(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107438610 A
(43)申请公布日 2017.12.05

(21)申请号 201680020427.5

(22)申请日 2016.03.30

(30)优先权数据
15305479.6 2015.03.31 EP
16305059.4 2016.01.22 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2017.09.30

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2016/056845 2016.03.30

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2016/156346 EN 2016.10.06

(71)申请人 拜欧蒂姆公司
地址 法国巴黎

(72)发明人 朱莉·布里亚 奥德丽·卡拉瓦诺 索菲·查赛特 弗朗西斯·切弗勒依 法比安·费弗尔 伯诺瓦·勒杜萨尔 弗雷德里克·勒斯塔特 塞巴斯蒂安·理查德 克利斯朵夫·西蒙 苏菲·沃米思德

(74)专利代理机构 北京派特恩知识产权代理有限公司 11270
代理人 陈万青 姚开丽

(51)Int.Cl.
C07D 471/08(2006.01)
A61K 31/439(2006.01)
A61P 31/04(2006.01)

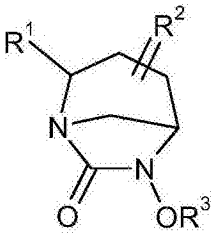
权利要求书5页 说明书39页

(54)发明名称

杂环化合物及它们在预防或治疗细菌感染中的应用

(57)摘要

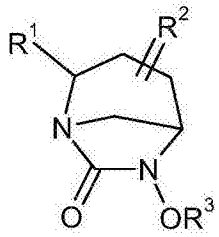
本发明涉及一种杂环化合物、其制备方法、包括这些化合物的药物组合物，以及任选地与其它抗菌剂和/或β-内酰胺化合物组合用于预防或治疗细菌感染的用途。本发明还涉及这些化合物用作β-内酰胺酶抑制剂和/或抗菌剂的用途。



(I)

CN 107438610 A

1.一种式(I)的化合物,以及它们的外消旋体、对映异构体、非对映异构体、几何异构体或药学上可接受的盐,



(I)

其中:

R^1表示碳连接的、未被取代的或取代有一个或多个T^1的芳香族、饱和、完全或部分不饱和的含至少一个氮原子的4-、5-或6-元杂环,-CN,-C(O)NHQ^1,-C(O)$NHOQ^1$,-C(O)NH-NHQ^1,-C(O)O-NHQ^1,-C(O)OQ^1,-$(CH_2)_m$OC(O)OQ^1,-$(CH_2)_m$$OQ^1$,-$(CH_2)_m$OC(O)$Q^1$,-$(CH_2)_m$OC(O)$NQ^1Q^2$,-$(CH_2)_m$-NHC(O)$Q^1$,-$(CH_2)_m$NHS(O)$_2Q^1$,-$(CH_2)_m$NHS(O)$_2NQ^1Q^2$,-$(CH_2)_m$NHC(O)$OQ^1$,-$(CH_2)_m$NHC(O)$NQ^1Q^2$,-$(CH_2)_m$$NHQ^3$,-$(CH_2)_m$NH-C($NHQ^3$)=$NQ^4$,-$(CH_2)_m$NH-CH=$NQ^3$,-C($NHQ^3$)=$NQ^4$;

R^2表示O或NOQ^5;

R^3表示SO_3H、$CFHCO_2H$或CF_2CO_2H;

Q^1和Q^2,相同或不同,独立地表示氢原子、-$(CH_2)_p$$NHQ^3$、-$(CH_2)_p$-NH-C($NHQ^3$)=$NQ^4$、$(CH_2)_p$-NH-CH=$NQ^3$、$(CH_2)_q$-C($NHQ^3$)=$NQ^4$、-$(CH_2)_p$$OQ^3$、-$(CH_2)_qCONHQ^3$;或者

Q^1和Q^2,未被取代或取代有一个或多个T^2,相同或不同,独立地表示C_1-C_3-烷基、-$(CH_2)_n$-(4-、5-或6-元杂环);或者

Q^1和Q^2以及它们所键合的氮原子一起形成含1个、2个或3个杂原子的饱和或部分不饱和的4-、5-或6-元杂环;

Q^3和Q^4,相同或不同,独立地表示氢原子或C_1-C_3烷基;

Q^5,未被取代或取代有一个或多个T^3,表示C_1-C_3-烷基、C_1-C_3-氟代烷基、-$(CH_2)_n$-C_3-C_6-环烷基、-$(CH_2)_n$-C_3-C_6-氟代环烷基、-$(CH_2)_n$-(4-、5-或6-元芳香族);或者

Q^5表示氢原子、$(CH_2)_p$$OQ^6$、-$(CH_2)_q$-CN、-$(CH_2)_p$OC(O)$Q^6$;-$(CH_2)_q$-C(O)$OQ^6$、-$(CH_2)_p$-OC(O)$OQ^6$、-$(CH_2)_p$-OC(O)$NQ^6Q^7$、-$(CH_2)_q$-C(O)$NQ^6Q^7$;-$(CH_2)_q$-C(O)$NQ^6OQ^7$、-$(CH_2)_q$-C(O)$NQ^6$-$NQ^6Q^7$、-$(CH_2)_p$-$NQ^6$C(O)$Q^7$、-$(CH_2)_p$$NQ^6$S(O)$_2Q^7$、-$(CH_2)_p$$NQ^6$S(O)$_2NQ^6Q^7$、-$(CH_2)_p$-$NQ^6$C(O)$OQ^6$、-$(CH_2)_p$-$NQ^6$C(O)$NQ^6Q^7$、-$(CH_2)_p$$NQ^6Q^7$、-$(CH_2)_p$-NH-C($NHQ^3$)=$NQ^4$、-$(CH_2)_p$-NH-CH=$NQ^3$、$(CH_2)_q$C($NHQ^3$)=$NQ^4$;

T^1,相同或不同,独立地表示氟原子、-$(CH_2)_n$$OQ^1$、-$(CH_2)_n$-CN、-$(CH_2)_n$OC(O)$Q^1$、-$(CH_2)_n$-C(O)$OQ^1$、-$(CH_2)_n$-OC(O)$OQ^1$、-$(CH_2)_n$-OC(O)$NHQ^1$、-$(CH_2)_n$-C(O)$NHQ^1$、-$(CH_2)_n$-C(O)$NHOQ^1$、-$(CH_2)_n$-C(O)NH-$NHQ^1$、-$(CH_2)_n$-C(O)O-$NHQ^1$、-$(CH_2)_n$-NHC(O)$Q^1$、-$(CH_2)_n$NHS(O)$_2Q^1$、-$(CH_2)_n$NHS(O)$_2NQ^1Q^2$、-$(CH_2)_n$-NHC(O)$OQ^1$、-$(CH_2)_n$-NHC(O)$NQ^1Q^2$、-$(CH_2)_n$$NHQ^1$、-$(CH_2)_n$-NH-C($NHQ^3$)=$NQ^4$、-$(CH_2)_n$-NH-CH=$NQ^3$、$(CH_2)_n$-C($NHQ^3$)=$NQ^4$;或者

T^1,未被取代或取代有一个或多个T^2,相同或不同,独立地表示C_1-C_3-烷基、C_1-C_3-氟代烷基、O-C_1-C_3-氟代烷基、-$(CH_2)_n$-(含至少一个氮原子的4-、5-或6-元芳香族、饱和、部分或完全不饱和的杂环);

T^2，相同或不同，独立地表示OH、NH_2或$CONH_2$；

T^3，相同或不同，独立地表示氢原子、氟原子、C_1-C_3-烷基、C_1-C_3-氟代烷基、O-C_1-C_3-氟代烷基、-$(CH_2)_nOQ^6$-$(CH_2)_n$-C_3-C_6-环烷基、-$(CH_2)_n$-C_3-C_6-氟代环烷基、-$(CH_2)_n$-杂环、-$(CH_2)_n$-CN、-$(CH_2)_nOC(O)Q^6$、-$(CH_2)_n$-$C(O)OQ^6$、-$(CH_2)_n$-$OC(O)OQ^6$、-$(CH_2)_n$-$OC(O)NQ^6Q^7$、-$(CH_2)_n$-$C(O)NQ^6Q^7$、-$(CH_2)_n$-$C(O)NQ^6OQ^7$、-$(CH_2)_n$-$C(O)NQ^6$-NQ^6Q^7、-$(CH_2)_n$-$C(O)O$-NHQ^6、-$(CH_2)_n$-$NQ^6C(O)Q^7$、-$(CH_2)_nNQ^6S(O)_2Q^7$、-$(CH_2)_nNQ^6S(O)_2NQ^6Q^7$、-$(CH_2)_n$-$NQ^6C(O)OQ^7$、-$(CH_2)_n$-$NQ^6C(O)NQ^6Q^7$、-$(CH_2)_nNQ^6Q^7$、-$(CH_2)_n$-NH-$C(NHQ^3)=NQ^4$、-$(CH_2)_n$-NH-$CH=NQ^3$、-$(CH_2)_n$-$C(NHQ^3)=NQ^4$；

Q^6和Q^7，相同或不同，独立地表示氢原子、C_1-C_3-烷基、-$(CH_2)_pNHQ^3$、-$(CH_2)_p$-NH-$C(NHQ^3)=NQ^4$、$(CH_2)_p$-NH-$CH=NQ^3$、$(CH_2)_q$-$C(NHQ^3)=NQ^4$、-$(CH_2)_pOQ^3$、-$(CH_2)_qC(O)NQ^3Q^4$、-$(CH_2)_n$-（含至少一个氮原子的4-、5-或6-元芳香族、饱和、部分或完全不饱和的杂环）；或者

Q^6、Q^7以及它们所键合的氮原子一起形成含1个、2个或3个杂原子的饱和或部分不饱和的4-、5-或6-元杂环；

m，相同或不同，独立地表示1或2；

n，相同或不同，独立地表示0、1、2或3；

p，相同或不同，独立地表示2或3；

q，相同或不同，独立地表示1、2或3；

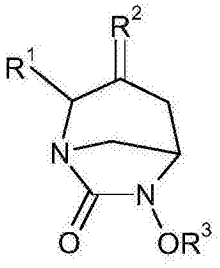
其中，

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

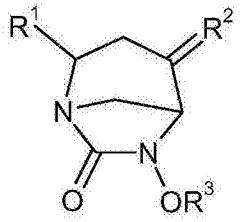
杂环中存在的任何硫原子可被氧化而形成S=O基团或$S(O)_2$基团；

在杂环中存在的任何氮原子或者在三元取代而形成叔胺的基团中存在的任何氮原子可进一步被甲基季铵化。

2.根据权利要求1所述的化合物，所述化合物选自式(A)和式(B)的化合物：



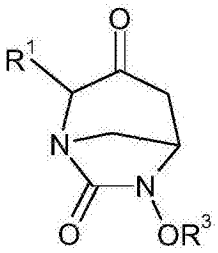
（A）



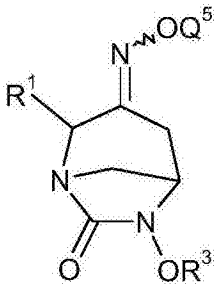
（B）

其中，R^1、R^2和R^3根据权利要求1所限定。

3.根据权利要求1和2中任一项所述的化合物，所述化合物选自式(A1)、式(A2)、式(B1)和式(B2)的化合物：



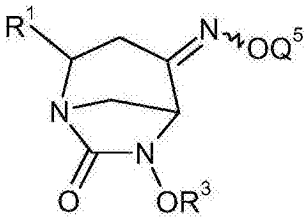
（A1）



（A2）



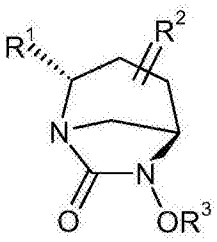
（B1）



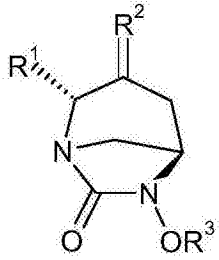
（B2）

其中，R^1、R^3和Q^5根据权利要求1所限定。

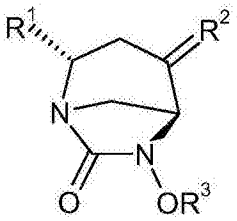
4.根据权利要求1至3中任一项所述的化合物，所述化合物选自由式(I*)、式(A*)、式(B*)、式(A1*)、式(A2*)、式(B1*)和式(B2*)的化合物：



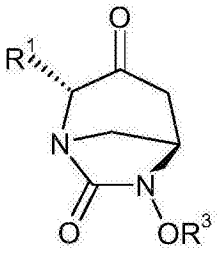
（I*）



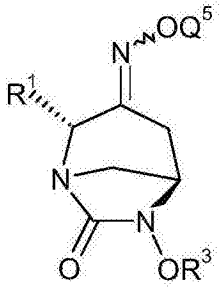
（A*）



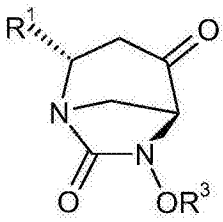
（B*）



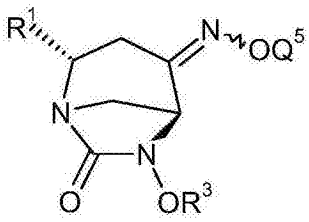
（A1*）



（A2*）



（B1*）



（B2*）

其中，R^1、R^2、R^3和Q^5根据权利要求1所限定。

5.根据权利要求1至4中任一项所述的化合物，其中：

R^1表示碳连接的、未被取代的或取代有一个或多个T^1的芳香族、饱和、完全或部分不饱和的含至少一个氮原子的4-、5-或6-元杂环，-CN，-C(O)NHQ^1，-C(O)$NHOQ^1$，-C(O)NH-NHQ^1，-C(O)O-NHQ^1，-C(O)OQ^1，-(CH_2)OC(O)OQ^1，-$(CH_2)_2$OC(O)OQ^1，-$(CH_2)OQ^1$，-$(CH_2)_2OQ^1$，-(CH_2)OC(O)Q^1，-$(CH_2)_2$OC(O)Q^1，-(CH_2)-OC(O)NQ^1Q^2，-$(CH_2)_2$OC(O)NQ^1Q^2，-(CH_2)NHC(O)Q^1，-$(CH_2)_2$-NHC(O)Q^1，-(CH_2)NHS(O)$_2Q^1$，-$(CH_2)_2$NHS(O)$_2Q^1$，-(CH_2)NHS(O)$_2NQ^1Q^2$，-$(CH_2)_2$NHS(O)$_2NQ^1Q^2$，-(CH_2)NHC(O)OQ^1，-$(CH_2)_2$NHC(O)OQ^1，-(CH_2)NHC(O)NQ^1Q^2，-$(CH_2)_2$NHC(O)NQ^1Q^2；优选表示碳连接的、未被取代的或取代有一个或多个T^1的芳香族、饱和、完全或部分不饱和的含至少一个氮原子的4-、5-或6-元杂环，-CN，-C(O)NHQ^1，-C(O)$NHOQ^1$，-C(O)NH-NHQ^1，-$(CH_2)_2OQ^1$；或者

R^1表示-$(CH_2)NHQ^3$，-$(CH_2)_2NHQ^3$，-(CH_2)NH-C(NHQ^3)=NQ^4，-$(CH_2)_2$NH-C(NHQ^3)=NQ^4，-(CH_2)NH-CH=NQ^3，-$(CH_2)_2$NH-CH=NQ^3，-C(NHQ^3)=NQ^4；优选表示-$(CH_2)NHQ^3$、-(CH_2)NH-C(NHQ^3)=NQ^4。

6.根据权利要求1至5所述的化合物，其中，

R^1表示-C(O)NHQ^1、-C(O)$NHOQ^1$、-C(O)NH-NHQ^1、-C(O)OQ^1、-$(CH_2)_m$$NHQ^3$、$(CH_2)_m$NH-C($NHQ^3$)=$NQ^4$；

Q^1和Q^3如权利要求1所限定，并且优选表示H或C_1-C_3-烷基；

m如权利要求1所限定；

R^2表示O或NOQ^5；

Q^5如权利要求1所限定，并且优选表示-$(CH_2)_q$-C(O)NQ^6Q^7、-$(CH_2)_q$-C(O)NQ^6OQ^7、-$(CH_2)_q$-C(O)NQ^6-NQ^6Q^7、-$(CH_2)_p$$NQ^6Q^7$、-$(CH_2)_p$-NH-C($NHQ^3$)=$NQ^4$；

P和q如权利要求1所限定；

Q^4、Q^6和Q^7如权利要求1所限定，并且优选相同或不同，独立地表示氢原子、C_1-C_3-烷基。

7.根据权利要求1至5所述的化合物，其中，

R^1表示-C(O)NHQ^1、-C(O)OQ^1、-$(CH_2)_m$$NHQ^3$；

Q^1和Q^3如权利要求1所限定，并且优选表示H或C_1-C_3-烷基；

m如权利要求1所限定，优选为1；

R^2表示O或NOQ^5；

Q^5如权利要求1所限定，并且优选表示-$(CH_2)_q$-C(O)NQ^6Q^7、-$(CH_2)_p$$NQ^6Q^7$；

p和q如权利要求1所限定，优选为1或2；

Q^4、Q^6和Q^7如权利要求1所限定，并且优选相同或不同，独立地表示氢原子、C_1-C_3-烷基。

8.根据权利要求1至7所述的化合物，其中，R^3表示SO_3H或CF_2COOH。

9.一种药物组合物，所述药物组合物包括至少一种根据权利要求1至8中任一项所述的化合物。

10.根据权利要求9所述的药物组合物，所述药物组合物进一步包括选自抗菌化合物，优选β-内酰胺化合物的至少一种化合物。

11.根据权利要求9至10中任一项所述的药物组合物，所述药物组合物包括：

根据权利要求1至8中任一项所述的单一化合物；

根据权利要求1至8中任一项所述的化合物以及一种或多种抗菌化合物；

根据权利要求1至8中任一项所述的化合物以及一种或多种β-内酰胺化合物；

根据权利要求1至8中任一项所述的化合物、一种或多种抗菌化合物以及一种或多种β-内酰胺化合物。

12.根据权利要求10至11中任一项所述的药物组合物，其中，

所述抗菌化合物选自氨基糖苷类、β-内酰胺类、甘氨酰环素类、四环素类、喹诺酮类、氟喹诺酮类、糖肽类、脂肽类、大环内酯类、酮内酯类、林可酰胺类、链霉素类、噁唑烷酮类和多粘菌素类以及它们的混合物；或者

所述β-内酰胺化合物选自β-内酰胺类以及它们的混合物，优选选自青霉素、头孢菌素、青霉烯类、碳青霉烯类和单菌霉素。

13.根据权利要求9所述的药物组合物，所述药物组合物进一步包括至少一种根据权利要求1至8中任一项所述的化合物，以及药学上可接受的赋形剂。

14.根据权利要求10至13中任一项所述的药物组合物，所述药物组合物包括至少一种根据权利要求1至8中任一项的式(I)、式(A)、式(B)、式(A1)、式(A2)、式(B1)、式(B2)、式

(I*)、式(A*)、式(B*)、式(A1*)、式(A2*)、式(B1*)和式(B2*)的化合物，以及头孢他啶。

15.一种套件，所述套件包括根据权利要求9至13中任一项所述的药物组合物，以及根据权利要求9至13中任一项所述的至少一种第二组合物。

16.根据权利要求15所述的套件，所述套件包括：含有至少一种根据权利要求1至8中任一项的式(I)、式(A)、式(B)、式(A1)、式(A2)、式(B1)、式(B2)、式(I*)、式(A*)、式(B*)、式(A1*)、式(A2*)、式(B1*)和式(B2*)的化合物的药物组合物；以及至少含有头孢他啶的药物组合物。

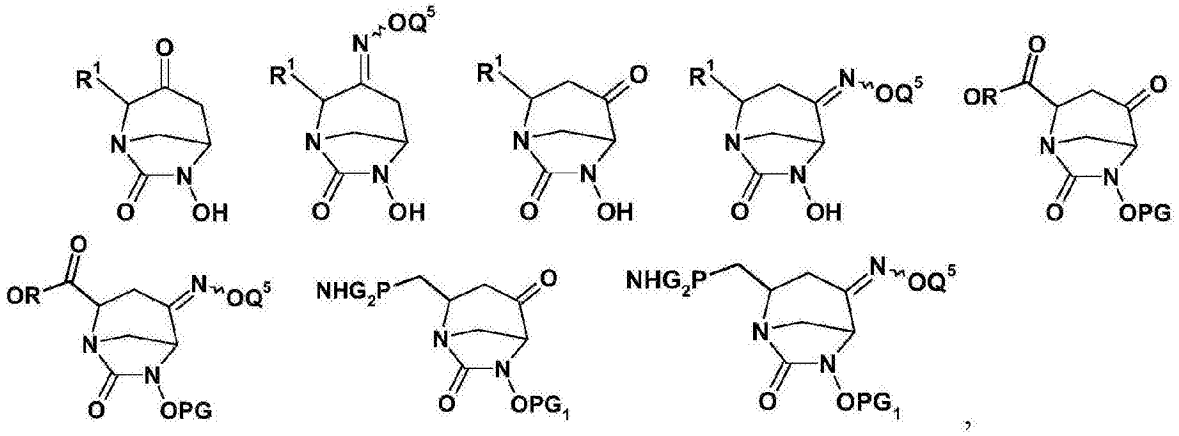
17.根据权利要求1至14中任一项所述的化合物或组合物，用作药物或用于治疗或预防细菌感染。

18.根据权利要求17所述的化合物或组合物，用于治疗或预防由产生一种或多种β-内酰胺酶的细菌所引起的细菌感染。

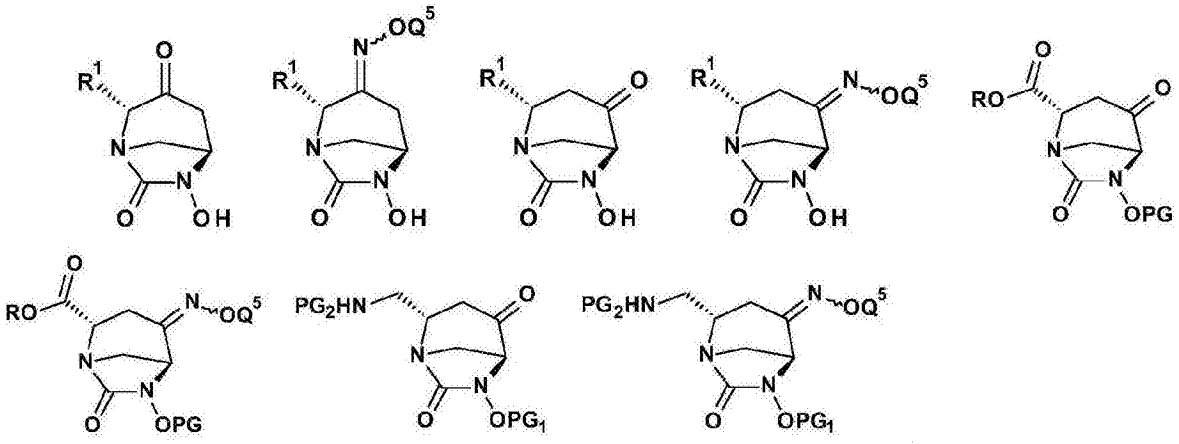
19.根据权利要求17和18中任一项所述的化合物或组合物，用于治疗或预防由革兰氏阳性细菌或革兰氏阴性细菌，优选由革兰氏阴性细菌所引起的细菌感染。

20.根据权利要求15或16所述的套件，用于同时、间隔或依次地给药至有需要的患者以用于治疗或预防细菌感染。

21.具有下式的化合物，



优选具有下式的化合物，



其中，Q^5和R^1如上所限定；R表示烷基，尤其是C_1-C_6烷基，或苄基；并且PG、PG_1和PG_2，相同或不同，为保护基，例如选自烯丙基、苄基、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS)、叔丁氧羰基(Boc)。

杂环化合物及它们在预防或治疗细菌感染中的应用

技术领域

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

背景技术

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

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

发明内容

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

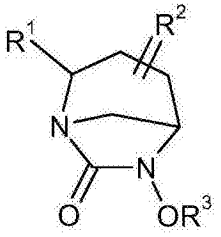
[0005] 本发明的目的还在于提供一种杂环化合物，该杂环化合物能够用于预防或用于治疗细菌感染。

[0006] 本发明的另一目的在于提供能够克服细菌抗生素耐性的杂环化合物。

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

[0008] 通过本发明的描述将知晓其它目的。

[0009] 因此，本发明因此提供式(I)的化合物，以及它们的外消旋体、对映异构体、非对映异构体、几何异构体或药学上可接受的盐：

[0010] 

(I)

[0011] 其中：

[0012] R^1表示碳连接的、未被取代的或取代有一个或多个T^1的芳香族、饱和、完全或部分不饱和的含至少一个氮原子的4-、5-或6-元杂环，-CN，-C(O)NHQ^1，-C(O)$NHOQ^1$，-C(O)NH-NHQ^1，-C(O)O-NHQ^1，-C(O)OQ^1，-$(CH_2)_m$OC(O)OQ^1，-$(CH_2)_m$$OQ^1$，-$(CH_2)_m$OC(O)$Q^1$，-$(CH_2)_m$OC(O)$NQ^1Q^2$，-$(CH_2)_m$-NHC(O)$Q^1$，-$(CH_2)_m$NHS(O)$_2Q^1$，-$(CH_2)_m$NHS(O)$_2NQ^1Q^2$，-$(CH_2)_m$NHC(O)$OQ^1$，-$(CH_2)_m$NHC(O)$NQ^1Q^2$，-$(CH_2)_m$$NHQ^3$，-$(CH_2)_m$NH-C($NHQ^3$)=$NQ^4$，-$(CH_2)_m$NH-CH=$NQ^3$；-C($NHQ^3$)=$NQ^4$；

[0013] R^2表示O或NOQ^5；

[0014] R^3表示SO_3H、$CFHCO_2H$或CF_2CO_2H；

[0015] Q^1和Q^2，相同或不同，独立地表示氢原子、$-(CH_2)_pNHQ^3$、$-(CH_2)_p-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$、$(CH_2)_p-NH-CH=NQ^3$、$(CH_2)_q-C(NHQ^3)=NQ^4$、$-(CH_2)_pOQ^3$；$-(CH_2)_qCONHQ^3$；或者

[0016] Q^1和Q^2，未被取代或取代有一个或多个T^2，相同或不同，独立地表示C_1-C_3-烷基、$-(CH_2)_n-$(4-、5-或6-元杂环)；或者

[0017] Q^1和Q^2以及它们所键合的氮原子一起形成含1个、2个或3个杂原子的饱和或部分不饱和的4-、5-或6-元杂环；

[0018] Q^3和Q^4，相同或不同，独立地表示氢原子或C_1-C_3烷基；

[0019] Q^5，未被取代或取代有一个或多个T^3，表示C_1-C_3-烷基、C_1-C_3-氟代烷基、$-(CH_2)_n-C_3-C_6$-环烷基、$-(CH_2)_n-C_3-C_6$-氟代环烷基、$-(CH_2)_n-$(含至少一个氮原子的4-、5-或6-元芳香族、饱和、完全不饱和或部分不饱和的杂环)；或者

[0020] Q^5表示氢原子、$(CH_2)_pOQ^6$、$-(CH_2)_q-CN$、$-(CH_2)_pOC(O)Q^6$、$-(CH_2)_q-C(O)OQ^6$、$-(CH_2)_p-OC(O)OQ^6$、$-(CH_2)_p-OC(O)NQ^6Q^7$、$-(CH_2)_q-C(O)NQ^6Q^7$、$-(CH_2)_q-C(O)NQ^6OQ^7$、$-(CH_2)_q-C(O)NQ^6-NQ^6Q^7$、$-(CH_2)_p-NQ^6C(O)Q^7$、$-(CH_2)_pNQ^6S(O)_2Q^7$、$-(CH_2)_pNQ^6S(O)_2NQ^6Q^7$、$-(CH_2)_p-NQ^6C(O)OQ^6$、$-(CH_2)_p-NQ^6C(O)NQ^6Q^7$、$-(CH_2)_pNQ^6Q^7$、$-(CH_2)_p-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$、$-(CH_2)_p-NH-CH=NQ^3$、$(CH_2)_q-C(NHQ^3)=NQ^4$；

[0021] T^1，相同或不同，独立地表示氟原子、$-(CH_2)_nOQ^1$、$-(CH_2)_n-CN$、$-(CH_2)_nOC(O)Q^1$、$-(CH_2)_n-C(O)OQ^1$、$-(CH_2)_n-OC(O)OQ^1$、$-(CH_2)_n-OC(O)NHQ^1$、$-(CH_2)_n-C(O)NHQ^1$、$-(CH_2)_n-C(O)NHOQ^1$、$-(CH_2)_n-C(O)NH-NHQ^1$、$-(CH_2)_n-C(O)O-NHQ^1$、$-(CH_2)_n-NHC(O)Q^1$、$-(CH_2)_nNHS(O)_2Q^1$、$-(CH_2)_nNHS(O)_2NQ^1Q^2$、$-(CH_2)_n-NHC(O)OQ^1$、$-(CH_2)_n-NHC(O)NQ^1Q^2$、$-(CH_2)_nNHQ^1$、$-(CH_2)_n-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$、$-(CH_2)_n-NH-CH=NQ^3$、$(CH_2)_n-C(NHQ^3)=NQ^4$；或者

[0022] T^1，未被取代或取代有一个或多个T^2，相同或不同，独立地表示C_1-C_3-烷基、C_1-C_3-氟代烷基、O-C_1-C_3-氟代烷基、$-(CH_2)_n-$(含至少一个氮原子的4-、5-或6-元芳香族、饱和、部分或完全不饱和的杂环)；

[0023] T^2，相同或不同，独立地表示OH、NH_2或$CONH_2$；

[0024] T^3，相同或不同，独立地表示氟原子、C_1-C_3-烷基、C_1-C_3-氟代烷基、O-C_1-C_3-氟代烷基、$-(CH_2)_nOQ^6-(CH_2)_n-C_3-C_6$-环烷基、$-(CH_2)_n-C_3-C_6$-氟代环烷基、$-(CH_2)_n-$杂环、$-(CH_2)_n-CN$、$-(CH_2)_nOC(O)Q^6$、$-(CH_2)_n-C(O)OQ^6$、$-(CH_2)_n-OC(O)OQ^6$、$-(CH_2)_n-OC(O)NQ^6Q^7$、$-(CH_2)_n-C(O)NQ^6Q^7$、$-(CH_2)_n-C(O)NQ^6OQ^7$、$-(CH_2)_n-C(O)NQ^6-NQ^6Q^7$、$-(CH_2)_n-C(O)O-NHQ^6$、$-(CH_2)_n-NQ^6C(O)Q^7$、$-(CH_2)_nNQ^6S(O)_2Q^7$、$-(CH_2)_nNQ^6S(O)_2NQ^6Q^7$、$-(CH_2)_n-NQ^6C(O)OQ^7$、$-(CH_2)_n-NQ^6C(O)NQ^6Q^7$、$-(CH_2)_nNQ^6Q^7$、$-(CH_2)_n-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$、$-(CH_2)_n-NH-CH=NQ^3$；$-(CH_2)_n-C(NHQ^3)=NQ^4$；

[0025] Q^6和Q^7，相同或不同，独立地表示氢原子、C_1-C_3-烷基、$-(CH_2)_pNHQ^3$、$-(CH_2)_p-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$、$(CH_2)_p-NH-CH=NQ^3$、$(CH_2)_q-C(NHQ^3)=NQ^4$、$-(CH_2)_pOQ^3$、$-(CH_2)_qC(O)NQ^3Q^4$、$-(CH_2)_n-$(含至少一个氮原子的4-、5-或6-元芳香族、饱和、部分或完全不饱和的杂环)；或者

[0026] Q^6、Q^7以及它们所键合的氮原子一起形成含1个、2个或3个杂原子的饱和或部分不饱和的4-、5-或6-元杂环；

[0027] m，相同或不同，独立地表示1或2；

[0028] n，相同或不同，独立地表示0、1、2或3；

[0029] p，相同或不同，独立地表示2或3；

[0030] q，相同或不同，独立地表示1、2或3；

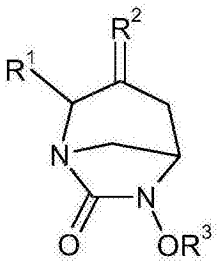
[0031] 其中，

[0032] 选自烷基、环烷基、氟代烷基、氟代环烷基和杂环的基团中存在的任何碳原子可被氧化而形成C＝O基团；

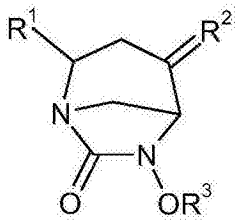
[0033] 杂环中存在的任何硫原子可被氧化而形成S＝O基团或$S(O)_2$基团；

[0034] 在杂环中存在的任何氮原子或者在三元取代而形成叔胺的基团中存在的任何氮原子可进一步被甲基季铵化。

[0035] 优选地，所述本发明的化合物选自式(A)和式(B)的化合物：

[0036] 

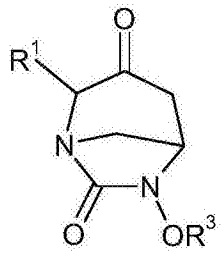
（A）



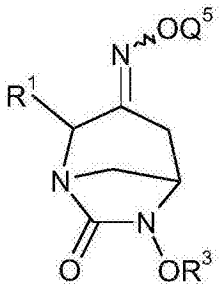
（B）

[0037] 其中，R^1、R^2和R^3根据式(I)所限定。

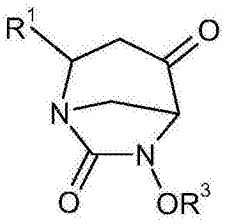
[0038] 同样优选地，所述本发明的化合物选自式(A1)、式(A2)、式(B1)和式(B2)的化合物：

[0039] 

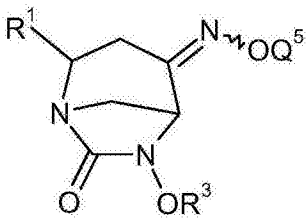
（A1）



（A2）



（B1）



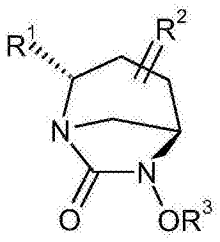
（B2）

[0040]

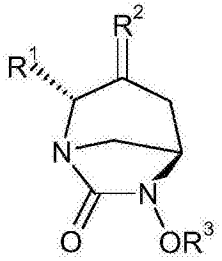
[0041] 其中，R^1、R^3和Q^5根据式(I)所限定。

[0042] 更优选地，所述本发明的化合物选自式(I*)、式(A*)、式(B*)、式(A1*)、式(A2*)、式(B1*)和式(B2*)的化合物：

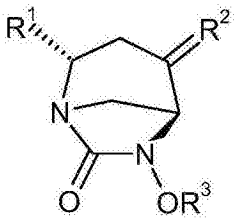
[0043]



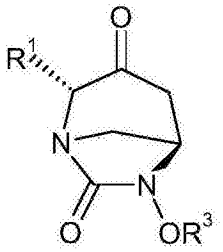
(I*)



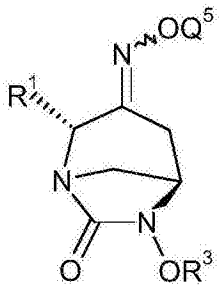
(A*)



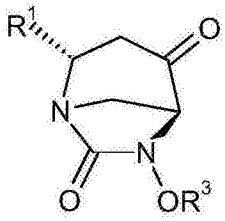
(B*)



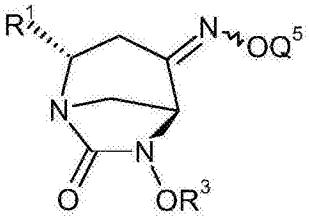
(A1*)



(A2*)



(B1*)



(B2*)

[0044] 其中,R^1、R^2、R^3和Q^5根据式(I)所限定。

[0045] 对于根据本发明的化合物,优选地,R^1表示碳连接的、未被取代的或取代有一个或多个T^1的芳香族、饱和、完全或部分不饱和的含至少一个氮原子的4-、5-或6-元杂环,-CN,-C(O)NHQ^1,-C(O)$NHOQ^1$,-C(O)NH-NHQ^1,-C(O)O-NHQ^1,-C(O)OQ^1,-(CH_2)OC(O)OQ^1,-$(CH_2)_2$OC(O)OQ^1,-$(CH_2)OQ^1$,-$(CH_2)_2OQ^1$,-(CH_2)OC(O)Q^1,-$(CH_2)_2$OC(O)Q^1,-(CH_2)-OC(O)NQ^1Q^2,-$(CH_2)_2$OC(O)NQ^1Q^2,-(CH_2)NHC(O)Q^1,-$(CH_2)_2$-NHC(O)Q^1,-(CH_2)NHS(O)$_2Q^1$,-$(CH_2)_2$NHS(O)$_2Q^1$,-(CH_2)NHS(O)$_2NQ^1Q^2$,-$(CH_2)_2$NHS(O)$_2NQ^1Q^2$,-(CH_2)NHC(O)OQ^1,-$(CH_2)_2$NHC(O)OQ^1,-(CH_2)NHC(O)NQ^1Q^2,-$(CH_2)_2$NHC(O)NQ^1Q^2。更优选地,R^1表示碳连接的、未被取代的或取代有一个或多个T^1的芳香族、饱和、完全或部分不饱和的含至少一个氮原子的4-、5-或6-元杂环,-CN,-C(O)NHQ^1,-C(O)$NHOQ^1$,-C(O)NH-NHQ^1,-$(CH_2)_2OQ^1$。

[0046] 对于根据本发明的化合物,同样优选地,R^1表示-$(CH_2)NHQ^3$、-$(CH_2)_2NHQ^3$、-(CH_2)NH-C(NHQ^3)=NQ^4、-$(CH_2)_2$NH-C(NHQ^3)=NQ^4、-(CH_2)NH-CH=NQ^3、-$(CH_2)_2$NH-CH=NQ^3、-C(NHQ^3)=NQ^4。更优选地,R^1表示-$(CH_2)NHQ^3$、-(CH_2)NH-C(NHQ^3)=NQ^4,具体地,R^1表示-$(CH_2)NH_2$或-(CH_2)NH-C(NH_2)=NH。

[0047] 对于根据本发明的化合物,R^1可表示碳连接的、未被取代的或取代有一个或多个T^1的芳香族、饱和、完全或部分不饱和的含至少一个氮原子的4-、5-或6-元杂环。这种4-、5-或6-元杂环可进一步含有一个或多个杂原子,例如1个、2个或3个额外的杂原子,该额外的杂原子优选选自N、O、S、S(O)或S$(O)_2$。

[0048] 对于根据本发明的化合物,优选地,R^3表示SO_3H或CF_2COOH。

[0049] 对于根据本发明的化合物,Q^1和Q^2以及它们所键合的氮原子可一起形成含1个、2个或3个杂原子的饱和或部分不饱和的4-、5-或6-元杂环。由此得到的4-、5-或6-元杂环含有键合至Q^1和Q^2的氮原子以及一个或两个额外的可选杂原子。

[0050] 对于根据本发明的化合物,Q^1和Q^2,相同或不同,优选表示H、甲基、-CH_2-CH_2-NH_2、-

$CH_2-CH_2-NH-CNH_2=NH$、$-CH_2-CH_2-NH-CH=NH$、$-CH_2-C(NH_2)=NH$、$-CH_2-CH_2-OH$、$-CH_2-CONH_2$、$-(CH_2)_n-$(饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的含至少一个氮原子的4-、5-或6-元杂环)，其中所述杂环可取代有一个或多个T^2，并且n和T^2根据式(I)所限定。

[0051] 对于根据本发明的化合物，Q^1和Q^2，相同或不同，更优选地表示H，甲基，$-CH_2-CH_2-NH_2$，$-CH_2-CH_2-NH-CNH_2=NH$，$-CH_2-CH_2-NH-CH=NH$，$-CH_2-C(NH_2)=NH$，CH_2-CH_2-OH，$-CH_2-CONH_2$，饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的含至少一个氮原子的4-、5-或6-元杂环；其中，所述杂环可取代有根据式(I)所限定的一个或多个T^3。

[0052] 对于根据本发明的化合物，Q^3和Q^4，相同或不同，优选表示H或甲基。

[0053] 对于根据本发明的化合物，Q^6和Q^7以及它们所键合的氮原子可一起形成含1个、2个或3个杂原子的饱和或部分不饱和的4-、5-或6-元杂环。由此得到4-、5-或6-元杂环含有键合至Q^6和Q^7的氮原子以及一个或两个额外可选的杂原子。

[0054] 优选地，在根据本发明的式(I)、式(A)、式(B)、式(A1)、式(A2)、式(B1)、式(B2)、式(I*)、式(A*)、式(B*)、式(A1*)、式(A2*)、式(B1*)和式(B2*)的化合物中：

[0055] R^1表示$-C(O)NHQ^1$、$-C(O)NHOQ^1$、$-C(O)NH-NHQ^1$、$-C(O)OQ^1$、$-(CH_2)_mNHQ^3$、$-(CH_2)_mNH-C(NHQ^3)=NQ^4$；

[0056] Q^1和Q^3如上所限定，并且优选表示H或C_1-C_3-烷基；

[0057] m如上所限定；

[0058] R^2表示O或NOQ^5；

[0059] Q^5如上所限定，且优选表示$-(CH_2)_q-C(O)NQ^6Q^7$、$-(CH_2)_q-C(O)NQ^6OQ^7$、$-(CH_2)_q-C(O)NQ^6-NQ^6Q^7$、$-(CH_2)_pNQ^6Q^7$、$-(CH_2)_p-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$；

[0060] p和q如上所限定；

[0061] Q^4、Q^6和Q^7如上所限定，其优选相同或不同，独立地表示氢原子、C_1-C_3-烷基。

[0062] 优选地，在根据本发明的式(I)、式(A)、式(B)、式(A1)、式(A2)、式(B1)、式(B2)、式(I*)、式(A*)、式(B*)、式(A1*)、式(A2*)、式(B1*)和式(B2*)的化合物中：

[0063] R^1表示$-C(O)NHQ^1$、$-C(O)OQ^1$、$-(CH_2)_mNHQ^3$；

[0064] Q^1和Q^3如上所限定，并优选表示H或C_1-C_3-烷基；

[0065] m如上所限定，优选为1；

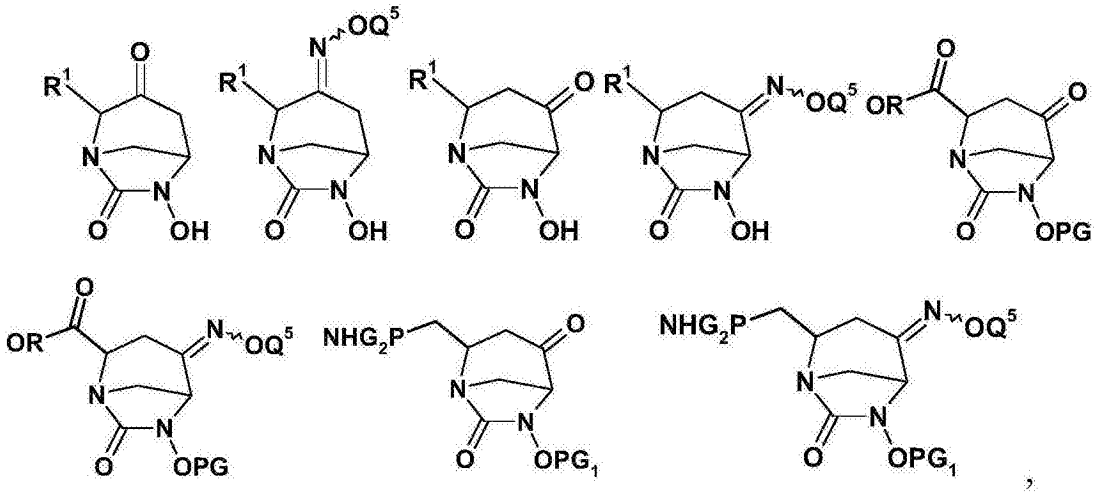
[0066] R^2表示O或NOQ^5；

[0067] Q^5如上所限定，并优选表示$-(CH_2)_q-C(O)NQ^6Q^7$、$-(CH_2)_pNQ^6Q^7$；

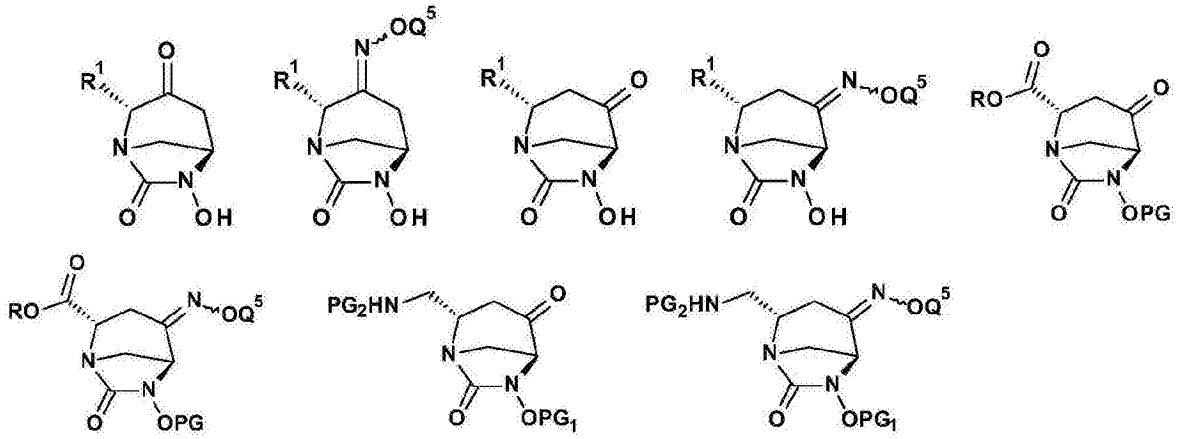
[0068] P和q如上所限定，优选为1或2；

[0069] Q^4、Q^6和Q^7如上所限定，并优选相同或不同，独立地表示氢原子、C_1-C_3-烷基。

[0070] 本发明还涉及具有下式的化合物，

[0071] 

[0072] 优选具有下式的化合物，

[0073] 

[0074] 其中，Q^5和R^1如上所限定；R表示烷基，尤其是C_1-C_6烷基，或苄基；并且PG、PG_1和PG_2，相同或不同，为保护基，例如选自烯丙基、苄基、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS)、叔丁氧羰基(Boc)等。所述化合物尤其为用于制备根据本发明的式(I)、式(A)、式(B)、式(A1)、式(A2)、式(B1)、式(B2)、式(I*)、式(A*)、式(B*)、式(A1*)、式(A2*)、式(B1*)和式(B2*)的化合物的中间体化合物。

[0075] 如本文中所使用的，除非另有说明，术语“烷基”是指脂肪族烃基，该脂肪族烃基可为直链或支链的，且链中具有1至3个碳原子。优选的烷基在链中具有1或2个碳原子。烷基的具体实例包括但不限于：甲基、乙基、正丙基、异丙基。优选地，烷基为甲基或乙基。

[0076] 如本文中所使用的，术语“氟代烷基”是指取代有至少一个氟原子的烷基。术语“烷基”如上所限定。氟代烷基的具体实例包括但不限于：三氟甲基、二氟甲基、氟代甲基。

[0077] 术语“环烷基”是指3至6个碳原子、优选3至4个碳原子的饱和单环或双环的非芳香族烃环，其可具有一个或多个不饱和键。单环环烷基的具体实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基。优选地，环烷基为环丙基或环丁基。

[0078] 术语“氟代环烷基”是指取代有至少一个氟原子的环烷基。术语“环烷基”如上所限定。氟代环烷基的具体实例包括氟代环丙基、二氟代环丙基、氟代环丁基、二氟代环丁基。

[0079] 如本文所使用的且没有具体提及的相反限定时，术语“杂环”在单独或者与其它基团结合时，是指含至少一个杂原子(诸如N、O、S、S(O)或$S(O)_2$)的饱和、部分不饱和或完全不

饱和、或者芳烃基的单环烃基，优选为4-至10-元烃基。优选地，杂环为饱和、部分不饱和或完全不饱和、或者芳烃基的单环烃基，优选为4-至6-元烃基，所述杂环含至少一个氮原子和至少一个额外的杂原子，诸如N、O、S、S(O)或$S(O)_2$。杂环的碳原子也可被氧化而形成C(O)基。合适的杂环公开在Handbook of Chemistry and Physics,76th Edition,CRC Press,Inc.,1995-1996,pages 2-25to 2-26中。示例性的杂环基包括但不限于：氮杂环丁基(azetidinyl)、氧杂环丁基(oxazolyl)、氧氮茂基、噁唑烷基、噁二氮杂唑基(oxadiazolyl)、吡咯基、吡咯烷基、吡啶基、四氢吡啶基、哌啶基、吗啉基、吡唑基、嘧啶基、吡嗪基、四唑基、咪唑基、噻吩基、噻唑基、呋喃基、噻二唑基、异噻唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、异噁唑基、2-吡咯烷酮基、咪唑-2,4-二酮、1,2,4-噁二唑-5-酮、1,5-二氢吡咯基-2-酮、吡嗪酮、哒嗪酮、吡啶酮、嘧啶酮、二噁烷基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡喃基、四氢呋喃基、二氧戊环基、四氢吡喃基。优选地，在根据本发明的化合物中，杂环通过杂环的碳原子(也被称为碳连接的杂原子)与化合物的结构连接。

[0080] 此外，根据本发明的一些化合物可含有碱性氨基团，从而与酸性基团(R^3)-OSO_3H、-$OCFHCO_2H$或-OCF_2CO_2H形成内部两性离子盐(或两性离子)，并且这种内部两性离子盐也被涵盖在本发明内。

[0081] 表述“可选取代的”是指“未取代的或被进一步限定的化学基团取代”或者“未取代的或取代有进一步限定的化学基团”。

[0082] 本文中所使用的术语“外消旋体”是指等量的两种特定对映异构体。

[0083] 本文中所使用的术语“对映异构体”是指两种特定立体异构体之一，其彼此是不可重叠的镜像，但是通过映像彼此相关。

[0084] 根据本发明的化合物可包括一个或多个不对称碳原子，从而可存在光学异构体的形式以及外消旋混合物或非外消旋混合物。根据本发明的化合物可以以单一异构体或者以立体化学异构形式的混合物来使用。非对映异构体，即不可重叠的立体化学异构体可通过常规方法，诸如色谱法、蒸馏、结晶或升华来分离。光学异构体(对映异构体)可通过光学活性起始材料获得，通过常规方法拆分外消旋混合物获得，例如通过用光学活性酸或碱来处理而形成非对映异构体盐或通过利用手性色谱柱处理来得到。

[0085] 如本文中所使用的，术语“药学上可接受的盐”是指所公开的化合物的衍生物，其中，通过形成母体化合物的酸性盐或碱性盐来对该母体化合物进行改性。药学上可接受的盐的实例包括但不限于：碱性残基(诸如胺)的矿物酸盐或有机酸盐；酸性残基(诸如羧酸)的碱性盐或有机盐等。本发明的药学上可接受的盐可由包括碱性部分和酸性部分的母体化合物通过常规化学方法来合成。此外，表述“药学上可接受的盐”是指本发明的化合物的相对无毒的、无机和有机酸或碱加成盐。这些盐可在化合物的最终分离和纯化期间来原位制备。具体地，酸加成盐可通过单独使纯化形式的经纯化的化合物与有机或无机酸反应，并通过分离所形成的盐来制备。酸加成盐的实例为氢溴酸盐、盐酸盐、氢碘酸盐、氨基磺酸盐(sulfamate)、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、硝酸盐、乙酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、草酸盐、戊酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、月桂酸盐、硼酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、甲苯磺酸盐(tosylate)、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、萘酸盐、甲磺酸盐、葡庚糖酸盐(glucoheptanate)、葡糖酸盐、谷氨酸盐、乳糖酸盐、丙二酸盐、水杨酸盐、亚甲基双-b-羟基萘甲酸盐、龙胆酸、羟乙基磺酸盐、二对甲苯甲酰酒石酸盐(di-p-toluoyltartrate)、乙磺

酸盐、苯磺酸盐、环己基氨基磺酸盐、季戊基磺酸盐(quinateslaurylsulfonate salts)等。碱加成盐的实例包括与有机碱的铵盐、金属盐，所述铵盐，诸如氨基丁三醇、葡甲胺、吡咯乙醇(epolamine)；所述金属盐，诸如钠盐、锂盐、钾盐、钙盐、锌盐或镁盐，所述有机碱诸如二环己基胺盐、N-甲基-D-葡糖胺。合适的盐的列表可参见Remington's Pharmaceutical Sciences,17th ed.,Mack Publishing Company,Easton,PA,1985,p.1418,P.H.Stahl,C.G.Wermuth,Handbook of Pharmaceutical salts-Properties,Selection and Use,Wiley-VCH,2002and S.M.Berge et al."Pharmaceutical Salts"J.Pharm.Sci,66:p.1-19(1977)。

[0086] 根据本发明的化合物还可包括同位素标记的化合物，其中一个或多个原子被自然界中通常发现的原子数相同但原子质量或质量数不同于其原子质量或质量数的原子所替代。适用于上述化合物的同位素的实例包括但不限于^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{18}F、^{19}F、^{13}N、^{15}N、^{33}S、^{34}S、^{35}S、^{36}S、^{17}O或^{18}O。同位素标记的化合物用于药物和/或底物的组织分布研究中。较重同位素诸如氘(^{2}H)的替代提供更优的代谢稳定性(例如，增长了体内的半衰期或降低了剂量需求)。同位素标记的化合物通过任何合适的方法或利用在合适的同位素标记的试剂来代替否则会使用的非标记反应物来制备。

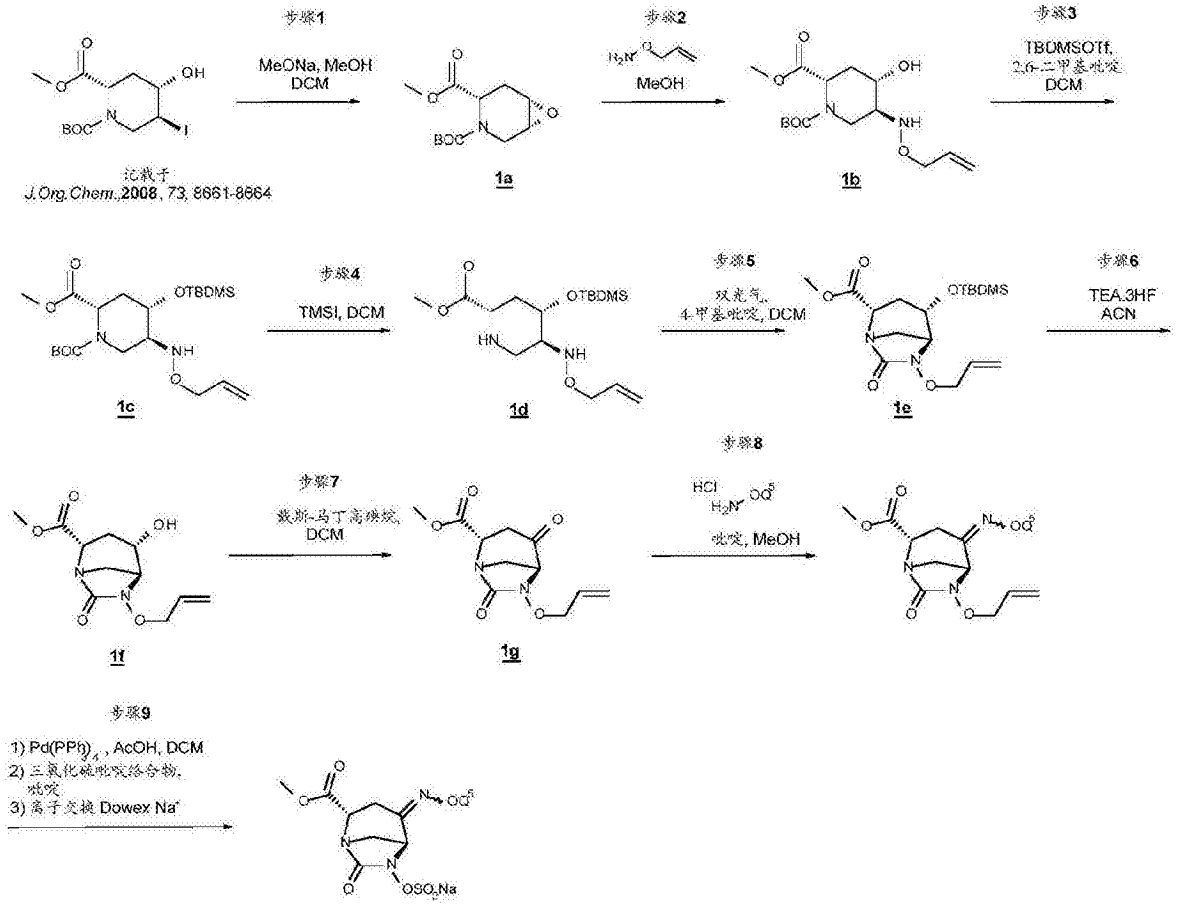
[0087] 本发明提供了具有抗菌性质的化合物和/或用作β-内酰胺酶抑制剂的化合物。

[0088] 本发明还提供了用于制备根据本发明的化合物的方法。具体地，本发明提供了用于制备选自根据本发明式(I)、式(A)、式(B)、式(A1)、式(A2)、式(B1)、式(B2)、式(I*)、式(A*)、式(B*)、式(A1*)、式(A2*)、式(B1*)和式(B2*)的化合物的化合物的方法。

[0089] 根据本发明的通用方法示出在图示1至图示3中，其中R^{1}表示不同的取代基。

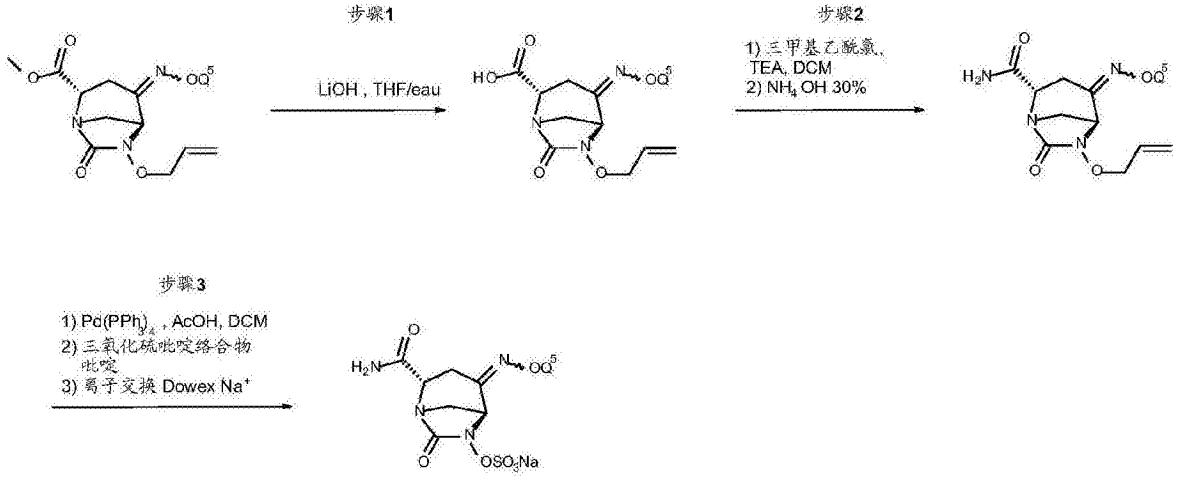
[0090] 图示1

[0091]



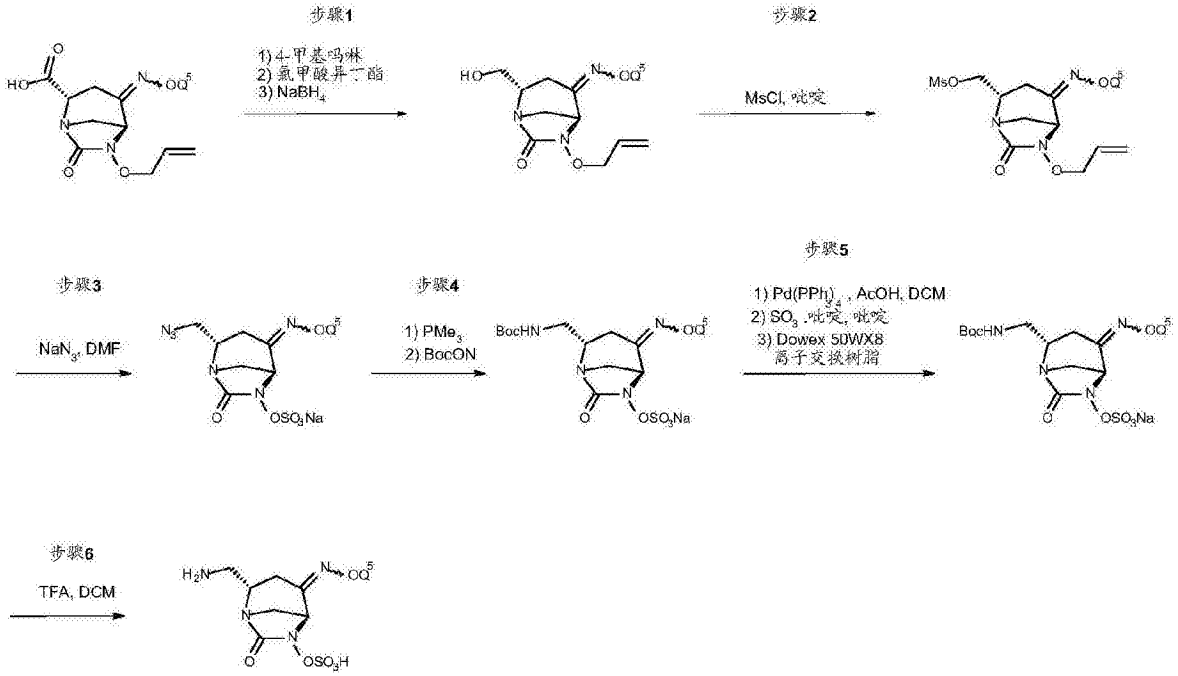
[0092] 图示2

[0093]



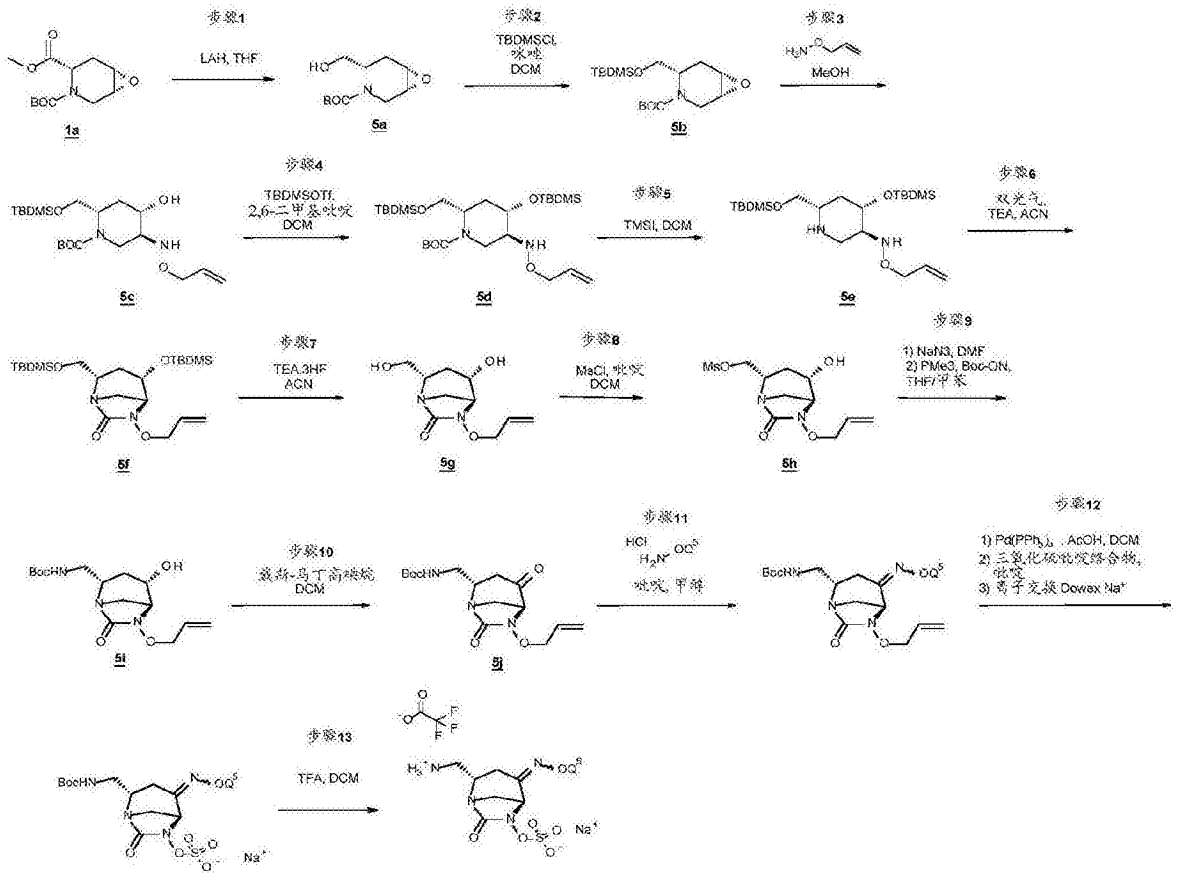
[0094] 图示3

[0095]



[0096] 图示4

[0097]



[0098] 图示1至图示4的方法可适用于制备根据本发明的其它化合物。根据图示1至图示4的方法可推导出根据本发明的化合物的其它制备方法。

[0099] 本发明还提供了根据本发明的化合物控制细菌中的应用。根据本发明的化合物通

过与至少一种药学上可接受的赋形剂组合使用。

[0100] 本文中所使用的表述“药学上可接受的”是指这样的化合物、材料、组合物和/或剂型：在合理的医学判断范围内，适用于接触人类和动物的组织，而没有过度毒性、刺激、过敏反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

[0101] 本发明还提供了一种组合物，优选药物组合物，所述组合物包括至少一种根据本发明的化合物与药学上可接受的赋形剂的混合物。从而根据本发明的组合物可包括选自式(I)、式(A)、式(B)、式(A1)、式(A2)、式(B1)、式(B2)、式(I*)、式(A*)、式(B*)、式(A1*)、式(A2*)、式(B1*)和式(B2*)的化合物的至少一种化合物与药学上可接受的赋形剂的混合物。

[0102] 根据本发明的组合物可进一步包括至少一种或多种抗菌剂，优选该抗菌剂的至少一种是β-内酰胺。

[0103] 术语“贝塔-内酰胺”或“β-内酰胺”是指含有β-内酰胺单元，即β-内酰胺基团或部分的抗菌化合物。

[0104] 所使用的术语“药学上可接受的载体”或“药学上可接受的赋形剂”用于表示任何的赋形剂、溶剂、分散介质、吸收阻滞剂、稀释剂或佐剂等，诸如防腐剂或抗氧化剂、填充剂、粘合剂、崩解剂、润湿剂、乳化剂、悬浮剂、溶剂、分散介质、包衣剂、抗菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等，其不会在人或动物中导致例如过敏反应的二次反应。典型地，赋形剂的非限制性实例包括：甘露醇、乳糖、硬脂酸镁、糖类钠盐(sodium saccharide)、滑石、纤维素、交联羧甲纤维素钠、葡萄糖、明胶、淀粉、乳糖、磷酸二钙、蔗糖、高岭土、碳酸镁、润湿剂、乳化剂、增溶剂、无菌水、盐水、pH缓冲剂、非离子表面活性剂、润滑剂、稳定剂、粘合剂和食用油(诸如花生油、芝麻油)等。此外，可包括本领域常规使用的各种赋形剂。药学上可接受的载体或赋形剂是本领域技术人员所熟知的，并且包括在Remington's Pharmaceutical Sciences(Mack Publishing Company,Easton,USA,1985)、Merck Index(Merck&Company,Rahway,N.J.)、Gilman等人(Eds.The pharmacological basis of therapeutics,8th Ed.,Pergamon press.,1990)中所公开的那些。除了与根据本发明的活性成分不相容的常规介质或添加剂外，其在治疗组合物中的用途是可预期的。

[0105] 如本文中所使用的，表述“抗菌剂”是指能够抑制、降低或阻止细菌生长，抑制或降低细菌在对象中产生感染的能力，或者抑制或降低细菌在环境中繁殖或保持感染的能力，或者降低细菌的感染性或毒力的任何物质、化合物或它们的组合。

[0106] 抗菌剂可选自以下家族中一种或它们的混合物：氨基糖苷类、β-内酰胺类、甘氨酰环素类(glycylcyclines)、四环素类、喹诺酮类、氟喹诺酮类、糖肽类、脂肽类、大环内酯类、酮内酯类、林可酰胺类、链霉素类(streptogramins)、噁唑烷酮类和多粘菌素类。

[0107] 优选地，额外的抗菌剂选自β-内酰胺家族，并且更优选地选自青霉素、头孢菌素、青霉烯类、碳青霉烯类和单菌霉素中的一种或它们的混合物。

[0108] 在青霉素中，抗菌剂优选选自由阿莫西林、氨比西林、阿洛西林、美洛西林(mezocillin)、阿帕西林、海他西林、巴卡西林、羧苄西林(carbenicillin)、磺苄西林、替莫西林、替卡西林、哌拉西林、美西林、匹美西林、甲氧西林、环己西林(ciclacillin)、塔帕西林(talampacillin)、阿朴匹林、苯唑西林、氯唑西林、双氯西林、氟氯西林、萘夫西林和匹氨西林所组成的组中的一种或它们的混合物。

[0109] 在头孢菌素中，抗菌剂优选地选自由头孢曲秦(cefatriazine)、头孢唑啉、头孢西

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

[0110] 在碳青霉烯类中，抗菌剂优选选自由亚胺培南、多利培南、美罗培南、比阿培南、厄他培南和帕尼培南所组成的组中一种或它们的混合物。

[0111] 在单霉菌素类中，抗菌剂优选选自由氨曲南、替吉莫南、卡芦莫南、BAL30072和诺卡霉素A所组成的组中的一种或它们的混合物。

[0112] 本发明还涉及一种组合物，所述组合物包括至少一种根据本发明的式(I)、式(A)、式(B)、式(A1)、式(A2)、式(B1)、式(B2)、式(I*)、式(A*)、式(B*)、式(A1*)、式(A2*)、式(B1*)和式(B2*)的化合物以及头孢他啶。

[0113] 本发明还提供了一种套件，所述套件包括：

[0114] 根据本发明的药物组合物；以及

[0115] 包括一种或多种抗菌剂的至少一种其它组合物，优选地，这些抗菌剂中的至少一种为β-内酰胺。

[0116] 这两种组合物可通过一种具体的药学上可接受的载体来分别制备，并且可尤其即用即混。

[0117] 本发明还涉及一种套件，所述套件包括：

[0118] 含有至少一种根据本发明的式(I)、式(A)、式(B)、式(A1)、式(A2)、式(B1)、式(B2)、式(I*)、式(A*)、式(B*)、式(A1*)、式(A2*)、式(B1*)和式(B2*)的化合物的药物组合物；以及

[0119] 含有头孢他啶的组合物。

[0120] 本发明还涉及选自根据本发明的式(I)、式(A)、式(B)、式(A1)、式(A2)、式(B1)、式(B2)、式(I*)、式(A*)、式(B*)、式(A1*)、式(A2*)、式(B1*)和式(B2*)的化合物的化合物用作药物。

[0121] 本发明还涉及选自根据本发明的式(I)、式(A)、式(B)、式(A1)、式(A2)、式(B1)、式(B2)、式(I*)、式(A*)、式(B*)、式(A1*)、式(A2*)、式(B1*)和式(B2*)的化合物的化合物用于制备药物。

[0122] 本发明还涉及选自根据本发明的式(I)、式(A)、式(B)、式(A1)、式(A2)、式(B1)、式(B2)、式(I*)、式(A*)、式(B*)、式(A1*)、式(A2*)、式(B1*)和式(B2*)的化合物的化合物用作抗菌剂。

[0123] 本发明还涉及选自根据本发明的式(I)、式(A)、式(B)、式(A1)、式(A2)、式(B1)、式(B2)、式(I*)、式(A*)、式(B*)、式(A1*)、式(A2*)、式(B1*)和式(B2*)的化合物的化合物或根据本发明的药物组合物在制备包括药物的抗菌剂中的应用。

[0124] 本发明还涉及选自根据本发明的式(I)、式(A)、式(B)、式(A1)、式(A2)、式(B1)、式(B2)、式(I*)、式(A*)、式(B*)、式(A1*)、式(A2*)、式(B1*)和式(B2*)的化合物的化合物或根据本发明的药物组合物在制备包括药物的β-内酰胺酶抑制剂中的应用。

[0125] 本发明还涉及选自根据本发明的式(I)、式(A)、式(B)、式(A1)、式(A2)、式(B1)、式(B2)、式(I*)、式(A*)、式(B*)、式(A1*)、式(A2*)、式(B1*)和式(B2*)的化合物的化合物或根据本发明的药物组合物在制备包括抗菌剂或β-内酰胺酶抑制剂的药物中的应用。

[0126] 本发明还涉及选自根据本发明的式(I)、式(A)、式(B)、式(A1)、式(A2)、式(B1)、式(B2)、式(I*)、式(A*)、式(B*)、式(A1*)、式(A2*)、式(B1*)和式(B2*)的化合物的化合物或根据本发明的药物组合物或根据本发明的套件在治疗或预防至少一种细菌感染中的应用。

[0127] 本发明还涉及选自根据本发明的式(I)、式(A)、式(B)、式(A1)、式(A2)、式(B1)、式(B2)、式(I*)、式(A*)、式(B*)、式(A1*)、式(A2*)、式(B1*)和式(B2*)的化合物的化合物或根据本发明的药物组合物或根据本发明的套件在制备用于治疗或预防至少一种细菌感染的药物中的应用。

[0128] 如本文中所使用的术语“预防(prevention)”、“预防(prevent)”和“预防(preventing)”用于表示施用根据本发明的化合物或组合物以预防细菌引起的感染或预防相关感染和/或疾病的发生。术语“预防(prevention)”、“预防(prevent)”和“预防(preventing)”还涵盖通过对易被细菌感染的患者或有被细菌感染风险的患者给药,根据本发明的化合物或组合物的施用来预防至少一种细菌感染。

[0129] 如本文中所使用的术语“治疗(treatment)”、“治疗(treat)”和“治疗(treating)”用于具体表示将包括根据本发明的化合物或组合物的治疗物给药至患有感染的患者。如本文中所使用的术语“治疗(treatment)”、“治疗(treat)”和“治疗(treating)”还涉及将根据本发明的化合物或组合物,可选地与一种或多种额外的抗菌剂组合施用以:

[0130] 减轻或缓解细菌感染或与细菌感染相关的一种或多种症状;或者

[0131] 减缓细菌感染或与细菌感染相关的一种或多种症状的发展;或者

[0132] 减轻细菌感染的严重性或与细菌感染相关的一种或多种症状的严重性;或者

[0133] 抑制细菌感染的临床表现;或者

[0134] 抑制细菌感染引起的不良症状的表现。

[0135] 如本文中所使用的表述“感染”或“细菌感染”包括在对象中或对象上存在细菌,其中如果抑制了该细菌的生长,将会对该对象有益。因此,术语“感染”或“细菌感染”除了涉及细菌的存在之外,还涉及不期望的正常菌群。术语“感染”包括由细菌所引用的感染。这种细菌感染的实例为尿路感染(UTI)、肾感染(肾盂肾炎)、妇科和产科感染、呼吸道感染(RTI)、慢性支气管炎急性发作(AECB)、社区获得性肺炎(CAP)、医院获得性肺炎(HAP)、呼吸机相关性肺炎(VAP)、腹内肺炎(IAI)、急性中耳炎、急性鼻窦炎、败血症、导管相关性败血症、软性下疳(chancroid)、衣原体、皮肤感染、菌血症。

[0136] 如本文中所使用的术语“生长”是指一种或多种微生物的生长,并且包括微生物(诸如细菌)的繁殖或种群扩展。该术语还包括维持微生物持续的代谢过程,包括使微生物

保持存活的过程。

[0137] 根据本发明，细菌选自革兰氏阳性细菌或革兰氏阴性细菌，优选革兰氏阴性细菌。根据本发明，细菌可选自可选自产生“贝塔-内酰胺酶”或“β-内酰胺酶”的细菌。这些细菌是本领域技术人员所熟知的。如本文中所使用的术语“贝塔-内酰胺酶”或“β-内酰胺酶”是指能够断开β-内酰胺环的任何酶或蛋白或任何其它物质。术语“贝塔-内酰胺酶”或“β-内酰胺酶”包括由细菌产生的、且具有使化合物(诸如抗菌剂)中存在的β-内酰胺部分地或完全地水解的能力的酶。

[0138] 在革兰氏阳性细菌中，根据本发明的细菌优选选自葡萄球菌(Staphylococcus)、链球菌(Streptococcus)、葡萄球菌属(Staphylococcus species)(包括金黄色葡萄糖菌Staphylococcus aureus，表皮葡萄球菌Staphylococcus epidermidis)、链球菌属(Streptococcus species)(包括肺炎链球菌Streptococcus pneumonia，无乳链球菌Streptococcus agalactiae)、肠球菌属(Enterococcus species)(包括粪肠球菌Enterococcus faecalis和屎肠球菌Enterococcus faecium)。

[0139] 在革兰氏阴性细菌中，根据本发明的细菌优选选自不动杆菌属(Acinetobacter species)(包括鲍氏不动杆菌Acinetobacter baumannii)、柠檬酸杆菌属(Citrobacter species)、埃希氏菌属(Escherichia species)(包括大肠杆菌Escherichia coli)、流行性嗜血杆菌(Haemophilus influenza)、摩根氏菌(Morganella morganii)、克雷伯杆菌(Klebsiella species)(包括肺炎克雷伯杆菌Klebsiella pneumonia)、肠杆菌属(Enterobacter species)(包括阴沟肠杆菌Enterobacter cloacae)、淋病奈瑟氏球菌(Neisseria gonorrhoeae)、伯克霍尔德氏菌属(Burkholderia species)(包括伯克霍尔德菌Burkholderia cepacia)、变形杆菌属(Proteus species)(包括奇异变形杆菌Proteus mirabilis)、沙雷氏菌属(Serratia species)(包括粘质沙雷氏菌Serratia marcescens)、铜绿假单胞菌(Pseudomonas aeruginosa)。

[0140] 因此，本发明优选涉及选自根据本发明的式(I)、式(A)、式(B)、式(A1)、式(A2)、式(B1)、式(B2)、式(I*)、式(A*)、式(B*)、式(A1*)、式(A2*)、式(B1*)和式(B2*)的化合物的化合物或根据本发明的药物组合物或根据本发明的套件用于治疗或预防细菌感染，尤其是由产生一种或多种β-内酰胺酶的细菌所导致的细菌感染。优选地，细菌选自革兰氏阳性细菌或革兰氏阴性细菌，更优选为革兰氏阴性细菌。

[0141] 本发明还涉及选自根据本发明的式(I)、式(A)、式(B)、式(A1)、式(A2)、式(B1)、式(B2)、式(I*)、式(A*)、式(B*)、式(A1*)、式(A2*)、式(B1*)和式(B2*)的化合物的化合物或根据本发明的药物组合物在制备用于治疗或预防细菌感染，尤其是由产生一种或多种β-内酰胺酶的细菌所导致的细菌感染的药物中的应用。优选地，细菌选自革兰氏阳性细菌或革兰氏阴性细菌，更优选为革兰氏阴性细菌。

[0142] 本发明还涉及根据本发明的套件用于同时、间隔或依次地对有需要的患者给药以治疗或预防细菌感染，尤其是由产生一种或多种β-内酰胺酶的细菌所导致的细菌感染。优选地，细菌选自革兰氏阳性细菌或革兰氏阴性细菌，更优选为革兰氏阴性细菌。

[0143] 本发明还涉及选自根据本发明的式(I)、式(A)、式(B)、式(A1)、式(A2)、式(B1)、式(B2)、式(I*)、式(A*)、式(B*)、式(A1*)、式(A2*)、式(B1*)和式(B2*)的化合物的化合物与一种或多种额外的抗菌剂(优选地，额外的抗菌剂中的至少一种为β-内酰胺化合物)组合使

用以治疗或预防细菌感染，优选治疗或预防由产生一种或多种β-内酰胺酶的细菌所导致的细菌感染。优选地，细菌选自革兰氏阳性细菌或革兰氏阴性细菌，更优选为革兰氏阴性细菌，并且其中，所述化合物选自根据本发明的式(I)、式(A)、式(B)、式(A1)、式(A2)、式(B1)、式(B2)、式(I*)、式(A*)、式(B*)、式(A1*)、式(A2*)、式(B1*)和式(B2*)的化合物以及额外的抗菌剂同时、间隔或依次地给药。

[0144] 本发明还涉及选自根据本发明的式(I)、式(A)、式(B)、式(A1)、式(A2)、式(B1)、式(B2)、式(I*)、式(A*)、式(B*)、式(A1*)、式(A2*)、式(B1*)和式(B2*)的化合物的化合物或根据本发明的药物组合物或根据本发明的套件在预防或治疗细菌感染，优选预防或治疗一种细菌感染，优选治疗或预防由产生一种或多种β-内酰胺酶的细菌所导致的细菌感染中的应用。优选地，细菌选自革兰氏阳性细菌或革兰氏阴性细菌，更优选为革兰氏阴性细菌，

[0145] 本发明还涉及一种用于治疗或预防细菌感染，优选治疗或预防由产生一种或多种β-内酰胺酶的细菌所导致的细菌感染的方法，所述方法包括将治疗有效量的选自根据本发明的式(I)、式(A)、式(B)、式(A1)、式(A2)、式(B1)、式(B2)、式(I*)、式(A*)、式(B*)、式(A1*)、式(A2*)、式(B1*)和式(B2*)的化合物的化合物，或根据本发明的药物组合物，或根据本发明的套件对有需要的患者给药。优选地，细菌选自革兰氏阳性细菌或革兰氏阴性细菌，更优选为革兰氏阴性细菌。

[0146] 术语“患者”是指处于被细菌感染风险的人或动物，或者被细菌感染的人和动物，优选被革兰氏阳性细菌和革兰氏阴性细菌感染，更优选被革兰氏阴性细菌感染。如本文中所使用的，术语“患者”是指患有或者潜在患有本文所公开的一种或多种感染或症状的温血的人或动物，诸如哺乳动物，优选人类或人类小孩。本领域技术人员在其能力和知识范围内，完全能够确定需要进行本文所述疾病的治疗那些对象以及症状。本领域的兽医或医师通过使用临床测试、身体检查、药物史或家族史、生物和诊断测试能够容易地确定那些需要这种治疗的对象。

[0147] 如本文中所使用的表述“治疗有效量”或“药学上的有效量”是指对有需要的患者给药时，根据本发明的化合物的量足以有效地治疗疾病状态、症状或失调，从而化合物具有有效性。这种量将足以引起组织系统或者患者的生物学响应或药物响应，这是研究者或临床医师所追求的。称之为“治疗有效量”的根据本发明的化合物的量可变化，尤其取决于化合物自身及其生物学活性、用于施用的组合物、施用的时间、施用的途径、化合物的排泄途径率、治疗的持续时间、待治疗的疾病状态或失调的类型及其严重性、与根据本发明的化合物组合使用或一同使用的药物、以及患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食。本领域的普通技术人员可通过其自身知识和本公开来确定该“治疗有效量”。优选地，根据本发明的化合物以每天0.1g至30g的量来施用。

[0148] 根据本发明的化合物可提供在水性生理缓冲溶液中以进行肠胃外给药。根据本发明的化合物还能够以单位剂量的形式施用，其中，表述“单位剂量”是指这样的单一剂量：其能够给药至患者，且能够容易处理和包装，保持作为包括活性化合物本身或药学上可接受的组合物的物理且化学稳定的单位剂量，如本文所述。通过与一种或多种药学上可接受的赋形剂混合，本文中所提出的化合物可配制成药物组合物。这种单位剂量的组合物可制备用于口服给药，尤其是以片剂、简单胶囊或软凝胶胶囊的形式；或者用于鼻内施用，尤其是以粉末、滴鼻剂或气雾剂的形式；或者用于皮肤使用，例如局部用软膏、乳膏、乳液、凝胶或

喷雾剂，或经由透皮贴剂。

[0149] 该药物组合物可方便地以单位剂型来施用，并且可通过制药领域中熟知的任何方法来制备，例如Remington:The Science and Practice of Pharmacy,20th ed.;Gennaro,A.R.,Ed.;Lippincott Williams&Wilkins:Philadelphia,PA,2000中所述的那些方法。

[0150] 优选的制剂包括药物组合物，其中，根据本发明的化合物配制用于口服给药或肠胃外给药。

[0151] 对于口服给药，片剂、丸剂、粉剂、胶囊、锭剂等可含有一种多种以下成分或相似性质的化合物：粘合剂，诸如微晶纤维素或黄芪胶；稀释剂，诸如淀粉或乳糖；崩解剂，诸如淀粉和纤维素衍生物；润滑剂，诸如硬脂酸镁；助滑剂，诸如胶体二氧化硅；甜味剂，诸如蔗糖或糖精；或者调味剂，诸如薄荷或水杨酸甲酯。胶囊可为淀粉胶囊以及通常由可选地共混有增塑剂的明胶共混物制成的硬胶囊或软胶囊的形式。此外，单位剂型可包括改性该单位剂型的物理形式的各种其他材料，例如，糖、虫胶或肠溶剂的包衣。其他口服剂型糖浆或酏剂可含有甜味剂、防腐剂、染料、着色剂和调味剂。此外，活性化合物可掺入至速释、改性释放或缓释的制剂和配方中，并且其中，缓释制剂优选为双峰的。优选的片剂含有乳糖、玉米淀粉、硅酸镁、交联羧甲基纤维素钠、聚维酮、硬脂酸镁或滑石以及它们的任意组合。

[0152] 用于肠胃外施用的液体制剂包括无菌水性溶液或非水性溶液，悬浮液和乳液。液体组合物还可包括粘合剂、缓冲剂、防腐剂、螯合剂、甜味剂、调味剂和着色剂等。非水性溶剂包括醇、丙二醇、聚乙二醇、植物油(诸如橄榄油)以及有机酯(诸如油酸乙酯)。水性载剂包括醇和水的混合物、缓冲介质和盐水。具体地，生物相容的、生物可降解的丙交酯聚合物、丙交酯/乙交酯共聚物或聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物可用作控制活性化合物释放的赋形剂。静脉注射的载剂可包括流体和营养补充剂、电解质补充剂(诸如基于林格氏葡萄糖的那些)等。用于活性化合物的其它潜在有用的胃肠外递送体系包括乙烯-乙酸乙烯酯共聚物颗粒、渗透泵、可植入的输注系统和脂质体。

[0153] 替代的给药模式包括用于吸入的制剂，其包括干粉、气雾剂或滴剂等制剂。它们可为：含有例如聚氧乙烯-9-月桂基醚、甘胆酸和脱氧胆酸的水性溶液，或者用于以鼻滴剂形式使用的油性溶液，或者用于鼻内使用的凝胶形式。用于口腔给药的制剂包括例如含片或锭剂，并且还可包括调味基质(诸如蔗糖或阿拉伯树胶)以及其它的赋形剂(诸如甘胆酸盐)。适用于直肠给药的制剂优选具有固体基载体的单体剂量栓剂形式，并且可包括水杨酸盐。用于局部施用至皮肤的制剂优选地采用软膏、霜剂、洗液、糊剂、凝胶、喷雾剂、气雾剂或油的形式。可使用的载体包括凡士林、羊毛脂、聚乙二醇、醇或它们的组合。

[0154] 适用于经皮给药的制剂可以以离散的贴剂存在，并且可为溶解和/或分散在聚合物或粘合剂的亲脂性乳液或缓冲的水性溶液。

具体实施方式

[0155] 通过下述实施例的描述来进一步说明本发明，但并意于限制本发明。

[0156] 实施例

[0157] 所提供的下列实施例用于说明本发明的目的，而并不应解释为对本发明的范围的限制。

[0158] 第一部分表示化合物(中间体和最终化合物)的制备，第二部分描述对根据本发明

的化合物的抗菌活性的评价。

[0159] 化合物的制备和生物学活性：

[0160] 本文中使用的缩写词或符号包括：

[0161] ACHN: 1,1′-偶氮(环己甲腈)

[0162] ACN: 乙腈

[0163] AcOH: 乙酸

[0164] Bn: 苄基

[0165] Boc: 叔丁氧羰基

[0166] Boc_2O: 叔丁氧羰基酐

[0167] BocON: [2-(叔丁氧羰基氧亚氨基)-2-苯乙腈

[0168] bs: 宽的单峰

[0169] 伯吉斯试剂: N-(三乙基铵磺酰基)氨基甲酸甲酯

[0170] CFU: 菌落形成单位

[0171] CLSI: 临床实验室标准研究所

[0172] d: 二重峰

[0173] DBU: 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯

[0174] DCM: 二氯甲烷

[0175] dd: 双二重峰

[0176] ddd: 双二倍二重峰

[0177] ddt: 双二倍三重峰

[0178] dq: 双四重峰

[0179] dt: 双三重峰

[0180] DTA: 偶氮二甲酸二叔丁酯

[0181] DEAD: 偶氮二羧酸二乙酯

[0182] 戴斯-马丁高碘烷: 1,1,1-三(乙酰氧基)-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3-(1H)-酮

[0183] DIAD: 偶氮二甲酸二异丙酯

[0184] DIPEA: N,N-二异丙基乙胺

[0185] DMAP: 4-二甲基氨基吡啶

[0186] DMF: N,N-二甲基甲酰胺

[0187] DMSO: 二甲亚砜

[0188] EtOAc: 乙酸乙酯

[0189] Et_2O: 乙醚

[0190] h: 小时HATU

[0191] HATU: 1-[双(二甲氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑[4,5-b]吡啶3-氧化物六氟磷酸盐

[0192] HOBt: N-羟基苯并三唑

[0193] m: 多重峰

[0194] min: 分钟

[0195] MeOH: 甲醇

[0196] MeONa: 甲醇钠

[0197] MIC: 最低抑制浓度

[0198] MS: 质谱

[0199] Ms: 甲磺酰基

[0200] MsCl: 甲磺酰氯

[0201] NBS: N-溴代丁二酰亚胺

[0202] NMR: 核磁共振谱

[0203] Ns: 对硝基苯磺酰基(nosyl)，硝基苯磺酰氯

[0204] $Pd(Ph_3)_4$: 四(三苯基膦)钯(0)

[0205] PG: 保护基

[0206] PhSH: 苯硫酚

[0207] PMe_3: 三甲基膦

[0208] PPh_3: 三苯基膦

[0209] Ppm: 百万分之一

[0210] q: 四重峰

[0211] rt: 室温

[0212] s: 单峰

[0213] SEM: [2-(二甲基硅烷基)乙氧基]甲基

[0214] t: 三重峰

[0215] td: 三双重峰

[0216] TBAF: 四丁基氟化铵

[0217] TBDMS: 叔丁基二甲基甲硅烷基

[0218] TBDMSOTf: 叔丁基二甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯

[0219] TBSOTf: 三氟甲磺酸三甲基硅酯

[0220] tBuOK: 叔丁醇钾

[0221] TEA: 三甲胺

[0222] TFA: 三氟乙酸

[0223] THF: 四氢呋喃

[0224] THP: 四氢吡喃基

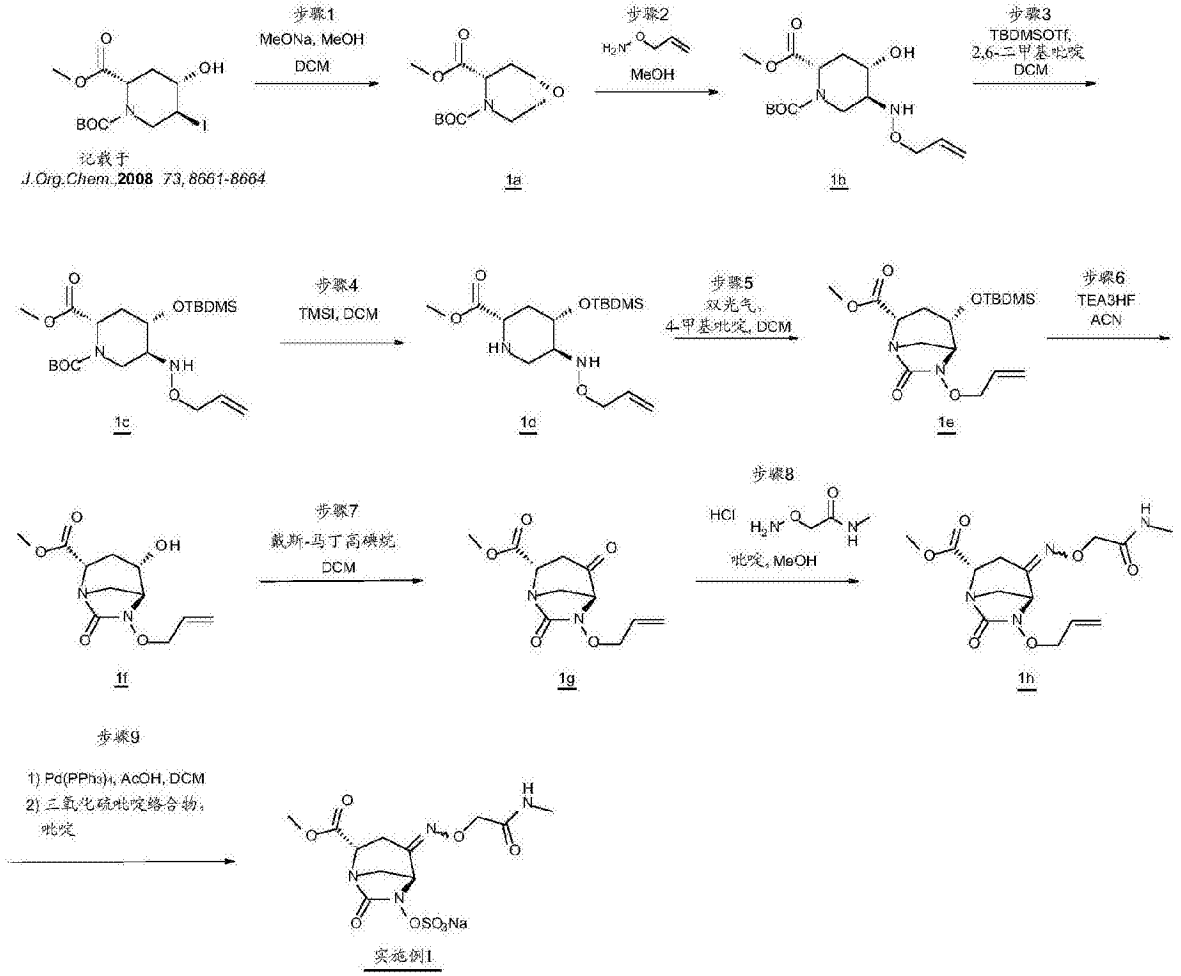
[0225] TLC: 薄层色谱法

[0226] TMSI: 碘代三甲基硅烷

[0227] Tr: 三苯甲基(三苯基甲基)

[0228] 实施例1:[(2S,5S)-2-甲氧基羰基-4-[2-(甲基氨基)-2-氧-乙氧基]亚氨基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]硫酸钠的合成

[0229]



[0230] 步骤1:中间体4-叔丁酯3-甲酯(1R,4S,6S)-7-氧杂-3-氮杂-二环[4.1.0]庚烷-3,4-二羧酸二酯(1a)的制备

[0231] 在惰性气氛下,将0.5M MeONa的MeOH溶液(45.81mL,22.90mmol)加入至1-叔丁酯2-甲酯(2S,4S,5S)-4-羟基-5-碘-哌啶-1,2-羧酸二酯(根据J.org.Chem.,2008,73,8661-8664所述过程来制备)(8.82g,22.90mmol)的无水DCM(100mL)溶液中。在室温下,搅拌反应混合物20小时,随后用1N NaOH洗涤溶液。用Na_2SO_4干燥有机层,过滤,并在真空下蒸发。使粗残余物溶解在EtOAc/环己烷(50/50)的混合物中,并在硅胶饼(silica gel cake)上过滤以得到黄色油状物4-叔丁酯3-甲酯(1R,4S,6S)-7-氧杂-3-氮杂-二环[4.1.0]庚烷-3,4-二羧酸酯(1a)(5.33g,20.71mmol,90%)。

[0232] MS m/z($[M+Na]^+$)280。

[0233] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ(ppm)1.42和1.47(2s,9H),2.18-2.26(m,1H),2.85(ddt,J=13.4/11.0/2.4Hz,1H),3.31-3.17(m,2H),3.68-3.81(m,4H),3.88-3.94(m,1H),4.53和4.73(2dd,J=6.3/2.0Hz,1H)。

[0234] 步骤2:中间体1-叔丁酯2-甲酯(2S,4S,5S)-5-烯丙氧基氨基-4-羟基-哌啶-1,2-羧酸二酯(1b)的制备

[0235] 在惰性气氛下,将O-烯丙基羟胺(5.51g,75.45mmol)加入至4-叔丁酯3-甲酯(1R,4S,6S)-7-氧杂-3-氮杂-二环[4.1.0]庚烷-3,4-二羧酸酯(1a)(3.88g,15.09mmol)的无水

MeOH(30mL)的溶液中。密封反应器，并在80℃下搅拌反应3天。蒸发MeOH，并在硅胶上通过快速色谱法(庚烷/EtOAc 80/20至0/100)对残余物进行纯化以得到无色油状物1-叔丁酯2-甲酯(2S,4S,5S)-5-烯丙氧基氨基-4-羟基-哌啶-1,2-羧酸二酯(1b)(3.12g,9.44mmol,62%)。

[0236] MS m/z([M+H]$^+$)331。

[0237] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ(ppm)1.45(s,9H),1.94-1.98(m,1H),2.21-2.28(m,2H),3.10(bs,1H),3.47(d,J=14.2Hz,1H),3.73(s,3H),3.90(dd,J=14.2/2.6Hz,1H),3.98-4.02(m,1H),4.18(dq,J=5.9/1.3Hz,2H),4.72(bs,1H),5.12-5.35(m,2H),5.53(s,1H),5.91(ddt,J=17.3/10.3/5.9Hz,1H)。

[0238] 步骤3:中间体1-叔丁酯2-甲酯(2S,4S,5S)-5-烯丙氧基氨基-4-(叔丁基-二甲基-硅杂氧基)-哌啶-1,2-羧酸二酯(1c)的制备

[0239] 在0℃、惰性气氛下，将2,6-二甲基吡啶(1.67mL,14.36mmol)加入至1-叔丁酯2-甲酯(2S,4S,5S)-5-烯丙氧基氨基-4-羟基-哌啶-1,2-羧酸二酯(1b)(3.95g,11.97mmol)的无水DCM(50mL)溶液中，随后加入TBDMSOTf(2.88mL,12.58mmol)。在20℃下，搅拌混合物3小时，随后用DCM萃取该溶液，用饱和碳酸氢钠水性溶液洗涤。用Na_2SO_4干燥有机相，过滤并蒸发。在硅胶上通过快速色谱法(环己烷/EtOAc 90/10)对产物进行纯化以得到无色油状物1-叔丁酯2-甲酯(2S,4S,5S)-5-烯丙氧基氨基-4-(叔丁基-二甲基-硅杂氧基)-哌啶-1,2-羧酸二酯(1c)(4.55g,10.23mmol,85%)。

[0240] MS m/z([M+H]$^+$)445。

[0241] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ(ppm)0.04(2s,6H),0.86(s,9H),1.46(bs,9H),2.00-2.24(m,2H),2.90-3.20(m,1H),3.36-3.55(m,1H),3.70(s,3H),3.83-4.05(m,2H),4.09-4.26(m,2H),4.54-4.73(2bs,1H),5.04-5.42(m,2H),5.50(bs,1H),5.91(ddt,J=17.3/10.4/5.9Hz,1H)。

[0242] 步骤4:中间体(2S,4S,5S)-5-(烯丙氧基氨基)-4-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-哌啶-2-羧酸甲酯(1d)的制备

[0243] 在室温、惰性气氛下，将TMSI(177μL,1.24mmol)缓慢加入至1-叔丁酯2-甲酯(2S,4S,5S)-5-烯丙氧基氨基-4-(叔丁基-二甲基-硅杂氧基)-哌啶-1,2-羧酸二酯(1c)(0.368g,0.83mmol)的无水DCM(16mL)溶液中。在室温下搅拌反应混合物30分钟。随后，在0℃下，用MeOH(1mL)淬灭混合物。使混合物在真空下蒸发，在硅胶上通过快速色谱法(DCM/MeOH 97/3)对所得到残余物进行纯化以得到黄色固体(2S,4S,5S)-5-(烯丙氧基氨基)-4-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-哌啶-2-羧酸甲酯(1d)(0.325g,0.829mmol，定量产率)。

[0244] MS m/z([M+H]$^+$)345。

[0245] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ(ppm)0.09(2s,6H),0.88(s,9H),2.15(dt,J=15.0/8.1Hz,1H),2.46(dt,J=14.2/4.3Hz,1H),3.20-3.32(m,2H),3.79(dd,J=12.3,3.0Hz,1H),3.84(s,4H),3.95-4.03(m,1H),4.10-4.26(m,3H),5.18-5.36(m,2H),5.91(ddt,J=16.6/10.4/6.0Hz,1H)。

[0246] 步骤5:中间体(2S,4S,5S)-6-烯丙氧基4-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸甲酯(1e)的制备

[0247] 在0℃下，将双光气(55μL,0.45mmol)以在DCM(4mL，流速=0.25mL/min)中的溶液

的形式加入至(2S,4S,5S)-5-(烯丙氧基氨基)-4-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-哌啶-2-羧酸甲酯(1d)(0.325g,0.829mmol)和4-甲基吡啶(322μL,3.31mmol)在无水DCM(16mL)中的溶液中。一旦加入完成,搅拌反应升至室温,过夜。用饱和碳酸氢钠水性溶液洗涤混合物,随后水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。在硅胶上通过快速色谱法(环己烷/EtOAc 90/10)对粗残余物进行纯化以得到中间体(2S,4S,5S)-6-烯丙氧基4-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸甲酯(1e)(0.176g,0.47mmol,2步共计57%)。

[0248] MS m/z([M+H]$^+$)371。

[0249] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ(ppm)0.05(2s,6H),0.86(s,9H),2.21(d,J=15.8Hz,1H),2.37(ddd,J=15.7/8.7/4.5Hz,1H),2.99-3.08(m,1H),3.52(t,J=3.7Hz,1H),3.70(d,J=12.1Hz,1H),3.77(s,3H),4.05(d,J=8.5Hz,1H),4.23-4.27(m,1H),4.38-4.54(m,2H),5.27-5.43(m,2H),6.02(ddt,J=16.9/10.3/6.4Hz,1H)。

[0250] 步骤6:中间体(2S,4S,5S)-6-烯丙氧基4-羟基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸甲酯(1f)的制备

[0251] 在惰性气氛下,将TEA.3HF(320μL,1.95mmol)逐滴加入至(2S,4S,5S)-6-烯丙氧基4-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸甲酯(1e)(0.722g,1.95mmol)的无水ACN(20mL)溶液中。搅拌反应混合物至60℃,并持续18小时。用EtOAc稀释混合物,用水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。在硅胶上通过快速色谱法(环己烷/EtOAc 50/50至0/100)对粗产物进行纯化以得到白色固体(2S,4S,5S)-6-烯丙氧基-4-羟基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸甲酯(1f)(0.361g,1.40mmol,72%)。

[0252] MS m/z([M+H]$^+$)257。

[0253] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ(ppm)2.13(dd,J=16.3/2.0Hz,1H),2.33(ddd,J=16.2/8.0/5.1Hz,1H),2.95-3.04(m,1H),3.36-3.45(m,2H),3.67-3.76(m,1H),3.80(s,3H),4.08(d,J=7.9Hz,1H),4.29(q,J=4.7Hz,1H),4.31-4.51(m,2H),5.23-5.39(m,2H),5.98(ddt,J=16.9/10.3/6.4Hz,1H)。

[0254] 步骤7:中间体(2S,5S)-6-烯丙氧基-4,7-二氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸甲酯(1g)的制备

[0255] 在0℃、惰性气氛下,将试剂戴斯-马丁高碘烷(0.847g,1.41mmol)加入至(2S,4S,5S)-6-烯丙氧基4-羟基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸甲酯(1f)(0.361g,1.41mmol)的无水DCM(30mL)溶液中。在室温下搅拌18小时,随后用饱和碳酸氢钠水性溶液、15%硫代硫酸钠溶液、水洗涤混合物,用Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下进行浓缩。在硅胶上通过快速色谱法(环己烷/EtOAc 80/20至0/100)对残余物进行纯化以得到无色油状物中间体(2S,5S)-6-烯丙氧基-4,7-二氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸甲酯(1g)(0.333g,1.31mmol,92%)。

[0256] MS m/z([M+H]$^+$)255。

[0257] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ(ppm)2.91-3.05(m,2H),3.31(d,J=12.9Hz,1H),3.56-3.66(m,1H),3.79(s,3H),3.99(d,J=3.8Hz,1H),4.35-4.50(m,2H),4.53(ddd,J=6.3/4.8/1.5Hz,1H),5.28-5.41(m,2H),5.89-6.04(m,1H)。

[0258] 步骤8:中间体(2S,5S)-6-烯丙氧基4-[2-(甲基氨基)-2-氧-乙氧基]亚氨基-7-

氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸甲酯(1h)的制备

[0259] 在惰性气氛下,将吡啶(93μL,1.16mmol)和2-氨基氧基-N-甲基-乙酰胺.HCl(0.081g,0.58mmol)依次加入至(2S,5S)-6-烯丙氧基4,7-二氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸甲酯(1g)(0.140g,0.55mmol)的无水MeOH(5.5mL)溶液中。在室温下,搅拌反应混合物2小时30分钟。在真空下浓缩反应混合物,在硅胶上通过快速色谱法(DCM/MeOH 100/0至98/2)对残余物进行纯化以得到中间体(2S,5S)-6-烯丙氧基4-[2-(甲基氨基)-2-氧-乙氧基]亚氨基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸甲酯(1h)(0.153g,0.45mmol,Z/E比例:50/50,81%)

[0260] MS m/z([M+H]$^+$)341。

[0261] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ(ppm)2.58-2.98(m,4.5H),3.05(d,J=12.3Hz,0.5H),3.17(d,J=12.5Hz,0.5H),3.37-3.47(m,1.5H),3.76(2s,3H),4.14(d,J=3.5Hz,0.5H),4.25-4.59(m,5H),5.04(d,J=3.3Hz,0.5H),5.24-5.40(m,2H),5.86-6.03(m,1H),6.32(2bs,1H)。

[0262] 步骤9:[(2S,5S)-2-甲氧基羰基-4-[2-(甲基氨基)-2-氧-乙氧基]亚氨基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]硫酸钠(实施例1)的制备

[0263] 将$Pd(Ph_3)_4$(0.170g,0.15mmol)一次性加入至化合物(2S,5S)-6-烯丙氧基4-[2-(甲基氨基)-2-氧-乙氧基]亚氨基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸甲酯(1h)(0.100g,0.29mmol)和冰AcOH(35μL,0.59mmol)在无水DCM(4.5mL)的溶液中。在室温下搅拌1小时后,将干燥的吡啶(2.75mL)和三氧化硫吡啶络合物(0.234g,1.47mmol)加入至混合物中,保护所得到的溶液使其免受光的影响并在室温下搅拌过夜直至完全硫化(sulfatation)。在真空下浓缩反应混合物,用DCM稀释,并过滤。浓缩滤液,并在硅胶上(DCM/丙酮100/0至0/100)进行纯化以得到102mg的无色油状物三苯基-(丙烯基)-季膦盐[(2S,5S)-2-甲氧基羰基-4-[2-(甲基氨基)-2-氧-乙氧基]亚氨基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]硫酸盐。

[0264] 使该油状物溶解在最小体积的水中,并且施加至Dowex钠型柱(储存在2N NaOH的水性溶液中并且用H_2O清洗至中性pH的Dowex®50WX8氢型)。合并含所需化合物的部分,冷冻并冻干以得到化合物[(2S,5S)-2-甲氧基羰基-4-[2-(甲基氨基)-2-氧-乙氧基]亚氨基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]硫酸钠(实施例1)(0.053g,0.131mmol,Z/E比例:50/50,2步共计44%)。

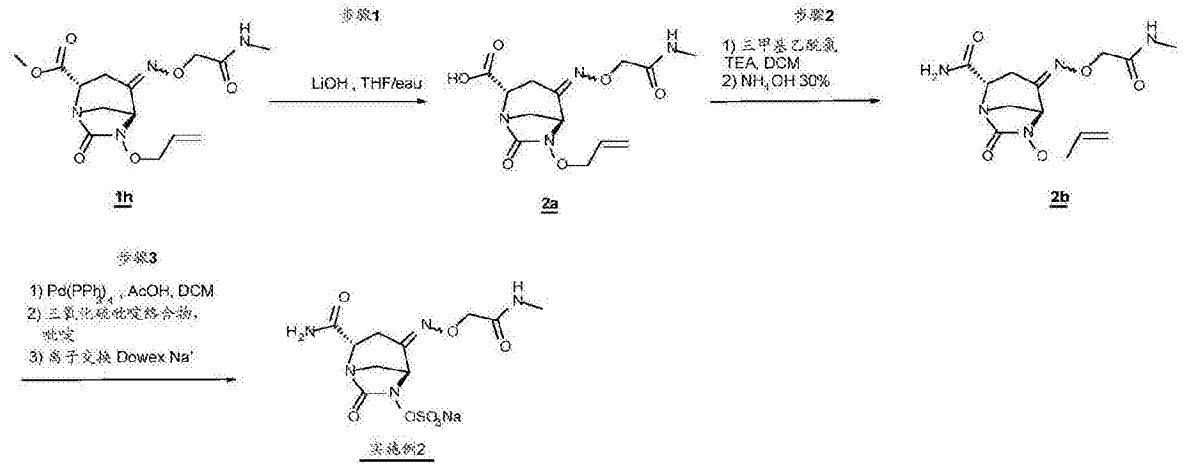
[0265] MS m/z([M+H]$^+$)381。

[0266] MS m/z([M-H]$^-$)379。

[0267] ^{1}H NMR(300MHz,D_2O):δ(ppm)2.81(2s,3H),2.93-3.18(m,2H),3.37(d,J=16.5Hz,0.5H),3.39(d,J=16.9Hz,0.5H),3.57(dd,J=19.6/2.4Hz,0.5H),3.64-3.81(m,1H),3.85(2s,3H),4.49-4.67(m,3H),5.55(d,J=3.4Hz,0.5H)。

[0268] 实施例2:(2S,5S)-6-羟基-4-[2-(甲基氨基)-2-氧-乙氧基]亚氨基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-酰胺硫酸钠的合成

[0269]



[0270] 步骤1:中间体(2S,5S)-6-烯丙氧基4-[2-(甲基氨基)-2-氧-乙氧基]亚氨基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸(2a)的制备

[0271] 将LiOH(21mg,0.91mmol)加入至化合物(2S,5S)-6-烯丙氧基4-[2-(甲基氨基)-2-氧-乙氧基]亚氨基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸甲酯(1h)(0.310g,0.91mmol)在THF(4.8mL)和水(2.4mL)的混合物中的溶液中。在室温下,搅拌反应混合物6小时。用EtOAc(3×5mL)萃取混合物。用2N HCl的溶液将水性层酸化至pH=1,并用EtOAc(5×10mL)进行萃取。用硫酸钠干燥有机相,过滤并蒸发以得到白色固体(2S,5S)-6-烯丙氧基4-[2-(甲基氨基)-2-氧-乙氧基]亚氨基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸(2a)(135mg,0.41mmol,45%)(Z/E混合物)。

[0272] MS m/z([M+H]$^+$)327。

[0273] MS m/z([M-H]$^-$)325。

[0274] 步骤2:中间体(2S,5S)-6-烯丙氧基-4-[2-(甲基氨基)-2-氧-乙氧基]亚氨基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺(2b)的制备

[0275] 在0℃、惰性气氛下,将TEA(70μL,0.50mmol)加入至化合物(2S,5S)-6-烯丙氧基4-[2-(甲基氨基)-2-氧-乙氧基]亚氨基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸(2a)(135mg,0.41mmol)的无水DCM(4mL)溶液中,随后加入三甲基乙酰氯(53μL,0.43mmol)。在0℃下搅拌该混合物30分钟,随后冷却至-20℃。加入30%氨水溶液(69μL,1.65mmol),在-20℃搅拌反应1小时。蒸发DCM,并在硅胶上通过快速色谱法(DCM/丙-2-醇:100/0至0/100)对残余物进行纯化以得到棕色固体(2S,5S)-6-烯丙氧基4-[2-(甲基氨基)-2-氧-乙氧基]亚氨基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺(2b)(103mg,0.32mmol,76%)(Z/E混合物)。

[0276] MS m/z([M+H]$^+$)326。

[0277] MS m/z([M-H]$^-$)324。

[0278] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ(ppm)2.55(ddd,J=18.4/9.3/2.2Hz,0.6H),2.76-2.89(m,3H),2.98(t,J=12.4Hz,1H),3.19(dd,J=17.8/5.0Hz,0.4H),3.38-3.51(m,1H),3.77-3.88(m,1H),4.13-4.25(m,2H),4.35-4.73(m,4.6H),4.99-5.14(m,0.4H),5.25-5.47(m,2H),5.50-6.26(m,1H),6.28-6.78(m,2H)。

[0279] 步骤3:[(2S,5S)-2-氨甲酰基-4-[2-(甲基氨基)-2-氧-乙氧基]亚氨基-7-氧-1,

6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]硫酸钠(实施例2)的制备

[0280] 将$Pd(PPh_3)_4$(0.183g,0.16mmol)一次性加入至化合物(2S,5S)-6-烯丙氧基4-[2-(甲基氨基)-2-氧-乙氧基]亚氨基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺(2b)(103mg,0.32mmol)和冰AcOH的(36μL,0.63mmol)的无水DCM(3.2mL)溶液中。在室温下搅拌1小时后,将干燥的吡啶(3.17mL)和三氧化硫吡啶络合物(0.252g,1.58mmol)加入至混合物中,保护所得到的溶液使其免受光的影响,并在室温下搅拌过夜直至完全硫酸化。在真空下浓缩反应混合物,用DCM稀释,并过滤。浓缩滤液,并在硅胶上(丙-2-醇)进行纯化以得到65mg的橘色油状物三苯基-(丙烯基)-季膦盐(2S,5S)-6-羟基-4-[2-(甲基氨基)-2-氧-乙氧基]亚氨基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺硫酸盐。

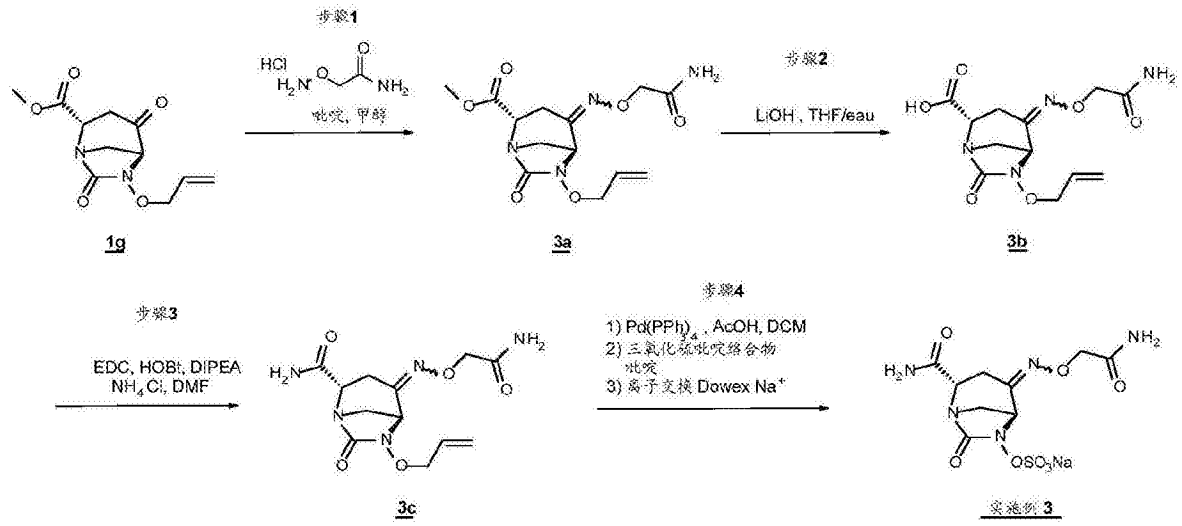
[0281] 使该油状物溶解在最小体积的水中,并且施加至Dowex钠型柱(储存在2N NaOH的水性溶液中并且用H_2O清洗至中性pH的Dowex®50WX8氢型)。合并含所需化合物的部分,冷冻并冻干以得到25mg的不纯的[(2S,5S)-2-氨甲酰基-4-[2-(甲基氨基)-2-氧-乙氧基]亚氨基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]硫酸钠盐,随后在反相柱C-18(水/ACN:98/2)上通过色谱法进行纯化。合并含所需化合物的部分,冷冻并冻干以得到白色固体[(2S,5S)-2-氨甲酰基-4-[2-(甲基氨基)-2-氧-乙氧基]亚氨基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]硫酸钠(实施例2)(6.8mg,0.017mmol,Z/E比例:40/60,2步共计5.5%)。

[0282] MS m/z([M-H]⁻)364。

[0283] ^1H NMR(400MHz,D_2O):δ(ppm)2.80(2s,3H),2.86-3.04(m,1H),3.06-3.15(m,0.5H),3.34(dd,J=18.4/12.6Hz,1H),3.54(ddd,J=19.5/2.9/0.9Hz,0.5H),3.64-3.86(m,1H),4.31-4.40(m,1H),4.54-4.64(m,2.6H),5.50(d,J=3.2Hz,0.4H)。

[0284] 实施例3:[(2S,5S)-4-(2-氨基-2-氧-乙氧基)亚氨基-2-氨甲酰基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]硫酸钠的合成

[0285]



[0286] 步骤1:中间体(2S,5S)-6-烯丙氧基4-(2-氨基-2-氧-乙氧基)亚氨基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸甲酯(3a)的制备

[0287] 利用实施例1(步骤8)中所述的过程,通过使(2S,5S)-6-烯丙氧基4,7-二氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸甲酯(1g)(1.05g,4.13mmol)与2-(氨基氧基)乙酰胺盐酸盐(0.495g,3.92mmol)反应45分钟,随后通过快速色谱法(DCM/MeOH:100/0至95/5)进行纯

化之后，转化为黄色油状物(2S,5S)-6-烯丙氧基4-(2-氨基-2-氧-乙氧基)亚氨基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸甲酯(3a)(1.14g,3.49mmol,Z/E比例50/50,85%)。

[0288] MS m/z([M+H]$^+$)327。

[0289] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ(ppm)2.73(dd,J=18.5,9.3Hz,0.5H),2.85-3.00(m,1H),3.10(d,J=12.7Hz,0.5H),3.23(d,J=12.5Hz,0.5H),3.40-3.55(m,1.5H),3.81(d,J=4.0Hz,3H),4.20(d,J=3.5Hz,0.5H),4.31-4.67(m,5H),5.08(d,J=3.2Hz,0.5H),5.31-5.45(m,2H),5.52(d,J=14.4Hz,1H),5.92-6.07(m,1H),6.31(bs,1H)。

[0290] 步骤2:中间体(2S,5S)-6-烯丙氧基4-(2-氨基-2-氧-乙氧基)亚氨基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸(3b)的制备

[0291] 在-10℃下，将1N LiOH(3.06mL,3.06mmol)缓慢加入至(2S,5S)-6-烯丙氧基4-(2-氨基-2-氧-乙氧基)亚氨基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸甲酯(3a)(1.00g,3.06mmol)在丙酮和水(2.38mL/0.95mL)的混合物中的溶液中。在-10℃下，搅拌反应物5分钟，用1N HCl将混合物中和至pH=7。用DCM洗涤溶液。冷冻并冻干至水性相以得到908mg的白色固体。在C18上通过快速色谱法(H_2O/CAN:98/2)对该固体进行纯化。合并含有所需化合物的部分，冷冻并冻干以得到作为Z/E 50/50混合物的(2S,5S)-6-烯丙氧基4-(2-氨基-2-氧-乙氧基)亚氨基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸(3b)(0.671g,2.14mmol,70%)。

[0292] MS m/z([M+H]$^+$)313。

[0293] ^{1}H NMR(400MHz,D_2O):δ(ppm)2.77-2.90(m,1H),3.04(dd,J=17.1/3.2Hz,0.5H),3.24(dd,J=12.5/3.3Hz,1H),3.48-3.65(m,1H),4.06-4.13(m,1H),4.43(d,J=3.6Hz,0.5H),4.53(dd,J=14.2/6.6Hz,2H),4.60(s,1H),4.63(s,1H),5.40-5.53(m,3H),5.98-6.14(m,1H)。

[0294] 步骤3:中间体(2S,5S)-6-烯丙氧基4-(2-氨基-2-氧-乙氧基)亚氨基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺(3c)的制备

[0295] 将HOBT(0.171g,1.27mmol)、DIPEA(0.42mL,2.41mmol)、氯化铵(0.123g,2.30mmol)加入至(2S,5S)-6-烯丙氧基4-(2-氨基-2-氧-乙氧基)亚氨基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸(3b)(0.360g,1.15mmol)的无水DMF(15mL)溶液中，随后加入EDAC(0.232g,1.21mmol)。在室温下搅拌16小时后，再次将HOBT(0.083g,0.614mmol)、DIPEA(0.21mL,1.20mmol)，氯化铵(0.62g,1.15mmol)和EDAC(0.115g,0.600mmol)加入至混合物中，并在室温下搅拌反应29小时。在氮气流下浓缩反应混合物。在硅胶上通过快速色谱法(DCM/丙-2-醇:梯度100/0至0/100)对产物进行纯化，以在MeOH中沉淀后得到白色固体(2S,5S)-6-烯丙氧基4-(2-氨基-2-氧-乙氧基)亚氨基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺(3c)(0.238g,0.764mmol,66%)。

[0296] MS m/z([M+H]$^+$)312。

[0297] ^{1}H NMR(400MHz,MeOD):δ(ppm)2.60-2.79(m,1H),3.21-3.28(m,3H),3.40-3.54(m,1H),3.63-3.82(m,3H),4.11-4.22(m,1H),4.30(d,J=3.6Hz,0.5H),4.42-4.51(m,3H),4.54(s,1H),5.27(d,J=3.5Hz,0.5H),5.30-5.37(m,1H),5.38-5.46(m,1H),5.97-6.14(m,1H)。

[0298] 步骤4:[(2S,5S)-4-(2-氨基-2-氧-乙氧基)亚氨基-2-氨甲酰基-7-氧-1,6-二氮

杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]硫酸钠(实施例3)的制备

[0299] 将$Pd(PPh_3)_4$(0.370g,0.320mmol)加入至(2S,5S)-6-烯丙氧基4-(2-氨基-2-氧-乙氧基)亚氨基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺(3c)(0.100g,0.321mmol)和冰AcOH(0.072mL,1.28mmol)在无水DMF(5.35mL)的溶液中。在室温下搅拌48小时后,将干燥的吡啶(3.20mL)和三氧化硫吡啶络合物(0.255g,1.60mmol)加入至混合物中,保护所得到的溶液使其免受光的影响,并在室温下搅拌16小时,随后至40℃搅拌26小时,直至完全硫酸化。在氮气流下浓缩反应混合物,用DCM稀释,并过滤。浓缩滤液,并在硅胶上通过快速色谱法(DCM/丙酮/丙-2-醇:梯度100/0/0至0/100/0至0/0/100)进行纯化以得到40mg的橘色油状物三苯基-(丙烯基)-季膦盐[(2S,5S)-4-(2-氨基-2-氧-乙氧基)亚氨基-2-氨甲酰基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]硫酸盐。

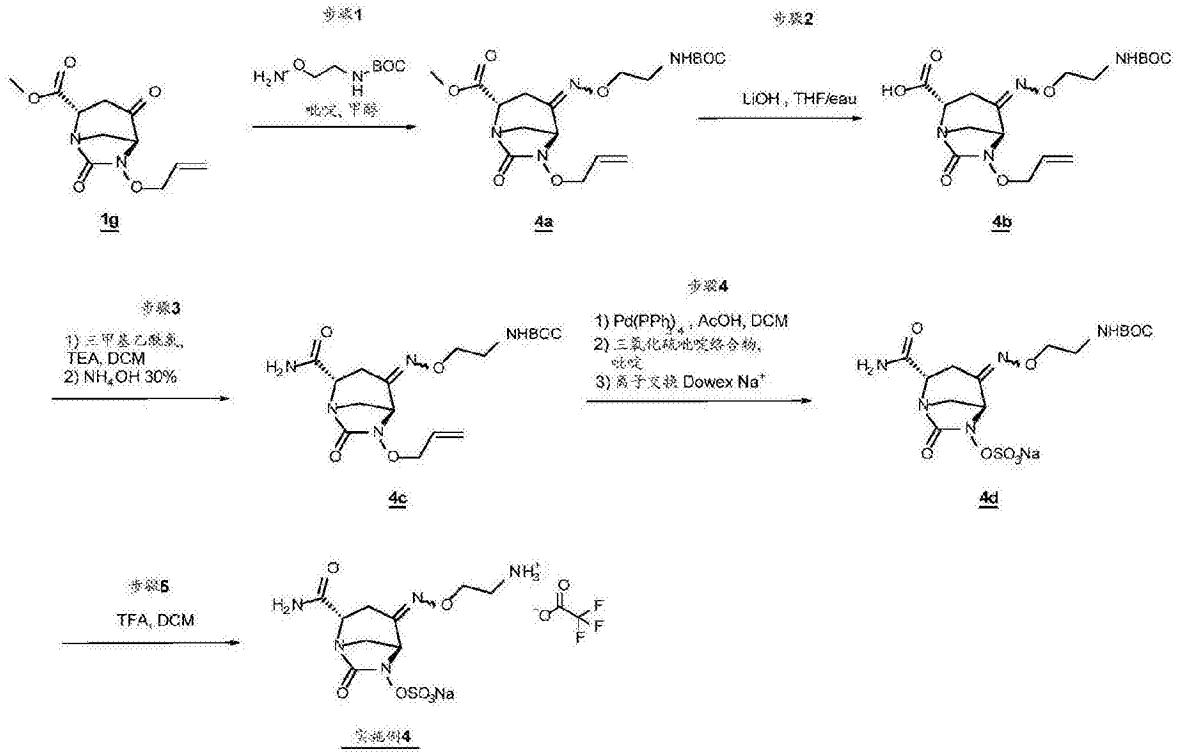
[0300] 使该油状物溶解在最小体积的水中,并且施加至Dowex钠型柱(储存在2N NaOH的水性溶液中并且用H_2O清洗至中性pH的Dowex®50WX8氢型)。合并含所需化合物的部分,冷冻并冻干以得到12.5mg不纯的[(2S,5S)-6-羟基-4-[2-(甲基氨基)-2-氧-乙氧基]亚氨基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺硫酸钠。在C18上通过快速色谱法(H_2O/ACN:98/2)对混合物进行纯化。合并含有所需化合物的部分,冷冻并冻干以得到白色固体[(2S,5S)-4-(2-氨基-2-氧-乙氧基)亚氨基-2-氨甲酰基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]硫酸钠(实施例3)(1.30mg,0.003mmol,Z/E比例:30/70,1.0%)。

[0301] MS m/z($[M-H]^-$)350。

[0302] ^1H NMR(400MHz,D_2O):δ(ppm)2.85-3.03(m,1H),3.10(dd,J=17.5/5.4Hz,0.3H),3.27-3.39(m,1H),3.54(dd,J=19.4/2.8Hz,0.7H),3.63-3.79(m,1H),4.31-4.40(m,1H),4.55-4.70(m,2.7H),5.49(d,J=3.2Hz,0.3H)。

[0303] 实施例4:2,2,2-三氟乙酸盐[(2S,5S)-4-(2-铵基乙氧基亚氨基)-2-氨甲酰基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]硫酸钠的合成

[0304]



[0305] 步骤1:中间体(2S,5S)-6-烯丙氧基4-[2-(叔丁氧羰基氨基)乙氧亚氨基]-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸甲酯(4a)的制备

[0306] 利用实施例1(步骤8)中所述的过程,通过使(2S,5S)-6-烯丙氧基4,7-二氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸甲酯(1g)(0.862g,3.39mmol)与N-(2-氨基氧基乙基)氨基甲酸叔丁酯(0.568g,3.22mmol)反应27小时,随后通过快速色谱法(庚烷/EtOAc:80/20至0/100)进行纯化之后,转化为无色油状物(2S,5S)-6-烯丙氧基-4-[2-(叔丁氧羰基氨基)乙氧亚氨基]-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸甲酯(4a)(0.370g,0.897mmol,Z/E比例50/50,26%)。

[0307] MS m/z([M+H-Boc]$^+$)/([M+H]$^+$)313/413。

[0308] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ(ppm)1.44(2s,9H),2.73-3.03(m,1H),3.16(t,J=12.7Hz,1H),3.29-3.56(m,3H),3.80(d,J=0.7Hz,3H),4.05-4.19(m,3.5H),4.31-4.54(m,3H),4.83(d,J=28.1Hz,1H),5.08(d,J=3.6Hz,0.5H),5.27-5.45(m,2H),5.91-6.11(m,1H)。

[0309] 步骤2:中间体(2S,5S)-6-烯丙氧基4-[2-(叔丁氧羰基氨基)乙氧亚氨基]-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸(4b)的制备

[0310] 利用实施例3(步骤2)中所述的过程,在硅胶上通过快速色谱法(DCM/丙-2-醇:80/20至0/100)进行纯化之后,使(2S,5S)-6-烯丙氧基4-[2-(叔丁氧羰氨基)乙氧亚氨基]-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸甲酯(4a)(0.590g,1.43mmol)转化成(2S,5S)-6-烯丙氧基4-[2-(叔丁氧羰基氨基)乙氧亚氨基]-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸(4b)与(2S,5S)-5-[烯丙氧基(甲氧基羰基)氨基]-4-[2-(叔丁氧羰基氨基)乙氧亚氨基]哌啶-2-羧酸的混合物(0.393g)。该混合物无需进一步纯化便可使用。

[0311] MS m/z([M+H-Boc]$^+$)/([M+H]$^+$)299/399。

[0312] 步骤3：中间体N-[2-[(2S,5S)-6-烯丙氧基-2-氨甲酰基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-4-亚基]氨基]氧基乙基]氨基甲酸叔丁酯(4c)的制备

[0313] 利用实施例2(步骤2)中所述的过程，在硅胶上通过快速色谱法(DCM/丙-2-醇：100/0至0/100)进行纯化之后，使(2S,5S)-6-烯丙氧基4-[2-(叔丁氧羰基氨基)乙氧亚氨基]-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸(4b)的混合物(0.300g,0.753mmol)转化成作为Z/E 50/50混合物的N-[2-[(2S,5S)-6-烯丙氧基2-氨甲酰基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-4-亚基]氨基]氧基乙基]氨基甲酸酯(4c)(0.202g,2.14mmol,2步共计35％)。

[0314] MS m/z([M+H-Boc]$^+$)/([M+H]$^+$)298/398。

[0315] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)：δ(ppm)1.41(2s,9H),2.60-2.80(m,0.5H),2.93(t,J＝12.0Hz,0.5H),3.17-3.51(m,3H),3.71(d,J＝19.0Hz,0.5H),4.05-4.22(m,3H),4.39-4.53(m,1.5H),4.74-5.01(m,1H),5.08(d,J＝3.6Hz,0.5H),5.27-5.44(m,2H),5.64(bs,3H),5.86-6.08(m,1.5H),6.70(d,J＝20.8Hz,1H)。

[0316] 步骤4：[(2S,5S)-4-[2-(叔丁氧羰基氨基)乙氧亚氨基]-2-氨甲酰基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]硫酸钠(4d)的制备

[0317] 利用实施例3(步骤4)中所述的过程，在硅胶上(DCM/乙酮/丙-2-醇：梯度100/0/0至0/100/0至0/0/100)进行纯化后，利用中间体N-[2-[[(2S,5S)-6-烯丙氧基-2-氨甲酰基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-4-亚基]氨基]氧基乙基]氨基甲酸酯(4c)(0.237g,0.596mmol)来提供135mg的三苯基-(丙烯基)-季膦盐[(2S,5S)-4-[2-(叔丁氧羰基氨基)乙氧亚氨基]-2-氨甲酰基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]硫酸盐。使该油状物溶解在最小体积的水中，并且施加至Dowex钠型柱(储存在2N NaOH的水性溶液中并且用H_2O清洗至中性pH的Dowex®50WX8氢型)。合并含所需化合物的部分，冷冻并冻干以得到白色固体[(2S,5S)-4-[2-(叔丁氧羰基氨基)乙氧亚氨基]-2-氨甲酰基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]硫酸钠(4d)(75mg,0.163mmol,Z/E比例：40/60,27％)。

[0318] MS m/z([M-H]$^-$)436。

[0319] ^{1}H NMR(400MHz,D_2O)：δ(ppm)：1.42(s,9H),2.81-2.97(m,1H),3.08(dd,J＝17.3,5.0Hz,0.5H),3.27(d,J＝12.6Hz,1H),3.30-3.47(m,2.5H),3.69(ddd,J＝37.9/12.7/3.6Hz,1H),4.07-4.20(m,2H),4.29-4.36(m,1H),4.57(d,J＝3.4Hz,0.6H),5.42(d,J＝3.3Hz,0.4H)。

[0320] 步骤5：2,2,2-三氟乙酸盐[(2S,5S)-4-(2-铵基乙氧基亚氨基)-2-氨甲酰基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]硫酸钠(实施例4)的制备

[0321] 在0℃下，将[(2S,5S)-4-[2-(叔丁氧羰基氨基)乙氧亚氨基]-2-氨甲酰基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]硫酸钠(4d)(75mg,0.163mmol)在无水DCM(1mL)中的悬浮液加入到TFA(2mL,26.13mmol)的无水DCM(2mL)溶液中。搅拌该混合物20分钟至0℃，并进行浓缩。将残余的油状物稀释在水(3mL)中，冷冻并冻干以得到黄色油状物2,2,2-三氟乙酸盐[(2S,5S)-4-(2-铵基乙氧基亚氨基)-2-氨甲酰基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]硫酸钠(实施例4)(56.3mg,0.118mmol,Z/E比例：40/60,72％)。

[0322] MS m/z([M+H]$^+$)338。

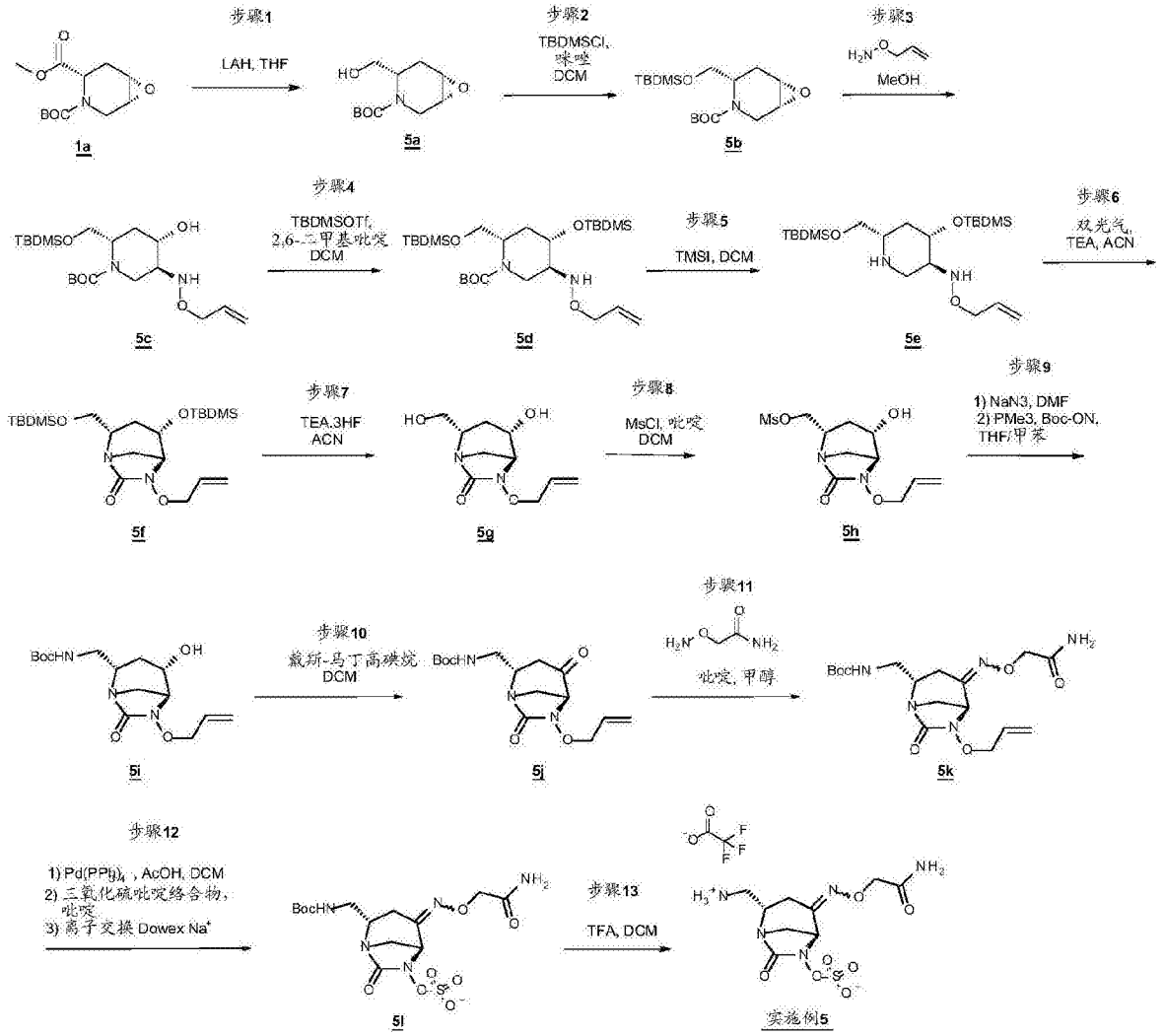
[0323] MS m/z([M-H]$^-$)336。

[0324] ^{1}H NMR(300MHz,D_2O)：δ(ppm)2.80-3.01(m,1H),3.03-3.56(m,4H),3.59-3.91(m,

1H),4.23-4.45(m,3H),4.59(d,J=3.4Hz,0.6H),5.45(d,J=3.2Hz,0.4H)。

[0325] 实施例5:2,2,2-三氟乙酸盐[(2S,5S)-4-(2-氨基-2-氧-乙氧基)亚氨基-2-(铵基甲基)-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]硫酸钠的合成

[0326]



[0327] 步骤1:中间体(1S,3S,6R)-3-(羟甲基)-7-氧杂-4-氮杂二环[4.1.0]庚烷-4-羧酸叔丁酯(5a)的制备

[0328] 在78℃、惰性气氛下,将2M $LiAlH_4$在THF(10.5mL,21.01mmol)中的溶液加入至4-叔丁酯3-甲酯(1R,4S,6S)-7-氧杂-3-氮杂-二环[4.1.0]庚烷-3,4-二羧酸酯(1a)(5.40g,21.01mmol)的无水THF(105mL)溶液中。在-78℃至-20℃之间,搅拌该混合物3小时。通过加入$Na_2SO_4.10H_2O$淬灭反应。使混合物升温至20℃,搅拌30分钟随后在硅藻土上进行过滤。在真空下浓缩滤液,以得到无色油状物(1S,3S,6R)-3-(羟甲基)-7-氧杂-4-氮杂二环[4.1.0]庚烷-4-羧酸叔丁酯(5a)(3.76g,16.39mmol,78%),其无需纯化便可用于下一步。

[0329] MS m/z($[M+H-Boc]^+$)130。

[0330] 步骤2:中间体(1S,3S,6R)-3-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-7-氧杂-4-氮杂双环[4.1.0]庚烷-4-羧酸叔丁酯(5b)的制备

[0331] 在室温、惰性气氛下,将咪唑(2.90g,42.57mmol)加入至(1S,3S,6R)-3-(羟甲基)-7-氧杂-4-氮杂二环[4.1.0]庚烷-4-羧酸叔丁酯(5a)(3.90g,17.03mmol)的无水DCM

(170mL)溶液中,随后加入TBDMSCl(3.85g,25.55mmol)。在20℃下,搅拌混合物2小时,随后用饱和$NaHCO_3$水性溶液淬灭溶液,并用DCM萃取。用Na_2SO_4干燥有机相,过滤并蒸发。在硅胶上通过快速色谱法(环己烷/EtOAc:梯度90/10至50/50)对产物进行纯化以得到无色油状物(1S,3S,6R)-3-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-7-氧杂-4-氮杂双环[4.1.0]庚烷-4-羧酸叔丁酯(5b)(3.79g,11.03mmol,64%)。

[0332] MS m/z([M+H-Boc]$^+$)244。

[0333] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ(ppm):0.04和0.05(s,6H),0.88(s,9H),1.45(s,9H),2.01(ddd,J=15.5/7.1/1.7Hz,1H),2.25(d,J=15.4Hz,1H),3.22-3.31(m,2H),3.40-3.58(m,1H),3.61(dd,J=9.7/7.7Hz,1H),3.71(t,J=8.6Hz,1H),3.95-4.30(m,2H)。

[0334] 步骤3:中间体(2S,4S,5S)-5-(烯丙氧基氨基)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-4-羟基-哌啶-1-羧酸叔丁酯(5c)的制备

[0335] 在惰性气氛下,将O-烯丙基羟胺(5.45g,63.45mmol)加入至(1S,3S,6R)-3-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-7-氧杂-4-氮杂双环[4.1.0]庚烷-4-羧酸叔丁酯(5b)(4.35g,12.69mmol)的无水MeOH(25.4mL)的溶液中。密封反应器,该反应在80℃下搅拌3天。蒸发MeOH,在硅胶上通过快速色谱法(环己烷/EtOAc:梯度90/10至0/100)对残余物进行纯化以得到无色油状物(2S,4S,5S)-5-(烯丙氧基氨基)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-4-羟基-哌啶-1-羧酸叔丁酯(5c)(3.47g,8.32mmol,65%)以及起始原料(5b)(1.05g,3.06mmol)。

[0336] MS m/z([M+H]$^+$)417。

[0337] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ(ppm)0.09(s,6H),0.91(s,9H),1.46(s,9H),1.76(dt,J=14.6/4.1Hz,1H),2.17(ddd,J=14.6/8.0/4.0Hz,1H),3.11(s,1H),3.36(dd,J=14.3/3.4Hz,1H),3.60(dd,J=10.5/2.6Hz,1H),3.70-3.83(m,1H),3.90-4.06(m,2H),4.06-4.21(m,3H),4.31(s,1H),5.12-5.30(m,2H),5.50(s,1H),5.82-6.02(m,1H)。

[0338] 步骤4:中间体(2S,4S,5S)-5-(烯丙氧基氨基)-4-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(5d)的制备

[0339] 在0℃、惰性气氛下,将2,6-二甲基吡啶(0.883mL,7.58mmol)加入至(2S,4S,5S)-5-(烯丙氧基氨基)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-4-羟基-哌啶-1-羧酸叔丁酯(5c)(2.63g,6.32mmol)在无水DCM(25mL)的溶液中,随后加入TBDMSOTf(1.52mL,6.64mmol)。在20℃下搅拌混合物2小时,并且随后用DCM萃取溶液,用饱和碳酸氢钠水性溶液洗涤。用Na_2SO_4干燥有机相,过滤并蒸发。在硅胶上通过快速色谱法(环己烷/EtOAc:梯度99/1至90/10)对产物进行纯化以得到无色油状物(2S,4S,5S)-5-(烯丙氧基氨基)-4-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(5d)(2.92g,5.50mmol,87%)。

[0340] MS m/z([M+H]$^+$)531。

[0341] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ(ppm)0.01和0.02(s,6H),0.06(s,6H),0.87(s,9H),0.89(s,9H),1.43(s,9H),1.59-1.71(m,1H),1.78-1.89(ddd,J=14.3/6.7/3.4Hz 1H),2.89-2.98(m,1H),3.24(dd,J=14.2/3.1Hz,1H),3.69(dd,J=10.2/6.4Hz,1H),3.83-4.04(m,3H),4.07-4.24(m,2H),5.13-5.20(m,1H),5.21-5.30(m,1H),5.52(d,J=6.9Hz,1H),5.91(ddt,J=17.3/10.3/5.9Hz,1H)。

[0342] 步骤5:中间体(3S,4S,6S)-N-烯丙氧基4-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-6-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]哌啶-3-胺(5e)的制备

[0343] 在室温、惰性气氛下,将TMSI(1.24mL,8.26mmol)缓慢加入至(2S,4S,5S)-5-(烯丙氧基氨基)-4-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(5d)(2.92g,5.51mmol)无水DCM(110mL)的溶液中。在室温下,搅拌该反应混合物2小时30分钟。随后在0℃下,用MeOH(10mL)淬灭混合物。用15%$Na_2S_2O_3$(200mL)淬灭混合物,用DCM(3×50mL)萃取。用Na_2SO_4干燥有机相,过滤并蒸发,在硅胶上通过快速色谱法(环己烷/EtOAc:90/10至0/100)对所得到的残余物进行纯化以得到黄色固体(3S,4S,6S)-N-烯丙氧基4-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-6-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]哌啶-3-胺(5e)(1.88g,4.36mmol,79%)。

[0344] MS m/z($[M+H]^+$)431。

[0345] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ(ppm)0.08和0.11(s,6H),0.15(s,6H),0.89(s,9H),0.92(s,9H),1.84(q,J=12.1Hz,1H),1.98-2.08(m,1H),3.00(t,J=11.9Hz,1H),3.10-3.20(m,1H),3.28-3.40(m,1H),3.77(dd,J=12.5/4.1Hz,1H),3.84-4.05(m,3H),4.09-4.17(m,2H),5.16-5.23(m,1H),5.23-5.32(m,1H),5.87(ddt,J=17.3/10.3/5.9Hz,1H),6.11(bs,1H)。

[0346] 步骤6:中间体(2S,4S,5S)-6-烯丙氧基4-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-7-酮(5f)的制备

[0347] 在0℃下,将双光气(0.290mL,2.40mmol)以在乙腈(6mL,流速=0.15mL/min)中的溶液的形式加入至(3S,4S,6S)-N-烯丙氧基4-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-6-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]哌啶-3-胺(5e)(1.88g,4.37mmol)和TEA(2.43mL,17.48mmol)的无水ACN(360mL)溶液中。一旦加入完成,搅拌反应至室温,并持续1小时。用水(500mL)洗涤混合物,用EtOAc(3×200mL)萃取,用Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。在硅胶上通过快速色谱法(环己烷/EtOAc:梯度100/0至0/100)对粗残余物进行纯化以得到棕色油状物中间体(2S,4S,5S)-6-烯丙氧基4-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-7-酮(5f)(1.22g,2.67mmol,61%)。

[0348] MS m/z($[M+H]^+$)457。

[0349] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ(ppm)0.02-0.12(m,12H),0.88和0.89(s,18H),1.73(dt,J=15.4/3.7Hz,1H),2.06(ddd,J=15.4/7.6/5.4Hz,1H),2.91(dd,J=11.6/3.3Hz,1H),3.30-3.52(m,3H),3.83(dd,J=6.5/1.9Hz,2H),4.19-4.28(m,1H),4.35-4.53(m,2H),5.27-5.41(m,2H),5.94-6.09(m,1H)。

[0350] 步骤7:中间体(2S,4S,5S)-6-烯丙氧基4-羟基-2-(羟甲基)-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-7-酮(5g)的制备

[0351] 在惰性气氛下,将TEA.3HF(0.436mL,2.67mmol)逐滴加入至(2S,4S,5S)-6-烯丙氧基4-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-7-酮(5f)(1.22g,2.67mmol)的无水ACN(27mL)溶液中。在70℃下,搅拌反应混合物6小时。在真空下浓缩混合物。在硅胶上通过快速色谱法(DCM/丙-2-醇:梯度100/0至0/100)对粗产物进行纯化以得到无色油状物(2S,4S,5S)-6-烯丙氧基4-羟基-2-(羟甲基)-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-7-酮(5g)(0.505g,2.21mmol,82%)。

[0352] MS m/z([M+H]$^+$)229。

[0353] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ(ppm)1.60(dt,J=15.9/2.3Hz,1H),2.27(ddd,J=15.8/8.3/2.3Hz,1H),2.89(dd,J=12.3/3.7Hz,1H),3.39-3.50(m,1H),3.62-3.70(m,2H),3.76-3.92(m,3H),4.16-4.26(m,2H),4.35-4.50(m,2H),5.27-5.41(m,2H),5.92-6.07(m,1H)。

[0354] 步骤8:中间体[(2S,4S,5S)-6-烯丙氧基4-羟基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-基]甲磺酸甲酯(5h)的制备

[0355] 将(2S,4S,5S)-6-烯丙氧基4-羟基-2-(羟甲基)-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-7-酮(5g)(0.505g,2.21mmol)在DCM(22mL)中的溶液冷却至0℃。加入吡啶(0.21mL,2.65mmol)和MsCl(0.28mL,2.32mmol),并且在相同温度下,搅拌反应混合物18小时。在真空下浓缩后,在硅胶上通过快速色谱法(DCM/MeOH:100/0至90/10)对粗产物进行纯化以得到黄色油状物中间体[(2S,4S,5S)-6-烯丙氧基4-羟基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-基]甲磺酸甲酯(5h)(0.72g,2.21mmol,定量产率)。

[0356] MS m/z([M+H]$^+$)307。

[0357] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ(ppm)1.62(dt,J=16/2.9Hz,1H),2.25(ddd,J=15.9/8.0/5.2Hz,1H),2.97(dd,J=12.3,3.5Hz,1H),3.11(s,3H),3.50(d,J=12.3Hz,1H),3.61-3.74(m,2H),4.30-4.52(m,5H),4.59(dd,J=11.1/8.3Hz,1H),5.28-5.43(m,2H),5.93-6.08(m,1H)。

[0358] 步骤9:中间体N-[[(2S,4S,5S)-6-烯丙氧基4-羟基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(5i)的制备

[0359] 使中间体[(2S,4S,5S)-6-烯丙氧基4-羟基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-基]甲磺酸甲酯(5h)(0.596g,1.95mmol)溶解在DMF(7.8mL)中,并且加入NaN_3(0.63g,9.74mmol)。反应混合物在75℃下加热过夜,并且随后在真空下进行浓缩。用水淬灭反应混合物,并用EtOAc萃取。用盐水洗涤有机层,用Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下进行浓缩。使粗产物溶解在THF和甲苯的混合物(5mL/5mL)中,在0℃下加入PMe_3(1M,在THF中)(2.92mL,2.92mmol)。在室温下搅拌30分钟后,使混合物冷却至0℃,并且逐滴加入BocON(0.72g,2.92mmol)在THF(5mL)中的溶液中。在室温下,搅拌混合物1小时30分钟,并在真空下进行浓缩。在硅胶上通过快速色谱法(环己烷/EtOAc:100/0至0/100)对粗产物进行纯化以得到无色油状物N-[[(2S,4S,5S)-6-烯丙氧基-4-羟基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(5i)(324mg,0.99mmol,50%)

[0360] MS m/z([M+H]$^+$)328。

[0361] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ(ppm)1.43(s,9H),1.57(d,J=16.2Hz,1H),2.13-2.25(m,1H),2.87(dd,J=12.1/3.6Hz,1H),3.27-3.44(m,2H),3.53-3.69(m,2H),3.72(t,J=3.6Hz,1H),4.32(bs,1H),4.36-4.53(m,2H),5.10(bs,1H),5.27-5.42(m,2H),5.94-6.09(m,1H)。

[0362] 步骤10:中间体N-[[(2S,5S)-6-烯丙氧基4,7-二氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(5j)的制备

[0363] 在0℃、惰性气氛下,将戴斯-马丁高碘烷试剂(0.680g,1.60mmol)加入至中间体N-[[(2S,4S,5S)-6-烯丙氧基4-羟基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(5i)(0.350g,1.07mmol)的无水DCM(21mL)溶液中。在室温下搅拌反应物2小时30

分钟，随后用饱和$NaHCO_3$水性溶液、15%$Na_2S_2O_3$溶液、水洗涤该混合物，用Na_2SO_4干燥，过滤并在真空下进行浓缩。在硅胶上通过快速色谱法(环己烷/EtOAc：100/0至0/100)对残余物进行纯化以得到无色油状物中间体N-[[(2S,5S)-6-烯丙氧基4,7-二氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(5j)(0.300g,0.92mmol,74%)。

[0364] MS m/z([M+H]$^+$)326。

[0365] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)：δ(ppm)1.41(s,9H),2.26-2.37(m,1H),2.90(dd,J＝17.9/9.4Hz,1H),3.19-3.41(m,3H),3.41-3.51(m,1H),3.84-3.99(m,2H),4.34-4.49(m,2H),4.89-4.97(m,1H),5.26-5.40(m,2H),5.97(ddt,J＝16.9/10.3/6.5Hz,1H)。

[0366] 步骤11：中间体N-[[(2S,5S)-6-烯丙氧基4-(2-氨基-2-氧-乙氧基)亚氨基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(5k)的制备

[0367] 在惰性气氛下，将吡啶(56μL,0.69mmol)和2-(氨基氧基)乙酰胺.HCl(0.041g,0.33mmol)依次加入至N-[[(2S,5S)-6-烯丙氧基4,7-二氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(5j)(0.107g,0.33mmol)的无水MeOH(3.3mL)溶液中。在室温下，搅拌反应混合物30分钟，在真空下进行浓缩。在硅胶上通过快速色谱法(DCM/MeOH:100/0至95/5)对残余物进行纯化以得到中间体N-[[(2S,5S)-6-烯丙氧基4-(2-氨基-2-氧-乙氧基)亚氨基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(5k)(0.101g,0.25mmol,Z/E比例:60/40,82%)。

[0368] MS m/z([M+H]$^+$)398。

[0369] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)：δ(ppm)1.39(bs,9H),2.24-2.35(m,0.6H),2.54-2.66(m,0.4H),2.69-2.88(m,1H),3.06-3.21(m,2H),3.22-3.51(m,2H),3.54-3.73(m,1H),4.10-4.16(m,0.4H),4.33-4.59(m,4H),4.96-5.20(m,1.6H),5.25-5.41(m,2H),5.88-6.11(m,2H),6.43(s,0.6H),6.68(s,0.4H)。

[0370] 步骤12：中间体[(2S,5S)-4-(2-氨基-2-氧-乙氧基)亚氨基-2-[(叔丁氧羰基氨基)甲基]-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]硫酸钠(51)的制备

[0371] 将$Pd(Ph_3)_4$(0.147g,0.127mmol)一次性加入至中间体N-[[(2S,5S)-6-烯丙氧基4-(2-氨基-2-氧-乙氧基)亚氨基-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(5k)(0.101g,0.254mmol)和冰AcOH(29μL,0.509mmol)的无水DCM(2.5mL)溶液中。在室温下搅拌1小时后，将干燥的吡啶(2.5mL)和三氧化硫吡啶络合物(0.202g,1.27mmol)加入至混合物中，保护所得到的溶液使其免受光的影响，在室温下搅拌过夜直至完全硫酸化。在真空下浓缩反应混合物，用DCM稀释，并过滤。浓缩滤液，并在硅胶上(DCM/丙酮100/0至0/100)进行纯化以得到25mg的无色油状物三苯基-(丙烯基)-季膦盐[(2S,5S)-4-(2-氨基-2-氧-乙氧基)亚氨基-2-[(叔丁氧羰基氨基)甲基]-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]硫酸盐。

[0372] 使该油状物溶解在最小体积的水和丙酮的混合物中，并且施加至Dowex钠型柱(储存在2N NaOH的水性溶液中并且用H_2O清洗至中性pH的Dowex®50WX8氢型)。合并含所需化合物的部分，冷冻并冻干以得到白色固体的化合物[(2S,5S)-4-(2-氨基-2-氧-乙氧基)亚氨基-2-[(叔丁氧羰基氨基)甲基]-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]硫酸钠(51)(0.016g,0.036mmol,Z/E比例:60/40,2步共计14%)。

[0373] MS m/z([M-H]$^-$)436。

[0374] ^{1}H NMR(400MHz,D_2O):δ(ppm)1.43(s,9H),2.49(dd,J=17.3/5.5Hz,0.6H),2.70-3.01(m,1H),3.13-3.59(m,4.4H),3.68-3.75(m,1H),4.49-4.65(m,2.4H),5.46(d,J=2.9Hz,0.6H)。

[0375] 步骤13:2,2,2-三氟乙酸盐[(2S,5S)-4-(2-氨基-2-氧-乙氧基)亚氨基-2-(铵基甲基)-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]硫酸钠(实施例5)的制备

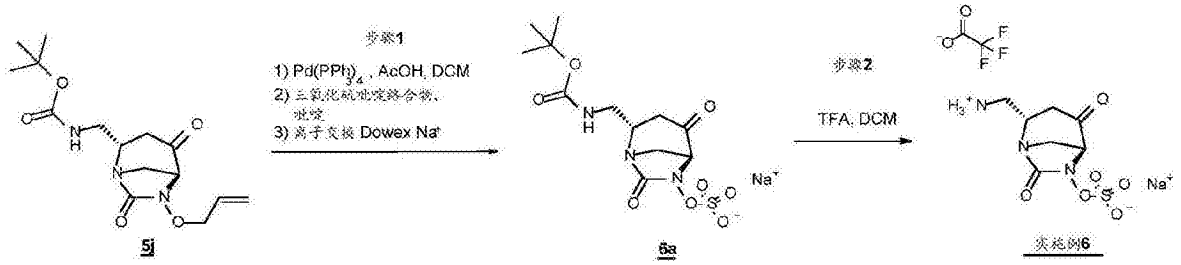
[0376] 在0℃下,将TFA(0.4mL)的无水DCM(0.5mL)的溶液加入至[(2S,5S)-4-(2-氨基-2-氧-乙氧基)亚氨基-2-[(叔丁氧羰基氨基)甲基]-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]硫酸钠(51)在无水DCM(1mL)中的悬浮液中。搅拌混合物30分钟至0℃,并进行浓缩。将所得到的油状物稀释在水(3mL)中,冷冻并冻干以得到黄色固体2,2,2-三氟乙酸盐[(2S,5S)-4-(2-氨基-2-氧-乙氧基)亚氨基-2-(铵基甲基)-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]硫酸钠(实施例5)(0.0164g,0.034mmol,Z/E比例:40/60,95%)。

[0377] MS m/z([M-H]$^-$)336。

[0378] ^{1}H NMR(400MHz,D_2O):δ(ppm)2.56(dd,J=17.4/7.5Hz,0.6H),2.67(dd,J=19.7/4.2Hz,0.4H),2.89(dd,J=17.4/8.0Hz,0.6H),3.15-3.39(m,2.4H),3.46(dd,J=12.8/2.7Hz,1H),3.58(dd,J=12.9/3.1Hz,0.6H),3.65(dd,J=12.7/3.5Hz,0.4H),3.86-3.97(m,1H),4.56-4.64(m,2.4H),5.44(d,J=2.9Hz,0.6H)。

[0379] 实施例6:2,2,2-三氟乙酸盐[(2S,5S)-4-(2-氨基-2-氧-乙氧基)亚氨基-2-(铵基甲基)-7-氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]硫酸钠的合成

[0380]



[0381] 步骤1:中间体[(2S,5S)-2-[(叔丁氧羰基氨基)甲基]-4,7-二氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]硫酸钠(6a)的制备

[0382] 将Pd(Ph_3)$_4$(0.142g,0.12mmol)一次性加入至化合物N-[[(2S,5S)-6-烯丙氧基4,7-二氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(5j)(0.080g,0.246mmol)和冰AcOH(28μL,0.492mmol)在无水DCM(2.5mL)的溶液中。在室温下搅拌2小时后,将干燥的吡啶(2.5mL)和三氧化硫吡啶络合物(0.196g,1.23mmol)加入至混合物中,保护所得到的溶液使其免受光的影响,在室温下搅拌过夜直至完全硫酸化。在真空下浓缩反应混合物,用DCM稀释,并过滤。浓缩滤液,并在硅胶上(DCM/丙醇100/0至0/100)进行纯化以得到14.8mg的黄色油状物三苯基-(丙烯基)-季膦盐[(2S,5S)-2-[(叔丁氧羰基氨基)甲基]-4,7-二氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]硫酸盐。

[0383] 使该油状物溶解在最小体积的水和丙酮的混合物中,并且施加至Dowex钠型柱(储存在2N NaOH的水性溶液中并且用H_2O清洗至中性pH的Dowex®50WX8氢型)。合并含所需化合物的部分,冷冻并冻干以得到橘色固体的化合物[(2S,5S)-2-[(叔丁氧羰基氨基)甲基]-4,7-二氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]硫酸钠(6a)(0.0095g,0.024mmol,2步

共计10%)。

[0384] MS m/z([M-H]⁻)364。

[0385] ^{1}H NMR(400MHz,D_2O,水合物和酮的形式):δ(ppm)1.41(s,9H),1.88(t,J=7.8Hz,1H),2.04(dd,J=15.7/7.8Hz,0.6H),2.52(d,J=18.6Hz,0.4H),2.96(dd,J=18.6/9.2Hz,0.3H),3.20-3.77(m,4.4H),3.82-3.94(m,0.3H),4.11(d,J=3.8Hz,0.7H),4.35(d,J=3.5Hz,0.3H)。

[0386] 步骤2:2,2,2-三氟乙酸盐[(2S,5S)-2-(铵基甲基)-4,7-二氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]硫酸钠(实施例6)的制备

[0387] 利用实施例5中所述的过程(步骤13),使[(2S,5S)-2-[(叔丁氧羰基氨基)甲基]-4,7-二氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]硫酸钠(6a)(0.0095g,0.245mmol)转化为橘色油状物2,2,2-三氟乙酸盐[(2S,5S)-2-(铵基甲基)-4,7-二氧-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]硫酸钠(实施例6)(0.010g,0.024mmol,定量产率)。

[0388] MS m/z([M-H]⁻)264。

[0389] ^{1}H NMR(400MHz,D_2O):δ(ppm):1.89(d,J=15.6Hz,1H),2.11-2.27(m,1H),2.52-2.63(m,0.3H),2.97-3.81(m,4.7H),4.13(d,J=3.8Hz,0.7H),4.35(d,J=3.5Hz,0.3H)。

[0390] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO):δ(ppm)2.33-2.43(m,1H),2.83(dd,J=18.5/9.5Hz,1H),2.98-3.13(m,1H),3.18-3.31(m,1H),3.36-3.66(m,2H),3.82-3.95(m,1H),4.16(d,J=3.7Hz,1H),7.81-8.09(m,3H)。

[0391] ^{19}F NMR(300MHz,DMSO):δ(ppm):-73(s,3F)。

[0392] 实施例7:生物学活性

[0393] 方法1:β-内酰胺酶抑制活性,IC_{50}的测定(表1)

[0394] 通过在室温下,在485nm处分光光度测量头孢硝噻(NCF-TOKU-E,N005)在测定缓冲液A(100mM磷酸盐pH7、2%丙三醇和0.1mg/mL牛血清蛋白(Sigma,B4287))中的水解来监测酶的活性。使酶在大肠杆菌(E.coli)表达载体中克隆、表达并且利用经典方法在内部进行纯化。将5μL DMSO或在DMSO中的抑制剂稀释液以及在缓冲液A中的80μL酶加入至透明聚苯乙烯板(Corning,3628)的每个孔中。立即在微孔板分光光度计(BioTek,PowerWave HT)中,在485nm处读取该板以进行背景减除。在室温下预孵育30分钟后,在每个孔中最终加入15μL的NCF(终浓度200μM)。最终酶浓度为0.1nM(TEM-1)、0.075nM(SHV-1)、0.4nM(CTX-M-15)、1nM(KPC-2)、0.2nM(P99AmpC)、0.2nM(CMY-37)、0.4nM(AmpC铜绿假单胞菌)、0.2nM(OXA-1)、1.2nM(OXA-11)、0.4nM(OXA-15)和0.3nM(OXA-48)。在室温下孵育20分钟后,再一次在485nm处读取板。通过从最终信号中减去背景来获得酶活性,并且利用未被抑制的孔来转化为酶抑制作用。利用XLFIT(IDBS)将IC_{50}曲线拟合为Hill slope的经典朗格缪尔均衡模型。

[0395]

	IC_{50} β-内酰胺酶 (μM)										
	(A)				(C)			(D)			
	TEM-1	SHV-1	CTX-M-15	KPC-2	AmpC (P99)	CMY-37	AmpC (PAE)	OXA-1	OXA-11	OXA-15	OXA-48
实施例 1	0.0032	0.0013	0.0054	0.0078	0.0041	0.0099	0.037	0.080	0.0041	0.00065	0.00051
实施例 2	0.0017	0.00074	0.00076	0.0039	0.0032	0.017	0.11	0.0061	0.0068	0.00084	0.0035
实施例 3	0.0030	0.0046	0.0020	0.033	0.0074	0.025	0.22	0.017	0.048	0.0016	0.0057
实施例 4	0.014	0.020	0.0030	0.068	0.035	0.012	0.40	0.061	0.16	0.0073	0.027
实施例 5	0.11	0.064	0.13	1.8	11	12	12	0.37	0.43	0.0080	0.18
实施例 6	0.28	0.34	0.51	5.1	6.4	6.8	38	1.2	1.6	0.068	0.84

[0396] 表1:对于β-内酰胺酶抑制活性的IC_{50}(μM)

[0397] 方法2:针对各细菌菌株(bacterial isolates),化合物的MIC以及与头孢他啶的协同作用(表2和表3)

[0398] 针对基因分型的细菌菌株,对单独使用或与β-内酰胺头孢他啶(CAZ)的组合使用下的本发明的化合物进行评价。在测定中,通过临床实验室标准研究所(CLSI-M7-A7)的微量液基稀释法来测定所述化合物的MIC,或者在固定浓度的所述化合物下头孢他啶的MIC。简单地说,根据本发明的化合物单独制备在DMSO中,并在无菌苯乙烯板(Corning,3788)上进行点样(每次2μL)。化合物和头孢他啶的稀释液制备在DMSO中,并在无菌苯乙烯板(Corning,3788)上进行点样(每次1μL)。在阳离子调节的Mueller-Hinton broth(Becton-Dickinson)中将指数期的细菌悬浮液调节至5×10^5cfu/mL的最终浓度,并加入至各个孔(98μL)中。在35℃下环境气氛中,孵育微孔板16至20小时。化合物的MIC被定义为根据目视检查读取的所述化合物阻止细菌生长的最小浓度。在每个化合物浓度下,头孢他啶的MIC被定义为根据目视检查读取的头孢他啶阻止细菌生长的最小浓度。

[0399]

菌株		耐药机制
阴沟肠杆菌（*E. cloacae*）	260508	TEM-1, CTX-M-15
大肠杆菌（*E. coli*）	UFR61O	TEM-1, KPC-2
肺炎克雷伯氏菌（*K. pneumoniae*）	BAA-1898	TEM-1, SHV-11, SHV-12, KPC-2
肺炎克雷伯氏菌（*K. pneumoniae*）	160143	TEM-1, SHV-1, CTX-M-15, KPC-2, OXA-1
肺炎克雷伯氏菌（*K. pneumoniae*）	UFR68	TEM-1, SHV-11, CTX-M-15, KPC-3
阴沟肠杆菌（*E. cloacae*）	P99	AmpC
阴沟肠杆菌（*E. cloacae*）	UFR85	TEM-1, CTX-M-15, 脱阻抑的 AmpC
阴沟肠杆菌（*E. cloacae*）	UFR70	TEM-1, CTX-M-15, CMY-2, OXA-1, 孔蛋白损失
肺炎克雷伯氏菌（*K. pneumoniae*）	UFR77	CMY-2
大肠杆菌（*E. coli*）	UFR74	SHV-1, DHA-1
大肠杆菌（*E. coli*）	UFR18	CTX-M-15, OXA-204
大肠杆菌（*E. coli*）	131119	TEM-1, OXA-48
产酸克雷伯氏菌（*K. oxytoca*）	UFR21	TEM-1, CTX-M-15, OXA-48
肺炎克雷伯氏菌（*K. pneumoniae*）	UFR24	TEM-1, SHV-2, SHV-11, OXA-1, OXA-48, OXA-47
肺炎克雷伯氏菌（*K. pneumoniae*）	6299	TEM-1, SHV-11, OXA-163
大肠杆菌（*E. coli*）	RGN238	OXA-1
肺炎克雷伯氏菌（*K. pneumoniae*）	200047	TEM-1, SHV-32, CTX-M-15, OXA-1
大肠杆菌（*E. coli*）	190317	TEM-1, SHV-12, CTX-M-15, OXA-1
大肠杆菌（*E. coli*）	UFR32	TEM-1, VEB-1, OXA-10
阴沟肠杆菌（*E. cloacae*）	UFR38	CTX-M-15, NDM-1
默氏枸橼酸杆菌（*C.murliniae*）	210102	VIM-4
大肠杆菌（*E. coli*）	UFR52	TEM-1, SHV-12, IMP-8
铜绿假单胞菌（*P. aeruginosa*）	CIP107051	TEM-24

[0400]

铜绿假单胞菌（*P. aeruginosa*）	CIP105250	OXA-15
铜绿假单胞菌（*P. aeruginosa*）	UFR35	OXA-23
铜绿假单胞菌（*P. aeruginosa*）	UFR90	脱阻抑的 AmpC, OprD-
铜绿假单胞菌（*P. aeruginosa*）	UFR92	脱阻抑的 AmpC, OprD-
铜绿假单胞菌（*P. aeruginosa*）	UFR93	脱阻抑的 AmpC, OprD-, MexAB+, MexXY+
铜绿假单胞菌（*P. aeruginosa*）	UFR47	VIM-1
铜绿假单胞菌（*P. aeruginosa*）	UFR48	VIM-2
铜绿假单胞菌（*P. aeruginosa*）	UFR59	IMP-29

[0401] 表2:在MIC测定中所使用的细菌种类

[0402]

菌株	本发明的化合物单独的 MIC（μg/mL）					
	实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5	实施例 6
260508				16	32	>32
UFR61O				>32	0.5	4
BAA-1898	>32	>32	>32	>32	>32	>32
160143				>32	>32	>32
UFR68				>32	>32	>32
P99	>32	>32	>32	16	0.063	1
UFR85				>32	>32	>32
UFR70				>32	>32	>32
UFR77				>32	>32	>32
UFR74				>32	>32	>32
UFR18				4	0.25	1
131119	>32	8	>32	>32	>32	2
UFR21				>32	>32	>32
UFR24				>32	>32	>32
6299	>32	>32	>32	>32	>32	>32
RGN238	>32	>32	>32	>32	>32	>32
200047				>32	>32	>32
190317	>32	4	>32	4	0.25	1
UFR32				4	1	1
UFR38				2	0.125	0.5
210102				>32	>32	>32
UFR52				8	8	2
CIP107051	>32	>32	>32	32	4	8
CIP105250	>32	>32	>32	>32	32	16
UFR35					1	4
UFR90					1	4
UFR92					2	4
UFR93					4	8
UFR47					2	4
UFR48					2	8
UFR59					4	16

[0403] 表3:化合物的MIC

[0404]

菌株	CAZ	CAZ 和本发明的化合物的组合，4μg/mL: MIC（μg/mL）					
		实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5	实施例 6
260508	128		1			<0.25	≤0.25

[0405]

UFR61O	128		0.5			<0.25	1
BAA-1898	256	128	64	64	≤0.125	0.5	1
160143	128		8			0.5	2
UFR68	>128		64			1	1
P99	128	64	4	32	0.25	<0.25	<0.25
UFR85	128		1			≤0.25	≤0.25
UFR70	>128		8			1	2
UFR77	64		32			2	2
UFR74	64		0.5			1	0.5
UFR18	>128		1			<0.25	≤0.25
131119	0.5		≤0.25			<0.25	≤0.25
UFR21	128		2			≤0.25	≤0.25
UFR24	>128		2			1	4
6299	256	32	2	4	0.25	0.25	2
RGN238	0.5		≤0.25			≤0.25	≤0.25
200047	128		0.5			≤0.25	1
190317	128	4	≤0.125	≤0.125	<0.25	<0.25	<0.25
UFR32	>128		0.5			≤0.25	<0.25
UFR38	>128					<0.25	<0.25
210102	>128					1	4
UFR52	>128					≤0.25	<0.25
CIP107051	256	64	16	32	8	<0.25	0.125
CIP105250	256	64	64	32	8	≤0.25	2
UFR35	2					<0.25	<0.25
UFR90	64					<0.25	<0.25
UFR92	32					<0.25	≤0.25
UFR93	>128					<0.25	0.5
UFR47	>128					<0.25	≤0.25
UFR48	256					<0.25	≤0.25
UFR59	128					<0.25	≤0.25

[0406] 表4:头孢他啶/化合物组合的MIC