(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 115745910 B
(45)授权公告日 2025.05.27

(21)申请号 202211428524.1
(22)申请日 2018.07.20
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 115745910 A
(43)申请公布日 2023.03.07
(30)优先权数据
17305973.4 2017.07.21 EP
18290003.5 2018.01.08 EP
18150903.5 2018.01.09 EP
(62)分案原申请数据
201880006131.7 2018.07.20
(73)专利权人 安塔比奥公司
地址 法国拉波格
(72)发明人 大卫·托马斯·戴维斯
西蒙·雷里斯
尼古拉斯·斯佩尼斯基
马丁·埃弗雷特
马格达莱纳·扎拉凯恩
(74)专利代理机构 华进联合专利商标代理有限公司 44224
专利代理师 黄爱娇
(51)Int.Cl.
C07D 277/56(2006.01)
C07D 417/12(2006.01)
A61K 31/426(2006.01)
A61K 31/427(2006.01)
A61K 31/4439(2006.01)
A61K 31/5377(2006.01)
A61K 31/439(2006.01)
A61K 31/43(2006.01)
A61P 31/04(2006.01)
(56)对比文件
CN 105658631 A,2016.06.08
GB 2533136 A,2016.06.15
审查员 安欣

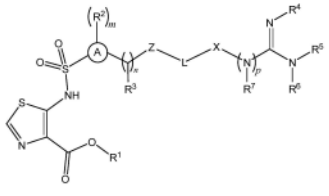
权利要求书5页 说明书96页 附图1页

(54)发明名称

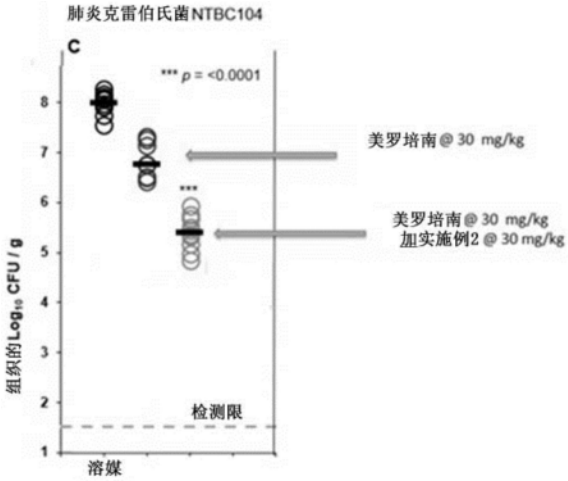
化学化合物

(57)摘要

本发明涉及作为式(I)的噻唑衍生物或其药学上可接受的盐的化合物,其中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、Ⓐ、Z、L、X、m、n和p如本文所定义。该化合物可用于治疗和预防细菌感染。本发明还涉及式(I)的化合物与另外的活性试剂的组合。

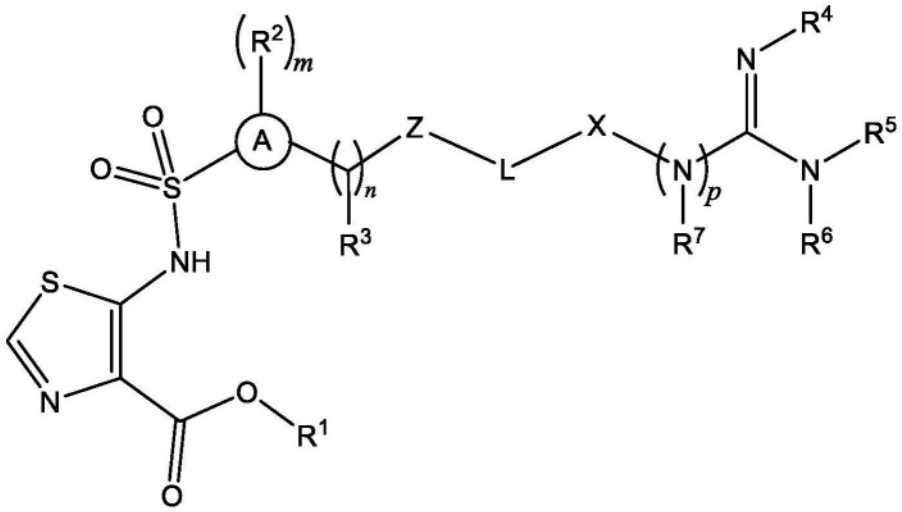


[式(I)]



CN 115745910 B

1.一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐，



[式（I）]

其中，

○R^1为H；

○Ⓐ是选自C_6至C_{10}芳基和包含1、2或3个选自O、S或N的杂原子的5至10元杂芳基的环状基团；

○每个R^2独立地选自：

(i)卤素或R^8，其中每个R^8独立地选自CN和$C(O)NR^fR^g$；其中每个R^f和R^g为H；和

(ii)$O(C_{1-3}$烷基)，其可以任选地被3个卤素取代基取代；

○m是0、1、2或3

○R^3为氢；

○n为0或1

○Z为键或选自$-NR^{10}C(O)-$、$-C(O)NR^{10}-$、$-NR^{10}C(O)NR^{11}-$、$-NR^{10}C(O)O-$和$-NR^{10}C(O)S-$；

○L为键或为C_{1-3}亚烷基；或L是$-C(R^{10})=N-$；

○X是键，或当L不是键或$-C(R^{10})=N-$时，X是键或选自$NR^{10}-$、-O-和$-C(NR^{10})-$；

○p为0或1；

○A

(i)R^4为H且R^5选自：H，-CN，和未取代的或被$-NR^{10}R^{11}$取代的C_1至C_3烷基；

或R^4与R^5连接在一起以与它们所连接的原子一起形成在环中包含至少一个饱和碳原子且包含1个或2个选自O、S和N的杂原子的5至6元杂环基团；并且

(ii)R^6选自：H，-CN，和未取代的或被$-NR^{10}R^{11}$取代的C_1至C_3烷基；并且，如果R^7存在，则选自H，-CN，和C_1至C_3烷基；

或如果R^7存在，则R^6与R^7连接在一起以与它们所连接的原子一起形成在环中包含至少一个饱和碳原子且包含1个或2个选自O、S和N的杂原子的5至6元杂环基团；或

B

$-R^4$为H；

-R^5与R^6连接在一起以与它们所连接的原子一起形成在环中包含至少一个饱和碳原子且包含1个或2个选自O、S和N的杂原子的5至6元杂环基团;并且

-R^7如果存在,则选自:H,-CN和C_1至C_3烷基;

○每个R^{10}和R^{11}为H。

2.根据权利要求1所述的化合物,其特征在于,Ⓐ是选自苯基和包含1个、2个或3个选自O、S和N的杂原子的5至6元杂芳基的环状基团。

3.根据权利要求2所述的化合物,其特征在于,Ⓐ选自苯基、哒嗪、吡啶和噻唑。

4.根据权利要求1所述的化合物,其特征在于,Ⓐ为苯基。

5.根据权利要求1所述的化合物,其特征在于,每个R^2独立地选自:

(i)卤素、CN、OH、-OCF_3、-OCH_3和-C(O)NR^fR^g;其中R^f和R^g为H。

6.根据权利要求1所述的化合物,其特征在于,每个R^2为氟。

7.根据权利要求1所述的化合物,其特征在于,n为0。

8.根据权利要求1所述的化合物,其特征在于,Z为键或选自-NR^{10}C(O)-、-C(O)NR^{10}-和-NR^{10}C(O)NR^{11}。

9.根据权利要求1所述的化合物,其特征在于,Z选自-NR^{10}C(O)-、-C(O)NR^{10}-和-NR^{10}C(O)NR^{11}-。

10.根据权利要求1所述的化合物,其特征在于,L为键。

11.根据权利要求1所述的化合物,其中L为C_{1-3}亚烷基。

12.根据权利要求1所述的化合物,其特征在于,X为键。

13.根据权利要求1所述的化合物,其特征在于,p为1;且R^7为H或甲基。

14.根据权利要求1所述的化合物,其特征在于,R^4为H。

15.根据权利要求1所述的化合物,其特征在于,R^5为H且R^6为H或甲基。

16.根据权利要求1所述的化合物,其特征在于:

●R^1为H;

●Ⓐ是苯基;

●m为2;

●每个R^2独立地为卤素;

●n为0;

●Z选自-NR^{10}C(O)-、-C(O)NR^{10}-和-NR^{10}C(O)NR^{11}-;

●L是键或C_{1-3}亚烷基;

●X是键;

●p为1;并且R^4是H;R^5选自H、-CN和C_1至C_2烷基;R^6为H或甲基,且R^7为H或甲基。

17.根据权利要求1所述的化合物,其特征在于

•R^1为H;

•Ⓐ为苯基;

•m为2;

•每个R^2为氟;

•n为0;

• Z为-$NR^{10}C(O)NR^{11}$-；

• L为键；

• X为键；

• p为1且R^7为H；

• R^4为H；

• R^5为H；且

• R^6为H。

18.根据权利要求1所述的化合物，其特征在于，R^4、R^5、R^6和R^7如果存在则各为氢。

19.根据权利要求1所述的化合物，所述化合物选自：

●5-[[4-[(2-胍基乙酰基)氨基]-3-(三氟甲氧基)苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸；

●5-[[3-氟-4-[[(2-胍基乙酰基)氨基]甲基]苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸；

●5-[[3-氟-4-(胍基甲基)苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸；

●5-[[3-氟-4-(2-胍基乙基硫基羰基氨基)苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸；

●5-[[4-[2-[(2-氨基-2-亚氨基-乙基)氨基]-2-氧代-乙基]-3-氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸；

●5-[[3-氨基甲酰基-4-[(2-胍基乙酰基)氨基]苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸；

●5-[[3-氰基-4-[(2-胍基乙酰基)氨基]苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸；

●5-[[3-氟-4-(2-胍基乙氧基羰基氨基)苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸；

●5-[(4-胍基苯基)磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸；

●5-[[4-[2-(2-甲脒基肼基)-2-氧代-乙基]-3-氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸；

●5-[[3-氯-4-[(2-胍基乙酰基)氨基]苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸；

●5-[[4-[(2-胍基乙酰基)氨基]-3-甲氧基-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸；

●5-[[4-[[2-(2-甲脒基肼基)乙酰基]氨基]-3-氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸；

●5-[[4-[[(2E)-2-(甲脒基亚肼基)乙酰基]氨基]-3-氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸；

●5-[[4-[[2-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基氨基)乙酰基]氨基]-3,5-二氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸；

●5-[[6-[(2-胍基乙酰基)氨基]哒嗪-3-基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸；

●5-[[4-[(2-氨基-2-亚氨基-乙基)氨基甲酰基氨基]-3-氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸；

• 5-[[3,5-二氟-4-(胍基氨基甲酰基氨基)苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸；

●5-[[4-[(3-氨基-3-亚氨基-丙酰基)氨基]-3,5-二氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸；

●5-[[4-[[3-(二甲基氨基)-3-亚氨基-丙酰基]氨基]-3-氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸；

●5-[[3-氟-4-[(2-胍基氧基乙酰基)氨基]苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸；

●5-[[3-氟-4-[[3-亚氨基-3-(甲基氨基)丙酰基]氨基]苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸；

●5-[[4-[3-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)丙酰基氨基]-3-氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-

4-羧酸;

●5-[[2-[(2-胍基乙酰基)氨基]噻唑-5-基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸;

●5-[[4-[[2-[(N-氰基甲脒基)氨基]乙酰基]氨基]-3-氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸;

●5-[[3-氟-4-(胍基氨基甲酰基氨基)苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸;

●5-[[3-氟-4-[[2-(吗啉-4-羧酰胺基氨基)乙酰基]氨基]苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸;

●5-[[4-[(3-氨基-3-亚氨基-2-甲基-丙酰基)氨基]-3-氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸;

●5-[[4-[[2-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)乙酰基]氨基]-3-氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸;

●5-[[4-(甲脒基氨基甲酰基氨基)-3-氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸;

●5-[[4-[[(2R)-2-胍基丙酰基]氨基]苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸;

●5-[[3,5-二氟-4-[(2-胍基乙酰基)氨基]苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸;

●5-[[4-[(4-氨基-4-亚氨基-丁酰基)氨基]-3-氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸;

●5-[[4-[[2-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基氨基)乙酰基]氨基]-2,5-二氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸;

●5-[[2,5-二氟-4-[(2-胍基乙酰基)氨基]苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸;

●5-[[3-氟-4-[[2-[(N-甲基甲脒基)氨基]乙酰基]氨基]苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸;

●5-[[3-氟-4-[[2-(2-亚氨基咪唑烷-1-基)乙酰基]氨基]苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸;

●5-[[4-[[2-[甲脒基(甲基)氨基]乙酰基]氨基]-3-氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸;

●5-[[4-[[2-[[N-(2-氨基乙基)甲脒基]氨基]乙酰基]氨基]-3-氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸;

●5-[[5-氟-6-[(2-胍基乙酰基)氨基]-3-吡啶基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸;

●5-[[3-氟-4-(3-胍基丙酰基氨基)苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸;

●5-[[4-[(3-氨基-3-亚氨基-丙酰基)氨基]-3-氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸;

●5-[[3-氟-4-[(2-胍基乙酰基)氨基]苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸;和

●5-[[4-[(2-胍基乙酰基)氨基]苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸;

及其药学上可接受的盐。

20.一种药物组合物,包含根据权利要求1至19中任一项所述的化合物以及至少一种药学上可接受的载体或稀释剂。

21.根据权利要求20所述的药物组合物,其特征在于,所述药物组合物还包含(i)抗生素试剂和/或(ii)丝氨酸-β-内酰胺酶抑制剂。

22.根据权利要求21所述的药物组合物,其特征在于,所述抗生素试剂为β-内酰胺抗生素。

23.根据权利要求22所述的药物组合物,其特征在于,所述β-内酰胺抗生素选自碳青霉

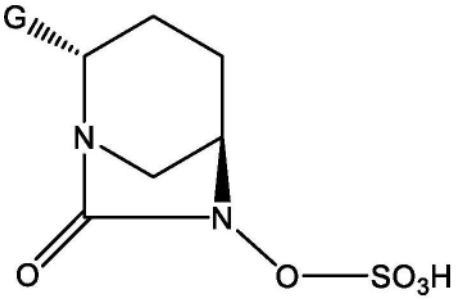
烯类、青霉素类、头孢菌素类和青霉烯类。

24.根据权利要求23所述的药物组合物,其特征在于,所述β-内酰胺抗生素为美罗培南。

25.根据权利要求21所述的药物组合物,其特征在于,

A:

所述丝氨酸-β-内酰胺酶抑制剂是式(II)的化合物或其药学上可接受的盐,



[式（II）]

其中,

○G选自-CN和-C(O)NR^jR^k;

○R^k选自-W和-Q-W;其中W选自5至6元杂环基团、R^j和-$N(R^j)_2$;并且Q选自-NR^jC(O)-、-C(O)-NR^j-、C_{1-3}亚烷基、-O-C_{1-3}亚烷基和-$N(R^j)$-C_{1-3}亚烷基;

○每个R^j选自H和未取代的C_{1-3}烷基,

或B:

所述丝氨酸-β-内酰胺酶抑制剂选自WCK4234、阿维巴坦、瑞来巴坦、齐特巴坦和nacubactam或其药学上可接受的盐。

26.根据权利要求1至19中任一项所述的化合物在制造用于去除或降低革兰氏阴性细菌中的抗生素抗性的药物上的用途。

27.根据权利要求26所述的用途,其特征在于,所述革兰氏阴性细菌选自肠杆菌科、假单胞菌科和莫拉氏菌科。

28.根据权利要求27所述的用途,其特征在于,所述革兰氏阴性细菌选自肺炎克雷伯氏菌、大肠埃希氏菌、铜绿假单胞菌、洋葱伯克氏菌和鲍曼不动杆菌。

29.根据权利要求1至19中任一项所述的化合物在制备用于治疗或预防细菌感染的药物上的用途。

30.根据权利要求29所述的用途,其特征在于,所述细菌感染由选自肠杆菌科、假单胞菌科和莫拉氏菌科的细菌引起。

31.根据权利要求30所述的用途,其特征在于,选自肠杆菌科、假单胞菌科和莫拉氏菌科的细菌选自肺炎克雷伯氏菌、大肠埃希氏菌、铜绿假单胞菌、洋葱伯克氏菌和鲍曼不动杆菌。

32.根据权利要求29所述的用途,其特征在于,所述细菌感染是由抗碳青霉烯肠杆菌引起的。

化学化合物

技术领域

[0001] 本发明涉及属于噻唑衍生物的化合物。本发明的化合物应用于预防或治疗细菌感染。本发明还提供了这样的化合物本身和包含这些化合物的药物组合物。本发明的化合物可用作金属-β-内酰胺酶(MBL)的抑制剂。本发明的化合物可用于联合治疗,例如与一种或多种抗生素试剂和任选地与一种或多种丝氨酸-β-内酰胺酶(SBL)抑制剂组合。这种联合治疗在预防或治疗由对抗生素试剂单独给药治疗具有抗性的细菌引起的细菌感染中具有特殊的应用,特别是在该抗性归因于金属-β-内酰胺酶和/或丝氨酸-β-内酰胺酶的存在并且单独用β-内酰胺抗生素治疗可能不成功时。在这种情况下,联合治疗可以挽救β-内酰胺抗生素的抗菌活性。

背景技术

[0002] 临床和非临床环境中的细菌对常规抗生素的抗性越来越强,这种抗性正成为人类健康的严重临床和流行病学问题。例如,已经显示细菌DNA依赖性RNA聚合酶中的单个氨基酸突变可以降低该目标酶对抗生素的结合亲和力,导致高频率的抗性(FoR)。之前考虑的解决FoR的一种方式是开发抑制两种相关细菌酶的单一药剂。这类药剂的实例包括gepotidacin和zoliflodacin,gepotidacin抑制II和IV拓扑异构酶的两种类似的DNA加工组件(GyrA和ParC),zoliflodacin抑制II和IV拓扑异构酶的两种类似的ATP水解组件(GyrB和ParE)。然而,这种方法并不总是适合于解决其他形式的抗性,例如当通过产生能够使抗菌药物失活的细菌酶而出现微生物对抗生素的抗性时。

[0003] 在革兰氏阴性细菌中,对抗生素(特别是β-内酰胺抗生素)的抗性通常因生物体产生β-内酰胺酶而出现。β-内酰胺酶包括金属-β-内酰胺酶(MBL)和丝氨酸-β-内酰胺酶(SBL)。丝氨酸β-内酰胺酶使用活性丝氨酸以共价机制来水解β-内酰胺环,而结构不同的金属-β-内酰胺酶使用Zn金属配位和氢氧根离子来水解β-内酰胺环。在细菌β-内酰胺酶领域,特别是革兰氏阴性领域,更特别是肠杆菌科(Enterobacteriaceae),最近发展的金属-β-内酰胺酶已经补充较老的丝氨酸-β-内酰胺酶。因此,革兰氏阴性细菌对β-内酰胺抗生素的抗性尤其因生物体产生两种β-内酰胺酶而出现。

[0004] 如上所述,在革兰氏阴性细菌中,对抗生素的抗性通常因生物体产生β-内酰胺酶,特别是金属-β-内酰胺酶(MBL)而出现。MBL是增加临床相关性的抗性决定因素。事实上,由于其范围广、有效的碳青霉烯酶活性和对抑制剂的抗性,这些酶可以赋予对几乎所有β-内酰胺抗生素的抗性。

[0005] 在20世纪60年代中期首次发现MBL由仅具有低致病潜能的物种中的移动DNA元件携带。然而,编码MBL的基因在20世纪90年代在主要革兰氏阴性细菌中传播,这导致了因产生VIM型和NDM型金属-β-内酰胺酶的抗碳青霉烯肠杆菌科在国际传播而出现的健康危机。

[0006] 这些肠杆菌科的功能性特征包括有效的碳青霉烯酶活性和对临床β-内酰胺酶抑制剂(克拉维酸盐和砜)的抗性。抗β-内酰胺的活性在不同的金属-β-内酰胺酶之间不同,并且底物特异性可以从窄范围(例如,嗜水气单胞菌(Aeromonas hydrophila)的CphA金属-β-

内酰胺酶)变化到扩宽的范围(例如,VIM型金属-β-内酰胺酶,其可以降解除了单环内酰胺外的几乎所有类别的β-内酰胺)。

[0007] MBL有三个主要的结构亚类,它们具有相当大的内部多样性。不同亚类的成员不仅在其高度序列多样性而且在其活性位点的结构上不同。在B1和B3亚类的酶中,活性位点含有两个锌离子;在B2亚类的成员中,活性位点仅含有一个锌离子。

[0008] 在肠杆菌科、铜绿假单胞菌(Pseudomonas aeruginosa)、鲍曼不动杆菌(Acinetobacter baumannii)和其他革兰氏阴性菌的菌株中已检测到获得的金属-β-内酰胺酶。在获得的MBL中,几乎所有的酶都属于B1亚类,这表明该亚类成员用可移动的遗传元件捕获并传播的总体倾向高于B2和B3亚类的成员。

[0009] 作为示例,B1亚类包括IMP型、VIM型和NDM型酶。

[0010] IMP型酶包括IMP-1,于20世纪80年代后期在日本首次发现,并且此后在世界范围内报道存在于肠杆菌科和革兰氏阴性菌中。IMP型酶具有广泛的底物特异性,对头孢菌素和碳青霉烯类具有高亲和力,但它们对替莫西林几乎没有活性。

[0011] VIM型酶包括VIM-2,于20世纪90年代后期在欧洲首次发现,并且此后在世界范围内报道。VIM型酶最初在铜绿假单胞菌和其他革兰氏阴性菌中检测到,而此后出现在肠杆菌科中,并且已成为某些环境中的主要问题。已知超过20种不同的VIM同种异型,除了VIM-1和VIM-2之外,每种都具有确定的地理分布,VIM-1和VIM-2具有比IMP型酶更广泛的分布。VIM型金属-β-内酰胺酶显示出比IMP型更广泛的底物特异性,能够水解6-α-甲氧基-青霉素。此外,VIM型酶在金属-β-内酰胺酶中是独特的,因为它们对碳青霉烯类具有高亲和力。

[0012] 新德里金属-β-内酰胺酶1(NDM-1)是一种新型金属-β-内酰胺酶,最初在新德里住院的肺炎克雷伯氏菌(Klebsiella pneumoniae)感染患者中发现。随后,发现含有这种新β-内酰胺酶的肠杆菌科生物体广泛分布于印度、巴基斯坦和孟加拉国,目前正出现在英国和许多其他国家。新德里金属-β-内酰胺酶1(NDM-1)是一种长度为158个氨基酸的多肽(登录号AB571289),能够水解大范围的β-内酰胺抗生素,包括作为治疗耐抗生素性细菌感染的中流砥柱的青霉素、头孢菌素和碳青霉烯类抗生素。

[0013] 因此,迫切需要新的抗菌化合物和组合物、以及用于治疗细菌感染的辅助疗法,特别是由表达MBL酶的细菌引起的细菌感染的辅助疗法。还迫切需要用于治疗表现出高抗性的细菌引起的细菌感染的新组合物,特别是当通过由细菌产生一种或多种能够使抗菌药物失活的酶而出现对抗生素试剂(特别是β-内酰胺抗生素试剂)的抗性时。本发明旨在解决这些问题中的一些或全部。

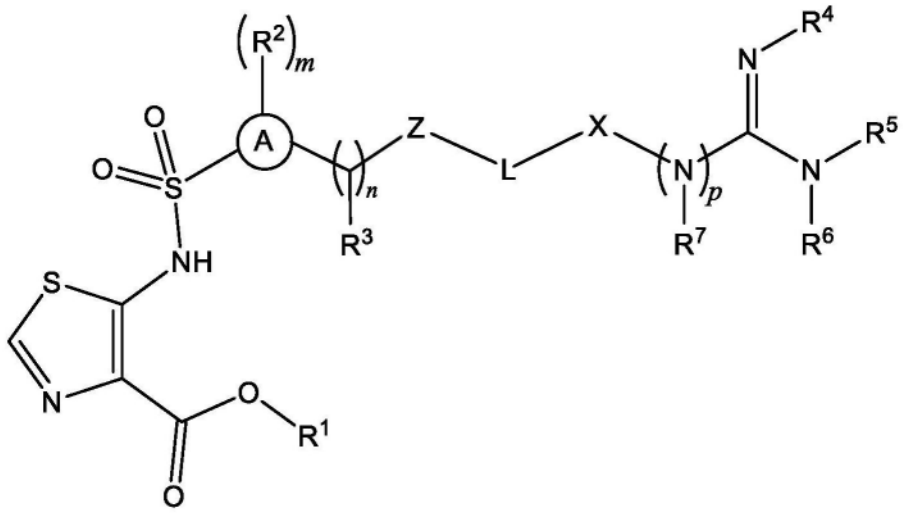
发明内容

[0014] 先前,发明人在WO2014/198888中报道了某些噻唑衍生物是包括NDM-1的金属-β-内酰胺酶的抑制剂。发明人现已惊奇地发现式(I)的化合物是包括NDM-1的金属-β-内酰胺酶的有效抑制剂,并且与WO2014/198849中公开的化合物相比具有改善的性质。因此,该化合物可用于治疗和预防细菌感染,例如通过与β-内酰胺抗生素组合使用。

[0015] 发明人还发现式(I)的化合物可有利地与丝氨酸-β-内酰胺酶的抑制剂和其他抗生素试剂如β-内酰胺抗生素(例如碳青霉烯抗生素)组合使用。这种联合治疗对预防或治疗由对抗生素试剂单独给药治疗表现出高度抗性的细菌所引起的细菌感染特别相关,特别是

当细菌感染由产生β-内酰胺酶的细菌引起时。

[0016] 因此,本发明提供一种化合物,该化合物是根据式(I)的噻唑衍生物或其药学上可接受的盐,

[0017] 

[式（I）]

[0018] 其中,

[0019] oR^1选自H、R^{1a}和$-CH_2OC(O)R^{1a}$,其中R^{1a}选自未取代的C_1至C_4烷基和苯基;

[0020] oⒶ是选自C_6至C_{10}芳基、5至10元杂芳基、以及4至10元碳环和杂环基团的环状基团;

[0021] o每个R^2独立地选自:

[0022] (i)卤素或R^8;

[0023] (ii)C_{1-3}烷基、O(C_{1-3}烷基)、S(C_{1-3}烷基)、SO(C_{1-3}烷基)或SO_2(C_{1-3}烷基),其中任何一个可以任选地被1、2或3个卤素取代基和/或一个R^8取代基取代;和

[0024] (iii)$NR^aC(O)R^c$和$NR^aC(O)NR^bR^c$,其中每个R^a和R^b独立地选自氢和未取代的C_{1-2}烷基,并且每个R^c是未取代的C_{1-2}烷基;

[0025] 以及

[0026] •每个R^8独立地选自CN、OH、$-C(O)NR^fR^g$、$-NR^fR^g$、$-NR^{10}C(NR^{11})R^{12}$、$-C(NR^{10})NR^{11}R^{12}$和$-NR^{10}C(NR^{11})NR^{12}R^{13}$;其中$R^f$和$R^g$各自独立地为H或未取代的$C_{1-2}$烷基;

[0027] om是0、1、2或3

[0028] oR^3选自氢和C_1至C_3烷基,所述C_1至C_3烷基是未取代的或被选自卤素、$-OR^{10}$和$-NR^{10}R^{11}$的1、2或3个取代基取代;

[0029] on为0或1

[0030] oZ为键或选自$-NR^{10}C(O)-$、$-C(O)NR^{10}-$、$-NR^{10}C(O)NR^{11}-$、$-NR^{10}C(O)O-$、$-OC(O)NR^{10}$、$-NR^{10}C(O)S-$、$-SC(O)NR^{10}$、$-NR^{10}C(NR^{11})-$、$-C(NR^{10})NR^{11}-$、$-NR^{10}C(NR^{11})NR^{12}-$、$-NR^{10}C(N^+R^{11}R^{12})-$、$-C(N^+R^{10}R^{11})NR^{12}-$、$-NR^{10}C(N^+R^{11}R^{12})NR^{13}-$、$-NR^{10}C(NR^{11})O-$、$-OC(NR^{10})NR^{11}$、$-NR^{10}C(N^+R^{11}R^{12})O-$、$-OC(N^+R^{10}R^{11})NR^{12}-$、$-NR^{10}C(NR^{11})S-$、$-SC(NR^{10})NR^{11}$、$-NR^{10}C(N^+R^{11}R^{12})S-$、$-SC(N^+R^{10}R^{11})NR^{12}-$、$-C(O)NR^{15}-$、$-NR^{10}C(O)NR^{15}-$、$-OC(O)NR^{15}$、$-SC(O)NR^{15}$、$-C(NR^{10})NR^{15}-$、$-NR^{10}C(NR^{11})NR^{15}-$、$-C(N^+R^{10}R^{11})NR^{15}-$、$-NR^{10}C(N^+R^{11}R^{12})NR^{15}-$、$-OC(NR^{10})NR^{15}$、$-OC(N^+R^{10}R^{11})NR^{15}-$、-

$SC(NR^{10})NR^{15}$和$-SC(N^{+}R^{10}R^{11})NR^{15}-$；

[0031] oL是键或选自C_{1-4}亚烷基、C_{2-4}亚烯基、C_{2-4}亚炔基、C_{1-3}亚烷基-(C_{3-6}亚环烷基)-C_{1-3}亚烷基、C_{1-4}亚烷基-(C_{3-6}亚环烷基)和(C_{3-6}亚环烷基)-C_{1-4}亚烷基，其中L是未取代的或被选自卤素、$-OR^{10}$和$-NR^{10}R^{11}$的1或2个取代基取代；或L是$-C(R^{10})=N-$；

[0032] oX是键，或当L不是键或$-C(R^{10})=N-$时，X是键或选自$NR^{10}-$、-O-、$-NR^{10}C(NR^{11})-$和$-C(NR^{10})-$；

[0033] op为0或1；

[0034] oR^4选自H、-CN和C_1至C_3烷基，所述C_1至C_3烷基是未取代的或被选自卤素、$-OR^{10}$、$-NR^{10}R^{11}$和-CN的1、2或3个取代基取代；

[0035] 或R^4与R^5连接在一起以与它们所连接的原子一起形成在环中包含至少一个饱和碳原子的5至6元杂环基团，所述杂环基团是未取代的或被选自未取代的C_1至C_2烷基、卤素、$-OR^{10}$、$-NR^{10}R^{11}$和-CN的1或2个取代基取代；

[0036] oR^5选自：H，-CN，和未取代的或被选自卤素、$-OR^{10}$、$-NR^{10}R^{11}$和-CN的1、2或3个取代基取代的C_1至C_3烷基；

[0037] 或R^5与R^4连接在一起以与它们所连接的原子一起形成在环中包含至少一个饱和碳原子的5至6元杂环基团，所述杂环基团是未取代的或被选自未取代的C_1至C_2烷基、卤素、$-OR^{10}$、$-NR^{10}R^{11}$和-CN的1或2个取代基取代；

[0038] 或R^5与R^6连接在一起以与它们所连接的原子一起形成在环中包含至少一个饱和碳原子的5至6元杂环基团，所述杂环基团是未取代的或被选自未取代的C_1至C_2烷基、卤素、$-OR^{10}$、$-NR^{10}R^{11}$和-CN的1或2个取代基取代；

[0039] oR^6选自：H，-CN，和未取代的或被选自卤素、$-OR^{10}$、$-NR^{10}R^{11}$和-CN的1、2或3个取代基取代的C_1至C_3烷基；

[0040] 或R^6与R^5连接在一起以与它们所连接的原子一起形成在环中包含至少一个饱和碳原子的5至6元杂环基团，所述杂环基团是未取代的或被选自未取代的C_1至C_2烷基、卤素、$-OR^{10}$、$-NR^{10}R^{11}$和-CN的1或2个取代基取代；

[0041] 或R^6与R^7(如果存在)连接在一起以与它们所连接的原子一起形成在环中包含至少一个饱和碳原子的5至6元杂环基团，所述杂环基团是未取代的或被选自未取代的C_1至C_2烷基、卤素、$-OR^{10}$、$-NR^{10}R^{11}$和-CN的1或2个取代基取代；

[0042] oR^7(如果存在)选自：H，-CN，和未取代的或被选自卤素、$-OR^{10}$、$-NR^{10}R^{11}$和-CN的1、2或3个取代基取代的C_1至C_3烷基；

[0043] 或R^7与R^6连接在一起以与它们所连接的原子一起形成在环中包含至少一个饱和碳原子的5至6元杂环基团，所述杂环基团是未取代的或被选自未取代的C_1至C_2烷基、卤素、$-OR^{10}$、$-NR^{10}R^{11}$和-CN的1或2个取代基取代；

[0044] o每个R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}和R^{14}独立地为H或甲基；

[0045] o每个R^{15}独立地为取代的C_1至C_4烷基或未取代的C_2至C_4烷基，其中当R^{15}是取代的烷基时，烷基被独立地选自卤素、CN、$-OR^{10}$、和$-NR^{10}R^{11}$的1、2或3个取代基取代。

[0046] 本发明还提供式(I)的化合物，其中

[0047] oR^1、Ⓐ、R^2、m、R^3、n、L、X、p、R^4、R^5、R^6、R^7(如果存在)、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}和R^{14}如本文所定义；

[0048] oZ为键或选自-$NR^{10}C(O)$-、-$C(O)NR^{10}$-、-$NR^{10}C(O)NR^{11}$-、-$NR^{10}C(O)O$-、-$OC(O)NR^{10}$-、-$NR^{10}C(O)S$-、-$SC(O)NR^{10}$-、-$NR^{10}C(NR^{11})$-、-$C(NR^{10})NR^{11}$-、-$NR^{10}C(NR^{11})NR^{12}$-、-$NR^{10}C(N^+R^{11}R^{12})$-、-$C(N^+R^{10}R^{11})NR^{12}$-、-$NR^{10}C(N^+R^{11}R^{12})NR^{13}$-、-$NR^{10}C(NR^{11})O$-、-$OC(NR^{10})NR^{11}$-、-$NR^{10}C(N^+R^{11}R^{12})O$-、-$OC(N^+R^{10}R^{11})NR^{12}$-、-$NR^{10}C(NR^{11})S$-、-$SC(NR^{10})NR^{11}$-、-$NR^{10}C(N^+R^{11}R^{12})S$-、和-$SC(N^+R^{10}R^{11})NR^{12}$-；并且

[0049] oR^{15}不存在。

[0050] 本发明还提供了药物组合物，所述药物组合物包含如本文所述的化合物并任选地还包含抗生素试剂。该药物组合物通常包含如本文所述的化合物以及至少一种药学上可接受的载体或稀释剂，并且任选地还包含(i)抗生素试剂和/或(ii)丝氨酸-β-内酰胺酶抑制剂。还提供了包含如本文所述的化合物与抗生素试剂的组合的产品。

[0051] 本发明还提供如用于治疗或预防有需要的对象的细菌感染的本文所述的化合物。还提供了治疗或预防对象的细菌感染的方法，该方法包括向所述对象给药有效量的如本文所述的化合物。还提供了如本文所述的化合物在制备用于治疗或预防对象的细菌感染的药物中的用途。

[0052] 本发明还提供了包含本文所述化合物以及丝氨酸-β-内酰胺酶抑制剂和抗生素试剂的产品。该产品可用于治疗或预防有需要的对象的细菌感染，特别是当细菌感染由对抗生素试剂单独给药治疗具有抗性的细菌所引起时，并且尤其是当该抗性可归因于金属-β-内酰胺酶和/或丝氨酸-β-内酰胺酶的存在时。在患有这些细菌造成的感染或易患这些细菌造成感染的患者中，单独用β-内酰胺抗生素治疗可能是不成功的。

附图说明

[0053] 图1示出了使用本文所述的实施例2的化合物在小鼠模型中进行体内功效研究的结果。数据显示，与[美罗培南+实施例2]相比，单独使用美罗培南抑制小鼠肺炎克雷伯氏菌NTBC104细菌感染。与单独的美罗培南相比，30mg/kg的美罗培南略微降低细菌载量，而30mg/kg的美罗培南加30mg/kg的实施例2显示CFU减少1.6Log_{10}，显著降低了细菌载量。

[0054] 图2示出了使用实施例2和实施例26的化合物在一组表达NDM酶的临床肠杆菌科菌株(196个分离株)中的累积MIC-美罗培南增强作用。数据显示，在实施例2或实施例26的浓度为8μg/mL时，美罗培南加强至刚好低于90％的菌株表现出美罗培南MIC为8ug/mL的程度。相反，相同浓度的单独的美罗培南仅能够阻止<1％菌株的生长，并且在实验参数范围内，单独的美罗培南不能使90％的所有菌株实现生长停止。

具体实施方式

[0055] 定义

[0056] 如本文所用，C_1至C_4烷基是含有1至4个碳原子的直链或支链烷基。C_1至C_4烷基通常为C_1至C_3烷基或C_2至C_4烷基。C_1至C_4烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。C_1至C_3烷基通常为C_1至C_2烷基。C_1至C_2烷基为甲基或乙基，通常为甲基。为避免疑义，当存在两个烷基时，烷基可以相同或不同。

[0057] 如本文所用，C_2至C_4烯基是含有2至4个碳原子并且具有一个或多个(例如一个或两个，通常一个)双键的直链或支链烯基。通常，C_2至C_4烯基是C_2至C_3烯基。C_2至C_4烯基的实例包

括乙烯基、丙烯基和丁烯基。为避免疑义，当存在两个烯基时，烯基可以相同或不同。

[0058] 如本文所用，C_2至C_4炔基是含有2至4个碳原子并且具有一个或多个(例如一个或两个，通常一个)三键的直链或支链炔基。通常，C_2至C_4炔基是C_2至C_3炔基。C_2至C_4炔基的实例包括乙炔基、丙炔基和丁炔基。为避免疑义，当存在两个炔基时，炔基可以相同或不同。

[0059] 如本文所用，C_1至C_4亚烷基是通过从C_1至C_4烷烃中去除两个氢原子而得到的未取代或取代的双配位基部分。两个氢原子可以从相同的碳原子或不同的碳原子上去除。通常，C_1至C_4亚烷基是C_1至C_3亚烷基。C_1至C_4亚烷基的实例包括亚甲基、亚乙基、正亚丙基、异亚丙基、正亚丁基、仲亚丁基和叔亚丁基。C_1至C_4亚烷基通常是C_1至C_2亚烷基。C_1至C_2烷基为亚甲基或亚乙基，通常为亚甲基。为避免疑义，当存在两个亚烷基时，亚烷基可以相同或不同。

[0060] 如本文所用，C_2至C_4亚烯基是通过从C_2至C_4烯烃中去除两个氢原子而得到的未取代的或取代的双配位基部分。两个氢原子可以从相同的碳原子或不同的碳原子上去除。通常，C_2至C_4亚烯基是C_2至C_3亚烯基。C_2至C_4亚烯基的实例包括亚乙烯基、正亚丙烯基、异亚丙烯基、正亚丁烯基、仲亚丁烯基和叔亚丁烯基。C_2至C_3亚烯基通常是C_2亚烯基，即亚乙烯基。为避免疑义，当存在两个亚烯基时，亚烯基可以相同或不同。

[0061] 如本文所用，C_2至C_4亚炔基是通过从C_2至C_4炔烃去除两个氢原子而得到的未取代或取代的双配位基部分。两个氢原子可以从相同的碳原子或不同的碳原子上除去。通常，C_2至C_4亚炔基是C_2至C_3亚炔基。C_2至C_4亚炔基的实例包括亚乙炔基、正亚丙炔基、异亚丙炔基、正亚丁炔基、仲亚丁炔基和叔亚丁炔基。C_2至C_3亚炔基通常是C_2亚炔基，即亚乙炔基。为避免疑义，当存在两个亚炔基时，亚炔基可以相同或不同。

[0062] 如本文所用的烷基、烯基、炔基、亚烷基、亚烯基或亚炔基可以是未取代的或取代的。除非另有说明，取代的烷基、烯基或炔基通常带有一个或多个，例如1、2、3或4个，例如1、2或3个，例如1或2个，例如1个选自-CN、-R^8、-OR^{10}和-$NR^{10}R^{11}$的取代基，其中R^{10}和R^{11}如本文所定义。除非另有说明，取代的烷基、烯基或炔基上的取代基本身通常是未取代的。当存在多于一个取代基时，它们可以相同或不同。

[0063] 如本文所用，卤素通常是氯、氟、溴或碘，优选氯、溴或氟，尤其是氯或氟，尤其是氟。

[0064] 3至10元碳环基团是含有3至10个碳原子的环状烃。碳环基团可以是饱和的或部分不饱和的，但通常是饱和的。3至10元部分不饱和碳环基团是含有3至10个碳原子并含有1或2个(例如1个)双键的环状烃。3至10元碳环基团通常是4至10元碳环基团。通常，3至10元碳环基团是3至6元碳环基团，例如4至6元或5至6元碳环基团。3至10元碳环基团可以是如本文所定义的稠合双环基团。3至10元碳环基团可以是饱和的4至6元，优选5或6元碳环基团。3至6元饱和碳环基团的实例包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0065] 3至10元杂环基团是在环中含有3至10个选自C、O、N和S的原子的环状基团，该环状基团包含至少一个杂原子，通常包含一个或两个杂原子。一个或多个杂原子通常选自O、N和S，最通常选自S和N，尤其是N。例如，当杂环基团表示含氮杂环基团时，它含有一个氮原子并且任选地包含选自O、N和S的另外的杂原子。杂环基团可以是饱和的或部分不饱和的。3至10元部分不饱和杂环基团是在环中含有3至10个选自C、O、N和S并且含有1或2个(例如1个)双键的环状基团。

[0066] 3至10元杂环基团通常是4至10元杂环基团。有时，3至10元杂环基团是3至6元杂环

基团,例如单环4至6元杂环基团或单环5或6元杂环基团。可供选择地,3至10元杂环基团可以是9或10元稠合双环杂环基团(即稠合杂双环基团)。

[0067] 如本文所定义,5元和6元饱和杂环基团的实例包括哌嗪、哌啶、吗啉、1,3-噁嗪烷、吡咯烷、咪唑烷和噁唑烷,包括其季铵化衍生物。如本文所定义,5元和6元部分饱和杂环基团的实例包括四氢吡嗪、四氢吡啶、二氢-1,4-噁嗪、四氢嘧啶、二氢-1,3-噁嗪、二氢吡咯、二氢咪唑和二氢噁唑,并包括其季铵化衍生物。

[0068] 如本文所定义,9元和10元稠合杂双环基团的实例包括:9元稠合杂双环基团如吲哚啉、2,3-二氢苯并呋喃、2,3-二氢苯并[b]噻吩、2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑、2,3-二氢苯并[d]噁唑、2,3-二氢苯并[d]噻唑、苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯、4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶和4,5,6,7-四氢噻唑[4,5-c]吡啶,包括其季铵化衍生物;和10元杂双环基团,如1,2,3,4-四氢喹啉、1,2,3,4-四氢异喹啉、色满、异色满、二氢苯并噻喃、异二氢苯并噻喃(isothiochromane)、1,2,3,4-四氢喹喔啉、1,2,3,4-四氢喹唑啉、1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪、1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噻嗪、4H-苯并[d][1,3]二噁英和2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英,并包括其季铵化衍生物。通常,稠合杂双环基团包含1、2或3个,优选1或2个氮原子。

[0069] 为避免疑义,对杂环基团的提及也包括稠合多环体系,包括例如杂环基团与芳基稠合的稠合双环体系。当杂环基团是这样的稠合杂环基团时,优选的实例是5至6元杂环基团与苯基稠合的稠合环体系。

[0070] 如本文所用,C_3至C_6亚环烷基(也被称为C_{3-6}亚环烷基)是通过从如本文所定义的饱和C_3至C_6碳环基团去除两个氢原子而得到的未取代的或取代的双配位基部分。两个氢原子可以从相同的碳原子或不同的碳原子上去除。C_{3-6}亚环烷基的实例包括亚环丙基、亚环丁基、亚环戊基和亚环己基。

[0071] 如本文所用,C_6至C_{10}芳基是在环部分中含有6至10个碳原子的取代或未取代的单环或稠合多环芳族基团。实例包括单环基团(例如苯基)和稠合双环基团(例如萘基和茚基)。苯基(苯)是优选的。

[0072] 如本文所用,5至10元杂芳基是在环部分含有5至10个原子的取代或未取代的单环或稠合多环芳族基团包括通常选自O、S和N的至少一个杂原子,例如1、2或3个杂原子。杂芳基通常是5或6元杂芳基或9或10元杂芳基,优选5或6元杂芳基。优选地,杂芳基包含1、2或3个,优选1或2个氮原子。

[0073] 5元和6元杂芳基的实例包括吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、噁唑、噻唑、吡啶、哒嗪、嘧啶和吡嗪。9元和10元杂芳基的实例包括:9元杂芳基,例如吲哚、苯并噻吩、苯并呋喃、苯并噁唑、苯并噻唑、苯并咪唑、咪唑并[1,2-a]吡啶、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶和咪唑并[1,2-a]吡嗪,包括其季铵化衍生物;和10元杂芳基,例如喹啉、异喹啉、喹唑啉和喹喔啉。

[0074] 为避免疑义,对杂芳基提及也包括稠合多环体系,包括例如杂芳基与芳基稠合的稠合双环体系。当杂芳基是这样的稠合杂芳基时,优选的实例是5至6元杂芳基与苯基稠合的稠合环体系。

[0075] 如本文所用,稠合双环基团是包含两个在两个原子之间共有共同的键的环状部分的基团。

[0076] 如本文所述,碳环基团、杂环基团、芳基或杂芳基可以是未取代的或取代的。例如,

碳环基团、杂环基团、芳基或杂芳基可以是未取代的或被1、2或3个，通常是1或2个，例如1个取代基取代。合适的取代基包括卤素；-CN；OR^{10}和$-NR^{10}R^{11}$（其中R^{10}和R^{11}如本文所定义）未取代的C_1-C_2烷基和如式(I)中所示和本文所定义的R^2。除非另有说明，取代的碳环基团、杂环基团、芳基或杂芳基上的取代基本身通常是未取代的。

[0077] 本发明化合物可包含含有至少一个氮原子的杂环基团或杂芳基。在这些化合物中，所述氮原子独立地选自仲、叔和季氮原子。当化合物包含一个或多个单环基团或稠合双环基团的季铵化衍生物时，存在季氮原子。如本文所用，通过将另外的烷基键合到一部分中的氮原子上，使得所述氮原子的化合价从3增加到4并且使得氮原子带正电，来形成该部分的季铵化衍生物。

[0078] 如本文所用，药学上可接受的盐是药学上可接受的酸或碱的盐。药学上可接受的酸包括无机酸和有机酸，所述无机酸例如盐酸、硫酸、磷酸、二磷酸、氢溴酸或硝酸，所述有机酸例如草酸、柠檬酸、富马酸、马来酸、苹果酸、抗坏血酸、琥珀酸、酒石酸、苯甲酸、乙酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸或对甲苯磺酸。药学上可接受的碱包括碱金属（例如钠或钾）和碱土金属（例如钙或镁）氢氧化物以及有机碱，例如烷基胺、芳烷基胺和杂环胺。优选盐酸盐和乙酸盐，特别是盐酸盐。

[0079] 在式(I)中，立体化学不受限制。特别地，含有一个或多个手性中心的式(I)的化合物可以以对映异构体纯或非对映异构体纯的形式使用，或以异构体混合物的形式使用。此外，为避免疑义，本发明化合物可以以任何互变异构形式使用。通常，本文所述的药剂或物质含有至少50％，优选至少60％、75％、90％或95％的对映异构体纯或非对映异构体纯的根据式(I)的化合物。通常，本发明的化合物包含至少60％，例如至少75％、90％或95％的单一对映异构体或非对映异构体。优选地，该化合物基本上是光学纯的。

[0080] 为避免疑义，术语“噻唑衍生物”和“噻唑基衍生物”可互换使用，除非另有说明，否则是指本发明化合物，例如式(I)的化合物。

[0081] 本发明化合物

[0082] 典型地，在式(I)中，R^1选自H和R^{1a}。更优选地，R^1是H。R^{1a}通常是未取代的C_1至C_4烷基，例如未取代的C_1至C_2烷基。更优选地，R^{1a}是甲基或叔丁基。

[0083] 在式(I)中，Ⓐ可以优选为选自C_6至C_{10}芳基和5至10元杂芳基的环状基团。Ⓐ优选为选自苯基、5至6元杂芳基、以及5至6元碳环和杂环基团的环状基团。Ⓐ更优选选自苯基和5至6元杂芳基。还更优选地，Ⓐ是苯基。

[0084] 当Ⓐ是5至10元杂芳基时，它优选是5或6元基团。当Ⓐ是4至10元杂环或碳环基团时，它优选是5或6元基团。当Ⓐ是杂环基团或杂芳基时，它优选含有1、2或3个，优选选自O、N和S的1或2个杂原子。当Ⓐ是杂环基团或杂芳基时，它优选是含氮基团。当Ⓐ是稠合的杂芳基或杂环基团时，Ⓐ优选包含与本文所定义的5或6元杂环基团或杂芳基稠合的苯环。

[0085] 优选地，Ⓐ选自苯基、环己烷、哌啶、哒嗪、吡啶和噻唑。更优选地，Ⓐ选自苯基、哒嗪、吡啶和噻唑。还更优选地，Ⓐ是苯基。

[0086] 在式(I)中，每个R^2独立地选自：

[0087] (i)卤素或R^8；

[0088] (ii)C_{1-3}烷基、O(C_{1-3}烷基)、S(C_{1-3}烷基)、SO(C_{1-3}烷基)或SO_2(C_{1-3}烷基),其中任何一个可以任选地被1、2或3个卤素取代基和/或一个R^8取代基取代;和

[0089] (iii)$NR^aC(O)R^c$和$NR^aC(O)NR^bR^c$,其中每个R^a和R^b独立地选自氢和未取代的C_{1-2}烷基,并且每个R^c是未取代的C_{1-2}烷基;

[0090] 其中R^8如本文所定义。

[0091] 当R^2基团根据上述选项(i)时,优选该基团是卤素基团。氟是优选的。

[0092] 当R^2基团根据上述选项(ii)时,优选地,R^2部分中的C_{1-3}烷基是C_{1-2}烷基,更优选C_1烷基(甲基)。R_2基团优选选自C_{1-2}烷基、O(C_{1-2}烷基)、S(C_{1-2}烷基)和SO(C_{1-2}烷基)、更优选C_{1-2}烷基和O(C_{1-2}烷基),其中如上所述,各自可以是未取代的或取代的。当R^2基团根据上述选项(ii)时,R^2基团可任选地被1、2或3个卤素取代基和/或一个R^8取代基取代;优选被1、2或3个卤素取代基(其中一个或多个,优选全部为氟)或一个R^8取代基取代。优选根据上述选项(ii)的R^2基团包括各自是未取代的或被3个氟取代基取代C_{1-2}烷基和O(C_{1-2}烷基)(例如-CF_3、-OCF_3和-OCH_3)。为避免疑义,当R^2根据上述选项(ii)并且如上所述被取代时,一个或多个取代基各自优选存在于R^2基团的烷基部分上。

[0093] 当R^2基团根据上述选项(iii)时,每个R^a和R^b独立地优选选自氢和甲基。每个R^c优选为甲基。更优选地,每个R^a和R^b独立地选自氢和甲基(优选氢)并且R^c是甲基。

[0094] 优选地,每个R^8基团独立地选自CN、OH、-C(O)NR^fR^g、-NR^fR^g,其中R^f和R^g各自独立地为H或甲基,优选氢。更优选地,每个R^8基团独立地选自CN和-C(O)NR^fR^g。

[0095] 因此,在式(I)中,每个R^2优选独立地选自:

[0096] • 卤素或R^8;

[0097] • C_{1-2}烷基、O(C_{1-2}烷基)、S(C_{1-2}烷基)、SO(C_{1-2}烷基)或SO_2(C_{1-2}烷基),其中任何一个可以任选地被1、2或3个卤素取代基和/或一个R^8取代基取代;和

[0098] • $NR^aC(O)R^c$和$NR^aC(O)NR^bR^c$,其中每个R^a和R^b独立地选自氢和未取代的C_{1-2}烷基,并且每个R^c是未取代的C_{1-2}烷基;

[0099] 其中每个R^8独立地选自CN、OH、-C(O)NR^fR^g和-NR^fR^g;其中R^f和R^g各自独立地为H或未取代的C_{1-2}烷基。

[0100] 更优选地,在式(I)中,每个R^2独立地选自

[0101] • 卤素、CN、OH、-C(O)NR^fR^g、-NR^fR^g;其中R^f和R^g各自独立地为H或甲基;和

[0102] • C_{1-2}烷基、O(C_{1-2}烷基)、S(C_{1-2}烷基)、SO(C_{1-2}烷基),其中任何一个可以任选地被1、2或3个卤素取代基和/或选自CN和OH的一个取代基取代。

[0103] 在式(I)中,m优选为0、1或2。更优选m为1或2。有时m为1。有时m为2。

[0104] 因此,在式(I)中,优选:

[0105] • Ⓐ是选自苯基、5至6元杂芳基、以及5至6元碳环和杂环基团的环状基团

[0106] • 每个R^2独立地选自:

[0107] o卤素或R^8;

[0108] oC_{1-2}烷基、O(C_{1-2}烷基)、S(C_{1-2}烷基)、SO(C_{1-2}烷基)或SO_2(C_{1-2}烷基),其中任何一个可以任选地被1、2或3个卤素取代基和/或一个R^8取代基取代;和

[0109] o$NR^aC(O)R^c$和$NR^aC(O)NR^bR^c$,其中每个R^a和R^b独立地选自氢和未取代的C_{1-2}烷基,并且每个R^c是未取代的C_{1-2}烷基;

[0110] • 其中每个R^8独立地选自CN、OH、-C(O)NR^fR^g和-NR^fR^g;其中R^f和R^g各自独立地为H或未取代的C_{1-2}烷基。

[0111] • m为0、1或2。

[0112] 更优选地,在式(I)中:

[0113] • Ⓐ选自苯基、环己烷、哌啶、呫嗪、吡啶和噻唑;

[0114] • 每个R^2独立地选自

[0115] o卤素、CN、OH、-C(O)NR^fR^g、-NR^fR^g;其中R^f和R^g各自独立地为H或甲基;和

[0116] oC_{1-2}烷基、O(C_{1-2}烷基)、S(C_{1-2}烷基)、SO(C_{1-2}烷基),其中任何一个可以任选地被1、2或3个卤素取代基和/或选自CN和OH的一个取代基取代;

[0117] 并且

[0118] • m为1或2。

[0119] 通常,在式(I)中,n为0。

[0120] 在式(I)中,如果n是1,则R^3优选选自氢和未取代的C_1至C_3烷基,例如甲基或乙基,优选甲基。更优选地,R^3(如果存在)是氢。

[0121] 通常,在式(I)中,Z为键或选自-NR^{10}C(O)-、-C(O)NR^{10}-、-NR^{10}C(O)NR^{11}-、-NR^{10}C(O)O-、-OC(O)NR^{10}、-NR^{10}C(O)S-、-SC(O)NR^{10}、-NR^{10}C(NR^{11})-、-C(NR^{10})NR^{11}-、-NR^{10}C(NR^{11})NR^{12}-,-NR^{10}C(NR^{11})O-、-OC(NR^{10})NR^{11}、

[0122] -NR^{10}C(NR^{11})S-、-SC(NR^{10})NR^{11}、-C(O)NR^{15}-、-NR^{10}C(O)NR^{15}-、-OC(O)NR^{15}、-SC(O)NR^{15}、-C(NR^{10})NR^{15}-、-NR^{10}C(NR^{11})NR^{15}-、-OC(NR^{10})NR^{15}和-SC(NR^{10})NR^1,其中R^{10}、R^{11}、R^{12}和R^{15}如本文所定义。优选地,Z为键或选自-NR^{10}C(O)-、-C(O)NR^{10}-、-NR^{10}C(O)NR^{11}-、-NR^{10}C(O)O-、-OC(O)NR^{10}、-NR^{10}C(O)S-、-SC(O)NR^{10}、-NR^{10}C(NR^{11})-、-C(NR^{10})NR^{11}-、-NR^{10}C(NR^{11})NR^{12}-,-NR^{10}C(NR^{11})O-、-OC(NR^{10})NR^{11}、-NR^{10}C(NR^{11})S-和-SC(NR^{10})NR^{11},其中R^{10}、R^{11}和R^{12}如本文所定义。更优选地,Z为键或选自-NR^{10}C(O)-、-C(O)NR^{10}-、-NR^{10}C(O)NR^{11}-、-NR^{10}C(O)O-、-OC(O)NR^{10}、-NR^{10}C(O)S-、-SC(O)NR^{10}、-NR^{10}C(NR^{11})-、-C(NR^{10})NR^{11}-和-NR^{10}C(NR^{11})NR^{12}-。还更优选地,Z为键或选自-NR^{10}C(O)-、-C(O)NR^{10}-、-NR^{10}C(O)NR^{11}-、-NR^{10}C(O)O-、-NR^{10}C(O)S-和-NR^{10}C(NR^{11})-。最优选地,Z选自-NR^{10}C(O)-、-C(O)NR^{10}-和-NR^{10}C(O)NR^{11}-,优选为-NR^{10}C(O)-。

[0123] 通常,每个R^{15}独立地为取代的C_1至C_3烷基或未取代的C_2至C_3烷基,更优选地,每个R^{15}独立地是取代的C_1至C_2烷基或未取代的C_2烷基;还更优选地,每个R^{15}独立地是取代或未取代的C_2烷基。当R^{15}是取代的烷基时,烷基通常被1、2或3个,优选1或2个,更优选1个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、CN和OR^{10},更优选选自CN和-OR^{10},最优选选自CN和OH。

[0124] 在式(I)中,L是键或选自C_{1-4}亚烷基、C_{2-4}亚烯基、C_{2-4}亚炔基、C_{1-3}亚烷基-(C_{3-6}亚环烷基)-C_{1-3}亚烷基、C_{1-4}亚烷基-(C_{3-6}亚环烷基)和(C_{3-6}亚环烷基)-C_{1-4}亚烷基,其中L是未取代的或被1或2个选自卤素、-OR^{10}和-$NR^{10}R^{11}$的取代基取代;或L是-C(R^{10})=N-。通常,在式(I)中,L是未取代的或被1个选自卤素、-OR^{10}和-$NR^{10}R^{11}$的取代基取代;最典型的L是未取代的。当L不是键或-C(R^{10})=N-并且L被如上所述的一个或多个取代基取代时,该一个或多个取代基各自优选存在于L的亚烷基、亚烯基或亚炔基上。为避免疑义,当L是键时,L是未取代的。

[0125] L优选为键或选自C_{1-4}亚烷基、C_{2-4}亚烯基和C_{2-4}亚炔基;或L是-C(R^{10})=N-。更优选地,L是键或选自C_{1-3}亚烷基和C_{2-3}亚烯基,或是-C(R^{10})=N-。还更优选地,L选自C_{1-3}亚烷基和C_{2-3}亚烯基。

[0126] 通常,在式(I)中,X是键,或者当L不是键或-C(R^{10})=N-时,X是键或选自-NR^{10}-和-O-。更优选地,X是键。

[0127] 因此,优选地,在式(I)中:

[0128] • Z为键或选自-NR^{10}C(O)-、-C(O)NR^{10}-、-NR^{10}C(O)NR^{11}-、-NR^{10}C(O)O-、-OC(O)NR^{10}、-NR^{10}C(O)S-、-SC(O)NR^{10}、-NR^{10}C(NR^{11})-、-C(NR^{10})NR^{11}-和-NR^{10}C(NR^{11})NR^{12};

[0129] • L是键或选自C_{1-4}亚烷基、C_{2-4}亚烯基和C_{2-4}亚炔基;或L是-C(R^{10})=N-;

[0130] 并且

[0131] • X是键。

[0132] 更优选地,在式(I)中:

[0133] • Z选自-NR^{10}C(O)-、-C(O)NR^{10}-和-NR^{10}C(O)NR^{11}-;

[0134] • L选自C_{1-3}亚烷基和C_{2-3}亚烯基,它们各自优选是未取代的;

[0135] 并且

[0136] • X是键。

[0137] 在式(I)中,R^4:

[0138] (i)选自H,-CN,和未取代的或被选自卤素、-OR^{10}、-$NR^{10}R^{11}$和-CN的1、2或3个取代基取代的C_1至C_3烷基;

[0139] 或

[0140] (ii)与R^5连接在一起以与它们所连接的原子一起形成在环中包含至少一个饱和碳原子的5至6元杂环基团,所述杂环基团是未取代的或被选自未取代的C_1至C_2烷基、卤素、-OR^{10}、-$NR^{10}R^{11}$和-CN的1或2个取代基取代。

[0141] 在式(I)中,R^5:

[0142] (i)选自H,-CN,和未取代的或被选自卤素、-OR^{10}、-$NR^{10}R^{11}$和-CN的1、2或3个取代基取代的C_1至C_3烷基;

[0143] 或

[0144] (ii)与R^4连接在一起以与它们所连接的原子一起形成在环中包含至少一个饱和碳原子的5至6元杂环基团,所述杂环基团是未取代的或被选自未取代的C_1至C_2烷基、卤素、-OR^{10}、-$NR^{10}R^{11}$和-CN的1或2个取代基取代;

[0145] 或

[0146] (iii)与R^6连接在一起以与它们所连接的原子一起形成在环中包含至少一个饱和碳原子的5至6元杂环基团,所述杂环基团是未取代的或被选自未取代的C_1至C_2烷基、卤素、-OR^{10}、-$NR^{10}R^{11}$和-CN的1或2个取代基取代。

[0147] 当R^4是根据上述选项(i)的C_1至C_3烷基时,它通常是未取代的或被1、2或3个卤素取代基取代或被1或2个卤素取代基取代和/或被选自-OR^{10}、-$NR^{10}R^{11}$和-CN的一个取代基取代。当R^4是根据上述选项(i)时,R^4优选是:H,或未取代的或被1、2或3个卤素取代基或一个-OR^{10}取代基取代的C_1至C_2烷基;更优选R^4是H或甲基,最优选为H。

[0148] 当R^5是根据上述选项(i)的C_1至C_3烷基时,它通常是未取代的,或被1、2或3个卤素取代基取代或被1或2个卤素取代基取代和/或被选自-OR^{10}、-$NR^{10}R^{11}$和-CN的一个取代基取代。当R^5是根据上述选项(i)时,R^5优选选自:H,-CN,和未取代的或被1、2或3个卤素取代基或一个-$NR^{10}R^{11}$取代基取代的C_1至C_2烷基;更优选地,R^5是H或甲基,最优选H。

[0149] 当R^4是根据上述选项(ii)并且R^5是根据上述选项(ii)时,R^4和R^5连接在一起以与它们所连接的原子一起形成在环中包含至少一个饱和碳原子的5至6元杂环基团,该杂环基团优选是未取代的或被1个选自未取代的C_1至C_2烷基、卤素和-OR^{10}的取代基取代;更优选地,该杂环基团是未取代的或被1个选自甲基和甲氧基的取代基取代;最优选地,该杂环基团是未取代的。优选地,当R^4是根据上述选项(ii)并且R^5是根据上述选项(ii)时,R^4和R^5连接在一起以与它们所连接的原子一起形成5元杂环基团,优选4,5-二氢-1H-咪唑。

[0150] 在式(I)中,R^6

[0151] (i)选自:H,-CN,和未取代的或被选自卤素、-OR^{10}、-$NR^{10}R^{11}$和-CN的1、2或3个取代基取代的C_1至C_3烷基;

[0152] 或

[0153] (ii)与R^5连接在一起以与它们所连接的原子一起形成在环中包含至少一个饱和碳原子的5至6元杂环基团,所述杂环基团是未取代的或被选自未取代的C_1至C_2烷基、卤素、-OR^{10}、-$NR^{10}R^{11}$和-CN的1或2个取代基取代;

[0154] 或

[0155] (iii)与R^7(如果存在)连接在一起以与它们所连接的原子一起形成在环中包含至少一个饱和碳原子的5至6元杂环基团,所述杂环基团是未取代的或被选自未取代的C_1至C_2烷基、卤素、-OR^{10}、-$NR^{10}R^{11}$和-CN的1或2个取代基取代。

[0156] 当R^6是根据上述选项(i)的C_1至C_3烷基时,它通常是未取代的或被1、2或3个卤素取代基取代或被1或2个卤素取代基取代和/或被选自-OR^{10}、-$NR^{10}R^{11}$、和-CN的一个取代基取代。当R^6是根据上述选项(i)时,R^6优选选自:H,-CN,和未取代的或被1、2或3个卤素取代基或一个-$NR^{10}R^{11}$取代基取代的C_1至C_2烷基;更优选地,R^6是H或甲基,最优选H。

[0157] 当R^5是根据上述选项(iii)并且R^6是根据上述选项(ii)时,R^6和R^6连接在一起以与它们所连接的原子一起形成在环中包含至少一个饱和碳原子的5至6元杂环基团,该杂环基团优选是未取代的或被1个选自未取代的C_1至C_2烷基、卤素、和-OR^{10}的取代基取代;更优选地,该杂环基团是未取代的或被1个选自甲基和甲氧基的取代基取代;最优选地,该杂环基团是未取代的。优选地,当R^5是根据上述选项(iii)并且R^6是根据上述选项(ii)时,R^5和R^6连接在一起以与它们所连接的原子一起形成6元杂环基团,优选吗啉或哌嗪,更优选吗啉。

[0158] 在式(I)中,p为0或1。

[0159] 在式(I)中,R^7(如果存在)

[0160] (i)选自H,-CN,和未取代的或被选自卤素、-OR^{10}、-$NR^{10}R^{11}$和-CN的1、2或3个取代基取代的C_1至C_3烷基;

[0161] 或

[0162] (ii)与R^6连接在一起以与它们所连接的原子一起形成在环中包含至少一个饱和碳原子的5至6元杂环基团,所述杂环基团是未取代的或被选自未取代的C_1至C_2烷基、卤素、-OR^{10}、-$NR^{10}R^{11}$和-CN的1或2个取代基取代。

[0163] 当R^7存在且是根据上述选项(i)的C_1-C_3烷基时,它通常是未取代的,或被1、2或3个卤素取代基取代或被1或2个卤素取代基取代和/或被选自-OR^{10}、-$NR^{10}R^{11}$和-CN的一个取代基取代。当R^7存在且根据上述选项(i)时,R^7优选选自:H,-CN,和未取代的或被1、2或3个卤素取代基或一个-$NR^{10}R^{11}$取代基取代的C_1至C_2烷基;更优选地,R^7如果存在,则为H或甲基,最优

选H。

[0164] 当R^7存在且R^6是根据上述选项(iii)且R^7是根据上述选项(ii)使得R^6和R^7连接在一起以与它们所连接的原子一起形成在环中包含至少一个饱和碳原子的5至6元杂环基团时，该杂环基团优选是未取代的或被1个选自未取代的C_1至C_2烷基、卤素和-OR^{10}的取代基取代；更优选地，该杂环基团是未取代的或被1个选自甲基和甲氧基的取代基取代；最优选地，该杂环基团是未取代的。优选地，当R^7存在且是根据上述选项(ii)并且R^6是根据上述选项(iii)时，R^6和R^7连接在一起，以与它们所连接的原子一起形成5元杂环基团，优选咪唑烷。

[0165] 因此，优选地，在式(I)中，p为1，且R^7为H或甲基，或与R^6连接在一起以与它们所连接的原子一起形成未取代的5至6元杂环基团。优选地，R^4是H或与R^5连接在一起以与它们所连接的原子一起形成未取代的5至6元杂环基团。更优选地，在式(I)中，R^5选自：H，-CN，和未取代的或被1、2或3个卤素取代基或一个-$NR^{10}R^{11}$取代基取代的C_1至C_2烷基；并且R^6是H或甲基。最优选地，R^4、R^5、R^6和R^7(如果存在)各自选自甲基和氢，优选氢。

[0166] 为避免疑义，在环中包含至少一个饱和碳原子的杂环基团包含环内-CH_2-基团，其中-CH_2-基团的一个或两个氢原子可以如本文所定义地被取代。通常，环中的饱和碳原子是未取代的；即，在环中包含至少一个饱和碳原子的杂环基团通常包含环内-CH_2-基团。因此，在环中包含至少一个饱和碳原子的杂环基团是饱和的或部分饱和的。在环中包含至少一个饱和碳原子的杂环基团不是芳族的。

[0167] 因此，在一些优选的式(I)的化合物中，

[0168] • R^1为H；

[0169] • Ⓐ是选自苯基、5至6元杂芳基、以及5至6元碳环和杂环基团的环状基团；

[0170] • m为0、1或2；

[0171] • 每个R^2独立地选自：

[0172] o卤素或R^8；

[0173] oC_{1-3}烷基、O(C_{1-3}烷基)、S(C_{1-3}烷基)、SO(C_{1-3}烷基)或SO_2(C_{1-3}烷基)，其中任何一个可以任选地被1、2或3个卤素取代基和/或一个R^8取代基取代；和

[0174] o$NR^aC(O)R^c$和$NR^aC(O)NR^bR^c$，其中每个R^a和R^b独立地选自氢和未取代的C_{1-2}烷基，并且每个R^c是未取代的C_{1-2}烷基；

[0175] • 每个R^8独立地选自CN、OH；-$C(O)NR^fR^g$、-NR^fR^g，其中R^f和R^g各自独立地为H或未取代的C_{1-2}烷基；

[0176] • n为0；或n为1且R^3为H。

[0177] • Z选自-$NR^{10}C(O)$-、-$C(O)NR^{10}$-、-$NR^{10}C(O)NR^{11}$-、-$NR^{10}C(O)O$-、-$OC(O)NR^{10}$、-$NR^{10}C(O)S$-、-$SC(O)NR^{10}$、-$NR^{10}C(NR^{11})$-、-$C(NR^{10})NR^{11}$-和-$NR^{10}C(NR^{11})NR^{12}$-；

[0178] • L是键或选自C_{1-4}亚烷基、C_{2-4}亚烯基和C_{2-4}亚炔基；或L是-$C(R^{10})$=N-；

[0179] • X是键；

[0180] • i)p为0；

[0181] R^4为H；且R^5选自：H，-CN，和未取代的或被1、2或3个卤素取代基取代或被一个-$NR^{10}R^{11}$取代基取代的C_1至C_2烷基；或R^4与R^5连接在一起以与它们所连接的原子一起形成未取代的5至6元杂环基团；并且

[0182] R^6为H或甲基；

[0183] 或

[0184] ii)p为1;和

[0185] R^4是H;R^5选自H,-CN,和未取代的或被1、2或3个卤素取代基或一个-$NR^{10}R^{11}$取代基取代的C_1至C_2烷基;R^6为H或甲基,R^7为H或甲基;或R^4与R^5连接在一起以与它们所连接的原子一起形成未取代的5至6元杂环基团;R^6为H或甲基,R^7为H;

[0186] 在一些甚至更优选的式(I)的化合物中,

[0187] • R^1为H;

[0188] • Ⓐ是苯基、环己烷、哌啶、哒嗪、吡啶和噻唑;

[0189] • m为1或2;

[0190] • 每个R^2独立地选自:

[0191] o卤素、CN、OH、-C(O)NR^fR^g、-NR^fR^g,其中R^f和R^g各自独立地为H或甲基;和

[0192] oC_{1-2}烷基、O(C_{1-2}烷基)、S(C_{1-2}烷基)、SO(C_{1-2}烷基),其中任何一个可以任选地被选自卤素、CN和OH的1、2或3个取代基取代;

[0193] • n为0;

[0194] • Z选自-NR^{10}C(O)-、-C(O)NR^{10}-和-NR^{10}C(O)NR^{11}-;

[0195] • L选自C_{1-3}亚烷基和C_{2-3}亚烯基;

[0196] • X是键;

[0197] • p为0;或p为1,且R^7为H;

[0198] • R^4是H;

[0199] • R^5选自:H,-CN,和未取代的或被1、2或3个卤素取代基和/或一个-$NR^{10}R^{11}$取代基H取代的C_1至C_2烷基;并且

[0200] • R^6是H。

[0201] 特别优选的本发明化合物是

[0202] • 5-[[4-[(2-胍基乙酰基)氨基]-3-(三氟甲氧基)苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸;

[0203] • 5-[[3-氟-4-[[(2-胍基乙酰基)氨基]甲基]苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸;

[0204] • 5-[[3-氟-4-(胍基甲基)苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸;

[0205] • 5-[[3-氟-4-(2-胍基乙基硫基羰基氨基)苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸;

[0206] • 5-[[4-[2-[(2-氨基-2-亚氨基-乙基)氨基]-2-氧代-乙基]-3-氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸;

[0207] • 5-[[3-氨基甲酰基-4-[(2-胍基乙酰基)氨基]苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸;

[0208] • 5-[[3-氰基-4-[(2-胍基乙酰基)氨基]苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸;

[0209] • 5-[[3-氟-4-(2-胍基乙氧基羰基氨基)苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸;

[0210] • 5-[(4-胍基苯基)磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸;

[0211] • 5-[[4-[2-(2-甲脒基肼基)-2-氧代-乙基]-3-氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸;

[0212] • 5-[[3-氯-4-[(2-胍基乙酰基)氨基]苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸;

[0213] • 5-[[4-[(2-胍基乙酰基)氨基]-3-甲氧基-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸;

[0214] • 5-[[4-[[2-(2-甲脒基肼基)乙酰基]氨基]-3-氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧

酸;

[0215] • 5-[[4-[[(2E)-2-(甲脒基亚肼基)乙酰基]氨基]-3-氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸;

[0216] • 5-[[4-[[2-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基氨基)乙酰基]氨基]-3,5-二氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸;

[0217] • 5-[[6-[(2-胍基乙酰基)氨基]哒嗪-3-基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸;

[0218] • 5-[[4-[(2-氨基-2-亚氨基-乙基)氨基甲酰基氨基]-3-氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸;

[0219] • 5-[[3,5-二氟-4-(胍基氨基甲酰基氨基)苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸;

[0220] • 5-[[4-[(3-氨基-3-亚氨基-丙酰基)氨基]-3,5-二氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸;

[0221] • 5-[[4-[[3-(二甲基氨基)-3-亚氨基-丙酰基]氨基]-3-氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸;

[0222] • 5-[[3-氟-4-[(2-胍基氧基乙酰基)氨基]苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸;

[0223] • 5-[[3-氟-4-[[3-亚氨基-3-(甲基氨基)丙酰基]氨基]苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸;

[0224] • 5-[[4-[3-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)丙酰基氨基]-3-氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸;

[0225] • 5-[[2-[(2-胍基乙酰基)氨基]噻唑-5-基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸;

[0226] • 5-[[4-[[2-[(N-氰基甲脒基)氨基]乙酰基]氨基]-3-氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸;

[0227] • 5-[[3-氟-4-(胍基氨基甲酰基氨基)苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸;

[0228] • 5-[[3-氟-4-[[2-(吗啉-4-羧酰胺基氨基)乙酰基]氨基]苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸;

[0229] • 5-[[4-[(3-氨基-3-亚氨基-2-甲基-丙酰基)氨基]-3-氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸;

[0230] • 5-[[4-[[2-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)乙酰基]氨基]-3-氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸;

[0231] • 5-[[4-(甲脒基氨基甲酰基氨基)-3-氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸;

[0232] • 5-[[4-[[(2R)-2-胍基丙酰基]氨基]苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸;

[0233] • 5-[[3,5-二氟-4-[(2-胍基乙酰基)氨基]苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸;

[0234] • 5-[[4-[(4-氨基-4-亚氨基-丁酰基)氨基]-3-氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸;

[0235] • 5-[[4-[[2-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基氨基)乙酰基]氨基]-2,5-二氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸;

[0236] • 5-[[2,5-二氟-4-[(2-胍基乙酰基)氨基]苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸;

[0237] • 5-[[3-氟-4-[[2-[(N-甲基甲脒基)氨基]乙酰基]氨基]苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸;

[0238] • 5-[[3-氟-4-[[2-(2-亚氨基咪唑烷-1-基)乙酰基]氨基]苯基]磺酰基氨基]噻

唑-4-羧酸;

[0239] • 5-[[4-[[2-[甲脒基(甲基)氨基]乙酰基]氨基]-3-氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸;

[0240] • 5-[[4-[[2-[[N-(2-氨基乙基)甲脒基]氨基]乙酰基]氨基]-3-氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸;

[0241] • 5-[[5-氟-6-[(2-胍基乙酰基)氨基]-3-吡啶基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸;

[0242] • 5-[[3-氟-4-(3-胍基丙酰基氨基)苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸;

[0243] • 5-[[4-[(3-氨基-3-亚氨基-丙酰基)氨基]-3-氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸;

[0244] • 5-[[3,5-二氟-4-(胍基氨基甲酰基氨基)苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸;

[0245] • 5-[[3-氟-4-[(2-胍基乙酰基)氨基]苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸;和

[0246] • 5-[[4-[(2-胍基乙酰基)氨基]苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸;

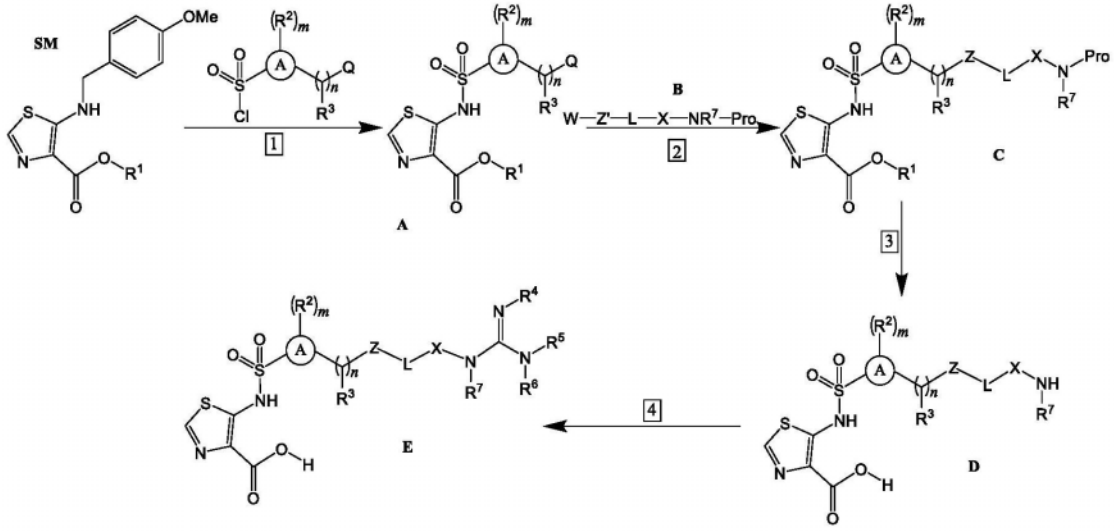
[0247] 及其药学上可接受的盐。

[0248] 合成

[0249] 本发明化合物可通过任何合适的方法制备。本发明代表性化合物的详细一般合成路线在下文和实施例中列出。

[0250] 总之,本发明化合物通常可以根据以下方案在反应中制备:

[0251]



[0252] 起始材料SM易于获得,并且可以例如使用WO2014/198888中描述的方法制备。关于化合物SM及其类似物的形成的WO2014/198849的公开内容通过引用并入本文。SM与Ⓐ的磺酰氯衍生物反应(反应步骤1)得到Ⓐ的噻唑磺酰胺衍生物(A)。A与W-Z-L-X-Pro部分(B)反应得到中间体C。在上述方案中,Q和W是一起反应以使A与B偶联而得到化合物C的互补反应基团。例如,Q可以是溴,且-Z'-W可以是-C(O)NH_2,使得Q和W经Buchwald化学作用一起反应(当n为0时,尤其适合)。可供选择地,Q可以是-NH_2,-Z'-W可以是-C(O)OH,使得Q和W在使用诸如HATU的试剂的标准肽偶联反应中一起反应。本领域技术人员熟知其他偶联化合物的方法。在化合物B和C中,-NR^7-Pro部分表示受保护的胺部分,该胺部分可以经标准方法(例如酸催化的脱保护)而脱保护得到胺(化合物D)。本领域技术人员熟知合适的胺保护基团,包括Boc(叔丁氧基羰基)保护基团。然后胺可以通过与已知的胍基化试剂(例如1H-吡唑-1-羧

酰胺)反应而形成如在化合物E的胍基团。在其中p为0使得存在脒基而不是胍基的本发明化合物中,可以修改如上示出的合成,使得化合物B包含受保护的脒基而不是受保护的胺NR^7-Pro。本领域技术人员熟知合适的脒保护基团,包括Boc(叔丁氧基羰基)保护基团。在这些情况下,A和B的反应得到化合物C',该化合物C'在脱保护时得到所需的脒产物E'。以下列出了本发明示例性化合物的详细合成路线。

[0253] 治疗功效

[0254] 本发明化合物在治疗上是有用的。因此,本发明提供了用于医药的如本文所述的化合物。本发明提供用于治疗人体或动物体的如本文所述的化合物。为避免疑义,本发明化合物可以以溶剂化物的形式给药。

[0255] 还提供了药物组合物,其包含本发明化合物和药学上可接受的载体或稀释剂,并且任选地还包含抗生素试剂。通常,该组合物含有高至85wt%的本发明化合物。更典型地,该组合物含有高至50wt%的本发明化合物。优选的药物组合物是无菌和无热原的。进一步地,当本发明提供的药物组合物含有光学活性的本发明化合物时,本发明化合物通常是基本上纯的光学异构体。

[0256] 本发明的组合物可以提供作为试剂盒,所述试剂盒包含使所述试剂盒能够用于本文所述方法的说明或关于所述方法可用于哪些对象的细节。

[0257] 如上所述,本发明化合物可用于治疗或预防细菌感染。特别地,它们是金属-β-内酰胺酶(MBL)的抑制剂,因此可用于去除或降低革兰氏阴性细菌对抗生素的抗性。

[0258] 本发明化合物可用作独立治疗剂。例如,本发明化合物可用作抗菌疗法中(例如化疗方案中)的独立辅助剂。可供选择地,本发明化合物可以与抗生素试剂组合使用以增强抗生素试剂的作用。本发明化合物可特别用于治疗或预防由对抗生素试剂单独给药治疗有抗性的细菌所引起的细菌感染,特别是在所述抗性是由金属-β-内酰胺酶和/或丝氨酸-β-内酰胺酶的存在而引起的情况下。单独用β-内酰胺抗生素治疗或预防这种感染可能是不成功的。

[0259] 因此,本发明还提供了一种产品,其包含(i)如本文所述的本发明化合物和(ii)抗生素试剂。本发明化合物和抗生素试剂可以以单一制剂提供,或者本发明化合物和抗生素试剂可以分开配制。在分开配制的情况下,两种药剂可以同时或分开给药。它们可以以试剂盒的形式提供,任选地与它们的给药说明一起提供。该产品在本文中也可称为组合或药物组合。

[0260] 当一起配制时,两种活性试剂可以作为药物组合物提供,所述药物组合物包含(i)如本文所述的本发明化合物和(ii)另外的抗菌化合物;以及(iii)药学上可接受的载体或稀释剂。

[0261] 优选地,抗生素试剂是β-内酰胺抗生素。更优选地,抗生素试剂是选自碳青霉烯类、青霉素类,头孢菌素类和青霉烯类的β-内酰胺抗生素。碳青霉烯类抗生素的实例包括亚胺培南、美罗培南、厄他培南、多利培南和比阿培南。青霉素类的实例包括阿莫西林、氨苄青霉素、替卡西林、哌拉西林和氯唑西林。头孢菌素类的实例包括头孢唑啉、头孢曲松、头孢他啶和头孢吡普。青霉烯类的实例包括法罗培南。其他抗生素试剂包括妥布霉素、新霉素、链霉素、庆大霉素、他唑巴坦、利福平、环丙沙星、阿米卡星、粘菌素、氨曲南和左氧氟沙星。优选地,β-内酰胺抗生素是碳青霉烯类抗生素,更优选是亚胺培南或美罗培南,最优选是美罗

培南。

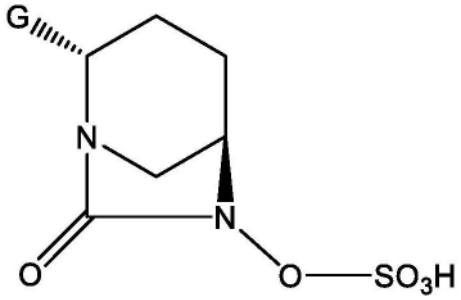
[0262] 本发明的产物可进一步包含丝氨酸-β-内酰胺酶(SBL)抑制剂。因此,本发明还提供了一种产品,其包含(i)本发明化合物;(ii)丝氨酸-β-内酰胺酶(SBL)抑制剂;(iii)抗生素试剂。这些产品在本文中称为"三重组合"。三重组合包含上述三种活性试剂(i)至(iii),但如果需要,还可包含其他活性试剂。

[0263] 在本发明的三重组合中,本发明化合物、SBL抑制剂和抗生素试剂可各自以单一制剂提供,或它们可分开配制。可供选择地,两种组分可以以单一制剂提供,而其余组分可以分开提供。换句话说,本发明化合物可以与SBL抑制剂和抗生素试剂一起配制;或者,本发明化合物可以与SBL抑制剂一起配制,而抗生素试剂分开提供;或者,本发明化合物可以与抗生素试剂一起配制,而SBL抑制剂分开提供;或者,SBL抑制剂可以与抗生素试剂一起配制,而本发明的化合物分开提供;或者,本发明化合物、SBL抑制剂和抗生素试剂可以各自分开配制。在分开配制的情况下,三重组合的组分可以同时或分开给药。它们可以以试剂盒的形式提供,任选地与它们的给药说明一起提供。

[0264] 当两种或更多种活性试剂一起配制时,该两种或更多种活性试剂可以作为药物组合物提供,所述药物组合物包含(i)如本文所述的本发明化合物;(ii)药学上可接受的载体或稀释剂;以及(iii)抗生素试剂和(iv)丝氨酸-β-内酰胺酶(SBL)抑制剂的一种或两种。

[0265] 在本发明的三重组合中,SBL抑制剂是式(II)的化合物或其药学上可接受的盐,

[0266]



[式(II)]

[0267] 其中,

[0268] oG选自-CN和-C(O)NR^jR^k;

[0269] oR^k选自-W和-QW;其中W选自5至6元杂环基,R^j和-$N(R^j)_2$;Q选自-$NR^jC(O)$-、-C(O)-NR^j-、C_{1-3}亚烷基、-OC_{1-3}亚烷基和-$N(R^j)$-C_{1-3}亚烷基;

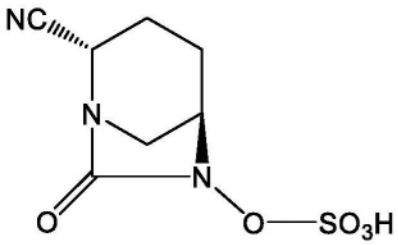
[0270] o每个R^j选自H和未取代的C_{1-3}烷基,优选H。

[0271] 在式(II)中,当W是5至6元杂环基时,W优选是含有氮原子的6元杂环;更优选W是哌啶基。优选地,在式(II)中,W选自5至6元杂环基和-$N(R^j)_2$,更优选W选自哌啶基和NH_2。在式(II)中,Q优选选自-$NR^jC(O)$-和-OC_{1-3}亚烷基。优选地,在式(II)中,每个R^j是H.因此,式(II)中的优选定义G是-CN和-C(O)NHR^k,其中R^k选自-W和-QW;其中W选自5至6元杂环基和-NH_2,所述5至6元杂环基团优选吡啶基;Q选自-NHC(O)-和-OC_{1-3}亚烷基。

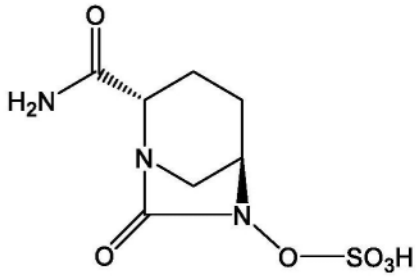
[0272] 更优选地,在本发明的药物组合中,SBL抑制剂选自WCK4234、阿维巴坦(avibactam)、瑞来巴坦(relebactam)、齐特巴坦(zidebactam)和nacubactam、或其药学上可接受的盐。WCK4234、阿维巴坦、瑞来巴坦、齐特巴坦和nacubactam的结构如下所示。此类SBL抑制剂可商购获得和/或可根据本领域技术人员可获得的公开方案合成。例如,WO2013/

038330和WO2015/114595中描述了WCK4234及其合成。Ball,M.et al,Org.Process Res.Dev.,2016,20(10),pp 1799-1805和US2012/323010描述了阿维巴坦及其合成。WO 2009/091856描述中了瑞来巴坦及其合成。WO 2015/110885中描述了齐特巴坦及其合成。WO 2014/091268和US2016/272641中描述了Nacubactam及其合成。

[0273]

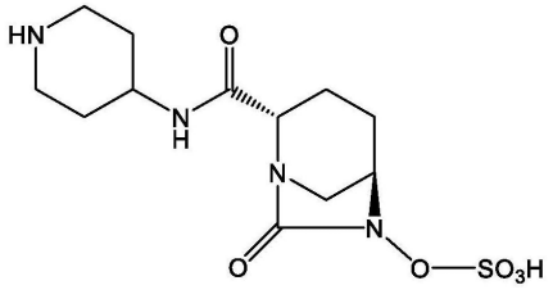


WCK4234

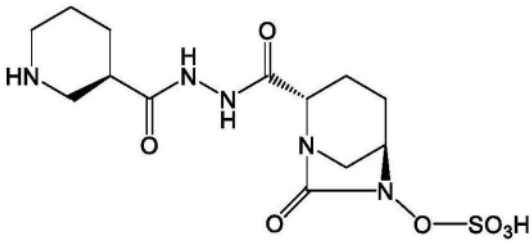


阿维巴坦

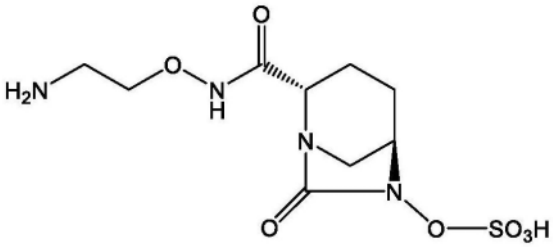
[0274]



瑞来巴坦



齐特巴坦



nacubactam

[0275] 更优选地,在本发明的药物组合中,SBL抑制剂是WCK4234或其药学上可接受的盐。更优选地,SBL抑制剂是WCK4234或其钠盐。WO 2015/114595中描述了制备WCK4234的钠盐的过程。

[0276] 在本发明的三重组合中,抗生素试剂可以是本文公开的任何抗生素试剂。优选地,在本发明的药物组合中,抗生素试剂是β-内酰胺抗生素。优选地,β-内酰胺抗生素选自碳青霉烯类、青霉素类、头孢菌素类和青霉烯类,更优选β-内酰胺抗生素是碳青霉烯抗生素,优选亚胺培南或美罗培南,最优选美罗培南。

[0277] 因此,最优选地,本发明的药物组合包含(i)本发明化合物;(ii)选自WCK4234、阿维巴坦、瑞来巴坦、齐特巴坦和nacubactam及其药学上可接受的盐的SBL抑制剂,优选WCK4234或其药学上可接受的盐;(iii)碳青霉烯类抗生素,优选美罗培南。

[0278] 本发明化合物还可用于治疗或预防细菌感染。因此,本发明提供了用于医药的本发明化合物。本发明还提供了本发明化合物在制备药物中的用途。本发明还提供了包含本文所述的本发明化合物的组合物和产品。此类组合物和产品也可用于治疗或预防细菌感染。因此,本发明提供了用于医药的如本文所定义的组合物或产品。本发明还提供了本发明

的组合物或产品在制备药物中的用途。

[0279] 如上文所解释的,本发明的化合物、组合物和产品可用于治疗或预防细菌感染。因此,本发明还提供了治疗或预防对象的细菌感染的方法,该方法包括向所述对象给药有效量的如本文所述的化合物、组合物或产品。还提供了用于制备用于治疗或预防细菌感染的药物的如本文所述的本发明化合物、组合物或产品;本发明化合物通常与抗生素试剂组合使用。

[0280] 如上文进一步解释的,本发明化合物可与另外的抗菌化合物组合使用。因此,本发明提供了用于治疗或预防细菌感染的本发明化合物,其中这种用途包括将本发明化合物与另外的抗菌化合物共同给药。本发明还提供了本发明化合物在制备用于通过将本发明化合物与另外的抗菌化合物共同给药来治疗或预防细菌感染的药物中的用途。本发明还提供了通过将本发明化合物和另外的抗菌化合物共同给药至对其有需要的对象来治疗或预防细菌感染的方法。另外的抗菌化合物优选是如本文所述的抗菌化合物;更优选如本文所述的β-内酰胺抗生素。

[0281] 本发明化合物还可与丝氨酸-β-内酰胺酶(SBL)抑制剂和抗生素试剂组合使用,即作为“三重组合”。因此,本发明提供了用于治疗或预防细菌感染的本发明化合物,其中这种用途包括共同给药(i)本发明化合物以及(ii)丝氨酸-β-内酰胺酶(SBL)抑制剂和(iii)抗生素试剂。还提供了用于通过与本发明化合物和任选的SBL抑制剂共同给药来治疗或预防细菌感染的抗生素试剂。还提供了用于通过与本发明化合物和任选的抗生素试剂共同给药来治疗或预防细菌感染的SBL抑制剂。本发明还提供了本发明化合物在制备用于通过共同给药(i)本发明化合物与(ii)丝氨酸-β-内酰胺酶(SBL)抑制剂和(iii)抗生素试剂来治疗或预防细菌感染的药物中的用途。还提供了抗生素试剂在制备用于通过与本发明化合物和任选的SBL抑制剂共同给药来治疗或预防细菌感染的药物中的用途。还提供了SBL抑制剂在制备用于通过与本发明化合物和任选的抗生素试剂共同给药来治疗或预防细菌感染的药物中的用途。本发明还提供了通过将(i)本发明化合物、(ii)丝氨酸-β-内酰胺酶(SBL)抑制剂、和/或(iii)抗生素试剂共同给药至对其有需要的对象来治疗或预防细菌感染的方法。丝氨酸-β-内酰胺酶(SBL)抑制剂优选为本文所述的丝氨酸-β-内酰胺酶(SBL)抑制剂。抗生素试剂优选为本文所述的抗菌化合物;更优选为如本文所述的β-内酰胺抗生素。

[0282] 在一个方面,对象是哺乳动物,特别是人。然而,对象可能是非人类。优选的非人动物包括但不限于灵长类动物,例如狒猴或猴、商业养殖的动物(例如马、牛、绵羊或猪)、以及宠物(例如狗、猫、小鼠、大鼠、豚鼠、白鼬、沙鼠或仓鼠)。对象可以是能够被细菌感染的任何动物。

[0283] 本文所述的化合物、组合物和组合可用于治疗在抗生素治疗完复发后所发生的细菌感染。因此,所述化合物、组合物和组合可用于治疗先前已接受针对(相同经历的)细菌感染的抗生素治疗的患者。

[0284] 引起感染的细菌可以是表达金属-β-内酰胺酶或其类似物的任何细菌。通常,引起感染的细菌表达MBL酶。细菌通常是革兰氏阴性的。细菌尤其可以是致病细菌。通常,要使用本发明化合物治疗的细菌感染对单独使用常规抗生素时的常规抗生素治疗具有抗性。

[0285] 可以使用通式(I)的化合物去除抗生素抗性的革兰氏阴性细菌是产生金属β-内酰胺酶的细菌,该产生金属β-内酰胺酶的细菌可以是B1、B2或B3亚类的金属β-内酰胺酶,例如

IMP-型(包括IMP-1)、VIM型(包括VIM-1和VIM-2)和NDM型(包括NDM-1)酶。典型地,革兰氏阴性细菌表达NDM型MBL酶、VIM型MBL酶和/或IMP型MBL酶;更典型地,细菌表达NDM型MBL酶和/或VIM型MBL酶;最典型地,细菌表达NDM型MBL酶。革兰氏阴性菌可以表达下列酶中的一种或多种:ACT-TYPE、CMY-4、CTX-M-3、CTX-M-15、IMP-1、IMP-28、KPC-2、NDM-1、OXA-48、OXA-181、SHV-OSBL、SHV-11、SHV-12、TEM-OSBL、TEM-1、VIM-1和/或VIM-19。

[0286] 细菌感染可以是由来自肠杆菌科、假单胞菌科(Pseudomonadaceae)和/或莫拉氏菌科(Moraxellaceae)的细菌引起的,更常见地,细菌感染是由来自肠杆菌科和/或假单胞菌科的细菌引起的,最典型地,细菌感染是由来自肠杆菌科的细菌引起的。细菌感染可以是由假单胞菌(例如铜绿假单胞菌、栖麦假单胞菌(Pseudomonas oryzihabitans)或香鱼假单胞菌(Pseudomonas plecoglossicida))、克雷伯氏菌(Klebsiella)、埃希氏菌(Escherichia)、不动杆菌(Acinetobacter)或伯克氏菌(Burkholderia)引起的。例如,细菌感染可以是由肺炎克雷伯氏菌(Klebsiella pneumonia)、大肠埃希氏菌(Escherichia coli)、铜绿假单胞菌、洋葱伯克氏菌(Burkholderia cepacia)或鲍曼不动杆菌引起的。细菌感染可以是由大肠埃希氏菌、肺炎克雷伯氏菌或产酸克雷伯氏菌(Klebsiella oxytoca)。细菌可以是机会致病菌。

[0287] 本发明的化合物、组合物和产品可用于预防或治疗以下菌株的感染:

[0288] NTBC020(表达NDM-1、TEM-1和CTX-M-15的大肠埃希氏菌菌株)、NTBC035-2(表达NDM-1、CMY-4和SHV-11的肺炎克雷伯氏菌菌株)、NTBC104-1(表达NDM-1和SHV-11的肺炎克雷伯氏菌菌株)、NTBC123(表达NDM-1的肺炎克雷伯氏菌菌株)、NTBC062(表达IMP-1和TEM-1的肺炎克雷伯氏菌菌株)、NTBC024(表达VIM-19、TEM-1和CTX-M-3的肺炎克雷伯氏菌菌株)、NTBC042(表达VIM-1、TEM-1、CTX-M-15、SHV-12的大肠埃希氏菌菌株)、NTBC055(表达VIM-1的大肠埃希氏菌菌株)、和NTBC039(表达IMP-28的产酸克雷伯氏菌菌株)。

[0289] 本发明的化合物、组合物和产品也可用于预防或治疗以下菌株的感染。三重组合在预防或治疗这些菌株的感染中特别有用:

[0290] NTBC019(表达NDM-1、CTX-M-15和OXA-181的肺炎克雷伯氏菌菌株)、NTBC185(表达SHV-OSBL、TEM-OSBL、NDM-1和OXA-48的肺炎克雷伯氏菌)、NTBC186(表达ACT-TYPE、VIM-1和OXA-48的肺炎克雷伯氏菌菌株)、NTBC187(表达SHV-OSBL、NDM-1和OXA-48的肺炎克雷伯氏菌菌株)、和NTBC188(表达NDM-1和KPC-2的肺炎克雷伯氏菌菌株)。

[0291] 本发明的化合物、组合物或组合可用于治疗或预防由上述细菌中的任何一种或上述细菌的组合引起的感染和病症。特别地,本发明的化合物、组合物或组合可用于治疗或预防肺炎。该化合物、组合物或组合还可用于治疗脓毒性休克,尿路感染,和胃肠道、皮肤或软组织感染。

[0292] 本发明的化合物、组合物或组合可用于治疗感染抗碳青霉烯肠杆菌(CRE)患者。CRE可以在社区或医院和其他机构中找到,所述其它机构通常与长期患者以及正在进行重要的医疗干预例如通常在重症监护病房(ICU)中进行监护的那些患者有关。

[0293] 可以向对象给药本发明的化合物、组合物或组合,以防止细菌感染的一种或多种症状的发作或复发。这是预防法。在该实施方式中,该对象可以是无症状的。该对象通常是已经暴露于细菌的对象。将预防有效量的药剂或制剂给药至该对象。预防有效量是防止细菌感染的一种或多种症状发作的量。

[0294] 可以将本发明的化合物、组合物或组合给药至对象以治疗细菌感染的一种或多种症状。在该实施方式中,该对象通常是有症状的。将治疗有效量的药剂或制剂给药至这样的对象。治疗有效量是有效改善病症的一种或多种症状的量。

[0295] 本发明的化合物、组合物或组合可以以多种剂型给药。因此,本发明的化合物、组合物或组合可以口服给药,例如作为片剂、锭剂、菱形锭剂、水性或油性混悬剂、可分散粉剂或颗粒剂给药。本发明的制剂组合物还可以肠胃外给药,无论是皮下、静脉内、肌内、胸骨内、透皮或是通过输注技术。该化合物、组合物或组合也可以作为栓剂给药。优选地,该化合物、组合物或组合可以通过吸入(雾化)或静脉内给药来给药,最优选通过吸入(雾化)给药来给药。

[0296] 通常配制本发明的化合物、组合物或组合用于与药学上可接受的载体或稀释剂一起给药。例如,固体口服剂型可以包含活性化合物以及稀释剂(例如乳糖、右旋糖、蔗糖、纤维素、玉米淀粉或马铃薯淀粉)、润滑剂(例如二氧化硅、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁或硬脂酸钙、和/或聚乙二醇)、结合剂(例如淀粉、阿拉伯胶、明胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素或聚乙烯吡咯烷酮)、解聚剂(例如淀粉、海藻酸、海藻酸盐或羟基乙酸淀粉钠)、泡腾混合物、染料、甜味剂、润湿剂(例如卵磷脂、聚山梨糖醇酯、十二烷基硫酸盐)、以及通常用于药物制剂的无毒和药理学惰性物质。这些药物制剂可以以已知的方式,例如,通过混合、制粒、压片、糖包衣或薄膜包衣过程来制备。

[0297] 本发明的化合物、组合物或组合可以配制成溶液或悬浮液以用于吸入(雾化)给药。本发明的化合物、组合物或组合可以通过定量吸入器(MDI)或雾化器(例如电子或喷射雾化器)给药。可供选择地,本发明的化合物、组合物或组合可以配制成粉末状药物以用于吸入给药,这种制剂可以从干粉吸入器(DPI)给药。本发明的化合物、组合物或组合物在配制用于吸入给药时可以以颗粒形式递送,所述颗粒的质量中值空气动力学直径(MMAD)为1μm至100μm,优选1μm至50μm,更优选为1μm至20μm,例如3μm至10μm,例如4μm至6μm。当本发明的化合物、组合物或组合作为雾化气溶胶递送时,对粒径的提及限定了气溶胶液滴的MMAD。MMAD可以通过任何合适的技术例如激光衍射来测量。

[0298] 用于口服给药的液体分散体可以是糖浆、乳液和悬浮液。糖浆可含有载体,例如蔗糖或蔗糖与甘油和/或甘露糖醇和/或山梨糖醇。

[0299] 悬浮液和乳液可含有例如天然树胶、琼脂、海藻酸钠、果胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素或聚乙烯醇作为载体。用于肌内注射或吸入的悬浮液或溶液可以含有活性化合物以及药学上可接受的载体,例如无菌水、橄榄油、油酸乙酯、二醇(例如丙二醇),并且如果需要,可以含有适量的盐酸利多卡因。

[0300] 用于吸入、注射或输注的溶液可以含有例如无菌水作为载体,或者优选地它们可以是无菌含水等渗盐溶液的形式。也可以使用适合通过无针注射(例如透皮)递送的药物组合物。

[0301] 将治疗或预防有效量的本发明化合物给药至对象。剂量可根据各种参数确定,尤其是根据所用化合物,待治疗对象的年龄、体重和状况,给药途径,和所需的方案确定。同样,医生将能够确定任何特定对象所需的给药途径和剂量。根据特异性抑制剂的活性,待治疗对象的年龄、体重和状况,疾病的类型和严重程度,以及给药的频率和途径,典型的日剂量为每千克体重约0.01mg至100mg/kg,优选每千克体重约0.1mg至50mg,例如每千克体重约

1mg至10mg。优选地,每日剂量水平为5mg至2g。

[0302] 当本发明化合物与另一种活性试剂组合(例如以包含抗生素试剂和任选的SBL抑制剂的药物组合的形式)给药至对象时,其他活性试剂(例如SBL抑制剂和/或抗生素试剂)的剂量可以根据以上所述确定。剂量可以根据各种参数确定,尤其是根据使用的药剂,待治疗对象的年龄、体重和状况,给药途径,和所需的方案。再次,医生将能够确定任何特定对象所需的给药途径和剂量。根据特异性抑制剂的活性,待治疗对象的年龄、体重和状况,疾病的类型和严重程度,以及给药的频率和途径,典型的日剂量为每千克体重约0.01mg至100mg,优选每千克体重约0.1mg至50mg,例如每千克体重约1至10mg。优选地,每日剂量水平为5mg至2g。

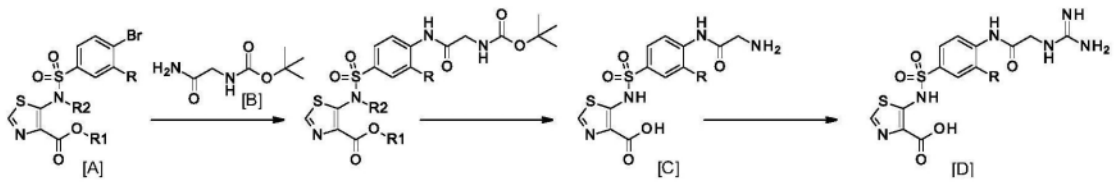
[0303] 本文所述的化合物的抗菌性质意味着它们也可用于细菌感染的体外治疗,即不是对人或动物对象的治疗。因此,本发明还提供一种清洁组合物,其包含式(I)的噻唑衍生物或其盐。清洁组合物可进一步包含,例如,洗涤剂、表面活性剂(包括离子和非离子表面活性剂)、稀释剂、漂白剂(包括次氯酸盐(如次氯酸钠或次氯酸钙)、氯、二氧化氯、过氧化氢或其加合物、过硼酸钠、和过碳酸钠)、醇(例如乙醇或异丙醇)、或消毒剂。通常,所述消毒剂可选自苄基-4-氯苯酚、戊基苯酚、苯基苯酚、戊二醛、烷基二甲基苄基氯化铵、烷基二甲基乙基苄基氯化铵、碘、过乙酸和二氧化氯。通常,所述洗涤剂可以是碱性洗涤剂(例如氢氧化钠、偏硅酸钠、或碳酸钠)或酸性洗涤剂(例如盐酸、硝酸、硫酸、磷酸、柠檬酸或酒石酸)。

[0304] 以下实施例说明了本发明。然而,它们不以任何方式限制本发明。在这方面,重要的是要理解实施例部分中使用的特定试验仅设计用于提供生物活性的指示。有许多可用于确定生物活性的试验,因此在任何一种具体试验中的阴性结果不是决定性的。

[0305] 实验细节

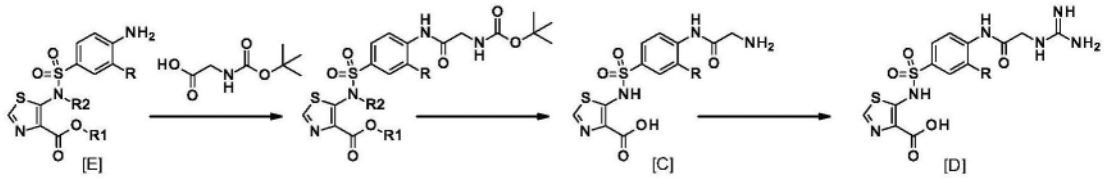
[0306] 一般合成方法

[0307] 对于由式1描述的这类化合物有几种相关的合成方法,并且如下所述,其中R是指苯环上的任何取代基。

[0308] 

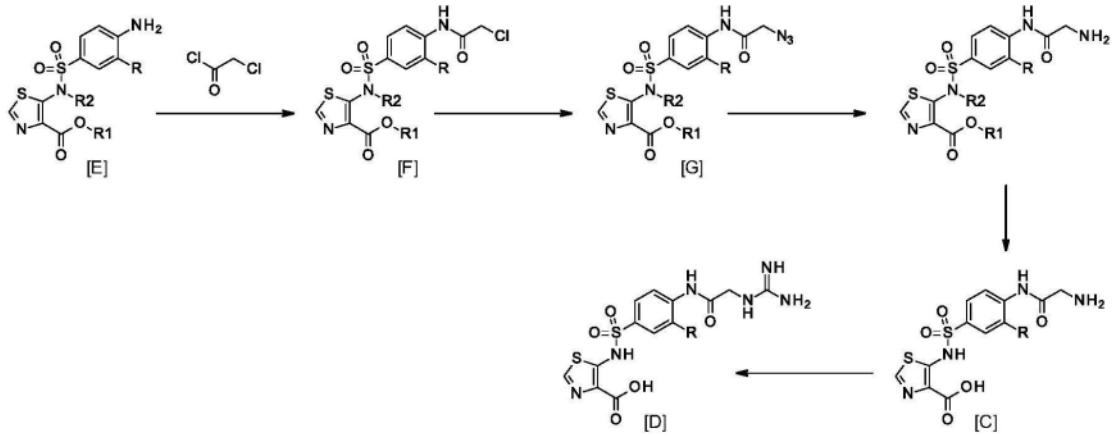
方案1

[0309] 先前已经描述了关键的噻唑中间体5-{[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基}-1,3-噻唑-4-羧酸叔丁酯的制备(WO2014/198849),并且容易以100g规模制备。其与各种芳基磺酰氯的反应通过使用碱性催化剂(例如吡啶、三乙胺或氢化钠)得到磺酰胺中间体如[A]来实现。其他形式的噻唑原料(例如R1=乙基;R2=H)也易于获得或甚至可商购。本文所述的许多化合物可从溴苯基磺酰胺[A]与例如受保护的甘氨酰胺如[B]的标准Buchwald反应获得。酸催化的全面脱保护显示如果需要,可以使用胍基化试剂如1H-吡唑-1-羧酰胺将伯胺[C]转化为胍[D](方案1)。

[0310] 

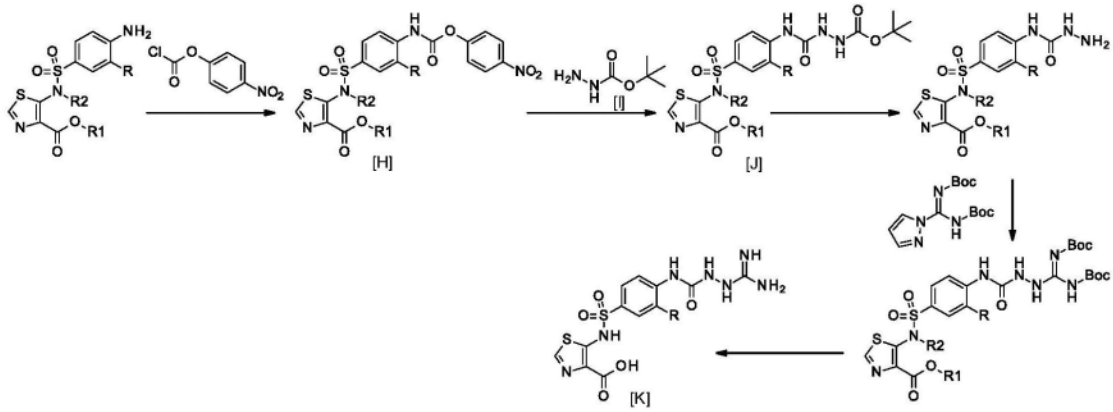
方案2

[0311] 可供选择地,可以使用标准肽偶联试剂如HATU使某些苯胺中间体如[E]与N-保护的甘氨酸反应(方案2),而不是通过在芳基溴上使用Buchwald化学作用来形成芳基-氮键。脱保护和胍基化分别再次得到[C]和[D]。苯胺[E]可通过标准还原由相应的硝基化合物获得,或使用氨通过Buchwald反应由溴中间体获得(例如参见方案4)。

[0312] 

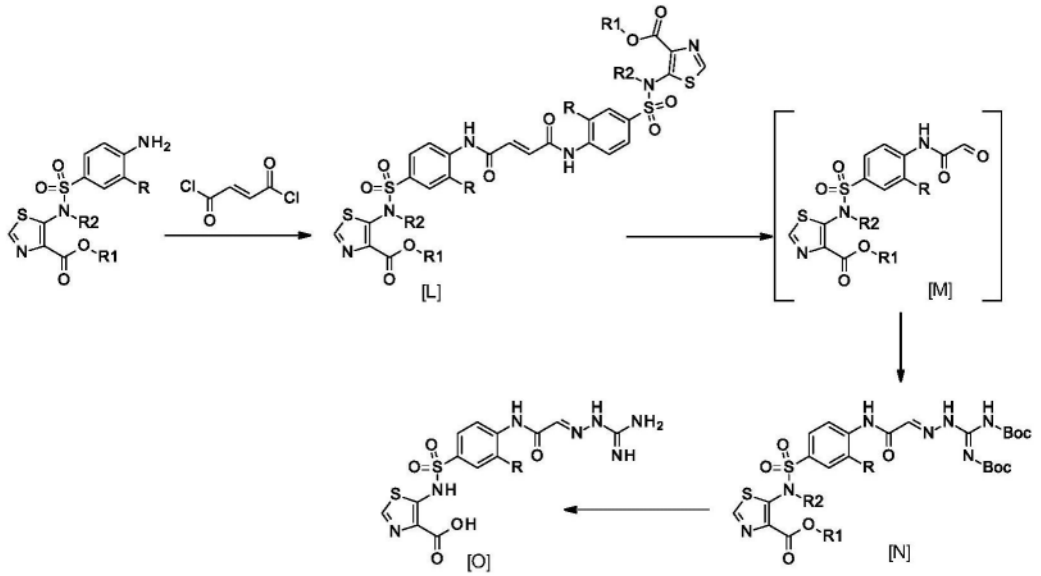
方案3

[0313] 在某些情况下,例如芳基环上的取代基特别是吸电子的情况下,Buchwald酰胺化和使用受保护的甘氨酸衍生物形成酰胺都不成功。对于这些情况,必须使苯胺与高反应性氯乙酰氯反应以得到中间体[F]。然后用叠氮化钠置换得到叠氮基乙酰胺[G],叠氮基乙酰胺[G]可用标准还原剂还原,从而以常规方式得到[C]和[D](方案3)。

[0314] 

方案4

[0315] 某些脲基衍生物需要定制合成(方案4)。例如,通常的溴代芳基磺酰胺与本身作为含氮组分的氨的Buchwald反应得到相应的苯胺。该苯胺用4-硝基苯基氯甲酸酯活化得到[H],可以通过由[H]衍生的异氰酸酯的中间性,使[H]与BOC-保护的肼[I]反应得到偶联产物[J]。温和的酸处理去除可以被胍基化的BOC基团,以得到受保护的胍官能团。然后,BOC、对甲氧基苄基和叔丁基酯基团全面脱保护得到胍[K]。

[0316] 

方案5

[0317] 某些类似物需要一种关键的乙醛酰胺中间体[M],乙醛酰胺中间体[M]是通过使通常的苯胺与0.5当量的富马酰氯反应得到对称的双酰胺[L]而合成的。进行臭氧分解以得到不稳定的乙醛酰胺[M],乙醛酰胺[M]可以与包括双BOC保护的氨基胍的各种亲核试剂反应,从而得到[N]。然后以常规方式进行全面脱保护,得到相应的亚胺[O](方案5)。

[0318] 缩略语

[0319]	ACN	乙腈
[0320]	AcOH	醋酸
[0321]	Ag(OTf)	三氟甲磺酸银
[0322]	AIBN	偶氮二异丁腈
[0323]	Boc	叔丁氧基羰基
[0324]	Boc2O	二碳酸二叔丁酯
[0325]	Cs_2CO_3	碳酸铯
[0326]	CFU	菌落形成单位
[0327]	CuI	碘化铜
[0328]	DCM	二氯甲烷
[0329]	DIPEA	N,N-二异丙基乙胺
[0330]	DMAP	4-二甲基氨基吡啶
[0331]	DMF	二甲基甲酰胺
[0332]	DMS	二甲基硫
[0333]	DMSO	二甲基亚砜
[0334]	dppf	1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁
[0335]	EDC.HCl	N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐
[0336]	EtOAc	乙酸乙酯
[0337]	EtOH	乙醇
[0338]	Et3N	三乙胺

[0339] HATU 1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐

[0340] HCl 盐酸

[0341] HOBt 羟基苯并三唑

[0342] H2SO4 硫酸

[0343] IPA 异丙醇

[0344] Km 米氏常数

[0345] MeI 甲基碘

[0346] MeOH 甲醇

[0347] NBS N-溴琥珀酰亚胺

[0348] Na2CO3 碳酸钠

[0349] Na2SO4 硫酸钠

[0350] $Pd_2(dba)_3$ 三(二亚苄基丙酮)二钯(0)

[0351] $PdCl_2(PPh3)2$ 双(三苯基膦)二氯化钯(II)

[0352] $PdCl_2(dppf)$ [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)

[0353] PMB 对甲氧基苄基

[0354] TEA 三乙胺

[0355] TES 三乙基硅烷

[0356] TMSOK 三甲基硅醇钾

[0357] TFA 三氟乙酸

[0358] TMSOTf 三氟甲基磺酸三甲基硅酯

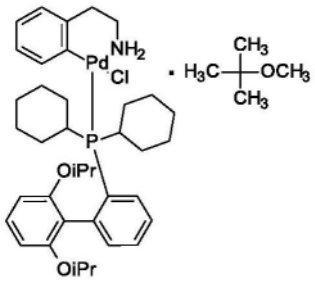
[0359] TFA 三氟乙酸

[0360] THF 四氢呋喃

[0361] T3P 丙基磷酸酐(Propylphosphinic anhydride)

[0362] RT 室温

[0363] 用于Buchwald偶联步骤的(RuPhos)苯乙胺氯化(II)钯(1:1MTBE加合物)的结构(RuPhos Pd G1络合物)如下所示。

[0364] 

[0365] 实施例

[0366] 一般技术

[0367] 使用氯仿作为参考标准(7.25ppm),在DMSO-d6溶液中在300或400MHz下报告1H NMR光谱(δ以ppm计)。在报告峰多重性时,使用以下缩写:s(单重)、d(二重)、t(三重)、m(多重)、bs(宽单重)、dd(双二重)、dt(双三重)、q(四重)。耦合常数在给定时以赫兹(Hz)报告。

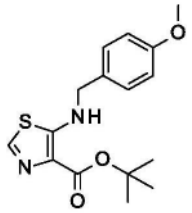
[0368] 术语“通过prep hplc(MDAP)纯化”是指使用质量导向的自动纯化系统,在具有

XSelect CHS Prep C18柱的Agilent 1260infinity机器上,用0.1%甲酸水/乙腈溶液洗脱的化合物纯化并且用Quadruploe LC/MS检测。

[0369] 实施例1

[0370] 5-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯

[0371] (关键的中间体-1)

[0372] 

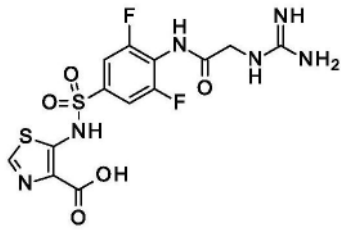
[0373] 在室温下剧烈搅拌叔丁醇钾(874mg,7.79mmol)的无水四氢呋喃(10mL)悬浮液。向其中滴加异氰基乙酸叔丁酯(1.0g,7.08mmol)的无水四氢呋喃(5mL)溶液,并将混合物在室温下搅拌10分钟。在室温下,向其中滴加4-甲氧基苄基异硫氰酸酯(1.27g,7.08mmol)的无水四氢呋喃(5mL)溶液。2小时后,将该溶液倒入饱和NaHCO3溶液中并用乙酸乙酯萃取。将有机层用Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩至干燥。通过硅胶色谱法(用0至50%乙酸乙酯/环己烷洗脱)纯化残余物,得到为浅黄色固体的标题产物(852mg)。

[0374] 1H NMR($CDCl_3$)δ:7.81(1H,m),7.73(1H,br s),7.31-7.23(2H,m),6.92-6.85(2H,m),4.35(2H,d),3.80(3H,s),1.61(9H,s)。

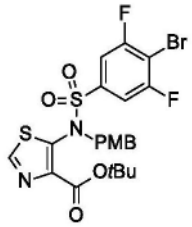
[0375] M/z 321$(M+H)^+$

[0376] 实施例2

[0377] 5-[[3,5-二氟-4-[(2-胍基乙酰基)氨基]苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸

[0378] 

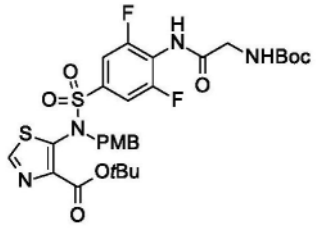
[0379] a.5-[(4-溴-3,5-二氟-苯基)磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯

[0380] 

[0381] 在0℃和氩气气氛下,将5-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯(1g,3.12mmol,1当量)的THF(15mL)溶液添加到NaH的THF(10mL)悬浮液中。30分钟后,在0℃和氩气气氛下,添加4-溴-3,5-二氟-苯磺酰氯(1.0g,3.43mmol,1.1当量)的THF(15mL)溶液。将得到的反应混合物在室温下搅拌1小时,用冰水(20mL)淬灭并用乙酸乙酯(2×20mL)萃取。将合并的有机层用Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过与二乙醚(2×5mL)一起研磨来纯化粗物质,得到淡黄色固体(800mg,44%)。

[0382] M/z 577.0(M+H)$^+$

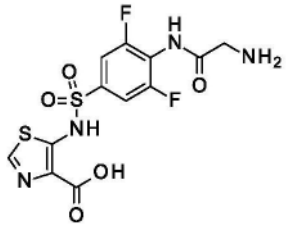
[0383] b.5-[[4-[[2-(叔丁氧基羰基氨基)乙酰基]氨基]-3,5-二氟-苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯

[0384] 

[0385] 用氩气吹扫5-[(4-溴-3,5-二氟-苯基)磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯(100mg,0.173mmol,1当量)的1,4-二氧六环(5mL)溶液15分钟。然后在氩气气氛下添加N-(2-氨基-2-氧代-乙基)氨基甲酸叔丁酯(45mg,0.26mmol,1.5当量)、K_3PO_4(110mg,0.521mmol,3当量)、$Pd_2(dba)_3$(16mg,0.17mmol,0.1当量)和Xantphos(30mg,0.052mmol,0.3当量)。将得到的反应混合物在封闭的小瓶中加热至85℃并保持16小时。使温度冷却至室温,并将反应混合物通过硅藻土垫过滤,并将垫用EtOAc(2×5mL)洗涤。减压浓缩有机层。将得到的粗化合物溶于乙酸乙酯(25mL)中,用水(10mL)和盐水溶液(10mL)洗涤。将有机层用Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过快速色谱法(用55%乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱)纯化粗物质,得到浅黄色固体(60mg,51%)。

[0386] M/z 669.5(M+H)$^+$

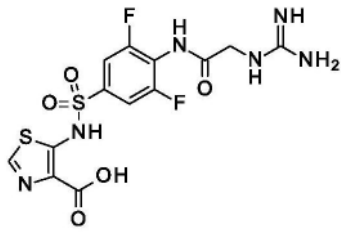
[0387] c.5-[[4-[(2-氨基乙酰基)氨基]-3,5-二氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸三氟乙酸盐

[0388] 

[0389] 在室温下,将TFA(4mL)添加到5-[[4-[[2-(叔丁氧基羰基氨基)乙酰基]氨基]-3,5-二氟-苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯(300mg,0.448mmol,1当量)中并搅拌4小时。减压蒸发TFA。将得到的粗产物用二乙醚(2×5mL)研磨并在高真空下干燥,得到浅黄色固体(150mg,85%)。

[0390] M/z 393.3(M+H)$^+$

[0391] d.5-[[3,5-二氟-4-[(2-胍基乙酰基)氨基]苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸

[0392] 

[0393] 在室温下,向经搅拌的5-[[4-[(2-氨基乙酰基)氨基]-3,5-二氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸三氟乙酸盐(150mg,0.382mmol,1当量)的DMF(5mL)溶液中添加吡唑-1-甲

脒盐酸盐(84mg,0.573mmol,1.5当量)和DIPEA(0.3mL,1.91mmol,5当量)。将得到的反应混合物在室温下搅拌16小时,并减压浓缩。将水(5mL)添加到残余物中,过滤沉淀物并用二乙醚(2×5mL)洗涤。通过制备型HPLC纯化粗产物,得到为白色固体的标题化合物(47mg,28%)。

[0394] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.20(1H,s),10.14(1H,brs),8.12(1H,s),7.55(1H,brs),7.43(2H,d,J=7.2Hz),7.35-7.10(3H,brs),4.12(2H,s).

[0395] M/z 434.9$(M+H)^+$

[0396] LC-MS条件:

[0397] 柱:Acquity BEH C18(50mmx2.1mm,1.7um);

[0398] 流动相:A:0.05%甲酸的水溶液;

[0399] B:0.05%甲酸的ACN溶液

[0400] 时间(分钟)/%B:0/3,0.4/3,2/98,3.4/98,3.5/3,4/3;

[0401] 柱温:35℃,流速:0.6mL/min

[0402] Prep.HPLC条件:

[0403] 柱:Symmetry C18(300×19)mm,7u;

[0404] 流动相:(A)0.1%甲酸(B)乙腈;

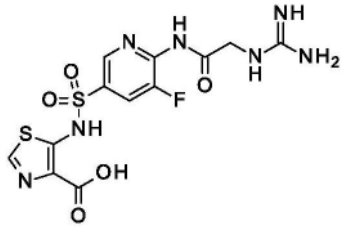
[0405] 流速:19mL/min;

[0406] 梯度(T/%B):0/5,1/5,8/20,11/20,11.02/99,12/99,12.1/5,15/5;

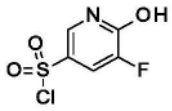
[0407] 溶解度:ACN+H_2O+THF+FA

[0408] 实施例3

[0409] 5-[[5-氟-6-[(2-胍基乙酰基)氨基]-3-吡啶基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸

[0410] 

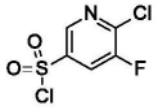
[0411] a.5-氟-6-羟基-吡啶-3-磺酰氯

[0412] 

[0413] 在0℃下,将3-氟吡啶-2-醇(2g,17.6mmol)添加到氯磺酸(20mL,300.3mmol)中。将反应混合物在160℃下搅拌2小时,冷却至室温并缓慢倒入冰水(50mL)中。用EtOAc(3×50mL)萃取水层。将有机层用Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗化合物与正戊烷(2×50mL)一起研磨,得到灰白色固体(2.7g,72%)。

[0414] M/z 212.11$(M+H)^+$

[0415] b.6-氯-5-氟-吡啶-3-磺酰氯

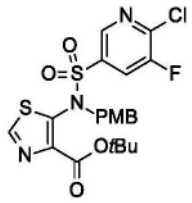
[0416] 

[0417] 在0℃下,将亚硫酰氯(5mL,68.9mmol)添加到5-氟-6-羟基-吡啶-3-磺酰氯(1g,

4.73mmol)的甲苯(25mL)溶液中。然后在0℃下缓慢添加DMF(0.2mL)。将反应混合物回流3小时,冷却至室温并减压浓缩。将得到的粗物质与甲苯(2×25mL)共蒸馏,得到浅黄色液体,该浅黄色液体不经进一步纯化用于下一步(0.9g,粗品)。

[0418] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.83(1H,m),8.04(1H,m).

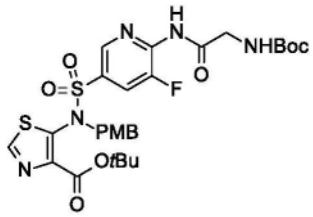
[0419] c.5-[(6-氯-5-氟-3-吡啶基)磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯

[0420] 

[0421] 在0℃和氩气气氛下,将5-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯(1.5g,4.68mmol)的THF(25mL)溶液添加到NaH(1.12g,46.8mmol)的THF(10mL)悬浮液中。15分钟后,在0℃和氩气气氛下,将6-氯-5-氟-吡啶-3-磺酰氯(1.6g,7.0mmol)的THF(15mL)溶液添加上述反应混合物中。将得到的反应混合物在室温下搅拌0.5小时,用冰水(20mL)淬灭,并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层用Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过快速色谱法(用10%至15%乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱)纯化粗化合物,得到黄色油状物(1.3g,54%)。

[0422] M/z 514.27$(M+H)^+$

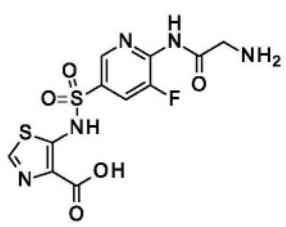
[0423] d.5-[[6-[[2-(叔丁氧基羰基氨基)乙酰基]氨基]-5-氟-3-吡啶基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯

[0424] 

[0425] 用氩气吹扫5-[(6-氯-5-氟-3-吡啶基)磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯(150mg,0.29mmol)的1,4-二氧六环(5mL)溶液20分钟。然后,在氩气气氛下添加N-(2-氨基-2-氧代-乙基)氨基甲酸叔丁酯(75mg,0.43mmol)、Cs_2CO_3(282mg,0.87mmol)、$Pd_2(dba)_3$(26mg,0.02mmol)和Xantphos(50mg,0.08mmol)。将得到的反应混合物在密封管中加热至70℃保持0.5小时,冷却至室温,通过硅藻土垫过滤,用乙酸乙酯(2×3mL)洗涤该垫。减压浓缩有机层。通过快速色谱法(用50%乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱)纯化粗物质,得到浅黄色固体(75mg,39%)。

[0426] M/z 652.41$(M+H)^+$

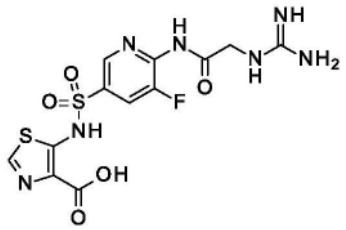
[0427] e.5-[[6-[(2-氨基乙酰基)氨基]-5-氟-3-吡啶基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸三氟乙酸盐

[0428] 

[0429] 在0℃下,将TFA(1.5mL)添加到5-[[6-[[2-(叔丁氧基羰基氨基)乙酰基]氨基]-5-氟-3-吡啶基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯(150mg,0.23mmol)的DCM(2mL)溶液中,在室温下搅拌18小时,并减压浓缩。将残余物与二乙醚(2×2mL)、正戊烷(2×2mL)一起研磨并在高真空下干燥,得到灰白色固体,该灰白色固体不经进一步纯化用于下一步(60mg,粗品)。

[0430] M/z 376.24(M+H)$^+$

[0431] f.5-[[5-氟-6-[(2-胍基乙酰基)氨基]-3-吡啶基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸

[0432] 

[0433] 在室温下,将吡唑-1-甲脒盐酸盐(70mg,0.48mmol)和DIPEA(0.27mL,1.6mmol)添加到经搅拌的5-[[6-[(2-氨基乙酰基)氨基]-5-氟-3-吡啶基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸三氟乙酸盐(120mg,0.32mmol)的DMF(2mL)溶液中。将得到的反应混合物在室温下搅拌4小时,减压浓缩并将1N的冰HCl(2mL)添加到粗化合物中并搅拌10分钟。过滤所得沉淀物,用二乙醚(2×5mL)洗涤并在高真空下干燥。通过制备型HPLC纯化粗产物,得到为灰白色固体的标题产物(25mg,18%)。

[0434] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.20(1H,brs),10.8(1H,brs),8.51(1H,d,J=1.6Hz),8.13(1H,s),7.99(1H,dd,J=9.6Hz,J=1.6Hz),7.52(1H,brs),7.26(3H,brs),4.20(2H,d,J=4.4Hz).

[0435] M/z 418.18(M+H)$^+$

[0436] LC-MS条件:

[0437] 柱:Acquity BEH C18(50mm x2.1mm,1.7um);

[0438] 流动相:A:0.05%甲酸的水溶液;B:0.05%甲酸的ACN溶液;

[0439] 时间(分钟)/%B:0/3,0.4/3,3.2/98,3.8/98,4.2/3,4.5/3;

[0440] 柱温:35℃;

[0441] 流速:0.6mL/min。

[0442] Prep.HPLC条件:

[0443] 使用的柱:PHENYL HEXYL(150*30)mm 5u;

[0444] 流动相:(A)0.1%甲酸,(B)乙腈;

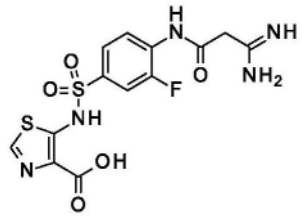
[0445] 流速:19mL/min;

[0446] 梯度-(T/%B):0/5,1/5,6/30,8.9/30,8.95/99,11/99,11.1/5,14/5;

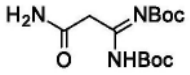
[0447] 溶解度:ACN+THF。

[0448] 实施例4

[0449] 5-[[4-[(3-氨基-3-亚氨基-丙酰基)氨基]-3-氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸

[0450] 

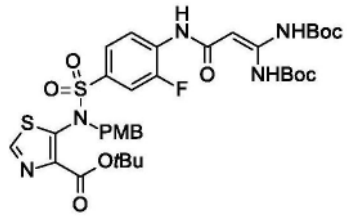
[0451] a.N-[3-氨基-1-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氧代-丙-1-烯基]氨基甲酸叔丁酯

[0452] 

[0453] 在室温下,将饱和$NaHCO_3$溶液(10mL)添加到经搅拌的3-氨基-3-亚氨基-丙酰胺(3g,29.6mmol)的二氧六环(20mL)溶液中。然后在0℃下滴加$(Boc)_2O$(16.5mL,74.0mmol)。将得到的反应混合物在室温下搅拌16小时,减压浓缩,向残余物中添加水(30mL)。用乙酸乙酯(2×50mL)萃取粗化合物。将合并的有机层用Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过快速柱色谱法(用2%甲醇的DCM溶液洗脱)纯化粗物质,得到灰白色固体(3.1g,34%)。

[0454] M/z 302.36$(M+H)^+$

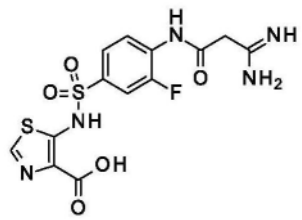
[0455] b.5-[[4-[3,3-双(叔丁氧基羰基氨基)丙-2-烯酰基氨基]-3-氟-苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯

[0456] 

[0457] 用氩气吹扫5-[(4-溴-3-氟-苯基)磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯(1.1g,1.97mmol)的1,4-二氧六环(15mL)溶液15分钟。然后,在氩气气氛下添加N-[3-氨基-1-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氧代-丙-1-烯基]氨基甲酸叔丁酯(892mg,2.95mmol)、K_3PO_4(837mg,3.94mmol)、$Pd_2(dba)_3$(180mg,0.19mmol)和Xantphos(342mg,0.59mmol)。将得到的反应混合物在密封管中加热至65℃,保持3小时,冷却至室温,通过硅藻土垫过滤,并用EtOAc(2×10mL)洗涤该垫。减压浓缩滤液。将得到的粗化合物溶于乙酸乙酯(50mL)中,用水(30mL)和盐水溶液(30mL)洗涤。将有机层用Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。该粗物质通过快速色谱法(用55%乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱)纯化,得到浅黄色固体(1.3g,85%)。

[0458] M/z 778.52$(M+H)^+$

[0459] c.5-[[4-[(3-氨基-3-亚氨基-丙酰基)氨基]-3-氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸

[0460] 

[0461] 在室温下,将TFA(6mL)添加到5-[[4-[3,3-双(叔丁氧基羰基氨基)丙-2-烯酰基氨

基]-3-氟-苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯(600mg,0.77mmol)中。将所得混合物搅拌3小时并减压浓缩。将得到的粗产物与二乙醚(2×10mL)一起研磨并在高真空下干燥。通过制备型HPLC纯化粗产物,得到标题产物,为灰白色固体(47mg,15%)。

[0462] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.42(1H,brs),10.34(1H,brs),8.99(2H,brs),8.62(2H,brs),8.14-8.02(2H,m),7.58-7.50(2H,m),3.68(2H,s).

[0463] M/z 402.3$(M+H)^{+}$

[0464] LC-MS条件:

[0465] 柱:Acquity BEH C18(50mm x2.1mm,1.7um);

[0466] 流动相:A:0.05%甲酸的水溶液;B:0.05%甲酸的ACN溶液;

[0467] 时间(分钟)/%B:0/3,0.4/3,3.2/98,3.8/98,4.2/3,4.5/3;

[0468] 柱温:35℃;

[0469] 流速:0.6mL/min。

[0470] Prep.HPLC条件:

[0471] 使用的柱:PRONTOSIL(250*19)mm,5u;

[0472] 流动相:(A)0.1%甲酸,(B)乙腈;

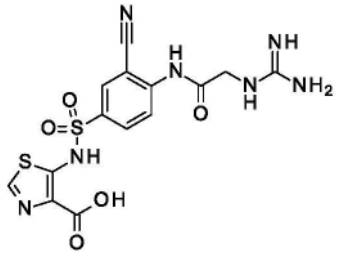
[0473] 流速:19mL/min;

[0474] 梯度-(T/%B):0/5,1/5,7.3/59,7.4/99,11/99,11.1/5,14/5;

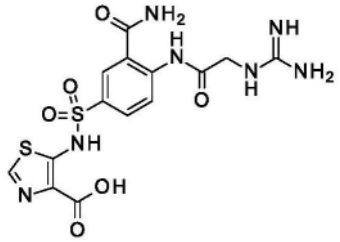
[0475] 溶解度:ACN+THF+H2O+甲酸。

[0476] 实施例5和6

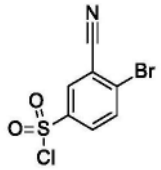
[0477] 实施例5:5-[[3-氰基-4-[(2-胍基乙酰基)氨基]苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸

[0478] 

[0479] 实施例6:5-[[3-氨基甲酰基-4-[(2-胍基乙酰基)氨基]苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸

[0480] 

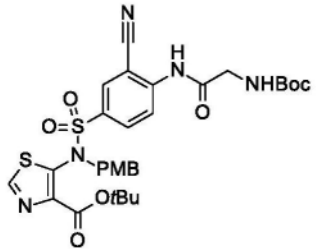
[0481] a.4-溴-3-氰基-苯磺酰氯

[0482] 

[0483] 溶液A:在0℃下,向经搅拌的5-氨基-2-溴-苄腈(2g,10.1mmol)的AcOH(25mL)溶液中添加浓HCl(5mL),并搅拌10分钟。然后在相同温度下添加$NaNO_2$(770mg,11.1mmol)的H_2O(10mL)溶液并搅拌20分钟。

[0484] 溶液B:将SO2气体吹扫到AcOH(25mL)中30分钟。然后在0℃下添加$CuCl_2$(1.62g,12.2mmol)的H_2O(10mL)溶液并搅拌20分钟。之后,将溶液B滴加至溶液A。将反应混合物在室温下搅拌20分钟并用水(20mL)稀释。将所得沉淀物过滤,用正戊烷(2×20mL)洗涤并在高真空下干燥,得到黄色固体(1.7g,60%)。

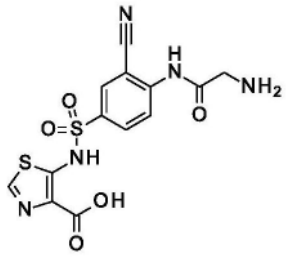
[0485] b.5-[[3-氰基-4-[(2-羟基乙酰基)氨基]苯基]磺酰基-甲基-氨基]噻唑-4-羧酸

[0486] 

[0487] 按照实施例2步骤b报道的方法制备该化合物。

[0488] M/z 658.8(M+H)$^+$

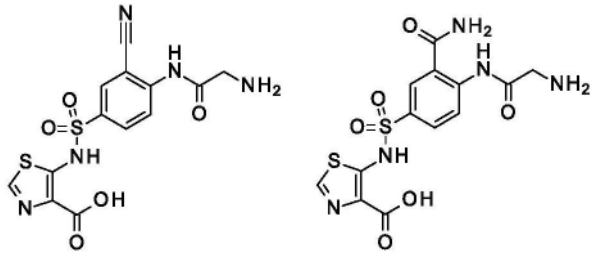
[0489] c.5-[[4-[(2-氨基乙酰基)氨基]-3,5-二氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸三氟乙酸盐

[0490] 

[0491] 按照实施例2步骤c报道的方法制备该化合物。

[0492] M/z 382.4(M+H)$^+$

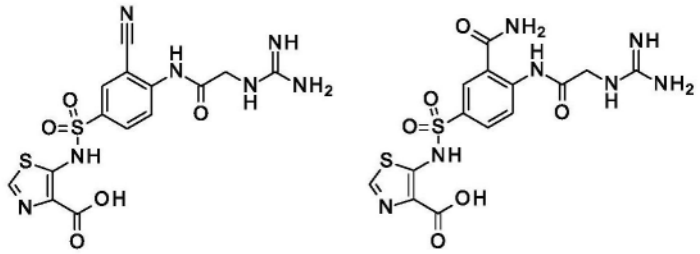
[0493] d.5-[[4-[(2-氨基乙酰基)氨基]-3-氰基-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸和5-[[4-[(2-氨基乙酰基)氨基]-3-氨基甲酰基-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸

[0494] 

[0495] 在室温下,将TFA:H_2O(9:1,5mL)添加到5-[[4-[[2-(叔丁氧基羰基氨基)乙酰基]氨基]-3-氰基-苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯(400mg,0.60mmol)中。将反应混合物搅拌6小时并减压浓缩。将得到的物质与二乙醚(2×10mL)一起研磨并在高真空下干燥,得到黄色固体,该黄色固体不经进一步纯化用于下一步(300mg,粗品)(72%的5-[[4-[(2-氨基乙酰基)氨基]-3-氰基-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸和8%的5-[[4-[(2-氨基乙酰基)氨基]-3-氨基甲酰基-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸)。

[0496] M/z 382.05(M+H)$^+$和400.01(M+H)$^+$

[0497] e.5-[[3-氰基-4-[(2-胍基乙酰基)氨基]苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸和5-[[3-氨基甲酰基-4-[(2-胍基乙酰基)氨基]苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸

[0498] 

[0499] 在室温下,将吡唑-1-甲脒(172mg,1.18mmol)和DIPEA(0.3mL,1.57mmol)添加到经搅拌的5-[[4-[(2-氨基乙酰基)氨基]-3-氰基-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸和5-[[4-[(2-氨基乙酰基)氨基]-3-氨基甲酰基-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸(300mg,0.78mmol)的DMF(5mL)溶液中。将得到的反应混合物在室温下搅拌16小时并减压浓缩。将水(5mL)添加到残余物中。过滤所得沉淀物并用二乙醚(2×5mL)洗涤。粗产物通过制备型HPLC纯化,得到标题产物:

[0500] 实施例5

[0501] (72mg,灰白色固体):

[0502] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.30(1H,brs),10.50(1H,brs),8.09(1H,s),8.02(1H,d,J=2.0Hz),7.99(1H,dd,J=8.8Hz,J=2.0Hz),7.82(1H,d,J=8.8Hz),7.52(2H,brs),7.23(3H,brs),4.13(2H,s).

[0503] M/z 424.34(M+H)$^+$

[0504] 实施例6

[0505] (5.2mg,灰白色固体):

[0506] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.42(1H,brs),12.0(1H,brs),8.59(1H,brs),8.51(1H,d),8.20(1H,d,J=2.0Hz),8.03(1H,s),7.83(1H,dd,J=8.8Hz,J=2.0Hz),7.80(1H,brs),7.44(4H,brs),4.07(2H,s).

[0507] M/z 442.34(M+H)$^+$

[0508] LC-MS条件:

[0509] 柱:Acquity BEH C18(50mm x2.1mm,1.7um);

[0510] 流动相:A:0.05%甲酸的水溶液;B:0.05%甲酸的ACN溶液;

[0511] 时间(分钟)/%B:0/3,0.4/3,3.2/98,3.8/98,4.2/3,4.5/3;

[0512] 柱温:35℃;

[0513] 流速:0.6mL/min。

[0514] Prep.HPLC条件:

[0515] 柱:Symmetry C18(150*25)mm,10u;

[0516] 流动相:(A)0.05%甲酸(B)乙腈;

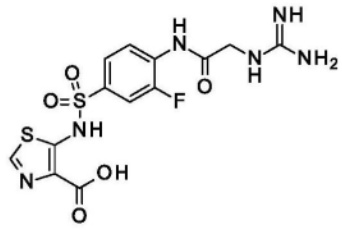
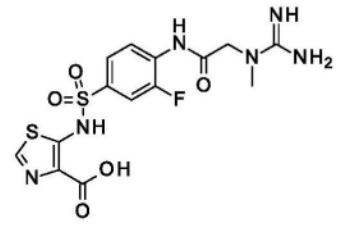
[0517] 流速:19mL/min;

[0518] 梯度(T/%B):0/5,1/5,5/20,10.5/24,10.52/99,12/99,12.02/5,15/5;

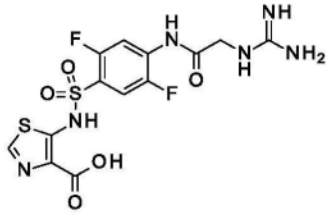
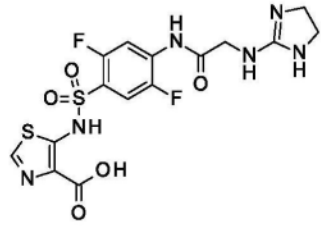
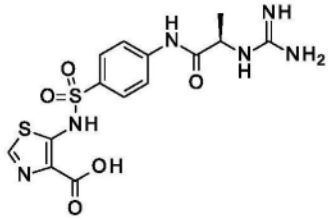
[0519] 溶解度:ACN+H_2O+THF+FA。

[0520] 下表中示出了使用与实施例2至6所述类似方法制备的化合物,并通过制备型HPLC以类似方式纯化的化合物。

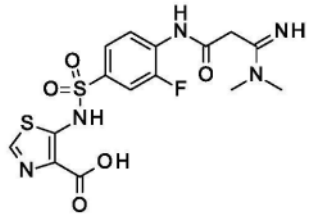
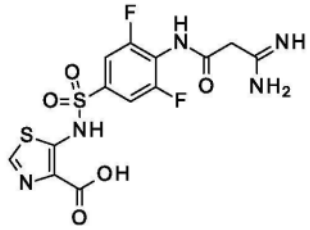
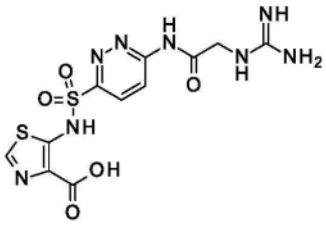
[0521]

实施例	结构	名称、NMR和质量
7		5-[[3-氟-4-[(2-胍基乙酰基)氨基]苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸 M/z 415.2 (M-Na)- 1H NMR (d6-DMSO) δ 13.1 (1H, s), 8.08 (1H, s), 7.93 (1H, brs), 7.48 (2H, d, J = 7 Hz), 3.88 (2H, s).
8		5-[[4-[[2-[甲脒基(甲基)氨基]乙酰基]氨基]-3-氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸 M/z 431.2 $(M+H)^+$ ^{1}H NMR (d6-DMSO) δ 13.30 (1H, s), 10.14 (1H, brs), 8.44 (1H, s), 8.13 (1H, m), 8.07 (1H, s), 7.57-7.32 (5H, brs), 4.27 (2H, s), 2.95 (3H, s).

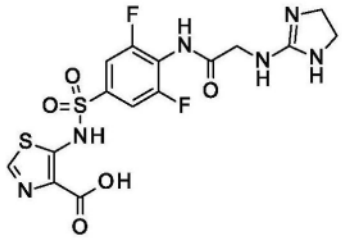
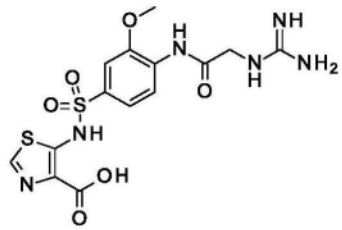
[0522]

实施例	结构	名称、NMR和质量
9		5-[[2,5-二氟-4-[(2-胍基乙酰基)氨基]苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸 M/z 435.3 $(M+H)^+$ ^{1}H NMR (d6-DMSO) δ 13.3 (1H, s), 10.3 (1H, brs), 8.1 (1H, s), 8.04 (1H, m), 7.57 (2H, m), 7.39-7.09 (4H, brs), 4.10 (2H, s).
10		5-[[4-[[2-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基氨基)乙酰基]氨基]-2,5-二氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸 M/z 461.3 (M+H)+ ^{1}H NMR (d6-DMSO) δ 13.19 (1H, s), 10.1 (1H, brs), 8.39 (2H, brs), 8.10 (1H, s), 8.03 (1H, m), 7.55 (1H, m), 4.09 (2H, s), 3.60 (4H, s).
11		5-[[4-[[(2R)-2-胍基丙酰基]氨基]苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸 M/z 413.3 $(M+H)^+$ ^{1}H NMR (d6-DMSO) δ 13.6 (1H, s), 10.3 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.71 (5H, m), 7.25-6.96 (4H, brs), 4.25 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.40 (3H, d, *J* = 6.8 Hz).

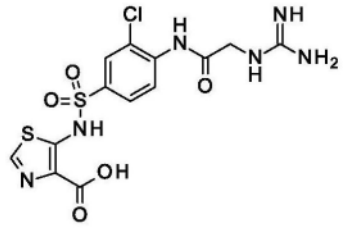
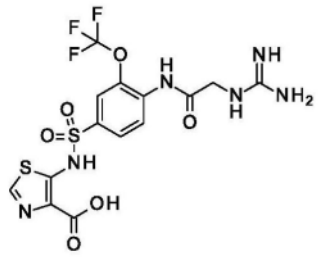
[0523]

实施例	结构	名称、NMR和质量
12		5-[[4-[[3-(二甲基氨基)-3-亚氨基-丙酰基]氨基]-3-氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸 M/z 430.3(M+H)+ 1H NMR (d6-DMSO) δ 13.5 (1H, brs), 9.51 (1H, brs), 8.45 (1H, t, *J* = 8 Hz), 8.19 (1H, s), 7.91 (2H, m), 4.22 (2H, s), 3.42 (3H, s), 3.35 (3H, s).
13		5-[[4-[(3-氨基-3-亚氨基-丙酰基)氨基]-3,5-二氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸 M/z 420.3 (M+H)+ 1H NMR (d6-DMSO) δ 13.21 (1H, s), 9.01 (2H, brs), 8.58 (2H, brs), 8.12 (1H, s), 7.43 (2H, d, *J* = 7.2 Hz), 3.62 (2H, s).
14		5-[[6-[(2-胍基乙酰基)氨基]哒嗪-3-基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸 M/z 401.4(M+H)+ 1H NMR (d6-DMSO) δ 13.1 (1H, brs), 11.5 (1H, brs), 8.45 (1H, s), 8.38 (1H, d, *J* = 9.6 Hz), 8.21 (1H, brs), 8.10 (1H, s), 8.07 (1H, m), 7.89-7.68 (4H, brs), 4.13 (2H, s). 如文献K.Ashton 等人的 WO2013/123444 中所述制备关键的中间体6-氯-3-哒嗪磺酰氯。

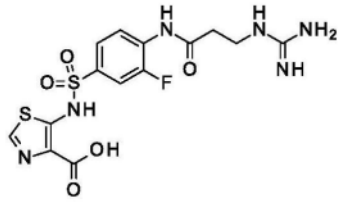
[0524]

实施例	结构	名称、NMR和质量
15		5-[[4-[[2-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基氨基)乙酰基]氨基]-3,5-二氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸 M/z 461.3 (M+H)+ ^{1}H NMR (d6-DMSO) δ 13.1 (1H, brs), 10.1 (1H, brs), 8.12 (1H, s), 7.42 (2H, d, *J* = 9.6 Hz), 4.14 (2H, s), 3.59 (4H, s).
16		5-[[4-[(2-胍基乙酰基)氨基]-3-甲氧基-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸 M/z 429.3(M+H)+ 1H NMR (d6-DMSO) δ 13.59 (1H, brs), 9.41 (1H, brs), 8.44 (1H, s), 8.10 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.04 (1H, s), 7.77 (1H, brs), 7.56-7.32 (4H, brs), 7.30 (2H, m), 4.09 (2H, s), 3.86 (3H, s). 关键的中间体4-乙酰氨基-3-甲氧基苯磺酰氯通过文献方法P. Patel *et al*, Bioorg Med Chem Lett, 2007, 17, 6610来制备。

[0525]

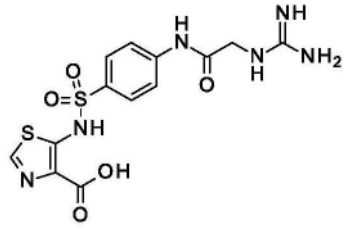
实施例	结构	名称、NMR和质量
17		5-[[3-氯-4-[(2-胍基乙酰基)氨基]苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸 M/z 433.3(M+H)$^+$ ^{1}H NMR (d6-DMSO) δ 13.4 (1H, brs), 9.81 (1H, brs), 8.43 (1H, s), 8.08 (1H, s), 7.95 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.38 (1H, d, *J* = 2 Hz), 7.67 (1H, m), 7.51-7.22 (4H, brs), 4.12 (2H, s). 关键的中间体3-氯-4-硝基苯-1-磺酰氯是可商购的。
18		5-[[4-[(2-胍基乙酰基)氨基]-3-(三氟甲氧基)苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸 M/z 483.0(M+H)$^+$ 1H NMR (d6-DMSO) δ 13.38 (1H, s), 10.1 (1H, brs), 8.17 (1H, d, J = 9 Hz), 8.09 (1H, s), 7.72 (1H, m), 7.64 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.54 (1H, brs), 7.39-7.25 (4H, brs), 4.12 (2H, s) 关键的中间体4-溴-3-(三氟甲氧基)苯磺酰氯根据文献方法C-M. Park *et al*, J Med Chem, 2008, 51, 6902来制备

[0526]

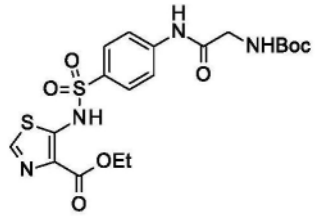
实施例	结构	名称、NMR和质量
19		5-[[3-氟-4-(3-胍基丙酰基氨基)苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸 M/z 431.2(M+H)+ 1H NMR (d6-DMSO) δ 10.19 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.18 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.60 (2H, m), 7.46 (1H, m), 7.35-6.81 (4H, brs), 3.40 (2H, m), 2.70 (2H, t, J = 6.3 Hz)

[0527] 实施例20

[0528] 5-[[4-[(2-胍基乙酰基)氨基]苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸

[0529] 

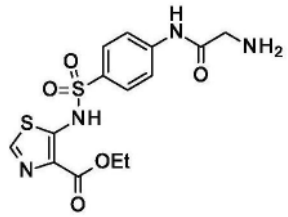
[0530] a.5-[[4-[[2-(叔丁氧基羰基氨基)乙酰基]氨基]苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸乙酯

[0531] 

[0532] 在室温下,将DIPEA(0.63mL,3.66mmol)和HATU(696mg,1.83mmol)添加到经搅拌的2-(叔丁氧基羰基氨基)乙酸(321mg,1.83mmol)的DMF(5mL)溶液中。将反应混合物在室温下搅拌15分钟,然后在相同温度和N_2气氛下添加5-[(4-氨基苯基)磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸乙酯(400mg,1.22mmol)。将得到的反应混合物在室温下搅拌16小时并减压浓缩。将得到的粗化合物溶解于10%MeOH的DCM(20mL)溶液中,用饱和NH_4Cl(2×10mL)、水(10mL)和盐水溶液(10mL)洗涤。将有机层用Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过柱色谱(用3%MeOH洗脱)纯化粗物质,得到灰白色固体(400mg,67%)。

[0533] M/z 484.8$(M+H)^+$507.06$(M+Na)^+$

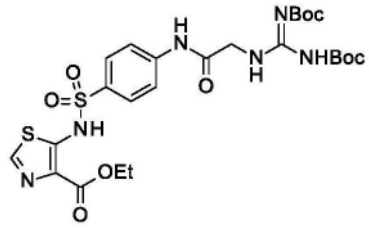
[0534] b.5-[[4-[(2-氨基乙酰基)氨基]苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸乙酯

[0535] 

[0536] 在0℃下,将2N HCl的Et_2O(4mL)溶液添加到5-[[4-[[2-(叔丁氧基羰基氨基)乙酰基]氨基]苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸乙酯(400mg,0.82mmol)的二乙醚(5mL)溶液中。将反应混合物在室温下搅拌5小时并减压浓缩。通过制备型HPLC(HCOOH/CH_3CN/H_2O)纯化粗产物,得到灰白色固体(300mg,94%)。

[0537] M/z 385.13$(M+H)^+$

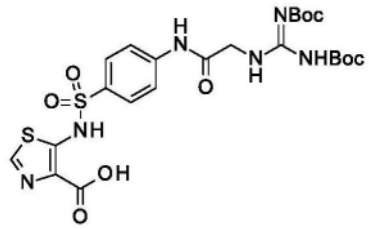
[0538] c.5-[[4-[[2-[[N,N'-双(叔丁氧基羰基)甲脒基]氨基]乙酰基]氨基]苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸乙酯

[0539] 

[0540] 在室温下,将DIPEA(0.08mL,0.49mmol)和N-[(叔丁氧基羰基氨基)-吡唑-1-基-亚甲基]氨基甲酸叔丁酯(87mg,0.28mmol)添加到经搅拌的5-[[4-[(2-氨基乙酰基)氨基]苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸乙酯(270mg,0.70mmol)的DMF(5mL)溶液中。将得到的反应混合物在室温下搅拌16小时并减压浓缩。将得到的粗化合物溶解于10%MeOH的DCM(20mL)溶液中,用水(10mL)和盐水溶液(10mL)洗涤。将有机层用Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。粗物质通过柱色谱法(用4%MeOH的DCM溶液洗脱)纯化,得到灰白色固体(250mg,56%)。

[0541] M/z 626.97$(M+H)^+$

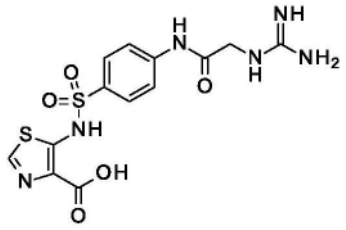
[0542] d.5-[[4-[[2-[[(Z)-N,N'-双(叔丁氧基羰基)甲脒基]氨基]乙酰基]氨基]苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸

[0543] 

[0544] 在室温和N_2气氛下,将TMSOK(69mg,0.54mmol)添加到经搅拌的5-[[4-[[2-[[N,N'-双(叔丁氧基羰基)甲脒基]氨基]乙酰基]氨基]苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸乙酯(170mg,0.27mmol)的THF(4mL)溶液中。将所得反应混合物在40℃下搅拌5小时并减压浓缩。将得到的粗产物与二乙醚(2×5mL)一起研磨并在高真空下干燥。将残余物溶于水(5mL)中并用1N HCl酸化(调节pH~2)。过滤所得固体,用正戊烷洗涤并在高真空下干燥,得到灰白色固体,该灰白色固体不经进一步纯化用于下一步(70mg粗品,43%)。

[0545] M/z 598.92$(M+H)^+$

[0546] e.5-[[4-[(2-胍基乙酰基)氨基]苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸

[0547] 

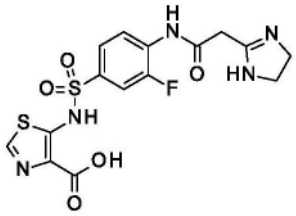
[0548] 在0℃下,将2N HCl的乙醚(1mL)溶液添加到5-[[4-[[2-[[(Z)-N,N'-双(叔丁氧基羰基)甲脒基]氨基]乙酰基]氨基]苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸(70mg,0.11mmol)的二乙醚(2mL)溶液中。将反应混合物在室温下搅拌5小时并减压浓缩。通过制备型HPLC纯化粗产物,得到为灰白色固体的标题产物(11mg,23%)。

[0549] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ13.59(1H,s),10.42(1H,brs),8.02(1H,s),7.68-7.63(5H,m),7.42(4H,brs),4.02(2H,s).

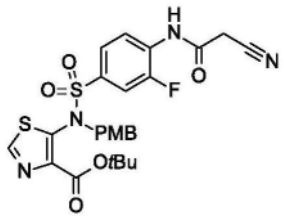
[0550] M/z 398.78$(M+H)^+$

[0551] 实施例21

[0552] 5-[[4-[[2-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)乙酰基]氨基]-3-氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸

[0553] 

[0554] a.5-[[4-[(2-氰基乙酰基)氨基]-3-氟-苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯

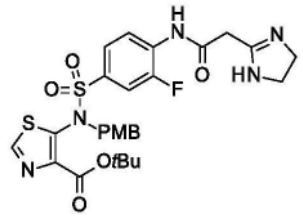
[0555] 

[0556] 将2-氰基乙酸(86mg,1.01mmol)和PCl_5(210mg,1.01mmol)的DCM(20mL)溶液加热回流30分钟。将反应混合物温度冷却至室温,在氮气气氛下添加5-[(4-氨基-3-氟-苯基)磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯(500mg,

[0557] 1.01mmol)的DCM(30mL)溶液。将得到的反应混合物加热回流2.5小时,冷却至室温,用DCM(50mL)稀释,并用$NaHCO_3$水溶液(30mL)、水(30mL)和盐水(30mL)溶液洗涤。将有机层用Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。通过快速色谱法(用1%至2%MeOH的DCM溶液洗脱)纯化粗物质,得到浅黄色固体(180mg,31%)。

[0558] M/z 561.43$(M+H)^+$

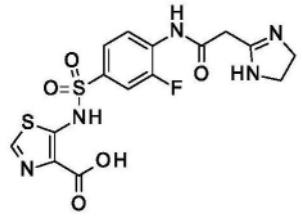
[0559] b.5-[[4-[[2-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)乙酰基]氨基]-3-氟-苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯

[0560] 

[0561] 在0℃下,将HCl气体通入5-[[4-[(2-氰基乙酰基)氨基]-3-氟-苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯(300mg,0.53mmol)的乙醇:Et_2O(1:2,30mL)溶液中2小时。将所得反应混合物在冰箱中保持16小时。然后在40℃下减压蒸发挥发性组分。将残余物溶于乙醇(10mL)中,并在室温下添加乙二胺(48mg,0.80mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时并减压浓缩。将得到的粗产物与二乙醚(2×5mL)一起研磨并在高真空下干燥,得到浅棕色固体,该浅棕色固体不经进一步纯化用于下一步(330mg,粗品)。

[0562] M/z 548.29$(M-Boc+H)^+$

[0563] c.5-[[4-[[2-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)乙酰基]氨基]-3-氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸

[0564] 

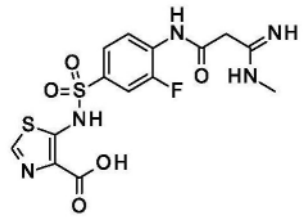
[0565] 在室温下,将TFA(3mL)添加到5-[[4-[[2-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)乙酰基]氨基]-3-氟-苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯(300mg,0.54mmol)。将反应混合物在室温下搅拌4小时并减压浓缩。将得到的粗产物与二乙醚(2×5mL)一起研磨并在高真空下干燥。通过制备型HPLC纯化粗产物,得到为灰白色固体的标题产物(26mg,11%)。

[0566] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.50(1H,brs),10.30(1H,brs),8.29(2H,brs),8.08-8.04(2H,m),7.54-7.48(2H,m),3.40(2H,s),3.36-3.28(2H,obs),2.88-2.85(2H,m).

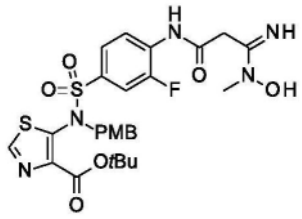
[0567] M/z 428.37$(M+H)^+$

[0568] 实施例22

[0569] 5-[[3-氟-4-[[3-亚氨基-3-(甲基氨基)丙酰基]氨基]苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸

[0570] 

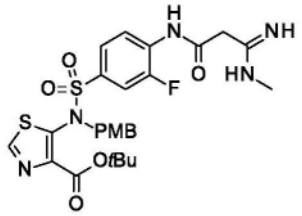
[0571] a.5-[[3-氟-4-[[3-[羟基(甲基)氨基]-3-亚氨基-丙酰基]氨基]苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯

[0572] 

[0573] 在室温下,将MeNHOH.HCl(298mg,3.56mmol)和碳酸钠(472mg,4.45mmol)添加到5-[[4-[(2-氰基乙酰基)氨基]-3-氟-苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯(1g,1.78mmol)的乙醇(15mL)溶液中。将所得反应混合物在60℃下搅拌3小时,冷却至室温,过滤并用乙醇(2×10mL)洗涤。将合并的有机层减压浓缩。将获得的粗制化合物与Et_2O(2×10mL)一起研磨并在高真空下干燥,得到棕色固体,该棕色固体不经进一步纯化用于下一步。

[0574] M/z 608.03$(M+H)^+$

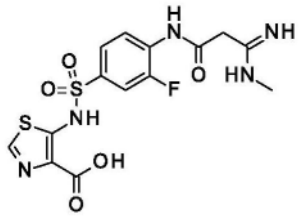
[0575] b.5-[[3-氟-4-[[3-亚氨基-3-(甲基氨基)丙酰基]氨基]苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯

[0576] 

[0577] 在室温下,将双(频哪醇合)二硼(Adv.Synth.catal.2015,357,451-462)(357mg,1.4mmol)添加到5-[[3-氟-4-[[3-[羟基(甲基)氨基]-3-亚氨基-丙酰基]氨基]苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯(570mg,0.93mmol)的乙腈(10mL)溶液中。将得到的反应混合物在室温下搅拌1小时并减压浓缩。通过快速色谱法(用2%三乙胺的10%甲醇和DCM溶液洗脱)纯化粗化合物,得到浅黄色固体(130mg,23%)。

[0578] M/z 592.05$(M+H)^+$

[0579] c.5-[[3-氟-4-[[3-亚氨基-3-(甲基氨基)丙酰基]氨基]苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸

[0580] 

[0581] 在室温下,将TFA(3mL)添加到5-[[3-氟-4-[[3-亚氨基-3-(甲基氨基)丙酰基]氨基]苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯(130mg,0.21mmol)中。将反应混合物在室温下搅拌2小时并减压浓缩。将得到的粗产物与二乙醚(2×5mL)一起研磨并在高真空下干燥。通过制备型HPLC纯化粗产物,得到为黄色固体的标题产物(20mg,22%)。

[0582] ^1H NMR(400MHz,CF_3COOD)δ9.53(1H,brs),8.42(1H,t,J=8.0Hz),8.20(1H,s),7.92(1H,d,J=8.8Hz),7.88(1H,d,J=9.2Hz),4.08(2H,s),3.18(3H,s).

[0583] M/z 416.34(M+H)$^+$

[0584] LC-MS条件:

[0585] 柱:Acquity BEH C18(50mm x2.1mm,1.7um);

[0586] 流动相:A:0.05%甲酸的水溶液;B:0.05%甲酸的ACN溶液;

[0587] 时间(分钟)/%B:0/3,0.4/3,3.2/98,3.8/98,4.2/3,4.5/3;

[0588] 柱温:35℃;

[0589] 流速:0.6mL/min。

[0590] Prep.HPLC条件:

[0591] 柱:Symmetry C18(300*19)mm,7u;

[0592] 流动相:(A)0.1%甲酸(B)乙腈;

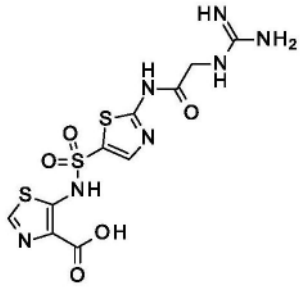
[0593] 流速:19mL/min;

[0594] 梯度(T/%B):0/5,1/5,8.9/40,8.92/99,12/99,12.1/5,15/5;

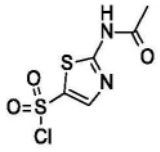
[0595] 溶解度:ACN+H_2O+THF。

[0596] 实施例23

[0597] 5-[[2-[(2-胍基乙酰基)氨基]噻唑-5-基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸

[0598] 

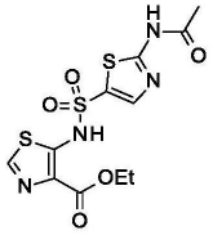
[0599] a.2-乙酰氨基噻唑-5-磺酰氯

[0600] 

[0601] 在0℃下,将N-噻唑-2-基乙酰胺(5g,35.2mmol)分批添加到氯磺酸溶液(11.7mL,176mmol)中。将反应混合物在100℃下搅拌4小时,冷却至室温并倒入冰水(100mL)中。过滤所得沉淀物并用水(20mL)洗涤。将沉淀物与正戊烷(2×20mL)一起研磨并与甲苯共沸,得到灰白色固体,该灰白色固体不经进一步纯化用于下一步(2g粗品,23%)。

[0602] M/z 241.23(M+H)$^+$

[0603] b.5-[(2-乙酰氨基噻唑-5-基)磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸乙酯

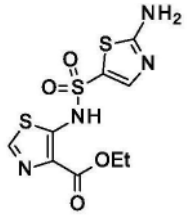
[0604] 

[0605] 在0℃下,将5-氨基噻唑-4-羧酸乙酯(300mg,1.74mmol)的THF(10mL)溶液添加到经搅拌的NaH(250mg,10.4mmol)的THF(10mL)溶液中,并搅拌5分钟。然后在0℃下,将2-乙酰

氨基噻唑-5-磺酰氯(502mg,2.0mmol)的THF(10mL)溶液添加到反应混合物中。将反应混合物在相同温度下搅拌1小时。将冰水(30mL)添加到反应混合物中,然后用EtOAc(2×15mL)洗涤。使用1N HCl将水层酸化至pH 2.0并用EtOAc(3×15mL)萃取。将有机层用Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到浅棕色固体,该浅棕色固体不经进一步纯化用于下一步(175mg粗品,26%)。

[0606] M/z 377.32$(M+H)^+$

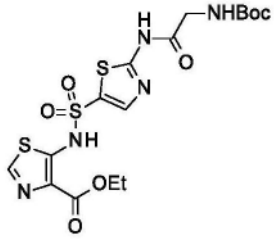
[0607] c.5-[(2-氨基噻唑-5-基)磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸乙酯盐酸盐

[0608] 

[0609] 在室温下,将浓HCl(7mL)添加到5-[(2-乙酰氨基噻唑-5-基)磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸乙酯(700mg,1.86mmol)的乙醇(70mL)溶液中。将反应混合物回流5小时并减压浓缩。将得到的粗化合物用二乙醚(20mL)、正戊烷(20mL)洗涤,并在高真空下干燥,得到棕色固体,该棕色固体不经进一步纯化用于下一步(600mg,粗品)。

[0610] M/z 335.04$(M+H)^+$

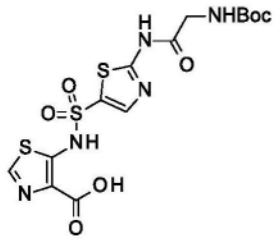
[0611] d.5-[[2-[[2-(叔丁氧基羰基氨基)乙酰基]氨基]噻唑-5-基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸乙酯

[0612] 

[0613] 在室温下,将HATU(1.36g,3.58mmol)和DIPEA(2.5mL,14.3mmol)添加到经搅拌的2-(叔丁氧基羰基氨基)乙酸(628mg,3.58mmol)的DMF(6mL)溶液中。将反应混合物在室温下搅拌15分钟,然后在相同温度和N_2气氛下添加5-[(2-氨基噻唑-5-基)磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸乙酯盐酸盐(600mg,1.79mmol)。将得到的反应混合物在室温下搅拌18小时。添加冰水(30mL)并用DCM(3×20mL)萃取。将有机层用Na_2SO_4干燥过滤并减压浓缩。通过快速色谱法纯化粗化合物(使用60%至80%EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到棕色固体(400mg,45%)。

[0614] M/z 492.34$(M+H)^+$

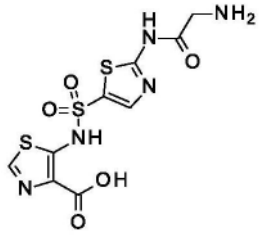
[0615] e.5-[[2-[[2-(叔丁氧基羰基氨基)乙酰基]氨基]噻唑-5-基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸

[0616] 

[0617] 在室温下,将TMSOK(625mg,4.8mmol)添加到经搅拌的5-[[2-[[2-(叔丁氧基羰基氨基)乙酰基]氨基]噻唑-5-基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸乙酯(400mg,0.8mmol)的THF(40mL)溶液中。将反应混合物在40℃下搅拌1小时,减压浓缩并将水(2mL)添加到残余物中。用1N HCl将反应混合物酸化至pH 2。过滤所得沉淀物,用二乙醚(2×10mL)、正戊烷(10mL)洗涤,并在高真空下干燥,得到浅黄色固体(200mg,53%)。

[0618] M/z 464.30(M+H)$^+$

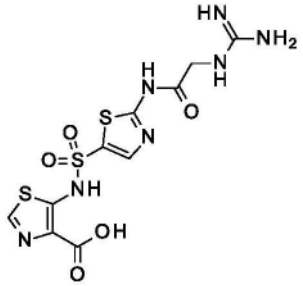
[0619] f.5-[[2-[(2-氨基乙酰基)氨基]噻唑-5-基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸盐酸盐

[0620] 

[0621] 在室温下,将HCl的Et_2O溶液(2M,10mL)添加到5-[[2-[[2-(叔丁氧基羰基氨基)乙酰基]氨基]噻唑-5-基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸(200mg,0.43mmol)中。将反应混合物在相同温度下搅拌3小时,减压浓缩,将得到的残余物用二乙醚(2×5mL)和正戊烷(5mL)洗涤,得到浅黄色固体,该浅黄色固体不经进一步纯化用于下一步(150mg,粗品)。

[0622] M/z 364.30(M+H)$^+$

[0623] g.5-[[2-[(2-胍基乙酰基)氨基]噻唑-5-基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸

[0624] 

[0625] 在室温下,将DIPEA(0.44mL,2.7mmol)添加到经搅拌的5-[[2-[(2-氨基乙酰基)氨基]噻唑-5-基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸盐酸盐(100mg,0.27)、吡唑-1-甲脒盐酸盐(80mg,0.55mmol)的DMF(2mL)溶液中。将反应混合物在相同温度下搅拌6小时。蒸发DMF,然后将水(3mL)添加到得到的粗物质中,搅拌5分钟。过滤所得沉淀物并用水(2×2mL)洗涤,然后在高真空下干燥。通过制备型HPLC纯化粗化合物,得到灰白色固体(16mg,14%)。

[0626] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.28(1H,s),12.6(1H,brs),8.15(1H,s),7.71(1H,s),7.44(1H,t,J=6.4Hz),7.21(4H,brs),4.11(2H,d,J=6.4Hz).

[0627] M/z 405.9(M+H)$^+$

[0628] LC-MS条件:

[0629] 柱:Acquity BEH C18(50mm x2.1mm,1.7um)

[0630] 流动相:A:0.05%甲酸的水溶液;B:0.05%甲酸的ACN溶液

[0631] 梯度:时间(分钟)/%B:0/3,0.4/3,3.2/98,3.8/98,4.2/3,4.5/3

[0632] 柱温:35℃,

[0633] 流速:0.6mL/min

[0634] Prep.HPLC条件:

[0635] 使用的柱:Atlantis T3(250*19)mm,5u;

[0636] 流动相:(A)0.1%甲酸(B)乙腈

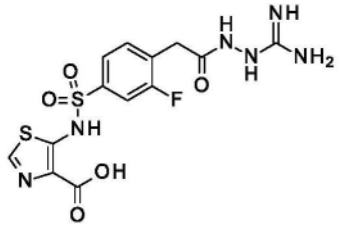
[0637] 流速:19mL/min

[0638] 梯度-(T/%B):0/5,1/5,8.2/55,8.21/99,10/99,10.1/5,13/5

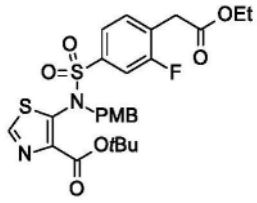
[0639] 稀释剂:ACN+H_2O+FA

[0640] 实施例24

[0641] 5-[[4-[2-(2-甲脒基肼基)-2-氧代-乙基]-3-氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸

[0642] 

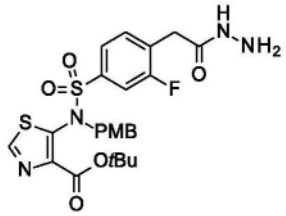
[0643] a.5-[[4-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-3-氟-苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯

[0644] 

[0645] 用氩气吹扫5-[(4-溴-3-氟-苯基)磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯(2g,3.58mmol)、3-乙氧基-3-氧代-丙酸钾(1.2g,7.16mmol)和DMAP(43mg,0.35mmol)在均三甲苯(20mL)中的混合物30分钟。然后在相同温度下添加BINAP(222mg,0.35mmol)和$Pd_2(dba)_3$(327mg,0.35mmol)。将反应混合物在120℃下搅拌18小时,冷却至室温并减压浓缩。通过快速色谱法(用40%EtOAc的石油醚溶液洗脱)纯化粗产物,得到黄色固体,该黄色固体不经进一步纯化用于下一步(0.45g,粗品)。

[0646] M/z 565.43(M+H)+

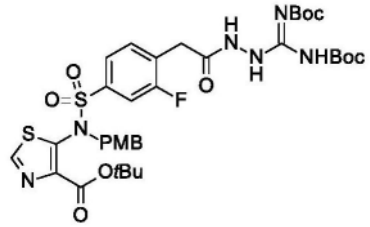
[0647] b.5-[[3-氟-4-(2-肼基-2-氧代-乙基)苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯

[0648] 

[0649] 在室温下,将水合肼(709mg,14.1mmol)添加到经搅拌的5-[[4-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-3-氟-苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯(400mg,0.7mmol)的乙醇(20mL)溶液中。将反应混合物回流5小时并减压浓缩,得到棕色固体,该棕色固体不经进一步纯化用于下一步(350mg,粗品)。

[0650] M/z 551.42$(M+H)^+$

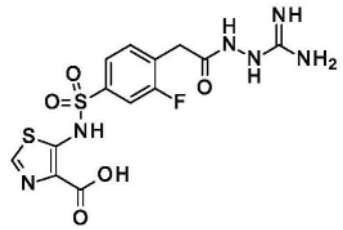
[0651] c.5-[[4-[2-[2-N,N'-双(叔丁氧基羰基)甲脒基]肼基]-2-氧代-乙基]-3-氟-苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯

[0652] 

[0653] 在室温下,将DIPEA(0.32mL,1.89mmol)添加到经搅拌的5-[[3-氟-4-(2-肼基-2-氧代-乙基)苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯(350mg,0.63mmol)和N-N-[(叔丁氧基羰基氨基)-吡唑-1-基-亚甲基]氨基甲酸叔丁酯(394mg,1.27mmol)的DMF(5mL)溶液中。将反应混合物在相同温度下搅拌18小时。向反应混合物中添加冰水并搅拌10分钟。过滤所得沉淀物,用水(2×5mL)洗涤并在高真空下干燥。通过快速色谱法(用60%EtOAc的石油醚溶液洗脱)纯化粗产物,得到黄色固体(120mg,23%)。

[0654] M/z 793.53(M+H)$^+$

[0655] d.5-[[4-[2-(2-甲脒基肼基)-2-氧代-乙基]-3-氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸

[0656] 

[0657] 在室温下,将TFA(2mL)添加到5-[[4-[2-[2-[(Z)-N,N'-双(叔丁氧基羰基)甲脒基]肼基]-2-氧代-乙基]-3-氟-苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯(120mg,0.15mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌3小时并减压浓缩。将得到的粗物质与二乙醚(2×5mL)一起研磨。通过制备型HPLC纯化粗产物,得到为灰白色固体的标题产物(23mg)。

[0658] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.40(1H,brs),8.06(1H,s),7.63(3H,brs),7.51-7.39(3H,m),3.56(2H,s).

[0659] M/z 417.35(M+H)$^+$

[0660] LC-MS条件:

[0661] 柱:Acquity BEH C18(50mm x2.1mm,1.7um);

[0662] 流动相:A:0.05%甲酸的水溶液;B:0.05%甲酸的ACN溶液;

[0663] 时间(分钟)/%B:0/3,0.4/3,3.2/98,3.8/98,4.2/3,4.5/3;

[0664] 柱温:35℃;

[0665] 流速:0.6mL/min。

[0666] Prep.HPLC条件:

[0667] 使用的柱:对称性C18(300×19)mm,7u;

[0668] 流动相:(A)0.05%甲酸(B)乙腈;

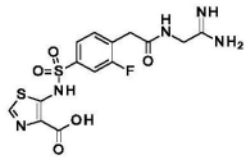
[0669] 流速:19mL/min;

[0670] 梯度(T/%B):0/2,1/2,0,8/20,10.5/20,10.51/99,12/99,12.1/2,15/2;

[0671] 溶解度:ACN+H2O+THF。

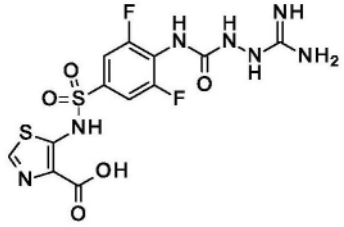
[0672] 在下表中示出了通过与上述实施例20至24所述类似的方法制备并通过制备型HPLC以类似方式纯化的化合物:

[0673]

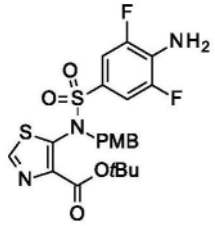
实施例	结构	名称、NMR和质量
25		5-[[4-[2-[(2-氨基-2-亚氨基-乙基)氨基]-2-氧代-乙基]-3-氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸 1H NMR (d6-DMSO) δ 13.1 (1H, s), 8.67 (1H, brs), 8.49 (3H, brs), 8.07 (1H, brs), 7.48 (1H, m), 7.43 (2H, m), 3.89 (2H, s), 3.61 (2H, s), 2.07 (1H, s).

[0674] 实施例26

[0675] 5-[[3,5-二氟-4-(胍基氨基甲酰基氨基)苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸

[0676] 

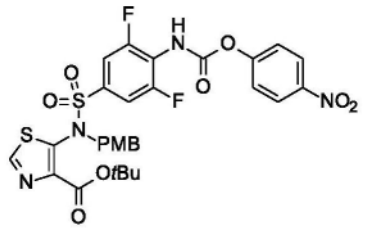
[0677] a.5-[(4-氨基-3,5-二氟-苯基)磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯

[0678] 

[0679] 将NH_3的二氧六环(120mL)饱和溶液添加到5-[(4-溴-3,5-二氟-苯基)磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯(2g,3.47mmol)、Xantphos(0.6g,1.04mmol)、$Pd_2(dba)_3$(0.317g,0.34mmol)和K_3PO_4(2.2g,10.4mmol)的混合物中。在100℃下,将所得混合物在密封管中搅拌5小时,通过硅藻土垫过滤,并将垫用乙酸乙酯(2×25mL)洗涤。减压浓缩滤液。通过快速色谱法(用50%乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱)纯化粗物质,得到浅黄色固体(1.25g,70%)。

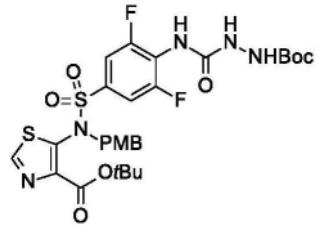
[0680] M/z 512.4$(M+H)^+$;534.56$(M+Na)^+$

[0681] b.5-[[3,5-二氟-4-[(4-硝基苯氧基)羰基氨基]苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯

[0682] 

[0683] 在室温下,将(4-硝基苯基)氯甲酸酯(1.57g,7.82mmol)添加到经搅拌的5-[(4-氨基-3,5-二氟-苯基)磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯(2g,3.91mmol)的甲苯(120mL)溶液中,并回流3小时。减压浓缩反应混合物。粗产物不经进一步纯化用于下一步(3.5g,粗品)。

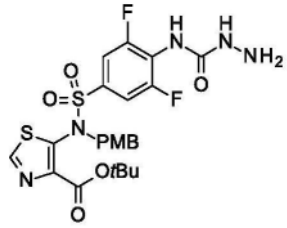
[0684] c.5-[[4-[(叔丁氧基羰基氨基)氨基甲酰基氨基]-3,5-二氟-苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯

[0685] 

[0686] 在0℃下,将DIPEA(2.6mL,15.5mmol)添加到5-[[3,5-二氟-4-[(4-硝基苯氧基)羰基氨基]苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯(3.5g,5.17mmol)和N-氨基氨基甲酸叔丁酯(1.36g,10.3mmol)的THF(100mL)悬浮液中。将反应混合物在室温下搅拌3小时并减压浓缩。通过快速色谱法(用70%乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱)纯化粗物质,得到浅黄色固体(1.5g,43%)。

[0687] M/z 670.4(M+H)$^+$

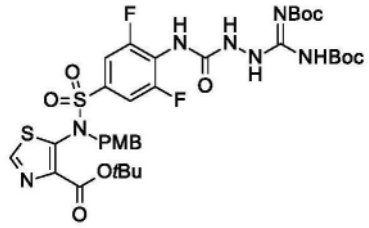
[0688] d.5-[[3,5-二氟-4-(肼羰基氨基)苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸盐酸盐

[0689] 

[0690] 在室温下,将HCl的Et_2O溶液(2M,200mL)添加到5-[[4-[(叔丁氧基羰基氨基)氨基甲酰基氨基]-3,5-二氟-苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯(1.5g,2.24mmol)中。将反应混合物搅拌24小时,冷却至0℃持续30分钟并倾析出Et_2O。将粗产物与二乙醚(2×40mL)一起研磨并在高真空下干燥,得到灰白色固体(1g,粗品)。

[0691] M/z 514.3(M+H)$^+$

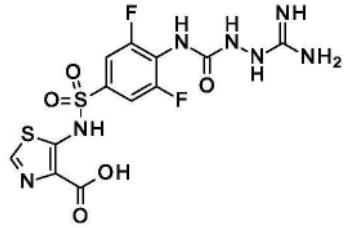
[0692] e.5-[[4-[[[N,N'-双(叔丁氧基羰基)甲脒基]氨基]氨基甲酰基氨基]-3,5-二氟-苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸

[0693] 

[0694] 在室温下,将DIPEA(3.0mL,17.5mmol)添加到经搅拌的5-[[3,5-二氟-4-(肼羰基氨基)苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸盐酸盐(1g,1.75mmol)和(NZ)-N-[(叔丁氧基羰基氨基)-吡唑-1-基-亚甲基]氨基甲酸叔丁酯(0.54g,1.75mmol)的DMF(6mL)溶液中。将反应混合物搅拌5小时,并去除DMF。然后将水添加到粗产物中,搅拌5分钟。过滤所得沉淀物,用水(2×5mL)洗涤并在高真空下干燥,得到灰白色固体(1.25g,粗品)。

[0695] M/z 756.1(M+H)$^+$

[0696] f.5-[[3,5-二氟-4-(胍基氨基甲酰基氨基)苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸

[0697] 

[0698] 在室温下,将TFA(13mL)添加到5-[[4-[[[(Z)-N,N'-双(叔丁氧基羰基)甲脒基]氨基]氨基甲酰基氨基]-3,5-二氟-苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸(1.25g,1.54mmol)中。将反应混合物在室温下搅拌3小时,并通过用N_2气体吹扫来蒸发TFA。将得到的粗产物与二乙醚一起研磨,并通过制备型HPLC纯化,得到为白色固体的标题化合物(150mg)。

[0699] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.28(1H,brs),8.70(3H,br s),8.12(1H,s),7.39(2H,d,J=6.9Hz),7.0-7.37(3H,br s).

[0700] M/z 436.0(M+H)$^+$

[0701] LC-MS条件:

[0702] 柱:Aquity UPLC BEH C18(50mm x2.1mm,1.7um);

[0703] 流动相:A:0.1%甲酸的水溶液,B:0.1%甲酸的乙腈溶液;

[0704] 梯度:时间(分钟)/%B 0/2,0.2/2,1.5/98,2.6/98,2.61/2,3.2/2;

[0705] 柱温:45℃,流速:0.8mL/min

[0706] Prep.HPLC条件:

[0707] 柱:X select C18(150*30mm),5u;

[0708] 流动相:0.05%甲酸的H_2O溶液:乙腈;

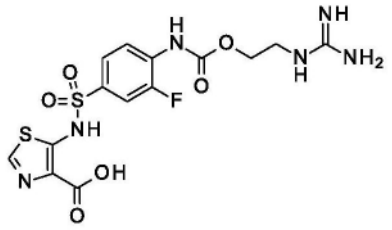
[0709] 流速:25mL/分钟;

[0710] 梯度(T/%B):0/50,8/50,8/40,9/40,9.1/98,11/98,11.1/5,14/40

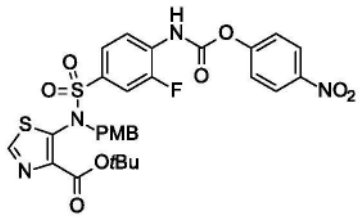
[0711] 稀释剂:ACN+H_2O+MeOH+THF。

[0712] 实施例27

[0713] 5-[[3-氟-4-(2-胍基乙氧基羰基氨基)苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸

[0714] 

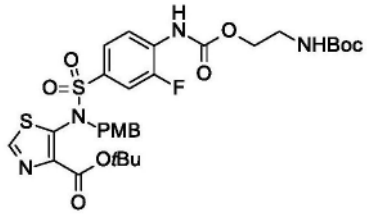
[0715] a.5-[[3-氟-4-[(4-硝基苯氧基)羰基氨基]苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯

[0716] 

[0717] 在室温下,将对硝基苯基氯甲酸酯(1.33g,6.0mmol)添加到经搅拌的5-[(4-氨基-3-氟-苯基)磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯(1g,2.02mmol)的甲苯(30mL)溶液中。将所得反应混合物在120℃下搅拌1小时并减压浓缩。将得到的粗产物与正戊烷(2×10mL)一起研磨并在高真空下干燥,得到灰白色固体,该灰白色固体不经进一步纯化用于下一步(1.5g,粗品)。

[0718] M/z 659.43(M+H)$^+$

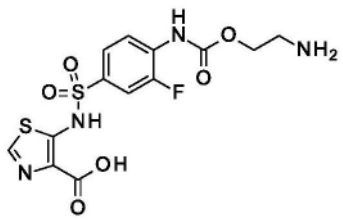
[0719] b.5-[[4-[2-(叔丁氧基羰基氨基)乙氧基羰基氨基]-3-氟-苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯

[0720] 

[0721] 在室温下,将N-(2-羟乙基)氨基甲酸叔丁酯(440mg,2.73mmol)和DIPEA(0.97mL,5.46mmol)添加到经搅拌的5-[[3-氟-4-[(4-硝基苯氧基)羰基氨基]苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯(1.2g,1.82mmol)的THF(20mL)溶液中。将得到的反应混合物在室温下搅拌2小时。添加冰水,然后用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。将合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。通过快速色谱法(用40%乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱)纯化粗物质,得到灰白色固体(500mg,40%)。

[0722] M/z 681.50(M+H)$^+$

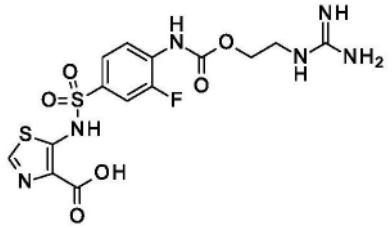
[0723] c.5-[[4-(2-氨基乙氧基羰基氨基)-3-氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸三氟乙酸盐

[0724] 

[0725] 在室温下,将TFA(5mL)添加到5-[[4-[2-(叔丁氧基羰基氨基)乙氧基羰基氨基]-3-氟-苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯(450mg,0.66mmol)中。将反应混合物在相同温度下搅拌24小时,并减压浓缩。将得到的粗产物与二乙醚(2×10mL)一起研磨并在高真空下干燥,得到灰白色固体,该灰白色固体不经进一步纯化用于下一步(350mg,粗品)。

[0726] M/z 405.36(M+H)$^+$

[0727] d.5-[[3-氟-4-(2-胍基乙氧基羰基氨基)苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸

[0728] 

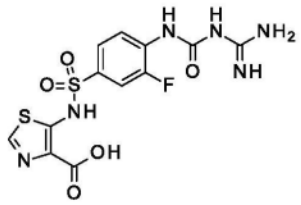
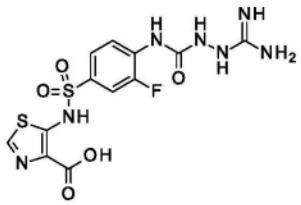
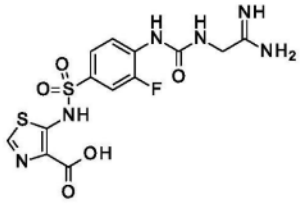
[0729] 在室温下,将吡唑-1-甲脒盐酸盐(136mg,0.92mmol)和DIPEA(0.55mL,3.0mmol)添加到经搅拌的5-[[4-(2-氨基乙氧基羰基氨基)-3-氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸三氟乙酸盐(250mg,0.61mmol)的DMF(6mL)溶液中。将得到的反应混合物在室温下搅拌4小时,并减压浓缩,向残余物中添加水(5mL)。过滤所得沉淀物,用二乙醚(2×5mL)洗涤并在高真空下干燥。通过制备型HPLC纯化粗产物,得到标题产物,为灰白色固体(45mg,16%)。

[0730] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.42(1H,brs),9.60(1H,s),8.07(1H,s),7.79(1H,t,J=8.0Hz),7.62-7.56(1H,m),7.51(1H,d,J=8.0Hz,J=2.0Hz),7.46(1H,dd,J=10.4Hz,2.0Hz),7.12(4H,brs),4.18(2H,t,J=5.2Hz),3.48-3.40(2H,m).

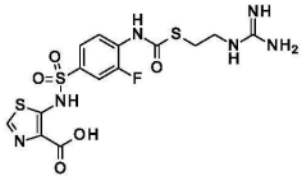
[0731] M/z 447.27(M+H)$^+$

[0732] 在下表中示出了使用与实施例26和27所述类似的方法制备并通过制备型HPLC以类似方式纯化的化合物:

[0733]

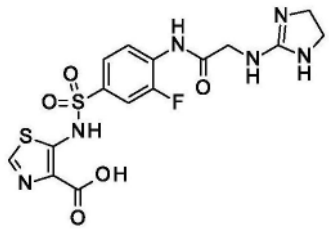
实施例	结构	名称、NMR和质量
28		5-[[4-(甲脒基氨基甲酰基氨基)-3-氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸 M/z 402.9(M+H)+ 1H NMR (d6-DMSO) δ 13.5 (1H, brs), 8.18 (1H, brs), 8.13 (1H, m), 8.04 (1H, s), 7.72 (1H, brs), 7.40 (2H, m), 6.96-6.61 (4H, m).
29		5-[[3-氟-4-(胍基氨基甲酰基氨基)苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸 M/z 416.3(M+H)+ 1H NMR (d6-DMSO) δ 8.49 (1H, s), 8.04 (1H, brs), 7.88 (1H, brs), 7.50 (4H, m), 3.94 (2H, brs).
30		5-[[4-[(2-氨基-2-亚氨基-乙基)氨基甲酰基氨基]-3-氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸 M/z 417.3(M+H)+ 1H NMR (d6-DMSO) δ 13.5 (1H, brs), 9.01 (1H, s), 9.21-8.71 (4H, m), 8.43 (1H, s), 8.19 (1H, t, *J* = 8.4 Hz), 8.06 (1H, s), 7.46 (2H, t, *J* = 8.8 Hz), 7.29 (1H, m), 4.04 (2H, d, *J* = 5.2 Hz).

[0734]

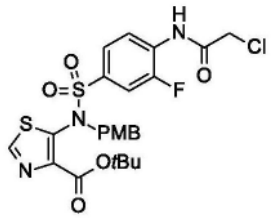
实施例	结构	名称、NMR和质量
31		5-[[3-氟-4-(2-胍基乙基硫基羰基氨基)苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸 M/z 463.1(M+H)+ 1H NMR (d6-DMSO) δ 13.42 (1H, s), 10.51 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.08 (1H, s), 7.79 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.61 (1H, s), 7.51 (2H, m), 7.31-6.79 (4H, m), 3.36 (2H, t, *J* = 6.5 Hz), 3.36 (2H, t, *J* = 6.5 Hz).

[0735] 实施例32

[0736] 5-[[3,5-二氟-4-(胍基氨基甲酰基氨基)苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸

[0737] 

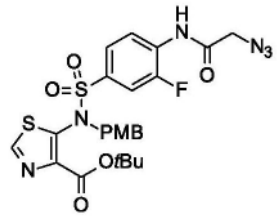
[0738] a.5-[[4-[(2-氯乙酰基)氨基]-3-氟-苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯

[0739] 

[0740] 在0℃下,将Et_3N(276mg,2.73mmol)和氯乙酰氯(185mg,1.64mmol)添加到经搅拌的5-[(4-氨基-3-氟-苯基)磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯(450mg,0.91mmol)的DCM(5mL)溶液中。将得到的反应混合物在室温下搅拌2小时,用冰水(5mL)淬灭并用DCM(2×10mL)萃取。将合并的有机层用Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。通过与二乙醚(2×5mL)一起研磨来纯化粗物质,得到绿色固体,该绿色固体不经进一步纯化用于下一步(400mg,粗品)。

[0741] M/z 570.69$(M+H)^+$

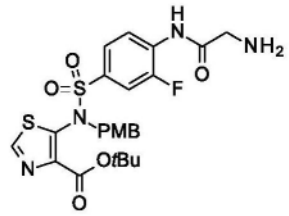
[0742] b.5-[[4-[(2-叠氮基乙酰基)氨基]-3-氟-苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯

[0743] 

[0744] 在室温下,将NaN_3(92mg,1.40mmol)添加到经搅拌的5-[[4-[(2-氯乙酰基)氨基]-3-氟-苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯(400mg,0.70mmol)的DMF(5mL)溶液中。将得到的反应混合物在室温下搅拌16小时,用冰水(10mL)淬灭并用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将合并的有机萃取物用Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。通过与二乙醚(2×5mL)一起研磨来纯化粗物质,得到浅棕色固体(370mg,91%)。

[0745] M/z 577.23$(M+H)^+$

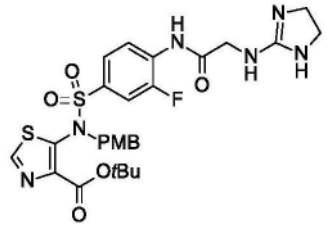
[0746] c.5-[[4-[(2-氨基乙酰基)氨基]-3-氟-苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯

[0747] 

[0748] 在室温和氮气气氛下,将10%Pd/C(300mg)添加到5-[[4-[(2-叠氮基乙酰基)氨基]-3-氟-苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯(370mg,0.64mmol)的EtOAc(10mL)溶液中。将得到的反应混合物在室温和氢气气氛(气球压力)下搅拌16小时,通过硅藻土垫过滤,并用EtOAc(20mL)洗涤。减压浓缩滤液。通过与二乙醚(2×5mL)一起研磨来纯化粗物质,得到棕色固体(340mg,96%)。

[0749] M/z 551.35$(M+H)^+$

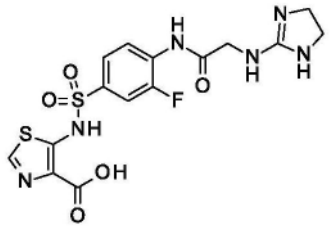
[0750] d.5-[[4-[[2-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基氨基)乙酰基]氨基]-3-氟-苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯

[0751] 

[0752] 在室温下,将2-甲基硫烷基-4,5-二氢-1H-咪唑(124mg,0.50mmol)添加到经搅拌的5-[[4-[(2-氨基乙酰基)氨基]-3-氟-苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯(400mg,0.72mmol)的THF(5mL)溶液中。将得到的反应混合物在封闭的小瓶中加热至70℃,保持48小时,减压浓缩,得到黄色固体,该黄色固体不经进一步纯化用于下一步(500mg,粗品)。

[0753] M/z 619.36$(M+H)^+$

[0754] e.5-[[3,5-二氟-4-(胍基氨基甲酰基氨基)苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸

[0755] 

[0756] 在0℃下,将TFA(5mL)添加到5-[[4-[[2-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基氨基)乙酰基]氨基]-3-氟-苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯(500mg,0.50mmol)中,并在室温下搅拌6小时。减压蒸发TFA,将得到的粗产物与二乙醚(2×5mL)一起研磨,真空干燥。通过制备型HPLC纯化粗产物,得到为白色固体的标题产物(37mg,18%)。

[0757] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.43(1H,brs),10.20(1H,brs),8.4(3H,brs),8.11-8.08(2H,m),7.55-7.48(2H,m),4.08(2H,s),3.60(4H,s).

[0758] M/z 443.24$(M+H)^{+}$

[0759] LC-MS条件:

[0760] 柱:Acquity BEH C18(50mm x2.1mm,1.7um);

[0761] 流动相:A:0.05%甲酸的水溶液;B:0.05%甲酸的ACN溶液;

[0762] 时间(分钟)/%B:0/3,0.4/3,2/98,3.8/98,4.2/3,4.5/3;

[0763] 柱温:35℃,

[0764] 流速:0.6mL/min。

[0765] Prep.HPLC条件:

[0766] 柱:Atlantis T3(250*19)mm,5u;

[0767] 流动相:(A)0.1%甲酸(B)乙腈;

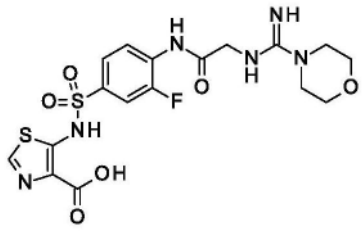
[0768] 流速:19mL/min;

[0769] 梯度(T/%B):0/5,1/5,9/30,10.31/99,12/99,12.1/5,15/5;

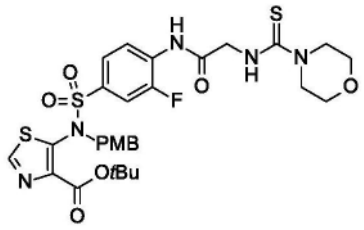
[0770] 溶解度:ACN+H_2O+THF。

[0771] 实施例33

[0772] 5-[[3-氟-4-[[2-(吗啉-4-羧酰胺基氨基)乙酰基]氨基]苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸

[0773] 

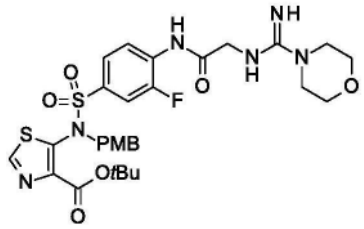
[0774] a.5-[[3-氟-4-[[2-(吗啉-4-硫代羰基氨基)氨基]乙酰基]氨基]苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯

[0775] 

[0776] 将5-[[4-[(2-氨基乙酰基)氨基]-3-氟-苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯(500mg,0.9mmol)和二(咪唑-1-基)甲硫酮(242mg,1.36mmol)的CH_2Cl_2(15mL)溶液在室温下搅拌30分钟。然后添加吗啉(118mg,1.36mmol),将得到的反应混合物在40℃下搅拌1小时。将反应混合物真空浓缩。通过快速色谱法纯化粗化合物,用3%MeOH的CH_2Cl_2溶液洗脱,得到淡粉红色胶状物质(100mg,83%)。

[0777] M/z 680.42$(M+H)^+$

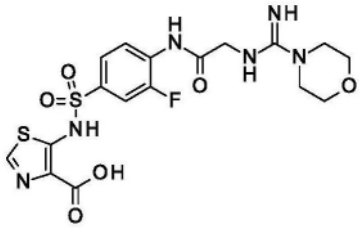
[0778] b.5-[[3-氟-4-[[2-(吗啉-4-羧酰胺基)氨基]乙酰基]氨基]苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯

[0779] 

[0780] 将Ag(OTf)(255mg,0.99mmol)添加到5-[[3-氟-4-[[2-(吗啉-4-硫代羰基氨基)氨基]乙酰基]氨基]苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯(450mg,0.66mmol)的CH_2Cl_2:THF(1:1,20mL)溶液中。将反应混合物冷却至-30℃并吹扫NH_3气体15分钟。将反应混合物在室温下搅拌4小时,用MeOH(1mL)淬灭并减压浓缩。添加水(25mL)并用EtOAc(2×50mL)萃取。将合并的有机层用Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过快速色谱法纯化粗物质,用3%MeOH的CH_2Cl_2溶液洗脱,得到黑色胶状物质(250mg,57%)。

[0781] M/z 663.53$(M+H)^+$

[0782] c.5-[[3-氟-4-[[2-(吗啉-4-羧酰胺基氨基)乙酰基]氨基]苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸

[0783] 

[0784] 将5-[[3-氟-4-[[2-(吗啉-4-羧酰胺基)氨基]乙酰基]氨基]苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯的TFA:H_2O(95:5,2mL)溶液在室温下搅拌3小时。浓缩反应混合物,将粗产物用氨的甲醇溶液(methanolic ammonia)中和。然后将反应混合物减压浓缩。通过制备型HPLC纯化粗物质,得到为灰白色固体的标题产物(12.4mg,8%)。

[0785] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.32(1H,brs),9.67(1H,s),8.13(1H,s),8.05-7.85(3H,m),7.63-7.61(2H,m),7.52-7.49(1H,m),4.18(2H,brs),3.63-3.55(4H,m),3.50-3.30(4H,obs).

[0786] M/z 487.34(M+H)$^+$

[0787] LC-MS条件:

[0788] 柱:Acquity BEH C18(50mm x2.1mm,1.7um);

[0789] 流动相:A:0.05%甲酸的水溶液;B:0.05%甲酸的ACN溶液;

[0790] 时间(分钟)/%B:0/3,0.4/3,3.2/98,3.8/98,4.2/3,4.5/3;

[0791] 柱温:35℃,

[0792] 流速:0.6mL/min。

[0793] Prep.HPLC条件:

[0794] 使用的柱:Symmetry C18(300×19)mm,7u;

[0795] 流动相:(A)0.1%甲酸(B)乙腈;

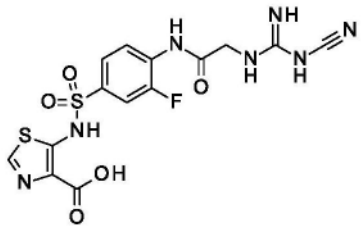
[0796] 流速:19mL/min;

[0797] 梯度-(T/%B):0/5,1/5,7.1/56,7.15/99,10/99,10.1/5,13/5;

[0798] 溶解度:CH_3CN+H_2O.

[0799] 实施例34

[0800] 5-[[4-[[2-[(N-氰基甲脒基)氨基]乙酰基]氨基]-3-氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸

[0801] 

[0802] 在室温和氮气气氛下,将DIPEA(0.1mL,0.58mmol)和$NaN(CN)_2$(142mg,1.6mmol)添加到经搅拌的5-[[4-[(2-氨基乙酰基)氨基]乙酰基]氨基]-3-氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸(200mg,0.53mmol)的DMF(5mL)溶液中。将反应混合物在50℃下搅拌48小时并减压浓缩。将粗化合物用水(5mL)稀释,并用1N HCl酸化至pH～2至3。过滤所得沉淀物并在高真空下干燥。通过制备型HPLC纯化粗产物,得到为灰白色固体的标题产物(20.8mg,8%)。

[0803] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.8(1H,brs),10.0(1H,s),8.17(1H,s),8.13-8.09(1H,m),7.55-7.52(2H,m),6.96(1H,brs),6.87(2H,s),4.00(2H,d,J=6.0Hz).

[0804] M/z 442.18(M+H)$^+$

[0805] LC-MS条件:

[0806] 柱:Acquity BEH C18(50mm x2.1mm,1.7um);

[0807] 流动相:A:0.05%甲酸的水溶液;B:0.05%甲酸的ACN溶液;

[0808] 时间(分钟)/%B:0/3,0.4/3,2/98,3.4/98,3.5/3,4/3;

[0809] 柱温:35℃,

[0810] 流速:0.6mL/min。

[0811] Prep.HPLC条件:

[0812] 使用的柱:XBRIDGE C18(150*19)mm,5u;

[0813] 流动相:(A)0.1%甲酸(B)乙腈;

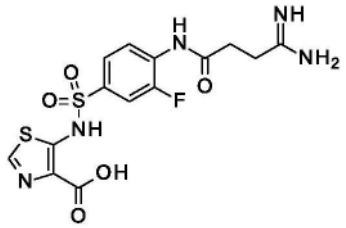
[0814] 流速:19mL/min,

[0815] 梯度-(T/%B):0/0,2/0,8/20,10.9/20,10.95/99,13/99,13.10/0,16/0;

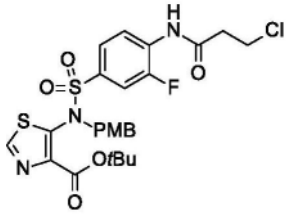
[0816] 溶解度:ACN+H_2O+THF。

[0817] 实施例35

[0818] 5-[[4-[(4-氨基-4-亚氨基-丁酰基)氨基]-3-氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸

[0819] 

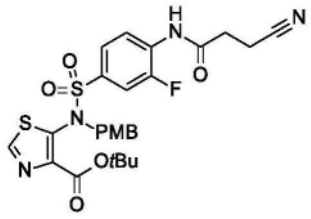
[0820] a.5-[[4-(3-氯丙酰基氨基)-3-氟-苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸

[0821] 

[0822] 在0℃下,将乙酸酐(5mL)的DCM(5mL)溶液添加到经搅拌的3-氯丙酰氯(1.5g,3.04mmol)的DCM(5mL)溶液中。10分钟后,在0℃下添加5-[(4-氨基-3-氟-苯基)磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯(1.5g)的DCM(10mL)溶液。将得到的反应混合物在室温下搅拌2小时,用冰水(20mL)淬灭并用DCM(2×10mL)萃取。将有机层用Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过快速色谱法(用60%乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱)纯化粗物质,得到灰白色固体(600mg,33%)。

[0823] M/z 584.40$(M+H)^+$

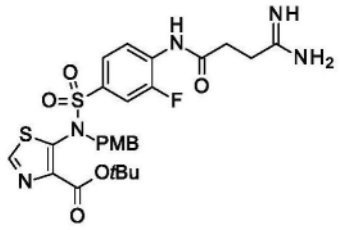
[0824] b.5-[[4-(3-氰基丙酰基氨基)-3-氟-苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯

[0825] 

[0826] 在室温下,将氰化钠(76mg,1.54mmol)添加到经搅拌的5-[[4-(3-氯丙酰基氨基)-3-氟-苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸(600mg,1.02mmol)的DMF(5mL)溶液中。将得到的反应混合物在室温下搅拌6小时,并用冰水(10mL)淬灭。过滤所得沉淀物,用Et_2O(2×10mL)洗涤并在高真空下干燥,得到棕色固体(500mg,84%)。

[0827] M/z 597.24$(M+Na)^+$

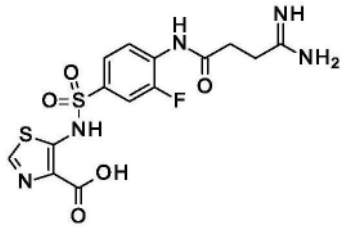
[0828] c.5-[[4-[(4-氨基-4-亚氨基-丁酰基)氨基]-3-氟-苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯

[0829] 

[0830] 将HCl气体通入经搅拌的5-[[4-(3-氰基丙酰基氨基)-3-氟-苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯(400mg,0.69mmol)的乙醇:Et_2O(1:4,10mL)溶液2小时。将所得反应混合物在4℃下保持16小时。然后减压蒸发挥发性组分。将残余物溶于乙醇(5mL)中,并通入NH_3气体20分钟。减压蒸发挥发性组分。将得到的粗产物与二乙醚(2×5mL)一起研磨并在高真空下干燥,得到棕色固体,该棕色固体不经进一步纯化用于下一步(350mg,粗品)。

[0831] M/z 592.43$(M+H)^+$

[0832] d.5-[[4-[(4-氨基-4-亚氨基-丁酰基)氨基]-3-氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸

[0833] 

[0834] 在0℃下,将TFA:H_2O(95:5,3mL)添加到5-[[4-[(4-氨基-4-亚氨基-丁酰基)氨基]-3-氟-苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯(350mg,0.592mmol)。将得到的反应混合物在室温下搅拌6小时,并减压浓缩。将得到的粗产物与二乙醚(2×5mL)一起研磨并在高真空下干燥。通过制备型HPLC纯化粗产物,得到为灰白色固体的标题产物(31mg,12%)。

[0835] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.40(1H,s),10.08(1H,s),8.99-8.71(4H,m),8.07(1H,s),8.05-8.01(1H,m),7.54-7.46(2H,m),2.85(2H,t,J=7.2Hz),2.62(2H,t,J=7.2Hz).

[0836] M/z 415.93$(M+H)^+$

[0837] LC-MS条件:

[0838] 柱:Acquity BEH C18(50mm x2.1mm,1.7um);

[0839] 流动相:A:0.05%甲酸的水溶液;B:0.05%甲酸的ACN溶液;

[0840] 时间(分钟)/%B:0/3,0.4/3,2/98,3.4/98,3.5/3,4/3;

[0841] 柱温:35℃;

[0842] 流速:0.6mL/min。

[0843] Prep.HPLC条件:

[0844] 柱:SymmetryC18(300*19)mm,7u;

[0845] 流动相:(A)0.1%甲酸(B)乙腈;

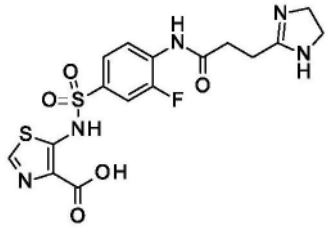
[0846] 流速:19mL/min;

[0847] 梯度(T/%B):0/5,1/5,7/20,10.1/20,10.1/99,13/99,13.1/5,16/5;

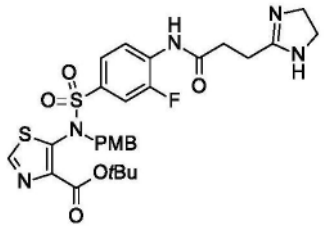
[0848] 溶解度:ACN+H_2O+THF+DMSO+浓FA。

[0849] 实施例36

[0850] 5-[[4-[3-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)丙酰基氨基]-3-氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸

[0851] 

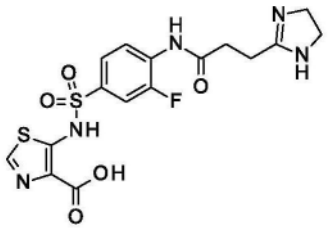
[0852] a.5-[[4-[3-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)丙酰基氨基]-3-氟-苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸

[0853] 

[0854] 在0℃下,将HCl气体通入经搅拌的5-[[4-(3-氰基丙酰基氨基)-3-氟-苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯(310mg,0.53mmol)的乙醇:Et_2O(1:4,15mL)溶液2小时。将所得反应混合物在冰箱中保持16小时。然后减压蒸发挥发性组分。将所得残余物溶于乙醇(5mL)中。然后在室温下添加乙二胺(32mg,0.53mmol)。将得到的反应混合物在室温下搅拌8小时,并减压浓缩。将得到的粗产物与正戊烷(2×5mL)一起研磨并在高真空下干燥,得到棕色固体,该棕色固体不经进一步纯化用于下一步(400mg,粗品)。

[0855] M/z 618.46$(M+H)^+$

[0856] b.5-[[4-[3-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)丙酰基氨基]-3-氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸

[0857] 

[0858] 在0℃下,将TFA:H_2O(95:5,3mL)添加到5-[[4-[3-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)丙酰基氨基]-3-氟-苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸(280mg,0.45mmol)中。将得到的反应混合物在室温下搅拌4小时,并减压浓缩。将得到的粗产物与二乙醚(2×5mL)一起研磨并在高真空下干燥。通过制备型HPLC纯化粗产物,得到为灰白色固体的标题产物(21mg,10%)。

[0859] ^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.45(1H,brs),9.80(1H,brs),8.12-8.04(2H,m),7.54-7.44(2H,m),3.65(4H,s),2.82-2.77(2H,m),2.62-2.58(2H,m).

[0860] M/z 441.98$(M+H)^+$

[0861] LC-MS条件:

[0862] 柱:Acquity BEH C18(50mm x2.1mm,1.7um);

[0863] 流动相:A:0.05%甲酸的水溶液;B:0.05%甲酸的ACN溶液;

[0864] 时间(分钟)/%B:0/3,0.4/3,3.2/98,3.8/98,4.2/3,4.5/3;

[0865] 柱温:35℃;

[0866] 流速:0.6mL/min。

[0867] Prep.HPLC条件:

[0868] 柱:Symmetry C18(300*19)mm,7u;

[0869] 流动相:(A)0.1%甲酸(B)乙腈;

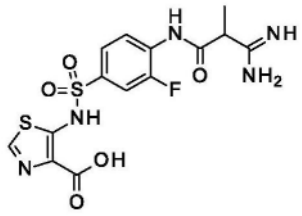
[0870] 流速:19mL/min;

[0871] 梯度(T/%B):0/5,1/5,7/30,8.7/30,8.75/99,11/99,11.1/5,13/5;

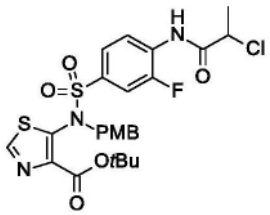
[0872] 溶解度:ACN+H_2O+THF。

[0873] 实施例37

[0874] 5-[[4-[(3-氨基-3-亚氨基-2-甲基-丙酰基)氨基]-3-氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸

[0875] 

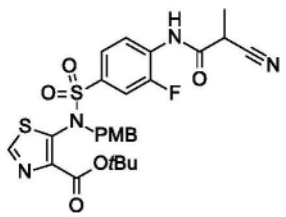
[0876] a.5-[[4-(2-氯丙酰基氨基)-3-氟-苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯

[0877] 

[0878] 在0℃下,将2-氯丙酰氯(1.48mL,15.1mmol)添加到经搅拌的5-[(4-氨基-3-氟-苯基)磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯(3g,6.0mmol)的DCM(50mL)溶液中。将得到的反应混合物在室温下搅拌2小时并减压浓缩。将残余物与二乙醚(2×50mL)、戊烷(2×50mL)一起研磨,并减压干燥,得到灰白色固体(3.4g,95%)。

[0879] M/z 606.28$(M+Na)^+$;582.75$(M-H)^-$

[0880] b.5-[[4-(2-氰基丙酰基氨基)-3-氟-苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯

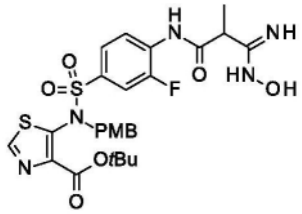
[0881] 

[0882] 在室温下,将NaCN(570mg,11.6mmol)添加到5-[[4-(2-氯丙酰基氨基)-3-氟-苯

基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯(3.4g,5.8mmol)的DMF(35mL)溶液中。将得到的反应混合物在室温下搅拌16小时,并用冰水淬灭。过滤所得沉淀物并在高真空下干燥。通过硅胶色谱法(用40%EtOAc的石油醚溶液洗脱)纯化该粗产物,得到灰白色固体(1.5g,44%)。

[0883] M/z 597.29(M+Na)$^+$;573.62(M-H)$^-$

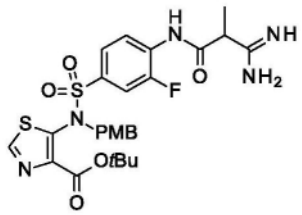
[0884] c.5-[[3-氟-4-[[3-(羟基氨基)-3-亚氨基-2-甲基-丙酰基]氨基]苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯

[0885] 

[0886] 在室温下,将$NH_2OH.HCl$(362mg,5.22mmol)和Na_2CO_3(828mg,7.8mmol)添加到经搅拌的5-[[4-(2-氰基丙酰基氨基)-3-氟-苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯(1.5g,2.61mmol)的EtOH(30mL)溶液中。将得到的反应混合物在65℃下搅拌1小时,冷却至室温并过滤。减压浓缩滤液,得到浅黄色胶状物质,该浅黄色胶状物质不经进一步纯化用于下一步(1.5g,粗品)。

[0887] M/z 608.48(M+H)$^+$

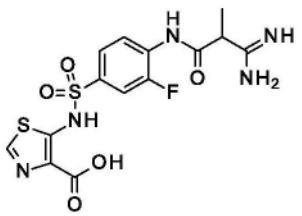
[0888] d.5-[[4-[(3-氨基-3-亚氨基-2-甲基-丙酰基)氨基]-3-氟-苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯

[0889] 

[0890] 将铁粉(193mg,3.4mmol)添加到5-[[3-氟-4-[[3-(羟基氨基)-3-亚氨基-2-甲基-丙酰基]氨基]苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯(350mg,0.57mmol)的乙醇:水(1:1,3mL)溶液中,并加热回流30分钟。然后在30分钟内将1N HCl(0.3mL)的乙醇:水(1:1,3mL)溶液添加到反应混合物中。将反应混合物在70℃下再搅拌1小时,冷却至室温并通过硅藻土过滤。用乙醇(2×10mL)洗涤硅藻土垫。减压浓缩滤液,得到淡黄色液体,该淡黄色液体不经进一步纯化用于下一步(340mg,粗品)。

[0891] M/z 592.28(M+H)$^+$

[0892] e.5-[[4-[(3-氨基-3-亚氨基-2-甲基-丙酰基)氨基]-3-氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸

[0893] 

[0894] 在室温下,将5-[[4-[(3-氨基-3-亚氨基-2-甲基-丙酰基)氨基]-3-氟-苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯(340mg,0.57mmol)添加到TFA:H_2O(9:1,3mL)溶液中。将反应混合物在室温下搅拌3小时,并减压(低于浴温30℃)浓缩。将残余物与二乙醚(2×5mL)一起研磨并在高真空下干燥。通过制备型HPLC纯化粗产物,得到为灰白色固体的标题产物(48.2mg)。

[0895] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.40(1H,brs),10.25(1H,s),8.89(2H,s),8.65(2H,s),8.11(1H,s),8.0(1H,t,J=8.1Hz),7.60-7.50(2H,m),3.87(1H,q,J=7.2Hz),1.49(3H,d,J=7.2Hz).

[0896] M/z 416.34$(M+H)^+$

[0897] LC-MS条件:

[0898] 柱:Acquity BEH C18(50mm x2.1mm,1.7um);

[0899] 流动相:A:0.05%甲酸的水溶液;B:0.05%甲酸的ACN溶液;

[0900] 时间(分钟)/%B:0/3,0.4/3,3.2/98,3.8/98,4.2/3,4.5/3;

[0901] 柱温:35℃;

[0902] 流速:0.6mL/min。

[0903] Prep.HPLC条件:

[0904] 使用的柱:对称性C18(300×19)mm,7u;

[0905] 流动相:(A)0.1%甲酸(B)乙腈;

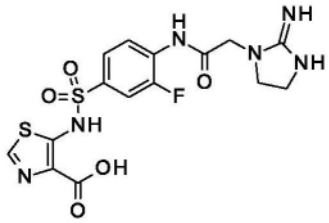
[0906] 流速:19mL/min;

[0907] 梯度-(T/%B):0/5,1/5,8/50,8.1/99,11/99,11.1/5,14/5;

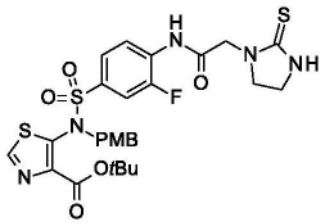
[0908] 溶解度:ACN+H_2O+浓FA。

[0909] 实施例38

[0910] 5-[[3-氟-4-[[2-(2-亚氨基咪唑烷-1-基)乙酰基]氨基]苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸

[0911] 

[0912] a.5-[[3-氟-4-[[2-(2-硫代咪唑烷-1-基)乙酰基]氨基]苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯

[0913] 

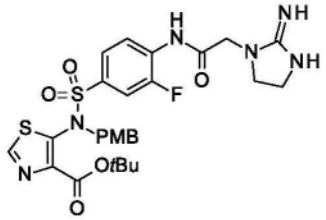
[0914] 在75℃下,在30分钟内将5-[[4-[(2-氯乙酰基)氨基]-3-氟-苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯(500mg,0.87mmol)的乙腈(50mL)溶液添加到经搅拌的乙二胺(0.29mL,4.38mmol)的乙腈(50mL)溶液中。将得到的反应混合物在75℃下搅

拌2.5小时。然后在75℃下添加二(咪唑-1-基)甲硫酮(1.56g,

[0915] 8.77mmol),并在相同温度下搅拌反应1小时,然后减压浓缩。将得到的粗化合物用EtOAc(50mL)稀释,用水(10mL)和盐水溶液(10mL)洗涤。将有机层用Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。通过快速色谱法(用60%EtOAc的石油醚溶液洗脱)纯化粗物质,得到浅棕色固体(200mg,36%)。

[0916] M/z 636.20$(M+H)^+$

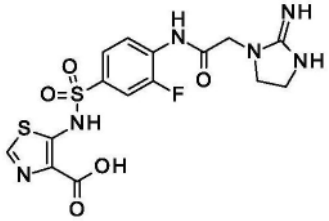
[0917] b.5-[[3-氟-4-[[2-(2-亚氨基咪唑烷-1-基)乙酰基]氨基]苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯

[0918] 

[0919] 在-30℃和氮气气氛下,将Ag(OTf)(121mg,0.47mmol)和NH_3的THF(5mL)饱和溶液添加到经搅拌的5-[[3-氟-4-[[2-(2-硫代咪唑烷-1-基)乙酰基]氨基]苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯(200mg,0.31mmol)的CH_2Cl_2(10mL)溶液中。将得到的反应混合物在室温下搅拌16小时,用MeOH(2mL)淬灭并在室温下搅拌10分钟。将反应混合物通过硅藻土垫过滤,并将该垫用CH_2Cl_2洗涤(2×10mL)。减压浓缩滤液,得到深棕色液体,该深棕色液体不经进一步纯化用于下一步(300mg,粗品)。

[0920] M/z 619.48$(M+H)^+$

[0921] c.5-[[3-氟-4-[[2-(2-亚氨基咪唑烷-1-基)乙酰基]氨基]苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸

[0922] 

[0923] 在0℃下,将TFA:H_2O(9:1,5mL)添加到5-[[3-氟-4-[[2-(2-亚氨基咪唑烷-1-基)乙酰基]氨基]苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯(270mg,0.43mmol)。将得到的反应混合物在室温下搅拌3小时并减压浓缩。将得到的粗产物与二乙醚(2×5mL)一起研磨并在高真空下干燥。通过制备型HPLC纯化粗产物,得到为灰白色固体的标题产物(10.6mg)。

[0924] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.32(1H,brs),10.24(1H,s),8.70(1H,brs),8.12(1H,s),7.68-7.60(3H,m),7.47(1H,dd,J=8.0Hz,J=7.6Hz),7.38(1H,s),4.11(2H,s),3.74-3.67(2H,m),3.61-3.55(2H,m).

[0925] M/z 443.24$(M+H)^+$

[0926] LC-MS条件:

[0927] 柱:Acquity BEH C18(50mm x2.1mm,1.7um);

[0928] 流动相:A:0.05%甲酸的水溶液;B:0.05%甲酸的ACN溶液;

[0929] 时间(分钟)/%B:0/3,0.4/3,3.2/98,3.8/98,4.2/3,4.5/3;

[0930] 柱温:35℃,

[0931] 流速:0.6mL/min

[0932] Prep.HPLC条件:

[0933] 使用的柱:Atlantis T3(250*19)mm,5u;

[0934] 流动相:(A)0.1%甲酸(B)乙腈;

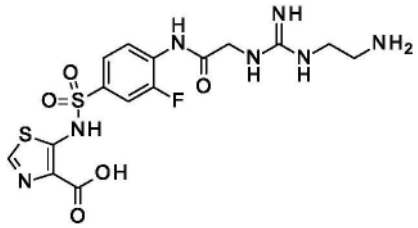
[0935] 流速:19mL/min;

[0936] 梯度-(T/%B):0/5,1/5,7/30,8.25/30,8.3/99,11/99,11.1/5,14/5;

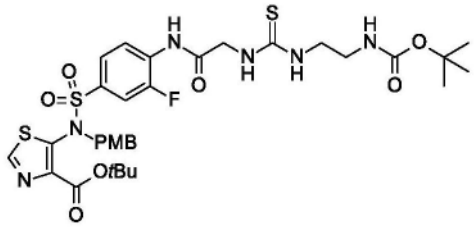
[0937] 溶解度:ACN+H_2O+THF

[0938] 实施例39

[0939] 5-[[4-[[2-[[N-(2-氨基乙基)甲脒基]氨基]乙酰基]氨基]-3-氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸

[0940] 

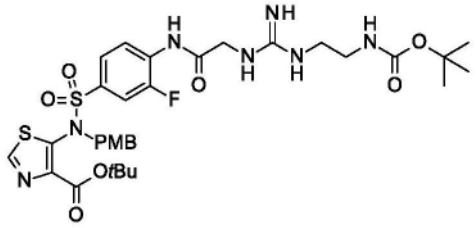
[0941] a.5-[[4-[[2-[2-(叔丁氧基羰基氨基)乙基硫代氨基甲酰基氨基]乙酰基]氨基]-3-氟-苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯

[0942] 

[0943] 在室温下,将二(咪唑-1-基)甲硫酮(97mg,0.54mmol)添加到经搅拌的5-[[4-[(2-氨基乙酰基)氨基]-3-氟-苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯(200mg,0.36mmol)的DCM(10mL)溶液中。将反应混合物在室温下搅拌4小时,并添加$NH_2CH_2CH_2NHBoc$(174mg,1.08mmol)。将反应混合物在40℃下搅拌6小时并减压浓缩。通过柱色谱法(用60%EtOAc的石油醚溶液洗脱)纯化粗产物,得到棕色固体(80mg,29%)。

[0944] M/z 753.43$(M+H)^+$

[0945] b.5-[[4-[[2-[[N-[2-(叔丁氧基羰基氨基)乙基]甲脒基]氨基]乙酰基]氨基]-3-氟-苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯

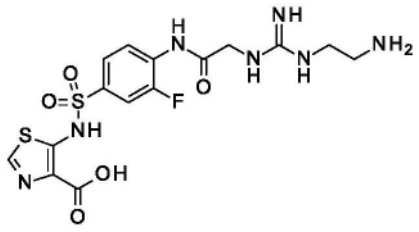
[0946] 

[0947] 在室温下,将Ag(OTf)(107mg,0.47mmol)添加到经搅拌的5-[[4-[[2-[2-(叔丁氧

基羰基氨基)乙基硫代氨基甲酰基氨基]乙酰基]氨基]-3-氟-苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯(220mg,0.27mmol)的CH_2Cl_2(10mL)溶液中。将反应混合物在室温下搅拌15分钟,并在-30℃和氮气气氛下添加NH_3的THF(5mL)饱和溶液。将得到的反应混合物在室温下搅拌6小时,通过硅藻土垫过滤,并用CH_2Cl_2(10mL)洗涤该垫。浓缩滤液,并将获得的粗物质与正戊烷(10mL)一起研磨,得到棕色固体,该棕色固体不经进一步纯化用于下一步。

[0948] M/z 736.40$(M+H)^+$

[0949] c.5-[[4-[[2-[[N-(2-氨基乙基)甲脒基]氨基]乙酰基]氨基]-3-氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸

[0950] 

[0951] 在0℃下,将TFA:H_2O(9:1,2mL)添加到5-[[4-[[2-[[N-[2-(叔丁氧基羰基氨基)乙基]甲脒基]氨基]乙酰基]氨基]-3-氟-苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯(210mg,0.28mmol)中。将反应混合物在室温下搅拌4小时并减压浓缩。将得到的粗产物与二乙醚(2×5mL)一起研磨并在高真空下干燥。通过制备型HPLC纯化粗产物,得到为棕色固体的标题产物(25mg)。

[0952] ^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.13(1H,brs),8.09(1H,s),7.42-7.30(2H,m),6.96(1H,dd,J=8.7Hz,J=8.4Hz),6.20-6.00(1H,m),5.70-5.40(1H,m),3.82(2H,s),3.27(2H,brs),2.80-2.75(2H,m).

[0953] M/z 460.30$(M+H)^+$

[0954] LC-MS条件:

[0955] 柱:Acquity BEH C18(50mm x2.1mm,1.7um);

[0956] 流动相:A:0.05%甲酸的水溶液;B:0.05%甲酸的ACN溶液;

[0957] 时间(分钟)/%B:0/3,0.4/3,3.2/98,3.8/98,4.2/3,4.5/3;

[0958] 柱温:35℃;

[0959] 流速:0.6mL/min。

[0960] Prep.HPLC条件:

[0961] 柱:Atlantis T3(250*19)mm,5u;

[0962] 流动相:(A)0.1%甲酸(B)乙腈;

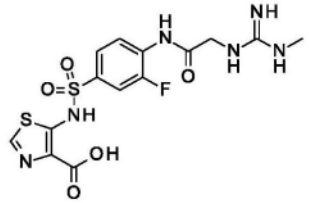
[0963] 流速:19mL/min;

[0964] 梯度(T/%B):0/5,1/5,7/25,12/30,12.1/99,15/99,15.1/5,18/5;

[0965] 溶解度:ACN+H_2O+THF+FA。

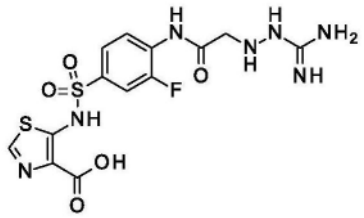
[0966] 在下表中示出了通过在步骤a中使用甲胺而使用与上述实施例39类似的方法制备并通过制备型HPLC以类似方式纯化的化合物:

[0967]

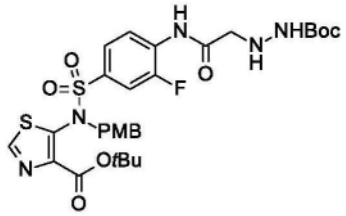
实施例	结构	名称、NMR和质量
40		5-[[3-氟-4-[[2-[(N-甲基甲脒基)氨基]乙酰基]氨基]苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸 M/z 431.2(M+H)+ 1H NMR (d6-DMSO) δ 13.39 (1H, s), 9.65 (1H, s), 8.11 (1H, m), 8.05 (1H, m), 7.94 (3H, m), 7.61 (2H, m), 7.49 (1H, t, *J* = 8.4 Hz), 3.88 (2H, d, *J* = 5.2 Hz), 2.65 (3H, d, *J* = 4.4 Hz).

[0968] 实施例41

[0969] 5-[[4-[[2-(2-甲脒基肼基)乙酰基]氨基]-3-氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸

[0970] 

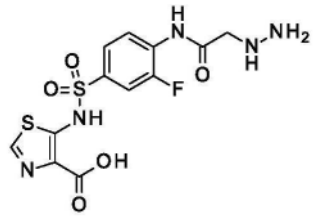
[0971] a.5-[[4-[[2-(2-叔丁氧基羰基肼基)乙酰基]氨基]-3-氟-苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯

[0972] 

[0973] 在室温下,将KI(1.17g,7.01mmol)添加到5-[[4-[(2-氯乙酰基)氨基]-3-氟-苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯(2g,3.50mmol)的DMF(20mL)溶液中。10分钟后,在相同温度下将N-氨基氨基甲酸叔丁酯(695mg,5.26mmol)添加到反应混合物中。将得到的反应混合物在室温下搅拌16小时并减压浓缩。将水(25mL)添加到粗化合物中并搅拌20分钟。过滤所得沉淀物,用二乙醚洗涤并在高真空下干燥,得到浅黄色固体,该浅黄色固体不经进一步纯化用于下一步(1.2g,52%)。

[0974] M/z 666.48(M+H)+

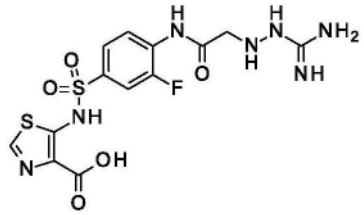
[0975] b.5-[[3-氟-4-[(2-肼基乙酰基)氨基]苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸

[0976] 

[0977] 在室温下,将TFA(4mL)添加到5-[[4-[[2-(2-叔丁氧基羰基肼基)乙酰基]氨基]-3-氟-苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯(1.2g,1.80mmol)中。将反应混合物在室温下搅拌16小时并在减压下浓缩。将得到的粗产物与二乙醚(3×10mL)一起研磨,得到浅黄色固体,该浅黄色固体不经进一步纯化用于下一步(1g,粗品)。

[0978] M/z 390.32$(M+H)^+$

[0979] c.5-[[4-[[2-(2-甲脒基肼基)乙酰基]氨基]-3-氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸

[0980] 

[0981] 在室温下,将DIPEA(1.1mL,6.42mmol)和吡唑-1-甲脒盐酸盐(212mg,1.92mmol)添加到经搅拌的5-[[3-氟-4-[(2-肼基乙酰基)氨基]苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸(500mg,1.28mmol)的DMF(5mL)溶液中。将得到的反应混合物在室温下搅拌16小时,减压浓缩并将水(5mL)添加到残余物中。过滤所得沉淀物并用Et_2O(2×10mL)洗涤并在高真空下干燥。通过制备型HPLC纯化粗产物,得到标题产物,为灰白色固体(15mg)。

[0982] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.40(1H,brs),10.0(1H,brs),9.00(1H,brs),8.48(1H,s),8.05(1H,m),7.55-7.49(2H,m),7.45-7.22(3H,brs),5.67(1H,brs),3.62(2H,d,J=4.4Hz).

[0983] M/z 432.37$(M+H)^+$

[0984] LC-MS条件:

[0985] 柱:Acquity BEH C18(50mm x2.1mm,1.7um);

[0986] 流动相:A:0.05%甲酸的水溶液;B:0.05%甲酸的ACN溶液;

[0987] 时间(分钟)/%B:0/3,0.4/3,3.2/98,3.8/98,4.2/3,4.5/3;

[0988] 柱温:35℃;

[0989] 流速:0.6mL/min。

[0990] Prep.HPLC条件:

[0991] 柱:X BRIDGE C18(150*19)mm,5u;

[0992] 流动相(A)0.1%甲酸(B)乙腈;

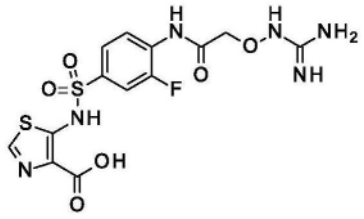
[0993] 流速:19mL/min;

[0994] 梯度(T/%B):(T/%B):0/0,3/0,8.8/33,9/33,9.10/99,12/99,12.10/0,15/0;

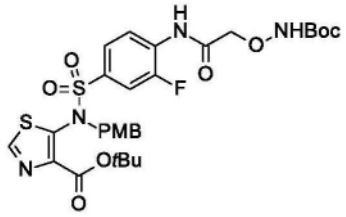
[0995] 溶解度:ACN+H_2O+THF+DMSO+FA。

[0996] 实施例42

[0997] 5-[[3-氟-4-[(2-胍基氧基乙酰基)氨基]苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸

[0998] 

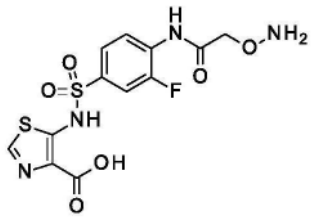
[0999] a.5-[[4-[[2-(叔丁氧基羰基氨基)氧基乙酰基]氨基]-3-氟-苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯

[1000] 

[1001] 在0℃和氩气气氛下,将N-羟基氨基甲酸叔丁酯(175mg,1.31mmol)的THF(10mL)溶液添加到NaH(195mg,4.38mmol)的THF(10mL)悬浮液中,并在室温下搅拌30分钟。然后,在0℃和氩气气氛下,将5-[[4-[(2-氯乙酰基)氨基]-3-氟-苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯(500mg,0.87mmol)的THF(10mL)溶液添加到上述反应混合物中。将得到的反应混合物在室温下搅拌1.5小时,用冰水(20mL)淬灭并用乙酸乙酯(2×20mL)萃取。将合并的有机层用Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。通过柱色谱(用30%乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱)纯化粗物质,得到黄色固体(350mg,59%)。

[1002] M/z 667.10$(M+H)^+$

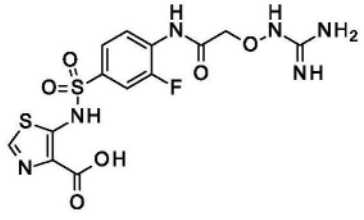
[1003] b.5-[[4-[(2-氨基氧基乙酰基)氨基]-3-氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸

[1004] 

[1005] 在0℃下,将TFA:H_2O(9:1,3mL)添加到5-[[4-[[2-(叔丁氧基羰基氨基)氧基乙酰基]氨基]-3-氟-苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯(300mg,0.44mmol)。将反应混合物在室温下搅拌4小时并减压浓缩。将得到的粗产物与乙醚(3×10mL)一起研磨,得到灰白色固体,该灰白色固体不经进一步纯化用于下一步(200mg,粗品)。

[1006] M/z 390.95$(M+H)^+$

[1007] c.5-[[3-氟-4-[(2-胍基氧基乙酰基)氨基]苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸

[1008] 

[1009] 在0℃下,将DIPEA(0.26mL,1.53mmol)和吡唑-1-甲脒盐酸盐(149mg,0.92mmol)添加到经搅拌的5-[[4-[(2-氨基氧基乙酰基)氨基]-3-氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸的DMF(6mL)溶液中。将得到的反应混合物在室温下搅拌6小时,减压浓缩并将水(5mL)添加到残余物中。过滤所得沉淀物,用Et_2O(2×10mL)洗涤并在高真空下干燥。通过制备型HPLC纯化粗产物,得到为灰白色固体的标题产物(70mg,31%)。

[1010] ^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.50(1H,brs),δ9.60(1H,s),8.37(2H,brs),8.17-8.12(1H,m),8.07(1H,s),7.58-7.51(2H,m),5.45(2H,brs),4.62(2H,brs),4.22(2H,s).

[1011] M/z 433.30$(M+H)^+$

[1012] LC-MS条件:

[1013] 柱:Acquity BEH C18(50mm x2.1mm,1.7um);

[1014] 流动相:A:0.05%甲酸的水溶液:0.05%甲酸的乙腈溶液;

[1015] 时间(分钟)/%B:0/3,0.4/3,3.2/98,3.8/98,4.2/3,4.5/3;

[1016] 柱温:35℃;

[1017] 流速:0.6mL/min。

[1018] Prep.HPLC条件:

[1019] 柱:X BRIDGE C18(150*19)mm,5u;

[1020] 流动相(A)0.1%甲酸(B)乙腈;

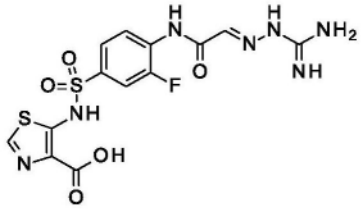
[1021] 流速:19mL/min;

[1022] 梯度(T/%B):-(T/%B):0/0,3/0,8.8/33,9/33,9.10/99,12/99,12.10/0,15/0;

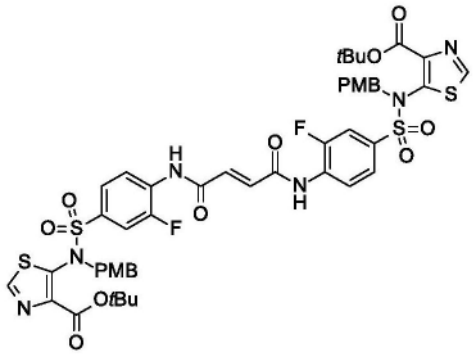
[1023] 溶解度:ACN+H_2O+THF+DMSO+FA。

[1024] 实施例43

[1025] 5-[[4-[[(2E)-2-(甲脒基亚肼基)乙酰基]氨基]-3-氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸

[1026] 

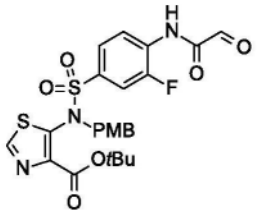
[1027] a.5-[[4-[[4-[4-[(4-叔丁氧基羰基噻唑-5-基)-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨磺酰基]-2-氟-苯氨基-4-氧代-丁-2-烯酰基]氨基]-3-氟-苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯

[1028] 

[1029] 在0℃下,将丁-2-烯二酰二氯(0.18g,1.2mmol)的DCM(20mL)溶液添加到5-[(4-氨基-3-氟-苯基)磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯(1g,2.0mmol)的DCM(10mL)溶液中。将得到的反应混合物在室温下搅拌6小时,用DCM稀释,并用水(2×10mL)和盐水(2×10mL)溶液洗涤。将合并的有机层用Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。通过快速色谱法(用50%乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱)纯化粗物质,得到浅黄色固体(500mg,23%)。

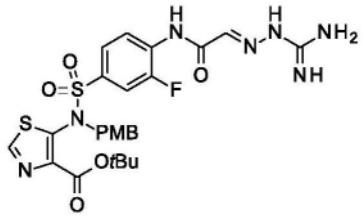
[1030] M/z 1067.05$(M+H)^+$

[1031] b.5-[[3-氟-4-(氧代乙酰基氨基)苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯

[1032] 

[1033] 在78℃下,将5-[[4-[[4-[4-[(4-叔丁氧基羰基噻唑-5-基)-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨磺酰基]-2-氟-苯氨基-4-氧代-丁-2-烯酰基]氨基]-3-氟-苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯(500mg,0.46mmol)的DCM/MeOH(3:1,40mL)溶液用臭氧气体吹扫1小时。然后在相同温度下,将DMS(2mL)添加到反应混合物中,并将得到的混合物在室温下搅拌2小时。粗反应混合物在不经进一步纯化的情况下用于下一步。

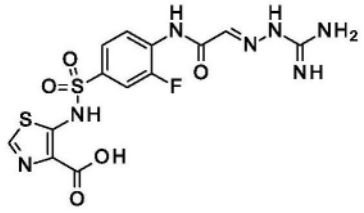
[1034] c.5-[[4-[[(2E)-2-(甲脒基亚肼基)乙酰基]氨基]-3-氟-苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯

[1035] 

[1036] 在室温下,将1-氨基胍盐酸盐(30mg,0.27mmol)添加到经搅拌的5-[[3-氟-4-(氧代乙酰基氨基)苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯(100mg,0.18mmol)的DCM/MeOH(1:1,10mL)溶液中。将得到的反应混合物在室温下搅拌16小时并减压浓缩。粗产物在不经进一步纯化的情况下用于下一步(100mg,粗品)。

[1037] M/z 522.1$(M+H)^+$

[1038] d.5-[[4-[[(2E)-2-(甲脒基亚肼基)乙酰基]氨基]-3-氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸

[1039] 

[1040] 在0℃下,将TFA/H_2O(9:1,1.0mL)添加到5-[[4-[[(2E)-2-(甲脒基亚肼基)乙酰基]氨基]-3-氟-苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯(80mg,

0.13mmol)中,在室温下搅拌4小时,并减压浓缩。将得到的粗产物与二乙醚(2×5mL)一起研磨并在高真空下干燥。通过制备型HPLC纯化粗产物,得到为灰白色固体的标题产物(11mg)。

[1041] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.68(1H,brs),8.05(1H,s),7.80(1H,dd,J=8.4Hz,J=8.0Hz),7.53-7.47(2H,m),7.19(1H,s),6.80-6.00(4H,brs).

[1042] M/z 430.31$(M+H)^+$

[1043] LC-MS条件:

[1044] 柱:Acquity BEH C18(50mm x2.1mm,1.7um);

[1045] 流动相:A:0.05%甲酸的水溶液;B:0.05%甲酸的ACN溶液;

[1046] 时间(分钟)/%B:0/3,0.4/3,3.2/98,3.8/98,4.2/3,4.5/3;

[1047] 柱温:35℃;

[1048] 流速:0.6mL/min。

[1049] Prep.HPLC条件:

[1050] 柱:Atlantis T3(250*19)mm,5u;

[1051] 流动相:(A)0.1%甲酸(B)乙腈;

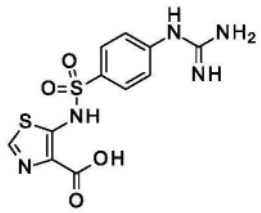
[1052] 流速:19mL/min;

[1053] 梯度(T/%B):0/5,1/5,7/25,12/30,12.1/99,15/99,15.1/5,18/5;

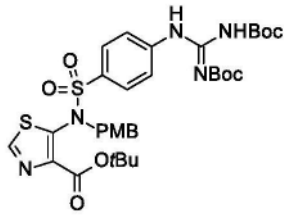
[1054] 溶解度:ACN+H_2O+THF+FA

[1055] 实施例44

[1056] 5-[(4-胍基苯基)磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸

[1057] 

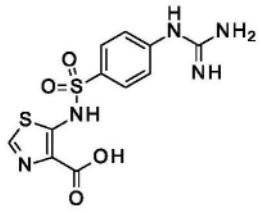
[1058] a.5-[[4-[[N,N'-双(叔丁氧基羰基)甲脒基]氨基]苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯

[1059] 

[1060] 在0℃和氩气气氛下,将5-[(4-氨基苯基)磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯(500mg,1.05mmol)的THF(20mL)溶液添加到NaH(250mg,10.5mmol)的THF(20mL)悬浮液中。30分钟后,在0℃和氩气气氛下,添加N-[(叔丁氧基羰基氨基)-吡唑-1-基-亚甲基]氨基甲酸叔丁酯(1.0g,3.43mmol)的THF(10mL)溶液。将得到的反应混合物在室温下搅拌16小时,用冰水(20mL)淬灭并用乙酸乙酯(2×20mL)萃取。将合并的有机层用Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。通过与二乙醚(2×5mL)一起研磨来纯化粗物质,得到浅黄色固体,该浅黄色固体不经进一步纯化用于下一步(150mg,粗品)。

[1061] M/z 662.03$(M+H-Boc)^+$

[1062] b.5-[(4-胍基苯基)磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸

[1063] 

[1064] 在室温下,将TFA:H_2O(9:1,2mL)添加到5-[[4-[[N,N'-双(叔丁氧基羰基)甲脒基]氨基]苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯(150mg,0.22mmol)中。将所得混合物搅拌4小时并减压浓缩。将得到的粗产物与二乙醚(2×5mL)一起研磨并在高真空下干燥。通过制备型HPLC纯化粗产物,得到为灰白色固体的标题产物(22mg,28%)。

[1065] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.60(1H,brs),8.05(1H,s),7.74(2H,d,J=8.8Hz),7.47(3H,brs),7.25(2H,d,J=8.8Hz).

[1066] M/z 342.29$(M+H)^+$

[1067] LC-MS条件:

[1068] 柱:Acquity BEH C18(50mm x2.1mm,1.7um);

[1069] 流动相:A:0.05%甲酸的水溶液;B:0.05%甲酸的ACN溶液;

[1070] 时间(分钟)/%B:0/3,0.4/3,3.2/98,3.8/98,4.2/3,4.5/3;

[1071] 柱温:35℃,

[1072] 流速:0.6mL/min。

[1073] Prep.HPLC条件:

[1074] 柱:Symmetry C18(300*19)mm,7u;

[1075] 流动相:(A)0.1%甲酸(B)乙腈;

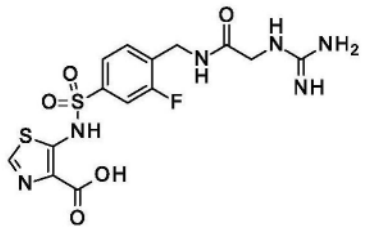
[1076] 流速:19mL/min;

[1077] 梯度(T/%B):0/2,1/1,8/30,9.10/99,12/99,12.10/2,15/2;

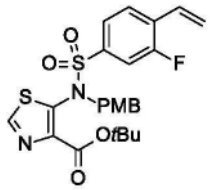
[1078] 溶解度:ACN+H_2O+DMSO。

[1079] 实施例45

[1080] 5-[[3-氟-4-[[(2-胍基乙酰基)氨基]甲基]苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸

[1081] 

[1082] a.5-[(3-氟-4-乙烯基-苯基)磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯

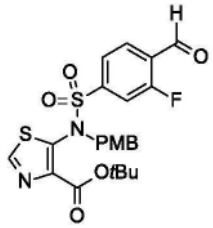
[1083] 

[1084] 用氩气吹扫5-[(4-溴-3-氟-苯基)磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-

羧酸叔丁酯(3g,5.38mmol)的1,4-二氧六环(40mL)溶液15分钟。然后在氩气气氛下添加4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧硼戊环(0.99g,6.45mmol)、K_2CO_3(1.11g,8.07mmol)、$PdCl_2(PPh_3)_2$(0.37g,0.53mmol)。将得到的反应混合物在封闭的小瓶中加热至85℃,保持24小时。将反应混合物温度冷却至室温,通过硅藻土垫过滤(用EtOAc(2×50mL)洗涤)。减压浓缩有机层。将得到的粗化合物溶于乙酸乙酯(50mL)中,用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤。将有机层用Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过快速色谱法(用20%乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱)纯化粗化合物,得到灰白色固体(1.5g,55%)。

[1085] M/z 505.1(M+H)$^+$

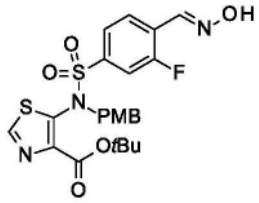
[1086] b.5-[(3-氟-4-甲酰基-苯基)磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯

[1087] 

[1088] 将$NaIO_4$(8.51g,39.8mmol)和OsO_4(1.68g,6.63mmol)添加到5-[(3-氟-4-乙烯基-苯基)磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯(6.7g,13.2mmol)的乙腈:H_2O:CCl_4(1:1:1,60mL)溶液中。将得到的反应混合物在室温下搅拌4小时。添加水(30mL),用乙酸乙酯(2×100mL)萃取混合物。将合并的有机萃取物经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过快速色谱法(用22%乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱)纯化粗物质,得到灰白色固体(4.5g,66%)。

[1089] M/z 507.4(M+H)$^+$

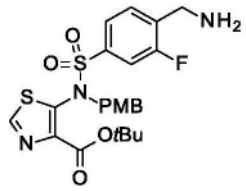
[1090] c.5-[[3-氟-4-[羟基亚氨基甲基]苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯

[1091] 

[1092] 将5-[(3-氟-4-甲酰基-苯基)磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯(3.6g,7.10mmol)的EtOH(20mL)溶液添加到经搅拌的盐酸羟胺(593.8mg,8.52mmol)和氯化铵(454.9mg,8.52mmol)的H_2O:EtOH(4:1,30mL)溶液中。将得到的反应混合物在室温下搅拌4小时。添加水(20mL)并将混合物用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。将合并的有机萃取物经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过快速色谱法(用40%乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱)纯化粗物质,得到灰白色固体(2.8g,75%)。

[1093] M/z 522.1(M+H)$^+$

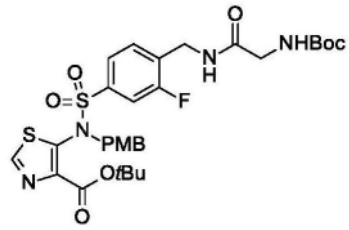
[1094] d.5-[[4-(氨基甲基)-3-氟-苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯

[1095] 

[1096] 在室温下,将Zn粉(0.52g,8.04mmol)添加到经搅拌的5-[[3-氟-4-[羟基亚氨基甲基]苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯(2.8g,5.36mmol)的AcOH(20mL)溶液中。将得到的反应混合物在室温下搅拌16小时。添加冰水,混合物用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。将合并的有机萃取物经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过与二乙醚(2×10mL)一起研磨来纯化粗物质,得到黄色固体(2g,73%)。

[1097] M/z 508.1(M+H)$^+$

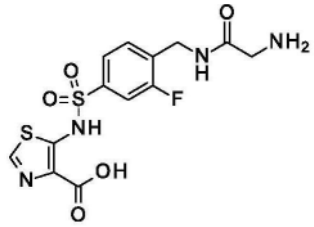
[1098] e.5-[[4-[[[2-(叔丁氧基羰基氨基)乙酰基]氨基]甲基]-3-氟-苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯

[1099] 

[1100] 在氩气气氛下,将DIPEA(0.61mL,3.54mmol)和HATU(0.67g,1.77mmol)添加到5-[[4-(氨基甲基)-3-氟-苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯(0.6g,1.18mmol)和2-(叔丁氧基羰基氨基)乙酸(0.31g,1.77mmol)的DMF(20mL)溶液中。将得到的反应混合物在室温下搅拌4小时。添加冰水(10mL)并将混合物用乙酸乙酯(2×20mL)萃取。合并的有机萃取物经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过快速色谱法(用50%乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱)纯化粗物质,得到灰白色固体(500mg,63%)。

[1101] M/z 508.1(M+H)$^+$

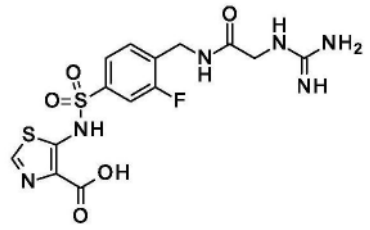
[1102] f.5-[[4-[[(2-氨基乙酰基)氨基]甲基]-3-氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸三氟乙酸盐

[1103] 

[1104] 在室温下,将TFA(5mL)添加到5-[[4-[[[2-(叔丁氧基羰基氨基)乙酰基]氨基]甲基]-3-氟-苯基]磺酰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-4-羧酸叔丁酯(500mg,0.75mmol),并搅拌4小时。减压蒸发TFA。将得到的粗产物与二乙醚(2×10mL)一起研磨并在高真空下干燥,得到灰白色固体(250mg,85%)。

[1105] M/z 389.1(M+H)$^+$

[1106] g.5-[[3-氟-4-[[(2-胍基乙酰基)氨基]甲基]苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸

[1107] 

[1108] 将吡唑-1-甲脒盐酸盐(141.2mg,0.96mmol)和DIPEA(0.55mL,3.21mmol)添加到经搅拌的5-[[4-[[(2-氨基乙酰基)氨基]甲基]-3-氟-苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸三氟乙酸盐(250mg,0.64mmol)的DMF(6mL)溶液中。将得到的反应混合物在室温下搅拌18小时,并减压浓缩。将水(5mL)添加到残余物中。过滤所得沉淀物并用二乙醚(2×5mL)洗涤。通过制备型HPLC纯化粗产物,得到为白色固体的标题化合物(70mg,25%)。

[1109] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ13.43(1H,brs),8.60(1H,brs),8.08(1H,s),7.51-7.42(3H,m),7.50-7.10(4H,brs),4.33(2H,s),3.85(2H,s).

[1110] M/z 431.0$(M+H)^+$

[1111] LC-MS条件:

[1112] 柱:Acquity UPLC BEH C18(50mmx2.1mm,1.7um);

[1113] 流动相:A:0.1%甲酸的水溶液;B:0.1%甲酸的乙腈溶液;

[1114] 流速:0.8mL/min

[1115] 时间(分钟)/%B:0/2,0.4/2,2.2/98,2.6/98,2.61/2,3.0/2。

[1116] 柱温:60℃。

[1117] Prep.HPLC条件:

[1118] 柱:KROMASIL-C18(150*25MM),10u;

[1119] 流动相:0.05%甲酸的H_2O:乙腈溶液;

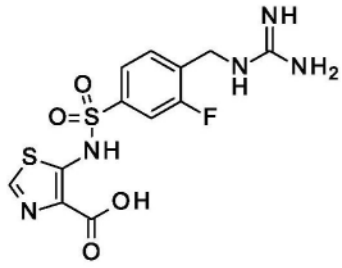
[1120] 流速:25mL/min

[1121] 梯度(T/%B):0/5,1/5,7/40,7.1/98,9/98,9.1/5,11/5;

[1122] 溶解度:ACN+H_2O+THF+DMSO

[1123] 在下表中示出了使用类似于与以上实施例45所述类似的方法制备并通过制备型HPLC以类似方式纯化的化合物:

[1124]

实施例	结构	名称、NMR和质量
46		5-[[3-氟-4-(胍基甲基)苯基]磺酰基氨基]噻唑-4-羧酸 M/z 374.0$(M+H)^+$ ^{1}H NMR (d6-DMSO) δ 13.40 (1H, s), 8.09 (1H, s), 7.59 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.47 (1H, d, *J* = 10 Hz), 7.59 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.50-7.25 (4H, brs), 4.41 (2H, s).

[1125] 实施例47:本发明化合物的活性

[1126] 进行实验以确定:

[1127] (1)本发明化合物对MBL酶的抑制活性;

[1128] (2)本发明化合物的血浆蛋白结合;和

[1129] (3)本发明化合物的血浆稳定性。

[1130] 用于每组实验的方案的细节如下:

[1131] 1.酶抑制

[1132] 体外酶抑制试验

[1133] 在96孔微量滴定板中,使用纯化的MBL酶(NDM-1;VIM-1;VIM-2;IMP-1)在10mM HEPES缓冲液pH 7.5中进行酶抑制试验。使用亚胺培南(300μM)作为底物,并使用Perkin Elmer Envision UV荧光酶标仪在10分钟的时间内以每30秒在UV 299nm下监测底物的水解。使用Dotmatics数据库软件分析在一系列抑制剂情况下的水解速率数据,并使用Cheng-Prusoff方程将计算出的IC_{50}值转换为Ki值:

[1134] $Ki = IC_{50}/(1+([S]/K_m)$

[1135] 其中NDM-1、VIM-2和IMP-1的K_m值分别为70μM、1.5μM、9μM和25μM。在DMSO中进行化合物的稀释。

[1136] 来自多个实验的平均Ki值呈现如下。使用以下范围给出实验结果:

[1137] -对于NDM-1,Ki值<0.05μM标示为(A);Ki值为0.05μM至0.2μM标示为(B);Ki值>0.2μM(0.2μM至2μM)标示为(C)。

[1138] -对于VIM-1,Ki值<0.2μM标示为(A);Ki值为0.2μM至0.5μM标示为(B);Ki值>0.5μM(0.5μM至1μM)标示为(C)。

[1139] -对于VIM-2,Ki值<0.02μM标示为(A);Ki值为0.02μM至0.05μM标示为(B);Ki值>0.05μM(0.05μM至0.15μM)标示为(C)。

[1140] -对于IMP-1,Ki值<0.5μM标示为(A);Ki值为0.5μM至1μM标示为(B);Ki值>1μM(1μM至10μM)标示为(C)。

[1141] 本发明化合物的Ki值

[1142]

实施例	Ki/μM			
	NDM-1	VIM-1	VIM-2	IMP-1
2	(A)	(B)	(C)	(C)
3	(B)	(B)	(B)	(C)

[1143]

实施例	Ki/μM			
	NDM-1	VIM-1	VIM-2	IMP-1
4	(A)	(B)	(B)	(C)
5	(B)	(A)	(B)	(A)
6	(C)	(B)		(C)
7	(B)	(B)	(C)	(C)
8	(B)	(B)		(C)
9	(B)	(B)	(A)	(C)
10	(A)	(A)	(A)	(B)
11	(C)	(B)		(C)
12	(B)	(B)		(B)
13	(A)	(A)	(C)	(B)
14	(C)	(B)		(C)
15	(B)	(C)		(C)
16	(B)	(A)	(A)	(B)
17	(B)	(A)	(A)	(A)
18	(B)	(A)	(A)	(A)
19	(B)	(B)	(B)	(C)
20	(B)	(B)		
21	(A)	(B)		(B)
22	(A)	(B)	(C)	(C)
23	(A)	(A)	(B)	(C)
24	(B)	(C)		(C)
25	(B)	(B)		(B)
26	(A)	(B)	(B)	(C)
27	(A)	(A)	(A)	(B)
28	(B)	(A)	(A)	(A)
29	(A)	(B)	(B)	(C)
30	(A)	(B)	(B)	(C)
31	(A)	(A)	(B)	(A)
32	(B)	(B)	(B)	(C)
33	(C)	(B)		(C)
34	(A)	(C)	(B)	(A)
35	(A)	(A)	(B)	(B)
36	(A)	(B)	(C)	(C)
37	(C)	(A)		(C)
38	(C)	(B)		(C)
39	(C)	(A)	(B)	(C)

[1144]

实施例	Ki/μM			
	NDM-1	VIM-1	VIM-2	IMP-1
40	(C)	(B)		(C)
41	(A)	(B)	(B)	(B)
42	(C)	(C)		(C)
43	(B)	(B)		(A)
44	(C)	(B)	(C)	(C)
45	(C)	(C)	(C)	(C)
46	(B)	(B)	(C)	(C)

[1145] 2.抗微生物药敏测试

[1146] 在本发明化合物存在下β-内酰胺抗生素对表达MBL的细菌的抗生素活性

[1147] 根据临床实验室标准协会(CLSI)确定的方案M07-A8,使用“肉汤微量稀释法”进行实验。在经阳离子调节的Mueller-Hinton肉汤(CAMHB)中,在96孔板中制备β-内酰胺抗生素(美罗培南)的系列稀释液;浓度范围被限定为0.03mg/L至512mg/L。化合物以8mg/L的恒定浓度加入。将每种菌株(临床分离株)的细菌接种物调节至在生理血清(0.9%NaCl)中麦氏浊度标准为0.5,然后以1:100稀释于CAMHB中,并添加到每个孔中,得到最终的细菌细胞数为5×10^5CFU/孔。在37℃下在加热室中孵育18至20小时后,根据不存在任何细菌扩增来评估生长抑制。

[1148] 将最小抑制浓度(MIC)作为最低抗生素浓度,在该浓度下测试生物体未显示可见生长;通过在分光光度计中测量600nm处的光密度(OD)来确认结果。

[1149] 在8μg/mL的恒定浓度下测试本发明化合物。在这些增强实验中使用的临床菌株是NTBC020(表达NDM-1、TEM-1和CTX-M-15的大肠埃希氏菌菌株)、NTBC035-2(表达NDM-1、CMY-4和SHV-11的肺炎克雷伯氏菌菌株)、NTBC104-1(表达NDM-1和SHV-11的肺炎克雷伯氏菌菌株)、NTBC123(表达NDM-1的肺炎克雷伯氏菌菌株)、NTBC018(表达VIM-2的弗氏柠檬酸杆菌(C.freundii)菌株)、NTBC024(表达VIM-19、TEM-1和CTX-M-3的肺炎克雷伯氏菌菌株)、NTBC042(表达VIM-1、TEM-1、CTX-M-15、SHV-12的大肠埃希氏菌菌株)、NTBC055(表达VIM-1的大肠埃希氏菌菌株、NTBC062(表达IMP-1和TEM-1的肺炎克雷伯氏菌菌株)、和NTBC039(表达IMP-28的产酸克雷伯氏菌菌株)。

[1150] 结果如下所示。数据按如下分段:MIC值<1μg/mL标示为(A);MIC值为1μg/mL至2μg/mL标示为(B);MIC值>2μg/mL(2μg/mL至200μg/mL)标示为(C)。

[1151]

实施例	菌株									
	NTBC020	NTBC035-2	NTBC104-1	NTBC123	NTBC018	NTBC024	NTBC042	NTBC055	NTBC062	NTBC039
2	(B)	(B)	(C)	(C)	(A)	(B)	(A)	(B)	(B)	(B)
3	(C)	(B)	(B)	(C)	(A)	(B)	(A)	(B)	(B)	(C)
4	(B)	(B)	(C)	(C)	(A)	(B)	(A)	(B)	(B)	(B)
5	(B)	(B)	(C)	(C)	(A)	(A)	(A)	(B)	(B)	(A)
7	(B)	(B)	(B)	(C)	(A)	(B)	(A)	(B)	(B)	(B)
10	(C)	(B)	(C)	(C)	(A)	(A)	(A)	(B)	(B)	(B)
13	(B)	(B)	(C)	(C)	(A)	(B)	(A)	(B)	(B)	(B)
15	(C)	(C)	(C)	(C)	(B)	(C)	(C)	(C)	(C)	(C)
16	(C)	(C)	(C)	(C)	(A)	(A)	(A)	(A)	(B)	(B)
17	(C)	(C)	(C)	(C)	(A)	(A)	(A)	(B)	(B)	(A)
19	(B)	(B)	(C)	(C)	(A)	(B)	(A)	(B)	(B)	(A)
20	(C)	(C)	(C)	(C)	(A)	(C)	(A)	(B)	(B)	(B)
22	(B)	(B)	(C)	(C)	(A)	(C)	(B)	(C)	(B)	(B)
23	(C)	(B)	(A)	(C)	(A)	(B)	(B)	(B)	(B)	(C)
24	(C)	(C)	(C)	(C)	(A)	(B)	(A)	(B)	(C)	(C)
25	(C)	(C)	(C)	(C)	(A)	(C)	(B)	(B)	(B)	(B)
26	(A)	(A)	(B)	(C)	(A)	(A)	(A)	(B)	(B)	(C)
27	(C)	(C)	(C)	(C)	(B)	(B)	(A)	(B)	(B)	(B)
29	(C)	(B)	(C)	(C)	(A)	(B)	(A)	(C)	(B)	(B)
30	(C)	(C)	(B)	(C)	(A)	(A)	(A)	(B)	(B)	(B)
32	(B)	(B)	(C)	(C)	(A)	(B)	(A)	(B)	(B)	(B)
34	(C)	(C)	(C)	(C)	(A)	(B)	(A)	(B)	(B)	(B)
35	(C)	(B)	(B)	(C)	(A)	(B)	(A)	(B)	(B)	(B)
36	(C)	(C)	(C)	(C)	(A)	(C)	(A)	(B)	(B)	(B)
38	(C)	(C)	(C)	(C)	(B)	(C)	(B)	(C)	(B)	(C)
41	(B)	(B)	(C)	(C)	(A)	(B)	(A)	(B)	(B)	(B)
43	(C)	(C)	(C)	(C)	(A)	(B)	(B)	(B)	(B)	(C)
44	(C)	(C)	(C)	(C)	(A)	(B)	(A)	(A)	(B)	(C)
45	(C)	(C)	(C)	(C)	(B)	(C)	(B)	(B)	(B)	(B)
46	(C)	(B)	(C)	(C)	(B)	(B)	(A)	(A)	(B)	(C)

[1152] 实施例48:对比研究3.血浆蛋白结合方案概要

[1153]

方法	快速平衡透析

[1154]

种类	人体血浆
血浆	100%血浆
测试化合物浓度	10μM
缓冲	磷酸盐缓冲盐水pH 7.4
孵育时间	5小时
重复数量	2
QC化合物	华法林（Warfarin）
DMSO终浓度	<0.1%
分析方法	LC-MS/MS

[1155] 试验程序

[1156] 将测试化合物掺入血浆中至终浓度为10μM。将300μL血浆等分试样置于插入件红色室中,并将500μL PBS置于插入件的白色室中。将板在37℃下在恒温混匀仪中以400rpm孵育5小时。孵育后,将样品用相反的基质进行基质平衡(10μL血浆/100μL缓冲液样品与100μL空白缓冲液/10μL血浆匹配)。用200μL含有内标的乙腈沉淀经基质匹配的样品。将样品以1000rpm涡旋5分钟,并以4000rpm离心10分钟。分离上清液,用水稀释2倍并在LC-MS/MS上分析。在制备血浆工作储备溶液后立即处理空白对照样品。这些样品用作计算测试化合物的回收%的量度。

[1157] 数据分析和计算

[1158] 通过以下等式计算血浆结合分数百分比:

[1159] 未结合%＝$100*F_C/T_C$

[1160] 回收%＝$100*(F_C+T_C)/T_0$

[1161] 其中

[1162] T_C＝通过膜的血浆侧上的计算浓度确定的总化合物浓度

[1163] F_C＝通过膜的缓冲液侧的计算浓度确定的游离化合物浓度

[1164] T_0＝透析前确定的总化合物浓度

[1165] 对于每组重复/化合物,确定百分比、未结合百分比和回收百分比。结果如下所示。

[1166] 4.测试化合物的血浆稳定性

[1167] 方案概要

[1168]

测试化合物浓度	1μM

[1169]

基质	人体血浆
孵育时间	0、1、3和5h
重复数量	每个时间点2个
QC化合物	普鲁本辛
分析方法	LC-MS/MS
终点	%剩余的试验化合物

[1170] 试验程序

[1171] 在37℃下,在振荡器水浴中孵育血浆中的终浓度为1μM的测试化合物和QC化合物,并温和振荡。在预定的时间点,用200μL含有内标的乙腈终止反应,并在4000×RCF,4℃下离心20分钟。分离上清液并通过LC-MS/MS来分析。

[1172] 数据分析和计算

[1173] 使用以下等式确定经过上述程序后剩余的测试化合物/QC化合物的百分比:

[1174] $$\%\text{剩余的测试化合物} = \frac{\text{在时间(分钟)处的峰面积比}}{\text{在 0 分钟处的峰面积比}} \times 100$$

[1175] 结果如下所示。

[1176] 进行研究以将本发明化合物与结构类似的化合物进行比较(“对照例X”)。实验按上文所述进行。如下所示,将数据分段。

[1177] 对于VIM-1,Ki值<0.15μM标示为(++++);Ki值为0.15μM至0.3μM标示为(+++);Ki值为0.3μM至0.5μM标示为(++);Ki值>0.5μM(0.5μM至1μM)标示为(+)。

[1178] 对于IMP-1,Ki值<0.15μM标示为(++++);Ki值为0.15μM至0.6μM标示为(+++);Ki值为0.6μM至5μM标示为(++);Ki值>5μM(5至10μM)标示为(+)。

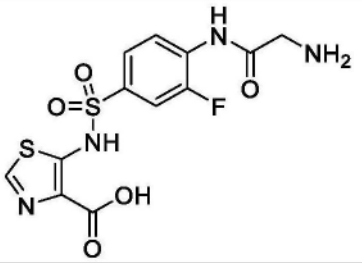
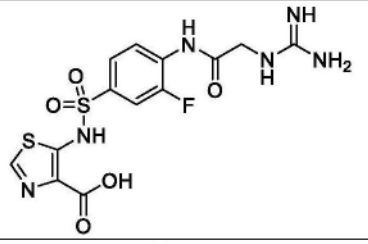
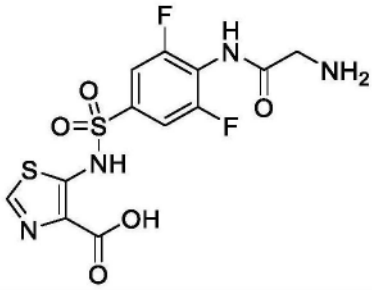
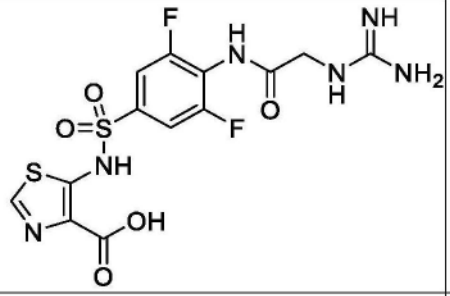
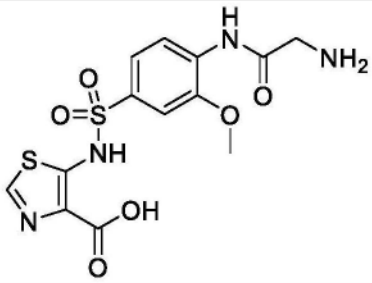
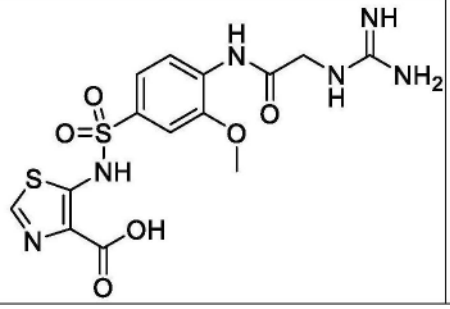
[1179] 对于VIM-2,Ki值<0.02μM标示为(++++);Ki值为0.02μM至0.05μM标示为(+++);Ki值为0.05μM至0.1μM标示为(++);Ki值>0.1μM(0.1至0.15μM)标示为(+)。

[1180] 对于NDM-1,Ki值<0.03μM标示为(++++);Ki值为0.03μM至0.1μM标示为(+++);Ki值为0.1至0.3标示为(++);Ki值>0.5μM(0.3μM至2μM)标示为(+)。

[1181]

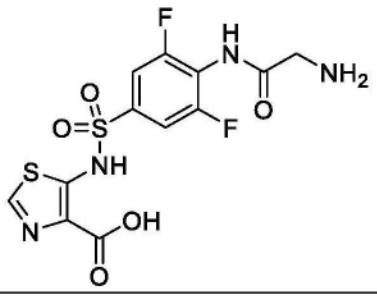
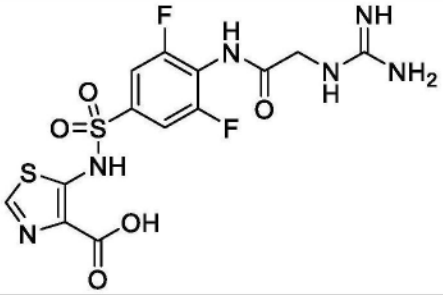
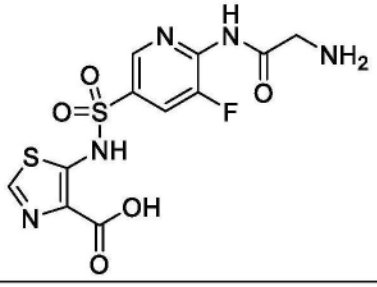
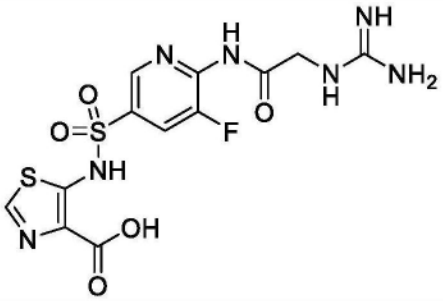
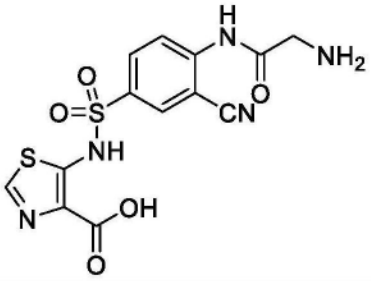
实施例	在人体血浆中的稳定性	人血浆蛋白结合

[1182]

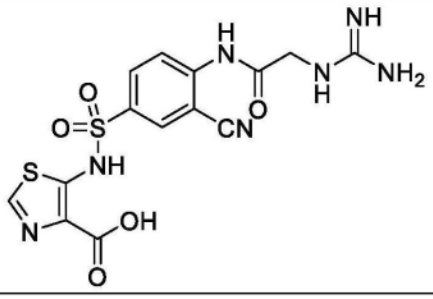
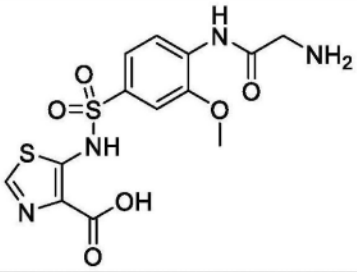
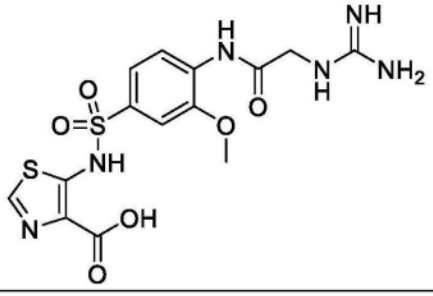
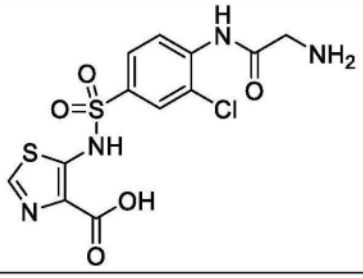
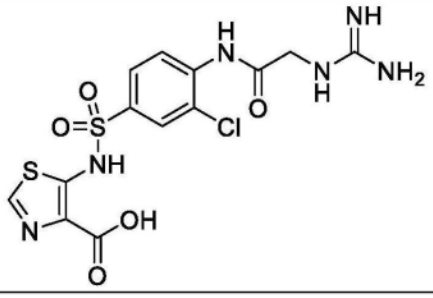
比较例A		2小时后剩余 29%	90.3%
实施例7		5小时后剩余 100%	60.8%
比较例B		5小时后剩余 0%	不可用
实施例2		2小时后剩余 73%	81%
比较例E		2小时后剩余 29%	不可用
实施例16		2小时后剩余 89%	不可用

[1183] 观察实施例7的化合物的MBL抑制效力。

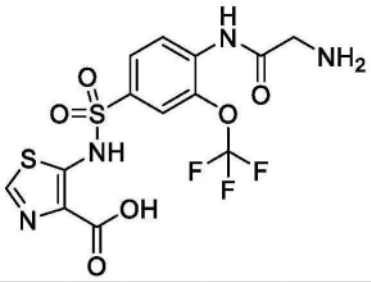
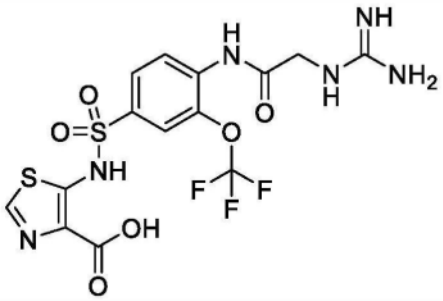
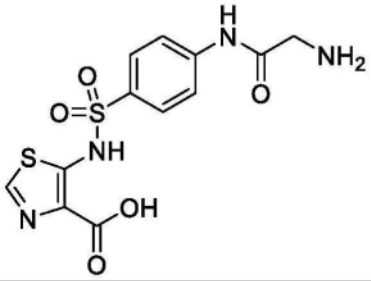
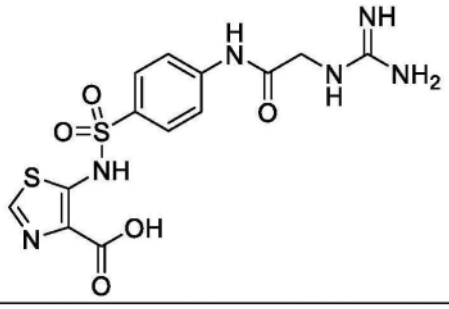
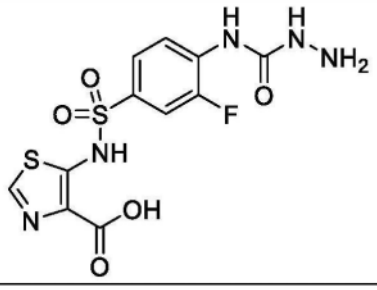
[1184]

实施例		Ki /μM			
		VIM-1	IMP-1	VIM-2	NDM-1
比较例B		++	++	+	++++
实施例2		++	++	++	++++
比较例C		+	++	+	++
实施例3		++	++	+++	++
比较例D		+	+++	+++	+++

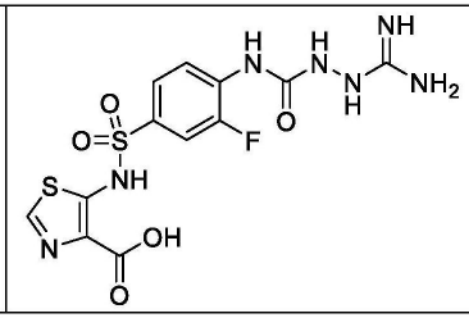
[1185]

实施例		Ki /μM			
		VIM-1	IMP-1	VIM-2	NDM-1
实施例5		+++	+++	+++	+++
比较例E		++	++	ND	++
实施例16		++++	+++	++++	+++
比较例F		+++	ND	+++	+++
实施例17		++++	++++	++++	+++

[1186]

实施例		Ki /μM			
		VIM-1	IMP-1	VIM-2	NDM-1
比较例G		++	+++	+++	+++
实施例18		++++	++++	++++	+++
比较例H		+	+	+++	++
实施例20		+++	ND	ND	++
比较例I		+	++	ND	++

[1187]

实施例		Ki/μM			
		VIM-1	IMP-1	VIM-2	NDM-1
实施例29		+++	++	+++	++++

[1188] ND:未确定

[1189] 还发现与缺少-C(NR)-NR_2基序的结构相关的类似物相比,本发明的化合物对上述MBL酶(VIM/IMP/NDM)和细菌菌株表现出更好的酶抑制(更低的Ki值)和更好的增强作用(更低的MIC值)。

[1190] 可以容易地看出,与结构类似的化合物相比,本发明的化合物与改善的性质有关。该发现是令人惊讶的,尤其是由于本发明化合物中常见的-C(NR)-NR_2基序可能与快速水解有关,所以可能已经预期该化合物不适合本文所述的用途。因此,引入该基序不仅可以不损害该化合物的功效,而且还可以提高血浆稳定性和功效的事实是出乎意料的。

[1191] 5.PK(药代动力学)研究。

[1192] 将化合物A和实施例7以1mg/kg静脉内给药至雄性Swiss白化小鼠。测得的PK参数如下表所示:

[1193]

化合物	C_0(ng/mL)	AUC(ng.h/mL)	Cl(mL/min/kg)
化合物A	17	9	819
实施例7	1814	1036	16

[1194] C_0=血浆浓度

[1195] AUC=曲线下面积

[1196] Cl=清除

[1197] 注意,对于相同的剂量:

[1198] 1.与化合物A相比,实施例7实现超过100倍的最大浓度;

[1199] 2.与化合物A相比,实施例7实现超过100倍的暴露(AUC,浓度对比时间的积分);和

[1200] 3.实施例7从血液中清除比化合物A慢约50倍。

[1201] 该数据与在血浆稳定性上产生的体外数据一致,并确认血浆稳定性在动物功效研究中可用的化合物A的潜力方面作为限制因素。

[1202] 6.体内功效研究

[1203] 用肺炎克雷伯氏菌NTBC104感染小鼠的大腿。由于该菌株产生NDM-1,美罗培南针对该菌株的MIC为64μg/mL。在8μg/mL实施例2的化合物存在下,美罗培南的MIC为4μg/mL。

[1204] 在实验结束时(感染9小时后),处死动物并测量菌落形成单位(CFU)数以定量细菌载量(感染程度)。30mg/kg的美罗培南略微降低了细菌载量,而与单独的美罗培南相比,30mg/kg的美罗培南加30mg/kg的实施例2的化合物显示CFU减少1.6Log_{10},显著降低了细菌

载量。结果如图1所示。

[1205] 在相同的实验条件下,与单独的美罗培南相比,实施例7的化合物实现CFU减少1.7Log_{10}。没有对化合物A进行功效研究,因为体外和PK研究预测该化合物在功效研究中会失败,因此进行这样的实验是不道德的。

[1206] 在相同条件下,与单独的美罗培南相比,实施例26的化合物实现CFU减少1.8Log_{10}。

[1207] 7.扩展的MIC分析与表达MBL的临床菌株

[1208] 为了评估本发明化合物的覆盖率和对美罗培南的增强作用,检查了约200个临床分离株的易感性。选入小组的标准是临床菌株对碳青霉烯类具有抗性,但仅表达NDM酶变体,而不表达具有碳青霉烯酶活性的丝氨酸β-内酰胺酶如KPC或OXA。

[1209] 在实施例2或实施例26的浓度为8μg/mL时,美罗培南增强至将近90%的菌株表现出美罗培南MIC为8μg/mL的程度,而单独使用美罗培南的浓度仅仅是使<1%的菌株生长停止,并且在该实验的参数范围内,单独使用美罗培南不能实现所有菌株的90%停止生长。结果如图2所示。

[1210] 实施例49

[1211] 1.本发明化合物与SBL抑制剂和抗生素试剂的联合治疗

[1212] 如上所述,细菌通过以下机制表现出对抗生素的抗性:包括改变生物学靶标以降低对抗生素的结合亲和力,以及产生使抗菌药物失活的酶,例如β-内酰胺酶(包括丝氨酸-β-内酰胺酶(SBL)和金属-β-内酰胺酶(MBL))。解决这种抗性的建议策略是给予联合治疗,该联合治疗包含抑制使抗生素失活的酶的药剂和抗生素本身。换句话说,可以通过使用抗生素加上抑制失活酶的药物的双重组合方法来挽救药物的抗菌活性。

[1213] 丝氨酸β-内酰胺酶抑制剂与抗生素的组合是已知的。例如,链霉菌天然产物克拉维酸(丝氨酸β-内酰胺酶抑制剂)与β-内酰胺抗生素阿莫西林一起开发为名称为沃格孟汀(Augmentin)的双重组合。最近,临床已经引入阿维巴坦(相比克拉维酸丝氨酸β-内酰胺酶抑制谱得到改善的丝氨酸β-内酰胺酶抑制剂)与头孢菌素β-内酰胺抗生素头孢他啶的组合(合称为Avycaz)。然而,这些组合在治疗由表达MBL酶的细菌引起的细菌感染方面是无效的,因为SBL抑制剂通常对这些酶无活性。

[1214] 由于目前临床上既没有可用的非常迅速确定β-内酰胺酶抗性的确切机制的诊断测试,也没有可用的丝氨酸β-内酰胺酶和金属β-内酰胺酶的双重抑制剂,因此出现了存在于细菌感染中的两种不同类别的β-内酰胺酶的进一步并发症。实际上,即使可以进行快速诊断测试以使由于SBL酶造成的抗性与由于MBL酶造成的抗性区别开来,目前也没有临床批准的金属β-内酰胺酶抑制剂来解决金属β-内酰胺酶存在的问题。

[1215] 发明人现在已经认识到,作为抗生素、丝氨酸β-内酰胺酶抑制剂和金属β-内酰胺酶抑制剂(所谓的三重组合)的药物组合的产品可以克服对鉴定引起特定感染的抗性细菌产生的是丝氨酸β-内酰胺酶还是金属β-内酰胺酶(或两者,在数量越来越多的强抗性菌株中)的需求。在这方面,抗碳青霉烯肠杆菌科(CRE)的β-内酰胺酶谱有三种可能的情况。第1组生物体仅具有金属β-内酰胺酶或具有金属β-内酰胺酶和丝氨酸β-内酰胺酶的混合物,但抗性主要归因于金属β-内酰胺酶。第2组生物体仅具有丝氨酸β-内酰胺酶。第3组生物体具有金属β-内酰胺酶和丝氨酸β-内酰胺酶,并且这两种酶在抗性中起重要作用。

[1216] 本实施例中使用以下缩写:

[1217] CMY:C类β-内酰胺酶

[1218] TEM:A类β-内酰胺酶

[1219] SHV:A类B-内酰胺酶(巯基可变)

[1220] CTX-M:A类β-内酰胺酶(CTX表示头孢噻肟酶和M表示慕尼黑(Munich))

[1221] OSBL:“旧谱(older-spectrum)”β-内酰胺酶

[1222] OXA:D类β-内酰胺酶(苯唑西林酶)

[1223] ACT-TYPE:C类β-内酰胺酶(AmpC型β-内酰胺酶)

[1224] KPC:A类β-内酰胺酶(肺炎克雷伯氏菌碳青霉烯酶)

[1225] VIM:维罗纳整合子编码的金属-β-内酰胺酶

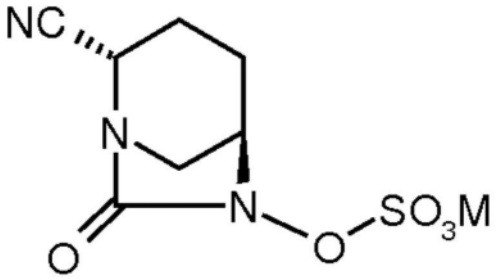
[1226] NDM:新德里金属-β-内酰胺酶

[1227] IMP:亚胺培南酶金属-β-内酰胺酶

[1228] 根据临床实验室标准协会(CLSI)确定的方案M07-A8,使用“肉汤微量稀释法”进行实验。在经阳离子调节的Mueller-Hinton肉汤(CAMHB)中,在96孔板中制备美罗培南(mero)的系列稀释液;浓度范围被限定为0.03mg/L至512mg/L。化合物(上述实施例2的化合物和/或WCK4234)以下表所示的浓度加入。将每种菌株(临床分离株)的细菌接种物调节至在生理血清(0.9% NaCl)中麦氏浊度标准为0.5,然后以1:100稀释于CAMHB中,并添加到每个孔中,得到最终的细菌细胞数为5×10^5CFU/孔。在37℃下在加热室中孵育18至20小时后,根据不存在任何细菌扩增来评估生长抑制。

[1229] 将最小抑制浓度(MIC)作为最低抗生素浓度,在该浓度下测试生物体未显示可见生长;通过在分光光度计中测量600nm处的光密度(OD)来确认结果。

[1230] 根据WO 2015/114595中描述的方法合成SBL抑制剂WCK4234。

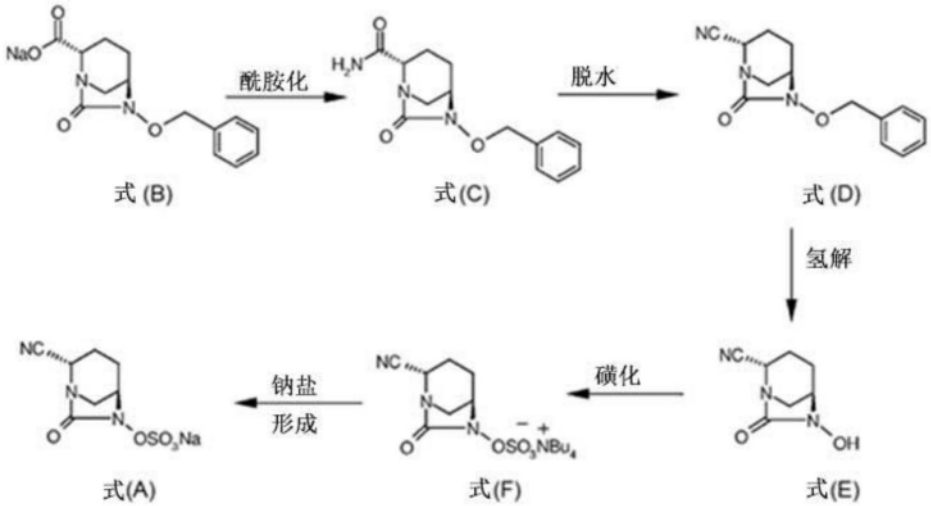
[1231] 

WCK4234

[1232] M:H(WCK4234)或Na(WCK4234的钠盐)

[1233] 简而言之,WCK4234及其钠盐按照公开的方法(WO2105114595)合成,其后面的阶段如下所示:

[1234]



[1235] 通过Ball,M.et al in Organic Process Research and Development,(2016),1799中详细描述的合成法来制备式(B)的化合物。

[1236] 这些实验中使用的临床菌株如下:

[1237] 第1组(抗性主要归因于金属β-内酰胺酶的菌株):

[1238] NTBC020(表达NDM-1、TEM-1和CTX-M-15的大肠埃希氏菌菌株)、NTBC035-2(表达NDM-1、CMY-4和SHV-11的肺炎克雷伯氏菌菌株)、NTBC104-1(表达NDM-1和SHV-11的肺炎克雷伯氏菌菌株)、NTBC123(表达NDM-1的肺炎克雷伯氏菌菌株)、NTBC062(表达IMP-1和TEM-1的肺炎克雷伯氏菌菌株)、NTBC024(表达VIM-19、TEM-1和CTX-M-3的肺炎克雷伯氏菌菌株)、NTBC042(表达VIM-1、TEM-1、CTX-M-15、SHV-12的大肠埃希氏菌菌株)、NTBC055(表达VIM-1的大肠埃希氏菌菌株)、和NTBC039(表达IMP-28的产酸克雷伯氏菌菌株)。

[1239] 第2组(抗性归因于丝氨酸β-内酰胺酶的菌株):

[1240] NTBC091-1(表达KPC-2和TEM-1的大肠埃希氏菌菌株)、NTBC093(表达KPC-2和TEM-1的阴沟肠杆菌(E.cloacae)菌株)、NTBC096-1(表达OXA-181和SHV-11的肺炎克雷伯氏菌菌株)、NTBC099(表达KPC-3、SHV-11和TEM-1的肺炎克雷伯氏菌菌株)、和NTBC189(表达TEM-OSBL、CTX-M-14和OXA-48的肺炎克雷伯氏菌菌株)。

[1241] 第3组(抗性归因于丝氨酸β-内酰胺酶和金属β-内酰胺酶的菌株):

[1242] NTBC019(表达NDM-1、CTX-M-15和OXA-181的肺炎克雷伯氏菌菌株)、NTBC185(表达SHV-OSBL、TEM-OSBL、NDM-1和OXA-48的肺炎克雷伯氏菌菌株)、NTBC186(表达ACT-TYPE、VIM-1和OXA-48的肺炎克雷伯氏菌菌株)、NTBC187(表达SHV-OSBL、NDM-1和OXA-48的肺炎克雷伯氏菌菌株)、和NTBC188(表达NDM-1和KPC-2的肺炎克雷伯氏菌菌株)。

[1243] 结果如下所示。数据按如下分段:MIC值<1μg/mL标示为(A);MIC值为1μg/mL或2μg/mL标示为(B);MIC值为4μg/mL或8μg/mL标示为(C);MIC值≥16μg/mL标示为(D)。

[1244]

菌株	MIC			
	mero/μg/mL		mero/μg/mL	
第1组				
NTBC020	128	NTBC020	128	NTBC020
NTBC035-2	64	NTBC035-2	64	NTBC035-2
NTBC104-1	64	NTBC104-1	64	NTBC104-1
NTBC123	128	NTBC123	128	NTBC123
NTBC062	4	NTBC062	4	NTBC062
NTBC024	16	NTBC024	16	NTBC024
NTBC042	8	NTBC042	8	NTBC042
NTBC055	4	NTBC055	4	NTBC055
第2组				
NTBC091-1	4	NTBC091-1	4	NTBC091-1
NTBC093	128	NTBC093	128	NTBC093
NTBC096-1	16	NTBC096-1	16	NTBC096-1
NTBC099	128	NTBC099	128	NTBC099
NTBC189	16	NTBC189	16	NTBC189
第3组				
NTBC019	64	NTBC019	64	NTBC019
NTBC185	128	NTBC185	128	NTBC185
NTBC186	16	NTBC186	16	NTBC186
NTBC187	128	NTBC187	128	NTBC187
NTBC188	32	NTBC188	32	NTBC188

[1245] 从第1组和第2组菌株可以看出,美罗培南和合适的β-内酰胺酶抑制剂的双重组合降低了所需的MIC。

[1246] 对于第3组生物体,结果表明根据本发明的MBL抑制剂和SBL抑制剂(WCK4234)以及美罗培南的组合能够降低所需的MIC。

[1247] 讨论

[1248] 在抗菌领域,没有专门针对根除细菌感染的三重疗法的已知实例。有一个已知的用于治疗胃食管反流病(GORD)的三重疗法的例子,其中幽门螺杆菌(H.pylori)感染被怀疑是该疾病和胃溃疡的一个组成部分,但在这种情况下,国家临床优化研究所(National Institute of Clinical Excellence,NICE)指南推荐使用抗溃疡质子泵抑制剂与两种抗生素(阿莫西林和克拉霉素)的三重组合进行治疗。无论是在开发中还是在临床中,都不存在抗菌药物或抗菌药物加上佐剂如β-内酰胺酶抑制剂的三重组合。

[1249] 本发明的三重组合提供的一个显著优点是当遇到CRE菌株并且为了使患者存活必

需进行快速治疗时,使用三重组合意味着原则上在开始治疗前不用等待对抗性元件进行微生物学和分子表征。因此,本文所述的三重组合可用于预防或治疗任何细菌感染,因为它避免需要预先鉴定细菌菌株。

[1250] 2.进一步的数据

[1251] 进行另外的实验以证明本发明的三重组合的优点。

[1252] 如上所述进行实验。测试8μg/mL的化合物(实施例2和26的化合物)。测试4μg/mL的阿维巴坦和Wck4234。测定以下的MIC值:

[1253] 测试同时表达来自B类中的一种碳青霉烯酶(MBL)以及来自A类或D类中的一种碳青霉烯酶(丝氨酸β内酰胺酶)的菌株。

[1254] NTBC19是表达NDM-1、CTXM-15和OXA-181的肺炎克雷伯氏菌。

[1255] NTBC188是表达NDM-1和KPC-2的阴沟肠杆菌。

[1256] 数据按如下分段:MIC值≤0.5μg/mL标示为(A);MIC值为1μg/mL至4μg/mL标示为(B);MIC值≥8μg/mL(8μg/mL至512μg/mL)标示为(C)。结果在下表中示出。

[1257]

	NTBC19	NTBC188
美罗培南	(C)	(C)
美罗培南+ 阿维巴坦	(C)	(C)
Meropenem + Wck4234	(C)	(C)
美罗培南+实施例2	(B)	(C)
美罗培南+实施例2 + 阿维巴坦	(A)	(A)
美罗培南+实施例2 + WCK4234	(A)	(A)
美罗培南+实施例26	(B)	(C)

[1258]

美罗培南+实施例26 + 阿维巴坦	(A)	(A)
美罗培南+实施例26 + WCK4234	(A)	(A)

[1259] 数据清楚地表明(i)美罗培南、(ii)本发明化合物(例如实施例2的化合物或实施例26的化合物)、(iii)SBL抑制剂(例如阿维巴坦或WCK4234)的三重组合有利地导致两种被测试的菌株的MIC值降低。

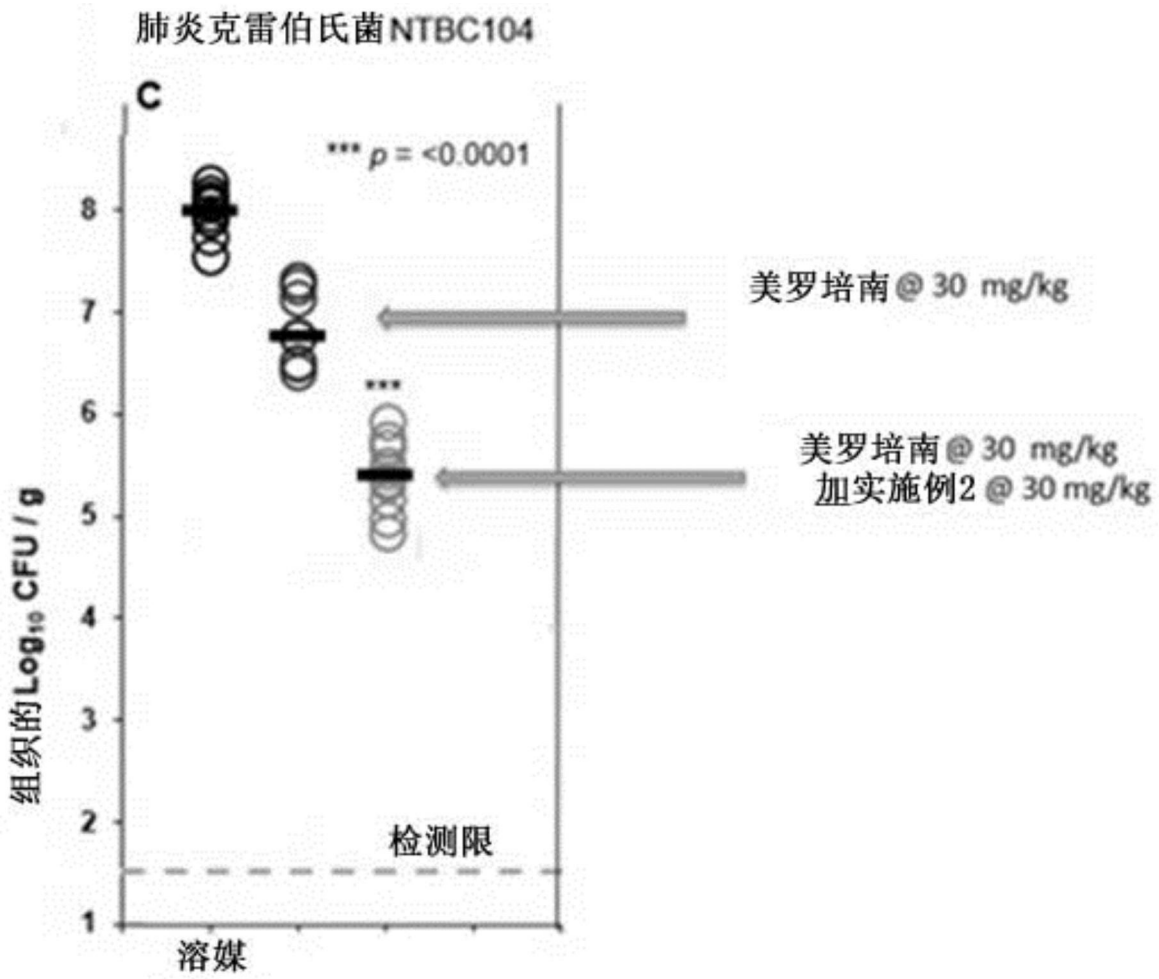

肺炎克雷伯氏菌NTBC104
C
*** p = <0.0001
美罗培南@ 30 mg/kg
***
美罗培南@ 30 mg/kg
加实施例2 @ 30 mg/kg
组织的Log10 CFU / g
检测限
溶媒
1
2
3
4
5
6
7
8

图1

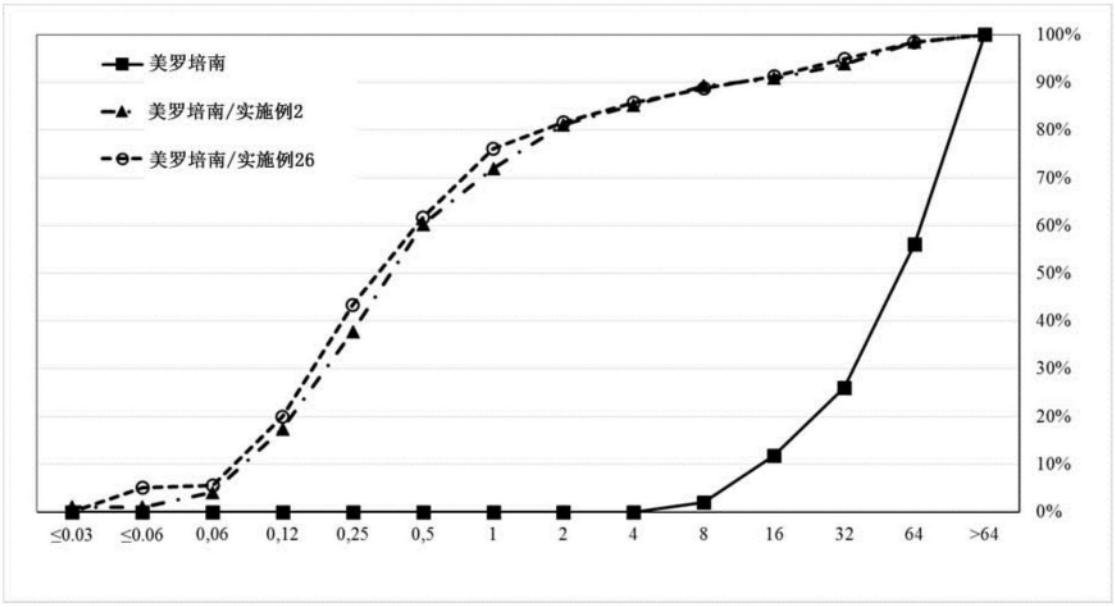

美罗培南
美罗培南/实施例2
美罗培南/实施例26
100%
90%
80%
70%
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
≤0.03
≤0.06
0,06
0,12
0,25
0,5
1
2
4
8
16
32
64
>64

图2