



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107438614 B

(45)授权公告日 2020.01.31

(21)申请号 201680020682.X

苏菲·沃米思德

(22)申请日 2016.04.01

塞巴斯蒂安·理查德

(65)同一申请的已公布的文献号

法比安·费弗尔 朱利安·巴比欧

申请公布号 CN 107438614 A

奥德丽·卡拉瓦诺

(43)申请公布日 2017.12.05

杰拉尔丁·勒弗拉里克

(30)优先权数据

克利斯朵夫·西蒙

15305508.2 2015.04.03 EP

(74)专利代理机构 北京派特恩知识产权代理有

16305069.3 2016.01.26 EP

限公司 11270

代理人 陈万青 姚开丽

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

(51)Int.Cl.

2017.10.09

C07D 513/18(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

C07D 471/18(2006.01)

PCT/EP2016/057274 2016.04.01

A61K 31/439(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

A61P 31/04(2006.01)

W02016/156597 EN 2016.10.06

(56)对比文件

(73)专利权人 拜欧蒂姆公司

CN 102203094 A, 2011.09.28,

地址 法国巴黎

US 2004/0009234 A1, 2004.01.15,

(72)发明人 朱莉·布利亚 索菲·查赛特

CN 101248073 A, 2008.08.20,

弗朗西斯·切弗勒依

CN 101932579 A, 2010.12.29,

尼古拉·莱科因特

CN 104364254 A, 2015.02.18,

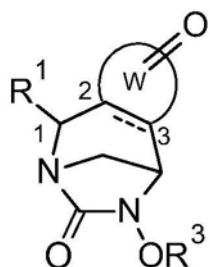
伯诺瓦·勒杜萨尔

审查员 王婷婷

弗雷德里克·勒斯塔特

权利要求书2页 说明书51页

(54)发明名称

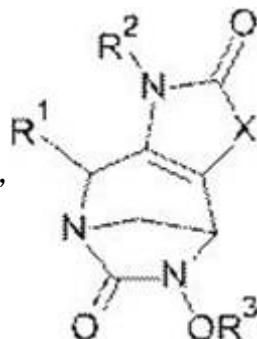


杂环化合物及它们在预防或治疗细菌感染中的应用

(I)

(57)摘要

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



1. 一种式(A2)的化合物,或者它们药学上可接受的盐,

(A2) 其中:X,

独立地表示O或S;R¹表示氢原子;R²,独立地表示(CH₂)_qOQ⁵、-(C(0))_w(CH₂)_v-C(0)OQ⁵、-(C(0))_w(CH₂)_v-C(0)NQ⁵Q⁶、(CH₂)_q-NHC(0)OQ⁵、-(CH₂)_qNQ⁵Q⁶、-(CH₂)_q-NH-C(NHQ³)=NQ⁴;或者R²,独立地表示(C(0))_w-C₁-C₃烷基、-(C(0))_w-(CH₂)_p-(4-、5-或6-元芳香性杂环,4-、5-或6-元饱和杂环或4-、5-或6-元部分不饱和的杂环);R³表示SO₃H;Q³和Q⁴,相同或不同,独立地表示氢原子或C₁-C₃烷基;Q⁵和Q⁶,相同或不同,独立地表示氢原子或C₁-C₄-烷基;p,独立地表示0、1、2或3;q,独立地表示2或3;v,独立地表示1、2或3;及w,表示0。

2. 根据权利要求1所述的化合物,选自:(5-甲基-4,9-二氧-3-硫杂-5,8,10-三氮杂三环[6.2.1.0^{2,6}]十一-2(6)-烯-10-基)硫酸钠;[5-(2-甲氧基-2-氧-乙基)-4,9-二氧-3-硫杂-5,8,10-三氮杂-三环[6.2.1.0^{2,6}]十一-2(6)-烯-10-基]硫酸钠;[5-(2-(叔丁氧羰基氨基)乙基)-4,9-二氧-3-硫杂-5,8,10-三氮杂-三环[6.2.1.0^{2,6}]十一-2(6)-烯-10-基]硫酸钠;2,2,2-三氟乙酸盐[5-(2-铵基甲基)-4,9-二氧-3-硫杂-5,8,10-三氮杂-三环[6.2.1.0^{2,6}]十一-2(6)-烯-10-基]硫酸钠;和2,2,2-三氟乙酸盐[5-(2-胍基乙基)-4,9-二氧-3-硫杂-5,8,10-三氮杂-三环[6.2.1.0^{2,6}]十一-2(6)-烯-10-基]硫酸钠。

3. 一种药物组合物,所述药物组合物包括至少一种根据权利要求1或2所述的化合物。

4. 根据权利要求3所述的药物组合物,所述药物组合物进一步包括选自抗菌化合物的至少一种化合物。

5. 根据权利要求3或4所述的药物组合物,所述药物组合物包括:单一的根据权利要求1或2所述的化合物。

6. 根据权利要求3或4所述的药物组合物,所述药物组合物包括:根据权利要求1或2所述的化合物以及一种或多种抗菌化合物。

7. 根据权利要求3或4所述的药物组合物,所述药物组合物包括:根据权利要求1或2所述的化合物以及一种或多种β-内酰胺类化合物。

8. 根据权利要求4所述的药物组合物,其中,所述抗菌化合物选自氨基糖苷类化合物、β-内酰胺类化合物、甘氨酰环素类化合物、四环素类化合物、喹诺酮类化合物、氟喹诺酮类化合物、糖肽类化合物、脂肽类化合物、大环内酯类化合物、酮内酯类化合物、林可酰胺类化合物、链霉素类化合物、噁唑烷酮类化合物和多粘菌素类化合物。

9. 根据权利要求6所述的药物组合物,其中,所述抗菌化合物选自氨基糖苷类化合物、β-内酰胺类化合物、甘氨酰环素类化合物、四环素类化合物、喹诺酮类化合物、氟喹诺酮类化合物、糖肽类化合物、脂肽类化合物、大环内酯类化合物、酮内酯类化合物、林可酰胺类化合物、链霉素类化合物、噁唑烷酮类化合物和多粘菌素类化合物。

10. 根据权利要求7所述的药物组合物,其中,所述β-内酰胺类化合物选自青霉素、头孢

菌素、青霉烯类、碳青霉烯类和单菌霉素。

11. 根据权利要求8所述的药物组合物,其中所述 β -内酰胺类化合物选自青霉素、头孢菌素、青霉烯类、碳青霉烯类和单菌霉素。

12. 根据权利要求9所述的药物组合物,其中,所述 β -内酰胺类化合物选自青霉素、头孢菌素、青霉烯类、碳青霉烯类和单菌霉素。

13. 根据权利要求3所述的药物组合物,所述药物组合物包括根据权利要求1或2所述的化合物,以及头孢他啶。

14. 根据权利要求3所述的药物组合物,所述药物组合物进一步包括至少一种根据权利要求1或2所述的化合物,以及药学上可接受的赋形剂。

15. 一种套件,所述套件包括第一药物组合物,所述第一药物组合物为根据权利要求3所述的药物组合物,以及至少一种第二药物组合物,所述第二药物组合物为根据权利要求3所述的药物组合物。

16. 根据权利要求15所述的套件,所述套件进一步包括:第三药物组合物,所述第三药物组合物含有头孢他啶。

17. 根据权利要求1或2所述的化合物在制备用于治疗或预防细菌感染的药物中的用途。

18. 根据权利要求17所述的化合物的用途,其中所述药物用于治疗或预防由产生一种或多种 β -内酰胺酶的细菌所引起的细菌感染。

19. 根据权利要求17或18中任一项所述的化合物的用途,其中所述药物用于治疗或预防由革兰氏阳性细菌或革兰氏阴性细菌所引起的细菌感染。

20. 根据权利要求3所述的药物组合物在制备用于治疗或预防细菌感染的药物中的用途。

21. 根据权利要求20所述的药物组合物的用途,其中所述药物用于治疗或预防由产生一种或多种 β -内酰胺酶的细菌所引起的细菌感染。

22. 根据权利要求20或21中任一项所述的药物组合物的用途,其中所述药物用于治疗或预防由革兰氏阳性细菌或革兰氏阴性细菌所引起的细菌感染。

23. 根据权利要求15或16所述的套件在制备用于同时、间隔或依次地给药至有需要的患者以用于治疗或预防细菌感染的药物中的用途。

杂环化合物及它们在预防或治疗细菌感染中的应用

技术领域

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

背景技术

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

[0003] 因此，需要提供能够克服细菌抗生素耐性的有效的化合物以及组合物。

发明内容

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

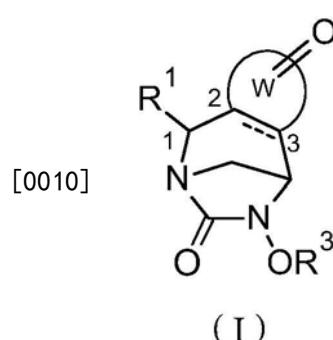
[0005] 本发明的目的还在于提供一种杂环化合物，该杂环化合物能够用于预防或治疗细菌感染。

[0006] 本发明的另一目的在于提供能够克服细菌抗生素耐性的杂环化合物。

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

[0008] 通过本发明的描述将知晓其它目的。

[0009] 因此，本发明提供了式(I)的化合物，或者它们药学上可接受的盐、两性离子、光学异构体、外消旋体、非对映异构体、对映异构体、几何异构体或互变异构体，



[0011] 其中：

[0012] W，未被取代或取代有一个或多个T，表示含至少一个基团N-R²和基团(X)ₙ的非芳香性、不饱和的5-或6-元杂环；

[0013] X，相同或不同，独立地表示C(0)、O、N、N(R²)、S、S(0)或S(0)₂；

[0014] R¹表示碳连接的未被取代的或取代有一个或多个T¹的芳香族、饱和、完全或部分不饱和的含至少一个氮原子的4-、5-或6-元杂环，氢原子，-CN，-C(0)NHQ¹，-C(0)NHOQ¹，-C(0)NH-NHQ¹，-C(0)O-NHQ¹，-C(0)OQ¹，-(CH₂)ₘOC(0)OQ¹，-(CH₂)ₘOQ¹，-(CH₂)ₘOC(0)Q¹，-(CH₂)ₘOC(0)Q¹，

(O) NQ¹Q², -(CH₂)_mNHC(O)Q¹, -(CH₂)_mNHS(O)₂Q¹, -(CH₂)_mNHS(O)₂NQ¹Q², -(CH₂)_mNHC(O)OQ¹, -(CH₂)_mNHC(O)NQ¹Q², -(CH₂)_mNHQ³, -(CH₂)_mNH-C(NHQ³)=NQ⁴, -(CH₂)_mNH-CH=NQ³, -C(NHQ³)=NQ⁴;

[0015] R², 相同或不同, 独立地表示-(CH₂)_qOQ⁵、-C(O)(CH₂)_vOQ⁵、-(C(O))_w(CH₂)_v-CN、-(CH₂)_qOC(O)Q⁵、-C(O)-(CH₂)_vOC(O)Q⁵、-(C(O))_w(CH₂)_v-C(O)OQ⁵、-(CH₂)_q-OC(O)OQ⁵、-C(O)(CH₂)_v-OC(O)OQ⁵、-(CH₂)_q-OC(O)NQ⁵Q⁶、-C(O)(CH₂)_v-OC(O)NQ⁵Q⁶、-(C(O))_w(CH₂)_v-C(O)NH-Q⁵、-(C(O))_w(CH₂)_v-C(O)NHOQ⁵、-(C(O))_w(CH₂)_v-C(O)NH-NHQ⁵、-(C(O))_w(CH₂)_v-C(O)O-NHQ⁵、-(CH₂)_q-NHC(O)Q⁵、-C(O)(CH₂)_v-NHC(O)Q⁵、-(CH₂)_qNHS(O)₂Q⁵、-C(O)(CH₂)_vNHS(O)₂Q⁵、-(CH₂)_qNHS(O)₂NQ⁵Q⁶、-C(O)(CH₂)_vNHS(O)₂NQ⁵Q⁶、(CH₂)_q-NHC(O)OQ⁵、-C(O)(CH₂)_v-NHC(O)OQ⁵、-(CH₂)_q-NHC(O)NQ⁵Q⁶、-C(O)(CH₂)_v-NHC(O)NQ⁵Q⁶、-(CH₂)_qNQ⁵Q⁶、-C(O)(CH₂)_vNQ⁵Q⁶、-(CH₂)_q-NH-C(NHQ³)=NQ⁴、-C(O)(CH₂)_v-NH-C(NHQ³)=NQ⁴、(CH₂)_q-NH-CH=NQ³、-C(O)(CH₂)_v-NH-CH=NQ³、-(C(O))_w(CH₂)_v-C(NHQ³)=NQ⁴、-C(O)NQ⁵Q⁶、-C(NHQ³)=NQ⁴; 或者

[0016] R², 相同或不同, 独立地未被取代或取代有一个或多个T², 独立地表示-(C(O))_w-C₁-C₃-alkyl、-(C(O))_w-C₁-C₃-氟代烷基、-(C(O))_w(CH₂)_p-C₃-C₆-环烷基、-(C(O))_w-(CH₂)_p-C₃-C₆-氟代环烷基、-(C(O))_w-(CH₂)_p-(4-、5-或6-元芳香族、饱和、完全或部分不饱和的杂环);

[0017] R³表示SO₃H、CFHCO₂H或CF₂CO₂H;

[0018] Q¹和Q², 相同或不同, 独立地表示氢原子、-(CH₂)_qNHQ³、-(CH₂)_q-NH-C(NHQ³)=NQ⁴、(CH₂)_q-NH-CH=NQ³、(CH₂)_v-C(NHQ³)=NQ⁴、-(CH₂)_qOQ³、-(CH₂)_vCONHQ³; 或者

[0019] Q¹和Q², 相同或不同, 独立地未被取代或取代有一个或多个T², 独立地表示C₁-C₃-烷基、-(CH₂)_p-(4-、5-或6-元杂环); 或者

[0020] Q¹、Q²以及它们所键合的氮原子形成含1个、2个、3个或4个杂原子的饱和或部分不饱和的4-、5-或6-元杂环;

[0021] Q³和Q⁴, 相同或不同, 独立地表示氢原子或C₁-C₃烷基;

[0022] Q⁵和Q⁶, 相同或不同, 独立地表示氢原子、-(CH₂)_qNHQ³、-(CH₂)_q-NH-C(NHQ³)=NQ⁴、(CH₂)_q-NH-CH=NQ³、(CH₂)_v-C(NHQ³)=NQ⁴、-(CH₂)_qOQ³、-(CH₂)_vCONHQ³; 或者

[0023] Q⁵和Q⁶, 相同或不同, 独立地未被取代或取代有一个或多个T², 独立地表示C₁-C₄-烷基、优选C₁-C₃-烷基、-(CH₂)_p-(4-、5-或6-元杂环); 或者

[0024] Q⁵、Q⁶以及它们所键合的氮原子形成含1个、2个、3个或4个杂原子的饱和或部分不饱和的4-、5-或6-元杂环;

[0025] T¹, 相同或不同, 独立地表示氟原子、-(CH₂)_pOQ¹、-(CH₂)_p-CN、-(CH₂)_pOC(O)Q¹、-(CH₂)_p-C(O)OQ¹、-(CH₂)_p-OC(O)OQ¹、-(CH₂)_p-OC(O)NHQ¹、-(CH₂)_p-C(O)NHQ¹、-(CH₂)_p-C(O)NHOQ¹、-(CH₂)_p-C(O)NH-NHQ¹、-(CH₂)_p-C(O)O-NHQ¹、-(CH₂)_p-NHC(O)Q¹、-(CH₂)_pNHS(O)₂Q¹、-(CH₂)_pNHS(O)₂NQ¹Q²、-(CH₂)_p-NHC(O)OQ¹、-(CH₂)_p-NHC(O)NQ¹Q²、-(CH₂)_pNHQ¹、-(CH₂)_p-NH-C(NHQ³)=NQ⁴、-(CH₂)_p-NH-CH=NQ³、(CH₂)_p-C(NHQ³)=NQ⁴; 或者

[0026] T¹, 未被取代或取代有一个或多个T², 相同或不同, 独立地表示C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-氟代烷基、0-C₁-C₃-氟代烷基、-(CH₂)_n-(含至少一个氮原子的4-、5-或6-元芳香族、饱和、完全或部分不饱和的杂环);

- [0027] T², 相同或不同, 独立地表示OH、NH₂或CONH₂;
- [0028] T, 相同或不同, 独立地表示氟原子、C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-氟代烷基、0-C₁-C₃- 氟代烷基、-(L)_w-(CH₂)_p-C₃-C₆-环烷基、-(L)_w-(CH₂)_p-C₃-C₆-氟代环烷基、-(L)_w-(CH₂)_p-杂环、-(L)_w-(CH₂)_p-CN、-(L)_w-(CH₂)_pOC(0)Q⁵、-(L)_w-(CH₂)_p-C(0)OQ⁵、-(L)_w-(CH₂)_p-OC(0)OQ⁵、-(L)_w(CH₂)_p-OC(0)NQ⁵Q⁶、-(L)_w-(CH₂)_p-C(0)NQ⁵Q⁶、-(L)_w-(CH₂)_p-C(0)NQ⁵OQ⁶、-(L)_w-(CH₂)_p-C(0)NQ⁵-NQ⁵Q⁶、-(L)_w-(CH₂)_p-NQ⁵C(0)Q⁶、-(L)_w-(CH₂)_pNQ⁵Q(0)Q⁶、-(L)_w-(CH₂)_p-NQ⁵C(0)OQ⁶、-(L)_w-(CH₂)_p-NQ⁵C(0)NQ⁵Q⁶、-(L)_w-(CH₂)_pNQ⁵Q⁶、-(L)_w-(CH₂)_p-NH-C(NHQ³)=NQ⁴、-(L)_w-(CH₂)_p-NH-CH=NQ³、-(L)_w(CH₂)_p-C(NHQ³)=NQ⁴;
- [0029] L, 相同或不同, 独立地表示0、S、N(R²)、S(0)或S(0)₂;
- [0030] m表示1或2;
- [0031] n表示0、1或2;
- [0032] p, 相同或不同, 独立地表示0、1、2或3;
- [0033] q, 相同或不同, 独立地表示2或3;
- [0034] v, 相同或不同, 独立地表示1、2或3;
- [0035] w, 相同或不同, 独立地表示0或1;
- [0036] 其中,
- [0037] 选自烷基、环烷基、氟代烷基、氟代环烷基和杂环的基团中存在的任何碳原子可被氧化而形成C=O基团;
- [0038] 杂环中存在的任何硫原子可被氧化而形成S=O基团或S(0)₂基团;
- [0039] 在三元取代而形成叔胺基团的基团中存在的任何氮原子或者杂环中存在的任何氮原子可进一步被甲基季铵化。
- [0040] 对于本发明的化合物,W, 未被取代或取代有一个或多个T, 表示含至少一个基团N-R²和基团(X)_n的非芳香性、不饱和的5-或6-元杂环。根据本发明, 杂环W在2号位碳原子和3号位碳原子之间具有双键, 或者在这些2号位碳原子和3号碳原子之间具有两个双键。从而, 2号位和3号位的碳原子不同于sp³碳原子。
- [0041] 根据本发明, 杂环W含有至少一个杂原子(也即, 氮原子)。杂环W可进一步含有一个或多个额外的杂原子。这些额外的杂原子可选自氧原子、氮原子和硫原子。杂环W中可能存在的碳原子或硫原子可被氧化而形成C(0)基团、S(0)或S(0)₂基团。
- [0042] 根据本发明, 杂环W为单环。
- [0043] 优选地, 在式(I)的化合物中:
- [0044] W, 未被取代或取代有一个或多个T, 表示含至少一个基团N-R²和基团(X)_n的非芳香性、不饱和的5-或6-元杂环;
- [0045] X, 相同或不同, 独立地表示C(0)、0、N、N(R²)、S、S(0)或S(0)₂;
- [0046] R¹表示碳连接的未被取代的或取代有一个或多个T¹的芳香族、饱和、完全或部分不饱和的含至少一个氮原子的4-、5-或6-元杂环, 氢原子, -CN, -C(0)NHQ¹, -C(0)NHOQ¹, -C(0)NH-NHQ¹, -C(0)O-NHQ¹, -C(0)OQ¹, -(CH₂)_mOC(0)OQ¹, -(CH₂)_mOQ¹, -(CH₂)_mOC(0)Q¹, -(CH₂)_mO(0)NQ¹Q², -(CH₂)_m-NHC(0)Q¹, -(CH₂)_mNHS(0)Q¹, -(CH₂)_mNHS(0)NQ¹Q², -(CH₂)_mNHC(0)OQ¹, -(CH₂)_mNHC(0)NQ¹Q², -(CH₂)_mNHQ³, -(CH₂)_mNH-C(NHQ³)=NQ⁴, -(CH₂)_mNH-CH=NQ³, -C(NHQ³)=NQ⁴; 或者

[0047] R², 相同或不同, 独立地表示-(CH₂)_qOQ⁵、-(CH₂)_v-CN、-(CH₂)_qOC(0)Q⁵、-(CH₂)_v-C(0)OQ⁵、-(CH₂)_q-OC(0)OQ⁵、-(CH₂)_q-OC(0)NQ⁵Q⁶、-(CH₂)_v-C(0)NQ⁵Q⁶、-(CH₂)_v-C(0)ONQ⁵、-(CH₂)_v-C(0)NHOQ⁵、-(CH₂)_v-C(0)NH-NHQ⁵、-(CH₂)_v-C(0)O-NHQ⁵、-(CH₂)_q-NHC(0)Q⁵、-(CH₂)_qNHS(0)2Q⁵、-(CH₂)_qNHS(0)2NQ⁵Q⁶、-(CH₂)_q-NHC(0)OQ⁵、-(CH₂)_q-NHC(0)NQ⁵Q⁶、-(CH₂)_qNQ⁵Q⁶、-(CH₂)_q-NH-C(NHQ³)=NQ⁴、-(CH₂)_q-NH-CH=NQ³、(CH₂)_v-C(NHQ³)=NQ⁴; 或者

[0048] R², 相同或不同, 独立地未被取代或取代有一个或多个T², 独立地表示C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-氟代烷基、-(CH₂)_p-C₃-C₆-环烷基、-(CH₂)_p-C₃-C₆-氟代环烷基、-(CH₂)_p-(4-、5-或6-元芳香族、饱和、完全或部分不饱和的杂环);

[0049] R³表示SO₃H、CFHCO₂H或CF₂CO₂H;

[0050] Q¹和Q², 相同或不同, 独立地表示氢原子、-(CH₂)_qNHQ³、-(CH₂)_q-NH-C(NHQ³)=NQ⁴、(CH₂)_q-NH-CH=NQ³、(CH₂)_v-C(NHQ³)=NQ⁴、-(CH₂)_qOQ³、-(CH₂)_vCONHQ³; 或者

[0051] Q¹和Q², 相同或不同, 独立地未被取代或取代有一个或多个T², 独立地表示C₁-C₃-烷基、-(CH₂)_p-(4-、5-或6-元杂环); 或者

[0052] Q¹、Q²以及它们所键合的氮原子形成含1个、2个、3个或4个杂原子的饱和或部分不饱和的4-、5-或6-元杂环;

[0053] Q³和Q⁴, 相同或不同, 独立地表示氢原子或C₁-C₃烷基;

[0054] Q⁵和Q⁶, 相同或不同, 独立地表示氢原子、-(CH₂)_qNHQ³、-(CH₂)_q-NH-C(NHQ³)=NQ⁴、(CH₂)_q-NH-CH=NQ³、(CH₂)_v-C(NHQ³)=NQ⁴、-(CH₂)_qOQ³、-(CH₂)_vCONHQ³; 或者

[0055] Q⁵和Q⁶, 相同或不同, 独立地未被取代或取代有一个或多个T², 独立地表示C₁-C₃-烷基、-(CH₂)_p-(4-、5-或6-元杂环); 或者

[0056] Q⁵、Q⁶以及它们所键合的氮原子形成含1个、2个、3个或4个杂原子的饱和或部分不饱和的4-、5-或6-元杂环;

[0057] T¹, 相同或不同, 独立地表示氟原子、-(CH₂)_pOQ¹、-(CH₂)_p-CN、-(CH₂)_pOC(0)Q¹、-(CH₂)_p-C(0)OQ¹、-(CH₂)_p-OC(0)OQ¹、-(CH₂)_p-OC(0)NHQ¹、-(CH₂)_p-C(0)NHQ¹、-(CH₂)_p-C(0)NHOQ¹、-(CH₂)_p-C(0)NH-NHQ¹、-(CH₂)_p-C(0)O-NHQ¹、-(CH₂)_p-NHC(0)Q¹、-(CH₂)_pNHS(0)2Q¹、-(CH₂)_pNHS(0)2NQ¹Q²、-(CH₂)_p-NHC(0)OQ¹、-(CH₂)_p-NHC(0)NQ¹Q²、-(CH₂)_pNHQ¹、-(CH₂)_p-NH-C(NHQ³)=NQ⁴、-(CH₂)_p-NH-CH=NQ³、(CH₂)_p-C(NHQ³)=NQ⁴; 或者

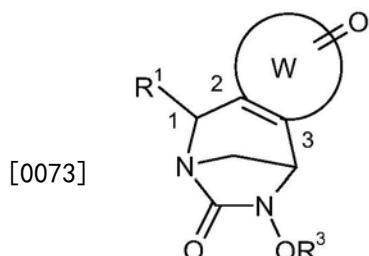
[0058] T¹, 未被取代或取代有一个或多个T², 相同或不同, 独立地表示C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-氟代烷基、0-C₁-C₃-氟代烷基、-(CH₂)_n-(含至少一个氮原子的4-、5-或6-元芳香族、饱和、完全或部分不饱和的杂环);

[0059] T², 相同或不同, 独立地表示OH、NH₂或CONH₂;

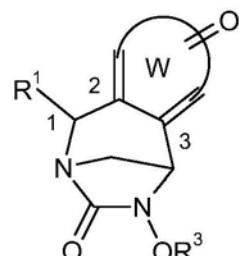
[0060] T, 相同或不同, 独立地表示氟原子、C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-氟代烷基、0-C₁-C₃- 氟代烷基、-(L)_w-(CH₂)_p-C₃-C₆-环烷基、-(L)_w-(CH₂)_p-C₃-C₆-氟代环烷基、-(L)_w-(CH₂)_p-杂环、-(L)_w-(CH₂)_p-CN、-(L)_w-(CH₂)_pOC(0)Q⁵、-(L)_w-(CH₂)_p-C(0)OQ⁵、-(L)_w-(CH₂)_p-OC(0)OQ⁵、-(L)_w(CH₂)_p-OC(0)NQ⁵Q⁶、-(L)_w-(CH₂)_p-C(0)NQ⁵Q⁶、-(L)_w-(CH₂)_p-C(0)NQ⁵0Q⁶、-(L)_w-(CH₂)_p-C(0)NQ⁵-NQ⁵Q⁶、-(L)_w-(CH₂)_p-NQ⁵C(0)Q⁶、-(L)_w-(CH₂)_pNQ⁵Q(0)2Q⁶、-(L)_w-(CH₂)_p-NQ⁵C(0)OQ⁶、-(L)_w-(CH₂)_p-NQ⁵C(0)NQ⁵Q⁶、-(L)_w-(CH₂)_pNQ⁵Q⁶、-(L)_w-(CH₂)_p-NH-C(NHQ³)=NQ⁴、-(L)_w-(CH₂)_p-NH-CH=NQ³、-(L)_w-(CH₂)_p-C(NHQ³)=NQ⁴;

[0061] L, 相同或不同, 独立地表示O、S、N(R²)、S(0)或S(0)₂;

- [0062] m表示1或2；
 [0063] n表示0、1或2；
 [0064] p，相同或不同，独立地表示0、1、2或3；
 [0065] q，相同或不同，独立地表示2或3；
 [0066] v，相同或不同，独立地表示1、2或3；
 [0067] w，相同或不同，独立地表示0或1；
 [0068] 其中，
 [0069] 选自烷基、环烷基、氟代烷基、氟代环烷基和杂环的基团中存在的任何碳原子可被氧化而形成C=O基团；
 [0070] 杂环中存在的任何硫原子可被氧化而形成S=O基团或S(0)2基团；
 [0071] 在三元取代而形成叔胺的基团中存在的任何氮原子或者杂环中存在的任何氮原子可进一步被甲基季铵化。
 [0072] 优选地，根据本发明的化合物选自式(A)和式(B)的化合物：



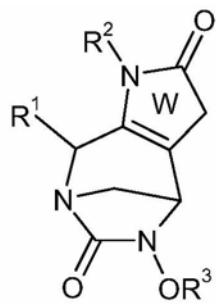
(A)



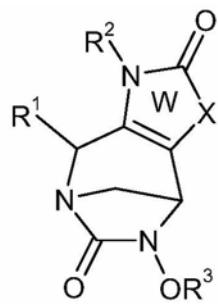
(B)

- [0074] 其中，W，未被取代或取代有一个或多个T；X、n、R¹、R²和R³根据式(I) 所限定。
 [0075] 同样优选地，根据本发明的化合物选自式(A1)至式(A68)以及式(B1)至式(B8)的化合物：

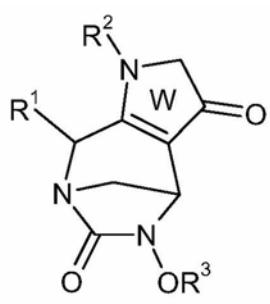
[0076]



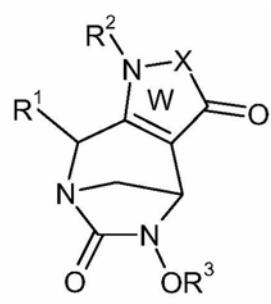
(A1)



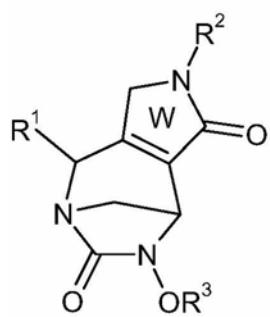
(A2)



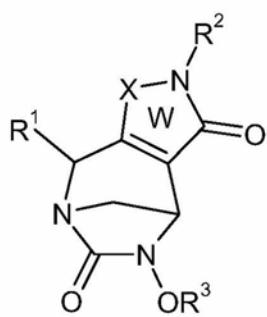
(A3)



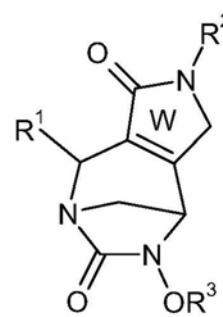
(A4)



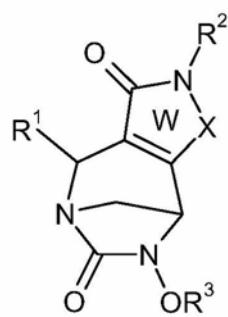
(A5)



(A6)

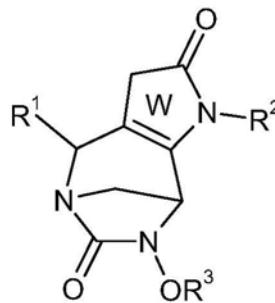


(A7)

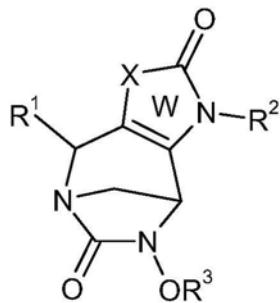


(A8)

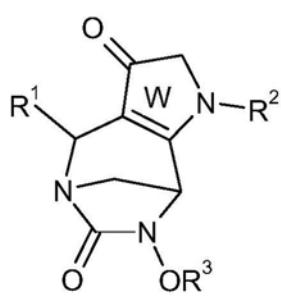
[0077]



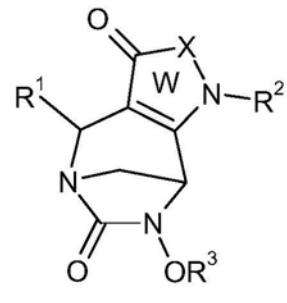
(A9)



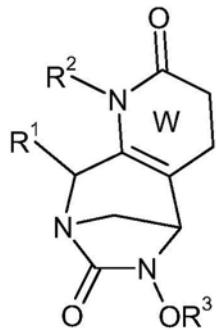
(A10)



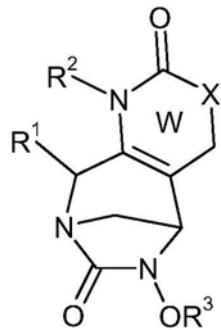
(A11)



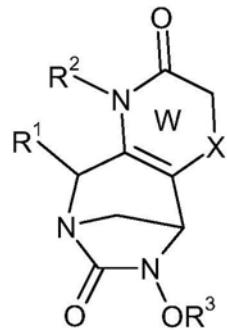
(A12)



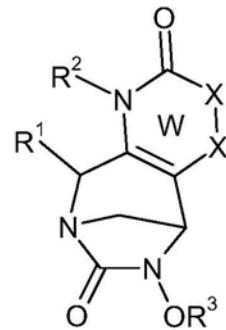
(A13)



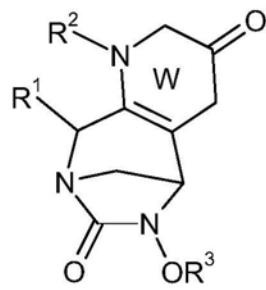
(A14)



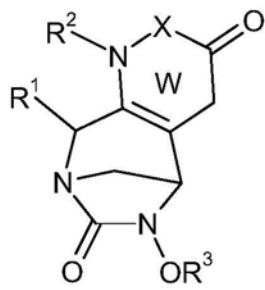
(A15)



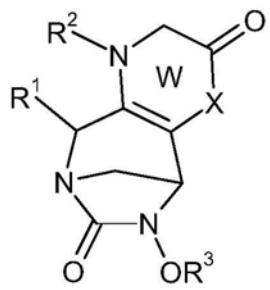
(A16)



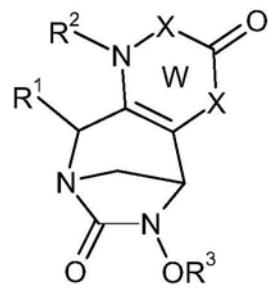
(A17)



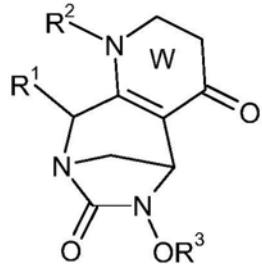
(A18)



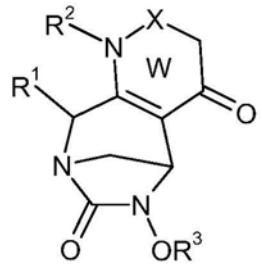
(A19)



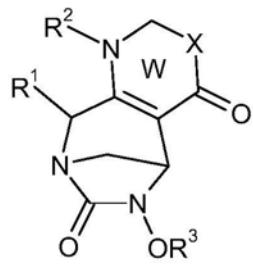
(A20)



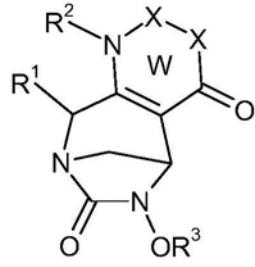
(A21)



(A22)

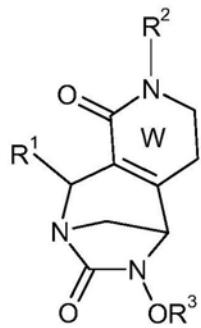


(A23)

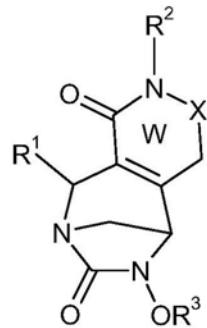


(A24)

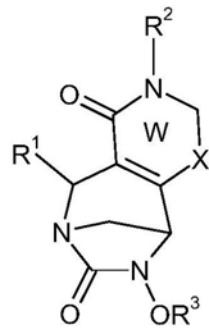
[0078]



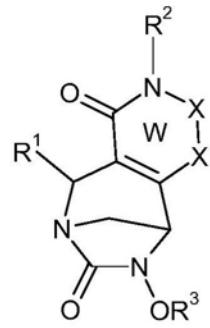
(A25)



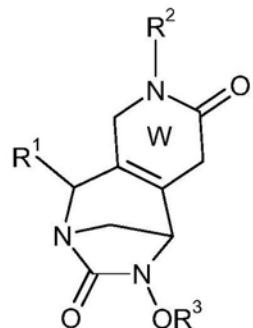
(A26)



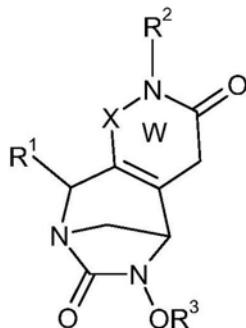
(A27)



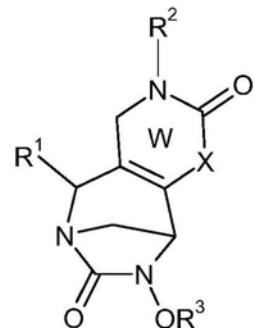
(A28)



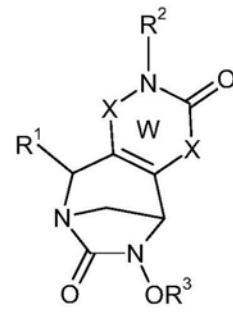
(A29)



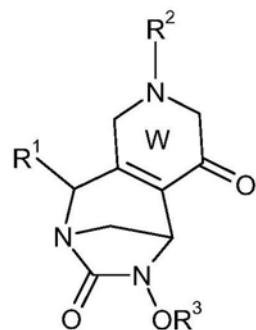
(A30)



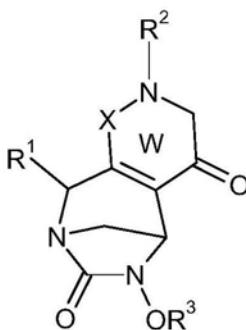
(A31)



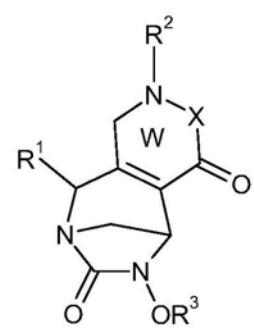
(A32)



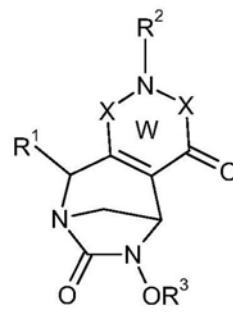
(A33)



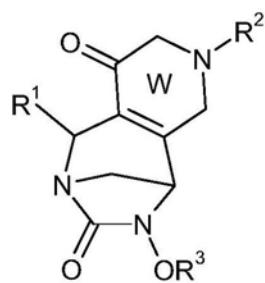
(A34)



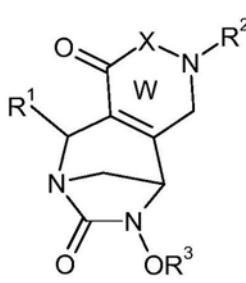
(A35)



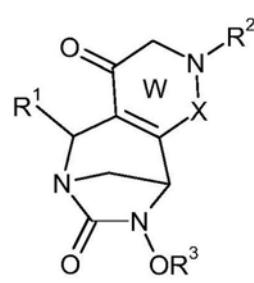
(A36)



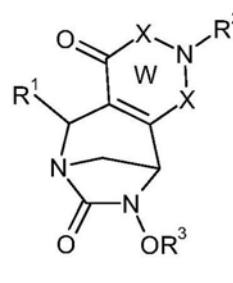
(A37)



(A38)

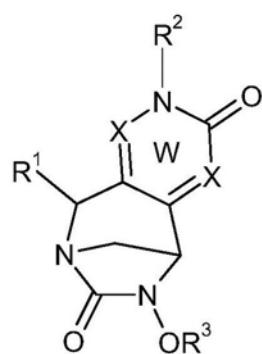
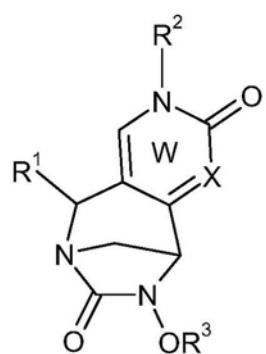
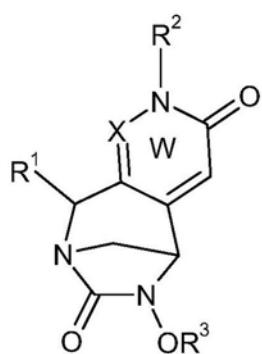
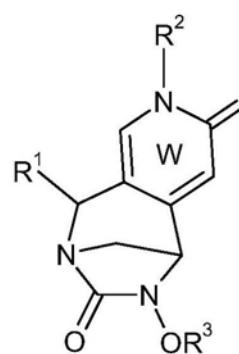
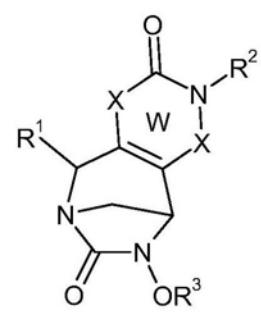
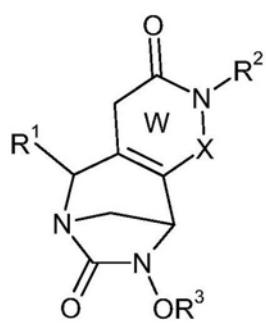
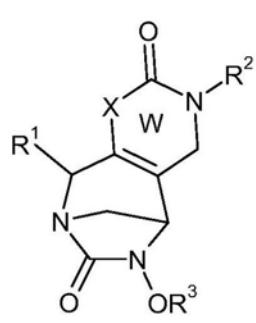
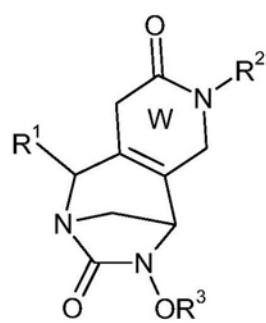
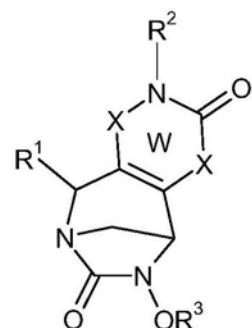
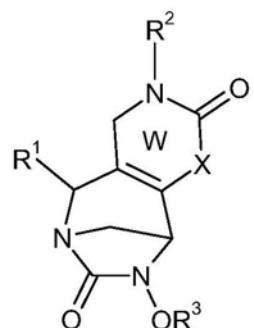
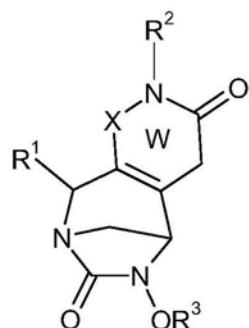
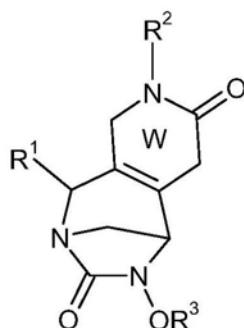
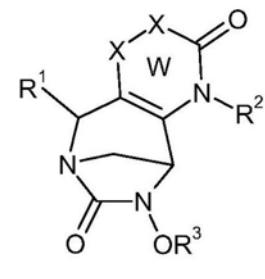
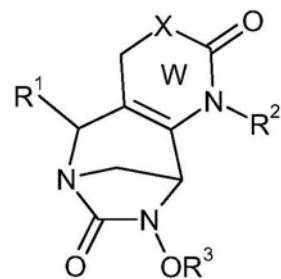
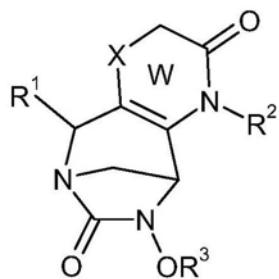
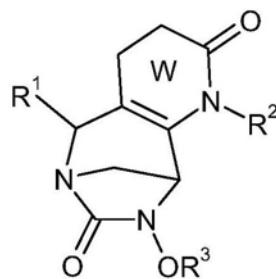


(A39)

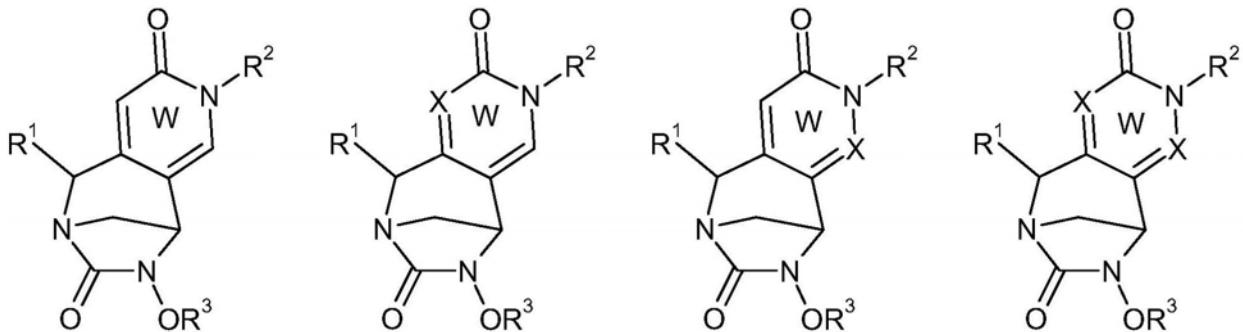


(A40)

[0080]



[0081]



(B5)

(B6)

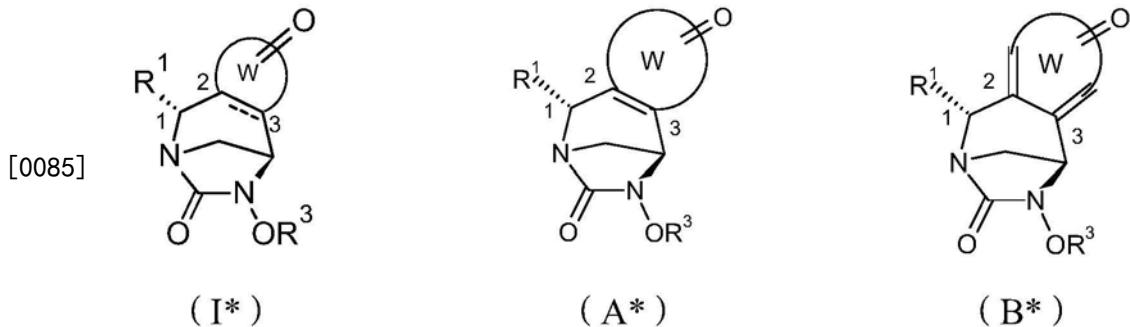
(B7)

(B8)

[0082] 其中,W,未被取代或取代有一个或多个T;X,R¹、R²、R³和T根据式(I)所限定。

[0083] 优选地，本发明涉及式(A1)至式(A12)的化合物，优选涉及式(A2)、式(A5)、式(A7)或式(A10)的化合物。

[0084] 更优选地，根据本发明的化合物选自式(I*)、式(A*)、式(B*)的化合物：



[0086] 其中, W, 未被取代或取代有一个或多个T; X、n、R¹、R²、R³和T根据式(I)所限定。

[0087] 本发明还提供式(A1*)至式(A68*)以及式(B1*)至式(B8*)的化合物，分别对应于式(A1)至式(A68)以及式(B1)至式(B8)的化合物的立体异构体。优选地，本发明涉及本发明涉及式(A1*)至式(A12*)的化合物，优选涉及式(A2*)、式(A5*)、式(A7*)或式(A10*)的化合物。

[0088] 根据本发明的优选化合物为选自式(I)、式(A)、式(B)、式(A1)至式(A68)、式(B1)至式(B8)、式(I*)、式(A*)、式(B*)、式(A1*)至式(A68*)以及式(B1*)至式(B8*)的化合物的化合物，其中，W，未被取代或取代有一个或多个T，表示含基团N-R²和基团(X)_n的非芳香性、不饱和的5-元杂环。

[0089] 根据本发明的其它优选化合物为选自式(I)、式(A)、式(A1)至式(A68)、式(I*)、式(A*)以及式(A1*)至式(A68*)的化合物的化合物，其中，W，未被取代或取代有一个或多个T，表示含基团N-R²和基团(X)_n的非芳香性、不饱和的5-元杂环；并且其中，W，未被取代或取代有一个或多个T，X、R¹、R²、R³和T如式(I)所限定。

[0090] 根据本发明的其它优选化合物为选自式(I)、式(A)、式(B)、式(A1) 至式(A68)、式(B1) 至式(B8)、式(I*)、式(A*)、式(B*)、式(A1*) 至式(A68*)以及式(B1*) 至式(B8*)的化合物的化合物,其中,W,未被取代或取代有一个或多个T,表示含基团N-R²和基团(X)_n的非芳香性、不饱和的6-元杂环,以及其中,W,未被取代或取代有一个或多个T,X,R¹、R²、R³和T如式(I)所限定。

[0091] 对于根据本发明的化合物,优选地,R¹表示碳连接的未被取代的或取代有一个或多个T¹的芳香族、饱和、完全或部分不饱和的含至少一个氮原子的4-、5-或6-元杂环,氢原子,-CN,-C(O)NHQ¹, -C(O)NHOQ¹, -C(O)NH-NHQ¹, -C(O)O-NHQ¹, -C(O)OQ¹, -(CH₂)OC(O)OQ¹, -(CH₂)₂OC(O)OQ¹, -(CH₂)OQ¹, -(CH₂)₂OQ¹, -(CH₂)OC(O)Q¹, -(CH₂)₂OC(O)Q¹, -(CH₂)-OC(O)NQ¹Q², -(CH₂)₂OC(O)NQ¹Q², -(CH₂)NHC(O)Q¹, -(CH₂)₂-NHC(O)Q¹, -(CH₂)NHS(O)₂Q¹, -(CH₂)₂NHS(O)Q¹, -(CH₂)₂NQ¹Q², -(CH₂)NHC(O)OQ¹, -(CH₂)₂NHC(O)OQ¹, -(CH₂)NHC(O)NQ¹Q², -(CH₂)₂NHC(O)NQ¹Q²。更优选地,R¹表示氢原子,碳连接的未被取代的或取代有一个或多个T¹的芳香族、饱和、部分或完全不饱和的含至少一个氮原子的4-、5-或6-元杂环,-CN,-C(O)NHQ¹, -C(O)NHOQ¹, -C(O)NH-NHQ¹, -(CH₂)OQ¹或-C(O)OQ¹;其中,Q¹如本发明所述,并且优选表示H或甲基。

[0092] 优选地,在本发明的化合物中,R¹优选表示-CN、-C(O)OQ¹、-C(O)NHQ¹、-C(O)NHOQ¹、-C(O)NH-NHQ¹、-C(O)O-NHQ¹,优选表示-CN、C(O)NHQ¹、-C(O)NHOQ¹、-C(O)NH-NHQ¹,其中,Q¹如本发明所限定。

[0093] 优选地,在本发明的化合物中,R¹优选表示-(CH₂)_m-OQ¹、-(CH₂)_m-OC(O)Q¹、-(CH₂)_m-OC(O)OQ¹、-(CH₂)_m-OC(O)NQ¹Q²、-(CH₂)_m-NHS(O)₂NQ¹Q²、-(CH₂)_m-NHC(O)Q¹、-(CH₂)_m-NHS(O)₂Q¹、-(CH₂)_m-NHC(O)OQ¹、-(CH₂)_m-NHC(O)NQ¹Q²,优选表示-(CH₂)_m-OQ¹、-(CH₂)_m-OC(O)Q¹、-(CH₂)_m-NHS(O)₂NQ¹Q²、-(CH₂)_m-NHC(O)Q¹、-(CH₂)_m-NHC(O)OQ¹或-(CH₂)_m-NHC(O)NQ¹Q²,更优选表示-(CH₂)_m-OQ¹、-(CH₂)_m-NHC(O)Q¹、-(CH₂)_m-NHC(O)OQ¹、-(CH₂)_m-NHC(O)NQ¹Q²,其中Q¹和Q²如本发明所限定。

[0094] 优选地,在本发明的化合物中,R¹优选表示碳连接的可选地取代有一个或多个T¹的饱和、部分或完全不饱和、芳香族的含至少一个氮原子的4-、5-或6-元杂环,所述杂环可含有其它杂原子,例如至少一个额外的杂原子,例如1个、2个或3个额外的杂原子,所述额外的杂原子优选选自N、O、S、S(0)或S(0)₂。所述杂环优选为单环杂环。

[0095] 优选地,对于本发明的化合物,R¹表示氢原子。

[0096] 对于根据本发明的化合物,R¹同样优选表示-(CH₂)NHQ³、-(CH₂)₂NHQ³、-(CH₂)NH-C(NHQ³)=NQ⁴、-(CH₂)₂NH-C(NHQ³)=NQ⁴、-(CH₂)NH-CH=NQ³、-(CH₂)₂NH-CH=NQ³、-C(NHQ³)=NQ⁴。更优选地,R¹表示-(CH₂)NHQ³、-(CH₂)NH-C(NHQ³)=NQ⁴,具体地,R¹表示-(CH₂)NH₂或-(CH₂)NH-C(NH₂)=NH,其中,Q³和Q⁴如本发明所限定,优选为H。

[0097] 优选地,对于本发明的化合物,R¹表示氢原子,碳连接的、未被取代的或取代有一个或多个T¹的芳香族、饱和、完全或部分不饱和的含至少一个氮原子的4-、5-或6-元杂环,-CN,-C(O)NHQ¹, -C(O)NHOQ¹, -C(O)NH-NHQ¹, -C(O)OQ¹, -(CH₂)OQ¹或-(CH₂)NHQ³, -(CH₂)₂NHQ³, -(CH₂)NH-C(NHQ³)=NQ⁴, -(CH₂)₂NH-C(NHQ³)=NQ⁴, -(CH₂)NH-CH=NQ³, -(CH₂)₂NH-CH=NQ³, -C(NHQ³)=NQ⁴。更优选地,R¹表示-(CH₂)NHQ³、-(CH₂)NH-C(NHQ³)=NQ⁴,其中,Q¹如本发明所述,且优选表示H或甲基;Q³和Q⁴如本发明所述,且优选为H。

[0098] 对于根据本发明的化合物,R¹可表示氢原子,或者碳连接的、未被取代的或取代有一个或多个T¹的芳香族、饱和、完全或部分不饱和的含至少一个氮原子的4-、5-或6-元杂环。这种4-、5-或6-元杂环可进一步含有一个或多个杂原子,例如1个、2个或3个额外的杂原子,优选选自N、O、S、S(0)或S(0)₂,或者为-(CH₂)NH₂或-(CH₂)NH-C(NH₂)=NH。

[0099] 对于根据本发明的化合物,R¹可表示碳连接的、未被取代的或取代有一个或多个T¹

的芳香族、饱和、完全或部分不饱和的含至少一个氮原子的4-、5-或6-元杂环。这种4-、5-或6-元杂环可进一步含有一个或多个杂原子，例如1个、2个或3个额外的杂原子，优选选自N、O、S、S(0)或S(0)₂。

[0100] 优选地，对于本发明的化合物，R¹表示氢原子。

[0101] 优选地，对于本发明的化合物，R²选自-(CH₂)_qNQ⁵Q⁶、-C(O)(CH₂)_vNQ⁵Q⁶、-(CH₂)_q-NH-C(NHQ³)=NQ⁴、C(O)NQ⁵Q⁶、-(C(O))_w(CH₂)_v-C(NHQ³)=NQ⁴、-C(NHQ³)=NQ⁴、-(C(O))_w(CH₂)_v-C(O)NQ⁵Q⁶、-(C(O))_w-(CH₂)_p-(4-、5-或6-元芳香族、饱和、完全或部分不饱和的杂环)、-(CH₂)_qNHS(O)₂NQ⁵Q⁶、-C(O)(CH₂)_vNHS(O)₂NQ⁵Q⁶、-(CH₂)_qNHC(O)NQ⁵Q⁶、-C(O)(CH₂)_vNHC(O)NQ⁵Q⁶、-(C(O))_w(CH₂)_v-C(O)OQ⁵、(C(O))_w-C₁-C₃-alkyl、-(CH₂)_q-NHC(O)OQ⁵、-C(O)(CH₂)_v-NHC(O)OQ⁵、-(CH₂)_qOQ⁵、-C(O)(CH₂)_vOQ⁵，其中，Q⁵和Q⁶如本发明所限定，优选选自H、(CH₂)_qNHQ³或C₁-C₄-烷基；其中，Q³和Q⁴如本发明所限定，优选为H；并且w、q、p、v如上所限定。

[0102] 优选地，对于本发明的化合物，R²选自-(CH₂)_qNQ⁵Q⁶、-C(O)(CH₂)_vNQ⁵Q⁶、C(O)NQ⁵Q⁶、-(C(O))_w(CH₂)_v-C(NHQ³)=NQ⁴、-C(NHQ³)=NQ⁴、-(C(O))_w(CH₂)_v-C(O)NQ⁵Q⁶、-(C(O))_w-(CH₂)_p-(4-、5-或6-元芳香族、饱和、完全或部分不饱和的杂环)、-(CH₂)_qNHS(O)₂NQ⁵Q⁶、-C(O)(CH₂)_vNHS(O)₂NQ⁵Q⁶、-(CH₂)_qNHC(O)NQ⁵Q⁶、-C(O)(CH₂)_vNHC(O)NQ⁵Q⁶、-(C(O))_w(CH₂)_v-C(O)OQ⁵、(C(O))_w-C₁-C₃-alkyl、-(CH₂)_q-NHC(O)OQ⁵、-C(O)(CH₂)_v-NHC(O)OQ⁵、-(CH₂)_qOQ⁵、-C(O)(CH₂)_vOQ⁵，其中，Q⁵和Q⁶如本发明所限定，优选选自H或C₁-C₄-烷基，其中，Q³和Q⁴如本发明所限定，优选为H；并且w、q、p、v如上所限定。

[0103] 优选地，对于本发明的化合物，R²选自(C(O))_w-C₁-C₃-烷基、(C(O))_w-(CH₂)_v-C(O)OQ⁵、-(CH₂)_q-NH-C(NHQ³)=NQ⁴、-(C(O))_w(CH₂)_v-C(O)NQ⁵Q⁶、(C(O))_w-(CH₂)_qNQ⁵Q⁶、-C(O)(CH₂)_vNHC(O)NQ⁵Q⁶、(C(O))_w-(CH₂)_qOQ⁵、(C(O))_w-(CH₂)_q-NHC(O)OQ⁵、-(C(O))_w-(CH₂)_p-(4-、5-或6-元芳香族、饱和、完全或部分不饱和的杂环)，其中，Q⁵和Q⁶如本发明所限定，优选选自H、C₁-C₄-烷基或(CH₂)_qNHQ³，优选为H或C₁-C₄-烷基；并且q、p和v如上所限定；以及w如上所限定，优选地w为0；其中，Q³和Q⁴如本发明所限定，优选为H。

[0104] 优选地，对于本发明的化合物，R²选自(C(O))_w-C₁-C₃-烷基、(C(O))_w-(CH₂)_v-C(O)OQ⁵、(C(O))_w-(CH₂)_qNQ⁵Q⁶、(C(O))_w-(CH₂)_qOQ⁵、(C(O))_w-(CH₂)_q-NHC(O)OQ⁵，其中，Q⁵和Q⁶如本发明所限定，优选选自H或C₁-C₄-烷基；q和v如上所限定；以及w如上所限定，优选地w为0。

[0105] 优选地，对于本发明的化合物，R²选自-(CH₂)_p-(4-、5-或6-元芳香族、饱和、完全或部分不饱和的杂环)、C₁-C₃-烷基、-(CH₂)_v-C(O)OQ⁵、-(CH₂)_q-NHC(O)OQ⁵、-(CH₂)_qNQ⁵Q⁶、-(CH₂)_qOQ⁵、-(CH₂)_vC(O)NH(CH₂)_qNHQ³；其中Q⁵和Q⁶如本发明所限定，优选选自H或C₁-C₄-烷基；q和v如上所限定，其中，Q³如本发明所限定，优选为H。

[0106] 对于根据本发明的化合物，R³优选表示SO₃H或CF₂COOH。

[0107] 对于根据本发明的化合物，Q¹和Q²以及它们所键合的氮原子可一起形成含1个、2个或3个杂原子的饱和或部分不饱和的4-、5-或6-元杂环。由此得到的4-、5-或6-元杂环含有键合至Q¹和Q²的氮原子以及一个或两个额外的可选杂原子。

[0108] 对于根据本发明的化合物，Q¹和Q²，相同或不同，优选表示H、甲基、-CH₂-CH₂-NH₂、-CH₂-CH₂-NH-CN₂=NH、-CH₂-CH₂-NH-CH=NH、-CH₂-C(NH₂)=NH、-CH₂-CH₂-OH、-CH₂-CONH₂、-(CH₂)_p-(饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的含至少一个氮原子的4-、5-或6-元杂环)，其中所述杂环可取代有一个或多个T²，并且p和T²根据式(I)所限定。

[0109] 对于根据本发明的化合物, Q^1 和 Q^2 , 相同或不同, 更优选地表示H, 甲基, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{CNH}_2=\text{NH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{CH}=\text{NH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$, 饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的含至少一个氮原子的4-、5-或6-元杂环; 其中, 所述杂环可取代有根据式(I)所限的一个或多个T²。优选地, Q^1 和 Q^2 , 相同或不同, 更优选表示 H 或 甲基。

[0110] 对于根据本发明的化合物, Q^3 和 Q^4 , 相同或不同, 优选表示H或甲基。

[0111] 对于根据本发明的化合物, Q^5 和 Q^6 以及它们所键合的氮原子可一起形成含1个、2个或3个杂原子的饱和或部分不饱和的4-、5-或6-元杂环。由此得到4-、5-或6-元杂环含有键合至 Q^5 和 Q^6 的氮原子以及一个或两个额外可选的杂原子。

[0112] 优选地, 在本发明的化合物中, Q^5 和 Q^6 , 相同或不同地为H或C₁-C₄-烷基、 $(\text{CH}_2)_q\text{NHQ}^3$, 优选为H或C₁-C₄-烷基, 优选为H或C₁-C₃-烷基, 其中, Q^3 如上所限定, 优选为H。

[0113] 优选地, 在本发明的化合物中:

[0114] R^1 表示氢原子, 碳连接的、未被取代的或取代有一个或多个T¹的芳香族、饱和、完全或部分不饱和的含至少一个氮原子的4-、5-或6-元杂环, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHQ}^1$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHOQ}^1$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH-NHQ}^1$, $-(\text{CH}_2)\text{OQ}^1$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{OQ}^1$; 其中 Q^1 如本发明所述, 并且优选表示H或甲基; 或者

[0115] R^1 表示 $-(\text{CH}_2)\text{NHQ}^3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{NHQ}^3$ 、 $-(\text{CH}_2)\text{NH}-\text{C}(\text{NHQ}^3)=\text{NQ}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}-\text{C}(\text{NHQ}^3)=\text{NQ}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)\text{NH}-\text{CH}=\text{NQ}^3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}-\text{CH}=\text{NQ}^3$ 、 $-\text{C}(\text{NHQ}^3)=\text{NQ}^4$, 更优选地, R^1 表示 $-(\text{CH}_2)\text{NHQ}^3$ 、 $-(\text{CH}_2)\text{NH}-\text{C}(\text{NHQ}^3)=\text{NQ}^4$, 其中, Q^3 和 Q^4 如本发明所述, 优选为H; 或者

[0116] R^1 表示氢原子, 碳连接的、未被取代的或取代有一个或多个T¹的芳香族、饱和、完全或部分不饱和的含至少一个氮原子的4-、5-或6-元杂环, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHQ}^1$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHOQ}^1$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH-NHQ}^1$, $-\text{C}(\text{O})\text{OQ}^1$, $-(\text{CH}_2)\text{OQ}^1$ 或 $-(\text{CH}_2)\text{NHQ}^3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NHQ}^3$, $-(\text{CH}_2)\text{NH}-\text{C}(\text{NHQ}^3)=\text{NQ}^4$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}-\text{C}(\text{NHQ}^3)=\text{NQ}^4$, $-(\text{CH}_2)\text{NH}-\text{CH}=\text{NQ}^3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}-\text{CH}=\text{NQ}^3$, $-\text{C}(\text{NHQ}^3)=\text{NQ}^4$; 其中 Q^1 、 Q^3 和 Q^4 如本发明所述, 优选地, Q^1 表示H或甲基; Q^3 和 Q^4 表示H; 以及

[0117] R^3 表示 SO_3H 或 CF_2COOH , 优选为 SO_3H ;

[0118] W 表示含基团 $\text{N}-\text{R}^2$ 和基团 X 的非芳香性、不饱和的5-元杂环; 其中 R^2 选自 $-(\text{CH}_2)_q\text{NQ}^5\text{Q}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_v\text{NQ}^5\text{Q}^6$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NH-C}(\text{NHQ}^3)=\text{NQ}^4$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NQ}^5\text{Q}^6$ 、 $-(\text{C}(\text{O}))_w(\text{CH}_2)_v\text{C}(\text{NHQ}^3)=\text{NQ}^4$ 、 $-\text{C}(\text{NHQ}^3)=\text{NQ}^4$ 、 $-(\text{C}(\text{O}))_w(\text{CH}_2)_v\text{C}(\text{O})\text{NQ}^5\text{Q}^6$ 、 $-(\text{C}(\text{O}))_w-(\text{CH}_2)_p-(4\text{-}, 5\text{-} \text{或} 6\text{-元芳香族、饱和、完全或部分不饱和的杂环})$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NHS}(\text{O})_2\text{NQ}^5\text{Q}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_v\text{NHS}(\text{O})_2\text{NQ}^5\text{Q}^6$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NHC}(\text{O})\text{NQ}^5\text{Q}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_v\text{NHC}(\text{O})\text{NQ}^5\text{Q}^6$ 、 $-(\text{C}(\text{O}))_w(\text{CH}_2)_v\text{C}(\text{O})\text{OQ}^5$ 、 $(\text{C}(\text{O}))_w\text{C}_1\text{C}_3\text{-烷基}$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NHC}(\text{O})\text{OQ}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_v\text{NHC}(\text{O})\text{OQ}^5$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{OQ}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_v\text{OQ}^5$; 其中, Q^5 和 Q^6 如本发明所限定, 优选选自H、C₁-C₄-烷基或 $(\text{CH}_2)_q\text{NHQ}^3$, 优选为H或C₁-C₄-烷基; 其中, Q^3 和 Q^4 如本发明所限定, 优选为H; 以及 w 、 q 、 p 、 v 如上所限定; 以及 X 为杂原子, 优选为S、O或N, 优选为S。

[0119] 优选地, 在本发明的化合物中:

[0120] R^1 表示氢原子, 碳连接的、未被取代的或取代有一个或多个T¹的芳香族、饱和、完全或部分不饱和的含至少一个氮原子的4-、5-或6-元杂环, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHQ}^1$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHOQ}^1$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH-NHQ}^1$, $-(\text{CH}_2)\text{OQ}^1$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{OQ}^1$; 其中, Q^1 如本发明所述, 优选表示H或甲基; 或者

[0121] R^1 表示 $-(\text{CH}_2)\text{NHQ}^3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{NHQ}^3$ 、 $-(\text{CH}_2)\text{NH}-\text{C}(\text{NHQ}^3)=\text{NQ}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}-\text{C}(\text{NHQ}^3)=\text{NQ}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)\text{NH}-\text{CH}=\text{NQ}^3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}-\text{CH}=\text{NQ}^3$ 、 $-\text{C}(\text{NHQ}^3)=\text{NQ}^4$; 更优选地, R^1 表示 $-(\text{CH}_2)\text{NHQ}^3$ 、 $-(\text{CH}_2)\text{NH}-\text{C}(\text{NHQ}^3)=\text{NQ}^4$; 其中, Q^3 和 Q^4 如本发明所述, 优选为H; 或者

[0122] R¹表示氢原子, 碳连接的、未被取代的或取代有一个或多个T¹的芳香族、饱和、完全或部分不饱和的含至少一个氮原子的4-、5-或6-元杂环,-CN, -C(0)NHQ¹, -C(0)NHOQ¹, -C(0)NH-NHQ¹, -C(0)OQ¹, -(CH₂)OQ¹或 -(CH₂)NHQ³, -(CH₂)₂NHQ³, -(CH₂)NH-C(NHQ³)=NQ⁴, -(CH₂)₂NH-C(NHQ³)=NQ⁴, -(CH₂)NH-CH=NQ³, -(CH₂)₂NH-CH=NQ³, -C(NHQ³)=NQ⁴; 其中,Q¹、Q³和Q⁴如本发明所限定, 优选地Q¹表示H或甲基, 并且Q³和Q⁴表示H; 以及

[0123] R³表示SO₃H或CF₂COOH, 优选为SO₃H;

[0124] W表示含基团N-R²和基团X的非芳香性、不饱和的5-元杂环; 其中,R²选自(C(0))_w-C₁-C₃-烷基、(C(0))_w-(CH₂)_v-C(0)OQ⁵、-(CH₂)_q-NH-C(NHQ³)=NQ⁴、-(C(0))_w(CH₂)_v-C(0)NQ⁵Q⁶、(C(0))_w-(CH₂)_qNQ⁵Q⁶、-C(0)(CH₂)_vNHC(0)NQ⁵Q⁶、(C(0))_w-(CH₂)_qOQ⁵、(C(0))_w-(CH₂)_qNHC(0)OQ⁵、-(C(0))_w-(CH₂)_p-(4-、5-或6-元芳香族、饱和、完全或部分不饱和的杂环), 其中,Q⁵和Q⁶如本发明所限定, 优选选自H、C₁-C₄-烷基或(CH₂)_qNHQ³, 优选为H或C₁-C₄-烷基; 其中,Q³如本发明所限定, 优选为H; q和v如上所限定; 且w如上所限定, 优选地w为0; 并且X为杂原子, 优选为S、O或N, 优选为S。

[0125] 优选地, 在本发明的化合物中:

[0126] R¹表示H;

[0127] R³表示SO₃H或CF₂COOH, 优选为SO₃H;

[0128] W表示含基团N-R²和基团X的非芳香性、不饱和的5-元杂环, 其中,R²选自-(CH₂)_p-(4-、5-或6-元芳香族、饱和、完全或部分不饱和的杂环)、C₁-C₃-烷基、-(CH₂)_v-C(0)OQ⁵、-(CH₂)_q-NHC(0)OQ⁵、-(CH₂)_qNQ⁵Q⁶、-(CH₂)_qOQ⁵、-(CH₂)_qC(0)NQ⁵Q⁶; 其中,Q⁵和Q⁶如本发明所限定, 优选选自H、C₁-C₄-烷基或(CH₂)_qNHQ³, 优选为H或C₁-C₄-烷基; 其中,Q³如本发明所限定, 优选为H; q和v如上所限定; 并且X为杂原子, 优选为S、O或N, 优选为S。

[0129] 优选地, 根据本发明的化合物为式(A)或式(A*)的化合物, 其中:

[0130] R¹表示H;

[0131] R³表示SO₃H或CF₂COOH, 优选为SO₃H;

[0132] W表示含基团N-R²和基团X的非芳香性、不饱和的5-元杂环, 其中,R²选自-(CH₂)_p-(4-、5-或6-元芳香族、饱和、完全或部分不饱和的杂环)、C₁-C₃-烷基、-(CH₂)_v-C(0)OQ⁵、-(CH₂)_q-NHC(0)OQ⁵、-(CH₂)_qNQ⁵Q⁶、-(CH₂)_qOQ⁵、-(CH₂)_qC(0)NQ⁵Q⁶; 其中,Q⁵和Q⁶如本发明所限定, 优选选自H、C₁-C₄-烷基或(CH₂)_qNHQ³, 优选为H或C₁-C₄-烷基; 其中,Q³如本发明所限定, 优选为H; q和v如上所限定; 并且X为杂原子, 优选为S、O或N, 优选为S。

[0133] 优选地, 根据本发明的化合物为式(A2)或式(A2*)的化合物, 其中:

[0134] R¹表示H;

[0135] R³表示SO₃H或CF₂COOH, 优选为SO₃H;

[0136] R²选自-(CH₂)_p-(4-、5-或6-元芳香族、饱和、完全或部分不饱和的杂环)、C₁-C₃-烷基、-(CH₂)_v-C(0)OQ⁵、-(CH₂)_q-NHC(0)OQ⁵、-(CH₂)_qNQ⁵Q⁶、-(CH₂)_qOQ⁵、-(CH₂)_qC(0)NQ⁵Q⁶; 其中,Q⁵和Q⁶如本发明所限定, 优选选自H、C₁-C₄-烷基或(CH₂)_qNHQ³, 优选为H或C₁-C₄-烷基; q和v如上所限定; 并且X为杂原子, 优选为S、O或N, 优选为S。

[0137] 优选地, 在本发明的化合物中:

[0138] R¹表示氢原子, 碳连接的、未被取代的或取代有一个或多个T¹的芳香族、饱和、完全或部分不饱和的含至少一个氮原子的4-、5-或6-元杂环,-CN, -C(0)NHQ¹, -C(0)NHOQ¹, -C

(0) NH-NHQ¹, -(CH₂) OQ¹或-C(0) OQ¹;其中, Q¹如本发明所限定,并且优选表示H或甲基;或者
[0139] R¹表示-(CH₂) NHQ³、-(CH₂) ₂NHQ³、-(CH₂) NH-C(NHQ³) =NQ⁴、-(CH₂) ₂NH-C(NHQ³) =NQ⁴、-(CH₂) NH-CH=NQ³、-(CH₂) ₂NH-CH=NQ³、-C(NHQ³) =NQ⁴,更优选地,R¹表示-(CH₂) NHQ³、-(CH₂) NH-C(NHQ³) =NQ⁴,其中,Q³和Q⁴如本发明所述,优选为H;或者

[0140] R¹表示氢原子,碳连接的、未被取代的或取代有一个或多个T¹的芳香族、饱和、完全或部分不饱和的含至少一个氮原子的4-、5-或6-元杂环,-CN, -C(0) NHQ¹, -C(0) NH0Q¹, -C(0) NH-NHQ¹, -C(0) OQ¹, -(CH₂) NHQ³, -(CH₂) ₂NHQ³, -(CH₂) NH-C(NHQ³) =NQ⁴, -(CH₂) ₂NH-C(NHQ³) =NQ⁴, -(CH₂) NH-CH=NQ³, -(CH₂) ₂NH-CH=NQ³, -C(NHQ³) =NQ⁴;其中,Q¹、Q³和Q⁴如本发明所限定,优选地Q¹表示H或甲基,并且Q³和Q⁴表示H;以及

[0141] R³表示SO₃H或CF₂COOH,优选为SO₃H;

[0142] W表示含基团N-R²和基团X的非芳香性、不饱和的5-元杂环;其中R²选自-(CH₂) _qNQ⁵Q⁶、-C(0) (CH₂) _vNQ⁵Q⁶、C(0) NQ⁵Q⁶、-(C(0)) _w(CH₂) _v-C(NHQ³) =NQ⁴、-C(NHQ³) =NQ⁴、-(C(0)) _w(CH₂) _v-C(0) NQ⁵Q⁶、-(C(0)) _w-(CH₂) _p-(4-、5-或6-元芳香族、饱和、完全或部分不饱和的杂环)、-(CH₂) _qNHS(0) ₂NQ⁵Q⁶、-C(0) (CH₂) _vNHS(0) ₂NQ⁵Q⁶、-(CH₂) _qNHC(0) NQ⁵Q⁶、-C(0) (CH₂) _vNHC(0) NQ⁵Q⁶、-(C(0)) _w(CH₂) _v-C(0) OQ⁵、(C(0)) _w-C₁-C₃-alkyl、-(CH₂) _q-NHC(0) OQ⁵、-C(0) (CH₂) _v-NHC(0) OQ⁵、-(CH₂) _qOQ⁵、-C(0) (CH₂) _vOQ⁵;其中,Q⁵和Q⁶如本发明所限定,优选选自H或C₁-C₄-烷基;其中,Q³如本发明所限定,优选为H;w、q、p、v如上所限定;并且X为杂原子,优选为S、O或N,优选为S。

[0143] 优选地,在本发明的化合物中:

[0144] R¹表示氢原子,碳连接的、未被取代的或取代有一个或多个T¹的芳香族、饱和、完全或部分不饱和的含至少一个氮原子的4-、5-或6-元杂环,-CN, -C(0) NHQ¹, -C(0) NH0Q¹, -C(0) NH-NHQ¹, -(CH₂) OQ¹或-C(0) OQ¹;其中Q¹如本发明所限定,并且优选表示H或甲基;或者

[0145] R¹表示-(CH₂) NHQ³、-(CH₂) ₂NHQ³、-(CH₂) NH-C(NHQ³) =NQ⁴、-(CH₂) ₂NH-C(NHQ³) =NQ⁴、-(CH₂) NH-CH=NQ³、-(CH₂) ₂NH-CH=NQ³、-C(NHQ³) =NQ⁴;更优选地,R¹表示-(CH₂) NHQ³、-(CH₂) NH-C(NHQ³) =NQ⁴;其中Q³和Q⁴如本发明所述,优选为H;或者

[0146] R¹表示氢原子,碳连接的、未被取代的或取代有一个或多个T¹的芳香族、饱和、完全或部分不饱和的含至少一个氮原子的4-、5-或6-元杂环,-CN, -C(0) NHQ¹, -C(0) NH0Q¹, -C(0) NH-NHQ¹, -C(0) OQ¹, -(CH₂) NHQ³、-(CH₂) ₂NHQ³、-(CH₂) NH-C(NHQ³) =NQ⁴、-(CH₂) ₂NH-C(NHQ³) =NQ⁴、-(CH₂) NH-CH=NQ³、-(CH₂) ₂NH-CH=NQ³、-C(NHQ³) =NQ⁴;其中,Q¹、Q³和Q⁴如本发明所述,优选地Q¹表示H或甲基,并且Q³和Q⁴表示H;以及

[0147] R³表示SO₃H或CF₂COOH,优选为SO₃H;

[0148] W表示含基团N-R²和基团X的非芳香性、不饱和的5-元杂环;其中R²选自(C(0)) _w-C₁-C₃-烷基、(C(0)) _w-(CH₂) _v-C(0) OQ⁵、(C(0)) _w-(CH₂) _qNQ⁵Q⁶、(C(0)) _w-(CH₂) _q-NHC(0) OQ⁵,其中,Q⁵和Q⁶如本发明所限定,优选选自H或C₁-C₄-烷基;q和v如上所限定;且w如上所限定,优选地 w为0;并且X为杂原子,优选为S、O或N,优选为S。

[0149] 优选地,在本发明的化合物中,

[0150] R¹表示H;

[0151] R³表示SO₃H或CF₂COOH,优选为SO₃H;

[0152] W表示含基团N-R²和基团X的非芳香性、不饱和的5-元杂环,其中,R²选自(C(0)) _w-

C_1-C_3 -烷基、 $(C(0))_w-(CH_2)_v-C(0)OQ^5$ 、 $(C(0))_w-(CH_2)_qNQ^5Q^6$ 、 $(C(0))_w-(CH_2)_qOQ^5$ 、 $(C(0))_w-(CH_2)_q-NHC(0)OQ^5$, 其中, Q^5 和 Q^6 如上所限定, 优选选自H或 C_1-C_4 -烷基; q 和 v 如上所限定; 且 w 如上所限定, 优选地 w 为0; 并且X为杂原子, 优选为S、O或N, 优选为S。

[0153] 优选地, 本发明的化合物是式(A)或式(A*)的化合物, 其中:

[0154] R^1 表示H;

[0155] R^3 表示 SO_3H 或 CF_2COOH , 优选为 SO_3H ;

[0156] W表示含基团 $N-R^2$ 和基团X的非芳香性、不饱和的5-元杂环, 其中, R^2 选自 $(C(0))_w-C_1-C_3$ -烷基、 $(C(0))_w-(CH_2)_v-C(0)OQ^5$ 、 $(C(0))_w-(CH_2)_qNQ^5Q^6$ 、 $(C(0))_w-(CH_2)_qOQ^5$ 、 $(C(0))_w-(CH_2)_q-NHC(0)OQ^5$, 其中, Q^5 和 Q^6 如上所限定, 优选选自H或 C_1-C_4 -烷基; q 和 v 如上所限定; 且 w 如上所限定, 优选地 w 为0; 并且X为杂原子, 优选为S、O或N, 优选为S。

[0157] 优选地, 本发明的化合物是式(A2)或式(A2*)的化合物, 其中:

[0158] R^1 表示H;

[0159] R^3 表示 SO_3H 或 CF_2COOH , 优选为 SO_3H ;

[0160] R^2 选自 $(C(0))_w-C_1-C_3$ -烷基、 $(C(0))_w-(CH_2)_v-C(0)OQ^5$ 、 $(C(0))_w-(CH_2)_qNQ^5Q^6$ 、 $(C(0))_w-(CH_2)_qOQ^5$ 、 $(C(0))_w-(CH_2)_q-NHC(0)OQ^5$, 其中, Q^5 和 Q^6 如上所限定, 优选选自H或 C_1-C_4 -烷基; q 和 v 如上所限定; 且 w 如上所限定, 优选地 w 为0; 并且X为杂原子, 优选为S、O或N, 优选为S。

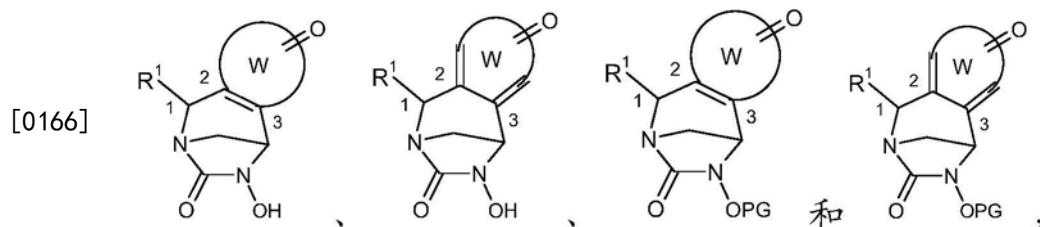
[0161] 应当理解的是, 对于本发明的化合物:

[0162] 选自烷基、环烷基、氟代烷基、氟代环烷基和杂环的基团中存在的任何碳原子可被氧化而形成 $C=O$ 基团;

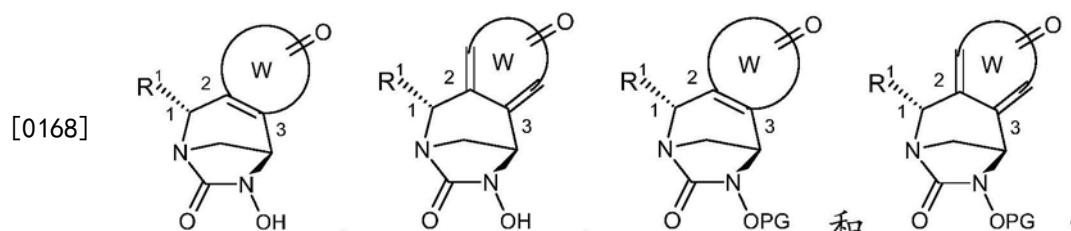
[0163] 杂环中存在的任何硫原子可被氧化而形成 $S=O$ 基团或 $S(O)_2$ 基团;

[0164] 在三元取代而形成叔胺基团的基团中存在的任何氮原子或者杂环中存在的任何氮原子可进一步被甲基季铵化。

[0165] 本发明还涉及具有下式的化合物:



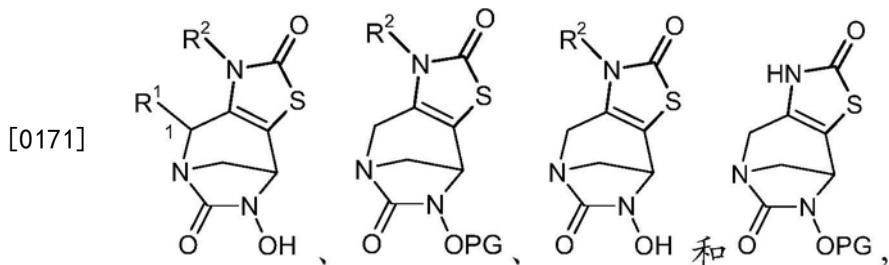
[0167] 优选具有下式的化合物:



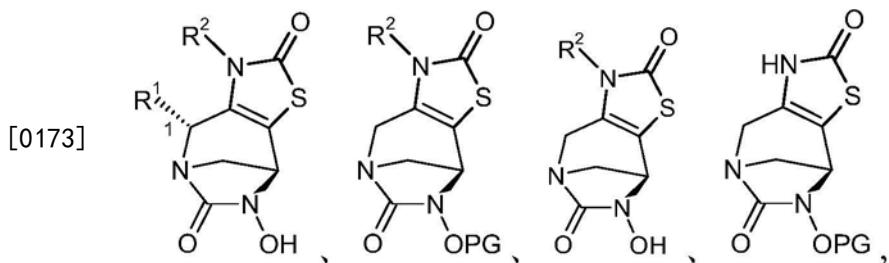
[0169] 其中, R^1 、W如上所限定; PG为选自例如烯丙基、苄基、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS)、叔丁氧羰基(Boc)等的保护基。化合物尤其为用于制备根据本发明的式(I)、式(A)、式(B)、式(A1)至式(A68)、式(B1)至式(B8)、式(I*)、式(A*)、式(B*)、式(A1*)至式

(A68*)、式(B1*) 至式(B8*)的化合物的中间体化合物。

[0170] 优选地,本发明还涉及具有下式的化合物:



[0172] 优选



[0174] 其中,R¹和R²如上所限定;PG为选自例如烯丙基、苄基、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS)、叔丁氧羰基(Boc)等的保护基。化合物尤其为用于制备根据本发明的式(I)、式(A)、式(A2)、式(I*)、式(A*)、式(A2)的化合物的中间体化合物。

[0175] 如本文中所使用的,除非另有说明,术语“烷基”是指脂肪族烃基,该脂肪族烃基可为直链或支链的,且链中具有1至3个碳原子。优选的烷基在链中具有1或2个碳原子。烷基的具体实例包括但不限于:甲基、乙基、正丙基、异丙基。优选地,烷基为甲基或乙基。

[0176] 如本文中所使用的,术语“氟代烷基”是指取代有至少一个氟原子的烷基。术语“烷基”如上所限定。氟代烷基的具体实例包括但不限于:三氟甲基、二氟甲基、氟代甲基。

[0177] 术语“环烷基”是指3至6个碳原子、优选3至4个碳原子的饱和单环或双环的非芳香性烃环,其可具有一个或多个不饱和键。单环环烷基的具体实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基。优选地,环烷基为环丙基或环丁基。

[0178] 术语“氟代环烷基”是指取代有至少一个氟原子的环烷基。术语“环烷基”如上所限定。氟代环烷基的具体实例包括氟代环丙基、二氟代环丙基、氟代环丁基、二氟代环丁基。

[0179] 如本文所使用的且没有具体提及的相反限时,术语“杂环”在单独或者与其它基团结合时,是指含至少一个杂原子(诸如N、O、S、S(0)或S(0)₂)的饱和、部分不饱和或完全不饱和、或者芳烃基的单环烃基,优选为4-至10-元烃基。优选地,杂环为含至少一个氮原子的饱和、部分不饱和或完全不饱和、或者芳烃基的单环烃基,优选为4-至6-元烃基,并且所述杂环可包括至少一个额外的杂原子,诸如N、O、S、S(0)或S(0)₂。杂环的碳原子也可被氧化而形成C(0)基。合适的杂环公开在Handbook of Chemistry and Physics, 76th Edition, CRC Press, Inc., 1995-1996, pages 2-25 to 2-26中。示例性的杂环基包括但不限于:氮杂环丁基(azetidinyl)、氧杂环丁基(oxazolyl)、氧氮茂基、噁唑烷基、噁二氮杂唑基(oxadiazolyl)、吡咯基、吡咯烷基、吡啶基、四氢吡啶基、哌啶基、吗啉基、吡唑基、嘧啶基、吡嗪基、四唑基、咪唑基、噻吩基、噻唑基、呋喃基、噻二唑基、异噻唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、异噁唑基、2-吡咯烷酮基、咪唑-2,4-二酮、1,2,4-噁二唑基-5-酮、1,5-二氢吡咯基-

2-酮、吡嗪酮、哒嗪酮、吡啶酮、嘧啶酮、二噁烷基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡喃基、四氢呋喃基、二氧戊环基、四氢吡喃基。优选地，在根据本发明的化合物中，杂环通过杂环的碳原子(也被称为碳连接的杂原子)与化合物的结构连接。

[0180] 此外，根据本发明的一些化合物可含有碱性氨基团，从而与酸性基团(R^3) $-OSO_3H$ 、 $-OCFHC_2O_2H$ 或 $-OCF_2CO_2H$ 形成内部两性离子盐(或两性离子)，并且这种内部两性离子盐也被涵盖在本发明内。

[0181] 表述“可选取代的”是指“未取代的或被进一步限定的化学基团取代”或者“未取代的或取代有进一步限定的化学基团”。

[0182] 本文中所使用的术语“外消旋体”是指等量的两种特定对映异构体。

[0183] 本文中所使用的术语“对映异构体”是指两种特定立体异构体之一，其彼此是不可重叠的镜像，但是通过映像彼此相关。

[0184] 根据本发明的化合物可具有一个或多个不对称碳原子，从而可存在光学异构体的形式以及外消旋混合物或非外消旋混合物。根据本发明的化合物可以以单一异构体或者以立体化学异构形式的混合物来使用。非对映异构体，即不可重叠的立体化学异构体可通过常规方法，诸如色谱法、蒸馏、结晶或升华来分离。光学异构体(对映异构体)可通过光学活性起始材料获得，通过常规方法拆分外消旋混合物获得，例如通过用光学活性酸或碱来处理而形成非对映异构体盐或通过利用手性色谱柱处理来得到。

[0185] 如本文中所使用的，术语“药学上可接受的盐”是指所公开的化合物的衍生物，其中，通过形成母体化合物的酸性盐或碱性盐来对该母体化合物进行改性。药学上可接受的盐的实例包括但不限于：碱性残基(诸如胺)的矿物酸盐或有机酸盐；酸性残基(诸如羧酸)的碱性盐或有机盐等。本发明的药学上可接受的盐可由包括碱性部分和酸性部分的母体化合物通过常规化学方法来合成。此外，表述“药学上可接受的盐”是指本发明的化合物的相对无毒的、无机和有机酸或碱加成盐。这些盐可在化合物的最终分离和纯化期间来原位制备。具体地，酸加成盐可通过单独使纯化形式的经纯化的化合物与有机或无机酸反应，并通过分离所形成的盐来制备。酸加成盐的实例为氢溴酸盐、盐酸盐、氢碘酸盐、氨基磺酸盐(sulfamate)、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、硝酸盐、乙酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、草酸盐、戊酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、月桂酸盐、硼酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、甲苯磺酸盐(tosylate)、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、蔡酸盐、甲磺酸盐、葡萄糖酸盐(glucoheptanate)、葡糖酸盐、谷氨酸盐、乳糖酸盐、丙二酸盐、水杨酸盐、亚甲基双- β -羟基蔡甲酸盐、龙胆酸、羟乙基磺酸盐、二对甲苯甲酰酒石酸盐(di-p-toluoyltartrate)、乙磺酸盐、苯磺酸盐、环己基氨基磺酸盐、季戊基磺酸盐(quinateslaurylsulfonate salts)等。碱加成盐的实例包括与有机碱的铵盐、金属盐，所述铵盐，诸如氨基丁三醇、葡甲胺、吡咯乙醇(epolamine)；所述金属盐，诸如钠盐、锂盐、钾盐、钙盐、锌盐或镁盐，所述有机碱诸如二环己基胺盐、N-甲基-D-葡糖胺。合适的盐的列表可参见Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418, P.H. Stahl, C.G. Wermuth, Handbook of Pharmaceutical salts—Properties, Selection and Use, Wiley-VCH, 2002 and S.M. Berge et al. "Pharmaceutical Salts" J.Pharm.Sci, 66:p.1-19 (1977)。

[0186] 根据本发明的化合物还可包括同位素标记的化合物，其中一个或多个原子被自然

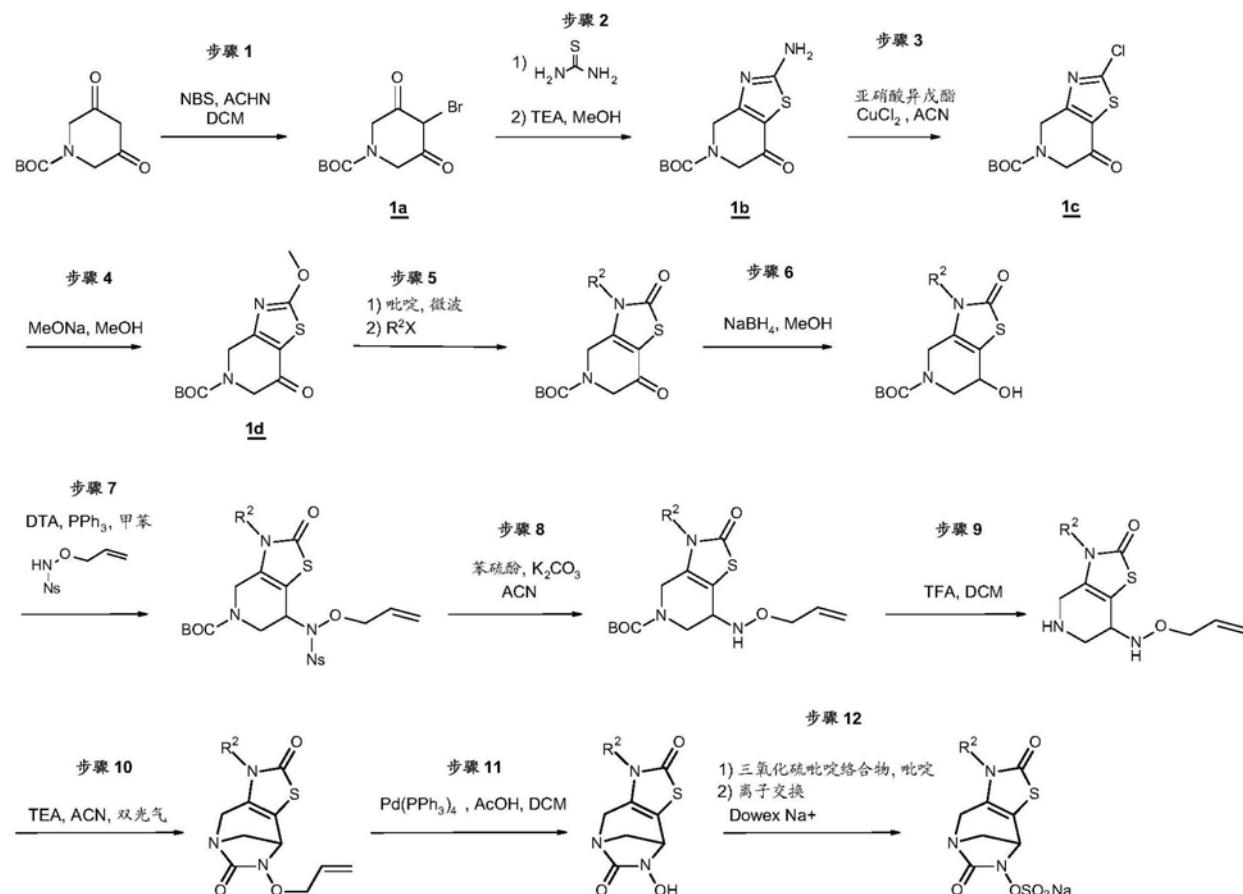
界中通常发现的原子数相同但原子质量或质量数不同于其原子质量或质量数的原子所替代。适用于上述化合物的同位素的实例包括但不限于²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁸F、¹⁹F、¹³N、¹⁵N、³³S、³⁴S、³⁵S、³⁶S、¹⁷O或¹⁸O。同位素标记的化合物用于药物和/或底物的组织分布研究中。在另一实施方式中，较重同位素诸如氘(²H)的替代提供更优的代谢稳定性(例如，增长了体内的半衰期或降低了剂量需求)。同位素标记的化合物通过任何合适的方法或利用在合适的同位素标记的试剂来代替否则会使用的非标记反应物来制备。

[0187] 本发明提供了具有抗菌性质的化合物和/或用作β-内酰胺酶抑制剂的化合物。

[0188] 本发明还提供了用于制备根据本发明的化合物的方法。具体地，本发明提供了用于制备选自根据本发明式(I)、式(A)、式(B)、式(A1)至式(A68)、式(B1)至式(B8)、式(I*)、式(A*)、式(B*)、式(A1*)至式(A68*)、式(B1*)至式(B8*)的化合物的化合物的制备。

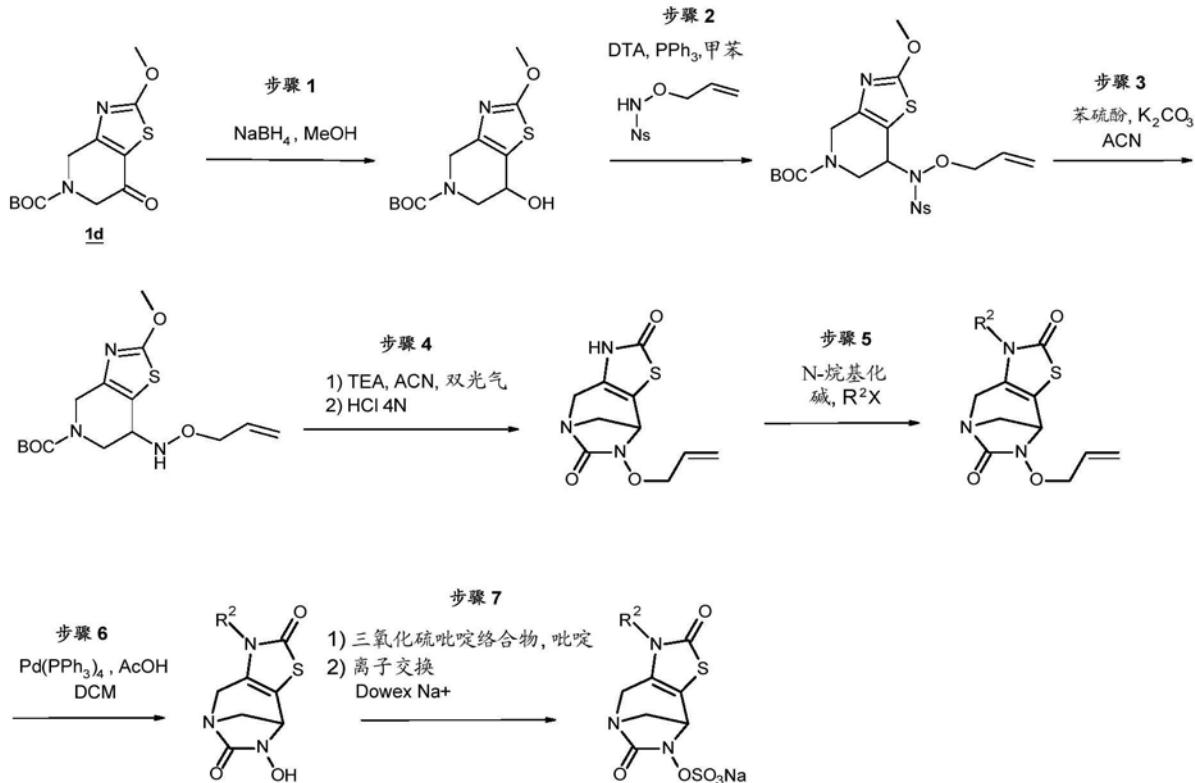
[0189] 在式示1、式示2、式示3、式示4、式示5和式示6中示出了根据本发明的具体方法。式示1

[0190]



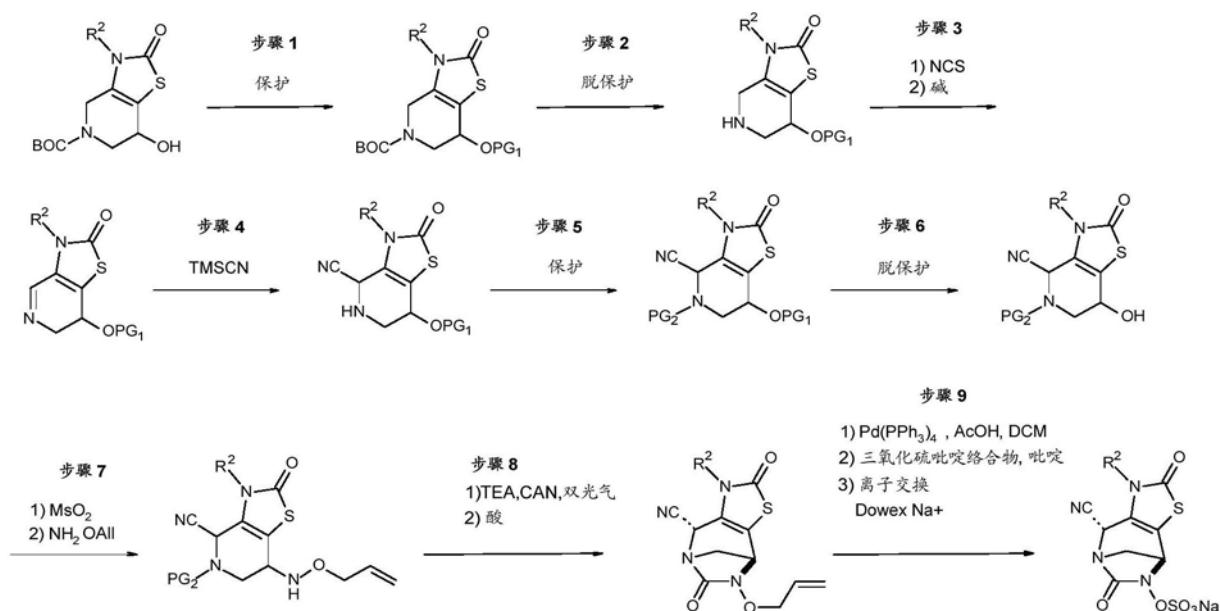
[0191] 式示2

[0192]



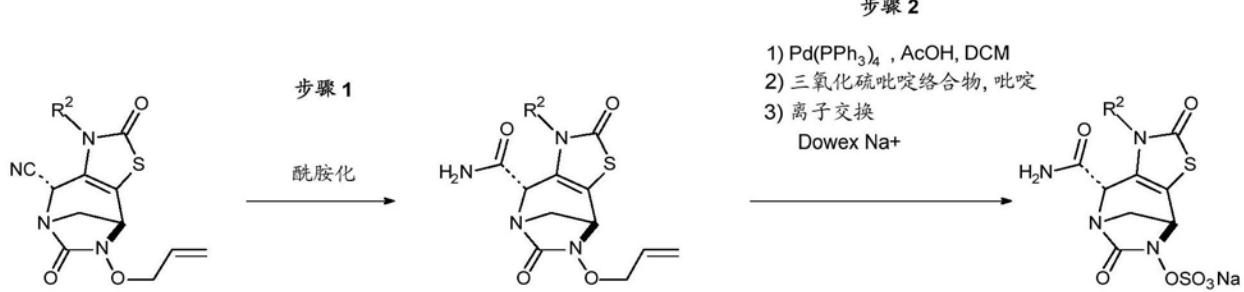
[0193] 式示3

[0194]

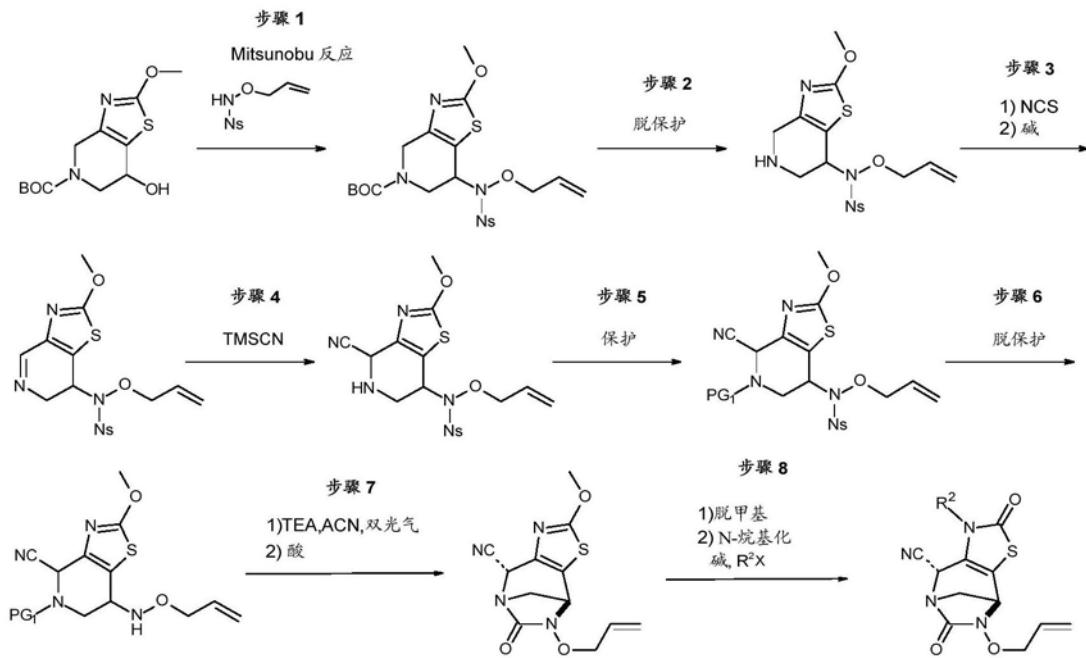


[0195] 式示4

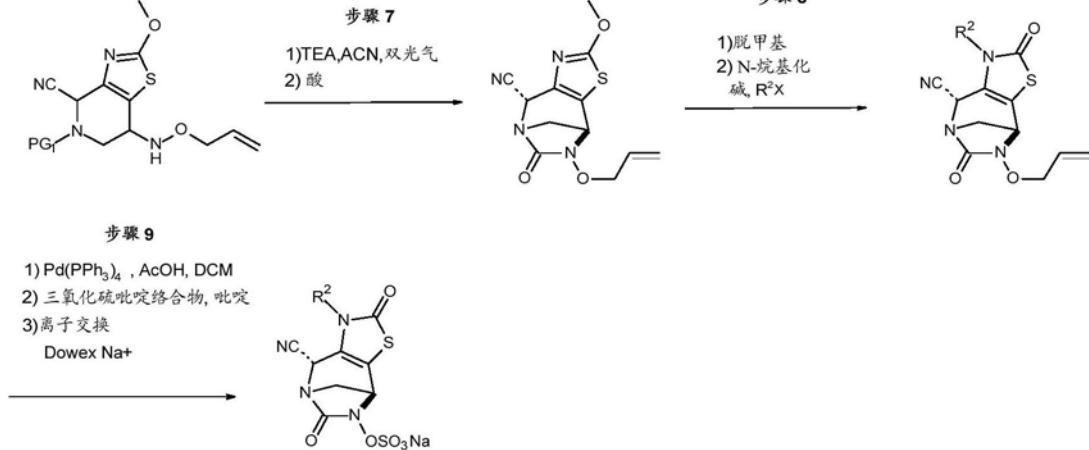
[0196]



[0197] 式 示5

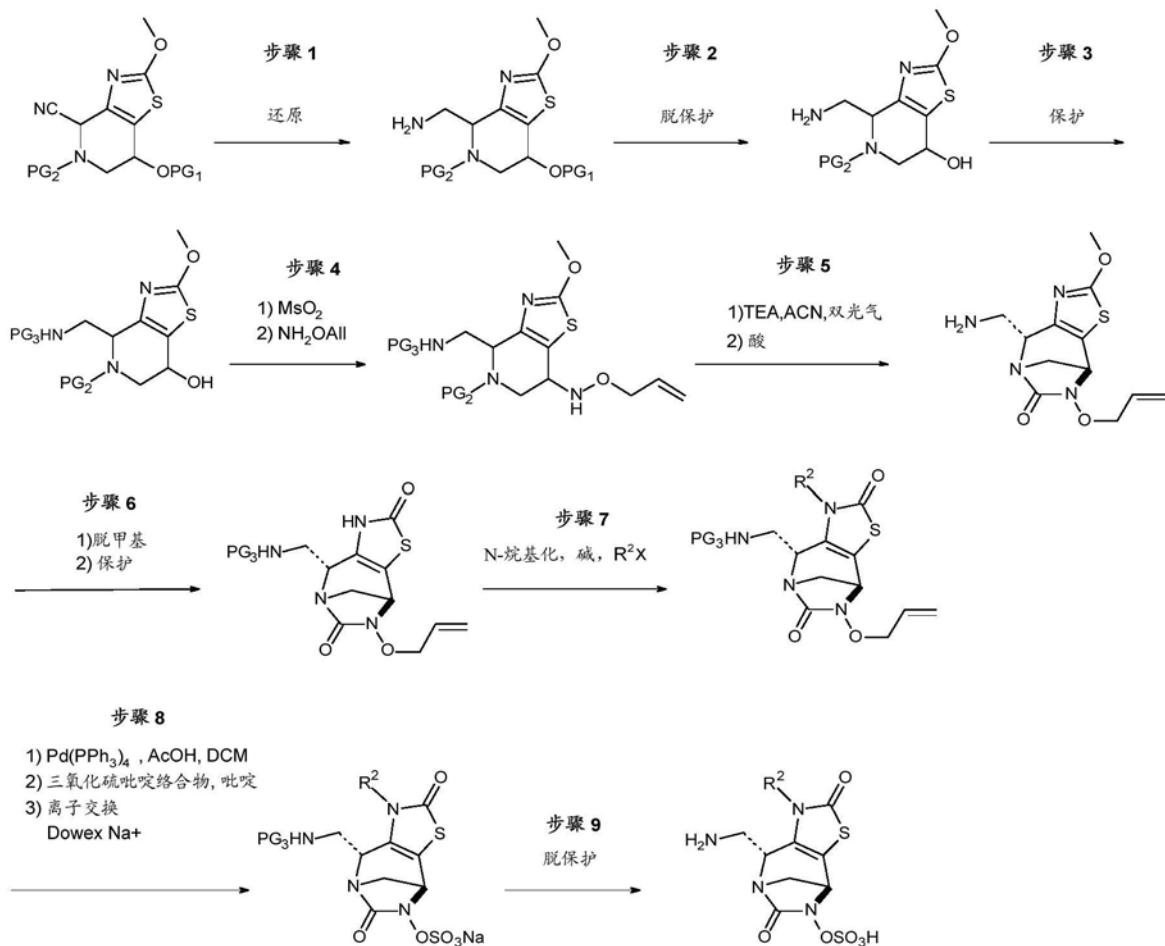


[0198]



[0199] 式 示6

[0200]



[0201] 式 示1至式 示6的方法适用于制备根据本发明的其它化合物。根据式 示1 的方法可推导出根据本发明的化合物的其它制备方法。

[0202] 本发明还提供了根据本发明的化合物控制细菌中的应用。根据本发明的化合物则通常通过与至少一种药学上可接受的赋形剂组合使用。

[0203] 本文中所使用的表述“药学上可接受的”是指这样的化合物、材料、组合物和/或剂型：在合理的医学判断范围内，适用于接触人类和动物的组织，而没有过度毒性、刺激、过敏反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

[0204] 本发明还提供了一种组合物，优选药物组合物，所述组合物包括至少一种根据本发明的化合物与药学上可接受的赋形剂的混合物。根据本发明的组合物从而可包括至少一种选自式(I)、式(A)、式(B)、式(A1)至式(A68)、式(B1)至式(B8)、式(I*)、式(A*)、式(B*)、式(A1*)至式(A68*)、式(B1*)至式(B8*)的化合物的化合物与药学上可接受的赋形剂的混合物。

[0205] 所使用的术语“药学上可接受的载体”或“药学上可接受的赋形剂”用于表示任何的赋形剂、溶剂、分散介质、吸收阻滞剂、稀释剂或佐剂等，诸如防腐剂或抗氧化剂、填充剂、粘合剂、崩解剂、润湿剂、乳化剂、悬浮剂、溶剂、分散介质、包衣剂、抗菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等，其不会在人或动物中导致例如过敏反应的二次反应。典型地，赋形剂的非限制性实例包括：甘露醇、乳糖、硬脂酸镁、糖类钠盐(sodium saccharide)、滑石、纤维素、交联羧甲纤维素钠、葡萄糖、明胶、淀粉、乳糖、磷酸二钙、蔗糖、高岭土、碳酸镁、润湿剂、乳化剂、增溶

剂、无菌水、盐水、pH缓冲剂、非离子表面活性剂、润滑剂、稳定剂、粘合剂和食用油(诸如花生油、芝麻油)等。此外,可包括本领域常规使用的各种赋形剂。药学上可接受的载体或赋形剂是本领域技术人员所熟知的,并且包括在Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company, Easton, USA, 1985)、Merck Index (Merck&Company, Rahway, N.J.)、Gilman 等人(Eds. The pharmacological basis of therapeutics, 8th Ed., Pergamon press., 1990)中所公开的那些。除了与根据本发明的活性成分不相容的常规介质或添加剂外,其在治疗组合物中的用途是可预期的。

[0206] 如本文中所使用的,表述“抗菌剂”是指能够抑制、降低或阻止细菌生长,抑制或降低细菌在对象中产生感染的能力,或者抑制或降低细菌在环境中繁殖或保持感染的能力,或者降低细菌的感染性或毒力的任何物质、化合物或它们的组合。

[0207] 抗菌剂可选自以下家族中一种或它们的混合物:氨基糖苷类、 β -内酰胺类、甘氨酰环素类(glycylcyclines)、四环素类、喹诺酮类、氟喹诺酮类、糖肽类、脂肽类、大环内酯类、酮内酯类、林可酰胺类、链霉素类(streptogramins)、噁唑烷酮类和多粘菌素类。优选地,额外的抗菌剂选自 β -内酰胺家族,并且更优选地选自青霉素、头孢菌素、青霉烯类、碳青霉烯类和单菌霉素中的一种或它们的混合物。

[0208] 在青霉素中,抗菌剂优选选自由阿莫西林、氨比西林、阿洛西林、美洛西林(mezocillin)、阿帕西林、海他西林、巴卡西林、羧苄西林(carbenicillin)、磺苄西林、替莫西林、替卡西林、哌拉西林、美西林、匹美西林、甲氧西林、环己西林(cyclacillin)、塔帕西林(talampacillin)、阿朴匹林、苯唑西林、氯唑西林、双氯西林、氟氯西林、萘夫西林和匹氨西林所组成的组中的一种或它们的混合物。

[0209] 在头孢菌素中,抗菌剂优选地选自由头孢曲秦(cefatriazine)、头孢唑啉、头孢西丁、头孢氨苄、头孢拉啶、头孢唑肟、头孢乙腈,头孢拉宗、头孢丙烯、头孢吡普、头孢托罗、头孢托罗酯、头孢洛林、头孢洛林酯(ceftaroline fosamanyl)、头孢洛宁、头孢米诺、头孢雷特、头孢替坦、头孢布烯、头孢卡品酯(cefcapene pivoxil)、头孢托伦酯(cefditoren pivoxil)、头孢达肟、头孢沙啶、头孢洛扎和 S-649266(ceftolozane and S-649266)、头孢噻吩、头孢噻啶、头孢克洛、头孢羟氨苄、头孢羟唑、头孢唑啉、头孢氨苄、头孢拉啶、头孢唑肟、头孢乙腈、头孢替安、头孢噻肟、头孢磺啶、头孢哌酮、头孢甲肟、头孢美唑、头孢来星、头孢尼西、头孢地嗪、头孢匹罗、头孢他啶、头孢曲松、头孢匹胺、头孢拉宗、头孢唑兰、头孢吡肟、头孢噻利、头孢瑞喃、头孢唑喃、头孢咪唑、头孢克啶(cefclidine)、头孢克肟、头孢布烯、头孢地尼、头孢泊肟乙酰氧乙酯(cefpodoxime axetil)、头孢泊肟酯(cefpodoxime proxetil)、头孢特伦酯(cefteram pivoxil)、头孢他美酯(cefetamet pivoxil)、头孢卡品酯(cefcapene pivoxil)、头孢托伦酯(cefditoren pivoxil)、头孢呋辛、头孢呋辛酯(cefuroxime axetil)氯碳头孢和拉氧头孢所组成的组中的一种或它们的混合物。

[0210] 在碳青霉烯类中,抗菌剂优选选自由亚胺培南、多利培南、美罗培南、比阿培南、厄他培南和帕尼培南所组成的组中一种或它们的混合物。

[0211] 在单霉菌素类中,抗菌剂优选选自由氨曲南、替吉莫南、卡芦莫南、BAL30072和诺卡霉素A所组成的组中的一种或它们的混合物。

[0212] 本发明还涉及一种组合物,所述组合物包括至少一种根据本发明的式(I)、式(A)、式(B)、式(A1)至式(A68)、式(B1)至式(B8)、式(I*)、式(A*)、式(B*)、式(A1*)至式(A68*)、

式(B1*)至式(B8*)的化合物以及头孢他啶。

[0213] 本发明还提供了一种套件,所述套件包括:

[0214] 根据本发明的药物组合物;以及

[0215] 包括一种或多种抗菌剂的至少一种其它组合物,优选地,这些抗菌剂中的至少一种为 β -内酰胺。

[0216] 这两种组合物可通过一种具体的药学上可接受的载体来分别制备,并且可尤其即用即混。

[0217] 本发明还涉及一种套件,所述套件包括:

[0218] 含有至少一种根据本发明的式(I)、式(A)、式(B)、式(A1)至式(A68)、式(B1)至式(B8)、式(I*)、式(A*)、式(B*)、式(A1*)至式(A68*)、式(B1*)至式(B8*)的化合物的药物组合物;以及

[0219] 含有头孢他啶的组合物。

[0220] 本发明还涉及选自根据本发明的式(I)、式(A)、式(B)、式(A1)至式(A68)、式(B1)至式(B8)、式(I*)、式(A*)、式(B*)、式(A1*)至式(A68*)、式(B1*)至式(B8*)的化合物的化合物用作药物。

[0221] 本发明还涉及选自根据本发明的式(I)、式(A)、式(B)、式(A1)至式(A68)、式(B1)至式(B8)、式(I*)、式(A*)、式(B*)、式(A1*)至式(A68*)、式(B1*)至式(B8*)的化合物的化合物用于制备药物。

[0222] 本发明还涉及选自根据本发明的式(I)、式(A)、式(B)、式(A1)至式(A68)、式(B1)至式(B8)、式(I*)、式(A*)、式(B*)、式(A1*)至式(A68*)、式(B1*)至式(B8*)的化合物的化合物用作抗菌剂。

[0223] 本发明还涉及选自根据本发明的式(I)、式(A)、式(B)、式(A1)至式(A68)、式(B1)至式(B8)、式(I*)、式(A*)、式(B*)、式(A1*)至式(A68*)、式(B1*)至式(B8*)的化合物的化合物或根据本发明的药物组合物在制备包括药物的抗菌剂中的应用。

[0224] 本发明还涉及选自根据本发明的式(I)、式(A)、式(B)、式(A1)至式(A68)、式(B1)至式(B8)、式(I*)、式(A*)、式(B*)、式(A1*)至式(A68*)、式(B1*)至式(B8*)的化合物的化合物或根据本发明的药物组合物在制备包括药物的 β -内酰胺酶抑制剂中的应用。

[0225] 本发明还涉及选自根据本发明的式(I)、式(A)、式(B)、式(A1)至式(A68)、式(B1)至式(B8)、式(I*)、式(A*)、式(B*)、式(A1*)至式(A68*)、式(B1*)至式(B8*)的化合物的化合物或根据本发明的药物组合物在制备含抗菌剂或 β -内酰胺酶抑制剂的药物中的应用。

[0226] 本发明还涉及选自根据本发明的式(I)、式(A)、式(B)、式(A1)至式(A68)、式(B1)至式(B8)、式(I*)、式(A*)、式(B*)、式(A1*)至式(A68*)、式(B1*)至式(B8*)的化合物的化合物或根据本发明的药物组合物或根据本发明的套件在治疗或预防至少一种细菌感染中的应用。

[0227] 本发明还涉及选自根据本发明的式(I)、式(A)、式(B)、式(A1)至式(A68)、式(B1)至式(B8)、式(I*)、式(A*)、式(B*)、式(A1*)至式(A68*)、式(B1*)至式(B8*)的化合物的化合物或根据本发明的药物组合物或根据本发明的套件在制备用于治疗或预防至少一种细菌感染的药物中的应用。

[0228] 如本文中所使用的术语“预防 (prevention)”、“预防 (prevent)” 和“预防

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

[0229] 如本文中所使用的术语“治疗 (treatment)”、“治疗 (treat)”和“治疗 (treating)”用于具体表示将包括根据本发明的化合物或组合物的治疗物给药至已患有感染的患者。如本文中所使用的术语“治疗 (treatment)”、“治疗 (treat)”和“治疗 (treating)”还涉及将根据本发明的化合物或组合物,可选地与一种或多种额外的抗菌剂组合施用以:

[0230] 减轻或缓解细菌感染或与细菌感染相关的一种或多种症状;或者

[0231] 减缓细菌感染或与细菌感染相关的一种或多种症状的发展;或者

[0232] 减轻细菌感染的严重性或与细菌感染相关的一种或多种症状的严重性;或者

[0233] 抑制细菌感染的临床表现;或者

[0234] 抑制细菌感染引起的不良症状的表现。

[0235] 如本文中所使用的表述“感染”或“细菌感染”包括在对象中或对象上存在细菌,其中如果抑制了该细菌的生长,将会对该对象有益。因此,术语“感染”或“细菌感染”除了涉及细菌的存在之外,还涉及不期望的正常菌群。术语“感染”包括由细菌所引用的感染。这种细菌感染的实例为尿路感染(UTI)、肾感染(肾盂肾炎)、妇科和产科感染、呼吸道感染(RTI)、慢性支气管炎急性发作(AECB)、社区获得性肺炎(CAP)、医院获得性肺炎(HAP)、呼吸机相关性肺炎(VAP)、腹内肺炎(IAI)、急性中耳炎、急性鼻窦炎、败血症、导管相关性败血症、软性下疳(chancroid)、衣原体、皮肤感染、菌血症。

[0236] 如本文中所使用的术语“生长”是指一种或多种微生物的生长,并且包括微生物(诸如细菌)的繁殖或种群扩展。该术语还包括维持微生物持续的代谢过程,包括使微生物保持存活的过程。

[0237] 根据本发明,细菌选自革兰氏阳性细菌或革兰氏阴性细菌,优选革兰氏阴性细菌。根据本发明,细菌可选自可选自产生“贝塔-内酰胺酶”或“ β -内酰胺酶”的细菌。这些细菌是本领域技术人员所熟知的。如本文中所使用的术语“贝塔- 内酰胺酶”或“ β -内酰胺酶”是指能够断开 β -内酰胺环的任何酶或蛋白或任何其它物质。术语“贝塔-内酰胺酶”或“ β -内酰胺酶”包括由细菌产生的、且具有使化合物(诸如抗菌剂)中存在的 β -内酰胺部分地或完全地水解的能力的酶。

[0238] 在革兰氏阳性细菌中,根据本发明的细菌优选选自葡萄球菌 (*Staphylococcus*)、链球菌(*Streptococcus*)、葡萄球菌属(*Staphylococcus species*) (包括金黄色葡萄糖菌 *Staphylococcus aureus*,表皮葡萄球菌*Staphylococcus epidermidis*)、链球菌属(*Streptococcus species*) (包括肺炎链球菌*Streptococcus pneumonia*,无乳链球菌*Streptococcus agalactiae*)、肠球菌属(*Enterococcus species*) (包括粪肠球菌*Enterococcus faecalis*和屎肠球菌*Enterococcus faecium*)。

[0239] 在革兰氏阴性细菌中,根据本发明的细菌优选选自不动杆菌属 (*Acinetobacter species*) (包括鲍氏不动杆菌*Acinetobacter baumannii*)、柠檬酸杆菌属(*Citrobacter species*)、埃希氏菌属(*Escherichia species*) (包括大肠杆菌*Escherichia coli*)、流行性嗜血杆菌(*Haemophilus influenza*)、摩根氏菌 (*Morganella morganii*)、克雷伯杆菌

(*Klebsiella species*) (包括肺炎克雷伯杆菌 *Klebsiella pneumonia*)、肠杆菌属 (*Enterobacter species*) (包括阴沟肠杆菌 *Enterobacter cloacae*)、淋病奈瑟氏球菌 (*Neisseria gonorrhoeae*)、伯克霍尔德氏菌属 (*Burkholderia species*) (包括伯克霍尔德菌 *Burkholderia cepacia*)、变形杆菌属 (*Proteus species*) (包括奇异变形杆菌 *Proteus mirabilis*)、沙雷氏菌属 (*Serratia species*) (包括粘质沙雷氏菌 *Serratia marcescens*)、铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)。

[0240] 因此,本发明优选涉及选自根据本发明的式(I)、式(A)、式(B)、式(A1) 至式(A68)、式(B1) 至式(B8)、式(I*)、式(A*)、式(B*)、式(A1*) 至式(A68*)、式(B1*) 至式(B8*) 的化合物的化合物或根据本发明的药物组合物或根据本发明的套件用于治疗或预防细菌感染,尤其是由产生一种或多种β-内酰胺酶的细菌所导致的细菌感染。优选地,细菌选自革兰氏阳性细菌或革兰氏阴性细菌,更优选为革兰氏阴性细菌。

[0241] 本发明还涉及选自根据本发明的式(I)、式(A)、式(B)、式(A1) 至式(A68)、式(B1) 至式(B8)、式(I*)、式(A*)、式(B*)、式(A1*) 至式(A68*)、式(B1*) 至式(B8*) 的化合物的化合物或根据本发明的药物组合物在制备用于治疗或预防细菌感染,尤其是由产生一种或多种β-内酰胺酶的细菌所导致的细菌感染的应用。优选地,细菌选自革兰氏阳性细菌或革兰氏阴性细菌,更优选为革兰氏阴性细菌。

[0242] 本发明还涉及根据本发明的套件用于同时、间隔或依次地对有需要的患者给药以治疗或预防细菌感染,尤其是由产生一种或多种β-内酰胺酶的细菌所导致的细菌感染。优选地,细菌选自革兰氏阳性细菌或革兰氏阴性细菌,更优选为革兰氏阴性细菌。

[0243] 本发明还涉及选自根据本发明的式(I)、式(A)、式(B)、式(A1) 至式(A68)、式(B1) 至式(B8)、式(I*)、式(A*)、式(B*)、式(A1*) 至式(A68*)、式(B1*) 至式(B8*) 的化合物的化合物与一种或多种额外的抗菌剂(优选地,额外的抗菌剂中的至少一种为β-内酰胺化合物)组合使用以治疗或预防细菌感染,优选治疗或预防由产生一种或多种β-内酰胺酶的细菌所导致的细菌感染。优选地,细菌选自革兰氏阳性细菌或革兰氏阴性细菌,更优选为革兰氏阴性细菌,并且其中,选自根据本发明的式(I)、式(A)、式(B)、式(A1) 至式(A68)、式(B1) 至式(B8)、式(I*)、式(A*)、式(B*)、式(A1*) 至式(A68*)、式(B1*) 至式(B8*) 的化合物的化合物以及额外的抗菌剂同时、间隔或依次给药。

[0244] 本发明还涉及选自根据本发明的式(I)、式(A)、式(B)、式(A1) 至式(A68)、式(B1) 至式(B8)、式(I*)、式(A*)、式(B*)、式(A1*) 至式(A68*)、式(B1*) 至式(B8*) 的化合物的化合物或根据本发明的药物组合物或根据本发明的套件在预防或治疗细菌感染,优选治疗或预防由产生一种或多种β-内酰胺酶的细菌所导致的细菌感染中的应用。优选地,细菌选自革兰氏阳性细菌或革兰氏阴性细菌,更优选为革兰氏阴性细菌,

[0245] 本发明还涉及一种用于治疗或预防细菌感染,优选治疗或预防由产生一种或多种β-内酰胺酶的细菌所导致的细菌感染的方法,所述方法包括将治疗有效量的选自根据本发明的式(I)、式(A)、式(B)、式(A1) 至式(A68)、式(B1) 至式(B8)、式(I*)、式(A*)、式(B*)、式(A1*) 至式(A68*)、式(B1*) 至式(B8*) 的化合物的化合物,或根据本发明的药物组合物,或根据本发明的套件对有需要的患者给药。优选地,细菌选自革兰氏阳性细菌或革兰氏阴性细菌,更优选为革兰氏阴性细菌。

[0246] 术语“患者”是指处于被细菌感染风险的人或动物,或者被细菌感染的人和动物,

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

[0247] 如本文中所使用的表述“治疗有效量”或“药学上的有效量”是指对有需要的患者给药时,根据本发明的化合物的量足以有效地治疗疾病状态、症状或失调,从而化合物具有有效性。这种量将足以引起组织系统或者患者的生物学响应或药物响应,这是研究者或临床医师所追求的。称之为“治疗有效量”的根据本发明的化合物的量可变化,尤其取决于化合物自身及其生物学活性、用于施用的组合物、施用的时间、施用的途径、化合物的排泄途径率、治疗的持续时间、待治疗的疾病状态或失调的类型及其严重性、与根据本发明的化合物组合使用或一同使用的药物、以及患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食。本领域的普通技术人员可通过其自身知识和本公开来确定该“治疗有效量”。优选地,根据本发明的化合物以每天0.1g至30g的量来施用。

[0248] 根据本发明的化合物可提供在水性生理缓冲溶液中以进行肠胃外给药。根据本发明的化合物还能够以单位剂量的形式施用,其中,表述“单位剂量”是指这样的单一剂量:其能够给药至患者,且能够容易处理和包装,保持作为包括活性化合物本身或药学上可接受的组合物的物理且化学稳定的单位剂量,如下所述。通过与一种或多种药学上可接受的赋形剂混合,本文中所提出的化合物可配制成药物组合物。这种单位剂量的组合物可制备用于口服给药,尤其是以片剂、简单胶囊或软凝胶胶囊的形式;或者用于鼻内施用,尤其是以粉末、滴鼻剂或气雾剂的形式;或者用于皮肤使用,例如局部用软膏、乳膏、乳液、凝胶或喷雾剂,或经由透皮贴剂。

[0249] 该药物组合物可方便地以单位剂型来施用,并且可通过制药领域中熟知的任何方法来制备,例如Remington:The Science and Practice of Pharmacy,20th ed.; Gennaro, A.R., Ed.; Lippincott Williams&Wilkins:Philadelphia,PA,2000中所述的那些方法。

[0250] 优选的制剂包括药物组合物,其中,根据本发明的化合物配制用于口服给药或肠胃外给药。

[0251] 对于口服给药,片剂、丸剂、粉剂、胶囊、锭剂等可含有一种多种以下成分或相似性质的化合物:粘合剂,诸如微晶纤维素或黄芪胶;稀释剂,诸如淀粉或乳糖;崩解剂,诸如淀粉和纤维素衍生物;润滑剂,诸如硬脂酸镁;助滑剂,诸如胶体二氧化硅;甜味剂,诸如蔗糖或糖精;或者调味剂,诸如薄荷或水杨酸甲酯。胶囊可为淀粉胶囊以及通常由可选地共混有增塑剂的明胶共混物制成的硬胶囊或软胶囊的形式。此外,单位剂型可包括改性该单位剂型的物理形式的各种其他材料,例如,糖、虫胶或肠溶剂的包衣。其他口服剂型糖浆或酏剂可含有甜味剂、防腐剂、染料、着色剂和调味剂。此外,活性化合物可掺入至速释、改性释放或缓释的制剂和配方中,并且其中,缓释制剂优选为双峰的。优选的片剂含有乳糖、玉米淀粉、硅酸镁、交联羧甲基纤维素钠、聚维酮、硬脂酸镁或滑石以及它们的任意组合。

[0252] 用于肠胃外施用的液体制剂包括无菌水性溶液或非水性溶液,悬浮液和乳液。液体组合物还可包括粘合剂、缓冲剂、防腐剂、螯合剂、甜味剂、调味剂和着色剂等。非水性溶

剂包括醇、丙二醇、聚乙二醇、植物油(诸如橄榄油)以及有机酯(诸如油酸乙酯)。水性载剂包括醇和水的混合物、缓冲介质和盐水。具体地,生物相容的、生物可降解的丙交酯聚合物、丙交酯/乙交酯共聚物或聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物可用作控制活性化合物释放的赋形剂。静脉注射的载剂可包括流体和营养补充剂、电解质补充剂(诸如基于林格氏葡萄糖的那些)等。用于活性化合物的其它潜在有用的胃肠外递送体系包括乙烯-乙酸乙烯酯共聚物颗粒、渗透泵、可植入的输注系统和脂质体。

[0253] 替代的给药模式包括用于吸入的制剂,其包括干粉、气雾剂或滴剂等制剂。它们可分为:含有例如聚氧乙烯-9-月桂基醚、甘胆酸和脱氧胆酸的水性溶液,或者用于以鼻滴剂形式使用的油性溶液,或者用于鼻内使用的凝胶形式。用于口腔给药的制剂包括例如含片或锭剂,并且还可包括调味基质(诸如蔗糖或阿拉伯树胶)以及其它的赋形剂(诸如甘胆酸盐)。适用于直肠给药的制剂优选具有固体基载体的单体剂量栓剂形式,并且可包括水杨酸盐。用于局部施用至皮肤的制剂优选地采用软膏、霜剂、洗液、糊剂、凝胶、喷雾剂、气雾剂或油的形式。可使用的载体包括凡士林、羊毛脂、聚乙二醇、醇或它们的组合。

[0254] 适用于经皮给药的制剂可以以离散的贴剂存在,并且可为溶解和/或分散在聚合物或粘合剂的亲脂性乳液或缓冲的水性溶液。

具体实施方式

[0255] 通过下述实施例的描述来进一步说明本发明,但并意于限制本发明。

实施例

[0257] 所提供的下列实施例用于说明本发明的目的,而并不应解释为对本发明的范围的限制。

[0258] 第一部分表示根据本发明的化合物(中间体和最终化合物)的制备,第二部分描述对根据本发明的化合物的抗菌活性的评价。

化合物的制备和生物学活性:

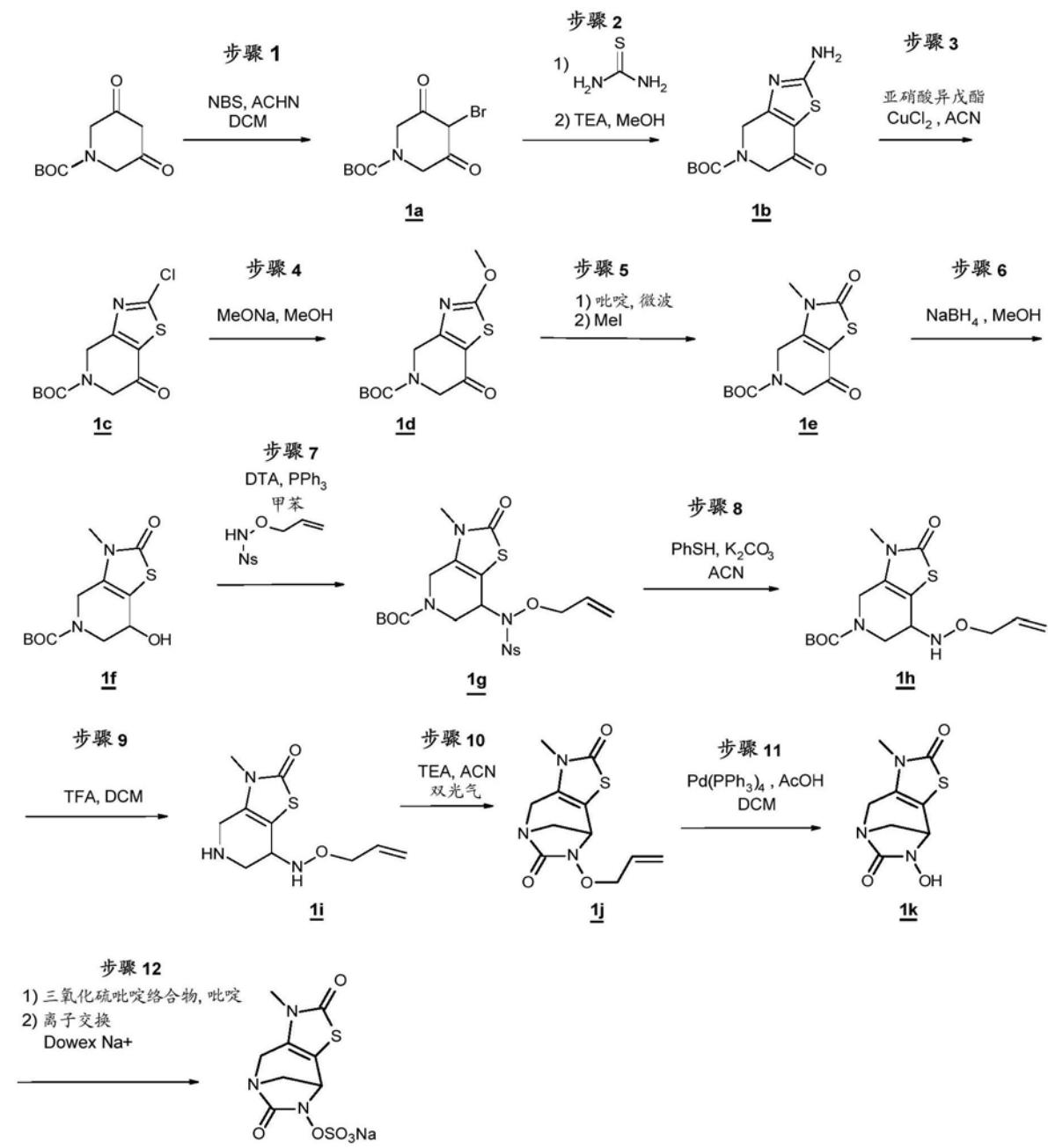
[0260] 本文中使用的缩写词或符号包括:

[0261]	ACN:	1,1'-偶氮(环己甲腈)
[0262]	ACN:	乙腈
[0263]	AcOH:	乙酸
[0264]	Bn:	苄基
[0265]	Boc:	叔丁氧羰基
[0266]	Boc2O:	叔丁氧羰基酐
[0267]	BocON:	[2-(叔丁氧羰基氨基)-2-苯乙腈
[0268]	bs:	宽的单峰
[0269]	伯吉斯试剂:	N-(三乙基铵磺酰基)氨基甲酸甲酯
[0270]	CFU:	菌落形成单位
[0271]	CLSI:	临床实验室标准研究所
[0272]	d:	二重峰
[0273]	DBU:	1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯
[0274]	DCM:	二氯甲烷

[0275]	dd:	双二重峰
[0276]	ddd:	双二倍二重峰
[0277]	ddt:	双二倍三重峰
[0278]	dq:	双四重峰
[0279]	dt:	双三重峰
[0280]	DTA:	偶氮二甲酸二叔丁酯
[0281]	DEAD:	偶氮二羧酸二乙酯
[0282]	戴斯-马丁高碘烷:	1,1,1-三(乙酰氧基)-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3-(1H)-酮
[0283]	DIAD:	偶氮二甲酸二异丙酯
[0284]	DIPEA:	N,N-二异丙基乙胺
[0285]	DMAP:	4-二甲基氨基吡啶
[0286]	DMF:	N,N-二甲基甲酰胺
[0287]	DMSO:	二甲亚砜
[0288]	EtOAc:	乙酸乙酯
[0289]	Et ₂ O:	乙醚
[0290]	h:	小时
[0291]	HATU:	1-[双(二甲氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑[4,5-b]吡啶3-氧化物六氟磷酸盐
[0292]	m:	多重峰
[0293]	min:	分钟
[0294]	MeOH:	甲醇
[0295]	MeONa:	甲醇钠
[0296]	MIC:	最低抑制浓度
[0297]	MS:	质谱
[0298]	MsCl:	甲磺酰氯
[0299]	NBS:	N-溴代丁二酰亚胺
[0300]	NMR:	核磁共振谱
[0301]	Ns:	对硝基苯磺酰基(nosyl), 硝基苯磺酰氯
[0302]	Pd(Ph ₃) ₄ :	四(三苯基膦)钯(0)
[0303]	PG:	保护基
[0304]	PhSH:	苯硫酚
[0305]	PM ₃ :	三甲基膦
[0306]	PPh ₃ :	三苯基膦
[0307]	Ppm:	百万分之一
[0308]	q:	四重峰
[0309]	rt:	室温
[0310]	s:	单峰
[0311]	SEM:	[2-(二甲基硅烷基)乙氧基]甲基
[0312]	t:	三重峰

[0313]	td:	三双重峰
[0314]	TBAF:	四丁基氟化铵
[0315]	TBDMSOTf:	叔丁基二甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯
[0316]	TBSOTf:	氟甲磺酸三甲基硅酯
[0317]	tBuOK:	叔丁醇钾
[0318]	TEA:	三甲胺
[0319]	TFA:	三氟乙酸
[0320]	THF:	四氢呋喃
[0321]	THP:	四氢吡喃基
[0322]	TLC:	薄层色谱法
[0323]	TMSI:	三甲基碘硅烷
[0324]	Tr:	三苯甲基(三苯基甲基)
[0325]	<u>实施例1: (5-甲基-4,9-二氧-3-硫杂-5,8,10-三氮杂三环[6.2.1.0^{2,6}]十一-2(6)-烯-10-基)硫酸钠的合成</u>	

[0326]



[0327] 步骤1: 中间体4-溴-3,5-二氧-哌啶-1-羧酸叔丁酯(1a)的制备

[0328] 在0℃、惰性气氛下, 将NBS (2.5g, 14.07mmol) 和ACHN (0.223g, 0.91mmol) 依次加入至3,5-二氧哌啶-1-羧酸叔丁酯 (3g, 14.07mmol) 的无水DCM (60mL) 溶液中。在0℃下, 搅拌反应混合物2小时。所得溶液用水洗涤, 随后用NaCl水性溶液洗涤。用 Na_2SO_4 干燥有机层, 并在真空下进行蒸发以得到类白色固体4-溴-3,5-二氧-哌啶-1-羧酸叔丁酯(1a) (4.11g, 14.07mmol, 定量产率)。

[0329] MS m/z ([M+H-tertbutyl]⁺) 236/238。[0330] MS m/z ([M-H]⁻) 290/292。[0331] ¹H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 1.48 (s, 9H), 4.35 (bs, 4H)。

[0332] 步骤2:中间体2-氨基-7-氧-6,7-二氢-4H-噻唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(1b)的制备

[0333] 在惰性气氛下,将硫脲(0.226g,3.42mmol)加入至4-溴-3,5-二氧-哌啶-1-羧酸叔丁酯(1a)(0.500g,1.71mmol)的无水MeOH(8mL)溶液中。在室温下搅拌30分钟后,加入TEA(0.477mL,3.42mmol),并使混合物回流5小时。蒸发MeOH,并使残余物溶解在EtOAc中。用水、10%的Na₂CO₃的水性溶液和NaCl水性溶液洗涤该溶液。用Na₂SO₄干燥有机相,过滤并蒸发。用环己烷使固体碎化,并进行过滤以得到类白色固体2-氨基-7-氧-6,7-二氢-4H-噻唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(1b)(0.350g,1.30mmol,76%)。

[0334] MS m/z ([M+H]⁺) 270。

[0335] MS m/z ([M-H]⁻) 268。

[0336] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1.48 (s, 9H), 4.23 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 5.77 (bs, 2H)。

[0337] 步骤3:中间体2-氯-7-氧-4,6-二氢噻唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(1c)的制备

[0338] 在-20℃、惰性气氛下,将亚硝酸异戊酯(0.710mL,5.27mmol)加入至2-氨基-7-氧-6,7-二氢-4H-噻唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(1b)(0.473g,1.76 mmol)的无水ACN(33mL)溶液中。在-20℃下搅拌10分钟后,加入氯化铜 (II)(0.473g,3.52mmol)。在-20℃下搅拌混合物1小时,随后在室温下,搅拌4小时。用DCM萃取该溶液,用10%的Na₂CO₃的水性溶液洗涤。用Na₂SO₄干燥有机相,过滤并蒸发。在硅胶上通过快速色谱法(DCM/EtOAc 98/2)对产物进行纯化以得到类白色固体2-氯-7-氧-4,6-二氢噻唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(1c)(0.458g,1.59mmol,90%)。

[0339] MS m/z ([M+H-叔丁基]⁺) 233/235。

[0340] MS m/z ([M-H]⁻) 287/289。

[0341] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1.48 (s, 9H), 4.31 (s, 2H), 4.83 (s, 2H)。

[0342] 步骤4:中间体2-甲氧基-7-氧-6,7-二氢-4H-噻唑并[4,5-c]吡啶-5-羧基叔丁酯(1d)的制备

[0343] 在-78℃、惰性气氛下,将0.5M MeONa溶液(28.6mL,14.30mmol)逐滴加入至2-氯-7-氧-4,6-二氢噻唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(1c)(3.75g,12.98 mmol)的无水MeOH(97mL)溶液中。在-78℃下,搅拌反应混合物15分钟,随后在室温下搅拌30分钟。在真空下去除MeOH,用DCM稀释所得到的残余物,在硅胶和硅藻土的混合物上进行过滤。用DCM/EtOAc 8/2洗脱该产物,在真空下进行浓缩,并在硅胶上通过快速色谱法(环己烷/EtOAc 90/10至80/20)进行纯化以得到黄色固体2-甲氧基-7-氧-6,7-二氢-4H-噻唑并[4,5-c]吡啶-5-羧基叔丁酯(1d)(2.23g,7.84mmol,60%)。

[0344] MS m/z ([M+H]⁺) 285。

[0345] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1.49 (s, 9H), 4.17 (s, 3H), 4.26 (s, 2H), 4.70 (s, 2H)。

[0346] 步骤5:中间体3-甲基-2,7-二氧-2,3,6,7-四氢-4H-噻唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(1e)的制备

[0347] 使2-甲氧基-7-氧-6,7-二氢-4H-噻唑并[4,5-c]吡啶-5-羧基叔丁酯(1d)(1.92

g, 6.74mmol) 溶解在吡啶 (1.1mL, 13.49mmol) 中, 并在微波辐射下于90℃下温热30分钟。蒸发该混合物, 在0℃下用DCM (57mL) 稀释残余物。将 MeI (0.840mL, 13.49mmol) 的DCM (15mL) 溶液逐滴加入至反应混合物中。在0℃下搅拌1小时并在室温下搅拌2小时后, 过滤沉淀。蒸发滤液, 使其溶解在EtOAc, 并在硅胶饼 (silica gel cake) 上进行过滤以得到3-甲基-2,7-二氧-2,3,6,7-四氢-4H-噻唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(1e) (1.63g, 5.72mmol, 85%)。

[0348] MS m/z ([M+H]⁺) 285。

[0349] MS m/z ([M-H]⁻) 283。

[0350] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1.49 (s, 9H), 3.36 (s, 3H), 4.26 (s, 2H), 4.61 (s, 2H)。

[0351] 步骤6: 中间体7-羟基-3-甲基-2-氧-2,3,6,7-四氢-4H-噻唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(1f) 的制备

[0352] 在0℃、惰性气氛下, 将硼氢化钠 (0.236g, 6.25mmol) 分批次加入至3-甲基-2,7-二氧-2,3,6,7-四氢-4H-噻唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(1e) (1.78g, 6.25mmol) 的无水MeOH (62mL) 溶液中。搅拌反应混合物1小时, 随后在真空下进行浓缩。用EtOAc稀释残余物, 并在硅胶饼上进行过滤以得到黄色固体7-羟基-3-甲基-2-氧-2,3,6,7-四氢-4H-噻唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(1f) (1.56g, 5.45mmol, 87%)。

[0353] MS m/z ([M+H]⁺) 287。

[0354] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1.50 (s, 9H), 3.22 (s, 3H), 3.55 (dd, J = 3.0/13.6Hz, 1H), 3.97-4.01 (m, 1H), 4.04 (bs, 1H), 4.52 (bs, 2H)。

[0355] 步骤7: 中间体7-[烯丙氧基-(2-硝基-苯磺酰基)-氨基]-3-甲基-2-氧-2,3,6,7-四氢-4H-噻唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(1g) 的制备

[0356] 在惰性气氛下, 将N-烯丙氧基-2-硝基-苯磺酰胺 (1.41g, 5.45mmol) 和Ph3P (1.43g, 5.45mmol) 加入至7-羟基-3-甲基-2-氧-2,3,6,7-四氢-4H-噻唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(1f) (1.56g, 5.45mmol) 的无水甲苯 (60mL) 溶液中。分批加入DTA (1.42g, 6.16mmol), 并在室温下搅拌该混合物4小时。过滤该溶液, 并在真空下进行浓缩。在硅胶上通过快速色谱法 (DCM/环己烷 70/30至DCM/MeOH 99/1) 对残余物进行纯化以得到黄色固体7-[烯丙氧基-(2-硝基-苯磺酰基)-氨基]-3-甲基-2-氧-2,3,6,7-四氢-4H-噻唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(1g) (2.39g, 4.53mmol, 83%)。

[0357] MS m/z ([M+H]⁺) 527。

[0358] 步骤8: 中间体7-烯丙氧基氨基-3-甲基-2-氧-2,3,6,7-四氢-4H-噻唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(1h) 的制备

[0359] 在惰性气氛下, 将PhSH (0.487mL, 4.75mmol) 和K₂CO₃ (0.985g, 7.12 mmol) 依次加入至7-[烯丙氧基-(2-硝基-苯磺酰基)-氨基]-3-甲基-2-氧-2,3,6,7-四氢-4H-噻唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(1g) (0.500g, 0.95mmol) 的无水ACN (6mL) 溶液中。在室温下, 搅拌反应混合物16小时。在真空下浓缩反应混合物, 用DCM稀释, 并进行过滤以去除盐。在硅胶上通过快速色谱法 (DCM/MeOH100/0至95/5) 对残余物进行纯化, 随后通过制备型TLC (DCM/MeOH 95/5) 进行纯化以得到7-烯丙氧基氨基-3-甲基-2-氧-2,3,6,7-四氢-4H-噻唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(1h) (0.289g, 0.84mmol, 89%)。

[0360] MS m/z ([M+H]⁺) 342。

[0361] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1.47 (s, 9H), 3.21 (s, 3H), 3.30–3.40 (m, 1H), 3.81–4.06 (m, 2H), 4.17–4.26 (m, 2H), 4.35–4.69 (m, 1H), 5.16–5.32 (m, 2H), 5.38–5.43 (m, 1H), 5.87–5.97 (m, 1H), 6.21 (bs, 1H)。

[0362] 步骤9: 中间体7-烯丙氧基氨基-3-甲基-4,5,6,7-四氢-3H-噻唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(1i)的制备

[0363] 在惰性气氛下, 将TFA (1mL, 12.7mmol) 加入至7-烯丙氧基氨基-3-甲基-2-氧-2,3,6,7-四氢-4H-噻唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(1h) (0.289g, 0.85 mmol) 的无水DCM (5mL) 溶液中。在室温下搅拌2小时后, 使溶液在0℃冷却, 并用28%的NH₄OH溶液中和至pH 8。用水稀释溶液, 分离有机层和水性层, 用Na₂SO₄干燥有机层, 过滤并在真空下进行浓缩以得到黄色油状物7- 烯丙氧基氨基-3-甲基-4,5,6,7-四氢-3H-噻唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(1i) (0.140g, 0.58mmol, 68%)。

[0364] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm) 2.97 (dd, J=3.6/13.6Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.30 (dd, J=2.8/13.6Hz, 1H), 3.59 (d, J=1.5/16.5Hz, 1H), 3.69 (d, J= 1.0/16.3Hz, 1H), 3.75 (bs, 1H), 4.20 (dt, J=1.2/6.0Hz, 2H), 5.20–5.25 (m, 2H), 5.61 (bs, 1H), 5.88–5.97 (m, 1H)。

[0365] 步骤10: 中间体10-烯丙氧基-5-甲基-3-硫杂-5,8,10-三氮杂-三环[6.2.1.0^{2,6}]十一-2(6)-烯-4,9-二酮(1j)的制备

[0366] 在-10℃、惰性气氛下, 将TEA (0.323mL, 2.32mmol) 加入至7-烯丙氧基氨基-3-甲基-4,5,6,7-四氢-3H-噻唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(1i) (0.140g, 0.58mmol) 的无水ACN (90mL) 溶液中。在-10℃下, 逐滴加入双光气 (0.035mL, 0.29 mmol) 的ACN (11mL) 溶液。在-10℃下搅拌2小时, 随后在室温下搅拌18 小时后, 在氮气下对反应混合物鼓泡30分钟, 并在真空下进行浓缩。用DCM 稀释残余物, 用水以及NaCl水性溶液洗涤。用Na₂SO₄干燥有机层, 过滤并在真空下进行浓缩。通过制备型TLC (DCM/MeOH 96/4) 对产物进行纯化以得到无色油状物10-烯丙氧基-5-甲基-3-硫杂-5,8,10-三氮杂-三环[6.2.1.0^{2,6}]十一-2(6)- 烯-4,9-二酮(1j) (0.045g, 0.17mmol, 29%)。

[0367] MS m/z ([M+H]⁺) 268。

[0368] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3.16 (s, 3H), 3.28 (dd, J=0.4/11Hz, 1H), 3.70 (dd, J=3.2/11Hz, 1H), 4.06 (d, J=16.0Hz, 1H), 4.20–4.24 (m, 2H), 4.39–4.51 (m, 2H), 5.32–5.38 (m, 2H), 5.97–6.07 (m, 1H)。

[0369] 步骤11: 中间体10-羟基-5-甲基-3-硫杂-5,8,10-三氮杂-三环[6.2.1.0^{2,6}]十一-2(6)-烯-4,9-二酮(1k)的制备

[0370] 将Pd(PPh₃)₄ (0.108g, 0.09mmol) 一次性加入至10-烯丙氧基-5-甲基-3- 硫杂-5,8,10-三氮杂-三环[6.2.1.0^{2,6}]十一-2(6)-烯-4,9-二酮(1j) (0.050g, 0.19 mmol) 和冰AcOH (0.011mL, 0.19mmol) 在无水DCM (3.2mL) 的溶液中。在室温下搅拌3小时后, 浓缩混合物, 并通过快速色谱法 (DCM/丙酮100/0 至80/20) 进行纯化以得到10-羟基-5-甲基-3-硫杂-5,8,10-三氮杂-三环[6.2.1.0^{2,6}] 十一-2(6)-烯-4,9-二酮(1k) (0.022g, 0.10mmol, 51%)。

[0371] MS m/z ([M+H]⁺) 228。

[0372] ^1H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 3.13 (s, 3H), 3.24 (d, J=10.8Hz, 1H), 3.66 (dd, J=2.9/10.9Hz, 1H), 4.01 (d, J=16.7Hz, 1H), 4.15 (s, 1H), 4.18 (d, J= 16.8Hz, 1H)。

[0373] 步骤12: (5-甲基-4,9-二氧-3-硫杂-5,8,10-三氮杂三环[6.2.1.0^{2,6}]十一-2(6)-烯-10-基)硫酸钠(实施例1)的制备

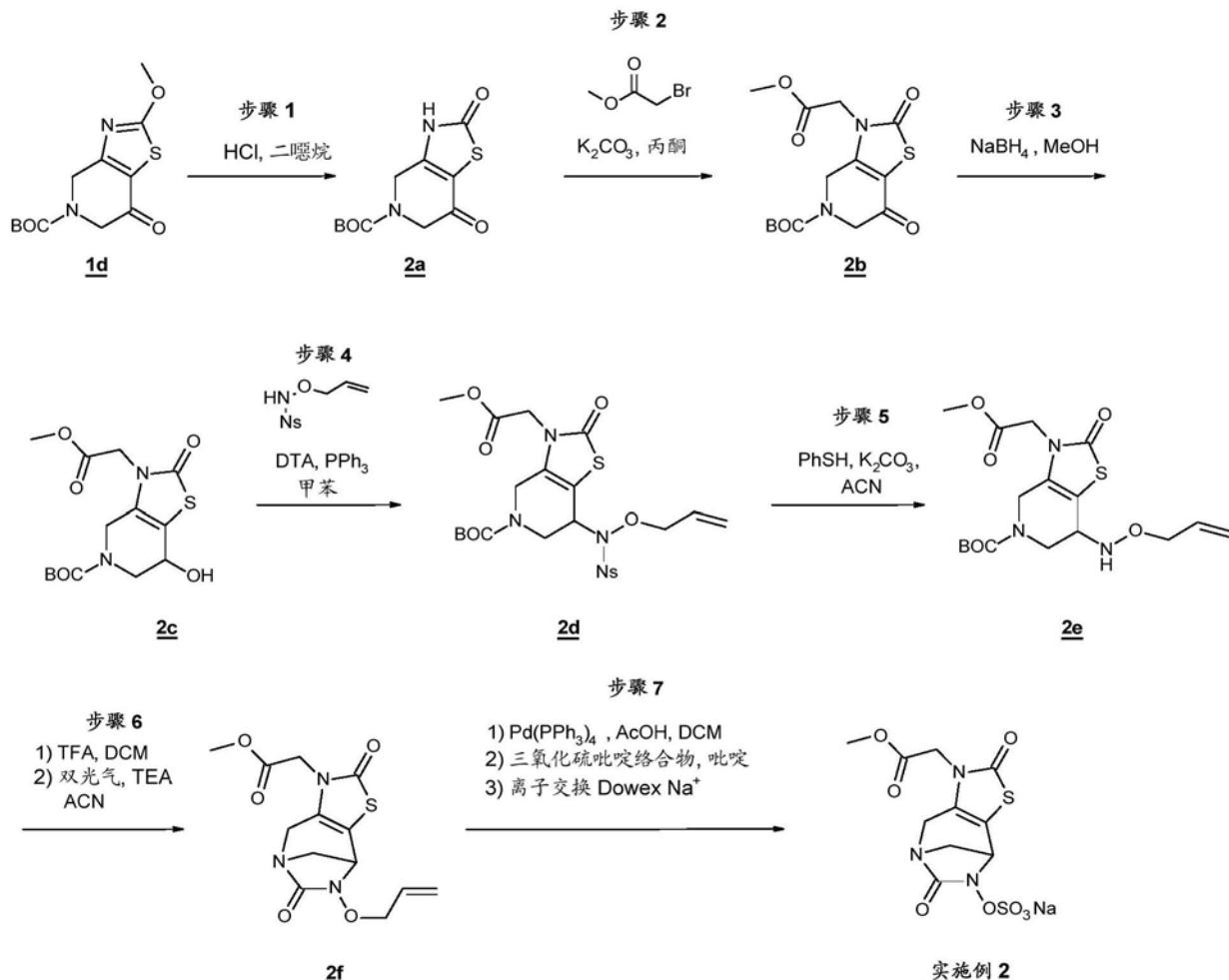
[0374] 将三氧化硫吡啶络合物 (0.092mg, 0.58mmol) 在干燥的吡啶 (1mL) 中的悬浮液加入至10-羟基-5-甲基-3-硫杂-5,8,10-三氮杂-三环[6.2.1.0^{2,6}]十一-2(6)- 烯-4,9-二酮 (1k) (0.022g, 0.10mmol) 的无水DCM (1.5mL) 溶液中, 并保护所得到的溶液使其免受光的影响且在室温下搅拌过夜直至完全硫酸化 (sulfatation)。在真空下浓缩反应混合物, 用DCM稀释, 并过滤。使滤液与甲苯共蒸发, 并在真空下进行干燥。使残余物溶解在最小体积的水中, 并施加至 Dowex钠型柱 (储存在2N NaOH的水性溶液中并且用H₂O清洗至中性pH的Dowex® 50WX8氢型)。合并含所需化合物的部分, 冷冻并冻干以得到白色固体 (5-甲基-4,9-二氧-3-硫杂-5,8,10-三氮杂三环[6.2.1.0^{2,6}]十一-2(6)-烯-10-基) 硫酸钠(实施例1) (0.032g, 0.10mmol, 定量产率)。

[0375] MS m/z ([M-H]⁻) 306。

[0376] ^1H NMR (300MHz, D₂O) : δ (ppm) 3.20 (s, 3H), 3.58 (d, J=11.5Hz, 1H), 3.84 (dd, J=3.0/11.5Hz, 1H), 4.29 (d, J=16.9Hz, 1H), 4.40 (d, J=16.9Hz, 1H), 4.80 (bs, 在D₂O峰中, 1H)。

[0377] 实施例2: [5-(2-甲氧基-2-氧-乙基)-4,9-二氧-3-硫杂-5,8,10-三氮杂-三环[6.2.1.0^{2,6}]十一-2(6)-烯-10-基]硫酸钠的合成

[0378]



[0379] 步骤1: 中间体2,7-二氧-4,6-二氢-3H-噻唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(2a)的制备

[0380] 将12N HCl (2.50mL) 一滴一滴地加入至2-甲氧基-7-氧-6,7-二氢-4H-噻唑并[4,5-c]吡啶-5-羧基叔丁酯(1d) (7.19g, 25.31mmol) 的无水二噁烷 (193mL) 溶液中。在70℃, 搅拌反应混合物4小时, 随后在真空下进行浓缩。用EtOAc 稀释残余物, 用水洗涤。用Na2SO4 干燥有机层, 过滤并在真空下进行浓缩以得到橘色固体2,7-二氧-4,6-二氢-3H-噻唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(2a) (3.43g, 12.70mmol, 50%)。

[0381] MS m/z ([M-tBu+H]⁺) 215。

[0382] MS m/z ([M-H]⁻) 269。

[0383] 步骤2: 中间体3-(2-甲氧基-2-氧-乙基)-2,7-二氧-4,6-二氢噻唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(2b)的制备

[0384] 在惰性气氛下, 将K₂CO₃ (214mg, 1.55mmol) 和2-溴乙酸甲酯 (146μL, 1.55mmol) 加入至2,7-二氧-4,6-二氢-3H-噻唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(2a) (418mg, 1.55mmol) 的无水丙酮 (15mL) 溶液中, 在55℃下搅拌混合物2 小时, 并在真空下进行浓缩。用EtOAc稀释残余物, 用NaCl水性溶液洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。在硅胶上通过快速色谱法 (DCM/MeOH 98/2) 对粗产物进行纯化以得到黄色油状物3-(2-甲氧基-2-氧-乙基)-2,7-二氧-4,6-二氢噻唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(2b) (493mg, 1.44mmol, 93%)。

[0385] MS m/z ([M-tBu+H]⁺) 287。

[0386] MS m/z ([M-H]⁻) 341。

[0387] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1.48 (s, 9H), 3.82 (s, 3H), 4.28 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 5.55 (s, 2H)。

[0388] 步骤3: 中间体7-羟基-3-(2-甲氧基-2-氧-乙基)-2-氧-6,7-二氢-4H-噻唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(2c)的制备

[0389] 利用实施例1(步骤6)中所述的过程,使3-(2-甲氧基-2-氧-乙基)-2,7-二氧-4,6-二氢噻唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(2b) (570mg, 1.66mmol)转化成黄色油状物7-羟基-3-(2-甲氧基-2-氧-乙基)-2-氧-6,7-二氢-4H-噻唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(2c) (424mg, 1.23mmol, 74%)。

[0390] MS m/z ([M+Na]⁺) 367。

[0391] MS m/z ([M-H]⁻) 343。

[0392] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1.49 (s, 9H), 3.57 (dd, J=3.4/13.8Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.91-3.98 (m, 1H), 4.01 (dd, J=3.9/13.8Hz, 1H), 4.29-4.59 (m, 4H)。

[0393] 步骤4: 中间体7-[烯丙氧基-(2-硝基苯基)磺酰基-氨基]-3-(2-甲氧基-2-氧-乙基)-2-氧-6,7-二氢-4H-噻唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(2d)的制备

[0394] 利用实施例1(步骤7)中所述的过程,在硅胶上通过快速色谱法(环己烷/EtOAc 6/4)进行纯化后,7-羟基-3-(2-甲氧基-2-氧-乙基)-2-氧-6,7-二氢-4H-噻唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(2c) (424mg, 1.2mmol)转化成黄色油状物7-[烯丙氧基-(2-硝基苯基)磺酰基-氨基]-3-(2-甲氧基-2-氧-乙基)-2-氧-6,7-二氢-4H-噻唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(2d) (257mg, 0.44mmol, 35%)。

[0395] 步骤5: 中间体7-(烯丙氧基氨基)-3-(2-甲氧基-2-氧-乙基)-2-氧-6,7-二氢-4H-噻唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(2e)的制备

[0396] 利用实施例1(步骤8)中所述的过程,在通过制备型TLC (DCM/MeOH 95/5)进行纯化之后,7-[烯丙氧基-(2-硝基苯基)磺酰基-氨基]-3-(2-甲氧基-2-氧-乙基)-2-氧-6,7-二氢-4H-噻唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(2d) (256mg, 0.40 mmol)转化成7-(烯丙氧基氨基)-3-(2-甲氧基-2-氧-乙基)-2-氧-6,7-二氢-4H-噻唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(2e) (118mg, 0.30mmol, 69%)。

[0397] MS m/z ([M+H]⁺) 400。

[0398] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1.44 (s, 9H), 3.31-3.42 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.84-3.96 (m, 2H), 4.19 (d, J=5.8Hz, 2H), 4.25-4.29 (m, 1H), 4.34-4.52 (m, 2H), 5.14-5.17 (m, 1H), 5.22-5.29 (m, 2H), 5.83-5.93 (m, 1H)。

[0399] 步骤6: 中间体10-烯丙氧基-5-(2-甲氧基-2-氧-乙基)-3-硫杂-5,8,10-三氮杂-三环[6.2.1.0^{2,6}]十一-2(6)-烯-4,9-二酮(2f)的制备

[0400] 将TFA (4.4mL, 56.48mmol)一滴一滴地加入至7-(烯丙氧基氨基)-3-(2-甲氧基-2-氧-乙基)-2-氧-6,7-二氢-4H-噻唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(2e) (1.5 g, 3.77mmol)的无水DCM (38mL)溶液中。在0℃下,搅拌混合物3小时,随后用28%的氨水溶液进行中和(pH 7~8),用DCM萃取两次。用Na₂SO₄干燥合并的有机层,过滤并浓缩。

[0401] 使粗产物溶解在ACN (627mL)中,并-10℃下进行冷却。加入TEA (2.1 mL,

15.06mmol) 和双光气 (227 μ L, 0.1.88mmol) 的ACN (70mL) 溶液。在室温下搅拌1小时后, 在45℃下搅拌混合物, 并加入TEA直至起始材料被完全消耗。在真空下浓缩粗产物, 并在硅胶上通过快速色谱法 (DCM/MeOH 96/4) 进行纯化以得到10-烯丙氧基-5-(2-甲氧基-2-氧-乙基)-3-硫杂-5,8,10-三氮杂-三环 [6.2.1.0^{2,6}]十一-2(6)-烯-4,9-二酮 (2f) (569mg, 1.74mmol, 51%)。

[0402] MS m/z ([M+H]⁺) 326。

[0403] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 3.31 (d, J=10.7Hz, 1H), 3.66 (dd, J= 2.9/11.0Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.97-4.11 (m, 3H), 4.19 (d, J=2.4Hz, 1H), 4.34-4.48 (m, 2H), 4.60 (d, J=17.8Hz, 1H), 5.27-5.38 (m, 2H), 5.91-6.04 (m, 1H)。

[0404] 步骤7: [5-(2-甲氧基-2-氧-乙基)-4,9-二氧-3-硫杂-5,8,10-三氮杂-三环 [6.2.1.0^{2,6}]十一-2(6)-烯-10-基]硫酸钠(实施例2)的制备

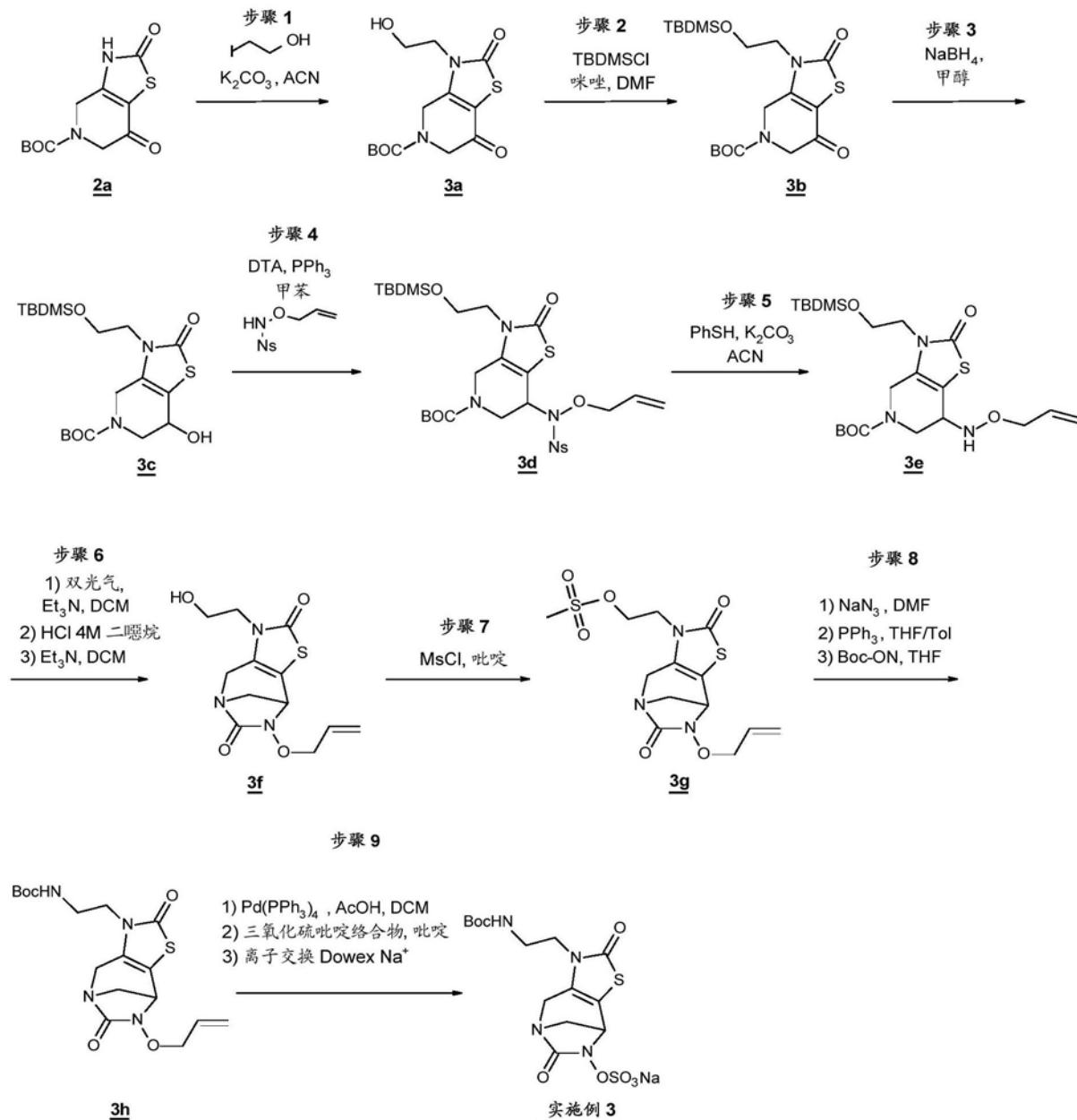
[0405] 将Pd(Ph₃)₄ (75mg, 0.07mmol) 一次性加入至10-烯丙氧基-5-(2-甲氧基-2-氧-乙基)-3-硫杂-5,8,10-三氮杂-三环 [6.2.1.0^{2,6}]十一-2(6)-烯-4,9-二酮 (2f) (42.2 mg, 0.13mmol) 和冰AcOH (15 μ L, 0.23mmol) 在无水DCM (930 μ L) 的溶液中。在室温下搅拌30分钟后, 将干燥的吡啶 (772 μ L) 以及三氧化硫吡啶络合物 (103mg, 0.65mmol) 加入至该混合物中, 并保护所得到的溶液使其免受光的影响且在室温下搅拌过夜直至完全硫酸化。在真空下浓缩反应混合物, 用DCM稀释, 并过滤。浓缩滤液, 在硅胶 (DCM/丙酮:100/0至60/40) 上进行纯化以得到38mg的无色油状物三苯基-(丙烯基)-季膦盐[5-(2-甲氧基-2-氧-乙基)-4,9-二氧-3-硫杂-5,8,10-三氮杂-三环 [6.2.1.0^{2,6}]十一-2(6)-烯-10-基]硫酸盐。使该油状物溶解在最小体积的水和ACN中, 并且施加至Dowex钠型柱(储存在 2N NaOH的水性溶液中并且用水清洗至中性pH的Dowex®50WX8氢型)。合并含所需化合物的部分, 冷冻并冻干以得到白色固体[5-(2-甲氧基-2-氧-乙基)-4,9-二氧-3-硫杂-5,8,10-三氮杂-三环 [6.2.1.0^{2,6}]十一-2(6)-烯-10-基]硫酸钠(实施例2) (11.4mg, 0.029mmol, 22%)。

[0406] MS m/z ([M-H]⁻) 364。

[0407] ¹H NMR (400MHz, D₂O) : δ (ppm) 3.63 (d, J=11.5Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.87 (dd, J= 3.0/11.5Hz, 1H), 4.20-4.36 (m, 2H), 4.52-4.62 (m, 2H), 4.85 (d, J=2.7Hz, 1H)。

[0408] 实施例3: [5-(2-(叔丁氧羰基氨基)乙基)-4,9-二氧-3-硫杂-5,8,10-三氮杂-三环 [6.2.1.0^{2,6}]十一-2(6)-烯-10-基]硫酸钠的合成

[0409]



[0410] 步骤1: 中间体3-(2-羟乙基)-2,7-二氢-4,6-二氢噻唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(3a)的制备

[0411] 在惰性气氛下, 将K₂CO₃(7.3g, 52.90mmol)和碘乙醇(12.7mL, 162mmol)加入至2,7-二氢-4,6-二氢-3H-噻唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(2a)(11g, 40.70 mmol)的无水ACN(90mL)溶液中, 并在70℃下搅拌混合物7小时, 在真空下进行浓缩。用EtOAc和水稀释残余物。用1N盐酸溶液酸化水性层(pH 2), 用EtOAc萃取两次。合并有机层, 用水和NaCl水性溶液洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤并在真空下进行浓缩以得到黄色油状物3-(2-羟乙基)-2,7-二氢-4,6-二氢噻唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(3a)(18g)。该粗产物无需纯化便可用于下一步。

[0412] MS m/z ([M+H]⁺) 315。

[0413] MS m/z ([M-H]⁻) 313。

[0414] ^1H NMR (400MHz, DMSO) : δ (ppm) 1.42 (s, 9H), 3.60 (t, $J=4.9\text{Hz}$, 2H), 3.81 (t, $J=4.9\text{Hz}$, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.77 (bs, 2H)。

[0415] 步骤2: 中间体3-[2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氨基乙基]-2,7-二氧-4,6-二氢噻唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(3b)的制备

[0416] 在惰性气氛下, 将叔丁基-氯-二甲基-硅烷 (1.43g, 9.50mmol) 和咪唑 (1.17 g, 17.18mmol) 加入至粗化合物3-(2-羟乙基)-2,7-二氧-4,6-二氢噻唑并[4,5-c] 吡啶-5-羧酸叔丁酯(3a) (2.70g, 8.64mmol) 的无水DMF溶液。在室温下搅拌混合物1小时, 随后加入冰和EtOAc。分离有机层, 用NaCl的饱和溶液洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤并在真空下进行浓缩以得到棕色油状物3-[2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氨基乙基]-2,7-二氧-4,6-二氢噻唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯 (3b) (2.46g, 5.74mmol, 2步共计66%), 其无需进一步纯化便可用于下一步。

[0417] MS m/z ([M+H]⁺) 429。

[0418] MS m/z ([M-H]⁻) 427。

[0419] ^1H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 0.00 (s, 6H), 0.83 (s, 9H), 1.49 (s, 9H), 3.87 (s, 4H), 4.23 (s, 2H), 4.68 (bs, 2H)。

[0420] 步骤3: 中间体3-[2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氨基乙基]-7-羟基-2-氧-6,7-二氢-4H-噻唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(3c)的制备

[0421] 利用实施例1中所述的过程(步骤6), 在硅胶上通过快速色谱法 (DCM/MeOH 100/0 至98/2) 进行纯化之后, 使3-[2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氨基乙基]-2,7-二氧-4,6-二氢噻唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(3b) (15.09g, 35.20mmol) 转化为黄色油状物3-[2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氨基乙基]-7-羟基-2-氧-6,7-二氢-4H-噻唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(3c) (6.76g, 15.6mmol, 44%)。

[0422] MS m/z ([M+H]⁺) 431。

[0423] ^1H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 0.00 (bs, 6H), 0.84 (s, 9H), 1.50 (s, 9H), 3.48 (dd, $J=3.4/13.7\text{Hz}$, 1H), 3.66-3.84 (m, 4H), 4.00-4.10 (m, 2H), 4.50-4.73 (m, 2H)。

[0424] 步骤4: 中间体7-[烯丙氧基-(2-硝基苯基)磺酰基-氨基]-3-[2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氨基乙基]-2-氧-6,7-二氢-4H-噻唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(3d)的制备

[0425] 利用实施例1(步骤7) 中所述的过程, 利用N-烯丙氧基-2-硝基-苯磺酰胺 (4.82g, 18.67mmol)、PPh₃ (4.08g, 18.67mmol) 和DTA (4.30g, 18.6mmol), 使3-[2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氨基乙基]-7-羟基-2-氧-6,7-二氢-4H-噻唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(3c) (6.70g, 15.56mmol) 转化为7-[烯丙氧基-(2-硝基苯基)磺酰基-氨基]-3-[2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氨基乙基]-2-氧-6,7-二氢-4H-噻唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(3d)。在反应1小时后, 加入氯化镁 (3.60 g, 37.30mmol), 在60℃下搅拌反应混合物2小时, 随后在室温下搅拌过夜。过滤溶液并在真空下进行浓缩。在硅胶上通过快速色谱法(甲苯/丙酮100/0至 90/10) 对残余物进行纯化以得到黄色油状物的化合物(3d) (5.54g, 8.20mmol, 53%)。

[0426] 步骤5: 中间体7-(烯丙氧基氨基)-3-[2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氨基乙基]-2-氧-6,7-二氢-4H-噻唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(3e)的制备

[0427] 利用实施例1(步骤8) 中所述的过程, 在硅胶上(环己烷/EtOAc:80/20 至60/40) 进

行纯化之后,7-[烯丙氧基-(2-硝基苯基)磺酰基氨基]-3-[2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基乙基]-2-氧-6,7-二氢-4H-噻唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(3d)(5.2g,7.76mmol)转化为7-(烯丙氧基氨基)-3-[2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基乙基]-2-氧-6,7-二氢-4H-噻唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(3e)(2.53g,5.21mmol,67%)。

[0428] 步骤6:中间体10-烯丙氧基-5-(2-羟基-乙基)-3-硫杂-5,8,10-三氮杂-三环[6.2.1.0^{2,6}]十一-2(6)-烯-4,9-二酮(3f)的制备

[0429] 将TEA(2.46mL,17.7mmol)和双光气(1.58mL,11.48mmol)加入至7-(烯丙氧基氨基)-3-[2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基乙基]-2-氧-6,7-二氢-4H-噻唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(3e)(4.29g,8.83mmol)的DCM(88.3mL)溶液中。5分钟后,用NaCl水性溶液洗涤该溶液。用Na₂SO₄干燥有机层,过滤并在真空下进行浓缩。所得到的黄色油状物与4M HCl溶液在二噁烷(88.3 mL)中搅拌1小时。在真空下浓缩混合物,并将TEA(2.25mL,17.67mmol)逐滴加入至在DCM(88.4mL)中的粗产物中。在室温下搅拌反应混合物30分钟,随后用DCM稀释,用水洗涤。用Na₂SO₄干燥有机层,并在真空下进行浓缩。在硅胶上通过快速色谱法(DCM/MeOH 100/0至90/10)对粗产物进行纯化以得到10-烯丙氧基-5-(2-羟基-乙基)-3-硫杂-5,8,10-三氮杂-三环[6.2.1.0^{2,6}]十一-2(6)-烯-4,9-二酮(3f)(1.72g,5.78mmol,66%)。

[0430] MS m/z ([M+H]⁺) 298。

[0431] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3.27 (d, J=10.8Hz, 1H), 3.52–3.78 (m, 7H), 4.18 (s, 1H), 4.33–4.47 (m, 2H), 5.28–5.38 (m, 2H), 5.90–6.04 (m, 1H)。

[0432] 步骤7:中间体10-烯丙氧基-5-(2-甲磺酰基氧基乙基)-3-硫杂-5,8,10-三氮杂-三环[6.2.1.0^{2,6}]十一-2(6)-烯-4,9-二酮(3g)的制备

[0433] 在0℃下,将MsCl(132μL,1.70mmol)加入至10-烯丙氧基-5-(2-羟基-乙基)-3-硫杂-5,8,10-三氮杂-三环[6.2.1.0^{2,6}]十一-2(6)-烯-4,9-二酮(3f)(316mg,1.06mmol)的无水吡啶(5.3mL)溶液中。在0℃下,搅拌混合物2小时,随后在真空下进行浓缩。用DCM稀释残余物,用2N HCl溶液洗涤。用Na₂SO₄干燥有机层,过滤并在真空下进行浓缩以得到10-烯丙氧基-5-(2-甲磺酰基氧基乙基)-3-硫杂-5,8,10-三氮杂-三环[6.2.1.0^{2,6}]十一-2(6)-烯-4,9-二酮(3g),其无需进一步纯化便可用于下一步。

[0434] MS m/z ([M+H]⁺) 376。

[0435] 步骤8:中间体10-烯丙氧基-5-(2-(叔丁氧羰基氨基)乙基)-3-硫杂-5,8,10-三氮杂-三环[6.2.1.0^{2,6}]十一-2(6)-烯-4,9-二酮(3h)的制备

[0436] 在密封的烧瓶中,将NaN₃(345mg,5.31mmol)加入到10-烯丙氧基-5-(2-甲磺酰基氧基乙基)-3-硫杂-5,8,10-三氮杂-三环[6.2.1.0^{2,6}]十一-2(6)-烯-4,9-二酮(3g)(1.06mmol)的无水DMF(5.30mL)溶液中。在65℃下搅拌反应混合物18小时之后,在真空下进行浓缩。使残余物溶解在EtOAc,用NaCl水性溶液洗涤。用Na₂SO₄干燥有机层,过滤并在真空下进行浓缩。使黄色油状物溶解在无水THF(3.2mL)和甲苯(3.2mL)中,加入1M PMe₃的THF(1.6mL)溶液。在室温下搅拌反应混合物1小时,随后冷却至0℃,缓慢地加入BocON(392mg,1.6mmol)的无水THF(2.2mL)溶液。在室温下搅拌1小时后,在真空下浓缩反应混合物,在硅胶上通过快速色谱法(环己烷/EtOAc 100/0至 0/100)进行纯化以得到类白色油状物10-烯丙氧基-5-(2-(叔丁氧羰基氨基)乙基)-3-硫杂-5,8,10-三氮杂-三环[6.2.1.0^{2,6}]

十一-2(6)-烯-4,9-二酮(3h)(190mg, 0.50mmol, 2步共计45%)。

[0437] MS m/z ([M+H]⁺) 397.

[0438] ^1H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1.41–1.42 (m, 9H), 3.27–3.36 (m, 2H), 3.47–3.55 (m, 1H), 3.65 (dd, J=2.8/10.9Hz, 1H), 3.72–3.81 (m, 1H), 4.15 (dd, J= 1.9/4.8Hz, 2H), 4.34–4.48 (m, 2H), 4.37–4.90 (m, 1H), 5.28–5.38 (m, 2H), 5.91–6.05 (m, 1H), 7.13–7.24 (m, 1H)。

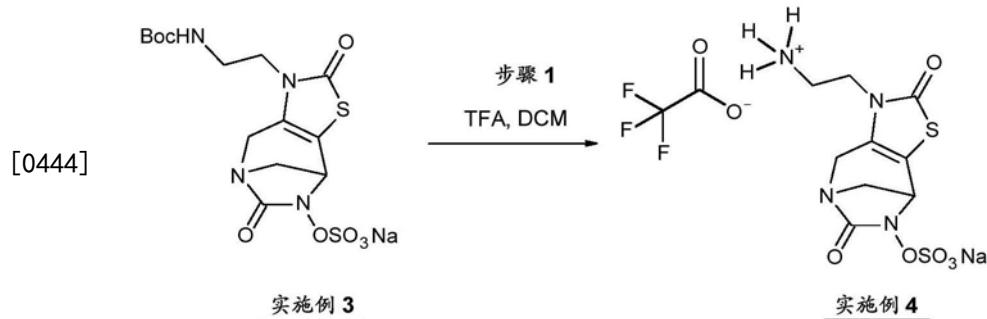
[0439] 步骤9: [5-(2-(叔丁氧羰基氨基)乙基)-4,9-二氧-3-硫杂-5,8,10-三氮杂-三环[6.2.1.0^{2,6}]十一-2(6)-烯-10-基]硫酸钠(实施例3)的制备

[0440] 利用实施例1(步骤7)中所述的过程,使10-烯丙氧基-5-(2-(叔丁氧羰基氨基)乙基)-3-硫杂-5,8,10-三氮杂-三环[6.2.1.0^{2,6}]十一-2(6)-烯-4,9-二酮(3h)(190 mg, 0.48mmol)转化为白色固体[5-(2-(叔丁氧羰基氨基)乙基)-4,9-二氧-3-硫杂-5,8,10-三氮杂-三环[6.2.1.0^{2,6}]十一-2(6)-烯-10-基]硫酸钠(实施例3)(62.4mg, 0.14mmol, 28%)。

[0441] MS m/z ([M-H]⁻) 435.

[0442] ^1H NMR (400MHz, D₂O) : δ (ppm) 1.36–1.38 (s, 9H), 3.24–3.40 (m, 2H), 3.44–3.53 (m, 1H), 3.62–3.67 (m, 2H), 3.82 (dd, $J=2.99/11.6\text{Hz}$, 1H), 4.20–4.35 (m, 2H), 4.76 (m, 在D₂O峰中, 1H)。

[0443] 实施例4:2,2,2-三氟乙酸盐[5-(2-铵基甲基)-4,9-二氧-3-硫杂-5,8,10-三氮杂-三环[6.2.1.0^{2,6}]十一-2(6)-烯-10-基]硫酸钠的合成



[0445] 步骤1:2,2,2-三氟乙酸盐[5-(2-铵基甲基)-4,9-二氧-3-硫杂-5,8,10-三氮杂-三环[6.2.1.0^{2,6}]十一-2(6)-烯-10-基]硫酸钠(实施例4)的制备

[0446] 在0℃下,制备TFA(155μL)的DCM(105μL)溶液,并且在0℃下,将该溶液加入至[5-(2-(叔丁氧羰基氨基)乙基)-4,9-二氧-3-硫杂-5,8,10-三氮杂-三环[6.2.1.0^{2,6}]十一-2(6)-烯-10-基]硫酸钠(实施例3)(5.7mg,0.013mmol)的DCM(155μL)溶液中。在该温度下,搅拌反应混合物30分钟,随后在氮气流下进行浓缩。使固体溶解在水(1mL)中,过滤,冷冻并冻干以得到白色固体2,2,2-三氟乙酸盐[5-(2-铵基甲基)-4,9-二氧-3-硫杂-5,8,10-三氮杂-三环[6.2.1.0^{2,6}]十一-2(6)-烯-10-基]硫酸钠(实施例4)(3.2mg,0.007mmol,54%)。

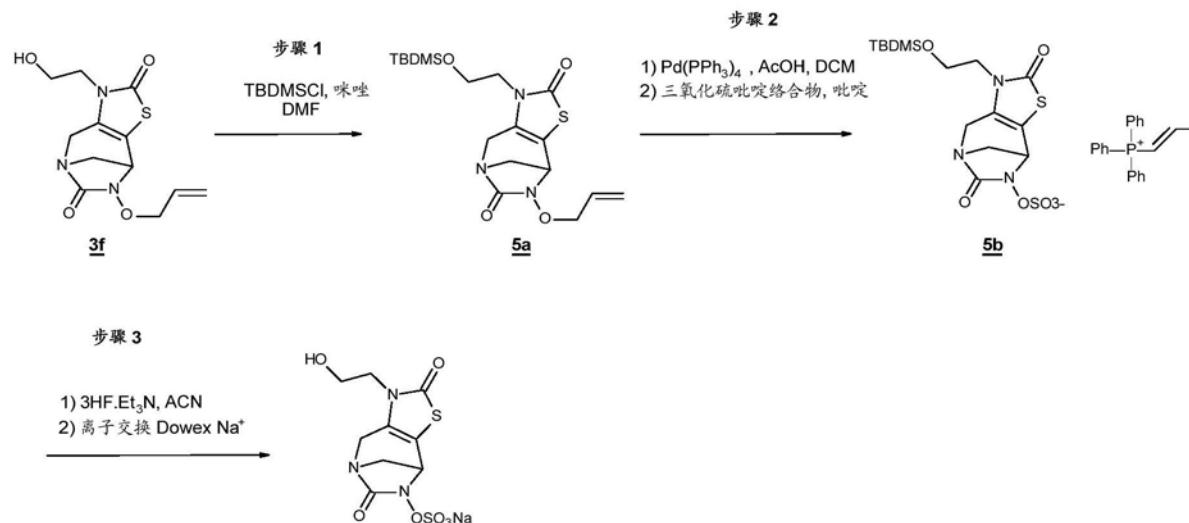
[0447] MS m/z ([M-H]⁻) 335.

[0448] ^1H NMR (300MHz, D₂O) : δ (ppm) 3.26 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.54 (d, J=11.5 Hz, 1H), 3.81 (dd, J=3.0/11.5Hz, 1H), 3.92–3.98 (m, 2H), 4.25 (d, J=16.8Hz, 1H), 4.38 (d, J=16.9Hz, 1H), 4.70–4.86 (m, 在D₂O峰中, 1H)。

[0449] 实施例5: [5-(2-羟乙基)-4,9-二氧-3-硫杂-5,8,10-三氮杂-三环[6.2.1.0^{2,6}]十一

十一-2(6)-烯-10-基)硫酸钠的合成

[0450]

实施例 5

[0451] 步骤1: 中间体10-烯丙氧基-5-[2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基乙基]-3-硫杂-5,8,10-三氮杂-三环[6.2.1.0^{2,6}]十一-2(6)-烯-4,9-二酮(5a)的制备

[0452] 将TBDMSCl (84mg, 0.56mmol) 和咪唑 (69mg, 1.01mmol) 加入至 10-烯丙氧基-5-(2-羟基-乙基)-3-硫杂-5,8,10-三氮杂-三环[6.2.1.0^{2,6}]十一-2(6)-烯-4,9-二酮(3f) (150mg, 0.50mmol) 的无水DMF溶液中。在室温下搅拌1小时后, 用EtOAc稀释反应混合物, 用水洗涤。分离有机层, 用Na₂SO₄干燥, 并在真空下进行浓缩。在硅胶上通过快速色谱法(环己烷/EtOAc 8/2至2/8)对粗产物进行纯化以得到10-烯丙氧基-5-[2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基乙基]-3-硫杂-5,8,10-三氮杂-三环[6.2.1.0^{2,6}]十一-2(6)-烯-4,9-二酮(5a) (174mg, 0.42mmol, 83%)。

[0453] MS m/z ([M+H]⁺) 412。

[0454] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0.02 (d, J=7.3Hz, 6H), 0.86 (s, 9H), 3.16-3.23 (m, 1H), 3.37-3.46 (m, 1H), 3.63-3.86 (m, 4H), 4.16-4.21 (m, 3H), 4.35-4.50 (m, 2H), 5.28-5.39 (m, 2H), 5.93-6.06 (m, 1H)。

[0455] 步骤2: 中间体三苯基-(丙烯基)-季膦盐[5-[2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基乙基]-4,9-二氧-3-硫杂-5,8,10-三氮杂-三环[6.2.1.0^{2,6}]十一-2(6)-烯-10-基]硫酸盐(5b)的制备

[0456] 利用实施例2(步骤7)中所述的过程, 使10-烯丙氧基-5-[2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基乙基]-3-硫杂-5,8,10-三氮杂-三环[6.2.1.0^{2,6}]十一-2(6)-烯-4,9-二酮(5a) (170mg, 0.41mmol) 转化为三苯基-(丙烯基)-季膦盐[5-[2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基乙基]-4,9-二氧-3-硫杂-5,8,10-三氮杂-三环[6.2.1.0^{2,6}]十一-2(6)-烯-10-基]硫酸盐(5b) (135mg, 0.18mmol, 43%)。

[0457] MS m/z ([M-H]⁻) 450。

[0458] 步骤3:[5-(2-羟乙基)-4,9-二氧-3-硫杂-5,8,10-三氮杂-三环[6.2.1.0^{2,6}]十一-2(6)-烯-10-基]硫酸钠(实施例5)的制备

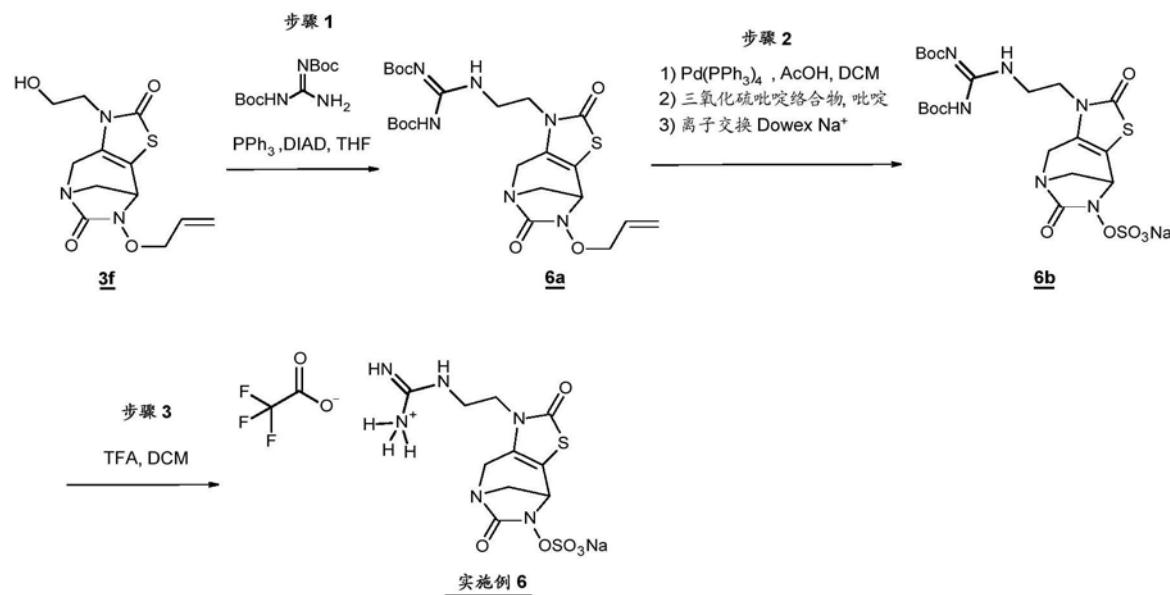
[0459] 在惰性气氛下,将三乙胺三氢氟酸盐(29 μ L, 0.18mmol)加入至三苯基-(丙烯基)-季膦盐[5-[2-[叔丁基(二甲基)甲硅氧烷基]氨基乙基]-4,9-二氧-3-硫杂-5,8,10-三氮杂-三环[6.2.1.0^{2,6}]十一-2(6)-烯-10-基]硫酸盐(5b)(135mg, 0.18 mmol)的无水ACN(1.46mL)溶液中。在45℃下,剧烈搅拌反应混合物5 小时,直至起始材料完全转化。在氮气流下浓缩反应混合物,并将其直接施加至Dowex钠型柱。合并含所需化合物的部分,并进行浓缩。使固体稀释在最少量的MeOH(300 μ L)中,在Millipore上过滤以去除氟化钠盐,并进行浓缩。用水稀释固体,冷冻并冻干以得到为白色固体的化合物[5-(2-羟乙基)-4,9-二氧-3-硫杂-5,8,10-三氮杂-三环[6.2.1.0^{2,6}]十一-2(6)-烯-10-基]硫酸钠(实施例5)(16.6 mg, 0.05mmol, 28%)。

[0460] MS m/z ([M-H]⁻) 336。

[0461] ¹H NMR (300MHz, D₂O) : δ (ppm) 3.58 (dd, J=0.4/11.5Hz, 1H), 3.74 (s, 4H), 3.85 (dd, J=3.0/11.5Hz, 1H), 4.34 (d, J=18Hz, 1H), 4.41 (d, J=18Hz, 1H), 4.70-4.86 (m, 在D₂O峰中, 1H)。

[0462] 实施例6:2,2,2-三氟乙酸盐[5-(2-胍基乙基)-4,9-二氧-3-硫杂-5,8,10-三氮杂-三环[6.2.1.0^{2,6}]十一-2(6)-烯-10-基]硫酸钠的合成

[0463]



[0464] 步骤1: 中间体10-烯丙氧基-5-(2-[N,N'-二(叔丁氧羰基)甲脒基]氨基)乙基)-3-硫杂-5,8,10-三氮杂-三环[6.2.1.0^{2,6}]十一-2(6)-烯-4,9-二酮(6a)的制备

[0465] 在惰性气氛下,将1,3-二(叔丁氧羰基)胍(160mg, 0.61mmol)、Ph₃P(137 mg, 0.52mmol)、DIAD(106mg, 0.52mmol)加入至10-烯丙氧基-5-(2-羟基-乙基)-3-硫杂-5,8,10-三氮杂-三环[6.2.1.0^{2,6}]十一-2(6)-烯-4,9-二酮(3f)(130mg, 0.44mmol)的无水THF(4.4mL)溶液中,在室温下搅拌混合物1小时30分钟。过滤溶液,并在真空下进行浓缩。在硅胶上通过快速色谱法(环己烷/EtOAc 80/20至20/80)对残余物进行纯化,随后在制备型TLC(DCM/MeOH 96/4)上进行纯化以得到白色固体10-烯丙氧基-5-(2-[N,N'-二(叔丁氧羰基)甲脒基]氨基)乙基)-3-硫杂-5,8,10-三氮杂-三环[6.2.1.0^{2,6}]十一-2(6)-烯-4,9-二酮(6a)(139.6 mg, 0.26mmol, 59%)。

[0466] MS m/z ([M+H]⁺) 539。

[0467] MS m/z ([M-H]⁻) 537。

[0468] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1.49 (s, 9H), 1.55 (s, 9H), 3.31 (d, J = 10.6Hz, 1H), 3.42–3.51 (m, 1H), 3.63 (dd, J = 2.9/10.8Hz, 1H), 3.87–4.06 (m, 2H), 4.13 (d, J = 2.4Hz, 1H), 4.15–4.27 (m, 2H), 4.34–4.48 (m, 3H), 5.27–5.38 (m, 2H), 5.94–6.03 (m, 1H)。

[0469] 步骤2: 中间体[5-(2-[N,N'-二(叔丁氧羰基)甲脒基]氨基]乙基)-4,9-二氧-3-硫杂-5,8,10-三氮杂-三环[6.2.1.0^{2,6}]十一-2(6)-烯-10-基]硫酸钠(6b)的制备

[0470] 利用实施例3(步骤9)中所述的过程,使10-烯丙氧基-5-(2-[N,N'-二(叔丁氧羰基)甲脒基]氨基)乙基)-3-硫杂-5,8,10-三氮杂-三环[6.2.1.0^{2,6}]十一-2(6)-烯-4,9-二酮(6a) (139.6mg, 0.26mmol) 转化为白色固体[5-(2-[N,N'-二(叔丁氧羰基)甲脒基]氨基)乙基)-4,9-二氧-3-硫杂-5,8,10-三氮杂-三环[6.2.1.0^{2,6}]十一-2(6)-烯-10-基]硫酸钠(6b) (30mg, 0.05mmol, 3步共计19%)。

[0471] MS m/z ([M+H]⁺) 579。

[0472] MS m/z ([M-H]⁻) 577。

[0473] ¹H NMR (300MHz, D₂O) : δ (ppm) 1.45 (s, 9H), 1.49 (s, 9H), 3.48 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 2.9Hz, 1H), 3.84 (d, J = 3.0Hz, 1H), 3.86–3.98 (m, 2H), 4.01–4.15 (m, 2H), 4.26–4.32 (m, 1H), 4.79 (m在D₂O峰中, 1H)。

[0474] 步骤3: 2,2,2-三氟乙酸盐[5-(2-胍基乙基)-4,9-二氧-3-硫杂-5,8,10-三氮杂-三环[6.2.1.0^{2,6}]十一-2(6)-烯-10-基]硫酸钠(实施例6)的制备

[0475] 在0℃下,制备TFA (636μL) 的DCM (636μL) 溶液,并且在0℃下,将该溶液一滴一滴地加入至[5-(2-[N,N'-二(叔丁氧羰基)甲脒基]氨基)乙基)-4,9-二氧-3-硫杂-5,8,10-三氮杂-三环[6.2.1.0^{2,6}]十一-2(6)-烯-10-基]硫酸钠(6b) (17 mg, 0.028mmol) 的DCM (636μL) 溶液中。在该温度下,搅拌反应混合物9 小时,随后在氮气流下进行浓缩。通过C18反相色谱法对残余物进行纯化以得到白色固体2,2,2-三氟乙酸盐[5-(2-胍基乙基)-4,9-二氧-3-硫杂-5,8,10-三氮杂-三环[6.2.1.0^{2,6}]十一-2(6)-烯-10-基]硫酸钠(实施例6) (2.3mg, 4.4μmol, 16%)。

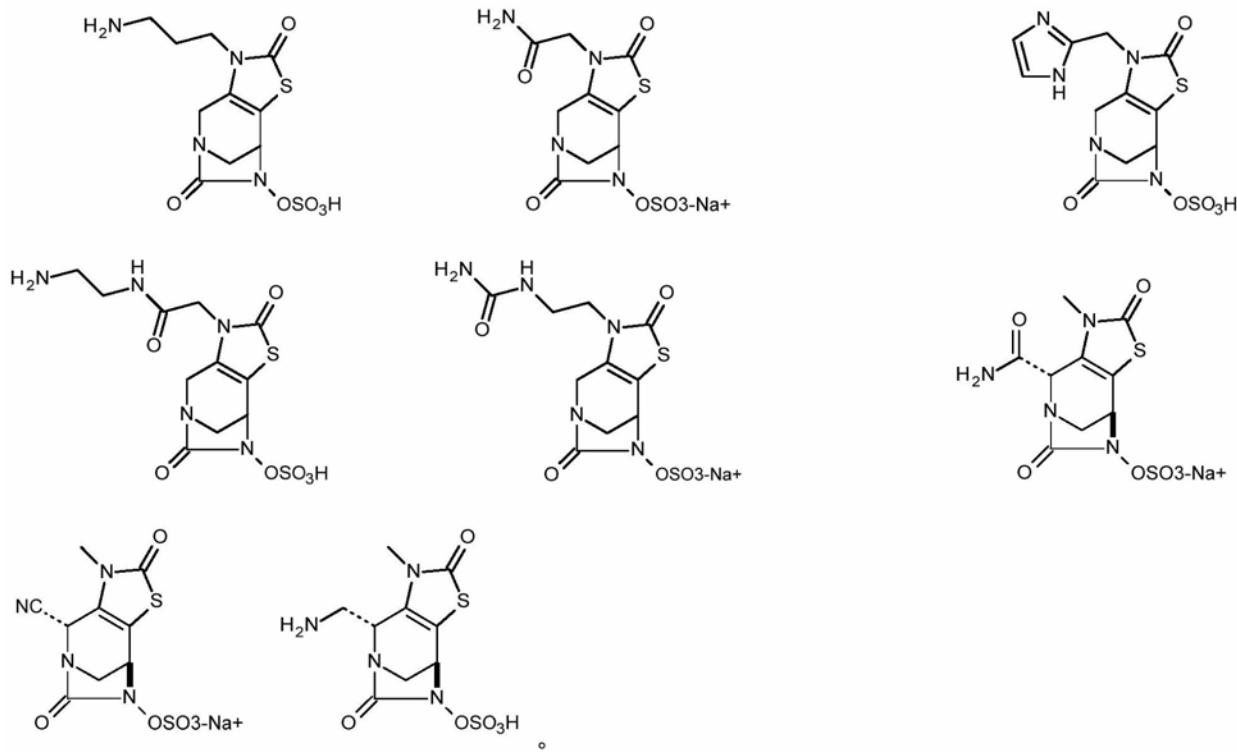
[0476] MS m/z ([M+H]⁺) 379。

[0477] MS m/z ([M-H]⁻) 377。

[0478] ¹H NMR (300MHz, DMSO) : δ (ppm) 3.33 (m在D₂O峰下, 3H), 3.56 (dd, J = 2.7/11.2Hz, 1H), 3.66 (m, 2H), 4.11 (d, J = 16.8Hz, 1H), 4.22 (d, J = 16.8Hz, 1H), 4.56 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.00–7.34 (m, 3H), 7.55–7.59 (m, 1H)。

[0479] 根据式 示1至式 示6能够得到以下化合物。

[0480]

[0481] 实施例7:生物学活性[0482] 方法1: β -内酰胺酶抑制活性, IC₅₀的测定(表1)

[0483] 通过在室温下,在485nm处分光光度测量头孢硝噻(NCF-TOKU-E,N005) 在测定缓冲液A(100mM磷酸盐pH7、2%丙三醇和0.1mg/mL牛血清蛋白(Sigma,B4287))中的水解来监测酶的活性。使酶在大肠杆菌(E.coli)表达载体中克隆、表达并且利用经典方法在内部进行纯化。将5μL DMSO或在DMSO 中的抑制剂稀释液以及在缓冲液A中的80μL酶加入至透明聚苯乙烯板(Corning,3628)的每个孔中。立即在微孔板分光光度计(BioTek,PowerWave HT)中,在485nm处读取该板以进行背景减除。在室温下预孵育30分钟后,在每个孔中最终加入15μL的NCF(终浓度200μM)。最终酶浓度为0.1nM (TEM-1)、0.075nM (SHV-1)、0.4nM (CTX-M-15)、1nM (KPC-2)、0.2nM (P99AmpC)、0.2nM (CMY-37)、0.4nM (AmpC铜绿假单胞菌)、0.2nM (OXA-1)、1.2nM (OXA-11)、0.4nM (OXA-15) 和0.3nM (OXA-48)。在室温下孵育20分钟后,再一次在485nm处读取板。通过从最终信号中减去背景来获得酶活性,并且利用未被抑制的孔来转化为酶抑制作用。利用XLFIT (IDBS) 将IC₅₀曲线拟合为Hill slope的经典朗格缪尔均衡模型。

[0484]

IC₅₀ β-内酰胺酶 (μM)											
	(A)				(C)			(D)			
	TEM-1	SHV-1	CTX-M-15	KPC-2	AmpC (P99)	CMY-37	AmpC (PAE)	OXA-1	OXA-11	OXA-15	OXA-48
实施例 1	0.0033	0.012	0.00069	0.0033	0.048	0.042	0.19	0.063	0.040	0.25	0.00089
实施例 2	0.00064	0.0013	0.0011	0.0013	0.016	0.030	0.22	0.038	0.0041	0.057	0.00067
实施例 3	0.0058	0.020	0.00049	0.0034	0.0059	0.010	0.20	0.13	0.016	0.097	0.0017
实施例 4	0.0046	0.021	0.0013	0.0074	0.14	0.22	1.2	0.46	0.082	0.30	0.0041
实施例 5	0.0018	0.0060	0.00068	0.0017	0.024	0.062	0.37	0.31	0.031	0.19	0.00079
实施例 6	0.0070	0.012	0.0054	0.0057	0.38	0.59	1.5	1.7	0.13	0.12	0.0016

[0485] 表1:用于β-内酰胺酶抑制活性的IC₅₀ (μM)

[0486] 方法2:针对各细菌菌株 (bacterial isolates), 化合物的MIC以及与头孢他啶的协同作用(表2和表3)

[0487] 针对基因分型的细菌菌株, 对单独使用或与β-内酰胺头孢他啶(CAZ)的组合使用下的本发明的化合物进行评价。在测定中, 通过临床实验室标准研究所(CLSI-M7-A7)的微量液基稀释法来测定所述化合物的MIC, 或者在固定浓度的所述化合物下头孢他啶的MIC。简单地说, 根据本发明的化合物单独制备在DMSO中, 并在无菌苯乙烯板(Corning, 3788)上进行点样(每次2μL)。化合物和头孢他啶的稀释液制备在DMSO中, 并在无菌苯乙烯板(Corning, 3788)上进行点样(每次1μL)。在阳离子调节的Mueller-Hinton broth(Becton-Dickinson)中将指数期的细菌悬浮液调节至5×10⁵cfu/mL的最终浓度, 并加入至各个孔(98μL)中。在35℃下环境气氛中, 孵育微孔板16至20小时。化合物的MIC被定义为根据目视检查读取的所述化合物阻止细菌生长的最小浓度。在每个化合物浓度下, 头孢他啶的MIC被定义为根据目视检查读取的头孢他啶阻止细菌生长的最小浓度。

[0488]

菌株		耐药机制	
阴沟肠杆菌 (<i>E. cloacae</i>)	260508	TEM-1, CTX-M-15	
大肠杆菌 (<i>E. coli</i>)	UFR61O	TEM-1, KPC-2	
肺炎克雷伯杆菌 (<i>K. pneumoniae</i>)	BAA-1898	TEM-1, SHV-11, SHV-12, KPC-2	
肺炎克雷伯杆菌 (<i>K. pneumoniae</i>)	160143	TEM-1, SHV-1, CTX-M-15, KPC-2, OXA-1	
肺炎克雷伯杆菌 (<i>K. pneumoniae</i>)	UFR68	TEM-1, SHV-11, CTX-M-15, KPC-3	
阴沟肠杆菌 (<i>E. cloacae</i>)	P99	AmpC	
阴沟肠杆菌 (<i>E. cloacae</i>)	UFR85	TEM-1, CTX-M-15, 脱阻抑的 AmpC	

[0489]

阴沟肠杆菌 (<i>E. cloacae</i>)	UFR70	TEM-1, CTX-M-15, CMY-2, OXA-1, 孔蛋白损失
肺炎克雷伯杆菌 (<i>K. pneumoniae</i>)	UFR77	CMY-2
大肠杆菌 (<i>E. coli</i>)	UFR74	SHV-1, DHA-1
大肠杆菌 (<i>E. coli</i>)	UFR18	CTX-M-15, OXA-204
大肠杆菌 (<i>E. coli</i>)	131119	TEM-1, OXA-48
产酸克雷伯氏菌 (<i>K. oxytoca</i>)	UFR21	TEM-1, CTX-M-15, OXA-48
肺炎克雷伯杆菌 (<i>K. pneumoniae</i>)	UFR24	TEM-1, SHV-2, SHV-11, OXA-1, OXA-48, OXA-47
肺炎克雷伯杆菌 (<i>K. pneumoniae</i>)	6299	TEM-1, SHV-11, OXA-163
大肠杆菌 (<i>E. coli</i>)	RGN238	OXA-1
肺炎克雷伯杆菌 (<i>K. pneumoniae</i>)	200047	TEM-1, SHV-32, CTX-M-15, OXA-1
大肠杆菌 (<i>E. coli</i>)	190317	TEM-1, SHV-12, CTX-M-15, OXA-1
大肠杆菌 (<i>E. coli</i>)	UFR32	TEM-1, VEB-1, OXA-10
阴沟肠杆菌 (<i>E. cloacae</i>)	UFR38	CTX-M-15, NDM-1
默氏枸橼酸杆菌 (<i>C. murliniae</i>)	210102	VIM-4
大肠杆菌 (<i>E. coli</i>)	UFR52	TEM-1, SHV-12, IMP-8
铜绿假单胞菌 (<i>P. aeruginosa</i>)	CIP107051	TEM-24
铜绿假单胞菌 (<i>P. aeruginosa</i>)	CIP105250	OXA-15
铜绿假单胞菌 (<i>P. aeruginosa</i>)	UFR35	OXA-23
铜绿假单胞菌 (<i>P. aeruginosa</i>)	UFR90	脱阻抑的 AmpC, OprD-
铜绿假单胞菌 (<i>P. aeruginosa</i>)	UFR92	脱阻抑的 AmpC, OprD-
铜绿假单胞菌 (<i>P. aeruginosa</i>)	UFR93	脱阻抑的 AmpC, OprD-, MexAB+, MexXY+
铜绿假单胞菌 (<i>P. aeruginosa</i>)	UFR47	VIM-1
铜绿假单胞菌 (<i>P. aeruginosa</i>)	UFR48	VIM-2
铜绿假单胞菌 (<i>P. aeruginosa</i>)	UFR59	IMP-29

[0490] 表2:在MIC测定中所使用的细菌种类

菌株	本发明的化合物单独的 MIC ($\mu\text{g/mL}$)					
	实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5	实施例 6
[0491]	260508	4	4		8	4
	UFR61O	4	8		4	2
	BAA-1898	16	32	>32	16	8
	160143	8	16		16	8
	UFR68	32	32		16	8
	P99	8	16	>32	0.5	8
	UFR85	8	8		2	2
	UFR70	4	8		4	1
	UFR77	8	4		16	4
	UFR74	4	8		16	4
	UFR18	4	4		0.5	2
	131119	1	2	>32	2	1
	UFR21	8	8		4	4
	UFR24	8	16		16	4
	6299	16	8	>32	32	8
	RGN238	2	1	>32	8	1
	200047	4	4		8	2
	190317	2	4	>32	1	1
	UFR32	4	4		1	2
	UFR38	8	8		0.5	2
[0492]	210102	32	16		4	8
	UFR52	8	8		2	0.5
	CIP107051	>128	>32	>32	16	>32
	CIP105250	>32	>32	>32	8	>32
	UFR35				8	
	UFR90				8	
	UFR92				8	
	UFR93				16	
	UFR47				16	
	UFR48				8	
	UFR59				8	

[0493] 表3: 化合物的MIC

[0494]

菌株	CAZ	CAZ 和本发明的化合物的组合, 4μg/mL: MIC (μg/mL)					
		实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5	实施例 6
260508	128	<0.25	<0.25		<0.25	<0.25	
UFR61O	128	<0.25	<0.25		<0.25	<0.25	
BAA-1898	256	64	>128	>128	≤0.125	4	≤0.125
160143	128	0.5	8		≤0.25	<0.25	
UFR68	>128	64	32		<0.25	≤0.25	
P99	128	0.5	4	128	<0.25	0.25	<0.25
UFR85	128	<0.25	16		<0.25	<0.25	
UFR70	>128	<0.25	1		<0.25	<0.25	
UFR77	64	≤0.25	0.25		≤0.25	<0.25	
UFR74	64	<0.25	1		≤0.25	<0.25	
UFR18	>128	<0.25	0.5		<0.25	<0.25	
131119	0.5	<0.25	<0.25		<0.25	<0.25	
UFR21	128	2	16		<0.25	<0.25	
UFR24	>128	4	4		≤0.25	<0.25	
6299	256	4	4	128	≤0.125	≤0.125	≤0.125
RGN238	0.5	<0.25	<0.25		<0.25	<0.25	
200047	128	<0.25	<0.25		<0.25	<0.25	
190317	128	≤0.125	<0.25	32	<0.25	<0.25	<0.25
UFR32	>128	<0.25	<0.25		<0.25	<0.25	
UFR38	>128	>128	>128		<0.25	<0.25	
210102	>128	>128	>128		<0.25	64	
UFR52	>128	0.5	>128		<0.25	<0.25	
CIP107051	256	4	16	64	4	4	8
UFR35	2	4			2		
UFR90	64	64			1		
UFR92	32	32			≤0.25		

[0495] 表4:头孢他啶/化合物组合的MIC。