



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118496221 A

(43) 申请公布日 2024. 08. 16

(21) 申请号 202410563311.2

(22) 申请日 2018.09.27

(30) 优先权数据

62/566,779 2017.10.02 US

(62) 分案原申请数据

201880064269.2 2018.09.27

(71) 申请人 默沙东有限责任公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 T·比弗图 黄宪海 刘卫国

潘伟东 朴敏 A·帕斯特纳克

孙万莺 唐海峰 臧悻

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

专利代理师 陈文平

(51) Int.Cl.

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

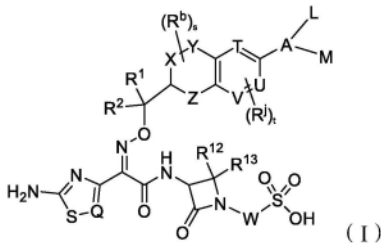
权利要求书10页 说明书113页

(54) 发明名称

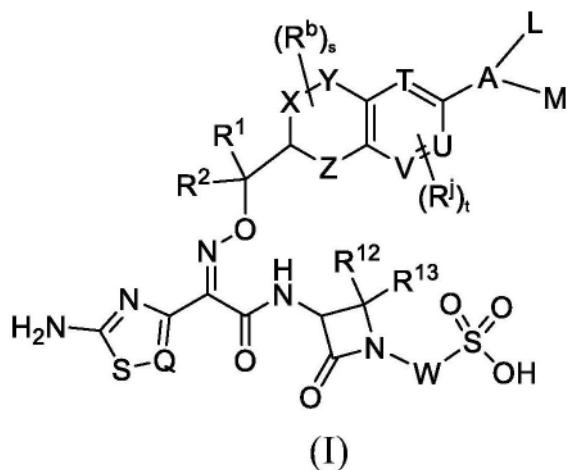
用于治疗细菌感染的苯并二氢吡喃单环  $\beta$ -内酰胺类化合物

(57) 摘要

本发明涉及式I的单环  $\beta$ -内酰胺类化合物及其药学上可接受的盐。本发明还涉及包含本发明的单环  $\beta$ -内酰胺类化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体的组合物。本发明还涉及用于治疗细菌感染的方法,该方法包括向患者单独地或与治疗有效量的第二  $\beta$ -内酰胺抗生素组合施用治疗有效量的本发明的化合物。



### 1. 式I的化合物



或其药学上可接受的盐,其中:

T,U和V各自为CH;

W为0;

$Q$ 为 $\mathbb{C}R^3$ ;

X为CH<sub>2</sub>;

Y为0或CH<sub>3</sub>;

Z为0或CH<sub>2</sub>;

A为

- 1)  $-C(=NH)-NH$ ,
- 2) AryC, 或
- 3) HetC,

其中A是未取代的或被1至4个R<sup>i</sup>取代;

AryC为具有0、1、2或3个独立地选自N,作为季盐的N,0和S的环原子的5-至6-元单环芳族环,所述5-至6-元单环芳族环是未取代的或被1至4个R<sup>1</sup>取代,其中AryC任选地耦合至含有1至2个选自O、S和-NR<sup>6</sup>的杂原子的4-至7-元杂环烷基环;

HetC是具有1、2或3个独立地选自N,作为季盐的N,0和S的杂原子环原子的、未取代的或被1-4个R<sup>i</sup>取代的4-至7-元饱和或单不饱和单环;

L为

- 1) 不存在, 或
- 2)  $\mathbb{R}^4$ .

其中L是未取代的或被1-4个选自R<sup>e</sup>的取代基取代;

M为

- 1)  $R^5$ , 或
- 2)  $-NHR^5$ .

其中M是未取代的或被1-4个选自R<sup>6</sup>的取代基取代;

 $R^1$ 和 $R^2$ 独立地选自:

- 1) 氢,

2)  $-C_1-C_8$ 烷基,和

3)  $-C(O)OR^e$ ,

其中 $-C_1-C_8$ 烷基是未取代的或被1至3个 $R^a$ 取代,

条件是如果 $R^1$ 为 $-C(O)OR^e$ ,则 $R^2$ 不是 $-C(O)OR^e$ ;

$R^3$ 为氢;

$R^4$ 每次出现时独立地为:

1) 氢,

2)  $-C_1-C_{10}$ 烷基,

3)  $-C_2-C_8$ 烯基,

4)  $-(CH_2)_nOR^e$ ,

5)  $-S(O)_mR^e$ ,

6)  $-S(O)_mNR^cR^d$ ,

7)  $-(CH_2)_nNR^cR^d$ ,

8)  $-OC(O)R^e$ ,

9)  $-C(O)OR^e$ ,

10)  $-CN$ ,

11)  $-C(O)NR^cR^d$ ,

12)  $-NR^cC(O)R^e$ ,

13)  $-NR^cC(O)OR^e$ ,

14)  $-NR^cC(O)NR^cR^d$ ,

15)  $-NR^cS(O)_mR^e$ ,

16)  $=NR^{11}$ ,

17)  $-C_3-C_7$ 环烷基,

18)  $-O-C_3-C_6$ 环烷基,

19)  $-C_1-C_{10}$ 亚烷基- $C_3-C_6$ 环烷基,

20)  $-O-C_1-C_{10}$ 亚烷基- $C_3-C_6$ 环烷基,

21) HetB,

22)  $-O$ -HetB,

23)  $-C_1-C_{10}$ 亚烷基-HetB,

24)  $-O-C_1-C_{10}$ 亚烷基-HetB,

25) AryB,

26)  $-O$ -AryB,

27)  $-C_1-C_{10}$ 亚烷基-AryB,或

28)  $-O-C_1-C_{10}$ 亚烷基-AryB,

其中 $R^4$ 是未取代的或被1至4个 $R^6$ 取代;

AryB是具有0、1、2或3个独立地选自N、O和S的环原子的、未取代的或被1至4个 $R^c$ 取代的5-至6-元单环芳族环;

HetB是具有1、2或3个独立地选自N,作为季盐的N,O和S的杂原子环原子的、未取代的或被1至3个 $R^a$ 取代的4-至7-元饱和或单不饱和单环;

$R^5$ 为

- 1) 氢,
  - 2)  $C_1-C_{10}$ 烷基,
  - 3)  $-C_2-C_8$ 烯基,
  - 4)  $-(CH_2)_uOR^e$ ,
  - 5)  $-S(O)_vR^e$ ,
  - 6)  $-S(O)_vNR^cR^d$ ,
  - 7)  $-(CH_2)_uNR^cR^d$ ,
  - 8)  $-OC(O)R^e$ ,
  - 9)  $-C(O)OR^e$ ,
  - 10)  $-CN$ ,
  - 11)  $-C(O)NR^cR^d$ ,
  - 12)  $-NR^cC(O)R^e$ ,
  - 13)  $-NR^cC(O)OR^e$ ,
  - 14)  $-NR^cC(O)NR^cR^d$ ,
  - 15)  $-NR^cS(O)_vR^e$ ,
  - 16)  $=NR^{11}$ ,
  - 17)  $-C_3-C_7$ 环烷基,
  - 18)  $-O-C_3-C_6$ 环烷基,
  - 19)  $-C_1-C_{10}$ 亚烷基- $C_3-C_6$ 环烷基,
  - 20)  $-O-C_1-C_{10}$ 亚烷基- $C_3-C_6$ 环烷基,
  - 21) HetB,
  - 22)  $-O$ -HetB,
  - 23)  $-C_1-C_{10}$ 亚烷基-HetB,
  - 24)  $-O-C_1-C_{10}$ 亚烷基-HetB,
  - 25) AryB,
  - 26)  $-O$ -AryB,
  - 27)  $-C_1-C_{10}$ 亚烷基-AryB, 或
  - 28)  $-O-C_1-C_{10}$ 亚烷基-AryB,
- 其中 $R^5$ 是未取代的或被1至4个 $R^6$ 取代;  
 $R^6$ 每次出现时独立地选自:
- 1) 卤素,
  - 2)  $-C_1-C_6$ 烷基,
  - 3)  $-OR^e$ , 以及
  - 4)  $-(CH_2)_uNR^cR^d$ ;
- $R^9$ 为
- 1) 氢,
  - 2)  $C_1-C_4$ 烷基, 或
  - 3)  $C_3-C_7$ 环烷基;

$R^{10}$ 为

- 1) 氢,
- 2)  $C_1-C_4$ 烷基, 或
- 3)  $C_3-C_7$ 环烷基;

$R^{11}$ 为

- 1) 氢,
- 2)  $C_1-C_4$ 烷基, 或
- 3)  $C_3-C_7$ 环烷基;

$R^{12}$ 和 $R^{13}$ 独立地为 $C_1-C_3$ 烷基, 其中 $C_1-C_3$ 烷基是未取代的或被1至7个氟取代,

或者替代地,  $R^{12}$ 和 $R^{13}$ 与它们所连接的碳一起形成未取代的或被1至3个独立地选自 -F, -OH 和 -OC<sub>1-C<sub>3</sub></sub>烷基的取代基取代的单环 $C_4-C_6$ 环烷基;

$R^a$ 每次出现时独立地为:

- 1) 氢,
- 2) 卤素,
- 3)  $C_1-C_3$ 烷基,
- 4) -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, 或
- 5) -OR<sup>e</sup>;

$R^b$ 每次出现时独立地为:

- 1) 氢,
- 2) -C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>烷基,
- 3) -OC<sub>1-C<sub>6</sub></sub>烷基,
- 4) OH,
- 5) N(R<sup>g</sup>)<sub>2</sub>, 或
- 6) 卤素,

其中-C<sub>1-C<sub>3</sub></sub>烷基是未取代的或被1至3个R<sup>a</sup>取代;

R<sup>c</sup>和R<sup>d</sup>独立地选自:

- 1) 氢,
- 2) -C<sub>1-C<sub>10</sub></sub>烷基, 和
- 3) -C<sub>2-C<sub>10</sub></sub>烯基,

其中每个R<sup>c</sup>和R<sup>d</sup>是未取代的或被1至3个R<sup>f</sup>取代;

R<sup>e</sup>每次出现时独立地为: 氢或-C<sub>1-C<sub>10</sub></sub>烷基, 其中每个R<sup>e</sup>是未取代的或被1至3个R<sup>h</sup>取代;

R<sup>f</sup>每次出现时独立地为:

- 1) 卤素,
- 2) -C<sub>1-C<sub>10</sub></sub>烷基,
- 3) -OH,
- 4) -OC<sub>1-C<sub>4</sub></sub>烷基,
- 5) -S(O)<sub>m</sub>C<sub>1-C<sub>4</sub></sub>烷基,
- 6) -CN,
- 7) -CF<sub>3</sub>,

- 8)  $-\text{OCHF}_2$ ,
- 9)  $-\text{OCF}_3$ , 或
- 10)  $\text{NH}_2$ ,

其中  $-\text{C}_1-\text{C}_{10}$  烷基是未取代的或被1至3个独立地选自  $-\text{OH}$ 、卤素、氰基和  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$  的取代基取代;

$\text{R}^g$  每次出现时独立地为:

- 1) 氢,
  - 2)  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ , 或
  - 3)  $-\text{C}_1-\text{C}_{10}$  烷基,
- 其中  $-\text{C}_1-\text{C}_{10}$  烷基是未取代的或被1至5个氟取代;

$\text{R}^h$  每次出现时独立地为:

- 1) 卤素,
- 2)  $-\text{C}_1-\text{C}_{10}$  烷基,
- 3)  $-\text{OH}$ ,
- 4)  $-\text{OC}_1-\text{C}_4$  烷基,
- 5)  $-\text{S}(\text{O})_m\text{C}_1-\text{C}_4$  烷基,
- 6)  $-\text{CN}$ ,
- 7)  $-\text{CF}_3$ ,
- 8)  $-\text{OCHF}_2$ , 或
- 9)  $-\text{OCF}_3$ ,

其中  $-\text{C}_1-\text{C}_{10}$  烷基是未取代的或被1至3个独立地选自  $-\text{OH}$ 、卤素、氰基或  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$  的取代基取代;

$\text{R}^i$  每次出现时独立地为:

- 1)  $-\text{C}_1-\text{C}_8$  烷基,
- 2)  $-\text{C}_2-\text{C}_8$  烯基,
- 3)  $-\text{C}_2-\text{C}_8$  炔基,
- 4) 卤素,
- 5)  $-\text{OR}^e$ ,
- 6)  $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^e$ ,
- 7)  $-\text{S}(\text{O})_m\text{NR}^c\text{R}^d$ ,
- 8)  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ ,
- 9)  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^e$ ,
- 10)  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$ ,
- 11)  $-\text{CN}$ ,
- 12)  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ ,
- 13)  $-\text{NR}^c\text{R}^d$ ,
- 14)  $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^c\text{R}^d$ ,
- 15)  $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ ,
- 16)  $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$ ,

17)  $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^d$ ,

18)  $-\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_m\text{R}^e$ ,

19)  $=\text{NH}$ ,

20)  $-\text{CF}_3$ ,

21)  $-\text{OCF}_3$ , 或

22)  $-\text{OCHF}_2$ ;

$\text{R}^j$ 每次出现时独立地为:

1) 氢,

2)  $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基,

3)  $\text{OR}^{10}$ ,

4)  $=\text{NR}^{10}$ ,

5)  $\text{N}(\text{R}^{10})_2$ , 或

6) 卤素,

其中 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基是未取代的或被1至3个 $\text{R}^b$ 取代;

每个 $n$ 独立地为0、1、2、3、4、5或6;

每个 $m$ 独立地为0、1或2;

每个 $s$ 独立地为0、1、2或3;

每个 $t$ 独立地为0、1、2或3;

每个 $u$ 独立地为0、1、2、3、4、5或6; 并且

每个 $v$ 独立地为0、1、或2。

2. 权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中  
 $\text{Y}$ 为 $\text{CH}_2$ ; 且

$\text{Z}$ 为0。

3. 权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中  
 $\text{R}^1$ 和 $\text{R}^2$ 独立地选自

1)  $-\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基, 和

2)  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$ ,

条件是如果 $\text{R}^1$ 为 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$ , 则 $\text{R}^2$ 为 $-\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基, 和如果 $\text{R}^2$ 为 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$ , 则 $\text{R}^1$ 为 $-\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基。

4. 权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中  
 $\text{A}$ 为

1)  $\text{AryC}$ , 或

2)  $\text{HetC}$ ,

其中 $\text{A}$ 是未取代的或被1至4个 $\text{R}^i$ 取代。

5. 权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中  
 $\text{A}$ 为 $-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}$ , 其中 $\text{A}$ 是未取代的或被1至4个 $\text{R}^i$ 取代。

6. 权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中  
 $\text{A}$ 为 $\text{AryC}$ , 其中 $\text{A}$ 是未取代的或被1至4个 $\text{R}^i$ 取代。

7. 权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中  
 $\text{L}$ 为

1) 不存在,或

2)  $R^4$ ,

其中L是未取代的或被1-4个选自 $R^e$ 的取代基取代;并且  
 $R^4$ 每次出现时独立地为:

1) 氢,

2)  $-C_1-C_{10}$ 烷基,

3)  $-(CH_2)_nOR^e$ ,

4)  $-(CH_2)_nNR^cR^d$ ,或

5)  $-C_1-C_{10}$ 亚烷基-HetB,

其中 $R^4$ 是未取代的或被1至4个 $R^6$ 取代。

8. 权利要求5所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中  
 $R^4$ 每次出现时独立地为:

1)  $-C_1-C_{10}$ 烷基,

2)  $-(CH_2)_nNR^cR^d$ ,或

3)  $-C_1-C_{10}$ 亚烷基-HetB,

其中 $R^4$ 是未取代的或被1至4个 $R^6$ 取代。

9. 权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中  
M为

1)  $R^5$ ,或

2)  $-NHR^5$ ,

其中M是未取代的或被1-4个选自 $R^6$ 的取代基取代;并且  
 $R^5$ 为

1) 氢,

2)  $C_1-C_6$ 烷基,

3)  $-C_1-C_4$ 烷基- $(NR^cR^d)_2$ ,

4)  $-(CH_2)_uNR^cR^d$ ,或

5)  $-C_1-C_{10}$ 亚烷基-HetB,

其中 $R^5$ 是未取代的或被1至4个 $R^6$ 取代。

10. 权利要求7所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中  
 $R^5$ 为

1)  $-C_1-C_4$ 烷基- $(NR^cR^d)_2$ ,或

2)  $-(CH_2)_uNR^cR^d$ ,

其中 $R^5$ 是未取代的或被1至4个 $R^6$ 取代。

11. 权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中  
T,U和V为CH;

W为O;

Q为 $CR^3$ ;

X为 $CH_2$ ;

Y为O或 $CH_2$ ;



Z为O或CH<sub>2</sub>;

R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>独立地选自:

- 1) 氢,
- 2) -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基, 和
- 3) -C(O)OR<sup>e</sup>,

其中-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基是未取代的或被1至3个R<sup>a</sup>取代, 条件是如果R<sup>1</sup>为-C(O)OR<sup>e</sup>, 则R<sup>2</sup>独立地选自氢和-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基;

R<sup>3</sup>为氢;

R<sup>12</sup>和R<sup>13</sup>独立地为C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基, 其中C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基是未取代的或被1至7个氟取代,

或者, 替代地, R<sup>12</sup>和R<sup>13</sup>与它们所连接的碳一起形成未取代的或被1至3个独立地选自-F、-OH和-OC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基的取代基取代的单环C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>环烷基;

A为

- 1) -C(=NH)-NH,
- 2) AryC, 或
- 3) HetC,

其中A是未取代的或被1至4个R<sup>i</sup>取代;

L为

- 1) 不存在, 或
- 2) R<sup>4</sup>,

其中L是未取代的或被1-4个选自R<sup>e</sup>的取代基取代;

R<sup>4</sup>每次出现时独立地为:

- 1) 氢,
- 2) -C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基,
- 3) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>e</sup>,
- 4) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, 或
- 5) -C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>亚烷基-HetB,

其中R<sup>4</sup>是未取代的或被1至4个R<sup>6</sup>取代;

M为

- 1) R<sup>5</sup>, 或
- 2) -NHR<sup>5</sup>,

其中M是未取代的或被1-4个选自R<sup>6</sup>的取代基取代; 并且

R<sup>5</sup>为

- 1) 氢,
- 2) -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基,
- 3) -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-(NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>,
- 4) -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, 或
- 5) -C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>亚烷基-HetB,

其中R<sup>5</sup>是未取代的或被1至4个R<sup>6</sup>取代。

12. 权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

T, U和V为CH;

W为O;

Q为CR<sup>3</sup>;

R<sup>3</sup>为氢;

X为CH<sub>2</sub>;

Y为CH<sub>2</sub>;

Z为O;

R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>独立地选自

1) -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基, 和

2) -C(O)OR<sup>e</sup>,

其中-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基是未取代的或被1至3个R<sup>a</sup>取代, 条件是如果R<sup>1</sup>为-C(O)OR<sup>e</sup>, 则R<sup>2</sup>为-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;

R<sup>12</sup>和R<sup>13</sup>独立地为C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基, 其中C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基是未取代的或被1至7个氟取代;

A为

1) AryC, 或

2) HetC,

其中A是未取代的或被1至4个R<sup>i</sup>取代;

L为

1) 不存在, 或

2) R<sup>4</sup>,

其中L是未取代的或被1-4个选自R<sup>e</sup>的取代基取代;

R<sup>4</sup>每次出现时独立地为:

1) -C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基,

2) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, 或

3) -C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>亚烷基-HetB,

其中R<sup>4</sup>是未取代的或被1至4个R<sup>6</sup>取代;

M为

1) R<sup>5</sup>, 或

2) -NHR<sup>5</sup>,

其中M是未取代的或被1-4个选自R<sup>6</sup>的取代基取代;

R<sup>5</sup>为

1) -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-(NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, 或

2) -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>,

其中R<sup>5</sup>是未取代的或被1至4个R<sup>6</sup>取代。

13. 药物组合物, 其包含治疗有效量的根据权利要求1-12中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 以及药学上可接受的载体。

14. 根据权利要求13所述的药物组合物, 其还包含治疗有效量的β-内酰胺酶抑制剂化合物。

15. 根据权利要求14所述的药物组合物, 其中所述β-内酰胺酶抑制剂化合物选自瑞来

巴坦、他唑巴坦、克拉维酸、舒巴坦和阿维巴坦。

16. 根据权利要求1-12中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐用于制备治疗细菌感染的药物、或与 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂化合物联合用于制备治疗细菌感染的药物的用途。

17. 权利要求16所述的用途, 其中所述 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂化合物选自瑞来巴坦、他唑巴坦、克拉维酸, 舒巴坦和阿维巴坦。

18. 权利要求16或17所述的用途, 其中所述细菌感染是由假单胞菌属 (*Pseudomonas* spp.)、克雷伯氏菌属 (*Klebsiella* spp.)、肠杆菌属 (*Enterobacter* spp.)、埃希氏菌属 (*Escherichia* spp.)、摩根氏菌属 (*Morganella* spp.)、柠檬酸杆菌属 (*Citrobacter* spp.)、沙雷氏菌属 (*Serratia* spp.) 或不动杆菌属 (*Acinetobacter* spp.) 引起的。

## 用于治疗细菌感染的苯并二氢吡喃单环 $\beta$ -内酰胺类化合物

[0001] 本案是申请日为2018年09月27日、申请号为2018800642692、发明名称为“用于治疗细菌感染的苯并二氢吡喃单环 $\beta$ -内酰胺类化合物”的专利申请的分案申请。

### 技术领域

[0002] 本发明涉及新的单环 $\beta$ -内酰胺类化合物,其制备方法及其作为治疗剂的用途。特别地,本发明涉及用作治疗细菌感染的抗生素剂的单环 $\beta$ -内酰胺类化合物。

### 背景技术

[0003] 引入抗生素来治疗细菌感染是20世纪的一项重大医学成就。然而,在过去的几十年中,对多种抗生素具有耐药性的细菌已在全球范围内出现,从而威胁到抗生素治疗的有效性。仅在美国,每年至少有23,000人直接死于由抗生素耐药性细菌引起的感染,还有许多人死于由类似感染导致的既往病情加重。Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013, Centers for Disease Control, Atlanta, Georgia。需要新的抗生素来对抗当前和未来的多药耐药菌的威胁。

[0004]  $\beta$ -内酰胺类是最广泛使用的、用于治疗严重细菌感染的抗生素。这些 $\beta$ -内酰胺类包括碳青霉烯类,头孢菌素类,青霉素类和单环 $\beta$ -内酰胺类。如同对其他抗生素类别所观察到的一样,已经出现了对 $\beta$ -内酰胺类的耐药性。对于大多数革兰氏阴性细菌,这种耐药性主要由 $\beta$ -内酰胺酶(水解 $\beta$ -内酰胺化合物的酶)的表达驱动。有4种不同类别的 $\beta$ -内酰胺酶(A, B, C和D)能够水解重叠但不同亚类的 $\beta$ -内酰胺类化合物(Drawz和Bonomo, Clin. Micro. Rev., 2010, 23:160-201)。尽管B类 $\beta$ -内酰胺酶(也称为金属 $\beta$ -内酰胺酶(MBL))不是临床上最常见的 $\beta$ -内酰胺酶,但其表达的频率和分布却在上升,并且对医学构成了重大威胁,因为(i) MBL能够水解除单环 $\beta$ -内酰胺类以外的所有 $\beta$ -内酰胺类化合物, (ii) 与A和C类 $\beta$ -内酰胺酶不同, MBL没有可用的抑制剂。

[0005] 氨曲南(Aztreonam, 一种单环 $\beta$ -内酰胺类化合物)于1986年在美国被首次批准用于治疗好氧革兰氏阴性细菌感染,并且仍然是当今美国唯一使用的单环 $\beta$ -内酰胺类化合物。然而,氨曲南对假单胞菌属(Pseudomonas)和不动杆菌属(Acinetobacter)菌株的活性较弱。由于单环 $\beta$ -内酰胺类化合物固有地对MBL的水解具有抗性,因此多家公司已开始开发用于治疗革兰氏阴性细菌引起的感染的新的单环 $\beta$ -内酰胺类化合物。包含铁载体(siderophore)部分的单环 $\beta$ -内酰胺类化合物公开于W0 2007/065288、W02012/073138、J. Medicinal Chemistry 56:5541-5552(2013)和Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 22:5989(2012)中。

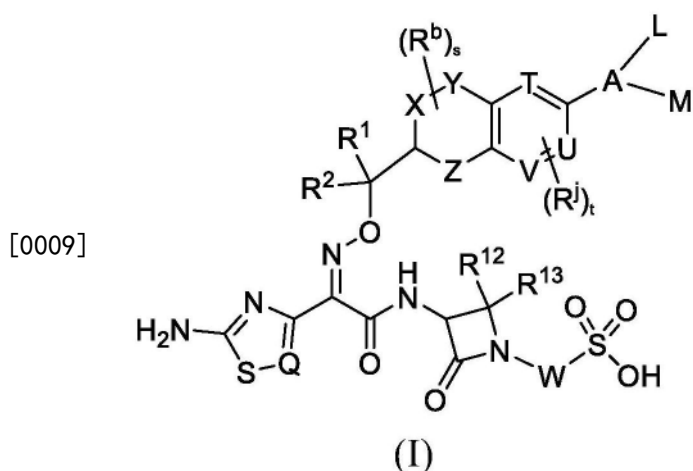
[0006] W02017/106064公开了联芳基单环 $\beta$ -内酰胺类化合物及其在治疗细菌感染中的用途。美国专利申请公开No. US2015/0045340和No. US 2014/0275007公开了oxamazin单环 $\beta$ -内酰胺类化合物及其作为抗菌剂的用途。美国专利申请公开No. US2015/0266867公开了用作抗菌剂的新型单环 $\beta$ -内酰胺类化合物。W0 2013/110643公开了新型脒取代的单环 $\beta$ -内酰胺类衍生物及其作为抗微生物剂的用途。W0 2015/103583公开了可用于治疗为细菌感

染的感染疾病的单环 $\beta$ -内酰胺类衍生物。

[0007] 持续地需要新的抗生素来克服多药耐药性。本发明公开的化合物被设计为通过单独地或与合适的 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂组合施用来满足该医学需求。

## 发明内容

[0008] 本发明涉及单环 $\beta$ -内酰胺类类似物的设计和合成,单环 $\beta$ -内酰胺类类似物是一类新型的对广泛的革兰氏阴性细菌有效的强效抗生素。这些化合物及其药学上可接受的盐可用作临床治疗由革兰氏阴性细菌(包括具有多药耐药性的菌株)引起的各种感染的治疗剂。所述化合物可以单独使用或与合适的 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂组合使用。本发明包括式I的化合物:



[0010] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0011] T为CH或N,条件是T、U和V中的不多于两个为N;

[0012] U为CH或N;

[0013] V为CH或N;

[0014] W为

[0015] 1) 键,或

[0016] 2) O;

[0017] Q为

[0018] 1) N,或

[0019] 2) CR<sup>3</sup>;

[0020] X为

[0021] 1) O,或

[0022] 2) CH<sub>2</sub>;

[0023] Y为

[0024] 1) O,

[0025] 2) NR<sup>8</sup>,

[0026] 3) S,或

[0027] 4) CH<sub>2</sub>,

[0028] 条件是当Y为O、NR<sup>8</sup>或S时,X不是O;

- [0029] Z为
- [0030] 1) O,
- [0031] 2) S,
- [0032] 3) CH<sub>2</sub>, 或
- [0033] 4) NH,
- [0034] 条件是当Z为O、S或NH时, X不是O;
- [0035] A为
- [0036] 1) -C(=NH)-NH,
- [0037] 2) -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>N(R<sup>7</sup>)-AryC,
- [0038] 3) -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>O-AryC,
- [0039] 4) AryC,
- [0040] 5) -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>N(R<sup>7</sup>)-HetC,
- [0041] 6) -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>O-HetC,
- [0042] 7) HetC, 或
- [0043] 8) C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基,
- [0044] 其中CH<sub>2</sub>和C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基是未取代的或被1至4个R<sup>i</sup>取代;
- [0045] AryC为具有0、1、2或3个独立地选自N, 作为季盐的N, O和S的环原子的5-至6-元单环芳族环, 所述5-至6-元单环芳族环是未取代的或被1至4个R<sup>i</sup>取代, 其中AryC任选地耦合至含有1至2个选自O、S和-NR<sup>g</sup>的杂原子的4-至7-元杂环烷基环;
- [0046] HetC是具有1、2或3个独立地选自N, 作为季盐的N, O和S的杂原子环原子的、未取代的或被1-4个R<sup>i</sup>取代的4-至7-元饱和或单不饱和单环;
- [0047] L为
- [0048] 1) 不存在,
- [0049] 2) R<sup>4</sup>,
- [0050] 3) -NHR<sup>4</sup>,
- [0051] 4) -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>,
- [0052] 5) -OR<sup>4</sup>,
- [0053] 6) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>4</sup>,
- [0054] 7) -C(O)R<sup>4</sup>,
- [0055] 8) -C(NH)R<sup>4</sup>, 或
- [0056] 9) -S(O)<sub>m</sub>R<sup>4</sup>,
- [0057] 其中L是未取代的或被1-4个选自R<sup>e</sup>的取代基取代;
- [0058] M为
- [0059] 1) R<sup>5</sup>,
- [0060] 2) -NHR<sup>5</sup>,
- [0061] 3) -N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>,
- [0062] 4) -OR<sup>5</sup>,
- [0063] 5) -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>R<sup>5</sup>,
- [0064] 6) -C(O)R<sup>5</sup>,

- [0065] 7)  $-C(NH)R^5$ , 或
- [0066] 8)  $-S(O)_vR^5$ ,
- [0067] 其中M是未取代的或被1-4个选自 $R^6$ 的取代基取代;
- [0068]  $R^1$ 为
- [0069] 1) 氢,
- [0070] 2)  $-C_1-C_8$ 烷基,
- [0071] 3)  $-C_3-C_7$ 环烷基,
- [0072] 4)  $-C(O)OR^e$ ,
- [0073] 5)  $-C(O)NR^cR^d$ ,
- [0074] 6) 四唑基,
- [0075] 7) 噁二唑酮基,
- [0076] 8) HetA,
- [0077] 9) AryA,
- [0078] 10)  $-S(O)_mR^e$ ,
- [0079] 11)  $-S(O)_mNR^cR^d$ , 或
- [0080] 12)  $-P(O)(R^e)_p$ ,
- [0081] 其中 $-C_1-C_8$ 烷基和 $-C_3-C_7$ 环烷基是未取代的或被1至3个 $R^a$ 取代;
- [0082]  $R^2$ 为
- [0083] 1) 氢,
- [0084] 2)  $-C_1-C_8$ 烷基,
- [0085] 3)  $-C_3-C_7$ 环烷基,
- [0086] 4)  $-C(O)OR^e$ ,
- [0087] 5)  $-C(O)NR^cR^d$ ,
- [0088] 6) 四唑基,
- [0089] 7) 噁二唑酮基,
- [0090] 8) HetA,
- [0091] 9) AryA,
- [0092] 10)  $-S(O)_mR^e$ ,
- [0093] 11)  $-S(O)_mNR^cR^d$ , 或
- [0094] 12)  $-P(O)(R^e)_p$ ,
- [0095] 其中 $-C_1-C_8$ 烷基和 $-C_3-C_7$ 环烷基是未取代的或被1至3个 $R^a$ 取代,
- [0096] 条件是当 $R^1$ 为 $-C(O)OR^e$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-S(O)_mR^e$ 、 $-S(O)_mNR^cR^d$ 或 $-P(O)(R^e)_p$ 时,  $R^2$ 不是 $-C(O)OR^e$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-S(O)_mR^e$ 、 $-S(O)_mNR^cR^d$ 或 $-P(O)(R^e)_p$ ;
- [0097] HetA是具有1、2或3个独立地选自N, 作为季盐的N, O和S的杂原子环原子的、未取代的或被1至4个 $R^c$ 取代的4-至7-元饱和或单不饱和单环;
- [0098] AryA是具有0、1、2或3个独立地选自N, 作为季盐的N, O和S的杂原子环原子的、未取代的或被1至4个 $R^c$ 取代的5-至6-元单环芳族环;
- [0099]  $R^3$ 为
- [0100] 1) 氢,

- [0101] 2)  $C_1-C_4$ 烷基,
- [0102] 3) 卤素,或
- [0103] 4)  $C_3-C_7$ 环烷基,
- [0104] 其中 $C_1-C_4$ 烷基和 $C_3-C_7$ 环烷基是未取代的或被1至3个 $R^a$ 取代;
- [0105]  $R^4$ 每次出现时独立地为:
- [0106] 1) 氢,
- [0107] 2)  $-C_1-C_{10}$ 烷基,
- [0108] 3)  $-C_2-C_8$ 烯基,
- [0109] 4)  $-(CH_2)_nOR^e$ ,
- [0110] 5)  $-S(O)_mR^e$ ,
- [0111] 6)  $-S(O)_mNR^cR^d$ ,
- [0112] 7)  $-(CH_2)_nNR^cR^d$ ,
- [0113] 8)  $-OC(O)R^e$ ,
- [0114] 9)  $-C(O)OR^e$ ,  $-CN$ ,
- [0115] 10)  $-C(O)NR^cR^d$ ,
- [0116] 11)  $-NR^cC(O)R^e$ ,
- [0117] 12)  $-NR^cC(O)OR^e$ ,
- [0118] 13)  $-NR^cC(O)NR^cR^d$ ,
- [0119] 14)  $-NR^cS(O)_mR^e$ ,
- [0120] 15)  $=NR^{11}$ ,
- [0121] 16)  $-C_3-C_7$ 环烷基,
- [0122] 17)  $-O-C_3-C_6$ 环烷基,
- [0123] 18)  $-C_1-C_{10}$ 亚烷基- $C_3-C_6$ 环烷基,
- [0124] 19)  $-O-C_1-C_{10}$ 亚烷基- $C_3-C_6$ 环烷基,
- [0125] 20) HetB,
- [0126] 21)  $-O$ -HetB,
- [0127] 22)  $-C_1-C_{10}$ 亚烷基-HetB,
- [0128] 23)  $-O-C_1-C_{10}$ 亚烷基-HetB,
- [0129] 24) AryB,
- [0130] 25)  $-O$ -AryB,
- [0131] 26)  $-C_1-C_{10}$ 亚烷基-AryB,或
- [0132] 27)  $-O-C_1-C_{10}$ 亚烷基-AryB,
- [0133] 其中 $R^4$ 是未取代的或被1至4个 $R^6$ 取代;
- [0134] AryB是具有0、1、2或3个独立地选自N、O和S的环原子的、未取代的或被1至4个 $R^c$ 取代的5-至6-元单环芳族环;
- [0135] HetB是具有1、2或3个独立地选自N,作为季盐的N,O和S的杂原子环原子的、未取代的或被1至3个 $R^a$ 取代的4-至7-元饱和或单不饱和单环;
- [0136]  $R^5$ 为
- [0137] 1) 氢,



- [0138] 2)  $C_1-C_{10}$ 烷基,
- [0139] 3)  $-C_2-C_8$ 烯基,
- [0140] 4)  $-(CH_2)_uOR^e$ ,
- [0141] 5)  $-S(O)_vR^e$ ,
- [0142] 6)  $-S(O)_vNR^cR^d$ ,
- [0143] 7)  $-(CH_2)_uNR^cR^d$ ,
- [0144] 8)  $-OC(O)R^e$ ,
- [0145] 9)  $-C(O)OR^e$ ,
- [0146] 10)  $-CN$ ,
- [0147] 11)  $-C(O)NR^cR^d$ ,
- [0148] 12)  $-NR^cC(O)R^e$ ,
- [0149] 13)  $-NR^cC(O)OR^e$ ,
- [0150] 14)  $-NR^cC(O)NR^cR^d$ ,
- [0151] 15)  $-NR^cS(O)_vR^e$ ,
- [0152] 16)  $=NR^{11}$ ,
- [0153] 17)  $-C_3-C_7$ 环烷基,
- [0154] 18)  $-O-C_3-C_6$ 环烷基,
- [0155] 19)  $-C_1-C_{10}$ 亚烷基- $C_3-C_6$ 环烷基,
- [0156] 20)  $-O-C_1-C_{10}$ 亚烷基- $C_3-C_6$ 环烷基,
- [0157] 21) HetB,
- [0158] 22)  $-O$ -HetB,
- [0159] 23)  $-C_1-C_{10}$ 亚烷基-HetB,
- [0160] 24)  $-O-C_1-C_{10}$ 亚烷基-HetB,
- [0161] 25) AryB,
- [0162] 26)  $-O$ -AryB,
- [0163] 27)  $-C_1-C_{10}$ 亚烷基-AryB,或
- [0164] 28)  $-O-C_1-C_{10}$ 亚烷基-AryB,
- [0165] 其中 $R^5$ 是未取代的或被1至4个 $R^6$ 取代;
- [0166]  $R^6$ 每次出现时独立地为:
- [0167] 1) 卤素,
- [0168] 2)  $-C_1-C_6$ 烷基,
- [0169] 3)  $-OR^e$ ,
- [0170] 4)  $-S(O)_vR^e$ ,
- [0171] 5)  $-S(O)_vNR^cR^d$ ,
- [0172] 6)  $-C(O)R^e$ ,
- [0173] 7)  $-OC(O)R^e$ ,
- [0174] 8)  $-C(O)OR^e$ ,
- [0175] 9)  $-CN$ ,
- [0176] 10)  $-C(O)NR^cR^d$ ,

- [0177] 11)  $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ ,  
[0178] 12)  $-(\text{CH}_2)_u\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ ,  
[0179] 13)  $-(\text{CH}_2)_u\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ ,  
[0180] 14)  $-\text{N}(\text{R}^{\text{c}})(\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{e}})$ ,  
[0181] 15)  $-\text{N}(\text{R}^{\text{c}})(\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{e}})$ ,  
[0182] 16)  $-\text{N}(\text{R}^{\text{c}})(\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}})$ ,  
[0183] 17)  $-\text{N}(\text{R}^{\text{c}})(\text{S}(\text{O})_v\text{R}^{\text{e}})$ , 或  
[0184] 18) HetB;  
[0185]  $\text{R}^7$  为  
[0186] 1) 氢,  
[0187] 2)  $\text{C}_1\text{-C}_3$  烷基, 或  
[0188] 3)  $\text{C}_3\text{-C}_7$  环烷基,  
[0189] 其中  $\text{C}_1\text{-C}_3$  烷基和  $\text{C}_3\text{-C}_7$  环烷基是未取代的或被 1 至 3 个  $\text{R}^{\text{a}}$  取代;  
[0190]  $\text{R}^8$  为  
[0191] 1) 氢,  
[0192] 2)  $\text{C}_1\text{-C}_4$  烷基, 或  
[0193] 3)  $\text{C}_3\text{-C}_7$  环烷基;  
[0194]  $\text{R}^9$  为  
[0195] 1) 氢,  
[0196] 2)  $\text{C}_1\text{-C}_4$  烷基, 或  
[0197] 3)  $\text{C}_3\text{-C}_7$  环烷基;  
[0198]  $\text{R}^{10}$  为  
[0199] 1) 氢,  
[0200] 2)  $\text{C}_1\text{-C}_4$  烷基, 或  
[0201] 3)  $\text{C}_3\text{-C}_7$  环烷基;  
[0202]  $\text{R}^{11}$  为  
[0203] 1) 氢,  
[0204] 2)  $\text{C}_1\text{-C}_4$  烷基, 或  
[0205] 3)  $\text{C}_3\text{-C}_7$  环烷基;  
[0206]  $\text{R}^{12}$  和  $\text{R}^{13}$  独立地为:  
[0207] 1) 氢,  
[0208] 2)  $-\text{SC}_1\text{-C}_3$  烷基,  
[0209] 3)  $\text{C}_1\text{-C}_3$  烷基,  
[0210] 4)  $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{亚烷基})_n\text{OC}_1\text{-C}_3$  烷基, 或  
[0211] 5)  $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{亚烷基})_n\text{NC}_1\text{-C}_3$  烷基,  
[0212] 其中  $-\text{SC}_1\text{-C}_3$  烷基,  $\text{C}_1\text{-C}_3$  烷基,  $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{亚烷基})_n\text{OC}_1\text{-C}_3$  烷基和  $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{亚烷基})_n\text{NC}_1\text{-C}_3$  烷基是未取代的或被 1 至 7 个氟取代, 或者, 替代地,  $\text{R}^{12}$  和  $\text{R}^{13}$  与它们所连接的碳一起形成具有 1、2 或 3 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子环原子的单环  $\text{C}_4\text{-C}_7$  环烷基或单环  $\text{C}_4\text{-C}_7$  杂环烷基, 其中  $\text{C}_4\text{-C}_7$  环烷基和  $\text{C}_4\text{-C}_7$  杂环烷基是未取代的或被 1 至 3 个独立地选自 -F、-OH 和  $-\text{OC}_1\text{-C}_3$  烷基

的取代基取代;

[0213]  $R^{14}$ 为

[0214] 1) 氢,

[0215] 2)  $C_1-C_4$ 烷基,或

[0216] 3)  $C_3-C_7$ 环烷基;

[0217]  $R^a$ 每次出现时独立地为:

[0218] 1) 氢,

[0219] 2) 卤素,

[0220] 3)  $C_1-C_3$ 烷基,

[0221] 4)  $-NR^cR^d$ ,或

[0222] 5)  $-OR^e$ ;

[0223]  $R^b$ 每次出现时独立地为:

[0224] 1) 氢,

[0225] 2)  $-C_1-C_6$ 烷基,

[0226] 3)  $-OC_1-C_6$ 烷基,

[0227] 4) OH,

[0228] 5)  $N(R^9)_2$ ,或

[0229] 6) 卤素,

[0230] 其中 $-C_1-C_3$ 烷基是未取代的或被1至3个 $R^a$ 取代;

[0231]  $R^c$ 和 $R^d$ 每次出现时独立地为:

[0232] 1) 氢,

[0233] 2)  $-C_1-C_{10}$ 烷基,

[0234] 3)  $-C_2-C_{10}$ 烯基,

[0235] 4)  $-C_3-C_6$ 环烷基,

[0236] 5)  $-C_1-C_{10}$ 亚烷基- $C_3-C_6$ 环烷基,

[0237] 6) HetA,

[0238] 7)  $-C_1-C_{10}$ 亚烷基-HetB,

[0239] 8) AryB,

[0240] 9)  $-C_1-C_{10}$ 亚烷基-AryB,或

[0241] 10)  $-C_1-C_{10}$ 亚烷基-HetB,

[0242] 或者,替代地, $R^c$ 和 $R^d$ 与它们所连接的氮原子一起形成任选地含有1至2个独立地选自O、S和 $-NR^g$ 的另外的杂原子的4-至7-元杂环烷基,其中每个 $R^c$ 和 $R^d$ 是未取代的或被1至3个 $R^f$ 取代;

[0243]  $R^e$ 每次出现时独立地为:

[0244] 1) 氢,

[0245] 2)  $-C_1-C_{10}$ 烷基,

[0246] 3)  $-C_2-C_{10}$ 烯基,

[0247] 4) -OH,

[0248] 5)  $-OC_1-C_4$ 烷基,

- [0249] 6)  $-C_3-C_6$ 环烷基,
- [0250] 7)  $-C_1-C_{10}$ 亚烷基- $-C_3-C_6$ 环烷基,
- [0251] 8) HetB,
- [0252] 9)  $-C_1-C_{10}$ 亚烷基-HetB,
- [0253] 10) AryB,
- [0254] 11)  $-C_1-C_{10}$ 亚烷基-AryB,
- [0255] 12)  $-C_1-C_{10}$ 亚烷基-HetB,或
- [0256] 13) 卤素,
- [0257] 其中每个 $R^e$ 是未取代的或被1至3个 $R^h$ 取代;
- [0258]  $R^f$ 每次出现时独立地为:
- [0259] 1) 卤素,
- [0260] 2)  $-C_1-C_{10}$ 烷基,
- [0261] 3)  $-OH$ ,
- [0262] 4)  $-OC_1-C_4$ 烷基,
- [0263] 5)  $-S(O)_m C_1-C_4$ 烷基,
- [0264] 6)  $-CN$ ,
- [0265] 7)  $-CF_3$ ,
- [0266] 8)  $-OCHF_2$ ,
- [0267] 9)  $-OCF_3$ ,或
- [0268] 10)  $NH_2$ ,
- [0269] 其中 $-C_1-C_{10}$ 烷基是未取代的或被1至3个独立地选自 $-OH$ 、卤素、氰基和 $-S(O)_2CH_3$ 的取代基取代;
- [0270]  $R^g$ 每次出现时独立地为:
- [0271] 1) 氢,
- [0272] 2)  $-C(O)R^e$ ,或
- [0273] 3)  $-C_1-C_{10}$ 烷基,
- [0274] 其中 $-C_1-C_{10}$ 烷基是未取代的或被1至5个氟取代;
- [0275]  $R^h$ 每次出现时独立地为:
- [0276] 1) 卤素,
- [0277] 2)  $-C_1-C_{10}$ 烷基,
- [0278] 3)  $-OH$ ,
- [0279] 4)  $-OC_1-C_4$ 烷基,
- [0280] 5)  $-S(O)_m C_1-C_4$ 烷基,
- [0281] 6)  $-CN$ ,
- [0282] 7)  $-CF_3$ ,
- [0283] 8)  $-OCHF_2$ ,或
- [0284] 9)  $-OCF_3$ ,
- [0285] 其中 $-C_1-C_{10}$ 烷基是未取代的或被1至3个独立地选自 $-OH$ 、卤素、氰基或 $-S(O)_2CH_3$ 的取代基取代;

[0286]  $R^i$ 每次出现时独立地为:

[0287] 1)  $-C_1-C_8$ 烷基,

[0288] 2)  $-C_2-C_8$ 烯基,

[0289] 3)  $-C_2-C_8$ 炔基,

[0290] 4) 卤素,

[0291] 5)  $-OR^e$ ,

[0292] 6)  $-S(O)_m R^e$ ,

[0293] 7)  $-S(O)_m NR^c R^d$ ,

[0294] 8)  $-C(O) R^e$ ,

[0295] 9)  $-OC(O) R^e$ ,

[0296] 10)  $-C(O) OR^e$ ,

[0297] 11)  $-CN$ ,

[0298] 12)  $-C(O) NR^c R^d$ ,

[0299] 13)  $-NR^c R^d$ ,

[0300] 14)  $-(CH_2)_n NR^c R^d$ ,

[0301] 15)  $-NR^c C(O) R^e$ ,

[0302] 16)  $-NR^c C(O) OR^e$ ,

[0303] 17)  $-NR^c C(O) NR^c R^d$ ,

[0304] 18)  $-NR^c S(O)_m R^e$ ,

[0305] 19)  $=NH$ ,

[0306] 20)  $-CF_3$ ,

[0307] 21)  $-OCF_3$ ,或

[0308] 22)  $-OCHF_2$ ;

[0309]  $R^j$ 每次出现时独立地为:

[0310] 1) 氢,

[0311] 2)  $C_1-C_3$ 烷基,

[0312] 3)  $OR^{10}$ ,

[0313] 4)  $=NR^{10}$ ,

[0314] 5)  $N(R^{10})_2$ ,或

[0315] 6) 卤素,

[0316] 其中 $C_1-C_3$ 烷基是未取代的或被1至3个 $R^b$ 取代;

[0317] 每个 $n$ 独立地为0、1、2、3、4、5或6;

[0318] 每个 $m$ 独立地为0、1或2;

[0319] 每个 $p$ 独立地为1或2;

[0320] 每个 $q$ 独立地为0、1、2、3、4、5或6;

[0321] 每个 $s$ 独立地为0、1、2或3;

[0322] 每个 $t$ 独立地为0、1、2或3;

[0323] 每个 $u$ 独立地为0、1、2、3、4、5或6;并且

[0324] 每个 $v$ 独立地为0、1或2。

[0325] 本发明还涉及用于治疗个体中的细菌感染的药物组合物,所述药物组合物包含本发明的单环 $\beta$ -内酰胺类化合物以及药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂,所述细菌感染包括多药耐药性革兰氏阴性细菌菌株的感染。

[0326] 式(I)的化合物,在本文中也称为“单环 $\beta$ -内酰胺类化合物”,及其药学上可接受的盐可用于,例如,抑制革兰氏阴性细菌菌株(包括但不限于假单胞菌属(*Pseudomonas*)、克雷伯氏菌属(*Klebsiella*)和不动杆菌属(*Acinetobacter*)菌株,包括铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*),肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*)和鲍氏不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*))的生长,和/或用于治疗或预防患者的临床表现。

[0327] 本发明还涉及在有需要的个体中治疗革兰氏阴性细菌感染的方法,所述方法包括向所述个体施用有效量的本发明的单环 $\beta$ -内酰胺类化合物。在本发明的具体实施方案中,所述方法包括施用 $\beta$ 内酰胺酶抑制剂化合物。本发明的实施方案,子实施方案和特征要么在随后的说明书、实施例和所附权利要求中进一步描述,要么将从其中显而易见地得出。

### 具体实施方式

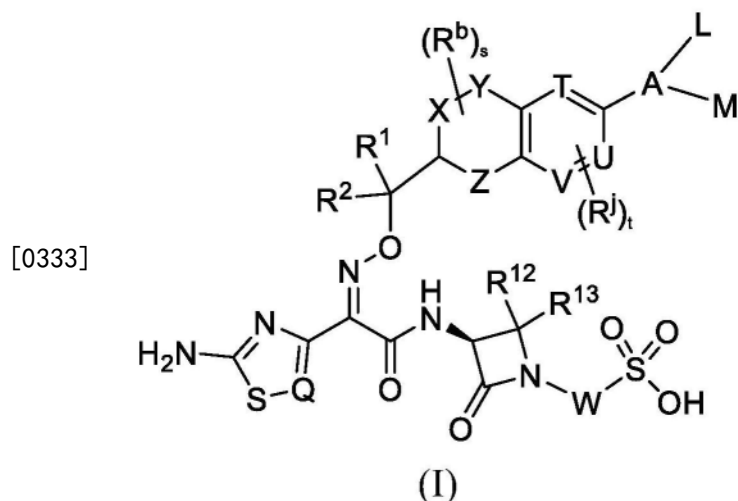
[0328] 本发明涉及新的单环 $\beta$ -内酰胺类类似物,其是一类对广泛的革兰氏阴性细菌有效的强效抗生素。这些化合物可用作治疗剂,用于临床治疗由革兰氏阴性细菌(括具有多药耐药性的菌株)引起的各种感染,以及用于治疗或预防与此相关的临床病理。

[0329] 在本文所述的本发明化合物的各种实施方案的每一种中,每个变量包括式(I)的那些,及其各个实施方案,除非另有说明,否则独立于其他变量选择每个变量。

[0330] 本发明包括式(I)的化合物,以及式(I)的化合物的各非对映异构体,对映异构体和差向异构体,以及其非对映异构体和/或对映异构体的混合物,包括外消旋混合物。本发明还涵盖式(I)的化合物的任何溶剂化物、水合物、立体异构体和互变异构体及其任何药学上可接受的盐。

[0331] 式(I)的化合物

[0332] 在一个实施方案中,本发明包括式I的化合物:



[0334] 或其药学上可接受的盐,其中所述化合物适合用于治疗细菌感染。

[0335] 在本发明的另一个实施方案中,T为CH或N,条件是T,U和V中的不多于两个为N。在一类该实施方案中,T为CH或N。在另一类该实施方案中,T为CH。在另一类该实施方案中,T为

N。

[0336] 在本发明的另一个实施方案中,U为CH或N。在一类该实施方案中,U为CH。在另一类该实施方案中,U为N。

[0337] 在本发明的另一个实施方案中,V=CH或N。在一类该实施方案中,V为CH。在另一类该实施方案中,V为N。

[0338] 在本发明的另一个实施方案中,T,U和V为CH。

[0339] 在本发明的另一个实施方案中,W为键或O。在一类该实施方案中,W为键。在另一类该实施方案中,W为O。

[0340] 在本发明的另一个实施方案中,Q为N或CR<sup>3</sup>。在一类该实施方案中,Q为N。在另一类该实施方案中,Q为CR<sup>3</sup>。

[0341] 在本发明的另一个实施方案中,X为O或CH<sub>2</sub>。在一类该实施方案中,X为O。在另一类该实施方案中,X为CH<sub>2</sub>。

[0342] 在另一个实施方案中,Y为O、NR<sup>8</sup>、S或CH<sub>2</sub>,条件是当Y为O、NR<sup>8</sup>或S时,X不为O。在另一个实施方案中,Y为O、NR<sup>8</sup>、S或CH<sub>2</sub>,条件是当Y为Y为O、NR<sup>8</sup>或S时,X为CH<sub>2</sub>。

[0343] 在本发明的另一个实施方案中,Y为O、NR<sup>8</sup>、S或CH<sub>2</sub>。在一类该实施方案中,Y为O或CH<sub>2</sub>。在另一类该实施方案中,Y为NR<sup>8</sup>或S。在另一类该实施方案中,Y为O。在另一类该实施方案中,Y为NR<sup>8</sup>。在另一类该实施方案中,Y为S。在另一类该实施方案中,Y为CH<sub>2</sub>。

[0344] 在另一个实施方案中,Z为O、S、CH<sub>2</sub>或NH,条件是当Z为O、S或NH时,X不为O。在一类该实施方案中,Z为O、S、CH<sub>2</sub>或NH。在另一类该实施方案中,Z为O或CH<sub>2</sub>。在另一类该实施方案中,Z为S或NH。在另一类该实施方案中,Z为O。在另一类该实施方案中,Z为S。在另一类该实施方案中,Z为CH<sub>2</sub>。在另一类该实施方案中,Z为NH。

[0345] 在本发明的另一个实施方案中,R<sup>1</sup>为氢、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基、-C(O)OR<sup>e</sup>、-C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、四唑基、噁二唑酮基、HetA、AryA、-S(O)<sub>m</sub>R<sup>e</sup>、-S(O)<sub>m</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>或-P(O)(R<sup>e</sup>)<sub>p</sub>,其中-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基和-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基是未取代的或被一至三个R<sup>a</sup>取代,条件是当R<sup>2</sup>为-C(O)OR<sup>e</sup>、-C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-S(O)<sub>m</sub>R<sup>e</sup>、-S(O)<sub>m</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>或-P(O)(R<sup>e</sup>)<sub>p</sub>时,R<sup>1</sup>不为-C(O)OR<sup>e</sup>、-C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-S(O)<sub>m</sub>R<sup>e</sup>、-S(O)<sub>m</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>或-P(O)(R<sup>e</sup>)<sub>p</sub>。

[0346] 在本发明的另一个实施方案中,R<sup>1</sup>独立地选自:氢、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基,和-C(O)OR<sup>e</sup>,其中-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基为未取代的或被一至三个R<sup>a</sup>取代,条件是如果R<sup>2</sup>为-C(O)OR<sup>e</sup>,则R<sup>1</sup>不为-C(O)OR<sup>e</sup>。

[0347] 在本发明的另一个实施方案中,R<sup>1</sup>选自氢、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基、-C(O)OR<sup>e</sup>、-C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、四唑基、噁二唑酮基、HetA、AryA、-S(O)<sub>m</sub>R<sup>e</sup>、-S(O)<sub>m</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>和-P(O)(R<sup>e</sup>)<sub>p</sub>,其中-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基和-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基为未取代的或被一至三个R<sup>a</sup>取代。在本发明的另一个实施方案中,R<sup>1</sup>选自氢、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基和-C(O)OR<sup>e</sup>,其中-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基为未取代的或被一至三个R<sup>a</sup>取代,条件是如果R<sup>2</sup>为-C(O)OR<sup>e</sup>,则R<sup>1</sup>选自氢和-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基。在本发明的另一个实施方案中,R<sup>1</sup>选自氢、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基和-C(O)OR<sup>e</sup>,其中-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基为未取代的或被一至三个R<sup>a</sup>取代。在本发明的另一个实施方案中,R<sup>1</sup>选自氢、-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基和-CO<sub>2</sub>H。在本发明的另一个实施方案中,R<sup>1</sup>选自氢和-C(O)OR<sup>e</sup>。在本发明的另一个实施方案中,R<sup>1</sup>选自氢和-CO<sub>2</sub>H。在本发明的另一个实施方案中,R<sup>1</sup>为氢。在本发明的另一个实施方案中,R<sup>1</sup>为-C(O)OR<sup>e</sup>。在一类该实施方案中,R<sup>1</sup>为CO<sub>2</sub>H。

[0348] 在本发明的另一个实施方案中,R<sup>1</sup>为氢、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、-C(O)OR<sup>e</sup>、-C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-S(O)<sub>m</sub>R<sup>e</sup>、-S(O)<sub>m</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>或-P(O)(R<sup>e</sup>)<sub>p</sub>,其中-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基为未取代的或被一至三个R<sup>a</sup>取代。

[0349] 在本发明的另一个实施方案中,  $R^1$  为  $-C_3-C_7$  环烷基、四唑基、噁二唑酮基、HetA 或 AryA, 其中  $-C_3-C_7$  环烷基为未取代的或被一至三个  $R^a$  取代。

[0350] 在本发明的另一个实施方案中,  $R^1$  为  $-C_1-C_8$  烷基、 $-C_3-C_7$  环烷基、 $-C(O)NR^cR^d$ 、四唑基、噁二唑酮基、HetA、AryA、 $-S(O)_mR^e$ 、 $-S(O)_mNR^cR^d$ , 或  $-P(O)(R^e)_p$ , 其中  $-C_1-C_8$  烷基和  $-C_3-C_7$  环烷基为未取代的或被一至三个  $R^a$  取代。

[0351] 在本发明的另一个实施方案中,  $R^1$  为氢、 $-C_1-C_8$  烷基或  $-C(O)OR^e$ , 其中  $-C_1-C_8$  烷基为未取代的或被一至三个  $R^a$  取代。在一类该实施方案中,  $R^1$  为氢、 $-C_1-C_8$  烷基或  $-C(O)OR^e$ 。在另一类该实施方案中,  $R^1$  为氢、 $-C_1-C_8$  烷基或  $-CO_2H$ 。在另一类该实施方案中,  $R^1$  为氢、 $-CH_3$  或  $-CO_2H$ 。在另一类该实施方案中,  $R^1$  为  $-CH_3$  或  $-CO_2H$ 。在另一类该实施方案中,  $R^1$  为氢。在另一类该实施方案中,  $R^1$  为  $-CO_2H$ 。在另一类该实施方案中,  $R^1$  为  $CH_3$ 。

[0352] 在本发明的另一个实施方案中,  $R^1$  为氢或  $-C(O)OR^e$ 。

[0353] 在本发明的另一个实施方案中,  $R^1$  为氢或  $-CO_2H$ 。在一类该实施方案中,  $R^1$  为氢。在另一类该实施方案中,  $R^1$  为  $-CO_2H$ 。

[0354] 在本发明的另一个实施方案中,  $R^1$  选自  $-C_1-C_6$  烷基和  $-C(O)OR^e$ , 其中  $-C_1-C_6$  烷基为未取代的或被一至三个  $R^a$  取代, 条件是如果  $R^2$  为  $-C(O)OR^e$ , 则  $R^1$  为  $-C_1-C_6$  烷基。在一类该实施方案中,  $R^1$  选自  $-CH_3$  和  $-C(O)OH$ , 条件是如果  $R^2$  为  $-C(O)OH$ , 则  $R^1$  为  $-CH_3$ 。在本发明的另一个实施方案中,  $R^1$  选自  $-C_1-C_6$  烷基和  $-C(O)OR^e$ 。在一类该实施方案中,  $R^1$  选自  $-CH_3$  和  $-C(O)OH$ 。

[0355] 在本发明的另一个实施方案中,  $R^2$  为氢、 $-C_1-C_8$  烷基、 $-C_3-C_7$  环烷基、 $-C(O)OR^e$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、四唑基、噁二唑酮基、HetA、AryA、 $-S(O)_mR^e$ 、 $-S(O)_mNR^cR^d$ , 或  $-P(O)(R^e)_p$ , 其中  $-C_1-C_8$  烷基和  $-C_3-C_7$  环烷基为未取代的或被一至三个  $R^a$  取代, 条件是当  $R^1$  为  $-C(O)OR^e$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-S(O)_mR^e$ 、 $-S(O)_mNR^cR^d$  或  $-P(O)(R^e)_p$  时, 则  $R^2$  不为  $-C(O)OR^e$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-S(O)_mR^e$ 、 $-S(O)_mNR^cR^d$  或  $-P(O)(R^e)_p$ 。

[0356] 在本发明的另一个实施方案中,  $R^2$  独立地选自: 氢、 $-C_1-C_8$  烷基和  $-C(O)OR^e$ , 其中  $-C_1-C_8$  烷基为未取代的或被一至三个  $R^a$  取代, 条件是如果  $R^1$  为  $-C(O)OR^e$ , 则  $R^2$  不为  $-C(O)OR^e$ 。

[0357] 在本发明的另一个实施方案中,  $R^2$  为氢、 $-C_1-C_8$  烷基、 $-C_3-C_7$  环烷基、 $-C(O)OR^e$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、四唑基、噁二唑酮基、HetA、AryA、 $-S(O)_mR^e$ 、 $-S(O)_mNR^cR^d$  或  $-P(O)(R^e)_p$ , 其中  $-C_1-C_8$  烷基和  $-C_3-C_7$  环烷基为未取代的或被一至三个  $R^a$  取代。

[0358] 在本发明的另一个实施方案中,  $R^2$  为氢、 $-C_1-C_8$  烷基、 $-C(O)OR^e$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-S(O)_mR^e$ 、 $-S(O)_mNR^cR^d$  或  $-P(O)(R^e)_p$ , 其中  $-C_1-C_8$  烷基为未取代的或被一至三个  $R^a$  取代。

[0359] 在本发明的另一个实施方案中,  $R^2$  为  $-C_3-C_7$  环烷基、四唑基、噁二唑酮基、HetA 或 AryA, 其中  $-C_3-C_7$  环烷基为未取代的或被一至三个  $R^a$  取代。

[0360] 在本发明的另一个实施方案中,  $R^2$  为  $-C_3-C_7$  环烷基、 $-C(O)OR^e$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、四唑基、噁二唑酮基、HetA、AryA、 $-S(O)_mR^e$ 、 $-S(O)_mNR^cR^d$  或  $-P(O)(R^e)_p$ , 其中  $-C_3-C_7$  环烷基为未取代的或被一至三个  $R^a$  取代。

[0361] 在本发明的另一个实施方案中,  $R^2$  选自氢、 $-C_1-C_8$  烷基和  $-C(O)OR^e$ , 其中  $-C_1-C_8$  烷基为未取代的或被一至三个  $R^a$  取代, 条件是如果  $R^1$  为  $-C(O)OR^e$ , 则  $R^2$  选自氢和  $-C_1-C_8$  烷基。

[0362] 在本发明的另一个实施方案中,  $R^2$  为氢、 $-C_1-C_8$  烷基或  $-C(O)OR^e$ , 其中  $-C_1-C_8$  烷基为未取代的或被一至三个  $R^a$  取代。在一类该实施方案中,  $R^2$  为氢、 $-C_1-C_8$  烷基或  $-C(O)OR^e$ 。在另一类该实施方案中,  $R^2$  为氢、 $-C_1-C_8$  烷基或  $-CO_2H$ 。在另一类该实施方案中,  $R^2$  为氢、 $-CH_3$  或



CO<sub>2</sub>H。在另一类该实施方案中,R<sup>2</sup>为-CH<sub>3</sub>或-CO<sub>2</sub>H。在另一类该实施方案中,R<sup>2</sup>为氢。在另一类该实施方案中,R<sup>2</sup>为-CO<sub>2</sub>H。在另一类该实施方案中,R<sup>2</sup>为CH<sub>3</sub>。

[0363] 在本发明的另一个实施方案中,R<sup>2</sup>为氢或-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基。

[0364] 在本发明的另一个实施方案中,R<sup>2</sup>为氢或-CH<sub>3</sub>。在一类该实施方案中,R<sup>2</sup>为氢。在另一类该实施方案中,R<sup>2</sup>为-CH<sub>3</sub>。

[0365] 在本发明的另一个实施方案中,R<sup>2</sup>选自-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和-C(O)OR<sup>e</sup>,其中-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基为未取代的或被一至三个R<sup>a</sup>取代,条件是如果R<sup>1</sup>为-C(O)OR<sup>e</sup>,则R<sup>2</sup>为-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。在本发明的另一个实施方案中,R<sup>2</sup>选自-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和-C(O)OR<sup>e</sup>。在一类该实施方案中,R<sup>1</sup>选自-CH<sub>3</sub>和-C(O)OH,条件是如果R<sup>2</sup>为-C(O)OH,则R<sup>1</sup>为-CH<sub>3</sub>。在一类该实施方案中,R<sup>1</sup>选自-CH<sub>3</sub>和-C(O)OH。

[0366] 在另一个实施方案中,R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>独立地选自-CH<sub>3</sub>和-CO<sub>2</sub>H,其中-CH<sub>3</sub>为未取代的或被一至三个R<sup>a</sup>取代,条件是如果R<sup>1</sup>为-CO<sub>2</sub>H,则R<sup>2</sup>为-CH<sub>3</sub>,并且如果R<sup>2</sup>为-CO<sub>2</sub>H,则R<sup>1</sup>为-CH<sub>3</sub>。

[0367] 在另一个实施方案中,R<sup>3</sup>为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、卤素或C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基,其中C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基和C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基为未取代的或被一至三个R<sup>a</sup>取代。在一类该实施方案中,R<sup>3</sup>为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或卤素,其中C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基为未取代的或被一至三个R<sup>a</sup>取代。在一类该实施方案中,R<sup>3</sup>为氢或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。在另一类该实施方案中,R<sup>3</sup>为C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。在另一类该实施方案中,R<sup>3</sup>为氢。

[0368] 在本发明的另一个实施方案中,R<sup>4</sup>在每次出现时独立地为:氢、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>e</sup>、-S(O)<sub>m</sub>R<sup>e</sup>、-S(O)<sub>m</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-OC(O)R<sup>e</sup>、-C(O)OR<sup>e</sup>、-CN、-C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>e</sup>、-NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>e</sup>、-NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>c</sup>S(O)<sub>m</sub>R<sup>e</sup>、=NR<sup>11</sup>、-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基、-O-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>亚烷基-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>亚烷基-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、HetB、-O-HetB、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>亚烷基-HetB、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>亚烷基-HetB、AryB、-O-AryB、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>亚烷基-AryB或-O-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>亚烷基-AryB,其中R<sup>4</sup>为未取代的或被一至四个R<sup>6</sup>取代或其中R<sup>4</sup>和M,与它们所连接的原子一起形成任选地含有一个或两个独立地选自O、S和-NR<sup>s</sup>的另外的杂原子的4-至7-元杂环烷基。

[0369] 在本发明的另一个实施方案中,R<sup>4</sup>在每次出现时独立地为:氢、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>e</sup>、-S(O)<sub>m</sub>R<sup>e</sup>、-S(O)<sub>m</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-OC(O)R<sup>e</sup>、-C(O)OR<sup>e</sup>、-CN、-C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>e</sup>、-NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>e</sup>、-NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>c</sup>S(O)<sub>m</sub>R<sup>e</sup>、=NR<sup>11</sup>、-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基、-O-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>亚烷基-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>亚烷基-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、HetB、-O-HetB、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>亚烷基-HetB、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>亚烷基-HetB、AryB、-O-AryB、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>亚烷基-AryB或-O-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>亚烷基-AryB,其中R<sup>4</sup>为未取代的或被一至四个R<sup>6</sup>取代。

[0370] 在本发明的另一个实施方案中,R<sup>4</sup>在每次出现时独立地为:氢、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>e</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、=NR<sup>11</sup>、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>亚烷基-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基或-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>亚烷基-HetB,其中R<sup>4</sup>为未取代的或被一至四个R<sup>6</sup>取代。

[0371] 在本发明的另一个实施方案中,R<sup>4</sup>在每次出现时独立地为:氢、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>e</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>或-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>亚烷基-HetB,其中R<sup>4</sup>为未取代的或被一至四个R<sup>6</sup>取代。

[0372] 在本发明的另一个实施方案中,R<sup>4</sup>在每次出现时独立地为:-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>e</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>或-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>亚烷基-HetB,其中R<sup>4</sup>为未取代的或被一至四个R<sup>6</sup>取代。

[0373] 在本发明的另一个实施方案中,R<sup>4</sup>在每次出现时为:-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基,其中R<sup>4</sup>为未取代的或被一至四个R<sup>6</sup>取代。

[0374] 在本发明的另一个实施方案中,R<sup>4</sup>在每次出现时为-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>e</sup>,其中R<sup>4</sup>为未取代的或被一至四个R<sup>6</sup>取代。

[0375] 在本发明的另一个实施方案中,  $R^4$  在每次出现时为  $-(CH_2)_n NR^c R^d$ , 其中  $R^4$  为未取代的或被一至四个  $R^6$  取代。

[0376] 在本发明的另一个实施方案中,  $R^4$  在每次出现时为  $-C_1-C_6$  亚烷基-HetB, 其中  $R^4$  为未取代的或被一至四个  $R^6$  取代。

[0377] 在本发明的另一个实施方案中,  $R^4$  在每次出现时独立地为: 氢、 $-C_1-C_{10}$  烷基、 $-(CH_2)_n NR^c R^d$  或  $-C_1-C_{10}$  亚烷基-HetB, 其中  $R^4$  为未取代的或被一至四个  $R^6$  取代。

[0378] 在本发明的另一个实施方案中,  $R^4$  在每次出现时独立地为:  $-C_1-C_{10}$  烷基、 $-(CH_2)_n NR^c R^d$  或  $-C_1-C_{10}$  亚烷基-HetB, 其中  $R^4$  为未取代的或被一至四个  $R^6$  取代。在一类该实施方案中,  $R^4$  独立地为:  $-CH_3$ 、 $-(CH_2)_n NH_2$  或  $-CH_2$ -HetB, 其中  $R^4$  为未取代的或被一至四个  $R^6$  取代。在另一类该实施方案中,  $R^4$  独立地为:  $-CH_3$ 、 $-(CH_2)_2 NH_2$ 、 $-(CH_2)_3 NH_2$ 、 $-CH_2$ -吡咯烷或  $-CH_2$ -氮杂环丁烷, 其中  $R^4$  为未取代的或被一至四个  $R^6$  取代。在另一类该实施方案中,  $R^4$  独立地为:  $-CH_3$ 、 $-(CH_2)_3 NH_2$ 、 $-CH_2$ -吡咯烷或  $-CH_2$ -氮杂环丁烷。在另一类该实施方案中,  $R^4$  独立地为:  $-CH_3$ 、 $-(CH_2)_3 NH_2$  或  $-CH_2$ -氮杂环丁烷。

[0379] 在另一类该实施方案中,  $R^4$  独立地为:  $-CH_2 NH_2$ 、 $-(CH_2)_2 NH_2$  或  $-CH_2$ -氮杂环丁烷。在另一类该实施方案中,  $R^4$  独立地为:  $-CH_2 NH_2$  或  $-CH_2$ -氮杂环丁烷。在另一类该实施方案中,  $R^4$  独立地为:  $-(CH_2)_2 NH_2$  或  $-CH_2$ -氮杂环丁烷。

[0380] 在本发明的另一个实施方案中,  $R^5$  为 H、 $C_1-C_{10}$  烷基、 $-C_1-C_6$  烷基- $(NR^c R^d)_2$ 、 $-C_2-C_8$  烯基、 $-(CH_2)_u OR^e$ 、 $-S(O)_v R^e$ 、 $-S(O)_v NR^c R^d$ 、 $-(CH_2)_u NR^c R^d$ 、 $-OC(O) R^e$ 、 $-C(O) OR^e$ 、 $-CN$ 、 $-C(O) NR^c R^d$ 、 $-NR^c C(O) R^e$ 、 $-NR^c C(O) OR^e$ 、 $-NR^c C(O) NR^c R^d$ 、 $-NR^c S(O)_v R^e$ 、 $=NR^{14}$ 、 $-C_3-C_7$  环烷基、 $-O-C_3-C_6$  环烷基、 $-C_1-C_{10}$  亚烷基- $C_3-C_6$  环烷基、 $-O-C_1-C_{10}$  亚烷基- $C_3-C_6$  环烷基、HetB、 $-O$ -HetB、 $-C_1-C_{10}$  亚烷基-HetB、 $-O-C_1-C_{10}$  亚烷基-HetB、AryB、 $-O$ -AryB、 $-C_1-C_{10}$  亚烷基-AryB 或  $-O-C_1-C_{10}$  亚烷基-AryB, 其中  $R^5$  为未取代的或被一至四个  $R^6$  取代。

[0381] 在本发明的另一个实施方案中,  $R^5$  为 H、 $C_1-C_{10}$  烷基、 $-C_1-C_6$  烷基- $(NR^c R^d)_2$ 、 $-(CH_2)_u OR^e$ 、 $-(CH_2)_u NR^c R^d$ 、 $-C_1-C_{10}$  亚烷基- $C_3-C_6$  环烷基或  $-C_1-C_{10}$  亚烷基-HetB, 其中  $R^5$  为未取代的或被一至四个  $R^6$  取代。在本发明的另一个实施方案中,  $R^5$  为 H、 $C_1-C_6$  烷基、 $-C_1-C_4$  烷基- $(NR^c R^d)_2$ 、 $-(CH_2)_u NR^c R^d$  或  $-C_1-C_{10}$  亚烷基-HetB, 其中  $R^5$  为未取代的或被一至四个  $R^6$  取代。在本发明的另一个实施方案中,  $R^5$  为  $-C_1-C_2$  烷基- $(NR^c R^d)_2$ 、 $-(CH_2)_u NR^c R^d$  或  $-C_1-C_{10}$  亚烷基-HetB, 其中  $R^5$  为未取代的或被一至四个  $R^6$  取代。

[0382] 在本发明的另一个实施方案中,  $R^5$  为  $-C_1-C_2$  烷基- $(NR^c R^d)_2$ 、 $-(CH_2)_u NR^c R^d$  或  $-C_1-C_{10}$  亚烷基-HetB, 其中  $R^5$  为未取代的或被一至四个  $R^6$  取代。在一类该实施方案中,  $R^5$  为  $-CH_2 NH_2$ 、 $-(CH_2)_2 NH_2$ 、 $-(CH_2)_3 NH_2$ 、 $-CH_2$ -氮杂环丁烷、 $-CH(CH_2 NH_2)_2$  或  $-CH_2-CH(CH_2 NH_2)_2$ , 其中  $R^5$  为未取代的或被 1-4 个选自  $R^6$  的取代基取代。在另一类该实施方案中,  $R^5$  为  $-CH_2 NH_2$ 、 $-(CH_2)_2 NH_2$ 、 $-(CH_2)_3 NH_2$ 、 $-CH_2$ -氮杂环丁烷、 $-CH(CH_2 NH_2)_2$  或  $-CH_2-CH(CH_2 NH_2)_2$ , 其中  $R^5$  为未取代的或被 1-4 个选自  $R^6$  的取代基取代。

[0383] 在本发明的另一个实施方案中,  $R^5$  为  $-C_1-C_2$  烷基- $(NR^c R^d)_2$ , 其中  $R^5$  为未取代的或被一至四个  $R^6$  取代。在一类该实施方案中,  $R^5$  为  $-CH(CH_2 NH_2)_2$  或  $-CH_2-CH(CH_2 NH_2)_2$ , 其中  $R^5$  为未取代的或被 1-4 个选自  $R^6$  的取代基取代。

[0384] 在本发明的另一个实施方案中,  $R^5$  为  $(CH_2)_u NR^c R^d$ , 其中  $R^5$  为未取代的或被一至四个

$R^6$ 取代。在一类该实施方案中, $R^5$ 为 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ 或 $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ ,其中 $R^5$ 为未取代的或被1-4个选自 $R^6$ 的取代基取代。在另一类该实施方案中, $R^5$ 为 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ 或 $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ ,其中 $R^5$ 为未取代的或被1-4个选自 $R^6$ 的取代基取代。

[0385] 在本发明的另一个实施方案中, $R^5$ 为 $-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ 亚烷基-HetB,其中 $R^5$ 为未取代的或被取代一至四个 $R^6$ 。在一类该实施方案中, $R^5$ 为 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 亚烷基-HetB,其中 $R^5$ 为未取代的或被一至四个 $R^6$ 取代。在另一类该实施方案中, $R^5$ 为 $-\text{CH}_2$ -氮杂环丁烷。

[0386] 在本发明的另一个实施方案中, $R^5$ 为 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基- $(\text{NR}^c\text{R}^d)_2$ 或 $-(\text{CH}_2)_u\text{NR}^c\text{R}^d$ ,其中 $R^5$ 为未取代的或被一至四个 $R^6$ 取代。在一类该实施方案中, $R^5$ 为 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ ,其中 $R^5$ 为未取代的或被一至四个 $R^6$ 取代。在另一类该实施方案中, $R^5$ 为 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ ,其中 $R^5$ 为未取代的或被一至四个 $\text{OR}^e$ 取代。在另一类该实施方案中, $R^5$ 为 $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ ,其中 $R^5$ 为未取代的或被一至四个 $\text{OH}$ 取代。

[0387] 在另一类该实施方案中, $R^5$ 为 $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ ,其中 $R^5$ 为未取代的或被一至四个 $R^6$ 取代。在另一类该实施方案中, $R^5$ 为 $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ ,其中 $R^5$ 为未取代的或被一至四个 $\text{OR}^e$ 取代。在另一类该实施方案中, $R^5$ 为 $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ ,其中 $R^5$ 为未取代的或被一至四个 $\text{OH}$ 取代。

[0388] 在本发明的另一个实施方案中, $R^6$ 在每次出现时独立地选自:卤素、 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{OR}^e$ 和 $-(\text{CH}_2)_u\text{NR}^c\text{R}^d$ 。

[0389] 在本发明的另一个实施方案中, $R^6$ 在每次出现时独立地选自:卤素、 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基和 $-\text{OR}^e$ 。

[0390] 在本发明的另一个实施方案中, $R^6$ 在每次出现时独立地选自:卤素、 $-\text{OR}^e$ 和 $-(\text{CH}_2)_u\text{NR}^c\text{R}^d$ 。

[0391] 在本发明的另一个实施方案中, $R^6$ 在每次出现时独立地选自: $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基和 $-\text{OR}^e$ 。

[0392] 在本发明的另一个实施方案中,在每次出现时 $R^6$ 为 $-\text{OR}^e$ 。在一类该实施方案中, $R^6$ 为 $\text{OH}$ 。

[0393] 在本发明的另一个实施方案中, $R^7$ 为氢、 $\text{C}_1-\text{C}_3$ 烷基或 $\text{C}_3-\text{C}_7$ 环烷基,其中 $\text{C}_1-\text{C}_3$ 烷基和 $\text{C}_3-\text{C}_7$ 环烷基为未取代的或被一至三个 $R^a$ 取代。在一类该实施方案中, $R^7$ 为氢或 $\text{C}_1-\text{C}_3$ 烷基,其中 $\text{C}_1-\text{C}_3$ 烷基为未取代的或被一至三个 $R^a$ 取代。在另一类该实施方案中, $R^7$ 为 $\text{C}_1-\text{C}_3$ 烷基,其中 $\text{C}_1-\text{C}_3$ 烷基为未取代的或被一至三个 $R^a$ 取代。在另一类该实施方案中, $R^7$ 为氢。

[0394] 在本发明的另一个实施方案中, $R^8$ 为氢、 $\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基或 $\text{C}_3-\text{C}_7$ 环烷基。在一类该实施方案中, $R^8$ 为氢或 $\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基。在另一类该实施方案中, $R^8$ 为 $\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基。在另一类该实施方案中, $R^8$ 为氢。

[0395] 在本发明的另一个实施方案中, $R^9$ 为氢或 $\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基。在一类该实施方案中, $R^9$ 为 $\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基。在另一类该实施方案中, $R^9$ 为氢。

[0396] 在本发明的另一个实施方案中, $R^{10}$ 为氢、 $\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基或 $\text{C}_3-\text{C}_7$ 环烷基。在一类该实施方案中, $R^{10}$ 为氢或 $\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基。在另一类该实施方案中, $R^{10}$ 为 $\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基。在另一类该实施方案中, $R^{10}$ 为氢。

[0397] 在本发明的另一个实施方案中, $R^{11}$ 为氢、 $\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基或 $\text{C}_3-\text{C}_7$ 环烷基。在一类该实施方案中, $R^{11}$ 为氢或 $\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基。在另一类该实施方案中, $R^{11}$ 为 $\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基。在另一类该实施方案中, $R^{11}$ 为氢。

中,  $R^{11}$  为氢。

[0398] 在本发明的另一个实施方案中,  $R^{12}$  和  $R^{13}$  独立地为氢、 $-SC_1-C_3$  烷基、 $C_1-C_3$  烷基、 $-(C_1-C_3$  亚烷基) $_nOC_1-C_3$  烷基或  $-(C_1-C_3$  亚烷基) $_nNC_1-C_3$  烷基, 其中  $-SC_1-C_3$  烷基、 $C_1-C_3$  烷基、 $-(C_1-C_3$  亚烷基) $_nOC_1-C_3$  烷基和  $-(C_1-C_3$  亚烷基) $_nNC_1-C_3$  烷基为未取代的或被一至七个氟取代, 或者, 替代地,  $R^{12}$  和  $R^{13}$ , 与它们所连接的碳一起形成单环  $C_4-C_7$  环烷基或具有 1、2 或 3 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子环原子的单环  $C_4-C_7$  杂环烷基, 其中  $C_4-C_7$  环烷基和  $C_4-C_7$  杂环烷基为未取代的或被一至三个独立地选自  $-F$ 、 $-OH$  和  $-OC_1-C_3$  烷基的取代基取代。

[0399] 在本发明的另一个实施方案中,  $R^{12}$  和  $R^{13}$  独立地为氢、 $-SC_1-C_3$  烷基或  $C_1-C_3$  烷基, 其中  $-SC_1-C_3$  烷基和  $C_1-C_3$  烷基为未取代的或被一至七个氟取代, 或者, 替代地,  $R^{12}$  和  $R^{13}$  与它们所连接的碳一起形成单环  $C_4-C_6$  环烷基或具有 1、2 或 3 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子环原子的单环  $C_4-C_6$  杂环烷基, 其中  $C_4-C_6$  环烷基和  $C_4-C_6$  杂环烷基为未取代的或被一至三个独立地选自  $-F$ 、 $-OH$  和  $-OC_1-C_3$  烷基的取代基取代。在本发明的一类该实施方案中,  $R^{12}$  和  $R^{13}$  独立地为氢、 $-SC_1-C_3$  烷基或  $C_1-C_3$  烷基, 其中  $-SC_1-C_3$  烷基和  $C_1-C_3$  烷基为未取代的或被一至七个氟取代。

[0400] 在本发明的另一个实施方案中,  $R^{12}$  和  $R^{13}$  独立地为  $C_1-C_3$  烷基, 其中  $C_1-C_3$  烷基为未取代的或被一至七个氟取代, 或者, 替代地,  $R^{12}$  和  $R^{13}$  与它们所连接的碳一起形成未取代的或被一至三个独立地选自  $-F$ 、 $-OH$  和  $-OC_1-C_3$  烷基的取代基取代的单环  $C_4-C_6$  环烷基。

[0401] 在本发明的另一个实施方案中,  $R^{12}$  和  $R^{13}$  独立地为  $C_1-C_3$  烷基, 其中  $C_1-C_3$  烷基为未取代的或被一至七个氟取代。在本发明的一类该实施方案中,  $R^{12}$  和  $R^{13}$  独立地为  $C_1-C_3$  烷基。在另一类该实施方案中,  $R^{12}$  和  $R^{13}$  独立地为  $CH_3$ , 其中  $CH_3$  为未取代的或被一至三个氟取代。

[0402] 在本发明的另一个实施方案中,  $R^{12}$  为  $C_1-C_3$  烷基, 其中  $C_1-C_3$  烷基为未取代的或被一至七个氟取代。在一类该实施方案中,  $R^{12}$  为  $CH_3$ , 其中  $CH_3$  为未取代的或被一至三个氟取代。在另一类该实施方案中,  $R^{12} = -CH_3$ 。

[0403] 在本发明的另一个实施方案中,  $R^{13}$  为  $C_1-C_3$  烷基, 其中  $C_1-C_3$  烷基为未取代的或被一至七个氟取代。在一类该实施方案中,  $R^{13}$  为  $CH_3$ , 其中  $CH_3$  为未取代的或被一至三个氟取代。在另一类该实施方案中,  $R^{13} = -CH_3$ 。

[0404] 在本发明的另一个实施方案中,  $R^{14}$  为氢或  $C_1-C_4$  烷基。在一类该实施方案中,  $R^{14}$  为  $C_1-C_4$  烷基。在另一类该实施方案中,  $R^{14}$  为氢。

[0405] 在本发明的另一个实施方案中,  $R^a$  在每次出现时独立地为氢、卤素、 $C_1-C_3$  烷基、 $-NR^cR^d$  或  $-OR^e$ 。在本发明的另一个实施方案中,  $R^a$  在每次出现时独立地为氢、卤素或  $C_1-C_3$  烷基。在本发明的另一个实施方案中,  $R^a$  在每次出现时独立地为氢或  $C_1-C_3$  烷基。在本发明的另一个实施方案中,  $R^a$  为氢。在本发明的另一个实施方案中,  $R^a$  为  $C_1-C_3$  烷基。

[0406] 在本发明的另一个实施方案中, HetA 为具有 1、2 或 3 个独立地选自 N, 作为季盐的 N, O 和 S 的杂原子环原子的、未取代的或被一至四个  $R^c$  取代的 4- 至 7- 元饱和或单不饱和单环。在一类该实施方案中, HetA 为未取代的或取代的饱和单环。在另一类该实施方案中, HetA 为未取代的或取代的单不饱和单环。

[0407] 在本发明的另一个实施方案中, HetA 为具有 1、2 或 3 个独立地选自 N, 作为季盐的 N, O 和 S 的杂原子环原子的、未取代的或被一至四个  $R^c$  取代的 4- 元饱和或单不饱和单环。在一类该实施方案中, HetA 为未取代的或取代的饱和单环。在另一类该实施方案中, HetA 为未取

代的或取代的单不饱和单环。

[0408] 在本发明的另一个实施方案中,HetA为具有1、2或3个独立地选自N,作为季盐的N, O和S的杂原子环原子的、未取代的或被一至四个R<sup>c</sup>取代的5-元饱和或单不饱和单环。在一类该实施方案中,HetA为未取代的或取代的饱和单环。在另一类该实施方案中,HetA为未取代的或取代的单不饱和单环。

[0409] 在本发明的另一个实施方案中,HetA为具有1、2或3个独立地选自N,作为季盐的N, O和S的杂原子环原子的、未取代的或被一至四个R<sup>c</sup>取代的6-元饱和或单不饱和单环。在一类该实施方案中,HetA为未取代的或取代的饱和单环。在另一类该实施方案中,HetA为未取代的或取代的单不饱和单环。

[0410] 在本发明的另一个实施方案中,HetA为具有1、2或3个独立地选自N,作为季盐的N, O和S的杂原子环原子的、未取代的或被一至四个R<sup>c</sup>取代的7-元饱和或单不饱和单环。在一类该实施方案中,HetA为未取代的或取代的饱和单环。在另一类该实施方案中,HetA为未取代的或取代的单不饱和单环。

[0411] 在本发明的另一个实施方案中,AryA为具有0、1、2或3个独立地选自N,作为季盐的N, O和S的杂原子环原子的、未取代的或被一至四个R<sup>c</sup>取代的5-至6-元单环芳族环。

[0412] 在本发明的另一个实施方案中,AryA为具有0、1、2或3个独立地选自N,作为季盐的N, O和S的杂原子环原子的、未取代的或被一至四个R<sup>c</sup>取代的5-元单环芳族环。

[0413] 在本发明的另一个实施方案中,AryA为具有0、1、2或3个独立地选自N,作为季盐的N, O和S的杂原子环原子的、未取代的或被一至四个R<sup>c</sup>取代的6-元单环芳族环。

[0414] 在本发明的另一个实施方案中,R<sup>b</sup>为氢、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、OH、N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>或卤素,其中-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基为未取代的或被一至三个R<sup>a</sup>取代。在一类该实施方案中,R<sup>b</sup>为氢、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。在另一类该实施方案中,R<sup>b</sup>为-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

[0415] 在本发明的另一个实施方案中,A为-C(=NH)-NH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>N(R<sup>7</sup>)-AryC、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>O-AryC、AryC、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>N(R<sup>7</sup>)-HetC、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>O-HetC、HetC或C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基,其中A为未取代的或被一至四个R<sup>i</sup>取代。

[0416] 在本发明的另一个实施方案中,A为-C(=NH)-NH、AryC或HetC,其中A为未取代的或被一至四个R<sup>i</sup>取代。

[0417] 在本发明的另一个实施方案中,A为-C(=NH)-NH,其中A为未取代的或被一至四个R<sup>i</sup>取代。

[0418] 在本发明的另一个实施方案中,A为AryC或HetC,其中A为未取代的或被一至四个R<sup>i</sup>取代。

[0419] 在另一类该实施方案中,A为吡唑、咪唑、吡啶、嘧啶、二氢咪唑、二氢嘧啶、四氢嘧啶或四氢吡啶并嘧啶,其中A为未取代的或被一至四个R<sup>i</sup>取代。在另一类该实施方案中,A为吡唑、咪唑、吡啶、嘧啶、2,3-二氢咪唑、4,5-二氢咪唑、1,4,5,6-四氢嘧啶、3,4,5,6-四氢嘧啶、3,4-二氢嘧啶或1,2,3,4-四氢吡啶并[1,2-a]嘧啶,其中A为未取代的或被一至四个R<sup>i</sup>取代。

[0420] 在本发明的另一个实施方案中,A为吡啶、吡唑、嘧啶、四氢嘧啶、二氢咪唑或1,2,3,4-四氢吡啶并[1,2-a]嘧啶。在一类该实施方案中,A为吡啶、吡唑、嘧啶、1,4,5,6-四氢嘧啶、3,4,5,6-四氢嘧啶、4,5-二氢咪唑或1,2,3,4-四氢吡啶并[1,2-a]嘧啶。在另一类该实

施方案中,A为吡啶、吡唑、嘧啶、3,4,5,6-四氢嘧啶、4,5-二氢咪唑或1,2,3,4-四氢吡啶并[1,2-a]嘧啶。在另一类该实施方案中,A为吡啶、吡唑、嘧啶、1,4,5,6-四氢嘧啶、1,2,3,4-四氢吡啶并吡啶;4,5-二氢咪唑或1,2,3,4-四氢吡啶并[1,2-a]嘧啶。

[0421] 在本发明的另一个实施方案中,A为吡啶、吡唑、嘧啶、四氢嘧啶或二氢咪唑。在一类该实施方案中,A为吡啶、吡唑、嘧啶、1,4,5,6-四氢嘧啶、3,4,5,6-四氢嘧啶或4,5-二氢咪唑。在另一类该实施方案中,A为吡啶、吡唑、嘧啶、3,4,5,6-四氢嘧啶或4,5-二氢咪唑。在另一类该实施方案中,A为吡啶、吡唑、嘧啶、1,4,5,6-四氢嘧啶、1,2,3,4-四氢吡啶并吡啶;或4,5-二氢咪唑。

[0422] 在本发明的另一个实施方案中,A为吡唑、咪唑、吡啶、嘧啶、二氢咪唑、四氢嘧啶或四氢吡啶并嘧啶。在一类该实施方案中,A为吡唑、咪唑、吡啶、嘧啶、4,5-二氢咪唑、1,4,5,6-四氢嘧啶或1,2,3,4-四氢吡啶并[1,2-a]嘧啶。在另一类该实施方案中,A为吡唑、咪唑、吡啶、嘧啶、4,5-二氢咪唑、1,2,3,4-四氢吡啶并吡啶或1,2,3,4-四氢吡啶并[1,2-a]嘧啶。在另一类该实施方案中,A为吡唑、咪唑、吡啶、嘧啶、4,5-二氢咪唑或1,4,5,6-四氢嘧啶。在另一类该实施方案中,A为吡唑、咪唑、吡啶、嘧啶、4,5-二氢咪唑或1,2,3,4-四氢吡啶并吡啶。在另一类该实施方案中,A为1,2,3,4-四氢吡啶并[1,2-a]嘧啶。

[0423] 在本发明的另一个实施方案中,A为吡唑、吡啶、嘧啶、二氢咪唑或四氢吡啶并嘧啶。在一类该实施方案中,A为吡啶、吡唑、嘧啶、4,5-二氢咪唑或1,2,3,4-四氢吡啶并[1,2-a]嘧啶。在另一类该实施方案中,A为吡啶、吡唑、嘧啶或4,5-二氢咪唑。在另一类该实施方案中,A为吡啶。在另一类该实施方案中,A为吡唑。在另一类该实施方案中,A为嘧啶。在另一类该实施方案中,A为4,5-二氢咪唑。在另一类该实施方案中,A为1,2,3,4-四氢吡啶并[1,2-a]嘧啶。

[0424] 在另一个实施方案中,AryC为具有0、1、2或3个独立地选自N,作为季盐的N,0和S的环原子的、未取代的或被一至四个R<sup>i</sup>取代的5-至6-元单环芳族环,其中AryC任选地耦合至含有1至2个选自O、S和-NR<sup>g</sup>的杂原子的4-至7-元杂环烷基环。

[0425] 在另一个实施方案中,AryC为具有0、1或2个独立地选自N,作为季盐的N,0和S的环原子的、未取代的或被一至四个R<sup>i</sup>取代的5-至6-元单环芳族环,其中AryC任选地耦合至含有1至2个选自O、S和-NR<sup>g</sup>的杂原子的4-至6-元杂环烷基环。

[0426] 在另一个实施方案中,AryC为具有0、1、2或3个独立地选自N,作为季盐的N,0和S的环原子的、未取代的或被一至四个R<sup>i</sup>取代的5-至6-元单环芳族环,其中AryC任选地耦合至含有1至2个选自O、S和-NR<sup>g</sup>的杂原子的6-元杂环烷基环。

[0427] 在另一个实施方案中,AryC为具有0、1、2或3个独立地选自N,作为季盐的N,0和S的环原子的、未取代的或被一至四个R<sup>i</sup>取代的6-元单环芳族环,其中AryC任选地耦合至含有1至2个选自O、S和-NR<sup>g</sup>的杂原子的6-元杂环烷基环。

[0428] 在本发明的另一个实施方案中,AryC为具有0、1、2或3个独立地选自N,作为季盐的N,0和S的环原子的、未取代的或被一至四个R<sup>i</sup>取代的5-至6-元单环芳族环,其中AryC任选地耦合至含有1至2个选自O、S和-NR<sup>g</sup>的杂原子的4-至7-元杂环烷基环。在一类该实施方案中,AryC任选地耦合至含有1至2个选自O、S和-NR<sup>g</sup>的杂原子的4-至6-元杂环烷基环。在另一类该实施方案中,AryC任选地耦合至含有1至2个选自O、S和-NR<sup>g</sup>的杂原子的6-元杂环烷基环。在另一类该实施方案中,AryC任选地耦合至哌啶环。

[0429] 在另一个实施方案中,AryC为具有0、1、2或3个独立地选自N,作为季盐的N,0和S的环原子的、未取代的或被一至四个R<sup>i</sup>取代的6-元单环芳族环,其中AryC任选地稠合至含有1至2个选自0、S和-NR<sup>s</sup>的杂原子的6-元杂环烷基环。在一类该实施方案中,AryC任选地稠合至哌啶环。

[0430] 在本发明的另一个实施方案中,AryC为具有0、1、2或3个独立地选自N,作为季盐的N,0和S的环原子的、未取代的或被一至四个R<sup>i</sup>取代的5-至6-元单环芳族环,其中AryC任选地稠合至含有1至2个选自0、S和-NR<sup>s</sup>的杂原子的4-至7-元杂环烷基环。在一类该实施方案中,AryC任选地稠合至含有1至2个选自0、S和-NR<sup>s</sup>的杂原子的4-至6-元杂环烷基环。在另一类该实施方案中,AryC任选地稠合至含有1至2个选自0、S和-NR<sup>s</sup>的杂原子的6-元杂环烷基环。在另一类该实施方案中,AryC任选地稠合至哌啶环。

[0431] 在本发明的另一个实施方案中,AryC为具有0、1、2或3个独立地选自N,作为季盐的N,0和S的环原子的、未取代的或被一至四个R<sup>i</sup>取代的5-元单环芳族环,其中AryC任选地稠合至含有1至2个选自0、S和-NR<sup>s</sup>的杂原子的4-至7-元杂环烷基环。在一类该实施方案中,AryC任选地稠合至含有1至2个选自0、S和-NR<sup>s</sup>的杂原子的4-至6-元杂环烷基环。在另一类该实施方案中,AryC任选地稠合至含有1至2个选自0、S和-NR<sup>s</sup>的杂原子的6-元杂环烷基环。在另一类该实施方案中,AryC任选地稠合至哌啶环。

[0432] 在本发明的另一个实施方案中,AryC为具有0、1、2或3个独立地选自N,作为季盐的N,0和S的环原子的、未取代的或被一至四个R<sup>i</sup>取代的5-元单环芳族环。

[0433] 在本发明的另一个实施方案中,AryC为具有0、1、2或3个独立地选自N,作为季盐的N,0和S的环原子的、未取代的或被一至四个R<sup>i</sup>取代的6-元单环芳族环,其中AryC任选地稠合至含有1至2个选自0、S和-NR<sup>s</sup>的杂原子的4-至7-元杂环烷基环。在一类该实施方案中,AryC任选地稠合至含有1至2个选自0、S和-NR<sup>s</sup>的杂原子的4-至6-元杂环烷基环。在另一类该实施方案中,AryC任选地稠合至含有1至2个选自0、S和-NR<sup>s</sup>的杂原子的6-元杂环烷基环。在另一类该实施方案中,AryC任选地稠合至哌啶环。

[0434] 在本发明的另一个实施方案中,AryC为具有0、1、2或3个独立地选自N,作为季盐的N,0和S的环原子的、未取代的或被一至四个R<sup>i</sup>取代的6-元单环芳族环。

[0435] 在另一个实施方案中,AryC为吡唑、咪唑、吡啶或嘧啶,其中A为未取代的或被一至四个R<sup>i</sup>取代,并且其中AryC任选地稠合至含有1至2个选自0、S和-NR<sup>s</sup>的杂原子的4-至7-元杂环烷基环。在一类该实施方案中,AryC任选地稠合至含有1至2个选自0、S和-NR<sup>s</sup>的杂原子的4-至6-元杂环烷基环。在另一类该实施方案中,AryC任选地稠合至含有1至2个选自0、S和-NR<sup>s</sup>的杂原子的6-元杂环烷基环。在另一类该实施方案中,AryC任选地稠合至哌啶环。

[0436] 在另一个实施方案中,AryC为吡唑、吡啶或嘧啶,其中A为未取代的或被一至四个R<sup>i</sup>取代。

[0437] 在本发明的另一个实施方案中,AryC为吡啶、吡唑或嘧啶,其中AryC任选地稠合至哌啶环。

[0438] 在本发明的另一个实施方案中,AryC为吡啶、吡唑或嘧啶。

[0439] 在本发明的另一个实施方案中,AryC为吡啶,其中AryC任选地稠合至哌啶环。

[0440] 在本发明的另一个实施方案中,AryC为吡啶。

[0441] 在本发明的另一个实施方案中,AryC为吡唑。

[0442] 在本发明的另一个实施方案中,AryC为嘧啶。

[0443] 在本发明的另一个实施方案中,HetC为具有1、2或3个独立地选自N,作为季盐的N, O和S的杂原子环原子的、未取代的或被一至四个R<sup>i</sup>取代的4-至7-元饱和或单不饱和单环,其中HetC任选地稠合至含有1至2个选自O、S和-NR<sup>s</sup>的杂原子的4-至7-元杂环烷基环。在一类该实施方案中,HetC为具有1、2或3个独立地选自N, O和S的杂原子环原子的、未取代的或被一至四个R<sup>i</sup>取代的4-至7-元饱和或单不饱和单环,其中HetC任选地稠合至含有1至2个选自O、S和-NR<sup>s</sup>的杂原子的4-至7-元杂环烷基环。在另一类该实施方案中,HetC为具有1、2或3个独立地选自N,作为季盐的N, O和S的杂原子环原子的、未取代的或被一至四个R<sup>i</sup>取代的4-至7-元饱和或单不饱和单环。在另一类该实施方案中,HetC为具有1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子环原子的、未取代的或被一至四个R<sup>i</sup>取代的4-至7-元饱和或单不饱和单环。

[0444] 在另一类该实施方案中,HetC为具有1、2或3个独立地选自N,作为季盐的N, O和S的杂原子环原子的、未取代的或被一至四个R<sup>i</sup>取代的4-至7-元饱和或单不饱和单环,其中HetC任选地稠合至含有1至2个选自O、S和-NR<sup>s</sup>的杂原子的4-至7-元杂环烷基环。在另一类该实施方案中,HetC为具有1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子环原子的、未取代的或被一至四个R<sup>i</sup>取代的4-至7-元饱和或单不饱和单环,其中HetC任选地稠合至含有1至2个选自O、S和-NR<sup>s</sup>的杂原子的4-至7-元杂环烷基环。

[0445] 在另一类该实施方案中,HetC为具有1、2或3个独立地选自N,作为季盐的N, O和S的杂原子环原子的、未取代的或被一至四个R<sup>i</sup>取代的4-至7-元饱和或单不饱和单环。在另一类该实施方案中,HetC为具有1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子环原子的、未取代的或被一至四个R<sup>i</sup>取代的4-至7-元饱和或单不饱和单环。

[0446] 在另一类该实施方案中,HetC为具有1、2或3个独立地选自N,作为季盐的N, O和S的杂原子环原子的、未取代的或被一至四个R<sup>i</sup>取代的4-至7-元饱和或单不饱和单环,其中HetC任选地稠合至含有1至2个选自O、S和-NR<sup>s</sup>的杂原子的4-至7-元杂环烷基环。

[0447] 在另一类该实施方案中,HetC为具有1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子环原子的、未取代的或被一至四个R<sup>i</sup>取代的4-至7-元饱和或单不饱和单环,其中HetC任选地稠合至含有1至2个选自O、S和-NR<sup>s</sup>的杂原子的4-至7-元杂环烷基环。在另一类该实施方案中,HetC为具有1、2或3个独立地选自N,作为季盐的N, O和S的杂原子环原子的、未取代的或被一至四个R<sup>i</sup>取代的4-至7-元饱和或单不饱和单环。在另一类该实施方案中,HetC为具有1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子环原子的、未取代的或被一至四个R<sup>i</sup>取代的4-至7-元饱和或单不饱和单环。

[0448] 在另一类该实施方案中,HetC为未取代的或取代的饱和单环。在另一类该实施方案中,HetC为未取代的或取代的单不饱和单环。

[0449] 在本发明的另一个实施方案中,HetC为具有1、2或3个独立地选自N,作为季盐的N, O和S的杂原子环原子的、未取代的或被一至四个R<sup>i</sup>取代的4-元饱和或单不饱和单环。在一类该实施方案中,HetC为具有1、2或3个独立地选自N和S的杂原子环原子的、未取代的或被一至四个R<sup>i</sup>取代的4-元饱和或单不饱和单环。

[0450] 在本发明的另一类实施方案中,HetC为具有1、2或3个独立地选自N,作为季盐的N, O和S的杂原子环原子的、未取代的或被一至四个R<sup>i</sup>取代的4-元饱和或单不饱和单环。在本发明的另一类该实施方案中,HetC为具有1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子环原子的、



未取代的或被一至四个 $R^i$ 取代的4-元饱和或单不饱和单环。

[0451] 在本发明的另一类该实施方案中,HetC为具有1、2或3个独立地选自N,作为季盐的N,0和S的杂原子环原子的、未取代的或被一至四个 $R^i$ 取代的4-元饱和或单不饱和单环。在本发明的另一类该实施方案中,HetC为具有1、2或3个独立地选自N、0和S的杂原子环原子的、未取代的或被一至四个 $R^i$ 取代的4-元饱和或单不饱和单环。在另一类该实施方案中,HetC为未取代的或取代的饱和单环。在另一类该实施方案中,HetC为未取代的或取代的单不饱和单环。

[0452] 在本发明的另一个实施方案中,HetC为具有1、2或3个独立地选自N,作为季盐的N,0和S的杂原子环原子的、未取代的或被一至四个 $R^i$ 取代的5-元饱和或单不饱和单环。在一类该实施方案中,HetC为具有1、2或3个独立地选自N、0和S的杂原子环原子的、未取代的或被一至四个 $R^i$ 取代的5-元饱和或单不饱和单环。在另一类该实施方案中,HetC为具有1、2或3个独立地选自N,作为季盐的N,0和S的杂原子环原子的、未取代的或被一至四个 $R^i$ 取代的5-元饱和或单不饱和单环。在另一类该实施方案中,HetC为具有1、2或3个独立地选自N、0和S的杂原子环原子的、未取代的或被一至四个 $R^i$ 取代的5-元饱和或单不饱和单环。在另一类该实施方案中,HetC为具有1、2或3个独立地选自N,作为季盐的N,0和S的杂原子环原子的、未取代的或被一至四个 $R^i$ 取代的5-元饱和或单不饱和单环。在另一类该实施方案中,HetC为具有1、2或3个独立地选自N、0和S的杂原子环原子的、未取代的或被一至四个 $R^i$ 取代的5-元饱和或单不饱和单环。在另一类该实施方案中,HetC为未取代的或取代的饱和单环。在另一类该实施方案中,HetC为未取代的或取代的单不饱和单环。

[0453] 在本发明的另一个实施方案中,HetC为具有1、2或3个独立地选自N,作为季盐的N,0和S的杂原子环原子的、未取代的或被一至四个 $R^i$ 取代的6-元饱和或单不饱和单环,其中HetC任选地稠合至5-至6-元单环芳族环。在一类该实施方案中,HetC为具有1、2或3个独立地选自N、0和S的杂原子环原子的、未取代的或被一至四个 $R^i$ 取代的6-元饱和或单不饱和单环,其中HetC任选地稠合至5-至6-元单环芳族环。

[0454] 在本发明的另一个实施方案中,HetC为具有1、2或3个独立地选自N,作为季盐的N,0和S的杂原子环原子的、未取代的或被一至四个 $R^i$ 取代的6-元饱和或单不饱和单环,其中HetC任选地稠合至苯环。在一类该实施方案中,HetC为具有1、2或3个独立地选自N、0和S的杂原子环原子的、未取代的或被一至四个 $R^i$ 取代的6-元饱和或单不饱和单环,其中HetC任选地稠合至苯环。

[0455] 在本发明的另一个实施方案中,HetC为具有1、2或3个独立地选自N,作为季盐的N,0和S的杂原子环原子的、未取代的或被一至四个 $R^i$ 取代的6-元饱和或单不饱和单环。在一类该实施方案中,HetC为具有1、2或3个独立地选自N、0和S的杂原子环原子的、未取代的或被一至四个 $R^i$ 取代的6-元饱和或单不饱和单环。

[0456] 在另一类该实施方案中,HetC为未取代的或取代的饱和单环。在另一类该实施方案中,HetC为未取代的或取代的单不饱和单环。

[0457] 在本发明的另一个实施方案中,HetC为具有1、2或3个独立地选自N,作为季盐的N,0和S的杂原子环原子的、未取代的或被一至四个 $R^i$ 取代的7-元饱和或单不饱和单环。在一类该实施方案中,HetC为具有1、2或3个独立地选自N、0和S的杂原子环原子的、未取代的或被一至四个 $R^i$ 取代的7-元饱和或单不饱和单环。在另一类该实施方案中,HetC为未取代的

或取代的饱和单环。在另一类该实施方案中, HetC为未取代的或取代的单不饱和单环。

[0458] 在本发明的另一个实施方案中, HetC为二氢咪唑、二氢嘧啶、四氢嘧啶或四氢吡啶并嘧啶, 其中A为未取代的或被一至四个 $R^i$ 取代。

[0459] 在本发明的另一个实施方案中, HetC为二氢咪唑、二氢嘧啶、四氢嘧啶或四氢吡啶并[1,2-a]嘧啶, 其中A为未取代的或被一至四个 $R^i$ 取代。

[0460] 在另一个实施方案中, HetC为2,3-二氢咪唑、4,5-二氢咪唑、1,4,5,6-四氢嘧啶、3,4,5,6-四氢嘧啶、3,4-二氢嘧啶或1,2,3,4-四氢吡啶并[1,2-a]嘧啶, 其中HetC为未取代的或被一至四个 $R^i$ 取代。

[0461] 在另一个实施方案中, HetC为二氢咪唑或四氢吡啶并嘧啶, 其中HetC为未取代的或被一至四个 $R^i$ 取代。

[0462] 在另一个实施方案中, HetC为2,3-二氢咪唑、4,5-二氢咪唑或1,2,3,4-四氢吡啶并[1,2-a]嘧啶, 其中HetC为未取代的或被一至四个 $R^i$ 取代。

[0463] 在本发明的另一个实施方案中, HetC为二氢咪唑。在一类该实施方案中, HetC为2,3-二氢咪唑。在另一类该实施方案中, HetC为4,5-二氢咪唑。

[0464] 在本发明的另一个实施方案中, HetC为四氢吡啶并嘧啶。在一类该实施方案中, HetC为1,2,3,4-四氢吡啶并[1,2-a]嘧啶。

[0465] 在本发明的另一个实施方案中, L为不存在、 $R^4$ 、 $-NHR^4$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-OR^4$ 、 $-(CH_2)_nR^4$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-C(NH)R^4$ 或 $-S(O)_mR^4$ , 其中L为未取代的或被1-4个选自 $R^e$ 的取代基取代。在一类该实施方案中, L为 $R^4$ 、 $-NHR^4$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-OR^4$ 、 $-(CH_2)_nR^4$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-C(NH)R^4$ 或 $-S(O)_mR^4$ , 其中L为未取代的或被1-4个选自 $R^e$ 的取代基取代。在本发明的另一个实施方案中, L为 $-OR^4$ 、 $-(CH_2)_nR^4$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-C(NH)R^4$ 、或 $-S(O)_mR^4$ , 其中L为未取代的或被1-4个选自 $R^e$ 的取代基取代。在一类该实施方案中, L为 $-OR^4$ 、 $-(CH_2)_nR^4$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-C(NH)R^4$ 或 $-S(O)_mR^4$ , 其中L为未取代的或被1-4个选自 $R^e$ 的取代基取代。

[0466] 在本发明的另一个实施方案中, L不存在。

[0467] 在本发明的另一个实施方案中, L为不存在、 $R^4$ 、 $-NHR^4$ 或 $-N(R^4)_2$ , 其中L为未取代的或被1-4个选自 $R^e$ 的取代基取代。在本发明的另一个实施方案中, L为不存在、 $R^4$ 或 $-NHR^4$ , 其中L为未取代的或被1-4个选自 $R^e$ 的取代基取代。在本发明的另一个实施方案中, L为不存在、 $R^4$ 或 $-N(R^4)_2$ , 其中L为未取代的或被1-4个选自 $R^e$ 的取代基取代。

[0468] 在本发明的另一个实施方案中, L为不存在或 $R^4$ , 其中L为未取代的或被1-4个选自 $R^e$ 的取代基取代。

[0469] 在另一个实施方案中, L为不存在、氢、 $-C_1-C_{10}$ 烷基、 $-(CH_2)_nNR^dR^d$ 、 $-NH(CH_2)_nNR^dR^d$ 、 $-(CH_2)_nOR^e$ 或 $-C_1-C_{10}$ 亚烷基-HetB, 其中L为未取代的或被1-4个选自 $R^e$ 的取代基取代。

[0470] 在另一个实施方案中, L为不存在、 $-C_1-C_8$ 烷基、 $-(CH_2)_nNR^dR^d$ 、 $-NH(CH_2)_nNR^dR^d$ 、 $-(CH_2)_nOR^e$ 或 $-C_1-C_{10}$ 亚烷基-HetB, 其中L为未取代的或被1-4个选自 $R^e$ 的取代基取代。

[0471] 在另一个实施方案中, L为不存在、 $-C_1-C_8$ 烷基、 $-(CH_2)_nNR^dR^d$ 、 $-(CH_2)_nOR^e$ 或 $-C_1-C_{10}$ 亚烷基-HetB, 其中L为未取代的或被1-4个选自 $R^e$ 的取代基取代。在一类该实施方案中, L为 $-C_1-C_8$ 烷基、 $-(CH_2)_nNR^dR^d$ 、 $-(CH_2)_nOR^e$ 或 $-C_1-C_{10}$ 亚烷基-HetB, 其中L为未取代的或被1-4个选自 $R^e$ 的取代基取代。

[0472] 在本发明的另一个实施方案中, L为不存在、 $-CH_3$ 、 $-(CH_2)-NH_2$ 、 $-(CH_2)_2-NH_2$ 、 $-$

$(\text{CH}_2)_3\text{-NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{-OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{-吡咯烷}$ 或 $-\text{CH}_2\text{-氮杂环丁烷}$ 、其中L为未取代的或被1-4个选自OH的取代基取代。在一类该实施方案中,L为不存在、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{-吡咯烷}$ 、 $-\text{CH}_2\text{-氮杂环丁烷}$ 、 $(\text{CH}_2)\text{-NH}_2$ 或 $(\text{CH}_2)_3\text{-NH}_2$ ,其中L为未取代的或被1-4个选自OH的取代基取代。

[0473] 在另一个实施方案中,L为 $\text{-C}_1\text{-C}_8$ 烷基,其中L为未取代的或被1-4个选自 $\text{R}^e$ 的取代基取代。在一类该实施方案中,L为 $-\text{CH}_3$ 、其中L为未取代的或被1-4个选自OH的取代基取代。

[0474] 在另一个实施方案中,L为 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^e\text{R}^d$ ,其中L为未取代的或被1-4个选自 $\text{R}^e$ 的取代基取代。在一类该实施方案中,L为 $(\text{CH}_2)\text{-NH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_2\text{-NH}_2$ 或 $(\text{CH}_2)_3\text{-NH}_2$ ,其中L为未取代的或被1-4个选自OH的取代基取代。在另一类该实施方案中,L为 $(\text{CH}_2)\text{-NH}_2$ 或 $(\text{CH}_2)_3\text{-NH}_2$ ,其中L为未取代的或被1-4个选自OH的取代基取代。

[0475] 在另一个实施方案中,L为 $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^e$ ,其中L为未取代的或被1-4个选自 $\text{R}^e$ 的取代基取代。在一类该实施方案中,L为 $(\text{CH}_2)_3\text{-OH}$ ,其中L为未取代的或被1-4个选自OH的取代基取代。

[0476] 在另一个实施方案中,L为 $\text{-C}_1\text{-C}_{10}$ 亚烷基-HetB,其中L为未取代的或被1-4个选自 $\text{R}^e$ 的取代基取代。在一类该实施方案中,L为 $\text{CH}_2\text{-氮杂环丁烷}$ 或 $-\text{CH}_2\text{-吡咯烷}$ ,其中L为未取代的或被1-4个选自 $\text{R}^e$ 的取代基取代。在另一类该实施方案中,L为 $\text{CH}_2\text{-氮杂环丁烷}$ ,其中L为未取代的或被1-4个选自 $\text{R}^e$ 的取代基取代。在另一类该实施方案中,L为 $-\text{CH}_2\text{-吡咯烷}$ ,其中L为未取代的或被1-4个选自 $\text{R}^e$ 的取代基取代。

[0477] 在本发明的另一个实施方案中,L为不存在或 $\text{R}^4$ ,其中L为未取代的或被1-4个选自 $\text{R}^e$ 的取代基取代。在一类该实施方案中,L为不存在或 $\text{R}^4$ 。

[0478] 在本发明的另一个实施方案中,HetB为具有1、2或3个独立地选自N,作为季盐的N, O和S的杂原子环原子的、未取代的或被一至三个 $\text{R}^a$ 取代的4-至7-元饱和或单不饱和单环。在一类该实施方案中,HetB为氮杂环丁烷或吡咯烷。在另一类该实施方案中,HetB为氮杂环丁烷。在另一类该实施方案中,HetB为吡咯烷。

[0479] 在本发明的另一个实施方案中,HetB为具有1、2或3个独立地选自N,作为季盐的N, O和S的杂原子环原子的、未取代的或被一至三个 $\text{R}^a$ 取代的4-至6-元饱和或单不饱和单环。在一类该实施方案中,HetB为氮杂环丁烷或吡咯烷。在另一类该实施方案中,HetB为氮杂环丁烷。在另一类该实施方案中,HetB为吡咯烷。

[0480] 在本发明的另一个实施方案中,HetB为具有1、2或3个独立地选自N,作为季盐的N, O和S的杂原子环原子的、未取代的或被一至三个 $\text{R}^a$ 取代的5-至6-元饱和或单不饱和单环。在一类该实施方案中,HetB为吡咯烷。

[0481] 在本发明的另一个实施方案中,HetB为具有1、2或3个独立地选自N,作为季盐的N, O和S的杂原子环原子的、未取代的或被一至三个 $\text{R}^a$ 取代的4-元饱和或单不饱和单环。

[0482] 在本发明的另一个实施方案中,HetB为具有1、2或3个独立地选自N,作为季盐的N, O和S的杂原子环原子的、未取代的或被一至三个 $\text{R}^a$ 取代的4-元饱和或单不饱和单环。在一类该实施方案中,HetB为氮杂环丁烷。

[0483] 在本发明的另一个实施方案中,HetB为具有1、2或3个独立地选自N,作为季盐的N, O和S的杂原子环原子的、未取代的或被一至三个 $\text{R}^a$ 取代的5-元饱和或单不饱和单环。在一类该实施方案中,HetB为吡咯烷。

[0484] 在本发明的另一个实施方案中,HetB为具有1、2或3个独立地选自N,作为季盐的N,

O和S的杂原子环原子的、未取代的或被一至三个R<sup>a</sup>取代的6-元饱和或单不饱和单环。

[0485] 在本发明的另一个实施方案中,HetB为具有1、2或3个独立地选自N,作为季盐的N, O和S的杂原子环原子的、未取代的或被一至三个R<sup>a</sup>取代的7-元饱和或单不饱和单环。

[0486] 在本发明的另一个实施方案中,M为R<sup>5</sup>、-NHR<sup>5</sup>、-N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、-OR<sup>5</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>R<sup>5</sup>、-C(O)R<sup>5</sup>、-C(NH)R<sup>5</sup>、或-S(O)<sub>v</sub>R<sup>5</sup>,其中M为未取代的或被1-4个选自R<sup>6</sup>的取代基取代。

[0487] 在本发明的另一个实施方案中,M为R<sup>5</sup>或-NHR<sup>5</sup>,其中M为未取代的或被1-4个选自R<sup>6</sup>的取代基取代。

[0488] 在本发明的另一个实施方案中,M为-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>、-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>、-N(CH<sub>2</sub>-氮杂环丁烷)(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)、-NH-CH(CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>,其中M为未取代的或被1-4个选自R<sup>6</sup>的取代基取代。在本发明的一类该实施方案中,M为-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>、-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>、-N(CH<sub>2</sub>-氮杂环丁烷)(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)、-NH-CH(CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>,其中M为未取代的或被1-4个选自OR<sup>e</sup>的取代基取代。在本发明的另一类该实施方案中,M为-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>、-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>、-N(CH<sub>2</sub>-氮杂环丁烷)(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)、-NH-CH(CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>,其中M为未取代的或被1-4个选自OH的取代基取代。

[0489] 在本发明的另一个实施方案中,M为-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>、-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>或-NH-CH(CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>,其中M为未取代的或被1-4个选自R<sup>6</sup>的取代基取代。在一类该实施方案中,M为-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>、-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>或-NH-CH(CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>,其中M为未取代的或被1-4个选自OR<sup>e</sup>的取代基取代。在另一类该实施方案中,M为-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>、-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>或-NH-CH(CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>,其中M为未取代的或被1-4个选自OH的取代基取代。

[0490] 在本发明的另一个实施方案中,AryB为具有0、1、2或3个独立地选自N、O和S的环原子的、未取代的或被一至四个R<sup>c</sup>取代的5-至6-元单环芳族环。

[0491] 在本发明的另一个实施方案中,AryB为具有0、1、2或3个独立地选自N、O和S的环原子的、未取代的或被一至四个R<sup>c</sup>取代的5-元单环芳族环。

[0492] 在本发明的另一个实施方案中,AryB为具有0、1、2或3个独立地选自N、O和S的环原子的、未取代的或被一至四个R<sup>c</sup>取代的6-元单环芳族环。

[0493] 在本发明的另一个实施方案中,R<sup>6</sup>在每次出现时独立地选自:卤素、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OR<sup>e</sup>、-S(O)<sub>v</sub>R<sup>e</sup>、-S(O)<sub>v</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-C(O)R<sup>e</sup>、-OC(O)R<sup>e</sup>、-C(O)OR<sup>e</sup>、-CN、-C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-C(NH)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-N(R<sup>c</sup>)(C(O)R<sup>e</sup>)、-N(R<sup>c</sup>)(C(O)OR<sup>e</sup>)、-N(R<sup>c</sup>)(C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>)、-N(R<sup>c</sup>)(S(O)<sub>v</sub>R<sup>e</sup>)和HetB。

[0494] 在本发明的另一个实施方案中,R<sup>c</sup>和R<sup>d</sup>在每次出现时独立地选自:氢、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>亚烷基、-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、HetA、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>亚烷基-HetB、AryB、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>亚烷基-AryB、和-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>亚烷基-HetB,或者,替代地,R<sup>c</sup>和R<sup>d</sup>与它们所连接的氮原子一起形成任选地含有一个或两个独立地选自O、S和-NR<sup>s</sup>的另外的杂原子的4-至7-元杂环烷基,其中每个R<sup>c</sup>和R<sup>d</sup>为未取代的或被一至三个R<sup>f</sup>取代。在一类该实施方案中,R<sup>c</sup>和R<sup>d</sup>在每次出现时独立地选自:氢、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>亚烷基、-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、HetA、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>亚烷基-HetB、AryB、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>亚烷基-AryB、和-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>亚烷基-HetB,其中每个R<sup>c</sup>和R<sup>d</sup>为未取代的或被一至三个R<sup>f</sup>取代。在另一类该实施方案中,R<sup>c</sup>和R<sup>d</sup>在每次出现时独立地选自:氢、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基和-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基,其中每个R<sup>c</sup>和R<sup>d</sup>为未取代的或被一至三个R<sup>f</sup>取代。

在另一类该实施方案中,  $R^c$  和  $R^d$  在每次出现时独立地选自: 氢、和  $-C_1-C_{10}$  烷基, 其中每个  $R^c$  和  $R^d$  为未取代的或被一至三个  $R^f$  取代。在另一类该实施方案中,  $R^c$  和  $R^d$  在每次出现时独立地选自:  $-C_1-C_{10}$  烷基, 其中每个  $R^c$  和  $R^d$  为未取代的或被一至三个  $R^f$  取代。在另一类该实施方案中,  $R^c$  和  $R^d$  为氢。

[0495] 在本发明的另一个实施方案中,  $R^c$  在每次出现时独立地选自: 氢、 $-C_1-C_{10}$  烷基,  $-C_2-C_{10}$  烯基、 $-C_3-C_6$  环烷基、 $-C_1-C_{10}$  亚烷基、 $-C_3-C_6$  环烷基、HetA、 $-C_1-C_{10}$  亚烷基-HetB、AryB、 $-C_1-C_{10}$  亚烷基-AryB、和  $-C_1-C_{10}$  亚烷基-HetB, 或者, 替代地,  $R^c$  和  $R^d$  与它们所连接的氮原子一起形成任选地含有一个或两个独立地选自 O、S 和  $-NR^g$  的另外的杂原子的 4- 至 7- 元杂环烷基, 其中每个  $R^c$  为未取代的或被一至三个  $R^f$  取代。在一类该实施方案中,  $R^c$  在每次出现时独立地选自: 氢、 $-C_1-C_{10}$  烷基,  $-C_2-C_{10}$  烯基、 $-C_3-C_6$  环烷基、 $-C_1-C_{10}$  亚烷基、 $-C_3-C_6$  环烷基、HetA、 $-C_1-C_{10}$  亚烷基-HetB、AryB、 $-C_1-C_{10}$  亚烷基-AryB 和  $-C_1-C_{10}$  亚烷基-HetB, 其中每个  $R^c$  为未取代的或被一至三个  $R^f$  取代。在另一类该实施方案中,  $R^c$  在每次出现时独立地选自: 氢、 $-C_1-C_{10}$  烷基和  $-C_2-C_{10}$  烯基, 其中每个  $R^c$  为未取代的或被一至三个  $R^f$  取代。在另一类该实施方案中,  $R^c$  在每次出现时独立地选自: 氢、和  $-C_1-C_{10}$  烷基, 其中每个  $R^c$  为未取代的或被一至三个  $R^f$  取代。在另一类该实施方案中,  $R^c$  在每次出现时独立地选自:  $-C_1-C_{10}$  烷基, 其中每个  $R^c$  为未取代的或被一至三个  $R^f$  取代。在另一类该实施方案中,  $R^c$  为氢。

[0496] 在本发明的另一个实施方案中,  $R^d$  在每次出现时独立地选自: 氢、 $-C_1-C_{10}$  烷基,  $-C_2-C_{10}$  烯基、 $-C_3-C_6$  环烷基、 $-C_1-C_{10}$  亚烷基、 $-C_3-C_6$  环烷基、HetA、 $-C_1-C_{10}$  亚烷基-HetB、AryB、 $-C_1-C_{10}$  亚烷基-AryB、和  $-C_1-C_{10}$  亚烷基-HetB, 或者, 替代地,  $R^c$  和  $R^d$  与它们所连接的氮原子一起形成任选地含有一个或两个独立地选自 O、S 和  $-NR^g$  的另外的杂原子的 4- 至 7- 元杂环烷基, 其中每个  $R^d$  为未取代的或被一至三个  $R^f$  取代。

[0497] 在本发明的另一个实施方案中,  $R^d$  在每次出现时独立地选自: 氢、 $-C_1-C_{10}$  烷基,  $-C_2-C_{10}$  烯基、 $-C_3-C_6$  环烷基、 $-C_1-C_{10}$  亚烷基、 $-C_3-C_6$  环烷基、HetA、 $-C_1-C_{10}$  亚烷基-HetB、AryB、 $-C_1-C_{10}$  亚烷基-AryB 和  $-C_1-C_{10}$  亚烷基-HetB, 其中每个  $R^d$  为未取代的或被一至三个  $R^f$  取代。在一类该实施方案中,  $R^d$  在每次出现时独立地选自: 氢、 $-C_1-C_{10}$  烷基和  $-C_2-C_{10}$  烯基, 其中每个  $R^d$  为未取代的或被一至三个  $R^f$  取代。在另一类该实施方案中,  $R^d$  在每次出现时独立地选自: 氢和  $-C_1-C_{10}$  烷基, 其中每个  $R^d$  为未取代的或被一至三个  $R^f$  取代。在另一类该实施方案中,  $R^d$  在每次出现时独立地选自:  $-C_1-C_{10}$  烷基, 其中每个  $R^d$  为未取代的或被一至三个  $R^f$  取代。在另一类该实施方案中,  $R^d$  为氢。

[0498] 在本发明的另一个实施方案中,  $R^e$  在每次出现时独立地为: 氢、 $-C_1-C_{10}$  烷基、 $-C_2-C_{10}$  烯基、 $-OH$ 、 $-OC_1-C_4$  烷基、 $-C_3-C_6$  环烷基、 $-C_1-C_{10}$  亚烷基、 $-C_3-C_6$  环烷基、HetB、 $-C_1-C_{10}$  亚烷基-HetB、AryB、 $-C_1-C_{10}$  亚烷基-AryB、 $-C_1-C_{10}$  亚烷基-HetB 或卤素, 其中每个  $R^e$  为未取代的或被一至三个  $R^h$  取代。在一类该实施方案中,  $R^e$  在每次出现时独立地为: 氢、 $-C_1-C_{10}$  烷基、 $-C_2-C_{10}$  烯基、 $-OH$ 、 $-OC_1-C_4$  烷基或卤素, 其中每个  $R^e$  为未取代的或被一至三个  $R^h$  取代。在另一类该实施方案中,  $R^e$  在每次出现时独立地为: 氢、 $-C_1-C_{10}$  烷基、 $-C_2-C_{10}$  烯基、 $-OH$ , 或  $-OC_1-C_4$  烷基, 其中每个  $R^e$  为未取代的或被一至三个  $R^h$  取代。在另一类该实施方案中,  $R^e$  在每次出现时独立地为: 氢、 $-C_1-C_{10}$  烷基、 $-OH$  或  $-OC_1-C_4$  烷基, 其中每个  $R^e$  为未取代的或被一至三个  $R^h$  取代。在另一类该实施方案中,  $R^e$  在每次出现时独立地为: 氢或  $-C_1-C_{10}$  烷基, 其中每个  $R^e$  为未取代的或被一至三个  $R^h$  取代。在另一类该实施方案中,  $R^e$  在每次出现时独立地为:  $-C_1-C_{10}$  烷基, 其中每

个 $R^e$ 为未取代的或被一至三个 $R^h$ 取代。在另一类该实施方案中, $R^e$ 在每次出现时独立地为氢。

[0499] 在本发明的另一个实施方案中, $R^f$ 在每次出现时独立地为:卤素、 $-C_1-C_{10}$ 烷基、 $-OH$ 、 $-OC_1-C_4$ 烷基、 $-S(O)_m C_1-C_4$ 烷基、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 或 $NH_2$ ,其中 $-C_1-C_{10}$ 烷基为未取代的或被一至三个独立地选自以下的取代基取代: $-OH$ 、卤素、氰基和 $-S(O)_2CH_3$ 。在一类该实施方案中, $R^f$ 在每次出现时独立地为:卤素、 $-C_1-C_{10}$ 烷基- $-OH$ 或 $-OC_1-C_4$ 烷基,其中 $-C_1-C_{10}$ 烷基为未取代的或被一至三个独立地选自以下的取代基取代: $-OH$ 、卤素、氰基和 $-S(O)_2CH_3$ 。在另一类该实施方案中, $R^f$ 在每次出现时独立地为:卤素或 $-C_1-C_{10}$ 烷基,其中 $-C_1-C_{10}$ 烷基为未取代的或被一至三个独立地选自以下的取代基取代: $-OH$ 、卤素、氰基和 $-S(O)_2CH_3$ 。在另一类该实施方案中, $R^f$ 在每次出现时独立地为:卤素。在另一类该实施方案中, $R^f$ 在每次出现时独立地为: $-C_1-C_{10}$ 烷基,其中 $-C_1-C_{10}$ 烷基为未取代的或被一至三个独立地选自以下的取代基取代: $-OH$ 、卤素、氰基和 $-S(O)_2CH_3$ 。

[0500] 在另一个实施方案中, $R^g$ 在每次出现时独立地为:氢、 $-C(O)R^e$ ,或 $-C_1-C_{10}$ 烷基,其中 $-C_1-C_{10}$ 烷基为未取代的或被一至五个氟取代。在一类该实施方案中, $R^g$ 在每次出现时独立地为:氢或 $-C_1-C_{10}$ 烷基,其中 $-C_1-C_{10}$ 烷基为未取代的或被一至五个氟取代。在另一类该实施方案中, $R^g$ 在每次出现时独立地为:氢或 $-C_1-C_{10}$ 烷基,其中 $-C_1-C_{10}$ 烷基为未取代的或被一至五个氟取代。在另一类该实施方案中, $R^g$ 在每次出现时独立地为: $-C_1-C_{10}$ 烷基,其中 $-C_1-C_{10}$ 烷基为未取代的或被一至五个氟取代。在另一类该实施方案中, $R^g$ 在每次出现时独立地为:氢。

[0501] 在本发明的另一个实施方案中, $R^h$ 在每次出现时独立地为:卤素、 $-C_1-C_{10}$ 烷基、 $-OH$ 、 $-OC_1-C_4$ 烷基、 $-S(O)_m C_1-C_4$ 烷基、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCHF_2$ 或 $-OCF_3$ ;其中 $-C_1-C_{10}$ 烷基为未取代的或被一至三个独立地选自以下的取代基取代: $-OH$ 、卤素、氰基或 $-S(O)_2CH_3$ 。在一类该实施方案中, $R^h$ 在每次出现时独立地为:卤素、 $-C_1-C_{10}$ 烷基、 $-OH$ 或 $-OC_1-C_4$ 烷基,其中 $-C_1-C_{10}$ 烷基为未取代的或被一至三个独立地选自以下的取代基取代: $-OH$ 、卤素、氰基或 $-S(O)_2CH_3$ 。在另一类该实施方案中, $R^h$ 在每次出现时独立地为:卤素或 $-C_1-C_{10}$ 烷基,其中 $-C_1-C_{10}$ 烷基为未取代的或被一至三个独立地选自以下的取代基取代: $-OH$ 、卤素、氰基或 $-S(O)_2CH_3$ 。在另一类该实施方案中, $R^h$ 在每次出现时独立地为: $-C_1-C_{10}$ 烷基,其中 $-C_1-C_{10}$ 烷基为未取代的或被一至三个独立地选自以下的取代基取代: $-OH$ 、卤素、氰基或 $-S(O)_2CH_3$ 。在另一类该实施方案中, $R^h$ 在每次出现时独立地为:卤素。

[0502] 在本发明的另一个实施方案中, $R^i$ 在每次出现时独立地为: $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基、 $-C_2-C_8$ 炔基、卤素、 $-OR^e$ 、 $-S(O)_m R^e$ 、 $-S(O)_m NR^c R^d$ 、 $-C(O)R^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-C(O)OR^e$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^c R^d$ 、 $-NR^c R^d$ 、 $-(CH_2)_n NR^c R^d$ ;  $-NR^c C(O)R^e$ 、 $-NR^c C(O)OR^e$ 、 $-NR^c C(O)NR^c R^d$ 、 $-NR^c S(O)_m R^e$ 、 $=NH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 或 $-OCHF_2$ 。在一类该实施方案中, $R^i$ 在每次出现时独立地为: $-C_1-C_8$ 烷基、卤素、 $-OR^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-C(O)OR^e$ 、 $-CN$ 、 $-NR^c R^d$ 、 $-(CH_2)_n NR^c R^d$ ;  $=NH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 或 $-OCHF_2$ 。在另一类该实施方案中, $R^i$ 在每次出现时独立地为: $-C_1-C_6$ 烷基、卤素、 $-OR^e$ 、 $=NH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 或 $-OCHF_2$ 。在另一类该实施方案中, $R^i$ 在每次出现时独立地为: $-C_1-C_6$ 烷基、卤素、 $-OR^e$ 或 $=NH$ 。在另一类该实施方案中, $R^i$ 在每次出现时独立地为: $-C_1-C_6$ 烷基或 $=NH$ 。在另一类该实施方案中, $R^i$ 在每次出现时为 $-C_1-C_3$ 烷基。在另一类该实施方案中, $R^i$ 在每次出现时为 $=NH$ 。

[0503] 在本发明的另一个实施方案中, $R^j$ 在每次出现时独立地为氢、 $C_1-C_3$ 烷基、 $OR^{10}$ 、 $=$

$\text{NR}^{10}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 或卤素,其中 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基为未取代的或被一至三个 $\text{R}^b$ 取代。在一类该实施方案中, $\text{R}^j$ 在每次出现时独立地为氢、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基或卤素,其中 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基为未取代的或被一至三个 $\text{R}^b$ 取代。在另一类该实施方案中, $\text{R}^j$ 在每次出现时独立地为氢或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基,其中 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基为未取代的或被一至三个 $\text{R}^b$ 取代。在另一类该实施方案中, $\text{R}^j$ 在每次出现时为 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基,其中 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基为未取代的或被一至三个 $\text{R}^b$ 取代。在另一类该实施方案中, $\text{R}^j$ 在每次出现时为氢。

[0504] 在本发明的另一个实施方案中,每个 $n$ 独立地为0、1、2、3、4、5或6。在一类该实施方案中,每个 $n$ 独立地为0、1、2、3或4。在另一类该实施方案中,每个 $n$ 独立地为0、1、2,或3。在另一类该实施方案中,每个 $n$ 独立地为1、2或3。在另一类该实施方案中,每个 $n$ 独立地为1或3。在另一类该实施方案中, $n$ 为0或1。在另一类该实施方案中, $n$ 为1或2。在另一类该实施方案中, $n$ 为0或2。在另一类该实施方案中, $n$ 为0。在另一类该实施方案中, $n$ 为1。在另一类该实施方案中, $n$ 为2。在另一类该实施方案中, $n$ 为3。在另一类该实施方案中, $n$ 为4。

[0505] 在本发明的另一个实施方案中,每个 $m$ 独立地为0、1或2。在一类该实施方案中, $m$ 为0或1。在另一类该实施方案中, $m$ 为1或2。在另一类该实施方案中, $m$ 为0或2。在另一类该实施方案中, $m$ 为0。在另一类该实施方案中, $m$ 为1。在另一类该实施方案中, $m$ 为2。

[0506] 在本发明的另一个实施方案中,每个 $p$ 独立地为1或2。在另一类该实施方案中, $p$ 为0或2。在另一类该实施方案中, $p$ 为0。在另一类该实施方案中, $p$ 为1。在另一类该实施方案中, $p$ 为2。

[0507] 在本发明的另一个实施方案中,每个 $q$ 独立地为0、1、2、3、4、5或6。在一类该实施方案中,每个 $q$ 独立地为0、1,或2。在另一类该实施方案中, $q$ 为0或1。在另一类该实施方案中, $q$ 为1或2。在另一类该实施方案中, $q$ 为0或2。在另一类该实施方案中, $q$ 为0。在另一类该实施方案中, $q$ 为1。在另一类该实施方案中, $q$ 为2。

[0508] 在本发明的另一个实施方案中,每个 $s$ 独立地为0、1、2或3。在一类该实施方案中, $s$ 为0、1或2。在另一类该实施方案中, $s$ 为0或1。在另一类该实施方案中, $s$ 为1或2。在另一类该实施方案中, $s$ 为0或2。在另一类该实施方案中, $s$ 为0。在另一类该实施方案中, $s$ 为1。在另一类该实施方案中, $s$ 为2。在另一类该实施方案中, $s$ 为3。

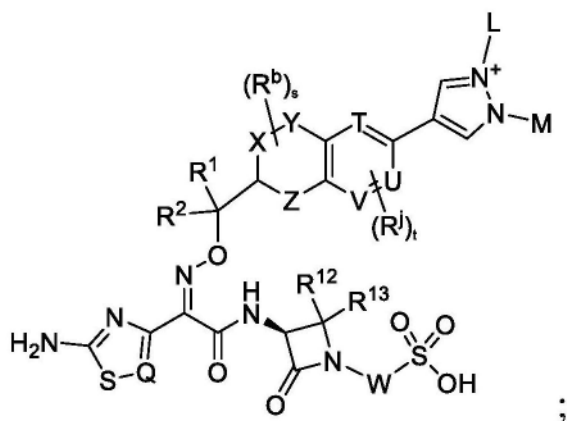
[0509] 在本发明的另一个实施方案中,每个 $t$ 独立地为0、1、2或3。在一类该实施方案中, $t$ 为0、1,或2。在另一类该实施方案中, $t$ 为0或1。在另一类该实施方案中, $t$ 为1或2。在另一类该实施方案中, $t$ 为0或2。在另一类该实施方案中, $t$ 为0。在另一类该实施方案中, $t$ 为1。在另一类该实施方案中, $t$ 为2。在另一类该实施方案中, $t$ 为3。

[0510] 在本发明的另一个实施方案中,每个 $u$ 独立地为0、1、2、3、4、5或6。在一类该实施方案中,每个 $u$ 独立地为0、1、2,或3。在另一类该实施方案中, $u$ 为0、1,或2。在另一类该实施方案中, $u$ 为0或1。在另一类该实施方案中, $u$ 为1或2。在另一类该实施方案中, $u$ 为0或2。在另一类该实施方案中, $u$ 为0。在另一类该实施方案中, $u$ 为1。在另一类该实施方案中, $u$ 为2。在另一类该实施方案中, $u$ 为3。

[0511] 在本发明的另一个实施方案中,每个 $v$ 独立地为0、1或2。在一类该实施方案中, $v$ 为0或1。在另一类该实施方案中, $v$ 为1或2。在另一类该实施方案中, $v$ 为0或2。在另一类该实施方案中, $v$ 为0。在另一类该实施方案中, $v$ 为1。在另一类该实施方案中, $v$ 为2。

[0512] 在本发明的另一个实施方案中,本发明涉及结构式Ia的化合物:

[0513]

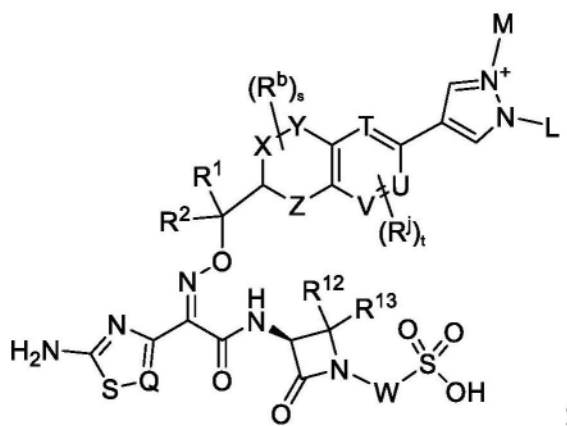


Ia

[0514] 或其药学上可接受的盐。

[0515] 在本发明的另一个实施方案中,本发明涉及结构式Ib的化合物:

[0516]

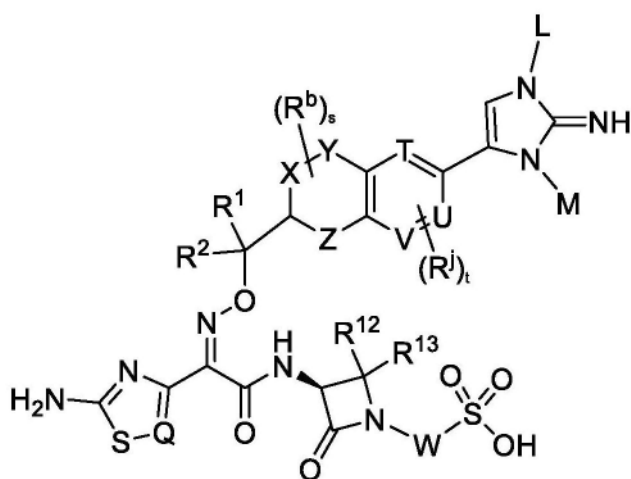


Ib

[0517] 或其药学上可接受的盐。

[0518] 在本发明的另一个实施方案中,本发明涉及结构式Ic的化合物:

[0519]



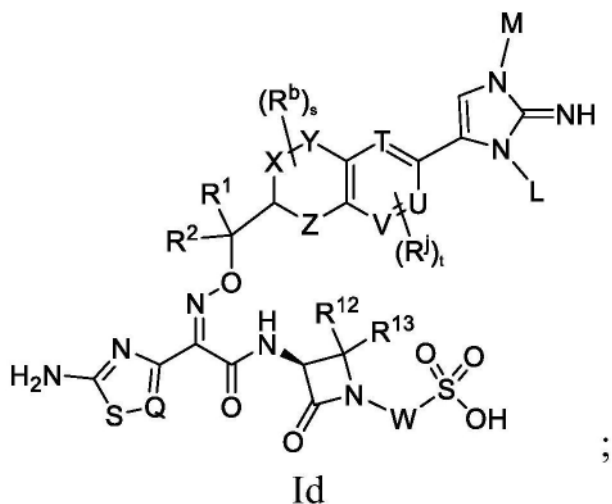
Ic

[0520] 或其药学上可接受的盐。

[0521] 在本发明的另一个实施方案中,本发明涉及结构式Id的化合物:



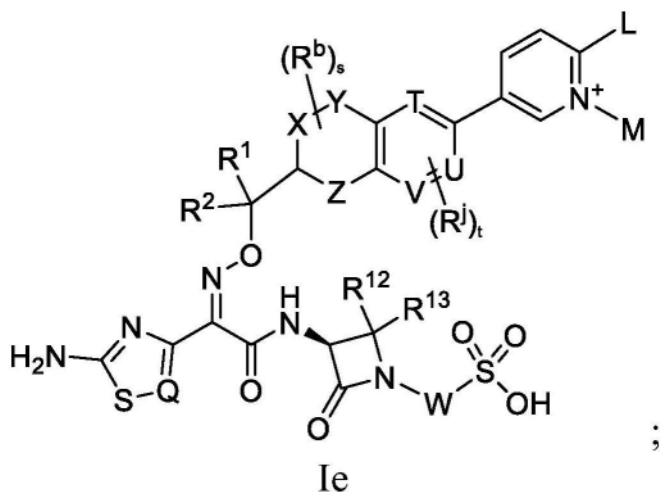
[0522]



[0523] 或其药学上可接受的盐。

[0524] 在本发明的另一个实施方案中,本发明涉及结构式Ie的化合物:

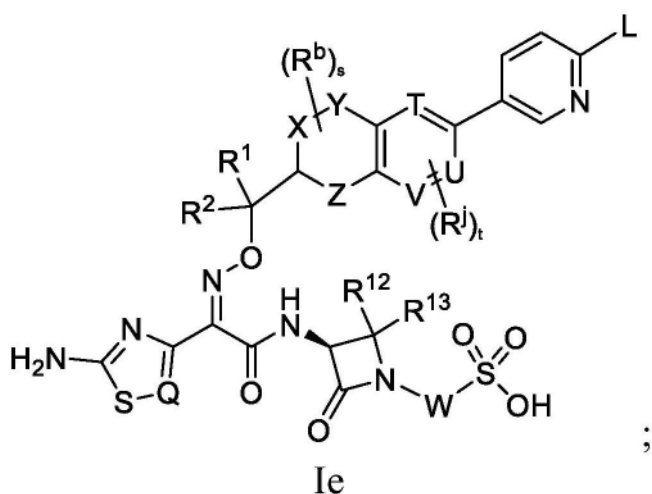
[0525]



[0526] 或其药学上可接受的盐。

[0527] 在本发明的另一个实施方案中,本发明涉及结构式Ie的化合物:

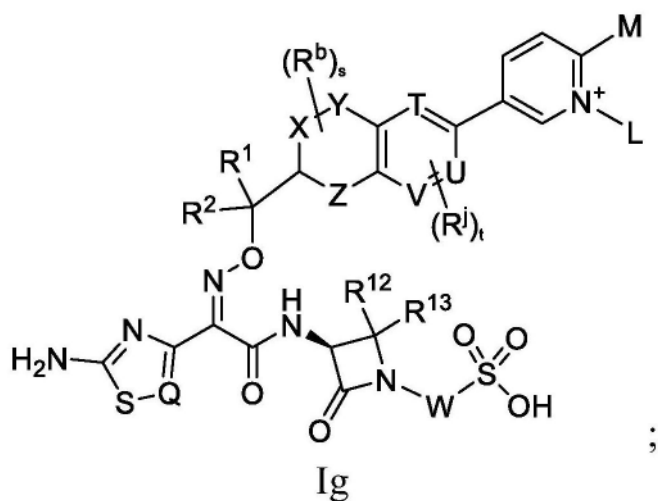
[0528]



[0529] 或其药学上可接受的盐。

[0530] 在本发明的另一个实施方案中,本发明涉及结构式Ig的化合物:

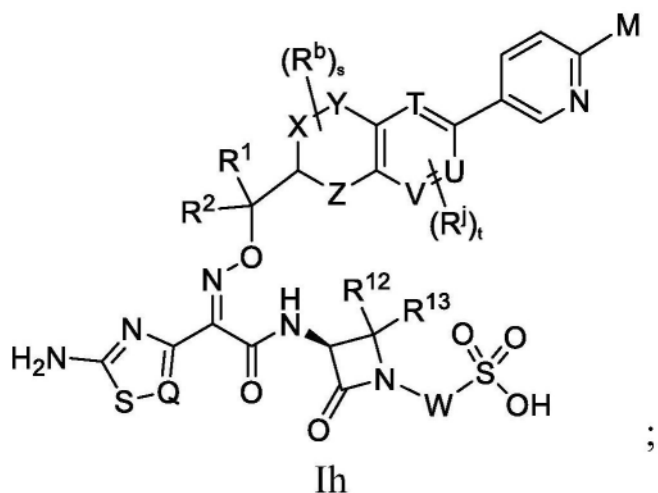
[0531]



[0532] 或其药学上可接受的盐。

[0533] 在本发明的另一个实施方案中,本发明涉及结构式Ih的化合物:

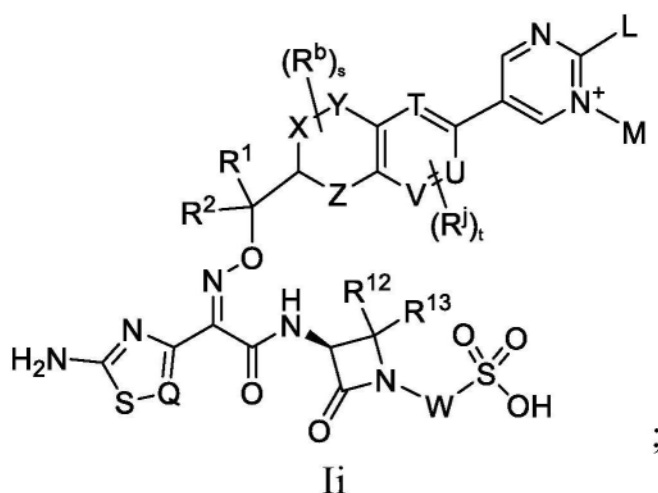
[0534]



[0535] 或其药学上可接受的盐。

[0536] 在本发明的另一个实施方案中,本发明涉及结构式Ii的化合物:

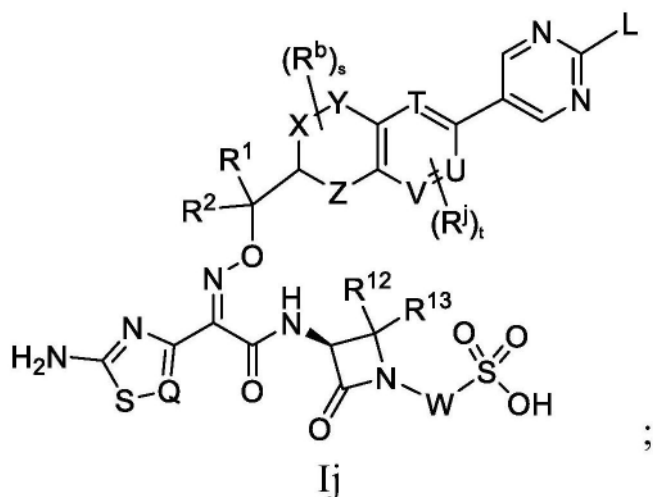
[0537]



[0538] 或其药学上可接受的盐。

[0539] 在本发明的另一个实施方案中,本发明涉及结构式Ij的化合物:

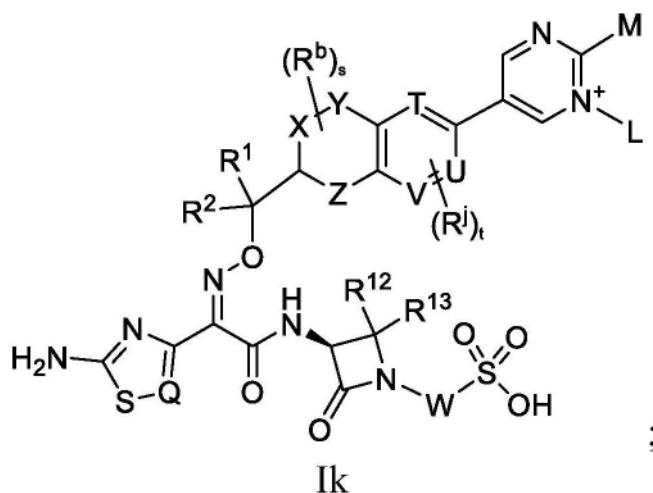
[0540]



[0541] 或其药学上可接受的盐。

[0542] 在本发明的另一个实施方案中,本发明涉及结构式Ik的化合物:

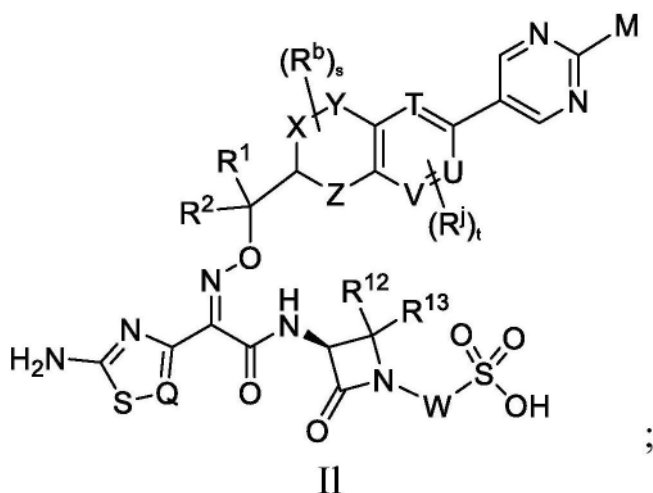
[0543]



[0544] 或其药学上可接受的盐。

[0545] 在本发明的另一个实施方案中,本发明涉及结构式Il的化合物:

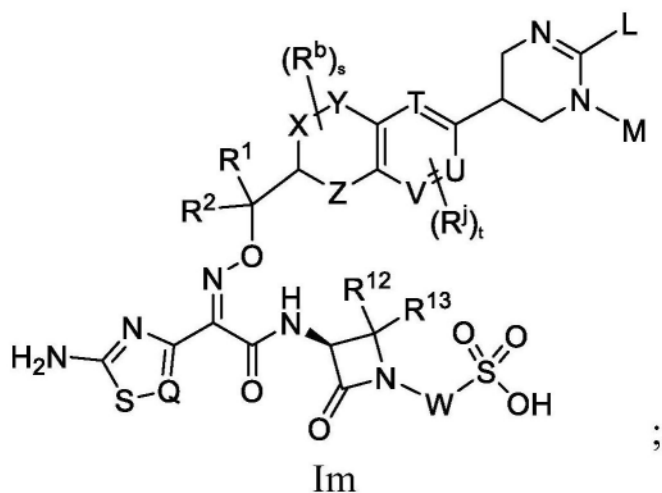
[0546]



[0547] 或其药学上可接受的盐。

[0548] 在本发明的另一个实施方案中,本发明涉及结构式Im的化合物:

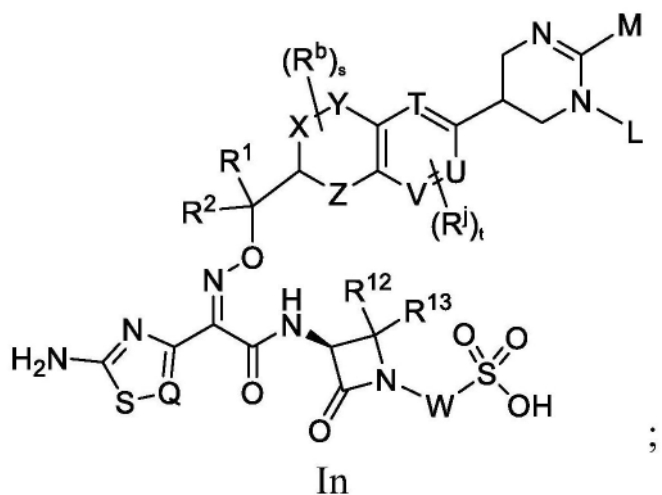
[0549]



[0550] 或其药学上可接受的盐。

[0551] 在本发明的另一个实施方案中,本发明涉及结构式In的化合物:

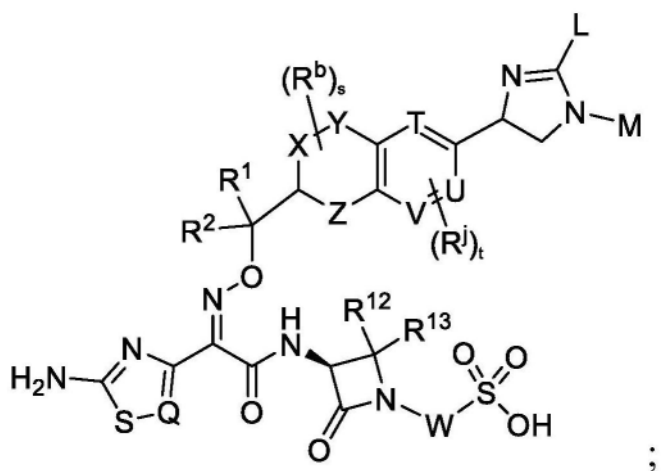
[0552]



[0553] 或其药学上可接受的盐。

[0554] 在本发明的另一个实施方案中,本发明涉及结构式Io的化合物:

[0555]

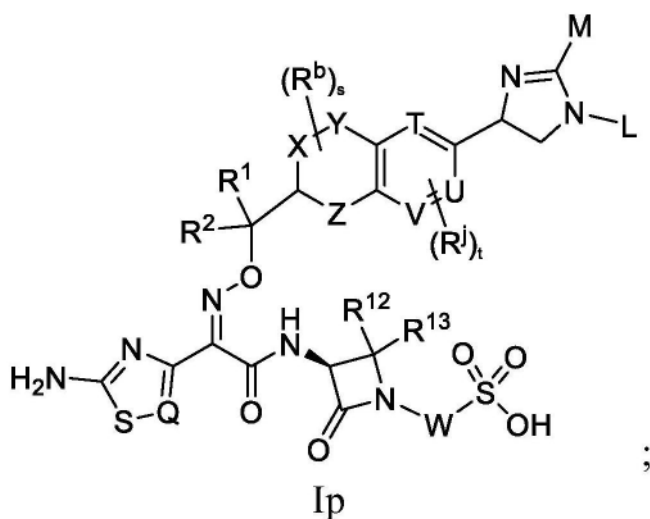


[0556] Io

[0557] 或其药学上可接受的盐。

[0558] 在本发明的另一个实施方案中,本发明涉及结构式Ip的化合物:

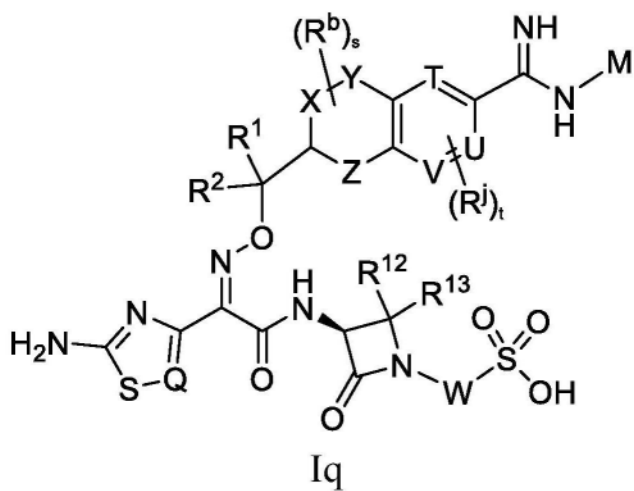
[0559]



[0560] 或其药学上可接受的盐。

[0561] 在本发明的另一个实施方案中,本发明涉及结构式Iq的化合物:

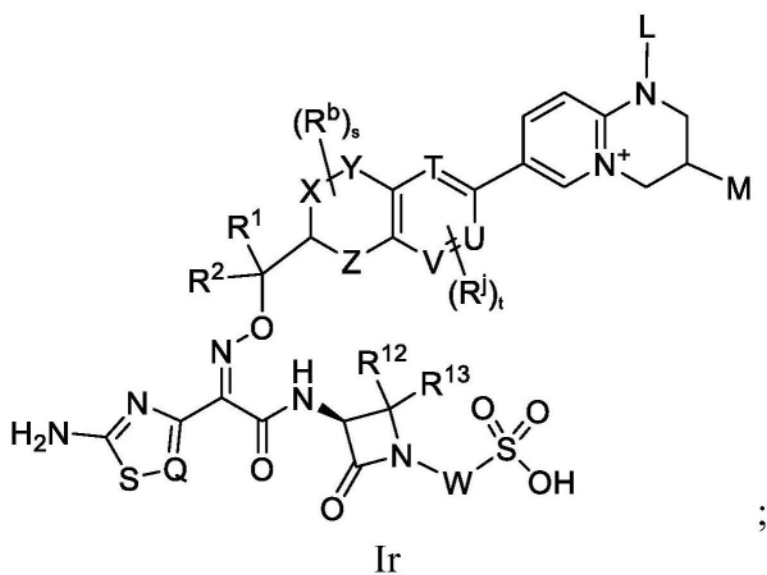
[0562]



[0563] 或其药学上可接受的盐。

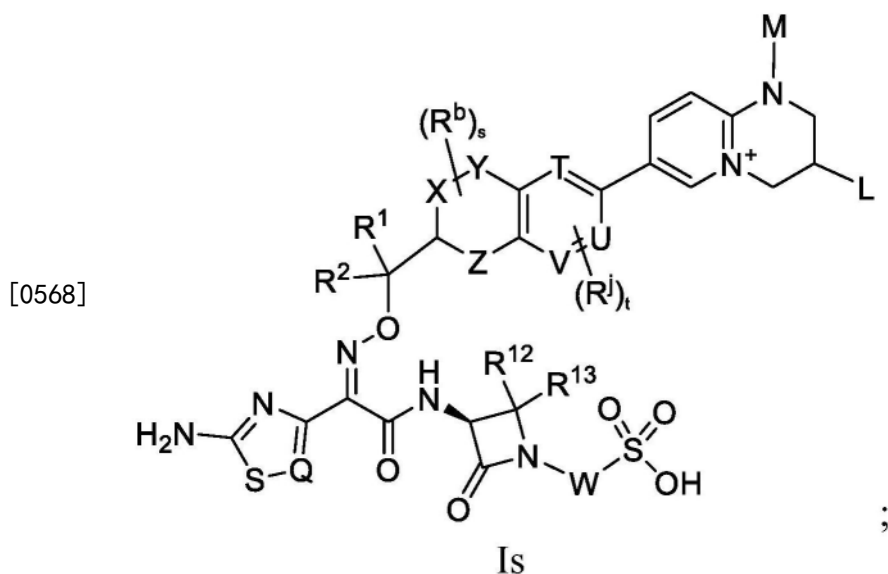
[0564] 在本发明的另一个实施方案中,本发明涉及结构式Ir的化合物:

[0565]



[0566] 或其药学上可接受的盐。

[0567] 在本发明的另一个实施方案中,本发明涉及结构式Is的化合物:



[0569] 或其药学上可接受的盐。

[0570] 结构式I的化合物包括结构式Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih、Ii、Ij、Ik、Il、Im、In、Io、Ip、Iq、Ir和Is的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物和溶剂化物。

[0571] 本发明的另一个实施方案涉及结构式I的化合物,其中:

[0572] T,U和V为CH;

[0573] W为O;

[0574] Q为CR<sup>3</sup>;

[0575] X为CH<sub>2</sub>;

[0576] Y为O或CH<sub>2</sub>;

[0577] Z为O或CH<sub>2</sub>;

[0578] R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>独立地选自:

[0579] 1) 氢,

[0580] 2) -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基,和

[0581] 3) -C(O)OR<sup>e</sup>,

[0582] 其中-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基为未取代的或被一至三个R<sup>a</sup>取代,条件是如果R<sup>1</sup>为-C(O)OR<sup>e</sup>,则R<sup>2</sup>独立地选自氢和-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基;

[0583] R<sup>3</sup>为氢;

[0584] R<sup>12</sup>和R<sup>13</sup>独立地为C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基,其中C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基为未取代的或被一至七个氟取代,或者,替代地,R<sup>12</sup>和R<sup>13</sup>与它们所连接的碳一起形成未取代的或被一至三个独立地选自-F、-OH和-OC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基的取代基取代的单环C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>环烷基;

[0585] A为

[0586] 1) -C(=NH)-NH,

[0587] 2) AryC,或

[0588] 3) HetC,

[0589] 其中A为未取代的或被一至四个R<sup>i</sup>取代;

[0590] L为

- [0591] 1) 不存在,或
- [0592] 2)  $R^4$ ,
- [0593] 其中L为未取代的或被1-4个选自 $R^e$ 的取代基取代;
- [0594]  $R^4$ 在每次出现时独立地为:
- [0595] 1) 氢,
- [0596] 2)  $-C_1-C_{10}$ 烷基,
- [0597] 3)  $-(CH_2)_nOR^e$ ,
- [0598] 4)  $-(CH_2)_nNR^cR^d$ ,或
- [0599] 5)  $-C_1-C_{10}$ 亚烷基-HetB,
- [0600] 其中 $R^4$ 为未取代的或被一至四个 $R^6$ 取代;
- [0601] M为
- [0602] 1)  $R^5$ ,或
- [0603] 2)  $-NHR^5$ ,
- [0604] 其中M为未取代的或被1-4个选自 $R^6$ 的取代基取代;并且
- [0605]  $R^5$ 为
- [0606] 1) 氢,
- [0607] 2)  $-C_1-C_6$ 烷基,
- [0608] 3)  $-C_1-C_4$ 烷基- $(NR^cR^d)_2$ ,
- [0609] 4)  $-(CH_2)_uNR^cR^d$ 或
- [0610] 5)  $-C_1-C_{10}$ 亚烷基-HetB,
- [0611] 其中 $R^5$ 为未取代的或被一至四个 $R^6$ 取代;
- [0612] 或其药学上可接受的盐。
- [0613] 在一类该实施方案中, $R^1$ 和 $R^2$ 独立地选自
- [0614] 1)  $-CH_3$ ,和
- [0615] 2)  $-CO_2H$ ,
- [0616] 其中 $-CH_3$ 为未取代的或被一至三个 $R^a$ 取代,条件是如果 $R^1$ 为 $-CO_2H$ ,则 $R^2$ 为 $-CH_3$ ,并且如果 $R^2$ 为 $-CO_2H$ ,则 $R^1$ 为 $-CH_3$ 。
- [0617] 本发明的另一个实施方案涉及结构式I的化合物,其中:
- [0618] T,U和V为CH;
- [0619] W为O;
- [0620] Q为 $CR^3$ ;
- [0621]  $R^3$ 为氢;
- [0622] X为 $CH_2$ ;
- [0623] Y为 $CH_2$ ;
- [0624] Z为O;
- [0625]  $R^1$ 和 $R^2$ 独立地选自
- [0626] 1)  $-C_1-C_6$ 烷基,和
- [0627] 2)  $-C(O)OR^e$ ,
- [0628] 其中 $-C_1-C_6$ 烷基为未取代的或被一至三个 $R^a$ 取代,条件是如果 $R^1$ 为 $-C(O)OR^e$ ,则 $R^2$

为-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;

[0629] R<sup>12</sup>和R<sup>13</sup>独立地为C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基,其中C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基为未取代的或被一至七个氟取代;

[0630] A为AryC或HetC,其中A为未取代的或被一至四个R<sup>1</sup>取代;

[0631] L为

[0632] 1) 不存在,或

[0633] 2) R<sup>4</sup>,

[0634] 其中L为未取代的或被1-4个选自R<sup>e</sup>的取代基取代;

[0635] R<sup>4</sup>在每次出现时独立地为:

[0636] 1) -C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基,

[0637] 2) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>,或

[0638] 3) -C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>亚烷基-HetB,

[0639] 其中R<sup>4</sup>为未取代的或被一至四个R<sup>6</sup>取代;

[0640] M为

[0641] 1) R<sup>5</sup>,或

[0642] 2) -NHR<sup>5</sup>,

[0643] 其中M为未取代的或被1-4个选自R<sup>6</sup>的取代基取代;

[0644] R<sup>5</sup>为

[0645] 1) -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-(NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>,或

[0646] 2) -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>,

[0647] 其中R<sup>5</sup>为未取代的或被一至四个R<sup>6</sup>取代;

[0648] 或其药学上可接受的盐。

[0649] 在一类该实施方案中,R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>独立地选自

[0650] 1) -CH<sub>3</sub>,和

[0651] 2) -CO<sub>2</sub>H,

[0652] 其中-CH<sub>3</sub>为未取代的或被一至三个R<sup>a</sup>取代,条件是如果R<sup>1</sup>为-CO<sub>2</sub>H,则R<sup>2</sup>为-CH<sub>3</sub>,并且如果R<sup>2</sup>为-CO<sub>2</sub>H,则R<sup>1</sup>为-CH<sub>3</sub>。

[0653] 本发明的另一个实施方案涉及结构式I的化合物,其中:

[0654] T,U和V为CH;

[0655] W为O;

[0656] Q为CR<sup>3</sup>;

[0657] X为CH<sub>2</sub>;

[0658] Y为CH<sub>2</sub>或O;

[0659] Z为CH<sub>2</sub>或O;

[0660] R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>独立地选自:

[0661] 1) 氢,

[0662] 2) -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基,和

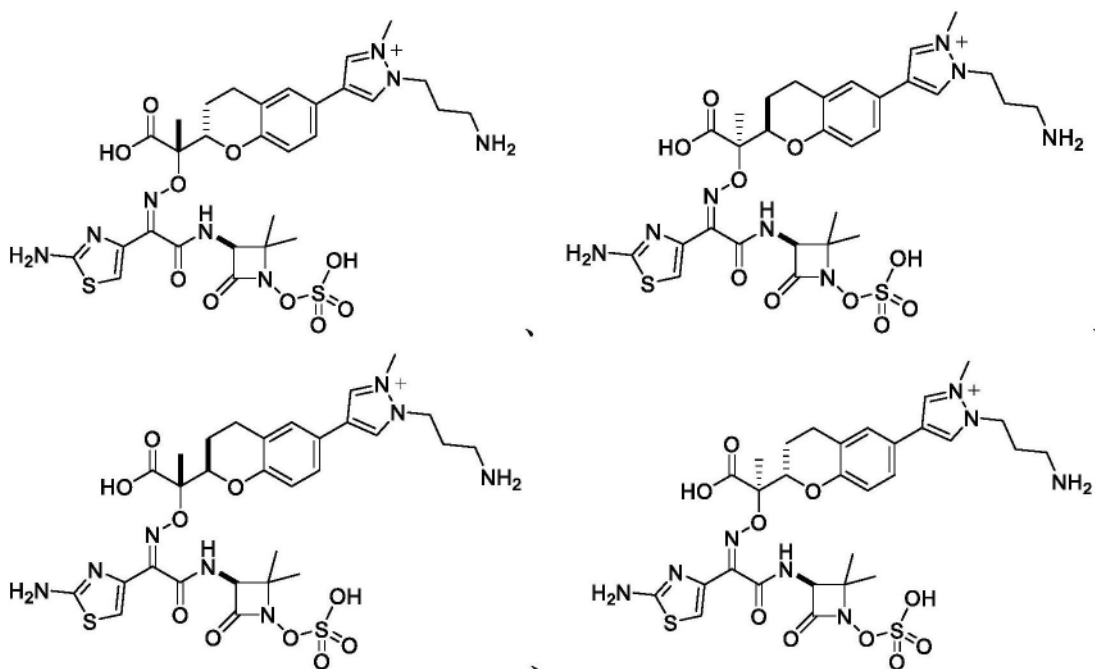
[0663] 3) -C(O)OR<sup>e</sup>,

[0664] 其中-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基为未取代的或被一至三个R<sup>a</sup>取代,条件是如果R<sup>1</sup>为-C(O)OR<sup>e</sup>,则R<sup>2</sup>独立地选自氢和-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基;

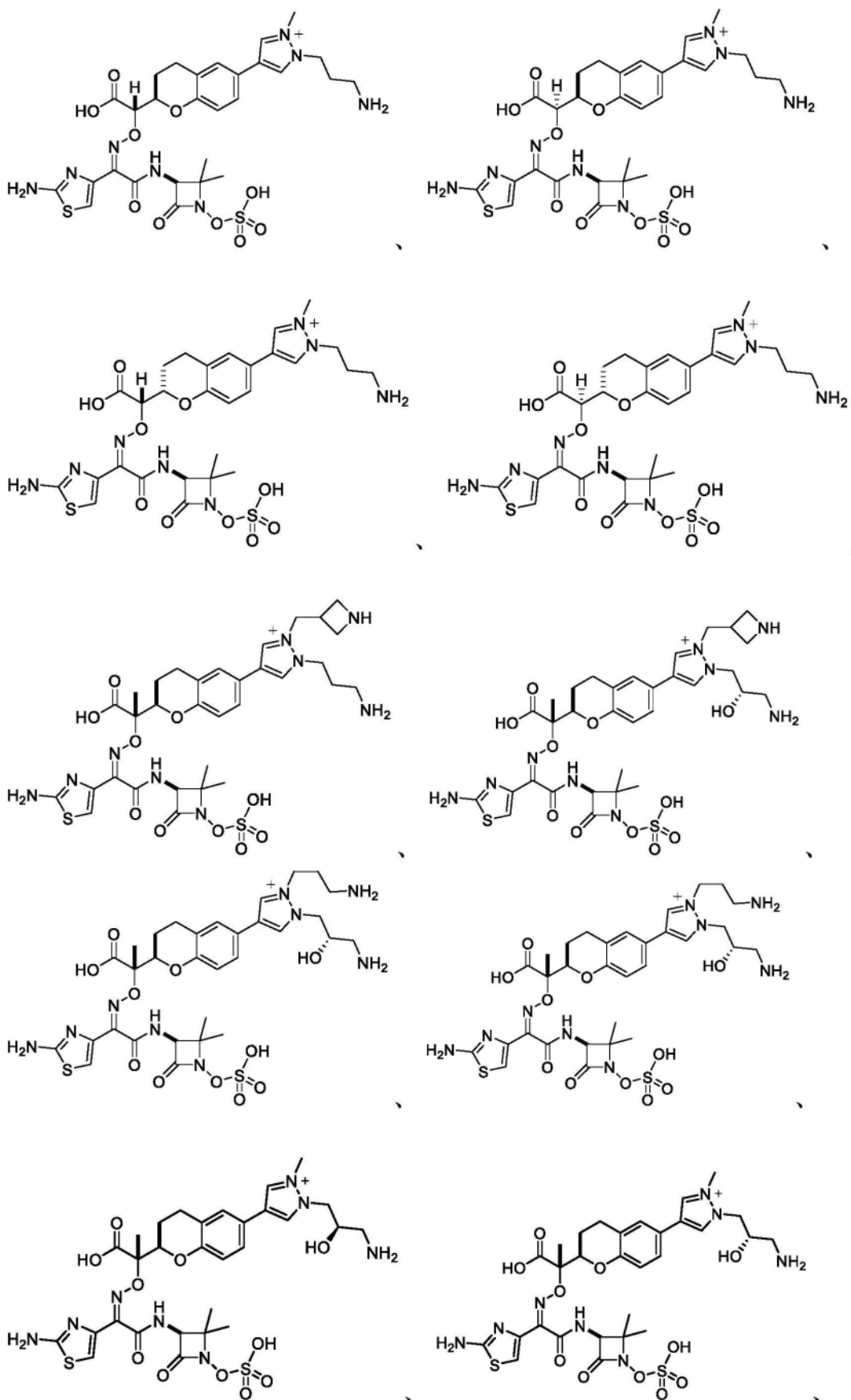


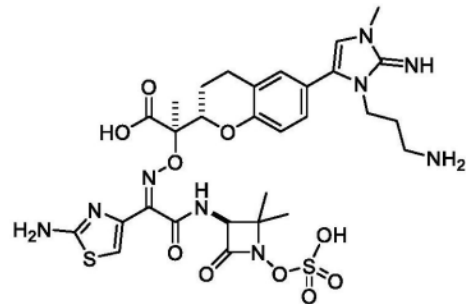
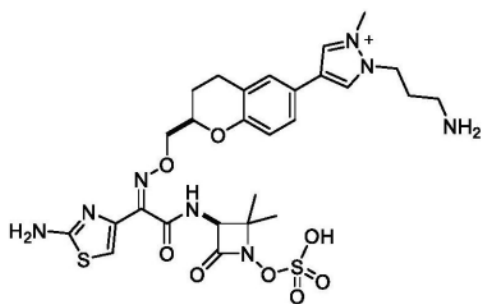
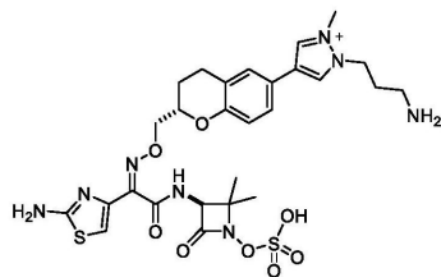
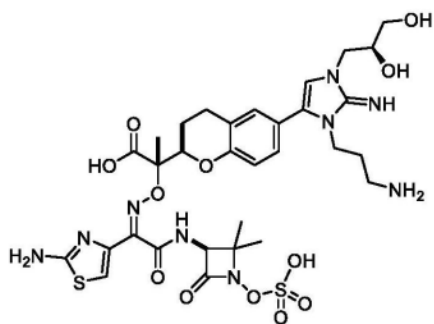
- [0665]  $R^3$ 为氢;
- [0666]  $R^{12}$ 和 $R^{13}$ 独立地为 $C_1-C_3$ 烷基,其中 $C_1-C_3$ 烷基为未取代的或被一至七个氟取代,
- [0667] 或者,替代地, $R^{12}$ 和 $R^{13}$ 与它们所连接的碳一起形成未取代的或被一至三个独立地选自-F、-OH和- $OC_1-C_3$ 烷基的取代基取代的单环 $C_4-C_6$ 环烷基;
- [0668] A为HetC,其中HetC为未取代的或被一至四个 $R^i$ 取代;
- [0669] L为
- [0670] 1) 不存在,或
- [0671] 2)  $R^4$ ,
- [0672] 其中L为未取代的或被1-4个选自 $R^e$ 的取代基取代;
- [0673]  $R^4$ 在每次出现时独立地为:
- [0674] 1) 氢,
- [0675] 2)  $-C_1-C_{10}$ 烷基,
- [0676] 3)  $-(CH_2)_nOR^e$ ,
- [0677] 4)  $-(CH_2)_nNR^cR^d$ ,或
- [0678] 5)  $-C_1-C_{10}$ 亚烷基-HetB,
- [0679] 其中 $R^4$ 为未取代的或被一至四个 $R^6$ 取代;
- [0680] M为
- [0681] 1)  $R^5$ ,或
- [0682] 2)  $-NHR^5$ ,
- [0683] 其中M为未取代的或被1-4个选自 $R^e$ 的取代基取代;并且
- [0684]  $R^5$ 为
- [0685] 1) 氢,
- [0686] 2)  $-C_1-C_6$ 烷基,
- [0687] 3)  $-C_1-C_4$ 烷基- $(NR^cR^d)_2$ ,
- [0688] 4)  $-(CH_2)_nNR^cR^d$ 或
- [0689] 5)  $-C_1-C_{10}$ 亚烷基-HetB,
- [0690] 其中 $R^5$ 为未取代的或被一至四个 $R^6$ 取代;
- [0691] 或其药学上可接受的盐。
- [0692] 在一类该实施方案中, $R^1$ 和 $R^2$ 独立地选自
- [0693] 1)  $-CH_3$ ,和
- [0694] 2)  $-CO_2H$ ,
- [0695] 其中 $-CH_3$ 为未取代的或被一至三个 $R^a$ 取代,条件是如果 $R^1$ 为 $-CO_2H$ ,则 $R^2$ 为 $-CH_3$ ,并且如果 $R^2$ 为 $-CO_2H$ ,则 $R^1$ 为 $-CH_3$ 。
- [0696] 本发明的另一个实施方案涉及结构式I的化合物,其中:
- [0697] T,U和V为CH;
- [0698] W为O;
- [0699] Q为 $CR^3$ ;
- [0700]  $R^3$ 为氢;
- [0701] X为 $CH_2$ ;

- [0702] Y为CH<sub>2</sub>;
- [0703] Z为O;
- [0704] R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>独立地选自
- [0705] 1) -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基,和
- [0706] 2) -C(O)OR<sup>e</sup>,
- [0707] 其中-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基为未取代的或被一至三个R<sup>a</sup>取代,条件是如果R<sup>1</sup>为-C(O)OR<sup>e</sup>,则R<sup>2</sup>为-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;
- [0708] R<sup>12</sup>和R<sup>13</sup>独立地为C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基,其中C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基为未取代的或被一至七个氟取代;
- [0709] A为HetC,其中HetC为未取代的或被一至四个R<sup>i</sup>取代;
- [0710] L为R<sup>4</sup>;
- [0711] R<sup>4</sup>为-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>,其中R<sup>4</sup>为未取代的或被取代一至四个R<sup>6</sup>;
- [0712] M为R<sup>5</sup>;
- [0713] R<sup>5</sup>为-(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>,其中R<sup>5</sup>为未取代的或被一至四个R<sup>6</sup>取代;
- [0714] 或其药学上可接受的盐。
- [0715] 在一类该实施方案中,R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>独立地选自
- [0716] 1) -CH<sub>3</sub>,和
- [0717] 2) -CO<sub>2</sub>H,
- [0718] 其中-CH<sub>3</sub>为未取代的或被一至三个R<sup>a</sup>取代,条件是如果R<sup>1</sup>为-CO<sub>2</sub>H,则R<sup>2</sup>为-CH<sub>3</sub>,并且如果R<sup>2</sup>为-CO<sub>2</sub>H,则R<sup>1</sup>为-CH<sub>3</sub>。
- [0719] 本发明的化合物的示例性但非限制性的实例为以下化合物:

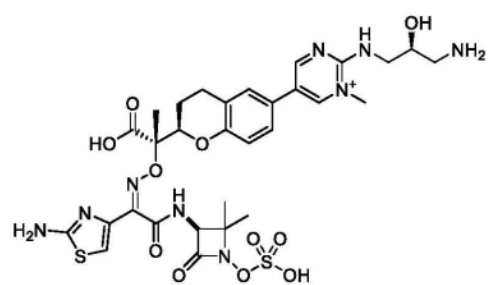
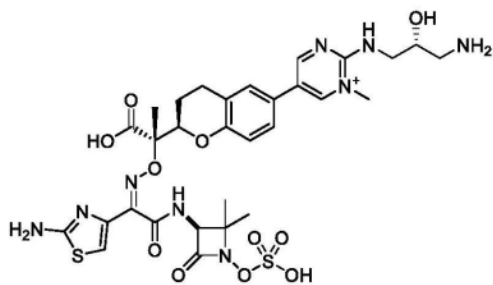
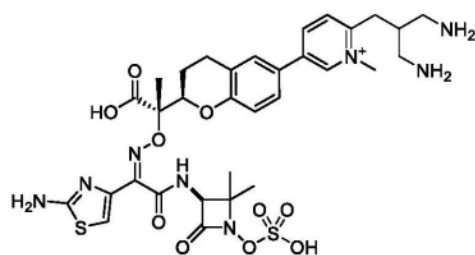
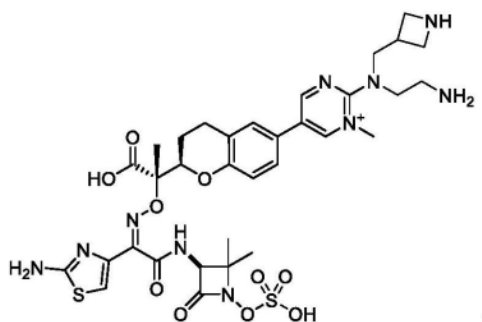
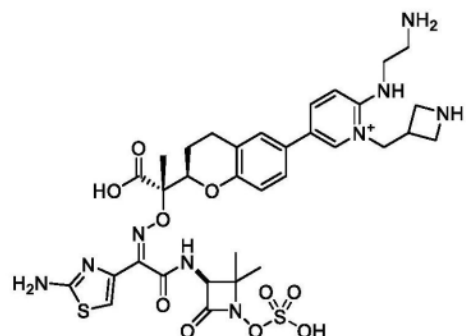
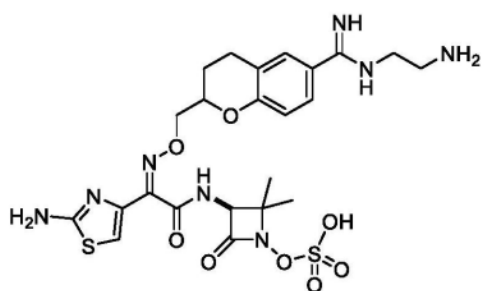


[0721]

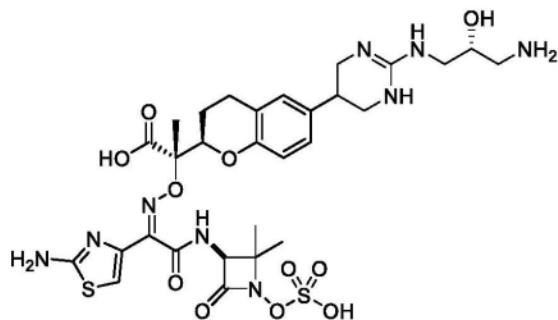
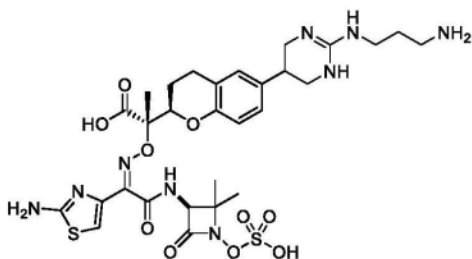
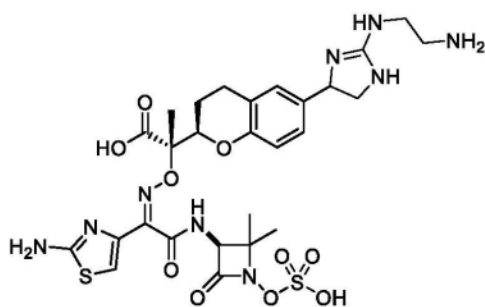
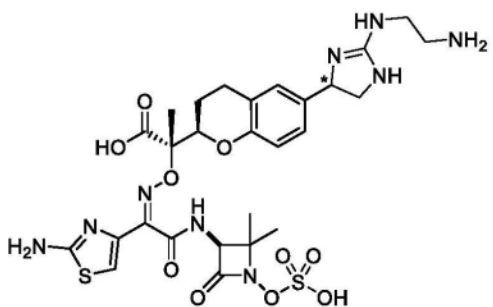
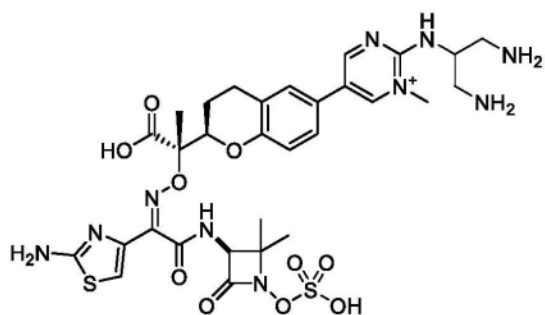
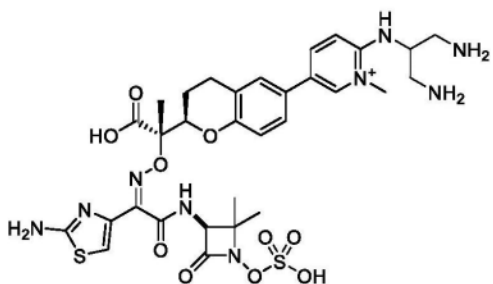
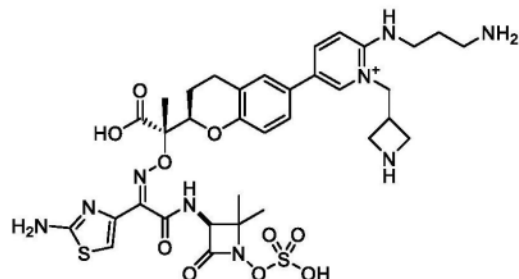
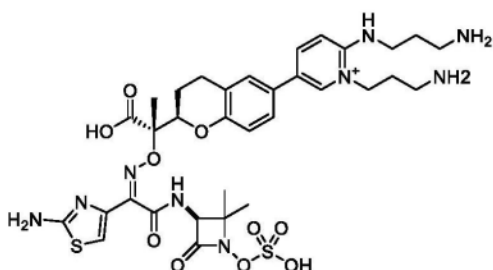
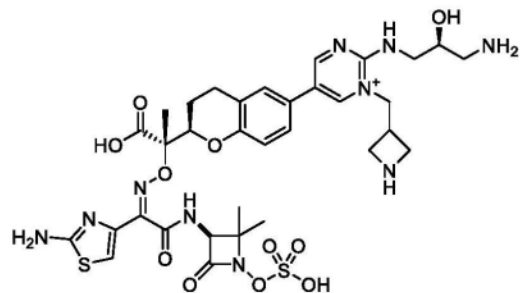
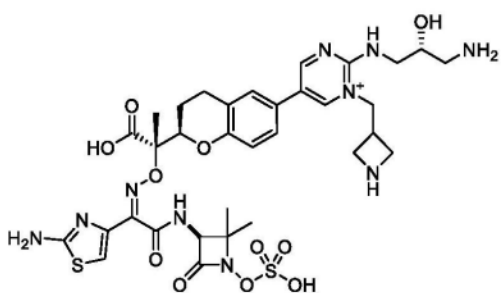


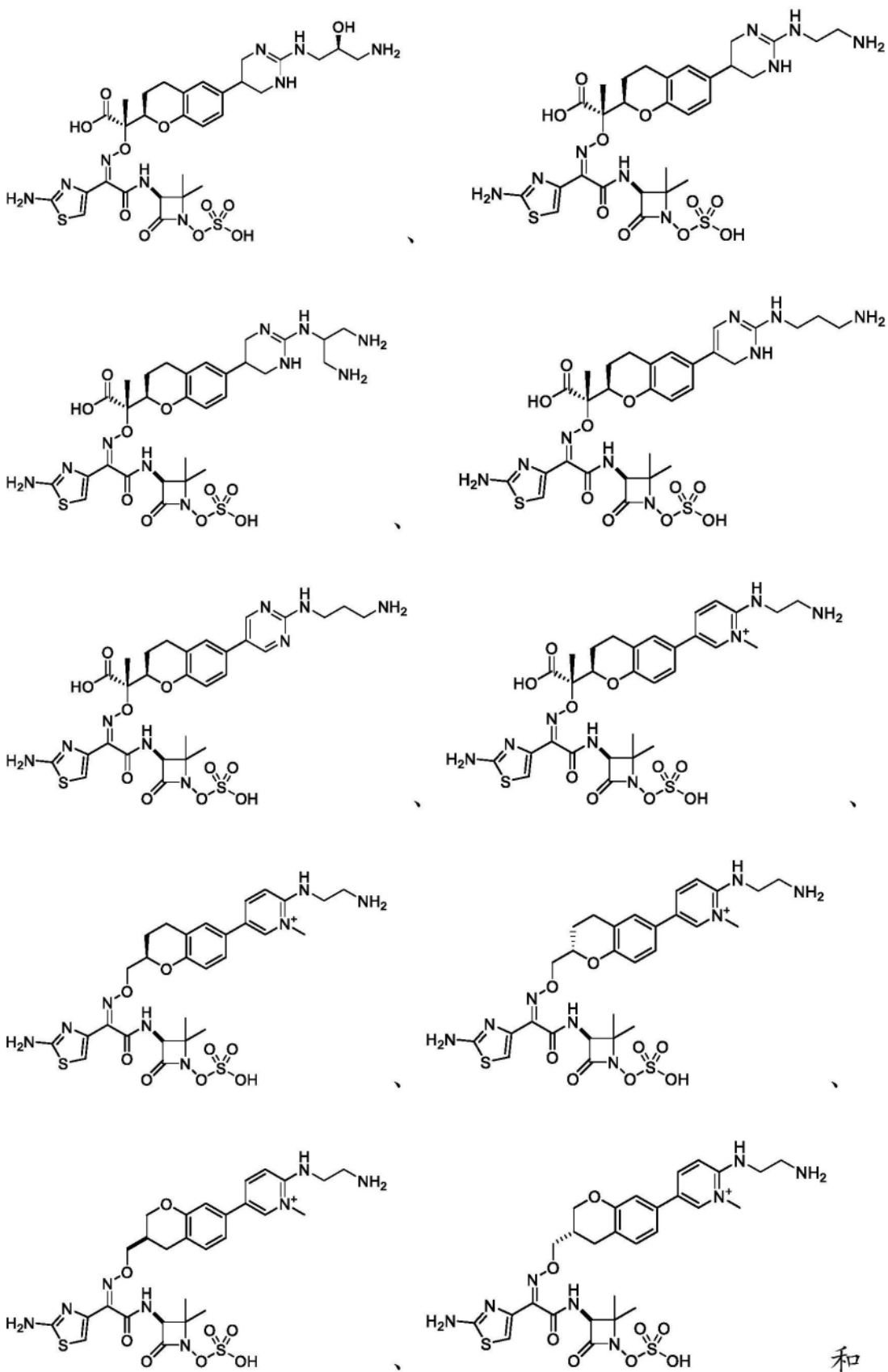


[0722]

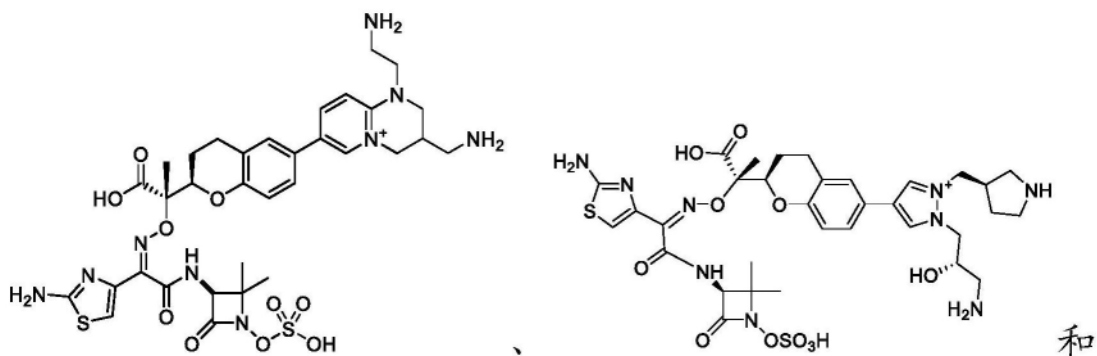


[0723]

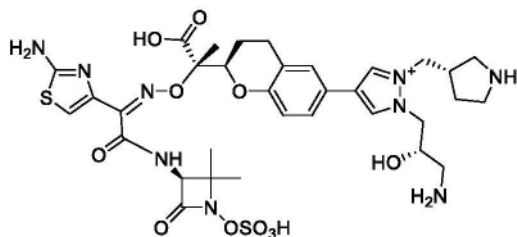




[0725]



[0726]

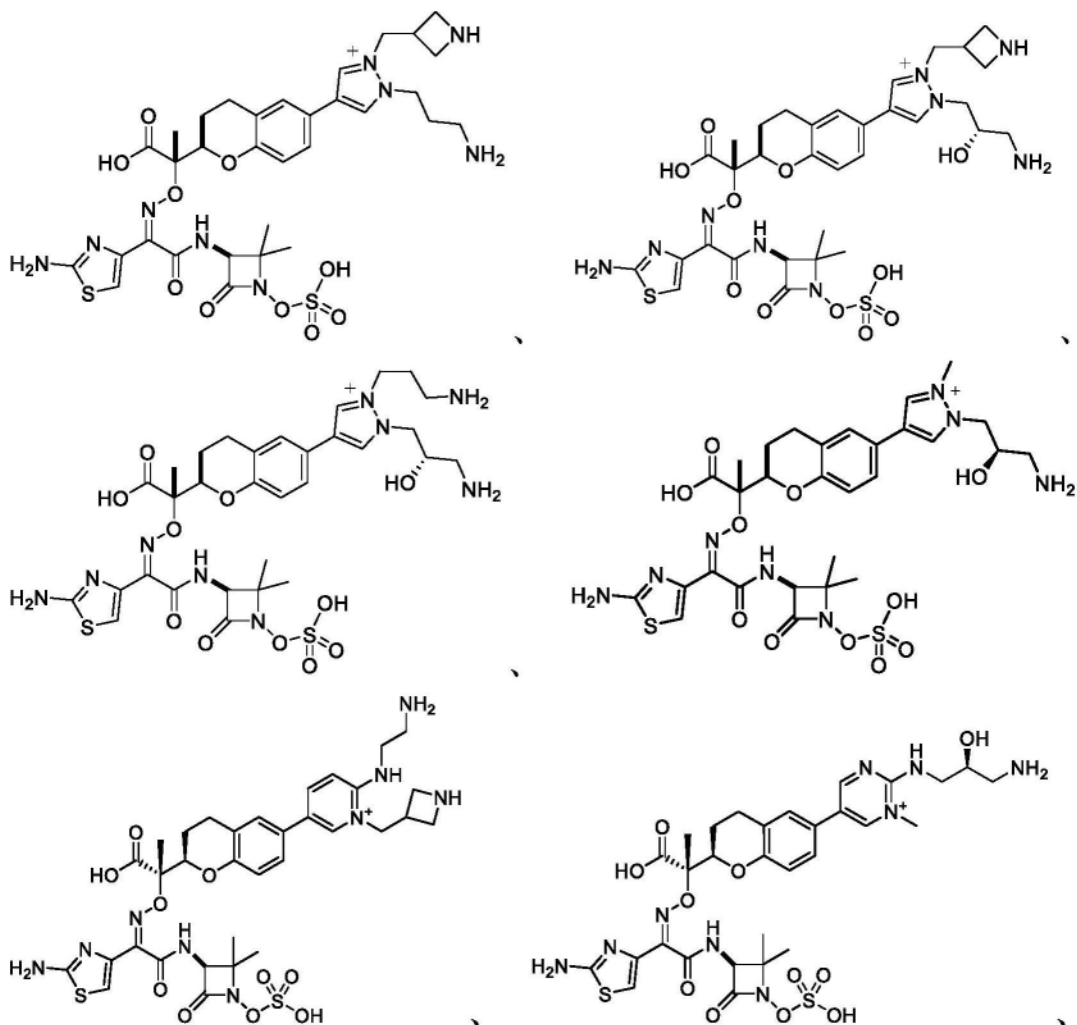


或其非对映异构体以及其药学上可接受的

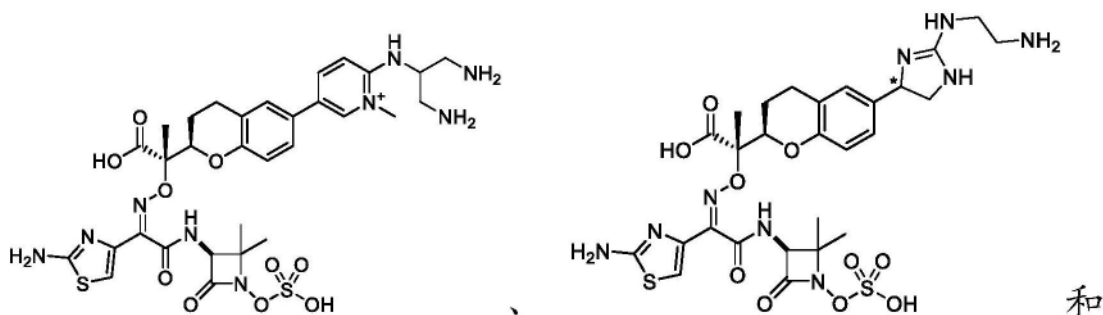
盐。

[0727] 本发明的化合物的示例性但非限制性的实例为以下化合物：

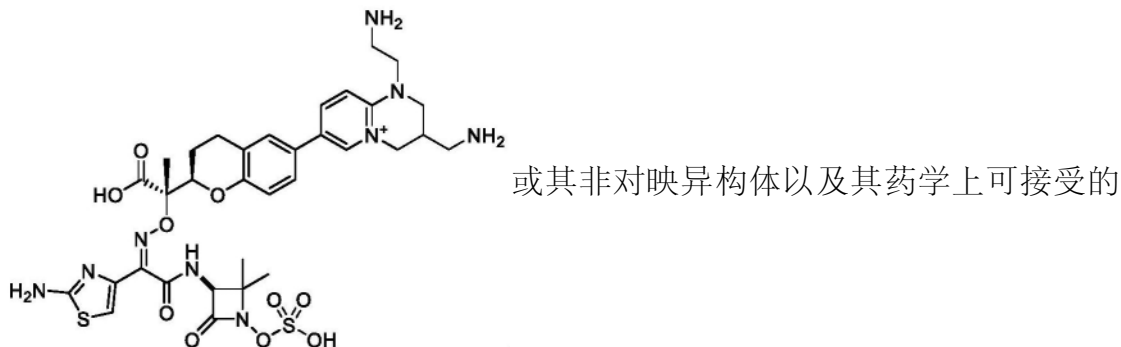
[0728]



[0729]



[0730]



盐。

[0731] 本发明的其他实施方案包括以下：

[0732] (a) 药物组合物,其包含有效量的本文所定义的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体。

[0733] (b) (a) 的药物组合物,其进一步包含第二化合物,其中第二化合物是 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂。

[0734] (c) (b) 的药物组合物,其中第二化合物选自:瑞来巴坦、他唑巴坦、克拉维酸,舒巴坦和阿维巴坦,或其药学上可接受的盐。

[0735] (d) 药物组合物,其包含(i)式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,和(ii)第二化合物,其中所述第二化合物是 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂化合物,其中所述式(I)的化合物和第二化合物各自以使该组合有效治疗或预防细菌感染的量使用。

[0736] (e) (d) 的组合,其中第二种化合物选自:瑞来巴坦、他唑巴坦、克拉维酸,舒巴坦和阿维巴坦,或其药学上可接受的盐。

[0737] (f) 治疗个体中的细菌感染的方法,其包括向需要这种治疗的个体施用有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0738] (g) 预防和/或治疗细菌感染的方法,其包括向需要这种治疗的个体施用药物组合物,所述药物组合物包含有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体。

[0739] (h) 治疗细菌感染的方法,其包括向需要这种治疗的个体施用治疗有效量的(a)、(b)、(c)、(d)或(e)的组合物。

[0740] (i) 如(f)、(g)或(h)中所述的治疗细菌感染的方法,其中所述细菌感染归因于革兰氏阴性细菌。

[0741] (j) 如(f)、(g)、(h)或(i)中所述的治疗细菌感染的方法,其中所述细菌感染归因于铜绿假单胞菌或鲍氏不动杆菌。



[0742] 本发明还包括式(I)的化合物或其药学上可接受的盐, (i) 用于治疗细菌感染, (ii) 用作用于治疗细菌感染的药物, 或 (iii) 用于制备(或制造) 用于治疗细菌感染的药物, 所述细菌感染包括多药耐药性细菌菌株的感染。在这些用途中, 本发明的化合物可以任选地与一种或多种第二治疗剂组合使用, 所述第二治疗剂包括瑞来巴坦、他唑巴坦、克拉维酸、舒巴坦和阿维巴坦, 或其药学上可接受的盐。

[0743] 本发明的另外的实施方案包括上文(a) - (j) 中所述的药物组合物, 组合和方法以及前段中所述的用途, 其中本文中使用的本发明的化合物是上文所述的实施方案、子实施方案、类或子类之一的化合物。在这些实施方案中, 化合物可以任选地以药学上可接受的盐的形式使用。

[0744] 在上文提供的化合物和盐的实施方案中, 应理解的是, 每个实施方案可以与一个或多个其他实施方案组合, 程度是这种组合提供了稳定的化合物或盐并且与实施方案的描述一致。还应理解, 以上(a) 至(j) 提供的组合物和方法的实施方案应理解为包括化合物和/或盐的所有实施方案, 包括由实施方案组合产生的实施方案。

[0745] 本发明的另外的实施方案包括前段中所述的每种药物组合物、组合、方法和用途, 其中本文中所采用的本发明的化合物或其盐基本上是纯的。对于包含式(I) 的化合物或其盐和药学上可接受的载体以及任选的一种或多种赋形剂的药物组合物, 应理解, 术语“基本上是纯的”是指式(I) 的化合物或其盐本身; 即组合物中该活性成分的纯度。

#### [0746] 定义和缩写

[0747] 本文使用的术语具有其普通含义, 并且这些术语的含义在每次出现时都是独立的。尽管如此, 除非另有说明, 否则以下定义适用于整个说明书和权利要求书。化学名称, 通用名称和化学结构可以互换使用以描述相同的结构。如果同时使用化学结构和化学名称来指称化合物, 并且在结构和名称之间存在歧义, 则以结构为准。除非另有说明, 否则无论术语是单独使用还是与其他术语组合使用, 这些定义均适用。因此, “烷基”的定义适用于“烷基”以及“羟烷基”, “卤代烷基”, “-O-烷基”等的“烷基”部分。

[0748] 除非另有说明, 否则如贯穿本申请所使用的以下术语应理解为具有以下含义:

[0749] 术语“ $\beta$ -内酰胺酶抑制剂”是指能够抑制来自 $\beta$ -内酰胺酶的酶活性的化合物。如本文中所使用的, 抑制 $\beta$ -内酰胺酶活性是指抑制A、C和/或D类 $\beta$ -内酰胺酶的活性。对于抗微生物应用, 优选以等于或低于约100微克/mL, 或等于或低于约50微克/mL, 或等于或低于约25微克/mL的浓度实现50%抑制浓度下的抑制。术语“A类”、“B类”、“C类”和“D类” $\beta$ -内酰胺酶是本领域技术人员所理解的, 并描述于S.G.Waley,  $\beta$ -lactamase: mechanisms of action, in The Chemistry of  $\beta$ -Lactams, M.I. Page, Ed.; Chapman and Hall, London, (1992) 198-228。

[0750] 术语“金属- $\beta$ -内酰胺酶”表示能够使 $\beta$ -内酰胺抗生素失活的金属蛋白。 $\beta$ -内酰胺酶可以是催化 $\beta$ -内酰胺抗生素的 $\beta$ -内酰胺环水解的酶。本文特别感兴趣的是微生物金属 $\beta$ -内酰胺酶。金属 $\beta$ -内酰胺酶可以是例如锌金属 $\beta$ -内酰胺酶。感兴趣的 $\beta$ -内酰胺酶包括在以下中公开的那些, 例如S.G.Waley,  $\beta$ -lactamase: mechanisms of action, in The Chemistry of  $\beta$ -Lactams, M.I. Page, Ed.; Chapman and Hall, London, (1992) 198-228。本文特别感兴趣的 $\beta$ -内酰胺酶包括大肠杆菌的金属 $\beta$ -内酰胺酶(例如新德里金属 $\beta$ -内酰胺酶, NDM)、粘质沙雷氏菌(*Serratia marcescens*)的金属 $\beta$ -内酰胺酶(例如IMP)和克雷伯氏菌属

(*Klebsiella* spp.)的金属 $\beta$ -内酰胺酶(例如Verona整合子编码的金属 $\beta$ -内酰胺酶,VIM)。本文感兴趣的其他金属 $\beta$ -内酰胺酶包括SPM-、GIM-、SIM-、KHM-、AIM-、DIM-、SMB-、TMB-和FIM-型酶。

[0751] 术语“抗生素”是指降低微生物的生存力或抑制微生物的生长或增殖的化合物或组合物。短语“抑制生长或增殖”是指使世代时间(即细菌细胞分裂或种群增加一倍所需的时间)增加至少约2倍。优选的抗生素是可以使世代时间增加至少约10倍或更多(例如,至少约100倍或无限倍,如全部细胞死亡)的那些。如本申请中所使用的,抗生素还旨在包括抗微生物剂、抑菌剂或杀菌剂。抗生素的实例包括青霉素类,头孢菌素类和碳青霉烯类。

[0752] 术语“ $\beta$ -内酰胺抗生素”是指具有 $\beta$ -内酰胺官能团的、有抗生素特性的化合物。 $\beta$ -内酰胺抗生素的非限制性实例包括青霉素类、头孢菌素类、青霉烯类、碳青霉烯类和单环 $\beta$ -内酰胺类。

[0753] 术语“约”,当修饰物质或组合物的量(例如,kg、L或当量)或物理性质的值或表征方法步骤的参数(例如,实施方法步骤的温度)等时,是指可能通过以下发生的数量的改变:例如,通过在物质或组合物的制备、表征和/或使用中涉及的典型测量、处理和取样程序;通过这些程序中的偶然的错误;通过制备或使用组合物或进行所述程序所采用的成分的制作、来源或纯度方面的差异;等等。在某些实施方案中,“约”可以表示适当单位的 $\pm 0.1$ 、 $0.2$ 、 $0.3$ 、 $0.4$ 、 $0.5$ 、 $1.0$ 、 $2.0$ 、 $3.0$ 、 $4.0$ 或 $5.0$ 的变化。在某些实施方案中,“约”可以表示 $\pm 1\%$ 、 $2\%$ 、 $3\%$ 、 $4\%$ 、 $5\%$ 、 $10\%$ 或 $20\%$ 的变化。

[0754] 本发明的另一个实施方案是如最初所定义的或如前述实施方案、子实施方案、方面、类别或子类别中的任何一个所定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中该化合物或其盐为基本上纯的形式。如本文所用,“基本上纯的”是指含有式(I)的化合物或其盐的产物(例如分离自提供该化合物或盐的反应混合物的产物)的合适地至少约60重量%,通常至少约70重量%,优选至少约80重量%,更优选至少约90重量%(例如,约90重量%至约99重量%),甚至更优选至少约95重量%(例如,约95重量%至约99重量%,或约98重量%至100重量%),最优选至少约99重量%(例如100重量%)由该化合物或盐组成。该化合物和盐的纯度水平可以使用标准分析方法确定,例如薄层色谱法、凝胶电泳、高效液相色谱法和/或质谱法。如果采用了一种以上的分析方法,并且所述方法在测定的纯度水平上提供了实验上的显著差异,则以提供最高纯度水平的方法为准。纯度为100%的化合物或盐不含通过标准分析方法测得的可检测杂质。

[0755] 对于具有一个或多个不对称中心并且可以以立体异构体混合物形式出现的本发明化合物,除非另有明确说明,否则基本上纯的化合物可以是立体异构体的基本上纯的混合物,或者是基本上纯的单独的非对映异构体或对映异构体。本发明包括式(I)化合物的所有立体异构形式。除非指明了具体的立体化学,否则本发明旨在涵盖这些化合物的所有此类异构形式。式(I)的化合物中存在的不对称中心可以全部彼此独立地具有(R)构型或(S)构型。

[0756] 当在本发明的结构式中将手性碳的键描绘为直线时,应理解的是,该结构式包含手性碳的(R)和(S)构型,并因此也包含两种对映异构体及其混合物。类似地,当描述化合物名称时没有指定手性碳的手性时,应理解该名称包括手性碳的(R)和(S)构型,由此也包含单独的对映异构体及其混合物。具体的立体异构体或其混合物的生成可在获得这种立体

异构体或混合物的实施例中进行鉴定,但这绝不是限制所有立体异构体及其混合物不包含在本发明的范围内。

[0757] 本发明包括所有可能的对映异构体和非对映异构体以及两种或更多种立体异构体的所有比例的混合物,例如对映异构体和/或非对映异构体的混合物。因此,对映异构体是以下形式的本发明的主题:对映体纯的形式(左旋和右旋对映体)、外消旋体的形式以及两种对映体所有比例的混合物形式。在顺式/反式异构体的情况下,本发明包括顺式和反式两种形式以及这些形式的所有比例的混合物。如果需要,可以通过以下进行单独的立体异构体的制备:用常规方法分离混合物,例如通过色谱法或结晶法;通过使用合成用的立体化学上均质的起始原料;或通过立体选择性合成。任选地,可以在分离立体异构体之前进行衍生化。立体异构体混合物的分离可以在式(I)化合物的合成的中间步骤进行,或者可以使用最终的外消旋产物进行。绝对立体化学可以通过结晶产物或衍生化的结晶中间体的X射线晶体学测定,如果需要,使用含有立体异构中心的、已知构型的试剂。当本发明的化合物能够互变异构时,所有单独的互变异构体及其混合物都包括在本发明的范围内。除非指明了这种外消旋体、对映异构体、非对映异构体或互变异构体的特定异构体、盐、溶剂化物(包括水合物)或溶剂化的盐,否则本发明包括这种外消旋体、对映异构体、非对映异构体和互变异构体及其混合物的所有这类异构体、盐、溶剂化物(包括水合物)或溶剂化的盐。

[0758] “Ac”是乙酰基,其是 $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$ 。

[0759] 除非对碳链另有定义,否则“烷基”是指饱和碳链,其可以是直链或支链的,或其组合。除非对碳链另有定义,否则其他具有前缀“烷(alk)”的基团,例如烷氧基和烷酰基,也可以是直链或支链的,或其组合。烷基的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基和叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基等。

[0760] 本文所用的“亚烷基”或“烷基”是指如上所定义的烷基,其中烷基的一个氢原子已被键取代。亚烷基的非限制性实例包括 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 。在一个实施方案中,亚烷基具有1至约6个碳原子。在一个实施方案中,亚烷基具有1至约3个碳原子。在另一个实施方案中,亚烷基是支链的。在另一个实施方案中,亚烷基是直链的。在一个实施方案中,亚烷基为 $-\text{CH}_2-$ 。术语“ $\text{C}_1-\text{C}_6$ 亚烷基”是指具有1至6个碳原子的亚烷基。

[0761] 除非另有定义,“烯基”是指含有至少一个碳-碳双键的碳链,其可以是直链的或支链的,或其组合。烯基的实例包括乙烯基、烯丙基、异丙烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、1-丙烯基、2-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基等。

[0762] 除非另有定义,“炔基”是指含有至少一个碳-碳三键的碳链,其可以是直链的或支链的,或其组合。炔基的实例包括乙炔基、炔丙基、3-甲基-1-戊炔基、2-庚炔基等。

[0763] 关于环的“芳族环系”或“芳族”是指含有5-14个环原子的、单环,双环或三环的芳族环或环系,其中至少一个环是芳族的。该术语可用于描述稠合至芳基的饱和或单不饱和碳环。例如,可以将5-7-元环烷基可以通过两个相邻的环原子稠合至含有1、2或3个选自N、O和S的杂原子环原子的5-6-元杂芳基。在其他实例中,杂单环通过两个环原子稠合到苯基或含有1、2或3个选自N、O和S的杂原子的5-6-元杂芳基。在包含一个或多个N原子的杂单环的情况下,N可以是季胺的形式。在某些实施方案中,N环原子可以是N-氧化物的形式。

[0764] “芳基”是指含有6-14个碳原子的单环,双环或三环的碳环芳族环或环系,其中至

少一个环是芳族的。芳基的实例包括苯基和萘基。在本发明的一个实施方案中,芳基是苯基。

[0765] “环烷基”是指具有指定碳原子数的饱和单环,双环或桥联的碳环。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、茚满基等。在本发明的一个实施方案中,环烷基选自:环丙烷、环丁烷、环戊烷和环己烷。

[0766] “环烯基”是指含有至少一个双键的非芳族单环或双环碳环。环烯基的实例包括环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基等。

[0767] 如本文所用,术语“杂环烷基”是指包含3至11个环原子的非芳族饱和和部分不饱和的单环或多环系,其中1-4个环原子独立地为N、NH、S(包括S<sub>0</sub>和S<sub>02</sub>)和O,其余的环原子是碳原子。杂环烷基可通过环碳或环氮原子(如果存在)连接。当该环或环系包含一个或多个N原子时,该N可以为季胺的形式。在一个实施方案中,杂环烷基是单环的并且具有约3至约7个环原子。在另一个实施方案中,杂环烷基是单环的,具有约4至约7个环原子。在另一个实施方案中,杂环烷基是双环的并且具有约7至约11个环原子。当杂环烷基包含两个环时,这些环可以是稠合的或螺环的。在另一个实施方案中,杂环烷基是单环的并且具有5或6个环原子。在一个实施方案中,杂环烷基是单环的。在另一个实施方案中,杂环烷基是双环的。环系中不存在相邻的氧和/或硫原子。杂环烷基环中的任何-NH基团可以以被保护的形式存在,例如-N(BOC)、-N(Cbz)、-N(Tos)基团等;这些被保护的杂环烷基被认为是本发明的一部分。杂环烷基可任选被一个或多个如下文所定义的同或不同的“环系取代基”取代。杂环烷基的氮或硫原子(如果存在的话)可任选被氧化成相应的N-氧化物、S-氧化物或S,S-二氧化物。单环杂环烷基环的非限制性实例包括氧杂环丁烷基、哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、噻唑烷基、1,4-二噁烷基、四氢呋喃基、 $\delta$ -内酰胺、 $\delta$ -内酯、硅杂环戊烷、硅杂吡咯烷等,以及其所有异构体。

[0768] 与革兰氏阴性细菌菌株有关的“耐药性”是指不再对至少一种先前有效的药物敏感的菌株;其已发展出抵抗至少一种先前有效的药物的抗生素攻击的能力。“多药耐药性”是指不再对两种或更多种先前有效的药物敏感的菌株;其已发展出抵抗两种或更多种先前有效的药物的抗生素攻击的能力。耐药菌株可以将这种抵抗能力传给其后代。这种耐药性可能归因于细菌细胞中的随机遗传突变,所述突变改变了其对单一药物或不同药物的敏感性。

[0769] “杂环烯基”是指包含至少一个双键并且包含至少一个选自N、NH、S和O的杂原子的非芳族单环,双环或桥联的碳环或环系。

[0770] “杂芳基”是指含有5-14个环原子并且含有至少一个选自N、NH、S(包括S<sub>0</sub>和S<sub>02</sub>)和O的杂原子的单环,双环或三环的环或环系,其中至少一个包含杂原子的环是芳族的。在一个或多个环是饱和的并且包含一个或多个N原子的杂芳基环系的情况下,N可以是季胺的形式。在一个实施方案中,杂芳基具有5至10个环原子。在另一个实施方案中,杂芳基是单环的并且具有5或6个环原子。在另一个实施方案中,杂芳基是双环的。杂芳基可任选被一个或多个相同或不同的环系取代基取代。杂芳基的任何氮原子可任选被氧化为相应的N-氧化物。术语“杂芳基”还包括稠合至苯环的如上定义的杂芳基。杂芳基的实例包括吡咯基、异噁唑基、异噻唑基、吡唑基、吡啶基、噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、噻唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、呋喃基、三嗪基、噻吩基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、苯并异噁唑基、苯并噁唑基、苯并噻

唑基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、苯并呋喃基、苯并硫苯基(包括S-氧化物和二氧化物)、苯并三唑基、呋喃并(2,3-b)吡啶基、喹啉基、吲哚基、异喹啉基、喹唑基、二苯并呋喃基等等。在本发明的一个实施方案中,杂芳基选自:吡唑、咪唑、吡啶和嘧啶。在本发明的另一个实施方案中,杂芳基是吡唑、吡啶和嘧啶。

[0771] “杂环”是指包含5-10个原子并且包含至少一个选自N、S和O的环杂原子的单环或双环的、饱和,部分不饱和或不饱和环系。在选择实施方案中,该环系包含选自N、S和O的1-4个杂原子。当杂环包含两个环时,这些环可以稠合,桥接或螺接。单环杂环的实例包括二氢咪唑、二氢嘧啶、四氢嘧啶和四氢吡啶并嘧啶、哌嗪、哌啶和吗啉。在本发明的一个实施方案中,单环杂环包括二氢咪唑、二氢嘧啶和四氢嘧啶。在本发明的另一个实施方案中,单环杂环包括二氢咪唑。在本发明的另一个实施方案中,杂环包括哌啶。

[0772] “卤素”包括氟、氯、溴和碘。在一个实施方案中,卤素是氟、氯和溴。在另一个实施方案中,卤素是氟。在另一个实施方案中,卤素是氯。在另一个实施方案中,卤素是溴。

[0773] “氧代”是指通过双键与另一个原子连接的氧原子,并且可以表示为“=O”。

[0774] “季盐”是指由四个至氮的共价键形成的阳离子。

[0775] 当任何变量(例如, $R^1$ ,  $R^a$ 等)在任何成分或式(I)中出现多次时,其每次出现时的定义独立于每次另外出现时其的定义。而且,仅当取代基和/或变量的组合产生稳定的化合物时,才允许这种组合。取代基变量中穿过键的波浪线表示连接点。

[0776] “稳定的”化合物是可以制备和分离的化合物,该化合物的结构和性质可以维持或可以被维持一段时间基本上不变,该时间足以允许将该化合物用于本文所述目的(例如,治疗性施用于个体)。本发明的化合物限于式(I)所包含的稳定化合物。

[0777] 在选择本发明的化合物时,本领域普通技术人员将认识到,将根据化学结构连接性和稳定性的众所周知的原理来选择各种取代基,即 $R^1$ ,  $R^2$ 等。

[0778] 术语“取代的”应被认为包括被命名的取代基的多个取代度。在公开或要求保护多个取代基部分的情况下,取代的化合物可以被一个或多个所公开或要求保护的取代基单个或多个地独立取代。独立取代是指(两个或更多个)取代基可以相同或不同。当一个基团,例如 $C_1$ - $C_8$ 烷基被表示为是取代的时,当该基团是更大取代基的一部分时,也可以发生这种取代,例如- $C_1$ - $C_6$ 烷基- $C_3$ - $C_7$ 环烷基和- $C_1$ - $C_8$ 烷基-芳基。

[0779] 在式(I)的化合物中,原子可以表现出其天然同位素丰度,或者一个或多个原子可以以特定同位素被人工富集,该特定同位素具有相同的原子数,但是原子质量或质量数与自然中主要发现的原子质量或质量数不同。本发明旨在包括式(I)化合物的所有合适的同位素变体。例如,氢(H)的不同同位素形式包括氕( $^1H$ )和氘( $^2H$ 或D)。氕是自然界中发现的主要氢同位素。富集氕可提供某些治疗优势,例如增加体内半衰期或降低剂量要求,或可提供用作表征生物样品的标准品的化合物。可以使用合适的同位素富集的试剂和/或中间体,通过本领域技术人员众所周知的常规技术或通过本文的方案和实施例描述的那些方法类似的方法,无需过多实验即可制备式(I)中的同位素富集的化合物。

[0780] 除非在特定上下文中有相反的确切说明,否则本文所述的各种环和环系中的任何一个都可以在任何环原子(即,任何碳原子或任何杂原子)上连接到化合物的其余部分,只要能得到稳定的化合物。

[0781] 除非有相反的确切说明,否则本文记载的所有范围均包括端点值。例如,描述为含

有“1至4个杂原子”的杂芳族环是指该环可以含有1、2、3或4个杂原子。还应理解,本文所记载的任何范围在其范围内包括该范围内的所有子范围。因此,例如,被描述为含有“1至4个杂原子”的杂环旨在包括其以下方面:含有2至4个杂原子,3或4个杂原子,1-3个杂原子,2或3个杂原子,1或2个杂原子,1个杂原子,2个杂原子,3个杂原子和4个杂原子的杂环。类似地,当与链一起使用时(例如烷基链), $C_1-C_6$ 是指该链可以包含1、2、3、4、5或6个碳原子。它还包括本文包含的所有范围,包括 $C_1-C_5$ 、 $C_1-C_4$ 、 $C_1-C_3$ 、 $C_1-C_2$ 、 $C_2-C_6$ 、 $C_3-C_6$ 、 $C_4-C_6$ 、 $C_5-C_6$ 和所有其他可能的组合。

[0782] 还应注意,在本文的文本、方案、实施例和表中的化合价不满的任何碳以及杂原子均假定具有足够数量的氢原子以满足化合价。

[0783] 由于存在某些取代基和/或取代基模式,本发明的化合物具有至少一个不对称中心并且可以具有一个或多个另外的中心。因此,本发明的化合物可以作为立体异构体的混合物,或作为单独的非对映异构体或对映异构体存在。这些化合物的所有异构形式,无论是单独的还是混合物的形式,均在本发明的范围内。

[0784] 术语“化合物”是指游离化合物,其稳定的任何水合物或溶剂化物。水合物是与水络合的化合物,而溶剂化物是与有机溶剂络合的化合物。

[0785] 如上所述,本发明的化合物可以以药学上可接受的盐的形式使用。应当理解,如本文所用,本发明的化合物还可以包括药学上可接受的盐,以及当用作游离化合物或其药学上可接受的盐的前体或其他合成操作中的前体时药学上不可接受的盐。

[0786] 术语“药学上可接受的盐”是指具有母体化合物的效力并且在生物学上或其他方面都不是所不希望的(例如,对于其接受者既无毒也不是有害的)的盐。术语“药学上可接受的盐”是指由药学上可接受的无毒碱或酸(包括无机或有机碱和无机或有机酸)制备的盐。

[0787] 术语“药学上可接受的盐”中所包括的碱性化合物的盐是指本发明化合物的无毒盐,其通常通过使游离碱与合适的有机或无机酸反应而制备。本发明的碱性化合物的代表性盐包括但不限于以下:乙酸盐、抗坏血酸盐、己二酸盐、藻酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、右旋樟脑磺酸(camsylate)、碳酸盐、氯化物、克拉维酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二乙基乙酸盐、二葡萄糖酸盐、二盐酸盐、十二烷基磺酸盐、依地酸盐、乙二磺酸盐、丙酸酯十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐(esylate)、乙磺酸盐、甲酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、甘油磷酸盐、glycollylarsanilate、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、己基间苯二酚盐(hexylresorcinate)、海巴明(hydrabamine)、氢溴化物、氢氯化物、2-羟基乙磺酸盐、羟萘酸盐、碘化物、异烟酸盐、异硫代酸盐、乳酸盐、乳糖醛酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴化物、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、甲磺酸盐、粘酸盐、2-萘磺酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、N-甲基葡萄糖胺铵盐、油酸盐、草酸盐、巴莫酸盐(恩波酸盐)、棕榈酸盐、泛酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、庚二酸盐、苯丙酸盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、硫酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、单宁酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐、三乙碘化物、三氟乙酸盐,十一烷酸盐、戊酸盐等。此外,在本发明的化合物带有酸性部分的情况下,其合适的药学上可接受的盐包括但不限于衍生自无机碱的盐,包括铝、铵、钙、铜、铁、亚铁、锂、镁、三价锰、二价锰、钾、钠、锌等。特别优选的是铵盐、钙盐、镁盐、钾盐和钠盐。衍生自药学上可接受的有机无毒碱的盐

包括以下的盐：伯胺，仲胺和叔胺，环胺，二环己胺和碱性离子交换树脂例如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N,N-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙氨基乙醇、2-二甲基氨基乙醇、乙醇胺、乙胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡萄糖胺、葡萄糖胺、组氨酸、海巴明、异丙胺、赖氨酸、甲基葡萄糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、多胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨丁三醇等。同样地，还包括可以用诸如以下的试剂使碱性含氮基团季铵化：低级烷基卤化物，如甲基、乙基、丙基和丁基氯化物，溴化物和碘化物；硫酸二烷基酯，如二甲基、二乙基、二丁基；硫酸二戊酯，长链卤化物如癸基、月桂基、肉豆蔻基和硬脂基氯化物，溴化物和碘化物，芳烷基卤化物如苄基和苯乙基溴化物等。

[0788] 这些盐可以通过已知方法获得，例如，通过将本发明的化合物与等量的包含所需酸，碱等的溶液混合，然后通过过滤盐或蒸馏去除溶剂来收集所需盐。本发明的化合物及其盐可以与诸如水、乙醇或甘油的溶剂形成溶剂化物。根据侧链取代基的类型，本发明的化合物可以同时形成酸加成盐和与碱形成盐。

[0789] 本发明的化合物也可以以前药的形式使用。本领域已知的任何前药前体均可用于形成本发明的前药。在该实施方案的某些方面，式I的-COOH中的氢可用以下任何基团代替： $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{3-7}$ 杂环烷基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-7}$ 杂环烷基、芳基、 $-C_{1-10}$ 亚烷基-芳基、杂芳基和 $-C_{1-10}$ 亚烷基-杂芳基。在该实施方案的某些方面， $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基或 $C_{3-7}$ 杂环烷基可以是取代的。在该实施方案的其他方面，每个芳基和杂芳基可以是取代的。

[0790] 如上所述，本发明包括药物组合物，其包含本发明的式I的化合物，任选的一种其他活性成分（例如， $\beta$ -内酰胺酶抑制剂）和药学上可接受的载体。载体的特性将取决于给药途径。“药学上可接受的”是指药物组合物的成分必须彼此相容，不干扰一种或多种活性成分的有效性，并且对其接受者无害处（例如有毒的）。因此，根据本发明的组合物，除了抑制剂之外，还可以包含稀释剂、填充剂、盐、缓冲剂、稳定剂、增溶剂和本领域公知的其他材料。

[0791] 同样如上所述，本发明包括一种治疗细菌感染的方法，该方法包括给予需要这种治疗的个体治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐，任选地与 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂组合使用。本文所用的术语“个体”（或可替代地，“患者”）是指已成为治疗、观察或实验对象的动物，优选为哺乳动物，最优选为人。关于式(I)的化合物的术语“施用”及其变型（例如，“施用”化合物）是指向需要治疗的个体提供该化合物或其药学上可接受的盐。当化合物或其盐与一种或多种其他活性剂（例如 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂）组合提供时，“施用”及其变型应理解为包括在同一时间或不同时间提供化合物或其盐以及其他药剂。当组合的药剂同时施用时，它们可以在单一组合物中一起施用或可以分开施用。

[0792] 可以理解的是，活性剂的“组合”可以是包含所有活性剂的单一组合物，也可以是各自包含一种或多种活性剂的多种组合物。在两种活性剂的情况下，组合可以是包含两种活性剂的单一组合物，也可以是各自包含一种活性剂的两种独立的组合物。在三种活性剂的情况下，组合可以是包含所有三种活性剂的单一组合物，各自包含一种试剂的三种单独的组合物，或两种组合物，其中一种组合物包含两种活性剂，另一种包含第三活性剂；诸如此类。

[0793] 本发明的组合物和组合适合以有效量施用。如本文所用，术语“有效量”是指足以抑制细菌生长并从而引起细胞、组织、系统、动物或人中所寻求的应答的活性化合物的量

(即“抑制有效量”)。在一个实施方案中,有效量是用于减轻所治疗的疾病或病症的症状(例如,治愈与细菌感染和/或细菌耐药性有关的病症)的“治疗有效量”。在另一个实施方案中,有效量是用于预防所预防的疾病或病症的症状的“预防有效量”。当活性化合物(即活性成分)以盐的形式施用,活性成分的量是指化合物的游离酸或游离碱形式。

[0794] 本发明的组合物的施用合适地是肠胃外、口服、舌下、经皮、局部、鼻内、气管内、眼内或直肠内,其中使用本领域公知的配制方法将该组合物适当地配制用于通过所选择的途径来施用,包括例如记载于Remington-The Science and Practice of Pharmacy,第21版,2006的39、41、42、44和45章中的用于制备和施用制剂的方法。在一个实施方案中,本发明的化合物在医院静脉注射施用。在另一个实施方案中,以片剂或胶囊剂等形式口服施用。当全身施用时,例如,以足以达到至少约1微克/mL的抑制剂血液水平的剂量适当地施用治疗性组合物,在另外的实施方案中,以达到至少约10微克/mL,至少约25微克/mL的抑制剂血液水平的剂量适当地施用治疗性组合物。对于局部施用,比该浓度低得多的浓度可能是有效的,可以容许高得多的浓度。

[0795] 本发明化合物的静脉内施用可以通过用可接受的溶剂重构该化合物的粉末形式来进行。合适的溶剂包括例如盐溶液(例如0.9%的氯化钠注射液)和无菌水(例如注射用无菌水,含有对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯的注射用抑菌水,或含有0.9%苄醇的注射用抑菌水)。该化合物的粉末形式可以通过对该化合物进行 $\gamma$ 射线辐照或将该化合物的溶液冻干来获得,然后可以将该粉末在室温或低于室温的温度下保存(例如,在密封的小瓶中),直到进行重构。重构的IV溶液中化合物的浓度可以例如在约0.1mg/mL至约20mg/mL的范围内。

[0796] 本发明还包括抑制细菌生长的方法,该方法包括对细菌细胞培养物或细菌感染的细胞培养物、组织或生物体给予抑制有效量的式(I)化合物。本发明的另外的实施方案包括刚刚描述的抑制细菌生长的方法,其中该方法所使用的本发明的化合物是上文所述的实施方案、子实施方案或类别之一的化合物。在这些实施方案中,化合物可以任选地以药学上可接受的盐的形式使用。该方法可以包括将式(I)的化合物体外施用给实验细胞培养物以防止耐 $\beta$ -内酰胺的细菌的生长。该方法可替代地包括将式I化合物施用给动物,包括人,以防止体内耐 $\beta$ -内酰胺的细菌的生长。在这些情况下,式(I)的化合物通常与 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂共同施用。

[0797] 当前公开的主题的方法可用于治疗这些病症,是因为它们抑制了病症的发作、生长或扩散,引起病症的消退,治愈了病症或以其他方式改善了患有该病症或有患上该病症的风险的个体的总体健康状况。因此,根据当前公开的主题,术语“治疗”,“治疗”及其语法变体以及短语“治疗方法”旨在涵盖任何期望的治疗干预,包括但不限于治疗个体中现有感染的方法,以及防止(即,预防)感染的方法,例如在已暴露于本文公开的微生物的个体中或在预期要暴露于本文公开的微生物的个体中。

[0798] 本发明的化合物可用于治疗、预防或抑制由耐 $\beta$ -内酰胺抗生素细菌引起的细菌生长或感染。更特别地,细菌可以是对 $\beta$ -内酰胺抗生素高度耐受的金属 $\beta$ -内酰胺酶阳性菌株。术语“轻微耐受”和“高度耐受”是本领域普通技术人员熟知的(参见,例如,Payne et al., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 38:767-772(1994); Hanaki et al., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 30:11.20-11.26(1995))。对于本发明的目的



而言,对亚胺培南高度耐受的细菌菌株是对亚胺培南的MIC>16 $\mu$ g/mL的菌株,而对亚胺培南轻度耐受的细菌菌株是对亚胺培南的MIC>4 $\mu$ g/mL的菌株。

[0799] 本发明的化合物可以与 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂组合用于治疗由产生 $\beta$ -内酰胺酶的菌株引起的感染,以及那些被包括在抗生素药剂的抗菌谱内的感染。产生 $\beta$ -内酰胺酶的细菌的实例是铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、恶臭假单胞菌 (*Pseudomonas putida*)、阴沟肠杆菌 (*Enterobacter cloacae*)、肺炎克雷伯氏菌 (*Klebsiella pneumoniae*)、产酸克雷伯氏菌 (*Klebsiella oxytoca*)、大肠杆菌 (*Escherichia coli*)、粘质沙雷氏菌 (*Serratia marcescens*)、产气肠杆菌 (*Enterobacter aerogenes*)、阿氏肠杆菌 (*Enterobacter asburiae*)、氟氏柠檬酸杆菌 (*Citrobacter freundii*)、奇异变形杆菌 (*Proteus mirabilis*)、摩氏摩根菌 (*Morganella morganii*)、雷氏普罗威登斯菌 (*Providencia rettgeri*)、嗜麦芽寡养单胞菌 (*Stenotrophomonas maltophilia*) 和鲍氏不动杆菌 (*Acinetobacter baumannii*)。

[0800] 通常有利的是将式(I)化合物与 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂或其前药混合或一起使用。将式I化合物与A类和C类 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂组合使用是有利的,因为该化合物具有B类 $\beta$ -内酰胺酶抗性。将式I的化合物与一种或多种A,C或D类 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂组合使用以进一步限制 $\beta$ -内酰胺敏感性也是有利的。如已经指出的,式I的化合物和 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂可以单独施用(同时或不同时)或以包含两种活性成分的单一组合物的形式施用。适用于本发明的瑞来巴坦、他唑巴坦、克拉维酸,舒巴坦、阿维巴坦和其他 $\beta$ -内酰胺酶和金属- $\beta$ 内酰胺酶抑制剂包括已知对 $\beta$ -内酰胺酶显示出抑制活性的那些。

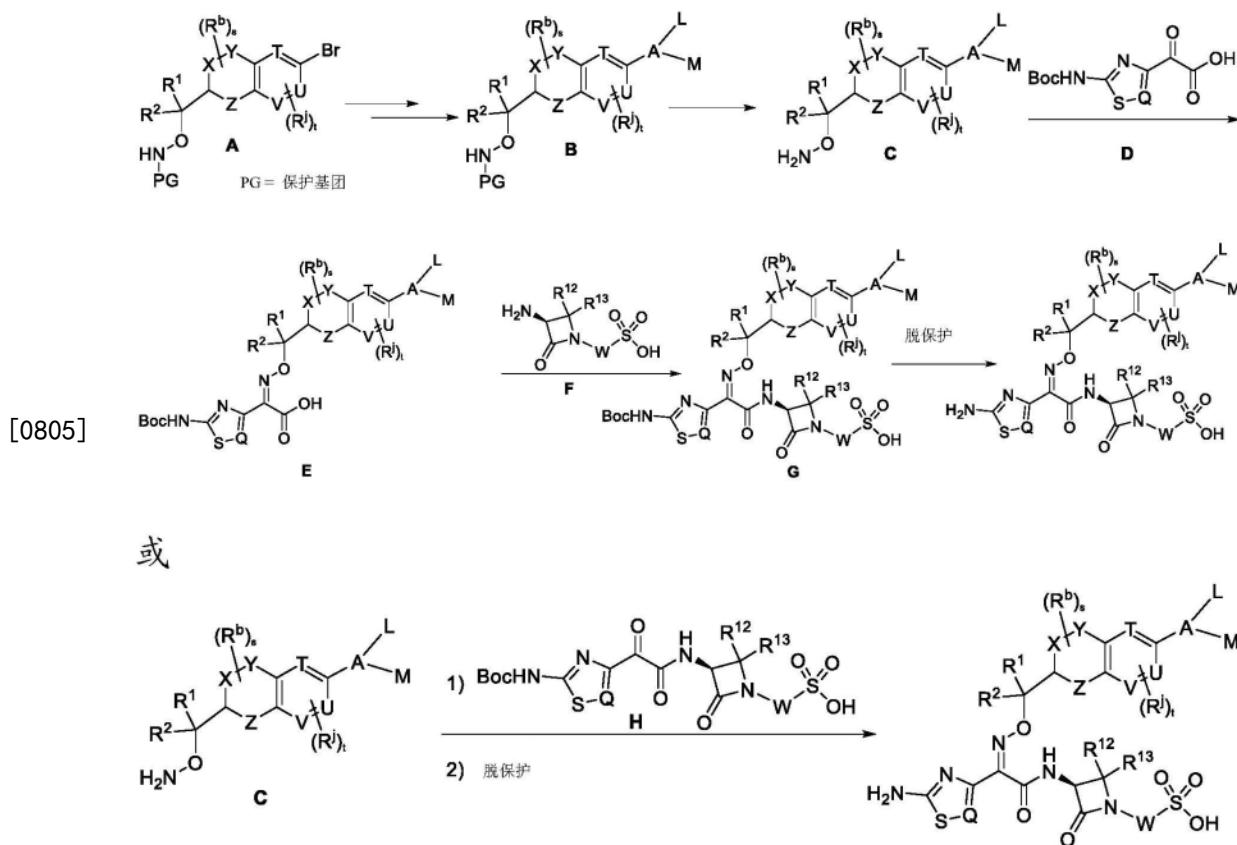
[0801] 本文采用的缩写包括:aq.=水性;ACN=乙腈;AcOH是乙酸;BLI= $\beta$ -内酰胺酶抑制剂;Bn=苄基;BOC(或Boc)=叔丁氧羰基;BOC<sub>2</sub>O=二碳酸二叔丁酯;CAN=硝酸铯铵;CBZ(或Cbz)=苄酯基(或者,苄氧羰基);CDCl<sub>3</sub>=氘代氯仿;CH<sub>3</sub>CN=乙腈;Co-Catalyst=(R,R')-N,N'-双(3,5-二叔丁基亚水杨基)-1,2-环己烷二氨基-钴(III)1,1,1,3,3,3-六氟-2-(三氟甲基)丙-2-酸酯;cv=柱体积;DBU=1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯;DCC=二环己基碳二亚胺;DCE=二氯乙烷;DCM=二氯甲烷;DEAD=偶氮二羧酸二乙酯;DIAD=偶氮二羧酸二异丙酯;DIEA或DIPEA=二异丙基乙胺;DMA=二甲基乙酰胺;DMAP=4-二甲基氨基吡啶或N,N-二甲基氨基-吡啶;DMF=N,N-二甲基甲酰胺;DMSO=二甲基亚砷;EDC=1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺;eq.或equiv.=当量;Et=乙基;Et<sub>3</sub>N=三乙胺;Et<sub>2</sub>O=环氧乙烷;EA或EtOAc=乙酸乙酯。EtOH=乙醇;eq是当量;g=克;FA是甲酸;h或hr或hrs=小时;HATU是1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐;hex=己烷;HiVac=高真空;HMDS=六甲基二硅氮烷;HOBT=1-羟基苯并三唑;HPLC=高效液相色谱;IPA=异丙醇;iPrMgCl=异丙基氯化镁;IPAc=乙酸异丙酯;L或l=升;LC/MS或LC-MS=液相色谱/质谱;LDA=二异丙基氨基锂;M为摩尔;min=分钟;mg=毫克;ml,mL或ML=毫升;m-CPBA=间氯过氧苯甲酸;MBL=金属 $\beta$ -内酰胺酶;Me=甲基;MeCN=乙腈;MeOH=甲醇;MeI=碘甲烷;MITC=最小抑制阈值浓度;MOPS=3-(N-吗啉代)丙烷磺酸;MPLC=中压液相色谱;MTBE=甲基叔丁基醚;NBS=N-溴代-琥珀酰亚胺;NCS=N-氯代琥珀酰亚胺;NMR=核磁共振;MS=质谱;MW=分子量;Pd/c=钯碳;OTf是三氟甲磺酸盐;PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub>=[1,1'-双(二苯基-膦基)-二茂铁]二氯化钯(II);di-t-BuDPPF-PdCl<sub>2</sub>=1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁二氯化钯;PE=石油醚;PG=保护基;Ph=苯基;PPTS=对甲苯磺酸吡啶鎓;RP是反相;

RP-HPLC=反相高效液相色谱;rt,r.t.,R.T.或RT=室温;sat'd=饱和;SFC是超临界流体色谱;tBu=叔丁基;TBAI=四丁基碘化铵;TBAF=四丁基氟化铵;TBS=叔丁基二甲基甲硅烷基;TBS-Cl=叔丁基二甲基氯硅烷;TBDMS-Cl=叔丁基二甲基氯硅烷;t-BuOH=叔丁醇;TBSO=叔丁基二甲基甲硅烷基;TEA=三乙胺;TEMPO是(2,2,6,6-四甲基哌啶-1-基)氧化物;TFA=三氟乙酸;THF=四氢呋喃;TLC=薄层色谱;TMS=三甲基甲硅烷基;TMS-Cl=三甲基氯硅烷.TMS-I=三甲基碘硅烷;TMS-N<sub>3</sub>=叠氮基三甲基硅烷。

[0802] 制备式(I)的化合物的方法:

[0803] 可以使用容易获得的起始原料,试剂和常规合成方法,根据以下反应方案和实施例或其变化形式制备和测试本文公开的化合物。在这些反应中,也可以利用本身为本领域普通技术人员已知但在此未详细提及的变化形式。此外,根据以下反应方案和实施例,制备本文公开的化合物的其他方法对于本领域普通技术人员而言将是显而易见的。除非另有说明,否则所有变量均如上所定义。

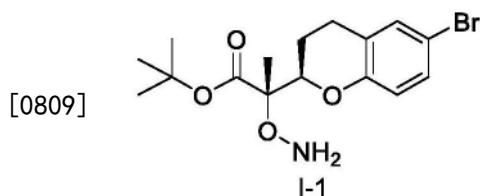
[0804] 一般方案



[0806] 通过Suzuki偶联反应,将苯并二氢吡喃溴化物A转化为中间体B,然后进行官能团操作。然后除去B中的保护基团(PG),得到烷氧基胺C,将其与酮酸D缩合,得到化合物E。然后将化合物E与胺F偶联,得到化合物G,将其脱保护得到最终产物。或者,将化合物C与酮酰胺H缩合,然后脱保护得到最终产物。 $\beta$ -内酰胺中间体F可以从商业来源购买或按照文献中详细报道的方法合成(参见EP 0229012)。可以按照以下实施例所证明的类似方法,将该胺转化为如上所示的最终的单环 $\beta$ -内酰胺类化合物。

[0807] 中间体1

[0808] (S)-2-(氨基氧基)-2-((R)-6-溴代苯并二氢吡喃-2-基)丙酸叔丁酯



[0810] 步骤A: 6-溴代苯并二氢吡喃-2-甲酸向溶解于乙醇(200ml)中的6-溴代苯并二氢吡喃-2-甲酸乙酯(40g, 140mmol)的溶液中加入在水(200mL)中的LiOH(16.8g, 421mmol)。将反应在20℃下搅拌1h。然后将反应溶液浓缩至大约一半的体积,用6N盐酸酸化至pH=2,并用乙酸乙酯(200mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(200mL×2)洗涤,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并过滤。减压蒸发滤液,得到标题化合物,其直接用于下一步。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ7.14-7.26(m, 2H), 6.82(d, J=9.00Hz, 1H), 4.77(dd, J=3.52, 7.43Hz, 1H), 2.72-2.90(m, 2H), 2.28-2.40(m, 1H), 2.15-2.26(m, 1H)

[0811] 步骤B: 6-溴代-N-甲氧基-N-甲基苯并二氢吡喃-2-甲酰胺向在DMF(500mL)中的6-溴代苯并二氢吡喃-2-甲酸(35g, 136mmol)和TEA(57ml, 410mmol)的混合物中加入HATU(78g, 205mmol)和N,0-二甲基羟基-胺(12.5g, 205mmol)。将反应混合物在20℃下搅拌18小时,然后用水(500mL)稀释。分离水层,并用EtOAc(500mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(500mL×2)洗涤,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩。所得残余物通过硅胶柱色谱法(PE/EA=20:1至1:1)纯化,得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ8.13(d, J=8.16Hz, 2H), 7.91(d, J=8.16Hz, 2H), 7.40(d, J=8.38Hz, 2H), 6.91(d, J=8.60Hz, 2H), 5.75(s, 2H), 3.81(s, 3H), 1.23-1.44(m, 12H)

[0812] 步骤C: 1-(6-溴代苯并二氢吡喃-2-基)乙酮在-30℃下将1.6M甲基锂(77mL, 123mmol)的THF溶液滴加到6-溴代-N-甲氧基-N-甲基苯并二氢吡喃-2-甲酰胺(18.4g, 61.3mmol)在240mL THF中的溶液。将反应混合物在-10℃下搅拌20分钟,然后用饱和NH<sub>4</sub>Cl溶液(240mL)淬灭。将混合物用EtOAc(240mL×3)萃取。分离有机层,用盐水(240mL×2)洗涤,用硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。所得残余物通过硅胶柱色谱法(PE/EA=20:1至3:1)纯化,得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ7.15-7.26(m, 2H), 6.81(d, J=8.61Hz, 1H), 4.46(dd, J=3.33, 8.80Hz, 1H), 2.78-2.86(m, 1H), 2.68-2.76(m, 1H), 2.30(s, 3H), 2.16-2.23(m, 1H), 1.99-2.06(m, 1H)

[0813] 步骤D: 1-(6-溴代苯并二氢吡喃-2-基)乙酮向1-(6-溴代苯并二氢吡喃-2-基)乙酮(20g, 78mmol)在MTBE(100ml)和AcOH(100ml)中的溶液加入KCN(15.31g, 235mmol)。将反应在氮气氛下在25℃下搅拌2小时。然后将反应混合物滴加到200mL饱和碳酸钠水溶液中,然后加入碳酸钠(固体)以中和反应溶液。用MTBE(200mL×3)萃取混合物。分离有机层,用盐水(100mL×3)洗涤,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并过滤。将滤液在真空下浓缩。所得残余物用快速色谱法纯化(80g二氧化硅, 0-40% EtOAc的己烷溶液),得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ7.17-7.26(m, 2H), 6.79(dd, J=4.50, 8.41Hz, 1H), 3.88-4.05(m, 1H), 3.66(s, 1H), 3.04(br. s., 1H), 2.84-2.92(m, 2H), 2.13-2.21(m, 1H), 1.88-2.01(m, 1H), 1.66-1.73(m, 3H)

[0814] 步骤E: 2-(6-溴代苯并二氢吡喃-2-基)-2-羟基丙酸向2-(6-溴代苯并二氢吡喃-2-基)-2-羟基丙腈(11g, 39mmol)的AcOH(100ml)溶液中缓慢加入HCl(浓盐酸, 112ml, 1360mmol)。将反应混合物加热至110℃并在氮气氛下搅拌3小时,然后将反应混合物在减压

下浓缩以得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  7.14-7.21 (m, 2H), 6.64-6.74 (m, 1H), 4.23-4.30 (m, 1H), 4.08-4.15 (m, 1H), 3.75-3.82 (m, 2H), 2.77-2.89 (m, 2H), 2.08-2.17 (m, 1H), 1.86-2.01 (m, 3H), 1.49-1.65 (m, 3H)

[0815] 步骤F: 2-(6-溴代苯并二氢吡喃-2-基)-2-羟基丙酸叔丁基酯向2-(6-溴代苯并二氢吡喃-2-基)-2-羟基丙酸 (13.4g, 44.5mmol) 的THF (200ml) 悬浮液中加入 (Z)-叔丁基N, N'-二异丙基异脲 (44.6g, 222mmol)。将反应混合物在75°C搅拌16h, 然后真空浓缩。将环己烷 (300mL) 添加至所得残留物中, 并将所得混合物经Celite™过滤。真空浓缩滤液, 并将所得粗油通过快速色谱法纯化 (SiO<sub>2</sub>, PE-EtOAc, 3:1), 得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  7.11-7.20 (m, 2H), 6.59-6.74 (m, 1H), 4.01-4.15 (m, 1H), 3.37-3.50 (m, 1H), 2.77-2.88 (m, 2H), 1.89-2.08 (m, 2H), 1.50 (d, J=9.04Hz, 12H)

[0816] 步骤G: 2-(氨基氧基)-2-(6-溴代苯并二氢吡喃-2-基)丙酸叔丁基酯在N<sub>2</sub>气氛下将2-(6-溴代苯并二氢吡喃-2-基)-2-羟基丙酸叔丁基酯 (4g, 11.2mmol) 溶解于干燥THF (50ml), 并将混合物冷却至0°C。然后一次性加入NaH (0.54g, 13.4mmol, 60%), 然后添加O-(三甲基苯磺酰)-羟胺 (2.89g, 13.44mmol)。将反应混合物在0°C下搅拌2小时, 然后用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液 (30ml) 淬灭, 用EtOAc (50mL × 3) 萃取。合并的有机层用盐水 (30ml × 3) 洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并真空浓缩。所得残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (EtOAc/戊烷=0~30%), 得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  7.13-7.15 (m, 2H), 6.68 (t, J=8.8Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.10-4.18 (m, 1H), 2.74-2.84 (m, 2H), 1.97-2.02 (m, 1H), 1.81-1.86 (m, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.50 (s, 9H)。

[0817] 步骤H: 2-(氨基氧基)-2-(6-溴代苯并二氢吡喃-2-基)丙酸叔丁基酯



[0819] 2-(氨基氧基)-2-(6-溴代苯并二氢吡喃-2-基)丙酸叔丁基酯 (10g, 26.9mmol) 通过SFC (柱: Chiralpak AD-3 250\*50mm I.D, 10μm 流动相: A: CO<sub>2</sub> B: IPA (0.05% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O)。梯度: 在5分钟内从5%至40%的B, 维持40% 2.5min, 然后5%的B 2.5 min; 流速: 200mL/min; 柱温: 35°C; 波长: 220nm) 分离, 得到I-1a (第一洗脱液), I-1b (第二洗脱液), I-1c (第三洗脱液) 和I-1d (第四洗脱液)。

[0820] I-1a: LCMS: MS (ESI) m/z: 316.0 [M+H-56]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  7.12-7.14 (m, 2H), 6.65 (d, J=9.6Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.12 (dd, J=1.6, 11.2Hz, 1H), 2.73-2.81 (m, 2H), 1.94-1.99 (m, 1H), 1.81-1.85 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.49 (s, 9H)。

[0821] I-1b: LCMS: MS (ESI) m/z: 316.0 [M+H-56]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  7.14-7.16 (m, 2H), 6.68 (d, J=9.6Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.15 (dd, J=1.6, 11.2Hz, 1H), 2.76-2.83 (m, 2H), 1.97-2.02 (m, 1H), 1.84-1.87 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.51 (s, 9H)。

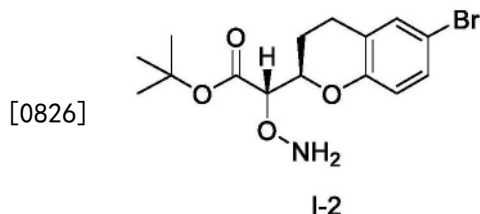
[0822] I-1c: LCMS: MS (ESI) m/z: 316.0 [M+H-56]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  7.14-7.16 (m, 2H), 6.70 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.15 (dd, J=1.6, 11.2Hz, 1H), 2.75-2.85 (m, 2H), 2.02-2.06 (m, 1H), 1.84-1.86 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.52 (s, 9H)。

[0823] I-1d: LCMS: MS (ESI) m/z: 316.0 [M+H-56]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  7.14-7.16 (m,

2H), 6.70 (d, J=9.6Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.16 (dd, J=1.6, 11.2Hz, 1H), 2.78-2.85 (m, 2H), 2.01-2.06 (m, 1H), 1.84-1.89 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.51 (s, 9H)。

[0824] 中间体2

[0825] (3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙基)氨基甲酸叔丁基酯



[0827] 步骤A: 4-氧代-4H-苯并吡喃-2-甲酸乙基酯将钠(41g, 1.8mol)溶于无水乙醇(2L)中, 然后加入1-(2-羟苯基)乙酮(50g, 367mmol)和草酸二乙酯(140g, 960mmol)。将混合物在78℃下搅拌1h, 然后冷却, 并加入浓HCl直至混合物的pH为pH 1。然后将混合物在78℃下搅拌1h, 冷却并过滤。浓缩滤液, 得到粗产物, 将粗产物溶于水(450mL)中, 并用乙酸乙酯(3×500mL)萃取。分离有机层, 用无水硫酸钠干燥并浓缩。所得残余物在硅胶上纯化(PE:EA=10:1至5:1), 得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ8.24-8.20 (m, 1H), 7.80-7.73 (m, 1H), 7.63 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.47 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.48 (q, J=7.1Hz, 2H), 1.45 (t, J=7.1Hz, 3H)

[0828] 步骤B: 苯并二氢吡喃-2-甲酸乙基酯将乙酸(40mL)添加至4-氧代-4H-苯并吡喃-2-甲酸乙酯(103g, 470mmol)和钯/碳(5g)的无水乙醇(1.2L)溶液中。将混合物在H<sub>2</sub>(50psi)下搅拌20小时, 然后通过硅胶过滤并浓缩, 得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.14-7.07 (m, 1H), 7.02 (d, J=7.3Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.89-6.83 (m, 1H), 4.71 (dd, J=3.4, 7.6Hz, 1H), 4.25 (q, J=7.1Hz, 2H), 2.87-2.73 (m, 2H), 2.30-2.16 (m, 2H), 1.29 (t, J=7.1Hz, 3H)

[0829] 步骤C: 6-溴代苯并二氢吡喃-2-甲酸乙基酯向苯并二氢吡喃-2-甲酸乙基酯(96g, 465mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(900mL)和AcOH(100mL)中的混合物中滴加Br<sub>2</sub>(372mmol, 19mL)。将反应混合物在30℃下搅拌1.5小时, 然后在DCM(600mL×3)和H<sub>2</sub>O(400mL×3)之间分配。分离有机层, 真空浓缩, 然后加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液直至pH为pH 7。然后将混合物用DCM(400mL×2)萃取, 并将有机层浓缩, 得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.21-7.09 (m, 2H), 6.81-6.74 (m, 1H), 4.68 (d, J=2.9Hz, 1H), 4.27-4.17 (m, 2H), 2.81-2.64 (m, 2H), 2.25-2.10 (m, 2H), 1.26 (d, J=3.5Hz, 3H)

[0830] 步骤D: (6-溴代苯并二氢吡喃-2-基)甲醇向6-溴代苯并二氢吡喃-2-甲酸乙基酯(20g, 70mmol)在无水THF(200mL)中的混合物中加入硼氢化锂(4.6g, 210mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌3小时, 然后通过加入H<sub>2</sub>O(300mL)淬灭。将混合物在EA(200mL×3)和H<sub>2</sub>O(150mL×3)之间分配。分离有机层并浓缩, 得到标题化合物, 其无需进一步纯化即可直接使用。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) 7.19 (br. s., 2H), 6.76-6.66 (m, 1H), 4.14-4.07 (m, 1H), 3.88-3.73 (m, 2H), 2.87 (d, J=5.9Hz, 1H), 2.81-2.72 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.85 (d, J=5.5Hz, 1H)

[0831] 步骤E: 6-溴代苯并二氢吡喃-2-甲醛在-78℃和N<sub>2</sub>下, 向(COCl)<sub>2</sub>(3.5mL, 40mmol)在

DCM (100mL) 中的混合物中添加DMSO (5.7mL, 80mmol)。将反应混合物在-78℃下搅拌0.5小时。然后在-78℃下将溶解于DCM (100mL) 中的(6-溴代苯并二氢吡喃-2-基) 甲醇(6.5g, 27mmol) 加入到反应混合物中。将反应在-78℃下搅拌1小时。然后在-78℃下将TEA (22mL, 160mmol) 加入反应中。将反应在-78℃下搅拌1小时, 然后用水(200mL) 稀释。分离水层, 并用DCM (100mL) 萃取。合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并真空浓缩, 得到标题化合物, 其无需纯化即可直接用于下一步。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ9.81 (s, 1H), 7.20 (br s, 2H), 6.84 (br d, J=8.61Hz, 1H), 4.49 (br dd, J=3.13, 8.61Hz, 1H), 2.78 (br d, J=5.09Hz, 2H), 2.25-2.30 (m, 1H), 2.08 (br d, J=7.43Hz, 1H)

[0832] 步骤F: 2-(6-溴代苯并二氢吡喃-2-基)-2-羟基乙腈6-溴代苯并二氢吡喃-2-甲醛(7g, 29mmol) 的MTBE (70mL) 溶液和氰化钾(5.7g, 87mmol) 与AcOH (70mL) 混合, 并在25℃和氮气氛下搅拌48小时。然后在缓慢搅拌下将反应混合物滴加到200mL饱和碳酸钠水溶液中, 然后加入固体碳酸钠直到反应溶液的pH为中性。然后将反应混合物用MTBE (200mL × 3) 萃取。分离有机层, 用盐水(100mL × 3) 洗涤, 用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 并过滤。将滤液真空浓缩。所得残余物快速色谱法纯化(80g二氧化硅, 0-40% EtOAc的己烷溶液), 得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.20-7.25 (m, 2H), 6.77 (br d, J=9.39Hz, 1H), 4.65 (br t, J=3.91Hz, 1H), 4.20-4.27 (m, 1H), 2.78-2.97 (m, 3H), 2.10-2.19 (m, 1H), 1.95-2.04 (m, 1H)

[0833] 步骤G: 2-(6-溴代苯并二氢吡喃-2-基)-2-羟基乙酸甲基酯向2-(6-溴代苯并二氢吡喃-2-基)-2-羟基乙腈(3.6g, 13.4mmol) 的甲醇(50mL) 溶液中加入HCl-MeOH (200mL, 800mmol, 4M)。将反应在氮气气氛下在20℃下搅拌16小时。然后真空除去溶剂, 得到标题化合物, 其无需纯化即可直接用于下一步。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ7.27-7.15 (m, 2H), 6.74-6.60 (m, 1H), 6.75-6.58 (m, 1H), 4.39-4.26 (m, 1H), 4.18-4.13 (m, 1H), 3.7 (br s, 3H), 3.16 (s, 1H), 3.06 (s, 1H), 2.87-2.69 (m, 2H), 2.04-1.70 (m, 2H)

[0834] 步骤H: 2-(6-溴代苯并二氢吡喃-2-基)-2-羟基乙酸在0℃下, 向2-(6-溴代苯并二氢吡喃-2-基)-2-羟基乙酸甲基酯(4.3g, 14.3mmol) 在THF (20mL) 和水(20mL) 中的溶液中添加LiOH (1.03g, 42.8mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌3小时, 然后用1M HCl将反应混合物的pH调节至pH=2。混合物用EtOAc (150mL × 3) 萃取。合并的有机层用盐水(40mL × 3) 洗涤, 用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 并过滤。真空除去滤液溶剂, 得到标题化合物, 其无需进一步纯化即可直接使用。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ7.27-7.17 (m, 2H), 6.65 (dd, J=8.6, 20.0Hz, 1H), 4.30 (br d, J=11.0Hz, 1H), 4.23-4.13 (m, 2H), 2.83-2.71 (m, 2H), 1.96-1.80 (m, 2H)

[0835] 步骤I: 2-(6-溴代苯并二氢吡喃-2-基)-2-羟基乙酸叔丁基酯向2-(6-溴代苯并二氢吡喃-2-基)-2-羟基乙酸(4.1g, 14.3mmol) 的THF (100mL) 溶液加入(Z)-叔丁基N,N'-二异丙基异脲(14.3g, 71mmol)。将反应在氮气氛下在60℃下搅拌10小时, 然后真空除去反应溶剂。所得残余物通过快速色谱法纯化(SiO<sub>2</sub>, 0-40% EtOAc的己烷溶液), 得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.22-7.14 (m, 2H), 6.75-6.60 (m, 1H), 4.35-4.29 (m, 1H), 4.28-4.20 (m, 1H), 3.13-3.02 (m, 1H), 3.13-3.01 (m, 1H), 3.13-3.01 (m, 1H), 2.92-2.78 (m, 2H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.92-1.84 (m, 1H), 1.51 (d, J=8.8Hz, 9H)

[0836] 步骤J: 0-(三甲基苯磺酰) 羟胺将(E)-N-(三甲基苯磺酰) 氧基-乙酰亚胺酸乙酯(2.5g, 8.8mmol) 的1,4-二噁烷(3mL) 溶液冷却至0℃, 并缓慢滴加高氯酸(0.90mL, 0.90mmol)。搅拌15分钟后, 反应混合物固化。向固化的反应混合物中加入水(25mL) 和叔丁

基甲基醚 (25mL)。用叔丁基甲基醚 (3×25mL) 萃取所得的反应混合物。中和合并的有机层, 用无水碳酸钾部分干燥, 然后过滤。将滤液浓缩至总体积小于10mL, 然后倒入30mL冰冷的己烷中, 并静置结晶30分钟。通过过滤分离出所得的标题化合物晶体, 其无需进一步纯化即可用于下一步

[0837] 步骤K: 2-(氨基氧基)-2-(6-溴代苯并二氢吡喃-2-基) 乙酸叔丁基酯

[0838] 在N<sub>2</sub>气氛下, 将2-(6-溴代苯并二氢吡喃-2-基)-2-羟基乙酸叔丁基酯 (1.0g, 2.9mmol) 溶于干燥THF (16mL) 中。将混合物冷却至0℃, 然后一次性添加NaH (0.14g, 3.5mmol, 60%), 然后添加O-(三甲基苯磺酰) 羟胺 (0.75g, 3.5mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌2小时, 然后用冰水 (20mL) 淬灭, 并用EtOAc (3×15mL) 萃取。合并的有机层用饱和盐水 (30mL×3) 洗涤, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并真空浓缩。所得残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/戊烷=0~20%), 得到标题化合物。LC-MS (ESI) C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>BrNO<sub>4</sub> 计算值 [M+H-56]<sup>+</sup>: 302.0, 实测值 302.0; 304.0

[0839] 步骤L: 2-(氨基氧基)-2-(6-溴代苯并二氢吡喃-2-基) 乙酸叔丁基酯



[0841] 将2-(氨基氧基)-2-(6-溴代苯并二氢吡喃-2-基) 乙酸叔丁基酯 (4.2g, 11.7mmol) 通过SFC (柱: Chiralpak AD-3 250×30mm I.D, 5μm; 流动相: A: CO<sub>2</sub> B: IPA (0.05% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O); 梯度: 在5分钟内从5%至40%的B, 维持40% 2.5min, 然后5%的B 2.5min; 流速: 75mL/min; 柱温: 35℃; 波长: 220nm) 分离, 以洗脱顺序得到4种异构体

[0842] I-2a: LC/MS: MS (ESI) m/z: 302.1 [M+H-56]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.18-7.16 (m, 2H), 6.72-6.69 (m, 1H), 5.82 (br s, 1H), 4.32 (d, J=4.0Hz, 1H), 4.27-4.22 (m, 1H), 2.82-2.76 (m, 2H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.51 (s, 9H).

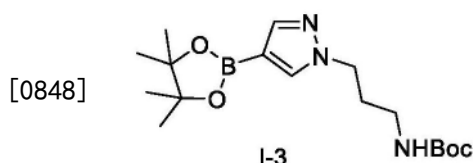
[0843] I-2b: LC/MS: MS (ESI) m/z: 302.1 [M+H-56]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.18-7.16 (m, 2H), 6.72-6.69 (m, 1H), 5.82 (br s, 1H), 4.32 (d, J=4.0Hz, 1H), 4.27-4.22 (m, 1H), 2.82-2.73 (m, 2H), 2.03-1.97 (m, 1H), 1.51 (s, 9H).

[0844] I-2c: LC/MS: MS (ESI) m/z: 302.1 [M+H-56]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.17-7.15 (m, 2H), 6.69 (d, J=8.0Hz, 9H), 5.88 (br s, 1H), 4.33-4.30 (m, 1H), 4.24-4.23 (m, 1H), 2.88-2.81 (m, 2H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.53 (d, J=2.8Hz, 9H).

[0845] I-2d: LC/MS: MS (ESI) m/z: 302.1 [M+H-56]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.16-7.14 (m, 2H), 6.68 (dd, J=2.8, 8.4Hz, 1H), 5.89 (br s, 1H), 4.33-4.29 (m, 1H), 4.24-4.22 (m, 1H), 2.86-2.76 (m, 2H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.53 (d, J=3.2Hz, 9H).

[0846] 中间体3

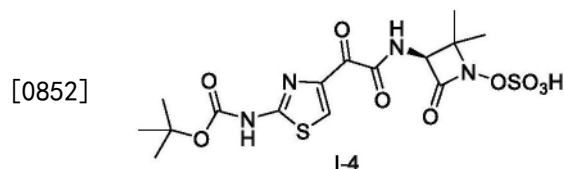
[0847] (3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基) 丙基) 氨基甲酸叔丁基酯



[0849] 将4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(0.82g, 4.2mmol), (3-溴代丙基)氨基甲酸叔丁酯(1g, 4.2mmol)和 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (2.1g, 6.3mmol)在DMF(10ml)中的溶液在室温下搅拌过夜。然后将反应混合物用水(30ml)稀释,用EtOAc(3×10ml)萃取。合并的有机层经 $\text{MgSO}_4$ 干燥,浓缩,得到粗产物,将粗产物通过Biotage  $\text{SiO}_2$ 柱(24g)纯化,用己烷/EtOAc(0-100%)洗脱,得到标题化合物。LC-MS[M+1]:m/z 352.44

[0850] 中间体4

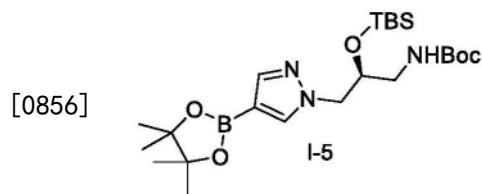
[0851] (S)-3-(2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-氧代乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸氢酯



[0853] 在0℃下,向2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-氧代乙酸(2g, 7.4mmol), (S)-3-氨基-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸氢酯(3.1g, 14.7mmol, CAS:102507-49-3)和吡啶(1.782ml, 22.04mmol)在MeCN(36.7mL)中的溶液加入EDC(3.5g, 18.4mmol)。使反应升温至环境温度过夜。16小时后,将反应倒入盐水(100mL)中,并用MeCN(50mL)萃取。合并的有机层经 $\text{MgSO}_4$ 干燥,过滤,并真空浓缩。所得残余物通过 $\text{SiO}_2$ 快速色谱法纯化,用己烷/(3:1EtOAc/EtOH)0-100%洗脱,得到标题化合物。LC-MS[M+H]:m/z 465.2

[0854] 中间体5

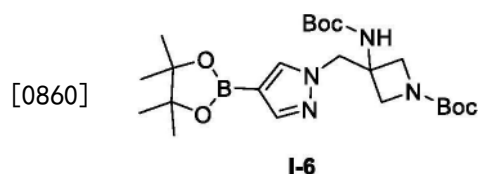
[0855] (S)-2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙基)氨基甲酸叔丁基酯



[0857] 将碳酸铯(4.9g, 15mmol)加入至4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(2.4g, 12.5mmol), (3-溴代-(S)-2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)丙基)氨基甲酸叔丁基酯(4.6g, 12.5mmol)在10mL DMF中的室温混合物。将反应混合物在60℃下搅拌过夜,然后在70℃下搅拌24小时。LC-MS显示主峰为产物。将反应混合物冷却至室温,并用EtOAc和水稀释。分离水层,并用EtOAc萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经 $\text{MgSO}_4$ 干燥,过滤并真空浓缩。所得残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用EtOAc/异己烷(5~60%)洗脱,得到标题化合物。LC-MS[M+H]:m/z 482.5

[0858] 中间体6

[0859] 3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁基酯



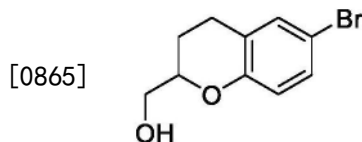


[0861] 步骤A: 3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁基酯向3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁基酯(500mg, 1.65mmol)的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5ml)溶液中加入DIPEA(0.32ml, 1.8mmol)和甲磺酰氯(0.14ml, 1.8mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3小时, 然后用DCM稀释, 用饱和NH<sub>4</sub>Cl, 盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 并过滤。真空除去滤液溶剂, 得到标题化合物。LC-MS[M+1]:m/z 381.49。

[0862] 步骤B: 3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁基酯向3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁基酯(0.63g, 1.65mmol)的DMF(5ml)溶液加入4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(0.32g, 1.65mmol)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.08g, 3.3mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜, 然后用EtOAc稀释, 用水和盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 并过滤。真空除去滤液溶剂。所得残余物通过硅胶Redi 24g金柱色谱法纯化, 用EtOAc/己烷(0-30%, 6cv; 30%, 10cv)洗脱, 得到标题化合物。LC-MS[M+1]:m/z 480.53。

[0863] 中间体7

[0864] (6-溴代苯并二氢吡喃-2-基)甲醇



[0866] 将6-溴代苯并二氢吡喃-2-甲酸(7.0g, 7.8mmol)溶解在无水THF(136mL)中, 并将混合物用N<sub>2</sub>吹扫5分钟。在0℃下向该溶液中加入硼烷四氢呋喃络合物(45ml, 45mmol), 并将所得混合物在室温搅拌3小时。通过加水将反应淬灭, 将所得混合物用EOAc(2×50mL)萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。所得残余物在ISC0柱上纯化(3:1EtOAc:EtOH/己烷0-80%), 得到为外消旋混合物的标题化合物。LC-MS[M+1]:m/z 243.02。

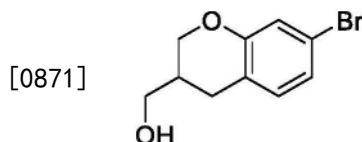


2个立体异构体 I-7a, I-7b

[0868] 外消旋混合物通过SFC(柱:Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3μm; 流动相:A:CO<sub>2</sub>, B:乙醇(0.05%DEA)梯度)分离, 得到两种对映异构体, I-7a和I-7b。

[0869] 中间体8

[0870] (7-溴代苯并二氢吡喃-3-基)甲醇&(7-溴代苯并二氢吡喃-3-基)甲醇



[0872] 步骤A: 4-溴代-1-(溴代甲基)-2-碘苯在氮气下于20℃搅拌4-溴代-2-碘代-1-甲苯(16g, 53mmol)的C1CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C1(80mL)溶液。将过氧化苯甲酰(0.64g, 2.6mmol)和NBS(10.4g, 58mmol)立刻加入溶液中, 将所得混合物加热至90℃保持5小时。使反应混合物冷却至20℃。

滤出所得沉淀物,并用EtOAc (10mL) 洗涤。滤液经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并过滤。减压除去滤液溶剂。所得残余物通过硅胶色谱法( $\text{SiO}_2$ , PE:EA=100%)纯化,得到标题化合物。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d, ppm)  $\delta$ =7.99(d, J=1.6Hz, 1H), 7.50-7.39(m, 1H), 7.31(d, J=8.2Hz, 1H), 4.52(s, 2H)。

[0873] 步骤B: 2-(4-溴代-2-碘代苄基)丙二酸二乙酯向60%氢化钠(0.80g, 20mmol)在干燥THF (70mL)中的悬浮液中滴加丙二酸二乙酯(1.8g, 20mmol)。当气体放出完成时,加入4-溴代-1-(溴代甲基)-2-碘苯(7g, 19mmol),并将反应混合物在25°C下搅拌18h。然后将反应混合物用饱和氯化铵水溶液(70mL)淬灭,并用乙酸乙酯(2×60mL)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,并过滤。减压蒸发滤液,得到残余物,将所得残余物通过快速色谱法纯化(硅胶, 乙酸乙酯/石油醚=0%至10%),得到标题化合物。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d, ppm)  $\delta$ =7.95(d, J=1.6Hz, 1H), 7.36(dd, J=1.8, 8.0Hz, 1H), 7.10(d, J=8.2Hz, 1H), 4.21-4.10(m, 4H), 3.75(t, J=7.8Hz, 1H), 3.26(d, J=7.8Hz, 2H), 1.25-1.12(m, 6H)

[0874] 步骤C: 2-(4-溴代-2-碘代苄基)丙烷-1,3-二醇在0°C下,向氯化锂(1.4g, 33mmol)和 $\text{NaBH}_4$ (1.25g, 33mmol)的乙醇(80mL)溶液中加入2-(4-溴代-2-碘代苄基)丙二酸二乙酯(5g, 11mmol)的THF(80mL)溶液。将反应在20°C搅拌14h,然后用水(80mL)淬灭并真空浓缩以除去乙醇和THF。将所得残余物用EtOAc(3×70mL)萃取,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并浓缩。所得残余物通过硅胶色谱法( $\text{SiO}_2$ , PE:EA=0%至70%)纯化,得到标题化合物。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d, ppm)  $\delta$ =7.95(d, J=2.0Hz, 1H), 7.38(dd, J=1.6, 8.2Hz, 1H), 7.10(d, J=8.2Hz, 1H), 3.83(dd, J=3.5, 10.6Hz, 2H), 3.68(dd, J=6.3, 11.0Hz, 2H), 2.73(d, J=7.4Hz, 2H), 2.10-2.04(m, 1H)

[0875] 步骤D: (7-溴代苯并二氢吡喃-3-基)甲醇

[0876] 在20°C下搅拌2-(4-溴代-2-碘代苄基)丙烷-1,3-二醇(3g, 8.1mmol)在DMF(30mL)中的溶液。然后加入碘化铜(I)(0.31g, 1.62mmol), 2,2'-联吡啶(0.25g, 1.6mmol)和2-甲基丙-2-醇钾(2.7g, 24mmol)。将反应混合物在120°C下搅拌24h,然后过滤并用EtOAc(300mL)稀释,用饱和盐水(3×200mL)洗涤。有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并浓缩。所得残余物通过硅胶色谱法( $\text{SiO}_2$ , EA:PE=0%至30%)纯化,得到标题化合物。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d, ppm)  $\delta$ =7.01-6.91(m, 2H), 6.91-6.86(m, 1H), 4.27(ddd, J=1.3, 3.0, 10.8Hz, 1H), 3.98(dd, J=7.6, 10.8Hz, 1H), 3.70-3.63(m, 2H), 2.80(br dd, J=5.6, 16.3Hz, 1H), 2.52(dd, J=7.8, 16.4Hz, 1H), 2.28-2.22(m, 1H)

[0877] 步骤E: (7-溴代苯并二氢吡喃-3-基)甲醇&(7-溴代苯并二氢吡喃-3-基)甲醇



[0879] (7-溴代苯并二氢吡喃-3-基)甲醇(1.2g, 4.9mmol)的溶液通过SFC(柱:Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3 $\mu\text{m}$ ;流动相:A:CO<sub>2</sub> B:乙醇(0.05%DEA);梯度:在5分钟内从5%至40%的B,维持40%2.5min,然后5%的B2.5 min;流速:2.5mL/min;柱温:35°C)分离,得到I-8a(峰1:Rt=4.480min)和I-8b(峰2:Rt=5.525min)。

[0880] I-8a(异构体1):  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d, ppm)  $\delta$ =7.04-6.91(m, 2H), 6.90-6.87(m, 1H), 4.30-4.25(m, 1H), 3.98(dd, J=7.7, 10.7Hz, 1H), 3.71-3.62(m, 2H), 2.78(br d, J

=5.7Hz, 1H), 2.54 (br d, J=8.0Hz, 1H), 2.28-2.21 (m, 1H); LCMS (ESI)  $C_{26}H_{37}BrN_4O_6 [M+3H]^+$  计算值: 583.1, 实测值: 583.2。

[0881] I-8b (异构体2):  $^1H$  NMR (400MHz, 氯仿-d, ppm)  $\delta$  = 7.01-6.96 (m, 2H), 6.94-6.91 (m, 1H), 4.31 (ddd, J=1.4, 3.1, 10.9Hz, 1H), 4.02 (dd, J=7.3, 10.8Hz, 1H), 3.76-3.65 (m, 2H), 2.84 (dd, J=5.6, 16.4Hz, 1H), 2.57 (dd, J=7.9, 16.4Hz, 1H), 2.33-2.25 (m, 1H); LCMS (ESI)  $C_{26}H_{37}BrN_4O_6 [M+3H]^+$  计算值: 583.1, 实测值: 583.2。

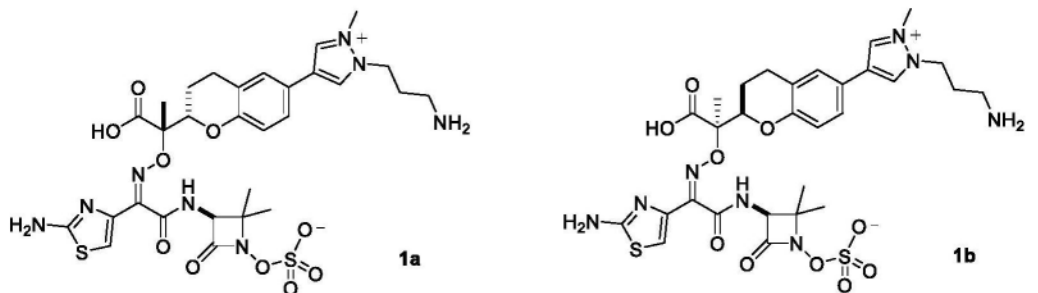
[0882] 实施例1a, 1b, 1c, 1d

[0883] (S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((S)-6-(1-(3-氨基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯并二氢吡喃-2-基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯 (1a)

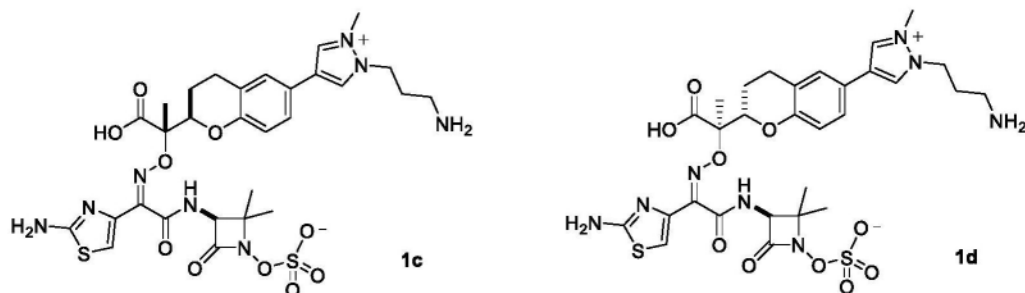
[0884] (S)-3-((Z)-2-(((R)-1-((R)-6-(1-(3-氨基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯并二氢吡喃-2-基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯 (1b)

[0885] (S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((R)-6-(1-(3-氨基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯并二氢吡喃-2-基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯 (1c)

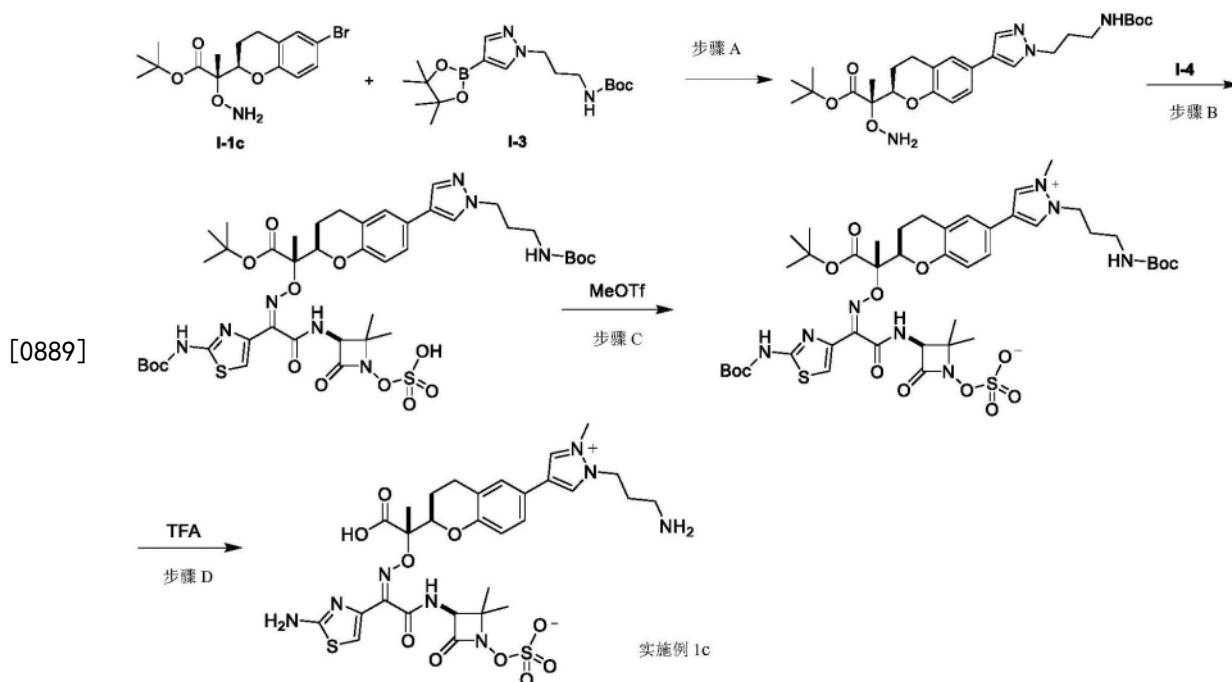
[0886] (S)-3-((Z)-2-(((R)-1-((S)-6-(1-(3-氨基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯并二氢吡喃-2-基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯 (1d)



[0887]



[0888] 实施例1c的合成:



[0890] 步骤A: (S) - 2- (氨基氧基) -2- ((R) -6- (1- (3- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 丙基) -1H-吡唑-4-基) 苯并二氢吡喃-2-基) 丙酸叔丁基酯将 (E) -叔丁基 (4-溴代-1- (3- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 丙基) -3-甲基-1H-咪唑-2(3H) -亚基) 氨基甲酸酯 (530mg, 1.5mmol), (S) -2- (氨基氧基) -2- ((R) -6- 溴代苯并二氢吡喃-2-基) 丙酸叔丁基酯 (中间体1: I-1c, 500mg, 1.34mmol), 1,1'-双(二-叔丁基膦基) 二茂铁二氯化钯 (175mg, 0.27mmol) 和磷酸三钾 (2.0ml, 4.0mmol, 2M) 在THF (8ml) 中的混合物脱气并用N<sub>2</sub>重新填充3次。将反应混合物在60℃下加热3h, 然后用水稀释, 用EtOAc萃取 (3×)。合并的有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并将滤液浓缩。所得残余物通过硅胶柱色谱法 (预填充的40g Redi Gold™柱) 纯化, 用EtOAc/己烷 (0-80%, 6cv; 80%, 10个柱体积 (cv)) 洗脱, 得到标题化合物。LC-MS[M+1]: m/z 518.52。

[0891] 步骤B: (S) -2- ((R) -6- (1- (3- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 丙基) -1H-吡唑-4-基) 苯并二氢吡喃-2-基) -2- (((Z) -1- (2- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 噻唑-4-基) -2- ((S) -2,2-二甲基-4-氧代-1- (磺氧基) 氮杂环丁烷-3-基) 氨基) -2-氧代亚乙基) 氨基) 氧基) 丙酸叔丁基酯向 (S) -2- (氨基氧基) -2- ((R) -6- (1- (3- ((叔丁氧基羰基) 氨基) -丙基) -1H-吡唑-4-基) 苯并二氢吡喃-2-基) 丙酸叔丁基酯 (0.42g, 0.81mmol) 在MeOH (5ml) 和CH<sub>2</sub>ClCH<sub>2</sub>Cl (2.5ml) 中的溶液加入 (S) -3- (2- (2- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 噻唑-4-基) -2-氧代乙酰胺基) -2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸氢酯 (0.48g, 0.81mmol, 78%) 和对甲苯磺酸聚合物-键合型 (2-3mmol/g, 30mg, 0.17mmol)。将混合物在室温下搅拌7h, 然后过滤, 并将滤液浓缩, 得到标题化合物。LC-MS[M+1]: m/z 964.01。

[0892] 步骤C: (S) -3- ((Z) -2- (((S) -1- (叔丁氧基) -2- ((R) -6- (1- (3- ((叔丁氧基羰基) 氨基) -丙基) -2-甲基-1H-吡唑-2-鎗-4-基) 苯并二氢吡喃-2-基) -1-氧代丙-2-基) 氧基) 亚氨基) -2- (2- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 噻唑-4-基) 乙酰胺基) -2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯TFA向 (S) -2- ((R) -6- (1- (3- ((叔丁氧基羰基) -氨基) 丙基) -1H-吡唑-4-基) 苯并二氢吡喃-2-基) -2- (((Z) -1- (2- ((叔丁氧基羰基) 氨基) -噻唑-4-基) -2- ((S) -2,2-二甲基-4-氧代-1- (磺氧基) 氮杂环丁烷-3-基) 氨基) -2-氧代亚乙基) -氨基) 氧基) 丙酸叔

丁基酯 (780mg, 0.81mmol) 的乙腈 (6ml) 溶液加入碳酸钠 (1.7g, 16mmol) 和三氟甲磺酸甲酯 (0.089ml, 0.81mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时, 然后滤出所得固体, 并除去溶剂。将所得残余物溶于1mL DMSO中, 并在RPHPLC (Gilson C-18柱) 上纯化, 用20-100% ACN/含有0.05% TFA的水洗脱 (12分钟), 得到标题化合物。LC-MS [M+1]: m/z 978.06。

[0893] 步骤D: (S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((R)-6-(1-(3-氨基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎡-4-基) 苯并二氢吡喃-2-基)-1-羧基乙氧基) 亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基) 乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯向 (S)-3-((Z)-2-(((S)-1-(叔丁氧基)-2-((R)-6-(1-(3-((叔丁氧基羰基) 氨基) 丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎡-4-基) 苯并二氢吡喃-2-基)-1-氧代丙-2-基) 氧基) 亚氨基)-2-(2-((叔丁氧基羰基) 氨基) 噻唑-4-基) 乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯TFA盐 (340mg, 0.28mmol) 的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1mL) 溶液中加入TFA (2mL)。将溶液在室温下搅拌0.5小时, 然后除去溶剂。所得残余物用Et<sub>2</sub>O洗涤3次并干燥。固体粗产物在RPHPLC (Gilson C-18柱) 上纯化, 用0-40% ACN/含有0.1% 甲酸的水洗脱 (12分钟), 得到标题化合物1-1c。LC-MS [M+1]: m/z 721.67. <sup>1</sup>H NMR (500MHz, D<sub>2</sub>O) δ<sub>H</sub> 8.44 (1H, s), 8.38 (1H, s), 7.25 (1H, s), 7.22 (1H, d), 6.88 (1H, s), 6.77 (1H, d), 4.55 (2H, t), 4.48 (1H, d), 4.10 (3H, s), 3.12 (2H, m), 2.74 (1H, m), 2.33 (2H, m), 2.08 (1H, m), 1.82 (1H, m), 1.54 (3H, s), 1.36 (3H, s), 1.20 (3H, s)。

[0894] 使用中间体I-1a, I-1b和I-1d的相应异构体, 用相同的方法, 制备实施例1a, 1b和1d:

[0895] 1a: (S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((S)-6-(1-(3-氨基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎡-4-基) 苯并二氢吡喃-2-基)-1-羧基乙氧基) 亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基) 乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸盐酯。LC-MS [M+1]: m/z 721.47

[0896] 1b: (S)-3-((Z)-2-(((R)-1-((R)-6-(1-(3-氨基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎡-4-基) 苯并二氢吡喃-2-基)-1-羧基乙氧基) 亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基) 乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯。LC-MS [M+1]: m/z 721.41

[0897] 1d: (S)-3-((Z)-2-(((R)-1-((S)-6-(1-(3-氨基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎡-4-基) 苯并二氢吡喃-2-基)-1-羧基乙氧基) 亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基) 乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯。LC-MS [M+1]: m/z 721.34

[0898] 实施例2a, 2b, 2c, 2d

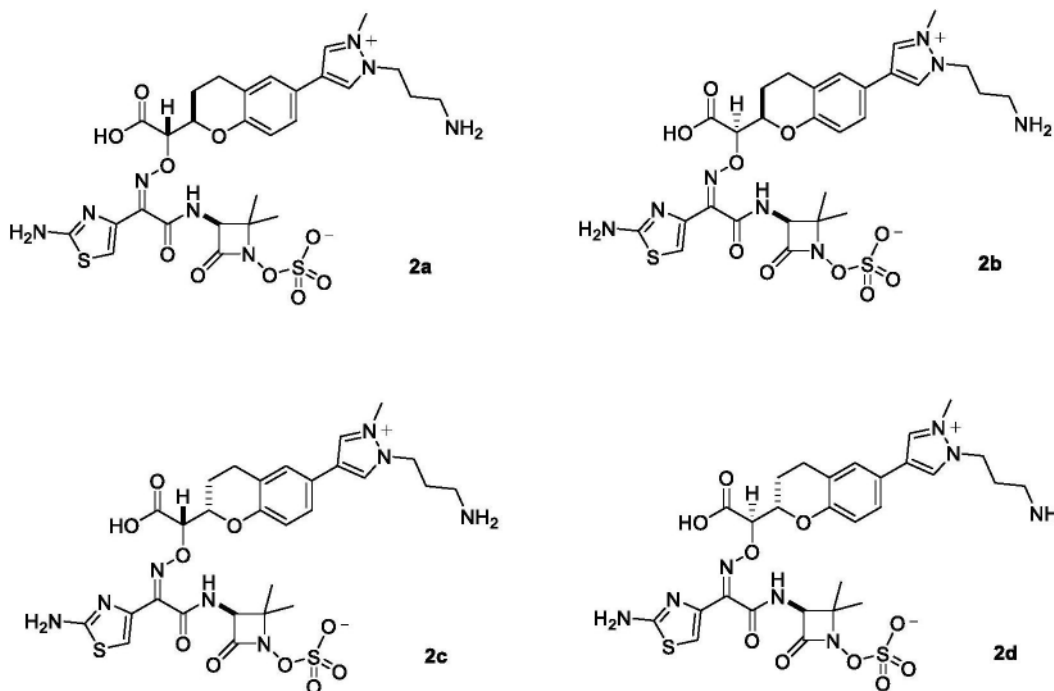
[0899] (S)-3-((Z)-2-(((S)-((R)-6-(1-(3-氨基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎡-4-基) 苯并二氢吡喃-2-基) (羧基) 甲氧基) 亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基) 乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯 (2a)

[0900] (S)-3-((Z)-2-(((R)-((R)-6-(1-(3-氨基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎡-4-基) 苯并二氢吡喃-2-基) (羧基) 甲氧基) 亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基) 乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯 (2b)

[0901] (S)-3-((Z)-2-(((S)-((S)-6-(1-(3-氨基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎡-4-基) 苯并二氢吡喃-2-基) (羧基) 甲氧基) 亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基) 乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯 (2c)

[0902] (S)-3-((Z)-2-(((R)-((S)-6-(1-(3-氨基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎡-4-基) 苯并二氢吡喃-2-基) (羧基) 甲氧基) 亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基) 乙酰胺基)-2,2-二甲基-

## 4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯(2d)



[0903]

[0904] 实施例2a的合成

[0905] 步骤A: (S)-2-(氨基氧基)-2-((R)-6-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)苯并二氢吡喃-2-基)乙酸叔丁基酯将(3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙基)氨基甲酸叔丁基酯(119mg,0.34mmol), (S)-2-(氨基氧基)-2-((R)-6-溴代苯并二氢吡喃-2-基)乙酸叔丁基酯(110mg,0.31mmol), 1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁二氯化钨(40mg,0.061mmol)和磷酸三钾(0.46ml,0.92mmol,2M)在THF(2ml)中的混合物脱气并用N<sub>2</sub>重新填充3次。将反应混合物在60℃加热3小时,然后用水稀释,并用EtOAc萃取3次。合并的有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤,并将滤液浓缩。所得残余物通过硅胶Redi-sep 24g金柱色谱法纯化,用EtOAc/己烷(0-80%,6cv;80%,10cv)洗脱,得到标题化合物。LC-MS[M+1]:m/z 503.60。

[0906] 步骤B: (S)-2-((R)-6-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)苯并二氢吡喃-2-基)-2-(((Z)-1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)乙酸叔丁基酯向(S)-3-(2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-氧代乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸氢酯(59mg,0.099mmol,78%)在MeOH(2mL)中的溶液加入(S)-2-(氨基氧基)-2-((R)-6-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-丙基)-1H-吡唑-4-基)苯并二氢吡喃-2-基)乙酸叔丁基酯(50mg,0.099mmol)和聚合物-键合型对甲苯磺酸(2-3mmol/g,2mg,0.012mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。滤出所得固体,并将滤液浓缩以得到标题化合物。LC-MS[M+1]:m/z 949.94。

[0907] 步骤C: (S)-3-((Z)-2-(((S)-2-(叔丁氧基)-1-((R)-6-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎗-4-基)苯并二氢吡喃-2-基)-2-氧代乙氧基)亚氨基)-2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯向(S)-2-((R)-6-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)苯并二氢吡

喃-2-基)-2-(((Z)-1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)乙酸叔丁基酯(94mg, 0.099mmol)的乙腈(1ml)溶液加入三氟甲磺酸甲酯(11 $\mu$ l, 0.099mmol)。将混合物在室温下搅拌0.5小时。然后除去溶剂。将所得残余物溶于1mL DMSO中,并在RPHPLC(Gilson C-18柱)上纯化,用20-100%ACN/含有0.05%TFA的水洗脱(12分钟),得到标题化合物。LC-MS[M+1]: m/z 963.90

[0908] 步骤D: (S)-3-((Z)-2-(((S)-((R)-6-(1-(3-氨基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯并二氢吡喃-2-基)(羧基)甲氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯(2a)向(S)-3-((Z)-2-(((S)-2-(叔丁氧基)-1-((R)-6-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯并二氢吡喃-2-基)-2-氧代乙氧基)亚氨基)-2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯(52mg, 0.054mmol)的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.5ml)溶液加入TFA(1mL, 13mmol)。将该溶液在室温搅拌0.5小时。然后除去溶剂。残余物用Et<sub>2</sub>O洗涤3次并干燥。所得固体在RPHPLC(Gilson C-18柱)上纯化,用0-40%ACN/含有0.1%甲酸的水洗脱(12分钟),得到标题化合物。LC-MS[M+1]: m/z 707.52 <sup>1</sup>HNMR(500MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta_{\text{H}}$  8.49(1H, s), 8.43(1H, s), 7.44(2H, d), 7.27(1H, d), 7.19(1H, s), 6.80(1H, d), 5.16(1H, s), 4.13(3H, s), 3.12(2H, d), 2.77(1H, m), 2.33(2H, m), 2.10-1.90(2H, m), 1.53(3H, s), 1.34(3H, s)。

[0909] 使用中间体I-2的相应异构体,用相同的方法,制备2b, 2c, 2d异构体:

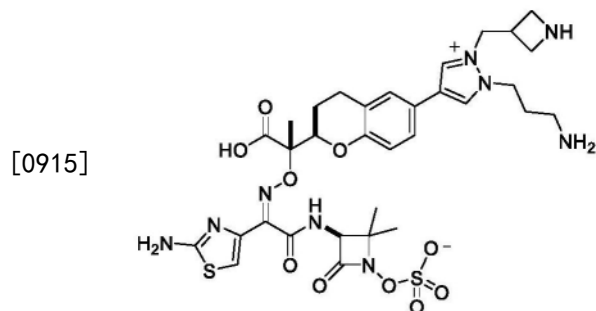
[0910] 2b: (S)-3-((Z)-2-(((R)-((R)-6-(1-(3-氨基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯并二氢吡喃-2-基)(羧基)甲氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯LC-MS[M+1]: m/z 707.56

[0911] 2c: (S)-3-((Z)-2-(((S)-((S)-6-(1-(3-氨基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯并二氢吡喃-2-基)(羧基)甲氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯LC-MS[M+1]: m/z 707.61

[0912] 2d: (S)-3-((Z)-2-(((R)-((S)-6-(1-(3-氨基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯并丙二氢吡喃-2-基)(羧基)甲氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯LC-MS[M+1]: m/z 707.52

[0913] 实施例3

[0914] (S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((R)-6-(1-(3-氨基丙基)-2-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯并二氢吡喃-2-基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯



[0916] 步骤A: (S)-2-(((烯丙氧基)羰基)氨基)氧基)-2-((R)-6-(1-(3-((叔丁氧基羰基

基)氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)苯并二氢吡喃-2-基)丙酸叔丁基酯向(S)-2-(氨基氧基)-2-((R)-6-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)苯并二氢吡喃-2-基)丙酸叔丁基酯(1.1g, 2.05mmol, 实施例1的化合物, 步骤A)和DIPEA(0.54ml, 3.1mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20ml)中的溶液加入氯甲酸烯丙酯(0.26ml, 2.5mmol)。将混合物在室温搅拌1小时, 然后除去溶剂。所得残余物通过硅胶Redi 40g金柱色谱法纯化, 用EtOAc/己烷(0-70%, 5cv, 70%, 6cv)洗脱, 得到标题化合物。LC-MS[M+1]:m/z 601.3。

[0917] 步骤B: 1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-((1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-4-((R)-2-((S)-2,2,5-三甲基-4,8-二氧化-3,6,9-三氧杂-7-氮杂十二-11-烯-5-基)苯并二氢吡喃-6-基)-1H-吡唑-2-鎗三氟甲磺酸盐将3-(羟甲基)-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(1.14g, 6.1mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(6ml)中的溶液冷却至-78°C。向溶液中滴加三氟甲磺酸酐(1.5ml, 9.1mmol)和Hunig碱(2.6ml, 15mmol)。将反应混合物在-78°C下搅拌20分钟, 然后用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液淬灭。将混合物加热至室温, 并在DCM和饱和NaHCO<sub>3</sub>之间分配。分离有机层, 用盐水洗涤, 并经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 并真空浓缩, 得到3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁基酯。向3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁基酯在ACN(2ml)中的溶液中加入(S)-2-(((烯丙氧基)羰基)氨基)氧基)-2-((R)-6-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)苯并二氢吡喃-2-基)丙酸叔丁基酯(0.91g, 1.5mmol)的无水CH<sub>3</sub>CN(6.0mL)溶液和碳酸氢钠(1.3g, 15mmol)。将所得混合物在60°C下加热1小时。然后滤出固体, 并除去溶剂。所得残余物用Et<sub>2</sub>O(10mL×2)研磨。将所得残余物真空干燥, 然后溶解在DCM中, 并通过硅胶Redi 40g金柱色谱法纯化, 用MeOH/DCM(0-10%, 10cv; 10%, 8cv)洗脱, 得到标题化合物。LC-MS[M+1]:m/z 770.97。

[0918] 步骤C: 4-((R)-2-((S)-2-(氨基氧基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙-2-基)苯并二氢吡喃-6-基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-((1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-1H-吡唑-2-鎗三氟甲磺酸盐向1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-((1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-4-((R)-2-((S)-2,2,5-三甲基-4,8-二氧化-3,6,9-三氧杂-7-氮杂十二-11-烯-5-基)苯并二氢吡喃-6-基)-1H-吡唑-2-鎗三氟甲磺酸盐(1g, 1.3mmol)在THF(5mL)中的溶液加入四(三苯基膦)钯(0)(0.15g, 0.13mmol)和苯基硅烷(0.64ml, 5.2mmol)。将所得溶液在室温搅拌20分钟。滤出所得固体, 并将滤液浓缩, 得到标题化合物。LC-MS[M+1]:m/z 686.74。

[0919] 步骤D: 4-((R)-2-((S)-1-(叔丁氧基)-2-(((Z)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)(羧基)亚甲基)氨基)氧基)-1-氧代丙-2-基)苯并二氢吡喃-6-基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-((1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-1H-吡唑-2-鎗三氟甲磺酸酯向4-((R)-2-((S)-2-(氨基氧基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙-2-基)苯并二氢吡喃-6-基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-((1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-1H-吡唑-2-鎗三氟甲磺酸酯(0.89g, 1.3mmol)在EtOH(4ml)和CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2mL)中的溶液加入2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-氧代乙酸(0.35g, 1.3mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜, 然后浓缩, 得到标题化合物。LC-MS[M+1]:m/z 941.18。

[0920] 步骤E: (S)-3-((Z)-2-(((S)-1-(叔丁氧基)-2-((R)-6-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-((1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-1H-吡唑-2-鎗-4-基)苯并二氢吡喃-2-基)-1-氧代丙-2-基)氧基)亚氨基)-2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-

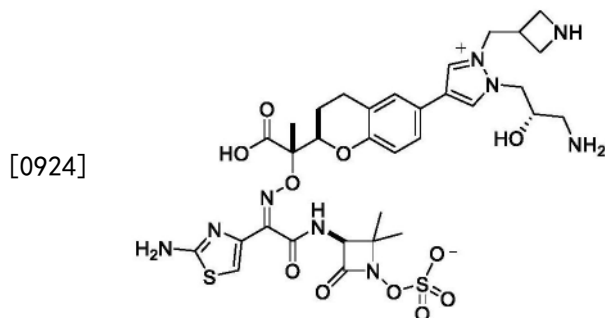


基) 乙酰胺基) -2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸盐酯TFA向4-((R)-2-((S)-1-(叔丁氧基)-2-(((Z)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)(羧基)亚甲基)-氨基)氧基)-1-氧代丙-2-基)苯并二氢吡喃-6-基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-((1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-1H-吡唑-2-鎓OTf (1.223g, 1.3mmol) 在DMF (7ml) 中的溶液加入DCC (0.80g, 3.9mmol) 和HOBt (0.60g, 3.9mmol)。将所得溶液在室温搅拌30分钟, 然后将(S)-3-氨基-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸氢酯 (0.68g, 3.2mmol) 和碳酸氢钠 (0.55g, 6.5mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。滤出所得固体。滤液在RP-HPLC (C-18柱, 130g) 上纯化, 用20-100% ACN/含有0.05% TFA的水 (10cv) 洗脱, 得到标题化合物。LC-MS [M+1]: m/z 1133.56。

[0921] 步骤F: (S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((R)-6-(1-(3-氨基丙基)-2-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯并二氢吡喃-2-基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯, 甲酸向(S)-3-((Z)-2-(((S)-1-(叔丁氧基)-2-((R)-6-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-((1-(叔丁氧基羰基)-氮杂环丁烷-3-基)甲基)-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯并二氢吡喃-2-基)-1-氧代丙-2-基)氧基)亚氨基)-2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯 (2.0g, 1.6mmol) 在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3ml) 中的溶液加入TFA (6mL)。将反应在室温搅拌1小时。然后除去溶剂, 所得残余物用Et<sub>2</sub>O洗涤5次并干燥, 得到粗固体产物。将粗产物溶解在DMSO (3mL) 中, 然后加入固体NaHCO<sub>3</sub> (6-10eq)。将混合物在室温下搅拌4小时。滤出所得固体。将滤液用60mL 含有0.1% 甲酸的水稀释。将所得水溶液在C-18RP-HPLC柱 (415g) 上纯化, 用ACN/水+0.1% FA (0% 7cv, 0-20% 6cv) 洗脱, 得到标题化合物。LC-MS [M+1]: m/z 776.92。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, D<sub>2</sub>O) δ<sub>H</sub> 8.59 (1H, s), 8.48 (1H, s), 8.41 (1H, s), 7.28 (1H, s), 7.22 (1H, d), 6.82 (1H, s), 6.75 (1H, d), 4.84 (2H, t), 4.57 (1H, d), 4.51 (1H, m), 4.31 (2H, m), 4.13 (2H, m), 3.66 (1H, m), 3.14 (2H, m), 2.75 (2H, m), 2.37 (2H, m), 2.10 (1H, m), 1.85 (1H, m), 1.53 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.18 (3H, s)。

[0922] 实施例4

[0923] (S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((R)-6-(1-((S)-3-氨基-2-羟基丙基)-2-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯并二氢吡喃-2-基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯



[0925] 步骤A: (S)-2-(氨基氧基)-2-((R)-6-(1-((S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)丙基)-1H-吡唑-4-基)苯并二氢吡喃-2-基)丙酸叔丁基酯将(S)-2-(氨基氧基)-2-((R)-6-溴代苯并二氢吡喃-2-基)丙酸叔丁基酯 (1.46g, 3.9mmol, 中间体1), (S)-2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼

烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙基)氨基甲酸叔丁基酯(3.0g,6.3mmol,中间体5),1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯化钨(0.26g,0.39mmol)和磷酸钾(5.9ml,12mmol,2M)在THF(8ml)中的混合物脱气,并用N<sub>2</sub>重新填充3次。将反应混合物在60℃下加热3小时,然后用水稀释,用EtOAc萃取(3×)。合并的有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤,并将滤液真空浓缩。所得残余物通过硅胶Redi 80g金柱色谱法纯化,用EtOAc/己烷(0-80%,6cv;80%,10cv)洗脱,得到标题化合物。LC-MS[M+1]:m/z 647.68。

[0926] 步骤B:(S)-2-(((烯丙氧基)羰基)氨基)氧基)-2-((R)-6-(1-((S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)丙基)-1H-吡唑-4-基)苯并二氢吡喃-2-基)丙酸叔丁基酯向(S)-2-(氨基氧基)-2-((R)-6-(1-((S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)丙基)-1H-吡唑-4-基)苯并二氢吡喃-2-基)丙酸叔丁基酯(1.6g,2.5mmol)和DIPEA(0.65ml,3.7mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30ml)中的溶液加入氯甲酸烯丙酯(0.32ml,3.0mmol)。将反应混合物在室温搅拌1小时,然后除去溶剂。所得残余物通过硅胶Redi 80g金柱色谱法纯化,用EtOAc/己烷(0-70%,5cv,70%,6cv)洗脱,得到标题化合物。LC-MS[M+1]:m/z 731.81。

[0927] 步骤C:1-((S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)丙基)-2-((1-((叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-4-((R)-2-((S)-2,2,5-三甲基-4,8-二氧化-3,6,9-三氧杂-7-氮杂十二-11-烯-5-基)苯并二氢吡喃-6-基)-1H-吡唑-2-鎓三氟甲磺酸盐将3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(1.23g,6.6mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20ml)中的溶液冷却至-78℃。向溶液中滴加三氟甲磺酸酐(1.6ml,9.8mmol)和Hunig碱(2.9ml,16mmol)。将反应混合物在-78℃下保持20分钟,然后用NaHCO<sub>3</sub>(饱和)溶液淬灭。将混合物温热至室温,并在DCM和饱和NaHCO<sub>3</sub>之间分配。分离有机层,用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并真空浓缩,得到3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁基酯。向3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁基酯在ACN(10mL)中的溶液加入(S)-2-(((烯丙氧基)羰基)氨基)氧基)-2-((R)-6-(1-((S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)丙基)-1H-吡唑-4-基)苯并二氢吡喃-2-基)丙酸叔丁基酯(1.2g,1.6mmol)在CH<sub>3</sub>CN(无水,,6ml)中的溶液和碳酸氢钠(1.4g,16mmol)。将所得混合物在60℃下加热1.5小时。然后滤出固体并除去溶剂。所得残余物用Et<sub>2</sub>O(10mL×2)研磨。将得到的固体真空干燥,然后溶解于DCM中,并通过硅胶Redi 120g金柱色谱法纯化,用MeOH/DCM(0-10%,10cv;10%,8cv)洗脱,得到标题化合物。LC-MS[M+1]:m/z 901.07。

[0928] 步骤D:4-((R)-2-((S)-2-(氨基氧基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙-2-基)苯并二氢吡喃-6-基)-1-((S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)丙基)-2-((1-((叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-1H-吡唑-2-鎓三氟甲磺酸盐向1-((S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)丙基)-2-((1-((叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-4-((R)-2-((S)-2,2,5-三甲基-4,8-二氧化-3,6,9-三氧杂-7-氮杂十二-11-烯-5-基)苯并二氢吡喃-6-基)-1H-吡唑-2-鎓三氟甲磺酸盐(1.4g,1.6mmol)在THF(15ml)中的溶液加入四钨(0.18g,0.16mmol)和苯硅烷(0.76ml,6.2mmol)。将所得溶液在室温搅拌20分钟。然后滤出固体,并除去溶剂,得到标题化合物。LC-MS[M+1]:m/z 817.03。

[0929] 步骤E:4-((R)-2-((S)-2-(氨基氧基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙-2-基)苯并二氢

吡喃-6-基)-1-((S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-羟基丙基)-2-((1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-1H-吡唑-2-鎓三氟乙酸酯在室温下,向4-((R)-2-((S)-2-(氨基氧基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙-2-基)苯并二氢吡喃-6-基)-1-((S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)丙基)-2-((1-(叔丁氧基羰基)-氮杂环丁烷-3-基)甲基)-1H-吡唑-2-鎓三氟甲磺酸盐(1.3g,1.6mmol)在THF(20ml)中的溶液加入TBAF(4.7ml,4.7mmol,1M)。将反应在室温搅拌2小时,然后减压除去溶剂。所得残余物在RP-HPLC C-18柱(275g)上纯化,用10-100%ACN/含有0.05%TFA的水(12cv)洗脱,得到标题化合物。LC-MS[M+1]:m/z702.88。

[0930] 步骤F:4-((R)-2-((S)-1-(叔丁氧基)-2-(((Z)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)(羧基)亚甲基)氨基)氧基)-1-氧代丙-2-基)苯并二氢吡喃-6-基)-1-((S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-羟基丙基)-2-((1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-1H-吡唑-2-鎓三氟乙酸酯向4-((R)-2-((S)-2-(氨基氧基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙-2-基)苯并二氢吡喃-6-基)-1-((S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-羟基丙基)-2-((1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-1H-吡唑-2-鎓三氟乙酸盐(0.64g,0.91mmol)在EtOH(5mL)和CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2.5mL)中的溶液加入2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-氧代乙酸(0.25g,0.91mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜,然后浓缩,得到标题化合物。LC-MS[M+1]:m/z 957.21。

[0931] 步骤G:(S)-3-((Z)-2-(((S)-1-(叔丁氧基)-2-((R)-6-(1-((S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-羟基丙基)-2-((1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯并二氢吡喃-2-基)-1-氧代丙-2-基)氧基)亚氨基)-2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯三氟乙酸盐向4-((R)-2-((S)-1-(叔丁氧基)-2-(((Z)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)(羧基)-亚甲基)氨基)氧基)-1-氧代丙-2-基)苯并二氢吡喃-6-基)-1-((S)-3-((叔丁氧基羰基)-氨基)-2-羟基丙基)-2-((1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-1H-吡唑-2-鎓TFA(0.58g,0.61mmol)在DMF(5ml)中的溶液加入DCC(0.38g,1.8mmol),和HOBT(0.28g,1.8mmol)。将所得溶液在室温下搅拌30分钟,然后加入(S)-3-氨基-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸氢酯(0.32g,1.5mmol)和碳酸氢钠(0.26g,3.0mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。然后将固体滤出。溶液在RP(C-18柱,130g)上纯化,用20-100%ACN/含0.05%TFA的水(10cv)洗脱,得到标题化合物。LC-MS[M+1]:m/z 1149.44。

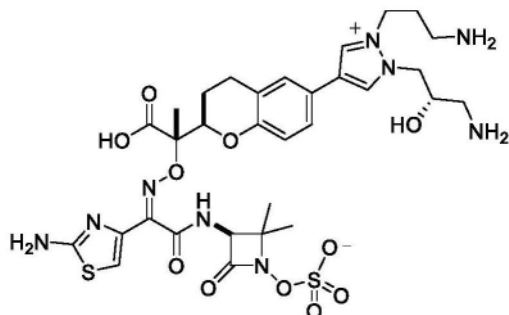
[0932] 步骤H:(S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((R)-6-(1-((S)-3-氨基-2-羟基丙基)-2-(氮杂环丁烷-3-基)甲基)-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯并二氢吡喃-2-基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯向(S)-3-((Z)-2-(((S)-1-(叔丁氧基)-2-((R)-6-(1-((S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-羟基丙基)-2-((1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯并二氢吡喃-2-基)-1-氧代丙-2-基)氧基)亚氨基)-2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯(420mg,0.33mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1ml)中的溶液加入TFA(2ml)。将溶液在室温搅拌1小时,然后除去溶剂。所得残余物用Et<sub>2</sub>O(5×)洗涤,干燥,得到粗产物。将粗产物溶解在DMSO(3mL)中,并加入固体NaHCO<sub>3</sub>(6-10eq)。将混合物在室温搅拌4小时,然后将固体滤出。用60ml含0.1%甲酸的水稀释该溶液,并在C-18RP柱

(415g) 上纯化, 用ACN/水+0.1%FA (0%7cv, 0-20%6cv) 洗脱, 得到标题化合物。LC-MS [M+1]<sup>+</sup>:m/z 792.78. <sup>1</sup>HNMR (500MHz, D<sub>2</sub>O) δ<sub>H</sub> 8.52 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.33 (1H, s), 7.17 (1H, s), 7.13 (1H, d), 6.73 (1H, s), 6.64 (1H, d), 4.49 (2H, t), 4.33 (1H, m), 4.27 (1H, m), 4.21 (2H, m), 4.04 (2H, m), 3.59 (1H, m), 3.26 (1H, m), 2.99 (1H, m), 2.61 (2H, m), 1.95 (1H, m), 1.67 (1H, m), 1.42 (3H, s), 1.27 (3H, s), 1.13 (3H, s)。

[0933] 实施例5

[0934] (3S)-3-((Z)-2-(((1S)-1-(6-(1-((S)-3-氨基-2-羟基丙基)-2-(3-氨基丙基)-1H-吡唑-2-鎓-4-基) 苯并二氢吡喃-2-基)-1-羧基乙氧基) 亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基) 乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯

[0935]



[0936] 步骤A: 2-(3-叠氮丙基)-1-((S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)丙基)-4-((R)-2-((S)-2,2,5-三甲基-4,8-二氧代-3,6,9-三氧杂-7-氮杂十二-11-烯-5-基) 苯并二氢吡喃-6-基)-1H-吡唑-2-鎓

[0937] 将三氟甲磺酸酐 (5.0ml, 5.0mmol) 添加至3-叠氮基丙-1-醇 (0.38ml, 4.2mmol) 和 DIPEA (1.4ml, 7.9mmol) 在DCM中的搅拌的、冷的-78°C混合物。将反应混合物在-78°C下搅拌90分钟, 然后用饱和NaHCO<sub>3</sub>淬灭。将混合物加热至0°C, 然后在DCM和NaHCO<sub>3</sub>水溶液之间分配。分离有机层并用盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并浓缩至干, 得到3-叠氮丙基三氟甲磺酸酯。将3-叠氮丙基三氟甲磺酸酯 (0.96g, 4.1mmol) 加入至(S)-叔丁基2-(((烯丙氧基)-羰基)氨基)氧基)-2-((R)-6-(1-((S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)丙基)-1H-吡唑-4-基) 苯并二氢吡喃-2-基) 丙酸酯 (来自实施例4步骤B, 0.75g, 1.0mmol) 和碳酸氢钠 (0.69g, 8.2mmol) 的乙腈溶液。将混合物在60°C下搅拌1小时, 然后过滤并将滤液浓缩。所得残余物在硅胶40g柱上通过柱色谱法纯化, 用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (100~90%) 洗脱, 得到标题化合物。LC-MS [M]<sup>+</sup>:m/z 814.80

[0938] 步骤B: 4-((R)-2-((S)-2-(氨基氧基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙-2-基) 苯并二氢吡喃-6-基)-2-(3-叠氮丙基)-1-((S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)丙基)-1H-吡唑-2-鎓将四钨 (0.17g, 0.15mmol) 加入至2-(3-叠氮丙基)-1-((S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-((叔丁基二甲基硅烷基)-氧基)丙基)-4-((R)-2-((S)-2,2,5-三甲基-4,8-二氧代-3,6,9-三氧杂-7-氮杂十二-11-烯-5-基) 苯并二氢吡喃-6-基)-1H-吡唑-2-鎓 (1.0g, 0.98mmol) 和苯硅烷 (0.30ml, 2.5mmol) 在THF中的经搅拌的混合物中。将反应混合物在室温搅拌15分钟, 然后用EtOAc稀释, 并用饱和NaHCO<sub>3</sub>和盐水洗涤。分离有机层, 用MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 并将滤液浓缩。所得残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (预装50g), 用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (100~88%) 洗脱, 得到标题化合物。LC-MS [M]<sup>+</sup>:m/z 730.75

[0939] 步骤C: 2-(3-叠氮丙基)-4-((R)-2-((S)-1-(叔丁氧基)-2-(((Z)-((2-((叔丁氧基

基-羰基)氨基)噻唑-4-基)(羧基)亚甲基)氨基)氧基)-1-氧代丙-2-基)苯并二氢吡喃-6-基)-1-((S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)丙基)-1H-吡啶-2-鎓将2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-氧代乙酸(250mg,0.93mmol)添加到4-((R)-2-((S)-2-(氨基氧基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙-2-基)苯并二氢吡喃-6-基)-2-(3-叠氮丙基)-1-((S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)丙基)-1H-吡啶-2-鎓(850mg,0.93mmol)在EtOH/CH<sub>3</sub>Cl中的经搅拌的混合物中。将反应混合物在室温下搅拌2小时,然后浓缩至干,得到标题化合物。LC-MS[M]<sup>+</sup>:m/z 985.47

[0940] 步骤D:2-(3-氨基丙基)-4-((R)-2-((S)-1-(叔丁氧基)-2-(((Z)-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)(羧基)亚甲基)氨基)氧基)-1-氧代丙-2-基)苯并二氢吡喃-6-基)-1-((S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)丙基)-1H-吡啶-2-鎓向2-(3-叠氮丙基)-4-((R)-2-((S)-1-(叔丁氧基)-2-(((Z)-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)(羧基)亚甲基)氨基)氧基)-1-氧代丙-2-基)苯并二氢吡喃-6-基)-1-((S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-((叔丁基二甲基硅烷基)-氧基)丙基)-1H-吡啶-2-鎓(560mg,0.57mmol)在MeOH(6mL)中的混合物加入Pd-C(10%,91mg,0.085mmol)。将所得混合物在室温下在H<sub>2</sub>气球下搅拌2.5小时。然后将混合物过滤并将滤液浓缩至干,得到标题化合物。LC-MS[M]<sup>+</sup>:m/z 958.90

[0941] 步骤E:4-((R)-2-((S)-1-(叔丁氧基)-2-(((Z)-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)(羧基)亚甲基)氨基)氧基)-1-氧代丙-2-基)苯并二氢吡喃-6-基)-1-((S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)丙基)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡啶-2-鎓向2-(3-氨基丙基)-4-((R)-2-((S)-1-(叔丁氧基)-2-(((Z)-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)(羧基)亚甲基)氨基)氧基)-1-氧代丙-2-基)苯并二氢吡喃-6-基)-1-((S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)丙基)-1H-吡啶-2-鎓(500mg,0.52mmol)和三乙胺(0.073mL,0.52mmol)在DCM中的溶液添加BOC-酸酐(0.15mL,0.63mmol)。将该混合物在室温搅拌2小时,然后浓缩至干。所得残余物通过制备型反相(C-18)色谱法纯化,用乙腈/水+0.1%TFA(2~100%)洗脱,得到标题化合物。LC-MS[M]<sup>+</sup>:m/z 1058.99

[0942] 步骤F:4-((R)-2-((S)-1-(叔丁氧基)-2-(((Z)-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)(羧基)亚甲基)氨基)氧基)-1-氧代丙-2-基)苯并二氢吡喃-6-基)-1-((S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-羟基丙基)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡啶-2-鎓向4-((R)-2-((S)-1-(叔丁氧基)-2-(((Z)-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)(羧基)亚甲基)氨基)氧基)-1-氧代丙-2-基)苯并二氢吡喃-6-基)-1-((S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-((叔丁基二甲基硅烷基)-氧基)丙基)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡啶-2-鎓(620mg,0.52mmol)在THF中的溶液添加TBAF(270mg,1.04mmol)。将混合物在室温搅拌90分钟,然后用EtOAc稀释,用饱和NaHCO<sub>3</sub>和盐水洗涤。分离有机层,用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。所得残留物通过制备型反相(C-18)柱色谱法纯化,用乙腈/水+0.1%TFA洗脱,得到标题化合物。LC-MS[M]<sup>+</sup>:m/z 944.81

[0943] 步骤G:(S)-3-((Z)-2-(((S)-1-(叔丁氧基)-2-((R)-6-(1-((S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-羟基丙基)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡啶-2-鎓-4-基)-苯并二氢吡喃-2-基)-1-氧代丙-2-基)氧基)亚氨基)-2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)

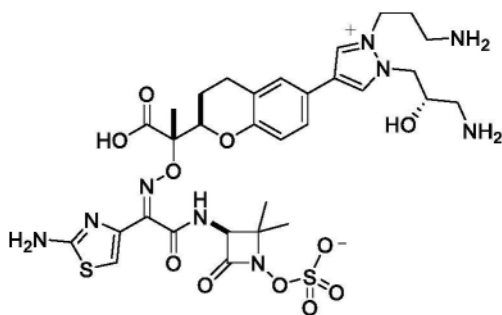
乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯在 $N_2$ 和 $-10^{\circ}\text{C}$ 下,向4-((R)-2-((S)-1-(叔丁氧基)-2-(((Z)-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)(羧基)亚甲基)氨基)-氧基)-1-氧代丙-2-基)苯并二氢吡喃-6-基)-1-((S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-羟基丙基)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-2-鎧(300mg,0.32mmol)和(S)-3-氨基-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸氢酯(134mg,0.64mmol)在乙腈(无水,12ml)中的溶液添加吡啶(0.077ml,0.96mmol),然后加入 $N_1$ -((乙基亚氨基)亚甲基)- $N_3,N_3$ -二甲基丙烷-1,3-二胺盐酸盐(134mg,0.70mmol)。将反应混合物在 $-10$ 至 $0^{\circ}\text{C}$ 下搅拌1小时,然后浓缩至干。所得残留物通过制备型反相(C-18)柱色谱法纯化,用乙腈/水+0.1%TFA洗脱,得到标题化合物。LC-MS[M]<sup>+</sup>:m/z 1136.71

[0944] 步骤H: (S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((R)-6-(1-((S)-3-氨基-2-羟基丙基)-2-(3-氨基丙基)-1H-吡唑-2-鎧-4-基)苯并二氢吡喃-2-基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯向(S)-3-((Z)-2-(((S)-1-(叔丁氧基)-2-((R)-6-(1-((S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-羟基丙基)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-2-鎧-4-基)苯并二氢吡喃-2-基)-1-氧代丙-2-基)氧基)亚氨基)-2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯(130mg,0.11mmol)在DCM(5mL)中的溶液添加TFA(3ml,39mmol)。将反应混合物在室温下搅拌90分钟,然后在真空中于室温下快速浓缩至干。将所得残余物溶于DMSO(1ml)中,并通过制备型HPLC纯化,用乙腈/水(2~35%)洗脱,得到为TFA盐的标题化合物。LC-MS[M]<sup>+</sup>:m/z 780.37。<sup>1</sup>HNMR(500MHz, $D_2O$ )  $\delta_H$  8.56(1H,s),8.54(1H,s),8.36(1H,s),7.29(1H,s),7.26(2H,d),6.79(1H,s),6.78(2H,s),4.52(2H,t),4.38(1H,m),4.20(1H,m),4.21(2H,m),3.27(1H,m),3.03(2H,m),2.99(2H,m),2.76(2H,m),2.31(3H,m),2.01(2H,m),1.76(2H,m),1.49(3H,s),1.32(3H,s),1.16(3H,s)。

[0945] 实施例6

[0946] (S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((R)-6-(1-((3-氨基氮杂环丁烷-3-基)甲基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎧-4-基)苯并二氢吡喃-2-基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯

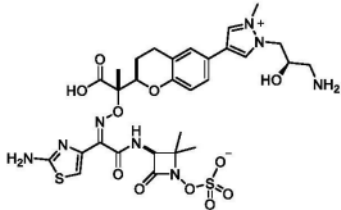
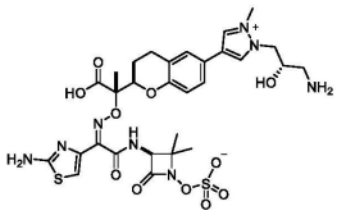
[0947]



[0948] 从中间体1和中间体6开始,通过使用与实施例1相同的方法制备标题化合物。LC-MS[M+1]<sup>+</sup>:m/z 748.76。<sup>1</sup>HNMR(500MHz, $D_2O$ )  $\delta_H$  8.57(1H,s),8.53(1H,s),7.36(1H,s),7.32(1H,d),7.02(1H,s),6.84(1H,d),4.90(2H,s),4.59(2H,m),4.36(2H,m),4.17(3H,s),4.12(2H,m),2.81(2H,m),2.15(1H,m),1.89(1H,m),1.64(3H,s),1.36(3H,s),1.13(3H,s)。

[0949] 表1.使用适当的中间体,用与上述实施例类似的方法制备实施例7-13的化合物。

[0950]

实 施 例	结 构	命 名	LCM S [M+H] ] <sup>+</sup>
7		(S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((R)-6-(1-((R)-3-氨基-2-羟基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯并二氢吡喃-2-基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯	737.5 4
8		(S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((R)-6-(1-((S)-3-氨基-2-羟基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯并二氢吡喃-2-基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯	737.2 9

[0951]

9		(S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((R)-6-(1-(3-氨基丙基)-3-((S)-2,3-二氢-1H-咪唑-4-基)苯并二氢吡喃-2-基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯	795.9 5
10		(S)-3-((Z)-2-(((S)-6-(1-(3-氨基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯并二氢吡喃-2-基)甲氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯	663.5 5
11		(S)-3-((Z)-2-(((R)-6-(1-(3-氨基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯并二氢吡喃-2-基)甲氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯	663.4 7
12		(R)-2-((S)-6-(1-(3-氨基丙基)-2-亚氨基-3-甲基-2,3-二氢-1H-咪唑-4-基)苯并二氢吡喃-2-基)-2-(((Z)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)丙酸	736.3 4
13		(3S)-3-((Z)-2-(((6-(N-(2-氨基乙基)甲脒基)苯并二氢吡喃-2-基)甲氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸氢酯	611.4 9

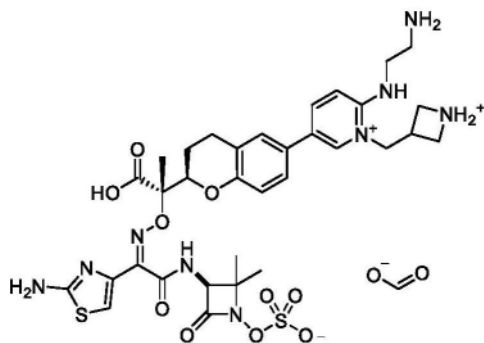
[0953] 实施例14

[0954] (S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((R)-6-(6-((2-氨基乙基)氨基)-1-(氮杂环丁烷-1-鎓-3-基甲基)吡啶-1-鎓-3-基)苯并二氢吡喃-2-基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻



唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯甲酸盐的制备

[0955]



[0956] 步骤A: (S)-2-((R)-6-溴代苯并二氢吡喃-2-基)-2-(((叔丁氧基羰基)氨基)氧基)丙酸叔丁基酯将Boc酸酐(6.8ml, 29mmol)添加到(S)-叔丁基2-((氨基氧基)-2-((R)-6-溴代苯并二氢吡喃-2-基)丙酸酯(3300mg, 8.9mmol, 中间体1)在DCM(10ml)中的经搅拌的溶液。将反应混合物在50℃下搅拌1h,然后将混合物冷却并除去溶剂。所得残余物通过ISCO(80g金)纯化,用0-30% EtOAc/异己烷梯度洗脱,得到标题化合物。LC-MS[M+H]<sup>+</sup>:m/z 472.3。

[0957] 步骤B: 2-((6-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)氨基)吡啶-3-基)苯并二氢吡喃-2-基)-2-(((叔丁氧基羰基)氨基)氧基)丙酸叔丁基酯将(2S)-2-((6-溴代苯并二氢吡喃-2-基)-2-(((叔丁氧基羰基)氨基)氧基)丙酸叔丁基酯(0.5g, 1.1mmol), 双(频哪醇)二硼(0.28g, 1.1mmol), 乙酸钾(0.31g, 3.2mmol)和1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯化钨(0.10g, 0.16mmol)在二噁烷(5.29ml)中的混合物真空脱气/N<sub>2</sub>交换三次。将反应混合物在70℃加热过夜。冷却反应混合物,加入1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯化钨(0.069g, 0.1eq), (2-((5-溴代吡啶-2-基)氨基)乙基)氨基甲酸叔丁基酯(0.37g, 1.2mmol)和磷酸三钾(3.2ml, 3.2mmol)的1M水溶液。将反应混合物真空脱气/N<sub>2</sub>交换三次,然后在70℃下加热5小时,并通过Celite<sup>TM</sup>过滤。浓缩滤液,将所得残余物通过ISCO(40g)使用0-50% EtOAc/己烷纯化,得到标题化合物。LC-MS[M+H]<sup>+</sup>:m/z 629.8。

[0958] 步骤C: 2-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)氨基)-1-((1-((叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-5-((R)-2-((S)-2,2,7,10,10-五甲基-4,8-二氧代-3,6,9-三氧杂-5-氮杂十一烷-7-基)苯并二氢吡喃-6-基)吡啶-1-鎓向3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁基酯(0.3g, 1.6mmol)和DIEA(0.70ml, 4.0mmol)在-78℃下CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(8.0ml)中的溶液添加三氟甲磺酸酐(0.40ml, 2.4mmol)。将反应混合物在-78℃下搅拌0.5小时,然后用水淬灭,并使其温热至RT。将混合物在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>和水之间分配。分离有机层,用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液和盐水洗涤。合并有机层,用MgSO<sub>4</sub>干燥,并真空浓缩,得到粗品三氟甲磺酸酯。将在微波小瓶中的(S)-2-((R)-6-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)氨基)吡啶-3-基)苯并二氢吡喃-2-基)-2-(((叔丁氧基羰基)氨基)氧基)丙酸叔丁基酯(0.25g, 0.40mmol),所述粗品三氟甲磺酸酯和碳酸氢钠(0.11g, 1.3mmol)在CH<sub>3</sub>CN(8.0ml)中的混合物在60℃下加热2小时。然后将混合物冷却至室温并过滤。浓缩滤液。所得残余物通过ISCO 40g(使用在己烷中的3:1 EtOAc: EtOH, 0-100%)纯化,得到标题化合物。LC-MS[M]<sup>+</sup>:m/z 798.9。

[0959] 步骤D: 2-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)氨基)-5-((R)-2-((S)-2-((氨基氧基)-1-((叔丁氧基)-1-氧代丙-2-基)苯并二氢吡喃-6-基)-1-((氮杂环丁烷-3-基)甲基)吡啶-1-鎓将TFA(1.5ml)添

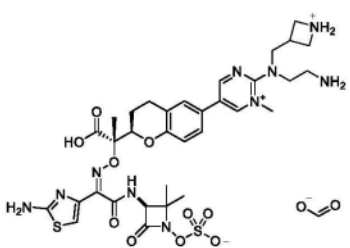
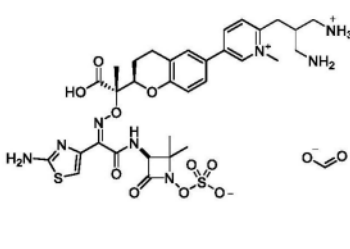
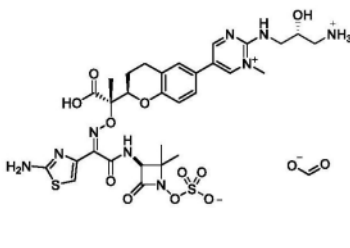
加到2-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)氨基)-1-((1-(叔丁氧基羰基)-氮杂环丁烷-3-基)甲基)-5-((R)-2-((S)-2,2,7,10,10-五甲基-4,8-二氧化-3,6,9-三氧杂-5-氮杂十一烷-7-基)苯并二氢吡喃-6-基)吡啶-1-鎓(0.19g, 0.24mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1.5ml)中的溶液。将反应混合物在室温搅拌1小时,然后真空除去溶剂。将乙醚加入到所得残余物中,并将混合物真空浓缩。将醚加到所得残余物中,将所得固体残余物真空干燥,得到为TFA盐的标题化合物。LC-MS[M]<sup>+</sup>:m/z 498.5。

[0960] 步骤E: (S)-3-((Z)-2-(((S)-2-((R)-6-(6-((2-氨基乙基)氨基)-1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-吡啶-1-鎓-3-基)苯并二氢吡喃-2-基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙-2-基)氧基)亚氨基)-2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯将2-((2-氨基乙基)氨基)-5-((R)-2-((S)-2-(氨基氧基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙-2-基)苯并二氢吡喃-6-基)-1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)吡啶-1-鎓(0.20g, 0.24mmol)和(S)-3-(2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-氧代乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸氢酯(0.17g, 0.29mmol)在MeOH(2.4ml)中的溶液在室温下搅拌2小时。然后滤除反应固体,并浓缩滤液,得到标题化合物。LC-MS[M]<sup>+</sup>:m/z 945.1。

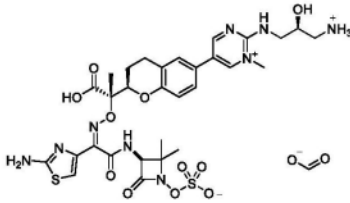
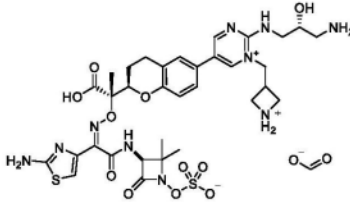
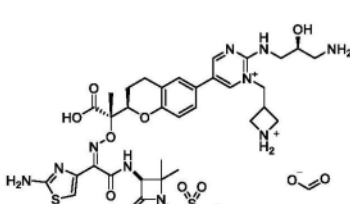
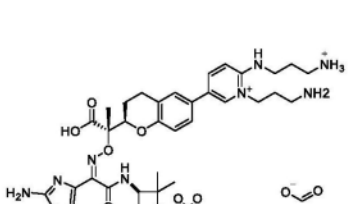
[0961] 步骤F: (S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((R)-6-(6-((2-氨基乙基)氨基)-1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)吡啶-1-鎓-3-基)苯并二氢吡喃-2-基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯向(S)-3-((Z)-2-(((S)-2-((R)-6-(6-((2-氨基乙基)氨基)-1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)吡啶-1-鎓-3-基)苯并二氢吡喃-2-基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙-2-基)氧基)亚氨基)-2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯(0.22g, 0.24mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.79ml)中的溶液添加TFA(1.6ml)。将反应混合物在室温搅拌1小时,然后真空浓缩。真空干燥得到的固体残余物,然后将其溶于3mL DMSO中,使用反相HPLC纯化(0-25%MeCN/水(均含0.1%甲酸)梯度)来进行纯化,得到为甲酸盐的标题化合物。LC-MS[M+H]<sup>+</sup>:m/z 788.5。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, D<sub>2</sub>O, ppm): δ8.13(d, J=10Hz, 1H), 8.07(s, 1H), 7.17(m, 3H), 6.79(s, 1H), 6.71(d, J=5Hz, 1H), 4.51(br. s, 2H), 4.36(d, J=10Hz, 1H), 4.31(s, 1H), 4.10(m, 2H), 4.04(m, 2H), 3.73(t, 2H), 3.50(m, 1H), 3.21(t, 2H), 2.69(m, 2H), 1.99(m, 1H), 1.71(m, 1H), 1.45(s, 3H), 1.27(s, 3H), 1.08(s, 3H)。

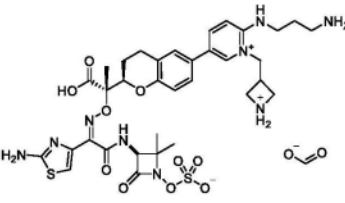
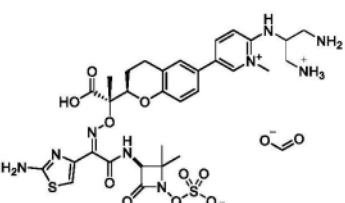
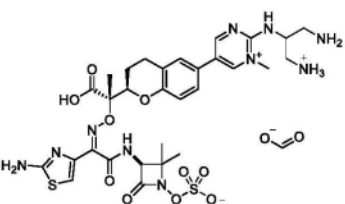
[0962] 表2. 使用适当的中间体, 用与实施例14类似的方法, 制备实施例15-24的化合物

[0963]

实施例	结构	命名	LCMS [M+H] +
15		(S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((R)-6-(2-(2-氨基乙基)(氮杂环丁烷-1-鎓-3-基甲基)氨基)-1-甲基嘧啶-1-鎓-5-基)苯并二氢吡喃-2-基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯 甲酸盐	803.6
16		(3S)-3-((Z)-2-(((1S)-1-((2R)-6-(6-(3-氨基-2-(氨基甲基)丙基)-1-甲基吡啶-1-鎓-3-基)苯并二氢吡喃-2-基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯 甲酸盐	761.7
17		(S)-3-((Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(((S)-1-((R)-6-(2-((R)-3-氨基-2-羟基丙基)氨基)-1-甲基嘧啶-1-鎓-5-基)苯并二氢吡喃-2-基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯 甲酸盐	765

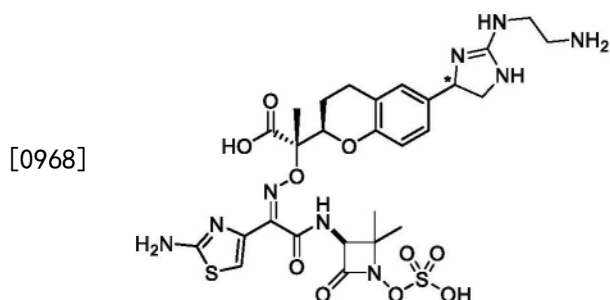
[0964]

18		(S)-3-((Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(((S)-1-((R)-6-(2-(((S)-3-氨基-2-羟基丙基)氨基)-1-甲基嘧啶-1-鎓-5-基)苯并二氢吡喃-2-基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯甲酸盐	764.7
19		(S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((R)-6-(2-((R)-3-氨基-2-羟基丙基)氨基)-1-(氮杂环丁烷-1-鎓-3-基甲基)嘧啶-1-鎓-5-基)苯并二氢吡喃-2-基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯甲酸盐	819.8
20		(S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((R)-6-(2-((S)-3-氨基-2-羟基丙基)氨基)-1-(氮杂环丁烷-1-鎓-3-基甲基)嘧啶-1-鎓-5-基)苯并二氢吡喃-2-基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯甲酸盐	820.4
21		(S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((R)-6-(1-(3-氨基丙基)-6-((3-氨基丙基)氨基)吡啶-1-鎓-3-基)苯并二氢吡喃-2-基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯甲酸盐	790.6

22		(S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((R)-6-(6-(3-氨基丙基)氨基)-1-(氮杂环丁烷-1-鎓-3-基)甲基)吡啶-1-鎓-3-基)苯并二氢吡喃-2-基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯 甲酸盐	802.7
[0965] 23		(3S)-3-((Z)-2-(((1S)-1-((2R)-6-(6-((1-氨基-3-氨基丙-2-基)氨基)-1-甲基吡啶-1-鎓-3-基)苯并二氢吡喃-2-基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯 甲酸盐	762.2
24		(3S)-3-((Z)-2-(((1S)-1-((2R)-6-(2-((1-氨基-3-氨基丙-2-基)氨基)-1-甲基嘧啶-1-鎓-5-基)苯并二氢吡喃-2-基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯 甲酸盐	763.2

[0966] 实施例25

[0967] (2S)-2-((2R)-6-(2-((2-氨基乙基)氨基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基)苯并二氢吡喃-2-基)-2-(((Z)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)丙酸的制备



[0969] 步骤A: (2S)-2-(((叔丁氧基羰基)氨基)氧基)-2-(6-乙烯基苯并二氢吡喃-2-基)丙酸叔丁基酯向(2S)-2-(6-溴代苯并二氢吡喃-2-基)-2-(((叔丁氧基羰基)氨基)氧基)丙酸叔丁基酯(2.0g, 4.2mmol, 中间体1)在EtOH(20mL)中的溶液加入乙烯基三氟硼酸钾(850mg, 6.4mmol), Et<sub>3</sub>N(0.88mL, 6.4mmol)和PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>加合物(173mg, 0.21mmol)。将混合物N<sub>2</sub>/真空交换3次, 然后加热至回流保持4小时。然后将混合物冷却至室

温,用EtOAc稀释并用水和盐水洗涤。分离有机层,用MgSO<sub>4</sub>干燥,并过滤。减压蒸发滤液,得到残余物,将残余物用ISCO(80g金)纯化,用0-40%EtOAc/异己烷梯度洗脱,得到标题化合物。

[0970] 步骤B: (2S)-2-(((叔丁氧基羰基)氨基)氧基)-2-((2R)-6-(1,2-二叠氮乙基)苯并二氢吡喃-2-基)丙酸叔丁基酯将乙酸(4ml)加入至(S)-2-(((叔丁氧基羰基)氨基)氧基)-2-((R)-6-乙烯基苯并二氢吡喃-2-基)丙酸叔丁基酯(2.0g,4.8mmol),高碘酸钠(1020mg,4.8mmol)和叠氮化钠(930mg,14.3mmol)在DMSO(12ml)中的经搅拌的混合物中。将反应混合物在氮气下在70℃搅拌3.5小时。然后将反应混合物冷却,用乙酸乙酯稀释,用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(1x),Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>溶液(1x),水(2x)和盐水洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>)并过滤。减压蒸发滤液,得到残余物,将残余物通过硅胶柱色谱法(ISCO,80g金)纯化,用EtOAc/己烷梯度0-20%洗脱,得到标题化合物。

[0971] 步骤C: (2S)-2-(((叔丁氧基羰基)氨基)氧基)-2-(6-(1,2-二氨基乙基)-苯并二氢吡喃-2-基)丙酸叔丁基酯向(2S)-2-(((叔丁氧基羰基)氨基)氧基)-2-(6-(1,2-二叠氮乙基)苯并二氢吡喃-2-基)丙酸叔丁基酯(1600mg,3.2mmol)在THF(16ml)和水(3.2ml)中的溶液添加三苯基膦树脂(3300mg,13mmol,~4g,3.2mmol/g)。将反应混合物在80℃下加热1小时。然后将混合物冷却,用DCM稀释,经MgSO<sub>4</sub>干燥,并过滤。浓缩滤液,得到标题化合物,其直接用于下一步。LC-MS[M+H]<sup>+</sup>:m/z 452.4。

[0972] 步骤D: (2S)-2-(((叔丁氧基羰基)氨基)氧基)-2-((2R)-6-(2-硫代咪唑烷-4-基)苯并二氢吡喃-2-基)丙酸叔丁基酯

[0973] 将1,1'-硫代羰基二咪唑(610mg,3.4mmol)加入至(2S)-2-(((叔丁氧基羰基)氨基)氧基)-2-((2R)-6-(1,2-二氨基乙基)苯并二氢吡喃-2-基)丙酸叔丁基酯(1400mg,3.1mmol)在DCM(50ml)中的经搅拌的溶液。将反应混合物在室温搅拌15分钟,然后在减压下除去溶剂。将所得残余物在硅胶柱(80g)上使用0-60%EtOAc/己烷纯化,得到(2S)-2-(((叔丁氧基羰基)氨基)氧基)-2-((2R)-6-(2-硫代咪唑烷-4-基)苯并二氢吡喃-2-基)丙酸叔丁基酯,其为两种异构体的混合物。将(2S)-2-(((叔丁氧基羰基)氨基)氧基)-2-((2R)-6-(2-硫代咪唑烷-4-基)苯并二氢吡喃-2-基)丙酸叔丁基酯(900mg,1.8mmol)的外消旋混合物用SFC分离拆分(IC 2×25cm;45%乙醇/CO<sub>2</sub>,100巴;60mL/min,220nm;注射体积:1.5mL,10mg/mL甲醇),得到两种异构体(按洗脱顺序为异构体1和2)。LC-MS[M+H]<sup>+</sup>:m/z 494.3。

[0974] 步骤E: (2S)-2-(((叔丁氧基羰基)氨基)氧基)-2-((2R)-6-(2-(甲硫基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基)苯并二氢吡喃-2-基)丙酸叔丁基酯将碘甲烷(0.23ml,3.6mmol)加入至(S)-2-(((叔丁氧基羰基)氨基)氧基)-2-((R)-6-((R)-2-硫代咪唑烷-4-基)苯并二氢吡喃-2-基)丙酸叔丁基酯(异构体1,360mg,0.729mmol)在MeCN(5ml)中的经搅拌的混合物。将反应混合物在70℃下搅拌2小时,然后冷却并真空浓缩,得到标题化合物,将其直接用于下一步。LC-MS[M+H]<sup>+</sup>:m/z 508.3。

[0975] 步骤F: (2S)-2-((2R)-6-(2-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)氨基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基)苯并二氢吡喃-2-基)-2-(((叔丁氧基羰基)氨基)氧基)丙酸叔丁基酯将乙酸(0.17ml,2.9mmol)添加到N-Boc-乙二胺(160mg,1.0mmol)和(2S)-2-(((叔丁氧基羰基)氨基)氧基)-2-((2R)-6-(2-(甲硫基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基)苯并二氢吡喃-2-基)丙酸叔丁基酯(370mg,0.73mmol)在二噁烷(5ml)中的经搅拌的混合物。将反应混合物在55℃下

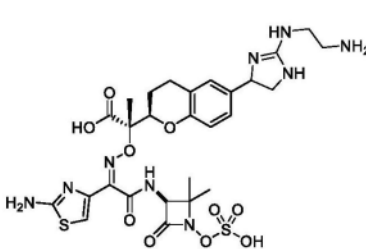
搅拌过夜,然后冷却并真空浓缩,得到标题化合物,其直接用于下一步。LC-MS  $[M+H]^+$ :m/z 620.5.

[0976] 步骤G: (2S)-2-((2R)-6-(2-((2-氨基乙基)氨基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基)苯并二氢吡喃-2-基)-2-(氨基氧基)丙酸叔丁基酯将TFA(3.5ml)加入到((2S)-2-((2R)-6-(2-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)氨基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基)苯并二氢吡喃-2-基)-2-(((叔丁氧基羰基)氨基)氧基)丙酸叔丁基酯(450mg,0.73mmol)在 $CH_2Cl_2$ (7ml)中的溶液。将反应混合物在室温搅拌1小时,然后真空浓缩。将乙醚添加到所得残余物中,然后在减压下除去溶剂。将乙醚加到所得残余物中,得到固体残余物,将固体残余物真空干燥,得到标题化合物,其为TFA盐。LC-MS  $[M+H]^+$ :m/z 420.4。

[0977] 步骤H: (2S)-2-((2R)-6-(2-((2-氨基乙基)氨基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基)苯并二氢吡喃-2-基)-2-(((Z)-1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-(((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)丙酸叔丁基酯在室温下,向(2S)-2-((2R)-6-(2-((2-氨基乙基)氨基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基)苯并二氢吡喃-2-基)-2-(氨基氧基)丙酸叔丁基酯(305mg,0.73mmol)在甲醇(6ml)中的溶液加入(S)-3-(2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-氧代乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸氢酯(400mg,0.87mmol)。将反应混合物在室温搅拌3小时,然后浓缩,得到标题化合物,将其用于下一步。LC-MS  $[M+H]^+$ :m/z 867.0。

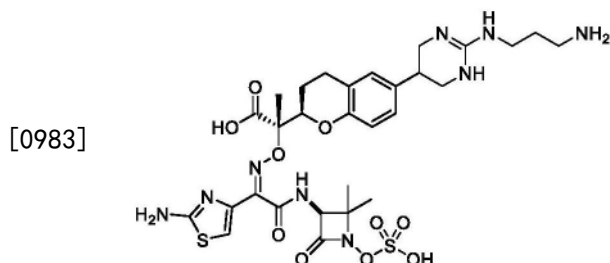
[0978] 步骤I: (2S)-2-((2R)-6-(2-((2-氨基乙基)氨基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基)苯并二氢吡喃-2-基)-2-(((Z)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)丙酸将TFA(10ml)加入至(2S)-2-((2R)-6-(2-((2-氨基乙基)氨基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基)-苯并二氢吡喃-2-基)-2-(((Z)-1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-(((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)丙酸叔丁基酯(630mg,0.73mmol)在 $CH_2Cl_2$ (5ml)中的溶液。将反应混合物在室温搅拌45分钟,然后在减压下浓缩。将乙醚添加到所得残余物中,然后在减压下除去溶剂。将乙醚加到所得残余物中,得到固体残余物。将固体残留物真空干燥,然后溶于DMSO(5mL)中,并在标准甲酸条件下进行反相HPLC纯化(0-25%梯度MeCN(含0.1%甲酸(FA))/水(含0.1%甲酸)),得到标题化合物,其为甲酸盐。LC-MS  $[M+H]^+$ :m/z 710.7。 $H^1$  NMR(500MHz,  $D_2O$ , ppm):  $\delta$ 6.99(br.s, 2H), 6.86(s, 1H), 6.72(d, J=10Hz, 1H), 4.96(t, J=10Hz, 1H), 4.60(s, 1H), 4.28(d, J=10Hz, 1H), 3.96(t, J=10Hz, 1H), 3.48(t, J=5Hz, 2H), 3.43(t, J=10Hz, 1H), 3.12(t, J=5Hz, 2H), 2.70(m, 2H), 1.96(m, 1H), 1.66(m, 1H), 1.47(s, 3H), 1.37(s, 3H), 1.16(s, 3H)。

[0979] 表3从实施例25步骤D的异构体2开始,使用与实施例25类似的方法制备实施例26的化合物。

实 施 例	结 构	命 名	LCMS [M+H] <sup>+</sup>
[0980]  26		(2S)-2-((2R)-6-(2-((2-氨基乙基)氨基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基)苯并二氢吡喃-2-基)-2-(((Z)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)丙酸	710.5

[0981] 实施例27

[0982] (2S)-2-((2R)-6-(2-((3-氨基丙基)氨基)-1,4,5,6-四氢嘧啶-5-基)苯并二氢吡喃-2-基)-2-(((Z)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)丙酸的制备



[0984] 步骤A: (3-((5-溴代嘧啶-2-基)氨基)丙基)氨基甲酸叔丁基酯将在密封管中的5-溴代-2-氯嘧啶(0.67g, 3.5mmol), (3-氨基丙基)氨基甲酸叔丁基酯(0.73g, 4.2mmol)和TEA(1.5ml, 10.4mmol)在乙醇(14ml)中的混合物在80℃下加热4小时。然后将反应混合物冷却, 真空浓缩, 加入CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>。过滤所得固体, 将滤液浓缩并真空干燥, 得到标题化合物。LC-MS [M+H]<sup>+</sup>; m/z 332.2.

[0985] 步骤B: (3-((5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)嘧啶-2-基)氨基)丙基)氨基甲酸叔丁基酯

[0986] 向(3-((5-溴嘧啶-2-基)氨基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(550mg, 1.7mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼烷, 630mg, 2.5mmol)和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷复合物PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(136mg, 0.17mmol)的1,4-二噁烷(10mL)溶液中加入乙酸钾(490mg, 5.0mmol)。将反应混合物脱气并再充入氮气, 并在85℃下加热过夜。然后将混合物过滤并在真空下浓缩至干, 并通过ISCO柱纯化(40g金, 0-100% EtOAc/己烷梯度), 得到标题化合物。

[0987] 步骤C: (S)-2-(((叔丁氧基羰基)氨基)氧基)-2-((R)-6-(2-((3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)氨基)嘧啶-5-基)苯并二氢吡喃-2-基)丙酸叔丁基酯向PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>加合物(60mg, 0.074mmol), (3-((5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)嘧啶-2-基)氨基)丙基)氨基甲酸叔丁基酯(290mg, 0.78mmol)和(S)-2-((R)-6-溴代苯并二氢吡喃-2-基)-2-(((叔丁氧基羰基)氨基)-氧基)丙酸叔丁基酯(350mg, 0.74mmol)在二噁烷(4.5ml)中的溶液加入Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(240mg, 2.2mmol)水溶液(1.5ml)。将所得混合物用N<sub>2</sub>/真空交



换3次,然后在微波反应条件下于100℃加热1小时。然后将混合物冷却并用EtOAc稀释,用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。所得残余物在硅胶柱上(ISCO金,80g)使用0-100%EtOAc/己烷纯化,得到标题化合物。LC-MS[M+H]<sup>+</sup>:m/z 644.5。

[0988] 步骤D: (2S)-2-(((叔丁氧基羰基)氨基)氧基)-2-((2R)-6-(2-((3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)氨基)-1,4,5,6-四氢嘧啶-5-基)苯并二氢吡喃-2-基)丙酸叔丁基酯将钯碳(40mg,0.38mmol)添加到(S)-2-(((叔丁氧基羰基)氨基)氧基)-2-((R)-6-(2-((3-((叔丁氧基羰基)-氨基)丙基)氨基)嘧啶-5-基)苯并二氢吡喃-2-基)丙酸叔丁基酯(200mg,0.31mmol)在MeOH(6ml)和1N盐酸(1.6ml,1.6mmol)中的经搅拌的混合物中。将反应混合物真空/H<sub>2</sub>交换3次,然后在氢气球下于室温搅拌2.5小时。然后将混合物用DCM稀释并通过烧结漏斗过滤。将滤液用DCM稀释,用1N NaOH水溶液(~5mL)洗涤。分离水相,并用DCM(x2)萃取。合并的有机层用盐水洗涤,用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩,得到标题化合物。LC-MS[M+H]<sup>+</sup>:m/z 648.6。

[0989] 步骤E: (2S)-2-(氨基氧基)-2-((2R)-6-(2-((3-氨基丙基)氨基)-1,4,5,6-四氢嘧啶-5-基)苯并二氢吡喃-2-基)丙酸叔丁基酯将TFA(1ml)加入至(2S)-2-(((叔丁氧基羰基)氨基)氧基)-2-((2R)-6-(2-((3-((叔丁氧基)-羰基)氨基)丙基)氨基)-1,4,5,6-四氢嘧啶-5-基)苯并二氢吡喃-2-基)丙酸叔丁基酯(170mg,0.26mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1ml)中的溶液。将反应混合物在室温搅拌1小时,然后真空浓缩。将乙醚加到所得残余物中,得到固体残余物,将固体残余物真空干燥,得到标题化合物,其为TFA盐。LC-MS[M+H]<sup>+</sup>:m/z 448.5。

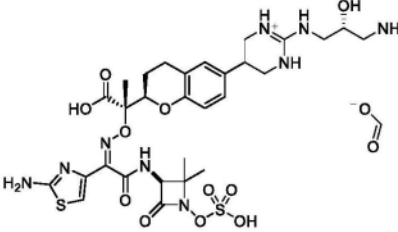
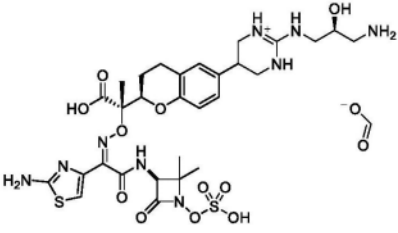
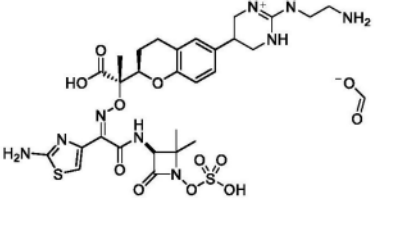
[0990] 步骤F: (2S)-2-((2R)-6-(2-((3-氨基丙基)氨基)-1,4,5,6-四氢嘧啶-5-基)苯并二氢吡喃-2-基)-2-(((Z)-(1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-(((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)丙酸叔丁基酯

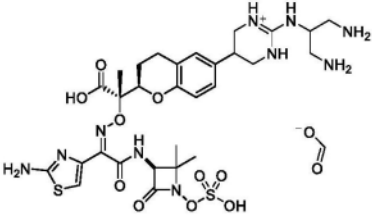
[0991] 在室温下,向(2S)-2-(氨基氧基)-2-((2R)-6-(2-((3-氨基丙基)氨基)-1,4,5,6-四氢嘧啶-5-基)苯并二氢吡喃-2-基)丙酸叔丁基酯(210mg,0.26mmol)在甲醇(3.5ml)中的溶液加入(S)-3-(2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-氧代乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸氢酯(146mg,0.31mmol)。将反应混合物在室温搅拌4小时,然后浓缩,得到标题化合物,其无需进一步纯化即可用于下一步。LC-MS[M+H]<sup>+</sup>:m/z 894.6。

[0992] 步骤G: (2S)-2-((2R)-6-(2-((3-氨基丙基)氨基)-1,4,5,6-四氢嘧啶-5-基)-苯并二氢吡喃-2-基)-2-(((Z)-(1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺氧基)-氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)丙酸叔丁基酯将TFA(2ml)加入至(2S)-2-((2R)-6-(2-((3-氨基丙基)氨基)-1,4,5,6-四氢嘧啶-5-基)苯并二氢吡喃-2-基)-2-(((Z)-(1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-(((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)丙酸叔丁基酯(260mg,0.29mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1mL)中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌45分钟,然后在减压下除去溶剂。将乙醚加入到所得残余物中,并在减压下除去溶剂。将乙醚加到所得残留物中,得到固体残留物,将固体残余物真空干燥,溶于DMSO(5mL)中,并通过反相HPLC在标准甲酸条件下纯化(0-25%含0.1%甲酸的MeCN/含0.1%甲酸的水),得到标题化合物,其为甲酸盐。LC-MS[M+H]<sup>+</sup>:m/z 788.5。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,D<sub>2</sub>O,ppm):δ6.90(s,1H),6.87(d,J=10Hz,1H),6.85(s,1H),6.69(d,J=10Hz,1H),4.56(s,1H),4.42(d,J=10Hz,1H),3.38(m,2H),3.32(m,2H),3.18(t,J=5Hz,2H),3.11(m,1H),2.90(t,J=5Hz,2H),2.62(m,2H),1.94(m,1H),1.79(m,2H),1.66(m,

1H), 1.45 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.14 (s, 3H)。

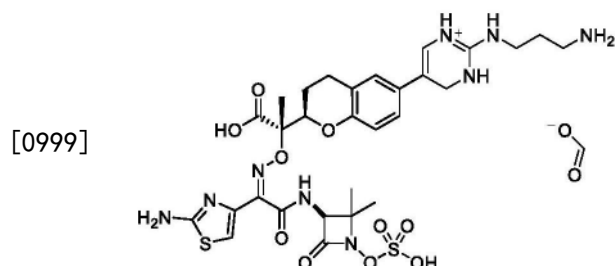
[0993] 表4. 使用与实施例27类似的方法和适当的中间体制备实施例28-31的化合物。

[0994]	实 施 例	结 构	命 名	LCMS [M+H] <sup>+</sup>
	28		2-(((R)-3-氨基-2-羟基丙基)-5-((R)-2-((S)-1-(((E)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)-1-羧基乙基)苯并二氢吡喃-6-基)-3,4,5,6-四氢嘧啶-1-鎗甲酸盐	754.6
[0995]	29		2-(((S)-3-氨基-2-羟基丙基)-5-((R)-2-((S)-1-(((Z)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)-1-羧基乙基)苯并二氢吡喃-6-基)-3,4,5,6-四氢嘧啶-1-鎗甲酸盐	754.6
	30		2-((2-氨基乙基)氨基)-5-((R)-2-((S)-1-(((Z)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)-1-羧基乙基)苯并二氢吡喃-6-基)-3,4,5,6-四氢嘧啶-1-鎗甲酸盐	724.6

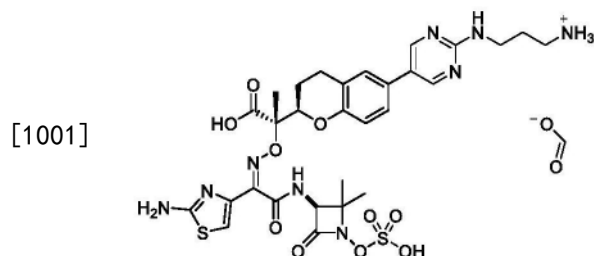
[0996]	31		753.6
--------	----	---	-------

[0997] 实施例32和实施例33

[0998] 2-((3-氨基丙基)氨基)-5-((R)-2-((S)-1-(((Z)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)-1-羧基乙基)苯并二氢吡喃-6-基)-3,4-二氢嘧啶-1-鎓甲酸盐



[1000] 3-((5-((R)-2-((S)-1-(((Z)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)-1-羧基乙基)苯并二氢吡喃-6-基)嘧啶-2-基)氨基)丙-1-胺甲酸盐



[1002] 步骤A: (S)-2-(氨基氧基)-2-((R)-6-(2-((3-氨基丙基)氨基)-1,6-二氢嘧啶-5-基)苯并二氢吡喃-2-基)丙酸叔丁基酯将三乙硅烷(0.19ml, 1.2mmol)加入至(S)-2-(((叔丁氧基羰基)氨基)氧基)-2-((R)-6-(2-((3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)氨基)嘧啶-5-基)苯并二氢吡喃-2-基)丙酸叔丁基酯(150mg, 0.23mmol)在TFA(1ml)中的经搅拌的混合物中。将反应混合物在室温搅拌2小时,然后在减压下除去溶剂。将乙醚加入到所得残余物中,并在减压下除去溶剂。将乙醚加到所得残余物中,得到固体残余物,将固体残余物真空干燥,得到标题化合物。LC-MS[M+H]<sup>+</sup>:m/z446.4。

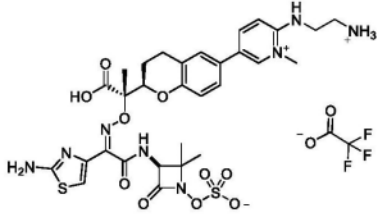
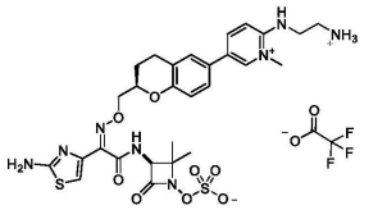
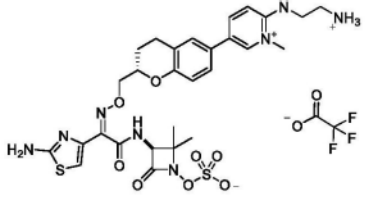
[1003] 步骤B: (S)-2-((R)-6-(2-((3-氨基丙基)氨基)-1,6-二氢嘧啶-5-基)苯并二氢吡喃-2-基)-2-(((Z)-1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-(((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)丙酸叔丁基酯在室温下,向(S)-2-(氨基氧基)-2-((R)-6-(2-((3-氨基丙基)氨基)-1,6-二氢嘧啶-5-基)苯并二

氢吡喃-2-基)丙酸叔丁基酯(184mg,0.23mmol)在甲醇(3mL)中的溶液加入(S)-3-(2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-氧代乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸氢酯(130mg,0.28mmol)。将反应混合物在室温下搅拌4小时,然后浓缩,得到标题化合物,将其直接用于下一步。

[1004] 步骤C: (S)-2-((R)-6-(2-((3-氨基丙基)氨基)-1,6-二氢嘧啶-5-基)苯并二氢吡喃-2-基)-2-(((Z)-(1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)丙酸和(S)-2-((R)-6-(2-((3-氨基丙基)-氨基)嘧啶-5-基)苯并二氢吡喃-2-基)-2-(((Z)-(1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)丙酸将TFA(2mL)加入至(S)-2-((R)-6-(2-((3-氨基丙基)氨基)-1,6-二氢嘧啶-5-基)苯并二氢吡喃-2-基)-2-(((Z)-(1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-(((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)-氧基)丙酸叔丁基酯(200mg,0.22mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1mL)中的溶液。将反应混合物在室温搅拌45分钟,然后在减压下除去溶剂。将乙醚加入到所得残余物中,然后在减压下除去溶剂。向所得残余物中加入乙醚,得到固体残余物,将固体残余物真空干燥,然后溶于DMSO(5mL)中,并通过反相HPLC使用标准的0-25%MeCN/水(均包含0.1%甲酸)条件纯化,得到为甲酸盐的(S)-2-((R)-6-(2-((3-氨基丙基)氨基)-1,6-二氢嘧啶-5-基)苯并二氢吡喃-2-基)-2-(((Z)-(1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)-氨基)氧基)丙酸(LC-MS[M+H]<sup>+</sup>;m/z 736.8),和为甲酸盐的(S)-2-((R)-6-(2-((3-氨基丙基)氨基)嘧啶-5-基)苯并二氢吡喃-2-基)-2-(((Z)-(1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)-氧基)丙酸(LC-MS[M+H]<sup>+</sup>;m/z 734.8)。

[1005] 表5.使用实施例1的方法,用中间体1和7制备实施例34-36的化合物。

[1006]

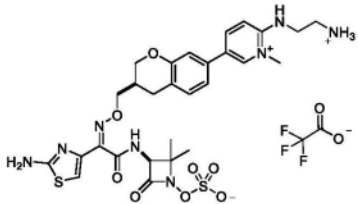
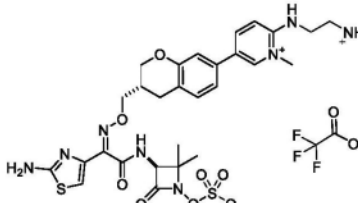
实例	结构	命名	LCMS [M+H] +
34		单((S)-3-((Z)-2-(2-氨基噻唑-3-鎧-4-基)-2-(((S)-1-((R)-6-(6-((2-氨基乙基)氨基)-1-甲基-吡啶-1-鎧-3-基)苯并二氢吡喃-2-基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯)单(2,2,2-三氟乙酸盐)	733.4
35		单((R)-3-((Z)-2-(2-氨基噻唑-3-鎧-4-基)-2-(((R)-6-(6-((2-氨基乙基)氨基)-1-甲基-吡啶-1-鎧-3-基)苯并二氢吡喃-2-基)甲氧基)亚氨基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯)单(2,2,2-三氟乙酸盐)	675.5
36		单((R)-3-((Z)-2-(2-氨基噻唑-3-鎧-4-基)-2-(((S)-6-(6-((2-氨基乙基)氨基)-1-甲基-吡啶-1-鎧-3-基)苯并二氢吡喃-2-基)甲氧基)亚氨基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯)单(2,2,2-三氟乙酸盐)	675.5

[1007]

[1008]

表6. 使用实施例1的方法, 用中间体8制备实施例37和38的化合物。

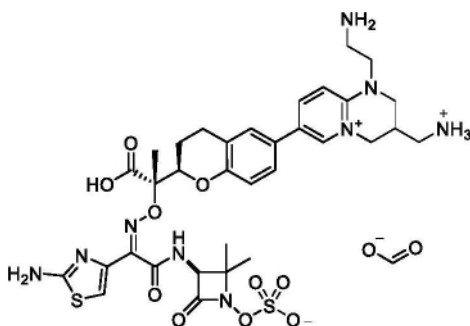
[1009]

实施例	结构	命名	LCMS [M+H] <sup>+</sup>
37		单((S)-3-((Z)-2-(2-氨基噻唑-3-基)-2-((R)-7-(6-((2-氨基乙基)氨基)-1-甲基吡啶-1-基)-3-基)苯并二氢吡喃-3-基)甲氧基)亚氨基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯)单(2,2,2-三氟乙酸盐)	675.3
38		单((S)-3-((Z)-2-(2-氨基噻唑-3-基)-2-((S)-7-(6-((2-氨基乙基)氨基)-1-甲基吡啶-1-基)-3-基)苯并二氢吡喃-3-基)甲氧基)亚氨基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯)单(2,2,2-三氟乙酸盐)	675.3

[1010] 实施例39

[1011] 3S)-3-((Z)-2-(((1S)-1-((2R)-6-(3-(氨基甲基)-1-(2-氨基乙基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[1,2-a]嘧啶-5-基)-7-基)苯并二氢吡喃-2-基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯甲酸盐的制备

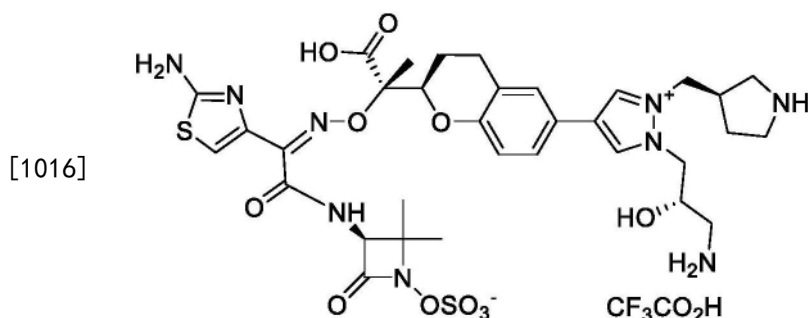
[1012]



[1013] 将碳酸氢钠(290mg, 3.47mmol)加入至含有<1当量的TFA的(S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((R)-6-(6-((2-氨基乙基)氨基)-1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)吡啶-1-基)-3-基)苯并二氢吡喃-2-基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯(460mg, 0.58mmol, 实施例14)在DMSO(4mL)中的经搅拌的混合物中。将反应混合物在室温下搅拌4小时,然后通过滤塞(PTFE 0.45μm)过滤。滤液用含0.1%甲酸的水(50mL)稀释,在反相硅胶柱(330g, ISCO)上纯化,用0-40% MeCN/水(均包含0.1%甲酸)洗脱,得到标题化合物。LC-MS [M+H]<sup>+</sup>: m/z 788.7。

[1014] 实施例40

[1015] 单((S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((R)-6-(1-((S)-3-氨基-2-羟基丙基)-2-((R)-吡咯烷-3-基甲基)-1H-吡唑-2-鎗-4-基)苯并二氢吡喃-2-基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯)单(2,2,2-三氟乙酸盐)



[1017] 步骤A: (S)-3-(4-溴代-1H-吡唑-1-基)-2-羟基丙基)氨基甲酸叔丁基酯向4-溴代-1H-吡唑(5.09g, 34.6mmol)和(S)-3-(4-溴代-1H-吡唑-1-基)-2-羟基丙基)氨基甲酸叔丁基酯(5g, 28.9mmol)在DMF(80ml)中的混合物加入Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(14.11g, 43.3mmol)。将反应混合物在20°C搅拌15小时,然后用EtOAc(200mL)和水(200mL)稀释。用EtOAc(3×150mL)萃取水层。合并的有机层用盐水(3×150mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩。所得残余物通过柱色谱法纯化(SiO<sub>2</sub>, PE:EtOAc=20:1至1:1),得到标题化合物。

[1018] 步骤B: (S)-3-(4-溴代-1H-吡唑-1-基)-2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-丙基)氨基甲酸叔丁基酯向(3-(4-溴代-1H-吡唑-1-基)-2-羟基-丙基)氨基甲酸叔丁基酯(9g, 28.1mmol)和咪唑(2.87g, 42.2mmol)在DMF(100ml)中的混合物添加TBSCl(5.08g, 33.7mmol)。将反应混合物在15°C下搅拌16小时,然后用EtOAc(200mL)和水(200mL)稀释。用EtOAc(3×200mL)萃取水层。合并的有机层用盐水(3×200mL)洗涤,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩。所得残余物通过柱色谱法(SiO<sub>2</sub>, PE:EtOAc=50:1至3:1)纯化,得到标题化合物。

[1019] 步骤C: (2S)-2-(6-溴代苯并二氢吡喃-2-基)-2-(((叔丁氧基羰基)氨基)-氧基)丙酸叔丁基酯将Boc-酸酐(6.79ml, 29.3mmol)加入至(2S)-2-(氨基氧基)-2-(6-溴代苯并二氢吡喃-2-基)丙酸叔丁基酯(3300mg, 8.86mmol)在DCM(10ml)中的经搅拌的混合物中。将反应混合物在50°C下搅拌1小时,然后冷却。除去溶剂,并将所得残余物通过ISCO(80g金)纯化,用0-30%EtOAc/异己烷梯度洗脱,得到标题化合物。LC-MS[M]<sup>+</sup>:m/z 472.29。

[1020] 步骤D: (S)-2-((R)-6-(1-((S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-((叔丁基二甲基-硅烷基)氧基)丙基)-1H-吡唑-4-基)苯并二氢吡喃-2-基)-2-(((叔丁氧基-羰基)氨基)氧基)-丙酸叔丁基酯将(2S)-2-(6-溴代苯并二氢吡喃-2-基)-2-(((叔丁氧基-羰基)氨基)氧基)丙酸叔丁基酯(6.3g, 13.34mmol), 双(频哪醇合)二硼(3.56g, 14.00mmol), 乙酸钾(3.93g, 40.0mmol)和1,1'-双(二-叔丁基-膦基)二茂铁二氯化钨(1.304g, 2.001mmol)在二噁烷(65ml)中的混合物用N<sub>2</sub>吹扫。将反应混合物在70°C过夜加热,然后冷却。向该反应混合物加入1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯化钨(0.869g, 0.1eq), (S)-3-(4-溴代-1H-吡唑-1-基)-2-((叔丁基二甲基硅烷基)-氧基)丙基)氨基甲酸叔丁基酯(6.95g, 16.00mmol)和磷酸三钾(1M水溶液, 40ml, 40mmol)。将混合物通过真空脱气/N<sub>2</sub>再填充三次,然后在70°C加热5小时。然后将反应混合物用EtOAc稀释,经MgSO<sub>4</sub>干燥并过滤。浓缩滤液,残余物通过

ISCO (220g) 使用0-50%EA/hex纯化,得到标题化合物。LC-MS[M]<sup>+</sup>:m/z 747.79。

[1021] 步骤E: (R)-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯将三氟甲磺酸酐(2.508ml, 14.91mmol)添加至(R)-3-(羟甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(2.5g, 12.42mmol)和DIPEA(4.34ml, 24.84mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50ml)中的经搅拌的冷却的-78℃溶液。将反应混合物在-78℃下搅拌90分钟,然后用DCM和饱和NaHCO<sub>3</sub>稀释。分离水相,并用DCM萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩,得到标题化合物。

[1022] 步骤F: 1-((S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)丙基)-2-(((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)甲基)-4-((R)-2-((S)-2,2,7,10,10-五甲基-4,8-二氧化-3,6,9-三氧杂-5-氮杂十一烷-7-基)苯并二氢吡喃-6-基)-1H-吡唑-2-鎓将(R)-3-(((三氟-甲基)磺酰基)氧基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(4.12g, 12.37mmol)在MeCN(5mL)中的溶液加入至(2S)-2-((2R)-6-(1-(3-((叔丁氧基羰基)-氨基)-2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)丙基)-1H-吡唑-4-基)苯并二氢吡喃-2-基)-2-(((叔丁氧基羰基)氨基)氧基)丙酸叔丁基酯(2.1g, 2.81mmol)和碳酸氢钠(1.889g, 22.49mmol)在CH<sub>3</sub>CN(无水, 18ml)中的溶液。将所得混合物在60℃加热过夜,然后冷却,过滤并浓缩。所得残余物通过硅胶柱色谱法纯化(ISCO金, 120g),用EtOAc/己烷(0-100%)洗脱,得到标题化合物。LC-MS[M]<sup>+</sup>:m/z 930.90。

[1023] 步骤G: 1-((S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-羟基丙基)-2-(((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)甲基)-4-((R)-2-((S)-2,2,7,10,10-五甲基-4,8-二氧化-3,6,9-三氧杂-5-氮杂十一烷-7-基)苯并二氢吡喃-6-基)-1H-吡唑-2-鎓将TBAF(2.336ml, 2.336mmol)加入至1-((S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)丙基)-2-(((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)甲基)-4-((R)-2-((S)-2,2,7,10,10-五甲基-4,8-二氧化-3,6,9-三氧杂-5-氮杂十一烷-7-基)苯并二氢吡喃-6-基)-1H-吡唑-2-鎓(1.74g, 1.868mmol)在THF(8ml)中的经搅拌的混合物中。将反应混合物在室温搅拌1小时,然后浓缩得到标题化合物,其无需进一步纯化即可直接用于下一步。LC-MS[M]<sup>+</sup>:m/z 817.36。

[1024] 步骤H: 1-((S)-3-氨基-2-羟基丙基)-4-((R)-2-((S)-2-(氨基氧基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙-2-基)苯并二氢吡喃-6-基)-2-((R)-吡咯烷-3-基甲基)-1H-吡唑-2-鎓在0℃下,向1-((S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-羟基丙基)-2-(((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)甲基)-4-((R)-2-((S)-2,2,7,10,10-五甲基-4,8-二氧化-3,6,9-三氧杂-5-氮杂十一烷-7-基)苯并二氢吡喃-6-基)-1H-吡唑-2-鎓(1.52g, 1.860mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(8ml)中的溶液滴加TFA(3.94ml, 51.2mmol)。将所得溶液在室温搅拌45分钟,然后浓缩。将所得残余物用Et<sub>2</sub>O(50mL)处理,然后除去Et<sub>2</sub>O相。真空干燥所得固体残余物,得到标题化合物,其为TFA盐。LC-MS[M]<sup>+</sup>:m/z 516.28。

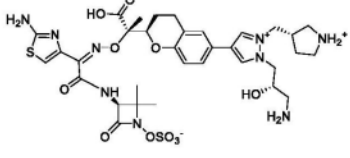
[1025] 步骤I: (S)-3-((Z)-2-(((S)-2-((R)-6-(1-((S)-3-氨基-2-羟基丙基)-2-((R)-吡咯烷-3-基甲基)-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯并二氢吡喃-2-基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙-2-基)氧基)亚氨基)-2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯在室温下,向1-((S)-3-氨基-2-羟基丙基)-4-((R)-2-((S)-2-(氨基氧基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙-2-基)苯并二氢吡喃-6-基)-2-((R)-吡咯烷-3-基甲基)-1H-吡唑-2-鎓(960mg, 1.858mmol)在甲醇(9mL)中的溶液加入(S)-3-(2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-噻唑-4-基)-2-氧代乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫



酸氢酯(1036mg, 2.230mmol)。将所得溶液在室温搅拌3小时,然后浓缩,得到标题化合物,其无需进一步纯化即可直接用于下一步。LC-MS  $[M]^+$ :m/z 962.22。

[1026] 步骤J:与2,2,2-三氟乙酸复合的(S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((R)-6-(1-((S)-3-氨基-2-羟基丙基)-2-((R)-吡咯烷-3-基甲基)-1H-吡唑-2-鎗-4-基)苯并二氢吡喃-2-基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯(1:1)将TFA(8ml)和CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4ml)的溶液加入至(S)-3-((Z)-2-(((S)-2-((R)-6-(1-((S)-3-氨基-2-羟基丙基)-2-((R)-吡咯烷-3-基甲基)-1H-吡唑-2-鎗-4-基)苯并二氢吡喃-2-基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙-2-基)氧基)亚氨基)-2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯(1780mg, 1.850mmol)。将反应混合物在室温搅拌45分钟,然后在减压下除去溶剂。向残余物中加入乙醚,然后用移液管除去溶剂。将所得固体残余物溶解在DMSO(3mL)中,通过反向HPLC纯化,用含有0.1%甲酸的MeCN/含有0.1%甲酸的水(0-20%)梯度洗脱,得到标题化合物,其为TFA盐。LC-MS  $[M]^+$ :m/z 806.24。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, D<sub>2</sub>O, ppm): $\delta$ 8.53(s, 1H), 8.51(s, 1H), 7.23(s, 1H), 7.20(d, J=12Hz, 1H), 6.85(s, 1H), 6.70(d, J=12Hz, 1H), 4.59(m, 2H), 4.44(m, 2H), 4.26(s, 1H), 4.21(m, 1H), 3.43(m, 2H), 3.21(m, 2H), 2.97(m, 3H), 2.68(m, 2H), 2.12(m, 1H), 2.00(m, 1H), 1.72(m, 2H), 1.48(s, 3H), 1.23(s, 3H), 1.01(s, 3H)。

[1027] 表7.从适当的中间体开始,使用与实施例40的类似的方法制备实施例41的化合物。

[1028]	实施例	结构	命名	LCMS [M+H] +
[1029]	41		单 ((S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((R)-6-(1-((S)-3-氨基-2-羟基丙基)-2-(((S)-吡咯烷-1-鎗-3-基)甲基)-1H-吡唑-2-鎗-4-基)苯并二氢吡喃-2-基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯) 单(2,2,2-三氟乙酸盐)	806.1

[1030] 生物测定

[1031] 抗生素活性:生长抑制浓度的确定

[1032] 在通过测定600nm (OD600) 处的光密度来评估细菌生长的测定法中确定了抑制各种细菌菌株的生长所需的化合物浓度。测试的细菌菌株包括临床菌株表达NDM-1的大肠杆菌 (*Escherichia coli*) (CLB30016), 表达KPC-1的肺炎克雷伯氏菌 (*Klebsiella pneumoniae*) (CL6569), 表达TEM-1、AmpC和Oxa-24/40的鲍氏不动杆菌 (*Acinetobacter baumannii*) (CL6188) 以及表达AmpC的铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) (CL5701)。在384孔微孔板中, 在β内酰胺酶抑制剂 (BLi, Relebactam) 的存在下测试所有化合物。将临床菌株以冷冻的单个使用储液 (stocks) 储存, 解冻并稀释至 $1.1 \times$ 阳离子调节的Mueller-Hinton II肉汤中, 以达到约 $2 \times 10^5$  CFU/mL。将测试化合物溶解在DMSO中, 并在测定中以1:50稀释, 最终浓度范围为100μM至0.098μM。在检测当天, 将1μL的待测化合物添加到板中, 然后加入4μL的MOPS缓冲液中的50μg/mL BLi和45μL经稀释的细菌。将板以1000rpm离心30秒, 以约800rpm摇动1分钟, 并在 $35 \pm 2^\circ\text{C}$ 下温育22小时。测定中使用的BLi浓度为4μg/mL。温育结束时, 使用分光光度计测定600nm处的吸光度。通过鉴定抑制95%的细菌生长所需的测试化合物的最低浓度来量化抑制作用。实施例1-39的结果记录在表I中, 表示为抑制95%的细菌生长的化合物浓度 (最小抑制阈值浓度; MITC95)。

[1033] 本发明的代表性化合物显示出生长抑制作用。例如, 确定实施例1-41的代表性化合物在100μM或更小的浓度下抑制生长。

[1034] 表I. 实施例1-41的抗菌活性

[1035]

实施例#	AB_CL6188 MITC95 ( $\mu\text{M}$ )	EC_CLB30016 MITC95 ( $\mu\text{M}$ )	KP_CL6569 MITC95 ( $\mu\text{M}$ )	PA_CL5701 MITC95 ( $\mu\text{M}$ )
1	2.734	4.688	0.3906	3.125
2	1.563	12.5	0.3906	3.125
3	6.25	3.13	0.39	6.25
4	6.25	12.5	1.281	25
5	25	100	6.25	50
6	100	100	12.5	100
7	25	25	1.563	12.5
8	100	100	3.125	25
9	12.5	12.5	0.3906	6.25
10	12.5	6.25	0.3906	6.25
11	3.125	6.25	0.7813	3.125
12	6.25	100	0.3906	3.125
13	25	12.5	0.7813	12.5
14	50	12.5	0.7813	12.5
15	3.125	6.25	0.3906	6.25
16	3.125	6.25	0.3906	3.125
17	12.5	6.25	0.3906	6.25
18	3.125	6.25	0.3906	6.25

[1036]

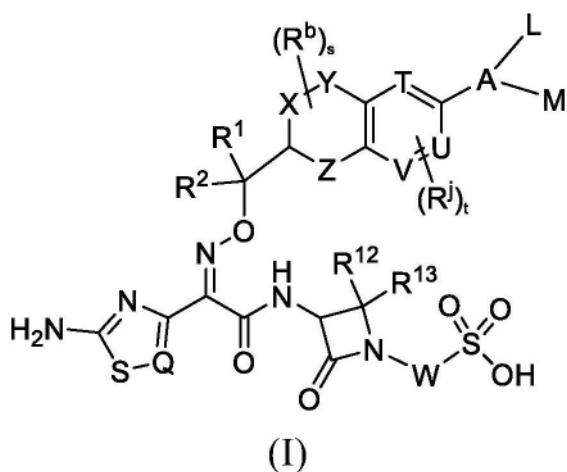
实施例#	AB_CL6188 MITC95 ( $\mu\text{M}$ )	EC_CLB30016 MITC95 ( $\mu\text{M}$ )	KP_CL6569 MITC95 ( $\mu\text{M}$ )	PA_CL5701 MITC95 ( $\mu\text{M}$ )
19	12.5	6.25	0.7813	12.5
20	6.25	6.25	0.3906	6.25
21	3.125	6.25	0.3906	12.5
22	12.5	12.5	0.7813	25
23A	6.25	12.5	0.3906	3.125
23B	12.5	100	3.125	25
24	1.563	3.125	0.3906	3.125
25	50	6.25	0.3906	3.125
26	12.5	100	1.563	50
27	12.5	12.5	0.7813	6.25
28	3.13	6.25	0.2	3.13
29	3.125	25	1.563	6.25
30	25	25	3.125	6.25
31	3.125	6.25	0.3906	3.125
32	3.125	3.125	0.1953	3.125
33	3.125	6.25	0.3906	6.25
34	12.5	25	0.78	25
35	6.25	25	1.281	50
36	3.125	12.5	0.7813	6.25
37A	12.5	12.5	0.78	3.13
37B	50	100	6.25	25
38	6.25	6.25	0.3906	6.25
39	7.292	12.5	0.3255	3.125

[1037]

实施例#	AB_CL6188 MITC95 ( $\mu\text{M}$ )	EC_CLB30016 MITC95 ( $\mu\text{M}$ )	KP_CL6569 MITC95 ( $\mu\text{M}$ )	PA_CL5701 MITC95 ( $\mu\text{M}$ )
40	1.56	>50	0.1	0.78
41	1.56	>50	0.1	0.78

[1038] 实施方案1. 式I的化合物

[1039]



[1040] 或其药学上可接受的盐, 其中:

[1041] T为CH或N, 条件是T、U和V中的不多于两个为N;

[1042] U为CH或N;

[1043] V为CH或N;

[1044] W为

[1045] 1) 键, 或

[1046] 2) O;

[1047] Q为

[1048] 1) N, 或

[1049] 2)  $\text{CR}^3$ ;

[1050] X为

[1051] 1) O, 或

[1052] 2)  $\text{CH}_2$ ;

[1053] Y为

[1054] 1) O,

[1055] 2)  $\text{NR}^8$ ,

[1056] 3) S, 或

[1057] 4)  $\text{CH}_2$ ,[1058] 条件是当Y为O、 $\text{NR}^8$ 或S时, X不是O;

[1059] Z为

[1060] 1) O,

- [1061] 2) S,
- [1062] 3) CH<sub>2</sub>, 或
- [1063] 4) NH,
- [1064] 条件是当Z为O、S或NH时, X不是O;
- [1065] A为
- [1066] 1) -C(=NH)-NH,
- [1067] 2) -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>N(R<sup>7</sup>)-AryC,
- [1068] 3) -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>O-AryC,
- [1069] 4) AryC,
- [1070] 5) -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>N(R<sup>7</sup>)-HetC,
- [1071] 6) -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>O-HetC,
- [1072] 7) HetC, 或
- [1073] 8) C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基,
- [1074] 其中CH<sub>2</sub>和C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基是未取代的或被1至4个R<sup>i</sup>取代;
- [1075] AryC为具有0、1、2或3个独立地选自N, 作为季盐的N, O和S的环原子的5-至6-元单环芳族环, 所述5-至6-元单环芳族环是未取代的或被1至4个R<sup>i</sup>取代, 其中AryC任选地稠合至含有1至2个选自O、S和-NR<sup>s</sup>的杂原子的4-至7-元杂环烷基环;
- [1076] HetC是具有1、2或3个独立地选自N, 作为季盐的N, O和S的杂原子环原子的、未取代的或被1-4个R<sup>i</sup>取代的4-至7-元饱和或单不饱和单环;
- [1077] L为
- [1078] 1) 不存在,
- [1079] 2) R<sup>4</sup>,
- [1080] 3) -NHR<sup>4</sup>,
- [1081] 4) -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>,
- [1082] 5) -OR<sup>4</sup>,
- [1083] 6) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>4</sup>,
- [1084] 7) -C(O)R<sup>4</sup>,
- [1085] 8) -C(NH)R<sup>4</sup>, 或
- [1086] 9) -S(O)<sub>m</sub>R<sup>4</sup>,
- [1087] 其中L是未取代的或被1-4个选自R<sup>e</sup>的取代基取代;
- [1088] M为
- [1089] 1) R<sup>5</sup>,
- [1090] 2) -NHR<sup>5</sup>,
- [1091] 3) -N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>,
- [1092] 4) -OR<sup>5</sup>,
- [1093] 5) -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>R<sup>5</sup>,
- [1094] 6) -C(O)R<sup>5</sup>,
- [1095] 7) -C(NH)R<sup>5</sup>, 或
- [1096] 8) -S(O)<sub>v</sub>R<sup>5</sup>,

[1097] 其中M是未取代的或被1-4个选自R<sup>6</sup>的取代基取代;

[1098] R<sup>1</sup>为

[1099] 1) 氢,

[1100] 2) -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基,

[1101] 3) -C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基,

[1102] 4) -C(O)OR<sup>e</sup>,

[1103] 5) -C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>,

[1104] 6) 四唑基,

[1105] 7) 噁二唑酮基,

[1106] 8) HetA,

[1107] 9) AryA,

[1108] 10) -S(O)<sub>m</sub>R<sup>e</sup>,

[1109] 11) -S(O)<sub>m</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>,或

[1110] 12) -P(O)(R<sup>e</sup>)<sub>p</sub>,

[1111] 其中-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基和-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基是未取代的或被1至3个R<sup>a</sup>取代;R<sup>2</sup>为

[1112] 1) 氢,

[1113] 2) -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基,

[1114] 3) -C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基,

[1115] 4) -C(O)OR<sup>e</sup>,

[1116] 5) -C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>,

[1117] 6) 四唑基,

[1118] 7) 噁二唑酮基,

[1119] 8) HetA,

[1120] 9) AryA,

[1121] 10) -S(O)<sub>m</sub>R<sup>e</sup>,

[1122] 11) -S(O)<sub>m</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>,或

[1123] 12) -P(O)(R<sup>e</sup>)<sub>p</sub>,

[1124] 其中-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基和-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基是未取代的或被1至3个R<sup>a</sup>取代,

[1125] 条件是当R<sup>1</sup>为-C(O)OR<sup>e</sup>、-C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-S(O)<sub>m</sub>R<sup>e</sup>、-S(O)<sub>m</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>或-P(O)(R<sup>e</sup>)<sub>p</sub>时,R<sup>2</sup>不是-C(O)OR<sup>e</sup>、-C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-S(O)<sub>m</sub>R<sup>e</sup>、-S(O)<sub>m</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>或-P(O)(R<sup>e</sup>)<sub>p</sub>;

[1126] HetA是具有1、2或3个独立地选自N,作为季盐的N, O和S的杂原子环原子的、未取代的或被1至4个R<sup>c</sup>取代的4-至7-元饱和或单不饱和单环;

[1127] AryA是具有0、1、2或3个独立地选自N,作为季盐的N, O和S的杂原子环原子的、未取代的或被1至4个R<sup>c</sup>取代的5-至6-元单环芳族环;

[1128] R<sup>3</sup>为

[1129] 1) 氢,

[1130] 2) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基,

[1131] 3) 卤素,或

[1132] 4) C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基,

[1133] 其中 $C_1-C_4$ 烷基和 $C_3-C_7$ 环烷基是未取代的或被1至3个 $R^a$ 取代；

[1134]  $R^4$ 每次出现时独立地为：

[1135] 1) 氢，

[1136] 2)  $-C_1-C_{10}$ 烷基，

[1137] 3)  $-C_2-C_8$ 烯基，

[1138] 4)  $-(CH_2)_nOR^e$ ，

[1139] 5)  $-S(O)_mR^e$ ，

[1140] 6)  $-S(O)_mNR^cR^d$ ，

[1141] 7)  $-(CH_2)_nNR^cR^d$ ，

[1142] 8)  $-OC(O)R^e$ ，

[1143] 9)  $-C(O)OR^e$ ，

[1144] 10)  $-CN$ ，

[1145] 11)  $-C(O)NR^cR^d$ ，

[1146] 12)  $-NR^cC(O)R^e$ ，

[1147] 13)  $-NR^cC(O)OR^e$ ，

[1148] 14)  $-NR^cC(O)NR^cR^d$ ，

[1149] 15)  $-NR^cS(O)_mR^e$ ，

[1150] 16)  $=NR^{11}$ ，

[1151] 17)  $-C_3-C_7$ 环烷基，

[1152] 18)  $-O-C_3-C_6$ 环烷基，

[1153] 19)  $-C_1-C_{10}$ 亚烷基- $C_3-C_6$ 环烷基，

[1154] 20)  $-O-C_1-C_{10}$ 亚烷基- $C_3-C_6$ 环烷基，

[1155] 21) HetB，

[1156] 22)  $-O-HetB$ ，

[1157] 23)  $-C_1-C_{10}$ 亚烷基-HetB，

[1158] 24)  $-O-C_1-C_{10}$ 亚烷基-HetB，

[1159] 25) AryB，

[1160] 26)  $-O-AryB$ ，

[1161] 27)  $-C_1-C_{10}$ 亚烷基-AryB，或

[1162] 28)  $-O-C_1-C_{10}$ 亚烷基-AryB，

[1163] 其中 $R^4$ 是未取代的或被1至4个 $R^6$ 取代；

[1164] AryB是具有0、1、2或3个独立地选自N、O和S的环原子的、未取代的或被1至4个 $R^c$ 取代的5-至6-元单环芳族环；

[1165] HetB是具有1、2或3个独立地选自N，作为季盐的N，O和S的杂原子环原子的、未取代的或被1至3个 $R^a$ 取代的4-至7-元饱和或单不饱和单环；

[1166]  $R^5$ 为

[1167] 1) 氢，

[1168] 2)  $C_1-C_{10}$ 烷基，

[1169] 3)  $-C_2-C_8$ 烯基，



- [1170] 4)  $-(\text{CH}_2)_u\text{OR}^e$ ,  
[1171] 5)  $-\text{S}(\text{O})_v\text{R}^e$ ,  
[1172] 6)  $-\text{S}(\text{O})_v\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  
[1173] 7)  $-(\text{CH}_2)_u\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  
[1174] 8)  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^e$ ,  
[1175] 9)  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$ ,  
[1176] 10)  $-\text{CN}$ ,  
[1177] 11)  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  
[1178] 12)  $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ ,  
[1179] 13)  $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$ ,  
[1180] 14)  $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  
[1181] 15)  $-\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_v\text{R}^e$ ,  
[1182] 16)  $=\text{NR}^{11}$ ,  
[1183] 17)  $-\text{C}_3-\text{C}_7$ 环烷基,  
[1184] 18)  $-\text{O}-\text{C}_3-\text{C}_6$ 环烷基,  
[1185] 19)  $-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ 亚烷基- $\text{C}_3-\text{C}_6$ 环烷基,  
[1186] 20)  $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ 亚烷基- $\text{C}_3-\text{C}_6$ 环烷基,  
[1187] 21) HetB,  
[1188] 22)  $-\text{O}-\text{HetB}$ ,  
[1189] 23)  $-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ 亚烷基-HetB,  
[1190] 24)  $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ 亚烷基-HetB,  
[1191] 25) AryB,  
[1192] 26)  $-\text{O}-\text{AryB}$ ,  
[1193] 27)  $-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ 亚烷基-AryB, 或  
[1194] 28)  $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ 亚烷基-AryB,  
[1195] 其中 $\text{R}^5$ 是未取代的或被1至4个 $\text{R}^6$ 取代;  
[1196]  $\text{R}^6$ 每次出现时独立地为:  
[1197] 1) 卤素,  
[1198] 2)  $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基,  
[1199] 3)  $-\text{OR}^e$ ,  
[1200] 4)  $-\text{S}(\text{O})_v\text{R}^e$ ,  
[1201] 5)  $-\text{S}(\text{O})_v\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  
[1202] 6)  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ ,  
[1203] 7)  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^e$ ,  
[1204] 8)  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$ ,  
[1205] 9)  $-\text{CN}$ ,  
[1206] 10)  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  
[1207] 11)  $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  
[1208] 12)  $-(\text{CH}_2)_u\text{NR}^c\text{R}^d$ ,

- [1209] 13)  $-(\text{CH}_2)_u \text{NR}^c \text{R}^d$ ,
- [1210] 14)  $-\text{N}(\text{R}^c) (\text{C}(\text{O})\text{R}^e)$ ,
- [1211] 15)  $-\text{N}(\text{R}^c) (\text{C}(\text{O})\text{OR}^e)$ ,
- [1212] 16)  $-\text{N}(\text{R}^c) (\text{C}(\text{O})\text{NR}^c \text{R}^d)$ ,
- [1213] 17)  $-\text{N}(\text{R}^c) (\text{S}(\text{O})_v \text{R}^e)$ , 或
- [1214] 18) HetB;
- [1215]  $\text{R}^7$  为
- [1216] 1) 氢,
- [1217] 2)  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ 烷基, 或
- [1218] 3)  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ 环烷基,
- [1219] 其中 $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ 烷基和 $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ 环烷基是未取代的或被1至3个 $\text{R}^a$ 取代;
- [1220]  $\text{R}^8$  为
- [1221] 1) 氢,
- [1222] 2)  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基, 或
- [1223] 3)  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ 环烷基;
- [1224]  $\text{R}^9$  为
- [1225] 1) 氢,
- [1226] 2)  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基, 或
- [1227] 3)  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ 环烷基;
- [1228]  $\text{R}^{10}$  为
- [1229] 1) 氢,
- [1230] 2)  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基, 或
- [1231] 3)  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ 环烷基;
- [1232]  $\text{R}^{11}$  为
- [1233] 1) 氢,
- [1234] 2)  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基, 或
- [1235] 3)  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ 环烷基;
- [1236]  $\text{R}^{12}$ 和 $\text{R}^{13}$ 独立地为:
- [1237] 1) 氢,
- [1238] 2)  $-\text{SC}_1$ - $\text{C}_3$ 烷基,
- [1239] 3)  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ 烷基,
- [1240] 4)  $-(\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ 亚烷基) $_n \text{OC}_1$ - $\text{C}_3$ 烷基, 或
- [1241] 5)  $-(\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ 亚烷基) $_n \text{NC}_1$ - $\text{C}_3$ 烷基,
- [1242] 其中 $-\text{SC}_1$ - $\text{C}_3$ 烷基, $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ 烷基, $-(\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ 亚烷基) $_n \text{OC}_1$ - $\text{C}_3$ 烷基和 $-(\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ 亚烷基) $_n \text{NC}_1$ - $\text{C}_3$ 烷基是未取代的或被1至7个氟取代, 或者, 替代地, $\text{R}^{12}$ 和 $\text{R}^{13}$ 与它们所连接的碳一起形成单环 $\text{C}_4$ - $\text{C}_7$ 环烷基或具有1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子环原子的单环 $\text{C}_4$ - $\text{C}_7$ 杂环烷基, 其中 $\text{C}_4$ - $\text{C}_7$ 环烷基和 $\text{C}_4$ - $\text{C}_7$ 杂环烷基是未取代的或被1至3个独立地选自-F、-OH和 $-\text{OC}_1$ - $\text{C}_3$ 烷基的取代基取代;
- [1243]  $\text{R}^{14}$  为

- [1244] 1) 氢,
- [1245] 2)  $C_1-C_4$ 烷基,或
- [1246] 3)  $C_3-C_7$ 环烷基;
- [1247]  $R^a$ 每次出现时独立地为:
- [1248] 1) 氢,
- [1249] 2) 卤素,
- [1250] 3)  $C_1-C_3$ 烷基,
- [1251] 4)  $-NR^cR^d$ ,或
- [1252] 5)  $-OR^e$ ;
- [1253]  $R^b$ 每次出现时独立地为:
- [1254] 1) 氢,
- [1255] 2)  $-C_1-C_6$ 烷基,
- [1256] 3)  $-OC_1-C_6$ 烷基,
- [1257] 4) OH,
- [1258] 5)  $N(R^g)_2$ ,或
- [1259] 6) 卤素,
- [1260] 其中 $-C_1-C_3$ 烷基是未取代的或被1至3个 $R^a$ 取代;
- [1261]  $R^c$ 和 $R^d$ 每次出现时独立地为:
- [1262] 1) 氢,
- [1263] 2)  $-C_1-C_{10}$ 烷基,
- [1264] 3)  $-C_2-C_{10}$ 烯基,
- [1265] 4)  $-C_3-C_6$ 环烷基,
- [1266] 5)  $-C_1-C_{10}$ 亚烷基- $C_3-C_6$ 环烷基,
- [1267] 6) HetA,
- [1268] 7)  $-C_1-C_{10}$ 亚烷基-HetB,
- [1269] 8) AryB,
- [1270] 9)  $-C_1-C_{10}$ 亚烷基-AryB,或
- [1271] 10)  $-C_1-C_{10}$ 亚烷基-HetB,
- [1272] 或者,替代地, $R^c$ 和 $R^d$ 与它们所连接的氮原子一起形成任选地含有1至2个独立地选自O、S和 $-NR^g$ 的另外的杂原子的4-至7-元杂环烷基,其中每个 $R^c$ 和 $R^d$ 是未取代的或被1至3个 $R^f$ 取代;
- [1273]  $R^e$ 每次出现时独立地为:
- [1274] 1) 氢,
- [1275] 2)  $-C_1-C_{10}$ 烷基,
- [1276] 3)  $-C_2-C_{10}$ 烯基,
- [1277] 4) -OH,
- [1278] 5)  $-OC_1-C_4$ 烷基,
- [1279] 6)  $-C_3-C_6$ 环烷基,
- [1280] 7)  $-C_1-C_{10}$ 亚烷基- $C_3-C_6$ 环烷基,

- [1281] 8) HetB,
- [1282] 9) -C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>亚烷基-HetB,
- [1283] 10) AryB,
- [1284] 11) -C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>亚烷基-AryB,
- [1285] 12) -C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>亚烷基-HetB, 或
- [1286] 13) 卤素,
- [1287] 其中每个R<sup>e</sup>是未取代的或被1至3个R<sup>h</sup>取代;
- [1288] R<sup>f</sup>每次出现时独立地为:
- [1289] 1) 卤素,
- [1290] 2) -C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基,
- [1291] 3) -OH,
- [1292] 4) -OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基,
- [1293] 5) -S(O)<sub>m</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基,
- [1294] 6) -CN,
- [1295] 7) -CF<sub>3</sub>,
- [1296] 8) -OCHF<sub>2</sub>,
- [1297] 9) -OCF<sub>3</sub>, 或
- [1298] 10) NH<sub>2</sub>,
- [1299] 其中-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基是未取代的或被1至3个独立地选自-OH、卤素、氰基和-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>的取代基取代;
- [1300] R<sup>g</sup>每次出现时独立地为:
- [1301] 1) 氢,
- [1302] 2) -C(O)R<sup>e</sup>, 或
- [1303] 3) -C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基,
- [1304] 其中-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基是未取代的或被1至5个氟取代;
- [1305] R<sup>h</sup>每次出现时独立地为:
- [1306] 1) 卤素,
- [1307] 2) -C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基,
- [1308] 3) -OH,
- [1309] 4) -OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基,
- [1310] 5) -S(O)<sub>m</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基,
- [1311] 6) -CN,
- [1312] 7) -CF<sub>3</sub>,
- [1313] 8) -OCHF<sub>2</sub>, 或
- [1314] 9) -OCF<sub>3</sub>,
- [1315] 其中-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基是未取代的或被1至3个独立地选自-OH、卤素、氰基或-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>的取代基取代; R<sup>i</sup>每次出现时独立地为: 1) -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基,
- [1316] 2) -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基,
- [1317] 3) -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>炔基,

- [1318] 4) 卤素,  
[1319] 5)  $-OR^e$ ,  
[1320] 6)  $-S(O)_m R^e$ ,  
[1321] 7)  $-S(O)_m NR^c R^d$ ,  
[1322] 8)  $-C(O) R^e$ ,  
[1323] 9)  $-OC(O) R^e$ ,  
[1324] 10)  $-C(O) OR^e$ ,  
[1325] 11)  $-CN$ ,  
[1326] 12)  $-C(O) NR^c R^d$ ,  
[1327] 13)  $-NR^c R^d$ ,  
[1328] 14)  $-(CH_2)_n NR^c R^d$ ,  
[1329] 15)  $-NR^c C(O) R^e$ ,  
[1330] 16)  $-NR^c C(O) OR^e$ ,  
[1331] 17)  $-NR^c C(O) NR^c R^d$ , 18)  $-NR^c S(O)_m R^e$ , 19)  $=NH$ , 20)  $-CF_3$ , 21)  $-OCF_3$ , 或 22)  $-OCHF_2$ ;  $R^j$

每次出现时独立地为: 1) 氢,

- [1332] 2)  $C_1-C_3$ 烷基,  
[1333] 3)  $OR^{10}$ ,  
[1334] 4)  $=NR^{10}$ ,  
[1335] 5)  $N(R^{10})_2$ , 或  
[1336] 6) 卤素,  
[1337] 其中  $C_1-C_3$ 烷基是未取代的或被1至3个  $R^b$ 取代;  
[1338] 每个  $n$ 独立地为0、1、2、3、4、5或6;  
[1339] 每个  $m$ 独立地为0、1或2;  
[1340] 每个  $p$ 独立地为1或2;  
[1341] 每个  $q$ 独立地为0、1、2、3、4、5或6;  
[1342] 每个  $s$ 独立地为0、1、2或3;  
[1343] 每个  $t$ 独立地为0、1、2或3;  
[1344] 每个  $u$ 独立地为0、1、2、3、4、5或6; 并且  
[1345] 每个  $v$ 独立地为0、1、或2。  
[1346] 实施方案2. 实施方案1所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中  
[1347]  $T, U$ 和  $V$ 各自为  $CH$ 。  
[1348] 实施方案3. 实施方案1所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中  
[1349]  $W$ 为0。  
[1350] 实施方案4. 实施方案1所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中  
[1351]  $Q$ 为  $CR^3$ ; 且  $R^3$ 为氢。  
[1352] 实施方案5. 实施方案1所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中  
[1353]  $X$ 为  $CH_2$ 。  
[1354] 实施方案6. 实施方案5所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中  
[1355]  $Y$ 为0或  $CH_2$ ; 且

- [1356] Z为O或CH<sub>2</sub>。
- [1357] 实施方案7.实施方案1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中
- [1358] Y为CH<sub>2</sub>;且
- [1359] Z为O。
- [1360] 实施方案8.实施方案1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>独立地选自:
- [1361] 1) 氢,
- [1362] 2) -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基,和
- [1363] 3) -C(O)OR<sup>e</sup>,
- [1364] 其中-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基是未取代的或被1至3个R<sup>a</sup>取代,
- [1365] 条件是如果R<sup>1</sup>为-C(O)OR<sup>e</sup>,则R<sup>2</sup>不是-C(O)OR<sup>e</sup>。
- [1366] 实施方案9.实施方案1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中
- [1367] R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>独立地选自
- [1368] 1) -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基,和
- [1369] 2) -C(O)OR<sup>e</sup>,
- [1370] 条件是如果R<sup>1</sup>为-C(O)OR<sup>e</sup>,则R<sup>2</sup>为-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基,和如果R<sup>2</sup>为-C(O)OR<sup>e</sup>,则R<sup>1</sup>为-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基。
- [1371] 实施方案10.实施方案1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中
- [1372] R<sup>12</sup>和R<sup>13</sup>独立地为C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基,其中C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基是未取代的或被1至7个氟取代,
- [1373] 或者替代地,R<sup>12</sup>和R<sup>13</sup>与它们所连接的碳一起形成未取代的或被1至3个独立地选自-F,-OH和-OC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基的取代基取代的单环C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>环烷基。
- [1374] 实施方案11.实施方案1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中
- [1375] A为
- [1376] 1) -C(=NH)-NH,
- [1377] 2) AryC,或
- [1378] 3) HetC,
- [1379] 其中A是未取代的或被1至4个R<sup>i</sup>取代。
- [1380] 实施方案12.实施方案1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中
- [1381] A为
- [1382] 1) AryC,或
- [1383] 2) HetC,
- [1384] 其中A是未取代的或被1至4个R<sup>i</sup>取代。
- [1385] 实施方案13.实施方案1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中
- [1386] L为
- [1387] 1) 不存在,或
- [1388] 2) R<sup>4</sup>,
- [1389] 其中L是未取代的或被1-4个选自R<sup>e</sup>的取代基取代;并且
- [1390] R<sup>4</sup>每次出现时独立地为:
- [1391] 1) 氢,

- [1392] 2)  $-C_1-C_{10}$ 烷基,
- [1393] 3)  $-(CH_2)_nOR^e$ ,
- [1394] 4)  $-(CH_2)_nNR^cR^d$ ,或
- [1395] 5)  $-C_1-C_{10}$ 亚烷基-HetB,
- [1396] 其中 $R^4$ 是未取代的或被1至4个 $R^6$ 取代。
- [1397] 实施方案14. 实施方案13所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中
- [1398]  $R^4$ 每次出现时独立地为:
- [1399] 1)  $-C_1-C_{10}$ 烷基,
- [1400] 2)  $-(CH_2)_nNR^cR^d$ ,或
- [1401] 3)  $-C_1-C_{10}$ 亚烷基-HetB,
- [1402] 其中 $R^4$ 是未取代的或被1至4个 $R^6$ 取代。
- [1403] 实施方案15. 实施方案1所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中
- [1404] M为
- [1405] 1)  $R^5$ ,或
- [1406] 2)  $-NHR^5$ ,
- [1407] 其中M是未取代的或被1-4个选自 $R^6$ 的取代基取代; 并且
- [1408]  $R^5$ 为
- [1409] 1) 氢,
- [1410] 2)  $C_1-C_6$ 烷基,
- [1411] 3)  $-C_1-C_4$ 烷基- $(NR^cR^d)_2$ ,
- [1412] 4)  $-(CH_2)_uNR^cR^d$ ,或
- [1413] 5)  $-C_1-C_{10}$ 亚烷基-HetB,
- [1414] 其中 $R^5$ 是未取代的或被1至4个 $R^6$ 取代。
- [1415] 实施方案16. 实施方案15所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中
- [1416]  $R^5$ 为
- [1417] 1)  $-C_1-C_4$ 烷基- $(NR^cR^d)_2$ ,或
- [1418] 2)  $-(CH_2)_uNR^cR^d$ ,
- [1419] 其中 $R^5$ 是未取代的或被1至4个 $R^6$ 取代。
- [1420] 实施方案17. 实施方案1所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中
- [1421] T, U和V为CH;
- [1422] W为O;
- [1423] Q为 $CR^3$ ;
- [1424] X为 $CH_2$ ;
- [1425] Y为O或 $CH_2$ ;
- [1426] Z为O或 $CH_2$ ;
- [1427]  $R^1$ 和 $R^2$ 独立地选自:
- [1428] 1) 氢,
- [1429] 2)  $-C_1-C_8$ 烷基, 和
- [1430] 3)  $-C(O)OR^e$ ,

[1431] 其中 $-C_1-C_8$ 烷基是未取代的或被1至3个 $R^a$ 取代,条件是如果 $R^1$ 为 $-C(O)OR^e$ ,则 $R^2$ 独立地选自氢和 $-C_1-C_8$ 烷基;

[1432]  $R^3$ 为氢;

[1433]  $R^{12}$ 和 $R^{13}$ 独立地为 $C_1-C_3$ 烷基,其中 $C_1-C_3$ 烷基是未取代的或被1至7个氟取代,

[1434] 或者,替代地, $R^{12}$ 和 $R^{13}$ 与它们所连接的碳一起形成未取代的或被1至3个独立地选自 $-F$ 、 $-OH$ 和 $-OC_1-C_3$ 烷基的取代基取代的单环 $C_4-C_6$ 环烷基;

[1435] A为

[1436] 1)  $-C(=NH)-NH$ ,

[1437] 2) AryC, 或

[1438] 3) HetC,

[1439] 其中A是未取代的或被1至4个 $R^i$ 取代;

[1440] L为

[1441] 1) 不存在, 或

[1442] 2)  $R^4$ ,

[1443] 其中L是未取代的或被1-4个选自 $R^e$ 的取代基取代;

[1444]  $R^4$ 每次出现时独立地为:

[1445] 1) 氢,

[1446] 2)  $-C_1-C_{10}$ 烷基,

[1447] 3)  $-(CH_2)_nOR^e$ ,

[1448] 4)  $-(CH_2)_nNR^cR^d$ , 或

[1449] 5)  $-C_1-C_{10}$ 亚烷基-HetB,

[1450] 其中 $R^4$ 是未取代的或被1至4个 $R^6$ 取代;

[1451] M为

[1452] 1)  $R^5$ , 或

[1453] 2)  $-NHR^5$ ,

[1454] 其中M是未取代的或被1-4个选自 $R^6$ 的取代基取代;并且

[1455]  $R^5$ 为

[1456] 1) 氢,

[1457] 2)  $-C_1-C_6$ 烷基,

[1458] 3)  $-C_1-C_4$ 烷基- $(NR^cR^d)_2$ ,

[1459] 4)  $-(CH_2)_uNR^cR^d$ , 或

[1460] 5)  $-C_1-C_{10}$ 亚烷基-HetB,

[1461] 其中 $R^5$ 是未取代的或被1至4个 $R^6$ 取代。

[1462] 实施方案18. 实施方案1所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

[1463] T, U和V为CH;

[1464] W为O;

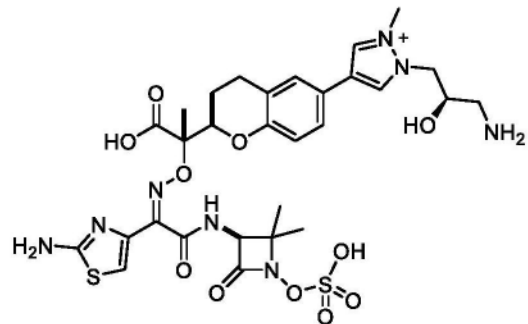
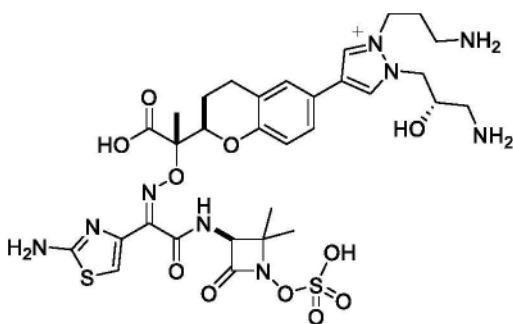
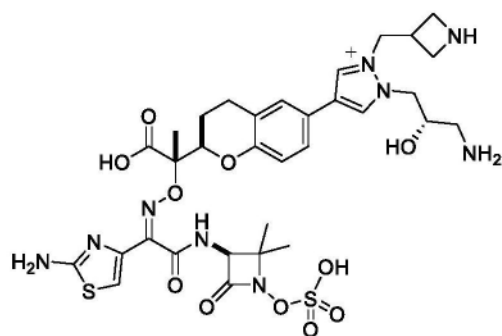
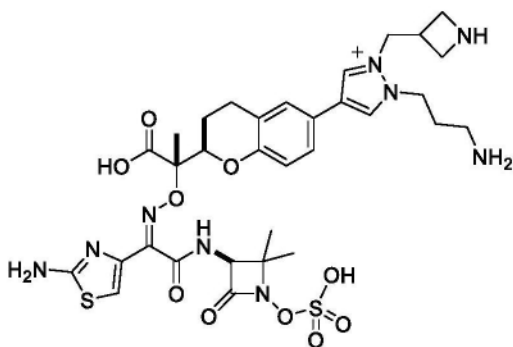
[1465] Q为 $CR^3$ ;

[1466]  $R^3$ 为氢;

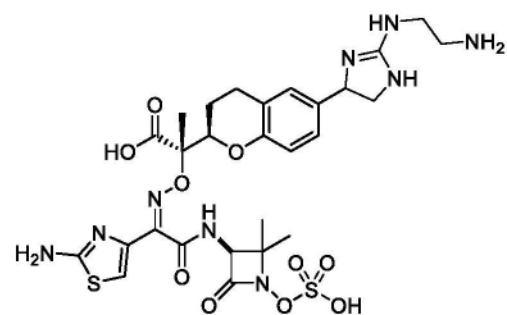
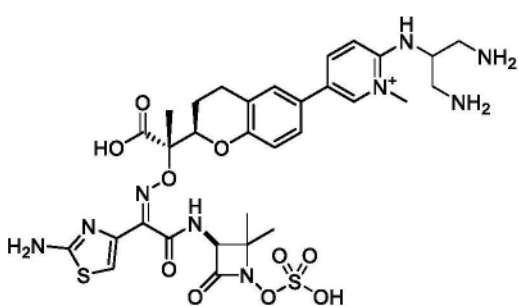
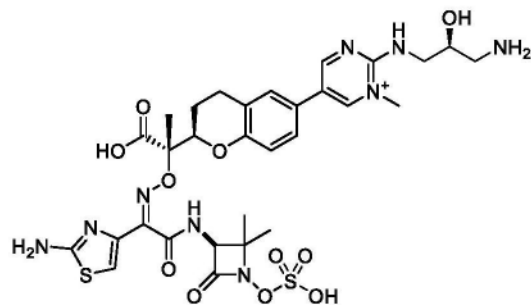
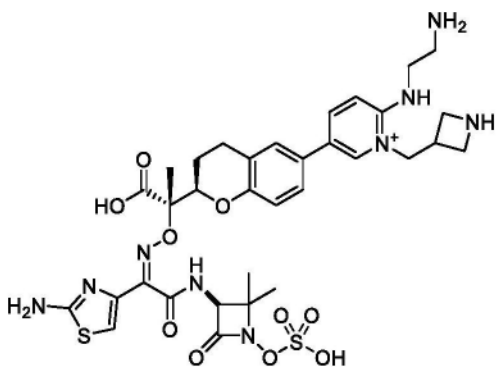
[1467] X为 $CH_2$ ;



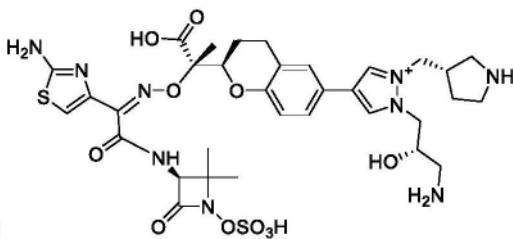
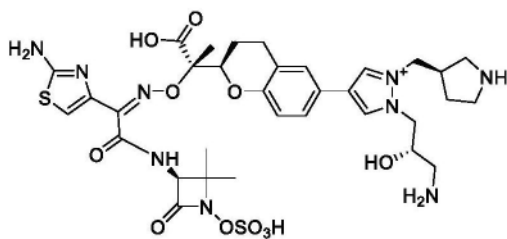
- [1468] Y为CH<sub>2</sub>;
- [1469] Z为O;
- [1470] R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>独立地选自
- [1471] 1) -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基, 和
- [1472] 2) -C(O)OR<sup>e</sup>,
- [1473] 其中-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基是未取代的或被1至3个R<sup>a</sup>取代, 条件是如果R<sup>1</sup>为-C(O)OR<sup>e</sup>, 则R<sup>2</sup>为-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;
- [1474] R<sup>12</sup>和R<sup>13</sup>独立地为C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基, 其中C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基是未取代的或被1至7个氟取代;
- [1475] A为
- [1476] 1) AryC, 或
- [1477] 2) HetC,
- [1478] 其中A是未取代的或被1至4个R<sup>i</sup>取代;
- [1479] L为
- [1480] 1) 不存在, 或
- [1481] 2) R<sup>4</sup>,
- [1482] 其中L是未取代的或被1-4个选自R<sup>e</sup>的取代基取代;
- [1483] R<sup>4</sup>每次出现时独立地为:
- [1484] 1) -C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基,
- [1485] 2) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, 或
- [1486] 3) -C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>亚烷基-HetB,
- [1487] 其中R<sup>4</sup>是未取代的或被1至4个R<sup>6</sup>取代;
- [1488] M为
- [1489] 1) R<sup>5</sup>, 或
- [1490] 2) -NHR<sup>5</sup>,
- [1491] 其中M是未取代的或被1-4个选自R<sup>6</sup>的取代基取代;
- [1492] R<sup>5</sup>为
- [1493] 1) -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-(NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, 或
- [1494] 2) -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>,
- [1495] 其中R<sup>5</sup>是未取代的或被1至4个R<sup>6</sup>取代。
- [1496] 实施方案19. 实施方案1所述的化合物或其药学上可接受的盐, 所述化合物选自:



[1497]



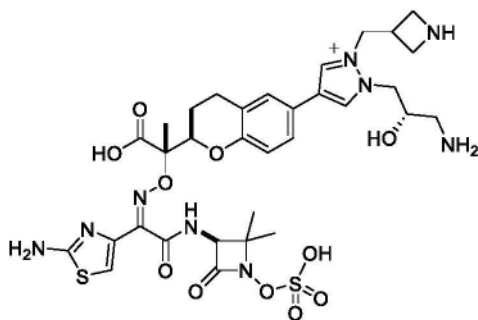
[1498]



和

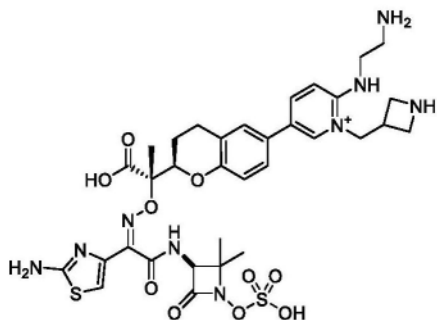
[1499] 实施方案20. 实施方案1所述的化合物或其药学上可接受的盐, 所述化合物为:

[1500]



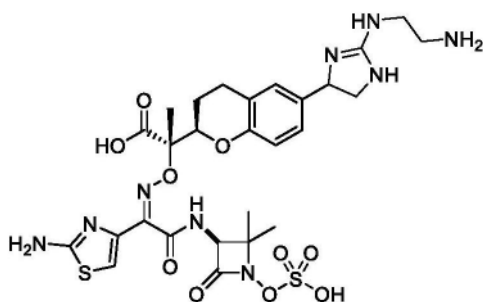
[1501] 实施方案21. 实施方案1所述的化合物或其药学上可接受的盐, 所述化合物为:

[1502]



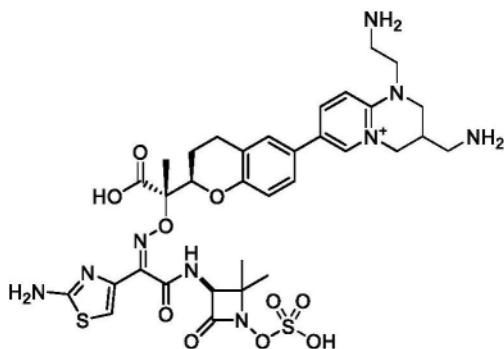
[1503] 实施方案22. 实施方案1所述的化合物或其药学上可接受的盐, 所述化合物为:

[1504]



[1505] 实施方案23. 实施方案1所述的化合物或其药学上可接受的盐, 所述化合物为:

[1506]



[1507] 实施方案24. 药物组合物, 其包含治疗有效量的根据实施方案1-23中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 以及药学上可接受的载体。

[1508] 实施方案25. 根据实施方案24所述的药物组合物, 其还包含治疗有效量的 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂化合物。[1509] 实施方案26. 根据实施方案25所述的药物组合物, 其中所述 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂化合物选自瑞来巴坦、他唑巴坦、克拉维酸、舒巴坦和阿维巴坦。

[1510] 实施方案27. 一种治疗细菌感染的方法, 所述方法包括向需要该治疗的个体施用

(i) 任选地与 $\beta$ 内酰胺酶抑制剂化合物联合的治疗有效量的根据实施方案1-23中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,或(ii)根据实施方案24-26中任一项所述的药物组合物。

[1511] 实施方案28.根据实施方案1-23中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐用于治疗细菌感染、用于制备治疗细菌感染的药物、与 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂化合物联合用于治疗细菌感染、或与 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂化合物联合用于制备治疗细菌感染的药物的用途。

[1512] 实施方案29.实施方案27所述的方法或实施方案28所述的用途,其中所述 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂化合物选自瑞来巴坦、他唑巴坦、克拉维酸,舒巴坦和阿维巴坦。

[1513] 实施方案30.实施方案27或29所述的方法或实施方案28所述的用途,其中所述细菌感染是由假单胞菌属(*Pseudomonas* spp.)、克雷伯氏菌属(*Klebsiella* spp.)、肠杆菌属(*Enterobacter* spp.)、埃希氏菌属(*Escherichia* spp.)、摩根氏菌属(*Morganella* spp.)、柠檬酸杆菌属

[1514] (*Citrobacter* spp.)、沙雷氏菌属(*Serratia* spp.)或不动杆菌属

[1515] (*Acinetobacter* spp.)引起的。