



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110997641 A

(43)申请公布日 2020.04.10

(21)申请号 201780093285.X

约翰·韦斯顿

(22)申请日 2017.12.21

(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司

(30)优先权数据

公司 11227

102017212264.1 2017.07.18 DE

代理人 郑斌 刘振佳

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

(51)Int.Cl.

2020.01.17

C07D 233/64(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

C07C 229/02(2006.01)

PCT/EP2017/084120 2017.12.21

C07D 249/04(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

C07C 235/64(2006.01)

W02019/015794 EN 2019.01.24

C07C 255/28(2006.01)

(71)申请人 柏林工业大学

C07D 295/15(2006.01)

地址 德国柏林

C07D 211/66(2006.01)

(72)发明人 罗德里希·苏伊斯穆特

C07D 213/56(2006.01)

丹尼斯·克瓦特 斯特凡·格雷茨

A61P 31/04(2006.01)

伊拉吉·贝赫罗兹

A61K 31/4164(2006.01)

莱奥纳尔多·万埃卡德施泰因

A61K 31/4192(2006.01)

帕特里克·迈克尔·杜尔金

A61K 31/277(2006.01)

马里厄斯·莫尔库纳斯

A61K 31/167(2006.01)

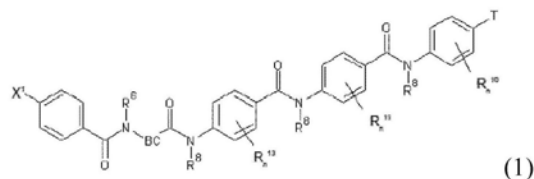
权利要求书5页 说明书43页

(54)发明名称

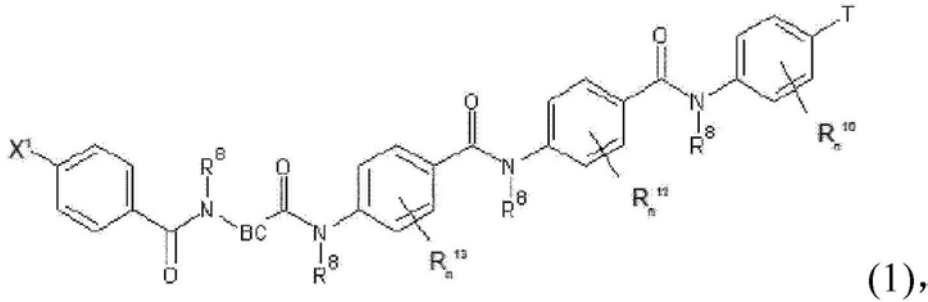
新的白纹黄单胞菌毒素衍生物、其用途及合成

(57)摘要

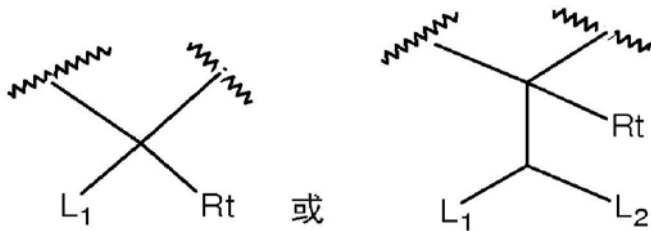
本发明涉及根据通式(1)的化学化合物。



1. 化合物, 其特征在于通式 (1):



a) 其中BC选自:



其中L₁是经取代或未经取代的芳香族杂环或者经取代或未经取代的非芳香族杂环, 或者-NHR^d或-NR^d₂;

其中Rt选自H或C₁-C₄烷基,

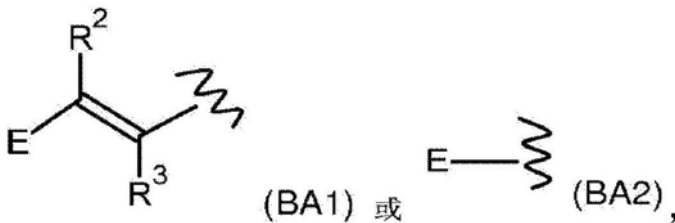
其中L₁与Rt形成非芳香族杂环, 特别是N-杂环, 其是任选地经取代的,

其中L₂选自-H、-OH、-OR^d以及经取代或未经取代的-C₁-C₄烷基、C₁-C₆烷氧羰基和C₁-C₆烷基氨基羰基,

其中R^d选自:

经取代或未经取代的C₁-C₁₆烷基, 经取代或未经取代的C₂-C₁₆烯基, 特别是经取代或未经取代的C₁-C₈烷基、经取代或未经取代的C₂-C₈烯基, 经取代或未经取代的C₃-C₁₀环烷基, 并且所有的部分任选地被F取代,

b) 其中X¹是BA-CONR⁸-, 其中BA选自:



其中在适用的情况下, R²和R³彼此独立地选自-H、-F、-CN、-OH、经取代或未经取代的C₁-C₃烷基、经取代或未经取代的C₁-C₃烷氧基或C₁-C₃卤代烷基, 特别地, 其中在适用的情况下, R²和R³彼此独立地选自-H、-F、-CN、-OH、-CH₃、-CH₂CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-OCF₃、-CH₂CF₃、-CHF₂CF₃、-CF₂CF₃、-CHF₂、-CH₂F或-CF₃, 更特别地, 其中R²和R³彼此独立地选自-H、-F、-OCH₃或-CH₃,

其中E是:

经取代或未经取代的C₁-C₁₆烷基, 经取代或未经取代的C₂-C₁₆烯基, 经取代或未经取代的C₂-C₁₆炔基, 特别是经取代或未经取代的C₁-C₈烷基、经取代或未经取代的C₂-C₈烯基、经取代或未经取代的C₂-C₈炔基, 经取代或未经取代的C₃-C₁₀环烷基,

经取代或未经取代的C₃-C₁₀杂环;特别是经取代或未经取代的C₄-C₁₀杂环,
 经取代或未经取代的C₅-C₁₀杂芳基,
 经取代或未经取代的C₆-C₁₀芳基,
 其中至少一个任选的取代基可以特别地为羟基或卤素;

c) 其中每个R⁸是-H或者任选地被一个或多个F取代的C₁-C₄烷基,特别地其中每个R⁸彼此独立地选自H或CH₃,更特别地R⁸是H,并且

d) 其中R¹⁰_n的n和R¹¹_n的n彼此独立地为0、1、2、3或4,特别地R¹⁰_n的n和R¹¹_n的n为0、1、2或3,并且

其中每个R¹⁰和R¹¹独立于任何其他R¹⁰和R¹¹选自:-OH;-F;-Cl;-Br;-I;-CCH;-CN;-N₃;任
 选地被OH或F取代的-OC₁-C₆烷基,例如-OCF₃;-NH₂;-NHCH₃;-N(CH₃)₂;-C₁-C₆烷基,特别是-
 CH₃或-CH₂CH₃;- (CH₂)_m-OR_a;-CHCH₂;-CH₂OH;-SO₂NH₂;-SO₂N(CH₃)₂;-SO₂NHCH₃;-CH₃;-CF₃;或-
 NO₂;-O-PO₃H₂;-O-PO₃R_aH;或-O-PO₃R_a2;特别是选自-OH;-F;-OCH₃;-OC₂H₅;-O_iC₃H₇;-O_nC₃H₇;-
 OCF₃或-CF₃,

其中R_a选自:

-氢,

-经取代或未经取代的C₁-C₁₆烷基、经取代或未经取代的C₂-C₁₆烯基、经取代或未经取代
 的C₂-C₁₆炔基、或C₁-C₁₆卤代烷基,或者

-经取代或未经取代的C₃-C₁₀环烷基或者经取代或未经取代的C₃-C₁₀卤代环烷基;

其中m选自0、1或2,特别是0或1,

e) 其中T选自:

--CO₂H;-SO₃H;-C(=O)OR^a或-CON(R_a)₂

-其中R_a具有上述的含义,

f) 其中R¹³_n的n为0、1、2、3或4,特别地R¹³_n的n为0、1、2或3,并且其中每个R¹³独立于任何
 其他R¹³选自:-OH、经取代或未经取代的-C₁-C₆烷基或者经取代或未经取代的C₁-C₆烷氧基,
 特别是-OH或-OCH₃。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其特征在于,部分L₁是五元或六元芳香族杂环或者3至
 7元非芳香族杂环,优选五元或六元芳香族N-杂环或非芳香族N杂环,其可以是经取代或未
 经取代的。

3. 根据权利要求1或2所述的化合物,其特征在于,L₁是选自包含经取代或未经取代的以
 下的组的五元芳香族N-杂环:

-吡咯、咪唑、吡唑、三唑、四唑;

-吡唑酮,优选3H-吡唑-3-酮、4H-吡唑-4-酮、1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮、2,4-二氢-3H-
 吡唑-3-酮;三唑酮,优选1,2,4-三唑-3-酮;咪唑酮;吡咯烷酮;

-噁二唑,优选1,3,4-噁二唑;噁唑;异噁唑;噁唑烷二酮;以及

-异噁唑;噁唑;噁二唑(1,3,4-噁二唑、1,2,4-噁二唑)。

4. 根据权利要求1或2所述的化合物,其特征在于,L₁是选自包含经取代或未经取代的以
 下的组的五元非芳香族N-杂环:

-吡咯烷、吡唑烷,

-乙内酰脲、咪唑烷酮(咪唑烷-4-酮)、异噁唑烷、噁唑烷酮(1,3-噁唑烷-2-酮,6种异

构体)，

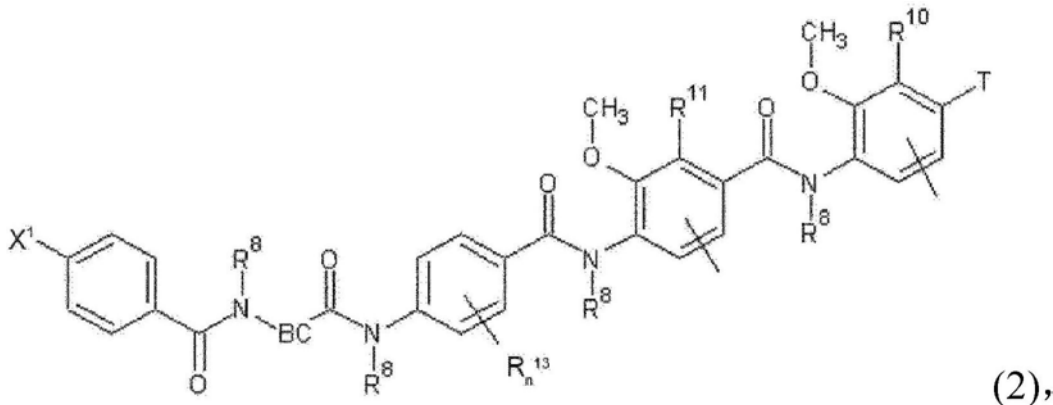
-异噻唑烷、异噻唑啉酮。

5. 根据权利要求1或2所述的化合物，其特征在于，L₁是选自包含经取代或未经取代的吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、三嗪和四嗪的组的六元芳香族N-杂环。

6. 根据权利要求1或2所述的化合物，其特征在于，L₁是选自包含经取代或未经取代的哌啶和哌嗪的组的六元非芳香族N杂环。

7. 根据前述权利要求之一所述的化合物，其特征在于，L₂选自-H、-OH、-OR^d，以及-CH₃、-C₂H₆或-C₃H₇，其中R^d是经取代或未经取代的C₁-C₅烷基，优选C₁-C₃烷基。

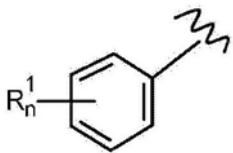
8. 根据前述权利要求之一所述的化合物，其特征在于通式(2)：



其中X¹、BC、R⁸、R¹¹、R¹⁰、R¹³和T具有上述的含义。

9. 根据前述权利要求之一所述的化合物，其特征在于，X¹是BA-CONHR⁸-，其中BA是BA1，其中R²和R³具有与先前限定的相同含义，并且

其中E是：



其中R¹_n的n为0、1、2、3、4或5，特别地R¹_n的n为0、1、2或3，更特别地R¹_n的n为1，并且

其中每个R¹独立于任何其他R¹选自：

-OH、-F、-Cl、-Br、I、-CCH₃、-CN、-N₃、-OCH₃、-OC₂H₅、-OC₃H₇，特别是-OiPr、-OCF₃、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-CH₃、-CH₂-CH₃、-CF₃、-OCONH₂、-NO₂、-OCH₂O-、-O-PO₃H₂、-O-PO₃RaH、-O-PO₃Ra₂或-(CH₂)_m-OR_a，其中m和R_a具有上述的含义。

10. 根据前述权利要求之一所述的化合物，其特征在于，R¹⁰_n的n和R¹¹_n的n为0、1、2、3或4，特别地R¹⁰_n的n和R¹¹_n的n为0、1、2或3，并且其中每个R¹⁰和每个R¹¹独立于任何其他R¹⁰选自-OH、-F、-OCH₃、-OC₂H₅、-OC₃H₇、-OCF₃、-CF₃或-(CH₂)_m-OR_a，

其中R_a选自氢、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-C₆H₅-CH₂C₆H₅，

其中m选自1或2，

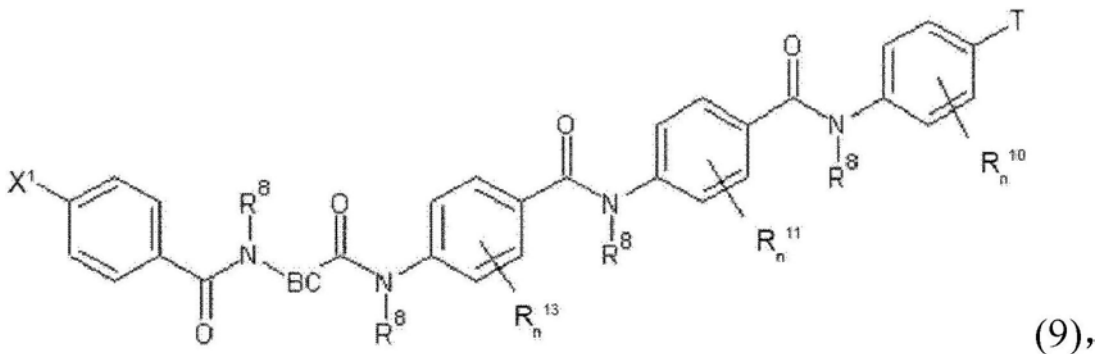
更特别地，其中一个R¹⁰或R¹¹是-OH并且另外的R¹⁰或R¹¹各自为-OCH₃、-OC₂H₅或-OiPr。

11. 根据前述权利要求之一所述的化合物，其特征在于，

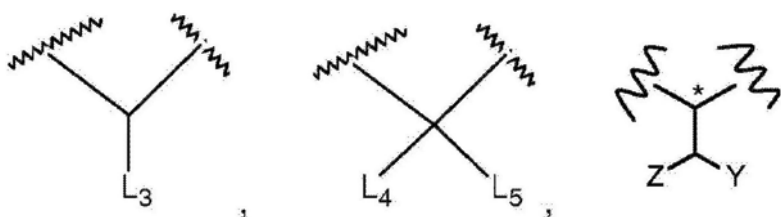
T是-CO₂H、-SO₃H、-C(=O)OR^a或-CONR^a

其中R^a选自氢、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-C₆H₅-CH₂C₆H₅。

12. 化合物,其特征在于通式(9):



其中BC选自:



L³、L⁴彼此独立地选自:-H、-CH₃、-CH₂CH₂CH₂NHC(NR^c)N(R^b)(R^a)、-CH₂CON(R^b)(R^a)、-CH₂C(=O)OR^a、-CH₂SR^a、-CH₂CH₂C(=O)N(R^b)(R^a)、-CH₂CH₂C(=O)OR^a、-CH₂(C₃H₃N₂)、-CH₂CH₂CH₂NH₂、-CH₂CH₂SCH₃、-CH₂(C₆H₅)、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂OR^a、-CH(OR^a)CH₃、-CH₂(C₈H₆N)OR^a、-CH₂(C₆H₄)OR^a、-CH(CH₃)₂、-CCH、-CN、-OCH₃、-CF₃、-R^a、-CH(R^b)(R^a)、-CH₂C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-OC(=O)NR^bR^a、-C(=O)NR^bR^a、-CH₂C(=O)NR^b(OR^a)、-CH₂S(O₂)R^a、-S(O₂)OR^a、-CH₂S(O₂)OR^a、-CH₂NR^bC(=O)R^a、-CH₂NR^bS(O₂)R^a、-CH₂P(=O)(OR^b)(OR^a)、-CH₂P(=O)(OR^b)(R^a)、-CH₂P(=O)(R^b)(R^a)或-CH₂S(O₂)NR^bR^a,并且

其中在适用的情况下,R^a和R^b彼此独立地选自:

经取代或未经取代的C₁-C₄烷基、经取代或未经取代的C₁-C₄烷氧基、经取代或未经取代的C₁-C₄羧基、经取代或未经取代的C₂-C₄烯基、经取代或未经取代的C₂-C₄炔基、或C₁-C₄卤代烷基,或者

经取代或未经取代的C₃-C₁₀环烷基或者经取代或未经取代的C₃-C₁₀卤代环烷基,或者

经取代或未经取代的C₃-C₁₀杂环或者经取代或未经取代的C₃-C₁₀卤代杂环,特别是经取代或未经取代的C₄-C₁₀杂环或者经取代或未经取代的C₄-C₁₀卤代杂环,或者

经取代或未经取代的C₅-C₁₀杂芳基,或者

经取代或未经取代的C₆-C₁₀芳基,

其中L⁵选自-CH₃、-CH₂CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、C₁-C₂-氟烷基、-NH₂;

其中Y是-CN、-C(=O)OH、-C(=O)OCH₃、-C(=O)OCH₂CH₃、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)NHCH₂CH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-C(=O)N(CH₂CH₃)₂、-C(=O)N(CH₃)(CH₂CH₃)或-C(=O)NH₂,

其中Z是-H、-OH、-CH₃、-CH₂CH₃、-OCH₃、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-N(CH₃)₃⁺,

其中X¹、BC、R⁸、R¹¹_n、R¹⁰_n和T具有上述的含义,并且

其中R¹³_n的n为1、2、3或4,特别地R¹³_n的n为1或2。

13. 根据权利要求12所述的化合物,其特征在于,BC选自:

L^3 、 L^4 彼此独立地选自： $-H$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2NHC(NR^c)N(R^b)(R^a)$ 、 $-CH_2CON(R^b)(R^a)$ 、 $-CH_2C(=O)OR^a$ 、 $-CH_2SR^a$ 、 $-CH_2CH_2C(=O)N(R^b)(R^a)$ 、 $-CH_2CH_2C(=O)OR^a$ 、 $-CH_2(C_3H_3N_2)$ 、 $-CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2SCH_3$ 、 $-CH_2(C_6H_5)$ 、 $-CH_2OR^a$ 、 $-CH(OR^a)CH_3$ 、 $-CH_2(C_8H_6N)OR^a$ 、 $-CH_2(C_6H_4)OR^a$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CN$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH(R^b)(R^a)$ 、 $-CH_2C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-OC(=O)NR^bR^a$ 、 $-C(=O)NR^bR^a$ 、 $-CH_2C(=O)NR^b(OR^a)$ 或 $-CH_2NR^bC(=O)R^a$ ，

L^5 选自 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-NH_2$ ；

Z是H并且Y是CN或 $-C(=O)NH_2$ ，优选地Z是H并且Y是CN。

14. 根据前述权利要求之一所述的化合物，其用于治疗疾病的方法，特别地用于治疗细菌感染的方法。

(-S(O)R^b)、磺酰基(-S(O)₂R^b)、磺酰氨基(-S(O)₂N(R^b)(R^c)或-N(R^b)S(O)₂R^b)；以及氟化的基团,例如-CH₂CF₃、-CHF₂CF₃、-CF₂CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-SOCF₃或-SO₂CF₃。其中每个R^a、R^b和R^c独立地为H或另外的取代基,所述另外的取代基的优选列表包括但不限于H、烷基、烯基、炔基、环烷基、烷氧基、酰基、芳基、杂芳基、脂环基、杂环基和杂芳基烷基。

[0010] 本文中使用的术语“烷基”是指包含多至8个(特别地,多至4个)碳原子的饱和直链或支链烃部分。烷基的一些实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、正己基、辛基等。烷基通常包含1至约8个碳原子(C₁-C₈烷基),特别地具有1至约4个碳原子(C₁-C₄烷基)。

[0011] 本文中使用的术语“环烷基”是指形成包含3至10个(特别地,5至10个)碳原子的饱和或不饱和的环(在此不饱和环也可被定义为“环烯基”)或多环结构的相互连接的烷基。环烷基的一些实例包括但不限于环丙基、环戊基、环己基、降冰片基(norbornyl)、萘烷基或金刚烷基(来源于三环[3.3.1.1]癸烷)等。环烷基通常包含5至10个碳原子(C₅-C₁₀环烷基)。

[0012] 本文中使用的烷基或环烷基可任选地包含另外的取代基。环烷基上的取代还涵盖芳基、杂环基或杂芳基取代基,其可通过环烷基(如四氢化萘)的一个原子或两个原子与环烷基连接。

[0013] 本文中使用的术语“卤代烷基”是指包含1至8个(特别地,1至4个)碳原子和与碳原子连接的至少一个卤素原子(特别是Cl或F)的饱和直链或支链烃部分。卤代烷基的一些实例包括但不限于CF₃、CHF₂、CH₂F、CH₂CF₃、CH₂CHF₂、CH₂CH₂F、CHF₂CF₃、CHF₂CHF₂、CHF₂CH₂F、CF₂CF₃、CF₂CHF₂、CF₂CH₂F等。卤代烷基通常包含1至4个碳原子(C₁-C₄卤代烷基)。更特别地,卤代烷基包含仅F作为卤素原子。

[0014] 本文中使用的术语“卤代环烷基”是指形成包含3至10个(特别地,5至10个)碳原子和与碳原子连接的至少一个卤素原子(特别是Cl或F)的饱和或不饱和的环或多环结构的相互连接的烷基。卤代环烷基的一些实例包括但不限于氟环丙基、氯环己基、二氯环己基、氯金刚烷基等。卤代环烷基通常包含5至10个碳原子(C₅-C₁₀环烷基)。更特别地,环卤代烷基包含仅F作为卤素原子。

[0015] 本文中使用的卤代烷基或卤代环烷基可任选地包含另外的取代基。卤代环烷基上的取代还涵盖芳基、杂环基或杂芳基取代基,其可通过卤代环烷基(如四氢化萘)的一个原子或两个原子与卤代环烷基连接。

[0016] 本文中使用的术语“烯基”是指包含多至8个碳原子并且具有至少一个碳-碳双键的直链或支链烃链部分。烯基的一些实例包括但不限于乙烯基;丙烯基;丁烯基;1-甲基-2-丁烯-1-基;二烯基,例如1,3-丁二烯基等。烯基通常包含2至约8个碳原子,更通常地包含2至约4个碳原子。本文中使用的烯基可任选地包含另外的取代基。

[0017] 本文中使用的术语“炔基”是指包含多至8个碳原子并且具有至少一个碳-碳三键的直链或支链烃部分。炔基的一些实例包括但不限于乙炔基、1-丙炔基、1-丁炔基等。炔基通常包含2至约8个碳原子,更通常地包含2至约4个碳原子。本文中使用的炔基可任选地包含另外的取代基。

[0018] 本文中使用的术语“羧基”是指包含1至8个(特别地,1至4个)碳原子、包含至少一个羧基(-C(=O)-O-或-OC(=O)-)部分的羧基烷基部分,其中羧基用于将羧基与母体分子连接。羧基的一些实例包括但不限于甲酸根、乙酸根、乳酸根、柠檬酸根、草酸根等。本文中使用的羧基可任选地包含另外的取代基。特别地,“羧基”包括包含数个相互连接的单体羧

基(例如, $-C(=O)-O-CH_2-CH_2-$)的直链或支链聚羧基(聚酯)。一些非限制性实例是聚乙酯或聚丙烯酸酯。

[0019] 本文中使用的术语“烷氧基”是指包含1至8个(特别地, 1至4个)碳原子、包含至少一个氧部分的氧烷基部分, 其中氧原子用于将烷氧基与母体分子连接。烷氧基的一些实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、新戊氧基、正己氧基等。本文中使用的烷氧基可任选地包含另外的取代基。特别地, “烷氧基”包括包含数个相互连接的单体烷氧基(例如, $-O-CH_2-CH_2-$)的直链或支链聚烷氧基(聚醚)。一些非限制性实例是来源于聚乙二醇(PEG)或聚丙二醇(PPG)的基团。

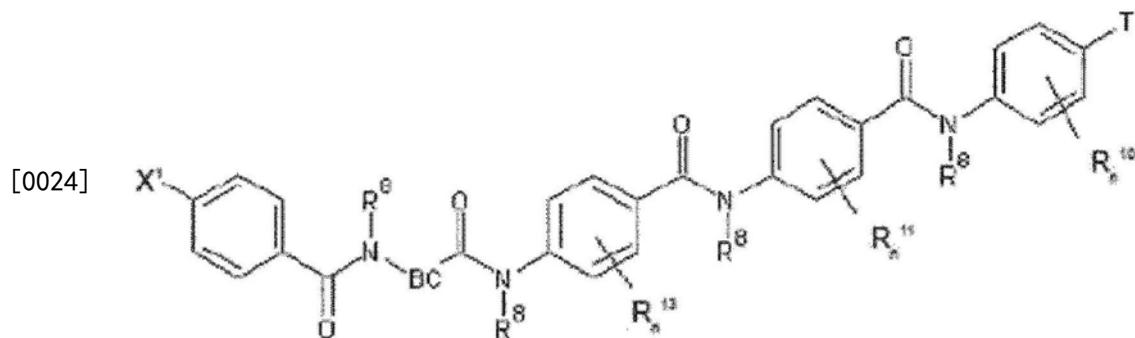
[0020] 本文中使用的术语“杂环基”是指形成包含3至10个(特别地, 5至10个)碳原子的饱和或不饱和的环或多环结构的相互连接的烷基, 其中至少一个碳原子被氧、氮或硫原子替代形成非芳香族结构。杂环基的一些实例包括但不限于草酰基、吡咯烷基或哌啶基。本文中使用的杂环基团可任选地包含另外的取代基。杂环基团上的取代还涵盖芳基、环烷基或杂芳基取代基, 其可通过杂环基团(与吡啶或二氢吡啶相当)的一个原子或两个原子与杂环基团连接。

[0021] 本文中使用的术语“芳基”是指在形成芳香族环结构特别是六(C_6)至十(C_{10})元环或多环结构的碳原子之间具有交替双键和单键的烃。术语“杂芳基”是指与芳基化合物相当、包含五至十元环或多环结构的芳香族结构, 其中至少一元是氧或氮或硫原子。由于简化的原因, 它们被命名为 C_5 至 C_{10} 杂芳基, 其中至少一个碳原子被氧、氮或硫原子替代形成芳香族结构。例如, C_5 杂芳基包含其中至少一个碳原子被氧、氮或硫原子替代的五元环结构。这样的 C_5 杂芳基的一些实例是三唑基、吡唑基、咪唑基、苯硫基、呋喃基或噁唑基。 C_6 杂芳基可以是吡啶基、嘧啶基或三嗪基。 C_9 杂芳基可以是吲哚基并且 C_{10} 杂芳基可是喹啉基。本文中使用的芳基或杂芳基可任选地包含另外的取代基。杂芳基上的取代还涵盖芳基、环烷基或杂环基取代基, 其可通过杂芳基(与吡啶相当)的一个原子或两个原子与杂芳基连接。这同样适用于芳基。

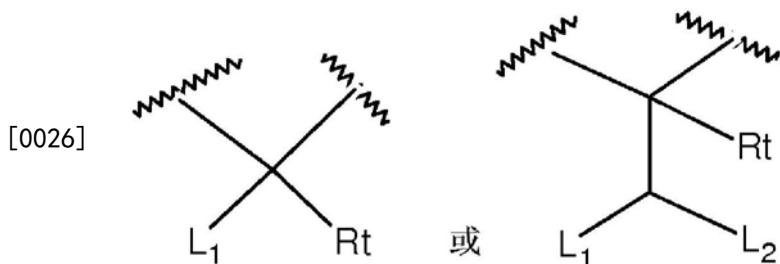
[0022] 本文中使用的“*”表示位于星号*下方的叔碳原子上的L-或D-对映体的立体中心, 并且其中包含“*”的通式的化合物是基本上纯的L-对映体、基本上纯的D-对映体或相同分子式的L-对映体与D-对映体的混合物, 其中特别地, 这样的化合物是基本上纯的L-对映体或基本上纯的D-对映体。

发明内容

[0023] 根据第一方面, 本发明涉及具有式(1)所限定分子结构的化合物



[0025] a) 其中BC选自:



[0027] 其中L₁是经取代或未经取代的芳香族杂环或者经取代或未经取代的非芳香族杂环,或者-NHR^d或-NR^d₂;

[0028] 其中Rt选自H或C₁-C₄烷基,

[0029] 其中L₁与Rt形成非芳香族杂环,特别是N-杂环,其是任选地经取代的,

[0030] 其中L₂选自-H、-OH、-OR^d以及经取代或未经取代的-C₁-C₄烷基、C₁-C₆烷氧羰基和C₁-C₆烷基氨基羰基,

[0031] 其中R^d选自经取代或未经取代的C₁-C₁₆烷基,经取代或未经取代的C₂-C₁₆烯基,特别是经取代或未经取代的C₁-C₈烷基、经取代或未经取代的C₂-C₈烯基,经取代或未经取代的C₃-C₁₀环烷基,并且所有的部分任选地被F取代,

[0032] b) 其中X¹是BA-CONR⁸-,其中BA选自:



[0034] 其中在适用的情况下,R²和R³彼此独立地选自-H、-F、-CN、-OH、经取代或未经取代的C₁-C₃烷基、经取代或未经取代的C₁-C₃烷氧基或C₁-C₃卤代烷基,特别地,其中在适用的情况下,R²和R³彼此独立地选自-H、-F、-CN、-OH、-CH₃、-CH₂CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-OCF₃、-CH₂CF₃、-CHF₂CF₃、-CF₂CF₃、-CHF₂、-CH₂F或-CF₃,更特别地,其中R²和R³彼此独立地选自-H、-F、-OCH₃或-CH₃,其中双键为Z或E双键;

[0035] 其中E是:

[0036] 经取代或未经取代的C₁-C₁₆烷基,经取代或未经取代的C₂-C₁₆烯基,经取代或未经取代的C₂-C₁₆炔基,特别是经取代或未经取代的C₁-C₈烷基、经取代或未经取代的C₂-C₈烯基、经取代或未经取代的C₂-C₈炔基,经取代或未经取代的C₃-C₁₀环烷基,

[0037] 经取代或未经取代的C₃-C₁₀杂环;特别是经取代或未经取代的C₄-C₁₀杂环,

[0038] 经取代或未经取代的C₅-C₁₀杂芳基,

[0039] 经取代或未经取代的C₆-C₁₀芳基,

[0040] 其中至少一个任选的取代基可以特别地为芳基、烷氧基、羟基或卤素;例如氟;

[0041] c) 其中每个R⁸是-H或者任选地被一个或多个F取代的C₁-C₄烷基,特别地其中每个R⁸彼此独立地选自H或CH₃,更特别地R⁸是H,并且

[0042] d) 其中R¹⁰_n的n和R¹¹_n的n彼此独立地为0、1、2、3或4,特别地R¹⁰_n的n和R¹¹_n的n为0、1、2或3,并且

[0043] 其中每个 R^{10} 和 R^{11} 独立于任何其他 R^{10} 和 R^{11} 选自： $-OH$ ； $-F$ ； $-Cl$ ； $-Br$ ； $-I$ ； $-CCH$ ； $-CN$ ； $-N_3$ ；任选地被 OH 或 F 取代的 $-OC_1-C_6$ 烷基，例如 $-OCF_3$ ； $-NH_2$ ； $-NHCH_3$ ； $-N(CH_3)_2$ ； $-C_1-C_6$ 烷基，特别是 $-CH_3$ 或 $-CH_2CH_3$ ； $-(CH_2)_m-OR_a$ ； $-CHCH_2$ ； $-CH_2OH$ ； $-SO_2NH_2$ ； $-SO_2N(CH_3)_2$ ； $-SO_2NHCH_3$ ； $-CH_3$ ； $-CF_3$ ；或 $-NO_2$ ； $-O-PO_3H_2$ ； $-O-PO_3R_aH$ ；或 $-O-PO_3R_a_2$ ；特别是选自 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OC_2H_5$ 、 $-O_iC_3H_7$ 、 $-O_nC_3H_7$ 、 $-OCF_3$ 或 $-CF_3$ ，

[0044] 其中 R_a 选自：

[0045] $-H$ ，

[0046] $-$ 经取代或未经取代的 C_1-C_{16} 烷基、 $-$ 经取代或未经取代的 C_2-C_{16} 烯基、 $-$ 经取代或未经取代的 C_2-C_{16} 炔基、或 C_1-C_{16} 卤代烷基，或者

[0047] $-$ 经取代或未经取代的 C_3-C_{10} 环烷基或者 $-$ 经取代或未经取代的 C_3-C_{10} 卤代环烷基；

[0048] 其中 m 选自0、1或2，特别是0或1，

[0049] e) 其中 T 选自：

[0050] $-CO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-C(=O)OR_a$ 或 $-CON(R_a)_2$

[0051] $-$ 其中 R_a 具有上述的含义，其中在 $-CON(R_a)_2$ 的情况下， R_a 可相同或不同；

[0052] f) 其中 R^{13}_n 的 n 为0、1、2、3或4，特别地 R^{13}_n 的 n 为0、1、2或3，并且其中每个 R^{13} 独立于任何其他 R^{13} 选自： $-OH$ 、 $-$ 经取代或未经取代的 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-$ 经取代或未经取代的 C_1-C_6 烷氧基或氟，特别是 $-OH$ 或 $-OCH_3$ 。

[0053] 应理解，对于 R_t 和 L_1 、 L_2 ，在此可存在两个手性中心（前提是 L_1 与 L_2 不相同）。因此，除对映体之外，也可以是非对映异构体。

[0054] 在根据式(1)的本发明化合物的一个实施方案中，部分 L_1 是五元或六元芳香族杂环或者3至7元非芳香族杂环，优选五元或六元芳香族 N -杂环或非芳香族 N 杂环，其可以是经取代或未经取代的。

[0055] 在一些具体实施方案中，部分 L_1 是选自包含经取代或未经取代的以下的组的五元芳香族 N -杂环：

[0056] $-$ 吡咯、咪唑、吡唑、三唑、四唑；

[0057] $-$ 吡唑酮(pyrazolone)，优选3H-吡唑-3-酮、4H-吡唑-4-酮、1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮、2,4-二氢-3H-吡唑-3-酮；三唑酮，优选1,2,4-三唑-3-酮；咪唑酮；吡咯烷酮；

[0058] $-$ 噁二唑，优选1,3,4-噁二唑；噁唑；异噁唑；噁唑烷二酮；以及

[0059] $-$ 异噁唑；噁唑；噁二唑(1,3,4-噁二唑、1,2,4-噁二唑)。

[0060] 在一个变体中，部分 L_1 可以不是 $-CH_2(C_3H_3N_2)$ (咪唑)。

[0061] 芳香族五元杂环可优选地被 C_1-C_6 烷基部分取代，最优选地被甲基或乙基部分取代。最优选的是，如果 N 原子被 C_1-C_6 烷基部分取代，则最优选地被甲基或乙基部分取代。

[0062] 在式(1)的本发明化合物的另一些实施方案中，部分 L_1 是选自包含经取代或未经取代的以下的组的五元非芳香族 N -杂环：

[0063] $-$ 吡咯烷、吡唑烷，

[0064] $-$ 乙内酰脲、咪唑烷酮(咪唑烷-4-酮)、异噁唑烷、噁唑烷酮(1,3-噁唑烷-2-酮)；

[0065] $-$ 异噁唑烷、异噁唑啉酮。

[0066] 在另一些实施方案中，部分 L_1 是选自经取代或未经取代的吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、三嗪和四嗪的六元芳香族 N -杂环。

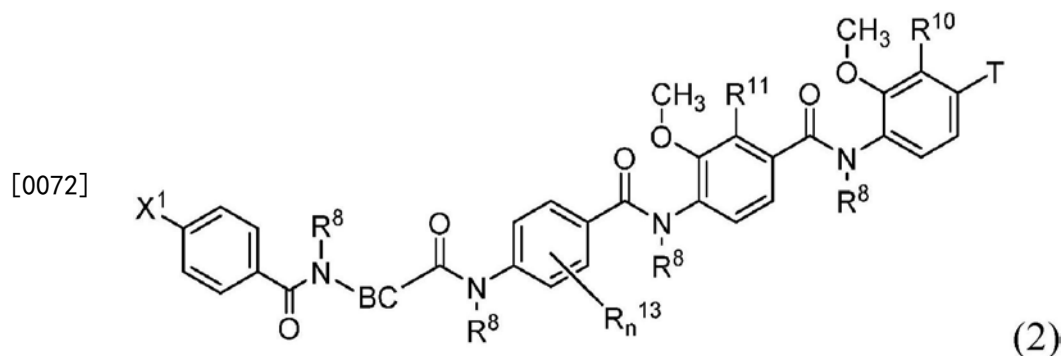
[0067] 在式(1)的本发明化合物的另一个实施方案中,部分L₁是选自经取代或未经取代的哌啶和哌嗪或吗啉的六元非芳香族N杂环。

[0068] 非芳香族5和6元杂环可优选地被C₁-C₆烷基部分取代,最优选地被甲基或乙基部分取代。最优选的是,如果N原子被C₁-C₆烷基部分取代,则最优选地被甲基或乙基部分取代。例如,合适的经取代的N-杂环可以是N-甲基哌啶。

[0069] 在式(1)的本发明化合物的另一个实施方案中,部分L₁是-NHR^d或-NR^d₂,其中R^d是甲基或乙基部分。

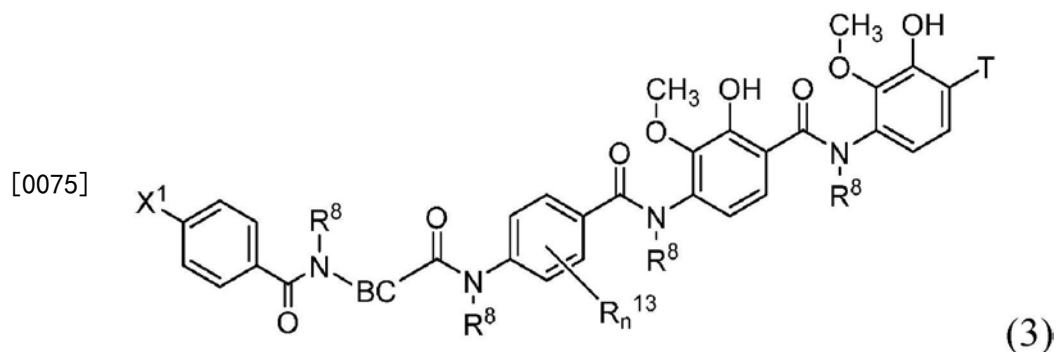
[0070] 部分L₂可选自-H、-OH、-OR^d,以及-CH₃、-C₂H₆或-C₃H₇,其中R^d是经取代或未经取代的C₁-C₅烷基,优选C₁-C₃烷基。

[0071] 在一个优选实施方案中,本发明化合物可具有通式(2):



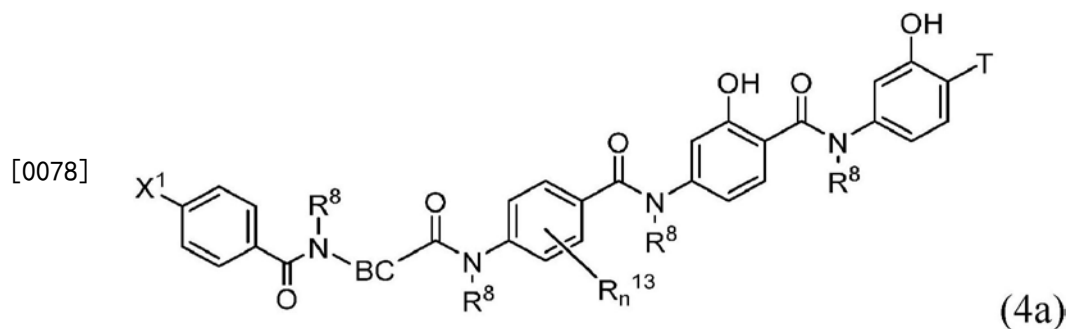
[0073] 其中X¹、BC、R⁸、R¹¹、R¹⁰、R¹³和T具有上述的含义。

[0074] 在另一个优选实施方案中,本发明化合物可具有通式(3):



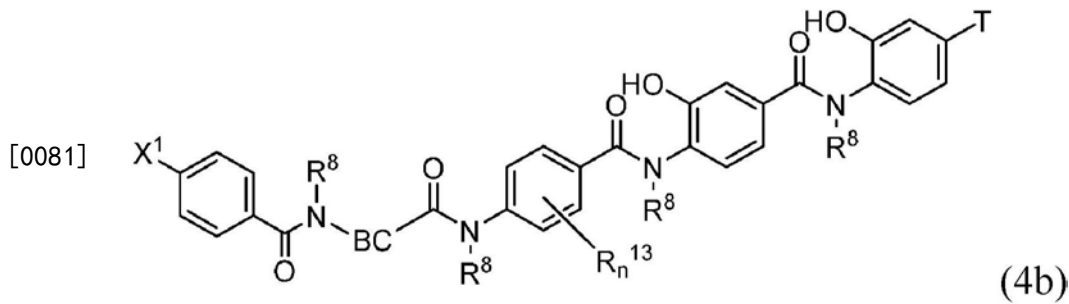
[0076] 其中X¹、BC、R⁸、R¹³和T具有上述的含义。

[0077] 在另一个优选实施方案中,本发明化合物可具有通式(4a):



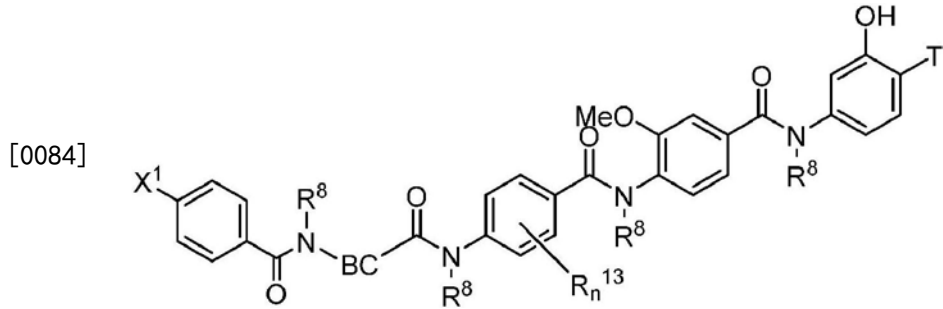
[0079] 其中X¹、BC、R⁸、R¹³和T具有上述的含义。

[0080] 在另一个优选实施方案中,本发明化合物可具有通式(4b):



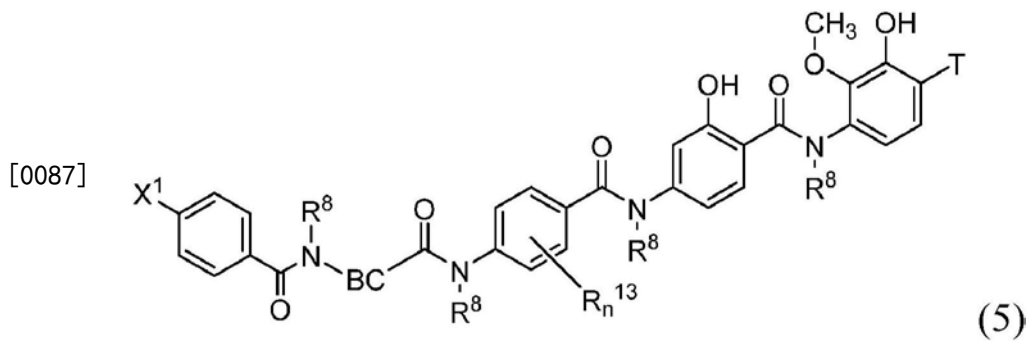
[0082] 其中X¹、BC、R⁸、R¹³和T具有上述的含义。

[0083] 在另一个优选实施方案中,本发明化合物可具有通式(4c):



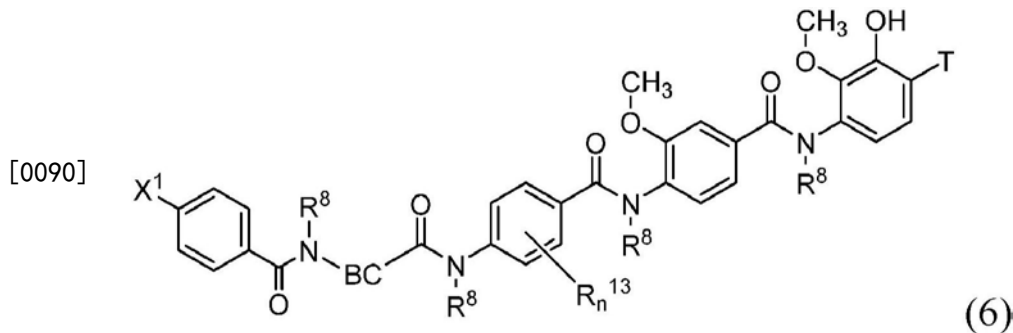
[0085] 其中X¹、BC、R⁸、R¹³和T具有上述的含义。

[0086] 在另一个优选实施方案中,本发明化合物可具有通式(5):



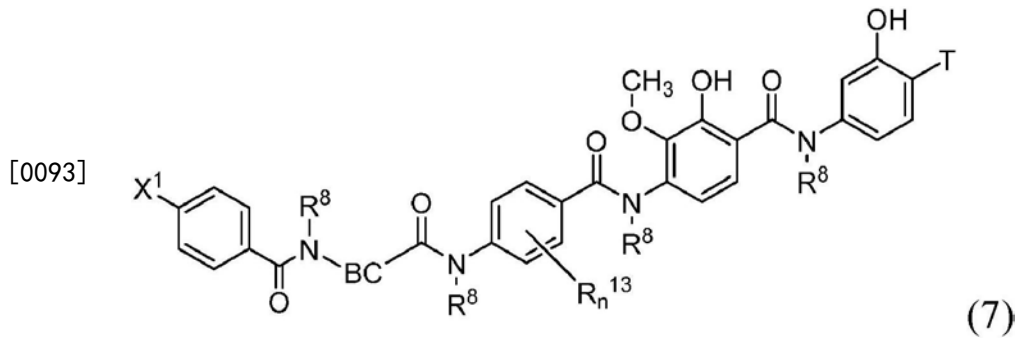
[0088] 其中X¹、BC、R⁸、R¹³和T具有上述的含义。

[0089] 在另一个优选实施方案中,本发明化合物可具有通式(6):



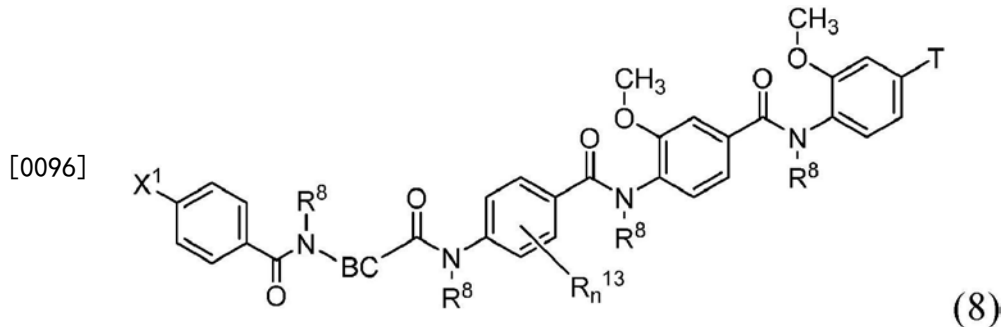
[0091] 其中X¹、BC、R⁸、R¹³和T具有上述的含义。

[0092] 在另一个优选实施方案中,本发明化合物可具有通式(7):



[0094] 其中 X^1 、BC、 R^8 、 R^{13} 和T具有上述的含义。

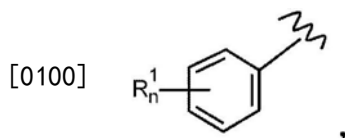
[0095] 在另一个优选实施方案中,本发明化合物可具有通式(8):



[0097] 其中 X^1 、BC、 R^8 、 R^{13} 和T具有上述的含义。

[0098] 在通式(1)和(2)的本发明化合物的另一个实施方案中,部分 X^1 是BA-CONHR⁸-,其中BA是BA1,其中 R^2 和 R^3 具有与先前限定的相同含义,并且

[0099] 其中E是:



[0101] 其中 R_n^1 的n为0、1、2、3、4或5,特别地 R_n^1 的n为0、1、2或3,更特别地 R_n^1 的n为1,并且

[0102] 其中每个 R^1 独立于任何其他 R^1 选自:-OH、-F、-Cl、-Br、I、-CCH、-CN、-N₃、-OCH₃、-OC₂H₅、-OC₃H₇,特别是-OiPr、-OCF₃、-OCHCCH、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-CH₃、-CH₂-CH₃、-CF₃、-OCONH₂、-NO₂、-OCH₂O-、-O-PO₃H₂、-O-PO₃RaH、-O-PO₃Ra₂或-(CH₂)_m-OR_a,其中m和R_a具有上述的含义。 R^1 优选地是-OH、-OCHCCH、-OCH₃、-OC₂H₅、-F,最优选-F、-OH和-OCHCCH。

[0103] 在通式(1)和(2)的本发明化合物的另一个实施方案中,部分 X^1 是BA-CONHR⁸-,其中BA是BA2,其中E是:

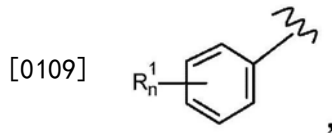
[0104] 经取代或未经取代的C₁-C₈烷基、经取代或未经取代的C₂-C₈烯基、经取代或未经取代的C₂-C₈炔基、经取代或未经取代的C₃-C₁₀环烷基,

[0105] 经取代或未经取代的C₄-C₁₀杂环

[0106] 经取代或未经取代的C₅-C₁₀杂芳基,

[0107] 其中至少一个任选的取代基可特别地为芳基、苯基、甲氧基苯基或卤素;例如氟;

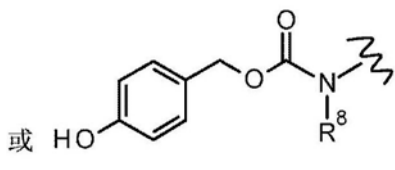
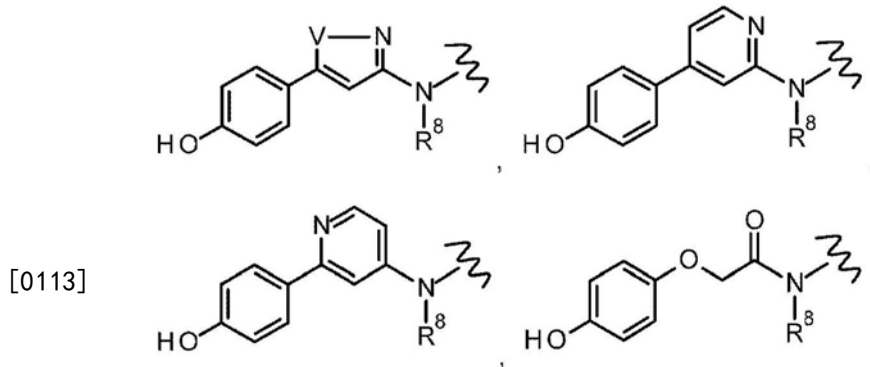
[0108] 或者其中E是



[0110] 其中 R_n^1 的n为0、1、2、3、4或5,特别地 R_n^1 的n为0、1、2或3,更特别地 R_n^1 的n为1,并且

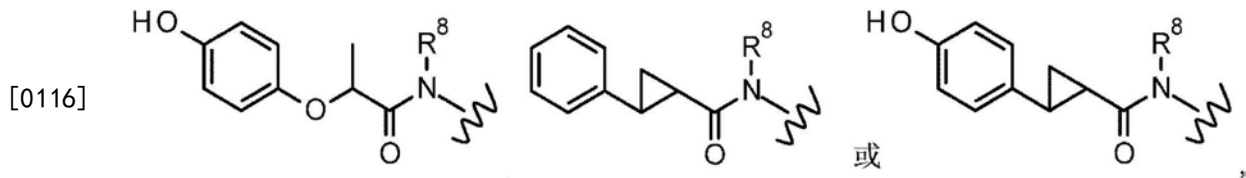
[0111] 其中每个 R^1 独立于任何其他 R^1 选自: -OH、-F、-Cl、-Br、-I、-CCH、-CN、-N₃、-OCH₃、-OC₂H₅、-OC₃H₇,特别是-OiPr、-OCF₃、-OCHCCH、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-CH₃、-CH₂-CH₃、-CF₃、-OCONH₂、-NO₂、-OCH₂O-、-O-PO₃H₂、-O-PO₃RaH、-O-PO₃Ra₂或-(CH₂)_m-OR_a,其中m和R_a具有上述的含义。 R^1 优选地是-OH、-OCHCCH、-OCH₃、-OC₂H₅、-F,最优选-OH。

[0112] 在一些实施方案中, X^1 选自:



[0114] 其中 R^8 选自H或CH₃,特别地 R^8 是H,并且其中V选自O、NH或S,特别地选自O或NH。

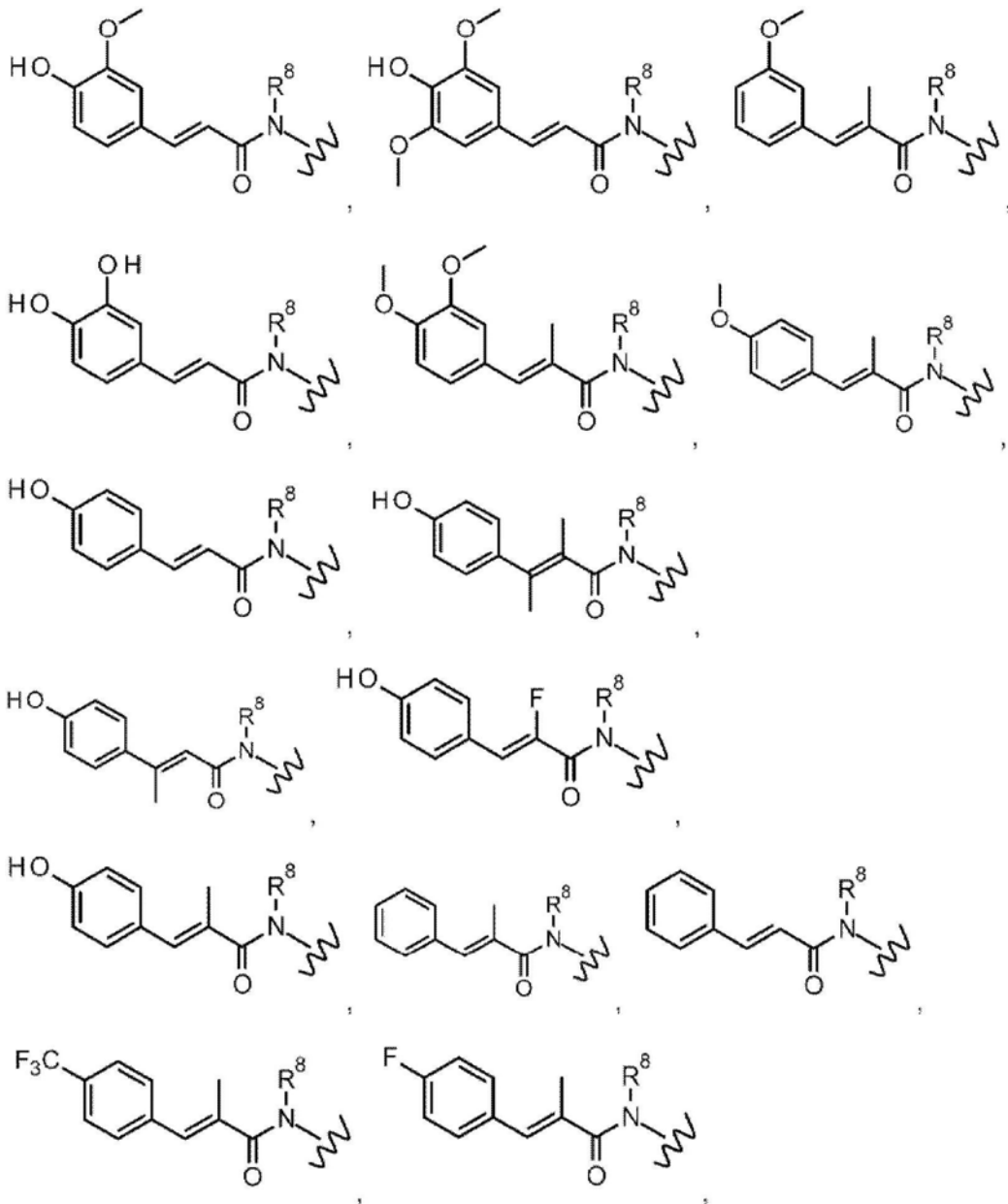
[0115] 在一些实施方案中, X^1 选自:

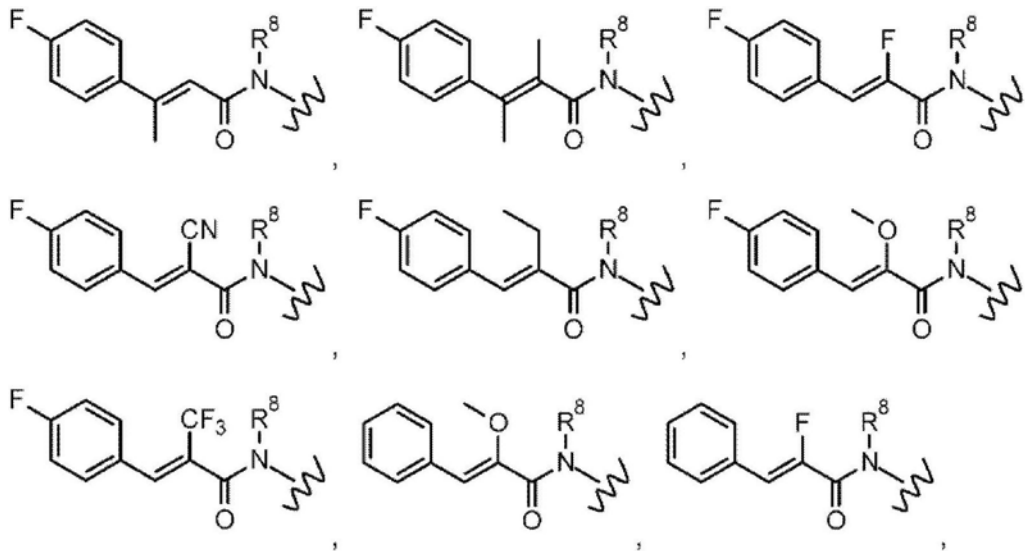


[0117] 其中 R^8 选自H或CH₃,特别地 R^8 是H。应理解的是,可包括所有可能的光学异构体。

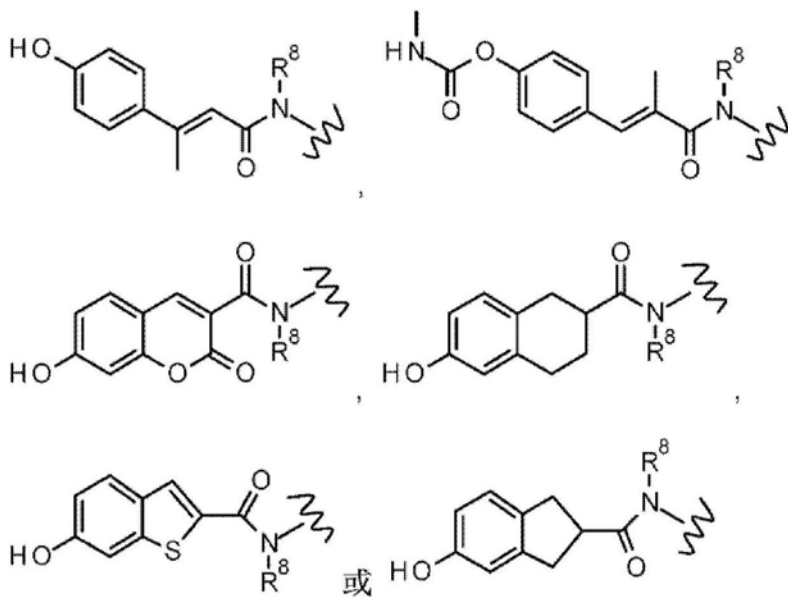
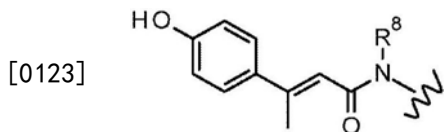
[0118] 在一些实施方案中, X^1 选自:

[0119]





[0120]

[0121] 其中R⁸选自H或CH₃,特别地R⁸是H。[0122] 在一个更优选的实施方式中,X¹是:

[0123]

[0124] 其中R⁸是H。

[0125] 在本发明化合物的另一个优选实施方式中,R¹⁰_n的n和R¹¹_n的n为0、1、2、3或4,特别地R¹⁰_n的n和R¹¹_n的n为0、1、2或3,并且其中每个R¹⁰和每个R¹¹独立于任何其他R¹⁰选自-OH、-F、-OCH₃、-OC₂H₅、-OnC₃H₇、-OisoC₃H₇、-OCF₃、-CF₃或-(CH₂)_m-OR_a,

[0126] 其中R_a选自:氢、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-C₆H₅-CH₂C₆H₅,

[0127] 其中m选自1或2,

[0128] 更特别地,其中一个R¹⁰或R¹¹是-OH并且另外的R¹⁰或R¹¹各自为-OCH₃、-OC₂H₅或-OiPr。

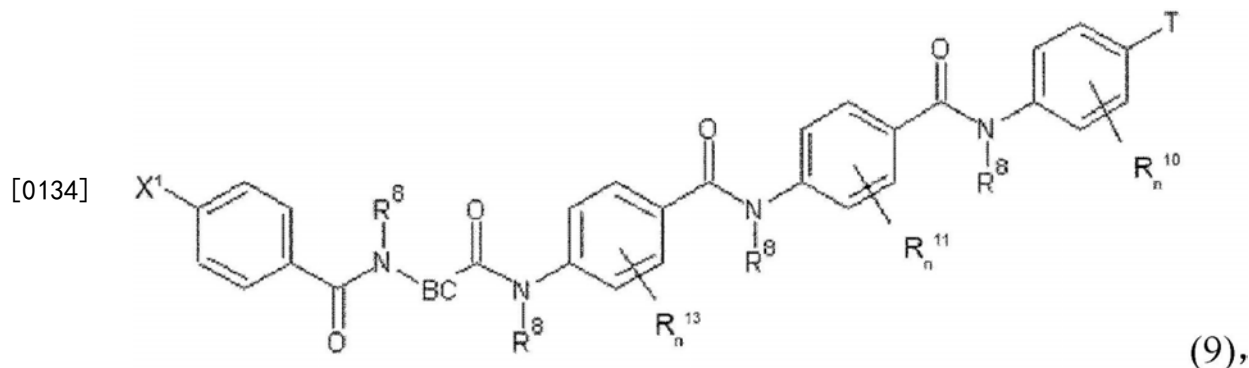
[0129] 在 R^{13}_n 的一个进一步优选的实施方案中, n 为1或2,特别是1,并且 R^{13} 是-OH,其中在 n 为1的情况下, R^{13} 优选地处于2位(即-CO-的邻位)或处于3位(即-NR⁸-的邻位)。在 $n=2$ 的情况下,一个 R^{13} 是OH(-CO-的邻位)并且另一个是-OCH₃(-NR⁸-的邻位)。

[0130] 在本发明化合物的另一个优选实施方案中,部分T是-CO₂H、-SO₃H、-C(=O)OR^a或-CON(R^a)₂,

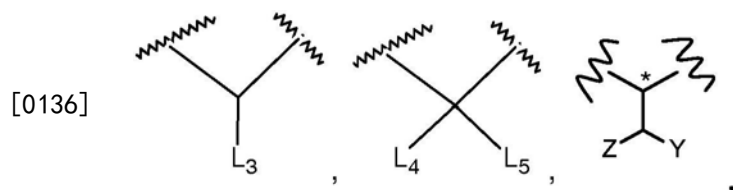
[0131] 其中R^a选自氢、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-C₆H₅-CH₂C₆H₅;

[0132] 其中T特别地为-CO₂H。

[0133] 根据第二方面,本发明涉及具有如通式(9)所限定分子结构的化合物:



[0135] 其中BC选自:



[0137] L³、L⁴彼此独立地选自:-H、-CH₃、-CH₂CH₂CH₂NHC(NR^c)N(R^b)(R^a)、-CH₂CON(R^b)(R^a)、-CH₂C(=O)OR^a、-CH₂SR^a、-CH₂CH₂C(=O)N(R^b)(R^a)、-CH₂CH₂C(=O)OR^a、-CH₂(C₃H₃N₂)、-CH₂CH₂CH₂NH₂、-CH₂CH₂SCH₃、-CH₂(C₆H₅)、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂OR^a、-CH(OR^a)CH₃、-CH₂(C₈H₆N)OR^a、-CH₂(C₆H₄)OR^a、-CH(CH₃)₂、-CCH、-CN、-OCH₃、-CF₃、-R^a、-CH(R^b)(R^a)、-CH₂C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-OC(=O)NR^bR^a、-C(=O)NR^bR^a、-CH₂C(=O)NR^b(OR^a)、-CH₂S(O₂)R^a、-S(O₂)OR^a、-CH₂S(O₂)OR^a、-CH₂NR^bC(=O)R^a、-CH₂NR^bS(O₂)R^a、-CH₂P(=O)(OR^b)(OR^a)、-CH₂P(=O)(OR^b)(R^a)、-CH₂P(=O)(R^b)(R^a)或-CH₂S(O₂)NR^bR^a,

[0138] 并且

[0139] 其中在适用的情况下,R^a和R^b彼此独立地选自:经取代或未经取代的C₁-C₄烷基、经取代或未经取代的C₁-C₄羧基、经取代或未经取代的C₂-C₄烯基、经取代或未经取代的C₂-C₄炔基、或C₁-C₄卤代烷基,或者

[0140] 经取代或未经取代的C₃-C₁₀环烷基或者经取代或未经取代的C₃-C₁₀卤代环烷基,或者

[0141] 经取代或未经取代的C₃-C₁₀杂环或者经取代或未经取代的C₃-C₁₀卤代杂环,特别是经取代或未经取代的C₄-C₁₀杂环或者经取代或未经取代的C₄-C₁₀卤代杂环,或者

[0142] 经取代或未经取代的C₅-C₁₀杂芳基,或者

[0143] 经取代或未经取代的C₆-C₁₀芳基,

[0144] 其中L⁵选自-CH₃、-CH₂CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、C₁-C₂-氟烷基、-NH₂;

[0145] 其中Y是-CN、-C(=O)OH、-C(=O)OCH₃、-C(=O)OCH₂CH₃、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)NHCH₂CH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-C(=O)N(CH₂CH₃)₂、-C(=O)N(CH₃)(CH₂CH₃)或-C(=O)NH₂,

[0146] 其中Z是-H、-OH、-CH₃、-CH₂CH₃、-OCH₃、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-N(CH₃)₃⁺,

[0147] 其中X¹、BC、R⁸、R¹¹_n、R¹⁰_n和T具有上述的含义,并且

[0148] 其中R¹³_n的n为1、2、3或4,特别地R¹³_n的n为1或2,并且

[0149] 其中每个R¹³独立于任何其他R¹³选自:-OH、经取代或未经取代的-C₁-C₆烷基或者经取代或未经取代的C₁-C₆烷氧基;

[0150] 在一个优选实施方案中,n为1并且R¹³是OH,其中R¹³优选地处于2位(即-CO-的邻位)或处于3位(即-NR⁸-的邻位)。

[0151] 在通式(9)的化合物的一个实施方案中,BC选自:


[0152] L³、L⁴彼此独立地选自:-H、-CH₃、-CH₂CH₂CH₂NHC(NR^c)N(R^b)(R^a)、-CH₂CON(R^b)(R^a)、-CH₂C(=O)OR^a、-CH₂SR^a、-CH₂CH₂C(=O)N(R^b)(R^a)、-CH₂CH₂C(=O)OR^a、-CH₂(C₃H₃N₂)、-CH₂CH₂CH₂NH₂、-CH₂CH₂SCH₃、-CH₂(C₆H₅)、-CH₂OR^a、-CH(OR^a)CH₃、-CH₂(C₆H₆N)OR^a、-CH₂(C₆H₄)OR^a、-CH(CH₃)₂、-CN、-OCH₃、-CH(R^b)(R^a)、-CH₂C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-OC(=O)NR^bR^a、-C(=O)NR^bR^a、-CH₂C(=O)NR^b(OR^a)或-CH₂NR^bC(=O)R^a,

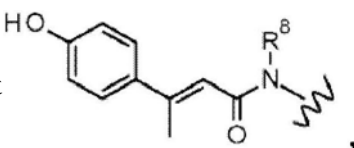
[0153] L⁵选自-CH₃、-CH₂CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-NH₂,

[0154] Z是H并且Y是CN或-C(=O)NH₂,更优选地Z是H并且Y是CN。

[0155] 应理解的是,在通式(9)的化合物的部分R¹⁰、R¹¹和R¹³的情况下,取代的模式可与式(2)至(8)中之一中所描述的相同;即,特别地R¹⁰和R¹¹可具有与式(2)至(8)的化合物中之一中所描述的相似的含义和位置。

[0156] 还包括通式(9)的化合物的变体,其中R¹³_n不存在(即n为0)。在这种情况下,应理解的是白纹黄单胞菌毒素被排除在外。在这些具体的变体中

[0157] BC是  其中Z是H并且Y是CN,

[0158] X1是  其中R⁸是H,

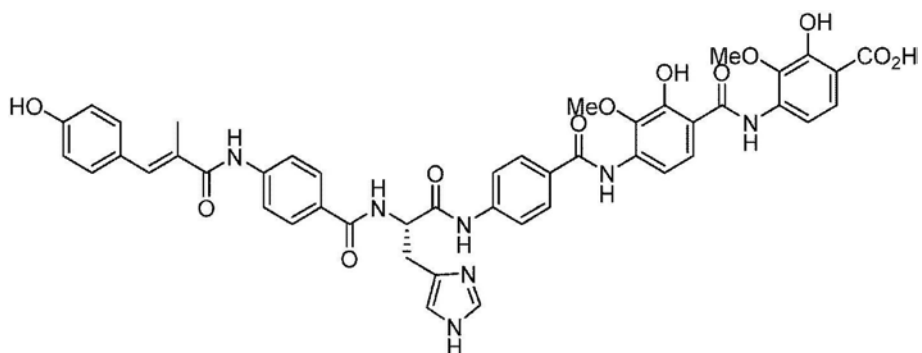
[0159] T是-CO₂H,并且

[0160] R¹⁰和R¹¹是-OH或-OCH₃,具有如式(4)至(8)中任一所描述的特定取代布置。

[0161] 本发明的一些特别的实施方案是以下化合物之一:

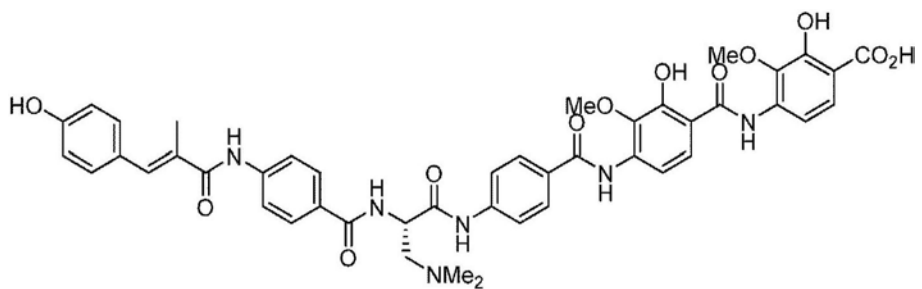
[0162] 化合物1:

[0163]



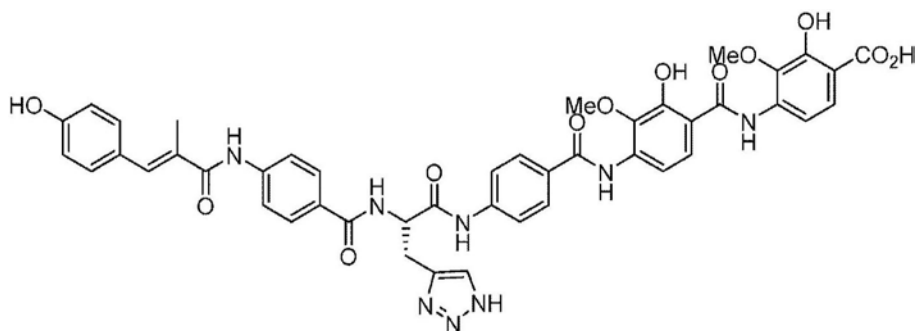
[0164] 化合物2:

[0165]



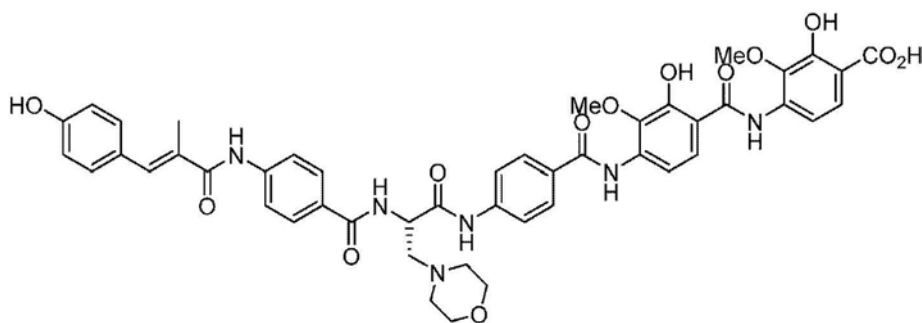
[0166] 化合物3:

[0167]



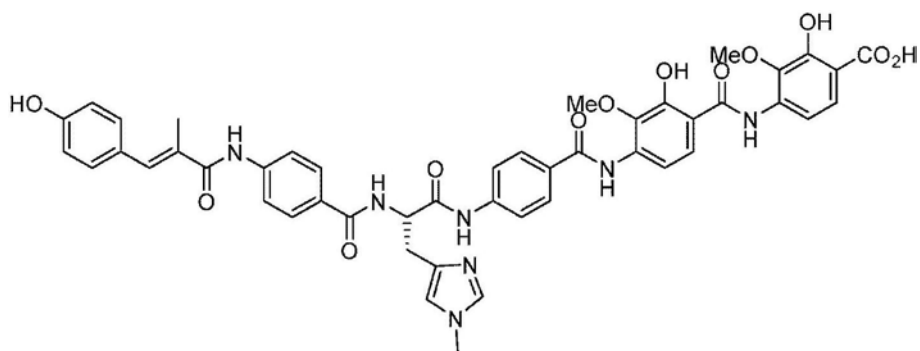
[0168] 化合物4:

[0169]



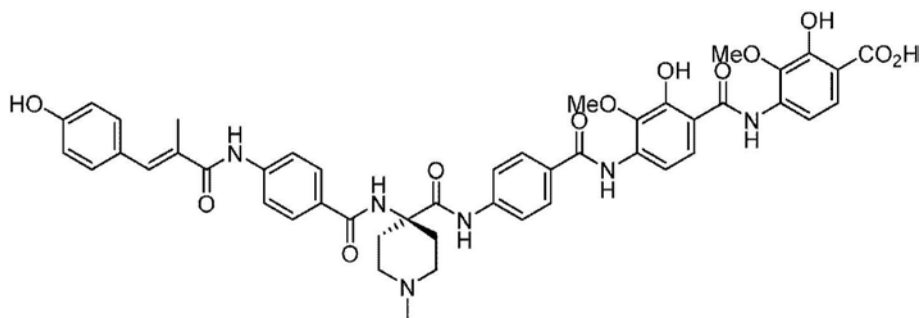
[0170] 化合物5:

[0171]



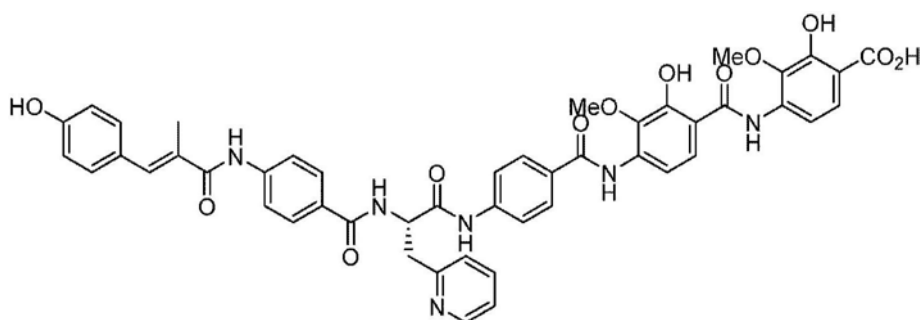
[0172] 化合物6:

[0173]



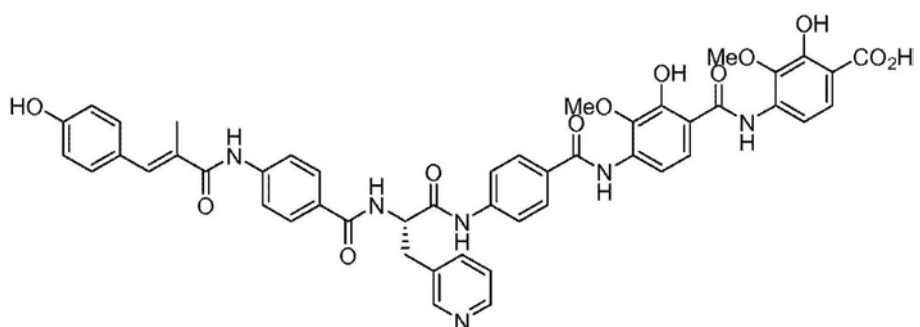
[0174] 化合物7:

[0175]



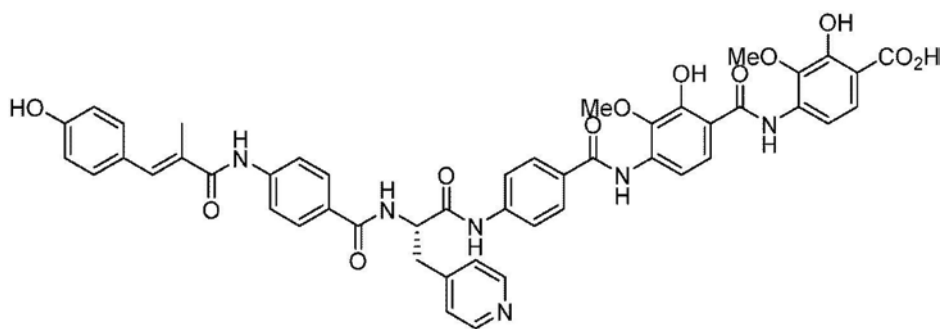
[0176] 化合物8:

[0177]



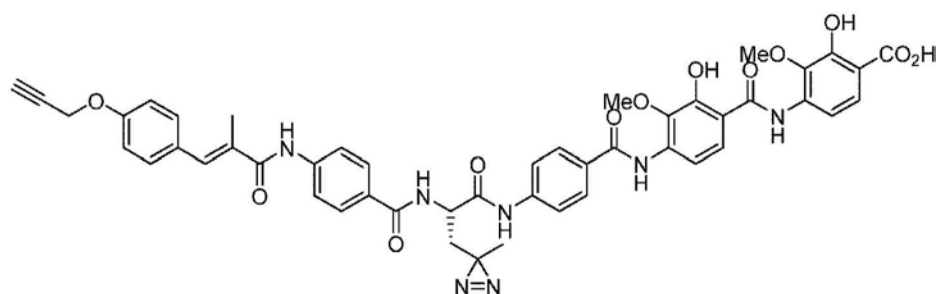
[0178] 化合物9:

[0179]



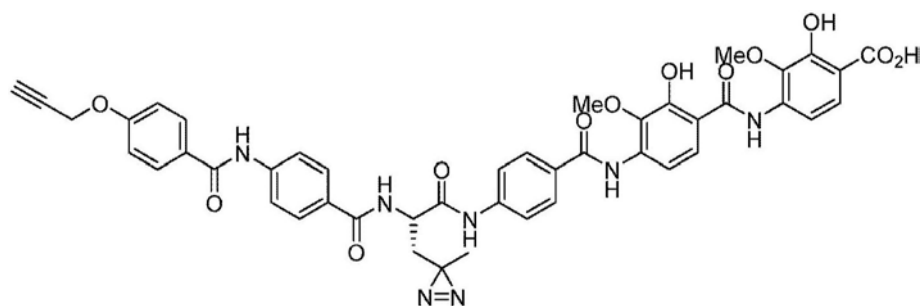
[0180] 化合物10:

[0181]



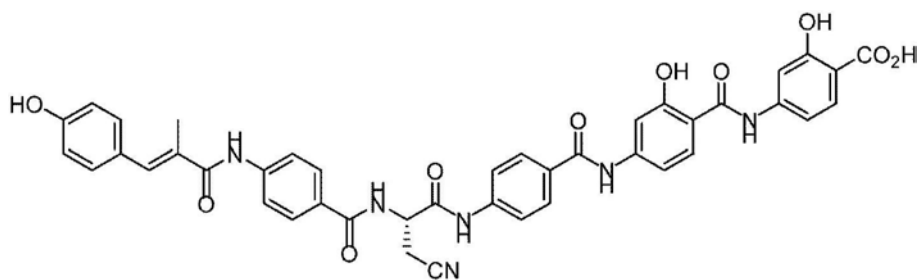
[0182] 化合物11:

[0183]



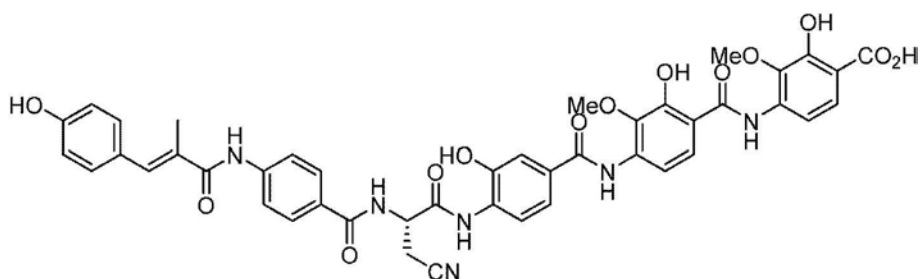
[0184] 化合物12:

[0185]



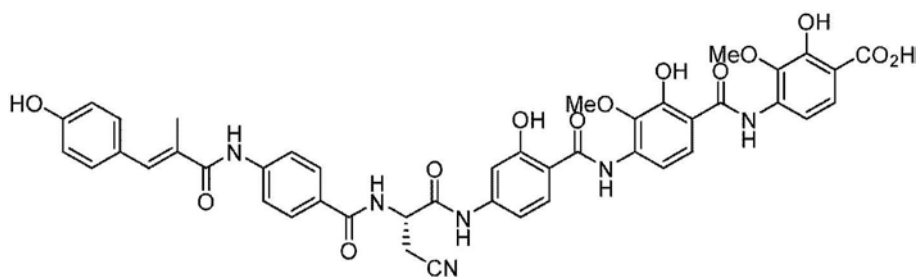
[0186] 化合物13:

[0187]



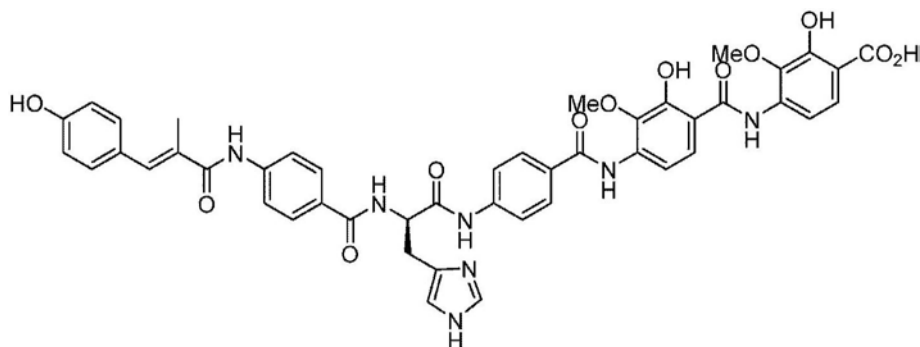
[0188] 化合物14:

[0189]



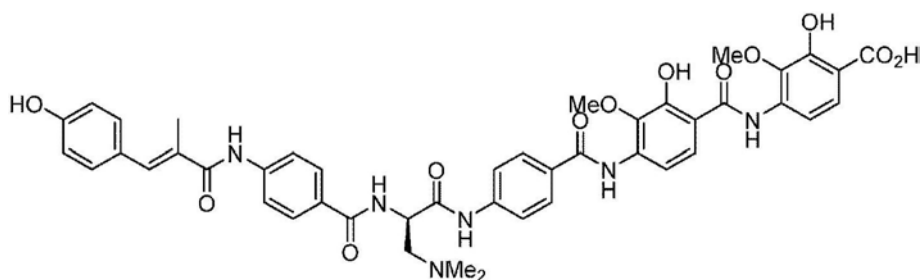
[0190] 化合物15:

[0191]



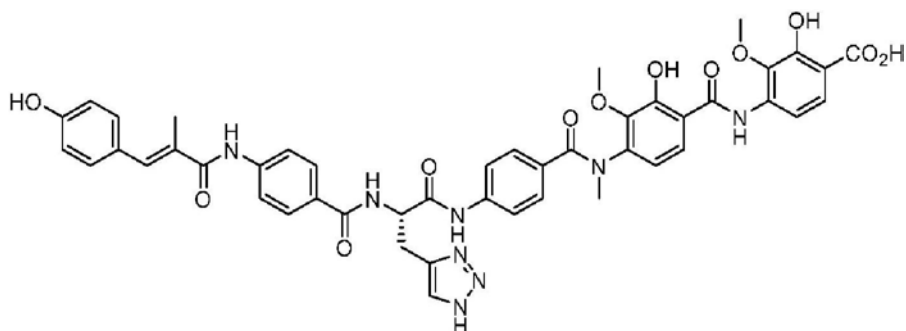
[0192] 化合物16:

[0193]



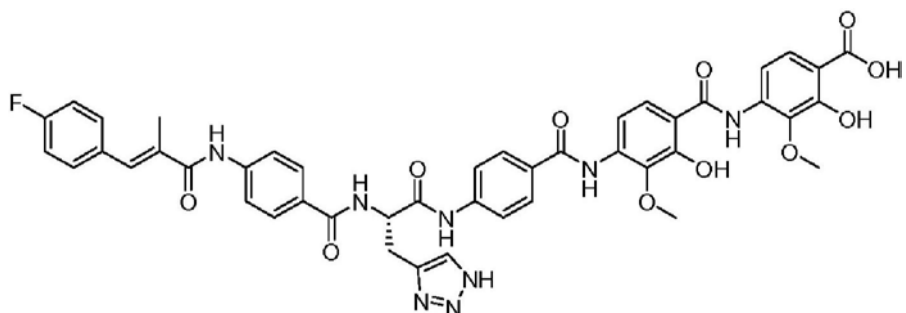
[0194] 化合物17:

[0195]



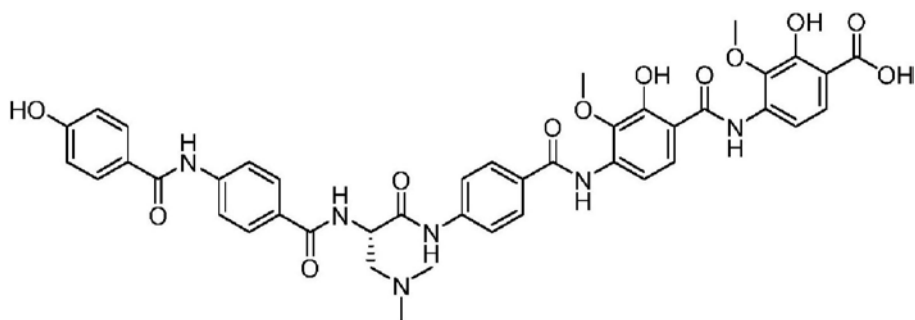
[0196] 化合物18:

[0197]



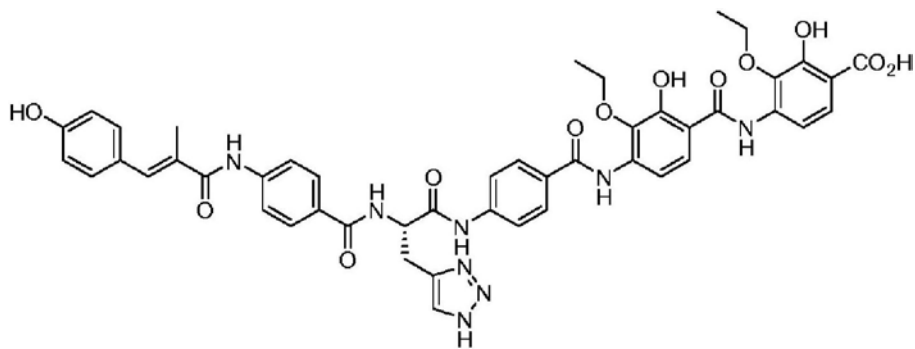
[0198] 化合物19:

[0199]



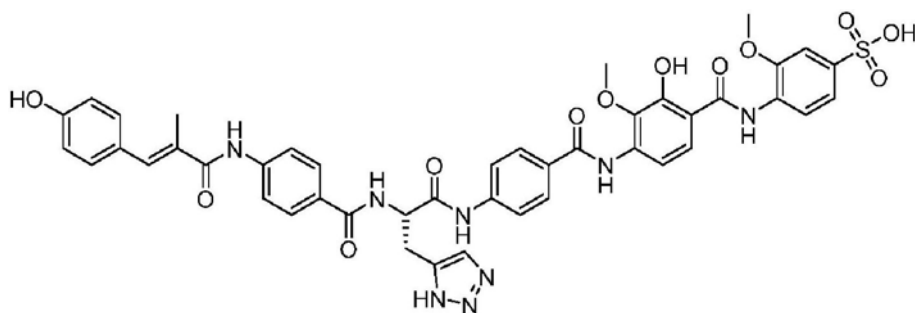
[0200] 化合物20:

[0201]



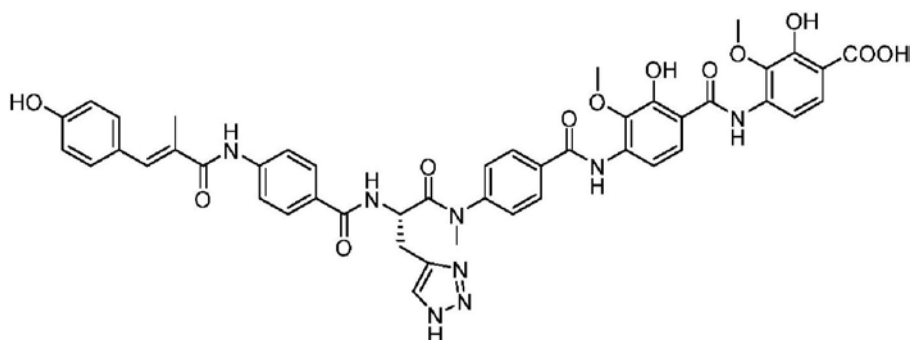
[0202] 化合物21:

[0203]

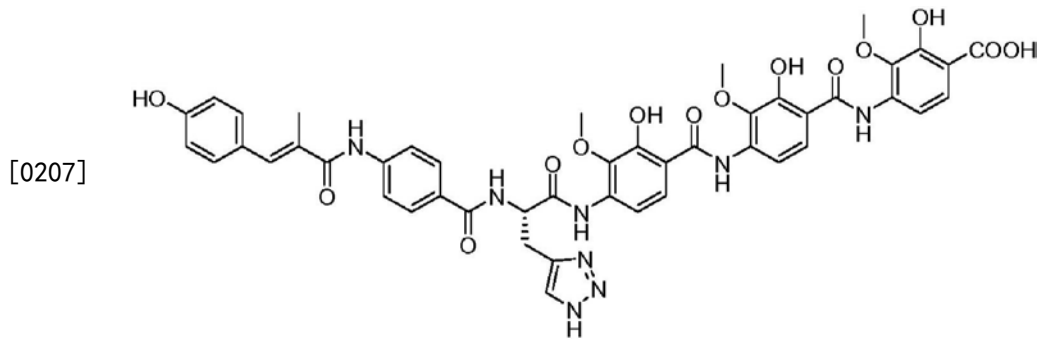


[0204] 化合物22:

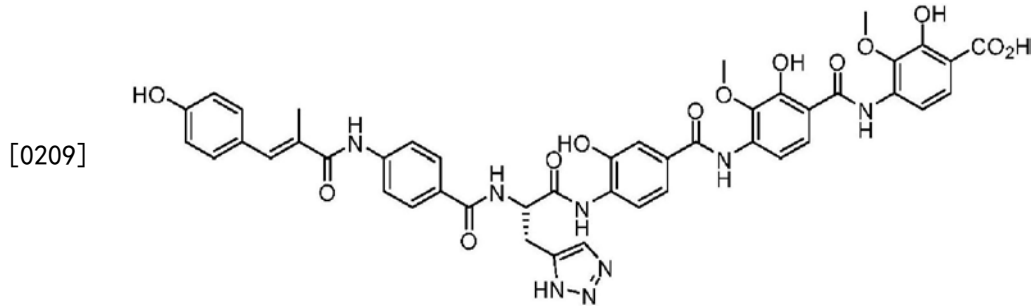
[0205]



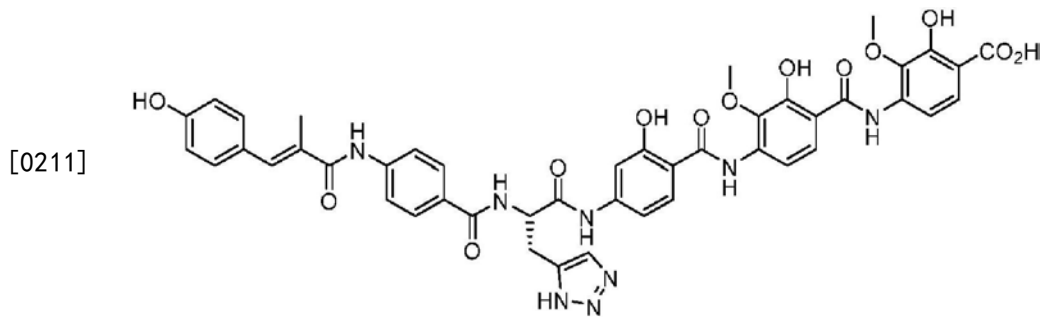
[0206] 化合物23:



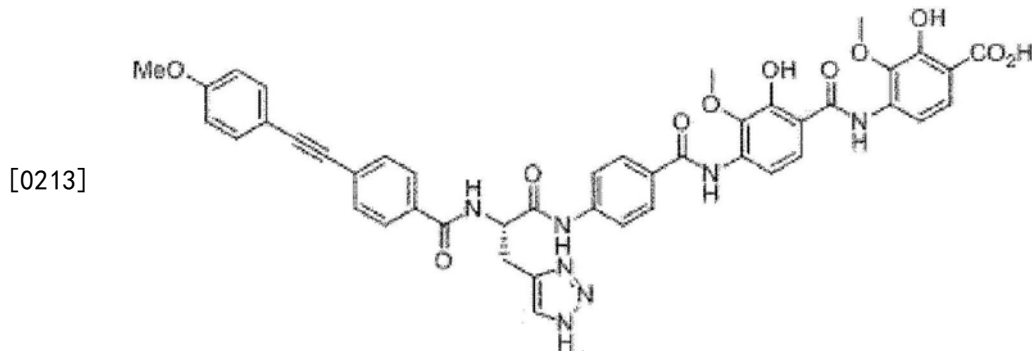
[0208] 化合物24:



[0210] 化合物25:



[0212] 化合物26:



[0214] 本发明的化合物可用于治疗疾病的方法,特别地用于治疗细菌感染的方法。为此,本发明化合物可以以可药用形式提供。

[0215] 本发明化合物的可药用盐意指其有机盐 and 无机盐二者,如在Remington's Pharmaceutical Sciences (第17版,第1418页(1985))中描述的。由于物理和化学稳定性以及溶解性,优选酸性基团,尤其是钠盐、钾盐、钙盐和铵盐;优选碱性基团,尤其是以下酸的盐:马来酸、富马酸、琥珀酸、苹果酸、酒石酸、甲基磺酸、盐酸、硫酸、磷酸、或者羧酸或磺酸,例如盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐、硫酸盐、甲磺酸盐、乙酸盐、乳酸盐、马来酸盐、富马酸盐、苹

果酸盐、葡糖酸盐、以及氨基酸的盐、天然碱的盐或羧酸的盐。由能够形成盐的式(I)化合物(包括其立体异构体形式)制备可药用盐是以本身已知的方式进行。本发明化合物与例如以下的碱性试剂形成稳定的碱金属盐、碱土金属盐或任选地经取代的铵盐:氢氧化物;碳酸盐;碳酸氢盐;醇盐;以及氨或有机碱,例如三甲胺或三乙胺、乙醇胺、二乙醇胺或三乙醇胺、氨丁三醇;或者其他碱性氨基酸,例如赖氨酸、鸟氨酸或精氨酸。在式(I)化合物具有碱性基团的情况下,也可用强酸制备稳定的酸加成盐。本发明化合物的合适的可药用酸加成盐是例如以下的无机酸的盐:盐酸、氢溴酸、磷酸、偏磷酸、硝酸和硫酸,以及例如以下的有机酸的盐:乙酸、苯磺酸、苯甲酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡糖酸、乙醇酸、羟乙磺酸、乳酸、乳糖酸、马来酸、苹果酸、甲磺酸、琥珀酸、对甲苯磺酸和酒石酸。盐酸盐是优选的盐。

[0216] 具有不可药用阴离子的盐(例如,三氟乙酸盐)作为可用中间体用于制备或纯化可药用盐和/或用于非治疗性(例如,体外)应用同样属于本发明的框架内。

[0217] 本发明还涉及药物制剂(或药物组合物),其包含有效量的至少一种本发明化合物和/或其可药用盐和可药用载体,即一种或更多种可药用载体物质(或载剂)和/或添加剂(或赋形剂)。所述药物可例如以以下的形式经口施用:丸剂、片剂、漆片剂(lacquered tablet)、包衣片剂、颗粒剂、硬明胶胶囊剂和软明胶胶囊剂、溶液剂、糖浆剂、乳剂、混悬剂或气雾剂混合物。然而,施用也可如下进行:经直肠(例如以栓剂的形式)、或肠胃外(例如以注射溶液剂或输注溶液剂、微囊剂、植入剂或棒状剂(rod)的形式静脉内、肌肉或皮下)、或者经皮或表面(例如以软膏剂、溶液剂或酊剂的形式),或者以其他方式(例如以气雾剂或鼻喷剂的形式)进行。

[0218] 根据本发明的药物制剂以本身已知和本领域技术人员熟悉的方式来制备,除式(I)化合物和/或其可药用盐和/或其前药之外,使用了可药用惰性无机和/或有机载体物质和/或添加剂。对于丸剂、片剂、包衣片剂和硬明胶胶囊剂的生产,可使用例如乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其盐等。用于软明胶胶囊剂和栓剂的载体物质是例如脂肪、蜡、半固体多元醇和液体多元醇、天然油或硬化油等。用于生产溶液剂(例如注射溶液剂)或乳剂或糖浆剂的合适的载体物质是例如水、盐水、醇、甘油、多元醇、蔗糖、转化糖(invert sugar)、葡萄糖、植物油等。用于微囊剂、植入剂或棒状剂的合适的载体物质是例如乙醇酸和乳酸的共聚物。药物制剂通常包含按重量计约0.5%至约90%的本发明化合物和/或其可药用盐和/或其前药。药物制剂中式(I)的活性成分和/或其可药用盐和/或其前药的量通常是约0.5至约1000mg,优选约1至约500mg。

[0219] 本发明意义内的前药是本发明的生物活性化合物的前体化学化合物。作为施用活性化合物或药物的替代,可使用前药代替以改善吸收、分布、代谢和排泄。当药物自身从胃肠道吸收不良时,通常设计前药以改善生物利用度。前药也可用于改善药物的选择性。这降低了药物的不良作用或非预期作用,这在可具有严重的非预期和不期望的副作用的治疗(如化学治疗)中尤其重要。

[0220] 除根据本发明的活性化合物和/或其可药用盐以及载体物质之外,药物制剂可包含一种或更多种添加剂,例如填充剂、崩解剂、黏合剂、润滑剂、润湿剂、稳定剂、乳化剂、防腐剂、甜味剂、着色剂、矫味剂、芳香剂、增稠剂、稀释剂、缓冲物质、溶剂、增溶剂、用于实现贮库(depot)作用的试剂、用于改变渗透压的盐、包衣剂或抗氧化剂。其还可包含两种或更多种本发明化合物和/或其可药用盐。在药物制剂包含两种或更多种本发明化合物的情况

下,则单个化合物的选择可针对药物制剂的特定总体药理学特征。例如,可将具有较短作用持续时间的高度强效化合物与较低效力的长效化合物组合。关于本发明化合物中取代基的选择所允许的柔性允许对化合物的生物和物理化学特性进行大的控制并因此允许选择这样的期望化合物。此外,除至少一种化合物和/或其可药用盐之外,药物制剂还可包含一种或更多种另外的治疗性或预防性活性成分。当使用本发明化合物时,剂量可在宽范围内变化,并且像惯例和医生已知的那样适合于每个个体情况下的个体病症。这取决于例如所使用的具体化合物、待治疗疾病的性质和严重程度、施用的方式和时间表,或者治疗的是急性病症还是慢性病症或是否进行了预防。可使用医学领域中公知的临床方法来确定合适的剂量。一般来说,用于在体重为约75kg的成人中实现期望结果的日剂量为约0.01至约100mg/kg,优选约0.1至约50mg/kg,特别是约0.1至约10mg/kg(在每种情况下以mg/kg体重计)。日剂量可分成数次(例如2、3或4次)部分施用,特别是在施用相对大的量的情况下。照例,根据个体行为,可必要地向上或向下偏离指定的日剂量。

[0221] 本发明的化合物还可以以多种多晶形式存在,例如作为无定形和结晶多晶形式存在。本发明化合物的所有多晶形式均属于本发明的框架内,并且是本发明的另一个方面。

[0222] 本发明的化合物可作为光学异构体或作为其混合物存在。本发明涉及纯的异构体和所有可能的异构体混合物二者,并且在下文中被理解为如此,即使在每种情况下没有特别提及立体化学细节时也如此。可通过所述方法或任何其他方法获得的通式1化合物的对映体混合物可基于其组分的物理化学差异以已知方式被分离成纯的对映体,例如通过分级结晶、蒸馏和/或色谱,特别是通过使用手性HPLC柱的制备型HPLC。

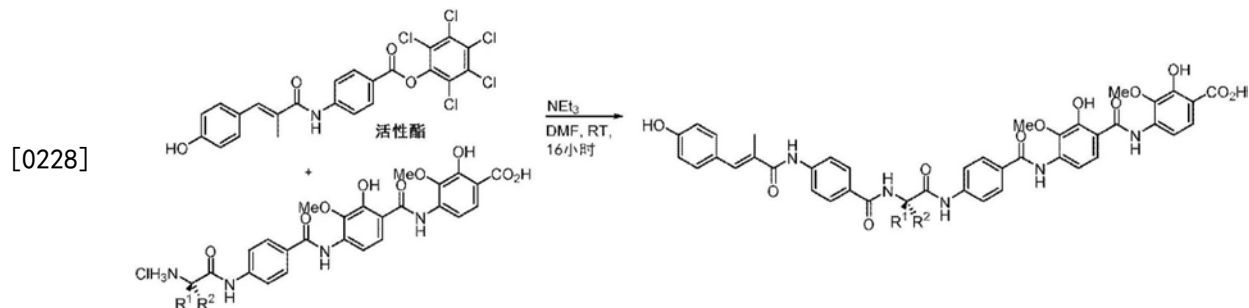
[0223] 根据本发明,除分离相应的异构体混合物之外,还可应用通常已知的非对映选择性或对映选择性合成的方法来获得纯的非对映异构体或对映体,例如,通过进行下文所述的方法并使用具有相应合适的立体化学的离析物(educt)。

[0224] 分离或合成生物学上更具活性的异构体是有利的,前提是单个化合物具有不同的生物学活性。

[0225] 合成方法

[0226] WO 2014/125075 A1中详细描述了用于合成本发明化合物的方法。

[0227] 用于合成具有中心氨基酸变化的白纹黄单胞菌毒素衍生物(特别是通式(1)至(8)的化合物)的一种通用方法可包括根据通用反应方案1的步骤:

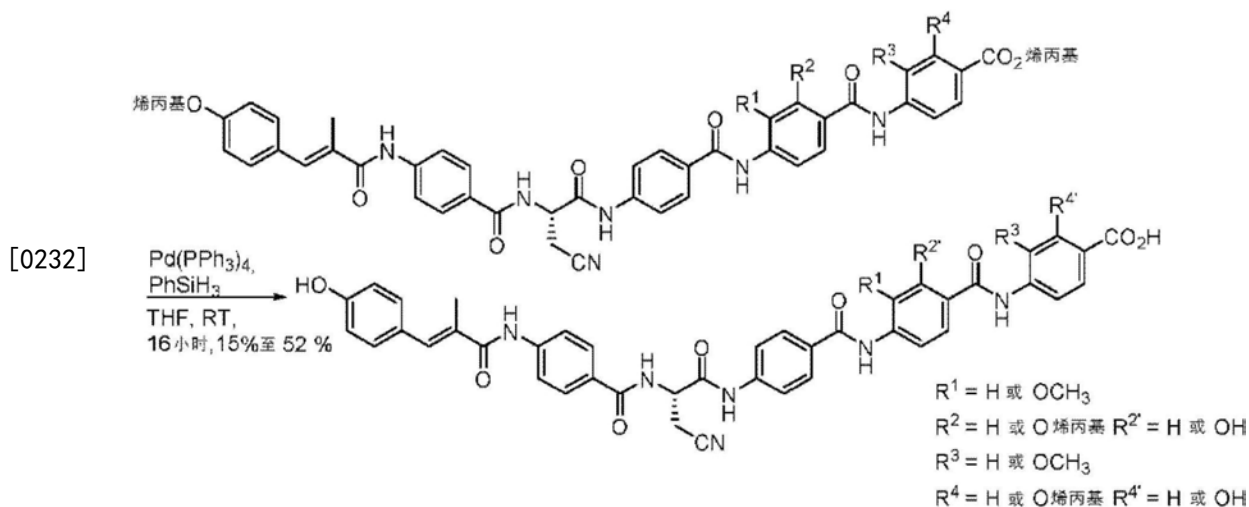


[0229] 反应方案1

[0230] 在碱性条件下,优选在存在三乙胺的情况下使胺与活性酯反应。具体地,在氮气氛下将相应的胺溶解在无水N,N'-二甲基甲酰胺中。在添加三乙胺之后添加活性酯(参见图

1), 并将反应混合物在黑暗中搅拌16小时。在高真空下除去所有挥发物, 并借助于制备型HPLC对残留物进行纯化。

[0231] 根据反应方案2的另一种通用方法使得能够合成具有C-端构件单元 (building block) 变化的白纹黄单胞菌毒素衍生物, 特别是通式 (9) 化合物:



[0233] 反应方案2

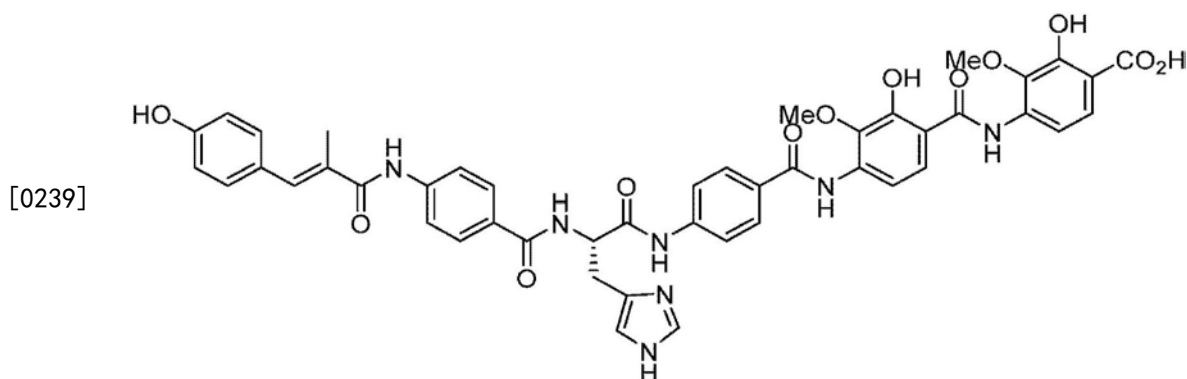
[0234] 在此, 使相应的经保护白纹黄单胞菌毒素与四(三苯基膦)钯(0)和苯基硅烷反应。具体地, 在氮气氛下将相应的经保护白纹黄单胞菌毒素 (BBA-BBF) 溶解在无水四氢呋喃中。在添加四(三苯基膦)钯(0)和苯基硅烷之后将反应混合物在黑暗中搅拌4小时。用乙酸使反应淬灭。在真空中除去所有挥发物并且将残留物溶解在甲醇中, 过滤并借助于制备型HPLC进行纯化。

[0235] 本发明化合物还可以以其水合物的形式获得和/或还可包含用于例如以固体形式存在的化合物的结晶的其他溶剂。根据方法和/或反应条件, 本发明化合物可以以游离形式或以盐的形式获得。特别地以碱金属、碱土金属、铵或烷基铵的盐的形式获得。

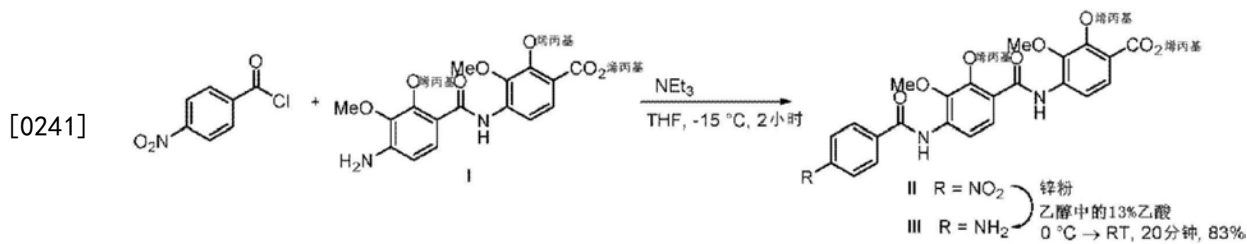
[0236] 通过以下实施例更详细地说明本发明。

[0237] 化合物1至11是以根据反应方案1的合成方法获得的。

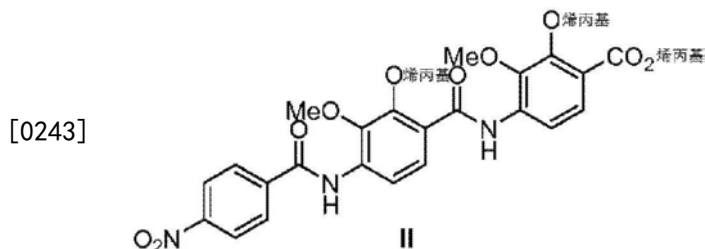
[0238] 化合物1: L-His-白纹黄单胞菌毒素



[0240] 化合物1 (L-His-白纹黄单胞菌毒素) 是以如下的多步骤合成路线合成的:



[0242] 化合物II的制备:



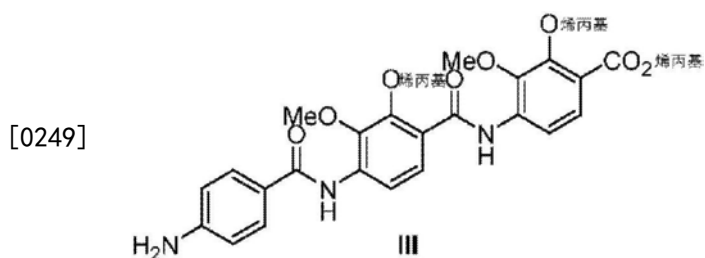
[0244] 将文献已知的胺I (1当量, 11.87mmol, 5.56g) 溶解在无水THF (24mL) 中, 并添加三乙胺 (3.01当量, 35.71mmol, 4.95mL)。将溶液冷却至-15°C, 并一次性添加4-硝基苯甲酰氯 (1.51当量, 17.88mmol, 3.32g)。将反应混合物搅拌20分钟并用乙醚 (22mL) 稀释。将固体过滤, 用乙醚 (3×50mL) 洗涤并在真空中干燥以得到作为黄色固体的II (7.30g, 0.012mmol, ~定量)。

[0245] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ (ppm) = 10.65 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 8.35-8.41 (m, 2H), 8.32 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.17-8.22 (m, 2H), 7.83 (q, J=8.8Hz, 2H), 7.57 (d, J=8.8Hz, 1H), 5.98-6.17 (m, 3H), 5.35-5.44 (m, 3H), 5.22-5.32 (m, 3H), 4.75-4.82 (m, 4H), 4.52-4.56 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (s, 3H)。

[0246] ¹³C NMR (DMSO-d₆, 101MHz): δ (ppm) = 164.5, 164.4, 162.4, 151.1, 149.7, 149.3, 145.1, 142.5, 139.9, 136.5, 135.9, 134.0, 132.7, 132.6, 129.5, 126.3, 125.4, 123.8, 123.6, 120.3, 120.1, 119.6, 118.1, 117.9, 114.9, 75.1, 74.6, 65.1, 61.0, 60.9。

[0247] HRMS (ESI): C₃₂H₃₁N₃O₁₀ [M+H]⁺的m/z, 计算值: 618.2082; 实测值: 618.2079

[0248] 化合物III的制备:



[0250] 将化合物II (1当量, 12.84mmol, 7.30g) 混悬在乙醇 (800mL) 与乙酸 (100mL) 的混合物中, 并冷却至0°C。逐份添加锌粉 (33.80g)。在20分钟之后证明反应完成 (通过TLC对照验证)。将固体过滤并用DCM (3×100mL) 洗涤。将合并的液体蒸发至干燥。将残留物吸收在DCM (300mL) 和饱和NaHCO₃水溶液 (300mL) 中。将水相用DCM (2×100mL) 进一步萃取两次。将合并的有机级分依次用饱和NaHCO₃水溶液 (1×300mL)、蒸馏水 (1×300mL) 和盐水 (1×300mL) 进行洗涤, 经Na₂SO₄干燥并蒸发以获得作为黄色固体的III (5.79g, 9.85mmol, 83%)。

[0251] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ (ppm) = 10.65 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.34 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.01 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.68-7.74 (m, 2H), 7.57 (d, J=9.0Hz,

1H), 6.59–6.65 (m, 2H), 5.98–6.18 (m, 3H), 5.89 (s, 2H), 5.40 (tdd, J=11.5, 5.6, 1.5Hz, 3H), 5.21–5.32 (m, 3H), 4.75–4.83 (m, 4H), 4.54 (d, J=5.8Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.92 (s, 3H).

[0252] ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 101MHz): δ (ppm) = 165.0, 164.4, 162.4, 152.7, 151.1, 149.4, 143.3, 142.4, 137.2, 136.6, 134.0, 132.7, 132.6, 129.4, 126.3, 125.6, 121.7, 120.2, 120.1, 120.0, 118.1, 117.8, 117.5, 114.8, 112.7, 75.1, 74.5, 65.1, 61.0, 60.9.

[0253] HRMS (ESI): $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_8$ [M+H] $^+$ 的m/z, 计算值: 588.2340; 实测值: 588.2343

[0254] 化合物IV的制备:

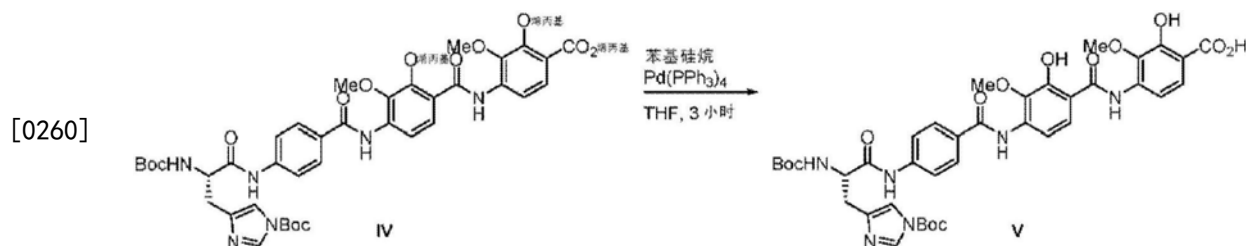


[0256] 将市售的N,N'-双(叔丁氧羰基)-L-组氨酸(1当量, 0.51mmol, 181.5mg)溶解在DCM(10ml)中并冷却至0℃。添加N-乙氧羰基-2-乙氧基-1,2-二氢喹啉(EEDQ)(1当量, 0.51mmol, 126mg), 并且在5分钟之后添加化合物III(0.34当量, 0.17mmol, 101.7mg)。将反应混合物缓慢温热至室温并搅拌16小时。在真空中除去所有挥发物, 并将残留物吸收在乙酸乙酯(100ml)中。将有机级分用饱和 NaHCO_3 水溶液(3×50ml)和盐水(1×50ml)洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并蒸发。将残留物通过在硅胶上用DCM中的1%至5%甲醇进行洗脱的快速色谱进行纯化。获得作为黄色油状物的化合物IV(156.2mg, 0.17mmol, 98%)。

[0257] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ (ppm) = 10.65–10.67 (m, 1H), 10.39–10.42 (m, 1H), 9.64–9.66 (m, 1H), 8.31–8.36 (m, 1H), 8.12–8.16 (m, 1H), 7.94–7.99 (m, 2H), 7.90–7.94 (m, 1H), 7.79–7.84 (m, 1H), 7.75–7.79 (m, 2H), 7.54–7.60 (m, 1H), 7.26–7.30 (m, 1H), 7.09–7.16 (m, 1H), 5.97–6.17 (m, 3H), 5.35–5.46 (m, 3H), 5.22–5.32 (m, 3H), 4.79–4.82 (m, 2H), 4.75–4.78 (m, 2H), 4.52–4.56 (m, 3H), 4.35–4.45 (m, 1H), 3.92–3.93 (m, 3H), 3.91–3.92 (m, 3H), 2.88–2.96 (m, 1H), 2.79–2.87 (m, 1H), 1.55 (s, 9H), 1.36 (s, 9H)。

[0258] HRMS (ESI): $\text{C}_{48}\text{H}_{56}\text{N}_6\text{O}_{13}$ [M+H] $^+$ 的m/z, 计算值: 925.3978; 实测值: 925.3973

[0259] 化合物V的制备:



[0261] 将四肽IV(1当量, 0.16mmol, 149.2mg)溶解在THF(10ml)中并添加苯基硅烷(8.04当量, 1.30mmol, 160μL)和四(三苯基膦)钯(0)(0.1当量, 0.016mmol, 19mg)。将混合物避光搅拌2.5小时。在真空中除去所有挥发物, 并且将残留物通过在硅胶上用DCM中的5%至20%甲醇进行洗脱的快速色谱进行纯化。获得作为褐色固体的化合物V(46.0mg, 0.057mmol, 35%)。

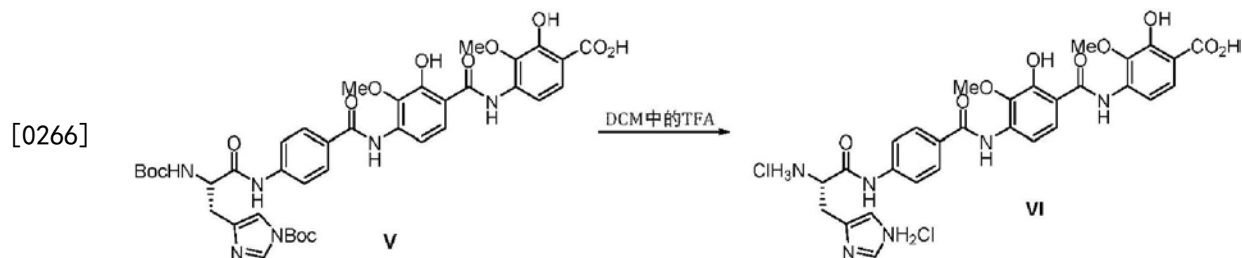
[0262] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ (ppm) = 11.79 (br. s, 1H), 10.88–10.94 (m, 1H), 10.50

(s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.96 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.79 (dd, J=8.8, 4.8Hz, 3H), 7.68 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.13 (d, J=7.8Hz, 1H), 4.39-4.46 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.90-2.97 (m, 1H), 2.82-2.90 (m, 1H), 1.55 (s, 9H), 1.34-1.38 (m, 9H).

[0263] ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 101MHz): δ (ppm) = 172.1, 171.1, 164.9, 163.6, 156.0, 155.3, 146.7, 142.3, 140.2, 139.3, 136.9, 136.7, 135.6, 134.5, 128.7, 125.1, 124.9, 118.7, 116.2, 114.5, 108.1, 85.2, 78.2, 60.5, 59.6, 56.0, 54.7, 48.6, 28.1, 27.4.

[0264] HRMS (ESI): $\text{C}_{39}\text{H}_{44}\text{N}_6\text{O}_{13}$ [M+H] $^+$ 的m/z, 计算值: 805.3039; 实测值: 805.3041

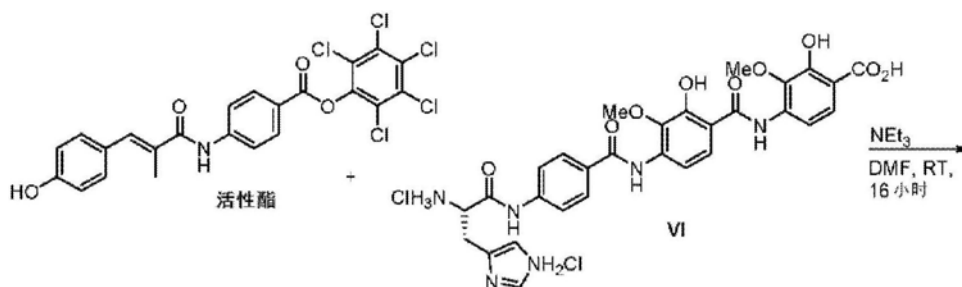
[0265] 化合物VI的制备:



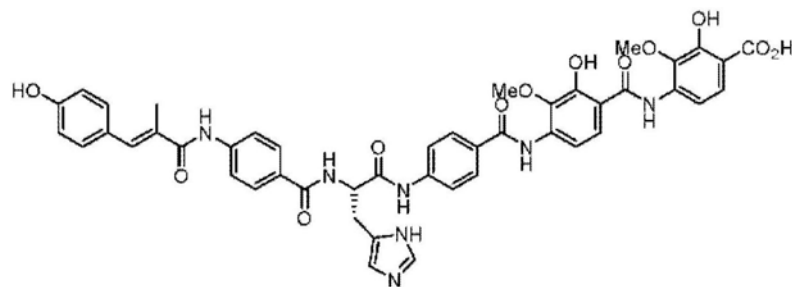
[0267] 将四肽V (1当量, 0.057mmol, 46.0mg) 溶解在DCM (5ml) 中, 并添加三氟乙酸 (2ml)。3小时之后, 在真空中除去所有挥发物, 并且在没有进一步表征的情况下将化合物VI (38.5mg, 0.057mmol, 定量) 用于下一步骤。

[0268] HRMS (ESI): $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_9$ [M+H] $^+$ 的m/z, 计算值: 605.1991; 实测值: 605.2001

[0269] 化合物L-His-白纹黄单胞菌毒素的制备:



[0270]



L-His-白纹黄单胞菌毒素

[0271] 将化合物VI (1当量, 0.057mmol, 38.5mg) 溶解在DMF (3ml) 中, 并添加三乙胺 (4.32当量, 0.25mmol, 34 μL)。在添加活性酯 (1.52当量, 0.086mmol, 47.0mg) (参见反应方案) 之后, 将混合物避光搅拌16小时。在真空中除去所有挥发物并将残留物通过制备型HPLC进行纯化。获得作为白色蓬松固体的L-His-白纹黄单胞菌毒素 (18.0mg, 0.021mmol, 36%)。

[0272] L-His-白纹黄单胞菌毒素的分析数据:

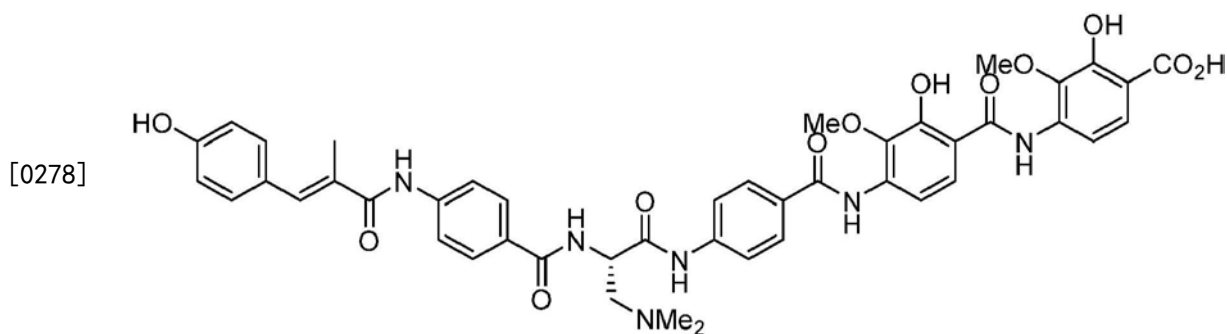
[0273] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ (ppm) = 11.54 (br. s, 1H), 11.17 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 9.80 (br. s., 1H), 9.69 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.79 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 8.05 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.99 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.85-7.90 (m, 2H), 7.83-7.84 (m, 1H), 7.80-7.82 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.58 (t, $J=9.3\text{Hz}$, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.35 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.84 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 4.91-4.99 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.29-3.37 (m, 1H), 3.19-3.26 (m, 1H), 2.11 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 3H).

[0274] HRMS (ESI): $\text{C}_{46}\text{H}_{41}\text{N}_7\text{O}_{12}$ [M+H] $^+$ 的 m/z , 计算值: 884.2886; 实测值: 884.2891

[0275] 以相同方式制备的对映体化合物D-His-白纹黄单胞菌毒素(化合物15)的分析数据是相同的。

[0276] 类似于化合物1制备以下化合物2至11。

[0277] 化合物2: L-DMDAP-白纹黄单胞菌毒素



[0279] 相应的四肽(1当量, 0.19mmol, 116.5mg)

[0280] 活性酯(1.20当量, 0.23mmol, 123.4mg)

[0281] 三乙胺(2当量, 0.38mmol, 47 μL)

[0282] DMF (3mL), 反应时间: 16小时, 通过制备型HPLC纯化

[0283] 获得作为白色蓬松粉末的所述化合物(36.0mg, 0.042mmol, 22%)。

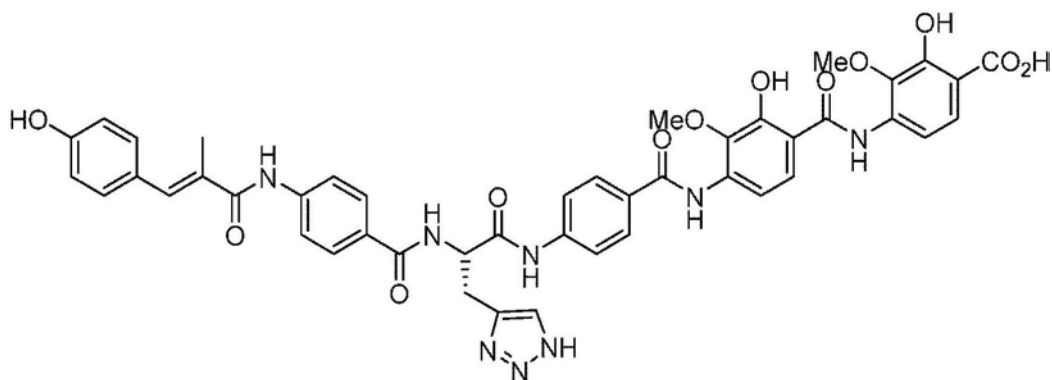
[0284] 以相同方式制备的对映体化合物D-DMDAP-白纹黄单胞菌毒素(化合物16)的分析数据是相同的。

[0285] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ (ppm) = 11.15 (br. s, 1H), 10.71 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 9.57 (br. s., 1H), 8.54 (br. s., 1H), 7.97 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.90-7.94 (m, 2H), 7.85-7.89 (m, 1H), 7.82 (dd, $J=8.7, 5.1\text{Hz}$, 4H), 7.77 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.65 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.49 (br. s., 1H), 7.44 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.35 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.85 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 4.77-4.84 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.29 (s, 6H), 2.11 (s, 3H).

[0286] HRMS (ESI): $\text{C}_{45}\text{H}_{44}\text{N}_6\text{O}_{12}$ [M+H] $^+$ 的 m/z , 计算值: 861.3090; 实测值: 861.3104

[0287] 化合物3: L-氮杂his-白纹黄单胞菌毒素

[0288]



[0289] 相应的POM保护的四肽 (1当量, 0.122mmol, 93mg)

[0290] 活性酯 (1.5当量, 0.184mmol, 100mg)

[0291] 三乙胺 (5当量, 0.61mmol, 86 μ L)

[0292] DMF (3mL), 反应时间: 16小时, 通过制备型HPLC纯化

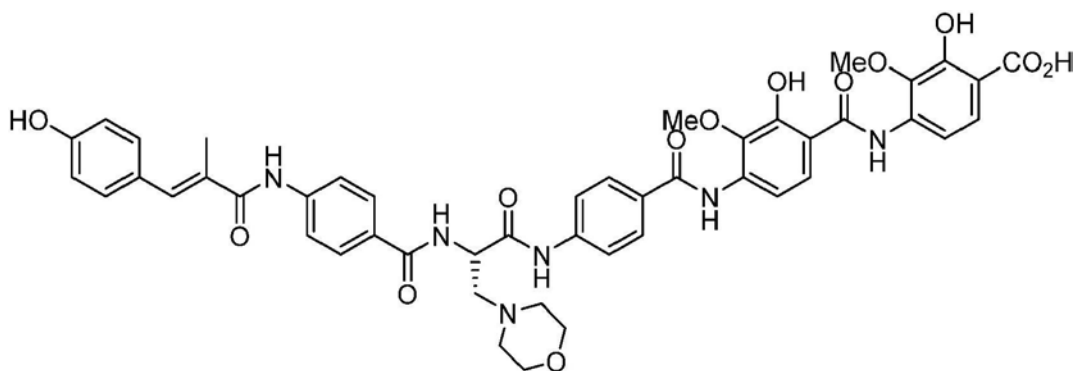
[0293] 在烷基化反应完成 (通过LCMS分析证明) 之后, 在没有进一步分析的情况下除去三唑的POM保护基。

[0294] 获得作为白色蓬松粉末的所述化合物 (36mg, 0.035mmol, 29%)。

[0295] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ (ppm) = 11.57-11.64 (m, 1H), 11.54 (s, 1H), 11.19 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.72 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 8.06 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.97 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.84-7.90 (m, 2H), 7.76-7.83 (m, 5H), 7.69 (s, 1H), 7.59 (dd, $J=8.9, 5.6\text{Hz}$, 2H), 7.35 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.84 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 4.86-4.96 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.28 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 2.11ppm (d, $J=1.3\text{Hz}$, 3H) .[0296] HRMS (ESI): $\text{C}_{45}\text{H}_{40}\text{N}_8\text{O}_{12}$ [M+H] $^+$ 的 m/z , 计算值: 885.2838; 实测值: 885.2834

[0297] 化合物4: L-吗啉代-白纹黄单胞菌毒素

[0298]



[0299] 相应的四肽 (1当量, 0.08mmol, 51mg)

[0300] 活性酯 (1.3当量, 0.1mmol, 55mg)

[0301] 三乙胺 (5当量, 0.386mmol, 54 μ L)

[0302] DMF (3mL), 反应时间: 16小时, 通过制备型HPLC纯化

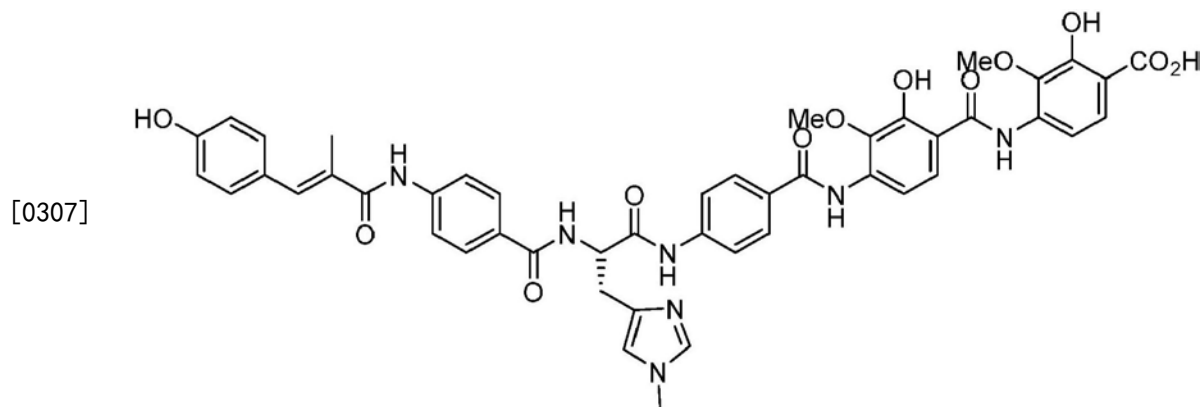
[0303] 获得作为白色蓬松粉末的所述化合物 (14mg, 0.016mmol, 20%)。

[0304] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ (ppm) = 11.55 (s, 1H), 11.17 (s, 1H), 10.58-10.64 (m, 1H), 10.12 (s, 1H), 9.77-9.82 (m, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.80-8.89 (m, 1H), 8.05 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 8.00 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.90-7.96 (m, 3H), 7.82-7.88 (m, 3H), 7.77-7.82 (m, 3H), 7.54-7.62 (m, 3H), 7.35 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.84 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 5.01-5.09 (m,

1H), 3.91 (s, 4H), 3.78 (s, 3H), 2.11 ppm (d, J=0.9Hz, 3H)

[0305] HRMS (ESI): $C_{47}H_{46}N_6O_{13}$ [M+H]⁺的m/z, 计算值: 903.3196; 实测值: 903.3192

[0306] 化合物5: L-甲基-His-白纹黄单胞菌毒素



[0308] 相应的四肽 (1当量, 0.204mmol, 134mg)

[0309] 活性酯 (1.6当量, 0.327mmol, 178mg)

[0310] 三乙胺 (7当量, 1.43mmol, 196μL)

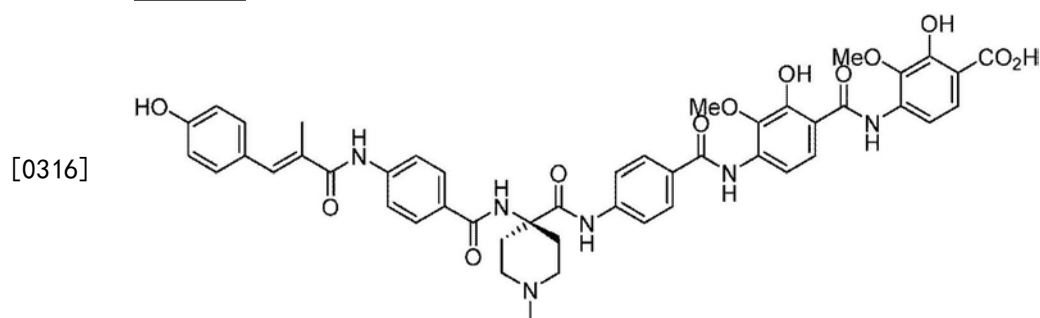
[0311] DMF (3mL), 反应时间: 16小时, 通过制备型HPLC纯化

[0312] 获得作为白色蓬松粉末的所述化合物 (17mg, 0.019mmol, 9%)。

[0313] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ (ppm) = 11.57 (br. s., 1H), 11.19 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 9.78-9.87 (m, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.81 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.06 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.86-7.91 (m, 2H), 7.76-7.85 (m, 5H), 7.58 (dd, J=12.0, 8.8Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.35 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.84 (d, J=8.5Hz, 2H), 4.87-4.96 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.17-3.33 (m, 2H), 2.11 ppm (d, J=1.0Hz, 3H)

[0314] HRMS (ESI): $C_{47}H_{43}N_7O_{12}$ [M+H]⁺的m/z, 计算值: 898.3042; 实测值: 898.3053

[0315] 化合物6: N-甲基哌啶基-白纹黄单胞菌毒素



[0317] 相应的四肽 (1当量, 0.254mmol, 167mg)

[0318] 活性酯 (1.35当量, 0.331mmol, 180mg)

[0319] 三乙胺 (6当量, 1.47mmol, 207μL)

[0320] DMF (3mL), 反应时间: 16小时, 通过制备型HPLC纯化

[0321] 获得作为白色蓬松粉末的所述化合物 (22mg, 0.025mmol, 10%)。

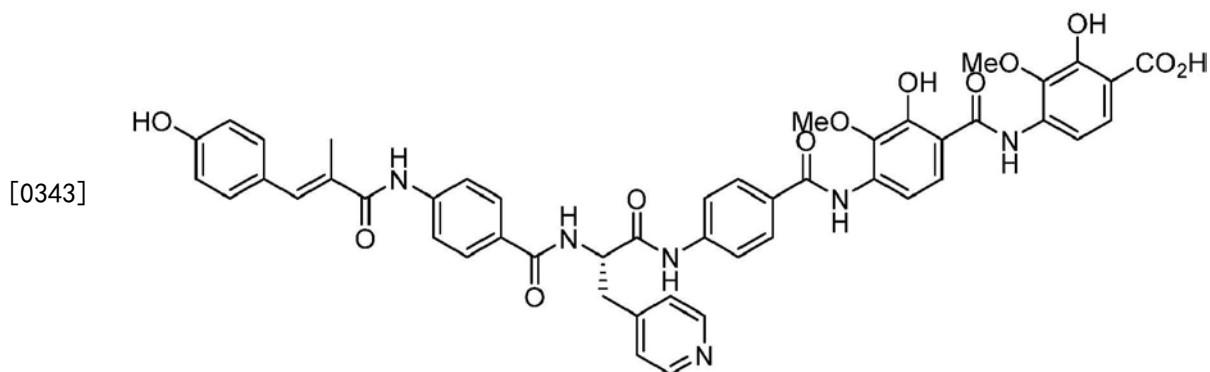
[0322] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ (ppm) = 11.52 (br. s., 1H), 11.16 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 9.92-9.95 (m, 1H), 9.74-9.81 (m, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.56-8.60 (m, 1H), 8.39-8.42 (m,

[0339] 获得作为蓬松白色粉末的所述化合物 (15.0mg, 0.017mmol, 12%)。

[0340] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz): δ (ppm) = 11.51 (s, 1H), 11.15 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.75 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 8.05 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.99 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 7.88 (br. s, 1H), 7.85-7.81 (m, 2H), 7.81-7.75 (m, 4H), 7.59 (dd, $J_1=8.8\text{Hz}$, $J_2=2.5\text{Hz}$, 2H), 7.41 (br. s, 1H), 7.35 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.84 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 4.90 (br. s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.10 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 3H)。

[0341] HRMS (ESI): $\text{C}_{48}\text{H}_{43}\text{N}_6\text{O}_{12}$ [M+H] $^+$ 的m/z, 计算值: 895.2933; 实测值: 895.2914

[0342] 化合物9:



[0344] 相应的四肽 (1当量, 0.119mmol, 82.0mg)

[0345] 活性酯 (1.16当量, 0.138mmol, 75.5mg)

[0346] 三乙胺 (5.29当量, 0.629mmol, 88.4 μL)

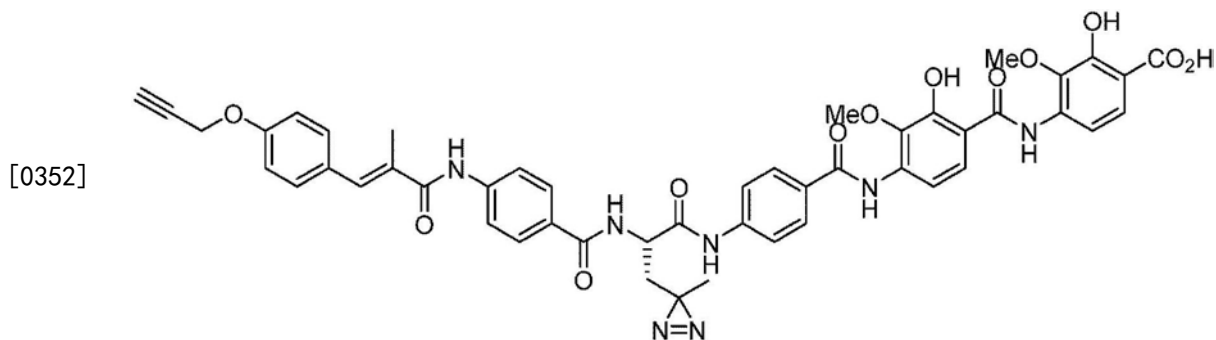
[0347] DMF (5mL), 反应时间: 16小时, 通过制备型HPLC纯化

[0348] 获得作为蓬松白色粉末的所述化合物 (5.00mg, 0.017mmol, 10%)。

[0349] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz): δ (ppm) = 11.55 (s, 1H), 11.16 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.79-8.73 (m, 1H), 8.07-7.97 (m, 4H), 7.86-7.77 (m, 7H), 7.76-7.70 (m, 1H), 7.62-7.44 (m, 5H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.87-6.82 (m, 2H), 5.00-4.93 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.10-2.07 (m, 3H)

[0350] HRMS (ESI): $\text{C}_{48}\text{H}_{43}\text{N}_6\text{O}_{12}$ [M+H] $^+$ 的m/z, 计算值: 895.2933; 实测值: 895.2935

[0351] 化合物10:



[0353] 相应的四肽 (1当量, 44 μmol , 26mg)

[0354] 构件单元AB的琥珀酰亚胺基活性酯 (2当量, 88 μmol , 38mg)

[0355] 三乙胺 (3当量, 132 μmol , 18 μL)

[0356] DMF (5mL), 反应时间: 16小时, 通过制备型HPLC纯化

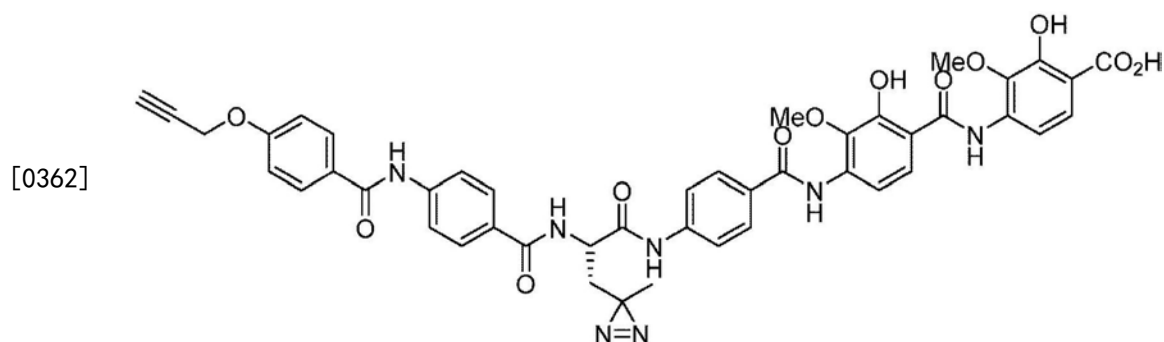
[0357] 获得作为蓬松白色粉末的所述化合物 (18.7mg, 20.7 μmol , 47%)。

[0358] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm) = 1.12 (s, 3H), 1.99 (d, $J=7.52\text{Hz}$, 2H), 2.14 (d, $J=0.81\text{Hz}$, 3H), 3.61 (t, $J=2.28\text{Hz}$, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.53 (q, $J=7.79\text{Hz}$, 1H), 4.86 (d, $J=2.15\text{Hz}$, 2H), 7.08 (d, $J=8.60\text{Hz}$, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.48 (d, $J=8.60\text{Hz}$, 1H), 7.59 (dd, $J=8.87, 4.57\text{Hz}$, 1H), 7.76-7.88 (m, 4H), 7.96 (dd, $J=14.37, 8.73\text{Hz}$, 3H), 8.06 (d, $J=8.87\text{Hz}$, 1H), 8.66 (d, $J=7.52\text{Hz}$, 1H), 9.68 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 10.81-10.88 (m, 1H), 11.18 (s, 1H), 11.49-12.29 (m, 1H), 11.54 (s, 1H), 11.56-11.71 (br, 1H), 13.33-14.56 (br, 1H).

[0359] $^{13}\text{C-NMR}$ (101MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm) = 172.1, 170.5, 168.7, 166.1, 164.9, 163.3, 157.0, 154.4, 149.7, 142.4, 142.2, 140.2, 137.9, 136.1, 136.0, 133.2, 131.0, 128.9, 128.8, 128.7, 128.4, 128.3, 125.7, 125.5, 119.2, 118.8, 116.2, 114.9, 110.3, 109.0, 79.1, 78.4, 60.5, 60.2, 55.5, 50.4, 35.8, 24.6, 19.8, 14.5

[0360] HRMS (ESI) : $\text{C}_{48}\text{H}_{43}\text{N}_7\text{O}_{12}$ [M+H] $^+$ 的 m/z , 计算值: 910.3042; 实测值: 910.3049.

[0361] 化合物11:



[0363] 相应的四肽 (1当量, 42 μmol , 25mg)

[0364] 构件单元AB的琥珀酰亚胺基活性酯 (1.5当量, 63 μmol , 25mg)

[0365] 三乙胺 (3当量, 127 μmol , 18 μL)

[0366] DMF (5mL), 反应时间: 16小时, 通过制备型HPLC纯化

[0367] 获得作为蓬松白色粉末的所述化合物 (25mg, 28.7 μmol , 68%)。

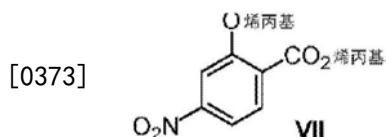
[0368] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm) = 1.12 (s, 3H), 1.99 (d, $J=7.79\text{Hz}$, 2H), 3.63 (t, $J=2.28\text{Hz}$, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.89-3.95 (m, 3H), 4.48-4.58 (m, 1H), 4.92 (d, $J=2.42\text{Hz}$, 2H), 7.14 (d, $J=8.87\text{Hz}$, 2H), 7.59 (dd, $J=8.87, 4.30\text{Hz}$, 2H), 7.79 (d, $J=8.86\text{Hz}$, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.91 (d, $J=9.13\text{Hz}$, 2H), 7.94-8.02 (m, 6H), 8.05 (d, $J=8.87\text{Hz}$, 1H), 8.67 (d, $J=7.79\text{Hz}$, 1H), 9.68 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 11.18 (s, 1H), 11.53 (s, 1H), 11.58-11.68 (m, 1H), 13.42-14.50 (m, 1H).

[0369] $^{13}\text{C-NMR}$ (101MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm) = 172.0, 170.5, 166.0, 165.2, 164.9, 163.3, 159.9, 154.4, 149.7, 142.3, 142.2, 140.2, 137.9, 136.1, 136.0, 129.7, 128.8, 128.8, 128.5, 128.4, 127.4, 125.7, 125.5, 119.3, 118.8, 116.2, 114.9, 114.6, 110.3, 109.0, 78.9, 78.6, 60.5, 60.2, 55.6, 50.4, 35.8, 24.6, 19.8

[0370] HRMS (ESI) : $\text{C}_{45}\text{H}_{39}\text{N}_7\text{O}_{12}$ [M+H] $^+$ 的 m/z , 计算值: 870.2729; 实测值: 870.2741.

[0371] 化合物12是以根据反应方案2的合成方法获得的。化合物12是以类似于以下反应路线的多步骤合成路线合成的:

[0372] 2-(烯丙氧基)-4-硝基苯甲酸烯丙酯 (VII)



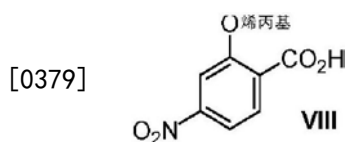
[0374] 将市售的2-羟基-4-硝基苯甲酸(1.00当量,27.32mmol,5.0g)溶解在DMF(150mL)中,并添加K₂CO₃(4.00当量,109.28mmol,15.1g)和烯丙基溴(3.00当量,81.96mmol,7.1mL)。将反应混合物在rt下搅拌22小时并用乙酸乙酯(300mL)稀释。将有机级分用盐水(3×150ml)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发。通过用己烷/乙酸乙酯13:1进行洗脱的快速色谱进行纯化,得到作为无色油状物的化合物I(6.5g,90%)。

[0375] ¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ(ppm)=4.79-4.80(m,4H),5.24-5.30(m,2H),5.37-5.48(m,2H),5.95-6.07(m,2H),7.84-7.89(m,3H)。

[0376] ¹³C-NMR(101MHz,DMSO-d₆):δ(ppm)=65.7,69.5,108.6,115.4,117.7,118.3,126.5,131.6,132.2,132.5,150.3,157.1,164.4。

[0377] HRMS(ESI):C₁₃H₁₄NO₅⁺[M+H]⁺的m/z,计算值:264.0866,实测值:264.0866。

[0378] 2-(烯丙氧基)-4-硝基苯甲酸(VIII)



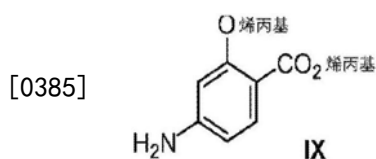
[0380] 将化合物VII(1.00当量,3.72mmol,980mg)溶解在THF(50mL)、蒸馏水(50mL)和甲醇(50mL)中。添加KOH(5.00当量,18.58mmol,1.0g)。将反应混合物在rt下搅拌23小时。通过旋转蒸发除去有机溶剂。剩余的水相用5%盐酸水溶液进行处理,直到达到pH为约1。将所得沉淀物过滤,用5%盐酸水溶液洗涤并在真空中干燥以得到作为白色固体的VIII(775mg,94%)。

[0381] ¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ(ppm)=4.78(d,J=4.5Hz,2H),5.26-5.29(m,1H),5.44-5.49(m,1H),5.98-6.07(m,1H),7.80-7.84(m,3H)。

[0382] ¹³C-NMR(101MHz,DMSO-d₆):δ(ppm)=69.3,108.4,115.3,117.6,128.4,131.1,132.7,149.8,156.8,166.4。

[0383] HRMS(ESI):C₁₀H₈NO₅⁻[M-H]⁻的m/z,计算值:222.0397,实测值:222.0399。

[0384] 2-(烯丙氧基)-4-氨基苯甲酸烯丙酯(IX)



[0386] 将化合物VII(1.00当量,3.80mmol,1.0g)溶解在乙醇(30ml)中,并添加SnCl₂*2H₂O(5.00当量,19.01mmol,4.3g)。将反应混合物加热至60℃并搅拌4小时。在通过旋转蒸发蒸发乙醇之后,将残留物吸收在乙酸乙酯(100ml)和饱和NaHCO₃水溶液中。用乙酸乙酯(2×100ml)进一步萃取水性级分。将合并的有机级分用盐水(1×100ml)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发。通过用己烷/乙酸乙酯3:1进行洗脱的快速色谱进行纯化,得到作为红色油状物的化合物IX(779mg,88%)。

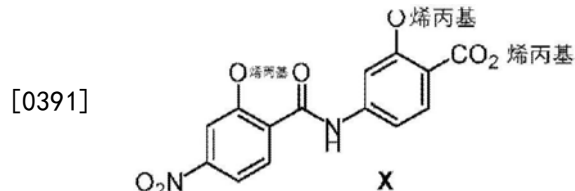
[0387] ¹H-NMR(500MHz,DMSO-d₆):δ(ppm)=4.50(d,J=4.16Hz,2H),4.65(d,J=5.15Hz,

2H), 5.20–5.26 (m, 2H), 5.34–5.56 (m, 2H), 5.89–6.07 (m, 4H), 6.16–6.21 (m, 2H), 7.56 (d, $J = 8.52\text{Hz}$, 1H).

[0388] $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 64.2, 68.6, 98.0, 105.9, 106.2, 117.1, 117.4, 133.9, 134.1, 155.1, 160.8, 165.0.

[0389] HRMS (ESI): $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_3^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ 的 m/z , 计算值: 234.1125, 实测值: 234.1115.

[0390] $\text{O}_2\text{N-HpABA}$ (烯丙基)- HpABA (烯丙基)- O 烯丙基 (X)



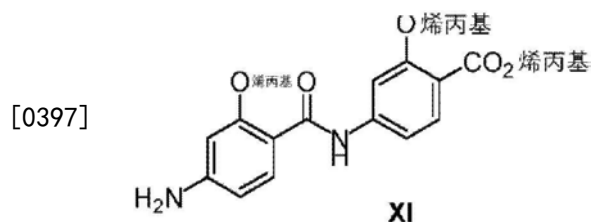
[0392] 在氩气氛下将BTC (0.66当量, 0.57mmol, 168mg) 和苯甲酸VIII (2.00当量, 1.72mmol, 383mg) 溶解在THF (10ml) 中。通过注射器缓慢添加2,4,6-可力丁 (Collidine) (8.00当量, 6.84mmol, 910 μL), 并将所得混悬液在室温下搅拌15分钟。在氩气氛下将胺IX (1.00当量, 0.86mmol, 200mg) 和DIPEA (10.00当量, 8.58mmol, 1.5mL) 溶解在THF (10ml) 中, 并通过注射器添加至混悬液。将所得溶液在室温下搅拌16小时, 并通过添加水使反应淬灭。在分离有机层之后, 用乙酸乙酯 ($3 \times 20\text{ml}$) 萃取水层。将合并的有机层用盐水 ($1 \times 30\text{ml}$) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在真空中除去溶剂。通过用己烷/乙酸乙酯5:1进行洗脱的快速色谱进行纯化, 得到作为白色固体的化合物X (345mg, 92%)。

[0393] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 4.61 (d, $J = 4.7\text{Hz}$, 2H), 4.75 (d, $J = 5.3\text{Hz}$, 2H), 4.84 (d, $J = 4.7\text{Hz}$, 2H), 5.25–5.30 (m, 3H), 5.40–5.55 (m, 3H), 5.93–6.10 (m, 3H), 7.35 (d, $J = 10.1\text{Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J = 1.3\text{Hz}$, 1H), 7.78 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 7.93–7.94 (m, 2H), 10.69 (s, 1H).

[0394] $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 65.1, 69.2, 70.0, 104.7, 108.5, 111.5, 115.2, 116.2, 117.7, 118.1, 118.3, 130.7, 132.4, 132.8, 133.1, 133.3, 133.4, 144.1, 149.8, 156.2, 158.9, 164.4, 165.0.

[0395] HRMS (ESI): $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_7^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ 的 m/z , 计算值: 439.1500, 实测值: 439.1492.

[0396] H-HpABA (烯丙基)- HpABA (烯丙基)- O 烯丙基 (XI)



[0398] 将化合物X (1.00当量, 0.78mmol, 340mg) 溶解在乙醇 (40ml) 中, 并添加 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (5.00当量, 3.88mmol, 875mg)。将反应混合物加热至 60°C 并搅拌6小时。在通过旋转蒸发蒸发乙醇之后, 将残留物吸收在乙酸乙酯 (50ml) 和饱和 NaHCO_3 水溶液中。用乙酸乙酯 ($2 \times 50\text{ml}$) 进一步萃取水性级分。将合并的有机级分用盐水 ($1 \times 200\text{ml}$) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并蒸发。通过用己烷/乙酸乙酯2:1进行洗脱的快速色谱进行纯化, 得到作为红色固体的化合物XI (216mg, 68%)。

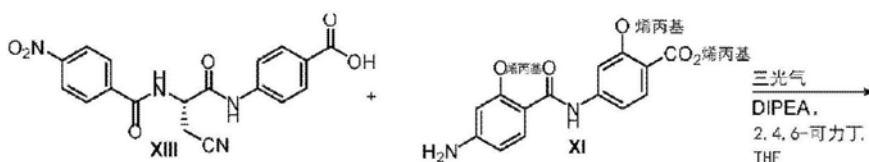
[0399] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 4.61 (d, $J = 4.5\text{Hz}$, 2H), 4.68 (d, $J = 5.6\text{Hz}$,

2H), 4.73 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 2H), 5.23-5.29 (m, 2H), 5.36-5.42 (m, 2H), 5.48-5.56 (m, 2H), 5.95 (s, 2H), 5.97-6.11 (m, 2H), 6.17-6.30 (m, 3H), 7.24 (dd, $J_1=8.6\text{Hz}$, $J_2=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.61-7.64 (m, 2H), 7.74 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 10.08 (s, 1H).

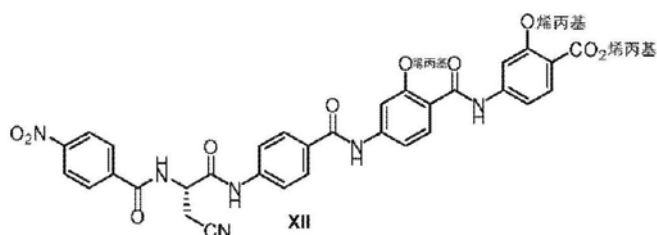
[0400] ^{13}C -NMR (101MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 64.5, 68.5, 69.0, 97.0, 103.8, 106.7, 108.9, 110.7, 113.4, 117.1, 117.5, 118.9, 132.3, 132.7, 132.9, 133.0, 144.4, 154.1, 157.9, 158.6, 163.9, 164.5.

[0401] HRMS (ESI): $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ 的 m/z , 计算值: 409.1758, 实测值: 409.1748.

[0402] O_2N -pABA-L-Cya-pABA-HpABA (烯丙基)-HpABA (烯丙基)-O烯丙基 (XII)



[0403]



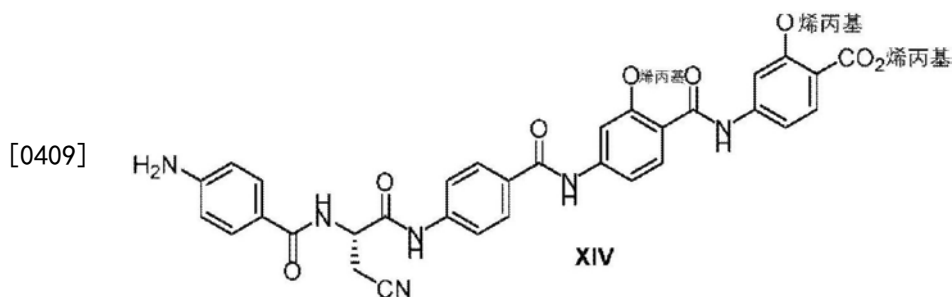
[0404] 在氩气氛下将BTC (1.15当量, 0.57mmol, 168mg) 和文献已知的苯甲酸XIII (3.50当量, 1.72mmol, 659mg) 溶解在THF (20ml) 中。通过注射器缓慢添加2,4,6-可力丁 (8.00当量, 3.94mmol, 522 μL), 并将所得混悬液在室温下搅拌15分钟。在氩气氛下将胺XI (1.00当量, 0.49mmol, 201mg) 和DIPEA (10.00当量, 4.92mmol, 837 μL) 溶解在THF (15ml) 中, 并通过注射器添加至混悬液。将所得溶液在室温下搅拌16小时并通过添加水使反应淬灭。在分离有机层之后, 用乙酸乙酯 ($3 \times 20\text{ml}$) 萃取水层。将合并的有机层用盐水 ($1 \times 50\text{ml}$) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在真空中除去溶剂。通过用DCM中的1.5% 甲醇进行洗脱的快速色谱进行纯化, 得到作为褐色油状物的化合物XII (311mg, 82%)。

[0405] ^1H -NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 3.09 (dd, $J_1=17.0\text{Hz}$, $J_2=8.7\text{Hz}$, 1H), 3.17-3.22 (m, 1H), 4.62-4.63 (m, 2H), 4.72-4.75 (m, 4H), 5.01-5.06 (m, 1H), 5.25-5.35 (m, 3H), 5.40-5.56 (m, 3H), 5.99-6.11 (m, 2H), 6.14-6.22 (m, 1H), 7.35 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.54 (d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.73-7.81 (m, 5H), 8.01 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 8.18 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 8.39-8.40 (m, 2H), 9.53 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 10.31 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 10.61 (s, 1H).

[0406] ^{13}C -NMR (125MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 19.9, 50.7, 64.5, 68.6, 69.1, 104.1, 104.4, 110.9, 112.2, 114.0, 117.2, 117.5, 118.1, 118.8, 118.9, 123.6, 128.8, 129.1, 129.3, 130.8, 132.3, 132.9, 133.0, 139.0, 141.7, 143.3, 144.1, 149.3, 156.1, 158.5, 164.2, 164.5, 165.0, 165.1, 167.6.

[0407] HRMS (ESI): $\text{C}_{41}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{O}_{10}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ 的 m/z , 计算值: 773.2566, 实测值: 773.2584.

[0408] H-pABA-L-Cya-pABA-HpABA (烯丙基)-HpABA (烯丙基)-O烯丙基 (XIV)



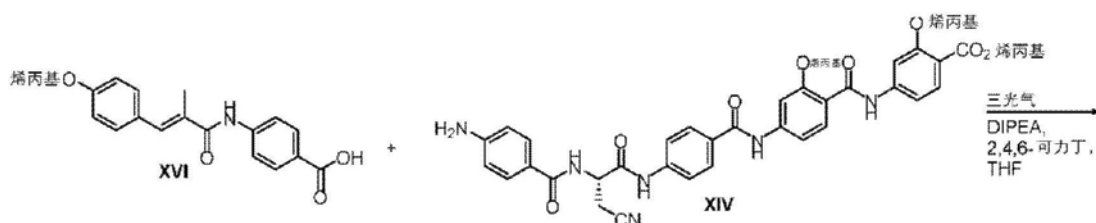
[0410] 将化合物XII (1.00当量, 0.39mmol, 304mg) 溶解在乙醇 (50ml) 中, 并添加 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (8.00当量, 3.15mmol, 710mg)。将反应混合物加热至 60°C 并搅拌9小时。在通过旋转蒸发蒸发乙醇之后, 将残留物吸收在乙酸乙酯 (50ml) 和饱和 NaHCO_3 水溶液 (50ml) 中。用乙酸乙酯 ($2 \times 50\text{ml}$) 进一步萃取水性级分。将合并的有机级分用盐水 ($1 \times 200\text{ml}$) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并蒸发。通过用氯仿中的2.5%至5%甲醇进行洗脱的快速色谱进行纯化, 得到作为黄色油状物的化合物XIV (167mg, 57%)。

[0411] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 3.04 (dd, $J_1 = 16.7\text{Hz}$, $J_2 = 8.82\text{Hz}$, 1H), 3.10–3.14 (m, 1H), 4.62–4.63 (m, 2H), 4.72–4.75 (m, 4H), 4.914.96 (m, 1H), 5.25–5.35 (m, 3H), 5.40–5.56 (m, 3H), 5.74 (s, 2H), 5.99–6.11 (m, 2H), 6.14–6.22 (m, 1H), 6.59 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 7.35 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.54 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.67–7.68 (m, 3H), 7.73–7.80 (m, 5H), 8.00 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 8.61 (d, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H), 10.31 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 10.51 (s, 1H)。

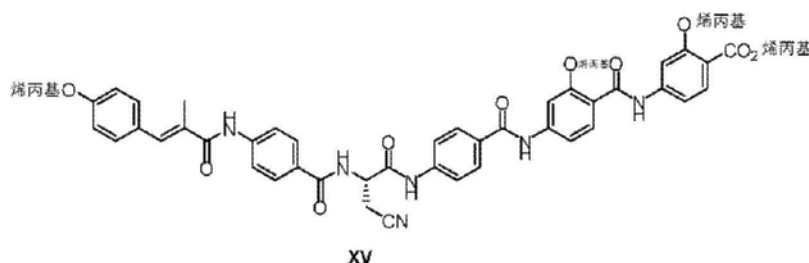
[0412] $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 20.4, 51.0, 65.0, 69.1, 69.6, 104.6, 105.0, 111.4, 112.7, 113.0, 114.5, 117.7, 118.0, 118.8, 119.3, 120.3, 129.2, 129.6, 129.8, 131.3, 132.8, 133.4, 142.4, 143.9, 144.6, 152.7, 156.6, 159.0, 164.7, 165.0, 165.6, 167.1, 169.1。

[0413] HRMS (ESI): $\text{C}_{41}\text{H}_{39}\text{N}_6\text{O}_8^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ 的 m/z , 计算值: 743.2824, 实测值: 743.2827。

[0414] HMZS (烯丙基)-pABA-L-Cya-pABA-HpABA (烯丙基)-HpABA (烯丙基)-O烯丙基 (XV)



[0415]



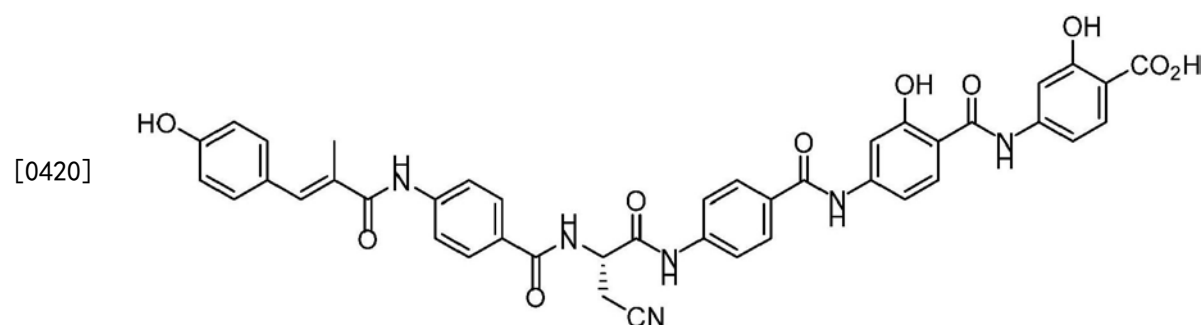
[0416] 在氩气氛下将BTC (1.00当量, 0.09mmol, 28mg) 和文献已知的苯甲酸XVI (3.50当量, 0.33mmol, 72mg) 溶解在THF (15ml) 中。通过注射器缓慢添加2,4,6-可力丁 (8.00当量, 0.75mmol, 100 μL), 并将所得混悬液在室温下搅拌15分钟。在氩气氛下将胺XIV (1.00当量, 0.09mmol, 70mg) 和DIPEA (10.00当量, 0.94mmol, 160 μL) 溶解在THF (20ml) 中, 并通过注射器添加至混悬液。将所得溶液在室温下搅拌16小时并通过添加水使反应淬灭。在分离有机层

之后,用乙酸乙酯(3×20m1)萃取水层。将合并的有机层用盐水(1×30m1)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中除去溶剂。通过用氯仿中的1.8%至3%甲醇进行洗脱的快速色谱进行纯化,得到作为白色固体的化合物XV(30mg,34%)。

[0417] ¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ(ppm)=2.13(s,3H),3.07(dd,J₁=16.6Hz,J₂=8.60Hz,1H),3.14-3.19(m,1H),4.61-4.63(m,4H),4.71-4.75(m,4H),4.95-5.01(m,1H),5.24-5.35(m,4H),5.38-5.56(m,4H),5.97-6.22(m,4H),7.04(d,J=8.8Hz,2H),7.31(s,1H),7.34(dd,J₁=8.6Hz,J₂=1.6Hz,1H),7.46(d,J=8.8Hz,2H),7.53(dd,J₁=8.4Hz,J₂=1.7Hz,1H),7.66(s,1H),7.71-7.81(m,5H),7.86(d,J=8.87Hz,2H),7.92-7.95(m,2H),8.00(d,J=8.8Hz,2H),9.06(d,J=7.5Hz,1H),10.16(s,1H),10.32(s,1H),10.40(s,1H),10.61(s,1H)。

[0418] HRMS(ESI):C₅₄H₅₁N₆O₁₀⁺[M+H]⁺的m/z,计算值:943.3661,实测值:943.3656。

[0419] HMZS-pABA-L-Cya-pABA-HpABA-HpABA-OH



[0421] 在氩气氛下将化合物XV(1.00当量,0.03mmol,28mg)溶解在THF(5ml)中。在添加四(三苯基膦)钯(0)(0.50当量,0.02mmol,17mg)和苯基硅烷(8.00当量,0.24mmol,29μL)之后,将反应混合物在黑暗中搅拌4小时。用乙酸使反应淬灭。在真空中除去所有挥发物并将残留物溶解在甲醇中,过滤并借助于制备型HPLC进行纯化。获得作为白色蓬松固体的化合物12(5mg,21%)。

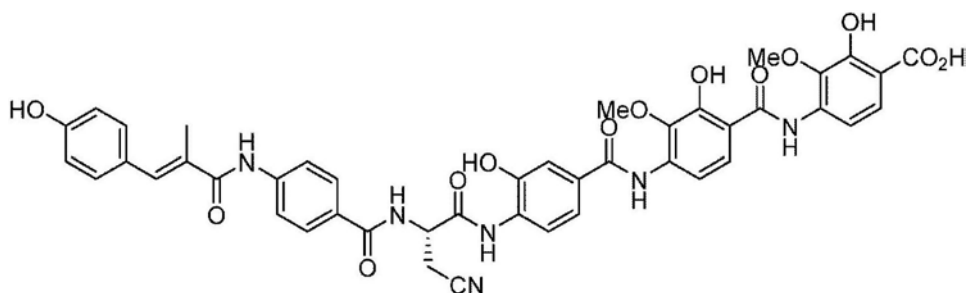
[0422] ¹H-NMR(700MHz,DMSO-d₆):δ(ppm)=2.12(s,3H),3.07(dd,J₁=16.9Hz,J₂=8.8Hz,1H),3.14-3.18(m,1H),4.79-5.00(m,1H),6.64(d,J=8.4Hz,1H),6.85(d,J=8.4Hz,2H),7.28(s,1H),7.35-7.36(m,4H),7.50(s,1H),7.55-7.56(m,1H),7.71-7.72(m,2H),7.76-7.80(m,2H),7.85(d,J=8.6Hz,2H),7.93(d,J=8.7Hz,2H),7.99(d,J=8.6Hz,2H),9.02(d,J=7.4Hz,1H),9.79(s,1H),10.12(s,1H),10.36-10.38(m,2H),10.46(s,1H),10.57(s,1H),11.85(s,1H)。

[0423] ¹³C-NMR(来自HSQC,175MHz,DMSO-d₆):δ(ppm)=14.8,20.5,50.9,107.6,108.9,111.5,111.9,119.2,119.6,128.1,128.4,129.2,131.3,131.6,134.2,134.8。

[0424] HRMS(ESI):C₄₂H₃₃N₆O₁₀⁻[M-H]⁻的m/z,计算值:804.2511,实测值:804.2517。

[0425] 化合物13:

[0426]

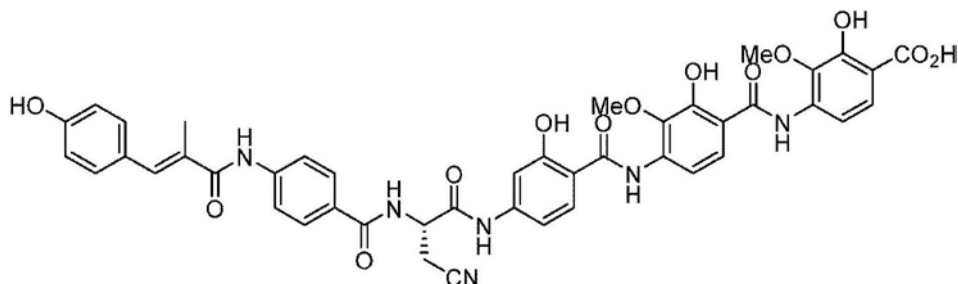


[0427] 由于物料的量小,因此未记录到NMR谱。

[0428] HRMS (ESI) : $C_{44}H_{38}N_6O_{13}^- [M-H]^-$ 的 m/z , 计算值: 857, 24241, 实测值: 857, 24260。

[0429] 化合物14:

[0430]

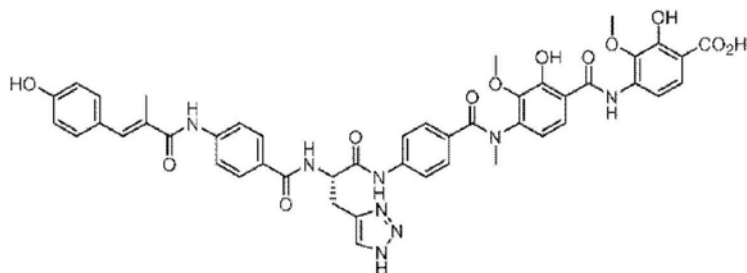


[0431] 由于物料的量小,因此未记录到NMR谱。

[0432] HRMS (ESI) : $C_{44}H_{38}N_6O_{13}^+ [M+H]^+$ 的 m/z , 计算值: 859.2570, 实测值: 859.2565。

[0433] 化合物17:

[0434]

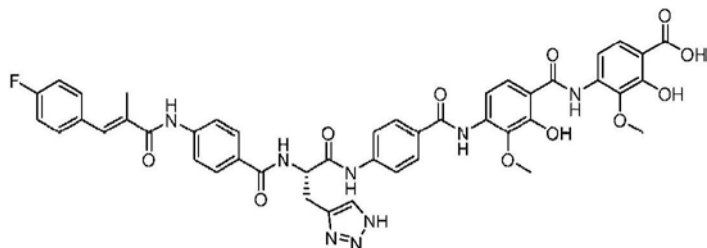


[0435] 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) : δ = 11.56 (br. s, 1H) , 11.48 (s, 1H) , 11.12 (s, 1H) , 10.27 (s, 1H) , 10.05 (s, 1H) , 9.76 (br. s, 1H) , 8.61 (d, J = 7.5Hz, 1H) , 8.02 (d, J = 8.8Hz, 2H) , 7.85-7.75 (m, 5H) , 7.64 (br, s, 1H) , 7.57 (d, J = 8.8Hz, 1H) , 7.47 (d, J = 8.5Hz, 2H) , 7.34 (d, J = 8.5Hz, 2H) , 7.32 (d, J = 8.5Hz, 2H) , 7.25 (s, 1H) , 7.04 (d, J = 8.8Hz, 1H) , 6.84 (d, J = 8.5Hz, 2H) , 4.84-4.78 (m, 1H) , 3.85 (s, 3H) , 3.69 (s, 3H) , 3.36 (s, 3H) , 3.24-3.13 (m, 2H) , 2.10 (s, 3H)

[0436] HRMS (ESI) : $C_{46}H_{43}N_8O_{12}^+ [M+H]^+$ 的 m/z , 计算值: 899.3000, 实测值: 899.2994。

[0437] 化合物18:

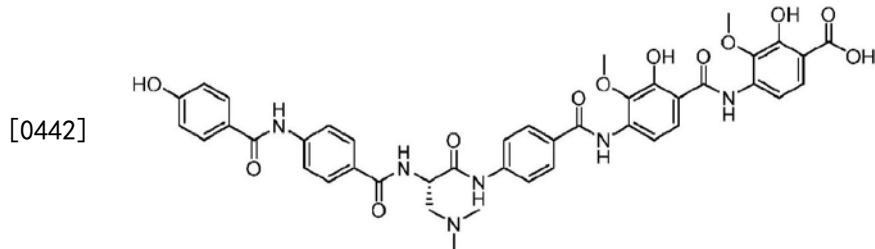
[0438]

[0439] 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) : δ = 11.59 (br. s, 1H) , 11.54 (s, 1H) , 11.19 (s, 1H) , 10.53

(s, 1H), 10.18 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.73 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.86-7.90 (m, 2H), 7.76-7.84 (m, 4H), 7.69 (s, 1H), 7.51-7.61 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.26-7.32 (m, 2H), 4.87-4.96 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.19-3.34 (m, 2H), 2.11ppm (s, 3H)

[0440] HRMS (ESI) : $C_{45}H_{39}FN_8O_{11}^+$ [M+H]⁺的m/z, 计算值: 887.2795, 实测值: 887.2792。

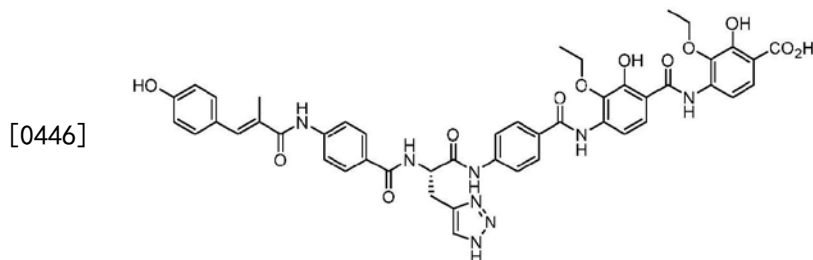
[0441] 化合物19:



[0443] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ=11.56 (s, 1H), 11.18 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.93 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.05 (d, J=9.0Hz, 1H), 8.01 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.90-7.98 (m, 4H), 7.88 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.76-7.83 (m, 3H), 7.59 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.3Hz, 2H), 5.09-5.20 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.04-3.12 (m, 2H), 2.91ppm (br. s, 6H)

[0444] HRMS (ESI) : $C_{42}H_{40}N_6O_{12}^+$ [M+H]⁺的m/z, 计算值: 821.2777, 实测值: 821.2802。

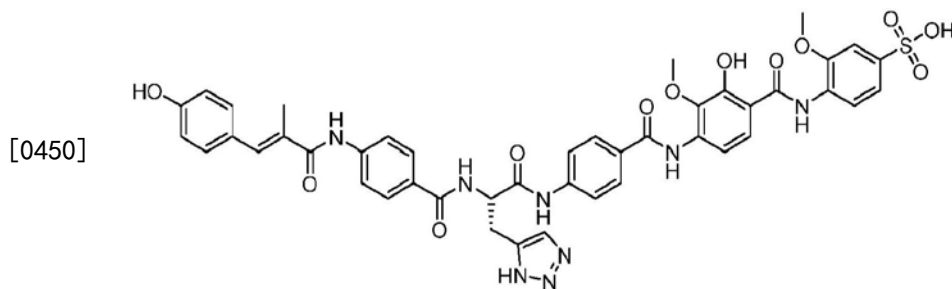
[0445] 化合物20:



[0447] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ=11.63 (br. s, 1H), 11.42 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 9.79 (br. s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.72 (d, J=7.3Hz, 1H), 8.06 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.92-7.75 (m, 7H), 7.69 (br. s, 1H), 7.61-7.54 (m, 2H), 7.35 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.84 (d, J=8.5Hz, 2H), 4.96-4.86 (m, 1H), 4.17 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.00 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.36-3.19 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.37 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.32 (t, J=7.0Hz, 3H) .

[0448] HRMS (ESI) : $C_{47}H_{45}N_8O_{12}^+$ [M+H]⁺的m/z, 计算值: 913.3157, 实测值: 913.3151。

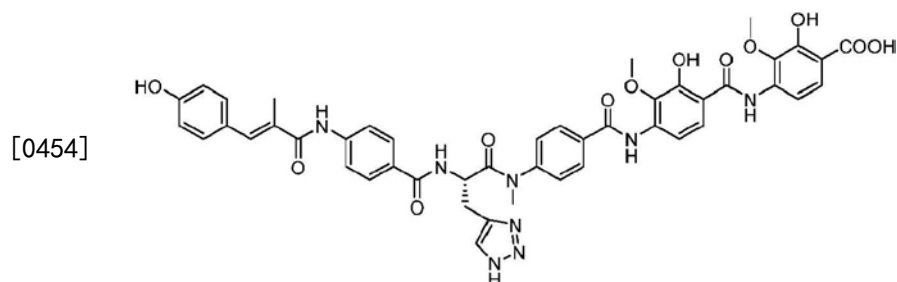
[0449] 化合物21:



[0451] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 700MHz) : δ = 11.80 (s, 1H) , 10.64 (s, 1H) , 10.50 (s, 1H) , 10.07 (s, 1H) , 9.75 (br. s, 1H) , 9.59 (s, 1H) , 8.69 (d, J = 7.5Hz, 1H) , 8.10 (d, J = 8.1Hz, 1H) , 7.97 (d, J = 8.8Hz, 2H) , 7.85-7.88 (m, 2H) , 7.80-7.83 (m, 3H) , 7.78 (d, J = 8.5Hz, 2H) , 7.68 (br. s, 1H) , 7.58 (d, J = 8.8Hz, 1H) , 7.35 (d, J = 8.5Hz, 2H) , 7.27 (d, J = 7.5Hz, 2H) , 7.22 (d, J = 8.1Hz, 1H) , 6.84 (d, J = 8.5Hz, 2H) , 4.89-4.94 (m, 1H) , 3.90 (s, 3H) , 3.80 (s, 3H) , 3.27-3.32 (m, 1H) , 3.21-3.26 (m, 1H) , 2.11ppm (s, 3H)

[0452] HRMS (ESI) : $\text{C}_{44}\text{H}_{40}\text{N}_8\text{O}_{12}\text{S}^+[\text{M}+\text{H}]^+$ 的 m/z , 计算值 : 905.2559 , 实测值 : 905.2568。

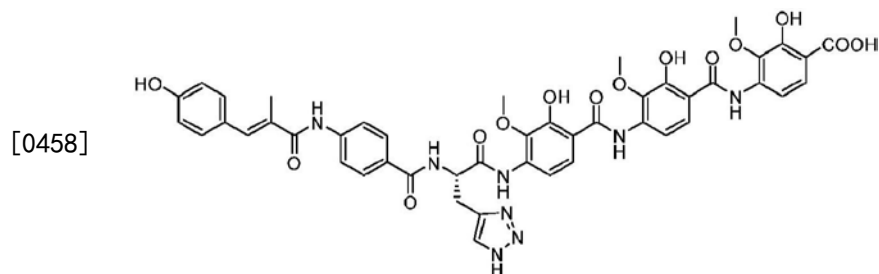
[0453] 化合物22:



[0455] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 700MHz) : δ = 11.58 (br. s, 1H) , 11.55 (s, 1H) , 11.19 (s, 1H) , 10.06 (s, 1H) , 9.92 (br. s, 1H) , 9.76 (br. s, 1H) , 8.62 (br. s, 1H) , 8.02-8.08 (m, 3H) , 7.77-7.85 (m, 5H) , 7.60 (d, J = 8.8Hz, 1H) , 7.49-7.56 (m, J = 8.8Hz, 3H) , 7.35 (d, J = 8.7Hz, 2H) , 7.25 (s, 1H) , 6.84 (d, J = 8.7Hz, 2H) , 4.78 (br. s, 1H) , 3.92 (s, 3H) , 3.79 (s, 3H) , 3.24 (br. s, 3H) , 3.08 (br. s, 2H) , 2.11ppm (d, J = 1.1Hz, 3H)

[0456] HRMS (ESI) : $\text{C}_{46}\text{H}_{42}\text{N}_8\text{O}_{12}^+[\text{M}+\text{H}]^+$ 的 m/z , 计算值 : 899.2995 , 实测值 : 899.2996

[0457] 化合物23:

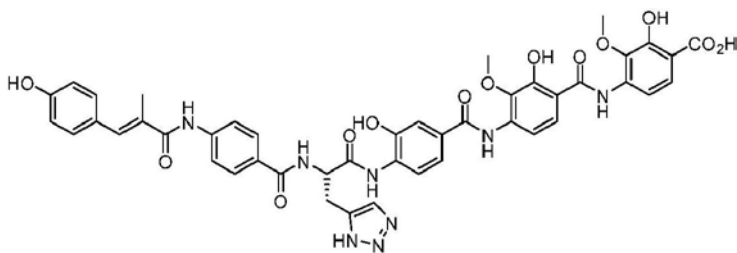


[0459] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 700MHz) : δ = 11.62 (s, 1H) , 11.58 (s, 1H) , 11.13 (s, 1H) , 11.03 (s, 1H) , 10.09 (s, 1H) , 9.76 (br. s, 1H) , 9.65 (s, 1H) , 8.89 (d, J = 7.4Hz, 1H) , 8.02-8.07 (m, 2H) , 7.86-7.89 (m, 2H) , 7.79-7.85 (m, 5H) , 7.71 (br. s, 1H) , 7.59 (d, J = 8.8Hz, 1H) , 7.35 (d, J = 8.8Hz, 2H) , 7.26 (s, 1H) , 6.84 (d, J = 8.5Hz, 2H) , 5.05-5.11 (m, 1H) , 3.91 (s, 3H) , 3.83 (s, 3H) , 3.69 (s, 3H) , 3.34-3.39 (m, 1H) , 3.24-3.30 (m, 1H) , 2.11ppm (d, J = 1.1Hz, 3H)

[0460] HRMS (ESI) : $\text{C}_{46}\text{H}_{42}\text{N}_8\text{O}_{14}^+[\text{M}+\text{H}]^+$ 的 m/z , 计算值 : 931.2893 , 实测值 : 931.2893。

[0461] 化合物24:

[0462]

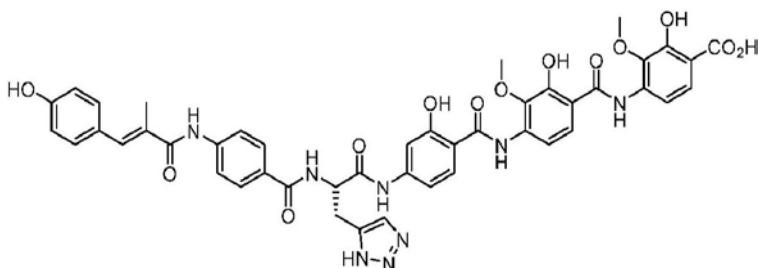


[0463] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 700MHz) : δ = 11.52 (s, 1H) , 11.16 (s, 1H) , 11.03-11.05 (m, 1H) , 10.46 (br. s, 1H) , 10.09 (s, 1H) , 9.76 (br. s, 1H) , 9.53-9.59 (m, 1H) , 9.37-9.41 (m, 1H) , 8.86 (d, J = 8.1Hz, 1H) , 8.19 (s, 1H) , 8.05 (d, J = 9.0Hz, 1H) , 7.84-7.87 (m, 3H) , 7.79-7.84 (m, 4H) , 7.68 (br. s, 1H) , 7.59 (dd, J = 8.9, 4.8Hz, 2H) , 7.35 (d, J = 8.5Hz, 2H) , 7.26 (s, 1H) , 6.84 (d, J = 8.5Hz, 2H) , 5.00-5.04 (m, 1H) , 3.91 (s, 3H) , 3.76-3.79 (m, 3H) , 3.35-3.40 (m, 1H) , 3.23-3.28 (m, 1H) , 2.11 (s, 2H) , 2.10-2.12ppm (m, 3H)

[0464] HRMS (ESI) : $\text{C}_{45}\text{H}_{40}\text{N}_8\text{O}_{13}^+$ [M+H] $^+$ 的 m/z , 计算值: 901.2788, 实测值: 901.2788。

[0465] 化合物25:

[0466]

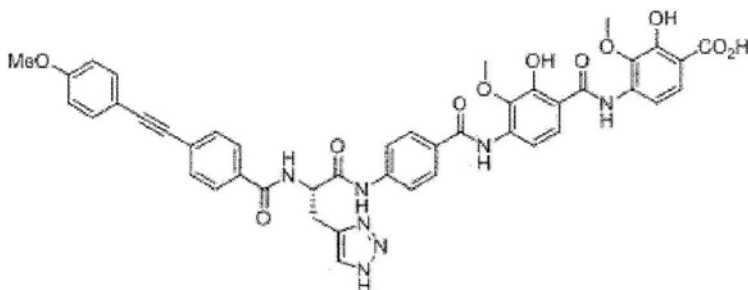


[0467] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 700MHz) : δ = 11.91 (s, 1H) , 11.57 (s, 1H) , 11.12 (s, 1H) , 11.08 (s, 1H) , 10.46 (s, 1H) , 10.07-10.15 (m, 1H) , 9.76 (br. s, 1H) , 8.68 (d, J = 7.5Hz, 1H) , 8.16 (d, J = 8.8Hz, 1H) , 8.03 (d, J = 8.7Hz, 1H) , 7.97 (d, J = 8.7Hz, 1H) , 7.79-7.91 (m, 5H) , 7.68 (br. s, 1H) , 7.62 (s, 1H) , 7.59 (d, J = 8.8Hz, 1H) , 7.35 (d, J = 8.5Hz, 2H) , 7.26 (s, 1H) , 7.16 (d, J = 8.7Hz, 1H) , 6.84 (d, J = 8.4Hz, 2H) , 4.86-4.92 (m, 1H) , 3.91 (s, 3H) , 3.82 (s, 3H) , 3.25-3.30 (m, 1H) , 3.20-3.25 (m, 1H) , 2.10-2.12ppm (m, 3H)

[0468] HRMS (ESI) : $\text{C}_{45}\text{H}_{40}\text{N}_8\text{O}_{13}^+$ [M+H] $^+$ 的 m/z , 计算值: 901.2788, 实测值: 901.2791。

[0469] 化合物26

[0470]



[0471] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500MHz) : δ = 11.53 (s, 1H) , 11.17 (s, 1H) , 10.52 (s, 1H) , 9.66 (s, 1H) , 8.92 (d, J = 7.8Hz, 2H) , 8.05 (d, J = 9.2Hz, 1H) , 7.97 (d, J = 8.9Hz, 2H) , 7.92 (d, J = 8.5Hz, 2H) , 7.81 (d, J = 8.9Hz, 1H) , 7.78 (d, J = 8.9Hz, 2H) , 7.68 (br. s, 1H) , 7.63 (d, J = 8.4Hz, 3H) , 7.59 (dd, J = 8.9, 4.6Hz, 2H) , 7.53 (d, J = 8.9Hz, 2H) , 7.01 (d, J = 9.0Hz, 2H) , 4.93 (m, 1H) , 3.92 (s, 3H) , 3.81 (s, 3H) , 3.78 (s, 3H) , 3.34-3.21 (m, 2H) .

[0472] HRMS (ESI) : $C_{44}H_{38}N_7O_{11}^+[M+H]^+$ 的m/z,计算值:840.2623,实测值:840.2629。

[0473] 生物活性的测试

[0474] 菌株:

[0475] 大肠杆菌 (E.coli) DSM 1116;鼠伤寒沙门氏菌 (S.typhimurium) TA100;枯草杆菌 (Bacillus subtilis) DSM10;以及藤黄微球菌 (Micrococcus luteus) DSM1790

[0476] 生物测试:

[0477] 使用微量稀释法进行测试。

[0478] 微量稀释测定:

[0479] 根据经批准的标准M07-A9的第九版 (CLSI.Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard-Ninth Edition.CLSI document M07-A9.Wayne,PA:Clinical and Laboratory Standards Institute;2012.)进行MIC值的确定。

[0480] 对四种不同的细菌菌株(大肠杆菌DSM 1116[革兰氏阴性]、枯草杆菌DSM 10[革兰氏阳性]、藤黄微球菌DSM 1790[革兰氏阳性]、鼠伤寒沙门氏菌TA100[革兰氏阴性])进行测试。将每种菌株的20 μ L冷冻储液接种到20mL的LB培养基(溶原性液体培养基(lysogeny broth):10g/L蛋白胨、5g/L酵母菌提取物、5g/L NaCl)中,随后在37 $^{\circ}$ C、200rpm下孵育过夜。通过0.5麦氏标准 (McFarland Standard) (OD625为0.08至0.1)调整受试接种物。在制备的15分钟内,将经调整的接种物悬液在MHBII培养基 (BBL TM Mueller-Hinton肉汤II, Becton,Dickinson and Company,New Jersey/USA)中稀释使得每个孔以100 μ L的最终体积包含约 5×10^5 CFU/mL。每孔施加95 μ L接种物并且添加5 μ L(稀释的)抗生素物质。

[0481] 预先将干燥的抗生素化合物以2560 μ g/mL的浓度溶解在DMSO(100%)中,并将所得的储备溶液进一步在DMSO(100%)中稀释。将5 μ L的每种抗生素稀释物施加至微量稀释盘 (microdilution tray)以达到64 μ g/mL至0.008 μ g/mL的最终浓度。将每个孔板的一排留作不含抗生素物质的生长对照并将微量稀释盘的另一排用作无菌对照(仅MHB II培养基)。通过向不含抗生素的数个孔添加5 μ L DMSO测试溶剂(DMSO)的抗微生物作用。

[0482] 根据有关Mueller-Hinton II琼脂 (Mueller Hinton II液体培养基,15g/L琼脂)的国际标准M07-A9进行纯度检查和细胞滴度对照。

[0483] 将微量稀释盘和琼脂板二者在37 $^{\circ}$ C下孵育20小时并随后进行目视分析。结果汇总在表1中。

[0484] 表1:根据本发明的化合物针对所选菌株的抗菌活性

MIC [$\mu\text{g}/\mu\text{L}$]	大肠杆菌 DSM1116	鼠伤寒沙门氏菌 TA100	枯草杆菌 DSM10	藤黄微球菌 DSM1790
白纹黄单胞菌毒素	0.063	0.063	0.25	1.0
化合物 1	0.063	0.031	0.5	4.0
化合物 2	0.125	0.031	0.125	2
化合物 3	≤ 0.016	≤ 0.016	0.125	0.5
化合物 4	0.5	0.063	0.25	8
化合物 5	0.125	0.063	0.5	4.0
化合物 6	2	2	≥ 8	≥ 8
化合物 7	0.25	0.125	0.25	2
化合物 8	0.25	-	0.5	1
化合物 9	0.5	0.125	2	8
化合物 10	0.063	≤ 0.016	0.125	0.25
化合物 11	0.063	0.016	0.125	0.125
化合物 12	16	4	128	32
化合物 13	2	0.5	2	-
化合物 14	0.031	0.016	0.25	-
化合物 15	0.125	0.125	1.0	8
化合物 16	0.5	0.25	1.0	≥ 8
化合物 18	0.031	≤ 0.016	0.125	0.25
化合物 19	2	0.5	4	≥ 8
化合物 20	0.016	0.016	0.031	0.5
化合物 22	≥ 8	2	≥ 8	≥ 8
化合物 23	≥ 8	2	≥ 8	≥ 8
化合物 24	0.125	0.063	1	8
化合物 25	0.031	0.016	0.25	4
化合物 26	0.063	≤ 0.016	0.25	0.5

[0485]

[0486] 针对许多另外的菌株测试了化合物1、2、3和16。结果汇总在表2中。

[0487] 表2

Nr.	菌株		KBE/ml	MHK [mg/l]				
				CIP	化合物1	化合物3	化合物2	化合物16
1	大肠杆菌	ATCC 25922	2.80E+05	0.015	0.063	0.008	0.125	16
				0.004-0.015	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
2	大肠杆菌	100-2-49	3.80E-05	32	0.5	0.063	32	32
3	大肠杆菌	100-2-56		32	2	0.25	32	32
4	肺炎克雷伯菌	PEG-10-20-4		0.063	32	32	32	32
5	肺炎克雷伯菌	PEG-10-90-74	4.00E-05	32	32	32	32	32
6	铜绿假单胞菌	ATCC 27853	5.60E-05	0.5	2	1	32	32
				0.25-1	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
7	铜绿假单胞菌	PEG-10-2-61		16	32	8	32	32
8	金黄色葡萄球菌	ATCC 29213	6.60E-05	0.5	8	0.5	32	32
				0.12-0.5	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
9	金黄色葡萄球菌	PEG 10-38-22		32	32	2	32	32
10	大肠杆菌	PEG 10-2-81		32	0.5	0.063	32	32
11	大肠杆菌	PEG 10-79-22		32	0.25	0.063	32	32
12	肺炎克雷伯菌	PEG-10-48-8		32	32	32	32	32
13	肺炎克雷伯菌	PEG-10-75-61	4.00E-05	32	32	32	32	32
14	肺炎克雷伯菌	310-1-54		32	32	32	32	32
15	产酸克雷伯菌	PEG-10-75-18		0.125	32	8	32	32
16	产酸克雷伯菌	PEG-10-45-54	4.40E-05	0.031	4	0.5	32	32
17	阴沟肠杆菌	PEG-10-52-78		16	32	32	32	32
18	产气肠杆菌	220-1-22		0.25	32	4	32	32
19	阿氏肠杆菌	PEG-13-74-62	8.20E-05	0.063	32	32	32	32
20	铜绿假单胞菌	PEG-10-47-57		16	8	4	32	32
21	铜绿假单胞菌	PEG-10-44-76		0.125	4	0.5	32	32
22	鲍氏不动杆菌	PEG 10-12-26		16	16	16	32	32
23	鲍氏不动杆菌	PEG 10-57-31	2.60E-05	32	32	32	32	32
24	鲍氏不动杆菌	PEG 10-57-24		0.125	2	1	32	32
25	鲍氏不动杆菌	PEG 10-86-5	2.00E-05	0.125	4	4	32	32
26	金黄色葡萄球菌	PEG 13-18-19		0.5	8	0.5	32	32
27	金黄色葡萄球菌	PEG 13-71-26		0.125	4	0.125	32	32
28	屎肠球菌	PEG 13-9-13		32	32	8	32	32
29	屎肠球菌	PEG 13-17-59		32	32	8	32	32
30	屎肠球菌	PEG 13-73-65		32	32	8	32	32

[0488]

[0489] ATCC菌株获自美国典型培养物保藏中心(American Type Culture Collection, ATCC)。PEG菌株是在2010年和2013/14年的Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapie e.V. (PEG)的研究期间收集的临床分离株。没有任何另外的名称的菌株(例如100-2-49)是从德国实验室获得的另外的临床分离株。