



## (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108349968 A

(43)申请公布日 2018.07.31

(21)申请号 201680054112.2

(22)申请日 2016.07.28

(30)优先权数据

2298/DEL/2015 2015.07.28 IN

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.03.16

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2016/054506 2016.07.28

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/017631 EN 2017.02.02

(71)申请人 维奥梅生物科学私人有限公司

地址 印度新德里

(72)发明人 希拉迪蒂亚·森古普塔

沙米克·高希 苏马纳·高希

毛·辛哈 苏雷什·萨达西瓦姆

阿纳米卡·巴塔查里亚

西瓦·加内什·马武杜鲁

努普尔·坦登 迪帕克·库马尔

(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

代理人 郑斌 彭鲲鹏

(51)Int.Cl.

C07D 471/00(2006.01)

C07D 263/38(2006.01)

C07D 311/22(2006.01)

C07C 323/59(2006.01)

C07C 323/60(2006.01)

C07D 513/04(2006.01)

C07D 413/12(2006.01)

C07D 405/14(2006.01)

C07D 401/12(2006.01)

C07D 405/12(2006.01)

C07D 417/12(2006.01)

C07D 403/12(2006.01)

C07D 413/14(2006.01)

C07D 215/56(2006.01)

C07D 239/96(2006.01)

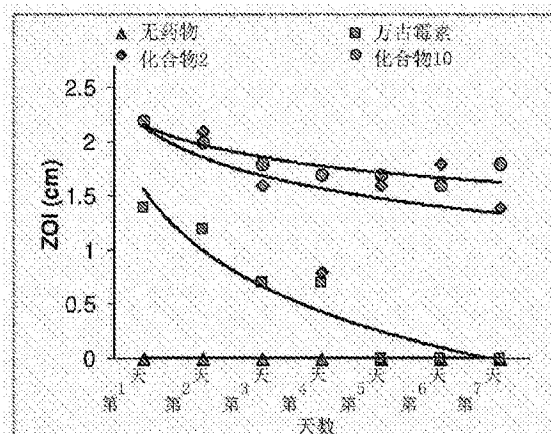
权利要求书11页 说明书95页 附图2页

(54)发明名称

抗菌治疗剂和预防剂

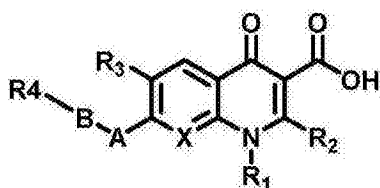
(57)摘要

本公开内容一般性地涉及用于治疗一般性细菌感染,更特别地涉及具有抗生素抗性病原体的细菌感染的新分子、组合物和制剂。



1. 选自以下的化合物:

(i) 式 (I) 的化合物:



式 I

其中:

X 为 C、N 或 CR<sub>8</sub>; R<sub>1</sub> 为 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基或环丙基, 或者 R<sub>1</sub> 与 X 或 R<sub>2</sub> 形成连接;

R<sub>2</sub> 为 H、SH 或烷基;

R<sub>3</sub> 为 H 或卤素;

R<sub>8</sub> 为 H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基或卤素;

A 不存在或为接头;

B 不存在或为接头; 并且

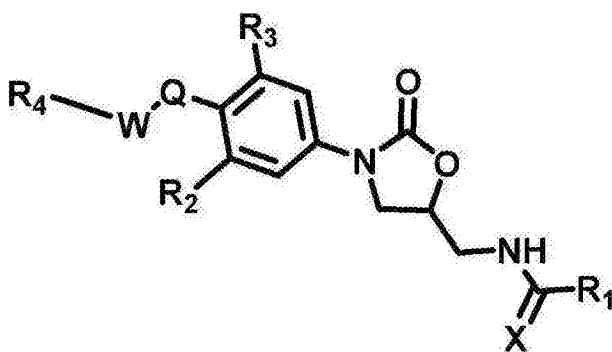
R<sub>4</sub> 为任选地被 1 或 2 个取代基取代的 5 元芳基或杂芳基; 或者

R<sub>4</sub> 为任选地被 1、2 或 3 个取代基取代的 6 元芳基或杂芳基; 或者 R<sub>4</sub> 为任选地被 1、2 或 3 个取代基取代的稠环 9 至 10 元芳基或杂芳基; 或者 R<sub>4</sub> 为任选地被 1、2 或 3 个取代基取代的稠环 9 至

10 元芳基或杂芳基, 或者 R<sub>4</sub> 为  $Z-\overset{\text{Y}}{\underset{\text{Y}}{\text{C}}}=\overset{\text{M}}{\text{C}}-\text{L}-\left(\overset{\text{Y}}{\underset{\text{Y}}{\text{C}}}\right)_p-\overset{\text{M}}{\text{C}}-\overset{\text{Z}}{\text{C}}$ , 其中 p 为 0 至 10; M 为 CH、NH 或 S; Y 为 NH、

CH、O 或 S; L 为接头或 Z; 并且 Z 为 NH<sub>2</sub>、OH、SH、烷基、-COOH 或 CONH<sub>2</sub>,

(ii) 式 (II) 的化合物:



式 II

其中:

X 为 O、S 或 N;

R<sub>1</sub> 为 H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、-COCHY<sub>2</sub>、-COCH<sub>2</sub>Y、卤代烷基、CH<sub>2</sub>CN、氨基、OCH<sub>3</sub>、COOCH<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、COCH<sub>2</sub>OH 或 -[NHC(R<sub>7</sub>)]<sub>n</sub>-M;

R<sub>2</sub> 和 R<sub>3</sub> 独立地为 H 或卤素;

R<sub>4</sub> 为任选地被 1 或 2 个取代基取代的 5 元芳基或杂芳基; 或者

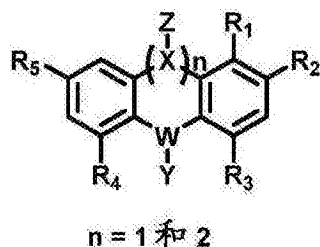
R<sub>4</sub> 为任选地被 1、2 或 3 个取代基取代的 6 元芳基或杂芳基; 或者 R<sub>4</sub> 为任选地被 1、2 或 3 个取

代基取代的稠环9至10元芳基或杂芳基;或者R<sub>4</sub>为任选地被1、2或3个取代基取代的稠环9至

10元芳基或杂芳基;或者R<sub>4</sub>为 $Z-\overset{\text{Y}}{\underset{\text{Y}}{\text{C}}}=\overset{\text{M}}{\text{C}}-\text{L}-\left(\overset{\text{Y}}{\underset{\text{Y}}{\text{C}}}\right)_p-\overset{\text{M}}{\text{C}}-\overset{\text{Y}}{\underset{\text{Y}}{\text{C}}}$ , 其中p为0至10;M为CH、NH或S;Y为NH、

CH、O或S;L为接头或Z;并且Z为NH<sub>2</sub>、OH、SH、烷基、-COOH或CONH<sub>2</sub>;或者R<sub>4</sub>为碳水化合物,

(iii) 式 (III) 的化合物:



式 III

其中:

(a) n为1;

X和Y为氧原子;

W为碳原子;

Z不存在;

R<sub>1</sub>为氢原子、羟基、甲氧基、氨基、-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-R, 其中p为0、1、2、3、4或5;R为氢原子、胺、胍、哌嗪、吗啉、NHC(=O)CH<sub>3</sub>、NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、NHSO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>或-L<sub>1</sub>-B-R<sub>7</sub>;

L<sub>1</sub>为-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- , 其中q为0、1、2或3;

A和B独立地为环基、杂环基、芳基或杂芳基, 其中所述环基、杂环基、芳基或杂芳基能够任选地被1、2或3个取代基取代;

R<sub>7</sub>为氢原子、羟基、卤素、硝基、羧酸、羧酸的甲基酯、OMe、腈、C(NH)-NH<sub>2</sub>、氨基、-NHC(=O)CH<sub>3</sub>、NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、NHSO<sub>2</sub>-苯, 其中所述苯能够任选地且独立地在邻位、间位或对位被取代;

R<sub>2</sub>为-L<sub>1</sub>-A-R<sub>7</sub>;

R<sub>3</sub>为H;

R<sub>4</sub>和R<sub>5</sub>独立地为氢、卤素、羟基或-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-R<sub>8</sub>, 其中R<sub>8</sub>为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、氨基、二(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氨基、氨基环丙烷、氨基环戊烷、哌嗪基或吗啉, 并且t为0至10;或者

(b) n为1;

X和W为碳原子, 或者X为碳原子并且W为氮原子;

Y为-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-R<sub>6</sub>或(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-R<sub>6</sub>, 其中q=0至10;

R<sub>6</sub>为-COOH、胺、胍、哌嗪、吗啉;

Z为氢、甲基、NHR、COCH<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>或-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>-COOH, 其中1为0至10;

R<sub>1</sub>和R<sub>3</sub>独立地为氢原子、羟基、甲氧基、氨基或-L<sub>1</sub>-A-R<sub>6</sub>,

R为CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CH<sub>3</sub>, 其中p=0至10;

L<sub>1</sub>为-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>- , 其中t为0、1、2或3;

A为环基、杂环基、芳基或杂芳基,其中所述环基、杂环基、芳基或杂芳基能够任选地被1、2或3个取代基取代;

R<sub>6</sub>为氢原子、羟基、卤素、硝基、羧酸、羧酸的甲基酯、OMe、腈、C(NH)-NH<sub>2</sub>、氨基、-NHC(=O)CH<sub>3</sub>、NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、NHSO<sub>2</sub>-苯,其中所述苯能够任选地且独立地在邻位、间位或对位被取代;

R<sub>2</sub>为氢原子;

R<sub>4</sub>和R<sub>5</sub>独立地为氢、卤素、羟基或-O(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-R<sub>8</sub>,其中R<sub>8</sub>为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、氨基、二(N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>、N(i-Pr)<sub>2</sub>、氨基环丙烷、氨基环戊烷、哌嗪基或吗啉,并且x为0至10,或者

(c) n为2;

X和W为碳原子;

Y为-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-R<sub>6</sub>或(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-R<sub>6</sub>,其中q=0至10;

R<sub>6</sub>为-COOH、胺、胍、哌嗪、吗啉;

Z为氢、甲基、NHR、COCH<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>或-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>-COOH,其中1为0至10;

R<sub>1</sub>和R<sub>3</sub>独立地为氢原子、羟基、甲氧基、氨基或-L<sub>1</sub>-A-R<sub>6</sub>,

R为CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CH<sub>3</sub>,其中p=0至10;

L<sub>1</sub>为-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>- ,其中t为0、1、2或3;

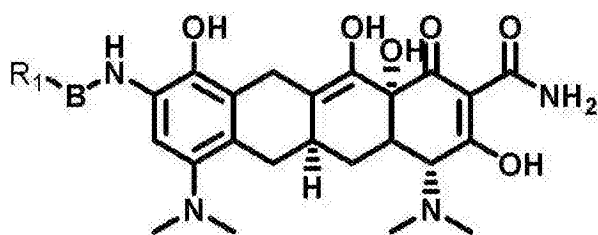
A为环基、杂环基、芳基或杂芳基,其中所述环基、杂环基、芳基或杂芳基能够任选地被1、2或3个取代基取代;

R<sub>6</sub>为氢原子、羟基、卤素、硝基、羧酸、羧酸的甲基酯、OMe、腈、C(NH)-NH<sub>2</sub>、氨基、-NHC(=O)CH<sub>3</sub>、NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、NHSO<sub>2</sub>-苯,其中所述苯能够任选地且独立地在邻位、间位或对位被取代;

R<sub>2</sub>为氢原子;

R<sub>4</sub>和R<sub>5</sub>独立地为氢、卤素、羟基或-O(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-R<sub>8</sub>,其中R<sub>8</sub>为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、氨基、二(N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>、N(i-Pr)<sub>2</sub>、氨基环丙烷、氨基环戊烷、哌嗪基或吗啉,并且x为0至10,以及

(iv) 式 (IV) 的化合物:



式 IV

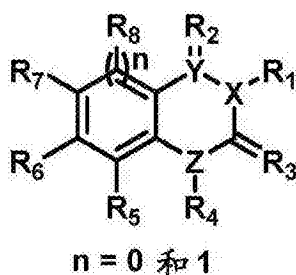
其中:

B不存在或为接头;并且

R<sub>1</sub>为任选地被1或2个取代基取代的5元芳基或杂芳基;或者

R<sub>1</sub>为任选地被1、2或3个取代基取代的6元芳基或杂芳基;或者R<sub>1</sub>为任选地被1、2或3个取代基取代的稠环9至10元芳基或杂芳基,

(v) 式 (V) 的化合物:



式 V

其中：

X和Z独立地为C或N；

Y为C、N或O；

R<sub>1</sub>为H或-L<sub>1</sub>-A；

R<sub>2</sub>和R<sub>3</sub>独立地为O或S；

R<sub>4</sub>为氢、氧、硫、羟基、甲氧基或-L<sub>2</sub>-B；

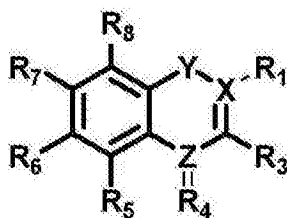
R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>和R<sub>8</sub>独立地为氢、羟基、氟、氯、溴、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羟基、被氨基取代的己糖、或胍；

L<sub>1</sub>不存在、为键或为接头；

L<sub>2</sub>不存在、为键或为接头；

A和B独立地为环基、杂环基、芳基或杂芳基，其中环基、杂环基、芳基和杂芳基能够任选地被1、2或3个取代基取代，

(vi) 式 (VI) 的化合物：



式 VI

其中：

X和Z独立地为C或N；

Y为CH<sub>2</sub>、NH或O；

R<sub>1</sub>可为H、OH或-L<sub>1</sub>-A；

R<sub>3</sub>为氢、OH、氧、硫、羟基、甲氧基或-L<sub>2</sub>-B；

R<sub>4</sub>为O或S；

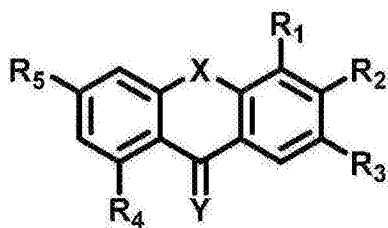
R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>和R<sub>8</sub>独立地为氢、羟基、卤素、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羟基、被氨基取代的己糖、或胍；

L<sub>1</sub>不存在、为键或为接头；

L<sub>2</sub>不存在、为键或为接头；并且

A和B独立地为环基、杂环基、芳基或杂芳基，其中环基、杂环基、芳基和杂芳基能够任选地被1、2或3个取代基取代，以及

(vii) 式 (VII) 的化合物：



式 VII

其中：

X为 $\text{CHR}_{12}$ 、 $\text{C}=\text{R}_{13}$ 、 $\text{NH}$ 、 $\text{S}$ 或 $\text{O}$ ；

Y为 $\text{O}$ 或 $\text{S}$ ；

$\text{R}_1$ 能够为 $\text{H}$ 、烷基氨基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ 或 $-\text{L}_1-\text{A}$ ；

$\text{R}_2$ 和 $\text{R}_3$ 独立地为氢、羟基或 $-\text{L}_2-\text{B}$ ；

$\text{R}_4$ 和 $\text{R}_5$ 独立地为 $\text{H}$ 、卤素、羟基、或 $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{D}-\text{R}_8$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{D}-\text{R}_8$ ；

$\text{R}_8$ 为 $\text{H}$ 、羟基、卤素、三氟甲基、烷基、烷氧基、酰氧基、氨基、二烷基氨基、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、硝基、腈或 $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ ；

$\text{R}_{12}$ 为 $\text{H}$ 、氨基、羟基或硫醇基；

$\text{R}_{13}$ 为 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 或 $\text{NH}$ ；

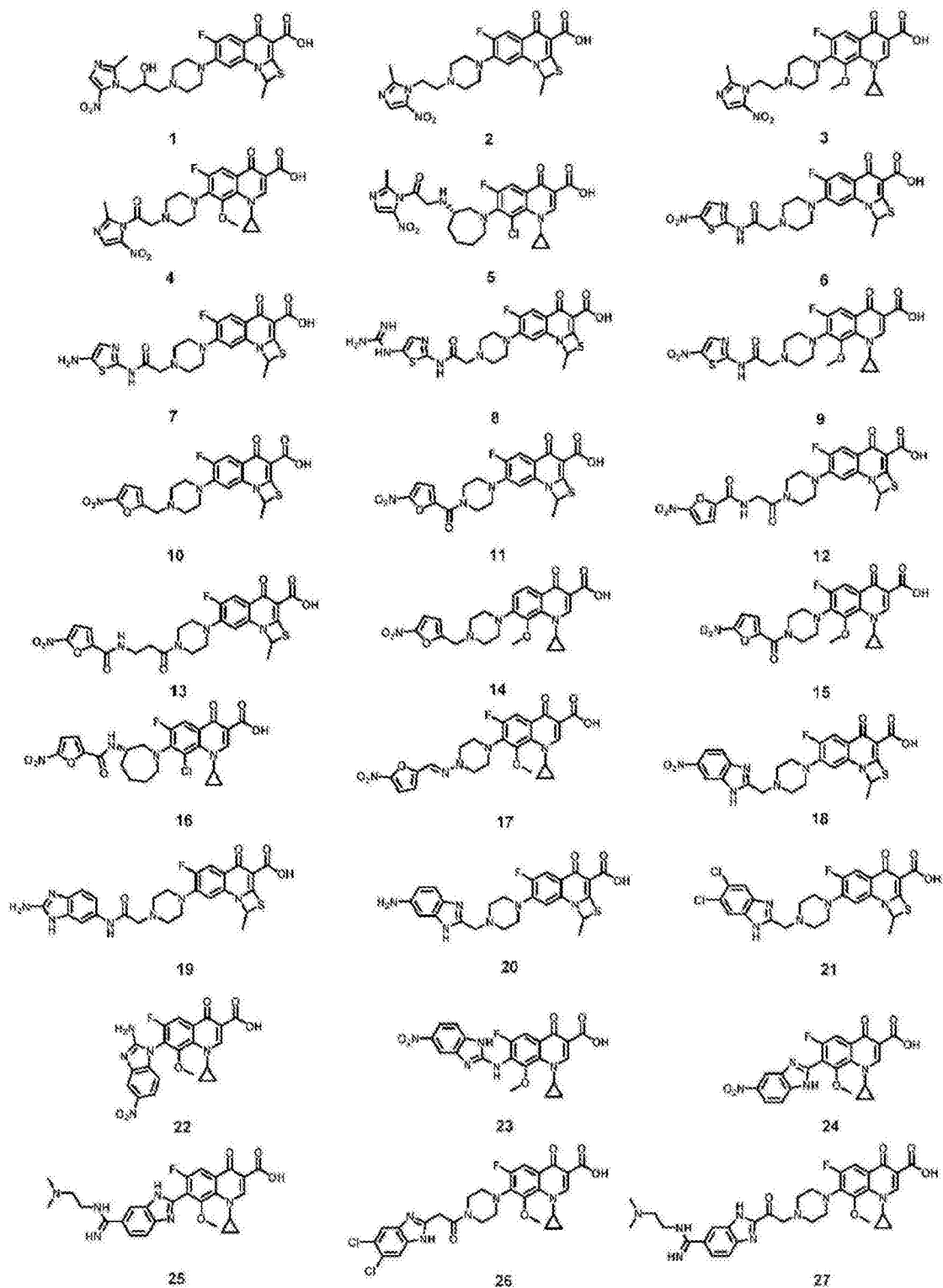
$\text{L}_1$ 不存在、为键或为接头；

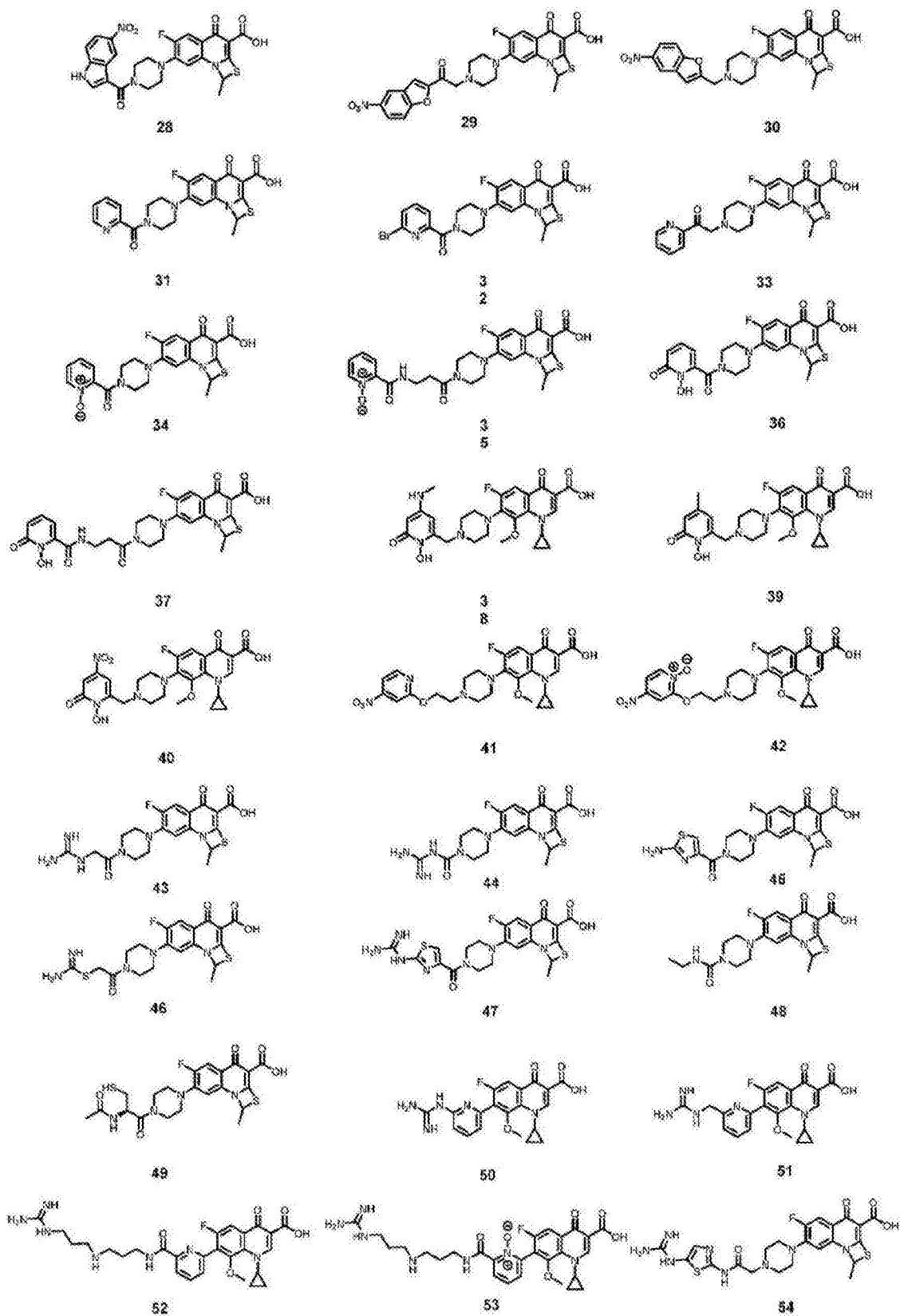
$\text{L}_2$ 不存在、为键或为接头；

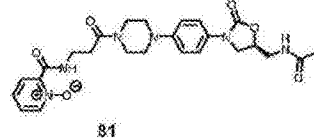
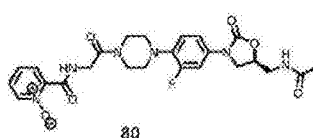
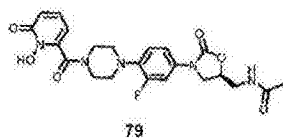
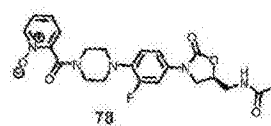
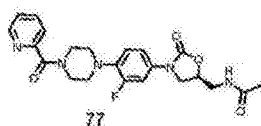
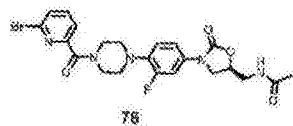
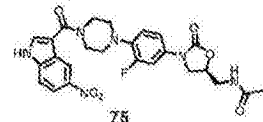
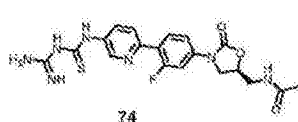
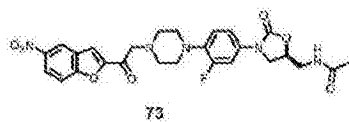
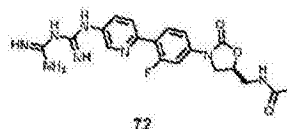
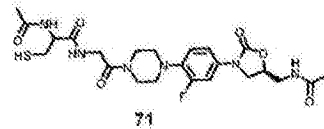
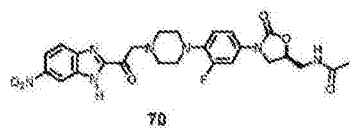
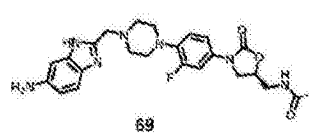
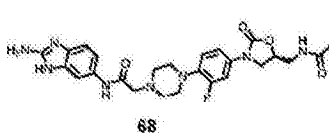
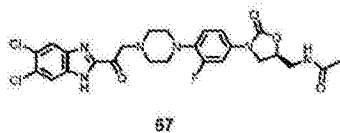
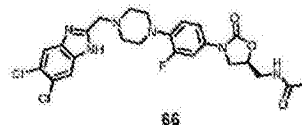
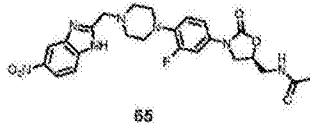
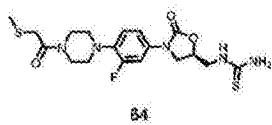
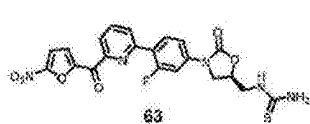
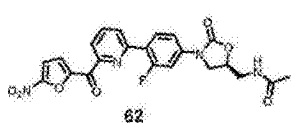
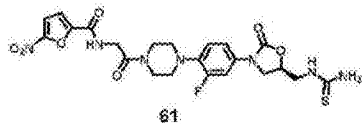
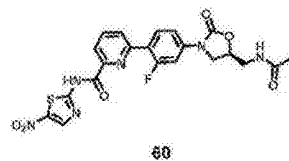
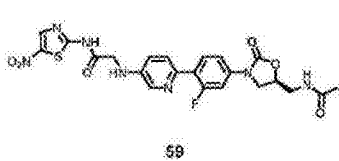
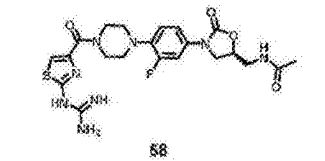
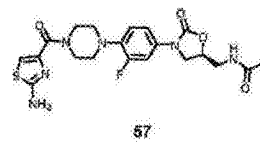
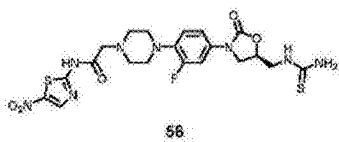
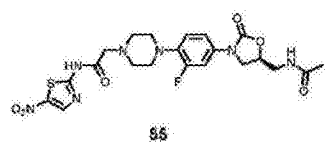
$\text{A}$ 、 $\text{B}$ 和 $\text{D}$ 独立地为环基、杂环基、芳基或杂芳基，其中环基、杂环基、芳基和杂芳基能够任选地被1、2或3个取代基取代；并且

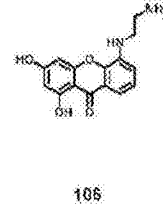
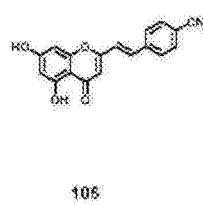
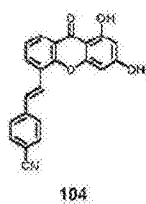
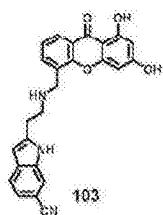
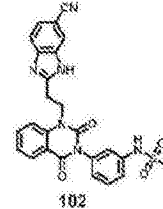
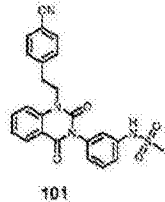
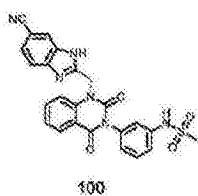
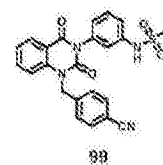
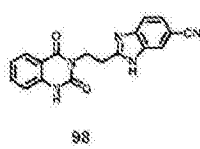
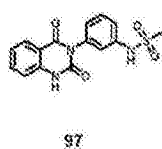
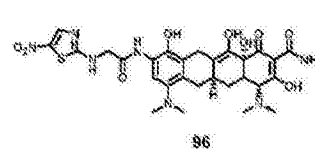
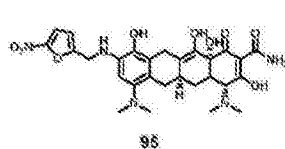
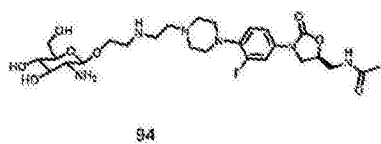
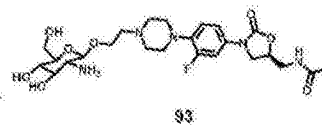
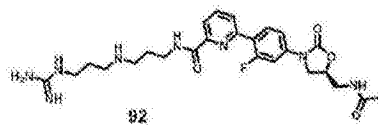
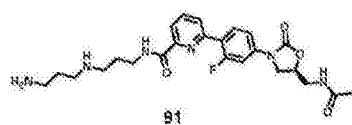
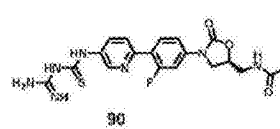
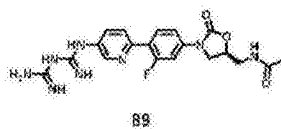
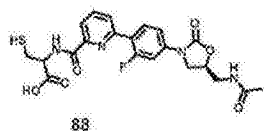
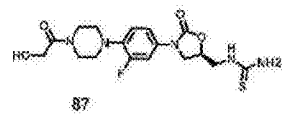
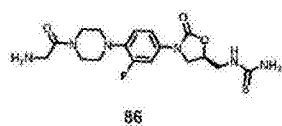
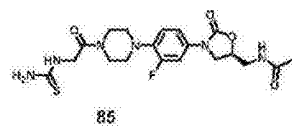
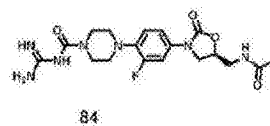
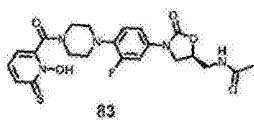
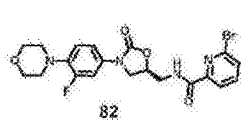
$n$ 为0、1、2或3。

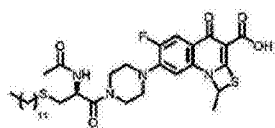
2. 根据权利要求1所述的化合物，其中所述化合物选自：



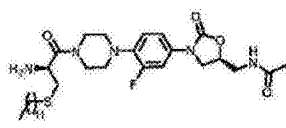




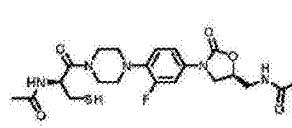




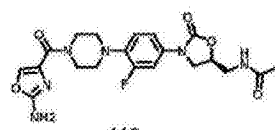
107



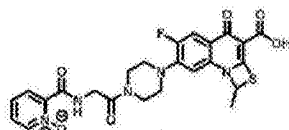
108



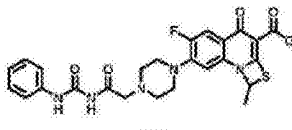
109



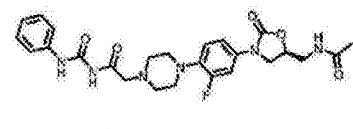
110



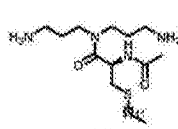
111



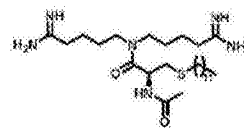
112



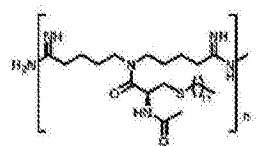
113



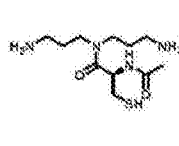
114



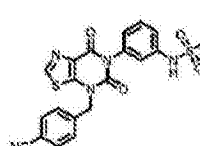
115



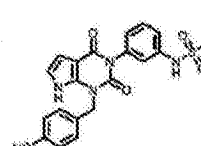
116



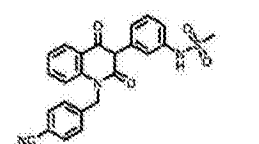
117



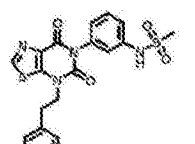
118



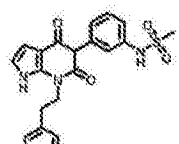
119



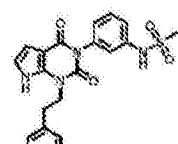
120



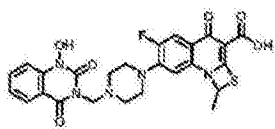
121



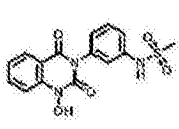
122



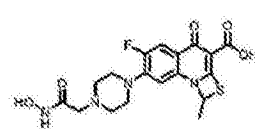
123



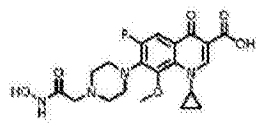
124



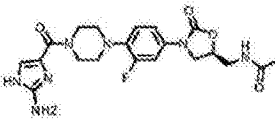
125



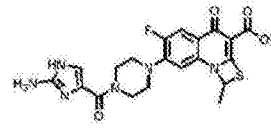
126



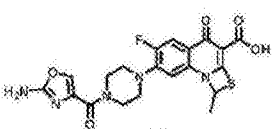
127



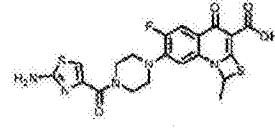
128



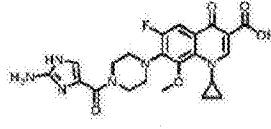
129



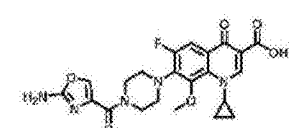
130



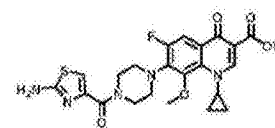
131



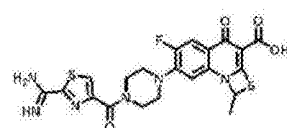
132



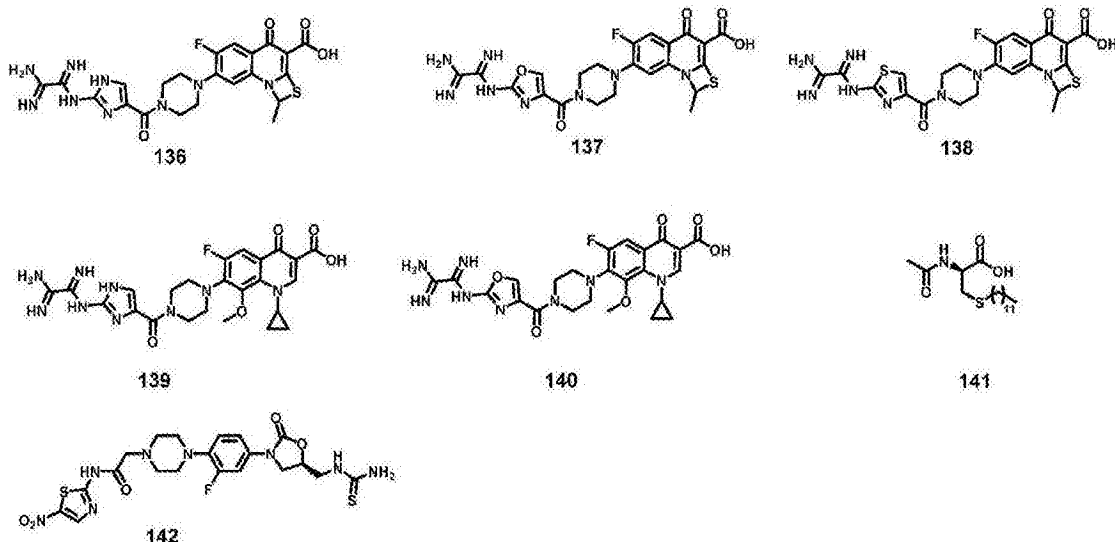
133



134



135



3. 药物组合物,其包含根据权利要求1或2所述的化合物和可药用载体或赋形剂。
4. 用于表面施加的组合物,其包含根据权利要求1或2所述的化合物。
5. 用于经口施用的组合物,其包含根据权利要求1或2所述的化合物。
6. 用于通过注射施用的组合物,其包含根据权利要求1或2所述的化合物。
7. 组合物,其包含聚合物基质和根据权利要求1或2所述的化合物。
8. 用于治疗感染的方法,所述方法包括向有此需要的对象施用治疗有效量的根据权利要求1或2所述的化合物。
9. 根据权利要求8所述的方法,其中所述感染是由抗性病原体引起的。
10. 根据权利要求8所述的方法,其中所述感染是由甲氧西林抗性或万古霉素抗性病原体引起的。
11. 根据权利要求8所述的方法,其中所述感染是由喹诺酮抗性病原体引起的。
12. 用于创伤治疗的方法,所述方法包括将根据权利要求1或2所述的化合物施加于创伤。
13. 用于预防或减轻由植入物引起的感染的方法,所述方法包括将根据权利要求1或2所述的化合物施加于所述植入物。
14. 用于预防或减轻由植入物引起的感染的方法,所述方法包括将根据权利要求1或2所述的化合物施用于有此需要的对象。
15. 用于治疗肺炎的方法,所述方法包括将根据权利要求1或2所述的化合物施用于有此需要的对象。
16. 用于治疗尿道感染的方法,所述方法包括将根据权利要求1或2所述的化合物施用于有此需要的对象。
17. 用于治疗脓疱病的方法,所述方法包括将根据权利要求1或2所述的化合物施用于有此需要的对象。
18. 用于治疗痤疮的方法,所述方法包括将根据权利要求1或2所述的化合物施用于有此需要的对象。
19. 抑制或降低生物膜形成的方法,所述方法包括将根据权利要求1或2所述的化合物施加于表面或生物膜。

## 抗菌治疗剂和预防剂

[0001] 相关申请

[0002] 本申请根据35 U.S.C. §119 (a) 至119 (d) 的一个或更多个要求于2015年7月28日提交的印度专利申请No.2298/DEL/2015的权益,其内容通过引用整体并入本文。

### 技术领域

[0003] 本公开内容一般性地涉及用于治疗一般性细菌感染,更特别地涉及具有抗生素抗性病原体的细菌感染的新分子、组合物和制剂。

### 背景技术

[0004] 当今全球健康情况下的一个严峻的挑战是能够逃避甚至是最近开发的一代抗生素的药物抗性细菌菌株的广泛传播 (Fait&Tor 2014, *Perspect Medicin Chem* 6:25; Michael等,2014, *Front Public Health* 2:145)。细菌采取多种策略获得药物抗性表型 (Dever&Dermody 1991, *Arch Intern Med* 151:886)。细菌遗传元件为病原体提供了许多抗性模式 (Davies&Davies 2010, *Microbiol Mol Biol Rev* 74:417)。一些基因编码负责修饰或降解抗生素的酶,而一些导致抗生素靶标酶的突变或妨碍抗生素与靶蛋白相互作用的代谢过程。另一些遗传元件可能会降低抗生素的渗透性 (permeability) 或摄取。有时微生物可以激活外排机制以在其摄取之后将抗生素挤出到外部。居住在生物膜中的细菌可以使用保护性基质作为障碍有效地阻止抗生素的进入 (Høiby等,2010, *Int J Antimicrob Agents* 35:322)。这导致建立有利于抗性接种 (the seeding of resistance) 的抗生素梯度。因此,开发新的策略对于解决各种感染疾病所涉及的多药抗性的超级细菌 (superbug) 的威胁至关重要。一个精巧的方向是设计出不仅对现有药物抗性微生物起作用,而且减少所靶向细菌演化成抗性菌株机会的分子。具有不仅帮助它们抵抗流行抗性而且帮助防止抗性发展之特征的这样的有效分子可以是治疗由易感性和/或抗性细菌引起的微生物疾病中的重大进步。

[0005] 本公开内容部分地解决了本领域的这些要求。

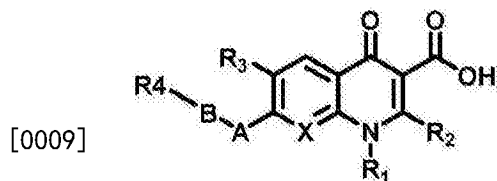
### 发明内容

[0006] 除了易感性和抗性靶蛋白的基因组数据之外,从生物靶标大分子和配体-靶复合物结构上大量的可用晶体学信息理解细菌抗性的机理和结构方面能够使我们设计出抵抗细菌抗性的出现并且还对现有抗性病原体起作用的智能分子。本文中,发明人描述了基于特定策略“双效合理疗法 (Dual Action Rational Therapeutics)”之基于合理结构的药物发现方法,其中符合逻辑而有创造性的新特性可以并入到药物分子中,以通过多种机制绕过和/或抑制抗生素抗性。使用该策略,一方面,发明人采用基于片段的计算机药物设计方法来产生针对选择的靶蛋白的全新或已知的活性或变构位点的新前导分子,另一方面,他们进行了现有抗生素的新且非显而易见的化学修饰,从而获得结构和功能上新的分子。

[0007] 本公开内容提供了具有抗菌活性的化合物。本文还描述了式I至VII的化合物代表

及其各自中间体的完整合成过程。应注意的是本文所述的中间体也是合成其他类型化合物的有用中间体。

[0008] 一方面,本发明提供了式I的化合物:



式 I

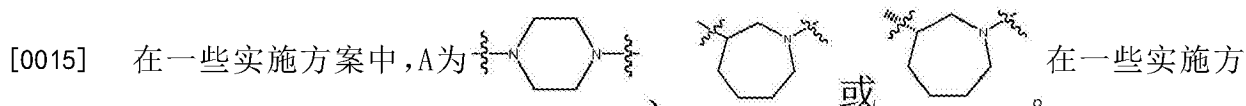
[0010] 在式I的化合物中, $R_1$ 为 $C_1$ - $C_3$ 烷基或环丙基。 $R_1$ 的示例性烷基包括,但不限于甲基、乙基、丙基和异丙基。在一些实施方案中, $R_1$ 是将氮连接至( $R_1$ 附接至) $R_2$ 或X的接头。接头可为本文所述的任意接头。示例性接头包括 $C_1$ - $C_4$ 烷基和硫代烷基接头。在一些实施方案中, $R_1$ 为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}-$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。

[0011] 在式I的化合物中, $R_2$ 可为氢、硫代烷基或烷基。如上所述, $R_2$ 可以连接至与 $R_1$ 附接的氮。在一些实施方案中, $R_2$ 为S并且 $R_1$ 为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 。

[0012] 在式I的化合物中,X可为C、N或 $\text{CR}_8$ ,其中 $R_8$ 为H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基或卤素。在一些实施方案中, $R_8$ 为甲基、甲氧基、氟或氯。如上所述, $R_2$ 可以连接至与 $R_1$ 附接的氮。因此,在一些实施方案中,X为C并且 $R_1$ 为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}-$ ,其中O或 $R_1$ 连接至X。在另一些实施方案中,X为C并且 $R_1$ 为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。当 $R_1$ 为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 时,X可以连接至任一端。例如, $R_1$ 和X一起为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}-\text{X}$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{X}$ 。

[0013] 式I的化合物中的 $R_3$ 可为H或卤素。在一些实施方案中, $R_3$ 为H、F或Cl。

[0014] 在一些式I的化合物中,A可以不存在或为接头。在一些实施方案中,A可以不存在、为键或者选自哌嗪基、3-甲基哌嗪、3-甲基氨基哌啶、吡咯烷基[3,4-b]哌啶、或者哌啶-4-醇。



[0016] 在一些实施方案中,A为1-H-苯并咪唑-2-基、(1-H-苯并咪唑-2-基)-氨基、2-氨基-1-H-苯并咪唑基、5,6-单和二取代的1-H-苯并咪唑-2-基。5,6-单和二取代的1-H-苯并咪唑-2-基的示例性取代包括,但不限于烷基(例如, $C_1$ - $C_{11}$ 烷基)、卤素(例如,F、Cl、Br)、硝基、羧基、氨基、硫醇基、单或二或聚胍基( $-\text{NH}[\text{C}(\text{M})\text{NHC}(\text{M})]_n-\text{D}$ ,其中M为NH、O、S或CH; $n$ 为1至10; $\text{D}$ 为 $\text{NH}_2$ 、 $\text{COOH}$ 或 $\text{CONH}_2$ )、氨基酸类似物、精胺、去甲亚精胺(norspermidine)、亚精胺类似物、胍基氨基酸、通过酰胺键连接的精胺、通过酰胺键连接的去甲亚精胺、通过酰胺键连接的亚精胺类似物、或其任意组合。

[0017] 在一些实施方案中,A为6-羧基-2-吡啶环、5-溴-2-吡啶环或者5或6单或二取代的2-吡啶环,其中3、4、5或6可以独立地被以下取代:氢原子,烷基 $-\text{CH}_3$ 或 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-$ ( $n=1$ 至10),任意卤素原子(F、Cl、Br)或硝基,氨基,羧基,甲基氨基,硫醇基或 $-\text{R}_7(\text{CH}_2)_n\text{NHCO}-$ 或 $-\text{R}_7(\text{CH}_2)_n\text{CONH}-$ ,或者 $-\text{R}_7(\text{CH}_2)_n\text{OCO}-$ 或 $-\text{R}_7(\text{CH}_2)_n\text{COO}-$ (其中 $\text{R}_7=\text{NH}$ 或S并且 $n=0$ 至10)或者单或二或聚胍基 $-\text{NH}[\text{C}(\text{M})\text{NHC}(\text{M})]_n-\text{D}$ (其中M=NH或氧原子或硫原子、CH, $\text{D}=\text{NH}_2$ 、 $\text{COOH}$ 、 $\text{CONH}_2$ ,

$n=1$ 至 $10$ ),或者通过酰胺键与氨基酸类似物或精胺或去甲亚精胺或亚精胺类似物或胍基氨基酸,精胺或去甲亚精胺或亚精胺类似物偶联。

[0018] 在一些实施方案中,A可以直接用 $(\text{CO}-\text{R}_L-\text{CY}')_n-\text{Z}'$ 或 $(\text{CS}-\text{R}_4-\text{CY}')_n-\text{Z}'$ 官能化,其中 $n$ 为 $1$ 至 $10$ ;  $\text{R}_L$ 为 $\text{NH}$ ;  $\text{Y}'$ 为 $\text{NH}$ 、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 或 $\text{CH}$ ;并且 $\text{Z}'$ 为 $\text{NH}_2$ 、 $\text{COOH}$ 、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{SH}$ 或烷基。

[0019] 在式I的化合物中,B可以不存在或为接头。B的接头可为任意链长,例如直链或支链的烷基链, $-(\text{CH}_2)_n$  ( $n=1$ 至 $10$ );或者官能化的烷基链,例如 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{R}_8)(\text{CH}_2)-$  ( $\text{R}_8=\text{羟基}$ 、 $\text{氯}$ 、 $\text{氟}$ 等)、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}-$ 或 $-\text{O}(\text{CH}_2)_n-$ 或 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n-$  ( $n=0$ 至 $10$ );或者具有酯或酰胺键的烷基链,例如 $-(\text{CH}_2)_n\text{OCO}-$ 或 $-(\text{CH}_2)_n\text{COO}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CONH}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NHC O}-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n\text{NHC O}-$ 或 $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{CONH}-$ 或 $-\text{CH}_2\text{COO}(\text{CH}_2)_n$  ( $n=0$ 至 $10$ )。B的一些示例性接头包括,但不限于键、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$ 、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 亚烷基(例如,亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})-$  ( $m$ 为 $1$ 、 $2$ 、 $3$ 、 $4$ 或 $5$ )、 $-\text{CH}=\text{N}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $(\text{OH})\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2$ 、 $[(\text{HO})\text{NHC}(\text{O})]\text{CH}[\{\text{CH}_3(\text{OH})\}\text{CH}]$ 和 $[(\text{HO})\text{NHC}(\text{O})]\text{CH}[\text{CH}_2(\text{OH})\text{CH}]$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$ 。

[0020] 在一些实施方案中,B为 $-\text{CH}_2(\text{CO})\text{NH}(\text{CO})\text{NH}-\text{Ar}$  ( $\text{Ar}$ 表示经取代或未经取代的芳基或苯基)。

[0021] 在一些实施方案中,B为 $-\text{CO}-$ 半胱氨酸、 $-\text{CO}-$ ( $\text{S}-$ 十二烷半胱氨酸)、 $-\text{CO}-\text{S}-$ ( $\text{N}-$ 乙酰基半胱氨酸)、 $-\text{CO}-\text{S}-$ ( $\text{N}-$ 乙酰基十二烷半胱氨酸)。

[0022] 在式I的化合物中, $\text{R}_4$ 为任选地被 $1$ 、 $2$ 或 $3$ 个取代基取代的 $5$ 元芳基或杂芳基;或者 $\text{R}_4$ 为任选地被 $1$ 、 $2$ 或 $3$ 个取代基取代的 $6$ 元芳基或杂芳基;或者 $\text{R}_4$ 为任选地被 $1$ 、 $2$ 或 $3$ 个取代基取代的稠环 $9$ 至 $10$ 元芳基或杂芳基。在一些实施方案中, $\text{R}_4$ 为任选地被 $1$ 、 $2$ 或 $3$ 个取代基取代的稠环 $9$ 至 $10$ 元环基或杂环基。

[0023] 在一些实施方案中, $\text{R}_4$ 为由表示的 $5$ 元杂芳基,其中 $\text{R}_x$ 为硝基、氨基、硫醇

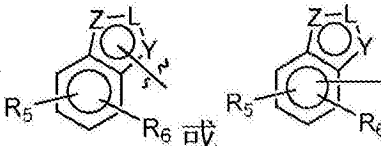
基、 $-\text{CONH}_2$ 、单或二或聚胍基 $-\text{NH}[\text{C}(\text{M})\text{NHC}(\text{M})]_n\text{D}$  (其中 $\text{M}$ 为 $\text{NH}$ 、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 或 $\text{CH}$ ,  $\text{D}$ 为 $\text{NH}_2$ 、 $\text{COOH}$ 或 $\text{CONH}_2$ ,并且 $n$ 为 $1$ 至 $10$ );  $\text{Z}$ 、 $\text{L}$ 和 $\text{Y}$ 独立地选自 $\text{C}$ 、 $\text{CR}_{11}$ 、 $\text{N}$ 、 $\text{O}$ 和 $\text{S}$ ,其中 $\text{R}_{11}$ 为 $\text{H}$ 或 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基,前提条件是 $\text{Z}$ 、 $\text{L}$ 和 $\text{Y}$ 中的至少一个不是 $\text{C}$ 或 $\text{CR}_{11}$ 。在一些实施方案中, $\text{R}_x$ 为 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 或 $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 。示例性 $5$ 元杂芳基包括,但不限于经取代的噻唑、呋喃和咪唑。

[0024] 没有限制的情况下, $\text{L}$ 、 $\text{Z}$ 、 $\text{Y}$ 可以相同,全部不同或者两个相同且另一个不同。例如, $\text{L}$ 与 $\text{Z}$ 可以相同且 $\text{Y}$ 不同,或者 $\text{L}$ 与 $\text{Y}$ 相同且 $\text{Z}$ 不同,或者 $\text{Z}$ 与 $\text{Y}$ 相同且 $\text{L}$ 不同。在一些实施方案中, $\text{L}$ 为 $-\text{C}(\text{CH}_3)$ 。在一些实施方案中, $\text{L}$ 为 $-\text{C}(\text{CH}_3)$ 并且 $\text{Y}$ 和 $\text{Z}$ 为 $\text{N}$ 。在一些实施方案中, $\text{L}$ 为 $-\text{C}(\text{NH}_2)$ 或 $-\text{C}[\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2]$ ,  $\text{Y}$ 为 $\text{N}$ 且 $\text{Z}$ 为 $\text{S}$ ,或者 $\text{Y}$ 为 $\text{N}$ 且 $\text{Z}$ 为 $\text{O}$ ,或者 $\text{Y}$ 为 $\text{N}$ 且 $\text{Z}$ 为 $\text{N}$ 。

[0025] 在一些实施方案中, $\text{L}$ 为连接至式I的其余部分的 $\text{C}$ 并且 $\text{Y}$ 为 $\text{S}$ 且 $\text{Z}$ 为 $\text{N}$ 。在一些实施方案中, $\text{L}$ 为连接至式I的其余部分的 $\text{C}$ 并且 $\text{Y}$ 为 $\text{O}$ 且 $\text{Z}$ 为 $\text{CH}$ 。

[0026] 应注意由表示的 $5$ 元杂芳基可以在 $\text{Z}$ 、 $\text{L}$ 或 $\text{Y}$ 处附接至式I的其余部分。因此,

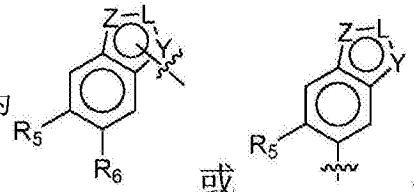
在一些实施方案中, $\text{L}$ 为附接至式I的其余部分的 $\text{C}$ 。在一些实施方案中, $\text{Y}$ 为附接至分子的其余部分的 $\text{N}$ 。在一些实施方案中, $\text{R}_x$ 可为式I的其余部分。

[0027] 在一些实施方案中,  $R_4$  为结构  的稠环9元杂芳基, 其

中  $R_5$  和  $R_6$  独立地为 H、硝基、氨基、硫醇基、卤素、 $-\text{CONH}_2$ 、单或二或聚脒基  $-\text{NH}[\text{C}(\text{M})\text{NHC}(\text{M})]_n\text{D}$  (其中  $\text{M}$  为  $\text{NH}$ 、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$  或  $\text{CH}$ ,  $\text{D}$  为  $\text{NH}_2$ 、 $\text{COOH}$  或  $\text{CONH}_2$ , 并且  $n$  为 1 至 10);  $\text{Z}$ 、 $\text{L}$  和  $\text{Y}$  独立地选自  $\text{C}$ 、 $\text{CR}_{11}$ 、 $\text{N}$ 、 $\text{O}$  和  $\text{S}$ , 其中  $\text{R}_{11}$  为  $\text{H}$ 、 $\text{C}_1$ – $\text{C}_6$  烷基或氨基, 前提条件是  $\text{Z}$ 、 $\text{L}$  和  $\text{Y}$  中的至少一个不是  $\text{C}$  或  $\text{CR}_{11}$ 。

[0028]  $R_5$  和  $R_6$  可以相同或不同。在一些实施方案中,  $R_5$  和  $R_6$  不同。在另一些实施方案中, 它们相同。在一些实施方案中,  $R_5$  和  $R_6$  中的至少一个不是  $\text{H}$ 。在一些实施方案中,  $R_5$  和  $R_6$  之一是  $\text{H}$ 。在一些实施方案中,  $R_5$  和  $R_6$  中的至少一个为  $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $\text{Cl}$  或  $\text{C}(=\text{NH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。在一些实施方案中,  $R_5$  为  $\text{H}$  并且  $R_6$  为  $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $\text{Cl}$  或  $\text{C}(=\text{NH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。在另一些实施方案中,  $R_6$  为  $\text{H}$  并且  $R_5$  为  $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{Cl}$  或  $-\text{C}(=\text{NH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。在一些实施方案中,  $R_5$  和  $R_6$  为  $\text{Cl}$ 。

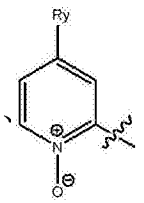
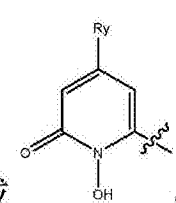
[0029] 在没有限制的情况下,  $\text{L}$ 、 $\text{Z}$ 、 $\text{Y}$  可以相同, 全部不同或者两个相同且另一个不同。例如,  $\text{L}$  与  $\text{Z}$  可以相同且  $\text{Y}$  不同, 或者  $\text{L}$  与  $\text{Y}$  相同且  $\text{Z}$  不同, 或者  $\text{Z}$  与  $\text{Y}$  相同且  $\text{L}$  不同。在一些实施方案中,  $\text{L}$  为  $-\text{CNH}_2$ 。在一些实施方案中,  $\text{Y}$  和  $\text{Z}$  为  $\text{N}$ 。在一些实施方案中,  $\text{L}$  为  $\text{C}$ , 并且  $\text{Y}$  和  $\text{Z}$  之一为  $\text{C}$  并且另一个为  $\text{N}$ 。在一些实施方案中,  $\text{L}$  为  $-\text{CNH}_2$  并且  $\text{Y}$  和  $\text{Z}$  为  $\text{N}$ 。在一些实施方案中,  $\text{L}$  为连接至式 I 的其余部分的  $\text{C}$ 。在一些实施方案中,  $\text{Y}$  为连接至式 I 的其余部分的  $\text{N}$  或  $\text{C}$ 。

[0030] 在一些实施方案中,  $R_4$  为  或

[0031] 应注意 9 元杂芳基可以在  $\text{Z}$ 、 $\text{L}$  或  $\text{Y}$  处附接至式 I 的其余部分。因此, 在一些实施方案中,  $\text{L}$  为附接至式 I 的其余部分的  $\text{C}$ 。在一些实施方案中,  $\text{Y}$  为附接至式 I 的其余部分的  $\text{N}$  或  $\text{C}$ 。

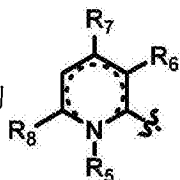
[0032] 示例性 9 元杂芳基包括, 但不限于 1- $\text{H}$ -苯并咪唑-2-基、(1- $\text{H}$ -苯并咪唑-2-基)-氨基、2-氨基-1- $\text{H}$ -苯并咪唑基、5,6-单和二取代的 1- $\text{H}$ -苯并咪唑-2-基。5,6-单和二取代的 1- $\text{H}$ -苯并咪唑-2-基的示例性取代包括, 但不限于烷基 (例如,  $\text{C}_1$ – $\text{C}_{11}$  烷基)、卤素 (例如,  $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ )、硝基、羧基、氨基、硫醇基、单或二或聚脒基  $-\text{NH}[\text{C}(\text{M})\text{NHC}(\text{M})]_n\text{D}$ , 其中  $\text{M}$  为  $\text{NH}$ 、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$  或  $\text{CH}$ ;  $n$  为 1 至 10;  $\text{D}$  为  $\text{NH}_2$ 、 $\text{COOH}$  或  $\text{CONH}_2$ )、氨基酸类似物、精胺、去甲亚精胺、亚精胺类似物、脒基氨基酸、通过酰胺键连接的精胺、通过酰胺键连接的去甲亚精胺、通过酰胺键连接的亚精胺类似物、或其任意组合。

[0033] 在一些实施方案中,  $R_4$  为任选地被 1 或 2 个取代基取代的 6 元杂芳基。6 元杂芳基可为任选地被 1 或 2 个取代基取代的吡啶基。在一些实施方案中,  $R_4$  为吡啶-2-基、4-硝基-吡啶-2-

基、5-溴-吡啶-2-基、5-脒基-吡啶-2-基、5-脒基甲基-吡啶-2-基、 或 

其中  $\text{R}_y$  为  $\text{H}$ 、甲基氨基、甲基或硝基。在一些实施方案中,  $R_4$  为在第 5 位被  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$  取代的吡啶-2-基。

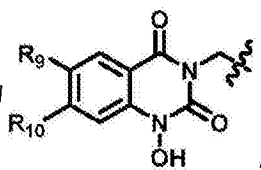
[0034] 在一些实施方案中,  $R_4$  为结构



的6元杂芳基, 其中 $R_5$ 可以不存在、为

氢、-O-或羟基;  $R_6$ 、 $R_7$ 和 $R_8$ 独立地为氢、氧原子、硫原子、羟基、-CONH<sub>2</sub>、氨基、甲基氨基、硝基、任意卤素原子(F、Cl、Br)、烷基-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub> (n=1至10) 或者单或二或聚胍基-NH[C(M)NHC(M)]<sub>n</sub>-D (其中M为NH或氧原子或硫原子或CH, D为NH<sub>2</sub>、COOH或CONH<sub>2</sub>, 并且n为1至10)。

[0035] 在一些实施方案中,  $R_4$  为任选地被1或2个取代基取代的稠合的10元杂环。稠合的10元杂环的示例性取代基包括, 但不限于卤素、羟基、硫醇基、-CONH<sub>2</sub>、氨基、甲基氨基和硝基。

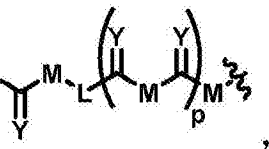


[0036] 在一些实施方案中,  $R_4$  为

其中 $R_9$ 和 $R_{10}$ 独立地选自氢、卤素、羟

基、硫醇基、-CONH<sub>2</sub>、氨基、甲基氨基和硝基。

[0037] 在一些实施方案中,  $R_4$  为

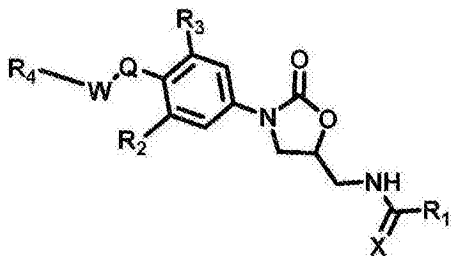


其中p为0至10 (优选地p为1至10); M

为CH、NH或S; Y为NH、CH、O或S; L为接头或Z; 并且Z为NH<sub>2</sub>、OH、SH、烷基、-COOH或CONH<sub>2</sub>。在一些实施方案中, M为CH、NH或S。Y为NH、CH、O或S, L为Z, 其中Z为NH<sub>2</sub>、OH、SH、烷基、-COOH或CONH<sub>2</sub>。在一些实施方案中, M为CH、NH或S。Y为NH、CH、O或S, L为具有氨基、苯基氨基、经取代的苯基氨基的接头; 直链或支链的烷基链, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> (n=1至10)、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> (n=1至10) 或者-CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>5</sub> (其中R<sub>5</sub>=OH、NH<sub>2</sub>、N-烷基胺、烷基、硫醇基或任意卤素原子并且n=0至10) 或者CO-C(NHCOCH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>SH, 并且Z为NH<sub>2</sub>、OH、SH、烷基、-COOH或CONH<sub>2</sub>。

[0038] 本发明还提供了式I的化合物的盐。式I的示例性盐包括, 但不限于精氨酸、赖氨酸、卤代酸、延胡索酸、乳酸、马来酸(maleic acid)、酒石酸、富马酸、谷氨酸和L-天冬氨酸的盐。

[0039] 在一些实施方案中, 化合物为式II的化合物:



[0040]

式 II

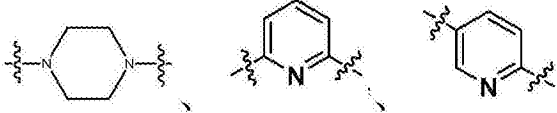
[0041] 在式II的化合物中, X可为O、S或N。在一些实施方案中, X为O或S。

[0042] 在式II的化合物中, R<sub>1</sub>可为H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-COCH<sub>2</sub>Y或-COCH<sub>2</sub>Y (其中Y为H或卤素)、卤代烷基 (例如, CX<sub>3</sub>、CHX<sub>2</sub>或CH<sub>2</sub>X, 其中X=F、Cl、Br); CH<sub>2</sub>CN、氨基、OCH<sub>3</sub>、COOCH<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、COCH<sub>2</sub>OH、单或二或聚胍基-[NHC(R<sub>7</sub>)]<sub>n</sub>-M (其中R<sub>7</sub>为NH、O、S或CH, M为NH<sub>2</sub>、COOH、CONH<sub>2</sub>, 并且n

为1至10)。在一些实施方案中,  $R_1$  为  $CH_3$  或  $NH_2$ 。

[0043] 在式II的化合物中,  $R_2$  和  $R_3$  独立地为H或卤素。在没有限制的情况下,  $R_2$  和  $R_3$  可以相同或不同。在一些实施方案中,  $R_2$  和  $R_3$  中的至少一个为卤素。在一些实施方案中,  $R_2$  和  $R_3$  之一为卤素。在一些实施方案中,  $R_2$  和  $R_3$  之一为F并且另一个为H。

[0044] 在式II的一些化合物中, Q可以不存在或为接头。在一些实施方案中, Q可以不存在、为键或者选自哌嗪基、3-甲基哌嗪、3-甲基氨基哌啶、吡咯烷基[3,4-b]哌啶、或者哌啶-4-醇。

[0045] 在一些实施方案中, Q为  或键。应注意当Q

为2-吡啶基类似物时, 2-吡啶基类似物的第3位、第4位、第5位或第6位可以独立地被  $-R_8-(CH_2)_n-NHCO-$  或  $-R_8-(CH_2)_n-CONH-$ 、 $-R_8-(CH_2)_n-OCO-$  或  $-R_8H-(CH_2)_n-COO-$  (其中  $R_8=NH$  或  $S$  并且  $n=0$  至10) 取代。

[0046] 在式II的化合物中, W不存在或为接头。W的接头可为任意链长, 例如直链或支链的烷基链,  $-(CH_2)_n$  ( $n=1$  至10); 或者官能化的烷基链, 例如  $-CH_2CH(R_8)(CH_2)-$  ( $R_8=$  羟基、氯、氟等)、 $-(CH_2)_nCO-$  或  $-O(CH_2)_n-$  或  $-S(CH_2)_n-$ 、 $-N(CH_2)_n-$ 、 $-C(O)(CH_2)_n-$  ( $n=0$  至10); 或者具有酯或酰胺键的烷基链, 例如  $-(CH_2)_nOCO-$  或  $-(CH_2)_nCOO-$ 、 $-(CH_2)_nCONH-$ 、 $-(CH_2)_nNHC(O)-$  或  $-C(O)(CH_2)_nNHC(O)-$  或  $-CO(CH_2)_nCONH-$  或  $-CH_2COO(CH_2)_n$  ( $n=0$  至10), 或者氨基或单或二或聚脲基  $-NH[C(R_7)NHC(R_7)]_nD$  (其中  $R_7=NH$  或氧原子或硫原子、 $CH$ ,  $D=NH_2$ 、 $COOH$ 、 $CONH_2$ ,  $n=1$  至10), 或者通过酰胺键与任意氨基酸类似物或精胺或去甲亚精胺或亚精胺类似物或胍基氨基酸、精胺或去甲亚精胺或亚精胺类似物偶联。

[0047] W的一些示例性接头包括, 但不限于键、 $-CH_2CH(OH)CH_2-$ 、 $C_1-C_6$  亚烷基 (例如, 亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基)、 $-C(O)CH_2-$ 、 $-C(O)CH_2NH-$ 、 $-NHC(O)CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH(CH_2)_mC(O)-$  ( $m$  为1、2、3、4或5)、 $-CH=N-$ 、 $-NH-$ 、 $-OCH_2CH_2-$  或  $(OH)NHC(O)CH_2$ 、 $[(HO)NHC(O)]CH[CH_3(OH)]CH$  和  $[(HO)NHC(O)]CH[CH_2(OH)CH]$ 、 $-CH_2CH_2NHCH_2CH_2-$ 。

[0048] 在一些实施方案中, W为  $-CH_2(CO)NH(CO)NH-Ar$ , 其中Ar为任选地经取代的芳基。在一些实施方案中, Ar为任选地经取代的苯基。

[0049] 在一些实施方案中, W为2-氨基-3-巯基丙酰基、2-乙酰氨基-3-巯基丙酰基、2-氨基-3-(十二烷基硫代)丙酰基和2-乙酰氨基-3-(十二烷基硫代)丙酰基。

[0050] 在式II的化合物中,  $R_4$  为任选地被1或2个取代基取代的5元芳基或杂芳基; 或者  $R_4$  为任选地被1、2或3个取代基取代的6元芳基或杂芳基; 或者  $R_4$  为任选地被1、2或3个取代基取代的稠环9至10元芳基或杂芳基; 或者  $R_4$  为任选地被1、2或3个取代基取代的稠环9至10元环基或杂环基; 或者  $R_4$  为碳水化合物。

[0051] 在一些实施方案中,  $R_4$  为由  表示的5元杂芳基, 其中  $R_x$  为硝基、氨基、硫醇

基、 $-CONH_2$ 、单或二或聚脲基  $-NH[C(M)NHC(M)]_nD$  (其中M为NH、O、S或CH, D为  $NH_2$ 、 $COOH$  或  $CONH_2$ , 并且  $n$  为1至10); Z、L和Y独立地选自C、 $CR_{11}$ 、N、O和S, 其中  $R_{11}$  为H或  $C_1-C_6$  烷基, 前提条件是Z、L和Y中的至少一个不是C或  $CR_{11}$ 。在一些实施方案中,  $R_x$  为  $-NO_2$ 、 $-NH_2$  或  $-NHC(=NH)$

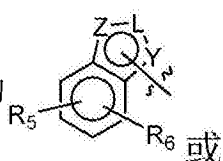
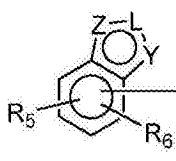
NH<sub>2</sub>。示例性5元杂芳基包括,但不限于经取代的噻唑、呋喃和咪唑。

[0052] 在没有限制的情况下,L、Z、Y可以相同,全部不同或者两个相同且另一个不同。例如,L与Z可以相同且Y不同,或者L与Y相同且Z不同,或者Z与Y相同且L不同。在一些实施方案中,L为-C(CH<sub>3</sub>)。在一些实施方案中,L为-C(CH<sub>3</sub>)并且Y和Z为N。在一些实施方案中,L为-C(NH<sub>2</sub>)或C[NHC(=NH)NH<sub>2</sub>],Y为N且Z为S,或者Y为N且Z为O,或者Y为N且Z为N。

[0053] 在一些实施方案中,L为连接至式II的其余部分的C并且Y为S且Z为N。在一些实施方案中,L为连接至式II的其余部分的C并且Y为O且Z为CH。

[0054] 应注意由表示的5元杂芳基可以在Z、L或Y处附接至式II的其余部分。因此,

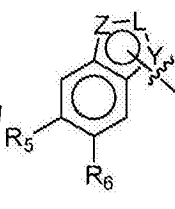
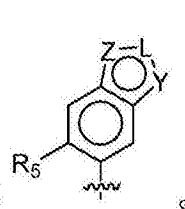
在一些实施方案中,L为附接至式II的其余部分的C。在一些实施方案中,Y为附接至分子的其余部分的N。在一些实施方案中,R<sub>x</sub>可为式II的其余部分。

[0055] 在一些实施方案中,R<sub>4</sub>为结构或的稠合9元杂芳基,

其中R<sub>5</sub>和R<sub>6</sub>独立地为H、硝基、氨基、硫醇基、卤素、-CONH<sub>2</sub>、单或二或聚脒基-NH[C(M)NHC(M)]<sub>n</sub>D(其中M为NH、O、S或CH,D为NH<sub>2</sub>、COOH或CONH<sub>2</sub>,并且n为1至10);Z、L和Y独立地选自C、CR<sub>11</sub>、N、O和S,其中R<sub>11</sub>为H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或氨基,前提条件是Z、L和Y中的至少一个不是C或CR<sub>11</sub>。

[0056] R<sub>5</sub>和R<sub>6</sub>可以相同或不同。在一些实施方案中,R<sub>5</sub>和R<sub>6</sub>不同。在另一些实施方案中,它们相同。在一些实施方案中,R<sub>5</sub>和R<sub>6</sub>中的至少一个不是H。在一些实施方案中,R<sub>5</sub>和R<sub>6</sub>之一为H。在一些实施方案中,R<sub>5</sub>和R<sub>6</sub>中的至少一个为-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、Cl或C(=NH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>。在一些实施方案中,R<sub>5</sub>为H并且R<sub>6</sub>为-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、Cl或C(=NH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>。在另一些实施方案中,R<sub>6</sub>为H并且R<sub>5</sub>为-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-Cl或-C(=NH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>。在一些实施方案中,R<sub>5</sub>和R<sub>6</sub>为Cl。

[0057] 在没有限制的情况下,L、Z、Y可以相同,全部不同或者两个相同且另一个不同。例如,L与Z可以相同且Y不同,或者L与Y相同且Z不同,或者Z与Y相同且L不同。在一些实施方案中,L为-CN<sub>2</sub>。在一些实施方案中,Y和Z为N。在一些实施方案中,L为C,并且Y和Z之一为C且另一个为N。在一些实施方案中,L为-CN<sub>2</sub>且Y和Z为N。在一些实施方案中,L为连接至式II的其余部分的C。在一些实施方案中,Y为连接至式II的其余部分的N或C。

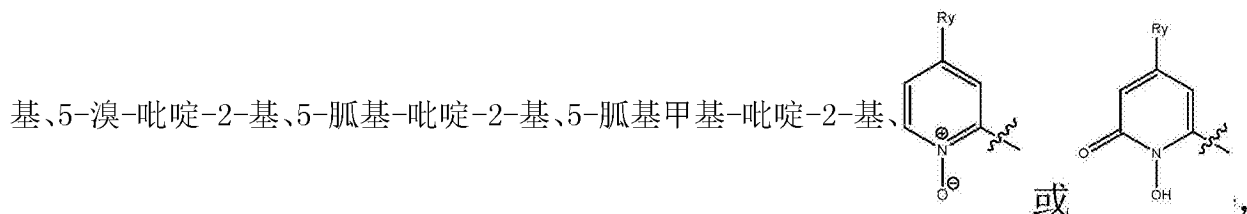
[0058] 在一些实施方案中,R<sub>4</sub>为或.

[0059] 应注意9元杂芳基可以在Z、L或Y处附接至式II的其余部分。因此,在一些实施方案中,L为附接至式II的其余部分的C。在一些实施方案中,Y为附接至分子的其余部分的N或C。

[0060] 示例性9元杂芳基包括,但不限于1-H-苯并咪唑-2-基、(1-H-苯并咪唑-2-基)-氨基、2-氨基-1-H-苯并咪唑基、5,6-单和二取代的1-H-苯并咪唑-2-基。5,6-单和二取代的1-H-苯并咪唑-2-基的示例性取代包括,但不限于烷基(例如,C<sub>1</sub>-C<sub>11</sub>烷基)、卤素(例如,F、Cl、Br)、硝基、羧基、氨基、硫醇基、单或二或聚脒基(-NH[C(M)NHC(M)]<sub>n</sub>D(其中M为NH、O、S或

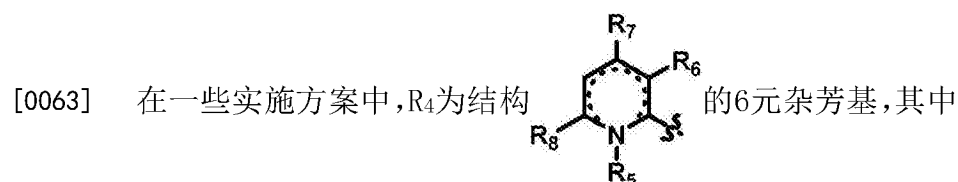
CH; n为1至10; D为NH<sub>2</sub>、COOH或CONH<sub>2</sub>)、氨基酸类似物、精胺、去甲亚精胺、亚精胺类似物、胍基氨基酸、通过酰胺键连接的精胺、通过酰胺键连接的去甲亚精胺、通过酰胺键连接的亚精胺类似物、或其任意组合。

[0061] 在一些实施方案中, R<sub>4</sub>为任选地被1或2个取代基取代的6元杂芳基。6元杂芳基可以为任选地被1或2个取代基取代的吡啶基。在一些实施方案中, R<sub>4</sub>为吡啶-2-基、4-硝基-吡啶-2-

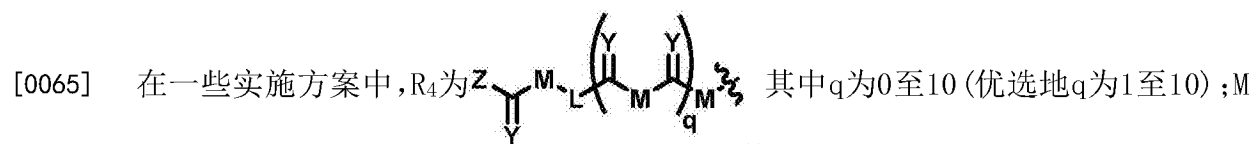


其中R<sub>y</sub>为H、甲基氨基、甲基或硝基。在一些实施方案中, R<sub>4</sub>为在第5位处被-C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHC(=NH)NH<sub>2</sub>取代的吡啶-2-基。在一些实施方案中, R<sub>4</sub>为

[0062] 在一些实施方案中, R<sub>4</sub>为任选地被1、2或3个取代基取代的6元杂芳基。示例性取代基包括,但不限于-O<sup>-</sup>、羟基、氧原子、硫原子、羟基、-CONH<sub>2</sub>、氨基、甲基氨基、硝基、卤素、烷基-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub> (n=1至10)、或者单或二或聚胍基。



[0064] R<sub>5</sub>不存在、为氢、-O<sup>-</sup>或羟基; R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>和R<sub>8</sub>独立地为氢、氧原子、硫原子、羟基、-CONH<sub>2</sub>、氨基、甲基氨基、硝基、任意卤素原子(F、Cl、Br)、烷基-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub> (n=1至10)、或者单或二或聚胍基-NH[C(M)NHC(M)]<sub>n</sub>-D (其中M为NH或氧原子或硫原子或CH, D为NH<sub>2</sub>、COOH或CONH<sub>2</sub>, 并且n为1至10)。

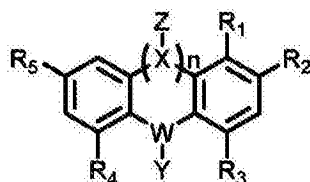


为CH、NH或S; 为NH、CH、O或S; L为接头或Z; 并且Z为NH<sub>2</sub>、OH、SH、烷基、-COOH或CONH<sub>2</sub>。在一些实施方案中, M为CH、NH或S; Y为NH、CH、O或S; L为Z; 并且Z为NH<sub>2</sub>、OH、SH、烷基、-COOH或CONH<sub>2</sub>。在另一些实施方案中, M为CH、NH或S。Y为NH、CH、O或S, L为具有以下接头: 氨基, 苯基氨基, 经取代的苯基氨基, 直链或支链的烷基链、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- (n=1至10)、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> (n=1至10) 或-CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>5</sub> (其中R<sub>5</sub>=OH、NH<sub>2</sub>、N-烷基胺、烷基、硫醇基或任意卤素原子并且n=0至10) 或者CO-C(NHCOCH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>SH, 并且Z为NH<sub>2</sub>、OH、SH、烷基、-COOH或CONH<sub>2</sub>。

[0066] 本发明还提供了式II的化合物的盐。E

[0067] 本发明还提供了式II的化合物的盐。式II的化合物的示例性盐包括,但不限于精氨酸、赖氨酸、卤代酸、乳酸、马来酸、酒石酸、富马酸、谷氨酸和L-天冬氨酸的盐。

[0068] 在一些实施方案中, 化合物为式III的化合物:



[0069]

 $n = 1$  和  $2$ 

式 III

[0070] 其中:

[0071] (a)  $n$  为 1;[0072]  $X$  和  $Y$  为氧原子;[0073]  $W$  为碳原子;[0074]  $Z$  不存在;[0075]  $R_1$  为氢原子、羟基、甲氧基、氨基、 $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_p-\text{R}$ , 其中  $p$  为 0、1、2、3、4 或 5;  $R$  为氢原子、胺、胍、哌嗪、吗啉、 $\text{NHCOCCH}_3$ 、 $\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{NHSO}_2-\text{C}_6\text{H}_5$  或  $-\text{L}_1-\text{B}-\text{R}_7$ ;[0076]  $\text{L}_1$  为  $-(\text{CH}_2)_q-$ 、 $-(\text{CH}_2)_q-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_q-$ 、 $-(\text{CH}_2)_q-\text{O}-(\text{CH}_2)_q-$ 、 $-(\text{CH}_2)_q-\text{NH}-(\text{CH}_2)_q-$ , 其中  $q$  为 0、1、2 或 3;[0077]  $A$  和  $B$  独立地为环基、杂环基、芳基或杂芳基, 其中所述环基、杂环基、芳基或杂芳基可任选地被 1、2 或 3 个取代基取代;[0078]  $R_7$  为氢原子、羟基、卤素、硝基、羧酸、羧酸的甲基酯、 $\text{OMe}$ 、腈、 $\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$ 、氨基、 $-\text{NHCOCCH}_3$ 、 $\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{NHSO}_2$ -苯, 其中所述苯可以任选地和独立地在邻位、间位或对位被取代;[0079]  $R_2$  为  $-\text{L}_1-\text{A}-\text{R}_7$ ;[0080]  $R_3$  为  $\text{H}$ ;[0081]  $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、卤素、羟基或  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_t-\text{R}_8$ , 其中[0082]  $R_8$  为  $\text{C}_1-\text{C}_6$  烷基、氨基、二  $(\text{C}_1-\text{C}_6$  烷基) 氨基、氨基环丙烷、氨基环戊烷、哌嗪基或吗啉, 并且  $t$  为 0 至 10; 或者[0083] (b)  $n$  为 1;[0084]  $X$  和  $W$  为碳原子, 或者  $X$  为碳原子并且  $W$  为氮原子;[0085]  $Y$  为  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_q-\text{R}_6$  或  $(\text{CH}_2)_q-\text{R}_6$ , 其中  $q = 0$  至 10;[0086]  $R_6$  为  $-\text{COOH}$ 、胺、胍、哌嗪、吗啉;[0087]  $Z$  为氢、甲基、 $\text{NHR}$ 、 $\text{COCH}_3$ 、 $\text{SO}_2\text{CH}_3$  或  $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_1-\text{COOH}$ , 其中 1 为 0 至 10;[0088]  $R_1$  和  $R_3$  独立地为氢原子、羟基、甲氧基、氨基或  $-\text{L}_1-\text{A}-\text{R}_6$ ,[0089]  $R$  为  $\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{CH}_3$ , 其中  $p = 0$  至 10;[0090]  $\text{L}_1$  为  $-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-(\text{CH}_2)_t-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_t-$ 、 $-(\text{CH}_2)_t-\text{O}-(\text{CH}_2)_t-$ 、 $-(\text{CH}_2)_t-\text{NH}-(\text{CH}_2)_t-$ , 其中  $t$  为 0、1、2 或 3;[0091]  $A$  为环基、杂环基、芳基或杂芳基, 其中所述环基、杂环基、芳基或杂芳基可以任选地被 1、2 或 3 个取代基取代;[0092]  $R_6$  为氢原子、羟基、卤素、硝基、羧酸、羧酸的甲基酯、 $\text{OMe}$ 、腈、 $\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$ 、氨基、 $-\text{NHCOCCH}_3$ 、 $\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{NHSO}_2$ -苯, 其中所述苯可以任选地和独立地在邻位、间位或对位被取代;[0093]  $R_2$  为氢原子;

[0094]  $R_4$ 和 $R_5$ 独立地为氢、卤素、羟基或 $-O(CH_2)_x-R_8$ ,其中 $R_8$ 为 $C_1-C_6$ 烷基、氨基、二( $N(CH_3)_2$ 、 $N(C_2H_5)_2$ 、 $N(i-Pr)_2$ 、氨基环丙烷、氨基环戊烷、哌嗪基或吗啉,并且 $x$ 为0至10。

[0095] (c)  $n$ 为2;

[0096]  $X$ 和 $W$ 为碳原子;

[0097]  $Y$ 为 $-NH(CH_2)_q-R_6$ 或 $(CH_2)_q-R_6$ ,其中 $q=0$ 至10;

[0098]  $R_6$ 为 $-COOH$ 、胺、胍、哌嗪、吗啉;

[0099]  $Z$ 为氢、甲基、 $NHR$ 、 $COCH_3$ 、 $SO_2CH_3$ 或 $-NH-(CH_2)_1-COOH$ ,其中1为0至10;

[0100]  $R_1$ 和 $R_3$ 独立地为氢原子、羟基、甲氧基、氨基或 $-L_1-A-R_6$ ,

[0101]  $R$ 为 $CH_3$ 、 $-(CH_2)_p-CH_3$ ,其中 $p=0$ 至10;

[0102]  $L_1$ 为 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_t-CH=CH-(CH_2)_t-$ 、 $-(CH_2)_t-O-(CH_2)_t-$ 、 $-(CH_2)_t-NH-(CH_2)_t-$ ,其中 $t$ 为0、1、2或3;

[0103]  $A$ 为环基、杂环基、芳基或杂芳基,其中所述环基、杂环基、芳基或杂芳基可以任选地被1、2或3个取代基取代;

[0104]  $R_6$ 为氢原子、羟基、卤素、硝基、羧酸、羧酸的甲基酯、 $OMe$ 、腈、 $C(NH)-NH_2$ 、氨基、 $-NHC(=O)CH_3$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHSO_2-$ 苯,其中所述苯可以任选地和独立地在邻位、间位或对位被取代;

[0105]  $R_2$ 为氢原子;

[0106]  $R_4$ 和 $R_5$ 独立地为氢、卤素、羟基或 $-O(CH_2)_x-R_8$ ,其中

[0107]  $R_8$ 为 $C_1-C_6$ 烷基、氨基、二( $N(CH_3)_2$ 、 $N(C_2H_5)_2$ 、 $N(i-Pr)_2$ 、氨基环丙烷、氨基环戊烷、哌嗪基或吗啉,并且 $x$ 为0至10,并且

[0108] 式III的化合物还可以如下限定。

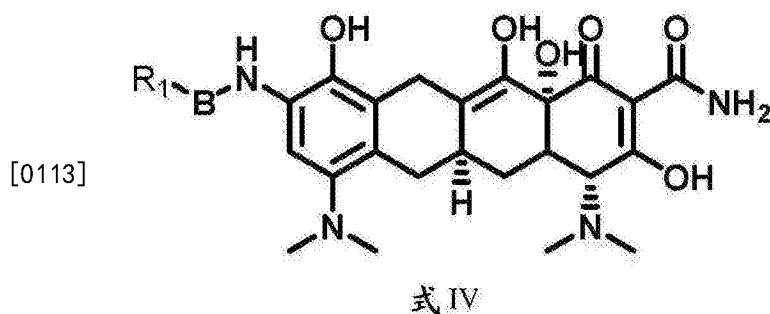
[0109] 在式III的化合物中,当 $n$ 为1时, $X$ 和 $Y$ 为氧原子,并且 $W$ 为碳原子,则 $R_1$ 表示氢原子;羟基;甲氧基;氨基;经取代的胺,如 $NH-(CH_2)_n-R$ 其中, $n$ 为0至5, $R$ 可为胺、胍、哌嗪、吗啉、 $NHC(=O)CH_3$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHSO_2-C_6H_5$ 或 $-L_1-B-R_7$ ,其中 $L_1$ 可为 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_n-CH=CH-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_n-$ (其中 $n$ 为0至3), $B$ 是可由苯基、苯并咪唑基、环烷基或杂环(如噻唑、呋喃、噻吩、咪唑基团)表示的环状部分;或者与苯骨架稠合的5元环,如苯并咪唑、苯并呋喃、吡啶、苯并噻唑等。 $R_7$ 为放置在苯骨架或5元杂环骨架的邻位或间位或对位或者苯并咪唑或苯并噻唑或苯并呋喃或吡啶衍生物的第6位的取代基。 $R_7$ 可为独立地在邻位或间位或对位取代的以下基团:氢原子或羟基、卤化原子( $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ )、硝基、羧酸、羧酸的甲基酯、 $OMe$ 、腈、 $C(NH)-NH_2$ 、氨基、 $-NHC(=O)CH_3$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHSO_2-C_6H_5$ 。 $R_2$ 表示如上所述的 $-L_1-A-R_7$ 。 $R_3$ 表示氢原子。 $R_4$ 和 $R_5$ 可为氢、卤素( $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ )、羟基或者0烷基化的化合物如 $O-(CH_2)_n-R_8$ ( $R_8=CH_3$ 、氨基、 $N(CH_3)_2$ 、 $N(C_2H_5)_2$ 、 $N(iPr)_2$ 、氨基环丙烷、氨基环戊烷、哌嗪基、吗啉)。

[0110] 在式III的化合物中,其中 $n$ 为1, $X$ 和 $W$ 为碳原子;或者 $n$ 为1, $X$ 为碳原子且 $W$ 为氮原子;或者 $n$ 为2且 $X$ 为碳,则 $Y$ 可为 $-NH(CH_2)_n-R_6$ 或 $(CH_2)_n-R_6$ ,其中 $n=0$ 至10, $R_6$ 可为 $-COOH$ 、胺、胍、哌嗪、吗啉。 $Z$ 可为氢、甲基、经取代的胺如 $NHR$ ,其中 $R=CH_3$ 、 $-(CH_2)_n-CH_3$ (其中 $n=0$ 至10)、 $COCH_3$ 、 $SO_2CH_3$ 、 $-NH-(CH_2)_n-COOH$ 。 $R_1$ 和 $R_3$ 表示氢原子、羟基、甲氧基、氨基或 $-L_1-A-R_6$ ,其中 $L_1$ 可为 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_n-CH=CH-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_n-$ (其中 $n$ 为0至3), $A$ 为可由苯基、苯并咪唑基、环烷基或杂环(如噻唑、呋喃、噻吩、咪唑基团)表示的环状部分;或者与苯骨架稠合的5元环,如苯并咪唑、苯并呋喃、吡啶、苯并噻唑等。 $R_6$ 为放

置在苯骨架或5元杂环骨架的邻位或间位或对位,或者苯并咪唑或苯并噻唑或苯并呋喃或吡啶生物的第6位的取代基。 $R_6$ 可为氢原子或羟基、卤化原子(F、Cl、Br)、硝基、羧酸、羧酸的甲基酯、OMe、腈、C(NH)-NH<sub>2</sub>、氨基、-NHCOCH<sub>3</sub>、NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、NHSO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>。C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>任选地和独立地在邻位或间位或对位取代。 $R_2$ 为氢原子。 $R_4$ 和 $R_5$ 可为氢、卤素(F、Cl、Br)、羟基或O烷基化的化合物如O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>8</sub>(R<sub>8</sub>=CH<sub>3</sub>、氨基、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>、N(i-Pr)<sub>2</sub>、氨基环丙烷、氨基环戊烷、哌嗪基、吗啉)。

[0111] 当n为1,X和Y为氧且W为碳时,式III的化合物为咕吨-9-酮衍生物。当n为1,X和W为碳时,则式III的化合物为s9,10-二氢蒽衍生物。当n为1,X为碳且W为氮时,则式III的化合物为9,10-二氢吡啶衍生物。当n为2且X为碳时,则式III的化合物为10,11-二氢-5H-二苯并(a,d)环庚烯衍生物。

[0112] 在一些实施方案中,化合物为式IV的化合物:



[0114] 在式IV的化合物中,B不存在或为接头。B的接头可为任意链长,例如直链或支链的烷基链,-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(n=1至10);或者官能化的烷基链,例如-CH<sub>2</sub>CH(R<sub>8</sub>)(CH<sub>2</sub>)-(R<sub>8</sub>=羟基、氯、氟等)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO-或-O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-或-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(n=0至10);或者具有酯或酰胺键的烷基链,例如-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OCO-或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COO-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONH-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHCO-或-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHCO-或-CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONH-或-CH<sub>2</sub>COO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(n=0至10)。B的一些示例性接头包括,但不限于键、-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基(例如,亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基)、-C(O)CH<sub>2</sub>-、-C(O)CH<sub>2</sub>NH-、-NHC(O)CH<sub>2</sub>-、-C(O)-、-C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)- (m为1、2、3、4或5)、-CH=N-、-NH-、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-或-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-。

[0115] 在式IV的化合物中, $R_1$ 为任选地被1或2个取代基取代的5元芳基或杂芳基;或者 $R_1$ 为任选地被1、2或3个取代基取代的6元芳基或杂芳基;或者 $R_1$ 为任选地被1、2或3个取代基取代的稠环9至10元芳基或杂芳基。



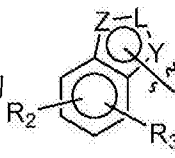
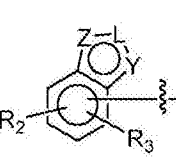
基、-CONH<sub>2</sub>、单或二或聚脒基-NH[C(M)NHC(M)]<sub>n</sub>D(其中M为NH、O、S或CH,D为NH<sub>2</sub>、COOH或CONH<sub>2</sub>,并且n为1至10);Z、L和Y独立地选自C、CR<sub>11</sub>、N、O和S,其中R<sub>11</sub>为H或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基,前提条件是Z、L和Y中的至少一个不是C或CR<sub>11</sub>。在一些实施方案中,Rx为-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>或-NHC(=NH)NH<sub>2</sub>。示例性5元杂芳基包括,但不限于经取代的噻唑、呋喃和咪唑。

[0117] 在没有限制的情况下,L、Z、Y可以相同、全部不同或者两个相同且另一个不同。例如,L与Z可以相同且Y不同,或者L与Y相同且Z不同,或者Z与Y相同且L不同。在一些实施方案

中,L为-C(CH<sub>3</sub>)。在一些实施方案中,L为-C(CH<sub>3</sub>)且Y和Z为N。在一些实施方案中,L为NH<sub>2</sub>或NHC(=NH)NH<sub>2</sub>,Y为N且Z为S。

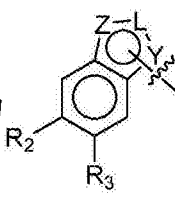
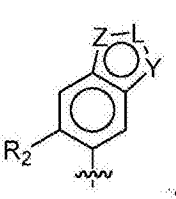
[0118] 在一些实施方案中,L为连接至式IV的其余部分的C并且Y为S且Z为N。在一些实施方案中,L为连接至式IV的其余部分的C并且Y为O且Z为CH。

[0119] 应注意由表示的5元杂芳基在Z、L或Y处可以附接至式IV的其余部分。因此,在一些实施方案中,L为附接至式IV的其余部分的C。在一些实施方案中,Y为附接至分子的其余部分的N。在一些实施方案中,R<sub>x</sub>可为式IV的其余部分。

[0120] 在一些实施方案中,R<sub>1</sub>为结构或的稠环9元杂芳基,其中R<sub>2</sub>和R<sub>3</sub>独立地为H、硝基、氨基、硫醇基、卤素、-CONH<sub>2</sub>、单或二或聚脒基-NH[C(M)NHC(M)]<sub>n</sub>D(其中M为NH、O、S或CH,D为NH<sub>2</sub>、COOH或CONH<sub>2</sub>,并且n为1至10);Z、L和Y独立地选自C、CR<sub>11</sub>、N、O和S,其中R<sub>11</sub>为H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或氨基,前提条件是Z、L和Y中的至少一个不是C或CR<sub>11</sub>。

[0121] R<sub>5</sub>和R<sub>6</sub>可以相同或不同。在一些实施方案中,R<sub>2</sub>和R<sub>2</sub>不同。在另一些实施方案中,它们相同。在一些实施方案中,R<sub>2</sub>和R<sub>3</sub>中的至少一个不是H。在一些实施方案中,R<sub>2</sub>和R<sub>3</sub>之一为H。在一些实施方案中,R<sub>2</sub>和R<sub>3</sub>中的至少一个是-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、Cl或C(=NH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>。在一些实施方案中,R<sub>2</sub>为H并且R<sub>3</sub>为-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、Cl或C(=NH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>。在另一些实施方案中,R<sub>3</sub>为H且R<sub>2</sub>为-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-Cl或-C(=NH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>。在一些实施方案中,R<sub>2</sub>和R<sub>3</sub>为Cl。

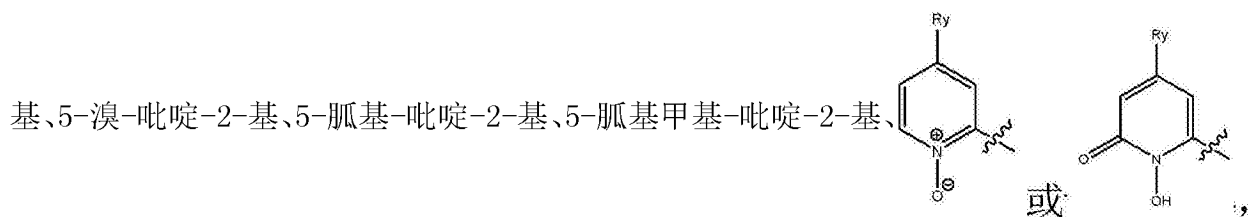
[0122] 在没有限制的情况下,L、Z、Y可以相同、全部不同或者两个相同且另一个不同。例如,L与Z可以相同且Y不同,或者L与Y相同且Z不同,或者Z与Y相同且L不同。在一些实施方案中,L为-CN<sub>2</sub>。在一些实施方案中,Y和Z为N。在一些实施方案中,L为C,并且Y和Z之一为C并且另一个为N。在一些实施方案中,L为-CN<sub>2</sub>并且Y和Z为N。在一些实施方案中,L为连接至式IV的其余部分的C。在一些实施方案中,Y为连接至式IV的其余部分的N或C。

[0123] 在一些实施方案中,R<sub>4</sub>为或。

[0124] 应注意9元杂芳基可以在Z、L或Y处附接至式IV的其余部分。因此,在一些实施方案中,L为附接至式IV的其余部分的C。在一些实施方案中,Y为附接至分子的其余部分的N或C。

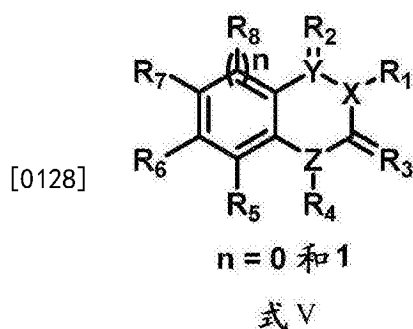
[0125] 示例性9元杂芳基包括,但不限于1-H-苯并咪唑-2-基、(1-H-苯并咪唑-2-基)-氨基、2-氨基-1-H-苯并咪唑基、5,6-单和二取代的1-H-苯并咪唑-2-基。5,6-单和二取代的1-H-苯并咪唑-2-基的示例性取代包括,但不限于烷基(例如,C<sub>1</sub>-C<sub>11</sub>烷基)、卤素(例如,F、Cl、Br)、硝基、羧基、氨基、硫醇基、单或二或聚脒基(-NH[C(M)NHC(M)]<sub>n</sub>-D(其中M为NH、O、S或CH;n为1至10;D为NH<sub>2</sub>、COOH或CONH<sub>2</sub>)、氨基酸类似物、精胺、去甲亚精胺、亚精胺类似物、脒基氨基酸、通过酰胺键连接的精胺、通过酰胺键连接的去甲亚精胺、通过酰胺键连接的亚精胺类似物、或其任意组合。

[0126] 在一些实施方案中,  $R_1$  为任选地被1或2个取代基取代的6元杂芳基。6元杂芳基可为任选地被1或2个取代基取代的吡啶基。在一些实施方案中,  $R_1$  为吡啶-2-基、4-硝基-吡啶-2-



其中  $R_y$  为H、甲基氨基、甲基或硝基。在一些实施方案中,  $R_4$  为在第5位被  $-C(O)NH(CH_2)_2NH(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$  取代的吡啶-2-基。

[0127] 在一些实施方案中, 化合物为式V的化合物:



[0129] 在式V的化合物中, X和Z独立地为C或N。在没有限制的情况下, X和Z可以相同或不同。在一些实施方案中, X为N且Z为C。在另一些实施方案中, X为C且Z为N。在一些实施方案中, X和Z两者为N。

[0130] 在式V的化合物中, Y可为C、N或O。在一些实施方案中, Y为C。

[0131] 在式V的化合物中,  $R_1$  可为H或  $-L_1-A$ , 其中  $L_1$  不存在或为接头; A为环基、杂环基、芳基或杂芳基, 其中环基、杂环基、芳基和杂芳基可以任选地被1、2或3个取代基取代。在一些实施方案中,  $R_1$  为H。

[0132] 如上所述,  $L_1$  可以不存在、为键或接头。 $L_1$  的接头可为任意链长, 例如直链或支链的烷基链,  $-(CH_2)_n$  ( $n=1$ 至10); 或者官能化的烷基链, 例如  $-CH_2CH(R_8)(CH_2)-$  ( $R_8$ =羟基、氯、氟等)、 $-(CH_2)_nCO-$  或  $-O(CH_2)_n-$  或  $-C(O)(CH_2)_n-$  ( $n=0$ 至10); 或者具有酯或酰胺键的烷基链, 例如  $-(CH_2)_nOCO-$  或  $-(CH_2)_nC(=O)O-$ 、 $-(CH_2)_nCONH-$ 、 $-(CH_2)_nNHC(=O)-$  或  $-C(O)-(CH_2)_nNHC(=O)-$  或  $-C(=O)(CH_2)_nCONH-$  或  $-CH_2C(=O)O(CH_2)_n$  ( $n=0$ 至10)。 $L_1$  的一些示例性接头包括, 但不限于键、 $-CH_2CH(OH)CH_2-$ 、 $C_1-C_6$ 亚烷基 (例如, 亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基)、 $-C(O)CH_2-$ 、 $-C(O)CH_2NH-$ 、 $-NHC(O)CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH(CH_2)_mC(O)-$  ( $m$ 为1、2、3、4或5)、 $-CH=N-$ 、 $-NH-$ 、 $-OCH_2CH_2-$  或  $-CH_2CH_2NHCH_2CH_2-$ 。在一些实施方案中,  $L_1$  不存在、为键、 $-(CH_2)_n-$  或  $-(CH_2)_n-CH=CH-(CH_2)_n-$  (其中  $n$  为0、1、2或3)。

[0133] 在一些实施方案中, A可为芳基或杂芳基。在一些实施方案中, A为任选地被1或2个取代基取代的6元芳基或杂芳基; 或者A为任选地被1或2个取代基取代的稠环9元芳基或杂芳基。A的示例性取代基包括, 但不限于卤素、三氟甲基、烷基、烷氧基、羟基、芳氧基、酰氧基、氨基、二烷基氨基、 $-CO_2H$ 、硝基、腈、 $-NHSO_2CH_3$ 、 $-NHSO_2Ph$ 、 $-NHC(=O)CH_3$ 、 $-NHC(=O)Ph$ 、及其任意组合。

[0134] 在一些实施方案中, A为4-氰基苯基、2-甲基磺酰基氨基苯基或5-氰基-1H-苯并咪

唑-2-基。

[0135] 在式V的化合物中,  $R_4$ 可为氢、氧、硫、羟基、甲氧基或 $-L_2-B$ , 其中 $L_2$ 不存在、为键或接头;  $B$ 为环基、杂环基、芳基或杂芳基, 其中环基、杂环基、芳基和杂芳基可以任选地被1、2或3个取代基取代。在一些实施方案中,  $R_4$ 为H。

[0136] 如上所述,  $L_2$ 可以不存在、为键或为接头。 $L_2$ 的接头可为任意链长, 例如直链或支链的烷基链,  $-(CH_2)_n$  ( $n=1$ 至10); 或者官能化的烷基链, 例如 $-CH_2CH(R_8)(CH_2)-(R_8=$ 羟基、氯、氟等)、 $-(CH_2)_nCO-$ 或 $-O(CH_2)_n-$ 或 $-C(O)(CH_2)_n-$  ( $n=0$ 至10); 或者具有酯或酰胺键的烷基链, 例如 $-(CH_2)_nOCO-$ 或 $-(CH_2)_nCOO-$ 、 $-(CH_2)_nCONH-$ 、 $-(CH_2)_nNHC(O)-$ 或 $-C(O)-(CH_2)_nNHC(O)-$ 或 $-CO(CH_2)_nCONH-$ 或 $-CH_2COO(CH_2)_n$  ( $n=0$ 至10)。 $L_2$ 的一些示例性接头包括, 但不限于键、 $-CH_2CH(OH)CH_2-$ 、 $C_1-C_6$ 亚烷基 (例如, 亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基)、 $-C(O)CH_2-$ 、 $-C(O)CH_2NH-$ 、 $-NHC(O)CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH(CH_2)_mC(O)-$  ( $m$ 为1、2、3、4或5)、 $-CH=N-$ 、 $-NH-$ 、 $-OCH_2CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2NHCH_2CH_2-$ 。在一些实施方案中,  $L_2$ 不存在、为键、 $-(CH_2)_n-$ 或 $-(CH_2)_n-CH=CH-(CH_2)_n-$  (其中 $n$ 为0、1、2或3)。

[0137] 在一些实施方案中,  $B$ 可为芳基或杂芳基。在一些实施方案中,  $B$ 为任选地被1或2个取代基取代的6元芳基或杂芳基; 或者 $B$ 为任选地被1或2个取代基取代的稠环9元芳基或杂芳基。 $B$ 的示例性取代基包括, 但不限于卤素、三氟甲基、烷基、烷氧基、羟基、芳氧基、酰氧基、氨基、二烷基氨基、 $-CO_2H$ 、硝基、腈、 $-NHSO_2CH_3$ 、 $-NHSO_2Ph$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-NHC(O)Ph$ 、及其任意组合。

[0138] 在一些实施方案中,  $B$ 为4-氰基苯基、2-甲基磺酰基氨基苯基或5-氰基-1H-苯并咪唑-2-基。

[0139] 在式V的化合物中,  $R_2$ 可为O或S。

[0140] 在式V的化合物中,  $R_3$ 可为O或S。

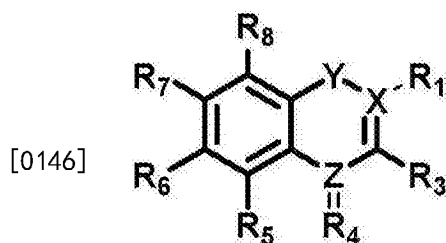
[0141] 在式V的化合物中,  $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 和 $R_8$ 独立地为氢、羟基、氟、氯、溴、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羟基、被氨基取代的己糖部分或胍。在一些实施方案中,  $R_5$ 、 $R_6$ 和 $R_8$ 选自氢、羟基、氟、氯、溴、环烷基、羟基、被氨基取代的己糖部分、及其任意组合。

[0142] 在一些实施方案中,  $R_7$ 选自氢、羟基、卤素(F、Cl、Br)、环丙基、环丁基、环戊基、吗啉、哌嗪基、哌啶基、吡唑烷、吡唑烷基、吡唑啉基、吡咯烷、吡咯啉、奎宁环和胍。

[0143] 在式V的化合物中,  $n$ 为0或1。当 $n$ 为0时, 则具有或不具有 $R_6$ -取代的情况下,  $R_5/R_6/R_7/R_8$ 环表示5元杂环, 例如咪唑、噻唑、呋喃、噻吩或吡咯环。当前 $R_6$ 可选自硝基, 氨基, 腈, 羧基, 羟基, 任意卤化原子, 胍基, 如 $-NHC(NH)NH_2$ 或 $NHC(O)NH_2$ 或 $NHC(S)NH_2$ 。

[0144] 当 $n$ 为1时, 则 $R_5/R_6/R_7/R_8$ 环表示6元取代的苯骨架 (其中 $R_5$ 为氢原子、甲基或甲氧基);  $R_7$ 和 $R_8$ 独立地为氢原子或卤素 (例如, 氟原子); 并且 $R_6$ 为氢原子、卤素 (例如, 氟原子)、氨基环戊烷、哌嗪基、N-取代的哌嗪基团, 如 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_n-X$ 、 $-CONH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONHR$  ( $R$ 可为不同的烷基)、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-COCH_2NH_2$ 。

[0145] 在一些实施方案中, 化合物为式VI的化合物:



式 VI

[0147] 在式VI的化合物中,X和Z独立地为C或N。在没有限制的情况下,X和Z可以相同或不同。在一些实施方案中,X为N且Z为C。在另一些实施方案中,X为C且Z为N。在一些实施方案中,X和Z两者为C。

[0148] 在式VI的化合物中,Y可为CH<sub>2</sub>、NH或O。在一些实施方案中,Y为O。

[0149] 在式VI的化合物中,R<sub>1</sub>可为H、OH或-L<sub>1</sub>-A,其中L<sub>1</sub>不存在或为接头;A为环基、杂环基、芳基或杂芳基,其中环基、杂环基、芳基和杂芳基可以任选地被1、2或3个取代基取代。在一些实施方案中,R<sub>1</sub>为OH。

[0150] 如上所述,L<sub>1</sub>可以不存在、为键或为接头。L<sub>1</sub>的接头可为任意链长,例如直链或支链的烷基链,-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> (n=1至10);或官能化的烷基链,例如-CH<sub>2</sub>CH(R<sub>8</sub>)(CH<sub>2</sub>)-(R<sub>8</sub>=羟基、氯、氟等)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO-或-O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-或-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- (n=0至10);或者具有酯或酰胺键的烷基链,例如-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OCO-或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COO-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONH-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHCO-或-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHCO-或-CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONH-或-CH<sub>2</sub>COO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> (n=0至10)。L<sub>1</sub>的一些示例性接头包括,但不限于键、-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基(例如,亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基)、-C(O)CH<sub>2</sub>-、-C(O)CH<sub>2</sub>NH-、-NHC(O)CH<sub>2</sub>-、-C(O)-、-C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)- (m为1、2、3、4或5)、-CH=N-、-NH-、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-或-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-。在一些实施方案中,L<sub>1</sub>不存在、为键、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-,其中n为0、1、2或3。在一些实施方案中,L<sub>1</sub>为-CH=CH-。

[0151] 在一些实施方案中,A可为芳基或杂芳基。在一些实施方案中,A为任选地被1或2个取代基取代的6元芳基或杂芳基;或者A为任选地被1或2个取代基取代的稠环9元芳基或杂芳基。A的示例性取代基包括,但不限于卤素、三氟甲基、烷基、烷氧基、羟基、芳氧基、酰氧基、氨基、二烷基氨基、-CO<sub>2</sub>H、硝基、腈、-NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、NHSO<sub>2</sub>Ph、-NHC(O)CH<sub>3</sub>、-NHC(O)Ph、及其任意组合。

[0152] 在一些实施方案中,A为4-氰基苯基、2-甲基磺酰基氨基苯基或5-氰基-1H-苯并咪唑-2-基。在一些实施方案中,A为4-氰基苯基。

[0153] 在式IV的化合物中,R<sub>3</sub>可为氢、OH、氧、硫、羟基、甲氧基或-L<sub>2</sub>-B,其中L<sub>2</sub>不存在、为键或为接头;B为环基、杂环基、芳基或杂芳基,其中环基、杂环基、芳基和杂芳基可以任选地被1、2或3个取代基取代。

[0154] 如上所述,L<sub>2</sub>可以不存在、为键或为接头。L<sub>2</sub>的接头可为任意链长,例如直链或支链的烷基链,-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> (n=1至10);或者官能化的烷基链,例如-CH<sub>2</sub>CH(R<sub>8</sub>)(CH<sub>2</sub>)-(R<sub>8</sub>=羟基、氯、氟等)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO-或-O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-或-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- (n=0至10);或者具有酯或酰胺键的烷基链,例如-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OCO-或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COO-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONH-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHCO-或-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHCO-或-CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONH-或-CH<sub>2</sub>COO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> (n=0至10)。L<sub>2</sub>的一些示例性接头包括,但不限于键、-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基(例如,亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基)、-C(O)CH<sub>2</sub>-、-C(O)CH<sub>2</sub>NH-、-

NHC(O)CH<sub>2</sub>-、-C(O)-、-C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)- (m为1、2、3、4或5)、-CH=N-、-NH-、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-或-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-。在一些实施方案中,L<sub>2</sub>不存在、为键、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-,其中n为0、1、2或3。

[0155] 在一些实施方案中,B可为芳基或杂芳基。在一些实施方案中,B为任选地被1或2个取代基取代的6元芳基或杂芳基;或者B为任选地被1或2个取代基取代的稠环9元芳基或杂芳基。B的示例性取代基包括,但不限于卤素、三氟甲基、烷基、烷氧基、羟基、芳氧基、酰氧基、氨基、二烷基氨基、-CO<sub>2</sub>H、硝基、腈、-NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NHSO<sub>2</sub>Ph、-NHC(=O)CH<sub>3</sub>、-NHC(=O)Ph、及其任意组合。

[0156] 在一些实施方案中,B为4-氰基苯基、2-甲基磺酰基氨基苯基或5-氰基-1H-苯并咪唑-2-基。在一些实施方案中,B为4-氰基苯基。

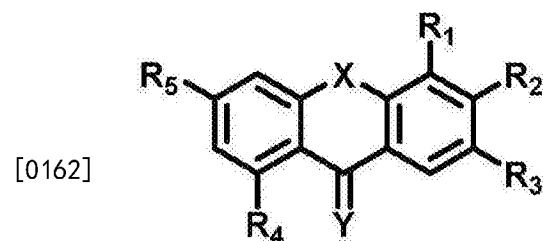
[0157] 在式VI的化合物中,R<sub>4</sub>可为O或S。在一些实施方案中,R<sub>4</sub>为O。

[0158] 在式VI的化合物中,R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>和R<sub>8</sub>独立地为氢、羟基、氟、氯、溴、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羟基、被氨基取代的己糖部分或胍。在一些实施方案中,R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>和R<sub>8</sub>中的至少两个不是氢。在一些实施方案中,R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>和R<sub>8</sub>选自氢、羟基、氟、氯、溴、环烷基、羟基、被氨基取代的己糖部分、及其任意组合。

[0159] 在一些实施方案中,R<sub>7</sub>选自氢、羟基、卤素(F、Cl、Br)、环丙基、环丁基、环戊基、吗啉、哌嗪基、哌啶基、吡唑烷、吡唑烷基、吡唑啉基、吡咯烷、吡咯啉、奎宁环和胍。

[0160] 在一些实施方案中,R<sub>5</sub>和R<sub>7</sub>为羟基。

[0161] 在一些实施方案中,化合物为式VII的化合物:



式 VII

[0163] 在式VII的化合物中,X可为CHR<sub>12</sub>、C=R<sub>13</sub>、NH、S或O,其中R<sub>12</sub>为H、氨基、羟基或硫醇基,并且R<sub>13</sub>为O、S或NH。在一些实施方案中,X为O。

[0164] 在式VII的化合物中,Y可为O或S。在一些实施方案中,Y为O。

[0165] 在式VII的化合物中,R<sub>1</sub>可为H、烷基氨基、-OH或-L<sub>1</sub>-A,其中L<sub>1</sub>不存在或为接头;A为环基、杂环基、芳基或杂芳基,其中环基、杂环基、芳基和杂芳基可以任选地被1、2或3个取代基取代。在一些实施方案中,R<sub>1</sub>为H或-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>。

[0166] 如上所述,L<sub>1</sub>可以不存在、为键或接头。L<sub>1</sub>的接头可为任意链长,例如直链或支链的烷基链,-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> (n=1-10);或者官能化的烷基链,例如-CH<sub>2</sub>CH(R<sub>8</sub>)(CH<sub>2</sub>)-(R<sub>8</sub>=羟基、氯、氟等)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO-或-O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-或-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- (n=0-10);或者具有酯或酰胺连接的烷基链,例如-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OCO-或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(=O)-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONH-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHC(=O)-或-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHC(=O)-或-C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONH-或-CH<sub>2</sub>C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> (n=0至10)。L<sub>1</sub>的一些示例性接头包括,但不限于键、-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基(例如,亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基)、-C(O)CH<sub>2</sub>-、-C(O)CH<sub>2</sub>NH-、-NHC(O)CH<sub>2</sub>-、-C(O)-、-C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)- (m为1、2、3、4或5)、-CH=N-、-NH-、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-或-

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$ 。在一些实施方案中,  $\text{L}_1$ 不存在、为键、 $-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-$ , 其中 $n$ 为0、1、2或3。在一些实施方案中,  $\text{L}_1$ 为 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 。

[0167] 在一些实施方案中,  $\text{A}$ 可为芳基或杂芳基。在一些实施方案中,  $\text{A}$ 为任选地被1或2个取代基取代的6元芳基或杂芳基;或者 $\text{A}$ 为任选地被1或2个取代基取代的稠环9元芳基或杂芳基。 $\text{A}$ 的示例性取代基包括,但不限于卤素、三氟甲基、烷基、烷氧基、酰氧基、氨基、二烷基氨基、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、硝基、腈、 $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ 、及其任意组合。在一些实施方案中,  $\text{A}$ 为苯基或苯并咪唑基,其中苯基和苯并咪唑基任选地被选自以下的1或2个取代基取代:卤素、三氟甲基、烷基、烷氧基、酰氧基、氨基、二烷基氨基、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、硝基、腈、 $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ 基团。在一些实施方案中,  $\text{A}$ 为4-氰基苯基、2-甲基磺酰基氨基苯基或5-氰基-1H-苯并咪唑-2-基。在一些实施方案中,  $\text{A}$ 为



[0168] 在式VII的化合物中,  $\text{R}_2$ 和 $\text{R}_3$ 独立地为氢、羟基或 $-\text{L}_2-\text{B}$ , 其中 $\text{L}_2$ 不存在、为键或为接头;  $\text{B}$ 为环基、杂环基、芳基或杂芳基, 其中环基、杂环基、芳基和杂芳基可以任选地被1、2或3个取代基取代。在一些实施方案中,  $\text{R}_2$ 为H。在一些实施方案中,  $\text{R}_3$ 为H。在一些实施方案中,  $\text{R}_2$ 和 $\text{R}_3$ 为H。

[0169] 如上所述,  $\text{L}_2$ 可以不存在、为键或为接头。 $\text{L}_2$ 的接头可为任意链长, 例如直链或支链的烷基链,  $-(\text{CH}_2)_n$  ( $n=1$ 至10); 或者官能化的烷基链, 例如 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{R}_8)(\text{CH}_2)-$  ( $\text{R}_8$ =羟基、氯、氟等)、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}-$ 或 $-\text{O}(\text{CH}_2)_n-$ 或 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n-$  ( $n=0$ 至10); 或者具有酯或酰胺键的烷基链, 例如 $-(\text{CH}_2)_n\text{OCO}-$ 或 $-(\text{CH}_2)_n\text{COO}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CONH}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NHC O}-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n\text{NHC O}-$ 或 $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{CONH}-$ 或 $-\text{CH}_2\text{COO}(\text{CH}_2)_n$  ( $n=0$ 至10)。 $\text{L}_2$ 的一些示例性接头包括, 但不限于键、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 亚烷基 (例如, 亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})-$  ( $m$ 为1、2、3、4或5)、 $-\text{CH}=\text{N}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$ 。在一些实施方案中,  $\text{L}_2$ 不存在、为键、 $-(\text{CH}_2)_n-$ 或 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_n-$ , 其中 $n$ 为0、1、2或3。

[0170] 在一些实施方案中,  $\text{B}$ 可为芳基或杂芳基。在一些实施方案中,  $\text{B}$ 为任选地被1或2个取代基取代的6元芳基或杂芳基;或者 $\text{B}$ 为任选地被1或2个取代基取代的稠环9元芳基或杂芳基。 $\text{B}$ 的示例性取代基包括, 但不限于卤素、三氟甲基、烷基、烷氧基、酰氧基、氨基、二烷基氨基、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、硝基、腈、 $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ 、及其任意组合。

[0171] 在一些实施方案中,  $\text{B}$ 为4-氰基苯基、2-甲基磺酰基氨基苯基或5-氰基-1H-苯并咪唑-2-基。

[0172] 在式VII的化合物中,  $\text{R}_4$ 和 $\text{R}_5$ 独立地选自氢、卤素 (F、Cl、Br)、羟基或 $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{D}-\text{R}_8$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{D}-\text{R}_8$ , 其中 $n$ 为0、1、2或3,  $\text{R}_8$ 为H、羟基、卤素、三氟甲基、烷基、烷氧基、酰氧基、氨基、二烷基氨基、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、硝基、腈或 $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{D}$ 为环基、杂环基、芳基或杂芳基, 其中所述环基、杂环基、芳基或杂芳基可以任选地被1或2个取代基取代。 $\text{D}$ 的示例性取代基包括, 但不限于卤素、三氟甲基、烷基、烷氧基、酰氧基、氨基、二烷基氨基、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、硝基、腈、 $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ 、及其任意组合。

[0173] 在一些实施方案中,  $\text{D}$ 为苯基或苯并咪唑基, 其中所述苯基和苯并咪唑基可以任选

地被1或2个取代基取代。

[0174] 本发明还提供了式I至VII的化合物的盐。在一些实施方案中,还提供了式I至VII的化合物的可药用盐。如本文所使用的,术语“可药用盐”是指治疗剂的常规无毒盐或季铵盐,例如来自无毒有机或无机酸的无毒盐或季铵盐。这些盐可以在施用载体或剂型制造过程中原位制备,或者通过将其游离碱或酸形式的治疗剂与合适的有机或无机酸或碱单独反应,并在随后的纯化期间分离由此形成的盐。常规无毒盐包括衍生自无机酸,例如硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸等的那些;以及由有机酸,例如乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、棕榈酸、马来酸、羟基马来酸、苯基乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、对氨基苯磺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙二磺酸、草酸、羟乙磺酸(isoithionic acid)等制备的盐。参见,例如,Berge等,“Pharmaceutical Salts”, J.Pharm.Sci.66:1-19 (1977),其内容通过引用整体并入本文。

[0175] 在本文所述方面的一些实施方案中,代表性盐包括氢溴酸盐、盐酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、硝酸盐、乙酸盐、琥珀酸盐、戊酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、月桂酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、磷酸盐、甲苯磺酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、萘甲酸盐(naphthylate)、甲磺酸盐、葡庚糖酸盐、乳糖醛酸盐和月桂基磺酸盐等。

[0176] 不希望受到理论的约束,本发明的化合物可以用于治疗感染,例如易感性和抗性感染。因此,本发明还提供了治疗感染,例如细菌感染的方法。通常,所述方法包括向有此需要的对象施用治疗有效量的本文所述的化合物。本发明化合物对治疗主要由MRSA和其他机会性病原体(例如,表皮葡萄球菌(*Staphylococcus epidermidis*)和喹诺酮抗性金黄色葡萄球菌(*S.aureus*)和表皮葡萄球菌(*S.epidermidis*))或多种革兰氏阳性和阴性病原体引起的细菌感染特别有效。

[0177] 为了施用于对象,可以将本文所述的化合物配制成药物组合物。因此,本发明还提供了包含本文所公开的化合物以及可药用赋形剂或载体的药物组合物。

[0178] 本文还提供的是包含本发明化合物的制剂。在没有限制的情况下,本文所述的化合物可以以珠、可注射水凝胶、水凝胶、聚合物膜、泡沫、原位凝胶、水胶体的形式配制。这些可用于治疗炎性骨感染(所谓的骨髓炎)、植入物相关的感染、手术部位感染、糖尿病足感染、糖尿病性溃疡,轻度至中度创伤感染等。

[0179] 在一些实施方案中,可以将本文所述的化合物配制成缓释或控释制剂。这可以提供化合物在感染部位的改善的递送,以实现长时间以最佳浓度持续释放。这种类型的局部治疗可以使通常由一些指定用于经口和肠胃外治疗骨髓炎的已知抗生素在血清中的高药物浓度长时间暴露(4周至6周)引起的肾毒性、耳毒性和胃肠副作用最小化。本发明进一步提供了具有新抗生素的有效制剂,其可以抑制或防止生物膜形成,同时具有显著的抗菌和抗炎作用。

[0180] 在一些实施方案中,化合物可以与可生物降解或不可生物降解的聚合物一起配制以获得具有特定尺寸的珠,例如纳米或微米颗粒。这种制剂可以以受控方式长时间通过基质释放化合物以治疗和预防感染,例如,用于治疗和预防主要由MRSA和其他机会性病原体甚至VRSA引起的骨髓炎。

## 附图说明

[0181] 图1是示出了本发明的一些示例性化合物随时间抑制的区域的线图。

[0182] 图2A和2B示出示例性化合物99(图2A)和化合物104(图2B)在头孢洛林(ceftaroline)抗性MRSA的突变PBP2a(PDB ID:4CPK)的变构结合位点中的对接(docking)。化合物以球和棒模式表示。蛋白质的氨基酸残基以棒表示。具有氨基酸残基的化合物的H-键用虚线表示。

[0183] 图3是显示来自药物浸渍的Smart setHV®的化合物2和化合物10的药物释放的线图。药物释放以%药物释放相对于时间(小时)来绘制。

## 具体实施方式

[0184] 考虑了多种策略在合成的新抗生素中实现上述特性。分子被设计成具有一种或更多种作用机制,单独或组合地靶向复制(DNA合成)、翻译(蛋白质表达)和细胞稳态(细胞壁/膜完整性)过程。一种策略是改造通过新的相互作用以更高亲和力结合靶标的分子。相互作用的多重性降低了抗性发展的机会,因为微生物将不得不在靶标位点处获得多个突变以防止分子的结合。另外,新相互作用甚至可以允许与现有抗性菌株中的突变靶标结合。其次,使分子具有不同的基序,所述基序即使在空间和/或时间上不相关的情况下也能够与多个靶标位点结合。在这些情况下,如果一个靶标被有效地抑制,则在另一个靶标处的突变可能不会使得细菌对于双重作用分子产生抗性。这样的双重作用分子在混合抗性菌株群的感染情况下也可能是有效的,其中一些细胞可以在一个靶标处突变而另一些在第二靶标处突变。尽管在之前的文献中已经描述了双重作用分子(WO2002059116,US20060105941,US9149536,US56416139,Pokrovskaya&Baasov 2010,Expert Opin Drug Discov 5:883),但是关键在于针对每一个靶标的特异性和敏感性来平衡它们的活性。结构可以明确地用特定的部分概述,以作用于细菌靶标,同时抑制由细菌分泌的抗生素降解酶。后者将基于抗生素降解酶的活性位点残基及其作用模式的先前知识。再次,除了抗生素作用之外,具有生物膜抑制特性的分子可以帮助防止生物膜基质的形成,从而确保所靶向的细菌暴露于适当的分子抑制浓度,从而避免抗性。第四种策略是将生物膜破坏特性包括在一些双重作用分子中,以允许分子穿过现有生物膜并到达微生物上/内的作用部位。另一种策略是针对仔细选择的靶标设计分子以确保抗生素针对革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌的广谱活性。相反,某些分子被选择性地发展为靶标特异性病原体,而不是其他的(窄谱)。在第七种方法中,分子被设计成具有解决某些感染(例如,炎症、创伤愈合等)其他方面的超出抗生素作用的特征。在这种情况下,分子被构造成涵盖旨在在感染的宿主组织上发挥的特性。一些分子覆盖了多于一种的上述策略。

[0185] 发明人已经使用基于合理结构的药物设计作为设计和合成新化合物的方法。在该方法中,为了描绘本文公开的策略的广泛适用性,发明人包括了多个靶标类别和基于不同结构的衍生化。本文种,发明人广泛且具体地公开了喹诺酮/氟喹诺酮和噁唑烷酮类抗生素的结构-功能关系。基于计算机的片段和对接分析涉及不同的已知蛋白质骨架(如青霉素结合蛋白-2a(PBP2a))、 $\beta$ -内酰胺酶和金属 $\beta$ -内酰胺酶(如NDM-1),以开发新的结构和化学实体或从头分子(de novo molecule)。这些分子可以在一个靶位点处相互作用,或者可以同时结合到病原体的多个靶位点,而不损害任一位点的活性。

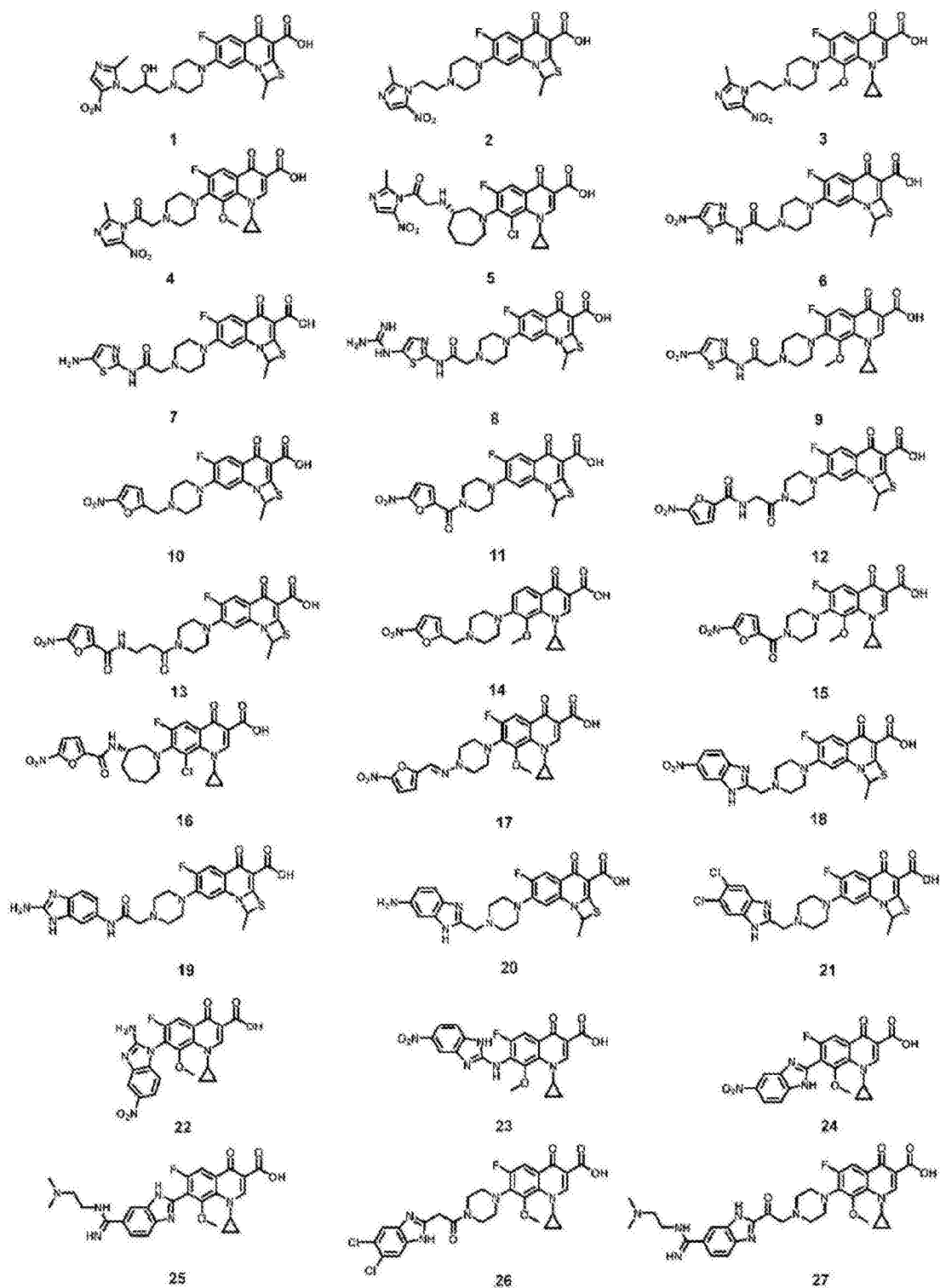
[0186] 有许多报道描述了喹诺酮和噁唑烷酮类分子的不同种类的结构修饰(Locke等,

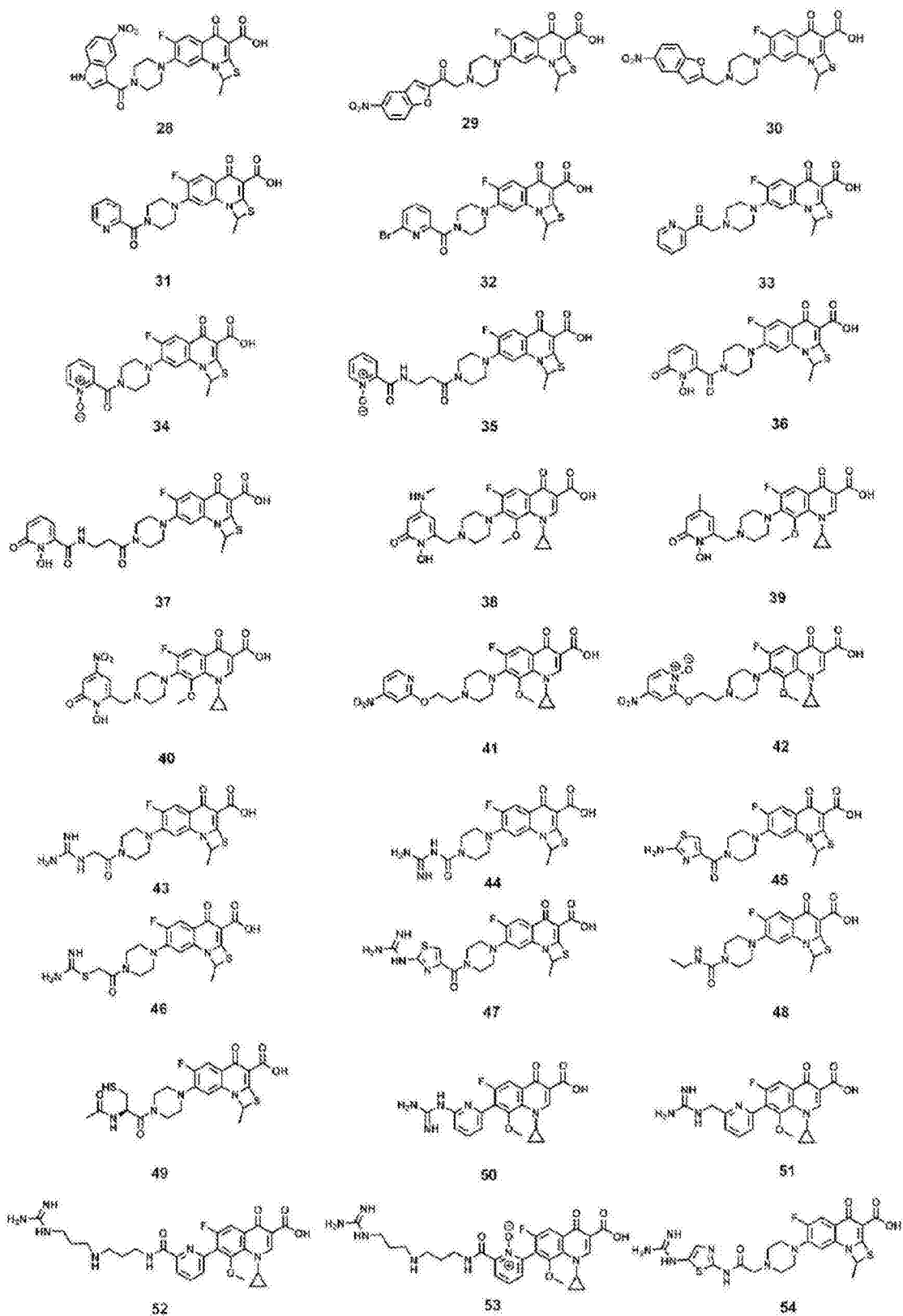
Antimicrob. Agents Chemother. 2010, 54, 5337; Alovero 等, Antimicrob. Agents Chemother. 2000, 44, 320, EP1656370, US9149536)。本文提出的化学设计策略是为了满足某些目标而开发的。例如, 一种策略涉及已知抗生素的结构修饰和化学修饰, 以并入另外的相互作用来加强配体-蛋白质复合物或去除与易于发生突变且已知会引起抗性的残基的某些相互作用或在活性位点具有完全改变的结合模式或甚至结合至全新的活性位点。这些属性可能使这些分子对抗性病原体起作用和/或降低针对这些新分子的靶向微生物中抗性发展的可能性。在另一种情况下, 分子以这样的方式在结构上被修饰: 它们可以在一个或两个或多个靶位点同时起作用而不影响彼此的结合亲和力, 或者在一个靶位点处的相互作用可以促进相同药物或不同药物在空间和时间上不同活性位点处的结合。所述方法还涉及结构修饰, 其潜在导致产生具有抗炎特性或生物膜抑制或破坏特性及其杀菌特性的分子。该策略还寻求找到新的靶位点并通过基于片段的方法开发新的抗生素, 随后进行对接分析以获得一个或更多个前导分子。所述方法还包括开发可能有助于增强已知抗生素的抗菌作用或恢复某些不能对特定病原体起作用的抗生素的作用或与已知抗生素具有协同作用之新抗生素或增效剂的可能性。

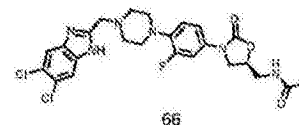
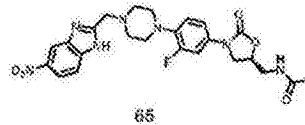
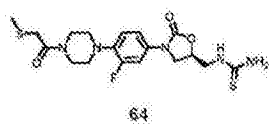
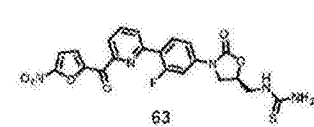
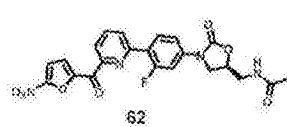
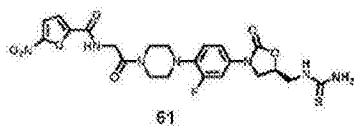
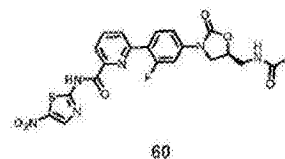
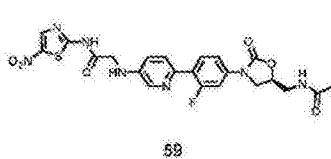
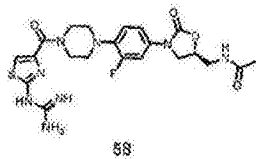
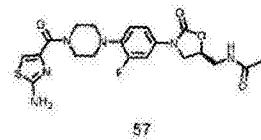
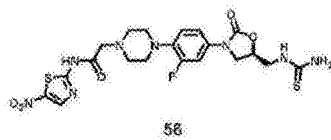
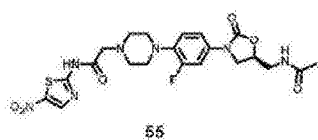
[0187] 最后但并非最不重要的是, 该策略可以导致开发可对局部/表面治疗具有特异性的新杀菌性抗生素, 即具有改善的疏水性和 log P 值, 具有改善的皮肤/骨穿透特性的易配制性方面和总体满足 Lipinski 5 原则, 从而满足优异的表面抗生素的标准。

[0188] 如本发明的发明内容中所讨论的, 本发明提供了式 I 至 VII 的化合物。本发明的一些示例性化合物如下:

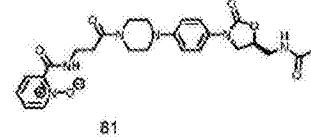
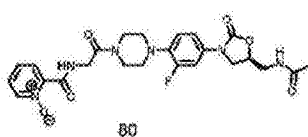
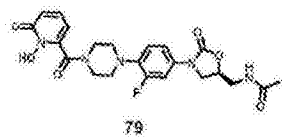
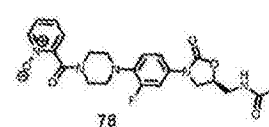
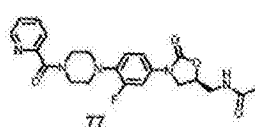
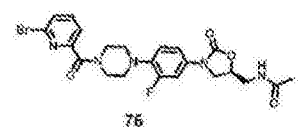
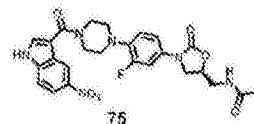
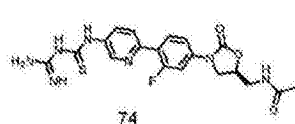
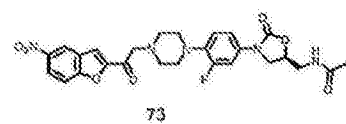
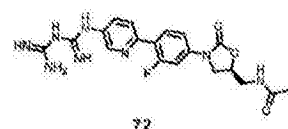
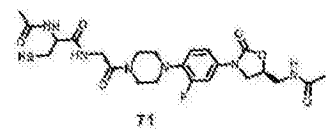
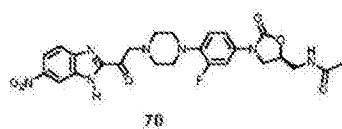
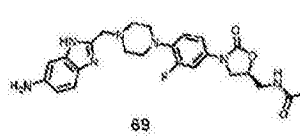
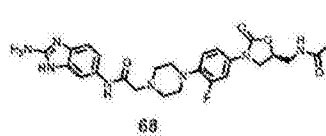
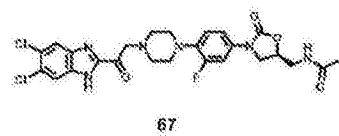
[0189]

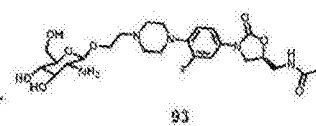
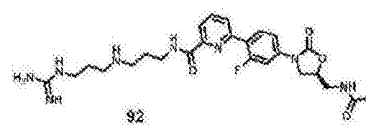
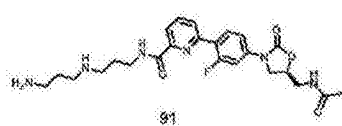
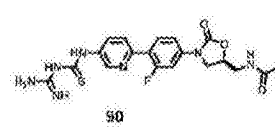
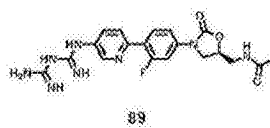
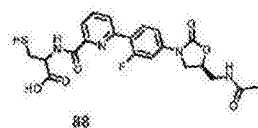
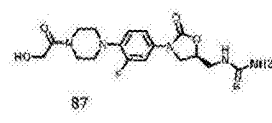
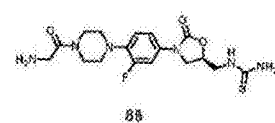
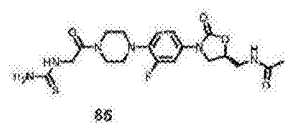
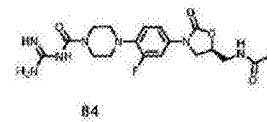
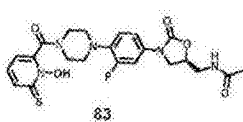
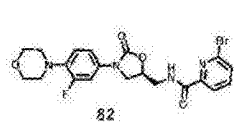




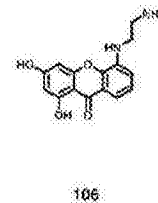
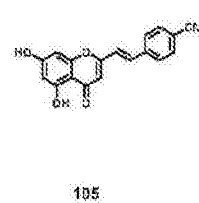
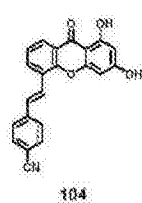
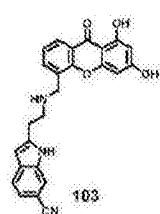
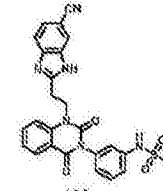
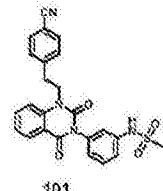
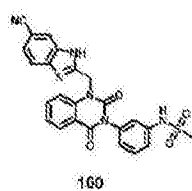
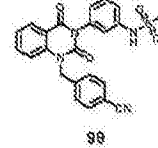
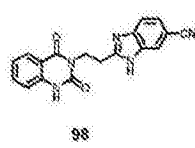
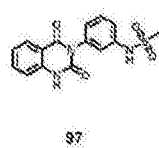
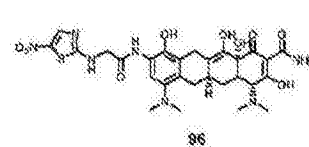
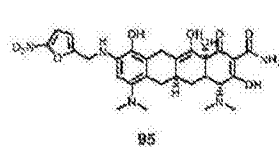
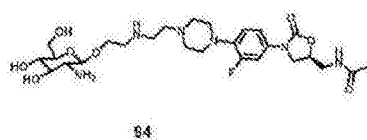


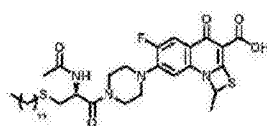
[0191]



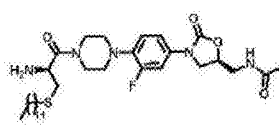


[0192]

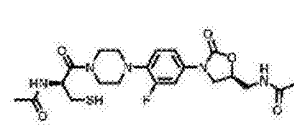




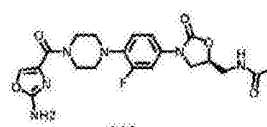
107



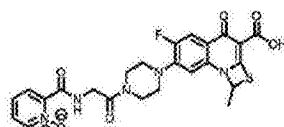
108



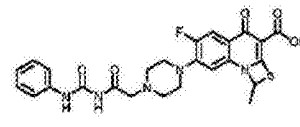
109



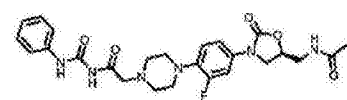
110



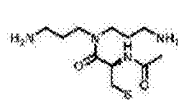
111



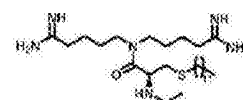
112



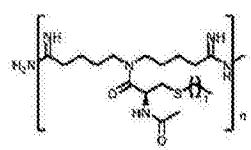
113



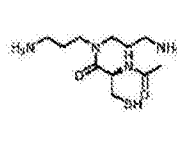
114



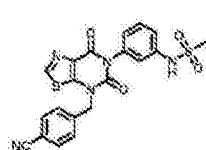
115



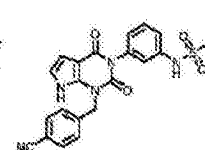
116



117

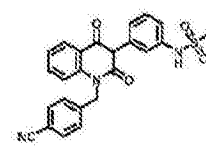


118

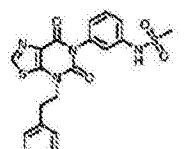


119

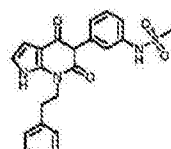
[0193]



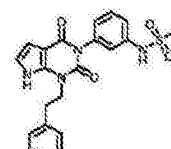
120



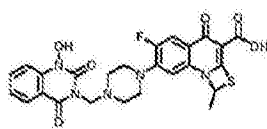
121



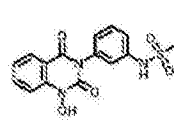
122



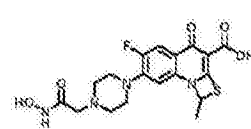
123



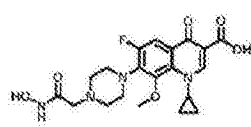
124



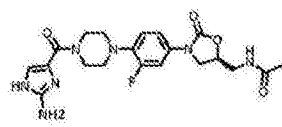
125



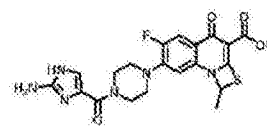
126



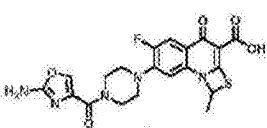
127



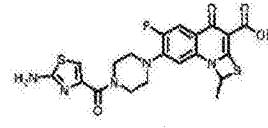
128



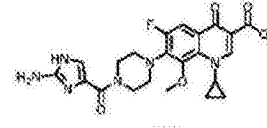
129



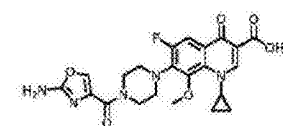
130



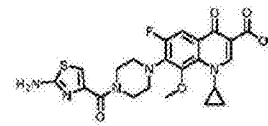
131



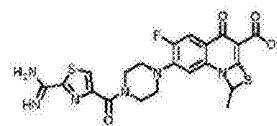
132



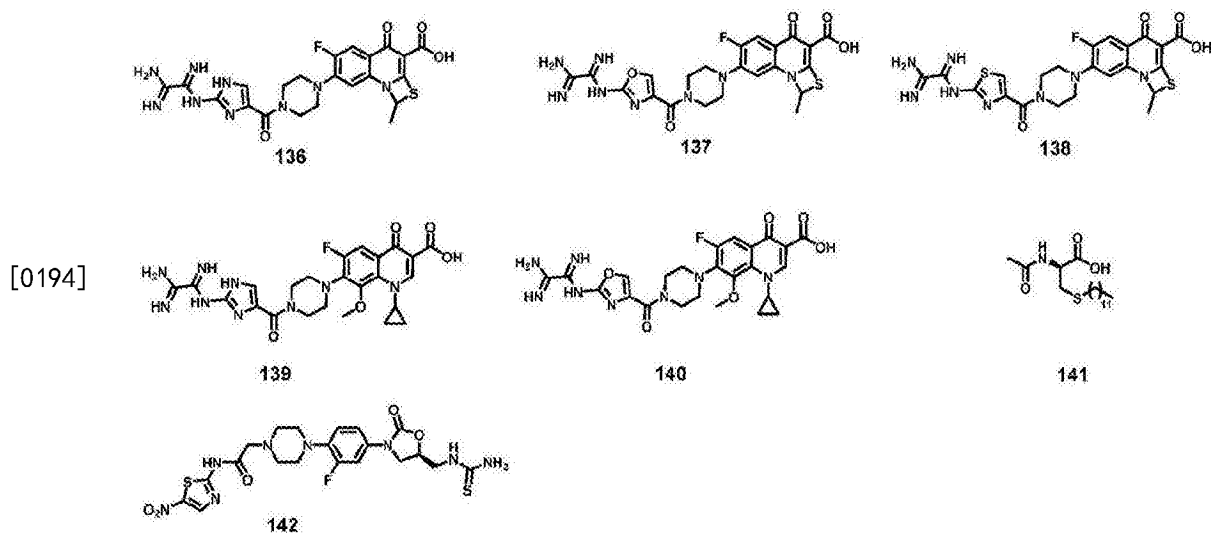
133



134



135



[0195] 本发明的化合物可以基于实施例1至34中所示的示例性化合物的合成来制备。

[0196] 本文所述的化合物可用于治疗感染,例如细菌感染。一般而言,所述方法包括向有此需要的对象施用治疗有效量的本文所述的化合物。

[0197] 本文所述的化合物可用于靶向易感性、中间和抗性细菌,例如但不限于屎肠球菌 (*Enterococcus faecium*)、金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、肺炎克雷伯菌 (*Klebsiella pneumoniae*)、鲍曼不动杆菌 (*Acinetobacter baumannii*)、铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 和肠杆菌属 (*Enterobacter* spp.), 首字母缩写为“ESKAPE病原体”。这些微生物能够“逃避”抗生素的杀生物作用,并且在医院中许多严重感染的情况下相互呈现新的发病机制、传播和抗性范例 (Boucher等, 2009, Clin Infect Dis 48:1)。可以使用这些分子作为由ESKAPE病原体引起的不同疾病的治疗剂,所述疾病例如尿道感染、皮肤和软组织感染、心内膜炎、腹腔内感染、脓毒性关节炎、骨髓炎、眼部感染、菌血症、下呼吸道感染、脓疱病、脓毒症、疖、蜂窝织炎、毛囊炎、疔、皮肤烫伤综合征 (scalded skin syndrome)、脓肿、腹泻、新生儿脑膜炎、肺炎、心内膜炎、中毒性休克综合征、胃肠炎、创伤感染和败血症。

[0198] 本文所述的化合物还可以靶向涉及ESKAPE病原体的医疗保健相关的感染,ESKAPE病原体仍然是发病率和死亡率方面的主要挑战 (Boucher等, 2009, Clin Infect Dis 48:1)。植入物相关的感染主要包括与关节假体 (髋关节、膝关节、肩关节、踝关节等) 或手术情况下与内部装置 (用于骨折的板、螺钉、钉子植入物) 相关的感染; 手术创伤感染 (由于浅表或深层皮肤切口); 或者导管相关的感染 (Sanderson 1991, J Hosp Infect 18:Suppl A367; Aamot等, 2012, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 31:1999; ZapotocZna等, 2015, J Infect Dis 212:1883)。尽管大多数植入物偶联的感染涉及金黄色葡萄球菌 [易感性和甲氧西林抗性 (MRS A)] (Montanaro等, 2011, Int J Artif Organs 34:781), 但是机会性病原体如凝固酶阴性葡萄球菌 (*Staphylococci*)、表皮葡萄球菌和痤疮丙酸杆菌 (*Propionibacterium acnes*) 是假肢关节、导管和大创伤感染的主要病因学因素 (Montanaro等, 2011, Future Microbiol 6:1329; Aubin等, 2014, Med Mai Infect 44:241)。因此, 已经针对ESKAPE病原体和机会性病原体筛选了有效分子。医疗装置相关的感染难以根除, 因为上述形式的生物膜通过高密度细菌群内的抗性和毒力基因的有效水平转移

而在抗生素抗性的传播中起关键作用 (Deva等, 2013, *Plast Reconstr Surg* 132:1319)。因此, 对于这些适应症, 可以优先选择除赋予抗生素活性之外还可以抑制生物膜或者破坏其形成的有效分子。

[0199] 最近, 表达新德里金属 $\beta$ 内酰胺酶 (NDM-1) 蛋白质的一些革兰氏阴性杆菌如大肠杆菌 (*Escherichia coli*)、克雷伯菌属 (*Klebsiella spp.*)、不动杆菌属 (*Acinetobacter spp.*)、假单胞菌属 (*Pseudomonas spp.*) 等的传播已经成为潜在的主要全球健康威胁 (Rolain等, 2010, *Clin Microbiol Infect* 16:1699)。已经从具有尿道感染、肺炎、败血症或者创伤或装置相关的感染的多个患者回收了产生NDM-1的细菌 (Wei等, 2015, *Chin Med J (Engl)* 128:1969)。这些菌株对大多数常见的流行性抗生素 (包括碳青霉烯) 具有抗性, 使得具有很少或没有治疗选择 (Jean等, 2015, *Future Microbiol* 10:407)。自其2008年发现以来, 产生NDM-1的菌株在全球广泛传播, 并传播携带编码该获得性碳青霉烯酶的bla<sub>NDM-1</sub>基因的质粒 (Poirel等, 2010, *Antimicrob. Agents Chemother.* 54:4914)。因此, 对产生NDM的细菌的出现立即响应是世界范围内的紧急优先事项。因为NDM-1能够通过催化底物酰胺键的切割来水解碳青霉烯, 所以有必要了解酶的活性结构并设计可以阻止其作用的特异性抑制剂。因为某些物种的NDM-1结构已被破译 (Zhang&Hao 2011, *FASEB J* 25:2574), 所以使用生物信息学工具来提供关于可以在酶的活性位点强烈结合的基本骨架的线索。这些片段可以通过连接特定部分进一步修饰, 以有效地设计可以抑制其水解作用并同时作用于其他细菌靶标的候选分子。这些抑制剂可以针对与NDM-1在活性位点共有共同结构折叠的金属- $\beta$ -内酰胺酶的其他变体起作用。

[0200] 不希望受到理论的约束, 本文公开的化合物可用于治疗由AGNB (厌氧革兰氏阴性杆菌, Anaerobic Gram Negative Bacilli) 病原体引起的多重药物抗性细菌疾病。这些AGNB是整个身体粘膜的常见居住者, 但是通常通过粘膜中的破裂作为机会性病原体入侵 (Medical Microbiology第4版, Galveston (TX):1996, Baron S, Editor)。虽然存在多个AGNB属, 但是临床相关的包括芽孢杆菌 (*Bacillus*)、普雷沃菌属 (*Prevotella*) 和梭杆菌属 (*Fusobacterium spp.*)。它们通常引起口腔、牙齿、胸-肺部、腹腔内、泌尿生殖器、皮肤、软组织和骨感染。涉及这种革兰氏阴性厌氧杆菌的感染通常具有脓肿形成和组织破坏的特征。治疗不足和抗性发展引起严重的全球健康问题。芽孢杆菌菌株经常对头孢菌素、克林霉素、四环素、替卡西林克拉维酸盐 (ticarcillin clavulanate) 等示出广谱抗性, 许多通过质粒介导。因此, 需要开发新的抗AGNB病原体的分子, 其具有强的抑制特性和降低导致抗性的倾向。具有双重作用的新分子可以有效针对皮肤和软组织感染如皮肤溃疡、蜂窝织炎、继发性尿布疹、胃造口术或气管造口术部位创伤、感染的皮下皮脂腺或包涵囊肿 (incusion cyst)、湿疹、疥疮或脓癣感染、甲沟炎、化脓性汗腺炎、脓皮病、皮肤和皮下脓肿、褥疮溃疡、感染的糖尿病 (血管或营养性) 溃疡、乳房脓肿、咬伤、厌氧性蜂窝织炎和气性坏疽、细菌性协同坏疽、感染的藏毛囊肿或窦、Meleney溃疡、和烧伤感染、坏死性筋膜炎、坏死性协同性蜂窝织炎、峭蜂窝织炎 (crepitus cellulitis)、坏死性蜂窝织炎和肌炎。这些分子也可以有效针对多种其他AGNB感染, 但不限于: (a) CNS感染, 包括脑脓肿、硬膜下积脓、硬膜外脓肿和脑膜炎; (b) 牙感染, 包括牙周疾病、牙龈炎、牙髓炎、急性坏死性溃疡性牙龈炎、局限性青少年牙周炎、成人牙周炎、牙髓病 (endodontitis)、根尖周和牙齿脓肿以及抽出后感染; (c) 头部和颈部感染, 如慢性中耳炎, 鼻窦炎, 乳突炎, 扁桃体、扁桃体周和咽后脓肿, 颈淋巴结

炎,所有颈深部空间感染(鼻窦炎,扁桃体炎),甲状腺炎,牙源性感染,以及手术后和非手术的头部和颈部创伤和脓肿;(d)胸-肺感染,包括社区获得性吸入性肺炎并且约三分之一的患者具有医院内吸入性肺炎、脓胸、肺脓肿和与气管造口相关的肺炎;(e)腹腔内感染,如继发性腹膜炎和腹部脓肿;(f)女性生殖道感染,包括细菌性阴道病,会阴软组织、外阴和巴氏腺脓肿,子宫内膜炎,子宫积脓,输卵管炎,输卵管卵巢脓肿,附件脓肿(adnexal abscess),可包括盆腔蜂窝织炎和脓肿的盆腔炎性疾病,羊膜炎,脓毒性盆腔血栓性静脉炎,阴道断端蜂窝织炎,宫内节育器相关的感染,脓毒性流产,以及手术后产科和妇科感染;(g)菌血症。

[0201] 多重药物抗性结核病(MDR-TB)和广泛药物抗性TB(XDR-TB)的出现是全球严重的健康问题(Shearer 1994, J Am Dent Assoc 125:42)。目前抗TB治疗的第一线包括用异烟肼、利福平、乙胺丁醇、链霉素和吡嗪酰胺的治疗。然而,对这些药物的抗性非常普遍。较新的治疗线表明用喹诺酮类如左氧氟沙星和莫西沙星的治疗(Kang等,2016, Ann Am Thorac Soc 13:364)。目前尚未得到满足,需要开发具有新作用机制的MDR-TB的药物,以在较短的时间内实现治愈,从而延缓抗性发展的机会。本文所述的本发明新分子可用于治疗MDR-TB。

[0202] 除了肺TB以外,本发明的化合物也可用于治疗骨结核。骨结核导致严重的骨破坏。早期诊断对于预防严重的骨和关节破坏是至关重要的。有趣地,来自骨感染区的活检材料的组织病理学有时显示结核组织(Vohra等,1997, J Bone Joint Surg Br 79:562; Kritsaneepaiboon 2016, TB Corner 2:1)。结核性骨髓炎或骨结核有时无法由骨外科医生诊断,需要完整的抗结核药物疗程。在这点上,本发明的化合物可以具有可对结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)以及多药抗性分枝杆菌(*Mycobacterium*)物种有活性的骨架。

[0203] 影响幽门螺杆菌(*H. pylori*)根除治疗的抗生素抗性在世界范围内是具有挑战性的。幽门螺旋杆菌是一种感染世界人口约50%的常见细菌,主要引起上胃肠道疾病,包括消化性溃疡病(胃和十二指肠)、慢性胃炎(Kao等,2016, Biomed J 39:14)。长期感染有时导致胃癌和胃粘膜相关淋巴组织淋巴瘤。多重方案疗法常用于治疗。本发明的一些双重作用化合物非常适合于在流行性药物的现有双重/三重方案作用失败的情况下有效。考虑到存在于人体内细菌环境的已知pH值,这些合成的分子的化学特性将进一步有助于最佳功能。

[0204] 在没有限制的情况下,待治疗的感染可以是革兰氏阳性或革兰氏阴性病原体感染。此外,发明人尤其发现,本发明的化合物对喹诺酮抗性病原体特别有效。因此,在一些实施方案中,需要治疗的感染是由喹诺酮抗性病原体引起的。

[0205] 在一些实施方案中,感染由甲氧西林抗性或万古霉素抗性的病原体引起。

[0206] 在一些实施方案中,待治疗的感染是由以下引起的感染:汉氏巴尔通氏体(*Bartonella henselae*)、布氏疏螺旋体(*Borrelia burgdorferi*)、空肠弯曲杆菌(*Campylobacter jejuni*)、胚胎弯曲杆菌(*Campylobacter fetus*)、沙眼衣原体(*Chlamydia trachomatis*)、肺炎衣原体(*Chlamydia pneumoniae*)、鹦鹉热衣原体(*Chlamydia psittaci*)、内盖夫沙漠西门坎氏菌(*Simkania negevensis*)、大肠杆菌(例如,0157:H7和K88)、恰菲埃里希氏体(*Ehrlichia chafeensis*)、肉毒梭状芽孢杆菌(*Clostridium botulinum*)、产气荚膜梭状芽孢杆菌(*Clostridium perfringens*)、破伤风梭菌(*Clostridium tetani*)、粪肠球菌(*Enterococcus faecalis*)、流感嗜血杆菌(*Haemophilus influenzae*)、杜克雷嗜血杆菌(*Haemophilus ducreyi*)、粗球孢子菌

(*Coccidioides immitis*)、百日咳博德特氏菌(*Bordetella pertussis*)、伯氏考克斯氏体(*Coxiella burnetii*)、解脲尿枝原体(*Ureaplasma urealyticum*)、生殖道枝原体(*Mycoplasma genitalium*)、阴道毛滴虫(*Trichomatis vaginalis*)、幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*)、肝螺旋杆菌(*Helicobacter hepaticus*)、嗜肺军团菌(*Legionella pneumophila*)、结核分枝杆菌、牛分枝杆菌(*Mycobacterium bovis*)、非洲分枝杆菌(*Mycobacterium africanum*)、麻风分枝杆菌(*Mycobacterium leprae*)、亚洲分枝杆菌(*Mycobacterium asiaticum*)、鸟分枝杆菌(*Mycobacterium avium*)、隐藏分枝杆菌(*Mycobacterium celatum*)、龟分枝杆菌(*Mycobacterium celonae*)、偶发分枝杆菌(*Mycobacterium fortuitum*)、日内瓦分枝杆菌(*Mycobacterium genavense*)、嗜血分枝杆菌(*Mycobacterium haemophilum*)、胞内分枝杆菌(*Mycobacterium intracellulare*)、堪萨斯分支杆菌(*Mycobacterium kansasii*)、玛尔摩分枝杆菌(*Mycobacterium malmoense*)、海分枝杆菌(*Mycobacterium marinum*)、瘰癧分枝杆菌(*Mycobacterium scrofulaceum*)、猿分枝杆菌(*Mycobacterium simiae*)、斯氏分枝杆菌(*Mycobacterium szulgai*)、溃疡分枝杆菌(*Mycobacterium ulcerans*)、蟾分枝杆菌(*Mycobacterium xenopi*)、白喉棒状杆菌(*Corynebacterium diphtheriae*)、马红球菌(*Rhodococcus equi*)、埃氏立克次氏体(*Rickettsia aeschlimannii*)、非洲立克次氏体(*Rickettsia africae*)、康氏立克次氏体(*Rickettsia conorii*)、溶血隐秘杆菌(*Arcanobacterium haemolyticum*)、炭疽杆菌(*Bacillus anthracis*)、蜡状芽孢杆菌(*Bacillus cereus*)、李斯特菌(*Lysteria monocytogenes*)、鼠疫耶尔森氏菌(*Yersinia pestis*)、小肠结肠炎耶尔森氏菌(*Yersinia enterocolitica*)、痢疾志贺氏菌(*Shigella dysenteriae*)、脑膜炎奈瑟氏球菌(*Neisseria meningitidis*)、淋病奈瑟氏球菌(*Neisseria gonorrhoeae*)、牛链球菌(*Streptococcus bovis*)、溶血链球菌(*Streptococcus hemolyticus*)、变异链球菌(*Streptococcus mutans*)、化脓链球菌(*Streptococcus pyogenes*)、肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*)、金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、肺炎葡萄球菌(*Staphylococcus pneumoniae*)、腐生葡萄球菌(*Staphylococcus saprophyticus*)、霍乱弧菌(*Vibrio cholerae*)、副溶血弧菌(*Vibrio parahaemolyticus*)、伤寒沙门氏菌(*Salmonella typhi*)、副伤寒沙门氏菌(*Salmonella paratyphi*)、肠炎沙门氏菌(*Salmonella enteritidis*)、梅毒密螺旋体(*Treponema pallidum*)、念珠菌(*Candida*)、隐球菌(*Cryptococcus*)、隐孢子虫(*Cryptosporidium*)、蓝氏贾第虫(*Giardia lamblia*)、微孢子虫(*Microsporidia*)、间日疟原虫(*Plasmodium vivax*)、卡氏肺囊虫(*Pneumocystis carinii*)、刚地弓形虫(*Toxoplasma gondii*)、须毛癣菌(*Trichophyton mentagrophytes*)、比氏肠微孢子虫(*Enterocytozoon bieneusi*)、环孢子虫(*Cyclospora cayetanensis*)、海伦脑炎微孢子虫(*Encephalitozoon hellem*)、兔脑炎微孢子虫(*Encephalitozoon cuniculi*)等细菌、古细菌、原生动物、真菌、或其任意组合。

[0207] 在一些实施方案中,感染为金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、粪肠球菌或产气肠杆菌(*E.aerogenes*)感染。

[0208] 在一些实施方案中,感染为甲氧西林抗性金黄色葡萄球菌(MRSA, methicillin-resistant *S.aureus*)感染。在一些实施方案中,感染为喹诺酮抗性金黄色葡萄球菌(QRSA, quinolone-resistant *S.aureus*)感染。

[0209] 在一些实施方案中,感染为万古霉素抗性金黄色葡萄球菌 (VRSA, vancomycin-resistant *S. aureus*) 感染。

[0210] 对于施用于对象,本文公开的化合物可以被配制成可药用组合物。药物组合物可以特别配制用于以固体或液体形式施用,包括适用于以下的那些:(1)经口施用,例如,顿服剂(drench)(水或非水溶液或混悬剂)、管饲剂(gavage)、锭剂、糖锭剂、胶囊剂、丸剂、片剂(例如,针对口腔、舌下和全身吸收的那些)、推注剂(bolus)、散剂、颗粒剂、施加于舌头的糊剂;(2)肠胃外施用,例如,通过皮下、肌内、静脉内或硬膜外注射,例如,无菌溶液或混悬剂或持续释放制剂;(3)表面施加,例如,将霜剂、凝胶、水凝胶、软膏剂或控释贴剂或喷雾剂施加于皮肤;(4)阴道内或直肠内,例如,阴道栓、霜剂或泡沫;(5)经舌下;(6)经眼(ocularly);(7)经皮;(8)经粘膜(transmucosally);或者(9)经鼻。所述化合物可以使用例如,加载在骨水泥中的局部递送基质施加,并施加于骨感染部位,或者以用于植入物装置的涂层或水凝胶涂层的形式使用。此外,化合物可以植入患者体内或者使用药物递送系统注射。参见,例如,Urquhart等,Ann.Rev.Pharmacol.Toxicol.24:199-236(1984);Lewis,编辑"Controlled Release of Pesticides and Pharmaceuticals"(Plenum Press,纽约,1981));美国专利No.3,773,919和美国专利No.353,270,960,其全部内容通过引用并入本文。

[0211] 如本文所使用的,术语“可药用”是指在合理的医学判断范围内,适用于与人和动物的组织接触而没有过度毒性、刺激、变态反应或其他问题或并发症,与合理的收益/风险比率相称的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0212] 如本文所使用的,术语“可药用载体”是指涉及将主题化合物从身体的一个器官或一部分携带或输送到身体的另一器官或另一部分的可药用材料、组合物或载剂,例如液体或固体填料、稀释剂、赋形剂、制造助剂(例如,润滑剂、滑石镁、硬脂酸钙或锌、或硬脂酸)或溶剂包封材料。每种载体在与制剂的其他成分相容且对患者无害的意义上必须是“可接受的”。可用作可药用载体的材料的一些实例包括:(1)糖,例如乳糖、葡萄糖和蔗糖;(2)淀粉,例如玉米淀粉和马铃薯淀粉;(3)纤维素及其衍生物,例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、乙基纤维素、微晶纤维素和乙纤维素;(4)粉末黄蓍胶;(5)麦芽;(6)明胶;(7)润滑剂,例如硬脂酸镁、月桂基硫酸钠和滑石;(8)赋形剂,例如可可脂和栓剂蜡;(9)油,例如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;(10)二元醇,例如丙二醇;(11)多元醇,例如甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇(PEG);(12)酯,例如油酸乙酯和月桂酸乙酯;(13)琼脂;(14)缓冲剂,例如氢氧化镁和氢氧化铝;(15)藻酸;(16)无热原水(pyrogen-free water);(17)等渗盐水;(18)林格溶液;(19)乙醇;(20)pH缓冲溶液;(21)聚酯,聚碳酸酯和/或聚酸酐;(22)填充剂(bulking agent),例如多肽和氨基酸;(23)血清组分,例如血清白蛋白、HDL和LDL;(22)C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>醇,例如乙醇;以及(23)药物制剂中使用的其他无毒相容物质。润湿剂、着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、调味剂、芳香剂、防腐剂和抗氧化剂也可以存在于制剂中。术语例如“赋形剂”、“载体”、“可药用载体”等在本文中可互换使用。

[0213] 可以与载体材料组合以产生单一剂型的本文所述的化合物的量通常是产生治疗效果的化合物的量。通常,以百分比计,该量的范围为化合物的约0.01%至99%、优选约5%至约70%、最优选10%至约30%。

[0214] 毒性和治疗功效可以通过细胞培养物或实验动物中的标准药物程序来确定,例如

用于测定LD<sub>50</sub> (对50%群体致死的剂量) 和ED<sub>50</sub> (50%群体治疗有效的剂量)。毒性与治疗效果之间的剂量比率是治疗指数并且其可以表示为比率LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>。表现出大治疗指数的组合物是优选的。

[0215] 如本文所使用的, 术语ED表示有效剂量并且与动物模型结合使用。术语EC表示有效浓度并且与体外模型结合使用。

[0216] 从细胞培养测定和动物研究中获得的数据可用于配制用于人的一定范围的剂量。剂量优选在包括ED<sub>50</sub>在内的循环浓度范围内, 具有很少或没有毒性。剂量可以在此范围内变化, 这取决于所使用的剂型 and 使用的施用途径。

[0217] 治疗有效剂量可以从细胞培养测定开始估计。剂量可以在动物模型中配制以达到循环血浆浓度范围, 其包括在细胞培养物中测定的IC<sub>50</sub> (即, 达到症状的半数最大抑制的治疗浓度)。例如, 可以通过高效液相色谱法测量血浆中的水平。可以通过合适的生物测定来监测任何特定剂量的效果。

[0218] 剂量可以由医生确定, 并根据需要进行调整以适应观察到的治疗效果。通常, 施用组合物以使得化合物以如下剂量给出: 1μg/kg至150mg/kg、1μg/kg至100mg/kg、1μg/kg至50mg/kg、1μg/kg至20mg/kg、1μg/kg至10mg/kg、1μg/kg至1mg/kg、100ug/kg至100mg/kg、100ug/kg至50mg/kg、100μg/kg至20mg/kg、100μg/kg至10mg/kg、100μg/kg至1mg/kg、1mg/kg至100mg/kg、1mg/kg至50mg/kg、1mg/kg至20mg/kg、1mg/kg至10mg/kg、10mg/kg至100mg/kg、10mg/kg至50mg/kg、或者10mg/kg至20mg/kg。应理解, 本文给出的范围包括所有的中间范围, 例如, 范围1mg/kg至10mg/kg包括1mg/kg至2mg/kg、1mg/kg至3mg/kg、1mg/kg至4mg/kg、1mg/kg至5mg/kg、1mg/kg至6mg/kg、1mg/kg至7mg/kg、1mg/kg至8mg/kg、1mg/kg至9mg/kg、2mg/kg至10mg/kg、3mg/kg至10mg/kg、4mg/kg至10mg/kg、5mg/kg至10mg/kg、6mg/kg至10mg/kg、7mg/kg至10mg/kg、8mg/kg至10mg/kg、9mg/kg至10mg/kg等。进一步理解的是, 上述给定的中间范围也在本发明的范围内, 例如, 在范围1mg/kg至10mg/kg内, 剂量范围, 例如2mg/kg至8mg/kg、3mg/kg至7mg/kg、4mg/kg至6mg/kg等。

[0219] 在一些实施方案中, 在15分钟、30分钟、1小时、1.5小时、2小时、2.5小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、9小时、10小时、11小时、12小时或更多的施用时间之后, 组合物以一定的剂量施用, 以使得化合物或其代谢物具有以下体内浓度: 小于500nM、小于400nM、小于300nM、小于250nM、小于200nM、小于150nM、小于100nM、小于50nM、小于25nM、小于20nM、小于10nM、小于5nM、小于1nM、小于0.5nM、小于0.1nM、小于0.05、小于0.01nM、小于0.005nM、或小于0.001nM。

[0220] 关于治疗的持续时间和频率, 有经验的临床医生通常监测对象以确定何时治疗提供治疗益处, 并确定是否增加或减少剂量, 提高或降低施用频率, 中止治疗, 恢复治疗或对治疗方案进行其他改变。给药时间表可以根据许多临床因素, 例如对象对化合物的敏感性从一周一次变化成每天一次。期望的剂量可以每天或每三天、每四天、每五天或每六天施用。期望的剂量可以施用一次或者分成亚剂量, 例如2至4个亚剂量, 并且在一段时间内, 例如以天为单位适当的时间间隔或者其他适当的时间表施用。这种亚剂量可以作为单位剂型施用。在本文所述的方面的一些实施方案中, 施用是长期的, 例如在数周或数月的时间内每天一次或更多次剂量。给药方案的实例是在1周、2周、3周、4周、1个月、2个月、3个月、4个月、5个月或6个月或更长时间内每天、每天两次、每天三次或每天四次或更多次施用。

[0221] 在没有限制的情况下,本文所述的化合物可以通过本领域已知的任何合适途径配制用于施用,包括,但不限于表面(包括口腔和舌下)和经口或肠胃外途径,包括静脉内、肌内、皮下、经皮、气道(气溶胶)、肺、鼻和直肠施用。示例性施用方式包括,但不限于表面、注射、输注、滴注、吸入或摄取。“注射”包括但不限于静脉内、肌内、动脉内、鞘内、心室内、囊内、眶内、心内、皮内、腹膜内、淋巴结内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊柱内、脑内、脊髓和脑池内注射和输注。

[0222] 在一些实施方案中,包含本发明化合物的药物组合物可被配制或适用于经口施用,例如作为离散的剂型,例如但不限于片剂(包括但不限于有刻痕的或经包被的片剂)、丸剂、囊片剂(caplet)、胶囊剂、可咀嚼的片剂、粉末包装剂(powder packet)、扁囊剂、锭剂、糯米纸、气溶胶喷雾剂;或液体,例如但不限于糖浆剂,酏剂,水性液体、非水性液体、水包油乳液或油包水乳液中的溶液或混悬剂。这样的组合物包含预定量的化合物,并且可以通过本领域技术人员公知的制药方法来制备。一般参见,Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第21版,Lippincott,Williams和Wilkins,Philadelphia PA.(2005)。

[0223] 由于其易于施用,片剂和胶囊剂代表了最有利的固体经口剂量单位形式,在这种情况下使用固体药物赋形剂。如果需要的话,片剂可以通过标准水性或非水性技术来包被。这些剂型可以通过任何制药方法来制备。通常,药物组合物和剂型通过以下步骤制备:将活性成分与液体载体、细碎的固体载体或两者均匀且紧密地混合,然后如果需要的话将产物成形为期望的展示。

[0224] 根据常规药物配混技术,通过将最初混合物中的式I至VII的化合物与至少一种赋形剂组合来制备组合物的典型经口剂型。根据施用所需的组合物的形式,赋形剂可以采取非常多的形式。例如,适用于经口液体或气溶胶剂型的赋形剂包括,但不限于水、乙二醇、油、醇、调味剂、防腐剂和着色剂。适用于固体经口剂型(例如,散剂、片剂、胶囊剂和囊片剂)的赋形剂的实例包括,但不限于淀粉、糖、微晶纤维素、高岭土、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘合剂和崩解剂。

[0225] 适用于本文所述的药物制剂的粘合剂包括,但不限于玉米淀粉、马铃薯淀粉或其他淀粉,明胶、天然和合成树胶如阿拉伯胶、藻酸钠、藻酸、其他藻酸盐、粉末状黄蓍胶、瓜尔胶,纤维素及其衍生物(例如,乙基纤维素、乙酸纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠),聚乙烯吡咯烷酮,甲基纤维素,预糊化淀粉,羟丙基甲基纤维素(例如,No.2208、2906、2910),微晶纤维素,及其混合物。

[0226] 适用于本文所述的药物制剂的填料的实例包括,但不限于滑石、碳酸钙(例如,颗粒或粉末)、微晶纤维素、粉末状纤维素、葡萄糖结合剂(dextrate)、高岭土、甘露醇、硅酸、山梨醇、淀粉、预糊化淀粉、及其混合物。本文所述的药物组合物中的粘合剂或填料通常以药物组合物的约50至约99重量%存在。

[0227] 在本文所述的经口药物制剂中使用崩解剂以提供当暴露于水性环境时崩解的片剂。应该使用既不太少也不太多而导致不利地改变活性成分释放的足够量的崩解剂来形成本文所述的化合物的固体经口剂型。所使用的崩解剂的量基于制剂的类型而变化,并且容易被本领域的普通技术人员辨别。可用于形成经口药物制剂的崩解剂包括,但不限于琼脂、藻酸、碳酸钙、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮、波拉克林钾、淀粉羟乙酸钠、马

铃薯或木薯淀粉、其他淀粉、预糊化淀粉、粘土、其他藻胶、其他纤维素、树胶、及其混合物。

[0228] 可用于形成本文所述化合物的经口药物制剂的润滑剂包括,但不限于硬脂酸钙、硬脂酸镁、矿物油、轻质矿物油、甘油、山梨醇、甘露醇、聚乙二醇、其他二醇、硬脂酸、月桂基硫酸钠、滑石、氢化植物油(例如,花生油、棉籽油、葵花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油)、硬脂酸锌、油酸乙酯、月桂酸乙酯、琼脂、及其混合物。另外的润滑剂包括,例如,sylloid 硅胶(AEROSIL<sup>®</sup> 200,由Baltimore,Md.的W.R.Grace Co.制造)、合成二氧化硅的凝聚型气溶胶(由Piano, Tex.的Degussa Co.销售)、CAB-O-SIL<sup>®</sup>(热解二氧化硅产品,由Boston,Mass.的Cabot Co.售卖)、及其混合物。如果使用的话,润滑剂通常以小于其掺入其中的药物组合物或剂型的约1重量%的量使用。

[0229] 在另一些实施方案中,提供了无乳糖的药物制剂和剂型,其中这样的组合物优选包含很少(如果有的话)的乳糖或其他单糖或二糖。如本文所使用的,术语“无乳糖”是指存在的乳糖的量(如果有的话)不足以显著增加活性成分的降解速率。本公开内容的无乳糖组合物可以包含本领域公知的并列于USP (XXI) /NF (XVI) 中的赋形剂,其通过引用并入本文。

[0230] 在一些实施方案中,本文所述的经口制剂可包含含有本文所述化合物作为活性成分的无水药物组合物和剂型,因为水可促进一些化合物的降解。例如,在制药领域中广泛接受添加水(例如,5%)作为模拟长期储存以确定诸如制剂随时间推移的储存期或稳定性特征的手段。参见,例如Jens T.Carstensen,Drug Stability:Principles&Practice,379-80(第2版,Marcel Dekker,NY,N.Y.:1995)。本文所述的无水药物组合物和剂型可以使用无水或含低水分的成分和低水分或低湿度条件来制备。如果期望在制造、包装和/或储存期间与水分和/或湿度的实质性接触,则包含乳糖和含有伯胺或仲胺的至少一种活性成分的药物组合物和剂型优选是无水的。无水组合物优选使用已知防止暴露于水的材料包装,以使得它们可以包含在合适的配方试剂盒中。合适包装的实例包括但不限于密封箔、塑料、具有或不具有干燥剂的单位剂量容器(例如,小瓶)、泡罩包装和条形包装(strip pack)。

[0231] 在一些实施方案中,包含本发明化合物的药物组合物可以是肠胃外剂型。由于肠胃外剂型的施用通常绕过患者对污染物的天然防御,肠胃外剂型优选是无菌的或能够在施用至患者之前灭菌。肠胃外剂型的实例包括,但不限于准备注射的溶液、准备溶解或悬浮在用于注射的可药用载剂中的干产品、准备注射的混悬液、和乳液。此外,可以制备用于患者施用的控释肠胃外剂型,包括,但不限于,DUROS<sup>®</sup>-型剂型和剂量倾泻(dose dumping)。

[0232] 可注射组合物包含可接受的载剂。该载剂特别地可以是无菌的等渗盐水溶液(磷酸一钠或磷酸二钠,氯化钠、氯化钾、氯化钙或氯化镁等,或这些盐的混合物)或干燥的,特别是冻干的组合物,其另外酌情添加无菌水或生理盐水,使得能够制备可注射的溶液。通常,组合物是无菌的并且作为流体的程度为可以容易地填充到注射器中。在一些实施方案中,可注射组合物可以是在可药用溶剂或稀释剂中的溶液或混悬液。

[0233] 在一些实施方案中,可注射组合物包含载体,所述载体可以是包含例如水、乙醇、多元醇(例如,甘油、丙二醇、液体聚乙二醇等),其合适的混合物或植物油的溶剂或分散介质。例如,可以通过使用诸如卵磷脂的包衣,通过维持所需的颗粒尺寸,或通过使用表面活性剂保持适当的流动性。可以通过使用抗菌剂或抗真菌剂根据需要实现防止微生物的作用。在许多情况下,可能优选在组合物中包含等渗剂,例如糖、多元醇(例如,甘露醇或山梨醇)、氯化钠。可注射组合物的延长吸收可通过在组合物中包含延迟吸收的试剂(例如单硬

脂酸铝或明胶)来实现。

[0234] 可用于提供如本文所述的组合物之肠胃外剂型的合适载剂是本领域技术人员所公知的。实例包括,但不限于:无菌水;用于注射USP的水;盐水溶液;葡萄糖溶液;水性载剂,例如但不限于氯化钠注射液、林格注射液、右旋糖注射液、右旋糖和氯化钠注射液以及乳酸林格注射液;水可混溶载剂,例如但不限于乙醇、聚乙二醇和丙二醇;以及非水性载剂,例如但不限于玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯和苯甲酸苄酯。也可以将改变或修饰可药用盐溶解度的化合物并入本公开内容的肠胃外剂型(包括常规和控释肠胃外剂型)中。

[0235] 常规剂型通常提供药物从制剂中迅速或直接的释放。取决于药物的药理学和药代动力学,使用常规剂型可导致患者血液和其他组织中药物浓度的大幅波动。这些波动可能影响许多参数,例如剂量频率、作用起效、功效持续时间、治疗血液水平的维持、毒性、副作用等。有利地,控释制剂可用于控制药物的作用起效,作用持续时间,治疗窗内的血浆水平和血液峰值水平。特别地,可以使用控释或延长释放剂型或制剂来确保达到药物的最大有效性,同时使潜在不利影响和安全性问题最小化,这可能由于药物剂量不足(即,低于最低治疗水平)以及超过药物的毒性水平而发生。在一些实施方案中,如本文所述的组合物可以以持续释放制剂施用。

[0236] 控释药物产物具有改善药物治疗的共同目标,优于其非控释药物产物所达到的目标。理想地,在医学治疗中使用优化设计的控释制剂的特征在于使用最少量的药物物质在最少量时间内治愈或控制病症。控释制剂的优点包括:1) 延长药物的活性;2) 降低剂量频率;3) 提高患者依从性;4) 使用总量较少的药物;5) 减少局部或全身副作用;6) 最小化药物积累;7) 减少血液水平波动;8) 改善治疗功效;9) 降低药物活性的增强或丧失;以及10) 改善控制疾病或病症的速度。Kim, Cheng-ju, Controlled Release Dosage Form Design, 2 (Technomic Publishing, Lancaster, Pa.: 2000)。

[0237] 大多数控释制剂被设计成最初释放一定量的迅速产生期望的治疗效果的药物(活性成分),并且逐渐且持续地释放其他量的药物以在延长的时间内维持这种治疗或预防效果的水平。为了在体内保持这种恒定的药物水平,药物必须以一定的速率从剂型中释放出来,以替代一定量的从身体中代谢和排泄的药物。可以通过多种条件来刺激活性成分的控制释放,所述条件包括,但不限于pH、离子强度、渗透压、温度、酶、水和其他生理条件或化合物。

[0238] 各种已知的控释或延长释放剂型、制剂和装置可适用于与本公开内容的盐和组合物一起使用。实例包括,但不限于美国专利No.: 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; 4,008,719; 5,674,533; 5,059,595; 5,591,767; 5,120,548; 5,073,543; 5,639,476; 5,354,556; 5,733,566和6,365,185 B1中所述的那些;其各自通过引用并入本文。这些剂型可用于使用例如羟丙基甲基纤维素、其他聚合物基质、凝胶、可透膜、渗透系统(如OROS<sup>®</sup> (Alza Corporation, Mountain View, Calif. USA))、多层包衣、微颗粒、脂质体或微球体、或其组合提供一种或更多种活性成分的缓释或控释以提供不同比例的所需释放谱。此外,离子交换材料可用于制备所公开化合物的固定的、吸附的盐形式,从而实现药物的受控递送。具体的阴离子交换剂的实例包括,但不限于, Duolite<sup>®</sup> A568和 Duolite<sup>®</sup> AP143 (Rohm & Haas, Spring House, Pa. USA)。

[0239] 在一些实施方案中,本文所述的化合物通过持续释放或脉冲施用于对象。脉冲疗法不是随着时间相同量的组合物的不连续施用的形式,而包括以降低的频率施用相同剂量的组合物或施用减少的剂量。持续释放或脉冲施用在慢性感染中是特别优选的,因为每个脉冲剂量可以被减少,并且在患者治疗过程中所施用的化合物的总量被最小化。

[0240] 必要时,脉冲之间的间隔可以由本领域普通技术人员确定。通常,当在下一个脉冲的递送之前组合物或组合物的活性组分在对象中不再可检测时,可以通过施用另一剂量的组合物计算脉冲之间的间隔。间隔也可以由组合物的体内半衰期来计算。间隔可以被计算为大于体内半衰期,或者大于组合物半衰期的2倍、3倍、4倍、5倍,甚至10倍。通过输注或递送给患者的其他形式来脉冲组合物的多种方法和设备在美国专利No.4,747,825;4,723,958;4,948,592;4,965,251和5,403,590中公开。

[0241] 在一些实施方案中,可以制备包含本文所述的化合物的持续释放制剂。持续释放制剂的合适实例包括含有化合物的固体疏水性聚合物的半透性基质,其中基质为成型制品形式,例如,颗粒、膜或微胶囊。持续释放基质的实例包括聚酯,水凝胶(例如,聚(2-羟乙基-甲基丙烯酸酯)或聚(乙烯醇)),聚交酯(美国专利No.3,773,919),L-谷氨酸与L-谷氨酸乙酯的共聚物,不可降解的乙烯-乙酸乙烯酯,可降解的乳酸-乙醇酸共聚物如LUPRON DEPOT.TM.(由乳酸-乙醇酸共聚物和醋酸亮丙瑞林构成的可注射微球体)以及聚-D-(-)-3-羟基丁酸。

[0242] 在一些实施方案中,制剂可以是用于表面施用的形式,即表面制剂。本文公开的表面制剂可包含几种类型的可化妆用表面载剂,包括但不限于溶液、胶体混悬液、分散剂、乳液(微乳液,纳米乳液,多水和非水乳液)、水凝胶和囊泡(脂质体、niosome、novasome)。合适的可化妆用表面载剂的组分和制剂方法在本领域中是公知的并且例如,在美国专利No.6,797,697和美国专利申请公开No.2005/0142094和No.2005/0008604、国际专利申请公开No.2006/029818和No.2000/062743中描述,其全部内容通过引用并入本文。本领域技术人员将会意识到生产这些不同产品形式的各种方法。

[0243] 在一些实施方案中,表面制剂可以是以下形式:霜剂、油、洗液、血清、凝胶、水凝胶、防晒霜、指甲油、软膏剂、泡沫、喷雾剂、气溶胶、散剂、棒、溶液、混悬剂、分散剂、糊剂、剥离剂(peel)和浸渍的织物(例如“擦拭物(wipe)”或纸巾(tissue))。通常,组合物包含有效量的活性剂。如本文所使用的,术语“有效量”是包含实现期望改善所需的活性剂之制剂的量。在一些实施方案中,制剂是表面制剂。

[0244] 在一些实施方案中,表面制剂可以是选自以下的形式:洗液、霜剂、凝胶、乳胶、油、血清、散剂、喷雾剂、软膏剂、溶液、混悬剂、分散剂、糊剂、泡沫、剥离剂、膜、掩模、贴剂(patch)、棒、纱布卷(roller)、清洁液体洗液、清洁固体棒、糊剂、泡沫、散剂、剃须膏、浸渍的织物(例如“擦拭物”或纸巾)等。

[0245] 对于不可喷雾的表面剂型,通常使用包含与表面施加相容的载体或者一种或更多种赋形剂并且具有优选大于水的动力学粘度的粘稠至半固体或固体形式。合适的制剂包括,而限于溶液、混悬液、乳液、霜剂、软膏剂、散剂、搽剂(liniment)、药膏(salve)等,如果需要的话,将其灭菌或与助剂(例如,防腐剂、稳定剂、润湿剂、缓冲剂或盐)混合以影响多种特性,例如渗透压。其他合适的表面剂型包括可喷雾的气溶胶制剂,其中活性成分(优选与固体或液体惰性载体组合)包装在具有加压的挥发性物质(例如气态推进剂,如氟利昂)

的混合物中或在挤压瓶中。如果需要的话,也可以将增湿剂(moisturizer)或保湿剂(humectant)添加到药物组合物和剂型。这些另外的成分的实例在本领域中是公知的。参见例如Remington's Pharmaceutical Sciences,第22版,Mack Publishing,Easton,Pa. (2012)和Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms,第4版,Lea&Febiger, Philadelphia,Pa. (1985)。适合于治疗口腔内粘膜组织的剂型可配制成漱口剂、经口凝胶或口腔贴剂。另外的经皮剂型包括“储库型(reservoir type)”或“基质型”贴剂,其可施加于皮肤并在特定的时间段内佩戴以允许所需量的活性成分渗透。

[0246] 可用于施用本文所述化合物的经皮剂型和施用方法的实例包括,但不限于:在美国专利No.:4,624,665;4,655,767;4,687,481;4,797,284;4,810,499;4,834,978;4,877,618;4,880,633;4,917,895;4,927,687;4,956,171;5,035,894;5,091,186;5,163,899;5,232,702;5,234,690;5,273,755;5,273,756;5,308,625;5,356,632;5,358,715;5,372,579;5,421,816;5,466,465;5,494,680;5,505,958;5,554,381;5,560,922;5,585,111;5,656,285;5,667,798;5,698,217;5,741,511;5,747,783;5,770,219;5,814,599;5,817,332;5,833,647;5,879,322和5,906,830中公开的那些,其各自通过引用整体并入本文。

[0247] 可用于提供本文所述化合物的经皮和粘膜剂型的合适的赋形剂(例如,载体和稀释剂)和其他材料对于制药领域的技术人员来说是公知的,并且取决于将施加给定的药物组合物或剂型的特定组织或器官。

[0248] 所述化合物可以以气溶胶形式或通过雾化直接施用于气道。因此,在一些实施方案中,用作气溶胶时,本文所述的化合物可以与合适的推进剂(例如,烃推进剂,如丙烷、丁烷或异丁烷)和常规助剂一起包装在加压气溶胶容器中。在另一些实施方案中,化合物可以以非加压形式(例如在雾化器(nebulizer)或喷雾器(atomizer)中)施用。

[0249] 术语“雾化(nebulization)”在本领域中是公知的,包括将液体还原成细喷雾。优选地,通过这种雾化,以受控的方式由体积更大的液体产生均匀尺寸的小液滴。雾化可以通过任何合适的方式来实现,包括使用当今已知和销售的许多雾化器。众所周知,在雾化期间可以使用任何合适的气体来施加压力,优选的气体是对本文所述的化合物为化学惰性的气体。示例性气体包括,但不限于氮气、氩气或氦气。

[0250] 在另一些实施方案中,化合物可以以干粉的形式直接施用于气道。为了用作干粉,化合物可以通过使用吸入器施用。示例性吸入器包括计量剂量吸入器和干粉吸入器。

[0251] 举例来说,合适的粉末组合物包括与乳糖或例如支气管内施用可接受的其他惰性粉末完全混合的本文所述化合物的粉末制剂。粉末组合物可以通过气溶胶分配器施用或者包裹在易碎的胶囊中,所述胶囊可以被对象插入到刺穿胶囊的装置中,并且以适于吸入的稳定流将粉末吹出。该组合物可以包含推进剂、表面活性剂和共溶剂,并且可以填充到通过合适的计量阀关闭的常规气溶胶容器中。

[0252] 用于递送至呼吸道的气溶胶在本领域中是已知的。参见例如,Adjei,A.和Garren,J.Pharm.Res.,1:565-569(1990);Zanen,P.和Lamm,J.-W.J.Int.J.Pharm.,114:111-115(1995);Gonda,I."Aerosols for delivery of therapeutic and diagnostic agents to the respiratory tract,"Therapeutic Drug Carrier Systems的Critical Reviews,6:273-313(1990);Anderson等,Am.Rev.Respir.Dis.,140:1317-1324(1989)并且也有可能全身递送肽和蛋白质(Patton和Platz,Advanced Drug Delivery Reviews,8:179-196

(1992);Timsina等,Int.J.Pharm.,101:1-13(1995);以及Tansey,I.P.,Spray Technol.Market,4:26-29(1994);French,D.L.,Edwards,D.A.和Niven,R.W.,Aerosol Sci.,27:769-783(1996);Visser,J.,Powder Technology 58:1-10(1989);Rudt,S.和R.H.Muller,J.Controlled Release,22:263-272(1992);Tabata,Y和Y.Ikada,Biomed.Mater.Res.,22:837-858(1988);Wall,D.A.,Drug Delivery,2:10 1-20(1995);Patton,J.和Platz,R.,Adv.Drug Del.Rev.,8:179-196(1992);Bryon,P.,Adv.Drug.Del.Rev.,5:107-132(1990);Patton,J.S.,等,Controlled Release,28:15 79-85(1994);Damms,B.和Bains,W.,Nature Biotechnology(1996);Niven,R.W.,等,Pharm.Res.,12(9):1343-1349(1995);以及Kobayashi,S.等,Pharm.Res.,13(1):80-83(1996),其全部内容通过引用整体并入本文。

[0253] 在一些实施方案中,本文所述的化合物还可以包埋在粗乳液或例如通过凝聚技术或通过界面聚合制备的微胶囊中,例如分别在胶体药物递送系统(例如,脂质体、白蛋白微球体、微乳液、纳米颗粒和纳米胶囊)中的羟甲基纤维素或明胶微胶囊和聚(甲基丙烯酸甲酯)微胶囊。这些技术在Remington的Pharmaceutical Sciences第16版,Osol,A.Ed.(1980)中公开。

[0254] 万古霉素抗性金黄色葡萄球菌的流行性提高以及万古霉素的骨渗透和分布谱差限制了其在植入物相关感染中的使用。这导致具有针对葡萄球菌属物种低抗性的新有效抗微生物剂的深入研究和开发。所述化合物可以装载到PMMA骨水泥中,当施用于植入物表面时,通过长持续时间(3至4周)的受控药物释放可以维持最佳的局部药物浓度,这可以减轻患者的植入物相关感染、复发、疼痛,并且最终导致医疗保健成本降低。在特定部位的骨手术期间,可以使用装载有抗生素(本文所述的化合物)的药物水泥以具有预防和治疗作用。已知可生物降解的和不可生物降解的聚合物在植入部位局部递送药物。但是这些系统的主要问题是药物的初始突释,释放的持续时间和药物渗入骨表面以根除细菌感染的性质。例如,因为大多数药物不能通过聚合物的孔扩散,所以从不可生物降解的PMMA珠递送庆大霉素限于负载量的仅7.5%。另外,不可生物降解的聚合物基质需要在最初植入4至6周后进行随后的移除手术过程。一般而言,与可生物降解的间隔物相比,抗生素从不可生物降解的间隔物中缓慢洗脱。可生物降解的载体(如硫酸钙、磷酸钙、羟基磷灰石等)还有助于骨再生和再生长过程。

[0255] 本发明还包括包含本发明的化合物和可生物降解或不可生物降解的聚合物基质的骨水泥制剂。在一些实施方案中,不可生物降解的基质包含PMMA(聚甲基丙烯酸甲酯,商业上作为smart set HV<sup>®</sup>(DePuy International Limited),simplex-P<sup>®</sup>(Stryker)获得)和单体液体组分甲基丙烯酸甲酯。在可生物降解的基质的情况下,优选的载体是磷酸钙或硝酸钙或羟基磷灰石或硫酸钙半水合物或硫酸钙二水合物(商业上作为Stimulan Rapid cure<sup>®</sup>(Biocomposites)获得)并且珠在混合溶液的存在下通过活性物质与硫酸钙基质的均匀混合制成。一般而言,可生物降解基质是组织相容的并且可以用作粘合剂,从而促进愈合并防止接枝材料的损失。

[0256] 另外,为了增加基质的孔隙率以增强药物通过基质的扩散,可以将不同种类的添加剂例如聚乙烯吡咯烷酮(PVP K90)、聚乙烯醇(PVA)并入水泥混合物中。为了在药物浸渍

的PMMA或CaSO<sub>4</sub>珠中获得额外的抗菌性、抗炎性和生物膜抑制特性,将抗炎剂如透明质酸或透明质酸钠或任何其他抗微生物剂或不同的天然和合成生物膜抑制剂(如反式肉桂醛、DMDM乙内酰脲、聚六亚甲基双胍(PHMB)、N-乙酰基半胱氨酸、N-乙酰基半胱氨酸衍生物如化合物141)添加到水泥-药物混合物以获得有效的抗生素浸渍珠,以用于治疗由机会性病原体 and MRSA 引起的骨髓炎和其他炎性骨感染。

[0257] 发现本文所述的化合物与水泥组合物相容并且在高于它们针对特定病原体的各个MIC值的浓度下维持药物持续释放。体外药物释放研究和顺序ZIB测定表明包含化合物2或化合物10的PMMA水泥制剂在一周内维持高于MIC阈值的受控药物释放谱。实施例16显示来自PMMA的药物释放谱取决于氟喹诺酮的性质,例如在7天内发现PMMA浸渍的化合物2的体外释放优于PMMA浸渍的化合物10。

[0258] 本发明描述了另一种将活性物质以水凝胶形式或者在可生物降解聚合物载体的存在下递送到感染部位的方法,所述可生物降解聚合物载体可以在施加部位原位形成凝胶。这种用于治疗骨髓炎或炎性骨感染或植入物相关感染的热敏/pH敏感/离子敏感的原位可生物降解凝胶或水凝胶相对于水泥珠具有几个优点:包括最小的手术过程、易于制备、聚合物的可生物降解的性质、疏水性和亲水性药物物质的高药物包封能力、在延长的时间内具有线性持续释放谱以及另外的抗菌和安全特征,并具有较少的全身毒性谱。

[0259] 原位凝胶组合物可以包含本文所述的化合物和另外的组分。该组合物由pH敏感性聚合物(例如,卡波姆934P)或热敏性聚合物(例如,壳聚糖、PLA、PLGA、mPEG、泊洛沙姆)或离子敏感性聚合物(例如,藻酸钠)组成。该组合物还由交联剂如β-磷酸甘油组成,其使壳聚糖凝胶在中性pH下保持溶液形式,但在加热至体温37℃时变成凝胶形式。原位凝胶组合物还由保湿剂(如甘油、丙二醇)组成,以提高活性物质通过凝胶基质的释放速率。组合物还由防腐剂(如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯或苯甲酸钠或其组合)组成。原位凝胶组合物提供了用于治疗骨髓炎和其他植入物相关感染的溶胶-凝胶药物递送系统。

[0260] 在一些实施方案中,植入物可以是经皮植入的装置(即,穿过患者皮肤中的进入部位的装置(例如,经皮导管))。在另一些实施方案中,植入物可以是心血管装置,例如心脏瓣膜、异体移植的血管壁支持物或全人造心脏植入物。其他示例性心血管植入物包括心室辅助装置、血管同种异体移植物、支架、电信号携带装置(例如,起搏器,神经引线,除颤器导线)等。在另一些实施方案中,植入物可以是骨外科或牙科植入物,诸如替代骨或提供对骨的固定,替换关节的关节表面,提供假体的邻接、或其组合的植入物。在另一些实施方案中,植入物可用于耳、鼻、喉(ENT)应用。ENT植入物的一些实例包括耳管、通气管、气管内插管、耳蜗植入物、骨锚固听力装置。在一些实施方案中,植入物的表面可以用本发明的化合物或组合物包被。在一些实施方案中,本发明的化合物或组合物可以在植入部位局部施用。

[0261] 创伤愈合水凝胶组合物按要求由以下物质组成以获得稳定的水凝胶制剂:活性化合物;作为载体的聚合物或胶凝剂如抗坏血酸棕榈酸酯;藻酸盐;基于聚丙烯酸的聚合物;纤维素衍生物,如羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素;增溶剂,如二乙二醇单乙醚、癸酸/辛酸甘油酯、己二酸二异丙基酯、丙二醇单月桂酸酯;表面活性剂,如吐温80、泊洛沙姆407、span 40等;多种交联剂,如氯化钙、硫酸钙、聚乙烯醇、戊二醛等;防腐剂,如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸钠、苯氧乙醇;以及抗氧化剂。不同的另外的试剂如已知的生物膜抑制剂或新生物膜抑制剂(化合物141)抗炎剂或创伤愈合剂如胶原蛋白

白,生长因子单独或组合添加以获得具有良好功效的水凝胶制剂。

[0262] 抗坏血酸棕榈酸酯脂质体水凝胶由活性化合物、脂质(例如,磷脂酰胆碱、卵磷脂、二乙酰基磷酸酯等)和胆固醇组成。抗坏血酸棕榈酸酯具体地增加了磷脂分子的堆积并减少任何非电解质和电解质溶质的双层渗透,从而防止囊泡聚集。这将有助于脂质双层更加坚硬,从而提高制剂的稳定性。另外的胶凝剂如基于聚丙烯酸的聚合物;纤维素衍生物如羟乙基纤维素,羟丙基纤维素,羟丙基甲基纤维素为制剂提供均匀性和适当的粘度。

[0263] 本文所述的化合物对于治疗由革兰氏阳性和革兰氏阴性病原体两者引起的急性慢性创伤也是有效的。烧伤相关的创伤感染和手术部位创伤感染是全世界主要创伤相关的感染。在大多数情况下,抗菌创伤敷料,含有银纳米粒子的抗菌水凝胶、磺胺嘧啶银(SSD)、聚维酮碘或氯己定是临床上广泛使用的。所有这些抗菌剂已经表现出针对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌物种两者的广谱活性。这些抗菌剂的非特异性作用具有严重的副作用,例如Ag+的应用导致永久性皮肤变色(银沉着病, argyria),聚维酮碘显示出体外对成纤维细胞有毒性,因此聚维酮碘的使用在创伤相关的感染中受到严重限制。微生物生物膜是与慢性创伤感染相关的严重威胁之一,并且需要大于抗生素浓度几乎1000倍来根除与创伤部位处的生物膜形成相关的细菌。发现生物膜对宿主防御系统和全身性抗生素两者具有明显的抗性。此外,抗菌剂PVP-1和氯己定两者已经表明在治疗铜绿假单胞菌和粪肠球菌的生物膜方面是无效的,这两种常见病原体都被发现会引起创伤感染。因此,仍需要开发这样的新抗生素:其将具有广谱活性,能够防止生物膜形成,或者具有穿透生物膜粘液层的倾向,并破坏感染部位形成的生物膜。该抗生素还将提供良好的疏水性和皮肤渗透谱。本发明描述了用于以最小全身性细胞毒性预防和治疗创伤部位的细菌感染之表面水凝胶或聚合物膜或创伤敷料形式的式I至VII中所述的一些新抗生素的表面制剂。该制剂确保了药物在长时间内的持续释放。除了抑制和防止生物膜以外,另一个更重要的挑战是促进创伤愈合。

[0264] 因此,本发明还提供了水凝胶或创伤敷料形式的本文所述化合物的表面制剂。这些制剂可用于防止或抑制生物膜,杀伤细菌病原体并具有良好的创伤愈合特性。通常,创伤愈合水凝胶组合物由0.05%至10%,更优选0.5%至5%的特定百分比范围的活性化合物、不同载体组成,所述载体用于包封不同载剂和防腐剂(如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸钠,苯氧乙醇)所需的疏水性或亲水性物质,如藻酸钠、抗坏血酸棕榈酸酯;胶凝剂,如基于聚丙烯酸的聚合物;纤维素衍生物,如羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素;泊洛沙姆;增溶剂,如transcutol-P、癸酸/辛酸甘油酯、己二酸二异丙酯、丙二醇单月桂酸酯等;保湿剂,如甘油、丙二醇、聚乙二醇等;交联剂,如氯化钙、硫酸钙、聚乙烯醇、戊二醛等。该制剂可以包含促进创伤表面愈合的另外组分,如胶原蛋白、蛋白质、生长因子等。

[0265] 用于体内施用的包含本文所述化合物的制剂优选是无菌的。这容易通过例如无菌过滤膜进行过滤和本领域技术人员已知的其他方法来实现。

[0266] 不希望受到理论的约束,应注意,化合物2对机会性病原体如MRS A和表皮葡萄球菌是有效的,并且可用于骨髓炎且具有抗炎活性,可用于其他炎性疾病,如玫瑰痤疮、特应性皮炎等。它对金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌的抗性低。示出2至4X的MIC增强至第28代。化合物6对QRSA和革兰氏阳性特异性病原体具有活性。化合物10和11是广谱抗生素,其针对所有类型的易感性革兰氏阴性病原体起作用。化合物10、11、16对QRSA非常有效。与化合物

10不同,化合物11对抗性铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌 (*A. baumannii*) 具有活性,其中化合物10和化合物11两者具有相似的结构骨架。化合物16对某些革兰氏阴性病原体如易感性铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌具有特异活性,但不能对易感性大肠杆菌和 *Enterobacter aurogens* 起作用。化合物33是一种广谱抗生素并且可对所有的易感性和抗性革兰氏阳性和革兰氏阴性病原体起作用。这种抗生素可用于由两种病原体引起的多种模式感染。化合物55对所有类型的易感性和抗性革兰氏阳性菌特别有活性,尤其对尿肠球菌和QRSA。化合物55比利奈唑胺类似物对MRSA的活性高8倍。化合物141是一种有效的生物膜抑制剂并且可与任何其他有效的抗生素组合使用,以增强对生物膜相关感染的抗菌活性。化合物142是另一种有效的针对革兰氏阳性病原体(易感性和抗性)的分子并且特别对QRSA且优于利奈唑胺类似物。

[0267] 一些选定的定义

[0268] 为了方便起见,在此集中了说明书、实施例以及所附权利要求书中本文使用的某些术语。除非另外说明或在上下文中隐含,否则以下术语和短语包括下面提供的含义。除非另外明确说明,或者在上下文中是明显的,下面的术语和短语不排除术语或短语在其所属领域中已经获得的含义。提供定义是为了帮助描述特定的实施方案,并不旨在限制要求保护的发明,因为本发明的范围仅由权利要求限制。此外,除非上下文另外要求,否则单数术语将包括复数且复数术语将包括单数。

[0269] 除非另外定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的那些相同的含义。尽管可以在本发明的实践或测试中使用任何已知的方法、装置和材料,但是本文描述了这方面的方法、装置和材料。

[0270] 如本文所使用的,术语“本文”是指整个公开内容,并且因此不旨在限于本公开内容的特定部分或子部分。

[0271] 如本文所使用的,术语“包括”或“包含”用于提及对于本发明而言必需的组合物、方法及其相应组分,但对包含未指定的要素而言是开放的,无论其是否必需。

[0272] 除非上下文另外明确指示,否则没有数词限定的表述包括复数指代。类似地,除非上下文另外明确指示,否则词语“或”旨在包括“和”。

[0273] 除了在操作实施例中,或者另外指出的情况以外,在本文中使用的表示成分的量或反应条件的所有数字在所有情况下均应理解为由术语“约”来修饰。当与百分比一起使用时,术语“约”可以是指所涉及的值的 $\pm 5\%$ 、 $\pm 4\%$ 、 $\pm 3\%$ 、 $\pm 2.5\%$ 、 $\pm 2\%$ 、 $\pm 1.5\%$ 、 $\pm 1\%$ 或 $\pm 0.5\%$ 。

[0274] 尽管在本公开内容的实践或测试中可以使用与本文所述的那些相似或等同的方法和材料,但是下面描述了合适的方法和材料。术语“包括(comprise)”意指“包含(include)”。缩写“例如(e.g.)”源于拉丁语例如(exempli gratia),并且在本文中用于表示非限制性实例。因此,缩写“例如(e.g.)”与术语“例如(for example)”是同义的。

[0275] 术语“减少(decrease)”、“降低的(reduced)”、“降低(reduction)”、“减少”或“抑制”在本文中通常全部用于指统计显著量的减少。然而,为了避免疑问,与参照水平相比,“降低的”、“降低”或“减少”或“抑制”是指减少至少10%,例如与参照水平相比,减少至少约20%、或至少约30%、或至少约40%、或至少约50%、或至少约60%、或至少约70%、或至少约80%、或至少约90%或者多至并且包括100%的减少(例如,与参照样品相比不存在的水

平)、或者10%至100%的任意减少。

[0276] 术语“增加的/提高的(increased)”、“增加/提高(increase)”或“增强(enhance)”或“激活(activate)”在本文中通常全部用于指统计显著量的增加;为了避免疑问,与参照水平相比,术语“增加的/提高的”、“增加/提高”或“增强”或“激活”是指增加至少10%,例如与参照水平相比,增加至少约20%、或至少约30%、或至少约40%、或至少约50%、或至少约60%、或至少约70%、或至少约80%、或至少约90%或者多至并且包括100%的增加或者10%至100%的任何增加,或者与参照水平相比,至少约2倍、或至少约3倍、或至少约4倍、或至少约5倍或至少约10倍增加,或者2倍至10倍的任意增加或更大。

[0277] 术语“统计学显著的”或“显著地”是指统计学显著性,并且通常是指远离参照水平的至少两个标准偏差(2SD)。该术语是指存在差异的统计学证据。其被定义为当零假设实际上是真时,决定拒绝零假设的概率。

[0278] 如本文所使用的,短语“治疗有效量”或“有效量”是指在适用于任何医学治疗的合理的收益/风险比率下对象的至少细胞亚群中有效地产生一些期望的治疗效果的所述化合物的量。例如,施用于对象的化合物的量足以在至少一种感染症状中产生统计学显著的可测量的变化。治疗有效量的确定在本领域技术人员的能力范围内。通常,治疗有效量可以随对象的病史、年龄、状况、性别以及对象的医疗病症严重程度和类型以及用于治疗感染的其他试剂的施用而变化。

[0279] 如本文所使用的,术语“治疗”是指施用本发明的组合物以实现疾病或病症(例如,感染)的改变或改善。预防、改善和/或治疗可能需要在规律间隔或者在疾病或病症发作之前施用多个剂量,以改变疾病或病症的进程。此外,可在单个个体中使用单一试剂以按顺序或同时预防、改善和治疗病症或疾病。

[0280] 如本文所使用的,术语“对象”或“患者”是指例如为了实验、诊断和/或治疗目的可以施用本文公开的组合物的任何生物体。典型对象包括动物(例如,哺乳动物如小鼠、大鼠、兔子、非人灵长类动物和人)和/或植物。通常,动物是脊椎动物,例如灵长类动物、啮齿类动物、家养动物或狩猎动物(game animal)。灵长类动物包括黑猩猩、食蟹猴、蜘蛛猴和猕猴,例如恒河猴。啮齿类动物包括小鼠、大鼠、土拨鼠、雪貂、兔子和仓鼠。家养动物或狩猎动物包括牛,马,猪,鹿,野牛,水牛,猫科动物(例如家猫),犬科动物(例如,狗、狐狸、狼),禽类(例如鸡、鹌鹑、鸵鸟)以及鱼(例如,鳟鱼、鲑鱼和鲑鱼)。患者或对象包括前述的任何子集,例如以上全部但不包括一种或更多种群组或物种,例如人、灵长类动物或啮齿类动物。在本文所述的多个方面的某些实施方案中,对象是哺乳动物,例如灵长类动物,例如人。术语“患者”和“对象”在本文中可互换使用。对象可以是雄性或雌性。

[0281] 优选地,对象是哺乳动物。哺乳动物可以是人、非人灵长类动物、小鼠、大鼠、狗、猫、马或牛,但不限于这些实例。除人以外的哺乳动物可以有利地用作代表人疾病和病症的动物模型的对象。此外,本文所述的化合物、组合物和方法可以用于驯养动物和/或宠物。

[0282] 在一些实施方案中,对象是人。在另一个实施方案中,对象是作为疾病模型的实验动物或动物替代物。该术语不指示特定年龄或性别。因此,旨在包括成年和新生儿对象以及胎儿,无论是否是雄性或雌性。对象的实例包括人、狗、猫、牛、山羊和小鼠。术语对象还旨在包括转基因物种。在一些实施方案中,对象可以是欧洲血统。在一些实施方案中,对象可以使非洲裔美国血统。在一些实施方案中,对象可以是亚洲血统。

[0283] 如本文所使用的,术语“施用”是指通过导致化合物或组合物在期望的部位至少部分定位从而产生期望的效果的方法或途径将本文所述的化合物或组合物置于对象中。适用于本发明方法的施用途包括局部施用和全身施用两者。通常,与对象的整个身体相比,局部施用导致更多的化合物或组合物被递送到特定的位置,而全身施用导致基本上递送到对象的整个身体。

[0284] 在禁止对人体实施的方法申请专利的法域中,将组合物“施用”给人对象的含义应限于规定人对象将通过任何技术(例如,经口、吸入、表面施加、注射、插入等)自施用的受控物质。旨在与定义可专利的主题的法律或法规一致的最广泛的合理解释。在禁止对人体实施的方法申请专利的法域中,组合物的“施用”包括对人体实施的方法并且还包括前述活动。

[0285] 如本文所使用的,术语“创伤”是指由物理(例如,机械)力、生物(例如,热力或光化性力)或化学手段引起的组织结构的连续性或完整性的物理破坏。特别地,术语“创伤”涵盖皮肤的创伤。术语“创伤”还涵盖挫伤以及割伤、戳伤、裂伤、开放性创伤、贯穿伤、刺伤、磨损(abrasion)、擦伤(graze)、烧伤、冻伤、腐蚀、由撕裂引起的创伤、抓伤(scratching)、压伤(pressure)和咬伤及其他类型的创伤。特别地,该术语涵盖溃疡形成(即,溃疡),优选皮肤的溃疡。术语“创伤”还包括手术创伤。

[0286] 创伤可以是急性或慢性的。如本文所使用的,术语“慢性创伤”是指即使在一段延长的时间(例如,2至3个月或更长)后也未完全愈合的创伤。慢性创伤(包括压疮、静脉性腿溃疡(venous leg ulcer)和糖尿病性足部溃疡(diabetic foot ulcer))可以简单地被描述为不能愈合的创伤。尽管慢性创伤的准确分子发病机制尚未完全明白,但是已经被认为是多因素的。由于在急性损伤期间驻留细胞和迁移细胞的正常响应受损,故这些创伤以延长的炎症响应、缺陷创伤胞外基质(extracellular matrix,ECM)重构和上皮再形成失败为特征。

[0287] 创伤可以为内部创伤(例如,其中维持皮肤的外部结构完整性,例如挫伤(bruising)或内部溃疡)或外部创伤(特别是皮肤创伤),因此组织可以为任何内部或外部身体组织。在一些实施方案中,组织为皮肤(例如人皮肤),即创伤是皮肤创伤,例如真皮或表皮创伤。

[0288] 创伤可以被分类到两个一般性类别中的一个,部分厚度创伤或全层厚度创伤。部分厚度创伤限于表皮和浅表真皮(对真皮血管没有损伤)。全层厚度创伤涉及真皮的破坏并延伸到更深的组织层,涉及真皮血管的破坏。部分厚度创伤的愈合通过简单的上皮组织再生而发生。全层厚度创伤的创伤愈合更复杂。

[0289] 在一些实施方案中,创伤选自切伤和裂伤、手术切口或创伤、刺伤、擦伤、抓伤、压迫创伤、磨损、摩擦创伤(例如,尿布疹、摩擦水疱)、褥疮性溃疡(例如,压疮或褥疮);热作用创伤(由于冷和热源直接或通过传导、对流或辐射以及由于电源的烧伤)、化学创伤(例如,酸或碱烧伤)或病原性感染(例如,病毒性、细菌性或真菌性)(包括开放或完整疔、皮疹、痂点和痤疮)、溃疡、慢性创伤(包括糖尿病相关创伤(例如小腿和足部溃疡)、静脉性腿溃疡和压疮)、皮肤接枝物/移植物供体和接受部位、免疫响应病症(例如银屑病和湿疹)、胃或肠溃疡、口腔创伤(包括口腔溃疡)、软骨或骨损伤、截肢创伤、角膜病灶、及其任意组合。

[0290] 在一些实施方案中,创伤可以选自切伤和裂伤、手术切口、刺伤、擦伤、抓伤、压迫

创伤、磨损、摩擦创伤、慢性创伤、溃疡、热作用创伤、化学创伤、由病原性感染导致的创伤、皮肤接枝物/移植物供体和接受部位、免疫响应病症、口腔创伤、胃或肠创伤、软骨或骨损伤、截肢部位、角膜病灶和肺穿刺。

[0291] 如本文所使用的,术语“烷基”意指具有碳原子链的直链或支链的饱和脂族基团。通常使用 $C_x$ 烷基和 $C_x$ 至 $C_y$ 烷基,其中X和Y表示链中的碳原子数。例如, $C_1$ 至 $C_6$ 烷基包括具有1至6个碳的链的烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、戊基、新戊基、己基等)。与另一基团一起表示的烷基(例如,芳基烷基)意指具有所示原子数的直链或支链的饱和烷基二价基团,或者当没有指出原子时意指键,例如( $C_6$ 至 $C_{10}$ )芳基( $C_0$ 至 $C_3$ )烷基包括苯基、苄基、苯乙基、1-苯基乙基、3-苯基丙基等。烷基的主链可以任选插入一个或更多个杂原子,例如N、O或S。

[0292] 在一些优选实施方案中,直链或支链烷基的主链中具有30个或更少碳原子(例如,对于直链, $C_1$ 至 $C_{30}$ ,对于支链, $C_3$ 至 $C_{30}$ ),更优选20个或更少。同样,优选的环烷基的环结构中具有3至10个碳原子,更优选环结构中具有5、6或7个碳。如贯穿说明书、实施例和权利要求书所用的术语“烷基”(或“低级烷基”)旨在包括“未经取代的烷基”和“经取代的烷基”两者,其中后者是指在烃主链的一个或更多个碳上具有取代氢的一个或更多个取代基的烷基部分。

[0293] 除非碳数目另有说明,否则本文所用的“低级烷基”意指如上限定的烷基,但其主链结构中具有1至10个碳,更优选1至6个碳原子。同样,“低级烯基”和“低级炔基”具有相似的链长。贯穿本申请,优选的烷基为低级烷基。在一些优选实施方案中,本文指定为烷基的取代基是低级烷基。

[0294] 经取代的烷基的取代基可以包括卤素、羟基、硝基、硫醇基、氨基、叠氮基、亚氨基、酰氨基、磷酰基(包括磷酸酯和亚磷酸酯)、磺酰基(包括硫酸酯、亚磺酰氨基、氨磺酰基和磺酸酯)和甲硅烷基,以及醚、烷硫基、羰基(包括酮、醛、羧酸酯和酯)、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 等。

[0295] 如本文所使用的,术语“烯基”是指具有至少一个碳-碳双键的不饱和的直链、支链或环状烃基团。通常使用 $C_x$ 烯基和 $C_x$ 至 $C_y$ 烯基,其中X和Y表示链中的碳原子数。例如, $C_2$ 至 $C_6$ 烯基包括具有1至6个碳和至少一个双键的链的烯基,例如乙烯基、烯丙基、丙烯基、异丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-甲基烯丙基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基等)。与另一基团一起表示的烯基(例如,芳基烯基)意指具有所示原子数的直链或支链的烯基二价基团。烯基的主链可以任选插入一个或更多个杂原子,例如N、O或S。

[0296] 如本文所使用的,术语“炔基”是指具有至少一个碳-碳三键的不饱和烃基团。通常使用 $C_x$ 炔基和 $C_x$ 至 $C_y$ 炔基,其中X和Y表示链中的碳原子数。例如, $C_2$ 至 $C_6$ 炔基包括具有1至6个碳和至少一个三键的链的炔基,例如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、异戊炔基、1,3-六-二炔-基、正己炔基、3-戊炔基、1-己烯-3-炔基等。与另一基团一起表示的炔基(例如,芳基炔基)意指具有所示原子数的直链或支链的炔基二价基团。炔基的主链可以任选插入一个或更多个杂原子,例如N、O或S。

[0297] 术语“亚烷基”、“亚烯基”和“亚炔基”是指二价的烷基、亚烷基和亚炔基。通常使用前缀 $C_x$ 和 $C_x$ 至 $C_y$ ,其中X和Y表示链中的碳原子数。例如 $C_1$ 至 $C_6$ 亚烷基包括亚甲基( $-CH_2-$ )、亚乙基( $-CH_2CH_2-$ )、三亚甲基( $-CH_2CH_2CH_2-$ )、四亚甲基( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ )、2-甲基四亚甲基( $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$ )、五亚甲基( $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ )等。

[0298] 如本文所使用的,术语“烷叉基(alkylidene)”意指具有通式 $=CR_aR_b$ 的直链或支链的不饱和脂族二价基团。通常使用 $-C_x$ 烷叉基和 $C_x$ 至 $C_y$ 烷叉基,其中X和Y表示链中的碳原子数。例如, $C_2$ 至 $C_6$ 烷叉基包括甲叉基( $=CH_2$ )、乙叉基( $=CHCH_3$ )、异丙叉基( $=C(CH_3)_2$ )、丙叉基( $=CHCH_2CH_3$ )、烯丙叉基( $=CH-CH=CH_2$ )等。

[0299] 如本文所使用的,术语“杂烷基”是指含有至少一个杂原子的直链或支链或环状的含碳基团、或其组合。合适的杂原子包括但不限于O、N、Si、P、Se、B和S,其中磷和硫原子任选被氧化,氮杂原子任选被季铵化。杂烷基可以如上述对烷基限定的被取代。

[0300] 如本文所使用的,术语“卤素”或“卤代(halo)”是指选自氟、氯、溴和碘的原子。术语“卤素放射性同位素”或“卤同位素”是指选自氟、氯、溴和碘的原子的放射性核素。

[0301] 作为单独的基团或较大基团的一部分的“经卤素取代的部分”或“卤取代的部分”意指如本文所述的被一个或更多个“卤”原子取代的脂族、脂环族或芳族部分,照此这些术语在本申请中被限定。例如卤取代的烷基包括卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、全卤代烷基等(例如,卤取代的( $C_1$ 至 $C_3$ )烷基包括氯甲基、二氯甲基、二氟甲基、三氟甲基( $-CF_3$ )、2,2,2-三氟乙基、全氟乙基、2,2,2-三氟-1,1-二氯乙基等)。

[0302] 术语“芳基”是指单环、双环或三环稠合的芳族环系统。通常使用 $C_x$ 芳基和 $C_x$ 至 $C_y$ 芳基,其中X和Y表示环系统中的碳原子数。示例性的芳基包括但不限于:吡啶基、嘧啶基、咪唑基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、吡唑基、哒嗪基、吡嗪基、三嗪基、四唑基、吡唑基、呋喃基、茚基、萘基、蒽基、蒽基、茚基、茚满基、茚基、萘基、苯基、四氢萘基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并硫代呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噻唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑基、咪唑基、4aH咪唑基、咪唑基(carbolinyl)、苯并二氢吡喃基、色烯基、噌啉基、十氢喹啉基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、二氢呋喃并[2,3b]四氢呋喃、呋喃基、呋喃基、咪唑烷基、咪唑基、咪唑基、1H-吡唑基、亚吡唑基(indolenyl)、二氢吡唑基、吡唑基、吡唑基、3H-吡唑基、靛红酰基(isatinoyl)、异苯并呋喃基、异苯并二氢吡喃基、异吡唑基、异二氢吡唑基、异吡唑基、异噻唑基、异噻唑基、异噻唑基、亚甲基二氧基苯基、吗啉基、茶啉基、八氢异喹啉基、二噻唑基、1,2,3-二噻唑基、1,2,4-二噻唑基、1,2,5-二噻唑基、1,3,4-二噻唑基、噻唑基、噻唑基、羟吡唑基、嘧啶基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、酚黄素基(phenoxathinyl)、吩噻嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、4-哌啶酮基、胡椒基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑基、吡唑基、吡唑基、吡唑并噻唑基、吡唑并咪唑基、吡唑并噻唑基、吡唑基(pyridinyl)、吡啶基(pyridyl)、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯基、2H-吡咯基、吡咯基、噻唑基、噻唑基、4H-噻唑基、噻唑基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢异噻唑基、四氢噻唑基、四唑基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻噻基、噻吩基、噻吩并噻唑基、噻吩并咪唑基、噻吩并咪唑基、苯硫基(thiophenyl)和咕吨基等。在一些实施方案中,每个环中的1、2、3或4个氢原子可以被取代基取代。

[0303] 术语“杂芳基”是指芳族5至8元单环、8至12元稠合双环或11至14元稠合三环环系统,如果为单环,则具有1至3个杂原子,如果为双环,则具有1至6个杂原子,或如果为三环,则具有1至9个杂原子,所述杂原子选自O、N或S(例如,如果为单环、双环或三环,则分别具有

碳原子和1至3、1至6或1至9个N、O或S杂原子)。通常使用 $C_x$ 杂芳基和 $C_x$ 至 $C_y$ 杂芳基,其中X和Y表示环系统中的碳原子数。杂芳基包括但不限于由以下衍生的那些:苯并[b]呋喃、苯并[b]噻吩、苯并咪唑、咪唑并[4,5-c]吡啶、喹啉、噻吩并[2,3-c]吡啶、噻吩并[3,2-b]吡啶、噻吩并[2,3-b]吡啶、吲哚、咪唑并[1,2a]吡啶、喹啉、异喹啉、酞嗪、喹喔啉、茶啉、喹啉、吲哚、异吲哚、吲唑、二氢吲哚、苯并噻唑、苯并吡唑、苯并噻唑、咪唑并[1,5-a]吡啶、吡唑并[1,5-a]吡啶、咪唑并[1,2-a]嘧啶、咪唑并[1,2-c]嘧啶、咪唑并[1,5-a]嘧啶、咪唑并[1,5-c]嘧啶、吡咯并[2,3-b]吡啶、吡咯并[2,3c]吡啶、吡咯并[3,2-c]吡啶、吡咯并[3,2-b]吡啶、吡咯并[2,3-d]嘧啶、吡咯并[3,2-d]嘧啶、吡咯并[2,3-b]吡嗪、吡咯并[1,5-a]吡啶、吡咯并[1,2-b]哒嗪、吡咯并[1,2-c]嘧啶、吡咯并[1,2-a]嘧啶、吡咯并[1,2-a]吡嗪、三唑并[1,5-a]吡啶、蝶啶、嘌呤、呋唑、吡啶、吩嗪、吩噻嗪、吩噻嗪、1,2-二氢吡咯并[3,2,1-hi]吲哚、吲哚、吡啶并[1,2-a]吲哚、2(1H)-吡啶酮、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并硫代呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噻唑啉基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噻唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑啉基、呋唑基、4aH-呋唑基、呋啉基、苯并二氢吡喃基、色烯基、噌啉基、十氢喹啉基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、二氢呋喃并[2,3-b]四氢呋喃、呋喃基、呋喃基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吲唑基、亚吲唑基、二氢吲唑基、吲哚基、吲哚基、3H-吲哚基、靛红酰基、异苯并呋喃基、异苯并二氢吡喃基、异吲唑基、异二氢吲哚基、异吲哚基、异喹啉基、异噻唑基、异噻唑基、亚甲基二氧基苯基、吗啉基、茶啉基、八氢异喹啉基、二唑基、1,2,3-二唑基、1,2,4-二唑基、1,2,5-二唑基、1,3,4-二唑基、噻唑烷基、噻唑基、氧杂环庚烷基(oxepanyl)、氧杂环丁烷基(oxetanyl)、羟吲哚基、嘧啶基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、酚黄素基、吩噻嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、4-哌啶酮基、胡椒基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噻唑、吡啶并咪唑、吡啶并噻唑、吡啶基(pyridinyl)、吡啶基(pyridyl)、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、4H-喹啉基、喹喔啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢吡喃基、四氢喹啉基、四唑基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒎基、噻唑基、噻吩基、噻吩并噻唑基、噻吩并噻唑基、噻吩并咪唑基、苯硫基和咕吨基。一些示例性的杂芳基包括但不限于:吡啶基、呋喃基(furyl)或呋喃基(furanyl)、咪唑基、苯并咪唑基、嘧啶基、苯硫基或噻吩基(thienyl)、哒嗪基、吡嗪基、喹啉基、吲哚基、噻唑基、茶啉基、2-氨基-4-氧代-3,4-二氢蝶啶-6-基、四氢异喹啉基等。在一些实施方案中,每个环中的1、2、3或4个氢原子可以被取代基取代。

[0304] 术语“环基”或“环烷基”是指具有3至12个碳,例如3至8个碳,例如3至6个碳的饱和和部分不饱和的环状烃基。通常使用 $C_x$ 环基和 $C_x$ 至 $C_y$ 环基,其中X和Y表示环系统中的碳原子数。另外,环烷基可以任选地被例如1、2、3或4个取代基取代。 $C_3$ 至 $C_{10}$ 环基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环己烯基、2,5-环己二烯基、环庚基、环辛基、二环并[2.2.2]辛基、金刚烷-1-基、十氢萘基、氧代环己基、二氧代环己基、硫代环己基、2-氧代二环并[2.2.1]庚-1-基等。

[0305] 芳基和杂芳基可以任选在一个或多个位置上被一个或多个取代基取代,例

如,卤素、烷基、芳烷基、烯基、炔基、环烷基、羟基、氨基、硝基、巯基、亚氨基、酰氨基、磷酸酯、膦酸酯、次膦酸酯、羰基、羧基、甲硅烷基、醚、烷硫基、磺酰基、酮、醛、酯、杂环基、芳族或杂芳族部分、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 等。

[0306] 术语“杂环基”是指非芳族5至8元单环、8至12元双环或11至14元三环环系统,如果为单环,则具有1至3个杂原子,如果为双环,则具有1至6个杂原子,如果为三环,则具有1至9个杂原子,所述杂原子选自O、N或S(例如,如果为单环、双环或三环,则分别具有碳原子和1至3、1至6或1至9个N、O或S杂原子)。通常使用 $\text{C}_x$ 杂环基和 $\text{C}_x$ 至 $\text{C}_y$ 杂环基,其中X和Y表示环系统中的碳原子数。在一些实施方案中,每个环中的1、2或3个氢原子可以被取代基取代。示例性的杂环基包括但不限于:哌嗪基、吡咯烷基、二噁烷基、吗啉基、四氢呋喃基、哌啶基、4-吗啉基、4-哌嗪基、吡咯烷基、全氢吡咯嗪基(perhydropyrroliziny1)、1,4-diazaperhydroepiny1、1,3-二噁烷基、1,4-二噁烷基等。

[0307] 术语“双环”和“三环”是指通过单键稠合、桥连或连接的多环联环。

[0308] 术语“环亚烷基”意指二价的芳基、杂芳基、环基或杂环基。

[0309] 如本文所使用的,术语“稠环”是指当两个环共有的环原子彼此直接结合时结合另一个环形成具有双环结构的化合物的环。常见的稠环的非排他性实例包括萘烷、萘、蒽、菲、吲哚、呋喃、苯并呋喃、喹啉等。具有稠环系统的化合物可以是饱和的、部分饱和的、环、杂环、芳族、杂芳族等。

[0310] 如本文所使用的,术语“羰基”意指基团 $-\text{C}(=\text{O})-$ 。应注意,羰基基团可以被多种取代基进一步取代形成不同的羰基,包括酸、酸性卤化物、酰胺、酯、酮等。

[0311] 术语“羧基”意指基团 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 。应注意,本文所述的含羧基部分的化合物可以包括其经保护的衍生物,即其中氧被保护基取代。羧基部分的合适的保护基包括苄基、叔丁基等。术语“羧基”意指 $-\text{COOH}$ 。

[0312] 术语“氰基”意指基团 $-\text{CN}$ 。

[0313] 术语“杂原子”指不是碳原子的原子。杂原子的具体实例包括但不限于氮、氧、硫和卤素。“杂原子部分”包括其中该部分连接的原子不是碳的部分。杂原子部分的实例包括 $-\text{N}=\text{}$ 、 $-\text{NR}^{\text{N}}-$ 、 $-\text{N}^+(=\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 或 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2-$ 和 $-\text{SS}-$ ,其中 $\text{R}^{\text{N}}$ 为H或另外的取代基。

[0314] 术语“羟基”意指基团 $-\text{OH}$ 。

[0315] 术语“亚胺基衍生物”意指包含 $-\text{C}(\text{NR})-$ 部分的衍生物,其中R包括氮 $\alpha$ 位氢或碳原子。

[0316] 术语“硝基”意指基团 $-\text{NO}_2$ 。

[0317] “氧杂脂族”、“氧杂脂环族”或“氧杂芳族”意指如本文限定的脂族、脂环族或芳族,不同之处在于其中分别在脂族、脂环族或芳族的碳原子之间设置一个或更多个氧原子( $-\text{O}-$ )。

[0318] “氧代脂族”、“氧代脂环族”或“氧代芳族”意指如本文限定的脂族、脂环族或芳族,其被羰基取代。羰基可以为醛、酮、酯、酰胺、酸或酸性卤化物。

[0319] 如本文所使用的,术语“芳族”意指这样的部分,其中组成原子构成不饱和环系统,环系统中的所有原子是 $\text{sp}^2$ 杂化的并且 $\pi$ 电子的总数等于 $4n+2$ 。芳族环可以是这样的以使得环原子仅为碳原子(例如,芳基)或可以包含碳和非碳原子(例如,杂芳基)。

[0320] 如本文所使用的,术语“经取代的”是指经取代的部分上的一个或更多个(通常1、

2、3、4或5个)氢原子被取代基独立替代,该取代基独立地选自以下对“取代基”的限定中列举的或另外指出的取代基。通常,非氢取代基可以是与给定部分(指定被取代的)的原子结合的任何取代基。取代基的实例包括但不限于酰基、酰基氨基、酰氧基、醛、脂环族、脂族、烷磺酰氨基、烷磺酰基、烷芳基、烯基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基、烷基氨基、烷基氨基甲酰基(alkylcarbanoyl)、亚烷基、烷叉基、烷基硫基、炔基、酰胺基、酰氨基、氨基、氨基、氨基烷基、芳烷基、芳烷基磺酰氨基、芳烃磺酰氨基、芳烃磺酰基、芳族、芳基、芳基氨基、芳基氨基甲酰基(arylcarbanoyl)、芳氧基、叠氮基、氨基甲酰基(carbamoyl)、羰基、羰基类(包括酮、羧基、羧酸酯)、CF<sub>3</sub>、氰基(CN)、环烷基、环亚烷基、酯、醚、卤代烷基、卤素、卤素、杂芳基、杂环基、羟基、羟基、羟基烷基、亚氨基、亚氨基酮、酮、巯基、硝基、氧杂烷基、氧代、氧代烷基、磷酰基(包括磷酸酯和次磷酸酯)、甲硅烷基、磺酰氨基(sulfonamido)、磺酰基(包括硫酸酯、氨磺酰基和磺酸酯)、硫醇基和脒基部分,其中每一个还可以任选被取代或不被取代。在一些情况下,两个取代基可以与它们连接的碳一起形成环。

[0321] 如本文所使用的,术语“烷氧基”是指如上限定的烷基,其具有与其连接的氧基团,并且可以由-O-烷基、-O-烯基和-O-炔基中的一种表示。代表性的烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、叔丁氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基等。芳氧基可以由-O-芳基或O-杂芳基表示,其中芳基和杂芳基是如下限定的。烷氧基和芳氧基可以被取代,如以上关于烷基所述的。

[0322] 如本文所使用的,术语“芳烷基”是指经芳基(例如,芳族或杂芳族基团)取代的烷基。

[0323] 术语“烷基硫基”是指如上限定的烷基,其具有与其连接的硫基团。在一些优选实施方案中,“烷基硫基”部分由-S-烷基、-S-烯基和-S-炔基中的一种表示。代表性的烷基硫基包括甲基硫基、乙基硫基等。术语“烷基硫基”还涵盖环烷基、烯和环烯基团以及炔基团。“芳基硫基”是指芳基或杂芳基。

[0324] 术语“亚磺酰基”意指基团-SO-。应注意,亚磺酰基可以被多种取代基进一步取代以形成不同的亚磺酰基,包括亚磺酸、亚磺酰胺、亚磺酰酯、亚砷等。

[0325] 术语“磺酰基”意指基团-SO<sub>2</sub>-。应注意,磺酰基可以被多种取代基进一步取代以形成不同的磺酰基,包括磺酸(-SO<sub>3</sub>H)、磺酰胺、磺酸酯、砷等。

[0326] 术语“硫代羰基”意指基团-C(S)-。应注意,硫代羰基可以被多种取代基进一步取代以形成不同的硫代羰基,包括硫代酸、硫代酰胺、硫酯、硫酮等。

[0327] 如本文所使用的,术语“氨基”意指-NH<sub>2</sub>。术语“烷基氨基”意指具有至少一个与氮连接的直链或支链不饱和脂族、环基或杂环基的氮部分。例如,代表性的氨基包括-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>至C<sub>10</sub>烷基)、-N(C<sub>1</sub>至C<sub>10</sub>烷基)<sub>2</sub>等。术语“烷基氨基”包括“烯基氨基”、“炔基氨基”、“环基氨基”和“杂环基氨基”。术语“芳基氨基”意指具有至少一个与氮连接的芳基的氮部分。例如,-NH芳基和-N(芳基)<sub>2</sub>。术语“杂芳基氨基”意指具有至少一个与氮连接的杂芳基的氮部分。例如-NH杂芳基和-N(杂芳基)<sub>2</sub>。任选地,两个取代基还可以与氮一起形成环。除非另有说明,否则本文所述的含氨基部分的化合物可以包括其经保护的衍生物。氨基部分的合适的保护基包括乙酰基、叔丁氧羰基、苄氧基羰基等。

[0328] 术语“氨基烷基”意指如上限定的烷基、烯基和炔基,不同之处在于其中在烷基、烯基或炔基的碳原子之间设置一个或更多个经取代或未经取代的氮原子(-N-)。例如,(C<sub>2</sub>至

C<sub>6</sub>) 氨基烷基是指包含2至6个碳和在碳原子之间设置的一个或更多个氮原子的链。

[0329] 术语“烷氧基烷氧基”意指-O-(烷基)-O-(烷基), 例如-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>等。

[0330] 术语“烷氧基羰基”意指-C(O)-O-(烷基), 例如-C(=O)OCH<sub>3</sub>、-C(=O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>等。

[0331] 术语“烷氧基烷基”意指-(烷基)-O-(烷基), 例如--CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>等。

[0332] 术语“芳氧基”意指-O-(芳基), 例如-O-苯基、-O-吡啶基等。

[0333] 术语“芳基烷基”意指-(烷基)-(芳基), 例如苄基(即-CH<sub>2</sub>苯基)、-CH<sub>2</sub>-吡啶基等。

[0334] 术语“芳基烷氧基”意指-O-(烷基)-(芳基), 例如-O-苄基、-O-CH<sub>2</sub>-吡啶基等。

[0335] 术语“环烷氧基”意指-O-(环烷基), 例如-O-环己基等。

[0336] 术语“环烷基烷氧基”意指-O-(烷基)-(环烷基), 例如-OCH<sub>2</sub>环己基等。

[0337] 术语“氨基烷氧基”意指-O-(烷基)-NH<sub>2</sub>, 例如-OCH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>等。

[0338] 术语“单-或二-烷基氨基”分别意指-NH(烷基)或-N(烷基)(烷基), 例如-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>等。

[0339] 术语“单-或二-烷基氨基烷氧基”分别意指-O-(烷基)-NH(烷基)或-O-(烷基)-N(烷基)(烷基), 例如-OCH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>等。

[0340] 术语“芳基氨基”意指-NH(芳基), 例如-NH-苯基、-NH-吡啶基等。

[0341] 术语“芳基烷基氨基”意指-NH-(烷基)-(芳基), 例如-NH-苄基、-NHCH<sub>2</sub>-吡啶基等。

[0342] 术语“烷基氨基”意指-NH(烷基), 例如-NHCH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>等。

[0343] 术语“环烷基氨基”意指-NH-(环烷基), 例如-NH-环己基等。

[0344] 术语“环烷基烷基氨基”-NH-(烷基)-(环烷基), 例如-NHCH<sub>2</sub>-环己基等。

[0345] 应注意, 关于本文提供的所有定义, 定义应被解释为是开放式的, 即可以包括超出指出的那些之外的另外的取代基。因此, C<sub>1</sub>烷基表示存在一个碳原子但不表示碳原子上的取代基是什么。因此, C<sub>1</sub>烷基包括甲基(即-CH<sub>3</sub>)以及-CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, 其中R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>和R<sub>c</sub>可以各自独立地为氢或任何其他取代基, 其中碳 $\alpha$ 位原子为杂原子或氰基。因此, CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>OH和CH<sub>2</sub>CN都是C<sub>1</sub>烷基。

[0346] 除非另有说明, 否则本文描绘的结构意指包括仅在存在的一个或更多个同位素富集原子上不同的化合物。例如, 除了氢原子被氘或氚替代或碳原子被<sup>13</sup>C或<sup>14</sup>C富集碳替代之外, 具有本结构的化合物都在本发明的范围内。

[0347] 如本文所使用的, 术语“接头”意指连接化合物两部分的有机部分。接头通常包含直接键或原子, 例如氧或硫; 单元, 例如NR<sup>1</sup>、C(O)、C(O)NH、C(O)O、NHC(O)O、OC(O)O、SO、SO<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NH; 或原子链, 例如经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的烯基、经取代或未经取代的炔基, 芳基烷基, 芳基烯基, 芳基炔基, 杂芳基烷基, 杂芳基烯基, 杂芳基炔基, 杂环基烷基, 杂环基烯基, 杂环基炔基, 芳基, 杂芳基, 杂环基, 环烷基, 环烯基, 烷基芳基烷基, 烷基芳基烯基、烷基芳基炔基、烯基芳基烷基、烯基芳基烯基、烯基芳基炔基、炔基芳基烷基、炔基芳基烯基、炔基芳基炔基、烷基杂芳基烷基、烷基杂芳基烯基、烷基杂芳基炔基、烯基杂芳基烷基、烯基杂芳基烯基、烯基杂芳基炔基、炔基杂芳基烷基、炔基杂芳基烯基、炔基杂芳基炔基、烷基杂环基烷基、烷基杂环基烯基、烷基杂环基炔基、烯基杂环基烷基、烯基杂环基烯基、烯基杂环基炔基、炔基杂环基烷基、炔基杂环基烯基、炔基杂环基炔基、烷基芳基、烯基芳基、炔基芳基、烷基杂芳基、烯基杂芳基、炔基杂芳基, 其中一个或更多个亚甲基可以被以下中断或封端: O、S、S(O)、SO<sub>2</sub>、NR<sup>1</sup>、C(O)、C(O)NH、C(O)O、NHC(O)O、OC(O)O、SO<sub>2</sub>NH、可切割接

头、经取代或未经取代的芳基、经取代或未经取代的杂芳基、经取代或未经取代的杂环基，其中 $R^1$ 为氢、酰基、脂族或经取代的脂族。

[0348] 在一些实施方案中，接头是支化接头 (branched linker)。支化接头的支化点可以为至少三价的原子，但可以为四价、五价或六价的原子，或呈这样多价的基团。在一些实施方案中，支化点为-N、-N(Q)-C、-O-C、-S-C、-SS-C、-C(O)N(Q)-C、-OC(O)N(Q)-C、-N(Q)C(O)-C或-N(Q)C(O)O-C；其中Q在每次出现时独立地为H或任选经取代的烷基。在一些实施方案中，支化点为甘油或其衍生物。

[0349] 可切割连接基团是在细胞外足够稳定，但在进入靶细胞后被切割以释放接头保持在一起的两部分的接头。在一个优选实施方案中，可切割连接基团在靶细胞中或在第一参照条件 (其可以例如被选择来模拟或代表细胞内条件) 下比在对象血液或血清中或在第二参照条件 (其可以例如被选择来模拟或代表血液或血清中存在的条件) 下切割得快至少10倍或更多，优选至少100倍。

[0350] 可切割连接基团对切割剂易感，例如pH、氧化还原电势或存在的降解分子。通常，切割剂在细胞内比在血清或血液中更普遍或以更高水平或者活性存在。这样的降解剂的实例包括：选择用于特定底物或不具有底物特异性的氧化还原剂，包括例如存在于细胞中的氧化或还原酶或者还原剂例如硫醇 (其可以通过还原来降解氧化还原可切割连接基团)；酯酶；酰胺酶；可以产生酸性环境的核内体或物质，例如导致pH为5或更低的那些；可以通过充当一般性酸来水解或降解酸可切割连接基团的酶，肽酶 (其可以是底物特异性的) 和蛋白酶以及磷酸酶。

[0351] 接头可以包括被特定酶可切割的可切割连接基团。并入到接头中的可切割连接基团的类型可以取决于待靶向的细胞。例如，肝靶向配体可以通过包含酯基的接头与阳离子脂质连接。肝细胞富含酯酶，因此接头在肝细胞中比在不富含酯酶的细胞类型中被更有效地切割。其他富含酯酶的细胞类型包括肺、肾皮质和睾丸的细胞。当靶向富含肽酶的细胞类型 (例如肝细胞和滑膜细胞) 时，可以使用含有肽键的接头。

[0352] 在一些实施方案中，与血液或血清 (或在选择模拟胞外条件的体外条件下) 相比，可切割连接基团在细胞中 (或在选择模拟细胞内条件的体外条件下) 切割得快至少1.25、1.5、1.75、2、3、4、5、10、25、50或100倍。在一些实施方案中，与在细胞中 (或在选择模拟细胞内条件的体外条件下) 相比，可切割连接基团在血液中 (或在选择模拟胞外条件的体外条件下) 切割得小90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、10%、5%或1%。

[0353] 示例性的可切割连接基团包括但不限于氧化还原可切割连接基团 (例如，-S-S-和-C(R)<sub>2</sub>-S-S-，其中R为H或C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基并且至少一个R为C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基，例如CH<sub>3</sub>或CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)；基于磷酸酯的可切割连接基团 (例如，-O-P(O)(OR)-O-、-O-P(S)(OR)-O-、-O-P(S)(SR)-O-、-S-P(O)(OR)-O-、-O-P(O)(OR)-S-、-S-P(O)(OR)-S-、-O-P(S)(ORk)-S-、-S-P(S)(OR)-O-、-O-P(O)(R)-O-、-O-P(S)(R)-O-、-S-P(O)(R)-O-、-S-P(S)(R)-O-、-S-P(O)(R)-S-、-O-P(S)(R)-S-、-O-P(O)(OH)-O-、-O-P(S)(OH)-O-、-O-P(S)(SH)-O-、-S-P(O)(OH)-O-、-O-P(O)(OH)-S-、-S-P(O)(OH)-S-、-O-P(S)(OH)-S-、-S-P(S)(OH)-O-、-O-P(O)(H)-O-、-O-P(S)(H)-O-、-S-P(O)(H)-O-、-S-P(S)(H)-O-、-S-P(O)(H)-S-和-O-P(S)(H)-S-，其中R为任选经取代的线性或支链C<sub>1</sub>至C<sub>10</sub>烷基)；酸可切割连接基团 (例如，腙、酯和氨基酸的酯，-C=NN-和-OC(O)-)；基于酯的可切割连接基团 (例如，-C(O)O-)；基于肽的可切割连接基团 (例如，

被细胞中的酶(例如肽酶和蛋白酶)切割的连接基团,例如 $\text{-NHCHR}^{\text{A}}\text{C(0)NHCHR}^{\text{B}}\text{C(0)-}$ ,其中 $\text{R}^{\text{A}}$ 和 $\text{R}^{\text{B}}$ 为两个相邻氨基酸的R基团)。基于肽的可切割连接基团包含两个或更多个氨基酸。在一些实施方案中,基于肽的可切割连接包含作为细胞中存在的肽酶或蛋白酶的底物的氨基酸序列。

[0354] 在一些实施方案中,酸可切割连接基团在pH为约6.5或更低(例如,约6.5、6.0、5.5、5.0或更低)的酸性环境中,或通过可以充当一般性酸的试剂(例如酶)可切割。

[0355] 如本文所用的,“可药用盐”旨在涵盖本文所述的以其盐形式使用的任何化合物,特别是在与化合物的游离形式或化合物的不同盐形式相比,盐赋予化合物改善的药代动力学特性时。可药用盐形式也可以在开始时赋予化合物其先前不具有的期望的药代动力学特性,并且甚至可以积极影响化合物在体内的治疗活性的药效学。可以被有利影响的药代动力学特性的实例是化合物跨细胞膜转运的方式,这转而可以直接并积极地影响化合物的吸收、分布、生物转化和排泄。尽管药物组合物的施用途径重要,并且多种解剖学、生理学和病理学因素可能严重影响生物利用度,但是化合物的溶解度通常取决于使用的其特定盐形式的特征。本领域技术人员将理解,化合物的水溶液提供化合物在正在治疗的对象的身体中最快的吸收,而脂质溶液和混悬液以及固体剂型导致化合物较慢的吸收。

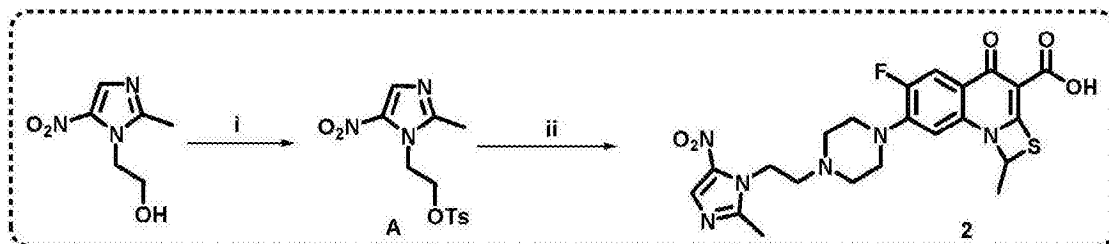
[0356] 可药用盐包括从以下衍生的那些:无机酸,例如硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸等;由以下有机酸制备的盐,例如乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、棕榈酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、对氨基苯磺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙二磺酸、草酸、羟乙磺酸等。参见例如Berge等,“Pharmaceutical Salts”, J. Pharm. Sci. 66:1-19 (1977), 其内容通过引用整体并入本文。示例性的盐还包括氢溴酸盐、盐酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、硝酸盐、乙酸盐、琥珀酸盐、戊酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、月桂酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、磷酸盐、甲苯磺酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、萘甲酸盐、甲磺酸盐、葡庚糖酸盐、乳糖醛酸盐和月桂基磺酸盐等。能够与本公开内容的化合物形成盐的合适的酸包括无机酸,例如HCl、氢溴酸、高氯酸、硝酸、硫氰酸、硫酸、磷酸等;和有机酸,例如1,2-乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、2-萘磺酸、3-苯基丙酸、4-甲基双环[2.2.2]辛-2-烯-1-羧酸、4,4'-亚甲基双(3-羟基-2-烯-1-羧酸)、乙酸、邻氨基苯甲酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、肉桂酸、柠檬酸、环戊烷丙酸、乙磺酸、甲酸、富马酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、谷氨酸、乙醇酸、庚酸、羟基萘甲酸、乳酸、月桂基硫酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、甲磺酸、粘康酸、萘磺酸、邻(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、草酸、对氯苯磺酸、丙酸、对甲苯磺酸、丙酮酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、对氨基苯磺酸、酒石酸、叔丁基乙酸、三氟乙酸、三甲基乙酸等。能够与本公开内容的化合物形成盐的合适的碱包括无机碱,例如氢氧化钠、氢氧化铵、碳酸钠、氢氧化钙、氢氧化钾等;和有机碱,例如单-、二-和三-烷基和芳基胺(例如,三乙胺、二异丙胺、甲胺、二甲胺、N-甲基葡萄糖胺、吡啶、皮考啉(picoline)、二环己胺、N,N'-二苄基乙二胺等)和任选经取代的乙醇胺(例如,乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺等)。

[0357] 实施例

[0358] 通过以下实施例进一步举例说明本公开内容,这些实施例不应被理解为限制性的。实施例仅仅是举例说明性的,并且不旨在以任何方式限制本文所述的任何方面。以下实施例不以任何方式限制本发明。

## [0359] 实施例1: 化合物2的合成

[0360]



[0361] 试剂和条件: i) 对甲苯磺酰氯, 4-二甲基氨基吡啶,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DCM, 5小时, 室温 (R.T.); ii) 6-氟-1-甲基-4-氧代-7-(咪唑-1-基)-1H,4H-[1,3]硫氮杂环[3,2-a]喹啉-3-羧酸, 四丁基溴化铵,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMF, 20小时,  $90^\circ\text{C}$ 。

[0362] 2-(2-甲基-5-硝基-1H-咪唑-1-基)乙基4-甲基苯磺酸酯 (A): 将2-(2-甲基-5-硝基-1H-咪唑-1-基)乙-1-醇 (15g, 88mmol)、4-二甲基氨基吡啶 (1.8g, 15mmol) 和三乙胺 (56ml, 400mmol) 溶于DCM (280ml) 中, 在 $0^\circ\text{C}$ 下缓慢添加在DCM中的对甲苯磺酰氯溶液 (23g, 121mmol)。然后将反应混合物在室温下搅拌5小时。完成后, 依次用5% HCl、饱和碳酸氢钠溶液、盐水洗涤反应混合物, 最后用硫酸钠干燥。蒸发溶剂后, 获得灰白色固体A (27g, 94%)。

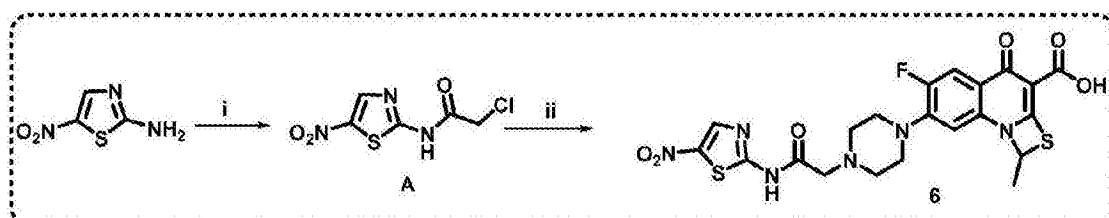
[0363]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.81 (s, 1H, ArH), 7.60 (d, 2H,  $J_{\text{AB}}=8.4\text{Hz}$ , ArH), 7.30 (d, 2H,  $J_{\text{AB}}=8.4\text{Hz}$ , ArH), 4.54 (t, 2H,  $J_{\text{AB}}=4.8\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 4.37 (t, 2H,  $J_{\text{AB}}=4.8\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.52 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.45 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ )。

[0364] 6-氟-1-甲基-7-(4-(2-(2-甲基-5-硝基-1H-咪唑-1-基)乙基)咪唑-1-基)-4-氧代-1H,4H-[1,3]硫氮杂环[3,2-a]喹啉-3-羧酸 (2): 在氩气氛下将6-氟-1-甲基-4-氧代-7-(咪唑-1-基)-1H,4H-[1,3]硫氮杂环[3,2-a]喹啉-3-羧酸 (3g, 8.60mmol) 悬浮在DMF (50ml) 中并在 $90^\circ\text{C}$ 下加热。获得澄清溶液后, 添加三乙胺 (2.4ml, 17.10mmol)、化合物A (2.12g, 6.50mmol) 和四丁基溴化铵 (107mg, 0.33mmol)。然后将反应混合物在 $90^\circ\text{C}$ 下再加热20小时。反应完成后, 将其冷却至室温, 向反应混合物中添加乙酸乙酯。将所得沉淀物过滤, 将滤液蒸发至干燥。将粗产物再溶于DCM和甲醇中, 并向该溶液中添加过量的二乙醚以获得棕色物质, 通过快速柱色谱法在硅胶上将其纯化, 并用3% 甲醇-DCM混合物洗脱纯化合物2为米色固体 (250mg), 分离收率8%。

[0365]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.23 (brs, 1H, COOH), 7.92 (s, 1H, ArH), 7.89 (d, 1H,  $J_{\text{AB}}=12.0\text{Hz}$ , ArH), 6.38 (d, 1H,  $J_{\text{AB}}=8\text{Hz}$ , ArH), 6.09 (q, 1H,  $J_{\text{AB}}=4\text{Hz}$ , SCHN), 4.51-4.41 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.26-3.20 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.74 (t, 2H,  $J_{\text{AB}}=4\text{Hz}$ ,  $\text{NCH}_2$ ), 2.69-2.67 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.20 (d, 3H,  $J_{\text{AB}}=4\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ )。ESI-MS ( $m/z$ ): 503.20 (M+H)。

## [0366] 实施例2: 化合物6的合成

[0367]



[0368] 试剂和条件: i) 氯乙酰氯,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 4小时, 室温; ii) 6-氟-1-甲基-4-氧代-7-(咪唑-1-基)-1H,4H-[1,3]硫氮杂环[3,2-a]喹啉-3-羧酸,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMF, 过夜, 室温。

[0369] 2-氯-N-(5-硝基噻唑-2-基)-乙酰胺 (A): 在 $0^\circ\text{C}$ 下向搅拌的在乙腈中的5-硝基噻

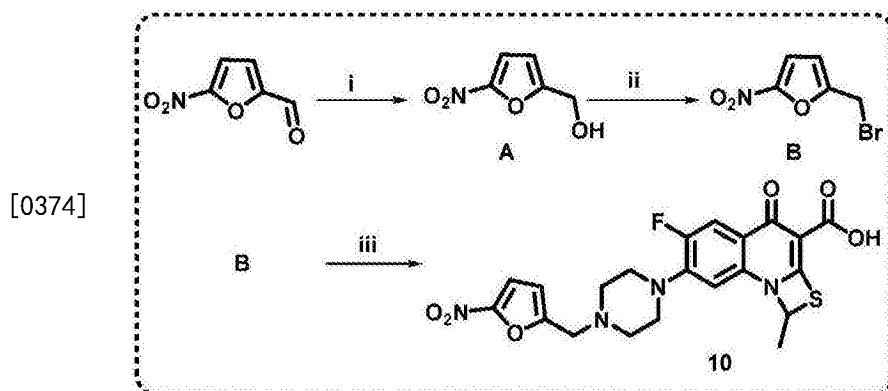
唑-2-胺 (2g, 13.80mmol) 和三乙胺 (2.85ml, 20.60mmol) 的溶液缓慢添加氯乙酰氯 (1.44ml, 17.80mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌4小时。然后在减压下蒸发溶剂, 并用乙酸乙酯提取。用1N HCl、盐水洗涤有机层, 最后用硫酸钠干燥, 以获得化合物A, 其无需进一步纯化直接用于下一步反应 (2.6g, 85%)。

[0370]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.29 (s, 1H, ArH), 4.28 (s, 1H,  $\text{CH}_2$ )

[0371] 6-氟-1-甲基-7-(4-(2-((5-硝基噻唑-2-基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-4-氧代-1H,4H-[1,3]-硫氮杂环[3,2-a]喹啉-3-羧酸 (6): 向搅拌的在DMF (20ml) 中的6-氟-1-甲基-4-氧代-7-(哌嗪-1-基)-1H,4H-[1,3]硫氮杂环[3,2-a]喹啉-3-羧酸 (1.70g, 4.87mmol) 和三乙胺 (1.33ml, 9.62mmol) 溶液添加在DMF中的化合物A (1.63g, 7.33mmol) 的溶液, 并将反应混合物在室温下搅拌过夜。向反应混合物中添加过量的乙酸乙酯, 并用1N HCl洗涤。蒸发有机层后, 通过快速柱色谱法在硅胶上纯化粗产物。在6% 甲醇-DCM混合物中洗脱化合物6, 获得黄色固体 (514mg, 20%)。

[0372]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  14.63 (brs, 1H, COOH), 8.61 (s, 1H, ArH), 7.87 (d, 1H,  $J_{AB}=13.6\text{Hz}$ , ArH), 6.94 (d, 1H,  $J_{AB}=7.2\text{Hz}$ , ArH), 6.38 (q, 1H,  $J_{AB}=6\text{Hz}$ , SCHN), 3.57 (s, 2H, COCH<sub>2</sub>), 2.81-2.66 (m, 4H, NCH<sub>2</sub>), 2.12 (d, 3H,  $J_{AB}=6\text{Hz}$ , CH<sub>3</sub>)。ESI-MS ( $m/z$ ): 535.07 (M+H)

[0373] 实施例3: 化合物10的合成



[0375] 试剂和条件: i) 硼氢化钠, 甲醇, 1小时, 室温; ii) 三溴化磷, DCM, 1小时, 室温; iii) 6-氟-1-甲基-4-氧代-7-(哌嗪-1-基)-1H,4H-[1,3]硫氮杂环[3,2-a]喹啉-3-羧酸, Et<sub>3</sub>N, DMF, 过夜, 室温。

[0376] (5-硝基呋喃-2-基) 甲醇 (A): 在0℃下向在无水甲醇 (10ml) 中的5-硝基呋喃-2-甲醛 (794mg, 5.63mmol) 的溶液分批添加硼氢化钠 (320mg, 8.44mmol)。然后将反应混合物在室温下再搅拌1小时。完成后, 用3N HCl使反应混合物酸化, 并用乙酸乙酯提取。用盐水洗涤有机层, 用硫酸钠干燥, 最后在真空下蒸发溶剂, 以获得化合物A。其无需进一步纯化直接用于下一步 (670mg, 83%)。

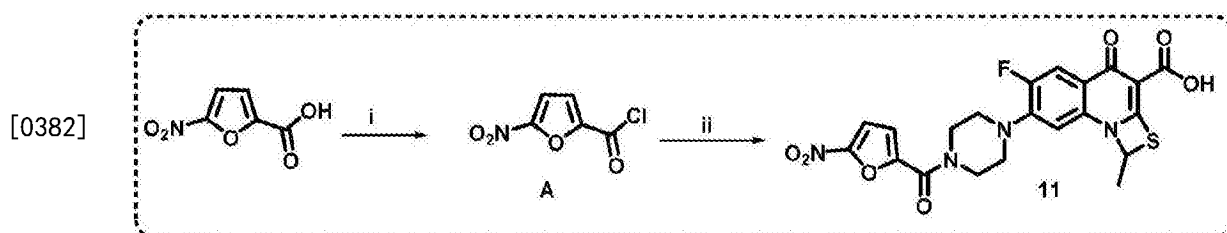
[0377] 2-(溴甲基)-5-硝基呋喃 (B): 在0℃下向搅拌的在DCM (20ml) 中的A (928mg, 6.50mmol) 的溶液缓慢添加三溴化磷 (0.80ml, 8.40mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌1小时。完成后, 将反应混合物倒入碎冰中, 用碳酸氢钠溶液中和, 并用DCM提取, 蒸发后以60%分离收率获得化合物B (800mg)。

[0378]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.29 (d, 1H,  $J_{AB}=3.5\text{Hz}$ , ArH), 6.65 (d, 1H,  $J_{AB}=3.5\text{Hz}$ , ArH), 4.49 (s, 2H, CH<sub>2</sub>)。

[0379] 6-氟-1-甲基-7-(4-((5-硝基呋喃-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-4-氧代-1H,4H-[1,3]硫氮杂环[3,2-a]-喹啉-3-羧酸(10):向搅拌的在DMF(10ml)中的6-氟-1-甲基-4-氧代-7-(哌嗪-1-基)-1H,4H-[1,3]硫氮杂环[3,2-a]喹啉-3-羧酸(650mg,1.86mmol)和三乙胺(0.39ml,2.80mmol)的溶液添加在DMF中的B(480mg,2.30mmol)溶液,并将反应混合物在室温下搅拌过夜。向反应混合物中添加过量的乙酸乙酯,并用1N HCl洗涤。将有机层蒸发,以获得粗产物,通过二氧化硅柱色谱法使用3%甲醇-DCM洗脱液将其纯化,以获得浅黄色固体的最终化合物10(450mg,50%)。

[0380]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ 14.37 (s, 1H, COOH), 7.52 (d, 1H,  $J_{AB}=14\text{Hz}$  ArH), 7.42 (d, 1H,  $J_{AB}=3.5\text{Hz}$ , ArH), 6.65 (d, 1H,  $J_{AB}=7.5\text{Hz}$ , ArH), 6.54 (d, 1H,  $J_{AB}=3.5\text{Hz}$ , ArH), 6.10 (q, 1H,  $J_{AB}=6\text{Hz}$ , SCHN), 3.49 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.07-3.03 (m, 4H, CH<sub>2</sub>N), 2.39-2.38 (m, 4H, CH<sub>2</sub>N), 1.83 (d, 3H,  $J_{AB}=5.5\text{Hz}$ , CH<sub>3</sub>)。ESI-MS (m/z): 475.09 (M+H)。

[0381] 实施例4:化合物11的合成



[0383] 试剂和条件: i) 草酰氯, DCM, 3小时, 室温; ii) 6-氟-1-甲基-4-氧代-7-(哌嗪-1-基)-1H,4H-[1,3]硫氮杂环[3,2-a]喹啉-3-羧酸, Et<sub>3</sub>N, DMF, 18小时, 室温。

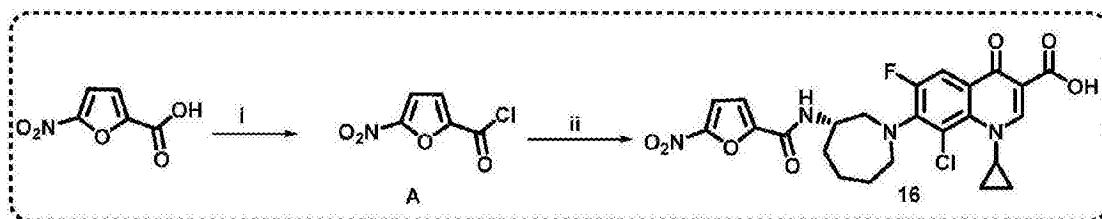
[0384] 5-硝基呋喃-2-碳酰氯(A):在0℃下向在DCM(10ml)中的5-硝基呋喃-2-羧酸(450mg,2.90mmol)的冰冷溶液添加草酰氯(2.50L,29mmol),随后添加催化量的DMF,将反应混合物在室温下搅拌3小时。完成后,在减压下蒸发溶剂以获得定量收率的酸性氯化物A(498mg)。

[0385] 6-氟-1-甲基-7-(4-(5-硝基呋喃-2-羰基)哌嗪-1-基)-4-氧代-1H,4H-[1,3]硫氮杂环[3,2-a]-喹啉-3-羧酸(11):在0℃下向搅拌的在DMF中的6-氟-1-甲基-4-氧代-7-(哌嗪-1-基)-1H,4H-[1,3]硫氮杂环[3,2-a]喹啉-3-羧酸(1.2g,3.44mmol)的溶液添加三乙胺(0.80ml,5.7mmol),随后添加在DMF中的A(500mg,2.80mmol)。然后将反应混合物在室温下搅拌18小时。反应完成后,向反应混合物中添加过量的乙酸乙酯,并过滤出固体。蒸发溶剂后,通过二氧化硅柱色谱法使用3%甲醇-DCM洗脱液纯化所得粗产物以最终获得灰白色固体的化合物11(235mg,14%)。

[0386]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ 14.63 (brs, 1H, COOH), 7.85 (d, 1H,  $J_{AB}=13.5\text{Hz}$ , ArH), 7.82 (d, 1H,  $J_{AB}=4\text{Hz}$ , ArH), 7.36 (d, 1H,  $J_{AB}=4\text{Hz}$ , ArH), 6.99 (d, 1H,  $J_{AB}=7.5\text{Hz}$ , ArH), 6.38 (q, 1H,  $J_{AB}=6\text{Hz}$ , SCHN), 3.98-3.78 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.46-3.38 (m, 4H, CH<sub>2</sub>N), 2.13 (d, 3H,  $J_{AB}=6.5\text{Hz}$ , CH<sub>3</sub>)。ESI-MS (m/z): 489.18 (M+H)。

[0387] 实施例5:化合物16的合成

[0388]



[0389] 试剂和条件: i) 草酰氯, DCM, 3小时, 室温; ii) 7-[(3R)-3-氨基氮杂环庚烷-1-基]-8-氯-1-环丙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸盐, Et<sub>3</sub>N, DMF, 室温, 18小时。

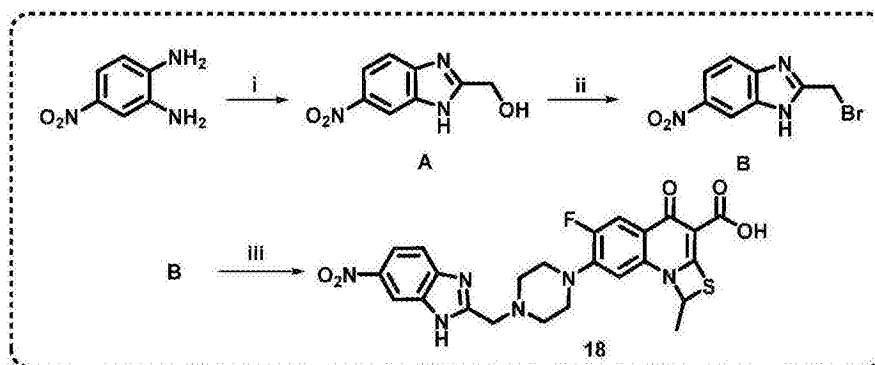
[0390] 5-硝基呋喃-2-碳酰氯 (A): 在0℃下向在DCM (10ml) 中的5-硝基呋喃-2-羧酸 (450mg, 2.9mmol) 的冰冷溶液添加草酰氯 (2.50ml, 29mmol), 随后添加催化量的DMF。将反应混合物在室温下再搅拌3小时, 最后在减压下蒸发溶剂以获得定量收率的化合物A (498mg)。

[0391] 7-[(3R)-3-(5-硝基呋喃-2-甲酰氨基)氮杂环庚烷-1-基]-基]-8-氯-1-环丙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸 (16): 在0℃下向在DMF中的7-[(3R)-3-氨基氮杂环庚烷-1-基]-8-氯-1-环丙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸盐 (900mg, 3.28mmol) 和三乙胺 (0.88ml, 6.27mmol) 的悬浮液添加化合物A (364mg, 3.28mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌16小时。完成后, 蒸发溶剂, 并用乙酸乙酯提取。通过快速柱色谱法在硅胶上使用2% DCM-MeOH洗脱液纯化蒸发后获得的粗产物固体以获得灰白色固体16 (185mg, 17%)。

[0392] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 14.23 (brs, 1H, COOH), 8.96 (s, 1H, CH), 8.14 (d, 1H, J<sub>AB</sub>=8Hz, ArH), 7.72 (brs, 1H, NH), 7.34 (d, 1H, J<sub>AB</sub>=3.5Hz, ArH), 7.21 (d, 1H, J<sub>AB</sub>=3.5Hz, ArH), 4.52-4.46 (m, 1H, CpHN), 4.45-4.36 (m, 1H, NCH), 3.86 (d, 2H, J<sub>AB</sub>=15Hz, NCH<sub>2</sub>), 3.36-3.18 (m, 4H, CH<sub>2</sub>N), 2.14-2.06 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.93-1.75 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.46-1.38 (m, 1H, CpCH<sub>2</sub>), 1.33-1.28 (m, 1H, CpC'H<sub>2</sub>), 1.24-1.16 (m, 1H, CpCH<sub>2</sub>), 0.99-0.91 (m, 1H, CpC'H<sub>2</sub>); ESI-MS (m/z): 555.05 (M+H)。

[0393] 实施例6: 化合物18的合成

[0394]



[0395] 试剂和条件: i) 乙醇酸, 6N HCl, 过夜, 回流; ii) 亚硫酸溴, DMF, 苯, 18小时, 回流; iii) 6-氟-1-甲基-4-氧代-7-(哌嗪-1-基)-1H,4H-[1,3]硫氮杂环[3,2-a]喹啉-3-羧酸, Et<sub>3</sub>N, DMF, 室温, 18小时。

[0396] (6-硝基-1H-苯并咪唑-2-基)-甲醇 (A): 将在6N氯化氢 (50ml) 中的1,2-二氨基-4-硝基苯 (5.00g, 32.60mmol) 和乙醇酸 (3.72g, 49mmol) 的溶液回流过夜。将反应混合物冷却, 用10%氢氧化钠溶液中和。过滤沉淀物并干燥, 以获得浅棕色固体A (5g, 80%)。

[0397] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13.04 (bs, 1H, NH), 8.37 (s, 1H, ArH), 8.07 (d, 1H, dd, J<sub>AB</sub>=10Hz, ArH), 7.65 (d, 1H, J=5Hz, ArH), 5.94 (bs, 1H, NH), 4.76 (s, 2H, CH<sub>2</sub>)。

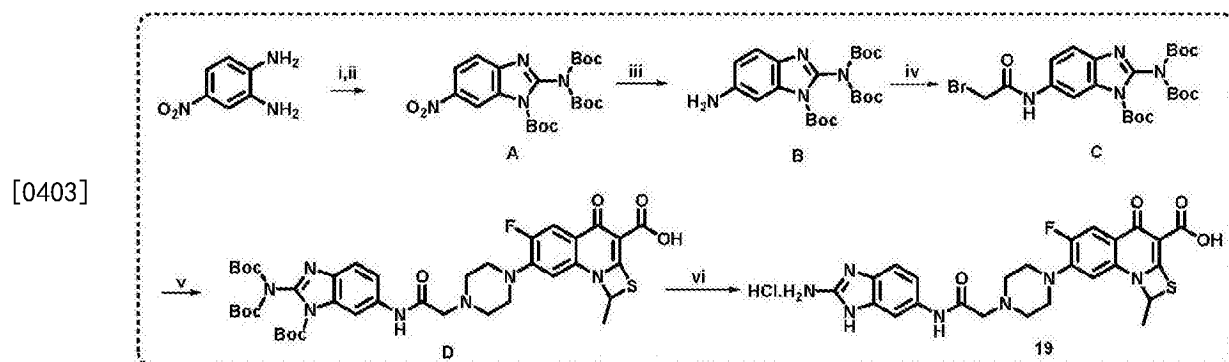
[0398] 2-(溴甲基)-6-硝基-1H-苯并[d]咪唑(B):在0℃下向搅拌的在苯中的A(300mg, 1.55mmol)的溶液添加亚硫酸溴(0.16ml, 2mmol)和催化量的DMF(0.20ml),并将反应混合物回流18小时。完成后,将溶剂蒸发,并将粗产物溶于DCM中。用水洗涤有机层,用硫酸钠干燥,在减压下蒸发,以获得粗产物,通过二氧化硅柱色谱法将其进一步纯化,在2%甲醇-DCM洗脱液中获得化合物B,为灰白色固体(330mg, 84%)。

[0399]  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 8.48(d, 1H,  $J_{AB}=2.0\text{Hz}$ , ArH), 8.14(dd, 1H,  $J_{AB}=8.75\text{Hz}$ ,  $J_m=2.5\text{Hz}$ , ArH), 7.74(d, 1H,  $J_{AB}=9\text{Hz}$ , ArH), 4.86(s, 2H,  $\text{CH}_2$ )。

[0400] 6-氟-1-甲基-7-(4-((6-硝基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-4-氧代-1H,4H-[1,3]硫氮杂环[3,2-a]喹啉-3-羧酸(18):向搅拌的在DMF(10ml)中的6-氟-1-甲基-4-氧代-7-(哌嗪-1-基)-1H,4H-[1,3]硫氮杂环[3,2-a]喹啉-3-羧酸(690mg, 1.98mmol)的溶液添加三乙胺(0.55ml, 3.95mmol)和化合物B(500mg, 1.97mmol),并将反应混合物在室温下搅拌18小时。反应完成后,向反应混合物中添加过量的乙酸乙酯,并过滤出固体。通过快速柱色谱法在硅胶上使用8%甲醇-DCM洗脱液纯化浓缩滤液后获得的粗产物以获得18(135mg, 13%)。

[0401]  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 14.65(brs, 1H, COOH), 13.09(brs, 1H, NH), 8.47-8.35(m, 1H, ArH), 8.12-8.08(m, 1H, ArH), 7.79(d, 1H,  $J_{AB}=13.5\text{Hz}$ , ArH), 7.65(d, 1H,  $J_{AB}=8.5\text{Hz}$ , ArH), 6.92(d, 1H,  $J_{AB}=7.0\text{Hz}$ , ArH), 6.37(q, 1H,  $J_{AB}=5.5\text{Hz}$ , SCHN), 3.91(s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.76-2.62(m, 4H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.01(d, 3H,  $J_{AB}=6.0\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ )。ESI-MS( $m/z$ ):525.07(M+H)。

[0402] 实施例7:化合物19的合成



[0404] 试剂和条件:i) 溴化氰, 甲醇; ii) 二碳酸二叔丁酯, 4-二甲基-氨基吡啶, THF; iii) 锌, 氯化铵, 乙醇- $\text{H}_2\text{O}$ ; iv) 溴乙酰溴,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DCM, v) 6-氟-1-甲基-4-氧代-7-(哌嗪-1-基)-1H, 4H-[1,3]硫氮杂环[3,2-a]喹啉-3-羧酸,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMF, 室温, 18小时, vi) 6N HCl, THF, 过夜, 室温。

[0405] 三-N-boc-2-氨基-4-硝基苯并咪唑(A):将4-硝基-1,2-苯二胺(2.76g, 17.66mmol)悬浮在甲醇(200ml)中,在20分钟的时间内逐滴添加在乙腈中的5M溴化氰(4ml),随后添加50ml水。将所得反应混合物在室温下搅拌过夜。结束时,向反应混合物中添加另外30ml水,并浓缩至约80ml。用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液使最终混合物呈碱性。过滤所形成的黄色沉淀物,用冷水洗涤并干燥以获得为黄色固体的2-氨基-4-硝基苯并咪唑(2.94g, 93%)。

[0406]  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 11.90(brs, 1H, NH), 7.87(d, 1H,  $J_{AB}=2.5\text{Hz}$ , ArH), 7.81(1H, dd,  $J_{AB}=11\text{Hz}$ ,  $J_m=2.5\text{Hz}$ , ArH), 7.12(1H, d,  $J_{AB}=9\text{Hz}$ , ArH), 6.87(s, 2H,  $\text{NH}_2$ )。

[0407] 向在THF(200ml)中的2-氨基-4-硝基苯并咪唑(3.6g, 20mmol)的悬浮液中添加二

碳酸二叔丁酯 (12ml, 50mmol)。将混合物在室温下搅拌5小时。然后向反应混合物中添加另一部分的二碳酸二叔丁酯 (12ml, 50mmol) 和4-二甲基氨基吡啶 (250mg, 2.05mmol)。将最终混合物在室温下搅拌过夜。最后, 蒸发溶剂, 并将残余物通过色谱法在硅胶上 (洗脱液: DCM) 纯化以获得为灰白色固体的A, 其为两种异构体的混合物 (6.0g, 63%)。

[0408]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 异构体I:  $\delta$ 8.96 (d, 1H,  $J_{AB}=2.5\text{Hz}$ , ArH), 8.29 (dd, 1H,  $J_{AB}=11\text{Hz}$ ,  $J_m=2.5\text{Hz}$ , ArH), 7.85 (d, 1H,  $J_{AB}=9.0\text{Hz}$ , ArH), 1.70 (s, 9H,  $\text{CH}_3$ ), 1.42 (s, 18H,  $\text{CH}_3$ ); 异构体II:  $\delta$ 8.64 (d, 1H,  $J_{AB}=2.0\text{Hz}$ , ArH), 8.33 (dd, 1H,  $J_{AB}=9.2\text{Hz}$ ,  $J_m=2.0\text{Hz}$ , ArH), 8.15 (d, 1H,  $J_{AB}=9.0\text{Hz}$ , ArH), 1.68 (s, 9H,  $\text{CH}_3$ ), 1.42 (s, 18H,  $\text{CH}_3$ )。

[0409] 三-N-boc-2,4-二氨基苯并咪唑 (B): 在0℃下向在乙醇-水 (3:1, 5ml) 中的A (300mg, 0.62mmol) 的悬浮液中, 添加锌粉 (500mg, 7.5mmol) 和氯化铵 (400mg, 7.5mmol), 将反应混合物在室温下搅拌2小时。反应完成后, 添加氢氧化铵溶液, 过滤出无机材料, 用DCM提取滤液, 并用硫酸钠干燥。溶剂蒸发后获得为白色固体的化合物B (200mg, 71%)。

[0410]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 异构体I:  $\delta$ 7.74 (d, 1H,  $J_{AB}=8.5\text{Hz}$ , ArH), 7.00 (d, 1H,  $J_{AB}=2\text{Hz}$ , ArH), 6.73 (dd, 1H,  $J_{AB}=10\text{Hz}$ ,  $J_m=2.0\text{Hz}$ , ArH), 1.64 (s, 9H,  $\text{CH}_3$ ), 1.39 (s, 18H,  $\text{CH}_3$ ); 异构体II:  $\delta$ 7.48 (d, 1H,  $J_{AB}=8.5\text{Hz}$ , ArH), 7.33 (d, 1H,  $J_{AB}=2\text{Hz}$ , ArH), 6.71 (dd, 1H,  $J_{AB}=10\text{Hz}$ ,  $J_m=2.0\text{Hz}$ , ArH), 1.64 (s, 9H,  $\text{CH}_3$ ), 1.39 (s, 18H,  $\text{CH}_3$ )。

[0411] 三-N-boc-N-(2-氨基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-2-溴乙酰胺 (C): 向搅拌的在DCM中的B (1g, 2.23mmol) 和三乙胺 (0.5ml, 3.60mmol) 的溶液添加溴乙酰胺 (0.25ml, 3.0mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌4小时。完成后, 用水洗涤反应混合物, 并用硫酸钠干燥有机层, 以获得化合物C, 其无需进一步纯化用于下一步 (1g, 85%)。

[0412] 三-N-boc-7-(4-(2-((2-氨基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-6-氟-1-甲基-4-氧代-1H,4H-[1,3]硫氮杂环[3,2-a]喹啉-3-羧酸 (D): 向搅拌的在DMF (5ml) 中的6-氟-1-甲基-4-氧代-7-(哌嗪-1-基)-1H,4H-[1,3]硫氮杂环[3,2-a]喹啉-3-羧酸 (280mg, 0.80mmol) 和三乙胺 (0.3ml, 2.16mmol) 的溶液添加化合物C (570mg, 1mmol), 并将最终溶液在室温下搅拌过夜。完成后, 蒸发溶剂, 用乙酸乙酯提取, 并用水洗涤。使有机提取物蒸发以获得粗产物, 其通过快速柱色谱法在硅胶上使用2% 甲醇-DCM作为洗脱液进一步纯化, 以获得为灰白色固体的化合物D (220mg, 48%)。

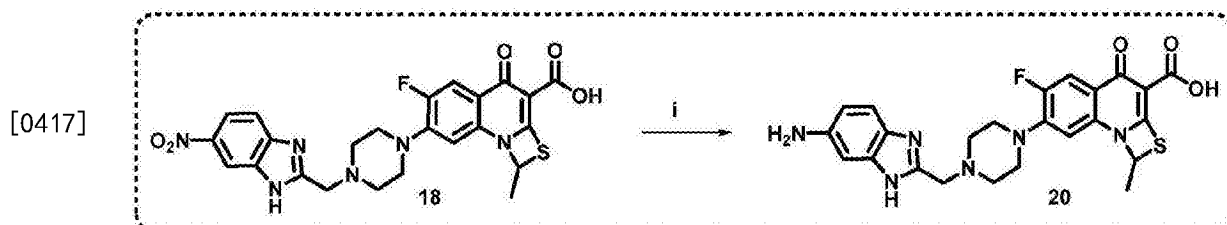
[0413]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 异构体I:  $\delta$ 14.66 (s, 1H, COOH), 10.07 (s, 1H, NH), 8.66 (d, 1H,  $J_{AB}=1.5\text{Hz}$ , ArH), 7.96 (s, 1H, ArH), 7.82 (d, 1H,  $J_{AB}=14.0\text{Hz}$ , ArH), 7.70-7.66 (m, 1H, ArH), 6.95 (d, 1H,  $J_{AB}=7.0\text{Hz}$ , ArH), 6.40 (q, 1H,  $J_{AB}=6\text{Hz}$ , SCHN), 3.44-3.37 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.29 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.80-2.75 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.13 (d, 3H,  $J_{AB}=6.0\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 1.64 (s, 9H,  $\text{CH}_3$ ), 1.36 (s, 18H,  $\text{CH}_3$ ); 异构体II:  $\delta$ 14.66 (s, 1H, COOH), 10.01 (s, 1H, NH), 8.15 (d, 1H,  $J_{AB}=1.5\text{Hz}$ , ArH), 7.90 (d, 1H,  $J_{AB}=9\text{Hz}$ , ArH), 7.82 (d, 1H,  $J_{AB}=14.0\text{Hz}$ , ArH), 7.70-7.66 (m, 1H, ArH), 7.51 (dd, 1H,  $J_{AB}=8.5\text{Hz}$ ,  $J_m=1.5\text{Hz}$ , ArH), 6.95 (d, 1H,  $J_{AB}=7.0\text{Hz}$ , ArH), 6.40 (q, 1H,  $J_{AB}=6\text{Hz}$ , SCHN), 3.44-3.37 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.29 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.80-2.75 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.13 (d, 3H,  $J_{AB}=6.0\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 1.64 (s, 9H,  $\text{CH}_3$ ), 1.36 (s, 18H,  $\text{CH}_3$ )。

[0414] 7-(4-(2-(2-氨基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-6-氟-1-甲基-4-氧代-1H,4H-[1,3]硫氮杂环[3,2-a]喹啉-3-羧酸 (19): 将化合物D (100mg, 0.12mmol) 悬浮在THF (5ml) 中, 并在0℃下向反应混合物中添加6N HCl (5ml)。将反应混合物

在室温下搅拌过夜,使沉淀的固体离心,并用水洗涤多次。干燥后获得为灰白色固体的19 (50mg,78%)。

[0415]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (S, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.88 (s, 2H, ArH), 7.85 (d, 2H,  $J_{AB}=13.6\text{Hz}$ , ArH), 7.42–7.40 (m, 1H, ArH), 7.36–7.33 (m, 1H, ArH), 7.09 (d, 1H,  $J_{AB}=7.2\text{Hz}$ , ArH), 6.41 (q, 1H,  $J_{AB}=6\text{Hz}$ , SCHN), 4.34 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.98–3.74 (m, 4H, CH<sub>2</sub>N), 2.14 (d, 3H,  $J_{AB}=6.0\text{Hz}$ , CH<sub>3</sub>) .ESI-MS (m/z): 530.12 (M+H) .

[0416] 实施例8:化合物20的合成

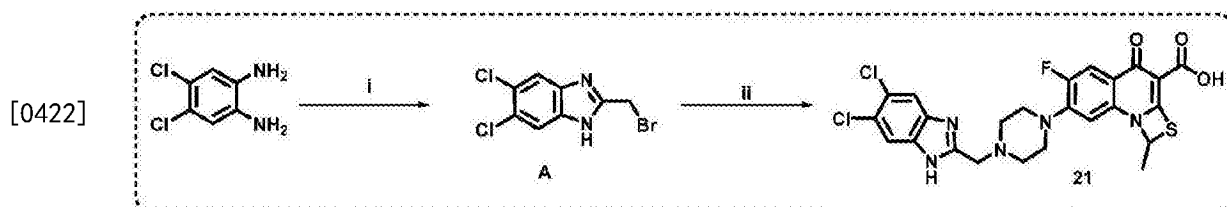


[0418] 试剂和条件: i) 10% Pd/C, H<sub>2</sub>, DCM-甲醇, 过夜, 室温。

[0419] 7-(4-((6-氨基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-氟-1-甲基-4-氧代-1H,4H-[1,3]硫氮杂环[3,2-a]喹啉-3-羧酸 (20): 将化合物18 (230mg, 0.44mmol)、活性钯 (10%, 100mg) 的混合物悬浮在甲醇-DCM (3:1, 20mL) 混合物中, 并在氢气氛 (2atm压力) 下在室温下搅拌过夜。通过硅藻土床过滤混合物, 在减压下除去溶剂, 以获得为棕色固体的几乎纯的20 (80mg, 40%)。

[0420]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  14.68 (brs, 1H, COOH), 11.79 (brs, 1H, NH), 7.81 (d, 1H,  $J_{AB}=13.5\text{Hz}$ , ArH), 7.23–7.12 (m, 1H, ArH), 6.93 (d, 1H,  $J_{AB}=7.0\text{Hz}$ , ArH), 6.66–6.54 (m, 1H, ArH), 6.53–6.43 (m, 1H, ArH), 6.42–6.36 (m, 1H, SCHN), 4.88 (brs, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.70 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.69–2.61 (m, 4H, CH<sub>2</sub>N), 2.11 (d, 3H,  $J_{AB}=6.0\text{Hz}$ , CH<sub>3</sub>) .ESI-MS (m/z): 495.17 (M+H) .

[0421] 实施例9:化合物21的合成



[0423] 试剂和条件: i) 溴乙酸, 6N HCl, 过夜, 回流; ii) 6-氟-1-甲基-4-氧代-7-(哌嗪-1-基)-1H,4H-[1,3]硫氮杂环[3,2-a]喹啉-3-羧酸, Et<sub>3</sub>N, DMF, 18小时, 室温。

[0424] 2-(溴甲基)-5,6-二氯-1H-苯并[d]咪唑 (A): 向搅拌的在6N HCl中的4,5-二氯苯-1,2-二胺 (1g, 5.65mmol) 的溶液添加溴乙酸 (2.51g, 18.08mmol), 并将反应混合物回流过夜。完成后, 将反应混合物冷却, 用10%氢氧化钠溶液中和。过滤所得沉淀物并干燥, 以获得为米色固体的化合物A (1.57g, 64%)。

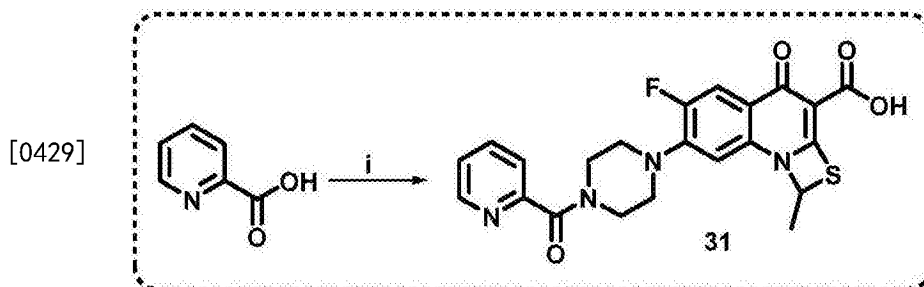
[0425]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.61 (s, 1H, ArH), 4.69 (s, 2H, CH<sub>2</sub>) .

[0426] 7-(4-((5,6-二氯-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-氟-1-甲基-4-氧代-1H,4H-[1,3]硫氮杂环[3,2-a]喹啉-3-羧酸 (21): 向搅拌的在DMF (10mL) 中的6-氟-1-甲基-4-氧代-7-(哌嗪-1-基)-1H,4H-[1,3]硫氮杂环[3,2-a]喹啉-3-羧酸 (500mg, 1.43mmol) 的溶液添加三乙胺 (0.4mL, 2.86mmol) 和化合物A (400mg, 1.43mmol), 并将反应混合物在室

温下搅拌18小时。完成后,向反应混合物中添加过量的乙酸乙酯,过滤所得固体并弃去。使滤液蒸发至干燥,并将粗产物通过快速柱色谱法在硅胶上使用6%甲醇-DCM纯化,以获得为浅黄色固体的最终化合物21 (78mg,10%)。

[0427]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$ 7.78 (d, 1H,  $J_{\text{AB}}=13.5\text{Hz}$ , ArH), 7.62–7.34 (m, 2H, ArH), 6.42 (d, 1H,  $J_{\text{AB}}=6.5\text{Hz}$ , ArH), 6.06 (q, 1H,  $J_{\text{AB}}=6\text{Hz}$ , SCHN), 3.78 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.33–3.28 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.68–2.62 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.08 (d, 3H,  $J_{\text{AB}}=6.5\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ). ESI-MS ( $m/z$ ): 547.87 ( $\text{M}+\text{H}$ ).

[0428] 实施例10:化合物31的合成

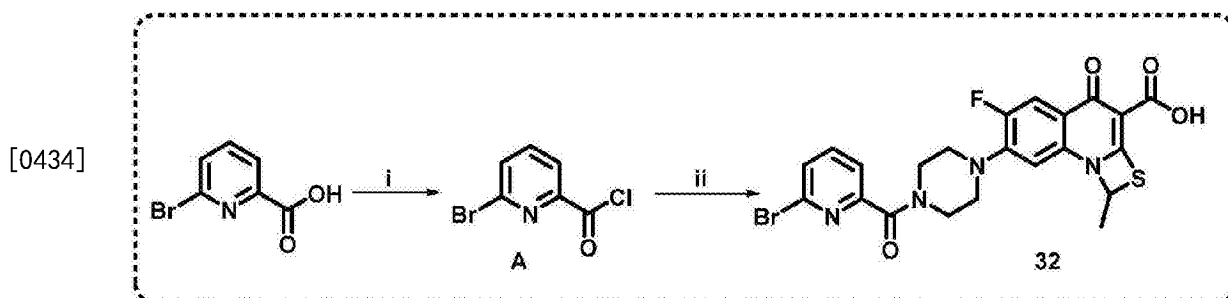


[0430] 试剂和条件: i) 6-氟-1-甲基-4-氧代-7-(哌嗪-1-基)-1H,4H-[1,3]硫氮杂环[3,2-a]喹啉-3-羧酸, 羟基苯并三唑, 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)-碳二亚胺盐酸盐, N,N-二异丙基乙胺, DMF, 18小时, 室温。

[0431] 6-氟-1-甲基-4-氧代-7-(4-皮考啉酰基哌嗪-1-基)-1H,4H-[1,3]硫氮杂环[3,2-a]喹啉-3-羧酸 (31): 在0℃下向搅拌的在DMF中的1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐 (EDC.HCl, 575mg, 3.0mmol) 的溶液添加2-皮考啉酸 (246mg, 2.0mmol), 随后添加羟基苯并三唑 (HOBt, 405mg, 3.0mmol), 并将最终反应混合物在0℃下搅拌。30分钟后, 添加6-氟-1-甲基-4-氧代-7-(哌嗪-1-基)-1H,4H-[1,3]硫氮杂环[3,2-a]喹啉-3-羧酸 (700mg, 2.01mmol) 和N,N-二异丙基乙胺 (0.53ml, 3mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌过夜。完成后, 将反应混合物蒸发, 将剩余物质研磨2至3次并干燥, 以获得为灰白色固体的化合物31 (250mg, 28%)。

[0432]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$ 14.61 (brs, 1H, COOH), 8.62 (d, 1H,  $J_{\text{AB}}=4.5\text{Hz}$ , ArH), 7.96 (t, 1H,  $J_{\text{AB}}=7.5\text{Hz}$ , ArH), 7.82 (d, 1H,  $J_{\text{AB}}=13.5\text{Hz}$ , ArH), 7.64 (d, 1H,  $J_{\text{AB}}=7.5\text{Hz}$ , ArH), 7.52 (dd, 1H,  $J_{\text{AB}}=7.0\text{Hz}$ ,  $J_{\text{A}}=5.0\text{Hz}$ , ArH), 6.98 (d, 1H,  $J_{\text{AB}}=7.0\text{Hz}$ , ArH), 6.36 (q, 1H,  $J_{\text{AB}}=6.0\text{Hz}$ , SCHN), 3.89–3.81 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.66–3.52 (m, 2H,  $\text{C}'\text{H}_2\text{N}$ ), 2.11 (d, 3H,  $J_{\text{AB}}=6.5\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ). ESI-MS ( $m/z$ ): 454.92 ( $\text{M}+\text{H}$ ).

[0433] 实施例11:化合物32的合成

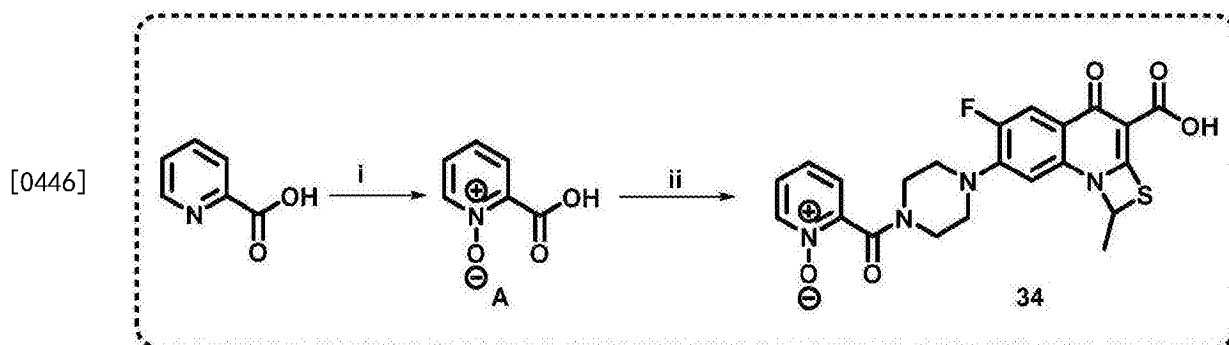


[0435] 试剂和条件: i) 草酰氯, DCM, 3小时, 室温; ii) 6-氟-1-甲基-4-氧代-7-(哌嗪-1-



6.88 (d, 1H,  $J_{AB}=6.0\text{Hz}$ , ArH), 6.38 (q, 1H,  $J_{AB}=6.0\text{Hz}$ , SCHN), 4.2 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.43–3.35 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.87–2.77 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.14 (d, 3H,  $J_{AB}=6.0\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ). ESI-MS ( $m/z$ ): 469.08 ( $M+H$ ).

[0445] 实施例13: 化合物34的合成



[0447] 试剂和条件: i) 过氧化氢 (30%, w/w) TFA, 回流; ii) 6-氟-1-甲基-4-氧代-7-(哌嗪-1-基)-1H,4H-[1,3]硫氮杂环[3,2-a]喹啉-3-羧酸, 羟基苯并三唑, 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)-碳二亚胺盐酸盐, N,N-二异丙基乙胺, DMF, 18小时, 室温。

[0448] 2-羧基吡啶1-氧化物 (A): 将2-皮考啉酸 (1.23g, 10mmol) 悬浮在三氟乙酸 (25ml) 中, 并向其中添加过氧化氢 (30% w/w, 16ml)。将最终反应混合物回流16小时。最后, 使所有挥发物在减压下蒸发, 并用冷水洗涤粗产物2至3次。真空干燥后, 获得了为白色固体的化合物A (1g, 72%)。

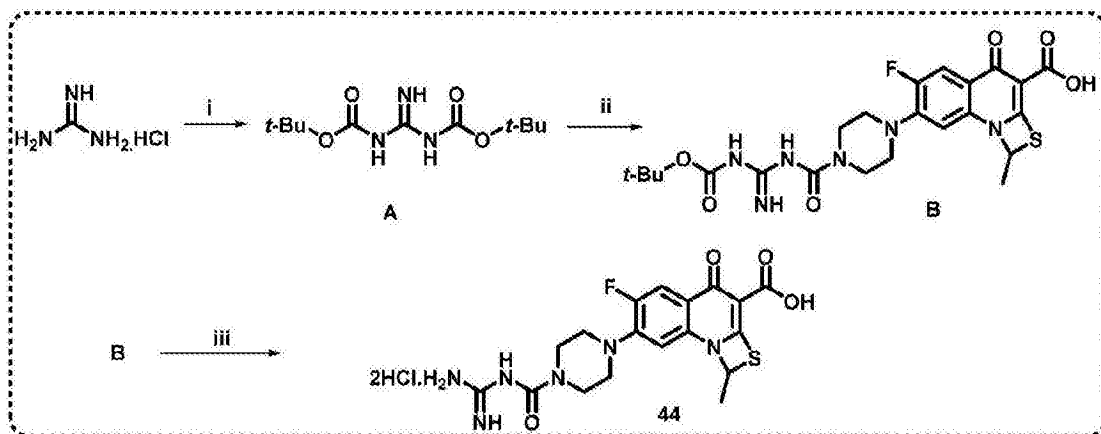
[0449] 2-(4-(3-羧基-6-氟-1-甲基-4-氧代-1H,4H-[1,3]硫氮杂环[3,2-a]喹啉-7-基)哌嗪-1-基)吡啶1-氧化物 (34): 在0℃下向搅拌的在DMF中的1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)-碳二亚胺盐酸盐 (EDC.HCl, 575mg, 3mmol) 的溶液添加化合物A (278mg, 2.0mmol), 随后添加羟基苯并三唑 (HOBt, 405mg, 3mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌30分钟, 添加6-氟-1-甲基-7-(4-((5-硝基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-4-氧代-1H,4H-[1,3]硫氮杂环[3,2-a]喹啉-3-羧酸 (700mg, 2.01mmol) 和N,N-二异丙基乙胺 (DIPEA 0.35ml, 3mmol), 并将所得溶液在室温下搅拌过夜。反应完成后, 蒸发DMF, 用甲醇消化粗产物, 过滤所得沉淀物并干燥以获得粗产物, 将其通过二氧化硅柱色谱法使用20% 甲醇-DCM洗脱液进一步纯化以获得为灰白色固体的最终化合物34 (113mg, 12%)。

[0450]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}-\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 8.18 (d, 1H,  $J_{AB}=4\text{Hz}$ , ArH), 7.86–7.83 (m, 1H, ArH), 7.47–7.43 (m, 2H, ArH), 7.35 (s, 1H, ArH), 6.58–6.55 (m, 1H, ArH), 6.18–6.011 (m, 1H, SCHN), 3.79–3.51 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.39–3.36 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.13 (d, 3H,  $J_{AB}=4.0\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ). ESI-MS ( $m/z$ ): 470.94 ( $M+H$ ).

[0451] 实施例14: 化合物43的合成



[0459]



[0460] 试剂和条件: i) 二碳酸二叔丁酯, NaOH, H<sub>2</sub>O, 16小时, 室温; ii) 6-氟-1-甲基-4-氧代-7-(哌嗪-1-基)-1H,4H-[1,3]硫氮杂环[3,2-a]喹啉-3-羧酸, DMF, 18小时, 80℃; iii) 6N HCl, THF, 过夜, 室温。

[0461] 二-(叔丁氧基羰基)-胍(A): 将盐酸胍(1.23g, 12.80mmol)和氢氧化钠(2.10g, 52.5mmol)溶于水(15ml)、1,4-二氧六环(25ml)混合物中。将混合物在0℃下冷却, 向溶液中缓慢添加二碳酸二叔丁酯(6.3g, 28.90mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物在真空中浓缩至其初始体积的三分之一, 并用乙酸乙酯提取。然后用10%柠檬酸、水和盐水洗涤有机相, 用无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩, 以获得化合物A, 其无需进一步纯化用于下一步。

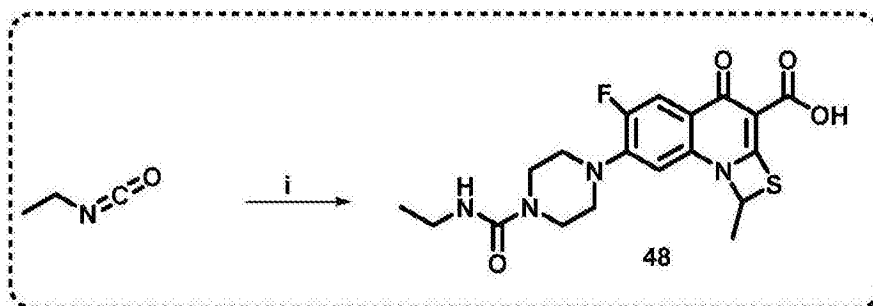
[0462] 7-(4-((N-(叔丁氧基羰基)氨基)氨基)哌嗪-1-基)-6-氟-1-甲基-4-氧代-1H,4H-[1,3]硫氮杂环[3,2-a]喹啉-3-羧酸(B): 向搅拌的在DMF(5ml)中的6-氟-1-甲基-7-(4-((5-硝基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-4-氧代-1H,4H-[1,3]硫氮杂环[3,2-a]喹啉-3-羧酸(350mg, 1mmol)的溶液添加化合物A(260mg, 1mmol), 并将反应混合物在80℃下加热过夜。反应完成后, 蒸发溶剂, 将粗产物通过二氧化硅柱色谱法用4%甲醇-DCM作为洗脱液纯化, 以获得化合物B(320mg, 60%)。

[0463] 7-(4-(氨基氨基)哌嗪-1-基)-6-氟-1-甲基-4-氧代-1H,4H-[1,3]硫氮杂环[3,2-a]喹啉-3-羧酸(44): 将化合物B(200mg, 0.37mmol)溶于THF(10mL)中, 并在0℃下向反应混合物中添加6N HCl(10mL)。将最终溶液在室温下搅拌过夜。完成后, 使溶剂在减压下蒸发, 所得物质用冷水洗涤2至3次并干燥, 以获得为灰白色固体的化合物44(100mg, 62%)。

[0464] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 14.62 (brs, 1H, COOH), 11.06 (brs, 1H, NH), 8.62 (brs, 2H, NH<sub>2</sub>), 8.26 (brs, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.83 (d, 1H, J<sub>AB</sub>=13.5Hz, ArH), 6.99 (d, J<sub>AB</sub>=5.5Hz, ArH), 6.48-6.32 (m, 1H, SCHN), 3.98-3.56 (m, 4H, CH<sub>2</sub>N), 2.12 (d, 3H, J<sub>AB</sub>=5.5Hz, CH<sub>3</sub>)。ESI-MS (m/z): 434.93 (M+H)。

[0465] 实施例16: 化合物48的合成

[0466]

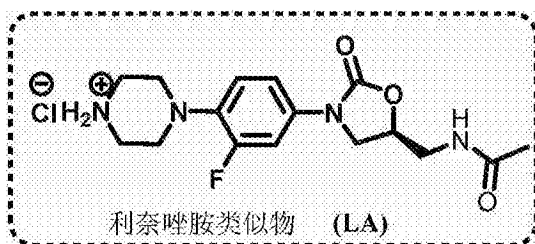


[0467] 试剂和条件: i) 异氰酸乙酯, 6-氟-1-甲基-7-(4-((5-硝基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-4-氧代-1H,4H-[1,3]硫氮杂环[3,2-a]喹啉-3-羧酸, THF, 过夜, 回流。

[0468] 7-(4-(乙基氨甲酰基)哌嗪-1-基)-6-氟-1-甲基-4-氧代-1H,4H-[1,3]硫氮杂环[3,2-a]喹啉-3-羧酸 (48): 向搅拌的在无水THF (8ml) 中的6-氟-1-甲基-7-(4-((5-硝基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-4-氧代-1H,4H-[1,3]硫氮杂环[3,2-a]喹啉-3-羧酸 (0.3g, 0.86mmol) 的溶液逐滴添加异氰酸乙酯 (在2ml THF中0.05ml, 0.57mmol), 在80℃下回流过夜。完成后, 使反应混合物在减压下浓缩, 以获得粗产物, 用冷水洗涤 (4至5次), 过滤, 以获得为黄色固体的纯48 (270mg, 收率: 75%)。

[0469]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.83 (d, 1H,  $J_{AB}=13.0\text{Hz}$ , ArH), 6.65 (s, 1H, ArH), 5.74 (s, 2H, SCHN, NH), 3.52-3.42 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.133-3.08 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.12 (d, 3H,  $J_{AB}=6.0\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 1.04 (t, 3H,  $J_{AB}=7.0\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ). ESI-MS ( $m/z$ ): 421.16 (M+H).

[0470]



[0471] (S)-N-((3-(3-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)-2-氧代咪唑烷-5-基)甲基)乙酰胺盐酸盐 (LA)

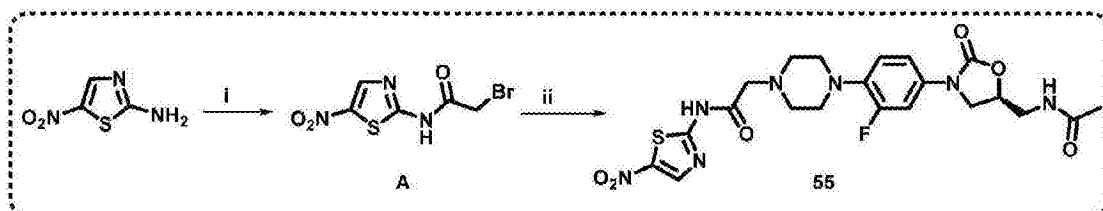
[0472] 已经根据文献“Syntheses and biological evaluation of new cephalosporin-oxazolidinone conjugates”, Shanshan Yan, Marvin J. Miller, Timothy A. Wenczewicz and Ute Möllmann, Med. Chem. Commun., 2010, 1, 145-148中提及的方法合成了利奈唑胺类似物 (linezolid analogue, LA)。

[0473]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.57 (dd, 1H,  $J_{AB}=11.6\text{Hz}$ ,  $J_m=2\text{Hz}$ , ArH), 7.23 (dd, 1H,  $J_{AB}=7\text{Hz}$ ,  $J_m=2\text{Hz}$ , ArH), 7.14 (t, 1H,  $J_{AB}=7.2\text{Hz}$ , ArH), 4.83-4.78 (m, 1H,  $\text{CHOCO}$ ), 4.14 (t, 1H,  $J_{AB}=7.2\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{NHCO}$ ), 3.84-3.81 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{NHCO}$ ), 3.58 (d, 2H,  $J_{AB}=4\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{NCO}$ ), 3.42-3.40 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{N-Ar}$ ), 3.34-3.33 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 1.98 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ). ESI-MS ( $m/z$ ): 337 (M+H).

[0474] 比旋光度, 在28.7℃和589nm下在9mg/ml氯仿溶液 (0.9%) 中的  $[\alpha]_D^{28.7} = -11.11^\circ$ 。

[0475] 实施例17: 化合物55的合成

[0476]



[0477] 试剂和条件: i) 溴乙酰溴,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 4小时, 室温; ii) (S)-N-((3-(3-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)-2-氧代噻唑烷-5-基)甲基)乙酰胺盐酸盐(LA, 利奈唑胺类似物),  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMF, 过夜, 室温。

[0478] 2-溴-N-(5-硝基噻唑-2-基)乙酰胺(A): 在 $0^\circ\text{C}$ 下向搅拌的在乙腈中的5-硝基噻唑-2-胺(2g, 13.80mmol)和三乙胺(2.85ml, 20.60mmol)的溶液缓慢添加溴乙酰溴(1.55ml, 17.80mmol)。添加完成后, 将反应混合物在室温下搅拌4小时。然后使溶剂在减压下蒸发, 并用乙酸乙酯提取。用1N HCl洗涤有机层, 随后用盐水, 用硫酸钠干燥并蒸发至干燥, 以获得A, 其无需进一步纯化用于下一步反应(2.6g, 85%)。

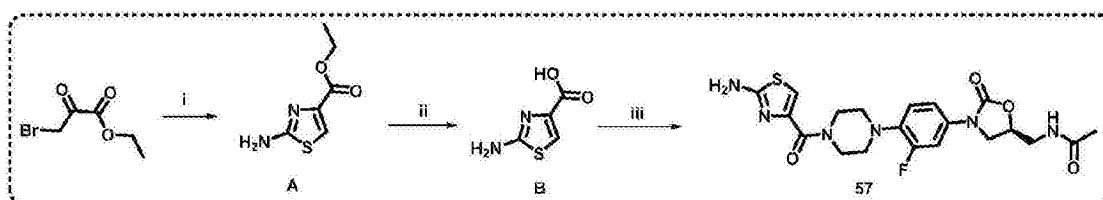
[0479] (S)-2-(4-(4-(5-(乙酰氨基甲基)-2-氧代噻唑烷-3-基)-2-氟苯基)哌嗪-1-基)-N-(5-硝基噻唑-2-基)乙酰胺(55): 向搅拌的在DMF(10ml)中的LA(0.15g, 0.4mmol)和三乙胺(0.4ml, 2.85mmol)的溶液添加在DMF中的化合物A(0.28g, 1.08mmol)的溶液, 并将反应混合物在室温下搅拌过夜。成功完成后, 用过量的乙酸乙酯提取反应混合物, 并用1N HCl洗涤。使有机层浓缩, 将粗产物通过快速柱色谱法在硅胶上用4%甲醇-DCM洗脱液纯化, 以获得为浅黄色固体的55(45mg, 25.8%)。

[0480]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$ 8.92(brs, 1H, NH), 8.60(s, 1H, ArH), 8.19(t, 1H,  $J_{\text{AB}}=4.8$ , NH), 7.48(dd, 1H,  $J_{\text{AB}}=11.8\text{Hz}$ ,  $J_{\text{m}}=1.6\text{Hz}$ , ArH), 7.18(dd, 1H,  $J_{\text{AB}}=8\text{Hz}$ ,  $J_{\text{m}}=3.6\text{Hz}$ , ArH), 7.10(t, 1H,  $J_{\text{AB}}=7.6\text{Hz}$ , ArH), 4.72-4.68(m, 1H,  $\text{CHOCO}$ ), 4.08(t, 1H,  $J_{\text{AB}}=7.2\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{NHC}$ ), 3.72-3.69(m, 1H,  $\text{CH}_2\text{NHC}$ ), 3.58(s, 2H,  $\text{COCH}_2\text{N}$ ), 3.40(t, 2H,  $J_{\text{AB}}=4\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{NCO}$ ), 3.08-3.05(m, 4H,  $\text{CH}_2\text{N-Ar}$ ), 2.88-2.81(m, 4H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 1.83(s, 3H,  $\text{CH}_3$ )。ESI-MS( $m/z$ ): 522.07(M+H)。

[0481] 比旋光度, 在 $30.6^\circ\text{C}$ 和589nm下在9mg/mL 1:1 氯仿:甲醇混合物(0.9%)中的 $[\alpha]_D^{25} = -2.22^\circ$ 。

[0482] 实施例18: 化合物57的合成

[0483]



[0484] 试剂和条件: i) 硫脲, 乙醇, 过夜, 回流; ii) 10%, NaOH, 过夜, 室温; iii) (S)-N-((3-(3-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)-2-氧代噻唑烷-5-基)甲基)乙酰胺盐酸盐(LA, 利奈唑胺类似物), 羟基苯并三唑, 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)-碳二亚胺盐酸盐(EDC.HCl), N,N-二异丙基乙胺, DMF, 18小时, 室温。

[0485] 2-氨基噻唑-4-羧酸乙酯(A): 将搅拌的在乙醇中的溴丙酮酸乙酯(0.97g, 0.62ml, 8.54mmol)的溶液与硫脲(0.5g, 6.57mmol)反应, 并将反应混合物回流过夜。完成后, 使最终溶液在减压下浓缩, 所得残余物用乙酸乙酯提取, 用盐水洗涤, 并用硫酸钠干燥。将粗产物

通过快速柱色谱法在硅胶上用4%甲醇-DCM洗脱液纯化,以获得为浅黄色固体的化合物A (0.88g, 85%)。

[0486]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ 7.45 (s, 1H, ArH), 7.21 (brs, 2H, NH), 4.19 (q, 2H,  $J_{AB}=7.0\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 1.25 (t, 3H,  $J_{AB}=7.5\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ )。

[0487] 2-氨基噻唑-4-羧酸(B): 将在10%氢氧化钠水溶液(10ml)中的化合物A (500mg, 2.9mmol)的悬浮液在室温下搅拌过夜。完成后,将反应冷却,并通过1N HCl将介质的pH调节至1。过滤出所得的沉淀物,用冷水洗涤并最后干燥,以获得为灰白色固体的化合物B (400mg, 96%)。

[0488]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO):  $\delta$ 7.41 (s, 1H, ArH), 7.34 (brs, 2H,  $\text{NH}_2$ )。

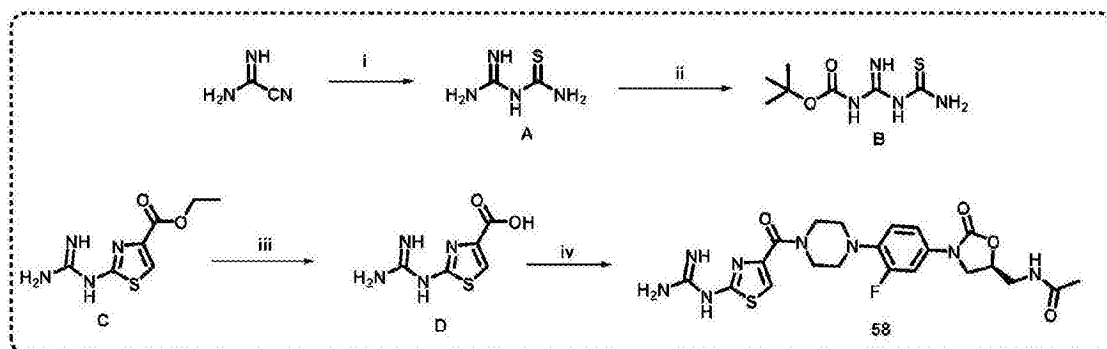
[0489] (S)-N-((3-(4-(4-(2-氨基噻唑-4-羧基)哌嗪-1-基)-3-氟苯基)-2-氧代噻唑烷-5-基)甲基)乙酰胺(57): 在0℃下向搅拌的在DMF中的1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)-碳二亚胺盐酸盐(EDC.HCl, 134mg, 0.7mmol)的溶液添加化合物B (95mg, 0.65mmol), 随后添加羟基苯并三唑(HOBt, 95mg, 0.7mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌30分钟, 添加LA (200mg, 0.54mmol)和N,N-二异丙基乙胺(DIPEA 0.7ml, 6mmol), 并将所得的溶液在室温下搅拌过夜。反应完成后, 蒸发DMF, 将粗产物通过二氧化硅柱色谱法使用4%甲醇-DCM洗脱液纯化, 以获得为灰白色固体的最终化合物57 (29.9mg, 12%)。

[0490]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ 8.27 (t, 1H,  $J_{AB}=6.0\text{Hz}$ , NH), 7.53-7.49 (m, 2H, ArH), 7.19 (dd, 1H,  $J_{AB}=7.5$ ,  $J_m=2.0\text{Hz}$ , ArH), 7.09 (t, 1H,  $J_{AB}=9.0\text{Hz}$ , ArH), 4.74-4.69 (m, 1H,  $\text{CHOCO}$ ), 4.09 (t, 1H,  $J_{AB}=7.2\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{NHCO}$ ), 3.99-3.88 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{NHCO}$ ), 3.73-3.70 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{NCO}$ ), 3.12 (q, 4H,  $J_{AB}=7.5\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{N-Ar}$ ), 3.03-2.92 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 1.84 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ )。ESI-MS (m/z): 462.9 (M+H)。

[0491] 比旋光度, 在30.6℃和589nm下在9mg/mL 1:1 氯仿:甲醇混合物(0.9%)中的  $[\alpha]_D^{25} = -2.22^\circ$ 。

[0492] 实施例19: 化合物58的合成

[0493]



[0494] 试剂和条件: i) 浓HCl, 五水合硫代硫酸钠, 氢氧化铵(水性 $\text{NH}_3$ ), 1小时, 10℃至20℃; ii) 二碳酸二叔丁酯, DMF, 4-二甲基氨基吡啶, 20小时, 室温; iii) 溴丙酮酸乙酯, 丙酮, 20小时, 0℃, 室温; iv) 10%, NaOH, 过夜, 室温; v) (S)-N-((3-(3-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)-2-氧代噻唑烷-5-基)甲基)乙酰胺盐酸盐(LA, 利奈唑胺类似物), 羟基苯并三唑, 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)-碳二亚胺盐酸盐(EDC.HCl), N,N-二异丙基乙胺, DMF, 18小时, 室温。

[0495] 1-[氨基(亚氨基)甲基]硫脲(脒基硫脲)(A):向在水(250ml)中的双氰胺(1g, 1.9mmol)的溶液在10分钟的时间内通过将反应温度维持低于20℃逐滴添加浓HCl(2.38ml)。持续搅拌,在30分钟内逐滴添加在水(125ml)中的五水合硫代硫酸钠(2.98g, 1.9mmol)的溶液,然后沉淀出几乎不可溶的gutimine硫酸氢盐(gutimine hydrogen sulfate)。此后,在0℃下通过添加氢氧化铵(2.86ml, 25%)将混合物的pH调节至8至10。收集所得的沉淀物,用冷水洗涤并干燥,以获得2.25g为无色晶体的化合物A(80%)。

[0496]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ 7.15 (brs, 3H, NH), 6.99 (brs, 3H, NH)。

[0497] {[(氨基硫羰基)氨基](亚氨基)甲基}氨基甲酸叔丁酯(B):在1小时内将在DMF(10ml)中的二碳酸二叔丁酯(1.7g, 7.8mmol)的溶液逐滴添加到在DMF(10ml)中的化合物A(1g, 7.8mmol)和4-二甲基氨基吡啶(85mg, 0.7mmol)的混合物。完成添加后,将混合物在35℃下搅拌20小时。使混合物在真空下浓缩,并将残余物用水(10ml)手动摇动。沉淀物在1分钟内开始析出,再继续手动摇动6分钟,并将混合物在4℃下保持1小时。通过过滤收集沉淀物,用冷水(15ml)洗涤,在真空下干燥,以获得为白色固体的化合物B(1.36g, 收率80%)。

[0498]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 7.96 (brs, 1H, NH), 7.31 (brs, 1H, NH), 1.42 (s, 9H, CH<sub>3</sub>)。

[0499] 2-胍基-噻唑-4-羧酸乙酯(C):在1小时内将在丙酮(2ml)中的90%溴丙酮酸乙酯(0.67g, 0.43ml, 3.5mmol)的溶液逐滴添加到冰冷却的经搅拌的在丙酮(5.2ml)中的B(1g, 4.6mmol)的悬浮液。完成添加后,将反应混合物在室温下再搅拌16小时,然后在减压下减少溶剂,将如此获得的粗产物通过二氧化硅柱色谱法使用4%甲醇-DCM作为洗脱液纯化,以获得为浅黄色固体的C(0.53g, 71%)。

[0500]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 12.06 (brs, 1H, NH), 8.18 (s, 1H, ArH), 4.29 (q, 2H,  $J_{AB}$  = 7.0Hz, CH<sub>2</sub>), 1.29 (t, 3H,  $J_{AB}$  = 7.0Hz, CH<sub>3</sub>)。ESI-MS (m/z): 214.94 (M+H)。

[0501] 2-胍基-噻唑-4-羧酸(D):将在10%氢氧化钠水溶液(10ml)中的C(500mg, 2.3mmol)的悬浮液在室温下搅拌过夜。完成后,在冰浴中使反应冷却,并通过添加1N HCl将介质的pH调节至1。过滤沉淀的物质并干燥,以获得为黄色固体的D(0.41g, 96%收率)。

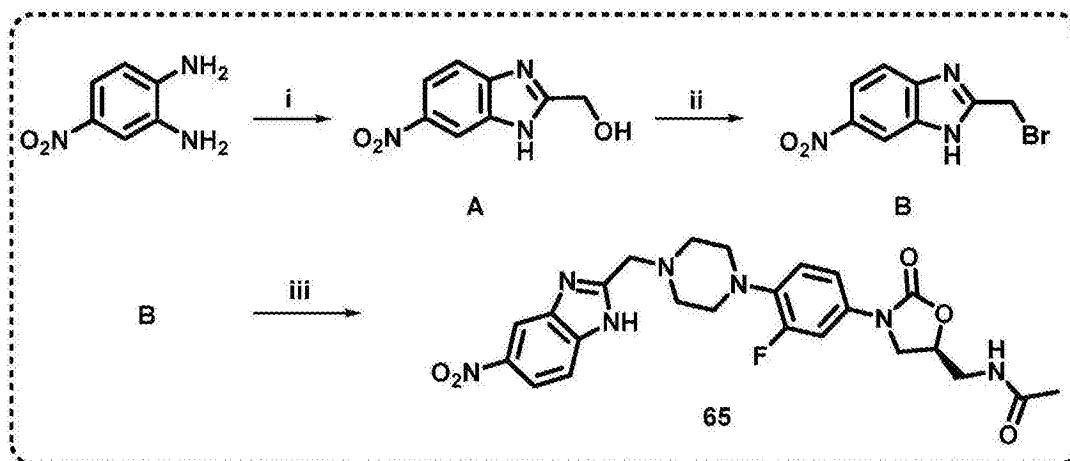
[0502] (S)-N-((3-(3-氟-4-(4-(2-胍基噻唑-4-羰基)哌嗪-1-基)苯基)-2-氧代噻唑烷-5-基)甲基)乙酰胺(58):在0℃下向搅拌的在DMF中的1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)-碳二亚胺盐酸盐(EDC.HCl, 66.9mg, 0.35mmol)的溶液添加化合物B(59.8mg, 0.32mmol),随后添加羟基苯并三唑(HOBt, 47.2mg, 0.35mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌30分钟,添加LA(100mg, 0.27mmol)和N,N-二异丙基乙胺(DIPEA 0.2ml, 1.1mmol),并将所得溶液在室温下搅拌过夜。反应完成后,蒸发DMF,将粗产物通过二氧化硅柱色谱法使用4%甲醇-DCM洗脱液纯化,以获得为琥珀色固体的最终化合物58。

[0503]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ 8.27 (t, 1H,  $J_{AB}$  = 6.0Hz, NH), 7.53-7.49 (m, 2H, ArH), 7.19 (dd, 1H,  $J_{AB}$  = 7.5,  $J_m$  = 2.0Hz, ArH), 7.09 (t, 1H,  $J_{AB}$  = 9.0Hz, ArH), 4.74-4.69 (m, 1H, CHOCO), 4.09 (t, 1H,  $J_{AB}$  = 7.2Hz, CH<sub>2</sub>NHCO), 3.99-3.88 (m, 1H, CH<sub>2</sub>NHCO), 3.73-3.70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NCO), 3.12 (q, 4H,  $J_{AB}$  = 7.5Hz, CH<sub>2</sub>N-Ar), 3.03-2.92 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-N), 1.84 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)。ESI-MS (m/z): 462.9 (M+H)。

[0504] 比旋光度:在32.2℃和589nm下在9mg/mL 1:1 氯仿:甲醇混合物(0.9%)中的  $[\alpha]_D^{25} = -27.68^\circ$ 。

## [0505] 实施例20:化合物65的合成

[0506]



[0507] 试剂和条件: i) 乙醇酸, 6N HCl, 过夜, 回流; ii) 亚硫酸溴, DMF, 苯, 18小时, 回流; iii) (S)-N-((3-(3-氟-4-(咪唑-1-基)苯基)-2-氧代咪唑烷-5-基)甲基)乙酰胺盐酸盐(LA, 利奈唑胺类似物), Et<sub>3</sub>N, DMF, 室温, 18小时。

[0508] 6-硝基-1H-苯并咪唑-2-基)-甲醇(A): 将在6N氯化氢(50ml)中的1,2-二氨基-4-硝基苯(5.00g, 32.60mmol)和乙醇酸(3.72g, 49mmol)的溶液回流过夜。将反应混合物冷却, 并用10%氢氧化钠溶液中和。过滤沉淀物并干燥, 以获得为浅棕色固体的A(5g, 80%)。

[0509] <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ13.04(bs, 1H, NH), 8.37(s, 1H, ArH), 8.07(dd, 1H, dd, J<sub>AB</sub>=10Hz, J<sub>m</sub>=2.5Hz, ArH), 7.65(d, 1H, J=5Hz, ArH), 5.94(bs, 1H, NH), 4.76(s, 2H, CH<sub>2</sub>)。

[0510] 2-(溴甲基)-6-硝基-1H-苯并[d]咪唑(B): 在0℃下向搅拌的在苯中的A(300mg, 1.55mmol)的溶液添加亚硫酸溴(0.16ml, 2mmol)和DMF(0.20ml), 并将反应混合物回流18小时。反应完成后, 蒸发溶剂, 将粗产物溶于DCM中, 并用水洗涤。使有机层通过硫酸钠并在减压下蒸发以获得粗产物, 将其通过柱色谱法在硅胶上用2%甲醇-DCM洗脱液进一步纯化, 以获得为灰白色固体的化合物B(330mg, 84%)。

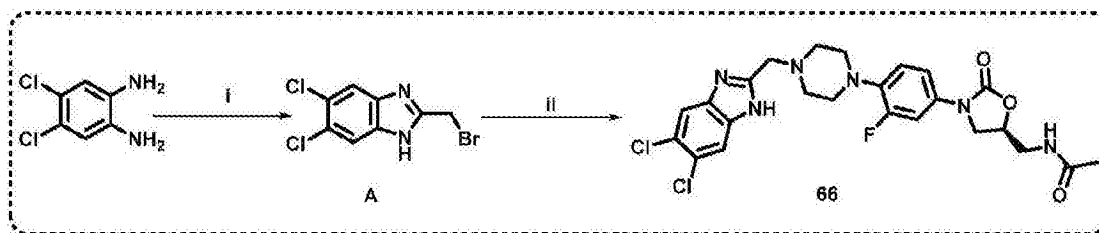
[0511] <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ8.48(d, 1H, J<sub>AB</sub>=2.0Hz, ArH), 8.14(dd, 1H, J<sub>AB</sub>=10Hz, J<sub>m</sub>=2.5Hz, ArH), 7.74(d, 1H, J<sub>AB</sub>=9Hz, ArH), 4.86(s, 2H, CH<sub>2</sub>)。

[0512] (S)-N-((3-(3-氟-4-(4-((6-硝基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)咪唑-1-基)苯基)-2-氧代咪唑烷-5-基)甲基)乙酰胺(65): 向搅拌的在DMF(10ml)中的LA(100mg, 0.26mmol)的溶液添加三乙胺(0.1ml, 0.92mmol)和化合物B(100mg, 0.4mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌18小时。反应完成后, 向反应混合物中添加过量的乙酸乙酯, 并过滤出固体。使有机层浓缩, 将所得粗产物通过快速柱色谱法在硅胶上使用6%甲醇-DCM洗脱液进一步纯化, 以获得为琥珀色固体的最终化合物65(135mg, 13%)。

[0513] <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ8.48(s, 1H, ArH), 8.14(dd, 1H, J<sub>AB</sub>=7.6Hz, J<sub>m</sub>=1.2Hz, ArH), 7.64-7.55(m, 1H, ArH), 7.35(dd, 1H, J<sub>AB</sub>=11.2Hz, J<sub>m</sub>=2Hz, ArH), 7.02(dd, 1H, J<sub>AB</sub>=7Hz, J<sub>m</sub>=1.6Hz, ArH), 6.90(t, 1H, J<sub>AB</sub>=7.2Hz, ArH), 4.71-4.68(m, 1H, CHOCO), 3.99(t, 1H, J<sub>AB</sub>=7.2Hz, CH<sub>2</sub>NHCO), 3.92(s, 2H, CH<sub>2</sub>NCO), 3.73-3.67(m, 1H, CH<sub>2</sub>NHCO), 3.55(s, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 3.23-3.22(m, 4H, CH<sub>2</sub>N-Ar), 2.82-2.77(m, 4H, CH<sub>2</sub>NH), 1.94(s, 3H, CH<sub>3</sub>)。ESI-MS(m/z): 511.96(M<sup>+</sup>)。

## [0514] 实施例21:化合物66的合成

[0515]



[0516] 试剂和条件: i) 溴乙酸, 6N HCl, 过夜, 回流; ii) (S)-N-((3-(3-氟-4-(咪唑-1-基)苯基)-2-氧代咪唑烷-5-基)甲基)乙酰胺盐酸盐 (LA, 利奈唑胺类似物),  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMF, 18小时, 室温。

[0517] 2-(溴甲基)-5,6-二氯-1H-苯并[d]咪唑 (A): 向搅拌的在6N HCl中的4,5-二氯苯-1,2-二胺 (1g, 5.65mmol) 的溶液添加溴乙酸 (2.51g, 18.08mmol), 并将反应混合物回流过夜。完成后, 将反应混合物冷却至室温, 并用10%氢氧化钠溶液中和。过滤所得的沉淀物并干燥, 以获得为米色固体的化合物A (1.57g, 64%)。

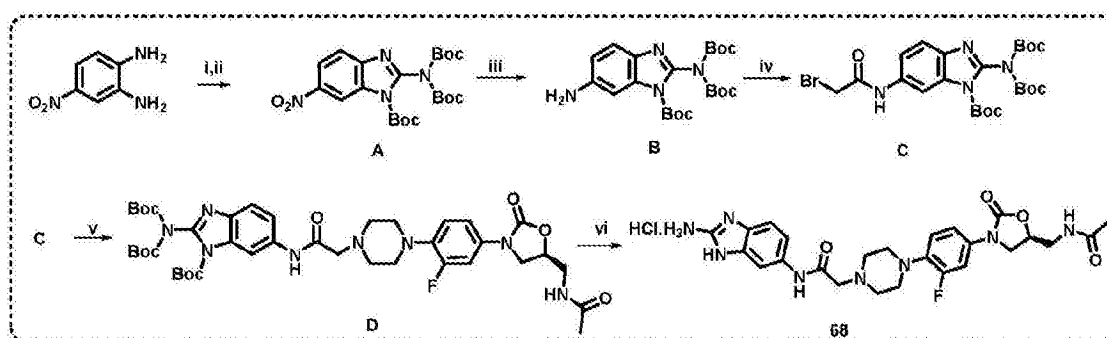
[0518]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$ 7.61 (s, 1H, ArH), 4.69 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ )。

[0519] (S)-N-((3-(4-(4-(5,6-二氯-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)咪唑-1-基)-3-氟苯基)-2-氧代咪唑烷-5-基)甲基)乙酰胺 (66): 向搅拌的在DMF (10ml) 中的LA (100mg, 0.26mmol) 的溶液添加三乙胺 (0.2ml, 1.56mmol) 和化合物A (160mg, 0.65mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌18小时。反应成功完成后, 向反应混合物中添加过量的乙酸乙酯, 并过滤出固体。将滤液蒸发至干燥, 将粗产物通过二氧化硅柱色谱法使用6%甲醇-DCM作为洗脱液进一步纯化, 以获得为浅黄色固体的最终化合物66 (78mg, 10%)。

[0520]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}$ ):  $\delta$ 8.24 (t, 1H,  $J_{\text{AB}}=5.6$ , NH), 7.86 (s, 1H, ArH), 7.78 (s, 1H, ArH), 7.45 (dd, 1H,  $J_{\text{AB}}=14.8\text{Hz}$ ,  $J_{\text{m}}=2.4\text{Hz}$  ArH), 7.16 (dd, 1H,  $J_{\text{AB}}=9\text{Hz}$ ,  $J_{\text{m}}=2.4\text{Hz}$  ArH), 7.06 (t, 1H,  $J_{\text{AB}}=9.2\text{Hz}$ , ArH), 4.73-4.66 (m, 1H,  $\text{CHOCO}$ ), 4.07 (t, 2H,  $J_{\text{AB}}=8.8\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{NCO}$ ), 3.70 (s, 2H, Ar $\text{CH}_2$ ), 3.69-3.67 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{NCO}$ ), 3.17-3.16 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{N-Ar}$ ), 2.72-2.62 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 1.79 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ )。ESI-MS ( $m/z$ ): 536.13 ( $\text{M}+\text{H}$ )。

[0521] 实施例22: 化合物68的合成

[0522]



[0523] 试剂和条件: i) 溴化氰, 甲醇; ii) 二碳酸二叔丁酯, 4-二甲基-氨基吡啶, THF; iii) 锌, 氯化铵,  $\text{EtOH-H}_2\text{O}$ ; iv) 溴乙酰溴,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DCM; v) (S)-N-((3-(3-氟-4-(咪唑-1-基)苯基)-2-氧代咪唑烷-5-基)甲基)乙酰胺盐酸盐 (LA, 利奈唑胺类似物),  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMF, 室温, 18小时; vi) 6N HCl, THF, 过夜, 室温。

[0524] 三-boc-2-氨基-4-硝基苯并咪唑 (A): 将4-硝基-1,2-苯二胺 (2.76g, 17.66mmol) 悬浮在甲醇 (200ml) 中, 在20分钟的时间内逐滴添加在乙腈中的5M溴化氰 (4ml), 随后向反

应混合物中添加50ml水。将最终所得的反应混合物在室温下搅拌过夜,并向其中添加30ml水。使反应混合物浓缩至约80ml,用饱和碳酸氢钠溶液使其呈碱性。过滤形成的黄色沉淀物,用冷水洗涤并干燥,以获得为黄色固体的2-氨基-4-硝基苯并咪唑(2.94g,93%)。

[0525]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$ 11.90 (brs, 1H, NH), 7.87 (d, 1H,  $J_{AB}=2.5\text{Hz}$ , ArH), 7.81 (1H, dd,  $J_{AB}=11\text{Hz}$ ,  $J_m=2.5\text{Hz}$ , ArH), 7.12 (1H, d,  $J_{AB}=9\text{Hz}$ , ArH), 6.87 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ) .

[0526] 向在THF (200ml) 中的合成的2-氨基-4-硝基苯并咪唑(3.6g, 20mmol) 的悬浮液添加二碳酸二叔丁酯(12ml, 50mmol)。将混合物在室温下搅拌5小时。然后将另一部分的二碳酸二叔丁酯(12ml, 50mmol) 添加到反应混合物, 随后添加4-二甲基氨基吡啶(250mg, 2.05mmol)。在室温下搅拌过夜后, 蒸发溶剂, 将残余物通过色谱法在硅胶上(洗脱液: DCM) 纯化以获得为灰白色固体的三-Boc保护的化合物A, 其为两种异构体的混合物(6.0g, 63%)。

[0527]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 异构体I:  $\delta$ 8.96 (d, 1H,  $J_{AB}=2.5\text{Hz}$ , ArH), 8.29 (dd, 1H,  $J_{AB}=11\text{Hz}$ ,  $J_m=2.5\text{Hz}$ , ArH), 7.85 (d, 1H,  $J_{AB}=9.0\text{Hz}$ , ArH), 1.70 (s, 9H,  $\text{CH}_3$ ), 1.42 (s, 18H,  $\text{CH}_3$ ); 异构体II:  $\delta$ 8.64 (d, 1H,  $J_{AB}=2.0\text{Hz}$ , ArH), 8.33 (dd, 1H,  $J_{AB}=9.2\text{Hz}$ ,  $J_{mm}=2.0\text{Hz}$ , ArH), 8.15 (d, 1H,  $J_{AB}=9.0\text{Hz}$ , ArH), 1.68 (s, 9H,  $\text{CH}_3$ ), 1.42 (s, 18H,  $\text{CH}_3$ ) .

[0528] 三-boc-2,4-二氨基苯并咪唑(B): 在0℃下向在乙醇-水(3:1, 5mL) 中的A (300mg, 0.62mmol) 的悬浮液添加锌粉(500mg, 7.50mmol) 和氯化铵(400mg, 7.50mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌2小时。反应完成后, 添加氨水溶液, 过滤出无机材料, 用DCM提取滤液, 并用硫酸钠干燥。溶剂蒸发后, 获得了为白色固体的化合物B (200mg, 71%)。

[0529]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 异构体I:  $\delta$ 7.74 (d, 1H,  $J_{AB}=8.5\text{Hz}$ , ArH), 7.00 (d, 1H,  $J_{AB}=2\text{Hz}$ , ArH), 6.73 (dd, 1H,  $J_{AB}=10\text{Hz}$ ,  $J_m=2.0\text{Hz}$ , ArH), 1.64 (s, 9H,  $\text{CH}_3$ ), 1.39 (s, 18H,  $\text{CH}_3$ ); 异构体II:  $\delta$ 7.48 (d, 1H,  $J_{AB}=8.5\text{Hz}$ , ArH), 7.33 (d, 1H,  $J_{AB}=2\text{Hz}$ , ArH), 6.71 (dd, 1H,  $J_{AB}=10\text{Hz}$ ,  $J_m=2.0\text{Hz}$ , ArH), 1.64 (s, 9H,  $\text{CH}_3$ ), 1.39 (s, 18H,  $\text{CH}_3$ ) .

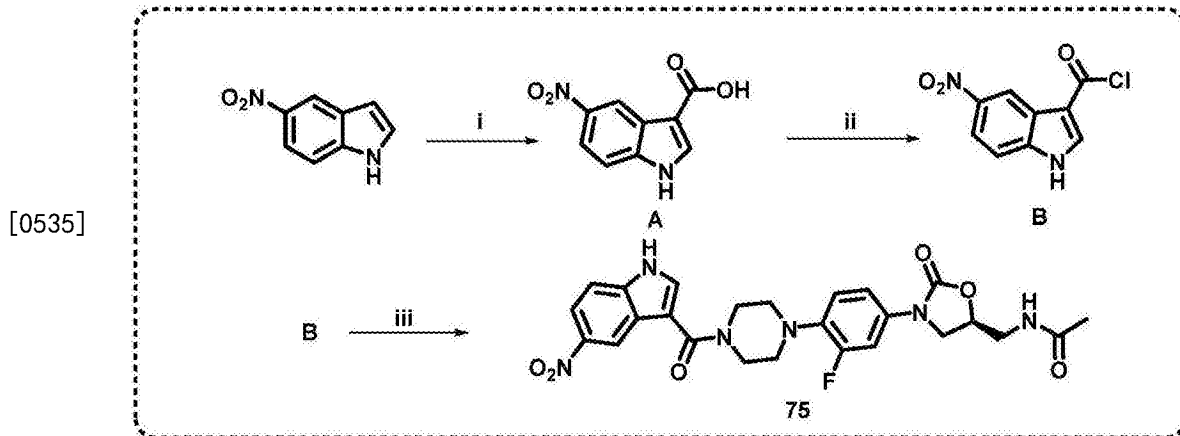
[0530] 三-N-boc-N-(2-氨基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-2-溴乙酰胺(C): 在0℃下向搅拌的在DCM中的B (1g, 2.23mmol) 和三乙胺(0.5ml, 3.60mmol) 的溶液添加溴乙酰胺(0.25ml, 3mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌4小时。反应完成后, 用水洗涤最终混合物, 并用硫酸钠干燥有机层。蒸发后获得粗产物C, 其无需进一步纯化用于下一步(1g, 85%)。

[0531] 三-N-boc-(S)-2-(4-(4-(5-(乙酰氨基甲基)-2-氧代咪唑烷-3-基)-2-氟苯基)哌嗪-1-基)-N-(2-氨基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)乙酰胺(D): 向搅拌的在DMF (5ml) 中的LA (200mg, 0.4mmol) 和三乙胺(0.25ml, 1.8mmol) 的溶液添加化合物C (379mg, 0.6mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌过夜。反应完成后, 蒸发溶剂, 将粗产物溶于乙酸乙酯中并用水洗涤。蒸发有机溶剂后, 将粗产物通过快速柱色谱法在硅胶上使用4%甲醇-DCM作为洗脱液纯化, 以获得为灰白色固体的D (82mg, 25%)。

[0532] (S)-2-(4-(4-(5-(乙酰氨基甲基)-2-氧代咪唑烷-3-基)-2-氟苯基)哌嗪-1-基)-N-(2-氨基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)乙酰胺(68): 在0℃下向在THF (5ml) 中的化合物D (82mg, 99.5mmol) 的溶液添加6N HCl, 并将反应混合物在室温下搅拌过夜。成功完成反应后, 蒸发溶剂至干燥。将所得的粗产物溶于最少量的甲醇和二氯甲烷混合物中, 通过添加过量的二乙醚沉淀出来。重复该过程2至3次, 以最后获得为灰白色固体的纯化合物84 (15mg, 30%)。

[0533]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8.56 (s, 1H, NH), 8.29 (t, 1H,  $J_{AB}=4.8\text{Hz}$ , NH), 7.84 (s, 1H, ArH), 7.53 (dd, 1H,  $J_{AB}=12.4\text{Hz}$ ,  $J_m=2.0\text{Hz}$ , ArH), 7.36-7.31 (m, 2H, ArH), 7.23 (dd, 1H,  $J_{AB}=6\text{Hz}$ ,  $J_m=2.4\text{Hz}$ , ArH), 7.17 (t, 1H,  $J_m=7.6\text{Hz}$ , ArH), 4.74-4.70 (m, 1H, CHOCO), 4.10 (t, 1H,  $J_{AB}=7.2\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{NHCO}$ ), 3.76-3.70 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{NCO}$ ), 3.43-3.38 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{N-Ar}$ ), 3.13-3.08 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 1.84 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ). ESI-MS ( $m/z$ ) : 525.16 (M+H).

[0534] 实施例23: 化合物75的合成



[0536] 试剂和条件: i) a) 草酰氯, 二乙醚, 24小时,  $0^\circ\text{C}$ ; b) KOH, 2小时回流, c) 10%过氧化氢, 4小时回流; ii) 亚硫酰氯, 甲苯, 5小时, 回流; iii) (S)-N-((3-(3-氟-4-((5-硝基-1H-吲哚-3-基)哌嗪-1-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[1,2-b]吡嗪-5-基)甲基)乙酰胺盐酸盐 (LA, 利奈唑胺类似物), DMF,  $\text{Et}_3\text{N}$ , 室温, 过夜。

[0537] 5-硝基-1H-吲哚-3-羧酸 (A): 将5-硝基吲哚 (1g, 6.2mmol) 悬浮在二乙醚中, 在 $0^\circ\text{C}$ 下在氮气氛围下添加草酰氯 (4.3ml, 49.4mmol)。将所得反应混合物在 $0^\circ\text{C}$ 下搅拌24小时, 将所得沉淀物过滤, 用冷的二乙醚洗涤并干燥。干燥后, 将物质进一步溶于在水 (40ml) 中的氢氧化钾 (1.63g, 29mmol) 溶液中并回流2小时。使反应混合物冰冷却, 用12N HCl酸化至pH 1。将所得的沉淀物过滤, 用1N HCl洗涤并干燥。将该沉淀物进一步溶于10%过氧化氢溶液 (75ml) 中, 回流4小时并冷却至室温。将所得的沉淀物过滤, 用冷水洗涤并干燥, 以获得为绿黄色固体的A (750mg, 61%)。

[0538]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.49-12.46 (2H, NH&OH), 8.91 (d, 1H,  $J_{AB}=2.0\text{Hz}$ , ArH), 8.29 (d, 1H,  $J_{AB}=2.0\text{Hz}$ , ArH), 8.10 (dd, 1H,  $J_{AB}=9.0\text{Hz}$ ,  $J_m=2.5\text{Hz}$ , ArH), 7.68 (d, 1H,  $J_{AB}=9.0\text{Hz}$ , ArH); ESI-MS ( $m/z$ ) : 206.93 (M+H)。

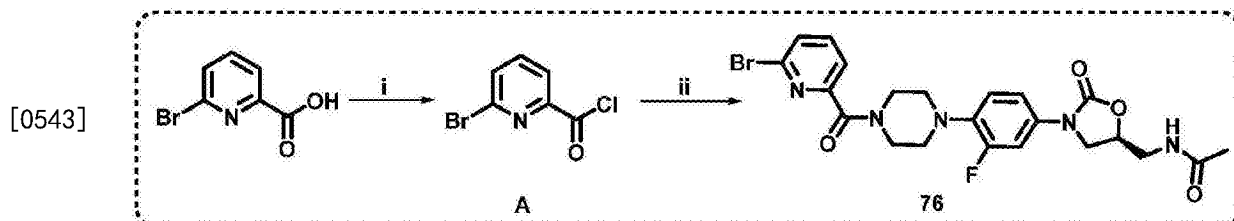
[0539] 5-硝基-1H-吲哚-3-碳酰氯 (B): 将5-硝基-1H-吲哚-3-羧酸 (700mg, 3.4mmol) 悬浮在甲苯 (20ml) 中, 随后添加亚硫酰氯 (8.4ml, 115mmol)。将反应混合物回流5小时。反应完成后, 在减压下蒸发过量的亚硫酰氯和甲苯并干燥 (690mg, 91%)。

[0540] (S)-N-((3-(3-氟-4-((5-硝基-1H-吲哚-3-基)哌嗪-1-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[1,2-b]吡嗪-5-基)甲基)乙酰胺 (75): 在 $0^\circ\text{C}$ 下向搅拌的在DMF (5ml) 中的LA (100mg, 0.27mmol) 和三乙胺 (0.15ml, 1.07mmol) 的溶液逐滴添加在DMF (5ml) 中的化合物A (60mg, 0.27mmol) 的溶液, 并将反应混合物在室温下搅拌过夜。反应完成后, 蒸发溶剂, 将粗产物通过快速柱色谱法在硅胶上 (洗脱液: 4%甲醇-DCM) 纯化, 以获得为灰白色固体的75 (120mg, 81.6%)。

[0541]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.42 (brs, 1H, NH), 8.70 (d, 1H,  $J_{AB}=2.5\text{Hz}$ , ArH), 8.29 (t, 1H,

$J_{AB}=6.0\text{Hz}$ , NH), 8.08 (dd, 1H,  $J_{AB}=10.75\text{Hz}$ ,  $J_m=2.0\text{Hz}$ , ArH), 8.05 (d, 1H,  $J_{AB}=2.5\text{Hz}$ , ArH), 7.66 (d, 1H,  $J_{AB}=9.0\text{Hz}$ , ArH), 7.52 (dd, 1H,  $J_{AB}=14.75\text{Hz}$ ,  $J_m=2.5\text{Hz}$ , ArH), 7.20 (dd, 1H,  $J_{AB}=8.75\text{Hz}$ ,  $J_m=2.5\text{Hz}$ , ArH), 7.11 (t, 1H,  $J_{AB}=9.5$ , ArH), 4.74-4.69 (m, 1H, CHOCO), 4.10 (t,  $J_{AB}=9.0\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_2\text{NHCO}$ ), 3.74-3.71 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{NCO}$ ), 3.63-3.57 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{N-Ar}$ ), 3.43-3.39 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.16-3.11 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 1.84 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ). ESI-MS ( $m/z$ ): 524.91 ( $M+H$ ).

[0542] 实施例24: 化合物76的合成



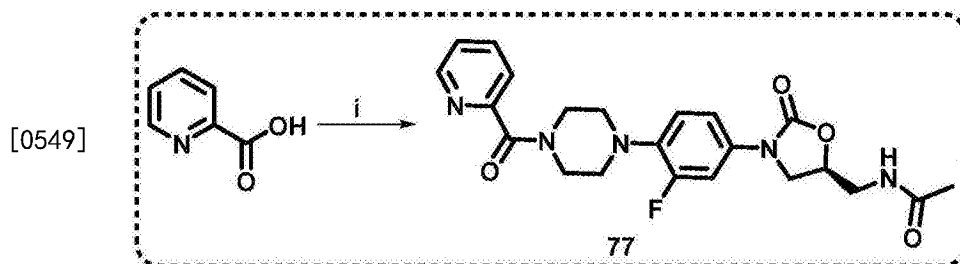
[0544] 试剂和条件: i) 草酰氯, DCM, 3小时, 室温; ii) (S)-N-((3-(3-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并三唑-5-基)甲基)乙酰胺盐酸盐 (LA, 利奈唑胺类似物),  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMF, 18小时, 室温。

[0545] 6-溴吡啶酰基氯 (A): 向在 DCM (50ml) 中的 6-溴-吡啶-2-羧酸 (500mg, 2.5mmol) 的悬浮液逐滴添加草酰氯 (0.25ml, 7.50mmol), 随后在  $0^\circ\text{C}$  下添加催化量的 DMF。此后将反应混合物在室温下搅拌 3 小时。反应完成后, 使混合物在真空中浓缩, 以获得定量收率的黄色固体的 A (545mg)。

[0546] (S)-N-((3-(4-(4-(6-溴吡啶酰基)哌嗪-1-基)-3-氟苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并三唑-5-基)甲基)乙酰胺 (76): 在  $0^\circ\text{C}$  下向搅拌的在 DMF (5ml) 中的 LA (50mg, 0.13mmol) 和三乙胺 (0.06ml, 0.47mmol) 的溶液逐滴添加在 DMF (5ml) 中的化合物 A (38.5mg, 0.47mmol) 的溶液, 并将反应混合物在室温下搅拌过夜。反应完成后, 蒸发溶剂, 将粗产物通过快速柱色谱法在硅胶上 (洗脱液: 4% 甲醇-DCM) 纯化, 以获得为琥珀色固体的 76 (18mg, 26.5%)。

[0547]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.27 (t, 1H,  $J_{AB}=4.8\text{Hz}$ , NH), 7.92 (t, 1H,  $J_{AB}=6\text{Hz}$ , ArH), 7.78 (d, 1H,  $J_{AB}=6.4\text{Hz}$ , ArH), 7.68-7.64 (m, 1H,  $J_{AB}=11.6\text{Hz}$ ,  $J_m=5.6\text{Hz}$ , ArH), 7.51 (dd, 1H,  $J_{AB}=12\text{Hz}$ ,  $J_m=2\text{Hz}$ , ArH), 7.19 (dd, 1H,  $J_{AB}=8\text{Hz}$ ,  $J_m=2\text{Hz}$ , ArH), 7.11 (t, 1H,  $J_{AB}=7.6\text{Hz}$ , ArH), 4.74-4.69 (m, 1H, CHOCO), 4.09 (t, 1H,  $J_{AB}=7.2\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{NHCO}$ ), 3.82-3.80 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{NCO}$ ), 3.72-3.69 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{NHCO}$ ), 3.55-3.53 (t, 2H,  $J_{AB}=4\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{N-Ar}$ ), 3.42-3.40 (t, 2H,  $J_{AB}=4\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{N-Ar}$ ), 3.08-3.06 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3.0-2.96 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 1.83 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ). ESI-MS ( $m/z$ ): 521.89 ( $M+H$ ).

[0548] 实施例25: 化合物77的合成



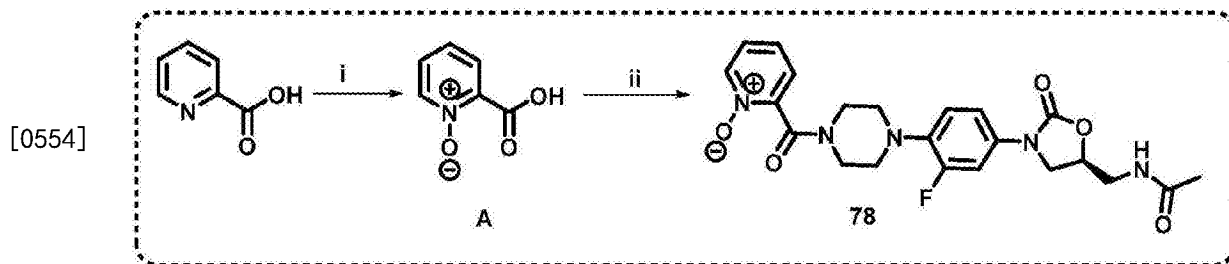
[0550] 试剂和条件: i) (S)-N-((3-(3-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并三唑-5-基)甲

基) 乙酰胺盐酸盐 (LA, 利奈唑胺类似物), 羟基苯并三唑, N,N'-二环己基碳二亚胺, N,N-二异丙基乙胺, DMF, 18小时, 室温。

[0551] (S)-N-((3-(3-氟-4-(4-皮考啉酰基哌嗪-1-基) 苯基)-2-氧代咪唑烷-5-基) 甲基) 乙酰胺 (77): 在0℃下向搅拌的在无水DMF中的N,N'-二环己基碳二亚胺 (DCC, 82.6mg, 0.4mmol) 的溶液添加2-皮考啉酸 (32.8mg, 0.26mmol), 随后添加羟基苯并三唑 (HOBt, 54mg, 0.4mmol)。30分钟后, 添加LA (100mg, 0.26mmol) 和三乙胺 (0.2ml, 0.9mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌过夜。反应完成后, 蒸发DMF, 将粗产物通过二氧化硅柱色谱法使用6% 甲醇-DCM作为洗脱液进一步纯化, 以获得为琥珀色固体的77 (28.6mg, 25%)。

[0552]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.61 (d, 1H,  $J_{AB}=3.6.0\text{Hz}$ , ArH), 8.27 (t, 1H,  $J_{AB}=4.0\text{Hz}$ , NH), 7.96 (dd, 1H,  $J_{AB}=14.8$ ,  $J_m=6\text{Hz}$ , ArH), 7.70 (d, 1H,  $J_{AB}=6.4\text{Hz}$ , ArH), 7.61 (d, 1H,  $J_{AB}=2.4\text{Hz}$ , ArH), 7.57-7.54 (m, 1H, ArH), 7.51-7.48 (d, 1H,  $J_{AB}=6\text{Hz}$ , ArH), 7.10 (t, 1H,  $J_{AB}=7.2\text{Hz}$ , ArH), 4.72-4.70 (m, 1H, CHOCO), 4.08 (t, 1H,  $J_{AB}=7.2\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{NHCO}$ ), 3.81 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{NCO}$ ), 3.73-3.66 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{NHCO}$ ), 3.42-3.37 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{N-Ar}$ ), 3.06-2.959 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 1.83 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ )。ESI-MS (m/z): 463.97 (M+Na)。

[0553] 实施例26: 化合物78的合成



[0555] 试剂和条件: i) 过氧化氢 (30%) TFA, 回流; ii) (S)-N-((3-(3-氟-4-(哌嗪-1-基) 苯基)-2-氧代咪唑烷-5-基) 甲基) 乙酰胺盐酸盐 (LA, 利奈唑胺类似物), N,N,N',N'-四甲基-0-(1H-苯并三唑-1-基) 脲六氟磷酸酯 (HBTU), N,N-二异丙基乙胺, DMF, 18小时, 室温。

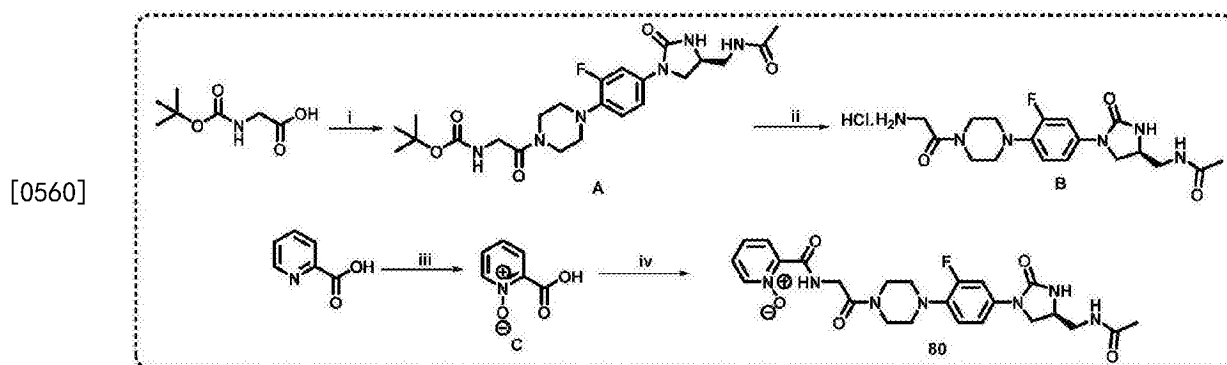
[0556] 2-羧基吡啶1-氧化物 (A): 将2-皮考啉酸 (1.23g, 10mmol) 悬浮在三氟乙酸 (25ml) 中, 向其中添加30%过氧化氢 (30% w/w, 16ml), 并将反应混合物回流16小时。反应完成后, 使所有挥发物在减压下蒸发, 并用冷水洗涤粗产物2至3次。在真空下干燥后, 获得为白色固体的化合物A (1g, 72%)。

[0557] (S)-2-(4-(4-(5-(乙酰氨基甲基)-2-氧代咪唑烷-3-基)-2-氟苯基) 哌嗪-1-羧基)-吡啶1-氧化物 (78): 在0℃下向搅拌的在DMF中的N,N,N',N'-四甲基-0-(1H-苯并三唑-1-基) 脲六氟磷酸酯 (HBTU, 263mg, 0.69mmol) 的溶液添加化合物A (113mg, 0.8mmol), 将反应混合物搅拌10分钟, 随后添加LA (200mg, 0.53mmol) 和N,N-二异丙基乙胺 (DIPEA, 0.37ml, 2.1mmol), 将反应混合物在室温下搅拌过夜。反应完成后, 蒸发DMF, 将粗产物通过柱色谱法在硅胶上使用8% 甲醇-DCM作为洗脱液进一步纯化, 以获得为琥珀色固体的最终化合物78 (30mg, 12%)。

[0558]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.22-8.21 (m, 1H,  $J_{AB}=2\text{Hz}$ , ArH), 7.47-7.42 (m, 2H, ArH), 7.35-7.33 (m, 2H, ArH), 7.04 (d, 1H,  $J_{AB}=6.8\text{Hz}$ , ArH), 6.91 (t, 1H,  $J_{AB}=7.2\text{Hz}$ , ArH), 6.39 (t, 1H,  $J_{AB}=5.2\text{Hz}$ , NH), 4.80-4.72 (m, 1H, CHOCO), 4.19-4.12 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{NHCO}$ ), 4.01 (t, 1H,  $J_{AB}=7.2\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{NHCO}$ ), 3.82-3.72 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{NCO}$ ), 3.71-3.55 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{N-Ar}$ ), 3.16-3.08 (m, 4H,

CH<sub>2</sub>NH), 2.01 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). ESI-MS (m/z): 457.90 (M+H).

[0559] 实施例27: 化合物80的合成



[0561] 试剂和条件: i) (叔丁氧基羰基) 甘氨酸, (S)-N-((3-(3-氟-4-(咪唑-1-基) 苯基)-2-氧代咪唑烷-5-基) 甲基) 乙酰胺盐酸盐 (LA, 利奈唑胺类似物), N-羟基琥珀酰亚胺, 1-乙基-3-(3-(2-甲基氨基丙基) 碳二亚胺盐酸盐, N,N-二异丙基乙胺, DMF, 18小时, 室温; ii) 6N HCl, 过夜, 室温; iii) 过氧化氢 (30%) TFA, 16小时回流; iv) B, 羟基苯并三唑, 1-乙基-3-(3-(2-甲基氨基丙基) 碳二亚胺盐酸盐 (EDC·HCl), N,N-二异丙基乙胺, DMF, 18小时, 室温。

[0562] (S)-2-(2-(4-(4-(4-(乙酰氨基甲基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-2-氟苯基) 咪唑-1-基)-2-氧代乙基) 氨基甲酸叔丁酯 (A): 在0℃下向搅拌的在DMF (5mL) 中的1-乙基-3-(3-(2-甲基氨基丙基) 碳二亚胺盐酸盐 (EDC·HCl 179mg, 0.93mmol) 的溶液添加BOC-甘氨酸 (109g, 0.62mmol) 和N-羟基琥珀酰亚胺 (HOSu, 107mg, 0.93mmol), 将混合物搅拌4小时, 随后在0℃下添加LA (200mg, 0.54mmol) 和二异丙基乙胺 (0.32mL, 1.8mmol)。进一步将反应混合物在室温下搅拌过夜。结束时, 使反应混合物在减压下浓缩, 将粗产物通过快速柱色谱法在硅胶上使用3% 甲醇-DCM作为洗脱液纯化, 以获得为浅黄色固体的化合物A (160mg, 收率: 60%)。

[0563] (S)-2-(2-(4-(4-(4-(乙酰氨基甲基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-2-氟苯基) 咪唑-1-基)-2-氧代乙基) 氨基甲酸 (B): 将在6N HCl (10mL) 中的化合物A (150mg, 0.3mmol) 的悬浮液搅拌过夜, 此后蒸发溶剂, 将粗产物溶于甲醇-DCM中, 随后添加二乙醚以获得沉淀物。重复该过程2至3次以最后获得为黄色固体的纯化合物B (120mg, 92%)。

[0564] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.34 (t, 1H, J<sub>AB</sub>=6Hz, NH), 8.30-8.22 (m, 3H, NH), 7.52 (dd, 1H, J<sub>AB</sub>=15Hz, J<sub>m</sub>=2.5Hz, ArH), 7.21 (dd, 1H, J<sub>AB</sub>=5.25Hz, J<sub>m</sub>=2Hz, ArH), 7.10 (t, 1H, J<sub>AB</sub>=9.5Hz, ArH), 4.74-4.69 (m, 1H, CHOCO), 4.11-4.07 (m, 1H, CH<sub>2</sub>NHCO), 3.91 (q, 2H, J<sub>AB</sub>=5.5Hz, CH<sub>2</sub>-N), 3.75-3.72 (m, 1H, CH<sub>2</sub>NHCO), 3.67 (t, 2H, J<sub>AB</sub>=5Hz, CH<sub>2</sub>NCO), 3.58-3.52 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N-Ar), 3.40 (t, 1H, J<sub>AB</sub>=5.5Hz, CH<sub>2</sub>N-Ar), 3.03-3.01 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-N), 2.99-2.97 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-N), 1.84 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). ESI-MS (m/z): 394.01 (M+H).

[0565] 2-羧基吡啶1-氧化物 (C): 将2-皮考啉酸 (1.23g, 10mmol) 悬浮在三氟乙酸 (25mL) 中, 向其中添加30% 过氧化氢 (30% w/w, 16mL), 将反应混合物回流16小时。反应完成后, 使所有挥发物在减压下蒸发, 并用冷水洗涤粗产物2至3次。在真空下干燥后, 获得为白色固体的化合物C (1g, 72%)。

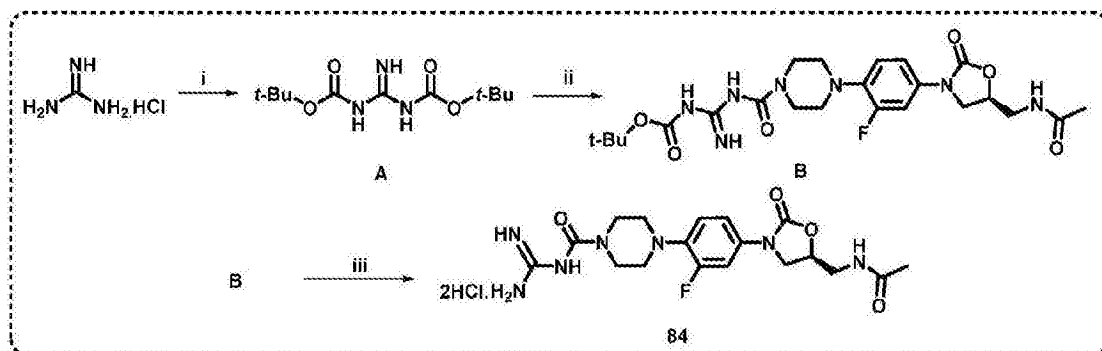
[0566] (S)-2-((2-(4-(4-(4-(乙酰氨基甲基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-2-氟苯基) 咪唑-1-基)-2-氧代乙基) 氨基甲酸基) 吡啶1-氧化物 (80): 向搅拌的在DMF (5mL) 中的1-乙基-3-(3-

二甲基氨基丙基) 碳二亚胺 (EDC.HCl, 65.8mg, 0.3mmol) 的溶液添加化合物C (38.8mg, 0.27mmol), 随后添加羟基苯并三唑 (44.6mg, 0.3mmol)。将反应混合物搅拌1小时。随后与N,N-二乙基异丙胺 (0.2ml, 1.0mmol) 一起添加化合物B (100mg, 0.25mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌过夜。反应完成后, 蒸发溶剂; 用水洗涤粗反应混合物, 并通过快速色谱法在硅胶上用4% 甲醇-DCM作为洗脱液纯化, 以获得为灰白色固体的80 (20mg, 14.9%)。

[0567]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.57 (t, 1H,  $J_{AB}=4.5\text{Hz}$ , NH), 7.72 (d, 1H,  $J_{AB}=8.5\text{Hz}$ , ArH), 7.67-7.64 (m, 1H, ArH), 7.62-7.59 (m, 1H, ArH), 7.55-7.53 (m, 1H, ArH), 7.52-7.51 (m, 1H, ArH), 7.41 (t, 1H,  $J_{AB}=7.5\text{Hz}$ , ArH), 7.21-7.18 (m, 1H,  $J_{AB}=4.5\text{Hz}$ , ArH), 7.10 (t, 1H,  $J_{AB}=9\text{Hz}$ , ArH), 4.73-4.70 (m, 1H, CHOCO), 4.37 (d, 1H,  $J_{AB}=8.5\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 4.10 (t, 1H,  $J_{AB}=9\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{NHCO}$ ), 3.74-3.71 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{NHCO}$ ), 3.65-3.68 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{NCO}$ ), 3.41 (t, 2H,  $J_{AB}=5.5\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{N-Ar}$ ), 3.01-3.05 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.95-3.0 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.55 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ). ESI-MS (m/z): 514.20 (M+H), 36.94 (M+Na), 552.9 (M+K)

[0568] 实施例28: 化合物84的合成

[0569]



[0570] 试剂和条件: i) N,N-二碳酸二叔丁酯, 氢氧化钠,  $\text{H}_2\text{O}$ , 16小时, 室温; ii) (S)-N-((3-(3-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)-2-氧代咪唑烷-5-基)甲基)乙酰胺盐酸盐 (LA, 利奈唑胺类似物), DMF, 18小时,  $80^\circ\text{C}$ ; iii) 6N HCl, THF, 过夜, 室温。

[0571] 二-(叔丁氧基羰基)胍 (A): 将盐酸胍 (1.23g, 12.80mmol) 和氢氧化钠 (2.10g, 52.5mmol) 溶于水 (15ml) 和1,4-二氧六环 (25ml) 中。将混合物冷却至 $0^\circ\text{C}$ , 添加N,N-二碳酸二叔丁酯 (6.3g, 28.90mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌16小时。使反应混合物在真空中浓缩至其初始体积的三分之一, 并用乙酸乙酯提取。然后用10% 柠檬酸、水和盐水洗涤有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩, 以获得A, 其无需进一步纯化用于下一步。

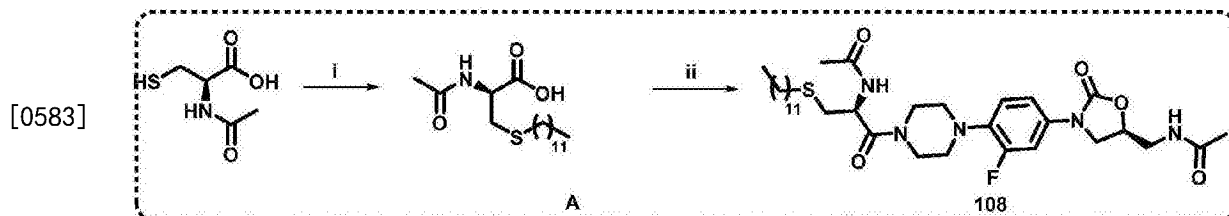
[0572] (S)-4-(4-(5-(乙酰氨基甲基)-2-氧代咪唑烷-3-基)-2-氟苯基)-N-(叔丁氧基羰基)-甲脒基哌嗪-1-甲酰胺 (B): 向搅拌的在DMF (5ml) 中的LA (150mg, 0.4mmol) 的溶液添加三乙胺 (0.2ml, 1.4mmol), 随后添加化合物A (135mg, 0.52mmol), 并将最终溶液在 $80^\circ\text{C}$ 下加热过夜。反应完成后, 蒸发溶剂, 将粗产物通过快速柱色谱法在凝胶上使用4% 甲醇-DCM洗脱液纯化以获得为白色固体的化合物B (76mg, 45%)。

[0573]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.05 (brs, 1H, NH), 7.46 (dd, 1H,  $J_{AB}=11.2\text{Hz}$ ,  $J_m=2\text{Hz}$ , ArH), 7.20 (dd, 1H,  $J_{AB}=7.2\text{Hz}$ ,  $J_m=1.6\text{Hz}$ , ArH), 6.94 (t, 1H,  $J_{AB}=7.2\text{Hz}$ , ArH), 6.09 (t, NH,  $J_{AB}=4.8\text{Hz}$ , ArH), 4.80-4.78 (m, 1H, CHOCO), 4.04 (t, 1H,  $J_{AB}=7.2\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{NHCO}$ ), 3.98-3.87 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{NCO}$ ), 3.78-3.75 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{NHCO}$ ,  $\text{CH}_2\text{N-Ar}$ ), 3.73-3.70 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{N-Ar}$ ), 3.65-3.62 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{N-Ar}$ ), 3.08-2.97 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 2.04 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.35 (s, 9H,  $\text{CH}_3$ ) ESI-MS (m/z):



CH), 4.02-3.89 (m, 2H, CH<sub>2</sub>S), 3.91-3.82 (m, 1H, CH<sub>2</sub>S), 3.80-3.73 (m, 1H, CH<sub>2</sub>S), 3.46-3.21 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 2.92-2.78 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.54 (t, 1H, J<sub>AB</sub>=7.5Hz, CH<sub>2</sub>), 2.21-2.14 (m, 2H, CH<sub>2</sub>S), 2.21-2.14 (m, 3H, SCH<sub>3</sub>), 2.02 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 1.58-1.53 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.38-1.33 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.26-1.21 (m, 16H, CH<sub>2</sub>), 0.86 (t, 2H, J<sub>AB</sub>=7Hz, CH<sub>3</sub>). ESI-MS (m/z): 663.05 (M+H).

[0582] 实施例30: 化合物108的合成



[0584] 试剂和条件: i) 钠, 乙醇, 5小时回流; ii) 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)-碳二亚胺盐酸盐, N-羟基琥珀酰亚胺, (S)-N-((3-(3-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)-2-氧代-1,3-二氧戊烷-5-基)甲基)乙酰胺盐酸盐(LA, 利奈唑胺类似物), N,N-二异丙基乙胺, DMF, 过夜, 室温。

[0585] N-乙酰基-S-十二烷基-L-半胱氨酸(A): 在氮气氛下, 将新鲜切割的钠金属(180mg, 7.8mmol)溶于无水乙醇(15ml)中。向该溶液添加N-乙酰基-L-半胱氨酸(500mg, 3.1mmol), 随后添加1-溴十二烷(0.89ml, 3.72mmol), 并将反应混合物在回流下加热4小时。冷却后, 用少量水使反应淬灭, 在减压下除去溶剂, 并将残余物再溶于乙酸乙酯中。用1M HCl、盐水洗涤溶液, 用无水硫酸钠干燥, 在减压下除去溶剂, 以获得为白色固体的化合物(810mg, 80%)。

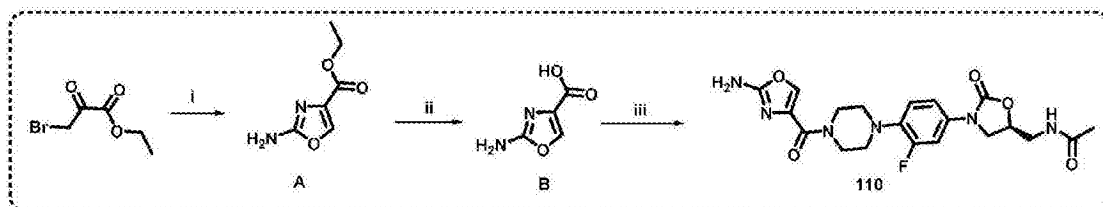
[0586] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.78 (q, 1H, J<sub>AB</sub>=6Hz, CH), 3.50-3.45 (m, 1H, CH<sub>2</sub>S), 3.41 (t, 1H, J<sub>AB</sub>=6Hz, CH<sub>2</sub>S), 3.03 (t, 2H, J<sub>AB</sub>=4.5Hz, CH<sub>2</sub>S), 2.55-2.52 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.1 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 1.58-1.52 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.87 (t, 2H, J<sub>AB</sub>=6.5Hz, CH<sub>3</sub>). ESI-MS (m/z): 331.99 (M+H).

[0587] (S)-N-[2-(4-{4-[5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧代-1,3-二氧戊烷-3-基]-2-氟-苯基}-哌嗪-1-基)-1-十二烷基锡烷基甲基-2-氧代-乙基]-乙酰胺(108): 在0℃下向搅拌的在DMF中的1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)-碳二亚胺盐酸盐(EDC.HCl, 115mg, 0.6mmol)的溶液添加化合物(165mg, 0.48mmol), 随后添加N-羟基琥珀酰亚胺(HOSu, 69.6mg, 0.6mmol)。30分钟后, 添加化合物LA(150mg, 0.4mmol)和N,N-二异丙基乙胺(DIPEA, 0.28ml, 1.6mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌过夜。反应完成后, 蒸发DMF, 用水消化粗产物, 过滤所得的沉淀物并干燥以获得粗产物, 将其通过快速柱色谱法在硅胶上使用3%甲醇-DCM作为洗脱液进一步纯化, 以获得为灰白色固体的化合物108(28mg, 11%)。

[0588] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.49 (d, 1H, J<sub>AB</sub>=13Hz, ArH), 7.10 (d, 1H, J<sub>AB</sub>=8Hz, ArH), 6.95 (t, 1H, J<sub>AB</sub>=9Hz, ArH), 6.59 (d, 1H, J<sub>AB</sub>=8Hz, NH), 6.12 (brs, 1H, NH), 5.18 (q, 1H, J<sub>AB</sub>=7Hz, CH), 4.85-4.76 (m, 1H, CHOCO), 4.05 (t, 1H, J<sub>AB</sub>=8Hz, CH<sub>2</sub>NHCO), 3.95-3.87 (m, 1H, CH<sub>2</sub>NHCO), 3.85-3.81 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NCO), 3.77-3.80 (m, 1H, CH<sub>2</sub>S), 3.74-3.68 (m, 1H, CH<sub>2</sub>S), 3.68-3.60 (m, 1H, CH<sub>2</sub>S), 3.21-3.13 (m, 1H, CH<sub>2</sub>S), 3.13-3.04 (m, 3H, CH<sub>2</sub>NHCO), 2.95-2.90 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.85-2.78 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.75 (s, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.56 (t, 2H, J<sub>AB</sub>=7.5Hz, CH<sub>2</sub>N-Ar), 2.20 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.05 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.28 (s, 17H, CH<sub>2</sub>), 0.91 (t, 3H, J<sub>AR</sub>=10Hz, CH<sub>3</sub>). ESI-MS (m/z): 650.04 (M+H).

[0589] 实施例31: 化合物110的合成

[0590]



[0591] 试剂和条件: i) 脲, 乙醇, 过夜, 回流; ii) 10% NaOH, 过夜, 室温; iii) N-[3-(3-氟-4-哌嗪-1-基-苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1,2,4-噁唑-5-基甲基]-乙酰胺盐酸盐 (LA, 利奈唑胺类似物), 羟基苯并三唑, 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)-碳二亚胺盐酸盐 (EDC·HCl), N,N-二异丙基乙胺, DMF, 18小时, 室温。

[0592] 乙基2-氨基-1,3-噁唑-4-羧酸酯 (A): 用脲 (1g, 6.5mmol) 处理搅拌的在乙醇中的溴丙酮酸乙酯 (2.44g, 1.32ml, 2.54mmol) 的溶液并回流过夜。完成后, 使所得的反应混合物在真空下浓缩, 所得的残余物用乙酸乙酯提取, 用水、盐水洗涤, 最后用硫酸钠干燥。在减压下使有机层浓缩后, 将粗产物通过快速柱色谱法在硅胶上用4% 甲醇-DCM洗脱液纯化, 以获得为浅黄色固体的A (0.34g, 85%)。

[0593]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO):  $\delta$  8.07 (s, 1H, ArH), 6.92 (brs, 2H, NH), 4.19 (q, 2H,  $J_{AB}=7.0\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 1.24 (t, 3H,  $J_{AB}=7.0\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ )。

[0594] 2-氨基-噁唑-4-羧酸 (B): 将在10% 氢氧化钠水溶液 (10ml) 中的A (354mg, 2.2mmol) 的悬浮液在室温下搅拌过夜。此后, 在冰浴中使反应冷却, 通过添加1N HCl将介质的pH调节至1。过滤沉淀的物质, 用冷水洗涤2至3次并最后干燥, 以获得为灰白色固体的化合物B (270mg, 96%)。

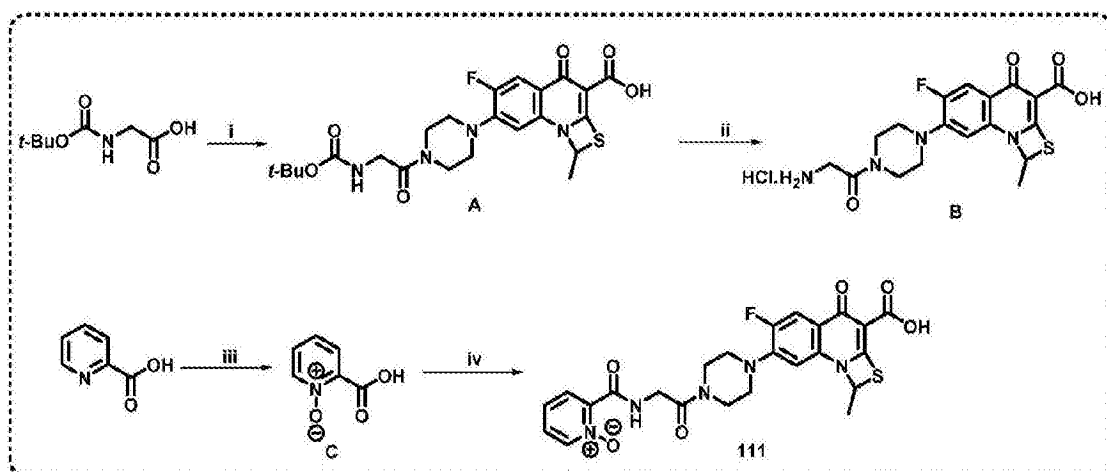
[0595]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO):  $\delta$  8.71 (brs, 2H, NH), 7.14 (s, 1H, ArH)

[0596] (S)-N-[3-{4-[4-(2-氨基-噁唑-4-羧基)-哌嗪-1-基]-3-氟-苯基}-2-氧代-2,3-二氢-1,2,4-噁唑-5-基甲基]-乙酰胺 (110): 在0℃下向搅拌的在DMF中的1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)-碳二亚胺盐酸盐 (EDC·HCl, 104mg, 0.5mmol) 的溶液添加化合物B (56.7mg, 0.4mmol), 随后添加羟基苯并三唑 (HOBt, 70.7mg, 0.5mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌30分钟, 添加LA (150mg, 0.4mmol) 和N,N-二异丙基乙胺 (DIPEA, 0.28ml, 1.6mmol), 并将所得溶液在室温下搅拌过夜。反应完成后, 蒸发DMF, 将粗产物通过二氧化硅柱色谱法使用4% 甲醇-DCM洗脱液纯化, 以获得为灰白色固体的最终化合物110 (30mg, 16.8%)。

[0597]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.28 (t, 1H,  $J_{AB}=5.5\text{Hz}$ , NH), 7.52 (dd, 1H,  $J_{AB}=14.8$ ,  $J_m=2\text{Hz}$ , ArH), 7.19 (dd, 1H,  $J_{AB}=8.5\text{Hz}$ ,  $J_m=1.5\text{Hz}$ , ArH), 7.09 (t, 1H,  $J_{AB}=9.5\text{Hz}$ , ArH), 6.96 (brs, 1H, NH), 4.74-4.69 (m, 1H,  $\text{CHOCO}$ ), 4.09 (t, 1H,  $J_{AB}=9.0\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{NHCO}$ ), 3.77-3.72 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{NHCO}$ ,  $\text{CH}_2\text{NCO}$ ), 3.02-2.98 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{N-Ar}$ ), 2.93-2.89 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 1.84 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ )。ESI-MS (m/z): 446.98 (M<sup>+</sup>), 468.95 (M+Na), 484.92 (M+K)。

[0598] 实施例32: 化合物111的合成

[0599]



[0600] 试剂和条件: i) (叔丁氧基羰基)甘氨酸, 6-氟-1-甲基-4-氧代-7-(哌嗪-1-基)-1H,4H-[1,3]硫氮杂环[3,2-a]喹啉-3-羧酸, 羟基苯并三唑, 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐, N,N-二异丙基乙胺, DMF, 18小时, 室温; ii) 6N HCl, 过夜, 室温; iii) 过氧化氢 (30%) TFA, 16小时回流; iv) B, 羟基苯并三唑, 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)-碳二亚胺盐酸盐, N,N-二异丙基乙胺, DMF, 18小时, 室温。

[0601] 7-(4-((叔丁氧基羰基)甘氨酸基)哌嗪-1-基)-6-氟-1-甲基-4-氧代-1H,4H-[1,3]硫氮杂环[3,2-a]喹啉-3-羧酸 (A): 在0℃下向搅拌的在DMF (20ml) 中的DCC (0.9g, 4.3mmol) 的溶液添加BOC-甘氨酸 (0.5g, 2.85mmol) 和羟基苯并三唑 (HOBt, 0.5g, 4.3mmol), 并将混合物搅拌4小时, 随后在0℃下添加6-氟-1-甲基-7-(4-((5-硝基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-4-氧代-1H,4H-[1,3]硫氮杂环[3,2-a]喹啉-3-羧酸 (0.9g, 2.85mmol) 和三乙胺 (0.4g, 0.6ml, 4.3mmol)。将反应混合物在室温下进一步搅拌过夜。然后使反应混合物在减压下浓缩以获得粗产物, 将其通过快速柱色谱法在硅胶上使用3%甲醇-DCM作为洗脱液纯化, 以获得为淡黄色固体的化合物A (0.75g, 收率: 65%)。

[0602] 6-氟-7-(4-甘氨酸基哌嗪-1-基)-1-甲基-4-氧代-1H,4H-[1,3]硫氮杂环[3,2-a]喹啉-3-羧酸 (B): 将在6N HCl (20mL) 中的化合物A (950mg, 1.88mmol) 的悬浮液搅拌过夜, 此后蒸发溶剂, 将粗产物溶于甲醇-DCM中, 随后添加二乙醚, 重复该过程2至3次, 最后获得为黄色固体的几乎纯的化合物B (500mg, 66%)。

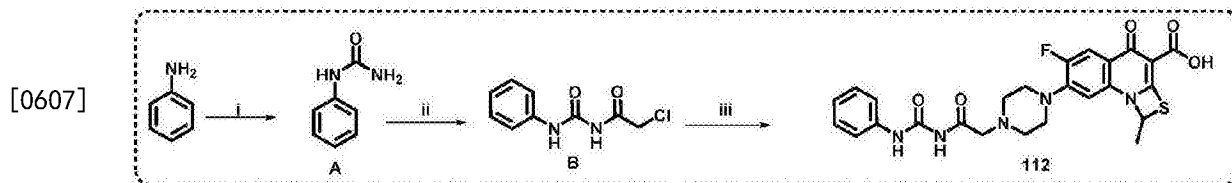
[0603] 2-羧基吡啶1-氧化物 (C): 将2-皮考啉酸 (1.23g, 10mmol) 悬浮在三氟乙酸 (25ml) 中, 向其中添加30%过氧化氢 (16ml)。将最终反应混合物回流16小时。结束时, 使所有挥发物在减压下蒸发, 并用冷水洗涤粗产物2至3次。在真空下干燥后, 获得为白色固体的化合物C (1g, 72%)。

[0604] 2-((2-(4-(3-羧基-6-氟-1-甲基-4-氧代-1H,4H-[1,3]硫氮杂环[3,2-a]喹啉-7-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)氨基甲酰基)吡啶1-氧化物 (111): 向搅拌的在DMF (5ml) 中的1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺 (EDC.HCl, 286mg, 1.8mmol) 的溶液添加化合物C (205mg, 1.5mmol), 随后添加羟基苯并三唑 (282mg, 1.8mmol)。将反应混合物搅拌1小时。随后与N,N-二乙基异丙胺 (0.3ml, 1.6mmol) 一起添加化合物B (500mg, 1.23mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌过夜。反应完成后, 蒸发溶剂; 用水洗涤粗反应混合物, 并将其通过快速柱色谱法在硅胶上使用4%甲醇-DCM作为洗脱液纯化, 以获得为白色固体的111 (70mg, 11%)。

[0605]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  14.64 (s, 1H, COOH), 11.59 (s, 1H, NH), 8.48 (d, 1H,  $J_{AB}$  = 6.0Hz,

ArH), 8.27 (d, 1H,  $J_{AB}=8.0\text{Hz}$ , ArH), 7.68–7.60 (m, 3H, ArH), 7.49 (t, 1H,  $J_{AB}=7.5\text{Hz}$ , ArH), 7.38 (t, 1H,  $J_{AB}=7.5\text{Hz}$ , ArH), 7.04–6.92 (m, 1H, ArH), 6.51–6.32 (m, 1H, SCHN), 4.39 (d, 2H,  $J_{AB}=3.5\text{Hz}$ , CH<sub>2</sub>), 3.71–3.67 (m, 4H, CH<sub>2</sub>N), 2.17–2.11 (m, 3H, CH<sub>3</sub>). ESI-MS (m/z): 549.90 (M+Na).

[0606] 实施例33: 化合物112的合成



[0608] 试剂和条件: i) 脲, HCl, 乙酸; ii) 氯乙酰氯, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>3</sub>CN, 16小时, 回流; iii) 6-氟-1-甲基-4-氧代-7-(哌嗪-1-基)-1H,4H-[1,3]硫氮杂环[3,2-a]喹啉-3-羧酸, Et<sub>3</sub>N, DMF, 过夜, 室温。

[0609] 1-苯基脲(A): 向在水(20ml)中的苯胺(5.4ml, 5.92mmol)和脲(12g, 0.2mol)的混合物添加浓HCl(0.4ml)和冰乙酸(0.4ml), 并将反应混合物回流过夜。此后将反应混合物在冰浴中冷却, 收集所得的沉淀物。使粗固体从沸水中结晶, 以获得为白色固体的纯化合物A(1g, 10%)。

[0610] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ8.50 (brs, 1H, NH), 7.38 (d, 2H,  $J_{AB}=8\text{Hz}$ , ArH), 7.20 (t, 2H,  $J_{AB}=8\text{Hz}$ , ArH), 6.88 (t,  $J_{AB}=7.5\text{Hz}$ , ArH), 5.83 (brs, 2H, NH<sub>2</sub>)。

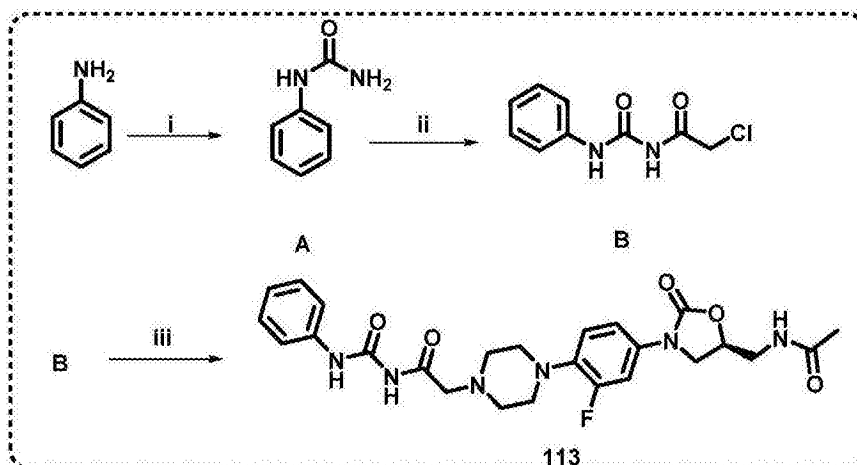
[0611] 2-氯-N-(苯基氨基甲酰基)乙酰胺(B): 向搅拌的在乙腈(20ml)中的A(408mg, 3.0mmol)和三乙胺(0.63ml, 4.5mmol)的溶液添加氯乙酰氯(0.36ml, 4.5mmol), 并将溶液回流4小时。此后使溶剂在减压下蒸发, 添加水, 并用乙酸乙酯提取。溶剂蒸发后, 获得了粗产物B, 其无需进一步纯化用于下一步(450mg, 70%)。

[0612] 6-氟-1-甲基-4-氧代-7-(4-(2-氧代-2-(3-苯基脲基)乙基)哌嗪-1-基)-1H,4H-[1,3]硫氮杂环-[3,2-a]喹啉-3-羧酸(112): 向搅拌的在DMF(10ml)中的6-氟-1-甲基-4-氧代-7-(哌嗪-1-基)-1H,4H-[1,3]硫氮杂环[3,2-a]喹啉-3-羧酸(400mg, 1.15mmol)和三乙胺(630μL, 4.5mmol)的溶液添加化合物B(320mg, 1.5mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌16小时。反应完成后, 蒸发溶剂, 将粗产物通过快速柱色谱法在硅胶上使用3%甲醇-DCM作为洗脱液纯化, 以获得为灰白色固体的化合物112(90mg, 15%)。

[0613] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ14.63 (brs, 1H, COOH), 10.40 (brs, 1H, NHAr), 10.33 (brs, 1H, NH), 7.80 (d, 1H,  $J_{AB}=13.5\text{Hz}$ , ArH), 7.52 (d, 1H,  $J_{AB}=8.0\text{Hz}$ , ArH), 7.34 (t, 1H,  $J_{AB}=8\text{Hz}$ , ArH), 7.09 (t, 1H,  $J_{AB}=7.5\text{Hz}$ , ArH), 6.97 (d, 1H,  $J_{AB}=6\text{Hz}$ , ArH), 6.45–6.33 (m, 1H, SCHN), 2.78–2.72 (m, 4H, CH<sub>2</sub>N), 2.12 (d, 3H,  $J_{AB}=5.5\text{Hz}$ , CH<sub>3</sub>). ESI-MS (m/z): 489.18 (M+H)。

[0614] 实施例34: 化合物113的合成

[0615]



[0616] 试剂和条件:i) 脲, HCl, 乙酸; ii) 氯乙酰氯,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 16小时, 回流; iii) (S)-N-((3-(3-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)-2-氧代咪唑烷-5-基)甲基)乙酰胺盐酸盐(LA, 利奈唑胺类似物),  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMF, 过夜, 室温。

[0617] 1-苯基脲(A): 向在水(20ml)中的苯胺(5.4ml, 5.92mmol)和脲(12g, 0.2mol)的混合物添加浓HCl(0.4ml)和冰乙酸(0.4ml), 并将反应混合物回流过夜。然后将反应混合物在冰浴中冷却, 收集沉淀的固体。使粗固体从沸水中结晶, 以获得为白色固体的纯化化合物A(1g, 10%)。

[0618]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$ 8.50 (brs, 1H, NH), 7.38 (d, 2H,  $J_{AB}=8\text{Hz}$ , ArH), 7.20 (t, 2H,  $J_{AB}=8\text{Hz}$ , ArH), 6.88 (t,  $J_{AB}=7.5\text{Hz}$ , ArH), 5.83 (brs, 2H,  $\text{NH}_2$ )。

[0619] 2-氯-N-(苯基氨基甲酰基)乙酰胺(B): 向搅拌的在乙腈(20ml)中的A(408mg, 3.0mmol)和三乙胺(0.63ml, 4.5mmol)的溶液添加氯乙酰氯(0.36ml, 4.5mmol), 并将溶液回流4小时。此后在减压下蒸发溶剂, 添加水, 并用乙酸乙酯提取。溶剂蒸发后, 获得了粗产物B, 其无需进一步纯化用于下一步(450mg, 70%)。

[0620] (S)-2-(4-(4-(5-(乙酰胺基甲基)-2-氧代咪唑烷-3-基)-2-氟苯基)哌嗪-1-基)-N-(苯基-氨基甲酰基)乙酰胺(113): 向搅拌的在DMF(2ml)中的LA(70mg, 0.19mmol)和三乙胺(105 $\mu\text{L}$ , 0.75mmol)的溶液添加化合物B(60mg, 0.28mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌16小时。反应完成后, 蒸发溶剂, 将粗产物通过快速柱色谱法在硅胶上使用3%甲醇-DCM作为洗脱液纯化, 以获得为灰白色固体的化合物113(15mg, 15%)。

[0621]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$ 7.52 (d, 1H,  $J_{AB}=6.4\text{Hz}$ , ArH) 7.46 (dd, 1H,  $J_{AB}=14.0\text{Hz}$ ,  $J_m=2.5\text{Hz}$ , ArH), 7.36-7.32 (m, 1H, ArH), 7.15-7.01 (m, 1H, ArH), 7.07 (dd, 1H,  $J_{AB}=8.75\text{Hz}$ ,  $J_m=2.0\text{Hz}$ , ArH), 6.94 (t, 1H,  $J_{AB}=9\text{Hz}$ , ArH), 6.59 (brs, 1H, NH), 6.09 (t, 1H,  $J_{AB}=6.0\text{Hz}$ , NH), 4.78-4.76 (m, 1H,  $\text{CHOCO}$ ), 4.73 (brs, 1H, NH), 4.02 (t, 1H,  $J_{AB}=9\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{NHCO}$ ), 3.76-3.71 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{NHCO}$ ), 3.70-3.68 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{NCO}$ ), 3.62-3.57 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{NCO}$ ), 3.24 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 3.17-3.11 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-N-Ar}$ ), 2.8-2.78 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 2.02 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ )。ESI-MS( $m/z$ ): 513.00 ( $M+H$ )。

[0622] 实施例35: 体外生物学结果

[0623] 针对多种易感性和抗性革兰氏阳性菌菌株在体外测试本发明的示例化合物。

[0624] 最小抑制浓度(Minimum Inhibitory Concentration, MIC)的确定

[0625] 试剂: 脑心浸液肉汤(Brain Heart Infusion Broth), 细菌培养物, 96孔板, 高压

灭菌器,培养箱,Alamar蓝。

[0626] 方案:根据CLSI指南通过微肉汤稀释确定DART分子的MIC。将菌株在脑心浸液琼脂(Brain Heart Infusion Agar,BHIA)中在37℃下培养24小时。对于MIC确定,将BHI肉汤(100μl)添加到96孔板的每个孔。将100μl含有药物的肉汤添加到第一孔(1A至1H),然后进行连续(双)稀释,直到10孔(96孔板的第1列至第10列)。通过将细菌培养物浊度调节至0.5McFarland标准(约 $1.5 \times 10^8$ 细胞/ml)制备细菌接种物并进一步稀释(使用无菌BHI肉汤100次)。将稀释的细菌悬浮液(100μl)添加到除了无菌对照孔(96孔板的第12列)之外的每个孔。将板在37℃下孵育24小时。添加Alamar蓝染料后测量受试化合物的MIC。

[0627] 多种合成分子针对多种易感性和抗性革兰氏阳性和革兰氏阴性菌菌株的最小抑制浓度(MIC)(以μg/ml计)分别示于表1和表2中。

[0628] 表1:多种合成分子针对多种革兰氏阳性菌的最小抑制浓度(MIC),以μg/ml计

| 化合物编号 | 金黄色葡萄球菌       |               |               | 表皮葡萄球菌        |       | 屎肠球菌         |                | 粪肠球菌          |
|-------|---------------|---------------|---------------|---------------|-------|--------------|----------------|---------------|
|       | MTC<br>C 6908 | ATCC<br>43300 | CCARM<br>3505 | ATCC<br>35984 | S12-1 | NCIM<br>5421 | CCAR<br>M 5207 | CCARM<br>5168 |
| 1     | 1.5           | 1             | 32            | 0.13          | > 64  | > 16         | ND*            | ND            |
| 2     | 0.53          | 0.13          | 16            | 0.03          | 8     | 0.25         | ND             | ND            |
| 6     | 0.1           | <0.13         | 4             | <0.03         | 4     | 0.25         | ND             | ND            |
| 10    | 0.04          | <0.02         | 1             | <0.03         | 2.25  | 0.125        | >16            | 1             |
| 11    | 0.125         | 0.03          | 1             | <0.03         | 0.13  | 0.625        | 8              | 4             |
| 16    | 0.25          | <0.01         | 0.5           | <0.03         | 0.13  | 0.12         | ND             | ND            |
| 18    | 1             | 1             | > 4           | 0.25          | > 16  | 0.5          | ND             | ND            |
| 19    | > 64          | 32            | >16           | 16            | >16   | >16          | >16            | >16           |
| 20    | 8             | 0.5           | > 16          | 0.13          | > 16  | 1            | ND             | ND            |
| 21    | 0.25          | 0.13          | > 16          | <0.03         | > 16  | 0.25         | ND             | ND            |
| 31    | 0.5           | 0.25          | 16            | 0.13          | 8     | 0.06         | ND             | ND            |
| 32    | 0.5           | 0.06          | 8             | 0.13          | 4     | ND           | ND             | ND            |
| 33    | 0.25          | 0.25          | > 16          | 0.13          | 8     | 0.125        | 8              | 0.5           |
| 34    | 4             | 0.13          | 8             | 0.13          | 8     | 1            | ND             | ND            |
| 43    | 8             | 8             | >16           | >16           | >16   | >16          | ND             | ND            |
| 44    | 8             | 4             | >16           | 4             | >16   | >16          | ND             | ND            |
| 48    | 2             | 1             | >16           | 0.5           | >16   | >16          | ND             | ND            |
| 55    | 0.25          | 0.5           | 0.25          | 0.06          | 0.5   | 0.06         | ND             | ND            |
| 57    | 8             | 16            | > 16          | > 16          | > 16  | >16          | ND             | ND            |
| 58    | > 16          | > 16          | > 16          | > 16          | > 16  | > 16         | ND             | ND            |
| 65    | 16            | > 16          | > 16          | 16            | > 16  | > 16         | ND             | ND            |
| 66    | 8             | 8/16          | > 16          | 8             | > 16  | > 16         | ND             | ND            |
| 68    | 16            | > 64          | > 16          | > 16          | > 16  | > 16         | ND             | ND            |
| 75    | 4             | 16            | > 16          | > 16          | > 16  | > 16         | ND             | ND            |
| 76    | 4             | 8             | 8             | 2             | 4     | > 16         | ND             | ND            |
| 77    | 4             | 8             | 8             | 4             | 4     | 0.5          | ND             | ND            |
| 78    | 8             | 16            | > 16          | 8             | 8     | > 16         | ND             | ND            |
| 80    | 16            | 16            | > 16          | > 16          | > 16  | > 16         | ND             | ND            |
| 84    | > 16          | > 16          | > 16          | 16            | 8     | > 16         | ND             | ND            |
| 108   | > 16          | > 16          | > 16          | > 16          | > 16  | > 16         | ND             | ND            |
| 110   | > 16          | > 16          | > 16          | > 16          | > 16  | > 16         | ND             | ND            |
| 111   | > 16          | 16            | > 16          | > 16          | > 16  | > 16         | ND             | ND            |
| 112   | 0.25          | 0.13          | >16           | 0.13          | 8     | > 16         | ND             | ND            |

[0630] \*未确定的

[0631] 表2:多种合成分子针对多种革兰氏阴性菌的最小抑制浓度(MIC),以μg/ml计

[0632]

| 化合物编号 | 大肠杆菌             |                | 肺炎克雷伯菌        | 铜绿假单胞菌                |                   |                   | 鲍曼不动杆菌           |                    |                    | 产气肠杆菌 |              |
|-------|------------------|----------------|---------------|-----------------------|-------------------|-------------------|------------------|--------------------|--------------------|-------|--------------|
|       | MTC<br>C<br>1687 | BA<br>A<br>196 | ATCC1388<br>3 | AT<br>CC<br>278<br>53 | CCA<br>RM<br>2161 | CCA<br>RM<br>2204 | ATC<br>C<br>1906 | CCAR<br>M<br>12001 | CCAR<br>M<br>12020 | M2-1  | NCIM<br>5139 |
| 1     | 16               | 16             | ND*           | > 16                  | > 16              | > 16              | > 16             | > 16               | > 16               | > 16  | > 16         |
| 2     | 1                | 8              | 4             | 8                     | ND                | ND                | 8                | ND                 | ND                 | 8     | 4            |
| 6     | 1                | 16             | 0.25          | 8                     | ND                | ND                | 8                | ND                 | ND                 | 4     | 4            |
| 10    | 0.13             | 4              | 0.25          | 1                     | > 16              | 4                 | 1                | > 16               | 8                  | 0.25  | 0.125        |
| 11    | 0.25             | 1              | 0.5           | 1                     | > 16              | > 16              | 1                | > 16               | > 16               | 0.25  | 0.125        |
| 16    | 4                | >16            | 0.25          | 2                     | ND                | ND                | .05              | 16                 | > 16               | 4     | 2            |
| 18    | >4               | >4             | 0.12          | >16                   | > 16              | > 16              | 1                | ND                 | ND                 | > 16  | 0.25         |
| 20    | 1                | > 16           | 0.25          | 4                     | ND                | ND                | 8                | ND                 | ND                 | 4     | 0.5          |
| 21    | 8                | > 16           | 0.5           | 16                    | > 16              | > 16              | 16               | > 16               | > 16               | 16    | 16           |
| 31    | 2                | 4              | 0.12          | 8                     | ND                | ND                | 2                | ND                 | ND                 | 8     | 1            |
| 32    | 4                | 8              | 0.5           | 16                    | > 16              | > 16              | 2                | > 16               | > 16               | 16    | 16           |
| 33    | <0.03            | 2              | 0.06          | 0.5                   | 16                | 8                 | 0.06             | 16                 | 4                  | 0.06  | 0.0312       |
| 34    | >16              | > 16           | ND            | ND                    | ND                | ND                | ND               | ND                 | ND                 | ND    | ND           |
| 43    | 0.25             | > 16           | ND            | ND                    | ND                | ND                | ND               | ND                 | ND                 | ND    | ND           |
| 44    | 0.5              | > 16           | 0.12          | 4                     | ND                | > 16              | 16               | > 16               | > 16               | 1     | 1            |
| 55    | > 16             | > 16           | >16           | > 16                  | > 16              | > 16              | > 16             | > 16               | > 16               | ND    | ND           |
| 112   | 1                | ND             | ND            | ND                    | ND                | ND                | ND               | ND                 | ND                 | ND    | ND           |

[0633] \*未确定的

[0634] MIC解释

[0635] 上述MIC结果强调了具有不同官能团的不同类别的抗生素之间的一些有趣的结构活性关系(structure activity relationship, SAR)以最终获得有效抗菌剂。发现经具有不同Y和Z取代基的五元杂环基序官能化的所有氟喹诺酮类对易感性和抗性金黄色葡萄球菌物种具有相当的活性。例如,当改变式I中描绘的5元杂环环的Y和Z取代基时具有相似的R<sub>4</sub>和B基团的氟喹诺酮类表现不同。所有这些新的氟喹诺酮类1、2、6、10和11在易感性金黄色葡萄球菌和MRSA两者中以及针对屎肠球菌(*E. faecium*)具有相当的活性。具有相似B的不同Y和Z取代基改变特定分子针对特定病原体的特异性。例如,与革兰氏阴性病原体相比,发现化合物2和6对革兰氏阳性病原体具有特异性,除了化合物6针对易感性大肠杆菌(*E. coli*)和产气肠杆菌(*Enterobacter aerogenes*)有活性。在大多数革兰氏阴性病原体中,化合物2显示出4至8μg/ml的活性。令人惊讶地,具有Y=S, Z=N(化合物6)及Y=C和Z=O(化合物10)的化合物甚至针对喹诺酮抗性金黄色葡萄球菌以及喹诺酮和红霉素抗性表皮葡萄球菌菌株也具有活性。在化合物6和10中,发现化合物10针对喹诺酮抗性金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌菌株更具有活性。化合物10和化合物11具有不同的B基团,但它们针对易感性和抗性革兰氏阳性病原体均具有相似的活性。

[0636] 大部分喹诺酮化合物6、10、11、16、18、20、21、31、32、33针对肺炎克雷伯菌(易感性)都具有活性,但其中一些针对另一些革兰氏阴性病原体(例如铜绿假单胞菌(*P. aeruginosa*)、鲍曼不动杆菌(*A. baumannii*)、大肠杆菌和产气肠杆菌)无效。

[0637] 发现化合物10和化合物11是广谱抗生素,并且针对整个革兰氏阳性(易感性和抗性)以及革兰氏阴性(易感性)病原体有效。化合物10和化合物11中B基团的改变使得与另一个相比,其中一个针对特定的抗性革兰氏阴性病原体具有活性。例如,与如式I中提及的具有类似官能结构而B基团略有变化的化合物11相比,化合物10针对抗性铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌具有活性。然而,化合物11针对抗性大肠杆菌(BAA 196)具有比化合物10更好的活性。这表明B基团的性质在确定氟喹诺酮抗菌活性的特异性方面起重要作用。

[0638] 化合物11和化合物16是不同的氟喹诺酮类并且经具有相似B基团的相似五元杂环基序官能化。这两种化合物针对易感性和抗性革兰氏阳性菌株二者都具有活性,但有趣的是,化合物11通过抑制易感性和抗性大肠杆菌二者及其他革兰氏阴性病原体维持广谱活性。另一方面,化合物16没有显示出针对革兰氏阴性病原体,特别是针对大肠杆菌和产气肠杆菌的活性,而已知相应的母体氟喹诺酮针对大多数革兰氏阴性物种是有活性的。然而,发现化合物16针对易感性铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌物种具有活性。

[0639] 化合物18、20和21之间的生物活性差异表明这些氟喹诺酮类的生物活性取决于与5元杂环稠合的苯骨架中R5和R6处的取代基的性质。例如,与其他分子18和20不同,经二氯取代的化合物21针对MRSA和易感性金黄色葡萄球菌具有良好的生物活性。化合物19和化合物20都是不同位点具有氨基取代的经氨基取代的苯并咪唑衍生物。化合物20是在苯骨架上被氨基取代,并且与在五元杂环环上具有氨基取代的化合物19相比,针对金黄色葡萄球菌具有更好的生物活性。与易感性金黄色葡萄球菌菌株相比,化合物20还显示出更好的针对MRSA的生物活性。发现所有这些分子18至21针对革兰氏阴性病原体无活性,没有显示出任何针对喹诺酮抗性金黄色葡萄球菌的活性。

[0640] 如式I所示的所有经吡啶取代的喹诺酮衍生物(包括化合物31至33)显示出良好的针对易感性金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌和MRSA菌株的生物活性。除了化合物33之外,发现所有其他化合物针对大多数革兰氏阴性病原体无活性。化合物34与化合物31相同,除了化合物34具有N-羟基,这使其特异性地针对MRSA具有活性而对易感性金黄色葡萄球菌菌株没有活性。

[0641] 发现化合物33是非常有活性的分子,发现其是针对易感性和抗性革兰氏阳性和革兰氏阴性病原体二者的广谱抗生素。它针对易感性铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、大肠杆菌和产气肠杆菌非常有效,并且根据铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌的不同抗性菌株,化合物33的生物活性从4至16 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 变化。但是它针对抗性大肠杆菌(MDR)和产气肠杆菌非常有活性( $\text{MIC} \leq 1\mu\text{g}/\text{ml}$ )。

[0642] 有趣的是,发现大多数吡啶类似物,化合物31、32和33针对易感性和抗性大肠杆菌二者具有等同的活性。

[0643] 喹诺酮骨架的N-羟基吡啶部分的位置对最终分子的活性影响很大。例如,与化合物34相比,发现化合物111是完全无活性的。因此,具有相对于主要结构骨架的适当位置的官能部分决定了该分子针对特定靶标的结合,从而决定了针对不同病原体的活性。

[0644] 在式I下具有经取代的单/二胍骨架的氟喹诺酮类,例如化合物43和化合物44对任何革兰氏阳性病原体和抗性大肠杆菌菌株无作用,但保持其针对易感性大肠杆菌物种的活性。通常,已知胍骨架与大肠杆菌膜相互作用(J.App.Microbiol.2010,108,898)。上述结果表明化合物43和化合物44中存在的胍官能团可能在空间上阻碍氟喹诺酮类与DNA促旋酶之间的相互作用,而保持与大肠杆菌膜的相互作用。

[0645] 所有上述这些结果强调了基于采用已知官能部分的衍生化预测氟喹诺酮类的活性的困难。分子的整体活性仅取决于分子中存在的不同官能部分的疏水性、净电荷和整体空间取向以及其相应的与细菌膜的相互作用、细菌外排(bacterial efflux)系统以及与靶细菌中存在的靶蛋白的结合相互作用。

[0646] 化合物55、65、66、68、76、77和78代表如式II中描绘的一些具有不同官能部分的

唑烷酮衍生物。在所有化合物中,有趣的是,含硝基杂环的唑烷酮衍生物(其中Y=S并且Z=N)(所谓的化合物55)显示出比针对MRSA的商业利奈唑胺好8倍的活性。它显示出更好的针对MRSA、喹诺酮抗性表皮葡萄球菌二者以及其他易感性和抗性革兰氏阳性病原体的活性,但没有显示出针对革兰氏阴性病原体的效力。已经发现化合物55针对屎肠球菌具有活性。另一方面,经苯并咪唑、吡啶和双胍取代的唑烷类似物没有显示出针对革兰氏阳性和革兰氏阴性病原体二者的活性。

[0647] 上述结果证明具有多种已知官能部分的唑烷酮(其保持其氟喹诺酮类的活性),在存在唑烷骨架时不能维持相似的活性。因此,不同官能部分的明智合理的设置、合适的官能部分的选择以及其相对于唑烷酮部分的适当取向决定最终分子的整体活性。

[0648] 实施例36:植入物相关感染的体外测定

[0649] PMMA珠的连续ZIB测定

[0650] 材料:脑心浸液琼脂,表皮葡萄球菌S5-2,培养皿(petri plate),高压灭菌器,培养箱,UV分光光度计。

[0651] 方法:将表皮葡萄球菌S5-2细胞在脑心浸液琼脂(BHIA)中在37℃下培养24小时。将100μl的0.5McFarland等同的细菌悬浮液散布在BHA板上。将负载药物的珠放在这些板上。将板在37℃下孵育24小时。第二天,测量珠的抑制区(zone of inhibition,ZOI),随后将珠置于散布有细菌悬浮液的新鲜BHA板上,并且该实验持续至七天。

[0652] 通过对每个ZOI循环编译和分析至七天的珠的ZOI数据确定药物释放模式。

[0653] 骨水泥的体外药物释放测定的结果示于表3中。

[0654] 表3

| 浸渍DART的SmartSet® HV针对表皮葡萄球菌(S5-2)的连续ZOI (cm) |             |       |     |     |     |     |     |     |
|----------------------------------------------|-------------|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 基质                                           | 化合物         | 第1天   | 第2天 | 第3天 | 第4天 | 第5天 | 第6天 | 第7天 |
| [0655]                                       | Smartset HV | 无化合物  | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   |
|                                              | Smartset HV | 化合物2  | 2.2 | 2.1 | 1.6 | 0.8 | 1.6 | 1.4 |
|                                              | Smartset HV | 化合物10 | 2.2 | 2   | 1.8 | 1.7 | 1.7 | 1.8 |
|                                              | Smartset HV | 万古霉素  | 1.4 | 1.2 | 0.7 | 0.7 | 0   | 0   |

[0656] 结果&解释

[0657] 与植入物相关的骨感染需要可以负载在骨水泥PMMA中的化合物。这些化合物应必须具有良好的从水泥释放的特性用于其在骨中的作用,释放应是持续的,因为治疗是在延长的时间内,并且应针对通常与骨感染相关的微生物(例如金黄色葡萄球菌、机会性病原体(例如表皮葡萄球菌、痤疮丙酸杆菌(P.acnes))等)极其有效。将针对上述微生物具有良好的效力的化合物2和化合物10以适当的比负载在SmartSet HV(FDA批准的PMMA)上,并与主要用于骨感染的负载有抗生素(万古霉素)的水泥比较。使用表皮葡萄球菌菌株S5-2进行体外抑制区(ZOI)测定。如图1中从ZOI观察到的,使用化合物2和10获得持续释放。发现这两种化合物的逐渐释放比万古霉素更高。因此,这些化合物是潜在的作用于骨植入物相关感染的前导分子。

[0658] 本发明提供了如本文所述的式I至VII中描绘的式的新化合物。式I至VII代表的化合物中的一些及其相应的中间体的完整合成方法在本文中作为实施例描述。本文所述的一些中间体也是合成其他类别的化合物的有用中间体。

[0659] 本发明还提供了如本文所述的特定类别的有效分子制备用于治疗包括革兰氏阳性或革兰氏阴性或这两种病原体的细菌感染的药物的用途。细菌感染可以是由肠球菌属 (*Enterococcus* spp.) 或金黄色葡萄球菌菌株引起的。细菌感染也可以是由抗药性病原体 (例如MRSA) 引起的。在某些特定实施方案中, 细菌感染是由MRSA以及万古霉素抗性菌株 VRSA引起的。

[0660] 在某些特定实施方案中, 本发明提供了涉及式I的某些新化合物 (例如2、6、10和11) 或其相应的适当的可药用盐用于治疗由MRSA和其他机会性病原体 (例如表皮葡萄球菌及喹诺酮抗性金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌) 引起的细菌感染的用途。本发明还提供多种治疗剂型的包含新化合物的不同形式的制剂, 以最佳地在作用部位递送活性剂并且在总体上提高特定药物的治疗功效。本发明包括不同形式的表面和经口制剂。表面制剂包括用于治疗急性细菌皮肤和皮肤结构感染 (acute bacterial skin and skin structure infection, ABSSI)、复杂性皮肤结构感染、疖、疔疮、睑腺炎、蜂窝织炎、脓疱病和其他表面皮肤感染以及其他复杂性感染 (包括涉及深部皮肤软组织的感染, 例如手术部位感染或感染性溃疡、烧伤和大脓肿 (major abscess)) 的霜剂、凝胶剂、乳胶剂、软膏剂、喷雾剂、泡沫剂、洗剂和散剂。

[0661] 本发明描述了具有适当的新分子的不同表面霜剂和凝胶制剂的开发, 其提供有效的皮肤保留, 具有良好的PK谱 (导致给药方案的改善) 和作用的快速开始 (导致患者依从性)。在该制剂中所选择的新化合物提供良好的疏水性和logP值, 并且另外形成具有可药用稀释剂、赋形剂和载体的稳定表面制剂 (表4和表5)。

[0662] 表面霜剂和凝胶剂的组合物由以下组成: 渗透增强剂, 例如二乙二醇单乙醚、辛酸/癸酸甘油三酯、二甲基异山梨醇; 润滑剂, 例如鲸蜡硬脂醇、鲸蜡醇、硬脂醇、油醇、轻质液体石蜡、凡士林; 和乳化剂, 例如Steareth 2、Steareth 21、Tween 80、Span 40、Span 60、鲸蜡硬脂基醚12、鲸蜡硬脂基醚20、奶精1000 (cresmer 1000); 保湿剂, 例如丙二醇、甘油、聚乙二醇400; 胶凝剂, 例如羟乙基纤维素 (hydroxyethyl cellulose, HEC)、羟丙基纤维素 (hydroxypropyl cellulose, HPC)、羟丙基甲基纤维素 (hydroxypropylmethyl cellulose, HPMC)、不同的基于丙烯酸聚合物; pH调节剂, 例如柠檬酸、三乙醇胺、稀HCl。制剂包含防腐剂, 例如苯甲醇、苯甲酸钠、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯氧乙醇等。

[0663] 制备包含化合物2的表面凝胶剂的方法 (表4)

[0664] 简要地说, 该方法包括将准确称量的量的二乙二醇单乙醚、聚乙二醇400和丙二醇均匀混合以获得均匀的透明溶液。在搅拌下向上述混合物分批添加特定量的活性剂 (化合物2) 以形成A相。单独地, 将羟乙基纤维素在搅拌下溶于水中30至40分钟以形成透明凝胶基质 (B相)。

[0665] 在搅拌下将A相缓慢添加到B相中以形成均匀的凝胶混合物。分批添加C相成分 (苯甲醇) 以获得最终混合物, 再继续搅拌10分钟以获得均匀的表面凝胶剂。最后, 用20% 柠檬酸溶液将凝胶剂的pH值调节至5.0至5.5。

[0666] 制备包含化合物2的表面霜剂的方法 (表2)

[0667] 简要地说, 该方法包括在于60℃下加热的同时将不同的A相成分 (例如环戊硅氧烷、鲸蜡硬脂醇、二甲基异山梨醇、steareth 2和steareth 21均匀混合以形成透明溶液。通过保持温度在60℃下将准确称量的量的活性化合物2分批添加到A相的透明溶液中。通过将

卡波姆980添加到水中(同时搅拌)制备B相,并将pH调节至5以形成均匀的凝胶基质。向卡波姆凝胶基质中添加保湿剂(例如丙二醇和聚乙二醇400),并将混合物在60℃下加热以获得B相。在60℃、搅拌下将A相添加到B相中,使混合物冷却至40℃。然后,向上述混合物中添加C相成分(苯甲醇),搅拌并使其冷却至室温以制备霜剂制剂。

[0668] 本发明集中在一些有效新抗生素以珠、可注射水凝胶、水凝胶、聚合物膜、泡沫剂、原位凝胶、水胶体形式的递送以治疗炎症性骨感染(所谓的骨髓炎、植入物相关感染、手术部位感染、糖尿病性足部感染、糖尿病性溃疡、轻度至中度创伤感染等)。本发明提供了本文所述的新局部/表面制剂形式的新化合物用于治疗主要由MRSA和其他机会性病原体(例如表皮葡萄球菌及喹诺酮抗性金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌或者革兰氏阳性和革兰氏阴性病原体的混合物)引起的细菌感染的用途。

[0669] 本发明包括具有新的疏水性或两亲性或亲水性抗生素和可生物降解或不可生物降解的聚合物的骨水泥制剂以获得具有表3中提及的特定尺寸的珠。上述制剂能够通过基质以受控方式在延长的时间内释放药物以治疗和预防主要由MRSA和其他机会性病原体,甚至是由VRSA引起的骨髓炎。

[0670] 本发明提供了一些新的抗生素在感染部位的改善递送,以实现在延长的时间内持续释放最佳浓度的抗生素,如体外连续抑制区研究和连续药物释放研究以及良好的抗炎作用所证明的。这种局部治疗使一般由规定用于经口和肠胃外治疗骨髓炎的一些已知抗生素在血清中高浓度药物的长期暴露(4至6周)引起的肾毒性、耳毒性和胃肠副作用最小化。本发明还提供了具有新抗生素的有效制剂,其可以抑制或预防生物膜形成,并具有明显的抗菌和抗炎作用。

[0671] 表4:具有化合物2的表面凝胶剂的组成

| 相 | 成分             | 使用的量 |
|---|----------------|------|
| A | 活性剂(化合物2)      | 1%   |
|   | 二乙二醇单乙醚(渗透增强剂) | 10%  |
|   | PEG 400(保湿剂)   | 5%   |
|   | 丙二醇(保湿剂)       | 5%   |
| B | 羟乙基纤维素(胶凝剂)    | 1.7% |
|   | 水              | q.s  |
| C | 苯甲醇(防腐剂)       | 1    |
|   | 20%柠檬酸(pH调节剂)  | q.s  |

[0673] 表5:具有化合物2的表面霜剂制剂的组成

[0674]

| 相 | 成分                 | 使用的量 |
|---|--------------------|------|
| A | 活性剂（化合物 2）         | 1%   |
|   | 环戊硅氧烷（硅酮）          | 3%   |
|   | 鲸蜡硬脂醇（润滑剂）         | 2.5% |
|   | 二甲基异山梨醇（润滑剂/渗透增强剂） | 5%   |
|   | Steareth 2（乳化剂）    | 2%   |
|   | Steareth 21（乳化剂）   | 2%   |
| B | 卡波姆 980（胶凝剂）       | 0.5% |
|   | 水                  | q.s  |
|   | 10%TEA（pH 调节剂）     | q.s  |
|   | 丙二醇（保湿剂）           | 5%   |
|   | 聚乙二醇 400（保湿剂）      | 5%   |
| C | 防腐剂（苯甲醇）           | 1%   |

[0675] 表6:骨水泥组合物由以下成分构成:

[0676]

| 成分                               | F1           | F2           | F3    | F4        | F5    | F6    | F7    | F8    | F9    | F10       | F11       |
|----------------------------------|--------------|--------------|-------|-----------|-------|-------|-------|-------|-------|-----------|-----------|
| Stimulan Rapid Cure <sup>®</sup> | 40 g         | 40 g         | -     | -         | -     | -     | -     | -     | -     | -         | -         |
| Simplex-P <sup>®</sup>           | -            | -            | 40 g  | 40 g      | 40 g  | 40 g  | 40 g  | -     | -     | -         | -         |
| Smart set HV <sup>®</sup>        | -            | -            | -     | -         | -     | -     | -     | 40 g  | 40 g  | 40 g      | 40 g      |
| 化合物2                             | 1 g          | -            | 4 g   | -         | 1 g   | -     | 1 g   | 1 g   | -     | 1 g       | -         |
| 化合物10                            | -            | 1 g          | -     | 4 g       | -     | 1 g   | -     | -     | 1 g   | -         | 1 g       |
| 单体                               | -            | -            | 20 ml | 20ml<br>1 | 20 ml | 20 ml | 20 ml | 20 ml | 20 ml | 20 ml     | 20 ml     |
| 混合溶液/单体                          | 12.4<br>8 ml | 12.4<br>8 ml | -     | -         | -     | -     | -     | -     | -     | -         | -         |
| 聚乙烯吡咯烷酮K90                       | -            | -            | -     | -         | -     | -     | 4 g   | -     | -     | -         | -         |
| DMDM乙内酰脲                         | -            | -            | -     | -         | -     | -     | -     | -     | -     | 0.16<br>g | 0.16<br>g |

[0677] 表7:具有化合物2、6、10和55的原位水凝胶组合物

[0678]

| 成分                              | F1    | F2    | F3    | F4    | F5    | F6    | F7     | F8    |
|---------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|
| 化合物2/化合物10/化合物55/化合物6           | 1%    | 1%    | 1%    | 1%    | 1%    | 1%    | 1%     | 1%    |
| 壳聚糖                             | 1.5%  | 0.6%  | -     | -     | -     | -     | -      | 1.5%  |
| 藻酸钠 (Manucol LKX <sup>®</sup> ) | -     | -     | -     | -     | -     | 0.5%  | -      | -     |
| 泊洛沙姆407                         | -     | 15%   | 20%   | 5%    | 5%    | -     | -      | -     |
| 卡波姆980                          | -     | -     | -     | 0.1%  | 0.1%  | 0.5%  | -      | -     |
| PLGA                            | -     | -     | -     | -     | -     | -     | 16%    | -     |
| 甘油                              | -     | -     | -     | -     | 3%    | -     | -      | -     |
| 二乙二醇单乙醚                         | -     | -     | 5%    | -     | -     | -     | -      | -     |
| $\beta$ -磷酸甘油                   | 5%    | 1%    | -     | -     | -     | -     | -      | 5%    |
| 柠檬酸三乙酯                          | -     | -     | -     | -     | -     | -     | 82.93% | -     |
| 0.1N HCl                        | q.s   | q.s   | -     | -     | -     | -     | -      | q.s   |
| 纯水                              | q.s   | q.s   | q.s   | q.s   | q.s   | q.s   | q.s    | q.s   |
| 对羟基苯甲酸甲酯                        | -     | -     | 0.1%  | 0.1%  | 0.1%  | -     | -      | -     |
| 对羟基苯甲酸丙酯                        | -     | -     | 0.01% | 0.01% | 0.01% | -     | -      | -     |
| 苯甲酸钠                            | 0.07% | 0.07% | -     | -     | -     | 0.07% | 0.07%  | 0.07% |

[0679] 表8:含有化合物2、6和10的水凝胶组合物

[0680]

| 成分              | F1   | F2   | F3   | F4   | F5   | F6   | F7   |
|-----------------|------|------|------|------|------|------|------|
| 化合物10/化合物2/化合物6 | 1%   | 1%   | 1%   | 1%   | 1%   | 1%   | 1%   |
| 羟乙基纤维素          | 1.5% | -    | -    | -    | 1.5% | 1.7% | 1.7% |
| 泊洛沙姆407         | 1%   | 1%   | -    | -    | -    | -    | -    |
| 卡波姆980          | -    | 0.3% | 0.2% | 0.4% | -    | -    | -    |
| 抗坏血酸棕榈酸酯        | 0.4% | 0.6% | 0.2% | 0.6% | 0.2% | 0.6% | 1%   |
| Trancutol-P     | 5%   | 6%   | 5%   | 6%   | 5%   | 6%   | 8%   |
| Tween 80        | -    | -    | -    | 2%   | 1.2% | 2%   | 2%   |
| 胶原蛋白            | 0.1% | 0.1% | 0.1% | 0.1% | 0.1% | 0.1% | 0.1% |
| 水               | q.s  | q.s  | q.s  | q.s  | q.s  | q.s  | q.s  |
| 10%三乙醇胺         | -    | q.s  | q.s  | q.s  | -    | -    | -    |

[0681] 表9:含有藻酸钠以及化合物2、化合物10和化合物55的水凝胶组合物

[0682]

| 成分                              | F1    | F2    | F3    | F4    | F5    | F6    | F7    |
|---------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 化合物2/化合物10/化合物55                | 1%    | 1%    | 1%    | 1%    | 1%    | 1%    | 1%    |
| 藻酸钠 (Manucol LKX <sup>®</sup> ) | 2%    | 2%    | 2%    | 3%    | 2%    | 2%    | 2%    |
| 羟丙基甲基纤维素                        | 2%    | -     | 2%    | -     | -     | -     | -     |
| 羟丙基纤维素                          | -     | -     | -     | -     | 1.5%  | 2%    | 2%    |
| 羟乙基纤维素                          | -     | -     | -     | -     | -     | -     | -     |
| 泊洛沙姆407                         | -     | -     | 0.7%  | 0.5%  | -     | -     | -     |
| 卡波姆980                          | -     | 0.7%  | -     | 0.5%  | -     | -     | -     |
| 胶原蛋白                            | 0.1%  | 0.1%  | 0.1%  | 0.1%  | 0.1%  | 0.1%  | 0.1%  |
| 甘油                              | -     | -     | -     | -     | 1%    | -     | -     |
| 丙二醇                             | -     | -     | -     | -     | -     | 1%    | -     |
| 聚乙烯醇                            | -     | -     | -     | -     | -     | -     | 2%    |
| 水                               | q.s   | q.s   | q.s   | q.s   | q.s   | q.s   | q.s   |
| 10%三乙醇胺                         | -     | q.s   | -     | q.s   | -     | -     | -     |
| 对羟基苯甲酸甲酯                        | -     | 0.1%  | 0.1%  | 0.1%  | -     | -     | -     |
| 对羟基苯甲酸丙酯                        | -     | -     | 0.01% | 0.01% | -     | -     | -     |
| 苯甲酸钠                            | 0.07% | 0.07% | -     | -     | 0.07% | 0.07% | 0.07% |

[0683] 表10:具有化合物2和化合物10的水凝胶膜组合物

| 成分         | F1 | F2   | F3 | F4   | F5   | F6    | F7   |
|------------|----|------|----|------|------|-------|------|
| 化合物2/化合物10 | 1% | 1%   | 1% | 1%   | 1%   | 1%    | 1%   |
| 藻酸钠        | 3% | 1.5% | 3% | 3%   | 2%   | -     | -    |
| 明胶         | -  | -    | 2% | -    | -    | -     | -    |
| 葡聚糖        | -  | -    | -  | -    | -    | 0.75% | -    |
| 壳聚糖        | -  | -    | -  | 0.2% | -    | -     | -    |
| CMC钠       | -  | -    | -  | -    | 0.5% | -     | -    |
| 透明质酸       | -  | -    | -  | -    | -    | -     | 1%   |
| 聚乙烯醇       | -  | 10%  | -  | -    | -    | 5%    | 5%   |
| 丙二醇        | -  | -    | -  | -    | -    | -     | -    |
| 氯化钙        | 3% | -    | -  | 1%   | 1%   | -     | -    |
| 抗坏血酸       | -  | -    | -  | -    | -    | -     | 0.3% |

[0685] 表11:负载化合物33的脂质体水凝胶组合物

[0686]

| 成分         | F1   | F2   | F3   | F4   | F5   | F6   | F7   |
|------------|------|------|------|------|------|------|------|
| 化合物        | 1%   | 1%   | 1%   | 1%   | 1%   | 1%   | 1%   |
| 大豆卵磷脂      | 5%   | 5%   | -    | -    | -    | -    | -    |
| 磷脂酰胆碱      | -    | -    | 3%   | 4%   | -    | -    | -    |
| 二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱 | -    | -    | -    | -    | -    | -    | 3%   |
| 磷酸鲸蜡酯      | -    | -    | -    | -    | 4%   | 5%   | -    |
| 胆固醇        | 2%   | 2%   | 1%   | 1.5% | 2%   | 2%   | 3%   |
| 抗坏血酸棕榈酸酯   | 0.5% | 0.5% | 0.5% | 0.5% | 0.5% | 0.5% | 0.5% |
| 羟乙基纤维素     | 1.7% | 1.7% | 1.7% | 1.7% | 1.7% | 1.7% | 1.7% |
| 纯水         | q.s  | q.s  | q.s  | q.s  | q.s  | q.s  | q.s  |
| 泊洛沙姆407    | 0.5% | -    | -    | -    | 0.5% | -    | 0.5% |

[0687] 实施例37:针对表皮葡萄球菌和金黄色葡萄球菌的抗性出现测定

[0688] 试剂:脑心浸液肉汤,金黄色葡萄球菌MTCC 6908&amp;表皮葡萄球菌S5-2,96孔板,高压灭菌器,培养箱,多孔读板器,UV分光光度计。

[0689] 方法:根据文献报道的方法对化合物进行体外抗性出现测定。受试化合物的抗性测定以MIC测定中记录的相同方式根据CLSI指南使用微量肉汤稀释法进行。对于第二个循环,从显示生长的孔中收集细菌培养物,其包含受试化合物MIC的下一个最低浓度,并且用作下一个循环的接种物,根据各个循环中的MIC,其包含相同或更高浓度范围。在随后的循环中重复相同过程20至30天。随着研究当发现MIC提高时,提高受试化合物的浓度。重复连续传代20至30个连续循环。在每个循环中一式两份进行测定。

[0690] 与第一个循环中的受试化合物的MIC相比,MIC提高 $\geq 8$ 倍被认为是显著的抗性形成。

[0691] 实施例38:使用本发明的示例性化合物和负载化合物的珠的生物膜破坏测定

[0692] 材料:脑心浸液肉汤,表皮葡萄球菌ATCC 35984,96孔板,高压灭菌器,培养箱,MTT,多孔读板器。

[0693] 方法:将表皮葡萄球菌ATCC 35984在37℃下在脑心浸液琼脂(BHIA)中培养24小

时。将满环的细菌培养物悬浮在无菌水中,使浊度与0.5McFarland标准匹配(约 $1.5 \times 10^8$ ),将100 $\mu$ l培养物悬浮液添加到96孔板的每个孔中,并将板在37℃下孵育48小时以形成生物膜。用无菌水洗涤在每个孔中形成的生物膜两次以除去浮游细胞。然后用100 $\mu$ l悬浮有多种浓度的DART分子的BHI肉汤处理生物膜,随后将板在37℃下孵育24小时。接下来用MTT试剂将孔中的生物膜染色,并将板在37℃下孵育2小时。将在孔中形成的沉淀物溶于100 $\mu$ l二甲基亚砜(dimethyl sulfoxide,DMSO)中,在多孔读板器中在600nm处测量吸光度以确定最小生物膜抑制浓度(minimum biofilm inhibitory concentration,MBIC)。通过从48小时生长对照的吸光度值减去经各药物处理的样品的吸光度值计算MBIC。

[0694] 生物膜破坏测定的结果示于表12和表13中。

[0695] 表12

[0696]

| S.No. | 化合物    | 50%生物膜破坏的化合物浓度 (mg/ml) |
|-------|--------|------------------------|
| 1     | 化合物2   | 0.5-1.0                |
| 2     | 化合物16  | 0.06                   |
| 3     | 化合物141 | 0.03-0.06              |
| 4     | 化合物55  | 2.0                    |
| 5     | 万古霉素   | 0.02-0.03              |

[0697] 表13

| S.No. | 3 mm 直径的 PMMA 珠                        | 生物膜破坏 |
|-------|----------------------------------------|-------|
| 1     | Smartset HV                            | 无抑制   |
| 2     | PalacosR+G                             | 10-28 |
| 3     | 具有化合物 141 (0.4%) 的 Smartset HV         | 18    |
| 4     | 具有化合物 10 的 Smartset HV                 | 26    |
| 5     | 具有化合物 10 和化合物 141 (0.4%) 的 Smartset HV | 42    |
| 5     | 具有化合物 2 的 Smartset HV                  | 无抑制   |
| 6     | 具有化合物 2 和化合物 141 (0.4%) 的 Smartset HV  | 13    |
| 8     | 万古霉素                                   | 40    |

[0699] 化合物141和16显示出有效的生物膜破坏能力。在约0.06mg/ml下达到50%的生物膜破坏。浓度为0.5至1.0mg/ml的化合物2导致50%的生物膜破坏能力。化合物55直到2mg/

ml对生物膜没有影响。

[0700] 包含化合物10的组合的珠能够以与市售庆大霉素相似的功效破坏生物膜。向包含化合物10的珠添加化合物141 (0.4%) 进一步提高经配制的珠的生物膜破坏效力。

[0701] 实施例39:体内临床前结果

[0702] 使用体内大鼠爪水肿模型的抗炎作用。宿主炎症是大多数与细菌感染有关的适应症的关键临床特征之一。本发明人使用本发明的示例性化合物(化合物2)来使用大鼠爪水肿模型测试体内抗炎作用。使用在植入物相关感染中普遍存在的机会性病原体之一痤疮丙酸杆菌诱导炎症。使用Sprague Dawley大鼠进行研究,并通过痤疮丙酸杆菌CCARM 9010诱导感染。将 $1 \times 10^9$  CFU/ml经热杀死的细菌接种物注射到右后爪的足底侧(约 $2 \times 10^7$  CFU/爪),除了假对照(其中注射盐水)。注射后8小时开始处理,处理通过以下进行:每天两次向右后爪的足底表面施加化合物2的受试制剂(30mg)并用食指轻轻摩擦50次。基于临床处方剂量,每天两次和每天一次施加比较物Acnedap(氨苯砒5%凝胶剂)和阿达帕林凝胶剂(Adaferin<sup>®</sup>)。在感染开始时、感染后8小时和开始处理后24小时(炎症诱导后32小时),使用游标卡尺测量爪尺寸(以毫米计)。由炎症引起的爪尺寸变化被评价为在每个时间点测量的爪尺寸与在马上诱导水肿前测量的基础爪尺寸之间的差异。使用以下等式计算诱导后32小时的炎症抑制:

[0703] 抑制百分率(%) =  $100 \times (1 - X/Y)$

[0704] 其中,X=经处理的大鼠爪尺寸的平均增加值(mm),Y=对照大鼠爪尺寸的平均增加值(mm)。

[0705] 在8小时观察到爪尺寸的增加,这表明痤疮丙酸杆菌诱导后的爪的炎症,并且在处理后24小时经处理的和未处理的动物之间的爪尺寸的差异明显。在处理后24小时,与未经处理的相比,化合物2产生43%的炎症抑制,这相当于由已知的抗炎剂氨苯砒介导的抑制(表14)。这些体内结果表明化合物2在对抗痤疮丙酸杆菌诱导的炎症上是有效的。

[0706] 表14:炎症的抑制

[0707]

| 药物        | 在处理后24小时的炎症抑制(%) |
|-----------|------------------|
| 载剂对照(无药物) | 0                |
| 阿达帕林      | 31.55            |
| 氨苯砒       | 43.82            |
| 化合物2      | 43.20            |

[0708] 实施例40:对接研究

[0709] 多年来, $\beta$ -内酰胺类是金黄色葡萄球菌引起感染的首选药物。然而,随着对老的 $\beta$ -内酰胺类抗生素的抗性的出现,这些抗生素的广泛使用被废止,然而新一代的 $\beta$ -内酰胺类中的一些(例如头孢洛林、头孢比普)已知针对MRSA有效的。目前的万古霉素、达托霉素和利奈唑胺是针对MRSA以及头孢洛林抗性MRSA病原体有效的可用药物。但是,在全球范围内针对所有这些抗生素的广泛抗生素抗性已经需要开发新的策略来对抗特别是由抗性MRSA引起的细菌感染。

[0710] 由于在MRSA中存在编码蛋白PBP2a的mecA基因而获得了针对金黄色葡萄球菌的 $\beta$ -内酰胺类的抗性(Acebron等,Curr.Med.Chem.2015,22,1678;Lim等,

Nat.Struct.Biol.2002,9,870-876)。PBP2a参与交联相邻的聚糖链,从而导致形成革兰氏阳性和革兰氏阴性病原体二者的由肽聚糖聚合物构成的细菌细胞壁(Llarrull等, Antimicrob.Agents Chemotherap.2009,53,4051)。最近FDA批准的 $\beta$ -内酰胺抗生素头孢洛林已经被发现对MRSA有效。头孢洛林与PBP2a的变构位点结合,其触发构象变化,从而导致活性位点打开,随后与PBP2a活性位点处存在的丝氨酸残基发生不可逆结合(Fishovitz等, J.Am.Chem.Soc.2015,137,6500,Lavanya等, J.Cell.Biochem.2016 (117) 542-548)。因此,头孢洛林与PBP2a的变构位点和活性位点二者结合,并且发现对MRSA有活性。

[0711] 最近,从临床菌株分离出头孢洛林抗性PBP2a。两个突变包括在146处的天冬酰胺(N)变成赖氨酸(K),在150处的谷氨酸(E)变成赖氨酸(K),这些残基是头孢洛林抗性MRSA菌株的主要原因(Lavanya等, Journal of Cellular Biochemistry 2016 (117) 542-548)。迫切需要开发新的策略来设计应对头孢洛林抗性PBP2a起作用的新抗生素(Bouley等, J.Am.Chem.Soc.2015,137,1738; Turk等, Plos one 2011,6,e19418)。

[0712] 本研究提供了基于片段和基于结构的设计方法来产生新类别的抗生素,其被设计为通过结合变构位点来抑制头孢洛林抗性PBP2a。在此,优化的前导分子可以通过结合变构位点,随后与PBP2a的活性位点的丝氨酸残基形成共价加合物而充当抗生素,或者可以充当通过盐桥打开活性位点来增强其他 $\beta$ -内酰胺抗生素的活性的增效剂(potentiator),或通过协同作用影响已知的 $\beta$ -内酰胺抗生素的活性的增效剂。

[0713] 在本研究中,我们设计了一类新的骨架,例如如式III和IV中描绘的喹啉-二酮和咕吨-9-酮,发现其以良好的结合能结合PBP2a (PDB:3ZFZ和4CPK) 变构位点以及活性位点,如通过对接分析证明的(图2A和图2B)。

[0714] 进行对接研究来设计和理解式VI和VII中提到的一些分子与PBP2a以及突变PBP2a的相互作用。使用Autodock 4.2.6在来自头孢洛林抗性MRSA的PBP2a (PDB ID:4CPK) 的已知X射线晶体结构上进行研究。

[0715] 头孢洛林与野生型菌株的PBP2a (PDB ID:3ZFZ) 的络合结构是已知的。据报道,头孢洛林与PBP2a的变构位点结合,其具有与残基Glu145和Asn146的相互作用(Otero等 Proc.Natl.Acad.Sci.2013,110,16808)。在头孢洛林抗性MRSA中,PBP2a的Asn146突变成Lys146,其干扰了头孢洛林与PBP2a的结合,从而导致产生头孢洛林抗性菌株。

[0716] 合成的两种化合物化合物99和104能够在蛋白质的变构位点处强力结合并相互作用。一些参与H键合的关键相互作用残基是Ile144、Lys146、Asp275、Glu294和Tyr297。还观察到这些化合物参与了与变构位点的残基的疏水相互作用。强的结合能和与突变PBP2a的相互作用清楚表明其抑制蛋白质的能力,以及最终其针对头孢洛林抗性菌株MRSA的作用。

[0717] 实施例41:制备负载到可商购不可生物降解PMMA水泥(Smart set **HV**<sup>®</sup>)中的化合物2的方法

[0718] 通常,在无菌条件下将40gm Smart set **HV**<sup>®</sup>粉末与1gm化合物10适当混合以获得均匀的混合物。然后,向PMMA聚合物和活性剂的混合物中添加20ml密封的单体溶液,继续混合30秒,以在室温下形成均匀的混合物。将上述混合物放置2分钟以获得不再粘附于橡胶手套的所需粘度的面团状均匀混合物。将面团状的软的混合物散布到4.8mm珠模具中。将该填充的模具在室温25℃下放置7至8分钟以使水泥硬化。将硬化的水泥珠从模具中取出并在无菌条件下在室温下储存。通过HPLC测量每个珠的药物含量,将其与计算的药物含量相匹配。

进一步研究了负载抗生素的水泥珠的体外药物释放测定、体外连续ZIB测定和体外生物膜抑制研究,但在全球范围内对所有这些抗生素的蔓延的抗生素抗性已经挑战了针对对抗特别是由抗性MRSA引起的细菌感染开发的新策略。

[0719] 实施例42:制备负载到可商购可生物降解CaSO<sub>4</sub>水泥(Stimulan rapid **cure**<sup>®</sup>)中的化合物2的方法

[0720] 通常,在无菌条件下将40gm的Stimulan rapid**cure**<sup>®</sup>粉末与1gm的化合物2适当混合以获得均匀的混合物。然后,向药物-聚合物混合物中添加12.48ml混合溶液,混合30秒以形成均匀的软面团状混合物。将软混合物散布到4.8mm的珠模具中。将填充的模具在室温25℃下放置3至5分钟以使水泥硬化。将硬化的骨水泥珠从模具中取出并在无菌条件下在室温下储存。通过HPLC测量每个珠的药物含量,将其与计算的药物含量相匹配。进一步研究负载抗生素的水泥珠的体外药物释放测定、体外连续ZIB测定和体外生物膜抑制研究。

[0721] 实施例43:浸渍化合物2和化合物10的Smart Set **HV**<sup>®</sup>的药物释放测定

[0722] 在含有1.5ml溶解介质(即PBS缓冲液(pH 6.8):乙腈(9:1))的样品瓶中进行化合物2和化合物10的药物释放研究。将样品保持在32℃、40rpm的培养箱旋转器中。在规定的时间内间隔(2小时、4小时、6小时、第1天、第2天、第3天、第4天、第5天、第6天、第7天)取出释放介质,并每次更换新鲜的1.5ml溶解介质。将所有样品保持在-20℃下直至分析完成。通过HPLC进行药物释放测量。

[0723] 药物释放的结果示于图3中。如图3所示,负载有化合物2和化合物10的商业负载的Smart Set **HV**<sup>®</sup>在7天的时间内显示出活性剂的持续释放。在给定的时间,负载化合物2的骨水泥显示出比负载化合物10的骨水泥更高的活性剂释放。

[0724] 实施例44:用壳聚糖-β-磷酸甘油混合物制备负载化合物55的原位凝胶的方法(表7;F8):

[0725] 通常,将1.5gm壳聚糖溶于75gm 0.1N HCl中。将混合物彻底搅拌直至壳聚糖完全溶解。将壳聚糖溶液冷却至4℃。称量5gm β-磷酸甘油并溶于17.5gm水中。通过将1gm化合物55分散在β-磷酸甘油溶液中,在4℃下冷却制备了药物溶液。在无菌条件下搅拌的同时,将化合物55-β-磷酸甘油溶液逐滴添加到壳聚糖混合物(预先冷却)。向制剂中添加0.07gm苯甲酸钠并搅拌直至形成均匀的溶液。将制剂在4℃下储存以进一步使用。最终的100ml制剂包含1.5%壳聚糖,相当于0.082M,和5%的β-磷酸甘油,相当于0.163M,这有助于使体系从中性pH下的溶胶状态(4℃至10℃)转化为在体温37℃下的凝胶状态。

[0726] 实施例45:用热敏聚合物PLGA制备负载化合物2的原位凝胶的方法(表7;F7):

[0727] 简要地说,将15gm PLGA转移到82.3gm柠檬酸三乙酯,并将混合物在70℃下在900rpm的搅拌下保持1小时。将所得溶液冷却至4℃。将准确称量的1gm化合物2添加到PLGA溶液中并适当混合。将制剂以溶胶状态形式冷却到4℃,其在34℃下转化为凝胶形式。将制剂在4℃下储存以进一步使用。

[0728] 实施例46:使用热敏聚合物泊洛沙姆407制备负载化合物6的原位凝胶的方法(表7;F3):

[0729] 通常,称量73.9gm纯水,并冷却至4℃。称量20gm泊洛沙姆407,并在搅拌的同时溶于预先冷却的水中。准确地称量1gm化合物6并分散在5gm二乙二醇单乙醚中。在搅拌的同时

将药物-二乙二醇单乙醚混合物缓慢添加到预先冷却的泊洛沙姆407溶液。然后,添加0.1gm对羟基苯甲酸甲酯和0.01gm对羟基苯甲酸丙酯,通过保持温度在4℃下搅拌直至形成均匀溶液。将制剂搅拌以获得均匀分散体,其在4℃至10℃下保持溶胶状态,但在体温37℃下为凝胶。将制剂在4℃下储存以进一步使用。

[0730] 实施例47:使用抗坏血酸棕榈酸酯制备负载化合物6的水凝胶剂的方法(表8;F1):

[0731] 通常,称量0.4gm抗坏血酸棕榈酸酯并溶于5gm二乙二醇单乙醚中。将1gm化合物6添加到抗坏血酸棕榈酸酯溶液中并适当混合。单独地,通过在搅拌的同时将1.5gm羟乙基纤维素溶于76gm水中制备了羟乙基纤维素凝胶基质。向羟乙基纤维素凝胶基质在连续搅拌下添加胶原蛋白(在5gm水中0.1gm)和泊洛沙姆407(在10gm水中1gm)。在搅拌的同时将药物-抗坏血酸棕榈酸酯混合物添加到凝胶基质混合物中。将制剂混合物搅拌直至形成均匀的凝胶。将制剂在4℃下储存以进一步使用。

[0732] 实施例48:使用抗坏血酸棕榈酸酯制备负载化合物33的脂质体水凝胶的方法(表11;F1):

[0733] 通过薄膜水合技术制备负载化合物33和抗坏血酸棕榈酸酯的多层脂质体。简要地说,将0.2gm化合物33、1gm卵磷脂、0.4gm胆固醇和0.1gm抗坏血酸棕榈酸酯添加到20ml氯仿:甲醇(2:1)混合物。通过在真空下蒸发(45℃,50rpm)有机溶剂形成了薄脂质膜。将所得的薄膜在真空中干燥6小时,并用5ml包含0.5%泊洛沙姆407的水再水合,以形成稳定的脂质体分散体。通过在预溶胀的1.7%羟乙基纤维素凝胶(在12.96gm水中0.34gm)中添加脂质体分散体并适当混合以形成均匀凝胶制备了脂质体凝胶。

[0734] 实施例49:制备负载化合物55的藻酸钠水凝胶的方法(表9;F5):

[0735] 通常,准确称量2gm藻酸钠(Manucol LKX<sup>®</sup>)溶液,并在搅拌的同时溶于30gm水中。准确地将1gm化合物55(分散在transcutol或DMI或任何其他增溶剂中)添加到藻酸钠溶液中并适当混合。单独地,通过在搅拌的同时添加在60.3gm水中的1.5gm羟乙基纤维素制备了羟乙基纤维素凝胶基质,并搅拌直至溶解。通过在室温下保持搅拌将胶原蛋白溶液(在5gm水中0.1gm)缓慢添加到羟乙基纤维素凝胶基质中。在搅拌条件下将化合物55-藻酸钠混合物添加到包含胶原蛋白和羟乙基纤维素的凝胶基质中。将完整混合物搅拌直至形成均匀的凝胶。在搅拌的同时向上述制剂混合物添加防腐剂0.07gm苯甲酸钠。将混合物搅拌直至形成均匀的水凝胶。将制备的制剂在4℃下储存以进一步使用。

[0736] 实施例50:制备负载化合物2的水凝胶膜的方法(表10;F1):

[0737] 通常,称量1g藻酸钠(Manucol LKX<sup>®</sup>)并在搅拌的同时溶于50ml水中。在搅拌的同时将化合物2添加到藻酸钠溶液中。将3%氯化钙溶液倒入培养皿中,在其在板表面上形成薄层后弃去过量的溶液。将化合物2-藻酸钠(Manucol LKX<sup>®</sup>)溶液(50ml)倒入培养皿中,并将其在45℃下干燥6至8小时,交联剂氯化钙帮助使藻酸盐溶液固化并形成水凝胶膜。适当干燥后,从板上取下膜并储存以进一步使用。通过制备不同浓度的藻酸盐溶液可以控制膜的期望厚度。

[0738] 出于所有目的,在说明书和实施例中确认的所有专利和其他出版物明确地通过引用并入本文。这些出版物仅提供其在本申请提交日期之前的公开内容。在这方面的任何公开内容都不应理解为承认发明人由于先前的发明或任何其他原因而无权先于这样的公开内容。所有关于日期的陈述或关于这些文件的内容的表述都是基于申请人可获得的信

息,并不构成任何对这些文件的日期或内容的正确性的承认。

[0739] 尽管在本文中已经详细描绘和描述了一些优选实施方案,但是对于相关领域的技术人员明显的是,在不脱离本发明的精神下可以进行多种修改、添加、替换等,并且因此被认为是在其后所附权利要求书中限定的本发明的范围内。此外,在尚未指出的程度上,本领域普通技术人员将理解还可以修改本文所述和说明的多个实施方案中的任一个以并入本文公开的任何另一些实施方案中所示的特征。

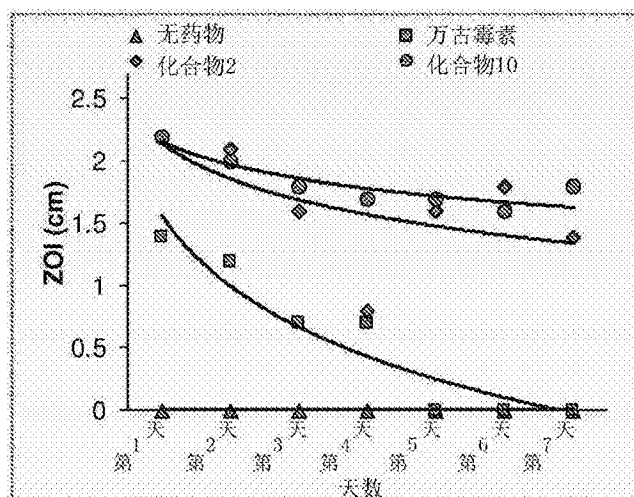


图1

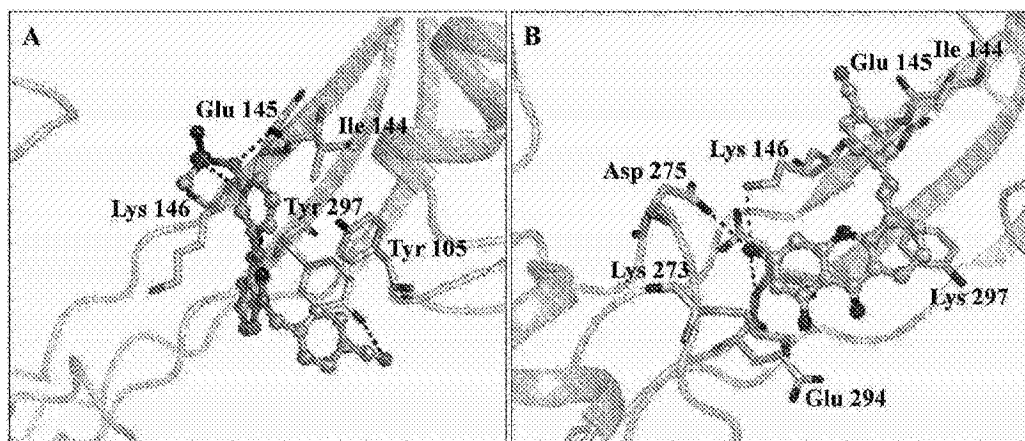


图2

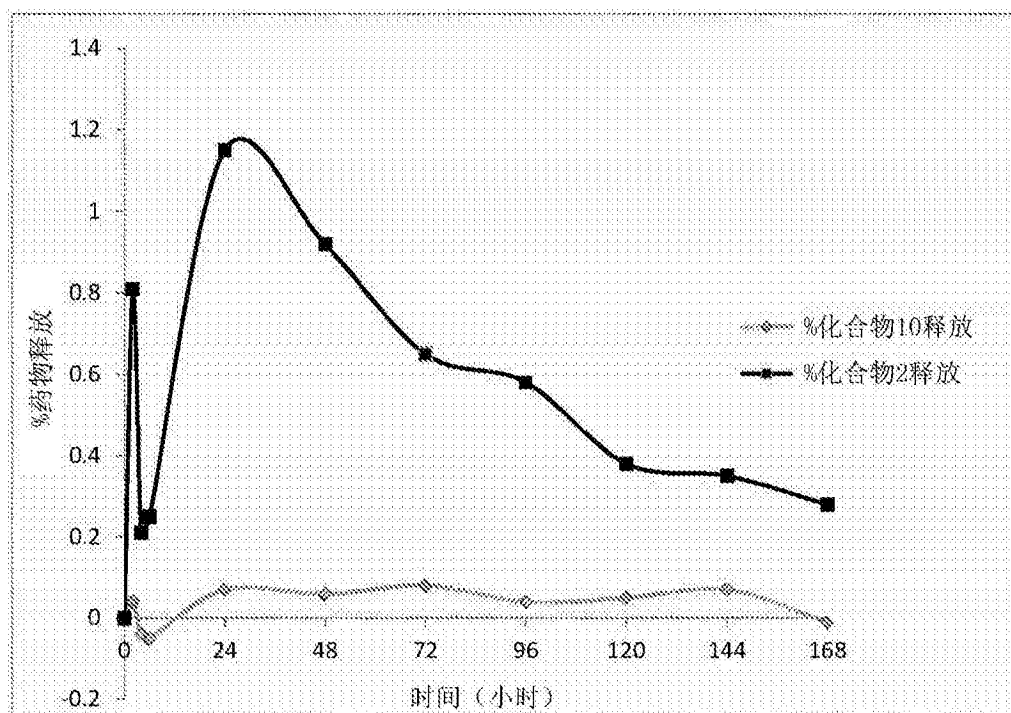


图3