



(10) 授权公告号 CN 114728902 B

(45) 授权公告日 2024. 09. 13

(21) 申请号 202080080912.8

(22) 申请日 2020.11.19

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114728902 A

(43) 申请公布日 2022.07.08

(30) 优先权数据
1916915.0 2019.11.20 GB

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2022.05.20

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/GB2020/052961 2020.11.19

(87) PCT国际申请的公布数据
W02021/099793 EN 2021.05.27

(73) 专利权人 英菲克斯治疗有限公司
地址 英国柴郡麦克斯菲尔德

(72) 发明人 安德鲁·威尔金森 伊恩·库珀
大卫·奥尔 乔纳森·芬莱森

亚当·邦特
皮娅·阿佩尔克维斯特
汉斯·沃尔伯格
弗雷德里克·旺塞尔
詹姆斯·柯卡姆

(74) 专利代理机构 北京品源专利代理有限公司
11332

专利代理师 刘明海 胡彬

(51) Int.Cl.
C07D 207/48 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 112449638 A, 2021.03.05

审查员 郭美超

权利要求书18页 说明书120页

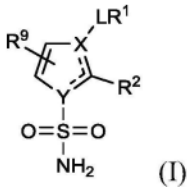
(54) 发明名称

作为金属-β-内酰胺酶抑制剂的1-氨基磺
酰基-2-羧基吡咯衍生物

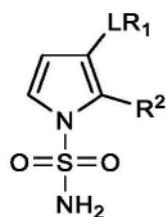
(57) 摘要

本发明涉及式(I)的化合物和使用该化合物的
治疗方法。本发明的化合物可以与抗菌剂联合
使用以治疗细菌感染。更具体地,式(I)的化合物
可以与一类称为碳青霉烯的抗菌剂组合使用。本
发明的新型化合物是酶抑制剂,更特别是金

属-β-内酰胺酶抑制剂。



1. 式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐:

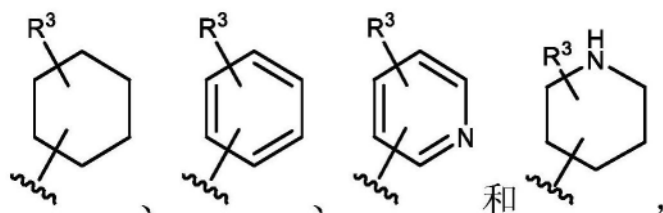


(I)

其中

L是选自键或 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 或 $-\text{OCH}_2$ 的连接基团;

R^1 选自

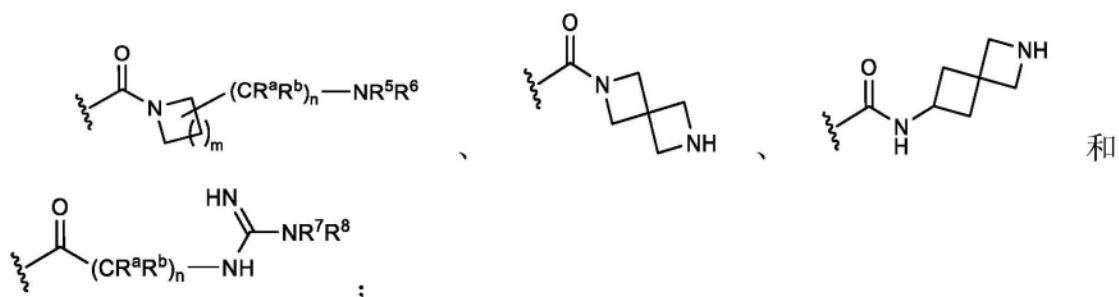


其中 R^1 可以进一步被0或1个选自卤

素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基的基团取代;

R^2 是 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{OM}$;其中M是第1族的阳离子;

R^3 选自包括以下的组: $-\text{CONR}^4(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{CONR}^4(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{OSO}_2\text{OR}^5$ 、 $-\text{CONR}^4(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{CN}$ 、 $-\text{CONR}^4(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CONR}^4(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{C}(=\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^4\text{CO}(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^4\text{CO}(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{OSO}_2\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^4\text{CO}(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^4\text{CO}(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NR}^4\text{CO}(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{C}(=\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^4(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^4(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{OSO}_2\text{OR}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^4(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^4(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^4(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{C}(=\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、



R^4 每次出现时选自H和 C_{1-6} 烷基;

R^5 和 R^6 各自独立地是H或 C_{1-6} 烷基;

其中,当 R^4 、 R^5 和 R^6 各自存在时, R^4 、 R^5 或 R^6 中的至少一个是 C_{1-6} 烷基;

R^7 选自H或 C_{1-4} 烷基;

R^8 是甲基或乙基;

R^a 和 R^b 在每次出现时各自独立地选自:H、卤素、 $-\text{NH}_2$ 和 C_{1-4} 烷基;

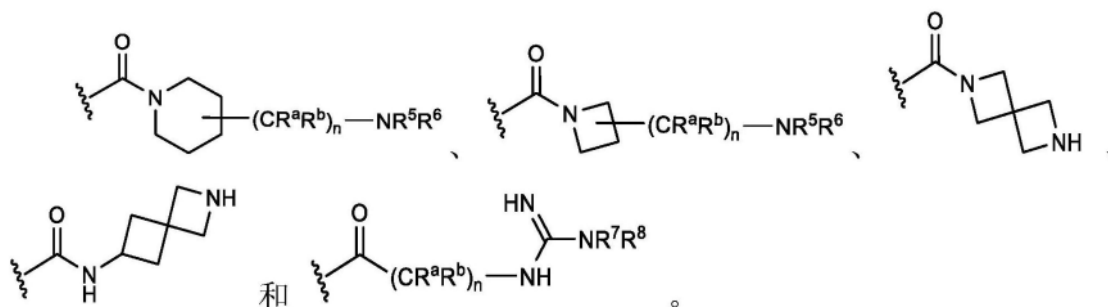
a、b、d、f和g独立地选为0至3的整数;

m是选自1、2或3的整数;并且

n是选自1、2、3、4或5的整数。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其中 R^3 选自包括以下的组: $-\text{CONR}^4(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{CONR}^4(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{OSO}_2\text{OR}^5$ 、 $-\text{CONR}^4(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{CN}$ 、 $-\text{CONR}^4(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CONR}^4(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{C}(=\text{O})$

NR⁷R⁸、



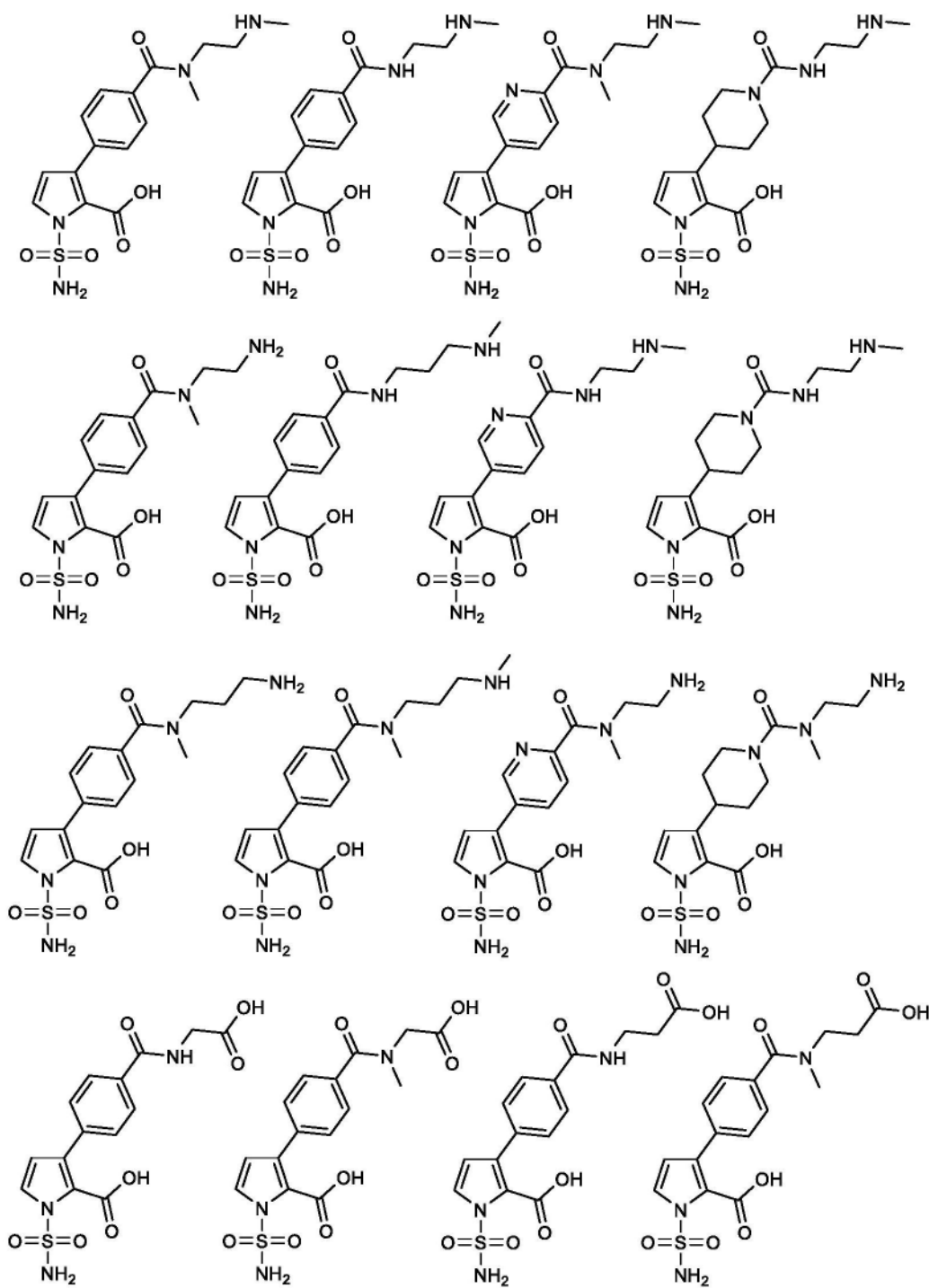
3. 根据权利要求1所述的化合物,其中R³选自: -CONH(CH₂)₂NHMe、-CON(Me)(CH₂)₂NHMe、-CONH(CH₂)₃NHMe、-CON(Me)(CH₂)₂NHMe、-CONH(CH₂)₃OSO₂OH、-CON(Me)(CH₂)₃OSO₂OH、-CONH(CH₂)₃OSO₂OMe、-CON(Me)(CH₂)₃OSO₂OMe、-CONHCH₂CN、-CONH(CH₂)₂CN、-CON(Me)CH₂CN、-CON(Me)(CH₂)₂CN、-CONH(CH₂)₂C(=O)OH、-CON(Me)(CH₂)₂C(=O)OH、-CONHCH₂C(=O)OH、-CON(Me)CH₂C(=O)OH、-CONHCH₂C(=O)NH₂、-CONMeCH₂C(=O)NH₂、-CONHCH₂C(=O)NHMe、-CONMeCH₂C(=O)NHMe、-CONH(CH₂)₂C(=O)NH₂、-CONMe(CH₂)₂C(=O)NH₂、-CONH(CH₂)₂C(=O)NHMe、-CONMe(CH₂)₂C(=O)NHMe。

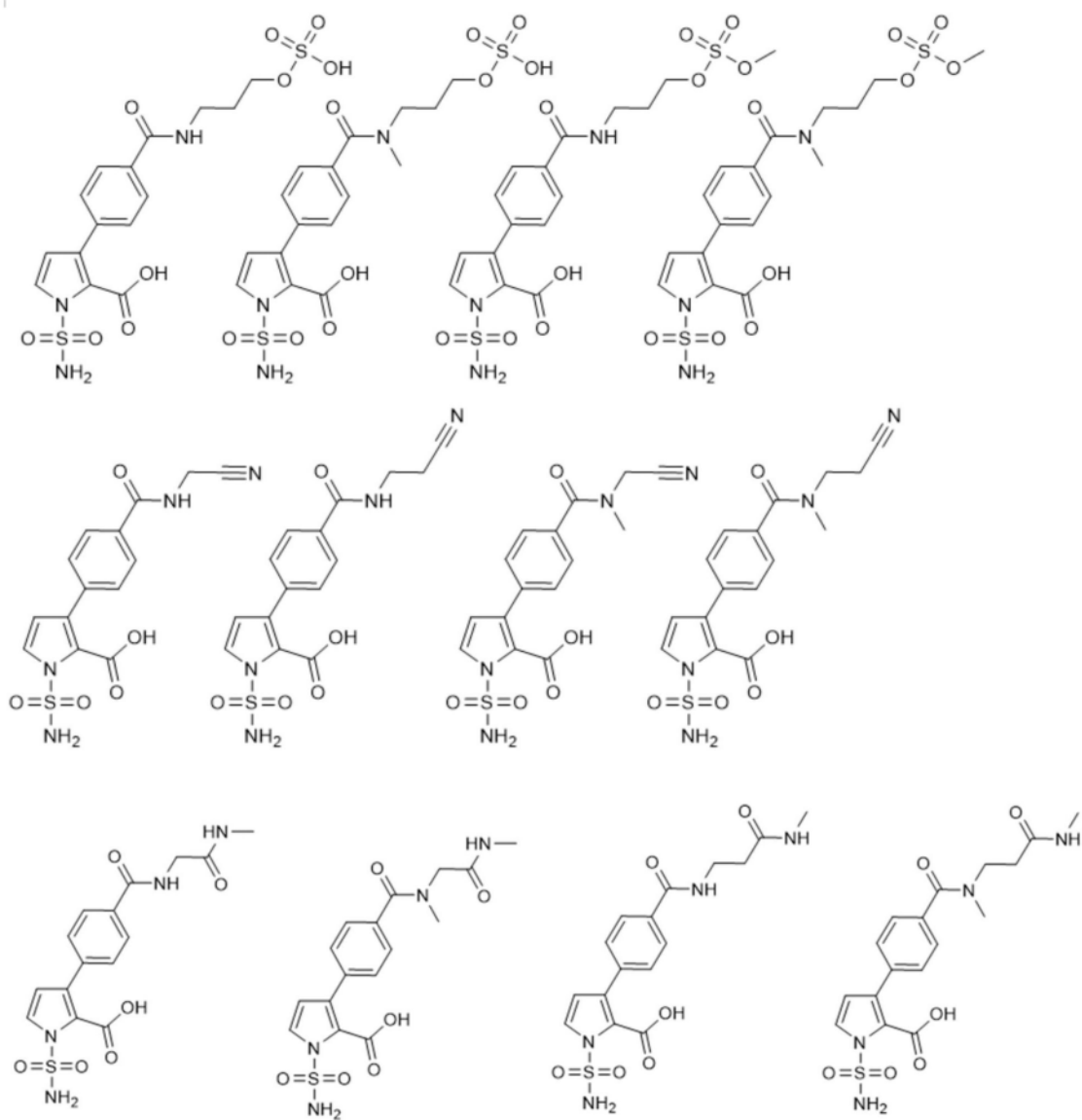
4. 根据权利要求3所述的化合物,其中R⁴在每次出现时独立地选自H和Me。

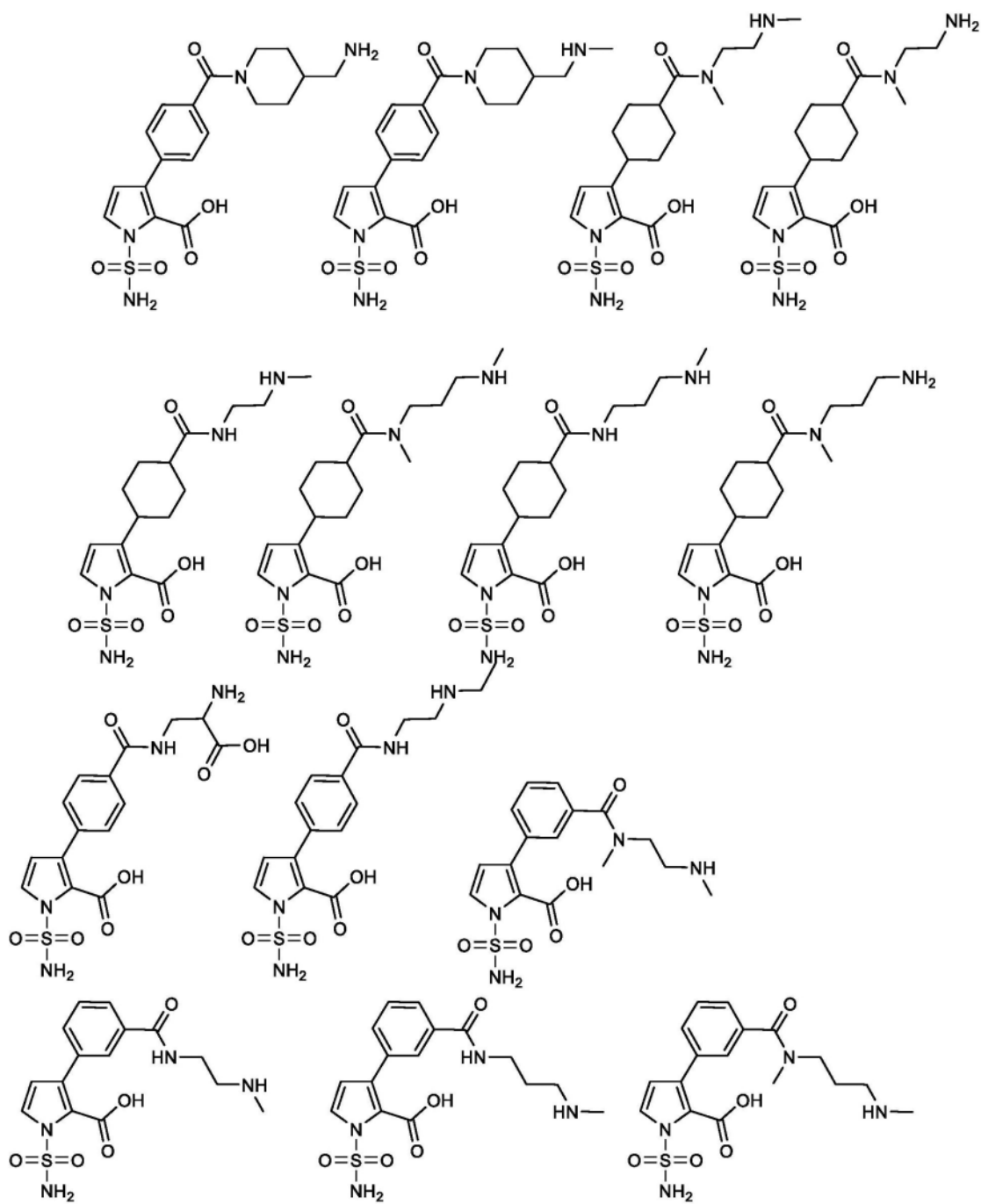
5. 根据权利要求4所述的化合物,其中R⁵和R⁶各自独立地选自包括以下的组:H、Me、Et、ⁿPr、ⁱPr和ⁿBu。

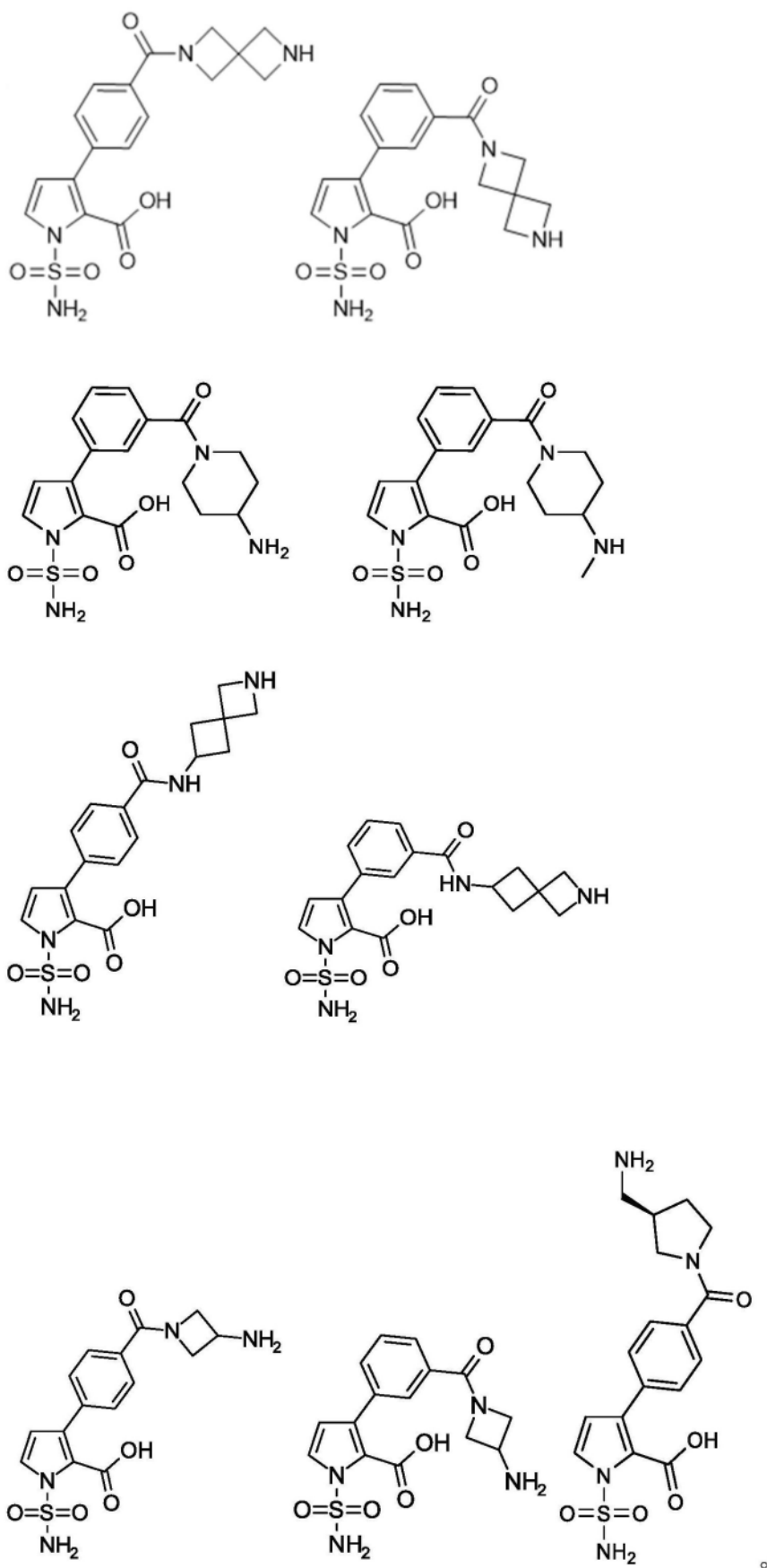
6. 根据权利要求5所述的化合物,其中R⁵和R⁶各自独立地为H或Me。

7. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物选自:

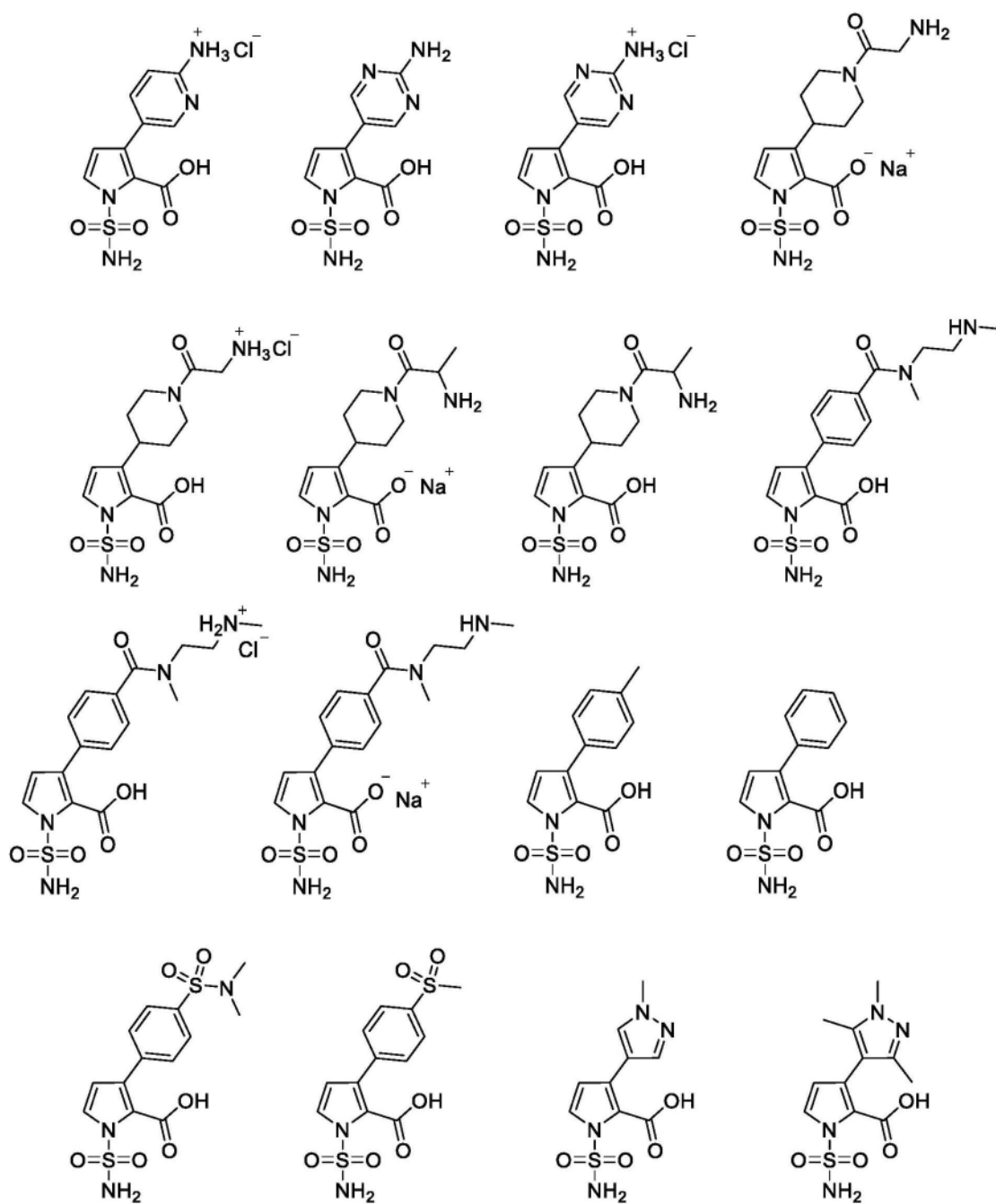


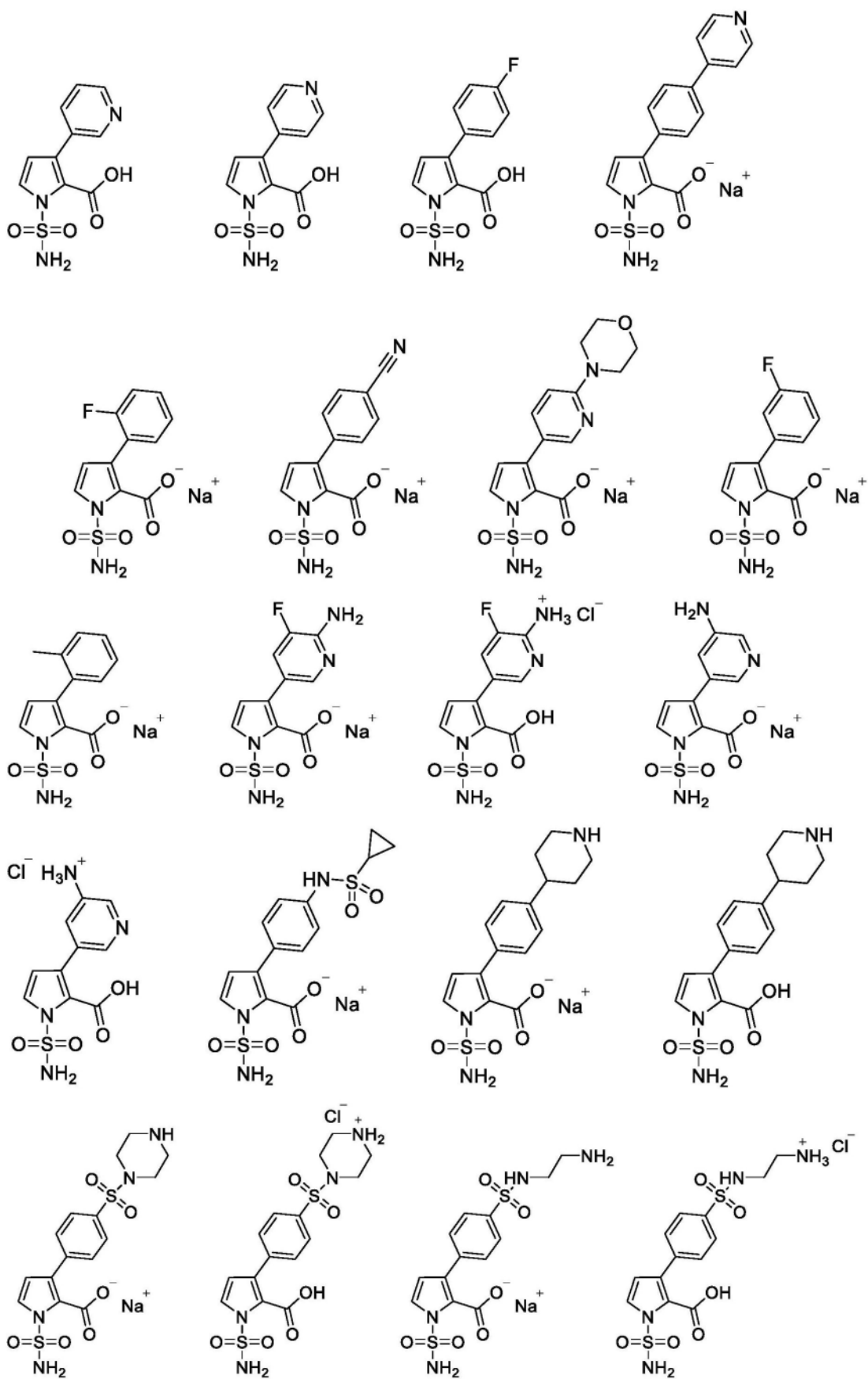


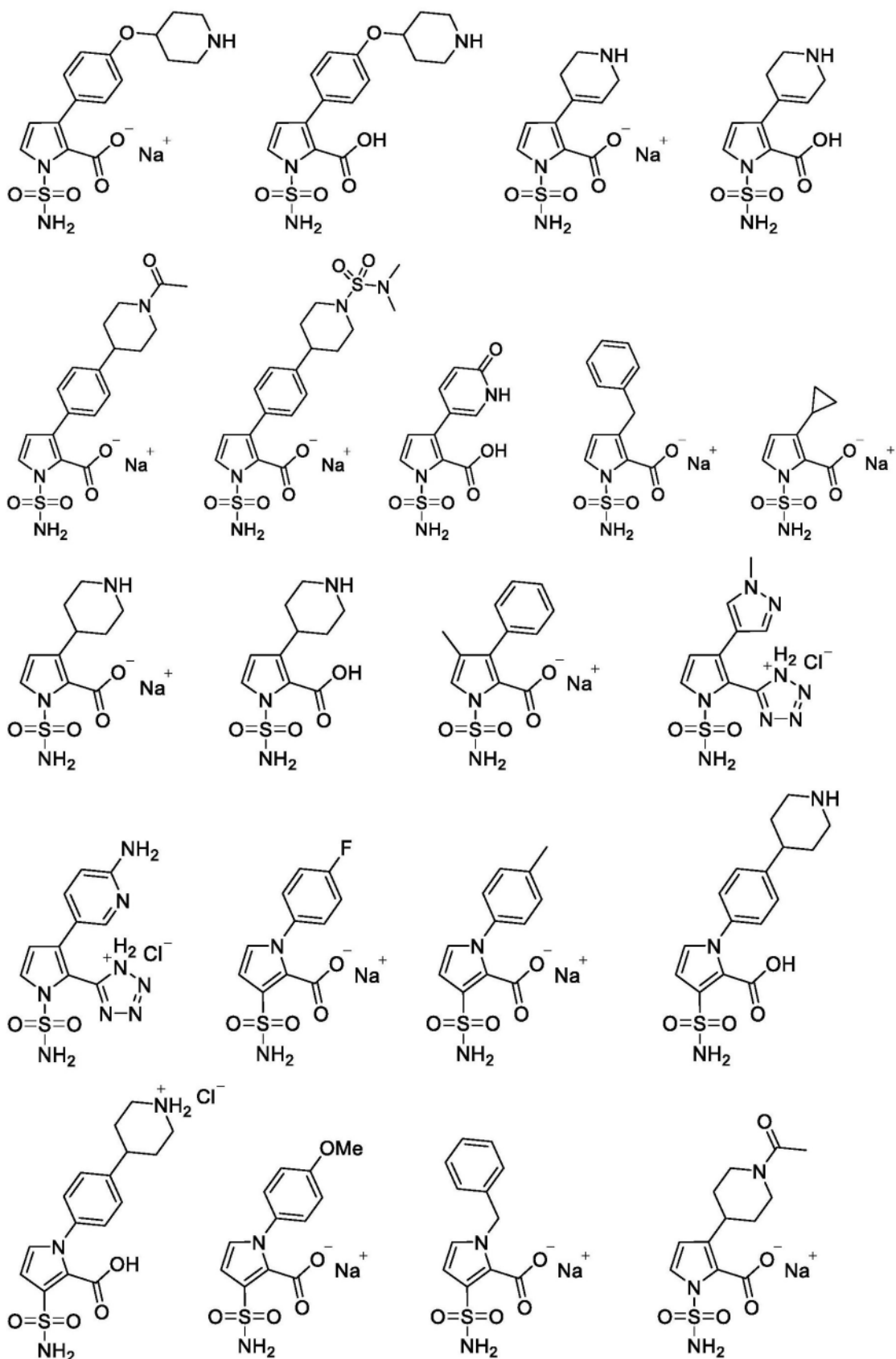


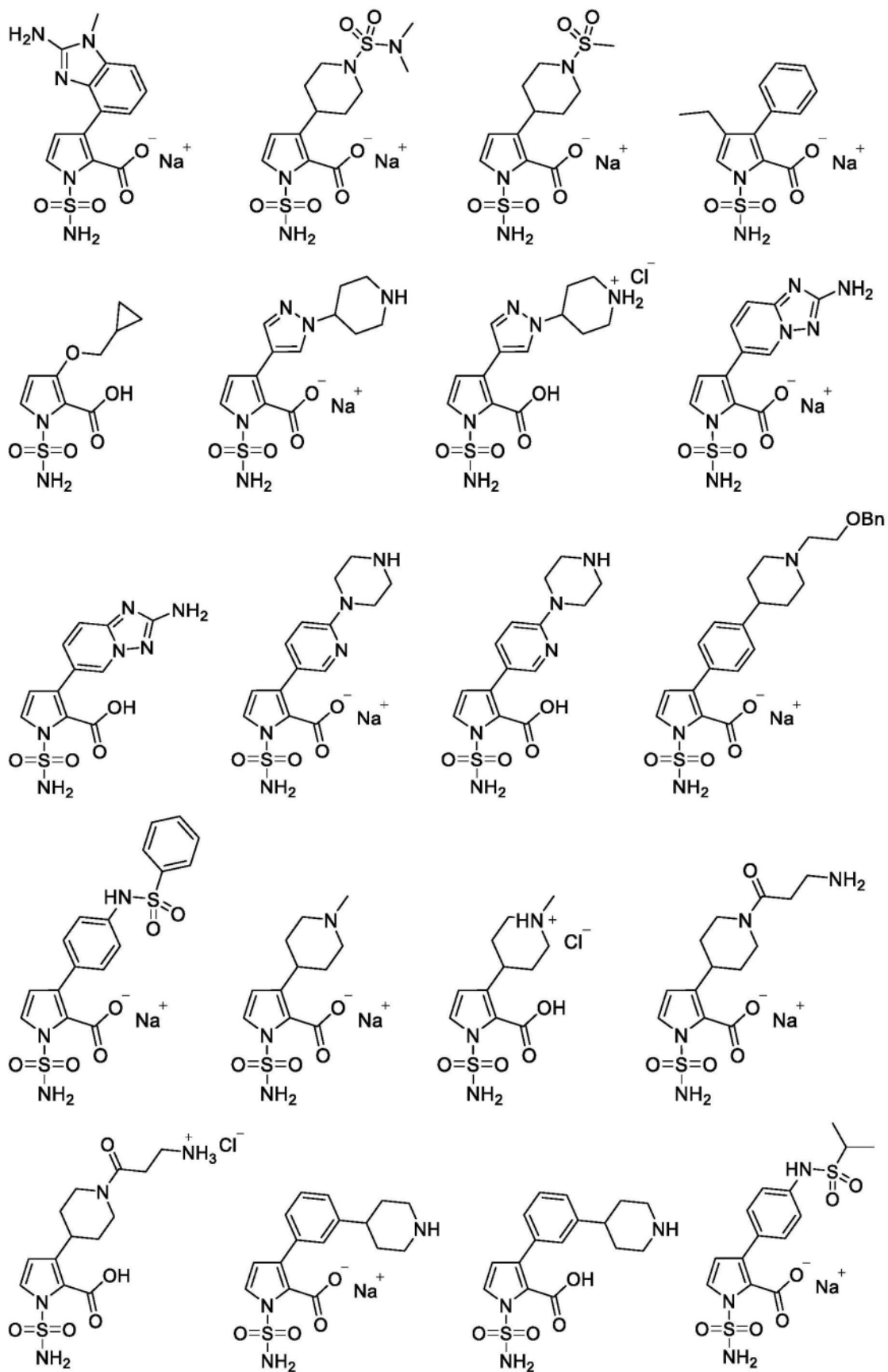


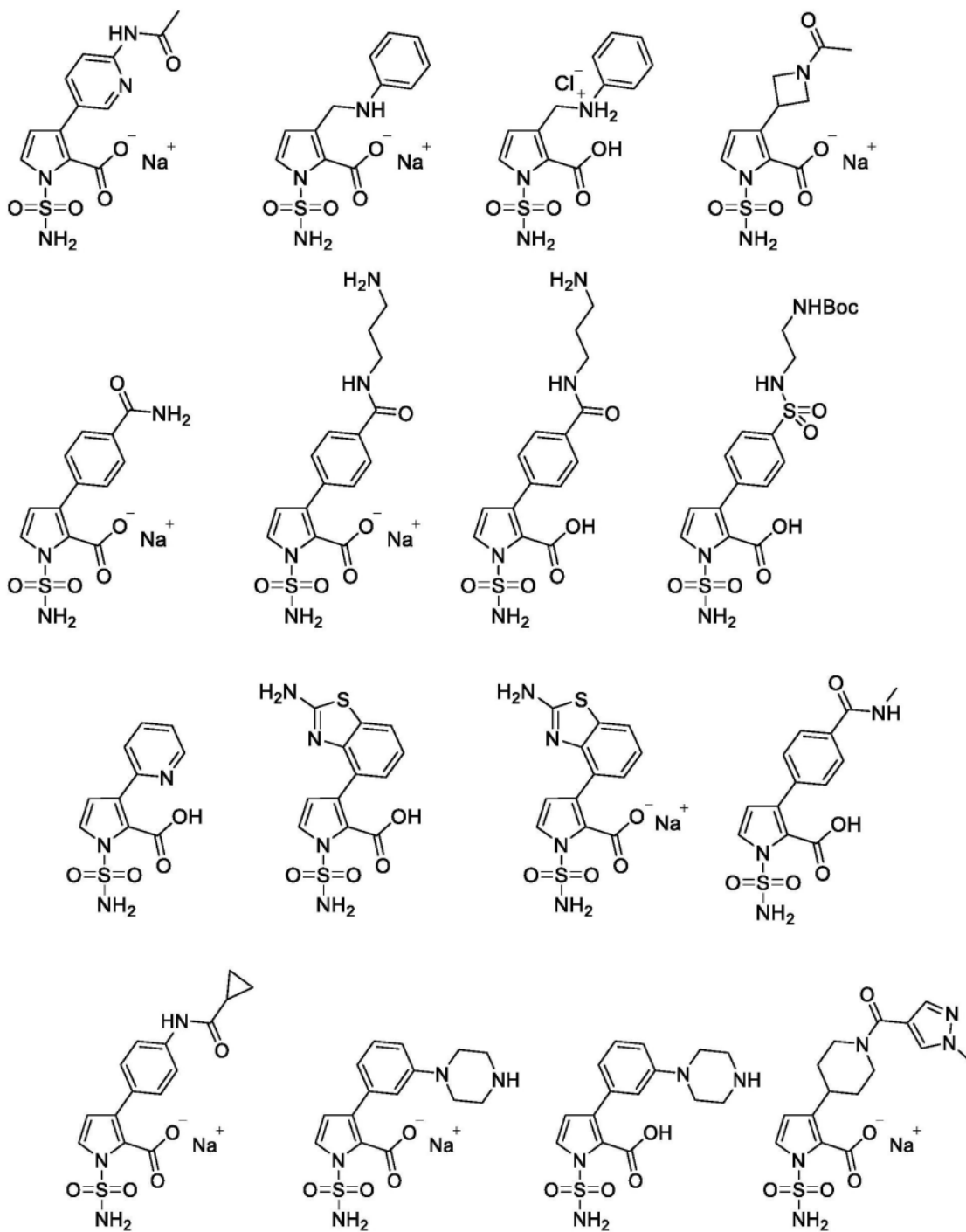
8. 化合物, 其选自:

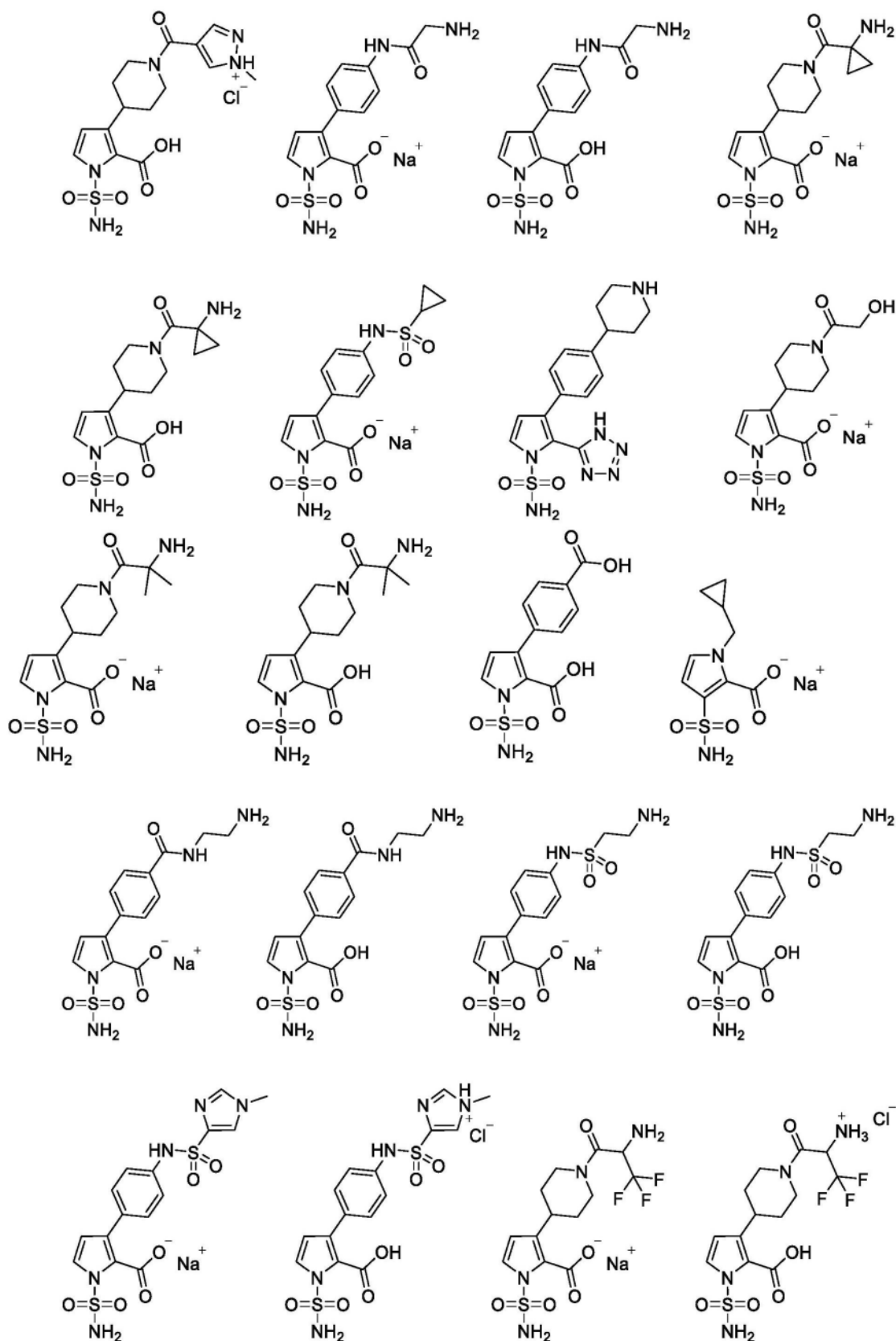


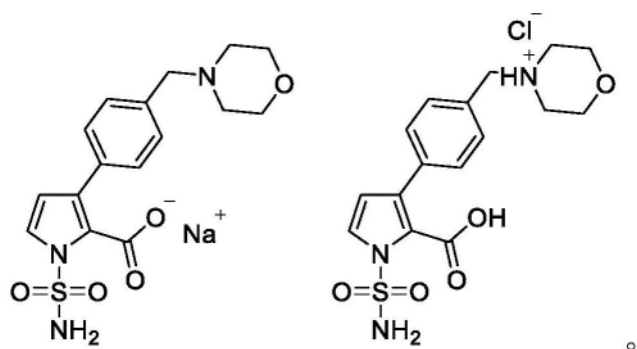




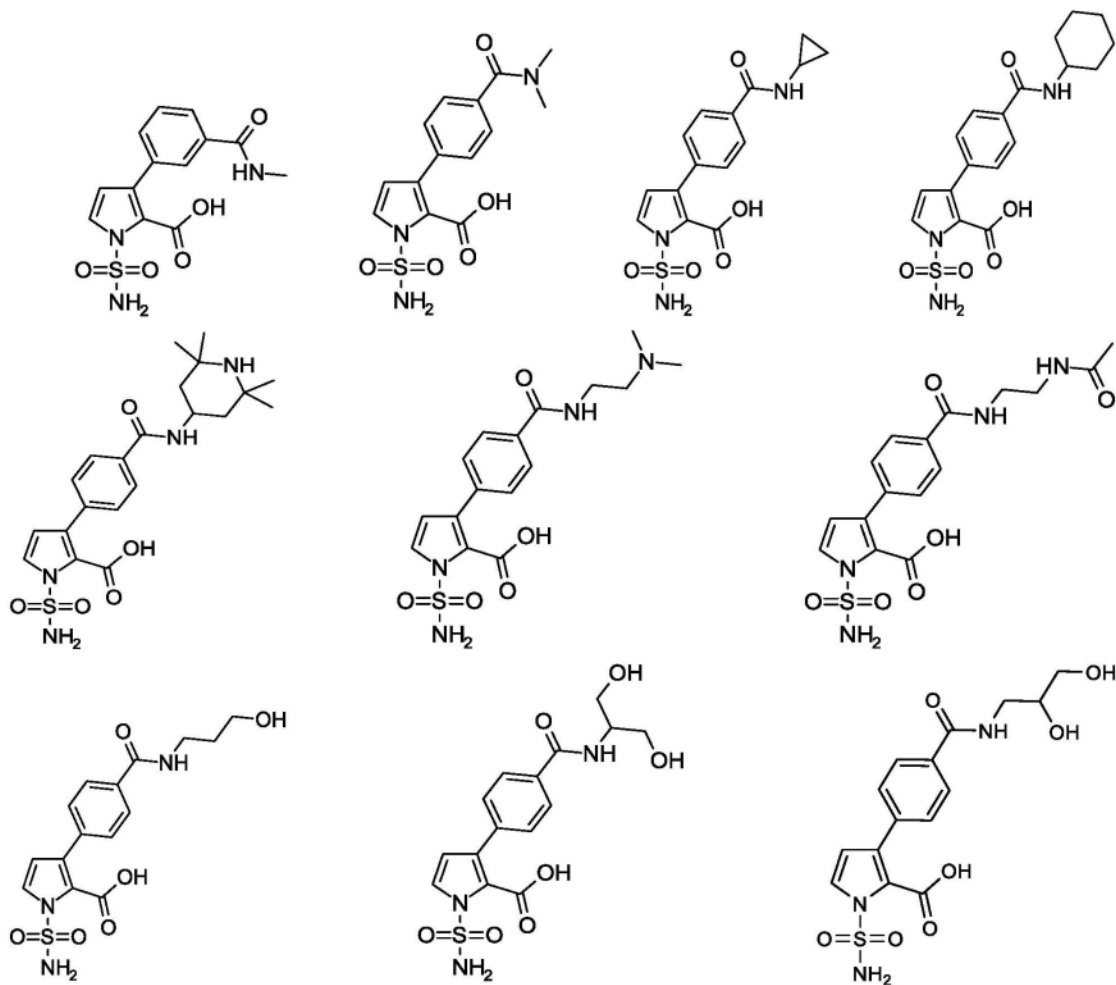


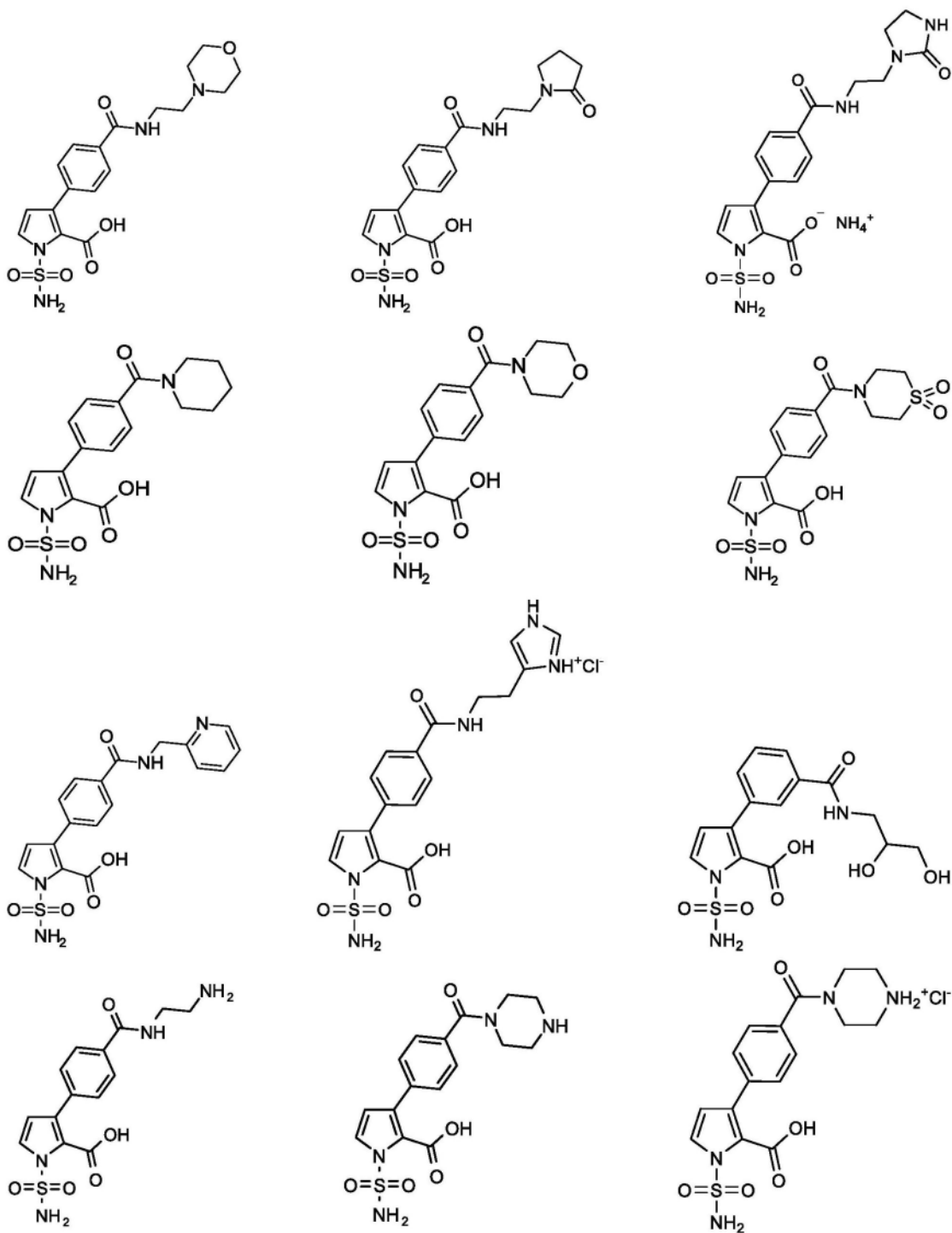


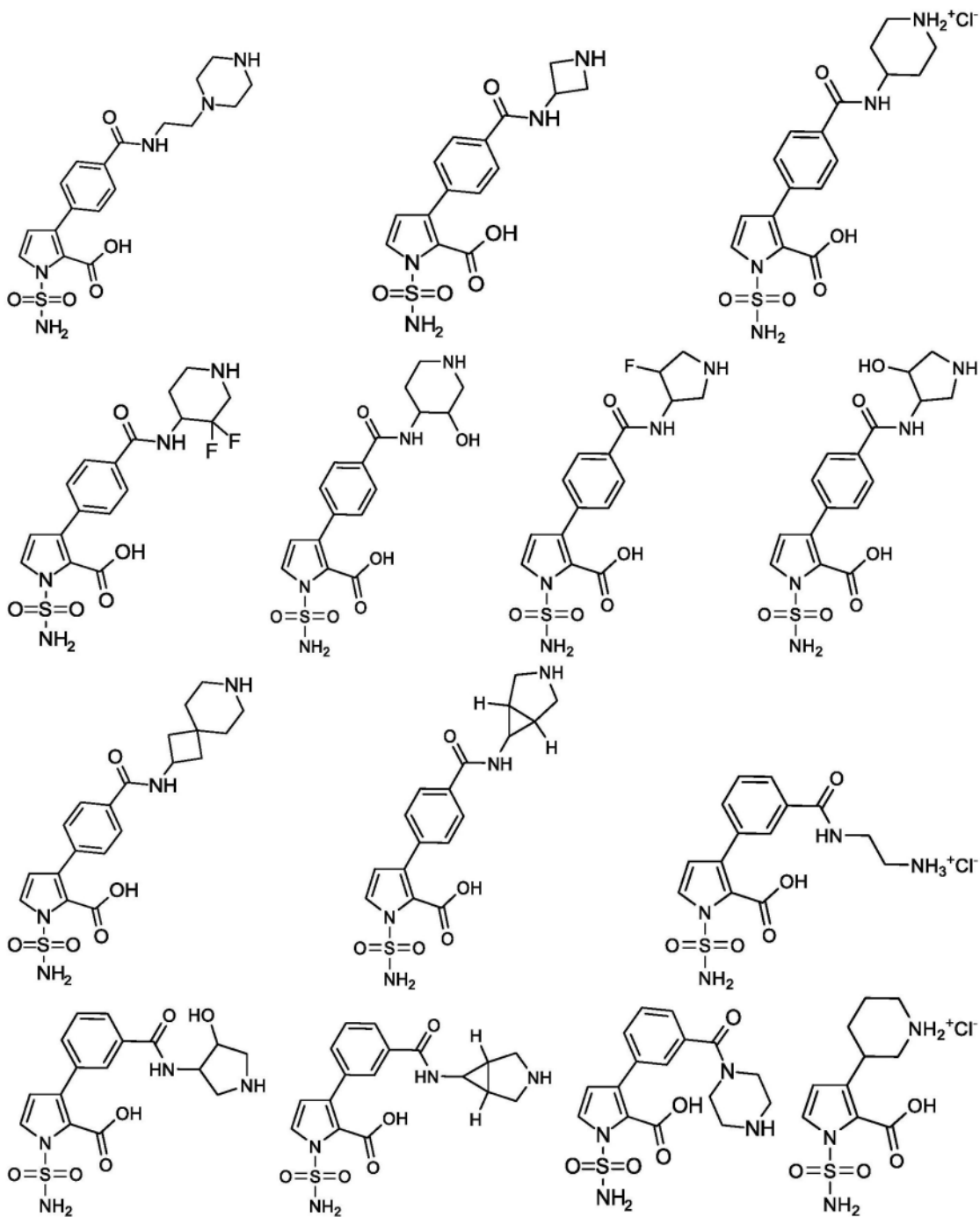


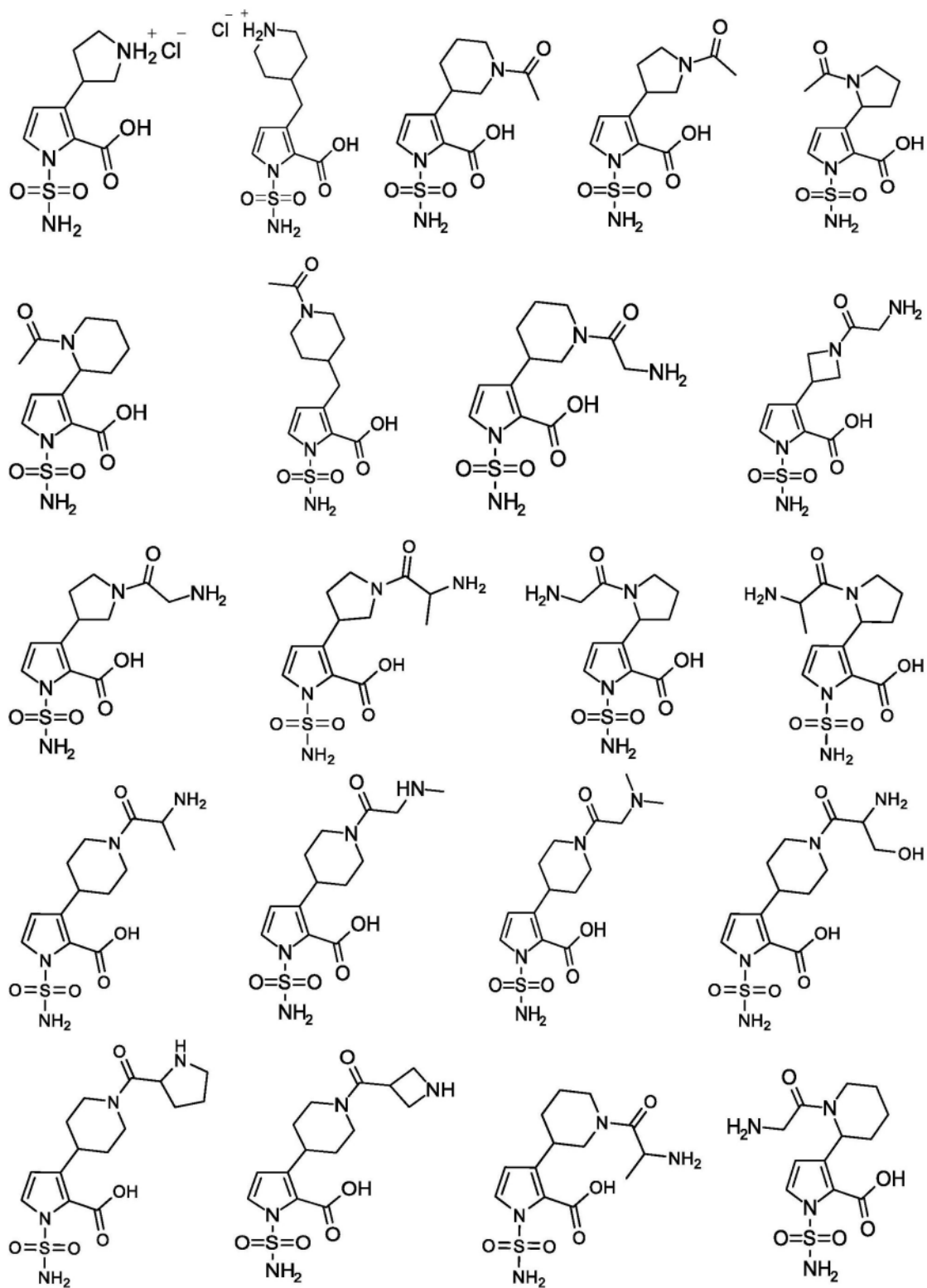


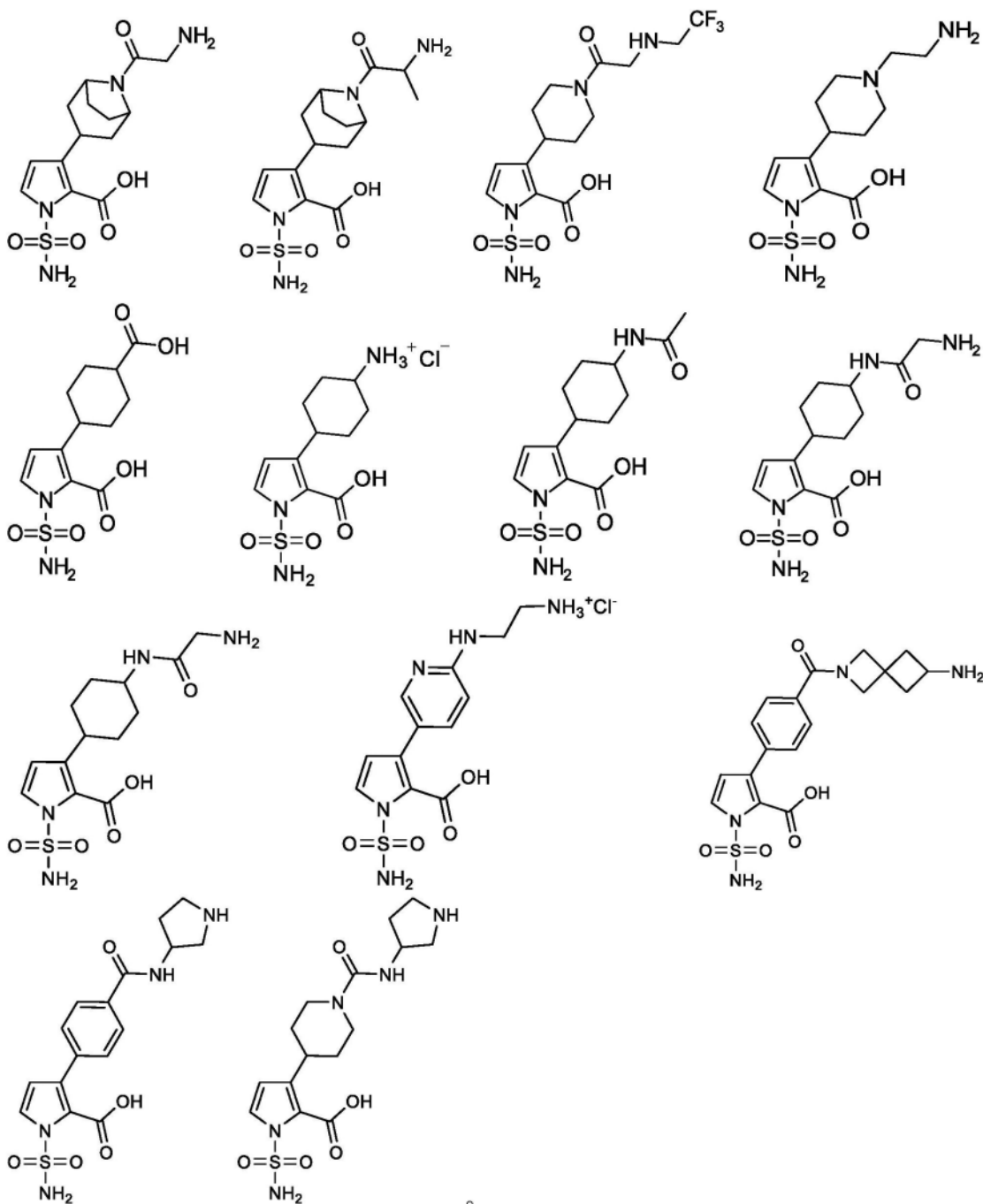
9. 化合物, 其选自:











10. 一种药物组合物,其包含如前述任一项权利要求所述的化合物,或其药学上可接受的盐,以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

11. 根据权利要求10所述的组合物,其中所述组合物进一步包含 β -内酰胺抗菌剂。

12. 根据权利要求11所述的组合物,其中所述β-内酰胺抗菌剂是选自包括以下的组的碳青霉烯:美罗培南、法罗培南、亚胺培南、厄他培南、多利培南、帕尼培南/倍他米隆和比阿培南、阿祖培南、泰比培南、来那培南和头茂培南。

13. 根据权利要求11所述的组合物, 其中所述 β -内酰胺抗菌剂是美罗培南。

14. 根据权利要求1至9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或如权利要求10至13中任一项所述的组合物在制备用于抑制金属- β -内酰胺酶活性的药物中的用途。

15. 根据权利要求1至9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或如权利要求10

至13中任一项所述的组合物在制备用于治疗涉及金属- β -内酰胺酶活性的疾病或病症的药物中的用途。

16. 根据权利要求1至9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或如权利要求10至13中任一项所述的组合物在制备用于治疗由需氧或厌氧革兰氏阳性细菌或需氧或厌氧革兰氏阴性细菌引起的疾病或病症的药物中的用途。

17. 根据权利要求16所述的用途,其中所述疾病或病症是由产生金属- β -内酰胺酶的革兰氏阳性细菌引起的。

18. 根据权利要求16所述的用途,其中所述疾病或病症选自:肺炎、呼吸道感染、尿路感染、腹腔内感染、皮肤和软组织感染、血流感染、败血病、产时和产后感染、人工关节感染、心内膜炎、急性细菌性脑膜炎和发热性中性粒细胞减少症。

19. 根据权利要求18所述的用途,其中所述疾病或病症选自:社区获得性肺炎、医院内肺炎、与囊性纤维化相关的呼吸道感染、非囊性纤维化支气管扩张、COPD、尿路感染、腹腔内感染、皮肤和软组织感染、菌血症、败血病、产时和产后感染、人工关节感染、心内膜炎、急性细菌性脑膜炎和发热性中性粒细胞减少症。

20. 根据权利要求19所述的用途,其中所述疾病或病症选自:社区获得性肺炎、医院内肺炎、与囊性纤维化相关的呼吸道感染、非囊性纤维化支气管扩张、COPD、尿路感染、腹腔内感染、皮肤和软组织感染、菌血症和败血病。

21. 根据权利要求1至9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或如权利要求10至13中任一项所述的组合物在制造用于治疗细菌感染的药物中的用途。

22. 根据权利要求1至9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或如权利要求10至13中任一项所述的组合物联合 β -内酰胺抗菌剂在制备用于治疗细菌感染的药物中的用途。

23. 根据权利要求22所述的用途,其中所述化合物和所述 β -内酰胺抗菌剂以相同的剂型存在。

24. 根据权利要求22所述的用途,其中所述 β -内酰胺抗菌剂是碳青霉烯。

25. 根据权利要求24所述的用途,其中所述碳青霉烯选自包括以下的组:美罗培南、法罗培南、亚胺培南、厄他培南、多利培南、帕尼培南/倍他米隆和比阿培南、阿祖培南、泰比培南、来那培南和头茂培南。

26. 根据权利要求24所述的用途,其中所述 β -内酰胺抗菌剂是美罗培南。

27. 根据权利要求21所述的用途,其中所述细菌感染是由以下一个或多个科的细菌引起的:链球菌、不动杆菌、葡萄球菌、梭菌、假单胞菌、大肠埃希菌、沙门氏菌、克雷伯菌、军团菌、奈瑟菌、肠球菌、肠杆菌、沙雷氏菌、寡养单胞菌、气单胞菌、分枝杆菌、摩根氏菌、耶尔森氏菌、巴斯德氏菌、嗜血杆菌、柠檬酸杆菌、伯克霍尔德氏菌、布鲁氏菌或莫拉氏菌。

作为金属- β -内酰胺酶抑制剂的1-氨基磺酰基-2-羧基吡咯衍生物

[0001] 引言

[0002] 本发明涉及可以与其他抗菌剂联合使用,更具体地说,与称为碳青霉烯(carbapenem)的一类抗菌剂联合使用来治疗细菌感染的化合物。本发明的新型化合物是酶抑制剂,更特别地是金属- β -内酰胺酶抑制剂。

[0003] 每年,在整个欧洲,超过400万人感染与医疗保健相关的细菌感染,导致约37,000人死亡(英国公共卫生部门)。耐多药细菌的日益流行已经恶化了患者的预后,延长了住院时间,并需要使用“最后手段”和潜在毒性的抗菌素,如粘菌素和多粘菌素B。据估计,到2050年,如果不采取干预措施,耐药细菌每年将导致超过1000万人死亡,这相当于100万亿美元的经济负担。

[0004] 在临床中,耐药性革兰氏阴性菌可引起多种感染,包括肺炎、血流感染、手术部位感染、皮肤和软组织感染以及尿路感染。这些微生物的有效治疗选择有限,经验性抗生素疗法在感染了ESKAPE病原体组的革兰氏阴性生物(粪肠球菌、金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌和肠杆菌)的患者中常常失败。

[0005] 2017年2月,世界卫生组织(WHO)发布了细菌病原体的优先清单,以协助成员国将研究和开发重点放在最需要的领域上。在这些细菌中,WHO将以下革兰氏阴性生物列为最优先:耐碳青霉烯的鲍曼不动杆菌;耐碳青霉烯的铜绿假单胞菌;耐碳青霉烯和产ESBL的肠杆菌科细菌(包括肺炎克雷伯菌和大肠杆菌)。因此,耐碳青霉烯的革兰氏阴性细菌已被定义为尚未满足的重要医疗需求。 β -内酰胺(如碳青霉烯)的作用方式涉及与连接细菌细胞壁肽聚糖链的转肽酶的活性位点共价结合。这导致抑制细胞壁合成并最终导致细胞死亡。与大多数其他 β -内酰胺相比,碳青霉烯类的优势是具有更广的活性谱,直到最近它们的使用还没有受到耐药性发展的明显影响。

[0006] 碳青霉烯作为抗多重耐药性革兰氏阴性菌的最后一道防线已被金属- β -内酰胺酶(MBL)类碳青霉烯酶的出现所损害。这些酶与碳青霉烯结合并裂解 β -内酰胺环,导致抗生素失活。Ambler分类系统根据氨基酸序列将已知的 β -内酰胺酶分为四类。A、C和D类 β -内酰胺酶通过酶活性位点内的丝氨酸基团与 β -内酰胺环的羰基的瞬时结合来裂解 β -内酰胺。这导致酰基-酶的形成和 β -内酰胺环的裂解。随后,活化的水分子使酰基-酶中间体脱酰基,水解丝氨酸和羰基之间的键,释放出失活的 β -内酰胺。MBL与A、C、D类丝氨酸- β -内酰胺酶在机理和结构上是互不相连的。在这种情况下, β -内酰胺的裂解在单个步骤中发生,而没有形成共价中间体。MBL将水分子和锌离子配位至其活性位点中的His、Cys和Asp残基,在那里水分子促进亲核攻击和 β -内酰胺环内的键裂解。MBL的亚类在结构上存在差异,其中B1和B3酶在活性位点含有两个锌离子,并显示出较宽的底物谱。B2组酶仅依赖一个锌离子,仅水解碳青霉烯类。临床上,B1类的MBL(包括NDM、VIM和IMP)最为普遍,并且经常在可移动遗传因子中被鉴定出来。

[0007] 已存在的丝氨酸- β -内酰胺酶抑制剂(对Ambler A、C类和某些D类 β -内酰胺酶有效)已成功恢复了许多 β -内酰胺的活性。抑制剂以高亲和力瞬时或永久地结合到酶的活性

位点,有效地超过了 β -内酰胺的结合。市场上销售的 β -内酰胺/ β -内酰胺酶抑制剂组合包括阿莫西林和克拉维酸(Co-amoxiclav)以及头孢他啶和阿维巴坦(Avycaz)。目前,在临床开发中或临床上尚无金属- β -内酰胺酶抑制剂(MBLI),这表明可恢复碳青霉烯类活性的广谱MBLI的商业潜力。

[0008] 临床上首次使用的碳青霉烯是亚胺培南,用于治疗复杂的微生物感染。亚胺培南的一个缺点是在哺乳动物肾脏中被脱氢肽酶I(DHPI)水解,因此必须与脱氢肽酶抑制剂西司他丁共同配制。后续的碳青霉烯迭代(包括美罗培南)由于碳青霉烯部分的1- β 位置上存在甲基基团,因此不易被DHPI水解。美洛培南对革兰氏阳性病原体的作用不如亚胺培南,但对革兰氏阴性菌的作用增强,在临床上广泛使用。为了对抗对碳青霉烯类的抗性,我们发现了一系列抑制金属- β -内酰胺酶的化合物。当与美罗培南共同施用,这些化合物显著提高了美罗培南对抗耐药细菌的功效。本发明具体涉及这些化合物以及这些化合物与碳青霉烯(例如美罗培南)的组合。本发明还涉及使用所述化合物的方法以及包含所述化合物的药物制剂。

[0009] 预期其他批准的碳青霉烯也可能受益于与本发明化合物的共同配制。目前批准的其他碳青霉烯包括:厄他培南、多立培南、帕尼培南、比阿培南和替比培南。

背景技术

[0010] 直到最近,细菌感染是导致死亡、毁容和致残的最常见原因之一。在19世纪,开发了一系列抗生素药物,这意味着成功治疗细菌感染已成为常规。但是,微生物对抗生素的耐药性已成为一个重要问题,许多人认为这将成为对人类健康的最重大挑战之一。实际上,在一些细菌病原体中,多重耐药性已变得普遍。

[0011] 尚未满足的最大医学需求是缺乏对多重耐药革兰氏阴性菌的有效治疗。因此,发现对WHO列出的重要病原体具有活性的新型抗生素或规避现有细菌耐药机制的药物至关重要。

[0012] W02015/112441公开了旨在减少细菌 β -内酰胺抗生素抗性的一系列新型金属- β -内酰胺酶抑制剂及其用途。这些化合物是一系列取代的1H和2H-四唑-5-基苯基磺酰胺。

[0013] US2016/0272601还公开了一系列新化合物及其作为金属- β -内酰胺酶抑制剂与 β -内酰胺抗生素组合使用的用途。这一公开的化合物是噻唑-4-羧酸衍生物。

[0014] W02017/093727公开了另一系列化合物,其是金属- β -内酰胺酶的抑制剂,并且可以用于治疗细菌感染。这一公开的示例性化合物是一系列取代的1H-吡啶。

[0015] 本发明的某些实施方案的目的是提供可以预防或减慢 β -内酰胺类抗生物(例如碳青霉烯,特别是美洛培南)的不想要的代谢的化合物。另一个目的是提供含有本发明化合物的碳青霉烯(例如美罗培南)的制剂,其对革兰氏阴性细菌(包括抗生素抗性生物)有活性。本发明的某些实施方案的目的是提供可包含在制剂中的化合物,所述制剂对于对一种或多种其他抗生素有抗性的细菌菌株具有活性。尽管在本领域中已知存在用于多种不同感染的多种不同抗生素,但是仍然需要开发能够以可靠方式提供有效治疗的抗生素。另外,仍然需要可以避免或减少与已知抗生素有关的副作用的药物。某些实施方案的另一个目的是提供在所选择的目标部位以选择性方式有效的治疗。某些实施方案的另一个目的是开发具有合适的药代动力学特征和给药后作用持续时间的药物。

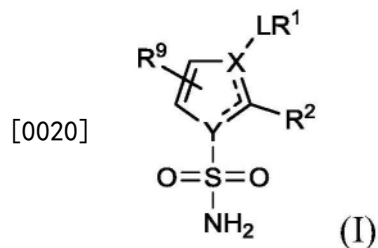
[0016] 本发明试图克服已知碳青霉烯的缺点。本发明的目的还在于提高现有碳青霉烯(例如美罗培南)的功效。在某些实施方案中,本发明旨在提供可以恢复或延长抗生素(特别是碳青霉烯)对抗生素耐药性细菌菌株的活性的化合物。本发明某些实施方案的目的还在于提高抗生素对具有广谱金属- β -内酰胺酶(例如VIM、NDM和IMP中的一些或全部)的细菌菌株例的抗生素功效。

[0017] 本发明某些实施方案的目的是提供对革兰氏阴性细菌的耐药菌株具有活性的新的抗生素制剂。本发明某些实施方案的另一个目的是提供抗生素制剂,其中吸收后药物的一个或多个代谢片段是GRAS(通常被认为是安全的)。本发明的另一个目的是提供不依赖物种和/或减少由于代谢差异而引起的患者间差异的前药。本发明的另一个目的是提供能够克服食物影响的前药,其意义是可以将它们施用于进食或禁食的患者,而无需相对于进餐时间仔细地控制给药时间表。

[0018] 本发明的新颖化合物满足上述目的中的一些或全部。

具体实施方式

[0019] 在一个方面,本发明提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐:



[0021] 其中

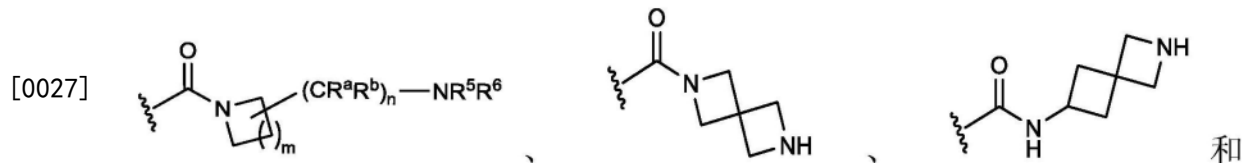
[0022] X和Y之一是N,另一个是C;

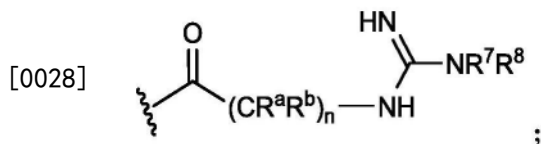
[0023] L是选自键或 $-(CH_2)_a-Q-(CH_2)_b-$ 的连接基团,其中,Q选自包括以下的组:O、NH、SO₂、C=C和C≡C,或者Q不存在;

[0024] R¹是被一个R³基团取代的6元单环芳族、碳环、杂芳族或杂环,R¹可以进一步被0或1个选自卤素、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基的基团取代;

[0025] R²是-C(O)OH或-C(O)OM;其中M是第1族阳离子;

[0026] R³选自: $-\text{CONR}^4(\text{CR}^{\text{aR}^{\text{b}}})_n\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{CONR}^4(\text{CR}^{\text{aR}^{\text{b}}})_n\text{OSO}_2\text{OR}^5$ 、 $-\text{CONR}^4(\text{CR}^{\text{aR}^{\text{b}}})_n\text{CN}$ 、 $-\text{CONR}^4(\text{CR}^{\text{aR}^{\text{b}}})_n\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CONR}^4(\text{CR}^{\text{aR}^{\text{b}}})_n\text{C}(=\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^4\text{CO}(\text{CR}^{\text{aR}^{\text{b}}})_n\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^4\text{CO}(\text{CR}^{\text{aR}^{\text{b}}})_n\text{OSO}_2\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^4\text{CO}(\text{CR}^{\text{aR}^{\text{b}}})_n\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^4\text{CO}(\text{CR}^{\text{aR}^{\text{b}}})_n\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NR}^4\text{CO}(\text{CR}^{\text{aR}^{\text{b}}})_n\text{C}(=\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^4(\text{CR}^{\text{aR}^{\text{b}}})_n\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^4(\text{CR}^{\text{aR}^{\text{b}}})_n\text{OSO}_2\text{OR}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^4(\text{CR}^{\text{aR}^{\text{b}}})_n\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^4(\text{CR}^{\text{aR}^{\text{b}}})_n\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^4(\text{CR}^{\text{aR}^{\text{b}}})_n\text{C}(=\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$





[0029] R^4 每次出现时选自:H、卤素、-OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、 $-(CH_2)_f$ -芳基、 $-(CH_2)_d$ -杂芳基、 $-(CH_2)_g$ -杂环基;其中在化学上可能的情况下, R^4 可以任选地被一个、两个或三个基团取代,所述基团在每次出现时独立地选自包括以下的组:卤素、 $-NH_2$ 、 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 、-OH、 $-SO_2N(C_{1-4}烷基)_2$ 、 $-NHC(=O)OC_{1-6}烷基$ 和 $-C(=O)OC_{1-6}烷基$;

[0030] R^5 和 R^6 各自独立地选自H或 C_{1-6} 烷基;

[0031] 其中,当 R^4 、 R^5 和 R^6 各自存在时, R^4 、 R^5 或 R^6 中的至少一个是 C_{1-6} 烷基;

[0032] R^7 和 R^8 在每次出现时各自独立地选自H或 C_{1-4} 烷基;

[0033] R^9 选自包括以下的组:H、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 卤代烷基;

[0034] R^a 和 R^b 在每次出现时各自独立地选自:H、卤素、 NH_2 和 C_{1-4} 烷基。

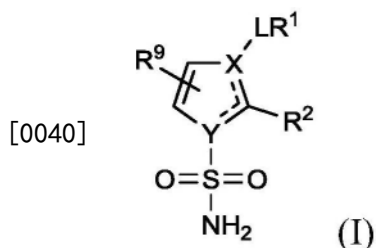
[0035] a、b、d、f和g独立地选为0至3的整数;

[0036] m是选自1、2或3的整数;

[0037] n是选自1、2、3、4或5的整数;并且

[0038]  表示满足化合价要求所需的单键或双键。

[0039] 在一个方面,本发明提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐:



[0041] 其中

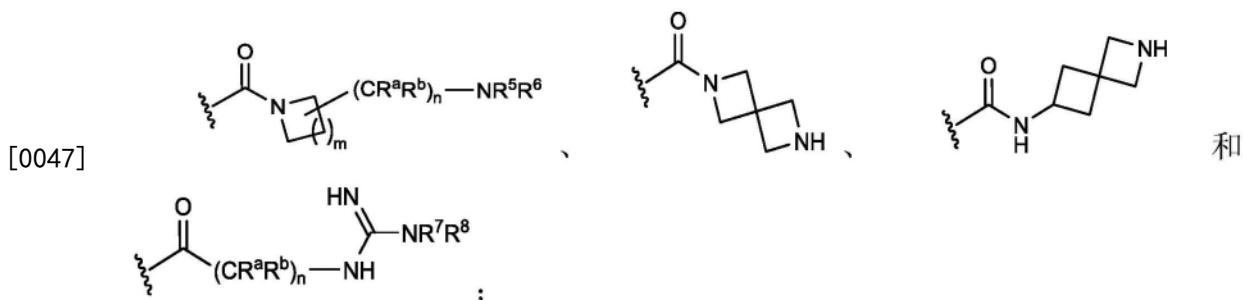
[0042] X和Y之一是N,另一个是C;

[0043] L是选自键或 $-(CH_2)_a-Q-(CH_2)_b$ -的连接基团,其中,Q选自包括以下的组:O、NH、 SO_2 、 $C=C$ 和 $C\equiv C$,或者Q不存在;

[0044] R^1 是被一个 R^3 基团取代的6元单环芳族、杂芳族或杂环, R^1 可以进一步被0或1个选自卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基的基团取代;

[0045] R^2 是 $-C(O)OH$ 或 $-C(O)OM$;其中M是第1族阳离子;

[0046] R^3 选自包括以下的组: $-CONR^4(CR^aR^b)_nNR^5R^6$ 、 $-CONR^4(CR^aR^b)_nOSO_2OR^5$ 、 $-CONR^4(CR^aR^b)_nCN$ 、 $-CONR^4(CR^aR^b)_nC(=O)OH$ 、 $-CONR^4(CR^aR^b)_nC(=O)NR^7R^8$ 、 $-NR^4CO(CR^aR^b)_nNR^7R^8$ 、 $-NR^4CO(CR^aR^b)_nOSO_2OR^5$ 、 $-NR^4CO(CR^aR^b)_nCN$ 、 $-NR^4CO(CR^aR^b)_nC(=O)OH$ 、 $-NR^4CO(CR^aR^b)_nC(=O)NR^7R^8$ 、 $-SO_2NR^4(CR^aR^b)_nNR^5R^6$ 、 $-SO_2NR^4(CR^aR^b)_nOSO_2OR^5$ 、 $-SO_2NR^4(CR^aR^b)_nCN$ 、 $-SO_2NR^4(CR^aR^b)_nC(=O)OH$ 、 $-SO_2NR^4(CR^aR^b)_nC(=O)NR^7R^8$



[0048] R^4 每次出现时选自包括以下的组: H、卤素、-OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、 $-(CH_2)_f$ -芳基、 $-(CH_2)_d$ -杂芳基、 $-(CH_2)_g$ -杂环基; 其中在化学上可能的情况下, R^4 可以任选地被一个、两个或三个基团取代, 所述基团在每次出现时独立地选自包括以下的组: 卤素、 $-NH_2$ 、 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 、-OH、 $-SO_2N(C_{1-4}烷基)_2$ 、 $-NHC(=O)OC_{1-6}烷基$ 和 $-C(=O)OC_{1-6}烷基$;

[0049] R^5 和 R^6 各自独立地选自H或 C_{1-6} 烷基;

[0050] 其中, 当 R^4 、 R^5 和 R^6 各自存在时, R^4 、 R^5 或 R^6 中的至少一个是 C_{1-6} 烷基;

[0051] R^7 和 R^8 在每次出现时各自独立地选自H或 C_{1-4} 烷基;

[0052] R^9 选自包括以下的组: H、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 卤代烷基;

[0053] R^a 和 R^b 在每次出现时各自独立地选自: H、卤素、 NH_2 和 C_{1-4} 烷基。

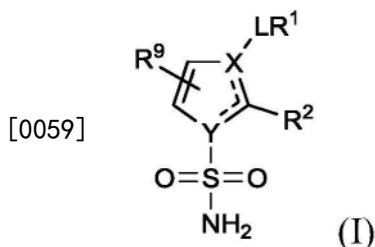
[0054] a、b、d、f和g独立地选为0至3的整数;

[0055] m是选自1、2或3的整数;

[0056] n是选自1、2、3、4或5的整数; 并且

[0057] 二二表示满足化合价要求所需的单键或双键。

[0058] 在另一方面, 本发明提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐:



[0060] 其中

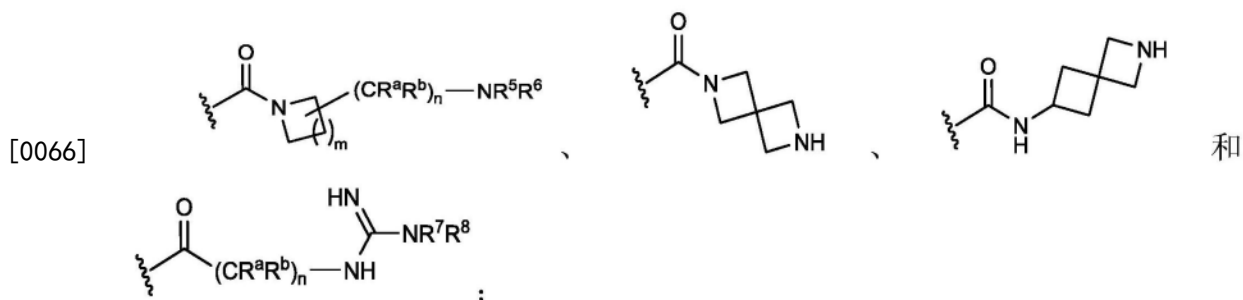
[0061] X和Y之一是N, 另一个是C;

[0062] L是选自键或 $-(CH_2)_a-Q-(CH_2)_b$ -的连接基团, 其中, Q选自包括以下的组: O、NH、 SO_2 、 $C=C$ 和 $C\equiv C$, 或者Q不存在;

[0063] R^1 是被一个 R^3 基团取代的6元单环碳环, R^1 可以进一步被0或1个选自卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基的基团取代;

[0064] R^2 是 $-C(O)OH$ 或 $-C(O)OM$; 其中M是第1族阳离子;

[0065] R^3 选自包括以下的组: $-CONR^4(CR^aR^b)_nNR^5R^6$ 、 $-CONR^4(CR^aR^b)_nOSO_2OR^5$ 、 $-CONR^4(CR^aR^b)_nCN$ 、 $-CONR^4(CR^aR^b)_nC(=O)OH$ 、 $-CONR^4(CR^aR^b)_nC(=O)NR^7R^8$ 、 $-NR^4CO(CR^aR^b)_nNR^7R^8$ 、 $-NR^4CO(CR^aR^b)_nOSO_2OR^5$ 、 $-NR^4CO(CR^aR^b)_nCN$ 、 $-NR^4CO(CR^aR^b)_nC(=O)OH$ 、 $-NR^4CO(CR^aR^b)_nC(=O)NR^7R^8$ 、 $-SO_2NR^4(CR^aR^b)_nNR^5R^6$ 、 $-SO_2NR^4(CR^aR^b)_nOSO_2OR^5$ 、 $-SO_2NR^4(CR^aR^b)_nCN$ 、 $-SO_2NR^4(CR^aR^b)_nC(=O)OH$ 、 $-SO_2NR^4(CR^aR^b)_nC(=O)NR^7R^8$



[0067] R^4 每次出现时选自包括以下的组: H、卤素、-OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、 $-(CH_2)_f$ -芳基、 $-(CH_2)_d$ -杂芳基、 $-(CH_2)_g$ -杂环基; 其中在化学上可能的情况下, R^4 可以任选地被一个、两个或三个基团取代, 所述基团在每次出现时独立地选自包括以下的组: 卤素、 $-NH_2$ 、 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 、-OH、 $-SO_2N(C_{1-4}烷基)_2$ 、 $-NHC(=O)OC_{1-6}烷基$ 和 $-C(=O)OC_{1-6}烷基$;

[0068] R^5 和 R^6 各自独立地选自H或 C_{1-6} 烷基;

[0069] 其中, 当 R^4 、 R^5 和 R^6 各自存在时, R^4 、 R^5 或 R^6 中的至少一个是 C_{1-6} 烷基;

[0070] R^7 和 R^8 在每次出现时各自独立地选自H或 C_{1-4} 烷基;

[0071] R^9 选自包括以下的组: H、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 卤代烷基;

[0072] R^a 和 R^b 在每次出现时各自独立地选自: H、卤素、 NH_2 和 C_{1-4} 烷基。

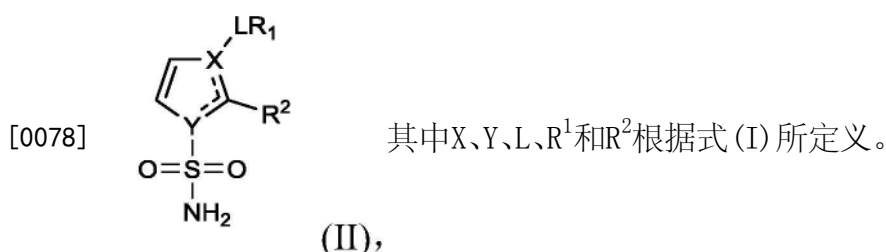
[0073] a、b、d、f和g独立地选为0至3的整数;

[0074] m是选自1、2或3的整数;

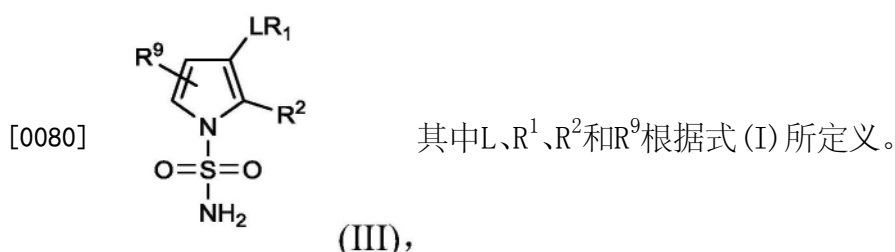
[0075] n是选自1、2、3、4或5的整数; 并且

[0076] --- 表示满足化合价要求所需的单键或双键。

[0077] 在一个实施方案中, 式(I)的化合物是式(II)的化合物:

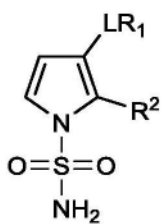


[0079] 在一个实施方案中, 式(I)的化合物可以是式(III)的化合物:



[0081] 在一个实施方案中, 式(III)的化合物可以是式(IV)的化合物:

[0082]

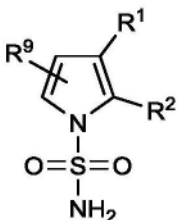
其中L、R¹和R²根据式(I)所定义。

(IV),

[0083]

在一个实施方案中,式(I)的化合物可以是式(V)的化合物:

[0084]

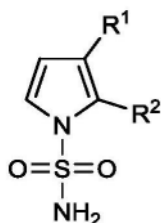
其中R¹、R²和R⁹根据式(I)所定义。

(V),

[0085]

在一个实施方案中,式(I)的化合物可以是式(VI)的化合物:

[0086]

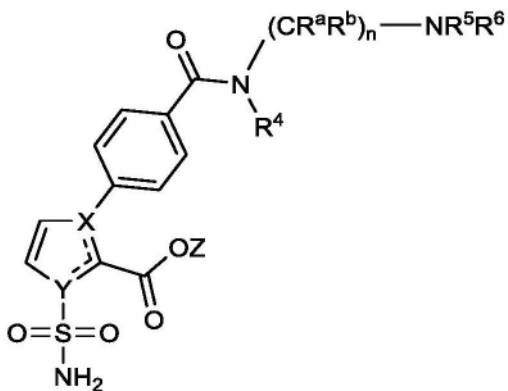
其中R¹和R²根据式(I)所定义。

(VI),

[0087]

在实施方案中,式(I)的化合物是式(VII)的化合物:

[0088]

其中X、Y、R⁴、R⁵、R⁶、R^a、R^b和n根据式

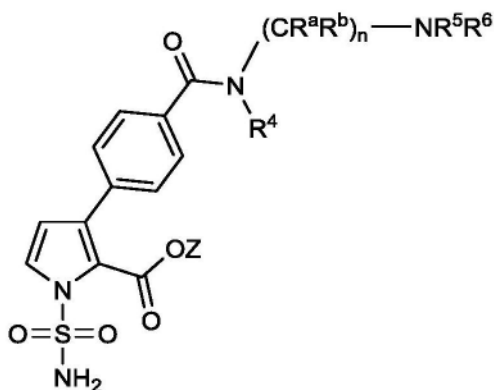
(VII),

(I) 所定义,并且Z表示H或M。

[0089]

在实施方案中,式(I)的化合物是式(VIII)的化合物:

[0090]

其中 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^a 、 R^b 和 n 根据式(I)所

(VIII),

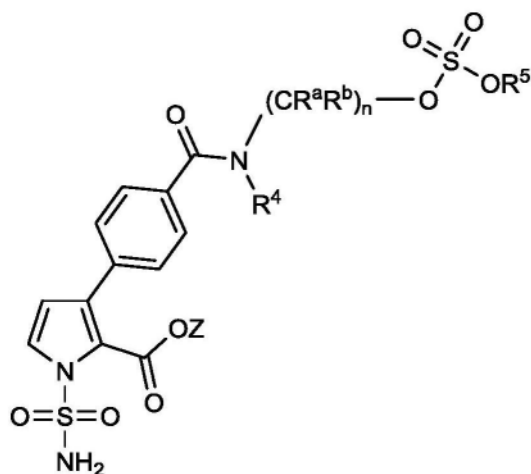
定义,并且Z表示H或M。

[0091] 因此,在一个实施方案中,Y为N,和X为C。

[0092] 因此,在一个替代实施方案中,Y为C,和X为N。

[0093] 在实施方案中,式(I)的化合物是式(IX)的化合物:

[0094]

其中 R^4 、 R^5 、 R^a 、 R^b 和 n 根据式(I)所定

(IX),

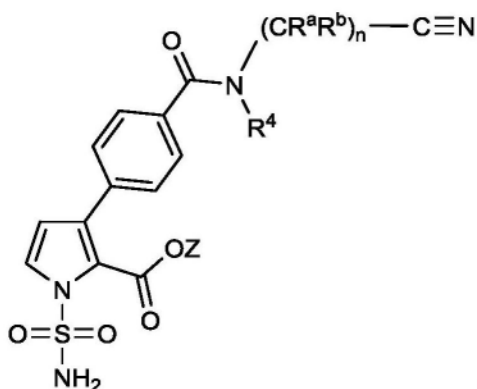
义,并且Z表示H或M。

[0095] 因此,在一个实施方案中,Y为N,和X为C。

[0096] 因此,在一个替代实施方案中,Y为C,和X为N。

[0097] 在实施方案中,式(I)的化合物是式(X)的化合物:

[0098]

其中 R^4 、 R^a 、 R^b 和 n 根据式(I)所定义,并且Z

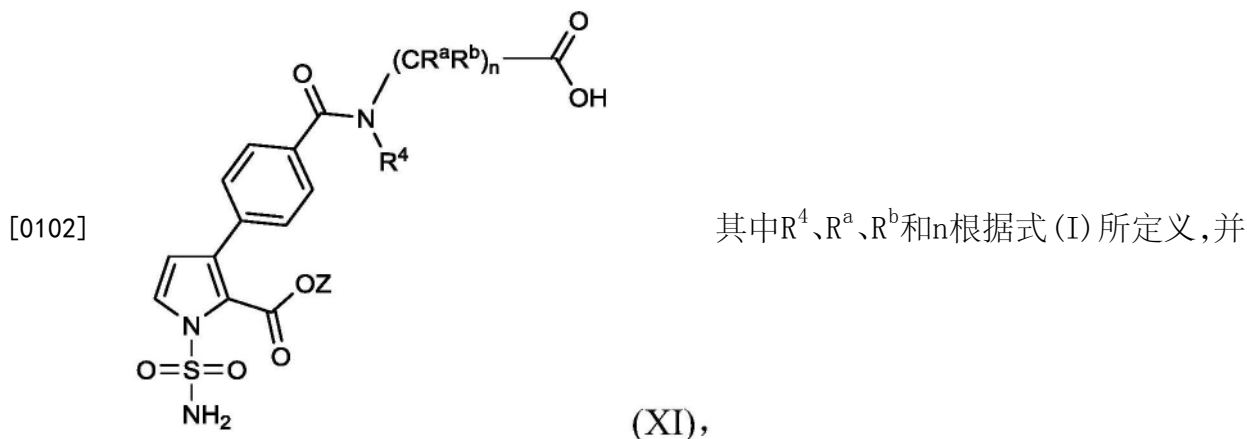
(X),

表示H或M。

[0099] 因此,在一个实施方案中,Y为N,和X为C。

[0100] 因此,在一个替代实施方案中,Y为C,和X为N。

[0101] 在实施方案中,式(I)的化合物是式(XI)的化合物:

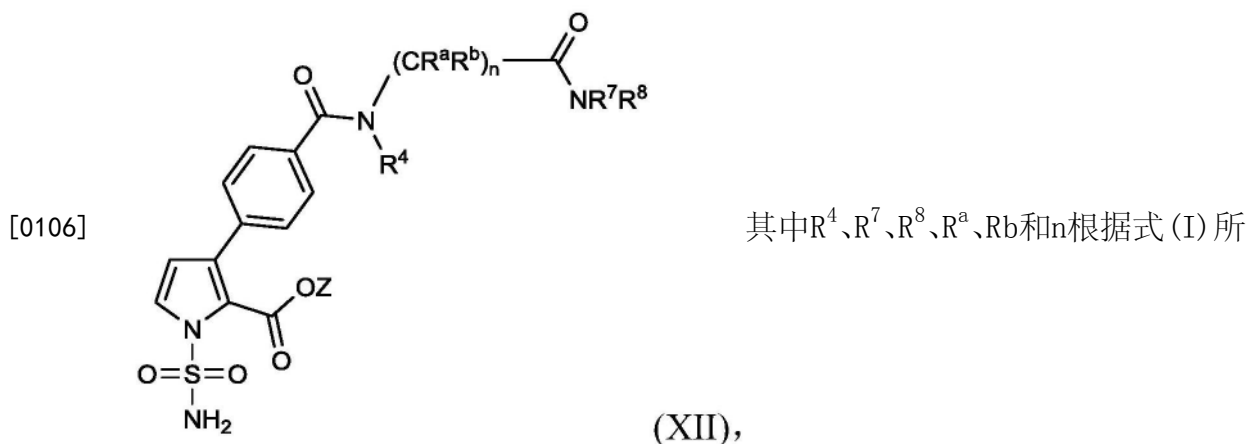


且Z表示H或M。

[0103] 因此,在一个实施方案中,Y为N,和X为C。

[0104] 因此,在一个替代实施方案中,Y为C,和X为N。

[0105] 在实施方案中,式(I)的化合物是式(XII)的化合物:

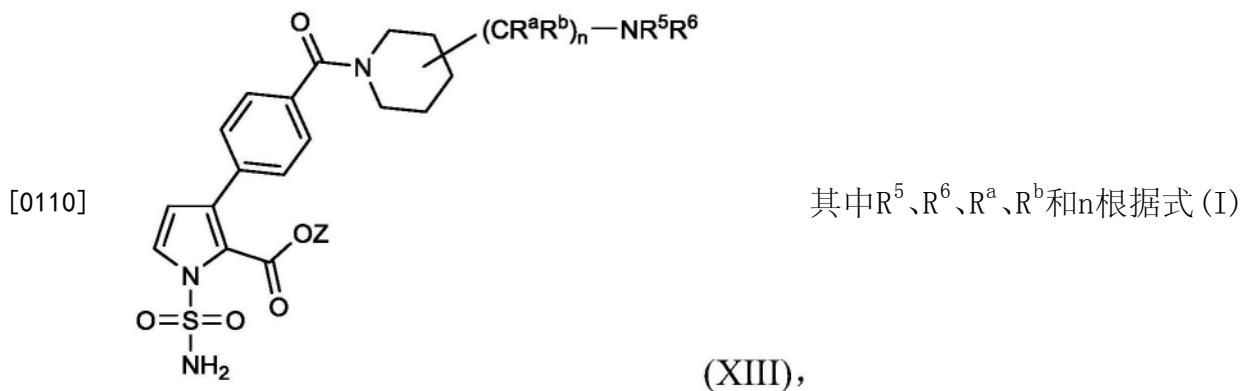


定义,并且Z表示H或M。

[0107] 因此,在一个实施方案中,Y为N,和X为C。

[0108] 因此,在一个替代实施方案中,Y为C,和X为N。

[0109] 在实施方案中,式(I)的化合物是式(XIII)的化合物:



所定义,并且Z表示H或M。

[0111] 因此,在一个实施方案中,Y为N,和X为C。

[0112] 因此,在一个替代实施方案中,Y为C,和X为N。

[0113] 以下实施方案适用于式(I)至(XIII)中任一项的化合物。这些实施方案是独立且可互换的。在化学上允许的情况下,任何一个实施方案可以与任何其它的实施方案组合。换句话说,以下实施方案中描述的任何特征可以(在化学上允许的情况下)与下面的一个或多个其他实施方案中描述的特征组合。特别地,在本说明书中举例说明或示意化合物的情况下,可以组合包含该化合物的以任何一般性水平表述的任何两个或更多个在下文列出的实施方案,以提供形成本公开的一部分的另一个实施方案。

[0114] 在一个实施方案中, R^1 是被一个 R^3 基团取代的6元单环芳环、环烷基环、杂芳环或杂环, R^1 可以进一步被0或1个选自卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基的基团取代; R^3 基团在价态考虑因素允许的情况下在单环系统中的环原子上被取代。

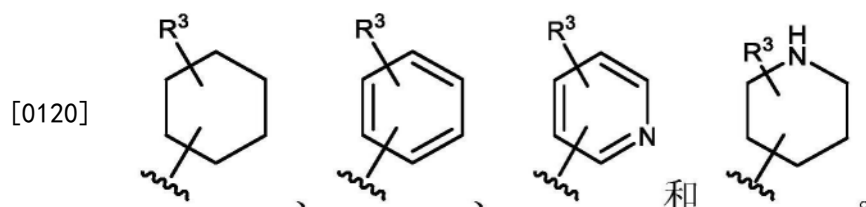
[0115] 在一个实施方案中, R^1 是被一个 R^3 基团取代的6元单环芳环、杂芳环或杂环, R^1 可以进一步被0或1个选自卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基的基团取代; R^3 基团在价态考虑因素允许的情况下在单环系统中的环原子上被取代。

[0116] 在一个实施方案中, R^1 是被一个 R^3 基团取代的6元单环环烷基环, R^1 可以进一步被0或1个选自卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基的基团取代; R^3 基团在价态考虑因素允许的情况下在单环系统中的环原子上被取代。

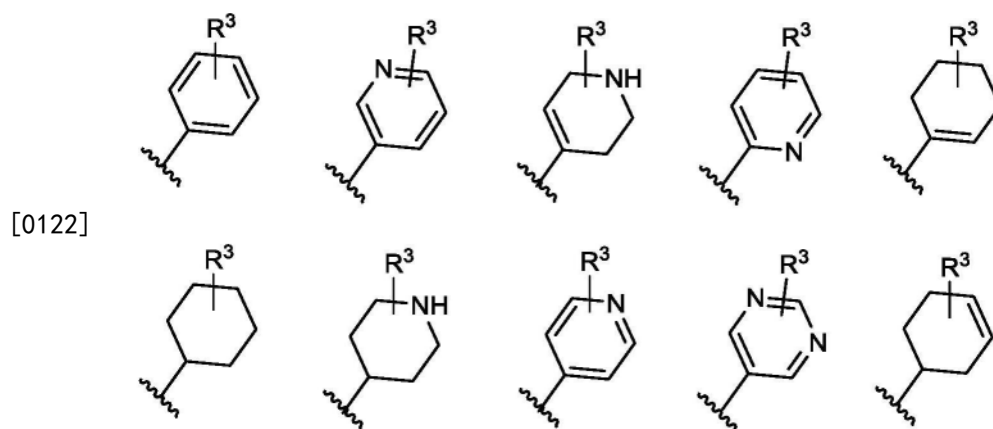
[0117] R^3 取代基可以在6元环 R^1 相对于 R^1 与式(I)化合物中分子其余部分的连接点的间位或对位被取代。在一个实施方案中 R^3 取代基优选在6元环 R^1 相对于 R^1 与式(I)化合物中分子其余部分的连接点的对位被取代。

[0118] R^1 可以是6元杂芳基、6元环烷基、6元芳基、6元杂环烯基或6元杂环烷基。 R^1 可以是6元杂芳基、6元芳基、6元杂环烯基或6元杂环烷基。 R^1 可以为6元环烷基。

[0119] 在一些实施方案中, R^1 选自:

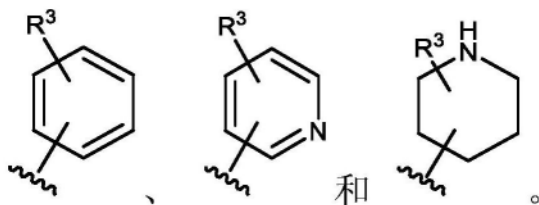
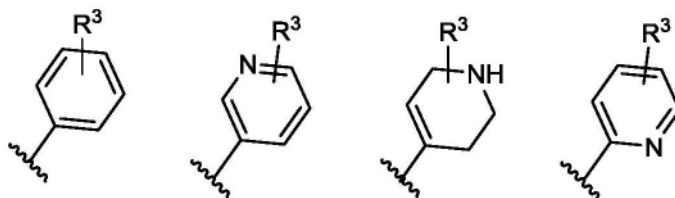


[0121] 在一些实施方案中, R^1 选自:

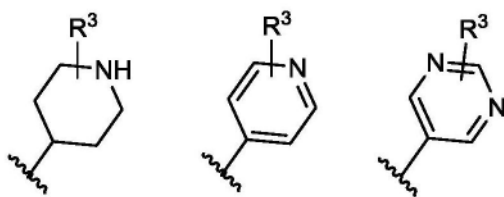


[0123] 在一些实施方案中, R^1 选自:

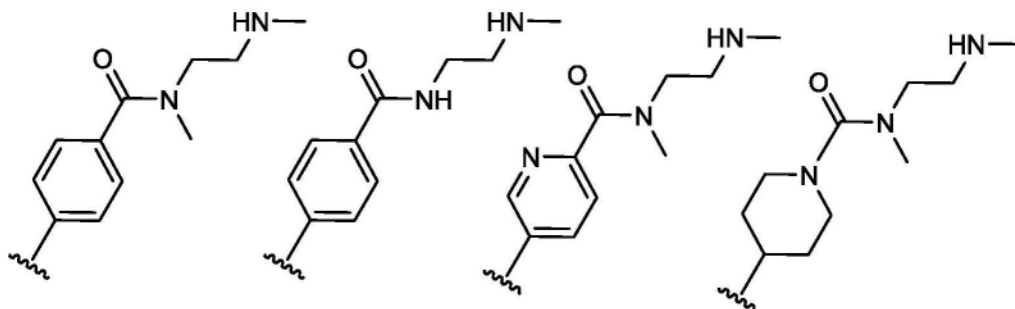
[0124]

[0125] 在一些实施方案中, R^1 选自:

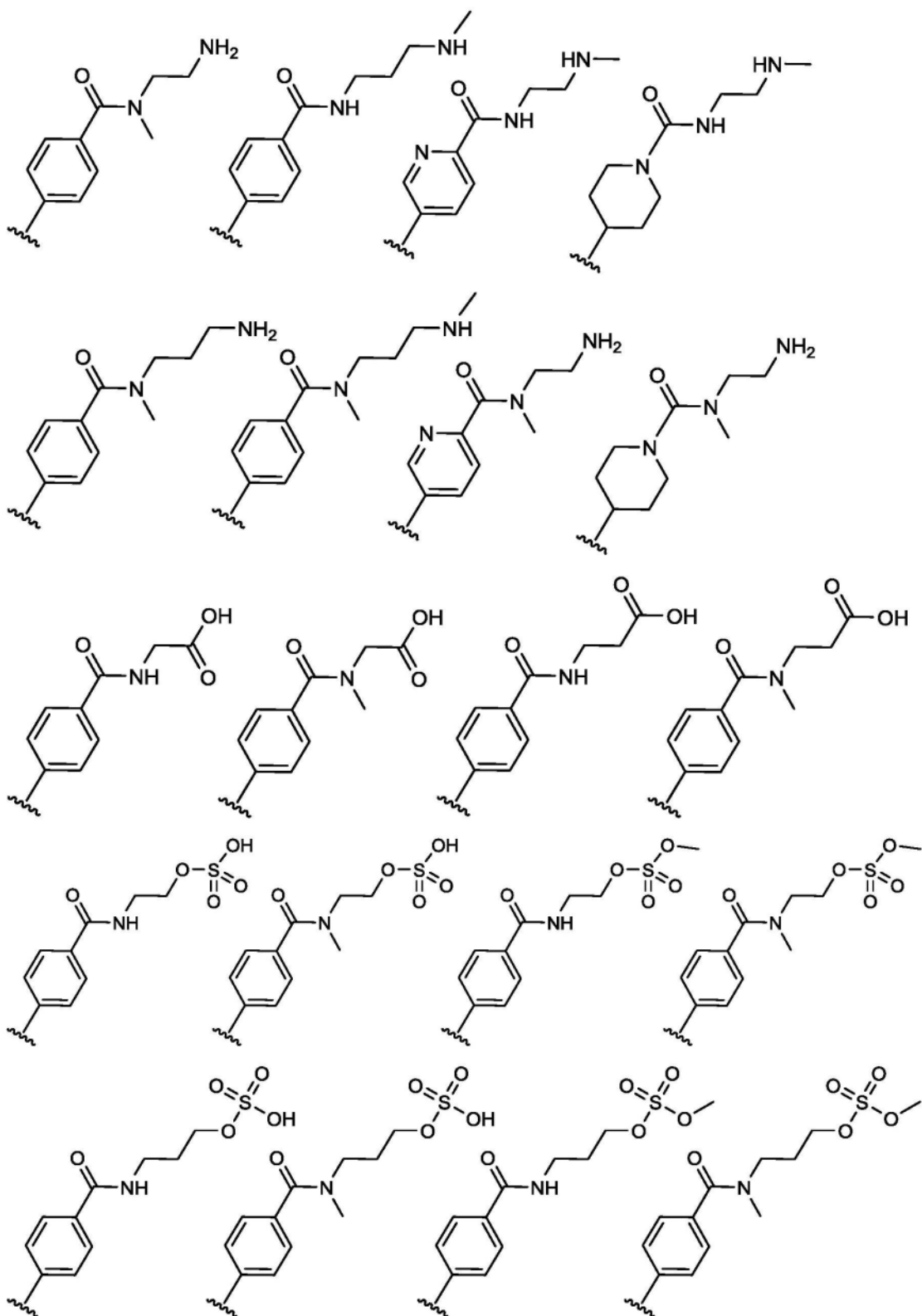
[0126]

[0127] 在一些实施方案中, R^1 是芳基, 并且优选地是被 R^3 取代的苯基。 R^1 可以选自: 苯基、吡啶、四氢吡啶、哌啶和嘧啶。[0128] 在一些实施方案中, R^1 是环烷基, 并且优选地是被 R^3 取代的环烷基。[0129] 在一些实施方案中, R^1 选自:

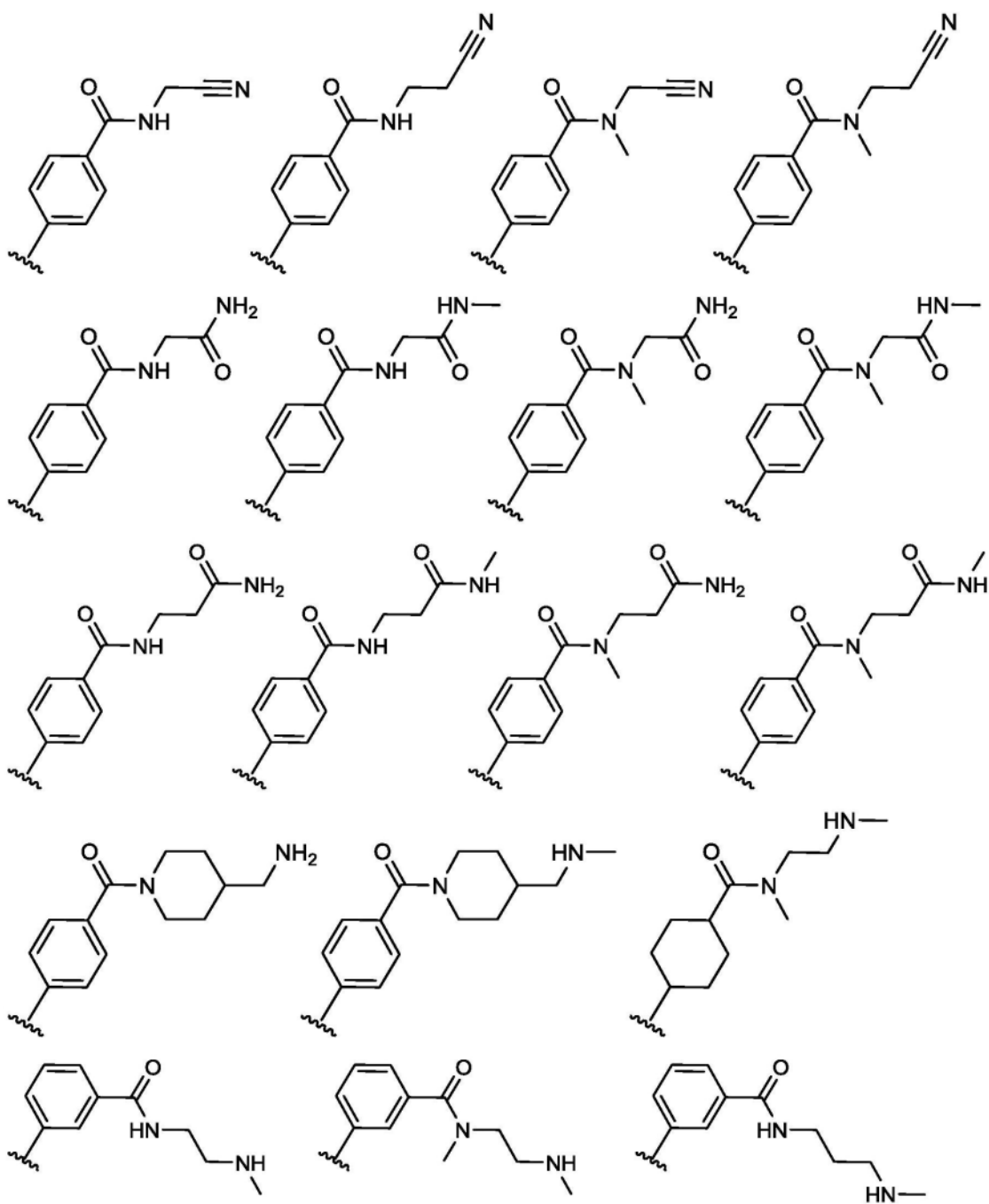
[0130]

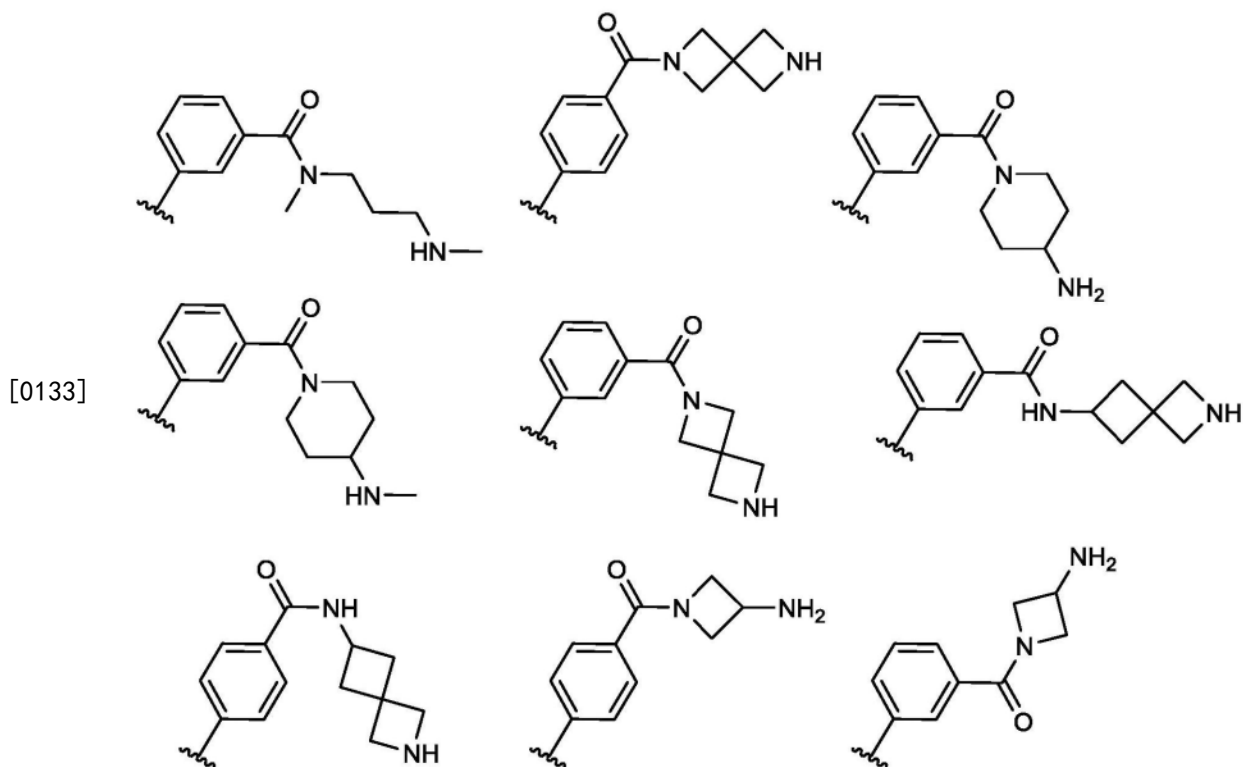


[0131]

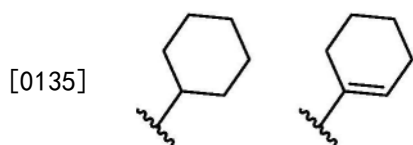


[0132]

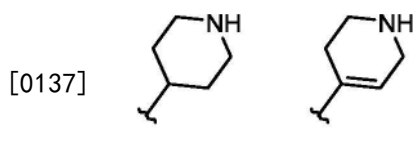




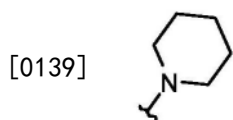
[0134] 在一个替代实施方案中, R^1 是饱和或部分饱和的6元碳环的环体系。优选的环包括:



[0136] 在一个替代实施方案中, R^1 是饱和或部分饱和的6元杂环的环体系。该环可以与吡咯核碳连接或氮连接。在碳连接环的情况下, 优选的环包括:

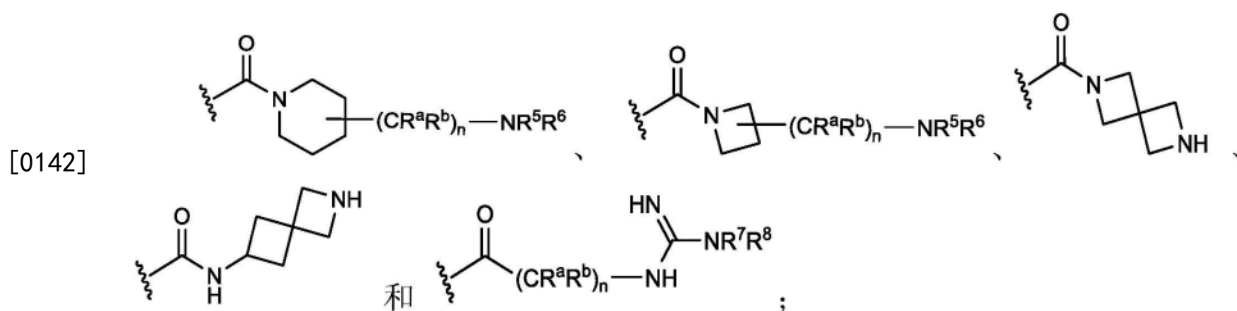


[0138] 在氮连接环的情况下, 优选的 R^1 基团包括:

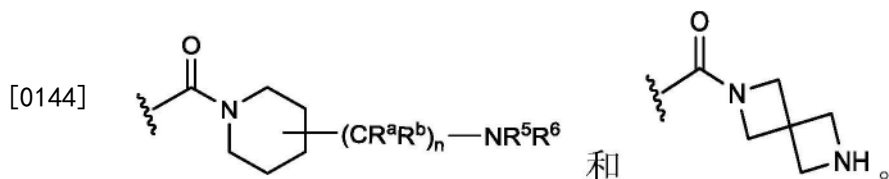


[0140] 在一个实施方案中, R^2 是 $-C(O)OH$ 或 $-C(O)OM$ 。在一个实施方案中, R^2 是 $-C(O)OH$ 。在一个实施方案中, R^2 是 $-C(O)OM$ 。

[0141] 在一个实施方案中, R^3 选自包括以下的组: $-CONR^4(CR^aR^b)_nNR^5R^6$ 、 $-CONR^4(CR^aR^b)_nOSO_2OR^5$ 、 $-CONR^4(CR^aR^b)_nCN$ 、 $-CONR^4(CR^aR^b)_nC(=O)OH$ 、 $-CONR^4(CR^aR^b)_nC(=O)NR^7R^8$,



[0143] 在一个实施方案中, R^3 选自包括以下的组: $-\text{CONR}^4(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{CONR}^4(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{OSO}_2\text{OR}^5$ 、 $-\text{CONR}^4(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{CN}$ 、 $-\text{CONR}^4(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CONR}^4(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{C}(=\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$,



[0145] R^4 选自包括以下的组: H 、 $-\text{OH}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、 $-(\text{CH}_2)_f-\text{C}_{6-10}$ 芳基、 $-(\text{CH}_2)_d-5$ 至 10 元杂芳基、 $-(\text{CH}_2)_g-3$ 至 10 元杂环基; 其中在化学上可能的情况下, R^4 可以任选地被一个、两个或三个基团取代, 所述基团在每次出现时独立地选自包括以下的组: 卤素、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}$ 叔丁基和 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ 叔丁基。

[0146] 在实施方案中, R^4 选自包括以下的组: H 、 $-\text{OH}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、3 至 10 元杂环基、 C_{3-8} 环烷基; 其中在化学上可能的情况下, 每个 R^5 自身可以任选地被一个或两个基团取代, 所述基团在每次出现时独立地选自包括以下的组: $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}$ 叔丁基和 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ 叔丁基。

[0147] 在实施方案中, R^4 每次出现时选自包括以下的组: H 、 $-\text{OH}$ 、甲基、丙基、甲胺、乙胺、正丙胺、异丙胺、三氟乙胺、哌啶、环丙基、环丙胺、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{NHC}(=\text{O})$ 叔丁基、甲基吡啶、哌嗪、被 $-\text{C}(=\text{O})$ 叔丁基取代的哌嗪。

[0148] 在实施方案中, R^4 选自包括以下的组: H 、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基和取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基。

[0149] 优选地, R^4 是 H 或 Me 。

[0150] R^5 和 R^6 各自独立地选自 H 或 C_{1-6} 烷基。在一个实施方案中, R^5 和 R^6 各自独立地选自包括以下的组: H 、 Me 、 Et 、 ^nPr 、 ^iPr 和 ^nBu 。

[0151] 在一个实施方案中, R^5 是 H 。在一个实施方案中, R^5 是 Me 或 Et 。

[0152] 在一个实施方案中, R^6 是 H 。在一个实施方案中, R^6 是 Me 或 Et 。

[0153] 在一个实施方案中, R^7 是 H 。在一个实施方案中, R^7 是 Me 或 Et 。

[0154] 在一个实施方案中, R^8 是 H 。在一个实施方案中, R^8 是 Me 或 Et 。在一个实施方案中, R^9 是 H 、 Me 、乙基或 CF_3 。在一个实施方案中, R^9 是 H 、 Me 或 CF_3 。在一些实施方案中, R^9 是 H 。

[0155] L 可以为键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{OCH}_2-$ 。 L 可以为键或 $-\text{CH}_2-$ 。 L 可以为键。 L 可以为 O 或 NH 。 L 可以为 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。

[0156] 在一个实施方案中, L 为键或 $-\text{CH}_2-$, X 为 C 并且 Y 为 N 。在一个实施方案中, L 为键或, X 为 C 并且 Y 为 N 。

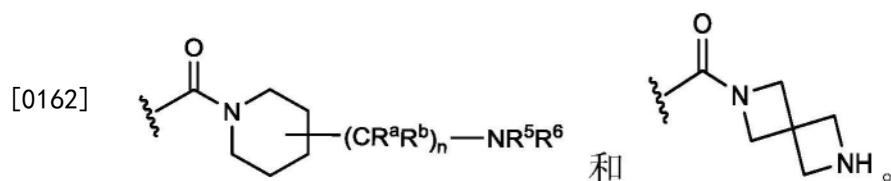
[0157] 在实施方案中,a是0或1。在实施方案中,a是0。

[0158] 在实施方案中,b是0或1。在实施方案中,b是0。

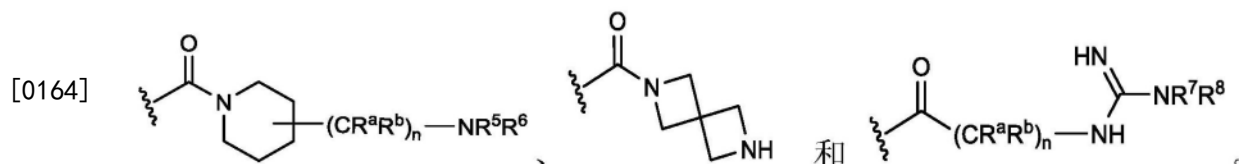
[0159] 在实施方案中,d是0或1。在实施方案中,d是0。在实施方案中,f是0或1。在实施方案中,f是0。

[0160] 在实施方案中,g是0或1。在实施方案中,g是0。在实施方案中,M是Na或K,优选Na。

[0161] 在一个实施方案中,Y是N,X是C,R⁹是H,L是键,并且R³选自: $-\text{CONR}^4(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{CONR}^4(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{OSO}_2\text{OR}^5$ 、 $-\text{CONR}^4(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{CN}$ 、 $-\text{CONR}^4(\text{CR}^a\text{R}^b)_nC(=O)\text{OH}$ 、 $-\text{CONR}^4(\text{CR}^a\text{R}^b)_nC(=O)\text{NR}^7\text{R}^8$,



[0163] 在一个实施方案中,Y是N,X是C,R⁹是H,L是键,并且R³选自: $-\text{CONR}^4(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{CONR}^4(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{OSO}_2\text{OR}^5$ 、 $-\text{CONR}^4(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{CN}$ 、 $-\text{CONR}^4(\text{CR}^a\text{R}^b)_nC(=O)\text{OH}$ 、 $-\text{CONR}^4(\text{CR}^a\text{R}^b)_nC(=O)\text{NR}^7\text{R}^8$,

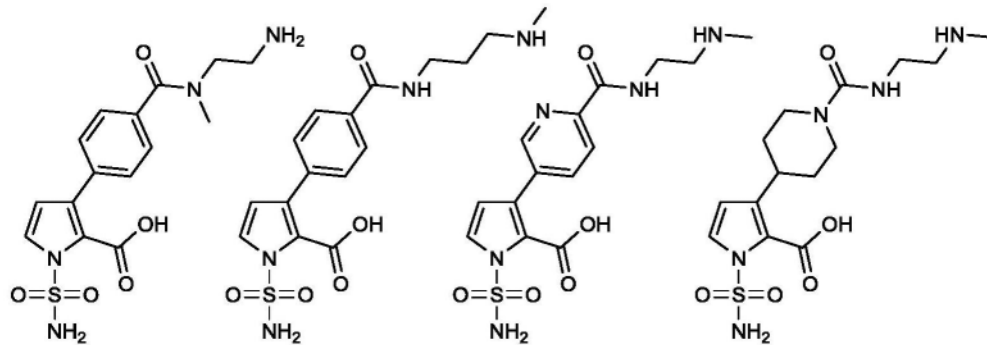
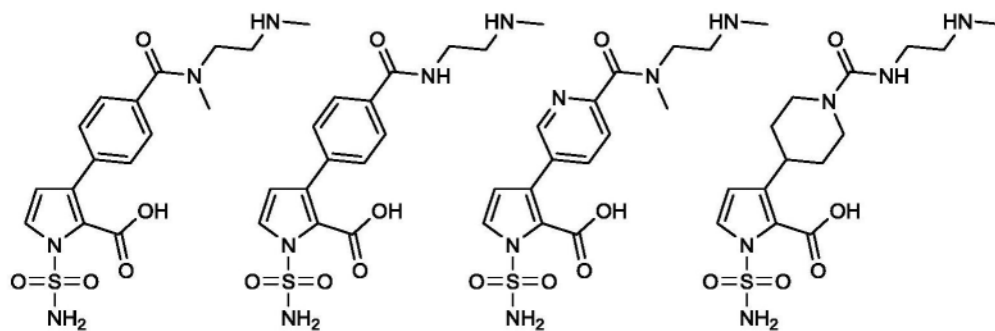


[0165] 在一个实施方案中,Y是N,X是C,R⁹是H,L是键,并且R³选自: $-\text{SO}_2\text{NR}^4(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^4(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{OSO}_2\text{OR}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^4(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^4(\text{CR}^a\text{R}^b)_nC(=O)\text{OH}$ 和 $-\text{SO}_2\text{NR}^4(\text{CR}^a\text{R}^b)_nC(=O)\text{NR}^7\text{R}^8$ 。

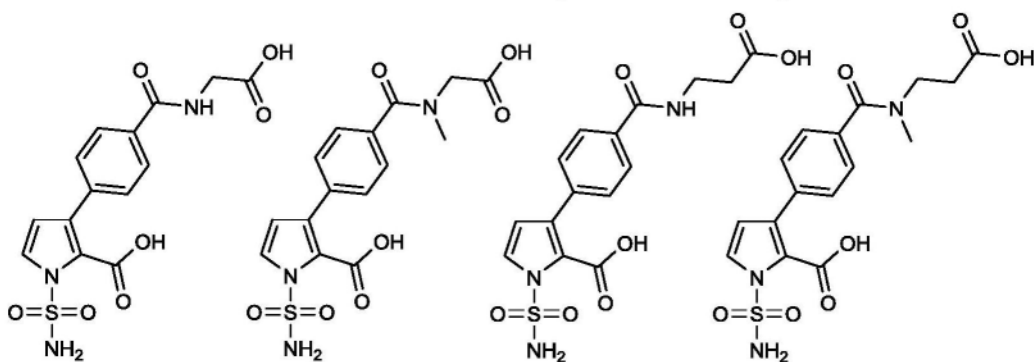
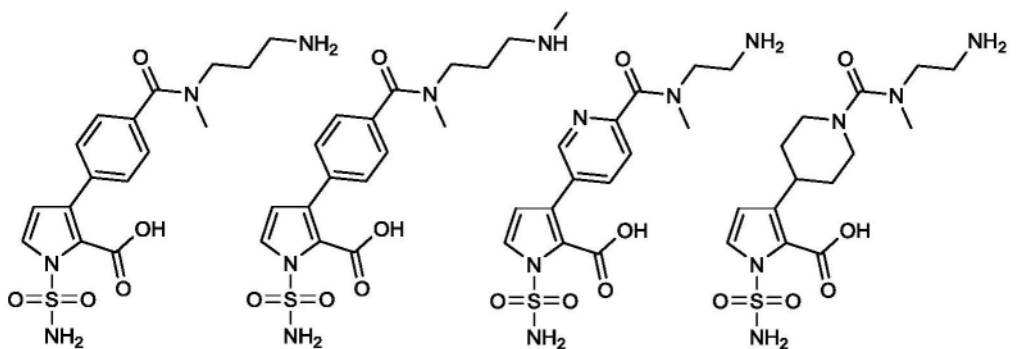
[0166] 在一个实施方案中,Y是N,X是C,R⁹是H,L是键,并且R³选自: $-\text{NR}^4\text{CO}(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^4\text{CO}(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{OSO}_2\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^4\text{CO}(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^4\text{CO}(\text{CR}^a\text{R}^b)_nC(=O)\text{OH}$ 和 $-\text{NR}^4\text{CO}(\text{CR}^a\text{R}^b)_nC(=O)\text{NR}^7\text{R}^8$ 。

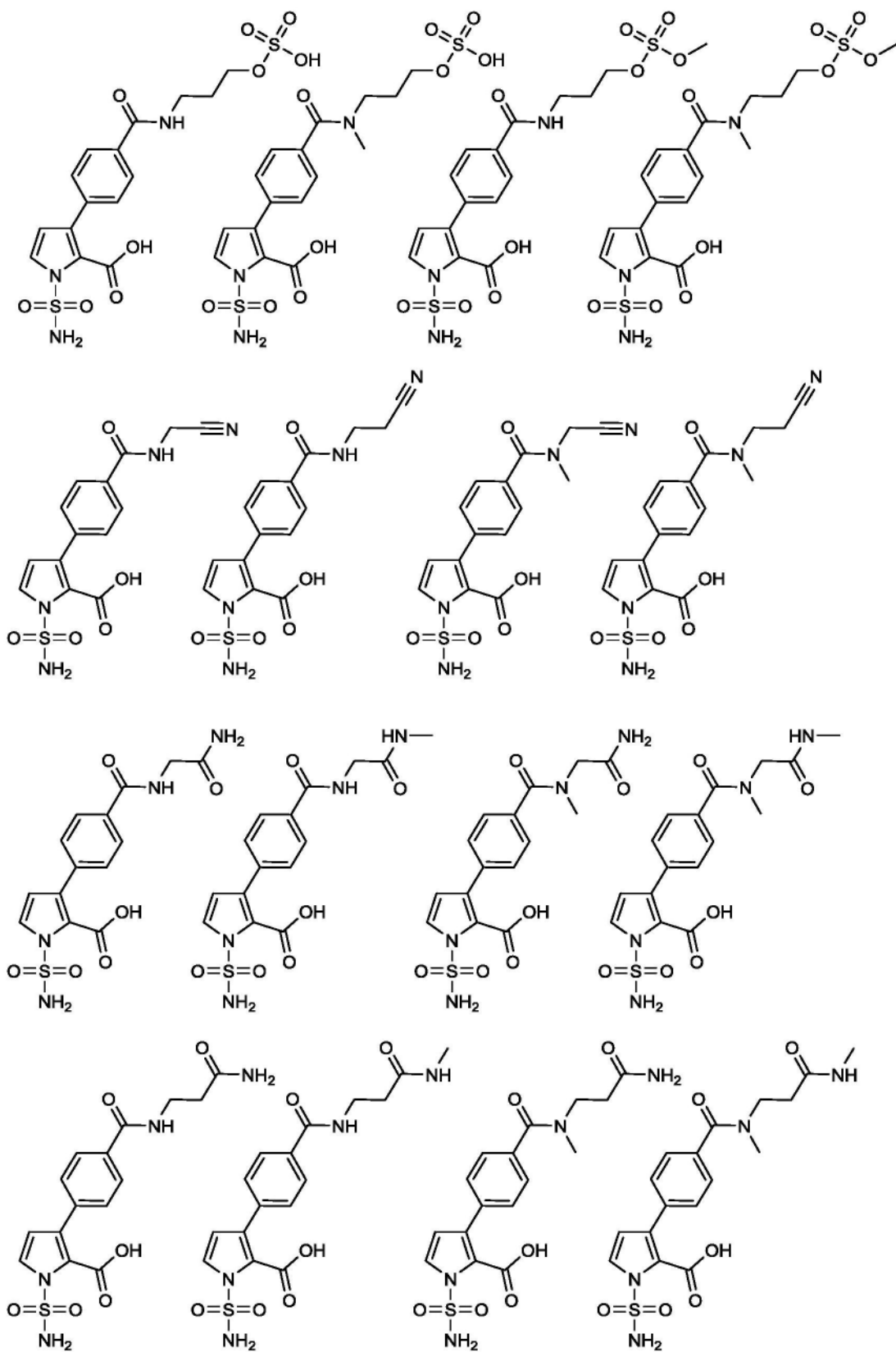
[0167] 上文针对各种取代基所述的各种实施方案可以彼此独立地应用。这些实施方案类似地应用于下面描述的本发明的所有其他方面。

[0168] 在本发明的一个实施方案中,式(I)的化合物可以是选自以下的化合物:



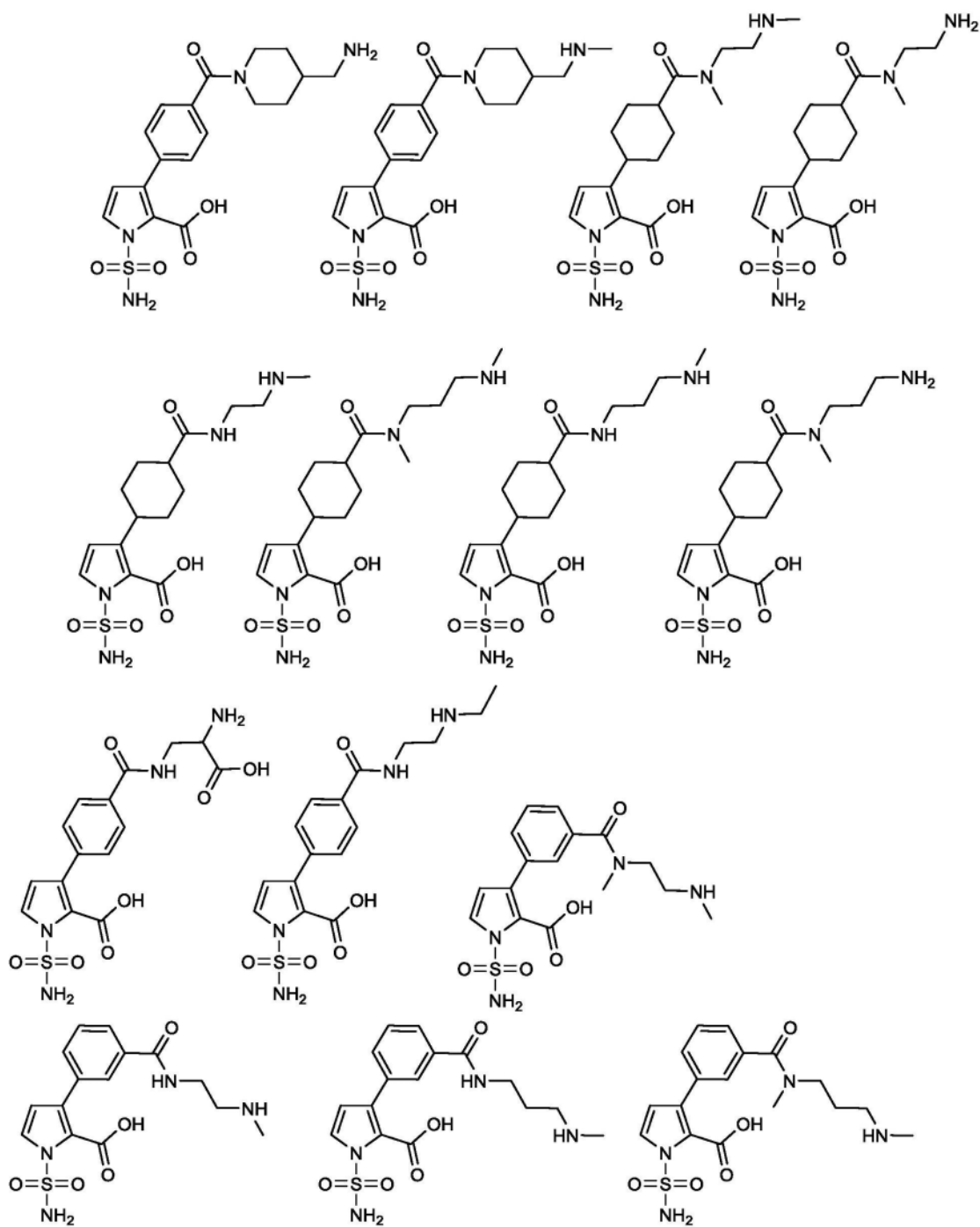
[0169]

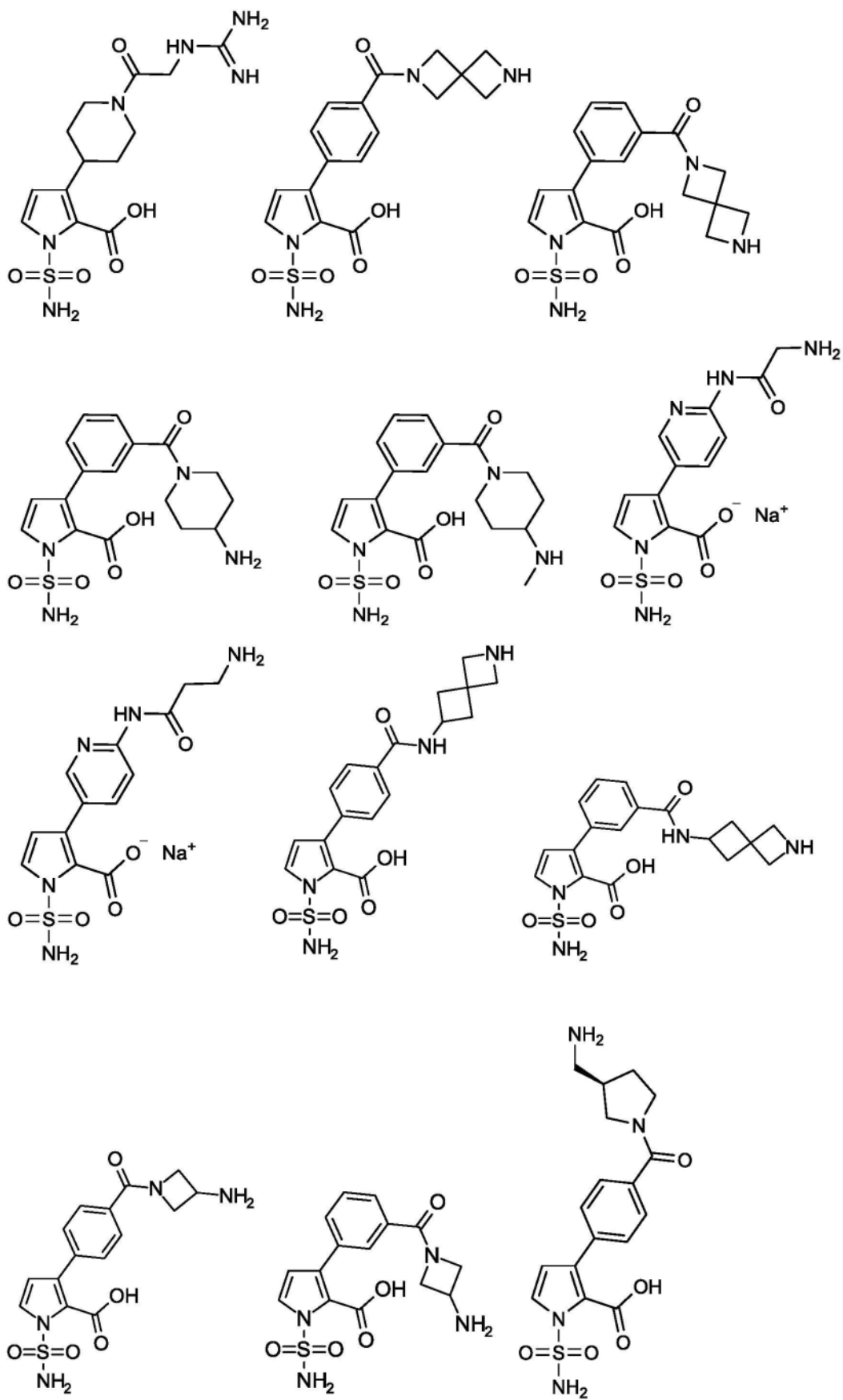




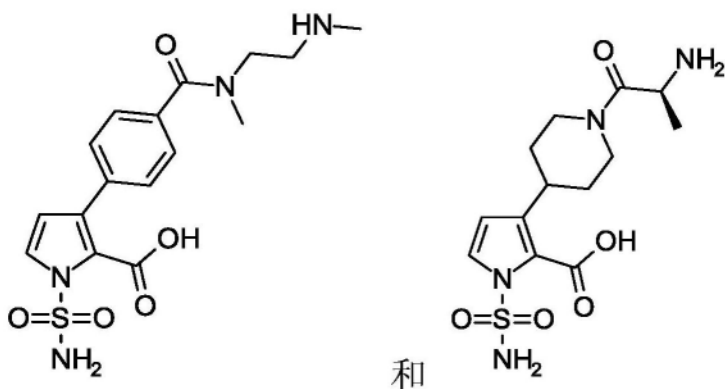
[0170]

[0171]





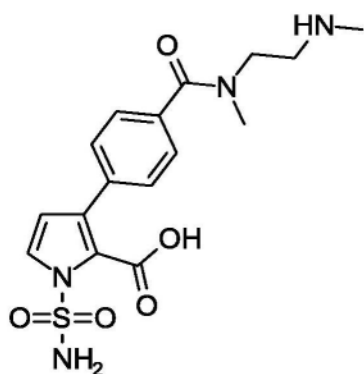
[0174]



[0175] 与某些现有技术化合物相比,这些化合物特别可溶。与某些现有技术化合物相比,它们还具有更少的脱靶相互作用。

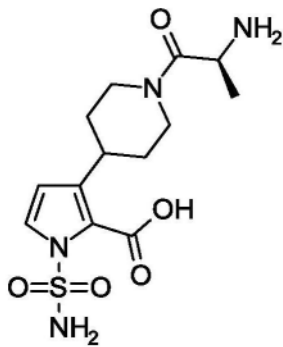
[0176] 在实施方案中,式(I)的化合物是:

[0177]



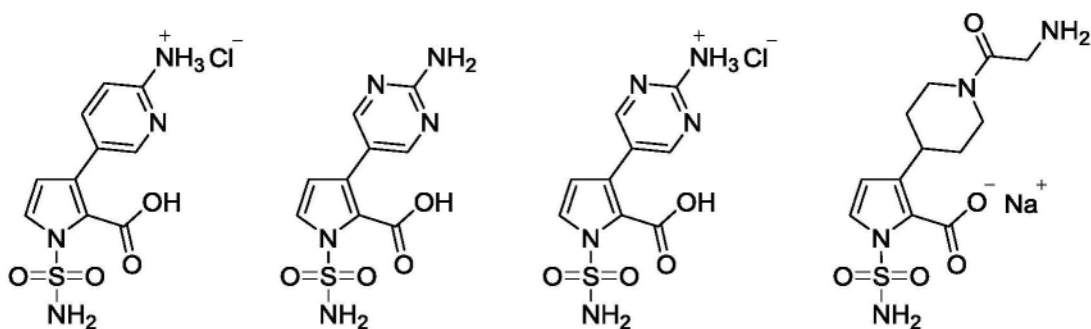
[0178] 在实施方案中,式(I)的化合物是:

[0179]

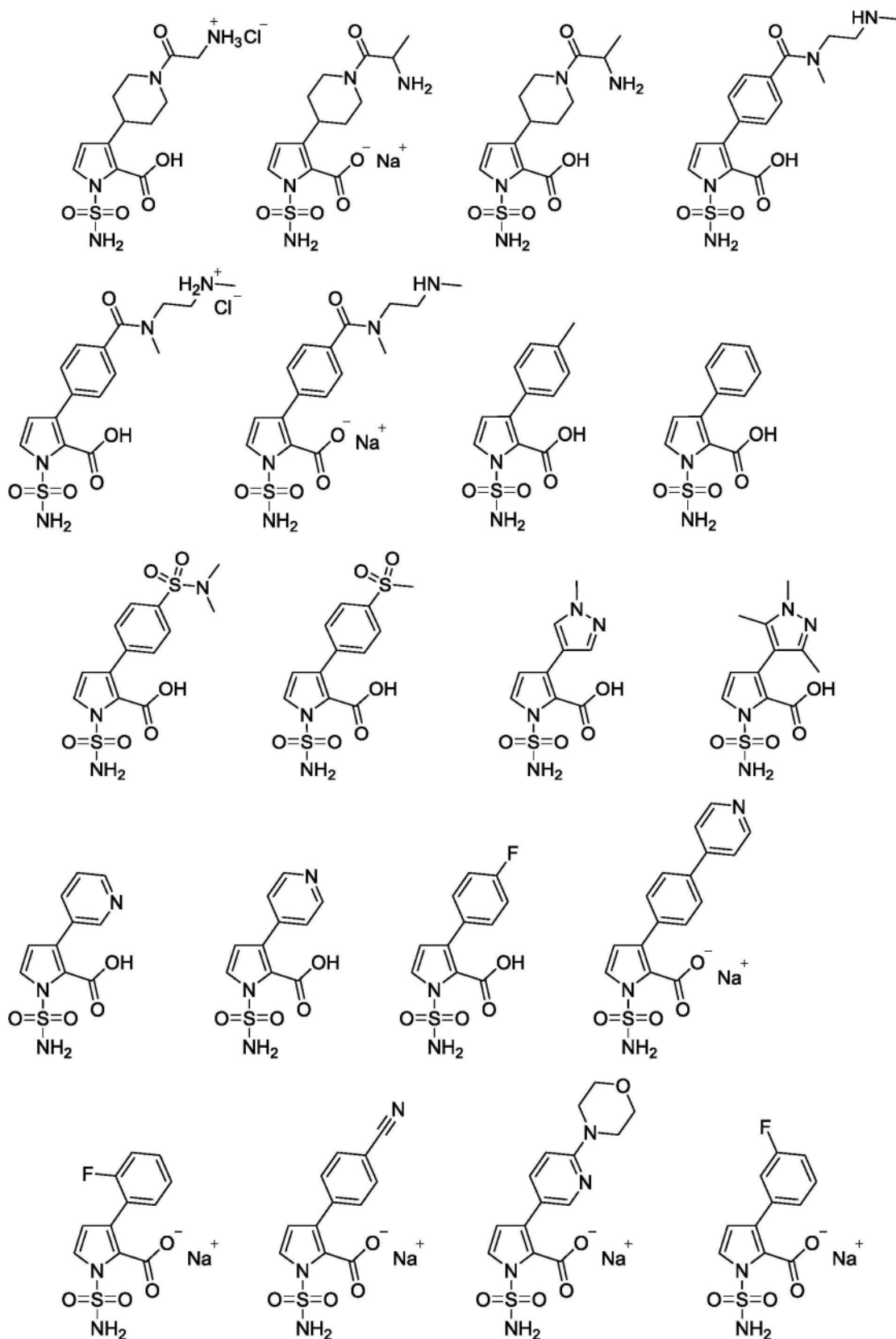


[0180] 在另一个方面,本发明提供了一种选自以下的化合物:

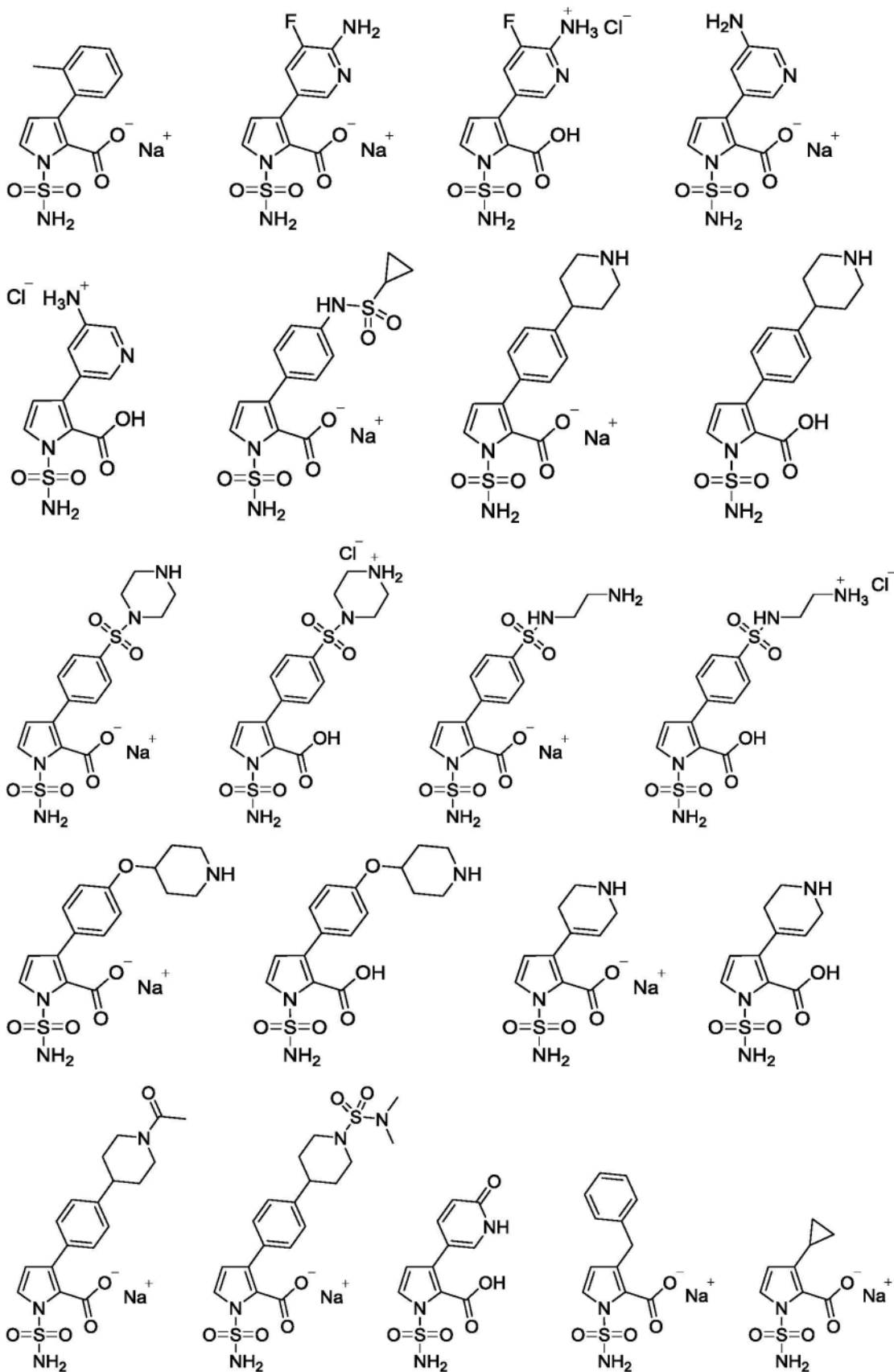
[0181]



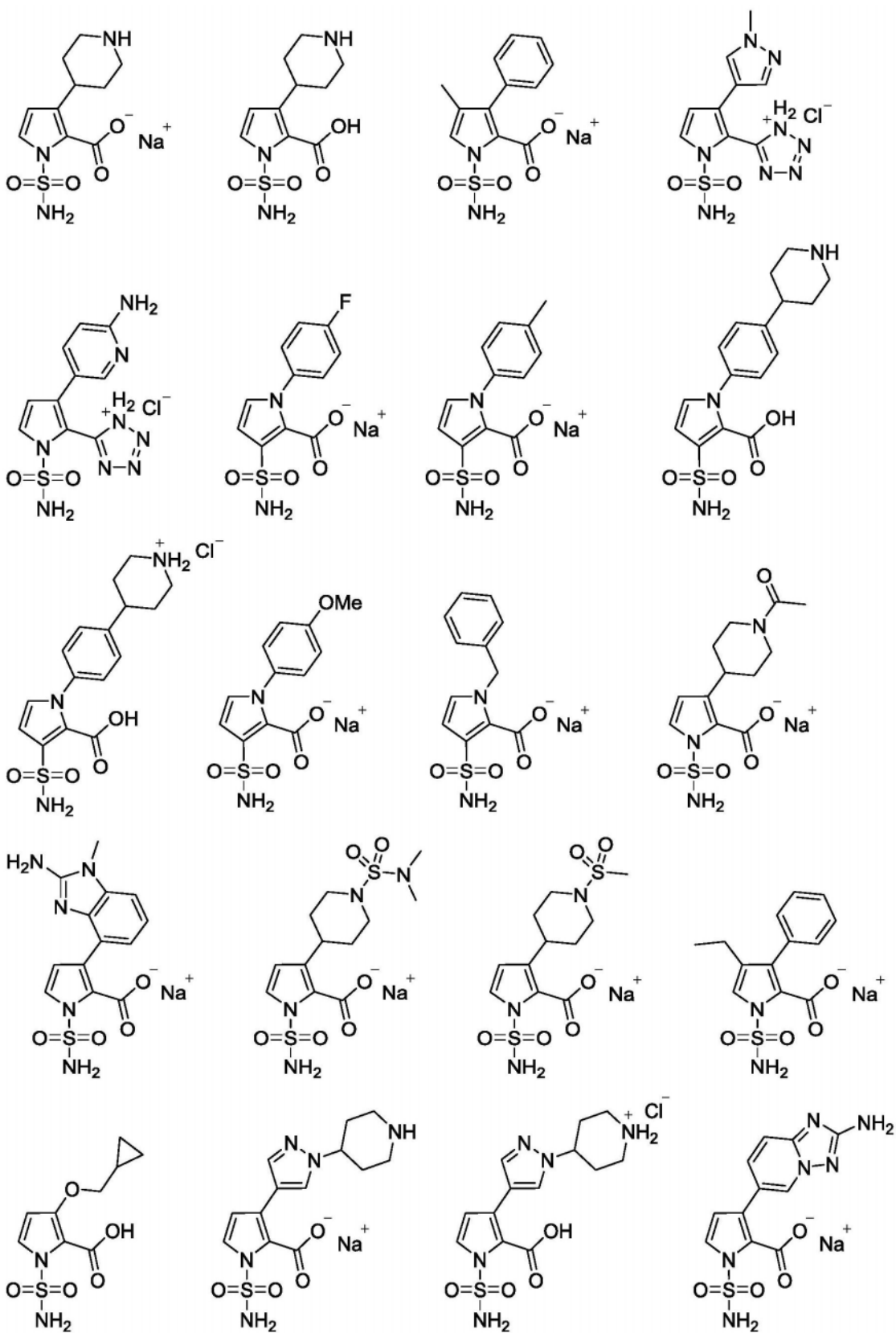
[0182]

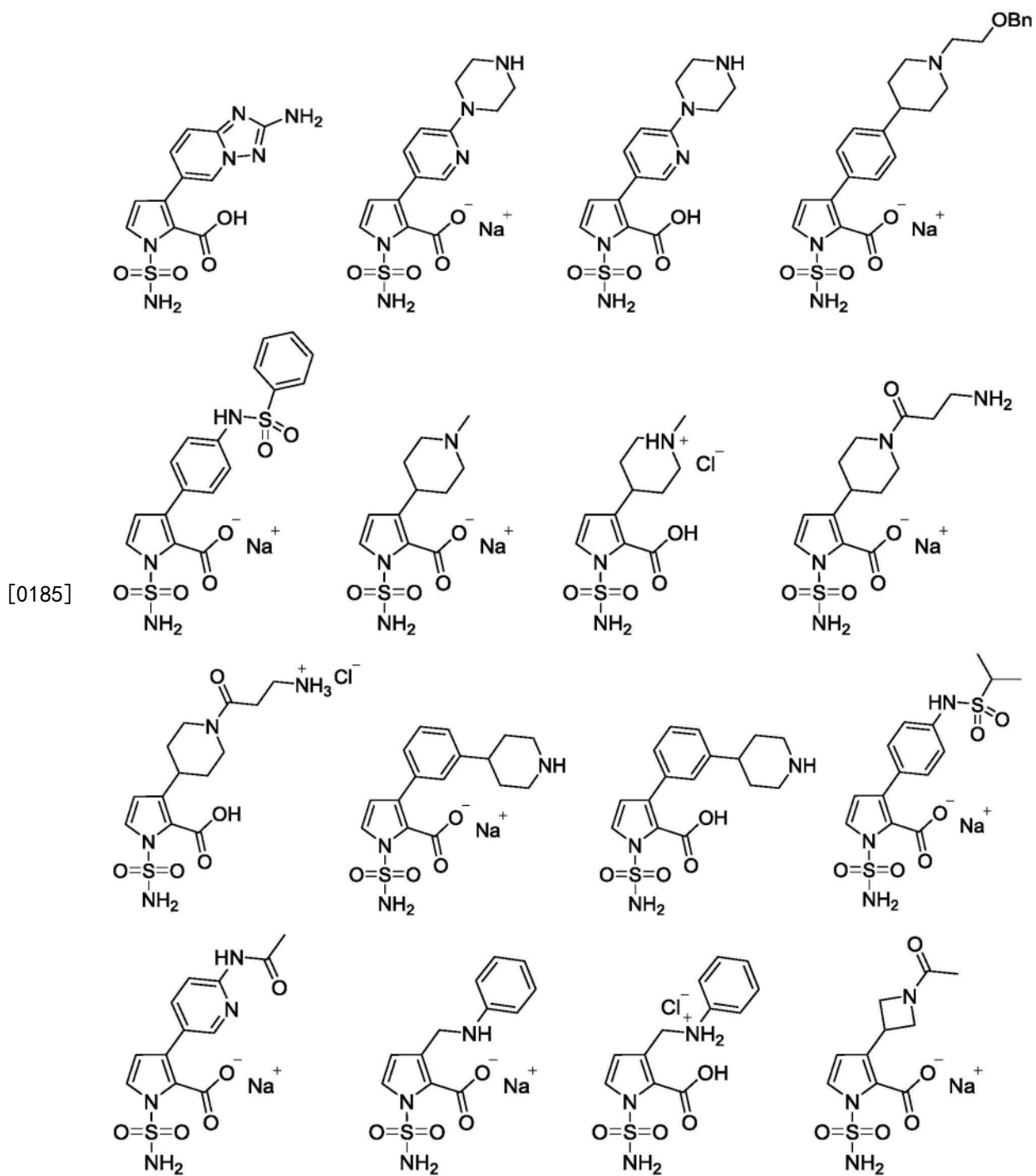


[0183]

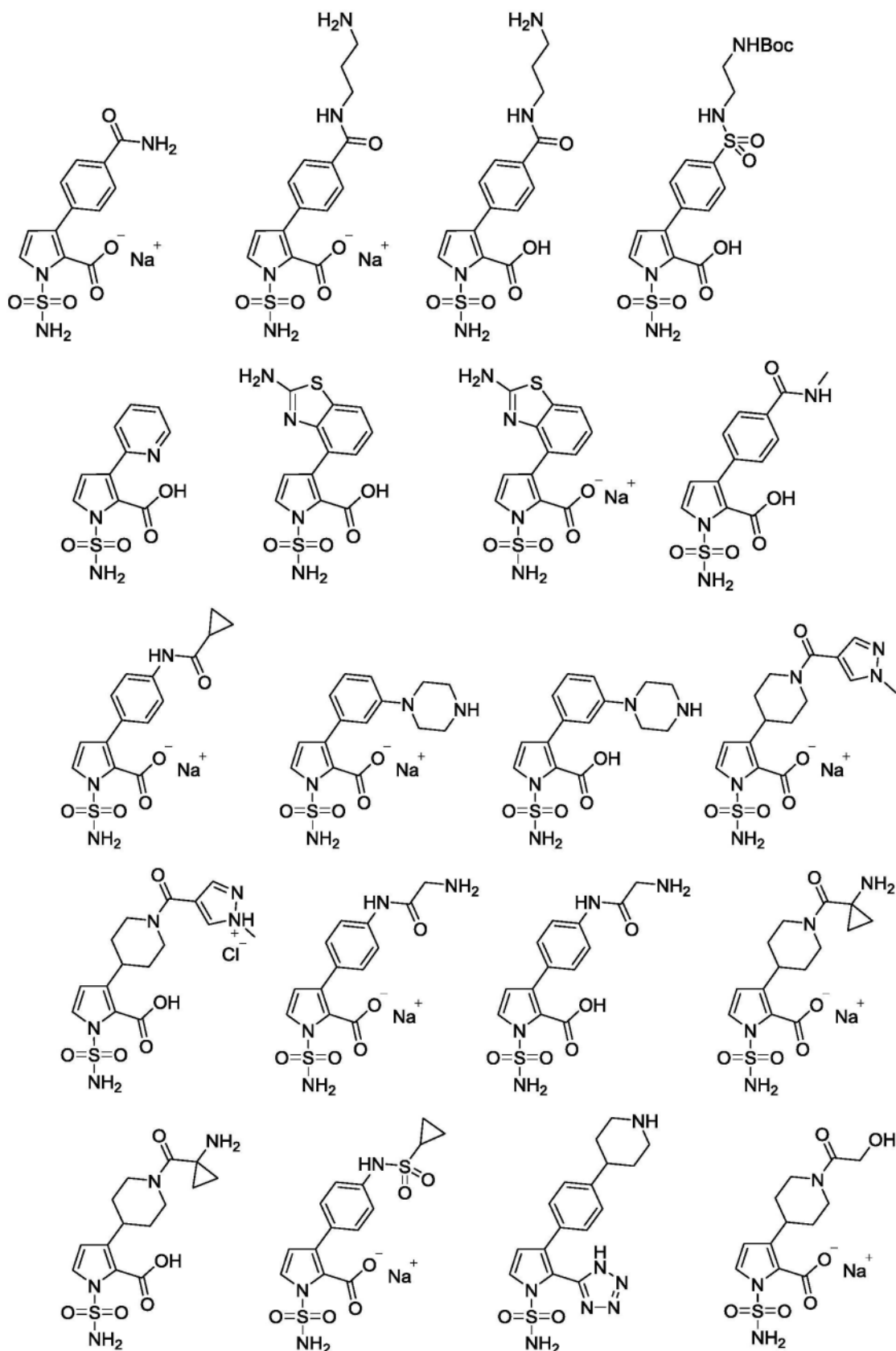


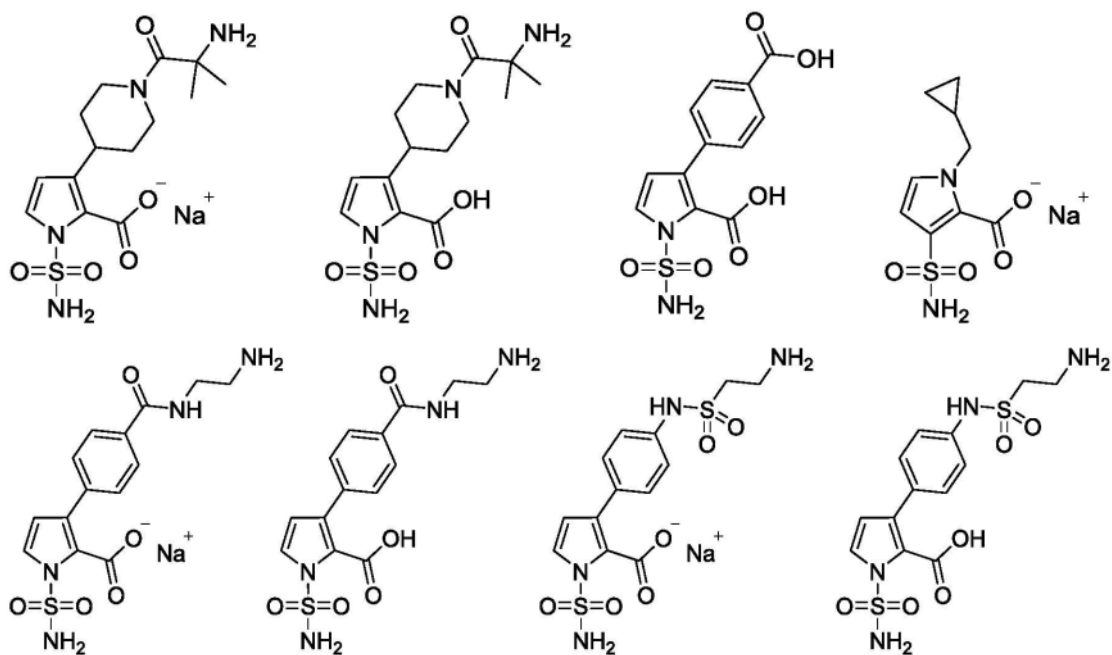
[0184]



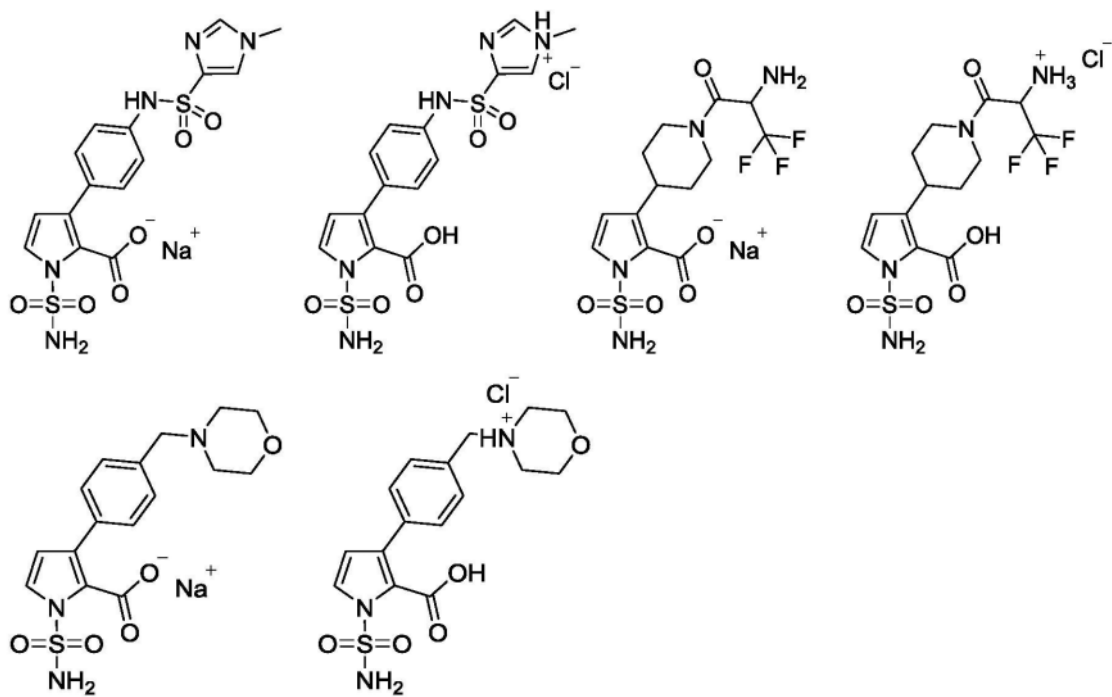


[0186]

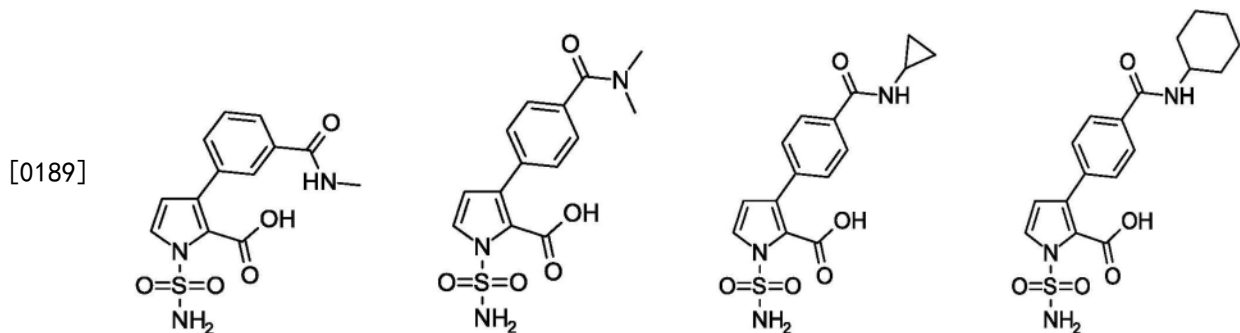




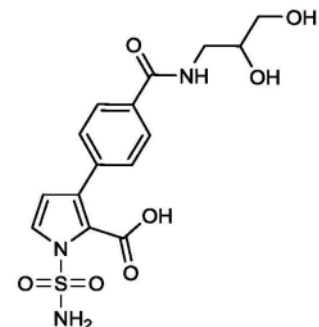
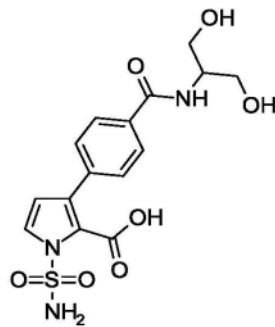
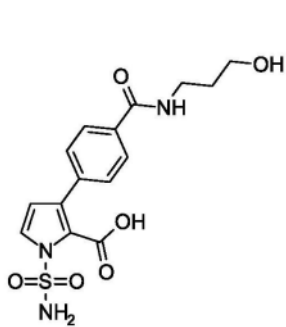
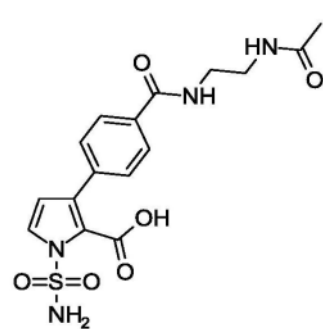
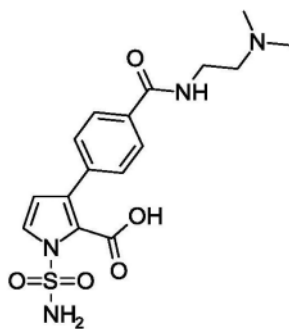
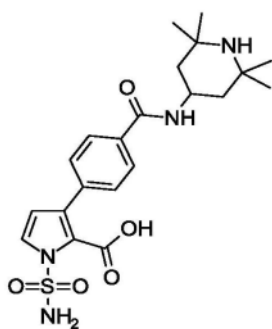
[0187]



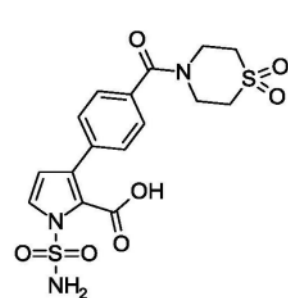
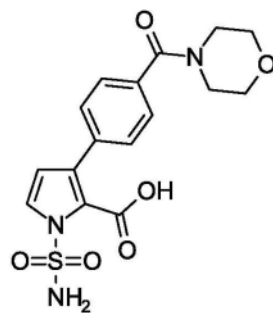
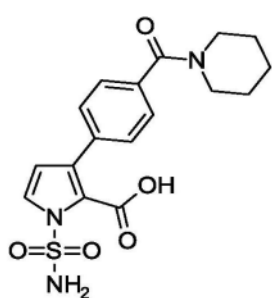
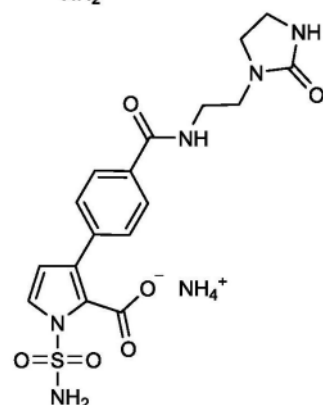
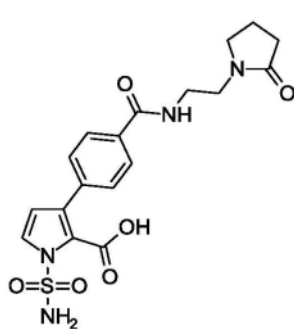
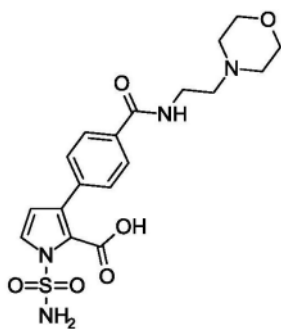
[0188] 在另一个方面,本发明提供了一种选自以下的化合物:

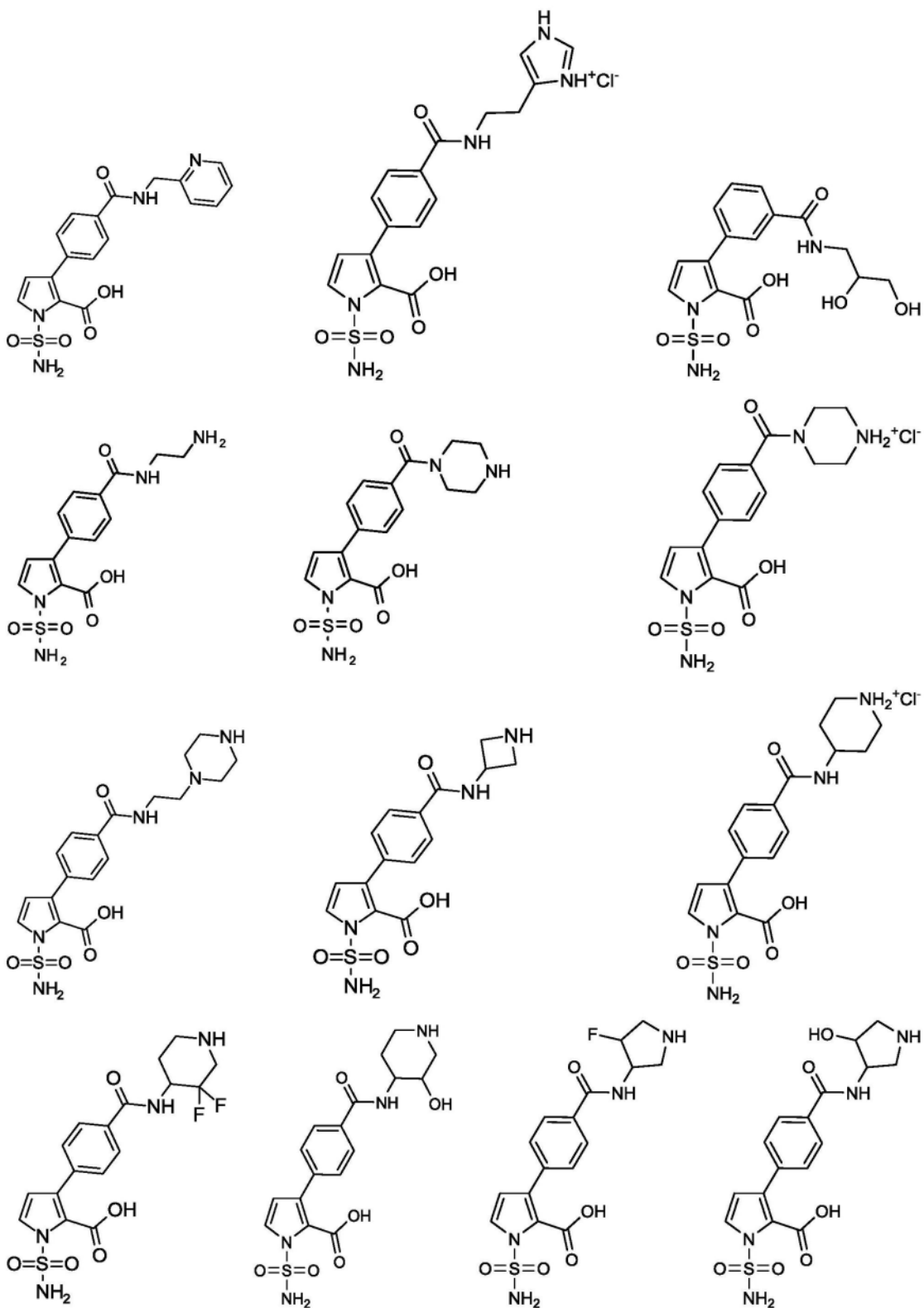


[0189]

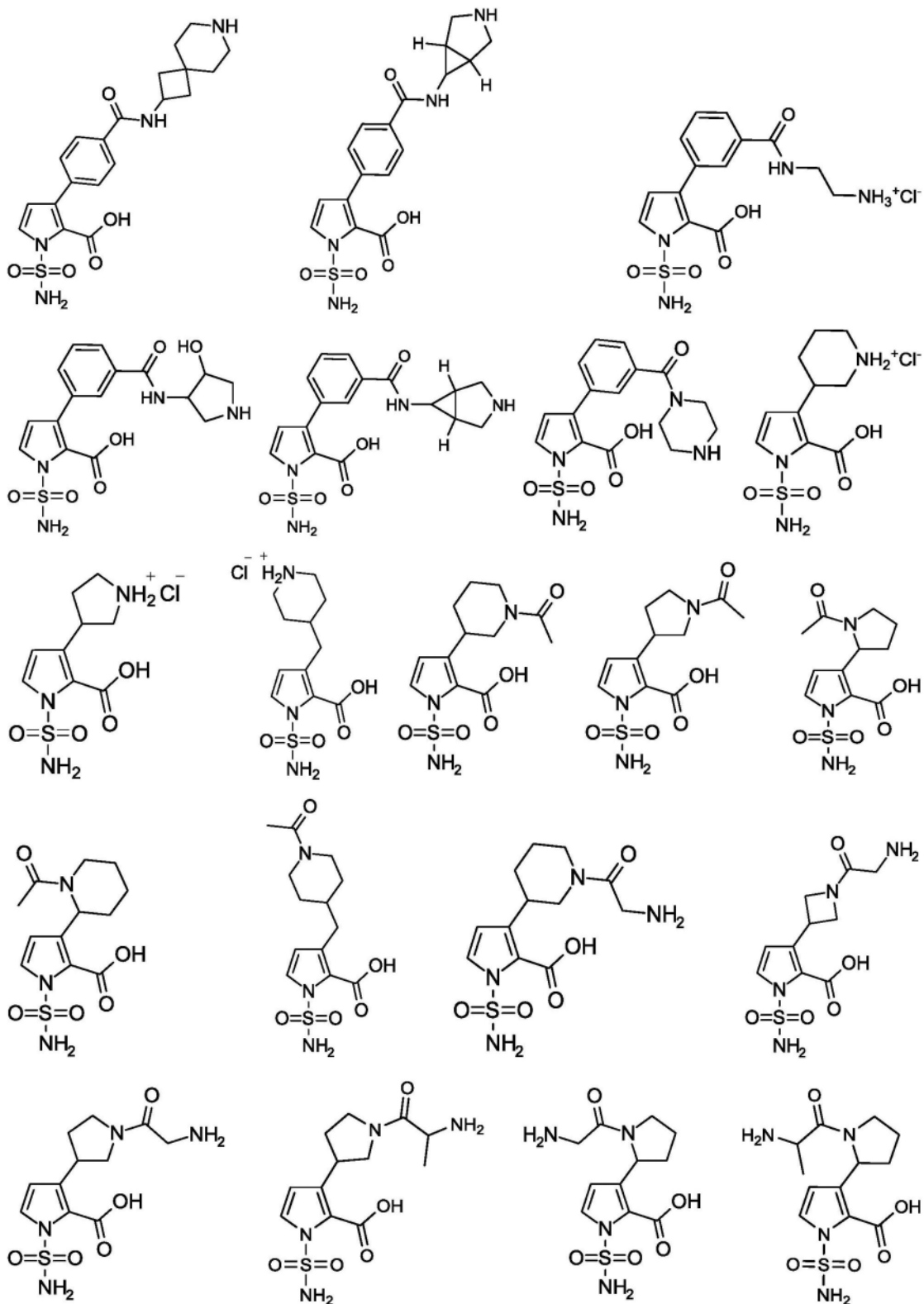


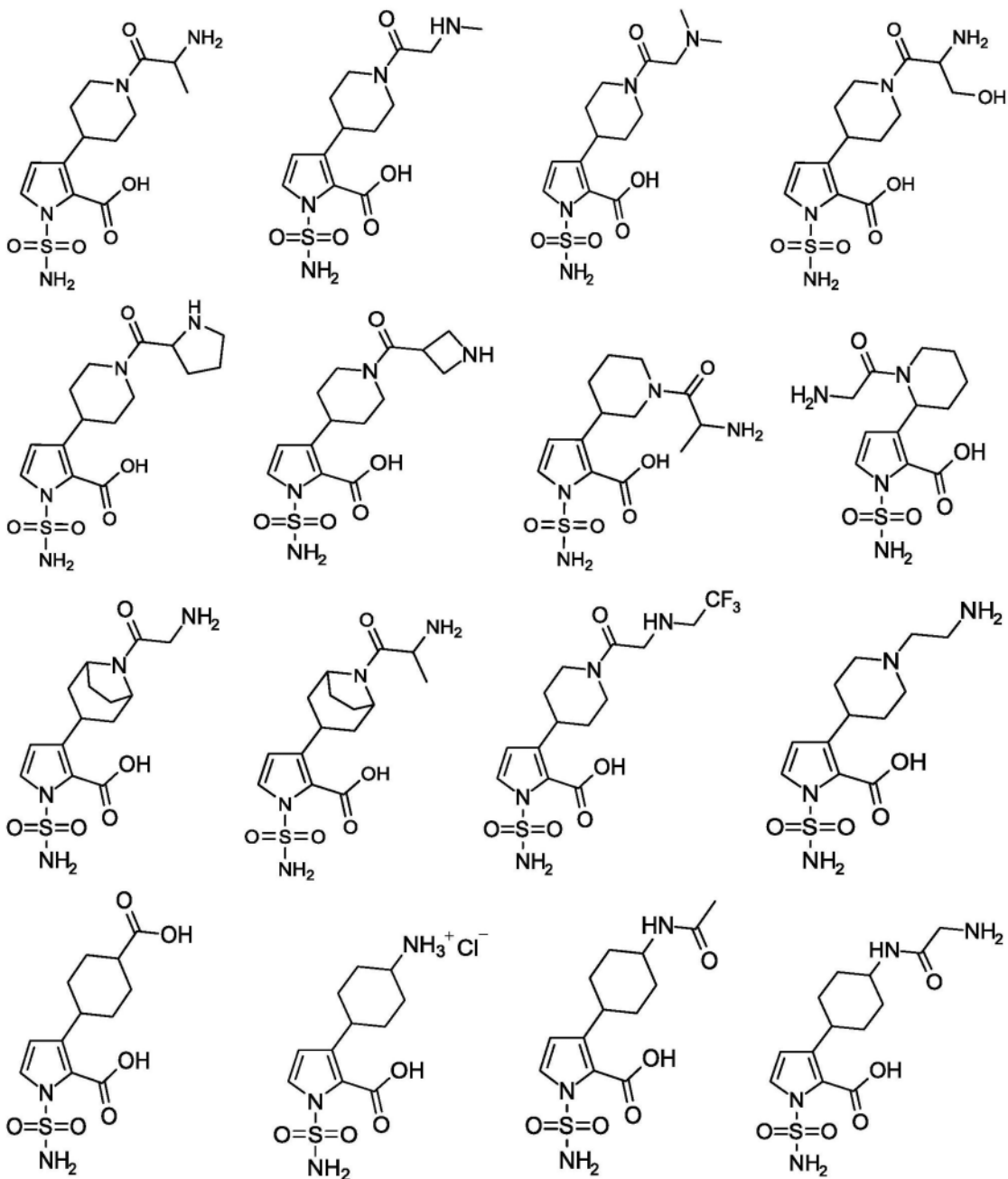
[0190]

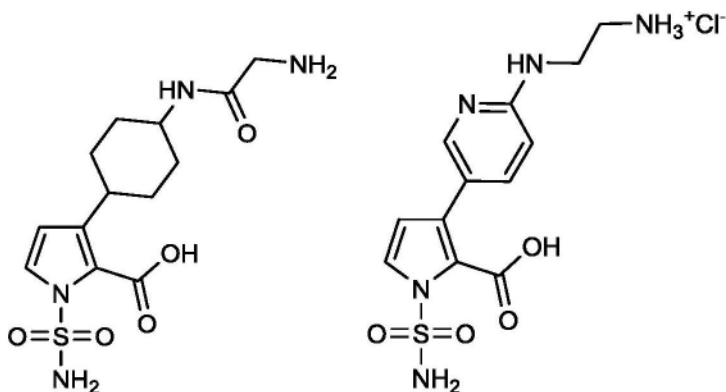




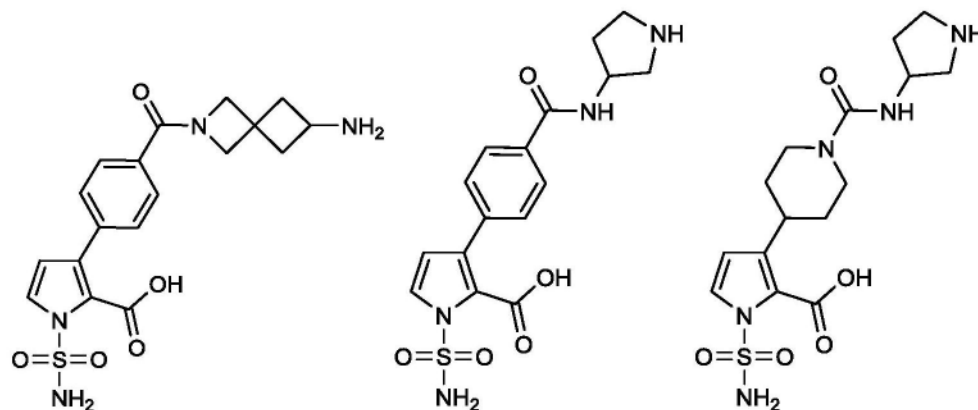
[0192]





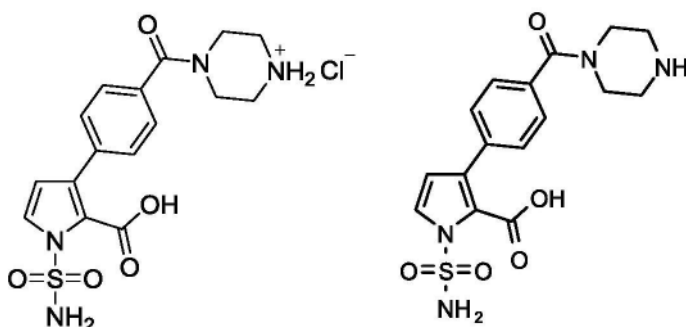


[0194]



[0195] 根据本发明的另一方面,提供了一种药物组合物,其包含式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0196] 在整个本申请中,本发明的化合物已被描述为化合物或化合物的盐。本领域技术人员将理解,化合物可以转化为盐,并且盐可以转化为化合物,换句话说,对应于该盐的游离酸或游离碱。因此,在公开化合物或公开盐的地方,本发明还适当地包括相应的盐形式、游离酸形式或游离碱形式。例如,以下盐的公开内容还涵盖相应的游离酸的公开内容,也如下所示。这适用于本文公开的所有化合物或盐。



[0197]

[0198] 本发明的化合物是金属-β-内酰胺酶(MBL)的抑制剂。如上所述,许多细菌已发展出对β-内酰胺类抗生素(BLA)的抗性,主要抗药性机制之一是MBL水解BLA。本发明的化合物解决了这个问题。特别地,当将一种或多种BLA化合物与本发明化合物一起施用,式(I)的化合物对细菌MBL的抑制作用可显著增强BLA的活性。

[0199] 可以使用式(I)的化合物和包含式(I)的化合物的组合物治疗的细菌感染包括由革兰氏阴性或革兰氏阳性细菌引起的那些。例如,细菌感染可能是由以下一个或多个科的细菌引起的:链球菌、不动杆菌、葡萄球菌、梭菌、假单胞菌、大肠埃希菌、沙门氏菌、克雷伯

菌、军团菌、奈瑟菌、肠球菌、肠杆菌、沙雷氏菌、寡养单胞菌 (*Stenotrophomonas*)、气单胞菌、分枝杆菌、摩根氏菌、耶尔森氏菌、巴斯德氏菌、嗜血杆菌、柠檬酸杆菌、伯克霍尔德氏菌、布鲁氏菌或莫拉氏菌。

[0200] 本发明靶向的细菌的具体实例包括以下细菌科中的细菌菌株：大肠埃希氏菌、不动杆菌、假单胞菌和克雷伯菌。

[0201] 细菌感染可以例如由选自大肠杆菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌或肺炎克雷伯菌的一种或多种细菌引起。

[0202] 在本发明的一个方面，本发明提供了式 (I) 的化合物，或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物，其用于抑制金属- β -内酰胺酶活性。

[0203] 在另一个方面，本发明提供了式 (I) 的化合物，或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物，其用于治疗涉及金属- β -内酰胺酶活性的疾病或病症。

[0204] 在一个实施方案中，本发明的化合物可用于治疗由需氧或厌氧革兰氏阳性细菌或需氧或厌氧革兰氏阴性细菌引起的疾病或病症。在一个实施方案中，疾病或病症是由产生金属- β -内酰胺酶的革兰氏阳性细菌引起的。

[0205] 在一个实施方案中，本发明的化合物可以用于治疗选自以下的疾病或病症：肺炎、呼吸道感染、尿路感染、腹腔内感染、皮肤和软组织感染、血流感染、败血病、产时和产后感染、人工关节感染、心内膜炎、急性细菌性脑膜炎和发热性中性粒细胞减少症。

[0206] 在一个实施方案中，本发明的化合物可以用于治疗选自以下的疾病或病症：社区获得性肺炎、医院内肺炎 (医院获得性/呼吸机获得性)、与囊性纤维化相关的呼吸道感染、非囊性纤维化支气管扩张、COPD、尿路感染、腹腔内感染、皮肤和软组织感染、菌血症、败血病、产时和产后感染、人工关节感染、心内膜炎、急性细菌性脑膜炎和发热性中性粒细胞减少症。

[0207] 在一个实施方案中，本发明的化合物可以用于治疗选自以下的疾病或病症：社区获得性肺炎、医院内肺炎 (医院获得性/呼吸机获得性)、与囊性纤维化相关的呼吸道感染、非囊性纤维化支气管扩张、COPD、尿路感染、腹腔内感染、皮肤和软组织感染、菌血症和败血病。

[0208] 在实施方案中，本发明的化合物可以用于一种治疗方法，其中所述化合物与一种或多种BLA组合施用。

[0209] 一种或多种式 (I) 的化合物的施用可以与一种或多种BLA一起，它们全部存在于相同剂型中，或者可能的情况是：一种或多种BLA以单独的剂型存在，并且一种或多种式 (I) 的化合物以单独的剂型存在。在一个优选的实施方案中，有效的抗菌治疗将由式 (I) 的化合物和BLA组成。BLA将优选是美罗培南。在另一个优选的实施方案中，式 (I) 的化合物与BLA (优选可以是美罗培南) 以单一制剂 (即单一剂型) 共同给药。

[0210] 式 (I) 的化合物可以适合口服使用的剂型存在 (例如片剂、锭剂、硬或软胶囊、水性或油性悬浮液、乳剂、可分散的粉末或颗粒剂、糖浆剂或酏剂)，或者它们可能适合局部使用 (例如霜剂、软膏剂、凝胶剂或水性或油性溶液或悬浮液)。其他合适的剂型还包括旨在通过吸入施用的剂型 (例如，作为细粉或液体气雾剂)、通过吹入施用的剂型 (例如，作为细粉) 或用于肠胃外施用的剂型 (例如，作为用于静脉内、皮下、肌内、腹膜内或肌内给药的无菌水性或油性溶液，或作为用于直肠给药的栓剂)。在优选的实施方案中，优选口服或静脉内施用，

其中最优选静脉内施用。

[0211] 口服剂型可与活性化合物一起包含以下赋形剂中的一种或多种：稀释剂、润滑剂、粘合剂、干燥剂、甜味剂、调味剂、着色剂、润湿剂和泡腾剂。

[0212] 如果MBLI和BLA以分开的剂型存在，则它们可以同时或相继施用。通常，优选以单一剂型施用MBLI（即本发明的式(I)的化合物）和BLA（即抗菌化合物）。优选地，其是静脉内剂型，并且更优选地，其是固体剂型。片剂、胶囊和囊片是特别优选的。

[0213] 使含有细菌的细胞或实际上其他生物材料或样品与本发明化合物接触的过程实际上意味着将细菌暴露于本发明化合物。

[0214] 式(I)的化合物是金属- β -内酰胺酶的抑制剂，因此本发明提供了一种在体外或体内抑制细菌金属- β -内酰胺酶活性的方法。该方法包括使细胞与有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物接触，或者使细胞与含有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物的药物组合物接触。

[0215] 因此，在本发明的一个方面，提供了一种在体外或体内抑制细菌金属- β -内酰胺酶活性的方法，所述方法包括使细胞与有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物接触；或者使细胞与含有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物的药物组合物接触。

[0216] 本发明提供了一种用于预防或治疗需要这种治疗的患者中的细菌感染的方法，所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的抗菌剂与式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物的组合；或者向所述患者施用治疗有效量的抗菌剂与包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物的药物组合物。

[0217] 本发明还提供了一种用于预防或治疗疾病或病症的方法，所述方法包括：向需要这种治疗的患者施用治疗有效量的抗菌剂与式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物的组合；或者向所述患者施用治疗有效量的抗菌剂与包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物的药物组合物。

[0218] 在一个实施方案中，本发明提供了一种用于预防或治疗由需氧或厌氧革兰氏阳性或需氧或厌氧革兰氏阴性细菌引起的疾病或病症的方法。在一个实施方案中，疾病或病症是由产生金属- β -内酰胺酶的革兰氏阳性细菌引起的。

[0219] 在一个实施方案中，本发明提供了一种用于预防或治疗选自以下疾病或病症的方法：肺炎、呼吸道感染、尿路感染、腹腔内感染、皮肤和软组织感染、血流感染、败血病、产时和产后感染、人工关节感染、心内膜炎、急性细菌性脑膜炎和发热性中性粒细胞减少症。

[0220] 在一个实施方案中，本发明提供了一种用于预防或治疗选自以下疾病或病症的方法：社区获得性肺炎、医院内肺炎（医院获得性/呼吸机获得性）、与囊性纤维化相关的呼吸道感染、非囊性纤维化支气管扩张、COPD、尿路感染、腹腔内感染、皮肤和软组织感染、菌血症、败血病、产时和产后感染、人工关节感染、心内膜炎、急性细菌性脑膜炎和发热性中性粒细胞减少症。

[0221] 在一个实施方案中，本发明提供了一种用于预防或治疗选自以下疾病或病症的方法：社区获得性肺炎、医院内肺炎（医院获得性/呼吸机获得性）、与囊性纤维化相关的呼吸道感染、非囊性纤维化支气管扩张、COPD、尿路感染、腹腔内感染、皮肤和软组织感染、菌血症和败血病。

[0222] 在一个实施方案中,抗菌剂是碳青霉烯。碳青霉烯的非限制性实例包括:美罗培南、法罗培南、亚胺培南、厄他培南、多利培南、帕尼培南/倍他米隆和比阿培南以及阿祖培南(razupenem)、泰比培南(tebipenem)、来那培南和头茂培南(tomopenem)。

[0223] 本发明还提供了一种抑制细菌感染的方法,所述方法包括使细胞与有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物以及合适的抗菌剂接触。细胞的接触可以在体外或体内发生,优选体内接触。

[0224] 本发明的另一方面提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,或包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物的药物组合物,其用于治疗。

[0225] 本发明的另一方面提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,或包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物的药物组合物,其用于治疗细菌感染。该治疗可以是治疗性或预防性的,即预防性的。在一个优选的实施方案中,治疗是治愈的;这意味着该治疗能够降低细菌感染的总体水平。

[0226] 本发明的另一方面提供了一套试剂盒,其包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,或包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物的药物组合物,和BLA。该试剂盒可以与用于治疗细菌感染的说明书和/或提供式(I)的化合物和BLA的组合剂量的包装一起提供。

[0227] 说明书中使用的化学术语具有本领域普遍接受的含义。

[0228] 术语“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

[0229] 术语“烷基”包括具有1至6个碳原子的直链和支链烷基及其类似物。提及单独的烷基,例如“丙基”仅特定于直链形式,提及单独的支链烷基,例如“异丙基”仅特定于支链形式。类似地,C₄烷基可以是直链丁基、仲丁基(sec-丁基)或叔丁基(tert-丁基)。在每次出现时,该术语在上述定义内可以具有任何含义,而与该术语的任何其他用法无关。相同的注释适用于本说明书中定义的其他术语,这些术语在多种情况下使用,因此,它们在每种情况下均从总体定义的含义内独立选择。

[0230] 为了避免疑问,术语“C₃₋₈环烷基”是指含有3至8个碳原子的烃环,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或双环[2.2.1]庚基;术语“C₃₋₈环烯基”是指含有至少一个双键的烃环,例如环丁烯基、环戊烯基、环己烯基或环庚烯基(例如3-环己烯-1-基)或环辛烯基。

[0231] 术语“芳基”是指具有5至12个碳原子的环状或多环芳族环。术语芳基包括单价物质和二价物质。芳基的实例包括但不限于苯基、联苯基、萘基等。在特定的实施方案中,芳基是苯基。

[0232] 杂环可以是饱和的、不饱和的或芳族的。芳族杂环物质通常被称为杂芳基环。

[0233] 术语“杂环基”、“杂环的”或“杂环”是指非芳族饱和或部分饱和的单环、稠合、桥连或螺环双环杂环体系。术语杂环基包括单价物质和二价物质。单环杂环在环中包含约3至12个(适当地3至7个)环原子,具有1至5个(适当地1、2或3个)选自氮、氧或硫的杂原子。双环杂环在环中包含7至17个成员原子,适宜地,7至12个原子。双环杂环含有约7至约17个环原子,合适地7至12个环原子。双环杂环可以是稠环、螺环或桥环体系。杂环基基团的实例包括环醚例如环氧乙烷基(oxiranyl)、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、二噁烷基和取代的环醚。含氮

的杂环包括,例如氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、四氢三嗪基、四氢吡唑基等。典型的含硫杂环包括四氢噻吩基、二氢-1,3-二硫醇、四氢-2H-噻喃和六氢噻吩(hexahydrothiepine)。其他杂环包括二氢氧硫杂环戊烯基(dihydro oxathioly1)、四氢噁唑基、四氢-噁二唑基、四氢二噁唑基、四氢氧杂噻唑基、六氢三嗪基、四氢噁嗪基、吗啉基、硫吗啉基、四氢嘧啶基、二氢间二氧杂环戊烯基(dioxoliny1)、八氢苯并呋喃基、八氢苯并咪唑基和八氢苯并噻唑基。对于含硫的杂环,还包括含S0或SO₂基团的氧化的硫杂环。实例包括四氢噻吩基和硫代吗啉基的亚砷和砷形式,例如四氢噻吩1,1-二氧化物和硫代吗啉基1,1-二氧化物。用于具有1个或2个氧代(=O)或硫酮基(thioxo)(=S)取代基的杂环基团的合适的值是,例如,2-氧代吡咯烷基、2-硫代吡咯烷基、2-氧代咪唑烷基、2-硫代咪唑烷基、2-氧代哌啶基、2,5-二氧代吡咯烷基、2,5-二氧代咪唑烷基或2,6-二氧代哌啶基。特定的杂环基团是含有1、2或3个选自氮、氧或硫的杂原子的饱和单环3至7元杂环基,例如氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡咯烷基、吗啉基、四氢噻吩基、四氢噻吩基1,1-二氧化物、硫代吗啉基、硫代吗啉基1,1-二氧化物、哌啶基、高哌啶基、哌嗪基或高哌嗪基。如技术人员将理解的,任何杂环可以通过任何合适的原子(例如通过碳或氮原子)与另一个基团连接。然而,本文中提及的“哌啶基(piperidino)”和“吗啉基(morpholino)”是指通过环氮连接的哌啶-1-基或吗啉-4-基环。

[0234] “桥环体系”是指其中两个环共享多于两个原子的环体系,参见例如Jerry March的Advanced Organic Chemistry,第四版,Wiley Interscience,第131-133页,1992。桥接的杂环基环体系的实例包括氮杂-双环[2.2.1]庚烷、2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷、氮杂-双环[2.2.2]辛烷、氮杂-双环[3.2.1]辛烷和奎宁环。

[0235] 术语“杂芳基”或“杂芳族”是指结合有一个或多个(例如1至4个,特别是1、2或3个)选自氮、氧或硫的杂原子的芳族单环、双环或多环。术语杂芳基包括单价物质和二价物质。杂芳基基团的实例是含有五个至十二个环成员,且更通常地含有五个至十个环成员的单环和双环基团。杂芳基基团可以是例如5元或6元单环或9元或10元双环,例如由耦合的五元环和六元环或两个耦合的六元环形成的双环结构。每个环可以含有至多约四个通常选自氮、硫和氧的杂原子。通常,杂芳基环将含有至多3个杂原子,更通常含有至多2个杂原子,例如含有单个杂原子。在一个实施方案中,杂芳基环含有至少一个环氮原子。杂芳基环中的氮原子可以是碱性的(如在咪唑或吡啶的情况下)或基本上非碱性的(如在吡咯或吡咯氮的情况下)。通常,存在于杂芳基基团(包含环的任何氨基取代基)中的碱性氮原子的数目将小于五个。

[0236] 杂芳基的实例包括呋喃基、吡咯基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、1,3,5-三氮烯基、苯并呋喃基、吡啶基、异吡啶基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噻唑基、吡唑基、嘌呤基、苯并呋喃基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、噌啉基、蝶啶基、茶啶基、呋唑基、吩嗪基、苯并异喹啉基、吡啶并吡嗪基、噻吩并[2,3-b]呋喃基、2H-呋喃并[3,2-b]吡喃基、5H-吡啶并[2,3-d]噁嗪基、1H-吡唑并[4,3-d]噁唑基、4H-咪唑并[4,5-d]噻唑基、吡嗪并[2,3-d]哒嗪基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪基。“杂芳基”还覆盖部分芳族的双环或多环体系,其中至少一个环是芳族环并且其他环中的一个或多个是非芳族饱和或部分饱和的环,条件是至少一个环含有一个或

多个选自氮、氧或硫的杂原子。部分芳族的杂芳基基团的实例包括例如四氢异喹啉基、四氢喹啉基、2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉基、二氢苯并噻吩基、二氢苯并呋喃基、2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基(dioxolyl)、2,2-二氧化-1,3-二氢-2-苯并噻吩基、4,5,6,7-四氢苯并呋喃基、吡啶基、1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶基、1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-b]吡嗪基和3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噻嗪基。

[0237] 五元杂芳基基团的实例包括但不限于吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、呋咱基、噁唑基、噁二唑基、噁三唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡唑基、三唑基和四唑基基团。

[0238] 六元杂芳基基团的实例包括但不限于吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基和三嗪基。

[0239] 优选5元或6元杂环。

[0240] 通常选择构成式I化合物的各种官能团和取代基,使得式I化合物的分子量不超过1000。更通常地,化合物的分子量小于900,例如小于800,或小于700,或小于650,或小于600。更优选地,分子量小于550,例如为500或更低。

[0241] 本发明考虑本发明化合物的药学上可接受的盐。本发明化合物的合适的药学上可接受的盐包括具有第I族阳离子(例如 Na^+)、第II族阳离子(例如 K^+)或铵盐(例如 NH_4^+)的盐。当本发明的化合物中存在碱性氮时,本发明的化合物还可以形成盐酸盐、磷酸盐或其他无机酸的盐。这些盐可以包括化合物的酸加成盐和碱盐。

[0242] 合适的酸加成盐由形成无毒盐的酸形成。实例包括乙酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、硼酸盐、樟脑磺酸盐(camsylate)、柠檬酸盐、乙二磺酸盐(edisylate)、乙磺酸盐(esylate)、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、六氟磷酸盐、海苯酸盐(hibenzate)、盐酸盐/氯化物、氢溴酸盐/溴化物、氢碘酸盐/碘化物、羟乙基磺酸盐(isethionate)、乳酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、甲基磺酸盐、萘酸盐、1,5-萘二磺酸盐、2-萘磺酸盐(2-napsylate)、烟酸盐、硝酸盐、乳清酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐/磷酸二氢盐、蔗糖盐(saccharate)、硬脂酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐和三氟乙酸盐。

[0243] 合适的碱盐由形成无毒盐的碱形成。实例包括铝盐、精氨酸盐、苄星青霉素盐、钙盐、胆碱盐、二乙胺盐、二乙醇胺盐、甘氨酸盐、赖氨酸盐、镁盐、葡甲胺盐、乙醇胺盐、钾盐、钠盐、氨丁三醇盐和锌盐。也可以形成酸和碱的半盐,例如半硫酸盐和半钙盐。关于合适的盐的综述,参见Stahl和Wermuth“H和book of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use”(Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)。

[0244] 本发明化合物的药学上可接受的盐可以通过例如以下方法中的一种或更多种来制备:

[0245] 通过使本发明的化合物与所需的酸或碱反应;

[0246] 通过使用所需的酸或碱,从本发明化合物的合适的前体除去对酸或碱不稳定的保护基团,或使合适的环状前体(例如内酯或内酰胺)开环;或者

[0247] 通过与合适的酸或碱反应或借助于合适的离子交换柱将本发明化合物的一种盐转化为另一种盐。

[0248] 这些方法均通常在溶液中进行。所得的盐可能沉淀出来并通过过滤收集,或者可以通过蒸发溶剂来回收。所得盐中的电离程度可以从完全电离到几乎不电离。

[0249] 本发明化合物(即式(I)的化合物)在某些情况下可以以多种不同的互变异构形式

存在,并且对式I化合物的提及包括所有这些形式。

[0250] 具有相同分子式但原子排列不同的化合物称为“异构体”。

[0251] 其原子在空间中的排列不同的异构体被称为“立体异构体”。彼此不是镜像的立体异构体被称为“非对映异构体”,而彼此是不可重叠的镜像的立体异构体被称为“对映异构体”。当化合物具有不对称中心时,例如,它与四个不同的基团键合时,它被称为手性化合物。手性化合物可以以其对映异构体对之一或两者的形式存在(在单个手性中心的情况下)。--对映异构体可以通过其不对称中心的绝对构型来表征,并通过Cahn-Ingold-Prelog的R和S顺序规则来描述。如果一个分子中有一个以上的手性中心,那么可以想象的立体异构体的数量为 2^n ,其中n是手性中心的数量;唯一的例外是分子中存在对称性,导致异构体的数量从最大值 2^n 减少。

[0252] --本发明的化合物可以具有一个或多个不对称中心;因此,这类化合物可以作为单独的(R)-立体异构体或(S)-立体异构体或其混合物生产。

[0253] --本发明的某些化合物可以具有几何异构中心(E-异构体和Z-异构体)。

[0254] 应当理解,本发明包括具有金属- β -内酰胺酶抑制活性的所有异构体形式及其混合物。

[0255] -确定立体化学和分离立体异构体的方法是本领域众所周知的(参见“Advanced Organic Chemistry”, 7th edition J. March, John Wiley and Sons, New York, 2013中的讨论)。

[0256] 含有胺官能团的式I化合物也可以形成N-氧化物。本文提及的含有胺官能团的式I化合物还包括N-氧化物。当化合物含有几种胺官能团时,可以氧化一个或多于一个氮原子以形成N-氧化物。N-氧化物的具体实例是叔胺或含氮杂环的氮原子的N-氧化物。可通过用氧化剂例如过氧化氢或过酸(例如过氧羧酸)处理相应的胺来形成N-氧化物;这在普通教科书,例如上面提到的J. March的《高级有机化学》中有描述。N-氧化物可以以本领域技术人员已知的多种方式制备;例如,通过使胺化合物与间氯过氧苯甲酸(mCPBA)在溶剂(例如二氯甲烷)中反应。

[0257] 本发明还涵盖本文定义的本发明的化合物,其包含一个或多个同位素取代。例如,H可以是任何同位素形式,包括 ^1H 、 ^2H (D)和 ^3H (T);C可以是任何同位素形式,包括 ^{12}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C ;O可以是任何同位素形式,包括 ^{16}O 和 ^{18}O ;等等。类似地,可以利用N、S和P的同位素变体。

[0258] 合成与实施例

[0259] 下列化合物代表可以根据本发明合成的化合物的实例。还对某些化合物进行了生物学检测,结果显示如下。所述化合物显示出作为金属- β -内酰胺酶抑制剂的活性,因此可用于治疗感染,特别是抗生素耐药性感染。

[0260] 通用实验

[0261] 使用Biotage Initiator+™微波合成仪在密封的小瓶中进行微波辅助反应。

[0262] 在整个文档中,使用了以下缩写:

[0263] Bn-苄基

[0264] Boc-叔丁氧羰基

[0265] Cbz-羧基苄基

[0266] DCM-二氯甲烷

- [0267] DIPEA使用了以二异丙基乙胺
- [0268] DME-1,2-二甲氧基乙烷
- [0269] DMF-N,N-二甲基甲酰胺
- [0270] DMSO-二甲基亚砷
- [0271] HBTU-N,N,N',N'-四甲基-0-(1H-苯并三唑-1-基)六氟磷酸铯
- [0272] Hoveyda-Grubbs **Catalyst®** 第二代-二氯[1,3-双(2,4,6-三甲基苯基)-2-咪唑烷亚基](2-异丙氧基苯基亚甲基)钌(II)
- [0273] NMP-1-甲基-2-吡咯烷酮
- [0274] Pd(dppf)Cl₂-[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)
- [0275] SEM-2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基
- [0276] TFA-三氟乙酸
- [0277] THF-四氢呋喃
- [0278] XPhos Pd G2-氯(2-二环己基膦基-2己基膦基Pd G三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]钯(二)
- [0279] 分析方法
- [0280] 所有¹H和¹⁹F NMR光谱都是在具有5mm QNP的Bruker AVI 500上获得的。化学位移以百万分率(δ)表示,并以溶剂为基准。耦合常数J以赫兹(Hz)表示。
- [0281] 使用以下详述的方法,在Waters Alliance ZQ(方法A、B、C和E)或Waters Acquity H级UPLC(方法D)上获得LC-MS。波长为254和210nm。
- [0282] 方法A
- [0283] 色谱柱:YMC-Triart C18,2.0×50mm,5 μ m。流速:0.8mL/min。进样量:6 μ L
- [0284] 流动相:A=水,B=乙腈,C=1:1水:乙腈+1.0%甲酸

时间	%A	%B	%C
初始	90	5	5
4.0	0	95	5

6.0	0	95	5
-----	---	----	---

- [0287] 方法B
- [0288] 色谱柱:YMC-Triart C18,2.0×50mm,5 μ m。流速:0.8mL/min。进样量:6 μ L
- [0289] 流动相:A=水,B=乙腈,C=1:1水:乙腈+1.0%氨(水溶液)

时间	%A	%B	%C
初始	90	5	5
4.0	0	95	5

6.0	0	95	5
-----	---	----	---

[0291] 方法C

[0292] 色谱柱:YMC-Triart C18,2.0×50mm,5μm。流速:0.8mL/min。进样量:6μL

[0293] 流动相:A=水,B=乙腈,C=1:1水:乙腈+1.0%甲酸

时间	%A	%B	%C
初始	95	0	5
2.0	95	0	5
12.0	0	95	5
14.0	0	95	5

[0295] 方法D

[0296] 色谱柱:CSH C18,2.1×100mm,1.7μm。流速:0.6mL/min。进样量:5μL

[0297] 流动相:A=水+0.1%甲酸,B=乙腈+0.1%甲酸

时间	%A	%B
初始	98	2
0.5	98	2
6.5	2	98
7.5	2	98

[0299] 方法E

[0300] 色谱柱:YMC-Triart C18,2.0×50mm,5μm。流速:0.8mL/min。进样量:6μL

[0301] 流动相:A=水,B=乙腈,C=1:1水:乙腈+1.0%氨(水溶液)

时间	%A	%B	%C
初始	97.5	0	2.5
3.0	0	95	5
5.0	0	95	5

[0303] 方法F

[0304] 色谱柱:YMC-Triart C18,2.0×50mm,5μm。流速:0.8mL/min。进样量:6μL

[0305] 流动相:A =水,B=乙腈,C=1:1水:乙腈+1.0%甲酸

时间	%A	%B	%C
-----------	-----------	-----------	-----------

初始	97.5	0	2.5
3.0	0	95	5
5.0	0	95	5

[0308] 使用Waters Auto Lynx Mass Directed Fraction Collector,按照以下详细方

法进行制备型HPLC色谱。

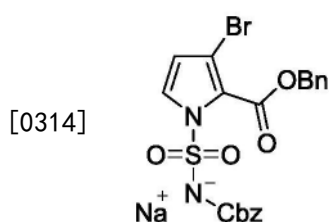
[0309] 方法A

[0310] 色谱柱:CSH C18,30×100mm,5 μ m。流速:80mL/min。进样量:2500 μ L。运行时间:6.5分钟(梯度范围如下),然后是1.25分钟95%(B的A溶液)。

[0311] 流动相A=水+0.1%甲酸,B=乙腈+0.1%甲酸

方法名称	梯度范围(%B的A溶液)
0.60-0.80min.	2-12%
0.80-1.00min.	5-15%
1.00-1.11min.	8-18%
1.22-1.33min.	15-25%
1.78-1.90min.	40-50%

[0313] 中间体1:苄氧羰基-(2-苄氧羰基-3-溴吡咯-1-基)磺酰基-氨基(azanide)钠



[0315] 步骤A:3-溴-1H-吡咯-2-甲酸苄酯

[0316] 将3-溴-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(63g,309mmol)添加到苯甲醇(267g,2.47mol)中,然后添加二正丁基氧化锡(3.84g,15.4mmol),在125℃下搅拌混合物24小时。减压除去低沸点物质。将反应加热至125℃再持续4天。通过真空蒸馏除去苯甲醇,并通过二氧化硅塞(silica plug)纯化残余物,用在石油醚中的20-30%乙醚洗脱。将残余物溶解在20%乙醚:石油醚中,混合物用产物作为晶种,得到固体,将其搅拌10分钟,然后过滤并干燥。然后将获得的固体在石油醚中制浆10分钟,然后过滤,得到所需产物,为白色固体(72.5g,84%)。

[0317] ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 9.14(br s,1H),7.50-7.30(m,5H),6.82(d, J =3.2Hz,1H),6.34(d, J =3.2Hz,1H),5.35(s,2H)。

[0318] 步骤B:苄氧羰基-(2-苄氧羰基-3-溴吡咯-1-基)磺酰基-氨基钠

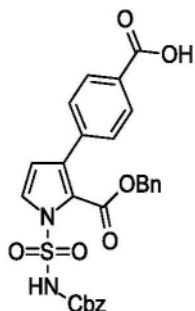
[0319] 在氮气气氛下将氢化钠(60%在矿物油中,23.6g,589mmol)在无水THF(200mL)中的悬浮液冷却至-10℃,然后在45分钟内滴加3-溴苄基-1H-吡咯-2-甲酸苄基酯(55g,196mmol)在无水THF(200mL)中的溶液,确保温度保持在-5℃以下。使反应混合物升温至室温并搅拌1小时,然后再冷却至-10℃。在30分钟内向反应混合物中分批加入N-氯磺酰基氨基甲酸苄酯(53.9g,216mmol),确保温度保持在-5℃以下。使反应混合物升温至室温并搅拌2小时,然后再冷却至-10℃并通过滴加50:50的水:盐水(250mL)来淬灭。将反应混合物萃取到乙酸乙酯(3×100mL)中,合并的有机相用盐水(200mL)洗涤,经 MgSO_4 干燥,倾析溶液并减压浓缩至干。通过在乙醚(200mL)中制浆来纯化残余物,过滤并吸干。将该固体在乙醚(250mL)中重新制浆,过滤并吸干,得到所需产物,为白色固体(99.8g,99%)。

[0320] ^1H NMR(500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.56-7.52(m,2H),7.36-7.26(m,9H),6.17(d, J =3.4Hz,1H),5.23(s,2H),4.85(s,2H)。

[0321] LC-MS(方法A): R_T =3.38min, m/z =491.4/493.4[M-H] $^-$ 。

[0322] 中间体2:4-[2-苄氧羰基-1-(苄氧羰基氨磺酰基)吡咯-3-基]苯甲酸

[0323]



[0324] 步骤A:1-(苄氧羰基氨磺酰基)-3-(4-叔丁氧羰基苯基)吡咯-2-甲酸苄基酯

[0325] 将苄氧羰基-(2-苄氧羰基-3-溴吡咯-1-基)磺酰基氨基钠(35.0g,67.9mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯甲酸叔丁基酯(22.7g,74.7mmol)和XPhos Pd G2(2.67g,3.40mmol)在1,4-二恶烷(350mL)中的搅拌悬浮液脱气并用氮气吹扫,然后加入磷酸三钾水溶液(3M,67.92mL)。将混合物在45℃加热2小时。使反应混合物冷却,分离各相并将有机相减压浓缩至干。将残余物重新溶解在乙酸乙酯(300mL)中,用水(2×300mL)和饱和碳酸氢钠溶液(2×300mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤并减压浓缩至约60mL。将其用乙醚(150mL)稀释,并在剧烈搅拌下将所得溶液滴加到石油醚中。通过过滤分离沉淀的固体并吸干,得到所需产物,为灰白色固体(40.4g,100%)。

[0326] ¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ7.61(br d,J=7.6Hz,2H),7.56(br s,1H),7.11-6.86(m,11H),6.58(br d,J=6.7Hz,2H),5.87(br s,1H),4.86(br s,2H),4.78(s,2H),1.61(s,9H)。

[0327] LC-MS(方法A):R_T=3.93min,m/z=589.6[M-H]⁻。

[0328] 步骤B:4-[2-苄氧羰基-1-(苄氧羰基氨磺酰基)吡咯-3-基]苯甲酸

[0329] 向1-(苄氧羰基氨磺酰基)-3-(4-叔丁氧羰基苯基)吡咯-2-甲酸苄基酯(40.5g,68.6mmol)在DCM(300mL)中的搅拌溶液中加入TFA(76mL,1.03mol)。将反应混合物在室温搅拌1小时,然后减压浓缩至干。将残余物用异丙醇研制,过滤并吸干,得到所需产物,为灰白色固体(25.0g,68%)。

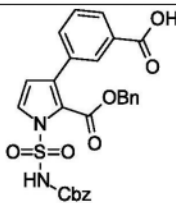
[0330] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ7.85(br d,J=7.9Hz,2H),7.49(br s,1H),7.44-7.23(m,10H),7.19(br d,J=6.4Hz,2H),6.51(br s,1H),5.22(s,2H),5.12(s,2H)。

[0331] LC-MS(方法A):R_T=3.20min,m/z=533.5[M-H]⁻。

[0332] 其它中间体

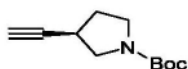
[0333] 以类似于4-[2-苄氧羰基-1-(苄氧羰基氨磺酰基)吡咯-3-基]苯甲酸(中间体2)的方式制备下面的中间体。

[0334]

中间体	结构	名称	分析数据
中间体 3		3-[2- 苄氧羰基-1-(苄氧羰基氨基磺酰基)吡咯-3-基]苯甲酸	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.93 (s, 1H), 7.88 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.49 (br d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.45 (br t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.34 (m, 5H), 7.26 (m, 3H), 7.16 (br d, $J=6.5$ Hz, 2H), 6.50 (br d, $J=2.0$ Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 5.11 (s, 2H)。LC-MS (方法 A) : $R_T = 3.06$ min, $m/z = 533.4$ [$M - H$] $^-$

[0335] 中间体4: (3R) -3-乙炔基吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯

[0336]

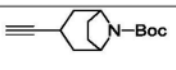


[0337] 在环境温度下将1-重氮基-1-二甲氧基磷酰基 (phosphoryl) -丙烷-2-酮 (85%在乙腈中, 409mg, 1.81mmol) 添加到 (3S) -3-甲酰基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (524 μ L, 1.81mmol) 和碳酸钾 (501mg, 3.62mmol) 在甲醇 (10mL) 中的溶液并搅拌1小时。将反应混合物在DCM (50mL) 和水 (20mL) 之间分配。分离有机物并用DCM (2 $\times$ 20mL) 萃取水层。合并的有机物用Na₂SO₄干燥, 过滤, 减压蒸发并通过柱色谱法 (0-100%乙酸乙酯的石油醚溶液) 纯化, 得到所需产物, 为无色油状物 (315mg, 89%)。

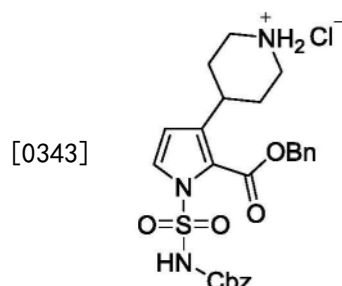
[0338] ^1H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 3.77-3.41 (m, 2H), 3.39-3.17 (m, 2H), 3.05-2.82 (m, 1H), 2.24-2.08 (m, 2H), 2.02-1.88 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)。

[0339] 其它中间体

[0340] 以类似于 (3R) -3-乙炔基吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯 (中间体4) 的方式制备下面的中间体。

	中间体	结构	名称	分析数据
[0341]	中间体 5		3-乙炔基-8-氮杂双环并[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁基酯	^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.31-4.10 (m, 2H), 2.86-2.76 (br m, 1H), 2.03 (s, 1H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.90-1.71 (m, 4H), 1.70-1.58 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

[0342] 中间体6:1-(苄氧羰基氨磺酰基)-3-(4-哌啶基)吡咯-2-甲酸苄基酯,盐酸盐



[0344] 步骤A:4-(2-苄氧羰基-1H-吡咯-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯

[0345] 4-乙炔基哌啶-1-甲酸叔丁基酯 (29.0g, 139mmol) 溶解在无水1,4-二恶烷 (400mL) 中。向其中加入碳酸银 (19.1g, 69.3mmol) 并将混合物加热至100℃。一旦达到该温度,用铝箔覆盖烧瓶并在2小时内逐滴加入2-异氰基乙酸苄基酯 (30.3g, 173mmol) 在无水1,4-二恶烷 (150mL) 中的溶液。加入后,将混合物在100℃再保持2小时,然后真空蒸发,所得黑色残余物用石油醚中的60%乙醚稀释。混合物通过二氧化硅塞冲洗,用石油醚中的60%乙醚洗脱。然后将获得的级分真空浓缩,用石油醚研制,真空除去任何挥发物,得到所需产物,为淡黄色固体 (44g, 83%)。

[0346] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.60 (br s, 1H), 7.56-7.28 (m, 5H), 6.90 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.11-3.90 (m, 2H), 3.27-3.17 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.45-1.32 (m, 11H)。

[0347] LC-MS (方法A): $R_f = 3.95\text{min}$, $m/z = 383.4$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

[0348] 步骤B:4-[2-苄氧羰基-1-(苄氧羰基氨磺酰基)吡咯-3-基]哌啶-1-甲酸叔丁基酯,钠盐

[0349] 在氮气氛下将氢化钠 (60%在矿物油中, 5.62g, 140mmol) 在无水THF (100mL) 中的悬浮液冷却至-10℃。随后在30分钟内滴加4-(2-苄氧羰基-1H-吡咯-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯 (18.0g, 46.8mmol) 在THF (100mL) 中的溶液,确保温度保持在-5℃以下。然后将反应混合物在该温度下搅拌1小时,然后再冷却至-10℃。每5分钟以2g的批量添加N-氯磺酰基氨基甲酸苄酯 (12.8g, 51.5mmol), 确保温度保持在-5℃以下。然后使反应混合物升温至室温并搅拌90分钟,然后再冷却至-10℃并通过滴加盐水 (250mL) 淬灭。将反应混合物萃取到乙酸乙酯 (3×100mL) 中,合并的有机相用盐水 (200mL) 洗涤,经 MgSO_4 干燥,过滤并真空浓缩至

干。将残余物溶解在DCM (30mL) 中,然后在搅拌下加入乙醚,然后加入60%乙醚的石油醚溶液,得到混浊溶液。将混合物搅拌20分钟,然后在氮气氛下过滤。将获得的固体重新悬浮在乙醚中,浆化30分钟并过滤,得到所需产物,为无色固体 (23.4g, 77%)。

[0350] LC-MS (方法A) : $R_T=2.50\text{min}$, $m/z=596.5$ [M-H]⁻。

[0351] 步骤C: 1-(苄氧羰基氨磺酰基)-3-(4-哌啶基)吡咯-2-甲酸苄基酯, 盐酸盐

[0352] 将4-[2-苄氧羰基-1-(苄氧羰基氨磺酰基)吡咯-3-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯钠盐 (5.60g, 9.37mmol) 溶解在1,4-二恶烷 (25mL) 中,然后添加在1,4-二恶烷中的4M HCl (46.9mL, 187mmol)。然后将反应在室温下搅拌3小时,之后用乙醚 (100mL) 稀释。通过研制分离产物,用另外部分的乙醚 (2×50mL) 洗涤并在真空下干燥,得到所需产物,为无色固体 (4.40g, 88%)。

[0353] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.79-8.31 (m, 2H), 7.49-7.28 (m, 11H), 6.17 (br s, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 3.29-3.20 (m, 2H), 3.13-3.02 (m, 1H), 2.76-2.62 (m, 2H), 1.82-1.61 (m, 4H)。

[0354] LC-MS (方法A) : $R_T=2.71\text{min}$, $m/z=496.5$ [M-H]⁻。

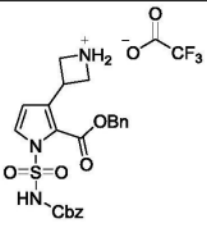
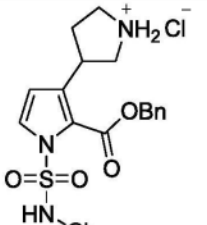
[0355] 其它中间体

[0356] 以类似于1-(苄氧羰基氨磺酰基)-3-(4-哌啶基)吡咯-2-甲酸苄基酯, 盐酸盐 (中间体6) 的方式制备下面的中间体。

[0357]

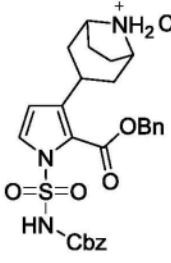
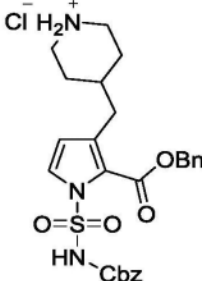
中间体	结构	名称	分析数据
-----	----	----	------

[0358]

中间体 7		3-(3-(氮杂环丁烷-3-基)-1-(苄氧羰基氨基磺酰基)吡咯-2-甲酸苄基酯, TDF 盐	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.78 (br s, 1H), 8.52 (br s, 1H), 7.58-7.38 (m, 3H), 7.35-7.24 (m, 8H), 6.31 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.34-4.14 (m, 1H), 4.10 (br d, $J=8.5$ Hz, 2H), 3.99-3.90 (m, 2H)。 LC-MS (方法 A): $R_T = 2.70$ min, $m/z = 470.2$ [$M + H$] $^+$ 。
中间体 8 *		1-(苄氧羰基氨基磺酰基)-3-[吡咯烷-3-基)吡咯-2-甲酸苄基酯, 盐酸盐	LC-MS (方法 A): $R_T = 2.76$ min, $m/z = 484.3$ [$M + H$] $^+$ 。
中间体 9 *		1-(苄氧羰基氨基磺酰基)-3-[吡咯烷-2-基)吡咯-2-甲酸苄基酯, 盐酸盐	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.24 (br s, 1H), 8.72 (br s, 1H), 7.56-7.54 (m, 2H), 7.47-7.46 (1H), 7.36-7.29 (m, 8H), 6.44 (br s, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.73 (dt, $J=14.6, 7.1$ Hz, 2H), 3.29-3.17 (m, 2H), 2.23-2.16 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 1H)。 LC-MS (方法 A): $R_T = 2.86$ min, $m/z = 482.5$ [$M - H$] $^-$ 。

中间体 10 *	 <chem>O=S(=O)(NC(=O)c1ccc(C2CCCN2[Cl-])cc1)c1cc(C(=O)OCC)c(C2CCCN2[Cl-])n1</chem>	1-(苄氧羰基氨磺酰基)-3-[3-哌啶基]吡咯-2-甲酸苄基酯, 盐酸盐	¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.99 (br d, <i>J</i>=9.8 Hz, 1H), 8.81 (br q, <i>J</i>=10.7 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i>=6.4 Hz, 2H), 7.44 (d, <i>J</i>=3.4 Hz, 1H), 7.39-7.28 (m, 8H), 6.30 (d, <i>J</i>=3.4 Hz, 1H), 5.36 (d, <i>J</i>=12.5 Hz, 1H), 5.31 (d, <i>J</i>=12.8 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.41-3.33 (m, 1H), 3.22 (br t, <i>J</i>=12.2 Hz, 2H), 2.97 (q, <i>J</i>=11.6 Hz, 1H), 2.82 (q, <i>J</i>=11.6 Hz, 1H), 1.77 (br t, <i>J</i>=16.3 Hz, 2H), 1.70-1.49 (m, 2H)。 LC-MS (方法 A): R_T = 2.90 min, <i>m/z</i> = 498.3 [M + H]⁺.
中间体 11 *	 <chem>O=S(=O)(NC(=O)c1ccc(C2CCN2[Cl-])cc1)c1cc(C(=O)OCC)c(C2CCN2[Cl-])n1</chem>	1-(苄氧羰基氨磺酰基)-3-[2-哌啶基]吡咯-2-甲酸苄基酯, 盐酸盐	¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.68 (br s, 1H), 8.48 (br s, 1H), 7.60-7.58 (m, 2H), 7.42-7.40 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 5H), 7.30-7.28 (m, 3H), 6.30-6.28 (m, 1H), 5.29 (d, <i>J</i>=12.2 Hz, 1H), 5.24 (d, <i>J</i>=12.2 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.30-4.24 (m, 1H), 3.27-3.22 (m, 1H), 2.87-2.77 (m, 1H),

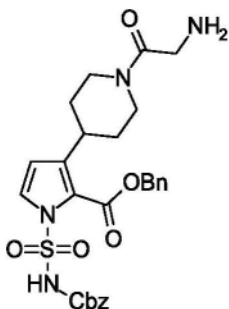
[0360]

			1.85-1.57 (m, 6H)。 LC-MS (方法 A): $R_T = 2.96$ min, $m/z = 496.5$ $[M - H]^-$ 。
中间体 12		3- (8-氮杂双环并 [3.2.1] 辛烷-3-基) -1-(苄氧羰基氨磺酰基) 吡咯-2-甲酸苄基酯, 盐酸盐	1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.20 (br s, 1H), 9.11 (br s, 1H), 7.52-7.29 (m, 11H), 6.30 (d, $J=3.4$ Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.40-3.32 (m, 1H), 2.04 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 1.79 (br s, 2H), 1.61-1.53 (m, 2H), 1.38-1.30 (m, 2H)。 LC-MS(方法 B): $R_t = 2.74$ min; $m/z = 524.4$ $(M+H)^+$ 。
中间体 13		1-(苄氧羰基氨磺酰基)-3- (4-哌啶基甲基) 吡咯-2-甲酸苄基酯, 盐酸盐	LC-MS(方法 B): $R_T = 2.62$ min, $m/z = 510.4$ $[M - H]^-$ 。

[0361] *尽管使用对映体纯起始材料,但在这些中间体的合成过程中观察到手性中心的差向异构化。

[0362] 中间体14: 3-[1-(2-氨基乙酰基)-4-哌啶基]-1-[苄氧羰基氨磺酰基]吡咯-2-甲酸苄基酯

[0363]



[0364] 步骤A: 1-(苄氧羰基氨磺酰基)-3-[1-[2-(叔丁氧羰基氨基)乙酰基]-4-哌啶基]吡咯-2-甲酸苄基酯

[0365] 将1-(苄氧羰基氨磺酰基)-3-(4-哌啶基)吡咯-2-甲酸苄基酯, 盐酸盐(250mg, 0.47mmol)溶解在DMF(5mL)中, 然后加入DIPEA(408 μ L, 2.34mmol)。将反应搅拌10分钟, 然后加入N-(叔丁氧羰基)甘氨酸(17 μ L, 0.47mmol)和HBTU(213mg, 0.56mmol)。在室温下搅拌2小时后, 将反应混合物倒入1M HCl水溶液(50mL)中, 过滤分离所得固体并真空干燥, 得到所需产物, 为无色固体(244mg, 79%)。

[0366] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.50 (br d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 7.44-7.27 (m, 10H), 6.72-6.64 (m, 1H), 6.21 (br d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.44-4.26 (m, 1H), 3.83-3.70 (m, 4H), 3.10-2.98 (m, 2H), 1.67-1.55 (m, 2H), 1.39 (s, 9H)。

[0367] LC-MS (方法A): $R_t=3.74\text{min}$, $m/z=653.5[\text{M-H}]^-$ 。

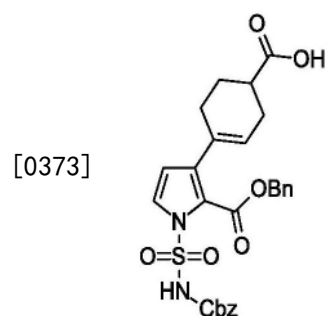
[0368] 步骤B: 3-[1-(2-氨基乙酰基)-4-哌啶基]-1-[苄氧羰基氨磺酰基]吡咯-2-甲酸苄基酯

[0369] 将1-(苄氧羰基氨磺酰基)-3-[1-[2-(叔丁氧羰基氨基)乙酰基]-4-哌啶基]吡咯-2-甲酸苄基酯(244mg, 0.37mmol)溶于4M HCl的1,4-二恶烷(1.86mL), 然后将反应在室温下搅拌2小时。加入乙醚(20mL), 形成无色固体, 通过过滤分离并基于SCX-2小柱游离, 用氨的甲醇溶液洗脱, 得到所需产物, 为无色固体(180mg, 87%)。

[0370] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.03 (br s, 3H), 7.50 (br d, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 7.44-7.28 (m, 10H), 6.18 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.38 (br d, $J=13.1\text{Hz}$, 1H), 3.95-3.76 (m, 2H), 3.69 (br d, $J=13.5\text{Hz}$, 1H), 3.09 (tt, $J=12.0, 3.5\text{Hz}$, 1H), 2.83 (br t, $J=12.1\text{Hz}$, 1H), 2.41-2.39 (m, 1H), 1.66 (br d, $J=13.0\text{Hz}$, 2H), 1.51 (dq, $J=12.6, 3.8\text{Hz}$, 1H), 1.35-1.28 (m, 1H)。 ^1H NMR是盐酸盐, 之后使材料通过SCX-2小柱。

[0371] LC-MS (方法A): $R_t=2.84\text{min}$, $m/z=553.4[\text{M-H}]^-$ 。

[0372] 中间体15: 4-[2-苄氧羰基-1-(苄氧羰基氨磺酰基)吡咯-3-基]环己-3-烯-1-甲酸



[0374] 步骤A: 1-(苄氧羰基氨磺酰基)-3-(4-乙氧羰基环己烯-1-基)吡咯-2-甲酸苄基酯

[0375] 将磷酸三钾(891mg, 4.20mmol)的水(2mL)溶液添加到XPhos Pd G2(55.0mg, 69.9 μ mol)、苄氧羰基-(2-苄氧羰基-3-溴-吡咯-1-基)磺酰基-氨基钠(690mg, 1.40mmol)和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯(470mg, 1.68mmol)在1,4-二恶烷(10mL)中的溶液中。在氮气下将反应混合物加热至50 $^{\circ}\text{C}$ 并搅拌6小时。使混合物冷却至室温, 分离所得层。有机层用盐水(30mL)稀释, 水相用乙酸乙酯(3 $\times$ 20mL)萃取。合并的有机相通过 Na_2SO_4 干燥、过滤并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(0-100%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化, 得到所需产物(170mg, 21%)。第二批产物来自混合级分的再纯化(220mg, 28%)。

[0376] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.49-7.47 (m, 2H), 7.35-7.24 (m, 8H), 7.12 (d, $J=$

3.1Hz, 1H), 5.99(d, J=3.1Hz, 1H), 5.65(br s, 1H), 5.14(d, J=3.7Hz, 2H), 4.84(s, 2H), 4.07(q, J=7.0Hz, 2H), 2.45-2.38(m, 1H), 2.21-2.13(m, 4H), 1.93-1.84(m, 1H), 1.59-1.51(m, 1H), 1.19(t, J=7.0Hz, 3H)。

[0377] LC-MS(方法A): $R_T=4.11\text{min}$, $m/z=565.6[M-H]^+$ 。

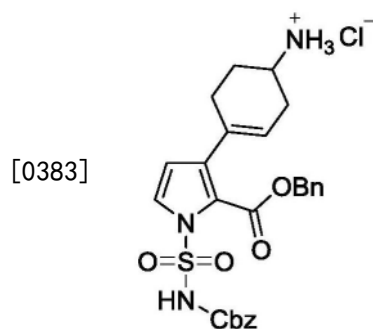
[0378] 步骤B: 4-[2-苄氧羰基-1-(苄氧羰基氨磺酰基)吡咯-3-基]环己-3-烯-1-甲酸

[0379] 将1-(苄氧羰基氨磺酰基)-3-(4-乙氧羰基环己烯-1-基)吡咯-2-甲酸苄基酯(220mg, 0.39mmol)溶解在乙醇(2mL)和水(2mL)的混合物中, 然后添加氢氧化锂一水合物(41mg, 0.97mmol)。在室温下继续搅拌过夜, 然后加入额外的氢氧化锂一水合物(41mg, 0.97mmol)。再搅拌24小时后, 加入第三份氢氧化锂一水合物(41mg, 0.97mmol)。再过6小时后, 反应用水和乙酸乙酯稀释, 然后分离。水层用2M HCl水溶液(10mL)酸化, 然后用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩, 得到所需产物, 为橙色胶状物(210mg, 100%)。

[0380] ^1H NMR(500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.47-7.28(m, 11H), 6.20(br s, 1H), 5.66(br d, J=1.7Hz, 1H), 5.23(br s, 2H), 5.06(br s, 2H), 2.34-2.25(m, 1H), 2.21-2.05(m, 4H), 1.91-1.81(m, 1H), 1.53-1.42(m, 1H)。

[0381] LC-MS(方法A): $R_T=3.34\text{min}$, $m/z=537.5[M-H]^+$ 。

[0382] 中间体16: 3-(4-氨基环己烯-1-基)-1-(苄氧羰基氨磺酰基)吡咯-2-甲酸苄基酯, 盐酸盐



[0384] 步骤A: 1-(苄氧羰基氨磺酰基)-3-[4-(叔丁氧羰基氨基)环己烯-1-基]吡咯-2-甲酸苄基酯

[0385] 在氩气下, 向苄氧羰基-(2-苄氧羰基-3-溴-吡咯-1-基)磺酰基-氨基钠(2.75g, 5.57mmol)和N-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)环己基-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁基酯(2.16g, 6.69mmol)在1,4-二恶烷(30mL)的溶液中加入XPhos Pd G2(219mg, 279 μ mol), 然后是磷酸三钾(3.55g, 16.7mmol)和水(6mL)。将反应混合物在50℃下搅拌90分钟, 然后用饱和氯化铵水溶液(50mL)和水(50mL)稀释, 并用乙酸乙酯(2×75mL)萃取。将合并的有机物用盐水(50mL)洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩至干。将残余物通过柱色谱法(0-100%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化, 得到所需产物, 为奶油固体(2.49g, 73%)。

[0386] ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 7.42(d, J=3.1Hz, 1H), 7.21(br d, J=6.1Hz, 3H), 7.17-7.05(m, 8H), 5.76(br s, 1H), 5.23(br s, 1H), 5.03-4.90(m, 2H), 4.87(s, 2H), 4.41-4.27(m, 1H), 3.55(br s, 1H), 2.13-1.86(m, 4H), 1.77-1.54(m, 1H), 1.45(s, 9H), 1.20-1.10(m, 1H)。

[0387] LC-MS(方法A): $R_T=3.96\text{min}$, $m/z=608.6[M-H]^+$ 。

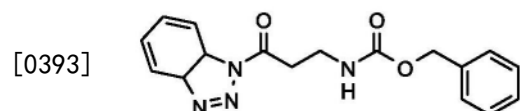
[0388] 步骤B: 3-(4-氨基环己烯-1-基)-1-(苄氧羰基氨磺酰基)吡咯-2-甲酸苄基酯, 盐酸盐

[0389] 1-(苄氧羰基氨磺酰基)-3-[4-(叔丁氧羰基氨基)环己烯-1-基]吡咯-2-甲酸苄基酯(2.49g, 4.08mmol)在4M HCl中的1,4-二恶烷(30.6mL)溶液在20℃搅拌1小时。将反应混合物浓缩至干并与石油醚共沸然后与乙醚共沸, 得到所需产物, 为奶油固体(2.33g, 定量产率)。

[0390] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.20 (br s, 3H), 7.46-7.28 (m, 11H), 6.22 (br d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 5.60 (br s, 1H), 5.32-5.18 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 3.07 (br s, 1H), 2.45-2.29 (m, 1H), 2.21 (br s, 2H), 2.18-2.03 (m, 1H), 1.91 (br d, $J=10.1\text{Hz}$, 1H), 1.65-1.53 (m, 1H)。

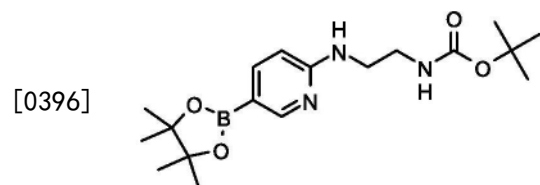
[0391] LC-MS (方法A): $R_T=2.83\text{min}$, $m/z=508.5[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

[0392] 中间体17: N-[3-(3a,7a-二氢苯并三唑-1-基)-3-氧代丙基]氨基甲酸苄基酯



[0394] 将亚硫酸氯(0.98mL, 13.4mmol)滴加到苯并三唑(6.00g, 50.4mmol)在无水THF(50mL)中的溶液中, 并在室温和氮气下搅拌30分钟。将3-(苄氧羰基氨基)丙酸(2.5g, 11.2mmol)分批加入到反应混合物中并剧烈搅拌3小时。过滤除去所得固体, 减压浓缩滤液。将残余物吸收在乙酸乙酯(40mL)中并用2M HCl水溶液(2×20mL)、饱和碳酸钠水溶液(2×20mL)、盐水(10mL)洗涤。剩余的有机层用 NaSO_4 干燥, 过滤并减压浓缩, 得到所需产物, 为白色固体(3.42g, 94%)。该产物无需进一步纯化即可用于后续步骤。

[0395] 中间体18: N-[2-[[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-2-吡啶基]氨基]乙基]氨基甲酸叔丁酯



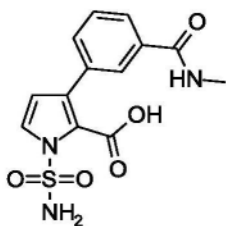
[0397] 将N-[2-[(5-溴-2-吡啶基)氨基]乙基]氨基甲酸叔丁酯(1.50g, 4.74mmol)、双(频哪醇合)二硼(1.57g, 6.17mmol)、Pd(dppf) Cl_2 (174mg, 237 μmol)和乙酸钾(931mg, 9.49mmol)在1,4-二恶烷(30mL)中的搅拌溶液脱气并在氮气氛下在90℃下加热3小时。使反应混合物冷却至室温, 减压浓缩, 将残余物悬浮在乙醚(40mL)中, 过滤除去固体。收集滤液, 用饱和碳酸氢钠水溶液(2×30mL)洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。将残余物吸收在最小体积的DCM中, 然后加入过量的石油醚。过滤得到的饱和溶液并将收集的滤液减压浓缩。将残余物通过柱色谱法(50-100%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化, 得到所需产物, 为黄色胶(630mg, 37%)。

[0398] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.21 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 7.03 (dd, $J=8.3, 1.5\text{Hz}$, 1H), 6.91 (br t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 6.86 (br t, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 6.41 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 3.30 (td, $J=6.9, 4.8\text{Hz}$, 2H), 3.08 (td, $J=6.6, 5.3\text{Hz}$, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.26 (s, 12H)。

[0399] LC-MS (方法B): $R_T=3.30\text{min}$, $m/z=364.3[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0400] 实施例1(游离酸): 3-[3-(甲基氨基甲酰基)苯基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸

[0401]



[0402] 步骤A: 1-(苄氧羰基氨磺酰基)-3-[3-(甲基氨磺酰基)苯基]吡咯-2-甲酸苄基酯

[0403] 向1-(苄氧羰基氨磺酰基)-3-溴-吡咯-2-甲酸苄基酯(513mg, 1.04mmol)和N-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2)-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰胺(272mg, 1.04mmol)在1,4-二恶烷(20mL)中的溶液中加入XPhos Pd G2(82mg, 104μmol), 然后加入磷酸三钾(662mg, 3.12mmol)在水(6mL)中的溶液, 并将反应混合物加热至45℃保持2小时。将反应混合物用水(100mL)、2M HCl水溶液(20mL)和盐水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。将有机相用MgSO₄干燥、过滤并真空除去溶剂。通过柱色谱法(0-100%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化, 得到所需产物, 为淡黄色固体(230mg, 40%)。

[0404] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.46(m, 1H), 7.85(s, 1H), 7.74(d, J=8.0Hz, 1H), 7.46(d, J=3.0Hz, 1H), 7.43(d, J=8.0Hz, 1H), 7.37(d, J=8.0Hz, 1H), 7.36-7.32(m, 5H), 7.28-7.23(m, 3H), 7.20(m, 2H), 6.45(d, J=3.0Hz, 1H), 5.17(s, 2H), 5.06(s, 2H), 2.79(d, J=4.5Hz, 3H)。

[0405] LC-MS(方法B): R_T=2.29min, m/z=546.6[M-H]⁻。

[0406] 步骤B: 3-[3-(甲基氨基甲酰基)苯基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸

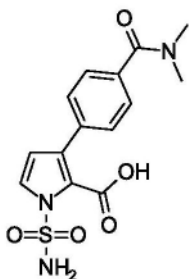
[0407] 将10%钯碳(20mg, 197μmol)添加到1-(苄氧羰基氨磺酰基)-3-[3-(甲基氨基甲酰基)苯基]吡咯-2-甲酸苄基酯(223mg, 407μmol)的甲醇(20mL)溶液并在氢气氛下搅拌90分钟。将反应混合物通过硅藻土垫过滤并用甲醇(150mL)洗脱。真空除去溶剂, 通过柱色谱法(0-100%甲醇的乙酸乙酯溶液)纯化, 并用乙醚研制, 得到所需产物, 为白色固体(60mg, 41%)。

[0408] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.62(br s, 1H), 8.42(br d, J=4.5Hz, 1H), 7.89(s, 1H), 7.69(d, J=7.5Hz, 1H), 7.63(d, J=7.5Hz, 1H), 7.40(t, J=7.5Hz, 1H), 7.27(m, 1H), 6.33(d, J=3.0Hz, 1H), 2.78(d, J=4.5Hz, 3H)。

[0409] LC-MS(方法A): R_T=2.24min, m/z=322.4[M-H]⁻。

[0410] 实施例2(游离酸): 3-[4-(二甲基氨基甲酰基)苯基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸

[0411]



[0412] 步骤A: 1-(苄氧羰基氨磺酰基)-3-[4-(二甲基氨基甲酰基)苯基]吡咯-2-甲酸苄基酯

[0413] 将HBTU(101mg, 267μmol)添加到4-[2-苄氧羰基-1-(苄氧羰基氨磺酰基)吡咯-3-基]苯甲酸(119mg, 223μmol)、2M二甲胺的THF(134μL)溶液和DIPEA(116μL, 668μmol)的DCM

(20mL) 溶液的溶液中,使反应在室温下搅拌过夜。通过添加水(100mL)淬灭反应并萃取到 DCM(2×100mL)中。将合并的有机相用MgSO₄干燥、过滤并真空除去溶剂。通过柱色谱法纯化(0-100%乙酸乙酯的石油醚溶液,然后是0-100%甲醇的乙酸乙酯溶液,得到所需产物,为白色固体(74mg,59%)。

[0414] ¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ7.39-7.36(m,4H),7.33-7.27(m,11H),6.28(d,J=3.0Hz,1H),5.15(s,2H),4.86(s,2H),2.89(br s,3H),2.93(br s,3H)。

[0415] LC-MS(方法B):R_T=2.28min,m/z=560.5[M-H]⁻。

[0416] 步骤B:3-[4-(二甲基氨基甲酰基)苯基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸

[0417] 将10%钨碳(7mg,64μmol)添加到1-(苄氧羰基氨磺酰基)-3-[4-(二甲基氨基甲酰基)苯基]吡咯-2-甲酸苄基酯(74mg,132μmol)的甲醇(20mL)溶液并在1大气压氢气下室温搅拌90分钟。将反应混合物通过Celite®垫过滤并用甲醇(150mL)洗脱。真空除去溶剂,通过柱色谱法(0-100%甲醇的乙酸乙酯溶液)纯化,然后用乙醚研制,得到所需产物,为白色固体(20mg,45%)。

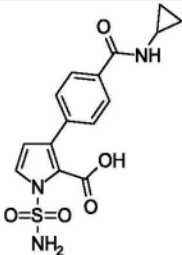
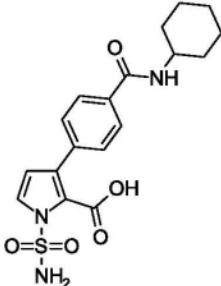
[0418] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.33(br s,2H),7.61(d,J=8.0Hz,2H),7.32(d,J=8.0Hz,2H),7.10(d,J=3.0Hz,1H),6.27(d,J=3.0Hz,1H),2.98(br s,6H)。

[0419] LC-MS(方法A):R_T=2.34min,m/z=336.4[M-H]⁻。

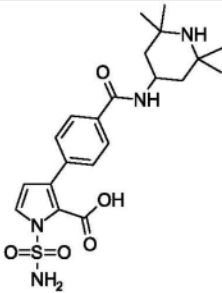
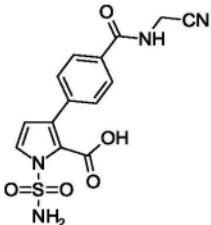
[0420] 其它实施例

[0421] 以类似于3-[4-(二甲基氨基甲酰基)苯基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸(中间体2)的方式制备下面的实施例。

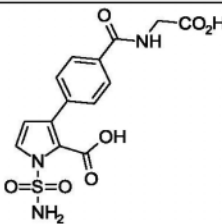
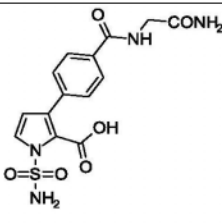
[0422]

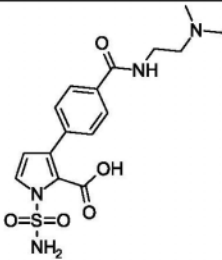
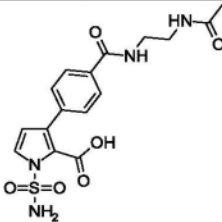
实施例	结构	名称	分析数据
实施例 3 (游离酸) *		3-[4-(环丙基氨基甲酰基)苯基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.83 (br s, 2H), 8.40 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 2H), 7.61 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 2H), 7.09 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 6.28 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 2.85 (tq, <i>J</i> =7.5, 4.0 Hz, 1H), 0.69 (m, 2H), 0.59 (m, 2H)。 LC-MS (方法 A): R _T = 2.42 min, <i>m/z</i> = 348.3 [M - H] ⁻ .
实施例 4 (游离酸) ††		3-[4-(环己基氨基甲酰基)苯基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.72 (br s, 2H), 8.14 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 2H), 7.59 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 2H), 7.16 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 6.30 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 3.76 (m, 1H), 1.82 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.62 (m, 1H), 1.34-1.29 (m, 4H), 1.12 (m, 1H)。 LC-MS (方法 A):

[0423]

			$R_T = 3.00 \text{ min}$, $m/z = 390.5 [M - H]^-$ 。
实施例 5 (游离酸) ††		1- 氨 磺 酰 基 -3-[4-[(2,2,6,6- 四 甲 基-4-哌啶基)氨基甲 酰基]苯基]吡咯-2-甲 酸	$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.07 (br s, 2H), 8.33 (br s, 1H), 7.74 (d, $J=8.4 \text{ Hz}$, 2H), 7.63 (d, $J=8.4 \text{ Hz}$, 2H), 7.05 (d, $J=3.1 \text{ Hz}$, 1H), 6.26 (d, $J=3.1 \text{ Hz}$, 1H), 4.39-4.30 (m, 1H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.60-1.48 (m, 2H), 1.46-1.31 (m, 12H)。LC-MS (方法 A) : $R_T = 2.27 \text{ min}$, $m/z = 447.5 [M - H]^-$ 。
实施例 6 (游离酸) *		3-[4-(氰基甲基氨基 甲酰基)苯基]-1-氨磺 酰基-吡咯-2-甲酸	$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.25 (br t, $J=5.1 \text{ Hz}$, 1H), 9.00 (br s, 2H), 7.79 (br d, $J=8.2 \text{ Hz}$, 2H), 7.69 (d, $J=8.4 \text{ Hz}$, 2H), 7.06 (br d, $J=2.7 \text{ Hz}$, 1H), 6.29 (br s, 1H), 4.32 (d, $J=5.3 \text{ Hz}$, 2H)。LC-MS (方法 A): $R_T = 2.35 \text{ min}$, $m/z = 347.3 [M - H]^-$ 。

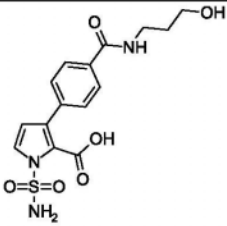
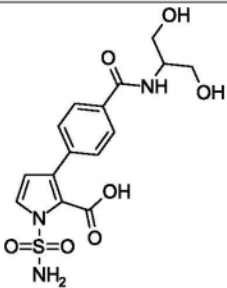
[0424]

实施例 7 (游离酸) **		3-[4-(羧甲基氨基甲酰基)苯基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.94 (br s, 2H), 8.65 (br s, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 2H), 7.64 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 2H), 7.07 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 6.29 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 3.88 (d, <i>J</i> =5.0 Hz, 2H)。LC-MS (方法 A) : R _T = 2.11 min, <i>m/z</i> = 366.4 [M - H] ⁻ 。
实施例 8 (游离酸)		3-[4-[(2-氨基-2-氧代-乙基)氨基甲酰基]苯基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.93 (br s, 2H), 8.62 (t, <i>J</i> =6.0 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 2H), 7.65 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 2H), 7.37 (br s, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.03 (br s, 1H), 6.30 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 3.82 (d, <i>J</i> =6.0 Hz, 2H)。LC-MS (方法 A) : R _T = 2.00 min, <i>m/z</i> = 365.4 [M - H] ⁻ 。

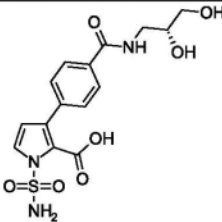
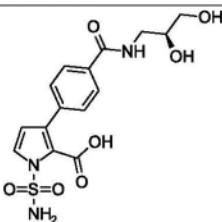
实施例 9 (游离酸) ††		3-[4-[2-(二甲基氨基)乙基氨基甲酰基]苯基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.02 (br s, 2H), 8.44 (m, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 2H), 7.61 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 2H), 7.06 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 6.27 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 3.41-3.37 (m, 4H), 2.25 (s, 6H)。LC-MS (方法 A) : R _T = 1.92 min, <i>m/z</i> = 379.5 [M - H] ⁻ 。
实施例 10 (游离酸)		3-[4-(2-乙酰胺乙基氨基甲酰基)苯基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.81 (br s, 2H), 8.50 (t, <i>J</i> =5.0 Hz, 1H), 8.02 (t, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 2H), 7.61 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 2H), 7.12 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 6.30 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 3.31 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 1.82 (s, 3H)。LC-MS (方法 A) : R _T = 2.16 min, <i>m/z</i> = 393.4 [M - H] ⁻ 。

[0425]

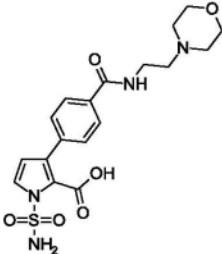
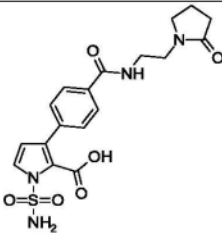
[0426]

实施例 11 (游离酸) *		3-[4-(3-羟丙基氨基 甲酰基)苯基]-1-氨磺 酰基-吡咯-2-甲酸	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.96 (br s, 2H), 8.42 (t, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 2H), 7.07 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 6.27 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 4.51 (br s, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 1.68 (quin, <i>J</i> =6.5 Hz, 2H)。 LC-MS (方法 A): R _T = 2.12 min, <i>m/z</i> = 366.3 [M - H] ⁻ 。
实施例 12 (游离酸) ††		3-[4-[[2-羟基-1-(羟 甲基)乙基]氨基甲酰 基]苯基]-1-氨磺酰基 -吡咯-2-甲酸	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.94 (br s, 2H), 7.90 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 2H), 7.61 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 2H), 7.10 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 6.29 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 4.67 (br s, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.53 (m, 4H)。LC-MS (方法 A) : R _T = 1.88 min, <i>m/z</i> = 382.4 [M - H] ⁻ 。

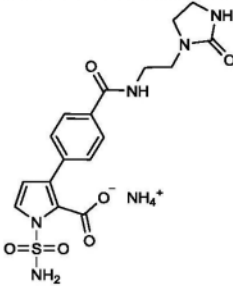
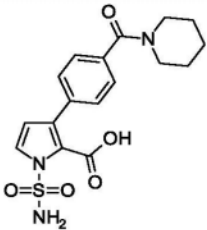
[0427]

实施例 13 (游离酸) ††		3-[4-[[[(2R)-2,3-二羟丙基]氨基甲酰基]苯基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.98 (br s, 2H), 8.36 (t, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 2H), 7.61 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 2H), 7.08 (m, 1H), 6.28 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 4.84 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.43-3.37 (m, 3H), 3.23-3.17 (m, 1H)。LC-MS (方法 A): R _T = 1.95 min, <i>m/z</i> = 382.4 [M - H] ⁻ 。
实施例 14 (游离酸)		3-[4-[[[(2S)-2,3-二羟丙基]氨基甲酰基]苯基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.06 (br s, 2H), 8.34 (t, <i>J</i> =5.7 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 2H), 7.01 (d, <i>J</i> =3.1 Hz, 1H), 6.27 (d, <i>J</i> =3.1 Hz, 1H), 4.84 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 1H), 4.57 (t, <i>J</i> =5.8 Hz, 1H), 3.67-3.62 (m, 1H), 3.43-3.37 (m, 2H), 3.24-3.17 (m, 2H)。3.43-3.37 ppm 处的多

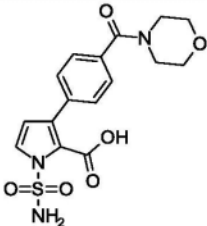
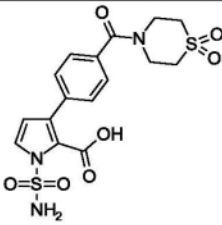
[0428]

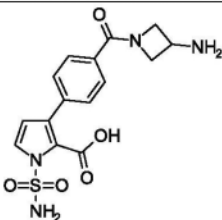
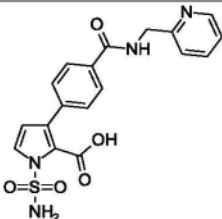
			重逢被 NMR 溶剂峰遮挡。LC-MS (方法 A) : $R_T = 1.96 \text{ min}$, $m/z = 382.4$ $[M - H]^-$.
实施例 15 (游离酸)		3-[4-(2-吗啉代乙基氨基甲酰基)苯基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸	^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.07 (br s, 2H), 8.34 (br t, $J=5.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J=8.2 \text{ Hz}$, 2H), 7.62 (d, $J=8.2 \text{ Hz}$, 2H), 7.06-7.04 (m, 1H), 6.27 (d, $J=3.1 \text{ Hz}$, 1H), 3.58 (t, $J=4.5 \text{ Hz}$, 4H), 3.42-3.37 (m, 2H), 2.49-2.46 (m, 2H), 2.44-2.41 (m, 4H)。2.49-2.46 ppm 处的多重峰被 NMR 溶剂峰部分遮挡。LC-MS (方法 A) : $R_T = 1.84 \text{ min}$, $m/z = 421.5$ $[M - H]^-$.
实施例 16 (游离酸)		3-[4-[2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙基氨基甲酰基]苯基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸	^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.08 (br s, 2H), 8.47 (t, $J=5.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J=8.3 \text{ Hz}$, 2H), 7.62 (d, $J=8.3 \text{ Hz}$, 2H), 7.05 (d, $J=3.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.27

[0429]

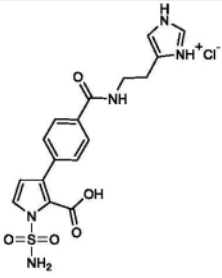
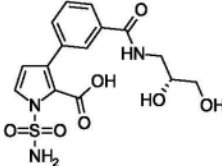
			(d, $J=3.0$ Hz, 1H), 3.44-3.55 (m, 6H), 2.19 (t, $J=8.2$ Hz, 2H), 1.91 (quin, $J=7.5$ Hz, 2H)。3.44-3.55 ppm 处的多重峰被残余水峰部分遮挡。LC-MS (方法 A): $R_T = 2.28$ min, $m/z = 419.4$ $[M - H]^-$ 。
实施例 17 (铵盐) ††		3-[4-[2-(2-氧代咪唑啉-1-基)乙基氨基甲酰基]苯基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.47 (br s, 1H), 7.74 (br d, $J=7.0$ Hz, 2H), 7.62 (br d, $J=7.0$ Hz, 2H), 8.00-7.40 (br s, 2H), 7.05 (br s, 1H), 6.29 (br d, $J=17.4$ Hz, 2H), 3.48-3.16 (m, 8H)。LC-MS (方法 A): $R_T = 2.14$ min, $m/z = 420.4$ $[M - H]^-$ 。
实施例 18 (游离酸)		3-[4-(哌啶-1-羰基)苯基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.87 (br s, 2H), 7.61 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 6.26 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 3.57 (br s, 2H),

[0430]

			3.40-3.30 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.52 (br s, 4H)。3.40-3.30 ppm 处的峰被残余水峰遮挡。LC-MS (方法 A): $R_T = 2.76$ min, $m/z = 376.4$ $[M - H]^-$ 。
实施例 19 (游离酸)		3-[4-(吗啉-4-羰基)苯基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸	1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.95 (br s, 2H), 7.62 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 6.26 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 3.66-3.42 (m, 8H)。LC-MS (方法 A) : $R_T = 2.19$ min, $m/z = 378.4$ $[M - H]^-$ 。
实施例 20 (游离酸)		3-[4-(1,1-二氧化噻嗪烷-4-羰基)苯基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸	1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (br s, 2H), 7.64 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 3.88 (br s, 4H), 3.26 (br s, 4H)。LC-MS (方法 A): $R_T = 2.31$ min, $m/z = 426.4$ $[M -$

			H] ⁻ 。
实施例 21 (游离酸)		3-[4-(3-氨基氮杂环丁烷-1-羰基)苯基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.63 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 2H), 7.52 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 2H), 7.04 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 6.26 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.66 (m, 1H)。LC-MS (方法 A) : R _T = 1.54 min, <i>m/z</i> = 363.3 [M - H] ⁻ 。
[0431] 实施例 22 (游离酸)		3-[4-(2-吡啶基甲基氨基甲酰基)苯基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.08 (t, <i>J</i> =6.0 Hz, 1H), 8.95 (br s, 2H), 8.52 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 2H), 7.76 (td, <i>J</i> =8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 2H), 7.31 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.27 (dd, <i>J</i> =7.0, 5.0 Hz, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 6.29 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 4.58 (d, <i>J</i> =6.0 Hz, 2H)。LC-MS (方法 A):

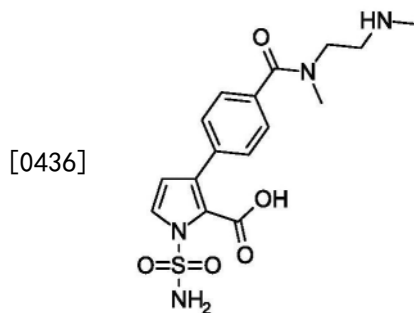
[0432]

			$R_T = 2.10 \text{ min}, m/z = 399.4 [M - H]^-$
实施例 23 (盐酸盐) ***		3-[4-[2-(1H-咪唑-4-基)乙基氨基甲酰基]苯基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸, 盐酸盐	$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 14.09 (br s, 2H), 8.96 (s, 1H), 8.70 (t, $J=5.6 \text{ Hz}$, 1H), 8.26 (br s, 2H), 7.83 (d, $J=8.2 \text{ Hz}$, 2H), 7.50-7.42 (m, 4H), 6.42 (d, $J=3.1 \text{ Hz}$, 1H), 3.58 (q, $J=6.6 \text{ Hz}$, 2H), 2.98-2.90 (m, 2H)。 LC-MS (方法 A): $R_T = 2.07 \text{ min}, m/z = 402.3 [M - H]^-$
实施例 24 (游离酸) ††		3-[3-[[2,3-二羟丙基]氨基甲酰基]苯基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸	$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.10 (br s, 2H), 8.34 (t, $J=5.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.72 (br d, $J=7.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.65 (br d, $J=7.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.35 (t, $J=7.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.09 (d, $J=3.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.26 (d, $J=3.0 \text{ Hz}$, 1H), 4.84 (br d, $J=5.0 \text{ Hz}$, 1H), 4.59 (br t, $J=5.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.68-3.62 (m, 1H), 3.42-3.38 (m, 1H),

[0433]			3.38-3.32 (m, 2H), 3.22 (dd, $J=13.5, 6.5$ Hz, 1H)。3.40-3.32 ppm 处的峰被残余水峰部分遮挡。LC-MS (方法 A): $R_T = 0.33$ min, $m/z = 382.4$ $[M-H]^-$ 。
--------	--	--	---

[0434] *使用DMF作为溶剂进行酰胺偶联步骤。**使用苄基保护的羧酸进行酰胺偶联。***盐酸盐是在氢化之前形成的。††氢化步骤是通过添加氨的甲醇溶液进行的,以确保溶解度。

[0435] 实施例25(游离酸):3-[4-[甲基-[2-(甲基氨基)乙基]氨基甲酰基]苯基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸



[0437] 步骤A:3-[4-[2-[苄氧羰基(甲基)氨基]乙基-甲基-氨基甲酰基]苯基]-1-(苄氧羰基氨磺酰基)吡咯-2-甲酸苄基酯

[0438] 向4-[2-苄氧羰基-1-(苄氧羰基氨磺酰基)吡咯-3-基]苯甲酸(19.1g, 35.7mmol)在DCM(150mL)中的搅拌悬浮液中加入DIPEA(31.1mL, 179mmol),然后加入HBTU(14.9g, 39.3mmol),然后是N-甲基-N-[2-(甲基氨基)乙基]氨基甲酸苄基酯,盐酸盐(10.2g, 39.3mmol)。1小时后,将反应混合物浓缩,重新溶解在乙酸乙酯(200mL)中,用饱和碳酸氢钠水溶液(3×200mL)洗涤,然后用2M HCl水溶液(3×200mL)和盐水(200mL)洗涤。将有机相经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩至干。将残余物从DCM/石油醚的混合物中重新浓缩,得到所需产物,为奶油状泡沫固体(28.0g,定量产率)。

[0439] LC-MS(方法A): $R_T=3.49$ min, $m/z=737.8$ $[M-H]^-$ 。

[0440] 步骤B:3-[4-[甲基-[2-(甲基氨基)乙基]氨基甲酰基]苯基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸

[0441] 向3-[4-[2-[苄氧羰基(甲基)氨基]乙基-甲基-氨基甲酰基]苯基]-1-(苄氧羰基氨磺酰基)吡咯-2-甲酸苄基酯(26g, 35.2mmol)在甲醇(250mL)中的搅拌溶液中加入7M氨的甲醇(10mL)溶液,然后加入10%钯碳(3.75g, 1.76mmol)。将容器中的空气吹扫并置于氢气氛下。1小时后,反应混合物通过Celite®过滤并浓缩成白色固体。将来自两个此类实验的粗物质合并并通过柱色谱法(乙酸乙酯:甲醇,从50:50至0:100梯度洗脱并保持在0:100直至产物被洗脱)以5g份进行纯化,在乙醚(100mL)中浆化,通过过滤分离并在氮气流下吸干,得

到所需产物,为白色固体(14.0g,两次反应的平均产率为52%)。

[0442] ^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) δ 8.82(br s, 4H), 7.52(br d, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 7.33(br d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.10(d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H), 6.26(d, $J=3.4\text{Hz}$, 1H), 3.69(br s, 2H), 3.21-2.54(m, 8H)。

[0443] LC-MS(方法C): $R_T=4.43\text{min}$, $m/z=379.4[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

[0444] 实施例25(钠盐) 3-[4-[甲基-[2-(甲基氨基)乙基]氨基甲酰基]苯基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸, 钠盐

[0445] 向3-[4-[甲基-[2-(甲基氨基)乙基]氨基甲酰基]苯基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸(200mg, 0.53mmol)在乙醇(1mL)和水(0.5mL)的混合物中的悬浮液中加入25%w/w氢氧化钠水溶液(84 μL , 0.53mmol),并将所得溶液在室温下搅拌30分钟。将反应混合物减压浓缩至干并与乙醇($2\times 5\text{mL}$)共沸。将残余物在乙醇(2mL)中浆化30分钟,过滤分离固体,用乙醚(5mL)洗涤并吸干,得到所需的钠盐,为灰白色固体(132mg, 56%)。

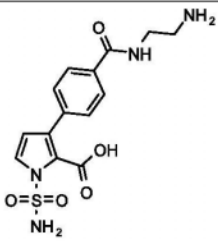
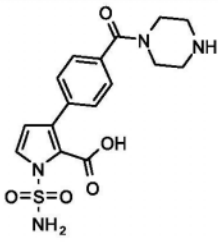
[0446] ^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) δ 7.61(d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 7.29(d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.02(s, 1H), 6.22(s, 1H), 3.65-3.40(m, 2H), 2.97(s, 3H), 2.80-2.58(m, 2H), 2.24(br d, $J=78.4\text{Hz}$, 3H)。

[0447] LC-MS(方法C): $R_T=4.64\text{min}$, $m/z=379.4[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

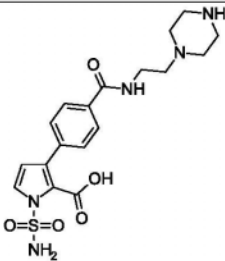
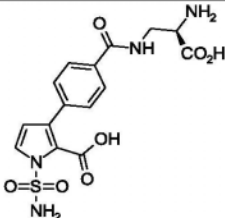
[0448] 其它实施例

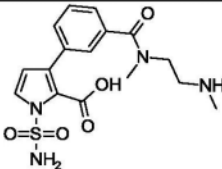
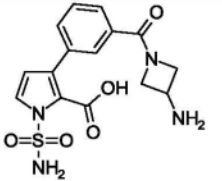
[0449] 以类似于3-[4-[甲基-[2-(甲基氨基)乙基]氨基甲酰基]苯基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸(实施例25)的方式制备下面的实施例。

[0450]

实施例	结构	名称	分析数据
实施例 26 (游离酸)		3-[4-(2-氨基乙基氨基甲酰基)苯基]-1-氨基磺酰基-吡咯-2-甲酸	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.38 (t, <i>J</i> =5.7 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 2H), 7.03 (d, <i>J</i> =3.1 Hz, 1H), 6.26 (d, <i>J</i> =3.1 Hz, 1H), 3.31-3.28 (m, 2H), 2.72 (t, <i>J</i> =6.3 Hz, 2H)。3.31-3.28 ppm 处的峰被 NMR 溶剂峰部分遮挡。LC-MS (方法 A): R _T = 1.73 min, <i>m/z</i> = 351.4 [M - H] ⁻ 。
实施例 27 (游离酸)		3-[4-(哌嗪-1-羰基)苯基]-1-氨基磺酰基-吡咯-2-甲酸	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.05 (br s, 2H), 7.61 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 2H), 7.27 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 2H), 7.03 (d, <i>J</i> =3.1 Hz, 1H), 6.24 (d, <i>J</i> =3.1 Hz, 1H), 3.60-3.37 (m, 4H), 2.75-2.65 (m, 4H)。3.60-3.37 ppm 处的峰被 NMR 溶剂峰部分

[0451]

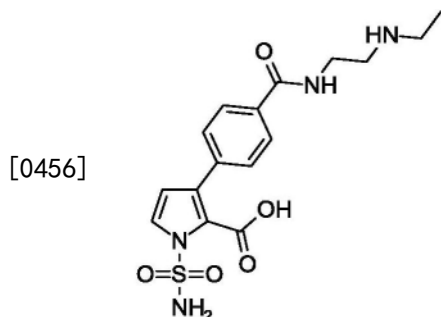
			遮挡。LC-MS (方法 A): $R_T = 1.43$ min, $m/z = 377.5$ $[M - H]^-$ 。
实施例 28 (游离酸)		3-[4-(2-哌嗪-1-基羧基氨基甲酰基)苯基]-1-氨基磺酰基-吡咯-2-甲酸	1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.98-8.54 (br s, 3H), 8.39 (br s, 1H), 7.77 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.08 (br d, $J=2.7$ Hz, 1H), 6.28 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 3.43-3.37 (m, 4H), 3.04 (br s, 4H), 2.60 (br s, 4H)。LC-MS(方法 B): $R_T = 0.43$ min, $m/z = 420.4$ $[M - H]^-$ 。
实施例 29 (游离酸) *, †		3-[4-[(2R)-2-氨基-2-羧基-乙基]氨基甲酰基]苯基]-1-氨基磺酰基-吡咯-2-甲酸	1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.85 (br s, 1H), 7.84 (br d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.57 (br d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 3.81-3.52 (m, 3H)。LC-MS (方法 A): $R_T = 1.76$ min, $m/z = 395.4$ $[M - H]^-$ 。

实施例 30 (游离酸)		3-[3-[3-甲基-[2-(甲基氨基)乙基]氨基甲基]苯基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.33-8.60 (br m, 3H), 7.45 (br d, <i>J</i> =4.5 Hz, 2H), 7.31 (br s, 1H), 7.28-7.23 (m, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 6.30 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 3.52-3.44 (m, 2H), 3.21-3.15(m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.70 (s, 3H)。LC-MS (方法 A) : R _T = 0.47 min, <i>m/z</i> = 379.4 [M - H] ⁻ 。
[0452] 实施例 31 (游离酸) †		3-[3-(3-氨基氮杂环丁烷-1-羰基)苯基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.81 (br s, 1H), 7.63 (br d, <i>J</i> =7.5 Hz, 1H), 7.43 (br d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 6.23 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 4.50 (br t, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 4.20 (br t, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 4.0 (br dd, <i>J</i> =8.5, 5.5 Hz, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.78-3.72 (m, 1H)。LC-MS (方法 A) : R _T =

[0453]			1.74 min, $m/z = 363.3$ [M - H] ⁻ 。
--------	--	--	---

[0454] *游离羧酸是用苄基保护引入的。†由于起始材料有足够的甲醇溶解度,加氢步骤在没有氨的情况下进行。

[0455] 实施例32(游离酸):3-[4-[2-(甲基氨基)乙基氨基甲酰基]苯基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸



[0457] 步骤A:1-(苄氧羰基氨磺酰基)-3-[4-[2-[叔丁氧羰基(乙基)氨基]乙基氨基甲酰基]苯基]吡咯-2-甲酸苄基酯

[0458] 将HBTU(228mg,0.60mmol)添加到4-[2-苄氧羰基-1-(苄氧羰基氨磺酰基)吡咯-3-基]苯甲酸(268mg,0.50mmol)、N-(2-氨基乙基)-N-乙基-氨基甲酸叔丁基酯(104mg,0.55mmol)和DIPEA(262μL,1.50mmol)在DCM(20mL)中的溶液,使反应在室温下搅拌过夜。通过添加水(100mL)淬灭反应并萃取到DCM(2×100mL)中。将合并的有机相用MgSO₄干燥、过滤并真空除去溶剂。通过柱色谱法纯化(0-100%乙酸乙酯的石油醚溶液,然后0-100%甲醇的乙酸乙酯溶液),然后在乙醚中研制,得到所需产物,为白色固体(200mg,57%)。

[0459] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.50(br d,J=21.4Hz,1H),7.76(br s,2H),7.41-7.37(m,4H),7.34-7.26(m,9H),6.31(d,J=3.0Hz,1H),5.16(s,2H),4.88(s,2H),3.43-3.26(m,4H),3.26-3.17(m,2H),1.42-1.32(m,9H),1.08-1.01(m,3H)。对应于2H的峰被水峰掩盖。

[0460] LC-MS(方法B):R_T=2.64min,m/z=703.8[M-H]⁻。

[0461] 步骤B:1-(苄氧羰基氨磺酰基)-3-[4-[2-(乙基氨基)乙基氨基甲酰基]苯基]吡咯-2-甲酸苄基酯

[0462] 将4M HCl的1,4-二恶烷(10mL)溶液添加到苄基1-(苄氧羰基氨磺酰基)-3-[4-[2-[叔丁氧羰基(乙基)氨基]乙基氨基甲酰基]苯基]吡咯-2-甲酸苄基酯(200mg,0.28mmol)在DCM(10mL)中的悬浮液中,并将反应混合物在室温下搅拌2小时。真空除去溶剂并基于SCX-2小柱游离,用氨的甲醇溶液洗脱,得到所需产物,为白色固体(60mg,35%)。

[0463] LC-MS(方法A):R_T=2.96min,m/z=603.6[M-H]⁻。

[0464] 步骤C:3-[4-[2-(乙基氨基)乙基氨基甲酰基]苯基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸

[0465] 将10%钯碳(5mg)添加到1-(苄氧羰基氨磺酰基)-3-[4-[2-(乙基氨基)乙基氨基甲酰基]苯基]吡咯-2-甲酸苄基酯(60mg,99μmol)在甲醇(20mL)和1M氨的甲醇(20mL)溶液的混合物中的溶液中,并将反应混合物在氢气氛下搅拌90分钟。将反应混合物通过Celite®垫过滤并用甲醇(150mL)洗脱。真空除去溶剂,残余物通过柱色谱法(30-100%甲醇的乙酸乙酯溶液)纯化,然后用乙醚研制,得到所需产物,为白色固体(23mg,58%)。

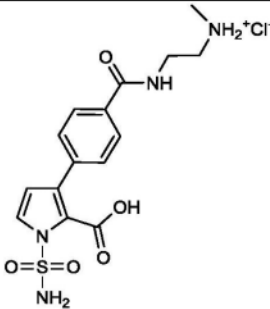
[0466] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.17 (br s, 1H), 8.38 (br s, 2H), 7.84 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.63 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.11 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 6.29 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 3.57-3.48 (m, 2H), 3.00 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 2.87 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 1.12 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H)。

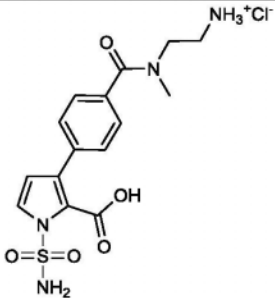
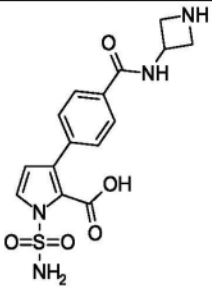
[0467] LC-MS (方法A): $R_T=1.99\text{min}$, $m/z=379.4[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

[0468] 其它实施例

[0469] 以类似于3-[4-(2-乙基氨基)乙基氨基甲酰基]苯基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸 (实施例32) 的方式制备下面的实施例。

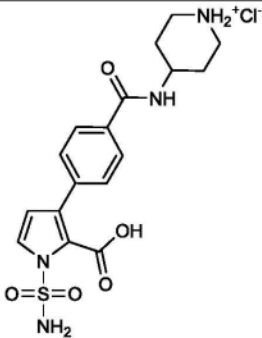
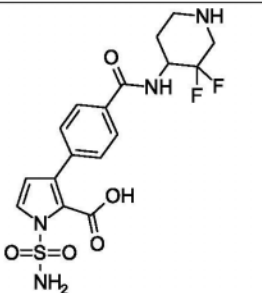
[0470]

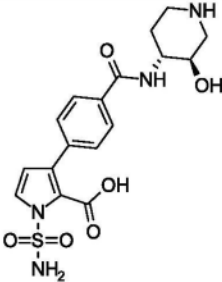
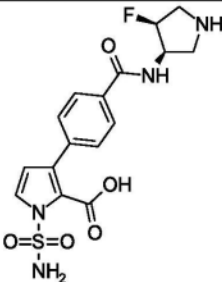
实施例	结构	名称	分析数据
实施例 33 (盐酸盐) $\uparrow, \ddagger$		3-[4-[2-(甲基氨基)乙基氨基甲酰基]苯基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸, 盐酸盐	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.57 (br s, 1H), 8.76 (br s, 3H), 7.90 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.62 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.14 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 6.30 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 3.68-3.52 (m, 2H), 3.15-3.08 (m, 2H), 2.58 (s, 3H)。

			LC-MS (方法 A): $R_T = 1.74 \text{ min}$, $m/z = 365.3 [M - H]^-$ 。
实施例 34 (盐酸盐) *, †, ‡‡		3-[4-[2-氨基乙基 (甲基)氨基甲酰 基]苯基]-1-氨磺酰 基-吡咯-2-甲酸, 盐酸盐	$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.60-8.19 (br s, 5H), 7.54-7.22 (br m, 5H), 6.37 (br s, 1H), 3.70 (br s, 2H), 3.06 (br s, 2H), 2.99 (s, 3H)。 LC-MS (方法 A): R_T $= 1.68 \text{ min}$, $m/z =$ 365.3 $[M - H]^-$ 。
实施例 35 (游离酸) ‡		3-[4-(氮杂环丁烷 -3-基氨基甲酰基) 苯基]-1-氨磺酰基- 吡咯-2-甲酸	$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.67 (d, $J=7.5 \text{ Hz}$, 1H), 8.88 (br s, 3H), 7.84 (d, $J=8.5 \text{ Hz}$, 2H), 7.66 (d, $J=8.5 \text{ Hz}$, 2H), 7.12 (d, $J=3.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.30 (d, $J=3.0 \text{ Hz}$, 1H), 4.84 (sxt, $J=7.5 \text{ Hz}$, 1H), 4.27-4.20 (m, 2H), 4.08-4.02 (m, 2H)。LC-MS (方法 A) : $R_T =$ 1.78 min, $m/z = 363.3$ $[M - H]^-$ 。

[0471]

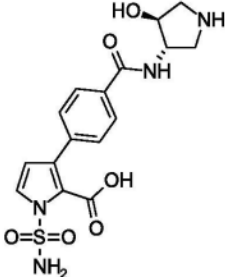
[0472]

实施例 36 (盐酸盐) †, ‡‡		3-[4-(4-哌啶基氨基甲酰基)苯基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸, 盐酸盐	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.48 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.42-3.35 (m, 2H), 3.00-2.92 (m, 2H), 1.98-1.93 (m, 2H), 1.85-1.77 (m, 2H)。LC-MS (方法 A): $R_T = 1.91$ min, $m/z = 391.4$ $[\text{M} - \text{H}]^-$ 。
实施例 37 (游离酸) ‡‡		3-[4-[(3,3-二氟-4-哌啶基)氨基甲酰基]苯基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.91 (br s, 2H), 8.43 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 4.58-4.45 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 1H), 2.97 (br d, $J=12.5$ Hz, 1H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.67-2.60 (m, 1H)

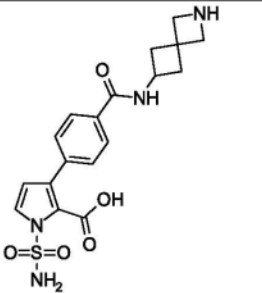
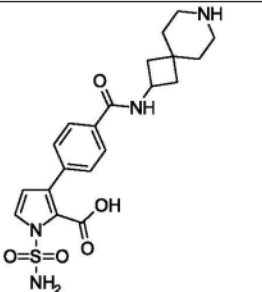
			1H), 1.85-1.75 (m, 2H)。3.45-3.35 ppm 处的峰被水峰部分遮挡。LC-MS (方法 A): $R_T = 2.02$ min, $m/z = 427.4$ $[M - H]^-$ 。
实施例 38 (游离酸)		3-[4-[(3R,4R)-3-羟基-4-哌啶基]氨基甲基]苯基]-1-氨基磺酰基-吡咯-2-甲酸	1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 6.27 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 5.16 (br s, 1H), 3.84-3.75 (m, 1H), 3.64-3.57 (m, 1H), 3.15 (br dd, $J=12.0$, 4.5 Hz, 1H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.70-2.62 (m, 1H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.56-1.45 (m, 1H)。LC-MS(方法 A) : $R_T = 1.90$ min, $m/z = 407.4$ $[M - H]^-$ 。
实施例 39 (游离酸)		3-[4-[(Cis-4-氟吡咯烷-3-基]氨基甲基]苯基]-1-氨基磺酰基-吡咯-2-甲酸	1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.51 (br d, $J=6.7$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.10 (d,

[0473]

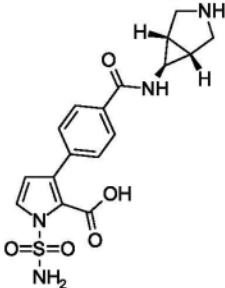
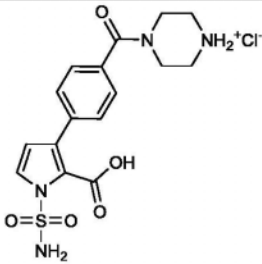
[0474]

	(外消旋混合物)		$J=3.0$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 5.25 (br dt, $J=54$, 3 Hz, 1H), 4.61-4.49 (m, 1H), 3.62-3.46 (m, 2H), 3.17 (br t, $J=11.0$ Hz, 2H) 。 LC-MS(方法 A) : $R_T=2.00$ min, $m/z = 395.4$ [M -H] ⁻ 。
实施例 40 (游离酸)		3-[4-[[[(3S,4S)-4-羟基吡咯烷-3-基]氨基甲酰基]苯基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.03 (s, 1H), 8.43 (br s, 2H), 7.73 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.41 (br t, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.23 (br s, 1H), 3.54 (dd, $J=12.3$, 6.0 Hz, 1H), 3.46-3.42 (m, 2H), 3.09 (d, $J=12.3$ Hz, 1H) 。 LC-MS(方法 A) : $R_T=1.57$ min, $m/z = 393.4$ [M -H] ⁻ 。

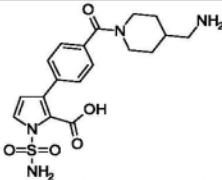
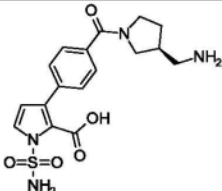
[0475]

实施例 41 (游离酸) ‡		3-[4-(2-氮杂螺 [3.3]庚烷-6-基氨 基甲酰基)苯基]-1- 氨基磺酰基-吡咯-2- 甲酸	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.03-8.33 (m, 5H), 7.76 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 2H), 7.61 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 2H), 7.09 (d, <i>J</i> =3.1 Hz, 1H), 6.30 (d, <i>J</i> =3.1 Hz, 1H), 4.27 (sextet, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 2.59-2.54 (m, 2H), 2.30-2.24 (m, 2H)。 2.59-2.54 处的多重峰 被 NMR 溶剂峰遮挡。 LC-MS(方法 A): <i>R</i> _T = 1.99 min, <i>m/z</i> = 403.4 [<i>M</i> - H] ⁻ 。
实施例 42 (游离酸) ‡		3-[4-(7-氮杂螺 [3.5]壬烷-2-基氨 基甲酰基)苯基]-1- 氨基磺酰基-吡咯-2- 甲酸	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.88 (br s, 4H), 8.54 (d, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 2H), 7.60 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 2H), 7.10 (d, <i>J</i> =3.2 Hz, 1H), 6.27 (d, <i>J</i> =3.2 Hz, 1H), 4.42 (sextet, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 2.97-2.92 (m, 2H), 2.87-2.83 (m, 2H), 2.19-2.14 (m, 2H), 1.88-1.83 (m, 2H),

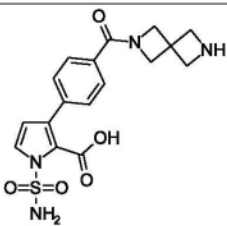
[0476]

			1.68-1.63 (m, 2H), 1.61-1.56 (m, 2H)。 LC-MS(方法 A): $R_T =$ 2.03 min, $m/z = 431.4$ [M - H] ⁻ 。
实施例 43 (游离酸) †, ‡‡		3-[4-[[[(1S,5R)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基]氨基甲酰基]苯基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.56 (br s, 2H), 8.48 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 6.28 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 3.41-3.21 (m, 4H), 2.86 (br s, 1H), 2.16 (br s, 2H)。3.41-3.21 ppm 处的多重峰被残余水峰遮挡。 LC-MS(方法 A): $R_T =$ 1.93 min, $m/z = 389.4$ [M - H] ⁻ 。
实施例 27 (盐酸盐) *, †, ‡‡		3-[4-(哌嗪-1-羰基)苯基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸, 盐酸盐	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.60 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 6.23 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 3.49 (br s, 2H), 2.68 (br s, 4H), 2.54-2.48

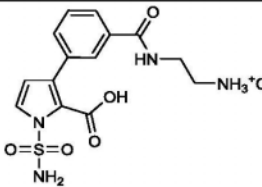
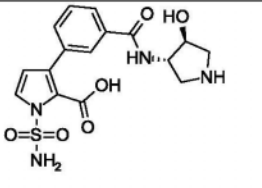
[0477]

			(m, 2H)。2.54-2.48 ppm 处的信号被残余溶剂峰遮挡。 LC-MS(方法 A): $R_T = 1.48$ min, $m/z = 377.3$ $[M - H]^-$ 。
实施例 44 (游离酸)		3-[4-[4-(氨基甲基)吡啶-1-羰基]苯基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸	^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.06 (br s, 4H), 7.60 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 6.27 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 4.45 (br s, 1H), 4.10 (br s, 1H), 3.80-3.60 (m, 1H), 3.00 (br s, 1H), 2.74 (br s, 1H), 1.89-1.72 (m, 2H), 1.72-1.57 (m, 1H), 1.18-1.11 (m, 2H)。由于水/溶剂峰的遮挡, 没有观察到另外的 1H。 LC-MS(方法 F): $R_T = 4.34$ min, $m/z = 405.4$ $[M - H]^-$ 。
实施例 45 (游离酸)		3-[4-[(3S)-3-(氨基甲基)吡咯烷-1-羰基]苯基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸	^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.15 (br s, 4H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.45 (br d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.42 (br

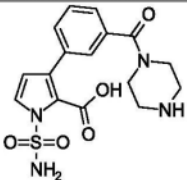
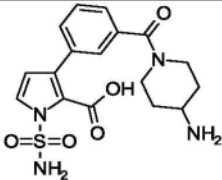
[0478]

			d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.27-6.25 (m, 1H), 3.71-3.64 (m, 1H), 3.60-3.48 (m, 2H), 3.30-3.23 (m, 2H), 3.30-3.23 (m, 2H), 2.90-2.77 (m, 2H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H)。3.30-3.23 处的多重峰由于水/溶剂峰而被遮挡。 LC-MS(方法 A): $R_T = 1.77$ min, $m/z = 391.3$ $[M - H]^-$。
实施例 46 (游离酸)		3-[4-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基)苯基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸	^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (br s, 2H), 7.62 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 6.27 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.14 (d, $J=10.0$ Hz, 2H), 4.10 (d, $J=10.0$ Hz, 2H)。 LC-MS(方法 A): $R_T = 1.68$ min, $m/z = 389.4$ $[M - H]^-$。

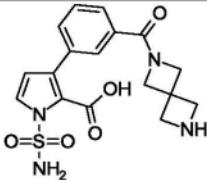
[0479]

实施例 47 (盐酸盐) †, ††		3-[3-(2-氨基乙基 氨基甲酰基)苯 基]-1-氨磺酰基-吡 咯-2-甲酸, 盐酸盐	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.55 (t, <i>J</i> =5.0 Hz, 1H), 8.19 (br s, 4H), 7.94 (s, 1H), 7.67-7.57 (m, 2H), 7.32 (t, <i>J</i> =7.5 Hz, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 6.20 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 3.48-3.42 (m, 2H), 2.92 (t, <i>J</i> =6.0 Hz, 2H)。 LC-MS(方法 A): <i>R</i> _T = 1.82 min, <i>m/z</i> = 351.3 [<i>M</i> - H] ⁻ 。
实施例 48 (游离酸)		3-[3-[[3S,4S)-4- 羟基吡咯烷-3-基] 氨基甲酰基]苯 基]-1-氨磺酰基-吡 咯-2-甲酸	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.97 (br s, 2H), 8.39 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 6.83 (t, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 6.27 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 5.82 (br s, 1H), 4.38 (t, <i>J</i> =6.5 Hz, 1H), 3.56 (br dd, <i>J</i> =12.5, 6.5 Hz, 1H), 3.43 (br d, <i>J</i> =12.5 Hz, 1H),

			3.38 (br d, $J=12.5$ Hz, 1H), 3.18-3.14 (m, 1H)。LC-MS(方法 A) : $R_T = 1.80$ min, $m/z = 393.3$ $[M - H]^-$ 。
实施例 49 (游离酸) †		3-[3-(2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基氨基甲酰基)苯基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸	1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.52 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 8.23 (br s, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.66 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 4.32-4.24 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.22-2.14 (m, 2H)。由于水/溶剂峰的遮挡, 没有观察到另外的 1H。LC-MS(方法 A): $R_T = 2.08$ min, $m/z = 403.4$ $[M - H]^-$ 。
实施例 50 (游离酸)		3-[3-[(1S,5R)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基]氨基甲酰基]苯基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸	1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.66 (br s, 2H), 8.48 (br d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.37

			(t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 3.21 (d, $J=11.0$ Hz, 2H), 3.13 (d, $J=11.0$ Hz, 2H), 2.88-2.83 (m, 1H), 1.84 (br s, 2H)。 LC-MS(方法 A): $R_T = 2.12$ min, $m/z = 389.4$ $[M - H]^-$ 。
实施例 51 (游离酸)		3-[3-(哌嗪-1-羰基)苯基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.64 (br s, 4H), 7.64 (s, 1H), 7.52 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 6.27 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 3.80-3.55 (br m, 4H), 3.07 (br s, 4H)。 LC-MS(方法 A): $R_T = 1.78$ min, $m/z = 377.4$ $[M - H]^-$ 。
实施例 52 (游离酸)		3-[3-(4-氨基哌啶-1-羰基)苯基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.16 (br s, 4H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.18 (d, $J=7.5$ Hz, 1H),

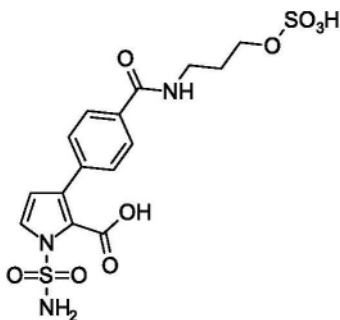
[0481]

			7.08 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 6.23 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 4.40 (br s, 1H), 3.76 (br s, 1H), 3.23-3.14 (m, 1H), 3.06 (br s, 1H), 2.83 (br s, 1H), 1.91 (br s, 1H), 1.84 (br s, 1H), 1.45-1.37 (m, 2H)。LC-MS(方法 A) : $R_T = 0.35$ min, $m/z = 391.4$ $[M - H]^-$ 。
[0482]	实施例 53 (游离酸) ‡		3-[3-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基)苯基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.64 (br s, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.63 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.08 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 6.27 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 4.46 (br s, 2H), 4.17 (br s, 2H), 3.99 (br s, 4H)。LC-MS (方法 A) : $R_T = 1.96$ min, $m/z = 389.4$ $[M - H]^-$ 。

[0483] *使用DMF作为溶剂进行酰胺偶联步骤。‡氢化步骤是在没有氨的情况下进行的。‡在Boc脱保护步骤中使用TFA代替HCl。‡未通过传递SCX-2小柱转化为游离碱。

[0484] 实施例54(游离酸) : 1-氨磺酰基-3-[4-(3-磺氧基丙基氨基甲酰基)苯基]吡咯-2-甲酸

[0485]



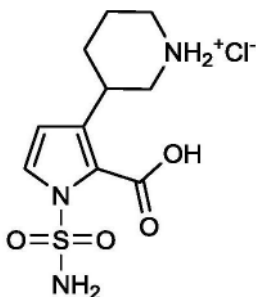
[0486] 将三氧化硫吡啶配合物(48mg, 299 μ mol)添加到1-(苄氧羰基氨磺酰基)-3-[4-(3-羟丙基氨基甲酰基)苯基]吡咯-2-甲酸苄基酯(57mg, 97 μ mol)的吡啶(5mL)溶液中并将反应混合物加热至60℃保持3小时。将溶剂真空浓缩,加入DCM(50mL)和水(50mL)并分离各相。将有机相用水(50mL)洗涤并将硫酸氢四丁基铵(36mg, 107 μ mol)添加到合并的水相中。水相用DCM(2 $\times$ 75mL)萃取,有机相用盐水(75mL)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并真空除去溶剂。将所得残余物溶解在甲醇(25mL)中并加入10%钨碳(6mg, 56 μ mol),然后在氢气氛下氢化3小时。将反应混合物通过**Celite®**垫过滤并用甲醇(150mL)洗脱。真空除去溶剂,通过柱色谱法(0-100%甲醇的乙酸乙酯溶液)纯化,得到所需产物,为白色固体(18mg, 41%)。

[0487] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.79 (br s, 2H), 8.40 (t, J=6.0Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.12-7.07 (m, 1H), 6.30 (d, J=3.0Hz, 1H), 3.80 (t, J=6.5Hz, 2H), 3.44-3.23 (m, 2H), 1.77 (quin, J=6.5Hz, 2H)。3.44-3.23ppm处的峰被残余水峰遮挡。

[0488] LC-MS (方法A): R_T=2.28min, m/z=446.3 [M-H]⁻。

[0489] 实施例55 (盐酸盐) 3-[3-哌啶基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸, 盐酸盐

[0490]



[0491] 向1-(苄氧羰基氨磺酰基)-3-[3-哌啶基]吡咯-2-甲酸苄基酯, 盐酸盐(186mg, 375 μ mol)的甲醇(10mL)溶液中加入10%钨碳(40mg, 18.7 μ mol)并将所得悬浮液在1大气压氢气和室温下搅拌5小时。将反应混合物通过**Celite®**过滤,减压浓缩至干,在乙醚中浆化并减压干燥,得到所需产物,为白色固体(87mg, 85%)。

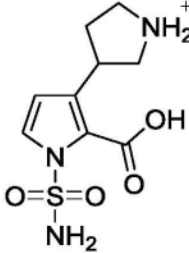
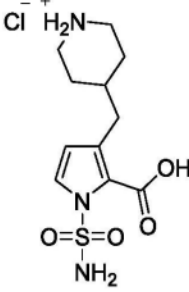
[0492] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 13.41 (br s, 1H), 9.09 (br s, 1H), 8.99 (br s, 1H), 8.19 (br s, 2H), 7.40 (d, J=3.1Hz, 1H), 6.31 (d, J=3.4Hz, 1H), 3.60 (tt, J=12.2, 3.4Hz, 1H), 3.28-3.21 (m, 2H), 2.95 (br t, J=10.2Hz, 1H), 2.85 (br t, J=12.1Hz, 1H), 1.89-1.81 (m, 2H), 1.79-1.68 (m, 1H), 1.66-1.56 (m, 1H)。

[0493] LC-MS (方法C): R_T=0.97min, m/z=272.3 [M-H]⁻。

[0494] 其它实施例

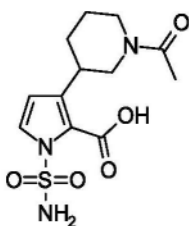
[0495] 以类似于3-[3-哌啶基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸, 盐酸盐(实施例55)的方式制

备下面的实施例。

实施例	结构	名称	分析数据
实施例 56 (盐酸盐)		3-(吡咯烷-3-基)-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸, 盐酸盐	^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.41 (br s, 1H), 9.37 (br s, 1H), 9.21 (br s, 1H), 8.09 (br s, 2H), 7.45 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 4.00-3.80 (m, 1H), 3.58-3.45 (m, 1H), 3.26-3.09 (m, 2H), 3.07-2.90 (m, 1H), 2.31-2.15 (m, 1H), 2.00-1.83 (m, 1H)。LC-MS(方法 A): $R_T = 0.58$ min, $m/z = 260.1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。
实施例 57 (盐酸盐)		3-(4-哌啶基甲基)-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸, 盐酸盐	^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.13 (br s, 2H), 7.06 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 5.97 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 3.26-3.18 (m, 2H), 2.76 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.75-2.65 (m, 2H), 1.78-1.68 (m, 1H), 1.68-1.61 (m, 2H), 1.42-1.31 (m, 2H)。LC-MS(方法 A): $R_T = 1.36$ min, $m/z = 286.3$ $[\text{M} - \text{H}]^-$ 。

[0497] 实施例58(游离酸): 3-[1-乙酰基-3-哌啶基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸

[0498]



[0499] 步骤A: 3-(1-乙酰基-3-哌啶基)-1-(苄氧羰基氨磺酰基)吡咯-2-甲酸苄基酯

[0500] 将1-(苄氧基羰基氨磺酰基)-3-[3-哌啶基]吡咯-2-甲酸苄基酯, 盐酸盐 (466mg, 0.94mmol) 和三乙胺 (300 μ L, 2.15mmol) 在DCM (5mL) 中的混合物冷却至0 $^{\circ}$ C, 然后滴加乙酰氯 (68 μ L, 1.12mmol)。使反应混合物升温至室温并搅拌1小时。残余物用水 (2 $\times$ 5mL)、盐水 (5mL) 洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并减压浓缩至干。残余物通过柱色谱法纯化 (DCM: 甲醇, 从100:0到90:10的梯度洗脱), 重新溶解在乙酸乙酯 (10mL) 中, 用水 (2 $\times$ 10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤。有机层用NaSO₄干燥, 过滤并减压浓缩至干, 得到所需产物, 为灰白色固体 (262mg, 52%)。

[0501] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.53-7.45 (m, 3H), 7.44-7.34 (m, 8H), 6.34 (br s, 1H), 5.41-5.29 (m, 2H), 5.11 (d, J=7.9Hz, 2H), 4.40 (br d, J=12.5Hz, 1H), 3.86-3.68 (m, 1H), 3.09-2.89 (m, 2H), 2.65-2.45 (m, 1H), 2.06 (s, 1.4H), 1.89 (s, 1.6H), 1.86-1.75 (m, 1H), 1.72-1.51 (m, 2H), 1.35-1.17 (m, 2H)。由于旋转受约束, 观察到复杂的光谱。

[0502] LC-MS (方法A): R_T=3.37min, m/z=540.3[M+H]⁺。

[0503] 步骤B: 3-[1-乙酰基-3-哌啶基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸

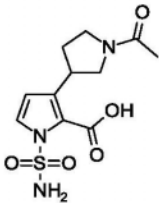
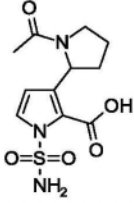
[0504] 向3-(1-乙酰基-3-哌啶基)-1-(苄氧羰基氨磺酰基)吡咯-2-甲酸苄基酯 (262mg, 0.49mmol) 的甲醇 (10mL) 溶液中加入10% 钨碳 (52mg, 24 μ mol) 并将所得悬浮液在1大气压氢气和室温下搅拌6小时。将反应混合物通过Celite®过滤, 减压浓缩至干, 在乙醚中浆化并减压干燥, 得到所需产物, 为白色固体 (125mg, 82%)。

[0505] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.34 (br s, 2H), 7.37-7.29 (m, 1H), 6.29-6.21 (m, 1H), 4.48-4.31 (m, 1H), 3.92-3.77 (m, 1H), 3.29-3.19 (m, 1H), 3.06-2.83 (m, 1H), 2.60-2.44 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.77-1.28 (m, 3H)。

[0506] LC-MS (方法C): R_T=5.78min, m/z=314.4[M-H]⁻。

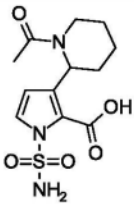
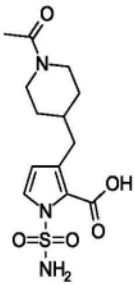
[0507] 其它实施例

[0508] 以类似于3-[1-乙酰基-3-哌啶基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸 (实施例58) 的方式制备下面的实施例。

实施例	结构	名称	分析数据
实施例 59 (游离酸)		3-[1-乙酰基吡咯烷-3-基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.81-7.80 (m, 2H), 7.36-7.29 (m, 1H), 6.32-6.20 (m, 1H), 4.25-3.05 (m, 5H), 2.25-1.80 (m, 5H)。LC-MS(方法 A): $R_T = 1.99$ min, $m/z = 302.2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。
实施例 60 (游离酸)		3-[1-乙酰基吡咯烷-2-基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.56 (br s, 2H), 7.04 (d, $J=3.1$ Hz, 0.8H), 6.95 (d, $J=3.1$ Hz, 0.2H), 5.80 (d, $J=3.1$ Hz, 0.8H), 5.77 (d, $J=3.1$ Hz, 0.2H), 5.68-5.66 (m, 0.8H), 5.52 (br d, $J=7.8$ Hz, 0.2H), 3.52-3.28 (m, 2H), 2.25-2.21 (m, 0.8H), 2.06-2.02 (m, 0.2H), 1.97 (s, 0.6H), 1.84-1.73 (m, 3H), 1.71 (s, 2.4H)。由于观察到多个旋转异构体, 峰显示出复杂的分裂。LC-MS(方法 A): $R_T = 5.13$ min,

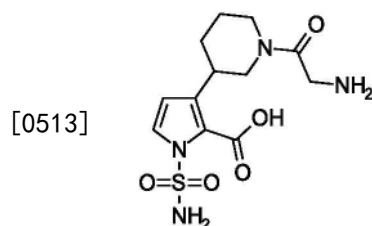
[0509]

[0510]

			$m/z = 300.3$ $[M - H]^-$ 。
实施例 61 (游离酸)		3-[1-乙酰基-2-哌啶基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.44 (br s, 2H), 7.01 (br s, 1H), 6.09 (br s, 0.8 H), 5.98 (br s, 0.2H), 5.92 (s, 0.2H), 5.85 (s, 0.8H), 4.38-4.32 (m, 1H), 2.92 (br t, $J=11.9$ Hz, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.80-1.68 (m, 2H), 1.50-1.26 (m, 4H)。由于观察到多个旋转异构体, 峰显示出复杂的分裂。 LC-MS(方法 A): $R_T = 2.44$ min, $m/z = 314.4$ $[M - H]^-$ 。
实施例 62 (游离酸)		3-[(1-乙酰基-4-哌啶基)甲基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.14 (br s, 2H), 7.06 (br d, $J=2.5$ Hz, 1H), 5.94 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 3.75 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 2.97-2.87 (m, 1H), 2.68 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.50-2.40 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.77-1.65 (m, 1H),

[0511]			1.62-1.55 (m, 2H), 1.13-1.02 (m, 1H), 1.02-0.88 (m, 1H)。 LC-MS(方法 A): $R_T =$ 2.32 min, $m/z = 328.3$ [M - H] ⁻ 。
--------	--	--	---

[0512] 实施例63(游离酸): 3-[1-(2-氨基乙酰基)-3-哌啶基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸



[0514] 步骤A: 1-(苄氧羰基氨磺酰基)-3-[1-[2-(叔丁氧羰基氨基)乙酰基]-3-哌啶基]吡咯-2-甲酸苄基酯

[0515] 向N-(叔丁氧基羰基)甘氨酸(194mg, 1.11mmol)的DCM(5mL)溶液中加入DIPEA(875 μ L, 5.02mmol), 然后加入HBTU(419mg, 1.11mmol)。在室温搅拌5分钟后, 加入1-(苄氧羰基氨磺酰基)-3-[3-哌啶基]吡咯-2-甲酸苄基酯, 盐酸盐(500mg, 1.00mmol), 然后在室温搅拌1小时。将反应混合物减压浓缩至干, 重新溶解在乙酸乙酯(10mL)中, 用饱和碳酸氢钠溶液(2 $\times$ 10mL)、2M HCl水溶液(2 $\times$ 10mL)和盐水(10mL)洗涤, 用MgSO₄干燥, 过滤并减压浓缩至干。将残余物通过柱色谱法(石油醚: 乙酸乙酯, 从90:10到0:100的梯度洗脱)纯化, 得到所需产物, 为灰白色固体(427mg, 65%)。

[0516] ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.50 (t, J=3.6Hz, 1H), 7.42-7.27 (m, 10H), 6.13 (br s, 1H), 5.65-5.41 (m, 1H), 5.40-5.21 (m, 2H), 5.20-5.07 (m, 2H), 4.65-4.51 (m, 1H), 3.92 (br d, J=3.7Hz, 1H), 3.84-3.56 (m, 2H), 3.20-3.04 (m, 1H), 2.98-2.82 (m, 1H), 2.54 (br t, J=12.4Hz, 1H), 1.98-1.85 (m, 1H), 1.75-1.64 (m, 1H), 1.48 (s, 4.5H), 1.45 (s, 4.5H), 1.37-1.05 (m, 2H)。由于旋转受约束, 观察到复杂的分裂。

[0517] LC-MS(方法A): $R_T = 3.80$ min, $m/z = 653.7$ [M-H]⁻。

[0518] 步骤B: 3-[1-(2-氨基乙酰基)-3-哌啶基]-1-[苄氧羰基氨磺酰基]吡咯-2-甲酸苄基酯

[0519] 将1-(苄氧羰基氨磺酰基)-3-[1-[2-(叔丁氧羰基氨基)乙酰基]-3-哌啶基]吡咯-2-甲酸苄基酯(504mg, 770 μ mol)在4M HCl中的1,4-二恶烷(2mL)中的溶液在室温搅拌1小时。将反应混合物减压下浓缩至干并基于SCX-2小柱游离, 用氨的甲醇溶液洗脱, 得到所需产物, 为灰白色固体(320mg, 75%)。

[0520] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.73 (br s, 3H), 7.61-7.50 (m, 2H), 7.36-7.23 (m, 9H), 6.05 (dd, J=8.9, 3.1Hz, 1H), 5.29-5.14 (m, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.38 (br d, J=12.2Hz, 1H), 3.95-3.74 (m, 2H), 3.67 (br t, J=11.7Hz, 1H), 3.07-2.91 (m, 1H), 2.89-2.79 (m, 1H), 2.71-2.61 (m, 1H), 1.90-1.77 (m, 1H), 1.76-1.51 (m, 2H), 1.48-1.21 (m, 1H)。由于旋转受约束, 观

观察到复杂的分裂。

[0521] LC-MS (方法A) : $R_T=2.85\text{min}$, $m/z=555.4[M+H]^+$ 。

[0522] 步骤C: 3-[1-(2-氨基乙酰基)-3-哌啶基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸

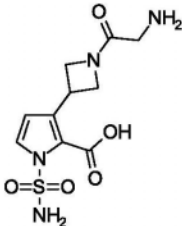
[0523] 向3-[1-(2-氨基乙酰基)-3-哌啶基]-1-(苄氧羰基氨磺酰基)吡咯-2-甲酸苄基酯 (320mg, 577 μmol) 在甲醇 (9mL) 和7M的甲醇 (1mL) 溶液的混合物中的溶液中加入10% 钨碳 (61mg, 29 μmol) 并将所得悬浮液在1大气压氢气和室温下搅拌6小时。将反应混合物通过 Celite® 过滤, 减压浓缩至干, 在乙醚中浆化并减压干燥, 得到所需产物, 为白色固体 (125mg, 66%)。

[0524] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.06 (br s, 2H), 8.29 (br s, 3H), 7.09-6.99 (m, 1H), 6.10-6.03 (m, 1H), 4.46-4.29 (m, 2H), 4.00-3.89 (m, 1H), 3.86-3.77 (m, 1H), 3.35-3.27 (m, 1H), 2.70 (dd, $J=12.7, 11.4\text{Hz}$, 1H), 2.66-2.58 (m, 1H), 1.89-1.69 (m, 3H), 1.45-1.33 (m, 1H)。由于旋转受约束, 观察到复杂的分裂。在80℃下分辨峰。

[0525] LC-MS (方法C) : $R_T=4.52\text{min}$, $m/z=329.4[M-H]^-$ 。

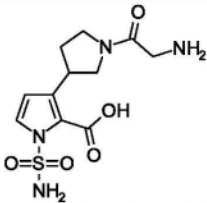
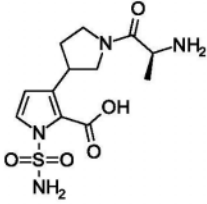
[0526] 其它实施例

[0527] 以类似于3-[1-(2-氨基乙酰基)-3-哌啶基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸 (实施例 63) 的方式制备下面的实施例。

实施例	结构	名称	分析数据
实施例 64 (游离酸)		3-[1-(2-氨基乙酰基)氮杂环丁烷-3-基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.53 (br s, 5H), 7.11 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 6.24 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H), 4.55-4.45 (m, 1H),

[0528]

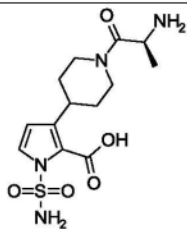
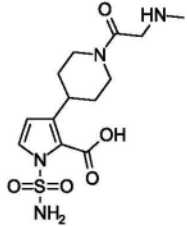
[0529]

			4.43-4.29 (m, 1H), 4.22 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.03 (br t, $J=7.5$ Hz, 1H), 3.88 (br dd, $J=9.2, 7.0$ Hz, 1H), 3.72-3.57 (m, 1H), 3.53-3.50 (m, 1H)。LC-MS(方法 F): $R_T = 0.92$ min, $m/z = 301.4$ $[M - H]^-$ 。
实施例 65 (游离酸)		3-[1-(2-氨基乙酰基)吡咯烷-3-基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.23-7.48 (m, 4H), 7.09-7.01 (m, 1H), 6.11-6.00 (m, 1H), 4.23-3.98 (m, 1H), 3.82-3.04 (m, 6H), 2.20-1.79 (m, 2H)。由于旋转受约束, 观察到复杂的分裂。LC-MS(方法 A): $R_T = 0.94$ min, $m/z = 317.2$ $[M + H]^+$ 。
实施例 66 (游离酸)	 (非对映异构体的混合物)	3-[1-[(2S)-2-氨基丙酰基]吡咯烷-3-基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.09-7.01 (m, 1H), 6.13-6.02 (m, 1H), 4.30-2.99 (m, 6H), 2.23-1.79 (m, 2H), 1.35-1.30 (m, 3H)。由于非对映异构体混合物和旋转受约束, 观

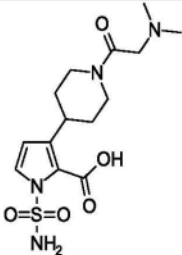
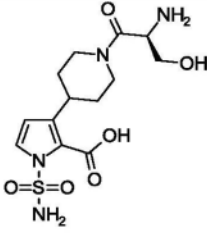
[0530]

			察到复杂的分裂。 LC-MS(方法 A): $R_T = 0.87$ min, $m/z = 331.2$ $[M + H]^+$。
实施例 67 (游离酸)	 (非对映异构体的混合物)	3-[(2S)-1-(2-氨基乙酰基)吡咯烷-2-基]-1-氨基磺酰基-吡咯-2-甲酸	^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.07 (d, $J=3.2$ Hz, 0.8H), 6.94 (d, $J=3.1$ Hz, 0.2H), 5.86 (d, $J=3.2$ Hz, 0.8H), 5.81 (d, $J=3.1$ Hz, 0.2H), 5.77 (dd, $J=7.7$, 2.8 Hz, 0.8H), 5.63 (br d, $J=7.7$ Hz, 0.2H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.61-3.51 (m, 2H), 2.94-2.91 (m, 1H), 2.27-2.19 (m, 1H), 1.91-1.72 (m, 3H)。由于旋转受约束, 观察到复杂的分裂。 LC-MS(方法 A): $R_T = 1.01$ min, $m/z = 315.3$ $[M - H]^-$。
实施例 68 (游离酸)	 (非对映异构体的混合物)	3-[1-[(2S)-2-氨基丙酰基]吡咯烷-2-基]-1-氨基磺酰基-吡咯-2-甲酸	^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.37 (br s, 2H), 7.08-6.94 (m, 1H), 6.09-5.58 (m, 2H), 4.12-4.02 (m, 1H), 3.79-3.47 (m, 3H), 2.28-2.07 (m, 1H), 2.01-1.71 (m, 4H), 1.34-1.23 (m,

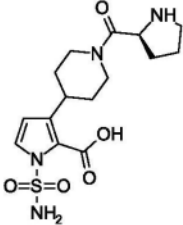
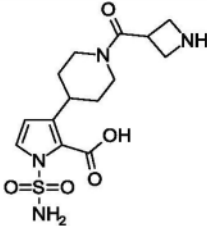
[0531]

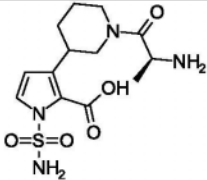
			3H)。由于非对映异构体混合物和旋转受约束，观察到复杂的分裂。LC-MS(方法 A): $R_T = 0.42$ min, $m/z = 329.4$ $[M - H]^-$ 。
实施例 69 (游离酸) *		3-[1-[(2S)-2-氨基丙酰基]-4-哌啶基]-1-氨基磺酰基-吡咯-2-甲酸	1H NMR (500 MHz, D_2O) δ 7.11 (t, $J=3.8$ Hz, 1H), 6.13 (dd, $J=9.2, 3.4$ Hz, 1H), 4.50-4.42 (m, 1H), 4.42-4.32 (m, 1H), 3.82 (br d, $J=13.1$ Hz, 1H), 3.26-3.15 (m, 2H), 2.84-2.72 (m, 1H), 1.89-1.73 (m, 2H), 1.60-1.46 (m, 2H), 1.42 (dd, $J=22.0, 6.7$ Hz, 3H)。 LC-MS(方法 C): $R_T = 2.94$ min, $m/z = 343.5$ $[M - H]^-$ 。
实施例 70 (游离酸)		3-[1-[2-(甲基氨基)乙酰基]-4-哌啶基]-1-氨基磺酰基-吡咯-2-甲酸	1H NMR (500 MHz, D_2O) δ 7.10 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 6.12 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 4.39-4.35 (m, 1H), 4.04 (d, $J=16.3$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J=16.3$ Hz, 1H), 3.69-3.64 (m, 1H), 3.22-3.12 (m, 2H),

[0532]

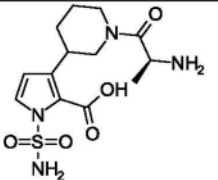
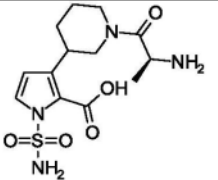
			2.81-2.74 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 1.81-1.75 (m, 2H), 1.57-1.47 (m, 2H)。 LC-MS(方法 A): $R_T =$ 0.94 min, $m/z = 343.4$ [M - H] ⁻ 。
实施例 71 (游离酸)		3-[1-[2-(二甲基氨基) 乙酰基]-4-哌啶基]-1- 氨基磺酰基-吡咯-2-甲 酸	¹ H NMR (500 MHz, D ₂ O) δ 7.09 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 6.10 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 4.41-4.36 (m, 1H), 3.83-3.74 (m, 2H), 3.21-3.11 (m, 2H), 2.78-2.71 (m, 2H), 2.61 (s, 6H), 1.82-1.76 (m, 2H), 1.55-1.44 (m, 2H)。 LC-MS(方法 A): $R_T =$ 1.52 min, $m/z = 357.2$ [M - H] ⁻ 。
实施例 72 (游离酸)		3-[1-[(2S)-2-氨基-3- 羟基丙酰基]-4-哌啶 基]-1-氨基磺酰基-吡咯 -2-甲酸	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.72-9.14 (m, 2H), 6.96 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 5.98-5.92 (m, 1H), 5.05-4.86 (m, 1H), 4.56-4.44 (m, 1H), 4.16-3.91 (m, 2H), 3.71-3.49 (m, 2H), 3.12-2.97 (m, 2H), 1.85-1.65 (m, 2H), 1.51-1.23 (m,

[0533]

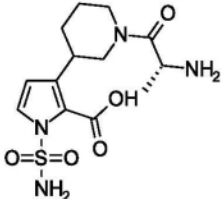
			2H)。LC-MS(方法 A): $R_T = 1.01$ min, $m/z = 359.3$ $[M - H]^-$ 。
实施例 73 (游离酸)		3-[1-[(2S)-吡咯烷-2-羰基]-4-吡啶基]-1-氨基磺酰基-吡咯-2-甲酸	1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 7.07-6.99 (m, 1H), 5.94 (dd, $J=3.3$, 5.4 Hz, 1H), 4.52-4.45 (m, 1H), 4.08-3.97 (m, 1H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.57-3.45 (m, 1H), 3.16-3.03 (m, 2H), 2.87-2.66 (m, 2H), 2.24-2.12 (m, 1H), 1.89-1.55 (m, 5H), 1.40 (m, 2H)。LC-MS(方法 A): $R_T = 1.63$ min, $m/z = 369.4$ $[M - H]^-$ 。
实施例 74 (游离酸)		3-[1-(氮杂环丁烷-3-羰基)-4-吡啶基]-1-氨基磺酰基-吡咯-2-甲酸	1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 6.96 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 5.95 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 4.49-4.44 (m, 1H), 4.05-4.01 (m, 1H), 3.98-3.94 (m, 3H), 3.89-3.82 (m, 1H), 3.63-3.50 (m, 2H), 3.02-2.96 (m, 1H), 2.65-2.48 (m, 1H), 1.77-1.70 (br m, 2H),

			1.40-1.29 (m, 2H)。 2.65-2.48 ppm 处的峰被残余溶剂峰遮挡。 LC-MS (方法 A): $R_T = 1.38 \text{ min}$, $m/z = 355.4 [M - H]^-$。
实施例 75 (游离酸) [0534]	 (非对映异构体的混合物)	3-[1-[(2S)-2-氨基丙酰基]-3-吡啶基]-1-磺酰基-吡咯-2-甲酸	^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.11 (br s, 2H), 8.03 (br s, 3H), 7.08-6.98 (m, 1H), 6.11-6.01 (m, 1H), 4.84 (q, $J=7.0 \text{ Hz}$, 0.4H), 4.51-4.22 (m, 1.6H), 4.13 (br d, $J=12.5 \text{ Hz}$, 0.4H), 3.95-3.78 (m, 0.6H), 3.62-3.24 (m, 1H), 3.08-2.72 (m, 1H), 2.67-2.54 (m, 1H), 1.89-1.62 (m, 3H), 1.55-1.20 (m, 4H)。由于非对映异构体混合物和旋转受约束, 观察到复杂的分裂。在 80°C 下分辨峰。 LC-MS(方法 C): $R_T = 4.80 \text{ min}$, $m/z = 343.4 [M - H]^-$ & $R_T = 4.89 \text{ min}$, $m/z = 343.4 [M - H]^-$。

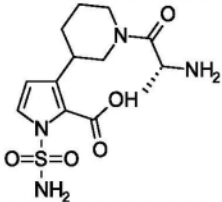
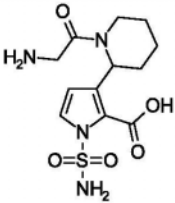
[0535]

实施例 76 (游离酸)	 (非对映异构体 1)	3-[1-[(2S)-2-氨基丙酰基]-3-哌啶基]-1-氨基磺酰基-吡咯-2-甲酸	¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7.03 (d, <i>J</i>=3.2 Hz, 0.75H), 7.00 (d, <i>J</i>=3.1 Hz, 0.25H), 6.09 (d, <i>J</i>=3.2 Hz, 0.75H), 6.03 (d, <i>J</i>=3.1 Hz, 0.25H), 4.48-4.30 (m, 2H), 3.93 (br d, <i>J</i>=13.0 Hz, 0.75H), 3.84 (br d, <i>J</i>=12.4 Hz, 0.25H), 3.61-3.50 (m, 1H), 3.09-3.03 (m, 0.25H), 2.85 (t, <i>J</i>=12.4 Hz, 0.75H), 2.67-2.54 (m, 2H), 1.87-1.67 (m, 3H), 1.50-1.25 (m, 5H)。由于旋转受约束, 观察到复杂的分裂。LC-MS(方法 D): <i>R</i>_T=2.14 min, <i>m/z</i>=343.2 [M-H]⁻。制备型 HPLC (方法 A): 0.80-1.00 分钟。
实施例 77 (游离酸)	 (非对映异构体 2)	3-[1-[(2S)-2-氨基丙酰基]-3-哌啶基]-1-氨基磺酰基-吡咯-2-甲酸	¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7.05 (d, <i>J</i>=3.2 Hz, 1H), 6.06 (d, <i>J</i>=3.2 Hz, 1H), 4.91 (q, <i>J</i>=7.0 Hz, 1H), 4.41 (br d, <i>J</i>=12.2 Hz, 1H), 4.17 (br d, <i>J</i>=12.7 Hz, 1H),

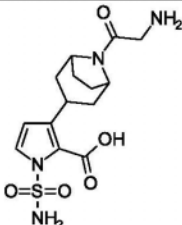
[0536]

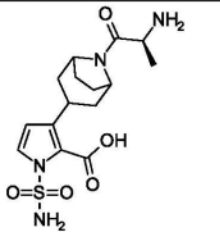
			3.29-3.23 (m, 2H), 2.63-2.57 (m, 1H), 1.87-1.75 (m, 3H), 1.47-1.36 (m, 1H), 1.28 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)。3.29-3.23 ppm 处的峰被 NMR 溶剂遮挡。由于旋转受约束, 观察到复杂的分裂。LC-MS(方法 D): $R_T=2.19$ min, $m/z=343.2$ $[M-H]^-$ 。制备型 HPLC (方法 A): 0.80-1.00 分钟。
实施例 78 (游离酸)	 (非对映异构体 1)	3-[1-[(2R)-2-氨基丙酰基]-3-吡啶基]-1-氨基磺酰基-吡咯-2-甲酸	^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.03 (d, $J=3.2$ Hz, 0.75H), 7.00 (d, $J=3.1$ Hz, 0.25H), 6.09 (d, $J=3.2$ Hz, 0.75H), 6.03 (d, $J=3.1$ Hz, 0.25H), 4.48-4.30 (m, 2H), 3.93 (br d, $J=13.0$ Hz, 0.75H), 3.84 (br d, $J=12.4$ Hz, 0.25H), 3.61-3.50 (m, 1H), 3.09-3.03 (m, 0.25H), 2.85 (t, $J=12.4$ Hz, 0.75H), 2.67-2.54 (m, 2H), 1.87-1.67 (m, 3H), 1.50-1.25 (m, 5H)。由

[0537]

			于旋转受约束, 观察到复杂的分裂。 LCMS(方法 D): R_T : 2.16 min, $m/z = 343.2$ $[M - H]^-$ 。
实施例 79 (游离酸)	 (非对映异构体 2)	3-[1-[(2R)-2-氨基丙酰基]-3-吡啶基]-1-氨基磺酰基-吡咯-2-甲酸	1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.05 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 6.06 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 4.91 (q, $J=7.0$ Hz, 1H), 4.41 (br d, $J=12.2$ Hz, 1H), 4.17 (br d, $J=12.7$ Hz, 1H), 3.29-3.23 (m, 2H), 2.63-2.57 (m, 1H), 1.87-1.75 (m, 3H), 1.47-1.36 (m, 1H), 1.28 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)。3.29-3.23 ppm 处的峰被 NMR 溶剂峰遮挡。由于旋转受约束, 观察到复杂的分裂。LCMS(方法 D): R_T : 2.26 min, $m/z = 343.2$ $[M - H]^-$ 。
实施例 80 (游离酸)		3-[1-(2-氨基乙酰基)-2-吡啶基]-1-氨基磺酰基-吡咯-2-甲酸	1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.66-7.13 (br m, 2H), 7.05 (br d, $J=2.6$ Hz, 1H), 6.21 (br s, 1H), 5.91-5.89 (m, 1H), 4.36-4.30 (m, 1H),

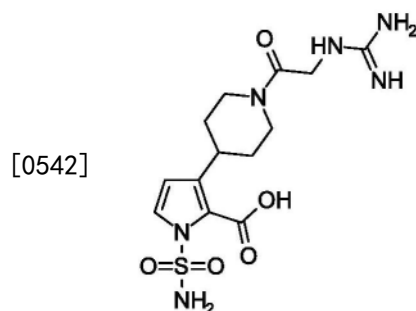
[0538]

			3.96-3.92 (m, 1H), 3.71-3.61 (m, 1H), 3.08-3.02 (m, 1H) 1.87-1.71 (m, 2H), 1.65-1.53 (m, 2H), 1.45-1.21 (m, 2H)。由于旋转受约束, 观察到复杂的分裂。 LC-MS(方法 A): $R_T = 0.50$ min, $m/z = 329.4$ $[M - H]^-$。
实施例 81 (游离酸)		3-[8-(2-氨基乙酰基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基]-1-氨基磺酰基-吡咯-2-甲酸	^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.97 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.55-4.49 (m, 2H), 4.24-4.16 (m, 1H), 4.12-4.05 (m, 1H), 3.72 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 3.63 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 2.02-1.91 (m, 1H), 1.89-1.74 (m, 3H), 1.71-1.61 (m, 3H), 1.59-1.50 (m, 1H)。峰显示从内和外化合物的混合物复杂分裂。 LC-MS(方法 E): $R_T = 0.41$ min, $m/z = 355.4$ $[M - H]^-$。

[0539]	实施例 82 (游离酸) 	3-[8-[(2S)-2-氨基丙酰基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 6.98 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.49-4.38 (m, 1H), 4.38-4.04 (m, 2H), 4.91-4.80 (m, 1H), 2.10-1.46 (m, 9H), 1.41-1.25 (m, 3H)。峰显示从内和外化合物的混合物复杂分裂。 LC-MS(方法 E): R _T = 0.39 min, <i>m/z</i> = 371.2 [M + H] ⁺ 。
--------	---	---	---

[0540] *酰胺偶联是用Cbz保护的氨基酸进行的,然后用Pd(OH)₂/C催化剂进行氢化。

[0541] 实施例83(游离酸):3-[1-(2-胍基乙酰基)-4-哌啶基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸



[0543] 步骤A:1-(苄氧羰基氨磺酰-3)-3-[1-(2-胍基乙酰基)-4-哌啶基]吡咯-2-甲酸苄基酯

[0544] 将3-[1-(2-氨基乙酰基)-4-哌啶基]-1-(苄氧羰基氨磺酰基)吡咯-2-甲酸苄基酯(180mg,0.32mmol)悬浮在乙腈(5mL)中,然后添加DIPEA(282μL,1.62mmol)。搅拌10分钟后,加入N,N'-二-Boc-1H-吡唑-1-甲脒(101mg,0.32mmol),使混合物在室温下搅拌18小时。用1M HCl水溶液(20mL)稀释反应混合物,过滤分离沉淀的固体。将其溶解在4M HCl的1,4-二恶烷(972μL)溶液中,并在室温下搅拌2小时。添加乙醚(20mL),导致形成无色固体,将其通过过滤分离。基于SCX-2小柱使其游离,用氨的甲醇溶液洗脱并真空浓缩,得到所需产物,为无色固体(60mg,31%)。

[0545] ¹H NMR(500MHz, DMSO-*d*₆) δ7.60(d, J=3Hz, 1H), 7.30-7.20(m, 10H), 7.17-6.99(m, 2H), 5.95(d, J=3.1Hz, 1H), 5.20(s, 2H), 4.84(s, 2H), 4.45-4.37(m, 1H), 4.16-3.98(m, 3H), 3.71-3.64(m, 1H), 3.05-2.85(m, 2H), 1.72-1.31(m, 4H)。

[0546] LC-MS(方法A):R_T=3.05min, *m/z*=595.4[M-H]⁻。

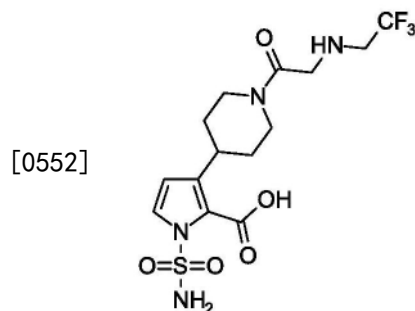
[0547] 步骤B:3-[1-(2-胍基乙酰基)-4-哌啶基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸

[0548] 将10%钯碳(11mg, 5.0 μ mol)添加到1-(苄氧羰基氨磺酰基)-3-[1-(2-胍基乙酰基)-4-哌啶基]吡咯-2-甲酸苄基酯(60mg, 0.10mmol)的1,4-二恶烷(5mL)溶液中并在1大气压氢气下搅拌5小时。将反应混合物通过**Celite®**垫过滤并用甲醇(20mL)洗涤。减压浓缩合并的滤液并与乙醚(2 $\times$ 5mL)共沸,得到所需产物,为无色固体(38mg, 87%)。

[0549] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.64-9.01 (br, 1H), 7.61-7.06 (br, 6H), 6.99 (d, J =3.1Hz, 1H), 5.97 (d, J =3.1Hz, 1H), 4.47 (br d, J =11.1Hz, 1H), 4.17-4.02 (m, 2H), 3.78-3.61 (m, 2H), 3.58-3.46 (m, 1H), 3.10-3.00 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 2H), 1.59-1.45 (m, 1H), 1.42-1.30 (m, 1H)。

[0550] LC-MS (方法A): R_T =1.66min, m/z =371.3[M-H] $^-$ 。

[0551] 实施例84(游离酸): 1-氨磺酰基-3-[1-[2-(2,2,2-三氟乙基氨基)乙酰基]-4-哌啶基]吡咯-2-甲酸



[0553] 步骤A: 1-(苄氧羰基氨磺酰基)-3-[1-[2-(2,2,2-三氟乙基氨基)乙酰基]-4-哌啶基]吡咯-2-甲酸苄基酯

[0554] 将三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯(20 μ L, 0.14mmol)添加到3-[1-(2-氨基乙酰基)-4-哌啶基]-1-(苄氧羰基氨磺酰基)吡咯-2-甲酸苄基酯(85mg, 144 μ mol)在THF(0.5mL)和DMF(0.5mL)的混合物中的溶液中并在室温下搅拌2小时。向反应混合物中加入三乙胺(60 μ L, 0.43mmol)并在室温下搅拌48小时。再向反应混合物中加入三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯(20 μ L, 0.14mmol)并再搅拌90分钟。将反应混合物用水(10mL)淬灭,并萃取到乙酸乙酯(3 $\times$ 10mL)中。合并的萃取物用50:50水:盐水(2 $\times$ 10mL)洗涤,经 NaSO_4 干燥,过滤,减压浓缩并通过柱色谱法(40-100%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化,得到所需产物,为白色固体(22mg, 24%)。

[0555] LC-MS (方法A): R_T =3.50min, m/z =635.7[M-H] $^-$ 。

[0556] 步骤B: 1-氨磺酰基-3-[1-[2-(2,2,2-三氟乙基氨基)乙酰基]-4-哌啶基]吡咯-2-甲酸

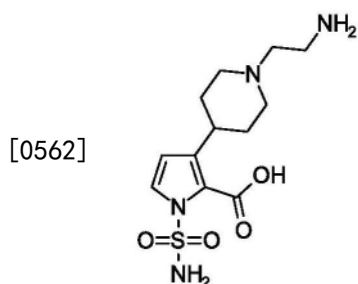
[0557] 将10%钯碳(7.4mg, 3.5 μ mol)添加到1-(苄氧羰基氨磺酰基)-3-[1-(2,2,2-三氟乙基氨基)乙酰基]-4-哌啶基]吡咯-2-甲酸苄基酯(22mg, 0.35mmol)的甲醇(1mL)溶液中并在1大气压氢气下搅拌3小时。将反应混合物通过**Celite®**垫过滤,用甲醇(20mL)洗涤,收集滤液,减压浓缩并与乙醚(2 $\times$ 5mL)共沸,得到所需产物,为白色固体(11mg, 69%)。

[0558] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.48 (br s, 2H), 6.96 (br s, 1H), 5.96 (br s, 1H), 4.49-4.44 (m, 1H), 3.78-3.73 (m, 1H), 3.65-3.58 (m, 1H), 3.54-3.44 (m, 3H), 3.00-2.93 (m, 1H), 1.75-1.69 (2H), 1.47-1.24 (m, 5H)。

[0559] ^{19}F NMR (470MHz, DMSO- d_6) δ -70.77 (s, 3F)。

[0560] LC-MS (方法A) : $R_T = 2.16 \text{ min}$, $m/z = 411.4 [M-H]^-$ 。

[0561] 实施例85 (游离酸) : 3-[1-(2-氨基乙基)-4-哌啶基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸



[0563] 步骤A: 3-[1-[2-(苄氧羰基氨基)乙基]-4-哌啶基]-1-[苄氧羰基氨磺酰基]吡咯-2-甲酸苄基酯

[0564] 将三乙胺 (78 μL , 562 μmol) 添加到1-(苄氧羰基氨磺酰基)-3-(4-哌啶基)吡咯-2-甲酸苄基酯, 盐酸盐 (100mg, 187 μmol) 和 (2-溴乙基) 氨基甲酸苄基酯 (48mg, 187 μmol) 在DMF (2mL) 中的溶液中。将反应在50℃下搅拌过夜, 然后用饱和碳酸氢钠水溶液 (10mL) 淬灭, 并萃取到乙酸乙酯 (3 $\times$ 5mL) 中。合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 真空浓缩并通过柱色谱法 (0-100% 乙酸乙酯的石油醚溶液) 纯化, 得到所需产物 (30mg, 24%)。

[0565] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.96 (s, 1H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.42-7.24 (m, 13H), 5.76 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.61 (br t, $J = 6.2 \text{ Hz}$, 1H), 1.89-1.65 (m, 4H), 1.24 (s, 8H)。

[0566] LC-MS (方法A) : $R_T = 3.42 \text{ min}$, $m/z = 673.8 [M-H]^-$ 。

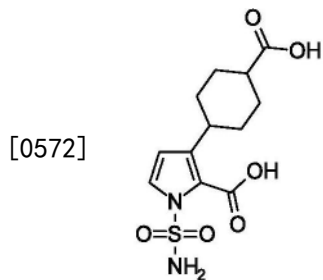
[0567] 步骤B: 3-[1-(2-氨基乙基)-4-哌啶基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸

[0568] 将10% 钯碳 (2.2mg, 2.1 μmol) 添加到3-[1-[2-(苄氧羰基氨基)乙基]-4-哌啶基]-1-(苄氧羰基氨磺酰基)吡咯-2-甲酸苄基酯 (30mg, 42 μmol) 的甲醇 (2mL) 溶液中并在1大气压氢气下搅拌5小时。将反应混合物通过Celite®垫过滤, 用1M氨的甲醇 (20mL) 溶液洗涤, 收集滤液并减压浓缩。将残余物通过柱色谱法 (0-100% 1M NH_3 /甲醇的乙酸乙酯溶液) 纯化, 得到所需产物, 为 NH_3 /甲醇的乙酸乙酯溶液) 纯化, 得到所需产物, 为灰白色固体 (4mg, 24%)。

[0569] ^1H NMR (500MHz, $\text{Methanol}-d_4$) δ 7.02 (d, $J = 3.4 \text{ Hz}$, 1H), 5.97 (d, $J = 3.2 \text{ Hz}$, 1H), 2.89-2.81 (m, 4H), 2.49-2.43 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 2H), 1.86-1.77 (m, 2H), 1.66-1.53 (m, 2H), 0.84-0.73 (m, 2H)。

[0570] LC-MS (方法A) : $R_T = 0.41 \text{ min}$, $m/z = 315.4 [M-H]^-$ 。

[0571] 实施例86 (游离酸) : 3-(4-羧基环己基)-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸



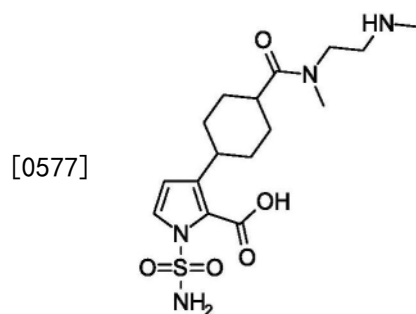
[0573] 将10% 钯碳 (24mg, 11 μmol) 添加到4-[2-(苄氧羰基)-1-(苄氧羰基氨磺酰基)吡咯-3-基]环己-3-烯-1-甲酸 (30mg, 56 μmol) 的甲醇 (5mL) 溶液, 并将混合物在1大气压氢气和室

温下搅拌过夜。混合物用甲醇稀释,然后通过**Celite®**垫过滤。真空除去挥发物,残余物用乙醚研制并真空干燥,得到所需产物,为灰白色固体(17mg,82%)。

[0574] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 13.66-12.76 (br, 1H), 12.72-11.84 (br, 1H), 8.25-7.90 (m, 2H), 7.32 (br s, 1H), 6.11 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H), 3.20-3.04 (m, 1H), 2.17-2.04 (m, 2H), 2.03-1.91 (m, 1H), 1.69-1.60 (m, 2H), 1.58-1.34 (m, 4H)。

[0575] LC-MS (方法A): $R_T=2.39\text{min}$, $m/z=315.3$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

[0576] 实施例87 (游离酸): 3-[4-[甲基-[2-(甲基氨基)乙基]氨基甲酰基]环己基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸



[0578] 步骤A: 3-[4-[2-[苄氧羰基(甲基)氨基]乙基-甲基-氨基甲酰基]环己基-1-基]-1-(苄氧羰基氨磺酰基)吡咯-2-甲酸苄基酯

[0579] 向4-[2-苄氧羰基-1-(苄氧羰基氨磺酰基)吡咯-3-基]环己-3-烯-1-甲酸(90mg, 167 μmol)在DCM(5mL)中的搅拌悬浮液中添加DIPEA(146 μL , 0.84mmol)。加入HBTU(70mg, 184 μmol),几分钟后加入N-甲基-N-[2-(甲基氨基)乙基]氨基甲酸苄基酯,盐酸盐(48mg, 184 μmol)。将反应在室温下搅拌2小时,然后浓缩,用乙酸乙酯(20mL)稀释并用饱和碳酸氢钠水溶液(3 $\times$ 10mL)洗涤,然后用2M HCl水溶液(10mL)洗涤。然后有机相用 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩,得到所需产物,为灰白色固体(121mg,97%)。

[0580] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.45-7.21 (m, 16H), 6.23 (br s, 1H), 5.70 (br s, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.10-4.98 (m, 4H), 3.70-3.30 (m, 6H), 3.00-2.74 (m, 6H), 2.25-2.04 (m, 3H), 2.03-1.89 (m, 1H), 1.69-1.55 (m, 1H), 1.54-1.32 (m, 1H)。3.70-3.30ppm处的峰被残余水遮挡。

[0581] LC-MS (方法A): $R_T=3.72\text{min}$, $m/z=743.6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0582] 步骤B: 3-[4-[甲基-[2-(甲基氨基)乙基]氨基甲酰基]环己基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸

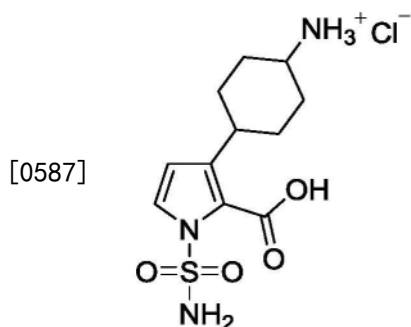
[0583] 将10%钯碳(69mg, 33 μmol)添加到3-[4-[2-[苄氧羰基(甲基)氨基]乙基-甲基-氨基甲酰基]环己基]-1-(苄氧羰基氨磺酰基)吡咯-2-甲酸苄基酯(121mg, 163 μmol)的甲醇(5mL)溶液中。混合物在室温下在1大气压氢气下搅拌3小时。然后将反应混合物用甲醇稀释并通过**Celite®**过滤,用1M氨的甲醇溶液洗涤。将合并的滤液真空浓缩,重新溶解在0.2M氨的甲醇溶液中,再加入一份10%钯碳(35mg, 16 μmol)。将反应在室温下在1大气压氢气下搅拌过夜,然后用甲醇稀释并通过**Celite®**过滤,用1M氨的甲醇溶液洗涤。真空除去挥发物,得到所需产物,为无色固体(45mg,68%)。

[0584] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 6.94 (t, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 5.98 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 0.8H), 5.95 (s, 0.2H), 3.01 (br d, $J=13.1\text{Hz}$, 3H), 2.80 (br d, $J=6.0\text{Hz}$, 3H), 2.33-2.25 (m, 4H), 2.22-

2.11 (m, 2H), 1.82-1.63 (m, 6H), 1.57-1.48 (m, 2H)。观察到顺式和反式异构体的混合物。

[0585] LC-MS (方法A): $R_T = 2.15 \text{ min}$, $m/z = 385.5 [M-H]^-$ & $R_T = 2.03 \text{ min}$, $m/z = 385.5 [M-H]^-$ 。

[0586] 实施例88 (盐酸盐): 3-(4-氨基环己基)-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸, 盐酸盐

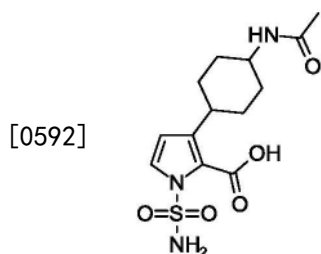


[0588] 向3-(4-氨基环己基)-1-(苄氧羰基氨磺酰基)吡咯-2-甲酸苄基酯, 盐酸盐 (150mg, 275 μmol) 的甲醇 (15mL) 溶液中加入10% 钨碳 (17mg, 162 μmol) 并在1大气压氢气和室温下搅拌24小时。通过Celite®过滤反应混合物, 用甲醇洗涤并将滤液浓缩至干。将固体用乙醚研制, 将溶剂滗出两次, 得到所需产物, 为浅棕褐色固体 (82mg, 87%)。

[0589] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.20 (br s, 1H), 8.32-8.05 (br m, 5H), 7.36 (m, 1H), 6.50 (d, $J = 3.1 \text{ Hz}$, 0.5H), 6.23 (d, $J = 3.1 \text{ Hz}$, 0.5H), 3.75-3.43 (m, 1H), 3.17-3.06 (br m, 1H), 2.04-1.40 (m, 8H)。观察到顺式和反式异构体的混合物。

[0590] LC-MS (方法A): $R_T = 0.42 \text{ min}$, $m/z = 286.4 [M-H]^-$ 。

[0591] 实施例89 (游离酸): 3-(4-乙酰氨基环己基)-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸



[0593] 步骤A: 3-(4-乙酰氨基环己基)-1-(苄氧羰基氨磺酰基)吡咯-2-甲酸苄基酯

[0594] HBTU (153mg, 403 μmol)、DIPEA (320 μL , 1.83mmol) 和乙酸 (23 μL , 403 μmol) 在DCM (10mL) 中的混合物在20℃下搅拌5分钟, 然后加入3-(4-氨基环己基)-1-(苄氧羰基氨磺酰基)吡咯-2-甲酸苄基酯, 盐酸盐 (200mg, 366 μmol) 并再搅拌3小时。将反应混合物浓缩至干, 再溶于乙酸乙酯 (50mL) 中, 用饱和碳酸氢钠溶液 (50mL)、1M HCl水溶液 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤。有机相用 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩至干并通过柱色谱法 (0-100% 乙酸乙酯的石油醚溶液) 纯化, 得到所需产物, 为白色固体 (132mg, 65%)。

[0595] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.49-7.36 (m, 1H), 7.30 (m, 8H), 7.28-7.22 (m, 3H), 6.05-5.97 (m, 1H), 5.55-5.47 (m, 2H), 5.29-5.13 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.02 (br s, 1H), 2.32-2.09 (m, 3H), 2.00-1.93 (m, 3H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.71-1.55 (m, 1H), 1.52-1.35 (m, 1H)。

[0596] LC-MS (方法A): $R_T = 3.24 \text{ min}$, $m/z = 552.3 [M+H]^+$ 。

[0597] 步骤B: 3-(4-乙酰氨基环己基)-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸

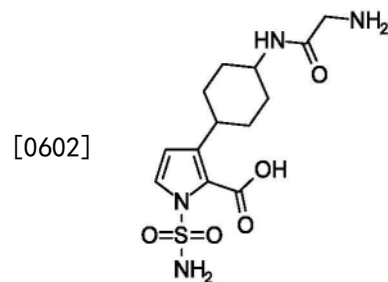
[0598] 向3-(4-乙酰氨基环己基)-1-(苄氧羰基氨磺酰基)吡咯-2-甲酸苄基酯

(132mg, 239 μ mol) 的甲醇 (15mL) 溶液中加入 10% 钨碳 (15mg, 141 μ mol) 并在氢气氛围和室温下搅拌 24 小时。通过 **Celite®** 过滤反应混合物, 用甲醇洗涤并浓缩至干。将残余物用乙醚研制, 将溶剂滗出两次, 得到所需产物, 为棕褐色固体 (43mg, 52%)。

[0599] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.47 (br s, 2H), 7.85-7.73 (m, 1H), 7.30-7.19 (m, 1H), 6.25-6.10 (m, 1H), 3.61-3.30 (m, 2H), 1.92-1.17 (m, 11H)。观察到顺式和反式异构体的混合物。

[0600] LC-MS (方法A): $R_T = 2.23\text{min}$, $m/z = 328.4$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

[0601] 实施例 90 (游离酸): 3-[4-[(2-氨基乙酰基)氨基]环己基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸 (立体异构体的混合物)



[0603] 步骤 A: 1-(苄氧羰基氨磺酰基)-3-[4-[[2-(叔丁氧羰基氨基)乙酰基]氨基]环己烯-1-基]吡咯-2-甲酸苄基酯

[0604] N-(叔丁氧羰基)甘氨酸 (71mg, 403 μ mol)、HBTU (71mg, 403 μ mol) 和 DIPEA (320 μ L, 1.83mmol) 在 DCM (10mL) 中的混合物在室温下搅拌 5 分钟, 然后加入 3-(4-氨基环己烯-1-基)-1-(苄氧羰基氨磺酰基)吡咯-2-甲酸苄基酯, 盐酸盐 (200mg, 366 μ mol) 并再搅拌 20 小时。将反应混合物浓缩至干, 再溶于乙酸乙酯 (50mL) 中, 用饱和碳酸氢钠溶液 (50mL)、1M HCl 水溶液 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤。有机相用 MgSO_4 干燥并通过柱色谱法 (0-100% 乙酸乙酯的石油醚溶液) 纯化, 得到所需产物, 为白色固体 (196mg, 80%)。

[0605] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.64 (br d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.46-7.29 (m, 11H), 7.25 (d, $J = 3.1\text{Hz}$, 1H), 6.87 (br t, $J = 5.3\text{Hz}$, 1H), 6.18 (d, $J = 3.1\text{Hz}$, 1H), 5.61 (br s, 1H), 5.25-5.19 (m, 2H), 5.01 (s, 2H), 3.75 (br s, 1H), 3.52 (br d, $J = 5.0\text{Hz}$, 2H), 2.25-2.14 (m, 3H), 1.96-1.85 (m, 1H), 1.70 (br d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H), 1.45 (m, 1H), 1.35 (s, 9H)。

[0606] LC-MS (方法A): $R_T = 3.52\text{min}$, $m/z = 667.5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0607] 步骤 B: 3-[4-[(2-氨基乙酰基)氨基]环己烯-1-基]-1-[苄氧羰基氨磺酰基]吡咯-2-甲酸苄基酯

[0608] 将 1-(苄氧羰基氨磺酰基)-3-[4-[[2-(叔丁氧羰基氨基)乙酰基]氨基]环己烯-1-基]吡咯-2-甲酸苄基酯 (196mg, 294 μ mol) 在 4M HCl 的二恶烷 (10mL) 溶液中的溶液在室温搅拌 90 分钟。将反应混合物浓缩至干并基于 SCX-2 小柱游离, 用氨的甲醇溶液洗脱, 得到所需产物, 为奶油色固体 (127mg, 76%)。

[0609] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.21 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.50 (br d, $J = 6.9\text{Hz}$, 4H), 7.46-7.26 (m, 9H), 7.13 (d, $J = 3.1\text{Hz}$, 1H), 6.02 (d, $J = 3.1\text{Hz}$, 1H), 5.63 (br s, 1H), 5.15 (d, $J = 1.8\text{Hz}$, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.87-3.77 (m, 1H), 3.48 (s, 2H), 2.33-2.17 (m, 3H), 2.03-1.86 (m, 1H), 1.85-1.67 (m, 1H), 1.56-1.38 (m, 1H)。

[0610] LC-MS (方法A) : $R_T = 2.85\text{min}$, $m/z = 567.4 [M+H]^+$ 。

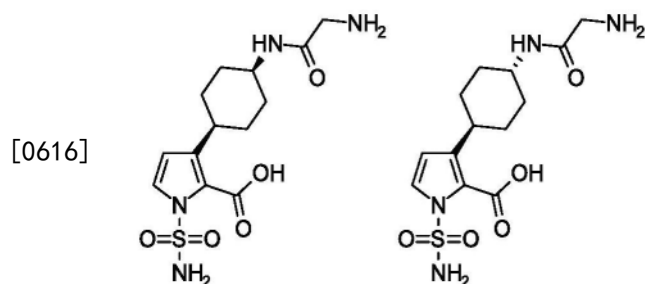
[0611] 步骤C: 3-[4-[(2-氨基乙酰基)氨基]环己基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸

[0612] 向3-[4-[(2-氨基乙酰基)氨基]环己基]-1-(苄氧羰基氨磺酰基)吡咯-2-甲酸苄基酯(127mg, 224 μmol)在甲醇(15mL)中的并具有几滴7M氨的甲醇溶液的溶液中加入10%钨碳(14mg, 132 μmol)并在氢气氛和室温下搅拌3天。通过Celite®过滤反应混合物,用甲醇洗涤并浓缩至干。将残余物用乙醚研制,将溶剂滗出两次,得到所需产物,为棕褐色固体(1.42mg, 2%)。

[0613] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.81-8.02 (br m, 5H), 7.08-6.95 (m, 1H), 6.08-6.02 (m, 1H), 4.02-3.52 (m, 4H), 1.98-1.19 (m, 8H)。观察到顺式(cis)和反式(trans)异构体的混合物。

[0614] LC-MS (方法A) : $R_T = 1.60\text{min}$, $m/z = 343.4 [M-H]^-$ & $R_T = 1.77\text{min}$, $m/z = 343.4 [M-H]^-$ 。

[0615] 实施例91 (游离酸) & 实施例92 (游离酸) : 3-[4-[(2-氨基乙酰基)氨基]环己基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸 (分离的立体异构体)



[0617] 使用制备型HPLC (方法A, 0.60-0.80分钟) 分离3-[4-[(2-氨基乙酰基)氨基]环己基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸(60mg, 174 μmol)。使各个产物级分通过SCX-2柱,用氨的甲醇溶液洗脱,得到异构体1,为白色固体(6.4mg, 9%),和异构体2,为白色固体(8.9mg, 14%)。

[0618] 异构体1: ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.37-7.83 (br m, 5H), 6.93-6.88 (m, 1H), 6.05 (d, $J = 3.4\text{Hz}$, 1H), 4.07-3.99 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.49-3.40 (m, 1H), 1.75-1.50 (m, 8H)。

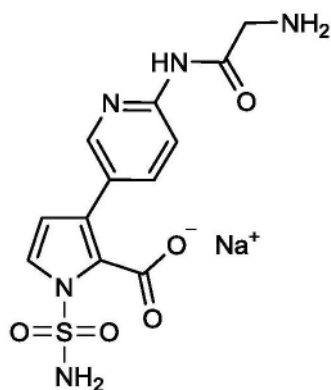
[0619] LC-MS (方法A) : $R_T = 1.68\text{min}$, $m/z = 343.4 [M-H]^-$ 。

[0620] 异构体2: ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.91-8.00 (br m, 5H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.05 (d, $J = 3.1\text{Hz}$, 1H), 3.65-3.58 (m, 3H), 3.42-3.37 (m, 1H), 1.92-1.81 (m, 2H), 1.77 (br d, $J = 11.6\text{Hz}$, 2H), 1.44-1.27 (m, 4H)。

[0621] LC-MS (方法A) : $R_T = 1.73\text{min}$, $m/z = 343.4 [M-H]^-$ 。

[0622] 实施例93 (钠盐) 3-[6-[(2-氨基乙酰基)氨基]3-吡啶基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸, 钠盐

[0623]



[0624] 步骤A: 3-(6-氨基-3-吡啶基)-1-(苄氧羰基氨磺酰基)吡咯-2-甲酸苄基酯, 钠盐

[0625] 苄氧羰基-(2-苄氧羰基-3-溴吡咯-1-基)磺酰基-氨基钠(2.00g, 4.05mmol)、6-氨基吡啶-3-硼酸(726mg, 5.26mmol)和碳酸钠(1.29g, 12.2mmol)在1,4-二恶烷(20mL)和水(10mL)的混合物中的混合物通过鼓入氮气15分钟脱气,然后加入Pd(dppf)Cl₂(296mg, 0.40mmol)。将所得混合物在氮气氛下加热回流1小时,然后冷却至室温,用水(30mL)稀释并萃取到乙酸乙酯(3×30mL)中。将合并的有机相用盐水(30mL)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并减压浓缩至干。将残余物通过柱色谱法(二氯甲烷:甲醇,从100:0到80:20梯度洗脱)进行纯化,然后通过柱色谱法(乙酸乙酯:甲醇:1M氨的甲醇溶液,从100:0:0到80:20:0至80:0:30)梯度洗脱)进行纯化,然后在乙醚中浆化,得到所需产物,为棕褐色固体(685mg, 33%)。

[0626] ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ7.95(dd, J=2.7, 0.6Hz, 1H), 7.40-7.45(m, 3H), 7.25-7.35(m, 9H), 6.44-6.48(m, 1H), 6.19(br d, J=2.7Hz, 2H), 6.15(d, J=3.2Hz, 1H), 5.13(s, 2H), 4.86(s, 2H)。

[0627] LC-MS(方法A): RT=2.71min, m/z=506.9[M+H]⁺。

[0628] 步骤B: 3-[6-[2-(苄氧羰基氨基)乙酰基]氨基]-3-吡啶基]-1-(苄氧羰基氨磺酰基)吡咯-2-甲酸苄基酯, 钠盐

[0629] 3-(6-氨基-3-吡啶基)-1-(苄氧羰基氨磺酰基)吡咯-2-甲酸苄基酯钠盐(200mg, 378μmol)和N-[2-(苯并三唑-1-基)-2-氧代-乙基]氨基甲酸苄基酯(176mg, 567μmol)的THF(3mL)溶液在微波辐射下加热至70℃持续2小时。向反应混合物中加入额外的N-[2-(苯并三唑-1-基)-2-氧代-乙基]氨基甲酸苄基酯(176mg, 567μmol)并在70℃下再照射1小时。将反应混合物用水(10mL)淬灭,并萃取到乙酸乙酯(3×20mL)中。将合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过柱色谱法(乙酸乙酯:石油醚,从10:90到100:0的梯度洗脱)纯化,得到所需产物,为白色固体(112mg, 43%)。

[0630] ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ10.49(s, 1H), 8.31(d, J=1.8Hz, 1H), 7.97(br d, J=8.3Hz, 1H), 7.70(dd, J=8.3, 2.1Hz, 1H), 7.56(br t, J=6.1Hz, 1H), 7.40-7.37(m, 5H), 7.35-7.25(m, 11H), 6.28(d, J=3.1Hz, 1H), 5.15(s, 2H), 5.07(s, 2H), 4.87(s, 2H), 3.89(br d, J=6.1Hz, 2H)。

[0631] LC-MS(方法B): R_T=2.45min, m/z=698.4[M+H]⁺。

[0632] 步骤C: 3-[6-[(2-氨基乙酰基)氨基]-3-吡啶基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸, 钠盐

[0633] 将10%钯碳(24mg, 11μmol)添加到3-[6-[[2-(苄氧羰基氨基)乙酰基]氨基]-3-吡啶基]-1-(苄氧羰基氨磺酰基)吡咯-2-甲酸苄基酯钠盐(77mg, 110μmol)在7M氨的甲醇

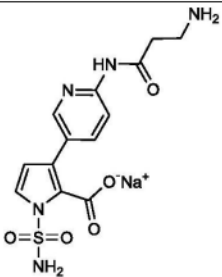
(0.3mL) 溶液和甲醇 (2mL) 的混合物中的溶液中,并在氢气氛下在室温下搅拌3小时。将反应混合物通过 **Celite®** 垫过滤,用甲醇 (2×10mL) 洗涤,然后用7M氨的甲醇 (10mL) 溶液洗涤。减压浓缩合并的滤液,用乙醚 (3×5mL) 浆化并减压干燥,得到所需产物,为白色固体 (20mg, 45%)。

[0634] ^1H NMR (500MHz, Methanol- d_4) δ 8.34 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.84 (dd, $J=8.5, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.11 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 6.18 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 3.41-3.38 (m, 2H)。

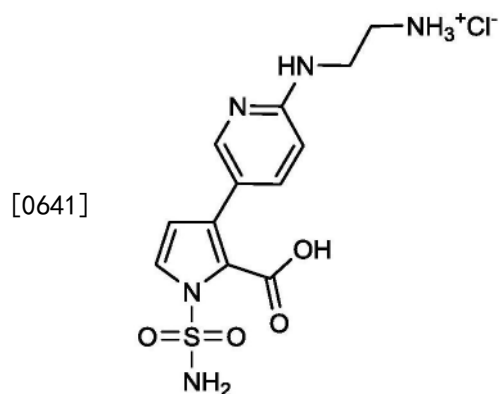
[0635] LC-MS (方法A): $R_T=1.01\text{min}$, $m/z=338.3$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

[0636] 其它实施例

[0637] 以类似于3-[6-[(2-氨基乙酰基)氨基]-3-吡啶基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸钠盐 (实施例93) 的方式制备下面的实施例。

实施例	结构	名称	分析数据
实施例 94 (钠盐)		3-[6-(3-氨基丙酰基氨基)-3-吡啶基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸, 钠盐	^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 8.34 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.93 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.82 (dd, $J=8.5, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.10 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H), 6.12 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H), 2.88 (t, $J=6.5\text{Hz}$,
			2H), 2.48 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H)。 LC-MS(方法 A): $R_T=1.18\text{min}$, $m/z=352.3$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

[0640] 实施例95 (盐酸盐): 3-[6-(2-氨基乙基氨基)-3-吡啶基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸, 盐酸盐



[0642] 步骤A: 1-(苄氧羰基氨磺酰基)-3-[6-[2-(叔丁氧羰基氨基)乙基氨基]-3-吡啶基]吡咯-2-甲酸苄基酯

[0643] 向苄氧羰基-(2-苄氧羰基-3-溴-吡咯-1-基)磺酰基氨基钠(200mg, 387 μ mol)和N-[2-[[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-2-吡啶基]氨基]乙基]氨基甲酸叔丁基酯(211mg, 465 μ mol)在1,4-二恶烷(3.2mL)中的溶液中加入XPhos Pd G2(31mg, 39 μ mol), 然后加入磷酸三钾(329mg, 1.6mmol)的水(1.0mL)溶液。将小瓶脱气, 然后在微波辐射下加热至45℃持续2小时。将反应混合物用水(10mL)稀释, 并萃取到乙酸乙酯(3 $\times$ 10mL)中。有机萃取物用2M HCl水溶液(2 $\times$ 20mL)、盐水(20mL)洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并减压浓缩。将残余物通过柱色谱法(乙酸乙酯:石油醚:甲醇, 从30:70:0到100:0:0然后80:0:20的梯度洗脱)纯化, 得到所需产物, 为白色固体(146mg, 58%)。

[0644] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.99 (s, 1H), 7.44-7.42 (m, 3H), 7.34-7.26 (m, 10H), 6.88 (br t, J=4.7Hz, 1H), 6.47 (br s, 1H), 6.15 (d, J=1.7Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.31-3.27 (m, 2H), 3.13-3.08 (m, 2H), 1.38 (s, 9H)。

[0645] LC-MS (方法B): R_T=2.41min, m/z=648.5[M-H]⁻。

[0646] 步骤B: 3-[6-(2-氨基乙基氨基)-3-吡啶基]-1-[苄氧羰基氨磺酰基]吡咯-2-甲酸苄基酯, 盐酸盐

[0647] 将4M HCl的1,4-二恶烷(0.5mL)溶液添加到1-(苄氧羰基氨磺酰基)-3-[6-[2-(叔丁氧羰基氨基)乙基氨基]-3-吡啶基]吡咯-2-甲酸苄基酯(146mg, 225 μ mol)在二氯甲烷(0.5mL)中的溶液, 并在室温下搅拌1小时。将反应混合物用二氯甲烷(5mL)稀释, 减压浓缩并与二氯甲烷(3 $\times$ 5mL)共沸, 得到所需产物, 为灰白色固体(141mg, 定量产率)。

[0648] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.07-8.03 (m, 4H), 7.83 (br s, 1H), 7.44-7.40 (m, 3H), 7.35-7.28 (m, 9H), 6.94 (br s, 1H), 6.33 (d, J=3.1Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 3.64-3.60 (m, 2H), 3.09-3.04 (m, 2H)。

[0649] LC-MS (方法A): R_T=2.50min, m/z=548.4[M-H]⁻。

[0650] 步骤C: 3-[6-(2-氨基乙基氨基)-3-吡啶基]-1-氨磺酰基-吡咯-2-甲酸, 盐酸盐

[0651] 将10%钯碳(18mg, 8.5 μ mol)添加到3-[6-(2-氨基乙基氨基)-3-吡啶基]-1-(苄氧羰基氨磺酰基)吡咯-2-甲酸苄基酯, 盐酸盐(50mg, 85 μ mol)的甲醇(2mL)溶液中并将反应混合物在1大气压氢气下搅拌1小时。将反应混合物通过Celite®垫过滤并用甲醇(2 $\times$ 10mL)洗涤, 然后用7M氨的甲醇(10mL)溶液洗涤。减压浓缩合并的洗涤液, 用乙醚(3 $\times$ 5mL)浆化并减压干燥, 得到所需产物, 为黄色固体(13mg, 34%)。

[0652] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 13.24 (br s, 1H), 8.18 (br s, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.98 (br s, 2H), 7.47 (br d, J=2.1Hz, 1H), 6.37 (br s, 1H), 3.60-3.56 (m, 2H), 3.06-3.01 (m, 2H)。

[0653] LC-MS (方法A): R_T=0.53min, m/z=324.3[M-H]⁻。

[0654] 生物实施例1

[0655] 在金属- β -内酰胺酶抑制试验中测试了本发明的化合物, 以研究化合物的作用机理。结果报告为将酶活性抑制50% (IC₅₀) 所需的测试制品浓度。化合物的IC₅₀值与测试的金属- β -内酰胺酶的有效特异性抑制作用相一致。

[0656] 在37℃下, 在含有1.5nM NDM-1、100 μ M硝基纤维素以及一系列浓度的化合物的pH 7.5缓冲液(50mM HEPES, 150mM NaCl, 0.1mM ZnSO₄, 20 μ g/mL PEG4000)中进行了金属- β -内

酰胺酶功能的抑制。使用BMG LABTECH FLUOstar Omega微孔板读数器每30分钟测量490nm处的吸光度。使用GraphPad Prism,由每分钟OD平均增加值vs化合物Log10浓度确定了IC₅₀。数据在下表1中提供。

[0657] 表1

[0658]

实施例编号	NDM-1 IC ₅₀ (nM)
1	223.45
2	110.95
6	843.0
7	650.5
8	404.85
9	373.1
10	373.8
11	527.1
12	1057.5
13	565.6
15	1791.8
16	622.75
17	393.7
21	78.0
25	318.8
26	420.15
27	130.7
31	3330.0
32	1060.9
35	200.4
36	409.55
38	652.3
43	272.6
44	186.95
47	163.3
58	433.2
59	1609.0
63	1761.5

[0659]	69	1483
	72	1567
	73	567.55
	74	1553.9
	85	399.15
	87	248.15
	93	161.64
	94	2489
	95	377

[0660] 根据临床和实验室标准协会 (CLSI) 液基微量稀释指南 (Cockerill等人,2012),通过将细菌暴露于抗菌剂在MHB-II (经阳离子调节的Mueller-Hinton Broth pH 7.4) 中的系列稀释液,来确定MIC。

[0661] 如MIC测定中所述进行组合MIC,向MHB-II中添加4mg/L测试物品。

[0662] 在以每孔 2×10^5 细胞的密度接种的人Hep G2细胞(ATCC HB-8065)中评估细胞毒性,并在5%CO₂于37℃孵育24小时。使细胞暴露于测试制品的两倍稀释系列。暴露24小时后,使用CellTiter-Glo® (Promega,WI,USA),根据制造商的说明确定细胞的活力。结果报告为将细胞活力降低50% (CC₅₀) 所需的测试制品浓度。

[0663] 以下文献参考提供了用于评估本发明化合物的测定方法的附加信息,并且与这些方法有关的这些文件的公开内容明确地并入本文。为了避免疑问,意图是:那些文件中的每一个中的方法的公开具体地构成本发明的教导和公开的一部分。下面的最后两个参考资料提供了建立和证明协同作用存在的方法,因此其中描述的程序可用于证明本发明化合物与碳青霉烯(例如美罗培南)之间的协同活性。

[0664] COCKERILL,F.R.,WICKLER,M.A.,ALDER,J.,DUDLAY,M.N.,ELIOPOULOS,G.M.,FERRARO,M.J.,HARDY,D.J.ANDHECHT,D.W.,HINDLER,J.A.,PATEL,J.B.,POWEL,M.,SWENSON,J.M.,THOMPRON,J.B.,TRACZEWSKI,M.M.,TURNIDGE,J.A.,WEINSTEIN,M.P.,& ZIMMER,B.L.2012.Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically (M07-A9).Wayne:Clinical and Laboratory Standards Institute.

[0665] PILLAI,S.K.,MOELLERING,R.C.,&ELIOPOULOS,G.M.2005.Antimicrobial combinations.In:Antibiotics in Laboratory Medicine.Philadelphia:Lippincott Williams and Wilkins,pp.365-440.

[0666] BURKHART,C.G.,BURKHART,C.N.,&ISHAM,N.2006.Synergistic Antimicrobial Activity by Combining an Allylamine with Benzoyl Peroxide with Expanded Coverage against Yeast and Bacterial Species.British Journal of Dermatology 154(2):341-344。

[0667] 生物实施例2

[0668] 测试了本发明的化合物,并显示其显著改善美罗培南活性,如下表所示。相对于仅使用美洛培南的基线研究,所有测试的化合物均显著改善美洛培南对多种不同细菌菌株的活性。与单独使用美罗培南相比,测试的某些化合物将美罗培南的MIC提高了10或20倍以上。与单独使用美洛培南的情况相比,即使是那些活性最弱的化合物,其活性也可将美洛培南的MIC提高至少4倍。当与美罗培南联合使用时,该化合物可有效抵抗多种不同的细菌。

[0669] 针对表2的I-V栏的主要细菌菌株组测试了本发明的化合物。适当时,对于被认为适合进一步研究的化合物,针对表2的VI和VII栏的次要细菌菌株组进行了测试。

[0670] 表2:美洛培南组合MIC ($\mu\text{g/mL}$)

实施例编号	I	II	III	IV	V	VI	VII
	大肠杆菌 ATCCB AA -2452	大肠杆菌 NCTC13 476	肺炎克雷伯菌 ATCC BAA21 46	鲍曼不动杆菌 SG698	肺炎克雷伯菌 NCTC134 40	肺炎克雷伯菌 NCTC134 43	肺炎克雷伯菌 NCTC134 39
		IMP	NDM-1	NDM-1	VIM-1	NDM-1	VIM-1
[0671] 美洛培南	1	4	16	8	1	128	0.5
1	A	A	B	未测试	B	未测试	未测试
2	A	A	B	未测试	B	未测试	未测试
3	A	A	C	D	B	未测试	未测试
4	B	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试
5	B	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试
6	A	A	B	C	A	未测试	未测试

[0672]

7	A	A	B	C	A	D	A
8	A	A	B	未测试	A	未测试	未测试
9	A	A	B	C	A	未测试	未测试
10	A	A	C	未测试	B	未测试	未测试
11	A	A	B	C	A	未测试	未测试
12	A	A	B	C	A	未测试	未测试
13	A	A	B	C	A	E	A
14	A	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试
15	A	A	C	未测试	B	未测试	未测试
16	A	A	D	未测试	B	未测试	未测试
17	A	A	C	未测试	A	未测试	未测试
18	B	B	C	未测试	未测试	未测试	未测试
19	B	A	C	未测试	B	未测试	未测试
20	B	A	C	未测试	未测试	未测试	未测试
21	A	A	B	B	A	D	B
22	B	A	D	未测试	B	未测试	未测试
23	A	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试
24	A	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试
25	A	A	B	C	B	D	B
26	A	A	B	C	A	C	A
27	A	A	B	B	A	未测试	未测试
28	A	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试
29	A	A	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试
30	A	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试
31	A	A	B	未测试	A	未测试	未测试
32	A	A	B	未测试	B	未测试	未测试
33	A	A	B	C	A	D	A
34	A	A	B	C	B	未测试	未测试
35	A	A	B	C	A	未测试	未测试
36	A	A	B	C	B	未测试	未测试

[0673]

37	B	A	D	未测试	B	未测试	未测试
38	A	A	B	C	A	E	A
39	A	A	C	未测试	A	未测试	未测试
40	A	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试
41	A	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试
42	A	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试
43	A	A	C	C	A	未测试	未测试
44	A	A	B	C	A	D	B
45	A	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试
46	A	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试
47	A	A	B	C	A	E	A
48	A	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试
49	A	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试
50	A	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试
51	A	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试
52	A	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试
53	A	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试
54	A	A	B	D	B	未测试	未测试
55	B	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试
56	B	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试
57	B	A	C	C	B	未测试	未测试
58	A	A	B	C	A	未测试	未测试
59	A	A	C	未测试	A	未测试	未测试
60	A	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试
61	A	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试
62	A	A	C	D	B	未测试	未测试
63	A	A	B	未测试	A	未测试	未测试
64	A	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试
65	A	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试

[0674]

66	A	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试
67	B	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试
68	B	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试
69	A	A	B	C	B	E	B
70	A	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试
71	B	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试
72	A	A	B	C	B	未测试	未测试
73	A	A	B	未测试	B	未测试	未测试
74	A	A	B	未测试	B	未测试	未测试
75	A	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试
76	A	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试
77	A	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试
78	B	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试
79	A	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试
80	A	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试
81	B	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试
82	B	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试
83	A	A	C	C	B	未测试	未测试
84	B	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试
85	A	A	B	未测试	B	未测试	未测试
86	A	A	C	未测试	B	未测试	未测试
87	A	A	B	C	B	未测试	未测试
88	A	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试
89	A	A	C	未测试	B	未测试	未测试
90	A	A	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试
91	A	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试
92	A	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试	未测试
93	A	A	B	C	A	D	A
94	A	A	B	C	B	未测试	未测试

[0675]

95	A	A	B	C	B	D	A
----	---	---	---	---	---	---	---

[0676] 表注。上面表2中的以下字母表示以 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 为单位的MIC(最小抑菌浓度)值:A $\leq$ 0.1,B $\leq$ 1,C $\leq$ 5,D $\leq$ 10,E $\leq$ 40,和F $\leq$ 80。

[0677] 生物实施例3

[0678] 还测试了化合物的细胞毒性。下表3中的数据表明,所测试的化合物没有表现出任

何明显的细胞毒性活性。

[0679] 表3:细胞毒性测定

[0680]

实施例编号	HepG2 ($\mu\text{g/mL}$) CC ₅₀
1	>256
2	>256
3	>256
6	>256
7	>256
8	>128
9	>256
10	>256
11	>256
12	>128
13	>256
15	>256
16	>256
17	>256
21	>256
25	>256
26	>256
27	>256
31	>256
32	>256
33	>256

[0681]

35	>256
36	>256
38	>256
43	>256
44	>256
47	>256
54	>256
57	>256
59	>256
62	>256
63	>256
69	>256
72	>256
73	>256
74	>256
83	>256
85	>128
87	>256
93	>256
94	>256
95	>256

[0682] 生物实施例4

[0683] 还测试了化合物的溶解度研究。将每个样品 (2mg) 称重到一个透明的1.75mL小瓶中, 然后加入盐水 (40mL, 以达到50mg/mL)。除非另有说明, 否则化合物作为游离碱进行测试。将得到的每种混合物涡旋 (如果需要) 并目测确定每种混合物的溶解度。

[0684]

实施例编号	溶解度
25	可溶
69	可溶

[0685]

WO2019/220125 – 实施例 45	不溶
WO2019/220125 – 实施例 51(盐 酸盐)	临界溶解度
WO2019/220125 – 实施例 62	可溶
WO2019/220125 – 实施例 63	不溶

[0686] 生物实施例5

[0687] 还在Cerep SafetyScreen44 Panel中测试了化合物的脱靶抑制作用。下表4中的数据显示,在测试的四种化合物中,两种化合物对44种靶标中的任何一种均不具有 $\geq 50\%$ 的抑制作用,而另外两种化合物对44种靶标中的两种具有 $\geq 50\%$ 的抑制作用。

[0688] 表5:脱靶抑制作用

[0689]

实施例编号	100 μ M 时 $\geq$ 50%抑制作用 的靶点数量
WO2019/220125 – 实施例 1	2
WO2019/220125 – 实施例 25	2
25	0
69	0