



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101899006 A

(43) 申请公布日 2010. 12. 01

(21) 申请号	201010168726. 8	<i>A61K 31/4375</i> (2006. 01)
(22) 申请日	2003. 08. 19	<i>A61K 31/454</i> (2006. 01)
(30) 优先权数据		<i>A61K 8/49</i> (2006. 01)
	2, 398, 765 2002. 08. 19 CA	<i>A01N 43/90</i> (2006. 01)
(62) 分案原申请数据		<i>A01N 43/50</i> (2006. 01)
	03824355. 5 2003. 08. 19	<i>A01N 43/52</i> (2006. 01)
(71) 申请人	劳洛斯治疗公司	<i>A61P 31/04</i> (2006. 01)
地址	加拿大安大略	<i>A61P 31/10</i> (2006. 01)
(72) 发明人	M • 胡斯卡 R • 阿尔 - 卡瓦斯米	<i>A61Q 17/00</i> (2006. 01)
	A • H • 杨 Y • 李	<i>A61Q 15/00</i> (2006. 01)
(74) 专利代理机构	中国国际贸易促进委员会专	<i>A61Q 5/02</i> (2006. 01)
	利商标事务所 11038	<i>A61Q 11/00</i> (2006. 01)
代理人	于巧玲	<i>A61Q 1/00</i> (2006. 01)
(51) Int. Cl.		<i>A01P 1/00</i> (2006. 01)
	<i>C07D 233/64</i> (2006. 01)	<i>A01P 3/00</i> (2006. 01)
	<i>C07D 403/04</i> (2006. 01)	
	<i>C07D 401/14</i> (2006. 01)	
	<i>C07D 409/14</i> (2006. 01)	
	<i>C07D 235/02</i> (2006. 01)	
	<i>C07D 471/14</i> (2006. 01)	
	<i>A61K 31/4164</i> (2006. 01)	
	<i>A61K 31/4178</i> (2006. 01)	
	<i>A61K 31/4439</i> (2006. 01)	
	<i>A61K 31/4184</i> (2006. 01)	

权利要求书 3 页 说明书 42 页 附图 1 页

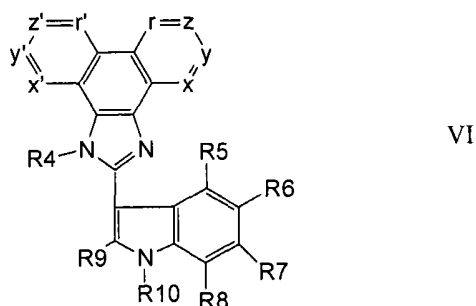
(54) 发明名称

2, 4, 5- 三取代的咪唑及其作为抗菌剂的用途

(57) 摘要

本发明提供治疗有效的 2, 4, 5- 三取代的咪唑化合物、其制备方法及其包括该化合物本身或与其它药剂组合的组合物。本发明还提供该化合物作为抗菌剂的用途。该化合物的抗菌性质包括抗菌性和 / 或抗真菌活性。

1. 具有下述结构式的化合物或其盐：



其中：

R4 为氢；

R5、R6、R7、R8 和 R9 独立地选自氢、卤素和低级烷基；

R10 为 H 或低级烷基；

x 为 CR11 或 N；

y 为 CR12 或 N；

z 为 CR13 或 N；

r 为 CR14 或 N；

x' 为 CR15 或 N；

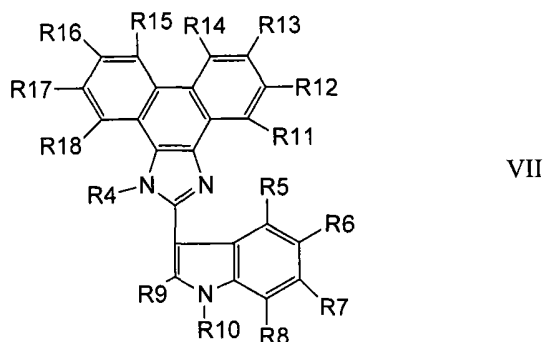
y' 为 CR16 或 N；

z' 为 CR17 或 N；

r' 为 CR18 或 N；

R11、R12、R14、R15、R16 和 R18 独立地选自氢和卤素，其中，低级烷基是指 C₁-C₁₀ 烷基。

2. 权利要求 1 的化合物，具有下述结构式：



3. 权利要求 1 的化合物，其中：

y 为 CR12；

y' 为 CR16；

z 为 CR13；且

z' 为 CR17。

4. 权利要求 1 的化合物，其中：

x 为 CR11；

x' 为 CR15；

y 为 CR12；

y' 为 CR16；

- z 为 CR13 ;且
z' 为 CR17。
5. 权利要求 1-4 的任一项的化合物,其中:
R5, R6, R7, R8 和 R9 独立地选自氢, Br 和甲基。
6. 权利要求 1-4 的任一项的化合物,其中:
R11, R12, R14, R15, R16 和 R18 独立地选自氢和 I。
7. 权利要求 1-4 的任一项的化合物,其中:
R5, R6, R7, R8 和 R9 独立地选自氢, Br 和甲基, 且
R11, R12, R14, R15, R16 和 R18 独立地选自氢和 I。
8. 权利要求 1-4 的任一项的化合物,其中:
R10 是 H 或甲基。
9. 权利要求 1-4 的任一项的化合物,其中:
R5, R6, R7, R8 和 R9 独立地选自氢, Br 和甲基;
R11, R12, R14, R15, R16 和 R18 独立地选自氢和 I, 且
R10 是 H 或甲基。
10. 包含权利要求 1-9 的任一项的化合物以及药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物。
11. 权利要求 10 的药物组合物,其中所述组合物为脂质体组合物。
12. 权利要求 1-9 的任一项的化合物在制备用于治疗或预防有此需要的动物中微生物感染的药物中的用途,所述微生物感染是细菌或真菌感染,且所述化合物具有抗细菌和 / 或抗真菌活性。
13. 权利要求 12 的用途,其中所述抗微生物感染与疾病或障碍有关。
14. 权利要求 12 或 13 的用途,其中所述微生物感染为细菌感染,并且所述化合物具有抗细菌活性。
15. 权利要求 12 或 13 的用途,其中所述微生物感染为真菌感染,并且所述化合物具有抗真菌活性。
16. 权利要求 12 或 13 的用途,其中所述微生物感染为由耐药细菌引起的感染,并且所述化合物具有抗细菌活性。
17. 权利要求 16 的用途,其中所述耐药细菌为耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 或耐万古霉素的肠球菌 (*Enterococcus*)。
18. 权利要求 14 的用途,其中所述细菌感染是革兰氏阳性细菌感染。
19. 权利要求 18 的用途,其中所述细菌感染是粪肠球菌 (*Enterococcus faecalis*)、屎肠球菌 (*Enterococcus faecium*)、金黄色葡萄球菌或表皮葡萄球菌感染。
20. 权利要求 15 的用途,其中所述真菌感染为念珠菌属 (*Candida*) 感染。
21. 权利要求 12 或 13 的用途,其中所述化合物与一种或多种抗微生物剂联合使用。
22. 权利要求 12 或 13 的用途,其中所述组合物是脂质体制剂。
23. 权利要求 1-9 的任一项的化合物在制备用于抑制微生物细胞生长和 / 或增殖的药物中的用途,其中所述微生物细胞是细菌细胞或真菌细胞,且所述化合物具有抗细菌和 / 或抗真菌活性。

24. 权利要求 23 的用途,其中所述微生物细胞是细菌细胞,且所述化合物具有抗细菌活性。

25. 权利要求 23 的用途,其中所述微生物细胞是真菌细胞,且所述化合物具有抗真菌活性。

26. 权利要求 23 的用途,其中所述微生物细胞是耐药性细菌细胞,且所述化合物具有抗细菌活性。

27. 权利要求 26 的用途,其中所述耐药细菌细胞为耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 细胞或耐万古霉素的肠球菌 (*Enterococcus*) 细胞。

28. 权利要求 24 的用途,其中所述细菌细胞是革兰氏阳性细菌细胞。

29. 权利要求 28 的用途,其中所述细菌细胞是粪肠球菌 (*Enterococcus faecalis*)、屎肠球菌 (*Enterococcus faecium*)、金黄色葡萄球菌或表皮葡萄球菌细胞。

30. 权利要求 25 的用途,其中所述真菌细胞为念珠菌属 (*Candida*) 细胞。

31. 权利要求 23-30 的任一项的用途,其中所述化合物被配制成脂质体制剂。

32. 抗微生物组合物,其包括有效量的权利要求 1-9 的任一项的化合物,其中所述抗微生物组合物是抗细菌或抗真菌组合物且所述化合物具有抗细菌和 / 或抗真菌活性。

33. 权利要求 32 的组合物,其中所述抗微生物组合物是抗细菌组合物,并且所述化合物具有抗细菌活性。

34. 权利要求 33 的组合物,其中所述抗微生物组合物用于抑制一种或多种革兰氏阳性细菌的生长。

35. 权利要求 34 的组合物,其中所述抗细菌组合物用于抑制一种或多种选自以下的细菌的生长:粪肠球菌、屎肠球菌、金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌。

36. 权利要求 32 的组合物,其中所述微生物组合物用于抑制耐药性细菌的生长和 / 或增殖,且所述化合物具有抗细菌活性。

37. 权利要求 36 的组合物,其中所述耐药细菌为耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 或耐万古霉素的肠球菌 (*Enterococcus*)。

38. 权利要求 32-37 的任一项的组合物,其中所述组合物为脂质体制剂。

39. 权利要求 32-37 的任一项的组合物,其中所述抗微生物组合物是配制用于掺入化妆品,个人护理用品,清洁剂,抛光剂,涂料,喷雾剂,肥皂或洗涤剂中的。

2, 4, 5- 三取代的咪唑及其作为抗菌剂的用途

发明领域

[0001] 本发明涉及抗菌化合物领域,更具体而言,涉及 2,4,5- 三取代的咪唑化合物在治疗微生物感染中的用途。

[0002] 发明背景

[0003] 目前急需具有广谱抗菌活性的化合物来制备新的抗菌剂。由社区和医院内微生物病原体引起的感染性疾病的发病率增加是世界性的健康忧患。有报道说严重的侵入性感染是癌症治疗以及骨髓移植和大外科手术的主要并发症。感染也是患有血液恶性肿瘤和 / 或 AIDS 的免疫妥协患者的主要忧患。

[0004] 在细菌性病原体中,目前多耐药性已经显著增加。例如,金黄色葡萄球菌(耐甲氧苯青霉素的或 MRSA) 和凝固酶阴性葡萄球菌 (CoNS) 已经对大多数常用抗生素产生了耐药性,以至于对它们具有同样活性的可利用的抗生素只有糖肽类、万古霉素和替考拉宁。金黄色葡萄球菌是引起医院获得性菌血症的一个主要原因,菌血症能引起从表浅皮肤感染到致命疾病等广泛的疾病,如血流感染、心内膜炎和肺炎 (Diekema et al. Clin. Infect. Dis. 2001, 32 :S114-132)。已经对多种抗生素产生耐药性的其它人病原体包括肺炎链球菌(引起医院感染的主要原因)和铜绿假单胞菌、流感嗜血菌及粘膜炎莫拉菌(最普遍的社区获得性呼吸病原体 ;Hoban et al. Clin. Infect. Dis. 2001, 32 :S81-93)。

[0005] 由于许多原因,真菌感染也成为主要的健康忧患,所述原因包括当前应用的有限数量的抗真菌剂、对以前的抗真菌剂耐药的种类的发生增加和对机会性真菌感染有危险的免疫妥协患者的人群增长。最常见的临床真菌分离物是白色假丝酵母(包括全部分离物的约 19%)。在一项研究中,将近 40% 的全部医院获得性感染死亡是由于真菌 (Sternberg, Science, 1994, 266 :1632-1634)。

[0006] 因此,需要抗菌剂的新种类以解决微生物对目前治疗的耐药性增长的问题和现存抗生素抗慢生长的有机体的普遍缺乏效力的问题。

[0007] 已经表明杂环化合物,特别是杂环吡咯衍生物具有广谱生物活性。具有感兴趣的生物活性的一类化合物是咪唑类(含有 5 元杂环吡咯的衍生物)。具有不同取代模式的咪唑衍生物的广泛生物活性已有报道 (Lee 等, Nature 1994 327 :739-745 ;Abdel-Meguid 等, Biochemistry, 1994, 33 :11671 ;Heerding 等, Bioorg Med. Chem. Lett. 2001, 11 : 2061-2065 ;Bu 等, Tetrahedron Lett. 1996, 37 :7331-7334 ;Lewis JR. Nat. Prod. Rep. 1999, 16 :389-418 ;Lewis JR. Nat. Prod. Rep. 1998, 15 :417-437 和 371-395)。

[0008] 芳基 - 咪唑衍生物的生物活性已有报道,例如,这些化合物在癌细胞中能起多耐药调节剂 (Zhang 等, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000, 10 :2603-2605)、p38 MAP 激酶抑制剂 (Adams 等 . Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 11 :867-2870, McLay et. al. Bioorg Med. Chem. 2001, 9 :537-554) 和细胞因子抑制剂 (美国专利 5, 656, 644 ;5, 686, 455 ;5, 916, 891 ; 5, 945, 418 ;和 6, 268, 370), 以及细菌生长抑制剂 (Antolini et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 1999, 9 :1023-1028) 的作用。

[0009] 最新报道表明,三芳基 - 咪唑化合物能起 p38 MAP 激酶抑制剂的作用(例如,

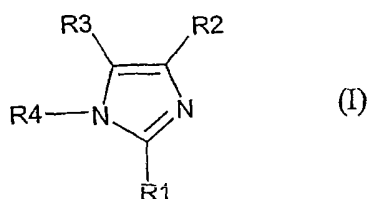
参 LoGrasso 等, 生物化学, 1997, 36 :10422-10427) 和起癌细胞中多耐药调节剂的作用 (Sarshar 等, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000, 10 :2599-2601)。然而, 发现这些化合物主要是作为产生颜色的试剂 (美国专利 4, 089, 747 ;5, 024, 935 ;5, 047, 318 ;5, 496, 702 ;5, 514, 550 和 5, 693, 589) 和作为光聚合引发剂 (美国专利 6, 117, 609 和 6, 060, 216), 通常它们以二聚体形式存在。

[0010] 提供背景技术是为了说明申请人认为与本发明可能相关的已知技术。其既不能作为对本发明必要的解释, 也不能作为对本发明的限制。任一前述的信息构成了本发明的现有技术。

[0011] 发明概述

[0012] 本发明的一个目的是提供一类具有抗菌活性的 2,4,5- 三取代的咪唑衍生化合物。根据本发明的一个方面, 提供具有结构式 (I) 的化合物或其盐作为抗菌剂的应用

[0013]



[0014] 其中：

[0015] R1 为芳基、取代的芳基、杂环基、取代的杂环基、杂芳基或取代的杂芳基；

[0016] R2 和 R3 独立地为芳基、取代的芳基、杂环基、杂芳基、取代的杂环基、或取代的杂芳基或 R2 和 R3 与它们所连的碳原子一起形成芳基或取代的芳基，

[0017] R4 为氢、卤素、羟基、巯基、低级烷基、取代的低级烷基、低级链烯基、取代的低级链烯基、低级炔基、取代的低级炔基、烷基链烯基、烷基炔基、烷氧基、烷硫基、酰基、芳氧基、氨基、酰胺基、羧基、芳基、取代的芳基、杂环基、杂芳基、取代的杂环基、杂烷基、环烷基、取代的环烷基、烷基环烷基、烷基环杂烷基、硝基或氰基。

[0018] 根据本发明另一实施方案, 提供了具有结构式 (I) 的化合物或其盐在治疗或预防需要这种治疗的动物中的细菌感染或与其相关的疾病或病症中的用途。

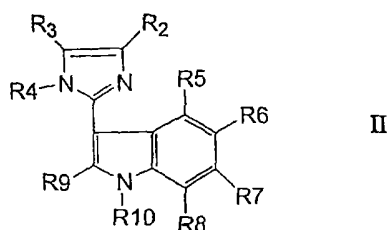
[0019] 根据本发明的另一方面, 提供了具有结构式 (I) 或其盐的化合物在制备抗菌组合物中的用途。

[0020] 根据本发明的另一方面, 提供了抑制微生物细胞生长或增殖的方法, 其包括使所述微生物细胞与有效量的具有通式 (I) 的化合物或其盐接触。

[0021] 根据本发明的另一方面, 提供了一种抗菌组合物, 其包括有效量的具有通式 (I) 的化合物或其盐和载体、稀释剂或赋形剂。

[0022] 根据本发明的另一方面, 提供具有下述结构式的化合物或其盐：

[0023]



[0024] 其中：

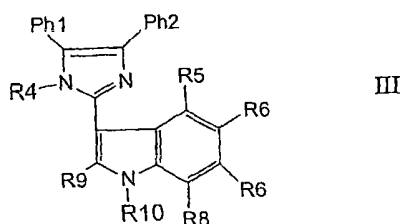
[0025] R2 和 R3 独立地为芳基、取代的芳基、杂环基、杂芳基、取代的杂环基、或取代的杂芳基，或 R2 和 R3 与它们所连的碳原子一起形成芳基或取代的芳基、杂环基、杂芳基、取代的杂环基、或取代的杂芳基；

[0026] R4、R5、R6、R7、R8 和 R9 独立地选自氢、卤素、羟基、巯基、低级烷基、取代的低级烷基、低级链烯基、取代的低级链烯基、低级炔基、取代的低级炔基、烷基链烯基、烷基炔基、烷氧基、烷硫基、酰基、芳氧基、氨基、酰胺基、羧基、芳基、取代的芳基、杂环基、杂芳基、取代的杂环基、杂烷基、环烷基、取代的环烷基、烷基环烷基、烷基环杂烷基、硝基或氰基；

[0027] R10 为 H、烷基、取代的烷基、链烯基、取代的链烯基、炔基、取代的炔基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、酰基、 $-\text{CH}_2-$ 芳基、 $-\text{CH}_2-$ 杂芳基。

[0028] 根据本发明的另一方面，提供具有下述结构式的化合物或其盐：：

[0029]



[0030] 其中：

[0031] Ph1 和 Ph2 独立地选自苯基或取代的苯基；

[0032] R4、R5、R6、R7、R8 和 R9 独立地选自氢、卤素、羟基、巯基、低级烷基、取代的低级烷基、低级链烯基、取代的低级链烯基、低级炔基、取代的低级炔基、烷基链烯基、烷基炔基、烷氧基、烷硫基、酰基、芳氧基、氨基、酰胺基、羧基、芳基、取代的芳基、杂环基、杂芳基、取代的杂环基、杂烷基、环烷基、取代的环烷基、烷基环烷基、烷基环杂烷基、硝基或氰基；

[0033] R10 为 H、烷基、取代的烷基、链烯基、取代的链烯基、炔基、取代的炔基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、酰基、 $-\text{CH}_2-$ 芳基、 $-\text{CH}_2-$ 杂芳基；

[0034] 前提是该化合物不是下列：

[0035] 3-(4,5-二苯基-1H-咪唑-2-基)-1-甲基-1H-吡啶；

[0036] 3-[4-(4-氯苯基)-5-苯基-1H-咪唑-2-基]-1-甲基-1H-吡啶；

[0037] 3-[4-(4-溴苯基)-5-苯基-1H-咪唑-2-基]-1-甲基-1H-吡啶；

[0038] 3-[4-(4-甲基苯基)-5-苯基-1H-咪唑-2-基]-1-甲基-1H-吡啶；

[0039] 3-[4-(4-甲氧基苯基)-5-苯基-1H-咪唑-2-基]-1-甲基-1H-吡啶；

[0040] 3-[4-(4-乙氧基苯基)-5-苯基-1H-咪唑-2-基]-1-甲基-1H-吡啶；

[0041] 3-[4,5-二(4-甲氧基二苯基)-1H-咪唑-2-基]-1-甲基-1H-吡啶；

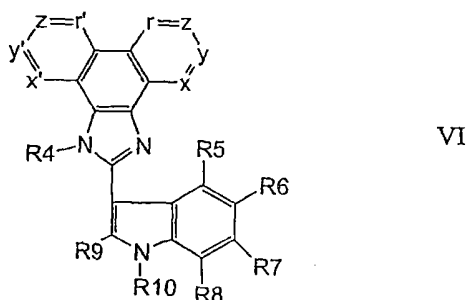
[0042] 4,4'-[2-(2-苯基-1H-吡啶-3-基)-1H-咪唑-4,5-二基]二[N,N-二甲基]苯胺；

[0043] 4,4'-[2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-1H-咪唑-4,5-二基]二[N,N-二甲基]苯胺；

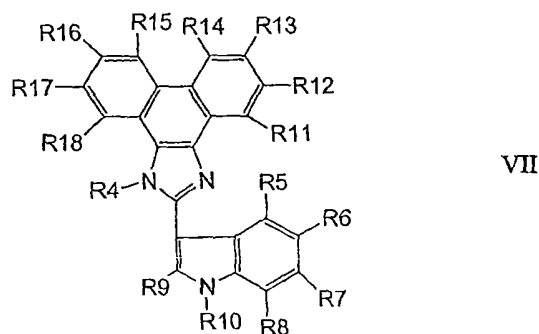
[0044] 2-(3-吡啶基)-4,5-二[4-(二甲氨基)苯基]咪唑；

[0045] 2-(3-吡啶基)-4,5-二[4-(二乙氨基)苯基]咪唑；

- [0046] 2-(2-苯基-3-吡啶基)-4,5-二[4-(二甲氨基)苯基]咪唑；
 [0047] 2-(2-氯-3-吡啶基)-4,5-二[4-(二甲氨基)苯基]咪唑；
 [0048] 2-(2-乙基羧基-3-吡啶基)-4,5-二[4-(二甲氨基)苯基]咪唑；
 [0049] 2-(5-氯-3-吡啶基)-4,5-二[4-(二甲氨基)苯基]咪唑；
 [0050] 2-(5-氰基-3-吡啶基)-4,5-二[4-(二甲氨基)苯基]咪唑；
 [0051] 2-(5-硝基-3-吡啶基)-4,5-二[4-(二甲氨基)苯基]咪唑。
 [0052] 根据本发明的另一方面，提供具有下述结构式的化合物或其盐，：
 [0053]



- [0054] 其中：
 [0055] R4、R5、R6、R7、R8 和 R9 独立地选自氢、卤素、羟基、巯基、低级烷基、取代的低级烷基、低级链烯基、取代的低级链烯基、低级炔基、取代的低级炔基、烷基链烯基、烷基炔基、烷氧基、烷硫基、酰基、芳氧基、氨基、酰胺基、羧基、芳基、取代的芳基、杂环基、杂芳基、取代的杂环基、杂烷基、环烷基、取代的环烷基、烷基环烷基、烷基环杂烷基、硝基或氰基；
 [0056] R10 为 H、烷基、取代的烷基、链烯基、取代的链烯基、炔基、取代的炔基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、酰基、-CH₂-芳基、-CH₂-杂芳基；
 [0057] x 为 CR11 或 N；
 [0058] y 为 CR12 或 N；
 [0059] z 为 CR13 或 N；
 [0060] r 为 CR14 或 N；
 [0061] x' 为 CR15 或 N；
 [0062] y' 为 CR16 或 N；
 [0063] z' 为 CR17 或 N；
 [0064] x' 为 CR18 或 N；
 [0065] R11、R12、R13、R14、R15、R16、R17 和 R18 独立地选自氢、卤素、羟基、巯基、低级烷基、取代的低级烷基、链烯基、烷基链烯基、烷基炔基、烷氧基、烷硫基、酰基、芳氧基、氨基、酰胺基、羧基、芳基、取代的芳基、杂环基、杂芳基、取代的杂环基、杂烷基、环烷基、取代的环烷基、烷基环烷基、烷基环杂烷基、硝基或氰基。
 [0066] 根据本发明的另一方面，提供具有下述结构式的化合物或其盐：：
 [0067]



[0068] 其中：

[0069] R4、R5、R6、R7、R8 和 R9 独立地选自氢、卤素、羟基、巯基、低级烷基、取代的低级烷基、低级链烯基、取代的低级链烯基、低级炔基、取代的低级炔基、烷基链烯基、烷基炔基、烷氧基、烷硫基、酰基、芳氧基、氨基、酰胺基、羧基、芳基、取代的芳基、杂环基、杂芳基、取代的杂环基、杂烷基、环烷基、取代的环烷基、烷基环烷基、烷基环杂烷基、硝基或氰基；

[0070] R10 为 H、烷基、取代的烷基、链烯基、取代的链烯基、炔基、取代的炔基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、酰基、 $-\text{CH}_2-$ 芳基、 $-\text{CH}_2-$ 杂芳基；

[0071] R11、R12、R13、R14、R15、R16、R17 和 R18 独立地选自氢、卤素、羟基、巯基、低级烷基、取代的低级烷基、链烯基、链烯基、烷基链烯基、烷基炔基、烷氧基、烷硫基、酰基、芳氧基、氨基、酰胺基、羧基、芳基、取代的芳基、杂环基、杂芳基、取代的杂环基、杂烷基、环烷基、取代的环烷基、烷基环烷基、烷基环杂烷基、硝基或氰基。

附图说明

[0072] 图 1 描述了式 I 化合物对多耐药性金黄色葡萄球菌 (CMRSA-1B) 的抗菌效果。

[0073] 发明详述

[0074] 本发明提供了一类 2,4,5- 三取代的咪唑化合物及它们作为抗菌剂的用途。在本说明书中，术语“抗菌”指抑制、预防或根除细菌和 / 或真菌的生长或增殖和抑制、预防或根除微生物感染的细胞的生长或增殖。

[0075] 定义

[0076] 除非另有说明，此处使用的所有技术或科技术语具有和本发明所属技术领域普通技术人员通常理解的相同的意义。

[0077] 术语的定义如下：

[0078] 术语“卤素”指氟、氯、溴和碘原子。

[0079] 术语“羟基”指基团 $-\text{OH}$ 。

[0080] 术语“巯基”指基团 $-\text{SH}$ 和 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}$ 。

[0081] 术语“低级烷基”指一个到十个碳原子的直链或支链的或环状烷基。该术语还可以举例为这样的基团：甲基、乙基、正-丙基、异-丙基、正丁基、叔-丁基、1-丁基（或 2-甲基丙基）、环丙基甲基、异戊基、正戊基、己基等。

[0082] 术语“取代的低级烷基”指包括下述一个或多个基团的低级烷基，所述基团为羟基、巯基、烷硫基、卤素、烷氧基、氨基、酰胺基、羧基、环烷基、取代的环烷基、杂环基、环杂烷基、取代的环杂烷基、酰基、羧基、芳基、取代的芳基、芳氧基、杂芳基、取代的杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、烷基链烯基、烷基炔基、烷基环烷基、烷基环杂烷基、氰基。这些基团可与低级

烷基部分的碳原子连接。

[0083] 术语“低级链烯基”指两个到十个碳原子的直链或支链的链烯基。

[0084] 术语“取代的低级链烯基”指包括下述一个或多个基团的低级链烯基,所述基团为羟基、巯基、烷巯基、卤素、烷氧基、氨基、酰胺基、羧基、环烷基、取代的环烷基、杂环基、环杂烷基、取代的环杂烷基、酰基、羧基、芳基、取代的芳基、芳氧基、杂芳基、取代的杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、烷基、链烯基、炔基、烷基链烯基、烷基炔基、烷基环烷基、烷基环杂烷基、氰基。这些基团可与低级烷基部分的碳原子连接。

[0085] 术语“链烯基”指基团 $-CR' = CR'' R'''$, 其中 R' 、 R'' 、 R''' 分别独立地为氢、卤素、低级烷基、取代的低级烷基、酰基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基等如上定义的基团。

[0086] 术语“低级炔基”指两个到十个碳原子的直链或支链的炔基。

[0087] 术语“取代的低级炔基”指下述一个或多个基团的低级炔基,所述基团为羟基、巯基、烷巯基、卤素、烷氧基、氨基、酰胺基、羧基、环烷基、取代的环烷基、杂环基、环杂烷基、取代的环杂烷基、酰基、羧基、芳基、取代的芳基、芳氧基、杂芳基、取代的杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、烷基、链烯基、炔基、烷基链烯基、烷基炔基、烷基环烷基、烷基环杂烷基、氰基。这些基团可与低级烷基部分的碳原子连接。

[0088] 术语“炔基”指基团 $-C \equiv C-R'$; 其中 R' 为定义的氢、卤素、低级烷基、取代的低级烷基、酰基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基等。

[0089] 术语“烷基链烯基”指基团 $-R-CR' = CR'' R'''$, 其中 R 为低级烷基、或取代的低级烷基、 $(CR' = CR'')_n$ 或 $-(C \equiv C)_n-$, 其中 n 为 1-8, R'' 、 R''' 分别独立地选自氢、卤素、低级烷基、取代的低级烷基、酰基、芳基、取代的芳基、杂芳基,或如下定义的取代的杂芳基。

[0090] 术语“烷基炔基”指基团 $-R-C \equiv CR'$, 其中 R 为低级烷基或取代的低级烷基, R' 为氢、低级烷基、取代的低级烷基、酰基、芳基、取代的芳基、杂芳基或如下定义的取代的杂芳基。

[0091] 术语“烷氧基”指基团 $-OR$, 其中 R 是低级烷基、取代的低级烷基、酰基、芳基、取代的芳基、芳烷基、取代的芳烷基、杂烷基, 杂芳基烷基、环烷基、取代的环烷基、环杂烷基或如下定义的取代的环杂烷基。

[0092] 术语“烷巯基”表示基团 $-SR$ 、 $-S(O)_{n=1-2}-R$, 其中 R 为低级烷基、取代的低级烷基、芳基、取代的芳基、芳烷基或取代的如下定义的芳烷基。

[0093] 术语“酰基”指基团 $-C(O)R$, 其中 R 为氢、低级烷基、取代的低级烷基、芳基、取代的芳基。

[0094] 术语“芳氧基”指基团 $-OAr$, 其中 Ar 为芳基、取代的芳基、杂芳基、或如下定义的取代的杂芳基。

[0095] 术语“氨基”指基团 NRR' , 其中 R 和 R' 可独立地为氢、低级烷基、取代的低级烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、环烷基或如下定义的取代的杂芳基或酰基。

[0096] 术语“酰氨基”指基团 $-C(O)NRR'$, 其中 R 和 R' 可独立地为氢、低级烷基、取代的低级烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、如下定义的取代的杂芳基。

[0097] 术语“羧基”指基团 $-C(O)OR$, 其中 R 可独立地为氢、低级烷基、取代的低级烷基、

芳基、取代的芳基、杂芳基、定义的取代的杂芳基等。

[0098] 术语“芳基”或“Ar”指具有至少一个芳香环（例如，苯基或二苯基）或多个稠合环的芳香碳环，其中至少一个环为芳环（例如，1,2,3,4-四氢萘基，萘基，蒽基或菲基，9-fluorenyl 等）。

[0099] 术语“取代的芳基”指任选被一个或多个功能基取代的芳基，所述功能基例如卤素、羟基、巯基、低级烷基、取代的低级烷基、三氟甲基、低级链烯基、取代的低级链烯基、低级炔基、取代的低级炔基、烷基链烯基、烷基炔基、烷氧基、烷硫基、酰基、芳氧基、氨基、酰胺基、羧基、芳基、取代的芳基、杂环基、取代的杂环基、杂芳基、取代的杂芳基、杂烷基、取代的杂烷基、环烷基、取代的环烷基、烷基环烷基、烷基环杂烷基、硝基、磺胺或氰基。

[0100] 术语“杂环基”指具有单环（例如吗啉基、吡啶基或呋喃基）或多个稠合环（例如，萘基吡啶基、喹啉基、喹啉基、吲哚基、茚满基或苯并[b]噻吩基）的且在环上含有至少一个杂原子，如 N、O 或 S 的饱和、不饱和或芳香碳环。

[0101] 术语“取代的杂环基”指任选地被下述基团取代的杂环，所述基团为卤素、羟基、巯基、低级烷基、取代的低级烷基、三氟甲基、低级链烯基、取代的低级链烯基、低级炔基、取代的低级炔基、烷基链烯基、烷基炔基、烷氧基、烷硫基、酰基、芳氧基、氨基、酰胺基、羧基、芳基、取代的芳基、杂环基、取代的杂环基、杂芳基、取代的杂芳基、杂烷基、取代的杂烷基、环烷基、取代的环烷基、烷基环烷基、烷基环杂烷基、硝基、磺胺基或氰基。

[0102] 术语“杂芳基”指代至少一个杂环为芳基的杂环基。

[0103] 术语“取代的杂芳基”指任选被单个或多个功能基取代的单或多取代的杂环，所述功能基例如卤素、羟基、巯基、低级烷基、取代的低级烷基、三氟甲基、低级链烯基、取代的低级链烯基、低级炔基、取代的低级炔基、烷基链烯基、烷基炔基、烷氧基、烷硫基、酰基、芳氧基、氨基、酰胺基、羧基、芳基、取代的芳基、杂环基、取代的杂环基、杂芳基、取代的杂芳基、杂烷基、取代的杂烷基、环烷基、取代的环烷基、烷基环烷基、烷基环杂烷基、硝基、磺胺基或氰基等。

[0104] 术语“芳烷基”指基团 -R-Ar，其中 Ar 为芳基，且 R 为低级烷基或取代的低级烷基，芳基可任选地为非取代的或被下述基团取代的，所述基团例如卤素、低级烷基、烷氧基、烷硫基、三氟甲基、氨基、酰胺基、羧基、羟基、芳基、芳氧基、杂环基、杂芳基、取代的杂芳基、硝基、氰基、烷硫基、巯基、磺胺基等。

[0105] 术语“杂烷基”指基团 -R-Het，其中 Het 为杂环基且 R 为低级烷基，芳基可任选地为非取代的或被下述基团取代的，所述基团例如卤素、低级烷基、烷氧基、烷硫基、三氟甲基、氨基、酰胺基、羧基、羟基、芳基、芳氧基、杂环基、杂芳基、取代的杂芳基、硝基、氰基、烷硫基、巯基、磺胺基等。

[0106] 术语“杂芳基烷基”指基团 -R-HetAr，其中 HetAr 为杂芳基且 R 为低级烷基或取代的低级烷基，芳基可任选地为非取代的或被下述基团取代的，所述基团例如卤素、低级烷基、取代的低级烷基、烷氧基、烷硫基、芳基、芳氧基、杂环基、杂芳基、取代的杂芳基、硝基、氰基、烷硫基、巯基、磺胺基等。

[0107] 术语“环烷基”指含有 3 到 15 个碳原子的环烷基或多环烷基。对多环烷基而言，可以是多稠合环，其中最末端的环可以是芳香环（例如四氢化萘等）。

[0108] 术语“取代的环烷基”指包括一个或多个取代基的环烷基，所述取代基例如卤

素、羟基、巯基、低级烷基、取代的低级烷基、三氟甲基、低级链烯基、取代的低级链烯基、低级炔基、取代的低级炔基、烷基链烯基、烷基炔基、烷氧基、烷硫基、酰基、芳氧基、氨基、酰胺基、羧基、芳基，取代的芳基、杂环基、杂芳基、取代的杂环基、杂烷基、环烷基、取代的环烷基、烷基环烷基、烷基环杂烷基、硝基、磺胺或氰基等。

[0109] 术语“环杂烷基”指其中一个或多个环碳原子被杂原子（例如 N、O、S 或 P）取代的环烷基。

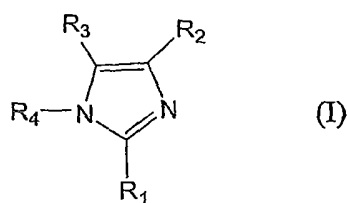
[0110] 术语“取代的环杂烷基”指含有一个或多个此处定义的取代基的环杂烷基，所述取代基如卤素、低级烷基、低级烷氧基、低级烷硫基、三氟甲基、氨基、酰胺基、羧基、羟基、芳基、芳氧基、杂环基、杂芳基、取代的杂芳基、硝基、氰基、烷硫基、巯基、磺胺基等。

[0111] 术语“烷基环烷基”指基团 -R- 环烷基，其中环烷基为环烷基且 R 为低级烷基或取代的低级烷基。环烷基可任选地是非取代的或被下述基团取代的，所述基团为例如卤素、低级烷基、低级烷氧基、低级烷硫基、三氟甲基、氨基、酰胺基、羧基、羟基、芳基、芳氧基、杂环基、杂芳基、取代的杂芳基、硝基、氰基、烷硫基、巯基、磺胺基等。

[0112] I 2,4,5- 三取代的咪唑化合物

[0113] 本发明提供通式 (I) 的化合物或其盐：

[0114]



[0115] 其中：

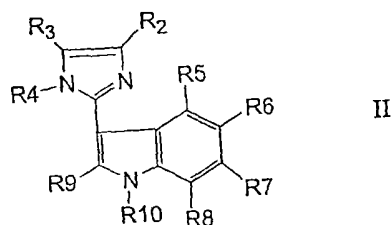
[0116] R1 为芳基、取代的芳基、杂环基、取代的杂环基、杂芳基或取代的杂芳基；

[0117] R2 和 R3 独立地为芳基、取代的芳基、杂环基、杂芳基、取代的杂环基或取代的杂芳基或者 R2 和 R3 与它们所连的碳原子一起形成芳基或取代的芳基，和

[0118] R4 为氢、卤素、羟基、巯基、低级烷基、取代的低级烷基、低级链烯基、取代的低级链烯基、低级炔基、取代的低级炔基、烷基链烯基、烷基炔基、烷氧基、烷硫基、酰基、芳氧基、氨基、酰胺基、羧基、芳基、取代的芳基、杂环基、杂芳基、取代的杂环基、杂烷基、环烷基、取代的环烷基、烷基环烷基、烷基环杂烷基、硝基或氰基。

[0119] 在本发明的另一个实施方案中，式 I 的化合物包括下述结构式的化合物或其盐：

[0120]



[0121] 其中：

[0122] R2 和 R3 独立地为芳基、取代的芳基、杂环基、杂芳基、取代的杂环基或取代的杂芳基或者 R2 和 R3 与它们所连的碳原子一起形成芳基或取代的芳基、杂环基、杂芳基、取代的杂环基或取代的杂芳基；

[0123] R4、R5、R6、R7、R8 和 R9 独立地选自氢、卤素、羟基、巯基、低级烷基、取代的低级烷基、低级链烯基、取代的低级链烯基、低级炔基、取代的低级炔基、烷基链烯基、烷基炔基、烷氧基、烷硫基、酰基、芳氧基、氨基、酰胺基、羧基、芳基、取代的芳基、杂环基、杂芳基、取代的杂环基、杂烷基、环烷基、取代的环烷基、烷基环烷基、烷基环杂烷基、硝基或氰基；

[0124] R10 为 H、烷基、取代的烷基、链烯基、取代的链烯基、炔基、取代的炔基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、酰基、 $-\text{CH}_2-$ 芳基、 $-\text{CH}_2-$ 杂芳基。

[0125] 在另一实施方案中，式 II 的化合物不是 3,3'-[5-(4-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2,4-二基]二-1H-吡啶。

[0126] 在本发明的另一实施方案中，在式 II 的化合物中，如果 R2 选自苯基和取代的苯基时，则 R3 选自杂环基、杂芳基、取代的杂环基或取代的杂芳基、非苯基的芳基和非取代的苯基的取代的芳基，或反之亦然。

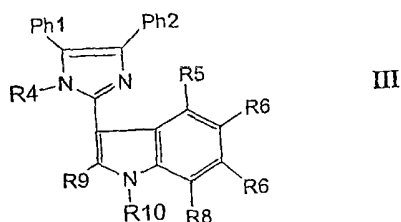
[0127] 在本发明的另一实施方案中，在式 II 的化合物中，如果 R2 选自苯基和取代的苯基时，则 R3 选自杂环基、杂芳基、取代的杂环基，或取代的杂芳基，或反之亦然。

[0128] 在本发明的另一实施方案中，在式 II 的化合物中，当 R2 和 R3 独立地选自苯基和取代的苯基时，则 i) R2 和 R3 不同时为苯基；或 ii) R2 和 R3 在相同位置上不具有相同的取代基。

[0129] 在本发明的另一实施方案中，在式 II 的化合物中，当 R2 选自苯基和被卤素、烷基或烷氧基取代的苯基时，则 R3 选自被卤素、烷基或烷氧基以外的取代基取代的苯基。

[0130] 在本发明的另一实施方案中，式 II 的化合物包括结构式 III 的化合物或其盐：

[0131]



[0132] 其中：

[0133] Ph1 和 Ph2 独立地选自苯基或取代的苯基；

[0134] R4、R5、R6、R7、R8 和 R9 独立地选自氢、卤素、羟基、巯基、低级烷基、取代的低级烷基、低级链烯基、取代的低级链烯基、低级炔基、取代的低级炔基、烷基链烯基、烷基炔基、烷氧基、烷硫基、酰基、芳氧基、氨基、酰胺基、羧基、芳基、取代的芳基、杂环基、杂芳基、取代的杂环基、杂烷基、环烷基、取代的环烷基、烷基环烷基、烷基环杂烷基、硝基或氰基；

[0135] R10 为 H、烷基、取代的烷基、链烯基、取代的链烯基、炔基、取代的炔基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、酰基；

[0136] 前提是所述化合物不是下列化合物：

[0137] 3-(4,5-二苯基-1H-咪唑-2-基)-1-甲基-1H-吡啶；

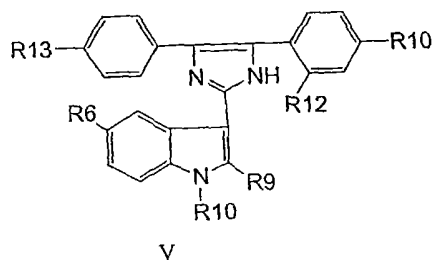
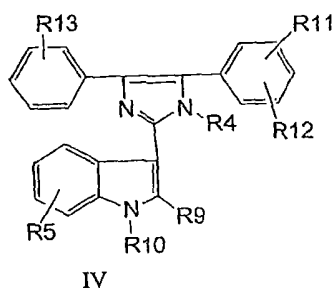
[0138] 3-[4-(4-氯苯基)-5-苯基-1H-咪唑-2-基]-1-甲基-1H-吡啶；

[0139] 3-[4-(4-溴苯基)-5-苯基-1H-咪唑-2-基]-1-甲基-1H-吡啶；

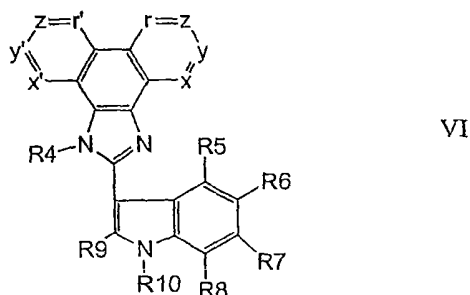
[0140] 3-[4-(4-甲基苯基)-5-苯基-1H-咪唑-2-基]-1-甲基-1H-吡啶；

[0141] 3-[4-(4-甲氧基苯基)-5-苯基-1H-咪唑-2-基]-1-甲基-1H-吡啶；

- [0142] 3-[4-(4-乙氧基苯基)-5-苯基-1H-咪唑-2-基]-1-甲基-1H-吡啶；
- [0143] 3-[4,5-二(4-甲氧基二苯基)-1H-咪唑-2-基]-1-甲基-1H-吡啶；
- [0144] 4,4'-[2-(2-苯基-1H-吡啶-3-基)-1H-咪唑-4,5-二基]二[N,N-二甲基]苯胺；
- [0145] 4,4'-[2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-1H-咪唑-4,5-二基]二[N,N-二甲基]苯胺；
- [0146] 2-(3-吡啶基)-4,5-二[4-(二甲氨基)苯基]咪唑；
- [0147] 2-(3-吡啶基)-4,5-二[4-(二乙氨基)苯基]咪唑；
- [0148] 2-(2-苯基-3-吡啶基)-4,5-二[4-(二甲氨基)苯基]咪唑；
- [0149] 2-(2-氯-3-吡啶基)-4,5-二[4-(二甲氨基)苯基]咪唑；
- [0150] 2-(2-乙基羧基-3-吡啶基)-4,5-二[4-(二甲氨基)苯基]咪唑；
- [0151] 2-(5-氯-3-吡啶基)-4,5-二[4-(二甲氨基)苯基]咪唑；
- [0152] 2-(5-氰基-3-吡啶基)-4,5-二[4-(二甲氨基)苯基]咪唑；
- [0153] 2-(5-硝基-3-吡啶基)-4,5-二[4-(二甲氨基)苯基]咪唑。
- [0154] 在本发明的另一实施方案中，式 III 的化合物选自下述结构化合物或其盐：
- [0155]



- [0156] 其中：
- [0157] R5、R6、R9、R11、R12 和 R13 独立地选自氢、卤素、羟基、巯基低级烷基、取代的低级烷基、低级链烯基、取代的低级链烯基、低级炔基、取代的低级炔基、烷基链烯基、烷基炔基、烷氧基、烷硫基、酰基、芳氧基、氨基、酰胺基、羧基、芳基、取代的芳基、杂环基、杂芳基、取代的杂环基、杂烷基、环烷基、取代的环烷基、烷基环烷基、烷基环杂烷基、硝基或氰基；
- [0158] R10 为 H、烷基、取代的烷基、链烯基、取代的链烯基、炔基、取代的炔基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、酰基。
- [0159] 在本发明另一实施方案中，式 I 的化合物包括下述结构式的化合物或其盐：
- [0160]



- [0161] 其中：

[0162] R4、R5、R6、R7、R8 和 R9 独立地选自氢、卤素、羟基、巯基、低级烷基、取代的低级烷基、低级链烯基、取代的低级链烯基、低级炔基、取代的低级炔基、烷基链烯基、烷基炔基、烷氧基、烷硫基、酰基、芳氧基、氨基、酰胺基、羧基、芳基、取代的芳基、杂环基、杂芳基、取代的杂环基、杂烷基、环烷基、取代的环烷基、烷基环烷基、烷基环杂烷基、硝基或氰基；

[0163] R10 为 H、烷基、取代的烷基、链烯基、取代的链烯基、炔基、取代的炔基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、酰基；

[0164] x 为 CR11 或 N；

[0165] y 为 CR12 或 N；

[0166] z 为 CR13 或 N；

[0167] r 为 CR14 或 N；

[0168] x' 为 CR15 或 N；

[0169] y' 为 CR16 或 N；

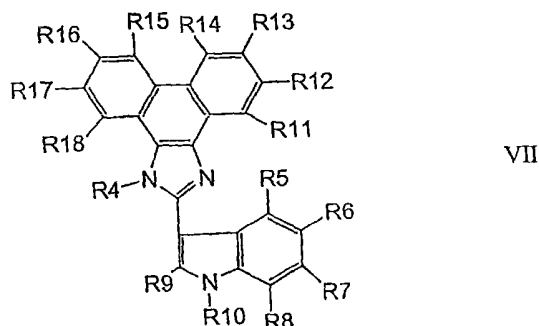
[0170] z' 为 CR17 或 N；

[0171] x' 为 CR18 或 N；

[0172] R11、R12、R13、R14、R15、R16、R17 和 R18 独立地选自氢、卤素、羟基、巯基、低级烷基、取代的低级烷基、低级链烯基、取代的低级链烯基、低级炔基、取代的低级炔基、烷基链烯基、烷基炔基、烷氧基、烷硫基、酰基、芳氧基、氨基、酰胺基、羧基、芳基、取代的芳基、杂环基、杂芳基、取代的杂环基、杂烷基、环烷基、取代的环烷基、烷基环烷基、烷基环杂烷基、硝基或氰基。

[0173] 在本发明的另一实施方案中，式 I 的化合物包括下述结构式的化合物或其盐：

[0174]



[0175] 其中：

[0176] R4、R5、R6、R7、R8 和 R9 独立地选自氢、卤素、羟基、巯基、低级烷基、取代的低级烷基、低级链烯基、取代的低级链烯基、低级炔基、取代的低级炔基、烷基链烯基、烷基炔基、烷氧基、烷硫基、酰基、芳氧基、氨基、酰胺基、羧基、芳基、取代的芳基、杂环基、杂芳基、取代的杂环基、杂烷基、环烷基、取代的环烷基、烷基环烷基、烷基环杂烷基、硝基或氰基；

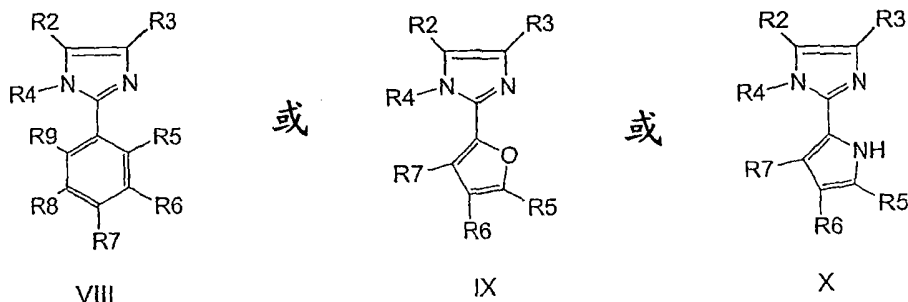
[0177] R10 为 H、烷基、取代的烷基、链烯基、取代的链烯基、炔基、取代的炔基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、酰基；

[0178] R11、R12、R13、R14、R15、R16、R17 和 R18 独立地选自氢、卤素、羟基、巯基、低级烷基、取代的低级烷基、低级链烯基、取代的低级链烯基、低级炔基、取代的低级炔基、烷基链烯基、烷基炔基、烷氧基、烷硫基、酰基、芳氧基、氨基、酰胺基、羧基、芳基、取代的芳基、杂环基、杂芳基、取代的杂环基、杂烷基、环烷基、取代的环烷基、烷基环烷基、烷基环杂烷基、硝基或氰基。

基或氰基。

[0179] 在本发明的另一实施方案中,式 I 的化合物选自下述结构的化合物或其盐:

[0180]



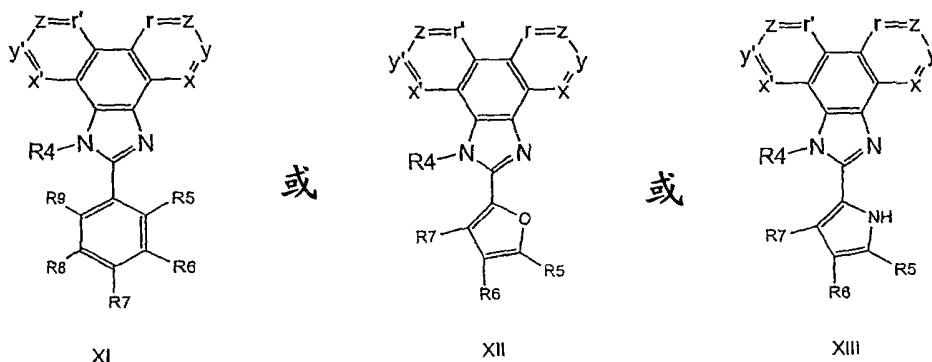
[0181] 其中

[0182] R2 和 R3 独立地为芳基、取代的芳基、杂环基、杂芳基、取代的杂环基或取代的杂芳基或者 R2 和 R3 与它们所连的碳原子一起形成芳基或取代的芳基、杂环基、杂芳基、取代的杂环基或取代的杂芳基;

[0183] R4、R5、R6、R7、R8 和 R9 独立地选自氢、卤素、羟基、巯基、低级烷基、取代的低级烷基、低级链烯基、取代的低级链烯基、低级炔基、取代的低级炔基、烷基链烯基、烷基炔基、烷氧基、烷硫基、酰基、芳氧基、氨基、酰胺基、羧基、芳基、取代的芳基、杂环基、杂芳基、取代的杂环基、杂烷基、环烷基、取代的环烷基、烷基环烷基、烷基环杂烷基、硝基或氰基;

[0184] 在本发明的另一实施方案中,式 I 的化合物包括下述结构的化合物或其盐:

[0185]



[0186] 其中:

[0187] R4、R5、R6、R7、R8 和 R9 独立地选自氢、卤素、羟基、巯基、低级烷基、取代的低级烷基、低级链烯基、取代的低级链烯基、低级炔基、取代的低级炔基、烷基链烯基、烷基炔基、烷氧基、烷硫基、酰基、芳氧基、氨基、酰胺基、羧基、芳基、取代的芳基、杂环基、杂芳基、取代的杂环基、杂烷基、环烷基、取代的环烷基、烷基环烷基、烷基环杂烷基、硝基或氰基;

[0188] x 为 CR11 或 N;

[0189] y 为 CR12 或 N;

[0190] z 为 CR13 或 N;

[0191] r 为 CR14 或 N;

[0192] x' 为 CR15 或 N;

[0193] y' 为 CR16 或 N;

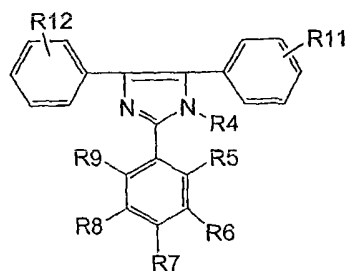
[0194] z' 为 CR17 或 N；

[0195] x' 为 CR18 或 N；

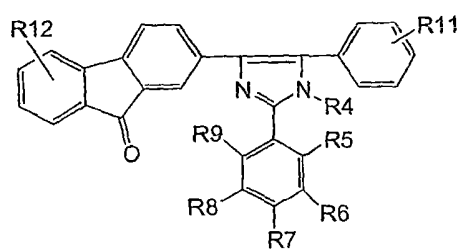
[0196] R11、R12、R13、R14、R15、R16、R17 和 R18 独立地选自氢、卤素、羟基、巯基、低级烷基、取代的低级烷基、低级链烯基、取代的低级链烯基、低级炔基、取代的低级炔基、烷基链烯基、烷基炔基、烷氧基、烷硫基、酰基、芳氧基、氨基、酰胺基、羧基、芳基、取代的芳基、杂环基、杂芳基、取代的杂环基、杂烷基、环烷基、取代的环烷基、烷基环烷基、烷基环杂烷基、硝基或氰基。

[0197] 在本发明的另一实施方案中，式 I 的化合物选自

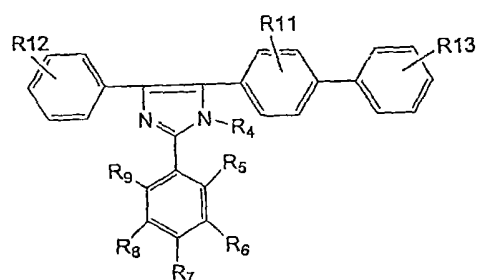
[0198]



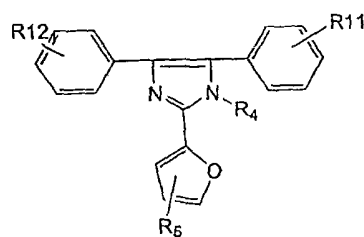
XIV



XV



XVI



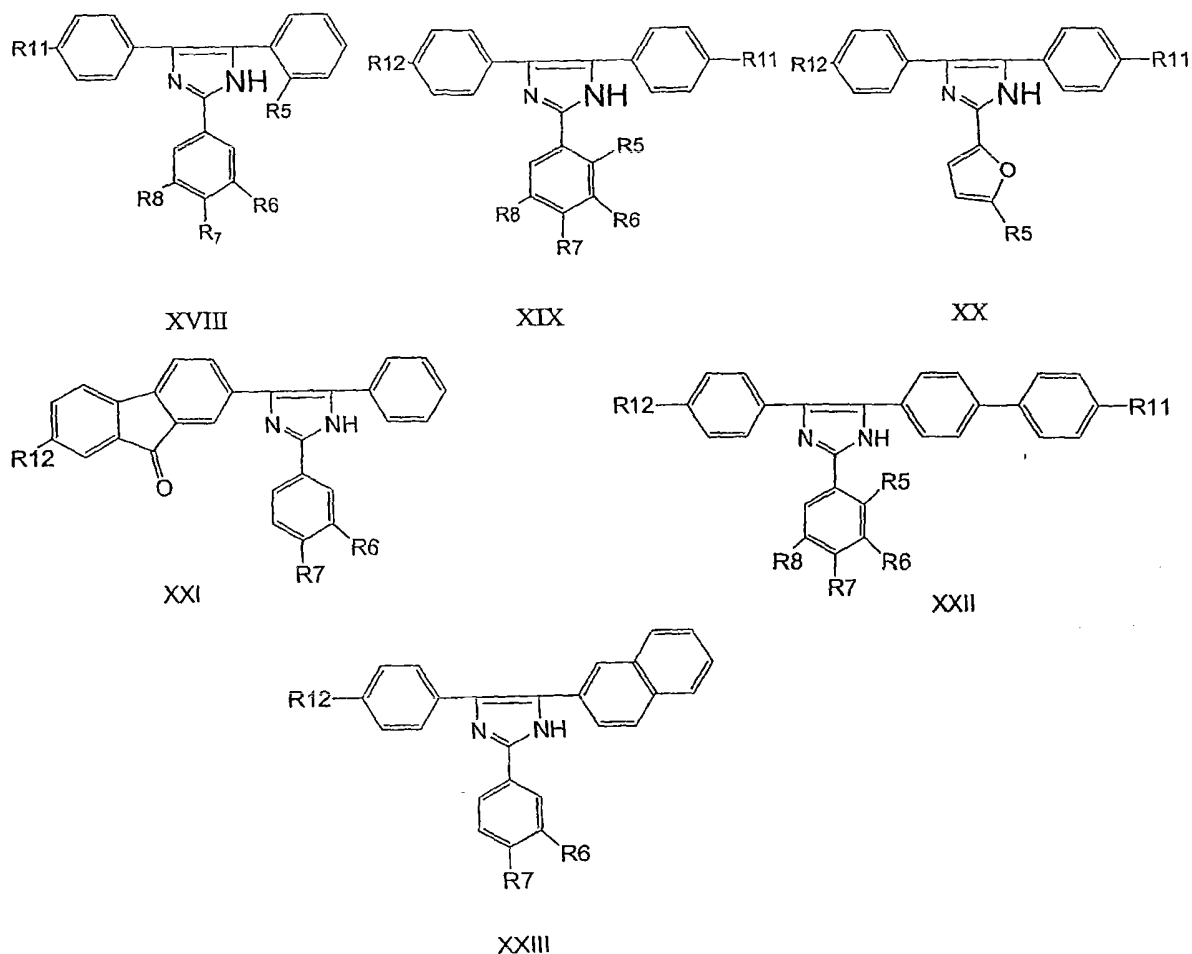
XVII

[0199] 其中：

[0200] R4、R5、R6、R7、R8、R9、R11、R12 和 R13 独立地选自氢、卤素、羟基、巯基、低级烷基、取代的低级烷基、低级链烯基、取代的低级链烯基、低级炔基、取代的低级炔基、烷基链烯基、烷基炔基、烷氧基、烷硫基、酰基、芳氧基、氨基、酰胺基、羧基、芳基、取代的芳基、杂环基、杂芳基、取代的杂环基、杂烷基、环烷基、取代的环烷基、烷基环烷基、烷基环杂烷基、硝基或氰基。

[0201] 在本发明的另一实施方案中，式 I 的化合物选自：

[0202]

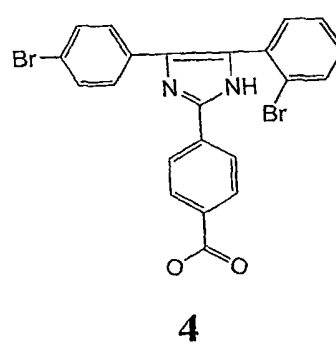
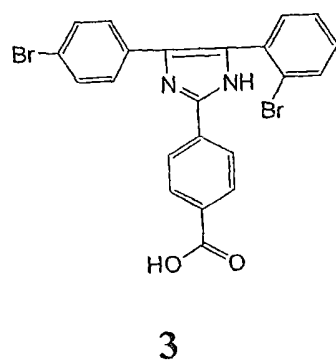
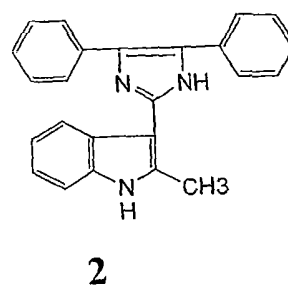
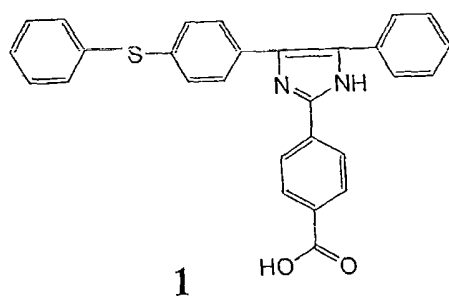


[0203] 其中：

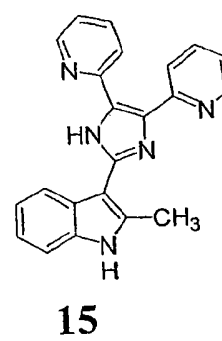
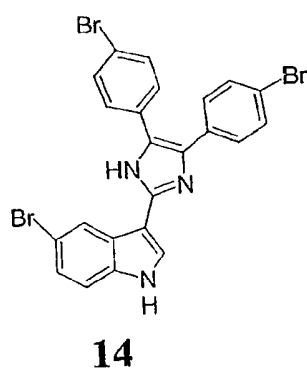
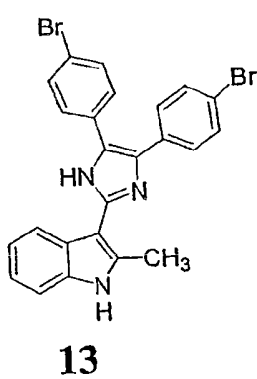
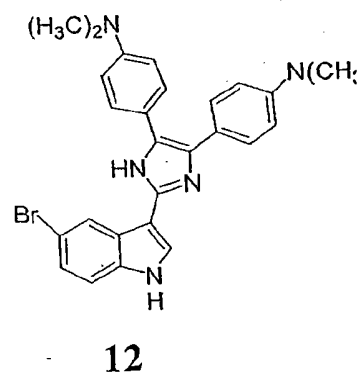
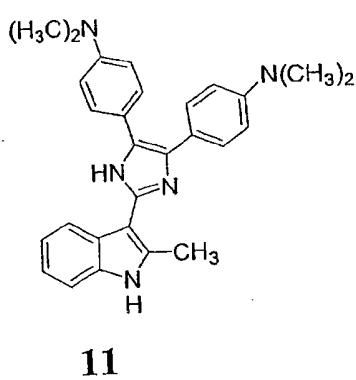
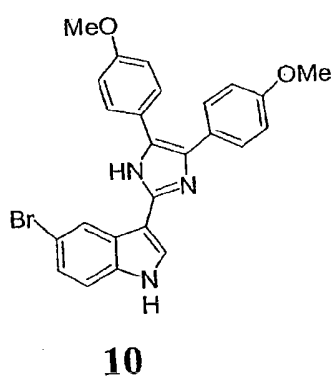
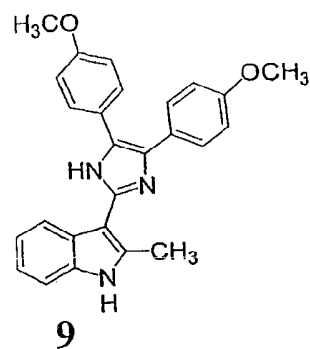
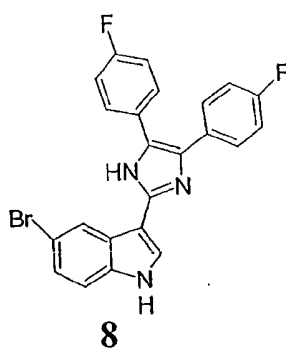
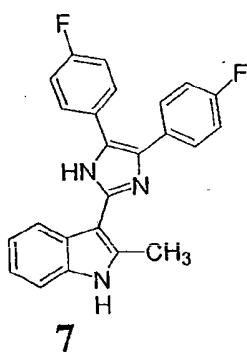
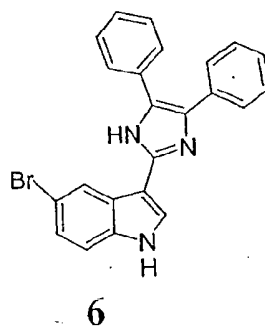
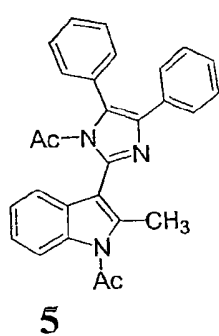
[0204] R5、R6、R7、R8、R9、R11 和 R12 独立地选自氢、卤素、羟基、巯基低级烷基、取代的低级烷基、低级链烯基、取代的低级链烯基、低级炔基、取代的低级炔基、烷基链烯基、烷基炔基、烷氧基、烷硫基、酰基、芳氧基、氨基、酰胺基、羧基、芳基、取代的芳基、杂环基、杂芳基、取代的杂环基、杂烷基、环烷基、取代的环烷基、烷基环烷基、烷基环杂烷基、硝基或氰基。

[0205] 本发明的化合物包括，但不限于下述示例化合物：

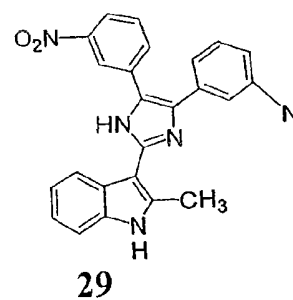
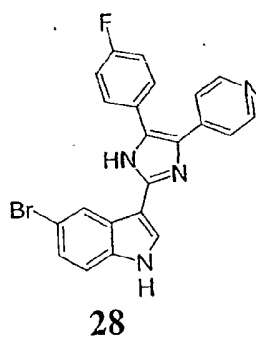
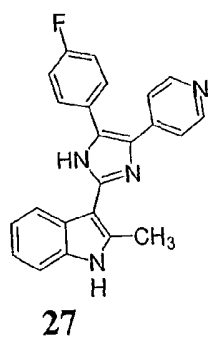
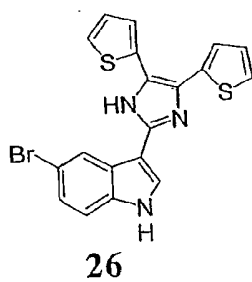
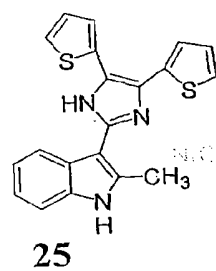
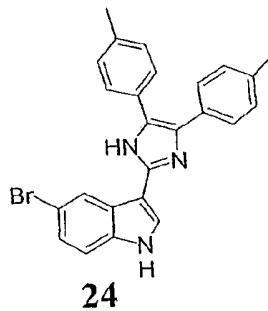
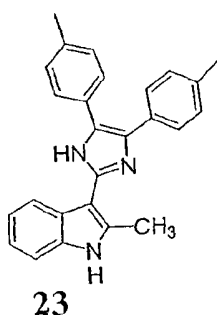
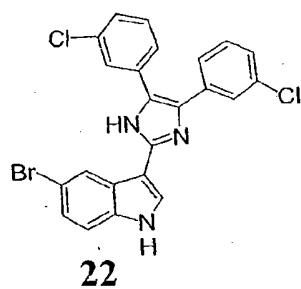
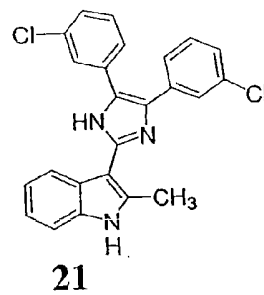
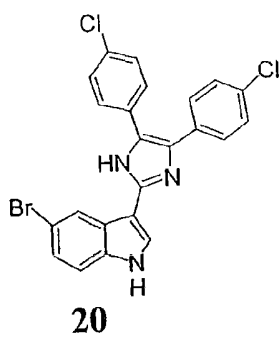
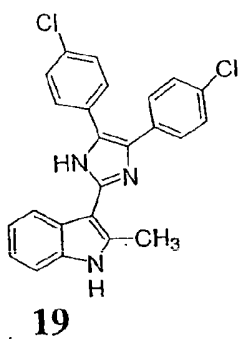
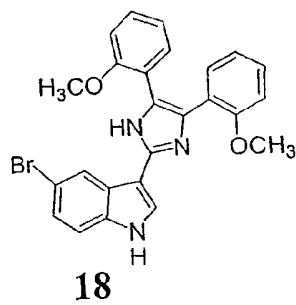
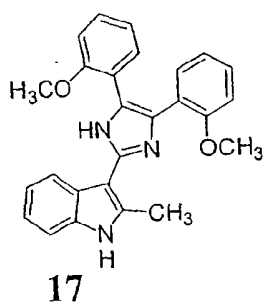
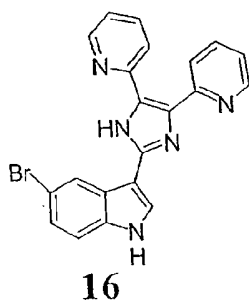
[0206]



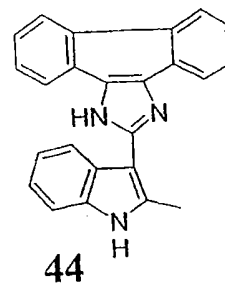
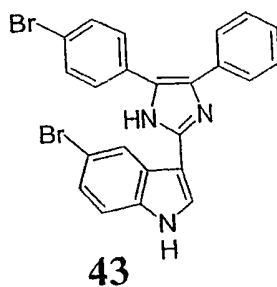
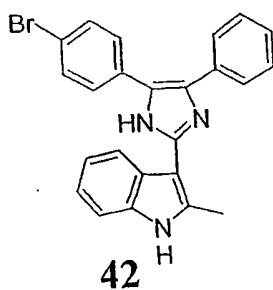
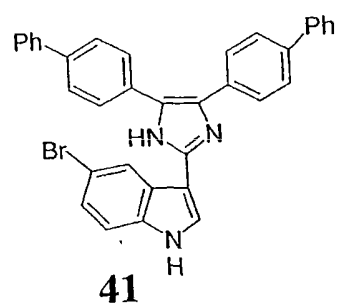
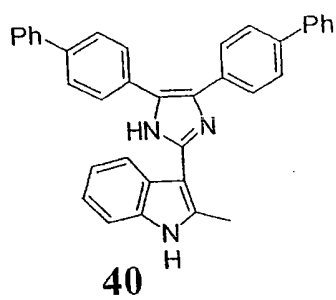
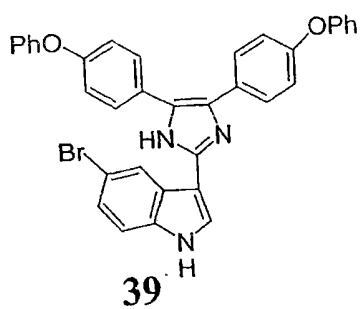
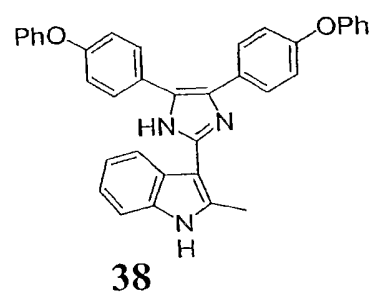
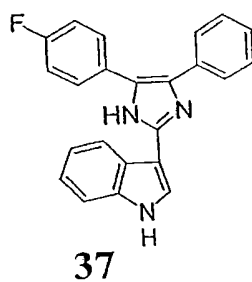
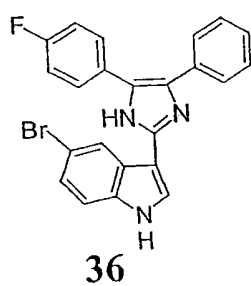
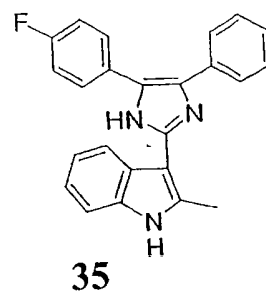
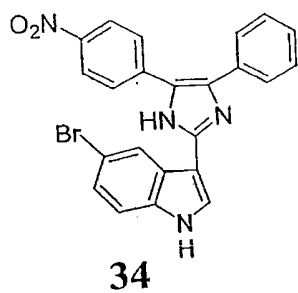
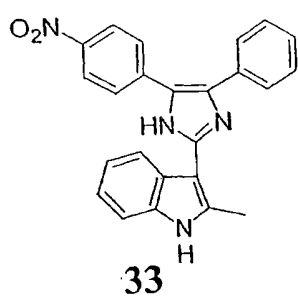
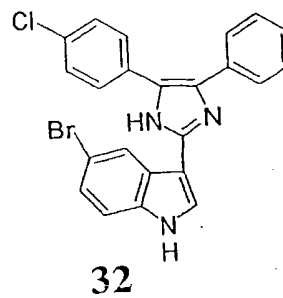
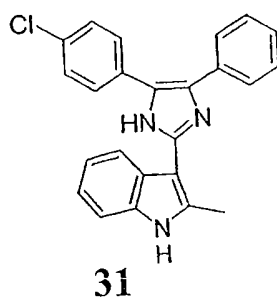
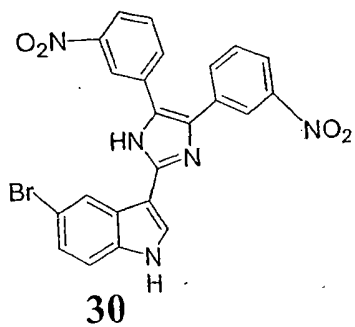
[0207]



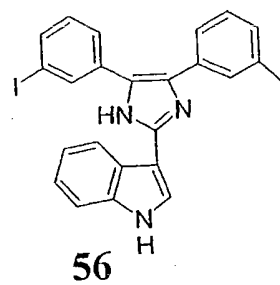
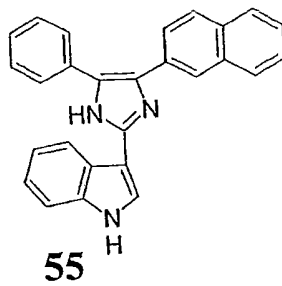
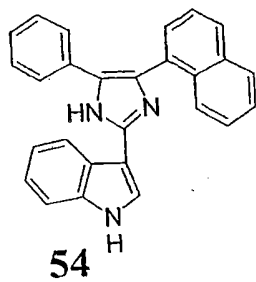
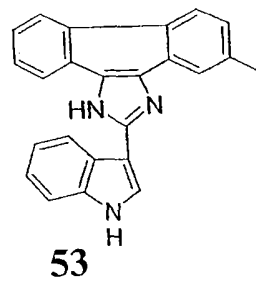
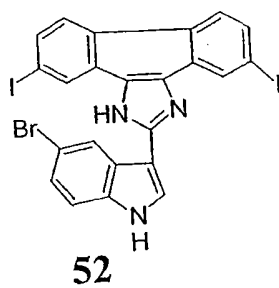
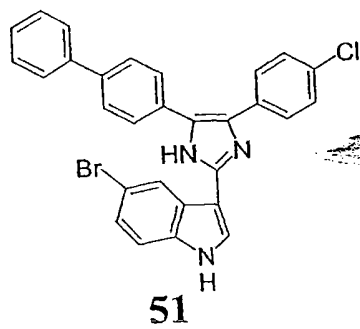
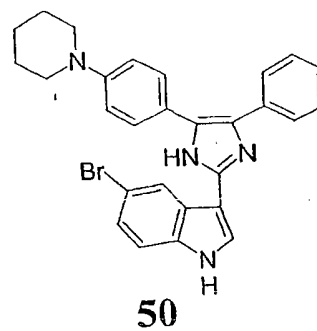
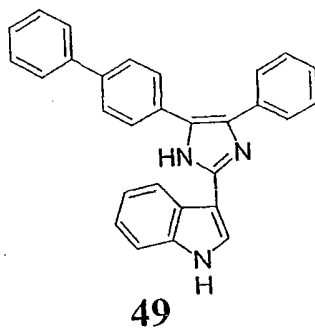
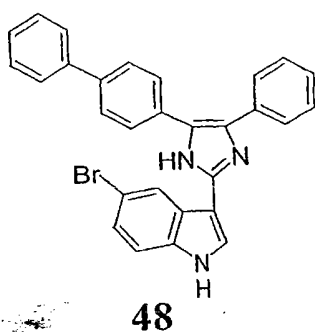
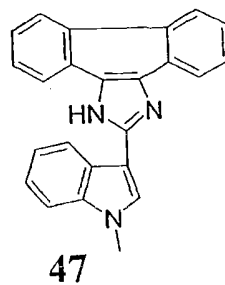
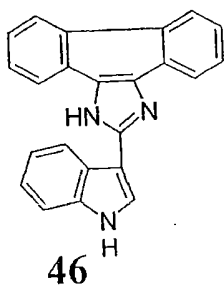
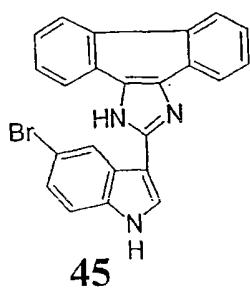
[0208]



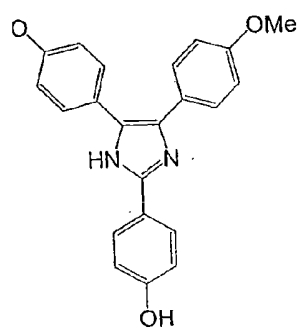
[0209]



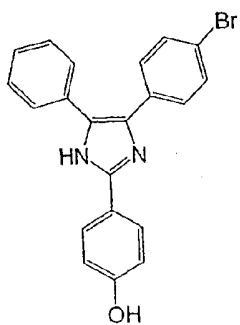
[0210]



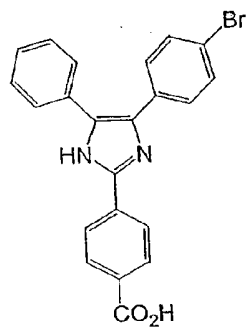
[0211]



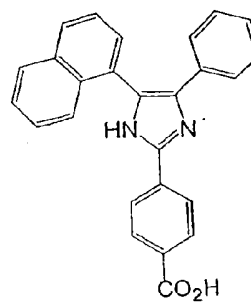
57



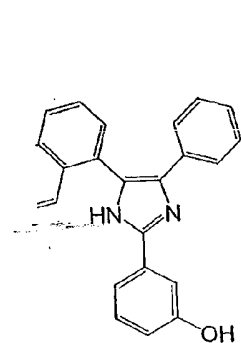
58



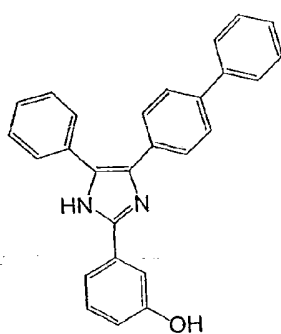
59



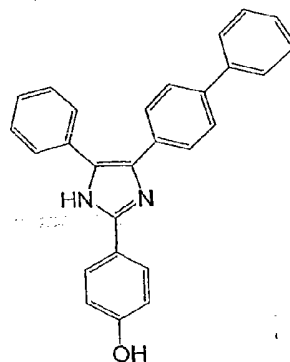
60



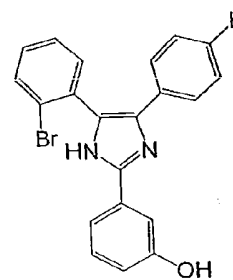
61



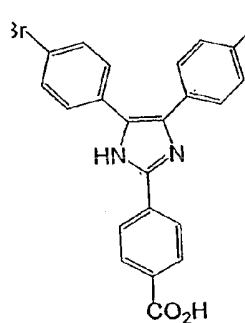
62



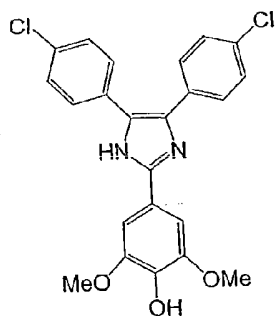
63



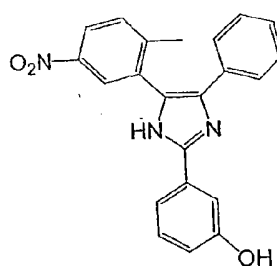
64



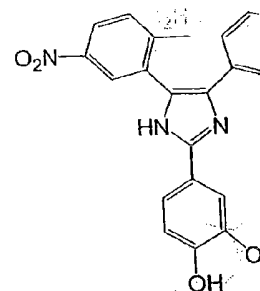
65



66

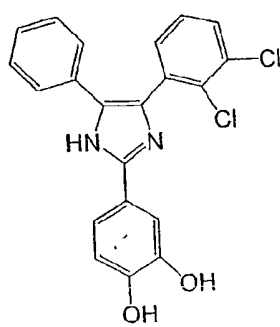


67

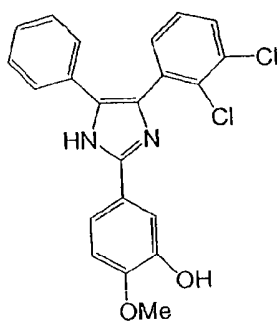


68

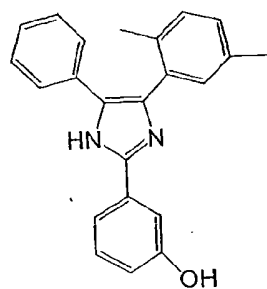
[0212]



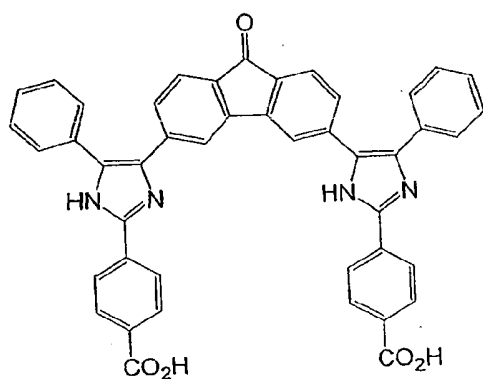
69



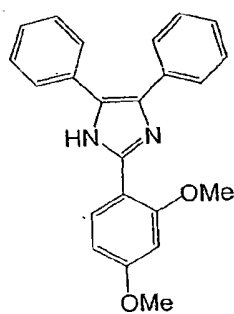
70



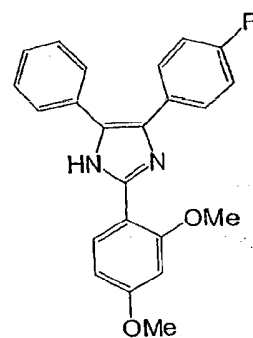
71



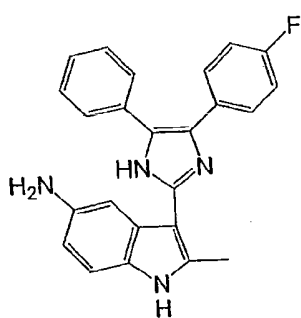
72



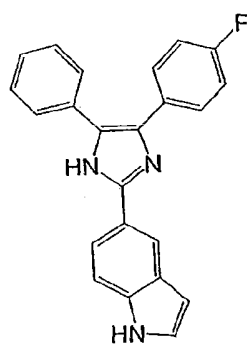
73



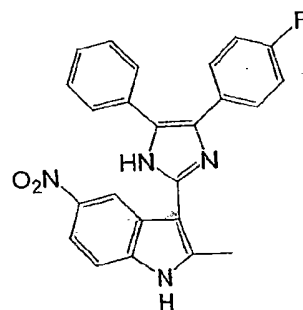
74



75

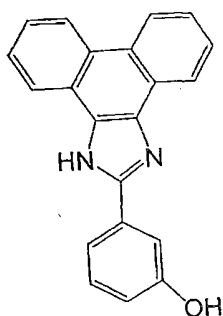


76

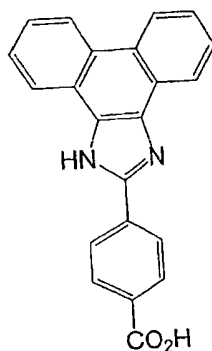


77

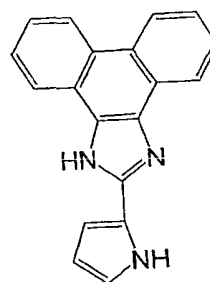
[0213]



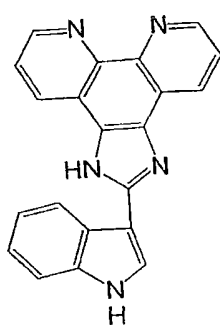
78



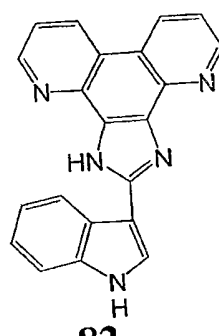
79



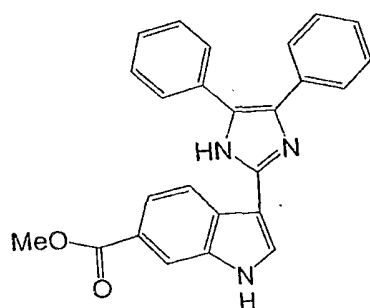
80



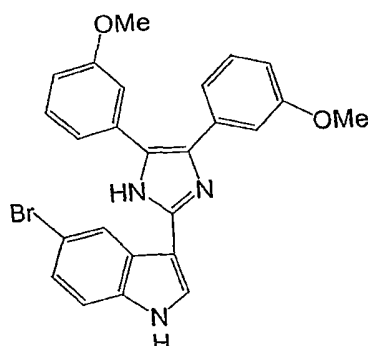
81



82



83



84

[0214] 本发明包括式 I 定义的化合物的可药用盐。根据本发明的化合物可具有足够的酸性、足够的碱性或两者的功能基，并因此与许多有机或无机碱或有机或无机酸而形成可药用盐。

[0215] 此处使用的术语“可药用盐”指式 I 化合物的盐，其对活的有机体基本上无毒。典型的可药用盐包括那些通过本发明的化合物与可药用无机或有机酸或有机或无机碱形成的盐。这些盐被称为酸加成盐或碱加成盐。

[0216] 用于形成酸加成盐的酸通常包括无机酸，例如氢氯酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、磷酸等，有机酸，例如对-甲苯磺酸、甲磺酸、草酸、对-溴苯基磺酸、碳酸、琥珀酸、柠檬酸、苯甲酸、乙酸等。这样的可药用盐的实例为硫酸盐、焦硫酸盐 (pyrosulphate)、重硫酸盐、亚硫酸

酸盐、磷酸盐、单氢磷酸盐、二氢磷酸盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、溴化物、碘化物、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、盐酸盐、二盐酸盐、异丁酸盐、己酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、延胡索酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐,己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、二甲苯磺酸盐、苯基乙酸盐、苯基丙酸盐、苯基丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、 γ -羟基丁酸盐、乙醇酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、丙磺酸盐、萘基-1-磺酸盐、萘基-2-磺酸盐、扁桃酸盐等。优选的可药用酸加成盐为那些与无机酸如氢氯酸和氢溴酸形成的盐和那些与有机酸如马来酸和甲基苯磺酸形成的盐。

[0217] 胺基盐可包括季铵盐,其中氨基的氮上连接有适宜的有机基团,如烷基、低级链烯基、取代的低级链烯基、低级炔基、取代的低级炔基或芳烷基部分。

[0218] 碱加成盐包括那些衍生自无机碱的盐,无机碱如铵或碱金属或碱土金属氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐。因此。在制备本发明的盐中有用的碱包括氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铵、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钾、碳酸氢钠、氢氧化钙、碳酸钙等。

[0219] 本领域技术人员可以理解,只要本发明的盐从总体上是可药用的且只要补偿离子从总体上不产生不利的性质,则形成本发明盐的部分的具体补偿离子通常不具有关键性质。本发明还包括式 I 化合物的可药用溶剂化物。式 I 的许多化合物能与溶剂如水、甲醇、乙醇和乙腈形成可药用溶剂化物,如相应的水合物、甲醇化物、乙醇化物和乙腈化物。

[0220] 本发明的化合物可具有多个不对称(手性)中心。由于存在这些手性中心,本发明的化合物以消旋体、对映体的混合物和单一的对映体、非对映体和非对映体的混合物存在。所有的不对称形式、单一的异构体和它们的混合物都包括在本发明的范围内。

[0221] 本领域技术人员容易理解,如果式 I 的化合物的立体化学对它的活性非常重要,那么在合成过程中应尽早确定化合物的相对立体化学以避免后来的立体异构体分离问题。而且应使用立体特异性的方法处理分子以保持所需的手性。

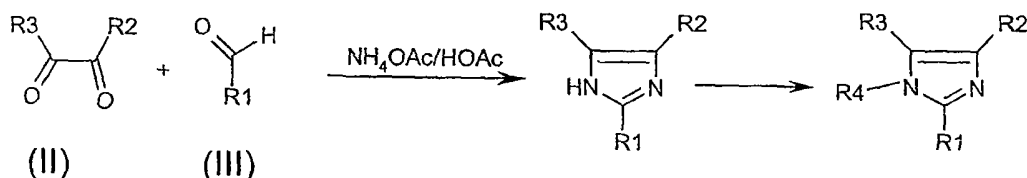
[0222] 式 I 化合物的无毒的可生物代谢的酯或酰胺是那些在体内水解可提供式 I 化合物和可药用醇或胺的化合物。可生物代谢不稳定酯的实例包括与(1-6C) 烷醇形成的酯,其中烷醇部分可任选地被(1-8C) 烷氧基取代,所述烷氧基例如甲醇、乙醇、丙醇和甲氧乙醇。可生物代谢不稳定酰胺的实例包括与胺如甲胺形成的酰胺。

[0223] II. 式 I 的化合物的制备

[0224] 正如文献中所报道的,可以通过一系列标准工艺来制备三芳基咪唑类化合物。因此,式 I 的化合物可以通过一些常规的合成方法来制备,例如,GR1mmett 所描述的方法(GR1mmett, M. R., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry: The Structure, Reaction, Synthesis and Uses of Heterocyclic Compounds*, A. R. KatR1zky 和 C. W. Rees, eds., Vol. 5, Pergamon Press, Oxford, 1984, pp. 457-498; GR1mmett, M. R., *Imidazole and Benzimidazole Synthesis*, Academic Press, San Diego CA, 1997)。

[0225] 在本发明的一个实施方案中,式 I 的化合物通过溶液或固相合成制备,在升温的条件下由式 II 的二酮和醛(III) 在存在醋酸铵的醋酸溶液中反应制得(参见例如 KR1eg et al., *Naturforsch.* 1967, 22b: 132; Sarshar et al., *Tetrahedron Lett.* 1996, 37: 835-838)。

[0226]

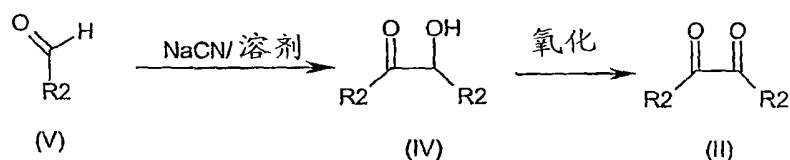


[0227] 式 (II) 和 (III) 的化合物既可以从市场购得,也可以由于相关领域的技术人员所熟知的标准方法制备。因此,式 (II) 的化合物可以通过一些常规的合成方法来制备,例如 Fischer 等 (J. Am. Chem. Soc. 1961,83,4208-4210);Guijarro 等人 (J. Am. Chem. Soc. 1999,121,4155-4157);Chi 等 (Synth. Comm. 1994,24(15),2119-2122) 和 Armesto 等 (Synthesis,1988,799-801) 描述的方法。

[0228] 也可以制备式 II 的化合物:

[0229] i) 通过氧化式 (IV) 化合物制备。如下所示,式 (IV) 的化合物可以由式 (V) 的化合物与氰基钠在溶剂中反应而制备,其中 R2 的定义同上:

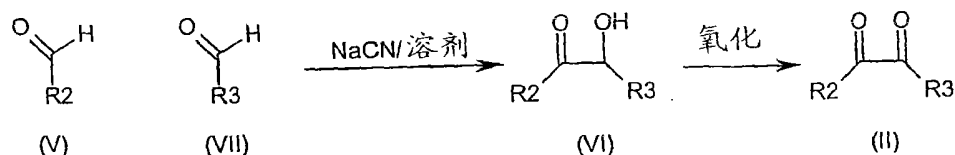
[0230]



[0231] 或者,

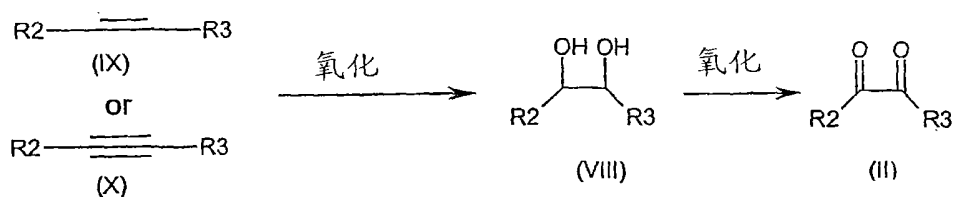
[0232] ii) 通过氧化式 (VI) 化合物制备。如下所示,式 (VI) 的化合物可以由式 (V) 的化合物和式 (VII) 的化合物与氰基钠在溶剂中反应而制备,其中 R2 和 R3 的定义同上:

[0233]



[0234] 或者,

[0235] iii) 通过氧化式 (VIII) 化合物制备。如下所示,式 (VIII) 的化合物可以通过氧化式 (IX) 化合物或式 (X) 的化合物而制备,其中 R2 和 R3 的定义同上:



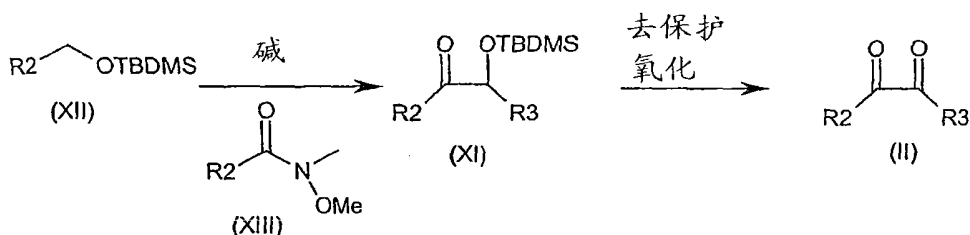
[0236] 或者,

[0237] iv) 在 DMSO 中使用 PdCl_2 氧化式 (X) 的化合物制备,

[0238] 或者,

[0239] v) 通过式 (XI) 的化合物的脱保护和氧化。式 (XI) 的化合物可通过式 (XII) 的化合物和式 (XIII) 的化合物在合适的碱存在下反应而制备:

[0240]

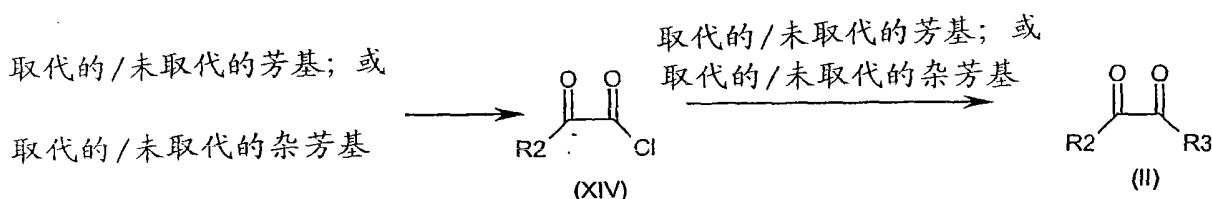


[0241] 其中 R² 和 R³ 独立地为芳基、取代芳基、杂芳基或取代杂芳基。

[0242] 或者，

[0243] vi) 通过式 (XIV) 化合物与取代或非取代芳基或取代或非取代杂芳基在 F-C 酰基化条件下反应制备，或者亲核取代式 XIV 化合物上的氯而制备。式 (XIV) 的化合物可以通过取代或非取代的芳基或取代或非取代的杂芳基在 F-C 酰基化条件下与草酰氯反应而制备。

[0244]

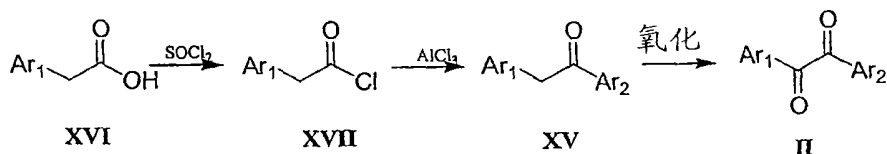


[0245] 其中 R² 和 R³ 独立地为芳基、取代芳基、杂芳基或取代杂芳基。

[0246] 或者，

[0247] vii) 通过氧化式 (XV) 化合物制备。式 (XV) 化合物是通过将式 (XVI) 的化合物在含催化剂二甲基甲酰胺的苯溶液中与亚硫酰氯反应生成中间体 (XVII) 而制备。该中间体 (XVII) 不经纯化直接进行 F-C 反应生成酮 (XV)。

[0248]



[0249] III. 式 I 化合物的抗菌活性

[0250] 采用本领域已知的标准技术来测定式 I 的候选化合物的抗菌活性。根据本发明，候选化合物的抗菌活性可以是抗细菌活性、抗真菌活性、或者同时抗细菌和抗真菌的活性。正如文献中所已知的，化合物的抗菌活性可导致杀死微生物细胞（例如，杀细菌和 / 或杀真菌活性），或者导致减缓或抑制微生物细胞生长（如，抑细菌和 / 或抑真菌活性）。因此，式 I 的化合物可以是杀细菌的和 / 或杀真菌的，或者它们可以是抑细菌的和 / 或抑真菌的。本发明的能够减缓或抑制微生物生长的化合物在与其他抗菌剂的联合治疗中有效。

[0251] A. 体外试验

[0252] 本领域已知体外确定候选混合物抑制、预防或根除微生物细胞生长的活性的方法。通常，这些方法涉及将不同浓度的候选化合物与目的细胞培养物相接触，并且检测细胞培养物相对与未处理的对照培养物的生长。如果需要，在该试验中可以将另一包含细胞对照培养物的组与已知抗菌剂相接触。

[0253] 例如，式 I 的候选化合物的抑制微生物细胞生长的活性可以很容易地根据测量化合物的最小抑制浓度 (MIC) 来确定。MIC 定义为抑制生物体生长至某一预定程度的最小药

物浓度。例如, MIC_{100} 值定义为完全抑制微生物生长的最小浓度, 而 MIC_{90} 值定义为 90% 抑制生长的最小浓度, MIC_{50} 值定义为 50% 抑制生长的最小浓度。MIC 值有时表示为一个范围, 例如, 化合物的 MIC_{100} 可以表示为未观察到生长的浓度或表示为未观察到生长的浓度与紧随其后的稀释液浓度之间的浓度范围。

[0254] 典型地, 候选化合物的抗细菌 MIC 是运用肉汤大量或微量稀释试验来测定的 (参见 Amsterdam, D. (1996) “液体媒质的抗菌敏感性试验,” pp. 52-111. In Loman, V., ed. *Antibiotics in Laboratory Medicine*, 4th ed. Williams and Wilkins, Baltimore, MD)。国家临床实验标准协会 (NCCLS) 提供了标准化的抗细菌敏感性试验, 2000; 文件 M7-A58。

[0255] 在经典的肉汤微量稀释法中, 在无菌有盖的 96 孔板中使用培养基稀释候选抗菌化合物。单个细菌菌落的过夜培养物稀释到无菌培养基中, 以便在接种之后, 每个孔含有适当数量的菌落形成单位 (CFU)/ml (典型的, 约 5×10^5 CFU/ml)。每块板中包括通常仅有培养基 (不含细菌) 的孔作为阴性对照, 包括已知抗生素的孔作为阳性对照。随后, 接种的板在适当的温度孵育 (例如, 35°C - 37°C , 16-48 小时)。然后通过目测和 / 或通过用微板读取机测定 595nm 或 600nm 的吸光度或光密度 (OD) 来测量每孔的浊度, 其用以指示细菌生长的程度。

[0256] 确定候选化合物抗真菌 MIC 值的技术与上述列出的测定抗细菌 MIC 的方法大致相同, 也包括大量稀释法和微量稀释法 (参见例如, Pfaller, M. A., Rex, J. H., Rinaldi, M. G., *Clin. Infect. Dis.*, (1997) 24:776-84)。国家临床实验标准协会 (NCCLS) 推荐了标准化的抗真菌敏感性试验方法, NCCLS M27-T (参见, Ghannoum, M. A., Rex, J. H. 和 Galgiani J. N., *J. Clin. Microbiol.*, (1996) 34:489-495; Pfaller, M. A. 和 Yu, W. L., *Infect. Dis. Clin. North Amer.*, (2001) 15:1227-1261)。

[0257] 根据本发明的一个实施方案, 当式 I 的化合物的单独给药时完全抑制生物体生长的 MIC 小于约 $75 \mu\text{g/ml}$ 时, 认为其对指定的生物体具有抗菌活性。在一个实施方案中, 该化合物对相关微生物体的 MIC 小于约 $50 \mu\text{g/ml}$ 。在另一个实施方案中, 该化合物的 MIC 小于约 $35 \mu\text{g/ml}$ 。在另一个实施方案中, 该化合物对相关微生物体的 MIC 小于约 $25 \mu\text{g/ml}$ 、小于约 $16 \mu\text{g/ml}$ 、小于约 $12.5 \mu\text{g/ml}$ 。

[0258] 抗菌活性也可以表示为在一段预定的时间内用一个候选化合物单浓度给药对指定微生物体生长抑制的百分数。该方法提供了一个迅速的评价化合物抑制微生物生长的方法, 例如, 在深入试验之前所进行的 MIC 确定试验或体内试验。在本发明的一种实施方案中, 当在超过 48 小时的细菌生长评定过程中, 浓度为约 $25 \mu\text{g/ml}$ 的该化合物能够抑制指定的微生物生长约 25% 时, 候选化合物被认为是一种潜在的抗菌剂。

[0259] 本领域技术人员赞同, 单独使用时表现出弱的抗菌活性的化合物 (例如, 具有 $MIC > 128 \mu\text{g/ml}$ 的化合物), 当与一种或多种已知的抗菌剂联合使用时, 仍可能表现出良好的抗菌活性。例如, 化合物能够提高微生物细胞对其它药剂作用的敏感性, 可能起协同其它药剂或者加强其它药剂活性的作用。

[0260] 同样的, 许多抗菌化合物当与另一种药物联合使用时表现出最大的效应。这种效应可以是简单的累积效应或者是协同效应。例如, 当单独使用时仅表现出抑菌作用的化合物与另外一种抗菌化合物联合使用时, 能成为杀菌剂。因此, 本发明预期当另外一种式 I 化

合物或者另外一种已知抗菌剂存在时,式 I 化合物抗菌活性能够加强。或者,式 I 化合物能够增强其它抗菌剂的抗菌效率。检测两种或多种化合物协同和 / 或累积效应的方法是本领域已知的。

[0261] 例如,抑制浓度分数 (FIC) 可以用来评价两种抗菌化合物之间是否存在协同作用 (参见例如,美国专利 6,288,212)。除了使用检测板滴定测定之外,FIC 使用类似于测定 MIC 的方法在微量滴定板上确定,例如在一个维度上滴定候选化合物,而在另一个维度上滴定已知抗生素。通过评价一种抗生素对另外一种抗生素的 MIC 的作用来计算 FIC,反之亦然。如同此处使用的,FIC 可以通过以下的方法来测定:

[0262]

$$FIC = \frac{\text{MIC (联合的候选化合物)}}{\text{MIC (单独的候选化合物)}} + \frac{\text{MIC (联合的已知抗生素)}}{\text{MIC (单独的已知抗生素)}}$$

[0263] FIC 的值等于 1 则表明化合物的作用是累积的,而 FIC 值小于 1 表明作用是协同的。FIC 值小于 0.5 表明典型的由协同作用获得。

[0264] B. 体内试验

[0265] 式 I 化合物作为抗菌剂的活性还可以采用标准的技术在体内测试。许多已知的动物模型适于检测抗菌混合物的活性,并且容易实施。

[0266] 适于检测式 I 化合物抗菌活性的有代表性的实例动物模型包括,但不限于,免疫抑制小鼠作为急性金黄色葡萄球菌感染模型、烧伤或嗜中性粒细胞减少的小鼠作为铜绿假单胞菌感染模型和乳小鼠作为霍乱弧菌肠道感染模型 (Klose, et al., (2000), Trends Microbiol., 8:189-91)。

[0267] 其它适于体内检测抗菌化合物的模型和程序在 Iwahi, T. 等人的 J. Med. Microbiol., (1982) 15:303-316; Michie, H. R., J. Antimicrob. Chemother., (1998) 41:47-49; Yanke, S. J., et al., Can. J. Microbiol., (2000) 46:920-926; Shibata, K., et al., J. Antimicrob. Chemothe., (2000) 45:379-82; Totsuka, K., et al., J. Antimicrob. Chemothe., (1999) 44:455-60; Goto, Y., et al., Int. J. Antimicrob. Agents., (1999) 11:39-46 中有描述。

[0268] 适于检测式 I 化合物抗真菌活性的有代表性的实例动物模型包括,但不限于,严重的联合免疫缺陷小鼠模型 (SCID) 和初乳缺乏 SPF 小猪模型用于小隐孢子虫感染、播散性念珠菌感染的兔粒细胞减少模型 (参见,例如, Walsh, et al., J. Infect. Dis., 1990, 161:755-760; Thaler, et al., J. Infect. Dis., 1988, 158:80)、小鼠播散性曲霉菌病模型 (参见,例如, Arroyo 等人, Antimicrob. Agents Chemoth., 1977, pp. 12-25) 和嗜中性细胞减少的大鼠播散性念珠菌感染模型 (见,例如, Lechner 等人, Am. J. Physiol. (Lung Cell. Mol. Physiol) 1994, 10:1-8)。

[0269] 用于确定抗菌化合物活性的体内试验方法是本领域众所周知的。典型地,体内试验包含将一种选择的微生物体以足够导致感染的量传给合适的动物模型,然后给予一种或多种剂量的式 I 测试化合物。给药的方法取决于应用的化合物,例如可以通过快速注射至合适静脉 (例如小鼠或大鼠的尾静脉),或经口给药。使用已知的抗菌剂处理动物和 / 或作为对照给予盐水或缓冲对照溶液处理动物。如果需要,可在适当的时间间隔,给予动物重复剂量的测试化合物。然后每天观察动物的死亡率。

[0270] 按照本发明,如果处理组与对照组动物死亡率至少降低 15%,那么认为式 I 化合物产生了体内抑菌效应。在本发明的一种实施方案中,式 I 化合物处理动物的死亡率至少降低了约 25%。在另外一个实施方案中,该化合物降低死亡率至少约 40%。在其它的实施方案中该化合物降低处理组动物死亡率至少约 50%、60%、70%、80%和 90%。

[0271] IV. 毒性试验

[0272] 本发明的抗菌化合物表现出低的体内毒性是很重要的。本领域已知潜在药物的毒性试验(参见,例如, Hayes, A. W., ed., (1994), Principles and Methods of Toxicology, 3rd ed., Raven Press, NY; Maines, M., ed., Current Protocols in Toxicology, John Wiley&Sons, Inc., NY)。

[0273] 式 I 化合物的体外急性毒性试验可以使用哺乳动物细胞系进行(参见,例如, Ekwall, B., Ann. N. Y. Acad. Sci., (1983) 407:64-77)。合适细胞系的选择取决于候选化合物潜在的应用,并且本领域技术人员容易确定。

[0274] 可以通过标准的方法进行体内毒性试验。例如,给合适的动物模型注射不同浓度的候选化合物。化合物可以注射一次或几天内重复给药。可以通过在一段合适的时间内检测动物的一般健康状况和体重来评价化合物的毒性作用。在评价期结束后,可以将动物处死,然后确定相关脏器的外观和重量。

[0275] 按照本发明的一个实施方案,用于体内使用的式 I 化合物按抗菌剂的浓度给药时,表现出良好的抑菌活性抗菌剂和低的或没有毒性作用。

[0276] V. 式 I 中抗菌化合物的应用

[0277] 本发明提供了一种或多种式 I 化合物单独使用或与已知的抗菌剂联合用于抑制、预防或根除细菌和/或真菌的生长和/或繁殖的用途。

[0278] 因此,在一个实施方案中,本发明提供了一种通过使一个或多个有效剂量的式 I 化合物与细菌接触来抑制细菌生长的方法。检测式 I 化合物可能具有广谱的抗菌活性,在这种情况下它们可以用于对抗革兰氏阳性或革兰氏阴性细菌。可以被式 I 化合物抑制的细菌有代表性的例子包括,但不限于,结膜干燥棒状杆菌、肺炎衣原体、沙眼衣原体、阴沟肠杆菌、粪肠杆菌 (*Enterobacter faecalis*)、屎肠球菌、大肠杆菌、大肠杆菌 0157:H7、流感嗜血杆菌、幽门螺杆菌、单核细胞增多性李斯特杆菌、粘膜炎莫拉菌、淋病奈瑟球菌、脑膜炎奈瑟球菌、铜绿假单胞菌、肺炎球菌、肠沙门氏菌、鼠伤寒沙门菌、金黄色葡萄球菌、金黄色葡萄球菌 K147、表皮葡萄球菌、鼠伤寒葡萄球菌 (*Staphylococcus typhimurium*)、缓症链球菌、肺炎链球菌、酿脓链球菌、霍乱弧菌、结核分枝杆菌和其他抗酸性染色的细菌(如:非洲分枝杆菌、鸟细胞内分枝杆菌、肺炎分枝杆菌、牛型结核分枝杆菌、麻风分枝杆菌、草分枝杆菌)、炭疽杆菌和其他形成内孢子的杆菌和球菌。在本发明的一个实施方案中,化合物可用于抗革兰氏阳性菌。

[0279] 确证无疑的是,在微生物学领域已经明确了许多多耐药性菌株在最近的过去几年内出现,并将随着标准抗生素的使用而持续不断地出现。目前已知耐药菌株的例子包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA)、耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌 (MRCNS)、耐青霉素肺炎链球菌、耐青霉素肺炎球菌和多耐药性的屎肠球菌。因此,本发明预期了式 I 的化合物在抑制这些多耐药性菌株生长中的用途。在本发明的一个实施方案中,式 I 的化合物用于抑制多耐药性菌株的生长。在本发明的另一个实施方案中,化合物用于抑制 MRSA 的生长。

[0280] 按照本发明的一个实施方案,将治疗有效量的一种或多种式 I 化合物单独或与一种或多种其它的抗菌药物联合施予患有细菌疾病的个体。因此,本发明提供了一或多种式 I 化合物在治疗细菌感染和与细菌相关的病症或疾病中的用途。可以通过本发明化合物治疗的细菌相关病症和疾病包括,但不限于,结核病、脑膜炎、溃疡、败血病、菌血症、囊性纤维化、肺炎、伤寒症、细菌性结膜炎、淋病、脓疱病、细菌性眼或耳感染、细菌性腹泻、膀胱炎、细菌性阴道炎、细菌性心内膜炎、细菌性心包炎、紫癜、表皮感染、中毒性休克、食物中毒、溶血性尿毒症、肉毒中毒、麻风病、坏疽、破伤风、莱姆病、瘟疫、炭疽病和软下疳。

[0281] 在另一个实施方案中,本发明提供了一种用有效量的式 I 化合物单独使用或与一种或多种抗真菌药物联合接触真菌而抑制真菌生长的方法。可被式 I 化合物抑制的真菌的有待代表性的例子包括,但不限于,组织胞浆菌属(例如荚膜组织浆菌)、球孢子菌属、芽生菌属、副球孢子菌属、隐球菌属(例如新型隐球菌)、曲霉菌属(例如烟曲霉、黄曲霉、黑曲霉、构巢曲霉、土曲霉、聚多曲霉、黄赭菌和灰绿曲霉)、接合菌属(例如蛙粪霉属、耳霉属、根霉、毛霉菌属、犁头霉属、被孢霉属、小克银汉霉属和瓶霉属)、念球菌属(例如白色念珠菌、热带念珠菌、副秃发念珠菌、类星形念珠菌、克鲁斯氏念珠菌、副克鲁斯氏念珠菌、葡萄牙念珠菌、假热带念珠菌、激励蒙德氏念珠菌和光滑念珠菌)、微小隐孢子虫、申克孢子丝菌、黑毛孢子菌、白吉尔氏毛孢子菌、糠秕马拉氏霉菌、疣状瓶霉、Fonsecae pedrosoi、马杜拉足肿菌和卡氏肺孢菌。

[0282] 按照本发明的另一个实施方案,可以将治疗有效量的一种或几种式 I 抗菌化合物单独或与其它抗真菌药物联合施予患有真菌感染或与真菌相关的病症或疾病的个体。可用式 I 化合物治疗的与真菌相关病症和疾病包括,但不限于,念球菌病、地方霉菌病(例如组织胞浆菌病、球孢子菌病、芽生菌病、副球孢子菌病、隐球菌病、曲霉病、白霉菌病)、相关的播散性感染和进行性肺部疾病、隐球菌脑膜炎、麻醉性部分支气管肺炎(narcotising patchy bronchopneumonia)、出血性肺梗塞(haemorrhagic pulmonary infarction)、嗅脑病(rhinocerebral disease)、中性粒细胞减少症、黑色毛结节病、白色毛结节病、癣(杂色的、头的、体部的等)、肺囊虫肺炎、着色芽生菌病和足分枝菌病。

[0283] 按照本发明的另一个实施方案,一种或多种式 I 化合物可作为治疗剂联合一种或多种已知的药物或协同治疗用于治疗微生物感染,或与微生物感染相关的病症或疾病。这种治疗是本领域已知的,与式 I 化合物联合施予的适宜药物的选择是本领域人员容易确定的。例如,在治疗细菌感染和相关疾病中,用于联合或协同治疗的抗生素类别包括,但不限于,氨基糖苷类、青霉素类、头孢菌素类、氟喹诺酮类、喹诺酮类、氨基甲酰、四环素类、糖肽和大环内酯和其它抗生素,如氯霉素、氯林肯霉素、甲氧苄氨嘧啶、磺胺甲基异恶唑、呋喃妥因、利福平和莫匹罗星。对于治疗真菌感染和真菌相关性疾病,用于联合治疗的候选的抗菌化合物包括,但不限于,两性霉素 B 和结构相关的化合物制霉菌素和 匹马菌素;氟胞嘧啶;唑类衍生物,如酮康唑、克霉唑、密康唑、益康唑、布康唑、奥昔康唑、硫康唑、特康唑、氟康唑和伊曲康唑;丙稀胺硫代氨基甲酸盐,如托萘酯、萘替芬和灰黄霉素。

[0284] 本发明也预期了式 I 化合物作为抗菌清洁剂、抛光剂、涂料、喷雾、肥皂或洗涤剂的活性成分的用途。在化妆品、个人护理、家用和工业产品中也可包括作为抗菌剂的这些化合物,例如通过抑制产品内微生物的生长来延长保质期。所述化合物可被制剂以用于物质表面来抑制其上微生物种类的生长,例如工作台面、桌子、椅子、实验室工作台、餐桌、地板、

水槽、淋浴设备、卫生间、浴缸、床支架、工具或设备、门把手和窗户等表面。或者,所述化合物应可制剂用于洗衣房,比如用于洗衣服、毛巾、床单和其它床上用品 (bedlinen)、洗碟布或其它清洁物品。按照本发明的抗菌清洁剂、抛光剂、涂料、喷雾剂、肥皂或洗涤剂中可任选地含有适宜的溶剂、载体、增稠剂、着色剂、芳香剂、除臭剂、乳化剂、表面活性剂、润湿剂、蜡或油。在一个实施方案中,本发明提供一种含有一或多种式 I 化合物作为可药用皮肤清洁剂的外用制剂。按照本发明的清洁剂、抛光剂、涂料、喷雾剂、肥皂或洗涤剂用于公共环境,例如应用于在医院环境中用于来预防院内感染以及用于家庭环境。

[0285] 另外,本发明预期制剂中的式 I 化合物用于杀灭或抑制食物制备过程中微生物种类的生长,或者消毒外科及其它医疗设备和可移植装置,包括修复性关节。所述化合物也可以制备用于留置侵入性设备的原位消毒,例如静脉内线条和导管,这些是经常感染的地方。

[0286] 本发明还预期式 I 化合物作为个人护理用品中活性成分的应用,所述个人护理用品例如肥皂、除臭剂、洗发剂、漱口水、牙膏等。个人护理用品中的许多成分易于微生物生长,因此有必要将有效的抑菌物质加入到这些组合物中。抗菌剂可以通过本领域已知的方法加入到个人护理制剂中。因此,抗菌剂可以适宜液体介质中的溶液、乳剂或分散液的形式加入到个人护理制剂中。或者,抗菌剂以非稀释形式或以与固体载体或稀释剂一起加入到个人护理制剂中。抗菌剂可以加入到个人护理制剂的前体中或可在个人护理制剂的过程加入,或者以单独的形式或与其它 制剂成分中的一种预混合。

[0287] VI. 式 I 抗菌化合物的制剂与给药

[0288] 对于作为治疗个体中细菌感染或与其相关的病症或疾病的治疗剂,典型地本发明的抗菌化合物在给药之前制剂。因此,本发明提供了药物制剂,其包括一种或多种式 I 化合物和可药用载体、稀释剂或赋形剂。采用已知的或容易获得的成分根据标准的方法制备本发明的药用制剂。在制备本发明的组合物中,组合物活性成分通常可以与载体混合,或被载体稀释,或被包裹在载体内,其可以是胶囊、小药囊、纸 (paper) 或其它容器的形式。当载体作为一种稀释剂时,其可以是起活性成分的媒介、赋形剂或介质作用的固体、半固体或液体物质。

[0289] 含有根据本发明的抗菌化合物的药物组合物可以通过多种途径给药,给药方式取决于需要局部还是全身性的治疗以及取决于要治疗的部位。给药可以是局部的 (包括眼部给药和粘膜给药,粘膜给药包括阴道和直肠给药)、肺部的如吸入或喷入粉末或烟雾剂,其中包括喷雾器;气管内、鼻内、表皮和透皮、口服或胃肠外给药。胃肠外给药包括静脉内、动脉内、皮下、腹膜内或肌肉注射或输注;或者是颅内,例如鞘内;或者心室内给药。

[0290] 本发明中的抗菌化合物可以单独或联合给药,并且可与可药用载体给药。理想的是,该载体能够增强稳定性和 / 或给药质量。本发明也提供使用适宜载体给药包括一种或多种式 I 化合物的药物组合物,所述载体例如人工膜囊泡 (包括脂质体、非离子表面活性剂囊泡 (niosome) 等)、微粒或微胶囊。这些载体的使用有利于达到抗菌化合物缓释释放的益处。

[0291] 对于治疗感染或疾病的个体给药而言,本发明也预期将包括抗菌化合物的药物组合物制备成口服给药的制剂,如片剂、胶囊等。为了这个目的,化合物可以与常规载体结合,例如碳酸镁、硬脂酸镁、滑石粉、蔗糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、黄芪胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素、低熔点蜡、可可油等。如果需要,也可加入稀释剂、调味剂、增溶剂、润滑剂、悬

浮剂、粘合剂、片剂崩解剂等。抗菌化合物可以与或不与其它载体一起装入胶囊。按照本发明,任何固体或液体组合物中抗菌化合物的比例至少应该满足通过口服给药时,达到治疗个体所需的活性。本发明还预期抗菌化合物的胃肠外注射液,在这种情况下,化合物被制备成含有其它溶质的无菌溶液,其他溶质例如足够的盐或葡萄糖以获得等渗溶液。

[0292] 对于吸入或喷入给药,抗菌化合物可以被制备成水性或部分水性的溶液,然后以气雾剂的形式使用。本发明中的抗菌化合物的水性制剂可以以耳滴或眼滴或眼用溶液的形式使用。本发明还预期抗菌化合物的局部使用。为了这个目的,可以在载体中将其制成撒粉、乳膏或洗剂,用于皮肤受感染的部位。

[0293] 用于口服的组合物可以根据本领域已知的制备药物组合物方法来制备,并且该组合物可以含有一种或多种的甜味剂、调味剂、着色剂、防腐剂或它们的组合,以提供可药用的美观可口的制剂。片剂主要含有抗菌化合物和非毒性的适于制备片剂的可药用赋形剂的混合物,所述可药用赋形剂比如惰性稀释剂,例如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;制粒和崩解剂,如玉米淀粉或海藻酸;粘合剂,如淀粉、白明胶或阿拉伯树胶;以及润滑剂,如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。片剂可以是无包衣的或通过已知的技术包衣以延迟在胃肠道中的崩解和吸收以提供长时间的持续作用。例如,可以使用时间延迟物,如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

[0294] 作为口服使用的制剂可以是硬明胶胶囊,其中抗菌化合物与惰性固体稀释剂混合,所述惰性固体稀释剂例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土,或软胶囊,其中活性成分与水或油性介质混合,如花生油、液体石蜡或橄榄油。

[0295] 水性混悬液主要含有抗菌化合物与适于制备水性混悬液的赋形剂的混合物,例如悬浮剂(例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄芪树胶和阿拉伯树胶);分散剂或湿润剂,例如天然磷脂(如卵磷脂)或脂肪酸与烯基氧化物的缩合物(例如聚氧乙烯硬脂酸酯)或长链脂肪醇与乙烯氧化物的缩合物(例如十七亚乙基氧十六醇(heptadecaethyleneoxycetanol)),或乙烯氧化物同衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合物(例如聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯,或乙烯氧化物同衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合物(例如聚乙烯山梨聚糖单油酸酯)。水性混悬液还可以含有一种或多种的防腐剂,例如乙基、或正-丙基-对-羟基安息香酸盐;一种或多种着色剂;一种或多种调味剂,或一种或多种甜味剂,如蔗糖或糖精或它们的组合。

[0296] 油性混悬液可以通过将抗菌化合物悬浮于植物油或矿物油中制备,所述植物油例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油,所述矿物油例如液体石蜡。油性混悬液可以含有增稠剂,所述增稠剂例如蜂蜡、固体石蜡或十六醇。可以加入如上面列出的甜味剂和调味剂,以提供可口的口服制剂。这些组合物可以通过加入抗氧化剂如抗坏血酸来防腐。

[0297] 适于通过加入水而制备水性混悬液的分散粉剂和颗粒含有抗菌化合物和分散剂或湿润剂、悬浮剂和一种或多种防腐剂。合适的分散剂或湿润剂以及悬浮剂可以是上面所提到的。也可以加入另外的赋形剂,如甜味剂、调味剂和着色剂。

[0298] 本发明的药物组合物也可以为水包油乳剂形式。油相可以是植物油,例如橄榄油或花生油,也可以是矿物油,例如液体石蜡,或它们的混合物。合适的乳化剂可以是天然树胶(例如阿拉伯树胶或黄芪树胶);天然磷脂(例如大豆卵磷脂)和由脂肪酸和己糖醇酐衍生的酯或偏酯(例如山梨聚糖单油酸酯),和偏酯和乙烯氧化物的缩合物(例如聚氧乙

山梨聚糖单油酸酯)。乳剂也可以含有甜味剂和调味剂。

[0299] 可以使用甜味剂来制备糖浆剂和酏剂,例如甘油、丙二醇、山梨醇或蔗糖。这些制剂也可以含有一种或多种润滑剂、防腐剂或调味剂和着色剂,或它们的组合。

[0300] 药物组合物可以为无菌可注射水性或油性混悬液。该混悬液可以根据已知的工艺,使用上述的适宜的分散剂或湿润剂和悬浮剂制备。无菌注射制剂可以是无毒肠胃外可用的稀释剂或溶剂的溶液或混悬液,例如 1,3-丁二醇溶液。可以使用的可接受载体和溶剂可以是水、林格溶液和等渗氯化钠溶液。另外,无菌不挥发油通常作为溶剂或悬浮介质使用。典型地,温和不挥发油可以达到这个目的,所述无挥发油例如合成的单或二甘油酯。另外,发现脂肪酸如油酸可用于制备可注射剂。辅剂如局部麻醉剂、防腐剂和缓冲剂也可以包含在注射剂中。

[0301] 式 I 化合物可以共同或分别以该化合物的直肠栓或阴道栓的形式给药。可以通过将这种化合物与适宜的无刺激赋形剂混合来制备这些组合物,所述赋形剂常温时为固体的而在直肠和阴道内温度时为液体,并因此融化释放化合物。这种物质的例子包括可可油和聚乙二醇。

[0302] 本发明的另一种制剂使用了透皮传送装置(“贴片”)。该透皮贴片用于提供控制本发明抗菌化合物以控释剂量连续和非连续的输注。用于药物制剂传送的贴片的组成和使用在制造工艺中是众所周知的(参见,例如,美国专利 5,023,252;1991 年 1 月 11 日出版)。该片可以制备成连续的、脉冲的或按需传送药物的制剂。

[0303] 将药物组合物直接或间接给予脑部可能是需要或必要的。直接的技术通常包括将药物输送导管置入宿主的脑室系统以通过血脑屏障。用于将生物因子输送到身体的特定解剖部位的置入传输系统的例子,在美国专利 5,011,472 中有描述。

[0304] 给药的抗菌化合物的剂量并不局限于定义的界限,但是通常是有效量。通常,摩尔剂量将与由给药制剂代谢释放的活性自由药物的药理活性自由形式达到所需要的药理和生理效应的量相当。药物组合物主要是以单位剂量的形式制剂,每个剂量含有约 0.05 到 100mg 的抗菌化合物。术语“单位剂量形式”是指物理上离散的单位,其适合作为给予人体和其它动物的给药剂量单位,每个单位含有预定量的抗菌化合物和适宜的药用赋形剂,以达到想要的治疗效果。

[0305] 抗菌化合物的典型每日给药剂量为约 0.01 至约 200mg 每千克体重,单次或分剂量给药。然而,可以理解,实际给予的化合物剂量将由医师根据相关情况决定,所述情况包括治疗的病症、选择的给药途径、实际给予的化合物、患者的年龄、体重和反应,以及患者症状的严重性,因此,上述的给药范围并不以任何形式限制本发明的使用范围。在一些情况下,低于上面提到的下限的剂量水平可能也过量,而对于其他一些病例,可能使用更大剂量,但并不引起任何有害的副反应,例如首先将整体的全天大剂量分成几个小剂量给予。

[0306] VII. 试剂盒

[0307] 本发明还提供了用于治疗感染和疾病的包含药物组合物的治疗试剂盒,所述组合物中含有一种或多种式 I 化合物单独或与一种或多种其它抗菌剂组合。试剂盒中的每种成分将使用单独的容器包装,该容器上有管理医药品或生物制品的生产、使用 and 销售的政府机构指定形式的产品说明,该产品说明反应政府机构对人类或动物给药所进行的生产、使用或销售的批准。

[0308] 当试剂盒中的成分是以一种或多种液体溶液提供时,液体溶液可以是一种水性溶液,例如无菌水性溶液。对于体内使用,抗菌化合物可以制备成可药用的注射制剂。在这种情况下,容器本身可以是吸入器、注射器、吸液管、眼滴管或其它类似的设备,通过这些设备可以将化合物给予动物感染部位如肺部,注射给药,或者与试剂盒中的其它成分混合给药。

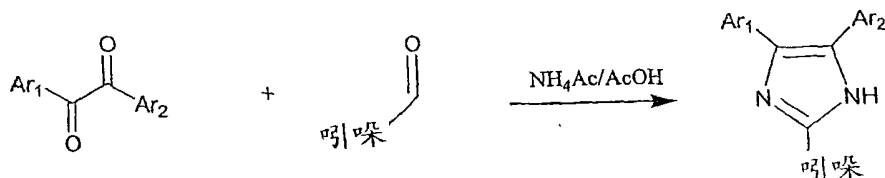
[0309] 试剂盒中的成分也可以以干燥或冷冻的形式提供。当试剂或成分以干燥的形式提供时,通常通过加入适当的溶剂进行重构。可以预想,溶剂也可以通过另外一个容器的方式来提供。不考虑容器类型的数量。本发明的试剂盒也可以含有或直接包装入一种用于帮助注射/给药或放置应用于动物体的最终组合物的工具。该工具可以是吸入器、注射器、吸液管、镊子、标准匙、滴眼瓶或任何一种医疗认可的输送工具。

[0310] 为了更好的理解本文描述的发明,列举下述实施例,可以理解这些例子仅是为了说明的目的。因此它们不应当以任何形式限制本发明的使用范围。

实施例

[0311] 化合物的制备:所有的反应根据下述方案进行:

[0312]

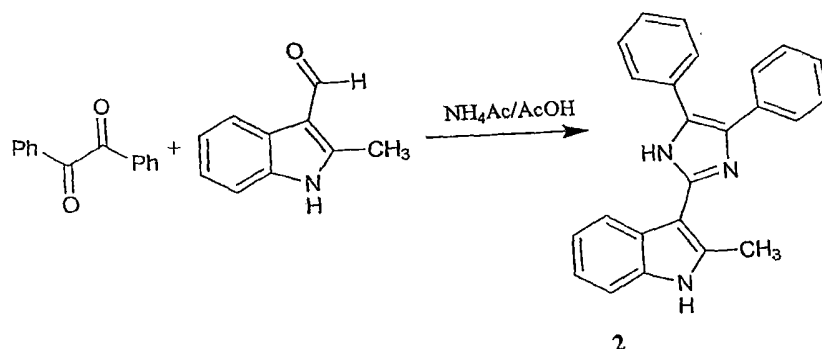


[0313] 在典型的实验步骤中,将1mmol(1当量)的吡唑羧基醛与1.05-1.10mmol(1.05-1.1当量)的联苯酰和20mmol(20当量)的乙酸胺和5ml的乙酸混合。磁力搅拌混合液并加热回流3-5小时。反应过程由TLC监视,直到吡唑被完全消耗。将反应混将反应混合液冷却到室温,并滴加到搅拌的冰水中。然后滤过悬浮固体,并将粗制固体溶解在乙酸乙酯中,使用硫酸钠干燥滤过,真空除去有机溶剂。然后既可以用醇重结晶,或可以用石油醚-乙酸乙酯为洗脱剂进行柱层析分离产物。

[0314] 值得注意的是,产品的TLC在UV下表现出特征性蓝色荧光(波长=254nm),其可以作为另外一种表征特性。使用MEL-TEMP毛细熔点仪测定熔点,熔点未校正。用500MHz Brucker仪器在室温下用合适的氘代溶剂进行¹H-NMR的分析。

[0315] 实施例1:化合物2的制备

[0316]



[0317] ¹H-NMR: δ (DMSO- d_6), 12.10 (s, 1H), 11.30 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.45 (t, 2H), 7.28-7.40 (m, 4H), 7.24 (t, 1H), 7.03-7.14 (m, 2H), 2.70 (s, 3H)。

HRMSm/zC₂₄H₁₉N₃ 理论值 :349. 157898, 实测值 :349. 157897. M. p. = 在 260-264 分解。

[0318] 实施例 2 :化合物 5

[0319] ¹H-NMR(CDCl₃) : δ = 8. 02(d, 2H), 7. 53(d, 1H), 7. 43-7. 52(m, 6H), 7. 41(d, 1H), 7. 21-7. 34(m, 6H), 2. 81(s, 3H), 2. 75(s, 3H). C₂₈H₂₃N₃O₂ 的 EIMS[M⁺]m/z 为 433. M. p. = 224-227.

[0320] 实施例 3 :化合物 11

[0321] ¹H-NMR(CDCl₃) : δ = 7. 70(d, 1H), 7. 41(d, 4H), 7. 32(d, 1H), 7. 09(q, 2H), 6. 77(d, 4H), 2. 95(s, 12H), 2. 67(s, 3H). C₂₈H₂₉N₅ 的 EIMS[M⁺]m/z 为 435, M. p. = 在 236-238 分解。

[0322] 实施例 4 :化合物 13

[0323] ¹H-NMR(CDCl₃) : δ = 7. 47(d, 4H), 7. 44(d, 4H), 7. 30-7. 34(m, 1H), 7. 14-7. 19(m, 3H), 2. 68(bs, 3H), C₂₄H₁₇N₃Br₂ 的 EIMS[M⁺]m/z 为 507. M. p. = 240-245。

[0324] 实施例 5 :化合物 19

[0325] ¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ = 12. 13(s, 1H), 11. 33(s, 1H), 7. 94(d, 2H), 7. 57(d, 2H), 7. 52(bd, 2H), 7. 39(bd, 2H), 7. 35(d, 1H), 7. 05-7. 12(m, 3H), 2. 50(s, 3H). C₂₄H₁₇N₃C₁₂I 为 EIMS[M⁺]m/z 为 418. M. p. = 165-167.

[0326] 实施例 6 :化合物 29

[0327] ¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ = 8. 83(q, 2H), 8. 73(m, 1H), 8. 68(d, 1H), 8. 46(d, 1H), 8. 24(s, 1H), 7. 74(t, 2H), 7. 62(t, 2H), 7. 51-7. 56(m, 1H), 7. 23-7. 27(m, 2H), 2. 71(s, 3H). C₂₃H₁₅N₃ 的 EIMS[M⁺]m/z 为 303. M. p. = 135-137。

[0328] 实施例 7 :化合物 31

[0329] ¹H-NMR(CDCl₃) : δ = 8. 90(bs, 1H), 7. 62(bs, 1H), 7. 48(bd, 4H), 7. 34(m, 4H), 7. 21(m, 1H), 7. 13(m, 2H), 2. 43(bs, 3H). C₂₃H₁₅N₃ClBr 的 EIMS[M⁺]m/z 为 448. M. p. = 在 218-220 分解。

[0330] 实施例 8 :化合物 35

[0331] ¹H-NMR(CDCl₃) : δ = 7. 78(bs, 1H), 7. 59(d, 2H), 7. 54(d, 2H), 7. 35-7. 39(m, 2H), 7. 28-7. 34(m, 2H), 7. 13-7. 18(m, 2H), 7. 01-7. 05(m, 2H), 2. 72(bs, 3H). C₂₄H₁₈N₃F 的 EIMS[M⁺]m/z 367. M. p. = 在 247-250 分解。

[0332] 实施例 9 :化合物 38

[0333] ¹H-NMR(乙同-d₆) : δ = 11. 12(bs, 1H), 10. 46(bs, 1H), 8. 12(d, 1H), 7. 80(bd, 2H), 7. 62(bd, 2H), 7. 38-7. 48(m, 5H), 6. 98-7. 22(m, 12H), 2. 84(bs, 3H). C₃₆H₂₇N₃O₂ 的 EIMS[M⁺]m/z 为 533. M. p. = 在 128-130 分解。

[0334] 实施例 10 :化合物 40

[0335] ¹H-NMR(CDCl₃) : δ = 8. 12(dd, 2H), 7. 60(m, 6H), 7. 24-7. 53(m, 10H), 6. 87(bd, 2H), 6. 61(bd, 2H), 2. 08(s, 3H). M. p. = 在 142 分解。

[0336] 实施例 11 :化合物 42

[0337] ¹H-NMR(CDCl₃) : δ = 9. 39(bs, 1H), 7. 39-7. 50(m, 4H), 7. 28-7. 38(m, 6H), 7. 06(bs, 1H), 6. 94(bs, 2H), 2. 08(bs, 3H). C₂₄H₁₈N₃Br 的 EIMS[M⁺]m/z 为 428. M. p. = 在 155-157 分解

[0338] 实施例 12 :化合物 44

[0339] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) : \delta = 8.78(\text{dd}, 2\text{H}), 8.19(\text{dd}, 1\text{H}), 7.96(\text{bs}, 1\text{H}), 7.80(\text{dd}, 1\text{H}), 7.80(\text{dd}, 1\text{H}), 7.55-7.77(\text{m}, 6\text{H}), 7.16-7.42(\text{m}, 2\text{H}), 2.87(\text{bs}, 3\text{H})$. $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_3$ 的 EIMS $[\text{M}^+]\text{m/z}$ 为 347. M. p. = 在 167 分解。

[0340] 实施例 13 : 化合物 10

[0341] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) : \delta = 10.68(\text{bs}, 1\text{H}), 7.73(\text{bs}, 1\text{H}), 7.22(\text{d}, 4\text{H}), 6.99(\text{bs}, 1\text{H}), 6.92(\text{bd}, 2\text{H}), 6.85(\text{bd}, 2\text{H}), 6.611(\text{d}, 4\text{H}), 3.70(\text{s}, 6\text{H})$. $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{BrO}_2$ 的 EIMS $[\text{M}^+]\text{m/z}$ 为 474. M. p. = 135.

[0342] 实施例 14 : 化合物 26

[0343] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) : \delta = 12.60(\text{s}, 1\text{H}), 11.70(\text{s}, 1\text{H}), 8.60(\text{d}, 1\text{H}), 8.17(\text{s}, 1\text{H}), 7.68(\text{bs}, 1\text{H}), 7.46(\text{d}, 2\text{H}), 7.33(\text{d}, 2\text{H}), 7.25(\text{bs}, 2\text{H}), 7.09(\text{bs}, 1\text{H})$. $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{BrS}_2$ 的 EIMS $[\text{M}^+]\text{m/z}$ 为 426.

[0344] 实施例 15 : 化合物 28

[0345] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) : \delta = 12.60(\text{s}, 1\text{H}), 11.65(\text{s}, 1\text{H}), 8.44-8.64(\text{m}, 3\text{H}), 8.01-8.14(\text{m}, 1\text{H}), 7.22-7.66(\text{m}, 8\text{H})$. $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{BrF}$ 的 EIMS $[\text{M}^+]\text{m/z}$ 为 433. M. p. = 在 343 分解。

[0346] 实施例 16 : 化合物 32

[0347] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) : \delta = 8.12(\text{bs}, 1\text{H}), 7.48(\text{d}, 2\text{H}), 7.46(\text{d}, 2\text{H}), 7.23-7.34(\text{m}, 8\text{H})$. M. p. = 230-232.

[0348] 实施例 17 : 化合物 34

[0349] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) : \delta = 12.63(\text{s}, 1\text{H}), 11.67(\text{s}, 1\text{H}), 8.62(\text{d}, 1\text{H}), 8.21(\text{d}, 2\text{H}), 8.08(\text{d}, 1\text{H}), 7.86(\text{d}, 2\text{H}), 7.39-7.64(\text{m}, 6\text{H}), 7.32(\text{dd}, 1\text{H})$. $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{BrFO}_2$ 的 EIMS $[\text{M}^+]\text{m/z}$ 为 459. M. p. = 在 250-253 分解。

[0350] 实施例 18 : 化合物 36

[0351] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) : \delta = 10.42(\text{bs}, 1\text{H}), 7.86(\text{s}, 1\text{H}), 7.16-7.33(\text{m}, 6\text{H}), 7.04(\text{dd}, 2\text{H}), 6.95(\text{dd}, 2\text{H}), 6.88(\text{t}, 3\text{H})$. $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{BrF}$ 的 EIMS $[\text{M}^+]\text{m/z}$ 为 432. M. p. = 在 83-86 分解。

[0352] 实施例 19 : 化合物 41

[0353] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) : \delta = 8.08(\text{d}, 4\text{H}), 8.07(\text{bs}, 1\text{H}), 7.75(\text{d}, 4\text{H}), 7.28-7.50(\text{m}, 10\text{H}), 7.12(\text{bd}, 2\text{H}), 6.97(\text{bs}, 1\text{H})$. M. p. = 155-158.

[0354] 实施例 20 : 化合物 43

[0355] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) : \delta = 9.75(\text{bs}, 1\text{H}), 7.83(\text{bs}, 1\text{H}), 7.36(\text{m}, 3\text{H}), 7.25-7.29(\text{m}, 5\text{H}), 7.12(\text{m}, 3\text{H}), 7.10(\text{bd}, 1\text{H})$. $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{Br}_2$ 的 EIMS $[\text{M}^+]\text{m/z}$ 为 493. M. p. = 在 230 分解。

[0356] 实施例 21 : 化合物 45

[0357] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) : \delta = 13.30(\text{bs}, 1\text{H}), 11.62(\text{d}, 1\text{H}), 8.87(\text{bd}, 2\text{H}), 8.64(\text{bs}, 1\text{H}), 8.44(\text{bs}, 1\text{H}), 8.29(\text{t}, 1\text{H}), 7.76(\text{t}, 2\text{H}), 7.62(\text{t}, 2\text{H}), 7.52(\text{d}, 1\text{H}), 7.35-7.41(\text{m}, 2\text{H})$. $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{Br}$ 的 EIMS $[\text{M}^+]\text{m/z}$ 为 412.

[0358] 实施例 22 : 化合物 84

[0359] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) : \delta = 8.64(\text{d}, 1\text{H}), 8.17(\text{d}, 1\text{H}), 7.47(\text{d}, 1\text{H}), 7.39(\text{t}, 1\text{H}), 7.33(\text{dd}, 1\text{H}), 7.20-7.31(\text{m}, 2\text{H}), 7.12(\text{bd}, 2\text{H}), 6.97(\text{bd}, 1\text{H}), 6.84(\text{bd}, 1\text{H}), 3.77(\text{s}, 3\text{H}), 3.72(\text{s}, 3\text{H})$, $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{BrO}_2$ 的 EIMS $[\text{M}^+]\text{m/z}$ 为 474. M. p. = 在 250-253 分解。

[0360] 实施例 23 :化合物 37

[0361] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ = 9.92 (bs, 1H), 8.17 (bs, 1H), 7.87 (t, 1H), 7.55 (bs, 1H), 7.21-7.33 (m, 6H), 7.15-7.2 (m, 1H), 7.04-7.07 (m, 2H), 6.90 (t, 2H). $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{F}$ 的 EIMS [M^+] m/z 为 353. M. p. = 51.

[0362] 实施例 24 :化合物 46

[0363] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ = 13.09 (s, 1H), 11.61 (d, 1H), 8.83 (q, 2H), 8.73 (m, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.74 (t, 2H), 7.62 (t, 2H), 7.51-7.56 (m, 1H), 7.23-7.27 (m, 2H). $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{N}_3$ 的 EIMS [M^+] m/z 为 333. M. p. = 135-137.

[0364] 实施例 25 :化合物 83

[0365] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ = 12.40 (s, 1H), 11.80 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.47 (t, 2H), 7.32-7.42 (m, 3H), 7.24 (t, 1H), 3.90 (s, 3H). $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ 的 EIMS [M^+] m/z 为 393. M. p. = 293-295.

[0366] 实施例 26 :化合物 74

[0367] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ = 11.74 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.32-7.57 (m, 6H), 7.17-7.31 (m, 2H), 7.12 (t, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.66 (bd, 1H). $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{FO}_2$ 的 EIMS [M^+] m/z 为 374.

[0368] 实施例 27 :对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 的体外抑制

[0369] CMRSA-1B 是一种流行的多耐药性金黄色葡萄球菌株,它分别占加拿大和安大略省医院内分离出的金黄色葡萄球菌株的 49% 和 70%。CMRSA-1B 在 37°C 下在胰蛋白酶大豆汤 (TSB) 培养基中培养,并在对数生长期进行抑制评价 (0.1 的 OD_{600})。每种候选化合物 10 μl 一式两份置于 96 孔板中,然后加入 90 μl CMRSA-1B 的培养混悬液。将候选化合物以 250 $\mu\text{g/ml}$ 浓度溶解在 50% 的 DMSO 中,并在培养混悬液中稀释至终浓度为在 5% DMSO 中 25 $\mu\text{g/ml}$ 。通过使用 ELISA 读数器测量 600nm 处吸光度来检测细菌的生长。生长抑制的水平通过 OD_{600} 值相对于与含 5% DMSO 的同样的细菌混悬液的对照组读数的百分比来评价。

[0370] A. 最小抑制浓度的测定 (MIC)

[0371] 通过连续大量 (试管) 稀释培养汤法确定三芳基 - 嘧啶衍生物完全抑制微生物生长的最低浓度 (Nat. Committee for Clinical Laboratory Standards. Document M7-A5 2000, 20 ;125)。含有 5×10^5 集落形成单位 (CFU) 的细菌混悬液与每种药物的连续两倍稀释液在 37°C 孵育过夜,肉眼监测生长。三芳基 - 嘧啶衍生物的范围为 12.5-50 $\mu\text{g/ml}$ 。表 1 显示了 2,4,5- 三芳基咪唑衍生物抗 MRSA 的 MIC 值。

[0372] 表 1

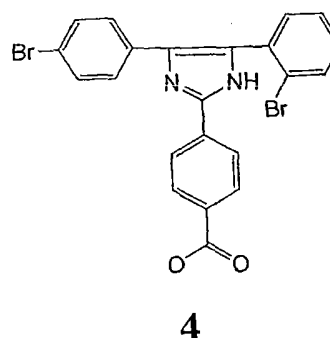
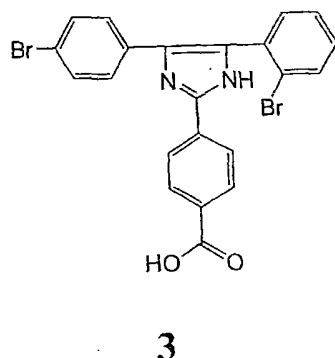
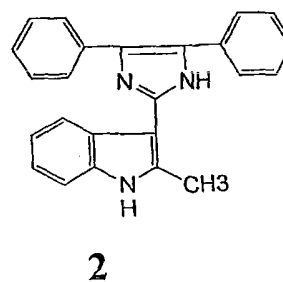
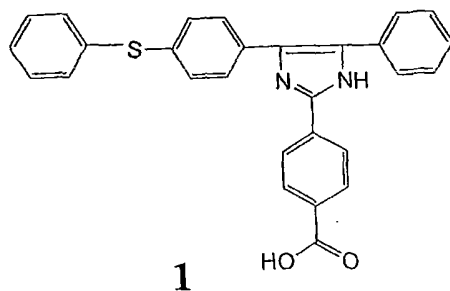
[0373]

浓度 $\mu\text{g/ml}$	化合物 1	化合物 2	化合物 3	化合物 4
0	+	+	+	+
3.12	+	+	+	+
6.25	+	+	+	+
12.50	-	-	+	+
25.00	-	-	-	+
50.00	-	-	-	-
100.00	-	-	-	-

[0374] (+) 阳性可见细菌生长

[0375] (-) 阴性可见细菌生长

[0376]



[0377] B. 对 MRSA 的杀菌效应

[0378] 使用与确定 MIC 相同的化合物浓度和生长条件来确定式 I 化合物对 MRSA 的杀菌效应 (参见上述)。用化合物在 37℃ 孵育液体培养基连续稀释液过夜, 然后置于胰蛋白酶大豆琼脂 (TSA) 板上。在 37℃ 孵育 17 小时后, 通过每毫升培养物生长的克隆数量来计算活菌数, 并表示为克隆形成单位 (CFU)。在相应的 MIC 观察到衍生物 1 和 2 的杀菌效应, 而衍生物 3 和 4 在该浓度表现出抑菌效应 (图 1)。

[0379] 实施例 28: 对耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌 (MRSA) 的体内抑制

[0380] 在使用免疫抑制的小鼠的急性感染模型中体内测试三芳基-咪唑化合物对 MRSA 的抗菌活性。给 5-10 只雌性 8-14 周龄的 CB17-SCID 小鼠组中每只注射 400 μ l 含有 5×10^6 MRSA-1B387 细菌的 5% 粘液素的混悬液。在这些条件下, 细菌感染在不到 48 小时内导致 80-100% 的死亡率。每组接种的小鼠分别在细菌接种后立刻和接种 3 小时后用腹膜内注射 (I. P.) 50mg/kg 的每种化合物来处理。体内试验的结果显示在表 2 中。

[0381] 表 2

[0382]

化合物	实验序号	存活率 (%)
1	1	40
2	1	80
3	2	15
4	3	50
万古霉素	2	100
对照	4	24

[0383] 实施例 29: 体内毒性试验

[0384] 使用化合物 1、2、3 和 4 进行体内急性毒性试验。每天以 200mg/kg 的浓度给予小鼠上述各种化合物。在试验的任一只小鼠中没有观察到疾病的症状和总体重、脏器重量以及外观的改变,说明这些化合物对小鼠没有毒性作用。

[0385] 进一步使用不同的动物物种进行体内 GLP 毒性研究。

[0386] 实施例 30 :体外抑菌活性

[0387] 使用标准的微量稀释方法 (NCCLS, 2000 ;Document M7-A5) 来确定对下述微生物的最小抑制浓度 (MIC), 所述微生物包括金黄色葡萄球菌, 耐甲氧西林菌株 (MRSA) ; 1A-218、1A-318、1B-374、1B-315、1B-185、1B387 (Simor 等 1999Can Commun Dis Rep ;25 : 105-108) 和甲氧西林敏感菌株 (MSSA) ;ATCC-6538 和 ATCC-29213。也确定了某些化合物对其它革兰氏阳性细菌的 MIC :屎肠球菌 (ATCC 51559)、粪肠球菌 (ATCC-51299、ATCC-29212) 和真皮葡萄球菌 (ATCC-35983)。

[0388] Mueller-Hinton 肉汤 (MHB) 是用于普通分离的、生长迅速的好氧微生物易感性试验推荐选择的培养基,所述微生物例如本研究中所包含的革兰氏阳性细菌。按生产制造推荐,首先从脱水基质配制标准的 MHB,然后配制“阳离子调节的 Mueller-Hinton 肉汤”(Ca-MHB)。肉汤在 121℃ 高压消毒 20 分钟后,冷却至 25℃ 或更低,然后在无菌条件下加入 Ca^{++} 和 Mg^{++} (20mg of Ca^{++} /L 和 10mg of Mg^{++} /L)。

[0389] 将不同细菌培养物的新鲜琼脂平板的单一克隆在 3ml 的胰蛋白酶大豆汤 (TSB) 中,在 37℃,在 250RPM 振动下传代培养过夜。孵育 18-20 小时后,测定每个培养基 $\lambda = 600\text{nm}$ (OD_{600}) 的吸光度,并调整到最终的 $\text{OD}_{600} = 0.1$ ($4.2 \times 10^7 \text{cfu/ml}$)。然后将细菌混悬液 1 : 200 稀释到用于体外易感性试验的无菌 Ca-MHB 中,微孔板的每个孔内大约含有 $2 \times 10^5 \text{cfu/ml}$ 。

[0390] 分别制备 1, 280 $\mu\text{g/ml}$ 、640 $\mu\text{g/ml}$ 或 320 $\mu\text{g/ml}$ 的 50% 浓度的 DMSO (二甲基亚砷) 不同测试化合物的储存溶液。然后在 50% DMSO 中制备连续二倍稀释液 (工作浓度为 100 μl 培养混悬液中储存液浓度的 1/10)。将装满的微孔平板密封入塑料袋中,然后放入有氧培养箱中在 35℃,在 250RPM 振动下孵育 24 小时。MIC 值确定为由肉眼观察到可见细菌生长完全抑制时的最低浓度,并通过测量光密度 (OD_{600}) 进一步证实。表 3 显示了以 $\mu\text{g/ml}$ 表示的不同化合物的 MIC 值,除非另有指示,显示的该 MIC 值是抗所有测试的 8 种金黄色葡萄球菌菌株的值。表 4 显示了选择作为例子的 3 种化合物抗其它革兰氏阳性细菌的 MIC 值,所述细菌包括两个耐一线抗菌药万古霉素的菌株。

[0391] 表 3

[0392]

化合物	MIC ($\mu\text{g/ml}$)
1	8-16
5	> 128
7	4-16
9	8
11	8
13	2-4
15	> 128
17	16^1
19	4

21	8-16
23	4-8
25	32-64
27	32-64
29	> 128
31	4
33	4-8
35	8
38	> 128
40	> 128
42	4
44	8
6	4
8	2
10	4

[0393]

化合物	MIC(μ g/ml)
20	2-4
26	2
28	2 ²
32	8
34	> 128
36	2
39	> 128
41	> 128
43	4
45	0.5
48	4-8
50	> 64
51	16
52	> 64
53	1
54	2-4
55	2
56	1
37	> 128
46	4
49	4
400	> 128
57	16
58	4
59	32
60	64
61	8
62	2
63	2

[0394]

化合物	MIC(μ g/ml)
64	4
65	16
66	2
67	16
68	32
69	16
70	8
71	8
72	0.5-2
73	> 128
74	> 128
75	32
47	> 128
76	> 128
77	> 128
84	2

[0395] ¹MIC 针对菌株 IA-318 > 128；

[0396] ²MIC 针对菌株 IB-315 是 4。

[0397] 表 4

[0398]

菌株	化合物			
	2	13	19	万古霉素
粪肠球菌 (ATCC-51559)	16	32	8	>128
粪肠球菌 (ATCC-51299)	16	32	8	32
粪肠球菌 (ATCC-29212)	16	n.d.	8	4
表皮葡萄球菌 (ATCC-35983)	16	n.d.	4	2

[0399] n. d. 未测定的

[0400] 实施例 31：体内抗菌活性

[0401] 对于体内研究，用含 $3-8 \times 10^7$ CFU MRSA 1B-387 的 400 μ l 的 5% 粘液素对 5-10 雌性 ICR 小鼠（6-7 周）中每只腹腔接种。分别在细菌接种后立刻和接种 3 小时后施予浓度为 50 或 100mg/kg 的测试化合物。在试验的整个过程中，每天施予所选剂量的化合物两次。通过比较试验组和对照组的死亡率来评价治疗效果（表 5）。

[0402] 表 5

[0403]

化合物	攻击 MRSA (cfu/ml/途径)	处理方案	存活率	
			# 小鼠	%
10	3.0×10^7 /I.P	100 mg/Kg/d	5/5	100
32	3.0×10^7 /I.P	100 mg/Kg/d	2/5	40
34	3.0×10^7 /I.P	100 mg/Kg/d	5/5	100
36	3.0×10^7 /I.P	100 mg/Kg/d	4/5	80
43	3.0×10^7 /I.P	100 mg/Kg/d	4/5	80
对照	3.0×10^7 /I.P	-----	2/5	40
5	6.8×10^7 /I.P	100 mg/Kg/d	1/5	20
11	6.8×10^7 /I.P	100 mg/Kg/d	0/5	0
13	6.8×10^7 /I.P	100 mg/Kg/d	1/5	20
44	6.8×10^7 /I.P	100 mg/Kg/d	3/5	60
8	6.8×10^7 /I.P	100 mg/Kg/d	1/5	20
46	6.8×10^7 /I.P	100 mg/Kg/d	2/5	40
83	6.8×10^7 /I.P	100 mg/Kg/d	1/5	20
对照	6.8×10^7 /I.P	-----	0/5	0
45	8.0×10^7 /I.P	200mg/Kg/d	4/10	40
45	8.0×10^7 /I.P	100 mg/Kg/d	1/10	20

[0404]

化合物	攻击 MRSA (cfu/ml/途径)	处理方案	存活率	
			# 小鼠	%
对照	8.0×10^7 /I.P	-----	0/10	0
29	7.6×10^7 /I.P	100 mg/Kg/d	1/5	20
33	7.6×10^7 /I.P	100 mg/Kg/d	0/5	0
35	7.6×10^7 /I.P	100 mg/Kg/d	2/50	40
42	7.6×10^7 /I.P	100 mg/Kg/d	0/5	0
6	7.6×10^7 /I.P	100 mg/Kg/d	2/5	40
对照	7.6×10^7 /I.P	-----	0/5	0

[0405] 实施例 32:体外抗真菌活性

[0406] 使用微量稀释方法来确定不同测试化合物在 $25 \mu\text{g/ml}$ 时对白色念珠菌 (ATCC

24433) 的抗真菌活性。RPMI-1640 肉汤是进行白色念珠菌易感性测试的推荐选择培养基 (NCCLS, 2002 ; Document M27-A2), 并且用于本研究。将肉汤缓冲至 pH 7.0, 然后使用 250ml 真空驱动的一次性 0.45 μm 过滤系统灭菌。

[0407] 将白色念珠菌从 -80°C 的储存液中接种到沙氏葡萄糖琼脂上, 并在 37°C 孵育 24-48 小时。通过从 24-48 小时的培养物上挑取 5 个直径大于 1mm 的克隆而制备真菌接种物。然后将克隆悬浮于 1 : 50 稀释的无菌生理盐水 (8.5g/L NaCl ; 0.85% 盐水) 中, 再进一步用培养基 1 : 20 稀释, 获得二倍的接种物 ($1-5 \times 10^3 \text{cfu/ml}$)。为了测定 MIC, 置于微孔板中的等分的该混悬液用待测化合物的连续稀释液 1 : 1 稀释 (最终的接种量为 $0.5-2.5 \times 10^3 \text{cfu/ml}$)。然后将微孔板密封入塑料袋中, 放入有氧培养箱中, 在 35°C 孵育 24 小时, 并以 250RPM 振动。

[0408] 肉眼评定微孔板中白色念珠菌的可见生长抑制, 并通过 OD_{600} 读数进一步确定。表 6 显示了某些衍生物在 25 $\mu\text{g/ml}$ 单一浓度时对白色念珠菌 (ATCC 24433) 的抗真菌作用。其中也包含了具有显著活性的化合物的 MIC 值。

[0409] 表 6

[0410]

化合物 (25 $\mu\text{g/ml}$)	24 小时后抑制 (%)	48 小时后抑制 (%)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)
5	0	0	
11	27	28	
13	0	0	
29	0	0	
33	0	0	
35	100	73	
42	77	43	
44	0	0	
6	0	0	
8	100	100	8
10	0	0	
32	93	100	8
34	0	0	
36	86	97	16
43	87	59	8
46	33	0	
83	0	0	

[0411] 显然, 如此描述的本发明的实施方案可以多种方式改变而不应认为这样的变化是背离本发明的精神和范围的, 对本领域技术人员来说所有显而易见的变化都应解释为包括在下述权利要求的范围内。

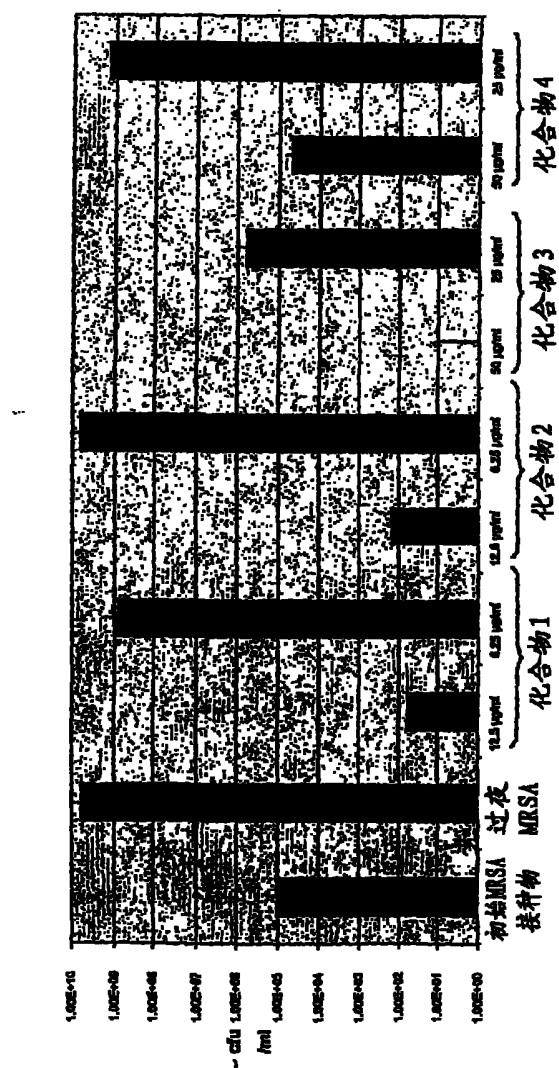


图 1