



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107531708 A

(43)申请公布日 2018.01.02

(21)申请号 201680019934.7

(22)申请日 2016.03.30

(30)优先权数据

15305473.9 2015.03.31 EP

16305073.5 2016.01.26 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.09.29

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2016/056847 2016.03.30

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/156348 EN 2016.10.06

(71)申请人 拜欧蒂姆公司

地址 法国巴黎

(72)发明人 奥德丽·卡拉瓦诺 索菲·查赛特

弗朗西斯·切弗勒依

法比安·费弗尔

尼古拉·莱科因特

伯诺瓦·勒杜萨尔

弗雷德里克·勒斯塔特

塞巴斯蒂安·理查德

克利斯朵夫·西蒙

苏菲·沃米思德 朱莉·布利亚

朱利安·巴比欧

(74)专利代理机构 北京派特恩知识产权代理有限公司 11270

代理人 陈万青 姚开丽

(51)Int.Cl.

C07D 471/08(2006.01)

A61K 31/439(2006.01)

A61K 31/506(2006.01)

A61K 45/06(2006.01)

A61P 31/04(2006.01)

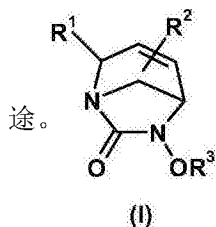
权利要求书6页 说明书51页

(54)发明名称

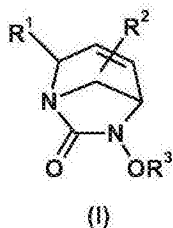
新型杂环化合物及它们在预防或治疗细菌感染中的应用

(57)摘要

本发明涉及一种杂环化合物、其制备方法、包括这些化合物的药物组合物,以及可选地与其它抗菌剂和/或 β -内酰胺化合物组合来用于预防或治疗细菌感染的用途。本发明还涉及这些化合物用作 β -内酰胺酶抑制剂和/或抗菌剂的用



1. 一种式(I)的化合物,或者它们药学上可接受的盐、它们相应的两性离子,或者它们的光学异构体、外消旋体、非对映异构体、对映异构体或互变异构体,



其中,

R^1 表示碳连接的饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的含至少一个氮原子的4-、5-或6-元杂环, $-\text{CN}$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{OQ}^1$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{OC}(\text{O})\text{Q}^1$, $-\text{C}(\text{O})\text{OQ}^1$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{OC}(\text{O})\text{OQ}^1$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{OC}(\text{O})\text{NQ}^1\text{Q}^2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHQ}^1$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHOQ}^1$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NQ}^1\text{Q}^2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{NHQ}^1$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{NHQ}^1$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{NHC}(\text{O})\text{Q}^1$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{NHS}(\text{O})_2\text{Q}^1$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{NHC}(\text{O})\text{OQ}^1$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{NHC}(\text{O})\text{NQ}^1\text{Q}^2$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{NHQ}^3$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{NH}-\text{C}(\text{NHQ}^3)=\text{NQ}^4$, $(\text{CH}_2)_m-\text{NH}-\text{CH}=\text{NQ}^3$, $-\text{C}(\text{NHQ}^3)=\text{NQ}^4$; 其中, 所述杂环可选地取代有一个或多个 T^1 ;

R^2 表示可选地取代有一个或多个 T^2 的饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的4-至10-元杂环;

R^3 表示 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3\text{COOH}$ 或 $-\text{CF}_2\text{COOH}$;

T^1 , 相同或不同, 独立地表示氟原子、 (C_1-C_3) -烷基、 (C_1-C_3) -氟代烷基、 $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 氟代烷基、 $-(\text{CH}_2)_n$ -杂环、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OQ}^1$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})\text{ONHQ}^1$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CN}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{OC}(\text{O})\text{Q}^1$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})\text{OQ}^1$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{OC}(\text{O})\text{OQ}^1$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{OC}(\text{O})\text{NHQ}^1$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})\text{NHQ}^1$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})\text{NHOQ}^1$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{NHQ}^1$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NHC}(\text{O})\text{Q}^1$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NHS}(\text{O})_2\text{Q}^1$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NHC}(\text{O})\text{OQ}^1$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NHC}(\text{O})\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NHQ}^1$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{C}(\text{NHQ}^3)=\text{NQ}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{CH}=\text{NQ}^3$ 、 $(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{NHQ}^3)=\text{NQ}^4$, 其中, 所述杂环为饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的含至少一个氮原子的4-、5-或6-元杂环; 其中, 烷基、氟代烷基、 O -氟代烷基和 $-(\text{CH}_2)_n$ -杂环独立可选地取代有一个或多个 T^3 ;

Q^1 和 Q^2 , 相同或不同, 独立地表示氢原子、 (C_1-C_3) 烷基、 $-(\text{CH}_2)_q-\text{NHQ}^3$ 、 $-(\text{CH}_2)_q-\text{NH}-\text{C}(\text{NHQ}^3)=\text{NQ}^4$ 、 $(\text{CH}_2)_q-\text{NH}-\text{CH}=\text{NQ}^3$ 、 $(\text{CH}_2)_r-\text{C}(\text{NHQ}^3)=\text{NQ}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_q-\text{OQ}^3$ 、 $-(\text{CH}_2)_r-\text{CONHQ}^3$ 、 $-(\text{CH}_2)_n$ -杂环, 其中, 所述杂环为饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的含至少一个氮原子的4-、5-或6-元杂环; 其中, 所述烷基和 $-(\text{CH}_2)_n$ -杂环独立地可选地取代有一个或多个 T^3 ; 或者

Q^1 和 Q^2 以及它们所键合的氮原子一起形成可取代有一个或多个 T^3 的饱和或部分不饱和的4-、5-或6-元杂环;

Q^3 和 Q^4 , 相同或不同, 独立地表示氢原子或 (C_1-C_3) 烷基;

T^2 , 相同或不同, 独立地表示氟原子、 (C_1-C_3) 烷基、 (C_1-C_3) 氟代烷基、 $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 氟代烷基、 $(\text{X})_p-(\text{CH}_2)_n-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ 环烷基、 $(\text{X})_p-(\text{CH}_2)_n-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ 氟代环烷基、 $-(\text{X})_p-(\text{CH}_2)_n$ -杂环、 $-(\text{X})_p-(\text{CH}_2)_t\text{OQ}^5$ 、 $(\text{X})_p-(\text{CH}_2)_u-\text{CN}$ 、 $-(\text{X})_p-(\text{CH}_2)_t-\text{OC}(\text{O})\text{Q}^5$ 、 $(\text{X})_p-(\text{CH}_2)_u-\text{C}(\text{O})\text{OQ}^5$ 、 $(\text{X})_p-(\text{CH}_2)_t-\text{OC}(\text{O})\text{OQ}^5$ 、 $(\text{X})_p-(\text{CH}_2)_t-\text{OC}(\text{O})\text{NQ}^5\text{Q}^6$ 、 $(\text{X})_p-(\text{CH}_2)_u-\text{C}(\text{O})\text{NQ}^5\text{Q}^6$ 、 $(\text{X})_p-(\text{CH}_2)_u-\text{C}(\text{O})\text{ONQ}^5\text{Q}^6$ 、 $(\text{X})_p-(\text{CH}_2)_u-\text{C}(\text{O})\text{NQ}^5\text{OQ}^6$ 、 $(\text{X})_p-(\text{CH}_2)_u-\text{C}(\text{O})\text{NQ}^5-\text{NQ}^5\text{Q}^6$ 、 $(\text{X})_p-(\text{CH}_2)_t-\text{NQ}^5\text{C}(\text{O})\text{Q}^6$ 、 $(\text{X})_p-(\text{CH}_2)_t-\text{NQ}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NQ}^5\text{Q}^6$ 、 $(\text{X})_p-(\text{CH}_2)_t-\text{NQ}^5\text{S}(\text{O})_2\text{Q}^6$ 、 $(\text{X})_p-(\text{CH}_2)_t-\text{NQ}^5\text{C}(\text{O})\text{OQ}^6$ 、 $(\text{X})_p-(\text{CH}_2)_t-\text{NQ}^5\text{C}(\text{O})\text{NQ}^5\text{Q}^6$ 、 $(\text{X})_p-(\text{CH}_2)_t-\text{NQ}^5\text{Q}^6$ 、 $(\text{X})_p-(\text{CH}_2)_t-\text{NH}-\text{C}(\text{NHQ}^3)=\text{NQ}^4$ 、 $(\text{X})_p-(\text{CH}_2)_t-\text{NH}-\text{CH}=\text{NQ}^3$ 、 $(\text{X})_p-(\text{CH}_2)_u-\text{C}$

$(\text{NHQ}^3) = \text{NQ}^4$, 其中, 所述杂环为饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的4-、5-或6-元杂环; 其中, 烷基、氟代烷基、0-氟代烷基、 $(\text{X})_p - (\text{CH}_2)_n$ -环烷基、 $(\text{X})_p - (\text{CH}_2)_n$ -氟代环烷基、 $-(\text{X})_p - (\text{CH}_2)_n$ -杂环独立可选地取代有一个或多个 T^3 ;

Q^5 和 Q^6 , 相同或不同, 独立地表示氢原子、 $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_q - \text{NHQ}^3$ 、 $-(\text{CH}_2)_q - \text{NH} - \text{C}(\text{NHQ}^3) = \text{NQ}^4$ 、 $(\text{CH}_2)_q - \text{NH} - \text{CH} = \text{NQ}^3$ 、 $(\text{CH}_2)_r - \text{C}(\text{NHQ}^3) = \text{NQ}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_q - \text{OQ}^3$ 、 $-(\text{CH}_2)_r - \text{CONHQ}^3 - (\text{CH}_2)_n$ -杂环, 其中, 所述杂环为饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的含至少一个氮原子的4-、5-或6-元杂环; 其中, 所述烷基和 $-(\text{CH}_2)_n$ -杂环独立可选地取代有一个或多个 T^3 ; 或者

Q^5 和 Q^6 以及它们所键合的氮原子一起形成可取代有一个或多个 T^3 的饱和或部分不饱和的4-至6-元杂环;

T^3 , 相同或不同, 独立地表示 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CONH}_2$;

m , 相同或不同, 独立地表示1或2;

n , 相同或不同, 独立地表示0、1、2或3;

t , 相同或不同, 独立地表示0、1、2或3;

u , 相同或不同, 独立地表示0、1、2或3;

q , 相同或不同, 独立地表示2或3;

r , 相同或不同, 独立地表示1、2或3;

p , 相同或不同, 独立地表示0或1; 并且当 p 为0, t 相同或不同地为0、1、2或3, 且 u 相同或不同地为0、1、2或3; 并且当 p 为1时, t 相同或不同、独立地表示2或3, 且 u 相同或不同地表示1、2或3;

X , 相同或不同, 独立地表示0、S、 $\text{S}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ 或 $\text{N}(\text{Q}^3)$;

其中,

选自烷基、环烷基、氟代烷基、氟代环烷基、杂环的基团中存在的任何碳原子可被氧化而形成 $\text{C}(\text{O})$ 基团;

杂环中存在的任何硫原子可被氧化以形成 $\text{S}(\text{O})$ 基团或 $\text{S}(\text{O})_2$ 基团;

在三元取代的基团中存在的任何氮原子(从而形成叔胺)或者杂环中存在的任何氮原子可进一步被甲基季铵化。

2. 根据权利要求1所述的化合物, 其中,

R^1 表示碳连接的饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的含至少一个氮原子的4-、5-或6-元杂环, $-\text{CN}$, $-(\text{CH}_2)_m - \text{OQ}^1$, $-(\text{CH}_2)_m - \text{OC}(\text{O})\text{Q}^1$, $-\text{C}(\text{O})\text{OQ}^1$, $-(\text{CH}_2)_m - \text{OC}(\text{O})\text{OQ}^1$, $-(\text{CH}_2)_m - \text{OC}(\text{O})\text{NQ}^1\text{Q}^2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHQ}^1$, $-(\text{CH}_2)_m - \text{NHS}(\text{O})_2\text{NQ}^1\text{Q}^2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHOQ}^1$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH} - \text{NHQ}^1$, $-\text{C}(\text{O})\text{O} - \text{NHQ}^1$, $-(\text{CH}_2)_m - \text{NHC}(\text{O})\text{Q}^1$, $-(\text{CH}_2)_m - \text{NHS}(\text{O})_2\text{Q}^1$, $-(\text{CH}_2)_m - \text{NHC}(\text{O})\text{OQ}^1$, $-(\text{CH}_2)_m - \text{NHC}(\text{O})\text{NQ}^1\text{Q}^2$, 其中所述杂环可选地取代有一个或多个 T^1 , 其中, m 、 Q^1 、 Q^2 和 T^1 如权利要求1所限定; 或者

R^1 表示 $-(\text{CH}_2)_m\text{NHQ}^3$ 、 $-(\text{CH}_2)_m - \text{NH} - \text{C}(\text{NHQ}^3) = \text{NQ}^4$ 、 $(\text{CH}_2)_m - \text{NH} - \text{CH} = \text{NQ}^3$ 、 $-\text{C}(\text{NHQ}^3) = \text{NQ}^4$, 其中, m 、 Q^3 和 Q^4 如权利要求1所限定。

3. 根据权利要求1所述的化合物, 其中,

R^1 表示碳连接的饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的含至少一个氮原子的4-、5-或6-元杂环, CN , $-\text{C}(\text{O})\text{NHQ}^1$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHOQ}^1$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH} - \text{NHQ}^1$ 或 $-(\text{CH}_2)_m\text{OQ}^1$, 其中, 所述杂环可选地取代有一个或多个 T^1 , 其中 m 、 Q^1 和 T^1 如权利要求1所限定; 或者

R^1 表示 $-(\text{CH}_2)_m\text{NHQ}^3$ 、 $-(\text{CH}_2)_m - \text{NH} - \text{C}(\text{NHQ}^3) = \text{NQ}^4$, 其中, m 如上所限定, 优选地, m 为1; Q^3 和 Q^4

如权利要求1所限定,优选为H;优选 R^1 表示 $-(CH_2)NHQ^3$; $-(CH_2)NH-C(NHQ^3)=NQ^4$ 。

4. 根据权利要求1所述的化合物,其中 R^1 表示 $-CN$ 、 $-C(O)OQ^1$ 、 $-C(O)NHQ^1$ 、 $-C(O)NHOQ^1$ 、 $-C(O)NH-NHQ^1$ 、 $-C(O)O-NHQ^1$,优选表示 $-CN$ 、 $-C(O)NHQ^1$ 、 $-C(O)NHOQ^1$ 、 $-C(O)NH-NHQ^1$,其中 Q^1 如权利要求1所限定。

5. 根据权利要求1所述的化合物,其中, R^1 表示 $-(CH_2)_m-OQ^1$ 、 $-(CH_2)_m-OC(O)Q^1$ 、 $-(CH_2)_m-OC(O)OQ^1$ 、 $-(CH_2)_m-OC(O)NQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-NHS(O)_2NQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-NHC(O)Q^1$ 、 $-(CH_2)_m-NHS(O)_2Q^1$ 、 $-(CH_2)_m-NHC(O)OQ^1$ 、 $-(CH_2)_m-NHC(O)NQ^1Q^2$,优选表示 $-(CH_2)_m-OQ^1$ 、 $-(CH_2)_m-OC(O)Q^1$ 、 $-(CH_2)_m-NHS(O)_2NQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-NHC(O)Q^1$ 、 $-(CH_2)_m-NHC(O)OQ^1$ 或 $-(CH_2)_m-NHC(O)NQ^1Q^2$,更优选表示 $-(CH_2)_m-OQ^1$ 、 $-(CH_2)_m-NHC(O)Q^1$ 、 $-(CH_2)_m-NHC(O)OQ^1$ 、 $-(CH_2)_m-NHC(O)NQ^1Q^2$,其中 Q^1 和 Q^2 如权利要求1所限定。

6. 根据权利要求1所述的化合物,其中, R^1 表示碳连接的饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的4-、5-或6-元杂环,所述杂环含有至少一个氮原子并且可选地取代有一个或多个 T^1 ,所述杂环可含有其它杂原子,例如至少一个额外的杂原子,例如1个、2个或3个额外的杂原子,所述额外的杂原子优选地选自N、O、S、S(O)或S(O)₂。

7. 根据权利要求1所述的化合物,其中, R^1 表示 $-(CH_2)_mNHQ^3$ 、 $-(CH_2)_mNH-C(NHQ^3)=NQ^4$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NHQ^1$ 、 $-C(O)NHOQ^1$ 、 $-C(O)NH-NHQ^1$ 、 $-(CH_2)_m-OQ^1$ 、 $-(CH_2)_m-NHC(O)Q^1$ 、 $-(CH_2)_m-NHC(O)NQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-NHC(O)OQ^1$,碳连接的饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的4-、5-或6-元杂环,所述杂环含有至少一个氮原子并且可选地取代有一个或多个 T^1 ,所述杂环可含有其它杂原子,例如至少一个额外的杂原子,例如1个、2个或3个额外的杂原子,所述额外的杂原子优选地选自N、O、S、S(O)或S(O)₂;其中, T^1 、 m 、 Q^1 和 Q^2 如本发明中所限定,并且 Q^3 和 Q^4 如本发明中所限定,优选地 Q^3 和 Q^4 为H或甲基,优选为H。

8. 根据权利要求1至7中任一项所述的化合物,其中, R^2 表示饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的4-、5-或6-元杂环,所述杂环含有至少一个氮原子并且可选地包括选自O、S、S(O)、S(O)₂或N中的至少一个其它杂原子,所述杂环可选地取代有一个或多个如权利要求1所限定的 T^2 。

9. 根据权利要求1至8中任一项所述的化合物,其中,

R^2 为饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的4-至10-元单环杂环或双环杂环,所述单环杂环或双环杂环可选地取代有一个或多个 T^2 ;以及

R^1 表示 $-(CH_2)_mNHQ^3$ 、 $-(CH_2)_mNH-C(NHQ^3)=NQ^4$,其中, m 如本发明所限定,优选 m 为1,或者

R^1 表示 $-CN$ 、 $-C(O)NHQ^1$ 、 $-C(O)NHOQ^1$ 、 $-C(O)NH-NHQ^1$;或者

R^1 表示 $-(CH_2)_m-OQ^1$ 、 $-(CH_2)_m-OC(O)Q^1$ 、 $-(CH_2)_m-NHS(O)_2NQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-NHC(O)Q^1$ 、 $-(CH_2)_m-NHC(O)OQ^1$ 或 $-(CH_2)_m-NHC(O)NQ^1Q^2$,更优选表示 $-(CH_2)_m-OQ^1$ 、 $-(CH_2)_m-NHC(O)Q^1$ 、 $-(CH_2)_m-NHC(O)OQ^1$ 、 $-(CH_2)_m-NHC(O)NQ^1Q^2$;或者

R^1 表示饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的4-、5-或6-元杂环,所述杂环含有至少一个氮原子并且可选地取代有一个或多个 T^1 ,所述杂环可含有其它杂原子,例如至少一个额外的杂原子,例如1个、2个或3个额外的杂原子,所述额外的杂原子优选地选自N、O、S、S(O)或S(O)₂,所述杂环优选为单环杂环;或者

R^1 表示 $-(CH_2)_mNHQ^3$ 、 $-(CH_2)_mNH-C(NHQ^3)=NQ^4$ 、 $-(CH_2)_m-OQ^1$ 、 $-(CH_2)_m-NHC(O)Q^1$ 、 $-(CH_2)_m-NHC(O)OQ^1$ 、 $-(CH_2)_m-NHC(O)NQ^1Q^2$,饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的4-、5-或6-元杂环,

所述杂环含有至少一个氮原子并且可选地取代有一个或多个 T^1 ,所述杂环可含有其它杂原子,例如至少一个额外的杂原子,例如1个、2个或3个额外的杂原子,所述额外的杂原子优选地选自N、O、S、S(O)或S(O)₂;其中, T^1 、 m 如本发明所限定;以及

Q^1 和 Q^2 ,相同或不同,独立地表示H、甲基、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CNH}_2=\text{NH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}=\text{NH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 、 $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CONH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n$ -杂环,其中,所述杂环为饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的含至少一个氮原子的4-、5-或6-元杂环;其中,所述杂环独立可选地取代有一个或多个 T^3 ,其中 n 和 T^3 如上所限定,以及

Q^3 和 Q^4 表示H。

10. 根据权利要求1至8中任一项所述的化合物,其中,

R^2 为饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的4-至10-元单环杂环或双环杂环,所述单环杂环或双环杂环可选地取代有一个或多个 T^2 ;以及

R^1 表示 $-(\text{CH}_2)_m\text{NHQ}^3$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NH}-\text{C}(\text{NHQ}^3)=\text{NQ}^4$,其中, m 如本发明所限定,优选 m 为1;或者

R^1 表示 $-\text{CN}$; $\text{C}(\text{O})\text{NHQ}^1$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHOQ}^1$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{NHQ}^1$;或者

R^1 表示 $-(\text{CH}_2)_m-\text{OQ}^1$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{OC}(\text{O})\text{Q}^1$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NHC}(\text{O})\text{Q}^1$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NHC}(\text{O})\text{OQ}^1$ 或 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NHC}(\text{O})\text{NQ}^1\text{Q}^2$,更优选表示 $-(\text{CH}_2)_m-\text{OQ}^1$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NHC}(\text{O})\text{Q}^1$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NHC}(\text{O})\text{OQ}^1$,更优选表示 $-(\text{CH}_2)_m-\text{OQ}^1$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NHC}(\text{O})\text{OQ}^1$;或者

R^1 表示碳连接的饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的4-、5-或6-元杂环,所述杂环含有至少一个氮原子并且可选地取代有一个或多个 T^1 ,所述杂环可含有其它杂原子,例如至少一个额外的杂原子,例如1个、2个或3个额外的杂原子,所述额外的杂原子优选地选自N、O、S、S(O)或S(O)₂,所述杂环优选为单环杂环;或者

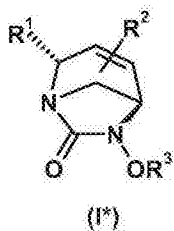
R^1 表示 $-(\text{CH}_2)_m\text{NHQ}^3$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NH}-\text{C}(\text{NHQ}^3)=\text{NQ}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{OQ}^1$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NHC}(\text{O})\text{Q}^1$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NHC}(\text{O})\text{OQ}^1$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NHC}(\text{O})\text{NQ}^1\text{Q}^2$,碳连接的饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的4-、5-或6-元杂环,所述杂环含有至少一个氮原子并且可选地取代有一个或多个 T^1 ,所述杂环可含有其它杂原子,例如至少一个额外的杂原子,例如1个、2个或3个额外的杂原子,所述额外的杂原子优选地选自N、O、S、S(O)或S(O)₂;其中, T^1 、 m 如本发明所限定;以及

Q^1 和 Q^2 ,相同或不同,独立地表示H、甲基、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CNH}_2=\text{NH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}=\text{NH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 、 $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CONH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n$ -杂环,其中,所述杂环为饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的含至少一个氮原子的4-、5-或6-元杂环;其中,所述杂环独立可选地取代有一个或多个 T^3 ,其中 n 和 T^3 如上所限定,以及

Q^3 和 Q^4 表示H;以及

R^3 表示 SO_3H 或 CF_2COOH 。

11. 根据权利要求1至9中任一项所述的化合物,所述化合物具有式(I*):



其中, R^1 、 R^2 和 R^3 如权利要求1至8所限定。

12. 一种药物组合物,所述药物组合物包括至少一种根据权利要求1至11中任一项所述

的化合物,以及药学上可接受的赋形剂。

13. 根据权利要求12所述的药物组合物,所述药物组合物进一步包括至少一种或多种抗菌剂,所述抗菌剂优选地选自以下家族中的一种或它们的混合物:氨基糖苷类、 β -内酰胺类、甘氨酸环素类、四环素类、喹诺酮类、氟喹诺酮类、糖肽类、脂肽类、大环内酯类、酮内酯类、林可酰胺类、链霉素类、噁唑烷酮类和多粘菌素类,优选所述抗菌剂中的至少一种是 β -内酰胺类。

14. 根据权利要求13所述的药物组合物,其中,所述进一步包括的抗菌剂选自 β -内酰胺家族,并且更优选选自青霉素、头孢菌素、青霉烯类、碳青霉烯类和单菌霉素中一种或它们的混合物。

15. 根据权利要求13或14所述的药物组合物,所述药物组合物包括至少一种根据权利要求1至9所述的化合物,以及头孢他啶。

16. 一种套件,所述套件包括:

根据权利要求12所述的药物组合物,以及

至少一种其它组合物,所述至少一种其它组合物包括一种或多种抗菌剂,优选地所述抗菌剂中的至少一种为 β -内酰胺类。

17. 根据权利要求16所述的套件,所述套件包括:

含有至少一种根据权利要求1至11所述的化合物的药物组合物;以及

含有头孢他啶的药物组合物。

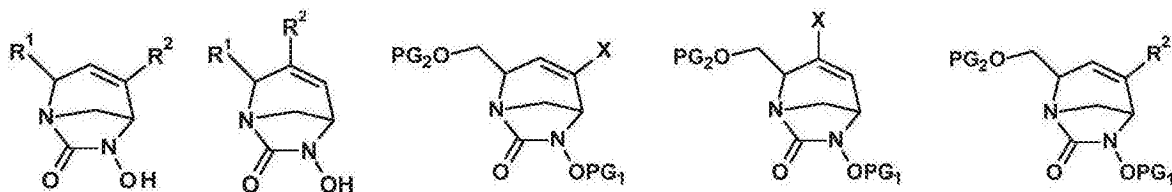
18. 根据权利要求1至11中任一项所述的化合物或者根据权利要求12至15中任一项所述的组合物用作药物。

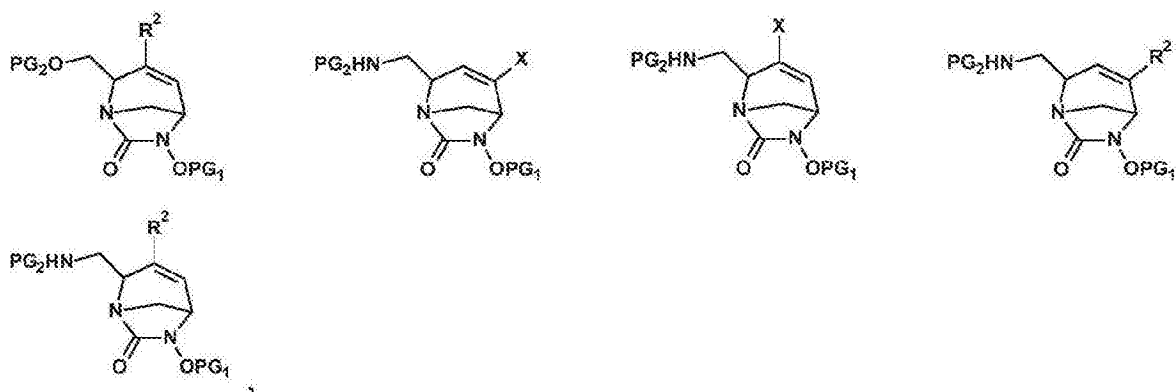
19. 根据权利要求1至11中任一项所述的化合物用作抗菌剂和/或 β -内酰胺酶的抑制剂。

20. 根据权利要求1至11中任一项所述的化合物或者根据权利要求12至15中任一项所述的组合物用于治疗或预防细菌感染,诸如由产生一种或多种 β -内酰胺酶的细菌所引起的细菌感染,优选地其中所述细菌选自革兰氏阳性细菌或革兰氏阴性细菌,优选革兰氏阴性细菌。

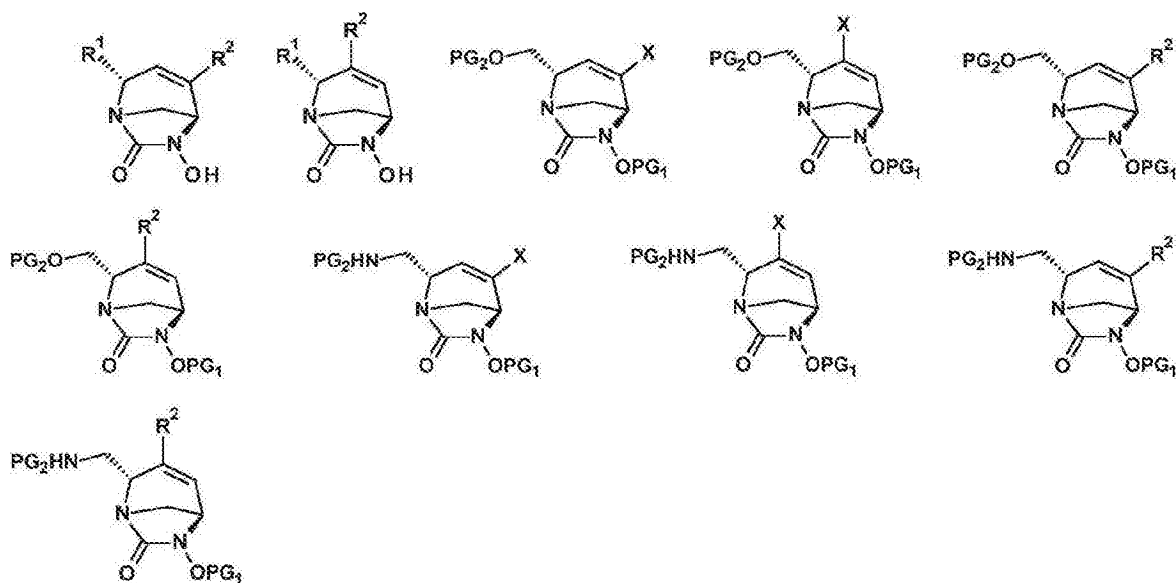
21. 根据权利要求17或18所述的套件,用于同时、间隔或依次地给药至有需要的患者以用于治疗或预防细菌感染。

22. 具有下式的化合物,





优选具有下式的化合物



其中,

R¹和R²如权利要求1至11所限定;

X为卤素;B(or)₂; -OTf; -SnR₃, 其中,R是烷基,或者OR与B结合在一起以形成包括例如5元的环;

PG₁和PG₂不同,为选自例如烯丙基、苄基、叔丁基二甲基甲硅烷基 (TBDMS)、叔丁氧羰基 (Boc) 的保护基。

新型杂环化合物及它们在预防或治疗细菌感染中的应用

技术领域

[0001] 本发明涉及一种杂环化合物、其制备方法、包括这些化合物的药物组合物,以及可选地与其它抗菌剂和/或β-内酰胺化合物组合用于预防或治疗细菌感染的用途。本发明还涉及这些化合物用作β-内酰胺酶抑制剂和/或抗菌剂的用途。

背景技术

[0002] 已有记载,抗菌耐药性的持续演变会导致已知抗菌化合物针对细菌菌株的效率低下。

[0003] 因此,需要提供能够克服细菌抗生素耐性的新型化合物以及组合物。

发明内容

[0004] 本发明的目的是提供一种新的杂环化合物,该新的杂环化合物能够用作抗菌剂和/或β-内酰胺酶抑制剂。

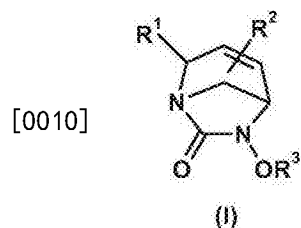
[0005] 本发明的目的还在于提供一种新的杂环化合物,该新的杂环化合物能够用于预防或治疗细菌感染。

[0006] 本发明的另一目的在于提供能够克服细菌抗生素耐性的新的化合物。

[0007] 本发明的目的还在于提供一种用于预防或治疗细菌感染,并且能够克服细菌抗生素耐性的组合物,所述组合物包括这些新的杂环化合物,可选地与一种或多种其它抗菌剂组合。

[0008] 通过本发明的以下描述将知晓其它目的。

[0009] 本发明涉及一种式(I)的化合物,或者它们药学上可接受的盐、它们相应的两性离子,或者它们的光学异构体、外消旋体、非对映异构体、对映异构体或互变异构体:



[0011] 其中,

[0012] R¹表示碳连接的饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的含至少一个氮原子的4-、5-或6-元杂环, -CN, -(CH₂)_m-OQ¹, -(CH₂)_m-OC(O)Q¹, -C(O)OQ¹, -(CH₂)_m-OC(O)OQ¹, -(CH₂)_m-OC(O)NQ¹Q², -C(O)NHQ¹, -C(O)NHOQ¹, -(CH₂)_m-NHS(O)₂NQ¹Q², -C(O)NH-NHQ¹, -C(O)O-NHQ¹, -(CH₂)_m-NHC(O)Q¹, -(CH₂)_m-NHS(O)₂Q¹, -(CH₂)_m-NHC(O)OQ¹, -(CH₂)_m-NHC(O)NQ¹Q², -(CH₂)_m-NHQ³, -(CH₂)_m-NH-C(NHQ³)=NQ⁴, (CH₂)_m-NH-CH=NQ³, -C(NHQ³)=NQ⁴; 其中,所述杂环可选地取代有一个或多个T¹;

[0013] R²表示可选地取代有一个或多个T²的饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的4-至10-元杂环;

[0014] R^3 表示 $-SO_3H$ 、 $-CFHCOOH$ 或 $-CF_2COOH$;

[0015] T^1 ,相同或不同,独立地表示氟原子、 (C_1-C_3) -烷基、 (C_1-C_3) -氟代烷基、 $O-(C_1-C_3)$ -氟代烷基、 $-(CH_2)_n$ -杂环、 $-(CH_2)_nOQ^1$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)ONHQ^1$ 、 $-(CH_2)_n-CN$ 、 $-(CH_2)_n-OC(O)Q^1$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)OQ^1$ 、 $-(CH_2)_n-NHS(O)_2NQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_n-OC(O)OQ^1$ 、 $-(CH_2)_n-OC(O)NHQ^1$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)NHQ^1$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)NHOQ^1$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)NH-NHQ^1$ 、 $-(CH_2)_n-NHC(O)Q^1$ 、 $-(CH_2)_n-NHS(O)_2Q^1$ 、 $-(CH_2)_n-NHC(O)OQ^1$ 、 $-(CH_2)_n-NHC(O)NQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_n-NHQ^1$ 、 $-(CH_2)_n-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$ 、 $-(CH_2)_n-NH-CH=NQ^3$ 、 $(CH_2)_n-C(NHQ^3)=NQ^4$,其中,所述杂环为饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的含至少一个氮原子的4-、5-或6-元杂环;其中,烷基、氟代烷基、 O -氟代烷基和 $-(CH_2)_n$ -杂环独立可选地取代有一个或多个 T^3 ;

[0016] Q^1 和 Q^2 ,相同或不同,独立地表示氢原子、 (C_1-C_3) 烷基、 $-(CH_2)_q-NHQ^3$ 、 $-(CH_2)_q-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$ 、 $(CH_2)_q-NH-CH=NQ^3$ 、 $(CH_2)_r-C(NHQ^3)=NQ^4$ 、 $-(CH_2)_q-OQ^3$ 、 $-(CH_2)_r-CONHQ^3$ 、 $-(CH_2)_n$ -杂环,其中,所述杂环为饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的含至少一个氮原子的4-、5-或6-元杂环;其中,所述烷基和 $-(CH_2)_n$ -杂环独立地可选地取代有一个或多个 T^3 ;或者

[0017] Q^1 和 Q^2 以及它们所键合的氮原子一起形成可取代有一个或多个 T^3 的饱和或部分不饱和的4-、5-或6-元杂环;

[0018] Q^3 和 Q^4 ,相同或不同,独立地表示氢原子或 (C_1-C_3) 烷基;

[0019] T^2 ,相同或不同,独立地表示氟原子、 (C_1-C_3) 烷基、 (C_1-C_3) 氟代烷基、 $O-(C_1-C_3)$ 氟代烷基、 $(X)_p-(CH_2)_n-(C_3-C_6)$ 环烷基、 $(X)_p-(CH_2)_n-(C_3-C_6)$ 氟代环烷基、 $-(X)_p-(CH_2)_n$ -杂环、 $-(X)_p-(CH_2)_tOQ^5$ 、 $(X)_p-(CH_2)_u-CN$ 、 $-(X)_p-(CH_2)_t-OC(O)Q^5$ 、 $(X)_p-(CH_2)_u-C(O)OQ^5$ 、 $(X)_p-(CH_2)_t-OC(O)OQ^5$ 、 $(X)_p-(CH_2)_t-OC(O)NQ^5Q^6$ 、 $(X)_p-(CH_2)_u-C(O)NQ^5Q^6$ 、 $(X)_p-(CH_2)_u-C(O)ONQ^5Q^6$ 、 $(X)_p-(CH_2)_u-C(O)NQ^5OQ^6$ 、 $(X)_p-(CH_2)_u-C(O)NQ^5-NQ^5Q^6$ 、 $(X)_p-(CH_2)_t-NQ^5C(O)Q^6$ 、 $(X)_p-(CH_2)_t-NQ^5S(O)_2NQ^5Q^6$ 、 $(X)_p-(CH_2)_t-NQ^5S(O)_2Q^6$ 、 $(X)_p-(CH_2)_t-NQ^5C(O)OQ^6$ 、 $(X)_p-(CH_2)_t-NQ^5C(O)NQ^5Q^6$ 、 $(X)_p-(CH_2)_t-NQ^5Q^6$ 、 $(X)_p-(CH_2)_t-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$ 、 $(X)_p-(CH_2)_t-NH-CH=NQ^3$ 、 $(X)_p-(CH_2)_u-C(NHQ^3)=NQ^4$,其中,所述杂环为饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的4-、5-或6-元杂环;其中,烷基、氟代烷基、 O -氟代烷基、 $(X)_p-(CH_2)_n$ -环烷基、 $(X)_p-(CH_2)_n$ -氟代环烷基、 $-(X)_p-(CH_2)_n$ -杂环独立可选地取代有一个或多个 T^3 ;

[0020] Q^5 和 Q^6 ,相同或不同,独立地表示氢原子、 (C_1-C_3) 烷基、 $-(CH_2)_q-NHQ^3$ 、 $-(CH_2)_q-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$ 、 $(CH_2)_q-NH-CH=NQ^3$ 、 $(CH_2)_r-C(NHQ^3)=NQ^4$ 、 $-(CH_2)_q-OQ^3$ 、 $-(CH_2)_r-CONHQ^3$ 、 $-(CH_2)_n$ -杂环,其中,所述杂环为饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的含至少一个氮原子的4-、5-或6-元杂环;其中,所述烷基和 $-(CH_2)_n$ -杂环独立可选地取代有一个或多个 T^3 ;或者

[0021] Q^5 和 Q^6 以及它们所键合的氮原子一起形成可取代有一个或多个 T^3 的饱和或部分不饱和的4-至6-元杂环;

[0022] T^3 ,相同或不同,独立地表示 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CONH_2$;

[0023] m ,相同或不同,独立地表示1或2;

[0024] n ,相同或不同,独立地表示0、1、2或3;

[0025] t ,相同或不同,独立地表示0、1、2或3;

[0026] u ,相同或不同,独立地表示0、1、2或3;

[0027] q ,相同或不同,独立地表示2或3;

[0028] r ,相同或不同,独立地表示1、2或3;

[0029] p, 相同或不同, 独立地表示0或1; 并且当p为0, t相同或不同地为0、1、2或3, 且u相同或不同地为0、1、2或3; 并且当p为1时, t相同或不同, 独立地表示2或3, 且u相同或不同地表示1、2或3;

[0030] X, 相同或不同, 独立地表示O、S、S(O)、S(O)₂或N(Q³);

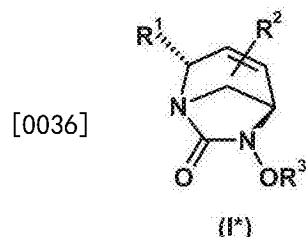
[0031] 其中,

[0032] 选自烷基、环烷基、氟代烷基、氟代环烷基、杂环的基团中存在的任何碳原子可被氧化而形成C(O)基团;

[0033] 杂环中存在的任何硫原子可被氧化以形成S(O)基团或S(O)₂基团;

[0034] 在三元取代的基团中存在的任何氮原子(从而形成叔胺)或者杂环中存在的任何氮原子可进一步被甲基季铵化。

[0035] 优选地, 式(I)的化合物选自式(I*)的化合物:



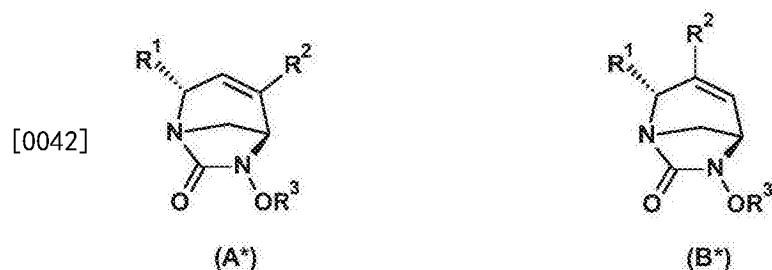
[0037] 其中, R¹、R²和R³如式(I)的化合物所限定。

[0038] 优选地, 式(I)的化合物选自式(A)或式(B)的化合物:



[0040] 其中, R¹、R²和R³如式(I)的化合物所限定。

[0041] 优选地, 式(I)的化合物选自式(A*)或式(B*)的化合物:



[0043] 其中, R¹、R²和R³如式(I)的化合物所限定。

[0044] 在本发明的一个实施方式中, 在式(I)、式(I*)、式(A)、式(A*)、式(B)和式(B*)的化合物中, 优选地, R¹表示碳连接的饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的含至少一个氮原子的4-、5-或6-元杂环, -CN, -(CH₂)_m-OQ¹, -(CH₂)_m-OC(O)Q¹, -C(O)OQ¹, -(CH₂)_m-OC(O)OQ¹, -(CH₂)_m-OC(O)NQ¹Q², -C(O)NHQ¹, -(CH₂)_m-NHS(O)₂NQ¹Q², -C(O)NHQ¹, -C(O)NH-NHQ¹, -C(O)O-NHQ¹, -(CH₂)_m-NHC(O)Q¹, -(CH₂)_m-NHS(O)₂Q¹, -(CH₂)_m-NHC(O)OQ¹, -(CH₂)_m-NHC(O)NQ¹Q²; 其中, 所述杂环可选地取代有一个或多个T¹, 其中, m、Q¹、Q²和T¹如上所限定。优选地, R¹表示碳连接的饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的含至少一个碳原子的4-、5-或6-元杂环, CN, -C

(O)NHQ¹, -C(O)NHOQ¹, -C(O)NH-NHQ¹或-(CH₂)_mOQ¹;其中,所述杂环可选地取代有一个或多个T¹,其中,m、Q¹和T¹如本发明所限定。

[0045] 在本发明的另一实施方式中,在式(I)、式(I*)、式(A)、式(A*)、式(B)和式(B*)的化合物中,优选地,R¹表示-(CH₂)_mNHQ³、-(CH₂)_m-NH-C(NHQ³)=NQ⁴、(CH₂)_m-NH-CH=NQ³、-C(NHQ³)=NQ⁴,其中,m、Q³和Q⁴如上所限定。优选地,R¹表示-(CH₂)_mNHQ³、-(CH₂)_m-NH-C(NHQ³)=NQ⁴,其中m、Q³和Q⁴如本发明所限定,优选地,Q³和Q⁴为H或甲基,优选为H,并且m优选为1;优选地,R¹表示-(CH₂)_mNHQ³;-(CH₂)_m-NH-C(NHQ³)=NQ⁴,Q³和Q⁴如本发明所限定,优选地Q³和Q⁴为H或甲基,优选为H。

[0046] 在式(I)、式(I*)、式(A)、式(A*)、式(B)和式(B*)的化合物中,优选地,R¹表示-CN、-C(O)OQ¹、-C(O)NHQ¹、-C(O)NHOQ¹、-C(O)NH-NHQ¹、-C(O)O-NHQ¹,优选表示-CN;C(O)NHQ¹、-C(O)NHOQ¹、-C(O)NH-NHQ¹,其中,Q¹如本发明所限定。

[0047] 在式(I)、式(I*)、式(A)、式(A*)、式(B)和式(B*)的化合物中,优选地,R¹表示-(CH₂)_mOQ¹、-(CH₂)_m-OC(O)Q¹、-(CH₂)_m-OC(O)OQ¹、-(CH₂)_m-OC(O)NQ¹Q²、-(CH₂)_m-NHS(O)₂NQ¹Q²、-(CH₂)_m-NHC(O)Q¹、-(CH₂)_m-NHS(O)₂Q¹、-(CH₂)_m-NHC(O)OQ¹、-(CH₂)_m-NHC(O)NQ¹Q²,优选表示-(CH₂)_mOQ¹、-(CH₂)_m-OC(O)Q¹、-(CH₂)_m-NHS(O)₂NQ¹Q²、-(CH₂)_m-NHC(O)Q¹、-(CH₂)_m-NHC(O)OQ¹或-(CH₂)_m-NHC(O)NQ¹Q²,更优选表示-(CH₂)_mOQ¹、-(CH₂)_m-NHC(O)Q¹、-(CH₂)_m-NHC(O)OQ¹、-(CH₂)_m-NHC(O)NQ¹Q²,其中,Q¹和Q²如本发明所限定。

[0048] 在式(I)、式(I*)、式(A)、式(A*)、式(B)和式(B*)的化合物中,优选地,R¹表示碳连接的饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的4-、5-或6-元杂环,所述杂环含有至少一个氮原子并且可选地取代有一个或多个T¹,所述杂环可含有其它杂原子,例如至少一个额外的杂原子,例如1个、2个或3个额外的杂原子,所述额外的杂原子优选地选自N、O、S、S(O)或S(O)₂。优选地,所述杂环为单环杂环。

[0049] 在式(I)、式(I*)、式(A)、式(A*)、式(B)和式(B*)的化合物中,优选地,R¹表示-(CH₂)_mNHQ³、-(CH₂)_m-NH-C(NHQ³)=NQ⁴、-CN、-C(O)NHQ¹、-C(O)NHOQ¹、-C(O)NH-NHQ¹、-(CH₂)_mOQ¹、-(CH₂)_m-NHC(O)Q¹、-(CH₂)_m-NHC(O)OQ¹、-(CH₂)_m-NHC(O)NQ¹Q²,碳连接的饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的4-、5-或6-元杂环,所述杂环含有至少一个氮原子并且可选地取代有一个或多个T¹,所述杂环可含有其它杂原子,例如至少一个额外的杂原子,例如1个、2个或3个额外的杂原子,所述额外的杂原子优选地选自N、O、S、S(O)或S(O)₂;其中,T¹、m、Q¹和Q²如本发明中所限定,并且Q³和Q⁴如本发明中所限定,优选地Q³和Q⁴为H或甲基,优选为H。

[0050] 在式(I)、式(I*)、式(A)、式(A*)、式(B)和式(B*)的化合物中,优选地,R¹表示-(CH₂)_mNHQ³、-(CH₂)_m-NH-C(NHQ³)=NQ⁴、-(CH₂)_mOQ¹、-(CH₂)_m-NHC(O)NQ¹Q²、-(CH₂)_m-NHC(O)OQ¹、-(CH₂)_m-NHC(O)NQ¹Q²、(CH₂)_m-NHCOQ¹,碳连接的饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的4-、5-或6-元杂环,所述杂环含有至少一个氮原子并且可选地取代有一个或多个T¹,所述杂环可含有其它杂原子,例如至少一个额外的杂原子,例如1个、2个或3个额外的杂原子,所述额外的杂原子优选地选自N、O、S、S(O)或S(O)₂;其中,T¹、m、Q¹和Q²如本发明中所限定,并且Q³和Q⁴如本发明中所限定,优选地Q³和Q⁴为H或甲基,优选为H。

[0051] 在式(I)、式(I*)、式(A)、式(A*)、式(B)和式(B*)的化合物中,优选地,R¹表示-(CH₂)_mNHQ³、-(CH₂)_m-NH-C(NHQ³)=NQ⁴、-(CH₂)_mOQ¹、-(CH₂)_m-NHC(O)NQ¹Q²、-(CH₂)_m-NHC(O)OQ¹、-(CH₂)_m-NHC(O)NQ¹Q²,碳连接的饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的4-、5-或6-元杂

环,所述杂环含有至少一个氮原子并且可选地取代有一个或多个 T^1 ,所述杂环可含有其它杂原子,例如至少一个额外的杂原子,例如1个、2个或3个额外的杂原子,所述额外的杂原子优选地选自N、O、S、S(O)或S(O)₂;其中, T^1 、 m 、 Q^1 和 Q^2 如本发明中所限定,并且 Q^3 和 Q^4 如本发明中所限定,优选地 Q^3 和 Q^4 为H或甲基,优选为H。

[0052] 根据本发明的另一实施方式,在式(I)、式(I*)、式(A)、式(A*)、式(B)和式(B*)的化合物中,优选地, R^1 表示碳连接的饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的含至少一个氮原子的4-、5-或6-元杂环, $-(CH_2)_mOC(O)Q^1$, $-C(O)OQ^1$, $-(CH_2)_m-NHS(O)_2NQ^1Q^2$, $-(CH_2)_m-OC(O)OQ^1$, $-C(O)NHOQ^1$, $-C(O)NH-NHQ^1$, $-C(O)O-NHQ^1$, $-(CH_2)_m-NHC(O)Q^1$, $-(CH_2)_mNHS(O)_2Q^1$, $-(CH_2)_m-NHC(O)OQ^1$, $-(CH_2)_m-NHC(O)NQ^1Q^2$, $-(CH_2)_m-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$, $(CH_2)_m-NH-CH=NQ^3$ 或 $-C(NHQ^3)=NQ^4$,其中,所述杂环可选地取代有一个或多个 T^1 ,其中, m 、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 和 T^1 如上所述限定。

[0053] 根据本发明的另一实施方式,在式(I)、式(I*)、式(A)、式(A*)、式(B)和式(B*)的化合物中,优选地, R^1 表示 $-(CH_2)_m-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$ 、 $(CH_2)_m-NH-CH=NQ^3$ 、 $-C(NHQ^3)=NQ^4$,其中, m 、 Q^3 和 Q^4 如上所限定。优选地, R^1 表示 $-C(NHQ^3)=NQ^4$,其中, m 、 Q^3 和 Q^4 如上所限定。

[0054] 根据本发明的另一实施方式,在式(I)、式(I*)、式(A)、式(A*)、式(B)和式(B*)的化合物中,优选地, R^1 表示碳连接的饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的含至少一个氮原子的4-、5-或6-元杂环, $-(CH_2)_mOC(O)Q^1$, $-C(O)OQ^1$, $-(CH_2)_m-OC(O)OQ^1$, $-(CH_2)_m-NHS(O)_2NQ^1Q^2$, $-C(O)NHOQ^1$, $-C(O)NH-NHQ^1$, $-C(O)O-NHQ^1$, $-(CH_2)_m-NHC(O)Q^1$, $-(CH_2)_mNHS(O)_2Q^1$, $-(CH_2)_m-NHC(O)OQ^1$, $-(CH_2)_m-NHC(O)NQ^1Q^2$,其中,所述杂环可选地取代有一个或多个 T^1 ,其中 m 、 Q^1 、 Q^2 和 T^1 如上所限定。优选地, R^1 表示碳连接的饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的含至少一个氮原子的4-、5-或6-元杂环, $-C(O)NHOQ^1$ 或 $-C(O)NH-NHQ^1$;其中,所述杂环可选地取代有一个或多个 T^1 ,其中 m 、 Q^1 和 T^1 如上所限定。

[0055] 在根据本发明的式(I)、式(I*)、式(A)、式(A*)、式(B)和式(B*)的化合物中,当 R^1 为碳连接的饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的4-、5-或6-元杂环,且所述杂环含有至少一个氮原子并且可选地取代有一个或多个 T^1 时,所述杂环可包括其它杂原子,例如至少一个额外的杂原子,例如1个、2个或3个额外的杂原子,所述额外的杂原子优选地选自N、O、S、S(O)或S(O)₂。优选地,该杂环为单环杂环。

[0056] 优选地,在根据本发明的式(I)、式(I*)、式(A)、式(A*)、式(B)和式(B*)的化合物中, R^1 表示为碳连接的饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的4-、5-或6-元杂环,所述杂环含有至少一个氮原子并且可选地取代有一个或多个 T^1 ; $-C(O)NHQ^1$; $-(CH_2)_m-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$ 或 $-(CH_2)_mNHQ^3$;其中, Q^1 、 Q^3 、 Q^4 、 T^1 和 m 如上所限定。

[0057] 在根据本发明的式(I)、式(I*)、式(A)、式(A*)、式(B)和式(B*)的化合物中,优选地, R^2 为饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的4-至10-元单环杂环或双环杂环,该单环杂环或双环杂环可选地取代有一个或多个 T^2 。优选地,该杂环含有至少一个氮原子并且可包括额外的杂原子,例如至少一个额外的杂原子,例如1个、2个或3个额外的杂原子,所述额外的杂原子优选地选自N、O、S、S(O)或S(O)₂。

[0058] 优选地, R^2 为饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的4-、5-或6-元单环杂环,该单环杂环可选地取代有一个或多个 T^2 。优选地,该杂环含有至少一个氮原子并且可包括额外的杂原子,例如至少一个额外的杂原子,例如1个、2个或3个额外的杂原子,所述额外的杂原子

优选地选自N、O、S、S(O)或S(O)₂。优选地,所述杂环为碳连接的杂环。

[0059] 优选地,在根据本发明的式(I)、式(I*)、式(A)、式(A*)、式(B)和式(B*)的化合物中,R²表示饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的4-、5-或6-元杂环,所述杂环含有至少一个氮原子并且可选地含有选自O、S、S(O)、S(O)₂或N中的其他杂原子,且可选地取代有一个或多个T²。

[0060] 优选地,在根据本发明的式(I)、式(I*)、式(A)、式(A*)、式(B)和式(B*)的化合物中,R³表示SO₃H或CF₂COOH。

[0061] 优选地,在根据本发明的式(I)、式(I*)、式(A)、式(A*)、式(B)和式(B*)的化合物中,Q³和Q⁴,相同或不同,独立地表示H或甲基,优选为H。

[0062] 优选地,在式(I)、式(I*)、式(A)、式(A*)、式(B)和式(B*)的化合物中,Q¹和Q²,相同或不同,独立地表示H、甲基、-CH₂-CH₂-NH₂、-CH₂-CH₂-NH-CN₂=NH、-CH₂-CH₂-NH-CH=NH、-CH₂-C(NH₂)=NH、CH₂-CH₂-OH、-CH₂-CONH₂、-(CH₂)_n-杂环,其中,所述杂环为饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的含至少一个氮原子的4-、5-或6-元杂环;其中,所述杂环独立可选地取代有一个或多个T³,其中,n和T³如上所限定。

[0063] 优选地,在式(I)、式(I*)、式(A)、式(A*)、式(B)和式(B*)的化合物中,Q¹和Q²,相同或不同,独立地表示H、甲基、-CH₂-CH₂-NH₂、-CH₂-CH₂-NH-CN₂=NH、-CH₂-CH₂-NH-CH=NH、-CH₂-C(NH₂)=NH、CH₂-CH₂-OH、-CH₂-CONH₂、含一个氮原子的饱和4-元杂环、含一个氮原子的饱和5-元杂环、含一个氮原子的饱和6-元杂环;其中,上述杂环独立可选地取代有一个或多个T³,其中,n和T³如上所限定,优选是未取代的。

[0064] 优选地,在式(I)、式(I*)、式(A)、式(A*)、式(B)和式(B*)的化合物中:

[0065] R²为饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的4-至10-元单环杂环或双环杂环,该单环杂环或双环杂环可选地取代有一个或多个T²;以及

[0066] R¹表示-(CH₂)_mNHQ³、-(CH₂)_m-NH-C(NHQ³)=NQ⁴、(CH₂)_m-NH-CH=NQ³、-C(NHQ³)=NQ⁴,其中,m、Q³和Q⁴如上所限定。优选地,R¹表示-(CH₂)_mNHQ³、-(CH₂)_m-NH-C(NHQ³)=NQ⁴,其中,m、Q³和Q⁴如上所限定,优选地,Q³和Q⁴为H或甲基,优选为H,并且m优选为1;优选地,R¹表示-(CH₂)_mNHQ³、-(CH₂)_m-NH-C(NHQ³)=NQ⁴,Q³和Q⁴如本发明所限定,优选地Q³和Q⁴为H或甲基,优选为H;或

[0067] R¹优选地表示-CN、-C(O)OQ¹、-C(O)NHQ¹、-C(O)NHOQ¹、-C(O)NH-NHQ¹、-C(O)O-NHQ¹,优选为-CN;C(O)NHQ¹、-C(O)NHOQ¹、-C(O)NH-NHQ¹,其中Q¹如本发明所限定;或

[0068] R¹优选地表示-(CH₂)_m-OQ¹、-(CH₂)_m-OC(O)Q¹、-(CH₂)_m-OC(O)OQ¹、-(CH₂)_m-OC(O)NQ¹Q²、-(CH₂)_m-NHS(O)₂NQ¹Q²、-(CH₂)_m-NHC(O)Q¹、-(CH₂)_m-NHS(O)₂Q¹、-(CH₂)_m-NHC(O)OQ¹、-(CH₂)_m-NHC(O)NQ¹Q²,优选表示-(CH₂)_m-OQ¹、-(CH₂)_m-OC(O)Q¹、-(CH₂)_m-NHS(O)₂NQ¹Q²、-(CH₂)_m-NHC(O)Q¹、-(CH₂)_m-NHC(O)OQ¹或-(CH₂)_m-NHC(O)NQ¹Q²,更优选表示-(CH₂)_m-OQ¹、-(CH₂)_m-NHC(O)Q¹、-(CH₂)_m-NHC(O)OQ¹、-(CH₂)_m-NHC(O)NQ¹Q²,其中Q¹和Q²如本发明所限定;或

[0069] R¹优选地表示碳连接的饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的4-、5-或6-元杂环,所述杂环含有至少一个氮原子并且可选地取代有一个或多个T¹,所述杂环可含有其它杂原子,例如至少一个额外的杂原子,例如1个、2个或3个额外的杂原子,所述额外的杂原子优选选自N、O、S、S(O)或S(O)₂。所述杂环优选为单环杂环;或者

[0070] R¹优选地表示-(CH₂)_mNHQ³、-(CH₂)_m-NH-C(NHQ³)=NQ⁴、-(CH₂)_m-OQ¹、-(CH₂)_m-NHC

(O) Q^1 , $-(CH_2)_m-NHC(O)OQ^1$, $-(CH_2)_m-NHC(O)NQ^1Q^2$, 碳连接的饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的4-、5-或6-元杂环, 所述杂环含有至少一个氮原子并且可选地取代有一个或多个 T^1 , 所述杂环可含有其它杂原子, 例如至少一个额外的杂原子, 例如1个、2个或3个额外的杂原子, 所述额外的杂原子优选地选自N、O、S、S(O)或S(O)₂; 其中, T^1 、 m 、 Q^1 和 Q^2 如本发明所限定, 并且 Q^3 和 Q^4 如本发明所限定, 优选地, Q^3 和 Q^4 为H或甲基, 优选为H。

[0071] 优选地, 在式(I)、式(I*)、式(A)、式(A*)、式(B)和式(B*)的化合物中:

[0072] R^2 为饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的4-至10-元单环杂环或双环杂环, 该单环杂环或双环杂环可选地取代有一个或多个 T^2 ; 以及

[0073] R^1 表示 $-(CH_2)_mNHQ^3$ 、 $-(CH_2)_m-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$, 其中, m 如本发明所限定, 优选 m 为1, 或者

[0074] R^1 表示 $-CN$; $C(O)NHQ^1$ 、 $-C(O)NHOQ^1$ 、 $-C(O)NH-NHQ^1$; 或者

[0075] R^1 表示 $-(CH_2)_m-OQ^1$ 、 $-(CH_2)_m-OC(O)Q^1$ 、 $-(CH_2)_m-NHS(O)_2NQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-NHC(O)Q^1$ 、 $-(CH_2)_m-NHC(O)OQ^1$ 或 $-(CH_2)_m-NHC(O)NQ^1Q^2$, 更优选表示 $-(CH_2)_m-OQ^1$ 、 $-(CH_2)_m-NHC(O)Q^1$ 、 $-(CH_2)_m-NHC(O)OQ^1$ 、 $-(CH_2)_m-NHC(O)NQ^1Q^2$; 或者

[0076] R^1 表示碳连接的饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的4-、5-或6-元杂环, 所述杂环含有至少一个氮原子并且可选地取代有一个或多个 T^1 , 其可含有其它杂原子, 例如至少一个额外的杂原子, 例如1个、2个或3个额外的杂原子, 所述额外的杂原子优选地选自N、O、S、S(O)或S(O)₂。其优选为单环杂环; 或者

[0077] R^1 表示 $-(CH_2)_mNHQ^3$ 、 $-(CH_2)_m-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$ 、 $-(CH_2)_m-OQ^1$ 、 $-(CH_2)_m-NHC(O)Q^1$ 、 $-(CH_2)_m-NHC(O)OQ^1$ 、 $-(CH_2)_m-NHC(O)NQ^1Q^2$, 碳连接的饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的4-、5-或6-元杂环, 所述杂环含有至少一个氮原子并且可选地取代有一个或多个 T^1 ; 所述杂环可含有其它杂原子, 例如至少一个额外的杂原子, 例如1个、2个或3个额外的杂原子, 所述额外的杂原子优选地选自N、O、S、S(O)或S(O)₂; 其中, T^1 、 m 如本发明所限定; 以及

[0078] Q^1 和 Q^2 , 相同或不同, 独立地表示H、甲基、 $-CH_2-CH_2-NH_2$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CN(H)=NH$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH=NH$ 、 $-CH_2-C(NH_2)=NH$ 、 CH_2-CH_2-OH 、 $-CH_2-CONH_2$ 、 $-(CH_2)_n$ -杂环, 其中, 所述杂环为饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的含至少一个氮原子的4-、5-或6-元杂环; 其中, 所述杂环独立可选地取代有一个或多个 T^3 , 其中 n 和 T^3 如上所限定, 以及

[0079] Q^3 和 Q^4 表示H。

[0080] 优选地, 在式(I)、式(I*)、式(A)、式(A*)、式(B)和式(B*)的化合物中:

[0081] R^2 为饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的4-至10-元单环杂环或双环杂环, 该单环杂环或双环杂环可选地取代有一个或多个 T^2 ; 以及

[0082] R^1 表示 $-(CH_2)_mNHQ^3$ 、 $-(CH_2)_m-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$, 其中, m 如本发明所限定, 优选 m 为1, 或者

[0083] R^1 表示 $-CN$; $C(O)NHQ^1$ 、 $-C(O)NHOQ^1$ 、 $-C(O)NH-NHQ^1$; 或者

[0084] R^1 表示 $-(CH_2)_m-OQ^1$ 、 $-(CH_2)_m-OC(O)Q^1$ 、 $-(CH_2)_m-NHS(O)_2NQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-NHC(O)Q^1$ 、 $-(CH_2)_m-NHC(O)OQ^1$ 或 $-(CH_2)_m-NHC(O)NQ^1Q^2$, 更优选表示 $-(CH_2)_m-OQ^1$ 、 $-(CH_2)_m-NHC(O)Q^1$ 、 $-(CH_2)_m-NHC(O)OQ^1$, 更优选表示 $-(CH_2)_m-OQ^1$ 、 $-(CH_2)_m-NHC(O)OQ^1$; 或者

[0085] R^1 表示碳连接的饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的4-、5-或6-元杂环, 所述杂环含有至少一个氮原子并且可选地取代有一个或多个 T^1 , 所述杂环可含有其它杂原子, 例

如至少一个额外的杂原子,例如1个、2个或3个额外的杂原子,所述额外的杂原子优选地选自N、O、S、S(O)或S(O)₂。所述杂环优选为单环杂环;或者

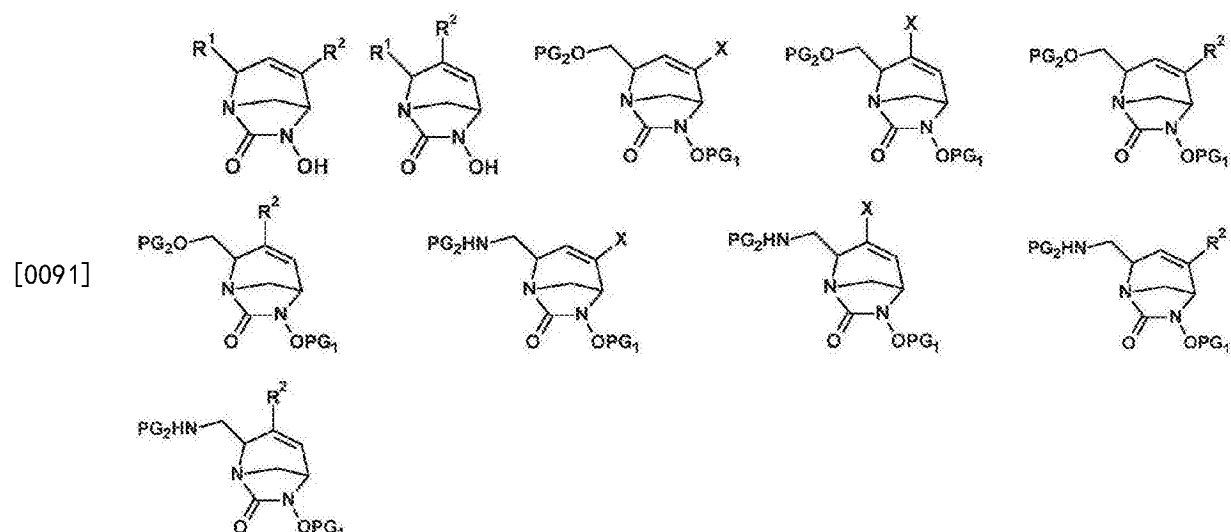
[0086] R¹表示-(CH₂)_mNHQ³, -(CH₂)_m-NH-C(NHQ³)=NQ⁴, -(CH₂)_m-OQ¹, -(CH₂)_m-NHC(O)Q¹, -(CH₂)_m-NHC(O)OQ¹, -(CH₂)_m-NHC(O)NQ¹Q², 碳连接的饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的4-、5-或6-元杂环,所述杂环含有至少一个氮原子并且可选地取代有一个或多个T¹;所述杂环可含有其它杂原子,例如至少一个额外的杂原子,例如1个、2个或3个额外的杂原子,所述额外的杂原子优选地选自N、O、S、S(O)或S(O)₂;其中,T¹、m如本发明所限定;以及

[0087] Q¹和Q²,相同或不同,独立地表示H、甲基、-CH₂-CH₂-NH₂、-CH₂-CH₂-NH-CN₂=NH、-CH₂-CH₂-NH-CH=NH、-CH₂-C(NH₂)=NH、CH₂-CH₂-OH、-CH₂-CONH₂、-(CH₂)_n-杂环,其中,所述杂环为饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的含至少一个氮原子的4-、5-或6-元杂环;其中,所述杂环独立可选地取代有一个或多个T³,其中n和T³如上所限定;以及

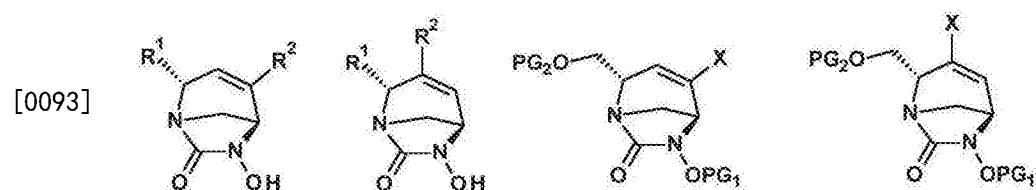
[0088] Q³和Q⁴表示H;以及

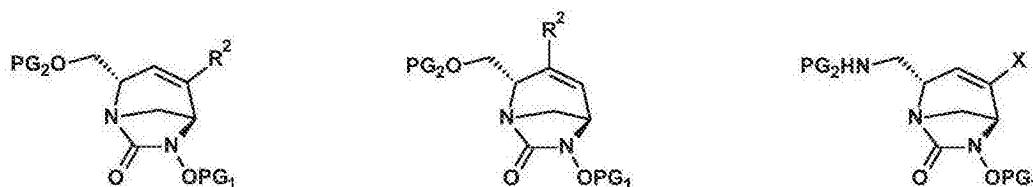
[0089] R³表示SO₃H或CF₂COOH。

[0090] 本发明还涉及具有下式的化合物:

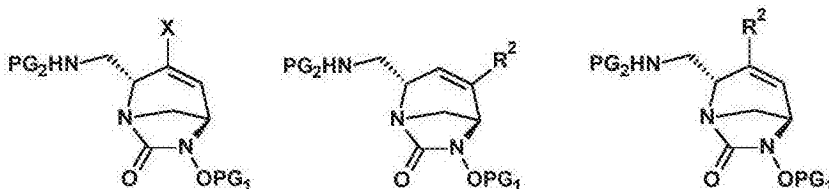


[0092] 优选具有下式的化合物:





[0094]



[0095] 其中,

[0096] R^1 和 R^2 如上所限定;[0097] X为卤素; $B(OR)_2$; $-OTf$; $-SnR_3$, 其中,R是烷基,或者OR与B结合在一起以形成包括例如5元的环;[0098] PG_1 和 PG_2 不同,为选自例如烯丙基、苄基、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS)、叔丁氧羰基(Boc)等的保护基。

[0099] 该化合物尤其是用于制备根据本发明的式(I)、式(I*)、式(A)、式(A*)、式(B)或式(B*)的化合物的中间体化合物。

[0100] 如本文中所使用的,除非另有说明,术语“烷基”是指脂肪族烃基,该脂肪族烃基可为直链或支链的,且链中具有1至3个碳原子。优选的烷基在链中具有1或2个碳原子。烷基的具体实例包括但不限于:甲基、乙基、正丙基、异丙基。优选地,烷基为甲基或乙基。

[0101] 如本文中所使用的,术语“氟代烷基”是指取代有至少一个氟原子的烷基。术语“烷基”如上所限定。氟代烷基的具体实例包括但不限于:三氟甲基、二氟甲基、氟代甲基。

[0102] 术语“环烷基”是指3至6个碳原子、优选3至4个碳原子的饱和单环或双环的非芳香族烃环,其可具有一个或多个不饱和键。单环环烷基的具体实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基。优选地,环烷基为环丙基或环丁基。

[0103] 术语“氟代环烷基”是指取代有至少一个氟原子的环烷基。术语“环烷基”如上所限定。氟代环烷基的具体实例包括氟代环丙基、二氟代环丙基、氟代环丁基、二氟代环丁基。

[0104] 如本文所使用的且没有具体提及的相反限定时,术语“杂环”在单独或者与其它基团结合时,是指含至少一个杂原子(诸如N、O、S、S(O)或S(O)₂)的饱和、部分不饱和或完全不饱和、或者芳烃基的单环或双环烃基,优选为4-至10-元环。优选地,杂环为含有至少一个氮原子的饱和、部分不饱和或完全不饱和、或者芳烃基的单环烃基,优选为4-、5-或6-元环,并且所述杂环可包括至少一个额外的杂原子,诸如N、O、S、S(O)或S(O)₂,杂环的碳原子也可被氧化为C(O)。合适的杂环公开在Handbook of Chemistry and Physics, 76th Edition, CRC Press, Inc., 1995-1996, pages 2-25 to 2-26中。示例性的杂环基包括但不限于:氮杂环丁基(azetidiny)、氧杂环丁基(oxazolyl)、氧氮茂基、噁唑烷基、噁二氮杂唑基(oxadiazolyl)、吡咯基、吡咯烷基、吡啶基、四氢吡啶基、哌啶基、吗啉基、吡唑基、嘧啶基、吡嗪基、四唑基、咪唑基、噻吩基、噻唑基、呋喃基、噻二唑基、异噻唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、异噻唑基、2-吡咯烷酮基、咪唑-2,4-二酮、1,2,4-噁二唑基-5-酮、1,5-二氢吡咯基-2-酮、吡嗪酮、吡啶酮、嘧啶酮、二噻烷基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡喃基、四氢呋喃

基、二氧戊环基、四氢吡喃基。优选地,在根据本发明的化合物中,杂环通过杂环上的碳原子(也被称为碳连接的杂原子)与所述化合物的结构连接。

[0105] 此外,根据本发明的一些化合物可含有碱性氨基团,从而与酸性基团(R^3)-OSO₃H、-OCFHC₂H或-OCF₂CO₂H形成内部两性离子盐(或两性离子),并且这种内部两性离子盐也被涵盖在本发明内。

[0106] 术语“可选取代的”表示“未取代的或取代的”。

[0107] 本文中所使用的术语“外消旋体”是指等量的两种特定对映异构体。

[0108] 本文中所使用的术语“对映异构体”是指两种特定立体异构体之一,其彼此是不可重叠的镜像,但是通过映像彼此相关。

[0109] 本发明的化合物可具有一个或多个不对称碳原子,因此能够以光学异构体的形式以及外消旋混合物或非外消旋混合物的形式存在。根据本发明的化合物可以以单一异构体或者以立体化学异构形式的混合物来用在本发明中。非对映异构体,即不可重叠的立体化学异构体可通过常规方法,诸如色谱法、蒸馏、结晶或升华来分离。光学异构体(对映异构体)可通过光学活性起始材料获得,通过常规方法拆分外消旋混合物获得,例如通过用光学活性酸或碱来处理而形成非对映异构体盐或通过利用手性色谱柱处理来得到。

[0110] 本文中所使用的术语“药学上可接受的”是指这样的化合物、材料、组合物和/或剂型:在合理的医学判断范围内,适用于接触人类和动物的组织,而没有过度毒性、刺激、过敏反应或其它问题或并发症,与合理的利益/风险比相称。

[0111] 如本文中所使用的,术语“药学上可接受的盐”是指所公开的化合物的衍生物,其中,通过形成母体化合物的酸性盐或碱性盐来对该母体化合物进行改性。药学上可接受的盐的实例包括但不限于:碱性残基(诸如胺)的矿物酸盐或有机酸盐;酸性残基(诸如羧酸)的碱性盐或有机盐等。本发明的药学上可接受的盐可由包括碱性部分和酸性部分的母体化合物通过常规化学方法来合成。此外,表述“药学上可接受的盐”是指本发明的化合物的相对无毒的、无机和有机酸或碱加成盐。这些盐可在化合物的最终分离和纯化期间来原位制备。具体地,酸加成盐可通过单独使纯化形式的经纯化的化合物与有机或无机酸反应,并通过分离所形成的盐来制备。酸加成盐的实例为氢溴酸盐、盐酸盐、氢碘酸盐、氨基磺酸盐(sulfamate)、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、硝酸盐、乙酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、草酸盐、戊酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、月桂酸盐、硼酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、甲苯磺酸盐(tosylate)、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、萘酸盐、甲磺酸盐、葡庚糖酸盐(glucoheptanate)、葡糖酸盐、谷氨酸盐、乳糖酸盐、丙二酸盐、水杨酸盐、亚甲基双-b-羟基萘甲酸盐、龙胆酸、羟乙基磺酸盐、二对甲苯甲酰酒石酸盐(di-p-toluoyltartrate)、乙磺酸盐、苯磺酸盐、环己基氨基磺酸盐、季戊基磺酸盐(quinateslaurylsulfonate salts)等。碱加成盐的实例包括与有机碱的铵盐、金属盐,所述铵盐,诸如氨基丁三醇、葡甲胺、吡咯乙醇(epolamine);所述金属盐,诸如钠盐、锂盐、钾盐、钙盐、锌盐或镁盐,所述有机碱诸如二环己基胺盐、N-甲基-D-葡糖胺。合适的盐的列表可参见Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p.1418, P.H. Stahl, C.G. Wermuth, Handbook of Pharmaceutical salts-Properties, Selection and Use, Wiley-VCH, 2002 and S.M. Berge et al. "Pharmaceutical Salts" J. Pharm. Sci., 66: p.1-19 (1977)。

[0112] 根据本发明的化合物还可包括同位素标记的化合物,其中一个或多个原子被自然界中通常发现的原子数相同但原子质量或质量数不同于其原子质量或质量数的原子所替代。适用于上述化合物的同位素的实例包括但不限于 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{19}F 、 ^{18}F 、 ^{15}N 、 ^{13}N 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{17}O 或 ^{18}O 。在一个实施方式中,同位素标记的化合物用于药物和/或底物的组织分布研究中。在另一实施方式中,较重同位素诸如氘(^2H)的替代提供更优的代谢稳定性(例如,增长了体内的半衰期或降低了剂量需求)。同位素标记的化合物通过任何合适的方法或利用在合适的同位素标记的试剂来代替否则会使用的非标记反应物来制备。

[0113] 本发明还涉及一种组合物,优选药物组合物,该组合物包括:如上所限定的式(I)、式(I*)、式(A)、式(A*)、式(B)或式(B*)的至少一种化合物,以及药学上可接受的赋形剂。

[0114] 根据本发明的组合物可进一步包括至少一种或多种抗菌剂,优选地该抗菌剂的至少一种是 β -内酰胺。

[0115] 术语“贝塔-内酰胺”或“ β -内酰胺”是指含有 β -内酰胺单元,即 β -内酰胺基团的抗菌剂。

[0116] 所使用的术语“药学上可接受的载体”或“药学上可接受的赋形剂”用于表示任何的赋形剂、溶剂、分散介质、吸收阻滞剂、稀释剂或佐剂等,诸如防腐剂或抗氧化剂、填充剂、粘合剂、崩解剂、润湿剂、乳化剂、悬浮剂、溶剂、分散介质、包衣剂、抗菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等,其不会在人或动物中导致例如过敏反应的二次反应。典型地,赋形剂的非限制性实例包括:甘露醇、乳糖、硬脂酸镁、糖类钠盐(sodium saccharide)、滑石、纤维素、交联羧甲基纤维素钠、葡萄糖、明胶、淀粉、乳糖、磷酸二钙、蔗糖、高岭土、碳酸镁、润湿剂、乳化剂、增溶剂、无菌水、盐水、pH缓冲剂、非离子表面活性剂、润滑剂、稳定剂、粘合剂和食用油(诸如花生油、芝麻油)等。此外,可包括本领域常规使用的各种赋形剂。药学上可接受的载体或赋形剂是本领域技术人员所熟知的,并且包括在Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company, Easton, USA, 1985)、Merck Index (Merck & Company, Rahway, N.J.)、Gilman等人(Eds. The pharmacological basis of therapeutics, 8th Ed., pergamon press., 1990)中所公开的那些。除了与根据本发明的活性成分不相容的常规介质或添加剂外,其在治疗组合物中的用途是可预期的。

[0117] 如本文中所使用的,表述“抗菌剂”是指能够抑制、降低或阻止细菌生长,抑制或降低细菌在对象中产生感染的能力,或者抑制或降低细菌在环境中繁殖或保持感染的能力,或者降低细菌的感染性或毒力的任何物质、化合物或它们的组合。

[0118] 抗菌剂选自以下家族中一种或它们的混合物:氨基糖苷类、 β -内酰胺类、甘氨酸环素类(glycylcyclines)、四环素类、喹诺酮类、氟喹诺酮类、糖肽类、脂肽类、大环内酯类、酮内酯类、林可酰胺类、链霉素类(streptogramins)、噁唑烷酮类和多粘菌素类。

[0119] 优选地,额外的抗菌剂选自 β -内酰胺家族,并且更优选地选自青霉素、头孢菌素、青霉烯类、碳青霉烯类和单菌霉素中的一种或它们的混合物。

[0120] 在青霉素中,抗菌剂优选选自阿莫西林、氨苄西林、阿洛西林、美洛西林(mezocillin)、阿帕西林、海他西林、巴卡西林、羧苄西林(carbenicillin)、磺苄西林、替莫西林、替卡西林、哌拉西林、美西林、匹美西林、甲氧西林、环己西林(ciclacillin)、塔帕西林(talampacillin)、阿朴匹林、苯唑西林、氯唑西林、双氯西林、氟氯西林、萘夫西林和匹氨西林所组成的组中的一种或它们的混合物。

[0121] 在头孢菌素中,抗菌剂优选地选自头孢曲秦(ceftriaxone)、头孢唑啉、头孢西丁、头孢氨苄、头孢拉定、头孢唑肟、头孢乙腈、头孢拉宗、头孢丙烯、头孢吡普、头孢托罗、头孢托罗酯、头孢洛林、头孢洛林酯(ceftaroline fosaminy)、头孢洛宁、头孢米诺、头孢雷特、头孢替坦、头孢布烯、头孢卡品酯(cefcapene pivoxil)、头孢托仑酯(cefditoren pivoxil)、头孢达肟、头孢沙定、头孢洛扎和S-649266(ceftolozane and S-649266)、头孢噻吩、头孢噻定、头孢克洛、头孢羟氨苄、头孢羟唑、头孢唑啉、头孢氨苄、头孢拉定、头孢唑肟、头孢乙腈、头孢替安、头孢噻肟、头孢磺定、头孢哌酮、头孢甲肟、头孢美唑、头孢来星、头孢尼西、头孢地嗪、头孢匹罗、头孢他啶、头孢曲松、头孢匹胺、头孢拉宗、头孢唑兰、头孢吡肟、头孢噻利、头孢瑞喃、头孢唑喃、头孢咪唑、头孢克定(cefclidine)、头孢克肟、头孢布烯、头孢地尼、头孢泊肟乙酰氧乙酯(cefprozime axetil)、头孢泊肟酯(cefprozime proxetil)、头孢特仑酯(ceftriaxone pivoxil)、头孢他美酯(cefetamet pivoxil)、头孢卡品酯(cefcapene pivoxil)、头孢托仑酯(cefditoren pivoxil)、头孢呋辛、头孢呋辛酯(cefuroxime axetil)氯碳头孢和拉氧头孢所组成的组中的一种或它们的混合物。

[0122] 在碳青霉烯类中,抗菌剂优选选自亚胺培南、多利培南、美罗培南、比阿培南、厄他培南和帕尼培南所组成的组中一种或它们的混合物。

[0123] 在单霉素类中,抗菌剂优选选自氨基糖苷类、替吉莫南、卡芦莫南、BAL30072和诺卡霉素A所组成的组中的一种或它们的混合物。

[0124] 优选地,本发明涉及一种药物组合物,所述药物组合物包括:

[0125] 式(I)、式(I*)、式(A)、式(A*)、式(B)和式(B*)的单一化合物;

[0126] 式(I)、式(I*)、式(A)、式(A*)、式(B)和式(B*)的化合物以及一种或多种抗菌化合物;

[0127] 式(I)、式(I*)、式(A)、式(A*)、式(B)和式(B*)的化合物以及一种或多种β-内酰胺化合物;

[0128] 式(I)、式(I*)、式(A)、式(A*)、式(B)和式(B*)的化合物、一种或多种抗菌化合物以及一种或种β-内酰胺化合物。

[0129] 本发明还涉及一种组合物,所述组合物包括根据本发明的式(I)、式(I*)、式(A)、式(A*)、式(B)和式(B*)的至少一种化合物以及头孢他啶。

[0130] 本发明还涉及一种套件,所述套件包括:

[0131] 根据本发明的药物组合物;以及

[0132] 包括一种或多种抗菌剂的至少一种其它组合物,优选地,这些抗菌剂中的至少一种为β-内酰胺。

[0133] 本发明还涉及一种套件,所述套件包括:

[0134] 药物组合物,所述药物组合物包括根据本发明的式(I)、式(I*)、式(A)、式(A*)、式(B)、式(B*)、式(A1*)、式(A2*)、式(B1*)和式(B2*)的至少一种化合物;以及

[0135] 包括头孢他啶的药物组合物。

[0136] 这两种组合物可通过一种具体的药学上可接受的载体来分别制备,并且可尤其即用即混。

[0137] 本发明还涉及根据本发明的式(I)、式(I*)、式(A)、式(A*)、式(B)或式(B*)的化合物用作药物。

[0138] 本发明还涉及根据本发明的式(I)、式(I*)、式(A)、式(A*)、式(B)或式(B*)的化合物或根据本发明的组合物在制备药物中的应用。

[0139] 本发明还提供了式(I)、式(I*)、式(A)、式(A*)、式(B)或式(B*)的化合物在控制细菌中的应用。根据本发明的化合物通常与药学上可接受的赋形剂组合使用。

[0140] 本发明还提供了根据本发明的式(I)、式(I*)、式(A)、式(A*)、式(B)或式(B*)的化合物用作抗菌剂。

[0141] 本发明还提供了根据本发明的式(I)、式(I*)、式(A)、式(A*)、式(B)或式(B*)的化合物或根据本发明的组合物在用于制备抗菌剂药物中的应用。

[0142] 本发明还涉及根据本发明的式(I)、式(I*)、式(A)、式(A*)、式(B)或式(B*)的化合物或根据本发明的组合物在用于制备 β -内酰胺酶的抑制剂药物中的应用。

[0143] 本发明还涉及根据本发明的式(I)、式(I*)、式(A)、式(A*)、式(B)或式(B*)的化合物或根据本发明的组合物在用于制备抗菌剂和 β -内酰胺酶的抑制剂药物中的应用。

[0144] 本发明还涉及式(I)、式(I*)、式(A)、式(A*)、式(B)或式(B*)的化合物或根据本发明的组合物或根据本发明的套件用于治疗或预防细菌感染。

[0145] 本发明还涉及式(I)、式(I*)、式(A)、式(A*)、式(B)或式(B*)的化合物或根据本发明的组合物在用于制备治疗或预防细菌感染的药物中的应用。

[0146] 如本文中所使用的术语“预防(prevention)”、“预防(prevent)”和“预防(preventing)”用于表示施用根据本发明的化合物或组合物以预防细菌引起的感染或预防相关感染和/或疾病的发生。术语“预防(prevention)”、“预防(prevent)”和“预防(preventing)”还涵盖通过对易被细菌感染的患者或有被细菌感染风险的患者给药,根据本发明的化合物或组合物的施用来预防至少一种细菌感染。

[0147] 如本文中所使用的术语“治疗(treatment)”、“治疗(treat)”和“治疗(treating)”用于具体表示将包括根据本发明的化合物或组合物的治疗物给药至已患有感染的患者。如本文中所使用的术语“治疗(treatment)”、“治疗(treat)”和“治疗(treating)”还涉及将根据本发明的化合物或组合物,可选地与一种或多种抗菌剂一起施用以:

[0148] 减轻或缓解细菌感染或与细菌感染相关的一种或多种症状;或者

[0149] 减缓细菌感染或与细菌感染相关的一种或多种症状的发展;或者

[0150] 减轻细菌感染的严重性或与细菌感染相关的一种或多种症状的严重性;或者

[0151] 抑制细菌感染的临床表现;或者

[0152] 抑制细菌感染的不良症状的表现。

[0153] 如本文中所使用的表述“感染”或“细菌感染”包括在对象中或对象上存在细菌,其中如果抑制了该细菌的生长,将会对该对象有益。因此,术语“感染”或“细菌感染”除了涉及细菌的存在之外,还涉及不期望的正常菌群。术语“感染”包括由细菌所引用的感染。这种细菌感染的实例为尿路感染(UTI)、肾感染(肾盂肾炎)、妇科和产科感染、呼吸道感染(RTI)、慢性支气管炎急性发作(AECB)、社区获得性肺炎(CAP)、医院获得性肺炎(HAP)、呼吸机相关性肺炎(VAP)、腹内肺炎(IAI)、急性中耳炎、急性鼻窦炎、败血症、导管相关性败血症、软性下疳(chancroid)、衣原体、皮肤感染、菌血症。

[0154] 如本文中所使用的术语“生长”是指一种或多种微生物的生长,并且包括微生物(诸如细菌)的繁殖或种群扩展。该术语还包括维持微生物持续的代谢过程,包括保持微生

物存活的过程。

[0155] 细菌选自革兰氏阳性细菌或革兰氏阴性细菌,优选革兰氏阴性细菌。

[0156] 细菌还可选自产生“贝塔-内酰胺酶”或“ β -内酰胺酶”的细菌。这些细菌是技术人员所熟知的。

[0157] 如本文中所使用的术语“beta-内酰胺酶”或“ β -内酰胺酶”是指能够断开 β -内酰胺环的任何酶或蛋白或任何其它物质。术语“贝塔-内酰胺酶”或“ β -内酰胺酶”包括由细菌产生的、且具有使化合物(诸如抗菌剂)中存在的 β -内酰胺部分地或完全地水解的能力的酶。

[0158] 在革兰氏阳性细菌中,根据本发明的细菌优选选自葡萄球菌(*Staphylococcus*)、链球菌(*Streptococcus*)、葡萄球菌属(*Staphylococcus species*) (包括金黄色葡萄糖菌 *Staphylococcus aureus*, 表皮葡萄球菌 *Staphylococcus epidermidis*)、链球菌属(*Streptococcus species*) (包括肺炎链球菌 *Streptococcus pneumonia*, 无乳链球菌 *Streptococcus agalactiae*)、肠球菌属(*Enterococcus species*) (包括粪肠球菌 *Enterococcus faecalis* 和屎肠球菌 *Enterococcus faecium*)。

[0159] 在革兰氏阴性细菌中,根据本发明的细菌优选选自不动杆菌属(*Acinetobacter species*) (包括鲍氏不动杆菌 *Acinetobacter baumannii*)、柠檬酸杆菌属(*Citrobacter species*)、埃希氏菌属(*Escherichia species*) (包括大肠杆菌 *Escherichia coli*)、流行性嗜血杆菌(*Haemophilus influenza*)、摩根氏菌(*Morganella morganii*)、克雷伯杆菌(*Klebsiella species*) (包括肺炎克雷伯杆菌 *Klebsiella pneumonia*)、肠杆菌属(*Enterobacter species*) (包括阴沟肠杆菌 *Enterobacter cloacae*)、淋病奈瑟氏球菌(*Neisseria gonorrhoeae*)、伯克霍尔德氏菌属(*Burkholderia species*) (包括伯克霍尔德菌 *Burkholderia cepacia*)、变形杆菌属(*Proteus species*) (包括奇异变形杆菌 *Proteus mirabilis*)、沙雷氏菌属(*Serratia species*) (包括粘质沙雷氏菌 *Serratia marcescens*)、铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)。

[0160] 因此,本发明优选涉及式(I)、式(I*)、式(A)、式(A*)、式(B)和式(B*)的化合物或根据本发明的组合物或根据本发明的套件用于治疗或预防细菌感染,尤其是由产生一种或多种 β -内酰胺酶的细菌所导致的细菌感染。优选地,细菌选自革兰氏阳性细菌或革兰氏阴性细菌,优选革兰氏阴性细菌。

[0161] 本发明还涉及式(I)、式(I*)、式(A)、式(A*)、式(B)或式(B*)的化合物或根据本发明的组合物在制备用于治疗或预防细菌感染,尤其是由产生一种或多种 β -内酰胺酶的细菌所导致的细菌感染的药物中的应用。优选地,细菌选自革兰氏阳性细菌或革兰氏阴性细菌,优选革兰氏阴性细菌。

[0162] 本发明还涉及如上所限定的套件用于同时、间隔或依次地对有需要的患者给药以治疗或预防细菌感染,尤其是由产生一种或多种 β -内酰胺酶的细菌所导致的细菌感染。优选地,细菌选自革兰氏阳性细菌或革兰氏阴性细菌,优选革兰氏阴性细菌。

[0163] 本发明还涉及式(I)、式(I*)、式(A)、式(A*)、式(B)或式(B*)的化合物与一种或多种额外的抗菌剂(优选地,额外抗菌剂中的至少一种为 β -内酰胺)组合使用以治疗或预防细菌感染,优选治疗或预防由产生一种或多种 β -内酰胺酶的细菌所导致的细菌感染。优选地,细菌选自革兰氏阳性细菌或革兰氏阴性细菌,优选革兰氏阴性细菌。其中,式(I)、式(I*)、式(A)、式(A*)、式(B)或式(B*)的化合物与额外的抗菌剂同时、间隔或依次施用。

[0164] 本发明还涉及式(I)、式(I*)、式(A)、式(A*)、式(B)或式(B*)的化合物或根据本发明的组合物或根据本发明的套件在预防或治疗细菌感染,优选治疗或预防由产生一种或多种β-内酰胺酶的细菌所导致的细菌感染中的应用。优选地,细菌选自革兰氏阳性细菌或革兰氏阴性细菌,优选革兰氏阴性细菌。

[0165] 本发明还涉及一种用于治疗或预防细菌感染,优选治疗或预防由产生一种或多种β-内酰胺酶的细菌所导致的细菌感染的方法,所述方法包括将治疗有效量的式(I)、式(I*)、式(A)、式(A*)、式(B)或式(B*)的化合物、根据本发明的组合物或根据本发明的套件对有需要的患者给药。优选地,细菌选自革兰氏阳性细菌或革兰氏阴性细菌,优选革兰氏阴性细菌。

[0166] 术语“患者”是指处于被细菌感染风险的人或动物,或者被细菌感染的人和动物,优选细菌为革兰氏阳性细菌和/或革兰氏阴性细菌。如本文中所使用的,术语“患者”是指患有或者潜在患有本文所公开的一种或多种感染或症状的温血动物,诸如哺乳动物,优选人类或人类小孩。本领域技术人员在其能力和知识范围内,完全能够确定需要进行本文所述疾病的治疗那些对象及症状。本领域的兽医或医师通过使用临床测试、身体检查、药物史/家族史、生物和诊断测试能够容易地确定那些需要这种治疗的对象。

[0167] 如本文中所使用的表述“治疗有效量”或“药学上的有效量”是指当对有需要的患者给药时,根据本发明的化合物的量足以有效地治疗疾病状态、症状或失调,从而化合物具有有效性。这种量将足以引起组织系统或者患者的生物学响应或药物响应,这是研究者或临床医师所追求的。称之为“治疗有效量”的根据本发明的化合物的量可变化,尤其取决于化合物自身及其生物学活性、用于施用的组合物、施用的时间、施用的途径、化合物的排泄率、治疗的持续时间、待治疗的疾病状态或失调的类型及其严重性、与根据本发明的化合物组合使用或一同使用的药物、以及患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食。本领域的普通技术人员可通过其自身知识和本公开来确定该“治疗有效量”。优选地,根据本发明的化合物以每天0.1g至30g的量来施用。

[0168] 根据本发明的化合物可提供在水性生理缓冲溶液中以进行肠胃外给药。

[0169] 根据本发明的化合物还能够以单位剂量的形式施用,其中,表述“单位剂量”是指这样的单一剂量:其能够给药至患者,且能够容易处理和包装,保持作为包括活性化合物本身或药学上可接受的组合物的物理且化学稳定的单位剂量,如下所述。通过与一种或多种药学上可接受的赋形剂混合,本文中所提出的化合物可配制成药物组合物。这种单位剂量的组合物可制备用于口服给药,尤其是以片剂、简单胶囊或软凝胶胶囊的形式;或者用于鼻内施用,尤其是以粉末、滴鼻剂或气雾剂的形式;或者用于皮肤使用,例如局部用软膏、乳膏、乳液、凝胶或喷雾剂,或经由透皮贴剂。

[0170] 该组合物可方便地以单位剂型来施用,并且可通过制药领域中熟知的任何方法来制备,例如Remington:The Science and Practice of Pharmacy,20th ed.;Gennaro,A.R., Ed.;Lippincott Williams&Wilkins:Philadelphia,PA,2000中所述的那些方法。

[0171] 优选的制剂包括药物组合物,其中,本发明的化合物配制用于口服给药或肠胃外给药。

[0172] 对于口服给药,片剂、丸剂、粉剂、胶囊、锭剂等可含有一种多种以下成分或相似性质的化合物:粘合剂,诸如微晶纤维素或黄芪胶;稀释剂,诸如淀粉或乳糖;崩解剂,诸如淀

粉和纤维素衍生物;润滑剂,诸如硬脂酸镁;助滑剂,诸如胶体二氧化硅;甜味剂,诸如蔗糖或糖精;或者调味剂,诸如薄荷或水杨酸甲酯。胶囊可为淀粉胶囊以及通常由可选地共混有增塑剂的明胶共混物制成的硬胶囊或软胶囊的形式。此外,单位剂型可包括改性该单位剂型的物理形式的各种其他材料,例如,糖、虫胶或肠溶剂的包衣。其他口服剂型糖浆或酞剂可含有甜味剂、防腐剂、染料、着色剂和调味剂。此外,活性化合物可掺入至速释、改性释放或缓释的制剂和配方中,并且其中,缓释制剂优选为双峰的。优选的片剂含有乳糖、玉米淀粉、硅酸镁、交联羧甲基纤维素钠、聚维酮、硬脂酸镁或滑石以及它们的任意组合。

[0173] 用于肠胃外施用的液体制剂包括无菌水性溶液或非水性溶液,悬浮液和乳液。液体组合物还可包括粘合剂、缓冲剂、防腐剂、螯合剂、甜味剂、调味剂和着色剂等。非水性溶剂包括醇、丙二醇、聚乙二醇、植物油(诸如橄榄油)以及有机酯(诸如油酸乙酯)。水性载剂包括醇和水的混合物、缓冲介质和盐水。具体地,生物相容的、生物可降解的丙交酯聚合物、丙交酯/乙交酯共聚物或聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物可用作控制活性化合物释放的赋形剂。静脉注射的载剂可包括流体和营养补充剂、电解质补充剂(诸如基于林格氏葡萄糖的那些)等。用于这些活性化合物的其它潜在有用的胃肠外递送体系包括乙烯-乙酸乙烯酯共聚物颗粒、渗透泵、可植入的输注系统和脂质体。

[0174] 替代的给药模式包括用于吸入的制剂,其包括干粉、气雾剂或滴剂等制剂。它们可为:含有例如聚氧乙烯-9-月桂基醚、甘胆酸和脱氧胆酸的水性溶液,或者用于以鼻滴剂形式使用的油性溶液,或者用于鼻内使用的凝胶形式。用于口腔给药的制剂包括例如含片或锭剂,并且还可包括调味基质(诸如蔗糖或阿拉伯树胶)以及其它的赋形剂(诸如甘胆酸盐)。适用于直肠给药的制剂优选具有固体基载体的单体剂量栓剂形式,并且可包括水杨酸盐。用于局部施用至皮肤的制剂优选地采用软膏、霜剂、洗液、糊剂、凝胶、喷雾剂、气雾剂或油的形式。可使用的载体包括凡士林、羊毛脂、聚乙二醇、醇或它们的组合。适用于经皮给药的制剂可以以离散的贴剂存在,并且可为溶解和/或分散在聚合物或粘合剂的亲脂性乳液或缓冲的水性溶液。

[0175] 本发明还涉及制备如上所限的式(I)、式(I*)、式(A)、式(A*)、式(B)和式(B*)的化合物的方法。

[0176] 化合物的制备和生物学活性:本文中使用的缩写词或符号包括:

- | | | |
|--------|-----------|-----------------------|
| [0177] | ACHN: | 1,1'-偶氮(环己甲腈) |
| [0178] | ACN: | 乙腈 |
| [0179] | AcOH: | 乙酸 |
| [0180] | Bn: | 苄基 |
| [0181] | Boc: | 叔丁氧羰基 |
| [0182] | Boc2O: | 叔丁氧羰基酐 |
| [0183] | BocON: | [2-(叔丁氧羰基氧亚氨基)-2-苯乙腈] |
| [0184] | Bromodan: | 1,3-二溴-5,5-二甲基己内酰胺 |
| [0185] | Bs: | 宽的单峰 |
| [0186] | 伯吉斯试剂: | N-(三乙基铵磺酰基)氨基甲酸甲酯 |
| [0187] | CFU: | 菌落形成单位 |
| [0188] | CLSI: | 临床实验室标准研究所 |

[0189]	d:	二重峰
[0190]	DBU:	1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯
[0191]	DCM:	二氯甲烷
[0192]	dd:	双二重峰
[0193]	ddd:	双二倍二重峰
[0194]	dq:	双四重峰
[0195]	dt:	双三重峰
[0196]	DTA:	偶氮二甲酸二叔丁酯
[0197]	DEAD:	偶氮二甲酸二乙酯
[0198]	DIAD:	偶氮二甲酸二异丙酯
[0199]	DIPEA:	二异丙基乙胺
[0200]	DMF:	N,N-二甲基甲酰胺
[0201]	DMAP:	4-二甲基氨基吡啶
[0202]	DMSO:	二甲亚砜
[0203]	EDCI:	1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基) 碳二亚胺
[0204]	EtOAc:	乙酸乙酯
[0205]	Et ₂ O:	乙醚
[0206]	h:	小时
[0207]	HATU:	1-[双(二甲氨基) 亚甲基]-1H-1,2,3-三唑[4,5-b]吡啶3-氧化物 六氟磷酸盐
[0208]	HOBt:	N-羟基苯并三唑
[0209]	IC ₅₀ :	产生50%抑制的抑制剂浓度
[0210]	iPrOH:	异丙醇
[0211]	KOAc:	乙酸钾
[0212]	m:	多峰(massif)
[0213]	min:	分钟
[0214]	MeOH:	甲醇
[0215]	MeONa:	甲醇钠
[0216]	MIC:	最低抑制浓度
[0217]	MS:	质谱
[0218]	MsCl:	甲磺酰氯
[0219]	MTBE:	甲基叔丁基醚
[0220]	NBS:	N-溴代丁二酰亚胺
[0221]	Ni(COD) ₂ :	双(1,5-环辛二烯) 镍(0)
[0222]	NMR:	核磁共振谱
[0223]	Ns:	对硝基苯磺酰基(nosyl), 硝基苯磺酰氯
[0224]	Pd(dppf)Cl ₂ :	[1,1'-双(二苯基膦) 二茂铁] 二氯化钯
[0225]	Pd(PPh ₃) ₄ :	四(三苯基膦) 钯(0)
[0226]	PEPPSI:	[1,3-双(2,6-二异丙基苯基) 咪唑-2-基亚基] (3-氯吡啶基) 二氯化钯(II)

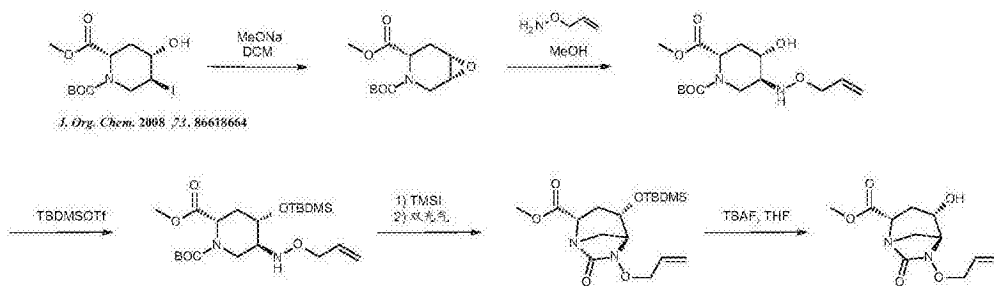
[0227]	PG:	保护基
[0228]	PMe ₃ :	三甲基磷
[0229]	PPh ₃ :	三苯基磷
[0230]	Ppm:	百万分之几
[0231]	Q:	四重峰
[0232]	Qd:	双四重峰
[0233]	Rt:	室温
[0234]	s:	单峰
[0235]	SEM:	2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基缩醛
[0236]	t:	三重峰
[0237]	TBAF:	四丁基氟化铵
[0238]	TBDMS:	叔丁基二甲基甲硅烷基
[0239]	TBDMSOTf:	叔丁基二甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯
[0240]	TBS:	叔丁基甲硅烷
[0241]	TEA:	三甲胺
[0242]	Tf:	三氟甲磺酰基
[0243]	TEMPO:	2,2,6,6-四甲基-1-哌啶氧自由基2,2,6,6-四甲基哌啶1-氧基
[0244]	TFA:	三氟乙酸
[0245]	THF:	四氢呋喃
[0246]	THP:	四氢吡喃缩醛
[0247]	TLC:	薄层色谱法
[0248]	TMSI:	三甲基碘硅烷
[0249]	Tr:	三苯甲基

[0250] 根据R¹,能够通过下式反应图示1至反应图示10来制备根据本发明的化合物的式(I)、式(I*)、式(A)、式(A*)、式(B)或式(B*)的化合物。

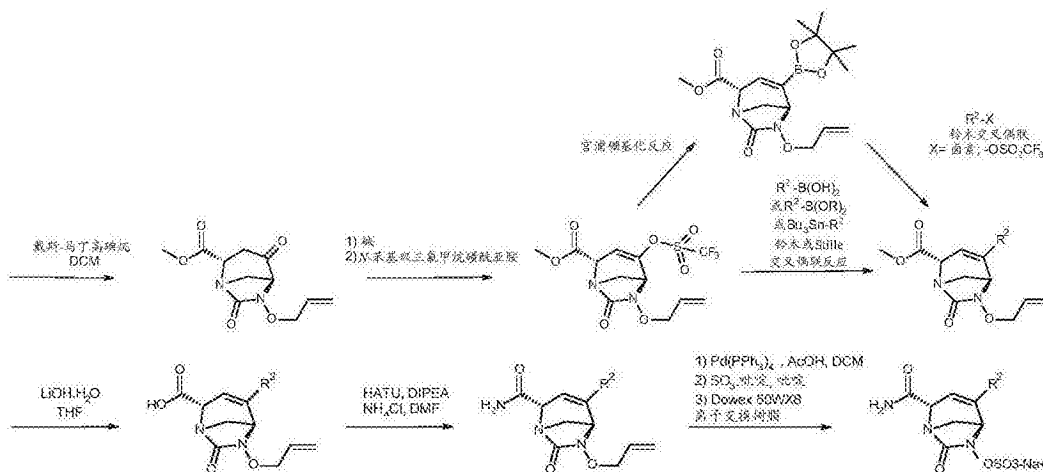
[0251] 应当理解的是,图示1至图示9的方法可适用于制备根据本发明的其它化合物。从图示1至图示11的方法可推导出根据本发明的化合物的其它制备方法。

具体实施方式

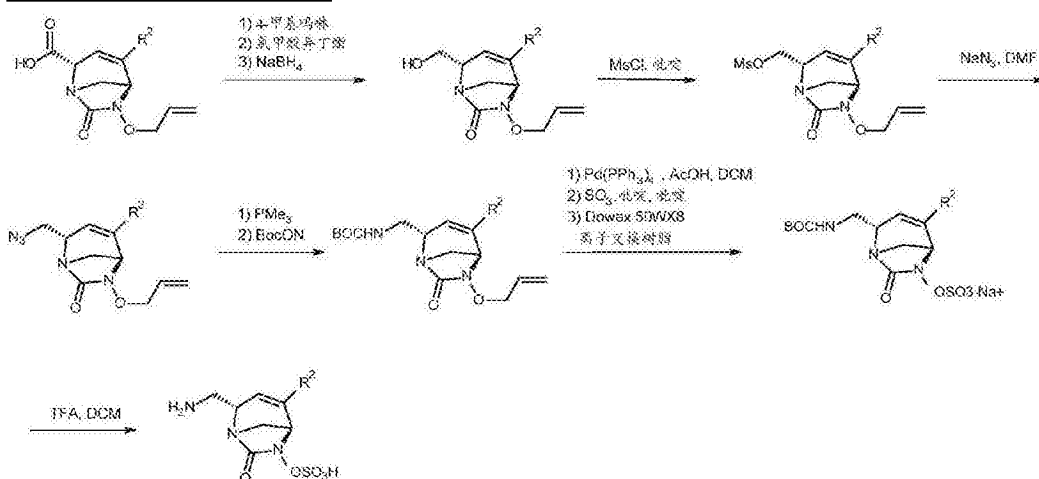
[0252] 图示1-其中,R1=-CONH₂



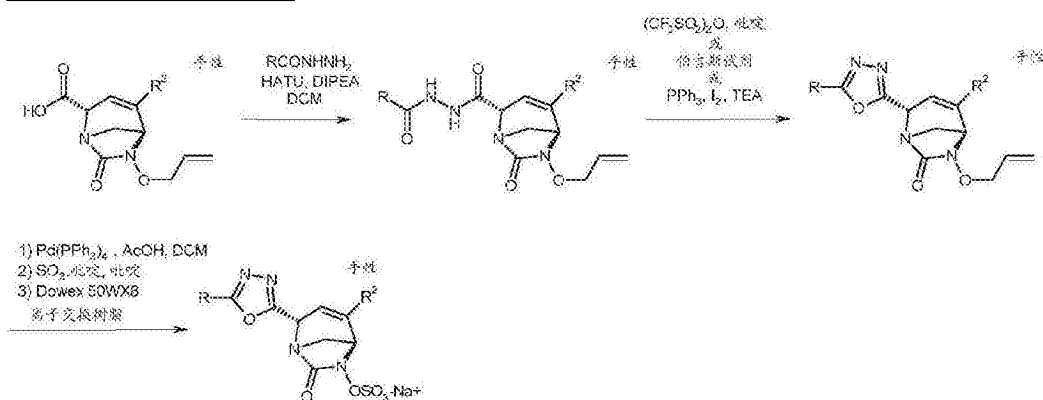
[0253]



[0254]

[0255] 图示2-其中 $R^1 = -\text{CH}_2\text{NH}_2$ 

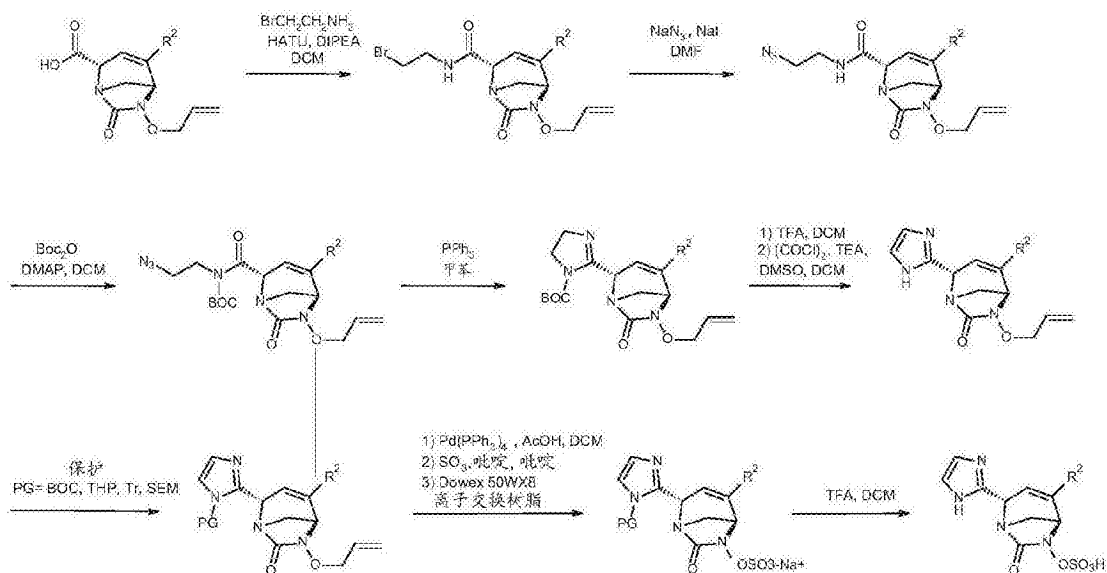
[0256]

[0257] 图示3-其中 $R^1 = \text{杂环}$ 

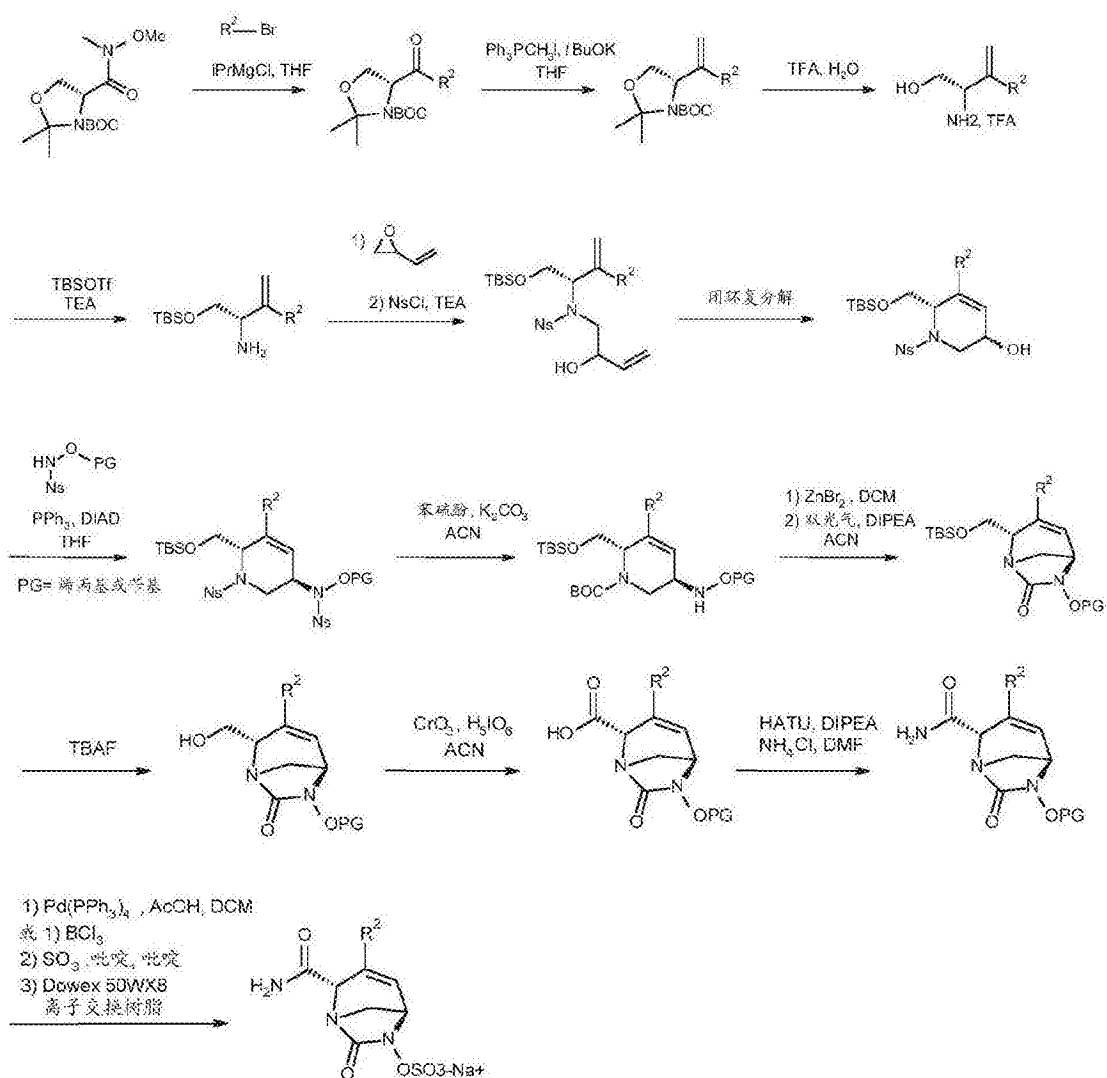
[0258]

[0259] 图示4-其中 $R^1 = \text{杂环}$

[0260]



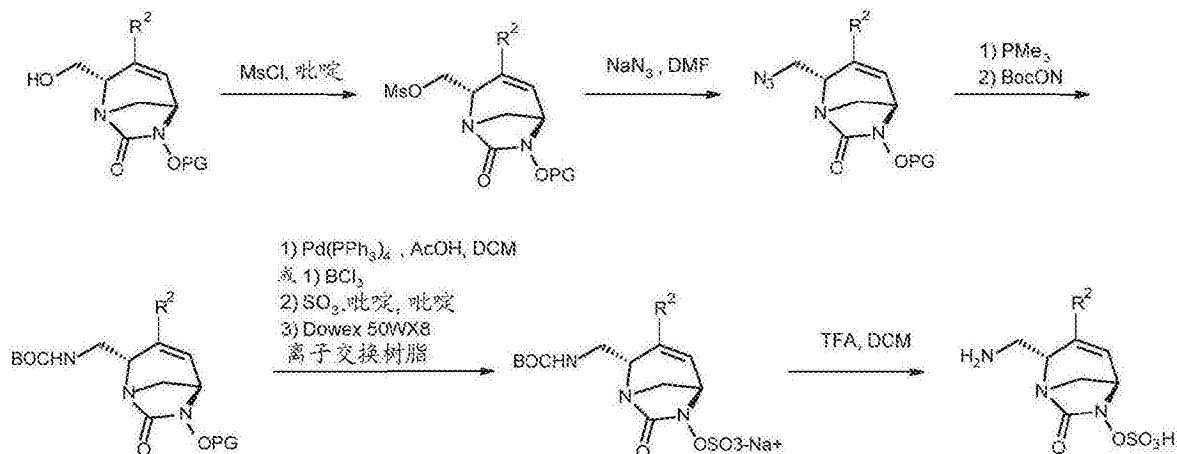
[0261]

图示5-其中 $\text{R}^1 = -\text{CONH}_2$ 

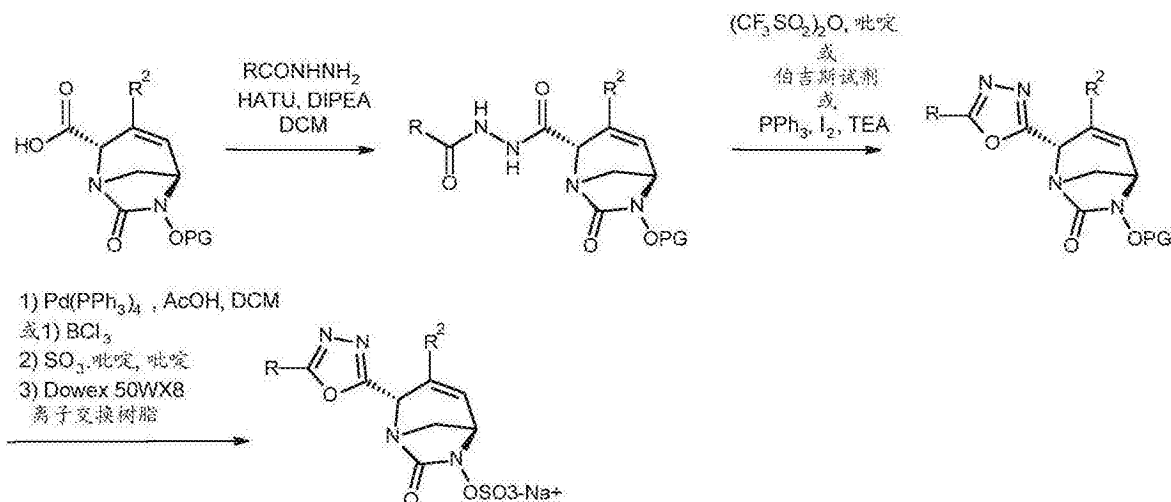
[0263]

图示6-其中 $\text{R}^1 = -\text{CH}_2\text{NH}_2$

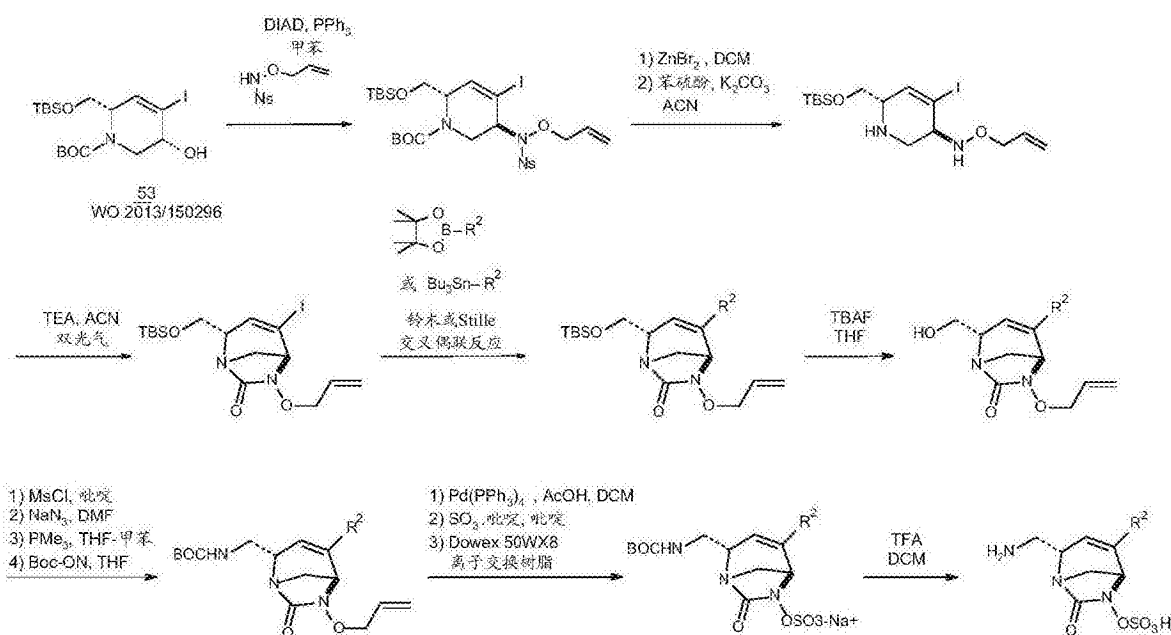
[0264]

[0265] 图示7-其中 R^1 = 杂环

[0266]

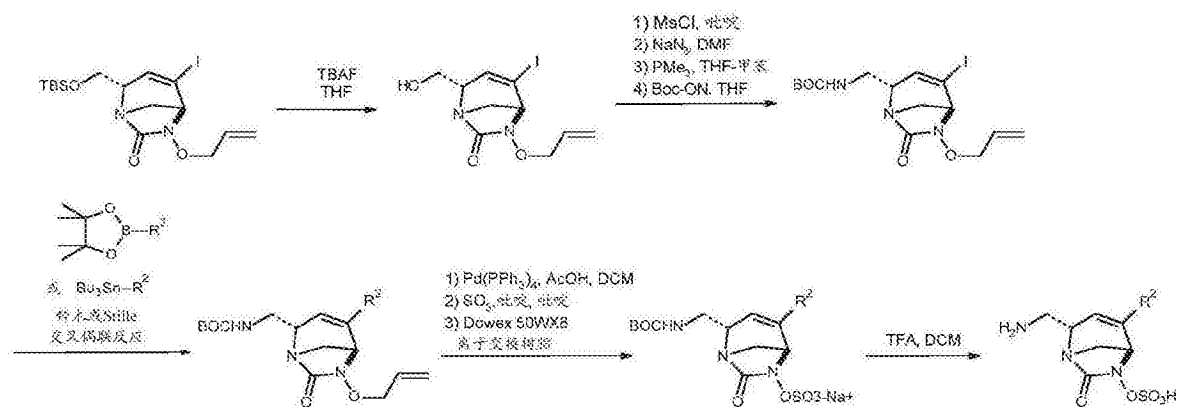
[0267] 图示8a-其中 R^1 = $-\text{CH}_2\text{NH}_2$

[0268]

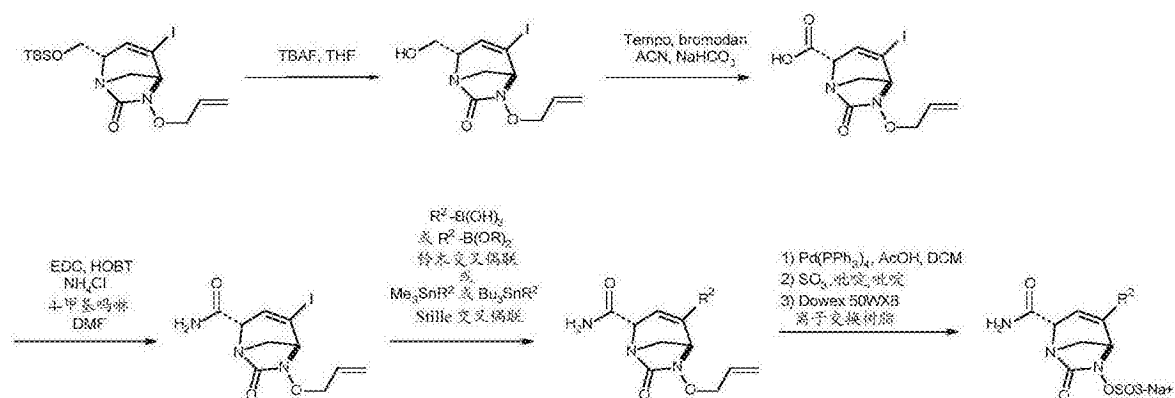


[0269] 图示8b-其中R1 = -CH₂NH₂

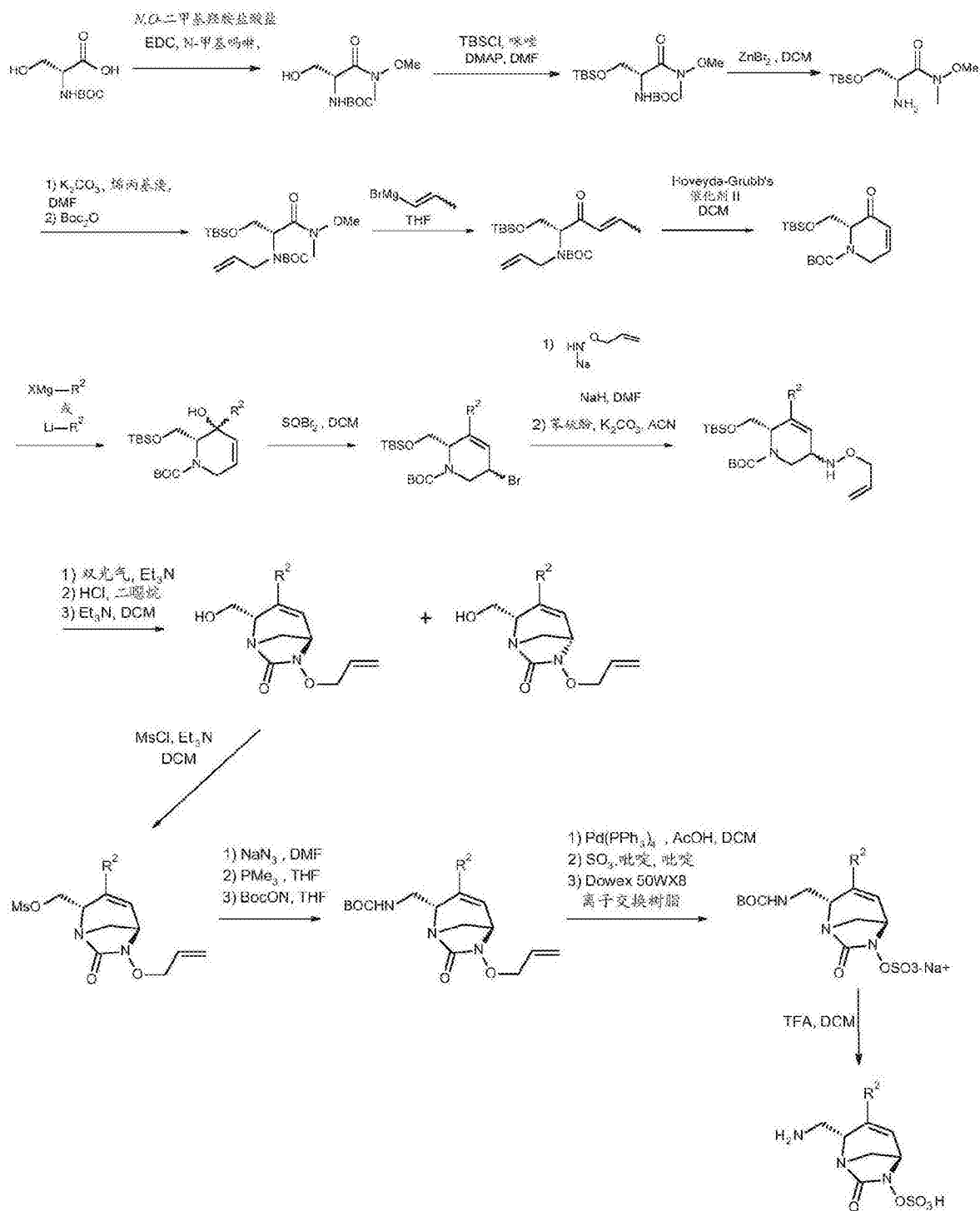
[0270]

[0271] 图示9-其中R1 = -CONH₂

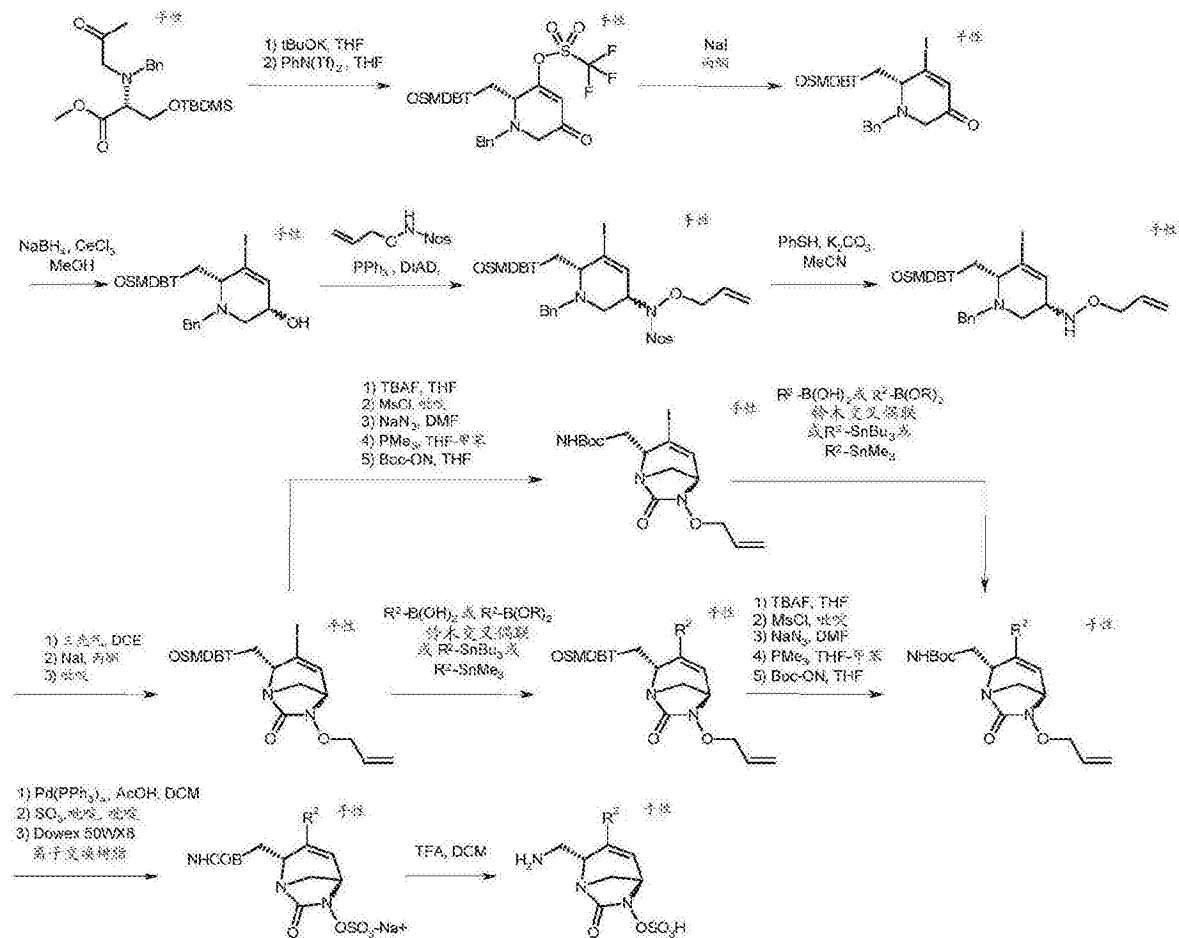
[0272]

[0273] 图示10a-其中R1 = -CH₂NH₂

[0274]

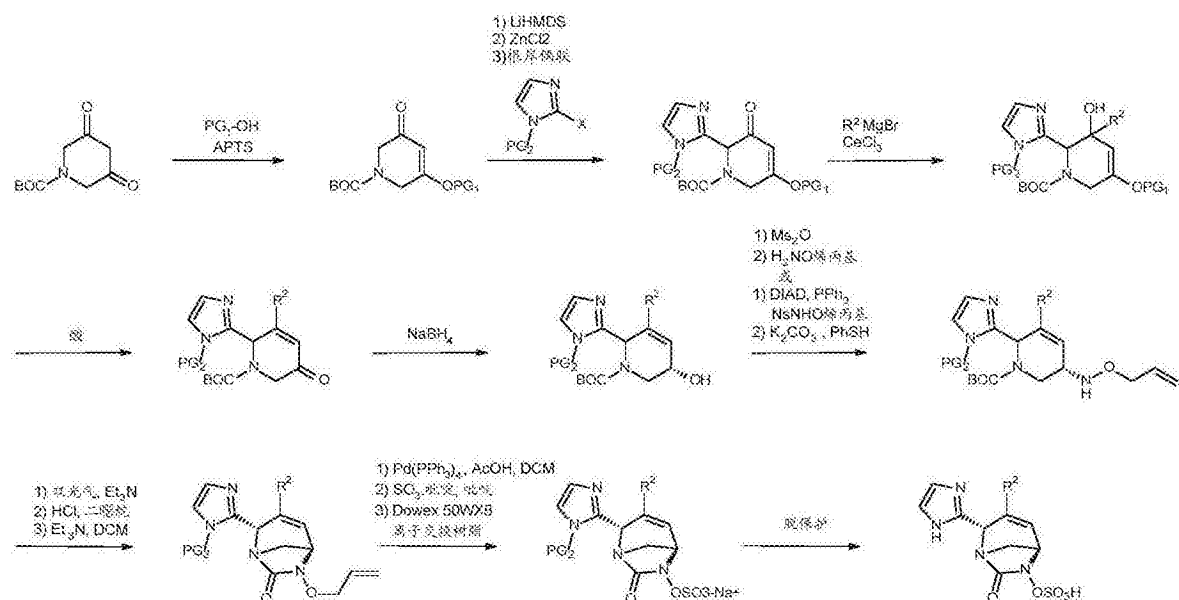
[0275] 图示10b-其中R1 = -CH₂NH₂

[0276]



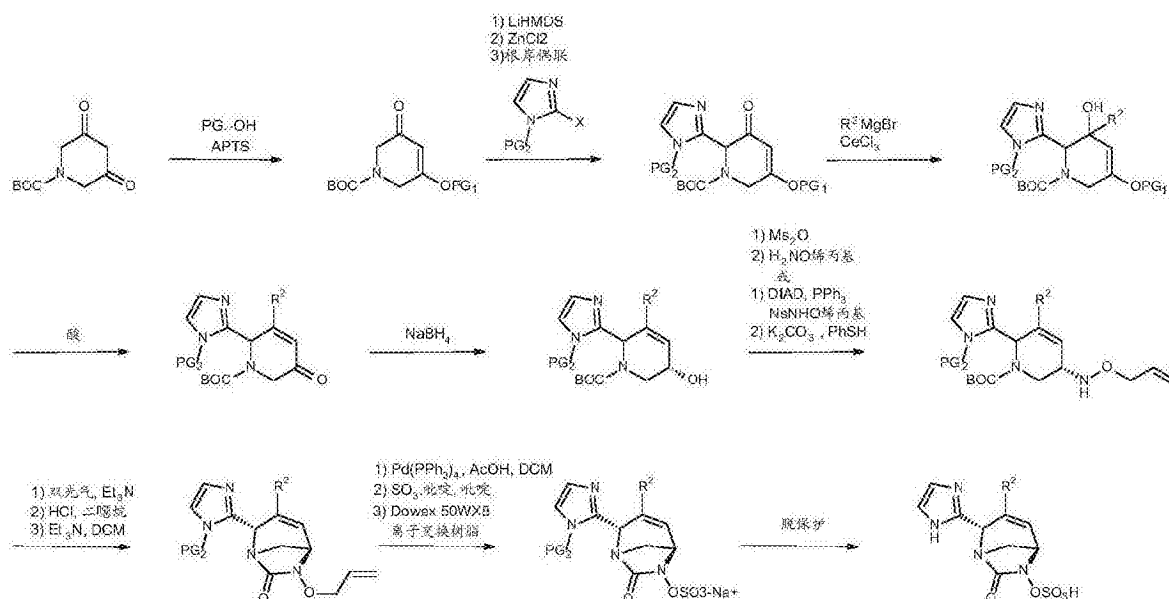
[0277] 图示11a-其中R1=杂环

[0278]



[0279] 图示11b-其中R1=杂环

[0280]



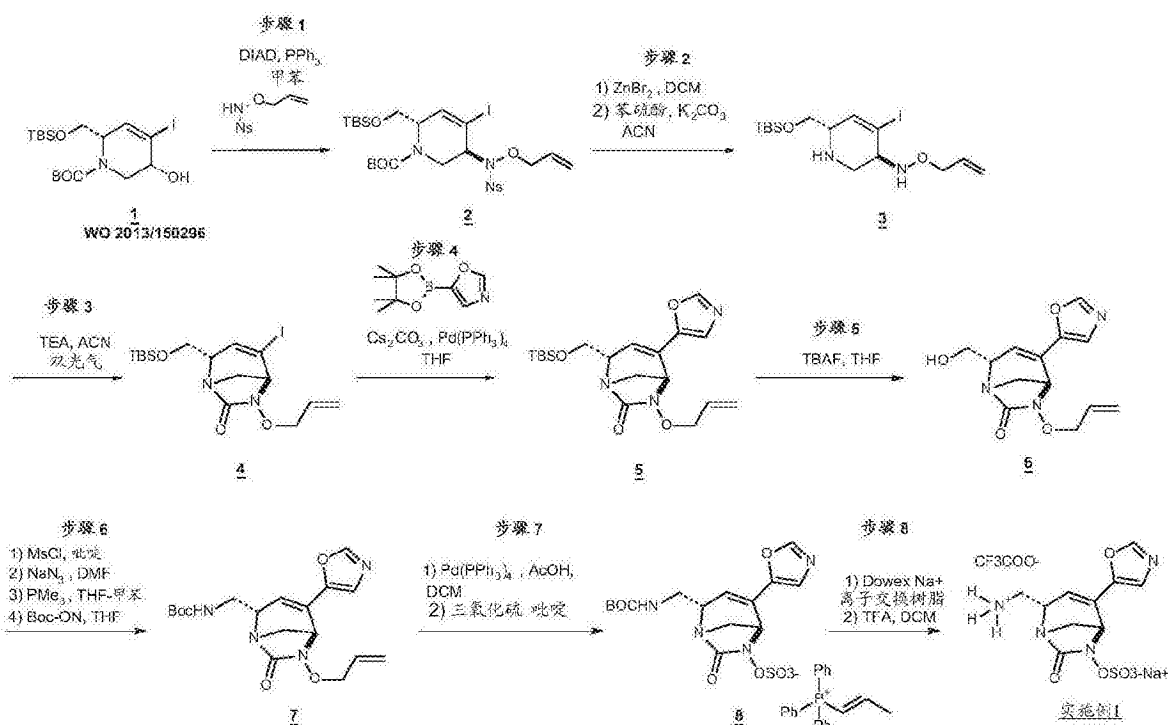
[0281] 实施例

[0282] 所提供的下列实施例用于说明本发明的目的,而并不应解释为对本发明的范围的限制。

[0283] 第一部分表示化合物(中间体和最终化合物)的制备,第二部分描述对根据本发明的化合物的抗菌活性的评价。

[0284] 实施例1:2,2,2-三氟乙酸盐[反式-2-(铵基甲基)-4-噁唑-5-基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠的合成

[0285]



[0286] 步骤1: 中间体反式-3-[烯丙氧基(2-硝基苯基)磺酰基-氨基]-6-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-4-碘-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁基酯(2)的制备

[0287] 在室温下,将三苯基膦(8.08g,30.80mmol)、N-(烯丙基氧)-2-硝基苯磺酰胺(6.63g,25.67mmol)和DIAD(6.06mL,30.80mmol)加入到顺式-6-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-3-羟基-4-碘-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁基酯(1,根据W0 2013/150296来制备)(12.05g,25.67mmol)的甲苯(170mL)溶液中。将反应混合物在室温下搅拌过夜,并且真空下进行浓缩。在硅胶上通过快速色谱法(环己烷/EtOAc 100/0至85/15)对粗产物进行纯化以得到反式-3-[烯丙氧基(2-硝基苯基)磺酰基-氨基]-6-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-4-碘-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁基酯(2)(17.0g,23.95mmol,93%)。

[0288] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0.03 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 1.35 (s, 9H), 3.16-3.75 (m, 3H), 3.93-4.78 (m, 5H), 5.12-5.38 (m, 2H), 5.68-5.89 (m, 1H), 6.73 (d, $J=4.1\text{Hz}$, 1H), 7.54-7.66 (m, 1H), 7.69-7.84 (m, 2H), 8.06-8.19 (m, 1H)。

[0289] 步骤2: 中间体反式-N-烯丙氧基-6-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-4-碘-1,2,3,6-四氢吡啶-3-胺(3)的制备

[0290] 将 ZnBr_2 (16.2g,71.86mmol)加入到反式-3-[烯丙氧基(2-硝基苯基)磺酰基-氨基]-6-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-4-碘-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁基酯(2)(17.0g,23.95mmol)的DCM(177mL)溶液中。将反应混合物在室温下搅拌过夜,然后用DCM稀释,并且随后用饱和盐水洗涤。用 Na_2SO_4 干燥有机层,随后过滤,并在真空下进行浓缩。用ACN(177mL)稀释粗产物。加入 K_2CO_3 (16.6g,119.77mmol),随后加入苯硫酚(12.3mL,119.77mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时,并且在真空下进行浓缩。加入DCM,并通过过滤去除所得到的固体。在真空下浓缩滤液。在硅胶上通过快速色谱法(DCM/MeOH 100/0至90/10)对粗产物进行纯化以得到反式-N-烯丙氧基-6-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-4-碘-1,2,3,6-四氢吡啶-3-胺(3)(7.99g,18.83mmol,78%)。

[0291] MSm/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 425。

[0292] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0.06 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 1.82 (bs, 1H), 3.14 (dd, $J=12.6, 5.1\text{Hz}$, 1H), 3.21 (dd, $J=12.6, 3.9\text{Hz}$, 1H), 3.37-3.45 (m, 2H), 3.53-3.60 (m, 2H), 4.22 (dq, $J=6.0, 1.2\text{Hz}$, 2H), 5.18-5.25 (m, 1H), 5.25-5.35 (m, 1H), 5.88-5.35 (m, 2H), 6.53-6.56 (m, 1H)。

[0293] 步骤3: 中间体反式-6-烯丙氧基-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-4-碘-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(4)的制备

[0294] 在0℃、惰性气氛下,将TEA(10.56mL,75.31mmol)加入到反式-N-烯丙氧基-6-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-4-碘-1,2,3,6-四氢吡啶-3-胺(3)(7.99g,18.83mmol)的无水ACN(980mL)溶液中。在5小时内,逐滴加入双光气(1.14mL,9.41mmol)的无水ACN(20mL)溶液。一旦滴加完毕,使反应混合物到达室温,并且搅拌3天。加入 H_2O ,并且用EtOAc萃取混合物。用 Na_2SO_4 干燥有机层,随后过滤,并在真空下蒸发。在硅胶上通过快速色谱法(环己烷/EtOAc 100/0至80/20)对粗产物进行纯化以得到反式-6-烯丙氧基-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-4-碘-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(4)(7.25g,16.10mmol,85%)。

[0295] MSm/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 451。

[0296] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0.06 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 3.19 (dd, $J=11.1, 3.0\text{Hz}$, 1H), 3.57 (d, $J=11.1\text{Hz}$, 1H), 3.80-3.90 (m, 3H), 4.05-4.08 (m, 1H), 4.35-4.53 (m, 2H),

5.28-5.34 (m, 1H), 5.34-5.43 (m, 1H), 5.97-6.12 (m, 1H), 6.37-6.41 (m, 1H)。

[0297] 步骤4: 中间体反式-6-烯丙氧基-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-4-噁唑-5-基-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(5)的制备

[0298] 在密封的烧瓶中,在氩气下,对反式-6-烯丙氧基-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-4-碘-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(4) (5.20g, 11.55mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,2,3-二氧杂戊硼烷-2-基)噁唑(2.70g, 13.86mmol)和CsCO₃(7.52g, 23.09mmol)在无水THF(100mL)中的混合物(100mL)进行脱气5分钟,并且加入Pd(PPh₃)₄(400mg, 0.35mmol)。在60℃下,加热过夜混合物。加入H₂O,随后用EtOAc萃取混合物。用Na₂SO₄干燥有机层,随后过滤,并在真空下进行浓缩。在硅胶上通过快速色谱法(环己烷/EtOAc 100/0至70/30)对粗产物进行纯化以得到反式-6-烯丙氧基-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-4-噁唑-5-基-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(5) (3.64g, 9.30mmol, 80%)。

[0299] MS_{m/z} ([M+H]⁺) 392。

[0300] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0.07 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 3.37 (dd, J=11.0, 3.0 Hz, 1H), 3.54 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.87-4.06 (m, 3H), 4.11-4.14 (m, 1H), 4.33-4.50 (m, 2H), 5.27-5.40 (m, 2H), 5.92-6.08 (m, 1H), 6.15 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.83 (s, 1H)。

[0301] 步骤5: 中间体反式-6-烯丙氧基-2-(羟甲基)-4-噁唑-5-基-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(6)的制备

[0302] 在0℃下,将四丁基氟化铵(1M, 在四氢呋喃中) (13.9mL, 13.94mmol) 加入到反式-6-烯丙氧基-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-4-噁唑-5-基-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(5) (3.64g, 9.30mmol) 的THF(45mL) 溶液中。在0℃下,搅拌该反应混合物1小时,并在真空下进行浓缩。在硅胶上通过快速色谱法(EtOAc 100%) 对粗产物进行纯化以得到反式-6-烯丙氧基-2-(羟甲基)-4-噁唑-5-基-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(6) (1.53g, 5.52mmol, 57%)。

[0303] MS_{m/z} ([M+H]⁺) 278。

[0304] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3.32 (d, J=11.2Hz, 1H), 3.40 (dd, J=11.2, 2.9Hz, 1H), 3.69-3.87 (m, 2H), 4.12-4.19 (m, 2H), 4.36-4.50 (m, 2H), 5.28-5.39 (m, 3H), 5.94-6.06 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.83 (s, 1H)。

[0305] 步骤6: 中间体N-[[反式-6-烯丙氧基-4-噁唑-5-基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-2-基]甲基]氨基甲酸叔丁基酯(7)的制备

[0306] 将(反式-6-烯丙氧基-2-(羟甲基)-4-噁唑-5-基-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(6) (1.53g, 5.52mmol) 的吡啶(17mL) 溶液冷却至0℃。加入甲磺酰氯(0.67mL, 8.61mmol) 并且在相同的温度下搅拌反应混合物2小时。在真空下浓缩下,将粗产物溶解在DCM中,且随后依次用1N HCl和盐水洗涤。用Na₂SO₄干燥有机层,随后过滤,在真空下蒸发。将粗产物溶解在DMF(29mL) 中,加入NaN₃(1.79g, 27.59mmol)。在65℃下,加热过夜反应混合物,并且在真空下进行浓缩。将水加入至经EtOAc萃取的粗产物中。用盐水洗涤有机层,用Na₂SO₄干燥,随后过滤,在真空下进行浓缩。将粗产物溶解在THF和甲苯(16.7mL/16.7mL) 的混合物中,并且在0℃下加入三甲基膦(1M, 在四氢呋喃中) (8.28mL, 8.28mmol)。在室温下搅拌1小时后,将反应物冷却至0℃,逐滴加入2-(叔丁氧基碳酰胺)-2-苯乙腈(2.04g,

8.28mmol) 的 THF (11mL) 溶液。在室温下搅拌该混合物1小时,在真空下进行浓缩。在硅胶上通过快速色谱法(环己烷/EtOAc 95/5至0/100)对粗产物进行纯化以得到N-[[反式-6-烯丙氧基-4-噁唑-5-基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-2-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(7) (440mg, 1.17mmol, 21%)。

[0307] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.45 (s, 9H), 3.11-3.30 (m, 1H), 3.37 (dd, $J=11.3$, 2.9Hz, 1H), 3.53-3.67 (m, 1H), 3.98-4.07 (m, 1H), 4.15 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H), 4.33-4.50 (m, 2H), 4.99-5.12 (m, 1H), 5.28-5.41 (m, 2H), 5.92-6.07 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.83 (s, 1H)。

[0308] MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 377。

[0309] 步骤7: 中间体[反式-2-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]-4-噁唑-5-基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸的三苯基-[(E)-丙-1-烯基]季磷盐(8)的制备

[0310] 将Pd(PPh₃)₄ (675mg, 0.58mmol) 一次性加入到N-[[反式-6-烯丙氧基-4-噁唑-5-基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-2-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(7) (440mg, 1.17mmol) 和冰醋酸(134 μL , 2.34mmol) 的无水DCM (13mL) 溶液中。在搅拌2小时后,加入三氧化硫吡啶络合物(753mg, 4.73mmol) 的干燥吡啶(15mL) 溶液,搅拌过夜所得到的混合物。反应混合物在真空下浓缩,用DCM稀释并且进行过滤。滤液在真空下进行浓缩。在硅胶上通过快速色谱法(DCM/丙酮97/3至20/80)对粗产物进行纯化以得到[反式-2-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]-4-噁唑-5-基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸的三苯基-[(E)-丙-1-烯基]季磷盐(8) (560mg, 0.78mmol, 67%)。

[0311] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.45 (s, 9H), 2.23-2.28 (m, 3H), 3.07-3.31 (m, 2H), 3.46-3.67 (m, 2H), 3.91-4.01 (m, 1H), 4.77 (bs, 1H), 5.10-5.27 (m, 1H), 5.85 (bs, 1H), 6.52-6.70 (m, 1H), 7.11-7.24 (m, 1H), 7.60-7.82 (m, 1H)。

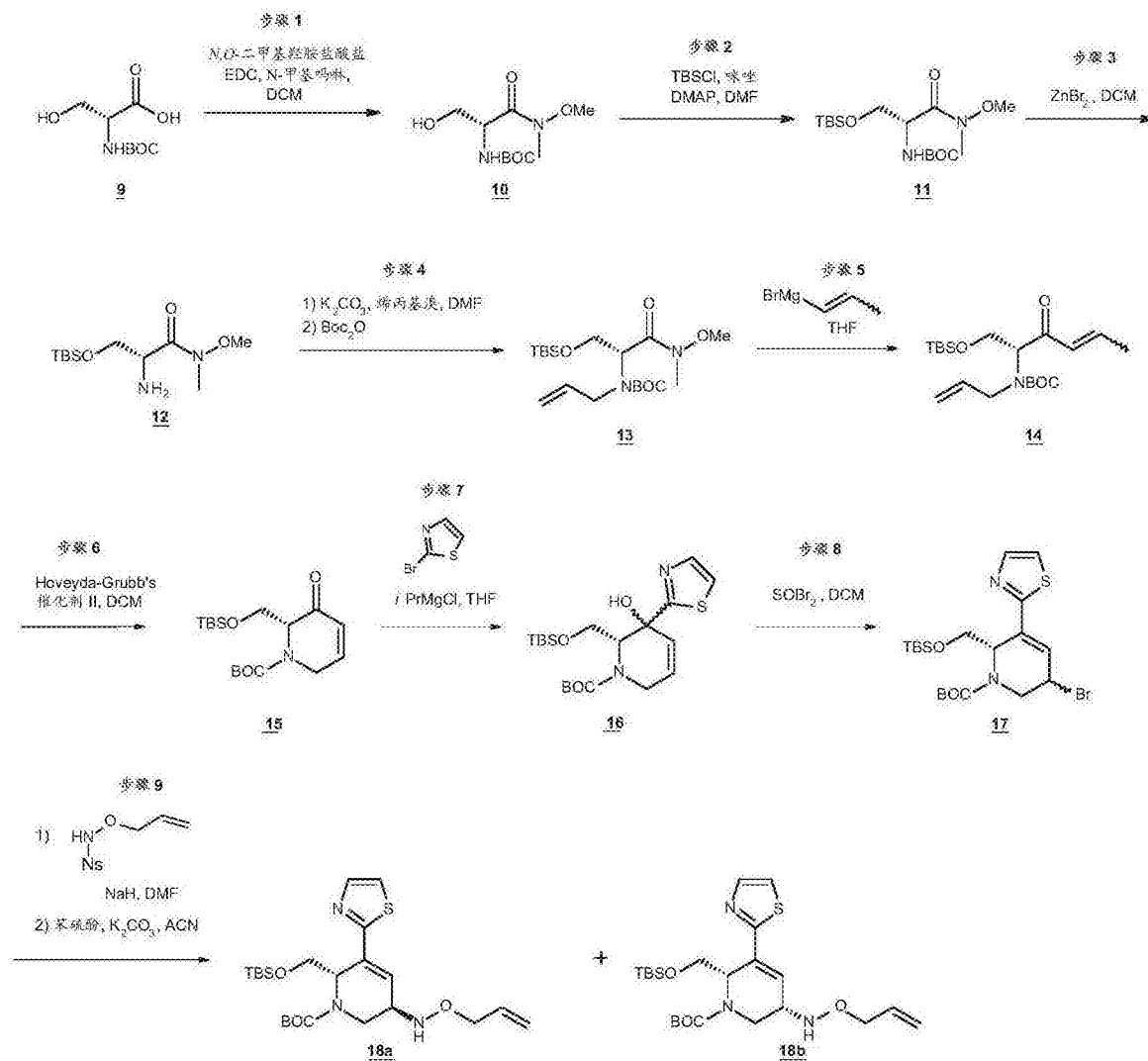
[0312] 步骤8: 2,2,2-三氟乙酸盐[反式-2-(铵基甲基)-4-噁唑-5-基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠的制备(实施例1)

[0313] 将溶解在H₂O/THF 7/3 (1mL) 的[反式-2-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]-4-噁唑-5-基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸的三苯基-[(E)-丙-1-烯基]季磷盐(8) (560mg, 0.78mmol) 溶液施加至Dowex钠型柱(储存在2N NaOH的水性溶液并且用H₂O清洗至中性pH的Dowex® 50WX8氢型)。合并含所需化合物的部分,并在真空下进行浓缩。将产物溶解在ACN中,并且滤掉残余的沉淀物。在真空下浓缩滤液。将粗产物溶解在DCM (28mL), 冷却至0℃,逐滴加入三氟乙酸(18.5mL)。在相同温度下搅拌1小时后,在真空下浓缩反应混合物,使其溶解在最小量的H₂O中,冷冻并冻干以得到2,2,2-三氟乙酸盐[反式-2-(铵基甲基)-4-噁唑-5-基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例1) (350mg, 0.77mmol, 99%)。

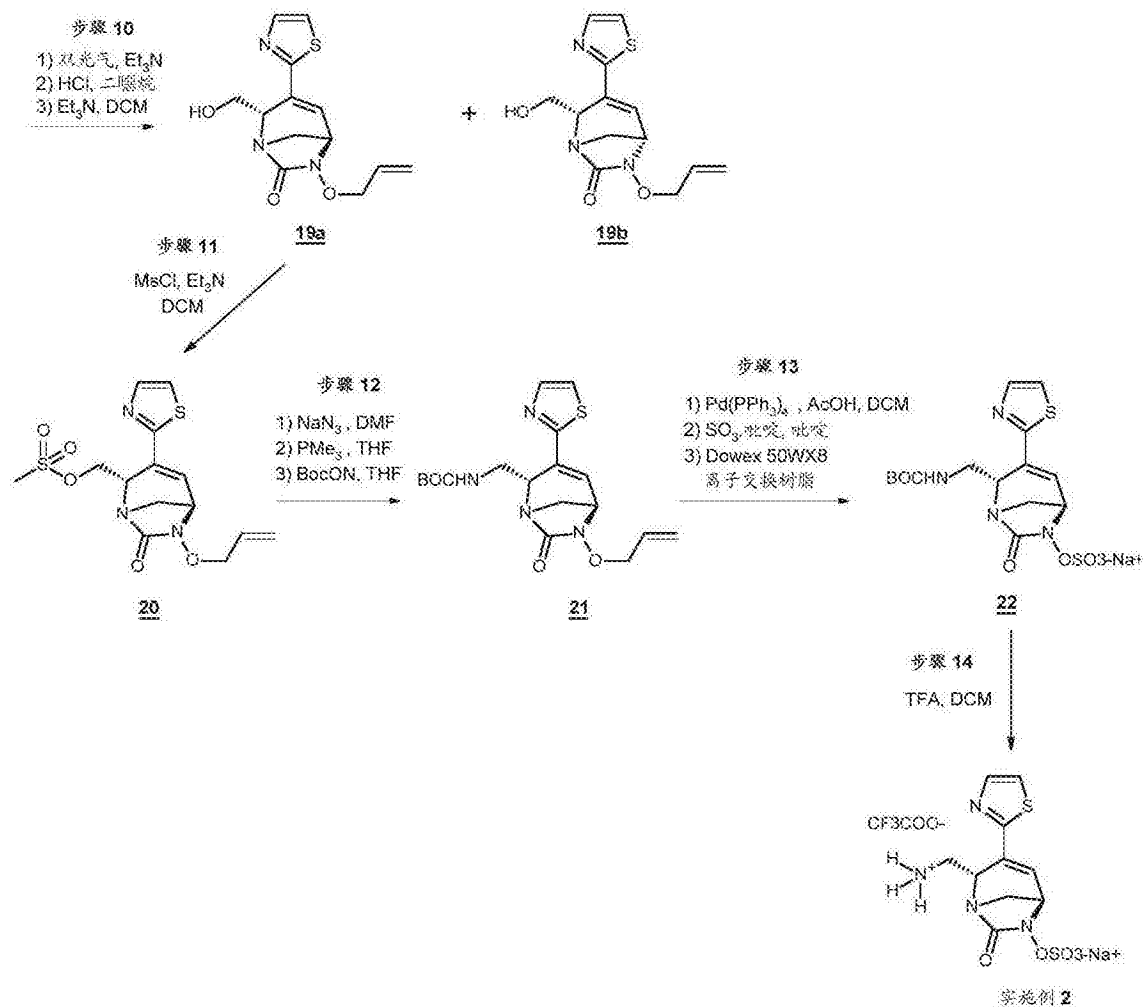
[0314] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 3.10-3.26 (m, 1H), 3.29 (dd, $J=11.7$, 2.9Hz, 1H), 3.46 (d, $J=11.7\text{Hz}$, 1H), 4.02-4.11 (m, 1H), 4.59 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 6.00 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 7.30 (s, 1H), 8.09 (bs, 3H), 8.42 (s, 1H)。

[0315] 实施例2: 2,2,2-三氟乙酸盐[(2S,5R)-2-(铵基甲基)-7-氧-3-噁唑-2-基-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠的合成

[0316]



[0317]



[0318] 步骤1: 中间体N-[(1R)-1-(羟甲基)-2-[甲氧基(甲基)氨基]-2-氧-乙基]氨基甲酸叔丁酯(10)的制备

[0319] 在 -15°C 下, 将N,O-二甲基羟胺盐酸盐(2.54g, 26.07mmol)和N-甲基吗啉(2.87mL, 26.07mmol)加入到Boc-D-Ser-OH(9)(5g, 24.37mmol)的无水DCM(20mL)溶液中。随后, 在20分钟内, 分批次(5批)加入N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(5.00g, 26.07mmol)。在 -15°C 下, 搅拌混合物40分钟。加入1M HCl 溶液(50mL)。用DCM($2 \times 25\text{mL}$)萃取混合物。用 NaHCO_3 (50mL)、 H_2O (50mL)的饱和溶液洗涤有机层, 用 Na_2SO_4 干燥, 并且在真空下进行浓缩以得到白色固体N-[(1R)-1-(羟甲基)-2-[甲氧基(甲基)氨基]-2-氧-乙基]氨基甲酸叔丁酯(10)(5.42g, 21.83mmol, 89%)。

[0320] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.44(s, 9H), 2.65(s, 1H), 3.23(s, 3H), 3.62-3.97(m, 5H), 4.79(s, 1H), 5.60(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H)。

[0321] 步骤2: 中间体N-[(1R)-1-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-2-[甲氧基(甲基)氨基]-2-氧-乙基]氨基甲酸叔丁酯(11)的制备

[0322] 在室温下, 将叔丁基二甲基氯硅烷(3.95g, 26.2mmol)分批次地加至化合物(10)(5.42g, 21.8mmol)、咪唑(4.46g, 65.5mmol)和DMAP(133mg, 1.1mmol)的无水DMF(17mL)溶液中。搅拌该混合物2小时, 随后倒入 H_2O (50mL)中。用 EtOAc ($2 \times 40\text{mL}$)萃取水性层。用1M HCl (50mL)、盐水(40mL)洗涤有机层, 用 Na_2SO_4 干燥, 并在真空下进行浓缩。在硅胶上通过快速色

谱法(环己烷/EtOAc 100/0至50/50)对残余物进行纯化以得到无色油状物的N-[(1R)-1-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-2-[甲氧基(甲基)氨基]-2-氧-乙基]氨基甲酸叔丁酯(11)(7.09g,19.5mmol,89%)。

[0323] MS_{m/z} ([M+Na]⁺) 385, ([M+H]⁺) 363。

[0324] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.03 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 3.21 (s, 3H), 3.64-3.94 (m, 5H), 4.75 (s, 1H), 5.35 (d, J=9.0Hz, 1H)。

[0325] 步骤3: 中间体(2R)-2-氨基-3-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-N-甲氧基-N-甲基-丙酰胺(12)的制备

[0326] 在室温下, 搅拌化合物(11)(4.60g, 12.69mmol)和ZnBr₂(5.71g, 25.38mmol)的DCM(37mL)溶液2小时30分钟。加入2M NaOH溶液(25mL), 随后加入H₂O(25mL)。过滤悬浮液。用H₂O和DCM洗涤固体。用DCM萃取滤液。用盐水洗涤有机层, 用Na₂SO₄干燥, 并且在真空下进行浓缩以得到无色油状物的(2R)-2-氨基-3-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-N-甲氧基-N-甲基-丙酰胺(12)(3.17g, 12.08mmol, 96%)。

[0327] MS_{m/z} ([2M+H]⁺) 525, ([M+H]⁺) 263。

[0328] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.07 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 1.71 (bs, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.63 (dd, J=9.6, 6.6Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.81 (dd, J=9.6, 5.4Hz, 1H), 3.87-3.96 (m, 1H)。

[0329] 步骤4: 中间体N-烯丙基-N-[(1R)-1-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-2-[甲氧基(甲基)氨基]-2-氧-乙基]氨基甲酸叔丁酯(13)的制备

[0330] 在0℃下, 将K₂CO₃(3.34g, 24.16mmol)加入到化合物(12)(3.17g, 12.08mmol)的无水DMF(24mL)溶液中。在该温度下搅拌混合物20分钟, 随后加入烯丙基溴(1.15mL, 13.29mmol)。在0℃下, 搅拌该混合物1小时, 随后在室温下搅拌2小时。加入二碳酸二叔丁酯(3.95g, 18.12mmol), 使混合物在室温下过夜。加入H₂O(50mL)。用EtOAc(2×30mL)萃取混合物。用盐水(40mL)洗涤有机层, 用Na₂SO₄干燥, 并且在真空下进行浓缩。在硅胶上通过快速色谱法(环己烷/EtOAc:90/10)对残余物进行纯化以得到无色油状物的N-烯丙基-N-[(1R)-1-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-2-[甲氧基(甲基)氨基]-2-氧-乙基]氨基甲酸叔丁酯(13)(2.06g, 5.11mmol, 42%)。

[0331] MS_{m/z} ([M+Na]⁺) 425, ([M+H]⁺) 403。

[0332] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.05 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 1.38-1.60 (m, 9H), 3.16 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.78-4.07 (m, 4H), 4.87-5.40 (m, 3H), 5.68-5.96 (m, 1H)。

[0333] 步骤5: 中间体N-烯丙基-N-[(1R)-1-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-2-氧-戊-3-烯基]氨基甲酸叔丁酯(14)的制备

[0334] 在0℃、氮气气氛下, 将化合物(13)(1.84g, 4.57mmol)的无水THF(5mL)溶液逐滴加入至0.5M丙烯-1-基溴化镁的THF(18.3mL, 9.14mmol)溶液中。在0℃下, 搅拌混合物20分钟。加入H₂O(15mL)和NH₄Cl的饱和溶液(15mL)。叔丁基甲基醚(2×20mL)萃取混合物。用1M HCl(20mL)洗涤有机层, 用Na₂SO₄干燥, 并且在真空下进行浓缩以得到N-烯丙基-N-[(1R)-1-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-2-氧-戊-3-烯基]氨基甲酸叔丁酯(14)(1.70g, 4.43mmol, 97%), 其无需进一步的纯化即可使用。

[0335] MS_{m/z} ([M+Na]⁺) 406。

[0336] 步骤6: 中间体(2R)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-3-氧-2,6-二氢吡

啉-1-羧酸叔丁基酯(15)的制备

[0337] 使化合物(14) (2.48g, 6.47mmol) 和1,3-双(2,4,6-三甲基苯基)-2-(咪唑啉亚基(imidazolidinylidene))二氯(邻异丙氧基苯亚甲基)钨(203mg, 0.32mmol)的DCM溶液回流1小时。在真空下对混合物进行浓缩。在硅胶上通过快速色谱法(DCM/EtOAc:100/0至95/5)对残余物进行纯化以得到绿色固体(2R)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-3-氧-2,6-二氢吡啉-1-羧酸叔丁基酯(15) (2.07g, 6.06mmol, 93%)。

[0338] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.04 (s, 3H), -0.01 (s, 3H), 0.82 (s, 9H), 1.47 (s, 6H), 1.50 (s, 3H), 3.70-4.19 (m, 3H), 4.38-4.75 (m, 2H), 6.18 (d, $J=10.3$, 1H), 6.82-7.08 (m, 1H)。

[0339] 步骤7: 中间体(2R)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-3-羟基-3-噻唑-2-基-2,6-二氢吡啉-1-羧酸叔丁基酯(16)的制备

[0340] 在0℃、氮气气氛下,将2.0M异丙基氯化镁的THF (6.06mL, 12.12mmol) 溶液逐滴加入到2-溴噻唑 (1.09mL, 12.12mmol) 的无水THF (12mL) 溶液中。在0℃, 搅拌混合物20分钟, 随后逐滴加入化合物(15) (2.07g, 6.06mmol) 的无水THF (6mL) 溶液。在室温下, 搅拌混合物45分钟。加入 H_2O (15mL) 和 NH_4Cl 的饱和溶液 (15mL)。分离各个层。用EtOAc (2×15mL) 萃取水性层。用盐水 (20mL) 洗涤合并的有机层, 用 Na_2SO_4 干燥, 且在真空下进行浓缩。在硅胶上通过快速色谱法(环己烷/EtOAc:80/20至40/60)对残余物进行纯化以得到棕色油状物的(2R)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-3-羟基-3-噻唑-2-基-2,6-二氢吡啉-1-羧酸叔丁基酯(16) (1.77g, 4.15mmol, 68%)。

[0341] MSm/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 427。

[0342] 步骤8: 中间体(6S)-3-溴-6-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-5-噻唑-2-基-3,6-二氢-2H-吡啉-1-羧酸叔丁基酯(17)的制备

[0343] 在0℃下,将二溴亚砷 (0.36mL, 4.56mmol) 逐滴加入至TEA (0.64mL, 4.56mmol) 和化合物(16) (1.77g, 4.15mmol) 的无水DCM (18mL) 溶液中。在0℃下, 搅拌混合物20分钟, 随后倒入冰和水的混合物 (50mL) 中。分离各个层。用DCM (2×20mL) 萃取水性层。用盐水 (20mL) 洗涤合并的有机层, 用 Na_2SO_4 干燥, 并且在真空下进行浓缩以得到棕色油状物的(6S)-3-溴-6-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-5-噻唑-2-基-3,6-二氢-2H-吡啉-1-羧酸叔丁基酯(17) (1.98g, 4.04mmol, 97%), 其无需进一步纯化便可使用。

[0344] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ -0.26--0.05 (m, 6H), 0.63-0.89 (m, 9H), 1.47-1.53 (m, 9H), 3.78-4.19 (m, 3H), 4.38-4.90 (m, 2H), 5.15-5.56 (m, 1H), 6.73-6.78 (m, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.77-7.82 (m, 1H)。

[0345] 步骤9: 中间体(3R,6S)-3-(烯丙氧基氨基)-6-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-5-噻唑-2-基-3,6-二氢-2H-吡啉-1-羧酸叔丁酯(18a)和(3S,6S)-3-(烯丙氧基氨基)-6-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-5-噻唑-2-基-3,6-二氢-2H-吡啉-1-羧酸叔丁酯(18b)的制备

[0346] 在0℃、氮气气氛下,将N-烯丙氧基-2-硝基-苯磺酰胺 (1.31g, 5.07mmol) 分批次地加入至在油中的60%NaH 60% (202mg, 5.06mmol) 的无水DMF (6mL) 悬浮液中。在0℃下, 搅拌混合物15分钟, 随后逐滴加入化合物(17) (1.98g, 4.04mmol) 的无水DMF (6mL) 悬浮液。在0℃下, 搅拌混合物90分钟, 随后加入 H_2O (20mL)。用EtOAc (2×20mL) 萃取该混合物。用盐水

(20mL) 洗涤有机层, 用 Na_2SO_4 干燥, 并且在真空下进行浓缩。在硅胶上通过快速色谱法(二氯甲烷)对残余物进行纯化。合并含有对硝基苯磺酰基化(nosylated)中间体的部分并且在真空下进行浓缩。将残余物溶解在ACN(30mL), 并且加入 K_2CO_3 (2.92g, 21.14mmol)和苯硫酚(2.17mL, 21.14mmol)。在室温下, 搅拌混合物1小时, 随后在真空下进行浓缩。将残余物溶解在EtOAc(20mL), 用NaOH 2.0M溶液(20mL)洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并且在真空下进行浓缩。在硅胶上通过快速色谱法(二氯甲烷/EtOAc 100/0至80/20)对残余物进行纯化以得到化合物(18b)(713mg, 1.48mmol)以及混合物(18b)/(18a)(30/70)(868mg, 1.80mmol)(产率: 81%)。

[0347] MSm/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 482。

[0348] (18a) (3R, 6S) :

[0349] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.30--0.03 (m, 6H), 0.79 (s, 9H), 1.50 (s, 9H), 3.44 and 3.52 (dd, $J=13.8, 3.4\text{Hz}$, 1H), 3.60-3.72 (m, 1H), 3.85-4.07 (m, 2H), 4.18-4.34 (m, 2H), 4.47 and 4.57 (d, $J=13.8\text{Hz}$, 1H), 5.10-5.43 (m, 3H), 5.89-6.01 (m, 1H), 6.53 and 6.56 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.21 and 7.22 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 7.75 and 7.77 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H)。

[0350] (18b) (3S, 6S) :

[0351] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.18--0.08 (m, 6H), 0.81 (s, 9H), 1.49 (s, 9H), 3.17 and 3.29 (t, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 3.77-4.07 (m, 3H), 4.17-4.26 (m, 2H), 4.30 and 4.51 (dd, $J=12.7, 6.3\text{Hz}$, 1H), 5.15-5.51 (m, 4H), 5.89-6.02 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.76 (s, 1H)。

[0352] 步骤10: 中间体(2S, 5R)-6-烯丙氧基-2-(羟甲基)-3-噻唑-2-基-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(19a)和(2S, 5S)-6-烯丙氧基-2-(羟甲基)-3-噻唑-2-基-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(19b)的制备

[0353] 在0℃、氮气气氛下, 将TEA(0.50mL, 3.60mmol)和双光气(0.283mL, 2.34mmol)加入到顺式/反式(30/70)的化合物(18b/18a)的混合物(868mg, 1.80mmol)的无水DCM(9mL)溶液中。在0℃下, 搅拌混合物30分钟, 用DCM(10mL)稀释, 并用盐水(10mL)洗涤。用 Na_2SO_4 干燥有机层, 并在真空下进行浓缩。将残余物溶解在无水二噁烷(2mL)中, 并且逐滴加入至4MHC1的二噁烷(9mL)溶液。在室温下, 搅拌混合物1小时, 并且在真空下进行浓缩。使残余物溶解在于0℃下冷却的无水二氯甲烷(18mL)中, 并且加入三乙胺(1.0mL, 7.21mmol)。在室温下, 搅拌混合物15分钟, 随后用盐水(10mL)洗涤。用 Na_2SO_4 干燥有机层, 并在真空下进行浓缩。在硅胶上通过快速色谱法(DCM/EtOAc: 80/20至40/60)对残余物进行纯化以得到(2S, 5R)-6-烯丙氧基-2-(羟甲基)-3-噻唑-2-基-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(19a)(290mg, 0.99mmol)和(2S, 5S)-6-烯丙氧基-2-(羟甲基)-3-噻唑-2-基-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(19b)(115mg, 0.39mmol)(产率: 76%)。

[0354] MSm/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 294。

[0355] (19a) (3R, 6S) :

[0356] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.23-3.43 (m, 2H), 3.67 (bs, 1H), 3.94 (dd, $J=11.4, 7.2\text{Hz}$, 1H), 3.99-4.06 (m, 1H), 4.20 (dd, $J=11.6, 4.5\text{Hz}$, 1H), 4.32-4.48 (m, 2H), 4.52-4.64 (m, 1H), 5.29 (d, $J=10.3\text{Hz}$, 1H), 5.34 (dd, $J=17.2, 1.5\text{Hz}$, 1H), 5.85-6.10 (m, 1H), 6.98 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.23 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J=3.3, 1\text{H}$)。

[0357] (19b) (3S, 6S) :

[0358] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.09 (dd, $J=14.1, 3.3\text{Hz}$, 1H), 3.72-3.85 (m, 1H), 4.00-

4.17 (m, 1H), 4.20-4.40 (m, 3H), 4.86-5.03 (m, 2H), 5.19 (d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 5.30 (dd, $J=17.3, 1.7\text{Hz}$, 1H), 5.45 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 5.84-6.03 (m, 1H), 6.55 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 7.30 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H)。

[0359] 步骤11: 中间体[(2S,5R)-6-烯丙氧基-7-氧-3-噻唑-2-基-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-2-基]甲磺酸甲酯(20)的制备

[0360] 在0℃、氮气气氛下,将TEA(0.200mL,1.43mmol)和MsCl(92μL,1.18mmol)依次加入至化合物(19a)(290mg,0.989mmol)的无水DCM(3mL)溶液中。在0℃下搅拌混合物。加入H₂O(5mL)。分离各个层。用DCM(2×5mL)萃取水性层。用NaHCO₃的饱和溶液(10mL)洗涤合并的有机层,用Na₂SO₄干燥,并在真空下浓缩以得到类白色固体的[(2S,5R)-6-烯丙氧基-7-氧-3-噻唑-2-基-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-2-基]甲磺酸甲酯(20)(337mg,0.907mmol,92%)。

[0361] MS_{m/z} ([M+H]⁺) 372。

[0362] ¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ3.00 (s, 3H), 3.40 (ddd, $J=11.4, 2.6, 1.3\text{Hz}$, 1H), 3.50 (dd, $J=11.4, 0.8\text{Hz}$, 1H), 4.00-4.10 (m, 1H), 4.34-4.52 (m, 2H), 4.85 (s, 3H), 5.27-5.41 (m, 2H), 5.93-6.10 (m, 1H), 7.07 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.26 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H)。

[0363] 步骤12: 中间体N-[[(2S,5R)-6-烯丙氧基-7-氧-3-噻唑-2-基-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-2-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(21)的制备

[0364] 在65℃下,搅拌化合物(20)(337mg,0.907mmol)和NaN₃(295mg,4.54mmol)在无水DMF(3.4mL)中的混合物20小时。将混合物倒入H₂O(10mL)中,并且用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。用盐水(10mL)洗涤有机层,用Na₂SO₄干燥,并在真空下进行浓缩。将残余物溶解在无水THF(3mL)和无水甲苯(3mL)中,并且在氮气气氛中冷却至0℃。逐滴加入1M三甲基膦的THF溶液(1.36mL,1.36mmol),并且在室温下搅拌混合物1小时。将混合物冷却至0℃,加入2-(叔丁氧羰基氧亚氨基)-2-苯乙腈(335mg,1.36mmol)的无水THF(2mL)溶液。在室温下搅拌混合物3小时。加入H₂O(10mL),并且分离各个层。用EtOAc(2×10mL)萃取水性层。用盐水(10mL)洗涤合并的有机层,用Na₂SO₄干燥,并且在真空下进行浓缩。在硅胶上通过快速色谱法(环己烷/EtOAc:70/30至0/100)对残余物进行纯化,随后用制备型TLC(环己烷/EtOAc:50/50)进行纯化以得到白色固体N-[[(2S,5R)-6-烯丙氧基-7-氧-3-噻唑-2-基-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-2-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(21)(115mg,0.292mmol,32%)。

[0365] MS_{m/z} ([M+H]⁺) 393。

[0366] ¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ1.44 (s, 9H), 3.18-3.42 (m, 3H), 3.97-4.10 (m, 2H), 4.33-4.51 (m, 2H), 4.61 (ddd, $J=11.0, 4.4, 1.4\text{Hz}$, 1H), 5.13 (s, 1H), 5.25-5.42 (m, 2H), 5.92-6.11 (m, 1H), 6.94-7.00 (m, 1H), 7.23 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H)。

[0367] 步骤13: 中间体[(2S,5R)-2-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]-7-氧-3-噻唑-2-基-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(22)的制备

[0368] 在氮气气氛中,将AcOH(34μL,0.586mmol)和Pd(PPh₃)₄(169mg,0.146mmol)依次加入至化合物(21)(115mg,0.293mmol)的无水DCM(1mL)溶液中。在室温下,搅拌混合物1小时,随后在真空下进行浓缩。在硅胶上通过快速色谱法(DCM/丙酮:100/0至0/100)对残余物进行纯化以得到预期的中间体和三苯基膦氧化物的混合物。将混合物溶解在吡啶(2mL)中,加

入三氧化硫三甲胺络合物(417mg, 3.00mmol)。在室温下, 该混合物搅拌过夜, 随后在真空下进行浓缩。将DCM(5mL)加入到残余物, 过滤沉淀物。浓缩滤液, 并在硅胶上通过快速色谱法(DCM/丙酮:60/40至0/100)对残余物进行纯化。合并含有预期中间体的部分, 并在真空下进行浓缩。将残余物溶解在H₂O(1mL)并在离子交换(Dowex钠型柱)后转化为白色固体[(2S, 5R)-2-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]-7-氧-3-噻唑-2-基-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(22)(38mg, 0.083mmol, 29%)。

[0369] MS_{m/z} ([M+H]⁺) 433。

[0370] MS_{m/z} ([M-H]⁻) 431。

[0371] ¹H NMR (400MHz, D₂O) δ1.39 (s, 9H), 3.34-3.68 (m, 5H), 4.43-4.54 (m, 2H), 7.03 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.52 (d, J=3.4Hz, 1H), 7.75 (d, J=3.4Hz, 1H)。

[0372] 步骤14: 2,2,2-三氟乙酸盐[(2S, 5R)-2-(铵基甲基)-7-氧-3-噻唑-2-基-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠的制备(实施例2)

[0373] 在0℃下, 将化合物(22)(38mg, 0.083mmol)的无水DCM(0.67mL)溶液加入至DCM(1mL)和TFA(1mL)的混合物中。在0℃下, 搅拌混合物30分钟, 随后在真空下进行浓缩。使残余物与DCM(3mL)一起共蒸发3次。将残余物溶解在H₂O(2mL)中并冻干以得到类白色固体[(2S, 5R)-2-(铵基甲基)-7-氧-3-噻唑-2-基-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸的2,2,2-三氟乙酸和钠的二盐(实施例2)(35mg, 0.074mmol, 89%)。

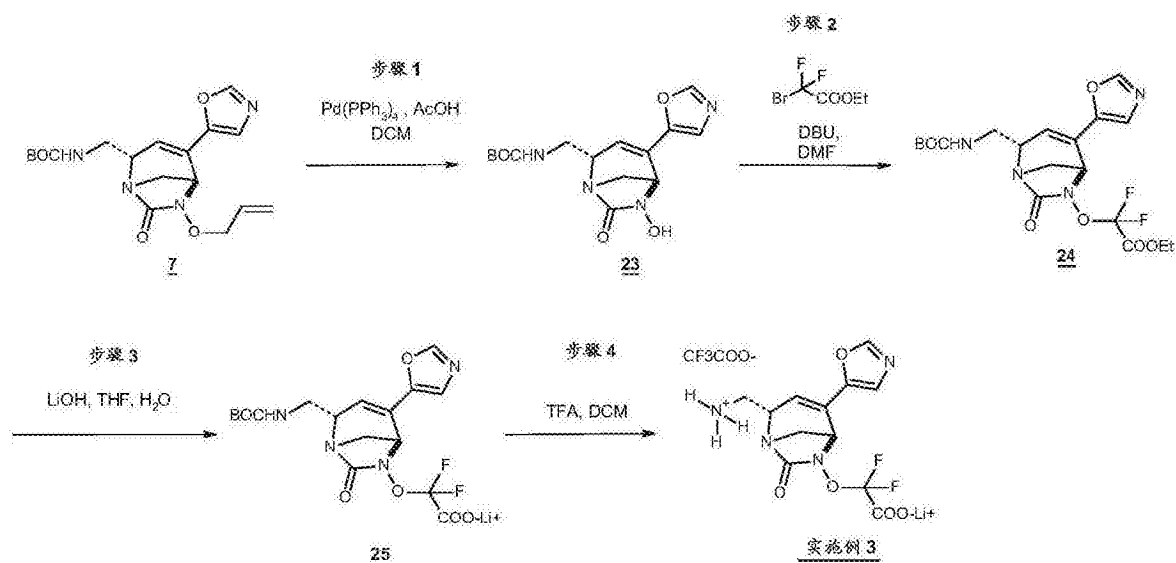
[0374] MS_{m/z} ([M+H]⁺) 333。

[0375] MS_{m/z} ([M-H]⁻) 331。

[0376] ¹H NMR (300MHz, D₂O) δ3.36 (dd, J=13.8, 11.4Hz, 1H), 3.54 (d, J=1.6Hz, 2H), 3.65 (dd, J=13.8, 3.9Hz, 1H), 4.53 (dt, J=5.2, 1.6Hz, 1H), 4.72 (ddd, J=11.4, 3.9, 1.6Hz, 1H), 7.16 (dd, J=5.2, 1.6Hz, 1H), 7.53 (d, J=3.3Hz, 1H), 7.77 (d, J=3.3Hz, 1H)。

[0377] 实施例3: 2,2,2-三氟乙酸盐[反式-2-(铵基甲基)-4-噻唑-5-基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-6-基[氧]-2,2-二氟-乙酸锂的合成

[0378]



[0379] 步骤1: 中间物N-[反式-6-羟基-4-噻唑-5-基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-2-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(23)的制备

[0380] 将Pd(PPh₃)₄ (307mg, 0.27mmol) 一次性加入至N-[[反式-6-烯丙氧基-4-噁唑-5-基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-2-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(7) (200mg, 0.53mmol) 和冰醋酸(49μL, 0.85mmol) 的无水DCM(5.3mL) 溶液中。在室温下, 搅拌该混合物30分钟, 并在氩气流中进行浓缩。在硅胶上通过快速色谱法(石油醚/丙酮100/0至40/60) 对粗产物进行纯化以得到N-[[反式-6-羟基-4-噁唑-5-基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-2-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(23) (176mg, 0.52mmol, 90.5%)。

[0381] MS_{m/z} ([M+H]⁺) 337。

[0382] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1.46 (s, 9H), 3.14-3.20 (m, 1H), 3.28 (d, J=11.2Hz, 1H), 3.42 (dd, J=11.2/2.6Hz, 1H), 3.58-3.64 (m, 1H), 4.01-4.05 (m, 1H), 4.15-4.16 (m, 1H), 5.10-5.11 (m, 1H), 5.97-5.98 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.79 (s, 1H)。

[0383] 步骤2: 中间体2-[[反式-2-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]-4-噁唑-5-基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]-2,2-二氟-乙酸乙酯(24)的制备

[0384] 在-20℃下, 使N-[[反式-6-羟基-4-噁唑-5-基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-2-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(23) (161.5mg, 0.48mmol) 与DBU(80μL, 0.53mmol) 和2-溴-二氟乙酸乙酯(308μL, 2.40mmol) 溶解在DMF(5.30mL) 中。在-20℃下, 搅拌反应物1小时15分钟。加入水, 并用EtOAc萃取混合物两次。用Na₂SO₄干燥有机层, 过滤, 并在真空下进行浓缩。在硅胶上通过快速色谱法(石油醚/丙酮100/0至60/40) 对粗产物进行纯化以得到2-[[反式-2-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]-4-噁唑-5-基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]-2,2-二氟-乙酸乙酯(24) (179mg, 0.39mmol, 81%)。

[0385] MS_{m/z} ([M+H]⁺) 459。

[0386] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1.32 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 3.21-3.29 (m, 1H), 3.37-3.39 (m, 1H), 3.46-3.50 (m, 1H), 3.58-3.64 (m, 1H), 4.11-4.15 (m, 1H), 4.34 (q, J=7.1Hz, 2H), 4.37-4.38 (m, 1H), 5.0-5.01 (bs, 1H), 6.05-6.06 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.84 (s, 1H)。

[0387] 步骤3: 中间体反式-2-[[2-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]-4-噁唑-5-基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]-2,2-二氟-乙酸锂盐(25)的制备

[0388] 在0℃下, 使2-[[反式-2-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]-4-噁唑-5-基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]-2,2-二氟-乙酸乙酯(24) (79mg, 0.17mmol) 溶解在THF(1mL) 和水(0.31mL) 中。随后滴入1N LiOH的溶液(215μL, 0.21mmol)。在0℃下, 搅拌该混合物30分钟。用0.1N HCl (~50μL) 酸化反应混合物, 并进行浓缩以去除THF。冷冻且冻干所得到的水性层。所得盐用Et₂O碎化(triturate) 以得到白色固体反式-2-[[2-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]-4-噁唑-5-基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]-2,2-二氟-乙酸锂盐(25) (60mg, 0.14mmol, 80%)。

[0389] MS_{m/z} ([M+H]⁺) 431。

[0390] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1.39 (s, 9H), 3.19-3.28 (m, 3H), 3.37-3.40 (m, 1H), 3.86-3.91 (m, 1H), 4.52-4.53 (m, 1H), 6.0-6.01 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 8.37 (s, 1H)。

[0391] 步骤4: 2,2,2-三氟乙酸盐[反式-2-(铵基甲基)-4-噁唑-5-基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]-2,2-二氟-乙酸锂(实施例3)的制备

[0392] 在0℃下, 将TFA(6.6μL) 缓慢加入至化合物(25) (25mg, 0.057mmol) 在无水DCM

(1mL)的溶液中。2小时后,在0℃下,加入过量的TFA(600μL)。在0℃下,搅拌该混合物1小时以上,并且在真空下进行浓缩。将残余物溶解在H₂O(100μL)并且冻干以得到2,2,2-三氟乙酸盐[反式-2-(铵基甲基)-4-噁唑-5-基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]-2,2-二氟-乙酸锂(实施例3)(26mg,0.057mmol,100%)。

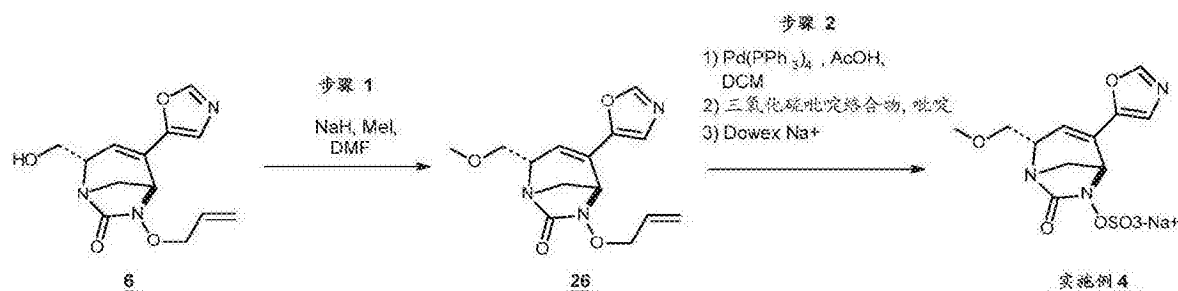
[0393] MS_{m/z} ([M+H]⁺) 331。

[0394] MS_{m/z} ([M-H]⁻) 329。

[0395] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 3.22-3.63 (m, 4H), 4.17-4.22 (m, 1H), 4.66-4.67 (m, 1H), 6.11-6.12 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 8.06 (bs, 3H), 8.44 (s, 1H)。

[0396] 实施例4: [反式-2-(甲氧基甲基)-4-噁唑-5-基-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮]硫酸钠的合成

[0397]



[0398] 步骤1: 中间体反式-6-烯丙氧基-2-(甲氧基甲基)-4-噁唑-5-基-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(26)的制备

[0399] 将反式-6-烯丙氧基-2-(羟甲基)-4-噁唑-5-基-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(6)(140mg,0.50mmol)的无水DMF(1.5mL)溶液冷却至0℃。加入碘甲烷(94μL,1.51mmol),随后加入在油中的60%NaH(24mg,0.61mmol),然后在0℃下,搅拌反应混合物15分钟。小心地加入水(2mL),并用EtOAc(2×3mL)萃取混合物。用Na₂SO₄干燥有机层,过滤,并在真空下进行浓缩。在硅胶上通过快速色谱法(环己烷/EtOAc 100/0至20/80)对粗产物进行纯化以得到反式-6-烯丙氧基-2-(甲氧基甲基)-4-噁唑-5-基-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(26)(60mg,0.21mmol,41%)。

[0400] MS_{m/z} ([M+H]⁺) 292。

[0401] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3.36-3.43 (m, 4H), 3.50 (dd, J=11.2, 0.8Hz, 1H), 3.63-3.75 (m, 2H), 4.11-4.19 (m, 2H), 4.33-4.49 (m, 2H), 5.27-5.39 (m, 2H), 5.91-6.06 (m, 1H), 6.10 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.82 (s, 1H)。

[0402] 步骤2: [反式-2-(甲氧基甲基)-4-噁唑-5-基-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮]硫酸钠的制备(实施例4)

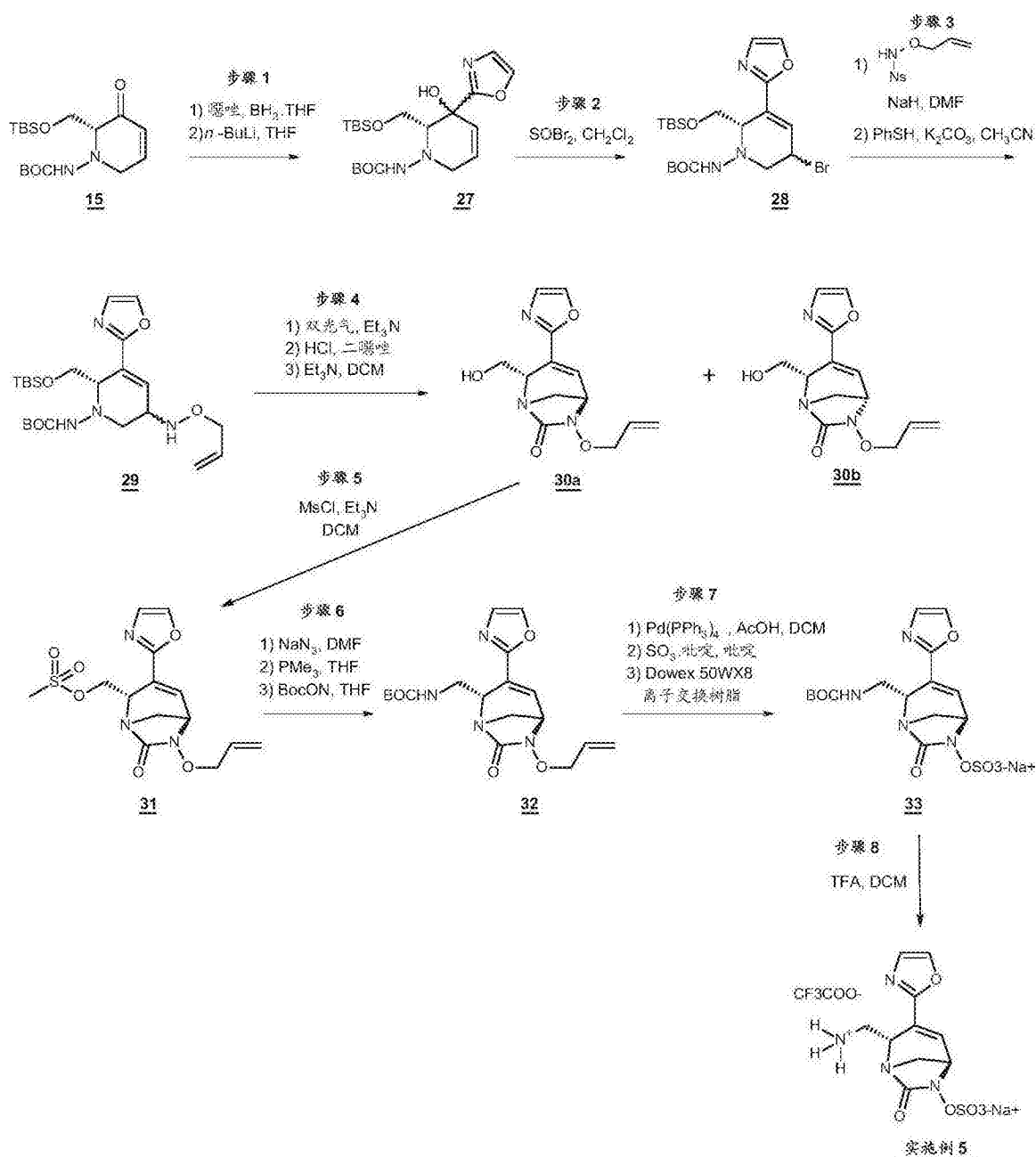
[0403] 将Pd(PPh₃)₄(119mg,0.103mmol)一次性加入至反式-6-烯丙氧基-2-(甲氧基甲基)-4-噁唑-5-基-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(26)(60mg,0.206mmol)和冰乙酸(24μL,0.412mmol)的无水DCM(2.3mL)溶液中。在搅拌2小时后,加入三氧化硫吡啶络合物(133mg,0.834mmol)的无水吡啶(2.6mL)溶液中,并搅拌过夜所得到的混合物。在真空下浓缩该混合物,用DCM稀释,并过滤沉淀。在真空下浓缩滤液。在硅胶上通过快速色谱法(DCM/丙酮100/0至0/100)对粗产物进行纯化。合并含有预期中间体的部分,并在真空下进行浓缩。将溶解在H₂O/THF 7/3(0.5mL)混合物中的残余物施加至Dowex钠型柱(储存在2N NaOH

的水性溶液中并且用H₂O清洗至中性pH的Dowex®50WX8氢型)上。合并含有所需化合物的部分,并在真空下进行浓缩。将产物溶解在最小量的水中,冷冻并冻干以得到[反式-2-(甲氧基甲基)-4-噁唑-5-基-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮]硫酸钠(实施例4)(18mg, 0.05mmol, 24%)。

[0404] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm) 3.24-3.32 (m, 4H) , 3.46 (d, J=11.4Hz, 1H) , 3.57-3.69 (m, 2H) , 3.91-3.98 (m, 1H) , 4.50-4.54 (m, 1H) , 5.99 (d, J=2.9Hz, 1H) , 7.25 (s, 1H) , 8.37 (s, 1H) 。

[0405] 实施例5:2,2,2-三氟乙酸盐[(2S,5R)-2-(铵基甲基)-7-氧-3-噁唑-2-基-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠的合成

[0406]



[0407] 步骤1: 中间体(2R)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-3-羟基-3-噁唑-

2-基-2,6-二氢吡啶-1-羧酸叔丁酯 (27) 的制备

[0408] 在室温、氮气气氛下,将噁唑 (1.24mL,18.89mmol) 逐滴加入至1.0M硼烷四氢呋喃络合物的THF (19mL,19mmol) 溶液中。在室温下,搅拌混合物1小时,随后冷却至-78℃。逐滴加入1.6M正丁基锂的己烷溶液 (12.2mL,19.5mmol),并且使混合物在该温度下保持30分钟。逐滴加入化合物 (15) (4.30g,12.6mmol) 的无水THF (9mL) 溶液。在-78℃下,搅拌该混合物90分钟。加入含5%AcOH的乙醇 (30mL),并且在室温下搅拌混合物18小时。加入水 (50mL)。用EtOAc (2×50mL) 萃取水性层。用NaHCO₃的饱和溶液 (50mL) 洗涤合并的有机层,用Na₂SO₄干燥,并在真空下进行浓缩。在硅胶上通过快速色谱法 (环己烷/EtOAc:80/20至40/60) 对残余物进行纯化以得到为顺式/反式混合物的化合物 (27) (1.12g,2.72mmol,21%)。

[0409] MS_{m/z} ([M+H]⁺) 411。

[0410] ¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ0.10and 0.11 (s,6H),0.90 (s,9H),1.33and 1.37 (s,9H),3.40-3.78 (m,2H),4.00-4.08 (m,1H),4.26and 4.38 (d,J=19.4Hz,1H),4.68and 4.99 (bs,1H),4.88and 4.74 (t,J=7.2Hz,1H),5.86-6.04 (m,2H),7.01and 7.07 (s,1H),7.61 (d,J=0.8Hz,1H)。

[0411] 步骤2:中间体 (6S)-3-溴-6-[[叔丁基 (二甲基) 甲硅烷基]氧基甲基]-5-噁唑-2-基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯 (28) 的制备

[0412] 利用实施例2 (步骤8) 中所述的过程,使中间体 (27) (1.12g,2.73mmol) 转化成为顺式/反式混合物的中间体 (28) (1.25g,2.64mmol,96%),其无需进一步纯化便可使用。

[0413] 步骤3:中间体 (6S)-3-(烯丙氧基氨基)-6-[[叔丁基 (二甲基) 甲硅烷基]氧基甲基]-5-噁唑-2-基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯 (29) 的制备

[0414] 利用实施例2 (步骤9) 中所述的过程,在硅胶上通过快速色谱法 (DCM/EtOAc从100/0至70/30) 进行纯化后,使中间体 (28) (1.25g,2.64mmol) 转化成为顺式/反式混合物 (62/38) 的中间体 (29) (750mg,1.61mmol,61%)。

[0415] MS_{m/z} ([M+H]⁺) 466。

[0416] 步骤4:中间体 (2S,5R)-6-烯丙氧基-2-(羟甲基)-3-噁唑-2-基-1,6-二氮杂二环 [3.2.1] 辛-3-烯-7-酮 (30a) 和 (2S,5S)-6-烯丙氧基-2-(羟甲基)-3-噁唑-2-基-1,6-二氮杂二环 [3.2.1] 辛-3-烯-7-酮 (30b) 的制备

[0417] 利用实施例2 (步骤10) 中所述的过程,在硅胶上通过制备型TLC (EtOAc) 进行纯化和分离后,使中间体 (29) (750mg,1.61mmol) 转化成中间体 (30a) (88mg,0.31mmol,20%) 和中间体 (30b) (201mg,0.72mmol,45%)。

[0418] MS_{m/z} ([M+H]⁺) 278。

[0419] 30a:

[0420] ¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ3.33 (s,2H),3.51 (bs,1H),3.93 (dd,J=11.4,7.5Hz,1H),4.03-4.08 (m,1H),4.22 (dd,J=11.6,4.7Hz,1H),4.33-4.52 (m,3H),5.24-5.40 (m,2H),5.92-6.07 (m,1H),7.11 (s,1H),7.19 (d,J=5.3Hz,1H),7.58 (s,1H)。

[0421] 30b:

[0422] ¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ3.19 (dd,J=14.1,3.3Hz,1H),3.90 (bs,1H),4.21 (t,J=8.5Hz,1H),4.32-4.47 (m,3H),4.86-4.98 (m,1H),5.04 (t,J=9.0 Hz,1H),5.30 (dd,J=10.4,1.0 Hz,1H),5.35-5.45 (m,1H),5.55 (s,1H),5.99-6.09 (m,1H),6.86 (d,J=5.9Hz,

1H), 7.26 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.76 (d, J=0.8Hz, 1H)。

[0423] 步骤5: 中间体 [(2S, 5R)-6-烯丙氧基-7-氧-3-噁唑-2-基-1, 6-二氮杂二环 [3.2.1] 辛-3-烯-2-基] 甲磺酸甲酯 (31) 的制备

[0424] 利用实施例2 (步骤11) 中所述的过程, 使中间体 (30a) (119mg, 0.43mmol) 转化成黄色油状物中间体 (31) (153mg, 0.43mmol, 100%), 其无需进一步纯化便可使用。

[0425] MSm/z ([M+H]⁺) 356。

[0426] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.05 (s, 3H), 3.40 (ddd, J=11.5, 2.7, 1.3Hz, 1H), 3.48 (dd, J=11.5, 0.8Hz, 1H), 4.07 (dd, J=5.2, 1.9Hz, 1H), 4.35-4.50 (m, 2H), 4.66 (ddd, J=6.4, 3.9, 1.8Hz, 1H), 4.85-4.89 (m, 2H), 5.29-5.41 (m, 2H), 5.95-6.07 (m, 1H), 7.14 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.27 (dt, J=5.2, 1.4Hz, 1H), 7.59 (d, J=0.8Hz, 1H)。

[0427] 步骤6: 中间体 N-[(2S, 5R)-6-烯丙氧基-7-氧-3-噁唑-2-基-1, 6-二氮杂二环 [3.2.1] 辛-3-烯-2-基] 甲基] 氨基甲酸叔丁酯 (32) 的制备

[0428] 利用实施例2 (步骤12) 中所述的过程, 在硅胶上通过快速色谱法 (环己烷/EtOAc 从 70/30 至 0/100) 进行纯化, 随后通过制备型 TLC (环己烷/丙酮 60/40) 进行纯化后, 使中间体 (31) (153mg, 0.43mmol) 转化成中间体 (32) (57mg, 0.15mmol, 35%)。

[0429] MSm/z ([M+H]⁺) 377。

[0430] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.43 (s, 9H), 3.19-3.37 (m, 3H), 3.97-4.10 (m, 2H), 4.32-4.49 (m, 3H), 5.15 (bs, 1H), 5.24-5.40 (m, 2H), 5.89-6.07 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.16 (d, J=4.9, 1H), 7.56 (s, 1H)。

[0431] 步骤7: 中间体 [(2S, 5R)-2-[(叔丁氧基羰基氨基) 甲基]-7-氧-3-噁唑-2-基-1, 6-二氮杂二环 [3.2.1] 辛-3-烯-6-基] 硫酸钠 (33) 的制备

[0432] 利用实施例2 (步骤13) 中所述的过程, 使中间体 (32) (57mg, 0.15mmol) 转化成中间体 (33) (28mg, 0.064mmol, 42%)。

[0433] MSm/z ([M+H]⁺) 417。

[0434] MSm/z ([M-H]⁻) 415。

[0435] ¹H NMR (400MHz, D₂O) δ 1.43 (s, 9H), 3.41-3.58 (m, 2H), 3.64 (d, J=11.9Hz, 1H), 3.74 (dd, J=14.8, 3.2Hz, 1H), 4.40 (dd, J=9.9, 3.7Hz, 1H), 4.53 (dd, J=5.3, 2.5Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.27 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.85 (s, 1H)。

[0436] 步骤8: 2, 2, 2-三氟乙酸盐 [(2S, 5R)-2-(铵基甲基)-7-氧-3-噁唑-2-基-1, 6-二氮杂二环 [3.2.1] 辛-3-烯-6-基] 硫酸钠的制备 (实施例5)

[0437] 利用实施例2 (步骤14) 中所述的过程, 使中间体 (33) (28mg, 0.064mmol) 转化成类白色固体的实施例5 (22.8mg, 0.050mmol, 78%)。

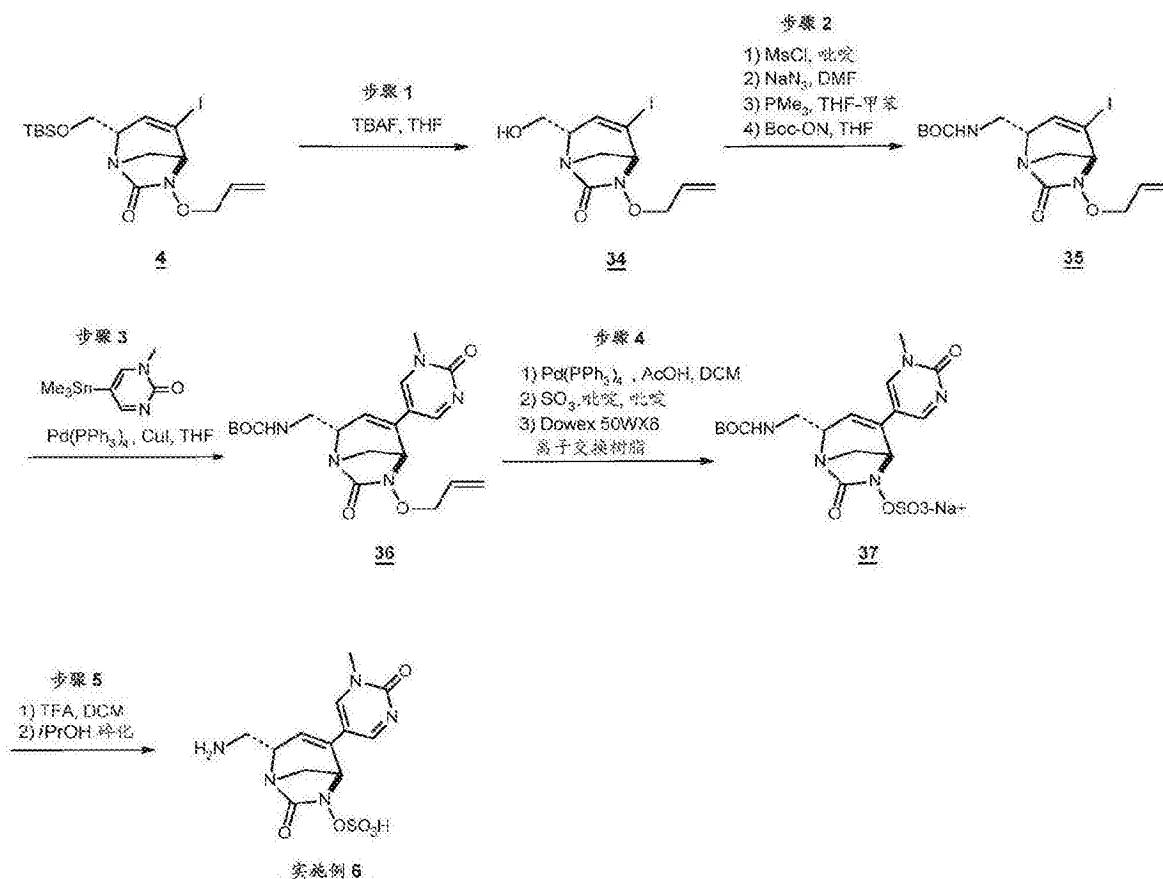
[0438] MSm/z ([M+H]⁺) 317。

[0439] MSm/z ([M-H]⁻) 315。

[0440] ¹H NMR (300MHz, D₂O) δ 3.41 (dd, J=13.5, 11.9Hz, 1H), 3.57 (d, J=1.6Hz, 2H), 3.79 (dd, J=13.8, 3.9Hz, 1H), 4.54-4.66 (m, 2H), 7.24 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.37 (dd, J=5.3, 1.6Hz, 1H), 7.86 (d, J=0.9Hz, 1H)。

[0441] 实施例6: [反式-2-(氨基甲基)-4-(1-甲基嘧啶-2(1H)-酮-5-基)-7-氧-1, 6-二氮杂二环 [3.2.1] 辛-3-烯-6-基] 氯硫酸盐的合成

[0442]



[0443] 步骤1: 中间体反式-6-烯丙氧基-2-(羟甲基)-4-碘-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮 (34) 的制备

[0444] 利用实施例1 (步骤5) 中所述的过程, 使中间体 (4) (514mg, 1.14mmol) 转化成棕色油状物的中间体 (34) (384mg, 1.14mmol, 定量产率), 其无需进一步纯化便可使用。

[0445] MS m/z ($[M+H]^+$) 337。

[0446] 步骤2: 中间体N-[[反式-6-烯丙氧基-4-碘-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-2-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯 (35) 的制备

[0447] 使反式-6-烯丙氧基-2-(羟甲基)-4-碘-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮 (34) (384mg, 1.14mmol) 的DCM (11mL) 的溶液冷却至0℃。加入TEA (0.95mL, 6.85mmol) 和MsCl (0.44mL, 5.71mmol), 并在相同的温度下搅拌反应混合物1小时。完成后, 在真空下对反应混合物进行浓缩。使粗产物溶解在DMF (11mL) 中, 并加入NaN₃ (371mg, 5.71mmol)。在65℃下, 加热过夜反应混合物, 并在真空下进行浓缩。使粗产物溶解在THF和甲苯 (3.8mL/3.8mL) 的混合物中, 并且在0℃下加入PMe₃ (1M, 在四氢呋喃中) (1.71mL, 1.71mmol)。在室温下搅拌1小时后, 使混合物冷却至0℃, 并逐滴加入在BocON (422mg, 1.71mmol) 的THF (3.8mL) 溶液。在室温下, 搅拌混合物过夜, 并在真空下进行浓缩。在硅胶上通过快速色谱法 (DCM/丙酮从95/5至0/100) 对粗产物进行纯化以得到N-[[反式-6-烯丙氧基-4-碘-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-2-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯 (35) (43mg, 0.10mmol, 4步共计10%)。

[0448] MS m/z ($[M+H]^+$) 436。

[0449] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1.42 (s, 9H), 3.17-3.20 (m, 1H), 3.26-3.31 (m, 1H),

3.45-3.51 (m, 1H), 3.85-3.88 (m, 1H), 4.09 (d, J=2.0Hz, 1H), 4.37-4.50 (m, 3H), 5.76-5.86 (m, 1H), 5.98-6.08 (m, 2H), 6.26 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.98 (bs, 1H)。

[0450] 步骤3: 中间体N-[[反式-6-烯丙氧基-4-(1-甲基嘧啶-2(1H)-酮-5-基)-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-2-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(36)的制备

[0451] 在密封的烧瓶中,在氩气下,对N-[[反式-6-烯丙氧基-4-碘-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-2-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(35)(43mg,0.10mmol)和5-三甲基锡-1-甲基嘧啶-2(1H)-酮(32mg,0.12mmol)在无水THF(1.0mL)中的混合物进行脱气5分钟,随后加入Pd(PPh₃)₄(6mg,0.005mmol)和CuI(2mg,0.01mmol)。在60℃下,加热过热该混合物过夜。在完成后,在真空下对反应混合物进行浓缩。在硅胶上通过快速色谱法(DCM/丙酮从70/30至0/100)对粗产物进行纯化以得到N-[[反式-6-烯丙氧基-4-(1-甲基嘧啶-2(1H)-酮-5-基)-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-2-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(36)(12mg,0.03mmol,29%)。

[0452] MS m/z ([M+H]⁺) 418。

[0453] ¹H NMR(400MHz, (CD₃)₂CO): δ(ppm) 1.41 (s, 9H), 3.25-3.41 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.84-3.93 (m, 2H), 4.49-4.52 (m, 1H), 5.25 (d, J=10.4Hz, 1H), 5.38 (dd, J=17.2, 1.2Hz, 1H), 5.96 (d, J=2.0 Hz, 1H), 5.99-6.09 (m, 2H), 6.20-6.24 (m, 1H), 6.38 (dd, J=6.4, 4.0Hz, 1H), 8.14 (dd, J=6.4, 2.8Hz, 1H), 8.53 (d, J=2.8Hz, 1H)。

[0454] 步骤4: 中间体[反式-2-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]-4-(1-甲基嘧啶-2(1H)-酮-5-基)-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(37)的制备

[0455] 将Pd(PPh₃)₄(17mg,0.014mmol)一次性加入至N-[[反式-6-烯丙氧基-4-(1-甲基嘧啶-2(1H)-酮-5-基)-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-2-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(36)(12mg,0.03mmol)和冰AcOH(3μL,0.06mmol)的无水DCM(0.14mL)溶液中。搅拌2小时后,加入中的三氧化硫吡啶络合物(23mg,0.14mmol)干燥的吡啶(0.14mL)的溶液,并且随后在40℃下,在黑暗中搅拌过夜所得到的混合物。在真空下对反应混合物进行浓缩,用DCM稀释,并过滤。在真空下对滤液进行浓缩。将溶解H₂O/MeCN7/3(1mL)的混合物中的粗产物施加至Dowex钠型柱(储存在2N NaOH的水性溶液并且用清洗至中性pH的Dowex®50WX8氢型)。合并含所需化合物的部分,并在真空下进行浓缩以得到[反式-2-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]-4-(1-甲基嘧啶-2(1H)-酮-5-基)-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(37)(15mg)。

[0456] MS m/z ([M+H]⁺) 458。

[0457] MS m/z ([M-H]⁻) 456。

[0458] 步骤5: [反式-2-(氨基甲基)-4-(1-甲基嘧啶-2(1H)-酮-5-基)-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氢硫酸盐的制备(实施例6)

[0459] 使粗[反式-2-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]-4-(1-甲基嘧啶-2(1H)-酮-5-基)-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(37)(14mg,0.03mmol)溶解在DCM(1.0mL)中,冷却至0℃,并且逐滴加入预冷却的TFA(0.67mL,8.76mmol)的DCM(0.67mL)溶液。在相同温度下搅拌1小时后,将反应混合物倒入DCM中并且在真空下进行浓缩(与DCM共蒸发)。固体残余物用DCM洗涤两次,使之溶解在水中,通过Isodisc®过滤,并冻干以得到粗2,2,2-三氟乙酸盐[反式-2-(氨基甲基)-4-(1-甲基嘧啶-2(1H)-酮-5-基)-7-氧-1,6-二氮

杂二环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠。随后,用2-丙醇使粗2,2,2-三氟乙酸盐[反式-2-(氨基甲基)-4-(1-甲基嘧啶-2(1H)-酮-5-基)-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(7.1mg,0.014mmol)碎化3次,并在减压下进行干燥以得到[反式-2-(氨基甲基)-4-(1-甲基嘧啶-2(1H)-酮-5-基)-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(实施例6)(5.2mg,0.01mmol,4步共计35%)。

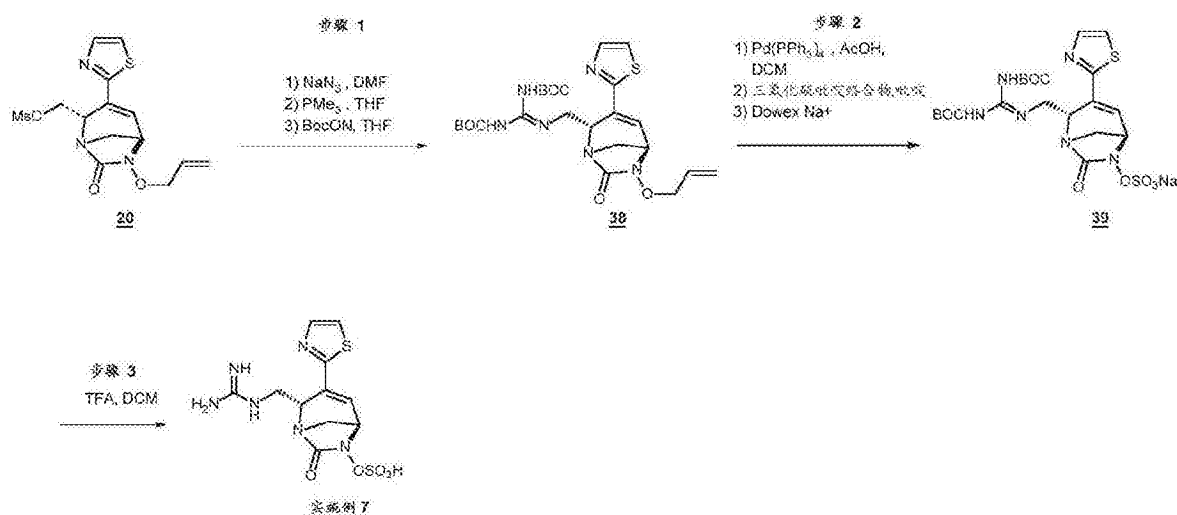
[0460] MSm/z ($[M+H]^+$) 358。

[0461] MSm/z ($[M-H]^-$) 356。

[0462] 1H NMR (400MHz, D_2O): δ (ppm) 3.27-3.43 (m, 2H), 3.52 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 3.59 (dd, $J=11.6, 2.8$ Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 4.22-4.27 (ddd, $J=11.6, 3.2, 2.8$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 8.72 (d, $J=3.2$ Hz, 1H)。

[0463] 实施例7: [(2S,5R)-2-(胍基甲基)-7-氧-3-噻唑-2-基-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氢硫酸盐的合成

[0464]



[0465] 步骤1: 中间体N-[N'-[[(2S,5R)-6-烯丙氧基-7-氧-3-噻唑-2-基-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-2-基]甲基]-N-叔丁氧羰基-甲脒基]氨基甲酸叔丁酯(38)的制备

[0466] 在65℃下,搅拌化合物(20)(150mg,0.404mmol)和 NaN_3 (131mg,2.02mmol)在无水DMF(2.0mL)中的混合物24小时。将混合物倒入 H_2O (5mL)中,并用EtOAc(2×5 mL)萃取。用盐水(5mL)洗涤有机层,用 Na_2SO_4 干燥,并在真空下进行浓缩。使残余物溶解在无水THF(1mL)和无水甲苯(1mL)中,并在氮气气氛下冷却至0℃。逐滴加入1M PMe_3 的THF溶液(0.52mL,0.518mmol),并在室温下搅拌该混合物1小时。将该混合物冷却至0℃,加入BocON(161mg,0.518mmol)的无水THF(0.7mL)溶液。在室温下搅拌该混合物1小时。加入水(5mL),并分离各个层。用EtOAc(2×5 mL)萃取水性层。用盐水(5mL)洗涤合并的有机层,用 Na_2SO_4 干燥,并在真空下进行浓缩。在硅胶上通过快速色谱法(环己烷/EtOAc:95/5至0/100)对残余物进行纯化以得到白色固体N-[N'-[[(2S,5R)-6-烯丙氧基-7-氧-3-噻唑-2-基-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-2-基]甲基]-N-叔丁氧羰基-甲脒基]氨基甲酸叔丁酯(38)(40mg,0.075mmol,22%)。

[0467] MSm/z ($[M+H]^+$) 535。

[0468] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.47 (s, 9H), 1.50 (s, 9H), 3.29-3.36 (m, 1H), 3.40 (d, $J=$

11.4Hz, 1H), 3.65 (ddd, $J=14.1, 11.4, 4.3$ Hz, 1H), 4.02 (dd, $J=5.0, 2.3$ Hz, 1H), 4.19 (dt, $J=14.2, 4.8$ Hz, 1H), 4.35-4.48 (m, 2H), 4.76 (ddd, $J=11.4, 4.3, 1.3$ Hz, 1H), 5.27-5.38 (m, 2H), 5.95-6.08 (m, 1H), 6.96 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 11.43 (s, 1H)。

[0469] 步骤2: 中间体[(2S,5R)-2-[[双(叔丁氧基羰基氨基)亚甲基氨基]甲基]-7-氧-3-噻唑-2-基-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(39)的制备

[0470] 将Pd(PPh₃)₄ (43mg, 0.037mmol) 一次性加入至N-[N'-[[(2S,5R)-6-烯丙氧基-7-氧-3-噻唑-2-基-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-2-基]甲基]-N-叔丁氧羰基-甲脒基]氨基甲酸叔丁酯(38) (40mg, 0.075mmol) 和冰AcOH (43mg, 0.037mmol) 的无水DCM (0.3mL) 溶液中。在室温下, 搅拌该混合物1小时, 随后在真空下进行浓缩。在硅胶上通过快速色谱法 (DCM/丙酮: 100/0至0/100) 对残余物进行纯化以得到预期的中间体和三苯基膦氧化物的混合物。使混合物溶解在吡啶 (0.55mL) 中, 加入三氧化硫吡啶络合物 (131mg, 0.823mmol)。在室温下, 搅拌过夜该混合物, 随后在真空下进行浓缩。将DCM (2mL) 加入至残余物中, 并过滤沉淀。浓缩滤液, 并在硅胶上通过快速色谱法 (DCM/丙酮: 50/50至0/100) 对残余物进行纯化。合并含有预期中间体的部分, 并在真空下进行浓缩。将残余物溶解在H₂O/THF 7/3 (0.5mL) 的混合物中, 并在离子交换 (Dowex钠型柱) 之后转化为[(2S,5R)-2-[[双(叔丁氧基羰基氨基)亚甲基氨基]甲基]-7-氧-3-噻唑-2-基-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(39) (12mg, 0.020mmol, 28%)。

[0471] MS_{m/z} ([M+H]⁺) 575。

[0472] MS_{m/z} ([M-H]⁻) 573。

[0473] 步骤3: [(2S,5R)-2-(胍基甲基)-7-氧-3-噻唑-2-基-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氢硫酸盐的制备 (实施例7)

[0474] 在0℃下, 将[(2S,5R)-2-[[双(叔丁氧基羰基氨基)亚甲基氨基]甲基]-7-氧-3-噻唑-2-基-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(39) (12mg, 0.020mmol) 在无水DCM (0.25mL) 中的溶液加入DCM (0.45mL) 和TFA (0.45mL) 的混合物中。在0℃下, 搅拌该混合物30分钟, 并且在1小时内到达室温。加入TFA (0.3mL), 并在室温下再次搅拌该混合物3小时, 随后在真空下进行浓缩。使残余物与DCM (2mL) 共蒸发三次。加入水 (0.5mL) 并过滤沉淀以得到浅粉色固体[(2S,5R)-2-(胍基甲基)-7-氧-3-噻唑-2-基-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氢硫酸盐(实施例7) (3.2mg, 0.006mmol, 42%)。

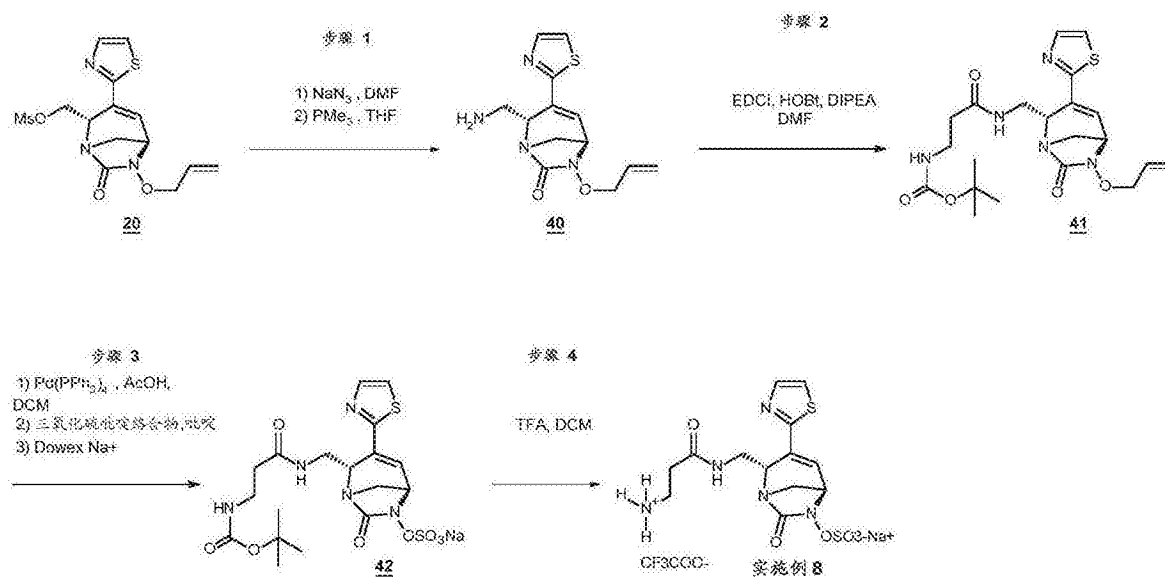
[0475] MS_{m/z} ([M+H]⁺) 375。

[0476] MS_{m/z} ([M-H]⁻) 373。

[0477] ¹H NMR (300MHz, DMSO) δ 3.21-3.31 (m, 1H), 3.43-3.58 (m, 2H), 3.68-3.80 (m, 1H), 4.28-4.36 (m, 1H), 4.39 (dd, $J=5.3, 2.4$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.75-7.82 (m, 2H)。

[0478] 实施例8: [(2S,5R)-2-[(3-氨基丙酰基氨基)甲基]-7-氧-3-噻唑-2-基-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸的2,2,2-三氟乙酸和钠的二盐的合成

[0479]



[0480] 步骤1: 中间体 (2S,5R)-6-烯丙氧基-2-(氨基甲基)-3-噻唑-2-基-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮 (40) 的制备

[0481] 在65℃下, 搅拌化合物 (20) (253mg, 0.68mmol) 和 NaN_3 (221mg, 3.41mmol) 在无水DMF (3.0mL) 中的混合物24小时。将混合物倒入 H_2O (5mL) 中, 用EtOAc (2×5mL) 萃取。用盐水 (5mL) 洗涤有机层, 用 Na_2SO_4 干燥, 并在真空下进行浓缩。将残余物溶解在无水THF (2mL) 和无水甲苯 (2mL) 中, 并在氮气气氛下冷却至0℃。逐滴加入1M PMe_3 的THF (1.02mL, 1.02mmol) 溶液, 在室温下, 搅拌该混合物1小时, 并在真空下进行浓缩。在硅胶上通过快速色谱法 (DCM/ iPrOH :100/0至50/50) 对残余物进行纯化以得到 (2S,5R)-6-烯丙氧基-2-(氨基甲基)-3-噻唑-2-基-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮 (40) (100mg, 0.34mmol, 50%)。

[0482] MSm/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 293。

[0483] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.81 (dd, $J=14.1, 10.3\text{Hz}$, 1H), 3.31 (s, 2H), 3.44 (dd, $J=14.1, 3.5\text{Hz}$, 1H), 3.98–4.04 (m, 1H), 4.37–4.49 (m, 3H), 5.27–5.32 (m, 2H), 5.33–5.39 (m, 1H), 5.95–6.08 (m, 1H), 6.93 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H)。

[0484] 步骤2: 中间体N-[3-[[(2S,5R)-6-烯丙氧基-7-氧-3-噻唑-2-基-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-2-基]甲基氨基]-3-氧-丙基]氨基甲酸叔丁酯 (41) 的制备

[0485] 在0℃、惰性气氛下, 将HOBt水合物 (63mg, 0.410mmol)、EDCI (72mg, 0.376mmol) 和DIPEA (0.12mL, 0.684mmol) 加入至N-Boc- β -丙氨酸 (78mg, 0.410mmol) 的无水DMF (2mL) 溶液中。在该温度下, 搅拌该混合物30分钟, 加入化合物 (40) (100mg, 0.342mmol) 的无水DMF (2mL) 溶液。使反应混合物达到室温, 并搅拌1小时。加入 H_2O , 用EtOAc萃取该混合物。用盐水 (5mL) 洗涤有机层, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在真空下进行蒸发。在硅胶上通过快速色谱法 (DCM/EtOAc 100/0至0/100) 对粗产物进行纯化以得到N-[3-[[(2S,5R)-6-烯丙氧基-7-氧-3-噻唑-2-基-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-2-基]甲基氨基]-3-氧-丙基]氨基甲酸叔丁酯 (41) (95mg, 0.205mmol, 60%)。

[0486] MSm/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 464。

[0487] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.43 (s, 9H), 2.42 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 5.30 (dd, $J=11.3$,

1.5Hz, 1H), 3.36 (d, J=11.3Hz, 1H), 3.39-3.48 (m, 3H), 4.04 (dd, J=5.3, 2.4Hz, 1H), 4.10-4.20 (m, 1H), 4.36-4.49 (m, 2H), 4.62 (ddd, J=11.0, 4.5, 1.4Hz, 1H), 5.25 (bs, 1H), 5.31 (dd, J=10.3, 1.4Hz, 1H), 5.36 (dd, J=17.0, 1.4Hz, 1H), 5.96-6.06 (m, 1H), 6.17 (bs, 1H), 6.98 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.24 (d, J=3.3Hz, 1H), 7.75 (d, J=3.3Hz, 1H)。

[0488] 步骤3: 中间体[(2S,5R)-2-[[3-(叔丁氧基羰基氨基)丙酰基氨基]甲基]-7-氧-3-噻唑-2-基-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(42)的制备

[0489] 在氮气气氛下,将AcOH(21 μ L,0.367mmol)和Pd(PPh₃)₄(106mg,0.091mmol)依次加入至化合物(41)(85mg,0.183mmol)的无水DCM(1.85mL)溶液中。在搅拌2小时后,加入干燥的吡啶(1.85mL)和三氧化硫吡啶络合物(145mg,0.915mmol),搅拌所得到的混合物2小时。在真空下对反应混合物进行浓缩,用DCM(2mL)稀释,并过滤。在真空下浓缩滤液。在硅胶上通过快速色谱法(DCM/丙酮:100/0至0/100)对粗产物进行纯化。合并含有预期中间体的部分,并在真空下进行浓缩。将残余物溶解在H₂O(1mL)并经离子交换(Dowex钠型柱)和反相色谱C-18(水/ACN:100/0至0/100)后转化为白色固体[(2S,5R)-2-[[3-(叔丁氧基羰基氨基)丙酰基氨基]甲基]-7-氧-3-噻唑-2-基-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(42)(20mg,0.038mmol,21%)。

[0490] MS_{m/z} ([M-H]⁻) 502。

[0491] ¹H NMR(400MHz, D₂O) δ 1.41 (s, 9H), 2.42 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.29-3.40 (m, 2H), 3.45-3.53 (m, 1H), 3.57-3.68 (m, 2H), 3.75 (dd, J=14.6, 4.5Hz, 1H), 4.51 (dd, J=5.3, 2.5Hz, 1H), 4.60 (ddd, J=10.4, 4.5, 1.4Hz, 1H), 7.11 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.57 (d, J=3.3Hz, 1H), 7.82 (d, J=3.3Hz, 1H)。

[0492] 步骤4: 中间体[(2S,5R)-2-[(3-氨基丙酰基氨基)甲基]-7-氧-3-噻唑-2-基-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸的2,2,2-三氟乙酸和钠的二盐的制备(实施例8)

[0493] 利用实施例2(步骤14)所述的过程,使中间体(42)(17mg,0.032mmol)转化成实施例8的化合物(16.1mg,0.030mmol,93%)。

[0494] MS_{m/z} ([M+H]⁺) 404。

[0495] MS_{m/z} ([M-H]⁻) 402。

[0496] ¹H NMR(300MHz, D₂O) δ 2.69 (d, J=6.7Hz, 2H), 3.26 (d, J=6.7Hz, 2H), 3.44-3.67 (m, 3H), 3.72 (dd, J=14.7, 4.1Hz, 1H), 4.50-4.58 (m, 2H), 7.14-7.19 (m, 1H), 7.66 (d, J=3.5Hz, 1H), 7.87 (d, J=3.5Hz, 1H)。

[0497] 实施例9:生物学活性

[0498] 方法1: β -内酰胺酶抑制活性,IC₅₀的测定(表1)

[0499] 通过在室温下,在485nm处分光光度测量头孢硝噻(NCF-TOKU-E,N005)在测定缓冲液A(100mM磷酸盐pH7、2%丙三醇和0.1mg/mL牛血清蛋白(Sigma,B4287))中的水解来监测酶的活性。使酶在大肠杆菌(E.coli)表达载体中克隆、表达并且利用经典方法在内部进行纯化。将5 μ L DMSO或在DMSO中的抑制剂稀释液以及在缓冲液A中的80 μ L酶加入至透明聚苯乙烯板(Corning,3628)的每个孔中。立即在微孔板分光光度计(BioTek,PowerWaveHT)中,在485nm处读取该板以进行背景减除。在室温下预孵育30分钟后,在每个孔中最终加入15 μ L的NCF(终浓度200 μ M)。最终酶浓度为0.1nM(TEM-1)、0.075nM(SHV-1)、0.4nM(CTX-M-15)、1nM(KPC-2)、0.2nM(P99AmpC)、0.2nM(CMY-37)、0.4nM(AmpC铜绿假单胞菌)、0.2nM(OXA-1)、

1.2nM (OXA-11)、0.4nM (OXA-15) 和0.3nM (OXA-48)。在室温下孵育20分钟后,再一次在485nm处读取板。通过从最终信号中减去背景来获得酶活性,并且利用未被抑制的孔来转化为酶抑制作用。利用XLFIT (IDBS) 将IC₅₀曲线拟合为Hill slope的经典朗格缪尔均衡模型。

[0500]

IC ₅₀ β-内酰胺酶 (μM)											
	(A)				(C)			(D)			
	TEM-1	SHV-1	CTX-M-15	KPC-2	Amp C (P99)	CMY-37	Amp C (PAE)	OXA-1	OXA-11	OXA-15	OXA-48
实施例1	0.0032	0.0013	0.0054	0.0078	0.0041	0.0099	0.037	0.080	0.0041	0.00065	0.00051
实施例2	0.0017	0.00074	0.00076	0.0039	0.0032	0.017	0.11	0.0061	0.0068	0.00084	0.0035
实施例3	0.0030	0.0046	0.0020	0.033	0.0074	0.025	0.22	0.017	0.048	0.0016	0.0057
实施例4	0.014	0.020	0.0030	0.068	0.035	0.012	0.40	0.061	0.16	0.0073	0.027
实施例5	0.11	0.064	0.13	1.8	11	12	12	0.37	0.43	0.0080	0.18
实施例6	0.28	0.34	0.51	5.1	6.4	6.8	38	1.2	1.6	0.068	0.84

[0501] 表1:用于β-内酰胺酶抑制活性的IC₅₀ (μM)

[0502] 方法2:针对各细菌菌株 (bacterial isolates), 化合物的MIC以及与头孢他啶的协同作用 (表2至表4)

[0503] 针对基因分型的细菌菌株,对单独使用或与β-内酰胺头孢他啶的组合使用下的本发明的化合物进行评价。在测定中,通过临床实验室标准研究所 (CLSI-M7-A7) 的微量液基稀释法来测定所述化合物的MIC,或者在固定浓度的所述化合物下头孢他啶的MIC。简单地说,根据本发明的化合物单独制备在DMSO中,并在无菌苯乙烯板 (Corning, 3788) 上进行点样 (每次2μL)。化合物和头孢他啶的稀释液制备在DMSO中,并在无菌苯乙烯板 (Corning, 3788) 上进行点样 (每次1μL)。在阳离子调节的Mueller-Hinton broth (Becton-Dickinson) 中将指数期的细菌悬浮液调节至 5×10^5 cfu/mL的最终浓度,并加入至各个孔 (98μL) 中。在35℃下环境气氛中,孵育微孔板16至20小时。化合物的MIC被定义为根据目视检查读取的所述化合物阻止细菌生长的最小浓度。在每个化合物浓度下,头孢他啶的MIC被定义为根据目视检查读取的头孢他啶阻止细菌生长的最小浓度。

[0504]

菌株		耐药机制
阴沟肠杆菌 (<i>E. cloacae</i>)	260508	TEM-1, CTX-M-15
大肠杆菌 (<i>E. coli</i>)	UFR61O	TEM-1, KPC-2
肺炎克雷伯杆菌 (<i>K. pneumoniae</i>)	BAA-1898	TEM-1, SHV-11, SHV-12, KPC-2
肺炎克雷伯杆菌 (<i>K. pneumoniae</i>)	160143	TEM-1, SHV-1, CTX-M-15, KPC-2, OXA-1
肺炎克雷伯杆菌 (<i>K. pneumoniae</i>)	UFR68	TEM-1, SHV-11, CTX-M-15, KPC-3
阴沟肠杆菌 (<i>E. cloacae</i>)	P99	脱阻抑的 ampC
阴沟肠杆菌 (<i>E. cloacae</i>)	UFR85	TEM-1, CTX-M-15, 脱阻抑的 ampC
阴沟肠杆菌 (<i>E. cloacae</i>)	UFR70	TEM-1, CTX-M-15, CMY-2, OXA-1, 孔蛋白损失
肺炎克雷伯杆菌 (<i>K. pneumoniae</i>)	UFR77	CMY-2
大肠杆菌 (<i>E. coli</i>)	UFR74	SHV-1, DHA-1
大肠杆菌 (<i>E. coli</i>)	UFR18	CTX-M-15, OXA-204
大肠杆菌 (<i>E. coli</i>)	131119	TEM-1, OXA-48
产酸克雷伯氏菌 (<i>K. oxytoca</i>)	UFR21	TEM-1, CTX-M-15, OXA-48
肺炎克雷伯杆菌 (<i>K. pneumoniae</i>)	UFR24	TEM-1, SHV-2, SHV-11, OXA-1, OXA-48, OXA-47
肺炎克雷伯杆菌 (<i>K. pneumoniae</i>)	6299	TEM-1, SHV-11, OXA-163
大肠杆菌 (<i>E. coli</i>)	RGN238	OXA-1
肺炎克雷伯杆菌 (<i>K. pneumoniae</i>)	200047	TEM-1, SHV-32, CTX-M-15, OXA-1
大肠杆菌 (<i>E. coli</i>)	190317	TEM-1, SHV-12, CTX-M-15, OXA-1
大肠杆菌 (<i>E. coli</i>)	UFR32	TEM-1, VEB-1, OXA-10
阴沟肠杆菌 (<i>E. cloacae</i>)	UFR38	CTX-M-15, NDM-1
默氏枸橼酸杆菌	210102	VIM-4

[0505]

(<i>C.murlinae</i>)		
大肠杆菌 (<i>E. coli</i>)	UFR52	TEM-1, SHV-12, IMP-8
铜绿假单胞菌 (<i>P. aeruginosa</i>)	CIP107051	TEM-24
铜绿假单胞菌 (<i>P. aeruginosa</i>)	CIP105250	OXA-15
铜绿假单胞菌 (<i>P. aeruginosa</i>)	UFR35	OXA-23
铜绿假单胞菌 (<i>P. aeruginosa</i>)	UFR90	脱阻抑的 ampC, OprD-
铜绿假单胞菌 (<i>P. aeruginosa</i>)	UFR92	脱阻抑的 ampC, OprD-
铜绿假单胞菌 (<i>P. aeruginosa</i>)	UFR93	脱阻抑的 ampC, OprD-, MexAB+, MexXY+
铜绿假单胞菌 (<i>P. aeruginosa</i>)	UFR47	VIM-1
铜绿假单胞菌 (<i>P. aeruginosa</i>)	UFR48	VIM-2
铜绿假单胞菌 (<i>P. aeruginosa</i>)	UFR59	IMP-29

[0506] 表2:在MIC测定中所使用的细菌种类

[0507]

菌株	本发明的化合物单独的 MIC ($\mu\text{g/mL}$)						
	实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5	实施例 6	实施例 7
260508	0.063	≤ 0.016			8		
UFR61O	0.031	0.031			0.5		
BAA-1898	>32	16	>32	>32	16	>32	>32
160143	>32	8			32		
UFR68	>32	16			32		
P99	0.031	≤ 0.016	0.063	>32	≤ 0.016	0.125	0.031
UFR85	>32	16			8		
UFR70	16	4			8		
UFR77	>32	32			>32		
UFR74	>32	16			16		
UFR18	0.031	≤ 0.016			≤ 0.016		
131119	32	≤ 0.016	0.5	>32	0.063	>32	0.031
UFR21	>32	16			32		
UFR24	>32	>32			>32		
6299	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32

[0508]

RGN238	>32	8	>32	>32	16	>32	16
200047	>32	16			16		
190317	0.031	≤0.016	0.25	>32	≤0.016	0.125	0.063
UFR32	0.031	≤0.016			0.063		
UFR38	≤0.016	32			≤0.016		
210102	>32	4			4		
UFR52	2	4			4		
CIP107051	2	2	16	>32	2	16	8
CIP105250	>32	8	>32	>32	4	32	32
UFR35	1	2	2		0.25		
UFR90	0.5	1	1		0.25		
UFR92	2	2	8		1		
UFR93	8	4	16		4		
UFR47	2	2	4		1		
UFR48	4	2	8		2		
UFR59	8	8	16		2		

[0509] 表3:化合物的MIC

[0510]

菌株	CAZ	CAZ 和本发明的化合物的组合, 4μg/mL: MIC (μg/mL)						
		实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5	实施例 6	实施例 7
260508	128	≤0.125	<0.25			<0.25		
UFR610	128	<0.25	<0.25			<0.25		
BAA-1898	256	0.5	≤0.125	1	64	≤0.125	4	≤0.125
160143	128	1	≤0.125			<0.25		
UFR68	>128	1	≤0.125			≤0.25		
P99	128	<0.25	<0.25	<0.125	64	<0.25	≤0.125	<0.125
UFR85	128	2	≤0.125			<0.25		
UFR70	>128	1	<0.25			<0.25		
UFR77	64	2	2			<0.25		
UFR74	64	4	≤0.125			<0.25		
UFR18	>128	<0.25	<0.25			<0.25		
131119	0.5	<0.25	<0.25			<0.25		
UFR21	128	0.5	≤0.125			<0.25		
UFR24	>128	4	0.25			<0.25		
6299	256	0.5	4	1	128	8	4	2
RGN238	0.5	≤0.125	≤0.125			<0.25		
200047	128	0.5	≤0.125			<0.25		
190317	128	<0.25	<0.25	<0.125	4	<0.25	<0.125	<0.125
UFR32	>128	<0.25	<0.25			<0.25		
UFR38	>128	<0.25	<0.25			<0.25		

[0511]

210102	>128	0.5	≤0.125			<0.25		
UFR52	>128	<0.25	<0.25			<0.25		
CIP107051	256	<0.25	<0.25	≤0.25	64	<0.25	32	1
CIP105250	256	≤0.125	≤0.125	8	128	<0.25	64	32
UFR35	2	<0.25	<0.25	<0.25		<0.25		
UFR90	64	<0.25	<0.25	<0.25		<0.25		
UFR92	32	<0.25	<0.25	≤0.25		<0.25		
UFR93	>128	<0.25	<0.25	0.5		<0.25		
UFR47	>128	<0.25	<0.25	<0.25		<0.25		
UFR48	256	<0.25	<0.25	16		<0.25		
UFR59	128	<0.25	<0.25	2		<0.25		

[0512] 表4: 头孢他啶/化合物组合的MIC。