



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112424209 A

(43) 申请公布日 2021.02.26

(21) 申请号 201980027040.6

(22) 申请日 2019.04.17

(30) 优先权数据

62/660,729 2018.04.20 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2020.10.20

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/027844 2019.04.17

(87) PCT国际申请的公布数据

W02019/204419 EN 2019.10.24

(71) 申请人 QPEX生物制药有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 拉亚·K·雷迪

斯科特·J·海克尔

(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理
有限责任公司 11204

代理人 王达佐 洪欣

(51) Int.Cl.

C07F 5/02 (2006.01)

A61K 31/69 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

权利要求书6页 说明书50页

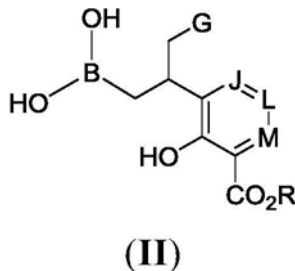
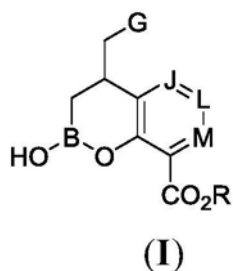
(54) 发明名称

硼酸衍生物及其治疗用途

(57) 摘要

本文公开了抗微生物化合物、组合物、药物组合物，其用途和制备。一些实施方案涉及硼酸衍生物及其作为治疗剂的用途。

1. 具有式 (I) 或式 (II) 的结构化合物, 或其药物可接受的盐:



其中:

G选自-OR¹-C(O)R¹、-C(O)(CH₂)₀₋₃SR¹、-C(O)(CH₂)₁₋₃R¹、-C(O)OR¹、-C(O)NR¹R²、-C(O)NR¹OR²、-N₃、-NR¹R²、-NR¹C(O)R²、-NR¹C(O)NR²R³、-NR¹C(O)OR²、-NR¹S(O)₂R²、-NR¹S(O)₂NR²R³、-C(=NR¹)R²、-C(=NR¹)NR²R³、-NR¹CR²(=NR³)、-NR¹C(=NR²)NR³R⁴、-S(O)₂R¹、任选取代的C₁₋₁₀烷基、任选取代的C₂₋₁₀烯基、任选取代的C₂₋₁₀炔基、任选取代的C₃₋₇碳环基、任选取代的5元至10元杂环基、任选取代的C₆₋₁₀芳基、任选取代的5元至10元杂芳基、任选取代的C₃₋₇碳环基-C₁₋₆烷基、任选取代的5元至10元杂环基-C₁₋₆烷基、任选取代的C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷基和任选取代的5元至10元杂芳基-C₁₋₆烷基;

R¹、R²、R³和R⁴各自独立地选自-H、任选取代的C₁₋₄烷基、任选取代的C₃₋₇碳环基、任选取代的4元至10元杂环基、任选取代的C₆₋₁₀芳基、任选取代的C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷基和任选取代的5元至10元杂芳基;

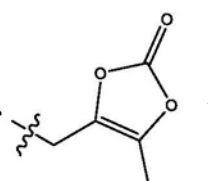
J选自CR⁵和N;

L选自CR⁶和N;

M选自CR⁷和N;

R⁵、R⁶和R⁷各自独立地选自-H、-OR⁸、卤素、-CF₃、任选取代的C₂₋₆烯基、任选取代的C₂₋₆炔基、任选取代的C₁₋₆杂烷基、任选取代的C₃₋₇碳环基、任选取代的5元至10元杂环基、任选取代的C₆₋₁₀芳基、任选取代的5元至10元杂芳基、氰基、C₁₋₆烷氧基(C₁₋₆)烷基、芳氧基和硫醇基(巯基);

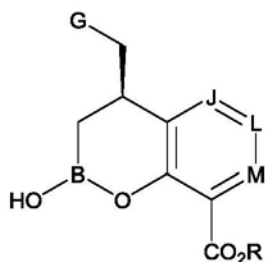
R⁸选自氢、任选取代的C₁₋₄烷基、任选取代的C₃₋₇碳环基、任选取代的4元至10元杂环基、任选取代的C₆₋₁₀芳基和任选取代的5元至10元杂芳基;

R选自-H、-C₁₋₉烷基、-CR⁹R¹⁰OC(O)C₁₋₉烷基、-CR⁹R¹⁰OC(O)OC₁₋₉烷基、-CR⁹R¹⁰OC(O)C₆₋₁₀芳基、-CR⁹R¹⁰OC(O)C₃₋₇碳环基、-CR⁹R¹⁰OC(O)OC₃₋₇碳环

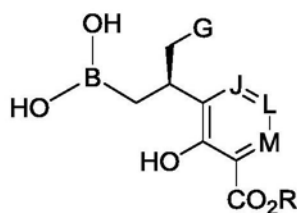
基、-CR⁹R¹⁰OC(O)(5元至10元杂环基)和-CR⁹R¹⁰OC(O)O(5元至10元杂环基); 以及

R⁹和R¹⁰独立地选自-H、任选取代的C₁₋₄烷基、任选取代的C₃₋₇碳环基、任选取代的5元至10元杂环基、任选取代的C₆₋₁₀芳基和任选取代的5元至10元杂芳基。

2. 如权利要求1所述的化合物, 具有式 (Ia) 或式 (IIa) 的结构, 或其药物可接受的盐:

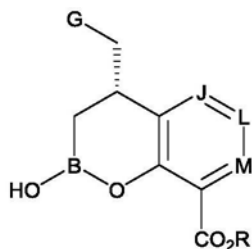


(Ia)

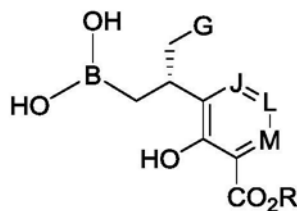


(IIa)。

3. 如权利要求1所述的化合物,具有式 (Ib) 或式 (IIb) 的结构,或其药物可接受的盐:

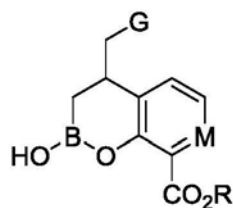


(Ib)

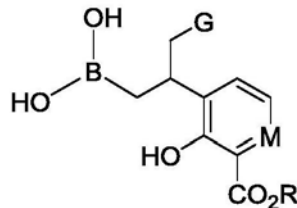


(IIb)。

4. 如权利要求1所述的化合物,具有式 (Ic) 或式 (IIc) 的结构,或其药物可接受的盐:



(Ic)



(IIc)

其中:

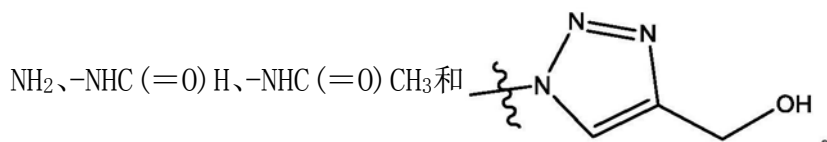
M选自 $-CR^7$ 和N;以及

R^7 选自-H、 $-OR^8$ 和卤素。

5. 如权利要求1至4中任一项所述的化合物,其中G选自 $-OR^1$ 、 N_3 、 $-NR^1R^2$ 、 $NR^1C(O)R^2$ 、任选取代的 C_{1-4} 烷基和任选取代的5元至10元杂芳基。

6. 如权利要求1至5中任一项所述的化合物,其中G是 $-OR^1$ 。

7. 如权利要求1至5中任一项所述的化合物,其中G选自 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-OBn$ 、 $-CH_2OH$ 、 N_3 、



8. 如权利要求1至7中任一项所述的化合物,其中G选自 $-OH$ 和 $-OBn$ 。

9. 如权利要求1至8中任一项所述的化合物,其中G是 $-OH$ 。

10. 如权利要求1至9中任一项所述的化合物,其中M是 CR^7 并且 R^7 选自-H、 $-OR^8$ 和卤素。

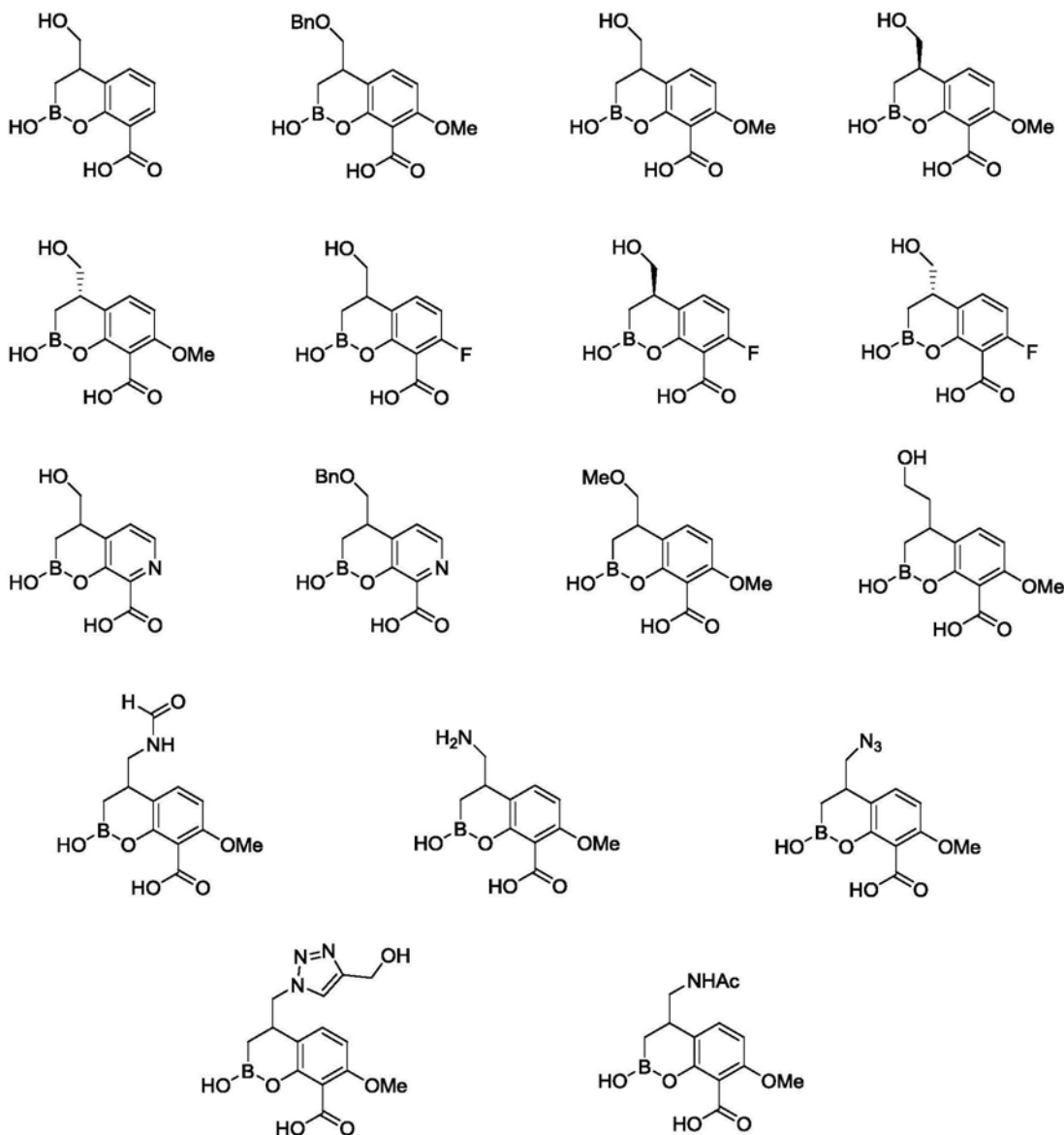
11. 如权利要求10所述的化合物,其中 R^8 是任选取代的 C_{1-4} 烷基。

12. 如权利要求1至9中任一项所述的化合物,其中M选自 $-CH$ 、 $-COMe$ 、 CF 和N。

13. 如权利要求1至12中任一项所述的化合物,其中M是 $-COMe$ 。

14. 如权利要求1至13中任一项所述的化合物,其中R是-H。

15. 如权利要求1所述的化合物,具有选自以下的结构,及其药物可接受的盐:



16. 药物组合物,包含治疗有效量的权利要求1至15中任一项所述的化合物和药物可接受的赋形剂。

17. 如权利要求16所述的药物组合物,还包含额外的药物。

18. 如权利要求17所述的组合物,其中所述额外的药物选自抗菌剂、抗真菌剂、抗病毒剂、抗炎剂和抗过敏剂。

19. 如权利要求18所述的组合物,其中所述额外的药物是 β -内酰胺抗菌剂。

20. 如权利要求19所述的组合物,其中所述 β -内酰胺抗菌剂选自阿莫西林、氨苄西林(匹氨西林、海他西林、巴氨西林、美坦西林、酞氨西林)、依匹西林、羧苄西林(卡茆西林)、替卡西林、替莫西林、阿洛西林、哌拉西林、美洛西林、美西林(匹美西林)、磺苄西林、苄基青霉素(G)、氯甲西林、苄星苄基青霉素(Benzathine benzylpenicillin)、普鲁卡因苄基青霉素、阿度西林、培那西林、苯氧甲基青霉素(V)、丙匹西林、苄星苯氧甲基青霉素、非奈西林、氯唑西林(双氯西林、氟氯西林)、苯唑西林、甲氧西林、萘夫西林、法罗培南、头茂培南、拉唑

培南、头孢唑林、头孢乙腈、头孢羟氨苄、头孢氨苄、头孢来星、头孢洛宁、头孢噻啶、头孢噻吩、头孢匹林、头孢曲秦、头孢西酮、头孢氮氟、头孢拉定、头孢沙定、头孢替唑、头孢克洛、头孢孟多、头孢米诺、头孢尼西、头孢雷特、头孢替安、头孢丙烯、头孢拉宗、头孢呋辛、头孢唑南、头孢西丁、头孢替坦、头孢美唑、氯碳头孢、头孢克肟、头孢曲松、头孢卡品、头孢达肟、头孢地尼、头孢托仑、头孢他美、头孢甲肟、头孢地秦、头孢哌酮、头孢噻肟、头孢咪唑、头孢匹胺、头孢泊肟、头孢磺啶、头孢特仑、头孢布烯、头孢噻林、头孢唑肟、氟氧头孢、拉氧头孢、头孢吡肟、头孢唑兰、头孢匹罗、头孢喹肟、头孢吡普、头孢洛林、CXA-101、RWJ-54428、MC-04, 546、ME1036、头孢噻呋、头孢喹肟、头孢维星、RWJ-442831、RWJ-333441和RWJ-333442。

21. 如权利要求19所述的组合物, 其中所述 β -内酰胺抗菌剂选自头孢他啶、比阿培南、多利培南、厄他培南、亚胺培南、美罗培南、替比培南、替比培南匹酯、艾帕培南和帕尼培南。

22. 如权利要求19所述的组合物, 其中所述 β -内酰胺抗菌剂选自氨曲南、替吉莫南、BAL30072、SYN 2416或卡芦莫南。

23. 治疗细菌感染的方法, 包括向有需要的个体施用一种或多种权利要求1至15中任一项所述的化合物。

24. 如权利要求23所述的方法, 还包括向所述个体施用额外的药物。

25. 如权利要求24所述的方法, 其中所述额外的药物选自抗菌剂、抗真菌剂、抗病毒剂、抗炎剂和抗过敏剂。

26. 如权利要求25所述的方法, 其中所述额外的药物是 β -内酰胺抗菌剂。

27. 如权利要求26所述的方法, 其中所述 β -内酰胺抗菌剂选自阿莫西林、氨苄西林(匹氨西林、海他西林、巴氨西林、美坦西林、酞氨西林)、依匹西林、羧苄西林(卡茆西林)、替卡西林、替莫西林、阿洛西林、哌拉西林、美洛西林、美西林(匹美西林)、磺苄西林、苄基青霉素(G)、氯甲西林、苄星苄基青霉素、普鲁卡因苄基青霉素、阿度西林、培那西林、苯氧甲基青霉素(V)、丙匹西林、苄星苯氧甲基青霉素、非奈西林、氯唑西林(双氯西林、氟氯西林)、苯唑西林、甲氧西林、萘夫西林、法罗培南、头茂培南、拉唑培南、头孢唑林、头孢乙腈、头孢羟氨苄、头孢氨苄、头孢来星、头孢洛宁、头孢噻啶、头孢噻吩、头孢匹林、头孢曲秦、头孢西酮、头孢氮氟、头孢拉定、头孢沙定、头孢替唑、头孢克洛、头孢孟多、头孢米诺、头孢尼西、头孢雷特、头孢替安、头孢丙烯、头孢拉宗、头孢呋辛、头孢唑南、头孢西丁、头孢替坦、头孢美唑、氯碳头孢、头孢克肟、头孢曲松、头孢卡品、头孢达肟、头孢地尼、头孢托仑、头孢他美、头孢甲肟、头孢地秦、头孢哌酮、头孢噻肟、头孢咪唑、头孢匹胺、头孢泊肟、头孢磺啶、头孢特仑、头孢布烯、头孢噻林、头孢唑肟、氟氧头孢、拉氧头孢、头孢吡肟、头孢唑兰、头孢匹罗、头孢喹肟、头孢吡普、头孢洛林、CXA-101、RWJ-54428、MC-04, 546、ME1036、头孢噻呋、头孢喹肟、头孢维星、RWJ-442831、RWJ-333441和RWJ-333442。

28. 如权利要求26所述的方法, 其中所述 β -内酰胺抗菌剂选自头孢他啶、比阿培南、多利培南、厄他培南、亚胺培南、美罗培南、替比培南、替比培南匹酯、艾帕培南和帕尼培南。

29. 如权利要求26所述的方法, 其中所述 β -内酰胺抗菌剂选自氨曲南、替吉莫南、BAL30072、SYN 2416和卡芦莫南。

30. 如权利要求23至29中任一项所述的方法, 其中所述个体是哺乳动物。

31. 如权利要求30所述的方法, 其中所述哺乳动物是人。

32. 如权利要求23至31中任一项所述的方法,其中所述感染包括选自以下的细菌:食酸假单胞菌(*Pseudomonas acidovorans*)、产碱假单胞菌(*Pseudomonas alcaligenes*)、恶臭假单胞菌(*Pseudomonas putida*)、洋葱伯克霍尔德菌(*Burkholderia cepacia*)、嗜水气单胞菌(*Aeromonas hydrophilia*)、土拉热弗朗西丝菌(*Francisella tularensis*)、摩氏摩根菌(*Morganella morganii*)、奇异变形杆菌(*Proteus mirabilis*)、普通变形杆菌(*Proteus vulgaris*)、产碱普罗威登斯菌(*Providencia alcalifaciens*)、雷氏普罗威登斯菌(*Providencia rettgeri*)、斯氏普罗威登斯菌(*Providencia stuartii*)、鲍氏不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*)、百日咳博德特菌(*Bordetella pertussis*)、副百日咳博德特菌(*Bordetella para pertussis*)、支气管炎博德特菌(*Bordetella bronchiseptica*)、杜克雷嗜血杆菌(*Haemophilus ducreyi*)、多杀巴斯德菌(*Pasteurella multocida*)、溶血巴斯德菌(*Pasteurella haemolytica*)、粘膜布兰汉球菌(*Branhamella catarrhalis*)、博氏疏螺旋体菌(*Borrelia burgdorferi*)、金氏杆菌(*Kingella*)、阴道加德那菌(*Gardnerella vaginalis*)、吉氏拟杆菌(*Bacteroides distasonis*)、拟杆菌3452A同源组(*Bacteroides 3452A* homology group)、艰难梭状芽孢杆菌(*Clostridium difficile*)、结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)、鸟分枝杆菌(*Mycobacterium avium*)、细胞内分枝杆菌(*Mycobacterium intracellulare*)、麻风分枝杆菌(*Mycobacterium leprae*)、白喉棒状杆菌(*Corynebacterium diphtheriae*)、溃疡棒状杆菌(*Corynebacterium ulcerans*)、肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*)、无乳链球菌(*Streptococcus agalactiae*)、酿脓链球菌(*Streptococcus pyogenes*)、粪肠球菌(*Enterococcus faecalis*)、屎肠球菌(*Enterococcus faecium*)、金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、表皮葡萄球菌(*Staphylococcus epidermidis*)、腐生葡萄球菌(*Staphylococcus saprophyticus*)、中间葡萄球菌(*Staphylococcus intermedius*)、猪葡萄球菌猪亚种(*Staphylococcus hyicus* subsp. *hyicus*)、溶血性葡萄球菌(*Staphylococcus haemolyticus*)、人葡萄球菌(*Staphylococcus hominis*)和解糖葡萄球菌(*Staphylococcus saccharolyticus*)。

33. 如权利要求23至31中任一项所述的方法,其中所述感染包括选自以下的细菌:铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、荧光假单胞菌(*Pseudomonas fluorescens*)、嗜麦芽窄食单胞菌(*Stenotrophomonas maltophilia*)、大肠杆菌(*Escherichia coli*)、弗氏柠檬酸杆菌(*Citrobacter freundii*)、鼠伤寒沙门菌(*Salmonella typhimurium*)、伤寒沙门菌(*Salmonella typhi*)、副伤寒沙门菌(*Salmonella paratyphi*)、肠炎沙门菌(*Salmonella enteritidis*)、痢疾志贺菌(*Shigella dysenteriae*)、弗氏志贺菌(*Shigella flexneri*)、宋内氏志贺菌(*Shigella sonnei*)、阴沟肠杆菌(*Enterobacter cloacae*)、产气肠杆菌(*Enterobacter aerogenes*)、肺炎克雷伯氏菌(*Klebsiella pneumoniae*)、产酸克雷伯氏菌(*Klebsiella oxytoca*)、粘质沙雷菌(*Serratia marcescens*)、乙酸钙不动杆菌(*Acinetobacter calcoaceticus*)、溶血不动杆菌(*Acinetobacter haemolyticus*)、小肠结肠炎耶尔森菌(*Yersinia enterocolitica*)、鼠疫耶尔森菌(*Yersinia pestis*)、假结核耶尔森菌(*Yersinia pseudotuberculosis*)、中间耶尔森菌(*Yersinia intermedia*)、流感嗜血杆菌(*Haemophilus influenzae*)、副流感嗜血杆菌(*Haemophilus parainfluenzae*)、溶血性嗜血杆菌(*Haemophilus haemolyticus*)、副溶血性嗜血杆菌(*Haemophilus parahaemolyticus*)、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)、胎儿弯曲杆菌(*Campylobacter*

fetus)、空肠弯曲杆菌 (*Campylobacter jejuni*)、结肠弯曲杆菌 (*Campylobacter coli*)、霍乱弧菌 (*Vibrio cholerae*)、副溶血性弧菌 (*Vibrio parahaemolyticus*)、嗜肺军团菌 (*Legionella pneumophila*)、单核细胞增生李斯特菌 (*Listeria monocytogenes*)、淋病奈瑟氏菌 (*Neisseria gonorrhoeae*)、脑膜炎奈瑟氏菌 (*Neisseria meningitidis*)、摩拉克氏菌 (*Moraxella*)、脆弱拟杆菌 (*Bacteroides fragilis*)、普通拟杆菌 (*Bacteroides vulgatus*)、卵形拟杆菌 (*Bacteroides ovalus*)、多形拟杆菌 (*Bacteroides thetaiotaomicron*)、单形拟杆菌 (*Bacteroides uniformis*)、埃氏拟杆菌 (*Bacteroides eggerthii*) 和内脏拟杆菌 (*Bacteroides splanchnicus*)。

硼酸衍生物及其治疗用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2018年4月20日提交的标题为“硼酸衍生物及其治疗用途”的第62/660729号美国临时申请的权益,所述美国临时申请通过援引整体并入本文。

[0003] 背景

发明领域

[0004] 本发明涉及化学和药物领域。更具体地,本发明涉及硼酸抗微生物化合物、组合物、其制备及其作为治疗剂的用途。

[0005] 相关技术描述

[0006] 在过去的半世纪中,抗生素是治疗传染性疾病的有效工具。从开发抗生素治疗至二十世纪八十年代末,在发达国家中几乎完全控制了细菌感染。然而,由于抗生素使用的压力,多重抗性机制已变得普遍并且威胁到抗菌治疗的临床效用。抗生素抗性菌株的增加在主要医院和护理中心已是特别普遍。抗性菌株增加的后果包括更高的发病率和死亡率、更长的患者住院治疗和医疗费用的增加。

[0007] 多种细菌已进化出 β -内酰胺去活性酶,即对抗多种 β -内酰胺抗生素的功的 β -内酰胺酶。基于 β -内酰胺酶的氨基酸序列可以将其分成4类,即,Ambler类A、B、C和D。在A、C和D类中的酶包括活性位点丝氨酸 β -内酰胺酶,并且较低频率遇到的B类酶是Zn-依赖性的。这些酶催化 β -内酰胺抗生素的化学降解,使其失去活性。一些 β -内酰胺酶可以在多种细菌菌株和物种之内和之间转移。细菌抗性的快速扩散和多重抗性菌株的进化严重限制了 β -内酰胺治疗选择的可用性。

[0008] D类 β -内酰胺酶表达细菌菌株,例如鲍氏不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*)的增加成为了新出现的多重耐药性威胁。鲍氏不动杆菌菌株表达A、C和D类 β -内酰胺酶。D类 β -内酰胺酶,例如OXA家族对破坏碳青霉烯型的 β -内酰胺抗生素(例如,亚胺培南,Merck's **Primaxin®**的活性碳青霉烯组分)尤其有效(Montefour, K.等, *Crit. Care Nurse* 2008, 28, 15; Perez, F.等, *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2008, 6, 269; Bou, G.; Martinez-Beltran, J. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000, 40, 428. 2006, 50, 2280; Bou, G.等, *J. Antimicrob. Agents Chemother.* 2000, 44, 1556)。这对将该类药物有效用于治疗 and 预防细菌感染施加了紧迫威胁。事实上,分类的基于丝氨酸的 β -内酰胺酶的数量已从二十世纪七十年代的少于10种激增至超过300种变体。这些问题促进了五“代”头孢菌素类的开发。当最初投放到临床实践时,广谱头孢菌素类抵抗了通过普遍的A类 β -内酰胺酶、TEM-1和SHV-1的水解。然而,由于TEM-1和SHV-1中单个氨基酸取代的进化而产生的抗性菌株的发展导致了广谱 β -内酰胺酶(ESBL)表型。

[0009] 近来进化出新型的 β -内酰胺酶,其使碳青霉烯类抗微生物剂(包括亚胺培南、比阿培南、多利培南、美罗培南和厄他培南以及其它 β -内酰胺抗生素)水解。这些碳青霉烯酶属于分子A、B和D类。KPC型的A类碳青霉烯酶主要在肺炎克雷伯氏菌(*Klebsiella pneumoniae*)中,但现在也在其它肠杆菌(*Enterobacteriaceae*)、铜绿假单胞菌

(*Pseudomonas aeruginosa*) 和鲍氏不动杆菌中有报导。1996年在北卡罗来纳州首次描述了KPC碳青霉烯酶,但从此以后在美国广泛传播。在纽约市地区已特别成问题,在该地区已报导了在主要医院内的扩散和患者发病率的若干报告。近来还在法国、希腊、瑞典、英国报导了这些酶,并且近来报导了在德国爆发。用碳青霉烯类治疗抗性菌株可能产生不良预后。

[0010] 锌依赖的B类metallo- β -内酰胺酶主要是由VIM、IMP和NDM型表示。产生IMP和产生VIM的肺炎克雷伯氏菌分别在二十世纪九十年代的日本和2001年的南欧首次观察到。IMP阳性菌株在日本保持频发,并且其还引起中国和澳大利亚的医院爆发。然而,产生IMP的肠杆菌在世界其余地方的传播似乎稍微受限。产生VIM的肠杆菌在地中海国家可频繁地被分离,达到希腊的传染比例。产生VIM的菌株的分离在北欧和美国保持低。完全相反地,产生NDM的肺炎克雷伯氏菌分离菌的特性是从它们的中心(印度次大陆),快速传播至西欧、北美、澳大利亚和远东。而且,NDM基因已扩散至除了肺炎克雷伯氏菌之外的多种物种。

[0011] 质粒表达的D类碳青霉烯酶属于OXA-48型。2001年在土耳其首次检测到产生OXA-48的肺炎克雷伯氏菌。中东和北非仍然是感染的主要中心。然而,最近在印度、塞内加尔和阿根廷的产生OXA-48型的生物体的分离显示出全球扩张的可能性。OXA-48在除了肺炎克雷伯氏菌之外的细菌中的分离强调了OXA-48的扩散潜力。

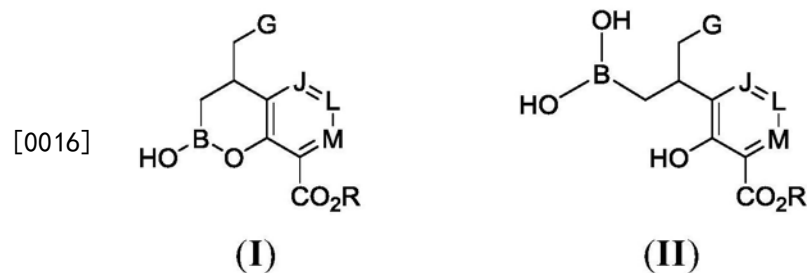
[0012] 用碳青霉烯类处理产生任一种这些碳青霉烯酶的菌株可能产生不良预后。

[0013] β -内酰胺酶介导的对碳青霉烯类的抗性的另一机制涉及与 β -内酰胺酶的超生产结合的渗透性或流出机制。一个实例是,与ampC β -内酰胺酶的超生产结合的孔蛋白的损失导致铜绿假单胞菌中对亚胺培南的抗性。与ampC β -内酰胺酶的超生产结合的流出泵过表达还可导致对诸如美罗培南的碳青霉烯类的抗性。

[0014] 因此,需要改善的 β -内酰胺酶抑制剂。

发明内容

[0015] 本文公开的一些实施方案涉及具有式(I)或式(II)的结构的化合物,或其药物可接受的盐:



[0017] 其中:

[0018] G选自 $-\text{OR}^1-\text{C}(\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-3}\text{SR}^1$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-3}\text{R}^1$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{OR}^2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{R}^3$ 、 $-\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$ 、 $-\text{NR}^1\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^1\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^2\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^1)\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^1)\text{NR}^2\text{R}^3$ 、 $-\text{NR}^1\text{CR}^2(=\text{NR}^3)$ 、 $-\text{NR}^1\text{C}(=\text{NR}^2)\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^1$ 、任选取代的 C_{1-10} 烷基、任选取代的 C_{2-10} 烯基、任选取代的 C_{2-10} 炔基、任选取代的 C_{3-7} 碳环基、任选取代的5元至10元杂环基、任选取代的 C_{6-10} 芳基、任选取代的5元至10元杂芳基、任选取代的 C_{3-7} 碳环基- C_{1-6} 烷基、任选取代的5元至10元杂环基- C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基和任选取代的5元至10元杂芳基- C_{1-6} 烷基;

[0019] R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地选自-H、任选取代的 C_{1-4} 烷基、任选取代的 C_{3-7} 碳环基、任选取代的4元至10元杂环基、任选取代的 C_{6-10} 芳基、任选取代的 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基和任选取代的5元至10元杂芳基；

[0020] J选自 CR^5 和N；

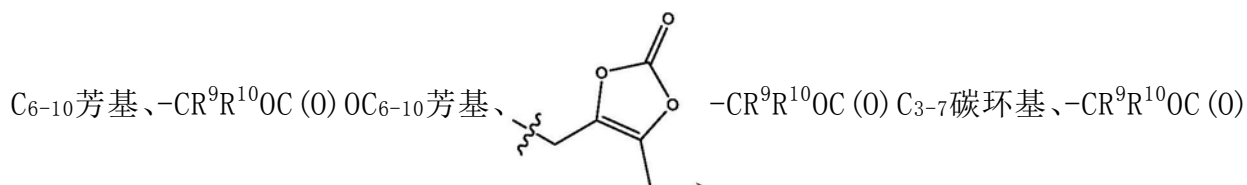
[0021] L选自 CR^6 和N；

[0022] M选自 CR^7 和N；

[0023] R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立地选自-H、 $-OR^8$ 、卤素、 $-CF_3$ 、任选取代的 C_2-C_6 烯基、任选取代的 C_2-C_6 炔基、任选取代的 C_1-C_6 杂烷基、任选取代的 C_3-C_7 碳环基、任选取代的5元至10元杂环基、任选取代的 C_{6-10} 芳基、任选取代的5元至10元杂芳基、氰基、 C_1-C_6 烷氧基 (C_1-C_6) 烷基、芳氧基和硫醇基 (巯基)；

[0024] R^8 选自氢、任选取代的 C_{1-4} 烷基、任选取代的 C_{3-7} 碳环基、任选取代的4元至10元杂环基、任选取代的 C_{6-10} 芳基和任选取代的5元至10元杂芳基；

[0025] R选自-H、 $-C_{1-9}$ 烷基、 $-CR^9R^{10}OC(0)C_{1-9}$ 烷基、 $-CR^9R^{10}OC(0)OC_{1-9}$ 烷基、 $-CR^9R^{10}OC(0)$



OC_{3-7} 碳环基、 $-CR^9R^{10}OC(0)$ (5元至10元杂环基) 和 $-CR^9R^{10}OC(0)O$ (5元至10元杂环基)；以及

[0026] R^9 和 R^{10} 独立地选自-H、任选取代的 C_{1-4} 烷基、任选取代的 C_{3-7} 碳环基、任选取代的5元至10元杂环基、任选取代的 C_{6-10} 芳基和任选取代的5元至10元杂芳基。

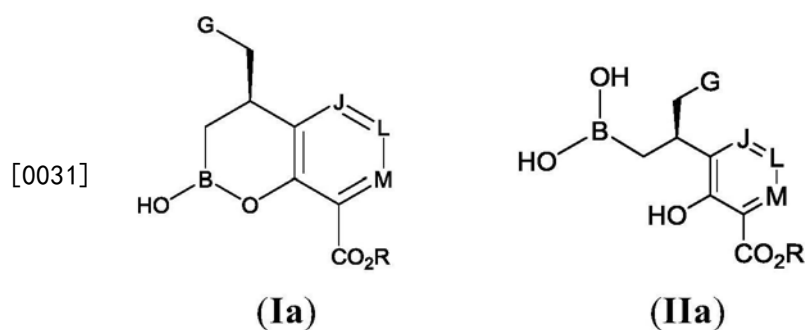
[0027] 本文公开的其它实施方案包括药物组合物,其包含治疗有效量的本文公开的化合物和药物可接受的赋形剂。

[0028] 本文公开的其它实施方案包括治疗或预防细菌感染的方法,其包括向有需要的个体施用本文公开的化合物。

具体实施方式

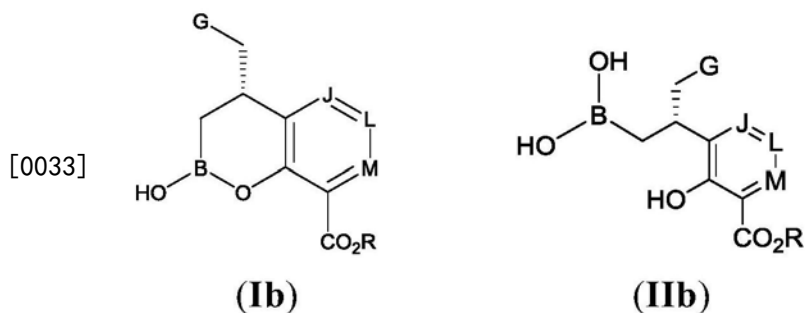
[0029] 在一些实施方案中,提供了含有硼酸部分的化合物,其作为抗微生物剂和/或抗微生物剂的增效剂。这些化合物的各种实施方案包括具有如上所述的具有式(I)的结构化合物或其药物可接受的盐。

[0030] 式(I)和式(II)的化合物或其药物可接受的盐的一些实施方案具有如式(Ia)或式(IIa)的结构中显示的以下立体化学：

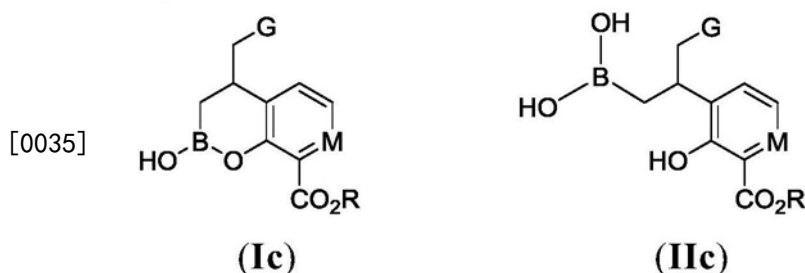


[0032] 式(I)和式(II)的化合物或其药物可接受的盐的一些实施方案具有如式(Ib)或式

(IIb) 的结构中显示的以下立体化学：



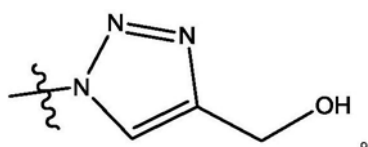
[0034] 式(I)和式(II)的化合物或其药物可接受的盐的一些实施方案包括具有式(Ic)或式(IIc)的结构的化合物：



[0036] 在式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(II)、式(IIa)、式(IIb)或式(IIc)的化合物的一些实施方案中,G选自 $-OR^1$ 、 N_3 、 $-NR^1R^2$ 、 $-NR^1C(O)R^2$ 、任选取代的 C_{1-4} 烷基和任选取代的5元至10元杂芳基；

[0037] 在式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(II)、式(IIa)、式(IIb)或式(IIc)的化合物的一些实施方案中,G是 $-OR^1$ 。

[0038] 在式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(II)、式(IIa)、式(IIb)或式(IIc)的化合物的一些实施方案中,G选自 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-OBn$ 、 $-CH_2OH$ 、 N_3 、 NH_2 、 $-NHC(=O)H$ 、 $-NHC(=O)CH_3$ 和



[0039] 在式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(II)、式(IIa)、式(IIb)或式(IIc)的化合物的一些实施方案中,G选自 $-OH$ 和 $-OBn$ 。

[0040] 在式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(II)、式(IIa)、式(IIb)或式(IIc)的化合物的一些实施方案中,G是 $-OH$ 。

[0041] 在式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(II)、式(IIa)、式(IIb)或式(IIc)的化合物的一些实施方案中,M是 CR^7 并且 R^7 选自 $-H$ 、 $-OR^8$ 和卤素。

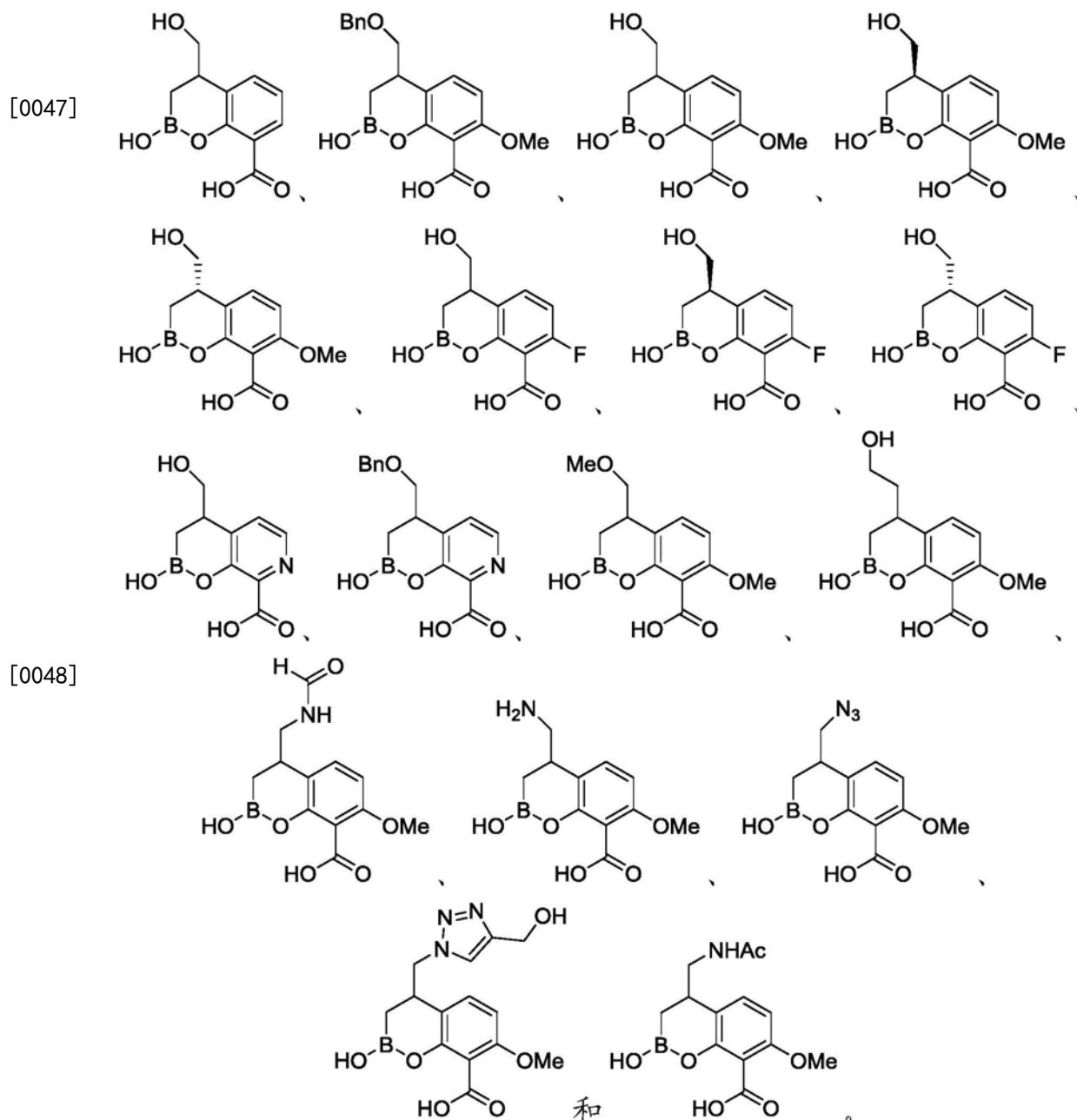
[0042] 在式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(II)、式(IIa)、式(IIb)或式(IIc)的化合物的一些实施方案中, R^8 是任选取代的 C_{1-4} 烷基。

[0043] 在式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(II)、式(IIa)、式(IIb)或式(IIc)的化合物的一些实施方案中,M选自 $-CH$ 、 $-COMe$ 、 CF 和 N 。

[0044] 在式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(II)、式(IIa)、式(IIb)或式(IIc)的化合物的一些实施方案中,M是 $-COMe$ 。

[0045] 在式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(II)、式(IIa)、式(IIb)或式(IIc)的化合物的一些实施方案中,R是-H。

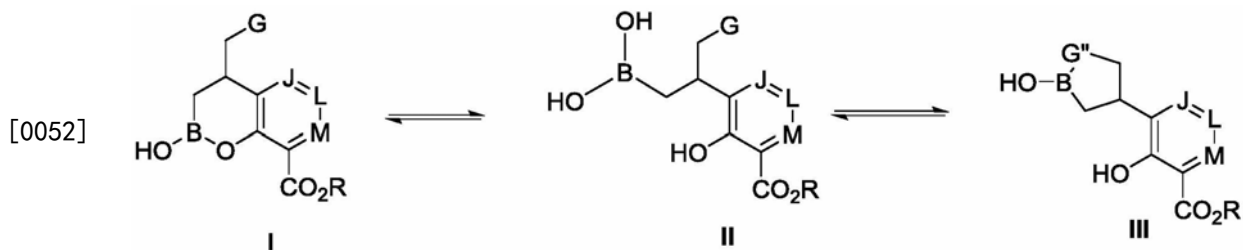
[0046] 一些实施方案包括选自以下的化合物或其药物可接受的盐:



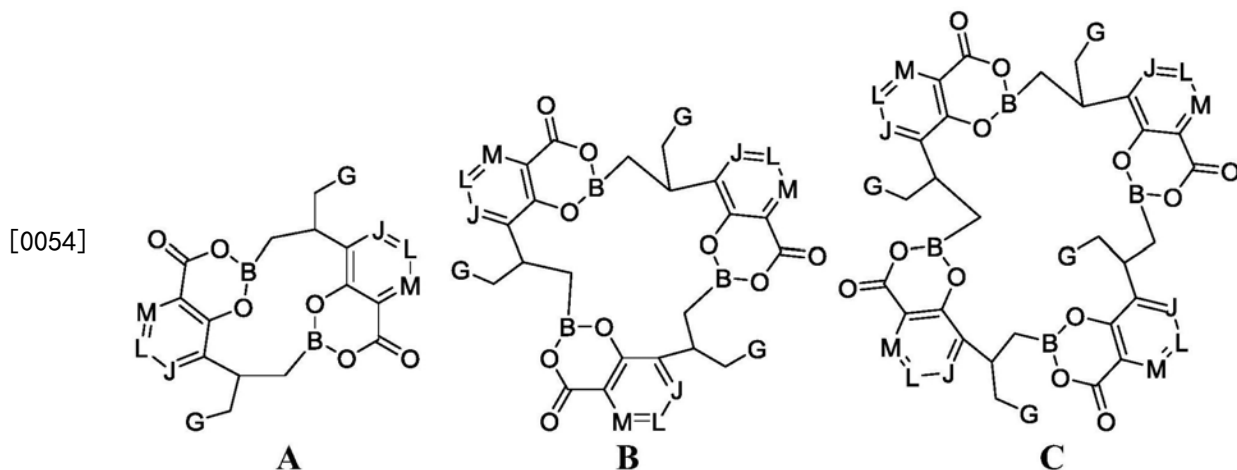
[0049] 当本文公开的化合物具有至少一个手性中心时,其可作为单独的对映体和非对映体存在或作为此类异构体的混合物(包括外消旋体)存在。通过应用多种本领域从业者所熟知的方法来实现分离单独的异构体或选择性合成单独的异构体。除非另外指出,否则所有此类异构体及其混合物均包括在本文公开的化合物的范围内。此外,本文公开的化合物可以以一种或多种结晶形式或非晶形式存在。除非另外指出,否则所有此类形式(包括任何多晶形式)均包括在本文公开的化合物的范围内。此外,本文公开的一些化合物可以与水形成溶剂化物(即,水合物)或者与常见有机溶剂形成溶剂化物。除非另外指出,否则此类溶剂化物包括在本文公开的化合物的范围内。

[0050] 技术人员应认识到,本文描述的一些结构可以是化合物的共振形式或互变异构体,其可以由其它化学结构清楚地表示,即使在动力学上亦如此;技术人员认识到,此类结构仅可以表示此类化合物很小一部分的样品。尽管本文并未表示出此类共振形式或互变异构体,但认为此类化合物在所述结构的范围内。

[0051] 在一些实施方案中,由于硼酯易于交换,因此本文描述的化合物可以转化成替代形式或与替代形式平衡地存在。因此,在一些实施方案中,本文描述的化合物可以与这些形式中的一种或多种结合地存在。例如,如下所示,取决于介质,本文公开的化合物可以以式I的环状硼酸单酯或以式II的硼酸的非环状形式存在,或者可以作为这两种形式的混合物存在。当G是-OH或NHR₂时,式II的化合物还可以环化以得到其中G"是O或NR₂的式III的化合物。在这种情况下,取决于介质,化合物可以作为所有三种形式的混合物存在。



[0053] 在一些实施方案中,本文描述的化合物可以以式(A)的环状二聚形式或式(B)的三聚形式、如下所示的式(C)的四聚形式、或者非环状二聚体、三聚体或四聚体形式等存在。



[0055] 同位素可以存在于所述化合物中。化合物结构中表示的每种化学元素可以包括所述元素的任何同位素。例如,在化合物结构中,氢原子可以明确地公开或理解为存在于该化合物中。氢原子可以存在于化合物的任何位置处,氢原子可以是氢的任何同位素,包括但不限于氢-1(氕)和氢-2(氘)。因此,除非上下文另外明确规定,否则本文提及的化合物涵盖所有可能的同位素形式。

[0056] 定义

[0057] 除非另外定义,否则本文使用的所有技术术语和科学术语具有与本公开内容所属领域的普通技术人员通常理解的含义。本文引用的所有专利、申请、公开的专利以及其它出版物均通过援引整体并入本文。在本文中对术语存在多个定义的情况下,除非另外说明,否则以本节中的定义为准。

[0058] “前药”是指在体内转化为母体药物的试剂。前药通常是有用的,因为在一些情况

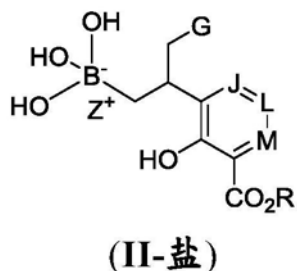
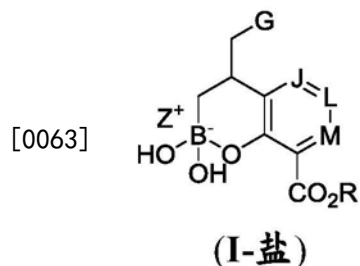
下,其可以比母体药物更容易施用。例如,它可以通过口服施用施用而为生物可利用的,然而母体不能。相比母体药物,前药还可以在药物组合物中具有改善的溶解性。前药的一个实例(但不受限制)可以是作为酯(“前药”)施用的化合物,以利于传输穿过其中水溶性对流动性不利的细胞膜,但其随后一旦进入到水溶性有利的细胞内部,则被代谢水解为羧酸,即活性实体。前药的其它实例可以是与酸基团键合的短肽(聚氨基酸),其中所述肽被代谢以表现出活性部分。例如,在Design of Prodrugs (由H.Bundgaard编著,Elsevier,1985)中描述了选择和制备适合的前药衍生物的常规程序,其通过援引整体并入本文。

[0059] 术语“前药酯”是指本文公开的化合物的衍生物,其通过添加若干形成酯的基团(其在生理条件下水解)中的任一种而形成。前药酯基团的实例包括新戊酰氧基甲基(pivoyloxymethyl)、乙酰氧基甲基、酞基、二氢茛基和甲氧基甲基以及本领域已知的其它此类基团,包括(5-R-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基基团。前药酯基团的其它实例可见于以下:例如,T.Higuchi和V.Stella,“Pro-drugs as Novel Delivery Systems”中,第14卷,A.C.S.Symposium Series,American Chemical Society(1975);以及“Bioreversible Carriers in Drug Design:Theory and Application”,由E.B.Roche编著,Pergamon Press:New York,14-21(1987)(提供可用作含羧基基团的化合物的前药的酯的实例)。每篇上述参考文献均通过援引整体并入本文。

[0060] 本文公开的化合物的“代谢物”包括在将化合物引入生物环境时产生的活性物质。

[0061] “溶剂化物”是指通过溶剂与本文描述的化合物、代谢物或其盐相互作用而形成的化合物。适合的溶剂化物是药物可接受的溶剂化合物,包括水合物。

[0062] 术语“药物可接受的盐”是指保留化合物的生物效应和性质,不是生物学或其它方面不期望用于药物的盐。在许多情况下,借助于氨基和/或羧基基团或与其类似的基团的存在,本文的化合物能够形成酸式盐和/或碱式盐。可以用无机酸和有机酸形成药物可接受的酸加成盐。可以得到盐的无机酸包括,例如,盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。可以得到盐的有机酸包括,例如,乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。可以用无机碱和有机碱形成药物可接受的碱加成盐。可以得到盐的无机碱包括,例如钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝等;特别优选铵盐、钾盐、钠盐、钙盐和镁盐。可以得到盐的有机碱包括,例如,伯胺、仲胺和叔胺、取代的胺(包括天然存在的取代的胺)、环状胺、碱性离子交换树脂等,具体地例如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺和乙醇胺。如在1987年9月11日公开的Johnston等的WO 87/05297中所述(通过援引整体并入本文),许多此类盐是本领域已知的。本文公开的化合物的药物可接受的碱加成盐的一些实例具有式(I-盐)或式(II-盐)的结构:



[0064] 其中Z可以是碱金属或 NH_4^+ 。

[0065] 如本文所用,“C_a至C_b”或“C_{a-b}”(其中“a”和“b”为整数)是指指定基团中碳原子的数量。即,该基团可以含有“a”至“b”个(包括a和b)碳原子。因此,例如,“C₁至C₄烷基”或“C₁₋₄烷基”基团是指具有1个至4个碳的所有烷基基团,即CH₃-、CH₃CH₂-、CH₃CH₂CH₂-、(CH₃)₂CH-、CH₃CH₂CH₂CH₂-、CH₃CH₂CH(CH₃)-和(CH₃)₃C-。

[0066] 如本文所用的术语“卤素”或“卤代”意指元素周期表中第7栏的放射稳定性原子中的任一种,例如氟、氯、溴或碘,优选为氟和氯。

[0067] 如本文所用,“烷基”是指完全饱和(即,不含有双键或三键)的直烃链或支化烃链。烷基基团可以具有1个至20个碳原子(每当在本文中出现时,诸如“1至20”的数值范围是指给定范围内的每一个整数;例如,“1个至20个碳原子”意指烷基基团可以由1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子等,直至并且包括20个碳原子组成,然而本定义还涵盖存在未指定数值范围的术语“烷基”)。烷基基团也可以是具有1个至9个碳原子的中等大小的烷基。烷基基团也可以是具有1个至4个碳原子的低级烷基。可以将化合物的烷基基团指定为“C₁₋₄烷基”或类似的指定。仅通过实例,“C₁₋₄烷基”表示在烷基链中有一个至四个碳原子,即,烷基链选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。典型的烷基基团包括但绝不限于,甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基等。

[0068] 如本文所用,“烷氧基”是指式-OR,其中R为以上定义的烷基,例如“C₁₋₉烷氧基”,包括但绝不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、1-甲基乙氧基(异丙氧基)、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基等。

[0069] 如本文所用,“烷硫基”是指式-SR,其中R为以上定义的烷基,例如“C₁₋₉烷硫基”等,包括但绝不限于甲硫基、乙硫基、正丙基硫基、1-甲基乙硫基(异丙硫基)、正丁基硫基、异丁基硫基、仲丁基硫基、叔丁基硫基等。

[0070] 如本文所用,“烯基”是指含有一个或多个双键的直烃链或支化烃链。烯基基团可以具有2个至20个碳原子,然而本定义还涵盖了存在未指定数值范围的术语“烯基”。烯基基团也可以是具有2个至9个碳原子的中等大小的烯基。烯基基团也可以是具有2个至4个碳原子的低级烯基。可以将化合物的烯基基团指定为“C₂₋₄烯基”或类似的指定。仅通过实例,“C₂₋₄烯基”表示在烯基链中有二个至四个碳原子,即,烯基链选自乙烯基、丙烯-1-基、丙烯-2-基、丙烯-3-基、丁烯-1-基、丁烯-2-基、丁烯-3-基、丁烯-4-基、1-甲基-丙烯-1-基、2-甲基-丙烯-1-基、1-乙基-乙烯-1-基、2-甲基-丙烯-3-基、丁-1,3-二烯基、丁-1,2-二烯基和丁-1,2-二烯-4-基。典型的烯基基团包括但决不限于,乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基等。

[0071] 如本文所用,“炔基”是指含有一个或多个三键的直烃链或支化烃链。炔基基团可以具有2个至20个碳原子,然而本定义还涵盖了存在未指定数值范围的术语“炔基”。炔基基团也可以是具有2个至9个碳原子的中等大小的炔基。炔基基团也可以是具有2个至4个碳原子的低级炔基。可以将化合物的炔基基团指定为“C₂₋₄炔基”或类似的指定。仅通过实例,“C₂₋₄炔基”表示在炔基链中有二个至四个碳原子,即,炔基链选自乙炔基、丙炔-1-基、丙炔-2-基、丁炔-1-基、丁炔-3-基、丁炔-4-基和2-丁炔基。典型的炔基包括但决不限于,乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。

[0072] 如本文所用,“杂烷基”是指在链主链中含有一个或多个杂原子(即,除了碳以外的元素,包括但不限于,氮、氧和硫)的直烃链或支化烃链。杂烷基基团可以具有1个至20个碳

原子,然而本定义还涵盖了存在未指定数值范围的术语“杂烷基”。杂烷基基团也可以是具有1个至9个碳原子的中等大小的杂烷基。杂烷基基团也可以是具有1个至4个碳原子的低级杂烷基。可以将化合物的杂烷基基团指定为“C₁₋₄杂烷基”或类似的指定。杂烷基基团可以含有一个或多个杂原子。仅通过实例,“C₁₋₄杂烷基”表示在杂烷基链中有一个至四个碳原子且在链的主链中额外地有一个或多个杂原子。

[0073] 术语“芳香族”是指具有共轭 π 电子体系的环或环系统并且其包含碳环芳香族基团(例如,苯基)和杂环芳香族基团(例如,吡啶)。该术语包括单环或稠合环多环(即,共用相邻原子对的环)基团,条件是整个环系统为芳香族。

[0074] 如本文所用,“芳基”是指在环主链中仅含有碳的芳香族环或环系统(即,共用两个相邻碳原子的两个或更多个稠合环)。当芳基为环系统时,系统中的每个环为芳香族。芳基基团可以具有6个至18个碳原子,然而本定义还涵盖了存在未指定数值范围的术语“芳基”。在一些实施方案中,芳基基团具有6个至10个碳原子。可以将芳基基团指定为“C₆₋₁₀芳基”、“C₆或C₁₀芳基”或相似指定。芳基基团的实例包括但不限于,苯基、萘基、蒽基和蒽基。

[0075] 如本文所用,“芳氧基”和“芳硫基”是指RO-和RS-,其中R为以上定义的芳基,例如“C₆₋₁₀芳氧基”或“C₆₋₁₀芳硫基”等,包括但不限于苯氧基。

[0076] “芳烷基”或“芳基烷基”是经由亚烷基基团连接的作为取代基的芳基基团,如“C₇₋₁₄芳烷基”等,包括但不限于苄基、2-苄乙基、3-苄丙基和萘基烷基。在一些情况下,亚烷基基团是低级亚烷基基团(即,C₁₋₄亚烷基基团)。

[0077] 如本文所用,“杂芳基”是指在环主链中含有一个或多个杂原子(即,除了碳以外的元素,包括但不限于,氮、氧和硫)的芳香族环或环系统(即,共用两个相邻原子的两个或更多个稠合环)。当杂芳基是环系统时,该系统中的每个环为芳香族。杂芳基基团可以具有5个至18个环成员(即,构成环主链的原子数目,包括碳原子和杂原子),然而本定义还涵盖了存在未指定数值范围的术语“杂芳基”。在一些实施方案中,杂芳基基团具有5个至10个环成员或5个至7个环成员。可以将杂芳基基团指定为“5元至7元杂芳基”、“5元至10元杂芳基”或相似指定。杂芳基环的实例包括但不限于,呋喃基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噻唑基、异噻唑基、三唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噻唑基、吲哚基、异吲哚基和苯并噻吩基。

[0078] “杂芳烷基”或“杂芳基烷基”是经由亚烷基基团连接的作为取代基的杂芳基基团。实例包括但不限于2-噻吩基甲基、3-噻吩基甲基、呋喃基甲基、噻吩基乙基、吡咯基烷基、吡啶基烷基、异噻唑基烷基和咪唑基烷基。在一些情况下,亚烷基基团是低级亚烷基基团(即,C₁₋₄亚烷基基团)。

[0079] 如本文所用,“碳环基”意指在环系统主链中仅含有碳原子的非芳香族环或环系统。当碳环基为环系统时,两个或更多个环以稠合、桥接或螺连接方式接合在一起。碳环基可以具有任何饱和度,条件是环系统中的至少一个环是非芳香族。因此,碳环基包括环烷基、环烯基和环炔基。碳环基基团可以具有3个至20个碳原子,然而本定义还涵盖了存在未指定数值范围的术语“碳环基”。碳环基基团也可以是具有3个至10个碳原子的中等大小的碳环基。碳环基基团也可以是具有3个至6个碳原子的碳环基。可以将碳环基基团指定为“C₃₋₆碳环基”或相似指定。碳环基环的实例包括但不限于,环丙基、环丁基、环戊基、环己基、

环己烯基、2,3-二氢-茚、二环[2.2.2]辛基、金刚烷基和螺[4.4]壬基。

[0080] “(碳环基)烷基”是经由亚烷基基团连接的作为取代基的碳环基基团,例如“C₄₋₁₀(碳环基)烷基”等,包括但不限于,环丙基甲基、环丁基甲基、环丙基乙基、环丙基丁基、环丁基乙基、环丙基异丙基、环戊基甲基、环戊基乙基、环己基甲基、环己基乙基、环庚基甲基等。在一些情况下,亚烷基基团是低级亚烷基基团。

[0081] 如本文所用,“环烷基”意指完全饱和的碳环基环或环系统。实例包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0082] 如本文所用,“环烯基”意指具有至少一个双键的碳环基环或环系统,其中环系统中的环均不是芳香族。一个实例是环己烯基。

[0083] 如本文所用,“杂环基”意指在环主链中含有至少一个杂原子的非芳香族环或环系统。杂环基可以以稠合、桥接或螺连接的方式接合在一起。杂环基可以具有任何饱和度,条件是环系统中的至少一个环是非芳香族。杂原子可以存在于环系统中的非芳香族环或芳香族环中。杂环基基团可以具有3个至20个环成员(即,构成环主链的原子数目,包括碳原子和杂原子),然而本定义还涵盖了存在未指定数值范围的术语“杂环基”。杂环基基团也可以是具有3个至10个环成员的中等大小的杂环基。杂环基基团也可以是具有3个至6个环成员的杂环基。可以将杂环基基团指定为“3元至6元杂环基”或相似指定。在优选的六元单环杂环基中,杂原子是选自O、N或S中的一个直至三个,并且在优选的五元单环杂环基中,杂原子是选自O、N或S中的一个或两个杂原子。杂环基环的实例包括但不限于,氮杂基(azepinyl)、吡啶基、咪唑基、噻吩基、二氧戊环基、咪唑啉基、咪唑烷基、吗啉基、环氧乙烷基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基、哌啶基、哌嗪基、二氧代哌嗪基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、吡咯烷酮基、4-哌啶酮基、吡唑啉基、吡唑烷基、1,3-二噁英基、1,3-二氧杂环己基、1,4-二噁英基、1,4-二氧杂环己基、1,3-氧硫杂环己基、1,4-氧硫杂环己二烯基、1,4-氧硫杂环己基、2H-1,2-噻嗪基、三氧杂环己基、六氢-1,3,5-三嗪基、1,3-二氧杂环戊烯基、1,3-二氧戊环基、1,3-二硫杂环戊二烯基、1,3-二硫戊环基、异噻唑啉基、异噻唑烷基、噻唑啉基、噻唑烷基、噻唑烷酮基、噻唑啉基、噻唑烷基、1,3-氧硫杂环戊基、二氢吡嗪基、异二氢吡嗪基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢噻吩基、四氢噻喃基、四氢-1,4-噻嗪基、硫代吗啉基、二氢苯并呋喃基、苯并咪唑烷基和四氢喹啉。

[0084] “(杂环基)烷基”是经由亚烷基基团连接的作为取代基的杂环基基团。实例包括但不限于,咪唑啉基甲基和二氢吡嗪基乙基。

[0085] 如本文所用,“酰基”是指-C(=O)R,其中如本文所定义,R是氢、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇碳环基、芳基、5元至10元杂芳基和5元至10元杂环基。非限制性实例包括甲酰基、乙酰基、丙酰基、苯甲酰基和丙烯酰基。

[0086] “O-羧基”基团是指“-OC(=O)R”基团,其中如本文所定义,R选自氢、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇碳环基、芳基、5元至10元杂芳基和5元至10元杂环基。

[0087] “C-羧基”基团是指“-C(=O)OR”基团,其中如本文所定义,R选自氢、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇碳环基、芳基、5元至10元杂芳基和5元至10元杂环基。非限制性实例包括羧基(即,-C(=O)OH)。

[0088] “氰基”基团是指“-CN”基团。

[0089] “氰酰基”基团是指“-OCN”基团。

[0090] “异氰酰基”基团是指“-NCO”基团。

[0091] “硫氰酰基”是指“-SCN”基团。

[0092] “异硫氰酰基”基团是指“-NCS”基团。

[0093] “亚磺酰基”基团是指“-S(=O)R”基团,其中如本文所定义,R选自氢、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇碳环基、C₆₋₁₀芳基、5元至10元杂芳基和5元至10元杂环基。

[0094] “磺酰基”基团是指“-SO₂R”基团,其中如本文所定义,R选自氢、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇碳环基、C₆₋₁₀芳基、5元至10元杂芳基和5元至10元杂环基。

[0095] “S-亚磺酰氨基”基团是指“-SO₂NR_AR_B”基团,其中如本文所定义,R_A和R_B各自独立地选自氢、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇碳环基、C₆₋₁₀芳基、5元至10元杂芳基和5元至10元杂环基。

[0096] “N-亚磺酰氨基”基团是指“-N(R_A)SO₂R_B”基团,其中如本文所定义,R_A和R_B各自独立地选自氢、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇碳环基、C₆₋₁₀芳基、5元至10元杂芳基和5元至10元杂环基。

[0097] “O-氨基甲酰基”基团是指“-OC(=O)NR_AR_B”基团,其中如本文所定义,R_A和R_B各自独立地选自氢、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇碳环基、C₆₋₁₀芳基、5元至10元杂芳基和5元至10元杂环基。

[0098] “N-氨基甲酰基”基团是指“-N(R_A)OC(=O)R_B”基团,其中如本文所定义,R_A和R_B各自独立地选自氢、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇碳环基、C₆₋₁₀芳基、5元至10元杂芳基和5元至10元杂环基。

[0099] “O-硫代氨基甲酰基”基团是指“-OC(=S)NR_AR_B”基团,其中如本文所定义,R_A和R_B各自独立地选自氢、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇碳环基、C₆₋₁₀芳基、5元至10元杂芳基和5元至10元杂环基。

[0100] “N-硫代氨基甲酰基”基团是指“-N(R_A)OC(=S)R_B”基团,其中如本文所定义,R_A和R_B各自独立地选自氢、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇碳环基、C₆₋₁₀芳基、5元至10元杂芳基和5元至10元杂环基。

[0101] “C-酰氨基”基团是指“-C(=O)NR_AR_B”基团,其中如本文所定义,R_A和R_B各自独立地选自氢、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇碳环基、C₆₋₁₀芳基、5元至10元杂芳基和5元至10元杂环基。

[0102] “N-酰氨基”基团是指“-N(R_A)C(=O)R_B”基团,其中如本文所定义,R_A和R_B各自独立地选自氢、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇碳环基、C₆₋₁₀芳基、5元至10元杂芳基和5元至10元杂环基。

[0103] “氨基”基团是指“-NR_AR_B”基团,其中如本文所定义,R_A和R_B各自独立地选自氢、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇碳环基、C₆₋₁₀芳基、5元至10元杂芳基和5元至10元杂环基。

[0104] “氨基烷基”基团是指经由亚烷基基团连接的氨基基团。

[0105] “烷氧基烷基”基团是指经由亚烷基基团连接的烷氧基基团,例如“C₂₋₈烷氧基烷基”等。

[0106] 如本文所用,取代的基团衍生自未取代的母体基团,在未取代的母体基团中一个或多个氢原子会被另外的原子或基团交换。除非另外指出,否则当基团视为被“取代”时,其意指该基团被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自C₁₋₆烷基、C₁₋₆烯基、C₁₋₆

炔基、C₁-C₆杂烷基、C₃-C₇碳环基(任选地被卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷基和C₁-C₆卤代烷氧基取代)、C₃-C₇-碳环基-C₁-C₆-烷基(任选地被卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷基和C₁-C₆卤代烷氧基取代)、5元至10元杂环基(任选地被卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷基和C₁-C₆卤代烷氧基取代)、5元至10元杂环基-C₁-C₆-烷基(任选地被卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷基和C₁-C₆卤代烷氧基取代)、芳基(任选地被卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷基和C₁-C₆卤代烷氧基取代)、芳基(C₁-C₆)烷基(任选地被卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷基和C₁-C₆卤代烷氧基取代)、5元至10元杂芳基(任选地被卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷基和C₁-C₆卤代烷氧基取代)、5元至10元杂芳基(C₁-C₆)烷基(任选地被卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷基和C₁-C₆卤代烷氧基取代)、卤素、氰基、羟基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷氧基(C₁-C₆)烷基(即,醚)、芳氧基、氢硫基(巯基)、卤代(C₁-C₆)烷基(例如,-CF₃)、卤代(C₁-C₆)烷氧基(例如,-OCF₃)、C₁-C₆烷硫基、芳硫基、氨基、氨基(C₁-C₆)烷基、硝基、O-氨基甲酰基、N-氨基甲酰基、O-硫代氨基甲酰基、N-硫代氨基甲酰基、C-酰氨基、N-酰氨基、S-亚磺酰氨基、N-亚磺酰氨基、C-羧基、O-羧基、酰基、氰酰基、异氰酰基、硫氰酰基、异硫氰酰基、亚磺酰基、磺酰基和氧代(=O)。每当将基团描述为“任选取代的”时,该基团可以被上述取代基取代。

[0107] 在一些实施方案中,取代的基团被一个或多个单独地且独立地选自C₁-C₄烷基、氨基、羟基和卤素的取代基取代。

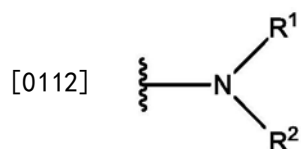
[0108] 应理解,根据上下文,某些自由基(radical)命名惯例可以包括单自由基或双自由基。例如,当取代基与分子的其余部分需要两个连接点时,应理解,该取代基是双自由基。例如,认定为需要两个连接点的烷基的取代基包括双自由基,例如-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH(CH₃)CH₂-等。其它的自由基命名惯例清楚地表明该自由基是双自由基,例如“亚烷基”或“亚烯基”。

[0109] 如本文所用,“亚烷基”意指仅含有碳和氢的完全饱和的支链或直链双自由基(di-radical)化学基团,其经由两个连接点与分子的其余部分连接(即,烷二基(alkanediyl))。亚烷基基团可以具有1个至20个碳原子,然而本定义还涵盖了存在未指定数值范围的术语亚烷基。亚烷基基团也可以是具有1个至9个碳原子的中等大小的亚烷基。亚烷基基团也可以是具有1个至4个碳原子的低级亚烷基。可以将亚烷基基团指定为“C₁₋₄亚烷基”或相似指定。仅通过实例,“C₁₋₄亚烷基”表示在亚烷基链中有一个至四个碳原子,即,亚烷基链选自亚甲基、亚乙基、乙-1,1-二基、亚丙基、丙-1,1-二基、丙-2,2-二基、1-甲基-亚乙基、亚丁基、丁-1,1-二基、丁-2,2-二基、2-甲基-丙-1,1-二基、1-甲基-亚丙基、2-甲基-亚丙基、1,1-二甲基-亚乙基、1,2-二甲基-亚乙基和1-乙基-亚乙基。

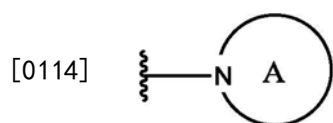
[0110] 如本文所用,“亚烯基”意指仅含有碳和氢且含有至少一个碳-碳双键的直链或支链双自由基化学基团,其经由两个连接点与分子的其余部分连接。亚烯基基团可以具有2个至20个碳原子,然而本定义还涵盖了存在未指定数值范围的术语亚烯基。亚烯基基团也可以是具有2个至9个碳原子的中等大小的亚烯基。亚烯基基团也可以是具有2个至4个碳原子的低级亚烯基。可以将亚烯基基团指定为“C₂₋₄亚烯基”或相似指定。仅通过实例,“C₂₋₄亚烯基”表示在亚烯基链中有二个至四个碳原子,即,亚烯基链选自亚乙烯基、乙烯-1,1-二基、亚丙烯基、丙烯-1,1-二基、丙-2-烯-1,1-二基、1-甲基-亚乙烯基、亚丁-1-烯基、亚丁-2-烯基、亚丁-1,3-二烯基、丁烯-1,1-二基、丁-1,3-二烯-1,1-二基、丁-2-烯-1,1-二基、丁-3-

烯-1,1-二基、1-甲基-丙-2-烯-1,1-二基、2-甲基-丙-2-烯-1,1-二基、1-乙基-亚乙烯基、1,2-二甲基-亚乙烯基、1-甲基-亚丙烯基、2-甲基-亚丙烯基、3-甲基-亚丙烯基、2-甲基-丙烯-1,1-二基和2,2-二甲基-乙烯-1,1-二基。

[0111] 当认为两个R基团与“它们连接的原子一起”形成环(例如,碳环基、杂环基、芳基或杂芳基环)时,其意指该原子和所述两个R基团的集合单元(collective unit)是所述的环。当单独提及时,所述环不再另外受到各个R基团的定义限制。例如,当存在以下子结构时:

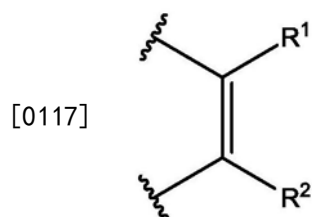


[0113] 并且R¹和R²定义为选自氢和烷基,或者R¹和R²与它们连接的氮一起形成杂环基,其意指R¹和R²可以选自氢或烷基,或者可选地,所述子结构具有结构:

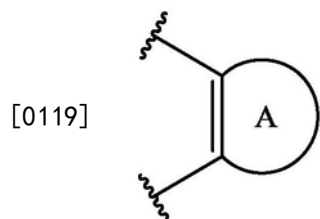


[0115] 其中环A是含有所述氮的杂环基环。

[0116] 类似地,当认为两个“相邻”R基团与“它们连接的原子一起”形成环时,其意指原子、介于中间的键和两个R基团的集合单元是所述的环。例如,当存在以下子结构时:



[0118] 并且R¹和R²定义为选自氢和烷基,或者R¹和R²与它们连接的原子一起形成芳基或碳环基,其意指R¹和R²可以选自氢或烷基,或者可选地,所述子结构具有结构:



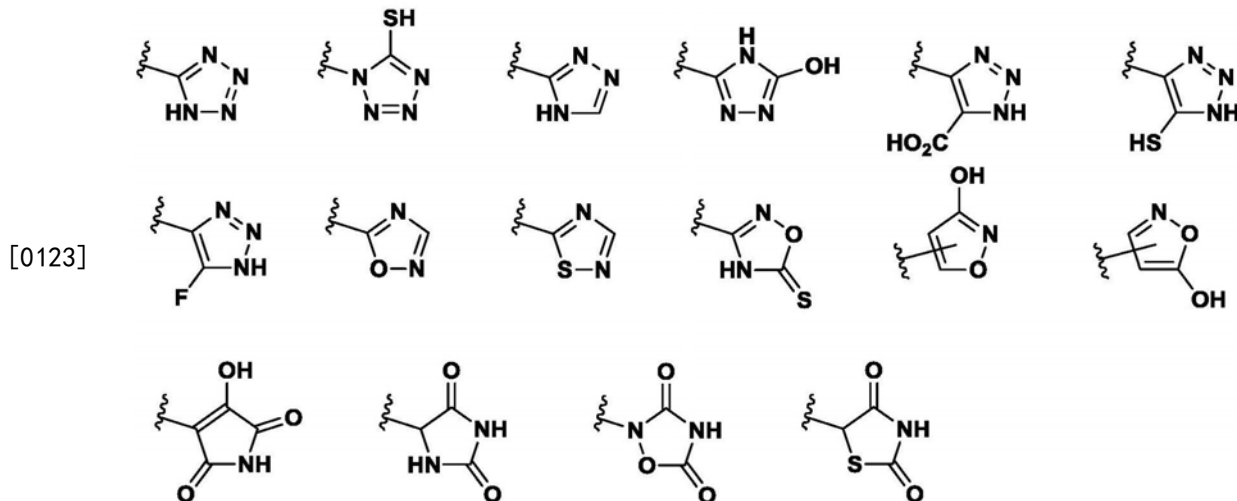
[0120] 其中A是芳基环或者含有所述双键的碳环基。

[0121] 每当将取代基描述为双自由基(即,针对分子的其余部分具有两个连接点)时,除非另外说明,否则应理解为取代基可以以任何定向构型进行连接。因此,例如,被描述为-

AE-或者 的取代基包括被定向使得在分子的最左边连接点处连接A的取代基,以及其中在分子的最右边连接点连接A的情况。

[0122] 如本文所使用,化学基团的“电子等排体”为表现出相同或相似性质的其它化学基团。例如,四唑是羧酸的电子等排体,因为其模拟羧酸的性质,即使它们两者具有非常不同的分子式。四唑是羧酸的许多可能的电子等排替代物中的一种。其它可预期的羧酸电子等排体包括-SO₃H、-SO₂HNR、-PO₂(R)₂、-PO₃(R)₂、-CONHNHSO₂R、-COHNSO₂R和-CONRCN,其中R选自

如本文定义的氢、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇碳环基、C₆₋₁₀芳基、5元至10元杂芳基和3元至10杂环基。此外,羧酸电子等排体可以包括包含在任何化学稳定氧化态情况下的CH₂、O、S或N的任何组合的5元至7元碳环或杂环,其中所述环结构的任何原子在一个或多个位置处被任选取代。以下结构为可预期的碳环和杂环电子等排体的非限制性实例。所述环结构的原子可以在一个或多个位置处被如以上定义的R任选取代。



[0124] 还预期当将化学取代基添加至羧基电子等排体时,化合物保留羧基电子等排体的性质。预期当羧基电子等排体被选自如以上定义的R的一个或多个部分任选取代时,则选择取代度(substitution)和取代位置使得其不会消除化合物的羧酸电子等排性质。类似地,还预期如果一个或多个R取代基会破坏化合物的羧酸电子等排性质,则此类取代基在碳环或杂环羧酸电子等排体上的位置不是使化合物的羧酸电子等排性质保持完整或为一个或多个原子处的取代。

[0125] 还预期在本说明书中未具体例示的其它羧酸电子等排体。

[0126] 术语“试剂”或“测试试剂”包括任何物质、分子、元素、化合物、实体或其组合。它包括但不限于,例如蛋白质、多肽、肽或模拟物、小的有机分子、多糖、多核苷酸等。它可以是天然产物、合成化合物或化学化合物,或者两种或更多种物质的组合。除非另外说明,否则术语“试剂”、“物质”和“化合物”在本文可互换使用。

[0127] 本文所用的术语“类似物”是指在结构上类似于参比分子但通过用替代取代基替换参比分子的特定取代基而以靶向和受控的方式被修饰的分子。与参比分子相比,本领域技术人员将预期类似物表现出相同、相似或改善的效用。用以鉴定具有改善的特性(例如对靶分子的更高的结合亲和力)的已知化合物的变体的类似物的合成和筛选是药物化学中熟知的方法。

[0128] 术语“哺乳动物”以其通常的生物意义使用。因此,其具体包括但不限于,灵长类(包括类人猿(黑猩猩、猿、猴子)和人类、牛、马、绵羊、山羊、猪、兔、狗、猫、大鼠和小鼠,但也包括许多其它物种。

[0129] 术语“微生物感染”是指宿主生物体(无论该生物体是脊椎动物、无脊椎动物、鱼、植物、鸟还是哺乳动物)被病原微生物侵入。这包括通常存在于哺乳动物或其它生物体的体内或体表的微生物的过度生长。更普遍地,微生物感染可以是其中微生物群体的存在对宿主哺乳动物有损害的任何情况。因此,当过量的微生物群体存在于哺乳动物的体内或体表

时,或者当微生物群体的存在的影响是破坏哺乳动物的细胞或其它组织时,哺乳动物“遭受”微生物感染。具体地,本说明书适用于细菌感染。注意,优选实施方案的化合物也可用于处理细胞培养物或其它培养基、或者无生命的表面或物体的微生物生长或污染,并且本文的内容不应将优选实施方案仅局限于处理高等生物体,除非在权利要求中明确地如此规定。

[0130] 术语“药物可接受的载体”或“药物可接受的赋形剂”包括任何和所有的溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。用于药学活性物质的此类介质和试剂的用途是本领域众熟知的。除了任何常规介质或试剂与活性成分不相容的情况之外,预期其用于治疗性组合物。此外,可以包括各种佐剂,例如本领域常用的佐剂。以下文献中描述了对于药物组合物中包含多种组分的考虑:例如Gilman等(编著)(1990);Goodman和Gilman的: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 第8版, Pergamon Press, 其通过援引整体并入本文。

[0131] 如本文所用的“个体”意指人或非人哺乳动物,例如狗、猫、小鼠、大鼠、牛、绵羊、猪、山羊、非人灵长类或鸟(例如鸡),以及任何其它脊椎动物或无脊椎动物。

[0132] 如本文所用的“有效量”或“治疗有效量”是指在某种程度上有效减轻或有效降低疾病或病况的发作的可能性、疾病或病况的一种或多种症状,并且包括治愈疾病或病况的治疗剂的量。“治愈”意指消除疾病或病况的症状;然而,即使在获得治愈之后,也可能存在某些长期或永久性影响(例如广泛的组织损伤)。

[0133] 如本文所用的“治疗(treatment)”或“治疗(treating)”是指出于预防性和/或治疗性目的施用药物组合物。术语“预防性治疗”是指对尚未表现出疾病或病况的症状,但是易感于或以其它方式有风险患有特定疾病或病况的个体进行治疗,由此该治疗降低了患者将发展出该疾病或病况的可能性。术语“治疗性治疗”是指对表现出疾病或病况的症状的个体施用治疗。

[0134] 制备方法

[0135] 可以通过以下描述的方法,或通过这些方法的修改来合成本文公开的化合物。本领域技术人员已知的修改方法的方式包括,温度、溶剂、试剂等。通常,在用于制备本文公开的化合物的任一种方法期间,保护涉及的任何分子的敏感基团或反应性基团是有必要和/或期望的。这可以通过常规的保护基团来实现,例如以下描述的那些保护基团: *Protective Groups in Organic Chemistry* (由J.F.W.McOmie编著, Plenum Press, 1973); 和 P.G.M.Green, T.W.Wutts, *Protecting Groups in Organic Synthesis* (第3版) Wiley, New York (1999), 两者据此通过援引整体并入本文。在方便的后续阶段中可以使用本领域已知的方法去除保护基团。可用于合成适用的化合物的合成化学转化是本领域已知的,并且包括例如以下描述的那些合成化学转化: R.Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, 1989, 或 L.Paquette 编著, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 1995, 两者据此通过援引整体并入本文。本文显示和描述的途径仅是说明性的而非旨在,也不应被解释为以任何方式限制权利要求的范围。本领域技术人员应能够认识到对公开的合成法的修改并且基于本文公开内容设计出替代途径;所有此类修改和替代途径均在权利要求的范围内。

[0136] 在以下方案中,为了与必要合成步骤的相容性以及引入和去保护步骤与总合成方

案的相容性,选择了氧原子的保护基团(P.G.M.Green,T.W.Wutts,Protecting Groups in Organic Synthesis(第3版)Wiley,New York(1999))。描述了对硼酸衍生物特异的保护基团和/或立体导向基团的处理,如描述于硼酸化学的近期综述:D.G.Hall(编著),Boronic Acids.Preparation and Application in Organic Synthesis and Medicine,Wiley VCH(2005)以及在早期综述:Matteson,D.S.(1988).Asymmetric synthesis with boronic esters.Accounts of Chemical Research,21(8),294-300,和Matteson,D.S.(1989).Tetrahedron,45(7),1859-1885,所有上述内容通过援引整体并入本文。在后者的综述文章中还描述了在硼酸酯旁立体选择性插入卤代次甲基官能团(halomethylene functionality)的方法,其用于以下合成方案。

[0137] 除了标准的酸催化去保护之外,在本文公开的化合物的制备中,还可以使用用于去除硼酸保护基团和/或立体导向基团的专用方法,包括使用氟化物的方法(Yuen,A.K.L.,&Hutton,C.A.(2005).Tetrahedron Letters,46(46),7899-7903,其通过援引整体并入本文)或使用高碘酸盐氧化的方法(Coutts,S.J.,等(1994).Tetrahedron Letters,35(29),5109-5112,其通过援引整体并入本文)。

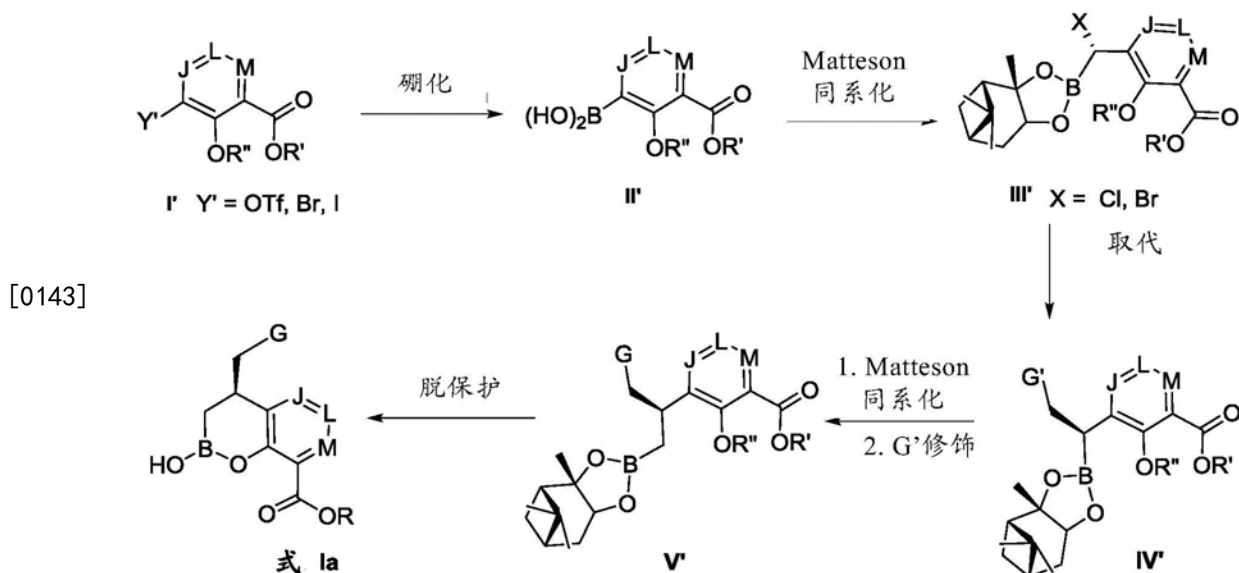
[0138] 在使用蒎烷二醇或其它基于二醇的手性助剂用于立体定向引入新手性中心的策略中,硼中间体的化学过程的早期阶段可以在手性硼酸酯上进行,或者可替代地将非手性硼酸盐/硼酸酯中间体用于早期阶段,随后在需要立体选择的步骤之前用手性二醇进行酯交换

[0139] 式I的化合物的合成

[0140] 提供了以下示例性方案用于指导读者,并且共同地代表用于制备本文涵盖的化合物的示例性方法。此外,根据以下反应方案和实施例,用于制备本文描述的化合物的其它方法对于本领域普通技术人员将是显而易见的。除非另外指出,否则所有变量如以上定义。

[0141] 其中R是H的式(Ia)的化合物可以如方案1-11中所示由关键中间体V'、XIII'和XX'以及XXVI'制备,其可以通过已知反应组合(Boronic Acids:Preparations and Applications in Organic Synthesis,Medicine and Materials,D.G.Hall编著,Wiley-VCH,Weinheim,2011,其通过援引整体并入)。限定以下部分中的方法用于式(Ia)的纯对映异构体。这些方法还适用于制备其它对映异构体(式(Ic))的化合物或通过改变立体限定步骤制备外消旋混合物。

[0142] 方案1



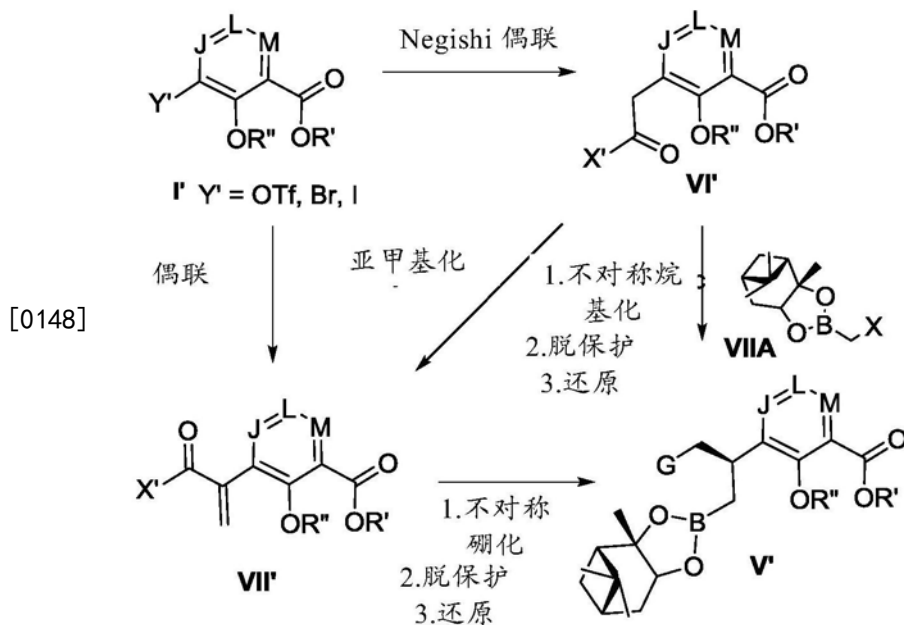
[0144] 可以由受保护的式II'的芳基或杂芳基中间体开始,经由两次Matteson同系化顺序制备式(Ia)的化合物(J.Org.Chem.,2013,78,10009-10023,其通过援引整体并入本文)。式II'的化合物可以由式I'的化合物通过几种早期已知的方法(W00458679,其通过援引整体并入本文)使用R'和R''的常规保护基团(例如描述于Protective Groups in Organic Chemistry(J.F.W.McOmie编著,Plenum,1973,其通过援引整体并入本文);和Protecting Groups in Organic Synthesis P.G.M.Wutts,T.W.Green,Wiley,New York,1999,其通过援引整体并入本文)的那些)由商购的水杨酸衍生物获得。式I'的芳基化合物通过熟知的可用方法(Chem.Rev.2010,110,890-931,其通过援引整体并入本文)经硼化以及与期望的手性助剂形成硼酸酯,得到用于Matteson同系化的前体。可以由式II'的化合物在具有良好立体控制的氯亚甲基插入时经由通过Matteson反应条件的同系化制备式III'的化合物(其中X=Cl并且R'是Boc并且R''是叔丁基,或者R'和R''一起保护成亚异丙基,或单独被保护或以环状形式一起被保护的任何其它基团)(W00946098,其通过援引整体并入本文)。其中X是溴的式III'的化合物可以类似于方案1的氯化合物,使用二溴甲烷制备(J.Am.Chem.Soc.1990,112,3964-969,其通过援引整体并入本文)。其中X是Cl或Br的式III'的卤代衍生物经历通过乙烯基卤化镁或烯丙基卤化镁或乙酸叔丁酯的烯醇化物的立体特异性取代(Tetrahedron 2005,61,4427-4536,其通过引用整体并入本文),得到式IV'的化合物。在Matteson反应条件下,这些式IV'的中间体可以被进一步处理至未取代的亚甲基同系化。这样得到的中间体可以通过将G'基团转化为G取代基来进一步修饰。如乙烯基或烯丙基官能团的G'基团可以通过高碘酸盐氧化或臭氧分解转化成相应的醇或酸或醛。醛官能团可以通过还原胺化转化成取代的胺,至式V'的G-取代的化合物。

[0145] 式V'的化合物的蒎烷酯和水杨酸保护基团的同时脱保护可以通过与稀HCl一起加热来实现,得到期望的式(Ia)的化合物。这种转化也可以通过用BCl₃或BBr₃处理来实现(W009064414,其通过援引整体并入本文)。替代地,脱保护可以经由与异丁基硼酸在稀酸的存在下进行酯交换(W009064413,其通过援引整体并入本文)或经由其它已知方法(J.Org.Chem.(2010),75,468-471,其通过援引整体并入本文)来实现。

[0146] 式I'的水杨酸衍生物(其中Y'是离去基团)与乙酸酯的Reformatsky试剂在Negishi条件下进行偶联反应,得到式VI'的中间体(其中X'是OR'')(Tetrahedron,2014,

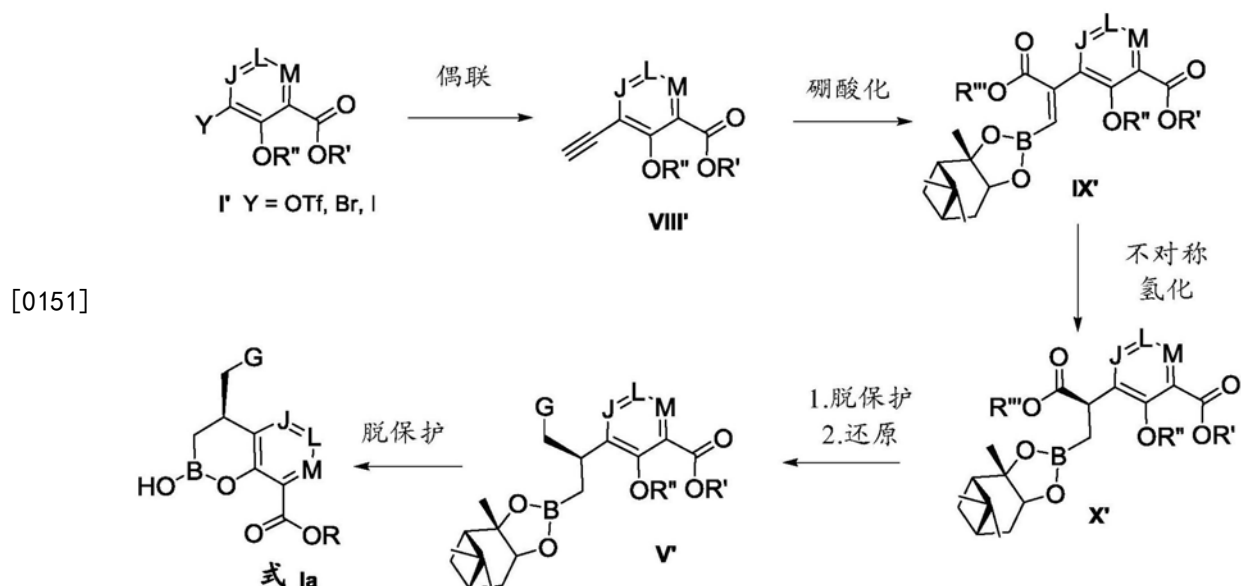
1508-1515, J. Org. Chem., 2013, 78, 8250-8266, 其通过援引整体并入本文) (方案2)。此类中间体可以用卤代硼酸亚甲酯衍生物VIIA烷基化, 随后通过选择性水解和还原进行酯修饰, 得到高立体选择性的式V'的化合物 (J. Am. Chem. Soc., 2011, 133, 11936-11939, 其通过援引整体并入本文)。式VI'的中间体经历亚甲基化, 得到VII'的衍生物 (J. Org. Chem., 1986, 51, 2981-2988, 其通过援引整体并入本文)。式VII'的中间体在已知条件下经历不对称硼化, 得到式V'的化合物 (J. Am. Chem. Soc., 2010, 132, 10630-10633, 其通过援引整体并入本文)。在X'是-NOR¹的情况下, 这种不对称硼化也是可行的。在方案1中描述的条件, 式V'的中间体可以进一步转化成式(Ia)的化合物。

[0147] 方案2



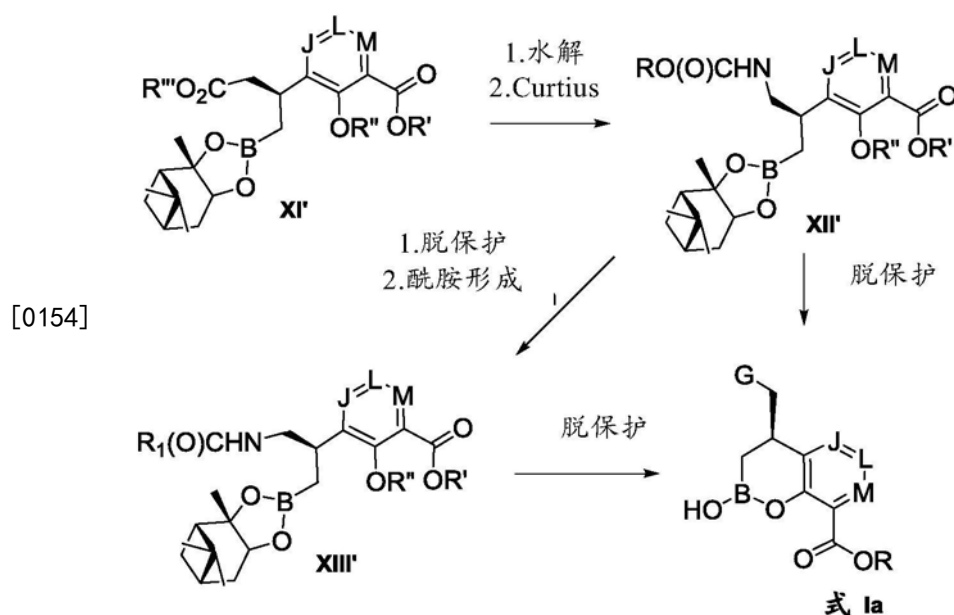
[0149] 在替代顺序中, 可以经由式VIII'的乙炔中间体的硼酸化, 随后不对称氢化来制备式(Ia)的化合物, 如方案3中显示。式I'的芳基或杂芳基衍生物经历Pd介导的偶联反应, 得到乙炔取代的化合物与TMS-乙炔。在作为催化剂的N-杂环卡宾铜(I)络合物的存在下, 炔烃与二硼烷化合物和二氧化碳的硼酸化得到经由硼铜化/羧化的区位选择性和立体选择性的 α, β -不饱和的 β -硼内酯衍生物 (J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 14314-14317, 其通过援引整体并入本文)。这样得到的衍生物可以转化为羧酸酯和硼酸酯, 得到式IX'的中间体。可以使用式IX'的中间体的不对称氢化 (Chem. Rev. 2003, 103, 3029-3070, 其通过援引整体并入本文), 得到式X'的对映异构纯的化合物。此类化合物可以通过选择性水解和还原进一步转化为式V'的化合物, 得到适当的G取代, 其经由如上述方案1中描述的步骤经最终脱保护得到式(Ia)的化合物。

[0150] 方案3



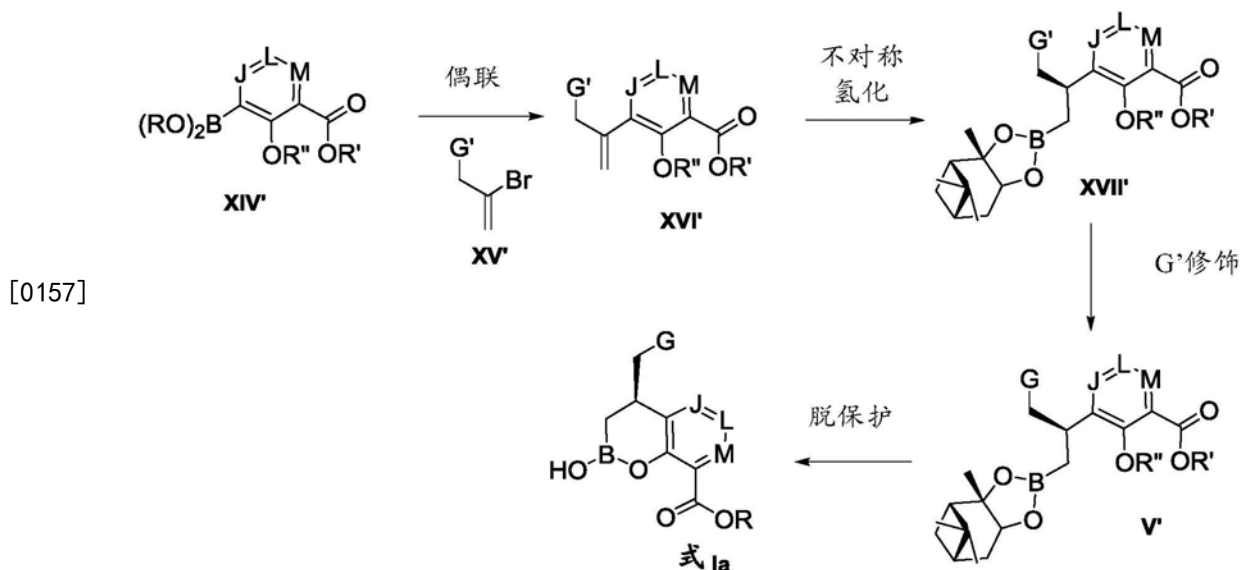
[0152] 如方案4中显示,可以由式XI'的羧酸酯(经由式V'的化合物(其中G是 $-\text{CH}_2\text{CO}_2^t\text{Bu}$ 并且R'和R''一起是受保护的异丙叉基)获得)制备式(Ia)的化合物(其中G是 $-\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{NR}^2$ 或 $-\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$)。此类化合物可以经由选择性叔丁基酯水解和Curtius重排(Chem. Rev. 1988, 88, 297-368; Org. Lett., 2005, 4107-4110, 其通过援引整体并入本文),随后脱保护和酰胺形成转化为酰胺,得到式XIII'的化合物。式XII'的化合物还可以通过水解转化为式(Ia)的化合物,其中G是 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{O}-\text{R}$ 。

[0153] 方案4



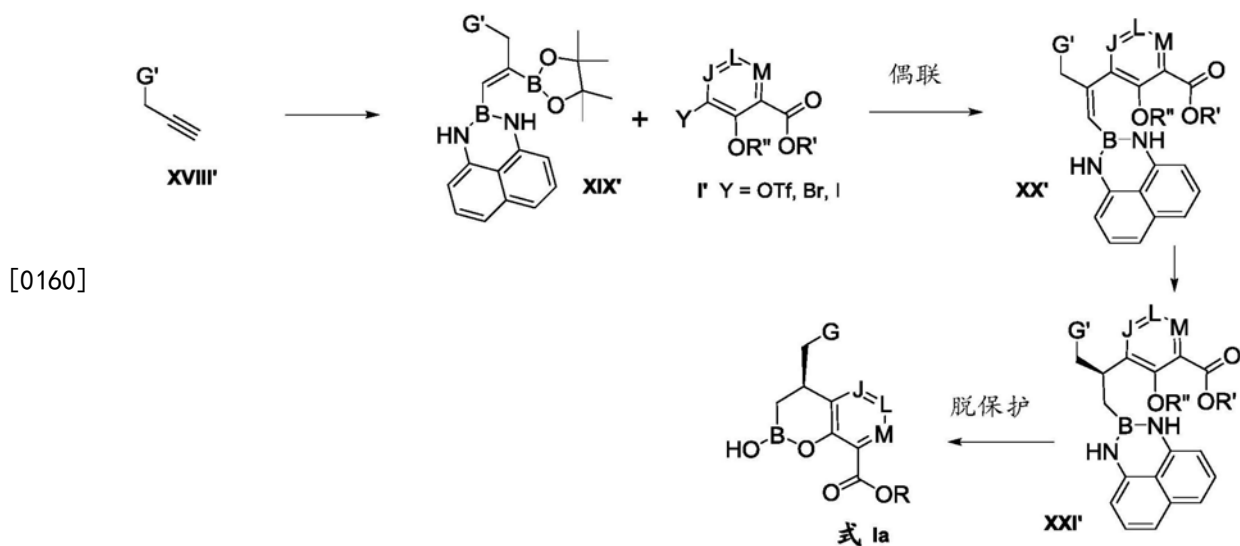
[0155] 在如方案5中显示的替代途径中,式(Ia)的化合物可以经由式XVII'的中间体获得。可以通过式XVI'的1,1'-二取代的烯烃的不对称硼氢化(J. Am. Chem. Soc. 2014, 136, 15501-15504)和酯交换获得此类式XVII'的中间体。可以通过取代的2-溴-丙烯衍生物与式XIV'的硼酸经由钯催化反应偶联来获得式XVI'的中间体。使用方案3和方案4中显示的转化,通过将G'基团转化成G(通过选择性水解从酯转化成酸,随后转化成醇或酰胺),可以将式XVII'的中间体进一步转化成式V'的化合物。

[0156] 方案5



[0158] 式 (Ia) 的化合物也可以在如方案6中显示的收敛法中经由式XX'的中间体获得。通过式XIX'的取代的二硼酸酯前体与式I'的前体通过钯催化偶联来制备此类式XX'的中间体 (Org. Lett., 2014, 16, 6240-6243)。通过使用Ir催化的方法由式XVIII'的丙炔基衍生物制备式XIX'的二硼酸酯 (J. Am. Chem. Soc., 2010, 132, 2548-2549)。已知式XX'的此类中间体 (其中G'可以是-OTIPS或-CO₂Me或-CONR'R''用于进一步修饰或脱保护) 经历对应选择性氢化 (Angew. Chem. Int. Ed., 2011, 50, 1-6; Chem. Eur. J., 2012, 18, 6724-6728), 得到式XXI'的中间体。如上所述, 将XXI'的G'基团修饰成G并且脱保护, 得到式 (Ia) 的化合物。

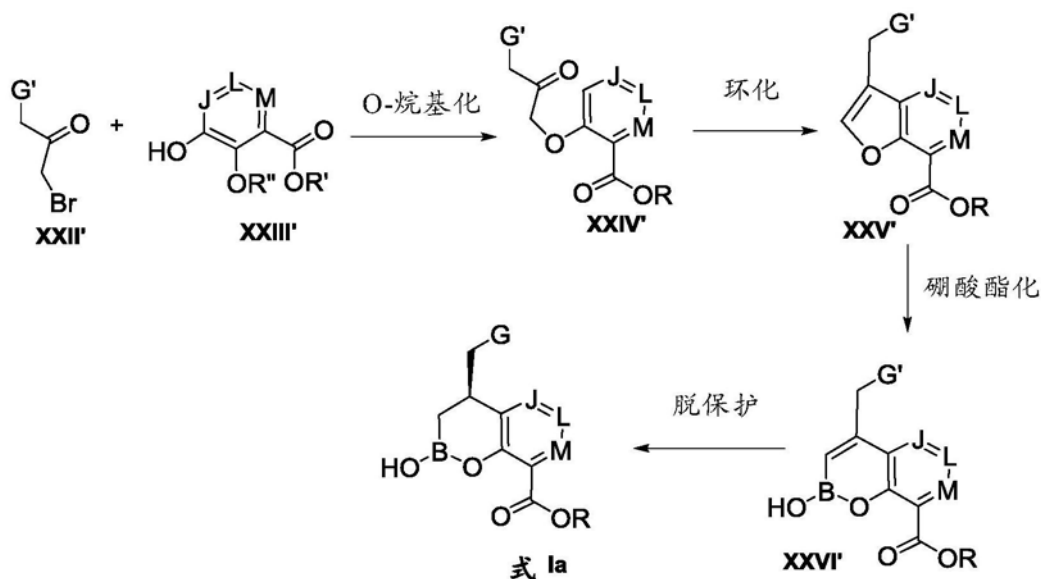
[0159] 方案6



[0161] 在如下显示的替代合成途径中, 可以经由式XXV'的苯并呋喃衍生物的镍催化的硼插入 (J. Am. Chem. Soc., 2016, 138, 15315-15318) 得到式XXVI'的中间体来制备式 (Ia) 的化合物。此类氧杂硼杂环己烷中间体经对映选择性氢化 (Angew. Chem. Int. Ed., 2011, 50, 1-6; Chem. Eur. J., 2012, 18, 6724-6728), 随后G'基团的修饰和脱保护, 得到式 (Ia) 的化合物。式XXV'的苯并呋喃衍生物可以通过几种已知的不同方法制备, 包括式XXIV'的中间体的环化 (Org. Biomol. Chem., 2016, 14, 8074-8087)。可以经由式XXIII'的适当取代的苯酚衍生物与

式XXII'的取代的溴丙酮衍生物烷基化来获得此类式XXIV'的中间体(Tetrahedron, 2013, 69, 5937-5944)。

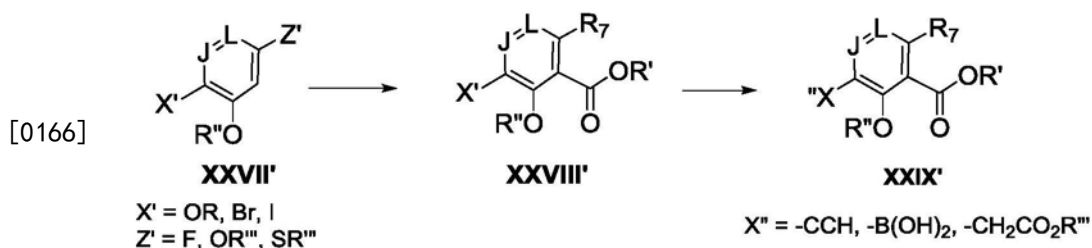
[0162] 方案7



[0163]

[0164] 式XXIX'的中间体(其可替代地以获得式(Ia)的化合物的途径为特征)可如方案8中所制备。可以通过使用溴亚甲基乙酸酯的Reformatsky试剂由其中X'是三氟甲磺酸酯、溴或碘基团的式XXVII'的化合物合成此类式XXIX'的中间体(J.Org.Chem., 2013, 78, 8250-8266; Chem Lett., 1993, 845-848, 其通过援引整体并入本文)。其中X'被溴或碘基团取代的式XXVIII'的化合物可以由适当保护的商购2,5-羟基-苯甲酸衍生物获得(J.Med.Chem., 2003, 46, 3437-3440, 其通过援引整体并入本文)。还可以通过之前描述的方法经由式XXXVII'的衍生物(其中Z'是氟或OR'或SR')的羧化来制备式XXXVIII'的中间体(WO12106995, 其通过援引整体并入本文)。

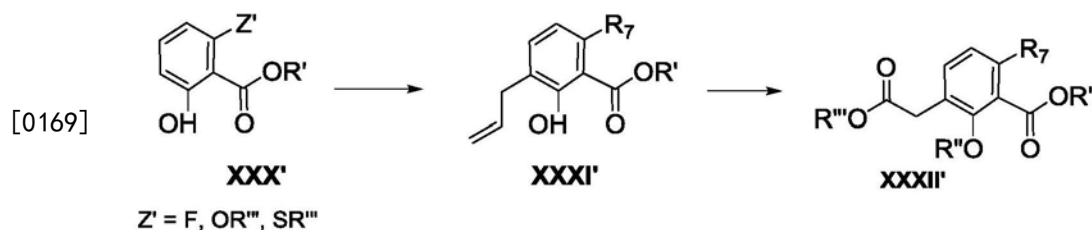
[0165] 方案8



[0166]

[0167] 在另一示例性合成途径中,如方案9中所示,可以由式XXXI'的化合物的水杨酸衍生物制备式XXXII'的化合物。式XXX'的化合物在碱性条件下经二烯丙基化,随后进行热Claisen重排(Org.React. 1975, 22, 1-252, 其通过援引整体并入本文)和酯水解,得到式XXXI'的化合物。此类化合物经保护和氧化,随后酯化,得到式XXXII'的苯乙酸衍生物。式XXXII'的化合物可以如以上方案2中所示进一步转化。式XXX'的化合物还可以经历以上方案8中列出的步骤以形成式XXIX'的邻位羧酸酯取代的化合物。

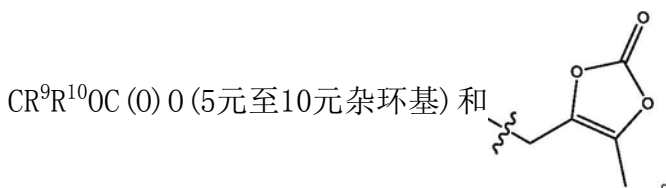
[0168] 方案9



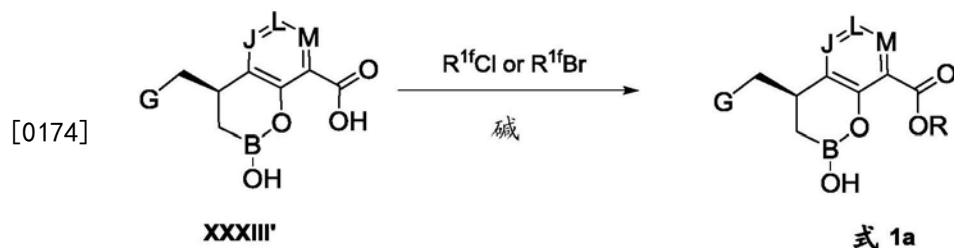
[0170] 前药的合成

[0171] 可以通过不同羧酸前药的各种已知方法合成式 (Ia) 的化合物 (其中R是前药部分) (Prodrugs: Challenges and Rewards, V.J. Stella等编著, Springer, New York, 2007, 其通过援引整体并入本文)。这些前药包括但不限于取代或未取代的烷基酯、(酰氧基) 烷基酯 (Synthesis 2012, 44, 207, 其通过援引整体并入本文)、[(烷氧基羰基) 氧基] 甲基酯 (W010097675, 其通过援引整体并入本文) 或 (氧代二氧杂环戊烯基) 甲基酯 (J. Med. Chem. 1996, 39, 323-338, 其通过援引整体并入本文)。可以通过在醇 (ROH) 的存在下用酸或在中性条件下处理 (例如碳化二亚胺偶联), 或者在适当的碱的存在下经由与RX (其中X为离去基团) 的碱促进的酯化反应, 由式 (Ia) 的化合物 (其中R=H (式XXXIII')) 制备此类前药。

[0172] 以下方案10中显示了用于制备前药的一个示例性但非限制性的一般合成途径。式XXXIII'的硼酸可以与氯/溴取代的前药部分反应以形成式 (Ia) 的前药 (其中R为前药部分)。前药部分R的实例可以是-C₁₋₉烷基、-CR⁹R¹⁰OC(O)C₁₋₉烷基、-CR⁹R¹⁰OC(O)OC₁₋₉烷基、-CR⁹R¹⁰OC(O)C₃₋₇碳环基、-CR⁹R¹⁰OC(O)OC₃₋₇碳环基、-CR⁹R¹⁰OC(O)(5元至10元杂环基)、-

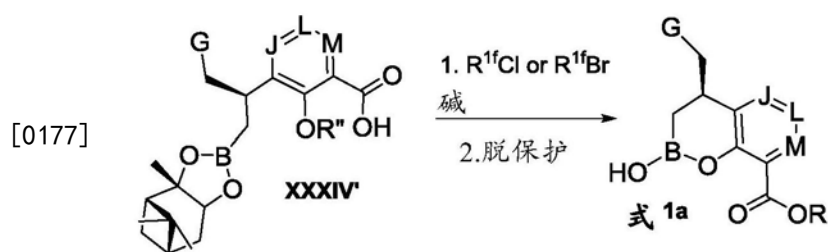


[0173] 方案10



[0175] 替代地, 也可以使用式XXXIV'的硼酸酯衍生物或相应的三氟硼酸酯 (Chem. Rev. 2008, 108, 288-325, 其通过援引整体并入本文) 来引入前药并且将其转化为最终前药 (方案11)。可以由式V'的化合物通过OR'的选择性脱保护来制备此类羧酸 (XXXIV')。还可以在顺序的早期将前药基团引入式IV'的化合物 (其中R'是R)。仅当酯在去除苯酚保护基团和硼酸酯基团的最终脱保护条件下足够稳定时, 此类在早期中间体中引入前药的顺序才是可行的。

[0176] 方案11



[0178] 施用及药物组合物

[0179] 化合物以治疗有效剂量施用。尽管对于本文描述的化合物仍待优化人剂量水平，但通常日剂量可以为约0.25mg/kg体重至约120mg/kg体重或更多、约0.5mg/kg体重或更少至约70mg/kg体重、约1.0mg/kg体重至约50mg/kg体重、或者约1.5mg/kg体重至约10mg/kg体重。因此，用于对70kg人施用，剂量范围应该是每天约17mg至每天约8000mg、每天约35mg或更少至每天约7000mg或更多、每天约70mg至每天约6000mg、每天约100mg至每天约5000mg、或者每天约200mg至每天约3000mg。当然，施用的活性化合物的量将取决于被治疗的个体和疾病状态、疾病的严重程度、施用方式和施用方案以及处方医师的判断。

[0180] 可以经由任一种接受的具有类似效用的试剂的施用方式来施用本文公开的化合物或其药物可接受的盐，包括但不限于，口服、皮下、静脉内、鼻内、局部、经皮、腹膜内、肌肉内、肺内、阴道、直肠或眼内施用。在治疗作为优选实施方案的个体的适应症时，口服和肠胃外施用是常用的。

[0181] 可以将上述有用的化合物配制成用于治疗这些病况的药物组合物。使用标准的药物制剂技术，例如以下公开的技术：Remington的The Science and Practice of Pharmacy，第21版，Lippincott Williams&Wilkins (2005)，通过援引整体并入本文。因此，一些实施方案包括药物组合物，其包含：(a) 安全且治疗有效量的本文描述的化合物（包括其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、多晶型物及溶剂化物），或其药物可接受的盐；以及(b) 药物可接受的载体、稀释剂、赋形剂或其组合。

[0182] 除了选择的上述有用的化合物之外，一些实施方案包括含药物可接受的载体的组合物。术语“药物可接受的载体”或“药物可接受的赋形剂”包括任何和所有的溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。对药物活性物质使用此类介质和试剂是本领域熟知的。除非任何常规介质或试剂与活性成分不相容，可以预期其用于治疗性组合物。此外，可以包括例如本领域常用的各种佐剂。描述了在药物组合物中包含各种组分的考虑，例如，描述于Gilman等（编著）（1990）；Goodman和Gilman的：The Pharmacological Basis of Therapeutics，第8版，Pergamon Press，其通过援引整体并入本文。

[0183] 可以用作药物可接受的载体或其组分的物质的一些实例为：糖类，例如乳糖、葡萄糖和蔗糖；淀粉，例如玉米淀粉和马铃薯淀粉；纤维素及其衍生物，例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和甲基纤维素；黄蓍胶粉；麦芽；明胶；滑石；固体润滑剂，例如硬脂酸和硬脂酸镁；硫酸钙；植物油，例如花生油、棉籽油、芝麻油、橄榄油、玉米油和可可油；多元醇，例如丙二醇、甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇；海藻酸；乳化剂，例如TWEENS；润湿剂，如月桂硫酸钠；着色剂；调味剂；制片试剂，稳定剂；抗氧化剂；防腐剂；无热原水；等渗盐水；以及磷酸盐缓冲溶液。

[0184] 与题述化合物联用的药物可接受的载体的选择基本上由该化合物的施用方式决定。

[0185] 本文描述的组合物优选以单位剂型提供。如本文所用,“单位剂型”是根据良好医疗实践,包含适用于以单次剂量向动物(优选哺乳动物个体)施用的化合物的量的组合物。然而,单次或单位剂型的制备并不意味着所述剂型每天施用一次或每疗程施用一次。预期此类剂型每天施用一次、两次、三次或更多次,并且可以以输注一段时间(例如,约30分钟至约2-6小时)施用,或者以连续输注施用,并且可以在疗程期间施用一次以上,然而并没有特别排除单次施用。技术人员应认识到,制剂并未特别考虑整个疗程,并且将此类决定留给治疗领域的技术人员而不是制剂领域的技术人员。

[0186] 上述有用的组合物可以处于用于各种施用途经的各种适合的形式,例如用于口服、鼻、直肠、局部(包括经皮)、眼、脑内、颅内、鞘内、动脉内、静脉内、肌内或其它胃肠外施用途经。技术人员应认识到,口服组合物和鼻用组合物包括通过吸入施用并且利用可用方法学制备的组合物。取决于期望的具体施用途经,可以使用本领域熟知的各种药物可接受的载体。药物可接受的载体包括,例如,固体或液体填充剂、稀释剂、助溶剂、表面活性剂和封装物质。可以包括任选的药物活性材料,其基本上不干扰化合物的抑制活性。与化合物结合使用的载体的量足以提供施用每单位剂量化合物的材料的实际用量。在以下参考文献中描述了用于制备用于本文描述的方法的剂型的技术和组合物,所有参考文献通过援引并入本文:Modern Pharmaceuticals,第4版,第9章和第10章(Banker和Rhodes编著,2002);Lieberman等,Pharmaceutical Dosage Forms:Tablets(1989);以及Ansel,Introduction to Pharmaceutica Dosage Forms第8版(2004)。

[0187] 可以使用各种口服剂型,包括固体形式,例如片剂、胶囊剂、颗粒剂和散装粉剂。片剂可以是压缩的、片剂研碎的、肠溶包衣的、糖包衣的、薄膜包衣的或多重压缩的,其包含适合的粘合剂、润滑剂、稀释剂、崩解剂、着色剂、调味剂、流动诱导剂和融化剂。液体口服剂型包括水溶液、乳液、悬浮液、由非泡腾颗粒重构的溶液和/或悬浮液、和由泡腾颗粒重构的泡腾制剂,其包含适合的溶剂、防腐剂、乳化剂、悬浮剂、稀释剂、甜味剂、融化剂、着色剂和调味剂。

[0188] 适用于制备经口施用的单位剂型的药物可接受的载体是本领域熟知的。片剂通常包含常规的药物相容的佐剂作为惰性稀释剂,例如碳酸钙、碳酸钠、甘露醇、乳糖和纤维素;粘合剂,例如淀粉、明胶和蔗糖;崩解剂,例如淀粉、海藻酸和交联羧甲基纤维素;润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸和滑石。诸如二氧化硅的助流剂可以用于改善粉末混合物的流动特性。为了外观,可以添加着色剂,例如FD&C染料。对于咀嚼片,甜味剂和调味剂是有用的佐剂,例如阿司帕坦、糖精、薄荷醇、薄荷和果味调料。胶囊剂通常包含一种或多种以上公开的固体稀释剂。载体组分的选择取决于非关键的次要考虑,如味道、成本和储存稳定性,并且本领域技术人员可以容易地决定。

[0189] 经口组合物还包括液体溶液剂、乳剂、混悬剂等。适用于制备此类组合物的药物可接受的载体是本领域熟知的。用于糖浆剂、酏剂、乳剂和混悬剂的载体的典型组分包括乙醇、甘油、丙二醇、聚乙二醇、液体蔗糖、山梨醇和水。对于混悬剂,典型的悬浮剂包括甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、AVICEL RC-591、黄蓍胶和海藻酸钠;典型的润湿剂包括卵磷脂和聚山梨醇酯80;而典型的防腐剂包括对羟基苯甲酸甲酯和苯甲酸钠。经口液体组合物也可以

包含例如以上公开的甜味剂、调味剂和着色剂中的一种或多种组分。

[0190] 此类组合物还可以通过常规方法进行包衣,通常使用pH依赖性 or 时间依赖性包衣,使得题述化合物释放在胃肠道中期望的局部应用附近,或者在不同的时间释放以延长期望的作用。此类剂型通常包括但不限于,邻苯二甲酸乙酸纤维素、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素、丙烯酸树脂包衣、蜡类和虫胶中的一种或多种。

[0191] 本文描述的组合物可以任选地包括其它药物活性物。

[0192] 用于实现全身递送题述化合物的其它组合物包括舌下、颊部和鼻用剂型。此类组合物通常包含一种或多种可溶填充剂物质,例如蔗糖、山梨醇和甘露醇;以及粘合剂,例如阿拉伯树胶、微晶纤维素、羧甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素。还可以包含以上公开的助流剂、润滑剂、甜味剂、着色剂、抗氧化剂和调味剂。

[0193] 配制了为局部眼用配制的液体组合物,使得其可以向眼睛局部施用。应尽可能使舒适感最大化,但有时配制考虑(例如药物稳定性)可能致使无法达到最佳舒适感。在不能将舒适感最大化的情况下,应配制液体,使得液体对局部眼应用的患者而言是可耐受的。另外,眼可接受的液体应被包装成单次使用,或包含防腐剂以预防经多次使用的污染。

[0194] 对于眼应用,通常用生理盐水溶液作为主要溶媒制备溶液或药物。应优选适当的缓冲系统使眼溶液保持在舒适的pH。制剂还可以包含常规的药物可接受的防腐剂、稳定剂和表面活性剂。

[0195] 可用于本文公开的药物组合物的防腐剂包括但不限于,苯扎氯铵、PHMB、氯丁醇、硫柳汞、乙酸苯汞和硝酸苯汞。有用的表面活性剂为,例如Tween80。同样地,各种有用的溶媒也可用于本文公开的眼制剂中。这些溶媒包括但不限于,聚乙烯醇、聚维酮、羟丙基甲基纤维素、泊洛沙姆、羧甲基纤维素、羟乙基纤维素和纯水。

[0196] 需要或方便时可以添加张力调节剂。它们包括但不限于,盐(特别是氯化钠、氯化钾)、甘露醇和甘油,或任何其它适合的眼可接受的张力调节剂。

[0197] 可以使用各种用于调节pH的缓冲液和方法,只要得到的制剂是眼可接受的即可。对于许多组合物,pH为4至9。因此,缓冲液包括乙酸盐缓冲液、柠檬酸盐缓冲液、磷酸盐缓冲液和硼酸盐缓冲液。可以按需要用酸或碱调节这些制剂的pH。

[0198] 类似地,眼可接受的抗氧化剂包括但不限于,焦亚硫酸钠、硫代硫酸钠、乙酰半胱氨酸、丁基羟基茴香醚和丁基羟基甲苯。

[0199] 可以包含在眼制剂中的其它赋形剂组分为螯合剂。有用的螯合剂为依地酸二钠,但也可以使用其它螯合试剂代替或与其联用。

[0200] 对于局部应用,使用包含本文公开的化合物的乳膏剂、软膏剂、凝胶剂、溶液剂或混悬剂等。局部制剂通常可以包含药物载体、共溶剂、乳化剂、渗透促进剂、防腐剂系统和软化剂。

[0201] 对于静脉内施用,可以将本文描述的化合物和组合物溶解或分散在药物可接受的稀释剂(例如盐水或葡萄糖溶液)中。还可以包含适合的赋形剂以达到期望的pH,包括但不限于NaOH、碳酸钠、乙酸钠、HCl和柠檬酸。在各种实施方案中,最终组合物的pH为2至8,或优选4至7。抗氧化剂赋形剂可以包括亚硫酸氢钠、丙酮合亚硫酸氢钠、甲醛次硫酸氢钠、硫脲和EDTA。最终静脉内组合物中存在的适合的赋形剂的其它非限制性实例可以包括磷酸钠或

磷酸钾、柠檬酸、酒石酸、明胶和诸如葡萄糖、甘露醇和葡聚糖的碳水化合物。其它可接受的赋形剂描述于:Powell等,Compendium of Excipients for Parenteral Formulations, PDA J Pharm Sci and Tech 1998,52 238-311和Nema等,Excipients and Their Role in Approved Injectable Products:Current Usage and Future Directions,PDA J Pharm Sci and Tech 2011,65287-332,两者通过援引整体并入本文。还可以包含抗微生物剂以获得抑制细菌或抑制真菌的溶液,包括但不限于硝酸苯汞、硫柳汞、苄索氯铵、苯扎氯铵、苯酚、甲酚和氯丁醇。

[0202] 可以以一种或多种固体形式向护理人员提供用于静脉内施用的组合物,所述固体在施用之前可以立即用适合的稀释剂(例如无菌水、盐水或葡萄糖水溶液)进行重构。在其它实施方案中,以准备好进行胃肠外施用的溶液形式提供组合物。在其它实施方案中,以在施用之前需另外稀释的溶液形式提供组合物。在包括施用本文描述的化合物与其它试剂的组合的实施方案中,该组合可以作为混合物向护理人员提供,或者护理人员可以在施用之前混合两种试剂,或可以单独施用两种试剂。

[0203] 本文描述的活性化合物的实际剂量取决于具体化合物和待治疗的病况;适当剂量的选择完全在技术人员知识范围内。

[0204] 治疗方法

[0205] 本发明的一些实施方案包括用本文描述的化合物和包含本文描述的化合物的组合物治疗细菌感染的方法。一些方法包括向有需要的个体施用本文描述的化合物、组合物、药物组合物。在一些实施方案中,个体可以为动物,例如哺乳动物(包括人)。在一些实施方案中,细菌感染包括本文描述的细菌。从上述中应认识到,治疗细菌感染的方法包括预防有细菌感染风险的个体中的细菌感染的方法。

[0206] 在一些实施方案中,个体是人。

[0207] 其它实施方案包括向有需要的个体施用化合物的组合。组合可以包含本文描述的化合物、组合物、药物组合物与额外的药物。

[0208] 一些实施方案包括共施用本文描述的化合物、组合物和/或药物组合物与额外的药物。“共施用”意指可以在患者的血流中同时存在两种或更多种试剂,无论其实际上是何时或如何被施用。在一个实施方案中,同时施用试剂。在一个此类实施方案中,通过将试剂合并于单次剂型中来实现组合施用。在其它实施方案中,依次施用试剂。在一个实施方案中,通过相同途径施用试剂,例如口服。在其它实施方案中,通过不同途径施用试剂,例如一种是口服施用,而另一种是静脉内施用。

[0209] 额外的药物的实例包括抗细菌剂、抗真菌剂、抗病毒剂、抗炎剂和抗过敏剂。

[0210] 优选实施方案包括本文描述的化合物、组合物或药物组合物与诸如 β -内酰胺的抗细菌剂的组合。此类 β -内酰胺的实例包括阿莫西林、氨苄西林(例如,匹氨西林、海他西林、巴氨西林、美坦西林、酞氨西林)、依匹西林、羧苄西林(卡茆西林)、替卡西林、替莫西林、阿洛西林、哌拉西林、美洛西林、美西林(匹美西林)、磺苄西林、苄基青霉素(G)、氯甲西林、苄星苄基青霉素、普鲁卡因苄基青霉素、阿度西林、培那西林、苯氧甲基青霉素(V)、丙匹西林、苄星苯氧甲基青霉素、非奈西林、氯唑西林(例如,双氯西林、氟氯西林)、苯唑西林、甲氧西林、萘夫西林、法罗培南、比阿培南、多利培南、厄他培南、亚胺培南、美罗培南、帕尼培南、头孢唑林、头孢乙腈、头孢羟氨苄、头孢氨苄、头孢来星、头孢洛宁、头孢噻啶、头孢噻吩、头孢

匹林、头孢曲秦、头孢西酮、头孢氮氟、头孢拉定、头孢沙定、头孢替唑、头孢克洛、头孢孟多、头孢米诺、头孢尼西、头孢雷特、头孢替安、头孢丙烯、头孢拉宗、头孢呋辛、头孢唑南、头孢西丁、头孢替坦、头孢美唑、氯碳头孢、头孢克肟、头孢他啶、头孢曲松、头孢卡品、头孢达肟、头孢地尼、头孢托仑、头孢他美、头孢甲肟、头孢地秦、头孢哌酮、头孢噻肟、头孢咪唑、头孢匹胺、头孢泊肟、头孢磺啶、头孢特仑、头孢布烯、头孢噻林、头孢唑肟、氟氧头孢、拉氧头孢、头孢吡肟、头孢唑兰、头孢匹罗、头孢喹肟、头孢吡普、头孢洛林、头孢噻呋、头孢喹肟、头孢维星、氨曲南、替吉莫南和卡芦莫南。

[0211] 优选实施方案包括诸如头孢他啶、比阿培南、多利培南、厄他培南、亚胺培南、美罗培南、替比培南、替比培南匹酯、艾帕培南和帕尼培南的 β -内酰胺。

[0212] 额外的优选实施方案包括诸如氨曲南、替吉莫南和卡芦莫南的 β -内酰胺。

[0213] 一些实施方案包括本文描述的化合物、组合物和/或药物组合物与额外的药剂的组合,其中该额外的药剂包括单酰胺菌素。单酰胺菌素的实例包括氨曲南、替吉莫南、诺卡菌素A、卡芦莫南和烟草野火菌毒素。在一些此类实施方案中,该化合物、组合物和/或药物组合物包含A、C或D类 β -内酰胺酶抑制剂。一些实施方案包括共施用本文描述的化合物、组合物或药物组合物与一种或多种额外的药剂。

[0214] 一些实施方案包括本文描述的化合物、组合物和/或药物组合物与额外的药剂的组合,其中该额外的药剂包括B类 β -内酰胺酶抑制剂。B类 β -内酰胺酶抑制剂的实例包括ME1071(Yoshikazu Ishii等,“In Vitro Potentiation of Carbapenems with ME1071,a Novel Metallo- β -Lactamase Inhibitor,against Metallo- β -lactamase Producing *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Isolates.”Antimicrob.Agents Chemother.doi:10.1128/AAC.01397-09(2010年7月))。一些实施方案包括共施用本文描述的化合物、组合物或药物组合物与一种或多种额外的药剂。

[0215] 一些实施方案包括本文描述的化合物、组合物和/或药物组合物与额外的药剂的组合,其中该额外的药剂包括一种或多种包括A、B、C或D类 β -内酰胺酶抑制剂的药剂。一些实施方案包括共施用本文描述的化合物、组合物或药物组合物与所述一种或多种额外的药剂。

[0216] 适应症

[0217] 本文描述的化合物和包含所述化合物的组合物可以用于治疗细菌感染。可以用本文描述的化合物、组合物和方法治疗的细菌感染可以包括广谱细菌。示例性生物体包括革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌、需氧细菌和厌氧细菌,例如葡萄球菌(*Staphylococcus*)、乳酸杆菌(*Lactobacillus*)、链球菌(*Streptococcus*)、八叠球菌(*Sarcina*)、埃希氏菌(*Escherichia*)、肠杆菌(*Enterobacter*)、克雷伯氏菌(*Klebsiella*)、假单胞菌(*Pseudomonas*)、不动杆菌(*Acinetobacter*)、分枝杆菌(*Mycobacterium*)、变形杆菌(*Proteus*)、弯曲杆菌(*Campylobacter*)、柠檬酸杆菌(*Citrobacter*)、奈瑟氏菌(*Nisseria*)、芽孢杆菌(*Baccillus*)、拟杆菌(*Bacteroides*)、消化球菌(*Peptococcus*)、梭状芽孢杆菌(*Clostridium*)、沙门菌(*Salmonella*)、志贺菌(*Shigella*)、沙雷菌(*Serratia*)、嗜血杆菌(*Haemophilus*)、布鲁氏菌(*Brucella*)和其它生物体。

[0218] 细菌感染的更多实例包括铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、荧光假单胞菌(*Pseudomonas fluorescens*)、食酸假单胞菌(*Pseudomonas acidovorans*)、产碱假单胞

菌 (*Pseudomonas alcaligenes*)、恶臭假单胞菌 (*Pseudomonas putida*)、嗜麦芽窄食单胞菌 (*Stenotrophomonas maltophilia*)、洋葱伯克霍尔德菌 (*Burkholderia cepacia*)、嗜水气单胞菌 (*Aeromonas hydrophilia*)、大肠杆菌 (*Escherichia coli*)、弗氏柠檬酸杆菌 (*Citrobacter freundii*)、鼠伤寒沙门菌 (*Salmonella typhimurium*)、伤寒沙门菌 (*Salmonella typhi*)、副伤寒沙门菌 (*Salmonella paratyphi*)、肠炎沙门菌 (*Salmonella enteritidis*)、痢疾志贺菌 (*Shigella dysenteriae*)、弗氏志贺菌 (*Shigella flexneri*)、宋内氏志贺菌 (*Shigella sonnei*)、阴沟肠杆菌 (*Enterobacter cloacae*)、产气肠杆菌 (*Enterobacter aerogenes*)、肺炎克雷伯氏菌 (*Klebsiella pneumoniae*)、产酸克雷伯氏菌 (*Klebsiella oxytoca*)、粘质沙雷菌 (*Serratia marcescens*)、土拉热弗朗西丝菌 (*Francisella tularensis*)、摩氏摩根菌 (*Morganella morganii*)、奇异变形杆菌 (*Proteus mirabilis*)、普通变形杆菌 (*Proteus vulgaris*)、产碱普罗威登斯菌 (*Providencia alcalifaciens*)、雷氏普罗威登斯菌 (*Providencia rettgeri*)、斯氏普罗威登斯菌 (*Providencia stuartii*)、鲍氏不动杆菌 (*Acinetobacter baumannii*)、乙酸钙不动杆菌 (*Acinetobacter calcoaceticus*)、溶血不动杆菌 (*Acinetobacter haemolyticus*)、小肠结肠炎耶尔森菌 (*Yersinia enterocolitica*)、鼠疫耶尔森菌 (*Yersinia pestis*)、假结核耶尔森菌 (*Yersinia pseudotuberculosis*)、中间耶尔森菌 (*Yersinia intermedia*)、百日咳博德特菌 (*Bordetella pertussis*)、副百日咳博德特菌 (*Bordetella parapertussis*)、支气管炎博德特菌 (*Bordetella bronchiseptica*)、流感嗜血杆菌 (*Haemophilus influenzae*)、副流感嗜血杆菌 (*Haemophilus parainfluenzae*)、溶血性嗜血杆菌 (*Haemophilus haemolyticus*)、副溶血性嗜血杆菌 (*Haemophilus parahaemolyticus*)、杜克雷嗜血杆菌 (*Haemophilus ducreyi*)、多杀巴斯德菌 (*Pasteurella multocida*)、溶血巴斯德菌 (*Pasteurella haemolytica*)、粘膜炎布兰汉球菌 (*Branhamella catarrhalis*)、幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*)、胎儿弯曲杆菌 (*Campylobacter fetus*)、空肠弯曲杆菌 (*Campylobacter jejuni*)、结肠弯曲杆菌 (*Campylobacter coli*)、博氏疏螺旋体菌 (*Borrelia burgdorferi*)、霍乱弧菌 (*Vibrio cholerae*)、副溶血性弧菌 (*Vibrio parahaemolyticus*)、嗜肺军团菌 (*Legionella pneumophila*)、单核细胞增生李斯特菌 (*Listeria monocytogenes*)、淋病奈瑟氏菌 (*Neisseria gonorrhoeae*)、脑膜炎奈瑟氏菌 (*Neisseria meningitidis*)、金氏杆菌 (*Kingella*)、摩拉克氏菌 (*Moraxella*)、阴道加德那菌 (*Gardnerella vaginalis*)、脆弱拟杆菌 (*Bacteroides fragilis*)、吉氏拟杆菌 (*Bacteroides distasonis*)、拟杆菌3452A同源组 (*Bacteroides*3452A homology group)、普通拟杆菌 (*Bacteroides vulgatus*)、卵形拟杆菌 (*Bacteroides ovalus*)、多形拟杆菌 (*Bacteroides thetaiotaomicron*)、单形拟杆菌 (*Bacteroides uniformis*)、埃氏拟杆菌 (*Bacteroides eggerthii*)、内脏拟杆菌 (*Bacteroides splanchnicus*)、艰难梭状芽孢杆菌 (*Clostridium difficile*)、结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*)、鸟分枝杆菌 (*Mycobacterium avium*)、细胞内分枝杆菌 (*Mycobacterium intracellulare*)、麻风分枝杆菌 (*Mycobacterium leprae*)、白喉棒状杆菌 (*Corynebacterium diphtheriae*)、溃疡棒状杆菌 (*Corynebacterium ulcerans*)、肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、无乳链球菌 (*Streptococcus agalactiae*)、酿脓链球菌 (*Streptococcus pyogenes*)、粪肠球菌 (*Enterococcus faecalis*)、屎肠球菌 (*Enterococcus faecium*)、金黄色葡萄球菌

(*Staphylococcus aureus*)、表皮葡萄球菌 (*Staphylococcus epidermidis*)、腐生葡萄球菌 (*Staphylococcus saprophyticus*)、中间葡萄球菌 (*Staphylococcus intermedius*)、猪葡萄球菌猪亚种 (*Staphylococcus hyicus* subsp. *hyicus*)、溶血性葡萄球菌 (*Staphylococcus haemolyticus*)、人葡萄球菌 (*Staphylococcus hominis*) 或解糖葡萄球菌 (*Staphylococcus saccharolyticus*)。

[0219] 为了进一步说明本发明,包括以下实施例。当然,这些实施例不应被解释为具体限制本发明。这些实施例在权利要求范围内的变体在本领域技术人员的技术范围内,并且被认为落入如本文描述且要求保护的本发明的范围内。读者应认识到,借助本公开内容的技术人员和本领域技术人员无需详尽的实例就能够制备并且使用本发明。以下实施例将进一步描述本发明,并且仅用于说明的目的,而不应认为是限制。

[0220] 实施例

[0221] 一般程序

[0222] 用于制备本文描述的环状硼酸酯衍生物的材料可以通过已知方法制备或者商购。对技术人员显而易见的是,与本文要求保护的化合物有关的前体和官能团的制备方法通常描述于文献中,包括,例如,描述于US7271186和W02009064414中的程序,所述文献各自通过援引整体并入本文。在这些反应中,也可以利用变体,这些变体本身是本领域普通技术人员熟知的,但没有更详细地提及。获得所述文献和本公开内容的技术人员足以制备任何所述化合物。

[0223] 应认识到,有机化学领域的技术人员无需进一步指导就可以容易地进行操作,即,进行这些操作完全在技术人员的知识和实践范围内。这些操作包括将羰基化合物还原成其相应的醇、氧化、酰化、芳香族取代(包括亲电和亲核的)、醚化、酯化和皂化等。标准文本中讨论了这些操作,例如March Advanced Organic Chemistry (Wiley), Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry (通过援引整体并入本文)等。

[0224] 技术人员容易认识到,最好当其它官能团在分子中被掩盖或保护时进行某些反应,从而避免任何不期望的副反应和/或增加反应产率。通常,技术人员利用保护基团来实现此类增加的产率或避免不期望的反应。这些反应可以在文献中找到,并且也完全在技术人员的知识范围内。例如,许多这些操作的实例可以在T. Greene和P. Wuts的Protecting Groups in Organic Synthesis, 第4版, John Wiley & Sons (2007) 中找到,该文献通过援引整体并入本文。

[0225] 提供以下示例性方案用于指导读者,并且代表用于制备本文例示的化合物的优选方法。这些方法并不是限制性的,并且显然可以使用其它途径来制备这些化合物。这些方法具体包括固相化学,所述固相化学包括组合化学。技术人员完全可以通过文献和本公开内容给出的方法制备这些化合物。以下所述合成方案中使用的化合物编号均仅意指那些特定方案,并且不应被解释为本申请的其它部分的相同编号,或与本申请的其它部分的相同编号混淆。

[0226] 本文使用的商标仅是实例,并且反映了本发明中使用的示例性材料。技术人员将认识到,制造过程等的诸多变化均在意料之中。因此,这些实例及其中使用的商标是非限制性的,并且它们并不旨限制,而仅是技术人员可以如何选择来进行本发明的一个或多个实施方案的示例。

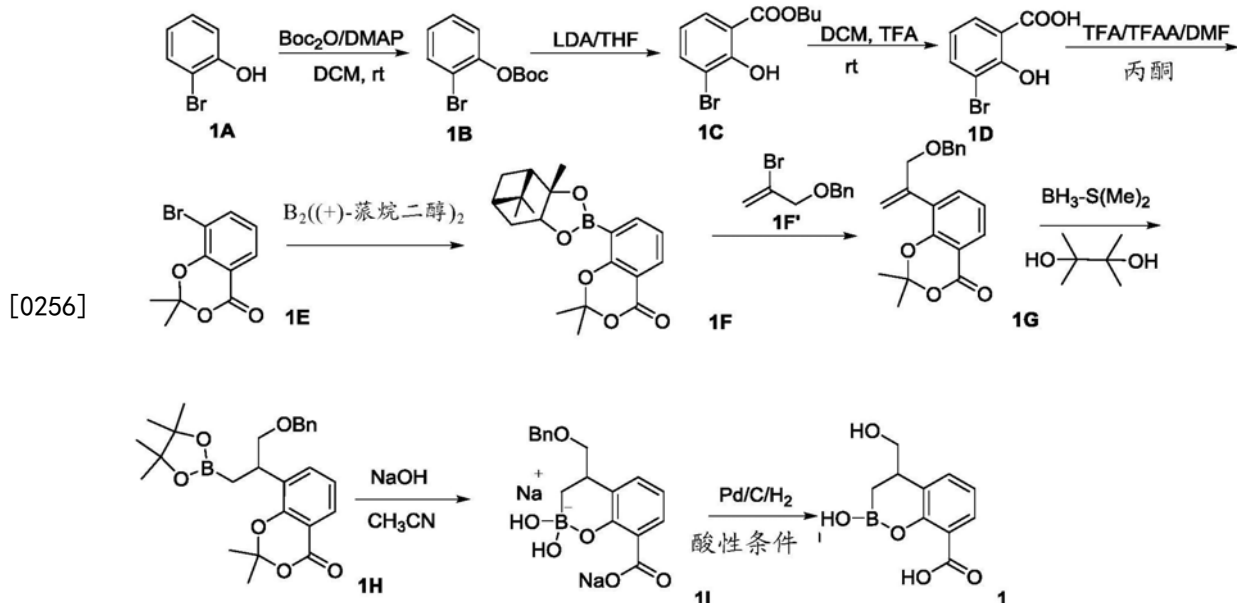
[0227] 以下缩写具有指示的含义：

- [0228] ACN或MeCN =乙腈
- [0229] cod =环辛二烯
- [0230] DCM =二氯甲烷
- [0231] DMF =N,N-二甲基甲酰胺
- [0232] DMAP =4-二甲基氨基吡啶
- [0233] dppf =1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁
- [0234] EDCI =N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐
- [0235] ESBL =广谱β-内酰胺酶
- [0236] EtOAc或EA =乙酸乙酯
- [0237] HATU =2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒六氟磷酸酯
- [0238] LDA =二异丙基氨基锂
- [0239] MIC =最小抑制浓度
- [0240] NMR =核磁共振
- [0241] PE =石油醚
- [0242] RFC =径向流动色谱法
- [0243] rt =室温
- [0244] TBAF =四丁基氟化铵
- [0245] TBSCl =叔丁基二甲基甲硅烷基氯
- [0246] TBS =叔丁基二甲基甲硅烷基
- [0247] TES =三乙基硅烷
- [0248] TFA =三氟乙酸
- [0249] TFAA =三氟乙酸酐
- [0250] THF =四氢呋喃
- [0251] TIPS =三异丙基甲硅烷基
- [0252] TLC =薄层色谱

[0253] 提供了以下示例性方案用于指导读者,并且共同地代表用于制备本文提供的化合物的示例性方法。此外,根据以下反应方案和实施例,用于制备本文描述的化合物的其它方法对于本领域普通技术人员将是显而易见的。除非另外指出,否则所有变量如以上定义。

[0254] 实施例1

[0255] 2-羟基-4-(羟基甲基)-3,4-二氢-1,2-苯并氧杂硼杂己环-8-甲酸(化合物1)



[0257] 步骤1:1B的合成

[0258] 向化合物1A (20g, 116mmol, 1.0当量) 和DMAP (4.2g, 34mmol, 0.3当量) 的DCM (200mL) 混合物中添加 Boc_2O (37.8g, 173mmol, 1.5当量) 并且将得到的溶液在室温下搅拌1小时。通过TLC监测反应。将混合物减压浓缩并且将残余物通过硅胶快速色谱法 (PE/EA=50:1至20:1) 纯化, 得到呈淡黄色油状的化合物1B (31g, 98%)。

[0259] 步骤2:1C的合成

[0260] 在 -78°C 下, 向化合物1B (34g, 125mmol, 1.0当量) 的THF (350mL) 溶液中逐滴添加LDA (75mL, 150mmol, 1.2当量)。将得到的溶液缓慢温热至室温并且搅拌16小时。通过TLC监测反应。将混合物减压浓缩并且将残余物通过硅胶快速色谱法 (PE/EA=50:1至20:1) 纯化, 得到呈淡黄色油状的化合物1C (21.8g, 64%)。

[0261] 步骤3:1D的合成

[0262] 在室温下, 向化合物1C (21.8g, 79.8mmol, 1.0当量) 的DCM (110mL) 溶液中添加TFA (110mL)。在该温度下16小时之后, 将混合物减压浓缩并且将残余物通过硅胶快速色谱法 (PE/EA=50:1至10:1) 纯化, 得到呈白色固体状的化合物1D (13.9g, 80%)。

[0263] 步骤4:1E的合成

[0264] 在 0°C 下, 向化合物1D (14.7g, 68mmol, 1.0当量) 的TFA (95mL) 溶液中添加DMF (65mL), 随后同时缓慢添加丙酮 (50.6mL) 和TFAA (65mL)。16小时之后在氮气氛下在 100°C 下, 将混合物减压浓缩并且将残余物通过硅胶快速色谱法 (PE/EA=50:1至10:1) 纯化, 得到呈黄色固体状的化合物1E (7.7g, 44%)。

[0265] 步骤5:1F的合成

[0266] 向化合物1E (5g, 19.53mmol, 1.0当量) 的二氧六环 (50mL) 混合物中添加 $\text{B}_2((+)\text{-}\text{pinane-1,2-diol})_2$ (10.5g, 29.30mmol, 1.5当量)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (797mg, 0.98mmol, 0.05当量) 和 KOAc (3.8g, 39.06mmol, 2.0当量)。将混合物在氮气氛下在 95°C 搅拌过夜。将混合物过滤并且将滤液用EA和水稀释。将有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (PE/EA=1:0至10:1) 纯化, 得到化合物1F (2.0g, 29%)。

[0267] 步骤6:1G的合成

[0268] 向化合物1F (1.0g, 2.81mmol, 1.0当量) 的THF (10mL) 溶液中添加1F' (1.3g, 5.62mmol, 2.0当量)、Pd (PPh₃)₄ (162mg, 0.14mmol, 0.05当量) 和2N Na₂CO₃ (7.0mL, 14.0mmol, 5当量)。将混合物在氮气氛下在80℃下搅拌过夜。然后将混合物用EA稀释, 用水和盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (PE/EA=1:0至10:1) 纯化, 得到化合物1G (715mg, 78%)。

[0269] 步骤7: 1H的合成

[0270] 在氮气氛下, 在-15℃下, 向2M BH₃-S (Me)₂ (1.2mL, 2.47mmol, 2.0当量) 的无水THF (10mL) 溶液中缓慢添加化合物1G (400mg, 1.24mmol, 1.0当量) 的无水THF (1mL) 溶液。将反应混合物在室温下搅拌2小时, 通过水淬灭, 并且用EA萃取。将有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并且真空浓缩。将残余物溶解于无水THF (8mL) 中, 并且添加2, 3-二甲基丁烷-2, 3-二醇 (292mg, 2.47mmol, 2.0当量)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。然后将反应过滤并且将滤液浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (PE/EA=30:1至10:1) 纯化, 得到化合物1H (106mg, 19%)。

[0271] 步骤8: 1I的合成

[0272] 向化合物1H (120mg, 0.266mmol, 1.0当量) 的H₂O/ACN (1mL/1mL) 溶液中添加0.5M NaOH (1mL, 0.5mmol, 1.8当量), 并且将得到的混合物在室温下搅拌3小时。然后通过制备型HPLC (在中性条件下) 纯化混合物, 得到化合物1I (50mg, 60%)。

[0273] 步骤9: 1的合成

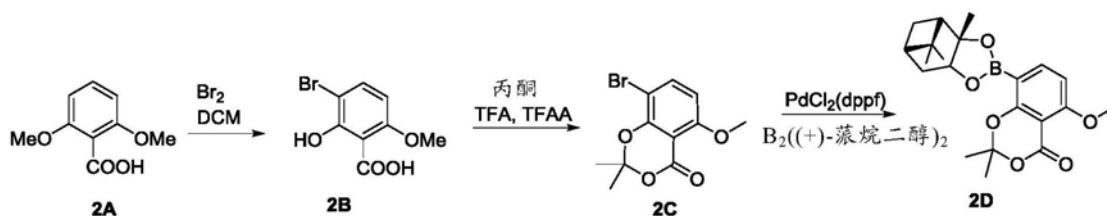
[0274] 向化合物1I (110mg, 0.70mmol, 1.0当量) 的MeOH (10mL) 溶液中添加Pd/C (11mg, 10%, w/w)。将得到的混合物在室温下在1atm的H₂下搅拌4小时。通过硅藻土 (Celite®) 垫过滤之后, 通过制备型HPLC (在酸性条件下) 纯化滤液, 得到化合物1 (20mg, 26%)。

[0275] LC-MS: 221 [M-H]⁻

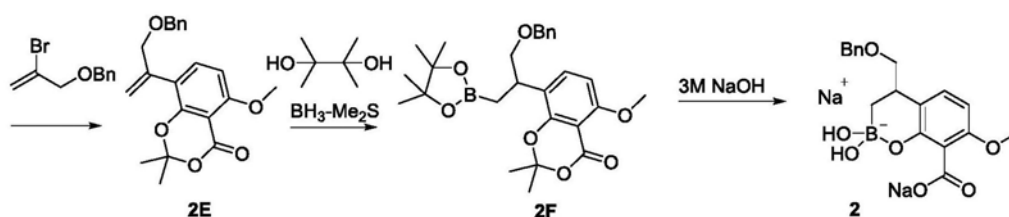
[0276] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.75-7.70 (m, 1H), 7.46-7.35 (m, 1H), 6.87-6.81 (dd, J=7.6, 8.0Hz, 1H), 4.09 (d, J=6.8Hz, 1H), 3.76-3.72 (m, 1H), 3.59-3.57 (m, 1H), 1.20-1.18 (m, 2H)。

[0277] 实施例2

[0278] 4-(苄氧基甲基)-2-羟基-7-甲氧基-3, 4-二氢-1, 2-苯并氧杂硼杂己环-8-甲酸的二钠盐 (化合物2)



[0279]



[0280] 步骤1:2B的合成

[0281] 将溴 (14.06mL, 274mmol, 1当量) 的CH₂Cl₂ (20mL) 溶液在8小时内缓慢添加至2,6-二甲氧基苯甲酸 (2A) (50g, 274mmol) 的CH₂Cl₂ (200mL) 溶液中。在室温下搅拌过夜之后, 将浅橙色浆料加热, 并且通过常压蒸馏去除部分溶剂 (溴甲烷、溴化氢和CH₂Cl₂) (蒸馏掉总体积100mL)。添加乙醇 (150mL), 常压下蒸馏掉剩余的CH₂Cl₂, 将浴温缓慢升至90℃。蒸馏完成后 (1小时), 将不均匀的混合物冷却至室温。在室温下搅拌1小时之后, 将浆料冷却至0℃。在0℃下搅拌2小时之后, 通过过滤收集固体。滤液被回收来冲洗烧瓶和搅拌棒。在0℃下用乙醇冲洗固体 (2×50mL), 风干, 然后高真空干燥, 得到呈白色细小针状的化合物2B (58.23g, 85.9%)。

[0282] 步骤2:2C的合成

[0283] 将装有三氟乙酸酐 (11.25mL, 81mmol, 2当量) 的10mL注射器和装有丙酮 (17mL, 232mmol, 5.7当量) 的20mL注射器在70℃下经由注射器泵历时24小时同时将其内容物加入到2B (10g, 40mmol) 的TFA (10mL) 的澄清溶液中。在1小时之后, 起始材料开始结晶析出。添加TFA (5mL), 得到澄清溶液。在70℃下再反应一小时之后, 溶液变得略显不均匀。在添加完成之后, HPLC显示产物与起始材料比为89:11。在70℃下搅拌过夜之后, 该比例为92:8。将反应混合物冷却至室温, 用乙酸乙酯 (15mL) 稀释, 经硅藻土(Celite®)过滤, 并且用乙酸乙酯 (2×10mL) 冲洗垫和烧瓶。将澄清的黑色滤液浓缩至干燥。将固体置于乙酸乙酯 (50mL) 和CH₂Cl₂ (10mL, 以改善产物的溶解度) 中, 并且用NaHCO₃饱和溶液 (50mL和30mL) 洗涤两次。将褐色/黑色溶液浓缩至干燥。将残余物置于乙酸乙酯 (10mL) 中, 并且将混合物加热至回流。添加庚烷 (3×10mL), 并且使混合物回流 (在最后添加庚烷之后, 产物开始结晶)。将不均匀的混合物回流15分钟, 并且使其冷却至室温。在室温下搅拌2小时并且在0℃下搅拌2小时后, 通过过滤收集固体。回收滤液以冲洗烧瓶。将固体在0℃下用3:1的庚烷/乙酸乙酯 (2×10mL) 冲洗, 风干, 然后高真空干燥, 得到呈浅棕色粉末状的化合物2C (8.83g, 76%)。

[0284] 步骤3:2D的合成

[0285] 向化合物2C (10.0g, 3.5mmol, 1.0eq) 的二氧六环 (300mL) 混合物中添加B₂(+)-蒎烷二醇)₂ (18.8g, 52.5mmol, 1.5当量)、PdCl₂(dppf) (2.8g, 3.5mmol, 0.1当量) 和KOAc (6.86g, 70mmol, 2.0当量)。将混合物在氮气氛下在96℃下搅拌过夜。然后将混合物过滤, 并且将滤液用EA稀释, 用水和盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并且真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (PE/EA=30:1至5:1) 纯化并且用PE/EA (10:1) 研磨, 得到化合物2D (7.9g, 58%)。

[0286] 步骤4:2E的合成

[0287] 向化合物2D (7.3g, 19.06mmol, 1.0当量) 的THF (120mL) 混合物中添加溴化物1F' (5.6g, 24.8mmol, 1.3当量)、Pd(PPh₃)₄ (1.1g, 0.95mmol, 0.05当量) 和2N Na₂CO₃ (48mL, 95mmol, 5.0当量)。将混合物在氮气氛下在80℃下搅拌12小时。将混合物过滤, 并且将滤液用EA和H₂O萃取, 分离有机层并且用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并且真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (PE/EA=20:1至5:1) 纯化, 得到化合物2E (9.0g, 100%, 含有一些蒎烷二醇)。

[0288] 步骤5:2F的合成

[0289] 在氮气氛下, 在-15℃下, 向2M BH₃-S (Me)₂ (32mL, 63.56mmol, 1.5当量) 的无水THF (300mL) 溶液中缓慢添加化合物2E (15g, 42.37mmol, 1.0当量) 的无水THF (50mL) 溶液。然后将混合物移出冰浴并且在室温下搅拌2小时。将混合物用水淬灭并且用EA萃取。将有机层用

盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并且真空浓缩。将残余物溶解于无水THF (150mL) 中,添加频哪醇 (7.5g, 63.56mmol, 1.5当量), 并且将得到的混合物在室温下搅拌过夜。将反应过滤并且将滤液浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (PE/EA=30:0至5:1) 纯化, 得到化合物2F (8g, 39%)。

[0290] 步骤6:2的合成

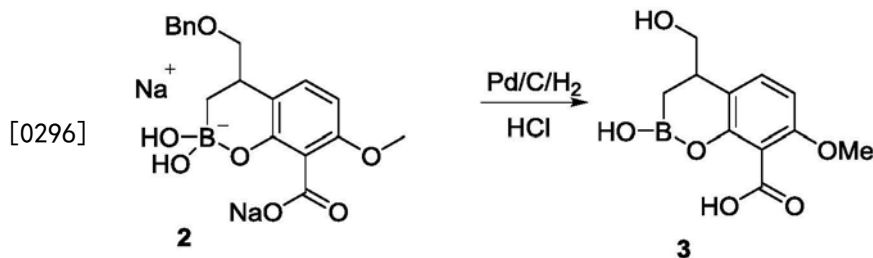
[0291] 向化合物2F (8g, 16.59mmol, 1.0当量) 的H₂O/ACN (7mL/15mL) 溶液中添加3M NaOH (11.1mL, 33.3mmol, 2当量), 并且将混合物在室温下搅拌20小时。通过制备型HPLC纯化混合物, 得到化合物2 (6g, 100%)。

[0292] LC-MS: 343 [M+H]⁺

[0293] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 7.41-7.18 (m, 5H), 7.04-6.93 (m, 1H), 6.29-6.16 (m, 1H), 4.51 (m, 2H), 3.75-3.68 (m, 3H), 3.67-3.59 (m, 2H), 2.98-2.85 (m, 1H), 0.61-0.50 (m, 1H), 0.41-0.29 (m, 1H)。

[0294] 实施例3

[0295] 2-羟基-4-(羟基甲基)-7-甲氧基-3,4-二氢-1,2-苯并氧杂硼杂己环-8-甲酸(化合物3)



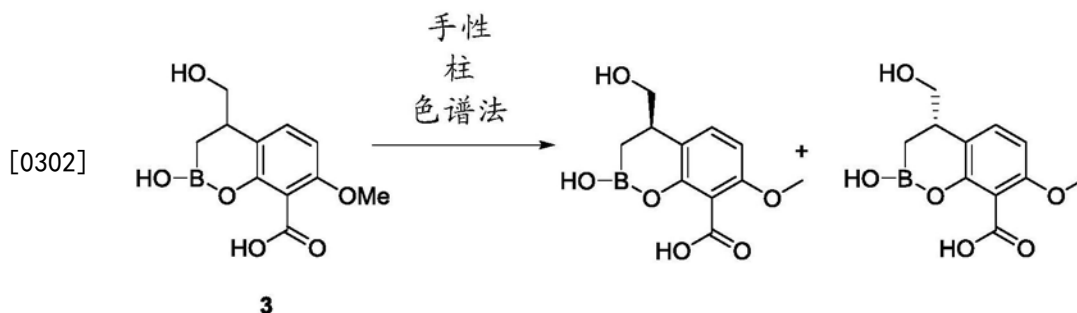
[0297] 向化合物2 (2.0g, 5.85mmol, 1.0当量) 的甲醇 (20mL) 溶液中添加1N HCl (以将溶液调节至pH 5-6) 和Pd/C (200mg, 10%W/W)。将混合物在H₂下在室温下搅拌16小时, 通过硅藻土过滤并且通过制备型HPLC (在酸性条件下) 纯化, 得到化合物3 (310mg, 21%)。

[0298] LC-MS: 253 [M+H]⁺

[0299] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.21-7.20 (m, 1H), 6.67-6.65 (d, J=8.4Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.58-3.57 (m, 2H), 3.02-2.85 (m, 1H), 1.15-1.13 (m, 2H)。

[0300] 实施例4

[0301] (4R)-2-羟基-4-(羟基甲基)-7-甲氧基-3,4-二氢-1,2-苯并氧杂硼杂己环-8-甲酸和(4S)-2-羟基-4-(羟基甲基)-7-甲氧基-3,4-二氢-1,2-苯并氧杂硼杂己环-8-甲酸(化合物4和化合物5)



[0303] 通过手性柱 (超手性S-AD, 己烷/EtOH/MeOH/甲酸=60/13/27/0.01, v/v/v/v) 分离

2-羟基-4-(羟基甲基)-7-甲氧基-3,4-二氢-1,2-苯并氧杂硼杂己环-8-甲酸(化合物3)(1.03g),得到化合物4(344mg,33%) 和化合物5(410mg,39%)。化合物4和化合物5在以上方案中被描述为立体异构体,但各异构体的绝对立体化学还有待确定。

[0304] 化合物4:

[0305] LC-MS: 251 [M-H]⁻

[0306] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.21-7.20 (m, 1H), 6.67-6.65 (d, J=8.4Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.58-3.57 (m, 2H), 3.02-2.85 (m, 1H), 1.15-1.13 (m, 2H)。

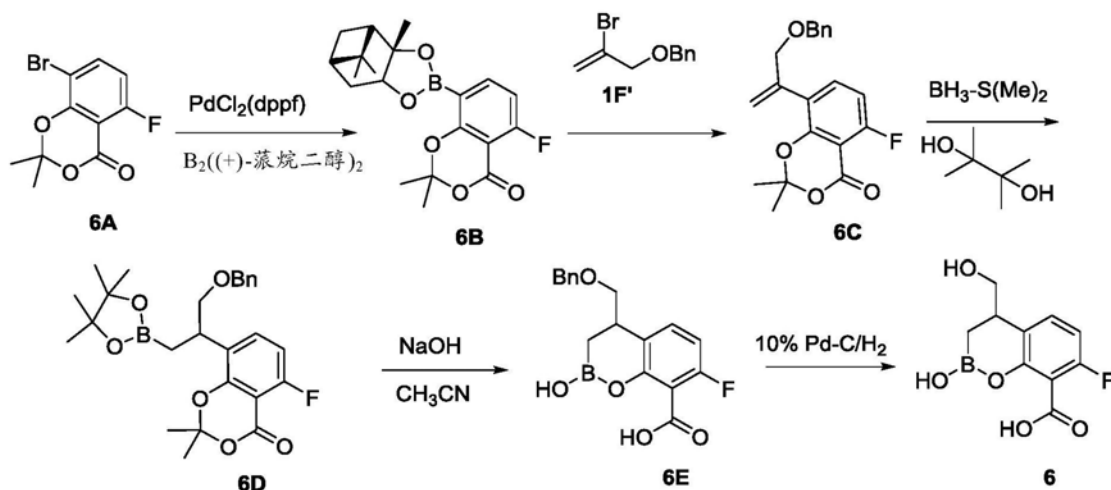
[0307] 化合物5:

[0308] LC-MS: 251 [M-H]⁻

[0309] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.21-7.20 (m, 1H), 6.67-6.65 (d, J=8.4Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.58-3.57 (m, 2H), 3.02-2.85 (m, 1H), 1.15-1.13 (m, 2H)。

[0310] 实施例5

[0311] 7-氟-2-羟基-4-(羟基甲基)-3,4-二氢-1,2-苯并氧杂硼杂己环-8-甲酸(化合物6)



[0312] 步骤1: 化合物6A的合成

[0314] 通过TFA脱保护(如在实施例1的步骤3中所述),随后亚异丙基保护(如在实施例2的步骤2中所述),由Boc-叔丁基酯中间体(之前在W02015/179308中公开)制备化合物6A。

[0315] 步骤2: 化合物6B的合成

[0316] 向化合物6A (20.0g, 72.99mmol, 1.0eq) 在二氧六环 (200mL) 的混合物中添加B₂(+)-茚烷二醇 (39.2g, 109.5mmol, 1.5当量)、PdCl₂(dppf) (3.0g, 3.65mmol, 0.05当量) 和 KOAc (14.3g, 145.9mmol, 2.0当量)。将混合物在氮气氛下在95℃搅拌过夜。将混合物过滤,并且滤液用EtOAc稀释,用水、盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并且真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (PE/EA=1:0至10:1) 纯化,得到化合物6B (13.5g, 49%)。

[0317] 步骤3: 化合物6C的合成

[0318] 向化合物6B (13.5g, 36.1mmol, 1.0当量) 的THF (90mL) 混合物中添加1F' (12.2g, 54.14mmol, 1.5当量)、Pd(PPh₃)₄ (2.1g, 1.80mmol, 0.05当量) 和2N Na₂CO₃ (90mL, 180.5mmol, 5.0当量)。将混合物在氮气氛下在80℃下搅拌过夜。然后将混合物通过硅藻土 (Celite®) 垫过滤,并且添加水。将混合物用EA萃取。将合并的有机层用水、盐水洗涤,经

Na₂SO₄干燥,并且真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(PE/EA=50:1至10:1)纯化,得到化合物6C(9.8g,79%)。

[0319] 步骤4:化合物6D的合成

[0320] 在氮气氛下,在-15℃下,向2M BH₃-S(Me)₂(1.5mL,2.92mmol,2.0当量)的无水THF(10mL)溶液中缓慢添加化合物6C(500mg,1.462mmol,1.0当量)的无水THF(2mL)溶液。将反应混合物在室温下搅拌2小时,用水淬灭,并且用EA萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并且真空浓缩。将残余物溶解于无水THF(8mL)中。向得到的混合物中添加2,3-二甲基丁-2,3-二醇(345mg,2.92mmol,2.0当量)。将反应物在室温下搅拌过夜。然后将反应过滤并且将滤液浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(PE/EA=30:0至10:1)纯化,得到化合物6D(188mg,27%)。

[0321] 步骤5:化合物6E的合成

[0322] 向化合物6D(188mg,0.4mmol,1.0当量)的H₂O/ACN(1mL/1mL)溶液中添加3M NaOH(0.26mL,0.8mmol,2.0当量),并且将得到的混合物在室温下搅拌过夜。粗产物6E直接用于下一步骤。

[0323] 步骤6:化合物6的合成

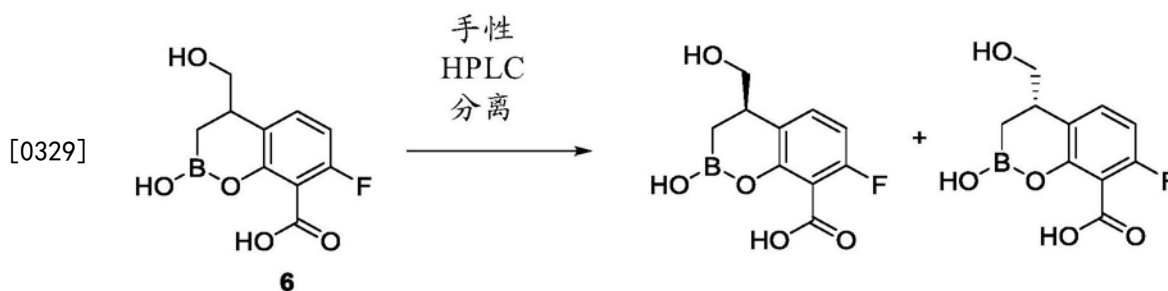
[0324] 向6E的粗产物中添加Pd/C(18mg,10%w/w)。将混合物在室温下在H₂下搅拌过夜。在过滤之后,通过制备型HPLC(在中性条件下)纯化混合物,得到8mg的化合物6。

[0325] LC-MS:282[M+MeCN+H]⁺;239[M-H]⁻

[0326] ¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ7.03(m,1H),6.40-6.38(m,1H),3.87-3.83(m,1H),3.71-3.68(m,1H),3.04-3.03(m,1H),0.71(m,2H)。

[0327] 实施例6

[0328] (4R)-7-氟-2-羟基-4-(羟基甲基)-3,4-二氢-1,2-苯并氧杂硼杂己环-8-甲酸和(4S)-7-氟-2-羟基-4-(羟基甲基)-3,4-二氢-1,2-苯并氧杂硼杂己环-8-甲酸(化合物7和化合物8)



[0330] 通过具有手性柱的HPLC(超手性S-AD,己烷/EtOH/MeOH/TFA=90/3.3/6.7/0.05,(v/v/v)分离7-氟-2-羟基-4-(羟基甲基)-3,4-二氢-1,2-苯并氧杂硼杂己环-8-甲酸(化合物6),得到化合物7(40.8mg,16%) and 化合物8(33.0mg,13%)。化合物7和化合物8在以上方案中被描述为立体异构体,但各异构体的绝对立体化学还有待确定。

[0331] 化合物7:

[0332] LC-MS:239[M-H]⁻

[0333] ¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ7.32-7.29(m,1H),6.71-6.67(m,1H),3.97-3.79(m,1H),3.76-3.54(m,2H),1.18-1.13(m,2H)。

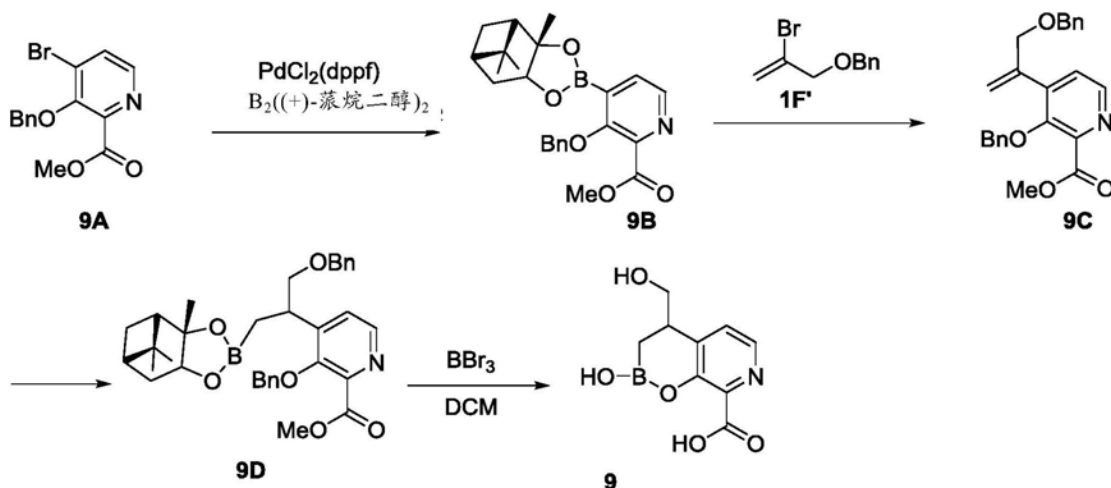
[0334] 化合物8:

[0335] LC-MS: 239 [M-H]⁻

[0336] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.32-7.29 (m, 1H), 6.71-6.67 (m, 1H), 3.97-3.79 (m, 1H), 3.76-3.54 (m, 2H), 1.18-1.13 (m, 2H)。

[0337] 实施例7

[0338] 2-羟基-4-(羟基甲基)-3,4-二氢氧杂硼杂环己二烯并[6,5-c]吡啶-8-甲酸(化合物9)



[0340] 步骤1: 化合物9B的合成

[0341] 向化合物9A (Tetrahedron, 2011, 67, 8757-8762) (1.0g, 3.12mmol, 1.0当量) 的二氧六环(10mL)混合物中添加B₂(+)-蒎烷二醇(1.67g, 4.67mmol, 1.5当量)、PdCl₂(dppf) (255mg, 0.31mmol, 0.1当量) 和KOAc (916mg, 9.35mmol, 3.0当量)。将混合物在氮气氛下在55℃搅拌过夜。将混合物过滤, 并且将滤液用EA和H₂O萃取, 分离有机层, 用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并且真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(PE/EA/DCM=30:1:0至5:1:1)纯化, 得到化合物9B (1.1g, 84%)。

[0342] 步骤2: 化合物9C的合成

[0343] 向化合物9B (1.1g, 2.61mmol, 1.0当量) 的THF (90mL) 混合物中添加1F' (1.18g, 5.22mmol, 2.0当量)、Pd(PPh₃)₄ (151mg, 0.13mmol, 0.05当量) 和2N Na₂CO₃ (6.5mL, 13.0mmol, 5.0当量)。将混合物在氮气氛下在80℃下搅拌过夜。然后将混合物过滤并且将滤液用乙酸乙酯洗涤。将有机层用水和盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并且真空浓缩。将粗产物通过硅胶柱色谱法(PE/EA=20:1至5:1)纯化, 得到化合物9C (978mg, 96%)。

[0344] 步骤3: 化合物9D的合成

[0345] 向化合物9C (350mg, 0.90mmol, 1.0当量) 的甲醇 (2mL) 混合物中添加B₂(+)-蒎烷二醇 (370mg, 1.03mmol, 1.15当量)、Cu₂O (10mg, 0.072mmol, 0.08当量)、PPh₃ (26mg, 0.099mmol, 0.11当量) 和KH₂PO₄ (188mg, 1.079mmol, 1.2当量)。将混合物在氮气氛下在40℃搅拌2.5小时。然后将混合物过滤, 将滤液用EA洗涤, 将有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并且真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(PE/EA=20:1至2:1)纯化, 得到化合物9D (350mg, 68%)。

[0346] 步骤4: 化合物9的合成

[0347] 向化合物9D (197mg, 0.411mmol, 1.0当量) 的DCM (1.5mL) 溶液中添加1M BBr₃

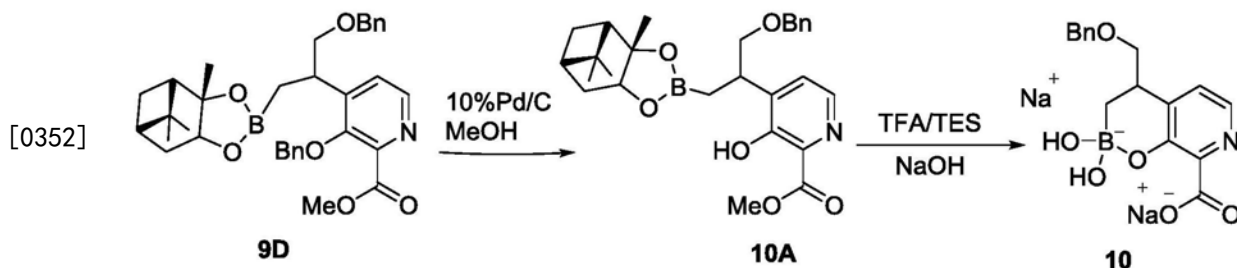
(1.3mL, 1.30mmol, 5当量), 将混合物在室温下搅拌1小时, 然后将混合物通过制备型HPLC (在酸性条件下) 纯化, 得到化合物9 (5.5mg)。

[0348] LC-MS: 224 [M+H]⁺

[0349] ¹H NMR (400MHz, D₂O) δ 8.20–8.19 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.90–7.89 (d, J=5.6Hz, 1H), 3.91–3.89 (m, 1H), 3.85–3.81 (m, 1H), 3.73–3.70 (m, 1H), 1.25–1.20 (m, 2H)。

[0350] 实施例8

[0351] 4-(苄氧基甲基)-2-羟基-3,4-二氢氧杂硼杂环己二烯并[6,5-c]吡啶-8-甲酸的二钠盐 (化合物10)



[0353] 步骤1: 化合物10A的合成

[0354] 将化合物9D (130mg, 0.228mmol, 1.0当量) 和Pd/C (13mg, 10%w/w) 的甲醇 (2mL) 混合物在室温下在H₂下搅拌2天。将得到的混合物过滤并且通过制备型TLC纯化, 得到化合物10A (70mg, 64%)。

[0355] 步骤2: 化合物10的合成

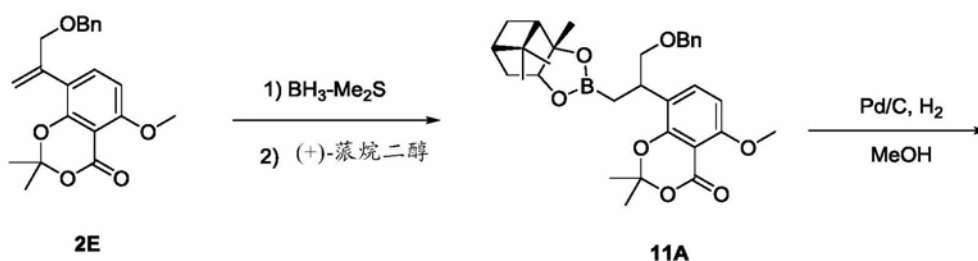
[0356] 向化合物10A (30mg, 0.063mmol, 1.0当量) 的H₂O/ACN (0.5mL/0.5mL) 溶液中添加TFA (0.01mL, 0.125mmol, 2当量)、TES (0.05mL) 和i-BuB(OH)₂ (13mg, 0.125mmol, 2当量)。将混合物在25℃下搅拌过夜, 并用0.5N NaOH (0.25mL) 调节至pH 10–11。将得到的混合物在室温下搅拌2小时, 并通过制备型HPLC (在中性条件下) 纯化, 得到化合物10 (3.4mg)。

[0357] LC-MS: 314 [M+H]⁺

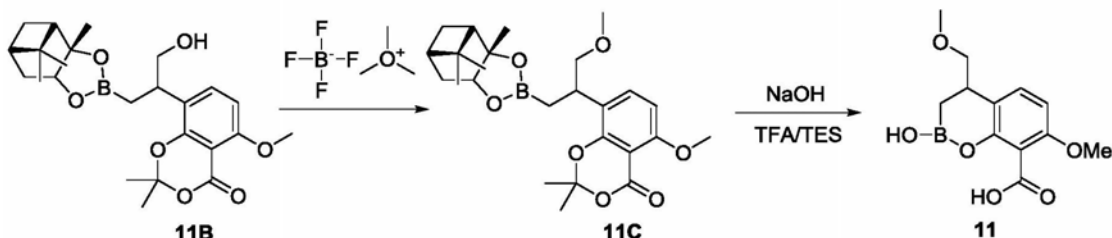
[0358] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.73–7.71 (m, 1H), 7.33–7.20 (m, 6H), 4.56–4.53 (m, 2H), 3.70–3.69 (d, J=6.0Hz, 2H), 3.05–3.04 (m, 1H), 0.68–0.64 (m, 1H), 0.39–0.35 (m, 1H)

[0359] 实施例9

[0360] 2-羟基-7-甲氧基-4-(甲氧基甲基)-3,4-二氢-1,2-苯并氧杂硼杂己环-8-甲酸 (化合物11)



[0361]

[0362] 步骤1:化合物11A的合成

[0363] 在 -15°C 下,向 $\text{BH}_3\text{-S}(\text{Me})_2$ (28.2mL, 56.4mmol, 2.0当量)的无水THF (60mL)溶液中添加化合物2E (10g, 28.2mmol, 1当量)。将混合物温热至室温并且搅拌3.5小时。TLC显示没有残留化合物2E。将混合物用水 (30mL) 稀释并用EA ($2 \times 60\text{mL}$) 萃取。将有机相经 Na_2SO_4 干燥并且浓缩,得到残余物,其不经进一步纯化用于下一步骤。

[0364] 将以上制备的残余物用无水THF (60mL) 溶解。将(+)-蒎烷二醇 (9.6g, 56.4mmol, 2.0当量) 添加至溶液中。将混合物在室温下搅拌过夜,并且浓缩。将残余物通过快速柱色谱法 (PE/EA=5:1) 纯化,得到化合物11A (11g, 不纯)。

[0365] 步骤2:化合物11B的合成

[0366] 在室温下向粗化合物11A (5.3g) 的甲醇 (53mL) 溶液中添加10%Pd/C (530mg, 10% w/w)。将混合物在氢气氛 (气球) 下搅拌过夜。将得到的混合物过滤并且将滤液浓缩。将残余物通过快速柱色谱法 (PE/EA=2:1) 纯化,得到化合物11B (1.2g, 20%, 2个步骤)。

[0367] 步骤3:化合物11C的合成

[0368] 向化合物11B (250mg, 0.56mmol, 1.0当量) 的无水DCM (5mL) 混合物中添加三甲基氧鎢四氟硼酸盐 (167mg, 1.13mmol, 2.0当量) 和 Cs_2CO_3 (183.5mg, 0.563mmol, 1.0当量)。将混合物在氮气氛下在 25°C 下搅拌过夜。将得到的混合物用水稀释并且用DCM萃取。将DCM层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并且真空浓缩。将粗残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到化合物11C (161mg, 62%)。

[0369] 步骤2:化合物11的合成

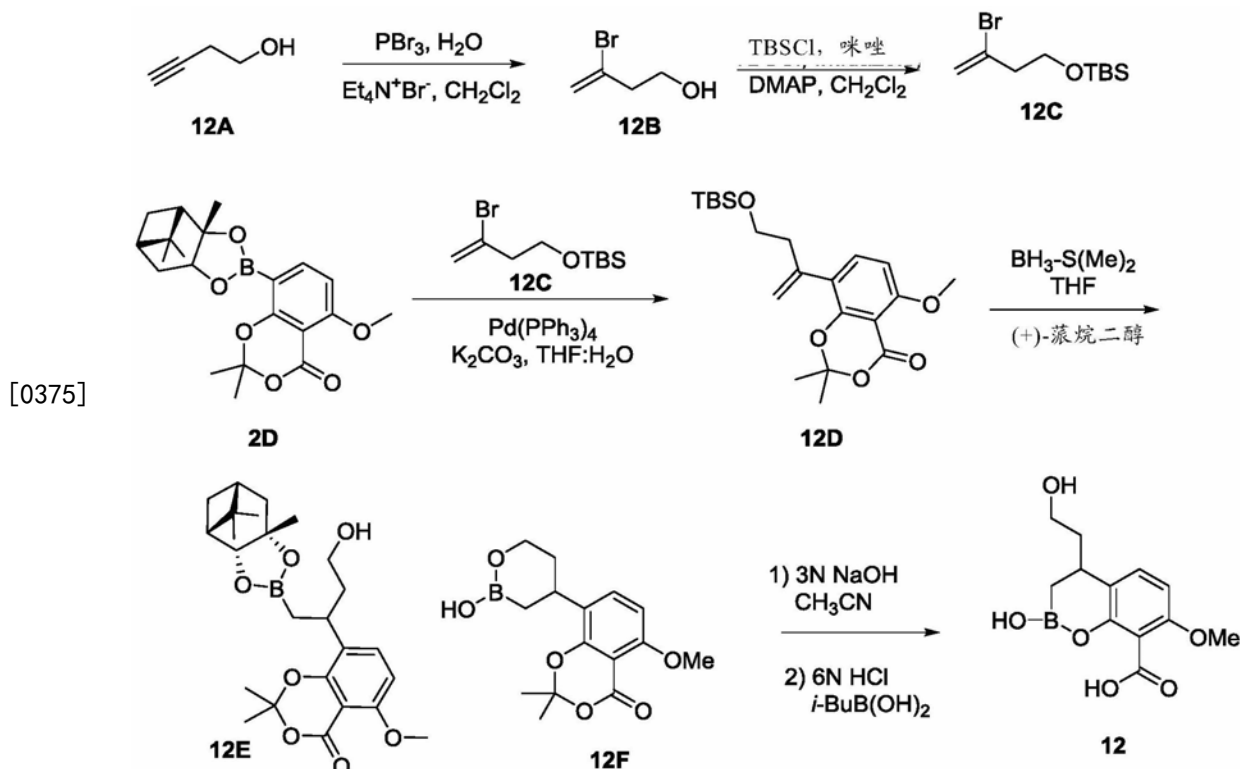
[0370] 向化合物11C (155mg, 0.34mmol, 1.0当量) 的 $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ (1.5mL/1.5mL) 溶液中添加3N NaOH (0.34mL, 1.02mmol, 3当量)。将混合物在 25°C 下搅拌过夜。向混合物中添加TFA (0.06mL)、TES (0.06mL) 和 $i\text{-BuB}(\text{OH})_2$ (68mg, 0.68mmol, 2当量)。将得到的混合物在 25°C 下搅拌1小时,并通过制备型HPLC (在酸性条件下) 纯化,得到化合物11 (57mg, 63%)。

[0371] LC-MS: 267 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0372] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.19 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.67 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.42-3.30 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.07-3.05 (m, 1H), 1.15-1.05 (m, 2H)。

[0373] 实施例10

[0374] 2-羟基-4-(2-羟基乙基)-7-甲氧基-3,4-二氢-1,2-苯并氧杂硼杂己环-8-羧酸 (化合物12)



[0376] 步骤1: 化合物12B的合成

[0377] 通过在室温下将 PBr_3 (10.5mL, 110mmol) 逐滴添加至水 (6.0mL, 330mmol) 中来产生气态 HBr 。在 0°C 下将所产生的 HBr 气体鼓泡至 $\text{Et}_4\text{N}^+\text{Br}^-$ (97.0g, 0.3mol, 1.2当量) 的 DCM (300mL) 溶液中。向 HBr 溶液中添加3-丁炔-1-醇 (12A, 19.0mL, 0.25mol, 1.0当量), 并且将溶液在 40°C 下加热5小时。去除溶剂, 随后蒸馏, 得到3-溴-3-丁烯-1-醇, 12B (27.9g, 73%)。

[0378] 步骤2: 化合物12C的合成

[0379] 在室温下, 向3-溴-3-丁烯-1-醇 (12B) (13.0g, 86.1mmol, 1.0当量) 的 DCM (250mL) 溶液中添加咪唑 (7.74g, 114mmol, 1.3当量)、 DMAP (2.15g, 18.0mmol, 0.2当量) 和 TBSCl (14.5g, 96.2mmol, 1.1当量)。将反应物在室温下搅拌3小时, 过滤, 用盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 浓缩, 并且经由 FCC (SiO_2 , 己烷) 纯化, 得到化合物12C (16.8g, 73%)。

[0380] 步骤3: 化合物12D的合成

[0381] 向2D (503mg, 1.30mmol, 1.0当量) 的 THF (3.6mL) 溶液中添加烯烃12C (688mg, 2.60mmol, 2.0当量), 随后添加2M K_2CO_3 溶液 (1.6mL, 3.2mmol, 2.5当量)。在用 N_2 鼓泡溶液10分钟之后, 添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (147mg, 0.13mmol, 0.1当量) 并且将反应混合物加热至 70°C 持续16小时。用 NaHCO_3 (饱和水溶液) 淬灭反应, 用 EtOAc (2x) 萃取, 经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 并且经由 FCC (SiO_2 , 10% EtOAc /己烷) 纯化, 得到呈橙色油状的化合物12D (360mg, 70%)。

[0382] 步骤4: 化合物12E和化合物12F的合成

[0383] 在 0°C 下, 向12D (274mg, 0.70mmol, 1.0当量) 的 THF (14mL) 溶液中添加 $\text{BH}_3\text{-S}(\text{Me})_2$ (1.2当量, 0.42mL, 2M的 THF , 0.84mmol, 1.2当量)。使反应物缓慢升温至室温并且搅拌2小时。添加(+)-蒎烷二醇 (291mg, 1.7mmol, 2.4当量), 并且将反应物在室温下搅拌过夜。将反

应混合物用H₂O淬灭,用EtOAc (3x) 萃取,经Na₂SO₄干燥,并且浓缩。将残余物用FCC (SiO₂, 40%EtOAc/己烷) 纯化,得到12E和12F的混合物 (109mg),其不经进一步纯化用于下一步骤。

[0384] 步骤5:化合物12的合成

[0385] 将化合物12E和化合物12F的混合物 (109mg) 溶解于乙腈 (3.0mL) 中,并且在室温下添加3M NaOH溶液 (1.2mL)。使反应混合物搅拌24小时。使用6N HCl将得到溶液调节至pH 2-3。添加*i*-Bu (OH)₂ (53mg)。将反应物搅拌过夜,并且通过制备型HPLC纯化,得到呈白色蓬松固体状的化合物12 (7.5mg, 4%)。

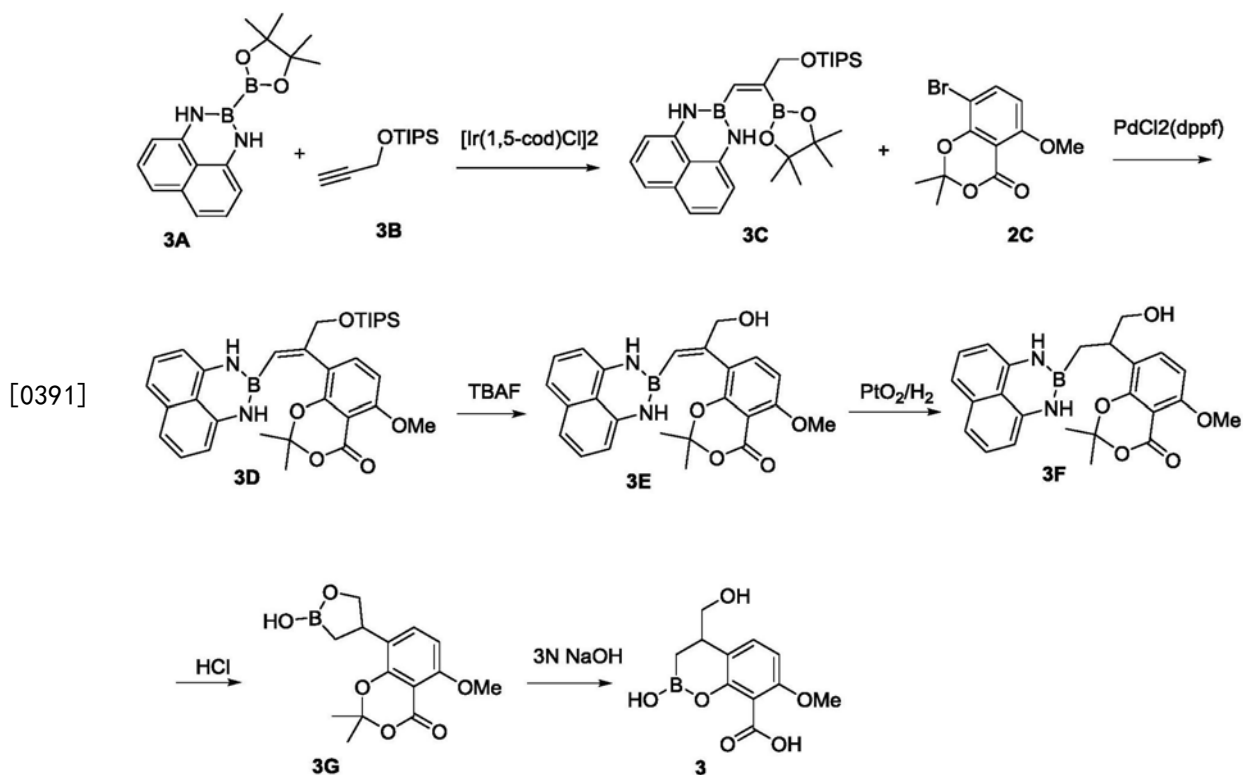
[0386] LC-MS: 267.2 [M+1]⁺

[0387] ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 7.28 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.30-3.18 (m, 1H), 1.90-1.68 (m, 2H), 1.20 (dd, 1H), 0.90 (dd, 1H)。

[0388] 实施例11

[0389] 2-羟基-4-(羟基甲基)-7-甲氧基-3,4-二氢-1,2-苯并氧杂硼杂己环-8-甲酸(化合物3)

[0390] 化合物3(描述于实施例3中) 也使用以下替代合成顺序制备。



[0392] 步骤1:化合物3C的合成

[0393] 将化合物3A (J. Org. Chem., 2016, 81, 4269-4279) (26g, 0.123mol, 1.5当量)、三异丙基甲硅烷基丙炔基醚 (3B) (24g, 0.082mol, 1.0当量) 和双(1,5-环辛二烯) 二氯化二铱(I) (0.826g, 1.23mmol, 0.015当量) 的甲苯 (260mL) 溶液加热至80℃并且在N₂下搅拌过夜。将得到的混合物冷却至室温并且过滤。将滤液浓缩并且将残余物通过快速柱色谱法 (PE/EA=5:1) 纯化,得到化合物3C (35.7g, 86%)。

[0394] 步骤2:化合物3D的合成

[0395] 向化合物3C (5.0g, 9.881mmol, 1.1当量) 的THF (50mL) 溶液中添加化合物2C

(2.57g, 8.983mmol, 1.0当量)、PdCl₂(dppf) (368mg, 0.494mmol, 0.05当量)、水(1.625g, 98.81mmol, 10当量)和K₃PO₄·3H₂O (7.175g, 29.644mmol, 3.0当量)。将混合物在氮气氛下在80℃下搅拌过夜。将混合物过滤并且将滤液用EA和H₂O稀释。分离各层,用盐水洗涤有机层,经Na₂SO₄干燥,并且真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到化合物3D(4.79g, 82%)。

[0396] 步骤3:化合物3E的合成

[0397] 在室温下向化合物3D(34g, 58.0mmol, 1.0当量)的THF(300mL)溶液中添加TBAF(18.1g, 69.6mmol, 1.2当量)。将混合物在室温下搅拌3小时,并且TLC显示没有残留化合物3D。将得到的混合物用水(150mL)稀释并且用EA(2×300mL)萃取。将有机相经Na₂SO₄干燥并且浓缩。将残余物用快速柱色谱法(PE/EA=1:1)纯化,得到化合物3E(16.1g, 81%)。

[0398] 步骤4:化合物3F的合成

[0399] 在N₂下,向化合物3E(16g, 37.21mmol)的甲醇(160mL)溶液中添加PtO₂(1.6g, 10% w/w),然后用氢气置换。将混合物在室温下搅拌6小时。将得到的混合物过滤并且将滤液浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(PE/EA=1:1)纯化,得到化合物3F(13.6g, 87%)。

[0400] 步骤5:化合物3G的合成

[0401] 在室温下,向化合物3F(13.4g, 31.02mmol, 1.0当量)的THF(150mL)溶液中添加3N HCl水溶液(51.7mL, 155.1mmol, 5.0当量)。将混合物搅拌过夜,并且LC-MS显示剩余10%化合物3F。然后添加额外的3N HCl(20.7mL, 61.02mmol, 2.0当量)。将混合物在室温下搅拌3小时,此时LC-MS显示起始材料完全消耗。将水(75mL)添加至反应混合物中,用EA(2×75mL)萃取得到的溶液。将有机相用水(75mL)、盐水(75mL)洗涤,经硫酸钠干燥并且浓缩。将粗品通过硅胶柱色谱法(PE/EA=1:1)纯化,得到化合物3G(6.7g, 75%)。

[0402] 步骤6:化合物3的合成

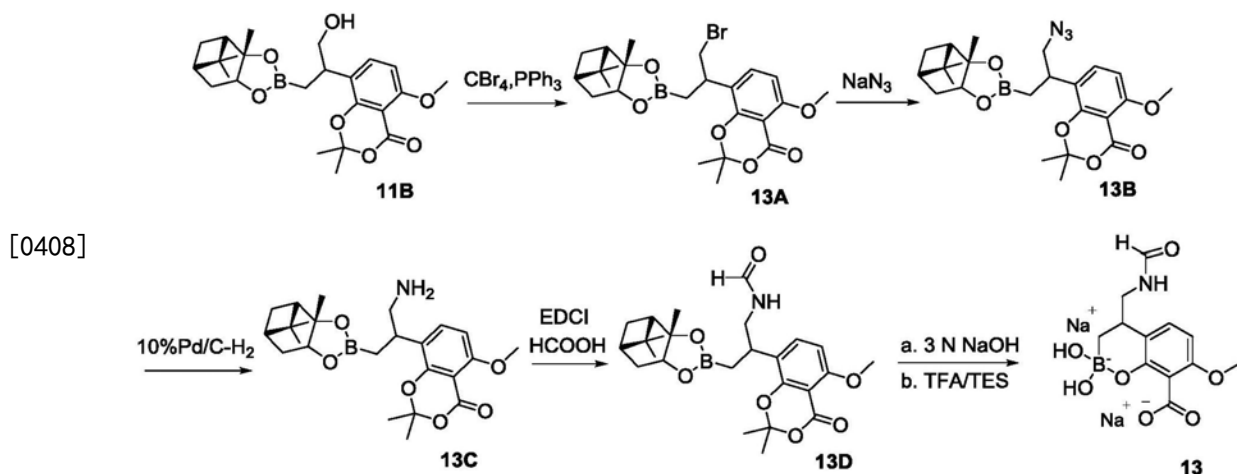
[0403] 在室温下向化合物3G(7.0g, 23.9mmol, 1.0当量)的H₂O/CH₃CN(35mL/35mL)溶液中添加3N NaOH(16mL, 47.8mmol, 2.0当量)。将混合物在室温下搅拌1.5小时,并且TLC显示没有残留3G。然后添加3N HCl以将溶液调节至pH~2。将得到的溶液在室温下搅拌过夜,并且冻干。将固体溶解于水(20mL)中并且用EA(5×20mL)萃取。将有机层干燥并且浓缩,得到粗化合物3(5.4g)。将化合物通过制备型HPLC(在酸性条件下)进一步纯化,得到纯化合物3。

[0404] LC-MS: 253 [M+H]⁺

[0405] ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ7.08-7.06(d, J=8.4Hz, 1H), 6.43-6.41(d, J=8.0Hz, 1H), 3.81-3.78(m, 1H), 3.77-3.74(m, 3H), 3.67-3.63(m, 1H), 2.96(m, 1H), 0.78-0.76(m, 2H)。

[0406] 实施例12

[0407] 4-(甲酰胺基甲基)-2-羟基-7-甲氧基-3,4-二氢-1,2-苯并氧杂硼杂己环-8-甲酸的二钠盐(化合物13)



[0409] 步骤1:化合物13A的合成

[0410] 向化合物11B (1.5g, 3.38mmol, 1.0当量) 的DCM (10mL) 混合物中添加 CBr_4 (1.68g, 5.07mmol, 1.5当量) 和 PPh_3 (1.33g, 5.07mmol, 1.5当量)。将混合物在氮气氛下在室温下搅拌2小时。然后将混合物真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (PE/EA=30:1至5:1) 纯化, 得到化合物13A (1.1g, 64%)。

[0411] 步骤2:化合物13B的合成

[0412] 向化合物13A (280mg, 0.55mmol, 1.0当量) 的DMF (8mL) 溶液中添加 NaN_3 (108mg, 1.66mmol, 3.0当量)。将混合物在氮气氛下在48℃搅拌19小时。然后将混合物过滤并且将滤液用EA稀释。将有机层用水和盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并真空浓缩, 得到粗化合物13B (250mg, 96%), 其不经进一步纯化用于下一步骤。

[0413] 步骤3:化合物13C的合成

[0414] 在氢气氛下, 向化合物13B (250mg, 0.533mmol, 1.0当量) 的MeOH (30mL) 混合物中添加Pd/C (25mg, 10% w/w)。将混合物在室温下搅拌2天。然后将混合物过滤并且将滤液真空浓缩, 得到粗化合物13C (220mg, 93%), 其不经进一步纯化用于下一步骤。

[0415] 步骤4:化合物13D的合成

[0416] 在 N_2 下, 向化合物13C (500mg, 1.13mmol, 1.0当量) 的DCM (10mL) 混合物中添加EDCI (433mg, 2.26mmol, 2.0当量)、DMAP (14mg, 0.113mmol, 0.1当量) 和甲酸 (104mg, 2.26mmol, 2.0当量)。将混合物在室温下搅拌4小时。然后将得到的混合物通过制备型HPLC纯化, 得到化合物13D (230mg, 45%)。

[0417] 步骤5:化合物13的合成

[0418] 向化合物13D (120mg, 0.255mmol, 1.0当量) 的 $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ (1mL/1mL) 溶液中添加3N NaOH (0.17mL, 0.509mmol, 2当量), 并且将混合物在室温下搅拌2小时。向反应混合物中缓慢添加TFA (0.06mL) 和TES (0.06mL), 随后添加*i*-BuB(OH)₂ (52mg, 0.509mmol, 2当量)。将得到的混合物在室温下搅拌1小时, 浓缩并且通过制备型HPLC (在酸性条件下) 纯化, 得到化合物13的酸形式 (25mg)。

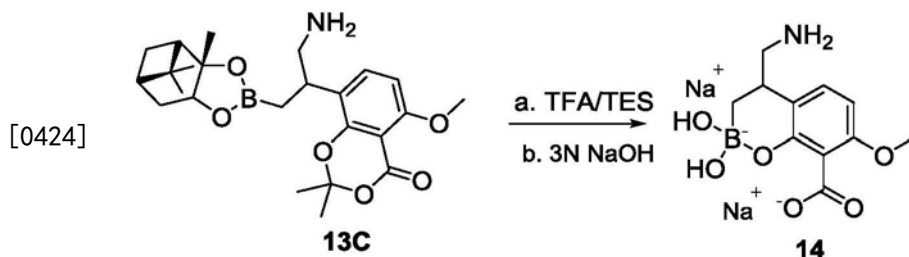
[0419] 向化合物13的酸形式 (25mg, 0.089mmol, 1.0当量) 的 $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ (0.2mL/0.2mL) 溶液中添加3N NaOH (0.06mL, 0.18mmol, 2当量)。将混合物在室温下搅拌0.5小时, 并且通过制备型HPLC (在中性条件下) 纯化, 得到化合物13 (17mg, 55%)。

[0420] LC-MS: 280 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 278 $[\text{M}-\text{H}]^-$

[0421] ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ 8.01 (s, 1H), 7.01–6.99 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.44–6.42 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.51–3.49 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 2.89–2.85 (m, 1H), 0.63–0.59 (m, 1H), 0.36–0.30 (m, 1H)。

[0422] 实施例13

[0423] 4-(氨基甲基)-2-羟基-7-甲氧基-3,4-二氢-1,2-苯并氧杂硼杂己环-8-甲酸的二钠盐(化合物14)



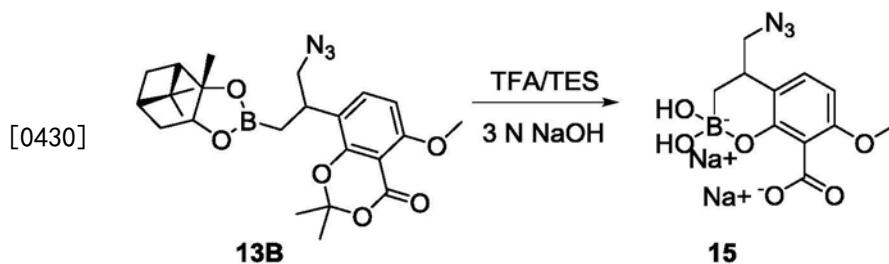
[0425] 向化合物13C (180mg, 0.406mmol, 1.0当量) 的 $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ (1mL/1mL) 溶液中添加TFA (0.2mL) 和TES (0.2mL), 然后添加*i*-BuB(OH)₂ (83mg, 0.812mmol, 2当量)。将混合物在室温下搅拌5小时。将反应混合物减压浓缩。将得到的残余物溶解于 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 中, 并且用3N NaOH将溶液的pH调节至pH~10。将混合物通过制备型HPLC (在中性条件下) 纯化, 得到化合物14 (30mg, 29%)。

[0426] LC-MS: 252 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0427] ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ 6.95–6.93 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.41–6.39 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.15–3.07 (m, 3H), 0.62–0.60 (m, 1H), 0.45–0.41 (m, 1H)。

[0428] 实施例14

[0429] 4-(叠氮基甲基)-2-羟基-7-甲氧基-3,4-二氢-1,2-苯并氧杂硼杂己环-8-甲酸的二钠盐(化合物15)



[0431] 向化合物13B (200mg, 0.255mmol, 1.0当量) 的 $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ (0.5mL/0.5mL) 溶液中添加TFA (0.06mL) 和TES (0.06mL), 然后添加*i*-BuB(OH)₂ (87mg, 0.853mmol, 2当量)。将混合物在27℃下搅拌8小时。随后将反应混合物在室温下浓缩, 并且将3N NaOH (0.28mL, 0.84mmol, 2当量) 添加至粗品中。将混合物在室温下搅拌过夜, 浓缩, 并且通过制备型HPLC (在中性条件下) 纯化, 得到化合物15 (39mg, 33%)。

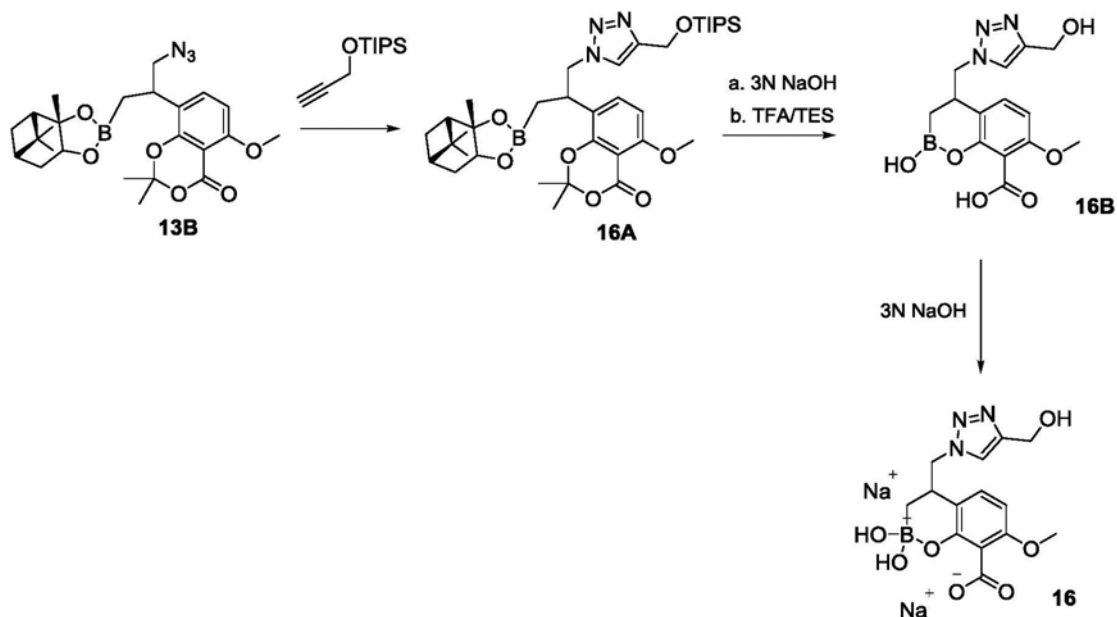
[0432] LC-MS: 278 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 555 $[2\text{M}+\text{H}]^+$ 和 535 $[2\text{M}-\text{H}]^-$

[0433] ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ 7.03–7.01 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.45–6.42 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.58–3.52 (m, 2H), 2.92 (m, 1H), 0.73–0.71 (m, 1H), 0.48 (m, 1H)。

[0434] 实施例15

[0435] 2-羟基-4-[[4-(羟基甲基)三唑-1-基]甲基]-7-甲氧基-3,4-二氢-1,2-苯并氧杂

硼杂己环-8-甲酸的二钠盐(化合物16)



[0436]

[0437] 步骤1:化合物16A的合成

[0438] 向化合物13B (140mg, 0.30mmol, 1.0当量) 的1,2-二氯苯 (2mL) 溶液中添加三异丙基(丙-2-炔氧基)硅烷 (127mg, 0.60mmol, 2.0当量)。将反应物在氮气氛围下在120℃搅拌过夜。将得到的混合物真空浓缩。将残余物通过制备型TLC (PE/EA=1:1) 纯化, 得到化合物16A (80mg, 51%)。

[0439] 步骤2:化合物16的合成

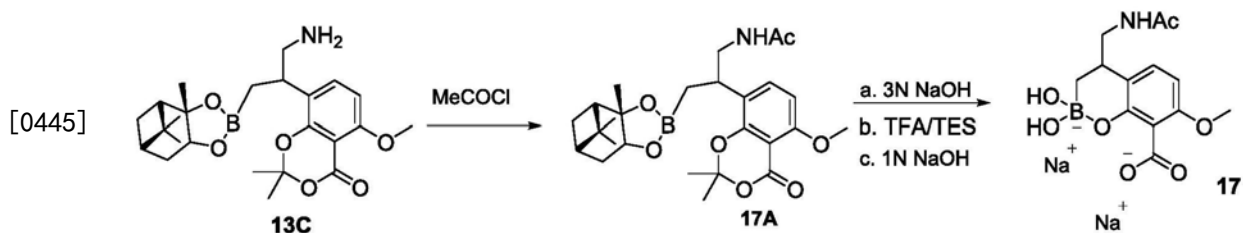
[0440] 向化合物16A (80mg, 0.12mmol, 1.0当量) 的H₂O/ACN (1mL/1mL) 溶液中添加3N NaOH (0.12mL, 0.36mmol, 3当量)。将混合物在室温下搅拌过夜, 随后缓慢添加TFA (1mL)、TES (1mL) 和*i*-BuB(OH)₂ (23mg, 0.235mmol, 2当量)。将反应物在室温下再搅拌1小时, 浓缩, 并且通过制备型HPLC (在酸性条件下) 纯化, 得到呈酸形式的化合物16B (27mg)。向化合物16B酸 (27mg, 0.081mmol, 1.0当量) 的H₂O/ACN (0.2mL/0.2mL) 溶液中添加3N NaOH (0.06mL, 0.18mmol, 2当量)。将混合物在室温下搅拌30分钟, 然后用H₂O/丙酮 (1:20) 研磨, 得到化合物16 (17mg, 53%)。

[0441] LC-MS: 334 [M+H]⁺

[0442] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.58 (s, 1H), 6.40–6.38 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.15–6.13 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.64–4.61 (m, 3H), 4.46 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.22–3.19 (m, 1H), 0.51–0.49 (d, J=5.6Hz, 2H)。

[0443] 实施例16

[0444] 4-(乙酰胺基甲基)-2-羟基-7-甲氧基-3,4-二氢-1,2-苯并氧杂硼杂己环-8-甲酸的二钠盐(化合物17)



[0446] 步骤1:化合物17A的合成

[0447] 在N₂下,向化合物13C (150mg, 0.34mmol, 1.0当量)的DCM (5mL) 混合物中添加乙酰氯 (52mg, 0.68mmol, 2.0当量) 和三乙胺 (0.14mL, 1.02mmol, 3.0当量)。将反应物在室温下搅拌1小时。将得到的混合物用DCM稀释并且用水洗涤,得到粗化合物17A (160mg, 92%), 其不经进一步纯化用于下一步骤。

[0448] 步骤2:化合物17的合成

[0449] 向化合物17A (150mg, 0.31mmol, 1.0当量)的H₂O/ACN (1.5mL/1.5mL) 溶液中添加3N NaOH (0.31mL, 0.93mmol, 3当量)。将混合物在室温下搅拌3小时,然后缓慢添加TFA (1.5mL) 和TES (1.5mL),随后添加*i*-BuB(OH)₂ (62mg, 0.62mmol, 2当量)。将得到的混合物在室温下搅拌1小时,然后通过制备型HPLC (在酸性条件下) 纯化,得到17的酸形式。向17的酸形式 (62mg, 0.21mmol, 1.0当量)的H₂O/ACN (0.2mL/0.2mL) 溶液中添加1N NaOH (0.41mL, 0.41mmol, 2当量)。将混合物在室温下搅拌30分钟,并且冻干。将固体用水和丙酮 (1:20) 的溶液研磨,干燥,得到化合物17 (40mg, 22%)。

[0450] LC-MS: 294 [M+H]⁺, 292 [M-H]⁻

[0451] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 6.83-6.82 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.26-6.24 (d, J=8.4Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.39-3.38 (m, 2H), 2.88-2.85 (m, 1H), 1.88-1.86 (m, 3H), 0.63-0.58 (dd, J=6.8Hz and 6.0Hz, 1H), 0.49-0.44 (dd, J=5.2Hz and 5.2Hz, 1H)。

[0452] 实施例17

[0453] 氨曲南的增效

[0454] β-内酰胺酶抑制剂 (BLI) 的功效和广谱性通过使用各种细菌菌株评估它们在剂量调整增效测定中的氨曲南增效活性来确定,所述细菌菌株由于表达各种β-内酰胺酶而抗氨曲南。氨曲南是单酰胺菌素抗生素,并且通过属于A类或C类 (但不是B类或D类) 的大多数β-内酰胺酶进行水解。观察到增效作用为BLI化合物在亚抑制浓度的氨曲南的存在下抑制生长的能力。测试菌株的MIC从64μg/mL至>128μg/mL变化。氨曲南以4μg/mL存在于测试培养基中。在高达20μg/mL的浓度下测试化合物。在该测定中,将化合物的功效记录为在4μg/mL氨曲南的存在下抑制细菌生长所需的BLI的最小浓度 (MPC₀₄)。表1概述了对于过表达A类 (ESBL 和KPC) 和C类β-内酰胺酶的各种菌株的BLI的氨曲南增效的功效 (MPC₀₄)。也显示了各菌株的氨曲南MIC。

[0455] 表1. BLI对增效氨曲南抗表达A类和C类酶的菌株的活性。

表 1.

氨曲南 MIC ($\mu\text{g/mL}$)	>128	>128	>128	64	128	>128	64	>128
化合物	AZT MPC4 CTX-M-14 KP1005	AZT MPC4 CTX-M-15 KP1009	AZT MPC4 SHV-5 ec308	AZT MPC4 SHV-12 KP1010	AZT MPC4 TEM-10 ec302	AZT MPC4 KPC-2 KP1004	AZT MPC4 ECL1002	AZT MPC4 CMY-6 EC1010
1	Z	Y	Y	X	Y	X	Y	X
2	Z	Z	X	X	Y	Y	Y	Y
3	X	X	X	X	X	X	X	X
4	X	X	X	X	X	X	X	X
5	X	X	X	X	X	X	X	X
6	X	X	X	X	X	X	X	X
7	X	X	X	X	X	X	X	X
8	X	X	X	X	X	X	X	X
9	X	X	X	X	X	X	X	X
10	Z	Z	X	X	X	X	Y	Y
11	X	X	X	X	X	X	X	X
12	Z	Z	X	X	Z	X	Y	Y
13	X	X	X	X	X	X	X	X
14	Y	Y	Y	Y	Y	X	Y	Y
15	X	X	X	X	X	X	X	X
16	X	X	X	X	X	X	X	X
17	Y	X	X	X	X	X	X	X
他唑巴 坦	Y	Y	Y	X	X	Z	Z	Y
克拉维 酸	X	X	X	X	X	Z	Z	Z

[0458] X=MPC₄≤5 $\mu\text{g/mL}$ [0459] Y=5 $\mu\text{g/mL}$ <MPC₄≤20 $\mu\text{g/mL}$ [0460] Z=MPC₄>20 $\mu\text{g/mL}$

[0461] 实施例18

[0462] 替吉莫南的增效

[0463] 还测试了选择的 β -内酰胺酶抑制剂其增效单酰胺菌素替吉莫南的能力。观察到增效作用为BLI化合物在亚抑制浓度的替吉莫南的存在下抑制生长的能力。测试菌株的MIC从16 $\mu\text{g/mL}$ 至>64 $\mu\text{g/mL}$ 变化。替吉莫南以4 $\mu\text{g/mL}$ 存在于测试培养基中。在高达20 $\mu\text{g/mL}$ 的浓度下测试化合物。在该测定中,将化合物的功效记录为在4 $\mu\text{g/mL}$ 替吉莫南的存在下抑制细菌生长所需的BLI的最小浓度(MPC₄)。表2概述了对于过表达A类(ESBL)和C类 β -内酰胺酶的各种菌株的BLI的替吉莫南增效的功效(MPC₄)。也显示了各菌株的替吉莫南MIC。

[0464] 表2.BLI对增效替吉莫南抗表达A类和C类酶的菌株的活性。

表 2.

替吉莫南 MIC ($\mu\text{g/mL}$)	>64	>64	>64	>64	>64	32	16
化合物	TIG MPC ₄ CTX-M-14 KP1005	TIG MPC ₄ CTX-M-15 KP1009	TIG MPC ₄ SHV-5 ec308	TIG MPC ₄ SHV-12 KP1010	TIG MPC ₄ TEM-10 ec302	TIG MPC ₄ ECL1002	TIG MPC ₄ CMY-6 EC1010
[0465] 1	Z	Z	Z	Z	Z	X	X
2	Z	Z	Y	Y	Z	X	X
3	X	X	X	X	X	X	X
4	Y	X	X	X	Y	X	X
5	X	X	X	X	X	X	X
6	X	X	X	X	X	X	X
7	Y	X	X	X	X	X	X
8	X	X	X	X	X	X	X
9	Y	X	X	X	X	X	X
10	Z	Z	X	X	Y	X	X
11	X	X	X	X	X	X	X
12	Z	Z	Z	Y	Z	X	X
13	Y	X	X	X	Y	X	X
[0466] 14	Z	Z	Z	Y	Z	X	X
15	X	X	X	X	X	X	X
16	Y	X	X	X	Y	X	X
17	Y	X	X	X	Y	X	X
他唑巴坦	Y	Y	X	X	X	Y	X
克拉维酸	X	X	X	X	X	Z	Z

[0467] X=MPC₄≤5 $\mu\text{g/mL}$

[0468] Y=5 $\mu\text{g/mL}$ <MPC₄≤20 $\mu\text{g/mL}$

[0469] Z=MPC₄>20 $\mu\text{g/mL}$

[0470] 实施例19

[0471] 比阿培南的增效

[0472] 还测试了 β -内酰胺酶抑制剂其增效碳青霉烯比阿培南抗产生A类(KPC)、D类(OXA-48)和B类(metallo β -内酰胺酶、NDM-1和VIM-1)碳青霉烯酶的菌株的能力。观察到增效作用为BLI化合物在亚抑制浓度的比阿培南的存在下抑制生长的能力。测试菌株的比阿培南MIC为16 $\mu\text{g/mL}$ -32 $\mu\text{g/mL}$ 。比阿培南以1 $\mu\text{g/mL}$ 存在于测试培养基中。在高达20 $\mu\text{g/mL}$ 的浓度下测试化合物。在该测定中,将化合物的功效记录为在1 $\mu\text{g/mL}$ 比阿培南的存在下抑制细菌生长所需的BLI的最小浓度(MPC₀₁)。表3概述了对于过表达A类(KPC)、D类(OXA-48)和B类(NDM-1和VIM-1)碳青霉烯酶的四种菌株的BLI的比阿培南增效的功效(MPC₀₁)。还显示了每种菌株的比阿培南MIC。

[0473] 表3. BLI对增效比阿培南抗表达A类(KPC)、D类(OXA-48)和B类(NDM-1和VIM-1)碳青霉烯酶的菌株的活性。

[0474]

表 3.				
比阿培南 MIC ($\mu\text{g/mL}$)	32	16	16	16
化合物	BPM MPC ₁ KP1004 KPC-2	BPM MPC ₁ OXA-48 KP1086	BPM MPC ₁ KP1081 NDM-1	BPM MPC ₁ KP1054 VIM-1

[0475]

1	X	X	X	Z
2	X	X	Z	Z
3	X	X	X	Y
4	X	X	X	Y
5	X	X	Y	Z
6	X	X	X	Y
7	X	X	X	Y
8	X	X	Y	Z
9	X	X	X	Z
10	X	X	Z	Z
11	X	X	X	Y
12	X	X	Y	Z
13	X	X	X	Y
14	X	Y	X	Z
15	X	X	X	Y
16	X	Y	Y	Y
17	X	Y	Y	Y
他唑巴坦	Z	Y	Z	Z
克拉维酸	Y	Z	Z	Z

[0476] X=MPC₀₁≤5 $\mu\text{g/mL}$ [0477] Y=5 $\mu\text{g/mL}$ <MPC₀₁≤20 $\mu\text{g/mL}$ [0478] Z=MPC₀₁>20 $\mu\text{g/mL}$

[0479] 实施例20

[0480] 美罗培南的增效

[0481] 还测试了 β -内酰胺酶抑制剂其增效碳青霉烯美罗培南抗产生D类(OXA-23和OXA-72)碳青霉烯酶的鲍氏不动杆菌菌株的能力。观察到增效作用为BLI化合物在亚抑制浓度的美罗培南存在下抑制生长的能力。测试菌株的美罗培南MIC为32 $\mu\text{g/mL}$ 至>64 $\mu\text{g/mL}$ 。美罗培南以8 $\mu\text{g/mL}$ 存在于测试培养基中。在高达20 $\mu\text{g/mL}$ 的浓度下测试化合物。在该测定中,将化合物的功效记录为在8 $\mu\text{g/mL}$ 美罗培南存在下抑制细菌生长所需的BLI的最小浓度(MPC₀₈)。表5概述了对于过表达OXA-72和OXA-23碳青霉烯酶的两种菌株的BLI的美罗培南增效的功效(MPC₀₈)。还显示了每种菌株的美罗培南MIC。

[0482] 表4. BLI对增效美罗培南抗表达D类碳青霉烯酶的来自鲍氏不动杆菌的菌株的活性。

[0483]

表 4.		
美罗培南 MIC ($\mu\text{g/mL}$)	>64	32
化合物	MPM MPC ₈ AB1053 OXA-72	MPM MPC ₈ AB1054 OXA-23
1	Z	Z
2	Y	Y
3	X	X
4	X	X
5	X	X
6	X	X
7	Y	Y
8	X	X
9	X	Y
10	Z	Z
11	X	X
12	X	Y
13	X	X
14	Y	Z
15	X	X
16	X	Y
17	X	Y

[0484] X = MPC₀₁ $\leq$ 5 $\mu\text{g/mL}$ [0485] Y = 5 $\mu\text{g/mL}$ < MPC₀₁ $\leq$ 20 $\mu\text{g/mL}$ [0486] Z = MPC₀₁ > 20 $\mu\text{g/mL}$