(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 104870438 A
(43)申请公布日 2015.08.26

(21)申请号 201380030261.1
(22)申请日 2013.06.05
(30)优先权数据
61/656,793 2012.06.07 US
61/824,857 2013.05.17 US
61/826,345 2013.05.22 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2014.12.08
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2013/044243 2013.06.05
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2013/184755 EN 2013.12.12
(71)申请人 佐治亚州立大学研究基金会公司
地址 美国佐治亚州
(72)发明人 王炳和 邰攀承 金锦山 谢颖欣 英居·里特 崔建梅 A·S·乔杜里 戴超峰 K·达莫阿 陈伟轩
(74)专利代理机构 北京三友知识产权代理有限公司 11127
代理人 韩蕾
(51)Int.Cl.
C07D 401/14(2006.01)

权利要求书11页 说明书97页 附图128页

(54)发明名称

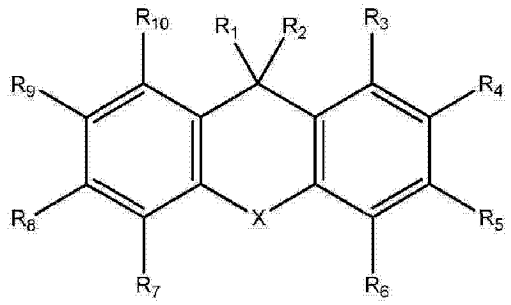
SECA抑制剂以及其制备和使用方法

(57)摘要

本文中描述了SecA抑制剂以及其制备和使用方法。本文中所述的化合物可用于治疗或预防微生物感染,如细菌感染。

CN 104870438 A

1. 一种化合物，其具有下式：



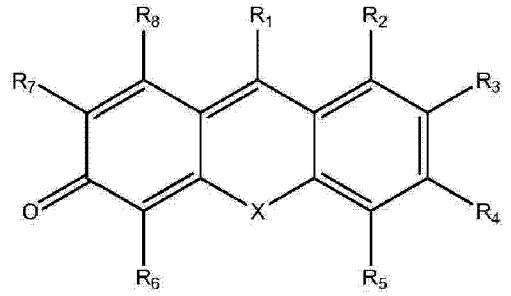
式 VI

其中

X 是 O、S、SO、SO_2、NR_{11}或 $CR_{12}R_{13}$；且

R_1-R_{13}独立地是不存在或选自氢、被取代或未被取代的直链、分支链杂或环状烷基、烯基或炔基；被取代或未被取代的芳基或杂芳基；卤素、被取代或未被取代的烷氧基；羟基、氰基、甲酰基、酰基、羧酸（-COOH）、羧酸根（$-COO^-$）、伯酰胺（例如 $-CONH_2$）、仲酰胺（例如 $-CONHR_{14}$）、叔酰胺（例如 $-CONR_{14}R_{14}$）、仲氨基甲酸酯（例如 $-OCONHR_{14}$；$-NHCOOR_{14}$）、叔氨基甲酸酯（例如 $-OCONR_{14}R_{14}$；$-NR_{14}COOR_{14}$）、脲（例如 $NHCONHR_{14}$；$-NR_{14}CONHR_{14}$；$-NHCONR_{14}R_{14}$、$-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$）、甲醇（例如 $-CH_2OH$；$-CHR_{14}OH$、$-CR_{14}R_{14}OH$）、酯（例如 $-COOR_{14}$）、硫醇（-SH）、伯胺（$-NH_2$）、仲胺（例如 $-NHR_{14}$）、叔胺（例如 $-NR_{14}R_{14}$）、硫醚（例如 $-SR_{14}$）、亚磺酰基（例如 $-SOR_{14}$）和磺酰基（例如 $-SOOR_{14}$），其中 R_{14}与 R_1-R_{13}相同地定义。

2. 一种化合物，其具有下式：



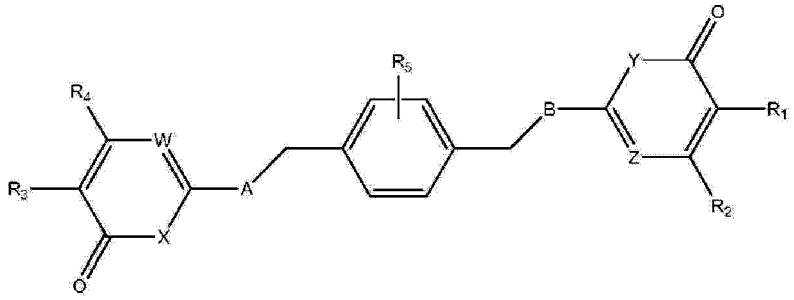
式 VII

其中 X 是 O、S、SO、SO_2、NR_9、$CR_{10}R_{11}$；且

R_1-R_{11}独立地是不存在或选自氢、被取代或未被取代的直链、分支链杂或环状烷基、烯基或炔基；被取代或未被取代的芳基或杂芳基；卤素、被取代或未被取代的烷氧基；羟基、氰基、甲酰基、酰基、羧酸（-COOH）、羧酸根（$-COO^-$）、伯酰胺（例如 $-CONH_2$）、仲酰胺（例如 $-CONHR_{12}$）、叔酰胺（例如 $-CONR_{12}R_{12}$）、仲氨基甲酸酯（例如 $-OCONHR_{12}$；$-NHCOOR_{12}$）、叔氨基甲酸酯（例如 $-OCONR_{12}R_{12}$；$-NR_{14}COOR_{12}$）、脲（例如 $NHCONHR_{12}$；$-NR_{12}CONHR_{12}$；$-NHCONR_{12}R_{12}$、$-NR_{14}CONR_{12}R_{12}$）、甲醇（例如 $-CH_2OH$；$-CHR_{12}OH$、$-CR_{12}R_{12}OH$）、酯（例如 $-COOR_{12}$）、硫醇（-SH）、伯胺（$-NH_2$）、仲胺（例如 $-NHR_{12}$）、叔胺（例如 $-NR_{12}R_{12}$）、硫醚（例如 $-SR_{12}$）、亚磺酰基（例如 $-SOR_{12}$）和磺酰基（例如 $-SOOR_{12}$），其中 R_{12}与 R_1-R_{11}相同地定义；

其中所述式 VII 化合物不是孟加拉玫瑰红（Rose Bengal）。

3. 一种化合物，其具有下式：



式 I

其中

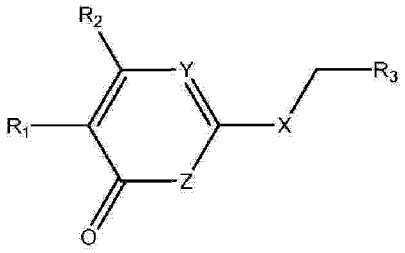
A 和 B 独立地是 S、SO_2、SO、O、NR_6或 CR_7R_8;

W 和 Z 独立地是 N 或 CR_9;

X 和 Y 独立地是 S、O 或 $CR_{10}R_{11}$;且

R_1-R_{11}独立地是不存在或选自氢、被取代或未被取代的直链、分支链杂或环状烷基、烯基或炔基;被取代或未被取代的芳基或杂芳基;卤素、被取代或未被取代的烷氧基;羟基、氰基、甲酰基、酰基、羧酸(-COOH)、羧酸根($-COO^-$)、伯酰胺(例如 $-CONH_2$)、仲酰胺(例如 $-CONHR_{12}$)、叔酰胺(例如 $-CONR_{12}R_{12}$)、仲氨基甲酸酯(例如 $-OCONHR_{12}$;$-NHCOOR_{12}$)、叔氨基甲酸酯(例如 $-OCONR_{12}R_{12}$;$-NR_{12}COOR_{12}$)、脲(例如 $NHCONHR_{12}$;$-NR_{12}CONHR_{12}$;$-NHCONR_{12}R_{12}$、$-NR_{12}CONR_{12}R_{12}$)、甲醇(例如 $-CH_2OH$;$-CHR_{12}OH$、$-CR_{12}R_{12}OH$)、酯(例如 $-COOR_{12}$)、硫醇(-SH)、伯胺($-NH_2$)、仲胺(例如 $-NHR_{12}$)、叔胺(例如 $-NR_{12}R_{12}$)、硫醚(例如 $-SR_{12}$)、亚磺酰基(例如 $-SOR_{12}$)和磺酰基(例如 $-SOOR_{12}$),其中 R_{12}与 R_1-R_{11}相同地定义。

4.一种化合物,其具有下式:



式 II

其中

X 是 S、SO、SO_2、NHR_4、O 或 CR_5R_6;

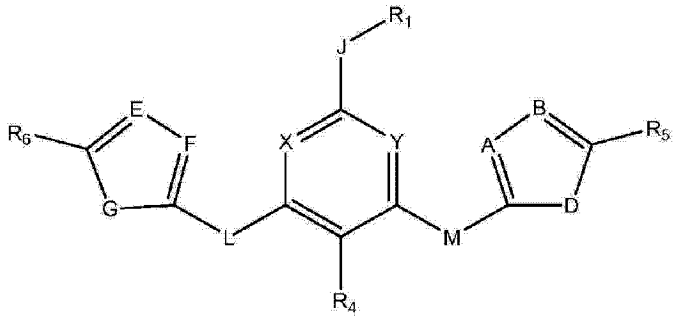
Y 是 N 或 CR_7;

Z 是 S、O、NR_8或 CR_9R_{10};且

R_1-R_{10}独立地是不存在或选自氢、被取代或未被取代的直链、分支链杂或环状烷基、烯基或炔基;被取代或未被取代的芳基或杂芳基;卤素、被取代或未被取代的烷氧基;羟基、氰基、甲酰基、酰基、羧酸(-COOH)、羧酸根($-COO^-$)、伯酰胺(例如 $-CONH_2$)、仲酰胺(例如 $-CONHR_{11}$)、叔酰胺(例如 $-CONR_{11}R_{11}$)、仲氨基甲酸酯(例如 $-OCONHR_{11}$;$-NHCOOR_{11}$)、叔氨基甲酸酯(例如 $-OCONR_{11}R_{11}$;$-NR_{11}COOR_{11}$)、脲(例如 $NHCONHR_{11}$;$-NR_{10}CONHR_{11}$;$-NHCONR_{11}R_{11}$、$-NR_{11}CONR_{11}R_{11}$)、甲醇(例如 $-CH_2OH$;$-CHR_{11}OH$、$-CR_{11}R_{11}OH$)、酯(例如 $-COOR_{11}$)、硫醇(-SH)、伯胺($-NH_2$)、仲胺(例如 $-NHR_{11}$)、叔胺(例如 $-NR_{11}R_{11}$)、硫醚(例如 $-SR_{11}$)、亚磺酰基(例

如 -SOR_{11}）和磺酰基（例如 -$SOOR_{11}$），其中 R_{11}与 R_1-R_{10}相同地定义。

5. 一种化合物，其具有下式：



式 III

其中

X 和 Y 独立地是 N 或 C；

D 和 G 独立地是 NR_7、CR_8R_9、O 或 S；

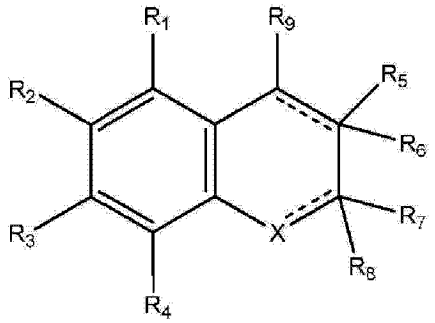
A、B、E 和 F 独立地是 N 或 CR_{10}；

L 和 M 独立地是 S、SO、SO_2、O、NR_{11}或 $CR_{12}R_{13}$

J 是 O、S、SO、SO_2、NR_{14}或 $CR_{15}R_{16}$；且

R_1-R_{16}独立地是不存在或选自氢、被取代或未被取代的直链、分支链杂或环状烷基、烯基或炔基；卤素、被取代或未被取代的烷氧基；羟基、氰基、甲酰基、酰基、羧酸（-COOH）、羧酸根（$-COO^-$）、伯酰胺（例如 -$CONH_2$）、仲酰胺（例如 -$CONHR_{17}$）、叔酰胺（例如 -$CONR_{17}R_{17}$）、仲氨基甲酸酯（例如 -$OCONHR_{17}$；-$NHCOOR_{17}$）、叔氨基甲酸酯（例如 -$OCONR_{17}R_{17}$；-$NR_{14}COOR_{17}$）、脲（例如 $NHCONHR_{17}$；-$NR_{14}CONHR_{17}$；-$NHCONR_{17}R_{17}$、-$NR_{17}CONR_{17}R_{17}$）、甲醇（例如 -CH_2OH；-$CHR_{17}OH$、-$CR_{17}R_{17}OH$）、酯（例如 -$COOR_{17}$）、硫醇（-SH）、伯胺（-NH_2）、仲胺（例如 -NHR_{17}）、叔胺（例如 -$NR_{17}R_{17}$）、硫醚（例如 -SR_{17}）、亚磺酰基（例如 -SOR_{17}）和磺酰基（例如 -$SOOR_{17}$），其中 R_{11}与 R_1-R_{16}相同地定义。

6. 一种化合物，其具有下式：



式 IV

其中

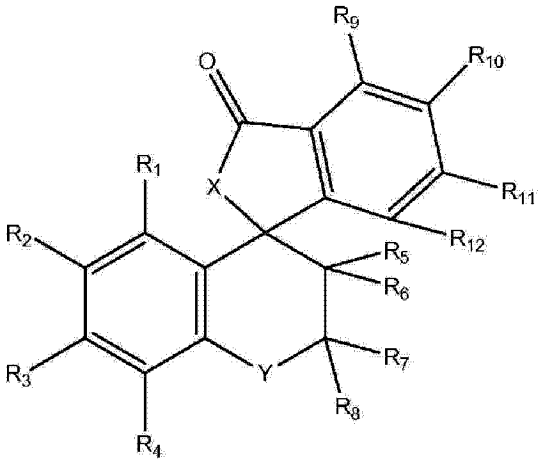
X 是 O、S、NR_{10}或 $CR_{11}R_{12}$；

R_1-R_{12}独立地是不存在或选自氢、被取代或未被取代的直链、分支链杂或环状烷基、烯基或炔基；被取代或未被取代的芳基或杂芳基；卤素、被取代或未被取代的烷氧基；羟基、氰基、甲酰基、酰基、羧酸（-COOH）、羧酸根（$-COO^-$）、伯酰胺（例如 -$CONH_2$）、仲酰胺（例

如 -CONHR$_{13}$)、叔酰胺(例如 -CONR$_{13}$R$_{13}$)、仲氨基甲酸酯(例如 -OCONHR$_{13}$;-NHCOOR $_{13}$)、叔氨基甲酸酯(例如 -OCONR$_{13}$R$_{13}$;-NR $_{14}$COOR$_{13}$)、脲(例如 NHCONHR$_{13}$;-NR $_{14}$CONHR$_{13}$;-NHCONR $_{13}$R$_{13}$、-NR$_{17}$CONR$_{13}$R$_{13}$)、甲醇(例如 -CH$_2$OH ;-CHR$_{13}$OH、-CR$_{13}$R$_{13}$OH)、酯(例如 -COOR$_{13}$)、硫醇 (-SH)、伯胺 (-NH$_2$)、仲胺(例如 -NHR$_{13}$)、叔胺(例如 -NR$_{13}$R$_{13}$)、硫醚(例如 -SR$_{13}$)、亚磺酰基(例如 -SOR$_{13}$) 和磺酰基(例如 -SOOR$_{13}$),其中 R$_{13}$与 R $_1$-R$_{12}$相同地定义,且

虚线代表任选的双键。

7.一种化合物,其具有下式:



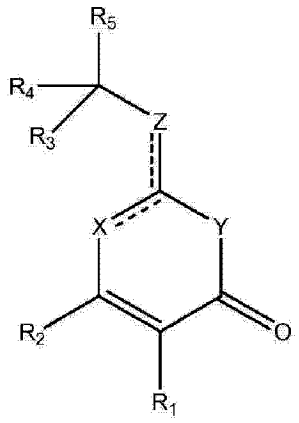
式 V

其中

X 和 Y 独立地是 O、S、NR$_{13}$或 CR $_{14}$R$_{15}$;且

R$_1$-R$_{15}$独立地是不存在或选自氢、被取代或未被取代的直链、分支链杂或环状烷基、烯基或炔基;被取代或未被取代的芳基或杂芳基;卤素、被取代或未被取代的烷氧基;羟基、氰基、甲酰基、酰基、羧酸 (-COOH)、羧酸根 (-COO$^-$)、伯酰胺(例如 -CONH$_2$)、仲酰胺(例如 -CONHR$_{16}$)、叔酰胺(例如 -CONR$_{16}$R$_{16}$)、仲氨基甲酸酯(例如 -OCONHR$_{16}$;-NHCOOR $_{16}$)、叔氨基甲酸酯(例如 -OCONR$_{16}$R$_{16}$;-NR $_{16}$COOR$_{16}$)、脲(例如 NHCONHR$_{16}$;-NR $_{16}$CONHR$_{16}$;-NHCONR $_{16}$R$_{16}$、-NR$_{16}$CONR$_{16}$R$_{16}$)、甲醇(例如 -CH$_2$OH ;-CHR$_{16}$OH、-CR$_{16}$R$_{16}$OH)、酯(例如 -COOR$_{16}$)、硫醇 (-SH)、伯胺 (-NH$_2$)、仲胺(例如 -NHR$_{16}$)、叔胺(例如 -NR$_{16}$R$_{16}$)、硫醚(例如 -SR$_{16}$)、亚磺酰基(例如 -SOR$_{16}$) 和磺酰基(例如 -SOOR$_{16}$),其中 R$_{16}$与 R $_1$-R$_{15}$相同地定义。

8.一种化合物,其具有下式:



式 VIII

其中

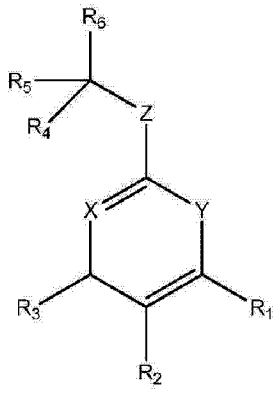
Z 是 O、S、SO、SO_2、NR_6或 CR_7R_8；

X 和 Y 独立地是 N、NR_9或 $CR_{10}R_{11}$；

R_1-R_{11}独立地是不存在或选自氢、被取代或未被取代的直链、分支链杂或环状烷基、烯基或炔基；被取代或未被取代的芳基或杂芳基；卤素、被取代或未被取代的烷氧基；羟基、氰基、甲酰基、酰基、羧酸（-COOH）、羧酸根（$-COO^-$）、伯酰胺（例如 $-CONH_2$）、仲酰胺（例如 $-CONHR_{12}$）、叔酰胺（例如 $-CONR_{12}R_{12}$）、仲氨基甲酸酯（例如 $-OCONHR_{12}$；$-NHCOOR_{12}$）、叔氨基甲酸酯（例如 $-OCONR_{12}R_{12}$；$-NR_{14}COOR_{12}$）、脲（例如 $NHCONHR_{12}$；$-NR_{12}CONHR_{12}$；$-NHCONR_{12}R_{12}$、$-NR_{14}CONR_{12}R_{12}$）、甲醇（例如 $-CH_2OH$；$-CHR_{12}OH$、$-CR_{12}R_{12}OH$）、酯（例如 $-COOR_{12}$）、硫醇（-SH）、伯胺（$-NH_2$）、仲胺（例如 $-NHR_{12}$）、叔胺（例如 $-NR_{12}R_{12}$）、硫醚（例如 $-SR_{12}$）、亚磺酰基（例如 $-SOR_{12}$）和磺酰基（例如 $-SOOR_{12}$），其中 R_{12}与 R_1-R_{11}相同地定义；且

虚线代表任选的双键。

9. 一种化合物，其具有下式：



式 IX

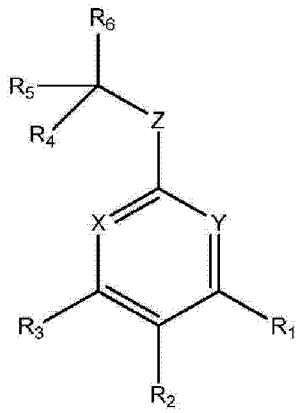
其中

Z 是 O、S、SO、SO_2、NR_7或 CR_8R_9；

X 和 Y 独立地是 N、NR_{10}或 $CR_{11}R_{12}$；

R_1-R_{12}独立地是不存在或选自氢、被取代或未被取代的直链、分支链杂或环状烷基、烯基或炔基；被取代或未被取代的芳基或杂芳基；卤素、被取代或未被取代的烷氧基；羟基、氰基、甲酰基、酰基、羧酸（-COOH）、羧酸根（$-COO^-$）、伯酰胺（例如 $-CONH_2$）、仲酰胺（例

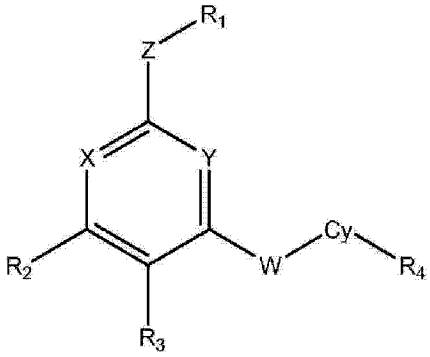
如 -CONHR$_{13}$)、叔酰胺(例如 -CONR$_{13}$R$_{13}$)、仲氨基甲酸酯(例如 -OCONHR$_{13}$;-NHCOOR$_{13}$)、叔氨基甲酸酯(例如 -OCONR$_{13}$R$_{13}$;-NR$_{13}$COOR$_{13}$)、脲(例如 NHCONHR$_{13}$;-NR$_{13}$CONHR$_{13}$;-NHCONR$_{13}$R$_{13}$、-NR$_{13}$CONR$_{13}$R$_{13}$)、甲醇(例如 -CH$_2$OH;-CHR$_{13}$OH、-CR$_{13}$R$_{13}$OH)、酯(例如 -COOR$_{13}$)、硫醇(-SH)、伯胺(-NH$_2$)、仲胺(例如 -NHR$_{13}$)、叔胺(例如 -NR$_{13}$R$_{13}$)、硫醚(例如 -SR$_{13}$)、亚磺酰基(例如 -SOR$_{13}$)和磺酰基(例如 -SOOR$_{13}$),其中 R$_{13}$与 R$_1$-R$_{12}$相同地定义;或所述化合物具有式



式 IXa

其中所述变量位置是如上文对于式 IX 所定义。

10. 一种化合物,其具有下式:



式 X

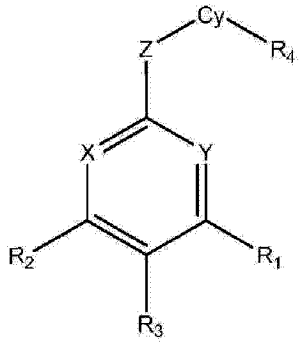
其中

Z 和 W 是 O、S、SO、SO$_2$、NR$_5$或 CR$_6$R$_7$;

X 和 Y 独立地是 N、NR$_8$或 CR$_9$R$_{10}$;

Cy 是被取代或未被取代的芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基;且

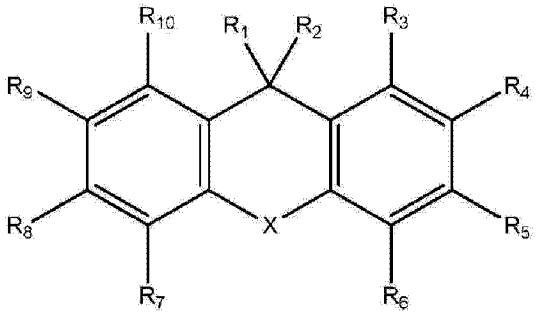
R$_1$-R$_{10}$独立地是不存在或选自氢、被取代或未被取代的直链、分支链杂或环状烷基、烯基或炔基;被取代或未被取代的芳基或杂芳基;卤素、被取代或未被取代的烷氧基;羟基、氰基、甲酰基、酰基、羧酸(-COOH)、羧酸根(-COO$^-$)、伯酰胺(例如 -CONH$_2$)、仲酰胺(例如 -CONHR$_{11}$)、叔酰胺(例如 -CONR$_{11}$R$_{11}$)、仲氨基甲酸酯(例如 -OCONHR$_{11}$;-NHCOOR$_{11}$)、叔氨基甲酸酯(例如 -OCONR$_{11}$R$_{11}$;-NR$_{14}$COOR$_{11}$)、脲(例如 NHCONHR$_{11}$;-NR$_{11}$CONHR$_{11}$;-NHCONR$_{11}$R$_{11}$、-NR$_{14}$CONR$_{11}$R$_{11}$)、甲醇(例如 -CH$_2$OH;-CHR$_{11}$OH、-CR$_{11}$R$_{11}$OH)、酯(例如 -COOR$_{11}$)、硫醇(-SH)、伯胺(-NH$_2$)、仲胺(例如 -NHR$_{11}$)、叔胺(例如 -NR$_{11}$R$_{11}$)、硫醚(例如 -SR$_{11}$)、亚磺酰基(例如 -SOR$_{11}$)和磺酰基(例如 -SOOR$_{11}$),其中 R$_{11}$与 R$_1$-R$_{10}$相同地定义;或



式 Xa

其中所述变量是如上文对于式 X 所定义。

11. 根据权利要求 1 所述的化合物，其具有式：



式 VI

其中

X 是 O、S、SO、SO_2、NR_{11}或 $CR_{12}R_{13}$；且

R_1-R_{13}独立地是不存在或选自氢、被取代或未被取代的直链、分支链杂或环状烷基、烯基或炔基；被取代或未被取代的芳基或杂芳基；卤素、被取代或未被取代的烷氧基；羟基、氰基、甲酰基、酰基、羧酸（-COOH）、羧酸根（$-COO^-$）、伯酰胺（例如 $-CONH_2$）、仲酰胺（例如 $-CONHR_{14}$）、叔酰胺（例如 $-CONR_{14}R_{14}$）、仲氨基甲酸酯（例如 $-OCONHR_{14}$；$-NHCOOR_{14}$）、叔氨基甲酸酯（例如 $-OCONR_{14}R_{14}$；$-NR_{14}COOR_{14}$）、脲（例如 $NHCONHR_{14}$；$-NR_{14}CONHR_{14}$；$-NHCONR_{14}R_{14}$、$-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$）、甲醇（例如 $-CH_2OH$；$-CHR_{14}OH$、$-CR_{14}R_{14}OH$）、酯（例如 $-COOR_{14}$）、硫醇（-SH）、伯胺（$-NH_2$）、仲胺（例如 $-NHR_{14}$）、叔胺（例如 $-NR_{14}R_{14}$）、硫醚（例如 $-SR_{14}$）、亚磺酰基（例如 $-SOR_{14}$）和磺酰基（例如 $-SOOR_{14}$），其中 R_{14}与 R_1-R_{13}相同地定义。

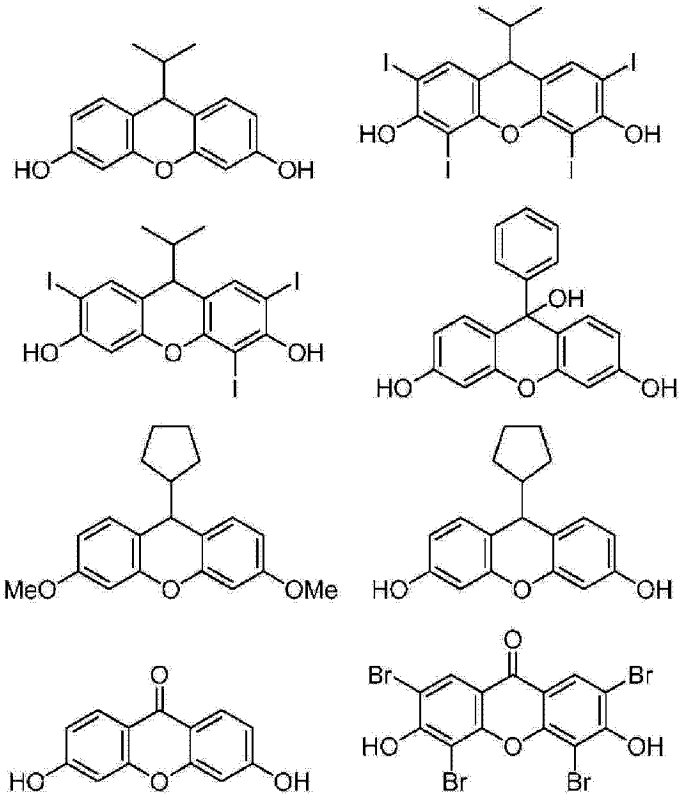
12. 根据权利要求 11 所述的化合物，其中 R_1-R_2独立地是不存在或选自由以下组成的群组：氢；卤素；羟基；羰基、被取代或未被取代的烷氧基；被取代或未被取代的烷基；烯基、环烷基、环烯基、芳基、杂环烷基、杂芳基；其中 R_1-R_2任选地被一或多个独立地选自由以下组成的群组的取代基取代：氢；卤素；羟基；羰基、被取代或未被取代的烷氧基；被取代或未被取代的烷基；烯基、环烷基、环烯基、芳基、杂环烷基、杂芳基；或 R_1-R_2合起来是 O、S、SO、SO_2、NR_{11}或 $CR_{12}R_{13}$；且

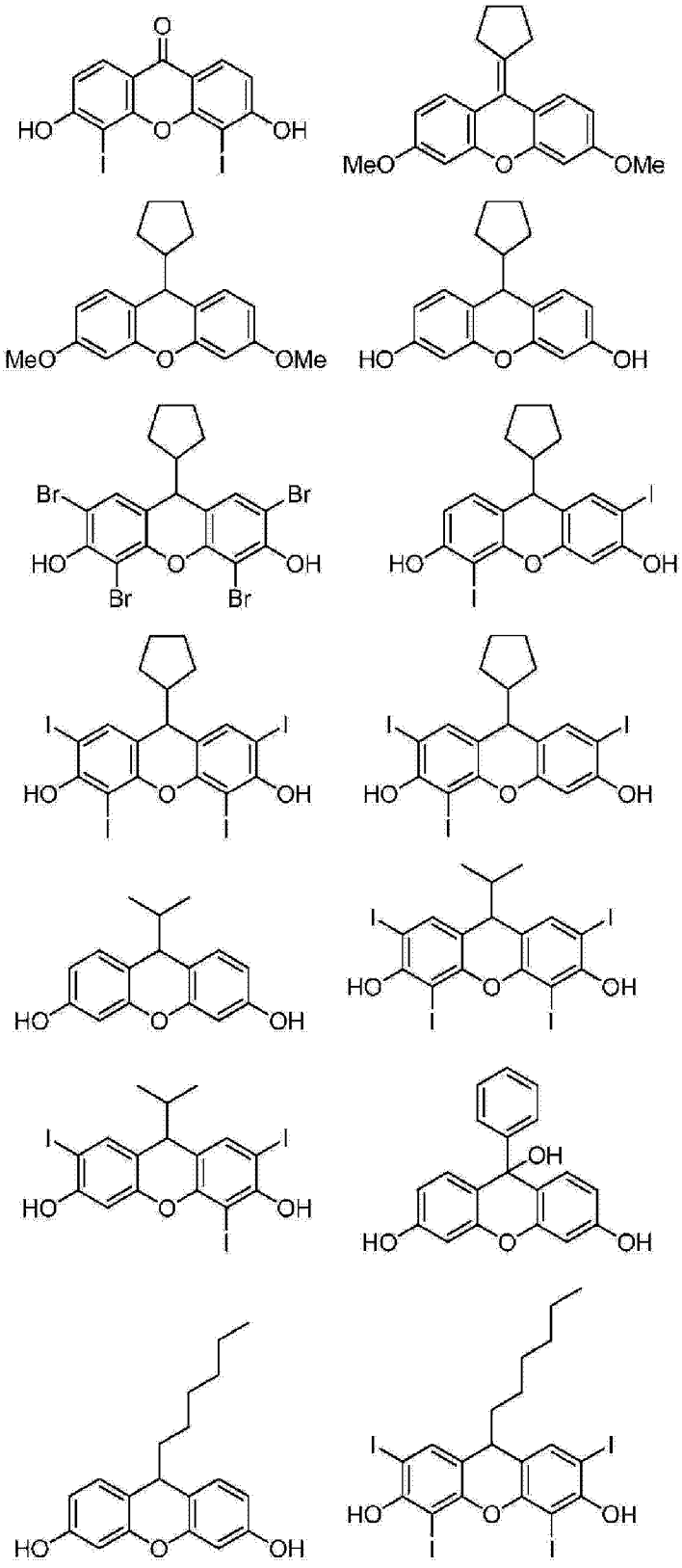
其中 R_3-R_{13}独立地是不存在或选自由以下组成的群组：氢；卤素；羟基；被取代或未被取代的烷氧基；被取代或未被取代的烷基；$-OR^{14}$；环烷基；环烯基；伯胺；仲胺；叔胺；$-C(O)R^{14}$、$-C(O)OR^{14}$、$-C(O)NR^{14}R^{14}$、$-NR^{14}R^{14}$、$-NR^{14}S(O)_2R^{14}$、$-NR^{14}C(O)R^{14}$、$-S(O)_2R^{14}$、$-SR^{14}$和 $-S(O)_2NR^{14}R^{14}$；R_{14}独立地选自由以下组成的群组：氢、卤素、氰基、$-OR^{14}$、烷基、烯基、环烷

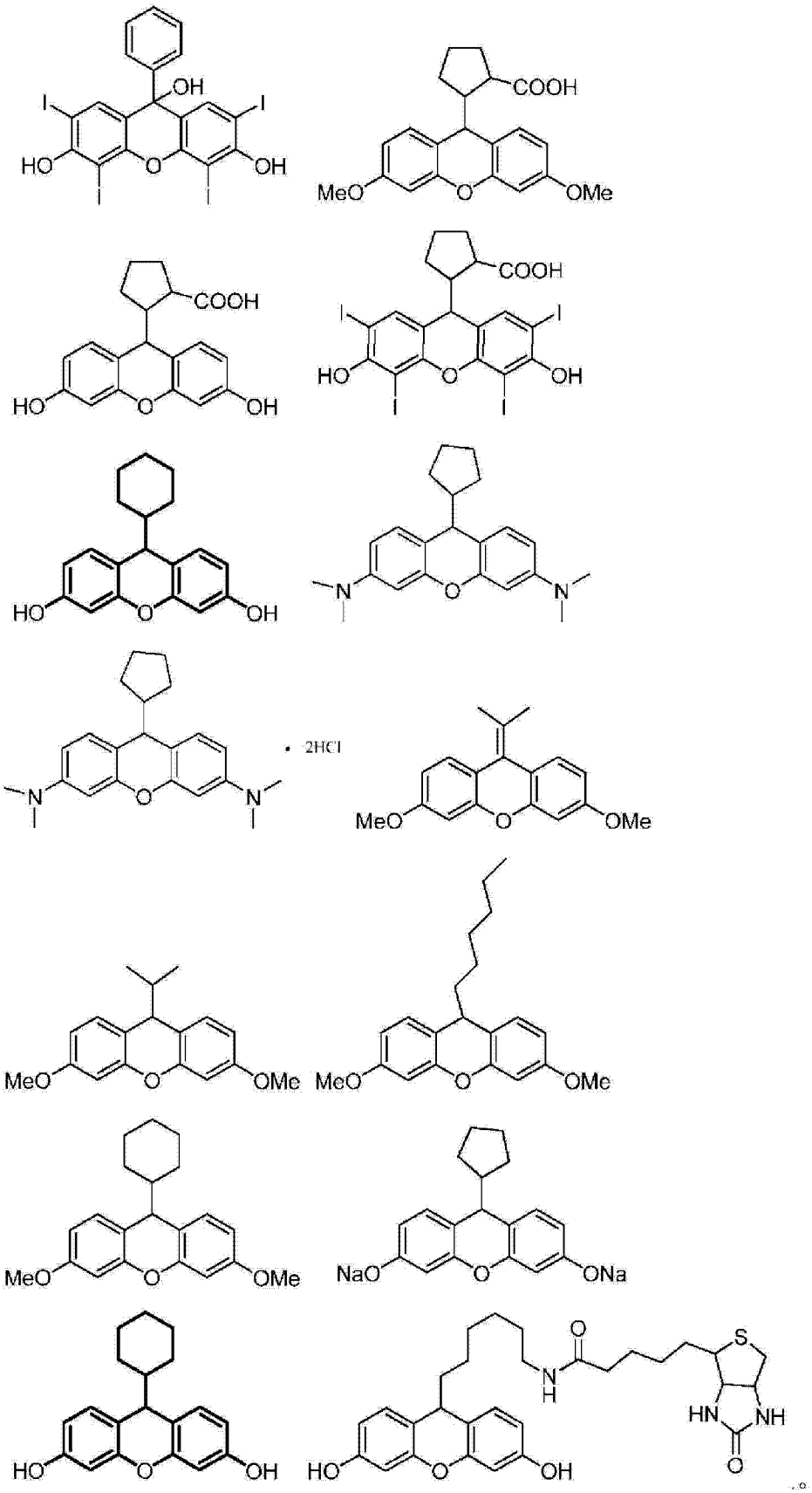
基、环烯基、芳基、杂环烷基、杂芳基。

13. 根据权利要求 12 所述的化合物，其中 X 是 O，且其中 R_3-R_{13}独立地是不存在或选自由以下组成的群组：氢；卤素；羟基；烷氧基；被取代或未被取代的烷基；伯胺、仲胺、叔胺。

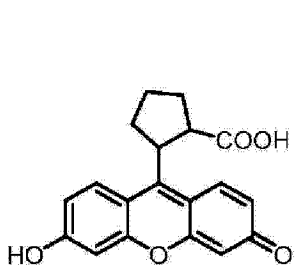
14. 根据权利要求 1 或 11 到 13 中任一权利要求所述的化合物，其中所述式 VI 化合物是选自由以下组成的群组的化合物：

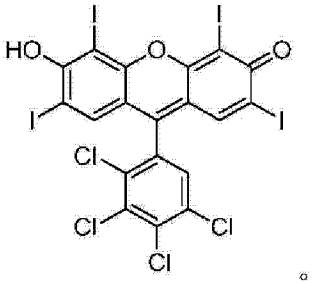






15. 根据权利要求 2 所述的化合物，其中所述式 VII 化合物是选自由以下组成的群组的化合物：





16. 根据权利要求 1 或 11 到 15 中任一权利要求所述的化合物，其中所述式 VI 化合物是其医药学上可接受的盐或其前药。

17. 一种医药组合物，其包含一或多种根据权利要求 1 到 16 中任一权利要求所述的化合物和一或多种医药学上可接受的载剂。

18. 一种治疗感染的方法，其包含以有效抑制 SecA 的量投予一或多种根据权利要求 1 到 16 中任一权利要求所述的化合物或根据权利要求 17 所述的组合物。

19. 根据权利要求 18 所述的方法，其中所述感染是真菌、细菌或病毒感染。

20. 根据权利要求 19 所述的方法，其中所述感染是细菌感染。

21. 根据权利要求 18 到 20 中任一权利要求所述的方法，其中根据权利要求 1 到 16 中任一权利要求所述的化合物或根据权利要求 17 所述的组合物通过一或多种选自由以下组成的群组的途径投予：经颊、舌下、静脉内、皮下、皮内、经皮、腹膜内、口服、滴眼剂、肠胃外和表面投予。

22. 一种用于评估化合物对膜通道活性的抑制作用的方法，所述方法包含：

将蛋白脂质体和各种浓度的所述化合物注射到卵母细胞的膜中，以及

测定所述化合物的 IC_{50} 值。

23. 一种用于评估根据权利要求 1 到 16 中任一权利要求所述的化合物中的任何一者对 ATP 酶膜通道活性的抑制作用的方法，所述方法包含：

将 SecA- 脂质体和各种浓度的所述化合物注射到卵母细胞的膜中，以及

测定所述化合物的 IC_{50} 值。

24. 根据权利要求 23 所述的方法，其中所述脂质体进一步包含选自由 SecYEG 和 SecYEG/DF.YajC 组成的群组的蛋白质。

SECA 抑制剂以及其制备和使用方法

[0001] 关于联邦赞助的研究或发展的声明

[0002] 本发明是在政府支持下在由美国国家卫生研究院 (National Institutes of Health) 授予的合约第 CA123329 号、第 CA 88343 号、第 GM34766 号以及第 GM 084933 号下进行的。政府拥有本发明中的某些权利。

技术领域

[0003] 本发明属于 SecA 抑制剂以及其制备和使用方法的领域。

背景技术

[0004] 由于耐药性的普遍出现，由细菌病原体引起的疾病已成为近年来重大的公共健康问题。迫切需要发展新的抗微生物剂，尤其是具有新靶点的那些，以便克服耐药性。细菌通常以三种方式发展耐药性：产生代谢酶以用于降解药物；修饰其靶点以使药物低效；以及表达高水平的将药物“泵”出细胞的外流蛋白，引起内部药物浓度降低。因此，最有前景的发现新的抗微生物剂的方法包括 (1) 搜寻新靶点，(2) 抑制或克服外流，以及 (3) 抑制代谢酶。

[0005] SecA（一种必不可少的蛋白质易位机构的 ATP 酶）存在于所有细菌中。SecA 负责分泌许多重要蛋白质、重要毒素以及其它毒性因子，且为所细菌存活必需。SecA 在哺乳动物细胞中不具有对应物，由此为发展抗微生物剂提供了理想的靶点。SecA 起到膜蛋白的作用，形成跨膜通道，且由此为抗微生物剂达到这一靶点而不进入到细胞中提供了可能性。在此情况下，药物外排泵将对抑制剂发挥抗微生物活性的能力具有较少负面影响。另外，由于 SecA 存在于所有细菌中，故这是用于发展广谱抗微生物剂的靶点。

[0006] SecA 抑制剂可为潜在抗微生物剂。然而，SecA 的抑制剂发展直到近年来才成为活跃的研究领域，可能由于操作这种膜蛋白和活性易位复合体存在困难。迄今为止，无机叠氮化物是唯一已知的 IC50 在 mM 范围的 SecA 抑制剂。然而，叠氮化物还是许多其它酶的抑制剂，如细胞色素 c 氧化酶、超氧化物歧化酶、乙醇脱氢酶以及铜蓝蛋白。其它效能在高 μM 到低 mM 范围的 SecA 抑制剂已经报导。

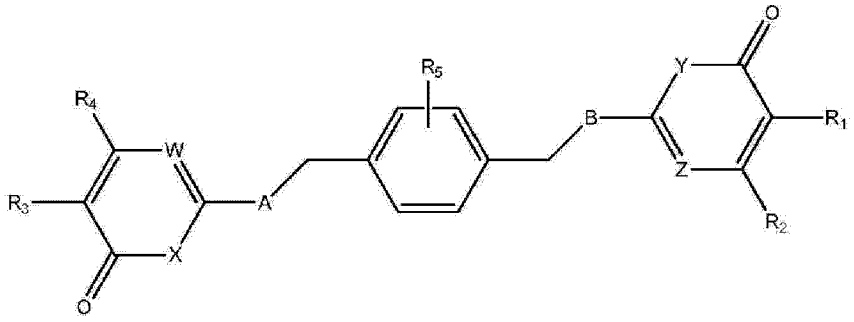
[0007] 对于活性在低或高纳摩尔到低微摩尔范围的新的 SecA 抑制剂存在需求。

[0008] 因此，本发明的目的是提供活性在低或高纳摩尔到低微摩尔范围的 SecA 抑制剂以及其制备和使用方法。

发明内容

[0009] 本文中描述了具有式 I-X 的化合物以及制备和使用方法。

[0010]



式 I

[0011] 其中

[0012] A 和 B 独立地是 S、SO_2、SO、O、NR_6或 CR_7R_8；

[0013] W 和 Z 独立地是 N 或 CR_9；

[0014] X 和 Y 独立地是 S、O 或 $CR_{10}R_{11}$；且

[0015] R_1-R_{11}独立地是不存在或选自氢、被取代或未被取代的直链、分支链杂或环状烷基、烯基或炔基；被取代或未被取代的芳基或杂芳基、卤素、被取代或未被取代的烷氧基；羟基、氰基、甲酰基、酰基、羧酸（-COOH）、羧酸根（$-COO^-$）、伯酰胺（例如 $-CONH_2$）、仲酰胺（例如 $-CONHR_{12}$）、叔酰胺（例如 $-CONR_{12}R_{12}$）、仲氨基甲酸酯（例如 $-OCONHR_{12}$；$-NHCOOR_{12}$）、叔氨基甲酸酯（例如 $-OCONR_{12}R_{12}$；$-NR_{12}COOR_{12}$）、脲（例如 $NHCONHR_{12}$；$-NR_{12}CONHR_{12}$；$-NHCONR_{12}R_{12}$、$-NR_{12}CONR_{12}R_{12}$）、甲醇（例如 $-CH_2OH$；$-CHR_{12}OH$、$-CR_{12}R_{12}OH$）、酯（例如 $-COOR_{12}$）、硫醇（-SH）、伯胺（$-NH_2$）、仲胺（例如 $-NHR_{12}$）、叔胺（例如 $-NR_{12}R_{12}$）、硫醚（例如 $-SR_{12}$）、亚磺酰基（例如 $-SOR_{12}$）和磺酰基（例如 $-SOOR_{12}$），

[0016] 其中 R_{12}与 R_1-R_{11}相同地定义。

[0017] 在一些实施例中，A 和 B 是 S。

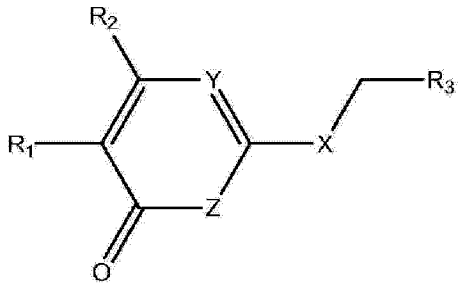
[0018] 在一些实施例中，A 和 B 是 S 且 W 和 Z 是 N。

[0019] 在一些实施例中，A 和 B 是 S，W 和 Z 是 N，且 X 和 Y 是 NR，其中 R 是氢或低碳烷基。

[0020] 在一些实施例中，A 和 B 是 S，W 和 Z 是 N，X 和 Y 是 NR，其中 R 是氢或低碳烷基，且 R_1和 R_3是 C ≡ N。

[0021] 在一些实施例中，A 和 B 是 S，W 和 Z 是 N，X 和 Y 是 NR，其中 R 是氢或低碳烷基，R_1和 R_3是 C ≡ N，且 R_2和 R_4是芳基，如被取代或未被取代的苯基或萘基。在一些实施例中，苯基环被低碳烷基（如甲基、乙基、正丙基或异丙基）在邻位、间位或对位取代。在其它实施例中，苯基环被低碳烷氧基（如甲氧基）在邻位、间位或对位取代。在其它实施例中，苯基环被卤素（如氯、溴或碘）在邻位、间位或对位取代。在其它实施例中，苯基环被芳基（如被取代或未被取代的苯基）取代。

[0022]



式 II

[0023] 其中

[0024] X 是 S、SO、SO_2、NHR_4、O 或 CR_5R_6;

[0025] Y 是 N 或 CR_7;

[0026] Z 是 S、O、NR_8或 CR_9R_{10};且

[0027] R_1-R_{10}独立地是不存在或选自氢、被取代或未被取代的直链、分支链杂或环状烷基、烯基或炔基;被取代或未被取代的芳基或杂芳基;卤素、被取代或未被取代的烷氧基;羟基、氰基、甲酰基、酰基、羧酸(-COOH)、羧酸根($-COO^-$)、伯酰胺(例如 $-CONH_2$)、仲酰胺(例如 $-CONHR_{11}$)、叔酰胺(例如 $-CONR_{11}R_{11}$)、仲氨基甲酸酯(例如 $-OCONHR_{11}$;$-NHCOOR_{11}$)、叔氨基甲酸酯(例如 $-OCONR_{11}R_{11}$;$-NR_{11}COOR_{11}$)、脲(例如 $NHCONHR_{11}$;$-NR_{10}CONHR_{11}$;$-NHCONR_{11}R_{11}$、$-NR_{11}CONR_{11}R_{11}$)、甲醇(例如 $-CH_2OH$;$-CHR_{11}OH$、$-CR_{11}R_{11}OH$)、酯(例如 $-COOR_{11}$)、硫醇(-SH)、伯胺($-NH_2$)、仲胺(例如 $-NHR_{11}$)、叔胺(例如 $-NR_{11}R_{11}$)、硫醚(例如 $-SR_{11}$)、亚磺酰基(例如 $-SOR_{11}$)和磺酰基(例如 $-SOOR_{11}$),其中 R_{11}与 R_1-R_{10}相同地定义。

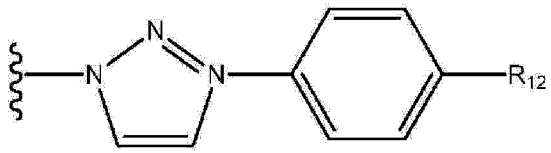
[0028] 在一些实施例中,X 是 S。

[0029] 在一些实施例中,X 是 S 且 Y 是 N。

[0030] 在一些实施例中,X 是 S,Y 是 N,且 Z 是 NR,其中 R 是氢或低碳烷基。

[0031] 在一些实施例中,X 是 S,Y 是 N,Z 是 NR,其中 R 是氢或低碳烷基,且 R_3是被取代或未被取代的芳基,如苯基。在一些实施例中,R_3是未被取代的苯基。在其它实施例中,R_3是被氨基或叠氮基在邻位、间位或对位取代的苯基。在其它实施例中,R_3是苯基,其在对位被以下取代:

[0032]

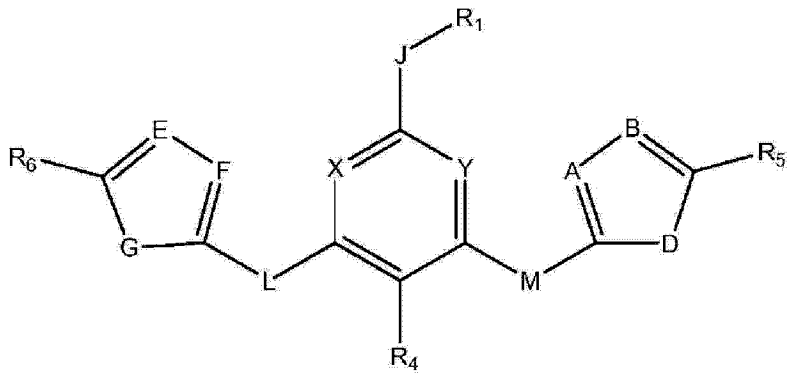


[0033] 其中 R_{12}是如上文所定义。在一些实施例中,R_{12}是氨基。

[0034] 在一些实施例中,X 是 S,Y 是 N,Z 是 NR,其中 R 是氢或低碳烷基,且 R_3是如上所述被取代或未被取代的芳基,且 R_2是被取代或未被取代的芳基,如苯基或萘基。在一些实施例中,R_2是被低碳烷基(如甲基、乙基、正丙基或异丙基)在邻位、间位或对位取代的苯基。在其它实施例中,R_2是被卤素(如氯、溴或碘)在邻位、间位或对位取代的苯基。在其它实施例中,苯基环被芳基(如被取代或未被取代的苯基)取代。

[0035] 在一些实施例中,X 是 S,Y 是 N,Z 是 NR,其中 R 是氢或低碳烷基,且 R_3是如上所述被取代或未被取代的芳基,R_2是如上所述被取代或未被取代的芳基,且 R_1是 C ≡ N。

[0036]



式 III

[0037] 其中

[0038] X 和 Y 独立地是 N 或 C；

[0039] D 和 G 独立地是 NR_7、CR_8R_9、O 或 S；

[0040] A、B、E 和 F 独立地是 N 或 CR_{10}；

[0041] L 和 M 独立地是 S、SO、SO_2、O、NR_{11}或 $CR_{12}R_{13}$

[0042] J 是 O、S、SO、SO_2、NR_{14}或 $CR_{15}R_{16}$；且

[0043] R_1-R_{16}独立地是不存在或选自氢、被取代或未被取代的直链、分支链杂或环状烷基、烯基或炔基；被取代或未被取代的芳基或杂芳基；卤素、被取代或未被取代的烷氧基；羟基、氰基、甲酰基、酰基、羧酸（-COOH）、羧酸根（$-COO^-$）、伯酰胺（例如 $-CONH_2$）、仲酰胺（例如 $-CONHR_{17}$）、叔酰胺（例如 $-CONR_{17}R_{17}$）、仲氨基甲酸酯（例如 $-OCONHR_{17}$；$-NHCOOR_{17}$）、叔氨基甲酸酯（例如 $-OCONR_{17}R_{17}$；$-NR_{14}COOR_{17}$）、脲（例如 $NHCONHR_{17}$；$-NR_{14}CONHR_{17}$；$-NHCONR_{17}R_{17}$、$-NR_{17}CONR_{17}R_{17}$）、甲醇（例如 $-CH_2OH$；$-CHR_{17}OH$、$-CR_{17}R_{17}OH$）、酯（例如 $-COOR_{17}$）、硫醇（-SH）、伯胺（$-NH_2$）、仲胺（例如 $-NHR_{17}$）、叔胺（例如 $-NR_{17}R_{17}$）、硫醚（例如 $-SR_{17}$）、亚磺酰基（例如 $-SOR_{17}$）和磺酰基（例如 $-SOOR_{17}$），其中 R_{17}与 R_1-R_{16}相同地定义。

[0044] 在一些实施例中，J 是 S。

[0045] 在一些实施例中，J 是 S 且 X 和 Y 是 N。

[0046] 在一些实施例中，J 是 S，X 和 Y 是 N，且 L 和 M 是 S。

[0047] 在一些实施例中，J 是 S，X 和 Y 是 N，L 和 M 是 S，且 D 和 G 是 NR，其中 R 是氢或低碳烷基。

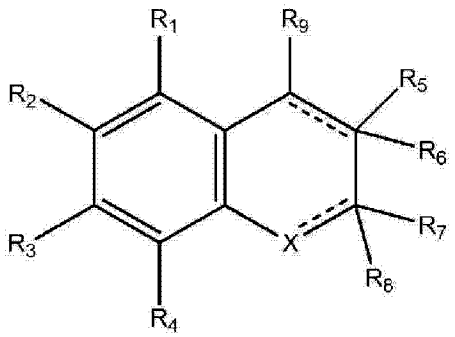
[0048] 在一些实施例中，J 是 S，X 和 Y 是 N，L 和 M 是 S，D 和 G 是 NR，其中 R 是氢或低碳烷基，且 A、B、E 和 F 是 N。

[0049] 在一些实施例中，J 是 S，X 和 Y 是 N，L 和 M 是 S，D 和 G 是 NR，其中 R 是氢或低碳烷基，A、B、E 和 F 是 N，且 R_1是低碳烷基，如甲基。

[0050] 在一些实施例中，J 是 S，X 和 Y 是 N，L 和 M 是 S，D 和 G 是 NR，其中 R 是氢或低碳烷基，A、B、E 和 F 是 N，且 R_1是低碳烷基，如甲基。

[0051] 在一些实施例中，J 是 S，X 和 Y 是 N，L 和 M 是 S，D 和 G 是 NR，其中 R 是氢或低碳烷基，A、B、E 和 F 是 N，R_1是低碳烷基，如甲基，且 R_5和 R_6是被取代或未被取代的芳基，如苯基。在一些实施例中，R_5和 R_6是被氯或三氟甲基在两个间位取代的苯基。

[0052]



式 IV

[0053] 其中

[0054] X 是 O、S、NR_{10}或 $CR_{11}R_{12}$;

[0055] R_1-R_{12}独立地是不存在或选自氢、被取代或未被取代的直链、分支链杂或环状烷基、烯基或炔基;被取代或未被取代的芳基或杂芳基;卤素、被取代或未被取代的烷氧基;羟基、氰基、甲酰基、酰基、羧酸(-COOH)、羧酸根($-COO^-$)、伯酰胺(例如 $-CONH_2$)、仲酰胺(例如 $-CONHR_{13}$)、叔酰胺(例如 $-CONR_{13}R_{13}$)、仲氨基甲酸酯(例如 $-OCONHR_{13}$;$-NHCOOR_{13}$)、叔氨基甲酸酯(例如 $-OCONR_{13}R_{13}$;$-NR_{14}COOR_{13}$)、脲(例如 $NHCONHR_{13}$;$-NR_{14}CONHR_{13}$;$-NHCONR_{13}R_{13}$、$-NR_{17}CONR_{13}R_{13}$)、甲醇(例如 $-CH_2OH$;$-CHR_{13}OH$、$-CR_{13}R_{13}OH$)、酯(例如 $-COOR_{13}$)、硫醇(-SH)、伯胺($-NH_2$)、仲胺(例如 $-NHR_{13}$)、叔胺(例如 $-NR_{13}R_{13}$)、硫醚(例如 $-SR_{13}$)、亚磺酰基(例如 $-SOR_{13}$)和磺酰基(例如 $-SOOR_{13}$),其中 R_{13}与 R_1-R_{12}相同地定义。

[0056] 虚线代表任选的双键。

[0057] 在一些实施例中,X 是 O 或 CR,其中 R 是如上文对于 R_1-R_{13}所定义,且其中 X 与含有 R_7和 R_8的碳之间的键是双键,且含有 R_5和 R_6的碳与含有 R_9的碳之间的键是双键。

[0058] 在一些实施例中,X 是 O 或 CR,其中 R 是如上文对于 R_1-R_{13}所定义,且其中 X 与含有 R_7和 R_8的碳之间的键是双键,且含有 R_5和 R_6的碳与含有 R_9的碳之间的键是双键,R_9是被取代或未被取代的芳基,如苯基。在一些实施例中,R_9是被羧酸基团在间位、邻位或对位取代的苯基。

[0059] 在一些实施例中,X 是 O 或 CR,其中 R 是如上文对于 R_1-R_{13}所定义,且其中 X 与含有 R_7和 R_8的碳之间的键是双键,且含有 R_5和 R_6的碳与含有 R_9的碳之间的键是双键,R_9是如上所述被取代或未被取代的芳基,且 R_3是羟基。

[0060] 在一些实施例中,X 是 O 或 CR,其中 R 是如上文对于 R_1-R_{13}所定义,且其中 X 与含有 R_7和 R_8的碳之间的键是双键,且含有 R_5和 R_6的碳与含有 R_9的碳之间的键是双键,R_9是如上所述被取代或未被取代的芳基,且 R_3是羟基。

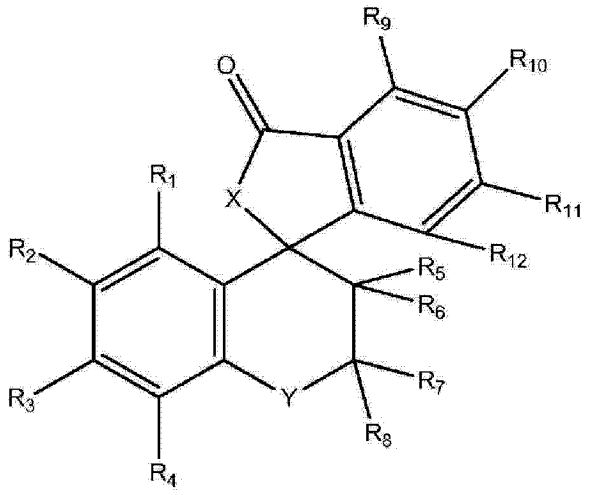
[0061] 在一些实施例中,X 是 O 或 CR,其中 R 是如上文对于 R_1-R_{13}所定义,且其中 X 与含有 R_7和 R_8的碳之间的键是双键,且含有 R_5和 R_6的碳与含有 R_9的碳之间的键是双键,R_9是如上所述被取代或未被取代的芳基,且 R_3是羟基,且 R_2和/或 R_4是卤素,如氯、溴或碘。

[0062] 在一些实施例中,X 是 O 或 CR,其中 R 是如上文对于 R_1-R_{13}所定义,且其中 X 与含有 R_7和 R_8的碳之间的键是双键,且含有 R_5和 R_6的碳与含有 R_9的碳之间的键是双键,R_9是如上所述被取代或未被取代的芳基,且 R_3是羟基,R_2和/或 R_4是卤素,如氯、溴或碘,且 R_1是氢。

[0063] 在一些实施例中,X 是 O 或 CR,其中 R 是如上文对于 R_1-R_{13}所定义,且其中 X 与含

有 R_7和 R_8的碳之间的键是双键，且含有 R_5和 R_6的碳与含有 R_9的碳之间的键是双键，R_9是如上所述被取代或未被取代的芳基，且 R_3是羟基，R_2和 / 或 R_4是卤素，如氯、溴或碘，R_1是氢，且 R_5是卤素，如氯、溴或碘。

[0064]



式 V

[0065] 其中

[0066] X 和 Y 独立地是 O、S、NR_{13}或 $CR_{14}R_{15}$；且

[0067] R_1-R_{15}独立地是不存在或选自氢、被取代或未被取代的直链、分支链杂或环状烷基、烯基或炔基；被取代或未被取代的芳基或杂芳基；卤素、被取代或未被取代的烷氧基；羟基、氰基、甲酰基、酰基、羧酸 (-COOH)、羧酸根 ($-COO^-$)、伯酰胺 (例如 $-CONH_2$)、仲酰胺 (例如 $-CONHR_{16}$)、叔酰胺 (例如 $-CONR_{16}R_{16}$)、仲氨基甲酸酯 (例如 $-OCONHR_{16}$；$-NHCOOR_{16}$)、叔氨基甲酸酯 (例如 $-OCONR_{16}R_{16}$；$-NR_{16}COOR_{16}$)、脲 (例如 $NHCONHR_{16}$；$-NR_{16}CONHR_{16}$；$-NHCONR_{16}R_{16}$、$-NR_{16}CONR_{16}R_{16}$)、甲醇 (例如 $-CH_2OH$；$-CHR_{16}OH$、$-CR_{16}R_{16}OH$)、酯 (例如 $-COOR_{16}$)、硫醇 (-SH)、伯胺 ($-NH_2$)、仲胺 (例如 $-NHR_{16}$)、叔胺 (例如 $-NR_{16}R_{16}$)、硫醚 (例如 $-SR_{16}$)、亚磺酰基 (例如 $-SOR_{16}$) 和磺酰基 (例如 $-SOOR_{16}$)，其中 R_{16}与 R_1-R_{15}相同地定义。在一些实施例中，X 是 O。

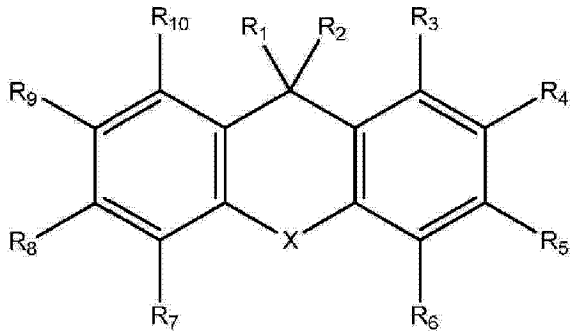
[0068] 在一些实施例中，X 是 O 且 Y 是 O。

[0069] 在一些实施例中，X 是 O，Y 是 O，且 R_2和 / 或 R_4是卤素，如氯、溴和 / 或碘。

[0070] 在一些实施例中，X 是 O，Y 是 O，R_2和 / 或 R_4是卤素，如氯、溴和 / 或碘，且 R_3是羟基。

[0071] 在一些实施例中，X 是 O，Y 是 O，R_2和 / 或 R_4是卤素，如氯、溴和 / 或碘，R_3是羟基，且 R_9-R_{12}是氢。

[0072]



式 VI

[0073] 其中

[0074] X 是 O、S、SO、SO_2、NR_{11}或 $CR_{12}R_{13}$;且

[0075] R_1-R_{13}独立地是不存在或选自氢、被取代或未被取代的直链、分支链杂或环状烷基、烯基或炔基;被取代或未被取代的芳基或杂芳基;卤素、被取代或未被取代的烷氧基;羟基、氰基、甲酰基、酰基、羧酸(-COOH)、羧酸根($-COO^-$)、伯酰胺(例如 $-CONH_2$)、仲酰胺(例如 $-CONHR_{14}$)、叔酰胺(例如 $-CONR_{14}R_{14}$)、仲氨基甲酸酯(例如 $-OCONHR_{14}$;$-NHCOOR_{14}$)、叔氨基甲酸酯(例如 $-OCONR_{14}R_{14}$;$-NR_{14}COOR_{14}$)、脲(例如 $NHCONHR_{14}$;$-NR_{14}CONHR_{14}$;$-NHCONR_{14}R_{14}$、$-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$)、甲醇(例如 $-CH_2OH$;$-CHR_{14}OH$、$-CR_{14}R_{14}OH$)、酯(例如 $-COOR_{14}$)、硫醇(-SH)、伯胺($-NH_2$)、仲胺(例如 $-NHR_{14}$)、叔胺(例如 $-NR_{14}R_{14}$)、硫醚(例如 $-SR_{14}$)、亚磺酰基(例如 $-SOR_{14}$)和磺酰基(例如 $-SOOR_{14}$),其中 R_{14}与 R_1-R_{13}相同地定义。

[0076] 在一些实施例中,X 是 O。

[0077] 在一些实施例中,X 是 O,且 R_1是低碳烷基,如甲基、乙基、正丙基或异丙基。

[0078] 在一些实施例中,X 是 O,R_1是低碳烷基,如甲基、乙基、正丙基或异丙基,且 R_4、R_6、R_7和 R_{11}中的一或多者是卤素,如氯、溴、碘或其组合。

[0079] 在一些实施例中,X 是 O,R_1是低碳烷基,如甲基、乙基、正丙基或异丙基,R_4、R_6、R_7和 R_{11}中的一或多者是卤素,如氯、溴、碘或其组合,且 R_5和 R_8中的一或多者是羟基。

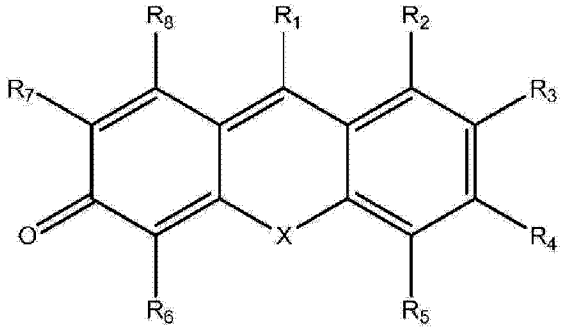
[0080] 在一些实施例中,X 是 O,R_1是被取代或未被取代的芳基,如苯基,R_2、R_5和 R_8是羟基,且 R_3-R_{10}是氢或如上文多种实施例中所定义。

[0081] 在一些实施例中,R_1是被取代或未被取代的环烷基,如环戊基或环己基,R_5和 R_8是羟基或低碳烷氧基(如甲氧基或乙氧基),且 R_2-R_4、R_6、R_7和 R_8-R_{10}中的一或多者是氢、卤素(氯、溴、碘)、羟基或其组合。

[0082] 在一些实施例中,R_1是被取代或未被取代的环烷基(如环戊基或环己基)或烷基(如甲基、乙基、正丙基、异丙基、丁基(正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基)、戊基、己基或庚基),R_5和 R_8是羟基、低碳烷氧基(如甲氧基或乙氧基)或伯氨基、仲氨基或叔氨基,R_4、R_6、R_7和 R_9中的一或多者是卤素,如氯、溴、碘或其组合,且 R_2、R_3、R_4、R_6、R_7、R_9和 R_{10}中的一或多者是氢。在一些实施例中,R_1是被羧酸基团在 2 位取代的环戊基。

[0083] 在一些实施例中,R_1和 R_2一起是=O 或=$CR_{12}R_{13}$,X 是 O,且 R_3-R_{10}是如上文多种实施例中所定义。在一些实施例中,R_1是被取代或未被取代的环烷基(如环戊基或环己基),且 R_2和环烷基环的 C1 上的价态是双键,X 是 O,且 R_3-R_{10}是如上文多种实施例中所定义。

[0084]



式 VII

[0085] 其中 X 是 O、S、SO、SO_2、NR_9、$CR_{10}R_{11}$;且

[0086] R_1-R_{11}独立地是不存在或选自氢、被取代或未被取代的直链、分支链杂或环状烷基、烯基或炔基;被取代或未被取代的芳基或杂芳基;卤素、被取代或未被取代的烷氧基;羟基、氰基、甲酰基、酰基、羧酸(-COOH)、羧酸根($-COO^-$)、伯酰胺(例如 $-CONH_2$)、仲酰胺(例如 $-CONHR_{12}$)、叔酰胺(例如 $-CONR_{12}R_{12}$)、仲氨基甲酸酯(例如 $-OCONHR_{12}$;$-NHCOOR_{12}$)、叔氨基甲酸酯(例如 $-OCONR_{12}R_{12}$;$-NR_{14}COOR_{12}$)、脲(例如 $NHCONHR_{12}$;$-NR_{12}CONHR_{12}$;$-NHCONR_{12}R_{12}$、$-NR_{14}CONR_{12}R_{12}$)、甲醇(例如 $-CH_2OH$;$-CHR_{12}OH$、$-CR_{12}R_{12}OH$)、酯(例如 $-COOR_{12}$)、硫醇(-SH)、伯胺($-NH_2$)、仲胺(例如 $-NHR_{12}$)、叔胺(例如 $-NR_{12}R_{12}$)、硫醚(例如 $-SR_{12}$)、亚磺酰基(例如 $-SOR_{12}$)和磺酰基(例如 $-SOOR_{12}$),

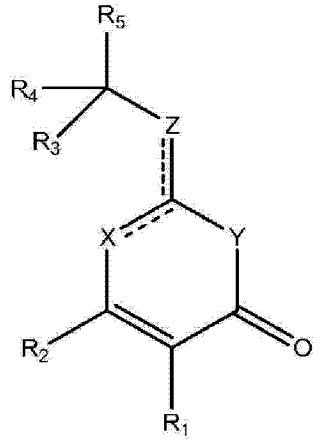
[0087] 其中 R_{12}与 R_1-R_{11}相同地定义

[0088] 其中式 VII 化合物不是孟加拉玫瑰红(Rose Bengal)。

[0089] 在一些实施例中,X = O,R_1是被取代或未被取代的环烷基,如环戊基或环己基,且R_2-R_7中的一或多者是氢、羟基、卤素(氯、溴、碘)或其组合。

[0090] 在一些实施例中,R_1是被取代或未被取代的芳基,如苯基。在一些实施例中,R_1是2,3,4,5-四氯-2-苯甲酸。

[0091]



式 VIII

[0092] 其中 Z 是 O、S、SO、SO_2、NR_6或 CR_7R_8;

[0093] X 和 Y 独立地是 N、NR_9或 $CR_{10}R_{11}$;

[0094] R_1-R_{11}独立地是不存在或选自氢、被取代或未被取代的直链、分支链杂或环状烷基、烯基或炔基;被取代或未被取代的芳基或杂芳基;卤素、被取代或未被取代的烷氧基;

羟基、氰基、甲酰基、酰基、羧酸(-COOH)、羧酸根(-COO^-)、伯酰胺(例如-$CONH_2$)、仲酰胺(例如-$CONHR_{12}$)、叔酰胺(例如-$CONR_{12}R_{12}$)、仲氨基甲酸酯(例如-$OCONHR_{12}$;-$NHCOOR_{12}$)、叔氨基甲酸酯(例如-$OCONR_{12}R_{12}$;-$NR_{14}COOR_{12}$)、脲(例如$NHCONHR_{12}$;-$NR_{12}CONHR_{12}$;-$NHCONR_{12}R_{12}$、-$NR_{14}CONR_{12}R_{12}$)、甲醇(例如-CH_2OH;-$CHR_{12}OH$、-$CR_{12}R_{12}OH$)、酯(例如-$COOR_{12}$)、硫醇(-SH)、伯胺(-NH_2)、仲胺(例如-NHR_{12})、叔胺(例如-$NR_{12}R_{12}$)、硫醚(例如-SR_{12})、亚磺酰基(例如-SOR_{12})和磺酰基(例如-$SOOR_{12}$),其中R_{12}与R_1-R_{11}相同地定义;且

[0095] 虚线代表任选的双键。

[0096] 在一些实施例中,Z是S。

[0097] 在一些实施例中,Z是S,X是N,且Y是NR,其中R是氢或低碳烷基,如甲基、乙基或丙基。

[0098] 在一些实施例中,Z是S,X是N,Y是NR,其中R是氢或低碳烷基,如甲基、乙基或丙基,且R_1是C≡N。

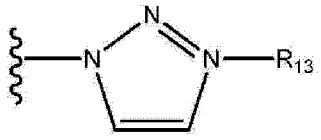
[0099] 在一些实施例中,Z是S,X是N,Y是NR,其中R是氢或低碳烷基,如甲基、乙基或丙基,R_1是C≡N,且R_2和R_5是芳基,如苯基。

[0100] 在一些实施例中,Z是S,X是N,Y是NR,其中R是氢或低碳烷基,如甲基、乙基或丙基,R_1是C≡N,R_2和R_5是芳基,如苯基,其中R_2是被苯基环在3或4位取代的苯基,且在3或4位处的苯基环任选地被OH在任何位置或被-NH-COO烷基(如甲基、乙基、丙基、丁基(例如叔丁基))在任何位置取代。

[0101] 在一些实施例中,Z是S,X是N,Y是NR,其中R是氢或低碳烷基,如甲基、乙基或丙基,R_1是C≡N,R_2和R_5是芳基,如苯基,其中R_2是被苯基环在3或4位取代的苯基,且在3或4位处的苯基环和R_5是被-COOH或$B(OH)_2$取代的苯基。在其它实施例中,R_5是吡啶基。

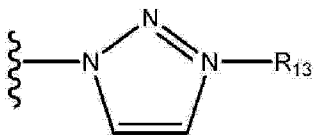
[0102] 在一些实施例中,Z是S,X是N,Y是NR,其中R是氢或低碳烷基,如甲基、乙基或丙基,R_1是C≡N,R_2和R_5是芳基,如苯基,其中R_2是被苯基环在4位取代的苯基,且R_5是在4位被以下取代的苯基:

[0103]



[0104] 在一些实施例中,Z是S,X是N,Y是NR,其中R是氢或低碳烷基,如甲基、乙基或丙基,R_1是C≡N,R_2和R_5是芳基,如苯基,其中R_2是被苯基环在4位取代的苯基,且R_5是在4位被以下取代的苯基:

[0105]



[0106] 其中R_{13}是-$(CH_2)_n$-OCO烷基(其中烷基是低碳烷基)、-$(CH_2)_n$-COOH、-$(CH_2)_n$-OH,其中n至少为1,如1、2、3、4、5或6。

[0107] 在其它实施例中,在一些实施例中,Z是S,X是N,Y是NR,其中R是氢或低碳烷基,如甲基、乙基或丙基,R_1是C≡N,R_2是芳基,如苯基,其中R_2是被苯基环在3或4位取代的

苯基，且 R_5是 $-(CH_2)_n$-OCO 烷基（其中烷基是低碳烷基）、$-(CH_2)_n$-COOH、$-(CH_2)_n$-OH，其中 n 至少为 1，如 1、2、3、4、5 或 6。

[0108] 在其它实施例中，在一些实施例中，Z 是 S，X 是 N，Y 是 NR，其中 R 是氢或低碳烷基，如甲基、乙基或丙基，R_1是 C ≡ N，R_2是芳基，如苯基，其被三氟甲基在 4 位取代，或其中 R_2是被苯基环在 3 或 4 位取代的苯基，所述苯基环任选地被三氟甲基取代，且 R_5是 $-(CH_2)_n$-OCO 烷基（其中烷基是低碳烷基）、$-(CH_2)_n$-COOH、$-(CH_2)_n$-OH，其中 n 至少为 1，如 1、2、3、4、5 或 6。

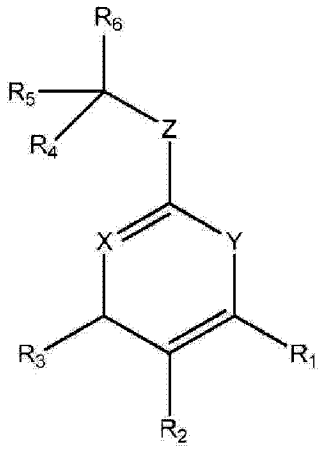
[0109] 在一些实施例中，Z 是 S，X 是 N，Y 是 NR，其中 R 是氢或低碳烷基，如甲基、乙基或丙基，R_1是 C ≡ N，R_2和 R_5是芳基，如苯基，其中 R_2是被苯基环在 3 或 4 位取代的苯基，且 R_5是被 -COO 烷基（其中烷基是低碳烷基）在 4 位取代的苯基。

[0110] 在其它实施例中，Z 是 S，R_3-R_5是氢，且其余变量是如上文实施例中所定义。

[0111] 在其它实施例中，Z 是 S，环与 Z 之间的键是双键，N 与结合到 Z 上的碳之间的键是单键，且其余变量是如上文实施例中所定义。

[0112] 在其它实施例中，Z 是 O，且其余变量是如上文实施例中所定义。

[0113]



[0114]

式 IX

[0115] 其中 Z 是 O、S、SO、SO_2、NR_7或 CR_8R_9；

[0116] X 和 Y 独立地是 N、NR_{10}或 $CR_{11}R_{12}$；

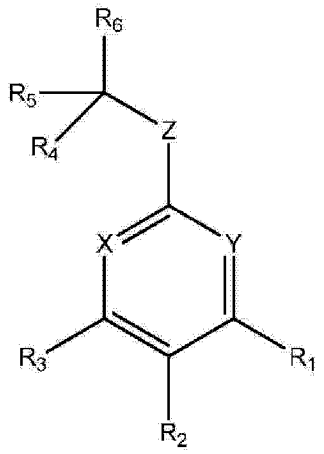
[0117] R_1-R_{12}独立地是不存在或选自氢、被取代或未被取代的直链、分支链杂或环状烷基、烯基或炔基；被取代或未被取代的芳基或杂芳基；卤素、被取代或未被取代的烷氧基；羟基、氰基、甲酰基、酰基、羧酸 (-COOH)、羧酸根 ($-COO^-$)、伯酰胺（例如 $-CONH_2$）、仲酰胺（例如 $-CONHR_{13}$）、叔酰胺（例如 $-CONR_{13}R_{13}$）、仲氨基甲酸酯（例如 $-OCONHR_{13}$；$-NHCOOR_{13}$）、叔氨基甲酸酯（例如 $-OCONR_{13}R_{13}$；$-NR_{13}COOR_{13}$）、脲（例如 $NHCONHR_{13}$；$-NR_{13}CONHR_{13}$；$-NHCONR_{13}R_{13}$、$-NR_{13}CONR_{13}R_{13}$）、甲醇（例如 $-CH_2OH$；$-CHR_{13}OH$、$-CR_{13}R_{13}OH$）、酯（例如 $-COOR_{13}$）、硫醇 (-SH)、伯胺 ($-NH_2$)、仲胺（例如 $-NHR_{13}$）、叔胺（例如 $-NR_{13}R_{13}$）、硫醚（例如 $-SR_{13}$）、亚磺酰基（例如 $-SOR_{13}$）和磺酰基（例如 $-SOOR_{13}$），其中 R_{13}与 R_1-R_{12}相同地定义。

[0118] 在一些实施例中，Z 是 O 或 S，X 是 N，Y 是 NH，R_2是 CN 或 COO 烷基，R_1是 -NH-OH、$NH(CH_2)_nOH$（其中 n 是 1、2、3、4、5 或 6）、卤素 (Cl、Br 或 I)、烷氧基（例如甲氧基）、-NHR（其

中 R 是烷基、或寡聚或聚乙二醇）或 -NH-NH_2，且其余变量是如上文实施例中所定义。

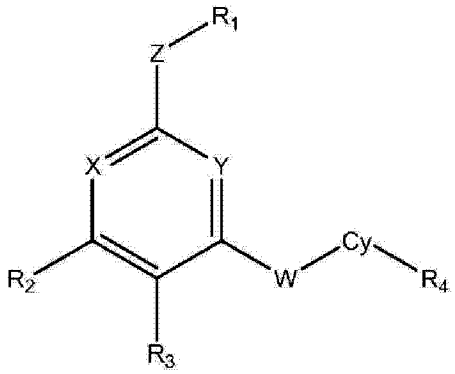
[0119] 在其它实施例中，所述化合物具有式

[0120]



[0121] 其中所述变量位置是如上文对于式 IX 所定义。

[0122]



式 X

[0123] 其中

[0124] Z 和 W 是 O、S、SO、SO_2、NR_5或 CR_6R_7；

[0125] X 和 Y 独立地是 N、NR_8或 CR_9R_{10}；

[0126] Cy 是被取代或未被取代的芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基；且

[0127] R_1-R_{10}独立地是不存在或选自氢、被取代或未被取代的直链、分支链杂或环状烷基、烯基或炔基；被取代或未被取代的芳基或杂芳基；卤素、被取代或未被取代的烷氧基；羟基、氰基、甲酰基、酰基、羧酸（-COOH）、羧酸根（$-COO^-$）、伯酰胺（例如 $-CONH_2$）、仲酰胺（例如 $-CONHR_{11}$）、叔酰胺（例如 $-CONR_{11}R_{11}$）、仲氨基甲酸酯（例如 $-OCONHR_{11}$；$-NHCOOR_{11}$）、叔氨基甲酸酯（例如 $-OCONR_{11}R_{11}$；$-NR_{14}COOR_{11}$）、脲（例如 $NHCONHR_{11}$；$-NR_{11}CONHR_{11}$；$-NHCONR_{11}R_{11}$、$-NR_{14}CONR_{11}R_{11}$）、甲醇（例如 $-CH_2OH$；$-CHR_{11}OH$、$-CR_{11}R_{11}OH$）、酯（例如 $-COOR_{11}$）、硫醇（-SH）、伯胺（$-NH_2$）、仲胺（例如 $-NHR_{11}$）、叔胺（例如 $-NR_{11}R_{11}$）、硫醚（例如 $-SR_{11}$）、亚磺酰基（例如 $-SOR_{11}$）和磺酰基（例如 $-SOOR_{11}$），其中 R_{11}与 R_1-R_{10}相同地定义。

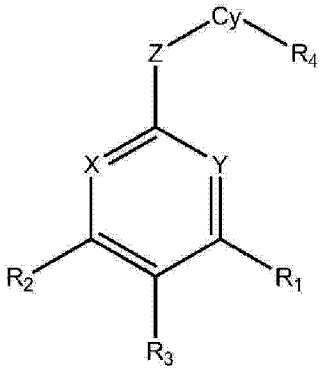
[0128] 在一些实施例中，Z 和 W 是 O 或 S，X 和 Y 是 N，Cy 是三唑环，其在二位置经被取代或未被取代的芳基（如苯基（例如 3,5- 二甲基苯基、3,5- 二（三氟甲基））取代，且 R_2是卤素。

[0129] 在一些实施例中，Z 和 W 是 O 或 S，X 和 Y 是 N，Cy 是三唑或噁二唑环，其在二位置经被取代或未被取代的芳基（如苯基（例如 3,5- 二甲基苯基、3,5- 二（三氟甲基））取代，R_2是卤素，且 R_1是芳基，如苯基。

[0130] 在一些实施例中，Z 和 R_1和 / 或 W 不存在且其余变量是如上文所定义。

[0131] 在一些实施例中，所述化合物具有下式，其中所述变量是如上文对于式 X 所定义。

[0132]



[0133] 化合物可与一或多种医药学上可接受的赋形剂组合以制备医药组合物。组合物可通过任何投药途径（如经肠、肠胃外、表面或经粘膜）投予。组合物可适用于治疗或预防感染，如微生物（细菌、真菌等）感染。

附图说明

[0134] 图 1 是展示大肠杆菌 NR68 中孟加拉玫瑰红和所选孟加拉玫瑰红类似物对 ATP 酶的抑制的条形图。

[0135] 图 2 是展示孟加拉玫瑰红和所选孟加拉玫瑰红类似物针对枯草杆菌 168 的杀细菌作用的条形图。化合物在介于以下范围内的浓度下测试：0 μM（标记‘a’）；10nM（标记‘b’）；20 μM（标记‘c’）；以及 30 μM（标记‘d’）。

[0136] 图 3A-3D 是展示孟加拉玫瑰红在 SecA 易位 ATP 酶和通道活性中的抑制动力学的线图。图 3A 展示孟加拉玫瑰红对 EcSecA 易位 ATP 酶的非竞争性抑制。图 3B-3D 展示在 EcSecA- 脂质体（图 3B）、PaSecA- 脂质体（图 3C）以及 SaSecA1- 脂质体（图 3D）下卵母细胞中通道活性的非竞争性抑制。

[0137] 图 4 展示所选孟加拉玫瑰红类似物的结构。

[0138] 图 5 展示 SCA-50 针对金黄色葡萄球菌在 37℃下 1 小时的杀细菌作用。SCA-50 在介于以下范围内的浓度下测试：0 μg/ml（标记‘a’）；3 μg/ml（标记‘b’）；6 μg/ml（标记‘c’）；9 μg/ml（标记‘d’）；以及 12 μg/ml（标记‘e’）。

[0139] 图 6 展示孟加拉玫瑰红类似物随时间对金黄色葡萄球菌毒素分泌的抑制。

[0140] 图 7 展示所选孟加拉玫瑰红类似物的结构。

[0141] 图 8 是展示已合成或将合成的本文中所述种类内的化合物的表格。在体外评估一些化合物的抑制活性和 / 或毒性。

具体实施方式

[0142] I. 定义

[0143] “类似物”和“衍生物”在本文中可互换使用，并且是指与母体化合物具有相同核心但在键级、不存在或存在一或多个原子和 / 或原子团以及其组合方面不同于母体化合物的化合物。衍生物可例如在核心上所存在的一或多个取代基方面不同于母体化合物，所述一或多个取代基可包括一或多个原子、官能团或亚结构。衍生物还可以在核心内的原子之间的键级方面不同于母体化合物。一般来说，至少在理论上，可想像衍生物是通过化学和 / 或物理方法从母体化合物形成。举例来说，雷公藤红素 (celastrol) 的衍生物包括具有附着到核心的一或多个取代基的化合物。

[0144] 如本文所用的“共投予”包括同时和依序投予。用于依序投药的适当时程可以由医生根据如患者疾病性质和患者病况的因素来选择。

[0145] 如本文所用的“医药学上可接受的”是指在合理医学判断的范围内，适合用于与人类和动物的组织接触，而无过度毒性、刺激、过敏反应或其它问题或并发症，与合理的效益 / 风险比相称的那些化合物、物质、组合物和 / 或剂型。

[0146] 如本文所用的“前药”是指以失活（或显著较低活性）形式向个体投予的药理学物质（药物）。一经投予，前药即在身体中（体内）代谢成具有所要药理学活性的化合物。

[0147] 如本文所用的“烷基”是指饱和或不饱和脂肪族基团，包括直链烷基、杂烷基、烯基或炔基；分支链烷基、烯基或炔基；环烷基、环烯基或环炔基（脂环基）；被烷基取代的环烷基、环烯基或环炔基；以及被环烷基取代的烷基、烯基或炔基。除非另外指明，否则直链或分支链烷基在其主链中具有 30 或少于 30 个碳原子（例如对于直链为 C_1-C_{30}，对于分支链为 C_3-C_{30}），更优选地 20 或少于 20 个碳原子、更优选地 12 或少于 12 个碳原子，并且最优选地 8 或少于 8 个碳原子。同样，优选环烷基在其环结构中具有 3-10 个碳原子，并且更优选地在环结构中具有 5、6 或 7 个碳。以上所提供的范围包括最小值与最大值之间的所有值。

[0148] 术语“烷基”包括“杂烷基”、“未被取代的烷基”与“被取代的烷基”，其中后者是指具有替代烃主链中一或多个碳上的氢的一或多个取代基的烷基部分。此类取代基包括（但不限于）卤素、羟基、羰基（如羧基、烷氧基羰基、甲酰基或酰基）、硫羰基（如硫酯、硫乙酸酯或硫甲酸酯）、烷氧基、磷酰基、磷酸酯、膦酸酯、亚膦酸酯、氨基、酰胺基、脒、亚胺、氰基、硝基、叠氮基、巯基、烷基硫基、硫酸酯、磺酸酯、氨磺酰基、磺酰氨基、磺酰基、杂环基、芳烷基或芳香族或杂芳香族部分。

[0149] 除非另外指定碳数，否则如本文所用的“低碳烷基”意味着如上文所定义但在主链结构中具有一到十个碳，更优选地一到六个碳原子的烷基。同样，“低碳烯基”和“低碳炔基”具有类似链长度。优选烷基是低碳烷基。

[0150] 烷基还可以在碳主链内含有一或多个杂原子。优选地，并入到碳主链中的杂原子是氧、氮、硫和其组合。在某些实施例中，烷基含有一到四个杂原子。

[0151] 如本文所用的“烯基”和“炔基”是指含有一或多个双键或三键并且长度（例如 C_2-C_{30}）和可能的取代与上文所描述的烷基类似的不饱和脂肪族基团。

[0152] 如本文所用的“芳基”是指 5 元、6 元以及 7 元芳香族环。环可为碳环、杂环、稠合碳环、稠合杂环、双碳环或双杂环的环系统，其任选地被卤素、烷基、烯基和炔基取代。广义而言，如本文中所使用的“Ar”包括可以包括零到四个杂原子的 5 元、6 元以及 7 元单环芳香族基团，例如苯、吡咯、呋喃、噻吩、噻吩、咪唑、噁唑、噻唑、三唑、吡唑、吡啶、吡嗪、哒嗪以及嘧啶等。在环结构中具有杂原子的那些芳基也可以称为“杂芳基”、“芳基杂环”或“杂芳香族基”。

芳环可以在一或多个环位置处被如上文所描述的此类取代基取代，例如卤素、叠氮化物、烷基、芳烷基、烯基、炔基、环烷基、羟基、烷氧基、氨基、硝基、巯基、亚氨基、酰胺基、膦酸酯、亚膦酸酯、羰基、羧基、硅烷基、醚、烷基硫基、磺酰基、磺酰氨基、酮、醛、酯、杂环基、芳香族或杂芳香族部分、--CF_3、--CN 等。术语“Ar”还包括具有两个或两个以上的环并且其中两个或两个以上碳由两个邻接环共用的多环系统（所述环是“稠合环”），其中所述环中的至少一者是芳香族环，例如其它环可以是环烷基、环烯基、环炔基、芳基和 / 或杂环。杂环的实例包括（但不限于）苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并硫代呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噁唑啉基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑啉基、咔唑基、4aH 咔唑基、咔啉基、色满基、色烯基、噌啉基、十氢喹啉基、2H,6H-1,5,2- 二噻嗪基、二氢呋喃并 [2,3b] 四氢呋喃、呋喃基、呋喃烷基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H- 吲唑基、吲哚烯基、吲哚啉基、吲哚嗪基、吲哚基、3H- 吲哚基、靛红酰基 (isatinoyl)、异苯并呋喃基、异色满基、异吲唑基、异吲哚啉基、异吲哚基、异喹啉基、异噻唑基、异噁唑基、亚甲基二氧基苯基、吗啉基、萘啶基、八氢异喹啉基、噁二唑基、1,2,3- 噁二唑基、1,2,4- 噁二唑基、1,2,5- 噁二唑基、1,3,4- 噁二唑基、噁唑烷基、噁唑基、羟吲哚基、嘧啶基、啡啶基、啡啉基、啡嗪基、啡噻嗪基、啡噁噻基、啡噁嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、4- 哌啶酮基、胡椒基、喋啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噁唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶基 (pyridinyl/pyridyl)、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、2H- 吡咯基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、4H- 喹嗪基、喹喔啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、四唑基、6H-1,2,5- 噻二嗪基、1,2,3- 噻二唑基、1,2,4- 噻二唑基、1,2,5- 噻二唑基、1,3,4- 噻二唑基、噻蒽基、噻唑基、噻吩基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基以及呫吨基。

[0153] 如本文所用的“烷基芳基”是指被芳基（例如芳香族或杂芳香族基团）取代的烷基。

[0154] 如本文中所使用的“杂环 (heterocycle)”或“杂环的 (heterocyclic)”是指通过单环或双环上的环碳或氮连接的环状基团，所述单环或双环含有 3-10 个环原子，并且优选地含有 5-6 个环原子，由碳和一到四个各自选自由非过氧化的氧、硫以及 N(Y) 组成的群组的杂原子组成，其中 Y 不存在或是 H、O、(C_1-$_4$) 烷基、苯基或苯甲基，并且任选地含有一或多个双键或三键，并且任选地被一或多个取代基取代。术语“杂环”还涵盖被取代和未被取代的杂芳基环。杂环的实例包括（但不限于）苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并硫代呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噁唑啉基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑啉基、咔唑基、4aH 咔唑基、咔啉基、色满基、色烯基、噌啉基、十氢喹啉基、2H,6H-1,5,2- 二噻嗪基、二氢呋喃并 [2,3-b] 四氢呋喃、呋喃基、呋喃烷基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H- 吲唑基、吲哚烯基、吲哚啉基、吲哚嗪基、吲哚基、3H- 吲哚基、靛红酰基、异苯并呋喃基、异色满基、异吲唑基、异吲哚啉基、异吲哚基、异喹啉基、异噻唑基、异噁唑基、亚甲基二氧基苯基、吗啉基、萘啶基、八氢异喹啉基、噁二唑基、1,2,3- 噁二唑基、1,2,4- 噁二唑基、1,2,5- 噁二唑基、1,3,4- 噁二唑基、噁唑烷基、噁唑基、羟吲哚基、嘧啶基、啡啶基、啡啉基、啡嗪基、啡噻嗪基、啡噁噻基、啡噁嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、4- 哌啶酮基、胡椒基、喋啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噁唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶基 (pyridinyl/pyridyl)、嘧啶

基、吡咯烷基、吡咯啉基、2H- 吡咯基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、4H- 喹嗪基、喹喔啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、四唑基、6H-1,2,5- 噻二嗪基、1,2,3- 噻二唑基、1,2,4- 噻二唑基、1,2,5- 噻二唑基、1,3,4- 噻二唑基、噻蒽基、噻唑基、噻吩基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基以及呫吨基。

[0155] 如本文中所用的“杂芳基”是指含有五或六个环原子的单环芳环，其由碳和 1、2、3 或 4 个各自选自由非过氧化的氧、硫以及 N(Y) 组成的群组的杂原子组成，其中 Y 不存在或是 H、O、(C_1-C_8) 烷基、苯基或苯甲基。杂芳基的非限制性实例包括呋喃基、咪唑基、三唑基、三嗪基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡唑基、吡咯基、吡嗪基、四唑基、吡啶基（或其 N- 氧化物）、噻吩基、嘧啶基（或其 N- 氧化物）、吲哚基、异喹啉基（或其 N- 氧化物）、喹啉基（或其 N- 氧化物）等。术语“杂芳基”可包括衍生自其的具有约八到十个环原子的邻位稠合双环杂环的基团，尤其苯并衍生物或通过使亚丙基、三亚甲基或四亚甲基双基与其稠合而衍生的基团。杂芳基的实例可为呋喃基、咪唑基、三唑基、三嗪基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡唑基、吡咯基、吡嗪基、四唑基、吡啶基（或其 N- 氧化物）、噻吩基、嘧啶基（或其 N- 氧化物）、吲哚基、异喹啉基（或其 N- 氧化物）、喹啉基（或其 N- 氧化物）等。

[0156] 如本文所用的“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

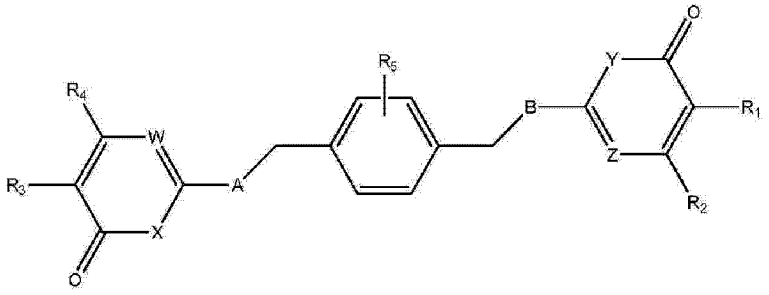
[0157] 如本文中所使用的术语“被取代的”是指本文所述化合物的所有容许的取代基。在广义上而言，容许的取代基包括有机化合物的非环状和环状、分支链和非分支链、碳环和杂环、芳香族和非芳香族取代基。说明性取代基包括（但不限于）卤素、羟基或以直链、分支链或环状结构形式分组的含有任何数目碳原子（优选地含有 1-14 个碳原子）并且任选地包括一或多个杂原子（如氧、硫或氮）的任何其它有机基团。代表性取代基包括烷基、被取代的烷基、烯基、被取代的烯基、炔基、被取代的炔基、苯基、被取代的苯基、芳基、被取代的芳基、杂芳基、被取代的杂芳基、卤基、羟基、烷氧基、被取代的烷氧基、苯氧基、被取代的苯氧基、芳氧基、被取代的芳氧基、烷基硫基、被取代的烷基硫基、苯硫基、被取代的苯硫基、芳基硫基、被取代的芳基硫基、氰基、异氰基、被取代的异氰基、羰基、被取代的羰基、羧基、被取代的羧基、氨基、被取代的氨基、酰胺基、被取代的酰胺基、磺酰基、被取代的磺酰基、磺酸、磷酰基、被取代的磷酰基、膦酰基、被取代的膦酰基、聚芳基、被取代的聚芳基、C_3-C_{20}环基、被取代的 C_3-C_{20}环基、杂环基、被取代的杂环基、氨基酸、肽以及多肽基团。

[0158] 杂原子（如氮）可以具有氢取代基和 / 或满足杂原子价态的本文所述有机化合物的任何容许的取代基。应理解“取代”或“被取代的”包括暗示的限制条件，即这些取代与被取代原子和取代基的允许价态一致，并且取代产生稳定化合物，即化合物不会自发地（如通过重排、环化、消除等）进行转化。

[0159] II. 化合物

[0160] 本文中描述了具有式 I-X 的化合物以及制备和使用方法。

[0161]



式 I

[0162] 其中

[0163] A 和 B 独立地是 S、SO_2、SO、O、NR_6或 CR_7R_8;

[0164] W 和 Z 独立地是 N 或 CR_9;

[0165] X 和 Y 独立地是 S、O 或 $CR_{10}R_{11}$;且

[0166] R_1-R_{11}独立地是不存在或选自氢、被取代或未被取代的直链、分支链杂或环状烷基、烯基或炔基;被取代或未被取代的芳基或杂芳基;卤素、被取代或未被取代的烷氧基;羟基、氰基、甲酰基、酰基、羧酸(-COOH)、羧酸根($-COO^-$)、伯酰胺(例如 $-CONH_2$)、仲酰胺(例如 $-CONHR_{12}$)、叔酰胺(例如 $-CONR_{12}R_{12}$)、仲氨基甲酸酯(例如 $-OCONHR_{12}$;$-NHCOOR_{12}$)、叔氨基甲酸酯(例如 $-OCONR_{12}R_{12}$;$-NR_{12}COOR_{12}$)、脲(例如 $NHCONHR_{12}$;$-NR_{12}CONHR_{12}$;$-NHCONR_{12}R_{12}$、$-NR_{12}CONR_{12}R_{12}$)、甲醇(例如 $-CH_2OH$;$-CHR_{12}OH$、$-CR_{12}R_{12}OH$)、酯(例如 $-COOR_{12}$)、硫醇(-SH)、伯胺($-NH_2$)、仲胺(例如 $-NHR_{12}$)、叔胺(例如 $-NR_{12}R_{12}$)、硫醚(例如 $-SR_{12}$)、亚磺酰基(例如 $-SOR_{12}$)和磺酰基(例如 $-SOOR_{12}$),其中 R_{12}与 R_1-R_{11}相同地定义。

[0167] 在一些实施例中,A 和 B 是 S。

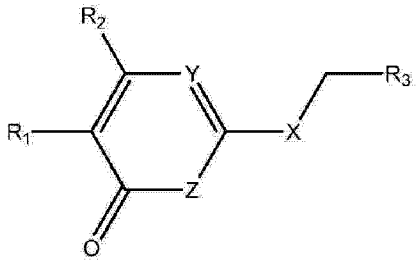
[0168] 在一些实施例中,A 和 B 是 S 且 W 和 Z 是 N。

[0169] 在一些实施例中,A 和 B 是 S,W 和 Z 是 N,且 X 和 Y 是 NR,其中 R 是氢或低碳烷基。

[0170] 在一些实施例中,A 和 B 是 S,W 和 Z 是 N,X 和 Y 是 NR,其中 R 是氢或低碳烷基,且 R_1和 R_3是 C ≡ N。

[0171] 在一些实施例中,A 和 B 是 S,W 和 Z 是 N,X 和 Y 是 NR,其中 R 是氢或低碳烷基,R_1和 R_3是 C ≡ N,且 R_2和 R_4是芳基,如被取代或未被取代的苯基或萘基。在一些实施例中,苯基环被低碳烷基(如甲基、乙基、正丙基或异丙基)在邻位、间位或对位取代。在其它实施例中,苯基环被低碳烷氧基(如甲氧基)在邻位、间位或对位取代。在其它实施例中,苯基环被卤素(如氯、溴或碘)在邻位、间位或对位取代。在其它实施例中,苯基环被芳基(如被取代或未被取代的苯基)取代。

[0172]



式 II

[0173] 其中

[0174] X 是 S、SO、SO_2、NHR_4、O 或 CR_5R_6；

[0175] Y 是 N 或 CR_7；

[0176] Z 是 S、O、NR_8或 CR_9R_{10}；且

[0177] R_1-R_{10}独立地是不存在或选自氢、被取代或未被取代的直链、分支链杂或环状烷基、烯基或炔基；被取代或未被取代的芳基或杂芳基；卤素、被取代或未被取代的烷氧基；羟基、氰基、甲酰基、酰基、羧酸（-COOH）、羧酸根（$-COO^-$）、伯酰胺（例如 $-CONH_2$）、仲酰胺（例如 $-CONHR_{11}$）、叔酰胺（例如 $-CONR_{11}R_{11}$）、仲氨基甲酸酯（例如 $-OCONHR_{11}$；$-NHCOOR_{11}$）、叔氨基甲酸酯（例如 $-OCONR_{11}R_{11}$；$-NR_{11}COOR_{11}$）、脲（例如 $NHCONHR_{11}$；$-NR_{10}CONHR_{11}$；$-NHCONR_{11}R_{11}$、$-NR_{11}CONR_{11}R_{11}$）、甲醇（例如 $-CH_2OH$；$-CHR_{11}OH$、$-CR_{11}R_{11}OH$）、酯（例如 $-COOR_{11}$）、硫醇（-SH）、伯胺（$-NH_2$）、仲胺（例如 $-NHR_{11}$）、叔胺（例如 $-NR_{11}R_{11}$）、硫醚（例如 $-SR_{11}$）、亚磺酰基（例如 $-SOR_{11}$）和磺酰基（例如 $-SOOR_{11}$），其中 R_{11}与 R_1-R_{10}相同地定义。

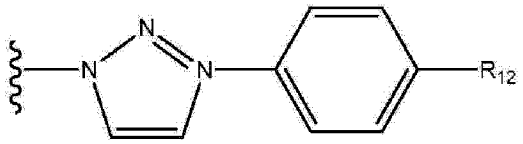
[0178] 在一些实施例中，X 是 S。

[0179] 在一些实施例中，X 是 S 且 Y 是 N。

[0180] 在一些实施例中，X 是 S，Y 是 N，且 Z 是 NR，其中 R 是氢或低碳烷基。

[0181] 在一些实施例中，X 是 S，Y 是 N，Z 是 NR，其中 R 是氢或低碳烷基，且 R_3是被取代或未被取代的芳基，如苯基。在一些实施例中，R_3是未被取代的苯基。在其它实施例中，R_3是被氨基或叠氮基在邻位、间位或对位取代的苯基。在其它实施例中，R_3是苯基，其在对位被以下取代：

[0182]

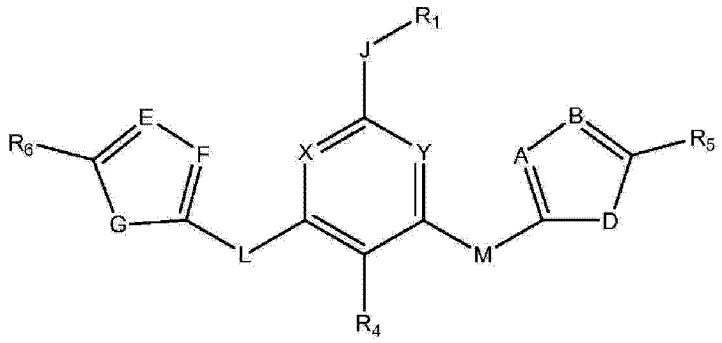


[0183] 其中 R_{12}是如上文所定义。在一些实施例中，R_{12}是氨基。

[0184] 在一些实施例中，X 是 S，Y 是 N，Z 是 NR，其中 R 是氢或低碳烷基，且 R_3是如上所述被取代或未被取代的芳基，且 R_2是被取代或未被取代的芳基，如苯基或萘基。在一些实施例中，R_2是被低碳烷基（如甲基、乙基、正丙基或异丙基）在邻位、间位或对位取代的苯基。在其它实施例中，R_2是被卤素（如氯、溴或碘）在邻位、间位或对位取代的苯基。在其它实施例中，苯基环被芳基（如被取代或未被取代的苯基）取代。

[0185] 在一些实施例中，X 是 S，Y 是 N，Z 是 NR，其中 R 是氢或低碳烷基，且 R_3是如上所述被取代或未被取代的芳基，R_2是如上所述被取代或未被取代的芳基，且 R_1是 C ≡ N。

[0186]



式 III

[0187] 其中

[0188] X 和 Y 独立地是 N 或 C ;

[0189] D 和 G 独立地是 NR_7、CR_8R_9、O 或 S ;

[0190] A、B、E 和 F 独立地是 N 或 CR_{10};

[0191] L 和 M 独立地是 S、SO、SO_2、O、NR_{11}或 $CR_{12}R_{13}$

[0192] J 是 O、S、SO、SO_2、NR_{14}或 $CR_{15}R_{16}$;且

[0193] R_1-R_{16}独立地是不存在或选自氢、被取代或未被取代的直链、分支链或环状烷基、烯基或炔基 ;被取代或未被取代的芳基或杂芳基 ;卤素、被取代或未被取代的烷氧基 ;羟基、氰基、甲酰基、酰基、羧酸 (-COOH)、羧酸根 ($-COO^-$)、伯酰胺 (例如 $-CONH_2$)、仲酰胺 (例如 $-CONHR_{17}$)、叔酰胺 (例如 $-CONR_{17}R_{17}$)、仲氨基甲酸酯 (例如 $-OCONHR_{17}$;$-NHCOOR_{17}$)、叔氨基甲酸酯 (例如 $-OCONR_{17}R_{17}$;$-NR_{14}COOR_{17}$)、脲 (例如 $NHCONHR_{17}$;$-NR_{14}CONHR_{17}$;$-NHCONR_{17}R_{17}$、$-NR_{17}CONR_{17}R_{17}$)、甲醇 (例如 $-CH_2OH$;$-CHR_{17}OH$、$-CR_{17}R_{17}OH$)、酯 (例如 $-COOR_{17}$)、硫醇 (-SH)、伯胺 ($-NH_2$)、仲胺 (例如 $-NHR_{17}$)、叔胺 (例如 $-NR_{17}R_{17}$)、硫醚 (例如 $-SR_{17}$)、亚磺酰基 (例如 $-SOR_{17}$) 和磺酰基 (例如 $-SOOR_{17}$), 其中 R_{17}与 R_1-R_{16}相同地定义。

[0194] 在一些实施例中, J 是 S。

[0195] 在一些实施例中, J 是 S 且 X 和 Y 是 N。

[0196] 在一些实施例中, J 是 S, X 和 Y 是 N, 且 L 和 M 是 S。

[0197] 在一些实施例中, J 是 S, X 和 Y 是 N, L 和 M 是 S, 且 D 和 G 是 NR, 其中 R 是氢或低碳烷基。

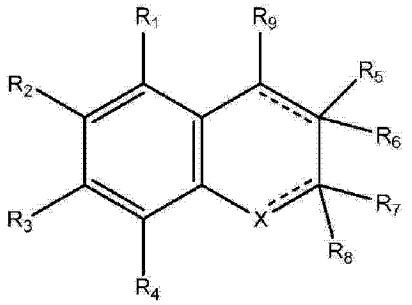
[0198] 在一些实施例中, J 是 S, X 和 Y 是 N, L 和 M 是 S, D 和 G 是 NR, 其中 R 是氢或低碳烷基, 且 A、B、E 和 F 是 N。

[0199] 在一些实施例中, J 是 S, X 和 Y 是 N, L 和 M 是 S, D 和 G 是 NR, 其中 R 是氢或低碳烷基, A、B、E 和 F 是 N, 且 R_1是低碳烷基, 如甲基。

[0200] 在一些实施例中, J 是 S, X 和 Y 是 N, L 和 M 是 S, D 和 G 是 NR, 其中 R 是氢或低碳烷基, A、B、E 和 F 是 N, 且 R_1是低碳烷基, 如甲基。

[0201] 在一些实施例中, J 是 S, X 和 Y 是 N, L 和 M 是 S, D 和 G 是 NR, 其中 R 是氢或低碳烷基, A、B、E 和 F 是 N, R_1是低碳烷基, 如甲基, 且 R_5和 R_6是被取代或未被取代的芳基, 如苯基。在一些实施例中, R_5和 R_6是被氯或三氟甲基在两个间位取代的苯基。

[0202]



式 IV

[0203] 其中

[0204] X 是 O、S、NR_{10}或 $CR_{11}R_{12}$;

[0205] R_1-R_{12}独立地是不存在或选自氢、被取代或未被取代的直链、分支链杂或环状烷基、烯基或炔基;被取代或未被取代的芳基或杂芳基;卤素、被取代或未被取代的烷氧基;羟基、氰基、甲酰基、酰基、羧酸(-COOH)、羧酸根($-COO^-$)、伯酰胺(例如 $-CONH_2$)、仲酰胺(例如 $-CONHR_{13}$)、叔酰胺(例如 $-CONR_{13}R_{13}$)、仲氨基甲酸酯(例如 $-OCONHR_{13}$;$-NHCOOR_{13}$)、叔氨基甲酸酯(例如 $-OCONR_{13}R_{13}$;$-NR_{14}COOR_{13}$)、脲(例如 $NHCONHR_{13}$;$-NR_{14}CONHR_{13}$;$-NHCONR_{13}R_{13}$、$-NR_{17}CONR_{13}R_{13}$)、甲醇(例如 $-CH_2OH$;$-CHR_{13}OH$、$-CR_{13}R_{13}OH$)、酯(例如 $-COOR_{13}$)、硫醇(-SH)、伯胺($-NH_2$)、仲胺(例如 $-NHR_{13}$)、叔胺(例如 $-NR_{13}R_{13}$)、硫醚(例如 $-SR_{13}$)、亚磺酰基(例如 $-SOR_{13}$)和磺酰基(例如 $-SOOR_{13}$),其中 R_{13}与 R_1-R_{12}相同地定义。

[0206] 虚线代表任选的双键。

[0207] 在一些实施例中,X 是 O 或 CR,其中 R 是如上文对于 R_1-R_{13}所定义,且其中 X 与含有 R_7和 R_8的碳之间的键是双键,且含有 R_5和 R_6的碳与含有 R_9的碳之间的键是双键。

[0208] 在一些实施例中,X 是 O 或 CR,其中 R 是如上文对于 R_1-R_{13}所定义,且其中 X 与含有 R_7和 R_8的碳之间的键是双键,且含有 R_5和 R_6的碳与含有 R_9的碳之间的键是双键,R_9是被取代或未被取代的芳基,如苯基。在一些实施例中,R_9是被羧酸基团在间位、邻位或对位取代的苯基。

[0209] 在一些实施例中,X 是 O 或 CR,其中 R 是如上文对于 R_1-R_{13}所定义,且其中 X 与含有 R_7和 R_8的碳之间的键是双键,且含有 R_5和 R_6的碳与含有 R_9的碳之间的键是双键,R_9是如上所述被取代或未被取代的芳基,且 R_3是羟基。

[0210] 在一些实施例中,X 是 O 或 CR,其中 R 是如上文对于 R_1-R_{13}所定义,且其中 X 与含有 R_7和 R_8的碳之间的键是双键,且含有 R_5和 R_6的碳与含有 R_9的碳之间的键是双键,R_9是如上所述被取代或未被取代的芳基,且 R_3是羟基。

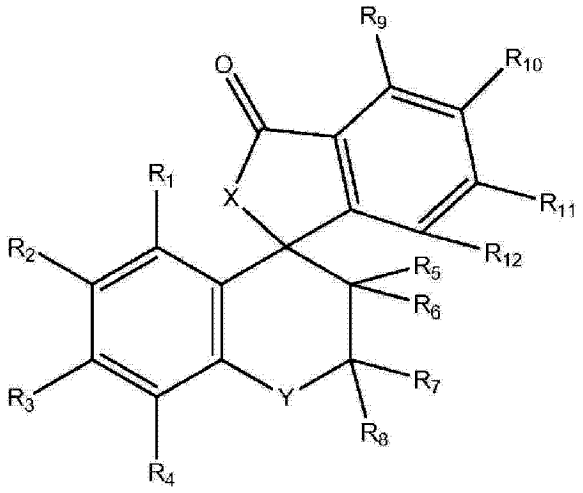
[0211] 在一些实施例中,X 是 O 或 CR,其中 R 是如上文对于 R_1-R_{13}所定义,且其中 X 与含有 R_7和 R_8的碳之间的键是双键,且含有 R_5和 R_6的碳与含有 R_9的碳之间的键是双键,R_9是如上所述被取代或未被取代的芳基,且 R_3是羟基,且 R_2和/或 R_4是卤素,如氯、溴或碘。

[0212] 在一些实施例中,X 是 O 或 CR,其中 R 是如上文对于 R_1-R_{13}所定义,且其中 X 与含有 R_7和 R_8的碳之间的键是双键,且含有 R_5和 R_6的碳与含有 R_9的碳之间的键是双键,R_9是如上所述被取代或未被取代的芳基,且 R_3是羟基,R_2和/或 R_4是卤素,如氯、溴或碘,且 R_1是氢。

[0213] 在一些实施例中,X 是 O 或 CR,其中 R 是如上文对于 R_1-R_{13}所定义,且其中 X 与含

有 R_7和 R_8的碳之间的键是双键，且含有 R_5和 R_6的碳与含有 R_9的碳之间的键是双键，R_9是如上所述被取代或未被取代的芳基，且 R_3是羟基，R_2和 / 或 R_4是卤素，如氯、溴或碘，R_1是氢，且 R_5是卤素，如氯、溴或碘。

[0214]



式 V

[0215] 其中

[0216] X 和 Y 独立地是 O、S、NR_{13}或 $CR_{14}R_{15}$；且

[0217] R_1-R_{15}独立地是不存在或选自氢、被取代或未被取代的直链、分支链杂或环状烷基、烯基或炔基；被取代或未被取代的芳基或杂芳基；卤素、被取代或未被取代的烷氧基；羟基、氰基、甲酰基、酰基、羧酸 (-COOH)、羧酸根 ($-COO^-$)、伯酰胺 (例如 $-CONH_2$)、仲酰胺 (例如 $-CONHR_{16}$)、叔酰胺 (例如 $-CONR_{16}R_{16}$)、仲氨基甲酸酯 (例如 $-OCONHR_{16}$；$-NHCOOR_{16}$)、叔氨基甲酸酯 (例如 $-OCONR_{16}R_{16}$；$-NR_{16}COOR_{16}$)、脲 (例如 $NHCONHR_{16}$；$-NR_{16}CONHR_{16}$；$-NHCONR_{16}R_{16}$、$-NR_{16}CONR_{16}R_{16}$)、甲醇 (例如 $-CH_2OH$；$-CHR_{16}OH$、$-CR_{16}R_{16}OH$)、酯 (例如 $-COOR_{16}$)、硫醇 (-SH)、伯胺 ($-NH_2$)、仲胺 (例如 $-NHR_{16}$)、叔胺 (例如 $-NR_{16}R_{16}$)、硫醚 (例如 $-SR_{16}$)、亚磺酰基 (例如 $-SOR_{16}$) 和磺酰基 (例如 $-SOOR_{16}$)，其中 R_{16}与 R_1-R_{15}相同地定义。在一些实施例中，X 是 O。

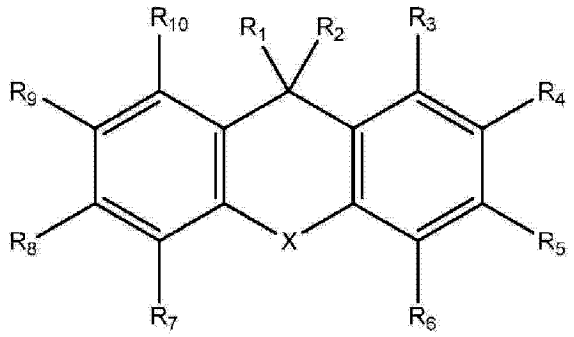
[0218] 在一些实施例中，X 是 O 且 Y 是 O。

[0219] 在一些实施例中，X 是 O，Y 是 O，且 R_2和 / 或 R_4是卤素，如氯、溴和 / 或碘。

[0220] 在一些实施例中，X 是 O，Y 是 O，R_2和 / 或 R_4是卤素，如氯、溴和 / 或碘，且 R_3是羟基。

[0221] 在一些实施例中，X 是 O，Y 是 O，R_2和 / 或 R_4是卤素，如氯、溴和 / 或碘，R_3是羟基，且 R_9-R_{12}是氢。

[0222]



式 VI

[0223] 其中

[0224] X 是 O、S、SO、SO_2、NR_{11}或 $CR_{12}R_{13}$;且

[0225] R_1-R_{13}独立地是不存在或选自氢、被取代或未被取代的直链、分支链杂或环状烷基、烯基或炔基;被取代或未被取代的芳基或杂芳基;卤素、被取代或未被取代的烷氧基;羟基、氰基、甲酰基、酰基、羧酸(-COOH)、羧酸根($-COO^-$)、伯酰胺(例如 $-CONH_2$)、仲酰胺(例如 $-CONHR_{14}$)、叔酰胺(例如 $-CONR_{14}R_{14}$)、仲氨基甲酸酯(例如 $-OCONHR_{14}$;$-NHCOOR_{14}$)、叔氨基甲酸酯(例如 $-OCONR_{14}R_{14}$;$-NR_{14}COOR_{14}$)、脲(例如 $NHCONHR_{14}$;$-NR_{14}CONHR_{14}$;$-NHCONR_{14}R_{14}$、$-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$)、甲醇(例如 $-CH_2OH$;$-CHR_{14}OH$、$-CR_{14}R_{14}OH$)、酯(例如 $-COOR_{14}$)、硫醇(-SH)、伯胺($-NH_2$)、仲胺(例如 $-NHR_{14}$)、叔胺(例如 $-NR_{14}R_{14}$)、硫醚(例如 $-SR_{14}$)、亚磺酰基(例如 $-SOR_{14}$)和磺酰基(例如 $-SOOR_{14}$),其中 R_{14}与 R_1-R_{13}相同地定义。

[0226] 在一些实施例中,X 是 O。

[0227] 在一些实施例中,X 是 O,且 R_1是低碳烷基,如甲基、乙基、正丙基或异丙基。

[0228] 在一些实施例中,X 是 O,R_1是低碳烷基,如甲基、乙基、正丙基或异丙基,且 R_4、R_6、R_7和 R_{11}中的一或多者是卤素,如氯、溴、碘或其组合。

[0229] 在一些实施例中,X 是 O,R_1是低碳烷基,如甲基、乙基、正丙基或异丙基,R_4、R_6、R_7和 R_{11}中的一或多者是卤素,如氯、溴、碘或其组合,且 R_5和 R_8中的一或多者是羟基。

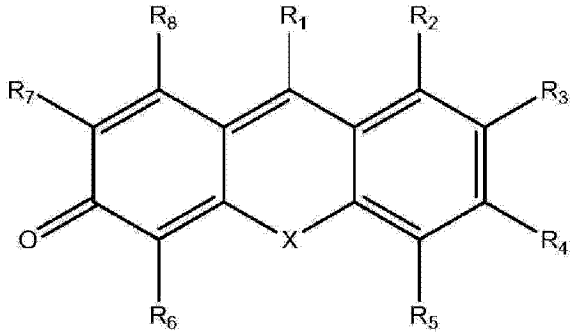
[0230] 在一些实施例中,X 是 O,R_1是被取代或未被取代的芳基,如苯基,R_2、R_5和 R_8是羟基,且 R_3-R_{10}是氢或如上文多种实施例中所定义。

[0231] 在一些实施例中,R_1是被取代或未被取代的环烷基,如环戊基或环己基,R_5和 R_8是羟基或低碳烷氧基(如甲氧基或乙氧基),且 R_2-R_4、R_6、R_7和 R_8-R_{10}中的一或多者是氢、卤素(氯、溴、碘)、羟基或其组合。

[0232] 在一些实施例中,R_1是被取代或未被取代的环烷基(如环戊基或环己基)或烷基(如甲基、乙基、正丙基、异丙基、丁基(正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基)、戊基、己基或庚基),R_5和 R_8是羟基、低碳烷氧基(如甲氧基或乙氧基)或伯氨基、仲氨基或叔氨基,R_4、R_6、R_7和 R_9中的一或多者是卤素,如氯、溴、碘或其组合,且 R_2、R_3、R_4、R_6、R_7、R_9和 R_{10}中的一或多者是氢。在一些实施例中,R_1是被羧酸基团在 2 位取代的环戊基。

[0233] 在一些实施例中,R_1和 R_2一起是=O 或=$CR_{12}R_{13}$,X 是 O,且 R_3-R_{10}是如上文多种实施例中所定义。在一些实施例中,R_1是被取代或未被取代的环烷基(如环戊基或环己基),且 R_2和环烷基环的 C1 上的价态是双键,X 是 O,且 R_3-R_{10}是如上文多种实施例中所定义。

[0234]



式 VII

[0235] 其中 X 是 O、S、SO、SO_2、NR_9、$CR_{10}R_{11}$；且

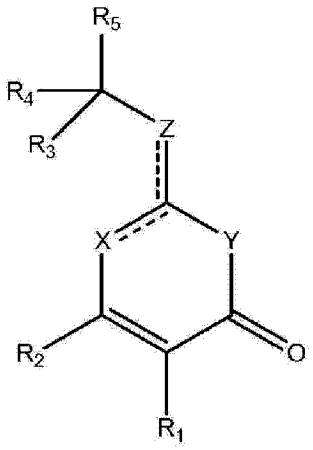
[0236] R_1-R_{11}独立地是不存在或选自氢、被取代或未被取代的直链、分支链杂或环状烷基、烯基或炔基；被取代或未被取代的芳基或杂芳基；卤素、被取代或未被取代的烷氧基；羟基、氰基、甲酰基、酰基、羧酸（-COOH）、羧酸根（$-COO^-$）、伯酰胺（例如 $-CONH_2$）、仲酰胺（例如 $-CONHR_{12}$）、叔酰胺（例如 $-CONR_{12}R_{12}$）、仲氨基甲酸酯（例如 $-OCONHR_{12}$；$-NHCOOR_{12}$）、叔氨基甲酸酯（例如 $-OCONR_{12}R_{12}$；$-NR_{14}COOR_{12}$）、脲（例如 $NHCONHR_{12}$；$-NR_{12}CONHR_{12}$；$-NHCONR_{12}R_{12}$、$-NR_{14}CONR_{12}R_{12}$）、甲醇（例如 $-CH_2OH$；$-CHR_{12}OH$、$-CR_{12}R_{12}OH$）、酯（例如 $-COOR_{12}$）、硫醇（-SH）、伯胺（$-NH_2$）、仲胺（例如 $-NHR_{12}$）、叔胺（例如 $-NR_{12}R_{12}$）、硫醚（例如 $-SR_{12}$）、亚磺酰基（例如 $-SOR_{12}$）和磺酰基（例如 $-SOOR_{12}$），其中 R_{12}与 R_1-R_{11}相同地定义；

[0237] 其中式 VII 化合物不是孟加拉玫瑰红。

[0238] 在一些实施例中，X = O，R_1是被取代或未被取代的环烷基，如环戊基或环己基，且 R_2-R_7中的一或多者是氢、羟基、卤素（氯、溴、碘）或其组合。

[0239] 在一些实施例中，R_1是被取代或未被取代的芳基，如苯基。在一些实施例中，R_1是 2,3,4,5- 四氯 -2- 苯甲酸。

[0240]



式 VIII

[0241] 其中 Z 是 O、S、SO、SO_2、NR_6或 CR_7R_8；

[0242] X 和 Y 独立地是 N、NR_9或 $CR_{10}R_{11}$；

[0243] R_1-R_{11}独立地是不存在或选自氢、被取代或未被取代的直链、分支链杂或环状烷基、烯基或炔基；被取代或未被取代的芳基或杂芳基；卤素、被取代或未被取代的烷氧基；

羟基、氰基、甲酰基、酰基、羧酸(-COOH)、羧酸根(-COO^-)、伯酰胺(例如-$CONH_2$)、仲酰胺(例如-$CONHR_{12}$)、叔酰胺(例如-$CONR_{12}R_{12}$)、仲氨基甲酸酯(例如-$OCONHR_{12}$;-$NHCOOR_{12}$)、叔氨基甲酸酯(例如-$OCONR_{12}R_{12}$;-$NR_{14}COOR_{12}$)、脲(例如$NHCONHR_{12}$;-$NR_{12}CONHR_{12}$;-$NHCONR_{12}R_{12}$、-$NR_{14}CONR_{12}R_{12}$)、甲醇(例如-CH_2OH;-$CHR_{12}OH$、-$CR_{12}R_{12}OH$)、酯(例如-$COOR_{12}$)、硫醇(-SH)、伯胺(-NH_2)、仲胺(例如-NHR_{12})、叔胺(例如-$NR_{12}R_{12}$)、硫醚(例如-SR_{12})、亚磺酰基(例如-SOR_{12})和磺酰基(例如-$SOOR_{12}$),其中R_{12}与R_1-R_{11}相同地定义;且

[0244] 虚线代表任选的双键。

[0245] 在一些实施例中,Z是S。

[0246] 在一些实施例中,Z是S,X是N,且Y是NR,其中R是氢或低碳烷基,如甲基、乙基或丙基。

[0247] 在一些实施例中,Z是S,X是N,Y是NR,其中R是氢或低碳烷基,如甲基、乙基或丙基,且R_1是C≡N。

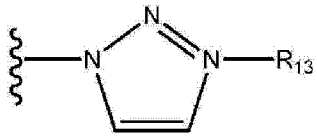
[0248] 在一些实施例中,Z是S,X是N,Y是NR,其中R是氢或低碳烷基,如甲基、乙基或丙基,R_1是C≡N,且R_2和R_5是芳基,如苯基。

[0249] 在一些实施例中,Z是S,X是N,Y是NR,其中R是氢或低碳烷基,如甲基、乙基或丙基,R_1是C≡N,R_2和R_5是芳基,如苯基,其中R_2是被苯基环在3或4位取代的苯基,且在3或4位处的苯基环任选地被OH在任何位置或被-NH-COO烷基(如甲基、乙基、丙基、丁基(例如叔丁基))在任何位置取代。

[0250] 在一些实施例中,Z是S,X是N,Y是NR,其中R是氢或低碳烷基,如甲基、乙基或丙基,R_1是C≡N,R_2和R_5是芳基,如苯基,其中R_2是被苯基环在3或4位取代的苯基,且在3或4位处的苯基环和R_5是被-COOH或$B(OH)_2$取代的苯基。在其它实施例中,R_5是吡啶基。

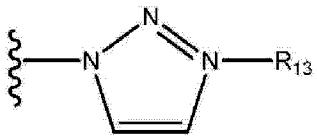
[0251] 在一些实施例中,Z是S,X是N,Y是NR,其中R是氢或低碳烷基,如甲基、乙基或丙基,R_1是C≡N,R_2和R_5是芳基,如苯基,其中R_2是被苯基环在4位取代的苯基,且R_5是在4位被以下取代的苯基:

[0252]



[0253] 在一些实施例中,Z是S,X是N,Y是NR,其中R是氢或低碳烷基,如甲基、乙基或丙基,R_1是C≡N,R_2和R_5是芳基,如苯基,其中R_2是被苯基环在4位取代的苯基,且R_5是在4位被以下取代的苯基:

[0254]



[0255] 其中R_{13}是-$(CH_2)_n$-OCO烷基(其中烷基是低碳烷基)、-$(CH_2)_n$-COOH、-$(CH_2)_n$-OH,其中n至少为1,如1、2、3、4、5或6。

[0256] 在其它实施例中,在一些实施例中,Z是S,X是N,Y是NR,其中R是氢或低碳烷基,

如甲基、乙基或丙基，R_1是 C ≡ N，R_2是芳基，如苯基，其中 R_2是被苯基环在 3 或 4 位取代的苯基，且 R_5是 $-(CH_2)_n$-OCO 烷基（其中烷基是低碳烷基）、$-(CH_2)_n$-COOH、$-(CH_2)_n$-OH，其中 n 至少为 1，如 1、2、3、4、5 或 6。

[0257] 在其它实施例中，在一些实施例中，Z 是 S，X 是 N，Y 是 NR，其中 R 是氢或低碳烷基，如甲基、乙基或丙基，R_1是 C ≡ N，R_2是芳基，如苯基，其被三氟甲基在 4 位取代，或其中 R_2是被苯基环在 3 或 4 位取代的苯基，所述苯基环任选地被三氟甲基取代，且 R_5是 $-(CH_2)_n$-OCO 烷基（其中烷基是低碳烷基）、$-(CH_2)_n$-COOH、$-(CH_2)_n$-OH，其中 n 至少为 1，如 1、2、3、4、5 或 6。

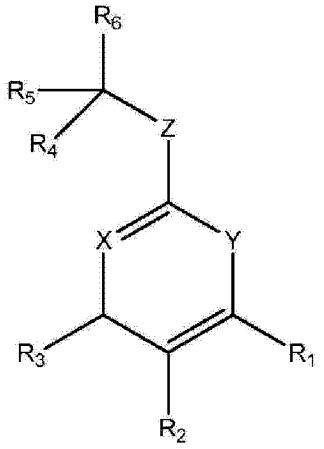
[0258] 在一些实施例中，Z 是 S，X 是 N，Y 是 NR，其中 R 是氢或低碳烷基，如甲基、乙基或丙基，R_1是 C ≡ N，R_2和 R_5是芳基，如苯基，其中 R_2是被苯基环在 3 或 4 位取代的苯基，且 R_5是被 -COO 烷基（其中烷基是低碳烷基）在 4 位取代的苯基。

[0259] 在其它实施例中，Z 是 S，R_3-R_5是氢，且其余变量是如上文实施例中所定义。

[0260] 在其它实施例中，Z 是 S，环与 Z 之间的键是双键，N 与结合到 Z 上的碳之间的键是单键，且其余变量是如上文实施例中所定义。

[0261] 在其它实施例中，Z 是 O，且其余变量是如上文实施例中所定义。

[0262]



式 IX

[0263] 其中 Z 是 O、S、SO、SO_2、NR_7或 CR_8R_9；

[0264] X 和 Y 独立地是 N、NR_{10}或 $CR_{11}R_{12}$；

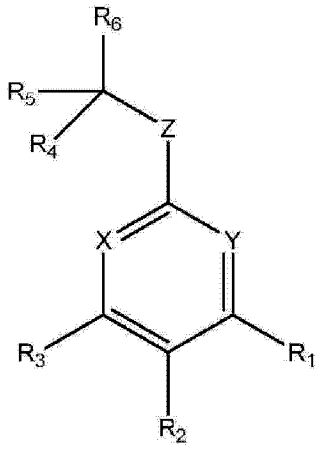
[0265] R_1-R_{12}独立地是不存在或选自氢、被取代或未被取代的直链、分支链杂或环状烷基、烯基或炔基；被取代或未被取代的芳基或杂芳基；卤素、被取代或未被取代的烷氧基；羟基、氰基、甲酰基、酰基、羧酸 (-COOH)、羧酸根 ($-COO^-$)、伯酰胺（例如 $-CONH_2$）、仲酰胺（例如 $-CONHR_{13}$）、叔酰胺（例如 $-CONR_{13}R_{13}$）、仲氨基甲酸酯（例如 $-OCONHR_{13}$；$-NHCOOR_{13}$）、叔氨基甲酸酯（例如 $-OCONR_{13}R_{13}$；$-NR_{13}COOR_{13}$）、脲（例如 $NHCONHR_{13}$；$-NR_{13}CONHR_{13}$；$-NHCONR_{13}R_{13}$、$-NR_{13}CONR_{13}R_{13}$）、甲醇（例如 $-CH_2OH$；$-CHR_{13}OH$、$-CR_{13}R_{13}OH$）、酯（例如 $-COOR_{13}$）、硫醇 (-SH)、伯胺 ($-NH_2$)、仲胺（例如 $-NHR_{13}$）、叔胺（例如 $-NR_{13}R_{13}$）、硫醚（例如 $-SR_{13}$）、亚磺酰基（例如 $-SOR_{13}$）和磺酰基（例如 $-SOOR_{13}$），其中 R_{13}与 R_1-R_{12}相同地定义。

[0266] 在一些实施例中，Z 是 O 或 S，X 是 N，Y 是 NH，R_2是 CN 或 COO 烷基，R_1是 -NH-OH、$NH(CH_2)_nOH$（其中 n 是 1、2、3、4、5 或 6）、卤素 (Cl、Br 或 I)、烷氧基（例如甲氧基）、-NHR（其

中 R 是烷基、或寡聚或聚乙二醇）或 -NH-NH_2，且其余变量是如上文实施例中所定义。

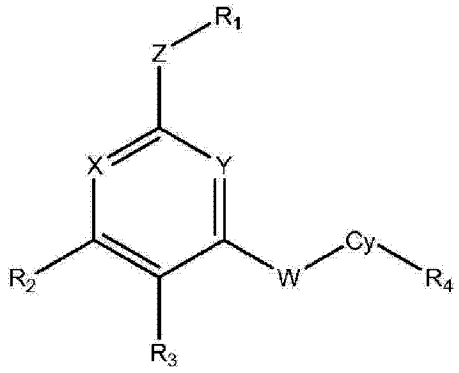
[0267] 在其它实施例中，所述化合物具有式

[0268]



[0269] 其中所述变量位置是如上文对于式 IX 所定义。

[0270]



式 X

[0271] 其中

[0272] Z 和 W 是 O、S、SO、SO_2、NR_5或 CR_6R_7；

[0273] X 和 Y 独立地是 N、NR_8或 CR_9R_{10}；

[0274] Cy 是被取代或未被取代的芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基；且

[0275] R_1-R_{10}独立地是不存在或选自氢、被取代或未被取代的直链、分支链杂或环状烷基、烯基或炔基；被取代或未被取代的芳基或杂芳基；卤素、被取代或未被取代的烷氧基；羟基、氰基、甲酰基、酰基、羧酸（-COOH）、羧酸根（$-COO^-$）、伯酰胺（例如 $-CONH_2$）、仲酰胺（例如 $-CONHR_{11}$）、叔酰胺（例如 $-CONR_{11}R_{11}$）、仲氨基甲酸酯（例如 $-OCONHR_{11}$；$-NHCOOR_{11}$）、叔氨基甲酸酯（例如 $-OCONR_{11}R_{11}$；$-NR_{14}COOR_{11}$）、脲（例如 $NHCONHR_{11}$；$-NR_{11}CONHR_{11}$；$-NHCONR_{11}R_{11}$、$-NR_{14}CONR_{11}R_{11}$）、甲醇（例如 $-CH_2OH$；$-CHR_{11}OH$、$-CR_{11}R_{11}OH$）、酯（例如 $-COOR_{11}$）、硫醇（-SH）、伯胺（$-NH_2$）、仲胺（例如 $-NHR_{11}$）、叔胺（例如 $-NR_{11}R_{11}$）、硫醚（例如 $-SR_{11}$）、亚磺酰基（例如 $-SOR_{11}$）和磺酰基（例如 $-SOOR_{11}$），其中 R_{11}与 R_1-R_{10}相同地定义。

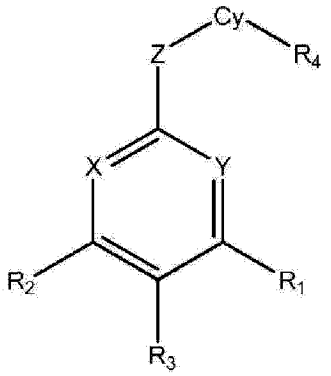
[0276] 在一些实施例中，Z 和 W 是 O 或 S，X 和 Y 是 N，Cy 是三唑环，其在二位置经被取代或未被取代的芳基（如苯基（例如 3,5- 二甲基苯基、3,5- 二（三氟甲基））取代，且 R_2是卤素。

[0277] 在一些实施例中，Z 和 W 是 O 或 S，X 和 Y 是 N，Cy 是三唑或噁二唑环，其在二位置经被取代或未被取代的芳基（如苯基（例如 3,5- 二甲基苯基、3,5- 二（三氟甲基））取代，R_2是卤素，且 R_1是芳基，如苯基。

[0278] 在一些实施例中，Z 和 R_1和 / 或 W 不存在且其余变量是如上文所定义。

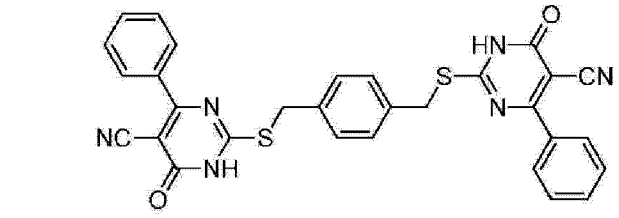
[0279] 在一些实施例中，所述化合物具有下式，其中所述变量是如上文对于式 X 所定义。

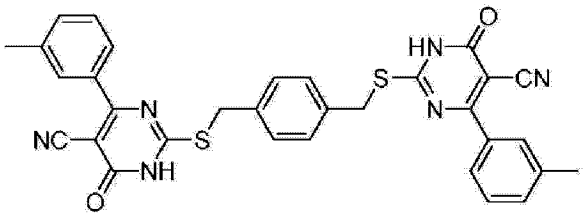
[0280]

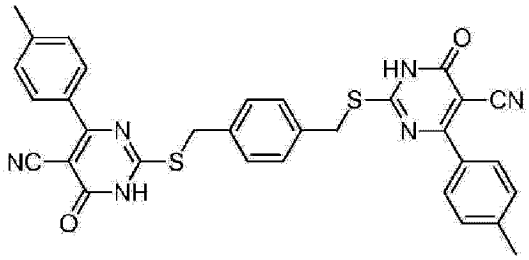


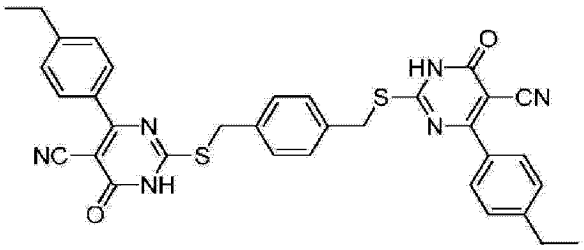
[0281] 在另一实施例中，式 I 化合物或其医药学上可接受的盐或前药是选自由以下组成的群组的化合物：

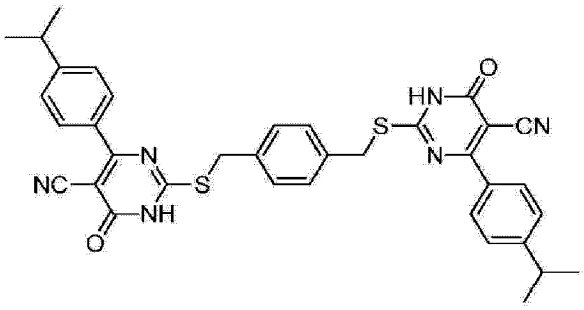
[0282]



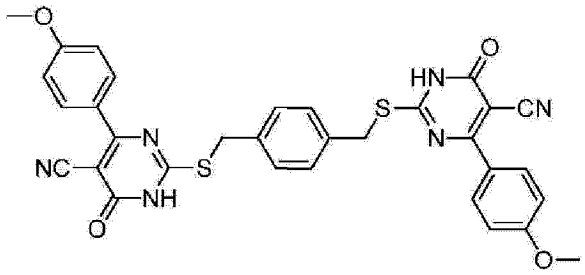


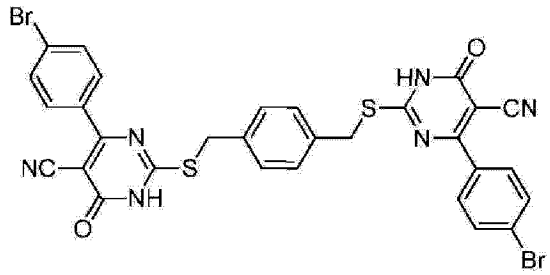


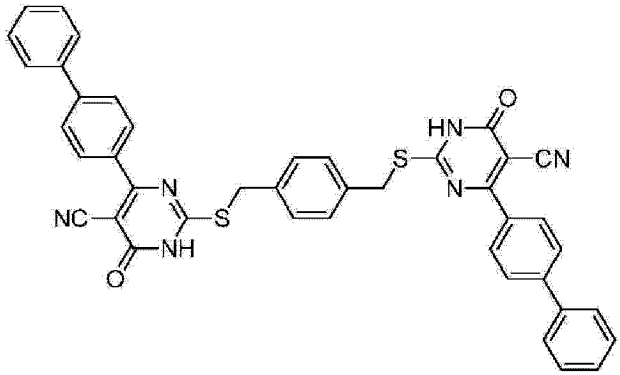


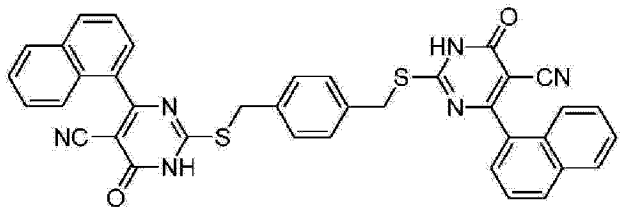


[0283]



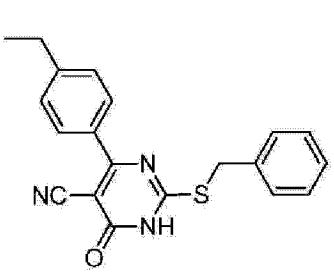
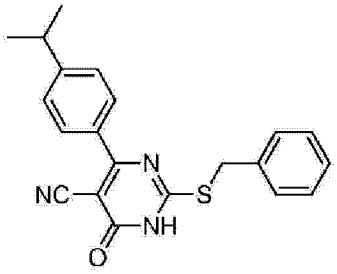
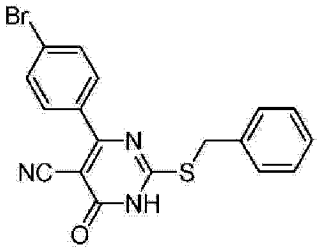
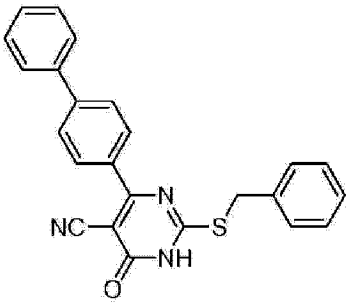
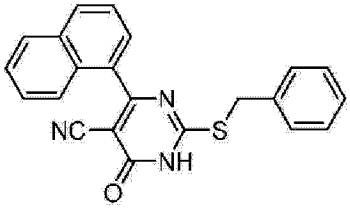
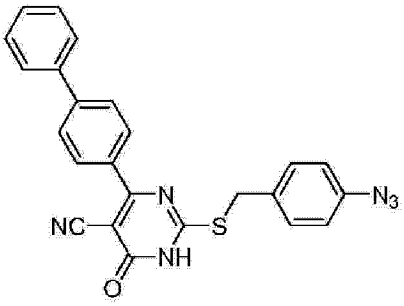
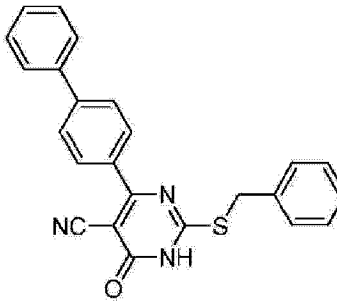
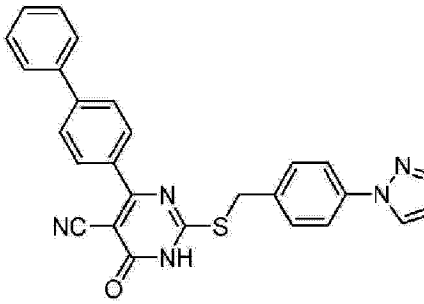




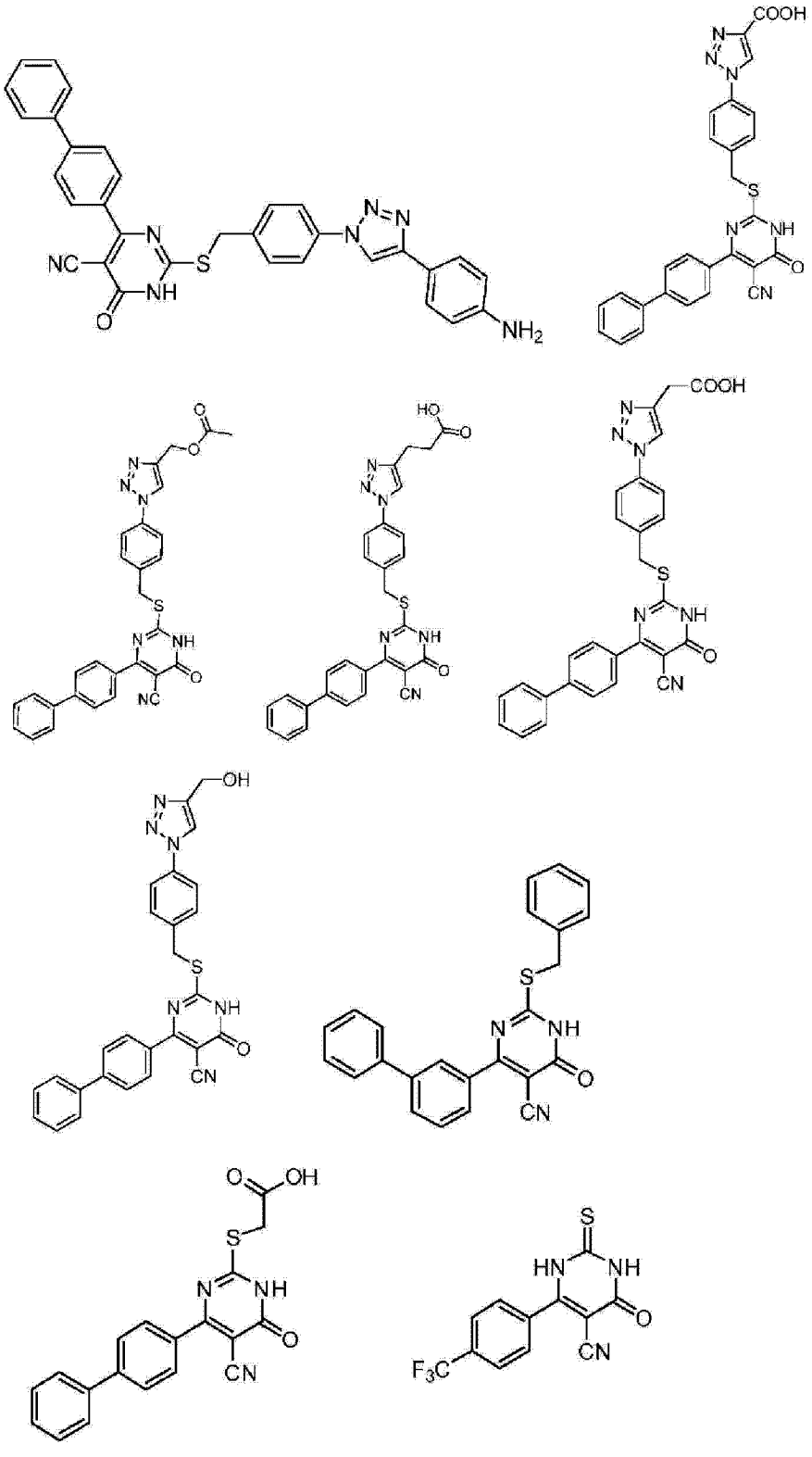


[0284] 在另一实施例中，式 II 化合物或其医药学上可接受的盐或前药是选自由以下组成的群组的化合物：

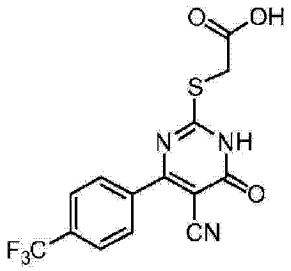
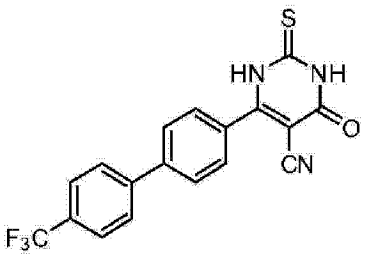
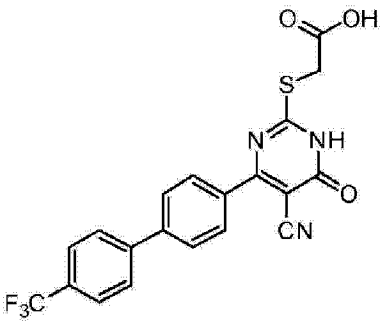
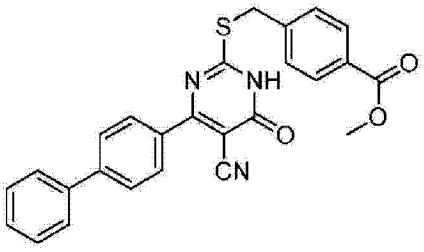
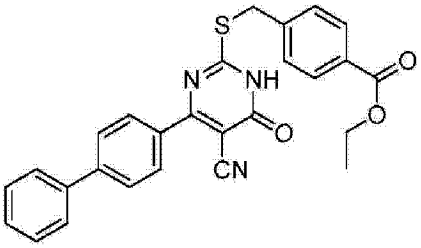
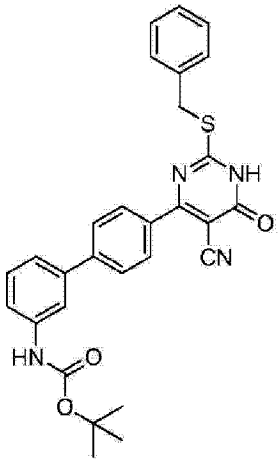
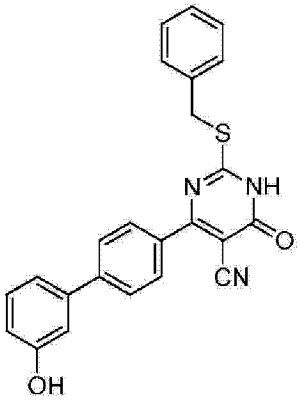
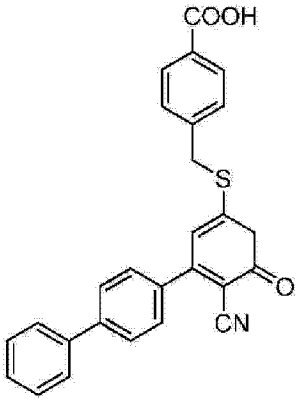
[0285]

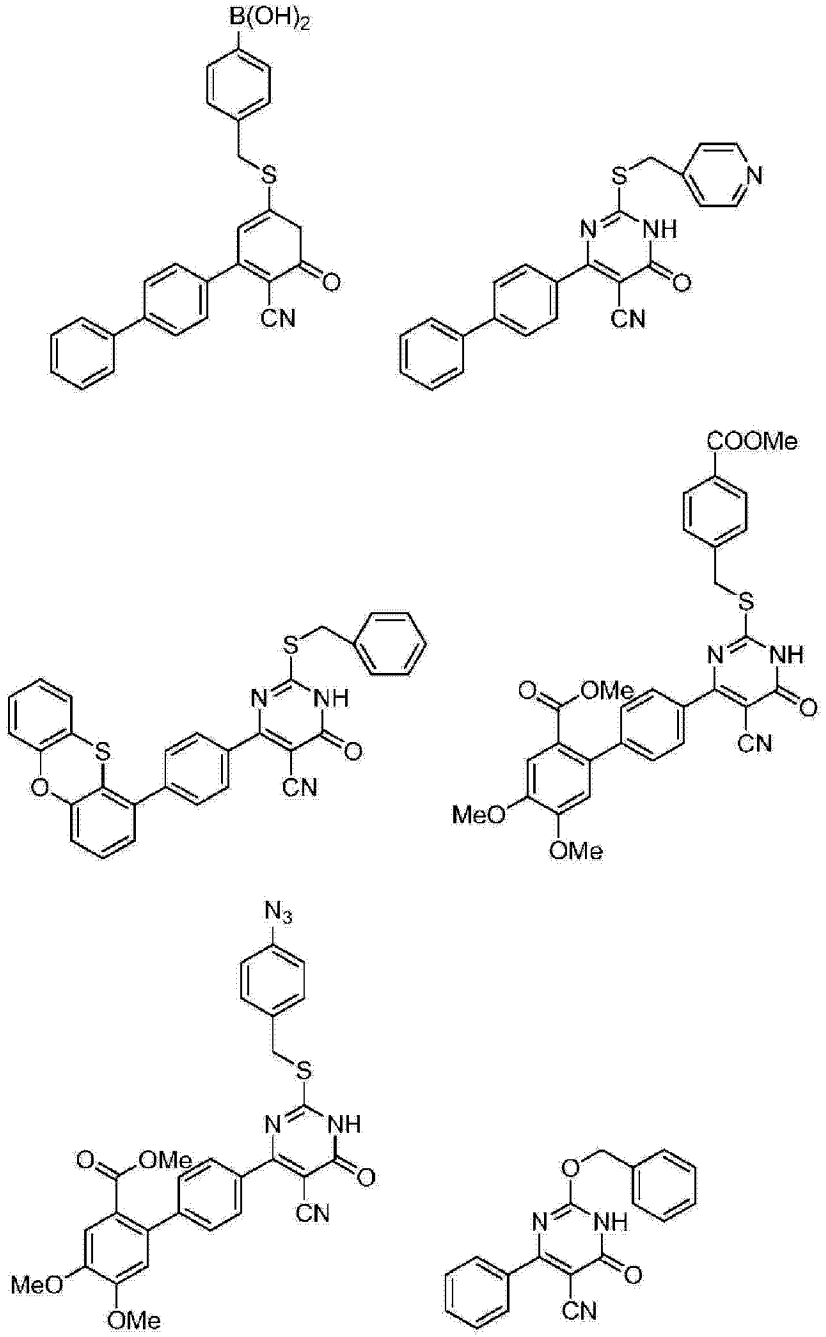
[0286]



[0287]

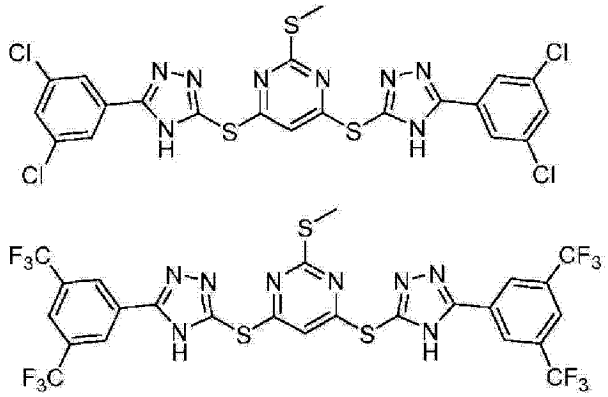









[0288]



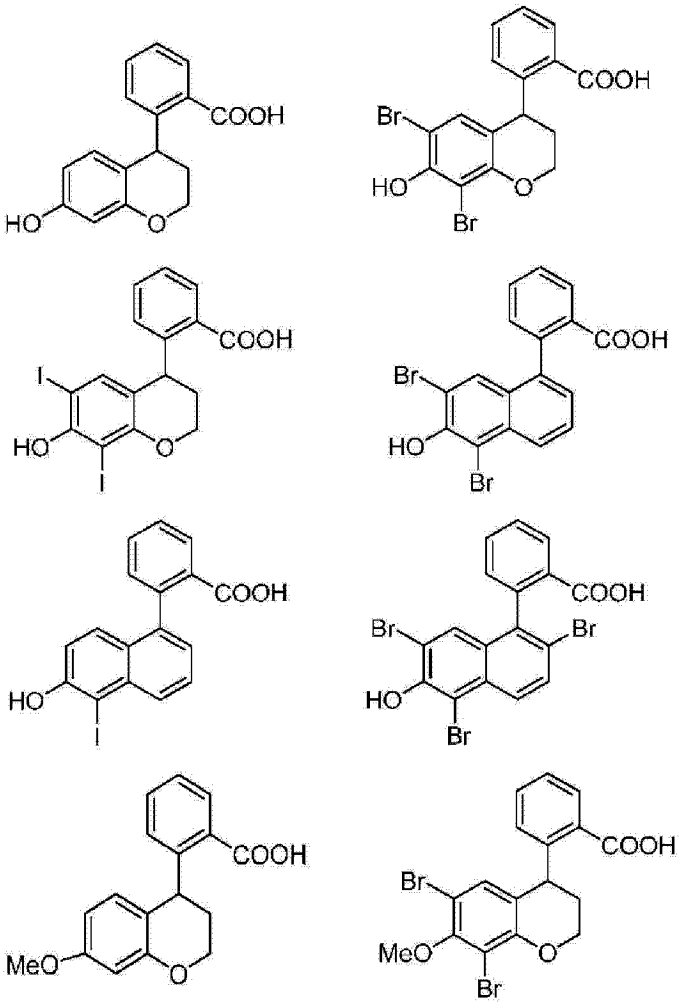
[0289] 在另一实施例中，式 III 化合物或其医药学上可接受的盐或前药是选自由以下组成的群组的化合物：

[0290]



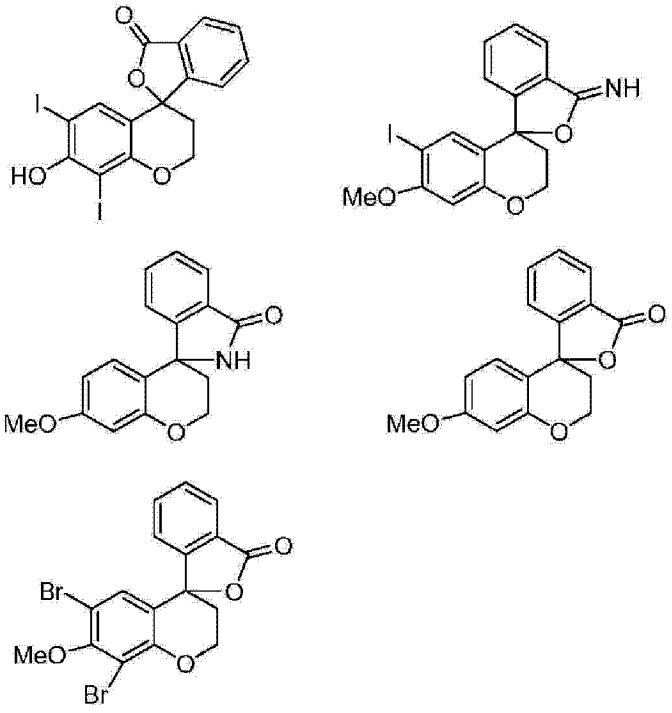
[0291] 在另一实施例中，式 IV 化合物或其医药学上可接受的盐或前药是选自由以下组成的群组的化合物：

[0292]



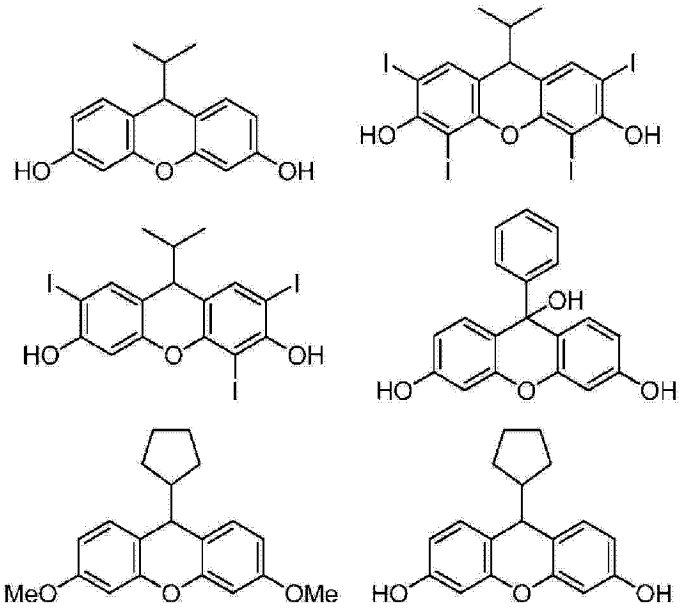
[0293] 在另一实施例中，式 V 化合物或其医药学上可接受的盐或前药是选自由以下组成的群组的化合物：

[0294]

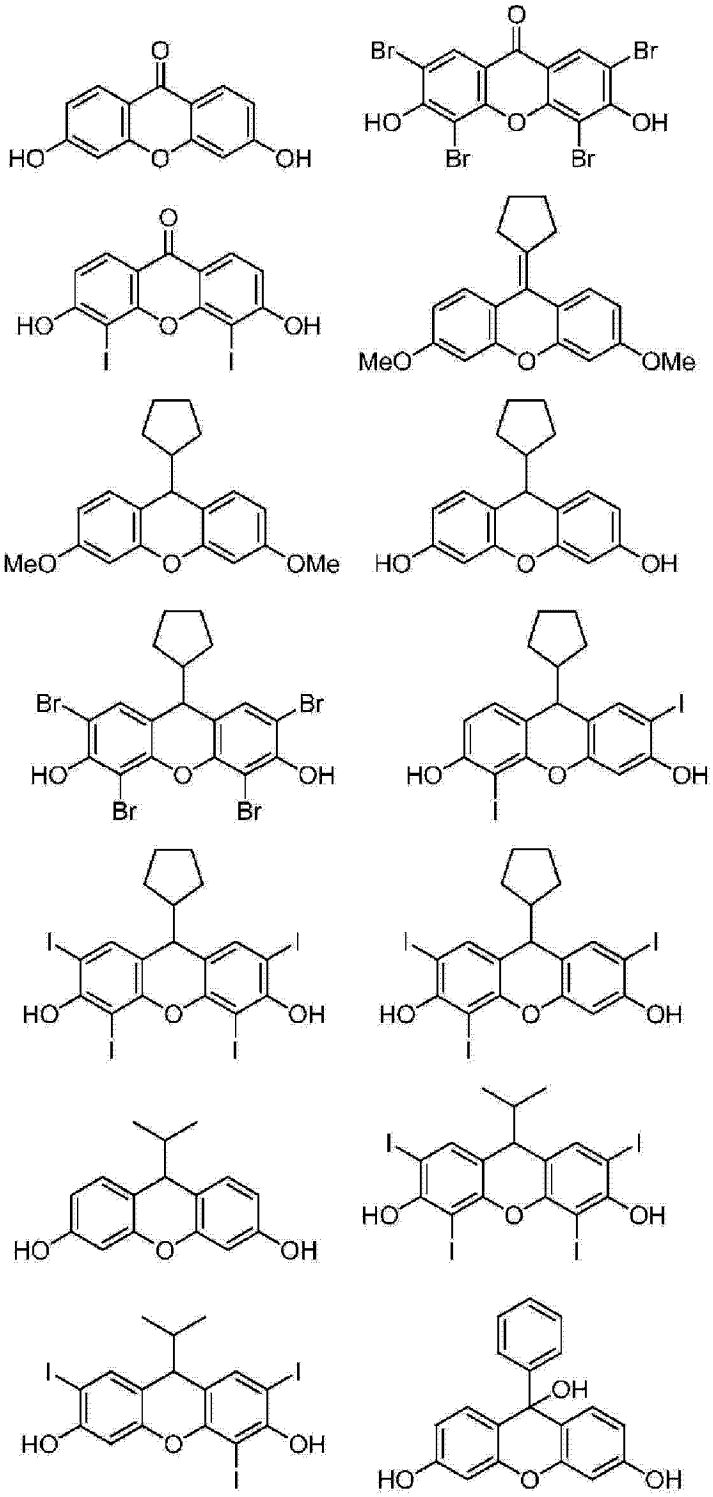


[0295] 在另一实施例中，式 VI 化合物或其医药学上可接受的盐或前药是选自由以下组成的群组的化合物：

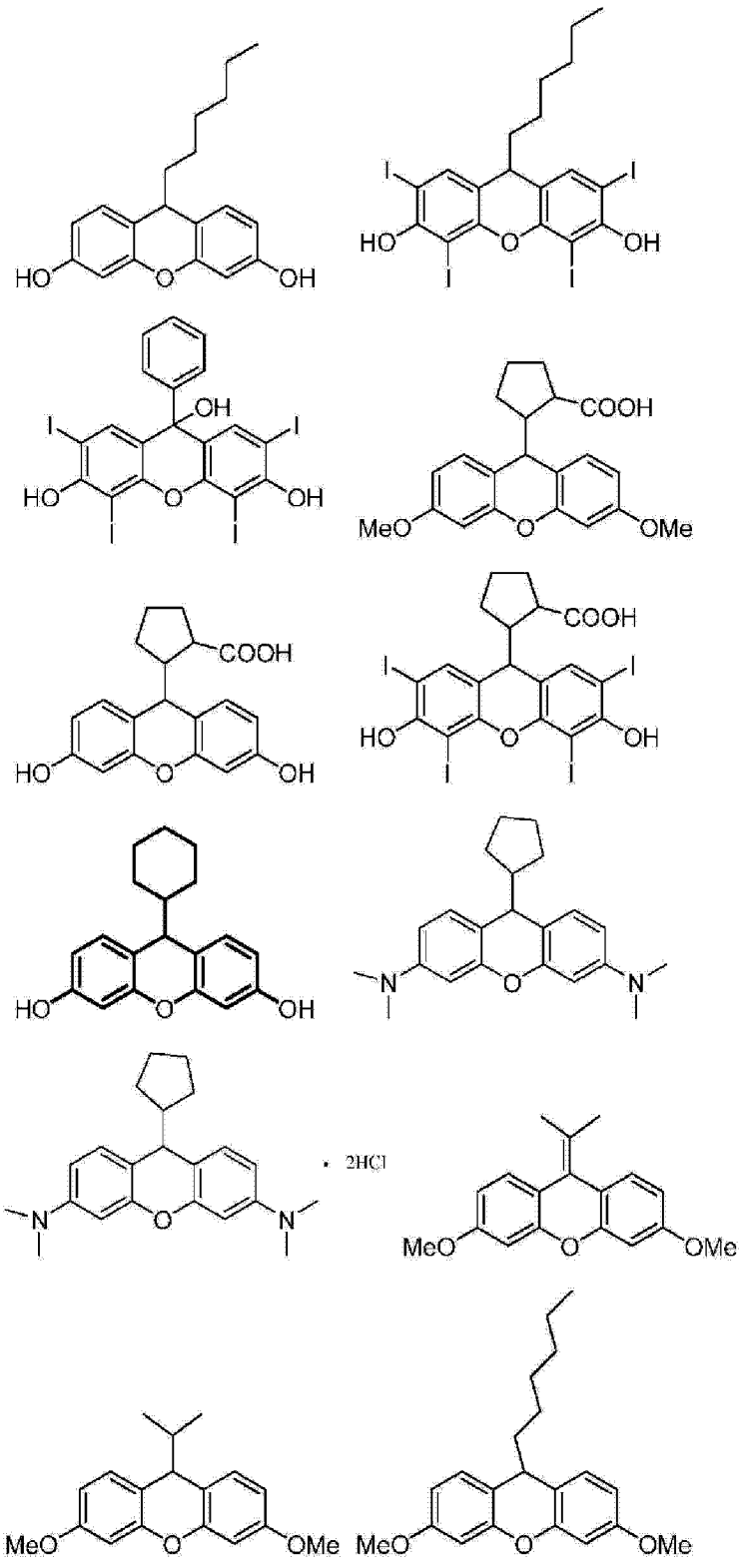
[0296]



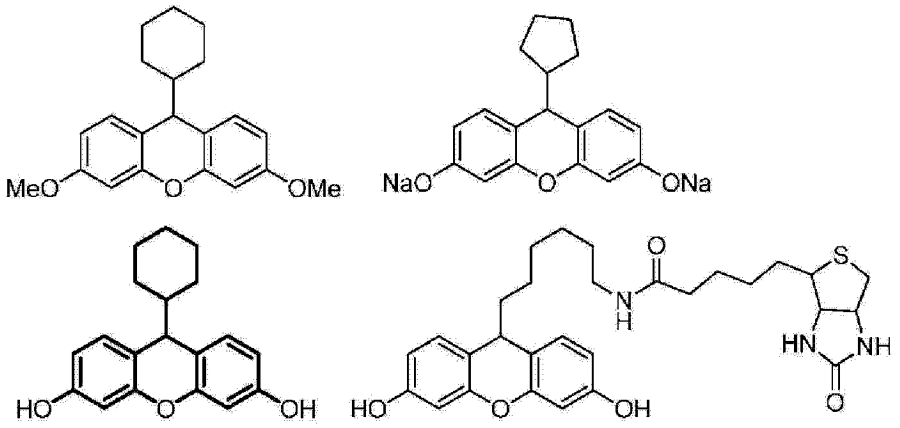
[0297]



[0298]

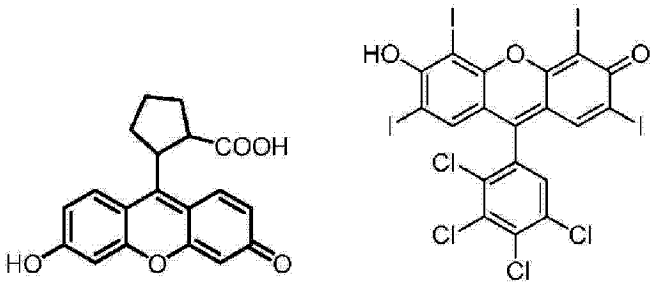

HO
O
OH
I
I
I
I
HO
O
OH
OH
I
I
HO
O
OH
I
I
COOH
MeO
O
OMe
COOH
HO
O
OH
COOH
I
I
HO
O
OH
I
I
HO
O
OH
N
N
O
N
N
O
· 2HCl
MeO
O
OMe
MeO
O
OMe
MeO
O
OMe

[0299]



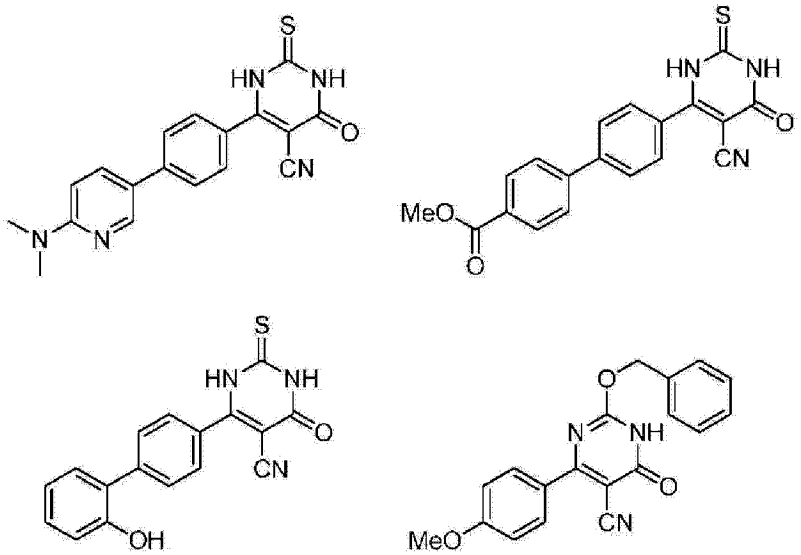
[0300] 在另一实施例中，式 VII 化合物或其医药学上可接受的盐或前药是选自由以下组成的群组的化合物：

[0301]

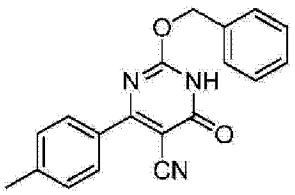


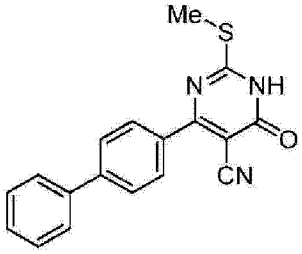
[0302] 在另一实施例中，式 VIII 化合物或其医药学上可接受的盐或前药是选自由以下组成的群组的化合物：

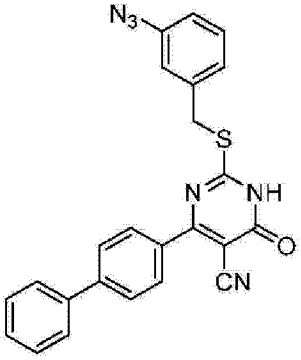
[0303]

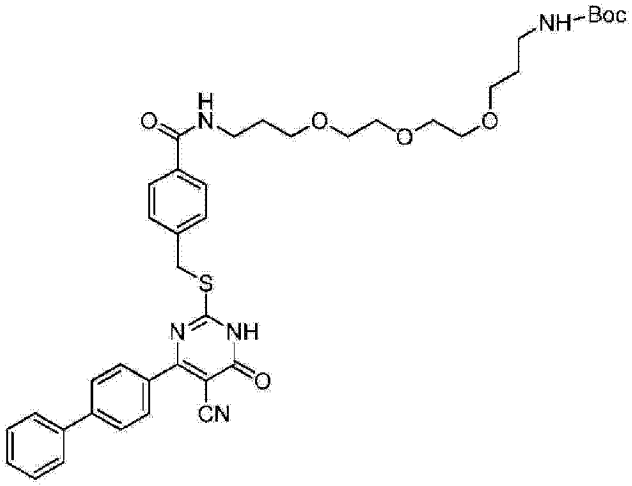


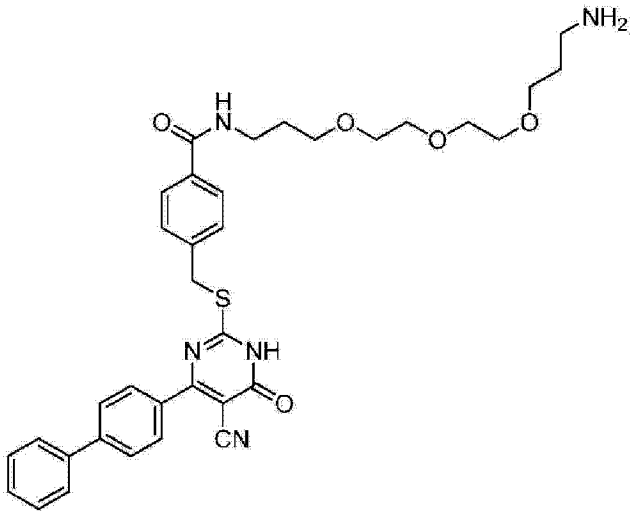
[0304]



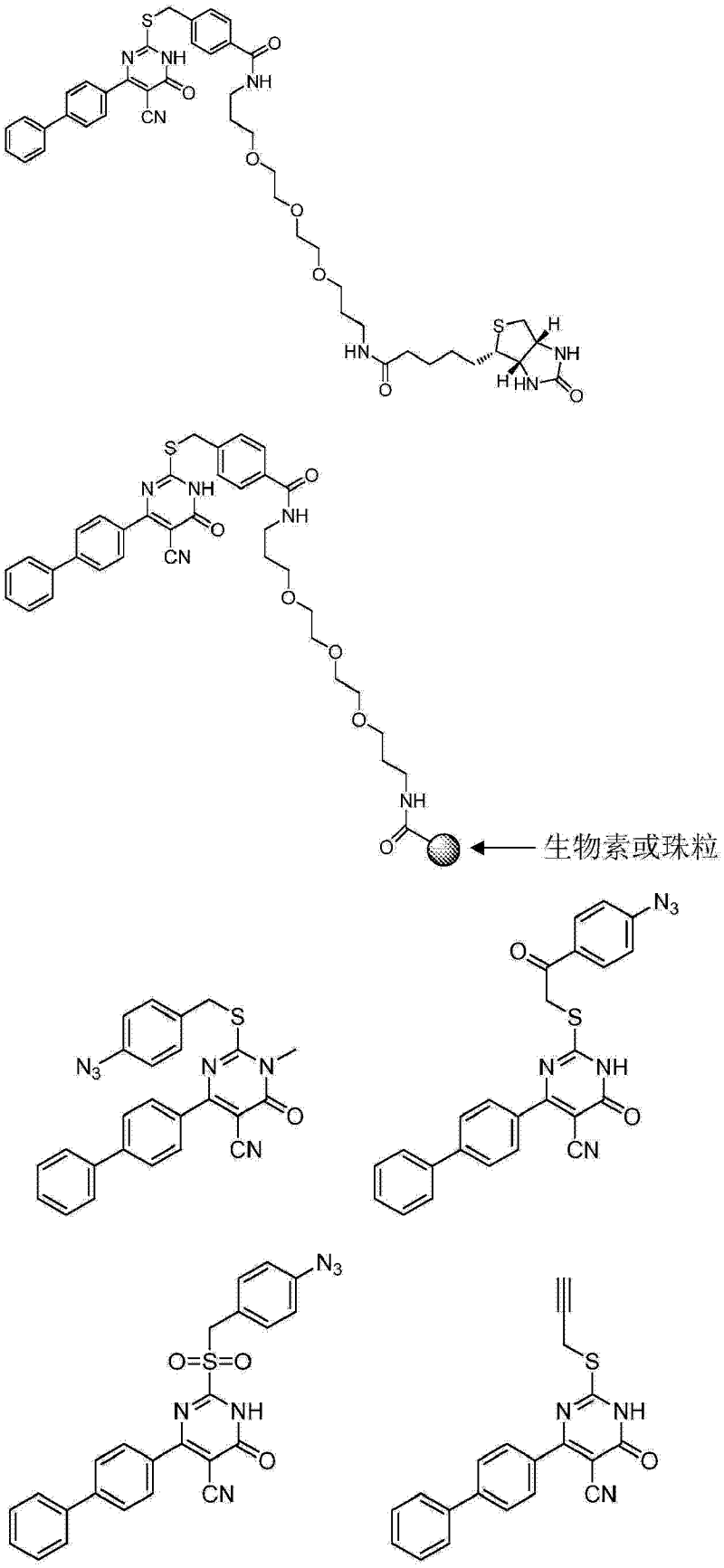




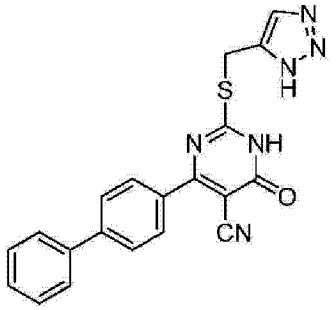
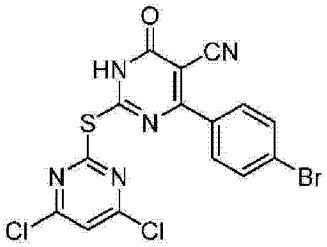
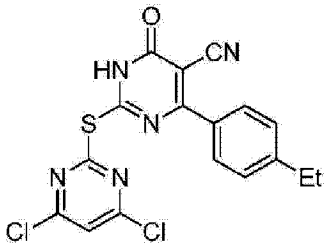
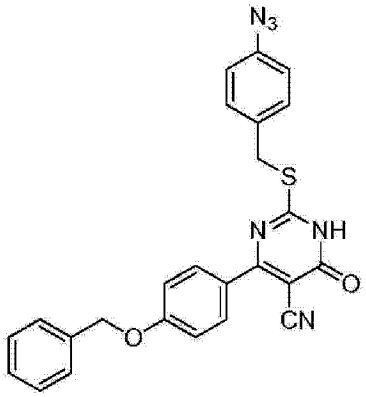
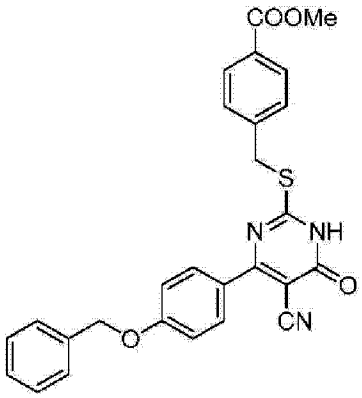
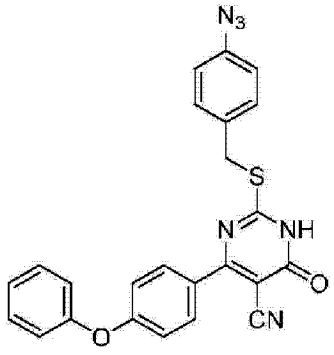
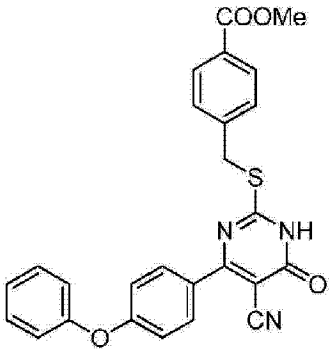
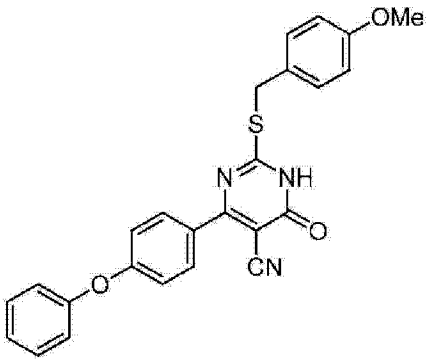




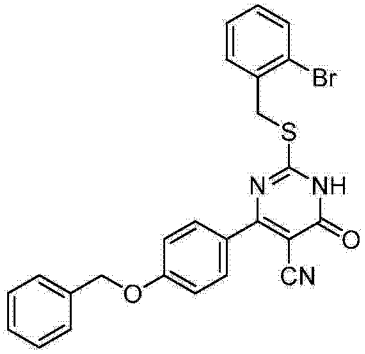
[0305]



[0306]

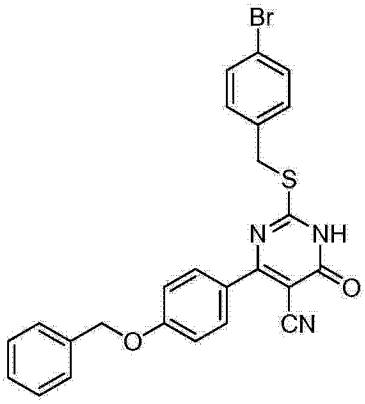









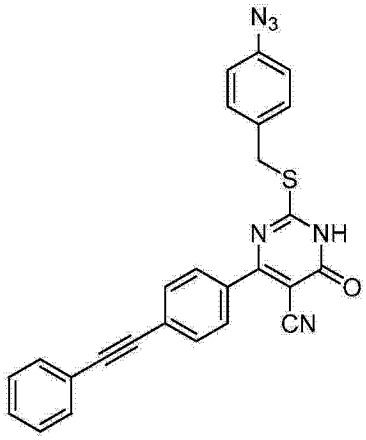
[0307]

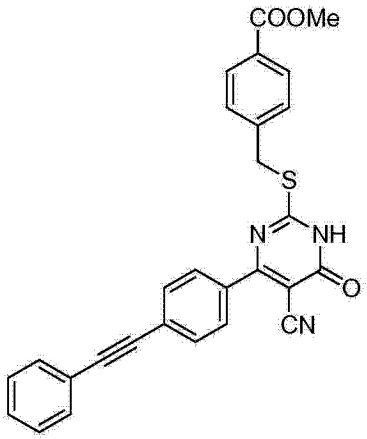


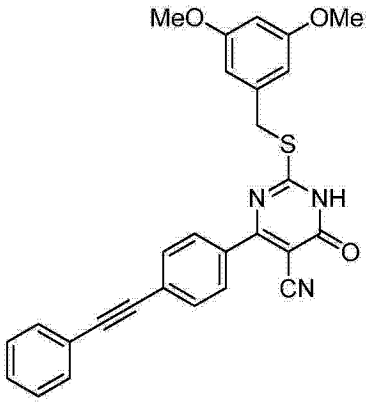


分子量：431.5499

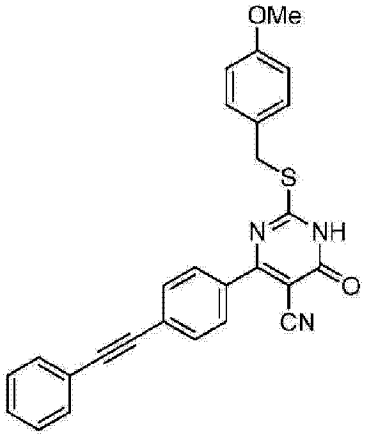


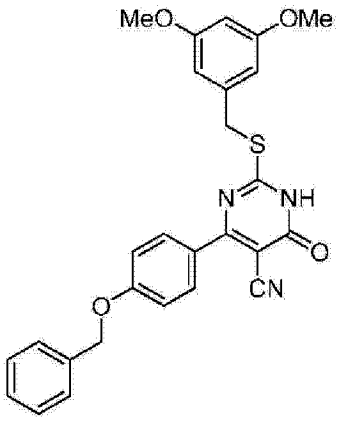


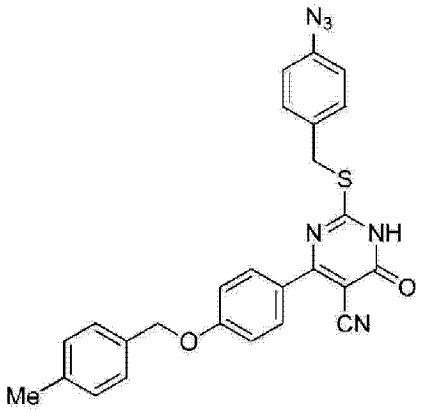


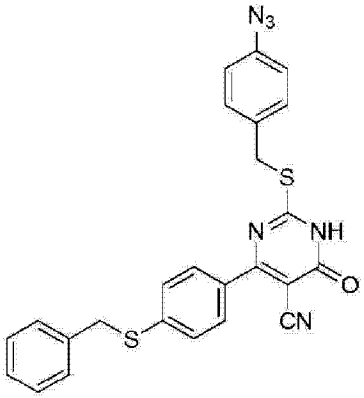


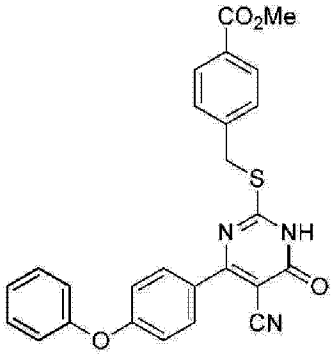
[0308]

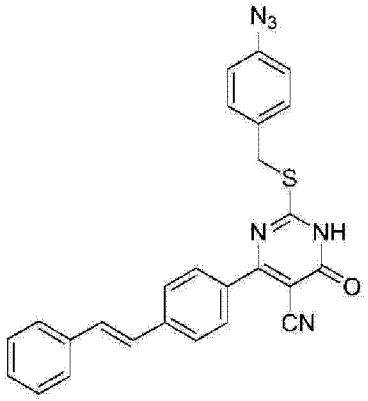

OMe
S
N
NH
O
CN

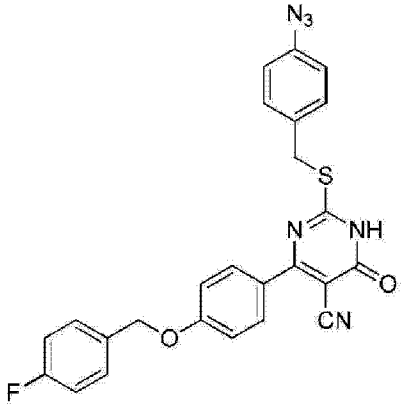

MeO
OMe
S
N
NH
O
CN
O

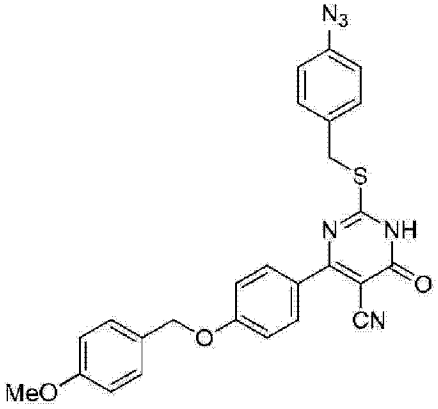

N3
S
N
NH
O
CN
O
Me


N3
S
N
NH
O
CN
S

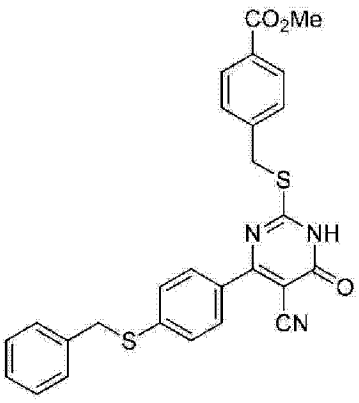
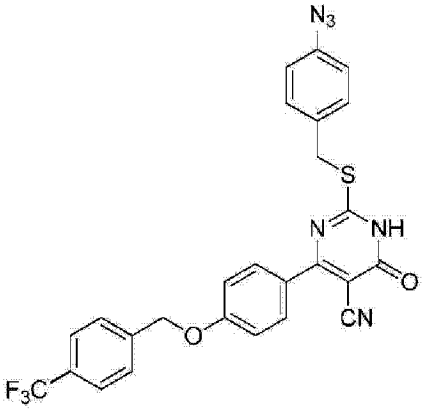
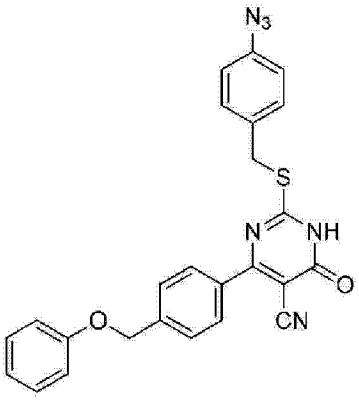
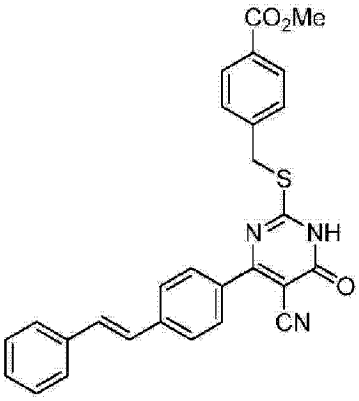
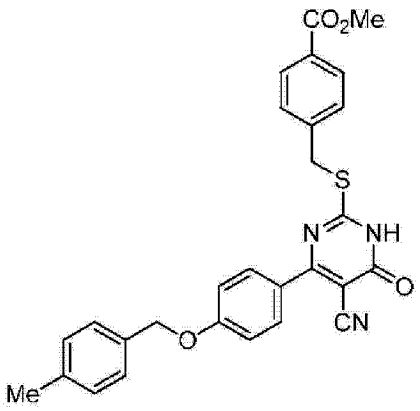
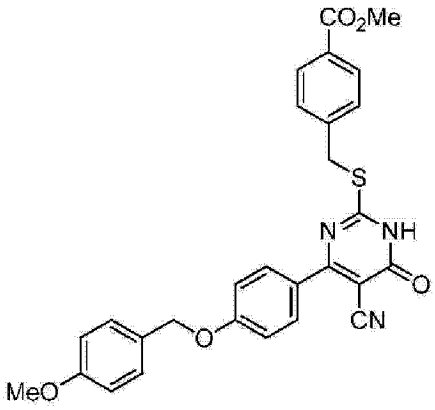
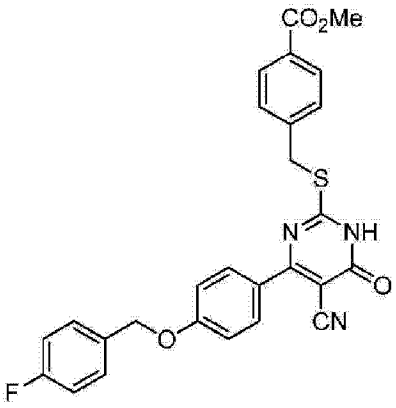

CO2Me
S
N
NH
O
CN
O


N3
S
N
NH
O
CN

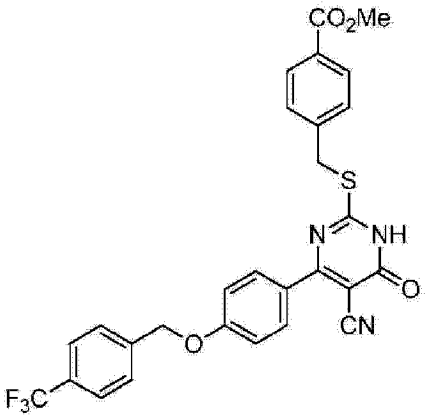
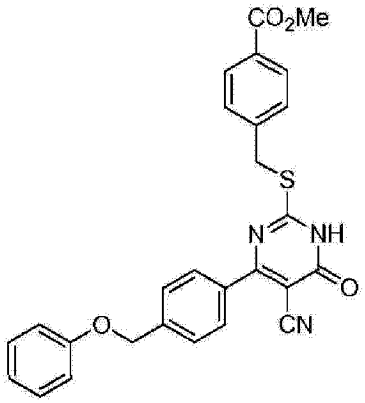
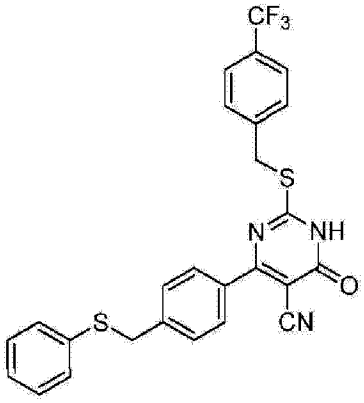
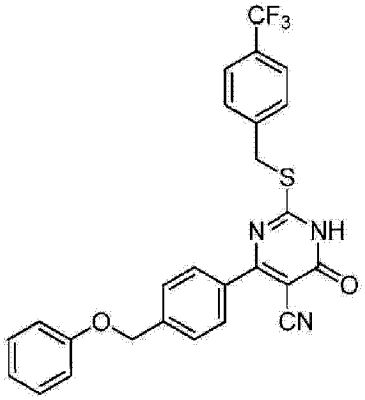
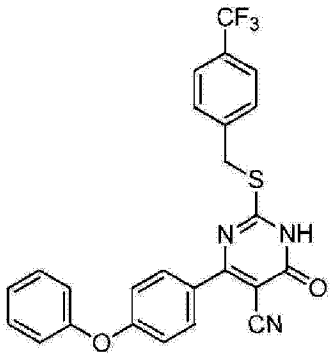
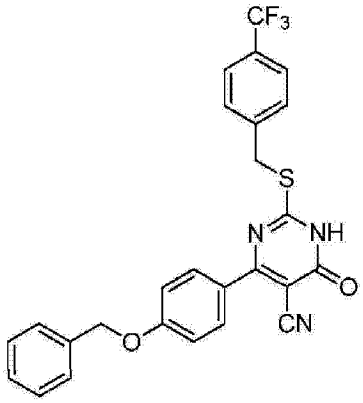

N3
S
N
NH
O
CN
O
F


N3
S
N
NH
O
CN
O
MeO

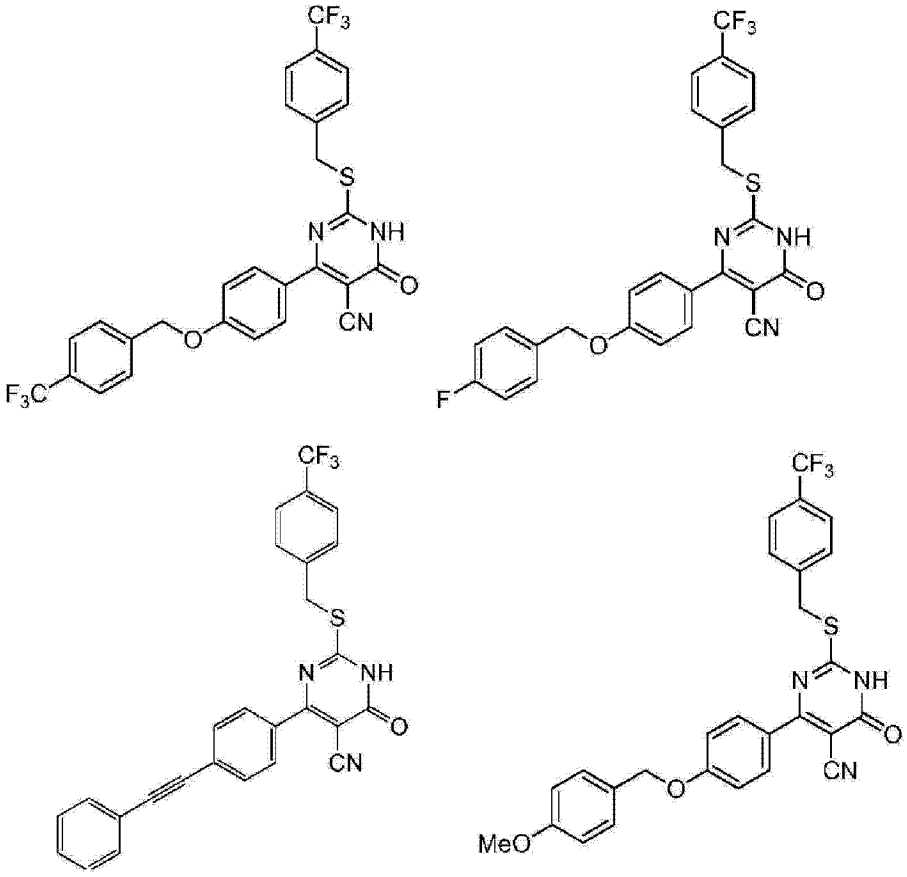
[0309]

[0310]

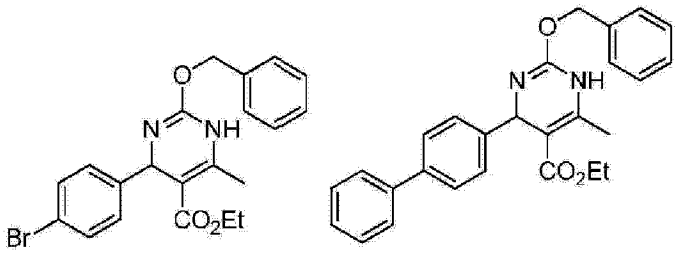







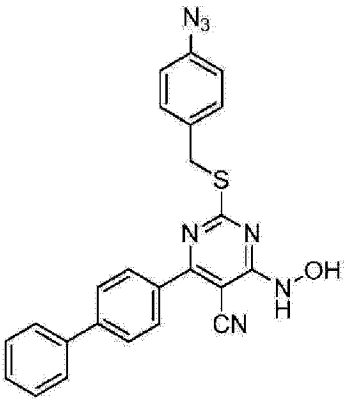
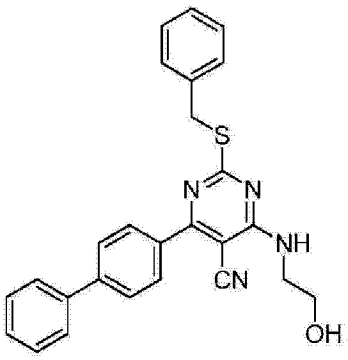
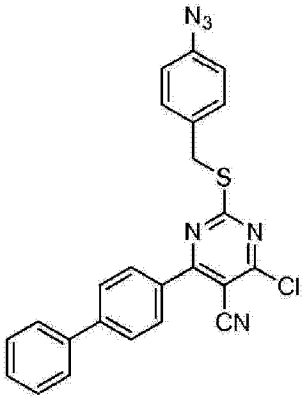
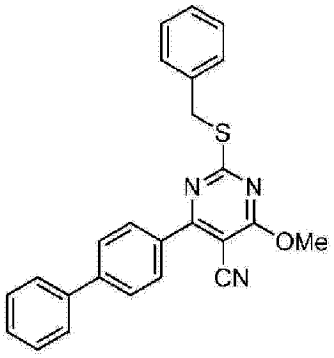
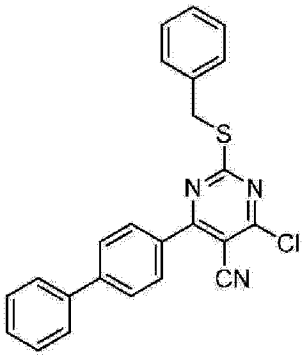
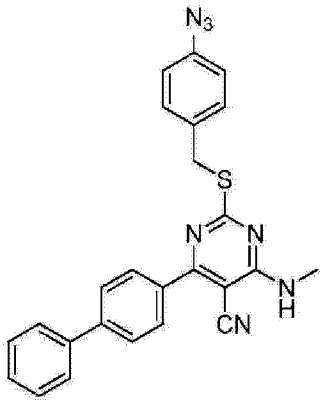
[0311]



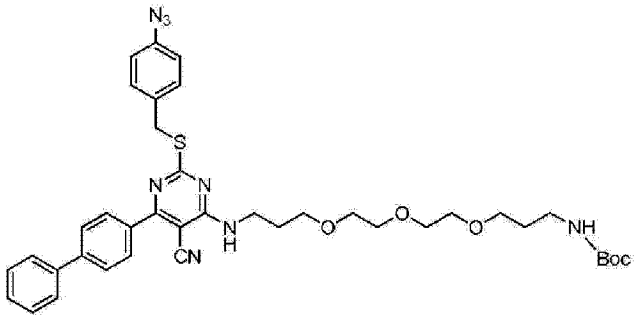
[0312] 在另一实施例中，式 IX 化合物或其医药学上可接受的盐或前药是选自由以下组成的群组的化合物：

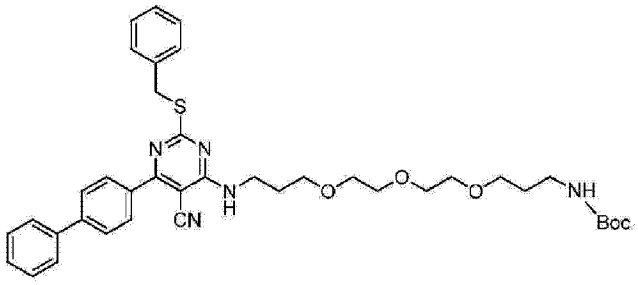
[0313]

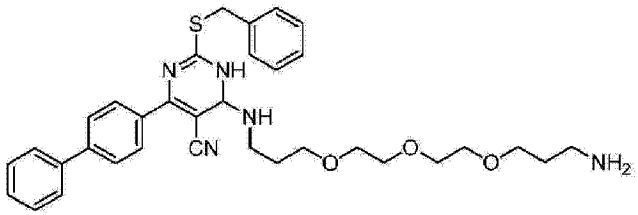


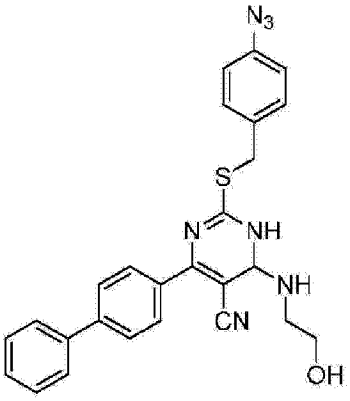







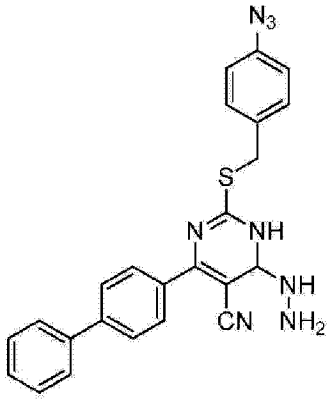
[0314]

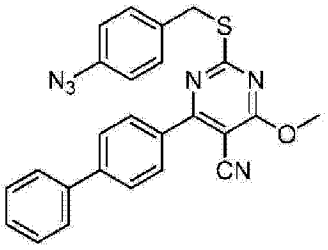


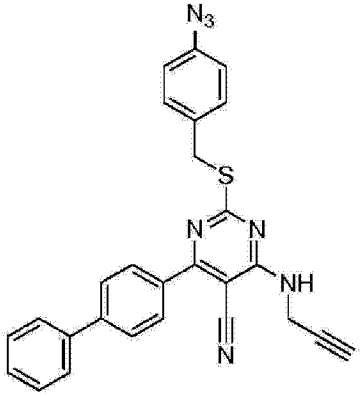




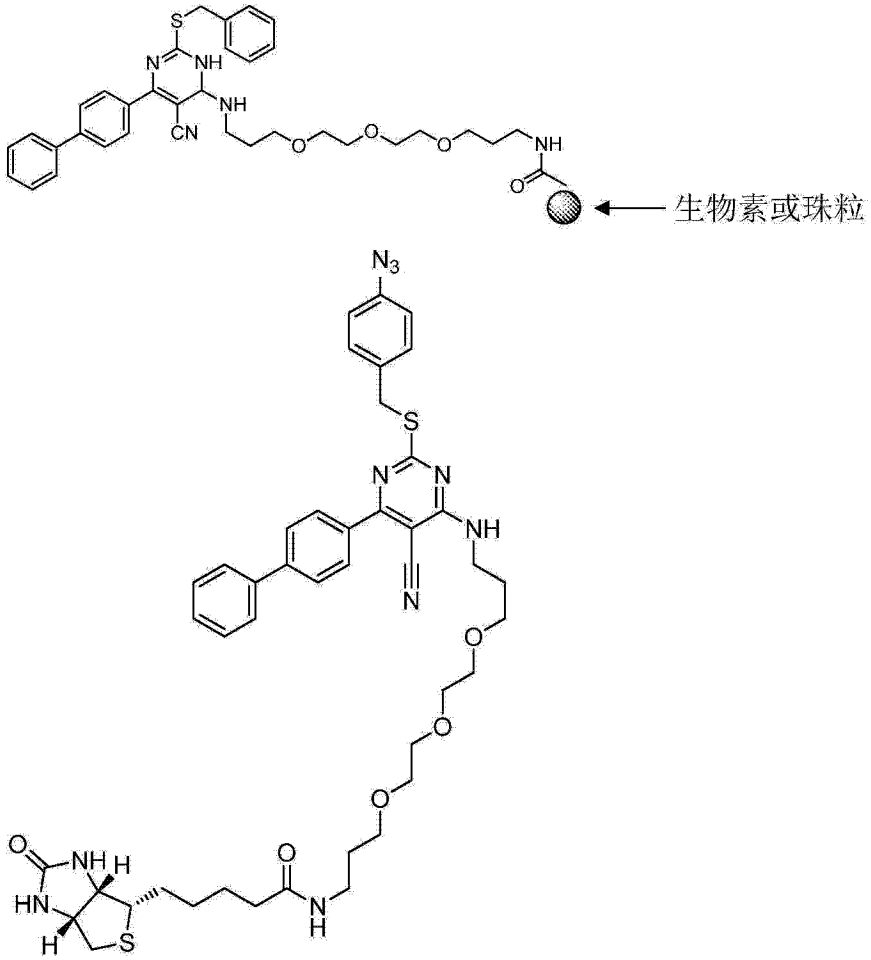






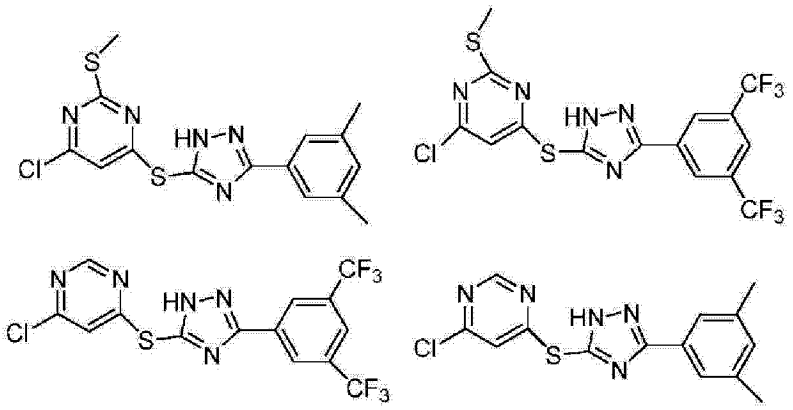


[0315]

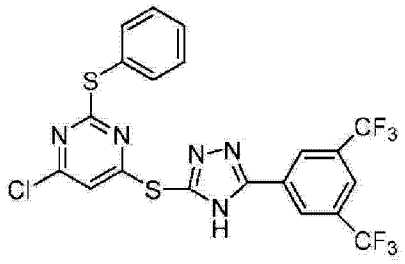
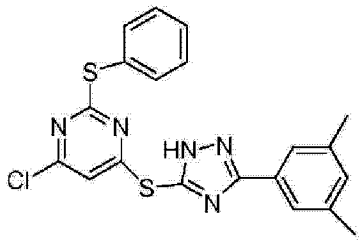
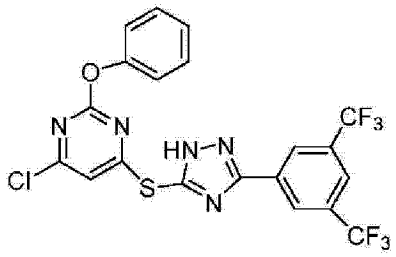
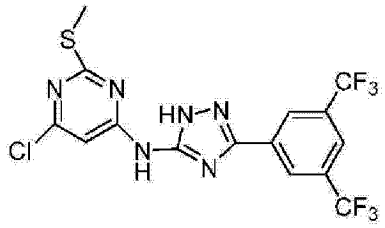
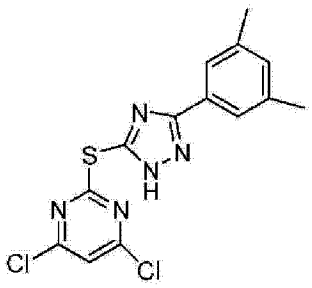
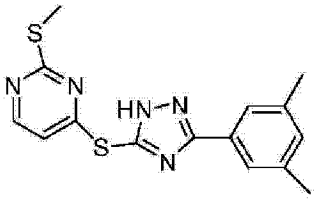
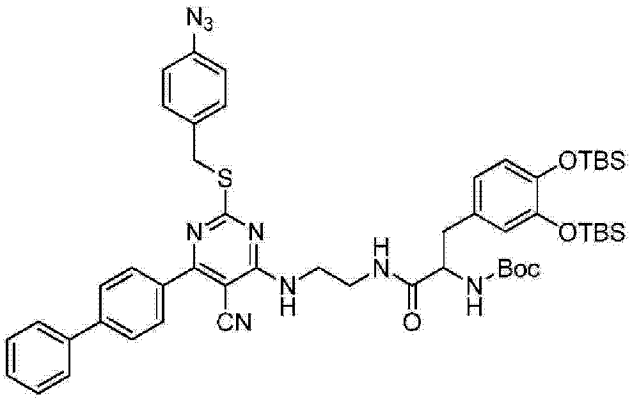
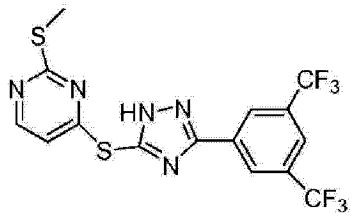
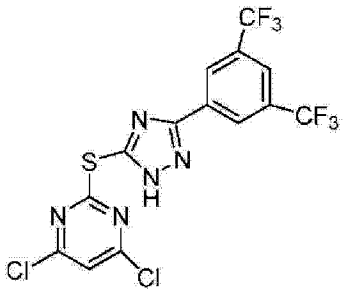


[0316] 在另一实施例中，式 X 化合物或其医药学上可接受的盐或前药是选自由以下组成的群组的化合物：

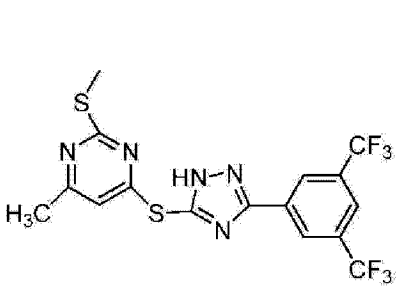
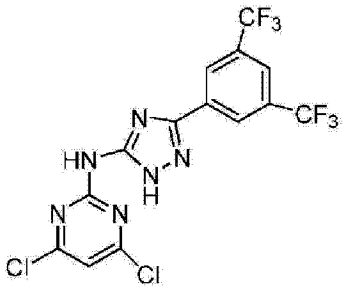
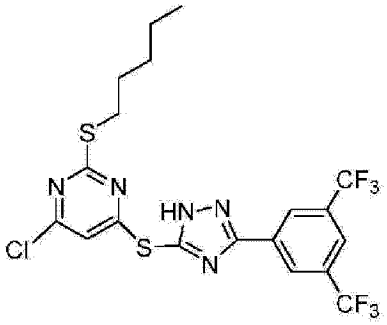
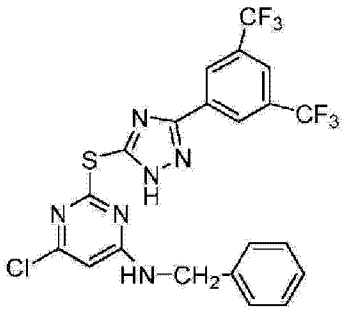
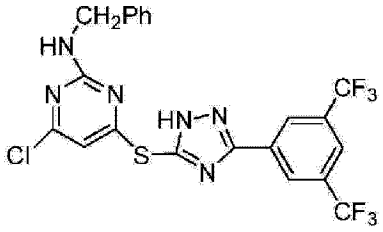
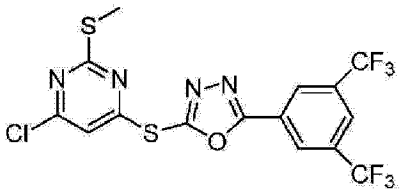
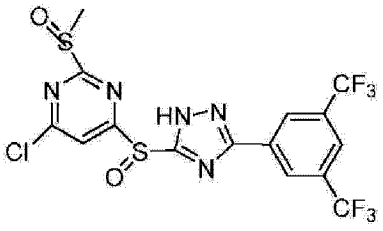
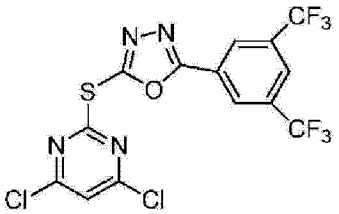
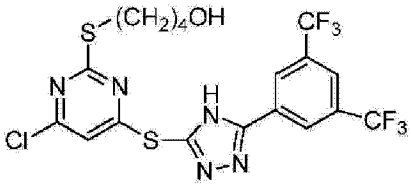
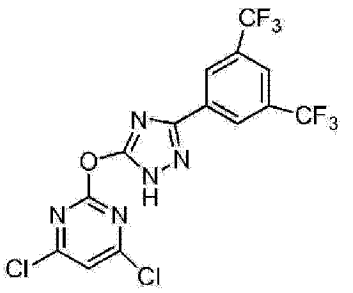
[0317]



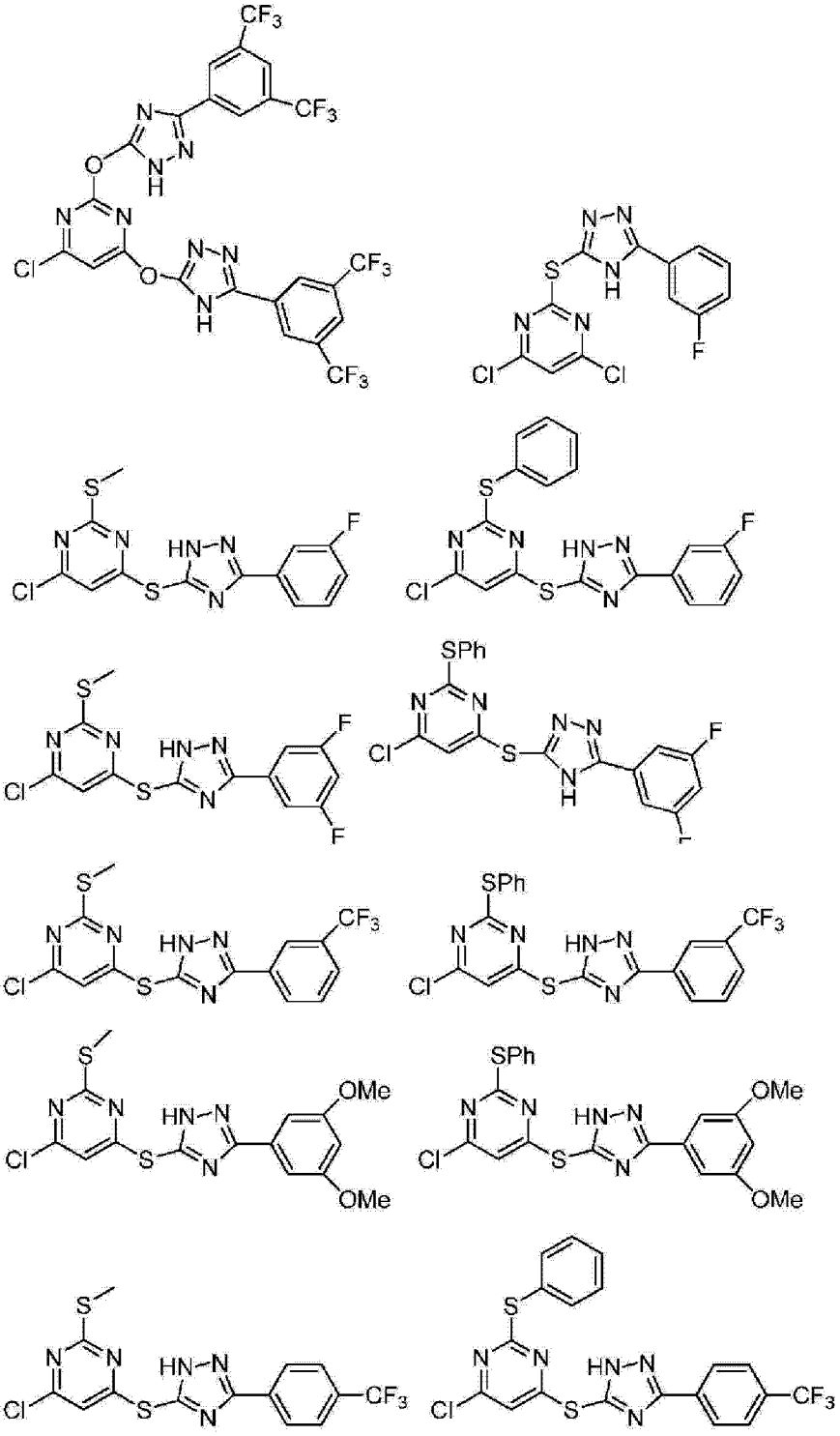
[0318]

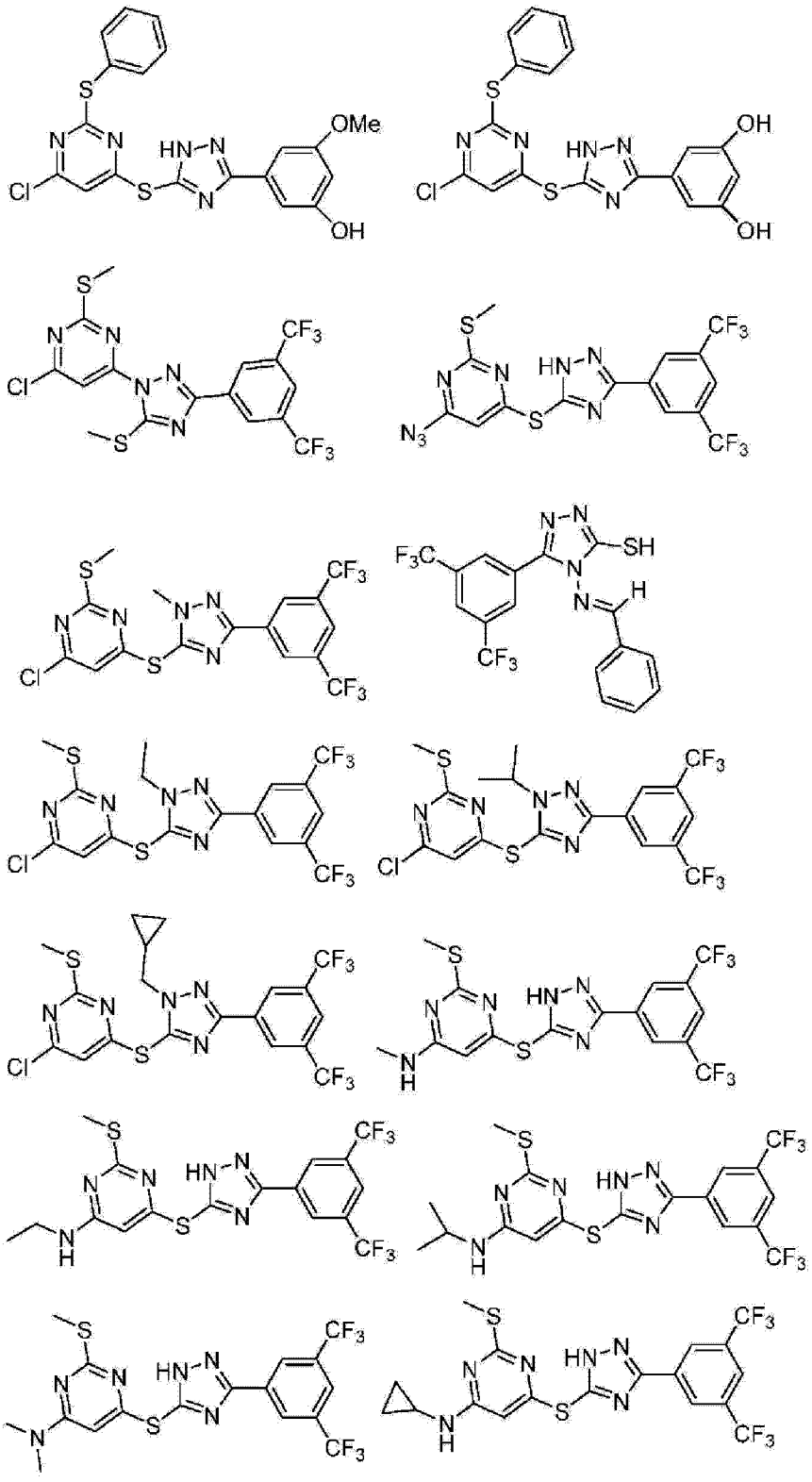
[0319]

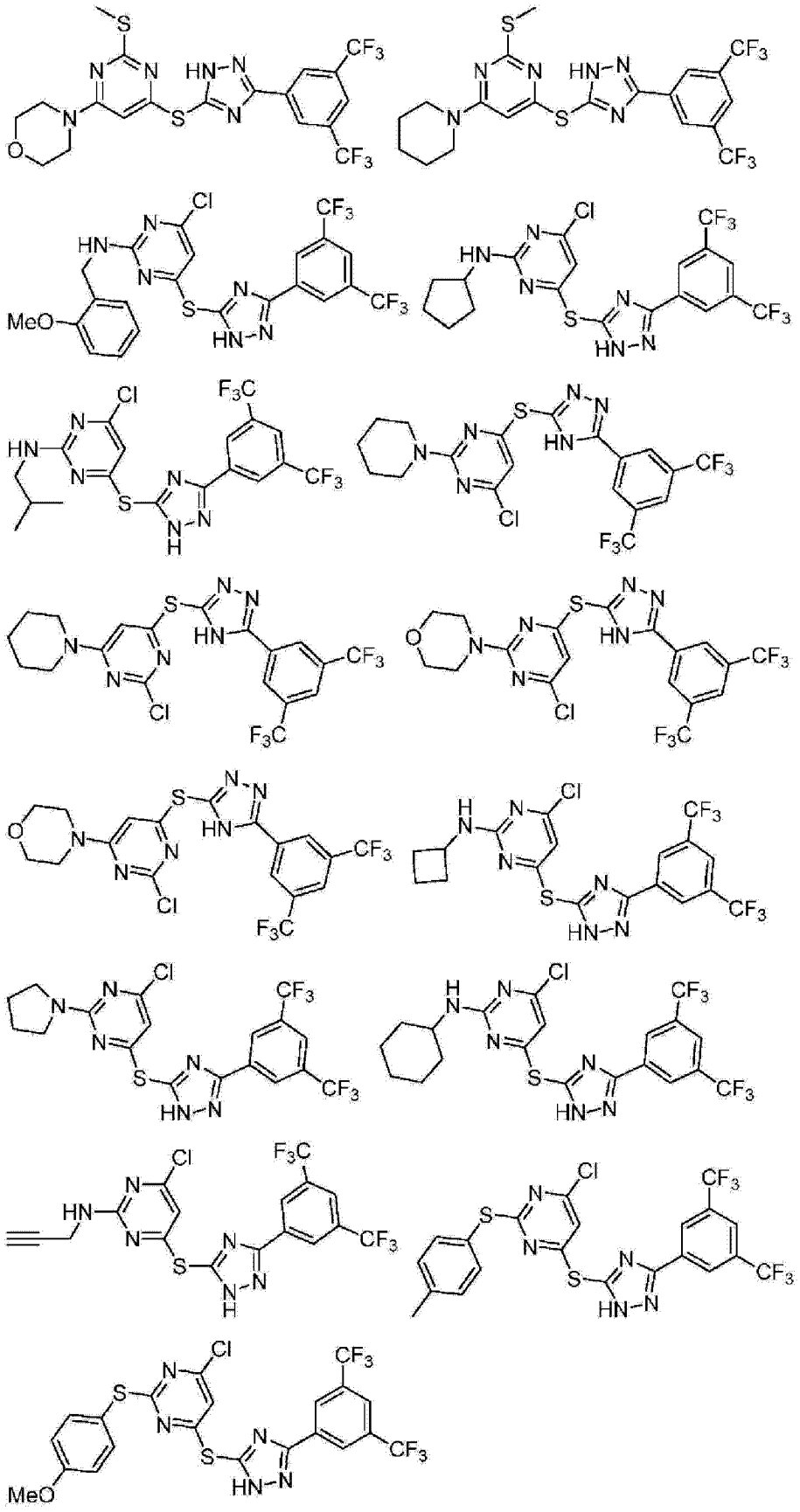
[0320]



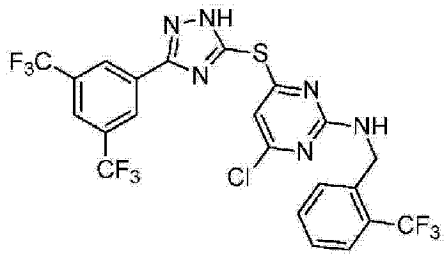
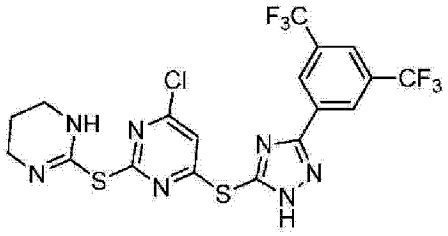
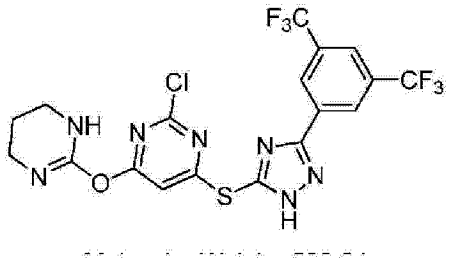
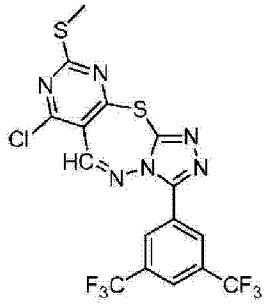
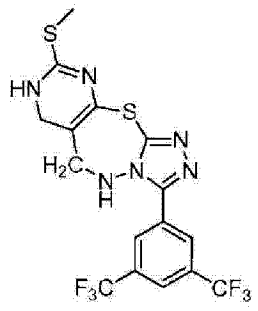
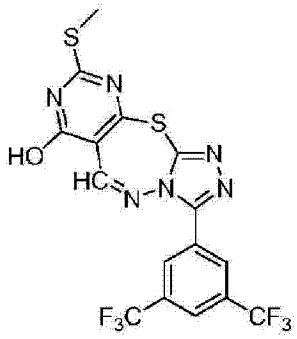
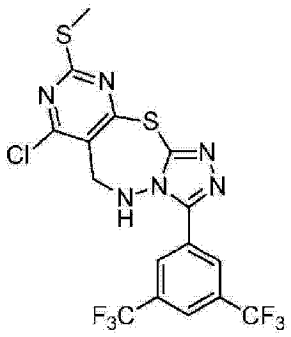
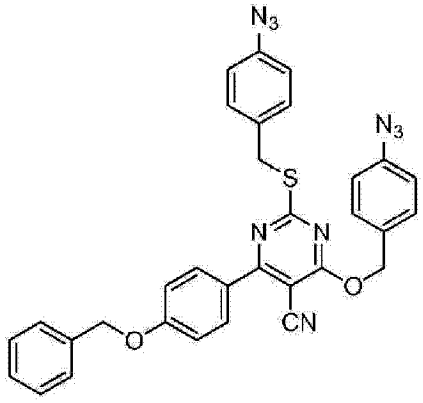
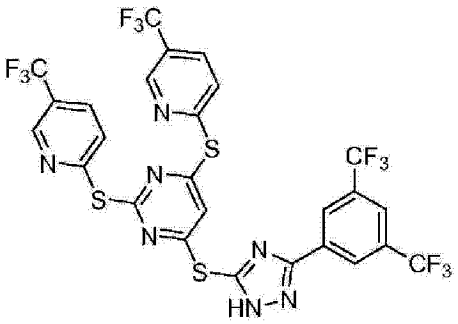
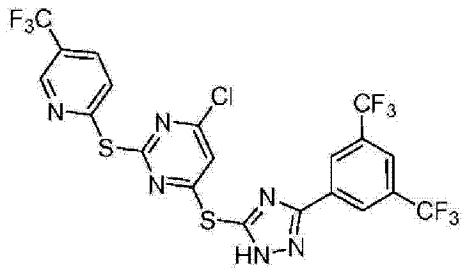
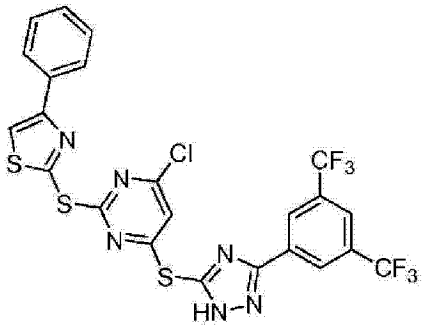
[0321]



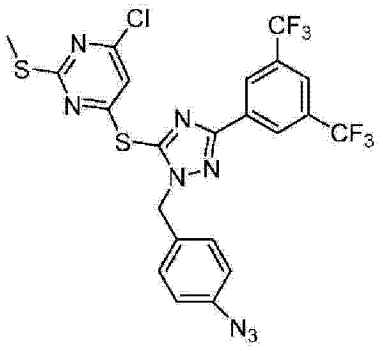
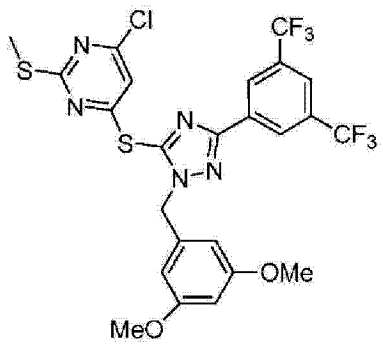
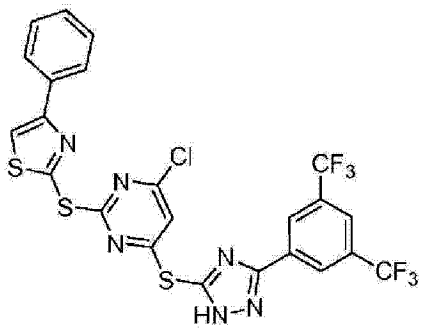
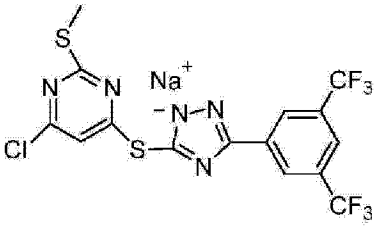
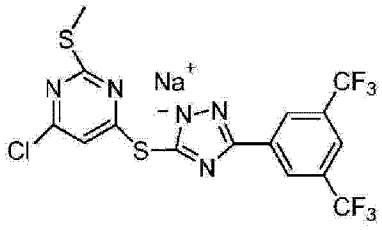
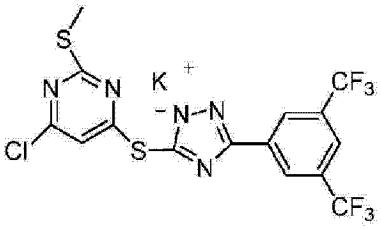
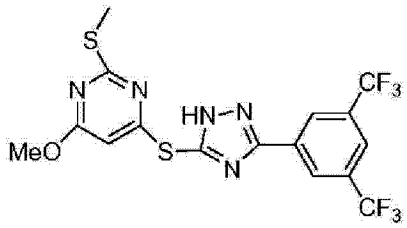
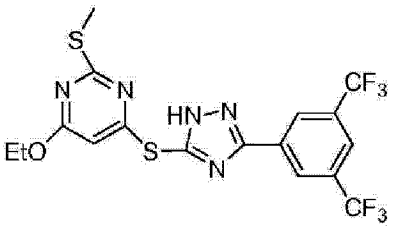
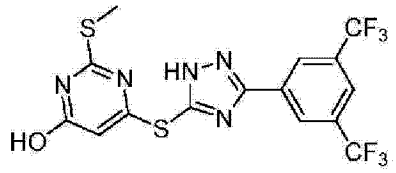
[0322]



[0323]

[0324]

[0325] 本文所述的化合物可以具有一或多个手性中心，并且因此以一或多种立体异构体形式存在。所述立体异构体可以单一对映异构体、对映异构体的混合物、非对映异构体的混合物或外消旋混合物的形式存在。

[0326] 如本文中所使用，术语“立体异构体”是指由相同原子组成并具有相同键级，但原子的不同三维排列不可互换的化合物。所述三维结构被称为构型。如本文中所使用，术语“对映异构体”是指彼此是不可重叠镜像的两个立体异构体。如本文中所使用，术语“光学异构体”相当于术语“对映异构体”。如本文中所使用，术语“非对映异构体”是指不是镜像但也不可重叠的两个立体异构体。术语“外消旋体”、“外消旋混合物”或“外消旋变体”是指等份对映异构体的混合物。术语“手性中心”是指连接有四个不同基团的碳原子。为了实现一对对映异构体的分离所必需的适当手性柱、洗脱剂和条件的选择对所述领域使用标准

技术的普通技术人员而言是熟知的（参见例如雅克 J(Jacques,J) 等人，“对映异构体、外消旋体和拆分 (Enantiomers,Racemates,and Resolutions)”，约翰·威利父子公司 (John Wiley and Sons,Inc.)1981)。

[0327] 化合物还可以是上述任何化合物的医药学上可接受的盐。在一些情况下，由于盐的一或多种有利的物理特性（如增强的稳定性或所需可溶性或溶解特征曲线）而可能需要制备上述化合物的盐。

[0328] 一般来说，医药学上可接受的盐可通过使上述化合物的游离酸或游离碱形式与化学计算量的适当碱或酸在水、有机溶剂或两者的混合物中反应来制备。一般来说，包括醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈在内的非水性介质是优选的。适合的盐的清单可以在雷明顿氏医药科学 (Remington's Pharmaceutical Sciences)，第 20 版，马里兰州巴尔的摩的利平科特威廉姆斯和维尔金斯出版社 (Lippincott Williams&Wilkins,Baltimore,MD),2000, 第 704 页；和“医药盐手册：特性、选择与使用 (Pharmaceutical Salts:Properties,Selection,and Use)”,P. 海因里希·斯塔尔 (P.Heinrich Stahl) 与卡米尔 G. 沃尔穆什 (Camille G.Wermuth) 编，威立 -VCH(Wiley-VCH)，魏因海姆 (Weinheim),2002 中找到。

[0329] 适合的医药学上可接受的酸加成盐包括来源于无机酸（如盐酸、氢溴酸、氢氟酸、硼酸、氟硼酸、磷酸、偏磷酸、硝酸、碳酸、磺酸以及硫酸）和有机酸（如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡萄糖酸、乙醇酸、羟乙磺酸、乳酸、乳糖酸、马来酸、苹果酸、甲磺酸、三氟甲磺酸、琥珀酸、甲苯磺酸、酒石酸以及三氟乙酸）的酸加成盐。

[0330] 适合的有机酸通常包括例如脂肪族、环脂肪族、芳香族、芳脂族、杂环、羧酸和磺酸类别的有机酸。适合的有机酸的特定实例包括乙酸盐、三氟乙酸盐、甲酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、羟乙酸盐、葡糖酸盐、二葡糖酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、抗坏血酸盐、葡萄糖醛酸盐、马来酸盐、富马酸盐、丙酮酸盐、天冬氨酸盐、谷氨酸盐、苯甲酸盐、邻氨基苯甲酸盐、甲磺酸盐、硬脂酸盐、水杨酸盐、对羟基苯甲酸盐、苯乙酸盐、杏仁酸盐、恩波酸盐 (embonate)（双羟萘酸盐 (pamoate)）、甲烷磺酸盐、乙烷磺酸盐、苯磺酸盐、泛酸盐、甲苯磺酸盐、2- 羟基乙烷磺酸盐、磺氨酸盐 (sufanilate)、环己氨基磺酸盐、褐藻酸盐、β - 羟基丁酸盐、半乳糖二酸盐、半乳糖醛酸盐、己二酸盐、海藻酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、十二烷基硫酸盐、葡糖庚酸盐、甘油磷酸盐、庚酸盐、己酸盐、烟碱酸盐、2- 萘磺酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、果胶酸盐、3- 苯基丙酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐以及十一烷酸盐。

[0331] 在一些情况下，医药学上可接受的盐可包括碱金属盐，包括钠盐或钾盐；碱土金属盐，例如钙盐或镁盐；以及与适合的有机配体形成的盐，例如季铵盐。碱盐还可由会形成无毒盐的碱形成，包括铝盐、精氨酸盐、苄星盐、胆碱盐、二乙胺盐、二乙醇胺盐、甘氨酸盐、赖氨酸盐、葡甲胺盐、乙醇胺盐、缓血酸胺盐以及锌盐。

[0332] 有机盐可由如以下仲胺盐、叔胺盐或季胺盐制得：缓血酸胺、二乙胺、N,N'- 二苯甲基乙二胺、氯普鲁卡因 (chloroprocaine)、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺 (N- 甲基葡糖胺）和普鲁卡因 (procaine)。碱性含氮基团也可用如以下试剂季铵化：低碳烷基 (C_1-C_6) 卤化物（例如，甲基、乙基、丙基和丁基氯化物、溴化物和碘化物）、二烷基硫酸盐（例如，二甲基、二乙基、二丁基和二戊基硫酸盐）、长链卤化物（例如，癸基、月桂基、肉豆蔻基和硬酯

酰基氯化物、溴化物和碘化物）、芳基烷基卤化物（例如，苯甲基和苯乙基溴化物）等。

[0333] 化合物还可以是任何上述化合物的医药学上可接受的前药。前药是在体内代谢时经历转化成为具有所需药理学活性的化合物的化合物。前药可通过用“前部分”置换上述化合物中存在的适当官能团来制备，如例如 H. 邦德伽 (H.Bundgaar)，前药设计 (Design of Prodrugs)(1985) 中所描述。前药的实例包括上述化合物的酯、醚或酰胺衍生物、上述化合物的聚乙二醇衍生物、N- 酰基胺衍生物、二氢吡啶吡啶衍生物、结合于多肽的含氨基衍生物、2- 羟基苯甲酰胺衍生物、氨基甲酸酯衍生物、以生物学方式还原成活性胺的 N- 氧化物衍生物以及 N- 曼尼希碱 (mannich base) 衍生物。关于前药的进一步论述，参见例如劳季奥 J.(Rautio,J.) 等人自然综述 • 药物发现 (Nature Reviews Drug Discovery).7:255-270(2008)。

[0334] III. 医药调配物

[0335] 提供了医药调配物，其含有治疗有效量的本文所述化合物、或其医药学上可接受的盐或前药与一或多种医药学上可接受的赋形剂的组合。代表性赋形剂包括溶剂、稀释剂、pH 调节剂、防腐剂、抗氧化剂、悬浮剂、润湿剂、粘度调节剂、张力剂、稳定剂以及其组合。适合的医药学上可接受的赋形剂优选地是选自普遍认为安全 (GRAS) 的物质，并且可以向个体投予而不引起不希望的生物副作用或不需要的相互作用。

[0336] A. 其它治疗剂

[0337] 本文中所述的化合物可与一或多种其它活性剂（如抗感染剂、止痛剂等）一起调配。

[0338] 医药调配物还可包括一或多种维生素、矿物质、膳食补充剂、营养药剂，如蛋白质、碳水化合物、氨基酸、脂肪酸、抗氧化剂以及植物或动物提取物或其组合。适合的维生素、矿物质、营养药剂以及膳食补充剂是所述领域中已知的，且例如公开在罗伯茨 (Roberts) 等人，(营养药剂 :补充剂、草药、维生素以及康复食品的完全百科全书 (Nutriceuticals:The Complete Encyclopedia of Supplements,Herbs,Vitamins,and Healing Foods)，美国营养协会 (American Nutriceutical Association),2001) 中。营养药剂和膳食补充剂还公开于医生关于营养补充剂的桌面参考 (Physicians'Desk Reference for Nutritional Supplements)，第 1 版 (2001) 和医生关于草本药品的桌面参考 (The Physicians'Desk Reference for Herbal Medicines)，第 1 版 (2001) 中。

[0339] B. 经肠调配物

[0340] 适合的口服剂型包括片剂、胶囊、溶液、悬浮液、糖浆以及口含片。片剂可以使用所属领域中所熟知的压制或模制技术来制备。明胶或非明胶胶囊可以使用所属领域中所熟知的技术制备成硬或软胶囊外壳形式，其可以囊封液体、固体以及半固体填充材料。

[0341] 调配物可使用一或多种医药学上可接受的赋形剂制备，包括稀释剂、防腐剂、粘合剂、润滑剂、崩解剂、膨胀剂、填充剂、稳定剂以及其组合。

[0342] 赋形剂（包括塑化剂、色素、着色剂、稳定剂和助流剂）还可用于形成包衣组合物以便经肠投予。延迟释放剂量调配物可如标准参考文献中所述制备，如“医药剂型片剂 (Pharmaceutical dosage form tablets)”，利伯曼 (Liberman) 等人编（纽约 (New York)，马塞尔德克公司 (Marcel Dekker,Inc.),1989)、“雷明顿 - 药学的科学与实践 (Remington-The science and practice of pharmacy)”，第 20 版，马里兰州巴尔的摩的利

平科特威廉姆斯和维尔金斯出版社，2000 和“医药剂型和药物传递系统 (Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems)”，第 6 版，安塞尔 (Ansel) 等人，(宾夕法尼亚州传媒 (Media,PA)：威廉姆斯与威尔金斯公司 (Williams and Wilkins),1995)。这些参考文献提供关于用于制备片剂和胶囊以及片剂、胶囊以及颗粒的延迟释放剂型的赋形剂、材料、设备以及方法的信息。

[0343] 适合的包衣材料的实例包括（但不限于）纤维素聚合物，如邻苯二甲酸乙酸纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素以及琥珀酸乙酸羟丙基甲基纤维素；聚乙酸乙烯酯邻苯二甲酸酯、丙烯酸聚合物和共聚物以及可以商标名 EUDRAGIT® (德国威特史丹特的罗斯药厂 (Roth Pharma,Westerstadt,Germany)) 在市面上购得的甲基丙烯酸树脂、玉米蛋白、虫胶以及多糖。

[0344] 稀释剂（也称为“填充剂”）通常是增加固体剂型的体积所必需的，以便为压制片剂或形成珠粒和颗粒提供切实可行的尺寸。适合的稀释剂包括（但不限于）二水合磷酸氢钙、硫酸钙、乳糖、蔗糖、甘露糖醇、山梨糖醇、纤维素、微晶纤维素、高岭土、氯化钠、干淀粉、水解淀粉、预胶凝化淀粉、有机硅二氧化物、氧化钛、硅酸镁铝以及粉末状糖。

[0345] 粘合剂用于赋予固体剂量调配物内聚性质，且由此确保片剂或饰珠或颗粒在剂型形成之后保持完整。适合的粘合剂材料包括（但不限于）淀粉、预胶凝化淀粉、明胶、糖（包括蔗糖、葡萄糖、右旋糖、乳糖和山梨糖醇）、聚乙二醇、蜡、天然和合成胶（如阿拉伯胶、黄芪胶）、海藻酸钠、纤维素（包括羟基丙基甲基纤维素、羟基丙基纤维素、乙基纤维素和维格姆 (veegum)）、和合成聚合物（如丙烯酸和甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物、聚丙烯酸 / 聚甲基丙烯酸和聚乙烯吡咯烷酮）。

[0346] 润滑剂用于促进片剂制造。适合的润滑剂的实例包括（但不限于）硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、甘油二十二烷酸酯、聚乙二醇、滑石以及矿物油。

[0347] 崩解剂用于促进剂型在投予之后崩解或“分裂”，并且通常包括（但不限于）淀粉、羟基乙酸淀粉钠、羧甲基淀粉钠、羧甲基纤维素钠、羟丙基纤维素、预胶凝化淀粉、粘土、纤维素、藻胶、树胶或交联聚合物，如交联 PVP（来自 GAF 化学品公司 (GAF Chemical Corp) 的 Polyplasdone® XL)。

[0348] 稳定剂用于抑制或延迟药物分解反应（包括例如氧化反应）。适合的稳定剂包括（但不限于）抗氧化剂，丁基化羟基甲苯 (BHT)；抗坏血酸、其盐和酯；维生素 E、生育酚以及其盐；亚硫酸盐，如焦亚硫酸钠；半胱氨酸和其衍生物；柠檬酸；没食子酸丙酯以及丁基化羟基苯甲醚 (BHA)。

[0349] 1. 控制释放调配物

[0350] 可以调配口服剂型（如胶囊、片剂、溶液以及悬浮液）用于控制释放。举例来说，可以将一或多种化合物和任选的一或多种其它活性剂调配成纳米粒子、微米粒子以及其组合，并且囊封于软或硬明胶或非明胶胶囊中或分散于分散介质中以形成口服悬浮液或糖浆。所述粒子可以由药物和控制释放聚合物或基质形成。或者，可以在并入成品剂型中之前用一或多种控制释放涂层涂布药物粒子。

[0351] 在另一实施例中，将一或多种化合物和任选的一或多种其它活性剂分散于在与水性介质（如生理流体）接触时凝胶或乳化的基质材料中。在凝胶情况下，基质膨胀从而覆

埋活性剂，所述活性剂通过扩散和 / 或基质材料的降解随时间推移缓慢释放。此类基质可以调配成片剂或作为硬胶囊和软胶囊的填充材料。

[0352] 在另一实施例中，将一或多种化合物和任选的一或多种其它活性剂调配成市售口服剂型，如片剂或胶囊，并且将固体剂型用一或多种控制释放涂层（如延迟释放涂层或延长释放涂层）涂布。涂层还可以含有化合物和 / 或其它活性剂。

[0353] 延长释放调配物

[0354] 延长释放调配物通常以扩散或渗透系统形式制备，例如“雷明顿 - 药学的科学与实践”（第 20 版，马里兰州巴尔的摩的利平科特威廉姆斯和维尔金斯出版社，2000）中所描述。扩散系统通常由两种类型的物件（储集器和基质）组成，并且在所属领域中熟知并且有描述。基质物件通常是通过将药物与缓慢溶解聚合物载体一起压制成片剂形式来制备。用于制备基质物件的三种主要类型的材料是不溶性塑料、亲水性聚合物以及脂肪化合物。塑料基质包括（但不限于）丙烯酸甲酯 - 甲基丙烯酸甲酯、聚氯乙烯以及聚乙烯。亲水性聚合物包括（但不限于）纤维素聚合物（如甲基和乙基纤维素、羟基烷基纤维素（如羟丙基 - 纤维素、羟丙基甲基纤维素）、羧甲基纤维素钠）和Carbopol® 934、聚环氧乙烷以及其混合物。脂肪化合物包括（但不限于）各种蜡（如巴西棕榈蜡和三硬酯酸甘油酯）和包括氢化蓖麻油或氢化植物油的蜡类型物质或其混合物。

[0355] 在某些优选实施例中，塑料材料是医药学上可接受的丙烯酸聚合物，包括（但不限于）丙烯酸和甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸乙氧基乙酯、甲基丙烯酸氰基乙酯、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物、聚（丙烯酸）、聚（甲基丙烯酸）、甲基丙烯酸烷基胺共聚物、聚（甲基丙烯酸甲酯）、聚（甲基丙烯酸）（酸酐）、聚甲基丙烯酸酯、聚丙烯酰胺、聚（甲基丙烯酸酸酐）以及甲基丙烯酸缩水甘油酯共聚物。

[0356] 在某些优选实施例中，丙烯酸聚合物包含一或多种铵基甲基丙烯酸酯共聚物。铵基甲基丙烯酸酯共聚物在所属领域中是熟知的，并且在 NF XVII 中描述为具有低含量的季铵基团的丙烯酸和甲基丙烯酸酯的完全聚合共聚物。

[0357] 在一个优选实施例中，丙烯酸聚合物是如可在市面上从罗姆药厂 (Rohm Pharma) 以商标 Eudragit®购得的丙烯酸树脂漆。在其它优选实施例中，丙烯酸聚合物包含可在市面上分别以商品名Eudragit® RL30D 和Eudragit® RS30D 从罗姆药厂购得的两种丙烯酸树脂漆的混合物。Eudragit® RL30D 和Eudragit® RS30D 是具有低含量的季铵基的丙烯酸和甲基丙烯酸酯的共聚物，在Eudragit® RL30D 中铵基与剩余中性（甲基）丙烯酸酯的摩尔比是 1:20，而在Eudragit® RS30D 中是 1:40。平均分子量是约 150,000。Edragit® S-100 和Eudragit® L-100 也是优选的。代码名称 RL（高渗透性）和 RS（低渗透性）是指这些药剂的渗透性特性。Eudragit® RL/RS 混合物不溶于水和消化道流体。然而，所形成的包括所述混合物的多微粒系统是可膨胀的并且在水溶液和消化道流体中可渗透。

[0358] 可以将上文所描述的聚合物（如Eudragit® RL/RS）以任何所要比率混合在一起，以便最终获得具有所要溶解特征曲线的持续释放调配物。所要持续释放多微粒系统可以例如从 100％ Eudragit® RL、50％ Eudragit® RL 和 50％ Eudragit® RS 以及 10％ Eudragit® RL

和 90％ Eudragit® RS 获得。所属领域的技术人员将认可还可以使用其它丙烯酸聚合物，如 Eudragit® L。

[0359] 或者，可以使用渗透系统或通过为剂型涂覆半可渗透性涂层来制备延长释放调配物。在后一情况下，可以通过将低可渗透和高可渗透涂层材料以适合的比例组合来实现所要药物释放特征曲线。

[0360] 具有上文所描述的不同药物释放机制的物件可以组合于包含单一或多个单元的最终剂型中。多个单元的实例包括（但不限于）多层片剂和含有片剂、珠粒或颗粒的胶囊。可以借助于使用涂布或压制工艺在延长释放核心顶部或在多单元系统（如含有延长和立即释放珠粒的胶囊）中涂覆立即释放层来向延长释放系统中加入立即释放部分。

[0361] 含有亲水性聚合物的延长释放片剂是通过所属领域中通常已知的技术（如直接压制、湿式造粒或干式造粒）来制备。其调配物通常并有聚合物、稀释剂、粘合剂以及润滑剂以及活性医药成分。常用稀释剂包括惰性粉末状物质，如淀粉、粉末状纤维素，尤其晶体和微晶纤维素；糖，如果糖、甘露糖醇以及蔗糖；谷物粉以及类似可食用粉末。典型稀释剂包括例如各种类型的淀粉、乳糖、甘露糖醇、高岭土、磷酸钙或硫酸钙、无机盐（如氯化钠）以及粉末状糖。粉末状纤维素衍生物也适用。典型片剂粘合剂包括如下物质：淀粉、明胶以及糖，如乳糖、果糖以及葡萄糖。还可以使用天然和合成胶（包括阿拉伯胶）、海藻酸盐、甲基纤维素以及聚乙烯吡咯烷酮。聚乙二醇、亲水性聚合物、乙基纤维素以及蜡也可以充当粘合剂。润滑剂是片剂调配物所必需的，以防止片剂和冲头粘在模具中。润滑剂选自光滑固体（如滑石、硬脂酸镁以及硬脂酸钙）、硬脂酸以及氢化植物油。

[0362] 含有蜡材料的延长释放片剂通常是使用所属领域中已知的方法（如直接掺合法、凝结法以及水性分散液法）来制备。在凝结法中，将药物与蜡材料混合并且喷雾凝结或凝结并且筛选和加工。

[0363] 延迟释放调配物

[0364] 延迟释放调配物可以通过用聚合物膜涂布固体剂型来形成，所述聚合物膜在胃的酸性环境中不溶解而在小肠的中性环境中可溶解。

[0365] 可以例如通过用所选涂层材料涂布药物或含有药物的组合物来制备延迟释放剂量单元。含药物的组合物可以是例如用于并入胶囊中的片剂、在“包衣核心”剂型中适用作内部核心的片剂或用于并入片剂或胶囊中的多个含药物的珠粒、粒子或颗粒。优选包衣材料包括生物可侵蚀、逐渐可水解、逐渐具水溶性和 / 或以酶促方式可降解的聚合物，并且可以是常规“肠溶”聚合物。如所属领域的技术人员将了解，肠溶聚合物在下部胃肠道的较高 pH 值环境中变得可溶解或随着剂型穿过胃肠道缓慢侵蚀，同时以酶促方式可降解的聚合物由下部胃肠道中（尤其结肠中）所存在的细菌性酶降解。适合用于实现延迟释放的包衣材料包括（但不限于）纤维素聚合物，如羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羟甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、琥珀酸乙酸羟丙基甲基纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、乙酸纤维素、邻苯二甲酸乙酸纤维素、偏苯三甲酸乙酸纤维素以及羧甲基纤维素钠；优选地由丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯和 / 或甲基丙烯酸乙酯形成的丙烯酸聚合物和共聚物以及可在市面上以商标名 Eudragit®（德国威特史丹特的罗姆药厂）购得的其它甲基丙烯酸树脂，包括 Eudragit® L30D-55 和

L100-55(在 pH 5.5 和高于 5.5 下可溶解)、Eudragit® L-100(在 pH 6.0 和高于 6.0 下可溶解)、Eudragit® S(由于酯化程度较高而在 pH 7.0 和高于 7.0 下可溶解)以及 Eudragits® NE、RL 以及 RS(具有不同程度的可渗透性和可扩展性的水不溶性聚合物);乙烯基聚合物和共聚物,如聚乙烯吡咯烷酮、乙酸乙烯酯、乙酸乙烯酯邻苯二甲酸酯、乙酸乙烯酯丁烯酸共聚物以及乙烯 - 乙酸乙烯酯共聚物;以酶促方式可降解的聚合物,如偶氮基聚合物、果胶、壳聚糖、直链淀粉以及瓜尔胶;玉米蛋白和虫胶。也可以使用不同包衣材料的组合。也可以涂覆使用不同聚合物的多层包衣。

[0366] 具体包衣材料的优选包衣重量可以由所属领域的技术人员通过评估用不同量的各种包衣材料制备的片剂、珠粒以及颗粒的个别释放特征曲线来容易地确定。仅从临床研究可以确定的是产生所要释放特征的材料、方法以及应用形式的组合。

[0367] 包衣组合物可包括常规添加剂,如塑化剂、色素、着色剂、稳定剂、助流剂等。通常存在塑化剂以降低包衣的脆性,并且通常将相对于聚合物的干重占约 10 重量%到 50 重量%。典型塑化剂的实例包括聚乙二醇、丙二醇、三乙酸甘油酯、邻苯二甲酸二甲酯、邻苯二甲酸二乙酯、邻苯二甲酸二丁酯、癸二酸二丁酯、柠檬酸三乙酯、柠檬酸三丁酯、柠檬酸三乙基乙酰酯、蓖麻油以及乙酰基化单酸甘油酯。优选地使用稳定剂来稳定分散液中的粒子。典型稳定剂是非离子型乳化剂,如脱水山梨糖醇酯、聚山梨醇酯以及聚乙烯吡咯烷酮。建议使用助流剂以降低膜形成和干燥期间的粘着效应,并且通常将占包衣溶液中聚合物重量的约 25 重量%到 100 重量%。一种有效的助流剂是滑石。也可以使用其它助流剂,如硬脂酸镁和甘油单硬脂酸酯。也可以使用色素,如二氧化钛。也可以向包衣组合物中加入少量消泡剂,如有机硅(例如聚二甲硅氧烷)。

[0368] 脉冲式释放

[0369] 调配物可提供本文中所公开的一或多种化合物的脉冲式传递。“脉冲式”意指多个药物剂量以间隔开的时间间隔释放。通常,在摄入剂型之后,初始剂量实质上立即释放,即,第一药物释放“脉冲”发生在摄入约一小时内。初始脉冲之后是第一时间间隔(滞后时间),在此期间极少或无药物从剂型中释放,在这之后接着释放第二剂量。类似地,可设计在第二与第三药物释放脉冲之间的第二个几乎无药物释放的间隔。几乎无药物释放的时间间隔的持续时间将视剂型设计(例如每天两次给药特征曲线、每天三次给药特征曲线等)而变化。对于提供每天两次剂量特征曲线的剂型,几乎无药物释放的间隔具有在第一与第二剂量之间约 3 小时到 14 小时的持续时间。对于提供每天三次特征曲线的剂型,几乎无药物释放的间隔具有在三次剂量中的每一者之间约 2 小时到 8 小时的持续时间。

[0370] 在一个实施例中,脉冲式释放曲线用作为容纳至少两个含药物的“剂量单元”的封闭且优选密封的胶囊的剂型实现,其中胶囊内的每一剂量单元提供不同的药物释放特征曲线。对延迟释放剂量单元的控制是通过剂量单元上的控制释放聚合物包衣或通过在控制释放聚合物基质中并入活性剂来实现的。每一剂量单元可包含压制或模制片剂,其中胶囊内的每一片剂提供不同的药物释放特征曲线。对于模拟一天两次给药特征曲线的剂型,第一片剂在所述剂型摄入之后实质上立即释放药物,而第二片剂在所述剂型摄入之后约 3 小时到不到 14 小时释放药物。对于模拟每天三次给药特征曲线的剂型,第一片剂在所述剂型摄入之后实质上立即释放药物,第二片剂在所述剂型摄入之后约 3 小时到不到 10 小时释放药

物，而第三片剂在所述剂型摄入之后至少 5 小时到约 18 小时释放药物。有可能的是所述剂型包括超过三个片剂。虽然剂型通常将不包括超过第三片剂，但可使用容纳超过三个片剂的剂型。

[0371] 或者，胶囊中的每一剂量单元可包含多个含药物的珠粒、颗粒或粒子。如本领域中已知，含药物的“珠粒”是指用药物和一或多种赋形剂或聚合物制得的珠粒。含药物的珠粒可通过将药物施加到惰性支撑物上（例如包覆有药物的惰性糖珠粒）或通过形成包含药物和一或多种赋形剂两者的“核心”来制造。如还已知，含药物的“颗粒”和“粒子”包含可包括或可不包括一或多种其它赋形剂或聚合物的药物粒子。与含药物的珠粒对比，颗粒和粒子不含有惰性支撑物。颗粒通常包含药物粒子且需要进一步加工。通常，粒子小于颗粒，且不经进一步加工。尽管珠粒、颗粒和粒子可经调配以提供立即释放，但珠粒和颗粒通常用于提供延迟释放。

[0372] C. 肠胃外调配物

[0373] 可以调配本文中所述的化合物用于肠胃外投予。如本文所用的“肠胃外投予”意指通过除通过消化道或非侵入性表面或局部途径以外的任何方法来投予。举例来说，肠胃外投予可包括静脉内、皮内、腹膜内、胸膜内、气管内、肌内、皮下、通过注射和通过输注投予患者。

[0374] 可以使用所属领域中已知的技术制备呈水性组合物形式的肠胃外调配物。通常，可以将此类组合物制备成可注射调配物，例如溶液或悬浮液；适合于用于在注射之前加入复水介质时制备溶液或悬浮液的固体形式；乳液，如油包水 (w/o) 乳液、水包油 (o/w) 乳液以及其微乳液、脂质体或乳脂体。

[0375] 载剂可以是含有例如水、乙醇、一或多种多元醇（例如甘油、丙二醇以及液体聚乙二醇）、油（如植物油（例如花生油、玉米油、芝麻油等）以及其组合的溶剂或分散液介质。可以例如通过使用包衣（如卵磷脂）、通过在分散液情况下维持所需粒径和 / 或通过使用表面活性剂来维持适当流动性。在许多情况下，优选的将是包括等渗剂，例如糖或氯化钠。

[0376] 可以在适当混合有一或多种医药学上可接受的赋形剂的水或另一种溶剂或分散介质中制备呈游离酸或碱或其药理学上可接受的盐形式的活性化合物的溶液和分散液，所述赋形剂包括（但不限于）表面活性剂、分散剂、乳化剂、pH 调节剂以及其组合。

[0377] 适合的表面活性剂可以是阴离子型、阳离子型、两性或非离子型表面活性剂。适合的阴离子型表面活性剂包括（但不限于）含有羧酸根、磺酸根以及硫酸根离子的表面活性剂。阴离子型表面活性剂的实例包括长链烷基磺酸钠、烷基磺酸钾、烷基磺酸铵以及烷基芳基磺酸钠、烷基芳基磺酸钾、烷基芳基磺酸铵，如十二烷基苯磺酸钠；二烷基磺基琥珀酸钠，如十二烷基苯磺酸钠；二烷基磺基琥珀酸钠，如双 -(2- 乙基硫氧基)- 磺基琥珀酸钠；以及烷基硫酸盐，如月桂基硫酸钠。阳离子型表面活性剂包括（但不限于）季铵化合物，如苯扎氯铵、苄索氯铵、溴化十六烷基三甲基铵、氯化硬酯酰基二甲基苯甲基铵、聚氧乙烯以及椰子胺。非离子型表面活性剂的实例包括乙二醇单硬脂酸酯、丙二醇肉豆蔻酸酯、单硬脂酸甘油酯、硬脂酸甘油酯、聚甘油基 -4- 油酸酯、脱水山梨糖醇酰化物、蔗糖酰化物、PEG-150 月桂酸酯、PEG-400 单月桂酸酯、聚氧乙烯单月桂酸酯、聚山梨醇酯、聚氧乙烯辛基苯基醚、PEG-1000 鲸蜡基醚、聚氧乙烯十三烷基醚、聚丙二醇丁基醚、Poloxamer® 401、硬脂酰基单异丙醇酰胺以及聚氧乙烯氢化动物脂酰胺。两性表面活性剂的实例包括 N- 十二烷基 -P- 丙

氨酸钠、N- 月桂基 -P- 亚氨基二丙酸钠、肉豆蔻酰两性乙酸酯、月桂基甜菜碱和月桂基磺基甜菜碱。

[0378] 调配物可含有防腐剂以防止微生物生长。适合的防腐剂包括（但不限于）对羟苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸和硫柳汞。调配物还可以含有抗氧化剂以防止活性剂降解。

[0379] 通常将调配物缓冲到 pH 值 3-8 以便在复水后肠胃外投予。适合的缓冲液包括（但不限于）磷酸盐缓冲液、乙酸盐缓冲液以及柠檬酸盐缓冲液。

[0380] 调配物中往往使用水溶性聚合物以便肠胃外投予。适合的水溶性聚合物包括（但不限于）聚乙烯吡咯烷酮、葡聚糖、羧甲基纤维素以及聚乙二醇。

[0381] 可以通过视需要用一或多种上文所列的赋形剂将活性化合物以所需量并入适当的溶剂或分散介质中随后过滤灭菌来制备无菌可注射溶液。一般来说，通过将各种灭菌活性成分并入含有碱性分散介质和来自上文所列成分中的所需其它成分的无菌媒剂中来制备分散液。在无菌粉末用于制备无菌可注射溶液的情况下，优选制备方法是真空干燥和冷冻干燥技术，其由先前的无菌过滤溶液得到活性成分加上任何其它所需成分的粉末。可以一种方式制备粉末，使得粒子在本质上是多孔的，这可以增加粒子的溶解。制备多孔粒子的方法在所属领域中是熟知的。

[0382] 1. 控制释放调配物

[0383] 可以调配本文中所述的肠胃外调配物用于控制释放，包括立即释放、延迟释放、延长释放、脉冲式释放以及其组合。

[0384] 纳米粒子和微米粒子

[0385] 对于肠胃外投予，可以将化合物和任选的一或多种其它活性剂并入到提供控制释放的微米粒子、纳米粒子或其组合中。在调配物含有两种或两种以上药物的实施例中，可以调配药物用于相同类型的控制释放（例如延迟、延长、立即或脉冲式），或可以独立地调配药物用于不同类型的释放（例如立即和延迟、立即和延长、延迟和延长、延迟和脉冲式等）。

[0386] 举例来说，可以将化合物和 / 或一或多种其它活性剂并入到提供药物的控制释放的聚合微米粒子中。药物的释放是由药物从微米粒子中扩散出来和 / 或聚合物粒子通过水解和 / 或酶促降解而降解来控制的。适合的聚合物包括乙基纤维素和其它天然或合成纤维素衍生物。

[0387] 可缓慢溶解于水性环境并且在其中形成凝胶的聚合物（如羟丙基甲基纤维素或聚环氧乙烷）也可以适用作容纳药物的微米粒子的材料。其它聚合物包括（但不限于）聚酸酐、聚（酯酸酐）、多羟基酸，如聚乳酸交酯 (PLA)、聚乙交酯 (PGA)、聚（丙交酯 - 共 - 乙交酯）(PLGA)、聚 -3- 羟丁酸酯 (PHB) 和其共聚物、聚 -4- 羟丁酸酯 (P4HB) 和其共聚物、聚己内酯和其共聚物以及其组合。

[0388] 或者，可以将药物并入到由不溶于水溶液或可缓慢溶于水溶液但能够通过包括酶促降解、胆汁酸的表面活性剂作用和 / 或机械侵蚀的手段在 GI 道内降解的材料制成的微米粒子中。如本文所用，术语“可缓慢溶于水”是指材料在 30 分钟的时间内不溶解于水中。优选实例包括脂肪、脂肪性物质、蜡、蜡样物质以及其混合物。适合的脂肪和脂肪性物质包括脂肪醇（如月桂基、肉豆蔻基硬脂基、鲸蜡基或鲸蜡硬脂基醇）、脂肪酸和衍生物（包括（但不限于）脂肪酸酯、脂肪酸甘油酯（单甘油酯、二甘油酯以及三甘油酯））以及氢化脂肪。特定实例包括（但不限于）氢化植物油、氢化棉籽油、氢化蓖麻油、可以商标名Sterotex®获

得的氢化油、硬脂酸、可可脂以及硬脂醇。适合的蜡和蜡样材料包括天然或合成蜡、烃以及普通蜡。蜡的特定实例包括蜂蜡、糖蜡、蓖麻蜡、巴西棕榈蜡、石蜡以及小烛树蜡。如本文所用，蜡样材料定义为在室温下通常是固体并且熔点是约 30℃到 300℃的任何材料。

[0389] 在一些情况下，可能需要改变水穿透进入微米粒子的速率。为此目的，可以将速率控制（芯吸）剂连同上文所列的脂肪或蜡一起调配。速率控制材料的实例包括某些淀粉衍生物（例如蜡状麦芽糊精和滚筒干燥的玉米淀粉）、纤维素衍生物（例如羟丙基甲基－纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素以及羧甲基－纤维素）、褐藻酸、乳糖以及滑石。另外，可以加入医药学上可接受的表面活性剂（例如卵磷脂）以促进此类微米粒子降解。

[0390] 还可以使用水不溶性蛋白质（如玉米蛋白）作为用于形成容纳药物的微米粒子的材料。另外，可以将水溶性蛋白质、多糖以及其组合与药物一起调配成微米粒子并且随后交联以形成不溶性网络。举例来说，可以使环糊精与个别药物分子复合并且随后交联。

[0391] 将药物囊封或并入到载剂材料中以产生容纳药物的微米粒子可以通过已知药物调配技术来实现。在脂肪、蜡或蜡样材料中调配的情况下，通常将载剂材料加热超过其熔融温度并且加入药物以形成包含悬浮于载剂材料中的药物粒子、溶解于载剂材料中的药物或其混合物的混合物。随后可以通过若干方法调配微米粒子，包括（但不限于）凝结、挤压、喷雾冷卻或水性分散的方法。在一个优选方法中，加热蜡超过其熔融温度，加入药物，并且在恒定搅拌下使熔融的蜡－药物混合物随着混合物冷却而凝结。或者，可以将熔融的蜡－药物混合物挤出并且滚圆以形成球粒或珠粒。这些方法的详细描述可见于“雷明顿－药学的科学与实践”，第 20 版，詹纳罗（Jennaro）等人，（费城利平科特威廉姆斯和维尔金斯出版社（Phila,Lippencott,Williams,and Wilkens),2000)。

[0392] 对于一些载体材料，可能需要使用溶剂蒸发技术来产生容纳药物的微米粒子。在此情况下，将药物和载剂材料共溶解于共同的溶剂中，并且随后可以通过若干技术产生微米粒子，所述技术包括（但不限于）形成于水或其它适当介质中的乳液，喷雾干燥或通过从主体溶液中蒸发掉溶剂并且研磨所得材料。

[0393] 在一些实施例中，使呈微粒形式的药物均匀分散于水不溶性或水缓慢溶解性材料中。为使组合物内的药物粒子的尺寸减到最小，可以研磨药物粉末本身以在调配之前产生精细粒子。医药技术中已知的喷射研磨法可以用于此目的。在一些实施例中，通过将蜡或蜡样物质加热超过其熔点并且加入药物粒子同时搅拌混合物来使呈微粒形式的药物均匀分散于蜡或蜡样物质中。在此情况下，可以向混合物中加入医药学上可接受的表面活性剂以促进药物粒子的分散。

[0394] 还可以用一或多种改性释放涂层涂布粒子。可以将由脂肪酶水解的固体脂肪酸酯喷涂到微米粒子或药物粒子上。玉米蛋白是天然水不溶性蛋白质的实例。它可以通过喷涂或通过湿式造粒技术涂布到容纳药物的微米粒子或药物粒子上。除天然水不溶性材料以外，可以用交联程序处理消化酶的一些底物，引起非可溶性网状物的形成。已报导了通过化学与物理手段引发的交联蛋白质的许多方法。获得交联的最常用方法之一是使用化学交联剂。化学交联剂的实例包括醛（戊二醛和甲醛）、环氧化合物、碳化二亚胺以及京尼平（genipin)。除这些交联剂以外，已使用氧化和天然的糖来交联明胶（科特西 R.(Cortesi,R.）等人，生物材料（Biomaterials)19(1998)1641-1649)。还可以使用酶促手段实现交联；例如已批准谷氨酰胺转氨酶作为用于交联海产食物产品的 GRAS 物质。最后，

可以通过物理手段（如热处理、UV 照射以及 γ 照射）来引发交联。

[0395] 为围绕容纳药物的微米粒子或药物粒子产生交联蛋白质的涂层，可以将水溶性蛋白质喷涂到微米粒子上，并且随后通过以上所描述的方法中的一者来交联。或者，可以通过凝聚－相分离（例如通过加入盐）并且随后交联来将容纳药物的微米粒子微囊封于蛋白质内。一些适合用于此目的的蛋白质包括明胶、白蛋白、酪蛋白以及谷蛋白。

[0396] 还可以交联多糖以形成水不溶性网状物。对于许多多糖来说，此举可以通过与交联聚合物主链的钙盐或多价阳离子反应来实现。在多价阳离子存在下对果胶、海藻酸盐、葡聚糖、直链淀粉以及瓜尔胶进行交联。还可以形成带相反电荷的多糖之间的复合物；举例来说，果胶与壳聚糖可以通过静电相互作用复合。

[0397] 储槽式调配物

[0398] 活性剂可经调配以用于储槽式注射剂。在储槽式注射剂中，活性剂与一或多种医药学上可接受的载剂一起调配，所述载剂提供活性剂在注射之后经数小时或数天的时间逐渐释放。储槽式调配物可通过任何适合的手段投予；然而，储槽式调配物通常经由皮下或肌内注射投予。

[0399] 多种载剂可并入到储槽式调配物中以提供活性剂的控制释放。在一些情况下，储槽式调配物含有一或多种可生物降解聚合或寡聚载剂。适合的聚合载剂包括（但不限于）聚（乳酸）(PLA)、聚（乳酸－共－乙醇酸）(PLGA)、聚（乳酸）－聚乙二醇 (PLA-PEG) 嵌段共聚物、聚酸酐、聚（酯酸酐）、聚乙交酯 (PGA)、聚 -3- 羟基丁酸酯 (PHB) 和其共聚物、聚 -4- 羟基丁酸酯 (P4HB)、聚己内酯、纤维素、羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素以及其掺合物、衍生物、共聚物和组合。

[0400] 在含有聚合或寡聚载剂的储槽式调配物中，载剂和活性剂可调配成溶液、乳液或悬浮液。一或多种化合物和任选地一或多种其它活性剂也可并入到聚合或寡聚微米粒子、纳米粒子或其组合中。

[0401] 在一些情况下，调配物是流体且经设计以在注射之后固化或胶凝（即，形成水凝胶或有机凝胶）。这可以由在注射后组合物的可溶性改变产生，或例如通过注射与引发剂和 / 或交联剂混合的预聚物来产生。聚合物基质、聚合物溶液或聚合物粒子在注射部位捕获活性剂。随着聚合载剂逐渐降解，活性剂通过药剂扩散出基质和 / 或基质在其被吸收时耗散来释放。活性剂从注射部位的释放速率可通过例如改变聚合载剂的化学组成、分子量、交联密度和 / 或浓度来加以控制。所述系统的实例包括美国专利第 4,938,763 号、第 5,480,656 号和第 6,113,943 号中所述的那些。

[0402] 储槽式调配物还可通过使用其它速率控制赋形剂来制备，包括疏水性材料，包括可接受的油（例如花生油、玉米油、芝麻油、棉籽油等）和磷脂、离子交换树脂和微溶性载剂。

[0403] 储槽式调配物可进一步含有溶剂或分散介质，其含有例如水、乙醇、一或多种多元醇（例如甘油、丙二醇以及液体聚乙二醇）、油（如植物油（例如花生油、玉米油、芝麻油等））以及其组合。可以例如通过使用包衣（如卵磷脂）、通过在分散液情况下维持所需粒径和 / 或通过使用表面活性剂来维持适当流动性。在许多情况下，优选的将是包括等渗剂，例如糖或氯化钠。

[0404] 可以在适当混合有一或多种医药学上可接受的赋形剂的水或另一种溶剂或分散

介质中制备呈游离酸或碱或其药理学上可接受的盐形式的化合物的溶液和分散液，所述赋形剂包括（但不限于）表面活性剂、分散剂、乳化剂、pH 调节剂以及其组合。

[0405] 适合的表面活性剂可以是阴离子型、阳离子型、两性或非离子型表面活性剂。适合的阴离子型表面活性剂包括（但不限于）含有羧酸根、磺酸根以及硫酸根离子的表面活性剂。阴离子型表面活性剂的实例包括长链烷基磺酸钠、烷基磺酸钾、烷基磺酸铵以及烷基芳基磺酸钠、烷基芳基磺酸钾、烷基芳基磺酸铵，如十二烷基苯磺酸钠；二烷基磺基琥珀酸钠，如十二烷基苯磺酸钠；二烷基磺基琥珀酸钠，如双 -(2- 乙基硫氧基)- 磺基琥珀酸钠；以及烷基硫酸盐，如月桂基硫酸钠。阳离子型表面活性剂包括（但不限于）季铵化合物，如苯扎氯铵、苄索氯铵、溴化十六烷基三甲基铵、氯化硬酯酰基二甲基苯甲基铵、聚氧乙烯以及椰子胺。非离子型表面活性剂的实例包括乙二醇单硬脂酸酯、丙二醇肉豆蔻酸酯、单硬脂酸甘油酯、硬脂酸甘油酯、聚甘油基 -4- 油酸酯、脱水山梨糖醇酰化物、蔗糖酰化物、PEG-150 月桂酸酯、PEG-400 单月桂酸酯、聚氧乙烯单月桂酸酯、聚山梨醇酯、聚氧乙烯辛基苯基醚、PEG-1000 鲸蜡基醚、聚氧乙烯十三烷基醚、聚丙二醇丁基醚、Poloxamer® 401、硬脂酰基单异丙醇酰胺以及聚氧乙烯氢化动物脂酰胺。两性表面活性剂的实例包括 N- 十二烷基 -P- 丙氨酸钠、N- 月桂基 -P- 亚氨基二丙酸钠、肉豆蔻酰两性乙酸酯、月桂基甜菜碱和月桂基磺基甜菜碱。

[0406] 调配物可含有防腐剂以防止微生物生长。适合的防腐剂包括（但不限于）对羟苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸和硫柳汞。调配物还可以含有抗氧化剂以防止活性剂降解。

[0407] 通常将调配物缓冲到 pH 值 3-8 以便在复水后肠胃外投予。适合的缓冲液包括（但不限于）磷酸盐缓冲液、乙酸盐缓冲液以及柠檬酸盐缓冲液。

[0408] 调配物中往往使用水溶性聚合物以便肠胃外投予。适合的水溶性聚合物包括（但不限于）聚乙烯吡咯烷酮、葡聚糖、羧甲基纤维素以及聚乙二醇。

[0409] 可以通过视需要用一或多种上文所列的赋形剂将活性化合物以所需量并入适当的溶剂或分散介质中随后过滤灭菌来制备无菌可注射溶液。一般来说，通过将各种灭菌活性成分并入含有碱性分散介质和来自上文所列成分中的所需其它成分的无菌媒剂中来制备分散液。在无菌粉末用于制备无菌可注射溶液的情况下，优选制备方法是真空干燥和冷冻干燥技术，其由先前的无菌过滤溶液得到活性成分加上任何其它所需成分的粉末。可以一种方式制备粉末，使得粒子在本质上是多孔的，这可以增加粒子的溶解。制备多孔粒子的方法在所属领域中是熟知的。

[0410] 植入物

[0411] 植入缓慢释放或持续释放系统以维持恒定的剂量水平也涵盖在本文中。在这些情况下，本文中提供的活性剂可以分散在任选地用外部速率控制膜包覆的固体基质中。化合物从固体基质中扩散（并且任选地穿过外部膜），伴随持续的速率受控制的释放。固体基质和膜可以由所属领域中已知的任何适合的物质形成，所述物质包括（但不限于）聚合物、生物可侵蚀聚合物和水凝胶。

[0412] C. 经肺调配物

[0413] 可以调配本文中所述的化合物用于肠胃外投予。用于经肺投予的医药调配物和方法是所属领域中已知的。

[0414] 呼吸道是参与大气与血流之间的气体交换的结构。呼吸道涵盖上气道，包括口咽

和喉；随后是下气道，其包括气管，随后分叉成支气管和细支气管。上气道和下气道称为传导性气道。末端细支气管接着分裂成呼吸性细支气管，其接着通向最终呼吸区（肺泡或深肺），在所述最终呼吸区中发生气体交换。

[0415] 肺泡表面积在呼吸系统中最大并且其中发生药物吸收。肺泡由不具有纤毛或粘液毯并且分泌表面活性剂磷脂的薄上皮细胞覆盖。治疗剂经由经肺途径的有效传递需要活性剂经调配以便到达肺泡。

[0416] 在经肺投予的情况下，调配物可分成干粉调配物和液体调配物。干粉和液体调配物两者可用于形成气溶胶调配物。如本文所用的术语气溶胶是指粒子的精细雾状物的任何制剂，其可以呈溶液或悬浮液形式，无论其是否使用推进剂来产生。

[0417] 适用的调配物和制造方法由卡瓦略 (Caryalho) 等人，气溶胶医学与经肺药物传递杂志 (J Aerosol Med Pulm Drug Deliv).2011 年 4 月 ;24(2):61-80.2011 年 3 月 16 日电子出版针对化学治疗药物到肺的传递进行描述。

[0418] 1. 干粉调配物

[0419] 干粉调配物是适于经肺投予的含有一或多种活性剂的细粉状固体调配物。在干粉调配物中，一或多种活性剂可以结晶或非晶形形式并入。

[0420] 干粉调配物可通过经肺吸入投予患者而不受益于除空气或适合的推进剂之外的任何载剂。然而，干粉调配物优选地包括一或多种医药学上可接受的载剂。

[0421] 医药载剂可包括增积剂，如碳水化合物（包括单糖、多糖和环糊精）、多肽、氨基酸以及其组合。适合的增积剂包括果糖、半乳糖、葡萄糖、乳糖醇、乳糖、麦芽糖醇、麦芽糖、甘露糖醇、松三糖、肌醇、宫殿糖醇 (palatinite)、棉子糖、水苏糖、蔗糖、海藻糖、木糖醇、其水合物以及其组合。

[0422] 医药载剂可包括脂质或表面活性剂。最优选的是天然表面活性剂，如二棕榈酰基磷脂酰胆碱 (DPPC)。这是可商购的以便治疗早产婴儿的呼吸窘迫综合症。合成和动物来源的经肺表面活性剂包括：

[0423] 合成经肺表面活性剂

[0424] Exosurf- 作为扩展剂加入的 DPPC 与十六烷醇和泰洛沙泊 (tyloxapol) 的混合物

[0425] Pumactant（人造肺膨胀化合物或 ALEC)-DPPC 与 PG 的混合物

[0426] KL-4- 由 DPPC、棕榈酰基 - 油酰基磷脂酰甘油和棕榈酸组成，与模拟 SP-B 的结构特征的 21 个氨基酸合成肽组合。

[0427] Venticute-DPPC、PG、棕榈酸和重组 SP-C

[0428] 动物来源的表面活性剂

[0429] Alveofact- 从母牛肺灌洗液提取

[0430] Curosurf- 从来源于剁碎的猪肺的材料提取

[0431] Infasurf- 从小牛肺灌洗液提取

[0432] Survanta- 从剁碎的母牛肺提取，具有额外的 DPPC、棕榈酸和三棕榈酸甘油酯

[0433] Exosurf、Curosurf、Infasurf 和 Survanta 是目前 FDA 批准用于美国的表面活性剂。

[0434] 医药载剂还可包括一或多种稳定剂或分散剂。医药载剂还可包括一或多种 pH 调节剂或缓冲剂。适合的缓冲剂包括从有机酸和碱制备的有机盐，如柠檬酸钠或抗坏血酸钠。

医药载剂还可包括一或多种盐，如氯化钠或氯化钾。

[0435] 干粉调配物是通常通过将一或多种活性剂与医药载剂掺合来制备的。任选地，其它活性剂可并入到混合物中。混合物接着使用所属领域中已知的技术形成适于经肺投予的粒子，所述技术如冻干、喷雾干燥、聚结、喷涂、挤出工艺、热熔性粒子形成、相分离粒子形成（自发乳液粒子形成、溶剂蒸发粒子形成在溶剂去除粒子形成）、凝聚、低温浇铸、碾磨、研磨（例如空气摩擦研磨（喷射研磨）、球磨研磨）、高压均质化和 / 或超临界流体结晶。

[0436] 可基于所需粒径、粒径分布和粒子形态选择粒子形成的适当方法。在一些情况下，选择粒子形成的方法以便产生用于经肺投予的具有所需粒径、粒径分布的粒子群体。或者，粒子形成的方法可以产生粒子群体，例如通过筛分从所述粒子群体中分离用于经肺投予的具有所需粒径、粒径分布的粒子群体。

[0437] 所属领域中已知的是粒子形态会影响粒子渗透到肺中的深度以及药物粒子的摄取。如上文所论述，药物粒子应到达肺泡以使疗效达到最大。因此，干粉调配物被加工成具有适当质量中值空气动力学直径 (MMAD)、振实密度和表面粗糙度的粒子以实现一或多种活性剂到深肺的传递。优选的用于传递到深肺的粒子形态是所属领域中已知的，且描述于例如颁予万贝佛 (Vanbever) 等人的美国专利第 7,052,678 号中。

[0438] 质量中值空气动力学直径 (MMAD) 大于约 5 微米的粒子通常不到达肺；替代地，其倾向于影响咽喉的背面且被吞咽。直径为约 3 到约 5 微米的粒子小到足以到达上肺到中肺区（传导性气道），但可能太大而无法到达肺泡。较小粒子（即，约 0.5 到约 3 微米）能够有效到达肺泡区。直径小于约 0.5 微米的粒子也可通过沉降而沉积于肺泡区中，不过极小粒子可被呼出。

[0439] 有效实现传递到肺泡区的精确粒径范围将取决于数个因素，包括所传递的粒子的振实密度。一般来说，随着振实密度降低，能够有效到达肺的肺泡区的粒子的 MMAD 增大。因此，在具有低振实密度的粒子的情况下，直径为约 3 到约 5 微米、约 5 到约 7 微米、或约 7 到约 9.5 微米的粒子可有效传递到肺。可计算供在肺内最大沉积的优选的空气动力直径。参见例如颁予万贝佛等人的美国专利第 7,052,678 号。

[0440] 在一些实施例中，干粉调配物由多个粒子组成，所述粒子的中值质量空气动力学直径在约 0.5 到约 10 微米之间，更优选地在约 0.5 微米到约 7 微米之间，最优选地在约 0.5 到约 5 微米之间。在一些实施例中，干粉调配物由多个粒子组成，所述粒子的中值质量空气动力学直径在约 0.5 到约 3 微米之间。在一些实施例中，干粉调配物由多个粒子组成，所述粒子的中值质量空气动力学直径在约 3 到约 5 微米之间。在一些实施例中，干粉调配物由多个粒子组成，所述粒子的中值质量空气动力学直径在约 5 到约 7 微米之间。在一些实施例中，干粉调配物由多个粒子组成，所述粒子的中值质量空气动力学直径在约 7 到约 9.5 微米之间。

[0441] 在一些情况下，传递直径大于约 3 微米的粒子可有优势。随着粒子直径增大超过约 3 微米，肺泡巨噬细胞对粒子的吞噬陡然减少。川口 H. (Kawaguchi, H.) 等人，生物材料 (Biomaterials) 7:61-66 (1986)；和努特 S. (Rudt, S.) 和穆勒 R. H. (Muller, R. H.)，控制释放杂志 (J. Contr. Rel), 22:263-272 (1992)。通过投予空气动力学体积大于 3 微米的粒子，肺泡巨噬细胞的吞噬吞没和从肺中的清除可降到最低。

[0442] 在一些实施例中，干粉调配物中至少约 80％、更优选地至少约 90％、最优选地至

少约 95％的粒子的空气动力学直径小于约 10 微米，更优选地小于约 7 微米，最优选地为约 5 微米。在一些实施例中，干粉调配物中至少约 80％、更优选地至少约 90％、最优选地至少约 95％的粒子的空气动力学直径大于约 0.5 微米。在一些实施例中，干粉调配物中至少约 80％、更优选地至少约 90％、最优选地至少约 95％的粒子的空气动力学直径大于约 0.1 微米。

[0443] 在一些实施例中，干粉调配物中至少约 80％、更优选地至少约 90％、最优选地至少约 95％的粒子的空气动力学直径大于约 0.5 微米且小于约 10 微米，更优选地大于约 0.5 微米且小于约 7 微米，最优选地大于约 0.5 微米且小于约 5 微米。在一些实施例中，干粉调配物中至少约 80％、更优选地至少约 90％、最优选地至少约 95％的粒子的空气动力学直径大于约 0.5 微米且小于约 3 微米。在一些实施例中，干粉调配物中至少约 80％、更优选地至少约 90％、最优选地至少约 95％的粒子的空气动力学直径大于约 3 微米且小于约 5 微米。在一些实施例中，干粉调配物中至少约 80％、更优选地至少约 90％、最优选地至少约 95％的粒子的空气动力学直径大于约 5 微米且小于约 7 微米。在一些实施例中，干粉调配物中至少约 80％、更优选地至少约 90％、最优选地至少约 95％的粒子的空气动力学直径大于约 7 微米且小于约 9.5 微米。

[0444] 在一些实施例中，粒子的振实密度小于约 0.4g/cm^3，更优选地小于约 0.25g/cm^3，最优选地小于约 0.1g/cm^3。有助于低振实密度的特征包括不规则表面纹理和多孔结构。

[0445] 在一些情况下，粒子的形状是球形或卵形。粒子可具有光滑或粗糙表面纹理。粒子还可包覆有聚合物或其它适合材料以控制一或多种活性剂在肺中的释放。

[0446] 干粉调配物可使用所属领域中已知的适合方法以干粉形式投予。或者，干粉调配物可悬浮于下文所述的液体调配物中，且使用传递液体调配物的领域中已知的方法投予到肺。

[0447] 2. 液体调配物

[0448] 液体调配物含有一或多种溶解或悬浮于液体医药载剂中的化合物。

[0449] 适合的液体载剂包括（但不限于）蒸馏水、去离子水、纯水或超纯水、盐水以及含有盐和 / 或缓冲剂的其它生理学上可接受的水溶液，如磷酸盐缓冲盐水 (PBS)、林格氏溶液 (Ringer's solution) 和等渗氯化钠，或可接受用于投予动物或人类的任何其它水溶液。

[0450] 优选地，液体调配物相对于生理流体是等渗的且具有大致相同的 pH 值，例如在约 pH 4.0 到约 pH 7.4 范围内，更优选地在约 pH 6.0 到 pH 7.0 范围内。液体医药载剂可包括一或多种生理学上相容的缓冲液，如磷酸盐缓冲液。所属领域的技术人员可易于确定适用于经肺投予的水溶液的盐水含量和 pH。

[0451] 液体调配物可包括一或多种悬浮剂，如纤维素衍生物、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄芪胶或卵磷脂。液体调配物还可包括一或多种防腐剂，如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丁酯。

[0452] 在一些情况下，液体调配物可含有一或多种作为低毒性有机（即非水性）第 3 类残留溶剂的溶剂（如乙醇、丙酮、乙酸乙酯、四氢呋喃、乙醚以及丙醇）。这些溶剂可基于其易于气溶胶化调配物的能力加以选择。包括在液体调配物中的任何所述溶剂不应不利地与一或多种存在于液体调配物中的活性剂反应。溶剂应具充分挥发性以能够形成溶液或悬浮液的气溶胶。其它溶剂或气溶胶化试剂（如氟利昂、乙醇、乙二醇、聚乙二醇或脂肪酸）也

可按需要包括在液体调配物中以增加溶液或悬浮液的挥发性和/或改变其气溶胶化行为。

[0453] 液体调配物还可含有少量聚合物、表面活性剂或所属领域人员所熟知的其它赋形剂。在此情形中，“少量”意指不存在可能不利地影响一或多种活性剂在肺中的摄取的赋形剂。

[0454] 3. 气溶胶调配物

[0455] 上述干粉和液体调配物可用于形成气溶胶调配物以便经肺投予。用于将治疗剂传递到呼吸道的气溶胶是所属领域中已知的。如本文中所用的术语气溶胶是指固体或液体粒子的细雾悬浮于气体中的任何制剂。在一些情况下，气体可为推进剂；然而，这并非必需的。气溶胶可使用多种标准技术制造，包括超声波处理或高压处理。

[0456] 优选地，如上文所述的干粉或液体调配物使用一或多种推进剂调配到气溶胶调配物中。适合的推进剂包括空气、烃（如戊烷、异戊烷、丁烷、异丁烷、丙烷和乙烷）、二氧化碳、氯氟碳化物、碳氟化合物以及其组合。适合的碳氟化合物包括含有1-6个氢的碳氟化合物（如CHF_2CHF_2、CF_3CH_2F、$CH_2F_2CH_3$和CF_3CHFCF_3）以及氟化醚（如CF_3-O-CF_3、CF_2H-O-CHF_2和CF_3-CF_2-O-CF_2-CH_3）。适合的碳氟化合物还包括全氟碳化合物，如1-4个碳的全氟碳化合物，包括CF_3CF_3、$CF_3CF_2CF_3$和$CF_3CF_2CF_2CF_3$。

[0457] 优选地，推进剂包括（但不限于）一或多种氢氟烷烃(HFA)。适合的HFA推进剂包括（但不限于）1,1,1,2,3,3,-七氟-正丙烷(HFA 227)、1,1,1,2-四氟乙烷(HFA 134)1,1,1,2,253,3,3-七氟丙烷（推进剂227）或这些推进剂的任何混合物。

[0458] 优选地，一或多种推进剂具有足够的蒸气压以使其有效作为推进剂。优选地，选择一或多种推进剂以使混合物的密度与气溶胶调配物中的粒子密度匹配以便将气溶胶调配物中粒子的沉淀或乳状液分层减到最少。

[0459] 推进剂优选地以足以推进来自气溶胶罐的气溶胶调配物的多个所选剂量的量存在。

[0460] 4. 用于经肺投予的装置

[0461] 在一些情况下，装置用于将调配物投予到肺中。适合的装置包括（但不限于）干粉吸入器、加压定剂量吸入器、喷雾器和电流体动力学气溶胶装置。

[0462] 吸入可通过患者的鼻和/或口腔进行。投予可通过在吸入时自我投予调配物、或通过经由呼吸器将调配物投予到戴呼吸器的患者来进行。

[0463] 干粉吸入器

[0464] 上述干粉调配物可使用干粉吸入器(DPI)投予到患者的肺。DPI装置通常使用如突发气体的机制在容器内部形成干粉云，所述干粉云可接着由患者吸入。

[0465] 在干粉吸入器中，待投予剂量以非加压干粉形式储存，且在致动吸入器时，粉末的粒子被个体吸入。在一些情况下，压缩气体（即推进剂）可用于分配粉末，与加压定剂量吸入器类似(pMDI)。在一些情况下，DPI可为呼吸致动的，意味着气溶胶精确响应于吸气而形成。通常，干粉吸入器投予少于几十毫克/吸入的剂量以避免激发咳嗽。

[0466] DPI经由多种机械手段起作用以将调配物投予到肺。在一些DPI中，储集器中含有穿过干粉调配物的刮刀或挡闸滑板，其将调配物剔除到流动路径中，借此患者可在单次呼吸中吸入粉末。在其它DPI中，干粉调配物以预成型剂型包装，如泡壳、小片(tabule)、片剂或软胶囊，其被刺穿、碾碎或以其它方式开封，从而将干粉调配物释放到流动路径中以便后

续吸入。其它 DPI 将干粉调配物释放到腔室或胶囊中，且使用机械或电气搅拌器以保持干粉调配物悬浮于空气中直到患者吸入。

[0467] 干粉调配物可以各种形式包装，如疏松粉末、饼、或经压制的形状以用于插入到 DPI 的储集器中。

[0468] 用于投予上述调配物的适合 DPI 的实例包括Turbohaler®吸入器（特拉华州威明顿的阿斯特拉捷利康公司 (Astrazeneca, Wilmington, Del)）、Clickhaler®吸入器（英国诺丁汉郡雷丁顿的英诺伐拓公司 (Innovata, Ruddington, Nottingham, UK)）、Diskus®吸入器（英国米德尔塞克斯郡格林福德的葛兰素公司 (Glaxo, Greenford, Middlesex, UK)）、EasyHaler®（芬兰埃斯波的猎户座公司 (Orion, Expoo, FI)）、Exubera®吸入器（纽约州纽约的辉瑞公司 (Pfizer, New York, N.Y.)）、Qdose®吸入器（新泽西州蒙茅斯章克申的微剂量公司 (Microdose, Monmouth Junction, N.J.)）和Spiros®吸入器（加利福尼亚州圣地亚哥的德韧公司 (Dura, San Diego, Calif)）。

[0469] 加压定剂量吸入器

[0470] 上述液体调配物可使用加压定剂量吸入器 (pMDI) 投予到患者的肺。

[0471] 加压定剂量吸入器 (pMDI) 通常包括至少两个组件：罐，其中在压力下容纳液体调配物与一或多种推进剂的组合，和容器，用于保持和致动罐。罐可含有单一或多个剂量的调配物。罐可包括阀门，通常是计量阀门，罐的内含物可从所述阀门排放。气溶胶化药物通过以下方式从 pMDI 分配：对罐施加力以将其推到容器中，由此打开阀门，且使得药物粒子从阀门通过容器出口传送。在从罐排放时，液体调配物被雾化，形成气溶胶。

[0472] pMDI 通常采用一或多种推进剂来对罐的内含物加压且将液体调配物推出容器出口，形成气溶胶。可使用任何适合的推进剂，包括上文所论述的那些。推进剂可采用多种形式。举例来说，推进剂可为压缩气体或液化气体。氯氟碳化物 (CFC) 一度常用作液体推进剂，但现已被禁止。其已被现广泛接受的氢氟烷 (HFA) 推进剂所取代。

[0473] pMDI 可购自多个供应商，包括 3M 公司 (3M Corporation)、安万特公司 (Aventis)、勃林格殷格翰公司 (Boehringer Ingleheim)、森林实验室公司 (Forest Laboratories)、葛兰素威康公司 (Glaxo-Wellcome)、先灵葆雅公司 (Schering Plough) 和维克多拉公司 (Vectura)。在一些情况下，患者通过与吸气协同地从 pMDI 人工排放气溶胶化调配物来投予气溶胶化调配物。以此方式，气溶胶化调配物被夹带在吸气气流内且传送到肺。

[0474] 在其它情况下，可使用呼吸致动的触发器，如包括于 Tempo®吸入器（加利福尼亚州山景城的 MAP 药物公司 (MAP Pharmaceuticals, Mountain View, Calif.)）中的触发器，其在感测到吸气时同时排放一剂调配物。这些在使用者开始吸气时排放气溶胶调配物的装置被称为呼吸致动的加压定剂量吸入器 (baMDI)。

[0475] 喷雾器

[0476] 上述液体调配物也可使用喷雾器投予。喷雾器是将上述液体调配物（通常是基于水溶液的组合物）转化成小液滴的雾或云的液体气溶胶产生器，所述小液滴优选地具有小于 5 微米质量中值空气动力学直径的直径，其可被吸入到下呼吸道中。这一过程被称为雾化。在吸入气溶胶云时，液滴将一或多种活性剂带入鼻、上气道或深肺中。任何类型的喷雾器都可被用于将调配物投予患者，包括（但不限于）气动（喷射）喷雾器和电机械喷雾器。

[0477] 气动（喷射）喷雾器使用加压的气体供应作为雾化液体调配物的驱动力。压缩气体通过喷嘴或喷射器传递以形成低压域，所述低压域夹带周围液体调配物且将其剪切成薄膜或长丝。所述膜或长丝是不稳定的且破碎成小液滴，所述小液滴由压缩气体流携带到吸气呼吸中。插入到液滴卷流中的挡板筛出较大液滴且将其传回主体液体储集器。气动喷雾器的实例包括（但不限于）PARI LC Plus®、PARI LC Sprint®、Devilbiss PulmoAide®和勃林格殷格翰公司Respima®。

[0478] 电机械喷雾器使用电产生的机械力来雾化液体调配物。电机械驱动力可例如通过以超声波频率振动液体调配物或通过迫使主体液体以薄膜形式通过小孔洞来施加。所述力产生薄液体膜或长丝流，其破碎成小液滴以形成可在吸气流中夹带的缓慢移动的气溶胶流。

[0479] 在一些情况下，电机械喷雾器是超声波喷雾器，其中液体调配物耦联到以在超声波范围内的频率振荡的振动器。所述耦联是通过使液体与振动器（如固持杯中的板或环）直接接触或通过将大液滴置放在固体振动投射器（角状物）上来实现的。振动产生环状支持膜，其在其边缘破碎成液滴以雾化液体调配物。超声波喷雾器的实例包括DuroMist®、Drive Medical Beetle Neb®、Octive Tech Densylogic®和John Bunn Nano-Sonic®。

[0480] 在一些情况下，电机械喷雾器是筛网喷雾器，其中液体调配物被驱动通过具有直径在2到8微米范围内的小孔洞的筛网或膜，从而产生薄长丝，所述薄长丝破碎成小液滴。在某些设计中，通过以下方式迫使液体调配物通过筛网：用电磁活塞驱动器（例如AERx®喷雾器）施加压力；或将液体包夹在压电振动板与筛网之间，这会产生振荡泵送作用（例如EFlow®，AerovectRx®或TouchSpray®喷雾器）。在其它情况下，筛网通过直立液体柱来回振动以将其泵送通过孔洞。所述喷雾器的实例包括AeroNeb Go®、AeroNeb Pro®、PARI EFlow®、Omron 22UE®和Aradigm AERx®。

[0481] 电流体动力学气溶胶装置

[0482] 上述液体调配物还可使用电流体动力学(EHD)气溶胶装置投予。EHD气溶胶装置使用电能将液体药物溶液或悬浮液气溶胶化。EHD气溶胶装置的实例是所属领域中已知的。参见例如，颁予诺克斯(Noakes)等人的美国专利第4,765,539号和颁予卡菲R.A.(Coffee,R.A.)的美国专利第4,962,885号。

[0483] 调配物的电化学特性可为在用EHD气溶胶装置将液体调配物传递到肺时优化的重要参数，且所述优化常规地由所属领域的技术人员执行。

[0484] V.治疗方法

[0485] 可投予含有一或多种本文中所述的化合物的医药调配物以治疗微生物感染，如细菌感染。已发展了评估化合物抑制酶活性、蛋白质转运（使用囊泡或全细胞系统）以及细菌存活率的能力的分析。

[0486] SecA发挥其转运蛋白功能，同时以与SecYEG复合体的结合形式整合到膜中。然而，SecA的ATP酶在单独溶解状态或在膜中具功能性。另外，SecA自身具有C端调节序列。因此，有数种测试SecA抑制活性的方式。ATP酶活性可使用单独呈溶解状态的SecA（固有/经调节的ATP酶）、呈溶解状态的无C端抑制序列的截短的SecA（例如EcSecAN68，未经调

节的 ATP 酶）、膜中的 SecA（膜 ATP 酶）以及与膜中 SecYEG 复合的 SecA（易位 ATP 酶）检查。

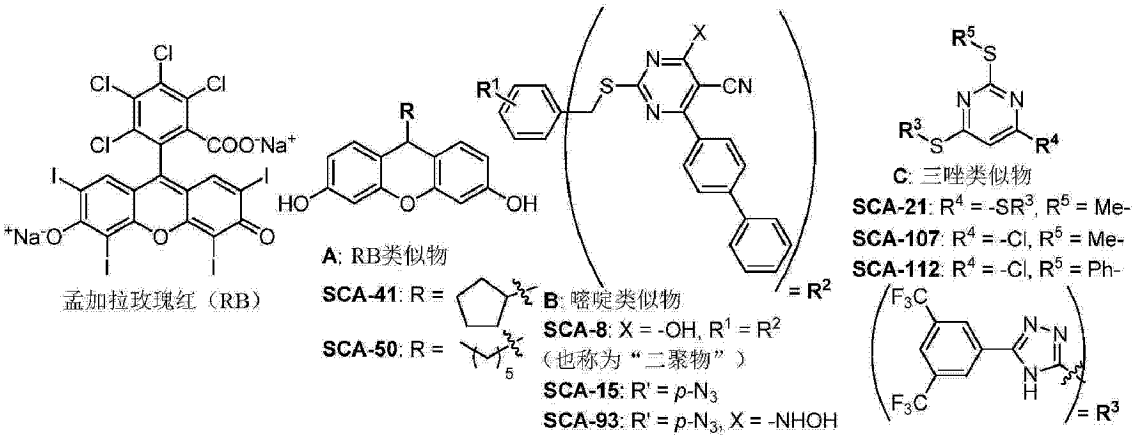
[0487] 对于功能分析，可使用 proOmpA 体外易位到大肠杆菌 (E.coli) 膜囊泡中（蛋白质易位）。还已发展了用于卵母细胞中蛋白质 - 通道活性的电生理学测量的灵敏半生理学分析。这种分析由于易用性、需要少量材料（纳克）以及能研究个别卵母细胞而是有价值的。大尺寸的卵母细胞可易于适应各种操作和电极渗透。来自许多通道（计算为 200-1,000,000 个通道）的记录噪音极低。活性严格地取决于注射外源性 SecA 和膜囊泡。脂质体已经发展以用于测量 SecA 活性，其允许容易地证实单独 SecA 可形成蛋白质传导通道。卵母细胞中的脂质体系统允许灵敏检测各种 SecA 的通道活性 (SecA2 不具有通道活性），包括金黄色葡萄球菌 (S.aureus) SecA1 (SaSecA1) 和酿脓链球菌 (S.pyogenes) SecA1 (SpSecA1)。

[0488] 为了评估抗微生物活性，初始酶筛选用截短形式（未经调节的 ATP 酶）或可溶 SecA2（因为其易用性和敏感性）进行。截短的 EcSecAN68SecA ATP 酶、膜 SecA ATP 酶以及膜转运实验揭示了化合物结合并抑制转运蛋白 /ATP 酶的最相关形式的固有能力。

[0489] 在一个实施例中，膜通道活性可通过在卵母细胞中引入蛋白 - 脂质体（如 SecA- 脂质体）来监测。优选地，蛋白 - 脂质体是纯化的经重建蛋白 - 脂质体。在这个实施例中，SecA- 脂质体的表达极有效，在注射卵母细胞的数小时内达到高达 80％，优选地高达 90％，更优选地高达 95％的表达率。卵母细胞可用膜蛋白复合体（如 SecYEG 和 SecDF •YajC) 重建以实现更多特异性和有效的离子通道活性。这种方法缩短通道表达时间并增大表达率，且允许针对卵母细胞中蛋白质 - 蛋白质相互作用监测通道活性。注射其中囊封 SecA 同系物的脂质体还允许对否则因对于易位 ATP 酶或蛋白质易位的菌株特异性而缺乏同系物分析的其它细菌系统的类似评估。各种 SecA 抑制剂的抑制作用可通过在各种浓度的 SecA 抑制剂下注射含有 SecA 或与 SecYEG 偶联的 SecA 的脂质体来评估。实例 3 展示抑制作用。

[0490] 已开发了三种结构类别的 SecA 的 nM 抑制剂。

[0491]



[0492] 所鉴别的抑制剂包括 (1) 孟加拉玫瑰红 (RB) 类似物 (A 类）、(2) 嘧啶类似物 (B 类）和 (3) 三唑类似物 (C 类）。使用所选类似物针对 EcSecA 的动力学研究清楚地表明在低 ATP 浓度下针对 ATP 的竞争性抑制，表明结合袋为 ATP 的结合袋。所述知识对于计算工作至关重要。在高 ATP 浓度下，抑制是非竞争性的，可能是因为存在第二低亲和力 ATP 结合

位点。

[0493] 多种 SecA 抑制剂已在体外（囊泡）模型和体内卵母细胞模型中展示出在高 nM 浓度下对蛋白质易位的强力抑制。举例来说，RB 以 250nM 的 IC_{50} 抑制蛋白质易位。在卵母细胞分析中，RB(A 类）在抑制 SecA（酿脓链球菌、金黄色葡萄球菌和大肠杆菌）方面展示出 400nM 的 IC_{50}；SCA-8(B 类）和 SCA-107(C 类）展示出 500-900nM 的 IC_{50}。这些分析的抑制敏感性可与细菌生长抑制的敏感性相比。

[0494] 所选抑制剂已展示出强力抗微生物作用，包括针对耐药性细菌，如金黄色葡萄球菌 Mu50。在并行的比较中，一些 SecA 抑制剂的抑制效能超越常用抗生素如四环素 (tetracycline；超过 200 倍）和万古霉素 (vancomycin；高达 12 倍）。举例来说，针对耐药性金黄色葡萄球菌 Mu50(MRSA 和万古霉素耐药性），MIC95 值对于 RB 类似物 SCA-41 和 SCA-50 是 1.7 和 2.4 μM，对于嘧啶类似物 SCA-93 是 4.5 μM，且对于三唑类似物 SCA-21、SCA-107 和 SCA-112 是 1.5、0.5 和 0.4 μM。相比之下，MIC95 值对于万古霉素是 5 μM，且对于卡那霉素 (kanamycin)、庆大霉素 (gentamycin)、四环素、红霉素 (erythromycin) 和其它所测试的抗生素超过 100 μM。对于酿脓链球菌的高毒性菌株 MGAS5005，情形是类似的。MIC95 值对于 RB、SCA-15、SCA-21、SCA-50、SCA-93、SCA-107 和 SCA-112 分别是 6.25、3.13、0.39、6.25、0.78 μM 和 0.19 μM。

[0495] SecA 在膜中作为蛋白质传导通道起作用。有可能的是 SecA 是从胞外基质可接近的，且因此不易受外流作用影响，这是大体且确切地说在金黄色葡萄球菌和酿脓链球菌中常见的多药耐药（即 MDR) 机制。有趣的是，酿脓链球菌中的大多数 SecA1 存在于膜中作为微域‘ExPortal’，且发现 80％-90％的 SecA1 是在酿脓链球菌和金黄色葡萄球菌的膜中。实验证据表明各种外流泵的表达对所测试的 SecA 抑制剂的抗微生物作用不具有影响。举例来说，已发现在金黄色葡萄球菌中外流泵过度表达的情况下，对于 SCA-41(A 类）、SCA-15(B 类）和 SCA-21(C 类）来说，MIC（抑菌性）不增大，且杀细菌（杀伤）作用不减弱。所用细菌菌株包括野生型（金黄色葡萄球菌 Mu50、8325 或 6538)、缺失菌株 (NorA-、MepA-) 和具有过度表达外流泵的菌株 (NorA++、MepA++)。所述结果强有力地支持 SecA 抑制剂可以克服外流作用且因此可能不经历多药耐药问题的假设。

[0496] 还已证实 SecA 抑制引起对毒性因子分泌的抑制。确切地说，SecA 抑制剂（如 SCA-15) 可抑制 MRSA Mu50 菌株分泌溶血素、肠毒素 B 和毒性休克综合症毒素 (TSST)。

[0497] 体外抑制作用的概述展示在表 1 中：

[0498] 表 1：体外抑制作用的概述.

[0499]

IC_{50}（μM）	蛋白质	RB	SCA-41	SCA-50	SCA-8	SCA-15	SCA-21	SCA-107	SCA-112
固有 ATP 酶	BsSECA	20	30	33	8	>100	>100	>200	>200
	BsSecA2	15	30	20	7	20	45	65	ND
	SaSecA2	1	6	ND	3	13	43	50	ND
	EcSecA N68	1	8	4	2	8	18	30	20
	EcSecA	60	30	60	>100	30	32	28	ND
易位 ATP 酶	EcSecA	1	15	60	6	30	20	28	ND
蛋白质易位	EcSecA	1	55	38	50	>100	21	25	5
离子通道活性	EcSecA	0.4	3.4	2.3	1.5	4.2	2.4	1.6	1.3
	SaSecA1	0.4	3.4	1.1	0.5	2	1.6	0.6	1
	BGaSecA 1	0.4	3.8	1	0.9	2.8	1.5	0.7	1
	PASecA	0.3	3.6	3	1.5	3.2	1.5	1.3	1.1
	BsSecA	0.3	3	2.5	1.2	3	2.6	2.1	2.3
	MsSecA	0.4	3.5	2.5	1.3	3	2	2.5	2.3
	MtbSecA	0.5	3.2	3	1.7	3.1	2	2	2
	SpSecA	0.9	3	1.9	1.5	3.5	1	0.7	1.3

[0500] 本文中所述的化合物与其它抗生素的活性的比较展示在表 2 中：

[0501] 表 2：RB 类似物和已知抗生素针对 SecA 抑制的活性的比较。

[0502]

抗生素 \ 菌株		金黄色葡萄球菌 Mu50		炭疽芽孢杆菌斯特恩株（*B. anthracis* Sterne）	
		抑菌 MIC_{95}（μg/ml）	杀细菌性	抑菌 MIC_{95}（μg/ml）	杀细菌性
RB 和类似物	RB	40.7	+	12.2	ND
	SCA-41	1.7	ND	1.1	+
	SCA-50	2.4	+	1.7	+
嘧啶类似物	SCA-15	10.9	+	2.2	+
	SCA-93	4.5	ND	1.6	ND
双三唑类似物	SCA-21	1.5	+	3.0	+
	SCA-112	0.4	ND	0.8	ND
糖肽	万古霉素	5	+	2.5	+
青霉素	氨苄青霉素（Ampicillin）	7.8	+	>20	+
氨基糖苷	庆大霉素	>500	+	5	+
多肽	多粘菌素 B（Polymyxin B）	15	+	10	+
四环素	四环素	200	-	0.1	-
大环内酯	红霉素	>500	-	0.3	-
其它	氯霉素	>40	-	10	-

[0503] A. 剂量

[0504] 投予患者的精确剂量将取决于许多因素（包括患者的身体特征（例如体重）、待治疗的疾病或病症的严重程度以及存在或不存在其它并发疾病或病症）且可易于由开处方的医生确定。

[0505] 在某些实施例中，化合物以等于口服剂量的剂量投予，所述口服剂量在每天每千克体重约 0.005mg 与约 500mg 之间，更优选地在每天每千克体重约 0.05mg 与约 100mg 之间，最优选地在每天每千克体重约 0.1mg 与约 10mg 之间。

[0506] B. 治疗性投予

[0507] 医药调配物可例如以单一剂量形式、以连续剂量形式每天一或多次、或较不频繁（如一周一次）投予。医药调配物可一天一次或多于一天一次（如一天两次、一天三次、一天四次或更多次）投予。在某些实施例中，调配物每天一次或少于每天一次地口服投予。

[0508] 医药调配物以有效量且持续有效时间段投予以引发所需治疗效益。在某些实施例中，医药调配物投予至少一周、两周、三周、四周、一个月、两个月、三个月、四个月、五个月、六个月、七个月、八个月、九个月、十个月、十一个月、一年或更长的时间。

[0509] 医药调配物还可例如防治性地投予处于感染风险中的患者或个体。

[0510] 所需调配物的准确量将因为个体不同而变化，取决于个体的物种、年龄、性别、体重和一般情况、个体疾病的程度、投药途径、方案中是否包括其它药物等。因此，不可能限定每种调配物的准确剂量。然而，可由所属领域的技术人员仅使用常规实验测定适当的剂量。举例来说，用于投予组合物的有效剂量和时程可以凭经验确定，并且进行这类确定在所属领域的技术范围内。

[0511] 剂量可以变化，并且可以每天一或多次投药剂量进行投予，持续一天或若干天。对指定类别的医药产品的适当剂量可以在文献中找到指导。

[0512] 1. 与活性剂共投予

[0513] 在其它实施例中，本文中所公开的化合物可与一或多种其它治疗剂、防治剂或诊断剂共投予。如本文中所用的共投予包括在相同剂型内或在不同剂型内投予。对于其中本文中所述的化合物和一或多种其它治疗剂、防治剂或诊断剂以不同剂型投予的那些实施例，所述剂型可同时（例如同时或基本上同时）或依序投予。

[0514] 如本文中所用的“基本上同时”通常意指在十分钟内，优选地在五分钟内，更优选地在两分钟内，最优选地在一分钟内。依序投予的剂型可在彼此数小时内投予，例如十小时、九小时、八小时、七小时、六小时、五小时、四小时、三小时、两小时、一小时、30 分钟、20 分钟或 15 分钟。

[0515] 实例

[0516] 实例 1. 模型 SecA 抑制剂

[0517] 通用

[0518] 用于这一研究的菌株和质粒是：大肠杆菌 K-12 菌株 MC4100、NR698(MC4100imp4213)，由托马斯 J. 斯拉维 (Thomas J.Slhavy，美国普林斯顿大学 (Princeton University,USA)) 提供的外膜渗透率增加的渗漏突变体；BA13(MC4100secA13(am)supF(ts))、pT7-SecA 和 pT7div，由 D.B. 奥利佛 (D.B.Oliver) 提供；pIMBB28，从阿纳斯塔西奥斯·伊科诺穆教授 (Prof.Anastasios Economou，希腊雅典大学 (University of Athens,Greece)) 获得；大肠杆菌菌株 KY7485 的富 F1F0- 质子 ATP 酶的膜，由威廉 S. 布鲁西洛夫教授 (Prof.William S.Brusilow，美国韦恩州立大学 (Wayne State University,USA)) 提供；枯草杆菌菌株 168（实验室库存）。具有葡萄糖 (0.2％) 的卢里亚 - 贝尔塔尼 (Luria-Bertani；LB) 液体和固体 (1.5％琼脂) 培养基用于细菌生长。

[0519] 荧光素类似物是购自西格玛 - 奥德里奇公司 (Sigma-Aldrich，美国密苏里州圣路易斯 (St.Louis,MO,USA)) 且溶解于 H_2O（针对孟加拉玫瑰红、赤藓红 B(erythrosin B) 和荧光素）或 DMSO（针对二碘荧光素、伊红 Y(eosin Y) 和二硝基荧光素）中。

[0520] 抑菌和杀细菌作用

[0521] 板分析：将 0.5mL 细菌细胞的培养物（指数期，OD600 = 0.5）与补充有葡萄糖（0.2%）和软琼脂（0.75%）的 LB(4mL) 混合且接着倾入到皮氏培养皿 (petri dish) 中。在软琼脂固化之后，将测试化合物 (1mL) 点样在培养物表面上。通过在 37℃下孵育过夜后生长抑制的透明带的外观判断抑菌作用。

[0522] 液体培养分析：指数期 (OD600 = 0.5-0.8) 的细菌细胞用补充有葡萄糖 (0.2%) 的 LB 稀释到 0.05 的 OD600 值。稀释的培养物 (90mL) 在 37℃下在振荡 (1000rpm，艾本德热混合器 R(Eppendorf Thermomixer R)，德国艾本德 (Eppendorf,Germany)) 下与抑制剂或作为对照的 H_2O(10mL) 一起孵育。在孵育 14 小时之后，测定 OD600 值。使用 OD600 值的相对降低评估对细胞生长的抑制（或抑菌作用）。

[0523] 杀细菌作用分析：将抑制剂或作为对照的 H_2O(40μL) 加入到细菌培养物 (360μL，指数期，OD600 = 0.5) 中。在 37℃下孵育 1 小时后，将培养物在连续稀释之后展涂在 LB 琼脂板上，且在 37℃下孵育过夜后计数存活细胞的集落形成单位 (CFU)。

[0524] 蛋白质制备

[0525] 来自大肠杆菌的 SecA 的 N 端催化域 (EcN68) 从 pIMBB28 过度表达。EcN68 用于早期和最初筛选，因为其具有较高固有活性且对抑制剂更敏感。来自大肠杆菌 (EcSecA) 和枯草杆菌 (BsSecA) 的全长 SecA 分别从 pT7-SecA 和 pT7div 过度表达。如先前描述纯化 SecA 蛋白。如文献中所述制备大肠杆菌菌株 KY7485 的富 F1F0- 质子 ATP 酶的膜。F1F0- 质子 ATP 酶通过蔗糖梯度分级分离部分地纯化且接着通过透析重建到脂质体中。非放射性标记和 [^{35}S] 标记的 proOmpA 如先前所述纯化。SecA 耗乏的 BA13 膜囊泡如文献 [32] 中所述制备，且用 6M 尿素洗涤以降低内源性 ATP 酶活性。

[0526] 体外 ATP 酶活性分析

[0527] 如先前所述在少量修改下执行 ATP 酶活性分析。对于固有 ATP 酶分析，反应混合物 (50μL) 含有 EcN68(1.8μg)、EcSecA(1.5μg) 或 BsSecA(1.5μg)、卵白蛋白 (20μg)、ATP(1.2mM)、Tris-HCl(50mM，pH 7.6)、KCl(20mM)、NH_4Cl(20mM)、$Mg(OAc)_2$(2mM) 和 DTT(1mM)。对于膜 ATP 酶分析，反应混合物 (50μL) 补充有经尿素洗涤的大肠杆菌 BA13 膜 (3μg)。用于易位 ATP 酶分析的反应混合物除了含有 BA13 膜之外还含有 proOmpA(1μg)。对于质子 ATP 酶活性，含有部分纯化的 F_1F_0- 质子 ATP 酶的重建脂质体使用与固有 ATP 酶分析相同的条件分析。所有反应均在 40℃下在活性分析的线性范围内进行适当时间，所述活性分析通过由光度方法检测的无机磷酸酯的释放来测定，其中吸收在 660nm 下测量 (SmartSpec Plus，美国加利福尼亚州埃库莱斯的伯乐实验室公司 (Bio-Rad Laboratories,Inc.,Hercules,CA,USA))。抑制性作用以在不存在测试化合物的情况下相对于对照的剩余 ATP 酶活性的百分比（%）形式给出。所有分析均至少一式三份地执行，且结果表示为平均值 ± 平均值的标准误差 (SEM)。

[0528] 体外蛋白质易位分析

[0529] 如先前所述使用 [^{35}S] 标记的 proOmpA 作为标记物执行分析。[34] 耐蛋白酶的易位的蛋白质通过 SDS-PAGE 分析，放射自显影，且通过密度计 (GS-800 经校准密度计，美国加利福尼亚州埃库莱斯的伯乐公司）定量。

[0530] 对接复合体的分子模拟

[0531] DI、EB、RB 和 CJ-21058 的结构使用 DOCK 6 对接到 EcSecA 的 ATP 位点以产生其预

测的结合姿势。围绕 ATP 中心 6 埃半径内的残基被定义为构建网格的活性位点。活性位点包括残基 Gly 80、Met81、Arg82、His 83、Phe84、Gln 87、Arg103、Thr 104、Gly 105、Glu 106、Gly 107、Lys 108、Thr 109、Leu110、Arg138、Asp209、Glu 210、Arg 509 和 Gin 578。如先前所述进行后续计算工作。简单来说，对接的复合体通过使用 TIP3P 水模型溶剂化，且接着使用 AMBER 8 程序中的 SANDER 模块在 300K 下经历 500 步的分子机制最小化和分子动力学模拟持续 1.5ns。

[0532] 结果

[0533] 使用截短的 N 端催化域 EcN68 的固有 ATP 酶（未经调节的 ATP 酶）针对 EcSecA 筛选一系列荧光素类似物。具有显著 IC50 值的那些荧光素类似物展示在表 3 中。

[0534] 表 3：使用 EcN68SecA ATP 酶的荧光素类似物的筛选

[0535]

化合物	IC_{50}[μM]
孟加拉玫瑰红（RB）	0.5
赤藓红 B（EB）	2
二碘荧光素（DI）	30
伊红 Y（EY）	25
二硝基荧光素（DN）	50
叠氮化钠	>10
[a] 荧光素类似物被应用于如实验部分中所描述的 EcN68 的固有 ATP 酶分析。	

[0536] 在所筛选的化合物之中，RB 和 EB 分别以 0.5 μM 和 2 μM 的 IC50 值最有效。由于已知 RB 和 EB 会抑制来自动物组织的多种 ATP 酶，我们测试了这些化合物是否抑制其它大肠杆菌 ATP 酶，如 F_1F_0- 质子 ATP 酶。RB 和 EB 针对 F_1F_0- 质子 ATP 酶的 IC_{50} 值分别是约 10 μM 和 30 μM。数据指示 RB 和 EB 可为一般 ATP 酶抑制剂。然而，其对催化性 SecA ATP 酶更有效。先前已报导了一些来自动物组织的 ATP 酶可被 RB 和 EB 通过光氧化和后续反应抑制。

[0537] 为了充分了解这些荧光素类似物抑制生物相关 SecA ATP 酶的能力，研究了这些化合物对所有三种形式的 SecA ATP 酶的作用。评估对单独全长 SecA（经调节的固有 ATP 酶）的抑制性作用。正如所料，RB 和 EB 的 IC_{50} 值（约 20-30 μM）比针对未经调节的 ATP 酶（截短 SecA，EcN68）测量的 IC_{50} 值高。还研究了 RB 和 EB 对 EcSecA 的膜和易位 ATP 酶活性的抑制性作用。令人感兴趣的是应注意，RB 和 EB 均根据其对不同形式 SecA ATP 酶（未经调节的 ATP 酶 (EcN68)、易位 ATP 酶、膜 ATP 酶和固有 ATP 酶）的亲和力展示以下趋势。RB 对未经调节、易位和膜 ATP 酶活性分别展示 0.5、0.9 和 5 μM 的 IC_{50} 值。在 C 端域（即，天然经调节形式的 SecA ATP 酶）存在下，IC50 值较高 (25 μM)。EB 在抑制不同形式的 SecA ATP 酶方面展示类似趋势，即，与经调节的固有 ATP 酶（全长 SecA）活性相比针对未经调节的 ATP 酶（截短 SecA）、易位和膜 ATP 酶的效能较高。然而，EB 的效能低于 IC_{50} 值为约 10-20 μM 的 RB 的效能。在三种 ATP 酶形式的 EcSecA 的敏感性方面的显著差异还指示由膜与前体的相互作用诱导的 SecA 的构象变化可以影响酶对抑制剂的可接近性。另外，还测定了 RB 和 EB 对来自革兰氏阳性枯草杆菌的 SecA(BsSecA)（其具有与 EcSecA 的高度同源性 (51％一致性）和远为较高的固有 ATP 酶活性）的抑制特征曲线。正如所料，RB 和 EB 展示对 BsSecA 的固有 ATP 酶活性的抑制性作用，其中 RB 为更强力的抑制剂。

[0538] ATP 酶活性的抑制仅在其也引起对蛋白质易位的抑制时是相关的。因此，研究了

RB 和 EB 对体外 SecA 依赖性蛋白质易位的作用。已发现，前体 proOmpA 体外易位到膜囊泡中受到 RB 和 EB 严重抑制。有趣的是，SecA 依赖性蛋白质易位与易位 ATP 酶活性相比对 RB 和 EB 约三到四倍更敏感。与针对易位 ATP 酶活性的结果一致，RB 与 EB(IC50 = 4 μM) 相比对蛋白质易位展示出较强抑制性作用 (IC50 = 0.25 μM)。叠氮化钠是众所周知的 SecA ATP 酶抑制剂；然而，SecA 的固有 ATP 酶不被浓度高达 10mM 的叠氮化钠抑制。根据先前报导，叠氮化钠针对 SecA 的易位 ATP 酶活性 (IC_{50}= 5mM) 和体外蛋白质易位 (IC_{50}= 0.6mM) 的抑制性作用是中度的。另一方面，RB 抑制易位 ATP 酶活性和体外蛋白质易位两者极有效，且 IC_{50}值分别是 0.9 μM 和 0.25 μM，其与叠氮化钠相比约数千倍更有效。

[0539] SecA 依赖性蛋白质易位为维持细菌的正常生理学所必需的。上文提及的荧光素类似物在板分析中抑制细菌生长。大肠杆菌 MC4100（野生型，一种革兰氏阴性细菌）对荧光素类似物极具耐性，而其可渗透的渗漏突变体 NR698 展示出高敏感性。所述结果表明外膜屏障可能是所观察到的活性差异的原因。在所测试的荧光素类似物之中，二碘荧光素 (DI)、伊红 Y(EY) 和二硝基荧光素 (DN) 展示出在毫摩尔范围内的 MIC 值，而 RB 和 EB 以在微摩尔范围的 MIC 值展现较强抑制。RB 还以低浓度 (50mm，数据未示出）完全抑制液体培养物中大肠杆菌 NR698 的生长。RB 在存在或不存在补充到培养基的 0.2％葡萄糖的情况下展示出相同的抑菌活性水平，表明 F1F0- 质子 ATP 酶不是抑制的主要靶点。所观察到的针对细菌生长的抑制作用验证了 SecA 抑制剂可用作抗微生物剂的想法。RB 的抑制性效能是在个位数微摩尔范围内，这与在膜在前体蛋白质存在下使用截短 SecA 和 SecA 获得的 IC_{50}值相似。在 EB 的情况下，MIC 值比在 ATP 酶抑制分析中获得的 IC_{50}值高得多。如在使用野生型大肠杆菌菌株获得的结果下可见，观察到最小抑制。然而，在使用渗漏突变体 NR698 时，抑制性效能实质上增大。

[0540] 令人感兴趣是应注意，已报导叠氮化钠抑制 SecA 的易位 ATP 酶活性和革兰氏阴性细菌的转运，对荧光素类似物极具耐性，而其可渗透的渗漏突变体 NR698 展示出高敏感性。所述结果表明外膜屏障可能是所观察到的活性差异的原因。在所测试的荧光素类似物之中，二碘荧光素 (DI)、伊红 Y(EY) 和二硝基荧光素 (DN) 展示出在毫摩尔范围内的 MIC 值，而 RB 和 EB 以在微摩尔范围的 MIC 值展现较强抑制。RB 还以低浓度 (50 μM) 完全抑制液体培养物中大肠杆菌 NR698 的生长。RB 在存在或不存在补充到培养基的 0.2％葡萄糖的情况下展示出相同的抑菌活性水平，表明 F_1F_0- 质子 ATP 酶不是抑制的主要靶点。

[0541] 所观察到的针对细菌生长的抑制作用验证了 SecA 抑制剂可用作抗微生物剂的想法。RB 的抑制性效能是在个位数微摩尔范围内，这与在膜在前体蛋白质存在下使用截短 SecA 和 SecA 获得的 IC_{50}值相似。在 EB 的情况下，MIC 值比在 ATP 酶抑制分析中获得的 IC_{50} 值高得多。许多原因可促成所述结果。关键考虑因素是渗透性。如在使用野生型大肠杆菌菌株获得的结果下可见，观察到最小抑制。然而，在使用渗漏突变体 NR698 时，抑制性效能实质上增大。

[0542] 令人感兴趣是应注意，已报导叠氮化钠在体外抑制 SecA 的易位 ATP 酶活性和前体蛋白跨内膜囊泡转运。缺乏经刺激的易位 ATP 酶活性的 SecA 突变体展示出体外前蛋白易位的缺陷。前体蛋白 proOmpA 体外易位到膜囊泡中也受到 RB 和 EB 抑制。与 EcSecA 的易位 ATP 酶相比，体外易位对 RB 和 EB 甚至更敏感。还针对叠氮化钠报导了类似差异，但体外蛋白质易位和细胞生长展示类似敏感性。在 RB 和 EB 的情况下，与体外蛋白质易位相比体内

生长显著较不敏感。这又可归因于抑制剂的不同膜渗透率。虽然叠氮化钠是小无机分子，但 RB 和 EB 是大得多的有机分子，其可能展现通过细菌膜的较低渗透性。

[0543] 由于渗透性对于 RB 和 EB 的抗菌作用很重要，还检查了没有外膜屏障的革兰氏阳性细菌枯草杆菌。枯草杆菌展示出与渗漏大肠杆菌突变体 NR698 类似的对荧光素类似物的高敏感性。实际上，RB 和 EB 针对渗透性不是主要问题的革兰氏阳性细菌极其有效。

[0544] 除了抑菌研究之外，还研究了杀细菌作用。在指数期细胞的一小时处理之后，在过夜孵育之后测定集落形成单位 (CFU)。RB 以浓度依赖性方式展示较强的杀细菌作用。在 100 μM RB，细胞存活率在渗漏突变体大肠杆菌 NR698 中降低约 10 个对数单位而在枯草杆菌中降低 8 个对数单位。细胞密度在 100 μM RB 存在下直到 90 分钟的孵育时间不降低，表明 RB 对两种细菌的杀细菌作用不由细胞分解引起。已报导了 RB 可以未知的机制在黑暗中抑制金黄色葡萄球菌生长并将其杀伤，而一些卤化荧光素充当抗微生物作用中的光敏化剂从而主要通过光氧化来杀伤各种其它细菌。如早先所论述，在这一研究中的实验性条件下，光氧化不大可能是抑菌和杀细菌作用的主要机制。综合而言，结果表明 SecA 可为荧光素类似物的靶点，且对 ATP 酶和 SecA 依赖性蛋白质易位的抑制可能有助于抗菌作用。

[0545] 由于文献报导其它荧光素类似物结合于含有核苷酸结合位点的酶，故执行计算机模拟建模。动力学实验的结果表明 RB 和 EB 在低 ATP 浓度下是针对 ATP 的竞争性抑制剂。所述结果指示这些化合物结合于高亲和力 ATP 结合位点。因此，RB、EB 和 DI 的结构对接到高亲和力 ATP 结合位点中。RB 和 EB 展示出极其类似预测的结合概况，而 DI 由于缺乏二碘部分而展示出不同构象。出于比较，SecA 的易位活性的结合模式和细菌生长可能产生替代性抗微生物策略。用于这一研究的荧光素类似物是羟基氧杂蒽。氧杂蒽衍生物是熟知的且已被用作食品添加剂一段时间。尽管一些氧杂蒽染料具有安全性问题，但那些染料中的十种可由美国食品和药物管理局 (US Food and Drug Administration ;FDA) 批准用于食品、药物或化妆品用途，据报导 RB 处于 II 期临床试验用于治疗转移性黑素瘤。EB 是目前唯一 FDA 批准用于食品的氧杂蒽衍生物。

[0546] 这些荧光素类似物作为 SecA 抑制剂具有数个优点 :商业可获得的便利性、高度可溶于水、供进一步修饰用的已知化学结构以及对于食品和药物用途来说相对低毒性或无毒性。

[0547] 实例 2 :孟加拉玫瑰红类似物作为 SecA 抑制剂

[0548] 通用

[0549] 细菌菌株和生长条件

[0550] 外膜渗漏突变体菌株大肠杆菌 NR698(鲁伊斯 (Ruiz) 等人，细胞 (Cell),2005,121:307-317 ;由普林斯顿大学的托马斯 J 斯拉维提供) 和枯草杆菌 168(实验室库存) 在 37℃下生长于卢里亚 - 贝尔塔尼 (LB) 培养基中。

[0551] 蛋白质制备

[0552] EcSecAN68(一种含有 N 端催化域的 EcSecA 的截短突变体)、EcSecA 和 BsSecA 用于研究 RB 类似物的体外抑制作用。这些蛋白质如先前所述纯化 (陈 (Chen) 等人，生物化学杂志 (J.Biol.Chem.)1996,271:29698-29706 ;陈等人，细菌学杂志 (J.Bacteriol.)1998,180:521-531)。

[0553] 体外 ATP 酶活性分析

[0554] 孔雀绿比色分析用于测定RB类似物针对SecA蛋白的ATP酶活性的抑制作用。在这一分析中,ATP酶分析在不同浓度的抑制剂下进行,且IC_{50}被定义为可抑制酶的50%ATP酶活性的化合物浓度。由于RB类似物溶解于100%DMSO中,故最终分析中存在5%DMSO。

[0555] 抑菌作用

[0556] 抑菌作用根据临床和实验室标准协会(Clinical and Laboratory Standards Institute)的指导原则(抗微生物易感性测试的执行标准(Performance standards for antimicrobial susceptibility testing).M100-S21;第21次信息补充.临床和实验室标准协会,宾夕法尼亚州韦恩(Wayne,PA.)2011)通过液体微稀释法测试。这一分析在96孔微量滴定盘中在正常室内光线条件下执行。所有细菌均生长在LB培养液中,且在OD_{600}达到0.5时,将培养物稀释到OD_{600}约等于0.05。向每一孔中加入97.5μl稀释的培养物和2.5μl化合物。将细胞在37℃下在振荡(250rpm)下孵育24小时。MIC是细胞不能生长的最低抑制剂浓度。

[0557] 杀细菌作用

[0558] 枯草杆菌168生长于LB培养液中。在OD_{600}达到0.5时,将97.5μl培养物和2.5μl化合物加入到1.5mL艾本德管(Eppendorf tube)中。在37℃下在振荡(1000rpm)下孵育1小时后,培养物用LB依序稀释且展涂在LB板上。杀细菌作用通过计数减少的活集落的数目来测定。这一分析在正常室内光线条件下执行。

[0559] 卵母细胞中的SecA-脂质体离子通道活性分析

[0560] 脂质体如先前所述制备(谢(Hsieh)等人,生物化学杂志2011,286,44102-44109;林(Lin)等人,膜生物学杂志(J.Membr.Biol.)2006,214,103-113;林等人,膜生物学杂志2012,245,747-757)。将大肠杆菌总脂质(阿万蒂公司(Avanti))干燥,再悬浮于150mM KCl中,且在冰水浴中超声处理直到溶液变澄清(通常持续3-5分钟)。将脂质体样品储存在-80℃下且仅在使用之前解冻一次。卵母细胞是从活蛙爪蟾(Xenopus laevis,爪蟾快递公司(Xenopus Express,Inc))获得的且用如所描述的样品混合物注射。50nl样品混合物使用Nanoject II注射器(宾夕法尼亚州布鲁莫尔的杜伦孟德科学公司(Drummond Scientific Co.,Broomall,PA))注射到卵母细胞的暗极位点中。在注射之后记录三小时离子电流。每一组分的量是120ng脂质体、120ng SecA、14ng proOmpA、2mM ATP和1mM Mg^{2+}。卵母细胞中每一组分的有效浓度基于500nl的卵母细胞平均体积。

[0561] 孟加拉玫瑰红类似物的合成

[0562] 3-溴-1-(2-羟苯基)丙-1-酮(3):

[0563] 向间苯二酚1(10g,91mmol)和3-氯丙酸2(10g,92mmol)的混合物中一次性加入三氟甲烷磺酸(29.6mL)。在80℃下搅拌30分钟后,将反应混合物冷却到室温且倾入到40mL二氯甲烷(DCM)和40mL水中。分离有机层,且水层用DCM萃取两次。合并的有机层用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,接着过滤,且在减压下蒸发。粗产物3(11.4g)直接用于下一步骤。

[0564] 7-羟基色满-4-酮(4):

[0565] 在0℃-5℃下向2N NaOH 400mL的溶液中一次性加入粗产物3(11.4g)。溶液经2小时温热到室温,接着用6N H_2SO_4酸化到pH约4,且最后用乙酸乙酯萃取。合并的有机层

用水和盐水洗涤，经 Na_2SO_4 干燥，过滤且在减压下蒸发，得到粗产物 4，所述粗产物在真空下干燥过夜且直接用于下一步骤。

[0566] 7- 甲氧基色满 -4- 酮 (5)：

[0567] 向 4 于 200mL 丙酮中的溶液中加入 K_2CO_3(10g,72.5mmol) 和过量碘甲烷 (5mL,80.1mmol)。接着，将反应混合物在回流下加热 3 小时。将固体滤出，且在减压下蒸发溶剂。所得残余物通过硅胶柱色谱 (己烷 : 乙酸乙酯 5:1) 纯化，得到 5(8.5g,53％对于 3 个步骤)。1H-NMR(CDCl3)：δ 7.86-7.83(d,J = 8.8Hz,1H),6.60-6.58(d,J = 8.8Hz,1H),6.42(s,1H),4.54-4.52(t,J = 5.2Hz,1H),3.85(s,3H),2.78-2.75(t,J = 4.8Hz,1H)；ESIMS:179.1[M+H]+。

[0568] 7- 甲氧基 -3'-H- 螺 [色满 -4,1'- 异苯并呋喃]-3'- 亚胺 (6)

[0569] 在 -78℃下向 2- 溴苯甲腈 (250mg,1.37mmol) 于 5mL THF 中的溶液中加入 2.5M n-BuLi(0.55mL,1.37mmol)。将反应混合物在这个条件下保持搅拌 40 分钟。接着，缓慢加入含 5(150mg,0.91mmol) 的 4mL THF，且将反应混合物在相同温度下再搅拌 30 分钟，随后将反应温度经 1 小时的时间温热到室温。反应借助于加入饱和 NH_4Cl 来停止，且混合物用 DCM 萃取。DCM 溶液用水和盐水洗涤，且经 Na_2SO_4 干燥。将固体滤出，且在减压下蒸发滤液。残余物通过硅胶柱色谱 (己烷 : 乙酸乙酯 5:1) 纯化，得到 6(165mg,64％)。^{1}H-NMR($CDCl_3$)：δ 7.95-7.94(d,J = 6.8Hz,1H),7.59-7.52(m,2H),7.19-7.17(d,J = 6.8Hz 1H),6.52-6.46(m,2H),6.40-6.37(dd,J = 2.8,8.8Hz,1H),4.49-4.47(dd,J = 2.4,7.2Hz,2H),3.78(s,3H),2.56-2.50(m,1H),2.19-2.15(d,J = 14.8Hz,1H)；^{13}C-NMR($CDCl_3$)：δ 166.3,161.4,156.4,149.6,132.6,130.0,129.6,129.2,123.8,122.0,113.7,108.4,101.3,84.0,63.1,55.2,36.0；ESI-MS:282.1$[M+H]^+$。

[0570] 7- 甲氧基 -3'H- 螺 [色满 -4,1'- 异苯并呋喃]-3'- 酮 (7)：

[0571] 向 6(205mg,0.73mmol) 于 10mL 乙醇和 10mL 水中的溶液中加入 NaOH(0.5g,12.5mmol)。将反应混合物在回流下加热 3.5 小时，随后冷却降到室温且用 4N HCl 酸化到 pH 约 5。接着，反应混合物用乙酸乙酯萃取，用水和盐水洗涤，经 Na_2SO_4 干燥，且过滤。在减压下蒸发溶剂，得到残余物，所述残余物通过硅胶柱色谱 (己烷 : 乙酸乙酯 10:1) 纯化，得到 7(110mg,54 ％)。^{1}H-NMR($CDCl_3$)：δ 7.98-7.96(d,J = 7.6Hz,1H),7.71-7.68(t,J = 6.8Hz 1H),7.62-7.58(t,J = 7.2Hz,1H),7.29-7.27(d,J = 7.2Hz,1H),6.46-6.35(m,3H),4.52-4.49(d,J = 11.2Hz,2H),3.77(s,3H),2.65-2.57(m,1H),2.18-2.14(d,J = 14.4Hz,1H)；^{13}C-NMR($CDCl_3$)：δ 169.3,161.7,156.8,152.4,134.5,129.6,129.5,126.9,125.6,122.3,112.4,108.6,101.4,82.6,63.2,55.3,35.9；GC-MS:282[M]。[0572] 7-(甲氧基色满 -4- 基) 苯甲酸 (8)：

[0573] 化合物 8 根据用于制备 5a 的相同程序以 92％产率合成。^{1}H-NMR($CDCl_3$)：δ 8.10-8.08(dd,J = 0.8,7.6Hz,1H),7.48-7.44(dt,J = 1.2,7.2Hz,1H),7.35-7.31(dt,J = 1.2,7.6Hz,1H),7.12-7.09(t,J = 6.0Hz,1H),6.72-6.70(d,J = 8.4Hz,1H),6.47-6.42(m,2H),5.23-5.19(t,J = 6.0Hz,1H),4.22-4.17(m,2H),3.84(s,3H),2.48-2.44(m,1H),2.11-2.04(m,1H)；^{13}C-NMR($CDCl_3$)：δ 172.8,159.3,156.3,148.4,132.7,131.4,131.2,130.8,128.4,126.3,117.1,107.7,101.3,63.9,55.2,36.4,31.4；ESI-MS:307.2$[M+Na]^+$；

GC-MS:284[M]。

[0574] 2-(7-羟基色满-4-基)苯甲酸(9):

[0575] 在0℃-5℃下在N_2气氛下向8(20mg,0.07mmol)于DCM(2mL)中的溶液中缓慢加入含1M BBr_3(0.21mL,0.21mmol)的DCM。在相同温度下搅拌2小时后,反应借助于加入冰水来停止,随后用DCM萃取。合并的有机层用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,且过滤,随后在减压下蒸发溶剂。粗产物通过硅胶柱色谱(己烷:乙酸酯10:1)纯化,得到9(12mg,64%)。^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ8.09-8.07(d,d,J=1.6,8.0Hz,1H),7.48-7.44(m,1H),7.35-7.29(m,1H),7.11-7.09(d,J=7.6Hz,1H),6.67-6.65(d,J=8.4Hz,1H),6.41-6.41(d,J=2.4Hz,1H),6.36-6.39(d,d,J=2.8,8.4Hz,1H),5.20-5.17(t,J=9.2Hz,1H),4.19-4.15(m,2H),2.48-2.42(m,1H),2.10-2.05(m,1H);^{13}C-NMR($CDCl_3$):δ156.3,155.20,148.3,132.7,131.5,131.3,130.7,128.4,126.3,117.3,108.4,103.2,63.9,36.4,31.4,30.9;ESI-MS:293.4$[M+Na]^+$。

[0576] 2-(6,8-二溴-7-羟基色满-4-基)苯甲酸(10a)和2-(7-羟基-6,8-二碘色满-4-基)苯甲酸(10b):

[0577] 对于10a:根据用于制备23a的相同程序,其中产率为62%。^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ8.21-8.29(dd,J=1.2,7.6Hz,1H),7.77-7.73(dt,J=1.6,7.6Hz,1H),7.61-7.56(dt,J=1.2,7.6Hz,1H),7.40-7.39(dd,J=0.8,7.2Hz,1H),7.00(s,1H),4.71-4.68(m,1H),4.32-4.27(m,1H),3.40-3.36(t,J=8.0Hz,1H),2.48-2.24(m,1H),2.23-2.17(m,1H);^{13}C-NMR($CDCl_3$):δ172.6,162.7,161.9,139.7,138.6,135.8,131.0,129.4,127.9,126.6,122.5,106.8,68.3,38.3,30.9,30.3;ESI-MS:429.2,427.4,426.0$[M+H]^+$。

[0578] 10b:用于制备23b的相同程序以65%产率使用。^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ8.24-8.22(d,J=8.0Hz,1H),7.77-7.73(dt,J=1.2,7.6Hz,1H),7.62-7.58(dt,J=1.2,8.0Hz,1H),7.38-7.36(d,J=7.6Hz,1H),7.30(s,1H),4.74-4.68(m,1H),4.30-4.24(m,1H),3.32-3.28(t,J=7.6Hz,1H),2.37-2.19(m,2H);ESI-MS:543.0$[M+Na]^+$。

[0579] 1-溴-6-甲氧基萘(12):

[0580] 向无水$CuBr_2$(77mg,0.35mmol)于无水MeCN中的悬浮液中一次性加入亚硝酸叔丁酯。将反应混合物在室温下在N_2气氛下搅拌30分钟。将11(50mg,0.29mmol)于2mL MeCN中的溶液缓慢加入到悬浮液中,且将所得混合物在室温下搅拌1小时,且接着倾入到2mL 1N HCl中。分离有机相,且用乙酸乙酯萃取水层。合并的有机层用饱和$NaHCO_3$和盐水洗涤,且经Na_2SO_4干燥。将固体滤出,且在减压下蒸发溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(己烷:乙酸酯20:1)纯化,得到12(10mg,14%)。^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ8.22-8.20(d,J=9.2Hz,1H),7.68-7.66(d,J=8.0Hz,1H),7.47-7.44(dd,J=1.2,7.6Hz,1H),7.38-7.34(t,J=8.0Hz,1H),7.30-7.27(dd,J=2.4,9.2Hz,1H),7.16-7.15(d,J=2.8Hz,1H),3.95(s,3H);^{13}C-NMR($CDCl_3$):δ158.2,135.9,131.9,126.4,126.2,126.0,126.0,123.9,119.7,106.1,55.3。

[0581] 2-(6-甲氧基萘-1-基)苯甲酸甲酯(13):

[0582] 将12(50mg,0.2mmol)、(2-(甲氧基羰基)苯基)硼酸(80mg,0.44mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(30mg,0.026mmol)和K_2CO_3(65mg,0.47mmol)于3mL DMF中的溶液在90℃-100℃下在N_2气氛下加热过夜。将反应混合物冷却到室温,随后加入水。反应混合物用乙酸乙酯

萃取。合并的有机层用水和盐水洗涤，且经 Na_2SO_4 干燥。将固体滤出，且在减压下蒸发溶剂。粗产物通过硅胶柱色谱（己烷：乙酸酯 25:1）纯化，得到 13(34mg,56％)。^{1}H-NMR(CDCl_3)：δ 8.04-8.02(dd,J ＝ 1.2,8.0Hz,1H),7.78-7.76(d,J ＝ 8.0Hz,1H),7.64-7.60(dt,J ＝ 1.2,7.6Hz 1H),7.54-7.40(m,4H),7.22-7.19(m,2H),7.07-7.04(dd,J ＝ 2.8,9.2Hz,1H),3.98(s,3H),3.42(s,3H),2.19-2.15 ;ESI-MS:293.2[M+H]$^+$。

[0583] 2-(6-甲氧基萘-1-基）苯甲酸 (14)：

[0584] 向 13(130mg,0.4mmol) 于 2.5mL 乙醇中的溶液中加入 1N NaOH(2.2mL,2.2mmol)。将反应混合物在回流下加热 4 小时。将反应混合物冷却到室温且用 2N HCl 酸化到 pH 约 5。混合物用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用水和盐水洗涤，且经 Na_2SO_4 干燥。将固体滤出，且在减压下蒸发溶剂，得到 14(123mg,100％)。^{1}H-NMR($CDCl_3$)：δ 8.10-8.08(dd,J ＝ 1.2,7.6Hz,1H),7.76-7.74(d,J ＝ 8.0Hz,1H),7.65-7.61(dt,J ＝ 1.2,7.6Hz 1H),7.54-7.36(m,4H),7.20-7.16(m,2H),7.05-7.02(dd,,J ＝ 2.8,9.2Hz,1H),3.98(s,3H) ;ESI-MS:279.4[M+H]$^+$,301.2[M+Na]$^+$。

[0585] 2-(6-羟基萘-1-基）苯甲酸 (15)：

[0586] 在 0℃ -5℃下在 N_2 气氛下向 14(24mg,0.086mmol) 于 DCM(2mL) 中的溶液中缓慢加入含 1M BBr_3(0.26mL,0.26mmol) 的 DCM。在相同温度下搅拌 2 小时后，反应借助于加入冰水来停止。反应混合物用 DCM 萃取。合并的有机层用水和盐水洗涤，且经 Na_2SO_4 干燥。将固体滤出，且在减压下蒸发溶剂。粗产物通过硅胶柱色谱（己烷：乙酸酯 10:1）纯化，得到 15(15mg,67％)。^{1}H-NMR(CD_3OD)：δ 7.99-7.97(dd,J＝1.2,7.6Hz,1H),7.63-7.57(m,2H),7.52-7.48(dt,J ＝ 1.2,7.6Hz 1H),7.39-7.31(m,3H),7.15-7.15(d,J ＝ 2.4Hz,1H),7.08-7.06(dd,,J ＝ 2.4,6.8Hz,1H),6.96-6.93(dd,J ＝ 2.8,9.2Hz,1H),4.93(s,br,1H) ;^{13}C-NMR(CD_3OD)：δ 169.8,154.7,141.4,139.6,135.1,132.3,131.5,131.0,129.4,127.1,127.0,126.9,125.5,125.2,123.0,117.7,108.8 ;ESI-MS:263.2[M-H]$^-$。

[0587] 2-(6-羟基-5-碘萘-1-基）苯甲酸 (16)：

[0588] 化合物 16 根据与 24b 的程序相同的程序以 35％产率合成。^{1}H-NMR(CD_3OD)：δ 8.09-8.06(d,J ＝ 8.8Hz,1H),8.01-7.99(dd,J ＝ 1.2,7.6Hz,1H),7.63-7.594(dt,J ＝ 1.2,7.2Hz,1H),7.55-7.47(m,2H),7.33-7.13(t,J ＝ 9.2Hz,2H),7.15-7.13(dd,J＝0.8,6.8Hz 1H),7.00-6.98(d,J＝9.2Hz 1H) ;^{13}C-NMR(CD_3OD)：δ 169.4,155.0,141.1,140.2,135.6,132.1,131.5,131.1,129.8,129.6,127.6,127.5,127.3,126.7,123.7,116.0,83.5 ;ESI-MS:389.2[M-H]$^-$。

[0589] 3,6-二羟基-9H-氧杂蒽-9-酮 (18a)：

[0590] 将 2,2',4,4'-四羟基二苯甲酮 (5g,20.3mmol) 在 210 ℃ -220 ℃（砂浴）下在 75mL 圆底耐压烧瓶中加热 4 小时。反应混合物中的黄色粉末变成褐色固体。粗产物未经纯化即用于下一步骤。^{1}H-NMR(DMSO-D_6)：δ 10.81(s,2H),7.99-7.97(d,J ＝ 8.8Hz,2H),6.87-6.81(m,4H) ;^{13}C-NMR(DMSO-D_6)：δ 174.3,163.8,157.9,128.2,114.4,114.1,102.5 ;ESI-MS:229.2[M+H]$^+$。

[0591] 2,4,5,7-四溴-3,6-二羟基-9H-氧杂蒽-9-酮 (18b)：

[0592] 在 0 ℃ -5 ℃下向 18(500mg,2.2mmol) 和 49％ HBr(1.8mL,10.96mmol) 于甲醇 (11mL) 和水 (11mL) 中的溶液中缓慢加入 30％ H_2O_2(1.18mL,9.9mmol)。使反应混合物温热

到室温且再搅拌 4 小时。在室温下在减压下蒸发溶剂，且褐色的粗残余物通过硅胶柱色谱（己烷：乙酸酯 10:1）纯化，得到 18b(715mg,60％)。^{1}H-NMR(DMSO-D_6)：δ 8.19-8.19(d,J＝0.8Hz,2H)；^{13}C-NMR($CDCl_3$)：δ 172.3,157.4,153.2,128.9,115.7,109.1；ESI-MS:540.9,542.8,546.9[M-H]$^-$。

[0593] 3,6-二羟基-4,5-二碘-9H-氧杂蒽-9-酮(18c)：

[0594] 在室温下向 18(500mg,2.2mmol)、KI(96mg,5.79mmol)和 KIO_3(619mg,2.89mmol)于甲醇(4mL)和水(16mL)中的溶液中缓慢加入 1M HCl(8.93mL,8.93mmol)，且将反应混合物搅拌过夜。反应借助于加入冰水来停止，且用乙酸乙酯萃取。合并的乙酸乙酯用水和盐水洗涤，且经 Na_2SO_4 干燥，且过滤。在减压下蒸发溶剂，随后进行硅胶柱色谱（己烷：乙酸酯 20:1），得到 18c(598mg,57％)。^{1}H-NMR(DMSO-D_6)：δ 11.70(s,2H),8.02-7.97(dd,J＝0.8,8.4Hz,2H),7.03-7.01(dd,J＝0.8,8.4Hz,2H)；ESI-MS:480.8[M+H]$^+$。

[0595] 3,6-二甲氧基-9H-氧杂蒽-9-酮(19)：

[0596] 在 100mL 圆底烧瓶中加入 18(1g,4.4mmol)、K_2CO_3(0.9g,6.6mmol)、MeI(1.1mL,17.5mmol)和 50mL 丙酮，且将反应混合物在回流下加热 3 小时。将反应混合物过滤，且用乙酸乙酯洗涤两次。将合并的有机层蒸发，且通过硅胶柱色谱（己烷：乙酸酯 5:1）纯化，得到化合物 19(2.3g,45％来自 17)。^{1}H-NMR($CDCl_3$)：δ 8.23-8.20(dd,J＝1.2,8.8Hz,2H),6.92-6.89(dt,J＝2.0,8.8Hz,1H),6.83(s,6H)；^{13}C-NMR($CDCl_3$)：δ 176.1,164.7,158.0,128.2,115.7,112.9,100.2,55.8；ESI-MS:295.2[M+K]$^+$。

[0597] 9-亚环戊基-3,6-二甲氧基-9H-氧杂蒽(20a)：

[0598] 向镁(307mg,12.8mmol)于 100mL 无水 THF 中的悬浮液中加入环丙基溴(1.4mL,12.5mmol)。将混合物在回流温度下维持 3 小时。在此时，镁几乎完全消失。将反应物冷却降到室温。将 19(1g,4.1mmol)于 20mL 无水 THF 中的溶液缓慢加入到反应混合物中。将所得混合物在室温下搅拌过夜。加入饱和 NH_4Cl，随后用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用水和盐水洗涤，经 Na_2SO_4 干燥，且过滤。在减压下蒸发溶剂，得到褐色残余物。在用硅胶柱色谱（己烷：乙酸酯 20:1）纯化之后，得到呈淡黄色固体状的 20a(780mg,65％)。^{1}H-NMR($CDCl_3$)：δ 7.41-7.99(t,J＝4.8,4.4Hz,2H),6.72-6.70(m,4H),3.86(s,6H),2.69-2.65(t,J＝6.8Hz,4H),1.72-1.68(m,4H)；^{13}C-NMR($CDCl_3$)：δ 158.9,154.0,138.8,128.6,119.5,118.9,108.8,101.0,55.4,33.5,25.9；ESI-MS:309.5[M+H]$^+$。

[0599] 3,6-二甲氧基-9-(丙-2-亚基)-9H-氧杂蒽(20b)：

[0600] 化合物 20b 根据与 20a 的程序相同的程序以 55％产率合成。^{1}H-NMR($CDCl_3$)：δ 7.34-7.32(d,J＝8.4Hz,2H),6.76-6.70(m,4H),3.84(s,6H),2.11(s,6H)；^{13}C-NMR($CDCl_3$)：δ 158.8,155.0,128.9,127.6,121.7,119.7,108.8,101.4,55.4,23.3；ESI-MS:283.5[M+H]$^+$。

[0601] 9-环戊基-3,6-二甲氧基-9H-氧杂蒽(21a)：

[0602] 向含化合物 20a(100mg,0.32mmol)的 20mL 甲醇中加入催化量的 10％ Pd-C。将反应物在真空下脱气且用氢气冲洗 3 次。反应混合物用 H_2 气球氢化 2 小时。接着，使反应混合物通过小漏斗中的硅胶且用 2mL 甲醇冲洗。在蒸发溶剂之后，粗产物通过硅胶柱色谱（己烷：乙酸酯 15:1）纯化，得到 21a(98mg,97％)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)：δ 7.11-7.09(d,J = 8.4Hz,2H),6.68-6.65(m,4H),3.83(s,3H),3.76-3.74(d,J = 8.4Hz,1H),1.96-1.94(d,J = 6.0Hz,1H),1.61-1.21(m,8H)；^{13}C-NMR($CDCl_3$)：δ 159.0,153.4,129.5,118.1,109.3,101.3,55.4,50.4,42.0,29.4,24.2；ESI-MS:311.3$[M+H]^+$。

[0603] 9-异丙基-3,6-二甲氧基-9H-氧杂蒽(21b)：

[0604] 化合物21b根据与21a的程序相同的程序以87％产率合成。^{1}H-NMR($CDCl_3$)：δ 7.11-7.08(dd,J = 3.2,6.8Hz,2H),6.70-6.68(m,4H),3.85(s,3H),3.74(m,1H),1.92(m,1H),0.82-0.80(dd,J = 2.0,6.8Hz,6H)；^{13}C-NMR($CDCl_3$)：δ 159.1,153.6,129.8,116.6,109.4,101.1,55.3,44.4,38.0,18.8；ESI-MS:285.2$[M+H]^+$。

[0605] 9-己基-3,6-二甲氧基-9H-氧杂蒽(21c)：

[0606] 化合物21c根据与21a的程序相同的程序以78％产率合成。^{1}H-NMR($CDCl_3$)：δ 7.12-7.12(d,J＝7.6Hz,2H),6.70-6.67(m,4H),3.93(m,1H),3.84(m,6H),1.72-1.70(m,2H),1.25-1.20(m,J＝2.4Hz,8H),0.88-0.85(t,J＝6.4Hz,3H)；^{13}C-NMR($CDCl_3$)：δ 159.0,152.8,129.1,117.8,109.7,101.2,55.3,41.0,37.5,31.8,29.4,25.2,22.6,14.1；ESI-MS:325.1$[M+H]^+$。

[0607] 9-环己基-3,6-二甲氧基-9H-氧杂蒽(21d)：

[0608] 化合物21d根据与21a的程序相同的程序以79％产率合成。^{1}H-NMR($CDCl_3$)：δ 7.09-7.06(t,J = 4.4Hz,2H),6.99-6.66(m,4H),3.8(s,6H),3.70-3.69(d,J = 4.0Hz,1H),1.69-1.58(m,6H),1.14-0.88(m,5H)；^{13}C-NMR($CDCl_3$)：δ 159.0,153.7,129.8,117.0,109.4,101.1,55.3,48.0,44.3,29.3,26.5,26.2；ESI-MS:325.1$[M+H]^+$。

[0609] 9-环戊基-9H-氧杂蒽-3,6-二醇(22a)：

[0610] 在0℃-5℃下在N_2气氛下向20a(440mg,1.4mmol)于DCM(35mL)中的溶液中缓慢加入含1M BBr_3(7mL,7mmol)的DCM。在相同温度下搅拌2小时后,反应借助于加入冰水来停止,且接着用DCM萃取。合并的DCM层用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,且过滤。在减压下蒸发溶剂,随后通过硅胶柱色谱(己烷：乙酸酯10:1)纯化,得到22a(254mg,64 ％)。^{1}H-NMR(CD_3OD)：δ 6.94-6.92(t,J = 4.4Hz,2H),6.53-6.51(m,4H),3.54-3.52(d,J = 6.4Hz 1H),1.81-1.78(m,1H),1.39-1.29(m,6H),1.15-1.10(m,2H)；^{13}C-NMR(CD_3OD)：δ 156.2,153.4,129.5,117.2,109.9,102.4,50.4,41.8,29.0,23.9；HRMS-ESI $C_{18}H_{18}O_3$的计算值：282.3337。实验值：281.1173$[M-H]^-$；ESI-MS:281.3$[M-H]^-$。

[0611] 9-异丙基-9H-氧杂蒽-3,6-二醇(22b)：

[0612] 化合物22b根据与22a的程序相同的程序以63％产率合成。^{1}H-NMR(CD_3OD)：δ 6.98-6.96(d,J = 8.4Hz,2H),6.56-6.49(m,4H),3.61-3.60(d,J = 4.0Hz 1H),1.81-1.78(m,1H),0.72-0.70(d,J = 6.4Hz,6H)；^{13}C-NMR(CD_3OD)：δ 156.4,153.5,129.6,115.5,109.9,102.1,44.1,37.8,17.8；ESI-MS:255.1$[M-H]^-$。

[0613] 9-己基-9H-氧杂蒽-3,6-二醇(22c)：

[0614] 化合物22c根据与22a的程序相同的程序以59.5％产率合成。^{1}H-NMR(DMSO)：δ 9.46(s,2H),7.91-7.89(d,J = 9.6Hz,2H),6.52-6.50(d,J = 8.0Hz,2H),6.43(s,2H),3.81(m,1H),1.98-0.74(m,13H)；^{13}C-NMR($CDCl_3$)

：δ 157.1,152.5,129.6,116.1,111.2,102.7,41.0,36.7,31.6,29.1,24.9,22.4,14.3；ESI-MS:297.3[M-H]⁻。

[0615] 9-环己基-9H-氧杂蒽-3,6-二醇(22d)：

[0616] 化合物22d根据与22a的程序相同的程序以67％产率合成。^{1}H-NMR(CD_3OD)：δ 6.95-6.93(d,J = 8.0Hz,2H),6.54-6.49(m,4H),3.56-3.55(d,J = 4.0Hz,1H),1.62-1.36(m,6H),1.08-0.77(m,5H)；^{13}C-NMR(CD_3OD)：δ 156.3,153.6,129.6,115.9,109.9,102.1,47.7,44.0,29.0,26.2,26.1；HRMS-ESI:$C_{19}H_{20}O_3$的计算值:296.36。实验值:295.1346[M-H]⁻;ESI-MS:295.0[M-H]⁻。

[0617] 2,4,5,7-四溴-9-环戊基-9H-氧杂蒽-3,6-二醇(23a)：

[0618] 在0℃-5℃下向22a(82mg,0.29mmol)和49％HBr(0.24mL,1.45mmol)于甲醇(1mL)中的溶液中缓慢加入30％H_2O_2(0.15mL,1.31mmol)。接着，使反应物温热到室温且再搅拌2小时。在室温下在减压下蒸发溶剂，且粗橙色产物通过硅胶柱色谱(己烷：乙酸酯10:1)纯化，得到23a(103mg,60％)。^{1}H-NMR($CDCl_3$)：δ 7.41(S,2H),3.75-3.73(d,J = 6.8Hz,1H),2.03-0.89(m,9H)；^{13}C-NMR($CDCl_3$)：δ 150.5,149.3,130.5,119.5,104.5,100.0,49.7,42.4,29.0,23.8；ESI-MS:596.8,598.7[M+H]⁺。

[0619] 9-环戊基-2,4,5,7-四碘-9H-氧杂蒽-3,6-二醇(23b和23c)：

[0620] 在室温下向22a(134mg,0.48mmol)、KI(165.7mg,1.28mmol)和KIO_3(135mg,0.63mmol)于甲醇(0.26mL)和水(1.54mL)中的溶液中缓慢加入1M HCl(1.99mL,1.99mmol)。将反应物搅拌过夜，随后加入冰水以停止反应。反应混合物用乙酸乙酯萃取，且合并的乙酸乙酯层用水和盐水洗涤，且经Na_2SO_4干燥。在滤出固体之后，在减压下蒸发溶剂。粗产物用硅胶柱色谱(己烷：乙酸酯20:1)纯化，得到23b(156mg,42％)和23c(53mg,17％)。23b：^{1}H-NMR($CDCl_3$)：δ 7.53(s,2H),5.92(s,宽峰,2H),3.69-3.67(d,J = 6.8Hz 1H),1.90(m,1H),1.61-1.15(m,8H)；^{13}C-NMR($CDCl_3$)：δ 153.3,153.3,137.8,120.8,74.4,74.1,50.0,42.4,29.4,24.0；HRMS-ESI(-):$C_{18}H_{14}I_4O_3$的计算值:785.9198。实验值:784.7060[M-H]⁻。ESI-MS:784.8[M-H]⁻。23c：^{1}H-NMR($CDCl_3$)：δ 7.50(s,1H),7.47(s,1H),6.91(s,1H),5.86(s,宽峰,2H),3.68-3.66(d,J = 6.4Hz,1H),1.87(m,1H),1.54-1.44(m,6H),1.13(m,2H)；HRMS-ESI:$C_{18}H_{15}I_3O_3$的计算值:660.0233。实验值:658.8079[M-H]⁻。ESI-MS:659.1[M-H]⁻。

[0621] 2,4,5,7-四碘-9-异丙基-9H-氧杂蒽-3,6-二醇(23d)：

[0622] 23d根据与用于23b相同的程序以43％产率合成。^{1}H-NMR($CDCl_3$)：δ 7.50(s,2H),5.93(s,2H),3.65-3.64(d,J = 4.0Hz 1H),1.88-1.83(m,1H),0.98-0.74(m,6H)；^{13}C-NMR($CDCl_3$)：δ 153.3,153.3,138.1,119.1,74.6,74.0,44.5,38.0,18.6,14.2；ESI-MS:758.8[M-H]⁻。

[0623] 2-(3-乙酰氨基苯氧基)-4-硝基苯甲酸(26、27)：

[0624] 向24(1.5g,7.44mmol)于DMF(40mL)中的溶液中加入25(1.24g,8.19mmol)、K_2CO_3(1.5g,10.9mmol)和铜粉(61mg,0.85mmol)。将反应混合物在130℃下加热过夜。将反应物冷却到室温，且缓慢倾倒在冰过的1N HCl溶液(150mL)上。搅拌混合物，直到形成褐色固体。过滤固体，且用冷水洗涤，得到26。

[0625] 将粗固体溶解于浓硫酸(10mL)中,且在80℃下加热1小时。在冷却到室温之后,将反应混合物倾入到冰(150mL)中且搅拌1小时。将沉淀过滤且再悬浮于2.5%碳酸钠水溶液中。过滤固体,且用冷水洗涤,且在真空下干燥过夜。产物27未经进一步纯化即直接用于下一步骤。^{1}H-NMR(DMSO):δ8.36-8.29(m,2H),8.15-8.13(m,2H),7.88-7.86(d,J=8.8Hz,1H),6.76-6.55(m,4H);ESI-MS:279.0$[M+Na]^+$。

[0626] 3,6-二氨基-9H-氧杂蒽-9-酮(28):

[0627] 向27(1.20g,4.22mmol)于乙醇(100mL)中的溶液中加入$SnCl_2$(3.80g,16.88mmol)。将混合物在回流下加热过夜。在减压下蒸发溶剂,且残余物用1N NaOH(80mL)碱化,产生褐色沉淀,所述褐色沉淀直接用于下一步骤。

[0628] 3,6-双(二甲基氨基)-9H-氧杂蒽-9-酮(29):

[0629] 向28(1g,4.42mmol)于20mL DMF中的溶液中加入K_2CO_3(3.66g,26.5mmol)和碘甲烷(1.65mL,26.5mmol)。将反应混合物在100℃下加热过夜,随后冷却降到室温,且加入100mL DCM。反应混合物用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,且过滤。在减压下蒸发溶剂,得到粗产物,所述粗产物通过柱色谱(己烷:乙酸酯10:1到2:1)纯化,得到29(975mg,78%)。^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ8.13-8.08(d,J=5.2Hz,2H),6.77-6.71(m,2H),6.52-6.49(M,2H),3.12(S,12H);ESI-MS:283.1$[M+H]^+$。

[0630] 9-环戊基-N3,N3,N6,N6-四甲基-9H-氧杂蒽-3,6-二胺(30):

[0631] 向镁(64mg,2.67mmol)于10ml无水THF中的悬浮液中加入环丙基溴(0.27mL,2.5mmol)。将反应物在回流下加热3小时。在此时,镁几乎完全消失。将反应物冷却降到室温。将29(100mg,0.35mmol)于10mL无水THF中的溶液缓慢加入到反应混合物中。将反应物在室温下搅拌过夜。加入饱和NH_4Cl,随后用乙酸乙酯萃取反应混合物。合并的有机层用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,且过滤。在减压下蒸发溶剂,产生褐色残余物,所述褐色残余物直接用于下一步骤。

[0632] 向含粗产物的10mL甲醇中加入催化量的10%Pd-C。将混合物在真空下脱气,随后用氢气冲洗3次。在室温下用装满氢气的气球进行氢化。使反应混合物通过小漏斗中的硅胶,随后用甲醇洗涤2次。在减压下蒸发溶剂,随后通过硅胶柱色谱(己烷:乙酸酯15:1)纯化,得到30(64mg,54%)。^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ7.10-7.08(d,J=8.0Hz,2H),6.53-6.51(m,2H),3.74(m,1H),3.03(s,12H),2.01(m,1H),1.58-1.46(m,8H);^{13}C-NMR($CDCl_3$):δ153.7,150.2,129.4,114.6,107.6,100.2,50.8,41.6,40.7,29.5,24.3;ESI-MS:337.1$[M+H]^+$。

[0633] 结果

[0634] 为了评估合成的孟加拉玫瑰红(“RB”)类似物的抑制性作用(表4),将EcSecA N68用于初始酶促ATP酶筛选分析。EcSecA N68是缺乏下调性C端的大肠杆菌SecA的截短的蛋白质,其异位抑制ATP酶活性,且是用于筛选大量如先前所述化合物的最佳SecA蛋白质(陈等人,生物有机化学与医药化学(Bioorg Med Chem)2010,18(4),1617-1625;黄(Huang)等人,化学医药化学(ChemMedChem)2012,7(4),571-577)。初始筛选在100μM下进行。如从图1可见,两个系列的RB类似物22a-d和23a-d展示出对酶活性的显著抑制。含有‘D环’(携有羰基的环)且氯基从环A去除的RB类似物展示出实质上降低的活性或基本上无活性。这些化合物展示对大肠杆菌NR698无抗微生物活性(MIC:>250μM)。用甲基

掩蔽 22a-d 中的羟基 (21a-d,表 4) 或用 $^{-}N(CH3)_2$(30) 置换羟基还产生活性较弱或无活性的化合物 (图 1)。

[0635] 在通道活性分析中使用 EcSecA 和 BsSecA 两者评估在初始筛选中展示实质性抑制的类似物。这是发展用于在密切模拟细菌中情形的脂质体环境中测量 SecA 介导的蛋白质通道活性的卵母细胞中的半生理学分析 (谢等人 , 生物化学杂志 2011,286,44702-44709 ;林等人 , 膜生物学杂志 2006,214,103-113 ;林等人 , 膜生物学杂志 2012,245,747-757)。这一方法充当极好的证实性分析且用于产生 SAR 工作的定量数据。在通道活性分析中,许多化合物展示出强力抑制性活性 (表 5)。除 22d(其针对 EcSecA 比针对 BsSecA 更强约 2 倍) 之外,效能针对 EcSecA 和 BsSecA 大致相同。结果表明氧杂蒽的 9 位可以包容极大程度的修饰,包括芳基和环脂肪族和直链脂肪族取代。此外,合成的新类似物不需要在连接到 9 位的基团上具有羧基来展示效能。所述结果表明 RB 的生物活性形式最类似内酯形式,并非以游离羧酸酯基打开的环。由醌型部分的迈克尔加成 (Michael addition) 类型反应产生的所述环化对于包括荧光素在内的此类化合物是熟知的。举例来说,内酯形式是可商购的。使用脱羧基 RB 的进一步研究还展示了与 RB 自身相比相等或更好的抑制效能。

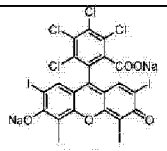
[0636] 为了研究这些化合物的抗微生物作用,评估了针对大肠杆菌 NR698、渗漏突变体和枯草杆菌 168 的活性类似物。在抗微生物分析中,所有非卤化类似物 (22a-d) 以两位数微摩尔范围内的 MIC 展示出较弱抑制性活性 (表 5)。然而,卤化类似物 (23a-d) 尽管具有较高分子量但仍展示出针对大肠杆菌 NR698 和枯草杆菌 168 两者的强力抗微生物活性。针对大肠杆菌 NR698,23a-d 与 RB 相比以个位数微摩尔 MIC 值展示出相等或更强力的活性。针对枯草杆菌 168, RB 仅以 100 μM 的 MIC 值展示出极弱活性。然而,23a 具有 22 μM 的 MIC,且其它卤化类似物 (23b-d) 具有在个位数微摩尔范围内的 MIC。具有远为较低分子量的非卤化类似物 (22a-d) 与 RB 相比也以在 13-75 μM 范围内的 MIC 展示出较强力的活性。总体而言,合成类似物与 RB 相比在抗微生物分析中更强力。

[0637] 这些类似物的体外酶促活性和离子通道活性分析始终不平行于抗微生物活性的分析。一方面,这并不是出人意料的, 因为抗微生物活性除了其它因素以外还取决于渗透性和可溶性。举例来说, RB 的较高分子量和带电荷羧酸酯基可能易于妨碍其膜渗透率且由此引起抗微生物活性降低。所述现象已在其它 SecA 类似物中观察到 (陈等人 , 生物有机化学与医药化学 2010,18:1617-1625 ;黄等人 , 化学医药化学 2012,7:571-577)。另外,经修饰的 RB 类似物不具有与 RB 相同的平面度问题,且由此可能不同样地堆叠并聚集,这应当有助于改进可溶性且因此改进渗透性。

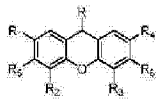
[0638] 进行杀细菌研究,且发现 20 μM 的 22a 或 22c 足以在一小时内杀伤 4-5log 的枯草杆菌 168,而 RB 几乎无作用 (图 2)。因此,尽管这些类似物的酶促抑制效能不如 RB 好,但抗微生物活性要强得多。这些结果还展示在筛选和评估 SecA 抑制剂中使用多重分析的重要性。

[0639] 表 4 :RB 类似物的结构

[0640]



RB



化合物编号	MW	R	R1	R2	R3	R4	R5	R6
RB	1017.6	氯化苯甲酸酯	I	I	I	I	NaO	=O
18a	228.2	=O	H	H	H	H	OH	OH
18b	543.8	=O	Br	Br	Br	Br	OH	OH
18c	480.0	=O	H	I	I	H	OH	OH
20a	308.4	亚环戊基	H	H	H	H	OMe	OMe
20b	282.3	丙-2-亚基	H	H	H	H	OMe	OMe
21a	310.4	环戊烷	H	H	H	H	OMe	OMe
21b	284.4	异丙基	H	H	H	H	OMe	OMe
21c	326.4	正己基	H	H	H	H	OMe	OMe
21d	324.4	环己烷	H	H	H	H	OMe	OMe
22a	282.3	环戊基	H	H	H	H	OH	OH
22b	256.3	异丙基	H	H	H	H	OH	OH
22c	298.2	正己基	H	H	H	H	OH	OH
22d	296.2	环己基	H	H	H	H	OH	OH
23a	597.9	环戊基	Br	Br	Br	Br	OH	OH
23b	785.9	环戊基	I	I	I	I	OH	OH
23c	660.0	环戊基	I	I	H	I	OH	OH
23d	759.9	异丙基	I	I	I	I	OH	OH
30	336.1	环戊基	H	H	H	H	NMe_2	NMe_2

[0641] 表 5 :RB 类似物的生物活性

[0642]

化合物编号	MW	离子通道，IC_{50}（μM）		MIC（μM）	
		EcSecA	BsSecA	大肠杆菌 NR698	枯草杆菌 168
RB	1017.6	0.4	0.3	5	100
22a	282.3	3.4	3.0	45	25
22b	256.3	4.3	4.9	90	75
22c	298.2	2.3	2.5	19	13
22d	296.3	2.8	6.6	25	22
23a	597.9	2.3	2.4	2	22
23b	785.9	2.5	3.8	1	6
23c	660.0	2.2	2.8	6	6
23d	759.9	2.8	2.5	4	6

[0643] 总结

[0644] 综上所述，成功合成并评估了二十三种新 RB 类似物。SAR 研究的结果指示了 (1) 氧杂蒽环对于活性很重要 ;(2) 氯化苯甲酸酯位置可以包容相当实质性的修饰且芳基环不是必需的 ;(3) 羧基对于活性不重要 ;以及 (4) 氧杂蒽环的卤素取代很重要。

[0645] 实例 3 :在卵母细胞中注射蛋白脂质体作为监测膜通道活性的工具 .

[0646] 脂质体制备

[0647] 将大肠杆菌总脂质提取物或合成脂质（阿万蒂极性脂质公司 (Avanti Polar Lipid, Inc)) 在 Thermo Savant 真空中干燥且再悬浮于含有 Tris-HCl 50mM(pH 7.6)、20mM NH_4Cl 和 25mM KCl 的 TAK 缓冲液中。悬浮液以两分钟暂停在 0℃冰 - 水浴中在 70％的振幅

下经历超声处理（飞世尔科技公司(Fisher Scientific)Sonic Dismembrator型号500)8到10分钟。乳光脂质体的粒径通过Beckman Coulter N5次微米级粒径分析器测量且展示出峰值在130nm周围的正态分布。将脂质体等分且储存于-80℃下直到使用。PC/PS比是2:1且PE/PG比是3:1。

[0648] 蛋白质纯化

[0649] 大肠杆菌SecA是从BL21(λDE3)/pT7-SecA纯化的。来自其它细菌的SecA同源物类似地从BL21.19纯化。制备纯化的proOmpA，且纯化SecYEG和SecD·YajC。

[0650] 两电子全细胞记录

[0651] 在细胞膜上的通道开放时，离子穿过膜且产生离子电流。因此，离子电流的记录可能还意味着蛋白质传导通道的开放。连接于放大器的两电极电压钳(Geneclamp500，加利福尼亚州福斯特市的阿克桑仪器公司(Axon instruments Inc.,Foster City,CA))用于测量在卵母细胞经抑制剂注射之后穿过卵母细胞质膜的电流。

[0652] 将细胞置放于支撑尼龙筛网上的记录腔室(BSC-HT，纽约州格林韦尔的医学系统公司(Medical System,Greenvale,NY))中，使得灌注溶液洗涤卵母细胞的顶表面和底表面两者。细胞接着使用经3M KCl填充的电极刺穿。一个电极(1.0-2.0MΩ)用于电压记录。这一电极连接于HS-2×1L前级探头(输入电阻，10^{11}Ω)第二电极(0.3-0.6MΩ)用于电流记录，其连接于HS-2×10MG前级探头(最大电流，130μA)。电极经由对于每一实验新鲜氯化的银线连接于前级探头。只要在实验之前和之后所测量的渗漏电流之间的差异小于10％峰值电流，就将卵母细胞再用于其它实验。在数据分析期间不考虑渗漏电流。所产生的电流是低通过滤的(贝塞尔(Bessel)，4极滤波器，3db在5kHz下)，在5kHz下数字化(12位分辨率)，且随后使用pClamp6(阿克桑仪器公司)分析。除去最高和最低电流记录，且其余呈现为平均电流±S.E.(标准误差；n，卵母细胞数目)。还记录了每一注射样品的表达率以测定通道活性效率。

[0653] 结果

[0654] 抑制剂作用

[0655] SecA为细菌生长所必需且充当蛋白质跨膜易位的ATP酶。SecA还具有固有ATP酶活性，其在与脂质相互作用时增大，且经蛋白质前体进一步增强。SecA抑制剂对通道活性的有效抑制(表6)对应于在大肠杆菌SecA系统下SecA依赖性ATP酶对蛋白质易位的抑制。使用蛋白脂质体注射方法，还可针对其它细菌系统研究各种SecA抑制剂对通道活性的抑制性作用。

[0656] 孟加拉玫瑰红用于测试SecA依赖性通道活性对抑制剂的敏感性。投予SecA-脂质体或含有SecA和SecYEG和各种浓度孟加拉玫瑰红的脂质体，且记录细菌对孟加拉玫瑰红敏感性的IC_{50}。

[0657] 经BaSecA-脂质体、SaSecA-脂质体、PaSecA-脂质体注射的卵母细胞中的通道活性的抑制是类似的(表6)。与SecYEG复合的各种SecA同系物的注射展示与用单独SecA-脂质体注射相比对孟加拉玫瑰红的中等敏感性(表6)。PaSecA复合体是唯一的例外。加入SecDF·YajC稍微增大IC_{50}值。

[0658] 表6.卵母细胞中SecA通道活性的孟加拉玫瑰红IC_{50}(μM)抑制.

[0659]

SecA	脂质体	BA13/Re-13	脂质体 +SecYEG	+SecYEG+SecDF • C
EcSecA	0.4	4.7/0.4	3.0	3.8
BsSecA1	0.3	5.8/0.5	3.1	4.5
PaSecA	0.3	5.1/0.3	1.1	2
SaSecA1	0.4	6.1/0.5	3.1	4.2
BaSecA1	0.3	6.1/0.5	3.3	4.0
MtbSecA1	0.5	-		
MsSecA1	0.4	-		

[0660] 分析通道抑制剂动力学的方法 .

[0661] 如所提及,SecA ATP 酶活性在与脂质、蛋白质前体和 SecA 抑制剂相互作用时以不同方式反应。SecA 依赖性 ATP 酶展示与 RB 在低 ATP 浓度下非竞争性抑制,但在高 ATP 浓度下竞争性抑制。

[0662] 图 3A 展示 SecA 依赖性 ATP 酶的通道活性的非竞争性抑制。在卵母细胞中注射的 EcSecA- 脂质体上的通道活性还展示就 ATP 而言类似的非竞争性抑制 (图 3B)。还测定了在其它细菌 SecA 下的抑制剂动力学。使用卵母细胞中注射的 SecA- 脂质体,RB 还展示针对 PaSecA 和 SaSecA1 与 ATP 对通道活性的非竞争性抑制 (分别是图 3C 和 3D)。

[0663] 实例 4 :SecA 的孟加拉玫瑰红和孟加拉玫瑰红类似物抑制剂呈现抗微生物活性,抑制毒素分泌且绕过一些针对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的外流泵

[0664] 细菌菌株和培养条件

[0665] 金黄色葡萄球菌菌株 ATCC 35556 和 ATCC 6538 是从美国典型培养物保藏中心 (American Type Culture collection) 获得的。金黄色葡萄球菌菌株 Mu50、Mu3 以及 N315 是由佐治亚州立大学 (Georgia State University) 的卢仲达博士 (Dr.Chung-Dar Lu) 友情提供。五种外排泵相关的金黄色葡萄球菌菌株 8325-4、K1758(NorA^{-})、K2361(NorA^{++})、K2908(MepA^{-})、K2068(MepA^{++}) 是由韦恩州立大学药学院的 GW 卡兹博士 (Dr.GW Kaatz) 和退伍军人医疗中心 (VA Medical Center) 的乔恩 D. 丁格尔 (Jon D.Dingell) 友情提供。所有菌株均在 37℃下生长在卢里亚 - 贝尔塔尼 (LB) 琼脂板或培养液上。

[0666] 化合物

[0667] 孟加拉玫瑰红是购自西格玛 - 奥德里奇公司 (SIGMA-ALDRICH)。所有 RB 类似物均如实例 2 中所述合成。

[0668] 蛋白质制备

[0669] SaSecA1 和 SaSecA2 基因是从金黄色葡萄球菌 ATCC35556 扩增的。将 SaSecA1 基因克隆到 pET-21d 中,且将 SaSecA2 基因克隆到 PET-29a 中。两种基因在 BL21 λDE3 中在 20℃下在 0.5mM IPTG 下均过度表达。SaSecA1 和 SaSecA2 用 His-trap 柱和 Superdex-200 柱纯化。

[0670] 体外 ATP 酶活性分析

[0671] ATP 酶活性通过孔雀绿比色分析测定（描述在实例 2 中）。ATP 酶分析在不同浓度的抑制剂下在 37℃下在 5% DMSO 存在下在室内光线中进行 40 分钟。

[0672] 抑菌作用

[0673] 抑菌作用根据临床和实验室标准协会的指导原则测试（描述在实例 2 中）。

[0674] 杀细菌作用

[0675] 杀细菌作用在 2.5% DMSO 存在下在室内光线中测定（描述在实例 2 中）。

[0676] SecA- 脂质体离子通道活性分析

[0677] 如实例 3 中所描述制备脂质体。卵母细胞是从活蛙爪蟾（爪蟾快递公司）获得的且用样品混合物注射。含有 120ng 脂质体、120ng SecA、14ng proOmpA、2mM ATP、1mM Mg^{2+} 和不同浓度抑制剂的 50nl 样品使用 Nanoject II 注射器（宾夕法尼亚州布鲁莫尔的杜伦孟德科学公司）注射到卵母细胞的暗极位点中。在 23℃下孵育三小时后记录离子电流 1 分钟。

[0678] 毒素分泌

[0679] 金黄色葡萄球菌 Mu50 在 37℃下生长于 LB 培养液中。抑制剂加入到对数中期的金黄色葡萄球菌 Mu50 中。在用抑制剂处理 0 小时、2 小时（或 2.5 小时）和 4 小时之后收集培养物。上清液和细胞集结粒通过离心分离，之后通过 0.45 μM 过滤器过滤。使用特异性毒素抗体的蛋白质印迹用于检测上清液中毒素的量。抗体包括 α - 溶血素、肠毒素 B 和毒素休克综合症毒素 -1(TSST-1)，其购自艾宾公司 (Abeam)(www.abcam.com)。

[0680] 结果

[0681] 金黄色葡萄球菌 SecA 蛋白的抑制

[0682] 先前已在金黄色葡萄球菌中鉴别出两个 SecA 同系物（西波 (Siboo) 等人，细菌学杂志，2008.190:6188-6196)。分析两种低分子量 RB 类似物 SCA-41 和 SCA-50（参见图 4) 对 SaSecA1 和 SaSecA2 的抑制。SCA-41 和 SCA-50 展示抑制 SaSecA1 和 SaSecA2 的 ATP 酶活性（表 7)。这是两种化合物在金黄色葡萄球菌中具有至少两个靶点的指示。

[0683] 使用 SecA- 脂质体离子通道活性分析进一步研究孟加拉玫瑰红 (RB) 和 RB 类似物针对 SaSecA1 的抑制性作用。为了评估 SecA 在膜中的功能，在存在或不存在 RB 和 RB 类似物下 SaSecA1 与脂质体同时注射到卵母细胞中。RB 类似物展示对 SaSecA1 的离子通道活性的强力抑制 (IC_{50}从 0.3 μg/mL 到 3.4 μg/mL；表 7)。RB 类似物具有最高活性，SCA-50 与 RB 相比更好地抑制 SecA 依赖性离子通道活性 (IC_{50}:0.4 μg/mL)。

[0684] 表 7：针对 SaSecA1 蛋白活性的抑制，IC_{50}(μM)

[0685]

	ATP 酶活性		离子通道活性
	SaSecA1	SaSecA2	SaSecA1
RB	1.0	2.5	0.4
SCA-41	37.5	32.5	3.4
SCA-50	20	17.5	1.1

[0686] 对金黄色葡萄球菌毒素分泌的抑制

[0687] 在金黄色葡萄球菌中，Sec 系统负责分泌超过 20 种毒素或毒性因子，其在金黄色葡萄球菌感染的发病机制中起到重要作用。因此，靶向金黄色葡萄球菌 SecA1，Sec 系统的

必需组分可能降低金黄色葡萄球菌的毒性。为了确定 SecA 抑制剂是否可抑制金黄色葡萄球菌毒素的分泌，将 10 μM SCA-41 或 SCA-50 加入到对数中期的金黄色葡萄球菌 Mu50 中。蛋白质印迹的结果展示出这些化合物显著降低上清液中 α - 溶血素、肠毒素 B 和毒素休克综合症毒素 -1(TSST-1) 的量。

[0688] 对照和上清液（用 10 μM SCA-41 或 SCA-50 处理）的 OD 读数在 15 小时之后不改变。这是蛋白质合成不受影响的指示。所有三种毒素均含有 Sec 依赖性信号肽。因此，似乎 SCA-41 和 SCA-50 抑制 SecA1 的体内功能。SecA 的抑制可能显著降低金黄色葡萄球菌毒性的毒性。

[0689] 新颖 RB 类似物针对 MRSA 菌株的抗微生物活性

[0690] 为了确定 RB 类似物是否具有针对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 的抗微生物作用，研究这些化合物针对三种 MRSA 菌株 (N315、Mu3 和 Mu50) 以及一种临床分离的金黄色葡萄球菌菌株 ATCC 6538 的抑菌作用。这些抑制剂以约 3.7 μg/ml 到 25.6 μg/ml 的 MIC 展示出针对所有测试的金黄色葡萄球菌菌株的抑菌作用（表 8）。所有测试的 RB 类似物的抑菌作用与 RB 的抑菌作用相比更好。

[0691] SCA-50 展示出最佳抑菌作用和针对 SaSecA 的 ATP 酶和离子通道活性的最佳抑制性作用。测试了其杀伤细菌的能力。MRSA 菌株 Mu50 和临床分离的菌株金黄色葡萄球菌 6538 用于这一分析。SCA-50 展示出针对两种菌株的浓度依赖性方式的杀细菌活性，以 9 μg/ml 杀伤 2log 金黄色葡萄球菌 6538 数目和超过 3log 金黄色葡萄球菌 Mu50 数目（图 5）。

[0692] 表 8 :抑菌作用，MIC(μg/ml)

[0693]

	金黄色葡萄球菌 6538	金黄色葡萄球菌 Mu50	金黄色葡萄球菌 N315	金黄色葡萄球菌 Mu3
RB	38.2	50.8	19.1	38.2
SCA-41	10.6	8.8	14.1	14.1
SCA-46	16.0	25.6	25.6	25.6
SCA-50	3.7	3.7	3.7	3.7
SCA-57	7.4	7.4	7.4	7.4

[0694] 光氧化的作用

[0695] 先前研究证实了一部分 RB 抗微生物活性归因于光氧化（因巴贾 (Inbaraj) 等人，光化学和光生物学 (Photochem Photobiol), 2005. 81:81-8 ;杰米多娃 (Demidova) 等人，抗微生物剂与化疗 (Antimicrob Agents Chemother), 2005. 49:2329-35 ;王 (Wang) 等人当代微生物学 (Curr. Microbiol), 2006. 52:1-5)。为了确定新颖 RB 类似物的抗微生物活性是否归因于光氧化，在黑暗中和在光下研究 RB 和 SCA-41 的杀细菌作用。在黑暗中，RB 1 几乎不展示杀细菌作用，且其杀细菌作用通过光显著增大（图 6）。这些结果证实了光氧化促成一部分 RB 的抗微生物活性。然而，SCA-41 的杀细菌作用不受光影响。这些结果指示了 SCA-41 的抗微生物活性不归因于光氧化机制。

[0696] 克服外排泵作用的可能性 :

[0697] 在革兰氏阳性细菌中，靶向 SecA 的药物可能是胞外基质直接可接近的且在不进入细胞的情况下发挥其作用。因此，靶向 SecA 可能绕过细菌中外流泵的不利影响，所述不利影响是当前耐药性发展的主要担忧（张 (Zhang) 等人，生物有机化学与医药化学通讯

(Bioorg Med Chem Lett),2007,17:707-11;二阶堂(Nikaido)等人,传染病新见(Curr Opin Infect Dis),1999.12:529-36;范邦贝克(Van Bambeke)等人,生物化学与药理学(Biochem Pharmacol),2000,60:457-70;马卡姆(Markham)等人,微生物学新见(Curr Opin Microbiol),2001,4:509-14;莱维(Levy)等人,应用微生物学协会论文集(Symp Ser Soc Appl Microbiol),2002:65S-71S)。金黄色葡萄球菌Mu50和金黄色葡萄球菌N315对QacA外流介导的抗生素具耐性。SecA抑制剂展示出针对金黄色葡萄球菌Mu50和金黄色葡萄球菌N315的有前景的抑菌作用,表明这些SecA抑制剂可能能够克服QacA介导的外流。

[0698] NorA和MepA是具有23%或4%的过度表达频率的金黄色葡萄球菌的两种外流泵。为了确定NorA或MepA的过度表达是否可能影响SecA抑制剂的抗微生物作用,使用RB、SCA-41和SCA-50进行针对NorA或MepA缺失或过度表达突变体和亲本金黄色葡萄球菌8325-4的微生物抑制分析。针对RB,过度表达NorA将MIC增大到NorA缺失突变体的MIC的1.5倍和亲本菌株的MIC的2.5倍(表9)。MepA的过度表达将MIC增大到MepA缺失突变体的MIC的1.5倍(表9)。这些结果指示NorA可泵出RB,但不非常有效。然而,对于SCA-50和SCA-41,过度表达或缺失NorA或MepA不显著改变MIC(表9)。所述结果强有力地表明,SecA抑制剂可能具有克服耐药发展中外流泵作用的固有能力。

[0699] 表9:针对金黄色葡萄球菌外流菌株的抑菌作用MIC(μg/ml)

[0700]

菌株 / 化合物	WT 8325-4	NorA⁻ K1758	NorA⁺⁺ K2361	MepA⁻ K2908	MepA⁺⁺ K2068
RB	13.2	22.3	34.6	10.6	17.5
SCA-41	11.8	14.1	11.8	14.1	11.8
SCA-50	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7

[0701] RB和RB类似物与一线抗生素相比针对MRSA发挥较强功效

[0702] 金黄色葡萄球菌Mu50是具有中等耐万古霉素水平(VISA)的MRSA菌株。如表10中所报导,所选SecA抑制剂在其针对金黄色葡萄球菌Mu50的抗微生物活性方面与大部分常用抗生素相比远为更强力。SCA-50的MIC是4μg/ml,其比氨苄青霉素、卡那霉素、红霉素和利福平(rifampicin)的MIC小250倍。诺氟沙星(norfloxacin)、四环素和多粘菌素B的MIC比SCA-50的MIC高60倍到7倍。MIC of vancomycin is two-fold higher than that of SCA-50.

[0703] 表10:SecA抑制剂与其它抗生素针对金黄色葡萄球菌Mu50的抗微生物活性的比较

[0704]

抗生素	抑菌作用 MIC（μg/ml）	杀细菌作用
RB	50.8	+
SCA-41	8.8	+
SCA-50	3.7	+
万古霉素	7.8	+
氨苄青霉素	1000	+
卡那霉素	1000	+
多粘菌素 B	31.3	+
四环素	62.5	-
红霉素	>1250	-
诺氟沙星	250	+
利福平	>1000	+

[0705] 总结

[0706] SecA 在存在于所有细菌中的蛋白质易位机构中很重要。在金黄色葡萄球菌中，SecA 对于细菌存活率和毒性两者至关重要，负责分泌超过 20 种毒素或毒性因子，这在金黄色葡萄球菌感染的发病机制中起到重要作用。因此，靶向金黄色葡萄球菌 SecA 可能实现降低细菌存活率和减小毒性的双重作用。两种 SecA 同系物 (SecA1 和 SecA2) 存在于金黄色葡萄球菌中，使其成为发展新颖抗微生物剂的更有吸引力的靶点。双靶点抑制可能增大对抗感染以及减小这种细菌中出现耐药性的机率。SecA 在哺乳动物细胞中不具有对应物，由此为发展抗微生物剂提供了理想的靶点。图 7 展示出经合成的化合物的结构。在体外评估一些化合物的抑制活性和 / 或毒性。

[0707] 所测试的 RB 类似物展示出针对 SaSecA1 和 SaSecA2 两者活性的有前景的抑制，且与 RB 相比发挥更好的抗微生物活性。最具活性的化合物 SCA-50 展示出强力浓度依赖性杀细菌活性。SCA-50 的 MIC 是 4 μ g/ml，与万古霉素（其是针对 MRSA 的最后排序）的 MIC 相比更好。此外，万古霉素仅降低细菌存活率，而 SCA-50 降低细菌存活率且同时抑制毒素分泌。

[0708] 数据展示金黄色葡萄球菌菌株中 NorA 和 MepA 的过度产生对 SCA-41 和 SCA-50 的 MIC 不具有影响。所述结果强有力地表明，SecA 抑制剂可能具有克服耐药发展中外流泵作用的固有能力。在此情况下，药物外排泵将对抑制剂发挥抗微生物活性的能力具有较少负面影响。对于我们的最佳认知，这是发展具有克服细菌在发展多药耐药中使用的外流作用的固有能力的新抗微生物剂的第一种方法。鉴于细菌中广泛的外流性质和其在耐药性中的重要性，所述发现本身将具有非凡的新颖性和重要性。

[0709] 在针对细菌感染的治疗中，传统的想法几乎仅关于获得杀细菌和 / 或抑菌作用。所述方法继续非常有效且起到重要作用。然而，组合方法可能产生更有效的结果。这些组合方法可包括调节和 / 或抑制毒性因子产生、抑制细菌群体感应以及抑制或绕过外流（其是细菌中多药耐药的关键机制）。一些其它方法不会发挥与杀细菌和抑菌药剂相同种类的进化压力且由此不大可能快速诱导耐药性。沿着这条线，靶向 SaSecA 蛋白质是极有吸引力的抗微生物策略，因为抑制 SecA 可能降低细菌存活率、减小毒性且同时绕过外流。

[0710] 实例 5 ：式 I-X 化合物作为 SecA 抑制剂

[0711] 细菌菌株和生长条件

[0712] 外膜渗漏突变体菌株大肠杆菌 NR698（鲁伊斯等人，细胞，2005,121:307-317 ；由

普林斯顿大学的托马斯 J 斯拉维提供）和枯草杆菌 168（实验室库存）在 37℃下生长于卢里亚 - 贝尔塔尼 (LB) 培养基中。金黄色葡萄球菌菌株 Mu50 由佐治亚州立大学的卢仲达博士友情提供。炭疽芽孢杆菌斯特恩株和金黄色葡萄球菌 6538 是从美国典型培养物保藏中心 (American Type Culture Center) 获得的。所有菌株均在 37℃下生长在卢里亚 - 贝尔塔尼 (LB) 琼脂板或培养液上。

[0713] 蛋白质制备

[0714] EcSecAN68（一种含有 N 端催化域的 EcSecA 的截短突变体）、EcSecA 和 BsSecA 用于研究 RB 类似物的体外抑制作用。这些蛋白质如先前所述纯化（陈等人，生物化学杂志 1996,271:29698-29706 ;陈等人，细菌学杂志 1998,180:521-531）。

[0715] 体外 ATP 酶活性分析

[0716] 孔雀绿比色分析用于测定 RB 类似物针对 SecA 蛋白的 ATP 酶活性的抑制作用。在这一分析中，ATP 酶分析在不同浓度的抑制剂下进行，且 IC_{50} 被定义为可抑制酶的 50％ ATP 酶活性的化合物浓度。由于 RB 类似物溶解于 100％ DMSO 中，故最终分析中存在 5％ DMSO。

[0717] 抑菌作用

[0718] 抑菌作用根据临床和实验室标准协会的指导原则（抗微生物易感性测试的执行标准 .M100-S21 ;第 21 次信息补充 . 临床和实验室标准协会，宾夕法尼亚州韦恩 2011）通过液体微稀释法测试。这一分析在 96 孔微量滴定盘中在正常室内光线条件下执行。所有细菌均生长在 LB 培养液中，且在 OD_{600} 达到 0.5 时，将培养物稀释到 OD_{600} 约等于 0.05。向每一孔中加入 97.5μl 稀释的培养物和 2.5μl 化合物。将细胞在 37℃下在振荡 (250rpm) 下孵育 24 小时。MIC 是细胞不能生长的最低抑制剂浓度。

[0719] 结果：

[0720] 来自由式 I-X 所述种类的一系列化合物使用截短 N 端催化域 EcN68 的固有 ATP 酶（未经调节的 ATP 酶）针对 EcSecA 进行筛选。具有显著 IC_{50} 值的那些化合物展示在图 8 中。

[0721] 化合物还针对其针对细菌菌株炭疽芽孢杆菌、金黄色葡萄球菌 6538、金黄色葡萄球菌 Mu50、大肠杆菌 NR698 和枯草杆菌 168 的抑制活性加以筛选。具有显著 IC_{50} 值的那些化合物的抑制活性展示在图 8 中。

[0722] 除非另外规定，否则本文中所用的所有技术和科学术语具有与所公开的本发明所属领域的技术人员通常所了解相同的含义。本文中所引用的公开案和其所针对引用的材料专门以引用的方式并入。

[0723] 所属领域的技术人员顶多使用常规实验即可识别或能够确定本文所述的本发明的特定实施例的许多等效物。所述等效物是打算由随附的权利要求书涵盖的。

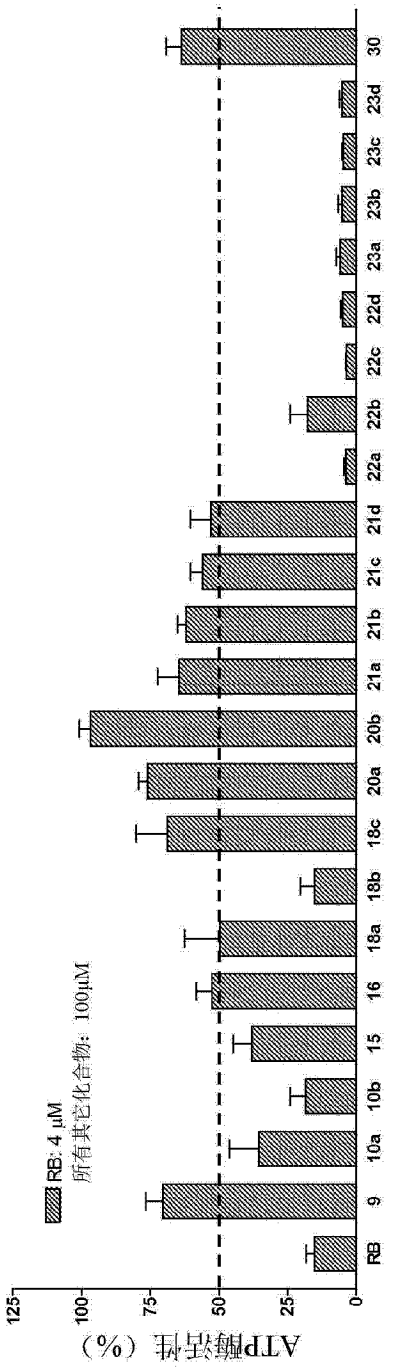

ATP酶活性（%）
125
100
75
50
25
0
RB
9
10a
10b
15
16
18a
18b
18c
20a
20b
21a
21b
21c
21d
22a
22b
22c
22d
23a
23b
23c
23d
30
RB: 4 μM
所有其它化合物：100μM

图 1

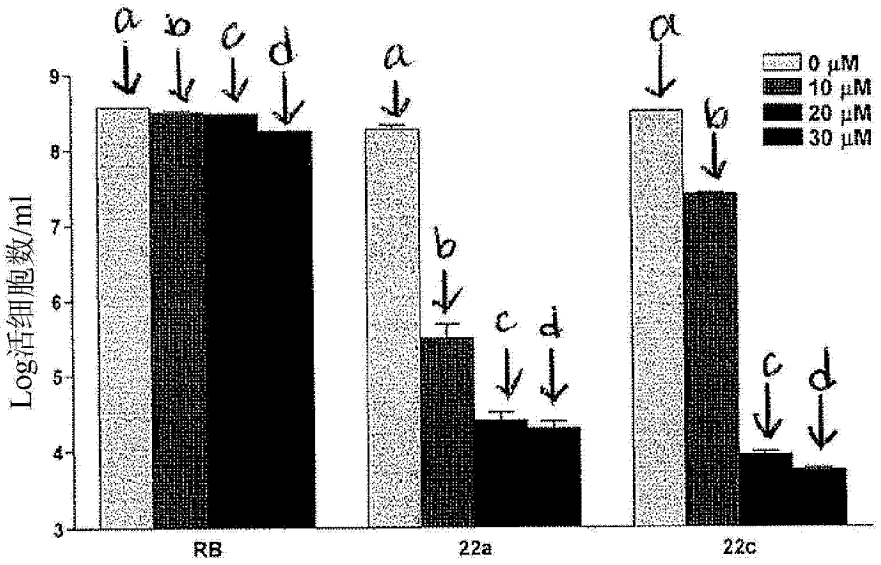

Log活细胞数/ml
9
8
7
6
5
4
3
a
b
c
d
a
b
c
d
a
b
c
d
0 μM
10 μM
20 μM
30 μM
RB
22a
22c

图 2

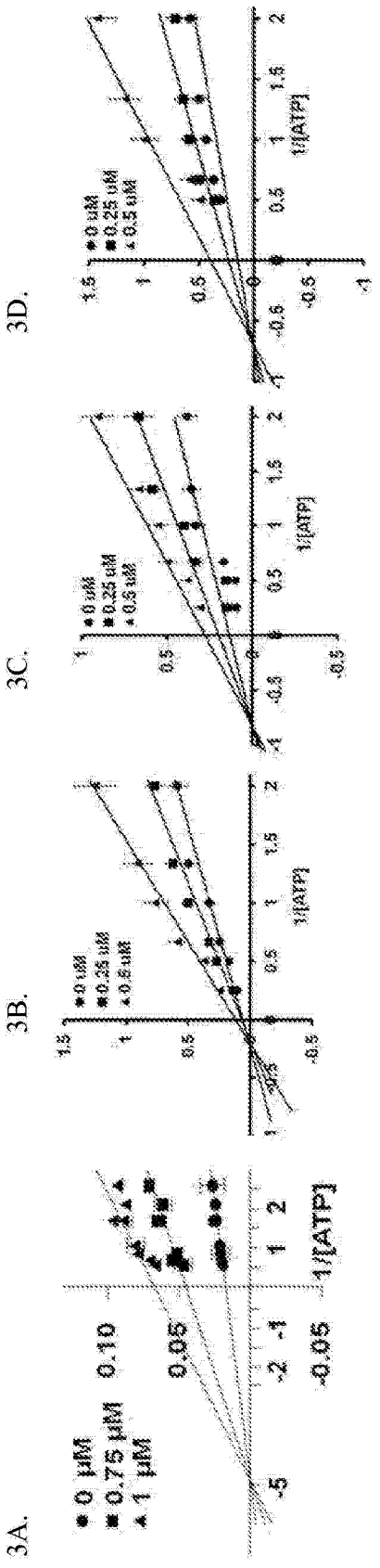

3A.
0 μM
0.75 μM
1 μM
0.10
0.05
-0.05
-5
-2
-1
1
2
1/[ATP]
3B.
0 uM
0.25 uM
0.5 uM
1/[ATP]
3C.
0 uM
0.25 uM
0.5 uM
1/[ATP]
3D.
0 uM
0.25 uM
0.5 uM
1/[ATP]

图 3A-3D

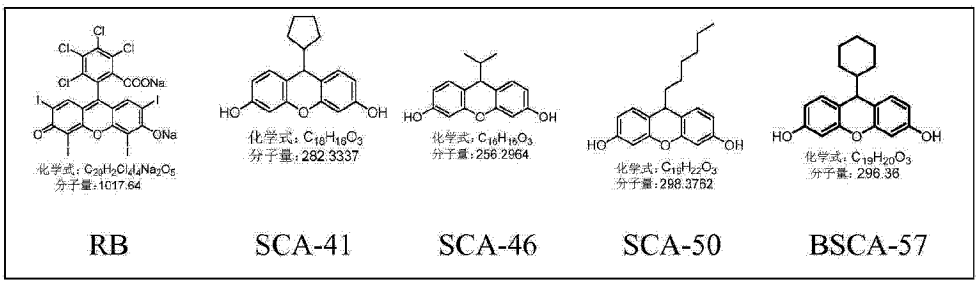

化学式：C20H2Cl4I4Na2O5
分子量：1017.64
化学式：C18H18O3
分子量：282.3337
化学式：C16H16O3
分子量：256.2964
化学式：C18H22O3
分子量：298.3752
化学式：C19H20O3
分子量：296.36
RB
SCA-41
SCA-46
SCA-50
BSCA-57

图 4

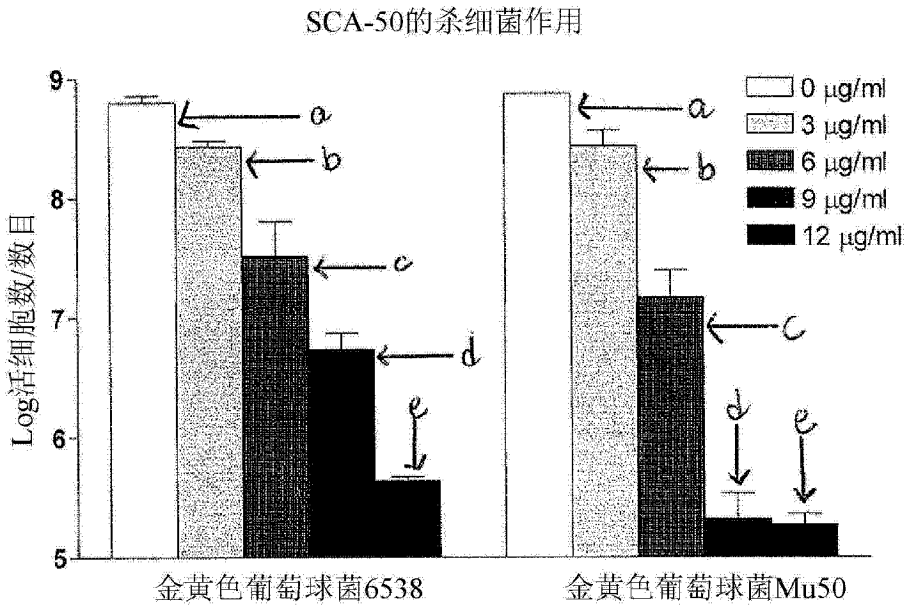

SCA-50的杀细菌作用
Log活细胞数/数目
9
8
7
6
5
a
b
c
d
e
0 μg/ml
3 μg/ml
6 μg/ml
9 μg/ml
12 μg/ml
金黄色葡萄球菌6538
金黄色葡萄球菌Mu50

图 5

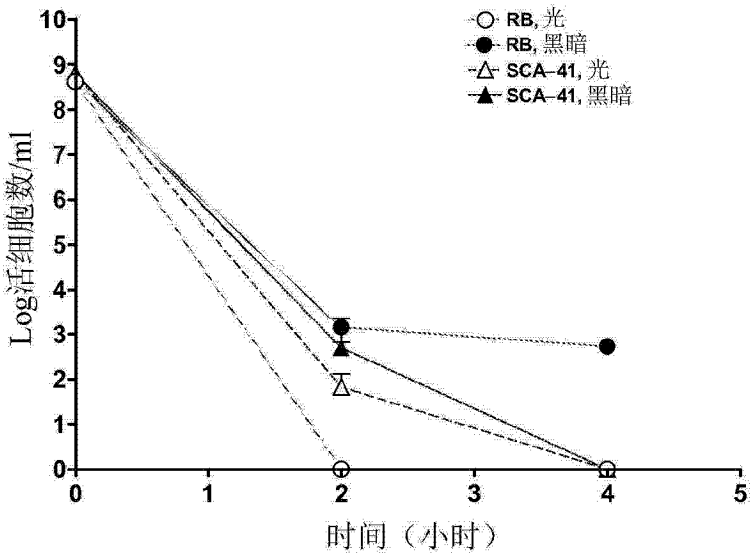


图 6

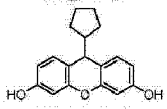
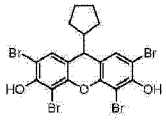
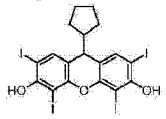
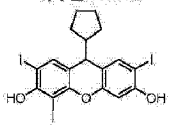
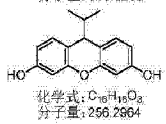
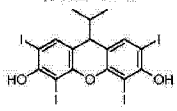
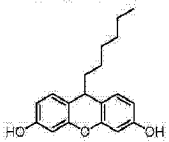
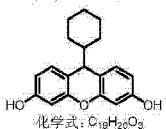
化合物	MW	结构
RB	1017.64	 化学式：$C_{20}H_2Cl_4I_4Na_2O_5$ 分子量：1017.64
SCA-41	282.33	 化学式：$C_{18}H_{18}O_3$ 分子量：282.3337
SCA-42	597.92	 化学式：$C_{18}H_{16}Br_4O_3$ 分子量：597.9180
SCA-44	785.92	 化学式：$C_{18}H_{14}I_4O_3$ 分子量：785.9198
SCA-45	660.02	 化学式：$C_{18}H_{15}I_3O_3$ 分子量：660.0233
SCA-46	256.30	 化学式：$C_{16}H_{16}O_3$ 分子量：256.2964
SCA-47	759.88	 化学式：$C_{16}H_{12}I_4O_3$ 分子量：759.8826
SCA-50	298.38	 化学式：$C_{19}H_{22}O_3$ 分子量：298.3762
SCA-57	296.36	 化学式：$C_{19}H_{20}O_3$ 分子量：296.36

图 7

SecA抑制剂

类似物类别：A（孟加拉玫瑰红）、B（嘧啶）和C（三唑）

编号和类别	笔记本编号	结构	结果
BW-SCA-1-B	WX-I-153	化学式：$C_{30}H_{20}N_6O_2S_2$ 分子量：560.6488	
BW-SCA-2-B	WX-I-146-A	化学式：$C_{32}H_{24}N_6O_2S_2$ 分子量：588.7020	

图 8

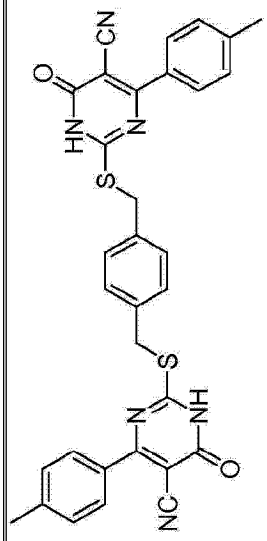
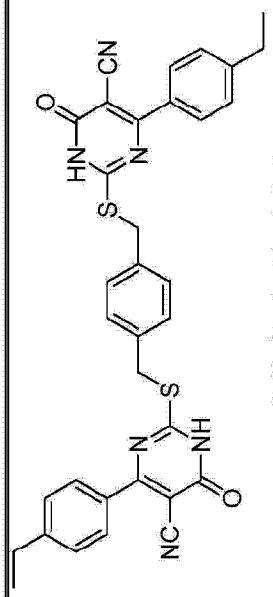
BW-SCA-3-B	WX-I-154	 化学式：$C_{32}H_{24}N_6O_2S_2$ 分子量：588.7020
BW-SCA-4-B	WX-B-10-A	 化学式：$C_{34}H_{28}N_6O_2S_2$ 分子量：616.7551

图 8（续）

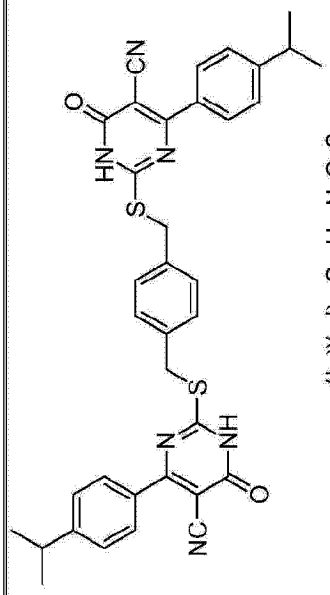
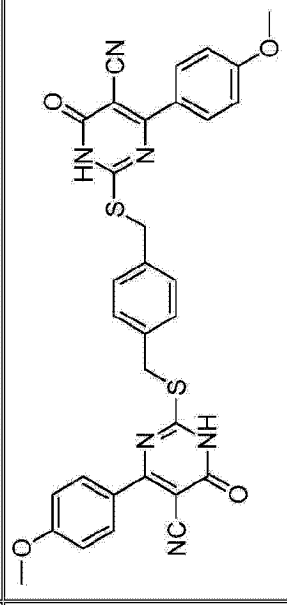
BW-SCA-5-B	WX-B-10-D	 化学式：$C_{38}H_{32}N_6O_2S_2$ 分子量：644.8083
BW-SCA-6-B	WX-I-146-C	 化学式：$C_{32}H_{24}N_6O_4S_2$ 分子量：620.7008

图 8（续）

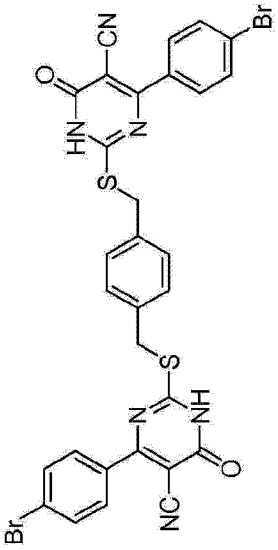
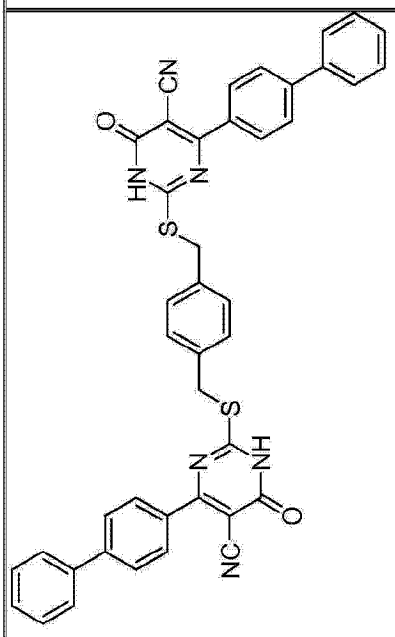
BW-SCA-7-B	WX-I-143	体外抑制 蛋白质： EcSecAN68 IC_{50} (μM) 2 EcSecA 20 毒性 细胞株： HeLa细胞 IC_{50} (μM) 极高 HCT116 26.3
	WX-B-10-E	 化学式：$C_{30}H_{18}Br_2N_6O_2S_2$ 分子量：718.4409

图 8（续）

BW-SCA-8-B	WX-B-10-B	 化学式：$C_{42}H_{28}N_6O_2S_2$ 分子量：712.8407

体外抑制	蛋白质：	IC_{50} (μM)
	EcSecAN68	2
	EcSecA	>100
	EcSecA Tn	6
	BsSecA	8
	BaSecA1	50 μM 30%↓，不再增加
	BaSecA2	7
	SaSecA2	3
	EC-F_1F_0-H^+-ATP酶	>200
离子通道抑制	蛋白质：	IC_{50} (μM)
	EcSecA	1.5
	SaSecA1	0.5
	BaSecA1	0.9
	PaSecA	1.5
	BsSecA	1.2
	MsSecA	1.3
	MtbSecA	1.7
	SpSecA	1.5
体内抑制	*菌株：*	MIC_{50} (μM)	MIC_{95}(μM)
	炭疽芽孢杆菌斯特恩株	>250	>250
	金黄色葡萄球菌6538	>250	>250
	金黄色葡萄球菌Mu50	>250	>250
	金黄色葡萄球菌N315	>250	>250
	金黄色葡萄球菌Mu3	230	>250
	大肠杆菌NR698	>250	>250
	枯草杆菌168	>250	>250
毒性	*细胞株：*	IC_{50} (μM)	
	HeLa细胞	24.95	
	HCT116	24.9	

图 8（续）

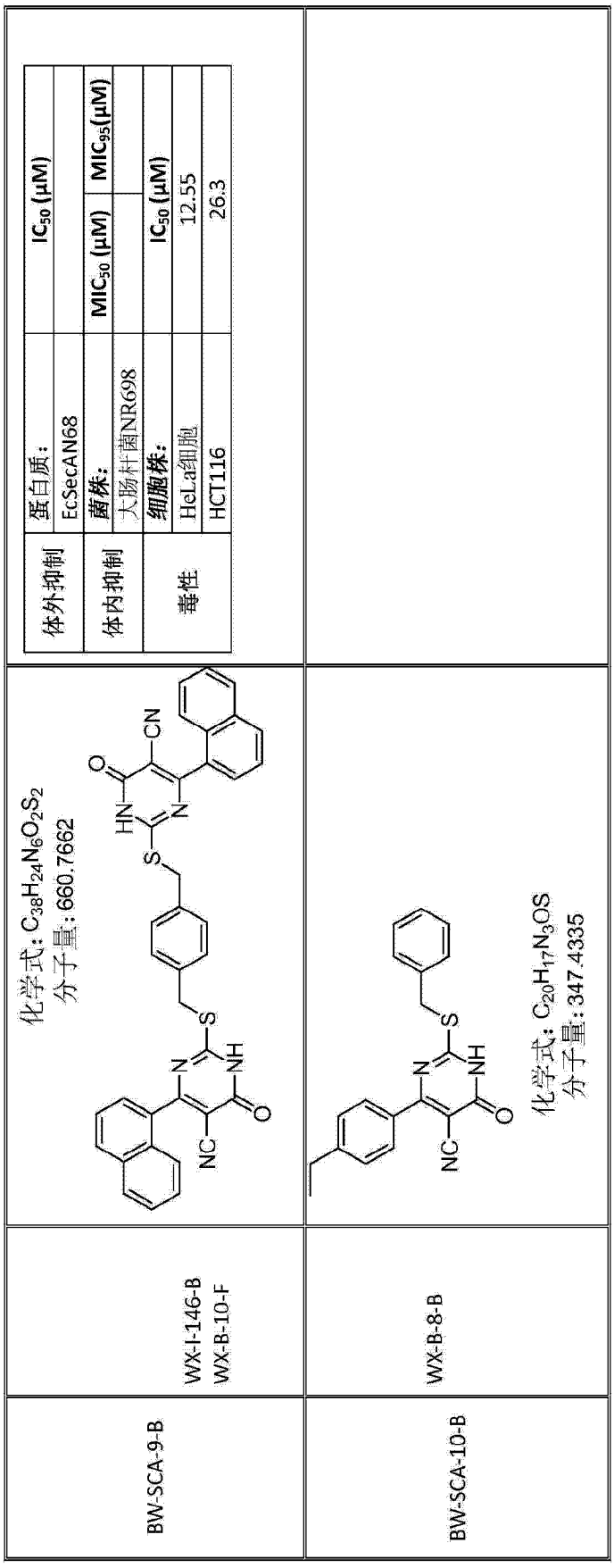

BW-SCA-9-B
WX-I-146-B
WX-B-10-F
化学式：C38H24N6O2S2
分子量：660.7662
体外抑制
蛋白质：
IC50 (μM)
EcSecAN68
体内抑制
菌株：
MIC50 (μM)
MIC95(μM)
大肠杆菌NR698
毒性
细胞株：
IC50 (μM)
HeLa细胞
12.55
HCT116
26.3
BW-SCA-10-B
WX-B-8-B
化学式：C20H17N3OS
分子量：347.4335

图 8（续）

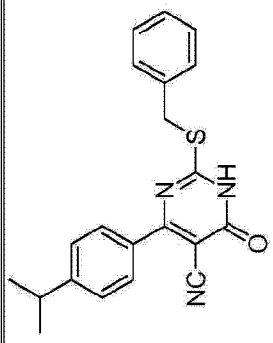
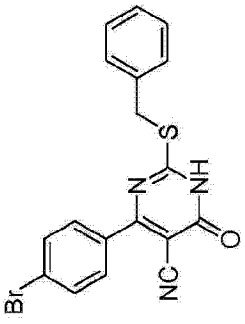
BW-SCA-11-B	WX-B-8-D	 化学式：$C_{21}H_{19}N_3OS$ 分子量：361.4601
BW-SCA-12-B	WX-B-5	 化学式：$C_{18}H_{12}BrN_3OS$ 分子量：398.2764

图 8（续）

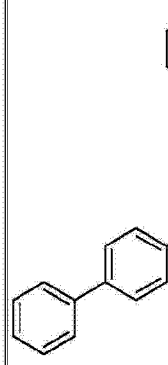
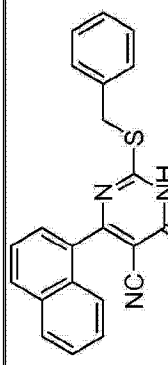
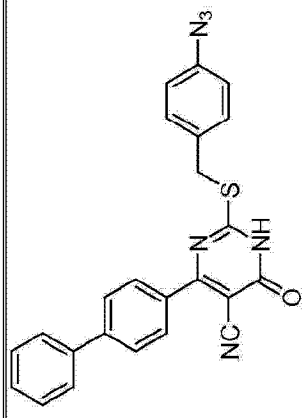
BW-SCA-13-B	WX-B-8-C	 化学式：$C_{24}H_{17}N_3OS$ 分子量：395.4763	体外抑制 蛋白质： EcSecAN68 19 EcSecA >100 EcSecA Tn 75 BsSecA 100 BaSecA1 >200 BaSecA2 >100 SaSecA2 EC-F_1F_0-H^+-ATP酶 >200 体内抑制 菌株： 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 MIC_{50} (μM) 5 MIC_{95}(μM) 6 金黄色葡萄球菌6538 52 >70 金黄色葡萄球菌Mu50 65 >100 金黄色葡萄球菌N315 60 >100 金黄色葡萄球菌Mu3 >100 >100 大肠杆菌NR698 55 >70 枯草杆菌168 15/7 /10
BW-SCA-14-B	WX-B-3(090408)	 化学式：$C_{22}H_{15}N_3OS$ 分子量：369.4390	

图 8（续）

BW-SCA-15-B	AS-1-5	 化学式：$C_{24}H_{16}N_6OS$ 分子量：436.4884

体外抑制	蛋白质：	IC_{50} (μM)
	EcSecAN68	8
	EcSecA	30
	EcSecA Tn	30
	BsSecA	>100
	BaSecA1	>200
	BaSecA2	20
	SaSecA1	140
	SaSecA2	13
	EC-F_1F_0-H^+-ATP酶	>100
离子通道抑制	蛋白质：	IC_{50} (μM)
	EcSecA	4.2
	SaSecA1	2
	BaSecA1	2.8
	PaSecA	3.2
	BsSecA	3
	MsSecA	3
	MtbSecA	3.1
	SpSecA	3.5
体内抑制	***菌株：***	MIC_{50} (μM) / MIC_{95}(μM)
	炭疽芽孢杆菌斯特恩株	4 / 5
	金黄色葡萄球菌6538	12 / 15
	金黄色葡萄球菌Mu50	22 / 38
	金黄色葡萄球菌N315	9 / 25
	金黄色葡萄球菌Mu3	35 / 100
	大肠杆菌NR698	35 / 50 (MIC_{90})
	枯草杆菌168	7 / 10
毒性	***细胞株：***	IC_{50} (μM)
	HeLa细胞	35/40

图 8（续）

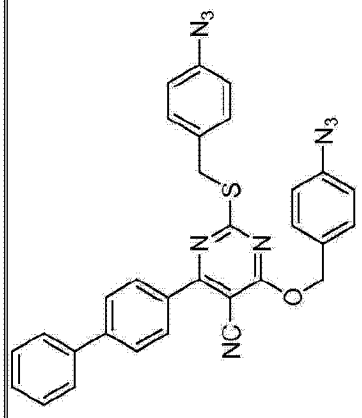
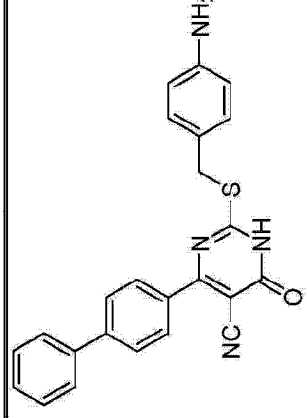
BW-SCA-16-B	AS-1-19	 化学式：$C_{31}H_{21}N_9OS$ 分子量：567.6231	体外抑制 蛋白质： EcSecAN68 ND EcSecA >100 BaSecA2 >200 体内抑制 菌株： MIC_{50} (μM) MIC (μM) 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 >250 金黄色葡萄球菌6538 >250 金黄色葡萄球菌Mu50 >250 大肠杆菌NR698 >250 枯草杆菌168 >250
BW-SCA-17-B	AS-2-53	 化学式：$C_{24}H_{18}N_4OS$ 分子量：410.4909	体外抑制 蛋白质： EcSecAN68 11 BaSecA <100 体内抑制 菌株： MIC_{50} (μM) MIC_{95}(μM) 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 >100 >100 金黄色葡萄球菌6538 >100 >100 金黄色葡萄球菌Mu50 20, 32%↓ >20 大肠杆菌NR698 >100 >100 枯草杆菌168 >100 >100

图 8（续）

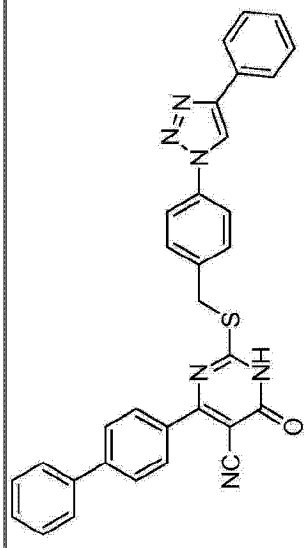
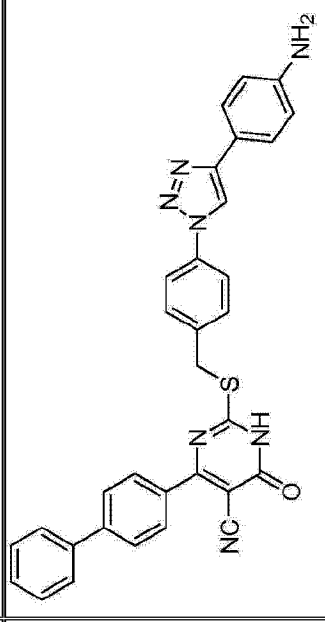
BW-SCA-18-B	AS-2-37	 化学式：$C_{32}H_{22}N_6OS$ 分子量：538.6217	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 2.5 BsSecA 25 μM 44%↓，不再增加 BaSecA1 100 μM 20%↓，不再增加 BaSecA2 13 EC-F_1F_0-H^+-ATP酶 >100 体内抑制 菌株： MIC_{50} (μM) MIC_{95}(μM) 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 21 25 金黄色葡萄球菌6538 100 >100 金黄色葡萄球菌Mu50 >100 >100 大肠杆菌NR698 >100 >100 枯草杆菌168 >100 >100
BW-SCA-19-B	AS-2-43	 化学式：$C_{32}H_{23}N_7OS$ 分子量：553.6363	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 3 体内抑制 菌株： MIC_{50} (μM) MIC_{95}(μM) 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 >100 >100 金黄色葡萄球菌6538 >100 >100 大肠杆菌NR698 >100 >100 枯草杆菌168 >100 >100

图 8（续）

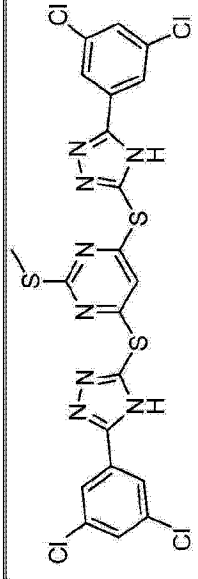
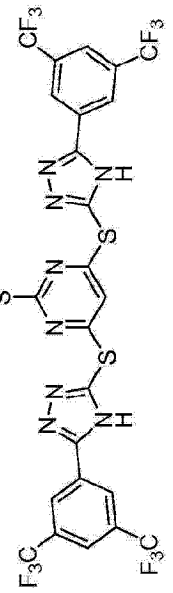
BW-SCA-20-C	C#34	 化学式：$C_{21}H_{12}Cl_4N_8S_3$ 分子量：614.38	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) EcSecA 体内抑制 菌株： MIC_{50} (μM) MIC_{95}(μM) 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 3.4 12.5 金黄色葡萄球菌6538 1.8 12.5, MIC90 大肠杆菌NR698 35 100 枯草杆菌168 1.4 3.125

图 8（续）

BW-SCA-21-C	C#85	 化学式：$C_{25}H_{12}F_{12}N_8S_3$ 分子量：748.59

	蛋白质：	IC_{50} (μM)
体外抑制	EcSecAN68	18
	EcSecA	45, 40°C, 脂质体+ >100, 30°C, 脂质体+ 45, 40°C 脂质体- 20, 42°C 脂质体+
	EcSecA Tn	20
	BsSecA	>100
	BaSecA2	45
	SaSecA1	>100, 25°C 在脂质体下
	SaSecA2	43
	EC-F_1F_0-H^+-ATP酶	100
离子通道抑制	蛋白质：	IC_{50} (μM)
	EcSecA	2.4
	SaSecA1	1.6
	BaSecA1	1.5
	PaSecA	1.5
	BsSecA	2.6
	MsSecA	2
	MtbSecA	2
	SpSecA	1
体内抑制	*菌株：*	MIC_{50} (μM)	MIC (μM)
	炭疽芽孢杆菌斯特恩株	3	6.25
	金黄色葡萄球菌6538	1.5	12.5
	金黄色葡萄球菌Mu50	0.75	
	金黄色葡萄球菌N315	0.8	
	金黄色葡萄球菌Mu3	1.5	
	大肠杆菌NR698	60	25
	枯草杆菌168	3	6.25

MIC_{90}：炭疽芽孢杆菌斯特恩株4 μM；金黄色葡萄球菌6538 4 μM；金黄色葡萄球菌Mu50 2 μM；金黄色葡萄球菌Mu3 2 μM；金黄色葡萄球菌N315 2 μM；大肠杆菌NR698 75 μM (MIC90)；枯草杆菌168 4 μM。

图 8（续）

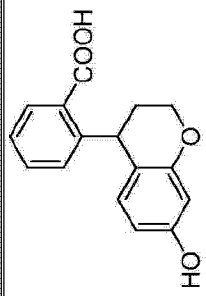
BW-SCA-22-A	MC181 和 MCI-83	 化学式：$C_{16}H_{14}O_4$ 分子量：270.09 270.28	体外抑制 蛋白质： EcSecAN68 IC_{50} (μM): >100/>200 BsSecA >200 BaSecA2 >200 体内抑制 菌株： 大肠杆菌NR698 MIC_{50} (μM): >100 MIC (μM): >250* 枯草杆菌168 MIC_{50} (μM): >100
BW-SCA-23-A	MC197	 化学式：$C_{16}H_{12}Br_2O_4$ 分子量：425.91 428.0721	体外抑制 蛋白质： EcSecAN68 IC_{50} (μM): 100, 75%↓/200 BsSecA >200 BaSecA2 >200 体内抑制 菌株： 大肠杆菌NR698 MIC_{50} (μM): 45 MIC (μM): >250* 枯草杆菌168 MIC_{50} (μM): 75

图 8（续）

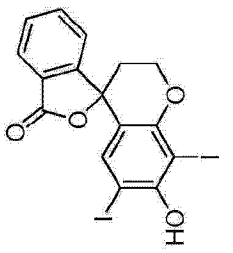
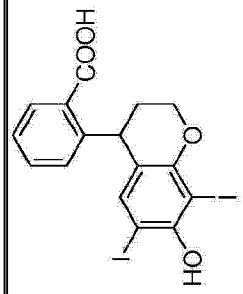
BW-SCA-24-A	MC198-1	 化学式：$C_{16}H_{10}I_2O_4$ 分子量：520.0571	体外抑制 蛋白质： EcSecAN68 IC_{50} (μM) 140 BsSecA >200 BaSecA2 >200 体内抑制 菌株： 大肠杆菌NR698 MIC_{50} (μ) >100 MIC_{95}(μM) >250* 枯草杆菌168 45
BW-SCA-25-A	MC198-2 和 MCI-92-1	 化学式：$C_{16}H_{12}I_2O_4$ 分子量：522.0730	体外抑制 蛋白质： EcSecAN68 IC_{50} (μM) 90 BsSecA >200 BaSecA2 >200 体内抑制 菌株： 大肠杆菌NR698 MIC_{50} (μM) 33 MIC_{95}(μM) 250* 枯草杆菌168 29

图 8（续）

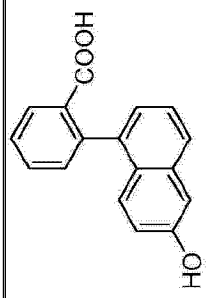
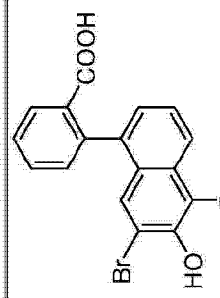
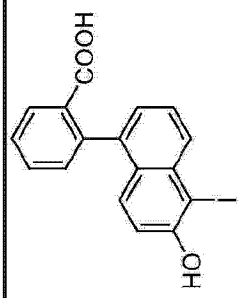
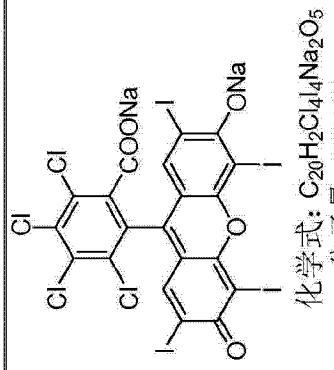
BW-SCA-30-A	MC230	 化学式：$C_{17}H_{12}O_3$ 分子量：264.2754	体外抑制 蛋白质： EcSecAN68 IC_{50} (μM) 100, 75%↓/>200 EcSecA BsSecA >200 BaSecA2 >200 体内抑制 菌株： MIC_{50} (μM) MIC (μM) 大肠杆菌NR698 >100 >250* 枯草杆菌168 >100
BW-SCA-31-A	MC234	 化学式：$C_{17}H_{10}Br_2O_3$ 分子量：422.0675	体外抑制 蛋白质： EcSecAN68 IC_{50} (μM 100, 95%↓/<50 EcSecA BsSecA BaSecA2 >100 体内抑制 菌株： MIC_{50} (μM) MIC (μM) 大肠杆菌NR698 250* 枯草杆菌168
BW-SCA-32-A	MC239	 化学式：$C_{17}H_{11}IO_3$ 分子量：390.1719	体外抑制 蛋白质： EcSecAN68 IC_{50} (μM) 100, 55%↓/>200 EcSecA BsSecA >200 BaSecA2 >200 体内抑制 菌株： MIC_{50} (μM) MIC (μM) 大肠杆菌NR698 >100 >250* 枯草杆菌168 >100

图 8（续）

BW-SCA-33-A	MC234-2	 化学式：$C_{17}H_9Br_3O_3$ 分子量：500.9636	体外抑制 蛋白质： EcSecAN68 EcSecA BsSecA BaSecA2 体内抑制 菌株： 大肠杆菌NR698 枯草杆菌168 IC_{50} (μM) 100, 95%↓/<50 >100 MIC_{50} (μM) MIC (μM) 250*

图 8（续）

孟加拉玫瑰红	RB	 化学式：$C_{20}H_2Cl_4I_4Na_2O_5$ 分子量：1017.64

体外抑制	蛋白质：	IC_{50} (μM)
	EcSecAN68	1.3
	EcSecA	60
	EcSecA Tn	1
	BsSecA	20
	BaSecA2	15
	EC-F_1F_0-H^+-ATP酶	14
离子通道抑制	蛋白质：	IC_{50} (μM)
	EcSecA	0.4
	SSecA1	0.4
	BaSecA1	0.4
	PaSecA	0.3
	BsSecA	0.3
	MsSecA	0.4
	MtbSecA	0.5
	SpSecA	0.9
体内抑制	***菌株：***	MIC_{50} (μM)	MIC (μM)
	炭疽芽孢杆菌斯特恩株	7	
	金黄色葡萄球菌6538	28	25
	金黄色葡萄球菌Mu50	26.5	50
	金黄色葡萄球菌Mu3	>50	
	金黄色葡萄球菌N315	45	
	大肠杆菌NR698	10/18	6.25/25/1.56
	枯草杆菌168	34/74	
	大肠杆菌MC4100	>100	
毒性	***细胞株：***	IC_{50} (μM)	
	HeLa细胞		
	HCT116		

图 8（续）

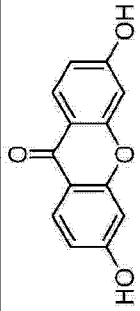
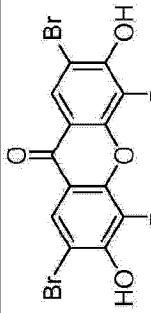
BW-SCA-36-A	MC2-43	 化学式：$C_{13}H_8O_4$ 分子量：228.2002	体外抑制	蛋白质： EcSecAN68 EcSecA BsSecA BaSecA2
				IC_{50} (μM) 100, 96%↓/>200 >200 >200
			体内抑制	***菌株：*** 大肠杆菌NR698 枯草杆菌168
				MIC_{50} (μM) >100 >100
				MIC (μM) >250* >100
BW-SCA-37-A	MC2-53	 化学式：$C_{13}H_4Br_4O_4$ 分子量：543.7845	体外抑制	蛋白质： EcSecAN68 EcSecA BsSecA BaSecA2
				IC_{50} (μM) 30/70 >200 >200
			体内抑制	***菌株：*** 大肠杆菌NR698 枯草杆菌168
				MIC_{50} (μM) >100 75
				MIC (μM) >250*
BW-SCA-38-A	MC2-50	 化学式：$C_{13}H_6I_2O_4$ 分子量：479.9933	体外抑制	蛋白质： EcSecAN68 BsSecA BaSecA2
				IC_{50} (μM) >100/>200 >200 >200
			体内抑制	***菌株：*** 大肠杆菌NR698 枯草杆菌168
				MIC_{50} (μM) 75 79
				MIC (μM) >250*

图 8（续）

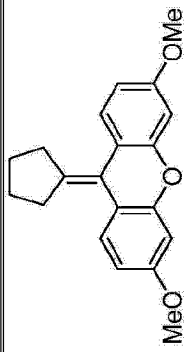
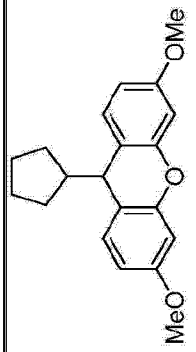
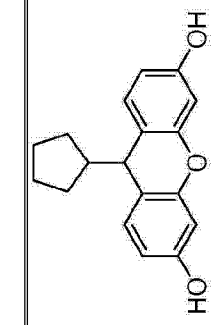
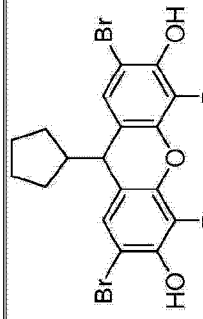
BW-SCA-39-A	MC2-83	 化学式：$C_{20}H_{20}O_3$ 分子量：308.3710	体外抑制	蛋白质： EcSecAN68 EcSecA BsSecA BaSecA EC-F_1F_0-H^+-ATP酶	IC_{50} (μM) >100/>200 >100 >100 >200 >100
			体内抑制	***菌株：***	MIC_{50} (μM) MIC (μM)
				炭疽芽孢杆菌斯特恩株	>10
				金黄色葡萄球菌6538	>10
				金黄色葡萄球菌Mu50	>10
				大肠杆菌NR698	>250*
				枯草杆菌168	>100
BW-SCA-40-A	MC2-88	 化学式：$C_{20}H_{22}O_3$ 分子量：310.3869	体外抑制	蛋白质： EcSecAN68 EcSecA BsSecA BaSecA2	IC_{50} (μM) 100, 58%↓/>200 >200 >200
			体内抑制	***菌株：***	MIC_{50} (μM) MIC (μM)
				大肠杆菌NR698	>250*
				枯草杆菌168	>100

图 8（续）

BW-SCA-41-A	MC2-89	 化学式：$C_{18}H_{18}O_3$ 分子量：282.3337

体外抑制	蛋白质：	IC_{50} (μM)
	EcSecAN68	8旧/25新
	EcSecA	43/180
	EcSecA Tn	15/30
	BsSecA	30/
	BaSecA1	/100
	BaSecA2	30/
	SaSecA2	6/40
	EC-F_1F_0-H^+-ATP酶	60/
离子通道抑制	蛋白质：	IC_{50} (μM)
	EcSecA	/3.4
	SaSecA1	/3.4
	BaSecA1	/3.8
	aSecA	/3.6
	BsSecA	/3
	MsSecA	/3.5
	MtbSecA	/3.2
	SpSecA	/3
体内抑制	*菌株：*	MIC_{50} (μM) / MIC (μM)
	炭疽芽孢杆菌斯特恩株	3.2/
	金黄色葡萄球菌6538	5/7/27/21/22/23 / 25
	金黄色葡萄球菌Mu50	5.5/23 / 12.5/50
	金黄色葡萄球菌N315	5/
	金黄色葡萄球菌Mu3	5/
	大肠杆菌NR698	8.5/32 / 25/50/50
	枯草杆菌168	7/20
	大肠杆菌MC4100	>100
毒性	*细胞株：*	IC_{50} (μM)
	HeLa细胞	10/22/20

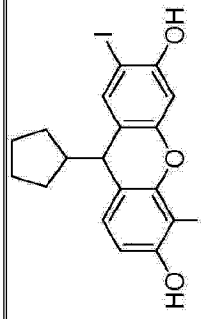
图 8（续）

BW-SCA-42-A	MC2-92	 化学式：$C_{18}H_{14}Br_4O_3$ 分子量：597.9180	体外抑制
			体内抑制

蛋白质：	IC_{50} (μM)
EcSecAN68	4.5/1
EcSecA	>100
BsSecA	>100
BaSecA2	45
EC-F_1F_0-H^+-ATP酶	100 (70%↓)

菌株：	MIC_{50} (μM)	MIC (μM)
炭疽芽孢杆菌斯特恩株	3.2	
金黄色葡萄球菌6538	19	25 14h /250 20h
金黄色葡萄球菌Mu50	10	12.5 /50
大肠杆菌NR698	19	6.25/ 6.25/ 0.78
枯草杆菌168	9	

图 8（续）

BW-SCA-43-A	MC2-93	 化学式：$C_{18}H_{16}I_2O_3$ 分子量：534.1268	体外抑制
			体内抑制

蛋白质：	IC_{50} (μM)
EcSecAN68	2.42
EcSecA	200
EcSecA Tn	9
BsSecA	100
BaSecA2	13
EC-F_1F_0-H^+-ATP酶	17

菌株：	MIC_{50} (μM)	MIC (μM)
炭疽芽孢杆菌斯特恩株	1	
金黄色葡萄球菌6538	4	3.125
金黄色葡萄球菌Mu50	2.7	3.125
大肠杆菌NR698	8.2	6.25/ 25/ 6.25
枯草杆菌168	3.2	
大肠杆菌MC4100	>100	

图 8（续）

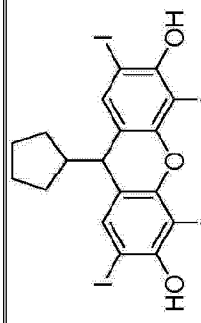
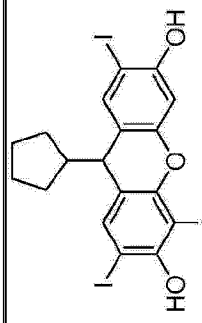
BW-SCA-44-A	MC2-95-1 MCII-99-1 和 MCII-101-1	 化学式：$C_{18}H_{14}I_4O_3$ 分子量：785.9198	体外抑制 蛋白质： EcSecAN68 IC50 (μM) 1.7 EcSecA >100 BsSecA >100 BaSecA2 18 EC-F_1F_0-H^+-ATP酶 >10 体内抑制 菌株： 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 MIC50 (μM) 2 MIC (μM) 金黄色葡萄球菌6538 18 6.25/25 金黄色葡萄球菌Mu50 7 6.25/12.5 大肠杆菌NR698 3 3.125/1.56 /0.78 枯草杆菌168 5
BW-SCA-45-A	MC2-95-2 MCII-99-2	 化学式：$C_{18}H_{15}I_3O_3$ 分子量：660.0233	体外抑制 蛋白质： EcSecAN68 IC50 (μM) 1.3 EcSecA >100 BsSecA >100 BaSecA2 17 EC-F_1F_0-H^+-ATP酶 100 (55%↓) 体内抑制 菌株： 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 MIC50 (μM) 2 MIC (μM) 金黄色葡萄球菌6538 5 6.25 金黄色葡萄球菌Mu50 4 1.56/6.25 大肠杆菌NR698 18 6.25/25/3.125 枯草杆菌168 5

图 8（续）

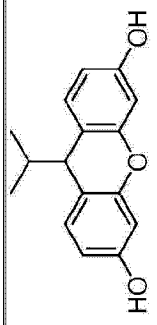
BW-SCA-46-A	MC2-122	 化学式：$C_{16}H_{16}O_3$ 分子量：256.2964	体外抑制 蛋白质： EcSecAN68：60 EcSecA： BsSecA：>200 BaSecA2：>20 体内抑制 菌株： 炭疽芽孢杆菌斯特恩株：MIC (μM) 金黄色葡萄球菌6538：MIC (μM) 金黄色葡萄球菌Mu50：MIC50 (μM) 70 大肠杆菌NR698：MIC50 (μM) 53；MIC (μM) 100/50/100/50 枯草杆菌168：MIC50 (μM) 70；MIC (μM)
BW-SCA-47-A	MC2-135-1	 化学式：$C_{16}H_{12}I_4O_3$ 分子量：759.8826	体外抑制 蛋白质： EcSecAN68：IC50 (μM) 2 EcSecA： BsSecA：>200 BaSecA2：>20 体内抑制 菌株： 炭疽芽孢杆菌斯特恩株：MIC50 (μM) 1.6；MIC (μM) 金黄色葡萄球菌6538：MIC50 (μM) 6.9；MIC (μM) 12.5 金黄色葡萄球菌Mu50：MIC50 (μM) 9；MIC (μM) 6.25 大肠杆菌NR698：MIC50 (μM) 8.5；MIC (μM) 3.125/3.125/12.5/0.78 枯草杆菌168：MIC50 (μM) 5.3；MIC (μM)

图 8（续）

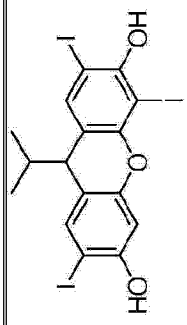
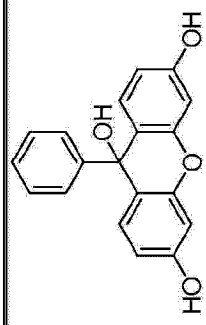
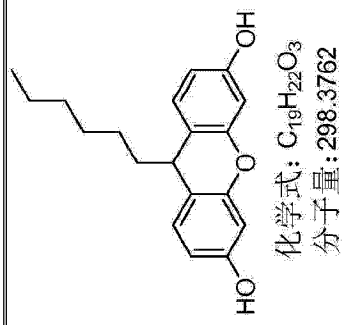
BW-SCA-48-A	MC2-135-2	 化学式：$C_{16}H_{13}I_3O_3$ 分子量：633.9860	体外抑制	蛋白质： EcSecAN68 EcSecA BsSecA BaSecA2
				IC50 (μM) 3.5 <200 <20
			体内抑制	菌株： 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 金黄色葡萄球菌6538 金黄色葡萄球菌Mu50 大肠杆菌NR698 枯草杆菌168
				MIC50 (μM) 3.2 7.4 5.5 32 5.1
				MIC (μM) 6.25 6.25 12.5/12.5/6.25
BW-SCA-49-A	MC2-131	 化学式：$C_{19}H_{14}O_4$ 分子量：306.3121	体外抑制	蛋白质： EcSecAN68 EcSecA BsSecA BaSecA2
				IC50 (μM)
			体内抑制	菌株： 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 金黄色葡萄球菌6538 金黄色葡萄球菌Mu50 大肠杆菌NR698 枯草杆菌168
				MIC50 (μM)
				MIC (μM)

图 8（续）

BW-SCA-50-A

MC3-10
和MCII-129



化学式：$C_{19}H_{22}O_3$
分子量：298.3762

体外抑制	蛋白质：	IC_{50} (μM
	EcSecAN68	4/15
	EcSecA	60
	EcSecA Tn	60
	BsSecA	33
	BaSecA2	20
离子通道抑制	蛋白质：	IC_{50} (μM)
	EcSecA	2.3
	SaSecA1	1.1
	BaSecA1	1
	PaSecA	3
	BsSecA	2.5
	MsSecA	2.5
	MtbSecA	3
	SpSecA	1.9
体内抑制	菌株：	MIC_{50} (μM) MIC (μM)
	炭疽芽孢杆菌斯特恩株	4
	金黄色葡萄球菌6538	8/7 12.5
	金黄色葡萄球菌Mu50	7 12.5
	金黄色葡萄球菌N315	7.5
	金黄色葡萄球菌Mu3	12.5
	大肠杆菌NR698	14 25/25/12.5
	枯草杆菌168	7/6
毒性	细胞株：	IC_{50} (μM)
	HeLa细胞	
	HCT116	

图 8（续）

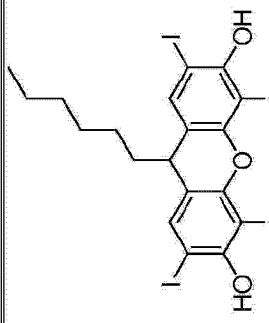
BW-SCA-51-A	MC3-6	 化学式：$C_{19}H_{18}I_4O_3$ 分子量：801.9623	体外抑制 蛋白质： EcSecAN68 3 EcSecA BsSecA >200 BaSecA2 <20 体内抑制 菌株： 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 MIC_{50} (μM) MIC (μM) 金黄色葡萄球菌6538 >100 金黄色葡萄球菌Mu50 15 50/100 大肠杆菌NR698 12.5/50/0.78 枯草杆菌168 20
BW-SCA-52-A	MC3-2-2	 化学式：$C_{19}H_{10}I_4O_4$ 分子量：809.8982	体外抑制 蛋白质： EcSecAN68 100, 95%↓ EcSecA BsSecA BaSecA2 体内抑制 菌株： 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 MIC_{50} (μM) MIC (μM) 金黄色葡萄球菌6538 金黄色葡萄球菌Mu50 大肠杆菌NR698 >250 枯草杆菌168

图 8（续）

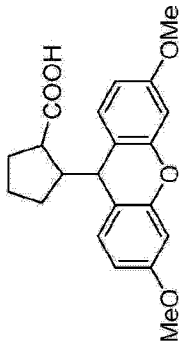
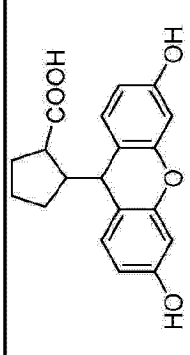
BW-SCA-53-A	MCIII-90	 化学式：$C_{21}H_{22}O_5$ 分子量：354.40	体外抑制	蛋白质： / IC_{50} (μM) EcSecAN68 / 100, 80%↓ EcSecA / >100 BsSecA / >100 BaSecA2 /
			体内抑制	菌株： / MIC_{50} (μM) / MIC (μM) 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 / >10 / 金黄色葡萄球菌6538 / >10 / 金黄色葡萄球菌Mu50 / / 大肠杆菌NR698 / / >250 枯草杆菌168 / >10 /
BW-SCA-54-A	MCII-94	 化学式：$C_{19}H_{18}O_5$ 分子量：326.34	体外抑制	蛋白质： / IC_{50} (μM) EcSecAN68 / 100, 74%↓/200 EcSecA / >100 BsSec / >100 BaSecA2 /
			体内抑制	菌株： / MIC_{50} (μM) / MIC (μM) 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 / 175 / 金黄色葡萄球菌6538 / >250 / 金黄色葡萄球菌Mu50 / / 大肠杆菌NR698 / >250 / >250 枯草杆菌168 / >10 /

图 8（续）

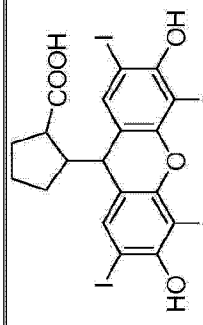
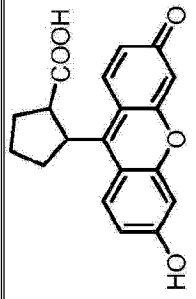
BW-SCA-55-A	MCII-95	 化学式：$C_{19}H_{14}I_4O_5$ 分子量：829.93	体外抑制 蛋白质： IC50 (μM) EcSecAN68 2.5/<50 EcSecA >100 BsSecA >100 BaSecA2 体内抑制 菌株： MIC50 (μM) MIC (μM) 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 180 金黄色葡萄球菌6538 >250 金黄色葡萄球菌Mu50 大肠杆菌NR698 >250 >250 枯草杆菌168 >250
BW-SCA-56-A	MCII-104	 化学式：$C_{19}H_{16}O_5$ 分子量：324.33	体外抑制 蛋白质： IC50 (μM) EcSecAN68 >200 EcSecA ? BsSecA >100 BaSecA2 体内抑制 菌株： MIC50 (μM) MIC (μM) 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 >250 金黄色葡萄球菌6538 金黄色葡萄球菌Mu50 大肠杆菌NR698 >250 >250 枯草杆菌168 >250

图 8（续）

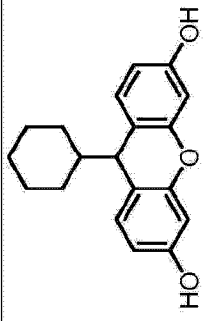
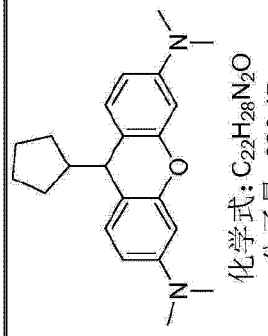
BW-SCA-57-A	MCIII-110	 化学式：$C_{19}H_{20}O_3$ 分子量：296.36	体外抑制 蛋白质： EcSecAN68 IC50 (μM) 20 EcSecA 100 BsSecA 62 体内抑制 菌株： 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 MIC50 (μ) 12 MIC (μM) 25 金黄色葡萄球菌6538 12 25 金黄色葡萄球菌Mu50 12 25 大肠杆菌NR698 13 25 枯草杆菌168 7
BW-SCA-58-A	MCIII-113	 化学式：$C_{22}H_{28}N_2O$ 分子量：336.47	体外抑制 蛋白质： EcSecAN68 IC50 (μM 64/>200 EcSecA BsScA >100 BaSecA2 体内抑制 菌株： 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 MIC50 (μM) >32 MIC (μM) 金黄色葡萄球菌6538 >32 金黄色葡萄球菌Mu50 >32 大肠杆菌NR698 >32 >250 枯草杆菌168 >32

图 8（续）

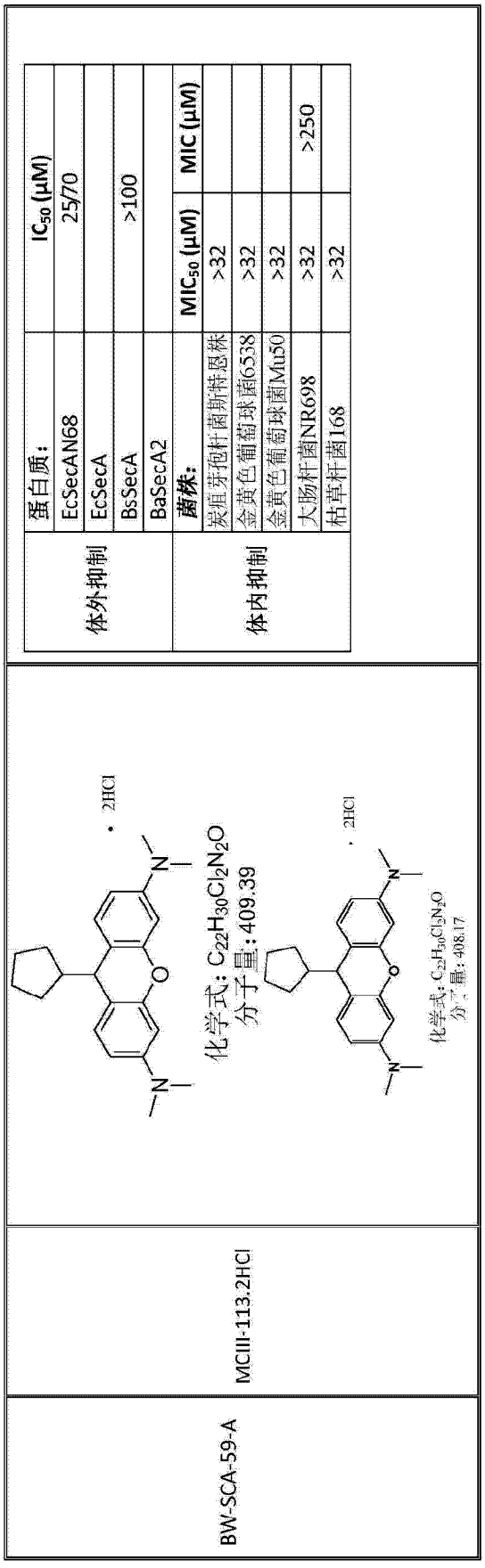

BW-SCA-59-A
MCIII-113.2HCl
· 2HCl
化学式：$C_{22}H_{30}Cl_2N_2O$
分子量：409.39
· 2HCl
化学式：$C_{22}H_{30}Cl_2N_2O$
分子量：408.17
体外抑制
蛋白质：
EcSecAN68
EcSecA
BsSecA
BaSecA2
IC_{50} (μM)
25/70
>100
体内抑制
菌株：
MIC_{50} (μM)
MIC (μM)
炭疽芽孢杆菌斯特恩株
金黄色葡萄球菌6538
金黄色葡萄球菌Mu50
大肠杆菌NR698
枯草杆菌168
>32
>32
>32
>32
>32
>250

图 8（续）

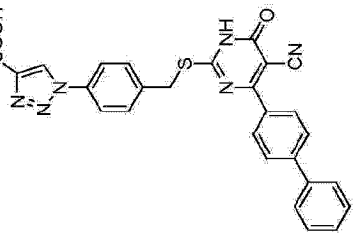
BW-SCA-60-B	AS-II-134	 化学式：$C_{27}H_{18}N_6O_3S$ 分子量：506.5352	体外抑制 蛋白质： EcSecAN68 BsSecA IC_{50} (μM) 100, 58%↓ 体内抑制 菌株： 炭疽芽孢杆菌斯特恩林 金黄色葡萄球菌6538 金黄色葡萄球菌Mu50 大肠杆菌NR698 枯草杆菌168 MIC_{50} (μM) >20 >20 >20 >20 >20 MIC_{95}(μM)
BW-SCA-61-B	AS-II-137	 化学式：$C_{29}H_{22}N_6O_3S$ 分子量：534.5884	体外抑制 蛋白质： EcSecAN68 BsSecA IC_{50} (μM) 7.5 30 体内抑制 菌株： 炭疽芽孢杆菌斯特恩林 金黄色葡萄球菌6538 金黄色葡萄球菌Mu50 大肠杆菌NR698 枯草杆菌168 MIC_{50} (μM) 19 >100 100 >100 >100 MIC_{95}(μM) 25 >100 >100 >100 >100

图 8（续）

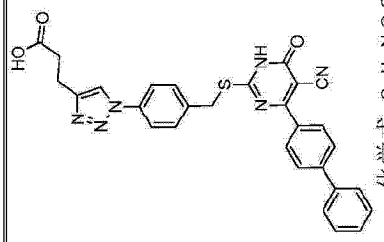
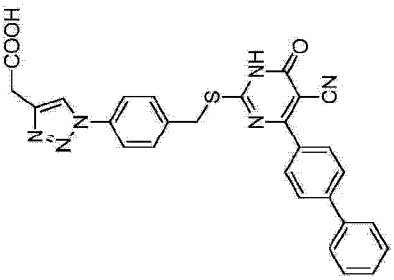
BW-SCA-62-B	AS-II-139	 化学式：$C_{29}H_{22}N_6O_3S$ 分子量：534.5884	体外抑制 蛋白质： EcSecAN68 IC_{50} (μM)：8 BsScA IC_{50} (μM)：>100 体内抑制 菌株： 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 MIC_{50} (μM)：>20 MIC_{95}(μM)： 金黄色葡萄球菌6538 MIC_{50} (μM)：>20 金黄色葡萄球菌Mu50 MIC_{50} (μM)：>20 大肠杆菌NR698 MIC_{50} (μM)：>20 枯草杆菌168 MIC_{50} (μM)：>20
BW-SCA-63-B	AS-II-141	 化学式：$C_{28}H_{20}N_6O_3S$ 分子量：520.5618	体外抑制 蛋白质： EcSecAN68 IC_{50} (μM)：10 BsSecA IC_{50} (μM)：>100 体内抑制 菌株： 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 MIC_{50} (μM)：>100 MIC_{95}(μM)：>100 金黄色葡萄球菌6538 MIC_{50} (μM)：>100 MIC_{95}(μM)：>100 金黄色葡萄球菌Mu50 MIC_{50} (μM)：>100 MIC_{95}(μM)：>100 大肠杆菌NR698 MIC_{50} (μM)：>100 MIC_{95}(μM)：>100 枯草杆菌168 MIC_{50} (μM)：>100 MIC_{95}(μM)：>100

图 8（续）

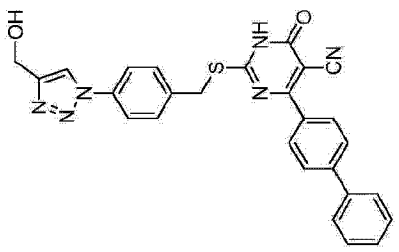
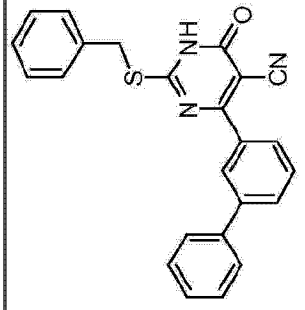
BW-SCA-64-B	AS-II-142	 化学式：$C_{27}H_{20}N_6O_2S$ 分子量：492.5517	体外抑制 蛋白质： EcSecAN68 IC_{50} (μM) 8 BsSecA 43 体内抑制 菌株： MIC_{50} (μM) MIC_{95}(μM) 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 70 >100 金黄色葡萄球菌6538 >100 >100 金黄色葡萄球菌Mu50 >100 >100 大肠杆菌NR698 >100 >100 枯草杆菌168 >100 >100
BW-SCA-65-B	DK-I-150	 化学式：$C_{24}H_{17}N_3OS$ 分子量：395.4763	体外抑制 蛋白质： EcSecAN68 IC_{50} (μM) 37.5 体内抑制 菌株： MIC_{50} (μM) MIC_{95}(μM) 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 >100 >100 金黄色葡萄球菌6538 >100 >100 金黄色葡萄球菌Mu50 >100 >100 大肠杆菌NR698 >100 >100 枯草杆菌168 >100 >100

图 8（续）

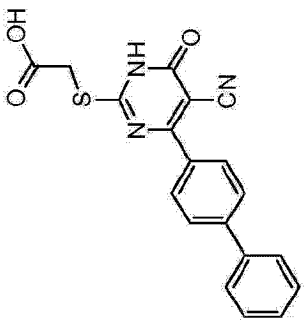
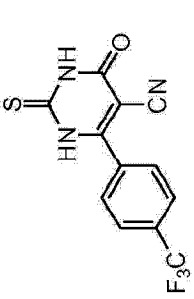
BW-SCA-66-B	DK-I-152	 化学式：$C_{19}H_{13}N_3O_3S$ 分子量：363.3898	体外抑制：蛋白质：EcSecAN68，IC_{50} (μM)：>100 体内抑制：菌株： 炭疽芽孢杆菌斯特恩株：MIC_{50} (μM)：>250，MIC_{95}(μM)：>250 金黄色葡萄球菌6538：MIC_{50} (μM)：>250，MIC_{95}(μM)：>250 金黄色葡萄球菌Mu50：MIC_{50} (μM)：>250，MIC_{95}(μM)：>250 大肠杆菌NR698：MIC_{50} (μM)：>250，MIC_{95}(μM)：>250 枯草杆菌168：MIC_{50} (μM)：>250，MIC_{95}(μM)：>250
BW-SCA-67-B	DK-II-1	 化学式：$C_{12}H_6F_3N_3OS$ 分子量：297.2557	体外抑制：蛋白质：EcSecAN68，IC_{50} (μM)：>100 体内抑制：菌株： 炭疽芽孢杆菌斯特恩株：MIC_{50} (μM)：>250，MIC_{95}(μM)：>250 金黄色葡萄球菌6538：MIC_{50} (μM)：>100，MIC_{95}(μM)：>100 大肠杆菌NR698：MIC_{50} (μM)：>250，MIC_{95}(μM)：>250 枯草杆菌168：MIC_{50} (μM)：>100，MIC_{95}(μM)：>100

图 8（续）

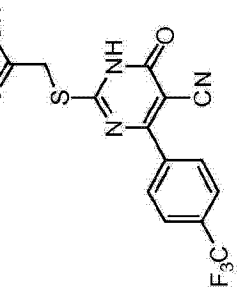
BW-SCA-68-B	DK-II-2	 化学式：$C_{14}H_8F_3N_3O_3S$ 分子量：355.2918	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) >100 体内抑制 菌株： 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 MIC_{50} (μM) >250 MIC_{95} (μM) >250 金黄色葡萄球菌6538 >100 >100 大肠杆菌NR698 >250 >250 枯草杆菌168 >100 >100
BW-SCA-69-B	DK-II-5	 化学式：$C_{18}H_{10}F_3N_3OS$ 分子量：373.3517	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) >100 体内抑制 菌株： 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 MIC_{50} (μM) 150 MIC_{95} (μM) 250 金黄色葡萄球菌6538 >100 >100 大肠杆菌NR698 >250 >250 枯草杆菌168 >100 >100

图 8（续）

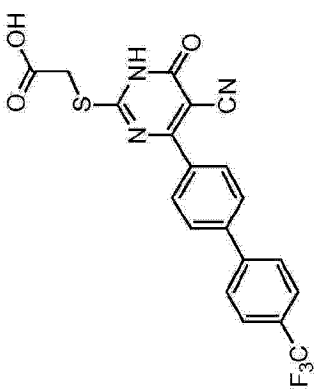
BW-SCA-70-B	DK-I-6	 化学式：$C_{20}H_{12}F_3N_3O_3S$ 分子量：431.3878	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) - 体内抑制 菌株： 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 MIC_{50} (μM) >250 MIC_{95}(μM) >250 金黄色葡萄球菌6538 >100 >100 大肠杆菌NR698 >250 >250 枯草杆菌168 >100 >100
BW-SCA-71-B	AS-III-51	 化学式：$C_{26}H_{19}N_3O_3S$ 分子量：453.5124	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 6 体内抑制 菌株： 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 MIC_{50} (μM) 8 MIC_{95}(μM) 10 金黄色葡萄球菌6538 15 25, 80%↓ 100, 90%↓ 金黄色葡萄球菌Mu50 15 25, 80%↓ 100, 90%↓ 大肠杆菌NR698 200 >250 枯草杆菌168 18 25

图 8（续）

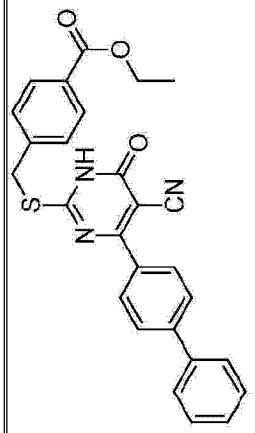
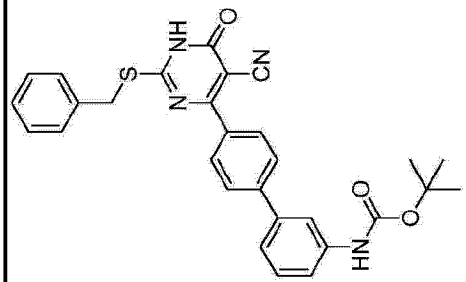
BW-SCA-72-B	AS-III-52	 化学式：$C_{27}H_{21}N_3O_3S$ 分子量：467.5389	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 8.5 体内抑制 菌株： MIC_{50} (μM) MIC_{95}(μM) 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 15 25 金黄色葡萄球菌6538 90 >250 金黄色葡萄球菌Mu50 >250 >250 大肠杆菌NR698 >250 >250 枯草杆菌168 180 250
BW-SCA-73-B	AS-II-87	 化学式：$C_{29}H_{26}N_4O_3S$ 分子量：510.6067	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) BaScA2 >200 体内抑制 菌株： MIC (μM) 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 >100 金黄色葡萄球菌6538 >100 金黄色葡萄球菌Mu50 >100 大肠杆菌NR698 >100 枯草杆菌168 >100

图 8（续）

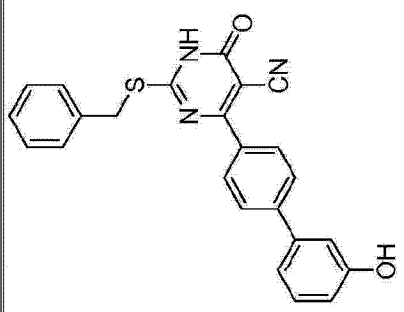
BW-SCA-74-B	AS-II-97	 化学式：$C_{24}H_{17}N_3O_2S$ 分子量：411.4757	体外抑制 蛋白质： EcSecAN68 EcSecA BaSecA1 BaSecA2 EC-F_1F_0-H^+-ATP酶 IC_{50} (μM) >100 >200 45 >100 体内抑制 菌株： 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 MIC_{50} (μM) >20 MIC_{95}(μM)

图 8（续）

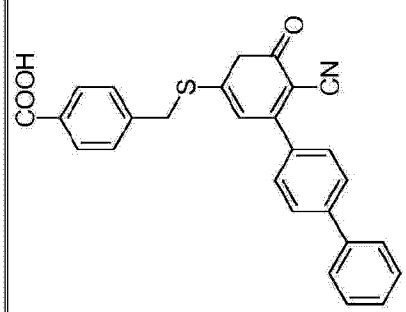
BW-SCA-75-B	AS-III-62	 化学式：$C_{27}H_{19}NO_3S$ 分子量：437.5097	体外抑制 蛋白质： EcSecAN68 IC_{50} (μM) 30 体内抑制 菌株： 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 金黄色葡萄球菌6538 金黄色葡萄球菌Mu50 大肠杆菌NR698 枯草杆菌168 MIC_{50} (μM) >100 >100 >100 >100 >100 MIC_{95}(μM) >100 >100 >100 >100 >100

图 8（续）

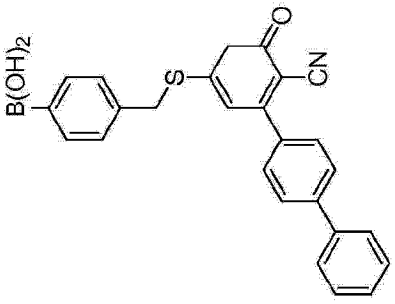
BW-SCA-76-B	AS-III-68	 化学式：$C_{26}H_{20}BNO_3S$ 分子量：437.3179	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 60 体内抑制 菌株： 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 MIC_{50} (μM) >100 MIC_{95} (μM) >100 金黄色葡萄球菌6538 >100 >100 金黄色葡萄球菌Mu50 >100 >100 大肠杆菌NR698 >100 >100 枯草杆菌168 >100 >100
BW-SCA-77-B	DK-II-7	 化学式：$C_{23}H_{16}N_4OS$ 分子量：396.4643	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 30 体内抑制 菌株： 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 MIC_{50} (μM) 75 MIC_{95} (μM) >100 金黄色葡萄球菌6538 >100 >100 金黄色葡萄球菌Mu50 >100 >100 大肠杆菌NR698 >100 >100 枯草杆菌168 >100 >100

图 8（续）

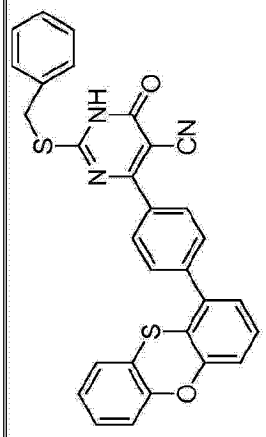
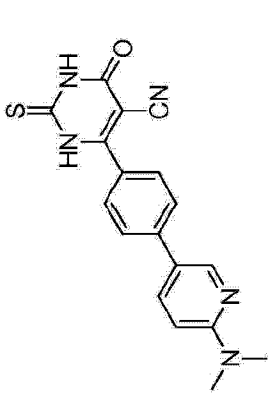
BW-SCA-78-B	DK-II-16	 化学式：$C_{30}H_{19}N_3O_2S_2$ 分子量：517.6208	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) ND 体内抑制 菌株： MIC_{50} (μM) MIC_{95} (μM) 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 >500 >500 金黄色葡萄球菌6538 >500 >500 金黄色葡萄球菌Mu50 >500 >500 大肠杆菌NR698 >500 >500 枯草杆菌168 >500 >500
BW-SCA-79-B	KW-I-2	 化学式：$C_{18}H_{15}N_5OS$ 分子量：349.4096	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) ND 体内抑制 菌株： MIC_{50} (μM) MIC_{95} (μM) 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 >500 >500 金黄色葡萄球菌6538 >500 >500 金黄色葡萄球菌Mu50 >500 >500 大肠杆菌NR698 >500 >500 枯草杆菌168 >500 >500

图 8（续）

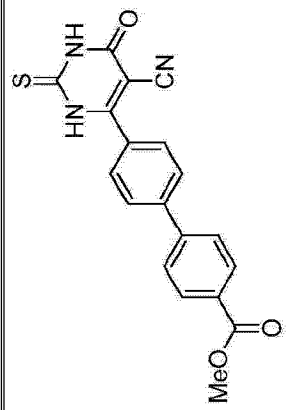
BW-SCA-80-B	KW-I-4	 化学式：$C_{19}H_{13}N_3O_3S$ 分子量：363.3898	体外抑制：蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) ND 体内抑制：菌株： 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 MIC_{50} (μM) >500 MIC_{95}(μM) >500 金黄色葡萄球菌6538 >500 >500 金黄色葡萄球菌Mu50 >500 >500 大肠杆菌NR698 >500 >500 枯草杆菌168 >500 >500
BW-SCA-81-B	AS-III-76a	 化学式：$C_{30}H_{25}N_3O_7S$ 分子量：571.6004	体外抑制：蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) ND 体内抑制：菌株： 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 MIC_{50} (μM) 20 MIC_{95}(μM) 50 金黄色葡萄球菌6538 >100 >100 金黄色葡萄球菌Mu50 >100 >100 大肠杆菌NR698 >100 >100 枯草杆菌168 >100 >100

图 8（续）

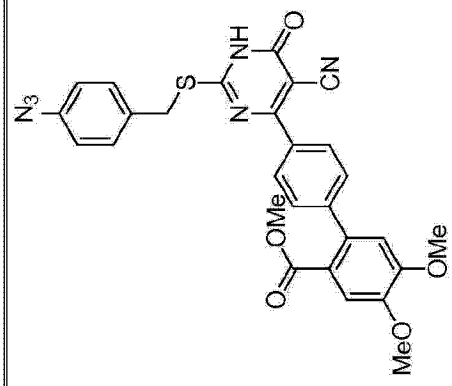
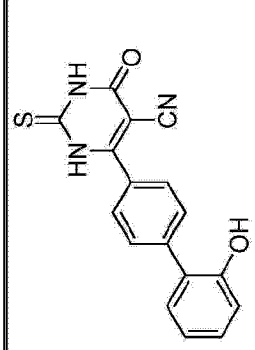
BW-SCA-82-B	AS-III-76c	 化学式：$C_{28}H_{22}N_6O_5S$ 分子量：554.5765	体外抑制 蛋白质： EcSecAN68 IC_{50} (μM) 20 BaSecA2 14 体内抑制 菌株： 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 MIC_{50} (μM) 5 MIC_{95}(μM) 12.5 金黄色葡萄球菌6538 55 >100 金黄色葡萄球菌Mu50 100 >100 大肠杆菌NR698 >100 >100 枯草杆菌168 50 >100
BW-SCA-83-B	KW-I-11	 化学式：$C_{17}H_{11}N_3O_2S$ 分子量：321.3531	体外抑制 蛋白质： EcSecAN68 IC_{50} (μM) >100 体内抑制 菌株： 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 MIC_{50} (μM) >250 MIC_{95}(μM) >250 金黄色葡萄球菌6538 >250 >250 大肠杆菌NR698 >250 >250

图 8（续）

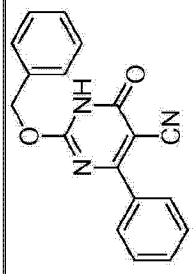
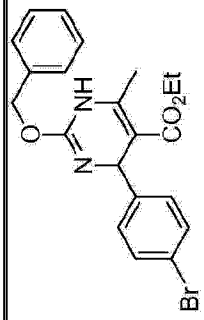
BW-SCA-84-B	KW-I-15	 化学式：$C_{18}H_{13}N_3O_2$ 分子量：303.3147	体外抑制：蛋白质：EcSecAN68，IC_{50} (μM)：>100 体内抑制：菌株：炭疽芽孢杆菌斯特恩株，MIC_{50} (μM)：>250，MIC_{95}(μM)：>250；金黄色葡萄球菌6538，MIC_{50} (μM)：>250，MIC_{95}(μM)：>250；大肠杆菌NR698，MIC_{50} (μM)：>250，MIC_{95}(μM)：>250
BW-SCA-85-B	KW-I-17	 化学式：$C_{21}H_{21}BrN_2O_3$ 分子量：429.3070	体外抑制：蛋白质：EcSecAN68，IC_{50} (μM)：15 体内抑制：菌株：炭疽芽孢杆菌斯特恩株，MIC_{50} (μM)：>250，MIC_{95}(μM)：>250；金黄色葡萄球菌6538，MIC_{50} (μM)：>100，MIC_{95}(μM)：>100；大肠杆菌NR698，MIC_{50} (μM)：>250，MIC_{95}(μM)：>250

图 8（续）

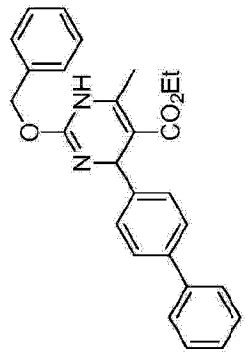
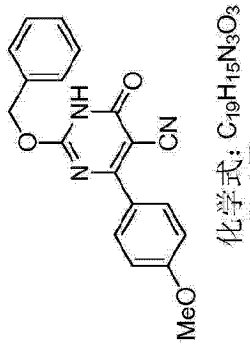
BW-SCA-86-B	DK-II-30	 化学式：$C_{27}H_{26}N_2O_3$ 分子量：426.5069	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) >100 体内抑制 菌株： / MIC_{50} (μM) / MIC_{95} (μM) 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 >250 >250 金黄色葡萄球菌6538 >250 >250 大肠杆菌NR698 >250 >250
BW-SCA-87-B	DK-II-35	 化学式：$C_{19}H_{15}N_3O_3$ 分子量：333.3407	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) >100 体内抑制 菌株： / MIC_{50} (μM) / MIC_{95} (μM) 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 >250 >250 金黄色葡萄球菌6538 >250 >250 大肠杆菌NR698 >250 >250

图 8（续）

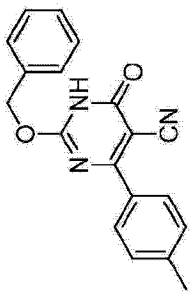
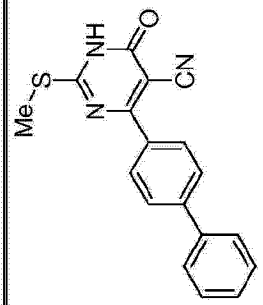
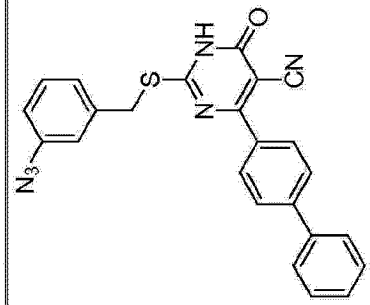
BW-SCA-88-B	DK-II-36	 化学式：$C_{19}H_{15}N_3O_2$ 分子量：317.3413	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 65 体内抑制 菌株： MIC_{50} (μM) MIC_{95}(μM) 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 >250 >250 金黄色葡萄球菌6538 >250 >250 大肠杆菌NR698 >250 >250
BW-SCA-89-B	AS-III-85	 化学式：$C_{18}H_{13}N_3OS$ 分子量：319.3803	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) >200 体内抑制 菌株： MIC_{50} (μM) MIC_{95}(μM) 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 >500 >500 金黄色葡萄球菌6538 >500 >500 大肠杆菌NR698 >500 >500 枯草杆菌168 >500 >500
BW-SCA-90-B	AS-III-100	 化学式：$C_{24}H_{16}N_6OS$ 分子量：436.4884	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) >200 体内抑制 菌株： MIC_{50} (μM) MIC_{95}(μM) 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 >500 >500 金黄色葡萄球菌6538 >500 >500 大肠杆菌NR698 >500 >500 枯草杆菌168 >500 >500

图 8（续）

图 8（续）

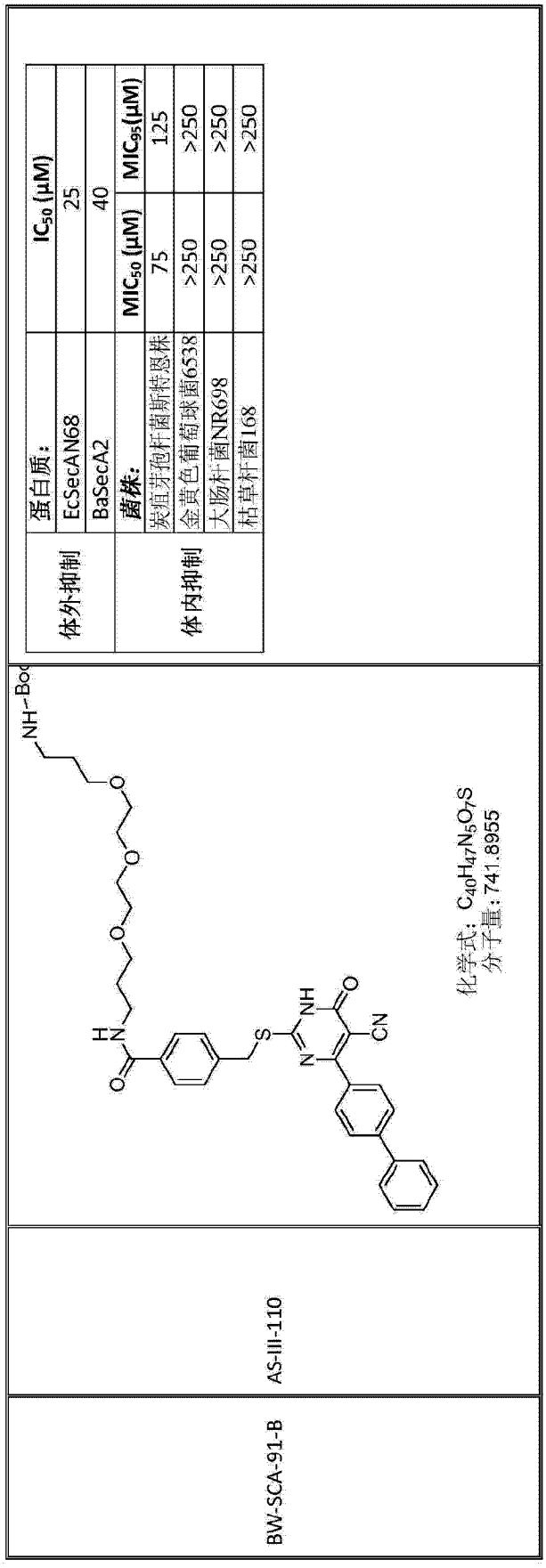

BW-SCA-91-B
AS-III-110
NH-Boc
化学式：$C_{40}H_{47}N_5O_7S$
分子量：741.8955
体外抑制
蛋白质：
EcSecAN68
BaSecA2
IC_{50} (μM)
25
40
体内抑制
菌株：
MIC_{50} (μM)
MIC_{95}(μM)
炭疽芽孢杆菌斯特恩株
75
125
金黄色葡萄球菌6538
>250
>250
大肠杆菌NR698
>250
>250
枯草杆菌168
>250
>250

图 8（续）

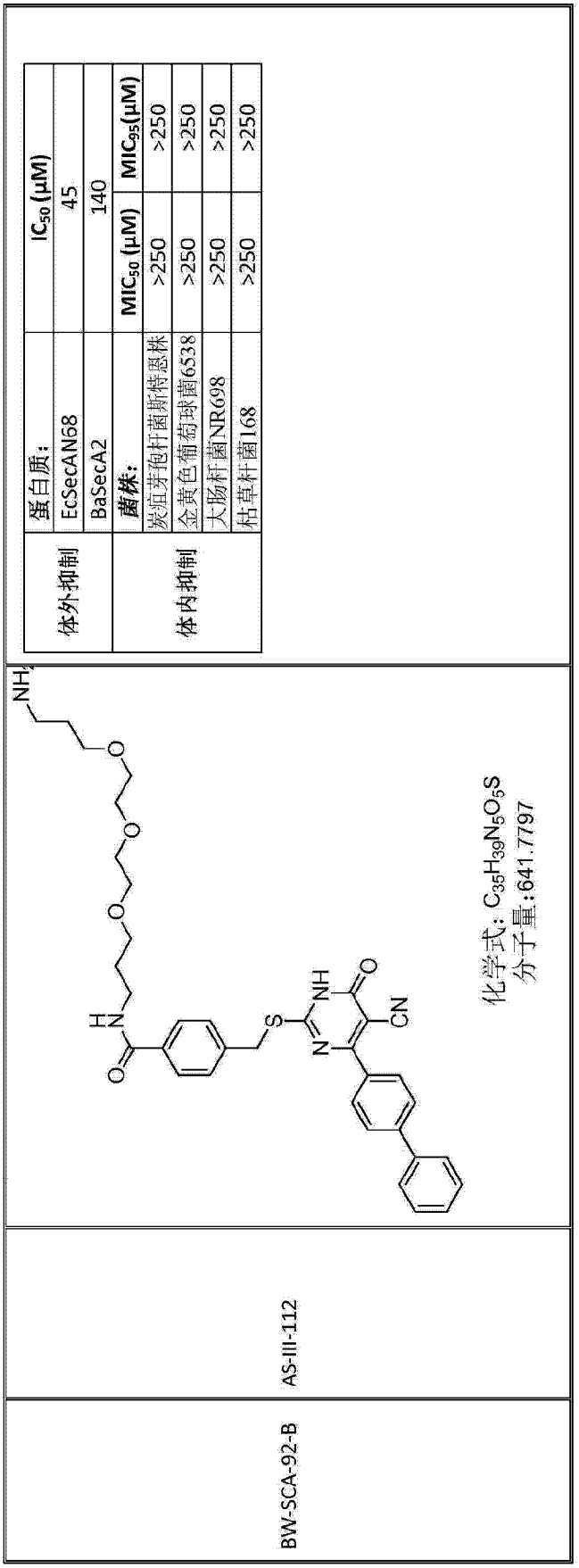

BW-SCA-92-B
AS-III-112
NH2
O
O
O
O
H
N
O
S
NH
O
N
CN
化学式：C35H39N5O5S
分子量：641.7797
体外抑制
蛋白质：
IC50 (μM)
EcSecAN68
45
BaSecA2
140
体内抑制
菌株：
MIC50 (μM)
MIC95(μM)
炭疽芽孢杆菌斯特恩株
>250
>250
金黄色葡萄球菌6538
>250
>250
大肠杆菌NR698
>250
>250
枯草杆菌168
>250
>250

图 8（续）

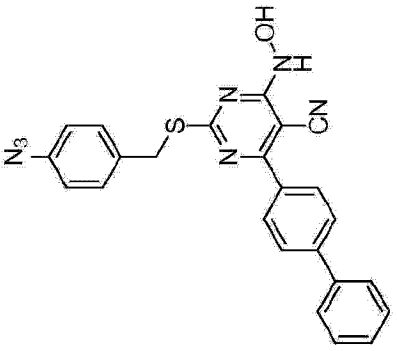
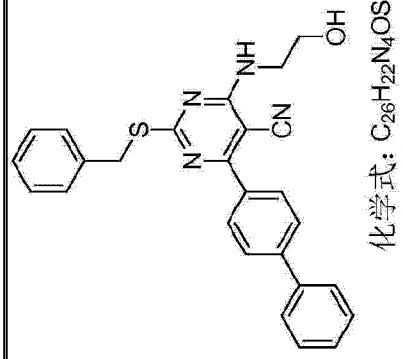
BW-SCA-93-B	AS-III-119	 化学式：$C_{24}H_{17}N_7OS$ 分子量：451.5031	体外抑制 蛋白质： / IC_{50} (μM) EcSecAN68 / 6 EcSecA / 30 EcSecA Tn / 25 BsSecA / >100 体内抑制 菌株： / MIC_{50} (μM) / MIC_{95} (μM) 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 / 3 / 4 金黄色葡萄球菌6538 / 9 / 10 金黄色葡萄球菌Mu50 / 9 / 10 金黄色葡萄球菌N315 / 9 / 18 金黄色葡萄球菌Mu3 / 50 / >100 大肠杆菌NR698 / 70 / 200 (MIC_{90}) 枯草杆菌168 / 4.5 / 6
BW-SCA-94-B	AS-III-115	 化学式：$C_{26}H_{22}N_4OS$ 分子量：438.5441	体外抑制 蛋白质： / IC_{50} (μM) EcSecAN68 / 55 体内抑制 菌株： / MIC_{50} (μM) / MIC_{95} (μM) 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 / >200 / >200 金黄色葡萄球菌6538 / >200 / >200 大肠杆菌NR698 / >200 / >200 枯草杆菌168 / >200 / >200

图 8（续）

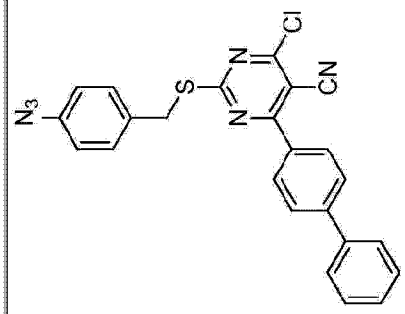
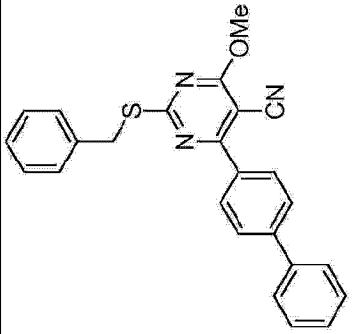
BW-SCA-95-B	AS-III-118	 化学式：$C_{24}H_{15}ClN_6S$ 分子量：454.9341	体外抑制 蛋白质： EcSecAN68 IC_{50} (μM) 8 体内抑制 菌株： / MIC_{50} (μM) / MIC_{95}(μM) 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 65 100 金黄色葡萄球菌6538 >200 >200 大肠杆菌NR698 >200 >200 枯草杆菌168 150 200
BW-SCA-96-B	AS-III-114a	 化学式：$C_{25}H_{19}N_3OS$ 分子量：409.5029	体外抑制 蛋白质： EcSecAN68 IC_{50} (μM) 体内抑制 菌株： / MIC_{50} (μM) / MIC_{95}(μM) 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 >200 >200 金黄色葡萄球菌6538 >200 >200 大肠杆菌NR698 >200 >200 枯草杆菌168 >200 >200

图 8（续）

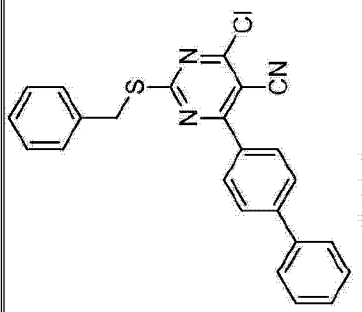
BW-SCA-97-B	AS-III-114b	 化学式：$C_{24}H_{16}ClN_3S$ 分子量：413.9219 ？413.0	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 体内抑制 菌株： MIC_{50} (μM) MIC_{95}(μM) 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 20 25 金黄色葡萄球菌6538 >200 >200 大肠杆菌NR698 >200 >200 枯草杆菌168 >200 >200

图 8（续）

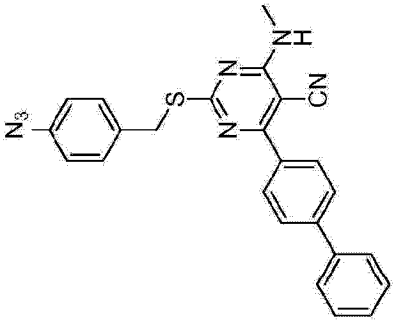
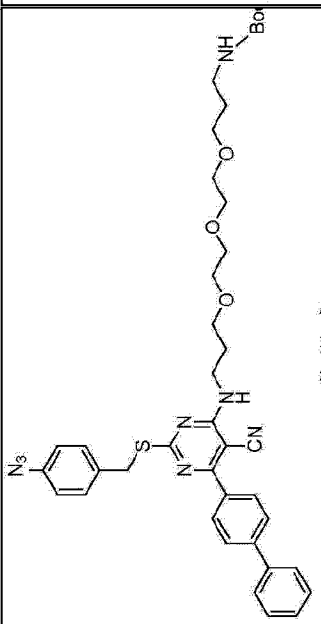
BW-SCA-98-B	AS-III-120	 化学式：$C_{25}H_{19}N_7S$ 分子量：449.5303	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM)：3.5 体内抑制 菌株： 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 MIC_{50} (μM)：>200 MIC_{95}(μM)：>200 金黄色葡萄球菌6538 MIC_{50} (μM)：>200 MIC_{95}(μM)：>200 大肠杆菌NR698 MIC_{50} (μM)：>200 MIC_{95}(μM)：>200 枯草杆菌168 MIC_{50} (μM)：>200 MIC_{95}(μM)：>200
BW-SCA-99-B	AS-III-121	 化学式：$C_{39}H_{46}N_8O_6S$ 分子量：738.8981	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM)：50 BaSecA2：>200 体内抑制 菌株： 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 MIC_{50} (μM)：500 MIC_{95}(μM)：>500 金黄色葡萄球菌6538 MIC_{50} (μM)：>500 MIC_{95}(μM)：>500 大肠杆菌NR698 MIC_{50} (μM)：>500 MIC_{95}(μM)：>500 枯草杆菌168 MIC_{50} (μM)：>500 MIC_{95}(μM)：>500

图 8（续）

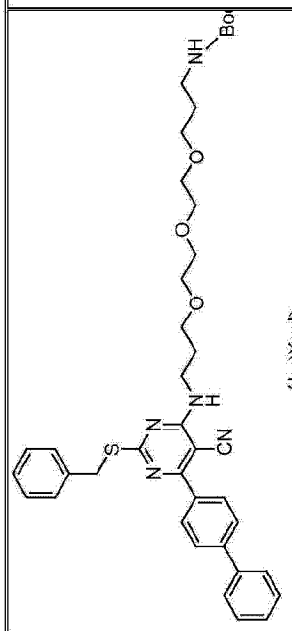
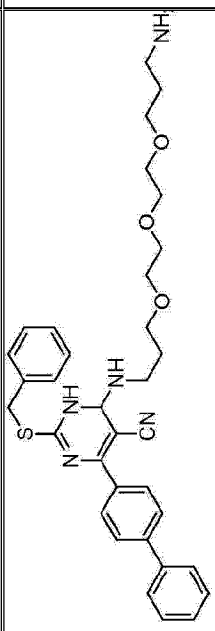
BW-SCA-100-B	AS-III-122	 化学式：$C_{39}H_{47}N_5O_5S$ 分子量：697.8860	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 55 BaSecA2 >200 体内抑制 菌株： 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 MIC_{50} (μM) 450 MIC_{95}(μM) >500 金黄色葡萄球菌6538 >500 >500 大肠杆菌NR698 >500 >500 枯草杆菌168 >500 >500
BW-SCA-101-B	AS-III-125	 化学式：$C_{34}H_{41}N_5O_3S$ 分子量：599.7860	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 25 BaSecA2 20

图 8（续）

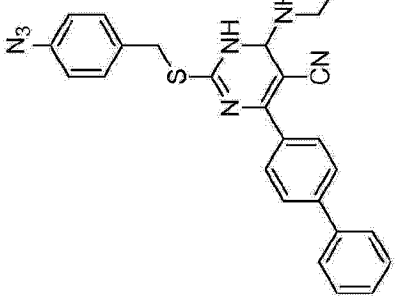
BW-SCA-102-B	AS-III-133	 化学式：$C_{26}H_{23}N_7OS$ 分子量：481.5721	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) >100 体内抑制 菌株： MIC_{50} (μM) / MIC_{95} (μM) 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 >100 / >100 金黄色葡萄球菌6538 >100 / >100 金黄色葡萄球菌Mu50 >100 / >100 金黄色葡萄球菌Mu3 >100 / >100 金黄色葡萄球菌N315 >100 / >100 大肠杆菌NR698 >100 / >100 枯草杆菌168 >100 / >100

图 8（续）

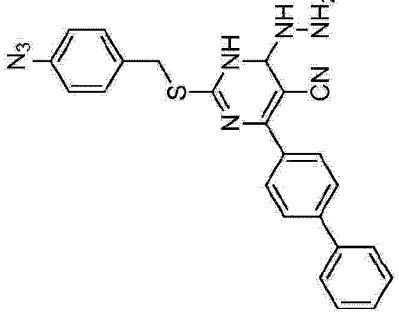
BW-SCA-103-B	AS-III-136	 化学式：$C_{24}H_{20}N_8S$ 分子量：452.5342	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) >100 体内抑制 菌株： MIC_{50} (μM) / MIC_{95} (μM) 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 >100 / >100 金黄色葡萄球菌6538 >100 / >100 金黄色葡萄球菌Mu50 >100 / >100 大肠杆菌NR698 >100 / >100 枯草杆菌168 >100 / >100

图 8（续）

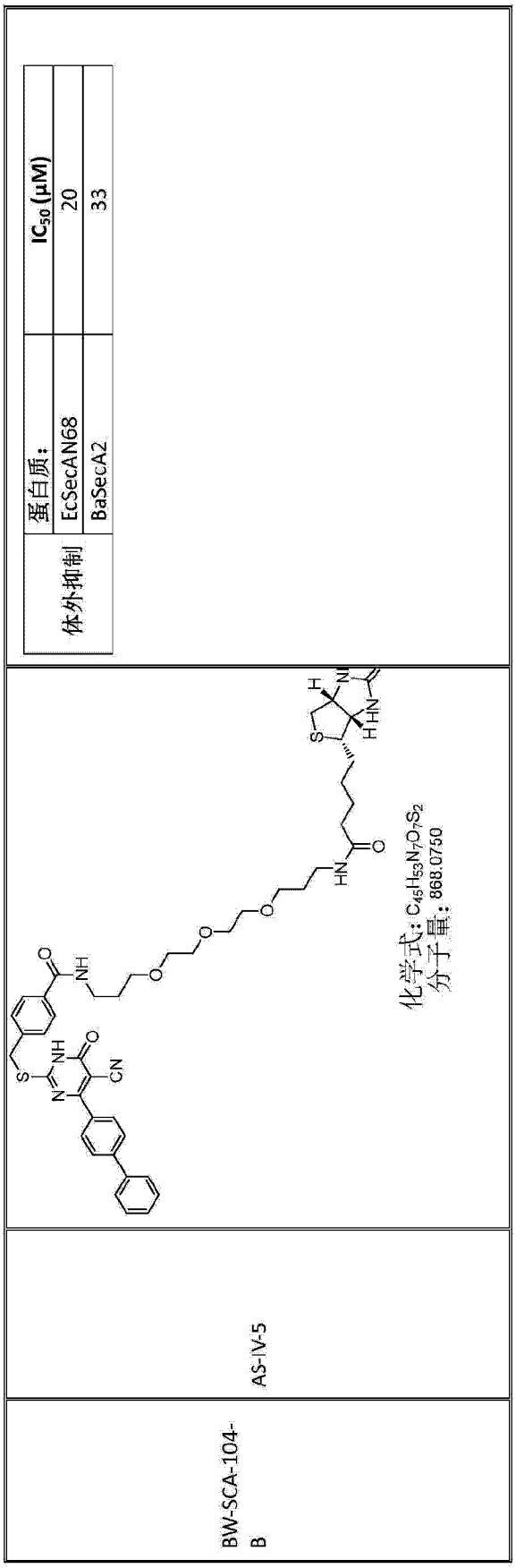
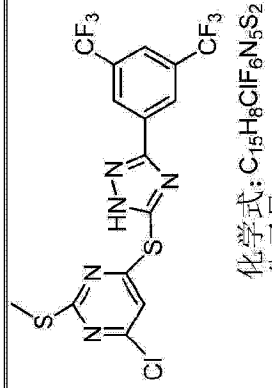

BW-SCA-104-B
AS-IV-5
化学式：$C_{45}H_{53}N_7O_7S_2$
分子量：868.0750
体外抑制
蛋白质：
EcSecAN68
BaSecA2
IC_{50} (μM)
20
33

图 8（续）

BW-SCA-105-B	AS-IV-6	体外抑制：蛋白质：EcSecAN68，IC_{50} (μM)：30；EcSecA 体内抑制：菌株： 炭疽芽孢杆菌斯特恩株：MIC_{50} (μM)：17.5，MIC_{95}(μM)：25 金黄色葡萄球菌6538：15，25 金黄色葡萄球菌Mu50： 大肠杆菌NR698：32.5，43.75 枯草杆菌168：15，37.5
BW-SCA-106-C	MCIV-95	化学式：$C_{15}H_{14}ClN_5S_2$ 分子量：363.89

图 8（续）

BW-SCA-107-C	MCIV-101	 化学式：$C_{15}H_8ClF_6N_5S_2$ 分子量：471.83	体外抑制	蛋白质：	IC_{50} (μM)
				EcSecAN68	30
				EcSecA	
				EcSecA Tn	28
				BsSecA	>200
				BaSecA2	65
				SaSecA2	50
				Ec-F_1F_0-H^+-ATP酶	
			离子通道抑制	蛋白质：	IC_{50} (μM)
				EcSecA	1.6
				SaSecA1	0.6
				BaSecA1	0.7
				PaSecA	1.3
				BsSecA	2.1
				MsSecA	2.5
				MtbSecA	2
				SpSecA	0.7
			体内抑制	菌株：	MIC_{50} (μM) / MIC (μM)
				炭疽芽孢杆菌斯特恩株	0.73 / 3.125
				金黄色葡萄球菌6538	0.55 / 3.125
				金黄色葡萄球菌Mu50	0.9 / 2
				金黄色葡萄球菌N315	0.9 / 2
				金黄色葡萄球菌Mu3	0.9 / 2
				大肠杆菌NR698	6.3 / 2
				枯草杆菌168	0.33 / 1.56
			毒性	细胞株：	IC_{50} (μM)
				HeLa细胞	38/>50/>50

对于炭疽芽孢杆菌斯特恩株为1.52；对于金黄色葡萄球菌6538为1.85；

图 8（续）

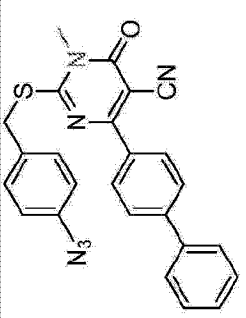
			对于金黄色葡萄球菌Mu50为1；对于大肠杆菌NR698为9.5；对于枯草杆菌168为0.75；
BW-SCA-108-B	AS-IV-37-a	 化学式：$C_{25}H_{18}N_6OS$ 分子量：450.5150	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 60 体内抑制 菌株： MIC_{50} (μM) MIC_{95} (μM) 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 >100 >100 金黄色葡萄球菌6538 >100 >100 大肠杆菌NR698 >100 >100 枯草杆菌168 >100 >100
BW-SCA-109-B	AS-IV-37b	 化学式：$C_{25}H_{18}N_6OS$ 分子量：450.5150	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 75 体内抑制 菌株： MIC_{50} (μM) MIC_{95} (μM) 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 >100 >100 金黄色葡萄球菌6538 >100 >100 大肠杆菌NR698 >100 >100 枯草杆菌168 >100 >100

图 8（续）

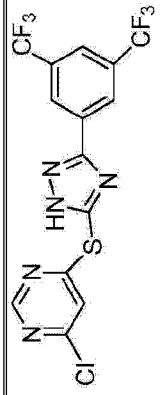
BW-SCA-110-C	MCIV-104	 化学式：$C_{14}H_6ClF_6N_5S$ 分子量：425.74	体外抑制	蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 150/100
			体内抑制	菌株： MIC_{50} (μM) MIC_{95} (μM)
				炭疽芽孢杆菌斯特恩株 2.5
				金黄色葡萄球菌6538 2
				金黄色葡萄球菌Mu50
				大肠杆菌NR698 18
				枯草杆菌168 0.8
BW-SCA-111-C	MCIV-107	化学式：$C_{14}H_{12}ClN_5S$ 分子量：317.80	体外抑制	蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) >200
			体内抑制	菌株： MIC_{50} (μM) MIC_{95} (μM)
				炭疽芽孢杆菌斯特恩株 80 >100
				金黄色葡萄球菌6538 >100 >100
				金黄色葡萄球菌Mu50 >100 >100
				大肠杆菌NR698 >100 >100
				枯草杆菌168 >100 >100

图 8（续）

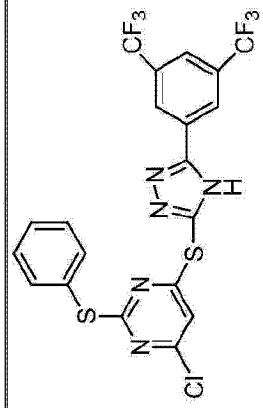
BW-SCA-112-C	MCIV-112-1	 化学式：$C_{20}H_{10}ClF_6N_5S_2$ 分子量：533.90	体外抑制	蛋白质：	IC_{50} (μM)
				EcSecAN68	20
				EcSecA	
				EcSecA Tn	
				BsSecA	>200
				BaSecA2	
				SaSecA2	
				Ec-F_1F_0-H^+-ATP酶	
			离子通道抑制	蛋白质：	IC_{50} (μM)
				EcSecA	1.3
				SaSecA1	1
				BaSecA1	1
				PaSecA	1.1
				BsSecA	2.3
				MsSecA	2.3
				MtbSecA	2
				SpSecA	1.3
			体内抑制	***菌株：***	MIC_{50} (μM)	MIC (μM)
				炭疽芽孢杆菌斯特恩株	0.7	6.25
				金黄色葡萄球菌6538	0.6	1.56
				金黄色葡萄球菌Mu50	0.5	1.56
				金黄色葡萄球菌N315		
				金黄色葡萄球菌Mu3		
				大肠杆菌NR698	4	3.125
				枯草杆菌168	0.5	0.78
			毒性	***细胞株：***	IC_{50} (μM)	
				HeLa细胞		

图 8（续）

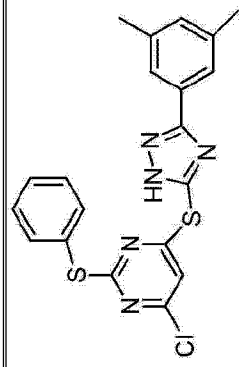
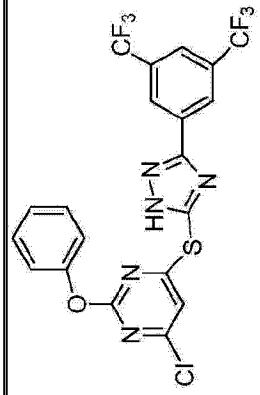
BW-SCA-113-C	MCIV-117	 化学式：$C_{20}H_{16}ClN_5S_2$ 分子量：425.96	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 11 体内抑制 菌株： / MIC_{50} (μM) / MIC_{95} (μM) 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 / 17 / 25 金黄色葡萄球菌6538 / 9.5 / 25 金黄色葡萄球菌Mu50 / >100 / >100 大肠杆菌NR698 / 16 / 25 枯草杆菌168
BW-SCA-114-C	MCIV-121	 化学式：$C_{20}H_{10}ClF_6N_5OS$ 分子量：517.83	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 7 体内抑制 菌株： / MIC_{50} (μM) / MIC_{95} (μM) 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 / 2.5 / 4 金黄色葡萄球菌6538 / 0.65 / 2 金黄色葡萄球菌Mu50 / 7 / 8 大肠杆菌NR698 / 0.85 / 2 枯草杆菌168

图 8（续）

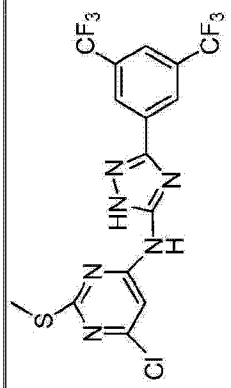
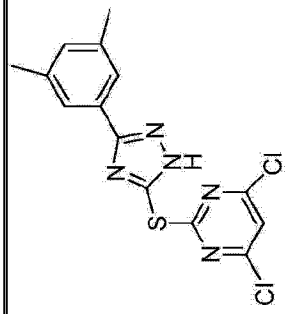
BW-SCA-115-C	MCIV-123	 化学式：$C_{15}H_8ClF_6N_6S$ 分子量：454.78	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM)：150 体内抑制 菌株： 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 MIC_{50} (μM)：>100 MIC_{95}(μM)：>100 金黄色葡萄球菌6538 MIC_{50} (μM)：>100 MIC_{95}(μM)：>100 金黄色葡萄球菌Mu50 MIC_{50} (μM)：>100 MIC_{95}(μM)：>100 大肠杆菌NR698 MIC_{50} (μM)：>100 MIC_{95}(μM)：>100 枯草杆菌168 MIC_{50} (μM)：>100 MIC_{95}(μM)：>100
BW-SCA-116-C	MCIV-125-1	 化学式：$C_{14}H_{11}Cl_2N_5S$ 分子量：352.24	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM)：45 体内抑制 菌株： 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 MIC_{50} (μM)：2 MIC_{95}(μM)：25, MIC50 金黄色葡萄球菌6538 MIC_{50} (μM)：20 MIC_{95}(μM)：50 金黄色葡萄球菌Mu50 MIC_{50} (μM)：15 MIC_{95}(μM)：25, MIC90 大肠杆菌NR698 MIC_{50} (μM)：70 MIC_{95}(μM)：100, MIC90 枯草杆菌168 MIC_{50} (μM)：30 MIC_{95}(μM)：50, MIC90

图 8（续）

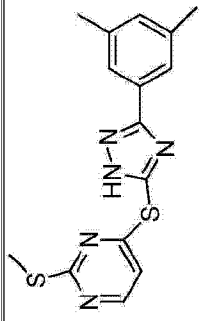
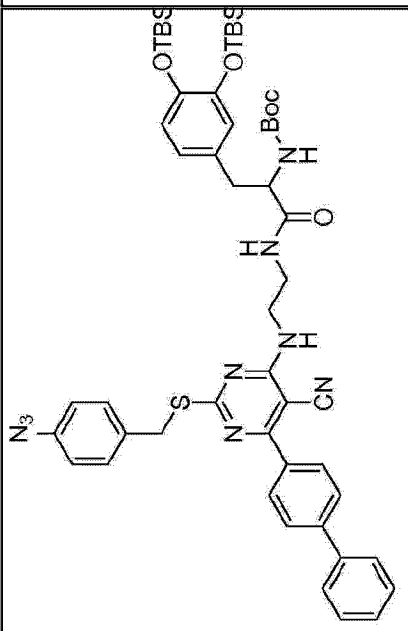
BW-SCA-117-C	MCIV-129	 化学式：$C_{15}H_{15}N_5S_2$ 分子量：329.44	体外抑制：蛋白质：EcSecAN68，IC_{50} (μM)：65 体内抑制：菌株： 炭疽芽孢杆菌斯特恩株：MIC_{50} (μM) >100，MIC_{95}(μM) >100 金黄色葡萄球菌6538：>100，>100 金黄色葡萄球菌Mu50：>100，>100 大肠杆菌NR698：>100，>100 枯草杆菌168：>100，>100
BW-SCA-118-B	AS-IV-78	 化学式：$C_{52}H_{67}N_9O_5SSi_2$ 分子量：986.3817	体外抑制：蛋白质：EcSecAN68，IC_{50} (μM)：9

图 8（续）

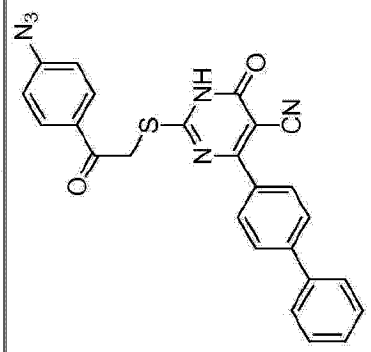
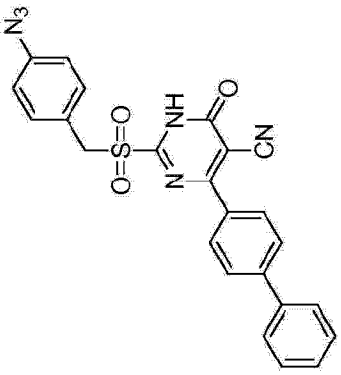
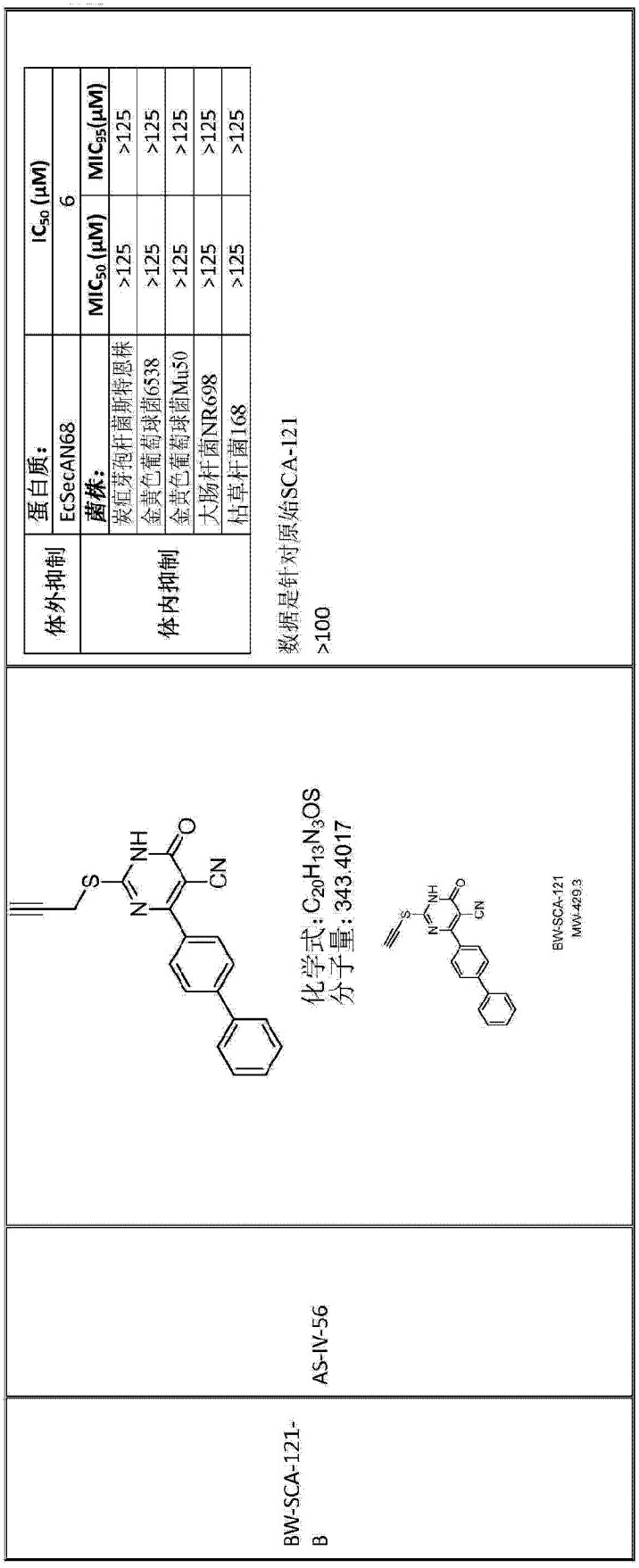
BW-SCA-119-B	AS-IV-85	 化学式：$C_{25}H_{16}N_6O_2S$ 分子量：464.4985	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 3.5 体内抑制 菌株： 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 MIC_{50} (μM) 15 MIC_{95}(μM) 50 金黄色葡萄球菌6538 >100 >100 金黄色葡萄球菌Mu50 >100 >100 大肠杆菌NR698 >100 >100 枯草杆菌168 >100 >100
BW-SCA-120-B	AS-IV-90	 化学式：$C_{24}H_{16}N_6O_3S$ 分子量：468.4872	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 18 体内抑制 菌株： 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 MIC_{50} (μM) 7.5 MIC_{95}(μM) 25 金黄色葡萄球菌6538 >100 >100 金黄色葡萄球菌Mu50 >100 >100 大肠杆菌NR698 >100 >100 枯草杆菌168 >100 >100 数据是针对原始SCA-120

图 8（续）



体外抑制	蛋白质：	IC_{50} (μM)
	EcSecAN68	6
体内抑制	菌株：	MIC_{50} (μM)	MIC_{95}(μM)
	炭疽芽孢杆菌斯特恩株	>125	>125
	金黄色葡萄球菌6538	>125	>125
	金黄色葡萄球菌Mu50	>125	>125
	大肠杆菌NR698	>125	>125
	枯草杆菌168	>125	>125

图 8（续）

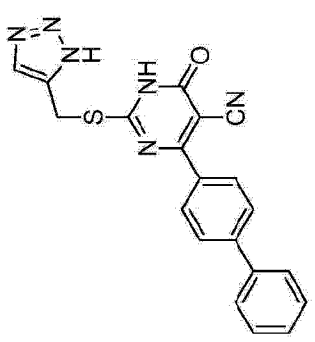
BW-SCA-122-B	AS-IV-88	 化学式：$C_{20}H_{14}N_6OS$ 分子量：386.4298	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM)：>200 体内抑制 菌株： 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 MIC_{50} (μM)：>100 MIC_{95}(μM)：>100 金黄色葡萄球菌6538 MIC_{50} (μM)：>100 MIC_{95}(μM)：>100 金黄色葡萄球菌Mu50 MIC_{50} (μM)：>100 MIC_{95}(μM)：>100 大肠杆菌NR698 MIC_{50} (μM)：>100 MIC_{95}(μM)：>100 枯草杆菌168 MIC_{50} (μM)：>100 MIC_{95}(μM)：>100
BW-SCA-123-C	MCIV-133	 化学式：$C_{15}H_9F_6N_5S_2$ 分子量：437.39	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM)：95 体内抑制 菌株： 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 MIC_{50} (μM)：2 MIC_{95}(μM)：12.5 金黄色葡萄球菌6538 MIC_{50} (μM)：6.5 MIC_{95}(μM)：12.5 金黄色葡萄球菌Mu50 MIC_{50} (μM)：6.5 MIC_{95}(μM)：12.5 大肠杆菌NR698 MIC_{50} (μM)：35 MIC_{95}(μM)：50 枯草杆菌168 MIC_{50} (μM)：6.5 MIC_{95}(μM)：12.5

图 8（续）

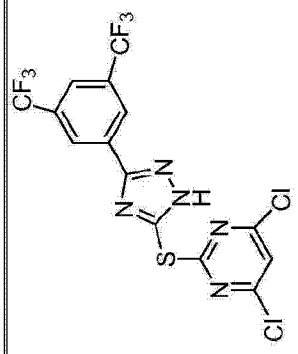
BW-SCA-124-C	MCIV-136	 化学式：$C_{14}H_5Cl_2F_6N_5S$ 分子量：460.18	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 75 体内抑制 菌株： 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 MIC_{50} (μM) 2 MIC_{95}(μM) 3.125 金黄色葡萄球菌6538 1.4 3.125 金黄色葡萄球菌Mu50 0.6 3.125 大肠杆菌NR698 8 12.5 枯草杆菌168 0.7 1,5625 MIC50（μM）：对于大肠杆菌NR698为8；对于Bs168为0.7；对于Bast为2；对于6538为1.4；对于Mu50为0.6； MIC95（μM）：对于大肠杆菌NR698为12.5；对于Bs168为1.5625；对于Bast为3.125；对于6538为3.125；对于Mu50为3.125；
BW-SCA-125-B	AS-IV-103	 化学式：$C_{27}H_{19}N_7S$ 分子量：473.5517	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 50 体内抑制 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 MIC_{50} (μM) >100 MIC_{95}(μM) >100 金黄色葡萄球菌6538 >100 >100 金黄色葡萄球菌Mu50 >100 >100 大肠杆菌NR698 >100 >100 枯草杆菌168 >100 >100

图 8（续）

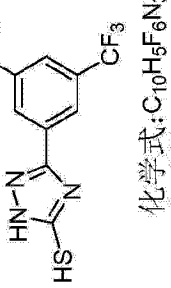
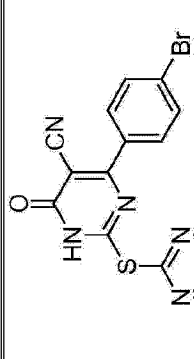
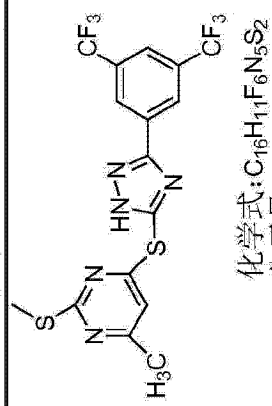
BW-SCA-126-C	MCIV-100	 化学式：$C_{10}H_5F_6N_3S$ 分子量：313.22	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 60 体内抑制 菌株： / MIC_{50} (μM) / MIC_{95}(μM) 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 / 72.05 / 163.75, MIC90 金黄色葡萄球菌6538 / 163.75 / 163.75 金黄色葡萄球菌Mu50 / 163.75 / 163.75 大肠杆菌NR698 / 163.75 / >163.75 枯草杆菌168 / 131 / >163.75
BW-SCA-127-C	MCIV-143-1	 化学式：$C_{15}H_6BrCl_2N_5OS$ 分子量：455.12	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 9 体内抑制 菌株： / MIC_{50} (μM) / MIC_{95}(μM) 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 / 90 / >100 金黄色葡萄球菌6538 / >100 / >100 金黄色葡萄球菌Mu50 / >100 / >100 大肠杆菌NR698 / >100 / >100 枯草杆菌168 / >100 / >100
BW-SCA-128-C	MCIV-151	 化学式：$C_{16}H_{11}F_6N_5S_2$ 分子量：451.41	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 25 体内抑制 菌株： / MIC_{50} (μM) / MIC_{95}(μM) 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 / 3.5 / 12.5 金黄色葡萄球菌6538 / 7 / 12.5 金黄色葡萄球菌Mu50 / 4 / 6.25 大肠杆菌NR698 / 35 / 50 MIC90 枯草杆菌168 / 3 / 6.25

图 8（续）

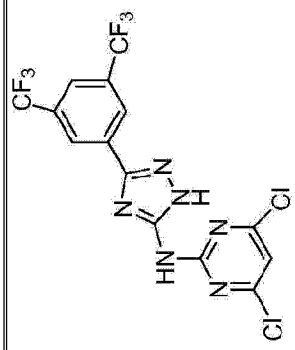
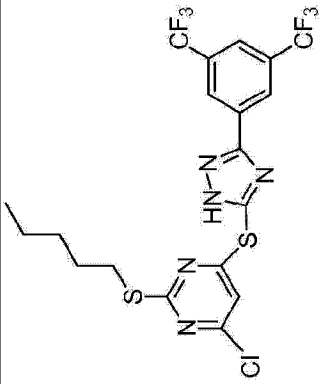
BW-SCA-129-C	MCIV-155	 化学式：$C_{14}H_6Cl_2F_6N_6$ 分子量：443.13	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 60 体内抑制 菌株： 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 MIC_{50} (μM) 6.5 MIC_{95}(μM) 金黄色葡萄球菌6538 45 100 MIC90 金黄色葡萄球菌Mu50 70 >100 大肠杆菌NR698 >100 >100 枯草杆菌168 >100 >100
BW-SCA-130-C	MCV-1	 化学式：$C_{19}H_{16}ClF_6N_5S_2$ 分子量：527.94	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 15 体内抑制 菌株： 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 MIC_{50} (μM) 0.6 MIC_{95}(μM) 0.8 金黄色葡萄球菌6538 1 1.56 金黄色葡萄球菌Mu50 1 6.25 大肠杆菌NR698 19 25 MIC90 枯草杆菌168 0.8 6.25

图 8（续）

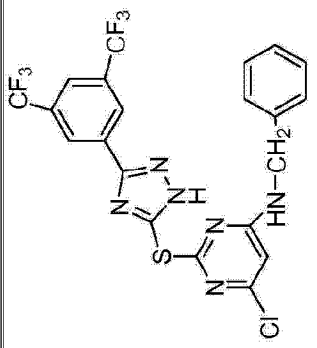
BW-SCA-131-C	MCV-3	 化学式：$C_{21}H_{13}ClF_6N_6S$ 分子量：530.88	体外抑制：蛋白质：EcSecAN68 体内抑制：菌株： 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 MIC_{50} (μM) 30，MIC_{95}(μM) 50 金黄色葡萄球菌6538 35 50 金黄色葡萄球菌Mu50 60 100 大肠杆菌NR698 >100 >100 枯草杆菌168 75 100 IC_{50} (μM)
BW-SCA-132-C	MCV-7	 化学式：$C_{21}H_{13}ClF_6N_6S$ 分子量：530.88	体外抑制：蛋白质：EcSecAN68 体内抑制：菌株： 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 MIC(μM) 3.125 金黄色葡萄球菌6538 3.125 14小时/6.25 20小时 金黄色葡萄球菌Mu50 3.125 大肠杆菌NR698 >100 枯草杆菌168 3.125 IC_{50} (μM) 25

图 8（续）

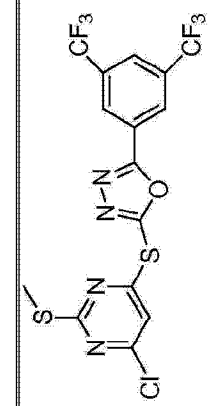
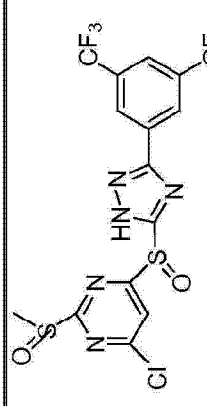
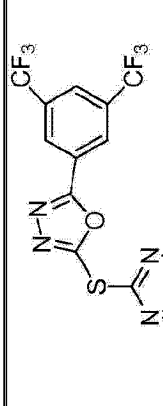
BW-SCA-133-C	MCV-19	 化学式：$C_{15}H_7ClF_6N_4OS_2$ 分子量：472.82	体外抑制	蛋白质： / IC_{50} (μM)
				EcSecAN68 / 200
			体内抑制	***菌株：*** / **MIC (μM)**
				炭疽芽孢杆菌斯特恩株 / >100
				金黄色葡萄球菌6538 / >100
				金黄色葡萄球菌Mu50 / >100
				大肠杆菌NR698 / >100
				枯草杆菌168 / >100
BW-SCA-134-C	MCV-15	 化学式：$C_{15}H_8ClF_6N_5O_2S_2$ 分子量：503.83	体外抑制	蛋白质： / IC_{50} (μM)
				EcSecAN68 /
			体内抑制	***菌株：*** / **MIC (μM)**
				炭疽芽孢杆菌斯特恩株 / 12.5 14 h/25 20 h
				金黄色葡萄球菌6538 / >100
				金黄色葡萄球菌Mu50 / >100
				大肠杆菌NR698 / 100
				枯草杆菌168 / >100
BW-SCA-135-C	MCV-21	 化学式：$C_{14}H_4Cl_2F_6N_4OS$ 分子量：461.17	体外抑制	蛋白质： / IC_{50} (μM)
				EcSecAN68 /
			体内抑制	***菌株：*** / **MIC (μM)**
				炭疽芽孢杆菌斯特恩株 / 6.25 14h
				金黄色葡萄球菌6538 / 25 14h
				金黄色葡萄球菌Mu50 / 50 14h/>100
				大肠杆菌NR698 / >100
				枯草杆菌168 / 25 14h

图 8（续）

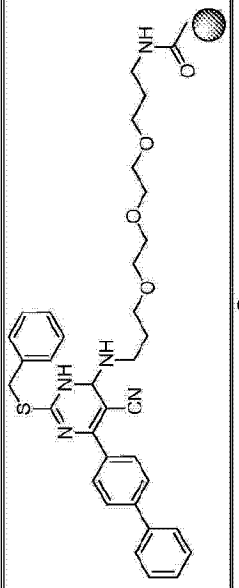
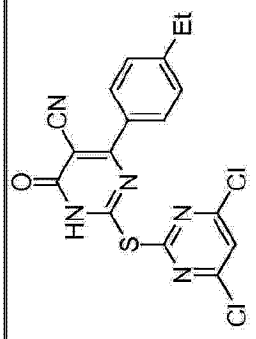
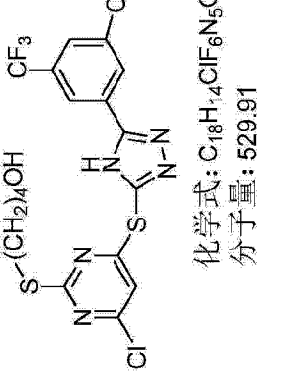
BW-SCA-136-B 先前编号-BW-SCA-113	AS-III-118		体外抑制：蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 体内抑制：菌株：炭疽芽孢杆菌斯特恩株 MIC (μM) >100；金黄色葡萄球菌6538 >100；金黄色葡萄球菌Mu50 >100；大肠杆菌NR698；枯草杆菌168 >100
BW-SCA-137-C	MCV-12-3	 化学式：$C_{17}H_{11}Cl_2N_5OS$ 分子量：404.27	
BW-SCA-138-C	MCV-31	 化学式：$C_{18}H_{14}ClF_6N_5OS_2$ 分子量：529.91	体外抑制：蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 25 体内抑制：菌株：炭疽芽孢杆菌斯特恩株 MIC (μM) 25 14 h；金黄色葡萄球菌6538 25 14h；金黄色葡萄球菌Mu50 12.5 14h；大肠杆菌NR698 50 14h；枯草杆菌168 25 14h

图 8（续）

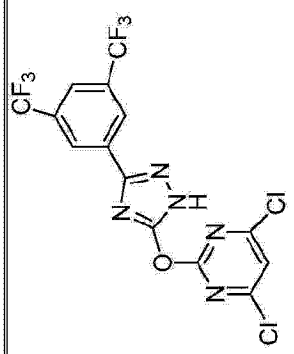
BW-SCA-139-C	MCV-32-1	 化学式：$C_{14}H_5Cl_2F_6N_5O$ 分子量：444.12	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 体内抑制 菌株：炭疽芽孢杆菌斯特恩株 MIC (μM) 12.5 14h 金黄色葡萄球菌6538 12.5 14h 金黄色葡萄球菌Mu50 50 14h 大肠杆菌NR698 >100 枯草杆菌168 25 14h
BW-SCA-140-C	MCV-32-2	 化学式：$C_{24}H_{11}ClF_{12}N_8O_2$ 分子量：706.83	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 体内抑制 菌株：炭疽芽孢杆菌斯特恩株 MIC (μM) 50 14h 金黄色葡萄球菌6538 100 14h 金黄色葡萄球菌Mu50 100 14h 大肠杆菌NR698 >100 枯草杆菌168 >100

图 8（续）

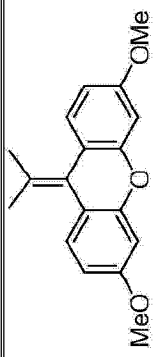
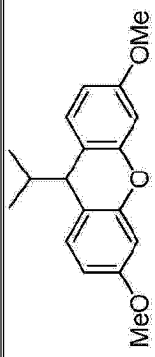
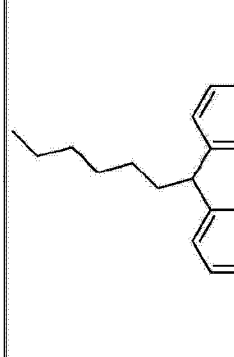
BW-SCA-141-A	MCII-110-1	 化学式：$C_{18}H_{18}O_3$ 分子量：282.33	体外抑制 蛋白质： EcSecAN68 IC_{50} (μM) >200 BsSecA >200 体内抑制 菌株： 大肠杆菌NR698 MIC (μM) >250 枯草杆菌168 >100
BW-SCA-142-A	MCII-121	 化学式：$C_{18}H_{20}O_3$ 分子量：284.35	体外抑制 蛋白质： EcSecAN68 IC_{50} (μM) 50 BsSecA >200 体内抑制 菌株： 大肠杆菌NR698 MIC (μM) >250 枯草杆菌168 >100
BW-SCA-143-A	MCII-126	 化学式：$C_{21}H_{26}O_3$ 分子量：326.43	体外抑制 蛋白质： EcSecAN68 IC_{50} (μM) 100 BsSecA >200 体内抑制 菌株： 大肠杆菌NR698 MIC (μM) >126 枯草杆菌168 >100

图 8（续）

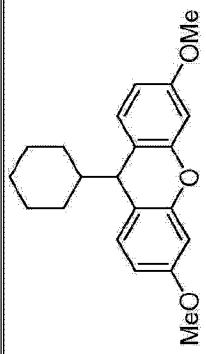
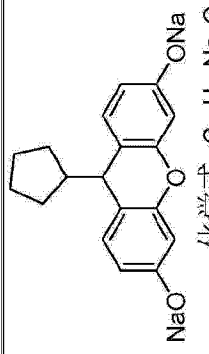
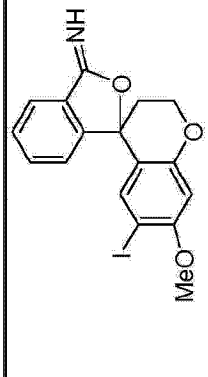
BW-SCA-144-A	MCIII-109	 化学式：$C_{21}H_{24}O_3$ 分子量：324.41	体外抑制 蛋白质： EcSecAN68 IC50 (μM): 120 BsSecA IC50 (μM): >200 体内抑制 菌株： 大肠杆菌NR698 MIC (μM): >250 枯草杆菌168 MIC (μM): >100
BW-SCA-145-A	MCIII-125	 化学式：$C_{18}H_{16}Na_2O_3$ 分子量：326.30	体外抑制 蛋白质： EcSecAN68 IC50 (μM): 体内抑制 菌株： 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 MIC50 (μM): >30 MIC (μM): 金黄色葡萄球菌6538 MIC50 (μM): >30 金黄色葡萄球菌Mu50 MIC50 (μM): 26 大肠杆菌NR698 MIC50 (μM): 29 枯草杆菌168 MIC50 (μM): >30
BW-SCA-146-A	MCI-40	 化学式：$C_{17}H_{14}INO_3$ 分子量：407.20	体外抑制 蛋白质 EcSecAN68 IC50 (μM): >100 BaSecA2 IC50 (μM): >200 体内抑制 菌株： 大肠杆菌NR698 MIC50 (μM): MIC (μM): >250

图 8（续）

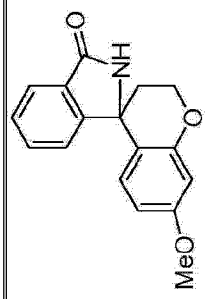
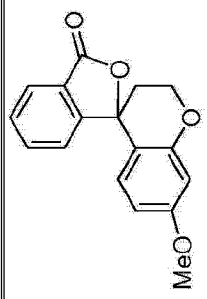
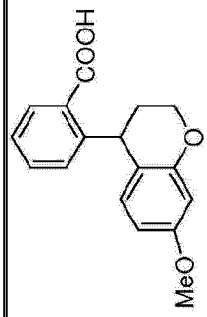
BW-SCA-147-A	MCI-52	 化学式：$C_{17}H_{15}NO_3$ 分子量：281.31	体外抑制 蛋白质 / IC_{50} (μM) EcSecAN68 / >100 BaSecA2 / >200 体内抑制 *菌株：* / MIC_{50} (μM) / MIC (μM) 大肠杆菌NR698 / / >250
BW-SCA-148-A	MCI-53	 化学式：$C_{17}H_{14}O_4$ 分子量：282.29	体外抑制 蛋白质： / IC_{50} (μM) EcSecAN68 / >100 BsSecA / >200 BaSecA2 / >200 体内抑制 *菌株：* / MIC_{50} (μM) / MIC (μM) 大肠杆菌NR698 / >100 / >250* 枯草杆菌168 / >100 /
BW-SCA-149-A	MCI-58	 化学式：$C_{17}H_{16}O_4$ 分子量：284.31	体外抑制 蛋白质： / IC_{50} (μM) EcSecAN68 / >100/>200 BsSecA / >200 BaSecA2 / >200 体内抑制 *菌株：* / MIC_{50} (μM) / MIC (μM) 大肠杆菌NR698 / >100 / >250* 枯草杆菌168 / >100 / >100

图 8（续）

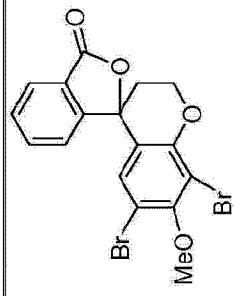
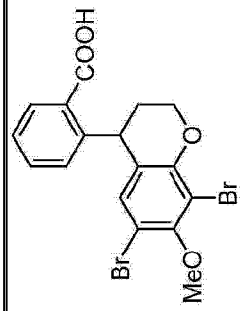
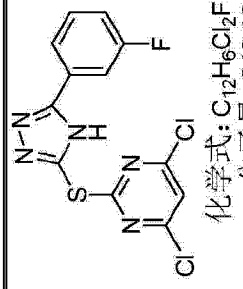
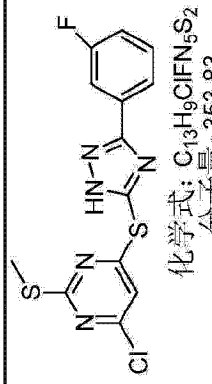
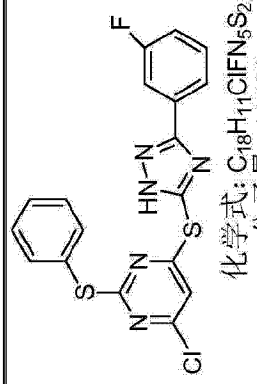
BW-SCA-150-A	MCI-65	 化学式：$C_{17}H_{12}Br_2O_4$ 分子量：437.91	体外抑制 蛋白质： EcSecAN68 IC_{50} (μM) >100/200 BsSecA >200 BaSecA2 >200 体内抑制 菌株： 大肠杆菌NR698 MIC_{50} (μM) >100 MIC (μM) >250 枯草杆菌168 MIC_{50} (μM) >100
BW-SCA-151-A	MCI-70	 化学式：$C_{17}H_{14}Br_2O_4$ 分子量：442.10	体外抑制 蛋白质： EcSecAN68 IC_{50} (μM) >100/>200 BaSecA2 >200 体内抑制 菌株： 大肠杆菌NR698 MIC_{50} (μM) MIC (μM) >250 枯草杆菌168 MIC_{50} (μM)
BW-SCA-152-C	MCV-34	 化学式：$C_{12}H_6Cl_2FN_5S$ 分子量：342.18	

图 8（续）

BW-SCA-153-C	MCV-35	 化学式：$C_{13}H_9ClFN_5S_2$ 分子量：353.83
BW-SCA-154-C	MCV-36	 化学式：$C_{18}H_{11}ClFN_5S_2$ 分子量：415.89

体外抑制	蛋白质：	IC_{50} (μM)
	EcSecAN68	
体内抑制	***菌株：***	**MIC (μM) 16h**
	炭疽芽孢杆菌斯特恩株	>100
	金黄色葡萄球菌6538	>100
	金黄色葡萄球菌Mu50	>100
	大肠杆菌NR698	>100
	枯草杆菌168	>100

体外抑制	蛋白质：	IC_{50} (μM)
	EcSecAN68	
体内抑制	***菌株：***	**MIC (μM) 16h**
	炭疽芽孢杆菌斯特恩株	>100
	金黄色葡萄球菌6538	>100
	金黄色葡萄球菌Mu50	>100
	大肠杆菌NR698	>100
	枯草杆菌168	>100

体外抑制	蛋白质：	IC_{50} (μM)
	EcSecAN68	
体内抑制	***菌株：***	**MIC (μM) 16h**
	炭疽芽孢杆菌斯特恩株	100
	金黄色葡萄球菌6538	>100
	金黄色葡萄球菌Mu50	100
	大肠杆菌NR698	100
	枯草杆菌168	100

图 8（续）

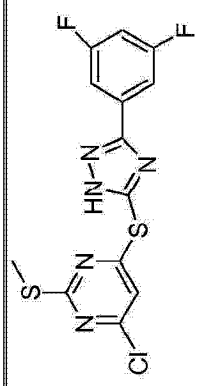
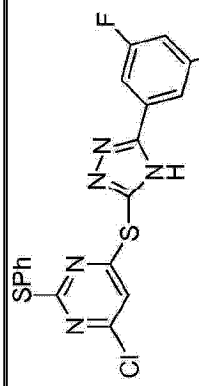
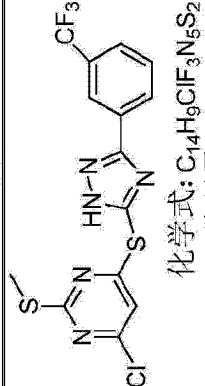
BW-SCA-155-C	MCV-44	 化学式：$C_{13}H_8ClF_2N_5S_2$ 分子量：371.82	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 体内抑制 菌株： MIC (μM) 16h 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 25 金黄色葡萄球菌6538 50 金黄色葡萄球菌Mu50 50 大肠杆菌NR698 50 枯草杆菌168 50
BW-SCA-156-C	MCV-46	 化学式：$C_{18}H_{10}ClF_2N_5S_2$ 分子量：433.89	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 体内抑制 菌株： MIC (μM) 16h 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 6.25 金黄色葡萄球菌6538 25 金黄色葡萄球菌Mu50 6.25 大肠杆菌NR698 25 枯草杆菌168 12.5
BW-SCA-157-C	MCV-48	 化学式：$C_{14}H_9ClF_3N_5S_2$ 分子量：403.83	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 体内抑制 菌株： MIC (μM) 16h 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 >100 金黄色葡萄球菌6538 >100 金黄色葡萄球菌Mu50 >100 大肠杆菌NR698 >100 枯草杆菌168 >100

图 8（续）

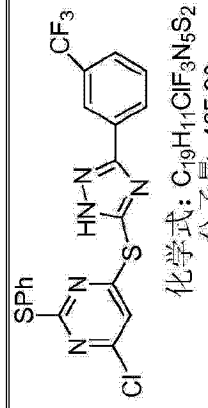
BW-SCA-158-C	MCV-49	 化学式：$C_{19}H_{11}ClF_3N_5S_2$ 分子量：465.90	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 体内抑制 菌株： 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 MIC (μM) 16h 12.5 金黄色葡萄球菌6538 25 金黄色葡萄球菌Mu50 25 大肠杆菌NR698 25 枯草杆菌168 12.5
BW-SCA-159-C	MCV-52	 化学式：$C_{15}H_{14}ClN_5O_2S_2$ 分子量：395.89	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 体内抑制 菌株： 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 MIC (μM) 16h >100 MIC (μM) 16h >100 MIC (μM) 24h >100 金黄色葡萄球菌6538 >100 >100 金黄色葡萄球菌Mu50 >100 >100 大肠杆菌NR698 >100 >100 枯草杆菌168 >100 >100 体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 体内抑制 菌株： 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 MIC (μM) 16h >100 金黄色葡萄球菌6538 >100 金黄色葡萄球菌Mu50 >100 大肠杆菌NR698 >100 枯草杆菌168 >100

图 8（续）

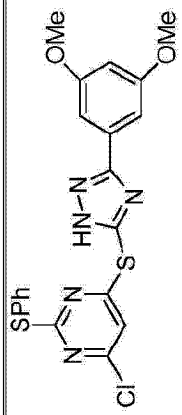
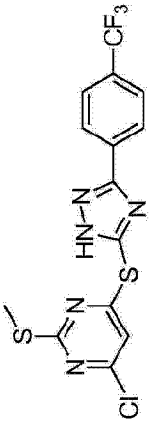
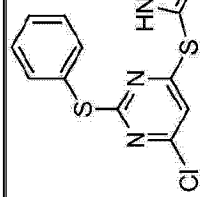
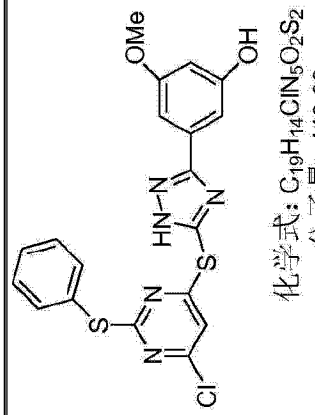
BW-SCA-160-C	MCV-53	 化学式：$C_{20}H_{16}ClN_5O_2S_2$ 分子量：457.96	体外抑制	蛋白质：	IC_{50} (μM)
				EcSecAN68	
			体内抑制	**菌株：**	**MIC (μM) 16h** / **MIC (μM) 24h**
				炭疽芽孢杆菌斯特恩株	100 / >100
				金黄色葡萄球菌6538	>100 / >100
				金黄色葡萄球菌Mu50	>100 / >100
				大肠杆菌NR698	>100 / >100
				枯草杆菌168	>100 / >100
BW-SCA-161-C	MCV-54	 化学式：$C_{14}H_9ClF_3N_5S_2$ 分子量：403.83	体外抑制	蛋白质：	IC_{50} (μM)
				EcSecAN68	
			体内抑制	**菌株：**	**MIC (μM) 16h** / **MIC (μM) 24h**
				炭疽芽孢杆菌斯特恩株	6.25 / 6.25
				金黄色葡萄球菌6538	12.5 / 12.5
				金黄色葡萄球菌Mu50	6.25 / 6.25
				大肠杆菌NR698	25 / 25
				枯草杆菌168	6.25/12.5 / 25
BW-SCA-162-C	MCV-55	 化学式：$C_{19}H_{11}ClF_3N_5S_2$ 分子量：465.90	体外抑制	蛋白质：	IC_{50} (μM)
				EcSecAN68	
			体内抑制	**菌株：**	**MIC (μM) 16h** / **MIC (μM) 24h**
				炭疽芽孢杆菌斯特恩株	3.125 / 3.125
				金黄色葡萄球菌6538	6.25 / 6.25
				金黄色葡萄球菌Mu50	3.125 / 3.125
				大肠杆菌NR698	12.5 / 12.5
				枯草杆菌168	3.125 / 6.25

图 8（续）

		体外抑制	蛋白质： EcSecAN68 IC_{50} (μM)
		体内抑制	菌株： MIC (μM) 16h
			炭疽芽孢杆菌斯特恩株
			金黄色葡萄球菌6538
			金黄色葡萄球菌Mu50
			大肠杆菌NR698
			枯草杆菌168
BW-SCA-163-C	MCV-58-1	体外抑制	蛋白质： EcSecAN68 IC_{50} (μM)
		体内抑制	菌株： MIC (μM) 16h / MIC (μM) 24h
			炭疽芽孢杆菌斯特恩株 >100 >100
			金黄色葡萄球菌6538 >100 >100
			金黄色葡萄球菌Mu50 >100 >100
			大肠杆菌NR698 >100 >100
			枯草杆菌168 >100 >100



化学式：$C_{19}H_{14}ClN_5O_2S_2$
分子量：443.93

图 8（续）

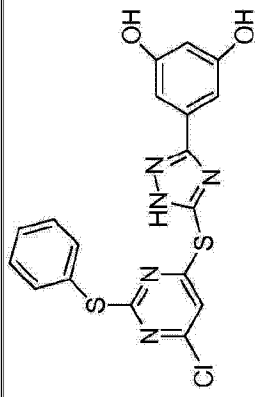
BW-SCA-164-C	MCV-58-2	 化学式：$C_{18}H_{12}ClN_5O_2S_2$ 分子量：429.90	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 体内抑制 菌株： 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 MIC (μM) 16h >100 MIC (μM) 24h >100 金黄色葡萄球菌6538 MIC (μM) 16h >100 MIC (μM) 24h >100 金黄色葡萄球菌Mu50 MIC (μM) 16h >100 MIC (μM) 24h >100 大肠杆菌NR698 MIC (μM) 16h >100 MIC (μM) 24h >100 枯草杆菌168 MIC (μM) 16h >100 MIC (μM) 24h >100
BW-SCA-165-C	AS-IV-151	化学式：$C_{16}H_{10}ClF_6N_5S_2$ 分子量：485.8575	

图 8（续）

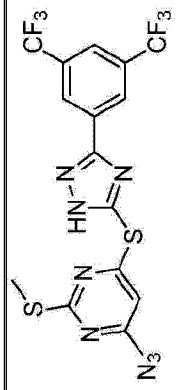
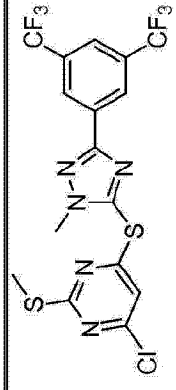
BW-SCA-166-C	AS-IV-142	 化学式：$C_{15}H_8F_6N_8S_2$ 分子量：478.3980	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 体内抑制 菌株： 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 MIC (μM) 16h 1.56 MIC (μM) 24h 1.56 金黄色葡萄球菌6538 6.25 6.25 金黄色葡萄球菌Mu50 3.125 3.125 大肠杆菌NR698 6.25 6.25 枯草杆菌168 1.56 3.125
BW-SCA-167-C	AS-IV-148	 化学式：$C_{16}H_{10}ClF_6N_5S_2$ 分子量：485.8575	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 体内抑制 菌株： 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 MIC (μM) 16h >100 MIC (μM) 24h >100 金黄色葡萄球菌6538 >100 >100 金黄色葡萄球菌Mu50 >100 >100 大肠杆菌NR698 >100 >100 枯草杆菌168 >100 >100

图 8（续）

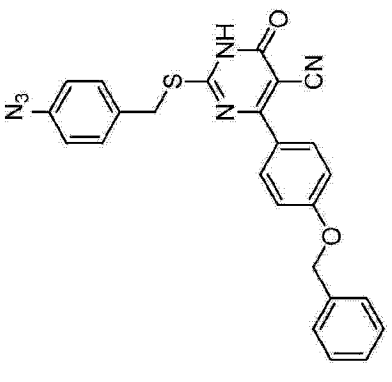
BW-SCA-168-B	AS-IV-146a	 化学式：$C_{25}H_{18}N_6O_2S$ 分子量：466.5144	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 体内抑制 菌株： 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 MIC (μM) 16h 3.125 MIC (μM) 24h 3.125 金黄色葡萄球菌6538 50 50 金黄色葡萄球菌Mu50 6.25 50 大肠杆菌NR698 6.25 6.25 枯草杆菌168 6.25 6.25

图 8（续）

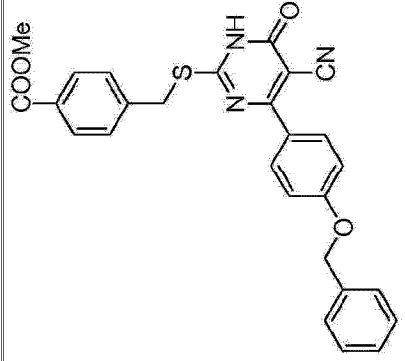
BW-SCA-169-B	AS-IV-146b	 化学式：$C_{27}H_{21}N_3O_4S$ 分子量：483.5383	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 体内抑制 菌株： MIC (μM) 16h / MIC (μM) 24h 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 6.25 / 6.25 金黄色葡萄球菌6538 >100 / >100 金黄色葡萄球菌Mu50 >100 / >100 大肠杆菌NR698 >100 / >100 枯草杆菌168 12.5 / >100
BW-SCA-170-B	AS-IV-150a	 化学式：$C_{24}H_{16}N_6O_2S$ 分子量：452.4878	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 体内抑制 菌株： MIC (μM) 16h / MIC (μM) 24h 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 6.25 / 6.25 金黄色葡萄球菌6538 25 / 25 金黄色葡萄球菌Mu50 12.5/25 / 25 大肠杆菌NR698 12.5 / 12.5 枯草杆菌168 6.25 / 12.5

图 8（续）

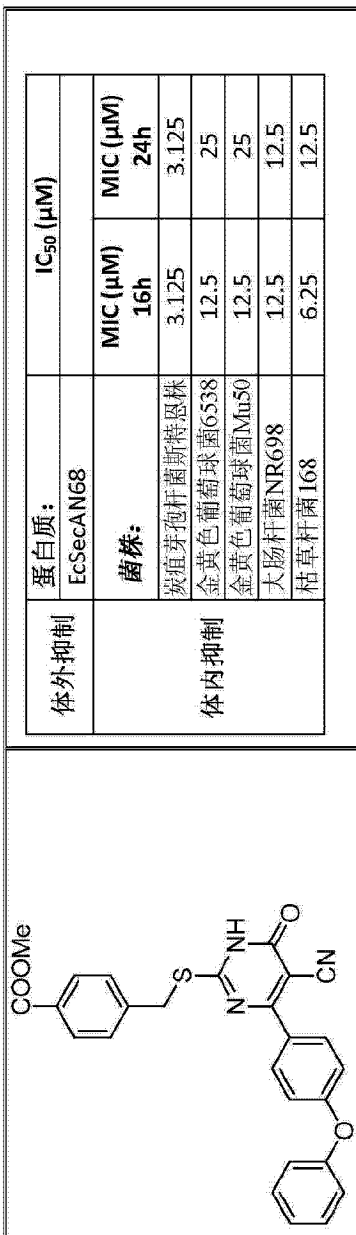
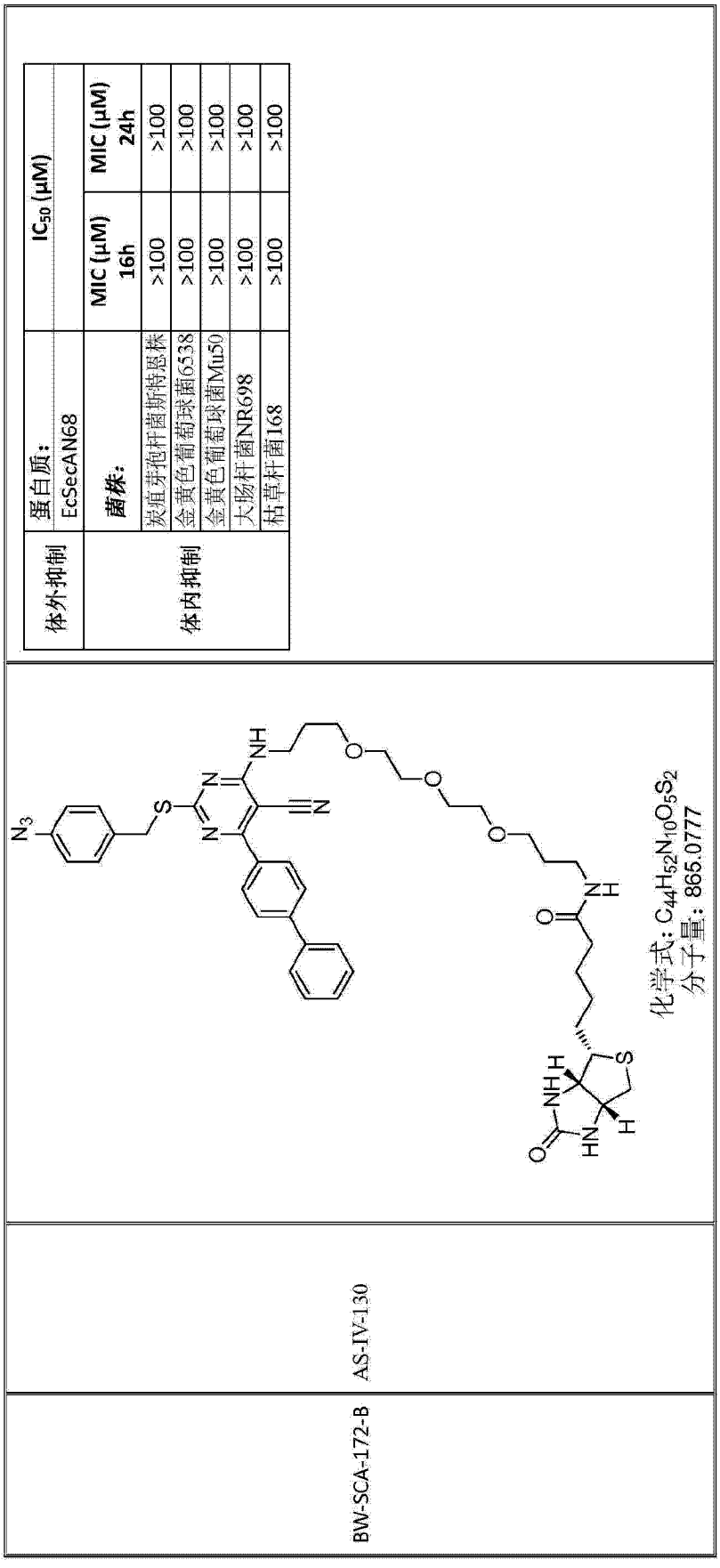
BW-SCA-171-B	AS-IV-150b	 化学式：$C_{26}H_{19}N_3O_4S$ 分子量：469.5118	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 体内抑制 菌株： 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 MIC (μM) 16h: 3.125; MIC (μM) 24h: 3.125 金黄色葡萄球菌6538 MIC (μM) 16h: 12.5; MIC (μM) 24h: 25 金黄色葡萄球菌Mu50 MIC (μM) 16h: 12.5; MIC (μM) 24h: 25 大肠杆菌NR698 MIC (μM) 16h: 12.5; MIC (μM) 24h: 12.5 枯草杆菌168 MIC (μM) 16h: 6.25; MIC (μM) 24h: 12.5 IC_{50} (μM)

图 8（续）



体外抑制	蛋白质：	IC_{50} (μM)	
	EcSecAN68		
体内抑制	***菌株：***	**MIC (μM) 16h**	**MIC (μM) 24h**
	炭疽芽孢杆菌斯特恩株	>100	>100
	金黄色葡萄球菌6538	>100	>100
	金黄色葡萄球菌Mu50	>100	>100
	大肠杆菌NR698	>100	>100
	枯草杆菌168	>100	>100

图 8（续）

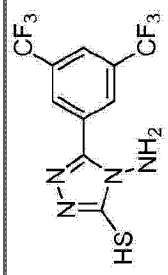
BW-SCA-173-C	WLF-V-069	 $C_{10}H_6F_6N_4S$ 分子量：328.24	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 体内抑制 菌株： MIC (μM) 16h / MIC (μM) 24h 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 >100 / >100 金黄色葡萄球菌6538 >100 / >100 金黄色葡萄球菌Mu50 >100 / >100 大肠杆菌NR698 >100 / >100 枯草杆菌168 >100 / >100
BW-SCA-174-C	dcf-IV-156a	 $C_{16}H_7ClF_6N_6S_2$ 分子量：496.84	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 体内抑制 菌株： MIC (μM) 16h / MIC (μM) 24h 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 3.125 / 3.125 金黄色葡萄球菌6538 3.125 / 3.125 金黄色葡萄球菌Mu50 3.125 / 6.25 大肠杆菌NR698 12.5 / 12.5 枯草杆菌168 12.5 / 12.5

图 8（续）

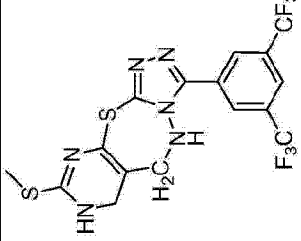
BW-SCA-175-C	dcf-V-1	 $C_{16}H_{12}F_6N_6S_2$ 分子量:466.43	体外抑制 蛋白质: EcSecAN68 体内抑制 菌株: / MIC (μM) 16h / MIC (μM) 24h 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 / >100 / >100 金黄色葡萄球菌6538 / >100 / >100 金黄色葡萄球菌Mu50 / >100 / >100 大肠杆菌NR698 / >100 / >100 枯草杆菌168 / >100 / >100 IC_{50} (μM)
BW-SCA-176-C	dcf-IV-156c	 $C_{16}H_8F_6N_6OS_2$ 分子量:478.39	体外抑制 蛋白质: EcSecAN68 体内抑制 菌株: / MIC (μM) 16h / MIC (μM) 24h 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 / 100 / >100 金黄色葡萄球菌6538 / >100 / >100 金黄色葡萄球菌Mu50 / >100 / >100 大肠杆菌NR698 / >100 / >100 枯草杆菌168 / 100 / 100 IC_{50} (μM)

图 8(续)

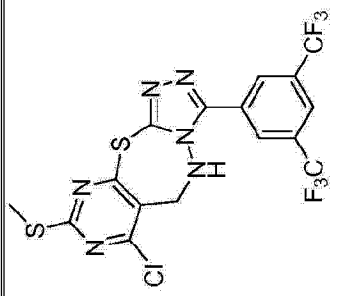
BW-SCA-177-C	dcf-V-12	 $C_{16}H_9ClF_6N_6S_2$ 分子量：498.86	体外抑制	蛋白质： EcSecAN68
			体内抑制	菌株： 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 MIC (μM) 16h >250 MIC (μM) 24h >250 金黄色葡萄球菌6538 >250 >250 金黄色葡萄球菌Mu50 >250 >250 大肠杆菌NR698 >250 >250 枯草杆菌168 >250 >250
BW-SCA-178-C	dcf-V-9	 $C_{13}H_{10}F_6N_4S$ 分子量：368.30	体外抑制	蛋白质： EcSecAN68
			体内抑制	菌株： 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 MIC (μM) 16h >250 MIC (μM) 24h >250 金黄色葡萄球菌6538 >250 >250 金黄色葡萄球菌Mu50 >250 >250 大肠杆菌NR698 >250 >250 枯草杆菌168 >250 >250

图 8（续）

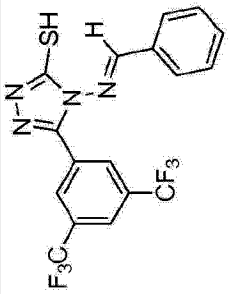
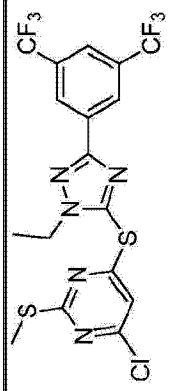
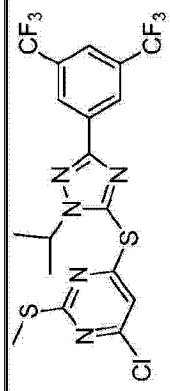
BW-SCA-179-C	dcf-V-10	 $C_{17}H_{10}F_6N_4S$ 分子量：416.34	体外抑制	蛋白质：EcSecAN68
			体内抑制	***菌株：*** MIC (μM) 16h / MIC (μM) 24h
				炭疽芽孢杆菌斯特恩株 >250 / >250
				金黄色葡萄球菌6538 >250 / >250
				金黄色葡萄球菌Mu50 >250 / >250
				大肠杆菌NR698 >250 / >250
				枯草杆菌168 >250 / >250
BW-SCA-180-C	AS-IV-154a	 分子量：499.8841	体外抑制	蛋白质：EcSecAN68
			体内抑制	***菌株：*** MIC (μM) 16h / MIC (μM) 24h
				炭疽芽孢杆菌斯特恩株 >250 / >250
				金黄色葡萄球菌6538 >250 / >250
				金黄色葡萄球菌Mu50 >250 / >250
				大肠杆菌NR698 >250 / >250
				枯草杆菌168 >250 / >250
BW-SCA-181-C	AS-IV-154b	 分子量：513.9107	体外抑制	蛋白质：EcSecAN68
			体内抑制	***菌株：*** MIC (μM) 16h
				炭疽芽孢杆菌斯特恩株 >250
				金黄色葡萄球菌6538 >250
				金黄色葡萄球菌Mu50 >250
				大肠杆菌NR698 >250
				枯草杆菌168 >250

图 8（续）

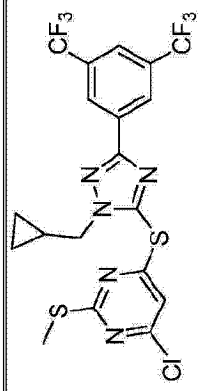
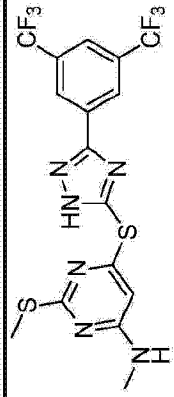
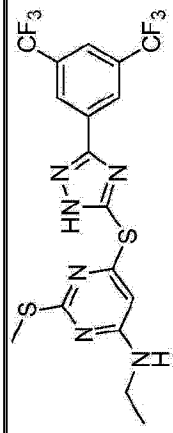
BW-SCA-182-C	AS-IV-154c	 分子量：525.9214	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 体内抑制 菌株： MIC (μM) 16h 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 >250 金黄色葡萄球菌6538 >250 金黄色葡萄球菌Mu50 >250 大肠杆菌NR698 >250 枯草杆菌168 >250
BW-SCA-183-C	AS-V-25-b	 分子量：466.4271	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 体内抑制 菌株： MIC (μM) 16h 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 >250 金黄色葡萄球菌6538 >250 金黄色葡萄球菌Mu50 >250 大肠杆菌NR698 >250 枯草杆菌168 >250
BW-SCA-184-C	AS-IV-155	 分子量：480.4537	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 体内抑制 菌株： MIC (μM) 16h 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 金黄色葡萄球菌6538 金黄色葡萄球菌Mu50 大肠杆菌NR698 枯草杆菌168

图 8（续）

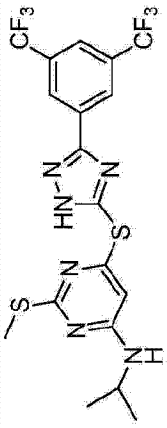
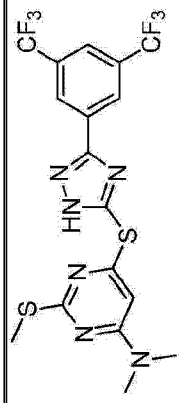
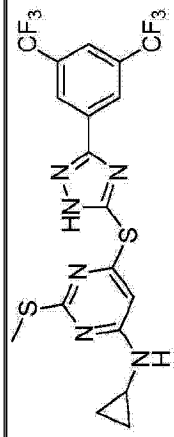
BW-SCA-185-C	AS-V-25d	 分子量：494.4803	体外抑制	蛋白质： EcSecAN68
			体内抑制	菌株： MIC (μM) 16h
				炭疽芽孢杆菌斯特恩株 25
				金黄色葡萄球菌6538 12.5
				金黄色葡萄球菌Mu50 12.5
				大肠杆菌NR698 25
				枯草杆菌168 12.5
BW-SCA-186-C	AS-IV-155b	 分子量：480.4537	体外抑制	蛋白质： EcSecAN68
			体内抑制	菌株： MIC (μM) 16h
				炭疽芽孢杆菌斯特恩株 100
				金黄色葡萄球菌6538 50/>250
				金黄色葡萄球菌Mu50 >250
				大肠杆菌NR698 >250
				枯草杆菌168 100
BW-SCA-187-C	AS-V-25a	 分子量：492.4644	体外抑制	蛋白质： EcSecAN68
			体内抑制	菌株： MIC (μM) 16h
				炭疽芽孢杆菌斯特恩株 50
				金黄色葡萄球菌6538 250
				金黄色葡萄球菌Mu50 >250
				大肠杆菌NR698 >250
				枯草杆菌168 250

图 8（续）

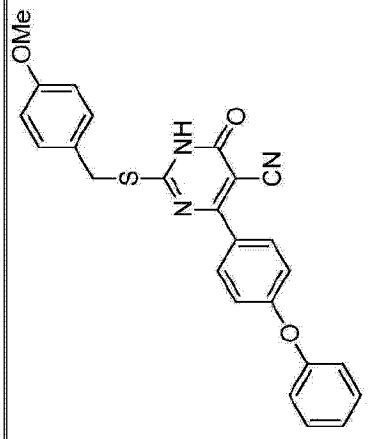
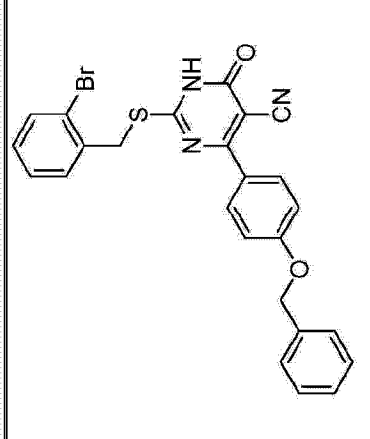
BW-SCA-188-B	AS-IV-153	 分子量：441.5017	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 体内抑制 菌株：MIC (μM) 16h 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 12.5 金黄色葡萄球菌6538 25/50 金黄色葡萄球菌Mu50 50 大肠杆菌NR698 12.5 枯草杆菌168 25
BW-SCA-189-B	AS-V-33-c	 分子量：504.3983	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 体内抑制 菌株：MIC (μM) 16h 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 5.47 金黄色葡萄球菌6538 83.3 金黄色葡萄球菌Mu50 70.8 大肠杆菌NR698 12.5 枯草杆菌168 25

图 8（续）

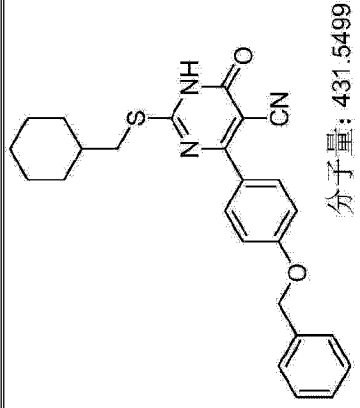
BW-SCA-190-B	AS-V-33-b	 分子量：431.5499	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 体内抑制 *菌株：* MIC (μM) 16h 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 3.125 金黄色葡萄球菌6538 15.6 金黄色葡萄球菌Mu50 12.5 大肠杆菌NR698 16.67 枯草杆菌168 10.4
BW-SCA-191-B	AS-V-33-a	分子量：504.3983	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 体内抑制 *菌株：* MIC (μM) 16h 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 3.125 金黄色葡萄球菌6538 >250 金黄色葡萄球菌Mu50 >250 大肠杆菌NR698 12.5 枯草杆菌168 31.25

图 8（续）

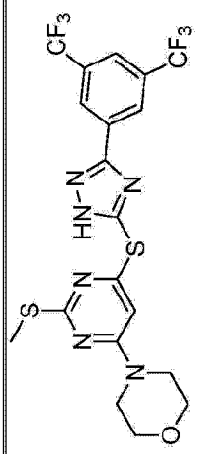
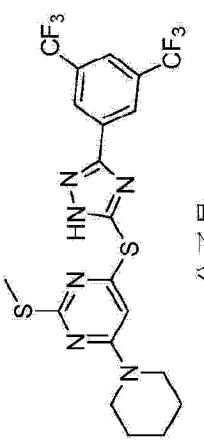
BW-SCA-192-C	AS-V-28-1	 分子量：522.4904	体外抑制 蛋白质： IC_{50} (μM) EcSecAN68 体内抑制 菌株： MIC (μM) 16h 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 16.67 金黄色葡萄球菌6538 25 金黄色葡萄球菌Mu50 31.25 大肠杆菌NR698 >250 枯草杆菌168 12.5
BW-SCA-193-C	AS-V-28-2	 分子量：520.5175	体外抑制 蛋白质： IC_{50} (μM) EcSecAN68 体内抑制 菌株： MIC (μM) 16h 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 18.75 金黄色葡萄球菌6538 56.25 金黄色葡萄球菌Mu50 12.5 大肠杆菌NR698 50 枯草杆菌168 9.375

图 8（续）

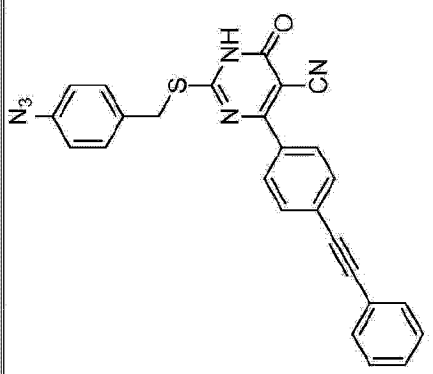
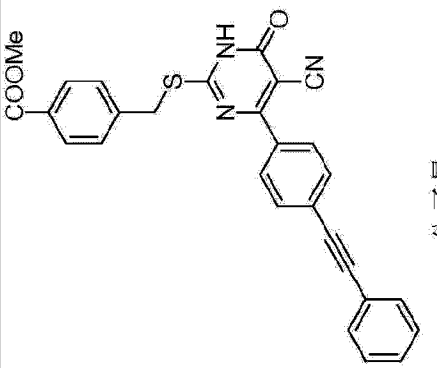
BW-SCA-194-B	AS-V-36-1	 分子量：460.5098	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 体内抑制 菌株： MIC (μM) 16h 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 10.4 金黄色葡萄球菌6538 >250 金黄色葡萄球菌Mu50 >250 大肠杆菌NR698 >250 枯草杆菌168 >250
BW-SCA-195-B	AS-V-36-2	 分子量：477.5338	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 体内抑制 菌株： MIC (μM) 16h 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 10.4 金黄色葡萄球菌6538 >250 金黄色葡萄球菌Mu50 >250 大肠杆菌NR698 >250 枯草杆菌168 >250

图 8（续）

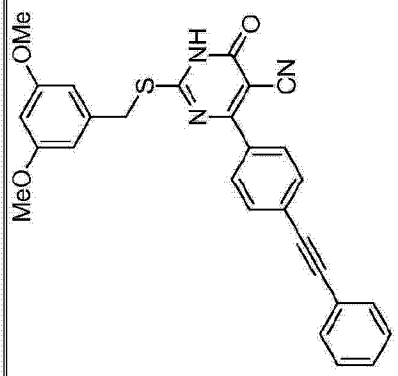
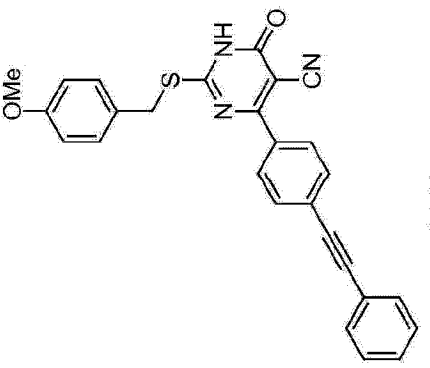
BW-SCA-196-B	AS-V-36-3	 分子量：479.5496	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 体内抑制 菌株： MIC (μM) 16h 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 10.4 金黄色葡萄球菌6538 >250 金黄色葡萄球菌Mu50 >250 大肠杆菌NR698 >250 枯草杆菌168 >250
BW-SCA-197-B	AS-V-36-4	 分子量：449.5237	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 体内抑制 菌株： MIC (μM) 16h 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 3.125 金黄色葡萄球菌6538 >250 金黄色葡萄球菌Mu50 >250 大肠杆菌NR698 >250 枯草杆菌168 >250

图 8（续）

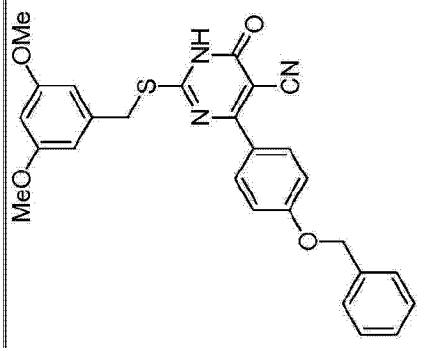
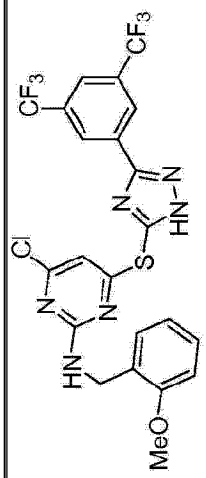
BW-SCA-198-B	AS-V-33-5	 分子量：485.5542	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 体内抑制 菌株： MIC (μM) 16h 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 43.75 金黄色葡萄球菌6538 >250 金黄色葡萄球菌Mu50 >250 大肠杆菌NR698 >250 枯草杆菌168 >250
BW-SCA-199-C	AS-V-44-Ome	 分子量：560.9025	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 体内抑制 菌株： MIC (μM) 16h 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 6.25 金黄色葡萄球菌6538 20.31 金黄色葡萄球菌Mu50 4.68 大肠杆菌NR698 >250 枯草杆菌168 6.25

图 8（续）

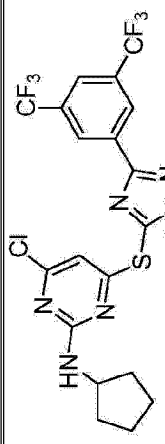
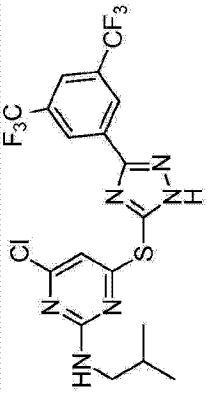
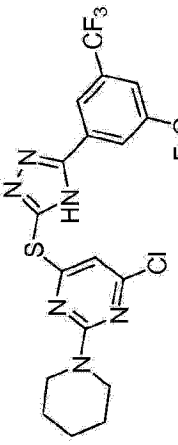
BW-SCA-200-C	AS-V-48-环戊基	 分子量：508.8710	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 体内抑制 菌株： MIC (μM) 16h 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 >250 金黄色葡萄球菌6538 >250 金黄色葡萄球菌Mu50 >250 大肠杆菌NR698 >250 枯草杆菌168 >250
BW-SCA-201-C	AS-V-52-异戊基	 分子量：496.86	
BW-SCA-202-C	AS-V-51-哌啶_顶部	 分子量：508.8710	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 体内抑制 菌株： MIC (μM) 16h 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 1.56 金黄色葡萄球菌6538 7.81 金黄色葡萄球菌Mu50 3.125 大肠杆菌NR698 9.375 枯草杆菌168 1.56

图 8（续）

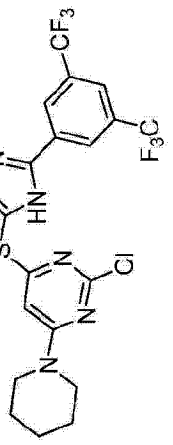
BW-SCA-203-C	AS-V-51-哌啶_底部	 分子量：508.8710	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 体内抑制 *菌株：* MIC (μM) 16h 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 6.25 金黄色葡萄球菌6538 9.375 金黄色葡萄球菌Mu50 6.25 大肠杆菌NR698 25 枯草杆菌168 6.25
BW-SCA-204-C	AS-V-50-吗啉-顶部	分子量：510.8438	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 体内抑制 *菌株：* MIC (μM) 16h 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 6.25 金黄色葡萄球菌6538 7.81 金黄色葡萄球菌Mu50 6.25 大肠杆菌NR698 15.63 枯草杆菌168 4.69
BW-SCA-205-C	AS-V-50-吗啉-底部	分子量：510.84	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 体内抑制 *菌株：* MIC (μM) 16h 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 12.5 金黄色葡萄球菌6538 18.75 金黄色葡萄球菌Mu50 12.5 大肠杆菌NR698 50 枯草杆菌168 7.81

图 8（续）

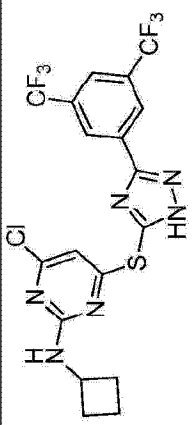
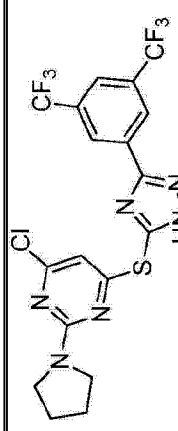
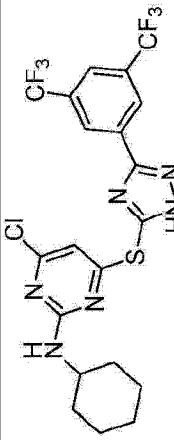
BW-SCA-206-C	AS-V-48-环丁基	 精确质量：494.05	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 体内抑制 菌株： MIC (μM) 16h 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 >250 金黄色葡萄球菌6538 >250 金黄色葡萄球菌Mu50 >250 大肠杆菌NR698 >250 枯草杆菌168 >250
BW-SCA-207-C	AS-V-49-吡咯烷	 分子量：494.84	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 体内抑制 菌株： MIC (μM) 16h 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 3.125 金黄色葡萄球菌6538 6.25 金黄色葡萄球菌Mu50 4.7 大肠杆菌NR698 10.94 枯草杆菌168 2.08
BW-SCA-208-C	AS-V-48-环己基	 分子量：522.90	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 体内抑制 菌株： MIC (μM) 16h 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 5.08 金黄色葡萄球菌6538 13.28 金黄色葡萄球菌Mu50 3.9 大肠杆菌NR698 >250 枯草杆菌168 5.08

图 8（续）

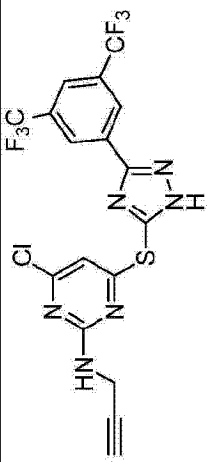
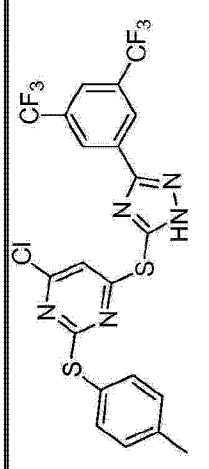
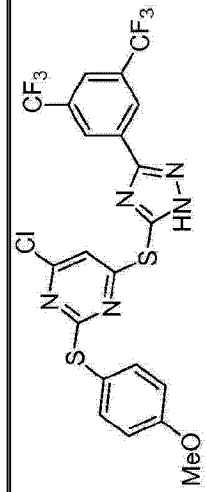
BW-SCA-209-C	AS-V-39-炔丙胺	 分子量：478.80	体外抑制 蛋白质： IC50 (μM) EcSecAN68 体内抑制 菌株： MIC (μM) 16h 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 >250 金黄色葡萄球菌6538 >250 金黄色葡萄球菌Mu50 >250 大肠杆菌NR698 >250 枯草杆菌168 >250
BW-SCA-210-C	AS-V-55-Me	 分子量：547.93	体外抑制 蛋白质： IC50 (μM) EcSecAN68 体内抑制 菌株： MIC (μM) 16h 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 2.73 金黄色葡萄球菌6538 1.56 金黄色葡萄球菌Mu50 1.365 大肠杆菌NR698 5.47 枯草杆菌168 1.56
BW-SCA-211-C	AS-V-58/54-Ome	 分子量：563.93	体外抑制 蛋白质： IC50 (μM) EcSecAN68 体内抑制 菌株： MIC (μM) 16h 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 3.91 金黄色葡萄球菌6538 3.125 金黄色葡萄球菌Mu50 2.34 大肠杆菌NR698 9.375 枯草杆菌168 3.125

图 8（续）

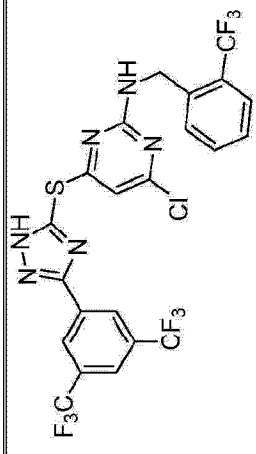
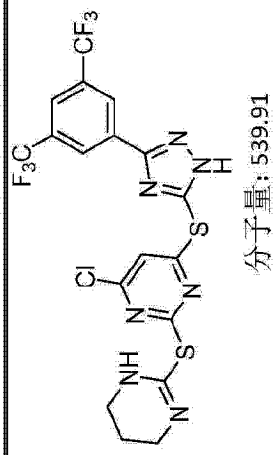
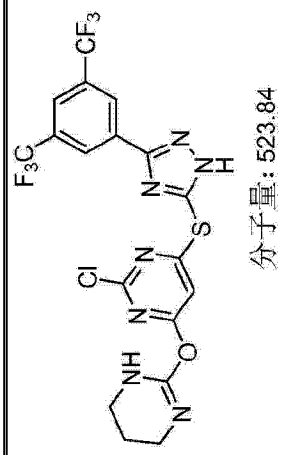
BW-SCA-212-C	AS-V-42-CF3	 分子量：598.87	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 体内抑制 菌株： MIC (μM) 16h 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 2.08 金黄色葡萄球菌6538 2.34 金黄色葡萄球菌Mu50 1.95 大肠杆菌NR698 12.5 枯草杆菌168 1.56
BW-SCA-213-C	AS-V-57-顶部	 分子量：539.91	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 体内抑制 菌株： MIC (μM) 16h 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 18.75 金黄色葡萄球菌6538 43.75 金黄色葡萄球菌Mu50 43.75 大肠杆菌NR698 43.75 枯草杆菌168 31.25
BW-SCA-214-C	AS-V-57-底部	 分子量：523.84	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 体内抑制 菌株： MIC (μM) 16h 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 250 金黄色葡萄球菌6538 >250 金黄色葡萄球菌Mu50 >250 大肠杆菌NR698 >250 枯草杆菌168 >250

图 8（续）

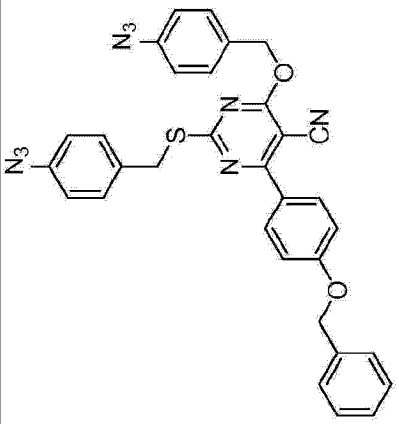
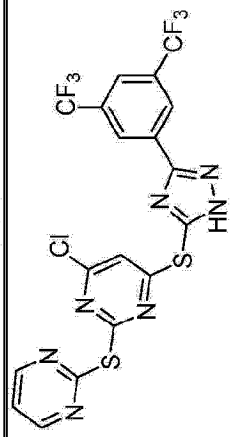
BW-SCA-215-B	AS-IV-146-顶部	 分子量：597.65	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 体内抑制 *菌株：* MIC (μM) 16h 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 >250 金黄色葡萄球菌6538 >250 金黄色葡萄球菌Mu50 >250 大肠杆菌NR698 >250 枯草杆菌168 >250
BW-SCA-216-	AS-V-62-嘧啶	 分子量：535.88	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 体内抑制 *菌株：* MIC (μM) 16h 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 25 金黄色葡萄球菌6538 25 金黄色葡萄球菌Mu50 25 大肠杆菌NR698 25 枯草杆菌168 25

图 8（续）

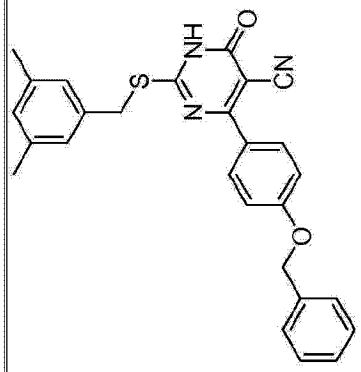
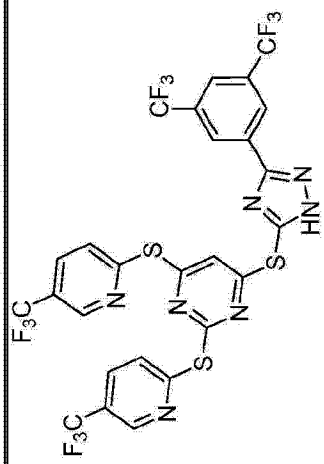
BW-SCA-217	AS-V-61-二甲基	 分子量：453.56	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 体内抑制 菌株： MIC (μM) 16h 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 7.2 金黄色葡萄球菌6538 36.0 金黄色葡萄球菌Mu50 64.7 大肠杆菌NR698 17.9 枯草杆菌168 17.9
BW-SCA-218	AS-V-65-二取代-b2	 分子量：745.59	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 体内抑制 菌株： MIC (μM) 16h 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 8.33 金黄色葡萄球菌6538 3.91 金黄色葡萄球菌Mu50 1.95 大肠杆菌NR698 37.5 枯草杆菌168 1.95

图 8（续）

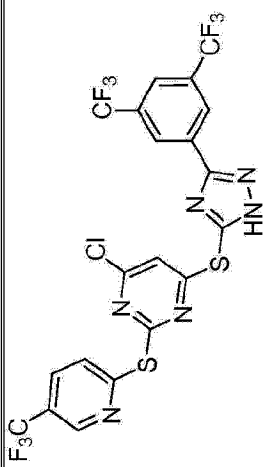
BW-SCA-219-C	AS-V-65-单-b1	 分子量：602.89	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 体内抑制 菌株： MIC (μM) 16h 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 4.17 金黄色葡萄球菌6538 3.91 金黄色葡萄球菌Mu50 1.95 大肠杆菌NR698 9.375 枯草杆菌168 2.34
BW-SCA-220-C	AS-V-67-底部	分子量：617.01	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 体内抑制 菌株： MIC (μM) 16h 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 >250 金黄色葡萄球菌6538 >250 金黄色葡萄球菌Mu50 >250 大肠杆菌NR698 >250 枯草杆菌168 >250

图 8（续）

BW-SCA-221-C	AS-V-41-N3	分子量：602.97	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 体内抑制 菌株： MIC (μM) 16h 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 >250 金黄色葡萄球菌6538 >250 金黄色葡萄球菌Mu50 >250 大肠杆菌NR698 >250 枯草杆菌168 >250
BW-SCA-222-C	As-V-41-2OME	分子量：622.01	体外抑制 蛋白质：EcSecAN68 IC_{50} (μM) 体内抑制 菌株： MIC (μM) 16h 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 >250 金黄色葡萄球菌6538 >250 金黄色葡萄球菌Mu50 >250 大肠杆菌NR698 >250 枯草杆菌168 >250

图 8（续）

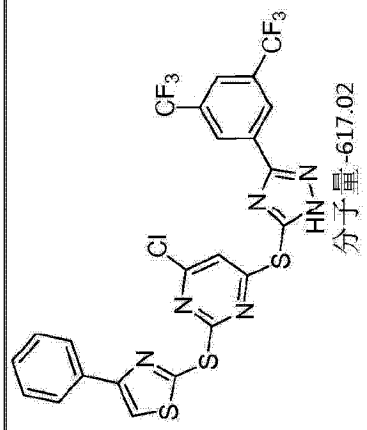
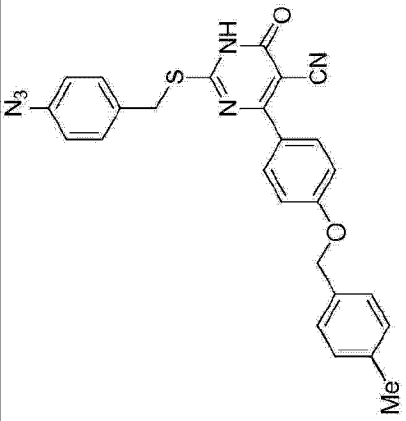
BW-SCA-223-C	AS-V-67-顶部	 分子量-617.02	体外抑制 蛋白质： EcSecAN68 IC_{50} (μM) 体内抑制 菌株： MIC (μM) 16h 炭疽芽孢杆菌斯特恩株 >250 金黄色葡萄球菌6538 金黄色葡萄球菌Mu50 大肠杆菌NR698 >250 枯草杆菌168
BW-SCA-224-B	FB-I-29	 分子量：480.54 9.50 mg	

图 8（续）

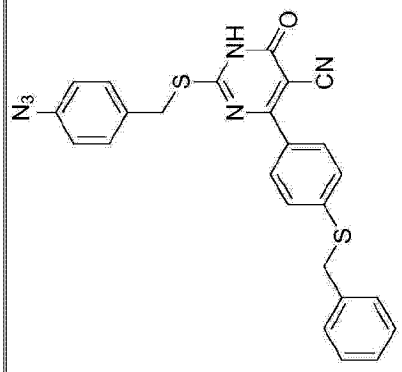
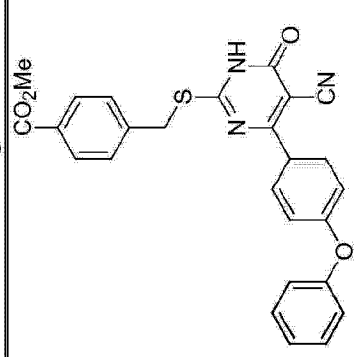
BW-SCA-225-B	FB-I-17	 分子量：482.58 11.2 mg
BW-SCA-226-B	FB-I-20	 分子量：469.51 15.5 mg

图 8（续）

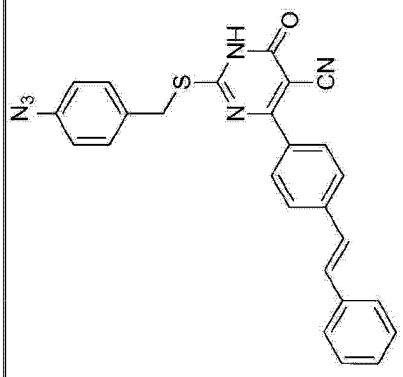
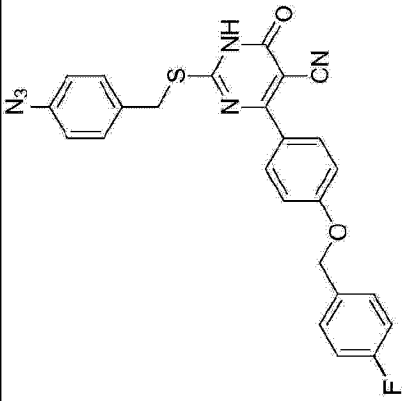
BW-SCA-227-B	FB-I-27	 分子量：462.53 12.6 mg
BW-SCA-228-B	FB-I-28	 分子量：484.50 10.2 mg

图 8（续）

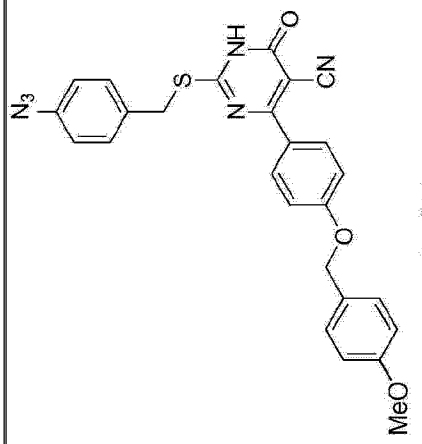
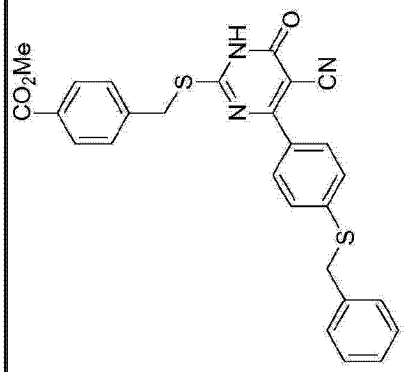
BW-SCA-229-B	FB-1-30	 分子量：496.54 12.4 mg	
BW-SCA-230-B	FB-I-31	 分子量：499.60 20.2 mg	

图 8（续）

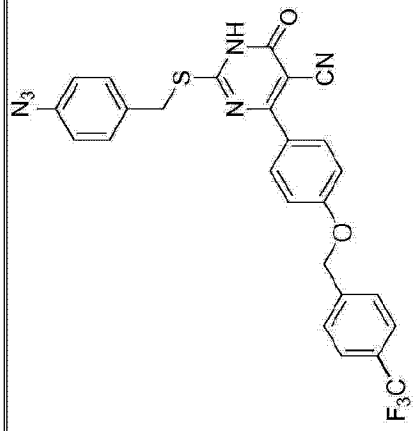
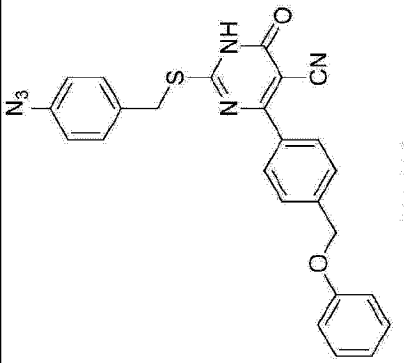
BW-SCA-231-B	Fb-1-38	 分子量：480.54 16.4 mg	
BW-SCA-232-B	FB-I-37	 分子量：466.51 14.1 mg	

图 8（续）

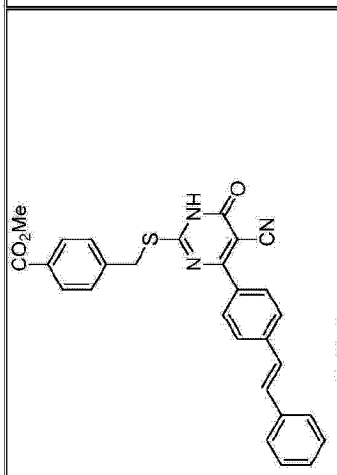
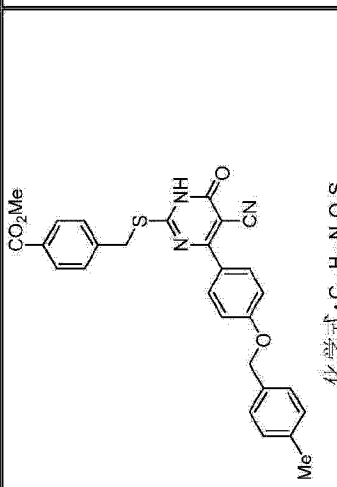
BW-SCA-233-B	FB-1-40	 化学式：$C_{28}H_{21}N_3O_3S$ 分子量：479.55
BW-SCA-234-B	FB-I-41	 化学式：$C_{28}H_{23}N_3O_4S$ 分子量：497.56

图 8（续）

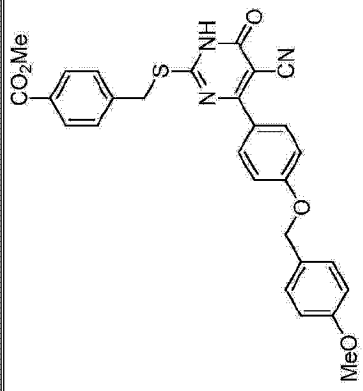
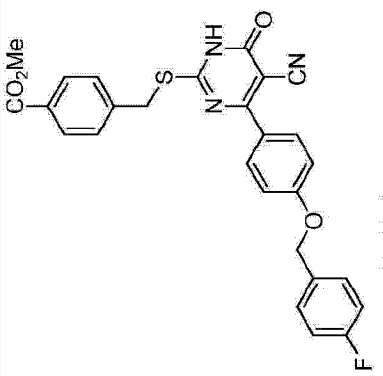
BW-SCA-235-B	FB-1-42	 化学式：$C_{28}H_{23}N_3O_5S$ 分子量：513.56
BW-SCA-236-B	FB-I-43	 化学式：$C_{27}H_{20}FN_3O_4S$ 分子量：501.53

图 8（续）

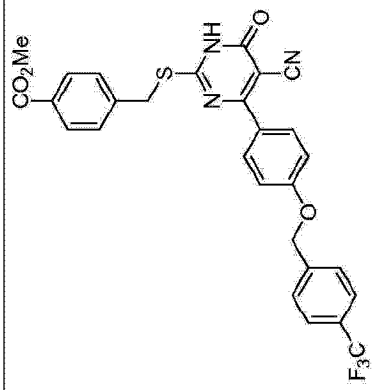
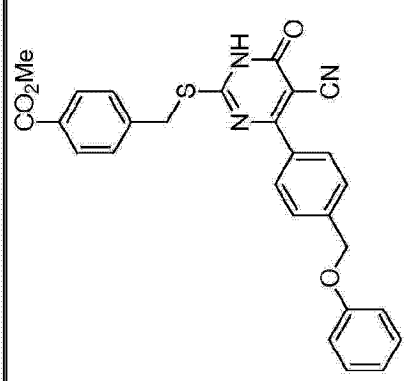
BW-SCA-237-B	FB-1-44	 化学式：$C_{28}H_{20}F_3N_3O_4S$ 分子量：551.54
BW-SCA-238-B	FB-I-45	 化学式：$C_{27}H_{21}N_3O_4S$ 分子量：483.54

图 8（续）

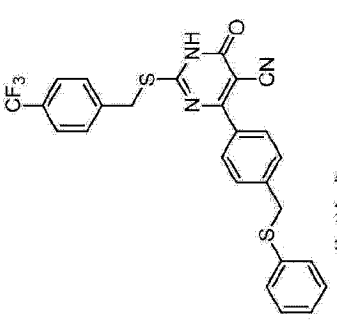
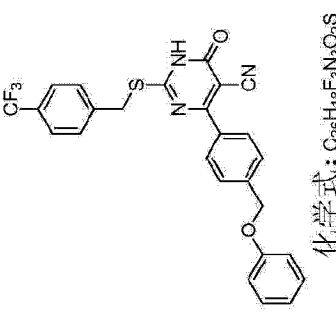
BW-SCA-239-B	FB-1-46	 化学式：$C_{26}H_{18}F_3N_3OS_2$ 分子量：509.57	
BW-SCA-240-B	FB-I-48	 化学式：$C_{26}H_{18}F_3N_3O_2S$ 分子量：493.50	

图 8（续）

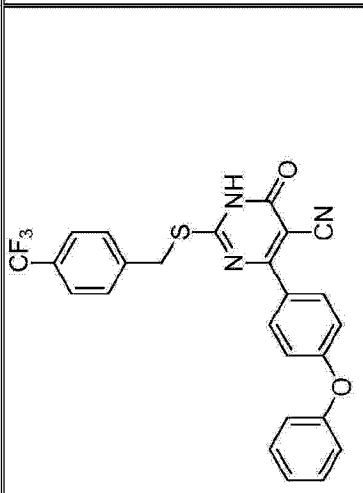
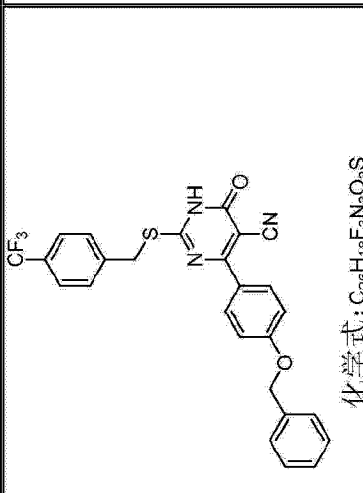
BW-SCA-241-B	FB-1-49	 化学式：$C_{25}H_{16}F_3N_3O_2S$ 分子量：479.47
BW-SCA-242-B	FB-I-50	 化学式：$C_{26}H_{18}F_3N_3O_2S$ 分子量：493.50

图 8（续）

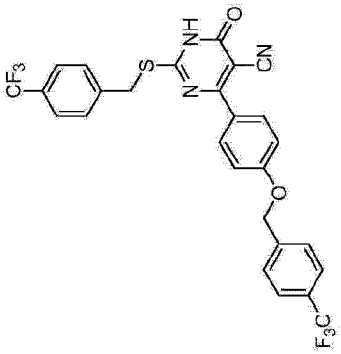
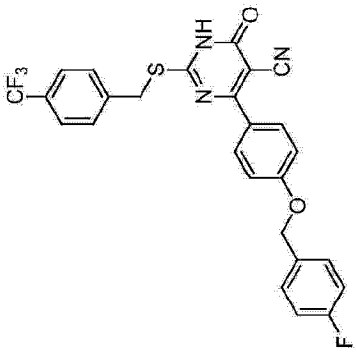
BW-SCA-243-B	FB-I-51	 化学式：$C_{27}H_{17}F_6N_3O_2S$ 分子量：561.50
BW-SCA-244-B	FB-I-52	 化学式：$C_{26}H_{17}F_4N_3O_2S$ 分子量：511.49

图 8（续）

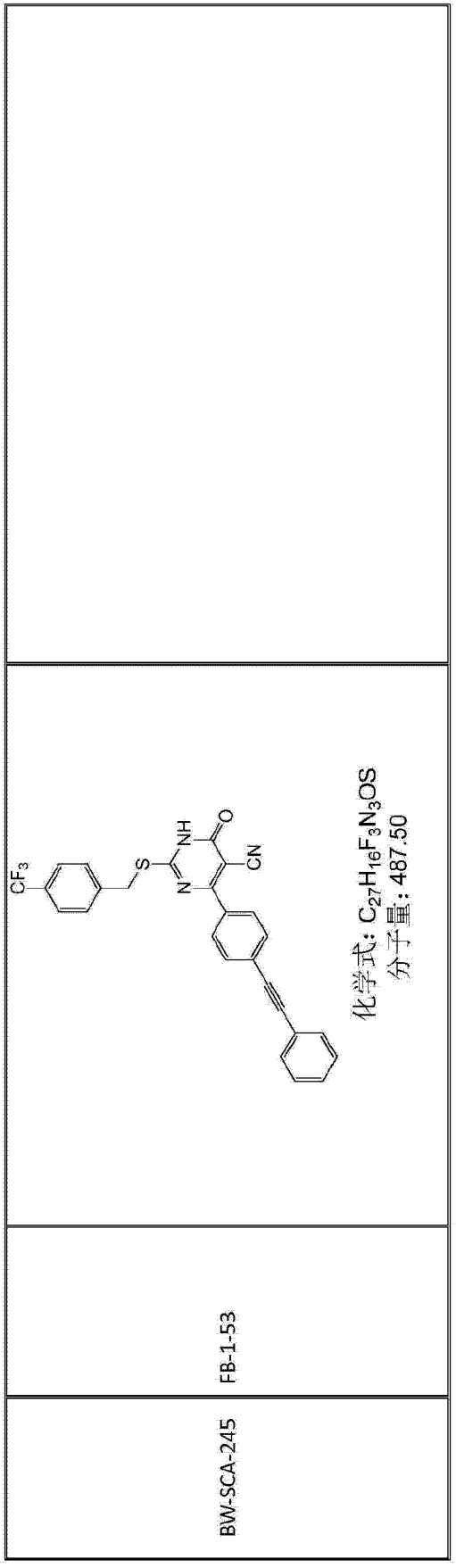


图 8（续）

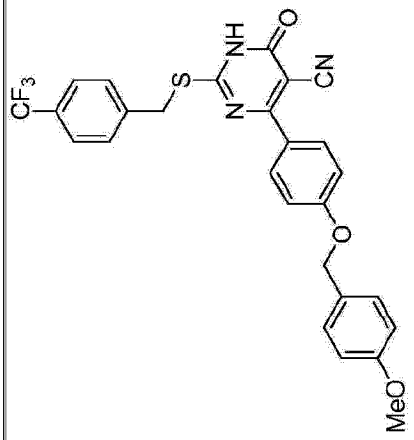
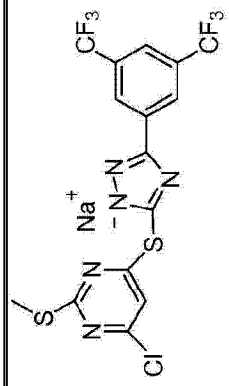
BW-SCA-246-B	FB-I-54	 化学式：$C_{27}H_{20}F_3N_3O_3S$ 分子量：523.53	
BW-SCA-247	DCF-V-39a-C	 化学式：$C_{15}H_7ClF_6N_5NaS_2$ 分子量：493.81	

图 8（续）

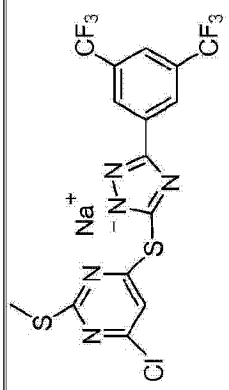
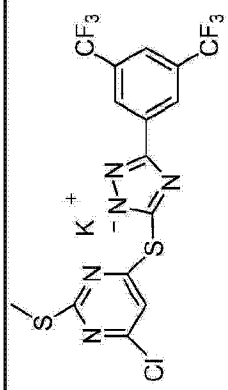
BW-SCA-248	DCF-V-39b-C	 化学式：$C_{15}H_7ClF_6N_5NaS_2$ 分子量：493.81
BW-SCA-249	DCF-V-39c-C	 化学式：$C_{15}H_7ClF_6KN_5S_2$ 分子量：509.92

图 8（续）

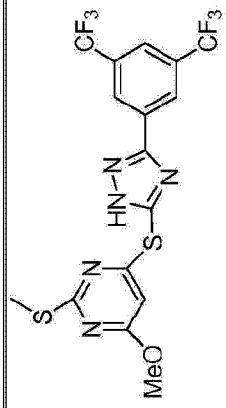
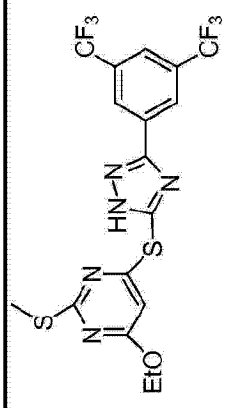
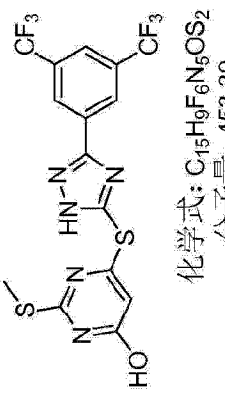
BW-SCA-250	DCF-V-42-C	 化学式：$C_{16}H_{11}F_6N_5OS_2$ 分子量：467.41	
BW-SCA-251	DCF-V-43-C	 化学式：$C_{17}H_{13}F_6N_5OS_2$ 分子量：481.44	
BW-SCA-252	DCF-V-44-C	 化学式：$C_{15}H_9F_6N_5OS_2$ 分子量：453.39	

图 8（续）

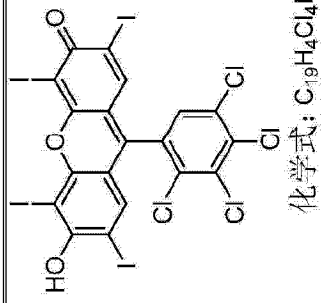
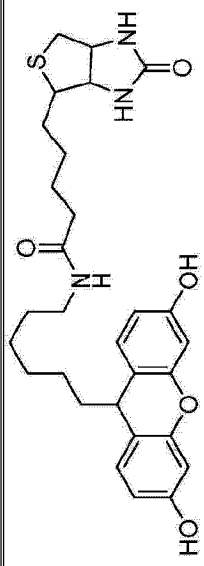
BW-SCA-253	DK-V-108	 化学式：$C_{19}H_4Cl_4I_4O_3$ 分子量：929.66 3.2 mg	
BW-SCA-254	DK-V-121	 化学式：$C_{29}H_{37}N_3O_5S$ 分子量：539.68 3.1 mg	

图 8（续）