.14mol)。将混合物在室温下搅拌2小时。然后加入额外部分的碳酸钾(19g,0.14mol)和一部分氰基乙酸乙酯(15g,0.14mol)。将混合物在室温下搅拌4小时之后,加入碳酸钾(19g,0.14mol),并将混合物在室温下再搅拌12h。然后将混合物倾入冰水中,用乙酸乙酯(2×200ml)萃取。将有机层经硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=5:1)纯化,得到化合物C4(33g,产率:63%),其为黄色固体。

[1241]  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ,300MHz): $\delta$ =6.93-6.85 (m,2H),4.88 (m,1H),4.33 (m,2H),3.20 (s,3H),1.32 (s,9H),1.28 (t,3H)。

[1242] 化合物C5的合成:向C4(20g,52mmol)的甲苯(100ml)和乙酸(100ml)溶液中加入锌粉(30g,0.46mol),将混合物在75℃下搅拌2小时。然后加入另一锌粉(10g,0.15mol)。在75℃下再搅拌0.5小时后,将混合物冷却至室温,过滤,并倾入冰水中。加入2N NaOH以调节pH至8-9,将所得的混合物用乙酸乙酯(2×200ml)萃取。将有机层经硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=5:1)纯化,得到化合物C5,其为棕色固体(8.3g,产率:45%)。



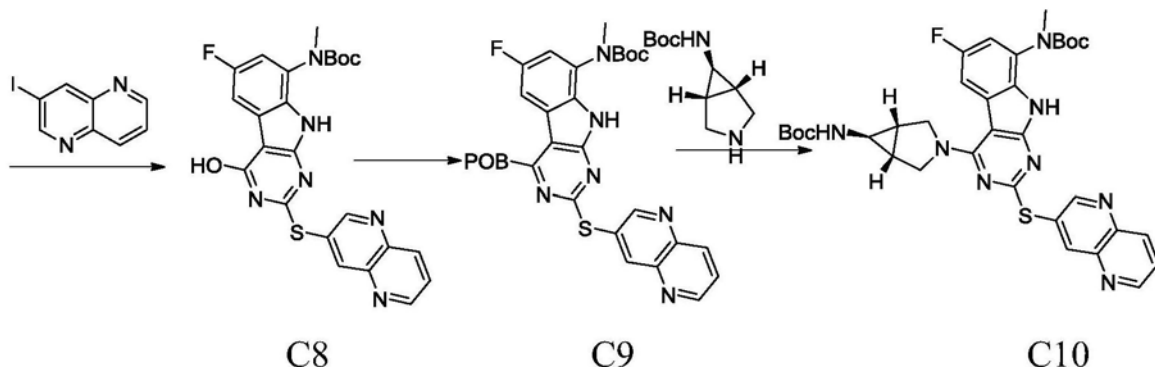
[1244] 化合物C7的合成:在室温下向化合物C5(7.4g,20mmol)的丙酮(140ml)搅拌悬浮液中滴加乙酰基硫代异氰酸酯(12ml,140mmol)在丙酮(50ml)中的溶液。将反应混合物加热至回流16小时。LCMS显示反应完成。将反应混合物浓缩,其不经纯化直接用于下一步骤。LC-MS:M+1:453.21。

[1245] 将上面的残余物溶于50ml甲醇和50ml  $H_2O$ 中,然后加入10ml 10%的KOH溶液,将混合物溶液加热至回流30分钟。当LCMS显示完成反应时,将反应冷却至室温,用1M盐酸水溶



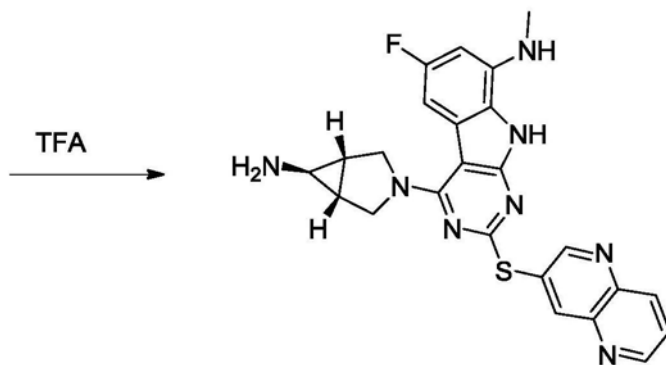
液酸化至pH 5,并通过过滤收集沉淀物,得到化合物C7,其为固体(5g,在两个步骤中65.4%)。LC-MS:M+1:365.13.。

[1246]



[1247] 化合物C10的合成:将CuI (67mg, 0.35mmol), N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺 (100mg, 0.70mmol) 在9ml NMP中的溶液加入到 (4-羟基-2-巯基-9H-嘧啶并[4,5-b]吡啶-8-基) (甲基)氨基甲酸叔丁酯 (5,350mg, 1.0mmol), 适当的I-Ar (1.17mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (324mg, 2.35mmol) 和PPh<sub>3</sub> (400mg, 1.53mmol) 在NMP (9mL) 中的搅拌悬浮液中。将混合物加热至130℃进行2至12小时,通过LC-MS监测反应的完成。当反应完成后,混合物冷却至0℃,加入BOP (621mg, 1.40mmol) 和Et<sub>3</sub>N (0.41ml, 2.93mmol), 在0℃搅拌30分钟,然后温热至室温,加入合适的Boc-保护的二胺 (2.34mmol)。将反应混合物加热至50℃30分钟。LC-MS显示反应完成。完成反应后,将混合物用乙酸乙酯和水分层,水层用乙酸乙酯萃取两次,将合并的有机层干燥并经快速色谱纯化,得到产物化合物C10,其为固体 (420mg, 两步中63%)。LC-MS:M+1: 673.25。

[1248]

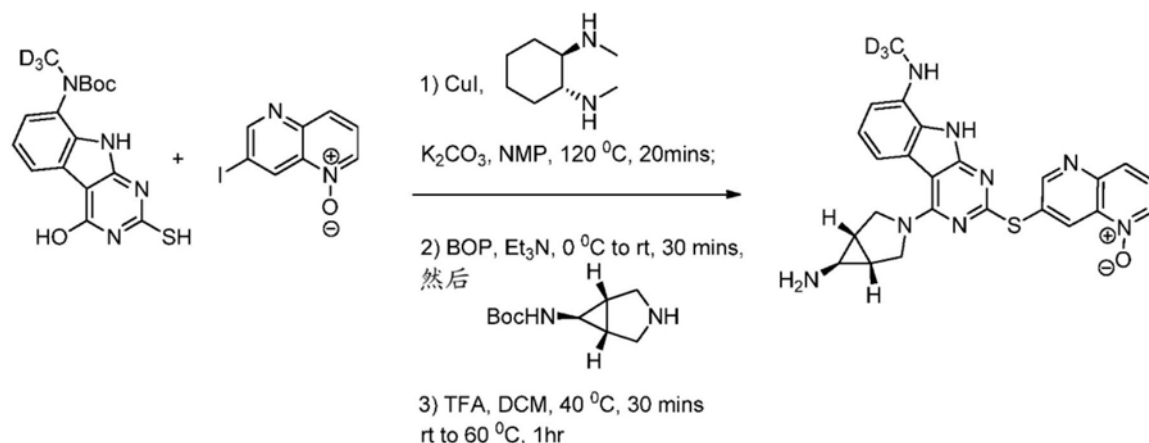


[1249] 化合物C11的合成:将上述化合物 (420mg, 0.63mmol) 溶解在10mL的TFA中并在室温下搅拌30分钟。除去溶剂后,将残余物再溶解到10ml 甲醇和10ml H<sub>2</sub>O中,然后加入1N NaOH以中和该溶液至pH 14,然后通过另一100ml H<sub>2</sub>O稀释碱性溶液,并且将溶液再剧烈搅拌1小时,收集沉淀,干燥,得到最终的化合物,其为白色固体 (200mg, 70%)。LC-MS:M+1:473.13。

[1250] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO) δ (ppm): 11.75 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.52 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.01 (d, J=11.2, 1H), 5.96 (d, 1H), 4.10 (s, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.85 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 1.38 (m, 1H), 0.75 (br m, 2H)。

[1251] 实施例7b

[1252]



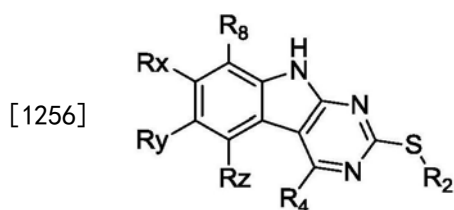
C12

C13



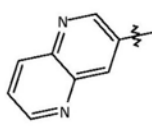

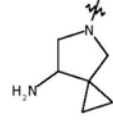
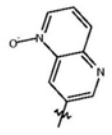
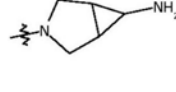
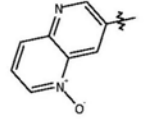
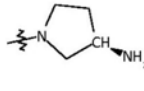
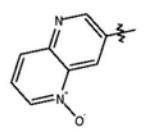
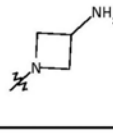
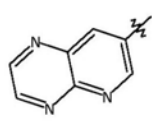
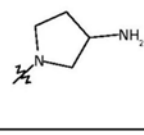
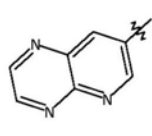

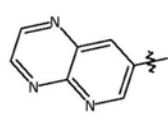

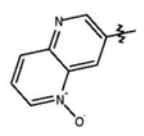
[1253] 7-(4-(6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-8-(氘化甲基氨基)-9H-嘧啶并[4,5-b]吡咯-2-基硫代)-1,5-萘啶1-氧化物C13(1.13的CD3类似物):向CuI(76mg, 0.4mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(112mg, 0.8mmol)在NMP(1ml)中的混合物中加入反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(113.6mg(0.8mmol))。将混合物在120℃下搅拌10分钟。然后向其内加入化合物(12)(70mg, 0.2mmol)和7-碘-1,5-二氮杂萘1-氧化物(59.8mg, 0.22mmol)。将反应在120℃下继续进行20分钟。冷却至~4℃, 然后加入Et<sub>3</sub>N(0.3ml), 接着加入[苯并三唑-1-基-氧基-三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐](BOP试剂)(97.3mg, 0.22mmol)。在~4℃至室温下搅拌30分钟后, 将反应混合物中加入胺(79.3mg, 0.4mmol), 然后在60℃下加热一小时。然后将其通过HPLC纯化。通过用DCM(20ml×2)萃取除去所收集的Boc加成物洗脱剂中的水。通过旋转蒸发浓缩合并的有机层。将残余物重新溶解于DCM(2ml)和三氟乙酸(~0.2ml)中。在40℃下搅拌30分钟以除去BOC保护。将反应混合物通过HPLC快速纯化, 得到标题化合物(C13), 其为白色固体(52.1mg, 55%)。

[1254] <sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO) δ(ppm): 11.75(s, 1H), 8.09(d, 1H), 8.95(s, 1H), 8.52(m, 1H), 8.35(s, 1H), 7.75(m, 1H), 7.01(d, J=11.2, 1H), 5.96(d, 1H), 4.10(s, 1H), 2.85(m, 2H), 2.67(m, 2H), 1.38(m, 1H), 0.75(br m, 2H)。

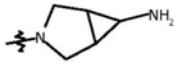
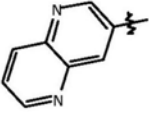

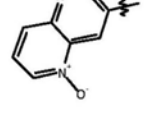

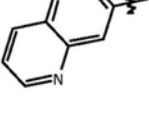

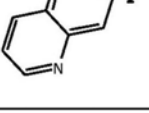

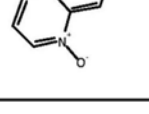
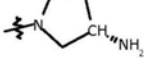
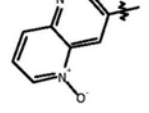
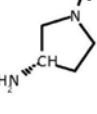
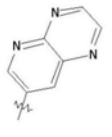

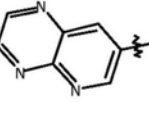
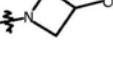
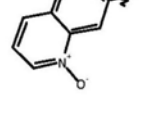
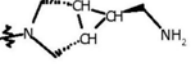
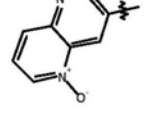
[1255] 其中L=S的式I'化合物的表格



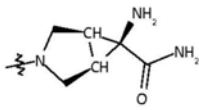
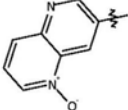
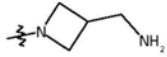
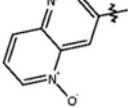
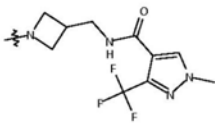
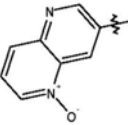

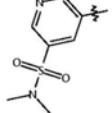

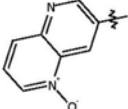

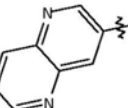
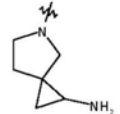
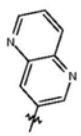
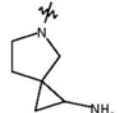
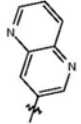
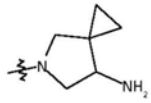
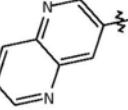
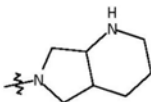
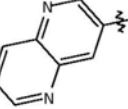
[1257]

Cmpd ID	R8	Rx	Ry	Rz	R4	R2
1.1		H	F	H		
1.2		H	F	H		
1.3	Cl	H	H	H		
1.4	Cl	H	H	H		
1.5	H	H	H	H		
1.6	H	H	H	H		
1.7	Me	H	H	H		
1.8	NH2	H	H	H		

[1258]

Cmpd ID	R8	Rx	Ry	Rz	R4	R2
1.9	NH <sub>2</sub>	H	H	H		
1.10	NHEt	H	H	H		
1.11	NHEt	H	H	H		
1.12	NHMe	H	H	H		
1.13	NHMe	H	H	H		
1.14	NHMe	H	H	H		
1.15	NHMe	H	H	H		
1.16	NHMe	H	H	H		
1.17	NHMe	H	H	H		
1.18	NHMe	H	H	H		

[1259]

Cmpd ID	R8	Rx	Ry	Rz	R4	R2
1.19	NHMe	H	H	H		
1.20	NHMe	H	H	H		
1.21	NHMe	H	H	H		
1.22	NHMe	H	H	H		
1.23	NHMe	H	H	H		
1.24	NHMe	H	H	H		
1.25	NHMe	H	H	H		
1.26	NHMe	H	H	H		
1.27	NHMe	H	H	H		
1.28	NHMe	H	H	H		

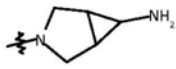
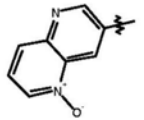

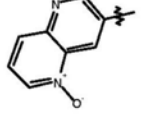

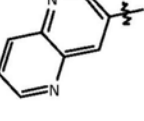
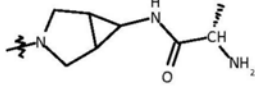
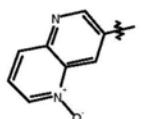
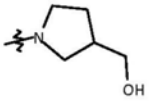
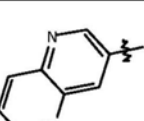
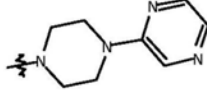
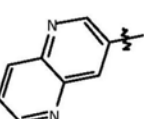
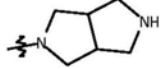
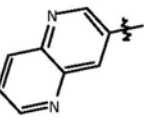
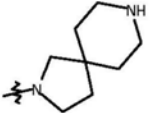
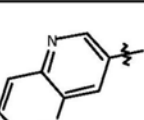

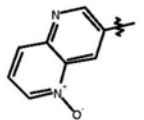

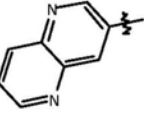
[1260]

Cmpd ID	R8	Rx	Ry	Rz	R4	R2
1.29	NHMe	H	H	H		
1.30	NHMe	H	H	H		
1.31	NHMe	H	H	H		
1.32	NHMe	H	H	H		
1.33	NHMe	H	H	H		
1.34	NHMe	H	H	H		
1.35	NHMe	H	H	H		
1.36	NHMe	H	H	H		
1.37	NHMe	H	H	H		
1.38	NHMe	H	H	H		

[1261]

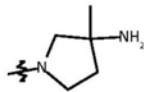
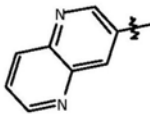
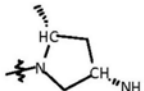
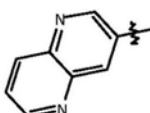
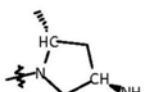
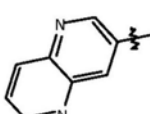
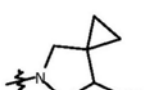
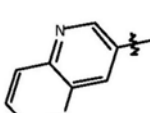

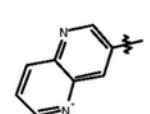
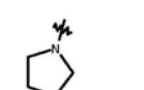
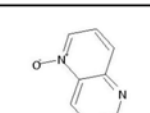
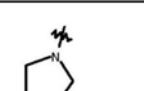
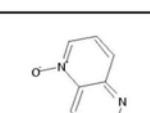

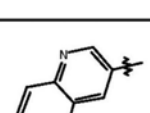
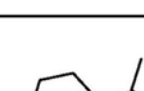
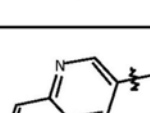
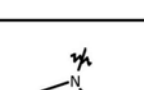
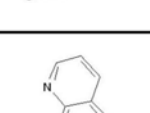
Cmpd ID	R8	Rx	Ry	Rz	R4	R2
1.39	NHMe	H	H	H		
1.40	NHMe	H	H	H		
1.41	NHMe	H	H	H		
1.42	NHMe	H	H	H		
1.43	NHMe	H	H	H		
1.44	NHMe	H	H	H		
1.45	NHMe	H	H	H		
1.46	NHMe	H	H	H		
1.47	NHMe	H	H	H		
1.48	NHMe	H	H	H		

[1262]

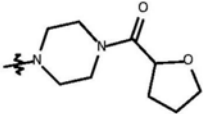
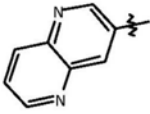
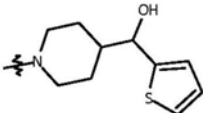
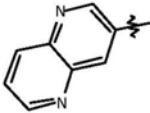
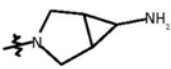
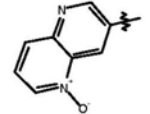
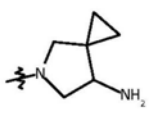
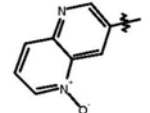
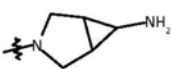
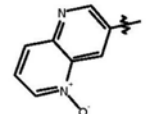

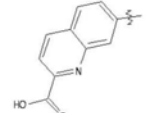

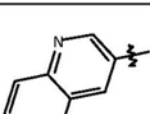
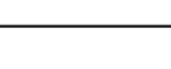
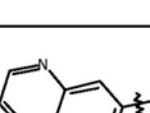
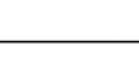
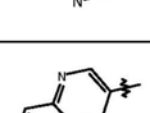
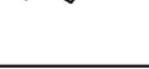

Cmpd ID	R8	Rx	Ry	Rz	R4	R2
1.49	NHMe	H	H	H		
1.50	NHMe	H	F	H		
1.51	NHMe	H	F	H		
1.52	NHMe	H	H	H		
1.53	NHMe	H	H	H		
1.54	NHMe	H	H	H		
1.55	NHMe	H	H	H		
1.56	NHMe	H	H	H		
1.57	NHMe	H	H	H		
1.58	NHMe	H	H	Me		



[1263]

Cmpd ID	R8	Rx	Ry	Rz	R4	R2
1.59	NHMe	H	H	H		
1.60	NHMe	H	H	H		
1.61	NHMe	H	H	H		
1.62	NHMe	H	F	H		
1.63	NHMe	H	F	H		
1.64	NHMe	H	F	H		
1.65	NHMe	H	F	H		
1.66	NHMe	H	H	H		
1.67	NHMe	H	H	H		
1.68	NHMe	H	H	H		

[1264]

Cmpd ID	R8	Rx	Ry	Rz	R4	R2
1.69	NHMe	H	H	H		
1.70	NHMe	H	H	H		
1.71	NHMe	H	H	H		
1.72	NHMe	H	H	Me		
1.73	NHMe	H	H	Me		
1.74	NHMe	H	H	H		
1.75	OMe	H	H	H		
1.76	OMe	H	H	H		
1.77	OMe	H	H	H		
1.78	OMe	H	H	H		

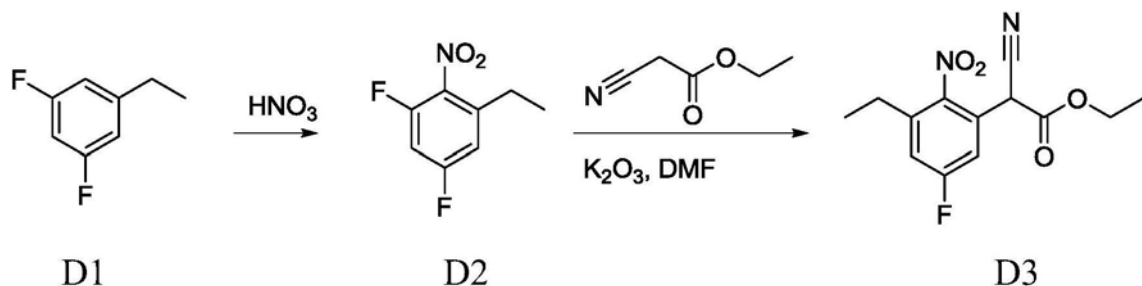
[1265] 实施例8

[1266] D部分:其中L=0的式I化合物的合成

[1267] 实施例8a

[1268] 其中R<sup>8</sup>不是NH烷基的L=0三环母核的合成

[1269]



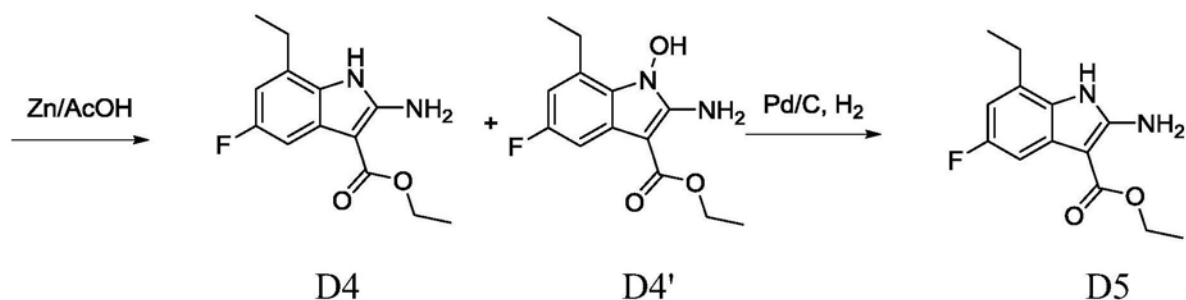
[1270] 化合物D2的合成:在0℃下向D1 (40g, 0.28mol) 在H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (200ml) 中的溶液中加入HNO<sub>3</sub> (26g, 0.42mol)。在0℃下搅拌1小时后,将混合物倾入冰水中,用乙酸乙酯(2×200ml)萃取。将有机层经硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=15:1)纯化,得到化合物D2 (37g, 产率:70%),为黄色油状物。

[1271] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 6.93 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.33–4.27 (m, 2H), 2.73–2.68 (m, 2H), 1.29–1.25 (t, J=7.6Hz, 2H)。

[1272] 化合物D3的合成:向2 (37g, 0.20mol) 在DMF (200ml) 中的溶液中加入碳酸钾 (54.8g, 0.40mol), 随后加入一部分氰基乙酸乙酯 (22.3g, 0.20mol)。将混合物在室温下搅拌2小时。然后加入额外部分的碳酸钾 (54.8g, 0.40mol) 和一部分氰基乙酸乙酯 (22.3g, 0.20mol)。将混合物在室温下搅拌4小时之后,加入碳酸钾 (27.4g, 0.2mol), 并将混合物在室温下再搅拌12h。然后将混合物倾入冰水中,用乙酸乙酯(2×200ml)萃取。将有机层经硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=5:1)纯化,得到化合物D3 (25g, 产率:67%),为黄色固体。

[1273] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 7.33–7.04 (dd, J=4.4, 2.4Hz, 1H), 7.16–7.13 (dd, J=4.4, 2.4Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.32–4.27 (m, 2H), 2.74–2.68 (m, 2H), 1.35–1.26 (m, 6H)。

[1274]



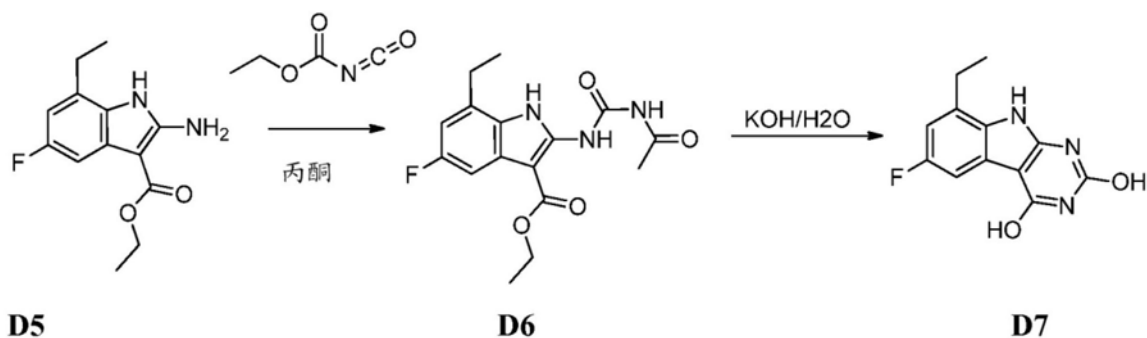
[1275] 化合物D4和D4'的合成:向D3 (22g, 79mmol) 在甲苯 (100ml) 和乙酸 (100ml) 中的溶液中加入锌粉 (30g, 0.46mol) 并将该混合物在75℃下搅拌2小时。然后加入另一部分锌粉 (10g, 0.15mol)。在75℃下搅拌另外0.5小时后,将混合物冷却至室温,过滤,倾入冰水中。加入2N NaOH以调节pH至8–9,将所得的混合物用乙酸乙酯(2×200ml)萃取。将有机层经硫酸钠干燥,过滤,浓缩和通过硅胶色谱法纯化(石油醚/乙酸乙酯=5:1),得到棕色固体,将其在石油醚/EtOAc (10:1) 中重结晶,得到化合物D4和D4'的混合物 (7.2g, 产率:35%), 其为棕

色固体。

[1276] 化合物D5的合成:用10%的Pd/C (580mg) 催化剂氢化化合物D4和D4'的混合物 (5.8g) 在乙醇 (100ml) /乙酸 (5ml) 中的溶液,在50Psi压力下过夜。将催化剂滤出并将滤液浓缩,得到化合物D5 (5.3g,产率:93%)。

[1277]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ : 10.75 (s, 1H), 7.08 (dd,  $J=9.6, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 6.55 (dd,  $J=10.8, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 6.44 (s, 2H), 4.21 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.71 (q,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 1.31 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H), 1.20 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H)。LCMS[流动相:6分钟内30%-95%乙腈-0.02%NH<sub>4</sub>Ac,最后在这些条件下0.5分钟]纯度为>95%,保留时间=2.953分钟;MS计算值:250;MS实测值:251 ( $[\text{M}+1]^+$ )。

[1278]

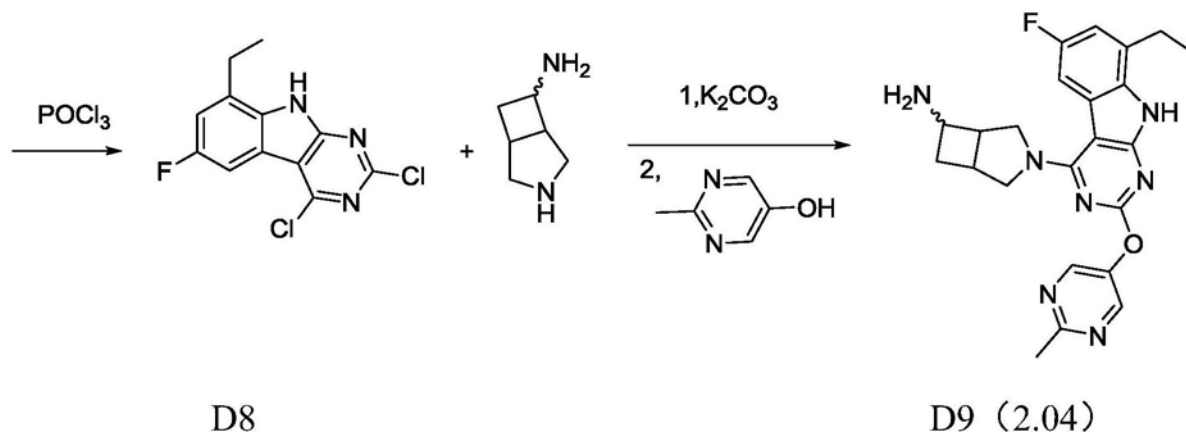


[1279] 在室温下向化合物D5 (7.4g, 20mmol) 在丙酮 (140ml) 中的搅拌悬浮液中滴加乙酰硫代异氰酸酯 (12ml, 140mmol) 在丙酮 (50ml) 中的溶液。将反应混合物加热至回流16小时。LCMS显示反应完成。将反应混合物浓缩以不经纯化而直接用于下一步骤。LC-MS:  $\text{M}+1$ : 453.21。

[1280] 在室温下向D6 (9.13g, 20.0mmol) 在水/乙醇 (75ml/25ml) 中的搅拌悬浮液中加入20ml水中的KOH溶液。加入后,将所得混合物回流4小时。TLC显示反应完成,然后将反应物冷却至室温,用1M HCl水溶液酸化直到pH=5,通过过滤器收集沉淀物,用水 (200ml X1) 然后乙酸乙酯 (200ml X 1) 洗涤,得到产物D7,为浅黄色固体。(5.90g, 87.1%产率)。TLC:  $R_f$  = 0.05 (硅胶, 甲醇:DCM=1:10, v/v)。LC-MS:  $\text{M}-1$ : 248.10。

[1281]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ : 11.44 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.08 (dd,  $J=9.6, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 6.55 (dd,  $J=10.8, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 2.70 (q,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 1.22 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H)。

[1282]

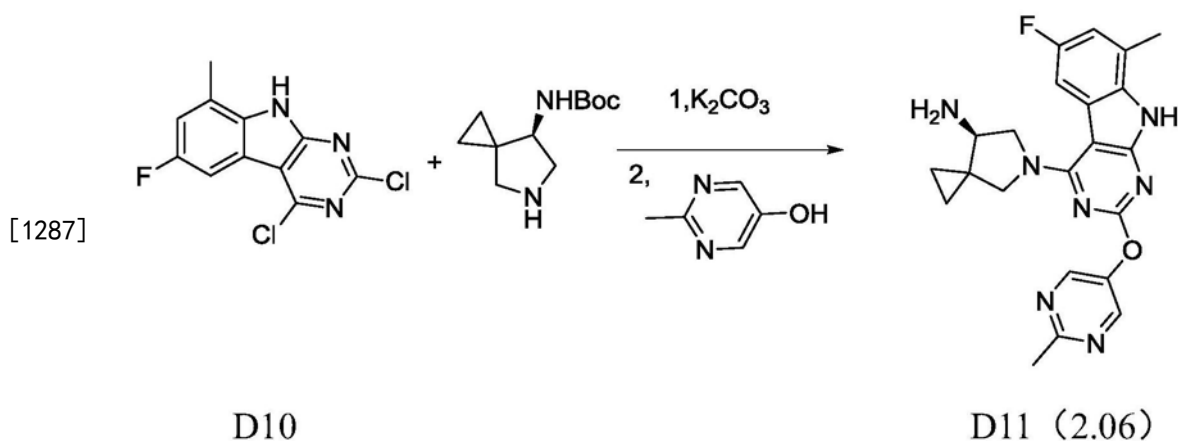


[1283] 将化合物D7 (2g, 8.06mmol) 与压力管中的POCl<sub>3</sub> (50ml) 溶液和几滴N-乙基二异丙基胺一起放置。将反应混合物在密闭条件下经10小时加热到185℃。将混合物冷却并倾入冰水中, 将黄色固体通过过滤收集, 在减压下干燥, 得到D8 (2.1g, 95%产率), 其为黄色固体。LC-MS:M+1:285.01。

[1284] 在110℃下向化合物D8 (250mg, 0.88mmol) 在2mL的NMP中的搅拌溶液中加入(R)-叔丁基-5-氮杂螺[2.4]庚烷-7-基氨基甲酸酯 (98mg, 0.88mmol) 和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7mg, 0.05mmol)。在10分钟内反应完成后, 在微波管中向反应混合物中加入2-甲基嘧啶-5-醇 (28mg, 0.25mmol)。将反应混合物密封并置于180℃下的微波10分钟。所期望的产物用HPLC纯化获得, 得到D9 (115mg, 30%), 为白色固体。LC-MS:M+1:434.25。

[1285] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ: 11.44 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.08 (dd, J=9.6, 2.4Hz, 1H), 6.55 (dd, J=10.8, 2.4Hz, 1H), 2.70 (q, J=7.6Hz, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.01-2.41 (m, 4H), 1.22 (t, J=7.6Hz, 3H)。

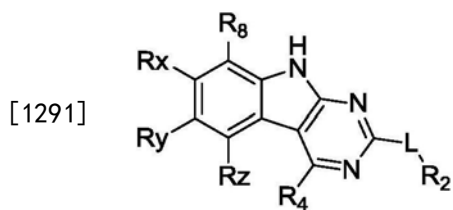
[1286] 实施例8b



[1288] 化合物D11的合成 (2.06): 利用关于化合物D9描述的不同方法以2,4-二氯-6-氟-8-甲基-9H-嘧啶并[4,5-b]吡咯和(R)-叔丁基-5-氮杂螺[2.4]庚烷-7-基氨基甲酸酯开始合成副标题化合物。LC-MS:M+1:434.25。

[1289] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO) δ (ppm) : 11.75 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.09 (br s, 3H), 7.01 (d, J=11.2, 1H), 6.31 (d, J=9.7, 1H), 4.40 (d, J=9.9, 1H), 4.32 (dd, J=7.6, 4.5, 1H), 4.03 (d, J=12.3, 1H), 3.50 (d, J=9.8, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.09 (m, 1H), 0.81

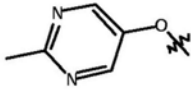
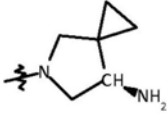
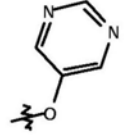
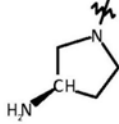
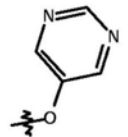
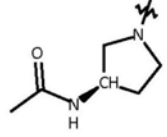
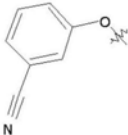
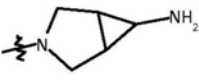
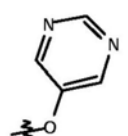

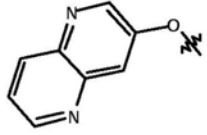
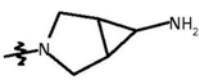
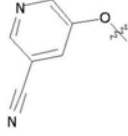
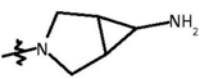
(brm, 3H)。

[1290] 其中L为O, R<sup>8</sup>不是NHCH<sub>3</sub>的式I'化合物的表

[1292]

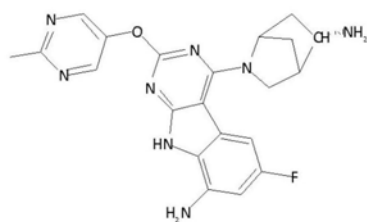
Cmpd ID	L-R2	R4	Rz	Ry	Rx	R8
2.1			H	F	H	
2.2			H	F	H	Et
2.3			H	F	H	Et
2.4			H	F	H	Et
2.5			H	F	H	Et
2.6			H	F	H	Me
2.7			H	F	H	Me
2.8			H	H	H	NH2

[1293]

Cmpd ID	L-R2	R4	Rz	Ry	Rx	R8
2.9			H	F	H	NH2
2.10			H	H	H	OMe
2.11			H	H	H	OMe
2.12			H	H	H	OMe
2.13			H	H	H	OMe
2.14			H	H	H	OMe
2.15			H	H	H	OMe

Cmpd ID

2.160

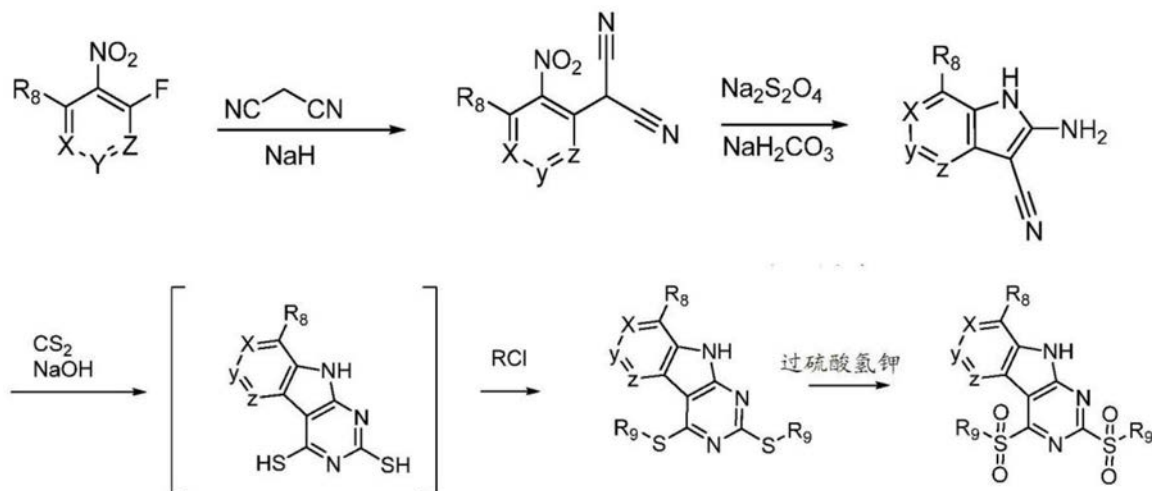


[1294] 实施例9

[1295] 其中L=O且R<sup>8</sup>是NH烷基的式1化合物的合成

[1296] 二磺路线的总体方案:

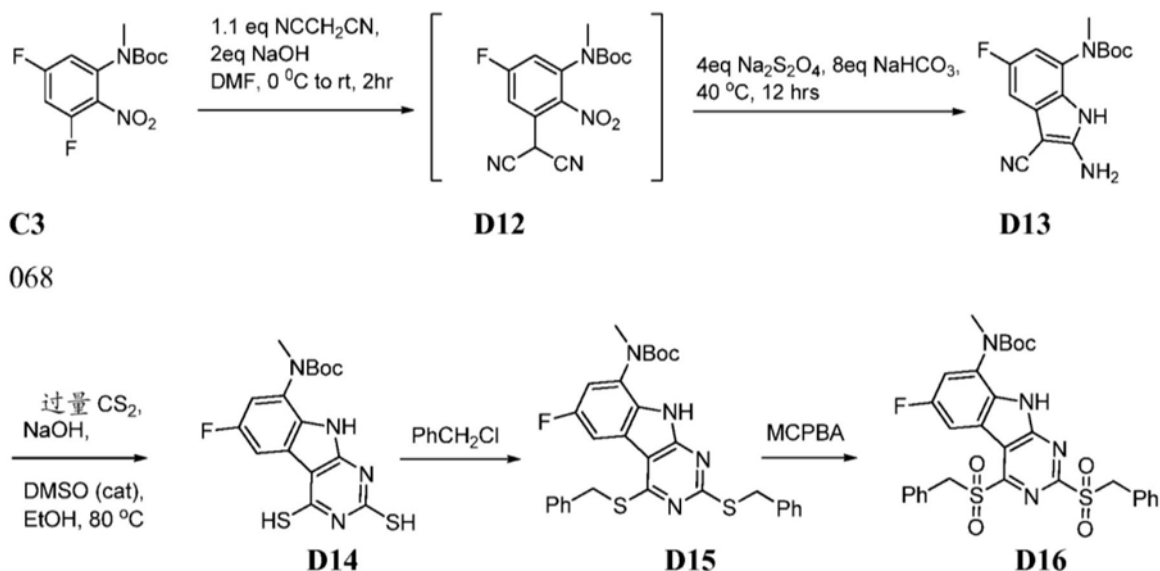
[1297]



[1298] 实施例9a:

[1299] 方案

[1300]



[1301] 2-氨基-3-氰基-5-氟-1H-吡咯-7-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(D13):将粗3,5-二氟-2-硝基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(C3)(46.12g,0.162mol)溶解在DMF(80ml)中并在冰-水浴中冷却。向其中加入丙二腈(11.8g,179mmol),接着添加水(20ml)中的NaOH溶液(12.98g,325mmol)。放热反应混合物搅拌一小时后,除去冰水浴,将反应再搅拌一小时。然后用DMF(80ml)和水(80ml)稀释,并且用氩气置换空气。加入碳酸氢钠(109g,1.3mol),然后加入亚硫酸氢钠(123g,649mmol)。将混合物在氩气下,在40℃下充分搅拌12小时(可以加入额外的亚硫酸氢钠,如果反应需要较长时间来完成)。将反应物冷却至室温后,将其用EtOAc(100ml)稀释,然后通过多孔玻璃漏斗过滤。用EtOAc/己烷(1:1,400ml)洗涤固体。将水层分离,并且将有机层用10%缓冲7溶液(3×100ml)萃取。用EtOAc/己烷(1:1,200ml)反萃取合并的水层。合并的有机相用5%K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液(300ml)洗涤。然后用硫酸钠干燥萃取物并通过旋



转蒸发浓缩,得到粗化合物(D13),为褐色固体(32.6g,66%)。LC-MS:M+1:305.16。

[1302]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 300MHz):  $\delta=10.77$  (s, 1H), 6.84-6.80 (m, 1H), 6.69 (s, 2H), 6.69-6.66 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 1.33 (s, 9H)。

[1303] 2,4-双(苄硫基)-6-氟-9H-嘧啶并[4,5-b]吡啶-8-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(D15):将粗2-氨基-3-氟基-5-氟-1H-吡啶-7-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(D13) (4g, 13.14mmol), 氢氧化钠(756mg, 18.9mmol), 和EtOH(40ml) 加入在350ml密封管中。将混合物在50℃下搅拌15分钟以溶解所有的NaOH, 然后冷却到室温。用氩气置换空气后, 该溶液中加入二硫化碳(10ml) 和二甲基亚砜(1ml)。将反应物在室温下搅拌1小时然后在80℃下回流42小时。然后将其冷却至室温并置于冰水浴中。加入水(20ml), 随后加入苄基氯(3.33g, 26.27mmol)。除去冰水浴, 并且将反应在环境温度下搅拌5小时。加入额外的苄基氯(1.66g, 13.13mmol), 并将所得溶液在室温下搅拌过夜。将其用EtOAc(60ml) 和水(100ml) 稀释。将所得溶液分成两层, 水相通过萃取漏斗除去并用50ml乙酸乙酯反萃取。将合并的有机层通过旋转蒸发浓缩, 并将残余物通过硅胶柱色谱法(己烷中的15%EtOAc) 纯化, 得到标题化合物(D15), 为黄色泡沫(2.65g, 36%)。LC-MS:M+1:561.05。

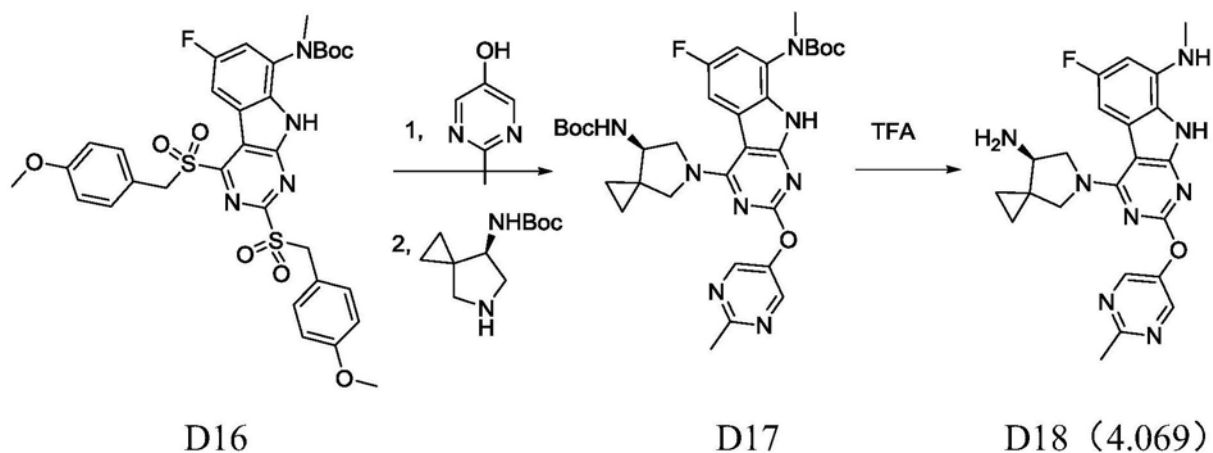
[1304]  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz):  $\delta=8.72$  (s, 1H), 7.66-7.62 (dd, J=8.37, 2.28Hz, 1H), 7.48-7.27 (m, 10H), 7.05-7.01 (dd, J=10.14, 2.28Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 1.48 (s, 9H)。

[1305] 2,4-双(苄基)-6-氟-9H-嘧啶并[4,5-b]吡啶-8-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(D16):将2,4-双(苄硫基)-6-氟-9H-嘧啶并[4,5-b]吡啶-8-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(D15) (2.28g, 4.07mmol) 在DCM(50ml) 中的溶液在冰-水浴中冷却并加入3-氯过氧苯甲酸77% (2.01g, 8.95mmol)。将反应物搅拌1小时之后, 除去冰水浴, 加入另外的mCPBA(2.01g)。将所得溶液在环境温度下搅拌7小时。然后将其用5%K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液(100ml) 萃取, 并且将水层用DCM(100ml) 反萃取。将合并的有机层首先用5%K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(100ml), 然后用5%NaCl水溶液(50ml) 洗涤。其通过硫酸钠干燥并通过旋转蒸发浓缩, 得到粗标题化合物(D16), 为亮黄色固体(2.54g, 定量产率)。LC-MS:M+1:625.05。

[1306]  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz):  $\delta=10.07$  (s, 1H), 8.49-8.46 (dd, J=8.64, 2.22Hz, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.38-7.27 (m, 10H), 4.95 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 1.52 (s, 9H)。

[1307] 方案:

[1308]



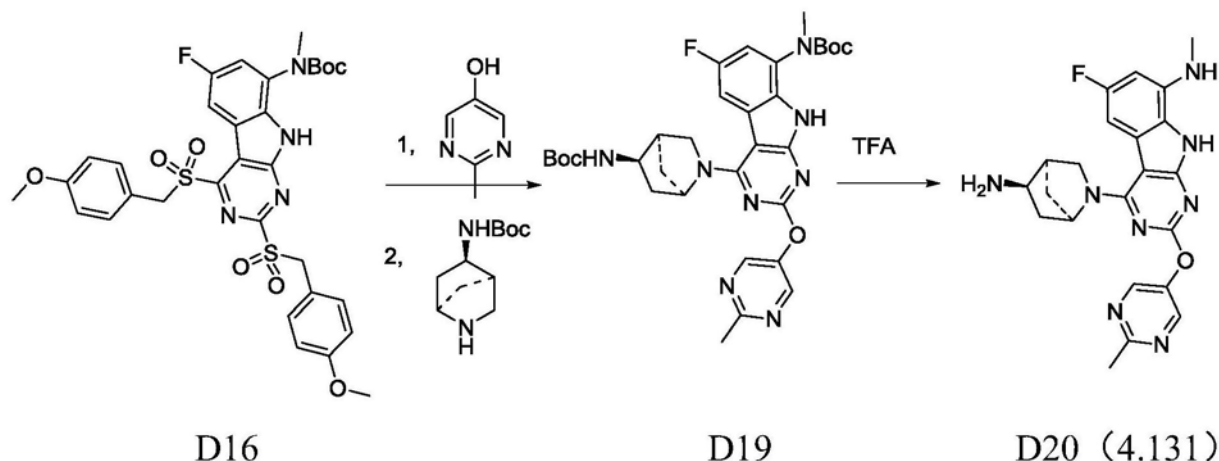
[1309] D17的制备:将双砒2 (11.80g, 17.23mmol) 溶解在NMP (60mL) 中,接着加入2-甲基嘧啶-5-醇1 (7.59g, 68.93mmol)。得到均相溶液。加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9.53g, 68.93mmol) 并将所得的悬浮液加热至100℃保持1小时,然后加入Boc保护的胺 (7.32g, 34.46mmol), 并将所得混合物加热至100℃1小时以上,冷却至室温,并边搅拌边倒入水 (450mL) 到混合物中。将混合物冷却至0℃,过滤并用水 (2×25mL) 洗涤该沉淀物,干燥得到约12g的白色固体粗产物。将粗固体溶解在二氯甲烷中并加入硅胶。除去溶剂。硅胶上的残余物的快速色谱法 (EtOAc/己烷: 20%至50%至90%) 得到纯D17,为白色固体 (7.76g, 75%)。LC-MS:M+1:635.30。

[1310] D18 (4.069) 的制备:化合物D17溶解在50mL的TFA中并在室温下搅拌1分钟。除去溶剂之后,加入水 (50mL) 和EtOH (25mL)。该均匀溶液用1N NaOH (约150mL, pH>10) 中和。胶状固体形成并分离。该胶状固体悬浮于水 (50mL), 并用铲将胶状固体碎成小块。将沉淀物过滤,用水洗涤两次并在空气中干燥,得到4.40g纯D18 (4.069), 为浅白色固体 (85%, 总共63%来自D16)。LC-MS:M+1:435.24。

[1311] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO) δ (ppm): 11.75 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.09 (br s, 3H), 7.01 (d, J=11.2, 1H), 6.31 (d, J=9.7, 1H), 4.40 (d, J=9.9, 1H), 4.32 (dd, J=7.6, 4.5, 1H), 4.03 (d, J=12.3, 1H), 3.50 (d, J=9.8, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.09 (m, 1H), 0.81 (br m, 3H)。

[1312] 实施例9b

[1313]

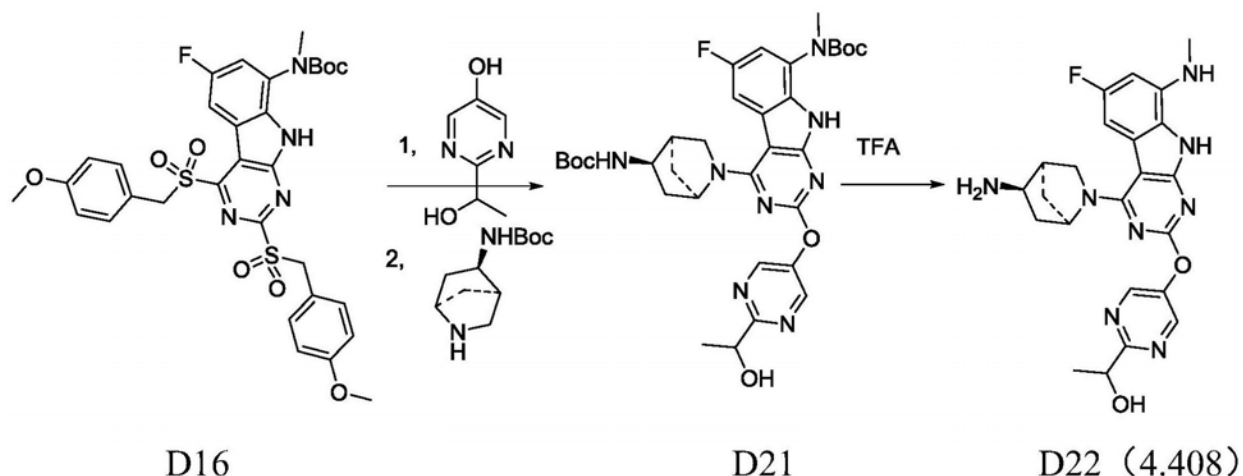


[1314] D20 (4.131) 的制备:使用以上实施例9a描述的方法从 (1R, 4R, 5R)-2-氮杂双环 [2.2.1]庚烷-5-基氨基甲酸叔丁酯合成副标题化合物。LC-MS:M+1:435.24。

[1315] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO) δ (ppm): 11.75 (brm, 1H), 8.92 (brm, 1H), 8.66 (brs, 1H), 7.44 (d, J=9.7, 1H), 7.04 (d, J=5.2), 6.31 (d, J=12.2, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.85 (m, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.16 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.75 (m, 1H)。

[1316] 实施例9c

[1317]

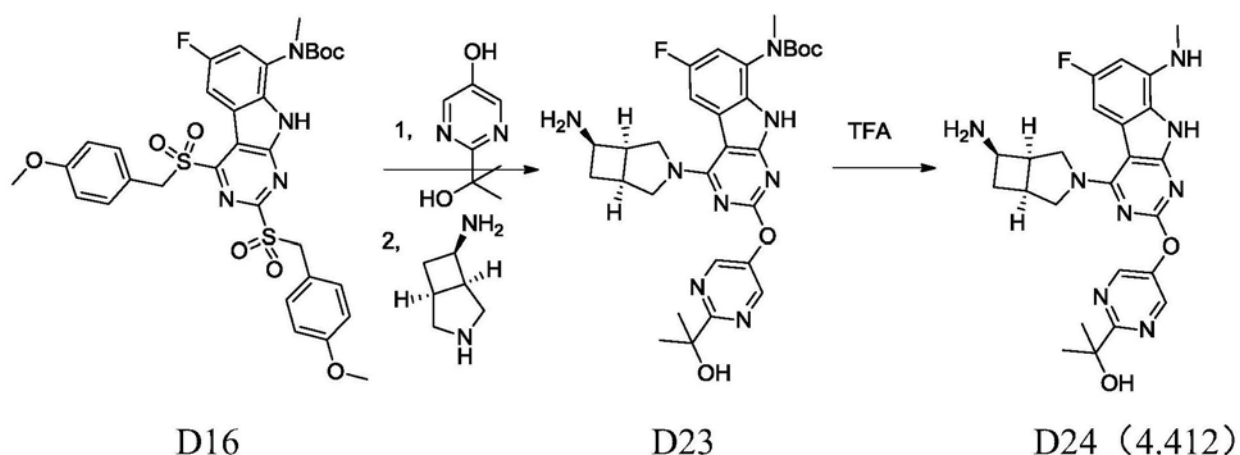


[1318] D22 (4.408) 的制备: 使用以上在实施例9a中描述的方法从2-(1-羟乙基)嘧啶-5-醇开始合成副标题化合物。LC-MS: M+1: 465.22。

[1319]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO)  $\delta$  (ppm): 11.75 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 7.01 (d, J=11.2, 1H), 6.31 (d, J=9.7, 1H), 4.82 (brm, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.63 (brs, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.65-1.82 (m, 2H), 1.47 (d, 3H), 1.38 (m, 1H)。

[1320] 实施例9d

[1321]

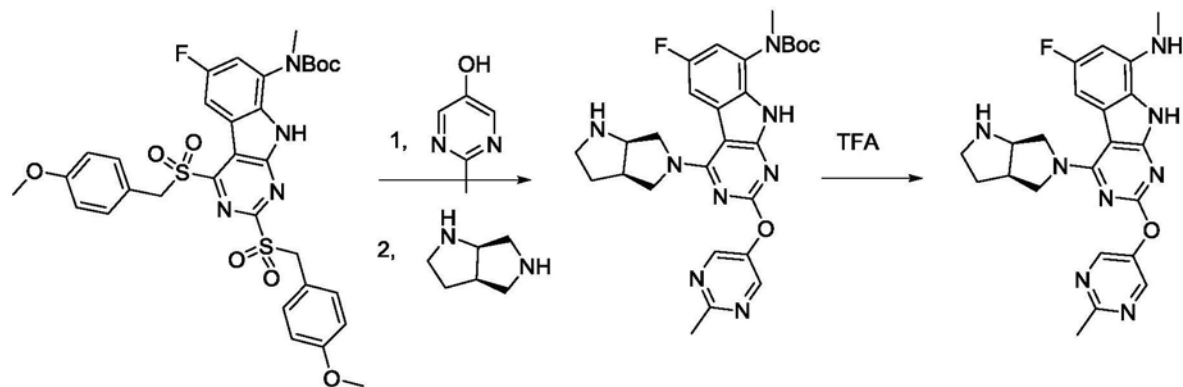


[1322] D24的制备 (4.412): 使用以上实施例9a中描述的方法从2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-5-醇和(6R)-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-6-胺开始合成副标题化合物。LC-MS: M+1: 479.25。

[1323]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$  (ppm): 11.35 (brm, 1H), 8.82 (s, 2H), 7.07 (d, J=9.7, 1H), 6.31 (d, J=12.2, 1H), 5.63 (m, 2H), 5.11 (brs, 1H), 4.67 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.33-3.53 (m, 6H), 3.01 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 1.55 (s, 6H)。

[1324] 实施例9e

[1325]



D16

D25

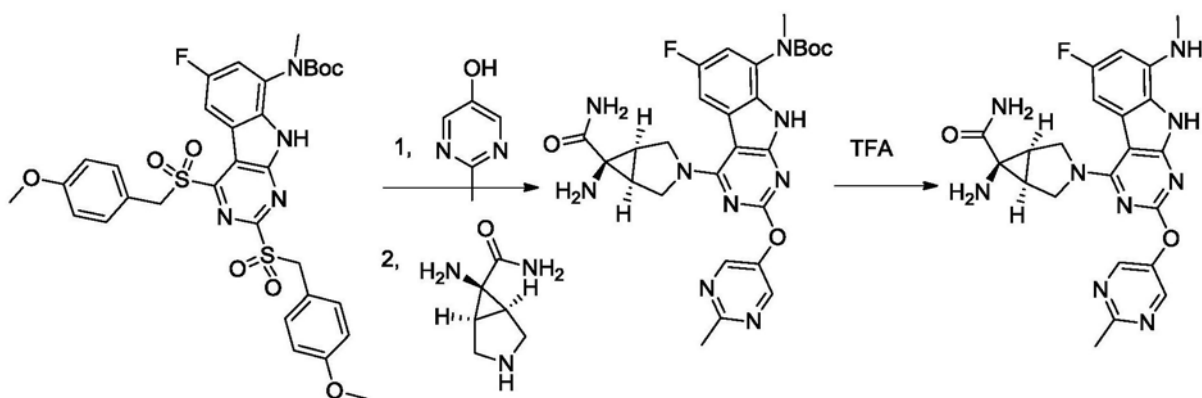
D26 (4.103)

[1326] D26 (4.103) 的制备: 使用以上实施例9a中描述的方法从 (3aR,6aR)-八氢吡咯并 [3,4-B] 吡咯合成副标题化合物。LC-MS: M+1: 435.21。

[1327]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO)  $\delta$  (ppm): 8.71 (s, 2H), 6.96 (d,  $J=11.2$ , 1H), 6.28 (d,  $J=11.9$ , 1H), 5.56 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.68 (d,  $J=11.2$ , 1H), 3.60 (d,  $J=11.3$ , 1H), 2.92 (m, 1H), 2.83 (m, 4H), 2.77 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 1.85 (m, 1H), 1.62 (m, 1H)。

[1328] 实施例9f

[1329]



D16

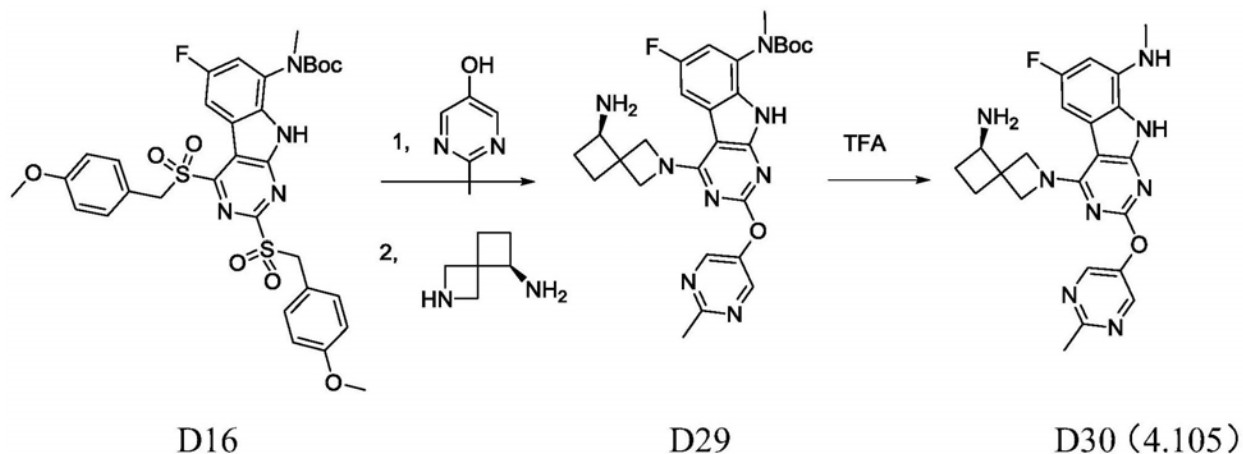
D27

D28 (4.160)

[1330] D28 (4.160) 的制备: 使用以上实施例9a中描述的方法从 (1R,5S,6r)-6-氨基-3-氮杂双环 [3.1.0] 己烷-6-甲酰胺开始合成副标题化合物。LC-MS: M+1: 435.24。

[1331]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO)  $\delta$  (ppm): 11.05 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 7.21 (s, 2H), 7.01 (d,  $J=11.2$ , 1H), 6.11 (d,  $J=9.7$ , 1H), 5.01 (s, 2H), 4.03 (d,  $J=12.3$ , 1H), 2.95 (s, 3H), 2.81 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 0.85 (br m, 2H)。

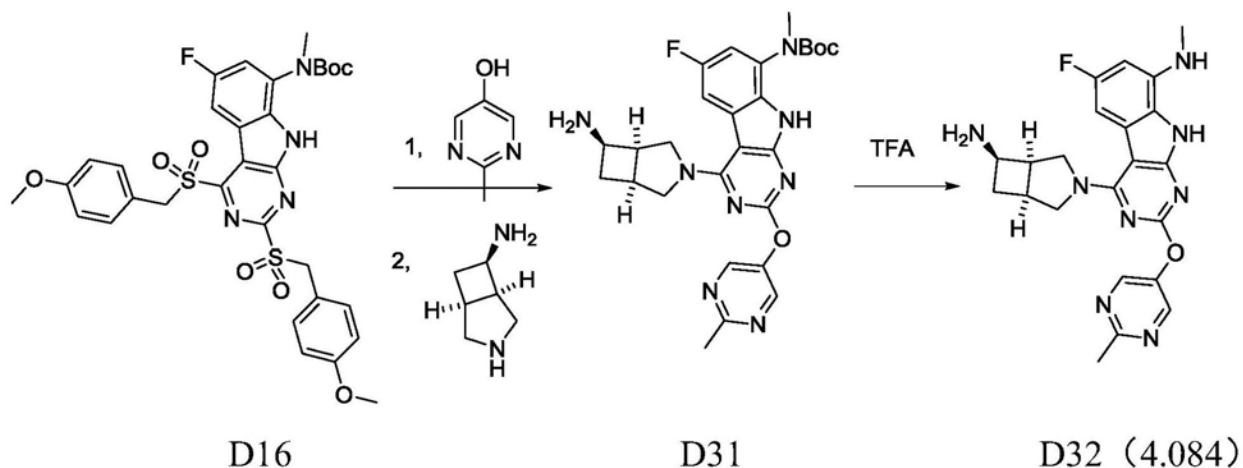
[1332]



[1333] 使用以上关于实施例9a中的化合物描述的相同方法从双磺和(R)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-5-胺(从市售外消旋体的手性柱分离制备二胺)开始合成副标题化合物D30。LC-MS: M+ 1:435.21。

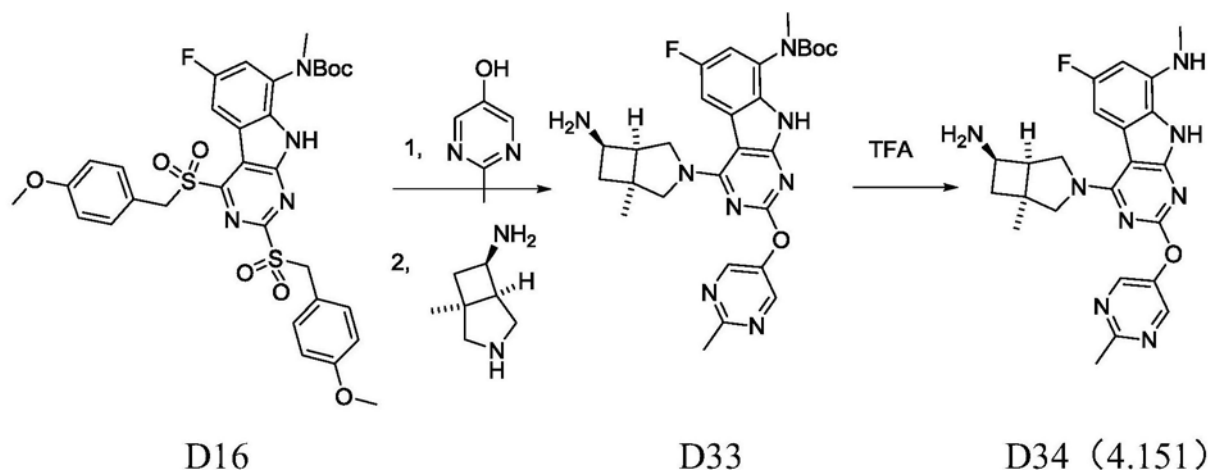
[1334] 实施例9g

[1335]



[1336] 使用以上关于实施例9a中的化合物描述的相同方法从双磺和(1S,5R,6R)-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-6-胺(根据专利步骤PCT国际申请(1994)W0 9415933 A1 19940721和手性柱的分离制备二胺)开始合成副标题化合物D32。LC-MS: M+1:435.21。

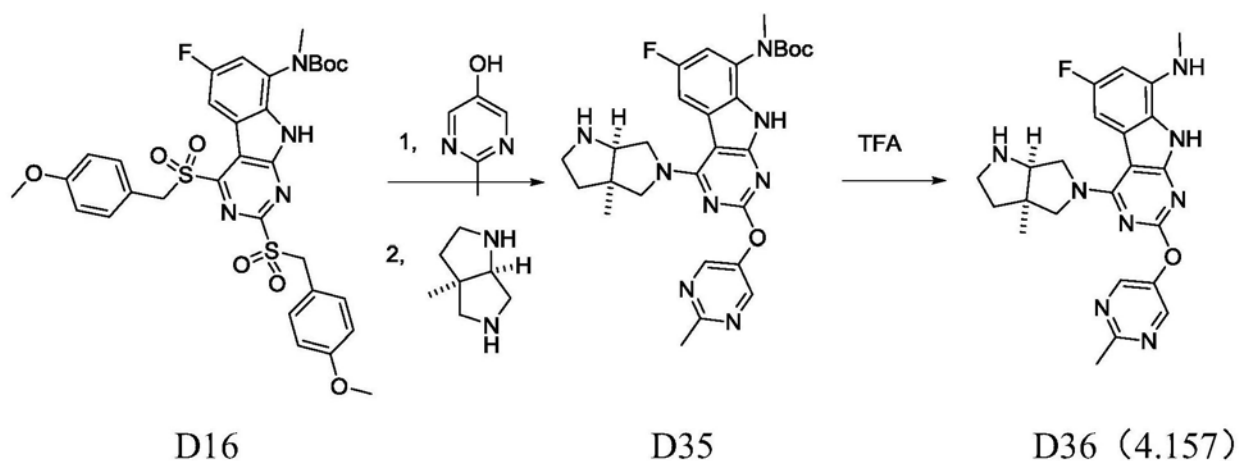
[1337]



[1338] 实施例9h

[1339] 使用以上关于实施例9a中的化合物描述的不同方法从双磺和 (1S,5R,6R)-1-甲基-3-氮杂双环[3.2.0]庚烷-6-胺(根据专利步骤W0 2001053273 A1和手性柱的分离制备二胺)开始合成副标题化合物D34。LC-MS:M+1:449.25。

[1340]

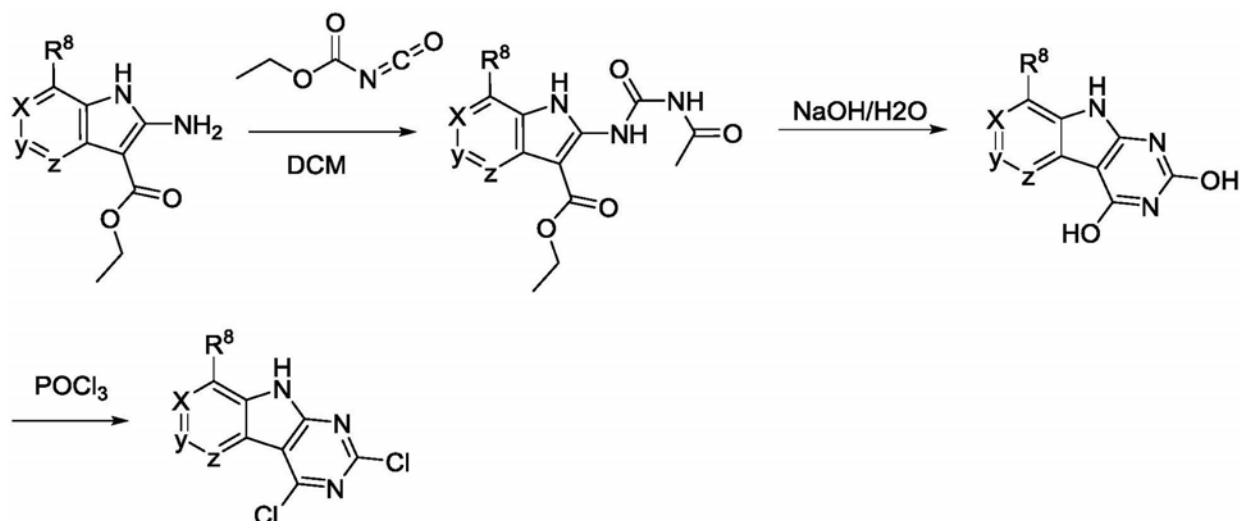


[1341] 实施例9i

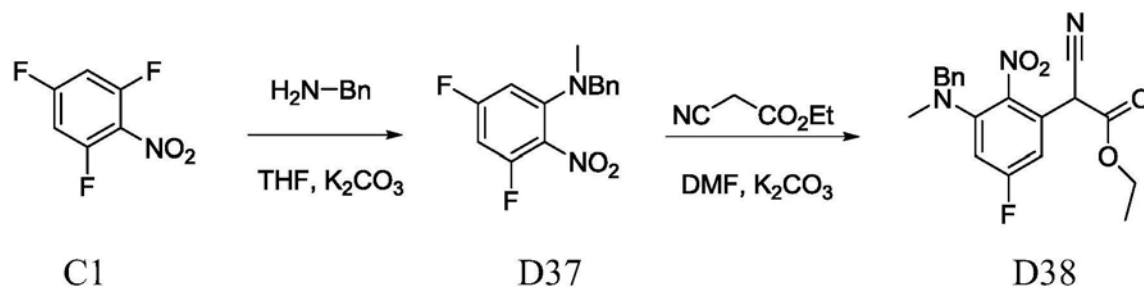
[1342] 使用以上关于实施例9a中的化合物描述的不同方法从双磺和 (3aR,6aR)-3a-甲基八氢吡咯并[3,4-b]吡咯(根据来自US5202337 (A) 的专利步骤和手性柱的分离制备二胺)开始合成副标题化合物D36。LC-MS:M+1:449.23。

[1343] 二氯路线[1344] 总体方案:

[1345]

[1346] 实施例9j通过首先加入R<sup>4</sup>然后加入R<sup>2</sup>制备的化合物的实施例

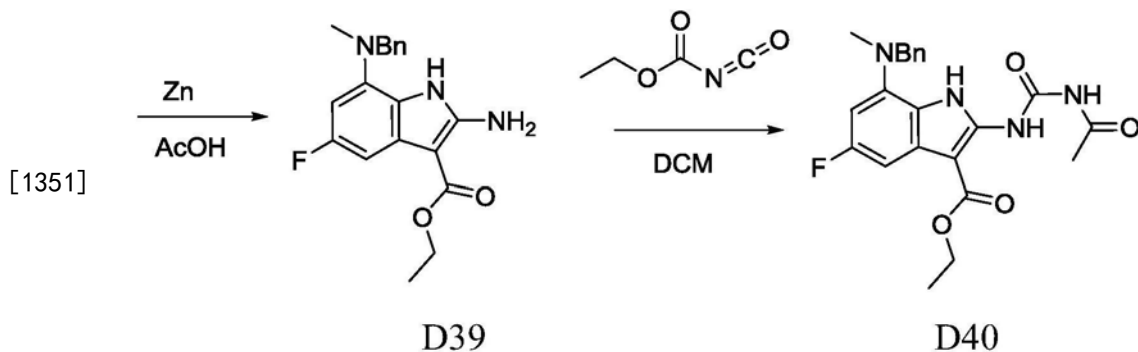
[1347]



[1348] 在低于10℃的温度下,向BnNHMe (34.2g, 0.282mol) 和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50.6g, 0.367mol) 在400ml THF中的搅拌悬浮液中滴加化合物1 (50.0g, 0.282mol) 在100ml THF中的溶液。加入后,将反应物缓慢温热至室温并搅拌过夜。TCL表明反应完成;将反应混合物在真空下浓缩。残余物通过乙酸乙酯 (300ml) 和水 (500ml) 分层,将有机层用盐水 (300ml × 3) 洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并在真空下浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯, 100/1至50/1, v/v), 得到产物D37, 为浅黄色固体。(69.0g, 87.9% 产率)。LC-MS: M+1: 279<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): = 7.37 (5H, m), 6.43 (2H, m), 4.40 (2H, s), 2.84 (3H, s)。

[1349] 在N<sub>2</sub>保护下,向K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (57.6g, 0.417mol) 和氰基乙酸乙酯 (35.4g, 0.313mol) 在200ml DMF中的搅拌悬浮液中加入化合物D37 (58.0g, 0.208mol) 在100ml DMF中的溶液。加入后,将反应物在室温下搅拌两天。TLC显示SM被消耗,然后将反应混合物用乙酸乙酯 (400ml) 和水 (1500ml) 稀释,分离有机层,通过乙酸乙酯 (200ml) 萃取水层。将合并的有机层用盐水 (300ml × 3) 洗涤,硫酸钠干燥,过滤,并真空浓缩。将粗产物通过色谱法 (石油醚/乙酸乙酯, 100/1至20/1, v/v) 纯化,得到产物D38, 为浅黄色固体。(61.0g, 79.2% 产率)。LC-MS: M+1: 371

[1350] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.33 (5H, m), 6.92 (1H, d, J=8Hz), 6.84 (1H, d, J=8Hz), 5.13 (1H, s), 4.37 (2H, s), 4.30 (2H, dd, J=14.4Hz), 2.78 (3H, s), 1.35 (3H, t, J=7.2Hz)。

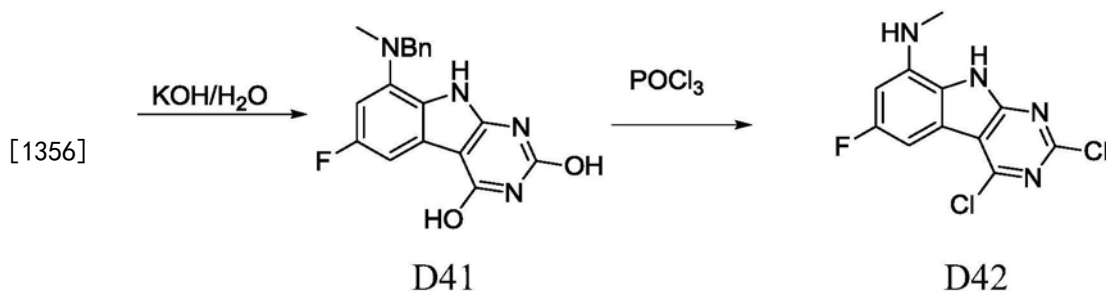


[1352] 向在冰浴中冷却的化合物D38 (61.0g, 0.164mol) 的400ml AcOH搅拌溶液中按份加入锌粉末。加入后, 将反应加热至60℃并在此温度下搅拌5小时。TLC显示反应完成。将反应混合物冷却至室温, 过滤, 将滤液在真空中浓缩, 残余物溶解在乙酸乙酯(400ml)中, 用饱和的NaHCO<sub>3</sub>水溶液(400ml)碱化, 然后将有机层分离, 用盐水(200ml × 3)洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤和真空浓缩, 得到深色油状物, 通过色谱法(石油醚/DCM, 5/1至DCM, v/v)纯化, 得到产物D39, 为浅黄色固体。(26.0g, 46.4%产率)。LC-MS: M+1: 342

[1353] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.02 (1H, s), 7.33 (5H, m), 6.52 (1H, d, J=2.4Hz), 6.49 (1H, d, J=2.4Hz), 5.73 (2H, s), 4.35 (2H, dd, J=15.2Hz), 4.19 (2H, s), 2.73 (3H, s), 1.44 (3H, t, J=7.2Hz)。

[1354] 在冰浴冷却下, 向D39 (16.0g, 46.9mmol) 在200ml DCM中的搅拌悬浮液中滴加异氰酸基甲酸乙酯(溶解在50ml DCM中)。加入后, 将所得的混合物在室温下搅拌。SM逐渐溶解, 然后沉淀物从反应生成。4小时后, TLC显示反应完成。将反应混合物过滤。滤液在真空中浓缩。将残余物悬浮在50ml的DCM中, 搅拌然后过滤。两批滤饼合并, 在真空中干燥, 得到产物D40, 为浅黄色固体。(14.4g, 67.3%产率)。LC-MS: M+1: 457

[1355] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 12.01 (1H, s), 11.12 (1H, s), 11.06 (1H, s), 10.41 (1H, s), 7.33 (5H, m), 6.63 (1H, d, J=2.0Hz), 6.60 (1H, d, J=2.4Hz), 4.34 (2H, dd, J=7.2Hz), 4.28 (2H, s), 4.24 (2H, dd, J=7.2Hz), 4.14 (2H, dd, J=7.2Hz), 2.75 (3H, s), 1.37 (3H, t, J=7.2Hz), 1.27 (3H, t, J=7.2Hz), 1.22 (3H, t, J=6.8Hz)。



[1357] 在室温下, 向D40 (9.13g, 20.0mmol) 在水/乙醇(75ml/25ml)中的搅拌悬浮液中加入在20ml水中的KOH溶液。加入后, 将所得混合物回流4小时。TLC显示反应完成, 然后将反应冷却至室温, 用1M HCl水溶液酸化直到pH=5, 通过过滤器收集沉淀, 用水(200ml × 1), 然后乙酸乙酯(200ml, × 1)洗涤, 得到产物D41, 为浅黄色固体。(5.90g, 87.1%产率)。LC-MS: M-1: 337。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 7.25 (5H, m), 7.01 (1H, dd, J=8.8Hz), 6.35 (1H, d, J=12.0Hz), 4.45 (2H, s), 2.76 (3H, s)。

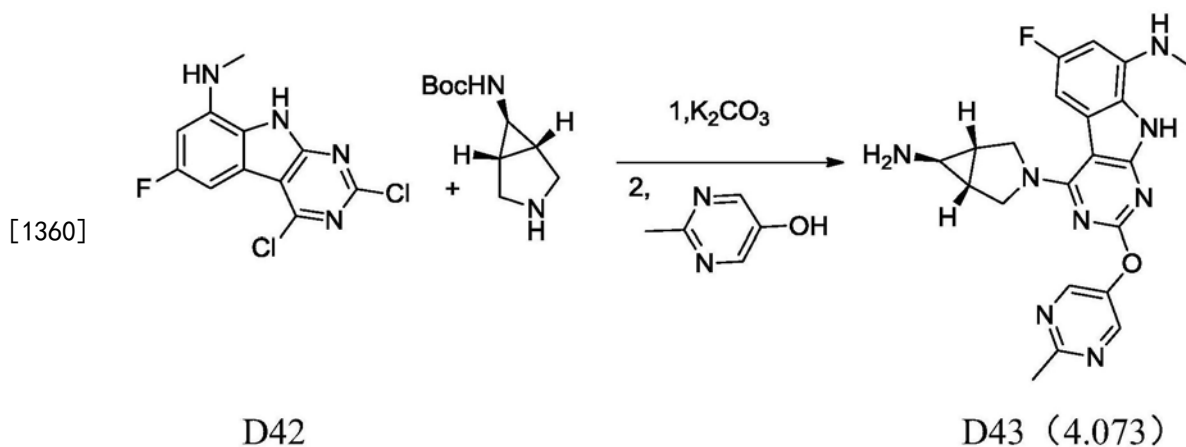
[1358] 将化合物D41 (2g, 5.75mmol) 与压力管中的POCl<sub>3</sub> (100ml) 溶液和几滴N-乙基二异



丙基胺一起放置。将反应混合物在密闭条件下经10小时加热到185℃。将混合物冷却并倾入冰水中,将黄色固体通过过滤收集,在减压下干燥,得到D42 (1.6g, 98%产率),为黄色固体。

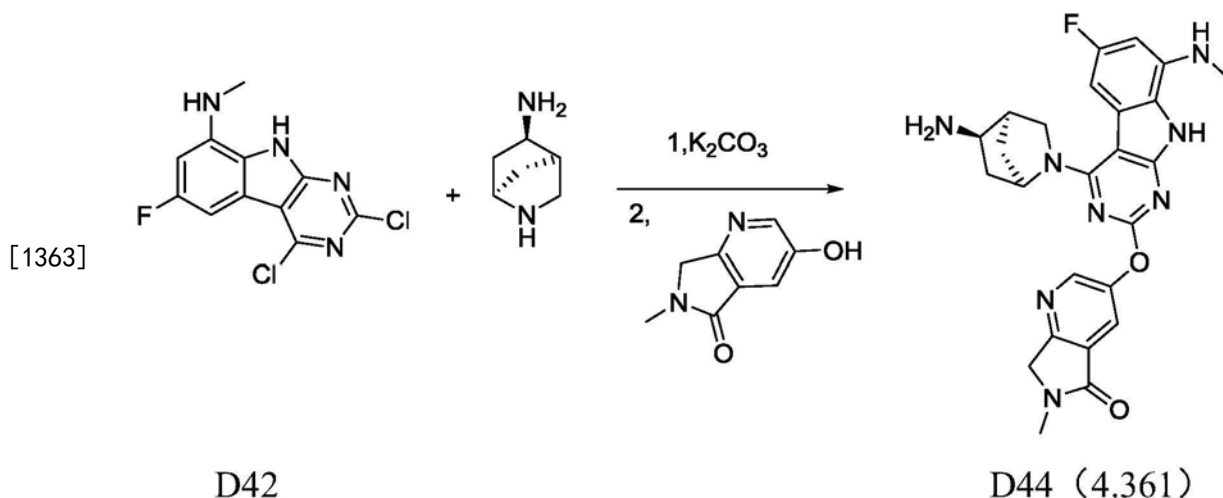
LC-MS: M+1: 286.02

[1359] 实施例9k



[1361] 在110℃下,向化合物D42 (250mg, 0.87mmol) 在5ml的NMP中的搅拌溶液中加入(R)-叔丁基-5-氮杂螺[2.4]庚烷-7-基氨基甲酸酯(175mg, 0.88mmol) 和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7mg, 0.05mmol)。在10分钟内完成反应后,将反应混合物加入到微波管中的2-甲基嘧啶-5-醇 (90mg, 0.90mmol) 溶液中。将反应混合物密封并置于220°下的微波10分钟。所期望产物通过HPLC纯化获得以提供D43 (90mg, 25%), 为白色固体。LC-MS: M+1: 421.18。

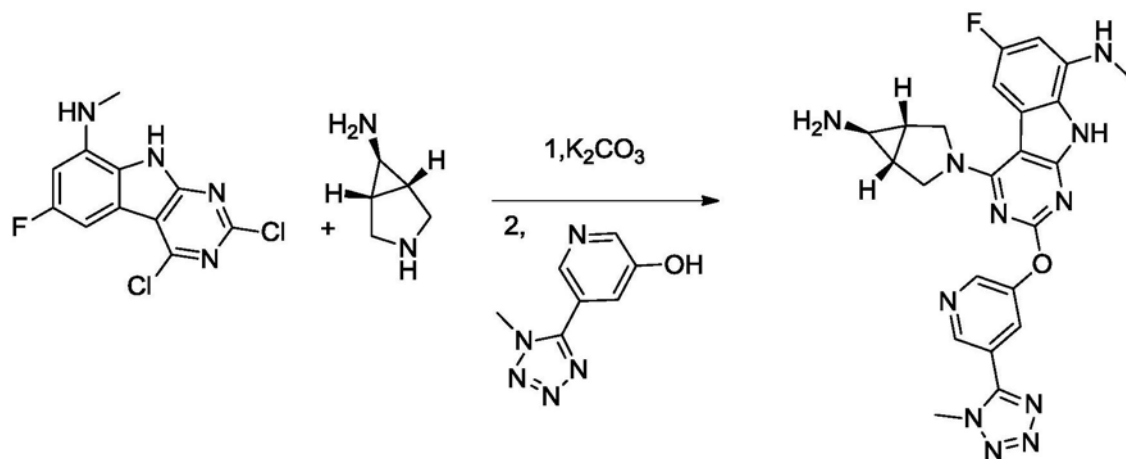
[1362] 实施例9l



[1364] 利用实施例9j中描述的方法从(1R,4R,5R)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-胺和3-羟基-6-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮开始合成副标题化合物D44。LC-MS: M+1: 489.22。

[1365] 实施例9m

[1366]

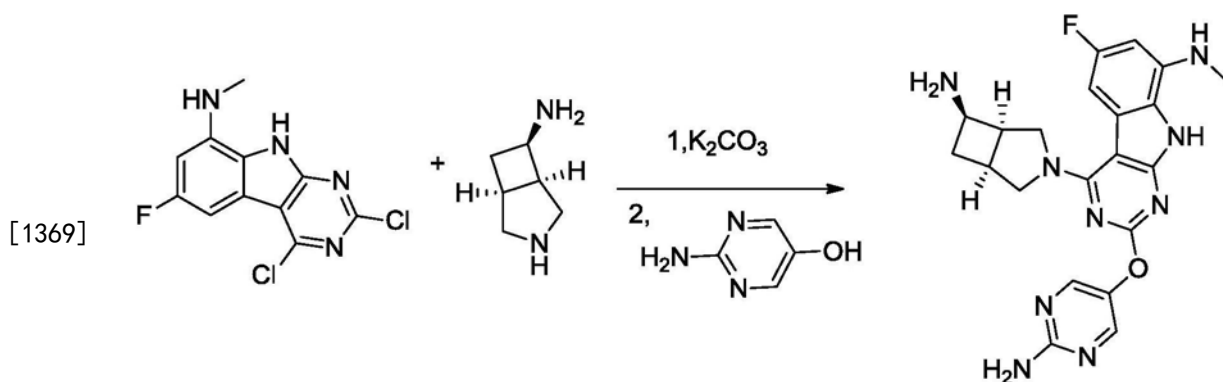


D42

D45 (4.168)

[1367] 利用实施例9j中描述的方法从3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基氨基甲酸叔丁酯和5-(1-甲基-1H-四唑-5-基)吡啶-3-醇合成副标题化合物D45。LC-MS:M+1:488.20。

[1368] 实施例9n



[1369]

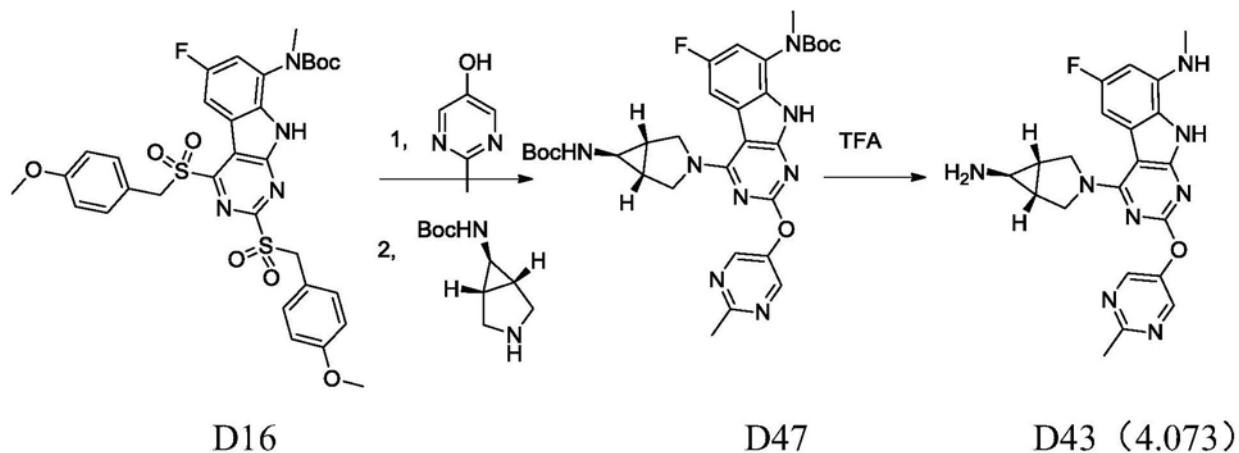
D42

D46 (4.190)

[1370] 利用实施例9j中描述的方法从(6R)-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-6-胺和2-氨基嘧啶-5-醇开始合成副标题化合物D46。LC-MS:M+1:436.20。

[1371] 实施例9o

[1372]



D16

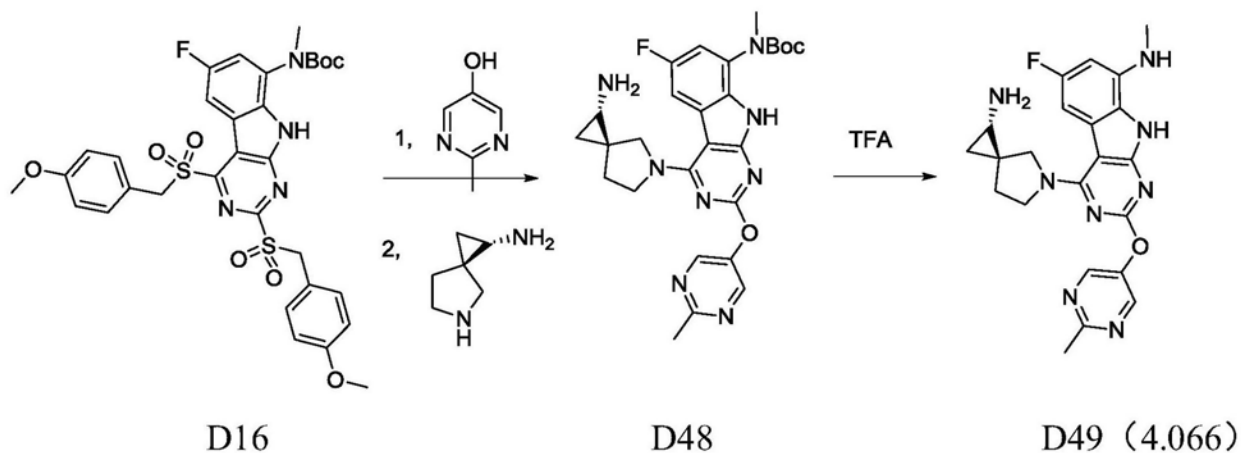
D47

D43 (4.073)

[1373] 利用关于以上化合物D18所述的相同方法从双磺和3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基氨基甲酸叔丁基酯开始合成副标题化合物D43。LC-MS:M+1:421.18。

[1374] 实施例9p

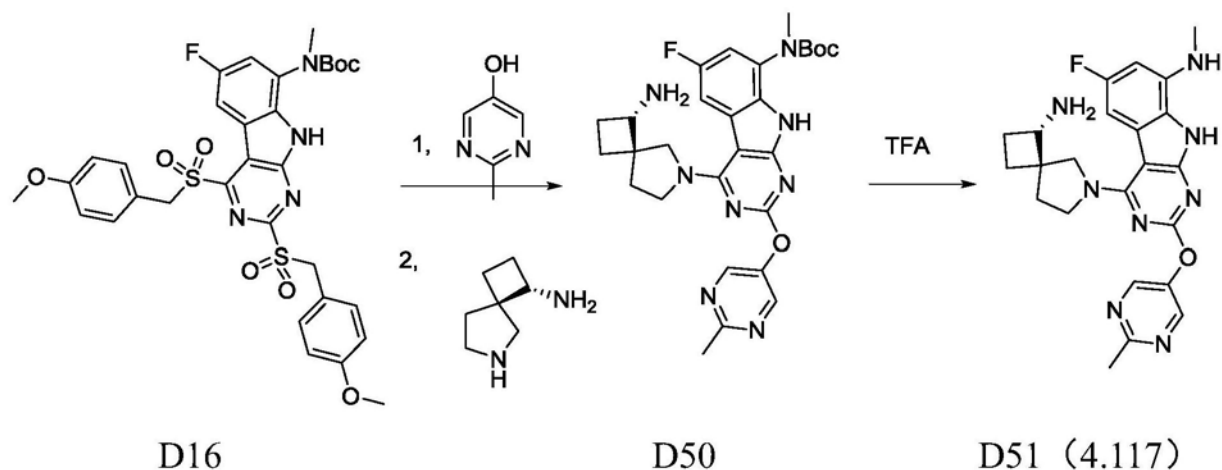
[1375]



[1376] 利用关于以上实施例9a中的化合物所述的相同方法从双磺和(1R)-5-氮杂螺[2.4]庚烷-1-胺开始合成副标题化合物D49。LC-MS:M+1:435.23。

[1377] 实施例9q

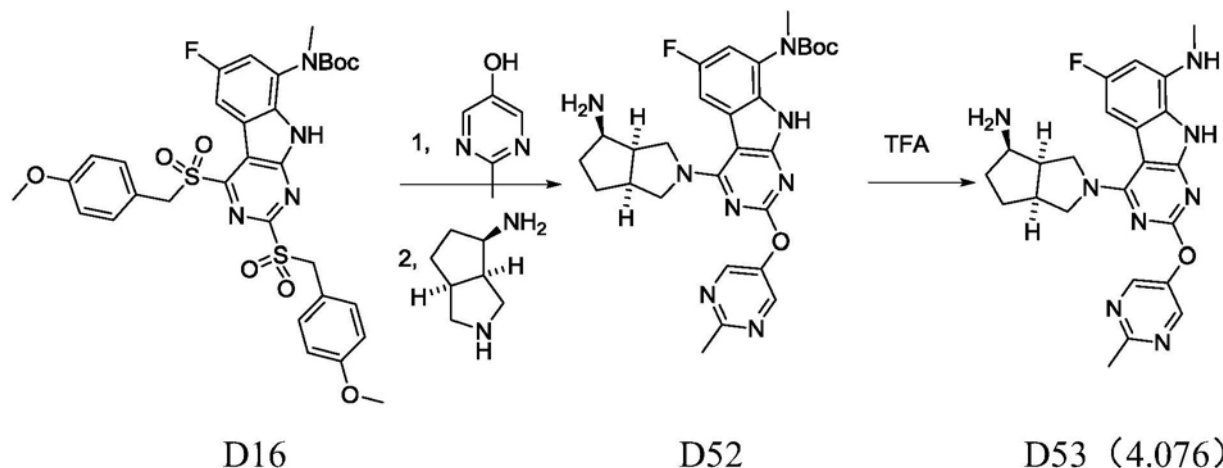
[1378]



[1379] 利用关于以上实施例9a中的化合物所述的相同方法从双磺和(1S,4R)-6-氮杂螺[3.4]辛烷-1-胺开始合成副标题化合物D51。LC-MS:M+1:449.25。

[1380] 实施例9r

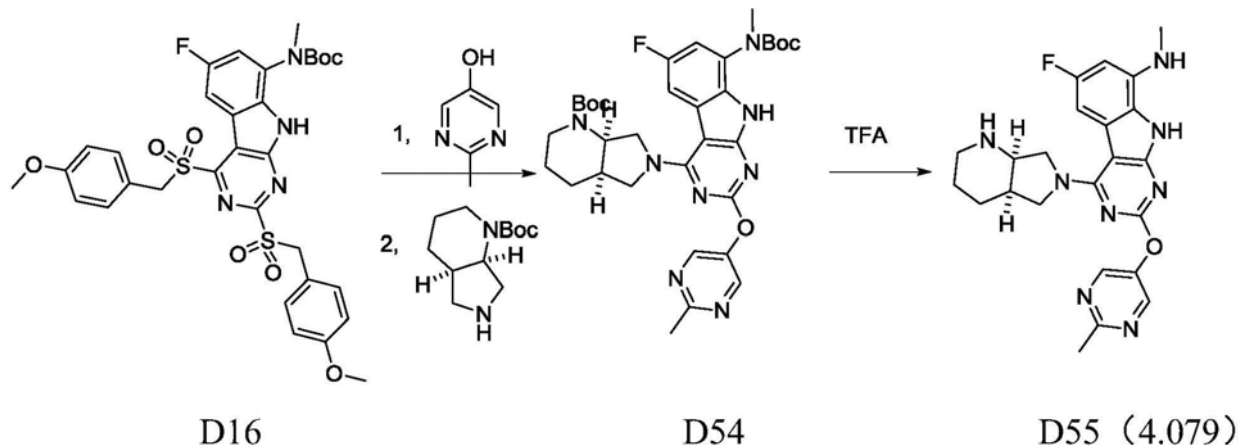
[1381]



[1382] 利用关于以上实施例9a中的化合物所述的相同方法从双磺和(3aR,4R,6aS)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-4-胺开始合成副标题化合物D53。LC-MS:M+1:449.21。

[1383] 实施例9s

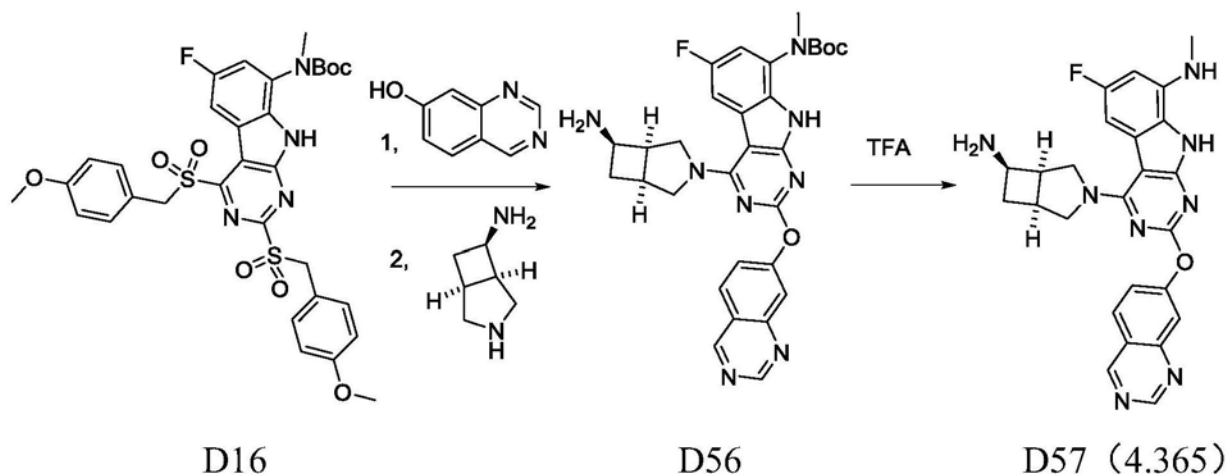
[1384]



[1385] 利用关于以上实施例9a中的化合物所述的相同方法从双磺和(4aR,7aR)-叔丁基--八氢-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-1-羧酸酯开始合成副标题化合物D55。LC-MS:M+1:449.23。

[1386] 实施例9t

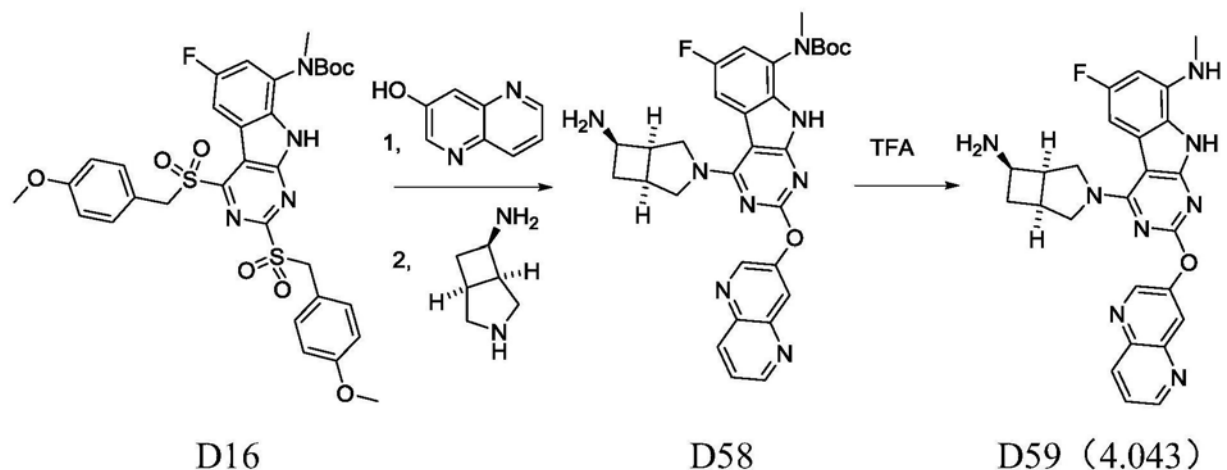
[1387]



[1388] 利用关于以上实施例9a中的化合物所述的相同方法从双磺, 喹啉-7-醇以及 (1S, 5R, 6R)-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-6-胺开始合成副标题化合物D57。LC-MS: M+1: 471.26。

[1389] 实施例9u

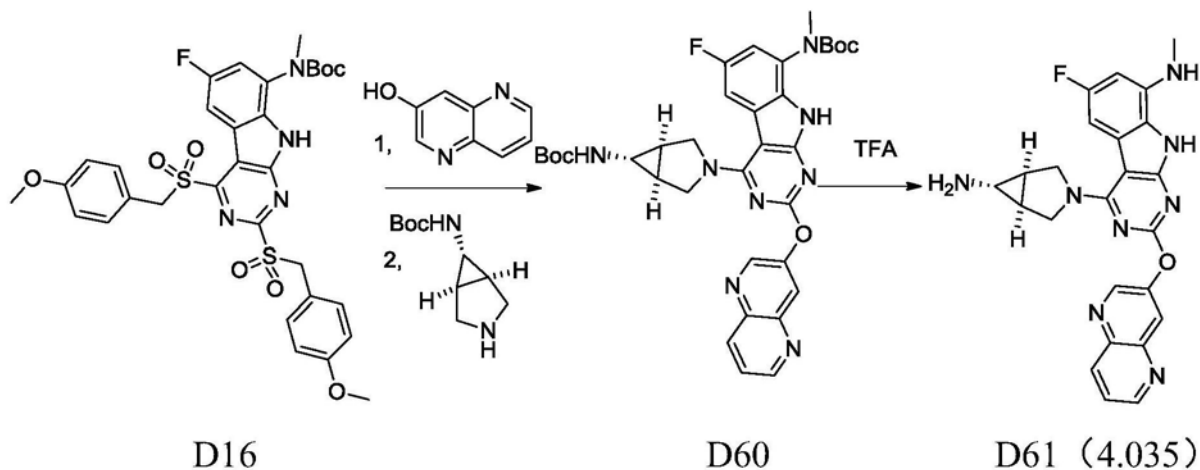
[1390]



[1391] 利用关于以上实施例9a中的化合物所述的相同方法从双磺, 1,5-萘啶-3-醇和 (1S, 5R, 6R)-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-6-胺开始合成副标题化合物D59。LC-MS: M+1: 471.20。

[1392] 实施例9v

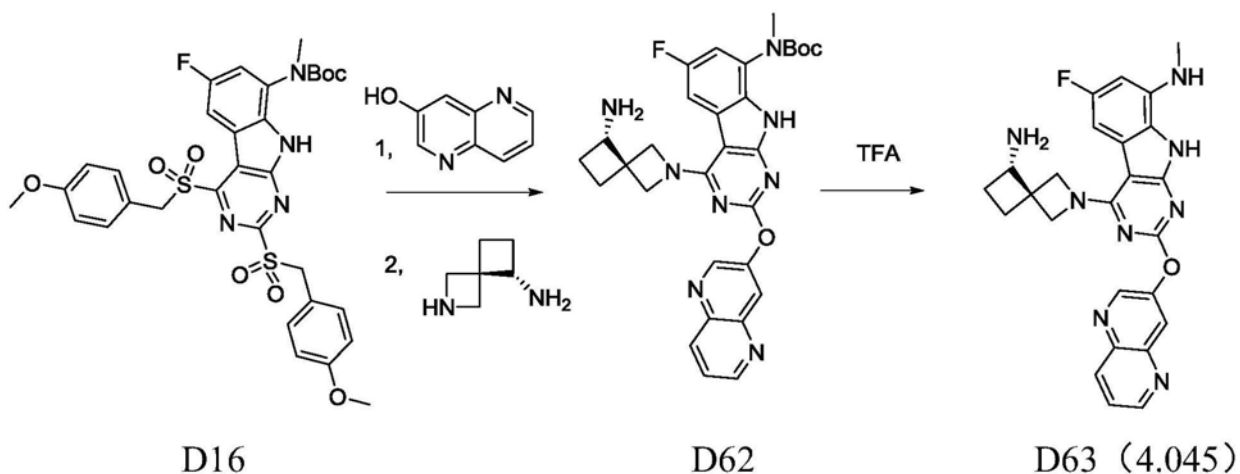
[1393]



[1394] 利用关于以上实施例9a中的化合物所述的相同方法从双磺,1,5-萘啶-3-醇和3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基氨基甲酸叔丁酯开始合成副标题化合物D61。LC-MS:M+1:457.20。

[1395] 实施例9w

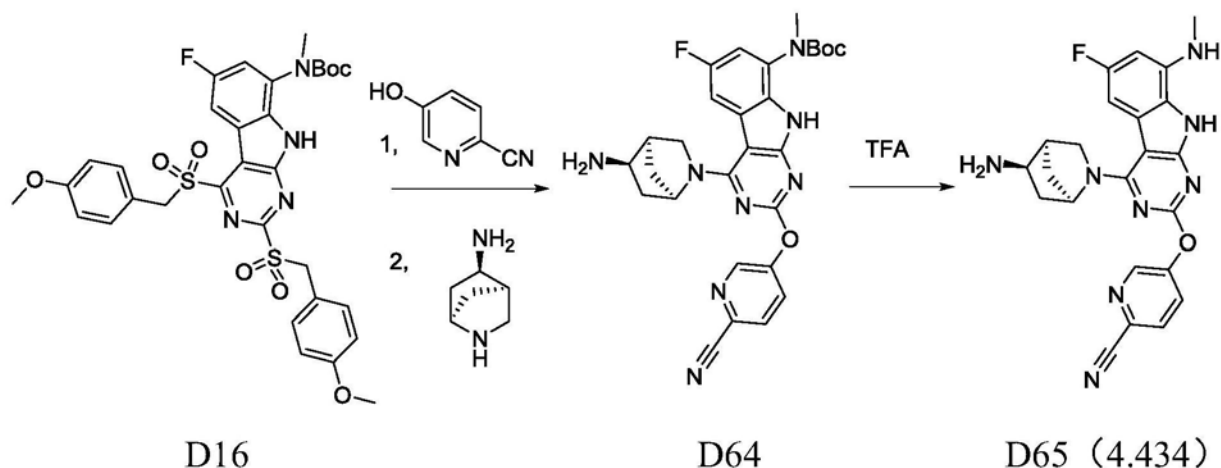
[1396]



[1397] 利用关于以上实施例9a中的化合物所述的相同方法从双磺,1,5-萘啶-3-醇和(S)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-5-胺开始合成副标题化合物D63。LC-MS:M+1:471.22。

[1398] 实施例9x

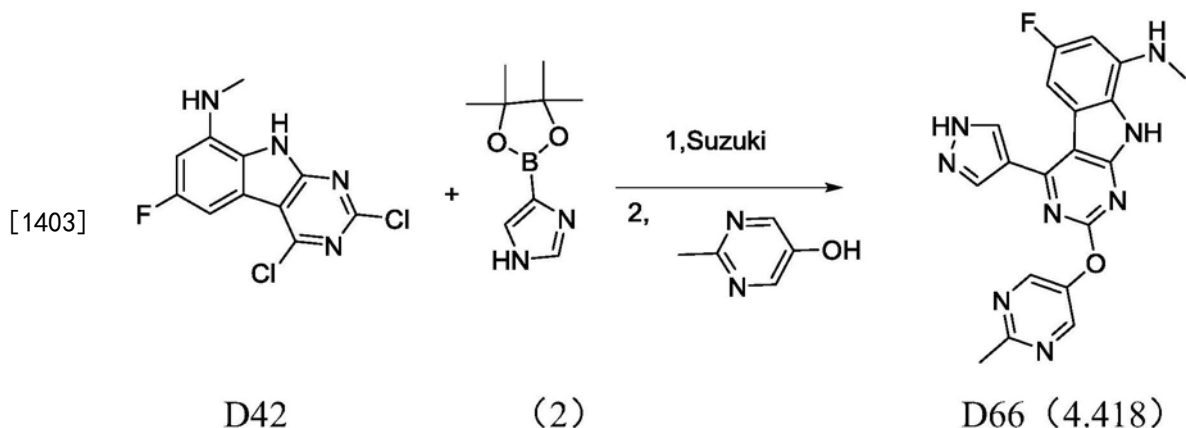
[1399]



[1400] 利用关于以上实施例9a中的化合物所述的相同方法从双磺,5-羟基吡啶腈和(1R,4R,5R)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-胺合成副标题化合物D65。LC-MS:M+1:445.18。

[1401] 实施例10:其中R<sup>4</sup>不由氮连接的类似物的合成

[1402] 实施例10a



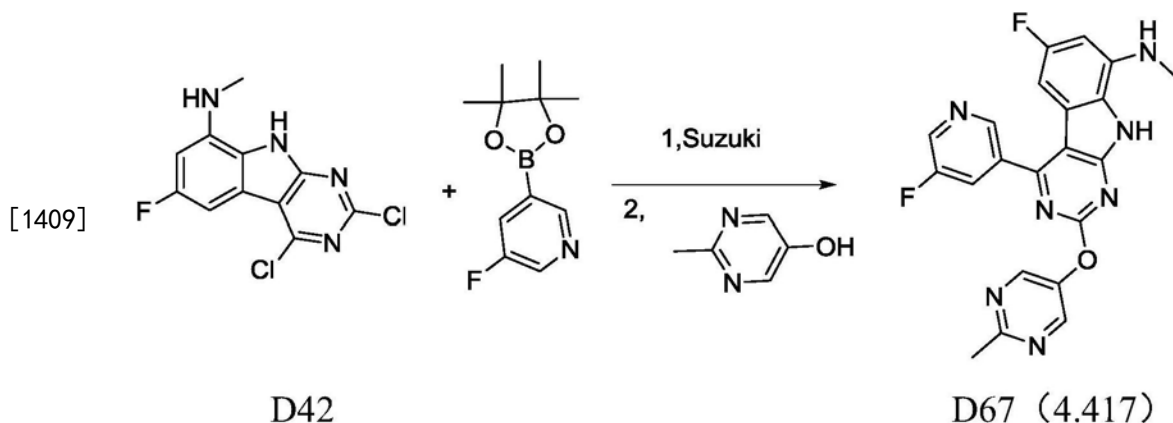
[1404] 2-氯-6-氟-4-(1H-咪唑-4-基)-N-甲基-9H-嘧啶并[4,5-b]呋喃-8-胺:将化合物(D42) (150mg,0.52mmol),4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-咪唑(2) (100mg,0.52mmol),K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100mg,0.5mmol)和催化量的Pd[(PPh<sub>3</sub>)Cl]<sub>2</sub>的混合物溶解在DMF (3ml)和水(0.3ml)中。将其在150℃微波下加热10分钟。然后将混合物通过HPLC纯化,得到标题化合物,为黄色固体(91mg;55%产率)。LC-MS:M+1:317.08。

[1405] <sup>1</sup>H NMR (300MHz,DMSO) δ (ppm):14.01 (s,1H),11.71 (s,1H),7.98 (s,2H),7.51 (d,J=11.2,1H),6.30 (d,J=9.7,1H),4.12 (s,1H),3.15 (s,3H)。

[1406] 6-氟-4-(1H-咪唑-4-基)-N-甲基-2-(2-甲基嘧啶-5-基氧基)-9H-嘧啶并[4,5-b]呋喃-8-胺D66:向D42和(2) (80mg,2.52mmol)的偶合化合物在NMP (5ml)的溶液中加入2-甲基嘧啶-5-醇(33mg,3.0mmol)和碳酸钾(43.6mg,0.31mmol)。然后将其在160℃下在微波条件下加热15分钟。然后将混合物通过HPLC纯化,得到标题化合物,为黄色固体(59mg,60%)。LC-MS:M+1:391.15。

[1407] <sup>1</sup>H NMR (300MHz,DMSO) δ (ppm):14.01 (s,1H),11.71 (s,1H),7.98 (s,2H),7.69 (s,2H),7.51 (d,J=11.2,1H),5.98 (d,J=9.7,1H),4.02 (s,1H),3.10 (s,3H),2.65 (s,3H)。

## [1408] 实施例10b

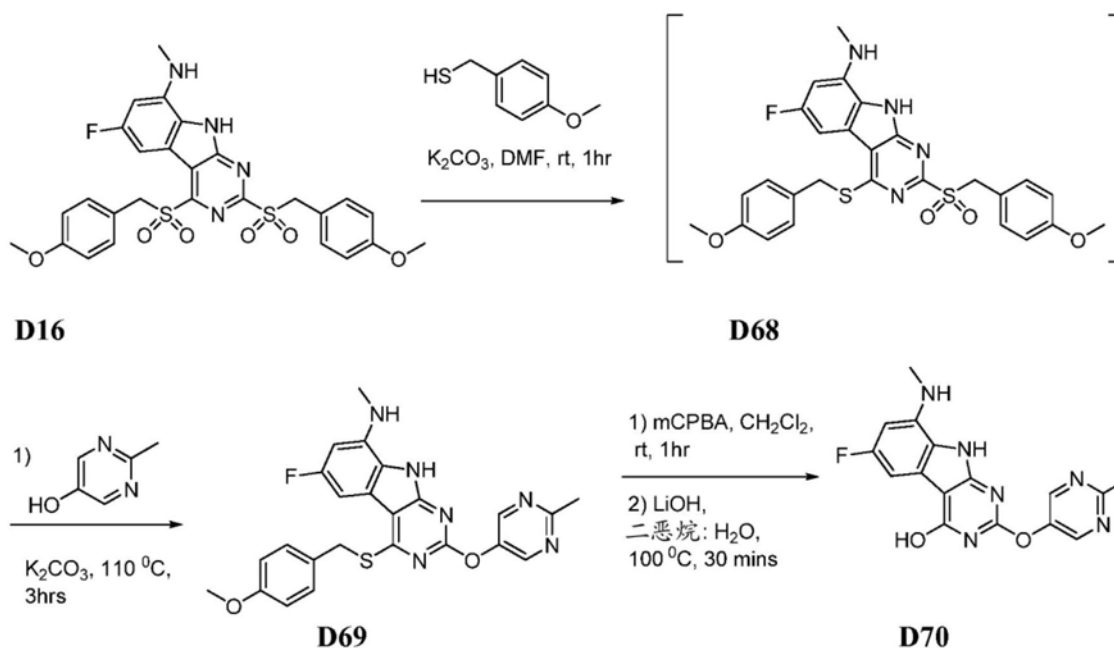


[1410] 利用以上描述的方法从3-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)吡啶开始合成副标题化合物D67。LC-MS:M+1:420.16。

[1411]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO)  $\delta$  (ppm): 11.71 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.63-7.80 (m, 3H), 7.31 (brs, 1H), 5.98 (d, J=9.7, 1H), 4.10 (s, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.66 (s, 3H)。

## [1412] 实施例10c

[1413]



[1414] 6-氟-4-(4-甲氧基苯基甲硫基)-N-甲基-2-(2-甲基嘧啶-5-基氧基)-9H-吡啶并[4,5-b]吡咯-8-胺(D69):向化合物(D16)(2.923g,5mmol)在NMP(12ml)中的溶液中加入碳酸钾(2.073g,15mmol),接着加入4-甲氧基苯基甲硫醇(0.771g,5mmol)。将反应混合物在室温下搅拌一小时。然后加入2-甲基嘧啶-5-醇(1.101g,10mmol)。将所得混合物在100℃下加热3小时。其通过C18柱色谱法纯化,得到标题化合物,为淡黄色固体(2.4g,83%)。

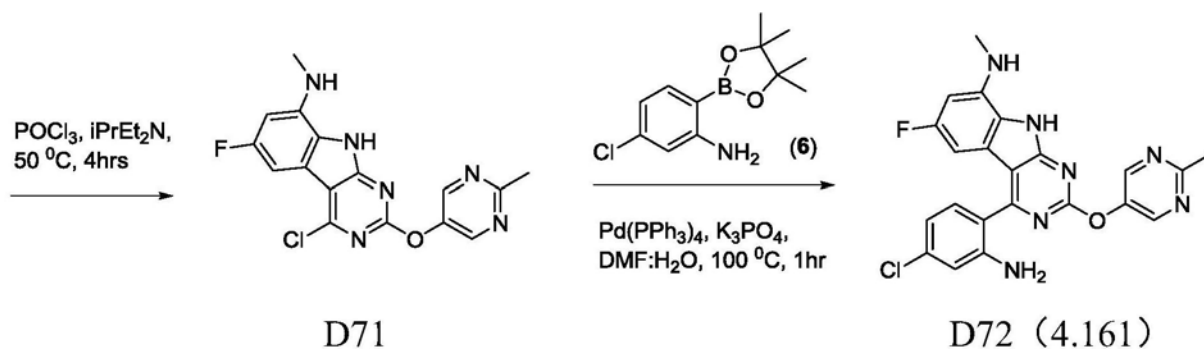
[1415] 6-氟-8-(甲氨基)-2-(2-甲基嘧啶-5-基氧基)-9H-吡啶并[4,5-b]吡咯-4-醇(D70):向化合物(D69)(2.48g,4.3mmol)在二恶烷(12ml)的溶液中经10分钟按份加入3-氯过氧基苯甲酸(1.484g,8.6mmol)。将反应物在室温下搅拌30分钟后,加入氢氧化锂(1.8g,75mmol)和水(5ml)。将所得溶液在室温下搅拌至100℃一小时。然后将其通过C18柱色谱法



纯化,得到标题化合物,为白色固体(1.39g,95%)。

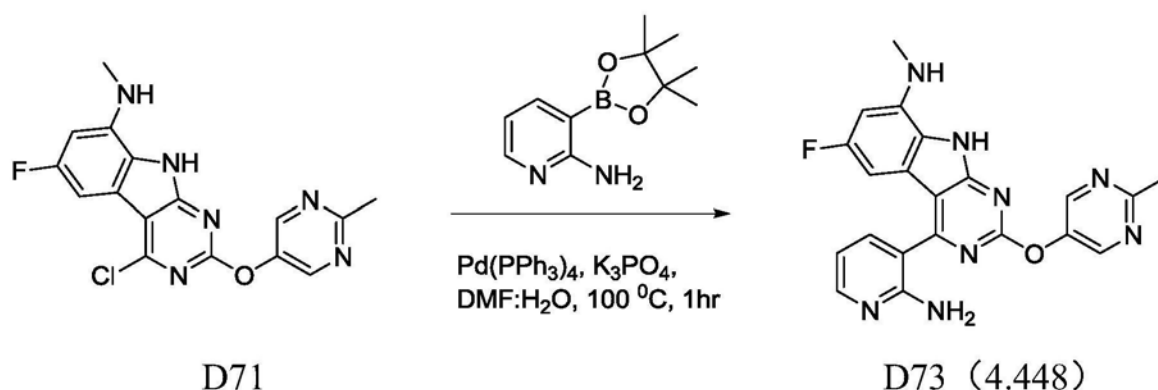
[1416] 4-氯-6-氟-N-甲基-2-(2-甲基嘧啶-5-基氧基)-9H-嘧啶并[4,5-b]呋喃-8-胺(D71):将化合物(D70)(1.06g,2.407mmol)溶解在POCl<sub>3</sub>(20ml)和N-乙基异丙基丙烷-2-胺(0.43g,3.33mmol)中。将混合物在50℃下加热4小时。将反应物冷却至室温后,将其倒入含冰(~500g)和NaOH(20g)的1L烧瓶中,并将所得物放置一小时。然后将其用乙酸乙酯萃取(100ml×3)。将合并的有机层经硫酸钠干燥并通过旋转蒸发浓缩,得到标题化合物,为白色固体(492mg,57%)。

[1417]



[1418] 4-(2-氨基-4-氯代苯基)-6-氟-N-甲基-2-(2-甲基嘧啶-5-基氧基)-9H-嘧啶并[4,5-b]呋喃-8-胺(D72):将化合物(D71)(36mg,0.1mmol),硼酸频哪醇酯(6)(38mg,0.15mmol),磷酸钾(64mg,0.3mmol)和催化量的Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>的混合物溶解在DMF(1ml)和水(0.3ml)中。将反应混合物在100℃下回流一小时。然后通过HPLC纯化,得到标题化合物,为黄色产物(17mg,37.8%)。

[1419]

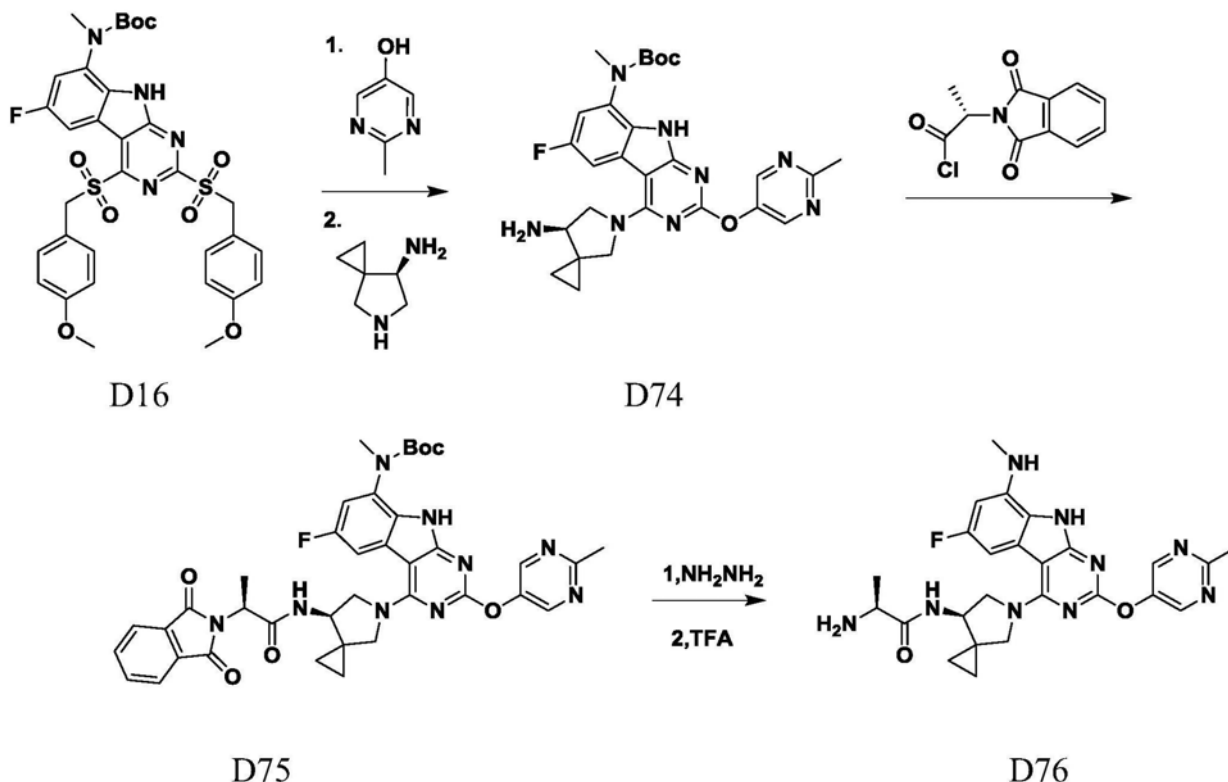


[1420] 利用以上描述的方法从3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-胺合成副标题化合物D73。

[1421] 实施例11:R<sup>4</sup>处的前药的合成

[1422] (S)-2-氨基-N-((R)-5-(6-氟-8-(甲基氨基)-2-(2-甲基嘧啶-5-基氧基)-9H-嘧啶并[4,5-b]呋喃-4-基)-5-氮杂螺[2.4]庚烷-7基)丙酰胺D76(4.424)

[1423]

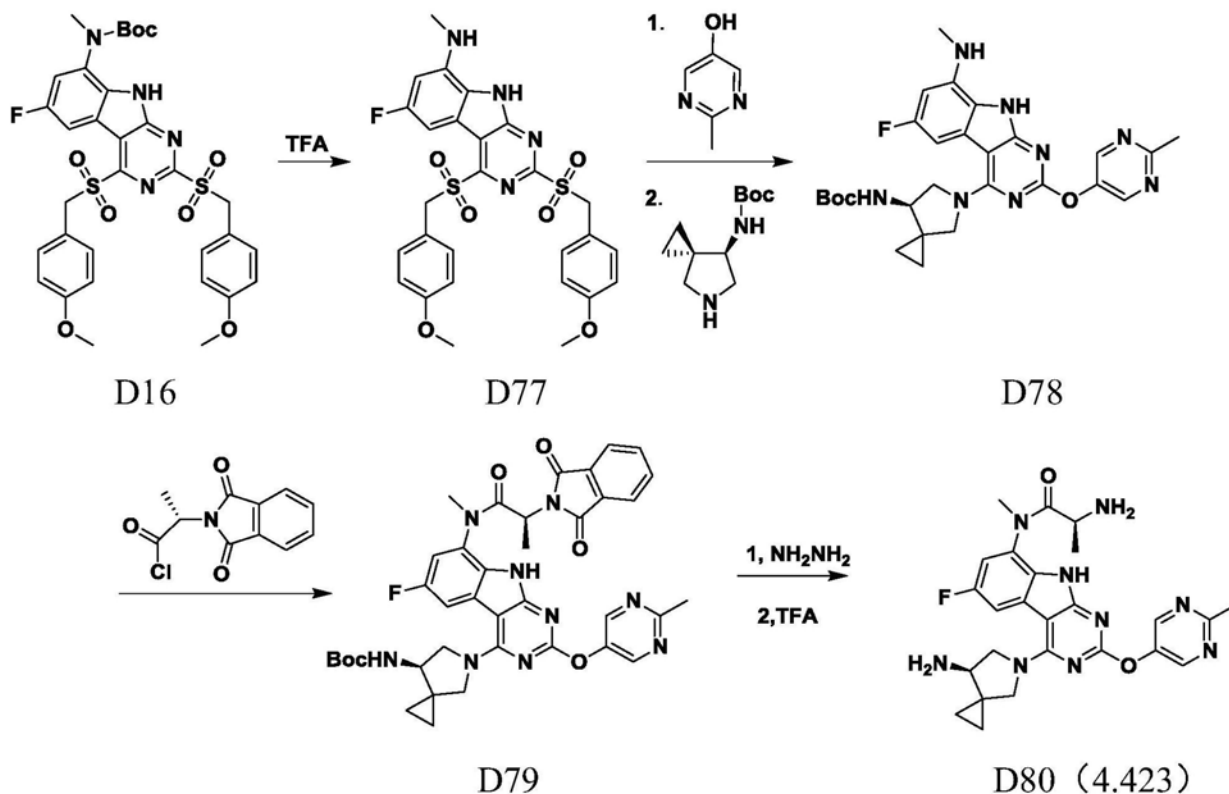


[1424] 将D16 (0.342g, 0.500mmol), 2-甲基嘧啶-5-醇 (0.165g, 1.50mmol) 和 $K_2CO_3$  (0.276g, 2.00mmol) 在NMP (5.0mL) 中的混合物在100℃下搅拌1小时30分钟。搅拌1小时30分钟后,通过LC/MS检测反应。将(R)-5-氮杂螺[2.4]庚烯-7-胺 (0.168g, 1.50mmol) 一次性加入,将混合物在100℃下搅拌1小时30分钟。将所得非均相混合物冷却至23℃,并通过HPLC纯化,得到D74 (0.100g, 0.187mmol), 为浅黄色固体。LC/MS (ESI,  $M+H^+$ ) = 535。在23℃下,向D74 (0.100g, 0.187mmol) 和 $K_2CO_3$  (0.052g, 0.374mmol) 的 $CH_2Cl_2$  (8.0ml) 溶液中加入溶解在 $CH_2Cl_2$  (2.0ml) 中的(S)-2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基) 丙酰氯 (0.089g, 0.374mmol)。使混合物在60℃下搅拌1小时30分钟,然后冷却至23℃。将反应混合物通过旋转蒸发仪浓缩,粗物质经HPLC纯化,得到D75,为黄色固体。LC/MS (ESI,  $M+H^+$ ) = 736。在23℃下,通过注射器向D75的乙醇 (7.0ml) 溶液中加入肼 (1.5ml, 水中的30wt.%溶液)。将混合物在23℃下搅拌1小时。将反应混合物通过旋转蒸发仪浓缩,粗物质经HPLC纯化,得到D76,为淡黄色固体。LC/MS (ESI,  $M+H^+$ ) = 606。将D76在三氟乙酸 (1.00mL) 中的混合物在23℃下搅拌1小时。将粗物质经HPLC纯化以提供标题化合物D76 (0.026g, 0.051mmol), 为白色固体。LC/MS (ESI,  $M+H^+$ ) = 506。

[1425] 实施例12:  $R^8$  处的前药的合成

[1426] (S)-2-氨基-N-(4-((R)-7-氨基-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)-6-氟-2-(2-甲基嘧啶-5-基氧基)-9H-嘧啶并[4.5-b]吡啶-8-基)-N-甲基丙酰胺

[1427]

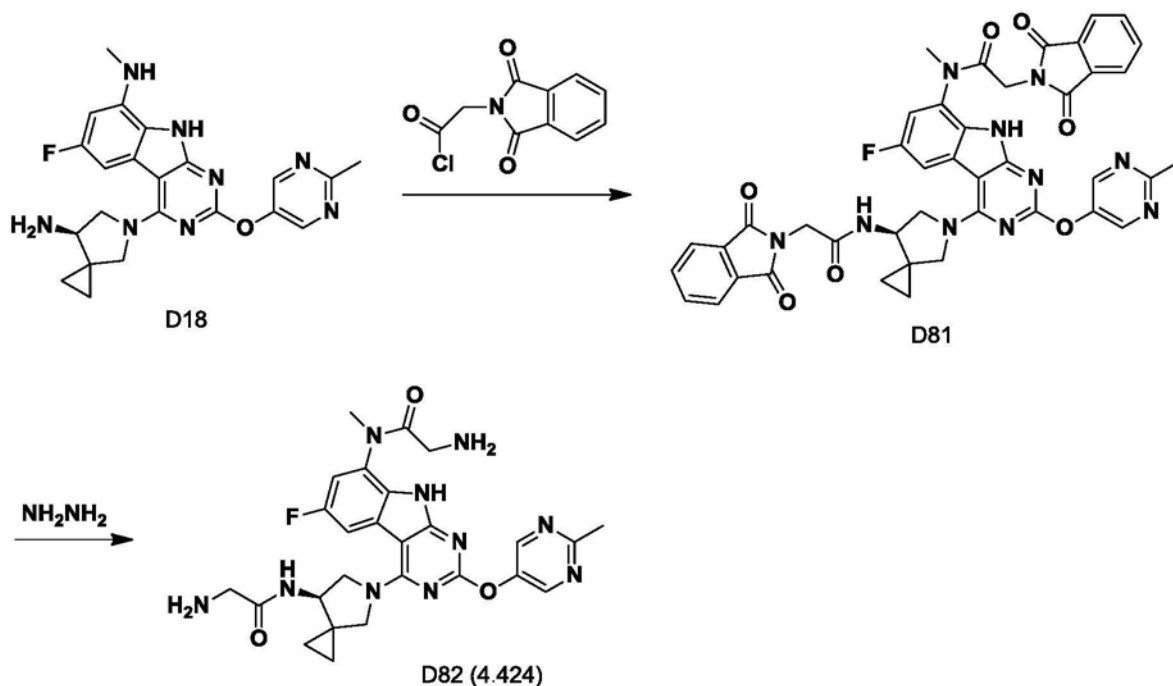


[1428] 将D16 (1.00g, 1.46mmol) 在三氟乙酸 (3.0mL) 中的混合物在23℃下搅拌30分钟。三氟乙酸通过减压蒸发以提供D77 (定量产率), 为深橙色固体。此粗物质无需进一步纯化直接用于下一反应。LC/MS (ESI,  $M+H^+$ ) = 585。将D77 (0.292g, 0.50mmol), 2-甲基嘧啶-5-醇 (0.165g, 1.50mmol) 和 $K_2CO_3$  (0.276g, 2.00mmol) 在NMP (5.0mL) 中的混合物在100℃下搅拌2小时。在搅拌2小时后, 通过LC/MS检测反应。(R)-叔丁基-5-氮杂螺[2.4]庚烯-7-基氨基甲酸酯 (0.318g, 1.50mmol) 一次性加入, 将混合物在100℃下搅拌1小时30分钟。将所得非均相混合物冷却至23℃, 并通过HPLC纯化以提供D78 (0.182g, 0.34mmol), 为黄色固体。LC/MS (ESI,  $M+H^+$ ) = 535。在23℃下向D78 (0.182g, 0.34mmol) 和 $K_2CO_3$  (0.094g, 0.68mmol) 在 $CH_2Cl_2$  (10.0mL) 中的溶液中加入溶于 $CH_2Cl_2$  (2.0mL) 中的(S)-2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基) 丙酰氯 (0.161g, 0.68mmol) 中。使混合物在60℃下搅拌2小时, 然后冷却至23℃。将反应混合物通过旋转蒸发仪浓缩, 粗物质经HPLC纯化, 得到D79, 为黄色固体。LC/MS (ESI,  $M+H^+$ ) = 736。在23℃通过注射器向D79的乙醇 (7.0mL) 溶液中加入胍 (1.5mL, 水中的30wt.%溶液)。将混合物在23℃搅拌1小时。将反应混合物通过旋转蒸发仪浓缩, 粗物质经HPLC纯化, 得到5, 为淡黄色固体。LC/MS (ESI,  $M+H^+$ ) = 606。5在三氟乙酸 (1.50mL) 中的混合物在23℃下搅拌30分钟。将粗物质经HPLC纯化以提供标题化合物D80 (0.031g, 0.061mmol), 为白色固体。LC/MS (ESI,  $M+H^+$ ) = 506。

[1429] 实施例13:  $R^4$ 和 $R^8$ 处的前药:

[1430] (R)-2-氨基-N-(4-(7-(2-氨基乙酰氨基)-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)-6-氟-2-(2-甲基嘧啶-5-基氧基)-9H-嘧啶并[4.5-b]吡啶-8-基)-N-甲基乙酰胺

[1431]

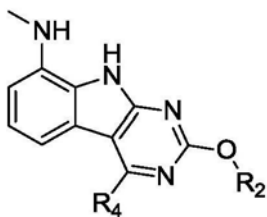


[1432] 在23℃向D16 (0.075g, 0.173mmol) 和 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.084g, 0.606mmol) 的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 溶液中加入溶于 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.0mL) 中的2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基) 乙酰氯 (0.136g, 0.606mmol)。使混合物在60℃下搅拌3小时30分钟, 然后冷却到23℃。将反应混合物通过旋转蒸发仪浓缩, 粗物质经HPLC纯化, 得到D81, 为淡黄色固体。LC/MS (ESI,  $\text{M}+\text{H}^+$ ) = 809。在23℃通过注射器向D81的乙醇 (5.0mL) 溶液中加入肼 (1.0mL, 水中的30wt. % 溶液)。将混合物在23℃下搅拌1小时。将反应混合物通过旋转蒸发仪浓缩, 粗物质经HPLC纯化以提供标题化合物D82 (0.084g, 0.153mmol), 为白色固体。LC/MS (ESI,  $\text{M}+\text{H}^+$ ) = 549。

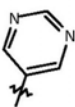
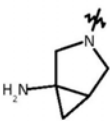
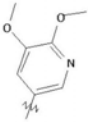
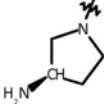
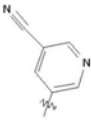
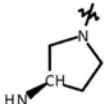
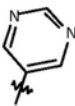
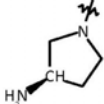
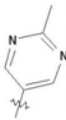
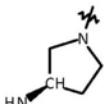
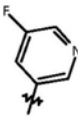
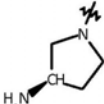
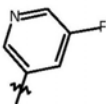
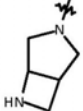
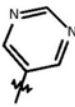
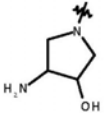
[1433] 实施例14


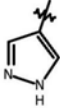
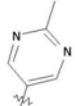
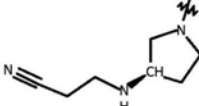
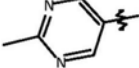
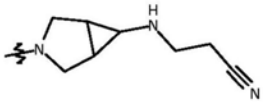

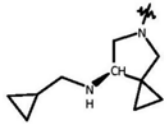
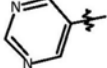
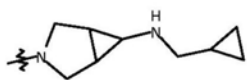
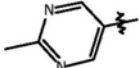
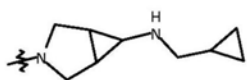
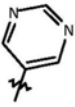
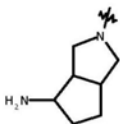
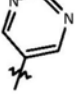
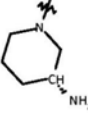
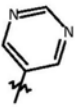
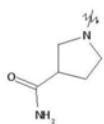
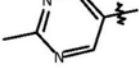
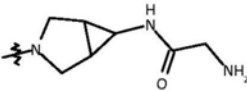
[1434] 其中 $\text{L}=\text{O}$ ,  $\text{R}^x, \text{R}^y, \text{R}^z=\text{H}$ ,  $\text{R}^8=\text{NHCH}_3$ 的式I' 化合物的表

[1435]

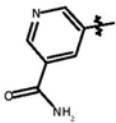
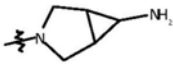
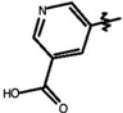
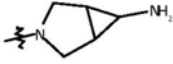
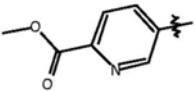
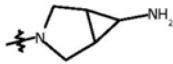
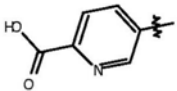
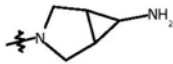
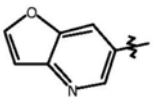
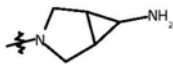
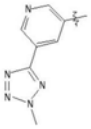
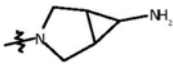
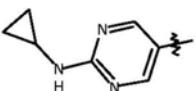
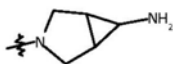
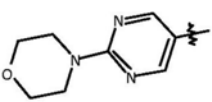
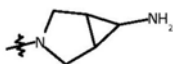
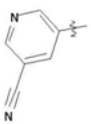

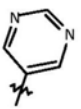



[1436]

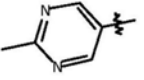
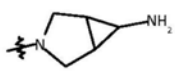
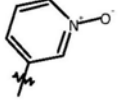

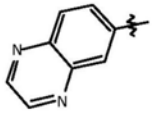
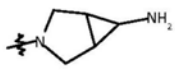
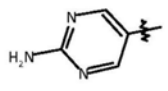
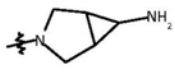
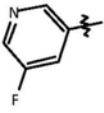

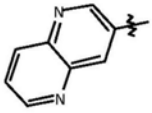
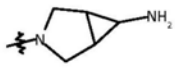
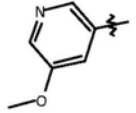
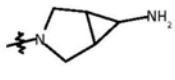
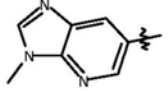
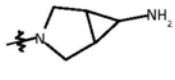
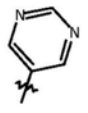
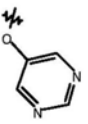
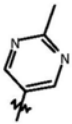
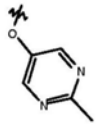
Cmpd ID	R2	R4
3.1		
3.2		
3.3		
3.4		
3.5		
3.6		
3.7		
3.8		

Cmpd ID	R2	R4
3.9		
3.10		
3.11		
3.12		
3.13		
3.14		
3.15		
3.16		
3.17		
3.18		

[1437]

Cmpd ID	R2	R4
3.19		
3.20		
3.21		
3.22		
3.23		
3.24		
3.25		
3.26		
3.27		
3.28		

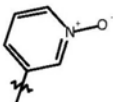
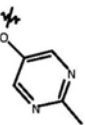
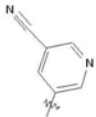
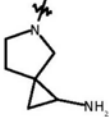
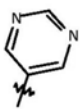
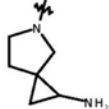
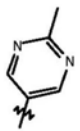
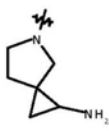
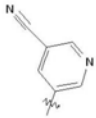
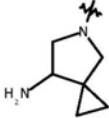
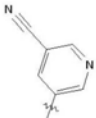
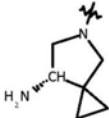
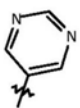
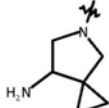
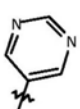
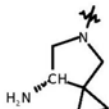
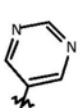
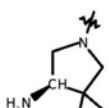
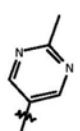
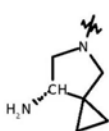
[1438]

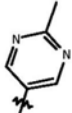
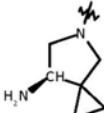
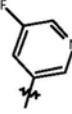
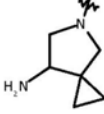
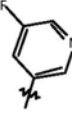
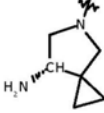
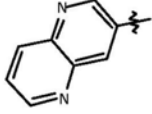
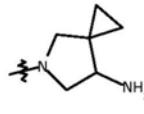
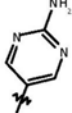
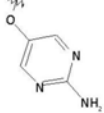
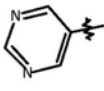
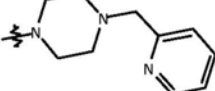
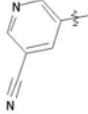
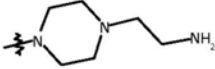
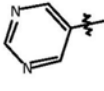
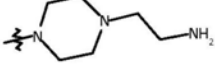
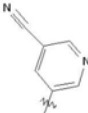
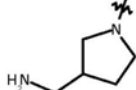
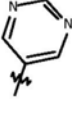
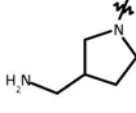
Cmpd ID	R2	R4
3.29		
3.30		
3.31		
3.32		
3.33		
3.34		
3.35		
3.36		
3.37		
3.38		

[1439]



[1440]

Cmpd ID	R2	R4
3.39		
3.40		
3.41		
3.42		
3.43		
3.44		
3.45		
3.46		
3.47		
3.48		

Cmpd ID	R2	R4
3.49		
3.50		
3.51		
3.52		
3.53		
3.54		
3.55		
3.56		
3.57		
3.58		

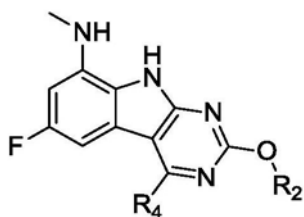
[1441]

[1442]

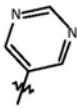

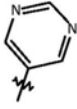
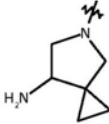
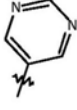
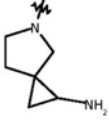
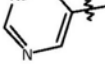
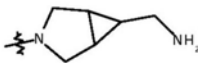
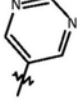
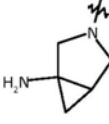
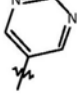
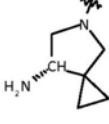
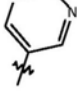
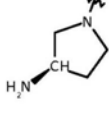


Cmpd ID	R2	R4
3.59		
3.60		
3.61		
3.62		
3.63		
3.64		
3.65		
3.66		
3.67		

[1443] 其中L是OR<sup>x</sup>, R<sup>z</sup>是CH, R<sup>y</sup>是F且R<sup>8</sup>是NHCH<sub>3</sub>的式I'化合物的表

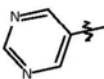
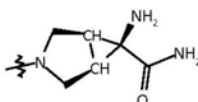
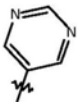

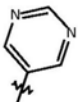
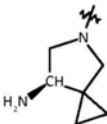
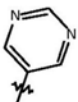
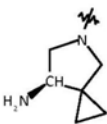
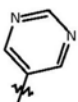
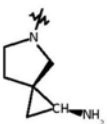
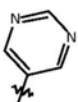
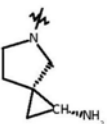
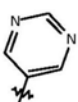
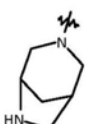
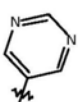
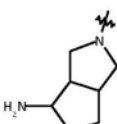
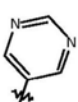
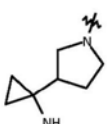
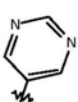
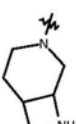
[1444]



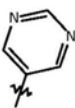
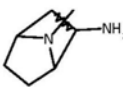
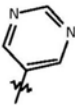
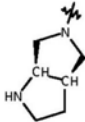
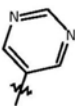
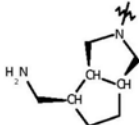
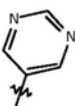
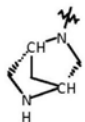
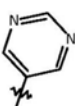
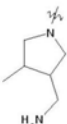
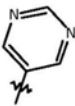
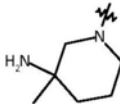
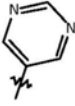
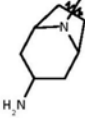
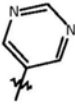
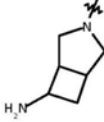
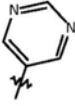
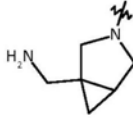
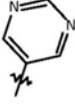
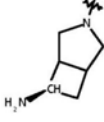
[1445]

Cmpd ID	R2	R4
4.001		
4.002		
4.003		
4.004		
4.005		
4.006		
4.007		
4.008		

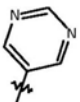
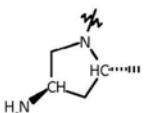
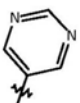
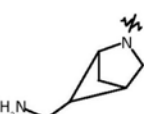
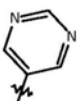

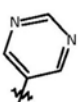
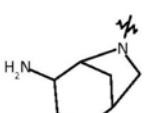
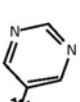

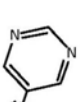
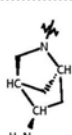
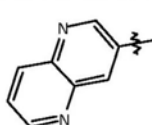

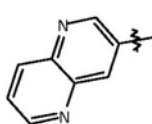
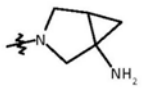
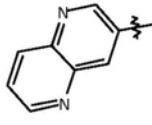
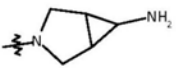
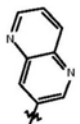
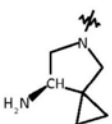
[1446]

Compd ID	R2	R4
4.009		
4.010		
4.011		
4.012		
4.013		
4.014		
4.015		
4.016		
4.017		
4.018		

[1447]

Compd ID	R2	R4
4.019		
4.020		
4.021		
4.022		
4.023		
4.024		
4.025		
4.026		
4.027		
4.028		

[1448]

Compd ID	R2	R4
4.029		
4.030		
4.031		
4.032		
4.033		
4.034		
4.035		
4.036		
4.037		
4.038		

[1449]

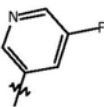
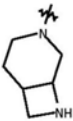
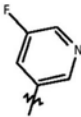
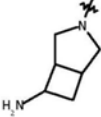
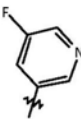
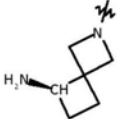
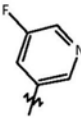
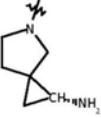
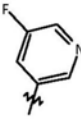
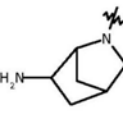
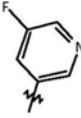
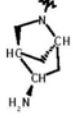
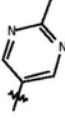
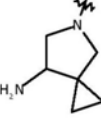
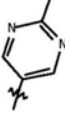
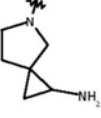
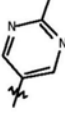
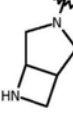
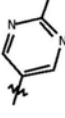
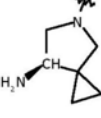
Compd ID	R2	R4
4.039		
4.040		
4.041		
4.042		
4.043		
4.044		
4.045		
4.046		
4.047		
4.048		



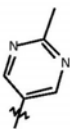
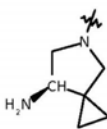
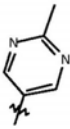
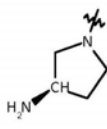
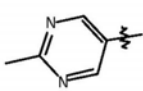
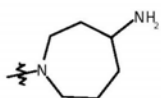
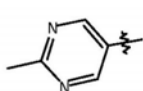
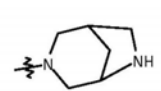
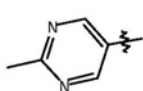
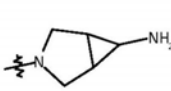
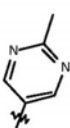
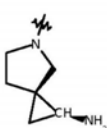
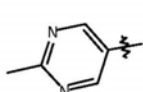
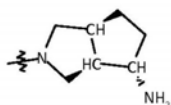
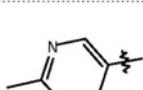
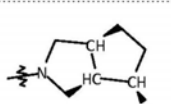
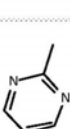
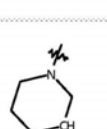
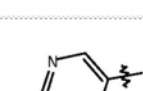
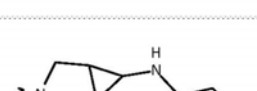
[1450]

Compd ID	R2	R4
4.049		
4.050		
4.051		
4.052		
4.053		
4.054		
4.055		
4.056		
4.057		
4.058		

[1451]

Compd ID	R2	R4
4.059		
4.060		
4.061		
4.062		
4.063		
4.064		
4.065		
4.066		
4.067		
4.068		

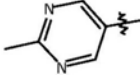
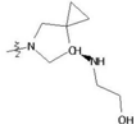
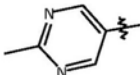
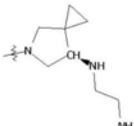
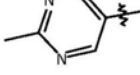

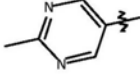
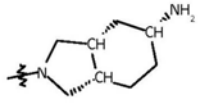
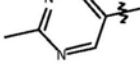
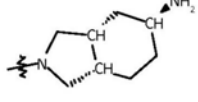
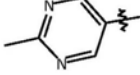
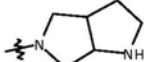
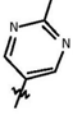

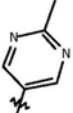

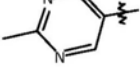
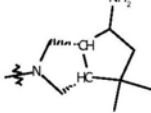
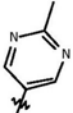
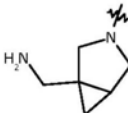
[1452]

Compd ID	R2	R4
4.069		
4.070		
4.071		
4.072		
4.073		
4.074		
4.075		
4.076		
4.077		
4.078		

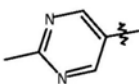
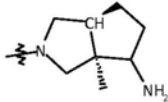
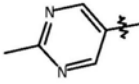
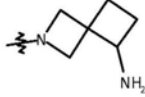
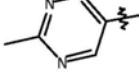
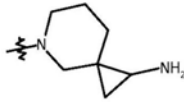
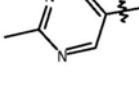
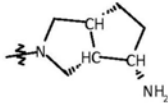
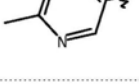
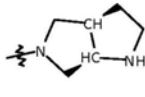
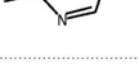
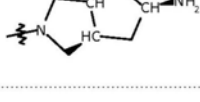





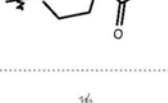

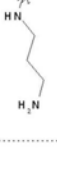
[1453]

Compd ID	R2	R4
4.079		
4.080		
4.081		
4.082		
4.083		
4.084		
4.085		
4.086		
4.087		
4.088		

[1454]

Compd ID	R2	R4
4.089		
4.090		
4.091		
4.092		
4.093		
4.094		
4.095		
4.096		
4.097		
4.098		

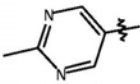
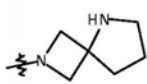
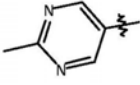
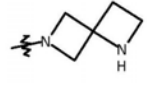
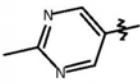
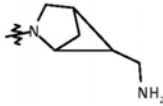
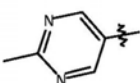
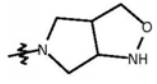
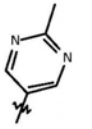
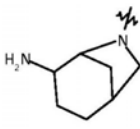
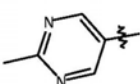
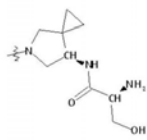
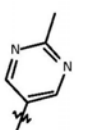
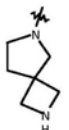
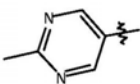
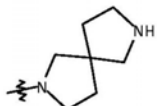
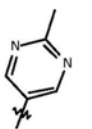
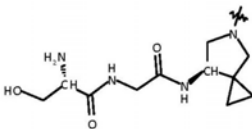
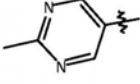
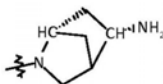
[1455]

Cmpd ID	R2	R4
4.099		
4.100		
4.101		
4.102		
4.103		
4.104		
4.105		
4.106		
4.107		
4.108		

[1456]

Cmpd ID	R2	R4
4.109		
4.110		
4.111		
4.112		
4.113		
4.114		
4.115		
4.116		
4.117		
4.118		

[1457]

Compd ID	R2	R4
4.119		
4.120		
4.121		
4.122		
4.123		
4.124		
4.125		
4.126		
4.127		
4.128		



[1458]

Compd ID	R2	R4
4.129		
4.130		
4.131		
4.132		
4.133		
4.134		
4.135		
4.136		
4.137		
4.138		

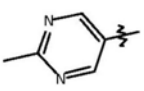
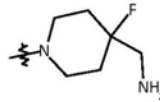
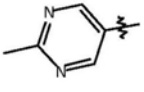
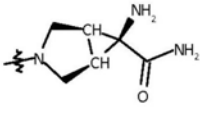
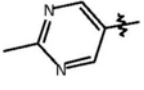
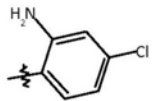
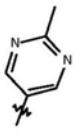
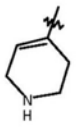
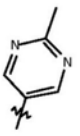
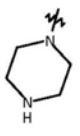
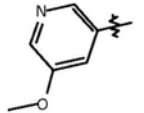
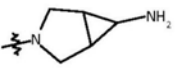
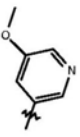
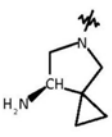
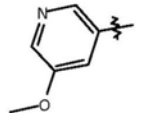
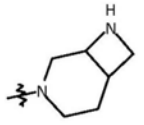
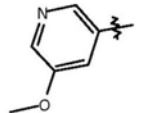
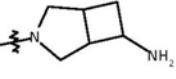
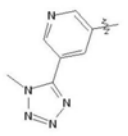
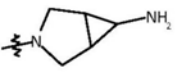
[1459]

Compd ID	R2	R4
4.139		
4.140		
4.141		
4.142		
4.143		
4.144		
4.145		
4.146		
4.147		
4.148		

[1460]

Compd ID	R2	R4
4.149		
4.150		
4.151		
4.152		
4.153		
4.154		
4.155		
4.156		
4.157		
4.158		

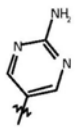
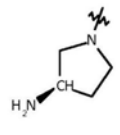
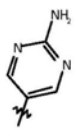
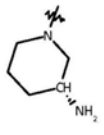
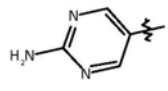
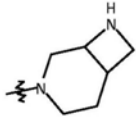
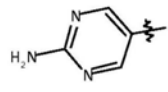
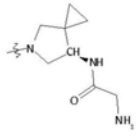
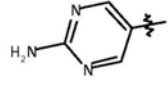
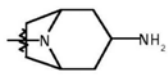
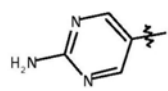
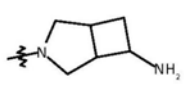
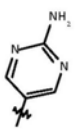
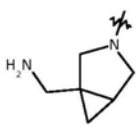
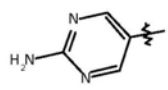
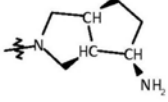
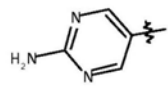
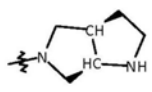
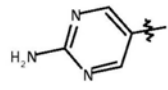
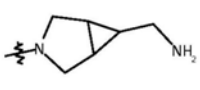
[1461]

Compd ID	R2	R4
4.159		
4.160		
4.161		
4.162		
4.163		
4.164		
4.165		
4.166		
4.167		
4.168		

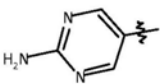
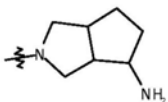
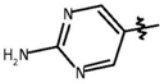
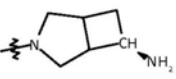
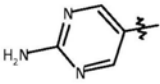
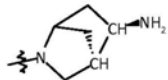
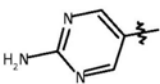
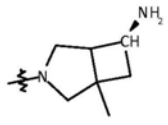
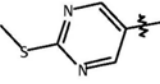
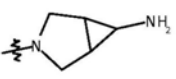
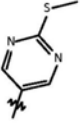
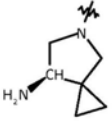
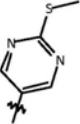
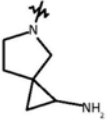
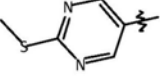
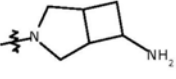
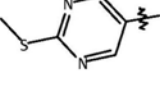
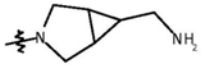
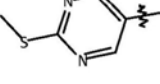
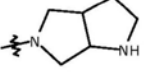
[1462]

Compd ID	R2	R4
4.169		
4.170		
4.171		
4.172		
4.173		
4.174		
4.175		
4.176		
4.177		
4.178		

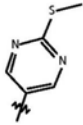
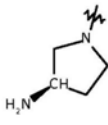
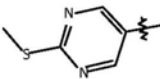
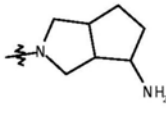
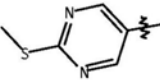
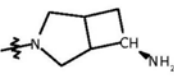
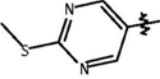
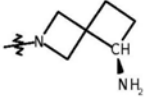
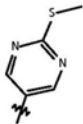
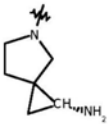
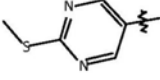
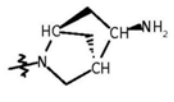
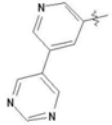
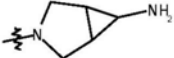
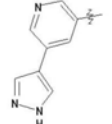

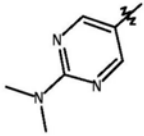
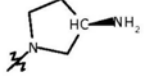
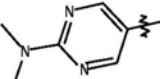

[1463]

Cmpd ID	R2	R4
4.179		
4.180		
4.181		
4.182		
4.183		
4.184		
4.185		
4.186		
4.187		
4.188		

[1464]

Cmpd ID	R2	R4
4.189		
4.190		
4.191		
4.192		
4.193		
4.194		
4.195		
4.196		
4.197		
4.198		

[1465]

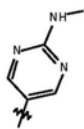
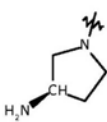
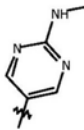
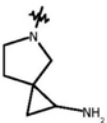
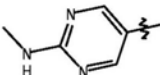
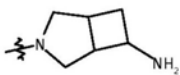
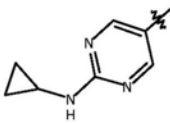
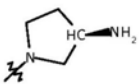
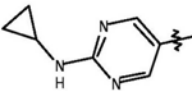
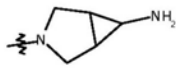
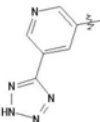
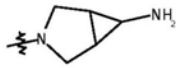
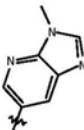
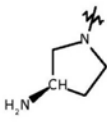
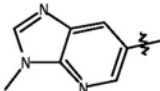
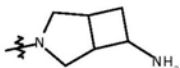
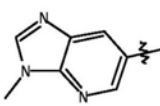
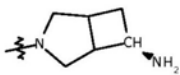
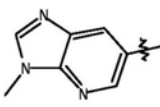
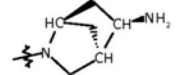
Cmpd ID	R2	R4
4.199		
4.200		
4.201		
4.202		
4.203		
4.204		
4.205		
4.206		
4.207		
4.208		



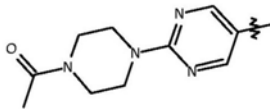
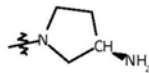
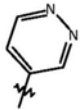
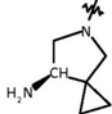
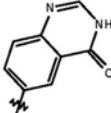

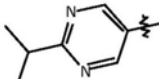

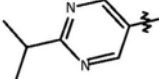
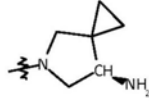
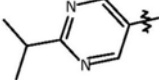
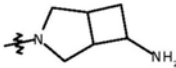
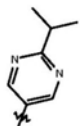
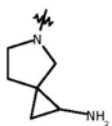
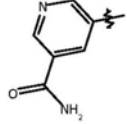
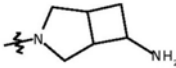
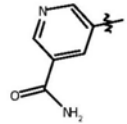

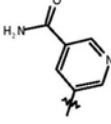
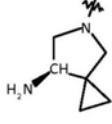
[1466]

Compd ID	R2	R4
4.209		
4.210		
4.211		
4.212		
4.213		
4.214		
4.215		
4.216		
4.217		
4.218		

[1467]

Compd ID	R2	R4
4.219		
4.220		
4.221		
4.222		
4.223		
4.224		
4.225		
4.226		
4.227		
4.228		

[1468]

Compd ID	R2	R4
4.229		
4.230		
4.231		
4.232		
4.233		
4.234		
4.235		
4.236		
4.237		
4.238		

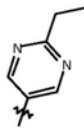
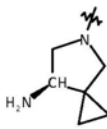
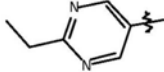
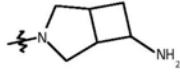
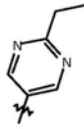
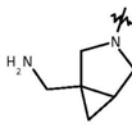
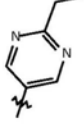
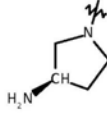
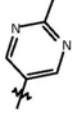
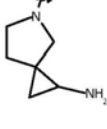
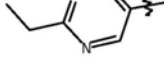

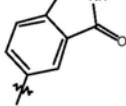
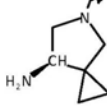
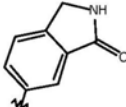
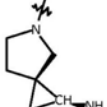
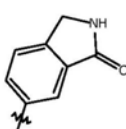
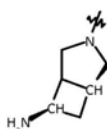
[1469]

Cmpd ID	R2	R4
4.239		
4.240		
4.241		
4.242		
4.243		
4.244		
4.245		
4.246		
4.247		
4.248		

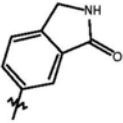
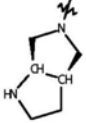
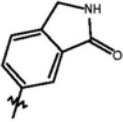
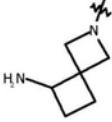
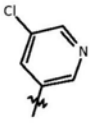
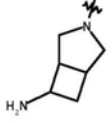
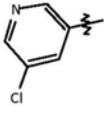
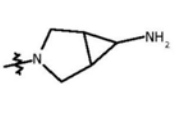
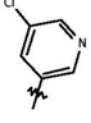
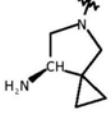
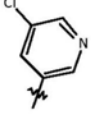
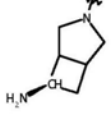
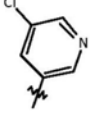
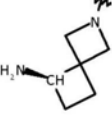
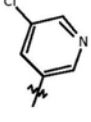
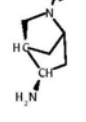
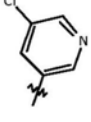

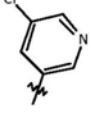
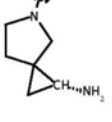
[1470]

Cmpd ID	R2	R4
4.249		
4.250		
4.251		
4.252		
4.253		
4.254		
4.255		
4.256		
4.257		
4.258		

[1471]

Cmpd ID	R2	R4
4.259		
4.260		
4.261		
4.262		
4.263		
4.264		
4.265		
4.266		
4.267		

[1472]

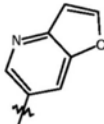
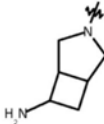
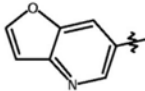
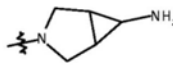
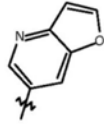
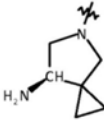
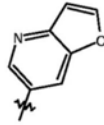
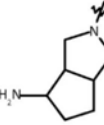
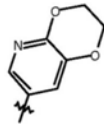
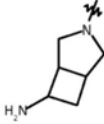
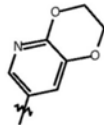
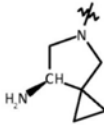
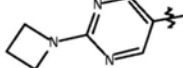
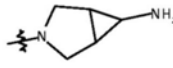
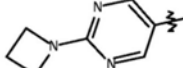
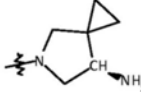
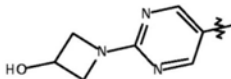
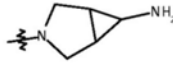
CompdID	R2	R4
4.269		
4.270		
4.271		
4.272		
4.273		
4.274		
4.275		
4.276		
4.277		
4.278		

[1473]

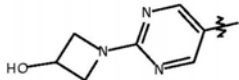
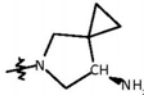
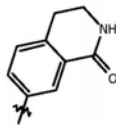
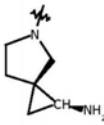
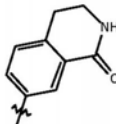

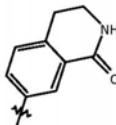
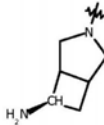
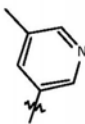
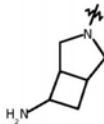
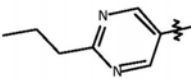
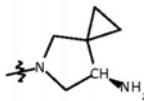
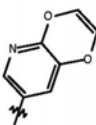
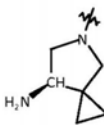
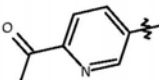
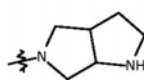
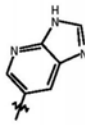
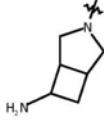
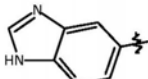
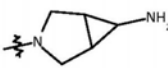
Compd ID	R2	R4
4.279		
4.280		
4.281		
4.282		
4.283		
4.284		
4.285		
4.286		
4.287		
4.288		



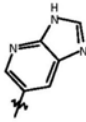
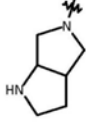
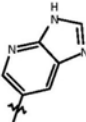
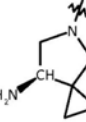
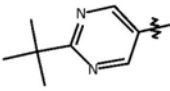
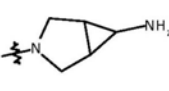
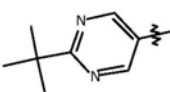
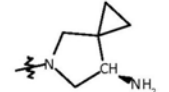
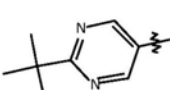
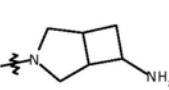
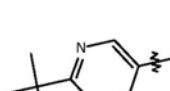
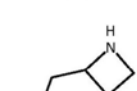
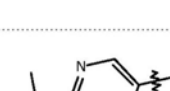
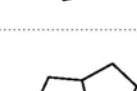
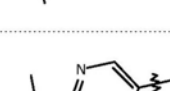

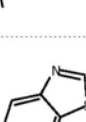
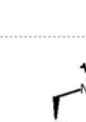


[1474]

Cmpd ID	R2	R4
4.290		
4.291		
4.292		
4.293		
4.294		
4.295		
4.296		
4.297		
4.298		

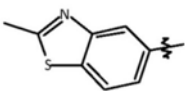
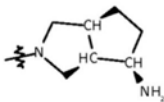
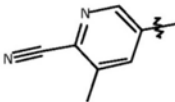

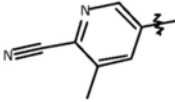
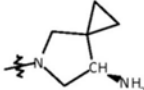
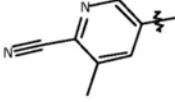

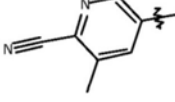
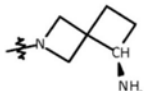
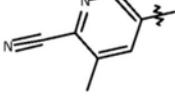
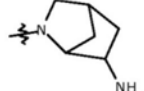
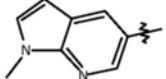

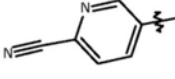
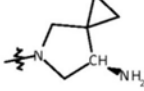
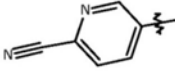
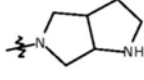
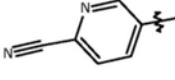
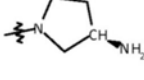
[1475]

Compd ID	R2	R4
4.299		
4.300		
4.301		
4.302		
4.303		
4.304		
4.305		
4.309		
4.310		
4.311		

[1476]

Cmpd ID	R2	R4
4.312		
4.313		
4.314		
4.315		
4.316		
4.317		
4.318		
4.319		
4.320		
4.321		

[1477]

Cmpd ID	R2	R4
4.322		
4.323		
4.324		
4.325		
4.326		
4.327		
4.328		
4.329		
4.330		
4.331		

[1478]

Compd ID	R2	R4
4.332		
4.333		
4.334		
4.335		
4.336		
4.337		
4.338		
4.339		
4.340		
4.341		

[1479]

Compd ID	R2	R4
4.342		
4.343		
4.344		
4.345		
4.346		
4.347		
4.348		
4.349		
4.350		
4.351		

[1480]

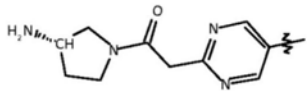
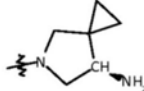
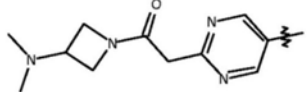
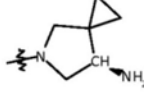
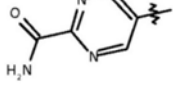
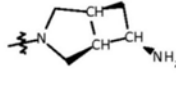
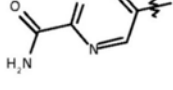
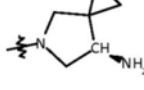
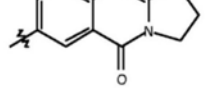

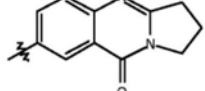

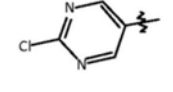
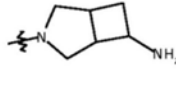
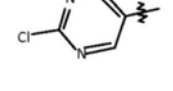
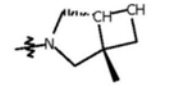
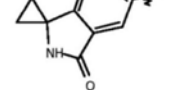
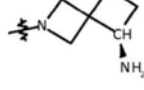
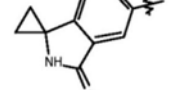
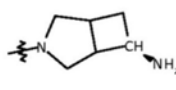
Compd ID	R2	R4
4.352		
4.353		
4.354		
4.355		
4.356		
4.357		
4.358		
4.359		
4.360		
4.361		

[1481]

Compd ID	R2	R4
4.362		
4.363		
4.364		
4.365		
4.366		
4.367		
4.368		
4.369		
4.370		
4.371		



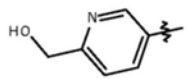
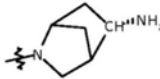
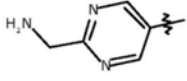
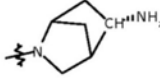
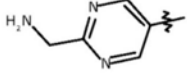
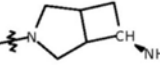
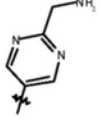
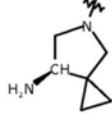
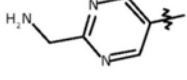
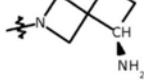
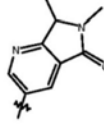
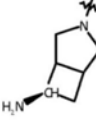
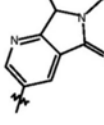
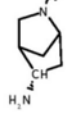
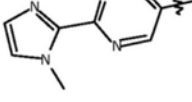
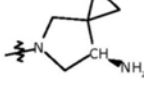
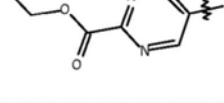
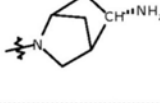
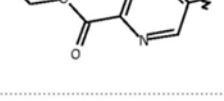
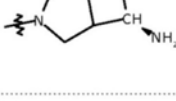
[1482]

Compd ID	R2	R4
4.372		
4.373		
4.374		
4.375		
4.376		
4.377		
4.378		
4.379		
4.380		
4.381		

[1483]

Compd ID	R2	R4
4.382		
4.383		
4.384		
4.385		
4.386		
4.387		
4.388		
4.389		
4.390		
4.391		

[1484]

Compd ID	R2	R4
4.392		
4.393		
4.394		
4.395		
4.396		
4.397		
4.398		
4.399		
4.400		
4.401		

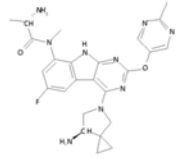
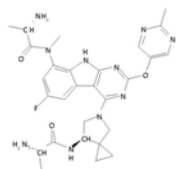
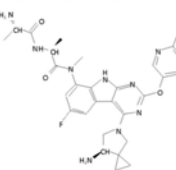
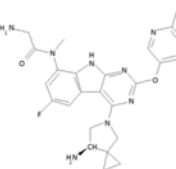
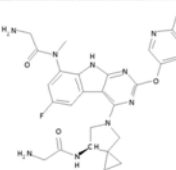
[1485]

Cmpd ID	R2	R4
4.402		
4.403		
4.404		
4.405		
4.406		
4.407		
4.408		
4.409		
4.410		
4.411		

[1486]

Compd ID	R2	R4
4.412		
4.413		
4.414		
4.415		
4.416		
4.417		
4.418		
4.419		
4.420		
4.421		
4.422		

[1487]

4.423	
4.424	
4.425	
4.426	
4.427	

[1488]

Cmpd ID		Cmpd ID	
4.428		4.436	
4.429		4.437	
4.430		4.438	
4.431		4.439	
4.432		4.440	
4.433		4.441	
4.434		4.442	
4.435		4.443	

[1489]

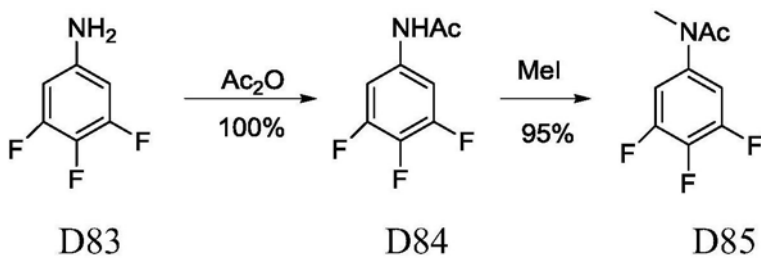
Cmpd ID	
4.445	
4.446	
4.447	
4.448	
4.449	
4.450	

[1490] 实施例15

[1491] 二氟苯基类似物

[1492] 实验:

[1493]

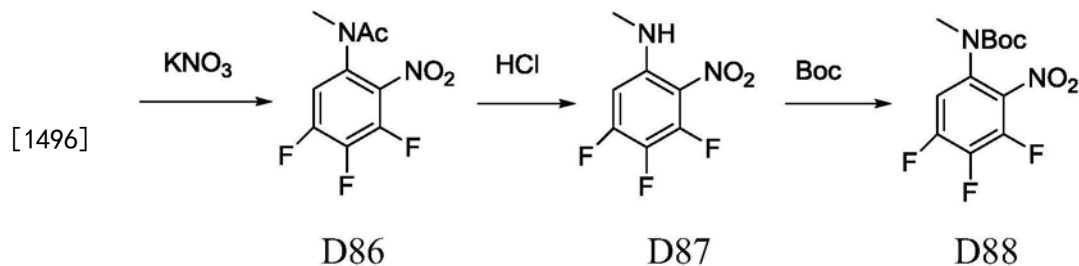


[1494] 化合物D84的制备:在冰水浴下,将三氟苯胺(250g)分份加入到500ml的乙酸酐中,



加入后,将反应物剧烈搅拌4小时,然后倒入碎冰中,收集沉淀物(白色颗粒状固体)并干燥用于下一步骤(定量产率)。

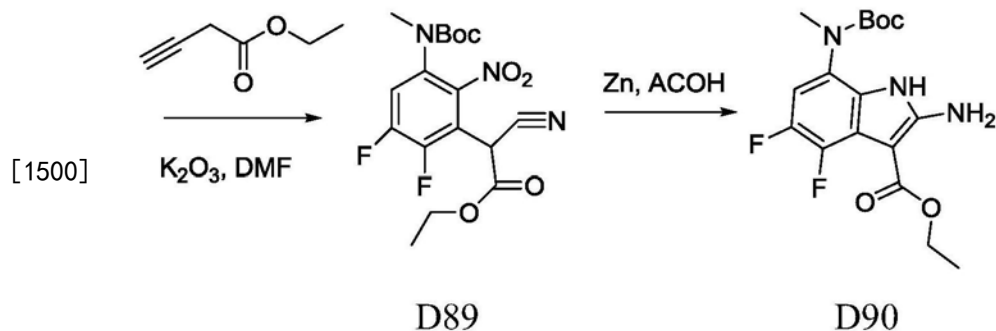
[1495] 化合物D85的制备:在冰水浴中,将以上制成的乙酰苯胺(126g,666mmol)按份加入到氢化钠(40g,1mmol,60%在油中)的无水THF(1L)溶液中,然后将溶液物搅拌另外1小时,然后将100ml THF中的MeI(64ml,1mol)滴加到该溶液中,将混合物搅拌过夜(12小时),并用冰水猝灭。该水溶液用3X500ml乙酸乙酯萃取,将合并的溶液干燥并浓缩,无需纯化用于下一步骤。



[1497] 化合物D86的制备:在冰水浴下,将上述粗化合物溶于1500ml三氟乙酸酐中,然后将KNO<sub>3</sub>(168g,1.66mol)按份加入到TFAA溶液中,通过控制KNO<sub>3</sub>的速率保持温度低于35℃,加入后,将反应物再搅拌36个小时,然后用冰水淬灭反应,用3X500ml乙酸乙酯萃取红色溶液,将合并的溶液干燥并浓缩,未经纯化直接用于下一步骤。

[1498] 化合物D87的制备:将上述粘性固体溶解到1L(2M HCl)中,将反应溶液回流4小时,TLC监测该反应,当原料消失时冷却到室温,暗红色溶液用3X500ml DCM萃取,将合并的溶液干燥并浓缩。残余物通过快速色谱法纯化,获得好看的深色粒状固体(105g),产率75%。

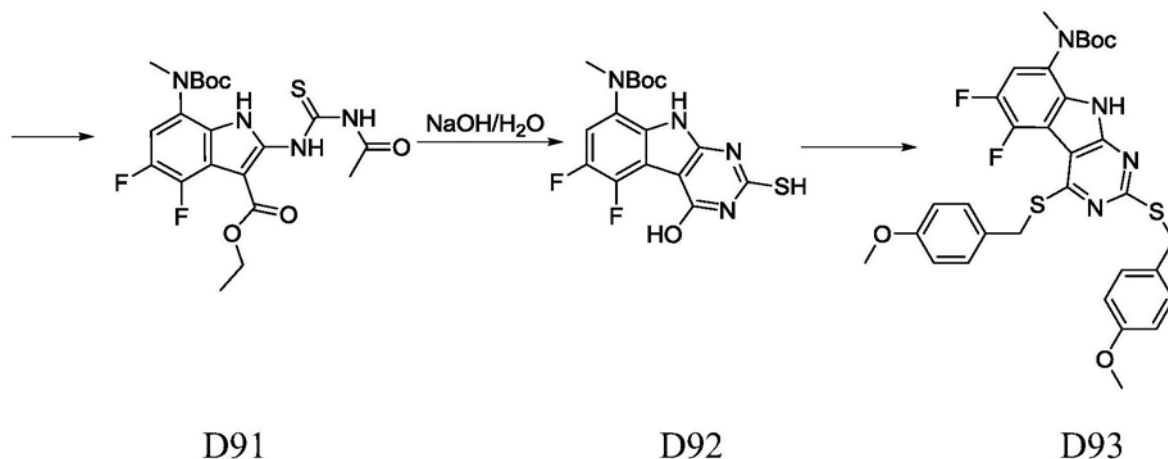
[1499] 化合物D88的制备:在冰水浴下,将上述N-甲基苯胺(21g,100mmol)分份加入到氢化钠(40g,1mmol,60%在油中)的无水THF(1L)溶液中,然后将溶液搅拌另外的1小时,然后将100ml THF中的BOC酸酐(24g,110mmol)滴加到该溶液中,将混合物搅拌过夜(12小时),并用10%的HOAc/冰水淬灭。该水溶液用3X500ml的乙酸乙酯萃取,将合并的溶液干燥并浓缩以除去溶剂,然后将残余物通过快速色谱法纯化,得到26g所需产物,产率82%。



[1501] 化合物D89的制备:在N<sub>2</sub>保护下,向K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(13.8g,0.1mol)和氰基乙酸乙酯(11.2g,0.1mol)在200ml DMF中的搅拌悬浮液中加入化合物D88(20.0g,066mmol)在100ml DMF中的溶液。加入后,将反应物在室温下搅拌两天。TLC显示了SM被消耗,然后将反应混合物用乙酸乙酯(400ml)和水(1500ml)稀释,将有机层分离,将水层通过乙酸乙酯(200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(300ml×3)洗涤,通过硫酸钠干燥,过滤,并真空浓缩。将粗产物通过色谱法(石油醚/乙酸乙酯,100/1至20/1,v/v)纯化,得到化合物D89,为浅黄色固体(12.0g,45%产率)。

[1502] 化合物的制备:向化合物D89 (12g, 30mmol) 在乙酸(200ml) 中的溶液中分份加入锌粉(13g, 200mmol)。加入后,将反应混合物温热至50度,LCMS监测该反应过程。反应完成(约4小时)后,浓缩反应物,残余物用H<sub>2</sub>O (200ml) 和乙酸乙酯(200ml) 分层,将水层用乙酸乙酯萃取两次,将合并的溶剂干燥并浓缩,残余物通过快速色谱法纯化以产生产品D90 (9g, 81%产率)。%)。LC-MS:M+1:370。

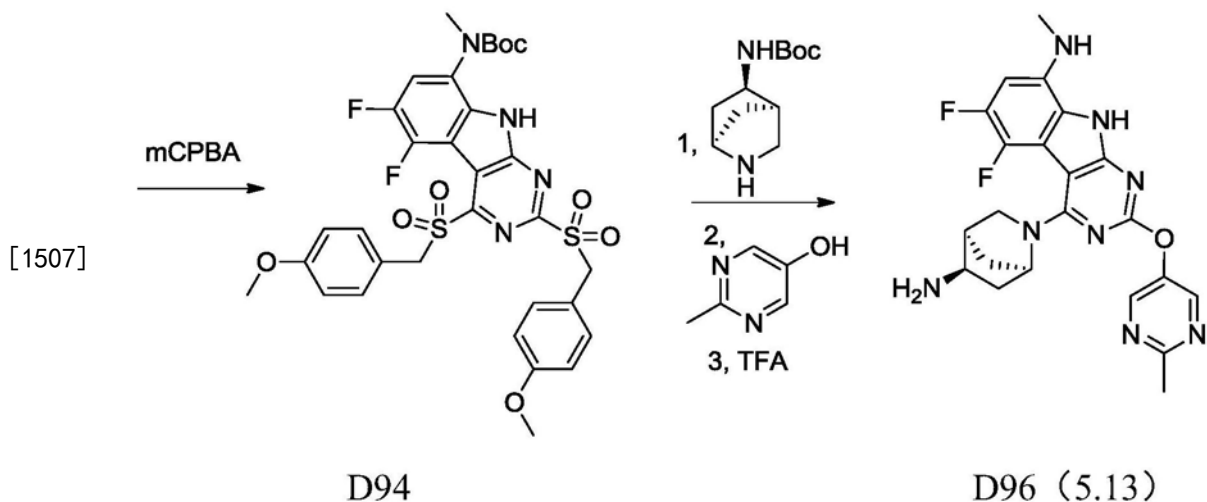
[1503]



[1504] 化合物D91的制备:在室温下,向化合物D90 (7.4g, 20mmol) 在丙酮(140ml) 中的搅拌悬浮液中滴加乙酰硫代异氰酸酯(12ml, 140mmol) 在丙酮(50ml) 中的溶液。将反应混合物加热至回流16小时。LCMS显示反应完成。将反应混合物浓缩,不经纯化直接用于下一步骤。

[1505] 化合物D92的制备:将以上的残余物溶于50ml 甲醇和50ml H<sub>2</sub>O中,然后加入10ml 10%的KOH溶液,将混合物溶液加热至回流30分钟。当LCMS显示完成反应时,将反应物冷却至室温,用1M盐酸水溶液酸化至pH 5,并通过过滤收集沉淀物,得到化合物D92,为固体(5g, 在两个步骤中65.4%)。LC-MS:M+1:383。

[1506] 化合物D93的制备:在室温下,向化合物D92 (3.8g, 10mmol) 和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.8g, 20mmol) 在50mL NMP中的搅拌悬浮液中滴加1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(1.5g, 9.6mmol) 在5ml NMP中的溶液。LCMS显示反应在40分钟内完成。将反应混合物冷却至0℃,加入BOP (4.86g, 11mmol) 和Et<sub>3</sub>N (1.5g, 15mmol)。30分钟后,将(4-甲氧基苯基) 甲硫醇(2g, 12mmol) 加入到反应混合物中,并温热至室温,然后加热至40℃1小时。将反应混合物用乙酸乙酯(200ml) 和水(500ml) 稀释,将有机层分离,乙酸乙酯(200mL) 萃取水层。将合并的有机层用盐水(100mL×3) 洗涤,硫酸钠干燥,过滤,并真空浓缩。将粗产物通过色谱法(石油醚/乙酸乙酯, 100/1至20/1, v/v) 纯化,得到化合物D93,为浅黄色固体(5.4g, 84%产率)。LC-MS:M+1:639。

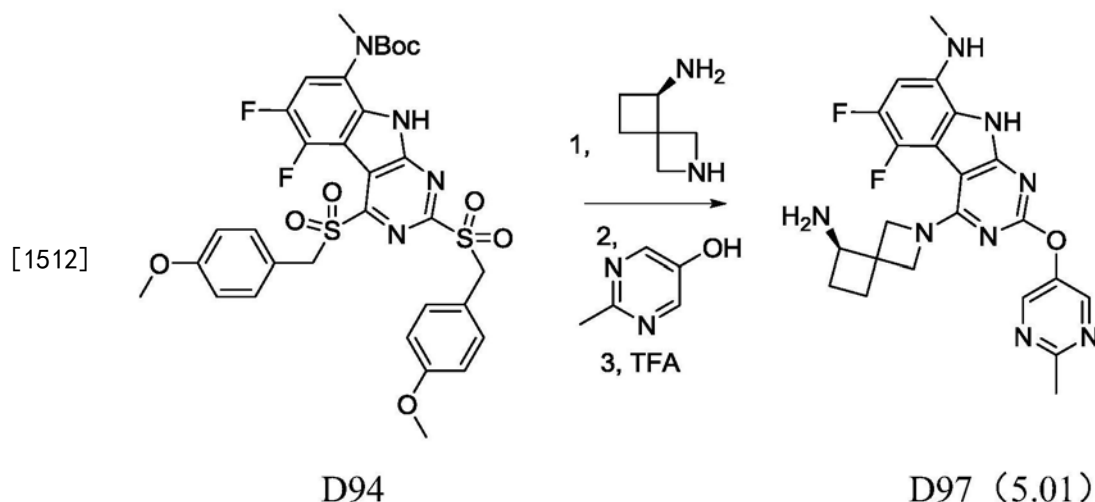


[1508] 化合物D94的制备:在0℃下,向化合物D93 (2g, 3.1mmol) 在200ml的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中的搅拌悬浮液中分批加入MCPBA (2.8g, 21mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时,加入30ml的饱和Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>。将反应混合物用乙酸乙酯 (200ml) 和水 (500ml) 稀释,将有机层分离,通过乙酸乙酯 (100mL) 萃取水层。将合并的有机层用100ml饱和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 盐水 (100ml × 3) 洗涤,硫酸钠干燥,过滤,并真空浓缩。将粗产物通过色谱法纯化,得到化合物D94,为黄色固体 (1.4g, 64%)。LC-MS:M+1:703。

[1509] 化合物D95的制备:将 (1R, 4R, 5R) -2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基氨基甲酸叔丁酯 (430mg, 2mmol), 7 (1.40g, 2mmol) 和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (280mg, 2mmol) 在NMP (5mL) 中的混合物在室温下搅拌过夜,然后加入2-甲基嘧啶-5-醇 (330mg, 3mmol), 并将所得混合物加热至50℃过夜。将粗产物通过HPLC纯化,得到化合物D95 (BOC保护的D96), 为白色固体 (700g, 54%)。LC-MS:M+1:653。

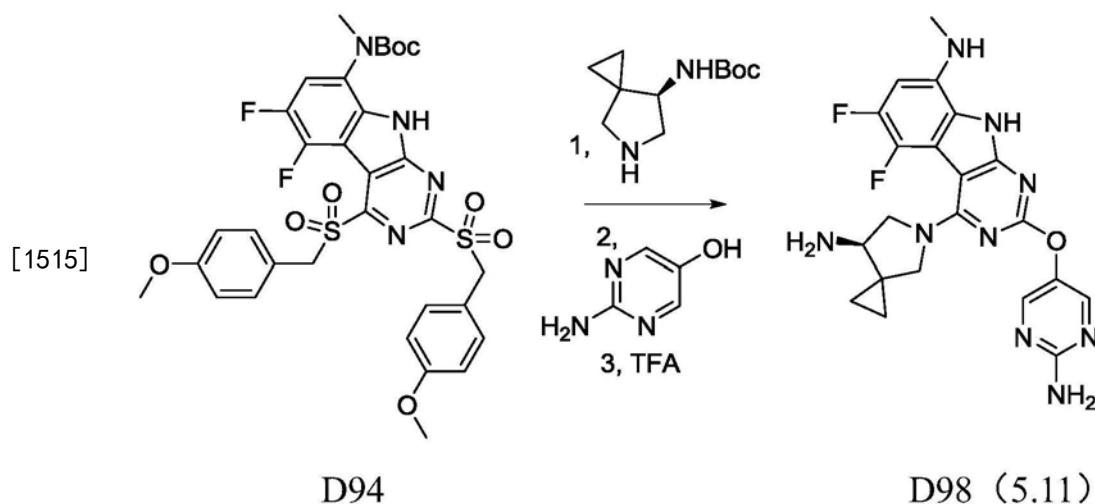
[1510] 化合物D96的制备:将上述化合物 (700mg, 1.1mmol) 溶解在10mL的TFA中并在室温下搅拌1分钟。除去溶剂后,将残余物再溶解到10ml甲醇和10ml H<sub>2</sub>O中,然后加入1N NaOH以中和该溶液至pH 14,然后通过另一100ml H<sub>2</sub>O稀释碱性溶液,并且将溶液剧烈搅拌另外1小时,收集沉淀,干燥,得到最终化合物D96,为白色固体 (400mg, 80%)。LC-MS:M+1:453.20。

[1511] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO) δ (ppm): 11.75 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 6.45 (dd, J=2.7, J=5.2, 1H), 5.37 (brm, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.33 (brs, 1H), 2.83 (brs, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.37 (brs, 1H), 2.01 (brt, 1H), 1.20 (brt, 1H)。

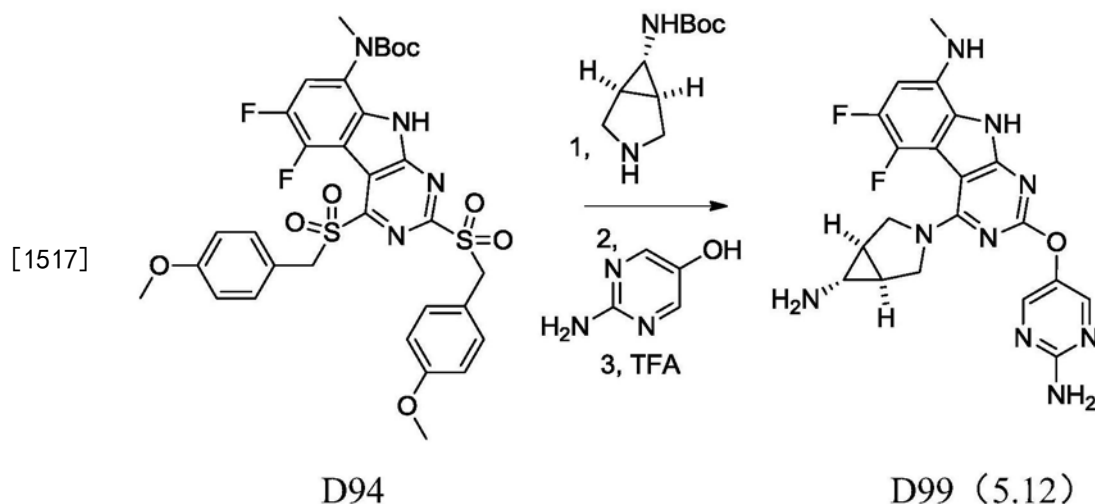


[1513] 化合物D97的制备:使用关于以上化合物所述的相同方法从(R)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-5-胺合成副标题化合物。LC-MS:M+1:453.18。

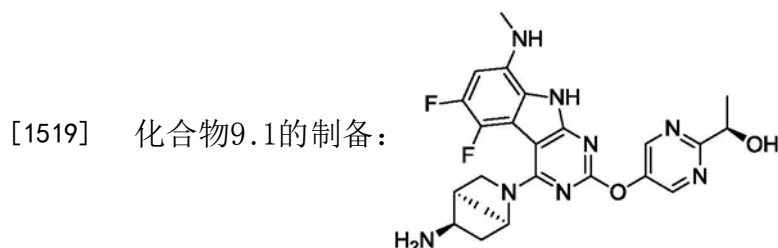
[1514]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO)  $\delta$  (ppm): 11.75 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 6.37 (dd,  $J=2.7$ ,  $J=5.2$ , 1H), 5.45 (brs, 1H), 4.63 (d,  $J=3$ , 1H), 4.12 (s, 3H), 3.20 (t, 1H), 2.83 (d,  $J=2$ , 3H), 2.67 (s, 3H), 1.75–2.01 (m, 7H), 1.39 (m, 1H)。



[1516] 使用关于以上化合物所述的相同方法,从双胍,2-氨基嘧啶-5-醇和(1R,4R,5R)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-胺(根据专利步骤欧洲专利申请(1990),EP 357047 A1 19900307制备二胺)合成副标题化合物D98。LC-MS:M+1:454.18。



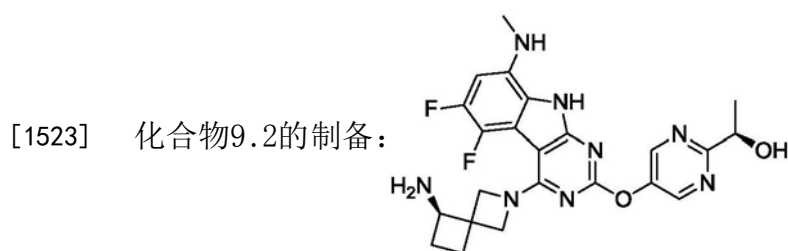
[1518] 使用关于以上化合物所述的相同方法,从双氟,2-氨基嘧啶-5-醇与(1R,5S,6r)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基氨基甲酸叔丁酯合成副标题化合物D99。LC-MS:M+1:440.15。



[1520] 使用以上所述的制备化合物5.12的相同方法,从(R)-叔丁基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基氨基甲酸酯和(S)-2-(1-羟基乙基)嘧啶-5-醇开始制备标题化合物。LC-MS: 465.23。

[1521]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO)  $\delta$  (ppm) :

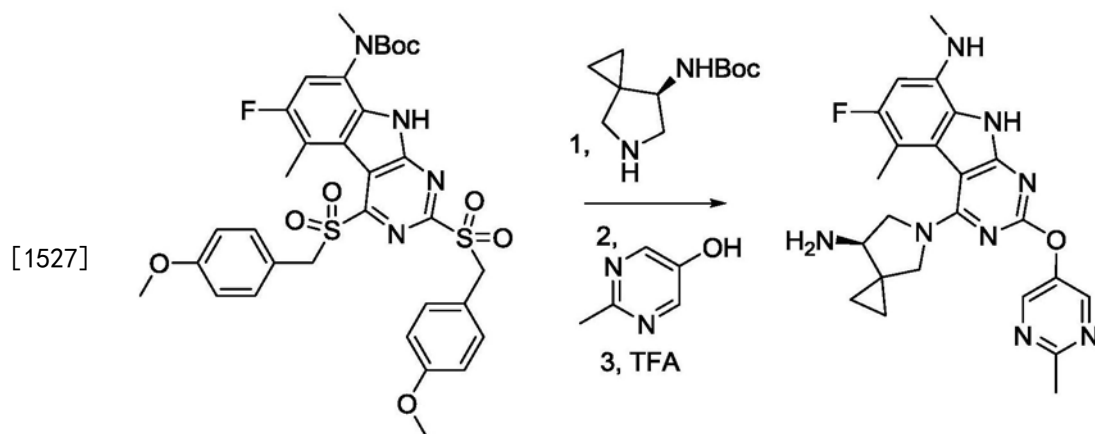
[1522] 8.81 (2H, s) , 6.45 (1H, dd,  $J_1=6\text{Hz}$ ,  $J_2=12\text{Hz}$ ) , 5.36 (2H, d,  $J=6\text{Hz}$ ) , 4.84 (1H, dd,  $J_1=6\text{Hz}$ ,  $J_2=12\text{Hz}$ ) , 4.46 (1H, s) , 3.73 (2H, m) , 3.35 (3H, m) , 2.84 (3H, d,  $J=6\text{Hz}$ ) , 2.38 (1H, s) , 2.04 (1H, m) , 1.61 (2H, m) , 1.46 (3H, d,  $J=6\text{Hz}$ ) , 1.18 (1H, m) 。



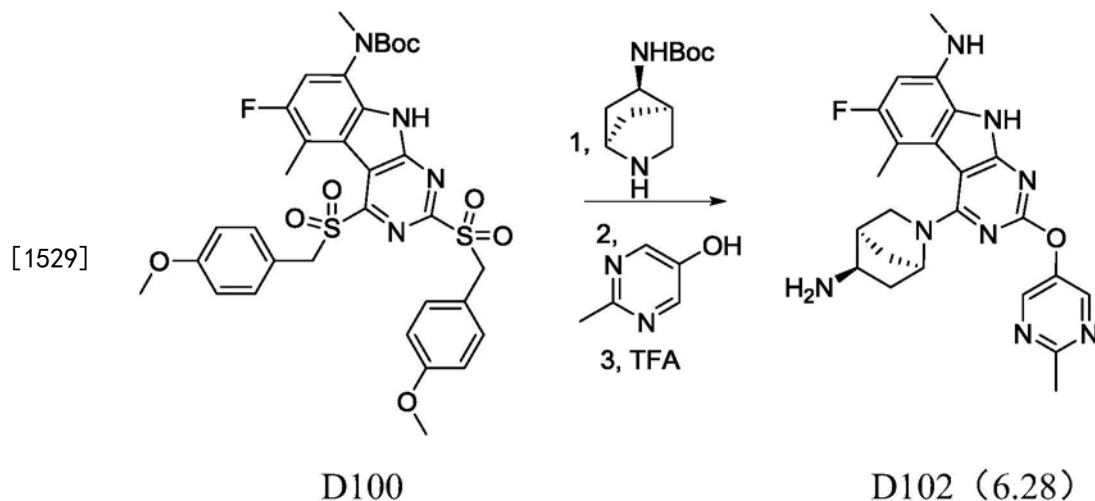
[1524] 使用以上所述的制备化合物5.12的相同方法,从(S)-叔丁基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-5-基氨基甲酸酯和(S)-2-(1-羟基乙基)嘧啶-5-醇开始制备标题化合物。LC-MS: 465.15。(使用相应的起始物料通过相同方法可以制备化合物10.118。)

[1525]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO)  $\delta$  (ppm) :

[1526] 8.83 (2H, s) , 6.46 (1H, dd,  $J_1=6\text{Hz}$ ,  $J_2=12\text{Hz}$ ) , 5.31 (2H, d,  $J=6\text{Hz}$ ) , 4.85 (1H, m) , 4.70 (1H, d,  $J_2=12\text{Hz}$ ) , 4.18 (3H, m) , 3.18 (1H, t,  $J=9\text{Hz}$ ) , 2.82 (3H, d,  $J=3\text{Hz}$ ) , 1.85 (3H, m) , 1.46 (3H, d,  $J=6\text{Hz}$ ) , 1.18 (1H, m) 。

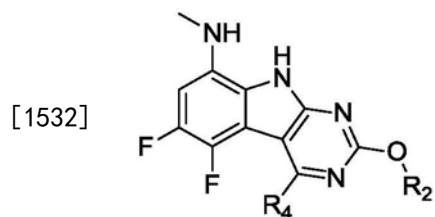


[1528] 使用关于上述化合物所述的相同方法,从双磺和(R)-叔丁基-5-氮杂螺[2.4]庚烷-7-基氨基甲酸酯合成副标题化合物D101。LC-MS:M+1:449.24。

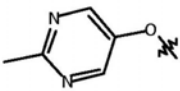
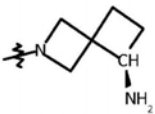
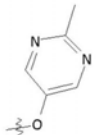
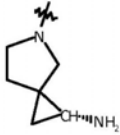
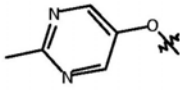
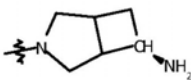
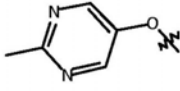
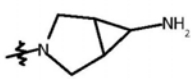
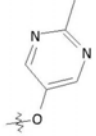
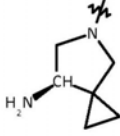
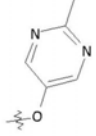

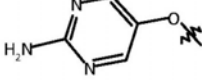
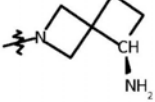


[1530] 使用关于上述化合物所述的相同方法,从双磺和(1R,4R,5R)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基氨基甲酸叔丁酯合成副标题化合物D102。LC-MS:M+1:449.21。

[1531] 其中L为O,  $R^x$ 为CH,  $R^y$ 和 $R^z$ 是F和 $R^8$ 是NHCH<sub>3</sub>的式I'化合物的表



[1533]

Cmpd ID	L-R2	R4
5.01		
5.02		
5.03		
5.04		
5.05		
5.06		
5.07		

[1534]

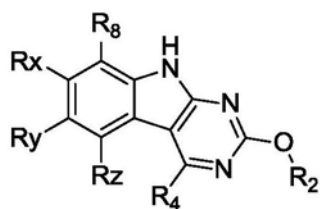
Cmpd ID	R2	R4
5.08		
5.09		
5.1		
5.11		
5.12		
5.13		

Cmpd ID	
5.14	
5.15	

[1535] 其中L为0, R<sup>8</sup>是NHCH<sub>3</sub>可选的R<sup>x</sup> R<sup>y</sup>, R<sup>z</sup>组合的式I'化合物的表



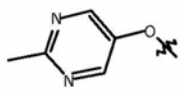
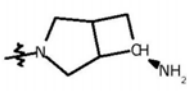
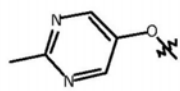

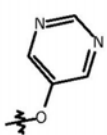
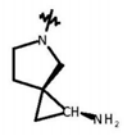
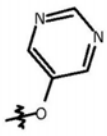

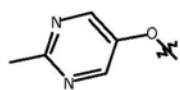
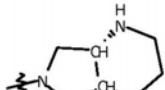
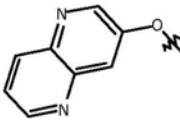
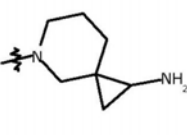
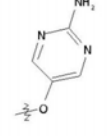
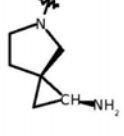
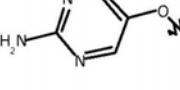
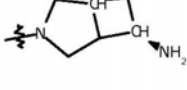
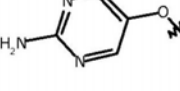
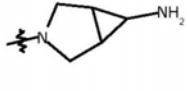
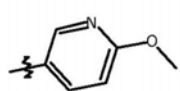
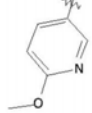
[1536]



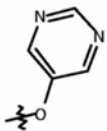

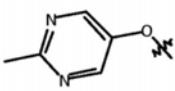
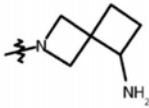
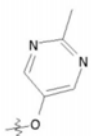

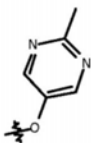
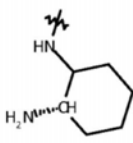
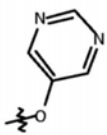

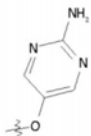
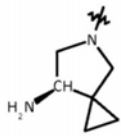
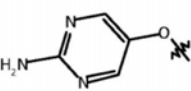
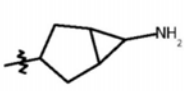
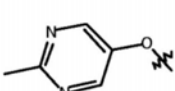

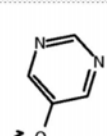
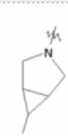
[1537]

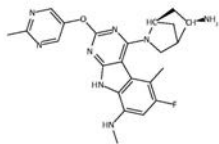
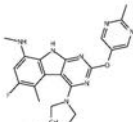
Cmpd ID	L-R2	R4	Rz	R	R	R8
6.01			H	H	F	NHMe
6.02			H	H	F	NHMe
6.03			H	H	F	NHMe
6.04			H	H	F	NHMe
6.05			H	H	F	NHMe
6.06			F	H	F	NHMe
6.07			F	H	F	NHMe
6.08			F	H	F	NHMe

[1538]

Cmpd ID	L- R2	R4	Rz	R	Rx	R8
6.09			F	H	F	NHMe
6.10			H	CF3	H	NHMe
6.11			H	Cl	H	NHMe
6.12			H	Cl	H	NHMe
6.13			H	Cl	H	NHMe
6.14			H	Cl	H	NHMe
6.15			H	Cl	H	NHMe
6.16			H	Cl	H	NHMe
6.17			H	Cl	H	NHMe
6.18			H	F	H	NHMe

[1539]

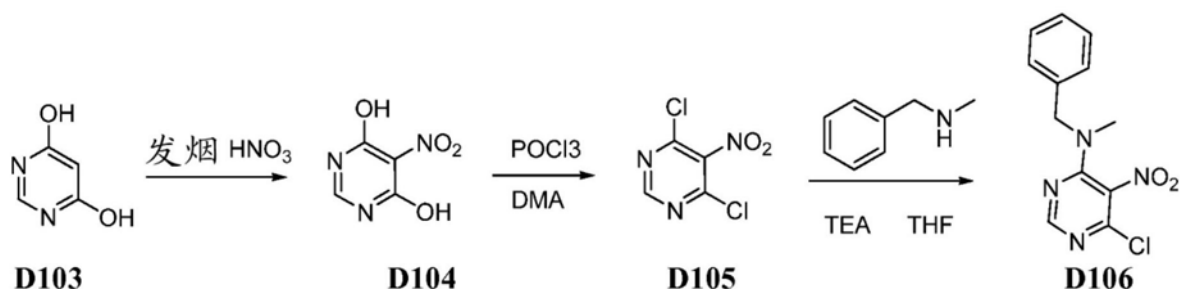
Cmpd ID	L- R2	R4	Rz	R	R	R8
6.19			F	F	H	NHMe
6.20			Me	F	H	NHMe
6.21			Me	F	H	NHMe
6.22			Me	F	H	NHMe
6.23			F	H	H	NHMe
6.24			F	H	H	NHMe
6.25			F	H	H	NHMe
6.26			H	Me	H	NHMe
6.27			H	Me	H	NHMe

	Cmpd ID
[1540]	<div data-bbox="359 342 399 365">6.28</div> 
	<div data-bbox="359 510 399 533">6.29</div> 

[1541] 实施例16:其中X,Y或Z任一个是N的类似物的合成

[1542] 实施例16A:嘧啶

[1543]

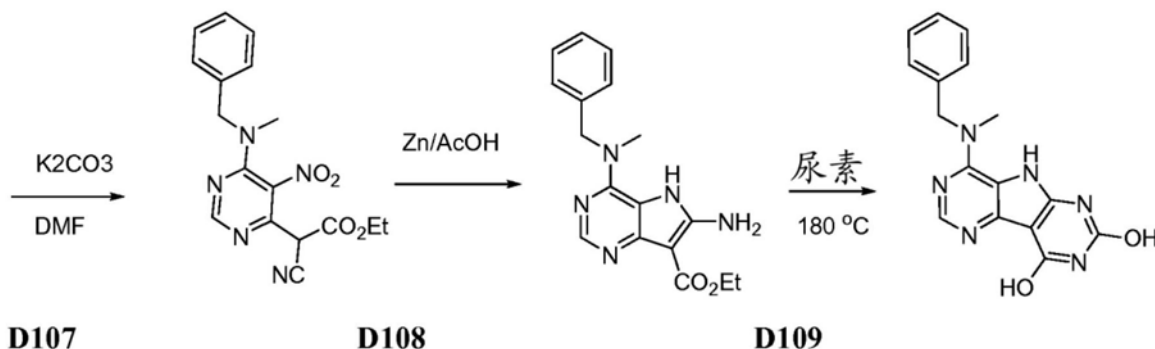


[1544] 化合物D104的制备:在-10℃下,经1h,将化合物D103 (280g,2.50mol) 加入到硝酸的溶液(90%,1120ml)中,将整个混合物在-10℃进一步搅拌1.5小时,随后升温至室温并搅拌2小时。将混合物倾入冰水中,将黄色固体通过过滤收集,在减压下干燥,得到D104 (200g,51%产率),为黄色固体。LC-MS:M+1:158。

[1545] 化合物D105的制备:在室温下,将化合物D104 (200g,1.27mol) 加入到POCl<sub>3</sub> (1300ml) 和DMA (255ml) 的混合物中,将整个混合物加热回流2-3小时,反应通过TLC监测。将反应混合物倾入冰水中,用EtOAc (1L×3) 萃取,用饱和盐水洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),并真空浓缩,得到粗产物化合物D105 (170g),为黑色固体。它被直接用于下一步骤而无需进一步纯化。LC-MS:M+1:194

[1546] 化合物D106的制备:在-40℃下,向以上获得的化合物D105 (170g,1.27mol) 和三乙基胺 (107g,1.06mol) 在THF (500ml) 中的混合物中滴加N-甲基(苯基) 甲烷胺 (38.4g,316mmol) 的THF溶液,将整个混合物在该温度下搅拌。反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物用H<sub>2</sub>O稀释,并用EtOAc萃取,用饱和NaCl洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并真空浓缩,得到粗产物。它通过柱色谱法纯化,得到化合物D106的产物 (101g,41.4%),为油状物。LC-MS:M+1:279。

[1547]

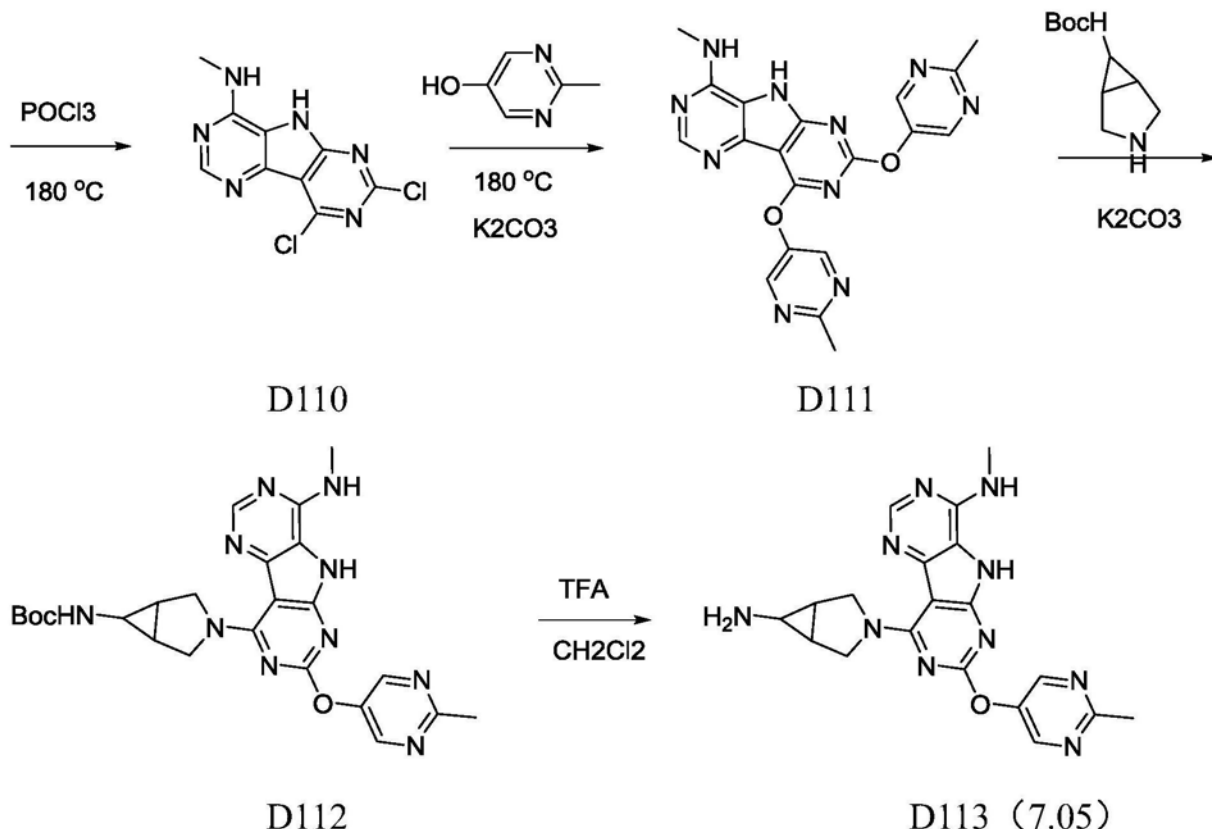


[1548] 化合物D107的制备:在室温下,向化合物D106 (5.0g, 17.94mmol) 和 $K_2CO_3$  (5.25g, 35.89mmol) 在DMF (30ml) 中的混合物中加入2-氰基乙酸乙酯 (4.06g, 35.89mmol), 将其加热到50℃ 3小时并通过TLC监测。将反应混合物用 $H_2O$ 稀释, 并用EtOAc萃取。将有机层用饱和盐水洗涤, 干燥 ( $Na_2SO_4$ ) 并真空浓缩, 得到粗产物。它通过柱色谱法纯化, 得到产物化合物D107 (2.67g, 42% 产率), 为黄色固体。LC-MS: M+1: 356

[1549] 化合物D108的制备:在80℃, 经0.5小时, 向化合物D107 (39g, 110mmol) 在乙酸 (300ml) 中的混合物中加入锌 (56g, 858mmol), 并将整个混合物加热到90℃ 另外3小时, 反应通过TLC监测。反应完成后, 将混合物冷却至室温并过滤除去无机盐。将滤液在真空中浓缩, 且用 $H_2O$ 稀释残余物和用 $NaHCO_3$ 碱化至pH 7-8。然后将其用EtOAc萃取。将有机层用饱和盐水洗涤, 干燥 ( $Na_2SO_4$ ), 并真空浓缩, 得到产物化合物D108 (35g, 98.0% 产率), 为白色固体。它被直接用于下一个步骤。LC-MS: M+1: 326。化合物D109的制备:将化合物D108 (10.00g, 30.73mmol) 和尿素 (50.0g) 的混合物加热至180℃ 过夜, TLC和LCMS显示反应完成。将其用DMSO稀释, 并加热至180℃ 10分钟。将其冷却至室温后, 不溶物滤出, 将滤液倾入 $H_2O$ 中。将固体沉淀通过过滤收集。将固体用 $H_2O$ 处理, 然后将悬浮液加热至回流。将其趁热过滤。所收集的固体用热水洗涤4次以上。然后将其用热的MeOH和EtOAc洗涤, 在真空中干燥, 得到足够纯的产物化合物D109 (6.20g, 产率62%), 为白色固体。LC-MS: M+1: 323。

[1550]  $^1H$ -NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 8.23 (1H, s), 7.25-7.36 (5H, m), 3.37 (2H, s), 2.51 (3H, s)。

[1551]



[1552] 化合物D110的制备:将化合物D109 (1.5g, 4.64mmol) 与压力管中的POCl<sub>3</sub>溶液 (50ml) 和几滴N-乙基二异丙基胺一起放置。将反应混合物经10小时在密闭条件下加热到185℃。将混合物冷却并倾入冰水中,将黄色固体通过过滤收集,减压干燥,得到D110 (1.2g, 产率98%),为黄色固体。LC-MS:M+1:270。

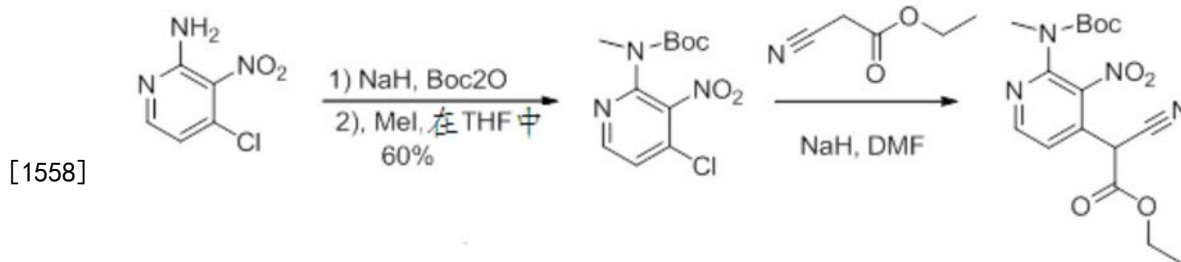
[1553] 化合物D111的制备:将化合物D110 (100mg, 0.37mmol) 添加至在微波管中的2-甲基嘧啶-5-醇 (120mg, 1.1mmol) 和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15mg, 1.0mmol) 在NMP (4ml) 中的溶液中。将反应混合物密封并置于150℃微波中持续10分钟。所需产物用HPLC纯化,制得D111 (100mg, 75%),为白色固体。LC-MS:M+1:417。

[1554] 化合物D112的制备:在110℃下,向化合物D111 (50mg, 0.12mmol) 在2mL的NMP中的搅拌溶液中加入3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基氨基甲酸叔丁酯 (27mg, 0.1mmol) 和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2mg, 0.05mmol)。在10分钟内完成反应后,将反应混合物通过HPLC纯化,得到产物D112 (38mg, 63%),为白色固体。LC-MS:M+1:505。

[1555] 化合物D113的制备:在室温下,向化合物D112 (38mg, 0.07mmol) 在5ml的乙腈中的搅拌溶液中加入2ml TFA。在20分钟内反应完成后,将反应混合物浓缩,通过HPLC纯化,得到产物D113 (28mg, 95%),为白色固体。LC-MS:M+1:405。

[1556] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8.23 (1H, s), 7.26 (2H, s), 2.51 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.88 (2H, m), 2.63 (2H, m), 1.22 (1H, m), 0.66 (2H, m)。

[1557] 实施例16b:吡啶



D114

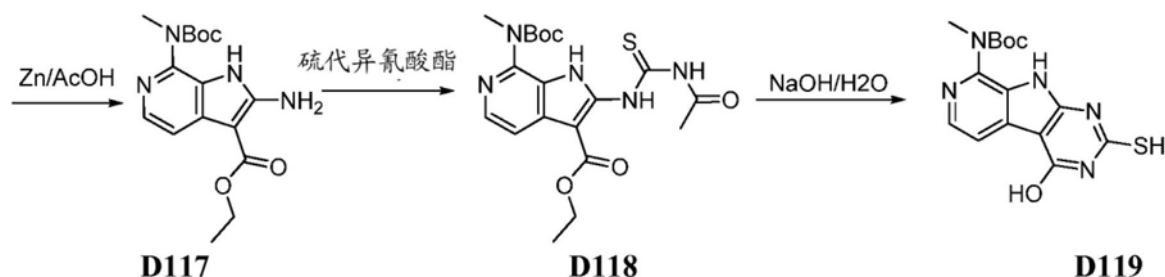
D115

D116

[1559] 在冰水浴下,将10ml THF中的4-氯-3-硝基吡啶-2-胺(1.73g,10mmol)分批加入到无水THF(200ml)中的氢化钠(2g,50mmol,60%在油中)溶液中,然后将溶液搅拌另外的1小时,然后将10ml THF中的Boc<sub>2</sub>O(2.4g,11mmol)滴加到溶液中,将溶液在室温下搅拌4小时,然后将10ml THF中的MeI(2.8g,20mmol)逐滴加入到溶液中,将混合物搅拌过夜(12小时),并用冰水猝灭。该水溶液用3X100ml乙酸乙酯萃取,合并的有机溶液干燥并浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化,得到2.1g所需产物D115,具有73%产率。

[1560] 在室温下,向NaH(0.8g,20mmol,60%在油中)和2-氰基乙酸乙酯(2.2g,20mmol)在无水DMF(100ml)中的混合物中加入(4-氯-3-硝基吡啶-2-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(2g,7mmol),在100℃下将混合物搅拌过夜进行12小时,然后将反应混合物小心地用水淬灭,然后将溶液用水和乙酸乙酯(100ml+100ml)分层,然后干燥有机层并浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化,得到2.4g所需产物D116,具有66%产率。LC-MS:M+1:365.15。

[1561]



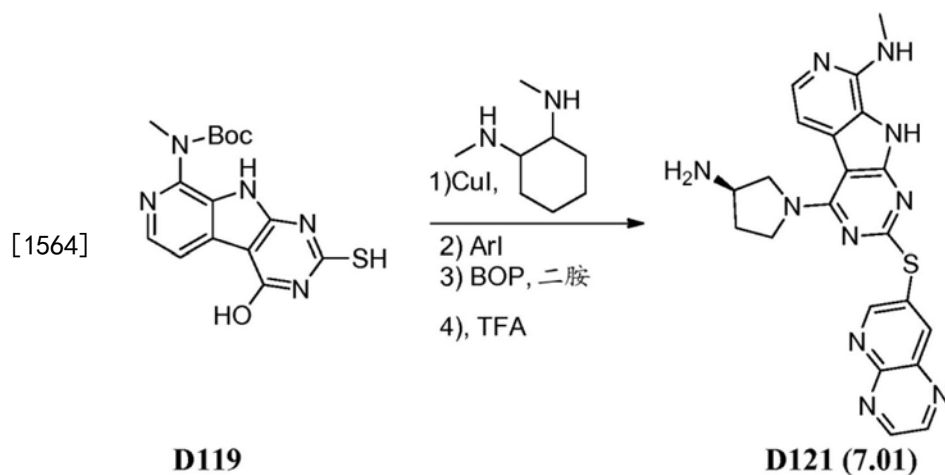
D117

D118

D119

[1562] 在室温下,向化合物2-氨基-7-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-羧酸乙酯(500mg,1.5mmol)在丙酮(20ml)中的搅拌悬浮液中滴加乙酰异硫氰酸酯(0.24ml,3mmol)的丙酮(5mL)溶液。将反应混合物加热至回流16小时。LCMS显示反应完成。将反应混合物浓缩,以未经纯化直接用于下一步骤。

[1563] 以上的残余物溶于20ml甲醇和20mlH<sub>2</sub>O中,然后加入5ml 10%KOH溶液,将混合物溶液加热至回流30分钟。当LCMS显示完成反应时,将反应物冷却至室温,用1M盐酸水溶液酸化至pH 5,并通过过滤收集沉淀物,得到期望的化合物(4-羟基-2-巯基-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-8-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯D119,为固体(340mg,在两个步骤中65.4%)。LC-MS:M+1:348。



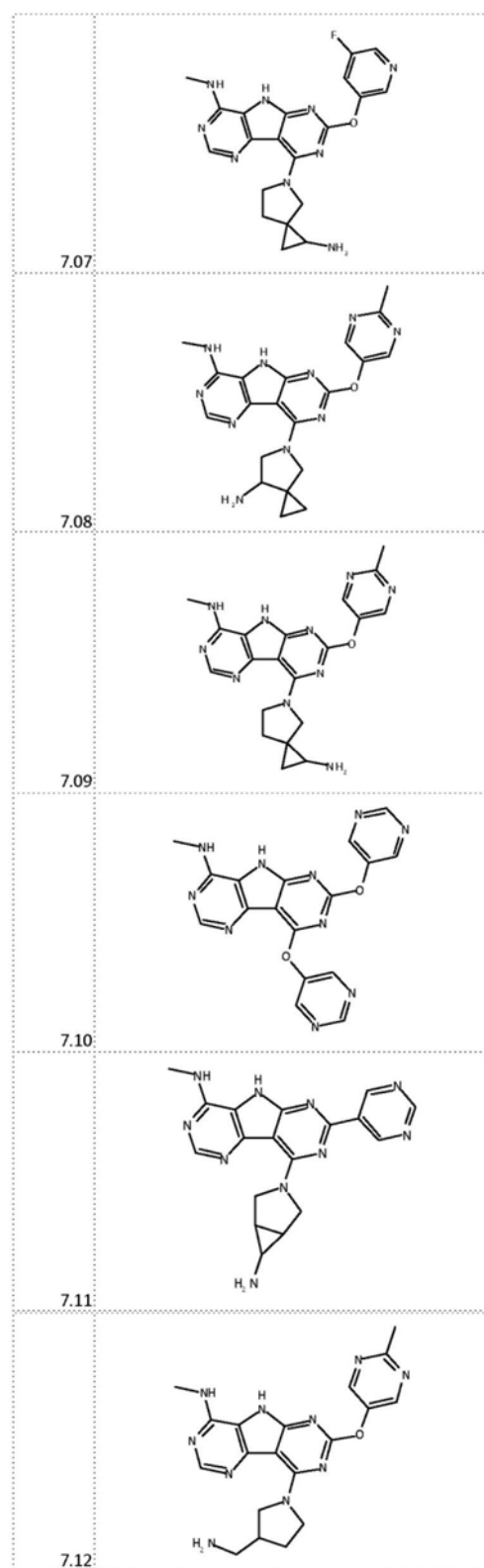
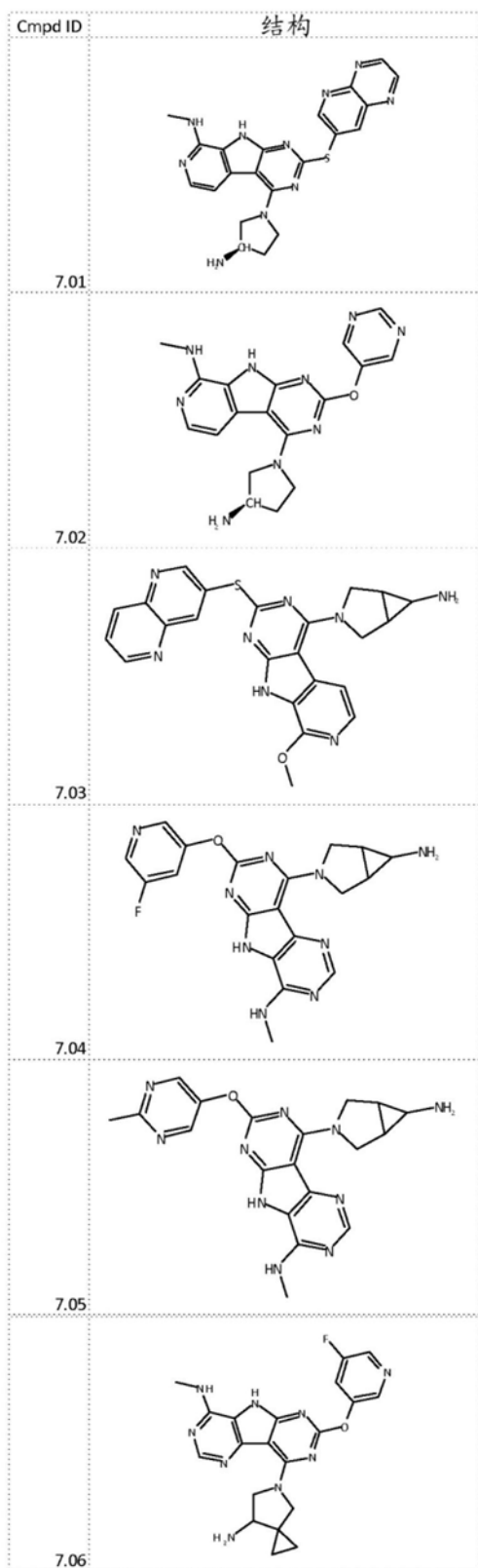
[1565] 将CuI (67mg, 0.35mmol), N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺 (100mg, 0.70mmol) 在9ml 的NMP中的溶液加入到 (4-羟基-2-巯基-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-8-基) (甲基) 氨基甲酸叔丁酯 (350mg, 1.0mmol), 适当的I-Ar (1.17mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (324mg, 2.35mmol) 和PPH<sub>3</sub> (400mg, 1.53mmol) 在NMP (9mL) 中的搅拌悬浮液中。将混合物加热至130℃进行2至12小时, 通过LC-MS监测反应的完成。当反应完成后, 混合物冷却至0℃, 加入BOP (621mg, 1.40mmol) 和Et<sub>3</sub>N (0.41ml, 2.93mmol), 在0℃下搅拌30分钟, 然后温热至室温, 加入合适的Boc-保护的二胺 (2.34mmol)。将反应混合物加热至50℃30分钟。LC-MS显示反应完成。完成反应后, 将混合物用乙酸乙酯和水分层, 水层用乙酸乙酯萃取两次, 将合并的有机层干燥并经快速色谱纯化, 得到产物化合物D120, 为固体 (420mg, 在两步中65%)。LC-MS: M+1: 644。

[1566] 将上面的化合物 (420mg, 0.64mmol) 溶解在10mL的TFA中并在室温下搅拌30分钟。除去溶剂后, 将残余物再溶解于10ml 甲醇和10ml H<sub>2</sub>O中, 然后加入1N NaOH以中和该溶液至pH 14, 然后通过另一100ml H<sub>2</sub>O稀释碱性溶液, 并且将溶液剧烈搅拌另外1小时后, 收集沉淀, 干燥, 得到最终化合物D121, 其为白色固体 (200mg, 70%)。LC-MS: M+1: 444。

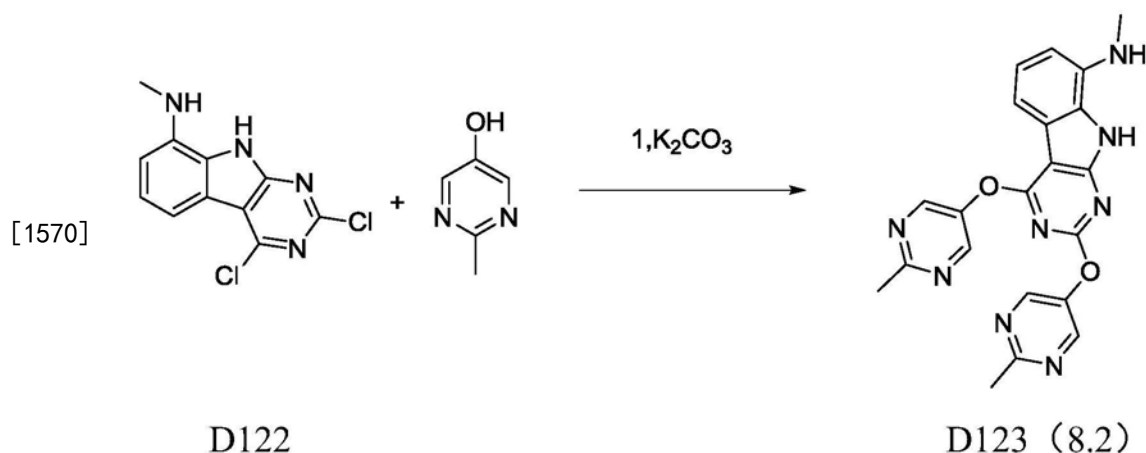
[1567] 其中L为0, 其中一个或多个R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup>, R<sup>z</sup>为N和R<sup>8</sup>是NHCH<sub>3</sub>的式I'化合物的表



[1568]



[1569] 实施例17:双芳氧基



[1571] N-甲基-2,4-二(2-甲基嘧啶-5-基氧基)-9H-吡啶并[4,5-b]吲哚-8-胺:向化合物(D122) (100mg, 0.37mmol) 的NMP (5ml) 溶液中加入2-甲基嘧啶-5-醇(100mg, 0.9mmol) 和碳酸钾(43.6mg, 0.31mmol)。然后将其在180℃、微波条件下加热15分钟。然后将混合物通过HPLC纯化,得到标题化合物D123,为黄色固体(80mg, 52%)。LC-MS:M+1:415.15。

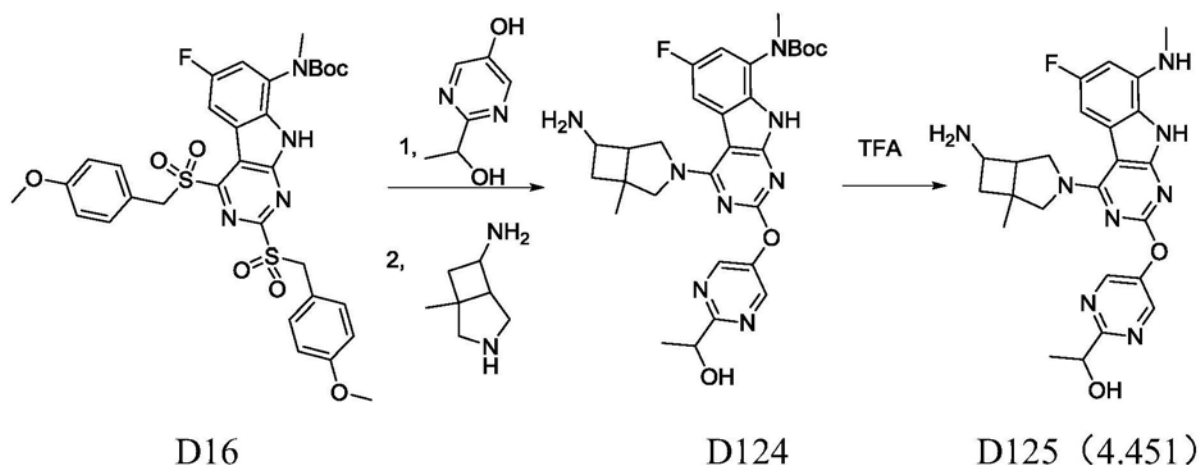
[1572]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO)  $\delta$  (ppm): 14.01 (s, 1H), 11.71 (s, 1H), 8.98 (s, 2H), 8.78 (s, 2H), 7.84 (d, J=7.5, 1H), 7.47 (m, 1H), 6.90 (d, J=9.7, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.64 (s, 3H)。

[1573] 其中R<sup>4</sup>是OR的式I'化合物的表

Cmpd ID	结构
8.1	
8.2	
8.3	
8.4	

[1575] 实施例18

[1576]



[1577] 使用关于以上化合物所述的相同方法,从双砒,2-(1-羟乙基)嘧啶-5-醇和1-甲基-3-氮杂双环[3.2.0]庚烷-6-胺(根据PCT国际申请(1994),WO 9415933 A1 19940721中描述的步骤制备二胺)开始合成副标题化合物D125。LC-MS:M+1:479.25。。

[1578] 实施例19:抗菌功效的测定

[1579] 从过夜板挑取流感嗜血杆菌(*H.influenzae*),大肠杆菌(*E.coli*),金黄色葡萄球菌(*S.aureus*),鲍曼不动杆菌(*A.baumannii*),肺炎链球菌(*S.pneumoniae*),铜绿假单胞菌(*P.aeruginosa*),和泰国伯克霍尔德氏菌(*B.thailandensis*)的菌落,并再悬浮在3mL的DPBS溶液中。读取600nm处的吸光度并将悬浮液稀释至0.1的OD。

[1580] 将接种物加入合适的生长培养基中,将98μL的该混合物铺板到96孔平底细胞培养板的第1-11列中。第12列只铺培养基。

[1581]

		悬浮细胞	培养基	孵育
金黄色葡萄球菌	ATCC 13709	50uL	20mL Mueller Hinton 阳离子调整	室温 18h
SA + 血清	ATCC 13709	50uL	16mL MHCA + 4mL 小鼠血清	室温 18h
肺炎链球菌	ATCC 51916	100uL	20mL MHCA + 3% 色淀马血	5% CO <sub>2</sub> 18h
大肠杆菌	ATCC 25922	100uL	20mL MHCA	室温 18h
EC + 血清	ATCC 25922	100uL	16mL MHCA + 4mL 小鼠血清	室温 18h
大肠杆菌	MX1313	100uL	20mL MHCA	室温 18h

[1582]

大肠杆菌 imp	Benson BAS849	100uL	20mL MHCA	室温 18h
大肠杆菌 Δtolc	BW25113 <i>Δtolc</i>	100uL	20mL MHCA	室温 18h
铜绿假单胞菌	ATCC 15692	100uL	20mL MHCA	室温 18h
鲍曼不动杆菌	ATCC 19606	100uL	20mL MHCA	室温 18h
鲍曼不动杆菌	MX2585	100uL	20mL MHCA	室温 18h
肺炎克雷伯菌 ( <i>K. pneumoniae</i> )	ATCC 700603	100uL	20mL MHCA	室温 18h
肠炎沙门氏菌 ( <i>S. enteritidis</i> )	ATCC 53000	100uL	20mL MHCA	室温 18h
伤寒沙门氏菌 ( <i>S. typhi</i> )	ATCC 33459	100uL	20mL MHCA	室温 18h
鼠伤寒沙门氏菌 ( <i>S. typhimurium</i> )	ATCC 14028	100uL	20mL MHCA	室温 18h
痢疾 ( <i>S. dysenteriae</i> )	ATCC 13313	100uL	20mL MHCA	室温 18h
鼠疫菌 ( <i>Y. pestis</i> )	CO92 <i>pgm</i> -	100uL	20mL MHCA	室温 42h
泰国伯克霍尔德 氏菌	ATCC E264	100uL	20mL MHCA	室温 18h
空肠弯曲杆菌 ( <i>C. jejuni</i> )	ATCC 33560	100uL	20mL MHCA	GasPak EZ Campy 容 器系统 42h
土拉弗朗西斯菌 ( <i>F. tularensis</i> )	<i>holartica</i> LVS	100uL	20mL MHCA 具有 Isovitalex	室温 42h
土拉弗朗西斯菌	<i>novicida</i> Utah 112	100uL	20mL MHCA 具有 Isovitalex	室温 42h

[1583] 将2μL的100%DMSO中的化合物稀释系列加入到第1-10列。在平板振荡器中摇动板1分钟。

[1584] 将细胞和培养基的混合物在DPBS中稀释1000倍,并将100μL接种到适当的培养基

上并孵育过夜以计数CFU。

[1585] 将平板在35℃下孵育过夜。用5%的CO<sub>2</sub>孵育流感嗜血杆菌和肺炎链球菌平板。

[1586] 将10μL的Alamar蓝液 (Invitrogen公司) 加入到平板, 并将平板在平板振荡器中摇动1分钟。将平板于35℃下孵育1小时。目测平板, 将从蓝色的任何颜色改变解读为活着。

[1587] 表9. 表1-8中的化合物的MIC数据 (以μg/ml计的浓度)

[1588]

Cmpd ID	Sa	Ec		Cmpd ID	Sa	Ec		Cmpd ID	Sa	Ec
1.01	4	64		1.40	≤0.5	1		2.01	≤0.5	>16
1.02	32	>64		1.41	4	8		2.02	2	4
1.03	32	>64		1.42	8	32		2.03	1	16
1.04	32	64		1.43	2	8		2.04	≤0.5	1
1.05	>64	>64		1.44	1	2		20.5	≤0.5	2
1.06	32	>64		1.45	1	4		2.06	1	16
1.07	4	>32		1.46	2	4		2.07	4	>16
1.08	64	>64		1.47	≤0.5	2		2.08	16	>64
1.09	64	>64		1.48	≤0.5	2		2.09	16	16
1.10	≤0.5	4		1.49	≤0.5	≤0.5		2.10	2	32
1.11	≤0.5	8		1.50	≤0.5	≤0.5		2.11	4	>64
1.12	≤0.5	1		1.51	≤0.5	≤0.5		2.12	16	>64
1.13	≤0.5	≤0.5		1.52	1	16		2.13	2	64
1.14	≤0.5	1		1.53	≤0.5	8		2.14	1	>64
1.15	1	2		1.54	≤0.5	>64		2.15	1	>32
1.16	≤0.5	1		1.55	1	8		2.16	8	16
1.17	≤0.5	>64		1.56	4	32		3.01	1	4
1.18	≤0.5	2		1.57	>32	>32		3.02	4	16
1.19	>64	>64		1.58	≤0.5	8		3.03	0.5	1
1.20	4	16		1.59	1	4		3.04	0.5	≤0.5
1.21	≤0.5	>64		1.60	0.5	2		3.05	0.25	≤0.5
1.22	1	8		1.61	8	64		3.06	0.5	1
1.23	≤0.5	≤0.5		1.62	≤0.5	≤0.5		3.07	1	4
1.24	≤0.5	1		1.63	≤0.5	≤0.5		3.08	16	>64
1.25	≤0.5	4		1.64	≤0.5	≤0.5		3.09	2	32
1.26	≤0.5	1		1.65	≤0.5	≤0.5		3.10	32	>64
1.27	≤0.5	1		1.66	<0.13	≤0.5		3.11	≤0.5	2
1.28	4	16		1.67	≤0.5	>64		3.12	1	8
1.29	1	>64		1.68	16	32		3.13	≤0.5	1
1.30	16	>64		1.69	≤0.5	8		3.14	≤0.5	2
1.31	≤0.5	≤0.5		1.70	1	>32		3.15	1	8
1.32	≤0.5	4		1.71	≤0.5	≤0.5		3.16	4	4
1.33	≤0.5	4		1.72	≤0.5	1		3.17	2	>16
1.34	1	4		1.73	≤0.5	8		3.18	4	>16
1.35	≤0.5	2		1.74	4	>64		3.19	8	32
1.36	2	4		1.75	≤0.5	>64		3.20	>8	>8
1.37	1	4		1.76	1	>64		3.21	≤0.5	1
1.38	≤0.5	2		1.77	2	>64		3.22	16	64
1.39	≤0.5	1		1.78	≤0.5	64		3.23	≤0.5	2

[1589]

Cmpd ID	Sa	Ec		Cmpd ID	Sa	Ec		Cmpd ID	Sa	Ec
3.24	2	8		3.65	8	64		4.038	≤0.5	≤0.5
3.26	>16	>16		3.66	8	>32		4.039	≤0.5	2
3.27	1	4		3.67	16	64		4.040	≤0.5	≤0.5
3.28	1	2		4.001	≤0.5	≤0.5		4.041	≤0.5	1
3.29	≤0.5	≤0.5		4.002	≤0.5	≤0.5		4.042	≤0.5	≤0.5
3.30	16	16		4.003	≤0.5	≤0.5		4.043	≤0.5	≤0.5
3.31	2	8		4.004	≤0.5	2		4.044	≤0.5	≤0.5
3.32	≤0.5	2		4.005	≤0.5	≤0.5		4.045	≤0.5	≤0.5
3.33	≤0.5	1		4.006	≤0.5	1		4.046	≤0.5	1
3.34	≤0.5	≤0.5		4.007	≤0.5	≤0.5		4.047	≤0.5	≤0.5
3.35	≤0.5	1		4.008	≤0.5	≤0.5		4.048	≤0.5	1
3.36	≤0.5	2		4.009	≤0.5	>64		4.049	≤0.5	2
3.37	2	>64		4.010	≤0.5	≤0.5		4.050	≤0.5	≤0.5
3.38	1	>32		4.011	≤0.5	≤0.5		4.051	≤0.5	2
3.39	2	64		4.012	≤0.5	≤0.5		4.052	≤0.5	≤0.5
3.40	≤0.5	1		4.013	≤0.5	≤0.5		4.053	≤0.5	≤0.5
3.41	≤0.5	≤0.5		4.014	≤0.5	1		4.054	≤0.5	≤0.5
3.42	≤0.5	2		4.015	≤0.5	1		4.055	≤0.5	≤0.5
3.43	≤0.5	1		4.016	≤0.5	1		4.056	≤0.5	≤0.5
3.44	8	16		4.017	≤0.5	≤0.5		4.057	≤0.5	≤0.5
3.45	≤0.5	≤0.5		4.018	≤0.5	≤0.5		4.058	≤0.5	≤0.5
3.46	2	4		4.019	2	16		4.059	≤0.5	1
3.47	≤0.5	≤0.5		4.020	≤0.5	≤0.5		4.060	≤0.5	≤0.5
3.48	2	8		4.021	≤0.5	2		4.061	≤0.5	≤0.5
3.49	≤0.5	≤0.5		4.022	8	16		4.062	≤0.5	≤0.5
3.50	≤0.5	2		4.023	≤0.5	1		4.063	1	8
3.51	8	32		4.024	≤0.5	2		4.064	≤0.5	≤0.5
3.52	≤0.5	≤0.5		4.025	≤0.5	2		4.065	≤0.5	≤0.5
3.53	8	>64		4.026	≤0.5	≤0.5		4.066	≤0.5	≤0.5
3.54	8	>32		4.027	≤0.5	1		4.067	≤0.5	≤0.5
3.55	64	>64		4.028	≤0.5	≤0.5		4.068	≤0.5	≤0.5
3.56	>64	>64		4.029	4	16		4.069	≤0.5	≤0.5
3.57	1	8		4.030	2	16		4.070	≤0.5	1
3.58	32	>64		4.031	2	>16		4.071	≤0.5	2
3.59	4	>64		4.032	≤0.5	2		4.072	≤0.5	1
3.60	8	>64		4.033	≤0.5	4		4.073	≤0.5	≤0.5
3.61	4	16		4.034	≤0.5	≤0.5		4.074	≤0.5	≤0.5
3.62	≤0.5	8		4.035	≤0.5	≤0.5		4.075	≤0.5	≤0.5
3.63	≤0.5	8		4.036	≤0.5	≤0.5		4.076	≤0.5	≤0.5
3.64	16	64		4.037	≤0.5	≤0.5		4.077	≤0.5	≤0.5



[1590]

Cmpd ID	Sa	Ec		Cmpd ID	Sa	Ec		Cmpd ID	Sa	Ec
4.078	≤0.5	8		4.119	≤0.5	2		4.160	≤0.5	2
4.079	≤0.5	≤0.5		4.120	≤0.5	1		4.161	≤0.5	≤0.5
4.080	≤0.5	1		4.121	1	8		4.162	8	>16
4.081	≤0.5	1		4.122	≤0.5	1		4.163	≤0.5	≤0.5
4.082	1	8		4.123	16	>16		4.164	≤0.5	1
4.083	≤0.5	≤0.5		4.124	≤0.5	8		4.165	≤0.5	1
4.084	≤0.5	≤0.5		4.125	≤0.5	4		4.166	≤0.5	2
4.085	≤0.5	2		4.126	≤0.5	2		4.167	≤0.5	≤0.5
4.086	≤0.5	2		4.127	8	>16		4.168	≤0.5	2
4.087	≤0.5	1		4.128	≤0.5	4		4.169	2	8
4.088	≤0.5	1		4.129	≤0.5	≤0.5		4.170	2	>16
4.089	≤0.5	≤0.5		4.130	≤0.5	≤0.5		4.171	≤0.5	4
4.090	≤0.5	4		4.131	≤0.5	≤0.5		4.172	≤0.5	≤0.5
4.091	≤0.5	1		4.132	≤0.5	2		4.173	≤0.5	1
4.092	≤0.5	2		4.133	>16	>16		4.174	≤0.5	≤0.5
4.093	≤0.5	4		4.134	>16	>16		4.175	≤0.5	8
4.094	≤0.5	≤0.5		4.135	≤0.5	1		4.176	≤0.5	1
4.095	2	8		4.136	2	8		4.177	≤0.5	≤0.5
4.096	≤0.5	≤0.5		4.137	≤0.5	1		4.178	≤0.5	8
4.097	≤0.5	2		4.138	≤0.5	≤0.5		4.179	≤0.5	1
4.098	≤0.5	1		4.139	≤0.5	≤0.5		4.180	1	8
4.099	≤0.5	4		4.140	≤0.5	2		4.181	≤0.5	8
4.100	≤0.5	≤0.5		4.141	≤0.5	≤0.5		4.182	2	16
4.101	≤0.5	≤0.5		4.142	≤0.5	1		4.183	1	8
4.102	≤0.5	2		4.143	≤0.5	2		4.184	≤0.5	1
4.103	≤0.5	≤0.5		4.144	≤0.5	1		4.185	≤0.5	8
4.104	≤0.5	≤0.5		4.145	1	8		4.186	≤0.5	2
4.105	≤0.5	≤0.5		4.146	≤0.5	≤0.5		4.187	≤0.5	2
4.106	≤0.5	2		4.147	≤0.5	1		4.188	≤0.5	8
4.107	>16	>16		4.148	≤0.5	4		4.189	≤0.5	2
4.108	4	>16		4.149	≤0.5	2		4.190	≤0.5	1
4.109	≤0.5	1		4.150	≤0.5	1		4.191	≤0.5	2
4.110	≤0.5	≤0.5		4.151	≤0.5	≤0.5		4.192	≤0.5	4
4.111	≤0.5	≤0.5		4.152	≤0.5	1		4.193	≤0.5	≤0.5
4.112	≤0.5	1		4.153	≤0.5	2		4.194	≤0.5	≤0.5
4.113	≤0.5	4		4.154	2	16		4.195	≤0.5	1
4.114	≤0.5	2		4.155	2	>16		4.196	≤0.5	≤0.5
4.115	1	8		4.156	≤0.5	≤0.5		4.197	≤0.5	≤0.5
4.116	≤0.5	≤0.5		4.157	≤0.5	≤0.5		4.198	≤0.5	≤0.5
4.117	≤0.5	≤0.5		4.158	≤0.5	4		4.199	≤0.5	≤0.5
4.118	≤0.5	≤0.5		4.159	≤0.5	≤0.5		4.200	≤0.5	≤0.5

[1591]

Cmpd ID	Sa	Ec		Cmpd ID	Sa	Ec		Cmpd ID	Sa	Ec
4.201	≤0.5	≤0.5		4.242	≤0.5	≤0.5		4.284	≤0.5	≤0.5
4.202	≤0.5	≤0.5		4.243	≤0.5	≤0.5		4.285	≤0.5	≤0.5
4.203	≤0.5	≤0.5		4.244	≤0.5	≤0.5		4.286	≤0.5	≤0.5
4.204	≤0.5	≤0.5		4.245	≤0.5	≤0.5		4.287	≤0.5	≤0.5
4.205	≤0.5	≤0.5		4.246	≤0.5	≤0.5		4.288	4	>16
4.206	≤0.5	4		4.247	1	8		4.290	≤0.5	≤0.5
4.207	≤0.5	≤0.5		4.248	≤0.5	≤0.5		4.291	≤0.5	≤0.5
4.208	≤0.5	≤0.5		4.249	≤0.5	≤0.5		4.292	≤0.5	≤0.5
4.209	≤0.5	≤0.5		4.250	≤0.5	≤0.5		4.293	≤0.5	1
4.210	≤0.5	1		4.251	≤0.5	≤0.5		4.294	≤0.5	1
4.211	16	>16		4.252	>16	>16		4.295	≤0.5	≤0.5
4.212	≤0.5	≤0.5		4.253	≤0.5	≤0.5		4.296	≤0.5	≤0.5
4.213	≤0.5	1		4.254	≤0.5	≤0.5		4.297	≤0.5	≤0.5
4.214	≤0.5	2		4.255	≤0.5	≤0.5		4.298	≤0.5	2
4.215	≤0.5	4		4.256	≤0.5	≤0.5		4.299	≤0.5	4
4.216	≤0.5	≤0.5		4.257	≤0.5	≤0.5		4.300	≤0.5	≤0.5
4.217	≤0.5	4		4.258	≤0.5	≤0.5		4.301	≤0.5	1
4.218	≤0.5	≤0.5		4.259	≤0.5	≤0.5		4.302	≤0.5	2
4.219	≤0.5	≤0.5		4.260	≤0.5	≤0.5		4.303	≤0.5	≤0.5
4.220	≤0.5	≤0.5		4.261	≤0.5	1		4.304	≤0.5	≤0.5
4.221	≤0.5	2		4.262	≤0.5	≤0.5		4.305	≤0.5	1
4.222	≤0.5	≤0.5		4.263	≤0.5	≤0.5		4.309	≤0.5	≤0.5
4.223	≤0.5	≤0.5		4.264	≤0.5	≤0.5		4.310	8	>16
4.224	1	>16		4.265	≤0.5	4		4.311	4	>16
4.225	≤0.5	2		4.266	≤0.5	1		4.312	16	>16
4.226	≤0.5	2		4.267	≤0.5	4		4.313	8	>16
4.227	≤0.5	1		4.269	≤0.5	4		4.314	≤0.5	≤0.5
4.228	≤0.5	1		4.270	≤0.5	2		4.315	≤0.5	≤0.5
4.229	≤0.5	2		4.271	≤0.5	≤0.5		4.316	≤0.5	1
4.230	32	>16		4.272	≤0.5	≤0.5		4.317	≤0.5	2
4.231	≤0.5	2		4.273	≤0.5	2		4.318	≤0.5	8
4.232	≤0.5	≤0.5		4.274	≤0.5	≤0.5		4.319	≤0.5	≤0.5
4.233	≤0.5	1		4.275	≤0.5	≤0.5		4.320	≤0.5	1
4.234	≤0.5	1		4.276	≤0.5	8		4.321	≤0.5	1
4.235	≤0.5	≤0.5		4.277	≤0.5	≤0.5		4.322	≤0.5	≤0.5
4.236	≤0.5	≤0.5		4.278	≤0.5	≤0.5		4.323	≤0.5	1
4.237	≤0.5	2		4.279	≤0.5	≤0.5		4.324	≤0.5	≤0.5
4.238	2	>16		4.280	≤0.5	≤0.5		4.325	≤0.5	≤0.5
4.239	≤0.5	8		4.281	≤0.5	≤0.5		4.326	≤0.5	≤0.5
4.240	≤0.5	≤0.5		4.282	≤0.5	≤0.5		4.327	≤0.5	8
4.241	≤0.5	≤0.5		4.283	≤0.5	≤0.5		4.328	≤0.5	1



[1592]

Cmpd ID	Sa	Ec		Cmpd ID	Sa	Ec		Cmpd ID	Sa	Ec
4.329	≤0.5	≤0.5		4.371	1	16		4.413	≤0.5	≤0.5
4.330	≤0.5	≤0.5		4.372	4	16		4.414	≤0.5	2
4.331	≤0.5	≤0.5		4.373	2	8		4.415	≤0.5	1
4.332	≤0.5	≤0.5		4.374	≤0.5	4		4.416	≤0.5	≤0.5
4.333	≤0.5	≤0.5		4.375	≤0.5	4		4.417	≤0.5	1
4.334	≤0.5	8		4.376	>16	>16		4.418	≤0.5	1
4.335	≤0.5	4		4.377	4	16		4.419	≤0.5	>16
4.336	≤0.5	1		4.378	≤0.5	≤0.5		4.420	2	>16
4.337	≤0.5	1		4.379	≤0.5	≤0.5		4.421	2	8
4.338	≤0.5	2		4.380	4	16		4.422	4	16
4.339	≤0.5	1		4.381	4	16		4.423	>16	>16
4.340	1	2		4.382	1	16		4.424	>16	>16
4.341	≤0.5	1		4.383	4	>16		4.425	>16	>16
4.342	≤0.5	4		4.384	1	>16		4.426	8	>16
4.343	≤0.5	≤0.5		4.385	≤0.5	≤0.5		4.427	>16	>16
4.344	≤0.5	2		4.386	≤0.5	≤0.5		4.428	≤0.5	2
4.345	≤0.5	2		4.387	≤0.5	≤0.5		4.429	≤0.5	1
4.346	≤0.5	4		4.388	≤0.5	≤0.5		4.430	≤0.5	≤0.5
4.347	≤0.5	1		4.389	≤0.5	≤0.5		4.431	≤0.5	≤0.5
4.348	≤0.5	≤0.5		4.390	≤0.5	≤0.5		4.432	≤0.5	>16
4.349	≤0.5	1		4.391	≤0.5	≤0.5		4.433	≤0.5	≤0.5
4.350	≤0.5	4		4.392	16	>16		4.434	≤0.5	≤0.5
4.351	≤0.5	2		4.393	≤0.5	1		4.435	≤0.5	≤0.5
4.352	≤0.5	4		4.394	≤0.5	≤0.5		4.436	≤0.5	>16
4.353	≤0.5	2		4.395	1	1		4.437	≤0.5	1
4.354	≤0.5	1		4.396	≤0.5	2		4.438	1	16
4.355	≤0.5	≤0.5		4.397	≤0.5	≤0.5		4.439	8	>16
4.356	≤0.5	4		4.398	≤0.5	≤0.5		4.440	16	>16
4.357	≤0.5	4		4.399	≤0.5	2		4.441	≤0.5	≤0.5
4.358	≤0.5	4		4.400	≤0.5	≤0.5		4.442	1	2
4.359	≤0.5	≤0.5		4.401	≤0.5	≤0.5		4.443	≤0.5	≤0.5
4.360	≤0.5	2		4.402	≤0.5	≤0.5		4.445	2	>16
4.361	≤0.5	1		4.403	4	>16		4.446	2	8
4.362	≤0.5	1		4.404	≤0.5	1		4.447	4	16
4.363	≤0.5	1		4.405	≤0.5	≤0.5		4.448	≤0.5	1
4.364	≤0.5	4		4.406	≤0.5	1		4.449	≤0.5	>16
4.365	≤0.5	≤0.5		4.407	2	>16		4.450	≤0.5	2
4.366	≤0.5	1		4.408	≤0.5	≤0.5		4.451	≤0.5	≤0.5
4.367	≤0.5	≤0.5		4.409	≤0.5	≤0.5				
4.368	≤0.5	≤0.5		4.410	≤0.5	≤0.5				
4.369	≤0.5	1		4.411	≤0.5	≤0.5				
4.370	≤0.5	1		4.412	≤0.5	≤0.5				

[1593]

Cmpd ID	Sa	Ec		Cmpd ID	Sa	Ec		Cmpd ID	Sa	Ec
5.01	≤0.5	≤0.5		6.01	≤0.5	1		7.01	8	>64
5.02	≤0.5	≤0.5		6.02	≤0.5	≤0.5		7.02	>64	32
5.03	≤0.5	≤0.5		6.03	≤0.5	≤0.5		7.03	2	>64
5.04	≤0.5	≤0.5		6.04	≤0.5	≤0.5		7.04	8	32
5.05	≤0.5	≤0.5		6.05	≤0.5	≤0.5		7.05	8	64
5.06	≤0.5	≤0.5		6.06	≤0.5	≤0.5		7.06	8	64
5.07	≤0.5	1		6.07	≤0.5	≤0.5		7.07	16	>64
5.08	≤0.5	≤0.5		6.08	≤0.5	≤0.5		7.08	16	>64
5.09	≤0.5	≤0.5		6.09	≤0.5	1		7.09	8	>64
5.10	≤0.5	≤0.5		6.10	≤0.5	≤0.5		7.10	>64	>64
5.11	≤0.5	≤0.5		6.11	≤0.5	≤0.5		7.11	>64	>64
5.12	≤0.5	≤0.5		6.12	≤0.5	≤0.5		7.12	>64	>64
5.13	≤0.5	≤0.5		6.13	≤0.5	≤0.5		8.1	2	>64
5.14	≤0.5	≤0.5		6.14	≤0.5	1		8.2	1	>32
5.15	≤0.5	1		6.15	≤0.5	≤0.5		8.3	2	64
				6.16	≤0.5	1		8.4	8	>64
				6.17	≤0.5	≤0.5				
				6.18	>64	>64				
				6.19	>16	>16				
				6.20	4	>16				
				6.21	>16	>16				
				6.22	>16	>16				
				6.23	≤0.5	≤0.5				
				6.24	≤0.5	1				
				6.25	≤0.5	≤0.5				
				6.26	≤0.5	1				
				6.27	≤0.5	1				
				6.28	≤0.5	≤0.5				
				6.29	≤0.5	≤0.5				

[1594] 表10.选择的式I化合物对广谱菌组的MIC数据

[1595]

Cmpd. #	Sa	Spn	Ec	Ab	Kpn	Pa	Bt	Ft	Yp
MIC (μg/mL)									
4.035	≤0.5	≤0.5	≤0.5	≤0.5	2	4	≤0.5	1	≤0.5
4.045	≤0.5	≤0.5	≤0.5	≤0.5	8	4	1	2	≤0.5
4.066	≤0.5	≤0.5	≤0.5	≤0.5	2	2	≤0.5	1	≤0.5
4.069	≤0.5	≤0.5	≤0.5	≤0.5	2	4	≤0.5	2	≤0.5
4.073	≤0.5	≤0.5	≤0.5	≤0.5	2	4	≤0.5	1	≤0.5
4.076	≤0.5	≤0.5	≤0.5	≤0.5	4	4	1	2	≤0.5
4.079	≤0.5	≤0.5	≤0.5	≤0.5	8	4	1	4	≤0.5
4.084	≤0.5	≤0.5	≤0.5	≤0.5	4	1	≤0.5	≤0.5	≤0.5
4.103	≤0.5	≤0.5	≤0.5	≤0.5	2	2	≤0.5	1	≤0.5
4.105	≤0.5	≤0.5	≤0.5	≤0.5	2	1	≤0.5	1	≤0.5
4.117	≤0.5	≤0.5	≤0.5	≤0.5	2	1	≤0.5	1	≤0.5
4.131	≤0.5	≤0.5	≤0.5	≤0.5	2	1	≤0.5	≤0.5	≤0.5
4.151	≤0.5	≤0.5	≤0.5	≤0.5	1	1			
4.157	≤0.5	≤0.5	≤0.5	≤0.5	4	8			
4.160	≤0.5	≤0.5	2	>16	>16	>16			
4.365	≤0.5	≤0.5	≤0.5	≤0.5	4	1	≤0.5	1	≤0.5
4.409	≤0.5	≤0.5	≤0.5	1	4	1			
4.410	≤0.5	≤0.5	≤0.5	2	2	1			
4.434	≤0.5	≤0.5	≤0.5	≤0.5	1	1			
4.451	≤0.5	≤0.5	≤0.5	≤0.5	1	2			
5.010	≤0.5	≤0.5	≤0.5	≤0.5	1	≤0.5			
5.110	≤0.5	≤0.5	≤0.5	2	4	4			
5.120	≤0.5	≤0.5	≤0.5	≤0.5	1	4			
5.130	≤0.5	≤0.5	≤0.5	≤0.5	1	≤0.5			
6.280	≤0.5	≤0.5	≤0.5	≤0.5	2	1			
6.290	≤0.5	≤0.5	≤0.5	≤0.5	2	2			

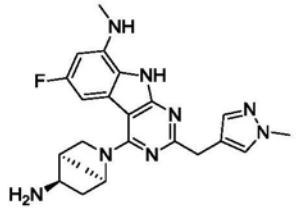
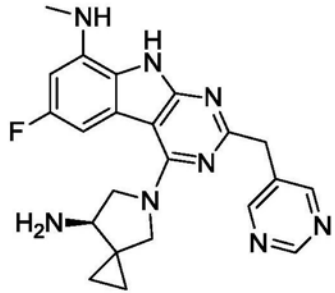
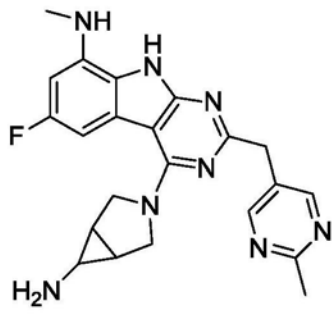
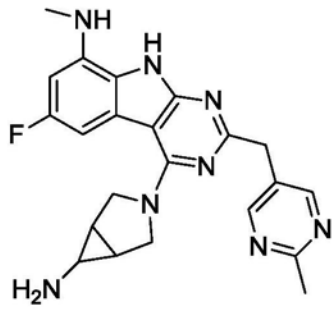
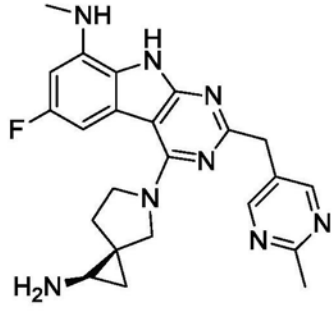
[1596] Sa=金黄色葡萄球菌,Spn=肺炎链球菌,Ec=大肠杆菌,Ab=鲍曼不动杆菌,

[1597] Kpn=肺炎克雷伯菌,Pa=铜绿假单胞菌,Bt=泰国伯克霍尔德氏菌,Ft=土拉弗朗西斯菌,

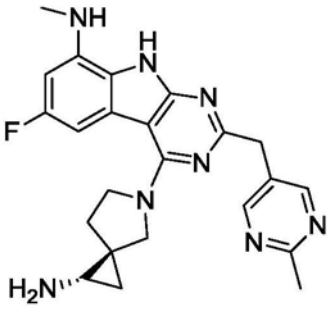
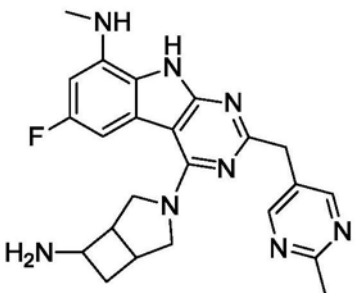
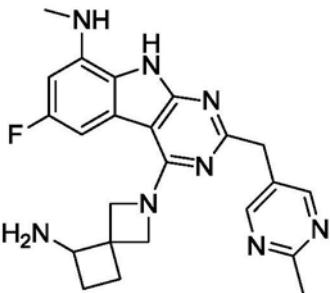
[1598] Yp=鼠疫菌

[1599] 表11. 其中L=CH<sub>2</sub>的选择的式I化合物的MIC数据

[1600]

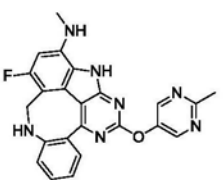
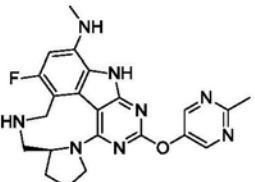
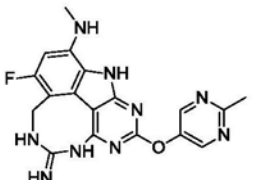
ID	SA	EC8
	1	8
	$\leq 0.5$	1
	$\leq 0.5$	0.25
	$\leq 0.5$	0.25
	$\leq 0.5$	2

[1601]

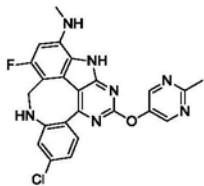
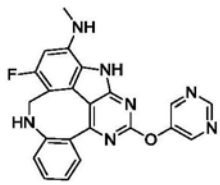
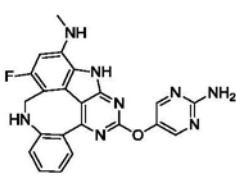
	1	8
	$\leq 0.5$	1
	$\leq 0.5$	1

[1602] 表12. 其中Z是C并且连接到R<sup>4</sup>的选择的式I化合物的MIC数据

[1603]

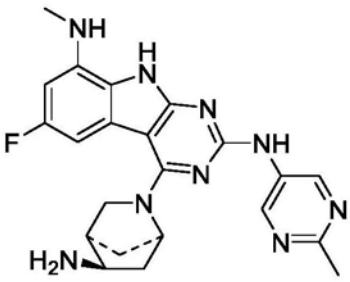
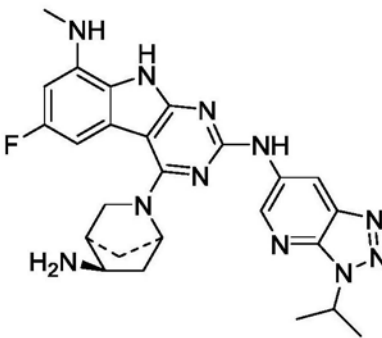
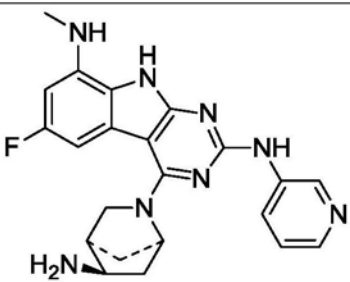
ID	SA	EC8
	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	16	>16
	4	8

[1604]

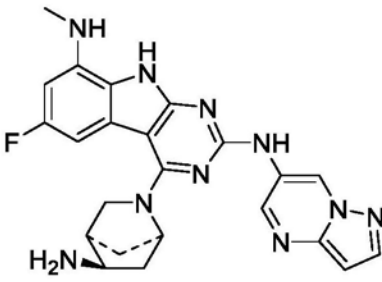
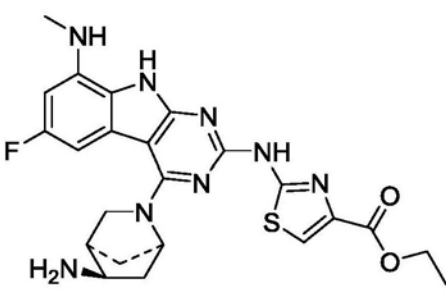
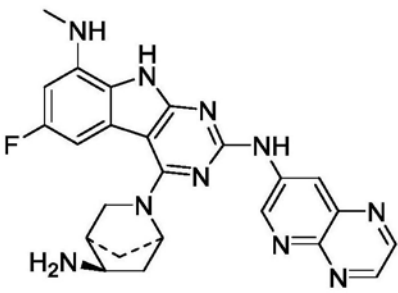
	$\leq 0.5$	4
	$\leq 0.5$	>16
	$\leq 0.5$	>16

[1605] 表13. 其中L=NH的选择的式I化合物的MIC数据

[1606]

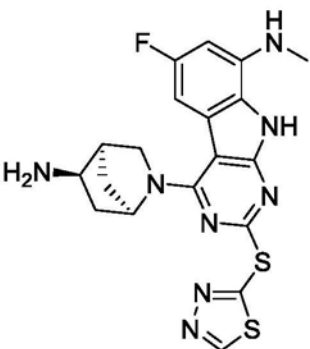
	SA	EC
	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	$\leq 0.5$	1
 702207	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$

[1607]

	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	$\leq 0.5$	1
	$\leq 0.5$	16

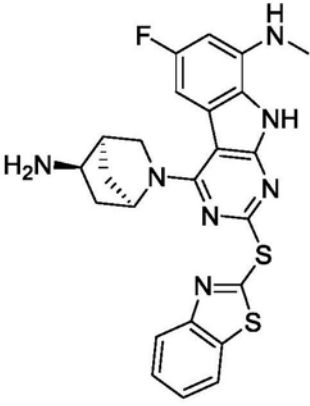
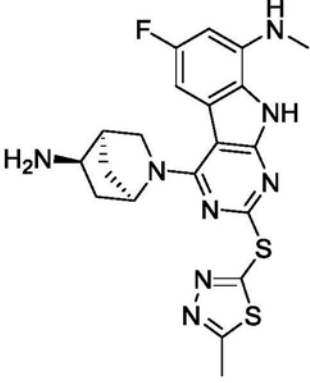
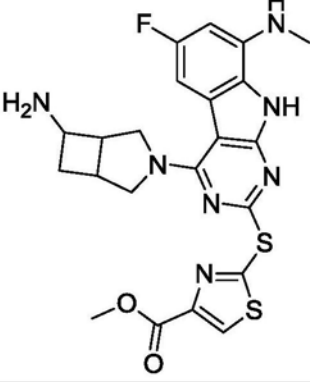
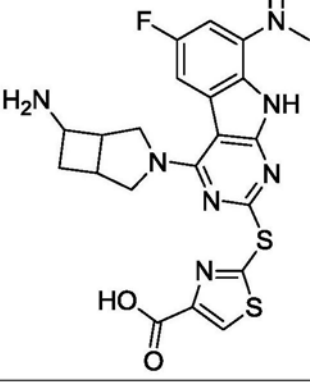
[1608] 表14. 其中R<sup>2</sup>是5元杂环的选择的式I化合物的MIC数据

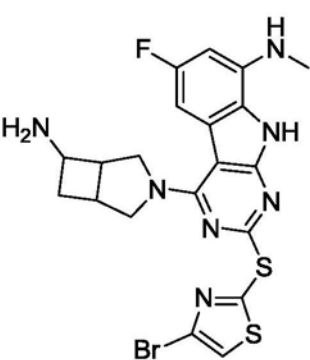
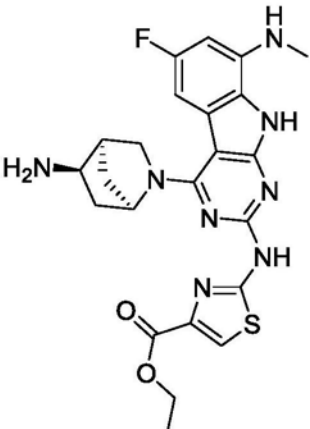
[1609]

结构	SA	Sa+ 血清	EC8
	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$

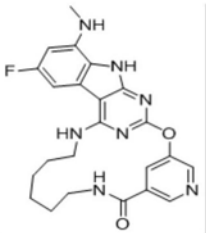
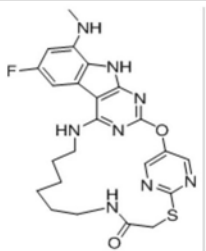


[1610]

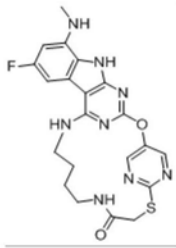
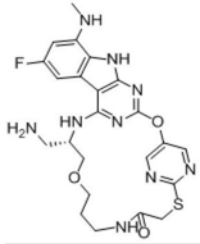
	1	4	16
	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	$\leq 0.5$	2	$\leq 0.5$
	$\leq 0.5$	2	>16

		$\leq 0.5$	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
[1611]		$\leq 0.5$	>16	1

[1612] 表15. 其中R<sup>2</sup>连接到R<sup>4</sup>的选择的式I化合物的MIC数据

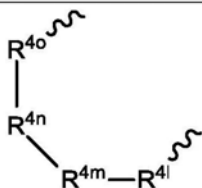
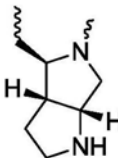
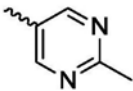
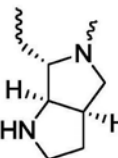
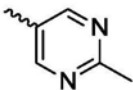
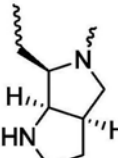
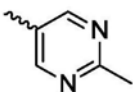
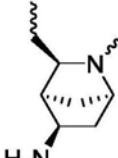
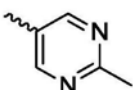
		MIC (μg/ml)	
		SA	EC8
[1613]		≤0.5	1
		≤0.5	>16

[1614]

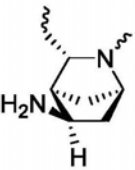
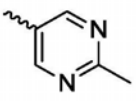
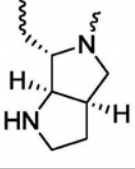
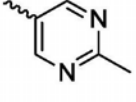
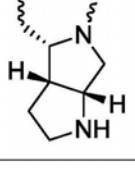
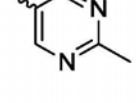
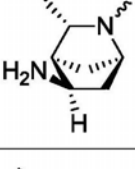
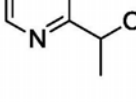
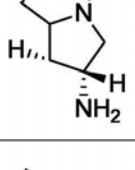
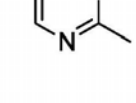
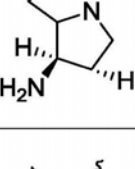
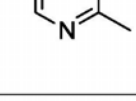
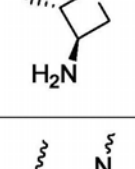
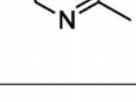
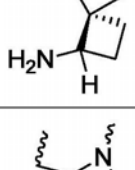
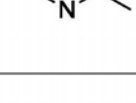
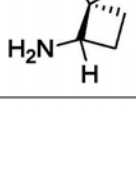
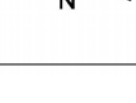
	$\leq 0.5$	2
	2	8

[1615] 表15a.

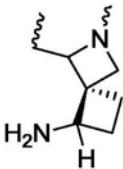
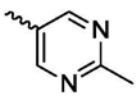
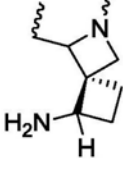
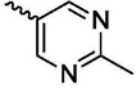
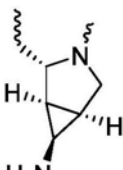
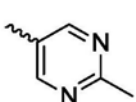
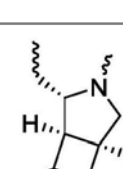
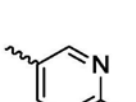
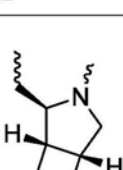
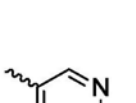
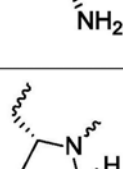
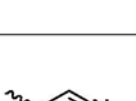
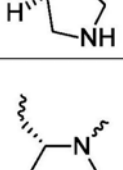
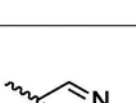
[1616]

	L	R2	SA	EC8
	O		>16	>16
	O		$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	O		$\leq 0.5$	8
	O		8	>16

[1617]

	O		$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	O		$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	O		4	16
	O		$\leq 0.5$	1
	O		4	>16
	O		$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	O		4	16
	O		$\leq 0.5$	2
	O		$\leq 0.5$	2

[1618]

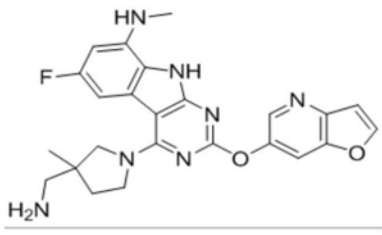
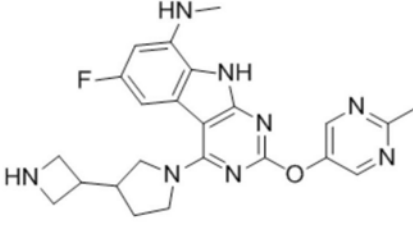
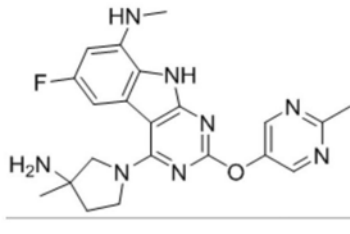
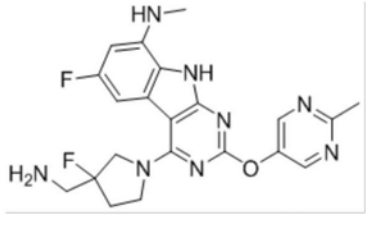
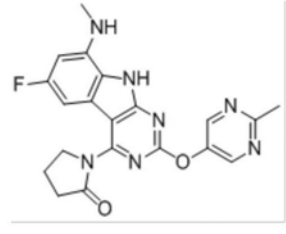
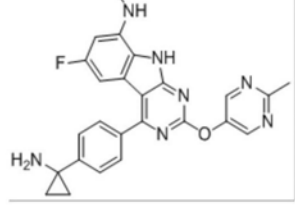
	O		$\leq 0.5$	4
	O		$\leq 0.5$	2
	O		2	8
	O		$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	O		$\leq 0.5$	4
	O		16	>16
	O		$\leq 0.5$	$\leq 0.5$

[1619] 表16.具有新的R<sup>4</sup>取代基的选择的式I化合物的MIC数据

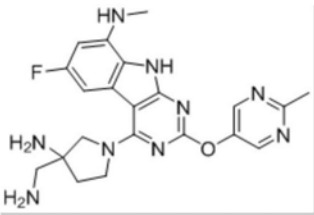
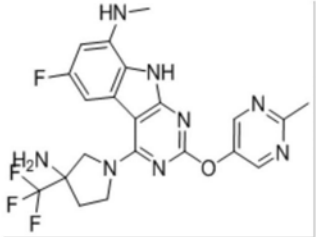
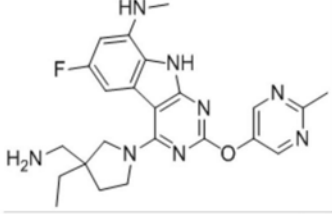
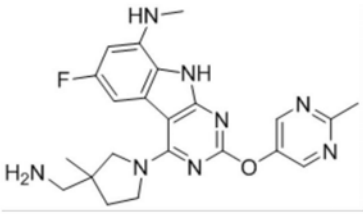
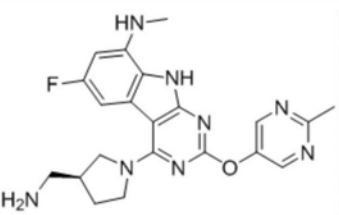
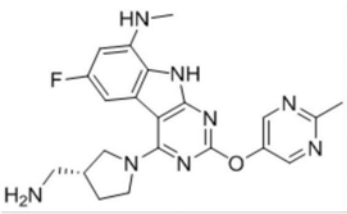
[1620]

	MIC (μg/ml)	
	SA	EC8

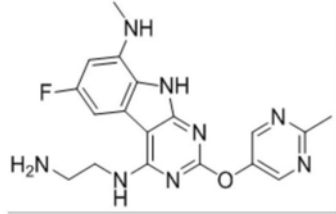
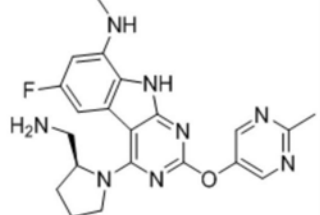
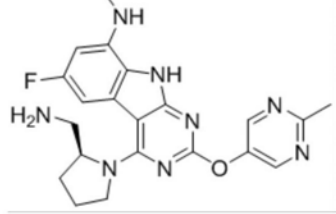
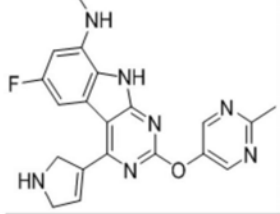
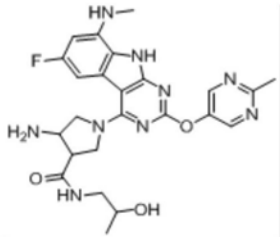
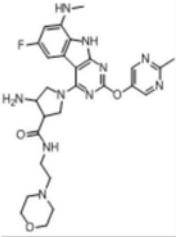
[1621]

	$\leq 0.5$	0.5
	$\leq 0.5$	8
	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	1	>16
	$\leq 0.5$	4

[1622]

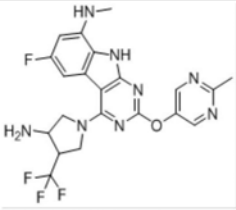
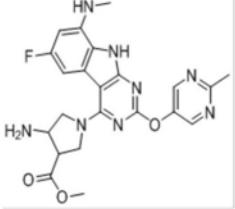
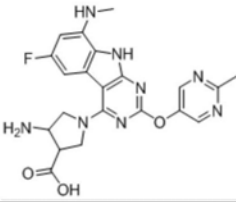
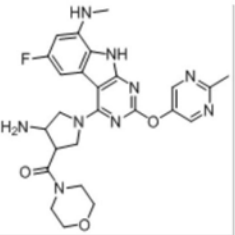
	$\leq 0.5$	16
	$\leq 0.5$	1
	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$

[1623]

	4	16
	1	2
	1	2
	$\leq 0.5$	8
	8	>16
	16	>16

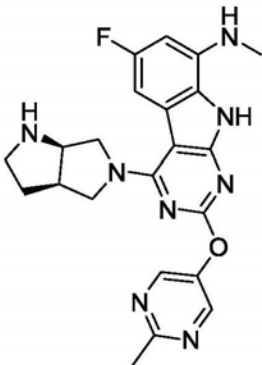


[1624]

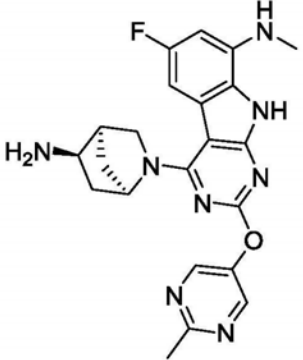
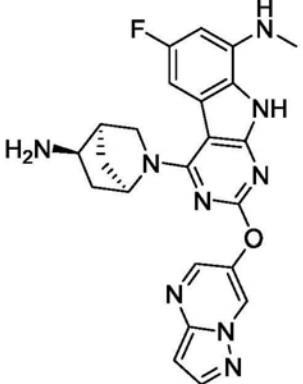
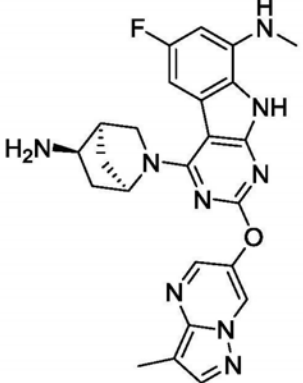
	$\leq 0.5$	>16
	$\leq 0.5$	1
	>16	>16
	1	16

[1625] 表17. 与PCT/US2012/029104中的先导化合物相比,选择的式1化合物的比较性MIC数据,其中新种类的R<sup>2</sup>通常给出更好的MIC和细胞穿透。

[1626]

	SA	Spn52	PA
	<0.03	<0.03	2

[1627]

	$\leq 0.016$	$\leq 0.016$	1
	$\leq 0.016$	$\leq 0.001$	0.5
	$\leq 0.016$	$\leq 0.001$	0.5

[1628] 表18-选择化合物的选择MIC数据的MIC数据

序号	Sa	Ec
10.01	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
10.02	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
10.03	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
10.04	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
10.05	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$

[1629]

	10.06	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	10.07	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	10.08	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	10.09	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	10.10	$\leq 0.5$	1
	10.11	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	10.12	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	10.13	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	10.14	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	10.15	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	10.16	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	10.17	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	10.18	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
[1630]	10.19	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	10.20	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	10.21	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	10.22	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	10.23	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	10.24	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	10.25	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	10.26	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	10.27	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	10.28	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	10.29	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	10.30	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	10.31	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	10.32	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	10.33	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$

	10.34	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	10.35	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	10.36	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	10.37	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	10.38	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	10.39	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	10.40	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	10.41	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	10.42	$\leq 0.5$	1
	10.43	$\leq 0.5$	1
	10.44	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	10.45	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	10.46	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
[1631]	10.47	1	8
	10.48	8	16
	10.49	$\leq 0.5$	2
	10.50	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	10.51	<b>4</b>	16
	10.52	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	10.53	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	10.54	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	10.55	$\leq 0.5$	<b>1</b>
	10.56	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	10.57	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	10.58	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	10.59	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	10.60	8	16
	10.61	<b>0.03</b>	<b>2</b>

	10.62	≤0.5	≤0.5
	10.63	≤0.5	≤0.5
	10.64	≤0.5	≤0.5
	10.65	≤0.5	≤0.5
	10.66	≤0.5	≤0.5
	10.67	≤0.5	≤0.5
	10.68	≤0.5	≤0.5
	10.69	≤0.5	≤0.5
	10.70	≤0.5	≤0.5
	10.71	≤0.5	≤0.5
	10.72	≤0.5	≤0.5
	10.73	≤0.5	≤0.5
	10.74	≤0.5	1
[1632]	10.75	≤0.5	1
	10.76	≤0.5	≤0.5
	10.77	≤0.5	2
	10.78	1	4
	10.79	≤0.5	≤0.5
	10.80	0.06	2
	10.81	≤0.5	0.5
	10.82	0.13	0.5
	10.83	≤0.5	1
	10.84	≤0.5	≤0.5
	10.85	≤0.5	≤0.5
	10.86	≤0.5	0.25
	10.87	≤0.5	≤0.5
	10.88	≤0.5	≤0.5
	10.89	≤0.5	2

	10.90	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	10.91	4	$> 16$
	10.92	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	10.93	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	10.94	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	10.95	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	10.96	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	10.97	$\leq 0.5$	2
	10.98	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	10.99	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	10.10	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	10.101	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	10.102	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
[1633]	10.103	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	10.104	$\leq 0.5$	8
	10.105	$\leq 0.5$	1
	10.106	$\leq 0.5$	2
	10.107	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	10.108	$\leq 0.5$	$> 16$
	10.109	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	10.110	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	10.111	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	10.112	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	10.113	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	10.114	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	10.115	$\leq 0.5$	1
	10.116	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$
	10.117	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$

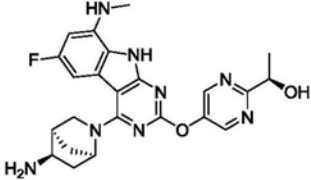
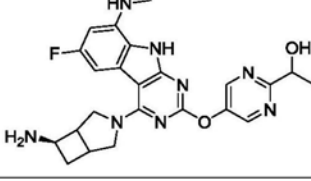
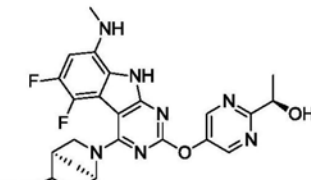
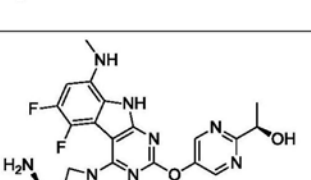
[1634] 实施例20

[1635] 使用中国仓鼠卵巢K1细胞的Cerep全自动膜片钳试验用于测定hERG IC<sub>50</sub>值。通过在药物孵育之前和之后测量尾电流幅度获得抑制率(%),通过在两秒脉冲至+20mV之后,一秒测试脉冲至-40mV诱发该尾电流幅度(将电流差异相对于对照标准化并乘以100以获得抑制百分数)。

[1636] 将浓度(log)响应曲线拟合成逻辑方程(三个参数,假定在非常高的测试化合物浓度下,电流完全阻断)以产生50%抑制浓度(IC<sub>50</sub>)的估计值。每种化合物的浓度-响应关系由连续浓度的电流幅度的百分比减少构建。所测试的化合物的hERG IC<sub>50</sub>值被提供在下面的表19中。

[1637] 表19

[1638]

化合物		hERG IC <sub>50</sub>
4.408		6.4 M
4.409		7.5 M
9.1		80-100 M
9.2		37 M

[1639] 预计化合物10.118会显示出与化合物9.2类似的hERG值。

[1640] 表20:所选的化合物的MIC数据(μg/ml)

[1641]

Cmpd	Sa	Spn	Ec	Ab	Kpn	Pa	Bt	Ft	Bp
------	----	-----	----	----	-----	----	----	----	----

[1642]

#									
9.1	<0.5	<0.5	<0.5	1	4	2	0.5	0.5	0.5
9.2	<0.5	<0.5	<0.5	0.5	2	1	0.5	0.5	0.5

[1643] Sa金黄色葡萄球菌;Spn肺炎链球菌;Ec大肠杆菌;Ab鲍曼不动杆菌;Kpn肺炎克雷伯菌;Pa铜绿假单胞菌;BT泰国伯克霍尔德氏菌;Ft土拉弗朗西斯菌;Yp鼠疫菌

[1644] 立体异构体化合物10.25和10.118显示出分别与化合物9.1和9.2相似的MIC活性。

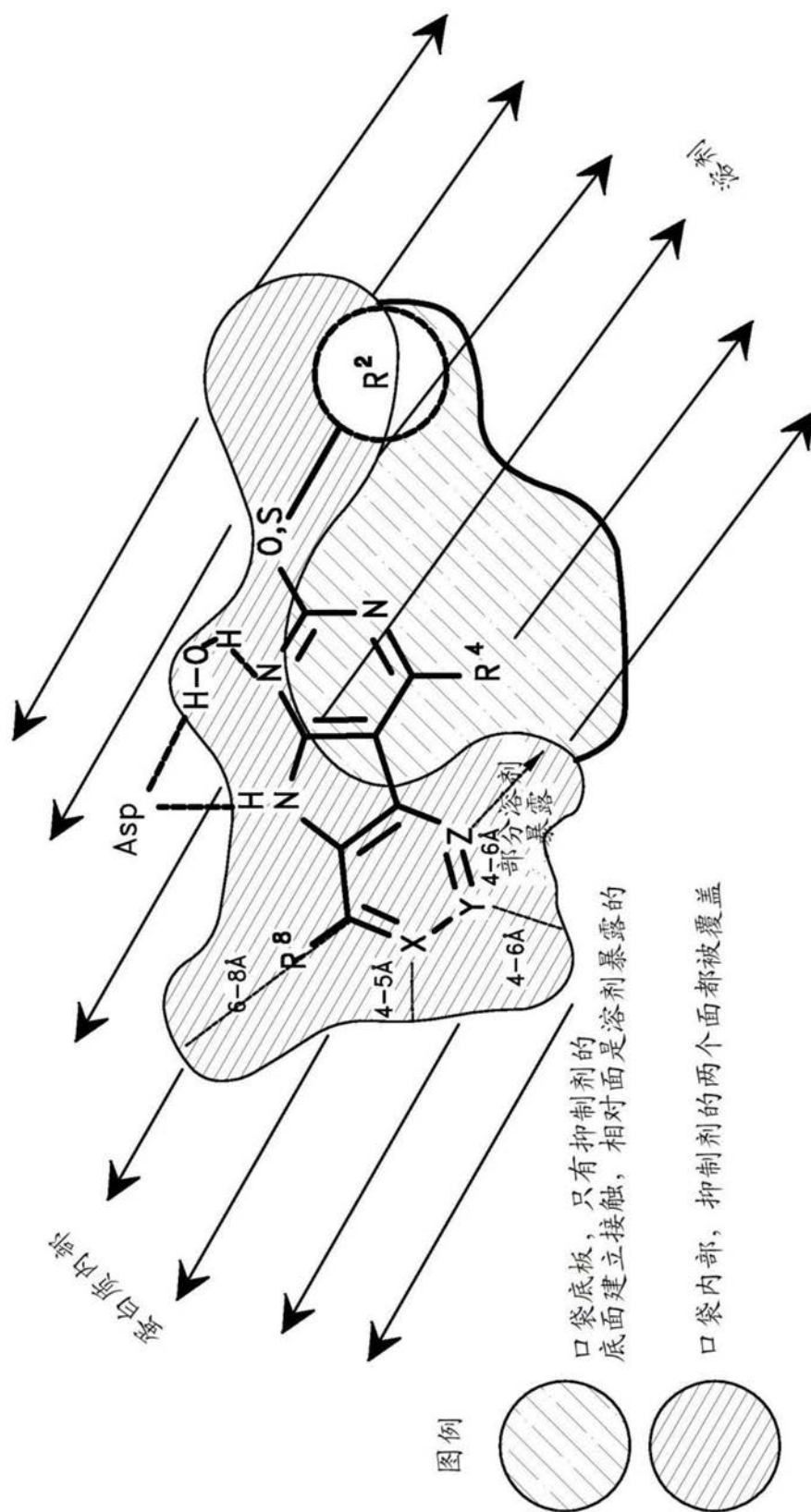


图1



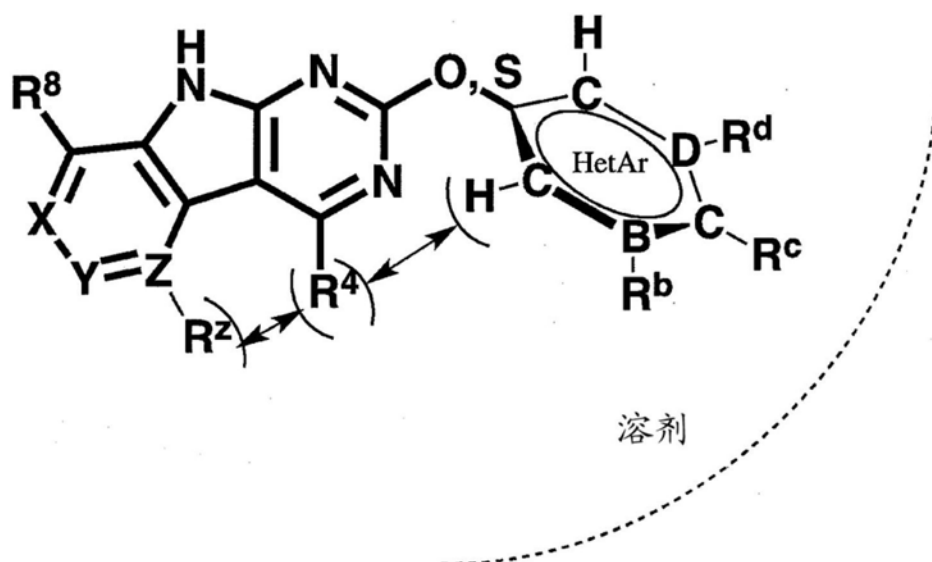


图2

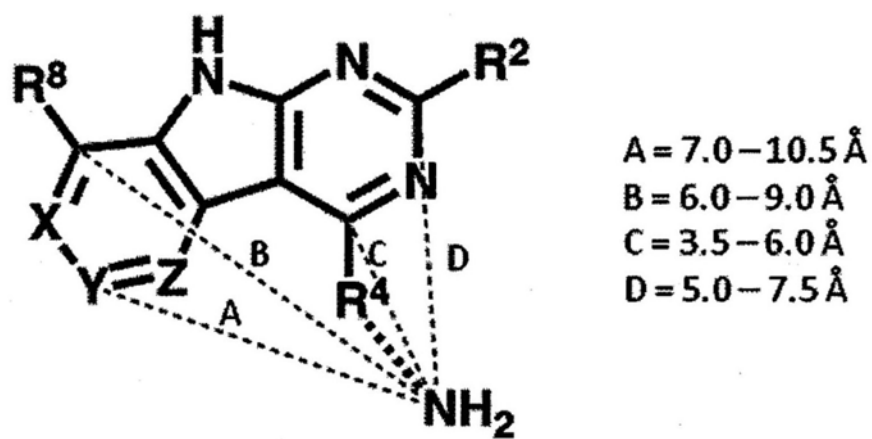


图3