

作为 β -内酰胺酶抑制剂的硼酸衍生物

技术领域

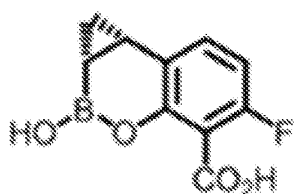
本公开属于医药领域，具体涉及一种作为 β -内酰胺酶抑制剂的硼酸衍生物。

背景技术

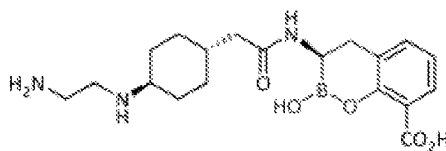
β -内酰胺类抗生素是临床上应用最广，抗感染效果最好的一类抗菌药物。目前可获得的最重要的抗生素是几类含有 β -内酰胺环的化合物，包括青霉素类、青霉烯类、碳青霉烯类、头孢菌素类、单环内酰胺类和硫内酰胺(sulfactam)类。这些 β -内酰胺抗生素通过与称为青霉素结合蛋白(PBP)的蛋白结合来抑制细胞壁生物合成，所述蛋白对于合成肽聚糖是必需的，所述肽聚糖是革兰氏阴性和革兰氏阳性细菌的细胞壁的主要成分。

虽然 β -内酰胺类抗生素在世界范围内仍然非常重要，但是，在各种感染病原菌中对 β -内酰胺酶系抗生素产生耐性，使得对细菌感染症的治疗效果降低。最显著的耐药性机制是，在活性中心产生具有丝氨酸残基的 A、C 与 D 类型的 β -内酰胺酶。这些酶可使 β -内酰胺系抗生素分解，致使抗菌力失活。A 类型 β -内酰胺酶具有主要对青霉素系药物的底物特异性，C 类型 β -内酰胺酶具有主要对头孢菌素系药物的底物特异性。作为可以通过市场上销售获得的 β -内酰胺酶抑制剂，已知有克拉维酸、舒巴坦和他唑巴坦，这些抑制剂主要对 A 类型 β -内酰胺酶产生菌有效，与青霉素系抗菌药掺合使用。但是，至今已报道有 250 种以上 β -内酰胺酶，其中，除了 C 类型 β -内酰胺酶和属于 A 和 D 类型的超广谱 β -内酰胺酶(ESBL)的扩散以外，产生属于 A 类型、且甚至分解作为 β -内酰胺系抗菌药的最后屏障的碳青霉烯的 KPC-2 的耐药性菌也被视作问题。

近年来，新型的 β -内酰胺酶抑制剂成为了开发的热点，例如 QPX-7728、VNRX-5133 等。WO2014107536、WO2014089365、WO2018005662、WO2019226931 公开了一系列 β -内酰胺酶抑制剂，期望改善 β -内酰胺酶抑制剂的耐药性。



QPX7728

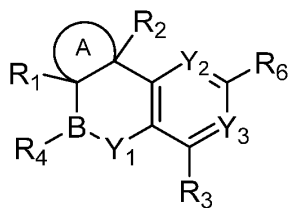


VNRX-5133
(Taniborbactam)

发明内容

本公开的目的在于提供一种作为 β -内酰胺酶抑制剂的硼酸衍生物，其可以用于治疗细菌感染。

本公开一方面提供了式 I 所示化合物或其可药用盐，或它们的立体异构体、旋转异构体或互变异构体或氘代化合物，



I

其中，

环 A 选自任选取代的下述环系：碳环、杂环、芳环或杂芳环；

Y_1 选自 -O- 或 -S-；

Y_2 选自 CR_5 或 N， Y_3 选自 CR_5' 或 N，且 Y_2 和 Y_3 不同时为 N；

R_1 和 R_2 各自独立地选自氢或任选取代的下述基团：烷基、烯基、炔基、卤素、氘、羟基、巯基、 $-NR_iR_j$ 、 $-C(O)R_k$ 、 $-C(O)OR_k$ 、 $-S(O)R_k$ 、 $-S(O)OR_k$ 、 $-S(O)(O)R_k$ 、 $-S(O)(O)OR_k$ 、 $-C(S)R_k$ 、硝基、氰基、烷氧基、烷硫醚基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

R_3 独立地选自氢或任选取代的下述基团：烷基、烯基、炔基、卤素、氘、羟基、巯基、 $-NR_iR_j$ 、 $-C(O)R_k$ 、 $-C(O)OR_k$ 、 $-S(O)R_k$ 、 $-S(O)OR_k$ 、 $-S(O)(O)R_k$ 、 $-S(O)(O)OR_k$ 、 $-C(S)R_k$ 、硝基、氰基、烷氧基、烷硫醚基和羧酸电子等排体；

R_4 独立地选自任选取代的下述基团： $-NR_iR_j$ 、羟基、烷氧基、卤素；

R_5 选自氢或任选取代的下述基团：烷基、烯基、炔基、卤素、氘、羟基、巯基、 $-NR_iR_j$ 、 $-C(O)R_k$ 、 $-C(O)OR_k$ 、 $-S(O)R_k$ 、 $-S(O)OR_k$ 、 $-S(O)(O)R_k$ 、 $-S(O)(O)OR_k$ 、 $-C(S)R_k$ 、硝基、氰基、烷氧基、烷硫醚基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，或者 R_5 、 R_6 与其相邻的碳原子一起形成任选取代的下述环系：碳环、杂环、芳环、杂芳环、螺碳环、螺杂环、稠碳环、稠杂环、稠芳环、稠杂芳环；

R_5' 选自氢或任选取代的下述基团：烷基、烯基、炔基、卤素、氘、羟基、巯基、 $-NR_iR_j$ 、 $-C(O)R_k$ 、 $-C(O)OR_k$ 、 $-S(O)R_k$ 、 $-S(O)OR_k$ 、 $-S(O)(O)R_k$ 、 $-S(O)(O)OR_k$ 、 $-C(S)R_k$ 、硝基、氰基、烷氧基、烷硫醚基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，或者 R_5' 、 R_6 与其相邻的碳原子一起形成任选取代的下述环系：碳环、杂环、芳环、杂芳环、螺碳环、螺杂环、稠碳环、稠杂环、稠芳环、稠杂芳环；

稠芳环、稠杂芳环；

条件是 R_6 与 R_5 和 R_5' 中的至少一个以及相邻的碳原子形成环系；

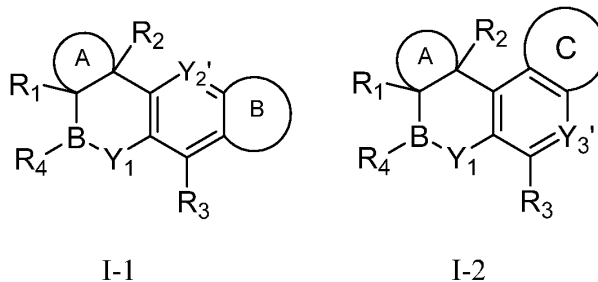
R_i 、 R_j 各自独立地选自氢原子、羟基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；

R_k 独立地选自氢原子、烷基、卤代烷基、烷氧基、羟基、 $-NR_iR_j$ ，其中所述的烷基、烷氧基、卤代烷基任选被选自烷基、卤素、羟基、巯基、 $-NR_iR_j$ 、氧基、硫代基、羧基、硝基、氰基、烷氧基、烷硫醚基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代。

B 为硼原子。

在某些实施方式中， R_k 独立地选自氢原子、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_1\sim C_6$ 卤代烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、羟基、 $-NR_iR_j$ ，其中所述的烷基、烷氧基、卤代烷基任选被选自 $C_1\sim C_6$ 烷基、卤素、羟基、巯基、 $-NR_iR_j$ 、氧基、硫代基、羧基、硝基、氰基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、 $C_1\sim C_6$ 烷硫醚基、 $C_2\sim C_6$ 烯基、 $C_2\sim C_6$ 炔基、3 至 6 元环烷基、3 至 6 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代。

在某些实施方式中，所述式 I 所示化合物为式 I-1 或 I-2 所示化合物，



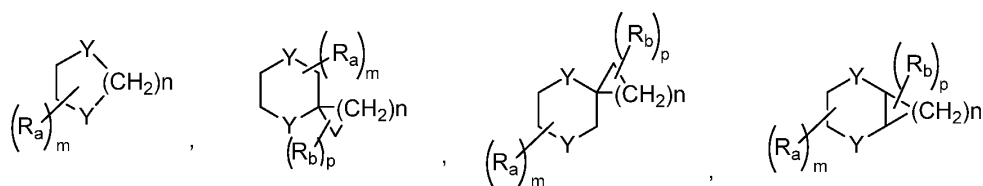
其中，环 B 和环 C 各自独立地选自任选取代的下述环系：碳环、杂环、芳环、杂芳环、螺碳环、螺杂环、稠碳环、稠杂环、稠芳环、稠杂芳环；

Y_2' 选自 CR_5 或 N；

Y_3' 选自 CR_5' 或 N；

R_5 、 R_5' 各自独立地选自氢或任选取代的下述基团：烷基、烯基、炔基、卤素、氘、羟基、巯基、 $-NR_iR_j$ 、 $-C(O)R_k$ 、 $-C(O)OR_k$ 、 $-S(O)R_k$ 、 $-S(O)OR_k$ 、 $-S(O)(O)R_k$ 、 $-S(O)(O)OR_k$ 、 $-C(S)R_k$ 、硝基、氰基、烷氧基、烷硫醚基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基。

在某些实施方式中， R_6 与 R_5 和 R_5' 中的至少一个以及相邻的碳原子形成的环系或环 B、环 C 独立地选自下述环系：



其中,

Y 独立地选自 CH₂、NH、O、S;

R_a、R_b 各自独立地选自任选取代的下述基团: C₁-C₆ 烷基、卤素、氘、羟基、巯基、-NR_iR_j、氧基、硫代基、-C(O)R_k、-C(O)OR_k、-S(O)R_k、-S(O)OR_k、-S(O)(O)R_k、-S(O)(O)OR_k、-C(S)R_k、硝基、氰基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烷硫醚基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、3 至 6 元环烷基、3 至 6 元杂环基、7 至 10 元稠环烷基、7 至 10 元稠杂环基、6 至 10 元芳基、5 至 10 元杂芳基、8 至 12 元稠环芳基、5 至 12 元稠杂芳基;

n 选自 1、2、3、4、5 或 6;

m、p 各自独立地选自 0、1、2、3、4、5 或 6。

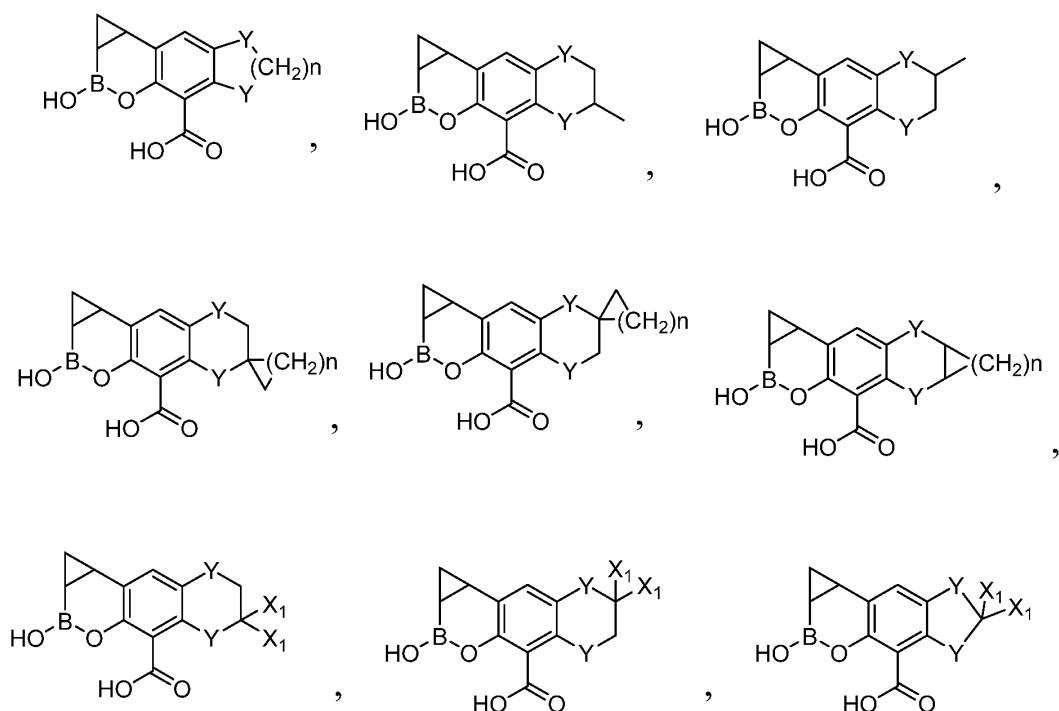
在某些实施方式中, R₁ 和 R₂ 各自独立地选自氢或任选取代的下述基团: C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、卤素、氘、羟基、-NR_iR_j、C₁-C₆ 烷氧基。

在某些实施方式中, 环 A 选自任选取代的 3 至 12 元, 更优选 3 至 6 元的碳环或杂环。

在某些实施方式中, R₃ 独立地选自任选取代的 -C(O)OR_k 和任选取代的羧酸电子等排体。

在某些实施方式中, 羧酸电子等排体可以选自四唑、-SO₃H、-SO₂HNR、-PO₂(R)₂、-PO₃(R)₂、-CONHNHSO₂R、-COHNSO₂R 和 -CONRCN, 其中 R 选自氢、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、3 至 6 元环烷基、6 至 10 元芳基、5 至 10 元杂芳基和 3 至 6 元杂环基。

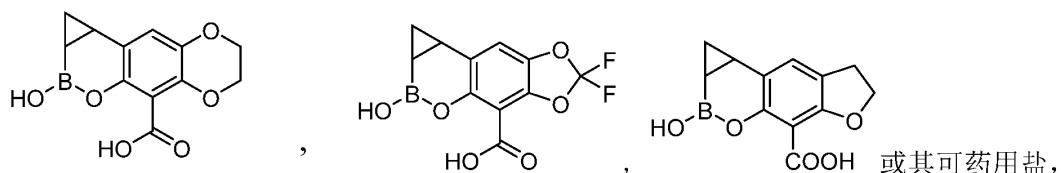
在某些实施方式中, 所述化合物选自



或其可药用盐，或其立体异构体、旋转异构体、互变异构体或氘代化合物，

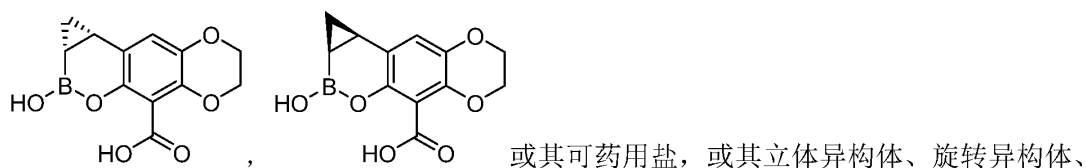
其中，Y 独立地选自 CH₂、NH、O、S；n 独立地选自 1、2、3、4、5 或 6；X₁ 独立地选自 F、Cl、Br。

在某些实施方式中，所述化合物选自



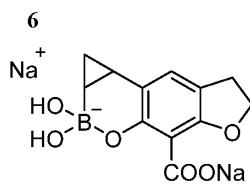
或其立体异构体、旋转异构体、互变异构体或氘代化合物。

在某些实施方式中，所述化合物选自

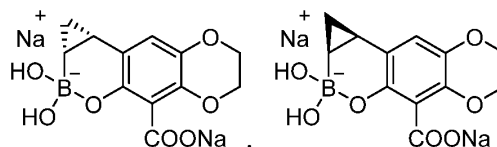


互变异构体或氘代化合物。

在某些实施方式中，所述药物可接受的盐选自碱金属盐或铵盐。在某些实施方式中，所述药物可接受的盐为钠盐，包括二钠盐。



在某些实施方式中,所述化合物选自
或其立体异构体、旋转异构体、
互变异构体或氘代化合物。



在某些实施方式中,所述化合物选自
或其立体异构体、旋转异构体、互变异构体或氘代化合物。

本公开所述的“烷基”优选 C₁-C₆ 烷基。

本公开所述的“烯基”优选 C₂-C₆ 烯基。

本公开所述的“炔基”优选 C₂-C₆ 炔基。

本公开所述的“亚烷基”优选 C₁-C₆ 亚烷基。

本公开所述的“亚链烯基”优选 C₂-C₆ 亚链烯基。

本公开所述的“亚链炔基”优选 C₂-C₆ 亚链炔基。

本公开所述的“烷氧基”优选 C₁-C₆ 烷氧基。

本公开所述的“烷硫醚基”优选 C₁-C₆ 烷硫醚基。

本公开所述的“环烷基”优选 3 至 12 元,更优选 3 至 6 元环烷基。

本公开所述的“稠环烷基”优选为 6 至 14 元,更优选为 7 至 10 元稠环烷基。

本公开所述的“杂环基”优选 3 至 12 元,更优选 3 至 6 元杂环基。

本公开所述的“稠杂环基”优选 6 至 14 元,更优选为 7 至 10 元稠杂环基。

本公开所述的“芳基”优选为 6 至 14 元,更优选为 6 至 10 元芳基。

本公开所述的“稠环芳基”优选 8 至 14 元,更优选为 8 至 12 元稠环芳基。

本公开所述的“杂芳基”优选为 5 至 12 元,更优选为 5 至 10 元杂芳基。

本公开所述的“稠杂芳基”优选为 5 至 14 元,更优选为 5 至 12 元稠杂芳基。

本公开所述的“任选取代的”基团可以是该基团任选被选自烷基(优选 C₁-C₆ 烷基)、卤素、氘、羟基、巯基、-NR_iR_j、氧基、硫代基、-C(O)R_k、-C(O)OR_k、-S(O)R_k、-S(O)OR_k、-S(O)(O)R_k、-S(O)(O)OR_k、-C(S)R_k、硝基、氰基、烷氧基(优选 C₁-C₆ 烷氧基)、烷硫醚基(优选 C₁-C₆ 烷硫醚基)、烯基(优选 C₂-C₆ 烯基)、炔基(优选 C₂-C₆ 炔基)、环烷基(优选 3 至 6 元环烷基)、杂环基(优选 3 至 6 元杂环基)、稠环烷基(优选 7 至 10 元稠环烷基)、稠杂环基(优选 7 至 10 元稠杂环基)、芳基(优选 6 至 10 元芳基)、杂芳基(优选 5 至 10 元杂芳基)、稠环芳基(优选 8 至 12 元稠环芳基)、稠杂芳基(优选 5 至 12 元稠杂芳基)中的一个或多个取

代基所取代。 R_i 、 R_j 以及 R_k 如前所述。每一个“任选取代的”基团的可选取代基的组可以是相同的或不同的。

本公开还提供了一种药物组合物，包括至少一种前述化合物或其可药用的盐，或它们的立体异构体、旋转异构体、互变异构体或氘代化合物，以及药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

在某些实施方式中，所述的药物组合物的单位剂量为 0.001mg-1000mg。

在某些实施方式中，基于组合物的总重量，所述的药物组合物含有 0.01%-99.99% 的前述化合物。在某些实施方式中，所述的药物组合物含有 0.1%-99.9% 的前述化合物。在某些实施方式中，所述的药物组合物含有 0.5%-99.5% 的前述化合物。在某些实施方式中，所述的药物组合物含有 1%-99% 的前述化合物。在某些实施方式中，所述的药物组合物含有 2%-98% 的前述化合物。

在某些实施方式中，基于组合物的总重量，所述的药物组合物含有 0.01%-99.99% 的药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。在某些实施方式中，所述的药物组合物含有 0.1%-99.9% 的药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。在某些实施方式中，所述的药物组合物含有 0.5%-99.5% 的药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。在某些实施方式中，所述的药物组合物含有 1%-99% 的药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。在某些实施方式中，所述的药物组合物含有 2%-98% 的药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

本公开还提供了本公开所述化合物或其可药用的盐、或它们的立体异构体、旋转异构体、互变异构体或氘代化合物用于治疗细菌感染的用途。细菌生物体的例子包括革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌、需氧细菌和厌氧细菌，例如葡萄球菌(*Staphylococcus*)、乳酸杆菌(*Lactobacillus*)、链球菌(*Streptococcus*)、八叠球菌(*Sarcina*)、埃希氏菌(*Escherichia*)、肠杆菌(*Enterobacter*)、克雷伯氏菌(*Klebsiella*)、假单胞菌(*Pseudomonas*)、不动杆菌(*Acinetobacter*)、分枝杆菌(*Mycobacterium*)、变形杆菌(*Proteus*)、弯曲杆菌(*Campylobacter*)、柠檬酸杆菌(*Citrobacter*)、奈瑟氏菌(*Nisseria*)、芽孢杆菌(*Baccillus*)、拟杆菌(*Bacteroides*)、消化球菌(*Peptococcus*)、梭状芽孢杆菌(*Clostridium*)、沙门菌(*Salmonella*)、志贺菌(*Shigella*)、沙雷菌(*Serratia*)、嗜血杆菌(*Haemophilus*)、布鲁氏菌(*Brucella*)和其他生物体。

细菌感染的更多例子包括铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、荧光假单胞菌(*Pseudomonas fluorescens*)、食酸假单胞菌(*Pseudomonas acidovorans*)、产碱假单胞菌(*Pseudomonas alcaligenes*)、恶臭假单胞菌(*Pseudomonas putida*)、嗜麦芽窄食单胞菌(*Stenotrophomonas maltophilia*)、洋葱伯克霍尔德菌(*Burkholderia cepacia*)、嗜水气单胞菌

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

pyogenes)、粪肠球菌(*Enterococcus faecalis*)、屎肠球菌(*Enterococcus faecium*)、金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、表皮葡萄球菌(*Staphylococcus epidermidis*)、腐生性葡萄球菌(*Staphylococcus saprophyticus*)、中间葡萄球菌(*Staphylococcus intermedius*)、猪葡萄球菌猪亚种(*Staphylococcus hyicus* subsp. *hyicus*)、溶血性葡萄球菌(*Staphylococcus haemolyticus*)、人葡萄球菌(*Staphylococcus hominis*)或解糖葡萄球菌(*Staphylococcus saccharolyticus*)。

本公开所述化合物或其可药用的盐、或它们的立体异构体、旋转异构体、互变异构体或氘代化合物可以与一种或多种其他的抗生素联合用于细菌感染的治疗。所述其他的抗生素例如 β -内酰胺抗生素等。

本公开进一步提供了一种治疗哺乳动物中细菌感染的方法，所述哺乳动物可为人，或可为非人哺乳动物，用于治疗目的，包括给哺乳动物施用本公开所述的化合物或其可药用盐，或它们的立体异构体、旋转异构体、互变异构体或氘代化合物，或药物组合物。

本公开进一步提供了一种试剂盒，其包含本公开所述的化合物或其可药用盐，或它们的立体异构体、旋转异构体、互变异构体或氘代化合物，或药物组合物。

术语解释：

除非有相反陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

术语“烷基”指饱和脂肪族烃基团，其为包含1至20个碳原子的直链或支链基团，优选含有1至12个碳原子的烷基。非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基，及其各种支链异构体等。更优选的是含有1至6个碳原子的烷基，非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊

基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基。

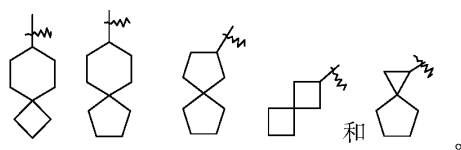
术语“亚烷基”指饱和的直链或支链脂肪族烃基，其具有2个从母体烷的相同碳原子或两个不同的碳原子上除去两个氢原子所衍生的残基，其为包含1至20个碳原子的直链或支链基团，优选含有1至12个碳原子，更优选含有1至6个碳原子的亚烷基。亚烷基的非限制性实例包括但不限于亚甲基(-CH₂-)、1,1-亚乙基(-CH(CH₃)-)、1,2-亚乙基(-CH₂CH₂-)、1,1-亚丙基(-CH(CH₂CH₃)-)、1,2-亚丙基(-CH₂CH(CH₃)-)、1,3-亚丙基(-CH₂CH₂CH₂-)、1,4-亚丁基(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)等。亚烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代。

术语“亚链烯基”指包含具有2至8个碳原子，优选地具有2至6个碳原子，更优选地具有2至4个碳原子并在任何位置具有至少一个双键的线性链烯基，包括例如亚乙烯基、亚烯丙基(allylene)、亚丙烯基、亚丁烯基、亚异戊二烯基(prenylene)、亚丁二烯基(butadienylene)、亚戊烯基、亚戊二烯基、亚己烯基、亚己二烯基等。

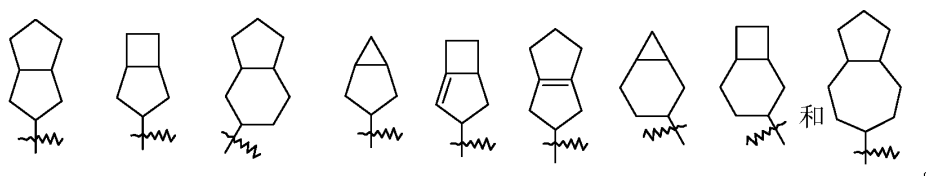
术语“亚链炔基”包括具有2至8个碳原子，优选地具有2至6个碳原子，更优选地具有2至4个碳原子并在任何位置具有至少一个叁键的线性亚链炔基，包括例如亚乙炔基、亚丙炔基、亚丁炔基、亚戊炔基、亚己炔基等。

术语“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，环烷基环包含3至20个碳原子，优选包含3至12个碳原子，更优选包含3至6个碳原子。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等；多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。“碳环”指的是环烷基中的环系。

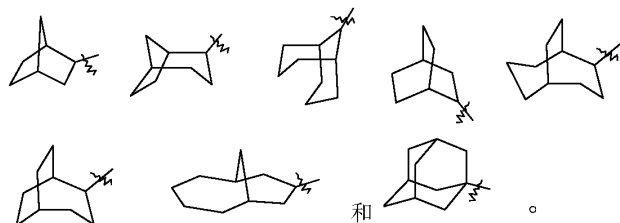
术语“螺环烷基”指5至20元的单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为6至14元，更优选为7至10元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基、双螺环烷基或多螺环烷基，优选为单螺环烷基和双螺环烷基。更优选为4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/5元或5元/6元单螺环烷基。“螺碳环”指的是螺环烷基中的环系。螺环烷基的非限制性实例包括：



术语“稠环烷基”指 5 至 20 元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的全碳多环基团，其中一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠环烷基，优选为双环或三环，更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环烷基。“稠碳环”指的是稠环烷基中的环系。稠环烷基的非限制性实例包括：



术语“桥环烷基”指 5 至 20 元,任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团,其可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元,更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基,优选为双环、三环或四环,更有选为双环或三环。桥环烷基的非限制性实例包括:

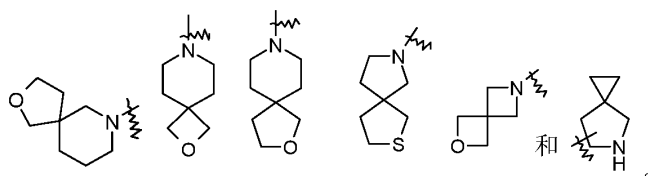


所述环烷基环可以稠合于芳基、杂芳基或杂环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为环烷基，非限制性实例包括茚满基、四氢萘基、苯并环庚烷基等。环烷基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基。

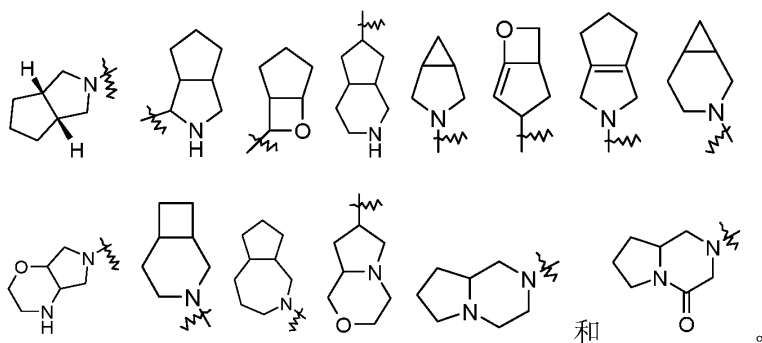
术语“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包含 3 至 20 个环原子，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 S(O)_m (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，但不包括 -O-O-、-O-S- 或 -S-S- 的环部分，其余环原子为碳。优选包含 3 至 12 个环原子，其中 1~4 个是杂原子；更优选包含 3 至 6 个环原子。单环杂环基的非限制性实例包括吡咯烷基、咪唑烷基、四氢呋

喃基、四氢噻吩基、二氢咪唑基、二氢呋喃基、二氢吡唑基、二氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基等，优选哌啶基、吡咯烷基。多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基。“杂环”指的是杂环基中的环系。

术语“螺杂环基”指 5 至 20 元的单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环杂环基团，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，其余环原子为碳。其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺杂环基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基，优选为单螺杂环基和双螺杂环基。更优选为 4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺杂环基。“螺杂环”指的是螺杂环基中的环系。螺杂环基的非限制性实例包括：

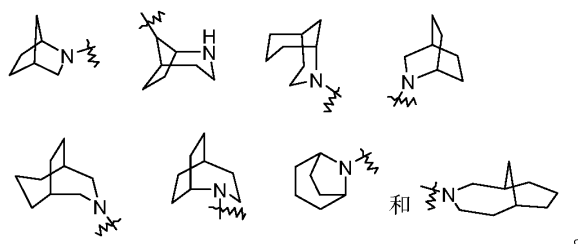


术语“稠杂环基”指 5 至 20 元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团，一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环基，优选为双环或三环，更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环稠杂环基。“稠杂环”指的是稠杂环基中的环系。稠杂环基的非限制性实例包括：

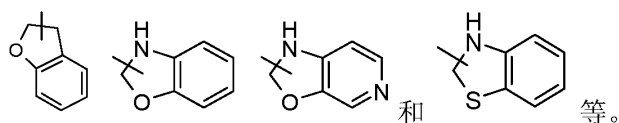


术语“桥杂环基”指 5 至 14 元，任意两个环共用两个不直接连接的原子(称桥原子)的多环杂环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥杂环基，

优选为双环、三环或四环，更有选为双环或三环。桥杂环基的非限制性实例包括：

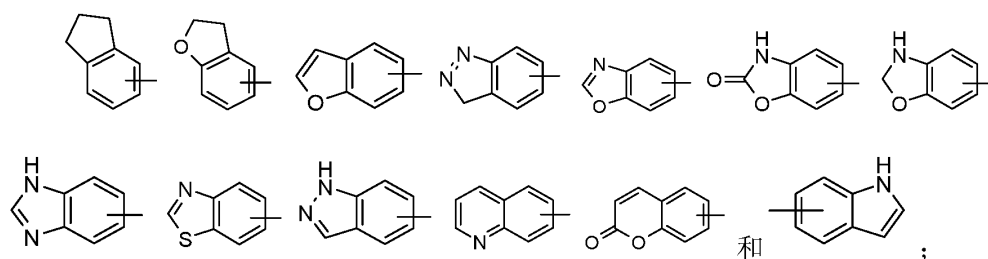


所述杂环基环可以稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂环基，其非限制性实例包括：



杂环基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基。

术语“芳基”指具有共轭的 π 电子体系的 6 至 14 元全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团，优选为 6 至 10 元，例如苯基和萘基。所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为芳基环。“芳环”指的是芳基中的环系。芳基非限制性实例包括：

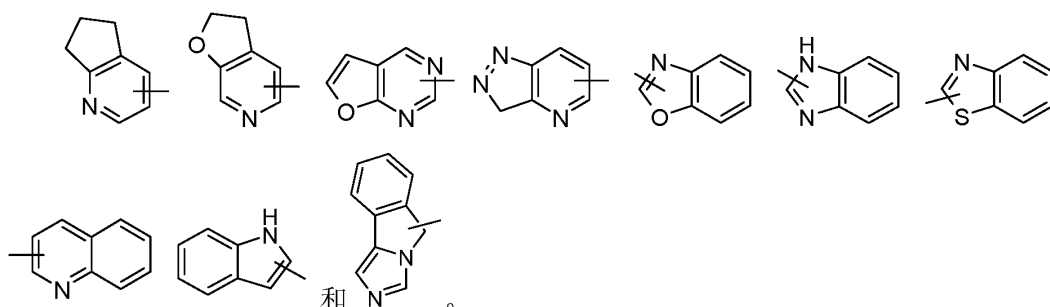


芳基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基，优选苯基。

术语“稠环芳基”可以是含有 8-14 个环原子由两个或两个以上环状结构彼此共用两个相邻的原子连接起来形成的不饱和的具有芳香性的稠环结构，环原子优选 8-12 个。例如包括全部不饱和稠环芳基，例如萘、菲等，还包括部分饱和稠环芳基，例如苯并 3-8 元饱和单环环烷

基、苯并 3-8 元部分饱和单环环烷基。“稠芳环”指的是稠环芳基中的环系。稠环芳基具体实例如 2,3- 二氢-1H-茚基、1H-茚基、1, 2,3,4-四氢萘基、1,4- 二氢萘基等。

术语“杂芳基”指包含 1 至 4 个杂原子、5 至 14 个环原子的杂芳族体系，其中杂原子选自氧、硫和氮。杂芳基优选为 5 至 12 元，例如咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、吡咯基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、噻二唑、吡嗪基等，优选为咪唑基、吡唑基、嘧啶基或噻唑基；更优选为吡唑基或噻唑基。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环。“杂芳环”指的是杂芳基中的环系。杂芳基非限制性实例包括：



杂芳基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

术语“稠杂芳基”可以是含有 5-14 个环原子(其中至少含有一个杂原子)由两个或两个以上环状结构彼此共用两个相邻的原子连接起来形成的不饱和的具有芳香性的稠环结构，同时包括碳原子、氮原子和硫原子可以被氧代，优选“5-12 元稠杂芳基”、“7-12 元稠杂芳基”、“9-12 元稠杂芳基”等，例如苯并呋喃基、苯并异呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、异吲哚、苯并噁唑基、苯并咪唑基、吲唑基、苯并三唑基、喹啉基、2-喹啉酮、4-喹啉酮、1-异喹啉酮、异喹啉基、吡啶基、菲啶基、苯并吡嗪基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、酚嗪基、喋啶基、嘌呤基、萘啶基、吩嗪、吩噻嗪等。“稠杂芳环”指的是稠杂芳基中的环系。

稠杂芳基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

术语“烷氧基”指-O-(烷基)和-O-(非取代的环烷基)，其中烷基的定义如上所述。烷氧基的非限制性实例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、

环己氧基。烷氧基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

术语“烷硫基”指-S-(烷基)和-S-(非取代的环烷基)，其中烷基的定义如上所述。烷硫基的非限制性实例包括：甲硫基、乙硫基、丙硫基、丁硫基、环丙硫基、环丁硫基、环戊硫基、环己硫基。烷硫基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基中的一个或多个取代基所取代。

术语“羟烷基”指被羟基取代的烷基，其中烷基如上所定义。

术语“卤代烷基”指被卤素取代的烷基，其中烷基如上所定义。

术语“氘代烷基”指被氘原子取代的烷基，其中烷基如上所定义。

术语“羟基”指-OH 基团。

术语“氧基”指 =O 基团。例如，碳原子与氧原子通过双键连接，其中形成酮或醛基。

术语“硫代基”指 =S 基团。例如，碳原子与硫原子通过双键连接，形成硫代羰基-C(S)-。

术语“卤素”指氟、氯、溴或碘。

术语“氨基”指-NH₂。

术语“氰基”指-CN。

术语“硝基”指-NO₂。

术语“羧基”指-C(O)OH。

术语“醛基”指-CHO。

术语“羧酸酯基”指-C(O)O(烷基)或-C(O)O(环烷基)，其中烷基、环烷基如上所定义。

术语“酰卤”指含有-C(O)-卤素的基团的化合物。

术语“磺酰基”指-S(O)(O)-。

术语“亚磺酰基”指-S(O)-。

化学基团的“电子等排体”为表现出相同或相似性质的其它化学基团。例如，四唑是羧酸的电子等排体，因为其模拟羧酸的性质，即使这两者具有非常不同的分子式。四唑是羧酸的许多可能的电子等排替换物中的其中一种。其他可预期的羧酸电子等排体包括-SO₃H、-SO₂HNR、-PO₂(R)₂、-PO₃(R)₂、-CONHNHSO₂R、-COHNSO₂R 和-CONRCN，其中 R 选自如本文所定义的氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基。此外，羧酸电子等

排体可包含 5 元至 7 元碳环或杂环,所述杂环包含在任何化学稳定氧化态情况下的 CH_2 、O、S 或 N 的任何组合,其中所述环结构的任何一种原子在一个或多个位置处被任选取代。可以预期的是,还应预期,当将化学取代基添加至羧基电子等排体时,化合物保留羧基电子等排体的性质。预期的是,当羧基电子等排体被选自如以上所定义的 R 的一个或多个部分任选取代时,则选择取代度(substitution)和取代位置,以使其不会消除化合物的羧酸电子等排性质。类似地,还应预期,如果一个或多个 R 取代基会破坏化合物的羧酸电子等排性质,则此类取代基在碳环或杂环羧酸电子等排体上的位置不是位于使化合物的羧酸电子等排性质保持完整或为完整的一个或多个原子处的取代。

“任选”或“任选地”意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生,该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。例如,“任选被烷基取代的杂环基团”意味着烷基可以但不必须存在,该说明包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被烷基取代的情形。

“取代的”指基团中的一个或多个氢原子,优选为最多 5 个,更优选为 1~3 个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻,取代基仅处在它们的可能的化学位置,本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。

本公开所述化合物的化学结构中,键“ $\diagup$ ”并未指定构型,即键“ $\diagup$ ”可以为“ $\diagup$ ”或“ $\diagdown$ ”,或者同时包含“ $\diagup$ ”和“ $\diagdown$ ”两种构型。本公开所述化合物的化学结构中,键“ $\parallel$ ”并未指定构型,即可以为 Z 构型或 E 构型,或者同时包含两种构型。

本公开还包括与本文中记载的那些相同的,但一个或多个原子被原子量或质量数不同于自然中通常发现的原子量或质量数的原子置换的同位素标记的本申请化合物。可结合到本申请化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘和氯的同位素,诸如分别为 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{125}I 和 ^{36}Cl 等。

本公开的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如,可用放射性同位素标记化合物,比如氚(^3H),碘-125(^{125}I)或 C-14(^{14}C)。又例如,可用重氢取代氢形成氘代药物,氘与碳构成的键比普通氢与碳构成的键更坚固,相比于未氘化药物,氘代药物有降低毒副作用、增加药物稳定性、增强疗效、延长药物生物半衰期等优势。本申请的化合物的所有同位素组成的变换,无论放射性与否,都包括在本申请的范围之内。

此外,用较重同位素(诸如氘(即 ^2H))取代可以提供某些由更高的代谢稳定性产生的治疗优点(例如增加的体内半衰期或降低的剂量需求),并且因此在某些情形下可能是优选的,其中氘取代可以是部分或完全的,部分氘取代是指至少一个氢被至少一个氘取代。

具体实施方式

以下结合实施例进一步描述本公开所述的化合物、可药用盐的制备，但这些实施例并非限制本公开中的范围。

本公开中实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照原料或商品制造厂商所建议的条件。未注明具体来源的试剂，为市场购买的常规试剂。

NMR 位移(δ)以 10^{-6} (ppm) 的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE-400 核磁仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砷(DMSO- d_6)，氘代氯仿($CDCl_3$)，氘代甲醇(CD_3OD)，氘代乙腈(CD_3CN)，内标为四甲基硅烷(TMS)。

MS 的测定用 Shimadzu 2010 Mass Spectrometer 或 Agilent 6110A MSD 质谱仪。

HPLC 的测定使用 Shimadzu LC-20A systems、Shimadzu LC-2010HT series 或安捷伦 Agilent 1200 LC 高压液相色谱仪(Ultimate XB-C18 3.0*150mm 色谱柱或 Xtimate C18 2.1*30mm 色谱柱)。

手性 HPLC 分析测定使用 Chiralpak IC-3 100×4.6mm I.D., 3 μ m、Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3 μ m、Chiralpak AD-3 50×4.6mm I.D., 3 μ m、Chiralpak AS-3 150×4.6mm I.D., 3 μ m、Chiralpak AS-3 100×4.6mm I.D., 3 μ m、Chiralcel OD-3 150×4.6mm I.D., 3 μ m、Chiralcel OD-3 100×4.6mm I.D., 3 μ m、Chiralcel OJ-H 150×4.6mm I.D., 5 μ m、Chiralcel OJ-3 150×4.6mm I.D., 3 μ m 色谱柱；薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板，薄层色谱法(TLC)使用的硅胶板采用的规格是 0.15 mm~0.2 mm，薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm~0.5 mm。

柱层析一般使用烟台黄海硅胶 100-200 目、200-300 目或 300-400 目硅胶为载体。

手性制备柱使用 DAICEL CHIRALPAK IC (250mm*30mm,10 μ m) 或 Phenomenex-Amylose-1 (250mm*30mm,5 μ m)。

CombiFlash 快速制备仪使用 Combiflash Rf150 (TELEDYNE ISCO)。

激酶平均抑制率及 IC₅₀ 值的测定用 NovoStar 酶标仪(德国 BMG 公司)。

本公开的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成，或可购买自 ABCR GmbH & Co. KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, 韶远化学科技(Accela ChemBio Inc)、达瑞化学品等公司。

实施例中无特殊说明，反应能够均在氩气氛或氮气氛下进行。

氩气氛或氮气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氩气或氮气气球。

氢气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氢气气球。

加压氢化反应使用 Parr 3916EKX 型氢化仪和清蓝 QL-500 型氢气发生器或 HC2-SS 型氢

化仪。

氢化反应通常抽真空，充入氢气，反复操作 3 次。

微波反应使用 CEM Discover-S 908860 型微波反应器。

实施例 1 中无特殊说明，溶液是指水溶液。

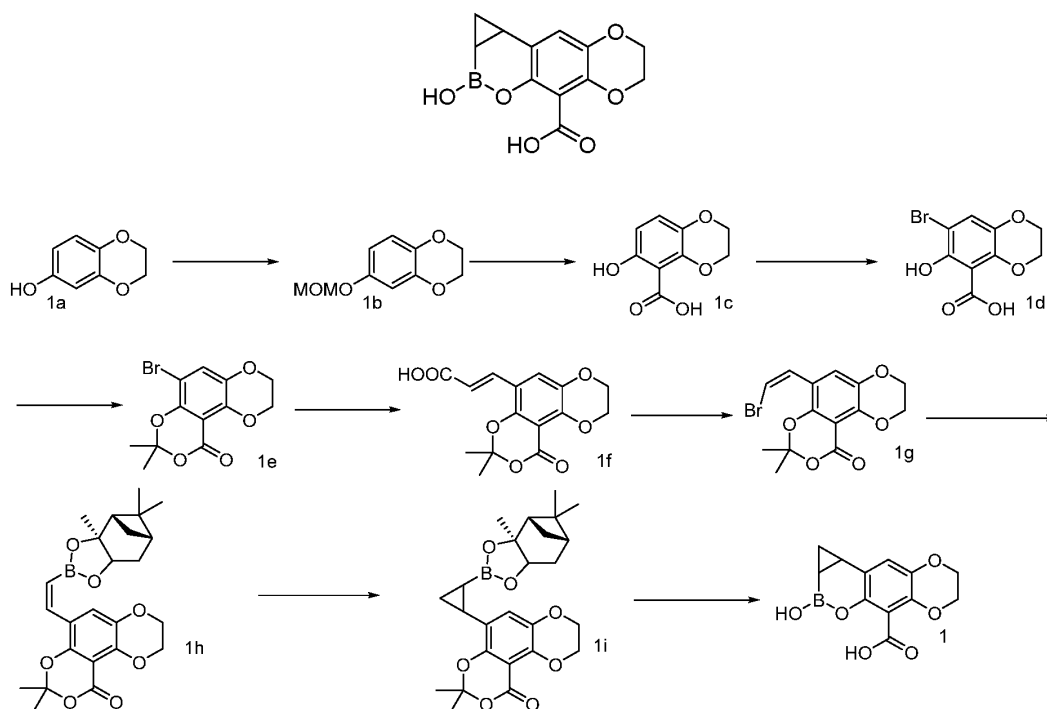
实施例 1 中无特殊说明，反应的温度为室温，为 20℃~30℃。

实施例 1 中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC)，反应所使用的展开剂，纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂体系包括：A：二氯甲烷/甲醇体系，B：正己烷/乙酸乙酯体系，C：石油醚/乙酸乙酯体系，D：石油醚/乙酸乙酯/甲醇，溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节，也可以加入少量的三乙胺和醋酸等碱性或酸性试剂进行调节。

下述实验中所用缩写代表的含义如下：

DCM: 二氯甲烷； DIPEA: *N,N*-二异丙基乙胺； CH₃CN: 乙腈； MeOH: 甲醇； THF: 四氢呋喃， NaOH: 氢氧化钠； TsOH: 对甲苯磺酸。

实施例 1



第一步

氮气保护下将化合物 1a (5 g, 32.86 mmol) 溶解于四氢呋喃 (40 mL) 中并降温至 0℃，

分批加入氢化钠(2.1 g, 52.50 mmol), 搅拌反应, 再将溴甲基甲基醚(6.15 g, 49.22 mmol)滴加到反应体系中。反应结束后, 加入水(100mL)淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。粗品通过柱层析纯化(正己烷/乙酸乙酯=2/1), 浓缩得到标题化合物 **1b** (4.39 g, 产率 68%)。

第二步

将化合物 **1c** (5.0 g, 25.48 mmol)和四甲基乙二胺(3.6 g, 31.25 mmol)溶于 50 毫升四氢呋喃中, 氮气置换后降温至-78℃。将正丁基锂(15 mL, 37.5 mmol)滴加到反应中搅拌反应。将碎干冰(11 g, 250 mmol)加入到反应中, 搅拌反应, 缓慢升温至室温, 用 1mol/L 的盐酸溶液(100mL)淬灭反应, 加入三氟乙酸(3mL)并在室温下搅拌, 然后用乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。粗品通过柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇=10/1), 浓缩得到标题化合物 **1c** (6.3 g, 产率 100%)。

MS (ESI) m/z 195.2 [M-H]⁻

第三步

在室温下将化合物 **1c** (3.9 g, 19.88 mmol)溶于 40 毫升 N,N-二甲基甲酰胺中, 将 N-溴代丁二酰亚胺(3.18 g, 17.89 mmol)分批加入到反应中, 在室温下搅拌。加入水(50mL), 用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。粗品通过柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇=10/1), 浓缩得到标题化合物 **1d** (3.9 g, 产率 71.3%)。

MS (ESI) m/z 275.2, 277.2 [M+H]⁺

第四步

将化合物 **1d** (3.0 g, 10.90 mmol)和三氟乙酸(8mL)加入到反应瓶中并升温至 70℃, 用两个注射泵同时将丙酮(3.8 g, 65.44 mmol)和三氟乙酸酐(4.6 g, 21.71 mmol)缓慢加到反应中, 在 70℃下搅拌, 反应结束后冷却至室温, 浓缩, 加入饱和碳酸氢钠溶液(150mL), 用乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。粗品通过柱层析纯化(正己烷/乙酸乙酯=1/1), 浓缩得到标题化合物 **1e** (1.97 g, 产率 57.6%)。MS (ESI) m/z 315.2, 317.2 [M+H]⁺

第五步

将化合物 **1e** (1.97 g, 6.25 mmol)、丙烯酸 (0.68 g, 9.38 mmol)、醋酸钯 (210 mg, 0.94 mmol)、三乙胺 (1.9 g, 18.75 mmol)、三(2-甲基苯基)膦 (571 mg, 1.89 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (8 mL) 中, 氮气置换后在 100℃ 下微波反应 5 小时, 冷却至室温, 过滤, 浓缩, 粗品通过柱层析纯化 (二氯甲烷/甲醇=10/1), 浓缩得到标题化合物 **1f** (1.4 g, 产率 73.1%)。MS (ESI) m/z 307.4 [M+H]⁺

第六步

在室温下将化合物 **1f** (1.5 g, 4.90 mmol) 溶于 20 毫升氯仿中, 氮气置换后降温至 0℃。在 0℃ 下将液溴 (2.0 mL, 5.36 mmol) 在 5 分钟内滴加到反应中, 并在 0℃ 下搅拌 2 小时。将反应混合物减压浓缩后溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中, 降温至 0℃。在 0℃ 下将三乙胺 (1.19 mL, 8.58 mmol) 在 2 分钟内滴加到反应中, 缓慢升温至室温, 并搅拌 12 小时, 加入水 (50 mL), 有机相用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取三次, 饱和食盐水 (100 mL) 洗涤两次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。粗品通过柱层析纯化 (正己烷/乙酸乙酯=7/3), 浓缩得到标题化合物 **1g** (310 mg, 产率 18.6%)。MS (ESI) m/z 340.9, 342.9 [M+H]⁺

第七步

将化合物 **1g** (310 mg, 1.03 mmol)、双(+)-蒎烷二醇二硼酯 (553 mg, 1.54 mmol)、醋酸钾 (202 mg, 2.06 mmol)、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (115 mg, 0.15 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (8 mL), 氮气置换后在 60℃ 下反应 2 小时, 冷却至室温, 过滤, 浓缩, 粗品通过柱层析纯化 (正己烷/乙酸乙酯=1/1 洗脱下来) 浓缩得到标题化合物 **1h** (210 mg, 产率 51%)。MS (ESI) m/z 441.5 [M+H]⁺

第八步

向 25 mL 反应瓶中加入二氯甲烷 (3 mL), 氮气置换后降温至 -78℃。在 -78℃ 下往反应瓶中滴加二乙基锌正己烷溶液 (2.2 mL, 2.2 mmol) 和二碘甲烷 (876 mg, 3.26 mmol), 并在 -78℃

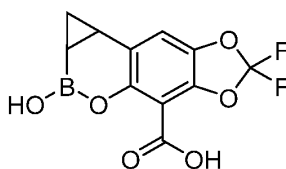
下搅拌 20 分钟。将化合物 **1i** (120 mg, 0.27 mmol)溶于二氯甲烷 (3mL) 并在 5 分钟内滴加到反应中, 滴加完毕后在-78℃下搅拌 1 小时, 缓慢升至室温并在室温下搅拌 18 小时, 用饱和氯化铵溶液 (10 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯(10mL)萃取三次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。粗品通过柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇=10/1), 浓缩得到标题化合物 **1i** (52 mg, 产率 42%)。MS (ESI) m/z 455.5 $[M+H]^+$

第九步

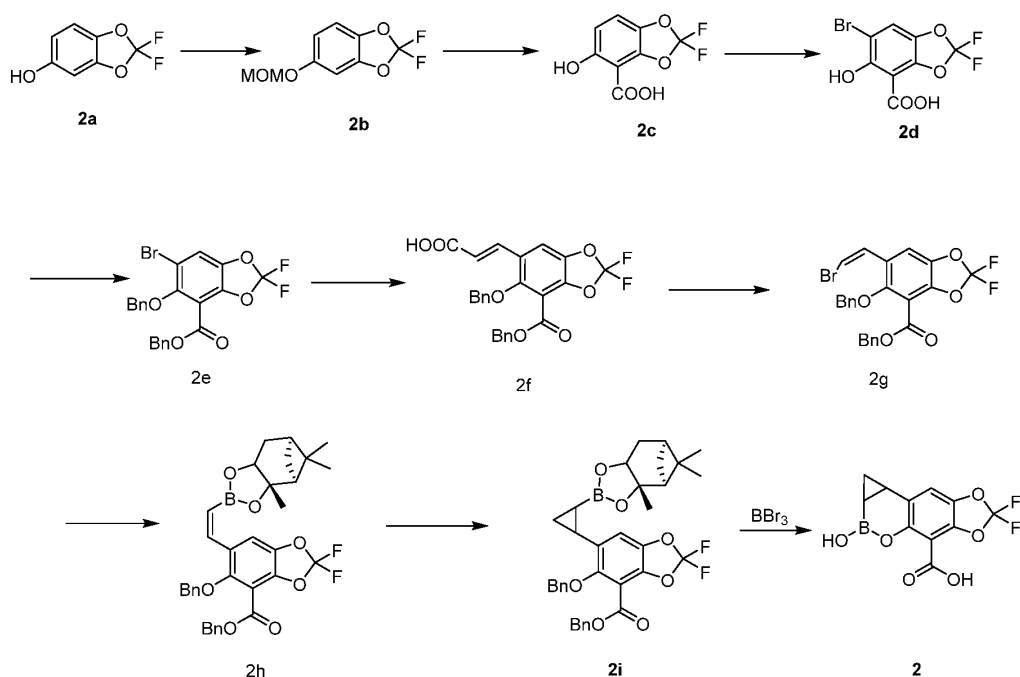
在室温下将化合物 **1i** (100 mg, 0.22 mmol) 溶于 0.5 毫升的 1,4-二氧六环中, 加入氢氧化钠溶液(3 mol/L, 0.5 mL), 搅拌反应。然后降温至 0℃, 依次加入三乙基硅烷(30.4 mg, 0.26 mmol)、异丁基硼酸(33.7 mg, 0.33 mmol)和三氟乙酸 (0.8 mL)。缓慢升温至室温反应, 反应结束后减压浓缩, 得到的粗品通过 C18 反相柱进行纯化[水 (0.1%三氟乙酸) /乙腈=1/1], 冻干后, 得到标题化合物 **1** (12.3 mg, 产率 21.3%), 其为一对对映异构体。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.85 (s, 1H), 4.19 (dq, $J = 8.9, 3.1$ Hz, 4H), 4.12 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 2.16 (td, $J = 7.9, 4.0$ Hz, 1H), 1.24 (ddd, $J = 10.8, 7.9, 3.3$ Hz, 1H), 0.44 (ddd, $J = 10.4, 8.1, 6.0$ Hz, 1H), 0.22 (dt, $J = 6.5, 3.7$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 263.3 $[M+H]^+$

实施例 2



22



第一步

氮气保护下将化合物 **2a** (5 g, 28.7 mmol) 溶解于四氢呋喃 (40 mL) 中并降温至 0℃, 分批加入氢化钠 (1.7 g, 43.0 mmol) 并在 0℃ 下搅拌反应。然后将溴甲基甲基醚 (2.8 mL, 34.5 mmol) 滴加到反应体系中继续反应。反应结束后, 加入水 (100 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。粗品通过柱层析纯化 (正己烷/乙酸乙酯=3/1), 浓缩得到标题化合物 **2b** (4.5 g, 产率 72%)。MS (ESI) m/z 219.3 $[M+H]^+$

第二步

将化合物 **2b** (4.5 g, 20.6 mmol) 和四甲基乙二胺 (4.6 mL, 30.9 mmol) 溶于 50 毫升四氢呋喃中, 氮气置换后降温至 -78℃。将正丁基锂 (13.2 mL, 33.0 mmol) 滴加到反应中并继续搅拌反应。将碎干冰 (11 g, 250 mmol) 加入到反应中, 在 -78℃ 下搅拌反应, 然后缓慢升温至室温, 用 1 mol/L 的盐酸溶液 (100 mL) 淬灭反应, 加入三氟乙酸 (3 mL) 并在室温下搅拌。用乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。粗品通过柱层析纯化 (二氯甲烷/甲醇=10/1), 浓缩得到标题化合物 **2c** (2.5 g, 产率 55%)。MS (ESI) m/z 217.2 $[M-H]^-$

第三步

在室温下将化合物 **2c** (2.5 g, 11.5 mmol) 溶于 40 毫升 DCM 中, 将 N-溴代丁二酰亚胺 (2.2 g, 12.6 mmol) 分批加入到反应中, 在室温下搅反应。反应结束后, 加入水 (50 mL), 用乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。粗品通过柱层析纯化 (二氯甲烷/甲醇=10/1), 浓缩得到标题化合物 **2d** (2.8 g, 产率 82%)。

MS (ESI) m/z 296.2, 297.2 [M+H]⁺

第四步

将中间体 **2d** (2.8 g, 9.4 mmol) 溶解于 20 mL THF 中, 冰水浴下, 加入氢化钠 (0.56 mL, 28.3 mmol), 搅拌反应。将 BnBr (3.4 mL, 28.3 mmol) 缓慢加入到反应液中, 继续搅拌, 待反应完毕后, 加入饱和氯化铵水溶液, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 减压除去溶液, 柱层析 (正己烷/乙酸乙酯=7/1) 得到化合物 **2e** (2.0 g, 产率 44%)。MS (ESI) m/z 477.2, 479.2 [M+H]⁺

第五步

将化合物 **2e** (2 g, 4.2 mmol)、丙烯酸 (0.9 mL, 13.8 mmol)、醋酸钯 (0.1 g, 0.46 mmol)、三乙胺 (3.8 mL, 27.7 mmol)、三(2-甲基苯基)膦 (0.28 g, 0.92 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (8 mL) 中, 氮气置换后在 100℃ 下微波反应, 冷却至室温, 过滤, 浓缩, 粗品通过柱层析纯化 (二氯甲烷/甲醇=10/1), 浓缩得到标题化合物 **2f** (2.1 g, 产率 54%)。MS (ESI) m/z 469.4 [M+H]⁺

第六步

在室温下将化合物 **2f** (1.1 g, 2.4 mmol) 溶于 20 毫升氯仿中, 氮气置换后降温至 0℃。在 0℃ 下将液溴 (1.0 mL, 2.6 mmol) 滴加到反应中, 并在 0℃ 下搅拌。将反应混合物减压浓缩后溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中, 降温至 0℃, 将三乙胺 (0.6 mL, 4.3 mmol) 滴加到反应中, 缓慢升温至室温, 并搅拌。反应结束后, 加入水 (50 mL), 有机相用乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。粗品通过柱层析纯化 (正己烷/乙酸乙酯=10/1), 浓缩得到标题化合物 **2g** (400 mg, 产率 32%)。MS (ESI) m/z 503.2, 505.2 [M+H]⁺

第七步

将化合物 **2g** (400 mg, 0.79 mmol)、双(+)-蒎烷二醇二硼酯 (427 mg, 1.19 mmol)、醋酸钾 (156 mg, 1.59 mmol)、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (117.9 mg, 0.16 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (8mL), 氮气置换后在 60℃ 下反应。反应结束后冷却至室温, 过滤, 浓缩, 粗品通过柱层析纯化 (正己烷/乙酸乙酯=2/1), 浓缩得到标题化合物 **2h** (300 mg, 产率 62%)。MS (ESI) m/z 603.4 $[M+H]^+$

第八步

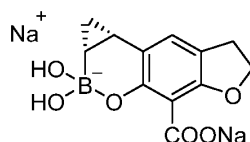
向 25mL 反应瓶中加入二氯甲烷 (6mL), 氮气置换后降温至 -78℃。在 -78℃ 下往反应瓶中滴加二乙基锌正己烷溶液 (19.9 mL, 19.9 mmol) 和二碘甲烷 (2.68 mL, 33.2 mmol), 并在 -78℃ 下搅拌反应。将化合物 **2h** (400 mg, 0.66 mmol) 溶于二氯甲烷 (6mL) 并滴加到反应中, 在 -78℃ 下搅拌反应, 然后缓慢升至室温反应, 反应结束后用饱和氯化铵溶液 (10 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。粗品通过柱层析纯化 (二氯甲烷/甲醇=9/1), 浓缩得到标题混合物 **2i** (40 mg, 产率 9.7%)。MS (ESI) m/z 617.3 $[M+H]^+$

第九步

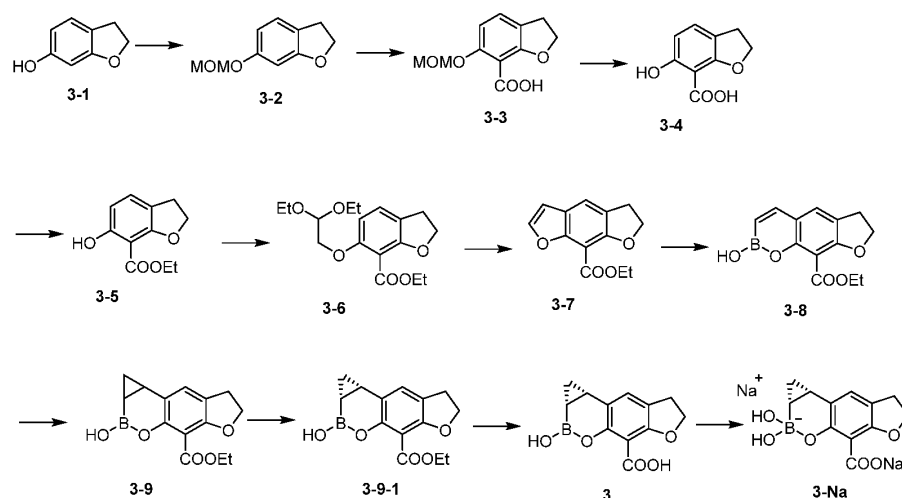
在室温下将化合物 **2i** (10 mg, 0.016 mmol) 溶于 2 毫升的二氯甲烷中, 加入三溴化硼的二氯甲烷溶液 (0.2 mL, 1M), 在 -78℃ 下搅拌。然后缓慢升至室温, 待反应完毕, 加入甲醇淬灭反应, 减压浓缩, 得到的粗品通过 C18 反相柱进行纯化 (水 (0.1% 三氟乙酸) / 乙腈=1/1), 冻干后, 得到标题化合物 **2** (2 mg, 产率 43%), 其为一对对映异构体。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.83 (s, 1H), 2.20-2.24 (m, 1H), 1.21-1.15 (m, 1H), 0.75-0.96(m, 2H); MS (ESI) m/z 285.5 $[M+H]^+$

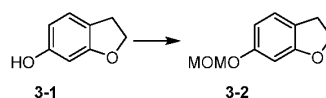
实施例 3



25



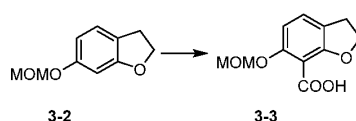
第一步



250 mL DMF 加入到反应瓶中，N₂ 保护下分批加入 NaH (15.6 g, 3900 mmol, 1.8 eq, 60% wt)，冰浴下缓慢滴加 **3-1** (29.5 g, 216.9 mmol, 1.0 eq) (制备文献 *J. Am. Chem. Soc.* 1948, 70, 3619) 的 DMF 溶液 (50 mL)，滴完后维持冰浴并搅拌 10 min。缓慢滴加 MOMBr (43.4 g, 347 mmol, 1.6 eq)，滴完后自然升温至室温并搅拌至反应结束。缓慢加水淬灭反应，加入 250 mL 乙酸乙酯和 250 mL 水稀释，分液，水相用乙酸乙酯萃取，饱和 NaCl 溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，真空浓缩得粗品。粗品经硅胶柱层析得 **3-2** 约 25.8 g。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.07-7.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.53-6.51 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.59-4.55 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.16-3.12 (t, J = 8.8 Hz, 2H)。

第二步

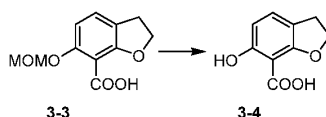


反应瓶中加入 **3-2** (25.8 g, 143 mmol, 1.0 eq)，TMDPA (20.0 g, 172 mmol, 1.2 eq)，置换氮气，加入无水 THF (258 mL, 10 V)，体系降温至 -65°C 以下。N₂ 保护下滴加 1.6 M 的 n-BuLi (143 mL, 229 mmol, 1.6 eq)，控制温度 -65°C 以下，滴完后 -65°C 搅拌 1 h。干冰 (20 eq) 用无水 THF 洗涤后分批加入反应液中，控制反应温度 -30°C 以下。冰浴下加入 200 mL 饱和柠檬酸溶液淬灭反应，分液，水相用 EA/THF (1: 1) 萃取 (150 mL × 3)，合并有机相，饱和 NaCl 溶液洗涤 (150 mL)，无水硫酸钠干燥，真空浓缩得粗品。粗品用 400 mL 的 PE/EA

(3:1) 打浆 1 h, 过滤, 得 **3-3** 约 24.4 g, 收率为 76.0%。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.82 (br, 1H), 7.19-7.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 6.60-6.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 5.14 (s, 2H), 4.59-4.55 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.14-3.09 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H).

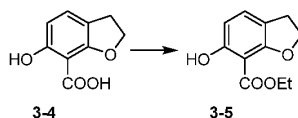
第三步



称量 **3-3** (22.2 g, 98.8 mmol, 1.0 eq) 加入反应瓶中, 加入 EtOH (330 mL, 15 V), 冰浴下加入 TfOH (23.7 g, 158 mmol, 1.6 eq), 维持冰浴并搅拌 20 min。加入 300 mL 乙酸乙酯和 300 mL 饱和 NaCl 溶液稀释反应液, 分液, 水相用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 真空浓缩旋干后得 **3-4** 粗品。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.48 (br, 2H), 7.28-7.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 6.36-6.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 4.63-4.58 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.09-3.05 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H).

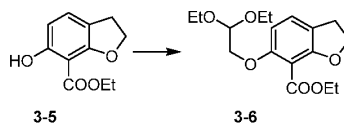
第四步



称量 **3-4** (26.0 g, 144 mmol, 1.0 eq) 加入到反应瓶中, 加入 EtOH (260 mL, 10 V), 加入 TfOH (26.0 g, 173 mmol, 1.2 eq), 回流过夜。补加 260 mL 的 EtOH, 继续回流过夜。加入 EtOAc (300 mL) 及饱和 NaCl 溶液 (300 mL) 稀释反应液, 分液, 水相用 EtOAc 萃取 (200 mL $\times$ 2), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩得粗品。粗品经柱层析纯化得 **3-5** 约 13.2g, 两步收率为 64%。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.60 (br, 1H), 7.25-7.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 6.38-6.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 4.63-4.59 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.34-4.29 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.10-3.05 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 1.31-1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

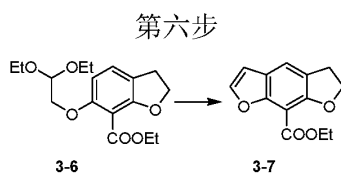
第五步



称量化合物 **3-5** (13.2 g, 63.5 mmol, 1.0 eq) 于 反应瓶中, 加入 DMF (132 mL, 10 V)

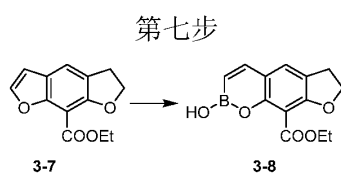
和 $t\text{-BuOK}$ (9.26 g, 82.5 mmol, 1.3 eq), 冰浴下滴加 2-溴-1,1-二乙氧基乙烷 (15.0 g, 76.2 mmol, 1.2 eq), 滴完后升温至 140°C 搅拌过夜。加入 EtOAc (200 mL) 及 H_2O (200 mL) 稀释反应液, 分液, 水相用 EtOAc 萃取 (100 mL $\times$ 2), 合并有机相, 有机相依次用 H_2O (200 mL $\times$ 2)、饱和 NaCl 溶液 (200 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩得粗品, 粗品经硅胶柱层析纯化, 得到 **3-6** 约 9.00 g, 收率 43.8%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.12-7.09 (m, 1H), 6.39-6.37 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.81-4.78 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.67-4.62 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.39-4.33 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.00-3.99 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.79-3.71 (m, 2H), 3.66-3.58 (m, 2H), 3.16-3.11 (m, 2H), 1.39-1.35 (t, $J = 14.0$ Hz, 3H), 1.25-1.21 (t, $J = 6.8$ Hz, 6H)。



反应瓶中加入 **3-6** (9.80 g, 30.2 mmol, 1.0 eq), 98 mL DCE (10 V) 和 2.38 g 的 Amberlyst 15 (25% wt), 回流反应至反应结束。抽滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化得 **3-7** 约产物 4.51 g, 收率为 64.3%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.62-7.61 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.47-7.46 (m, 1H), 6.67-6.66 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.80-4.76 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.50-4.51 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.30-3.25 (m, 2H), 1.46-1.42 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

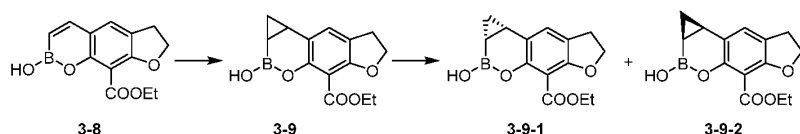


称量氯化镍 (0.505 g, 3.88 mmol, 0.2 eq) 于反应瓶中, 加入四氢呋喃 (22.5 mL, 5 V), 再加入三正辛基膦 (3.20 g, 7.78 mmol, 0.4 eq), 置换氮气, 回流反应 1 h 后降至室温。称量 **3-7** (4.51 g, 19.4 mmol, 1.0 eq) 于另一反应瓶中, 加入四氢呋喃 (67.5 mL, 15 V 中), 再加入频哪醇联硼酸酯 (7.41 g, 29.2 mmol, 1.5 eq), 碳酸钾 (7.24 g, 54.5 mmol, 2.7 eq), 碳酸铯 (1.90 g, 5.83 mmol, 0.3 eq), 最后加入氯化镍/三正辛基膦中所制催化体系, 置换氮气, 回流反应 2 h。反应体系降温至 $0-5^{\circ}\text{C}$, 加入 MTBE (199 mL, 15 V) 和去离子水 (199 mL, 15 V), 再用 6 N 盐酸调 pH 至 1, 保温 $0-5^{\circ}\text{C}$ 搅拌 30 min。分层, 水相用 MTBE (132 mL,

10 V) 萃取 1 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 真空浓缩得粗品。粗品用 C18 反相制备柱纯化, 收集正组分, 浓缩, 加入 6 N 盐酸调 pH = 1-2, 再用甲基叔丁基醚萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩干得到 4.14 g 的 **3-8**, 收率 82.1%。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.99 (br, 1H), 7.78-7.75 (d, J = 12.0 Hz, 1 H), 7.48 (s, 1H), 6.00-5.97 (d, J = 12.0 Hz, 1 H), 4.73-4.69 (t, J = 17.2 Hz, 2 H), 4.39-4.33 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.28-3.24 (t, J = 8.8 Hz, 2 H), 1.37-1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3 H)。

第八步



反应瓶置换氩气, 加入 1 M 二乙基锌的正己烷溶液 55.7 mL (4.0 eq), 反应体系降至 -40°C 。二碘甲烷 (29.8 g, 111 mmol, 8.0 eq) 溶于 9 mL 的二氯甲烷, 注射器缓慢滴加入二乙基锌的正己烷溶液, -40°C 下继续搅拌 30 min。三氟乙酸 (6.35 g, 55.7 mmol, 4.0 eq) 溶于 9 mL 二氯甲烷, 注射器缓慢滴加入上述溶液, -40°C 下继续搅拌 30 min。**3-8** (3.62 g, 13.9 mmol, 1.0 eq) 溶于 12.5 mL 二氯甲烷, 注射器缓慢滴加入上述体系, 滴加完毕, 缓慢升至升温继续反应 3 h。1 M 盐酸淬灭反应, 加入 25 mL 的二氯甲烷稀释体系, 分离有机相, 水相再用 25 mL 的二氯甲烷萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 真空浓缩后经 HPLC 制备得 1.42 g 的 **3-9**, 收率 37.3%。消旋体 **3-9** 经手性拆分后得 **3-9-1** 约 320 mg, **3-9-2** 约 300 mg。

单一构型化合物 **3-9-1**:

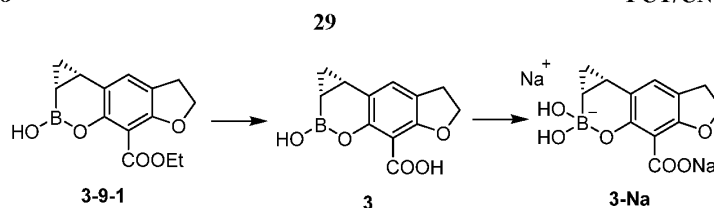
手性 HPLC 分析: 保留时间 2.832 分钟, 手性纯度 >99% (色谱柱: ChiralPak IG, $250 \times 30\text{mm}$ I.D., $10\mu\text{m}$; 流动相: A: CO_2 ; B: Methanol (0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$))

单一构型化合物 **3-9-2**:

手性 HPLC 分析: 保留时间 2.968 分钟, 手性纯度 >99% (色谱柱: ChiralPak IG, $250 \times 30\text{mm}$ I.D., $10\mu\text{m}$; 流动相: A: CO_2 ; B: Methanol (0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$))

消旋体 **3-9** ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.16 (s, 1H), 5.97 (br, 1H), 4.66-4.57 (m, 2H), 4.40-4.34 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.16-3.11 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.18-2.13 (m, 1H), 1.38-1.35 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.31-1.25 (m, 1H), 0.61-0.51 (m, 1H), 0.42-0.39 (m, 1H)。

第九步



反应瓶中加入 0.25 mL 甲醇和 0.25 mL 的 1,4-二氧六环, 加入 **3-9-1** (54.8 mg, 0.200 mmol, 1.0 eq), 加入 0.25 mL 25% wt 氢氧化钠水溶液, 50°C 下反应过夜。真空浓缩除去甲醇和 1,4-二氧六环, 补加 1 mL 去离子水。6 M 盐酸调节体系 pH = 8, MTBE 萃取。水相再用 6 M 盐酸调节体系至 pH = 1-2。水相用 5 mL 乙酸乙酯萃取至水相无产物, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 真空浓缩, 得游离酸 **3** 共 40.8 mg。游离酸溶于 4 mL 乙腈中, 精确称量 2.0 eq 氢氧化钠, 配成 4 mL 水溶液, 加入上述反应体系中, 室温搅拌 30 min。真空浓缩除去乙腈, 水相直接冻干得产物 **3-Na** 共 39.5 mg。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.83 (s, 1H), 4.48-4.36 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.02-2.98 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 1.88 (br, 1H), 1.69-1.64 (m, 1H), 1.29 (br, 1H), 0.72-0.67 (m, 1H), 0.28-0.22 (m, 1H), 0.20-0.16 (m, 1H).

实施例 4

第一步

将化合物 **1i** 通过反相制备分离, (色谱柱: Waters Atlantis T3 19*150 毫米, 5 微米, 流动相 1: 0.05%FA/ H_2O ; 流动相 2: ACN) 得到异构体 **1i-1** (17mg, 产率 14%) 和异构体 **1i-2** (52mg, 产率 42%)。

化合物 **1i-1**:

MS (ESI) m/z 455.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 分析: 保留时间 4.16 分钟, (色谱柱: Waters Acquity BEH C18 2.1*50 毫米, 1.8 微米; 流动相 1: 0.05%FA/ H_2O ; 流动相 2: 0.05%FA/ACN)。

化合物 **1i-2**:

MS (ESI) m/z 455.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 分析: 保留时间 4.22 分钟, (色谱柱: Waters Acquity BEH C18 2.1*50 毫米, 1.8 微米; 流动相 1: 0.05%FA/ H_2O ; 流动相 2: 0.05%FA/ACN)。

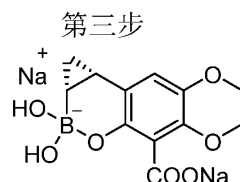
第二步

根据实施例 1 第九步的方法, 以化合物 **1i-2** 为反应物制备得到化合物 **1-1**。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.85 (s, 1H), 4.18 (tq, $J = 6.2, 3.6$ Hz, 4H), 4.12 (d, $J = 9.5$ Hz,

1H), 2.16 (td, $J = 7.9, 4.0$ Hz, 1H), 1.24 (ddd, $J = 10.8, 7.9, 3.3$ Hz, 1H), 0.44 (ddd, $J = 10.5, 8.1, 6.0$ Hz, 1H), 0.22 (dt, $J = 6.4, 3.7$ Hz, 1H);

MS (ESI) m/z 263.3 $[M+H]^+$



将化合物 **1-1** 加入反应瓶, 加入 2.05eq 的 NaOH 水溶液, 搅拌 1h, 然后将溶液直接冻干, 得到化合物 **1-1-Na**。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.51 (s, 1H), 4.18-4.09 (m, 4H), 1.67-1.62 (m, 1H), 1.30 (br, 1H), 0.77-0.72 (m, 1H), 0.33-0.30 (m, 1H), 0.26-0.20 (m, 1H).

生物学评价

以下结合测试例进一步描述解释本公开中, 但这些实施例并非意味着限制本公开中的范围。

测试例 1

1. 实验目的

测试化合物/化合物组合对 3 株耐药菌的最小抑菌浓度 (MIC)。

2. 实验材料

- 1) 抗生素头孢吡肟与比阿培南 (购买自 MCE 公司), 将两个抗生素用相应的溶剂稀释成 12.8mg/mL 的溶液。
- 2) QPX-7728 (合成参考 WO2018005662A1), VNRX-5133 (合成参考 WO2014089365A1), 化合物 1 和化合物 2 配制成 3.2 mg/mL 的 DMSO 溶液。
- 3) 待测试菌株 *Escherichia coli* ARLG-2829 (Urine), 该菌株可用于测试 β -内酰胺酶抑制剂增强头孢吡肟对 B 类和 D 类 β -内酰胺酶的能力; *Klebsiella pneumoniae* ATCC BAA-1705, 该菌株可用于测试 β -内酰胺酶抑制剂增强头孢吡肟和比阿培南对 A 类 β -内酰胺酶的能力; *Klebsiella pneumoniae* ATCC BAA-2472, 该菌株可用于测试 β -内酰胺酶抑制剂增强头孢吡肟和比阿培南对 B 类 β -内酰胺酶的能力。

3. 实验步骤

将生物安全柜紫外灭菌 30 分钟。从-80℃冰箱中取出甘油管，用接种环在甘油管中轻轻划数下，将菌接种于 MHIA 固体平板上。将平板置于 37℃培养箱培养过夜。

取 30ul 化合物母液加到 96-v 孔板的第 1 列，第 2 至 10 列加入 DMSO。随后，用移液枪从第 1 列中取出 15uL，加到第 2 列中，轻轻混匀，再从第 2 列中取出 15uL 溶液加到第 3 列中，依次梯度稀释直至第 10 列。（配置成 200x β 内酰胺酶抑制剂工作液）。将两个抗生素用相应的溶剂稀释成 1.6 mg/mL 的溶液。

分别取 1uL 200x β 内酰胺酶抑制剂溶液和 1uL 1.6 mg/mL 抗生素于新的 96 孔圆底平板中。将培养过夜的平板从培养箱中取出，用接种环挑取几个单克隆于生理盐水中，调整菌液浓度约为 1.0×10^8 CFU / ml，用培养基稀释 200 倍，取 198ul 调整好的菌液加到测试板中。将测试板置于 37℃培养箱中培养 18-24h。将培养了 20 h 的 96 孔板从培养箱中取出，未见可见细菌生长的浓度定义为最低抑菌浓度。

化合物 1 与化合物 2 分别在头孢吡肟和比阿培南存在下，对三个不同菌株的最小抑菌浓度见下表。

最小抑菌浓度 (ug/mL)					
化合物名称	菌株种类				
	<i>Escherichia coli</i> ARLG-2829	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC BAA-2472		<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC BAA-1705	
	头孢吡肟 (8 ug/mL)	头孢吡肟 (8 ug/mL)	比阿培南 (8 ug/mL)	头孢吡肟 (8 ug/mL)	比阿培南 (8 ug/mL)
QPX-7728	1	16	8	0.25	≤0.03125
化合物 1	0.5	16	4	0.5	≤0.03125
VNRX-5133	2	>16	2	0.25	≤0.03125
化合物 2	>16	>16	>16	>16	1

测试例 2

1. 实验目的

测试化合物 1-1-Na 及 QPX-7728 联合头孢吡肟对耐药菌的最小抑菌浓度 (MIC)。

2. 实验材料

- 1) 将抗生素头孢吡肟用相应的溶剂稀释成 12.8mg/mL 的溶液。
- 2) QPX-7728, 化合物 1-1-Na 配制成 3.2 mg/mL 的 DMSO 溶液。
- 3) 待测试菌株头孢吡肟耐药鲍曼氏不动杆菌 (FDA-CDC AR-BANK#0033、FDA-CDC AR-BANK#0035、FDA-CDC AR-BANK#0078), 头孢吡肟耐药大肠杆菌 (FDA-CDC AR-BANK#0055、FDA-CDC AR-BANK#0114、FDA-CDC AR-BANK#0371、FDA-CDC AR-BANK#0370), 头孢吡肟耐药肺炎克雷伯杆菌 (FDA-CDC AR-BANK#0003、FDA-CDC AR-BANK#0126、FDA-CDC AR-BANK#0080、FDA-CDC AR-BANK#0076、FDA-CDC AR-BANK#0158), 头孢吡肟耐药铜绿假单胞菌 (FDA-CDC AR-BANK#0439、FDA-CDC AR-BANK#0444、FDA-CDC AR-BANK#0246、FDA-CDC AR-BANK#0441), 来自 Eurofins 公司。

3. 实验步骤

将生物安全柜紫外灭菌 30 分钟。从-80℃冰箱中取出甘油管, 用接种环在甘油管中轻轻划数下, 将菌接种于 MHIA 固体平板上。将平板置于 37℃培养箱培养过夜。

取 30ul 化合物母液加到 96-v 孔板的第 1 列, 第 2 至 10 列加入 DMSO。随后, 用移液枪从第 1 列中取出 15uL, 加到第 2 列中, 轻轻混匀, 再从第 2 列中取出 15uL 溶液加到第 3 列中, 依次梯度稀释直至第 10 列。(配置成 200x β 内酰胺酶抑制剂工作液)。将抗生素用相应的溶剂稀释成 1.6 mg/mL 的溶液。

QPX-7728 与化合物 1-1-Na 分别在头孢吡肟存在下, 对三个不同菌株的最小抑菌浓度见下表。

菌种	菌株编号	将 CPM MIC 固定为 8 μ g/mL, 达到抑菌效果所需的浓度		
		CPM	QPX7728	1-1-Na
头孢吡肟耐药 鲍曼氏不动杆菌	FDA-CDC AR-BANK#0033	>8	>16	>16
	FDA-CDC AR-BANK#0035	>8	>16	>16

<i>Acinetobacter baumannii</i>	FDA-CDC AR-BANK#0078	>8	16	>16
头孢吡肟耐药 大肠杆菌 <i>Escherichia coli</i>	FDA-CDC AR-BANK#0055	>8	0.5	1
	FDA-CDC AR-BANK#0114	>8	≤0.0156	0.03125
	FDA-CDC AR-BANK#0371	>8	≤0.0156	≤0.0156
	FDA-CDC AR-BANK#0370	>8	0.125	1
头孢吡肟耐药肺 炎克雷伯杆菌 <i>Klebsiella pneumoniae</i>	FDA-CDC AR-BANK#0003	>8	0.03125	0.125
	FDA-CDC AR-BANK#0126	>8	≤0.0156	≤0.0156
	FDA-CDC AR-BANK#0080	>8	0.5	2
	FDA-CDC AR-BANK#0076	>8	0.25	0.25
	FDA-CDC AR-BANK#0158	>8	0.5	2
头孢吡肟耐药铜 绿假单胞菌 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	FDA-CDC AR-BANK#0439	>8	>16	>16
	FDA-CDC AR-BANK#0444	>8	4	16
	FDA-CDC AR-BANK#0246	>8	>16	>16
	FDA-CDC AR-BANK#0441	>8	2	8
对照菌株	<i>Escherichia coli</i> ATCC [®] 25922 (0.016~0.12 µg/mL)	0.0156	---	---
对照菌株	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC [®] 27853 (0.5~4 µg/mL)	1	---	---

结果表明，对于头孢吡肟耐药的大肠杆菌、肺炎克雷伯菌，化合物 1-1-Na 与 QPX-7728 均能够明显恢复头孢吡肟的抗菌活性。

测试例 3

1. 实验目的

比较化合物 1-1-Na 和 QPX7728 恢复 CPM 杀菌活性的能力。

2. 实验材料

- 1) 将抗生素头孢吡肟用相应的溶剂稀释成 12.8mg/mL 的溶液。
- 2) QPX-7728，化合物 1-1-Na 配制成 3.2 mg/mL 的 DMSO 溶液。
- 3) 待测试菌株头孢吡肟耐药肺炎克雷伯菌 (ARLG-1127 (Urine)、ARLG-1195、ARLG-1196、ATCC BAA-1705、ATCC BAA-1898、ATCC BAA-1899、ATCC BAA-2343、ATCC BAA-2470)，表达不同类型的 β-内酰胺酶，菌株来自 Eurofins 公司。

3. 实验步骤

将生物安全柜紫外灭菌 30 分钟。从-80℃冰箱中取出甘油管，用接种环在甘油管中轻轻划数下，将菌接种于 MHIA 固体平板上。将平板置于 37℃培养箱培养过夜。

取 30ul 化合物母液加到 96-v 孔板的第 1 列，第 2 至 10 列加入 DMSO。随后，用移液枪从第 1 列中取出 15uL，加到第 2 列中，轻轻混匀，再从第 2 列中取出 15uL 溶液加到第 3 列中，依次梯度稀释直至第 10 列。（配置成 200x β 内酰胺酶抑制剂工作液）。将抗生素用相应的溶剂稀释成 1.6 mg/mL 的溶液。

QPX-7728 与化合物 1-1-Na 分别在头孢吡肟存在下，对三个不同菌株的最小抑菌浓度见下表。

已知的 β -内酰胺酶	类别	菌种	菌株编号	MIC (ug/mL)					
				CPM	Cefepime+1-1-Na (8 ug/ml)	Cefepime+QPX7728 (8 ug/ml)	1-1-Na	QPX7728	CPM
KPC,KPC-3,TEM,TEM-1	Class A	Klebsiella pneumoniae	ARLG-1127 (Urine)	>128	0.25	≤0.125	>128	64	>128
CTM-1 group, SHV, NDM	Class A,B	Klebsiella pneumoniae	ARLG-1195	>128	≤0.125	≤0.125	>128	32	64
CTM-1 group, SHV, NDM,TEM	Class A,B	Klebsiella pneumoniae	ARLG-1196	128	≤0.125	≤0.125	128	32	128
KPC-2,TEM,SHV	Class A	Klebsiella pneumoniae	ATCC BAA-1705	>128	≤0.125	≤0.125	>128	32	64
KPC-2	Class A	Klebsiella pneumoniae	ATCC BAA-1898	>128	≤0.125	≤0.125	>128	32	64
KPC-2	Class A	Klebsiella pneumoniae	ATCC BAA-1899	>128	≤0.125	≤0.125	64	32	32
KPC	Class A	Klebsiella pneumoniae	ATCC BAA-2343	>128	0.25	≤0.125	>128	32	128
NDM-1	Class B	Klebsiella pneumoniae	ATCC BAA-2470	>128	≤0.125	≤0.125	64	16	>128

结果表明，对于头孢吡肟耐药的肺炎克雷伯菌，化合物 1-1-Na 与 QPX-7728 均能够明显恢复头孢吡肟的抗菌活性。

测试例 4

1. 实验目的

比较化合物 1-1-Na 和 QPX7728 二钠盐在 ICR 小鼠中单次静脉给药暴露量。

2. 实验材料

准确称量化合物 QPX-7728 二钠盐（参照 CN109415386 合成得到）和化合物 1-1-Na（游离药
物理论量=称量量*矫正因子），先用灭菌注射用水溶解到 40 mg/mL，再用生理盐水稀释至给
药浓度。给药当天配制，保存在 4℃条件下。

3. 实验步骤

按如下分组方式在 ICR 小鼠中进行单次静脉注射给药，并在给药后 0.083 h、0.25 h、0.5
h、1 h、2 h、4 h、6 h、12 h，于隐静脉或眼底静脉丛采血约 0.1 mL/每时间点，建立生物分
析方法测定不同时间点的血药浓度，计算药代相关参数。

组别	给药组	剂量 mg/kg	浓度 mg/mL	容量 mL/kg	动物编号	
					Female	Male
1	化合物 1-1-Na	10	1	10	3F01~3F03	3M01~3M03
2	化合物 1-1-Na	100	10	10	4F01~4F03	4M01~4M03
3	QPX7728 二钠 盐	10	1	10	1F01~1F03	1M01~1M03
4	QPX7728 二钠 盐	100	10	10	2F01~2F03	2M01~2M03

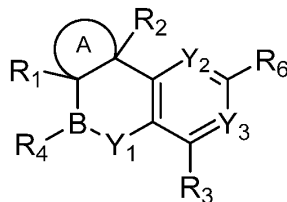
结果如下表

样品	剂量 (mg/kg)	t1/2z (h)	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC0-t (h*ng/mL)	AUCinf (h*ng/mL)
1-1-Na	10	1.92	0.083	146333.33	210877.57	213340.25
	100	2.96	0.083	607000.00	1395153.66	1539755.27
QPX7728 二钠盐	10	2.90	0.083	65800.00	44689.03	46044.19
	100	2.1	0.083	399000.0	297241.4	299678.7

结果表明，化合物 1-1-Na 在 小鼠中单次静脉给药暴露量为 QPX7728 二钠盐的近 5 倍，
有利于在获得相似药效的情况下降低给药剂量，减少药物毒副作用。

权利要求书:

1、式 I 所示化合物或其可药用盐，或它们的立体异构体、旋转异构体或互变异构体或氘代化合物，



I

其中，

环 A 选自任选取代的下述环系：碳环、杂环、芳环或杂芳环；

Y₁ 选自 -O- 或 -S-；

Y₂ 选自 CR₅ 或 N，Y₃ 选自 CR_{5'} 或 N，且 Y₂ 和 Y₃ 不同时为 N；

R₁ 和 R₂ 各自独立地选自氢或任选取代的下述基团：烷基、烯基、炔基、卤素、氘、羟基、巯基、-NR_iR_j、-C(O)R_k、-C(O)OR_k、-S(O)R_k、-S(O)OR_k、-S(O)(O)R_k、-S(O)(O)OR_k、-C(S)R_k、硝基、氰基、烷氧基、烷硫醚基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

R₃ 独立地选自氢或任选取代的下述基团：烷基、烯基、炔基、卤素、氘、羟基、巯基、-NR_iR_j、-C(O)R_k、-C(O)OR_k、-S(O)R_k、-S(O)OR_k、-S(O)(O)R_k、-S(O)(O)OR_k、-C(S)R_k、硝基、氰基、烷氧基、烷硫醚基和羧基等基团；

R₄ 独立地选自任选取代的下述基团：-NR_iR_j、羟基、烷氧基、卤素；

R₅ 选自氢或任选取代的下述基团：烷基、烯基、炔基、卤素、氘、羟基、巯基、-NR_iR_j、-C(O)R_k、-C(O)OR_k、-S(O)R_k、-S(O)OR_k、-S(O)(O)R_k、-S(O)(O)OR_k、-C(S)R_k、硝基、氰基、烷氧基、烷硫醚基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，或者 R₅、R₆ 与其相邻的碳原子一起形成任选取代的下述环系：碳环、杂环、芳环、杂芳环、螺碳环、螺杂环、稠碳环、稠杂环、稠芳环、稠杂芳环；

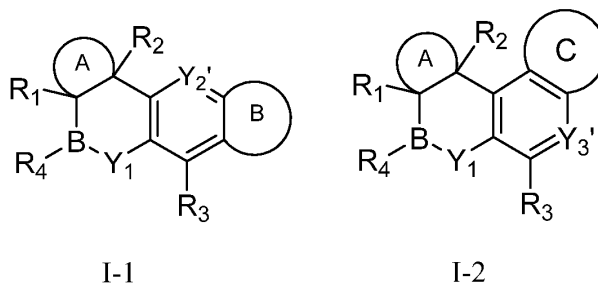
R_{5'} 选自氢或任选取代的下述基团：烷基、烯基、炔基、卤素、氘、羟基、巯基、-NR_iR_j、-C(O)R_k、-C(O)OR_k、-S(O)R_k、-S(O)OR_k、-S(O)(O)R_k、-S(O)(O)OR_k、-C(S)R_k、硝基、氰基、烷氧基、烷硫醚基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，或者 R_{5'}、R₆ 与其相邻的碳原子一起形成任选取代的下述环系：碳环、杂环、芳环、杂芳环、螺碳环、螺杂环、稠碳环、稠杂环、稠芳环、稠杂芳环；

条件是 R_6 与 R_5 和 R_5' 中的至少一个以及相邻的碳原子形成环系；

R_i 、 R_j 各自独立地选自氢原子、羟基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；

R_k 独立地选自氢原子、烷基、卤代烷基、烷氧基、羟基、 $-NR_iR_j$ ，其中所述的烷基、烷氧基、卤代烷基任选被选自烷基、卤素、羟基、巯基、 $-NR_iR_j$ 、氧基、硫代基、羧基、硝基、氰基、烷氧基、烷硫醚基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代。

2、根据权利要求 1 所述的化合物，其中所述式 I 所示化合物为式 I-1 或 I-2 所示化合物，



其中，环 A、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 Y_1 如权利要求 1 所述；

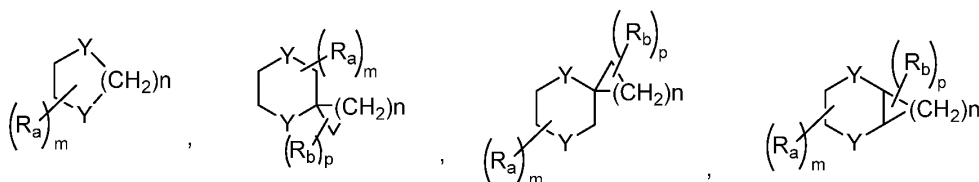
环 B 和环 C 各自独立地选自任选取代的下述环系：碳环、杂环、芳环、杂芳环、螺碳环、螺杂环、稠碳环、稠杂环、稠芳环、稠杂芳环；

Y_2' 选自 CR_5 或 N；

Y_3' 选自 CR_5' 或 N；

R_5 、 R_5' 各自独立地选自氢或任选取代的下述基团：烷基、烯基、炔基、卤素、氘、羟基、巯基、 $-NR_iR_j$ 、 $-C(O)R_k$ 、 $-C(O)OR_k$ 、 $-S(O)R_k$ 、 $-S(O)OR_k$ 、 $-S(O)(O)R_k$ 、 $-S(O)(O)OR_k$ 、 $-C(S)R_k$ 、硝基、氰基、烷氧基、烷硫醚基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基。

3、根据权利要求 1 所述的化合物，其中 R_6 与 R_5 和 R_5' 中的至少一个以及相邻的碳原子形成的环系选自下述环系：



其中，

Y 独立地选自 CH_2 、NH、O、S；

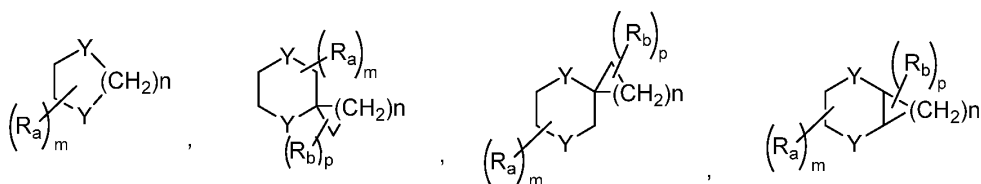
R_a 、 R_b 各自独立地选自任选取代的下述基团： $C_1\sim C_6$ 烷基、卤素、氘、羟基、巯基、 $-NR_iR_j$ 、

氧基、硫代基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_k$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_k$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_k$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{OR}_k$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{O})\text{R}_k$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{O})\text{OR}_k$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}_k$ 、硝基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷硫醚基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、3 至 6 元环烷基、3 至 6 元杂环基、7 至 10 元稠环烷基、7 至 10 元稠杂环基、6 至 10 元芳基、5 至 10 元杂芳基、8 至 12 元稠环芳基、5 至 12 元稠杂芳基；

n 选自 1、2、3、4、5 或 6；

m 、 p 各自独立地选自 0、1、2、3、4、5 或 6。

4、根据权利要求 2 所述的化合物，其中环 B、环 C 各自独立地选自下述环系：



其中，

Y 独立地选自 CH_2 、 NH 、 O 、 S ；

R_a 、 R_b 各自独立地选自任选取代的下述基团： C_1 - C_6 烷基、卤素、氘、羟基、巯基、 $-\text{NR}_i\text{R}_j$ 、氧基、硫代基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_k$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_k$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_k$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{OR}_k$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{O})\text{R}_k$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{O})\text{OR}_k$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}_k$ 、硝基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷硫醚基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、3 至 6 元环烷基、3 至 6 元杂环基、7 至 10 元稠环烷基、7 至 10 元稠杂环基、6 至 10 元芳基、5 至 10 元杂芳基、8 至 12 元稠环芳基、5 至 12 元稠杂芳基；

n 选自 1、2、3、4、5 或 6；

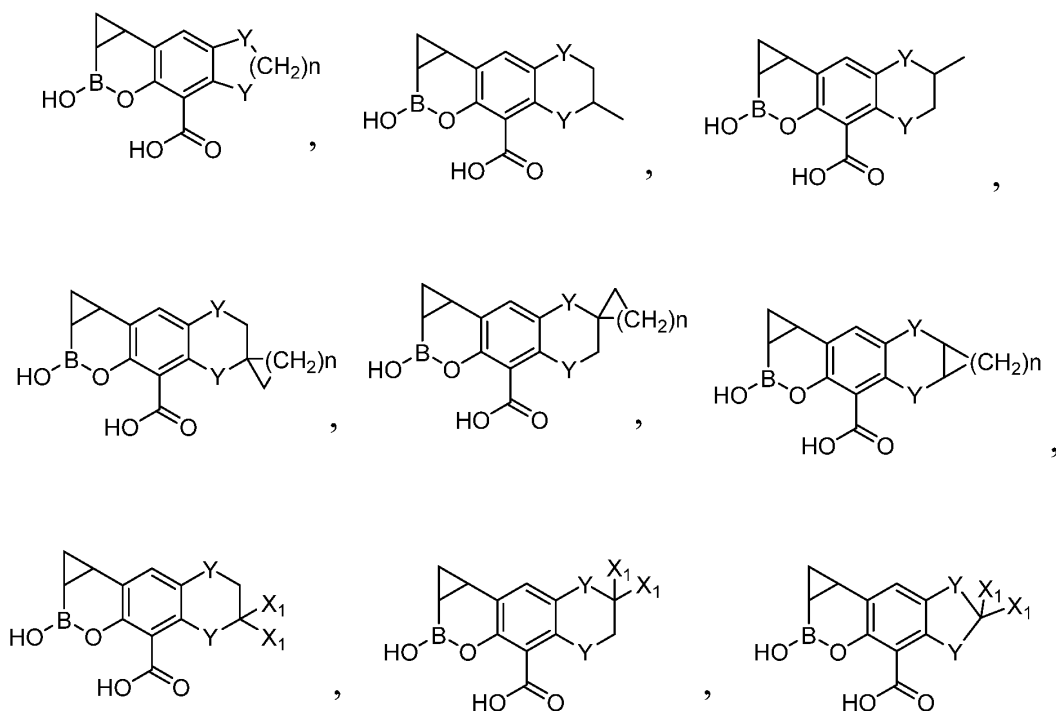
m 、 p 各自独立地选自 0、1、2、3、4、5 或 6。

5、根据权利要求 1-4 任意一项所述的化合物，其中 R_1 和 R_2 各自独立地选自氢或任选取代的下述基团： C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、卤素、氘、羟基、 $-\text{NR}_i\text{R}_j$ 、 C_1 - C_6 烷氧基。

6、根据权利要求 1-4 任意一项所述的化合物，其中环 A 选自任选取代的 3 至 12 元，优选 3 至 6 元的碳环或杂环。

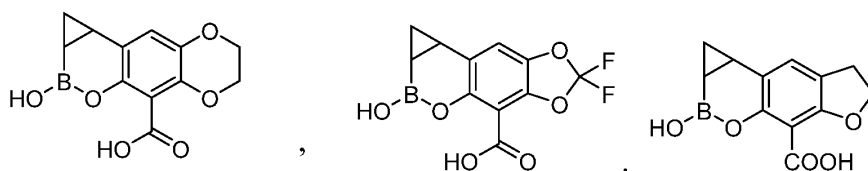
7、根据权利要求 1-4 任意一项所述的化合物，其中 R_3 独立地选自任选取代的 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_k$ 和任选取代的羧酸电子等排体。

8、根据权利要求1所述的化合物，其选自



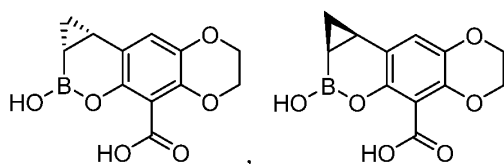
或其可药用盐，或其立体异构体、旋转异构体、互变异构体或氘代化合物，其中，
Y 独立地选自 CH₂、NH、O、S；n 独立地选自 1、2、3、4、5 或 6；X₁ 独立地选自 F、Cl、Br。

9、根据权利要求1所述的化合物，其选自

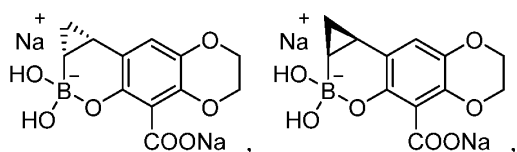


或其可药用盐，或其立体异构体、旋转异构体、互变异构体或氘代化合物。

10、根据权利要求1所述的化合物，所述化合物选自



或其可药用盐，或其立体异构体、旋转异构体、互变异构体或氘代化合物，优选



或其立体异构体、旋转异构体、互变异构体或氘代化合物。

11、药物组合物，包括至少一种如权利要求 1-10 任一项所述的化合物或其可药用的盐，或它们的立体异构体、旋转异构体、互变异构体或氘代化合物，以及药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

12、权利要求 1-10 任一项所述的化合物或其可药用的盐，或它们的立体异构体、旋转异构体、互变异构体或氘代化合物在制备用于治疗细菌感染的药物中的用途。

13、根据权利要求 12 所述的用途，其中所述感染包含选自以下的细菌：食酸假单胞菌 (*Pseudomonas acidovorans*)、产碱假单胞菌(*Pseudomonas alcaligenes*)、恶臭假单胞菌 (*Pseudomonas putida*)、洋葱伯克霍尔德菌(*Burkholderia cepacia*)、嗜水气单胞菌(*Aeromonas hydrophilia*)、土拉热弗朗西丝菌(*Francisella tularensis*)、摩氏摩根菌(*Morganella morganii*)、奇异变形杆菌(*Proteus mirabilis*)、普通变形杆菌(*Proteus vulgaris*)、产碱普罗威登斯菌(*Providencia alcalifaciens*)、雷氏普罗威登斯菌(*Providencia rettgeri*)、斯氏普罗威登斯菌(*Providencia stuartii*)、鲍氏不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*)、百日咳博德特菌(*Bordetella pertussis*)、副百日咳博德特菌(*Bordetella para pertussis*)、支气管炎博德特菌(*Bordetella bronchiseptica*)、杜克雷嗜血杆菌 (*Haemophilus ducreyi*)、多杀巴斯德菌(*Pasteurella multocida*)、溶血巴斯德菌(*Pasteurella haemolytica*)、粘膜炎布兰汉球菌(*Branhamella catarrhalis*)、博氏疏螺旋体菌(*Borrelia burgdorferi*)、金氏杆菌(*Kingella*)、阴道加德那菌(*Gardnerella vaginalis*)、吉氏拟杆菌(*Bacteroides distasonis*)、拟杆菌属 3452A 同源组(*Bacteroides 3452A homology group*)、艰难梭状芽孢杆菌(*Clostridium difficile*)、结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)、鸟分枝杆菌(*Mycobacterium avium*)、细胞内分枝杆菌(*Mycobacterium intracellulare*)、麻风分枝杆菌(*Mycobacterium leprae*)、白喉棒状杆菌(*Corynebacterium diphtheriae*)、溃疡棒状杆菌(*Corynebacterium ulcerans*)、肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、无乳链球菌(*Streptococcus agalactiae*)、酿脓链球菌(*Streptococcus pyogenes*)、粪肠球菌(*Enterococcus faecalis*)、屎肠球菌(*Enterococcus faecium*)、金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、表皮葡萄球菌(*Staphylococcus epidermidis*)、腐生性葡萄球菌 (*Staphylococcus saprophyticus*)、中间葡萄球菌(*Staphylococcus intermedius*)、猪葡萄球菌猪亚

种(*Staphylococcus hyicus* subsp.*hyicus*)、溶血性葡萄球菌(*Staphylococcus haemolyticus*)、人葡萄球菌(*Staphylococcus hominis*)或解糖葡萄球菌(*Staphylococcus saccharolyticus*)。

14、根据权利要求 12 所述的用途，其中所述感染包含选自以下的细菌：铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、荧光假单胞菌(*Pseudomonas fluorescens*)、嗜麦芽窄食单胞菌(*Stenotrophomonas maltophilia*)、大肠杆菌(*Escherichia coli*)、弗氏柠檬酸杆菌(*Citrobacter freundii*)、鼠伤寒沙门菌(*Salmonella typhimurium*)、伤寒沙门菌(*Salmonella typhi*)、副伤寒沙门菌(*Salmonella paratyphi*)、肠炎沙门菌(*Salmonella enteritidis*)、痢疾志贺菌(*Shigella dysenteriae*)、弗氏志贺菌(*Shigella flexneri*)、宋内氏志贺菌(*Shigella sonnei*)、阴沟肠杆菌(*Enterobacter cloacae*)、产气肠杆菌(*Enterobacter aerogenes*)、肺炎克雷伯氏菌(*Klebsiella pneumoniae*)、产酸克雷伯氏菌(*Klebsiella oxytoca*)、粘质沙雷菌(*Serratia marcescens*)、乙酸钙不动杆菌(*Acinetobacter calcoaceticus*)、溶血不动杆菌(*Acinetobacter haemolyticus*)、小肠结肠炎耶尔森菌(*Yersinia enterocolitica*)、鼠疫耶尔森菌(*Yersinia pestis*)、假结核病耶尔森菌(*Yersinia pseudotuberculosis*)、中间耶尔森菌(*Yersinia intermedia*)、流感嗜血杆菌(*Haemophilus influenzae*)、副流感嗜血杆菌(*Haemophilus parainfluenzae*)、溶血性嗜血杆菌(*Haemophilus haemolyticus*)、副溶血性嗜血杆菌(*Haemophilus parahaemolyticus*)、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)、胎儿弯曲杆菌(*Campylobacter fetus*)、空肠弯曲杆菌(*Campylobacter jejuni*)、结肠弯曲杆菌(*Campylobacter coli*)、霍乱弧菌(*Vibrio cholerae*)、副溶血性弧菌(*Vibrio parahaemolyticus*)、嗜肺军团菌(*Legionella pneumophila*)、单核细胞增生李斯特菌(*Listeria monocytogenes*)、淋病奈瑟氏菌(*Neisseria gonorrhoeae*)、脑膜炎奈瑟氏菌(*Neisseria meningitidis*)、摩拉克氏菌(*Moraxella*)、脆弱拟杆菌(*Bacteroides fragilis*)、普通拟杆菌(*Bacteroides vulgatus*)、卵形拟杆菌(*Bacteroides ovalus*)、多形拟杆菌(*Bacteroides thetaiotaomicron*)、单形拟杆菌(*Bacteroides uniformis*)、埃氏拟杆菌(*Bacteroides seggerthii*)或内脏拟杆菌(*Bacteroides splanchnicus*)。