



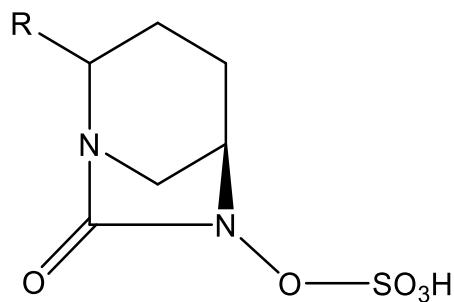
(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) 
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
1-0042405
(51)^{2020.01} C07D 471/08; A61K 31/439; A61P (13) B
31/04

(21) 1-2021-01136 (22) 08/08/2019
(86) PCT/EP2019/071370 08/08/2019 (87) WO2020/030761 13/02/2020
(30) 18290093.6 09/08/2018 EP; 18213635.8 18/12/2018 EP
(45) 27/01/2025 442 (43) 25/06/2021 399
(73) ANTABIO SAS (FR)
Biostep, 436 Rue Pierre et Marie Curie, 31 670 Labège, France
(72) LEIRIS, Simon (FR); DAVIES, David Thomas (GB).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT DIAZABIXYCLOOCTANON, DƯỢC PHẨM VÀ TỔ HỢP CHỨA
HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2021-01136

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất là diazabixyclooctanon có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó:



[Công thức (I)]

trong đó R là như được định nghĩa ở đây. Các hợp chất này là hữu dụng trong điều trị bệnh nhiễm khuẩn, đặc biệt là chúng là hữu dụng trong việc giảm khả năng kháng kháng sinh của vi khuẩn. Chúng cũng hữu dụng trong điều trị vi khuẩn mà biểu hiện các enzym serin- β -lactamaza, kết hợp với các chất kháng sinh. Sáng chế còn đề cập đến các dược phẩm chứa các hợp chất này và các tổ hợp của các hợp chất này và một hoặc nhiều trong số (i) chất kháng sinh và (ii) chất ức chế metallo- β -lactamaza.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất là các chất ức chế enzym serin beta lactamaza, và các chế phẩm chứa các hợp chất này. Các hợp chất này là hữu dụng trong việc điều trị bệnh nhiễm khuẩn. Sáng chế còn đề cập đến các tổ hợp của các hợp chất với các hoạt chất khác hữu dụng trong việc điều trị bệnh nhiễm khuẩn.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Khả năng kháng kháng sinh ở vi khuẩn gây bệnh là mối đe dọa lớn đối với sức khỏe cộng đồng trên toàn thế giới. Khả năng kháng các chất kháng sinh β -lactam của vi khuẩn gây ra bởi sự thủy phân các chất kháng sinh β -lactam bởi các enzym β -lactamaza là điều cần quan tâm đặc biệt. Các enzym tác động lên sự phân cắt thủy phân của vòng β -lactam, làm cho chất kháng sinh β -lactam vô hoạt. Các beta-lactamaza thuộc hai họ enzym không liên quan về mặt cấu trúc và cơ chế: các serin β -lactamaza (serin β -lactamase - SBL; các nhóm A, C và D) mà sử dụng serin hoạt tính để phân cắt β -lactam theo cơ chế cộng hóa trị, và các metallo β -lactamaza (metallo β -lactamase - MBL; nhóm B) mà sử dụng sự xúc tác ion kim loại để trực tiếp thủy phân β -lactam mà không tạo thành chất trung gian cộng hóa trị.

Để chống lại mối đe dọa của khả năng kháng kháng sinh đang nổi lên, vào năm 1981, sản phẩm tự nhiên của *Streptomyces clavuligerus* là axit clavulanic (một chất ức chế SBL: xem Sơ đồ 1 trong phần Phương pháp tổng hợp chung dưới đây), đã được giới thiệu như một phần của tổ hợp cùng với chất kháng sinh β -lactam amoxicillin (như Augmentin) (xem De Koning, G.A. et al, 1981, J. Antimicrobial Chemotherapy 8, 81-82). Gần đây, đã tiếp tục có sự quan tâm đến lĩnh vực khám phá chất ức chế β -lactamaza để chống lại mối đe dọa từ các β -lactamaza mới hơn mà không bị ức chế bởi axit clavulanic, chẳng hạn như các β -lactamaza phổ rộng (ESBL) và các carbapenemaza. Điều này đã dẫn đến sự phát triển của các nhóm chất ức chế tổng hợp mới, chẳng hạn như các diazabicyclooctonan (DBO), ví dụ như avibactam mà được sử dụng trên lâm sàng kết hợp với ceftazidim (Mawal, Y. et al, 2015, Expert Rev. Clin. Pharmacol. 8, (6), 691-707).

Các carbapenem như meropenem và imipenem được đề cập rộng rãi như là thuốc được lựa chọn để điều trị các bệnh nhiễm trùng nặng do Enterobacteriaceae và *Acinetobacter baumannii* sản sinh ESBL gây ra. Mặc dù avibactam là một chất ức chế phân tử nano rất tốt đối với nhiều SBL có liên quan về mặt lâm sàng mà làm thủy phân các carbapenem, nhưng nó lại kém trong việc chống lại (i) các biến thể của họ OXA mà nằm trong những carbapenemaza phổ biến nhất ở châu Âu và Trung Đông; và đặc biệt là (ii) *Acinetobacter baumannii* sản sinh OXA (được Tổ chức Y tế Thế giới tuyên bố là mầm bệnh ưu tiên hàng đầu) (Cantón R et al, European Network on Carbapenemases, (2012), Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe. Clin Microbiol Infect 18:413–431; và Nordmann P et al, 2011, Global spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Emerg Infect Dis 17:1791–1798).

Do đó, cần phải cung cấp các chất ức chế SBL mới, cụ thể là các chất ức chế có khả năng ức chế họ OXA của các β -lactamaza. Ngoài ra cũng cần cung cấp các chất ức chế phổ rộng có khả năng ức chế một loạt các SBL, bao gồm các β -lactamaza phổ mở rộng (ESBL) và các carbapenemaza. Cũng cần cung cấp các chất ức chế có khả năng ức chế SBL mà được sản sinh bởi *Acinetobacter baumannii*. Sáng chế hướng đến một số hoặc tất cả các vấn đề này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

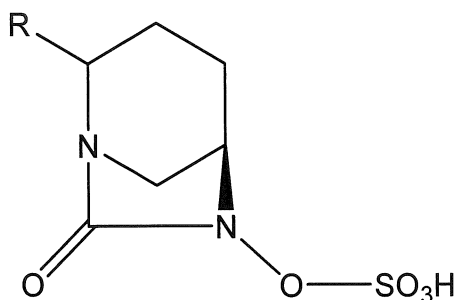
Các tác giả sáng chế đã bất ngờ phát hiện ra rằng các chất tương tự mới trong lĩnh vực DBO có hoạt tính bất ngờ chống lại các enzym SBL bao gồm các biến thể OXA. Do đó, các hợp chất này được trông đợi là có thể sử dụng làm chất bổ sung cho các carbapenem trong việc điều trị các bệnh nhiễm.

Do đó, sáng chế đề xuất các hợp chất như nêu trong khía cạnh [1]. Các hợp chất này là hữu dụng trong việc điều trị bệnh nhiễm khuẩn, đặc biệt là chúng là hữu dụng trong việc loại bỏ hoặc làm giảm khả năng kháng kháng sinh nhờ SBL của vi khuẩn. Do đó, chúng là hữu dụng trong việc điều trị bệnh nhiễm gây ra bởi vi khuẩn sản sinh SBL, ví dụ, trong tổ hợp với các chất kháng sinh. Do đó, việc điều trị hoặc phòng ngừa vi khuẩn điển hình là được thực hiện bằng cách dùng hợp chất theo sáng chế kết hợp với chất kháng sinh. Các hợp chất này cũng hữu dụng trong việc kết hợp

với các chất ức chế metallo- β -lactamaza (MBL), đặc biệt là khi bệnh nhiễm khuẩn được gây ra bởi vi khuẩn sản sinh cả SBL và MBL.

Cụ thể là sáng chế đề xuất:

1. Hợp chất là diazabicyclooctanon có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó:

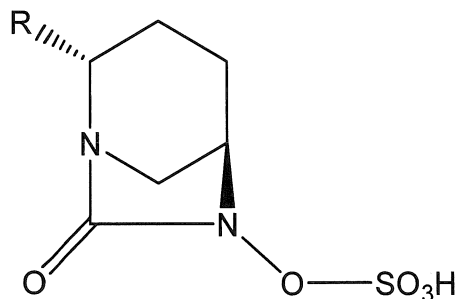


[Công thức (I)]

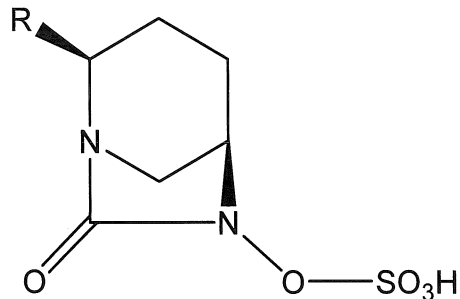
trong đó

- R được chọn từ halogen, $C(O)R^1$, C_{1-4} alkyl và $L-X-R^1$, trong đó nhóm C_{1-4} alkyl này được thế bằng ít nhất một nguyên tử halogen và tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc hai nhóm thế R^2 ;
- R^1 là C_{1-4} alkyl mà được thế bằng ít nhất một nguyên tử halogen và tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc hai nhóm thế R^2 ;
- mỗi R^2 độc lập được chọn từ OH; C_{1-4} alkoxy mà không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen; $C(O)R^3$; $C(O)OH$; $C(O)OR^3$; aryl có 6 đến 10 cạnh; heteroaryl có 5 đến 6 cạnh; và heterocyclyl có 4 đến 6 cạnh; trong đó các nhóm aryl, heteroaryl và heterocyclyl này không được thế hoặc được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ halogen, OH, $C(O)R^3$, $C(O)OH$, $C(O)OR^3$ và các nhóm C_{1-4} alkyl và C_{1-4} alkoxy mà bản thân chúng không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen;
- R^3 là C_{1-4} alkyl mà không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen;
- L là liên kết hoặc là nhóm C_{1-2} alkylen mà không được thế hoặc được thế bằng ít nhất một nguyên tử halogen; và
- X là O hoặc $S(O)_z$ trong đó z bằng 0, 1 hoặc 2.

2. Hợp chất theo khía cạnh 1, trong đó hợp chất này là diazabixyclooctanon có công thức (II) hoặc muối được dụng của nó hoặc công thức (III) hoặc muối được dụng của nó:



Công thức (II)



Công thức (III)

trong đó R là halogen.

3. Hợp chất theo khía cạnh 1 hoặc khía cạnh 2, trong đó R là flo hoặc clo.

4. Hợp chất theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 1 đến 3, trong đó hợp chất này là diazabixyclooctanon có công thức (II) hoặc muối được dụng của nó và trong đó R là flo hoặc clo.

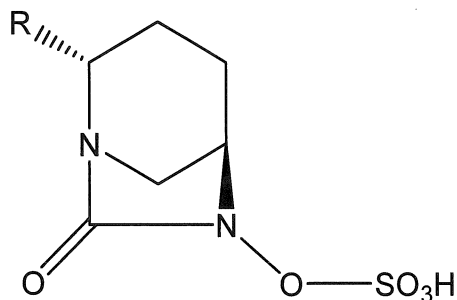
5. Hợp chất theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 1 đến 3, trong đó hợp chất này là diazabixyclooctanon có công thức (III) hoặc muối được dụng của nó và trong đó R là flo hoặc clo.

6. Hợp chất theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 1 đến 3, trong đó hợp chất này được chọn từ

- (2R,5R)-2-flo-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl hydro sulphat;
- (2S, 5R)-2-flo-7-oxo-1, 6-diazabixyclo [3.2.1] octan-6-yl hydro sulphat;
- (2R,5R)-2-clo-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl hydro sulphat;

và muối được dụng của nó.

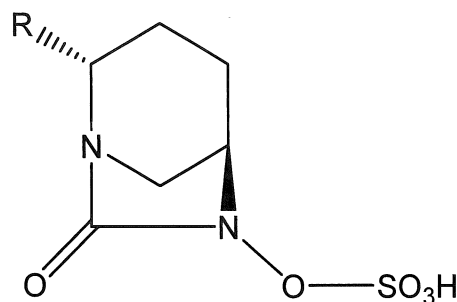
7. Hợp chất theo khía cạnh 1, trong đó hợp chất này là diazabixcyclooctanon có công thức (II) hoặc muối được dụng của nó:



[Công thức (II)]

trong đó R là như được định nghĩa trong khía cạnh 1.

8. Hợp chất theo khía cạnh 1, trong đó hợp chất này là diazabixcyclooctanon có công thức (II) hoặc muối được dụng của nó:



[Công thức (II)]

trong đó

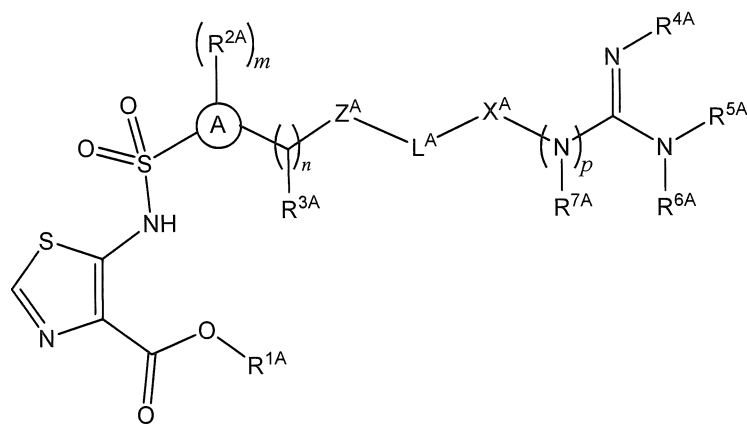
- R được chọn từ $C(O)R^1$ và C_{1-4} alkyl, trong đó nhóm C_{1-4} alkyl này được thế bằng ít nhất một nguyên tử halogen và tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc hai nhóm thế R^2 ;
- R^1 là C_{1-4} alkyl mà được thế bằng ít nhất một nguyên tử halogen và tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc hai nhóm thế R^2 ;
- mỗi R^2 độc lập được chọn từ OH; C_{1-4} alkoxy mà không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen; $C(O)R^3$; $C(O)OH$; $C(O)OR^3$; aryl có 6 đến 10 cạnh; heteroaryl có 5 đến 6 cạnh; và heterocyclyl có 4 đến 6 cạnh; trong đó các nhóm aryl, heteroaryl và heterocyclyl này không được thế hoặc được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ halogen, OH, $C(O)R^3$, $C(O)OH$, $C(O)OR^3$ và các nhóm C_{1-4} alkyl và C_{1-4} alkoxy mà bản thân chúng không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen;

- R^3 là C_{1-4} alkyl mà không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen.
9. Hợp chất theo khía cạnh 8, trong đó R được chọn từ $C(O)R^1$ và C_{1-4} alkyl, trong đó nhóm C_{1-4} alkyl này được thế bằng ít nhất một nguyên tử halogen và tùy ý được thế tiếp bằng một nhóm thế R^2 .
10. Hợp chất theo khía cạnh 8, trong đó R^1 là C_{1-4} alkyl mà được thế bằng ít nhất một nguyên tử halogen và tùy ý được thế tiếp bằng một nhóm thế được chọn từ OH và C_{1-4} alkoxy mà bản thân nó không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen.
11. Hợp chất theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 8 đến 10, trong đó R^1 là C_{1-2} alkyl, trong đó nhóm C_{1-2} alkyl này được thế bằng ít nhất hai nguyên tử halogen được chọn từ flo và clo.
12. Hợp chất theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 8 đến 11, trong đó mỗi R^2 độc lập được chọn từ OH; C_{1-2} alkoxy mà bản thân nó không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen; $C(O)OR^3$, trong đó R^3 là C_{1-2} alkyl không được thế; và heteroaryl không được thế có 5 đến 6 cạnh.
13. Hợp chất theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 8 đến 12, trong đó mỗi R^2 độc lập được chọn từ OH; OMe; $C(O)OMe$; và thiazolyl không được thế.
14. Hợp chất theo khía cạnh 8, trong đó:
- R được chọn từ $C(O)R^1$ và C_{1-4} alkyl, trong đó nhóm C_{1-4} alkyl được thế bằng ít nhất một nguyên tử halogen và tùy ý được thế tiếp bằng một nhóm thế R^2 ;
 - R^1 là C_{1-4} alkyl mà được thế bằng ít nhất một nguyên tử halogen và tùy ý được thế tiếp bằng một nhóm thế được chọn từ OH và C_{1-4} alkoxy, nhóm C_{1-4} alkyl này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen; và

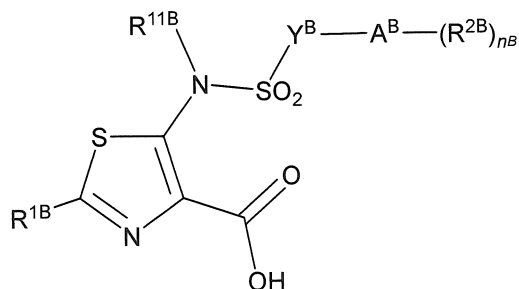
- R^2 được chọn từ OH; C_{1-2} alkoxy mà bản thân nó không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen; $C(O)OR^3$, trong đó R^3 là C_{1-2} alkyl không được thế; và heteroaryl không được thế có 5 đến 6 cạnh.
15. Hợp chất theo khía cạnh 8, trong đó:
- R được chọn từ $C(O)R^1$ và C_{1-4} alkyl, tốt hơn là C_{1-2} alkyl, trong đó nhóm alkyl này được thế bằng ít nhất một nguyên tử halogen và tùy ý được thế tiếp bằng một nhóm thế R^2 ;
 - R^1 là C_{1-2} alkyl, trong đó nhóm C_{1-2} alkyl này được thế bằng ít nhất hai nguyên tử halogen được chọn từ flo hoặc clo; và
 - R^2 được chọn từ OH; OMe; $C(O)OMe$; và thiazolyl không được thế.
16. Hợp chất theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 8 đến 15, trong đó R là C_{1-2} alkyl, trong đó nhóm C_{1-2} alkyl này được thế bằng ít nhất một nguyên tử halogen và tùy ý được thế tiếp bằng một nhóm thế R^2 .
17. Hợp chất theo khía cạnh 8, trong đó R được chọn từ CF_3 , CHF_2 , $CHCl_2$, CCl_3 , CH_2F , CF_2CH_3 , $CF_2CH_2CO_2Me$, $COCF_3$, CF_2 -thiazolyl, $CF_2CH_2OCH_3$, $CF_2CH_2CH_2OH$, $CH(OH)CF_3$, CH_2CF_3 và CF_2 -oxetanyl.
18. Hợp chất theo khía cạnh 8, trong đó R được chọn từ CF_3 , CHF_2 và $CHCl_2$.
19. Hợp chất theo khía cạnh 7, trong đó R là $-L-X-R^1$, trong đó:
- L là liên kết hoặc là nhóm C_1 alkylen không được thế;
 - X là O hoặc S;
 - R^1 là nhóm C_1 alkyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm halogen;
- trong đó tốt hơn là R được chọn từ $-CH_2-O-CF_3$ và $-S-CF_3$.
20. Hợp chất theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh trên, trong đó hợp chất này là muối natri của hợp chất có công thức (I).

21. Hợp chất theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 2 đến 20, trong đó hợp chất này là muối natri của hợp chất có công thức (II) hoặc công thức (III), tốt hơn là hợp chất này là muối natri của hợp chất có công thức (II).
22. Dược phẩm chứa hợp chất theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh trên và chất mang hoặc chất pha loãng được dụng và tùy ý còn chứa (i) chất kháng sinh và/hoặc (ii) chất ức chế metallo- β -lactamaza.
23. Tổ hợp của hợp chất theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 1 đến 21 và một hoặc nhiều trong số (i) chất kháng sinh và (ii) chất ức chế metallo- β -lactamaza.
24. Hợp chất theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 1 đến 21 để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm khuẩn bằng cách dùng đồng thời với chất kháng sinh và/hoặc chất ức chế metallo- β -lactamaza.
25. Chất kháng sinh để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm khuẩn bằng cách dùng đồng thời với hợp chất theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 1 đến 21, và tùy ý chất ức chế metallo- β -lactamaza.
26. Chất ức chế metallo- β -lactamaza để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm khuẩn bằng cách dùng đồng thời với hợp chất theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 1 đến 21, và tùy ý chất kháng sinh.
27. Dược phẩm theo khía cạnh 22, tổ hợp theo khía cạnh 23 hoặc hợp chất, chất kháng sinh hoặc chất ức chế metallo- β -lactamaza để sử dụng theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 24 đến 26, trong đó chất kháng sinh là chất kháng sinh β -lactam, tốt hơn là chất kháng sinh β -lactam được chọn từ các carbapenem, penicillin, cephalosporin và penem.
28. Dược phẩm, tổ hợp hoặc hợp chất, chất kháng sinh hoặc chất ức chế metallo- β -lactamaza để sử dụng theo khía cạnh 27, trong đó chất kháng sinh này là chất kháng sinh carbapenem, tốt hơn là chất kháng sinh này là meropenem.

29. Hợp chất theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 1 đến 21, hoặc chế phẩm hoặc tổ hợp theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh 22, 23, 27 hoặc 28 để sử dụng trong việc loại bỏ hoặc giảm tính kháng kháng sinh ở các vi khuẩn Gram âm.
30. Hợp chất theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 1 đến 21, hoặc chế phẩm hoặc tổ hợp theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh 22, 23, 27 hoặc 28 để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm khuẩn.
31. Hợp chất, chất kháng sinh, chất ức chế metallo- β -lactamaza, chế phẩm hoặc tổ hợp để sử dụng theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 24 đến 30 trong đó vi khuẩn Gram âm được chọn từ Enterobacteriaceae, Pseudomonadaceae và Moraxellaceae, hoặc bệnh nhiễm khuẩn gây ra bởi vi khuẩn được chọn từ Enterobacteriaceae, Pseudomonadaceae và Moraxellaceae.
32. Hợp chất, chất kháng sinh, chất ức chế metallo- β -lactamaza, chế phẩm hoặc tổ hợp để sử dụng theo khía cạnh 31 trong đó vi khuẩn được chọn từ Enterobacteriaceae, Pseudomonadaceae và Moraxellaceae được chọn từ *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter Cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* và *Acinetobacter baumannii*.
33. Hợp chất, chất kháng sinh, chất ức chế metallo- β -lactamaza, chế phẩm hoặc tổ hợp để sử dụng theo khía cạnh 31 trong đó bệnh nhiễm khuẩn gây ra bởi Enterobacteriaceae kháng Carbapenem.
34. Chế phẩm, tổ hợp hoặc hợp chất, chất kháng sinh hoặc chất ức chế metallo- β -lactamaza để sử dụng theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 22 đến 33, trong đó chất ức chế metallo- β -lactamaza là hợp chất có công thức (A) hoặc công thức (B) hoặc muối được dùng của nó



[Công thức (A)]



[Công thức (B)]

trong đó R^{1A}, (A), m, R^{2A}, n, R^{3A}, Z^A, L^A, X^A, p, R^{4A}, R^{5A}, R^{6A}, R^{7A}, R^{1B}, R^{11B}, Y^B, A^B, R^{2B} và nB là như được định nghĩa ở đây;

trong đó tốt hơn là chất ức chế metallo-β-lactamaza là hợp chất có công thức (A) hoặc muối được dụng của nó.

35. Chế phẩm, tổ hợp hoặc hợp chất, chất kháng sinh hoặc chất ức chế metallo-β-lactamaza để sử dụng theo khía cạnh 34, trong đó chất ức chế metallo-β-lactamaza là hợp chất có công thức (A) hoặc muối được dụng của nó, trong đó

- R^{1A} được chọn từ H, R^{1b} và -CH₂OC(O)R^{1b}, trong đó R^{1b} được chọn từ nhóm C₁ đến C₄ alkyl và phenyl;
- (A) là nhóm vòng được chọn từ nhóm C₆ đến C₁₀ aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và các nhóm vòng cacbon và dị vòng có từ 4 đến 10 cạnh;
- mỗi R^{2A} độc lập được chọn từ:
 - (i) halo hoặc R⁸;
 - (ii) C₁₋₃ alkyl, O(C₁₋₃ alkyl), S(C₁₋₃ alkyl), SO(C₁₋₃ alkyl) hoặc SO₂(C₁₋₃ alkyl), bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế halo và/hoặc một nhóm thế R⁸; và

- (iii) $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, và $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, trong đó mỗi R^a và R^b độc lập được chọn từ hydro và C_{1-2} alkyl không được thế và mỗi R^c là C_{1-2} alkyl không được thế;

và

- mỗi R^8 độc lập được chọn từ CN , OH , $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{NR}^{11})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{NR}^{10})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, và $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{NR}^{11})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$; trong đó mỗi nhóm trong số R^f và R^g độc lập là H hoặc C_{1-2} alkyl không được thế;
- m là 0, 1, 2 hoặc 3
- R^{3A} được chọn từ hydro và nhóm C_1 đến C_3 alkyl mà không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế được chọn từ halogen, $-\text{OR}^{10}$, và $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$;
- n là 0 hoặc 1
- Z^A là liên kết hoặc được chọn từ $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}-$, $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}-$, $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{10}$, $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{S}-$, $-\text{SC}(\text{O})\text{NR}^{10}$, $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{NR}^{11})-$, $-\text{C}(\text{NR}^{10})\text{NR}^{11}-$, $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{NR}^{11})\text{NR}^{12}-$, $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{N}^+\text{R}^{11}\text{R}^{12})-$, $-\text{C}(\text{N}^+\text{R}^{10}\text{R}^{11})\text{NR}^{12}-$, $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{N}^+\text{R}^{11}\text{R}^{12})\text{NR}^{13}-$, $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{NR}^{11})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{NR}^{10})\text{NR}^{11}$, $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{N}^+\text{R}^{11}\text{R}^{12})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{N}^+\text{R}^{10}\text{R}^{11})\text{NR}^{12}-$, $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{NR}^{11})\text{S}-$, $-\text{SC}(\text{NR}^{10})\text{NR}^{11}$, $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{N}^+\text{R}^{11}\text{R}^{12})\text{S}-$, $-\text{SC}(\text{N}^+\text{R}^{10}\text{R}^{11})\text{NR}^{12}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}-$, $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{15}$, $-\text{SC}(\text{O})\text{NR}^{15}$, $-\text{C}(\text{NR}^{10})\text{NR}^{15}-$, $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{NR}^{11})\text{NR}^{15}-$, $-\text{C}(\text{N}^+\text{R}^{10}\text{R}^{11})\text{NR}^{15}-$, $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{N}^+\text{R}^{11}\text{R}^{12})\text{NR}^{15}-$, $-\text{OC}(\text{NR}^{10})\text{NR}^{15}$, $-\text{OC}(\text{N}^+\text{R}^{10}\text{R}^{11})\text{NR}^{15}-$, $-\text{SC}(\text{NR}^{10})\text{NR}^{15}$, và $-\text{SC}(\text{N}^+\text{R}^{10}\text{R}^{11})\text{NR}^{15}-$.
- L^A là liên kết hoặc được chọn từ C_{1-4} alkylen, C_{2-4} alkenylen, C_{2-4} alkynylen, C_{1-3} alkylen- $(\text{C}_{3-6}\text{xycloalkylen})$ - C_{1-3} alkylen, C_{1-4} alkylen- $(\text{C}_{3-6}\text{xycloalkylen})$ và $(\text{C}_{3-6}\text{xycloalkylen})$ - C_{1-4} alkylen, trong đó L không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ halogen, $-\text{OR}^{10}$, và $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$; hoặc L là $-\text{C}(\text{R}^{10})=\text{N}-$;
- X^A là liên kết hoặc, nếu L không phải là liên kết hoặc $-\text{C}(\text{R}^{10})=\text{N}-$, thì X là liên kết hoặc được chọn từ $-\text{NR}^{10}-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{NR}^{11})-$, và $-\text{C}(\text{NR}^{10})-$;
- p là 0 hoặc 1;

- R^{4A} được chọn từ H, -CN và nhóm C_1 đến C_3 alkyl mà không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế được chọn từ halogen, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, và -CN;

hoặc R^{4A} kết hợp cùng với R^{5A} cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết, tạo thành nhóm dị vòng có 5 đến 6 cạnh có ít nhất một nguyên tử cacbon bão hòa trong vòng, nhóm dị vòng này không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ nhóm C_1 đến C_2 alkyl không được thế, halogen, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, và -CN;

- R^{5A} được chọn từ H, -CN và nhóm C_1 đến C_3 alkyl mà không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế được chọn từ halogen, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, và -CN;

hoặc R^{5A} kết hợp cùng với R^{4A} cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết, tạo thành nhóm dị vòng có 5 đến 6 cạnh có ít nhất một nguyên tử cacbon bão hòa trong vòng, nhóm dị vòng này không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ nhóm C_1 đến C_2 alkyl không được thế, halogen, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, và -CN;

hoặc R^{5A} kết hợp cùng với R^6 cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết, tạo thành nhóm dị vòng có 5 đến 6 cạnh có ít nhất một nguyên tử cacbon bão hòa trong vòng, nhóm dị vòng này không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ nhóm C_1 đến C_2 alkyl không được thế, halogen, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, và -CN;

- R^{6A} được chọn từ H, -CN và nhóm C_1 đến C_3 alkyl mà không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế được chọn từ halogen, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, và -CN;

hoặc R^{6A} kết hợp cùng với R^{5A} cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết, tạo thành nhóm dị vòng có 5 đến 6 cạnh có ít nhất một nguyên tử cacbon bão hòa trong vòng, nhóm dị vòng này không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ nhóm C_1 đến C_2 alkyl không được thế, halogen, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, và -CN;

hoặc R^{6A} kết hợp cùng với R^{7A} nếu có mặt cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết, tạo thành nhóm dị vòng có 5 đến 6 cạnh có ít nhất một nguyên tử cacbon bão hòa trong vòng, nhóm dị vòng này không được thế hoặc được

thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ nhóm C₁ đến C₂ alkyl không được thế, halogen, -OR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹, và -CN;

- R^{7A} nếu có mặt được chọn từ H, -CN và nhóm C₁ đến C₃ alkyl mà không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế được chọn từ halogen, -OR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹, và -CN;

hoặc R^{7A} kết hợp cùng với R^{6A} cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết, tạo thành nhóm dị vòng có 5 đến 6 cạnh có ít nhất một nguyên tử cacbon bão hòa trong vòng, nhóm dị vòng này không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ nhóm C₁ đến C₂ alkyl không được thế, halogen, -OR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹, và -CN;

- mỗi R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ và R¹⁴ độc lập là H hoặc methyl;
- mỗi R¹⁵ độc lập là nhóm C₁ đến C₄ alkyl được thế hoặc C₂ đến C₄ alkyl không được thế, trong đó nếu R¹⁵ là nhóm alkyl được thế thì nhóm alkyl này được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halogen, CN, OR¹⁰ và -NR¹⁰R¹¹.

36. Chế phẩm, tổ hợp hoặc hợp chất, chất kháng sinh hoặc chất ức chế metallo-β-lactamaza để sử dụng theo khía cạnh 35, trong đó chất ức chế metallo-β-lactamaza là hợp chất có công thức (A) hoặc muối được dùng của nó, trong đó

- R^{1A} là H;
- Ⓐ được chọn từ phenyl, xyclohexan, piperidin, pyridazin, pyridin và thiazol;
- *m* là 1 hoặc 2;
- mỗi R^{2A} độc lập được chọn từ:
 - halo, CN, OH, -C(O)NR^fR^g, -NR^fR^g; trong đó mỗi trong số R^f và R^g độc lập là H hoặc methyl; và
 - C₁₋₂ alkyl, O(C₁₋₂ alkyl), S(C₁₋₂ alkyl), SO(C₁₋₂ alkyl) bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế được chọn từ halo, CN, OH;
- *n* là 0;
- Z^A được chọn từ -NR¹⁰C(O)-, -C(O)NR¹⁰-, và -NR¹⁰C(O)NR¹¹-;
- L^A là liên kết hoặc được chọn từ C₁₋₃ alkylen và C₂₋₃ alkenylen;

- X^A là liên kết;
- p là 0; hoặc p là 1 và R^{7A} là H;
- R^{4A} là H;
- R^{5A} được chọn từ H, -CN và nhóm C_1 đến C_2 alkyl mà không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế halo và/hoặc một nhóm thế $-NR^{10}R^{11}$ H; và
- R^{6A} là H.

37. Chế phẩm, tổ hợp hoặc hợp chất, chất kháng sinh hoặc chất ức chế metallo- β -lactamaza để sử dụng theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 34 đến 36, trong đó chất ức chế metallo- β -lactamaza được chọn từ:

- axit 5-[[4-[(2-guanidinoaxetyl)amino]-3-(triflometoxy)phenyl]-sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[3-flo-4-[[2-guanidinoaxetyl)amino]metyl]phenyl]sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[3-flo-4-(guanidinometyl)phenyl]sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[3-flo-4-(2-guanidinoethylsulfonylcarbonylamino)phenyl]-sulfonylamino] thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[4-[2-[(2-amino-2-imino-etyl)amino]-2-oxo-etyl]-3-flo-phenyl]-sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[3-carbamoyl-4-[(2-guanidinoaxetyl)amino]phenyl]sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[3-xyano-4-[(2-guanidinoaxetyl)amino]phenyl]sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[3-flo-4-(2-guanidinoetoxycarbonylamino)phenyl]sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(4-guanidinophenyl)sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[4-[2-(2-carbamimidoylhydrazino)-2-oxo-etyl]-3-flo-phenyl]sulfonylamino] thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[3-clo-4-[(2-guanidinoaxetyl)amino]phenyl]sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;

- axit 5-[[4-[(2-guanidinoaxetyl)amino]-3-metoxy-phenyl]sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[4-[[2-(2-carbamimidoylhydrazino)axetyl]amino]-3-flo-phenyl]sulfonylamino] thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[4-[[2-(2E)-2-(carbamimidoylhydrazono)axetyl]amino]-3-flo-phenyl]sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[4-[[2-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylamino)axetyl]amino]-3,5-diflo-phenyl] sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[6-[(2-guanidinoaxetyl)amino]pyridazin-3-yl]sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[4-[(2-amino-2-imino-etyl)carbamoylelamino]-3-flo-phenyl]sulfonylamino] thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[3,5-diflo-4-(guanidinocarbamoylelamino)phenyl]sulfonylamino]-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[4-[(3-amino-3-imino-propanoyl)amino]-3,5-diflo-phenyl]-sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[4-[[3-(dimethylamino)-3-imino-propanoyl]amino]-3-flo-phenyl]sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[3-flo-4-[(2-guanidinooxyaxetyl)amino]phenyl]sulfonylamino]-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[3-flo-4-[[3-imino-3-(methylamino)propanoyl]amino]phenyl]-sulfonylamino] thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[4-[[3-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)propanoylelamino]-3-flo-phenyl]sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[2-[(2-guanidinoaxetyl)amino]thiazol-5-yl]sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[4-[[2-[(N-xyanocarbamidoyl)amino]axetyl]amino]-3-flo-phenyl]sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[3-flo-4-(guanidinocarbamoylelamino)phenyl]sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;

- axit 5-[[3-flo-4-[[2-(morpholin-4-carboximidoylamino)axetyl]amino]-phenyl]sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[4-[(3-amino-3-imino-2-metyl-propanoyl)amino]-3-flo-phenyl]sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[4-[[2-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)axetyl]amino]-3-flo-phenyl]sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[4-(carbamimidoylcarbamoylelamino)-3-flo-phenyl]sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[4-[(2R)-2-guanidinopropanoyl]amino]phenyl]sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[3,5-diflo-4-[(2-guanidinoaxetyl)amino]phenyl]sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[4-[(4-amino-4-imino-butanoyl)amino]-3-flo-phenyl]sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[4-[[2-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylamino)axetyl]amino]-2,5-diflo-phenyl]sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[2,5-diflo-4-[(2-guanidinoaxetyl)amino]phenyl]sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[3-flo-4-[[2-[(N-metylcarbamimidoyl)amino]axetyl]amino]phenyl]sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[3-flo-4-[[2-(2-iminoimidazolidin-1-yl)axetyl]amino]phenyl]sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[4-[[2-[carbamimidoyl(metyl)amino]axetyl]amino]-3-flo-phenyl]sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[4-[[2-[[N-(2-aminoetyl)carbamimidoyl]amino]axetyl]amino]-3-flo-phenyl]sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[5-flo-6-[(2-guanidinoaxetyl)amino]-3-pyridyl]sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[3-flo-4-(3-guanidinopropanoylelamino)phenyl]sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;

- axit 5-[[4-[(3-amino-3-imino-propanoyl)amino]-3-fluorophenyl]sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[3,5-difluoro-4-(guanidinocarbamoylamino)phenyl]sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[3-fluoro-4-[(2-guanidinoacetyl)amino]phenyl]sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic; và
- axit 5-[[4-[(2-guanidinoacetyl)amino]phenyl]sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-benzensulfonamido-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{{[(3,5-dichlorophenyl)methyl]sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-(2,4,6-trimethylphenylsulfonamido)thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{{[3-(trifluoromethyl)phenyl]sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-(phenylmethylsulfonamido)thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-(3-methoxyphenylsulfonamido)thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-(2-phenylethylsulfonamido)thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-(thiophen-2-sulfonamido)thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-(4,5-dichlorothiophen-2-sulfonamido)thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-(2,5-dichlorothiophen-3-sulfonamido)thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-(2-(trifluoromethyl)phenylsulfonamido)thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-(4-(trifluoromethyl)phenylsulfonamido)thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-(2-chloro-5-(trifluoromethyl)phenylsulfonamido)thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenylsulfonamido)thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{{[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{{[(2-methylphenyl)methyl]sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-((2-nitrophenyl)methylsulfonamido)thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{{[(2-bromophenyl)methyl]sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-(5-chlorothiophen-2-sulfonamido)thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-(5-phenylthiophen-2-sulfonamido)thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-(thiophen-3-sulfonamido)thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-(2,5-dimethylthiophen-3-sulfonamido)thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-([1,1'-biphenyl]-2-ylsulfonamido)thiazol-4-carboxylic;

- axit 5-((2-aminophenyl)methylsulfonamido)thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-((2-axetamidophenyl)methylsulfonamido)thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-((2-benzamidophenyl)methylsulfonamido)thiazol-4-carboxylic;
- axit (E)-5-((2-styrylphenyl)methylsulfonamido)thiazol-4-carboxylic;
- axit (E)-5-((2-(3-(dimethylamino)-3-oxoprop-1-en-1-yl)phenyl)methylsulfonamido)thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-([1,1'-biphenyl]-2-ylmethylsulfonamido)thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-((2-(triflometoxy)phenyl)methylsulfonamido)thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-((3-(triflometyl)phenyl)methylsulfonamido)thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-((3-bromophenyl)methylsulfonamido)thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-((3-xyanophenyl)methylsulfonamido)thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-((2-clophenyl)methylsulfonamido)thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-(4-nitrophenylsulfonamido)thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-({5-[5-(triflometyl)-1,2-oxazol-3-yl]thiophen-2-yl}sulfonamido)-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-(1-benzothiophen-2-sulfonamido)-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(5-methylthiophen-2-yl)sulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(5-bromothiophen-2-yl)sulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-(1-benzothiophen-3-sulfonamido)-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(4-bromo-2,5-diclothiophen-3-yl)sulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-({[(2-clophenyl)methyl]sulfamoyl}amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-({[3-(triflometyl)phenyl]methyl}sulfamoyl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(3-bromothiophen-2-yl)sulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-({[(2-iodophenyl)methyl]sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{{[4-phenyl-5-(triflometyl)thiophen-3-yl]sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{{[(2,3-diclophenyl)methyl]sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{{[(3,4-diclophenyl)methyl]sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-benzylsulfonamido-2-methyl-1,3-thiazol-4-carboxylic;

- axit 2-metyl-5-(quinolin-8-sulfonamido)-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-benzensulfonamido-2-metyl-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-([(3,5-diclophenyl)metyl]sulfonamido)-2-metyl-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(2-clophenyl)sulfonamido]-2-metyl-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 2-metyl-5-[(2,4,6-trimetylphenyl)sulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(2,5-diclothiophen-3-yl)sulfonamido]-2-metyl-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-([(2-bromophenyl)metyl]sulfonamido)-2-metyl-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-benzensulfonamido-2-phenyl-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-benzensulfonamido-2-etyl-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(1-phenyletyl)sulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-([6-(triflometyl)pyridin-3-yl]sulfonamido)-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(2-phenoxyetyl)sulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-([2-(1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)etyl]sulfonamido)-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-([2-(2-clophenyl)etyl]sulfonamido)-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-([1-[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-yl]sulfonamido)-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(2-clophenyl)sulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-(pyridin-3-sulfonamido)-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(2,6-diclophenyl)sulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-(xyclohexylmetyl)sulfonamido-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(4-metyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl)sulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(1-phenylpropyl)sulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-([2-(4-metoxypheyl)etyl]sulfonamido)-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-([2-[3-(triflometyl)phenyl]etyl]sulfonamido)-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-([2-(4-clophenyl)etyl]sulfonamido)-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(piperidin-1-sulfonyl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylic;

- axit 5-[(phenylsulfamoyl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{[benzyl(metyl)sulfamoyl]amino}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(4-axetamidophenyl)sulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(2-metoxyphenyl)sulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-sulfonamido)-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(5-metyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-(xyclopropylmetyl)sulfonamido-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{[(2-metoxyphenyl)metyl]sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{[2-(2-metoxyphenyl)etyl]sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{[2-(3-metoxyphenyl)etyl]sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{[2-(3-clophenyl)etyl]sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(2-metansulfonylphenyl)sulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{[metyl(phenyl)sulfamoyl]amino}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{[4-(morpholin-4-yl)phenyl]sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(4-xyanophenyl)sulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-(pyridin-2-sulfonamido)-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)sulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(6-metoxypyridin-3-yl)sulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{[4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(1-etyl-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{[(2-clophenyl)metyl]sulfonamido}-2-(triflometyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{[(2-xyanophenyl)metyl]sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)sulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-({1-[(benzyloxy)carbonyl]piperidin-4-yl}sulfonamido)-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(3-phenylpropyl)sulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{[(2-clophenyl)metyl]sulfonamido}-2-metyl-1,3-thiazol-4-carboxylic;

- axit 5-(2,3-dihydro-1H-inden-1-sulfonamido)-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{[4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{[2-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-yl)ethyl]sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{[2-(N-phenylacetamido)ethyl]sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)phenyl]sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(1,2-dimethyl-1H-imidazol-4-yl)sulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(oxan-4-ylmethyl)sulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(1-[(benzyloxy)carbonyl]piperidin-4-yl)methyl]sulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{[4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)phenyl]sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-({1-[6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}sulfonamido)-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{[4-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl]sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{[4-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl]sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{[4-(piperidin-4-yl)phenyl]sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(4-propanamidophenyl)sulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{[4-(2-hydroxyacetamido)phenyl]sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-({4-[(methylcarbamoyl)amino]phenyl}sulfonamido)-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{[(2,4-dichlorophenyl)methyl]sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{[(2-fluorophenyl)methyl]sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{[(2,3-difluorophenyl)methyl]sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;

- axit 5-{[4-(2-metoxyaxetamido)phenyl]sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{[(2,5-diclophenyl)metyl]sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{[(2,6-diclophenyl)metyl]sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{[(2-clo-6-flophenyl)metyl]sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{[(2-clo-4-flophenyl)metyl]sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-({[2-clo-5-(triflometyl)phenyl]metyl}sulfonamido)-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-({4-[(dimetylamino)metyl]phenyl}sulfonamido)-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{[(2,3,5-triclophenyl)metyl]sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{[(2,3-diclo-6-flophenyl)metyl]sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-({[2,3-diclo-6-(triflometyl)phenyl]metyl}sulfonamido)-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{[(4-bromo-2-clophenyl)metyl]sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-({2-[metyl(phenyl)amino]etyl}sulfonamido)-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{[(4-nitrophenyl)metyl]sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[6-(piperidin-1-yl)pyridin-3-ylsulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[6-(metylamino)pyridin-3-ylsulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[6-(4-metyl piperazin-1-yl)pyridin-3-ylsulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-(6-axetamidopyridin-3-ylsulfonamido)-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{4-[(5-metyl-1,2-oxazol-3-yl)amino]phenylsulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-(6-aminopyridin-3-ylsulfonamido)-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(6-clo-2H-1,3-benzodioxol-5-yl)metylsulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{[(2-clo-6-nitrophenyl)metyl]sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-(quinolin-6-sulfonamido)-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(2,3-dihydroindol-1-sulfonyl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-(4-metansulfonylphenylsulfonamido)-1,3-thiazol-4-carboxylic;

- axit 5-[3-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)phenylsulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[3-(2H-pyrazol-3-yl)phenylsulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[2-(pyridin-3-yl)ethylsulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[3-(3-oxomorpholin-4-yl)phenylsulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)phenylsulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[6-(piperidin-4-ylamino)pyridin-3-ylsulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-(6-{[2-(dimethylamino)ethyl]amino}pyridin-3-ylsulfonamido)-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(4-axetamidophenyl)methylsulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-ylsulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[6-(4-aminopiperidin-1-yl)pyridin-3-ylsulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[6-(3-aminopyrrolidin-1-yl)pyridin-3-ylsulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-3-ylsulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[6-(3-aminopiperidin-1-yl)pyridin-3-ylsulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[6-(1,4-diazepan-1-yl)pyridin-3-ylsulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[4-(pyrrolidin-3-yloxy)phenylsulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[6-(3-aminoazetidin-1-yl)pyridin-3-ylsulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[6-(piperidin-4-yl)pyridin-3-ylsulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[6-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)pyridin-3-ylsulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{6-[4-(2,2,2-trifluoroethyl)piperazin-1-yl]pyridin-3-ylsulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[1-(2-clophenyl)ethylsulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;

- axit 5-[1-(2-clophenyl)etyl sulfonlamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-(3-pyridylmetyl sulfonlamino)thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-(isoindolin-5-ylmetyl sulfonlamino)thiazol-4-carboxylic;
- axit R-5-[[4-[1-(2-amino-2-phenyl-axetyl)-4-piperidyl]phenyl]sulfonlamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit S-5-[[4-[1-(2-amino-2-phenyl-axetyl)-4-piperidyl]phenyl]sulfonlamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[4-[(2-aminoaxetyl)amino]phenyl]sulfonlamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(4-axetamido-3-flo-phenyl)sulfonlamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[4-[(2-hydroxy-2-metyl-propanoyl)amino]phenyl]sulfonlamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[4-[(2-hydroxy-2-phenyl-axetyl)amino]phenyl]sulfonlamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[4-[(2-hydroxy-3-phenyl-propanoyl)amino]phenyl]sulfonlamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[2-(2-hydroxyetyl amino)pyrimidin-5-yl]sulfonlamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(2-metylpyrimidin-5-yl)sulfonlamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[2-(4-pyridyl)pyrimidin-5-yl]sulfonlamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(6-metyl-3-pyridyl)sulfonlamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(2-clo-3-nitro-phenyl)metyl sulfonlamino]thiazol-4-carboxylic;

và muối được dụng của chúng.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện dữ liệu MIC (nồng độ ức chế tối thiểu: Minimal Inhibitory Concentration) (được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế) thể hiện hoạt tính của các chất ức chế khác nhau đối với hai nhóm (Fig.1A và Fig.1B) chủng enterobacteriaceae dương tính với OXA lâm sàng mà kháng lại các chất kháng sinh betalactam như meropenem, cefepime và ceftazidime. Dữ liệu được thể hiện đối với (i) một mình meropenem (“MEM”), (ii) tổ hợp lâm sàng của chất ức chế VNRX-5133 và chất kháng sinh cefepime (“CEF/VNRX”); (iii) tổ hợp lâm sàng của chất ức chế

avibactam và chất kháng sinh ceftazidime (“CAZ/AVI”); và (iv) hợp chất theo ví dụ 10 và chất kháng sinh meropenem (“MEM+Ví dụ 10”).

Fig.2 thể hiện dữ liệu MIC (được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế) thể hiện hoạt tính của các chất ức chế khác nhau đối với nhóm chủng enterobacteriaceae dương tính với KPC lâm sàng mà kháng lại các chất kháng sinh betalactam như meropenem, cefepime và ceftazidime. Dữ liệu được thể hiện đối với (i) một mình meropenem (“MEM”), (ii) tổ hợp lâm sàng của chất ức chế VNRX-5133 và chất kháng sinh cefepime (“CEF/VNRX”); (iii) tổ hợp lâm sàng của chất ức chế avibactam và chất kháng sinh ceftazidime (“CAZ/AVI”); và (iv) hợp chất theo ví dụ 10 và chất kháng sinh meropenem (“MEM+Ví dụ 10”).

Fig.3 thể hiện dữ liệu MIC (được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế) thể hiện hoạt tính của các chất ức chế khác nhau đối với *Acinetobacter baumannii*. Dữ liệu được thể hiện đối với (i) một mình meropenem (“MEM”), (ii) tổ hợp lâm sàng của chất ức chế VNRX-5133 và chất kháng sinh cefepime (“CEF/VNRX”); (iii) tổ hợp lâm sàng của chất ức chế avibactam và chất kháng sinh ceftazidime (“CAZ/AVI”); và (iv) hợp chất theo ví dụ 10 và chất kháng sinh meropenem (“MEM+Ví dụ 10”).

Fig.4 thể hiện các biểu đồ phân tán thể hiện các tải lượng vi khuẩn ở mũi chuột (cfu/g) sau khi lây nhiễm (A) *K. pneumoniae* NR-48977 dương tính với KPC; (B) *K. pneumoniae* AC00783 dương tính với OXA; hoặc (C) *A. baumannii* AC00445 dương tính với OXA; mỗi lần trong 9 giờ; và điều trị bằng một mình meropenem hoặc kết hợp với hợp chất theo ví dụ 10, như được chỉ ra trên trục x. Tải lượng trung bình hình học của mỗi cách điều trị được biểu thị bằng thanh ngang và sự giảm tải lượng ở mũi (tính theo Log10) so với chỉ dùng meropenem được biểu thị trong ngoặc đơn. Ý nghĩa thống kê được xác định so với việc điều trị bằng một mình meropenem (** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$).

Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa

Như được sử dụng ở đây, nhóm C₁ đến C₆ alkyl là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Nhóm C₁ đến C₄ alkyl là nhóm alkyl

mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Nhóm C₁ đến C₄ alkyl thường là nhóm C₁ đến C₃ alkyl hoặc nhóm C₁ đến C₂ alkyl. Ví dụ về các nhóm C₁ đến C₄ alkyl bao gồm metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, và tert-butyl. Nhóm C₁ đến C₂ alkyl là metyl hoặc etyl, điển hình là metyl. Để tránh nghi ngờ, nếu hai nhóm alkyl cùng có mặt thì các nhóm alkyl này có thể giống hoặc khác nhau.

Như được sử dụng ở đây, nhóm C₁ đến C₂ alkylen là gốc bidentat (gốc hai răng) được thế hoặc không được thế thu được bằng cách loại bỏ hai nguyên tử hydro ra khỏi nhóm C₁ đến C₂ alkan. Các nguyên tử hydro có thể được loại bỏ ra khỏi cùng một nguyên tử cacbon hoặc ra khỏi các nguyên tử cacbon khác nhau. Nhóm C₁ đến C₂ alkylen là metylen hoặc etylen, điển hình là metylen.

Như được sử dụng ở đây, C₁₋₄ alkoxy là nhóm C₁₋₄ alkyl như được định nghĩa trên đây được liên kết với nguyên tử oxy.

Như được sử dụng ở đây, nhóm C₂₋₄ alkenyl là nhóm alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon và có một hoặc nhiều, ví dụ một hoặc hai, điển hình là một liên kết đôi. Điển hình là nhóm C₂₋₄ alkenyl là nhóm C₂₋₃ alkenyl. Ví dụ về các nhóm C₂₋₄ alkenyl bao gồm etenyl, propenyl và butenyl. Nhóm C₂₋₄ alkenylen là gốc bidentat được thế hoặc không được thế thu được bằng cách loại bỏ hai nguyên tử hydro ra khỏi C₂₋₄ alken. Điển hình là nhóm C₂₋₄ alkenylen là nhóm C₂₋₃ alkenylen, ví dụ etenylen, propenylen hoặc butenylen.

Như được sử dụng ở đây, nhóm C₂₋₄ alkynyl là nhóm alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon và có một hoặc nhiều, ví dụ một hoặc hai, điển hình là một liên kết ba. Điển hình là nhóm C₂₋₄ alkenyl là nhóm C₂₋₃ alkenyl, ví dụ, etynyl, propynyl hoặc butynyl. Nhóm C₂₋₄ alkynylen là gốc bidentat được thế hoặc không được thế thu được bằng cách loại bỏ hai nguyên tử hydro ra khỏi C₂₋₄ alkyn. Điển hình là nhóm C₂₋₄ alkynylen là nhóm C₂₋₃ alkynylen, ví dụ, etynylen, propynylen hoặc butynylen.

Nhóm alkyl, alkylen, alkoxy, alkenyl, alkynyl hoặc alkynylen như được sử dụng ở đây có thể không được thế hoặc được thế. Trừ khi được nêu rõ theo cách khác, các nhóm alkyl, alkylen, alkoxy, alkenyl, alkenylen, alkynyl hoặc alkynylen được thế

điển hình là mang một hoặc nhiều, ví dụ 1, 2, 3 hoặc 4, như một, hai hoặc ba, ví dụ, hai hoặc ba nhóm thế. Các nhóm thế được ưu tiên là các nguyên tử halogen. Khi được chỉ rõ, nhóm alkyl có thể còn được thế bằng một hoặc hai nhóm R^2 như được định nghĩa ở đây. Các nhóm thế trên nhóm alkyl hoặc alkoxy được thế, bản thân chúng điển hình là không được thế trừ khi được nêu rõ theo cách khác. Nếu có mặt nhiều hơn một nhóm thế, thì các nhóm thế này có thể giống hoặc khác nhau.

Như được sử dụng ở đây, halogen điển hình là clo, flo, brom hoặc iot và tốt hơn là clo, brom hoặc flo, đặc biệt là clo hoặc flo, và đặc biệt nhất là flo. Nếu một nhóm hoặc một gốc được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, thì tốt hơn là nó mang một, hai, ba hoặc bốn nguyên tử halogen, tốt hơn là hai hoặc ba nguyên tử halogen. Nếu một nhóm hoặc một gốc được thế bằng hai hoặc nhiều nguyên tử halogen, thì các nguyên tử halogen này có thể là giống hoặc khác nhau. Thông thường là, các nguyên tử halogen là giống nhau.

Như được sử dụng ở đây nhóm aryl có 6 đến 10 cạnh là nhóm một vòng hoặc nhiều vòng ngưng tụ được thế hoặc không được thế có từ 6 đến 10 nguyên tử cacbon trong vòng. Ví dụ bao gồm các nhóm đơn vòng như phenyl và các nhóm hai vòng ngưng tụ như naphtyl và indenyl. Phenyl (benzen) là được ưu tiên.

Như được sử dụng ở đây, nhóm heteroaryl có 5 đến 10 cạnh là nhóm thơm một vòng được thế hoặc không được thế chứa từ 5 đến 10 nguyên tử trong vòng, bao gồm ít nhất một nguyên tử khác loại, ví dụ 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại, điển hình là được chọn từ O, S và N; và điển hình là nhóm heteroaryl có 5 đến 6 cạnh mà là nhóm thơm một vòng được thế hoặc không được thế chứa 5 hoặc 6 nguyên tử trong vòng, bao gồm ít nhất một nguyên tử khác loại, ví dụ 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại, điển hình là được chọn từ O, S và N. Ví dụ về các nhóm heteroaryl 5 và 6 cạnh bao gồm pyrol, furan, thiophen, imidazol, oxazol, thiazol, pyridin, pyridazin, pyrimidin, và pyrazin.

Như được sử dụng ở đây, nhóm heterocyclyl có 3 đến 10 cạnh là nhóm vòng chứa từ 3 đến 10 nguyên tử được chọn từ C, O, N và S trong vòng, bao gồm ít nhất một nguyên tử khác loại, và điển hình là một hoặc hai nguyên tử khác loại; và điển hình là nhóm heterocyclyl có 3 đến 8 cạnh, điển hình là nhóm heterocyclyl có 4 đến 6 cạnh mà là nhóm vòng chứa từ 4 đến 6 nguyên tử được chọn từ C, O, N và S trong

vòng, bao gồm ít nhất một nguyên tử khác loại, và điển hình là một hoặc hai nguyên tử khác loại. Nguyên tử khác loại hoặc các nguyên tử khác loại điển hình là được chọn từ O, N, và S. Nhóm dị vòng có thể là bão hòa hoặc không bão hòa một phần. Nhóm dị vòng không bão hòa một phần có từ 4 đến 6 cạnh là nhóm vòng chứa từ 4 đến 6 nguyên tử được chọn từ C, O, N và S trong vòng và chứa 1 hoặc 2, ví dụ 1 liên kết đôi.

Nhóm carboxyclyl có 3 đến 10 cạnh là hydrocarbon vòng chứa từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon. Nhóm carboxyclyl có thể là bão hòa hoặc một phần không bão hòa, nhưng thường là bão hòa. Nhóm carboxyclyl một phần không bão hòa có 3 đến 10 cạnh là hydrocarbon vòng chứa từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon và chứa 1 hoặc 2, ví dụ, 1 liên kết đôi. Nhóm carboxyclyl có 3 đến 10 cạnh điển hình là nhóm carboxyclyl có 4 đến 10 cạnh, ví dụ nhóm carboxyclyl có 3 đến 8 cạnh như nhóm vòng cacbon có 3 đến 6, có 4 đến 6 hoặc có 5 đến 6 cạnh. Ví dụ về các nhóm vòng cacbon có 3 đến 6 cạnh bao gồm các nhóm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl.

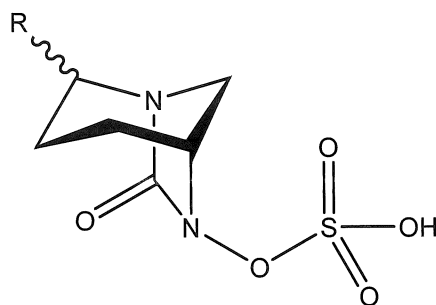
Ví dụ về các nhóm dị vòng bão hòa có 4 đến 6 cạnh bao gồm oxetan, azetidin, piperazin, piperidin, morpholin, pyrrolidin, imidazolidin, và oxazolidin. Ví dụ về các nhóm dị vòng không bão hòa một phần có 4 đến 6 cạnh bao gồm tetrahydropyrazin, tetrahydropyridin, dihydro-1,4-oxazin, tetrahydropyrimidin, dihydro-1,3-oxazin, dihydropyrol, dihydroimidazol và dihydrooxazol.

Nhóm aryl, heteroxyclyl hoặc heteroaryl có thể không được thế hoặc được thế như được mô tả ở đây. Ví dụ, nhóm aryl, heteroxyclyl hoặc heteroaryl có thể không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3, điển hình là 1 hoặc 2 như, ví dụ, 1 nhóm thế. Các nhóm thế thích hợp bao gồm halogen, OH, C(O)C₁₋₄ alkyl, C(O)OH, C(O)OC₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkyl và C₁₋₄ alkoxy, trong đó bản thân các nhóm và các gốc C₁₋₄ alkyl và C₁₋₄ alkoxy này là không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen.

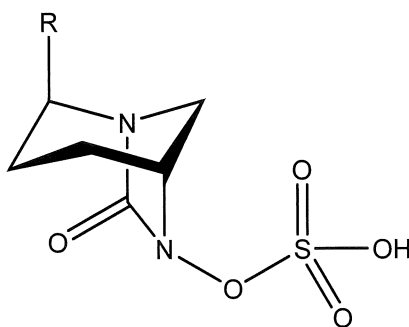
Như được sử dụng ở đây, muối được dụng là muối với axit hoặc bazơ được dụng. Các axit được dụng bao gồm cả các axit vô cơ như axit clohydric, sulphuric, phosphoric, diphosphoric, bromhydric hoặc nitric và các axit hữu cơ như axit oxalic, xitric, fumaric, maleic, malic, ascorbic, succinic, tartaric, benzoic, axetic,

metansulphonic, etansulphonic, benzensulphonic hoặc *p*-toluensulphonic. Các bazơ được dùng bao gồm các hydroxit của kim loại kiềm (ví dụ natri hoặc kali) và kim loại kiềm thổ (ví dụ canxi hoặc magie) và các bazơ hữu cơ như các alkyl amin, aralkyl amin và các amin dị vòng. Các muối được dùng được ưu tiên là các muối được tạo thành ở nhóm SO_3H với các bazơ được dùng, cụ thể là các muối amoni bậc bốn ví dụ các muối tetrabutylamoni, hoặc các muối của kim loại kiềm, ví dụ, các muối của natri hoặc kali, tốt nhất là các muối natri.

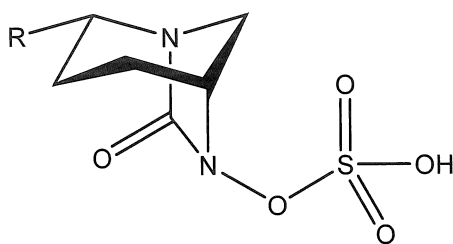
Trong công thức (I), vòng hai vòng tuân theo hóa học lập thể được mô tả. Do đó, khi vòng hai vòng được mô tả ở dạng “chiếc ghế” (như dưới đây), thì nhóm R là ở vị trí “hướng lên” theo trục hoặc ở vị trí “hướng xuống” ở xích đạo, trong khi đó vòng thứ hai mang nhóm thế OSO_3H là ở vị trí “hướng xuống” theo trục.



Trong công thức (II), vòng hai vòng tuân theo hóa học lập thể được mô tả. Do đó, khi vòng hai vòng được mô tả ở dạng “chiếc ghế” (như dưới đây), thì nhóm R là ở vị trí “hướng lên” theo trục, trong khi đó vòng thứ hai mang nhóm thế OSO_3H là ở vị trí “hướng xuống” theo trục.



Trong công thức (III), vòng hai vòng tuân theo hóa học lập thể được mô tả. Do đó, khi vòng hai vòng được mô tả ở dạng “chiếc ghế” (như dưới đây), thì nhóm R là ở vị trí “hướng xuống” ở xích đạo, trong khi đó vòng thứ hai mang nhóm thế OSO_3H là ở vị trí “hướng xuống” theo trục.



Điện hình là, hợp chất hoặc chế phẩm được mô tả ở đây chứa ít nhất 50%, tốt hơn là ít nhất 60%, 75%, 90% hoặc 95% hợp chất có công thức (I) có tính hóa học lập thể ở vòng hai vòng (tức là ở hai tâm không đối xứng trên vòng hai vòng) như được mô tả trên đây. Tốt hơn là, hợp chất này về cơ bản là tinh khiết về mặt chất đồng phân không đối quang ở hai tâm không đối xứng được mô tả trên đây.

Điện hình là, nếu hợp chất hoặc chế phẩm được mô tả ở đây chứa hợp chất có công thức (II), thì ít nhất 50%, tốt hơn là ít nhất 60%, 75%, 90% hoặc 95% hợp chất này có tính hóa học lập thể ở vòng hai vòng (tức là, ở hai tâm không đối xứng trên vòng hai vòng này) như được mô tả trên đây. Tốt hơn là, hợp chất này về cơ bản là tinh khiết về mặt chất đồng phân không đối quang ở hai tâm không đối xứng được mô tả trên đây.

Điện hình là, nếu hợp chất hoặc chế phẩm được mô tả ở đây chứa hợp chất có công thức (III), thì ít nhất 50%, tốt hơn là ít nhất 60%, 75%, 90% hoặc 95% hợp chất này có tính hóa học lập thể ở vòng hai vòng (tức là ở hai tâm không đối xứng trên vòng hai vòng này) như được mô tả trên đây. Tốt hơn là, hợp chất này về cơ bản là tinh khiết về mặt chất đồng phân không đối quang ở hai tâm không đối xứng được mô tả trên đây.

Trong công thức (I), (II) hoặc (III), một hoặc nhiều tâm không đối xứng khác có thể có mặt trong nhóm R. Ở các tâm không đối xứng này, tính hóa học lập thể là không bị giới hạn và các hợp chất có thể được sử dụng dưới dạng tinh khiết về mặt chất đồng phân không đối quang, hoặc dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân. Điện hình là, hợp chất hoặc chế phẩm được mô tả ở đây chứa ít nhất 50%, tốt hơn là ít nhất 60, 75%, 90% hoặc 95% hợp chất theo công thức (I), (II) hoặc (III) mà là tinh khiết về mặt chất đồng phân không đối quang liên quan đến tâm không đối xứng ở nhóm R. Điện hình là, hợp chất hoặc chế phẩm theo sáng chế chứa theo khối lượng,

ít nhất 60%, như ít nhất 75%, 90%, hoặc 95% một chất đồng phân không đối quang. Tốt hơn là, hợp chất này về cơ bản là tinh khiết về mặt quang học.

Điển hình là, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (II).

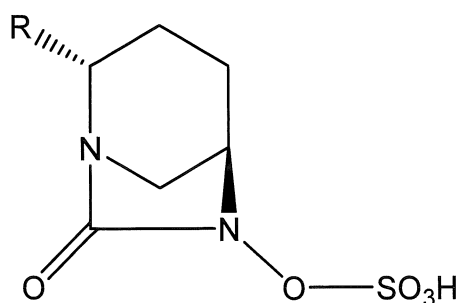
Hơn nữa, để tránh nghi ngờ, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng dưới dạng hỗn biến bất kỳ.

Như được sử dụng ở đây, “loại bỏ hoặc giảm khả năng kháng” đối với các chất kháng sinh, hoặc “loại bỏ hoặc giảm khả năng kháng” ở vi khuẩn, có nghĩa là cơ chế kháng của vi khuẩn, ví dụ, phá vỡ hợp chất kháng sinh bằng SBL, được ngăn ngừa hoặc ức chế. Do đó, tác dụng kháng của vi khuẩn (tức là sự vô hiệu lực của các chất kháng sinh) được loại bỏ hoặc làm giảm. Nói cách khác, các hợp chất theo sáng chế là hữu dụng trong việc ức chế hoặc phòng ngừa sự thủy phân vòng β -lactam, tức là trong việc ức chế hoặc phòng ngừa sự thủy phân hợp chất kháng sinh. Do đó, chúng cải thiện hiệu lực của các chất kháng sinh khi được sử dụng để điều trị bệnh nhiễm gây ra bởi các vi khuẩn sản xuất SBL.

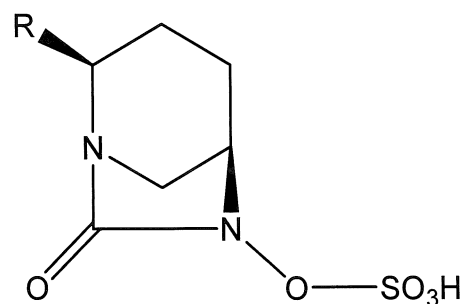
Các hợp chất theo sáng chế

Trong một số hợp chất được ưu tiên có công thức (I), R là halogen. Tốt hơn là, nếu R là halogen, thì R là flo hoặc clo. Tốt nhất là, nếu R là halogen, thì R là flo.

Nếu R là halogen, thì hợp chất có công thức (I) có thể là hợp chất có công thức (II) hoặc muối được dụng của nó hoặc hợp chất có công thức (III) hoặc muối được dụng của nó.



Công thức (II)



Công thức (III)

trong đó R là halogen.

Tốt hơn là, nếu R là halogen, thì hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (II) hoặc muối được dụng của nó.

Do đó, tốt hơn là, hợp chất này là hợp chất có công thức (II) hoặc muối được dụng của nó hoặc hợp chất có công thức (III) hoặc muối được dụng của nó và R là flo hoặc clo. Tốt hơn nữa là, hợp chất này là hợp chất có công thức (II) hoặc muối được dụng của nó và R là flo hoặc clo. Tốt nhất là, hợp chất này là hợp chất có công thức (II) hoặc muối được dụng của nó và R là flo.

Tốt hơn là, theo sáng chế, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (II) hoặc muối được dụng của nó.

Trong số các hợp chất được ưu tiên khác, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (II) hoặc muối được dụng của nó; trong đó

- R được chọn từ $C(O)R^1$, C_{1-4} alkyl và $L-X-R^1$, trong đó nhóm C_{1-4} alkyl được thế bằng ít nhất một nguyên tử halogen và tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc hai nhóm thế R^2 ;
- R^1 là C_{1-4} alkyl mà được thế bằng ít nhất một nguyên tử halogen và tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc hai nhóm thế R^2 ;
- mỗi R^2 độc lập được chọn từ OH; C_{1-4} alkoxy mà không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen; $C(O)R^3$; $C(O)OH$; $C(O)OR^3$; aryl có 6 đến 10 cạnh; heteroaryl có 5 đến 6 cạnh; và heteroxyclyl có 4 đến 6 cạnh; trong đó các nhóm aryl, heteroaryl và heteroxyclyl này không được thế hoặc được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ halogen, OH, $C(O)R^3$, $C(O)OH$, $C(O)OR^3$ và các nhóm C_{1-4} alkyl và C_{1-4} alkoxy mà bản thân chúng không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen;
- R^3 là C_{1-4} alkyl mà không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen;
- L là liên kết hoặc là nhóm C_{1-2} alkylen mà không được thế hoặc được thế bằng ít nhất một nguyên tử halogen; và
- X là O hoặc $S(O)_z$ trong đó z là 0, 1 hoặc 2.

Nếu R là $L-X-R^1$, thì L tốt hơn là liên kết hoặc là nhóm C_{1-2} alkylen không được thế. Tốt hơn nữa là, L là liên kết hoặc là nhóm C_1 alkylen (metylen) không được thế. X được chọn từ O và $S(O)_z$ trong đó z là 0, 1 hoặc 2; tức là X được chọn từ O, S, $S(O)$, và $S(O)_2$. Tốt hơn là X được chọn từ O và S.

Các nhóm $L-X-R^1$ được ưu tiên bao gồm $-CH_2-O-R^1$, $-S-R^1$, và $-SO_2-R^1$ trong đó R^1 là như được định nghĩa ở đây. Các nhóm $L-X-R^1$ được ưu tiên hơn bao gồm $-CH_2-O-R^1$ và $-S-R^1$, trong đó R^1 là như được định nghĩa ở đây. Ví dụ, trong các nhóm như vậy R^1 tốt hơn là nhóm C_1 hoặc C_2 alkyl, tốt hơn là nhóm C_1 alkyl. Nhóm R^1 tốt hơn là được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm halogen, ví dụ bằng ba nhóm halogen; ví dụ nhóm R^1 tốt hơn là CF_3 . Các nhóm $L-C-R^1$ được ưu tiên nhất bao gồm các nhóm $-L-X-CF_3$ như $-CH_2-O-CF_3$ và $-S-CF_3$.

Trong số các hợp chất được ưu tiên khác, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (II) hoặc muối được dụng của nó; trong đó

- R được chọn từ $C(O)R^1$ và C_{1-4} alkyl, trong đó nhóm C_{1-4} alkyl được thế bằng ít nhất một nguyên tử halogen và tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc hai nhóm thế R^2 ;
- R^1 là C_{1-4} alkyl mà được thế bằng ít nhất một nguyên tử halogen và tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc hai nhóm thế R^2 ;
- mỗi R^2 độc lập được chọn từ OH; C_{1-4} alkoxy mà không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen; $C(O)R^3$; $C(O)OH$; $C(O)OR^3$; aryl có 6 đến 10 cạnh; heteroaryl có 5 đến 6 cạnh; và heteroxyclyl có 4 đến 6 cạnh; trong đó các nhóm aryl, heteroaryl và heteroxyclyl này không được thế hoặc được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ halogen, OH, $C(O)R^3$, $C(O)OH$, $C(O)OR^3$ và các nhóm C_{1-4} alkyl và C_{1-4} alkoxy mà bản thân chúng không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen;
- R^3 là C_{1-4} alkyl mà không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen.

Tốt hơn là, R là C_{1-4} alkyl, trong đó nhóm C_{1-4} alkyl của R là như được định nghĩa ở đây.

Điển hình là, trong các hợp chất này, R được chọn từ $C(O)R^1$ và C_{1-4} alkyl, trong đó nhóm C_{1-4} alkyl được thế bằng ít nhất một nguyên tử halogen (ví dụ flo hoặc clo) và tùy ý được thế tiếp bằng một nhóm thế R^2 . Tốt hơn là, R được chọn từ $C(O)R^1$ và C_{1-2} alkyl, trong đó nhóm C_{1-2} alkyl này được thế bằng ít nhất một nguyên tử halogen (ví dụ, flo hoặc clo) và tùy ý được thế tiếp bằng một nhóm thế R^2 .

Theo một khía cạnh được ưu tiên của sáng chế, hợp chất này là hợp chất có công thức (II) hoặc muối được dụng của nó và R là C_{1-4} alkyl, trong đó nhóm C_{1-4} alkyl được thế bằng ít nhất một nguyên tử halogen (ví dụ, flo hoặc clo) và tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc hai, ví dụ, một nhóm thế R^2 . Tốt hơn là, nhóm alkyl được thế bằng ít nhất hai, ví dụ hai hoặc ba, nguyên tử halogen. Các nguyên tử halogen tốt hơn là được chọn từ flo và clo. Tốt hơn là, R là C_{1-2} alkyl, trong đó nhóm C_{1-2} alkyl này được thế bằng ít nhất một nguyên tử halogen (ví dụ, flo hoặc clo) và tùy ý được thế tiếp bằng một nhóm thế R^2 . Tốt hơn nữa là, R là C_{1-2} alkyl, trong đó nhóm C_{1-2} alkyl được thế bằng ít nhất hai nguyên tử halogen được chọn từ flo và clo. Tốt nhất là R là nhóm methyl mà được thế bằng hai hoặc ba nguyên tử halogen được chọn từ flo và clo, ví dụ, CF_3 , CCl_3 , CHF_2 và $CHCl_2$.

Nếu R là $C(O)R^1$, thì điển hình là R^1 là C_{1-4} alkyl mà được thế bằng ít nhất một nguyên tử halogen (ví dụ, flo hoặc clo) và tùy ý được thế tiếp bằng một nhóm thế được chọn từ OH và C_{1-4} alkoxy mà bản thân nó không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen (ví dụ, flo hoặc clo). Tốt hơn là, R^1 là C_{1-4} alkyl mà được thế bằng ít nhất một, tốt hơn nữa là ít nhất hai (ví dụ, hai hoặc ba), nguyên tử halogen. Các nguyên tử halogen này tốt hơn là được chọn từ flo và clo. Tốt hơn nữa là R^1 là C_{1-2} alkyl, trong đó nhóm C_{1-2} alkyl này được thế bằng ít nhất hai nguyên tử halogen được chọn từ flo và clo. Tốt nhất là R^1 là nhóm methyl mà được thế bằng hai hoặc ba nguyên tử halogen được chọn từ flo và clo, ví dụ, CF_3 .

Nếu R^2 là aryl có 6 đến 10 cạnh, thì nó điển hình là phenyl. Nếu R^2 là heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, thì nó điển hình là heteroaryl 5 cạnh được chọn từ thiazolyl, pyrolyl, furanyl, thiophenyl, imidazolyl và oxazolyl, tốt hơn là thiazolyl. Nếu R^2 là heterocyclyl có 4 đến 6 cạnh, thì nó điển hình là nhóm heterocyclyl có 4 hoặc 5 cạnh được chọn từ oxetanyl, azetidinyl, tetrahydrofuranyl, pyrrolidinyl và

tetrahydrothiophenyl. Tốt hơn là nó là nhóm heteroxyclyl 4 cạnh được chọn từ oxetanyl và azetidiny, tốt nhất là oxetanyl.

Nếu R^2 là nhóm aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl, thì nó không được thế hoặc được thế bằng một, hai hoặc ba (ví dụ, một hoặc hai) nhóm thế được chọn từ halogen, OH, $C(O)R^3$, $C(O)OH$, $C(O)OR^3$ và các nhóm C_{1-4} alkyl và C_{1-4} alkoxy mà bản thân chúng không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen. Các nhóm thế được ưu tiên là halogen; OH; và các nhóm C_{1-2} alkyl và C_{1-2} alkoxy mà bản thân chúng không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen. Các nhóm thế được ưu tiên hơn là halogen, OH, Me và OMe. Tốt nhất là nếu R^2 là nhóm aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl thì nó không được thế.

Mỗi R^2 điển hình là độc lập được chọn từ OH; C_{1-2} alkoxy mà bản thân nó không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen; $C(O)OR^3$, trong đó R^3 là C_{1-2} alkyl không được thế; và heteroaryl không được thế có 5 đến 6 cạnh. Tốt hơn là mỗi R^2 độc lập được chọn từ OH; OMe; $C(O)OMe$; và thiazolyl không được thế.

R^3 điển hình là C_{1-2} alkyl không được thế, tốt hơn là metyl.

Trong một số hợp chất được ưu tiên được ưu tiên theo sáng chế, hợp chất là hợp chất có công thức (II) hoặc muối được dụng của nó, và

- R là C_{1-4} alkyl, trong đó nhóm C_{1-4} alkyl được thế bằng ít nhất một nguyên tử halogen và tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc hai nhóm thế R^2 ; trong đó tốt hơn là R là C_{1-2} alkyl, trong đó nhóm C_{1-2} alkyl này được thế bằng ít nhất một nguyên tử halogen (ví dụ, flo hoặc clo) và tùy ý được thế tiếp bằng một nhóm thế R^2 ;
- mỗi R^2 độc lập được chọn từ OH; C_{1-4} alkoxy mà không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen; $C(O)R^3$; $C(O)OH$; $C(O)OR^3$; aryl có 6 đến 10 cạnh; heteroaryl có 5 đến 6 cạnh; và heteroxyclyl có 4 đến 6 cạnh; trong đó các nhóm aryl, heteroaryl và heteroxyclyl không được thế hoặc được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ halogen, OH, $C(O)R^3$, $C(O)OH$, $C(O)OR^3$ và các nhóm C_{1-4} alkyl và C_{1-4} alkoxy mà bản thân chúng không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen; trong

đó tốt hơn là mỗi R^2 được chọn từ OH; C_{1-2} alkoxy mà bản thân nó không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen; $C(O)OR^3$ và heteroaryl không được thế có 5 đến 6 cạnh; và

- R^3 là C_{1-4} alkyl mà không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen; tốt hơn là R^3 là C_{1-2} alkyl không được thế.

Hơn nữa, các hợp chất được ưu tiên theo sáng chế là các hợp chất trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức (II) hoặc muối được dụng của nó, và trong đó:

- R được chọn từ $C(O)R^1$ và C_{1-4} alkyl, trong đó nhóm C_{1-4} alkyl được thế bằng ít nhất một nguyên tử halogen (ví dụ, flo hoặc clo) và tùy ý được thế tiếp bằng một nhóm thế R^2 ;
- R^1 là C_{1-4} alkyl mà được thế bằng ít nhất một nguyên tử halogen (ví dụ, flo hoặc clo) và tùy ý được thế tiếp bằng một nhóm thế được chọn từ OH và C_{1-4} alkoxy mà bản thân nó không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen (ví dụ, flo hoặc clo); và
- R^2 được chọn từ OH; C_{1-2} alkoxy mà bản thân nó không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen; $C(O)OR^3$, trong đó R^3 là C_{1-2} alkyl không được thế; và heteroaryl không được thế có 5 đến 6 cạnh.

Các hợp chất được ưu tiên hơn của sáng chế là các hợp chất trong đó hợp chất đó là hợp chất có công thức (II) hoặc muối được dụng của nó, và trong đó:

- R được chọn từ $C(O)R^1$ và C_{1-4} alkyl, đặc biệt là C_{1-2} alkyl, trong đó nhóm alkyl này được thế bằng ít nhất một nguyên tử halogen (ví dụ, flo hoặc clo) và tùy ý được thế tiếp bằng một nhóm thế R^2 ;
- R^1 là C_{1-2} alkyl, trong đó nhóm C_{1-2} alkyl này được thế bằng ít nhất hai nguyên tử halogen được chọn từ flo và clo; và
- R^2 được chọn từ OH; OMe; $C(O)OMe$; và thiazolyl không được thế.

Các hợp chất được ưu tiên hơn nữa theo sáng chế là các hợp chất trong đó hợp chất đó là hợp chất có công thức (II) hoặc muối được dụng của nó, và trong đó R là $COCF_3$ hoặc C_{1-2} alkyl, trong đó nhóm C_{1-2} alkyl này được thế bằng ít nhất một nguyên tử halogen (ví dụ, flo hoặc clo) và tùy ý được thế tiếp bằng một nhóm thế R^2 , trong đó R^2 được chọn từ OH; OMe; $C(O)OMe$; và thiazolyl không được thế. Tốt

hơn nữa là, R là C₁₋₂ alkyl, trong đó nhóm C₁₋₂ alkyl này được thế bằng ít nhất hai nguyên tử halogen được chọn từ flo hoặc clo. Tốt nhất là R là nhóm methyl mà được thế bằng hai hoặc ba nguyên tử halogen được chọn từ flo và clo, ví dụ, CF₃, CCl₃, CHF₂ và CHCl₂.

Ví dụ được ưu tiên về các nhóm R bao gồm CF₃, CHF₂, CHCl₂, CCl₃, CH₂F, CF₂CH₃, CF₂CH₂CO₂Me, COCF₃, CF₂-thiazolyl, CF₂CH₂OCH₃, CF₂CH₂CH₂OH, CH(OH)CF₃, CH₂CF₃, CF₂-oxetanyl, đặc biệt là CF₃, CHF₂ và CHCl₂.

Các hợp chất được ưu tiên của sáng chế bao gồm:

(2S, 5R)-7-oxo-2-(triflometyl)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl hydro sulfat;
 (2S, 5R)-7-oxo-2-(diflometyl)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl hydro sulfat;
 (2S,5R)-2-(diclometyl)-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl hydro sulfat;
 (2S, 5R)-7-oxo-2-(triclometyl)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl hydro sulfat;
 (2S, 5R)-2-(flometyl)-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl hydro sulfat;
 (2S, 5R)-7-oxo-2-(triclometyl)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl hydro sulfat;
 (2S, 5R)-2-(1,1-difloetyl)-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl hydro sulfat;
 Metyl 3,3-diflo-3-((2S, 5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-yl)propanoat;
 (2S, 5R)-7-oxo-2-(2,2,2-trifloaxetyl)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl hydro sulfat;
 (2S, 5R)-2-[diflo(1,3-thiazol-2-yl)metyl]-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl hydro sulfat;
 (2S, 5R)-2-(1,1-diflo-2-metoxetyl)-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl hydro sulfat;
 (2S, 5R)-2-(1,1-diflo-2-hydroxyetyl)-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl hydro sulfat;
 (2S, 5R)-7-oxo-2-(2,2,2-triflo-1-hydroxyetyl)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl hydro sulfat;
 (2S, 5R)-7-oxo-2-(2,2,2-trifloetyl)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl hydro sulfat;
 (2S, 5R)-2-[diflo(oxetan-3-yl)metyl]-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl hydro sulfat;
 (2S, 5R)-2-(clometyl)-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl hydro sulfat;

(2R, 5R)-7-oxo-2-[(triflometyl)sulfanyl]-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl hydro sulfat;

(2S, 5R)-7-oxo-2-[(triflometoxy)metyl]-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl hydro sulfat;

(2R,5R)-2-flo-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl hydro sulphat;

(2S, 5R)-2-flo-7-oxo-1, 6-diazabixyclo [3.2.1] octan-6-yl hydro sulphat;

và

(2R,5R)-2-clo-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl hydro sulphat;

và muối được dụng của chúng.

Các muối được dụng được ưu tiên của các hợp chất này là các muối ở nhóm SO_3H , cụ thể là các muối amoni bậc bốn, ví dụ, các muối tetrabutylamoni, và các muối của kim loại kiềm, ví dụ, các muối natri và kali. Các muối natri được nêu dưới đây là được ưu tiên nhất:

Natri (2S, 5R)-7-oxo-2-(triflometyl)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfat;

Natri (2S, 5R)-7-oxo-2-(diflometyl)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfat;

Natri (2S,5R)-2-(diclometyl)-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfat;

Natri (2S, 5R)-7-oxo-2-(triclometyl)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfat;

Natri (2S, 5R)-2-(flometyl)-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfat;

Natri (2S, 5R)-7-oxo-2-(triclometyl)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfat;

Natri (2S, 5R)-2-(1,1-difloetyl)-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfat;

Metyl (2S, 5R)-3,3-diflo-3-(7-oxo-6-([(sodiooxy)sulfonyl]oxy))-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-yl)propanoat;

Natri (2S, 5R)-7-oxo-2-(2,2,2-trifloaxetyl)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfat;

Natri (2S, 5R)-2-[diflo(1,3-thiazol-2-yl)metyl]-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfat;

Natri (2S, 5R)-2-(1,1-diflo-2-metoxetyl)-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfat;

Natri (2S, 5R)-2-(1,1-diflo-2-hydroxyetyl)-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfat;

Natri (2S, 5R)-7-oxo-2-(2,2,2-triflo-1-hydroxyetyl)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfat;

Natri (2S, 5R)-7-oxo-2-(2,2,2-trifloetyl)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfat;
 Natri (2S, 5R)-2-[diflo(oxetan-3-yl)metyl]-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfat;
 Natri (2S, 5R)-2-(clometyl)-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfat;
 Natri (2R, 5R)-7-oxo-2-[(triflometyl)sulfanyl]-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfat;
 Natri (2S, 5R)-7-oxo-2-[(triflometoxy)metyl]-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfat;
 Natri (2R,5R)-2-flo-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl sulphat;
 Natri (2S, 5R)-2-flo-7-oxo-1, 6-diazabixyclo [3.2.1] octan-6-yl sulphat;
 và
 Natri (2R,5R)-2-clo-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl sulphat.

Các hợp chất được ưu tiên hơn nữa là:

(2S, 5R)-7-oxo-2-(triflometyl)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl hydro sulfat;
 (2S, 5R)-7-oxo-2-(diflometyl)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl hydro sulfat;
 (2S, 5R)-2-(diclometyl)-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl hydro sulfat;
 (2S, 5R)-2-(flometyl)-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl hydro sulfat;
 (2S, 5R)-2-(1,1-difloetyl)-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl hydro sulfat;
 (2S, 5R)-2-[diflo(1,3-thiazol-2-yl)metyl]-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl hydro sulfat;
 (2S, 5R)-2-(clometyl)-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl hydro sulfat;
 (2R, 5R)-7-oxo-2-[(triflometyl)sulfanyl]-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl hydro sulfat;
 (2S, 5R)-7-oxo-2-[(triflometoxy)metyl]-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl hydro sulfat;
 (2R,5R)-2-flo-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl hydro sulphat;
 (2S, 5R)-2-flo-7-oxo-1, 6-diazabixyclo [3.2.1] octan-6-yl hydro sulphat;
 và
 (2R,5R)-2-clo-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl hydro sulphat;
 và muối được dụng của chúng.

Các muối được dụng được ưu tiên của các hợp chất này là các muối ở nhóm SO_3H , đặc biệt là các muối amoni bậc bốn, ví dụ, các muối tetrabutylamoni, và các muối của kim loại kiềm, ví dụ, các muối natri và kali. Các muối natri được nêu dưới đây là được ưu tiên nhất:

Natri (2S, 5R)-7-oxo-2-(triflometyl)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfat;
 Natri (2S, 5R)-7-oxo-2-(diflometyl)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfat;
 Natri (2S,5R)-2-(diclometyl)-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfat;
 Natri (2S, 5R)-2-(flometyl)-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfat;
 Natri (2S, 5R)-2-(1,1-difloetyl)-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfat;
 Natri (2S, 5R)-2-[diflo(1,3-thiazol-2-yl)metyl]-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfat;
 Natri (2S, 5R)-2-(clometyl)-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfat;
 Natri (2R, 5R)-7-oxo-2-[(triflometyl)sulfanyl]-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfat;
 Natri (2S, 5R)-7-oxo-2-[(triflometoxy)metyl]-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfat;
 Natri (2R,5R)-2-flo-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl sulphat;
 Natri (2S, 5R)-2-flo-7-oxo-1, 6-diazabixyclo [3.2.1] octan-6-yl sulphat;
 và
 Natri (2R,5R)-2-clo-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl sulphat;

Các hợp chất được ưu tiên nhất trong đó R là không phải là halogen là:
 (2S, 5R)-7-oxo-2-(triflometyl)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl hydro sulfat;
 (2S, 5R)-7-oxo-2-(diflometyl)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl hydro sulfat; và
 (2S,5R)-2-(diclometyl)-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl hydro sulfat;
 và muối được dụng của chúng.

Các muối được dụng được ưu tiên của các hợp chất này là các muối ở nhóm SO_3H , đặc biệt là các muối amoni bậc bốn, ví dụ, các muối tetrabutylamoni, và các

muối của kim loại kiềm, ví dụ, các muối natri và kali. Các muối natri được nêu dưới đây là được ưu tiên nhất:

Natri (2S, 5R)-7-oxo-2-(triflometyl)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfat;
 Natri (2S, 5R)-7-oxo-2-(diflometyl)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfat; và
 Natri (2S,5R)-2-(diclometyl)-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfat.

Các hợp chất được ưu tiên nhất trong đó R là halogen là:

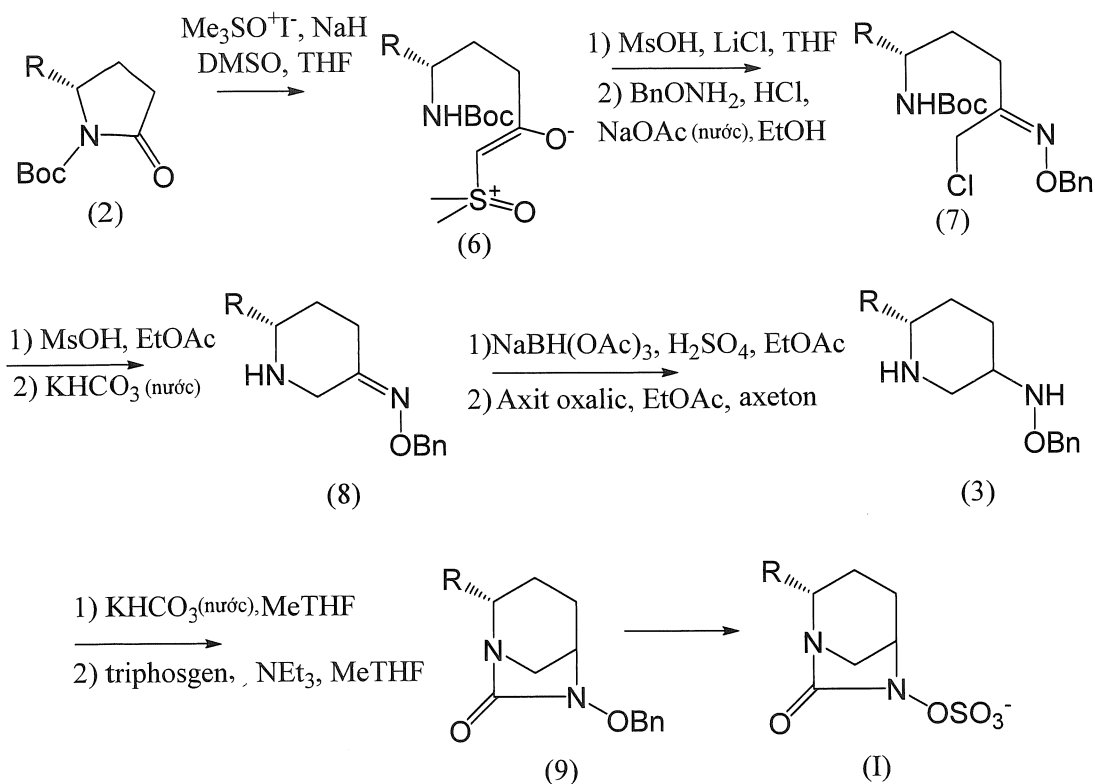
(2R,5R)-2-flo-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl hydro sulphat;
 (2S, 5R)-2-flo-7-oxo-1, 6-diazabixyclo [3.2.1] octan-6-yl hydro sulphat;
 (2R,5R)-2-clo-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl hydro sulphat;
 và muối được dụng của chúng.

Các muối được dụng được ưu tiên của các hợp chất này là các muối ở nhóm SO_3H , đặc biệt là các muối amoni bậc bốn, ví dụ, các muối tetrabutylamoni, và các muối của kim loại kiềm, ví dụ, các muối natri và kali. Các muối natri được nêu dưới đây là được ưu tiên nhất:

Natri (2R,5R)-2-flo-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl sulphat;
 Natri (2S, 5R)-2-flo-7-oxo-1, 6-diazabixyclo [3.2.1] octan-6-yl sulphat;
 Natri (2R,5R)-2-clo-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl sulphat.

Quy trình tổng hợp

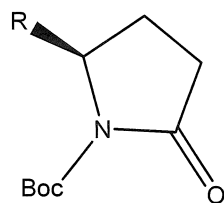
Các hợp chất theo sáng chế (đặc biệt là các hợp chất có công thức (I), công thức (II) hoặc công thức (III) trong đó R không là halogen) có thể được tổng hợp theo sơ đồ A sau:



Sơ đồ A

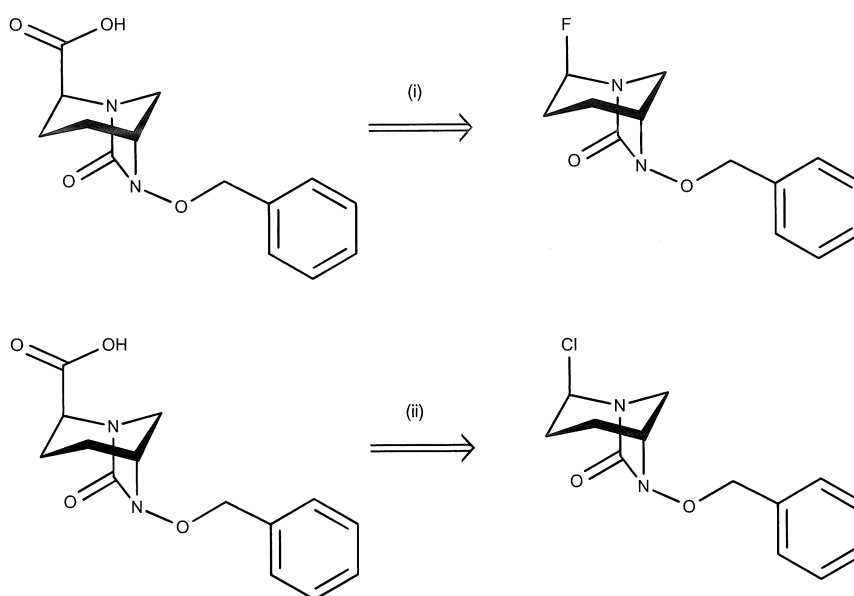
BOC-pyrrolidinon (2) có thể được phản ứng với chất phản ứng sulfoxoni ylit để tạo ra tại chỗ hợp chất ylit mở vòng mới (6). Việc proton hóa tạo ra các loại sulfoxoni điện tích dương mà được tấn công một cách ái nhân bởi các anion clorua, dẫn đến sự mất DMSO và tạo ra clometyl keton mà ngưng tụ với O-benzyl hydroxylamin để tạo ra oxim (7). Sản phẩm này không cần phải tách mà có thể được xử lý với axit để loại bỏ nhóm bảo vệ BOC và khi kiềm hóa sự vòng hóa tự phát sẽ xảy ra với sự mất chính thức axit HCl để tạo ra vòng được mở rộng (8). Sản phẩm này cũng không cần phải tách mà sự khử chọn lọc lập thể đối với liên kết đôi oxim, sau đó là sự tạo thành muối với axit oxalic đã tạo điều kiện cho việc tách piperidin (3). Sự vòng hóa bằng cách sử dụng triphosgen làm nguồn phosgen tạo ra hợp chất ure hai vòng (9) sau đó sự khử benzyl hóa và sulfonat hóa tạo ra hợp chất có công thức (I). Nhóm R có thể được bảo vệ bằng cách sử dụng các phương pháp bảo vệ thích hợp, nếu cần. Các chi tiết khác liên quan đến các con đường tổng hợp, và các sơ đồ tổng hợp khác để tạo ra các hợp chất theo sáng chế được nêu trong phần phương pháp tổng hợp chung dưới đây.

Sơ đồ A thể hiện các con đường tổng hợp các hợp chất theo sáng chế có công thức (II). Các hợp chất theo sáng chế có công thức (III) có thể được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp hóa học tương tự nhưng bắt đầu từ chất đồng phân không đối quang của công thức (2), tức là có công thức (2A):



(2A)

Các hợp chất có công thức (II) và công thức (III) trong đó R là halogen có thể được tổng hợp từ tiền chất axit carboxylic theo sơ đồ B dưới đây (được thể hiện đối với các hợp chất có công thức (II)):



- (i) AgF, Selectfluor
(ii) Pb(OAc)₄, LiCl

Sơ đồ B

Nguyên liệu ban đầu trong sơ đồ B tương ứng với hợp chất (9) trong sơ đồ A và có thể được tổng hợp theo sơ đồ A, bắt đầu từ hợp chất có nhóm chức carboxyl (2). Các hợp chất halo được thể hiện trong sơ đồ B có thể được chuyển hóa từ dạng -OBn thành dạng -OSO₃⁻ thông qua sự khử benzyl hóa và sulfonat hóa như được mô tả trên đây và trong phần ví dụ thực hiện sáng chế. Các hợp chất tương ứng có

công thức (III) có thể được điều chế bắt đầu từ chất đồng phân lập thể của nguyên liệu ban đầu.

Các tác giả đã phát triển phương pháp hóa học mới được thể hiện trên sơ đồ B để tạo ra các hợp chất halo theo sáng chế. Trong khi sự chuyển hóa khử carboxyl đối với các axit aryl hoặc alkyl carboxylic thành các aryl hoặc alkyl halogenua đã được biết trong nhiều năm (ví dụ, xem Hunsdiecker và Hunsdiecker (1942, Chem. Ber., 75, 291)), thì chỉ những năm gần đây khái niệm ban đầu về việc cho axit carboxylic phản ứng với muối bạc và brom mới được phát triển. Ví dụ, Li et al (2012, JACS, 134, 10401) đã báo cáo các điều kiện rất nhẹ để chuyển hóa các alkyl axit thành các alkyl florua bằng cách sử dụng bạc nitrat xúc tác và SelectfluorTM. Tác giả Li đã đưa vào một ví dụ về nhóm chức F-CH₂-N-CO rất hiếm, nhưng đây chỉ là trong trường hợp đặc biệt trong đó có hai nhóm carbonyl trên một nguyên tử nitơ, loại bỏ một cách hiệu quả cặp electron đơn lẻ của nitơ thông qua sự khử định vị rộng rãi đối với các oxy của các nhóm carbonyl. Có rất ít ví dụ về nhóm chức này với chỉ một nhóm carbonyl trên nguyên tử nitơ, và thậm chí chúng bị giới hạn ở các chất trung gian phản ứng dùng cho các phản ứng loại glycosyl hóa, tiến hành thông qua sự tạo thành imini sau đó dập tắt ion imini bằng rượu (2016, Organic Letters, **18**, 9890). Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng xu hướng của phân tử bị phân mảnh và phân hủy có thể được khắc phục bằng cách tổ chức nhóm chức sao cho sự kiểm soát hóa học lập thể có thể khắc phục được xu hướng phản ứng tự nhiên này. Trong trường hợp về tính ổn định của các hợp chất theo sáng chế, sự ổn định hóa có thể được đưa vào bằng con đường phân hủy thông qua các nhóm imini theo “liên kết đôi đầu cầu” (“bridgehead double bond”). Việc không thể tạo thành liên kết đôi đầu cầu đầu tiên đã được thấy bởi Bredt (1902, “Ueber làomere Dehydrocamphersäuren, Lauronolsäuren und Bihydro-lauro-Lactone”, Ber. Deutsch. Chem. Ges., 35, 1286–1292) và sau đó được hợp lý hóa bằng cách sử dụng lý thuyết orbital phân tử mà đòi hỏi sự chòng chéo về không gian tốt của các p-orbital để tạo thành liên kết đôi. Tình huống như vậy tồn tại đối với các hợp chất halogen hóa theo sáng chế. Nhóm thế clo được điều chế một cách tương tự bằng cách halogen hóa khử carboxyl sử dụng các điều kiện phản ứng Kochi chuẩn là chì tetraaxetat và lithi clorua (J.K. Kochi, 1965, JACS, 87, 2500).

Chế phẩm và tổ hợp

Các hợp chất theo sáng chế có thể được cung cấp trong dạng phẩm, dạng phẩm này chứa hợp chất theo sáng chế cùng với chất mang hoặc chất pha loãng được dụng. Điển hình là, dạng phẩm này chứa tới 85% khối lượng hợp chất theo sáng chế. Điển hình hơn là, nó chứa tới 50% khối lượng hợp chất theo sáng chế. Các dạng phẩm được ưu tiên là vô trùng và không có tác nhân gây sốt. Hơn nữa, nếu các dạng phẩm được đề xuất bởi sáng chế chứa hợp chất theo sáng chế mà có hoạt tính quang học, thì hợp chất theo sáng chế điển hình là chất đồng phân quang học hầu như là tinh khiết.

Như được giải thích trên đây, các hợp chất theo sáng chế là hữu dụng trong việc điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm khuẩn. Đặc biệt là, chúng là các chất ức chế enzym SBL và do đó là hữu dụng để loại bỏ hoặc giảm khả năng kháng chất kháng sinh của vi khuẩn Gram âm. Các hợp chất này có thể được sử dụng một mình hoặc chúng có thể được sử dụng trong liệu pháp kết hợp với các chất kháng sinh, để tăng cường tác dụng của chất kháng sinh. Các hợp chất này cũng có thể được sử dụng kết hợp với các chất ức chế MBL, đặc biệt là khi vi khuẩn gây bệnh nhiễm kháng lại việc điều trị bằng một mình chất kháng sinh và khả năng kháng này là, hoặc được nghi ngờ là, do ít nhất một phần bởi các enzym metallo- β -lactamaza.

Do đó, sáng chế còn đề xuất tổ hợp của (i) hợp chất theo sáng chế; và một hoặc nhiều trong số (ii) chất ức chế metallo- β -lactamaza (MBL); và (iii) chất kháng sinh. Các tổ hợp này cũng có thể chứa các hoạt chất khác nếu muốn.

Trong các tổ hợp theo sáng chế, mỗi hoạt chất có thể được cung cấp trong một chế phẩm phối chế đơn hoặc một hoặc nhiều hoạt chất có thể được phối chế riêng rẽ. Nếu được phối chế riêng rẽ, hai hoặc nhiều hoạt chất có thể được dùng đồng thời hoặc riêng rẽ. Các hoạt chất mà được phối chế riêng rẽ có thể được cung cấp ở dạng kit, tùy ý cùng với hướng dẫn sử dụng chúng. Ví dụ, kit này có thể chứa (i) chế phẩm chứa hợp chất theo sáng chế; và một hoặc cả hai trong số (ii) chế phẩm chứa chất kháng sinh và (iii) chế phẩm chứa chất ức chế MBL, tùy ý cùng với hướng dẫn sử dụng chúng. Nếu hai hoặc nhiều hoạt chất được phối chế cùng nhau, thì hai hoặc nhiều hoạt chất này có thể được cung cấp dưới dạng dạng phẩm. Do đó, dạng phẩm này có thể chứa (i) hợp chất theo sáng chế như được mô tả ở đây; (ii) chất mang hoặc

chất pha loãng được dụng; và tùy ý một hoặc cả hai trong số (iii) chất kháng sinh; và (iv) chất ức chế metallo- β -lactamaza (MBL).

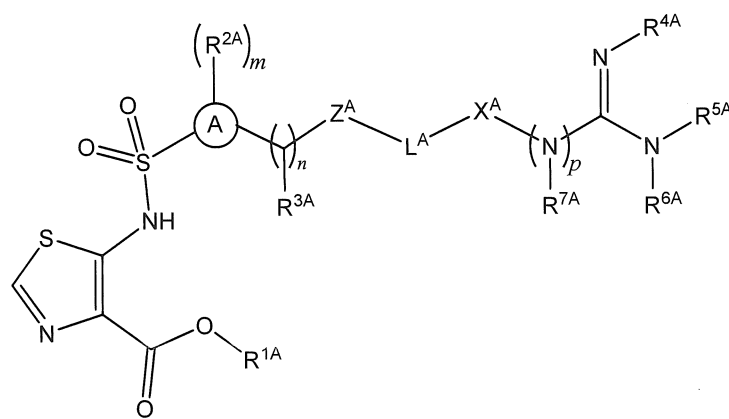
Do đó, hợp chất theo sáng chế và chất kháng sinh có thể được phối chế cùng nhau hoặc riêng rẽ với nhau. Hơn nữa, hợp chất theo sáng chế và chất ức chế MBL có thể được phối chế cùng nhau hoặc riêng rẽ với nhau. Nếu tất cả ba hoạt chất này đều có mặt thì hợp chất theo sáng chế, chất ức chế MBL và chất kháng sinh mỗi chất có thể được cung cấp trong chế phẩm phối chế đơn, hoặc chúng có thể được phối chế riêng rẽ. Cách khác, hai trong số các thành phần này có thể được cung cấp dưới dạng chế phẩm phối chế đơn và thành phần còn lại có thể được cung cấp riêng rẽ. Nói cách khác, hợp chất theo sáng chế có thể được phối chế với chất ức chế MBL và chất kháng sinh; hoặc hợp chất theo sáng chế có thể được phối chế với chất ức chế MBL trong khi chất kháng sinh được cung cấp riêng rẽ; hoặc hợp chất theo sáng chế có thể được phối chế với chất kháng sinh trong khi chất ức chế MBL được cung cấp riêng rẽ; hoặc chất ức chế MBL có thể được phối chế với chất kháng sinh trong khi hợp chất theo sáng chế được cung cấp riêng rẽ; hoặc hợp chất theo sáng chế, chất ức chế MBL và chất kháng sinh mỗi chất có thể được phối chế riêng rẽ.

Tốt hơn là, chất kháng sinh mà được dùng cùng với hợp chất theo sáng chế, hoặc được sử dụng trong các tổ hợp hoặc các chế phẩm theo sáng chế, là chất kháng sinh β -lactam. Tốt hơn nữa là, chất kháng sinh là chất kháng sinh β -lactam được chọn từ các carbapenem, penicillin, cephalosporin và penem; hoặc chất kháng sinh là aztreonam. Ví dụ về các chất kháng sinh carbapenem bao gồm Benapenem, Imipenem, Meropenem, Ertapenem, Doripenem và Biapenem. Ví dụ về các penicillin bao gồm Amoxicillin, Ampicillin, Ticarcillin, Piperacillin và Cloxacillin. Ví dụ về các cephalosporin bao gồm Cefepime, Cefazolin, Ceftriaxone, Ceftazidime và Ceftobiprole. Ví dụ về các penem bao gồm Faropenem. Các chất kháng sinh khác bao gồm tobramycin, neomycin, streptomycin, gentamycin, tazobactam, rifampicin, ciprofloxacin, amikacin, colistin, aztreonam và levofloxacin. Tốt hơn là, chất kháng sinh β -lactam là aztreonam hoặc chất kháng sinh carbapenem, tốt hơn nữa là biapenem, imipenem hoặc meropenem. Theo một khía cạnh, biapenem là chất kháng sinh carbapenem được ưu tiên. Theo khía cạnh khác, meropenem là chất kháng sinh carbapenem được ưu tiên. Theo khía cạnh được ưu tiên khác, chất kháng sinh β -

lactam là chất kháng sinh carbapenem, tốt hơn nữa là imipenem hoặc meropenem, tốt nhất là meropenem.

Nếu chất ức chế MBL có mặt trong các tổ hợp hoặc các chế phẩm theo sáng chế, hoặc được dùng cùng với hợp chất theo sáng chế, thì chất ức chế MBL là tốt hơn là hợp chất như được mô tả trong WO 2014/198849, GB2533136, PCT/EP2018/069827 (số công bố là WO 2019/016393) hoặc EP18290056.3.

Tốt hơn là, chất ức chế MBL là hợp chất có công thức (A), hoặc muối được dụng của nó,



[Công thức (A)]

trong đó

- R^{1A} được chọn từ H, R^{1b} và -CH₂OC(O)R^{1b}, trong đó R^{1b} được chọn từ nhóm C₁ đến C₄ alkyl không được thế và phenyl;
- Ⓐ là nhóm vòng được chọn từ nhóm C₆ đến C₁₀ aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và các nhóm vòng cacbon và dị vòng có từ 4 đến 10 cạnh;
- mỗi R^{2A} độc lập được chọn từ:
 - (i) halo hoặc R⁸;
 - (ii) C₁₋₃ alkyl, O(C₁₋₃ alkyl), S(C₁₋₃ alkyl), SO(C₁₋₃ alkyl) hoặc SO₂(C₁₋₃ alkyl), bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế halo và/hoặc một nhóm thế R⁸; và
 - (iii) NR^aC(O)R^c, và NR^aC(O)NR^bR^c, trong đó mỗi R^a và R^b độc lập được chọn từ hydro và nhóm C₁₋₂ alkyl không được thế và mỗi R^c là nhóm C₁₋₂ alkyl không được thế;

và

- mỗi R^8 độc lập được chọn từ CN, OH, $-C(O)NR^fR^g$, $-NR^fR^g$, $-NR^{10}C(NR^{11})R^{12}$, $-C(NR^{10})NR^{11}R^{12}$, và $-NR^{10}C(NR^{11})NR^{12}R^{13}$; trong đó mỗi trong số R^f và R^g độc lập là H hoặc nhóm C_{1-2} alkyl không được thế;
- m là 0, 1, 2 hoặc 3
- R^{3A} được chọn từ hydro và nhóm C_1 đến C_3 alkyl mà không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế được chọn từ halogen, $-OR^{10}$, và $-NR^{10}R^{11}$;
- n là 0 hoặc 1
- Z^A là liên kết hoặc được chọn từ $-NR^{10}C(O)-$, $-C(O)NR^{10}-$, $-NR^{10}C(O)NR^{11}-$, $-NR^{10}C(O)O-$, $-OC(O)NR^{10}$, $-NR^{10}C(O)S-$, $-SC(O)NR^{10}$, $-NR^{10}C(NR^{11})-$, $-C(NR^{10})NR^{11}-$, $-NR^{10}C(NR^{11})NR^{12}-$, $-NR^{10}C(N^+R^{11}R^{12})-$, $-(N^+R^{10}R^{11})NR^{12}-$, $-NR^{10}C(N^+R^{11}R^{12})NR^{13}-$, $-NR^{10}C(NR^{11})O-$, $-OC(NR^{10})NR^{11}$, $-NR^{10}C(N^+R^{11}R^{12})O-$, $-OC(N^+R^{10}R^{11})NR^{12}-$, $-NR^{10}C(NR^{11})S-$, $-C(NR^{10})NR^{11}$, $-NR^{10}C(N^+R^{11}R^{12})S-$, $-SC(N^+R^{10}R^{11})NR^{12}-$, $-C(O)NR^{15}-$, $-NR^{10}C(O)NR^{15}-$, $-OC(O)NR^{15}$, $-SC(O)NR^{15}$, $-C(NR^{10})NR^{15}-$, $-NR^{10}C(NR^{11})NR^{15}-$, $-C(N^+R^{10}R^{11})NR^{15}-$, $-NR^{10}C(N^+R^{11}R^{12})NR^{15}-$, $-OC(NR^{10})NR^{15}$, $-OC(N^+R^{10}R^{11})NR^{15}-$, $-SC(NR^{10})NR^{15}$, và $-SC(N^+R^{10}R^{11})NR^{15}-$.
- L^A là liên kết hoặc được chọn từ C_{1-4} alkylen, C_{2-4} alkenylen, C_{2-4} alkynylen, C_{1-3} alkylen- $(C_{3-6}xycloalkylen)$ - C_{1-3} alkylen, C_{1-4} alkylen- $(C_{3-6}xycloalkylen)$ và $(C_{3-6}xycloalkylen)$ - C_{1-4} alkylen, trong đó L không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ halogen, $-OR^{10}$, và $-NR^{10}R^{11}$; hoặc L là $-C(R^{10})=N-$;
- X^A là liên kết hoặc, nếu L không phải là liên kết hoặc $-C(R^{10})=N-$, X là liên kết hoặc được chọn từ $-NR^{10}-$, $-O-$, $-NR^{10}C(NR^{11})-$, và $-C(NR^{10})-$;
- p là 0 hoặc 1;
- R^{4A} được chọn từ H, $-CN$ và nhóm C_1 đến C_3 alkyl mà không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế được chọn từ halogen, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, và $-CN$;

hoặc R^{4A} kết hợp cùng với R^{5A} cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết, tạo thành nhóm dị vòng có 5 đến 6 cạnh có ít nhất một nguyên tử cacbon bão hòa trong vòng, nhóm dị vòng này không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ nhóm C_1 đến C_2 alkyl không được thế, halogen, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, và $-CN$;

- R^{5A} được chọn từ H, -CN và nhóm C_1 đến C_3 alkyl mà không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế được chọn từ halogen, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, và -CN;

hoặc R^{5A} kết hợp cùng với R^{4A} cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết, tạo thành nhóm dị vòng có 5 đến 6 cạnh có ít nhất một nguyên tử cacbon bão hòa trong vòng, nhóm dị vòng này không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ nhóm C_1 đến C_2 alkyl không được thế, halogen, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, và -CN;

hoặc R^{5A} kết hợp cùng với R^6 cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết, tạo thành nhóm dị vòng có 5 đến 6 cạnh có ít nhất một nguyên tử cacbon bão hòa trong vòng, nhóm dị vòng này không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ nhóm C_1 đến C_2 alkyl không được thế, halogen, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, và -CN;

- R^{6A} được chọn từ H, -CN và nhóm C_1 đến C_3 alkyl mà không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế được chọn từ halogen, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, và -CN;

hoặc R^{6A} kết hợp cùng với R^{5A} cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết, tạo thành nhóm dị vòng có 5 đến 6 cạnh có ít nhất một nguyên tử cacbon bão hòa trong vòng, nhóm dị vòng này không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ nhóm C_1 đến C_2 alkyl không được thế, halogen, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, và -CN;

hoặc R^{6A} kết hợp cùng với R^{7A} nếu có mặt cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết, tạo thành nhóm dị vòng có 5 đến 6 cạnh có ít nhất một nguyên tử cacbon bão hòa trong vòng, nhóm dị vòng này không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ nhóm C_1 đến C_2 alkyl không được thế, halogen, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, và -CN;

- R^{7A} nếu có mặt được chọn từ H, -CN và nhóm C_1 đến C_3 alkyl mà không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế được chọn từ halogen, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, và -CN;

hoặc R^{7A} kết hợp cùng với R^{6A} cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết, tạo thành nhóm dị vòng có 5 đến 6 cạnh có ít nhất một nguyên tử cacbon bão hòa trong vòng, nhóm dị vòng này không được thế hoặc được thế bằng 1

hoặc 2 nhóm thế được chọn từ nhóm C₁ đến C₂ alkyl không được thế, halogen, -OR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹, và -CN;

- mỗi R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ và R¹⁴ độc lập là H hoặc methyl;
- mỗi R¹⁵ độc lập là nhóm C₁ đến C₄ alkyl được thế hoặc C₂ đến C₄ alkyl không được thế, trong đó nếu R¹⁵ là nhóm alkyl được thế thì nhóm alkyl này được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halogen, CN, OR¹⁰ và -NR¹⁰R¹¹.

Tốt hơn nữa là, chất ức chế MBL là hợp chất có công thức (A), hoặc muối được dung của nó, trong đó:

- R^{1A} là H;
- $\textcircled{A}$ được chọn từ phenyl, xyclohexan, piperidin, pyridazin, pyridin và thiazol;
- *m* là 1 hoặc 2;
- mỗi R^{2A} độc lập được chọn từ:
 - halo, CN, OH, -C(O)NR^fR^g, -NR^fR^g; trong đó mỗi trong số R^f và R^g độc lập là H hoặc methyl; và
 - C₁₋₂ alkyl, O(C₁₋₂ alkyl), S(C₁₋₂ alkyl), SO(C₁₋₂ alkyl) bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế được chọn từ halo, CN, OH;
- *n* là 0;
- Z^A được chọn từ -NR¹⁰C(O)-, -C(O)NR¹⁰-, và -NR¹⁰C(O)NR¹¹-;
- L^A là liên kết hoặc được chọn từ C₁₋₃ alkylen và C₂₋₃ alkenylen.
- X^A là liên kết;
- *p* là 0; hoặc *p* là 1 và R^{7A} là H;
- R^{4A} là H;
- R^{5A} được chọn từ H, -CN và C₁ đến C₂ alkyl mà không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế halo và/hoặc một nhóm thế -NR¹⁰R¹¹ H; và
- R^{6A} là H.

Tốt hơn nữa là, chất ức chế MBL là hợp chất có công thức (A) được chọn từ:

- axit 5-[[4-[(2-guanidinoaxetyl)amino]-3-(triflometoxy)phenyl]-sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[3-flo-4-[[2-guanidinoaxetyl)amino]metyl]phenyl]sulfonylamino]-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[3-flo-4-(guanidinometyl)phenyl]sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[3-flo-4-(2-guanidinoethylsulfonylcarbonylamino)phenyl]-sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[4-[2-[(2-amino-2-imino-etyl)amino]-2-oxo-etyl]-3-flo-phenyl]sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[3-carbamoyl-4-[(2-guanidinoaxetyl)amino]phenyl]sulfonylamino]-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[3-xyano-4-[(2-guanidinoaxetyl)amino]phenyl]sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[3-flo-4-(2-guanidinoethoxycarbonylamino)phenyl]sulfonylamino]-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(4-guanidinophenyl)sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[4-[2-(2-carbamimidoylhydrazino)-2-oxo-etyl]-3-flo-phenyl]sulfonylamino] thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[3-clo-4-[(2-guanidinoaxetyl)amino]phenyl]sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[4-[(2-guanidinoaxetyl)amino]-3-metoxy-phenyl]sulfonylamino]-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[4-[[2-(2-carbamimidoylhydrazino)axetyl]amino]-3-flo-phenyl]sulfonylamino] thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[4-[[2-(2E)-2-(carbamimidoylhydrazono)axetyl]amino]-3-flo-phenyl]sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[4-[[2-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylamino)axetyl]amino]-3,5-diflo-phenyl] sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[6-[(2-guanidinoaxetyl)amino]pyridazin-3-yl]sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;

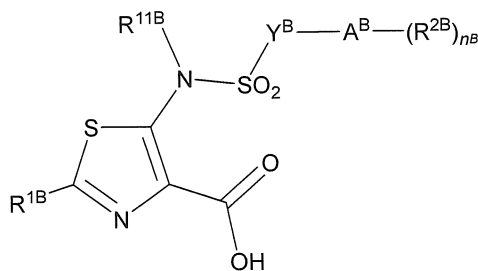
- axit 5-[[4-[(2-amino-2-imino-ethyl)carbamoylamino]-3-flo-phenyl]sulfonylamino] thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[3,5-diflo-4-(guanidinocarbamoylamino)phenyl]sulfonylamino]-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[4-[(3-amino-3-imino-propanoyl)amino]-3,5-diflo-phenyl]sulfonylamino] thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[4-[[3-(dimethylamino)-3-imino-propanoyl]amino]-3-flo-phenyl]sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[3-flo-4-[(2-guanidinooxyaxetyl)amino]phenyl]sulfonylamino]-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[3-flo-4-[[3-imino-3-(methylamino)propanoyl]amino]phenyl]-sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[4-[3-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)propanoylamino]-3-flo-phenyl]sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[2-[(2-guanidinoaxetyl)amino]thiazol-5-yl]sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[4-[[2-[(N-xyanocarbamimidoyl)amino]axetyl]amino]-3-flo-phenyl]sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[3-flo-4-(guanidinocarbamoylamino)phenyl]sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[3-flo-4-[[2-(morpholin-4-carboximidoylamino)axetyl]amino]-phenyl]sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[4-[(3-amino-3-imino-2-metyl-propanoyl)amino]-3-flo-phenyl]sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[4-[[2-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)axetyl]amino]-3-flo-phenyl]sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[4-(carbamimidoylcarbamoylamino)-3-flo-phenyl]sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[4-[[2-(2R)-2-guanidinopropanoyl]amino]phenyl]sulfonylamino]-thiazol-4-carboxylic;

- axit 5-[[3,5-diflo-4-[(2-guanidinoaxetyl)amino]phenyl]sulfonylamino]-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[4-[(4-amino-4-imino-butanoyl)amino]-3-flo-phenyl]sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[4-[[2-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylamino)axetyl]amino]-2,5-diflo-phenyl] sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[2,5-diflo-4-[(2-guanidinoaxetyl)amino]phenyl]sulfonylamino]-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[3-flo-4-[[2-[(N-metylcarbamimidoyl)amino]axetyl]amino]phenyl]sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[3-flo-4-[[2-(2-iminoimidazolidin-1-yl)axetyl]amino]phenyl]-sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[4-[[2-[carbamimidoyl(metyl)amino]axetyl]amino]-3-flo-phenyl]sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[4-[[2-[[N-(2-aminoetyl)carbamimidoyl]amino]axetyl]amino]-3-flo-phenyl]sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[5-flo-6-[(2-guanidinoaxetyl)amino]-3-pyridyl]sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[3-flo-4-(3-guanidinopropanoylamino)phenyl]sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[4-[(3-amino-3-imino-propanoyl)amino]-3-flo-phenyl]sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[3,5-diflo-4-(guanidinocarbamoylamino)phenyl]sulfonylamino]-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[3-flo-4-[(2-guanidinoaxetyl)amino]phenyl]sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic; và
- axit 5-[[4-[(2-guanidinoaxetyl)amino]phenyl]sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;

và muối được dụng của chúng.

Các hợp chất có công thức (A) và muối được dụng của chúng được mô tả trong WO 2019/016393.

Cách khác, chất ức chế MBL có thể tốt hơn là hợp chất có công thức (B), hoặc muối được dụng của nó,



[Công thức (B)]

trong đó

- R^{1B} là hydro, halo, CN, R^{12B}, OR^{12B}, SR^{12B} hoặc NR^{12B}R^{13B};
 - trong đó R^{12B} là C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{aB}; phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, một trong hai nhóm này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{bB}; hoặc nhóm xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh hoặc heteroxyclyl có 3 đến 6 cạnh, một trong hai nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{cB};
 - mỗi R^{aB} độc lập là halo, CN, OH hoặc OC₁₋₄ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halo và OH;
 - mỗi R^{bB} độc lập là halo, CN, OH hoặc C₁₋₄ alkyl hoặc OC₁₋₄ alkyl một trong hai nhóm này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halo và OH;
 - mỗi R^{cB} độc lập là halo, CN, OH, oxo hoặc C₁₋₄ alkyl hoặc OC₁₋₄ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halo và OH;
 - R^{13B} là hydro hoặc C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^a như được định nghĩa trên đây;
- Y^B là liên kết đơn, -C₁₋₄ alkylen- hoặc -C₂₋₄ alkenylen-, một trong hai nhóm này có thể được thế bằng nhóm R^{17B}; hoặc
 - C₁₋₄ alkylen-O-; -C₁₋₄ alkylen-N(R^{8B})-; -N(R^{8B})-; -C₁₋₄ alkylen-C(O)N(R^{8B})-; -C₁₋₄ alkylen-N(R^{8B})C(O)- hoặc -N(R^{8B})C₁₋₄ alkylen-; trong đó
 - R^{17B} là OR^{1B}, NR^{1B}R^{mB}, NR^{1B}C(O)R^{mB}, C(O)NR^{1B}R^{mB}, C(O)OR^{mB};
 - mỗi R^{1B} và R^{mB} độc lập là H hoặc C₁₋₄ alkyl; và

- R^{8B} là hydro hoặc C_{1-6} alkyl hoặc $-C(O)C_{1-6}$ alkyl một trong hai nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{dB} ; và
- các chuỗi C_{1-4} alkylen có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{eB} ;
- mỗi R^{dB} và R^{eB} độc lập là halo, CN, OH hoặc OC_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halo và OH;
- A^B là nhóm vòng được chọn từ aryl có 6 đến 10 cạnh, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh hoặc nhóm carboxycyl hoặc heteroxycyl có 3 đến 10 cạnh;
- nB là từ 0 đến 4;
- mỗi R^{2B} độc lập được chọn từ R^{3B} ; hoặc C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, $O(C_{1-4}$ alkyl), $S(C_{1-4}$ alkyl), $SO(C_{1-4}$ alkyl) hoặc $SO_2(C_{1-4}$ alkyl), bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{3B} ; hoặc $C(O)OR^{6B}$; $C(O)R^{6B}$; OR^{5B} , $NR^{4B}R^{5B}$; $NR^{4B}C(O)R^{6B}$, $NR^{4B}C(O)NR^{5B}R^{6B}$ hoặc $SO_2NR^{21B}R^{22B}$;
hoặc nếu A^B là bão hòa hoặc bão hòa một phần, thì R^{2B} cũng có thể là oxo;
- mỗi R^{3B} độc lập là halo, nitro, CN, OH; hoặc $-C(O)OR^{14B}$, $-C(O)NR^{14B}R^{15B}$ hoặc $-NR^{14B}R^{15B}$; hoặc phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{7B} ; hoặc naphthyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{7B} ; hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{7B} ; hoặc
carboxycyl có 3 đến 8 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{7B} ; hoặc heteroxycyl có 3 đến 8 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ oxo và R^{7B} ;
 - mỗi nhóm trong số R^{14B} và R^{15B} độc lập là H, hoặc C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halo và OH;
 - mỗi R^{7B} độc lập là halo, CN, OH; hoặc C_{1-4} alkyl hoặc OC_{1-4} alkyl một trong hai nhóm này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halo và OH; hoặc $NR^{jB}R^{kB}$, trong đó mỗi R^{jB} và R^{kB} độc lập là H hoặc C_{1-4} alkyl;

- mỗi nhóm trong số R^{21B} và R^{22B} là hydro hoặc C_{1-4} alkyl hoặc R^{21B} và R^{22B} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết có thể tạo thành vòng dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh, tùy ý chứa một nguyên tử khác loại nữa được chọn từ N, O và S và tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkyl hoặc halo;
- R^{4B} là hydro hoặc C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng halo, CN, OH, $NR^{jB}R^{kB}$; hoặc OC_{1-4} alkyl mà có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halo và OH; trong đó mỗi R^{jB} và R^{kB} độc lập là H hoặc C_{1-4} alkyl;
- R^{5B} là hydro, phenyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, carboxyclyl có 3 đến 8 cạnh hoặc heteroxyclyl có 3 đến 8 cạnh; hoặc C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng phenyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, carboxyclyl có 3 đến 8 cạnh hoặc heteroxyclyl có 3 đến 8 cạnh; trong đó các nhóm phenyl và heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{fB} và các nhóm carboxyclyl và heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{gB} và trong đó:
 - mỗi R^{fB} độc lập là halo, CN, OH hoặc C_{1-4} alkyl hoặc OC_{1-4} alkyl một trong hai nhóm này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halo và OH;
 - mỗi R^{gB} độc lập là halo, CN, OH, oxo hoặc C_{1-4} alkyl hoặc OC_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halo và OH;
- R^{6B} là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{hB} , hoặc phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh một trong hai nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{iB} ;
 - mỗi R^{hB} độc lập là halo, CN, OH, NH_2 , phenyl, pyridyl, COOH hoặc OC_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halo và OH;
 - mỗi R^{iB} độc lập là halo, CN, OH, NH_2 hoặc C_{1-4} alkyl hoặc OC_{1-4} alkyl một trong hai nhóm này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halo và OH;
- R^{11B} là hydro, C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng halo hoặc benzyl tùy ý được thế bằng halo.

Tốt hơn nữa là, chất ức chế MBL là hợp chất có công thức (B), hoặc muối được dụng của nó, trong đó

- R^{1B} là hydro;
- Y^B là liên kết đơn hoặc $-C_{1-4}$ alkylen-;
- A^B là nhóm vòng được chọn từ phenyl, pyridyl, pyrazolyl, thiophenyl hoặc benzothiophenyl;
- nB là từ 0 đến 3;
- mỗi R^{2B} độc lập được chọn từ
 - halo, hoặc khi A là bão hòa hoặc bão hòa một phần, oxo; hoặc
 - C_{1-4} alkyl; hoặc
 - $NR^{4B}R^{5B}$ trong đó R^{4B} là hydro hoặc C_{1-4} alkyl và R^{5B} là hydro; hoặc
 - $NR^{4B}C(O)R^{6B}$ trong đó R^{4B} là hydro hoặc methyl, và R^{6B} là C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ OH, NH_2 , và OC_{1-4} alkyl; và
- R^{11B} là hydro.

Nếu chất ức chế MBL là hợp chất có công thức (B), thì chất ức chế MBL tốt hơn là được chọn từ:

- axit 5-benzensulfonamido-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-([(3,5-diclophenyl)methyl]sulfonamido)-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-(2,4,6-trimethylphenylsulfonamido)thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-([3-(triflometyl)phenyl]sulfonamido)-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-(phenylmethylsulfonamido)thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-(3-metoxyphenylsulfonamido)thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-(2-phenylethylsulfonamido)thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-(thiophen-2-sulfonamido)thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-(4,5-diclothiophen-2-sulfonamido)thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-(2,5-diclothiophen-3-sulfonamido)thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-(2-(triflometyl)phenylsulfonamido)thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-(4-(triflometyl)phenylsulfonamido)thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-(2-clo-5-(triflometyl)phenylsulfonamido)thiazol-4-carboxylic;

- axit 5-(3,5-bis(triflometyl)phenylsulfonamido)thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-({[2-(triflometyl)phenyl]metyl}sulfonamido)-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{{(2-metylphenyl)metyl}sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-((2-nitrophenyl)metylsulfonamido)thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{{(2-bromophenyl)metyl}sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-(5-clothiophen-2-sulfonamido)thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-(5-phenylthiophen-2-sulfonamido)thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-(thiophen-3-sulfonamido)thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-(2,5-dimetylthiophen-3-sulfonamido)thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-([1,1'-biphenyl]-2-ylsulfonamido)thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-((2-aminophenyl)metylsulfonamido)thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-((2-axetamidophenyl)metylsulfonamido)thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-((2-benzamidophenyl)metylsulfonamido)thiazol-4-carboxylic;
- axit (E)-5-((2-styrylphenyl)metylsulfonamido)thiazol-4-carboxylic;
- axit (E)-5-((2-(3-(dimetylamino)-3-oxoprop-1-en-1-yl)phenyl)metylsulfonamido)thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-([1,1'-biphenyl]-2-ylmetylsulfonamido)thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-((2-(triflometoxy)phenyl)metylsulfonamido)thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-((3-(triflometyl)phenyl)metylsulfonamido)thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-((3-bromophenyl)metylsulfonamido)thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-((3-xyanophenyl)metylsulfonamido)thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-((2-clophenyl)metylsulfonamido)thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-(4-nitrophenylsulfonamido)thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-({5-[5-(triflometyl)-1,2-oxazol-3-yl]thiophen-2-yl}sulfonamido)-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-(1-benzothiophen-2-sulfonamido)-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(5-metylthiophen-2-yl)sulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(5-bromothiophen-2-yl)sulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-(1-benzothiophen-3-sulfonamido)-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(4-bromo-2,5-diclothiophen-3-yl)sulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-({[(2-clophenyl)metyl]sulfamoyl}amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic;

- axit 5-[(3-(triflometyl)phenyl)methyl]sulfamoyl]amino]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(3-bromothiophen-2-yl)sulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(2-iodophenyl)methyl]sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[4-phenyl-5-(triflometyl)thiophen-3-yl]sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(2,3-diclophenyl)methyl]sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(3,4-diclophenyl)methyl]sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-benzylsulfonamido-2-methyl-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 2-methyl-5-(quinolin-8-sulfonamido)-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-benzensulfonamido-2-methyl-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(3,5-diclophenyl)methyl]sulfonamido}-2-methyl-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(2-clophenyl)sulfonamido]-2-methyl-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 2-methyl-5-[(2,4,6-trimethylphenyl)sulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(2,5-diclothiophen-3-yl)sulfonamido]-2-methyl-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(2-bromophenyl)methyl]sulfonamido}-2-methyl-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-benzensulfonamido-2-phenyl-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-benzensulfonamido-2-ethyl-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(1-phenylethyl)sulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(2-phenoxyethyl)sulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[2-(1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)ethyl]sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[[2-(2-clophenyl)ethyl]sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-([1-[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-yl]sulfonamido)-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(2-clophenyl)sulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-(pyridin-3-sulfonamido)-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(2,6-diclophenyl)sulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-(xyclohexylmethyl)sulfonamido-1,3-thiazol-4-carboxylic;

- axit 5-[(4-metyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl)sulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(1-phenylpropyl)sulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{[2-(4-metoxiphenyl)etyl]sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-({2-[3-(triflometyl)phenyl]etyl}sulfonamido)-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{[2-(4-clophenyl)etyl]sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(piperidin-1-sulfonyl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(phenylsulfamoyl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{[benzyl(metyl)sulfamoyl]amino}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(4-axetamidophenyl)sulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(2-metoxiphenyl)sulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-sulfonamido)-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(5-metyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-(xyclopropylmetyl)sulfonamido-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{[(2-metoxiphenyl)metyl]sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{[2-(2-metoxiphenyl)etyl]sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{[2-(3-metoxiphenyl)etyl]sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{[2-(3-clophenyl)etyl]sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(2-metansulfonylphenyl)sulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{[metyl(phenyl)sulfamoyl]amino}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{[4-(morpholin-4-yl)phenyl]sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(4-xyanophenyl)sulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-(pyridin-2-sulfonamido)-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)sulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(6-metoxypyridin-3-yl)sulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{[4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(1-etyl-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{[(2-clophenyl)metyl]sulfonamido}-2-(triflometyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{[(2-xyanophenyl)metyl]sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;

- axit 5-[(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)sulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-({1-[(benzyloxy)carbonyl]piperidin-4-yl}sulfonamido)-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(3-phenylpropyl)sulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{[(2-clophenyl)methyl]sulfonamido}-2-methyl-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-(2,3-dihydro-1H-inden-1-sulfonamido)-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{[4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{[2-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-yl)ethyl]sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{[2-(N-phenylaxetamido)ethyl]sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)phenyl]sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(1,2-dimethyl-1H-imidazol-4-yl)sulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(oxan-4-ylmethyl)sulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(1-[(benzyloxy)carbonyl]piperidin-4-yl)methyl]sulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{[4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)phenyl]sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-({1-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}sulfonamido)-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{[4-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl]sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{[4-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl]sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{[4-(piperidin-4-yl)phenyl]sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(4-propanamidophenyl)sulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{[4-(2-hydroxyaxetamido)phenyl]sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-({4-[(methylcarbamoyl)amino]phenyl}sulfonamido)-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{[(2,4-diclophenyl)methyl]sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;

- axit 5-{{(2-flophenyl)metyl}sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{{(2,3-diflophenyl)metyl}sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{{4-(2-metoxaxetamido)phenyl}sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{{(2,5-diclophenyl)metyl}sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{{(2,6-diclophenyl)metyl}sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{{(2-clo-6-flophenyl)metyl}sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{{(2-clo-4-flophenyl)metyl}sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-({[2-clo-5-(triflometyl)phenyl]metyl}sulfonamido)-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-({4-[(dimetylamino)metyl]phenyl}sulfonamido)-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{{(2,3,5-triclophenyl)metyl}sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{{(2,3-diclo-6-flophenyl)metyl}sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-({[2,3-diclo-6-(triflometyl)phenyl]metyl}sulfonamido)-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{{(4-bromo-2-clophenyl)metyl}sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-({2-[metyl(phenyl)amino]etyl}sulfonamido)-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{{(4-nitrophenyl)metyl}sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[6-(piperidin-1-yl)pyridin-3-ylsulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[6-(metylamino)pyridin-3-ylsulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[6-(4-metyl piperazin-1-yl)pyridin-3-ylsulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-(6-axetamidopyridin-3-ylsulfonamido)-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{4-[(5-metyl-1,2-oxazol-3-yl)amino]phenylsulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-(6-aminopyridin-3-ylsulfonamido)-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(6-clo-2H-1,3-benzodioxol-5-yl)metylsulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{{(2-clo-6-nitrophenyl)metyl}sulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-(quinolin-6-sulfonamido)-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(2,3-dihydroindol-1-sulfonyl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylic;

- axit 5-(4-metansulfonylphenylsulfonamido)-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[3-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)phenylsulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[3-(2H-pyrazol-3-yl)phenylsulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[2-(pyridin-3-yl)ethylsulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[3-(3-oxomorpholin-4-yl)phenylsulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)phenylsulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[6-(piperidin-4-ylamino)pyridin-3-ylsulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-(6-{[2-(dimethylamino)ethyl]amino}pyridin-3-ylsulfonamido)-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[(4-axetamidophenyl)methylsulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-ylsulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[6-(4-aminopiperidin-1-yl)pyridin-3-ylsulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[6-(3-aminopyrrolidin-1-yl)pyridin-3-ylsulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-3-ylsulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[6-(3-aminopiperidin-1-yl)pyridin-3-ylsulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[6-(1,4-diazepan-1-yl)pyridin-3-ylsulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[4-(pyrrolidin-3-yloxy)phenylsulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[6-(3-aminoazetidin-1-yl)pyridin-3-ylsulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[6-(piperidin-4-yl)pyridin-3-ylsulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[6-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)pyridin-3-ylsulfonamido]-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-{6-[4-(2,2,2-trifluoroethyl)piperazin-1-yl]pyridin-3-ylsulfonamido}-1,3-thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[1-(2-clophenyl)ethylsulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
- axit 5-[1-(2-clophenyl)ethylsulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;

- axit 5-(3-pyridylmetylsulfonylamino)thiazol-4-carboxylic;
 - axit 5-(isoindolin-5-ylmetylsulfonylamino)thiazol-4-carboxylic;
 - axit R-5-[[4-[1-(2-amino-2-phenyl-axetyl)-4-piperidyl]phenyl]sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
 - axit S-5-[[4-[1-(2-amino-2-phenyl-axetyl)-4-piperidyl]phenyl]sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
 - axit 5-[[4-[(2-aminoaxetyl)amino]phenyl]sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
 - axit 5-[(4-axetamido-3-flo-phenyl)sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
 - axit 5-[[4-[(2-hydroxy-2-metyl-propanoyl)amino]phenyl]sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
 - axit 5-[[4-[(2-hydroxy-2-phenyl-axetyl)amino]phenyl]sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
 - axit 5-[[4-[(2-hydroxy-3-phenyl-propanoyl)amino]phenyl]sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
 - axit 5-[[2-(2-hydroxyetyl)amino]pyrimidin-5-yl]sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
 - axit 5-[(2-metylpyrimidin-5-yl)sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
 - axit 5-[[2-(4-pyridyl)pyrimidin-5-yl]sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
 - axit 5-[(6-metyl-3-pyridyl)sulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
 - axit 5-[(2-clo-3-nitro-phenyl)metylsulfonylamino]thiazol-4-carboxylic;
- và muối được dụng của chúng.

Các hợp chất có công thức (B) và các muối được dụng của chúng được mô tả trong công bố đơn quốc tế số WO 2014/198849.

Do đó, sáng chế đề xuất tổ hợp của hợp chất theo sáng chế như được mô tả ở đây, ví dụ, hợp chất có công thức (I), (II) hoặc (III) trong đó R là như được định nghĩa ở đây, tốt hơn là trong đó R là halogen, và chất ức chế MBL có công thức (A) hoặc công thức (B) như được định nghĩa ở đây, trong đó chất ức chế MBL là tốt hơn là có công thức (A). Tổ hợp này có thể còn chứa chất kháng sinh như được mô tả ở đây. Tổ hợp này có thể ở dạng được phẩm còn chứa chất mang hoặc chất pha loãng được dụng.

Các hợp chất, chế phẩm hoặc tổ hợp được mô tả ở đây có thể được dùng theo nhiều dạng liều. Do đó, chúng có thể được dùng qua đường miệng, ví dụ dưới dạng viên nén, viên ngậm dẹt, viên ngậm, hỗn dịch dạng nước hoặc dạng dầu, bột có thể phân tán hoặc hạt. Chúng cũng có thể được dùng ngoài đường tiêu hóa, bằng cách dùng dưới da, trong tĩnh mạch, trong cơ, trong xương ức, qua chân bì hoặc bằng kỹ thuật truyền. Hợp chất, chế phẩm hoặc tổ hợp có thể cũng được dùng dưới dạng thuốc đạn đặt. Tốt hơn là, hợp chất, chế phẩm hoặc tổ hợp được dùng bằng cách dùng ngoài đường tiêu hóa, cụ thể là bằng cách dùng trong tĩnh mạch.

Các hợp chất, các chế phẩm hoặc các tổ hợp được mô tả ở đây điển hình là được bào chế để dùng với chất mang hoặc chất pha loãng được dụng. Ví dụ, dạng rắn dùng qua đường miệng có thể chứa, cùng với hoạt chất, chất pha loãng, ví dụ lactoza, dextroza, sacaroza, xenluloza, tinh bột ngô hoặc tinh bột khoai tây; chất làm trơn, ví dụ silic oxit, talc, axit stearic, magie hoặc canxi stearat, và/hoặc polyetylen glycol; chất kết dính; ví dụ, tinh bột, gôm arabic, gelatin, metylxenluloza, carboxymetylxenluloza hoặc polyvinyl pyrrolidon; chất gây rã, ví dụ tinh bột, axit alginic, alginat hoặc natri tinh bột glycolat; hỗn hợp làm sủi bọt; chất nhuộm; chất làm ngọt; chất làm ướt, như lexithin, polysorbat, laurylsulphat; và, nói chung, các chất không độc hại và không hoạt động về mặt dược lý được sử dụng trong các công thức dược phẩm. Các dạng bào chế dược phẩm như vậy có thể được sản xuất theo cách đã biết, ví dụ, bằng các quy trình trộn, tạo hạt, đóng viên, phủ đường hoặc bao phim.

Chất dạng phân tán lỏng để dùng qua đường miệng có thể là xi-rô, nhũ tương và hỗn dịch. Xi-rô có thể chứa chất mang, ví dụ, sacaroza hoặc sacaroza với glycerin và/hoặc manitol và/hoặc sorbitol.

Hỗn dịch và nhũ tương có thể chứa chất mang, ví dụ như gôm tự nhiên, aga, natri alginat, pectin, metylxenluloza, carboxymetylxenluloza, hoặc rượu polyvinyl. Hỗn dịch hoặc dung dịch để tiêm trong cơ có thể chứa, cùng với hoạt chất, chất mang được dụng, ví dụ nước vô trùng, dầu ô liu, etyl oleat, glycol, ví dụ propylen glycol, và nếu muốn, một lượng lidocain hydroclorua thích hợp.

Các dung dịch để tiêm có thể chứa chất mang là, ví dụ, nước vô trùng hoặc tốt hơn là chúng có thể ở dạng dung dịch nước muối đẳng trương, vô trùng. Các chế

phẩm để tiêm (ví dụ, dùng trong tĩnh mạch) có thể chứa các tá dược để tăng khả năng hòa tan của các hợp chất thành phần (ví dụ, các hợp chất theo sáng chế). Tá dược thích hợp bao gồm các cyclodextrin như captisol. Các dược phẩm thích hợp để phân phối bằng cách tiêm không kim, ví dụ, qua da, cũng có thể được sử dụng.

Hiệu lực điều trị

Các hợp chất theo sáng chế là hữu dụng trong điều trị. Do đó, sáng chế đề xuất các hợp chất, các chế phẩm và các tổ hợp như được mô tả ở đây, để sử dụng trong y học. Sáng chế đề xuất các hợp chất như được mô tả ở đây, để sử dụng trong điều trị bệnh cho cơ thể người hoặc động vật. Để tránh nghi ngờ, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng dưới dạng solvat.

Các hợp chất, các chế phẩm và các tổ hợp theo sáng chế là hữu dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm khuẩn. Do đó, sáng chế đề xuất hợp chất, chế phẩm hoặc tổ hợp theo sáng chế để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm khuẩn. Sáng chế còn đề xuất việc sử dụng hợp chất, chế phẩm hoặc tổ hợp theo sáng chế trong sản xuất thuốc để sử dụng trong phòng ngừa hoặc điều trị bệnh nhiễm khuẩn. Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm khuẩn ở đối tượng cần điều trị, phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng đã nêu dùng lượng hữu hiệu của hợp chất, chế phẩm hoặc tổ hợp như được mô tả ở đây.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng dưới dạng các chất điều trị độc lập. Ví dụ, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng dưới dạng các chất bổ trợ độc lập trong liệu pháp kháng khuẩn, ví dụ trong các chế độ hóa trị liệu. Cách khác, chúng có thể được sử dụng kết hợp với các chất kháng sinh, và tùy ý với các chất ức chế MBL, để tăng cường tác dụng của chất kháng sinh. Các hợp chất theo sáng chế có thể có ứng dụng đặc biệt trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm khuẩn do vi khuẩn gây ra, trong đó vi khuẩn này kháng lại việc điều trị bằng việc sử dụng một mình các chất kháng sinh, đặc biệt là khi khả năng kháng này được gây ra bởi sự có mặt của các enzym SBL. Việc điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm như vậy bằng một mình các chất kháng sinh β -lactam có thể là không thành công. Do đó,

các hợp chất theo sáng chế là hữu dụng trong việc loại bỏ hoặc làm giảm khả năng kháng kháng sinh, đặc biệt là ở vi khuẩn Gram âm. Đặc biệt là, các hợp chất này là hữu dụng trong việc loại bỏ hoặc làm giảm khả năng kháng gây ra bởi các enzym SBL.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm khuẩn bằng cách dùng đồng thời với (i) chất kháng sinh và/hoặc (ii) chất ức chế MBL. Sáng chế còn đề xuất chất kháng sinh để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm khuẩn bằng cách dùng đồng thời với (i) hợp chất theo sáng chế và tùy ý (ii) chất ức chế MBL. Sáng chế còn đề xuất chất ức chế MBL để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm khuẩn bằng cách dùng đồng thời với (i) hợp chất theo sáng chế và tùy ý (ii) chất kháng sinh.

Sáng chế còn đề xuất việc sử dụng hợp chất theo sáng chế trong sản xuất thuốc để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm khuẩn bằng cách dùng đồng thời với (i) chất kháng sinh và/hoặc (ii) chất ức chế MBL. Sáng chế còn đề xuất việc sử dụng chất kháng sinh trong việc sản xuất thuốc để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm khuẩn bằng cách dùng đồng thời với (i) hợp chất theo sáng chế và tùy ý (ii) chất ức chế MBL. Sáng chế còn đề xuất việc sử dụng chất ức chế MBL trong việc sản xuất thuốc để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm khuẩn bằng cách dùng đồng thời với (i) hợp chất theo sáng chế và tùy ý (ii) chất kháng sinh.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm khuẩn ở đối tượng cần điều trị hoặc phòng ngừa, phương pháp này bao gồm việc dùng đồng thời hợp chất theo sáng chế với (i) và chất kháng sinh và/hoặc (ii) chất ức chế MBL.

Theo một khía cạnh, đối tượng cần điều trị là động vật có vú, đặc biệt là người. Tuy nhiên, đối tượng này có thể không phải là người. Các động vật không phải là người được ưu tiên bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các loài linh trưởng, như khỉ đuôi sóc hoặc khỉ, động vật nuôi thương mại, như ngựa, bò, cừu hoặc lợn, và thú cưng, như chó, mèo, chuột nhắt, chuột cống, chuột lang, chồn, chuột nhảy hoặc chuột đồng. Đối tượng có thể là động vật bất kỳ mà có khả năng bị nhiễm vi khuẩn.

Các hợp chất, các chế phẩm và các tổ hợp được mô tả ở đây là hữu dụng trong điều trị bệnh nhiễm khuẩn xảy ra sau khi tái phát sau điều trị bằng kháng sinh. Do đó, các hợp chất, các chế phẩm và các tổ hợp có thể được sử dụng trong điều trị bệnh nhân mà trước đó đã được điều trị bằng kháng sinh đối với (cùng một loại) bệnh nhiễm khuẩn.

Vi khuẩn gây ra bệnh nhiễm có thể là vi khuẩn bất kỳ biểu hiện enzym SBL hoặc chất tương tự enzym này. Điển hình là vi khuẩn gây ra bệnh nhiễm biểu hiện enzym SBL. Vi khuẩn điển hình là Gram âm. Vi khuẩn có thể đặc biệt là vi khuẩn gây bệnh. Điển hình là, bệnh nhiễm khuẩn được điều trị bằng cách sử dụng các hợp chất theo sáng chế là kháng lại việc điều trị bằng chất kháng sinh thông thường khi chất kháng sinh thông thường được sử dụng một mình hoặc kết hợp với thành phần khác. Ví dụ, bệnh nhiễm khuẩn được điều trị bằng cách sử dụng các hợp chất theo sáng chế có thể kháng lại việc điều trị khi chất kháng sinh thông thường được sử dụng chỉ kết hợp với chất ức chế MBL.

Vi khuẩn Gram âm mà khả năng kháng kháng sinh của chúng có thể được loại bỏ bằng cách sử dụng các hợp chất có công thức chung (I) là các vi khuẩn mà tạo ra các serin- β -lactamaza, mà có thể là các serin- β -lactamaza thuộc các phân nhóm A, C hoặc D. Đặc biệt là, vi khuẩn có thể là các loài mà tạo ra các β -lactamaza phổ rộng (ESBL) và/hoặc các carbapenemaza, đặc biệt là các nhóm OXA và/hoặc KPC của các carbapenemaza, tốt hơn là nhóm OXA của các carbapenemaza.

Bệnh nhiễm khuẩn có thể gây ra bởi vi khuẩn từ họ Enterobacteriaceae, Pseudomonadaceae và/hoặc Moraxellaceae, thông thường hơn là bệnh nhiễm khuẩn gây ra bởi vi khuẩn từ các họ Enterobacteriaceae và/hoặc Pseudomonadaceae, và thông thường nhất là bệnh nhiễm khuẩn gây ra bởi vi khuẩn từ họ Enterobacteriaceae. Bệnh nhiễm khuẩn có thể gây ra bởi *Pseudomonas* (ví dụ, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas oryzae*, hoặc *Pseudomonas plecoglossicida*), *Klebsiella*, *Escherichia*, *Enterobacter*, *Acinetobacter* hoặc *Burkholderia*. Tốt hơn là bệnh nhiễm khuẩn có thể gây ra bởi *Pseudomonas* (ví dụ, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas oryzae*, hoặc *Pseudomonas plecoglossicida*), *Klebsiella*, *Escherichia*, *Enterobacter*, hoặc *Acinetobacter*. Tốt hơn nữa là, bệnh nhiễm khuẩn gây ra bởi *Acinetobacter* hoặc *Klebsiella*, tốt nhất là *Acinetobacter*. Ví dụ, bệnh

nhiễm khuẩn có thể gây ra bởi *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter Cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* hoặc *Acinetobacter baumannii*. Tốt hơn là, bệnh nhiễm khuẩn có thể gây ra bởi *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter Cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*, hoặc *Acinetobacter baumannii*. Tốt hơn nữa là, bệnh nhiễm khuẩn gây ra bởi *Acinetobacter baumannii* hoặc *Klebsiella pneumoniae*, tốt nhất là *Acinetobacter baumannii*. Vi khuẩn có thể là tác nhân gây bệnh cơ hội.

Hợp chất, chế phẩm hoặc tổ hợp theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh nhiễm và các tình trạng bệnh gây ra bởi vi khuẩn bất kỳ nêu trên hoặc kết hợp của các vi khuẩn nêu trên. Đặc biệt là, hợp chất, chế phẩm hoặc tổ hợp theo sáng chế có thể được sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh viêm phổi. Hợp chất, chế phẩm hoặc tổ hợp có thể còn được sử dụng trong điều trị sốc nhiễm khuẩn, nhiễm trùng đường niệu, và các bệnh nhiễm trùng đường tiêu hóa, da hoặc mô mềm.

Hợp chất, chế phẩm hoặc tổ hợp theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị bệnh nhân bị nhiễm Enterobacteriaceae kháng Carbapenem (CRE). CRE có thể phát hiện thấy trong cộng đồng hoặc trong bệnh viện, và các cơ sở mà thường liên quan đến những bệnh nhân dài hạn và những bệnh nhân đang trải qua các can thiệp y tế đáng kể như thường được chăm sóc tại các Đơn vị Chăm sóc Chuyên sâu (Intensive Care Units - ICUs).

Hợp chất, chế phẩm hoặc tổ hợp theo sáng chế có thể được dùng cho đối tượng để phòng ngừa sự khởi phát hoặc tái phát của một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh nhiễm khuẩn. Đây là điều trị dự phòng. Theo phương án này, đối tượng có thể là không có triệu chứng. Đối tượng điển hình là đối tượng mà đã tiếp xúc với vi khuẩn. Lượng hữu hiệu trong điều trị dự phòng của chất hoặc chế phẩm được dùng cho đối tượng như vậy. Lượng hữu hiệu trong điều trị dự phòng là lượng mà phòng ngừa sự khởi phát của một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh nhiễm khuẩn.

Hợp chất, chế phẩm hoặc tổ hợp theo sáng chế có thể được dùng cho đối tượng để điều trị một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh nhiễm khuẩn. Theo phương án này, đối tượng điển hình là có triệu chứng. Lượng hữu hiệu trong điều trị của chất hoặc

chế phẩm được dùng cho đối tượng như vậy. Lượng hữu hiệu trong điều trị là lượng hữu hiệu để làm thuyên giảm một hoặc nhiều triệu chứng của rối loạn.

Lượng hữu hiệu trong điều trị hoặc trong điều trị dự phòng của hợp chất theo sáng chế được dùng cho đối tượng. Liều lượng có thể được xác định theo các thông số khác nhau, đặc biệt là theo hợp chất được sử dụng; tuổi tác, thể trọng và tình trạng của đối tượng được điều trị; đường dùng; và chế độ dùng yêu cầu. Bác sĩ điều trị sẽ có thể xác định đường dùng và liều lượng cần thiết đối với đối tượng cụ thể bất kỳ. Liều hàng ngày điển hình là từ khoảng 0,01 đến 100 mg/kg, tốt hơn là từ khoảng 0,1 mg/kg đến 50 mg/kg, ví dụ, từ khoảng 1 đến 10 mg/kg thể trọng, theo hoạt tính của chất ức chế cụ thể, tuổi tác, thể trọng và tình trạng của đối tượng được điều trị, loại và độ nặng của bệnh và tần suất và đường dùng. Tốt hơn là, liều lượng hàng ngày là từ 70 mg đến 3,5 g. Đôi khi, liều lượng cao hơn là cần thiết, như từ khoảng 0,01 đến khoảng 250 mg/kg, ví dụ, từ khoảng 0,1 mg/kg đến khoảng 200 mg/kg, ví dụ, từ khoảng 1 đến khoảng 150 mg/kg thể trọng, theo hoạt tính của chất ức chế cụ thể, tuổi tác, thể trọng và tình trạng của đối tượng được điều trị, loại và độ nặng của bệnh và tần suất và đường dùng. Liều lượng hàng ngày được ưu tiên có thể là, ví dụ, từ 70 mg đến 8 g. Liều lượng cao hơn có thể là đặc biệt thích hợp nếu hợp chất theo sáng chế được dùng cho đối tượng nhiều lần mỗi ngày, như 2, 3 hoặc 4 lần/ngày, ví dụ, 4 lần/ngày. Liều lượng hàng ngày thích hợp có thể là từ 70 mg đến 8 g/ngày được dùng dưới dạng 2, 3 hoặc 4 liều riêng rẽ.

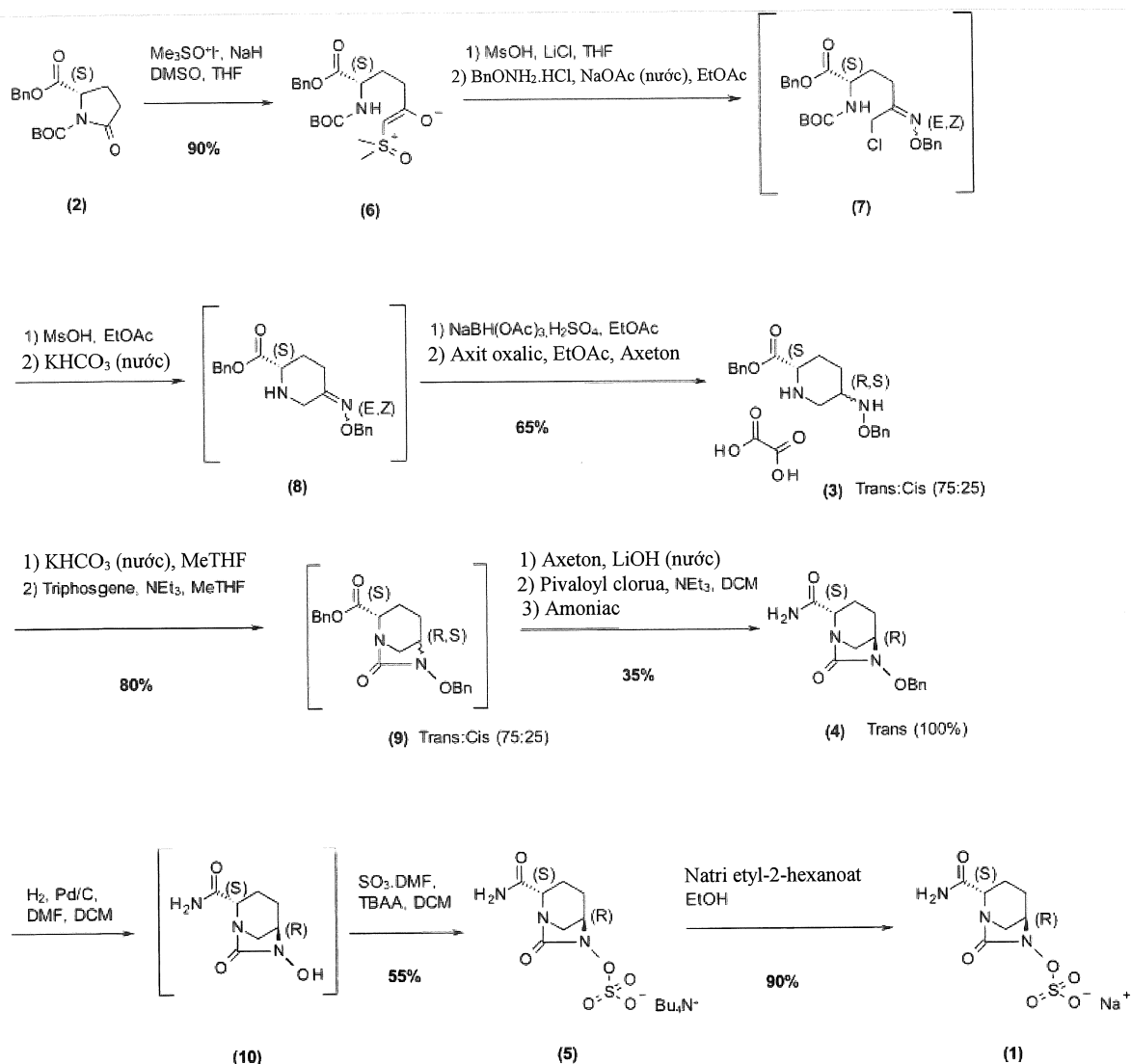
Nếu hợp chất theo sáng chế được dùng cho đối tượng kết hợp với hoạt chất khác (ví dụ dưới dạng dược phẩm kết hợp chứa chất kháng sinh và tùy ý chất ức chế MBL), thì liều hoạt chất khác (ví dụ, chất ức chế MBL và/hoặc chất kháng sinh) có thể được xác định như được mô tả trên đây. Liều này có thể được xác định theo nhiều thông số khác nhau, đặc biệt là theo hoạt chất được sử dụng; tuổi tác, thể trọng và tình trạng của đối tượng được điều trị; đường dùng; và chế độ dùng yêu cầu. Tương tự, bác sĩ điều trị sẽ có thể xác định đường dùng và liều lượng cần thiết đối với đối tượng cụ thể bất kỳ. Liều dùng hàng ngày điển hình là từ khoảng 0,01 đến 100 mg/kg, tốt hơn là từ khoảng 0,1 mg/kg đến 50 mg/kg, ví dụ, từ khoảng 1 đến 10 mg/kg thể trọng, theo hoạt tính của chất ức chế cụ thể, tuổi tác, thể trọng và tình trạng của đối tượng được điều trị, loại và độ nặng của bệnh và tần suất và đường dùng. Tốt hơn là,

liều lượng hàng ngày là từ 70 mg đến 3,5 g. Đôi khi, liều lượng cao hơn được yêu cầu, như từ khoảng 0,01 đến khoảng 250 mg/kg, ví dụ, từ khoảng 0,1 mg/kg đến khoảng 200 mg/kg, ví dụ, từ khoảng 1 đến khoảng 150 mg/kg thể trọng, theo hoạt tính của chất ức chế cụ thể, tuổi tác, thể trọng và tình trạng của đối tượng được điều trị, loại và độ nặng của bệnh và tần suất và đường dùng. Liều lượng hàng ngày được ưu tiên có thể là ví dụ, từ 70 mg đến 8 g. Các liều lượng cao hơn có thể là đặc biệt thích hợp nếu tổ hợp hoặc chế phẩm theo sáng chế được dùng cho đối tượng nhiều lần mỗi ngày, như 2, 3 hoặc 4 lần/ngày, ví dụ, 4 lần/ngày. Liều lượng hàng ngày thích hợp có thể là từ 70 mg đến 8 g mỗi ngày được dùng theo 2, 3 hoặc 4 liều dùng riêng rẽ.

Các ví dụ dưới đây minh họa sáng chế. Tuy nhiên, các ví dụ này không làm giới hạn phạm vi của sáng chế theo cách bất kỳ. Về vấn đề này, quan trọng là hiểu rằng các thử nghiệm cụ thể được sử dụng trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế này được thiết kế chỉ để cung cấp chỉ dẫn hoạt tính sinh học. Có nhiều thử nghiệm để xác định hoạt tính sinh học, và do đó kết quả âm tính trong bất kỳ thử nghiệm cụ thể nào cũng không có tính quyết định.

Chi tiết thử nghiệm

Phương pháp tổng hợp chung

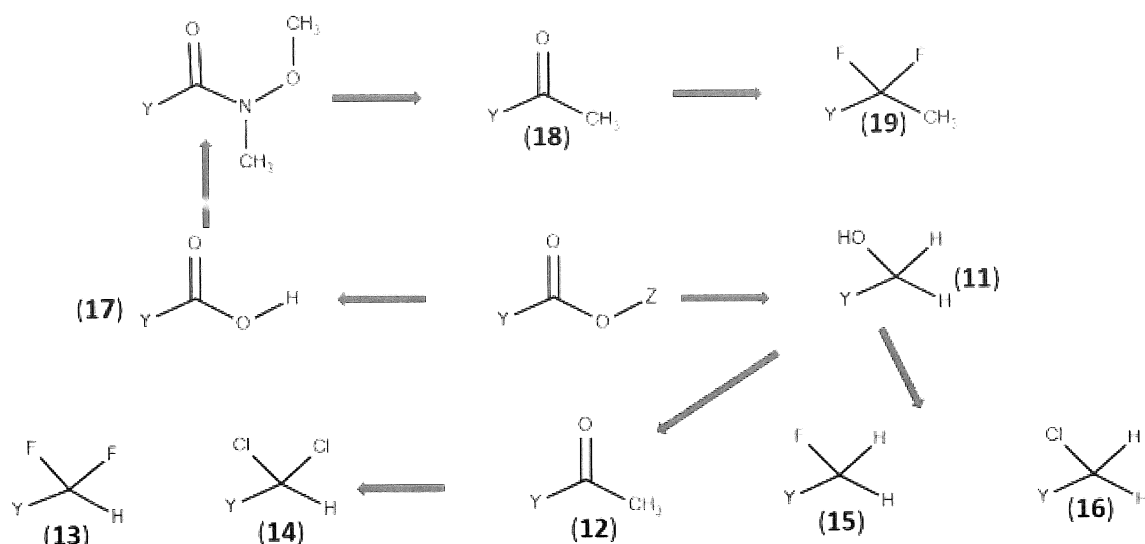


Sơ đồ 1

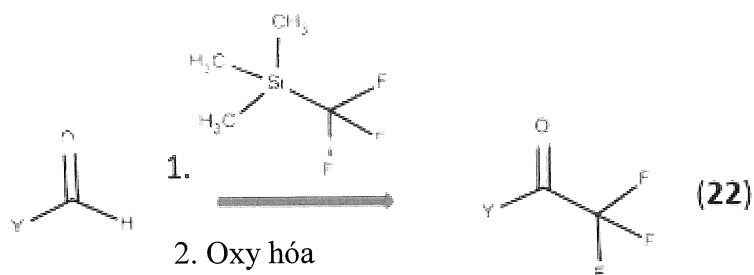
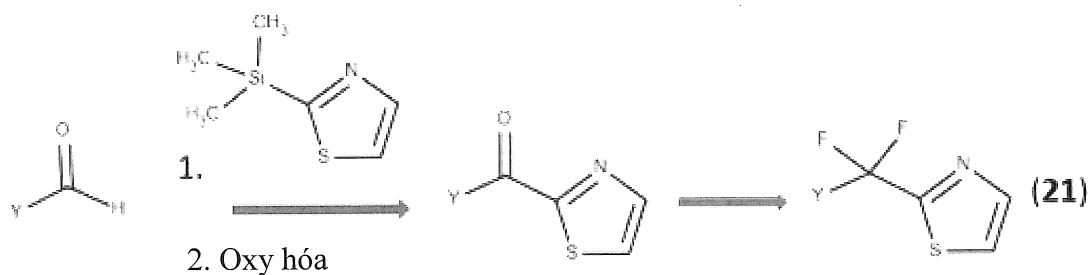
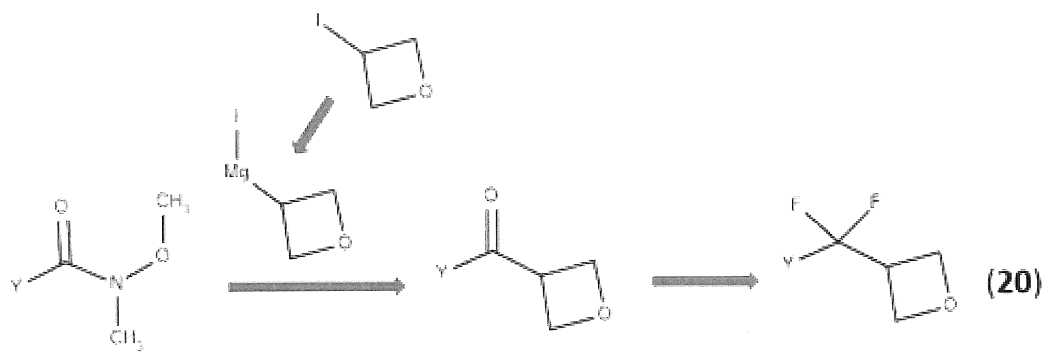
Có một số phương pháp tổng hợp avibactam (1). Một trong số các con đường chính được thể hiện trên Sơ đồ 1, được thể hiện bởi Ball, M. *et al*, Organic Process Research and Development, 2016, **20**, 1799. Hợp chất BOC-pyrrolidinon (2) phản ứng với chất phản ứng sulfoxoni ylit để tạo ra tại chỗ hợp chất ylit mở vòng mới (6). Proton hóa tạo ra các hợp chất sulfoxoni điện tích dương mà bị tấn công một cách ái nhân bởi anion clorua, dẫn đến sự mất DMSO và tạo ra clometyl keton, hợp chất này ngưng tụ với O-benzyl hydroxylamin để tạo ra hợp chất oxim (7). Tương tự, hợp chất thu được không được tách mà được xử lý với axit để loại bỏ nhóm bảo vệ BOC và khi kiềm hóa, sự vòng hóa tự phát sẽ xảy ra với sự mất chính thức axit HCl để tạo ra vòng được mở rộng (8). Sản phẩm này cũng không cần phải tách mà sự khử chọn lọc lập thể đối với liên kết đôi oxim, sau đó là sự tạo thành muối với axit oxalic đã tạo

điều kiện cho việc tách piperidin (3). Sự vòng hóa bằng cách sử dụng triphosgen làm nguồn phosgen tạo ra hợp chất ure hai vòng (9) sau đó sự thủy phân este và sự tạo thành amit đã tạo ra carboxamit của avibactam như được thể hiện trên công thức (4). Cuối cùng là, sự khử benzyl hóa và sự sulfonat hóa tạo ra avibactam (1).

Sử dụng nhóm thế không phải là este trên pyrrolidinon ban đầu có thể tạo ra chất tương tự khác của avibactam. Hơn nữa, hợp chất trung gian (3) hiện có bán trên thị trường (ví dụ, từ Shanghai Habo Chemical Technology Company hoặc Frapps Chemicals Co, Zhejiang, China, <http://www.frappschem.com>), do đó nhiều nhóm thế có thể đạt được từ hợp chất trung gian giai đoạn sau này. Ví dụ được thể hiện trên các sơ đồ 2a và b dưới đây.

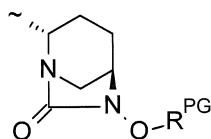


Sơ đồ 2a



Sơ đồ 2b

Trong các sơ đồ 2a và 2b, Z là nhóm thế este thích hợp như nhóm benzyl trong hợp chất (9) của sơ đồ 1. Y là nhóm:



trong đó R^{PG} là nhóm bảo vệ, ví dụ nhóm benzyl hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$. Nhóm bảo vệ này có thể được loại bỏ sau khi tổng hợp phần còn lại của hợp chất, và nhóm SO_3H hoặc SO_3^- được tạo ra, theo cách tương tự như cách được mô tả trong sơ đồ 1 trên đây.

Như được mô tả trên Sơ đồ 2a, nhóm chức este như trong hợp chất (9) trên sơ đồ 1 có thể được khử thành rượu (11) mà có thể được oxy hóa thành aldehyt (12).

Aldehyt này có thể được chuyển hóa thành nhóm thế diflometyl (**13**) hoặc nhóm thế diclometyl (**14**) bằng cách sử dụng DAST (diethylaminosulfur triflorua, xem Xu, Y., Prestwich, G. D., *Journal of Organic Chemistry*, 2002, **67**, 20, 7158 – 7161) hoặc PCl5 (Gauthier, J. *et al*, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2008, **18**, 923 – 928) hoặc các chất phản ứng tương tự, phương pháp hóa học đã được biết rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Tương tự, rượu có thể được chuyển hóa thành flometyl (**15**) với DAST (Liu, Y. *et al*, *Organic Letters*, 2004, **6**, 209 – 212) và clometyl (**16**) với thionyl clorua (Gudipati, V. *et al*, *Journal of Organic Chemistry*, 2006, **71**, 3599 – 3607). Cũng vậy, axit (**17**) có thể được chuyển hóa thành metyl keton (**18**) bằng cách sử dụng hóa chất Weinreb amit chuẩn mà có thể được chuyển hóa tương tự thành nhóm thế difloetyl (**19**) với DAST.

Khoảng rộng các nhóm thế có thể đạt được bằng cách sử dụng hóa học Weinreb amit như được thể hiện trên Sơ đồ 2b. Ví dụ, Grignard thu được từ 3-iodooxetan (có bán trên thị trường từ công ty Sigma Aldrich) có thể phản ứng về mặt nguyên tắc với chất phản ứng Weinreb nêu trên để tạo ra keton tương tự mà có thể được chuyển hóa thành nhóm tương tự diflo (**20**) bằng cách sử dụng chất phản ứng DAST thông thường. Phương pháp hóa học này cũng có thể được áp dụng cho nhóm thế alkyl diflometylen mạch dài hơn cũng như nhóm thế aryl diflometylen.

Đối với các dị vòng cụ thể nhất định, phương pháp hóa học khác có thể được sử dụng. Ví dụ, 2-trimetylthiazol có thể phản ứng với các aldehyt sau đó là sự phân cắt TMS ete và oxy hóa rượu để tạo ra 2-thiazolyl keton (**21**) (ví dụ về phương pháp hóa học này, xem Dondoni, A. *et al*, *JOC*2004, **69**, 5023) mà có thể được chuyển hóa thành diflometylen bằng cách sử dụng chất phản ứng DAST. Hóa chất silic liên quan có thể được sử dụng để tạo ra ví dụ nhóm thế triflometyl keton, chẳng hạn như (triflometyl)trimetylsilan có thể phản ứng với các aldehyt để tạo ra carbinol tương ứng (Cheng, H., *et al Tet. Lett.*, 2013, **54**, 4483). Sau đó phản ứng oxy hóa chuẩn tạo ra triflometyl keton (**22**).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Kỹ thuật chung

Phổ ^1H NMR được báo cáo ở 300 hoặc 400 MHz trong dung dịch DMSO- d_6 (δ tính theo ppm), sử dụng cloroform làm chuẩn tham chiếu (7,25 ppm). Nếu vô số đỉnh được báo cáo thì các chữ viết tắt sau được sử dụng: s (tín hiệu đơn), d (tín hiệu đôi), t (tín hiệu ba), m (tín hiệu đa), bs (tín hiệu đơn rộng), dd (hai tín hiệu đôi), dt (hai tín hiệu ba), q (tín hiệu tư). Các hằng số kết hợp, khi được đưa ra, được báo cáo bằng héc (Hz).

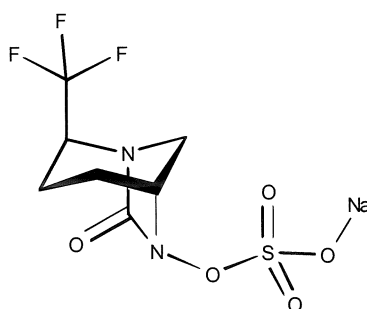
Tất cả các phản ứng được thực hiện trong môi trường khí nitơ hoặc argon trơ, trừ khi được quy định khác (ví dụ, ví dụ, các phản ứng hydro hóa).

Các chữ viết tắt

ACN	axetonitril
DAST	diethylaminosulfur triflorua
DCM	diclometan
DIPEA	N,N-diisopropyletylamin
DMAP	4-dimetylamino pyridin
DMSO	dimetylsulfoxit
h	giờ
HMBC	tương quan dị nhân đa liên kết (heteronuclear multiple bond correlation)
p.s.i	pao trên một inơ vuông (pounds per square inch)
SO ₃ :pyr	phức hợp pyridin-lưu huỳnh trioxit
TEA	trietylamin
TEMPO	(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-1-yl)oxyl
THF	tetrahydrofuran

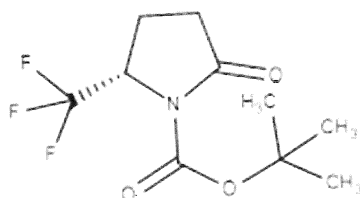
Ví dụ 1

Natri (2S, 5R)-7-oxo-2-(triflometyl)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfat



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng về cơ bản là phương pháp giống như được báo cáo đối với avibactam (Ball, M. *et al*, Organic Process Research and Development, 2016, **20**, 1799) ngoại trừ bắt đầu từ (5S)-5-(triflometyl)-2-pyrrolidinon.

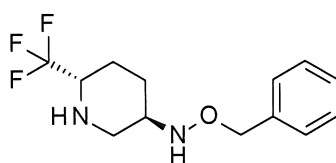
a. tert-Butyl (5S)-2-oxo-5-(triflometyl)pyrrolidin-1-carboxylat



Dung dịch chứa (5S)-5-(triflometyl)-2-pyrrolidinon (có bán trên thị trường từ công ty Manchester Organics) (5 g, 32,7 mmol) trong DCM (60 mL) ở 0°C được xử lý với triethylamin (5,5 mL, 4,0 g, 39,2 mmol) và DMAP (0,4 g, 0,1 mmol) sau đó dung dịch chứa di-tert butyl dicarbonat (8,6 g, 39,2 mmol) trong DCM (20 mL) được bổ sung từng giọt vào trong 10 phút. Sau 0,5 giờ, hỗn hợp được phân bố giữa DCM và dung dịch nước axit xitric 10% và phần chiết hữu cơ được rửa bằng nước, làm khô (Na_2SO_4) và bay hơi để thu được dầu (9,4 g), dầu này được sắc ký trên silic oxit, rửa giải bằng 0-25% etyl axetat trong toluen để thu được dầu (7,9 g, 96%).

M/z 276 ($M+\text{Na}$)⁺.

b. (3R,6S)-N-(Benzyloxy)-6-(triflometyl)piperidin-3-amin



Để giải thích chi tiết về trình tự phản ứng này, xem (Ball, M. *et al*, Organic Process Research and Development, 2016, **20**, 1799).

DMSO (10 mL) được bổ sung vào hỗn hợp của trimetylsulfoxoni iodua (1,6 g, 7,3 mmol) và kali t-butoxit (0,72 g, 6,4 mmol) trong THF (7 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ sau đó làm lạnh đến -12°C (nhiệt độ trong hỗn hợp). Dung dịch chứa tert-butyl (5S)-2-oxo-5-(triflometyl)pyrrolidin-1-

carboxylat (1,5 g, 5,8 mmol) trong THF (4 mL) được bổ sung từng giọt vào trong 5 phút và hỗn hợp được khuấy ở -12°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được xử lý với dung dịch nước amoni clorua 20% (13 mL) và hỗn hợp được khuấy được để ấm đến nhiệt độ trong phòng sau đó chiết hai lần bằng etyl axetat. Các phần chiết gom lại được rửa bằng dung dịch nước natri clorua 10% và sau đó cô đặc đến khoảng dung dịch 20 mL, dung dịch này được sử dụng trực tiếp trong giai đoạn tiếp theo.

(Phôi khối của dung dịch là phù hợp với sự tạo thành (1Z,5S)-5-{[(tert-butoxy)carbonyl]amino}-1-[dimetyl(oxo)-lambda-6-sulfanyliumyl]-6,6,6-triflohex-1-en-2-olat).

Dung dịch etyl axetat nêu trên (20 mL) được xử lý với O-benzylhydroxylamin hydroclorua và hỗn hợp được gia nhiệt ở 60°C trong 2,75 giờ, sau đó được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng trước khi rửa bằng dung dịch nước natri clorua 10%. Dung dịch này được giảm thể tích đến khoảng 10 mL và được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

(Phôi khối của dung dịch là phù hợp với sự tạo thành tert-butyl N-[(2S,5E/Z)-5-[(benzyloxy)imino]-6-clo-1,1,1-triflohexan-2-yl]carbammat).

Dung dịch etyl axetat nêu trên (10 mL) được xử lý với axit metansulfonic (1,1 mL, 1,7 g, 17,4 mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 45°C trong 1 giờ, sau đó được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được bổ sung vào dung dịch chứa kali bicacbonat (2,9 g, 29 mmol) trong nước (10 mL) và khuấy ở 45°C trong 3 giờ. Sau khi làm nguội, các pha được phân tách và pha etyl axetat được rửa bằng dung dịch nước natri clorua 10%. Dung dịch etyl axetat được sử dụng nguyên như vậy trong bước tiếp theo.

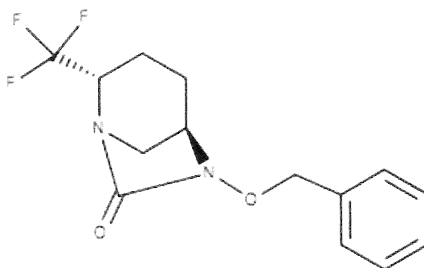
(Phôi khối của dung dịch là phù hợp với sự tạo thành (3E/Z,6S)-N-(benzyloxy)-6-(triflometyl)piperidin-3-imin).

Dung dịch etyl axetat nêu trên được làm lạnh đến -15°C và axit sulfuric đặc (0,6 g, 0,3 mL, 6 mmol) được bổ sung vào đó. Sau đó natri triaxetoxymetaphorohydrat (0,5 g, 2,4 mmol) được bổ sung thành từng phần vào, để nhiệt độ tăng từ -15°C đến -5°C trong 1 giờ. Nước được bổ sung vào sau đó là dung dịch amoniac đặc (1 mL). Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat và phần chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm

khô và bay hơi để thu được dầu, dầu này được sắc ký trên silic oxit, rửa giải bằng 15-40% etyl axetat trong DCM để thu được (3R,6S)-N-(benzyloxy)-6-(triflometyl)-piperidin-3-amin dưới dạng dầu (184 mg, 12% qua 4 giai đoạn).

M/z 275 (M+H)⁺.

c. (2S,5R)-6-(Benzyloxy)-2-(triflometyl)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-7-on



Hỗn hợp của (3R,6S)-N-(benzyloxy)-6-(triflometyl)piperidin-3-amin (0,18 g, 0,67 mmol) và kali cacbonat (0,53 g, 3,82 mmol) trong DCM (20 mL) được xử lý với triphosgen (0,2 g, 0,67 mmol) ở -10°C. Sau 30 phút DMAP (3 mg, 0,03 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm sau đó được rửa bằng nước, làm khô (Na₂SO₄) và làm bay hơi. Phần cặn thu được được sắc ký trên silic oxit, rửa giải bằng gradient etyl axetat-DCM thu được chất rắn không màu (0,16 g, 81%).

M/z 301,4 (M+H)⁺.

d. Natri (2S, 5R)-7-oxo-2-(triflometyl)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfat

Dung dịch chứa (2S,5R)-6-(benzyloxy)-2-(triflometyl)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-7-on (163 mg, 0,54 mmol) trong iso-propanol (5 mL) được xử lý với phức hợp lưu huỳnh trioxit trimetylamin (85 mg, 0,61 mmol), trietylamin (11 mg, 0,11 mmol), 10% paladi trên than hoạt tính (10 mg) và nước (0,6 mL). Hỗn hợp được hydro hóa trong áp suất bình cầu trong 4,5 giờ sau đó bổ sung thêm phức hợp lưu huỳnh trioxit trimetylamin (82 mg, 0,3 mmol) vào đó. Hỗn hợp được khuấy trong khí quyển nitơ trong 2 giờ, sau đó lọc và cô đến khoảng 1,5 mL. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và xử lý bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (3 mL). Hỗn hợp được tải lên cột pha đảo C18 (kích cỡ 10 g) và rửa giải bằng 0-40% ACN trong nước. Bay hơi các phân đoạn chứa sản phẩm thu được chất rắn màu trắng, chất rắn này được tái hòa tan vào trong nước và được tái sắc ký bằng cách sử dụng điều kiện

sắc ký giống như trên. Bay hơi các phân đoạn chứa sản phẩm thu được chất rắn màu trắng, chất rắn này được tái hòa tan vào trong nước và được tái sắc ký bằng cách sử dụng điều kiện sắc ký tương tự ngoại trừ THF được sử dụng thay cho ACN. Bay hơi thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (86 mg, 51%).

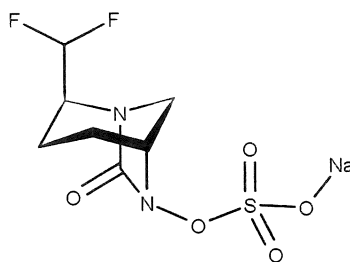
^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 4,09-4,06 (1H, m), 3,89-3,78 (1H, m), 3,24 (1H, d, $J = 12,0$ Hz), 3,13-3,08 (1H, m), 1,92-1,74 (4H, m).

^{19}F NMR (376,4 MHz, d_6 -DMSO) δ -74,7

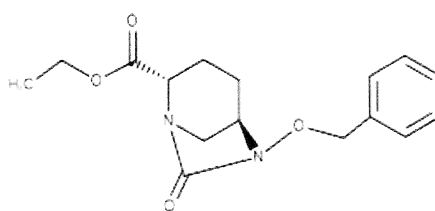
LCMS (ESI $[\text{M}-\text{Na}]^-$) 289,1, (97,2%).

Ví dụ 2

Natri (2S, 5R)-7-oxo-2-(diflometyl)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfat



a. Etyl (2S,5R)-6-(benzyloxy)-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxylat

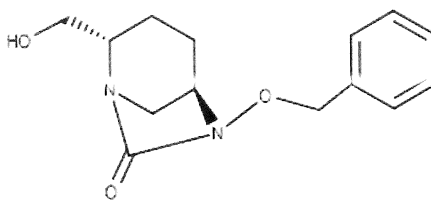


Huyền phù của muối etyl (2S,5R)-5-[(benzyloxy)amino]piperidin-2-carboxylat oxalat (15,0 g, 40,7 mmol; được mua từ Frapps Chemicals Co, Zhejiang, China, <http://www.frappschem.com>) trong THF (150 mL) ở 0°C được xử lý với dung dịch chứa kali hydro cacbonat (16,3 g, 163 mmol) trong nước (150 mL). Sau 1 giờ hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat và các phần chiết gom lại được rửa bằng nước sau đó nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và làm bay hơi để thu được etyl (2S,5R)-5-[(benzyloxy)amino]piperidin-2-carboxylat dưới dạng dầu màu nâu (10,0 g, 88%).

Dung dịch chứa ethyl (2S,5R)-5-[(benzyloxy)amino]piperidin-2-carboxylat (5,0 g, 18 mmol) trong DCM (100 mL) ở 0°C được xử lý với DIPEA (12,5 mL, 72 mmol) sau đó bổ sung dung dịch chứa triphosgen (2,6 g, 9 mmol) trong DCM (10 mL) vào đó. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ, sau đó dung dịch nước kali bicacbonat bão hòa (100 mL) được bổ sung vào đó. Sau 1 giờ, các pha được phân tách và pha DCM được rửa bằng nước sau đó là nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và làm bay hơi để thu được dầu màu nâu (5,0 g, 92%) với dữ liệu phổ phù hợp với ethyl (2S,5R)-6-(benzyloxy)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxylat và sản phẩm này được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế.

M/z 305,4 ($M+H$)⁺.

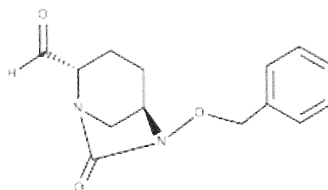
b. (2S,5R)-6-(benzyloxy)-2-(hydroxymetyl)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-on



Dung dịch chứa ethyl (2S,5R)-6-(benzyloxy)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxylat thô (5,0 g, 16,4 mmol) trong THF (75 mL) và ethanol (75 mL) được xử lý ở 0°C với dung dịch chứa lithi borohydrua trong THF (4M; 24 mL, 96 mmol). Sau 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được tái làm lạnh đến 0°C và một phần dung dịch chứa lithi borohydrua trong THF (4M; 12 mL, 48 mmol) nữa được bổ sung vào đó. Sau 16 giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng hỗn hợp được xử lý với dung dịch nước monokali phosphat bão hòa (200 mL) và hỗn hợp được chiết vài lần bằng DCM. Các phần chiết DCM gom lại được rửa bằng nước, sau đó bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và làm bay hơi để thu được dầu màu nâu (5 g). Sản phẩm này được sắc ký trên silic oxit, rửa giải bằng 0-100% ethyl axetat trong hexan thu được dầu không màu (2,2 g, 47% qua 2 bước).

M/z 263,3 ($M+H$)⁺.

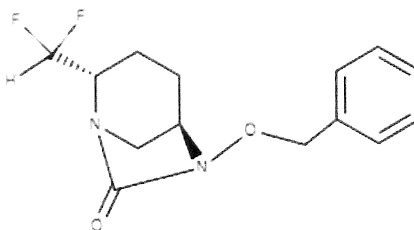
c. (2S,5R)-6-(Benzyloxy)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carbaldehyt



Dung dịch chứa (2S,5R)-6-(benzyloxy)-2-(hydroxymethyl)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-on (1,5 g, 5,7 mmol) trong DCM (50 mL) được xử lý ở 0°C với axit tricloisoxyanuric (1,9 g, 8,6 mmol) và TEMPO (90 mg, 0,6 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 2 giờ sau đó được lọc qua celite, rửa bằng DCM. Các dịch lọc DCM gom lại được rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và làm bay hơi để thu được dầu (1,5 g, 100%), dầu này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

M/z 261,4 ($M+H$)⁺.

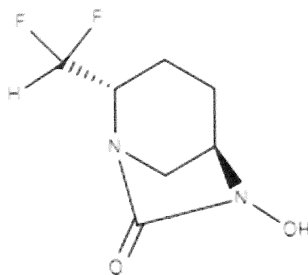
d. (2S,5R)-6-(Benzyloxy)-2-(diflometyl)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-on



Dung dịch chứa (2S,5R)-6-(benzyloxy)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carbaldehyt (1,5 g, 5,7 mmol) trong DCM (30 mL) ở 0°C được xử lý với DAST (1,5 mL, 12 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ sau đó dung môi được loại bỏ bằng cách làm sạch bằng nitơ. Phần cặn thu được được hòa tan trong etyl axetat và được bổ sung vào nước lạnh băng. Pha hữu cơ được phân ly, rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và bay hơi để thu được dầu. Dầu này được sắc ký trên silic oxit, rửa giải bằng 20% etyl axetat trong hexan để thu được dầu màu vàng (0,7 g, 44% qua 2 bước).

M/z 283,3 ($M+H$)⁺.

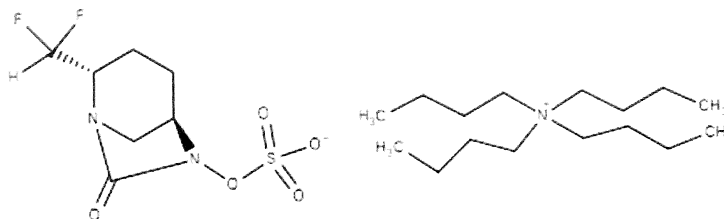
e. (2S,5R)-2-(Diflometyl)-6-hydroxy-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-on



Dung dịch chứa (2S,5R)-6-(benzyloxy)-2-(difluoromethyl)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-on (0,60 g, 2,1 mmol) trong metanol (15 mL) được hydro hóa trên 10% paladi trên than hoạt tính (0,60 g) ở 100 p.s.i. trong bình cao áp bằng thép. Sau 4 giờ hỗn hợp được lọc qua celite, rửa bằng metanol và các dịch lọc gom lại được làm bay hơi để thu được chất rắn màu trắng (0,4 g, 100%), chất rắn này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

M/z 193,3 ($M+H$)⁺.

f. Tetrabutylamoni (2S,5R)-2-(difluoromethyl)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfat



Dung dịch chứa (2S,5R)-2-(difluoromethyl)-6-hydroxy-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-on (0,40 g, 2,1 mmol) trong DCM (30 mL) ở 0°C được xử lý với TEA (1,1 mL, 8,3 mmol) sau đó phức hợp lưu huỳnh trioxit pyridin (0,67 g, 4,2 mmol) được bổ sung. Sau 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng dung dịch chứa n-tetrabutylamoni axetat (0,94 g, 3,1 mmol) trong nước (20 mL) được bổ sung. Sau 2 giờ DCM thêm nữa được bổ sung và các pha được phân tách. Pha DCM được rửa bằng nước, làm khô (Na_2SO_4) và làm bay hơi. Phần cặn thu được được sắc ký trên silic oxit, rửa giải bằng 0-100% etyl axetat trong hexan sau đó là 4% metanol trong DCM, thu được dầu không màu (0,45 g, 42% qua 2 bước).

M/z 271,4 (M)⁻.

g. Natri (2S, 5R)-7-oxo-2-(difluoromethyl)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfat

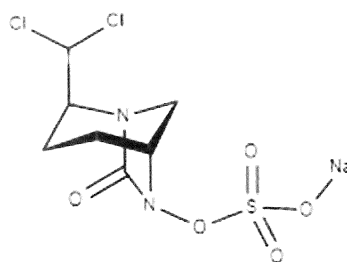
Dung dịch chứa tetrabutylamoni (2S,5R)-2-(diflometyl)-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfat (0,45 g, 0,88mmol) trong nước (10 mL) được xử lý với nhựa Na DowexTM (1 g). Sau 1 giờ hỗn hợp được lọc qua đệm nhựa Na DowexTM. Các dịch lọc gom lại được cho qua lớp đệm nhựa Na DowexTM thứ hai, rửa bằng nước (5 mL) sau đó các dịch lọc gom lại được làm đông khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (202 mg, 78%).

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 6,24 (1H, t, J = 4,4 Hz, CHF₂), 4,06 (1H, m), 3,40 (1H, m), 3,20 (1H, m), 3,05 (1H, m), 1,95-1,75 (4H, m).

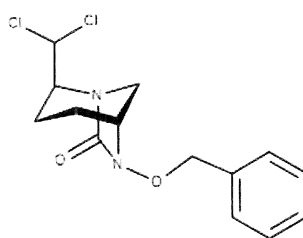
LCMS (ESI [M-Na]⁻) 271,1.

Ví dụ 3

Natri (2S,5R)-2-(diclometyl)-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfat



a. (2S,5R)-6-(Benzyloxy)-2-(diclometyl)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-7-on

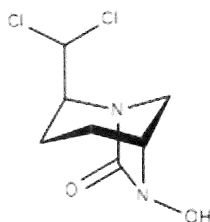


Dung dịch chứa (2S,5R)-6-(benzyloxy)-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carbaldehyt (2,2 g, 8,4 mmol) trong DCM (100 mL) được xử lý với phospho pentaclorua (3,5 g, 16,9 mmol). Sau 16 giờ, hỗn hợp được pha loãng bằng DCM và được rửa bằng nước lạnh băng, nước muối, làm khô (Na₂SO₄) và làm bay hơi. Phần cặn thu được được sắc ký trên silic oxit, rửa giải bằng 0-20% etyl axetat thu được 3 phân đoạn riêng rẽ. Các phân đoạn 1 và 3 không chứa hợp chất mong muốn nhưng phân đoạn 2 (TLC; R_f 0,4 trong 20% etyl axetat/hexan), chất rắn màu trắng (130 mg, 5%), thể hiện dữ liệu phổ phù hợp với hợp chất mong muốn. Đặc biệt là,

các nghiên cứu HMBC NMR thể hiện sự gần gũi về không gian giữa cacbon carbonyl và proton C2-H, do đó xác định được nhóm thế $-CCl_2H$ là trực và C2-không đối xứng là S, như trên sơ đồ.

M/z 315,4, 317,3 ($M+H$)⁺.

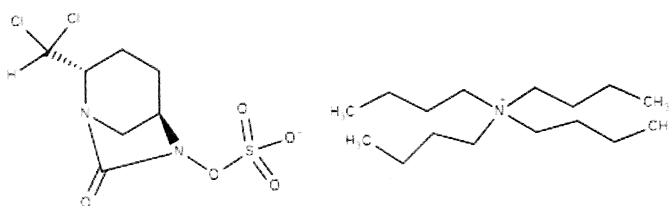
b. (2S,5R)-2-(Diclometyl)-6-hydroxy-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-7-on



Dung dịch chứa 6-(benzyloxy)-2-(diclometyl)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-7-on (130 mg, 0,4 mmol) trong metanol (10 ml) được xử lý với 10% paladi trên than hoạt tính (130 mg) và hydro hóa (áp suất bình cầu) trong 2 giờ. Hỗn hợp được lọc qua celite, rửa bằng metanol. Các dịch lọc gom lại được làm bay hơi để thu được chất rắn màu trắng (85 mg, 92%), chất rắn này được sử dụng ngay trong bước tiếp theo.

M/z 225,4; 227,3 ($M+H$)⁺.

c. Tetrabutylamoni (2S,5R)-2-(diclometyl)-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfat



Dung dịch chứa 2-(diclometyl)-6-hydroxy-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-7-on (85 mg, 0,37 mmol) trong DCM (10 mL) được xử lý ở 0°C với TEA (0,2 mL, 0,8 mmol) và phức hợp lưu huỳnh trioxit pyridin (0,12 g, 0,76 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ, sau đó làm bay hơi đến khô. Phần cặn thu được được tái hòa tan trong DMF (2 mL) và xử lý với TEA (0,4 mL, 1,6 mmol) và phức hợp lưu huỳnh trioxit pyridin thêm nữa (0,12 g, 0,76 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, sau đó dung dịch chứa n-tetrabutylamoni

axetat (0,28 g, 0,8 mmol) trong nước (10 mL) được bổ sung. Sau 2 giờ, hỗn hợp được được pha loãng bằng DCM và phân chiết hữu cơ được rửa bằng nước sau đó là nước muối, làm khô (Na_2SO_4) sau đó làm bay hơi để thu được dầu. Dầu này được sắc ký trên silic oxit, rửa giải bằng 0-100% etyl axetat trong hexan sau đó 6% metanol trong DCM để thu được dầu không màu (68 mg, 33%).

M/z 304,4, 306,3 (M)⁻.

d. Natri (2S,5R)-2-(diclometyl)-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfat

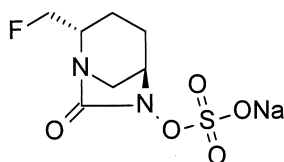
Dung dịch chứa tetrabutylamoni (2S,5R)-2-(diclometyl)-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfat (68 mg, 0,12 mmol) trong nước (2 mL) và ACN (2 mL) được xử lý với nhựa Na DowexTM (0,5 g). Sau 1 giờ, hỗn hợp được lọc qua đệm nhựa Na DowexTM. Các dịch lọc gom lại được cho qua đệm nhựa Na DowexTM thứ hai, rửa bằng nước-ACN (1 mL; 1 mL). Các dịch lọc được cho qua đệm nhựa Na DowexTM thứ hai sau đó các dịch lọc gom lại được làm đông khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (36 mg, 88%).

¹H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 6,25 (1H, d, $J = 0,8$ Hz, CHCl_2), 4,02 (1H, m), 3,45 (1H, m), 3,22 (1H, d), 2,95 (1H, m), 1,95-1,75 (4H, m).

LCMS (ESI [$M-\text{Na}$]⁻) 303,4, 305,4.

Ví dụ 4

Natri (2S, 5R)-2-(flometyl)-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl sulphat



Hợp chất theo ví dụ 4 được điều chế từ rượu trung gian chính bằng cách chuyển hóa thành nhóm thế flometyl sử dụng cách xử lý DAST chuẩn (xem, ví dụ Collet, C. *et al*, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2017, **25**, 5603).



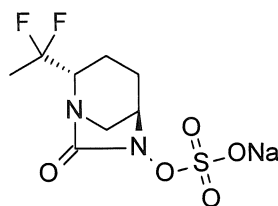
Phần còn lại của quy trình tổng hợp (khử benzyl hóa, sulfonat hóa và tạo muối natri) là theo quy trình được nêu trên đây.

$M/z = 253,0$ (M-Na)⁻.

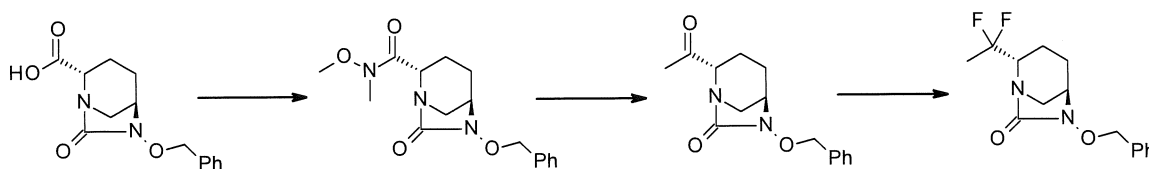
¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 4,71-4,48 (2H, m, CH₂F₂), 3,98 (1H, m), 3,42 (1H, m), 3,19 (1H, m), 2,92 (1H, m), 1,84 (1H, m), 1,78-1,66 (2H, m), 1,51 (1H, m).

Ví dụ 5

Natri (2S, 5R)-2-(1,1-difloetyl)-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl sulphat



Hợp chất theo ví dụ 5 được điều chế bằng cách chuyển hóa axit thành amit Weinreb, tạo thành metyl keton bằng cách sử dụng metyl magie bromua sau đó chuyển hóa metyl keton thành nhóm thế difloetyl bằng cách sử dụng DAST (Wityak, J., *et al*, J. Medicinal Chemistry, 2015, **58**, 2967).



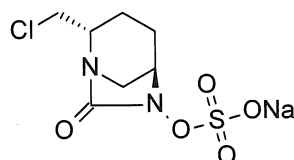
Phần còn lại của quy trình tổng hợp (khử benzyl hóa, sulfonat hóa và tạo muối natri) là theo quy trình được nêu trên đây.

$M/z = 285,0$ (M-Na)⁻.

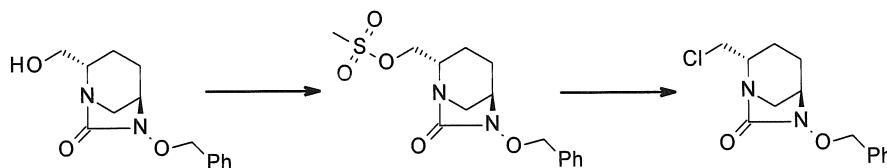
¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 4,02 (1H, m), 3,40 (1H, m), 3,18 (1H, m), 3,02 (1H, m), 1,89-1,79 (2H, m), 1,78-1,65 (2H, m), 1,72 (3H, m), 1,51 (1H, m).

Ví dụ 6

Natri (2S, 5R)-2-(clometyl)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl sulphat



Hợp chất theo ví dụ 6 được điều chế bằng phản ứng của rượu với metan sulfonyl clorua với sự có mặt của triethylamin để tạo ra mesylat tương ứng, sau đó thay thế bằng cách sử dụng tetra-n-butyl amoni clorua để thu được hợp chất trung gian clometyl.



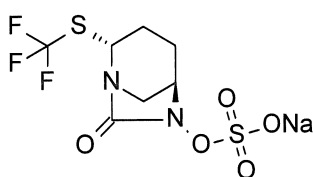
Phần còn lại của quy trình tổng hợp (khử benzyl hóa, sulfonat hóa và tạo muối natri) là theo quy trình được nêu trên đây.

$$M/z = 268,8 (M-Na)^+.$$

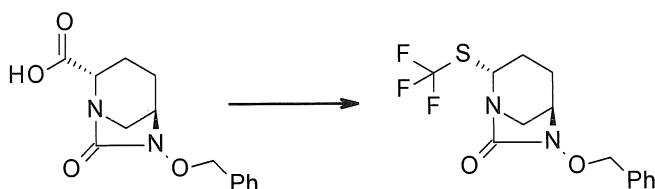
1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ 3,99 (1H, m), 3,88 (1H, m), 3,81 (1H, m), 3,32 (1H, m), 3,19 (1H, m), 2,89 (1H, m), 1,83-1,69 (3H, m), 1,52 (1H, m).

Ví dụ 7

Natri (2R, 5R)-7-oxo-2-[(triflometyl)sulfanyl]-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl sulphat



Hợp chất theo ví dụ 7 được điều chế bằng phương pháp khử carboxyl, sử dụng phương pháp liên quan đến phương pháp để đưa vào các halogen nhưng sử dụng bạc(I) triflometanthiolat theo các điều kiện được mô tả bởi Liu, C. et al (RSC Advances, 2017, 7, 880).



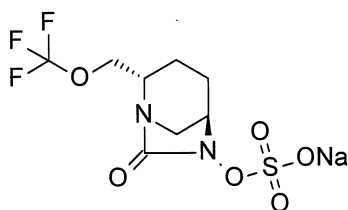
Phần còn lại của quy trình tổng hợp (khử benzyl hóa, sulfonat hóa và tạo muối natri) là theo quy trình được nêu trên đây với sự thay đổi là nhóm benzyl được loại bỏ bằng cách sử dụng titani tetrachlorua khi phản ứng hydro hóa không thành công.

$M/z = 320,9$ ($M-Na$)⁻.

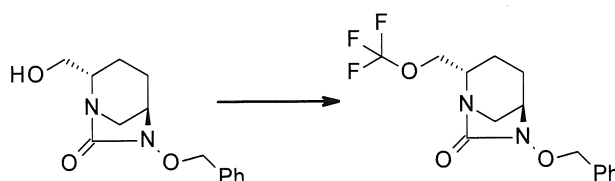
¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 5,04 (1H, dd, J = 12,5 Hz, J = 4,5 Hz, CHSCF₃), 4,01 (1H, d, J = 3,0 Hz), 3,23 (2H, m), 2,01 (2H, m), 1,89-1,72 (2H, m).

Ví dụ 8

Natri (2S, 5R)-7-oxo-2-[(triflometoxy)methyl]-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl sulphat



Hợp chất theo ví dụ 8 được điều chế bằng phản ứng triflometyl hóa rượu sử dụng triflometyltrimetylsilan (TMSCF₃) có sử dụng bạc(I)triflat và Selectfluor theo các điều kiện của Liu, J.-B. et al (Organic Letters, 2017, 17, 5048).



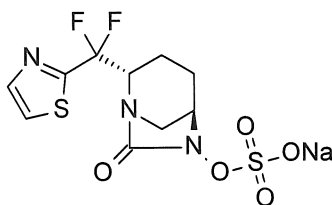
Phần còn lại của quy trình tổng hợp (khử benzyl hóa, sulfonat hóa và tạo muối natri) là theo quy trình được nêu trên đây.

$$M/z = 318,9 (M-Na)^-.$$

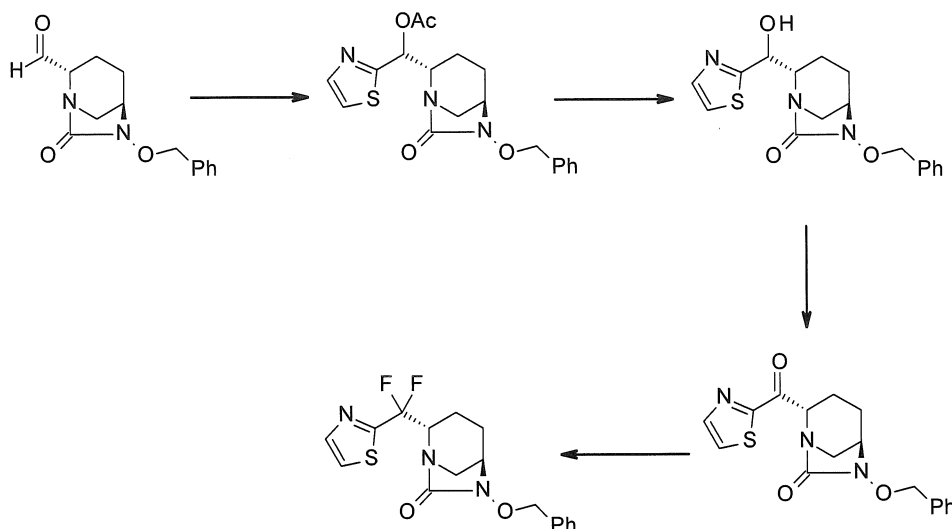
1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ 4,32 (1H, dd, $J = 10,5$ Hz, $J = 9,5$ Hz), 4,16 (1H, dd, $J = 10,5$ Hz, $J = 5,5$ Hz), 3,98 (1H, d, $J = 3$ Hz), 3,45 (1H, m), 3,21 (1H, m), 2,91 (1H, m), 1,85-1,69 (3H, m), 1,48 (1H, m).

Ví dụ 9

Natri (2S, 5R)-2-[diflo(1,3-thiazol-2-yl)metyl]-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl sulphat



Hợp chất theo ví dụ 9 được điều chế từ aldehyt mà được biến đổi thành thiazolyl keton theo phương pháp như được mô tả bởi Dondoni, A., *et al*, (2004, Journal of Organic Chemistry, **69**, 5023), cụ thể là sự tạo ra tại chỗ anion thiazol và phản ứng với aldehyt; bẫy bằng anhydrit axetic để thu được axetat; thủy phân axetat sau đó là oxy hóa giống Swern để tạo ra keton. Hợp chất này được phản ứng với DAST theo cách thông thường để tạo ra diflorua germinal (hai nhóm thế giống nhau ở cùng vị trí).



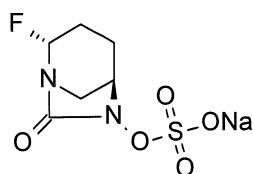
Phần còn lại của quy trình tổng hợp (khử benzyl hóa, sulfonat hóa và tạo muối natri) là theo quy trình được nêu trên đây với sự thay đổi là nhóm benzyl được loại bỏ bằng cách sử dụng titani tetraclorua khi sự hydro hóa không thành công.

$$M/z = 353,9 (M-Na)^{\cdot-}$$

1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,04 (2H, s), 4,05-3,97 (2H, m), 3,24 (1H, m), 3,01 (1H, m), 2,03-1,98 (1H, m), 1,88-1,77 (3H, m).

Ví dụ 10

Natri (2R,5R)-2-flu-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfat

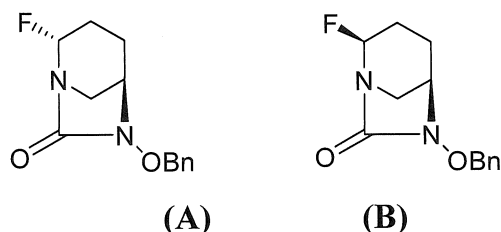


a. Axit (2S,5R)-6-(benzyloxy)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxylic
Dung dịch chứa etyl (2S,5R)-6-(benzyloxy)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxylat có bán trên thị trường (7,0 g, 23,0 mmol) trong axeton:nước (1:1, 120 mL) được bổ sung LiOH.H₂O (0,97 g, 23,0 mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL) và được rửa bằng EtOAc (2x100 mL). Lớp nước được axit hóa bằng dung dịch HCl 1N (đến độ pH ~3) và sau đó được chiết bằng EtOAc (2x100 mL). Các pha hữu cơ gom lại được rửa bằng nước, nước

muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô để thu được axit (2S,5R)-6-(benzyloxy)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxylic (5g, 79%) dưới dạng chất rắn màu trắng, chất rắn này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

$M/z = 277,1$ ($M+H$)⁺.

b. (2R,5R)-6-(benzyloxy)-2-fluoro-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-on (A) và (2S,5R)-6-(benzyloxy)-2-fluoro-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-on (B)



Dung dịch được khuấy chứa axit (2S, 5R)-6-(benzyloxy)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxylic (2,5g, 9,04 mmol) trong axeton: nước (4:1, 100 mL) được bổ sung Selectfluor™ (6,4g, 18,0 mmol) và AgNO_3 (153 mg, 0,90 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt ở 50°C trong 3 giờ sau đó làm bay hơi. Phần cặn thu được được xử lý với EtOAc (100 mL), lọc qua đệm celite và rửa đệm này bằng EtOAc (10 mL). Phần lọc được rửa bằng dung dịch NaHCO_3 (50 mL), nước (50 mL) và nước muối (50 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô để thu được dầu. Dầu này được sắc ký trên silicagel rửa giải bằng dung môi rửa giải 10% EtOAc trong hexan để thu được (2R,5R)-6-(benzyloxy)-2-fluoro-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-on (A) (550 mg, 24%) dưới dạng dầu nhớt màu vàng nhạt. Rửa giải tiếp bằng 50-60% EtOAc trong hexan để thu được (2S,5R)-6-(benzyloxy)-2-fluoro-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-on (B) (300 mg, 13%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

(2R,5R)-6-(benzyloxy)-2-fluoro-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-on (A)

$M/z = 251,1$ ($M+H$)⁺.

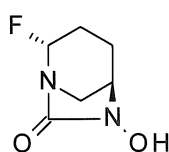
Các thử nghiệm NMR thể hiện các hệ số kết hợp đối với nguyên tử H trên cùng một nguyên tử cacbon như với nguyên tử F là 45,0 Hz (kết hợp với F) và 4,5 Hz (kết hợp với proton trực trên nguyên tử cacbon liền kề) nhờ đó chứng minh rằng nguyên tử H này có bố trí xích đạo và phân tử này có tính hóa học lập thể như được thể hiện.

(2S,5R)-6-(benzyloxy)-2-fluoro-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-one (B)

$M/z = 251,1 (M+H)^+$.

Các thử nghiệm NMR thể hiện các hệ số kết hợp đối với nguyên tử H trên cùng một nguyên tử cacbon như với nguyên tử F là 44,0 Hz (kết hợp với F) và 10,5 Hz (kết hợp với proton trực trên nguyên tử cacbon liền kề) nhờ đó chứng minh rằng nguyên tử H này có bố trí trục và phân tử này có tính hóa học lập thể như được thể hiện.

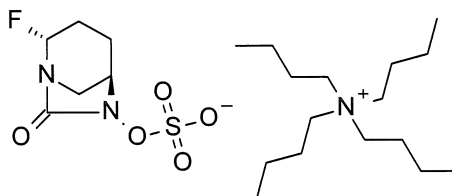
c. (2R,5R)-2-fluoro-6-hydroxy-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-one



Dung dịch chứa (2R,5R)-6-(benzyloxy)-2-fluoro-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-one (300 mg, 1,19 mmol) trong metanol (30 mL) được bổ sung 10% Pd/C (300 mg). Hỗn hợp phản ứng được hydro hóa ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ bằng cách sử dụng áp suất hydro bình cầu. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm celite rửa bằng metanol (10 mL). Dịch lọc được làm bay hơi để thu được (2R,5R)-2-fluoro-6-hydroxy-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-one (180 mg, 94%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt, chất rắn này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

$M/z = 161,0 (M+H)^+$.

d. Tetrabutylamoni (2R,5R)-2-fluoro-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl sulphat



Dung dịch chứa (2R,5R)-2-fluoro-6-hydroxy-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-one (180 mg, 1,12 mmol) trong DCM (20 mL) được bổ sung TEA (1,5 mL, 11,2 mmol) sau đó là phức hợp $SO_3:Py$ (1,07 g, 6,74 mmol) ở 0°C và khuấy ở nhiệt độ trong

phòng trong 4 giờ. Sau đó dung dịch chứa n-tetrabutylamoni axetat (2,7 g, 8,99 mmol) trong nước (20 mL) được bổ sung và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM (50 mL) và lớp hữu cơ được tách ra. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (5x25 mL), làm khô trên Na₂SO₄, lọc và làm bay hơi. Phần cặn thu được được sắc ký trên silic oxit, rửa giải bằng 0-100% etyl axetat trong hexan sau đó là 5% metanol trong DCM để thu được tetrabutylamoni (2R,5R)-2-flo-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfat (220 mg, 40% qua 2 bước) dưới dạng dầu không màu.

$$M/z = 239,0 \text{ (M-nBu}_4\text{)}^-.$$

(a) Natri (2R,5R)-2-flo-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl sulphat

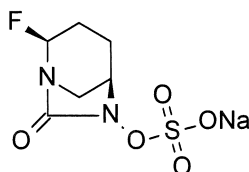
Dung dịch được khuấy chứa tetrabutylamoni (2R,5R)-2-flo-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfat (220 mg, 0,45 mmol) trong nước (10 mL) được xử lý với nhựa Na DowexTM (1 g). Sau 1 giờ, hỗn hợp được lọc qua đệm nhựa Na DowexTM, rửa bằng H₂O (5 mL). Dịch lọc gom lại được xử lý lại với nhựa Na DowexTM (1 g) trong 1 giờ, lọc qua đệm nhựa Na DowexTM, rửa bằng H₂O (5 mL). Quy trình này được lặp lại thêm 3 lần nữa. Các dịch lọc gom lại được làm đông khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (90 mg, 75%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

$$M/z = 239,0 \text{ (M-Na)}^-.$$

¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 5,35 (1H, ddd, J = 46 Hz, 5 Hz, 2,5 Hz, CHF), 4,08-4,06 (1H, m), 3,26-3,24 (1H, m), 3,06-3,04 (1H, m), 1,99-1,68 (4H, m).

Ví dụ 11

Natri (2S, 5R)-2-flo-7-oxo-1, 6-diazabixyclo [3.2.1] octan-6-yl sulfat



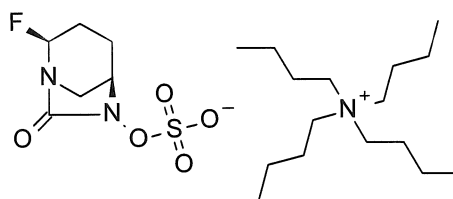
a. (2S,5R)-2-flo-6-hydroxy-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-7-on



Dung dịch chứa (2S,5R)-6-(benzyloxy)-2-fluoro-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-on (250 mg, 0,99 mmol) (xem hợp chất (B) trong Ví dụ 10) trong metanol (10 mL) được bổ sung 10% Pd/C (250 mg). Hỗn hợp phản ứng được hydro hóa ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ bằng cách sử dụng áp suất hydro bình cầu. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm celite và đệm này được rửa bằng metanol (5 mL). Dịch lọc được làm bay hơi để thu được (2S,5R)-2-fluoro-6-hydroxy-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-on (130 mg, 81%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt, chất rắn này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

$$M/z = 161,1 (M+H)^+.$$

b. Tetrabutylamoni (2S,5R)-2-fluoro-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfat



Dung dịch chứa (2S,5R)-2-fluoro-6-hydroxy-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-on (130 mg, 0,81 mmol) trong DCM (30 mL) được bổ sung TEA (1,14 mL, 8,11 mmol) sau đó là phức hợp $SO_3 \cdot Py$ (775 mg, 4,87 mmol) ở $0^\circ C$. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Dung dịch chứa n-tetrabutylamoni axetat (1,9 g, 6,49 mmol) trong nước (30 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM (50 mL) và lớp hữu cơ được phân ly. Lớp DCM được rửa bằng nước (5x25 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và làm bay hơi. Phần cặn thu được được sắc ký trên silic oxit, rửa giải bằng 0-100% EtOAc trong hexan sau đó là 5% metanol trong DCM để thu được tetrabutylamoni (2S,5R)-2-fluoro-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfat (60 mg, 15% qua 2 bước) dưới dạng dầu không màu.

$$M/z = 239,1 (M-nBu_4)^-.$$

c. Natri (2S,5R)-2-fluoro-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfat

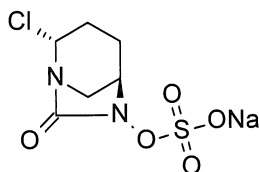
Dung dịch được khuấy chứa tetrabutylamoni (2R,5R)-2-flo-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfat (60 mg, 0,12 mmol) trong CH₃CN: H₂O (1:1, 4 mL) được xử lý với nhựa Na DowexTM (1 g). Sau 1 giờ, hỗn hợp được lọc qua đệm nhựa Na DowexTM và được rửa bằng CH₃CN: H₂O (1:1, 2 mL). Dịch lọc gom lại được xử lý lần nữa với nhựa Na DowexTM (1 g) trong 30 phút, lọc qua đệm nhựa Na DowexTM và được rửa bằng CH₃CN: H₂O (1:1, 2 mL). Quy trình này được lặp lại thêm 3 lần nữa. Các dịch lọc gom lại được làm đông khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

$$M/z = 238,9 (M-Na)^+.$$

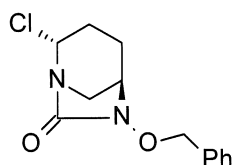
¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 5,27 (1H, ddd, J = 44 Hz, J = 10,5 Hz, J = 4,5 Hz, CHF), 3,96-3,94 (1H, m), 3,24 -3,21 (1H, m), 3,01 (1H, J = 12 Hz), 2,06-2,01 (2H, m), 1,73-1,67 (1H, m), 1,61-1,57 (1H, m).

Ví dụ 12

Natri (2R,5R)-2-clo-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfat



a. (2R,5R)-6-(benzyloxy)-2-clo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-7-on



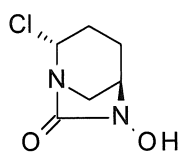
Dung dịch chứa axit (2S,5R)-6-(benzyloxy)-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxylic (1 g, 3,62 mmol) trong DMF (20 mL) và AcOH (4 mL) được bổ sung N-closuxinimit (4,83 g, 36,2 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm sạch bằng khí nitơ trong 5 phút. Sau đó Pb(OAc)₄

(2,4 g, 5,43 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được làm sạch bằng khí nito trong 5 phút nữa. Phản ứng được gia nhiệt ở 60°C trong 4 giờ và sau đó xử lý với dung dịch K₂CO₃ bão hòa nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được chiết bằng diethyl ete (2x50 mL), lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (20 mL), làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm này được sắc ký trên silic oxit, rửa giải bằng dung môi rửa giải là 10% EtOAc trong hexan để thu được (2R,5R)-6-(benzyloxy)-2-clo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-7-on (270 mg, 28%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

$$M/z = 267,0 (M+H)^+.$$

Các thử nghiệm NMR thể hiện các hệ số kết hợp đối với nguyên tử H trên cùng một nguyên tử cacbon như với nguyên tử Cl là 5,5 Hz (kết hợp với proton trực trên nguyên tử cacbon liền kề) nhờ đó chứng minh rằng nguyên tử H này có bố trí xích đạo và phân tử này có tính hóa học lập thể như được thể hiện.

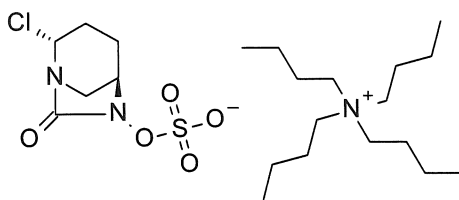
b. (2R,5R)-2-clo-6-hydroxy-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-7-on



Dung dịch chứa (2R,5R)-6-(benzyloxy)-2-clo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-7-on (220 mg, 0,824 mmol) trong metanol (20 mL) được bổ sung 10% Pd/C (220 mg). Hỗn hợp phản ứng được hydro hóa ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ sử dụng áp suất hydro bình cầu. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm celite và đệm này được rửa bằng metanol (10 mL). Dịch lọc được làm bay hơi để thu được (2R,5R)-2-clo-6-hydroxy-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-7-on (150 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt, chất rắn này được sử dụng mà không cần tinh chế.

$$M/z = 177,0 (M+H)^+.$$

c. Tetrabutylamoni (2R, 5R)-2-clo-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl sulphat



Dung dịch được khuấy chứa (2R,5R)-2-clo-6-hydroxy-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-on (150 mg, 0,849 mmol) trong DCM (20 mL) được bổ sung TEA (1,8 mL, 12,7 mmol) sau đó là phức hợp $\text{SO}_3\cdot\text{Py}$ (1,35 g, 8,49 mmol) ở 0°C và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau đó dung dịch chứa tetra(n-butyl)amoni axetat (2,56 g, 8,49 mmol) trong nước (20 mL) được bổ sung và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM (50 mL) và các pha được phân tách. Phần chiết hữu cơ được rửa bằng nước (5 x 25 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và làm bay hơi. Phần cặn thu được được sắc ký trên silic oxit, rửa giải bằng 0-100% etyl axetat trong hexan sau đó bằng 5% metanol trong DCM để thu được tetrabutylamoni (2R, 5R)-2-clo-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl sulphat (130 mg, 30% qua 2 bước) dưới dạng dầu không màu.

$$M/z = 254,9 \text{ (M-nBu}_4\text{)}^-.$$

d. Natri (2R, 5R)-2-clo-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl sulphat

Dung dịch chứa tetrabutylamoni (2R, 5R)-2-clo-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl sulphat (130 mg, 0,26 mmol) trong $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (1:1, 3 mL) được xử lý với nhựa Na DowexTM (1 g). Sau 30 phút, hỗn hợp được lọc qua đệm nhựa Na DowexTM và được rửa bằng $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (1:1, 1 mL). Dịch lọc gom lại được xử lý lại lần nữa với nhựa Na DowexTM (1 g) trong 30 phút, lọc qua đệm nhựa Na DowexTM và rửa bằng $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (1:1, 1 mL). Quy trình này được lặp lại trong 3 lần nữa. Các dịch lọc gom lại được làm đông khô và hợp chất thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế [X-SELECT-C18 (150*19), 5 μ , pha động: $\text{H}_2\text{O}:\text{MeCN}$]. Các phân đoạn thu thập được làm đông khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (5,0 mg, 7%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

$$M/z = 255,0 \text{ (M-Na)}^-.$$

^1H NMR (500 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 5,51 (1H, dd, $J = 6,0$ Hz, $J = 2,0$ Hz, CHCl), 4,10 (1H, $J = 3,0$ Hz), 3,51-3,49 (1H, m), 3,07-3,05 (1H, m), 2,26-2,18 (1H, m), 1,94-1,80 (3H, m).

Hoạt tính sinh học

Các thử nghiệm được tiến hành để xác định:

- (1) Hoạt tính ức chế của các hợp chất theo sáng chế đối với các enzym Serin β -lactamaza từ các nhóm khác nhau;
- (2) Khả năng tăng tiềm lực β -lactam bằng các hợp chất chống lại các chủng biểu hiện các enzym SBL

Chi tiết về các phương thức được sử dụng cho mỗi trong số các tập hợp thử nghiệm được nêu dưới đây:

Ức chế enzym

Thử nghiệm ức chế enzym in vitro

Các thử nghiệm ức chế enzym được thực hiện bằng cách sử dụng các enzym SBL được tinh chế từ *Enterobacter cloacae* (như TEM-1; AmpC; CTX-M15; KPC-2; OXA-48) trong dung dịch đệm HEPES 10mM độ pH = 7,5, trong các đĩa vi chuẩn độ 96 lỗ. Nitrocefín (100 μM đối với TEM-1, AmpC, KPC-2, OXA-48; và 50 μM đối với CTX-M15) được sử dụng làm cơ chất. Quy trình thủy phân của nó được theo dõi, sau quá trình ủ 10 phút đầu tiên ở 30°C, ở 482 nm trong 12 phút mỗi 30 giây bằng cách sử dụng máy đọc đĩa huỳnh quang UV Perkin Elmer Envision. Dữ liệu tốc độ thủy phân với sự có mặt của phổ các chất ức chế được phân tích và IC_{50} được xác định đối với mỗi hợp chất bằng cách sử dụng phần mềm cơ sở dữ liệu Dotmatics.

Sự pha loãng hợp chất được thực hiện trong DMSO.

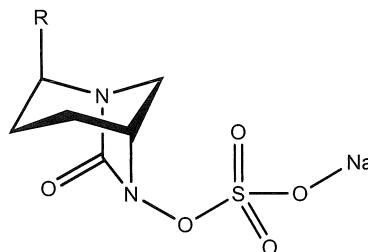
Các kết quả IC_{50} trung bình được thể hiện dưới đây đối với sự ức chế enzym của bảng chọn lọc các enzym SBL. Dữ liệu được nhóm lại với nhau theo cách thức sau:-

TEM-1: $\text{IC}_{50} < 3$ nM (A); 3 - 10 nM (B); > 10 nM (C).
KPC-2: $\text{IC}_{50} < 10$ nM (A); > 10 nM (B).

AmpC: IC₅₀ < 10 nM (A); 10 - 40 nM (B); 40 - 60 nM (C); > 60 nM (D).

OXA-48: IC₅₀ < 20 nM (A); 20 -100 nM (B); 100 – 200 nM (C); 200 – 300 nM (D); >300 nM (E).

CTX-M15: IC₅₀ < 5 nM (A); 5 – 20 nM (B); 20 – 100 nM (C); 100 – 200 nM (D).



Hợp chất	Nhóm thế R	KPC-2	Amp-C	OXA-48	CTX-M15
Avibactam	CONH ₂	7,8 (A)	8,0 (A)	296,6 (D)	1,4 (A)
Ví dụ 1	CF ₃	(A)	(A)	(A)	(B)
Ví dụ 2	CHF ₂	(A)	(B)	(B)	(B)
Ví dụ 3	CHCl ₂	(A)	(C)	(C)	(C)
Ví dụ 4	CH ₂ F	(B)	(A)	(D)	(B)
Ví dụ 5	CF ₂ CH ₃	(B)	(C)	(B)	(B)
Ví dụ 6	CH ₂ Cl	(B)	(B)	(D)	N/D
Ví dụ 7	CF ₃ S	(B)	(C)	(D)	N/D
Ví dụ 8	CH ₂ OCF ₃	(A)	(C)	(D)	(D)
Ví dụ 9	CF ₂ -2-thiazolyl	(A)	(A)	(D)	(C)
Ví dụ 10	F (R)	(B)	(B)	(D)	N/D
Ví dụ 11	F (S)	(B)	(D)	(E)	N/D
Ví dụ 12	Cl	(B)	(A)	(E)	N/D

N/D = không xác định

Hợp chất	Nhóm thế R	TEM-1
Avibactam	CONH ₂	4,7 (B)
Ví dụ 10	F (R)	(A)
Ví dụ 11	F (S)	(C)
Ví dụ 12	Cl	(A)

Thử nghiệm tính nhạy kháng sinh

Hoạt tính kháng sinh của chất kháng sinh β -lactam đối với vi khuẩn biểu hiện SBL/ESBL với sự có mặt của các hợp chất theo sáng chế

Các thử nghiệm được thực hiện bằng cách sử dụng 'phương pháp vi pha loãng canh trường' theo phương thức M07-A8 được thiết lập bởi Viện tiêu chuẩn phòng thí nghiệm lâm sàng (Clinical Laboratory Standards Institute - CLSI). Các dịch pha loãng dạng chuỗi của chất kháng sinh β -lactam Meropenem được chuẩn bị trong các đĩa 96 lỗ trong canh trường Mueller-Hinton có điều chỉnh cation (cation-adjusted Mueller-Hinton broth - CAMHB); khoảng nồng độ được xác định từ 0,03 mg/L đến 512 mg/L. Mẫu cấy chủng vi khuẩn của mỗi chủng (các sản phẩm phân lập lâm sàng) được điều chỉnh đến chuẩn độ đục 0,5 McFarland trong huyết thanh sinh lý (0,9% NaCl), sau đó được pha loãng 1:100 trong CAMHB và được bổ sung vào mỗi lỗ để thu được số tế bào vi khuẩn cuối cùng là 5×10^5 CFU/lỗ. Sau khi ủ trong khoảng 18 đến 20 giờ trong khoảng nhiệt ở 37°C, khả năng ức chế sinh trưởng được đánh giá bằng sự không phát triển vi khuẩn bất kỳ.

Các nồng độ ức chế tối thiểu (Minimal inhibitory concentration - MIC) được lấy ở nồng độ chất kháng sinh thấp nhất tại đó sinh vật thử nghiệm không thể hiện sự sinh trưởng trông thấy được; kết quả được xác nhận bằng cách đo mật độ quang (optical density - OD) ở 600 nm trong máy quang phổ.

Các hợp chất theo sáng chế được thử nghiệm ở nồng độ 4 $\mu\text{g/mL}$. Các chủng lâm sàng được sử dụng trong các thử nghiệm tăng tiềm lực Meropenem là NTBC091.1 (chủng *E. coli* biểu hiện KPC-2, TEM-1); NTBC093 (chủng *E. cloacae* biểu hiện KPC-2, TEM-1); NTBC096,1 (chủng *K. pneumoniae* biểu hiện OXA-181 và SHV-11); NTBC099 (chủng *K. pneumoniae* biểu hiện KPC-3, SHV-11 và TEM-1); NTBC189 (chủng *K. pneumoniae* biểu hiện TEM-OSBL(b), CTX-M-14, OXA-48(c)).

Số chủng	(Các) enzym β -Lactamaza	Phân loại	MIC mero, $\mu\text{g/mL}$, không có chất ức chế	MIC mero + 4 $\mu\text{g/mL}$ Hợp chất theo ví dụ 1	MIC mero + 4 $\mu\text{g/mL}$ Hợp chất theo Ví dụ 2
NTBC091.1	KPC-2 +TEM-1	<i>E. coli</i>	4	0,03	0,03
NTBC093	KPC-2 +TEM-1	<i>E. cloacae</i>	8	0,06	0,06

NTBC096.1	OXA-181 +SHV-11	K. pneumo	32	4	4
NTBC099	KPC-3 + SHV-11 + TEM-1	K. pneumo	256	2	1
NTBC189	TEM- OSBL(b) + CTX-M + OXA-48(c)	K. pneumo	32	2	2

Dữ liệu đối với các hợp chất khác theo sáng chế được thể hiện trong bảng dưới đây. Trong bảng này, dữ liệu được nhóm lại như sau (Dữ liệu đối với các hợp chất theo ví dụ 1 và 2 được cung cấp để dễ tham chiếu):

MIC < 1 µg/mL (A); MIC = 1 hoặc 2 µg/mL (B); MIC = 4 µg/mL (C); MIC = 8 µg/mL (D); MIC > 8 µg/mL (E).

Số chủng	(Các) enzym β -Lactamaza	MIC mero, $\mu\text{g/mL}$, không có chất ức chế	MIC mero + 4 $\mu\text{g/mL}$ Avibactam	MIC mero + 4 $\mu\text{g/mL}$ Hợp chất theo ví dụ 1	MIC mero + 4 $\mu\text{g/mL}$ Hợp chất theo ví dụ 2	MIC mero + 4 $\mu\text{g/mL}$ Hợp chất theo ví dụ 3	MIC mero + 4 $\mu\text{g/mL}$ Hợp chất theo ví dụ 4	MIC mero + 4 $\mu\text{g/mL}$ Hợp chất theo ví dụ 5
NTBC091. 1	KPC-2 + TEM-1	4	0,06 (A)	(A)	(A)	(A)	(A)	(A)
NTBC093	KPC-2 + TEM-1	8	0,03 (A)	(A)	(A)	(A)	(A)	(A)
NTBC096. 1	OXA-181 + SHV-11	32	1 (B)	(C)	(C)	(E)	(B)	(E)
NTBC099	KPC-3 + SHV-11 + TEM-1	256	0,25 (A)	(B)	(B)	(B)	(B)	(B)
NTBC189	TEM-OSBL(b) + CTX-M + OXA-48(c)	32	0,25 (A)	(B)	(B)	N/D	N/D	N/D

Số chủng	(Các) enzym β -Lactamaza	MIC mero + 4 $\mu\text{g/mL}$ Hợp chất theo ví dụ 6	MIC mero + 4 $\mu\text{g/mL}$ Hợp chất theo ví dụ 7	MIC mero + 4 $\mu\text{g/mL}$ Hợp chất theo ví dụ 8	MIC mero + 4 $\mu\text{g/mL}$ Hợp chất theo ví dụ 9	MIC mero + 4 $\mu\text{g/mL}$ Hợp chất theo ví dụ 10	MIC mero + 4 $\mu\text{g/mL}$ Hợp chất theo ví dụ 11	MIC mero + 4 $\mu\text{g/mL}$ Hợp chất theo ví dụ 12
NTBC091. 1	KPC-2 + TEM-1	(A)	(A)	(A)	(A)	(A)	(A)	(A)
NTBC093	KPC-2 + TEM-1	(A)	(B)	(A)	(A)	(A)	(B)	(A)
NTBC096. 1	OXA-181 + SHV-11	(E)	(E)	(E)	(E)	(A)	(D)	(D)
NTBC099	KPC-3 + SHV-11 + TEM-1	(B)	(E)	(E)	(D)	(B)	(E)	(E)
NTBC189	TEM-OSBL(b) + CTX-M + OXA-48(c)	N/D	N/D	N/D	N/D	(A)	(C)	(C)

Các hợp chất theo sáng chế có hoạt tính cao. Ví dụ, kết hợp của meropenem và hợp chất theo ví dụ 1 có MIC nhỏ hơn kết hợp của meropenem và avibactam trong việc chống lại chủng NTBC091.1. Kết hợp của meropenem và hợp chất theo ví dụ 2 có MIC thấp hơn kết hợp của meropenem và kết hợp của meropenem và avibactam trong việc chống lại chủng NTBC091.1. Kết hợp của meropenem và hợp chất theo ví dụ 10 có MIC thấp hơn kết hợp của meropenem và avibactam trong việc chống lại chủng NTBC091.1, NTBC096.1, và NTBC189, và có MIC tương tự như kết hợp của meropenem và avibactam trong việc chống lại chủng NTBC093. Kết hợp của meropenem và hợp chất theo ví dụ 12 có MIC thấp hơn kết hợp của meropenem và avibactam trong việc chống lại chủng NTBC091.1.

Dữ liệu MIC khác

Hợp chất theo ví dụ 10 được kiểm tra thêm về khả năng chống lại nhóm lớn các chủng vi khuẩn Enterobacteriaceae lâm sàng mà kháng các chất kháng sinh betalactam như meropenem, cefepime và ceftazidime vì chúng sản xuất các biến thể OXA hoặc KPC của các enzym SBL.

Fig.1 thể hiện dữ liệu thể hiện rằng tác dụng của hợp chất 10 trong việc chống lại hai nhóm chủng vi khuẩn lâm sàng enterobacteriaceae dương tính với OXA mà kháng các chất kháng sinh betalactam như meropenem, cefepime và ceftazidime. Dữ liệu được biểu thị trên Fig.1 theo mô hình MIC lũy tích chuẩn.

Fig.1A thể hiện rằng, ví dụ, 0% trong số các chủng này là nhạy với một mình meropenem (“MEM”) ở MIC là 1 $\mu\text{g/mL}$. Tuy nhiên, các phân đoạn các chủng nhạy với các chất kháng sinh khác ở mức 1 $\mu\text{g/mL}$ đã tăng lên khoảng 33% (tổ hợp lâm sàng của chất ức chế VNRX-5133 và chất kháng sinh cefepime, “CEF/VNRX”); 63% (tổ hợp lâm sàng của chất ức chế avibactam, và chất kháng sinh ceftazidime, “CAZ/AVI”); trên 90% (tổ hợp lâm sàng của chất ức chế theo ví dụ 10 và chất kháng sinh meropenem).

Tương tự, Fig.1B, mà liên quan đến nhóm rộng hơn gồm các chủng vi khuẩn lâm sàng enterobacteriaceae dương tính với OXA mà kháng các chất kháng sinh betalactam như meropenem, cefepime và ceftazidime, đã xác nhận rằng meropenem

có hoạt tính kém ($MIC_{50} = 32 \mu\text{g/mL}$; $MIC_{90} > 32 \mu\text{g/mL}$). Việc bổ sung $4 \mu\text{g/mL}$ hợp chất ví dụ 10 đã khôi phục tính nhạy cho meropenem ($MIC_{50} = 0,12 \mu\text{g/mL}$; $MIC_{90} = 0,5 \mu\text{g/mL}$). Để so sánh, tổ hợp lâm sàng “CEF/VNRX” có giá trị MIC_{50}/MIC_{90} lần lượt là $1 \mu\text{g/mL}$ và $2 \mu\text{g/mL}$. Tổ hợp lâm sàng “CAZ/AVI” có giá trị MIC_{50}/MIC_{90} lần lượt là $2 \mu\text{g/mL}$ và $8 \mu\text{g/mL}$.

Fig.2 thể hiện dữ liệu thể hiện tác dụng của hợp chất 10 đối với nhóm các chủng vi khuẩn lâm sàng enterobacteriaceae dương tính với KPC mà kháng các chất kháng sinh betalactam như meropenem, cefepime và ceftazidime. Dữ liệu được biểu thị theo mô hình MIC lũy tích chuẩn. Fig.2 thể hiện rằng đối với việc chống lại enterobacteriaceae dương tính với KPC, meropenem cũng có hoạt tính kém ($MIC_{50} > 32 \mu\text{g/mL}$ và $MIC_{90} > 32 \mu\text{g/mL}$). Việc bổ sung $4 \mu\text{g/mL}$ hợp chất theo ví dụ 10 làm khôi phục tính nhạy cho meropenem ($MIC_{50} = 0,12 \mu\text{g/mL}$; $MIC_{90} = 2 \mu\text{g/mL}$). Để so sánh, tổ hợp lâm sàng “CEF/VNRX” (chất ức chế VNRX-5133 và chất kháng sinh cefepime) có các giá trị MIC_{50}/MIC_{90} lần lượt là $1 \mu\text{g/mL}$ và $2 \mu\text{g/mL}$. Tổ hợp lâm sàng “CAZ/AVI” (chất ức chế avibactam và chất kháng sinh ceftazidime) có các giá trị MIC_{50}/MIC_{90} lần lượt là $1 \mu\text{g/mL}$ và $4 \mu\text{g/mL}$.

Hợp chất theo ví dụ 10 cũng được kiểm tra khả năng chống lại nhóm 48 chủng vi khuẩn *A. baumannii* mà kháng các chất kháng sinh betalactam như meropenem, cefepime và ceftazidime vì chúng sản xuất các biến thể OXA của các enzym SBL. Dữ liệu được biểu thị trên Fig.3 theo mô hình MIC lũy tích chuẩn. Ví dụ, với sự có mặt của $2 \mu\text{g/mL}$ mỗi chất ức chế, 0% số chủng là nhạy với (i) một mình meropenem (“MEM”), (ii) tổ hợp lâm sàng của chất ức chế VNRX-5133 và chất kháng sinh cefepime, “CEF/VNRX”; hoặc (iii) tổ hợp lâm sàng của chất ức chế avibactam, và chất kháng sinh ceftazidime, “CAZ/AVI”. Ngược lại, khoảng 50% số chủng là nhạy với hợp chất theo ví dụ 10 kết hợp với chất kháng sinh meropenem. Tương tự, với sự có mặt của $16 \mu\text{g/mL}$ mỗi chất ức chế, dưới 10% số chủng là nhạy với (i) một mình meropenem (“MEM”), (ii) tổ hợp lâm sàng của chất ức chế VNRX-5133 và chất kháng sinh cefepime, “CEF/VNRX”; hoặc (iii) tổ hợp lâm sàng của chất ức chế avibactam, và chất kháng sinh ceftazidime, “CAZ/AVI”. Ngược lại, gần 100% số chủng là nhạy với hợp chất theo ví dụ 10 kết hợp với chất kháng sinh meropenem trong các điều kiện này. Liên quan đến các giá trị MIC, đối với khả năng chống lại

nhóm này, thấy rằng meropenem có hoạt tính kém (MIC_{50} 64 $\mu\text{g/mL}$ và MIC_{90} >64 $\mu\text{g/mL}$). Việc bổ sung 4 $\mu\text{g/mL}$ hợp chất theo ví dụ 10 làm hồi phục tính nhạy cho meropenem (MIC_{50} 2 $\mu\text{g/mL}$ và MIC_{90} 8 $\mu\text{g/mL}$). Để so sánh, tổ hợp lâm sàng “CEF/VNRX” thể hiện hoạt tính kém trong việc chống lại các thể phân lập lâm sàng *Acinetobacter baumannii* dương tính với OXA này, với các giá trị MIC_{50}/MIC_{90} lần lượt là 64 $\mu\text{g/mL}$ và >64 $\mu\text{g/mL}$. Tương tự, tổ hợp lâm sàng “CAZ/AVI” cũng thể hiện hoạt tính kém trong việc chống lại các thể phân lập lâm sàng *Acinetobacter baumannii* dương tính với OXA, với chất ức chế avibactam và chất kháng sinh ceftazidime có các giá trị MIC_{50}/MIC_{90} lần lượt là 64 $\mu\text{g/mL}$ và >64 $\mu\text{g/mL}$.

Hiệu lực in vivo của các hợp chất theo sáng chế

Các hợp chất theo sáng chế được thử nghiệm tiếp trong các mô hình hiệu lực trên động vật. Các con chuột nhắt được lây nhiễm vào đùi:

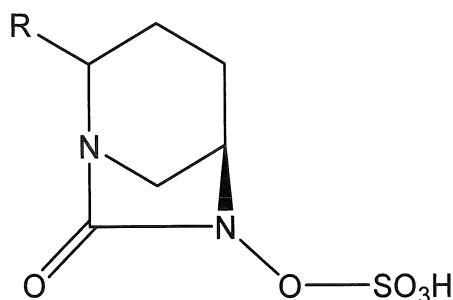
- (A) chủng *Klebsiella pneumoniae* (NR-48977) lâm sàng biểu hiện KPC [MIC (một mình meropenem) = 64 $\mu\text{g/mL}$; MIC (Meropenem + Hợp chất theo ví dụ 10 ở 4 $\mu\text{g/mL}$) = 1 $\mu\text{g/mL}$]; hoặc
- (B) chủng *Klebsiella pneumoniae* (AC00783) lâm sàng biểu hiện OXA [MIC (một mình meropenem) = 32 $\mu\text{g/mL}$; MIC (Meropenem + Hợp chất theo ví dụ 10 ở 4 $\mu\text{g/mL}$) = 0,25 $\mu\text{g/mL}$]; hoặc
- (C) chủng *Acinetobacter baumannii* (AC00445) lâm sàng biểu hiện OXA [MIC (một mình meropenem) = 64 $\mu\text{g/mL}$; MIC (Meropenem + hợp chất theo ví dụ 10 ở 4 $\mu\text{g/mL}$) = 4 $\mu\text{g/mL}$].

Tá được lỏng, một mình meropenem hoặc meropenem và hợp chất theo sáng chế (Ví dụ 10) được cấp vào qua tĩnh mạch ở các thời điểm 1, 3, 5 và 7 giờ sau khi lây nhiễm. 9 giờ sau khi lây nhiễm, các con vật được làm chết và số lượng đơn vị tạo khuẩn lạc (colony forming unit - CFU) được đo để xác định tải lượng vi khuẩn (số đơn vị tạo khuẩn lạc trên một gam mô đùi, CFU/g). Kết quả của các thử nghiệm này, mà được tiến hành với các đối chứng và các phân tích thống kê thích hợp, được thể hiện trên Fig.4. Đối với tất cả ba chủng vi khuẩn được thử nghiệm, đáp ứng liều có thể được thấy về mặt tải lượng vi khuẩn, vì số lượng tạo khuẩn lạc (CFU) thấp hơn

xảy ra khi liều của hợp chất theo ví dụ 10 được tăng lên, trong khi sử dụng liều meropenem không đổi.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất là diazabixyclooctanon có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó:

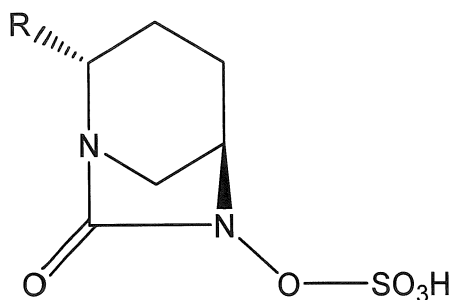


[Công thức (I)]

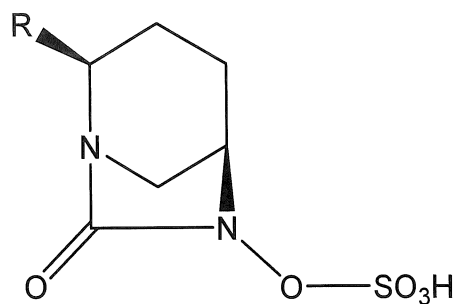
trong đó

- R được chọn từ halogen, C₁₋₄ alkyl và L-X-R¹, trong đó nhóm C₁₋₄ alkyl được thế bằng ít nhất một nguyên tử halogen và tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc hai nhóm thế R²;
- R¹ là C₁₋₄ alkyl mà được thế bằng ít nhất một nguyên tử halogen và tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc hai nhóm thế R²;
- mỗi R² độc lập là nhóm heteroaryl có 5 đến 6 cạnh mà không được thế hoặc được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ halogen, OH, C(O)R³, C(O)OH, C(O)OR³ và các nhóm C₁₋₄ alkyl và C₁₋₄ alkoxy mà bản thân chúng không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen;
- R³ là C₁₋₄ alkyl mà không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen;
- L là liên kết hoặc là nhóm C₁₋₂ alkylen mà không được thế hoặc được thế bằng ít nhất một nguyên tử halogen; và
- X là O hoặc S(O)_z trong đó z là 0, 1 hoặc 2.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là diazabixyclooctanon có công thức (II) hoặc muối được dụng của nó hoặc công thức (III) hoặc muối được dụng của nó:



Công thức (II)



Công thức (III)

trong đó R là halogen.

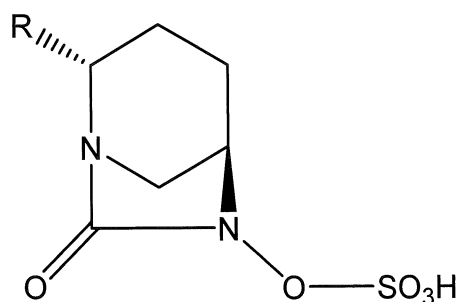
3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc điểm 2, trong đó R là flo hoặc clo;

trong đó tốt hơn là hợp chất này được chọn từ:

- (2R,5R)-2-flo-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl hydro sulphat;
- (2S,5R)-2-flo-7-oxo-1,6-diazabixyclo [3.2.1]octan-6-yl hydro sulphat;
- (2R,5R)-2-clo-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl hydro sulphat;

và các muối được dụng của chúng.

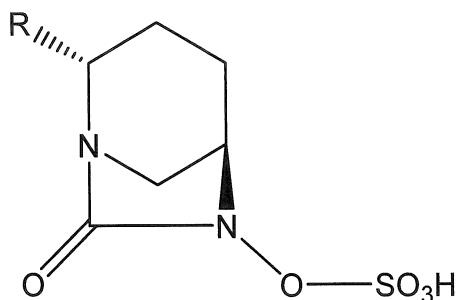
4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là diazabixyclooctanon có công thức (II) hoặc muối được dụng của nó:



[Công thức (II)]

trong đó R là như được xác định trong điểm 1.

5. Hợp chất theo điểm 1 hoặc điểm 4, trong đó hợp chất này là diazabixyclooctanon có công thức (II) hoặc muối được dụng của nó:



[Công thức (II)]

trong đó

- R là C₁₋₄ alkyl, trong đó nhóm C₁₋₄ alkyl này được thế bằng ít nhất một nguyên tử halogen và tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc hai nhóm thế R²;
- mỗi R² độc lập là nhóm heteroaryl có 5 đến 6 cạnh mà không được thế hoặc được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ halogen, OH, C(O)R³, C(O)OH, C(O)OR³ và các nhóm C₁₋₄ alkyl và C₁₋₄ alkoxy mà bản thân chúng không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen;
- R³ là C₁₋₄ alkyl mà không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen.

6. Hợp chất theo điểm 4 hoặc điểm 5, trong đó:

- i) R là C₁₋₄ alkyl, tốt hơn là C₁₋₂ alkyl, trong đó nhóm alkyl này được thế bằng ít nhất một nguyên tử halogen và tùy ý được thế tiếp bằng một nhóm thế R²;

hoặc

- ii) R¹ là C₁₋₂ alkyl, trong đó nhóm C₁₋₂ alkyl này được thế bằng ít nhất hai nguyên tử halogen được chọn từ flo và clo;

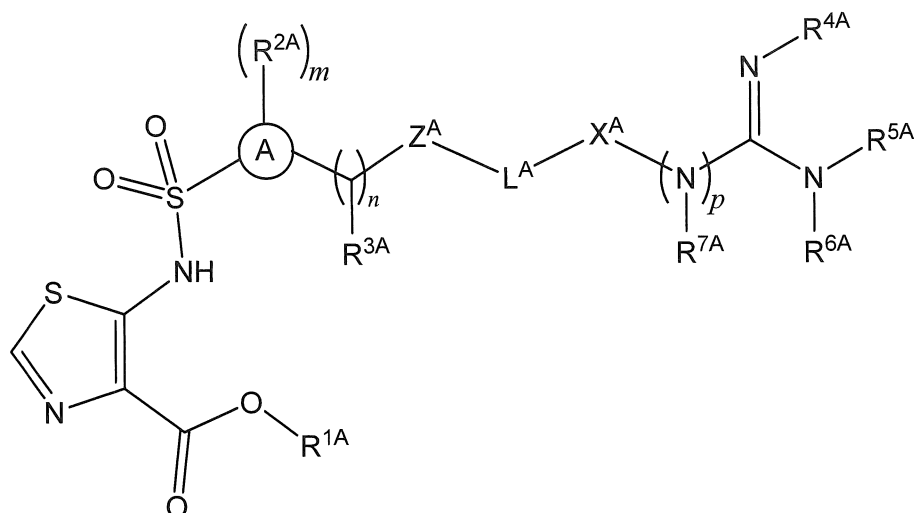
hoặc

- iii) hợp chất như được xác định trong điểm 4 và R là L-X-R¹, trong đó
- L là liên kết hoặc là nhóm C₁ alkylen không được thế;
 - X là O hoặc S; và
 - R¹ là nhóm C₁ alkyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm halogen;
- trong đó tốt hơn là R được chọn từ -CH₂-O-CF₃ và -S-CF₃;

hoặc

- iv) R được chọn từ CF₃, CHF₂, CHCl₂, CCl₃, CH₂F, CF₂CH₃, CF₂-thiazolyl, và CH₂CF₃, tốt hơn là từ CF₃, CHF₂ và CHCl₂.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 4 đến 6, trong đó mỗi R^2 độc lập là heteroaryl có 5 đến 6 cạnh không được thế; tốt hơn là mỗi R^2 là thiazolyl không được thế.
8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (2R,5R)-2-flu-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl hydro sulphat hoặc muối được dụng của nó.
9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là natri (2R,5R)-2-flu-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfat.
10. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm trên và chất mang hoặc chất pha loãng được dụng và tùy ý còn chứa (i) chất kháng sinh và/hoặc (ii) chất ức chế metallo- β -lactamaza.
11. Tổ hợp của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9 và một hoặc nhiều trong số (i) chất kháng sinh và (ii) chất ức chế metallo- β -lactamaza.
12. Dược phẩm theo điểm 10, trong đó chất kháng sinh là chất kháng sinh carbapenem, tốt hơn là chất kháng sinh là meropenem.
13. Tổ hợp theo điểm 11, trong đó chất kháng sinh là chất kháng sinh carbapenem, tốt hơn là chất kháng sinh là meropenem.
14. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm 10 và 12, trong đó chất ức chế metallo- β -lactamaza là hợp chất có công thức (A) hoặc muối được dụng của nó



[Công thức (A)]

trong đó

- R^{1A} được chọn từ H, R^{1b} và $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})R^{1b}$, trong đó R^{1b} được chọn từ nhóm C_1 đến C_4 alkyl không được thế và phenyl;
- $\textcircled{A}$ là nhóm vòng được chọn từ C_6 đến C_{10} aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và các nhóm vòng cacbon và dị vòng có từ 4 đến 10 cạnh;
- mỗi R^{2A} độc lập được chọn từ:
 - (i) halo hoặc R^8 ;
 - (ii) C_{1-3} alkyl, $\text{O}(\text{C}_{1-3}$ alkyl), $\text{S}(\text{C}_{1-3}$ alkyl), $\text{SO}(\text{C}_{1-3}$ alkyl) hoặc $\text{SO}_2(\text{C}_{1-3}$ alkyl), bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế halo và/hoặc một nhóm thế R^8 ; và
 - (iii) $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})R^c$, và $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^bR^c$, trong đó mỗi R^a và R^b độc lập được chọn từ hydro và C_{1-2} alkyl không được thế và mỗi R^c là C_{1-2} alkyl không được thế;

và

- mỗi R^8 độc lập được chọn từ CN, OH, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^fR^g$, $-\text{NR}^fR^g$, $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{NR}^{11})R^{12}$, $-\text{C}(\text{NR}^{10})\text{NR}^{11}R^{12}$, và $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{NR}^{11})\text{NR}^{12}R^{13}$; trong đó mỗi trong số R^f và R^g độc lập là H hoặc C_{1-2} alkyl không được thế;
- m là 0, 1, 2 hoặc 3
- R^{3A} được chọn từ hydro và nhóm C_1 đến C_3 alkyl mà không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế được chọn từ halogen, $-\text{OR}^{10}$, và $-\text{NR}^{10}R^{11}$;
- n là 0 hoặc 1

- Z^A là liên kết hoặc được chọn từ $-NR^{10}C(O)-$, $-C(O)NR^{10}-$, $-NR^{10}C(O)NR^{11}-$, $-NR^{10}C(O)O-$, $-OC(O)NR^{10}$, $-NR^{10}C(O)S-$, $-SC(O)NR^{10}$, $-NR^{10}C(NR^{11})-$, $-C(NR^{10})NR^{11}-$, $-NR^{10}C(NR^{11})NR^{12}-$, $-NR^{10}C(N^+R^{11}R^{12})-$, $-C(N^+R^{10}R^{11})NR^{12}-$, $-NR^{10}C(N^+R^{11}R^{12})NR^{13}-$, $-NR^{10}C(NR^{11})O-$, $-OC(NR^{10})NR^{11}$, $-NR^{10}C(N^+R^{11}R^{12})O-$, $-OC(N^+R^{10}R^{11})NR^{12}-$, $-NR^{10}C(NR^{11})S-$, $-SC(NR^{10})NR^{11}$, $-NR^{10}C(N^+R^{11}R^{12})S-$, $-SC(N^+R^{10}R^{11})NR^{12}-$, $-C(O)NR^{15}-$, $-NR^{10}C(O)NR^{15}-$, $-OC(O)NR^{15}$, $-SC(O)NR^{15}$, $-C(NR^{10})NR^{15}-$, $-NR^{10}C(NR^{11})NR^{15}-$, $-C(N^+R^{10}R^{11})NR^{15}-$, $-NR^{10}C(N^+R^{11}R^{12})NR^{15}-$, $-OC(NR^{10})NR^{15}$, $-OC(N^+R^{10}R^{11})NR^{15}-$, $-SC(NR^{10})NR^{15}$, và $-SC(N^+R^{10}R^{11})NR^{15}-$;
- L^A là liên kết hoặc được chọn từ C_{1-4} alkylen, C_{2-4} alkenylen, C_{2-4} alkynylen, C_{1-3} alkylen- $(C_{3-6}xycloalkylen)$ - C_{1-3} alkylen, C_{1-4} alkylen- $(C_{3-6}xycloalkylen)$ và $(C_{3-6}xycloalkylen)$ - C_{1-4} alkylen, trong đó L không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ halogen, $-OR^{10}$, và $-NR^{10}R^{11}$; hoặc L là $-C(R^{10})=N-$;
- X^A là liên kết hoặc, nếu L không phải là liên kết hoặc $-C(R^{10})=N-$, thì X là liên kết hoặc được chọn từ $-NR^{10}-$, $-O-$, $-NR^{10}C(NR^{11})-$, và $-C(NR^{10})-$;
- p là 0 hoặc 1;
- R^{4A} được chọn từ H, $-CN$ và nhóm C_1 đến C_3 alkyl mà không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế được chọn từ halogen, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, và $-CN$;

hoặc R^{4A} kết hợp cùng với R^{5A} cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết, tạo thành nhóm dị vòng có 5 đến 6 cạnh có ít nhất một nguyên tử cacbon bão hòa trong vòng, nhóm dị vòng này không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ nhóm C_1 đến C_2 alkyl không được thế, halogen, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, và $-CN$;

- R^{5A} được chọn từ H, $-CN$ và nhóm C_1 đến C_3 alkyl mà không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế được chọn từ halogen, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, và $-CN$;

hoặc R^{5A} kết hợp cùng với R^{4A} cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết, tạo thành nhóm dị vòng có 5 đến 6 cạnh có ít nhất một nguyên tử cacbon bão hòa trong vòng, nhóm dị vòng này không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc

2 nhóm thế được chọn từ nhóm C₁ đến C₂ alkyl không được thế, halogen, -OR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹, và -CN;

hoặc R^{5A} kết hợp cùng với R⁶ cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết, tạo thành nhóm dị vòng có 5 đến 6 cạnh có ít nhất một nguyên tử cacbon bão hòa trong vòng, nhóm dị vòng này không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ nhóm C₁ đến C₂ alkyl không được thế, halogen, -OR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹, và -CN;

- R^{6A} được chọn từ H, -CN và nhóm C₁ đến C₃ alkyl mà không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế được chọn từ halogen, -OR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹, và -CN;

hoặc R^{6A} kết hợp cùng với R^{5A} cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết, tạo thành nhóm dị vòng có 5 đến 6 cạnh có ít nhất một nguyên tử cacbon bão hòa trong vòng, nhóm dị vòng này không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ nhóm C₁ đến C₂ alkyl không được thế, halogen, -OR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹, và -CN;

hoặc R^{6A} kết hợp cùng với R^{7A} nếu có mặt cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết, tạo thành nhóm dị vòng có 5 đến 6 cạnh có ít nhất một nguyên tử cacbon bão hòa trong vòng, nhóm dị vòng này không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ nhóm C₁ đến C₂ alkyl không được thế, halogen, -OR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹, và -CN;

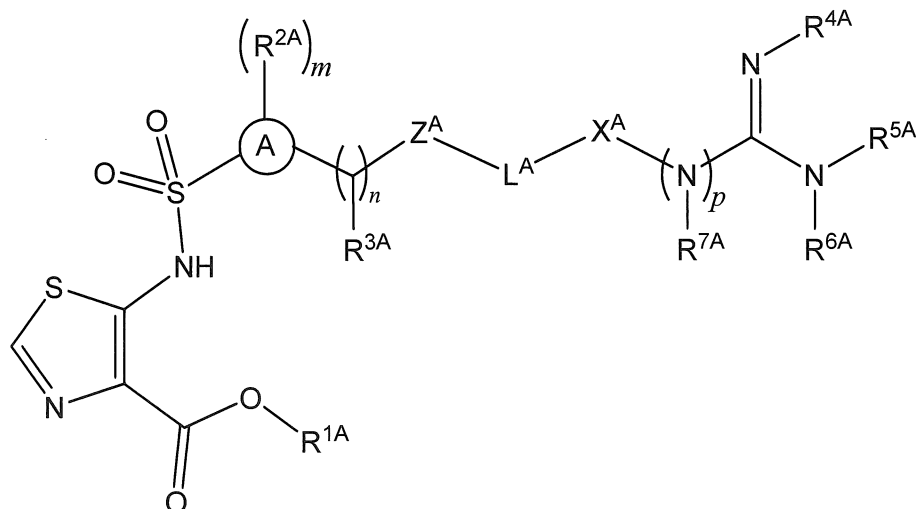
- R^{7A} nếu có mặt được chọn từ H, -CN và nhóm C₁ đến C₃ alkyl mà không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế được chọn từ halogen, -OR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹, và -CN;

hoặc R^{7A} kết hợp cùng với R^{6A} cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết, tạo thành nhóm dị vòng có 5 đến 6 cạnh có ít nhất một nguyên tử cacbon bão hòa trong vòng, nhóm dị vòng này không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ nhóm C₁ đến C₂ alkyl không được thế, halogen, -OR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹, và -CN;

- mỗi R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ và R¹⁴ độc lập là H hoặc metyl;
- mỗi R¹⁵ độc lập là nhóm C₁ đến C₄ alkyl được thế hoặc nhóm C₂ đến C₄ alkyl không được thế, trong đó nếu R¹⁵ là nhóm alkyl được thế thì nhóm alkyl này

được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halogen, CN, OR¹⁰ và -NR¹⁰R¹¹.

15. Tổ hợp theo điểm bất kỳ trong số các điểm 11 và 13, trong đó chất ức chế metallo- β -lactamaza là hợp chất có công thức (A) hoặc muối được dụng của nó



[Công thức (A)]

trong đó

- R^{1A} được chọn từ H, R^{1b} và -CH₂OC(O)R^{1b}, trong đó R^{1b} được chọn từ nhóm C₁ đến C₄ alkyl không được thế và phenyl;
- **(A)** là nhóm vòng được chọn từ C₆ đến C₁₀ aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và các nhóm vòng cacbon và dị vòng có từ 4 đến 10 cạnh;
- mỗi R^{2A} độc lập được chọn từ:
 - (i) halo hoặc R⁸;
 - (ii) C₁₋₃ alkyl, O(C₁₋₃ alkyl), S(C₁₋₃ alkyl), SO(C₁₋₃ alkyl) hoặc SO₂(C₁₋₃ alkyl), bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế halo và/hoặc một nhóm thế R⁸; và
 - (iii) NR^aC(O)R^c, và NR^aC(O)NR^bR^c, trong đó mỗi R^a và R^b độc lập được chọn từ hydro và C₁₋₂ alkyl không được thế và mỗi R^c là C₁₋₂ alkyl không được thế;

và

- mỗi R⁸ độc lập được chọn từ CN, OH, -C(O)NR^fR^g, -NR^fR^g, -NR¹⁰C(NR¹¹)R¹², -C(NR¹⁰)NR¹¹R¹², và -NR¹⁰C(NR¹¹)NR¹²R¹³; trong đó mỗi trong số R^f và R^g độc lập là H hoặc C₁₋₂ alkyl không được thế;

- m là 0, 1, 2 hoặc 3
- R^{3A} được chọn từ hydro và nhóm C_1 đến C_3 alkyl mà không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế được chọn từ halogen, $-OR^{10}$, và $-NR^{10}R^{11}$;
- n là 0 hoặc 1
- Z^A là liên kết hoặc được chọn từ $-NR^{10}C(O)-$, $-C(O)NR^{10}-$, $-NR^{10}C(O)NR^{11}-$, $-NR^{10}C(O)O-$, $-OC(O)NR^{10}$, $-NR^{10}C(O)S-$, $-SC(O)NR^{10}$, $-NR^{10}C(NR^{11})-$, $-C(NR^{10})NR^{11}-$, $-NR^{10}C(NR^{11})NR^{12}-$, $-NR^{10}C(N^+R^{11}R^{12})-$, $-C(N^+R^{10}R^{11})NR^{12}-$, $-NR^{10}C(N^+R^{11}R^{12})NR^{13}-$, $-NR^{10}C(NR^{11})O-$, $-OC(NR^{10})NR^{11}$, $-NR^{10}C(N^+R^{11}R^{12})O-$, $-OC(N^+R^{10}R^{11})NR^{12}-$, $-NR^{10}C(NR^{11})S-$, $-SC(NR^{10})NR^{11}$, $-NR^{10}C(N^+R^{11}R^{12})S-$, $-SC(N^+R^{10}R^{11})NR^{12}-$, $-C(O)NR^{15}-$, $-NR^{10}C(O)NR^{15}-$, $-OC(O)NR^{15}$, $-SC(O)NR^{15}$, $-C(NR^{10})NR^{15}-$, $-NR^{10}C(NR^{11})NR^{15}-$, $-C(N^+R^{10}R^{11})NR^{15}-$, $-NR^{10}C(N^+R^{11}R^{12})NR^{15}-$, $-OC(NR^{10})NR^{15}$, $-OC(N^+R^{10}R^{11})NR^{15}-$, $-SC(NR^{10})NR^{15}$, và $-SC(N^+R^{10}R^{11})NR^{15}-$;
- L^A là liên kết hoặc được chọn từ C_{1-4} alkylen, C_{2-4} alkenylen, C_{2-4} alkynylen, C_{1-3} alkylen- $(C_{3-6}xycloalkylen)$ - C_{1-3} alkylen, C_{1-4} alkylen- $(C_{3-6}xycloalkylen)$ và $(C_{3-6}xycloalkylen)$ - C_{1-4} alkylen, trong đó L không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ halogen, $-OR^{10}$, và $-NR^{10}R^{11}$; hoặc L là $-C(R^{10})=N-$;
- X^A là liên kết hoặc, nếu L không phải là liên kết hoặc $-C(R^{10})=N-$, thì X là liên kết hoặc được chọn từ $-NR^{10}-$, $-O-$, $-NR^{10}C(NR^{11})-$, và $-C(NR^{10})-$;
- p là 0 hoặc 1;
- R^{4A} được chọn từ H, $-CN$ và nhóm C_1 đến C_3 alkyl mà không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế được chọn từ halogen, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, và $-CN$;
 hoặc R^{4A} kết hợp cùng với R^{5A} cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết, tạo thành nhóm dị vòng có 5 đến 6 cạnh có ít nhất một nguyên tử cacbon bão hòa trong vòng, nhóm dị vòng này không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ nhóm C_1 đến C_2 alkyl không được thế, halogen, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, và $-CN$;
- R^{5A} được chọn từ H, $-CN$ và nhóm C_1 đến C_3 alkyl mà không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế được chọn từ halogen, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, và $-CN$;

hoặc R^{5A} kết hợp cùng với R^{4A} cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết, tạo thành nhóm dị vòng có 5 đến 6 cạnh có ít nhất một nguyên tử cacbon bão hòa trong vòng, nhóm dị vòng này không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ nhóm C_1 đến C_2 alkyl không được thế, halogen, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, và $-CN$;

hoặc R^{5A} kết hợp cùng với R^6 cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết, tạo thành nhóm dị vòng có 5 đến 6 cạnh có ít nhất một nguyên tử cacbon bão hòa trong vòng, nhóm dị vòng này không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ nhóm C_1 đến C_2 alkyl không được thế, halogen, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, và $-CN$;

- R^{6A} được chọn từ H, $-CN$ và nhóm C_1 đến C_3 alkyl mà không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế được chọn từ halogen, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, và $-CN$;

hoặc R^{6A} kết hợp cùng với R^{5A} cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết, tạo thành nhóm dị vòng có 5 đến 6 cạnh có ít nhất một nguyên tử cacbon bão hòa trong vòng, nhóm dị vòng này không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ nhóm C_1 đến C_2 alkyl không được thế, halogen, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, và $-CN$;

hoặc R^{6A} kết hợp cùng với R^{7A} nếu có mặt cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết, tạo thành nhóm dị vòng có 5 đến 6 cạnh có ít nhất một nguyên tử cacbon bão hòa trong vòng, nhóm dị vòng này không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ nhóm C_1 đến C_2 alkyl không được thế, halogen, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, và $-CN$;

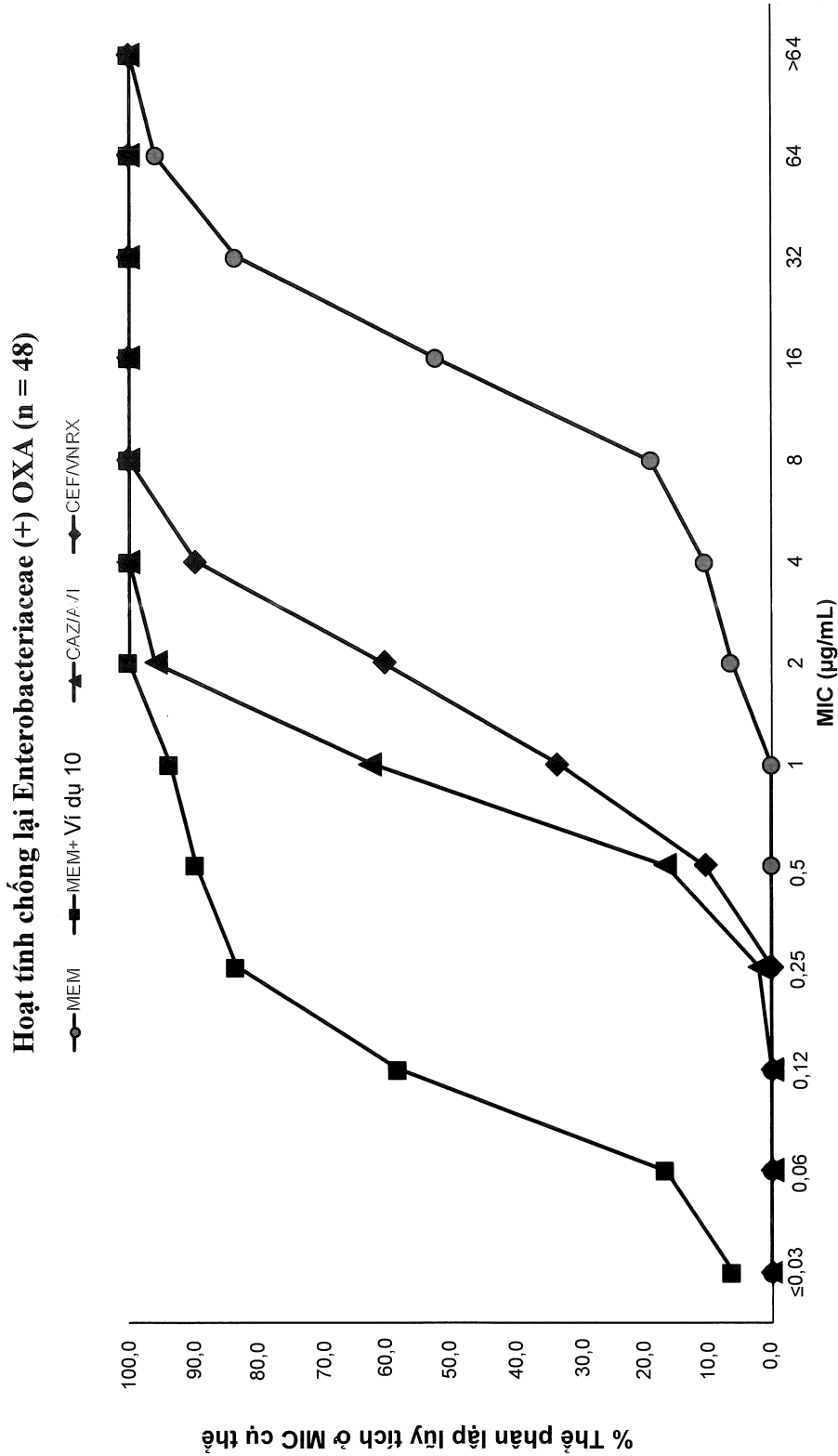
- R^{7A} nếu có mặt được chọn từ H, $-CN$ và nhóm C_1 đến C_3 alkyl mà không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế được chọn từ halogen, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, và $-CN$;

hoặc R^{7A} kết hợp cùng với R^{6A} cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết, tạo thành nhóm dị vòng có 5 đến 6 cạnh có ít nhất một nguyên tử cacbon bão hòa trong vòng, nhóm dị vòng này không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ nhóm C_1 đến C_2 alkyl không được thế, halogen, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, và $-CN$;

- mỗi R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} và R^{14} độc lập là H hoặc methyl;

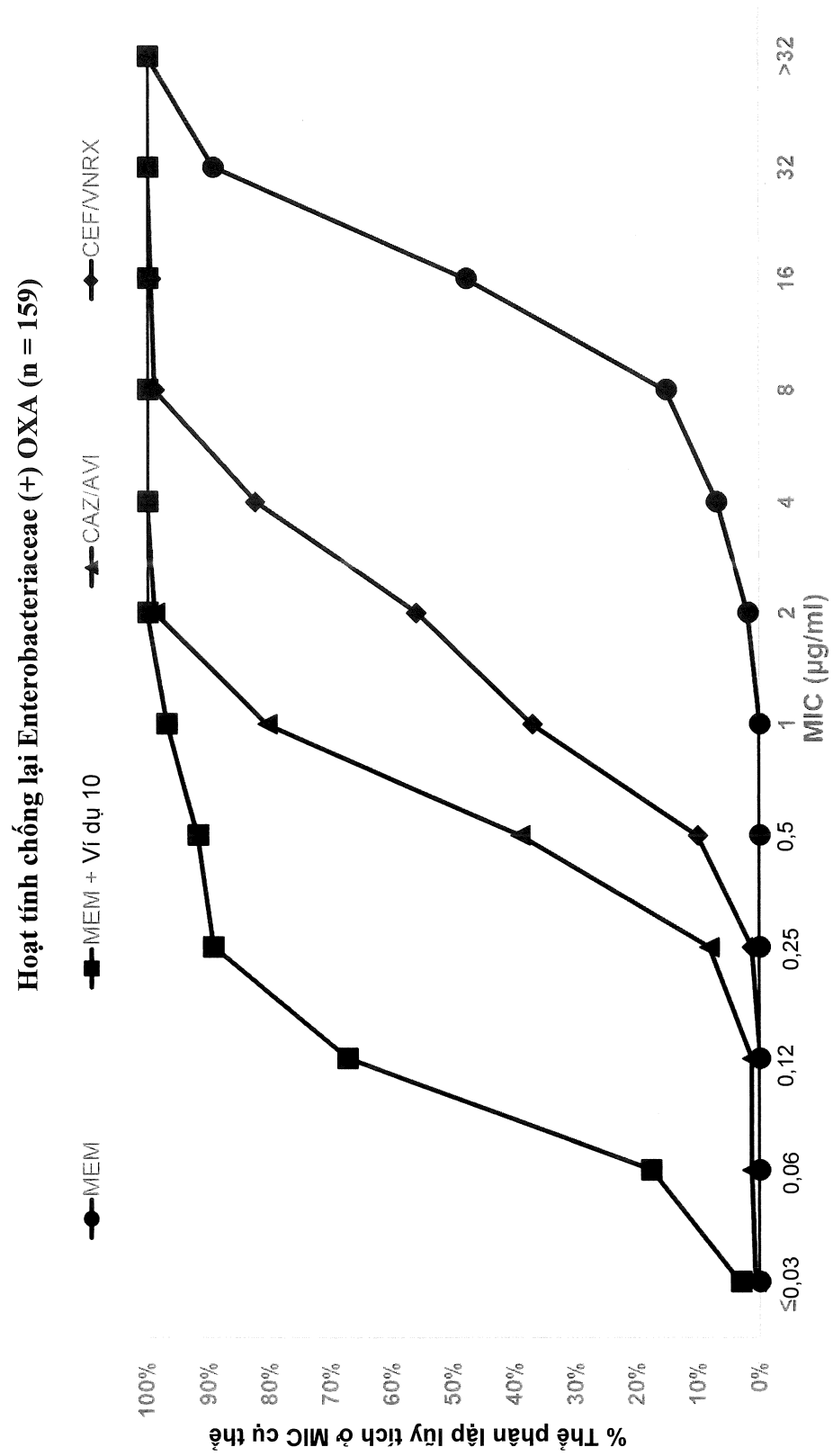
- mỗi R^{15} độc lập là nhóm C_1 đến C_4 alkyl được thế hoặc nhóm C_2 đến C_4 alkyl không được thế, trong đó nếu R^{15} là nhóm alkyl được thế thì nhóm alkyl này được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halogen, CN , OR^{10} và $-NR^{10}R^{11}$.

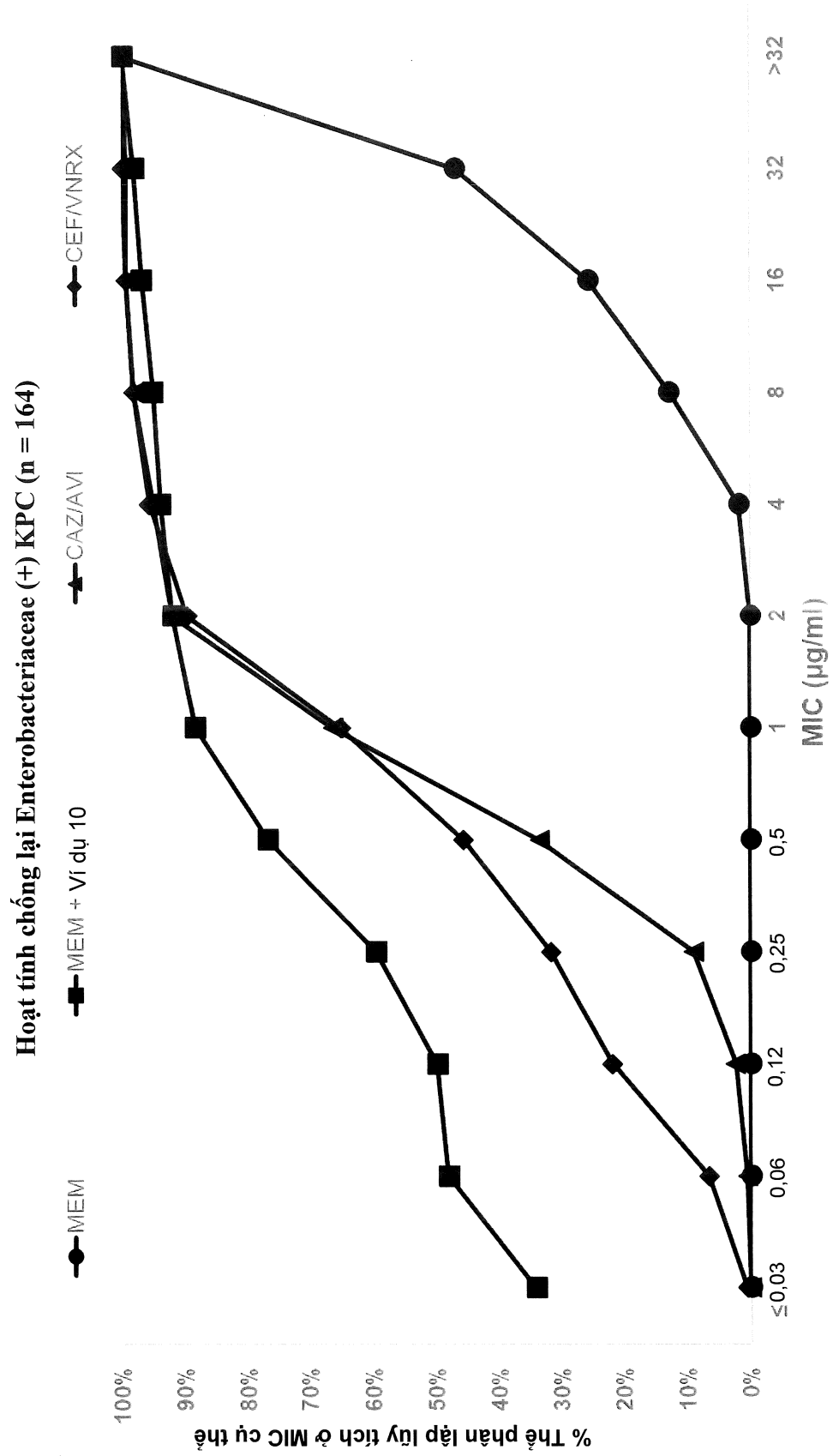
1/7
FIG.1
A

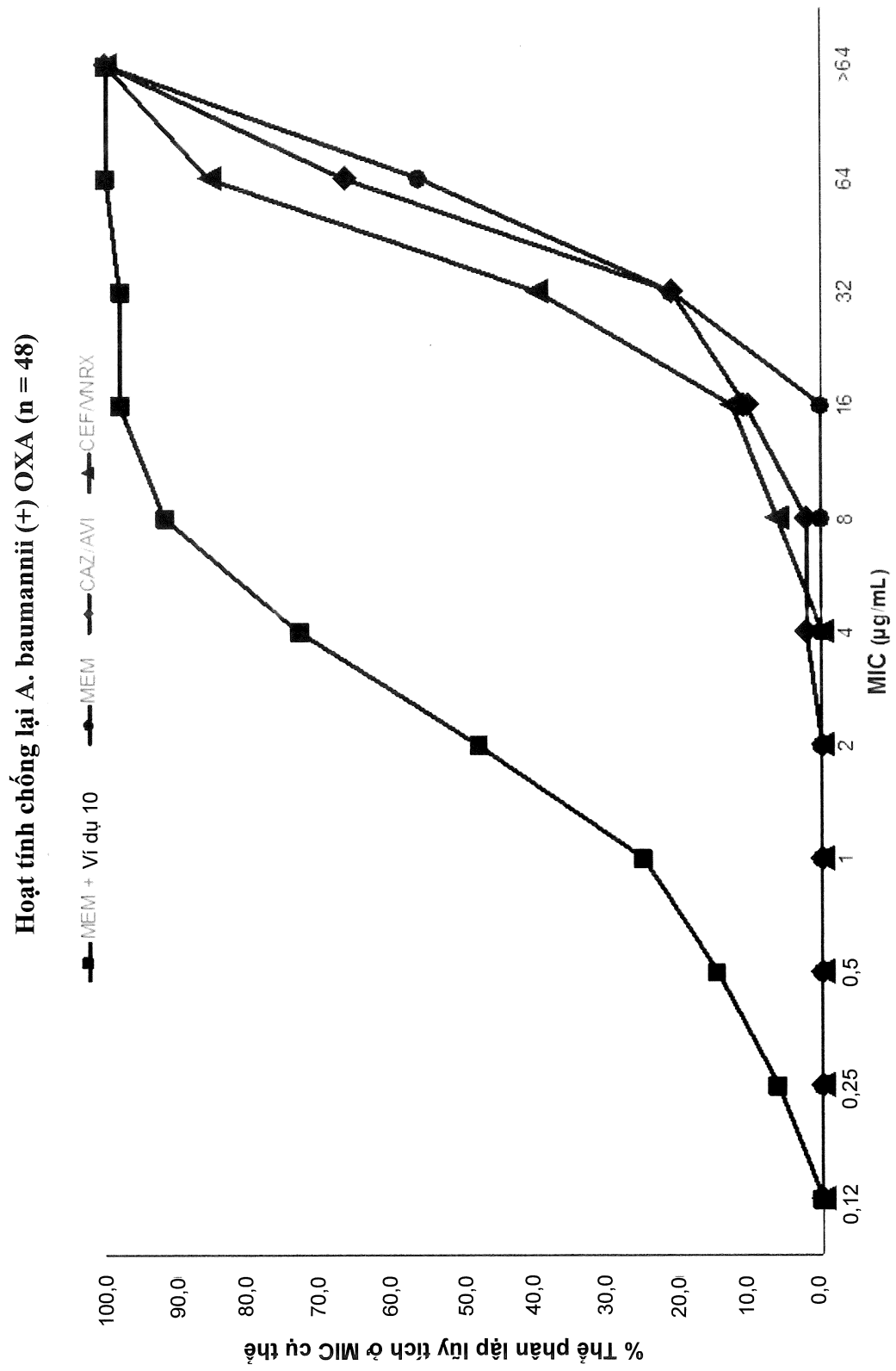


2/7
FIG.1 (tiếp theo)

B

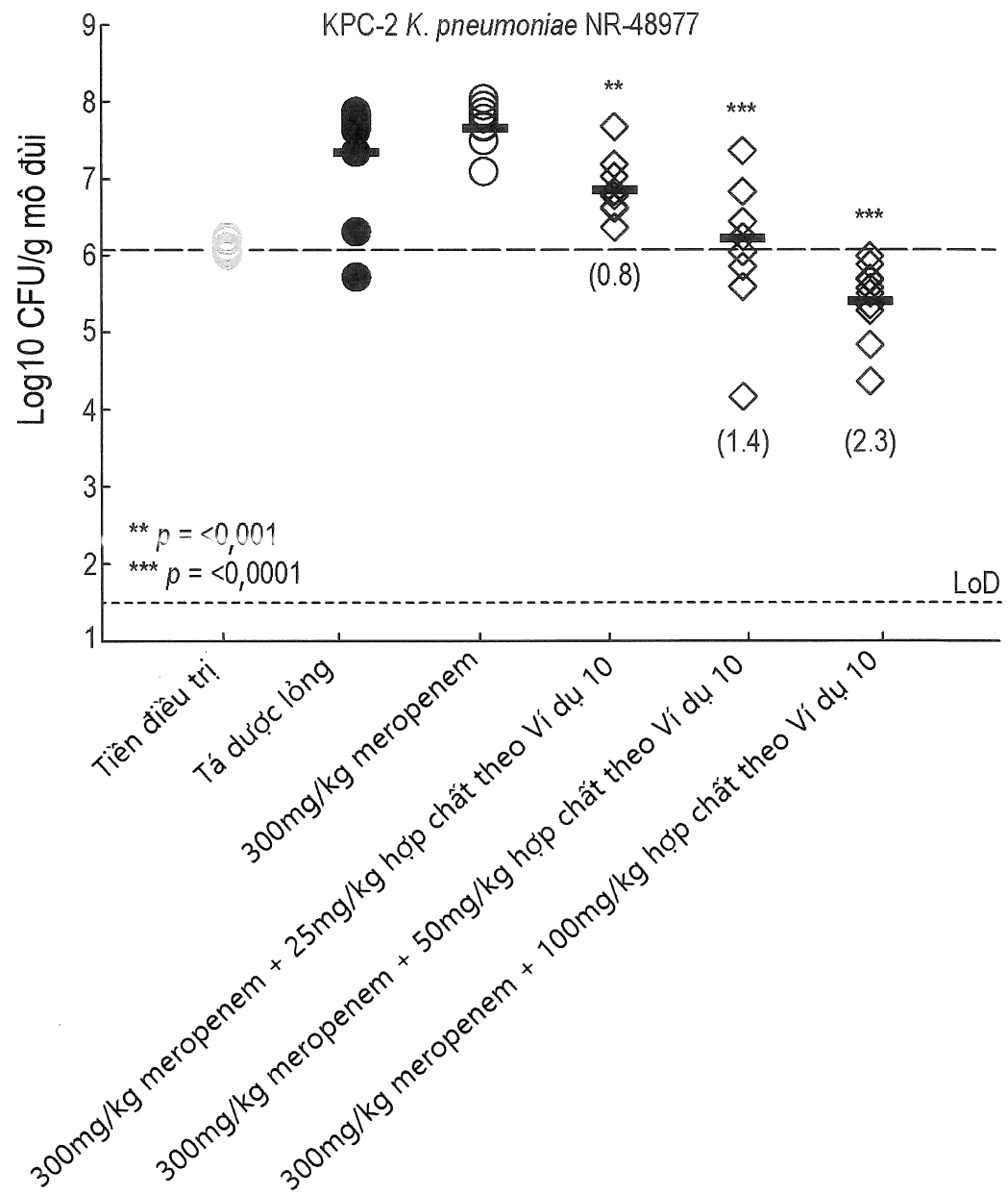


3/7
FIG.2

4/7
FIG.3

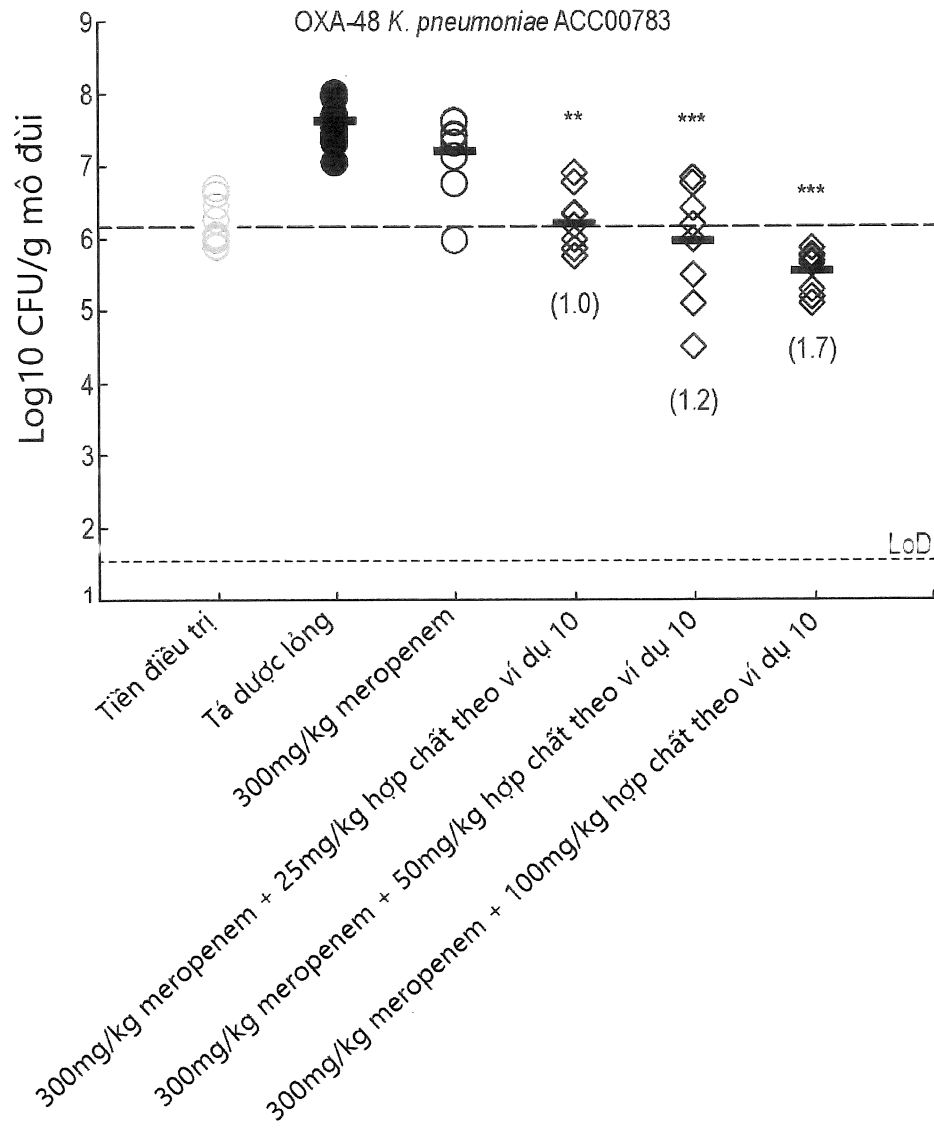
5/7

FIG.4A



6/7

FIG.4B



7/7

FIG.4C

