(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2023 年 12 月 14 日 (14.12.2023)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2023/236893 A1

(51) 国际专利分类号:
A61K 31/47 (2006.01) *A61P 31/04* (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01) *A61P 31/00* (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/098251

(22) 国际申请日: 2023 年 6 月 5 日 (05.06.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202210639706.7 2022年6月7日 (07.06.2022) CN

(71) 申请人:江苏亚虹医药科技股份有限公司(**JIANGSU YAHONG MEDITECH CO., LTD.**) [CN/CN]; 中国江苏省泰州市药城大道一号新药创制基地二期D幢1009室, Jiangsu 225316 (CN)。 上海亚虹医药科技有限公司(**ASIERIS PHARMACEUTICALS (SHANGHAI) CO., LTD.**) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区金海路1000号金领之都56幢12层, Shanghai 201203 (CN)。

(72) 发明人: 邓一军 (**DENG, Yijun**); 中国上海市浦东新区金海路1000号金领之都56幢12层, Shanghai 201203 (CN)。 林锋(**LIN, Feng**); 中国上海市浦东新区金海路1000号金领之都56幢12层, Shanghai 201203 (CN)。 吴亮 (**WU, Liang**); 中国上海市浦东新区金海路1000号金领之都56幢12层, Shanghai 201203 (CN)。

(74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司 (**GE CHENG & CO., LTD.**); 中国北京市东城区东长安街1号东方广场东三办公楼10层, Beijing 100738 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明，要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明，要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) **Title:** USE OF NITROXOLINE COMPOUND IN ENHANCING EFFECT OF ANTIBACTERIAL AGENT

(54) 发明名称: 硝羟喹啉类化合物增强抗菌剂作用的用途

(57) **Abstract:** The present invention relates to use of a nitroxoline compound in enhancing the effect of an antibacterial agent. In particular, the present invention relates to use of a compound represented by formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof in enhancing the antibacterial effect of the antibacterial agent. When the compound represented by formula (I) of the present invention is used in combination with the antibacterial agent, a synergistic or additive effect can be produced on the antibacterial agent, thereby enhancing the antibacterial effect, particularly for the antibacterial effect of a multi-medicament medicament-resistant strain.

(57) 摘要: 本发明涉及硝羟喹啉类化合物增强抗菌剂作用的用途。特别地，本发明涉及式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐用于增强抗菌剂的抗菌作用的用途。本发明所述的式(I)所示的化合物当与抗菌剂联合使用时对抗菌剂能够产生协同或相加作用，从而增加抗菌作用，特别是对于多药耐药菌株的抗菌作用。

WO 2023/236893 A1

硝羟喹啉类化合物增强抗菌剂作用的用途

技术领域

本发明涉及一种式（I）所示的硝羟喹啉类化合物或其药学可接受的盐用于增强抗菌剂的抗菌作用的用途，以及其与抗菌剂联用用于治疗细菌感染性疾病的用途。

背景技术

感染性疾病是威胁人类生命健康的常见多发病，也是多器官疾病的重要合并症和死因之一。抗感染药物的应用，大大降低了感染性疾病的死亡。常用的抗感染药物包括 β-内酰胺类抗生素、喹诺酮类抗生素、氨基糖苷类抗生素等，其作用机制包括抑制细菌细胞壁合成、抑制细胞膜的某些功能、抑制蛋白质合成、抑制核酸合成、抑制叶酸合成等。

目前，世界范围内，细菌耐药形势严峻，多药耐药革兰氏阴性细菌感染问题严重，例如，对碳青霉烯类抗生素耐药的大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌在临床上广泛流行，治疗困难，甚至无药可治。

目前，存在两种对抗耐药的策略，一方面是发现新的抗菌药物分子，另一方面是联合用药。

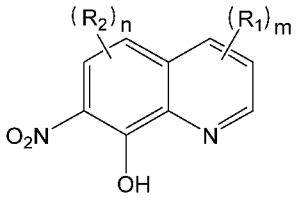
然而，大约二十年来，已经观察到进入市场的新抗菌药物分子数量的减少。减少的原因在很大程度上是高昂的研发费用，以及批准的监管标准提高所致。

可以想象，若采用另一种佐剂与现有抗生素联合使用，能够解决现有抗生素单独治疗耐药细菌感染存在治疗困难的问题，将会大大缓解细菌耐药形势，造福全人类。

发明内容

因此，本发明的一个方面涉及一种药物组合物，所述药物组合物包含式（I）所示的化合物或其药学上可接受的盐和至少一种抗菌剂作

为活性成分，以及药学上可接受的载体或赋形剂，



（I）

其中：

每个 R_1 各自独立地选自氢、卤素、氨基、羟基、巯基、氰基、硝基、氧代基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基烷基、氨基烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

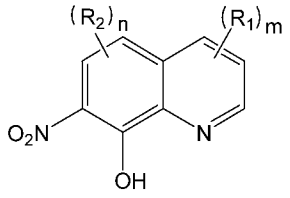
每个 R_2 各自独立地选自氢、卤素、氨基、羟基、巯基、氰基、硝基、氧代基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基烷基、氨基烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

n 为 0、1 或 2；

m 为 0、1、2 或 3。

本发明还涉及该药物组合物在制备用于治疗细菌感染性疾病特别是多药耐药细菌感染性疾病的药物中的用途。

本发明的另一方面涉及式（I）所示的化合物或其药学上可接受的盐或包含其的药物组合物在制备用于增强抗菌剂的抗菌作用的药物中的用途，



（I）

其中：

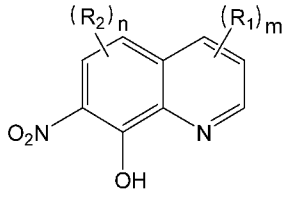
每个 R_1 各自独立地选自氢、卤素、氨基、羟基、巯基、氰基、硝基、氧代基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基烷基、氨基烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

每个 R_2 各自独立地选自氢、卤素、氨基、羟基、巯基、氰基、硝基、氧代基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基烷基、氨基烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

n 为 0、1 或 2；

m 为 0、1、2 或 3。

本发明的另一方面涉及式（I）所示的化合物或其药学上可接受的盐或包含其的药物组合物与至少一种抗菌剂组合在制备用于增强抗菌剂的抗菌作用的药物中的用途，



（I）

其中：

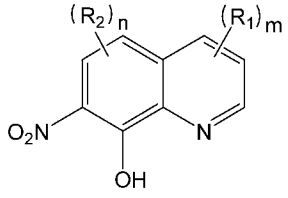
每个 R_1 各自独立地选自氢、卤素、氨基、羟基、巯基、氰基、硝基、氧代基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基烷基、氨基烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

每个 R_2 各自独立地选自氢、卤素、氨基、羟基、巯基、氰基、硝基、氧代基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基烷基、氨基烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

n 为 0、1 或 2；

m 为 0、1、2 或 3。

本发明的还涉及式（I）所示的化合物或其药学上可接受的盐或包含其的药物组合物与至少一种抗菌剂组合在制备用于治疗细菌感染性疾病特别是多药耐药细菌感染性疾病的药物中的用途，



（I）

其中：

每个 R_1 各自独立地选自氢、卤素、氨基、羟基、巯基、氰基、硝基、氧代基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基烷基、氨基烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

每个 R_2 各自独立地选自氢、卤素、氨基、羟基、巯基、氰基、硝

基、氧代基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基烷基、氨基烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

n 为 0、1 或 2；

m 为 0、1、2 或 3。

在一个优选的实施方案中，本发明所述的式（I）所示的化合物中，R_1 选自氢、卤素、C_{1-10} 烷基、C_{1-10} 烷氧基、C_{1-10} 卤代烷基、C_{1-10} 羟基烷基、C_{1-10} 氨基烷基、C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基。

在另一个优选的实施方案中，本发明所述的式（I）所示的化合物中，R_1 选自氢、卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟基烷基、C_{1-6} 氨基烷基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 基、5-10 元杂芳基。

在另一个优选的实施方案中，本发明所述的式（I）所示的化合物中，R_1 选自氢、卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 卤代烷基。

在一个特别优选的实施方案中，本发明所述的式（I）所示的化合物中，R_1 选自氢。

在另一个优选的实施方案中，本发明所述的式（I）所示的化合物中，R_2 选自氢、卤素、C_{1-10} 烷基、C_{1-10} 烷氧基、C_{1-10} 卤代烷基、C_{1-10} 羟基烷基、C_{1-10} 氨基烷基、C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基。

在另一个优选的实施方案中，本发明所述的式（I）所示的化合物中，R_2 选自氢、卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟基烷基、C_{1-6} 氨基烷基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 基、5-10 元杂芳基。

在另一个优选的实施方案中，本发明所述的式（I）所示的化合物中，R_2 选自氢、卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 卤代烷基。

在一个特别优选的实施方案中，本发明所述的式（I）所示的化合物中，R_2 为卤素。

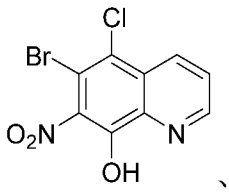
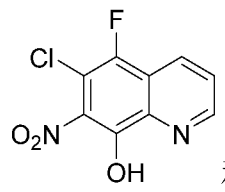
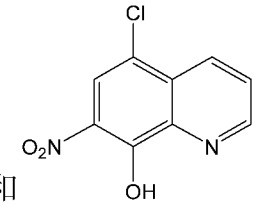
在一个具体的实施方案中，本发明所述的式（I）所示的化合物中，n 为 1 或 2。

在另一个具体的实施方案中，本发明所述的式（I）所示的化合物

中，m 为 0 或 1。

在一个特别优选的实施方案中，本发明所述的式（I）所示的化合物中，每个 R_1 各自独立地为氢，每个 R_2 各自独立地选自卤素，n 为 1 或 2，m 为 1。

在另一个优选的实施方案中，本发明所述的式（I）所示的化合物选自：


、

和

。

在另一个优选的实施方案中，本发明所述的抗菌剂选自碳青霉烯类抗生素、多肽类抗生素、氟喹诺酮类抗生素、非氟喹诺酮类抗生素、氨基糖苷类抗生素和糖肽类抗生素中的一种或多种。

在一个具体的实施方案中，所述碳青霉烯类抗生素为美罗培南。

在另一个具体的实施方案中，所述多肽类抗生素为多粘菌素。

在另一个具体的实施方案中，所述氟喹诺酮类抗生素为左氧氟沙星。

在另一个具体的实施方案中，所述非氟喹诺酮类抗生素为萘啶酮酸或奈诺沙星。

在另一个具体的实施方案中，所述氨基糖苷类抗生素为庆大霉素。

在另一个具体的实施方案中，所述糖肽类抗生素为万古霉素。

在一个优选的实施方案中，本发明所述的抗菌剂选自碳青霉烯类抗生素和多肽类抗生素。

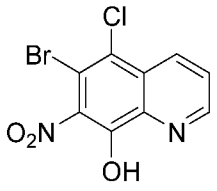
在另一个具体的实施方案中，本发明所述的抗菌剂选自多粘菌素和美罗培南。

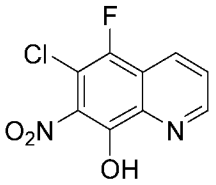
在一个优选的实施方案中，根据本发明所述的药物组合物为抗细菌的药物组合物。

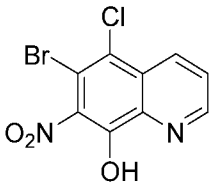
在另一个优选的实施方案中，本发明所述细菌为革兰氏阴性细菌，例如大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌；优选多药耐药革兰氏阴性细菌；更优选对碳青霉烯类抗生素耐药的多药耐药细菌，例如多药耐药的大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌。

在一个具体的实施方案中，本发明所述的细菌选自埃希氏杆菌属的菌株；所述埃希氏杆菌属的菌株优选大肠埃希菌，其中，所述大肠埃希菌为非耐药大肠埃希菌和/或耐药大肠埃希菌，优选为耐药大肠埃希菌，更优选为碳青霉烯类抗生素耐药大肠埃希菌、喹诺酮类抗生素耐药大肠埃希菌、氨基糖苷类抗生素耐药大肠埃希菌和糖肽类抗生素耐药大肠埃希菌中的一种或多种。

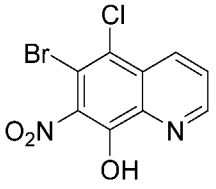
在另一个具体的实施方案中，本发明所述细菌优选自不动杆菌属的菌株；所述不动杆菌属的菌株优选为鲍曼不动杆菌，其中，所述鲍曼不动杆菌为非耐药鲍曼不动杆菌和/或耐药鲍曼不动杆菌，优选为耐药鲍曼不动杆菌，更优选为碳青霉烯类抗生素耐药鲍曼不动杆菌。

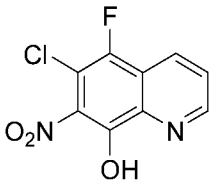
在一个具体的实施方案中，根据本发明所述的药物组合物或用途，其中所述式（I）所示的化合物为  ，且所述抗菌剂选自美罗培南和多粘菌素。

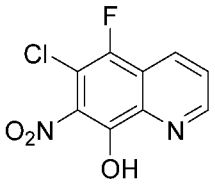
在另一个具体的实施方案中，根据本发明所述的药物组合物或用途，其中所述式（I）所示的化合物为  ，且所述抗菌剂选自多粘菌素、美罗培南，特别是多粘菌素。

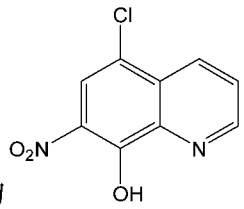
在另一个具体的实施方案中，根据本发明所述的药物组合物或用途，其中所述式（I）所示的化合物为  ，且所述抗菌剂为多粘菌素。

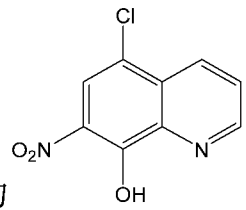
在另一个具体的实施方案中，根据本发明所述的药物组合物或用

途，其中所述式（I）所示的化合物为  ，且所述抗菌剂为美罗培南。

在另一个具体的实施方案中，根据本发明所述的药物组合物或用途，其中所述式（I）所示的化合物为  ，且所述抗菌剂为多粘菌素。

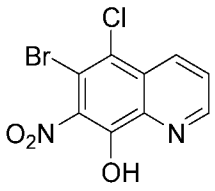
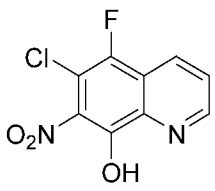
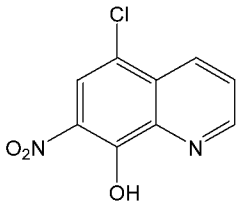
在另一个具体的实施方案中，根据本发明所述的用途，其中所述式（I）所示的化合物为  ，且所述抗菌剂为美罗培南。

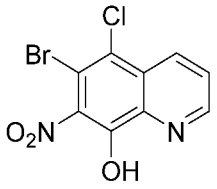
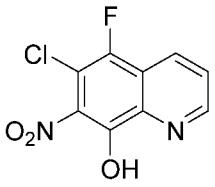
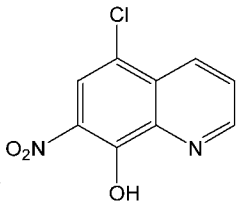
在另一个具体的实施方案中，根据本发明所述的药物组合物或用途，其中所述式（I）所示的化合物为  ，且所述抗菌剂为多粘菌素。

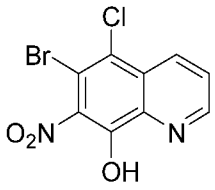
在另一个具体的实施方案中，根据本发明所述的用途，其中所述式（I）所示的化合物为  ，且所述抗菌剂为美罗培南。

在一个具体的实施方案中，根据本发明所述的用途，其中所述式（I）所示的化合物或其药学上可接受的盐或包含其的药物组合物与所述抗菌剂同时、相继或分开施用。

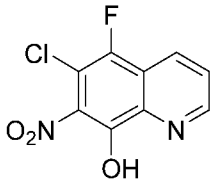
本发明进一步涉及一种化合物或其药学上可接受的盐或包含其的药物组合物在制备用于增强抗菌剂的抗菌作用的药物中的用途，其中

所述化合物选自：  、  和  ，所述抗菌剂选自多粘菌素和美罗培南。

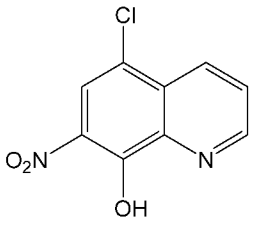
本发明还涉及一种化合物与抗菌剂组合在制备用于治疗细菌感染性疾病的药物中用途，其中所述化合物选自：  、  和  ，所述抗菌剂选自多粘菌素和美罗培南，所述细菌感染性疾病优选多药耐药细菌感染性疾病。



本发明进一步涉及化合物与多粘菌素或美罗培南的组合在制备用于治疗细菌感染性疾病的药物中用途；所述细菌感染性疾病优选多药耐药细菌感染性疾病；所述细菌优选鲍曼不动杆菌，更优选耐药鲍曼不动杆菌，特别优选碳青霉烯类抗生素耐药鲍曼不动杆菌。



本发明进一步涉及化合物与多粘菌素或美罗培南的组合在制备用于治疗细菌感染性疾病的药物中用途；所述细菌感染性疾病优选多药耐药细菌感染性疾病；所述细菌优选鲍曼不动杆菌，更优选耐药鲍曼不动杆菌，特别优选碳青霉烯类抗生素耐药鲍曼不动杆菌。



本发明进一步涉及化合物 与美罗培南的组合在制备用于治疗细菌感染性疾病的药物中用途；所述细菌感染性疾病优选多药耐药细菌感染性疾病；所述细菌优选鲍曼不动杆菌和大肠埃希菌，更优选耐药的鲍曼不动杆菌和大肠埃希菌，特别优选碳青霉烯类抗生素耐药鲍曼不动杆菌、碳青霉烯类抗生素耐药大肠埃希菌、喹诺酮类抗生素耐药大肠埃希菌、氨基糖苷类抗生素耐药大肠埃希菌和糖肽类抗生素耐药大肠埃希菌。

术语“β-内酰胺类抗生素”指化学结构中具有 β-内酰胺环的一大类抗生素，包括临床最常用的青霉素与头孢菌素，以及新发展的头霉素类、硫霉素类、单环 β-内酰胺类等其他非典型 β-内酰胺类抗生素。

术语“喹诺酮类抗生素”指人工合成的含 4-喹诺酮基本结构的抗菌药，例如氟沙星、氧氟沙星、环丙沙星、氟罗沙星等。

术语“氨基糖苷类抗生素”指分子结构有一个氨基环醇类和一个或多个氨基糖分子，并由配糖键连接成苷的一类抗生素。例如链霉素、庆大霉素、妥布霉素、卡那霉素、阿米卡星等。

术语“碳青霉烯类抗生素”结构与青霉素类的青霉环相似，不同之处在于噻唑环上的硫原子为碳所替代，且 C_2 与 C_3 之间存在不饱和双键；另外，其 6 位羟乙基侧链为反式构象。例如亚胺培南、美罗培南、帕尼培南、厄他培南、比阿培南、多尼培南等。

术语“革兰氏阴性细菌”指革兰氏染色反应呈红色的细菌，例如大肠杆菌、绿脓杆菌、变形杆菌、痢疾杆菌、肺炎杆菌、布氏杆菌、流感（嗜血）杆菌、副流感（嗜血）杆菌、卡他（摩拉）菌、不动杆菌属、耶尔森菌属、嗜肺军团菌、百日咳杆菌、副百日咳杆菌、志贺菌属、巴斯德菌属、霍乱弧菌、副溶血性杆菌、类志贺吡邻单胞菌等。

术语“多药耐药”指对一种药物产生耐药性，并且对其他结构和功能不同的多种药物产生交叉耐药性。“多药耐药细菌”指一种微生物对三类（如氨基糖苷类、大环内酯类、β-内酰胺类）或三类以上不同机制抗菌药物同时耐药，而不是同一类三种。

术语“细菌感染性疾病”指由细菌侵犯人体引起的感染性疾病。细菌感染包含的部位比较广泛，可以是局部感染，也可以是全身感染。局部感染，如细菌感染局限于一个部位的疖、痈、压疮，或局限于一个脏器，如肺炎、胃炎、肠炎、皮炎。全身感染，如菌血症、败血症、脓毒血症等。“多药耐药细菌感染性疾病”指由多药耐药细菌侵犯人体引起的感染性疾病。

本文所述的多粘菌素为多粘菌素 E（Polymyxin E），分子式为 $C_{52}H_{98}N_{16}O_{13}$，对绿脓杆菌、大肠杆菌、肺炎克雷白杆菌，以及嗜血杆菌、肠杆菌属、沙门菌、志贺菌、百日咳杆菌、巴斯德菌和弧菌等革兰阴性菌有抗菌作用。多粘菌素 E 是由多粘芽孢杆菌粘菌素变种（*Bacillus polymyxa colistin var.*）产生的一种碱性多肽抗生素，对革兰氏阴性杆菌有强烈的杀菌作用，可以治疗多种病菌引起的动物饲养疾病，具有较好抗菌谱和高效、低毒等特性。

本文所述的美罗培南又译美洛培南，分子式为 $C_{17}H_{25}N_3O_5S$，是一种有非常广泛抗菌性及可供注射的抗生素，用于治疗多种不同的感染，包括脑膜炎及肺炎。它是一种 β-内酰胺类抗生素，属于碳青霉烯的分类下。

“烷基”是指饱和的脂族烃基，其包括具有指定碳原子数的直链和支链基团。烷基通常含有 1-20 个碳原子（C_1-C_{20} 烷基），优选 1 至 12 个碳原子（C_1-C_{12} 烷基），更优选 1 至 8 个碳原子（C_1-C_8 烷基）或 1 至 6 个碳原子（C_1-C_6 烷基）或 1 至 4 个碳原子（C_1-C_4 烷基）。烷基的非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基

己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基，及其各种支链异构体等。烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代。适用于烷基的任选的取代基包括但不限于卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、硫代基、烷氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基烷基、烷基氨基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基。

“烷氧基”指-O-(烷基)，其中烷基定义如上所述。烷氧基的非限制性实例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基。烷氧基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基氧基、杂环基氧基、环烷基硫基、杂环基硫基、羧基或羧酸酯基。

术语“卤代烷基”指被一个或多个卤素取代的烷基，其中烷基如上所定义。

术语“卤代烷氧基”指被一个或多个卤素取代的烷氧基，其中烷氧基如上所定义。

术语“羟基”指-OH 基团。

术语“卤素”指氟、氯、溴或碘。

术语“氨基”指-NH_2。

术语“巯基”指-SH。

“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的盐与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。

术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐，这类盐用于哺乳动物体内时具有安全性和有效性，且具有应有的生物活性。

按照本发明所属领域的常规方法，本发明化合物可以与碱或者酸生成药学上可接受的碱式加成盐或酸式加成盐。所述碱包括无机碱和有机碱，可接受的有机碱包括二乙醇胺、乙醇胺、N-甲基葡糖胺、三

乙醇胺、氨丁三醇等，可接受的无机碱包括氢氧化铝、氢氧化钙、氢氧化钾、碳酸钠和氢氧化钠等。所述酸包括无机酸和有机酸，可接受的无机酸包括盐酸、硫酸、硝酸、磷酸、氢溴酸等。可接受的有机酸包括乙酸、三氟乙酸、甲酸、抗环血酸等。

含活性成分的药物组合物可以是适用于口服的形式，例如片剂、糖锭剂、锭剂、水或油混悬液、可分散粉末或颗粒、乳液、硬或软胶囊，或糖浆剂或酏剂。可按照本领域任何已知制备药用组合物的方法制备口服组合物，此类组合物可含有一种或多种选自以下的成分：甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂，以提供悦目和可口的药用制剂。片剂含有活性成分和用于混合的适宜制备片剂的无毒的可药用的赋形剂。这些赋形剂可以是惰性赋形剂，如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠；造粒剂和崩解剂，例如微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、玉米淀粉或藻酸；粘合剂，例如淀粉、明胶、聚乙烯吡咯烷酮或阿拉伯胶；和润滑剂，例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。这些片剂可以不包衣或可通过掩盖药物的味道或在胃肠道中延迟崩解和吸收，因而在较长时间内提供缓释作用的已知技术将其包衣。例如，可使用水溶性味道掩蔽物质，例如羟丙基甲基纤维素或羟丙基纤维素，或延长时间物质例如乙基纤维素、醋酸丁酸纤维素。

也可用其中活性成分与惰性固体稀释剂例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合的硬明胶胶囊，或其中活性成分与水溶性载体例如聚乙二醇或油溶媒例如花生油、液体石蜡或橄榄油混合的软明胶胶囊提供口服制剂。

水混悬液含有活性物质和用于混合的适宜制备水混悬液的赋形剂。此类赋形剂是悬浮剂，例如羧基甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮和阿拉伯胶；分散剂或湿润剂，可以是天然产生的磷脂例如卵磷脂，或烯化氧与脂肪酸的缩合产物，例如聚氧乙烯硬脂酸酯，或环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物，例如十七碳亚乙基氧基鲸蜡醇（heptadecaethyleneoxy cetanol），或环氧乙烷与由脂肪酸和已糖醇衍生的部分酯的缩合产物，例如聚环氧乙烷山梨醇单油酸酯，或环氧乙烷与由脂肪酸和已糖醇酐衍生的偏酯的缩合产物，例如聚环氧乙烷脱水山梨醇单油酸酯。水混悬液也可以含有一种

或多种防腐剂例如尼泊金乙酯或尼泊金正丙酯、一种或多种着色剂、一种或多种矫味剂和一种或多种甜味剂，例如蔗糖、糖精或阿司帕坦。

油混悬液可通过使活性成分悬浮于植物油如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油，或矿物油例如液体石蜡中配制而成。油混悬液可含有增稠剂，例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可加入上述的甜味剂和矫味剂，以提供可口的制剂。可通过加入抗氧化剂例如丁羟茴醚或 α-生育酚保存这些组合物。

通过加入水，适用于制备水混悬液的可分散粉末和颗粒可以提供活性成分和用于混合的分散剂或湿润剂、悬浮剂或一种或多种防腐剂。适宜的分散剂或湿润剂和悬浮剂如上所述。也可加入其他赋形剂例如甜味剂、矫味剂和着色剂。通过加入抗氧化剂例如抗坏血酸保存这些组合物。

药物组合物也可以是水包油乳剂的形式。油相可以是植物油例如橄榄油或花生油，或矿物油例如液体石蜡或其混合物。适宜的乳化剂可以是天然产生的磷脂，例如大豆卵磷脂，和由脂肪酸和己糖醇酐衍生的酯或偏酯，例如山梨坦单油酸酯，和所述偏酯和环氧乙烷的缩合产物，例如聚环氧乙烷山梨醇单油酸酯。乳剂也可以含有甜味剂、矫味剂、防腐剂和抗氧剂。可用甜味剂例如甘油、丙二醇、山梨醇或蔗糖配制的糖浆和酏剂。此类制剂也可含有缓和剂、防腐剂、着色剂和抗氧剂。

药物组合物还可以是无菌注射水溶液形式。可以使用的可接受的溶媒和溶剂有水、林格氏液和等渗氯化钠溶液。无菌注射制剂可以是其中活性成分溶于油相的无菌注射水包油微乳。例如将活性成分溶于大豆油和卵磷脂的混合物中。然后将油溶液加入水和甘油的混合物中处理形成微乳。可通过局部大量注射，将注射液或微乳注入患者的血流中。或者，最好按可保持本发明化合物恒定循环浓度的方式给予溶液和微乳。为保持这种恒定浓度，可使用连续静脉内递药装置。

药物组合物可以是用于肌内和皮下给药的无菌注射水或油混悬液的形式。可按已知技术，用上述那些适宜的分散剂或湿润剂和悬浮剂配制该混悬液。无菌注射制剂也可以是在无毒肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中制备的无菌注射溶液或混悬液，例如在 1,3-丁二醇中制备的溶

液。此外，可方便地用无菌固定油作为溶剂或悬浮介质。为此目的，可使用包括合成甘油单或二酯在内的任何调和固定油。此外，脂肪酸例如油酸也可以制备注射剂。

本领域技术人员熟知，药物的给药剂量依赖于多种因素，包括但并非限定于以下因素：所用特定化合物的活性、病人的年龄、病人的体重、病人的健康状况、病人的行被、病人的饮食、给药时间、给药方式、排泄的速率、药物的组合等。另外，最佳的治疗方式如治疗的模式、活性化合物的日用量或可药用的盐的种类可以根据传统的治疗方案来验证。

与现有技术相比，本发明的技术方案具有以下优点：本发明所述式（I）所示的化合物或其药学上可接受的盐与抗菌剂联合后，对细菌，特别是多药耐药细菌，例如鲍曼不动杆菌表现出协同或相加作用，会使得细菌感染的治疗变得容易，故具有广泛的临床应用前景。

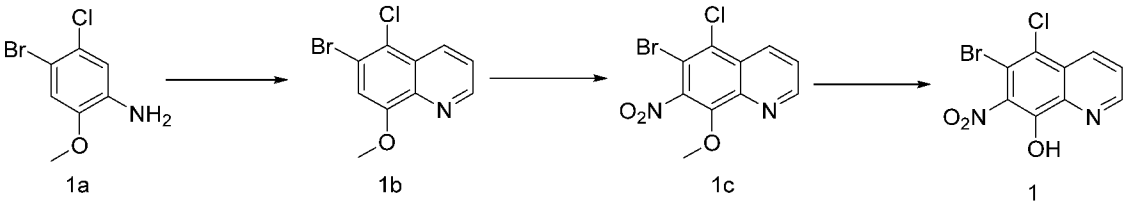
具体实施方式

对于本文中没有进行定义的术语，其具有与本发明所属领域的普通技术人员通常所理解的相同含义。

下面通过实施例进一步说明本发明，但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。

下列实施例中未注明具体条件的实验方法，按照常规方法和条件，或按照商品说明书选择。实施例中的已知的试剂、溶剂、材料可以采用或按照本领域已知的方法来合成，或商业上可购买。

制备例1：6-溴-5-氯-7-硝基喹啉-8-酚（1）的制备



步骤 1：6-溴-5-氯-8-甲氧基喹啉（1b）的制备

室温，将 4-溴-5-氯-2-甲氧基苯胺（1a）(3.80 g，16.1 mmol)、3-硝基苯磺酸钠(4.34 g，19.3 mmol)、丙三醇(2.96 mL，40.2 mmol)依次

加入硫酸(70 wt.%) (40.4 mL)。所得混合物于 140 ℃ 搅拌 4 小时，冷却至室温，用氢氧化钠水溶液(1.0 M)调节水相 pH 值为 8-9 左右。所得混合物用二氯甲烷（50.0 mL × 3）萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩至干，得到 6-溴-5-氯-8-甲氧基喹啉（1b）粗产品（3.80 g，粗产率 87%）。

步骤 2：6-溴-5-氯-8-甲氧基-7-硝基喹啉（1c）的制备

0 ℃，将硝酸(65 wt.%) (8.4 mL, 198.0 mmol) 缓慢滴加入 6-溴-5-氯-8-甲氧基喹啉（1b）粗产品(1.80 g , 6.6 mmol) 的乙酸酐(30.0 mL)溶液，搅拌 30 分钟，再缓慢滴加入硫酸(98 wt.%) (1.20 mL, 22.6 mmol)。反应混合物于 0 ℃ 搅拌 30 分钟，升至室温搅拌 48 小时，再冷却至 0 °C，用氢氧化钠水溶液(1.0 M)调节水相 pH 值为 8-9 左右。所得混合物用乙酸乙酯(50.0 mL × 3)萃取，合并有机相，经饱和食盐水(50.0 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法(梯度淋洗，洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯 = 9/1 -2/1)纯化，得到 6-溴-5-氯-8-甲氧基-7-硝基喹啉（1c）（0.551 g，产率 24%）。

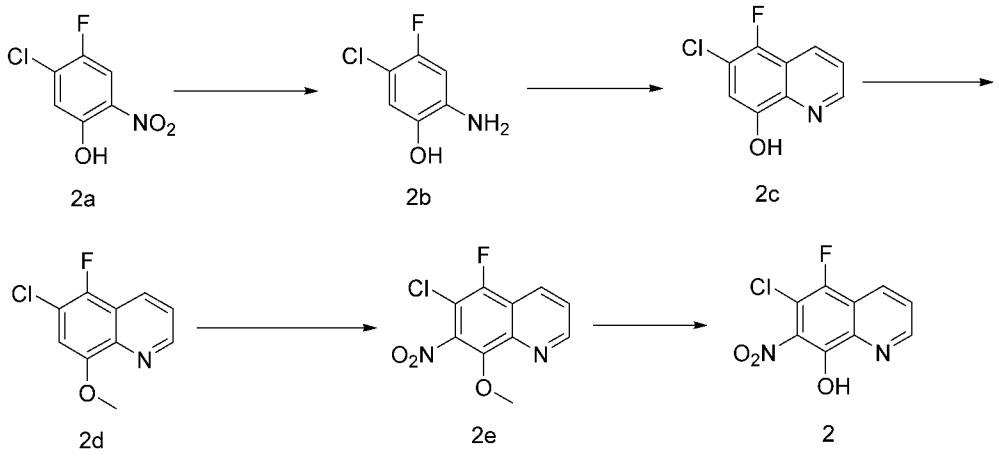
步骤 3：6-溴-5-氯-7-硝基喹啉-8-酚（1）的制备

于室温，将 6-溴-5-氯-7-硝基-8-甲氧基喹啉（1c）(1.65 g，5.21 mmol)和氯化锂(2.2 g，52.4 mmol)加入 N,N-二甲基甲酰胺(15.0 mL)。反应混合物于 120 ℃ 搅拌 1 小时，冷却至室温，减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物中加入水(25.0 mL)，搅拌 5 分钟，减压过滤。滤饼用水(5.0 mL × 2)洗涤，真空干燥后得到 6-溴-5-氯-7-硝基喹啉-8-酚（化合物 1）(1.41 g，产率 89%)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.70 (dd, J = 4.4, 1.6 Hz, 1 H), 8.41 (dd, J = 8.6, 1.4 Hz, 1 H), 7.68 (dd, J = 8.4, 4.0 Hz, 1 H)。

MS 计算:301.91, 303.91; MS 实测:303.0, 305.0 $[M+H]^+$。

制备例2：6-氯-5-氟-7-硝基喹啉-8-酚（2）的制备



步骤 1：2-氨基-4-氟-5-氯苯酚（2b）的制备

于室温，将 2-硝基-4-氟-5-氯苯酚（2a）(1.92 g，10.0 mmol)加入四氢呋喃（60.0 mL）和水（60.0 mL）的混合物中，再分批加入连二亚硫酸钠（85 重量%）(12.3 g，60.0 mmol）。反应混合物于室温搅拌 1 小时，用乙酸乙酯 (30.0 mL × 3)萃取。合并有机相，经饱和食盐水（20.0 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法 (梯度淋洗，洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯=100%/0-3/1)纯化，得到 2-氨基-4-氟-5-氯苯酚（2b）(0.892 g，产率 55%)。

步骤 2：5-氟-6-氯喹啉-8-酚（2c）的制备

于室温，将 2-氨基-4-氟-5-氯苯酚（2b）(0.892 g，5.5 mmol)、3-硝基苯磺酸钠(1.48 g，6.57 mmol)、丙三醇(1.27 g，13.8 mmol)依次加入硫酸(70 重量%) (8.0 mL)。所得混合物于 140 ºC 搅拌 4 小时，冷却至室温，用氢氧化钠水溶液(6.0 M)调节水相 pH 值为 8-9 左右。所得混合物用二氯甲烷（20.0 mL × 3）萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法（梯度淋洗，洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯=100%/0-7/1）纯化，得到 5-氟-6-氯喹啉-8-酚（2c）（0.411 g，产率 38%）。

步骤 3：5-氟-6-氯-8-甲氧基喹啉（2d）的制备

于室温，将碘甲烷（0.17 mL，2.73 mmol）缓慢滴加入 5-氟-6-氯喹啉-8-酚（2c）(0.411 g, 2.1 mmol)和碳酸钾（0.58 g，4.2 mmol）的 N,N-二甲基甲酰胺（6.0 mL）悬浊液中。所得混合物搅拌 16 小时，减压浓缩除去有机溶剂，所得残余物中加入水（30.0 mL），再用二氯甲烷（10.0 mL ×3）萃取。合并有机相，经饱和食盐水（10.0 mL）洗涤，

无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法（梯度淋洗，洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯=100%/0-3/1）纯化，得到 5-氟-6-氯-8-甲氧基喹啉（2d）(0.412 g, 产率 94%)。

步骤 4：5-氟-6-氯-7-硝基-8-甲氧基喹啉（2e）的制备

于 0°C，将硝酸(65 重量%) (0.8 mL，11.7 mmol) 缓慢滴加入 5-氟-6-氯-8-甲氧基喹啉（2d）(0.412 g , 1.95 mmol) 的乙酸酐(10.0 mL)溶液，搅拌 10 分钟，再缓慢滴加入硫酸(98 重量%) (0.12 mL，2.25 mmol)。反应混合物升至室温，搅拌 16 小时，再冷却至 0°C，用氢氧化钠水溶液(6.0 M)调节水相 pH 值为 8-9 左右。所得混合物用二氯甲烷(20.0 mL × 3)萃取，合并有机相，经饱和食盐水(20.0 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法(梯度淋洗，洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯= 100%/0-5/1)纯化，得到 5-氟-6-氯-7-硝基-8-甲氧基喹啉（2e）(84.0 mg, 产率 17%)。

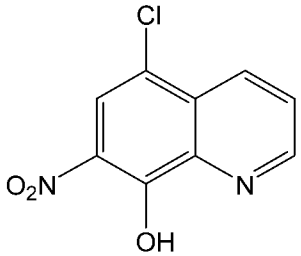
步骤 5：5-氟-6-氯-7-硝基喹啉-8-酚（2）的制备

于室温，将 5-氟-6-氯-7-硝基-8-甲氧基喹啉（2e）（84.0 mg，0.39 mmol）和氯化锂（162.0 mg，3.9 mmol）加入 N,N-二甲基甲酰胺（2.0 mL）。反应混合物于 130 °C 搅拌 1 小时，冷却至室温，减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物中加入水（2.0 mL），搅拌 3 分钟，减压过滤。所得滤饼经水（0.5 mL × 2）洗涤，真空干燥后得到 5-氟-6-氯-7-硝基喹啉-8-酚（化合物 2）（77.0 mg，产率 82%）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.69 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.63 (dt, J = 12.8, 6.4 Hz, 1H)。

MS 计算：241.99；MS 实测：243.1 $[M+H]^+$。

制备例 3：5-氯-7-硝基-8-羟基喹啉（化合物 A）的制备



化合物 A 为已知化合物，参照 US20080312278A1 中实施例 1 的方法制备。

测试例 1 化合物 1 与美罗培南联合对抗耐药鲍曼不动杆菌的作用

本实验是为了测定化合物 1 与美罗培南联合使用对鲍曼不动杆菌（对碳青霉烯类抗生素耐药的菌株）的最低抑菌浓度（MIC），并计算部分抑菌浓度（Fractional Inhibitory Concentration，缩写为 FIC）指数。

所涉及材料与方法具体如下：

1、受试药物

序号	药物名称	批号	含量 wt%	来源
1	化合物 1	DD20210033-08-P	98.2	上海亚虹医药科技有限公司
2	美罗培南	130506-202004	86.8	中国食品药品检定研究院

2、菌株

受试菌：鲍曼不动杆菌共 9 株，上述 9 株菌株均是对碳青霉烯类抗生素（例如，美罗培南）耐药的菌株，为临床分离菌株，由上海钧济医学检验所有限公司提供。

3、药物敏感性实验方法

按美国临床和实验室标准化协会（Clinical and Laboratory Standards Institute，CLSI）推荐的文件内容，采用棋盘法设计的微量肉汤稀释法，测定化合物 1 与美罗培南联合使用对上述各菌株的最小抑菌浓度（MIC），并计算部分抑菌浓度（FIC）指数。

（1）抗菌药物配制与药敏板制备

化合物 1 用二甲基亚砜溶解，制得储存液 I，其浓度为 1280mg/L。将储存液 I 用无菌水稀释至 512mg/L，作为梯度稀释首管溶液 I。采用无菌水对梯度稀释首管溶液 I 进行 1:1 梯度稀释，形成梯度范围为 512～0.25mg/L 的工作液 I。

美罗培南用无菌水溶解，制得储存液 II，其浓度为 5120mg/L。将储存液 II 用无菌水稀释至 1024mg/L，作为梯度稀释首管溶液 II。采用无菌水对梯度稀释首管溶液 II 进行 1:1 梯度稀释，形成梯度范围为 1024～0.5mg/L 的工作液 II。

从工作液 I 的各管中取 50μL 液体，从药敏板每行的第二个孔起逐行加入到药敏板中（每行中，第二个孔至最后一个孔中，化合物 1 的浓度依次升高），从工作液 II 的各管中取 50μL 液体，从药敏板每列的

第二个孔起逐列加入到药敏板中（每列中，第二个孔至最后一个孔中，美罗培南的浓度依次升高），这样，形成两药不同浓度的棋盘交叉（其中，第一行与第一列的相交孔中，既没有化合物 1，也没有美罗培南；第一行除了相交孔之外的其余孔只有化合物 1，第一列除了相交孔之外的其余孔只有美罗培南；除了上述孔之外，其余孔中均含有化合物 11 和美罗培南）。两药等体积混合后，梯度范围分别降为 256～0.125mg/L（化合物 1）与 512～0.25mg/L（美罗培南）。

根据上述操作可知，药敏板上，仅含一种药的每孔中药物液量为 50μL，故每个孔中再补加无菌水 50μL。第一行与第一列的相交孔中，加入无菌水 100μL。之后，在药敏板上的所有孔中均加入 100μL 菌液（具体制备参照步骤（3）），混合。因此，梯度范围降为 128～0.06mg/L（化合物 1）与 256～0.125mg/L（美罗培南）。

（2）菌液中的培养基如下：采用阳离子调节肉汤（Cation-Adjusted Mueller-Hinton Broth，CAMHB），为美国 BBL 公司产品，批号：9015952。

（3）菌液的制备方法如下：采用直接菌落悬浮法，利用生理盐水将过夜纯分培养的受试菌调制成 0.5 麦氏浊度管。之后，采用上述培养基稀释 100 倍，确保 100μL 菌液与药敏板上的每孔中的液体（100μL）混匀后，最终接种菌量为 10^5CFU/mL。

（4）培养条件：空气状态下，35±2℃培养 20 小时。

4、结果与评价

（1）实验结果判读参照 CLSI 2019 年 M100 第 29 版标准。

（2）部分抑菌浓度指数的计算公式为：

FIC = 联合时 A 药 MIC/A 药单药 MIC+联合时 B 药 MIC/B 药单药 MIC；

其中：FIC≤0.5 为协同作用；0.5＜FIC≤1.0 为相加作用；1＜FIC≤2.0 为无关作用；FIC＞2 为拮抗作用。

具体实验结果如下表 1 所示，其中，鲍曼不动杆菌具体为“碳青霉烯类抗生素耐药鲍曼不动杆菌”。

表 1 化合物 1 与美罗培南联合的 FIC 指数

编号	细菌名称	菌株编号	化合物 1（mg/L）		美罗培南（mg/L）		FIC 指数	效果判定
			单药	联合	单药	联合		

			MIC	MIC	MIC	MIC		
1	鲍曼不动杆菌	18-J11-034	4	2	64	16	0.750	相加
2	鲍曼不动杆菌	18-J15-030	16	8	64	8	0.625	相加
3	鲍曼不动杆菌	18-J21-095	8	4	64	16	0.750	相加
4	鲍曼不动杆菌	18-J24-015	8	2	64	32	0.750	相加
5	鲍曼不动杆菌	18-J40-021	8	4	64	16	0.750	相加
6	鲍曼不动杆菌	18-J51-052	4	2	32	4	0.625	相加
7	鲍曼不动杆菌	18-J11-001	8	4	32	8	0.750	相加
8	鲍曼不动杆菌	18-J11-097	8	4	64	16	0.750	相加
9	鲍曼不动杆菌	18-J11-002	4	2	64	16	0.750	相加

从表 1 可以看出，化合物 1 与美罗培南的联合使用，能够大幅降低美罗培南的 MIC，且对鲍曼不动杆菌（对碳青霉烯类抗生素耐药的菌株）表现为相加作用。因此，可知，化合物 1 与美罗培南的联合使用，会使得细菌感染的治疗变得容易，故具有广泛的临床应用前景。

测试例 2 化合物 1 与多粘菌素联合对抗耐药鲍曼不动杆菌的作用

本实验是为了测定化合物 1 与多粘菌素联合使用对碳青霉烯类抗生素耐药鲍曼不动杆菌的最低抑菌浓度（MIC），并计算部分抑菌浓度指数（FIC）。

所涉及材料与方法具体如下：

1、受试药物

序号	药物名称	批号	含量 wt%	来源
1	化合物 1	DD20210033-08-P	98.2	上海亚虹医药科技有限公司
2	多粘菌素	130327-200906	75.8	中国食品药品检定研究院

2、菌株

受试菌：碳青霉烯类抗生素耐药鲍曼不动杆菌株 10 株，为临床分离菌株，由上海钧济医学检验所有限公司提供。

3、药物敏感性实验方法

按美国临床和实验室标准化协会（Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI）推荐的文件内容，采用棋盘法设计的微量肉汤稀释法，测定化合物 1 与多粘菌素联合使用对上述各菌株的最小抑菌浓度（MIC），并计算部分抑菌浓度（FIC）指数。

（1）抗菌药物配制与药敏板制备

化合物 1 用二甲基亚砜溶解，制得储存液 I，其浓度为 51200mg/L。将储存液 I 用二甲基亚砜进行 1:1 梯度稀释，获得浓度范围为 51200～25mg/L 的稀释液；分别将对应的浓度加入无菌水中进行 100 倍稀释，获得浓度范围为 512～0.25mg/L 的工作液 I。

多粘菌素用无菌水溶解，配制成浓度为 5120mg/L 的储存液。将多粘菌素储存液用无菌水进行 1:1 梯度稀释，获得浓度范围为 512～0.25 mg/L 的工作液 II。

参照实施例 1 中的方法，取工作液 I 和工作液 II 进行药敏板的制备，具体过程不再赘述。

（2）菌液中的培养基如下：采用阳离子调节肉汤（Cation-Adjusted Mueller-Hinton Broth，CAMHB），为美国 BBL 公司产品，批号：9015952。

（3）菌液的制备方法如下：采用直接菌落悬浮法，利用生理盐水将过夜纯分培养的受试菌调制成 0.5 麦氏浊度管。之后，采用上述培养基稀释 100 倍，确保 100μL 菌液与药敏板上的每孔中的液体（100μL）混匀后，最终接种菌量为 10^5CFU/mL。

（4）培养条件：空气状态下，35±2℃培养 20 小时。

4、结果与评价

（1）实验结果判读参照 CLSI 2020 年 M100 第 30 版标准。

（2）部分抑菌浓度指数的计算公式为：

FIC=联合时 A 药 MIC/A 药单药 MIC+联合时 B 药 MIC/B 药单药 MIC；

其中：FIC≤0.5 为协同作用；0.5＜FIC≤1.0 为相加作用；1＜FIC≤2.0 为无关作用；FIC＞2 为拮抗作用。

具体实验结果如下表 2 所示，其中，鲍曼不动杆菌具体为“碳青霉烯类抗生素耐药鲍曼不动杆菌”。

表 2 化合物 1 与多粘菌素联合的 FIC 指数

编号	细菌名称	菌株编号	化合物 1（mg/L）		多粘菌素（mg/L）		FIC 指数	效果判定
			单药 MIC	联合 MIC	单药 MIC	联合 MIC		
1	鲍曼不动杆菌	18-J11-034	4	1	0.5	0.125	0.500	协同
2	鲍曼不动杆菌	18-J15-030	16	1	0.5	0.125	0.313	协同
3	鲍曼不动杆菌	18-J21-095	8	4	0.25	0.06	0.740	相加

4	鲍曼不动杆菌	18-J24-015	8	1	0.5	0.125	0.375	协同
5	鲍曼不动杆菌	18-J24-033	4	1	0.5	0.125	0.500	协同
6	鲍曼不动杆菌	18-J40-021	8	1	1	0.125	0.250	协同
7	鲍曼不动杆菌	18-J51-052	4	2	0.5	0.125	0.750	相加
8	鲍曼不动杆菌	18-J11-001	8	0.5	0.25	0.06	0.303	协同
9	鲍曼不动杆菌	18-J11-097	4	0.5	0.25	0.06	0.365	协同
10	鲍曼不动杆菌	18-J11-002	4	2	0.25	0.06	0.740	相加

从表 2 可以看出，化合物 1 与多粘菌素的联合使用，能够大幅降低多粘菌素的 MIC，对碳青霉烯类抗生素耐药鲍曼不动杆菌表现为协同作用。因此，可知化合物 1 与美罗培南的联合使用，会使得细菌感染的治疗变得容易，故具有广泛的临床应用前景。

测试例 3 化合物 2 与多粘菌素联合对抗耐药鲍曼不动杆菌的作用

本实验是为了测定化合物 2 与多粘菌素联合使用对碳青霉烯类抗生素耐药鲍曼不动杆菌的最低抑菌浓度（MIC），并计算部分抑菌浓度指数（FIC）。

所涉及材料与方法具体如下：

1、受试药物

序号	药物名称	批号	含量 wt%	来源
1	化合物 2	DD033-21-1781	98.44	上海亚虹医药科技有限公司
2	多粘菌素	130327-200906	75.8	中国食品药品检定研究院

2、菌株

受试菌：碳青霉烯类抗生素耐药鲍曼不动杆菌株 10 株，为临床分离菌株，由上海钧济医学检验所有限公司提供。

3、药物敏感性实验方法

按美国临床和实验室标准化协会（Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI）推荐的文件内容，采用棋盘法设计的微量肉汤稀释法，测定化合物 2 与多粘菌素联合使用对上述各菌株的最小抑菌浓度（MIC），并计算部分抑菌浓度（FIC）指数。

（1）抗菌药物配制与药敏板制备

化合物 2 用二甲基亚砜溶解，制得储存液 I，其浓度为 51200mg/L。将储存液 I 用二甲基亚砜进行 1:1 梯度稀释，获得浓度范围为 51200～25mg/L 的稀释液；分别将对应的浓度加入无菌水中进行 100 倍稀释，

获得浓度范围为 512～0.25mg/L 的工作液 I。

多粘菌素用无菌水溶解，配制成浓度为 5120mg/L 的储存液。将美罗培南储存液用无菌水进行 1:1 梯度稀释，获得浓度范围为 512～0.25 mg/L 的工作液 II。

参照实施例 1 中的方法，取工作液 I 和工作液 II 进行药敏板的制备，具体过程不再赘述。

（2）菌液中的培养基如下：采用阳离子调节肉汤（Cation-Adjusted Mueller-Hinton Broth，CAMHB），为美国 BBL 公司产品，批号：9015952。

（3）菌液的制备方法如下：采用直接菌落悬浮法，利用生理盐水将过夜纯分培养的受试菌调制成 0.5 麦氏浊度管。之后，采用上述培养基稀释 100 倍，确保 100μL 菌液与药敏板上的每孔中的液体（100μL）混匀后，最终接种菌量为 10^5CFU/mL。

（4）培养条件：空气状态下，35±2℃培养 20 小时。

4、结果与评价

（1）实验结果判读参照 CLSI 2020 年 M100 第 30 版标准。

（2）部分抑菌浓度指数的计算公式为：

FIC = 联合时 A 药 MIC/A 药单药 MIC+联合时 B 药 MIC/B 药单药 MIC；

其中：FIC≤0.5 为协同作用；0.5＜FIC≤1.0 为相加作用；1＜FIC≤2.0 为无关作用；FIC＞2 为拮抗作用。

具体实验结果如下表 3 所示，其中，鲍曼不动杆菌具体为“碳青霉烯类抗生素耐药鲍曼不动杆菌”。

表 3 化合物 2 与多粘菌素联合的 FIC 指数

编号	细菌名称	菌株编号	化合物 2（mg/L）		多粘菌素（mg/L）		FIC 指数	效果判定
			单药 MIC	联合 MIC	单药 MIC	联合 MIC		
1	鲍曼不动杆菌	18-J11-034	4	1	0.5	0.25	0.750	相加
2	鲍曼不动杆菌	18-J15-030	4	1	0.5	0.25	0.750	相加
3	鲍曼不动杆菌	18-J21-095	4	2	0.5	0.25	1.000	相加
4	鲍曼不动杆菌	18-J24-015	4	1	1	0.25	0.500	协同
5	鲍曼不动杆菌	18-J24-033	4	2	1	0.125	0.625	相加
6	鲍曼不动杆菌	18-J40-021	4	1	1	0.25	0.500	协同
7	鲍曼不动杆菌	18-J51-052	4	1	1	0.25	0.500	协同

8	鲍曼不动杆菌	18-J11-001	8	1	0.5	0.125	0.375	协同
9	鲍曼不动杆菌	18-J11-097	4	0.5	0.5	0.125	0.375	协同
10	鲍曼不动杆菌	18-J11-002	4	1	1	0.25	0.500	协同

从表 3 可以看出，化合物 2 与多粘菌素的联合使用，能够大幅降低多粘菌素的 MIC，对碳青霉烯类抗生素耐药鲍曼不动杆菌表现为协同或相加作用。因此，可知，化合物 2 与多粘菌素的联合使用，会使得细菌感染的治疗变得容易，故具有广泛的临床应用前景。

测试例 4 化合物 A 与美罗培南联合对抗耐药大肠埃希菌的作用

本试验是为了测定化合物 A 与美罗培南联合使用对耐药大肠埃希菌 I（对碳青霉烯类抗生素耐药的菌株）和耐药大肠埃希菌 II（对氟喹诺酮类抗生素、非氟喹诺酮类抗生素、氨基糖苷类抗生素、糖肽类抗生素和碳青霉烯类抗生素均耐药的菌株）的最低抑菌浓度（MIC），并计算部分抑菌浓度（Fractional Inhibitory Concentration，缩写为 FIC）指数。

所涉及材料与方法具体如下：

1、受试药物

序号	药物名称	批号	含量%	来源
1	化合物 A	PC007-009-PlA	99	上海亚虹医药科技有限公司提供
2	美罗培南	130506-201403	87	中国食品药品检定研究院

2、菌株

受试菌：

耐药大肠埃希菌 I，3 株，分别为耐药大肠埃希菌 18-W09-093，耐药大肠埃希菌 18-W37-025，耐药大肠埃希菌 18-W37-032，由上海钧济医学检验所有限公司提供，上述 3 株菌株均是对碳青霉烯类抗生素（例如，美罗培南）耐药的菌株。

耐药大肠埃希菌 II，1 株，具体为耐药大肠埃希菌 1864，由复旦大学药学院提供，该菌株是对氟喹诺酮类抗生素（例如左氧氟沙星）、非氟喹诺酮类抗生素（例如萘啶酮酸、奈诺沙星）、氨基糖苷类抗生素（例如庆大霉素）、糖肽类抗生素（例如万古霉素）和碳青霉烯类抗生素（例如美罗培南）均耐药的菌株。

编号	药物类型	药物	MIC/(μg/mL)

1	氟喹诺酮类抗生素	左氧氟沙星	32
2	非氟喹诺酮类抗生素	萘啶酮酸	＞64
3	非氟喹诺酮类抗生素	奈诺沙星	＞64
4	氨基糖苷类抗生素	庆大霉素	64
5	糖肽类抗生素	万古霉素	＞64
6	碳青霉烯类抗生素	美罗培南	＞64

3、药物敏感性实验方法

按美国临床和实验室标准化协会（Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI）推荐的文件内容，采用棋盘法设计的微量肉汤稀释法，测定化合物 A 与美罗培南联合使用对上述各菌株的最小抑菌浓度（MIC），并计算部分抑菌浓度（FIC）指数。

（1）抗菌药物配制与药敏板制备：

化合物 A 用二甲基亚砜溶解，制得储存液 I，其浓度为 1280mg/L。将储存液 I 用无菌水稀释至 512mg/L，作为梯度稀释首管溶液 I。采用无菌水对梯度稀释首管溶液 I 进行 1:1 梯度稀释，形成梯度范围为 512-0.25mg/L 的工作液 I。

美罗培南用无菌水溶解，制得储存液 II，其浓度为 5120mg/L。将储存液 II 用无菌水稀释至 1024mg/L 作为梯度稀释首管溶液 II。采用无菌水依次对梯度稀释首管溶液 II 进行 1:1 梯度稀释，形成梯度范围为 1024-0.5mg/L 的工作液 II。

参照实施例 1 中的方法，取工作液 I 和工作液 II 进行药敏板的制备，具体过程不再赘述。

（2）菌液中的培养基如下：采用阳离子调节肉汤（Cation-Adjusted Mueller-Hinton Broth，CAMHB），为美国 BBL 公司产品，批号：9015952。

（3）菌液的制备方法如下：采用直接菌落悬浮法，利用生理盐水将过夜纯分培养的受试菌调制成 0.5 麦氏浊度管。之后，采用上述培养基稀释 100 倍，确保 100μL 菌液与药敏板上的每孔中的液体（100μL）混匀后，最终接种菌量为 10^5CFU/mL。

（4）培养条件：空气状态下，35±2℃培养 20 小时。

4、结果阅读与判断

（1）实验结果判读参照 CLSI 2019 年 M100 第 29 版标准。

（2）部分抑菌浓度指数的计算公式为：

FIC=联合时 A 药 MIC/A 药单药 MIC+联合时 B 药 MIC/B 药单药 MIC；

其中：FIC≤0.5 为协同作用；0.5＜FIC≤1.0 为相加作用；1＜FIC≤2.0 为无关作用；FIC＞2 为拮抗作用。

具体实验结果如下表 4 所示。

表 4 化合物 A 与美罗培南联合的 FIC 指数

编号	细菌名称	菌株编号	化合物 A（mg/L）		美罗培南（mg/L）		FIC 指数	效果判定
			单药 MIC	联合 MIC	单药 MIC	联合 MIC		
1	耐药大肠埃希菌 I	18-W09-093	32	8	256	2	0.258	协同
2	耐药大肠埃希菌 I	18-W37-025	32	8	128	1	0.258	协同
3	耐药大肠埃希菌 I	18-W37-032	32	8	128	4	0.281	协同
4	耐药大肠埃希菌 II	1864	4	0.5	128	2	0.14	协同

从表 4 可以看出，化合物 A 与美罗培南的联合使用，能够大幅降低美罗培南的 MIC，且对耐药大肠埃希菌 I（对碳青霉烯类抗生素耐药的菌株）以及对耐药大肠埃希菌 II（对氟喹诺酮类抗生素、非氟喹诺酮类抗生素、氨基糖苷类抗生素、糖肽类抗生素和碳青霉烯类抗生素均耐药的菌株）表现为协同作用。因此，可知，化合物 A 与美罗培南的联合使用，会使得细菌感染的治疗变得容易，故具有广泛的临床应用前景。

测试例 5 化合物 A 与美罗培南联合对抗耐药鲍曼不动杆菌的作用

本试验是为了测定化合物 A 与美罗培南联合使用对碳青霉烯类抗生素耐药鲍曼不动杆菌的最低抑菌浓度（MIC），并计算部分抑菌浓度（Fractional Inhibitory Concentration，缩写为 FIC）指数。

所涉及材料与方法具体如下：

1、受试药物

序号	药物名称	批号	含量%	来源
1	化合物 A	PC007-009-PlA	99	上海亚虹医药科技有限公司提供
2	美罗培南	130506-202004	86.8	中国食品药品检定研究院

2、菌株

受试菌：碳青霉烯类抗生素耐药鲍曼不动杆菌株 10 株，为临床分

离菌株，由上海钧济医学检验所有限公司提供。

3、药物敏感性实验方法

按美国临床和实验室标准化协会（Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI）推荐的文件内容，采用棋盘法设计的微量肉汤稀释法，测定化合物 A 与美罗培南联合使用对上述各菌株的最小抑菌浓度（MIC），并计算部分抑菌浓度（FIC）指数。

（1）抗菌药物配制与药敏板制备：

化合物 A 用二甲基亚砜溶解，制得储存液 I，其浓度为 51200mg/L。将储存液 I 用二甲基亚砜进行 1:1 梯度稀释，获得浓度范围为 51200-25 mg/L 的稀释液；分别将对应的浓度加入无菌水中进行 100 倍稀释，获得浓度范围为 512-0.25 mg/L 的工作液 I。

美罗培南用无菌水溶解，配制成浓度为 5120mg/L 的储存液。将美罗培南储存液用无菌水进行 1:1 梯度稀释，获得浓度范围为 512-0.25 mg/L 的工作液 II。

参照实施例 1 中的方法，取工作液 I 和工作液 II 进行药敏板的制备，具体过程不再赘述。

（2）菌液中的培养基如下：采用阳离子调节肉汤（Cation-Adjusted Mueller-Hinton Broth，CAMHB），为美国 BBL 公司产品，批号：9015952。

（3）菌液的制备方法如下：采用直接菌落悬浮法，利用生理盐水将过夜纯分培养的受试菌调制成 0.5 麦氏浊度管。之后，采用上述培养基稀释 100 倍，确保 100μL 菌液与药敏板上的每孔中的液体（100μL）混匀后，最终接种菌量为 10^5CFU/mL。

（4）培养条件：空气状态下，35±2℃培养 20 小时。

4、结果阅读与判断

（1）实验结果判读参照 CLSI 2020 年 M100 第 30 版标准。

（2）部分抑菌浓度指数的计算公式为：

FIC=联合时 A 药 MIC/A 药单药 MIC+联合时 B 药 MIC/B 药单药 MIC；

其中：FIC≤0.5 为协同作用；0.5＜FIC≤1.0 为相加作用；1＜FIC≤2.0 为无关作用；FIC＞2 为拮抗作用。

具体实验结果如下表 5 所示，其中，鲍曼不动杆菌具体为“碳青

霉烯类抗生素耐药鲍曼不动杆菌”：

表 5 化合物 A 与美罗培南联合的 FIC 指数

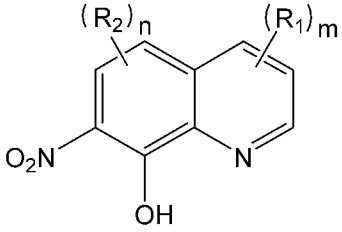
编号	细菌名称	化合物 A（mg/L）		美罗培南（mg/L）		FIC 指数	效果判定
		单药 MIC	联合 MIC	单药 MIC	联合 MIC		
1	鲍曼不动杆菌	32	0.06	128	16	0.127	协同
2		16	0.06	128	16	0.129	协同
3		16	0.06	128	16	0.129	协同
4		16	0.06	128	16	0.129	协同
5		16	0.06	128	16	0.129	协同
6		16	0.06	128	16	0.129	协同
7		16	0.06	64	16	0.254	协同
8		8	0.06	64	8	0.133	协同
9		8	0.06	64	8	0.133	协同
10		16	0.06	128	16	0.129	协同

从表 5 可以看出，化合物 A 与美罗培南的联合使用，能够大幅降低美罗培南的 MIC，对碳青霉烯类抗生素耐药鲍曼不动杆菌表现为协同作用。因此，可知，化合物 A 与美罗培南的联合使用，会使得细菌感染的治疗变得容易，故具有广泛的临床应用前景。

虽然以上描述了本发明的具体实施方式，但是本领域的技术人员应当理解，这仅是举例说明，本发明的保护范围是由所附权利要求书限定的。本领域的技术人员在不背离本发明的原理和实质的前提下，可以对这些实施方式做出多种变更或修改，但这些变更和修改均落入本发明的保护范围。

权利要求书：

1．一种药物组合物，所述药物组合物包含式（I）所示的化合物或其药学上可接受的盐和至少一种抗菌剂作为活性成分，以及药学上可接受的载体或赋形剂，



（I）

其中：

每个 R_1 各自独立地选自氢、卤素、氨基、羟基、巯基、氰基、硝基、氧代基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基烷基、氨基烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；优选自氢、卤素、C_{1-10} 烷基、C_{1-10} 烷氧基、C_{1-10} 卤代烷基、C_{1-10} 羟基烷基、C_{1-10} 氨基烷基、C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基；更优选自氢、卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟基烷基、C_{1-6} 氨基烷基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 基、5-10 元杂芳基；进一步优选自氢、卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 卤代烷基，最优选为氢；

每个 R_2 各自独立地选自氢、卤素、氨基、羟基、巯基、氰基、硝基、氧代基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基烷基、氨基烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；优选自氢、卤素、C_{1-10} 烷基、C_{1-10} 烷氧基、C_{1-10} 卤代烷基、C_{1-10} 羟基烷基、C_{1-10} 氨基烷基、C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基；更优选自氢、卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟基烷基、C_{1-6} 氨基烷基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 基、5-10 元杂芳基；进一步优选自氢、卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 卤代烷基，最优选为卤素；

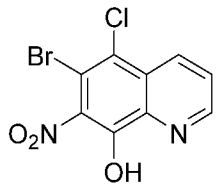
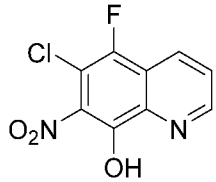
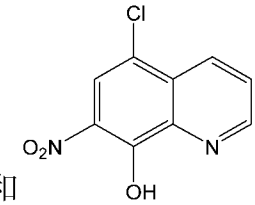
n 为 0、1 或 2；优选 1 或 2；

m 为 0、1、2 或 3；优选 0 或 1。

2. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，其中式（I）所示的化合物中，每个 R_1 各自独立地为氢，每个 R_2 各自独立地选自卤素，n 为 1 或

2，m 为 1。

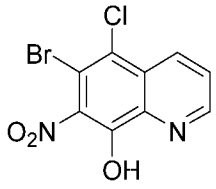
3. 根据权利要求 1 或 2 所述的药物组合物，其中所述式（I）所示的化合物选自：

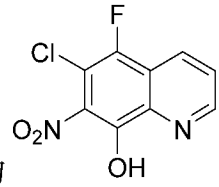

、

和

。

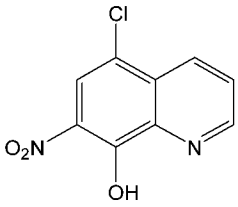
4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的药物组合物，其中所述抗菌剂选自碳青霉烯类抗生素、多肽类抗生素、氟喹诺酮类抗生素、非氟喹诺酮类抗生素、氨基糖苷类抗生素和糖肽类抗生素中的一种或多种；所述碳青霉烯类抗生素如美罗培南，所述多肽类抗生素如多粘菌素，所述氟喹诺酮类抗生素如左氧氟沙星，所述非氟喹诺酮类抗生素如萘啶酮酸、奈诺沙星，所述氨基糖苷类抗生素如庆大霉素，所述糖肽类抗生素如万古霉素；优选地，所述抗菌剂选自碳青霉烯类抗生素和多肽类抗生素；更优选自多粘菌素和美罗培南。

5. 根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物为抗细菌的药物组合物；所述细菌优选自埃希氏杆菌属的菌株；所述埃希氏杆菌属的菌株优选大肠埃希菌，其中，所述大肠埃希菌为非耐药大肠埃希菌和/或耐药大肠埃希菌，优选为耐药大肠埃希菌，更优选为碳青霉烯类抗生素耐药大肠埃希菌、喹诺酮类抗生素耐药大肠埃希菌、氨基糖苷类抗生素耐药大肠埃希菌和糖肽类抗生素耐药大肠埃希菌中的一种或多种。

6. 根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物为抗细菌的药物组合物；所述细菌优选自不动杆菌属的菌株；所述不动杆菌属的菌株优选为鲍曼不动杆菌，其中，所述鲍曼不动杆菌为非耐药鲍曼不动杆菌和/或耐药鲍曼不动杆菌，优选为耐药鲍曼不动杆菌，更优选为碳青霉烯类抗生素耐药鲍曼不动杆菌。

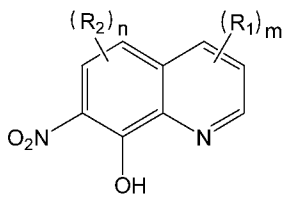
7. 根据权利要求 1 至 6 中任一项所述的药物组合物，其中，所述式（I）所示的化合物为  ，且所述抗菌剂选自美罗培南和多粘菌素。

8. 根据权利要求 1 至 6 任一项所述的药物组合物，其中，所述式（I）所示的化合物为  ，且所述抗菌剂选自多粘菌素、美罗培南，特别是多粘菌素。

9. 根据权利要求 1 至 6 任一项所述的药物组合物，其中，所述式（I）所示的化合物为  ，且所述抗菌剂选自多粘菌素、美罗培南，特别是美罗培南。

10. 根据权利要求 1 至 9 中任一项所述的药物组合物在制备用于治疗细菌感染性疾病特别是多药耐药细菌感染性疾病的药物中的用途。

11. 式（I）所示的化合物或其药学上可接受的盐或包含其的药物组合物在制备用于增强抗菌剂的抗菌作用的药物中的用途，



（I）

其中：

每个 R_1 各自独立地选自氢、卤素、氨基、羟基、巯基、氰基、硝

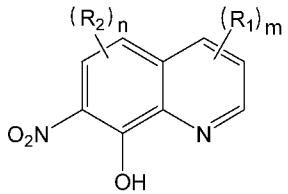
基、氧代基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基烷基、氨基烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；优选自氢、卤素、C_{1-10} 烷基、C_{1-10} 烷氧基、C_{1-10} 卤代烷基、C_{1-10} 羟基烷基、C_{1-10} 氨基烷基、C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基；更优选自氢、卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟基烷基、C_{1-6} 氨基烷基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 基、5-10 元杂芳基；进一步优选自氢、卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 卤代烷基，最优选为氢；

每个 R_2 各自独立地选自氢、卤素、氨基、羟基、巯基、氰基、硝基、氧代基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基烷基、氨基烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；优选自氢、卤素、C_{1-10} 烷基、C_{1-10} 烷氧基、C_{1-10} 卤代烷基、C_{1-10} 羟基烷基、C_{1-10} 氨基烷基、C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基；更优选自氢、卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟基烷基、C_{1-6} 氨基烷基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 基、5-10 元杂芳基；进一步优选自氢、卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 卤代烷基，最优选为卤素；

n 为 0、1 或 2；优选 1 或 2；

m 为 0、1、2 或 3；优选 0 或 1。

12 式（I）所示的化合物或其药学上可接受的盐或包含其的药物组合物与至少一种抗菌剂组合在制备用于增强抗菌剂的抗菌作用的药物中的用途，



（I）

其中：

每个 R_1 各自独立地选自氢、卤素、氨基、羟基、巯基、氰基、硝基、氧代基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基烷基、氨基烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；优选自氢、卤素、C_{1-10} 烷基、C_{1-10} 烷氧基、C_{1-10} 卤代烷基、C_{1-10} 羟基烷基、C_{1-10} 氨基烷基、C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基；更优选自氢、卤

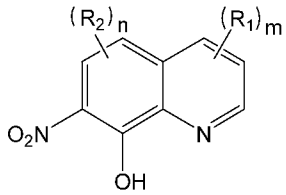
素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-10}基、5-10元杂芳基；进一步优选自氢、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤代烷基，最优选为氢；

每个R_2各自独立地选自氢、卤素、氨基、羟基、巯基、氰基、硝基、氧代基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基烷基、氨基烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；优选自氢、卤素、C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、C_{1-10}卤代烷基、C_{1-10}羟基烷基、C_{1-10}氨基烷基、C_{3-10}环烷基、3-10元杂环基、C_{6-14}芳基、5-14元杂芳基；更优选自氢、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-10}基、5-10元杂芳基；进一步优选自氢、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤代烷基，最优选为卤素；

n为0、1或2；优选1或2；

m为0、1、2或3；优选0或1。

13. 式（I）所示的化合物或其药学上可接受的盐或包含其的药物组合物与至少一种抗菌剂组合在制备用于治疗细菌感染性疾病特别是多药耐药细菌感染性疾病的药物中的用途，



（I）

其中：

每个R_1各自独立地选自氢、卤素、氨基、羟基、巯基、氰基、硝基、氧代基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基烷基、氨基烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；优选自氢、卤素、C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、C_{1-10}卤代烷基、C_{1-10}羟基烷基、C_{1-10}氨基烷基、C_{3-10}环烷基、3-10元杂环基、C_{6-14}芳基、5-14元杂芳基；更优选自氢、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-10}基、5-10元杂芳基；进一步优选自氢、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤代烷基，最优选为氢；

每个R_2各自独立地选自氢、卤素、氨基、羟基、巯基、氰基、硝

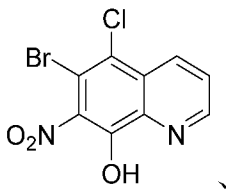
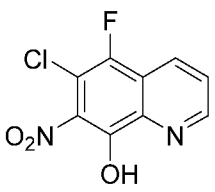
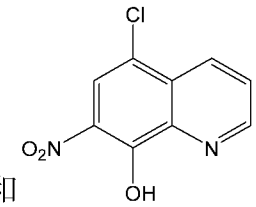
基、氧代基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基烷基、氨基烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；优选自氢、卤素、C_{1-10} 烷基、C_{1-10} 烷氧基、C_{1-10} 卤代烷基、C_{1-10} 羟基烷基、C_{1-10} 氨基烷基、C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基；更优选自氢、卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟基烷基、C_{1-6} 氨基烷基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 基、5-10 元杂芳基；进一步优选自氢、卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 卤代烷基，最优选为卤素；

n 为 0、1 或 2；优选 1 或 2；

m 为 0、1、2 或 3；优选 0 或 1。

14 根据权利要求 12 或 13 所述的用途，其中式（I）所示的化合物中，每个 R_1 各自独立地为氢，每个 R_2 各自独立地选自卤素，n 为 1 或 2，m 为 1。

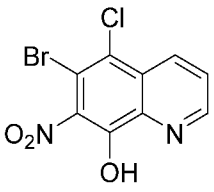
15. 根据权利要求 12 至 14 中任一项所述的用途，其中所述式（I）所示的化合物选自：

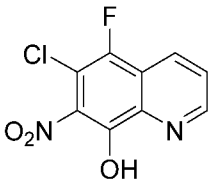

、

和

。

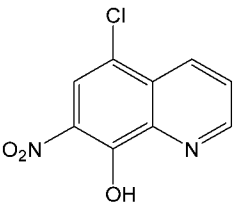
16. 根据权利要求 12 至 15 中任一项所述的用途，其中所述抗菌剂选自碳青霉烯类抗生素、多肽类抗生素、氟喹诺酮类抗生素、非氟喹诺酮类抗生素、氨基糖苷类抗生素和糖肽类抗生素中的一种或多种；所述碳青霉烯类抗生素如美罗培南，所述多肽类抗生素如多粘菌素，所述氟喹诺酮类抗生素如左氧氟沙星，所述非氟喹诺酮类抗生素如萘啶酮酸、奈诺沙星，所述氨基糖苷类抗生素如庆大霉素，所述糖肽类抗生素如万古霉素；优选地，所述抗菌剂选自碳青霉烯类抗生素和多肽类抗生素；更优选自多粘菌素和美罗培南。

17. 根据权利要求 14 至 16 中任一项所述的用途，其中所对抗的细菌为革兰氏阴性细菌，例如大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆

菌；优选多药耐药革兰氏阴性细菌；更优选对碳青霉烯类抗生素耐药的多药耐药细菌，例如多药耐药的大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌。

18. 根据权利要求 12 至 17 中任一项所述的用途，其中所述式（I）所示的化合物为  ，且所述抗菌剂选自美罗培南和多粘菌素。

19. 根据权利要求 12 至 17 中任一项所述的用途，其中所述式（I）所示的化合物为  ，且所述抗菌剂选自多粘菌素、美罗培南，特别是多粘菌素。

20. 根据权利要求 12 至 17 中任一项所述的用途，其中所述式（I）所示的化合物为  ，且所述抗菌剂为美罗培南。

21. 根据权利要求 12 至 20 中任一项所述的用途，其中所述式（I）所示的化合物或其药学上可接受的盐或包含其的药物组合物与所述抗菌剂同时、相继或分开施用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2023/098251

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/47(2006.01)i; A61K31/55(2006.01)i; A61K31/4709(2006.01)i; A61P31/04(2006.01)i; A61P31/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC:A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNTXT; DWPI; ENTXTC; PUBMED; ELSEVIER; Patentics; NCBI; VCN; Web of Science; STN: 结构检索, 抗菌, 细菌, 抗生素, 大肠杆菌, 铜绿假单胞菌, 鲍曼不动杆菌, 美罗培南, 美洛培南, 美罗配能, 多粘菌素, anti-microbial, antibacterial, bacteria, antibiotic, Escherichia coli, E.coli, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii, Meropenem, Polymyxin

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Breanna L. Luna et al. "Identification and characterization of novel isothiazolones with potent bactericidal activity against multi-drug resistant Acinetobacter baumannii clinical isolates" *International Journal of Antimicrobial Agents*, Vol. 53, 31 December 2019 (2019-12-31), pages 474-482 page 476, section 3.2, and page 478, figure 2	1-19, 21
A	WO 2022028321 A1 (JIANGSU YAHONG MEDITECH CO., LTD. et al.) 10 February 2022 (2022-02-10) claims 1-14	1-21

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
12 September 2023	**27 September 2023**

Name and mailing address of the ISA/CN	Authorized officer
China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) **China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088**	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2023/098251

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 2022028321 A1	10 February 2022	TW 202214570 A	16 April 2022
		EP 4194441 A1	14 June 2023
		CN 111960998 A	20 November 2020
		CN 115867540 A	28 March 2023

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2023/098251

A. 主题的分类

A61K 31/47(2006.01)i; A61K31/55(2006.01)i; A61K31/4709(2006.01)i; A61P31/04(2006.01)i; A61P31/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC:A61K A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用）)

CNTXT;DWPI;ENTXTC;PUBMED;ELSEVIER;Patentics;NCBI; VCN;Web of Science;STN:结构检索，抗菌，细菌，抗生素，大肠杆菌，铜绿假单胞菌，鲍曼不动杆菌，美罗培南，美洛培南，美罗配能，多粘菌素，anti-microbial, antibacterial, bacteria, antibiotic, Escherichia coli, E.coli, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii, Meropenem, Polymyxin

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	Breanna L. Luna et al. "Identification and characterization of novel iso-thiazolones with potent bactericidal activity against multi-drug resistant Acinetobacter baumannii clinical isolates" International Journal of Antimicrobial Agents, 第53卷，2019年12月31日 (2019-12-31)，第474-482页 第476页3.2节、第478页图2	1-19,21
A	WO 2022028321 A1 (JIANGSU YAHONG MEDITECH CO LTD等) 2022年2月10日 (2022-02-10) 权利要求1-14	1-21

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：
"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件
"D" 申请人在国际申请中引证的文件
"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利
"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）
"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件
"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件
"T" 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件
"X" 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性
"Y" 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性
"&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2023年9月12日	2023年9月27日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	受权官员 陈典 电话号码 (+86) 0512-88996499

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2023/098251

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
WO 2022028321 A1	2022年2月10日	TW 202214570 A	2022年4月16日
		EP 4194441 A1	2023年6月14日
		CN 111960998 A	2020年11月20日
		CN 115867540 A	2023年3月28日