



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202322818 A

(43)公開日：中華民國 112 (2023) 年 06 月 16 日

(21)申請案號：111136418

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 09 月 26 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/495 (2006.01)**A61K31/397 (2006.01)**A61K31/535 (2006.01)**A61P31/04 (2006.01)*

(30)優先權：2021/09/28

美國

63/249,166

(71)申請人：美商福吉醫療公司(美國) FORGE THERAPEUTICS, INC. (US)

美國

(72)發明人：滕 敏 TENG, MIN (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：42 項 圖式數：2 共 67 頁

(54)名稱

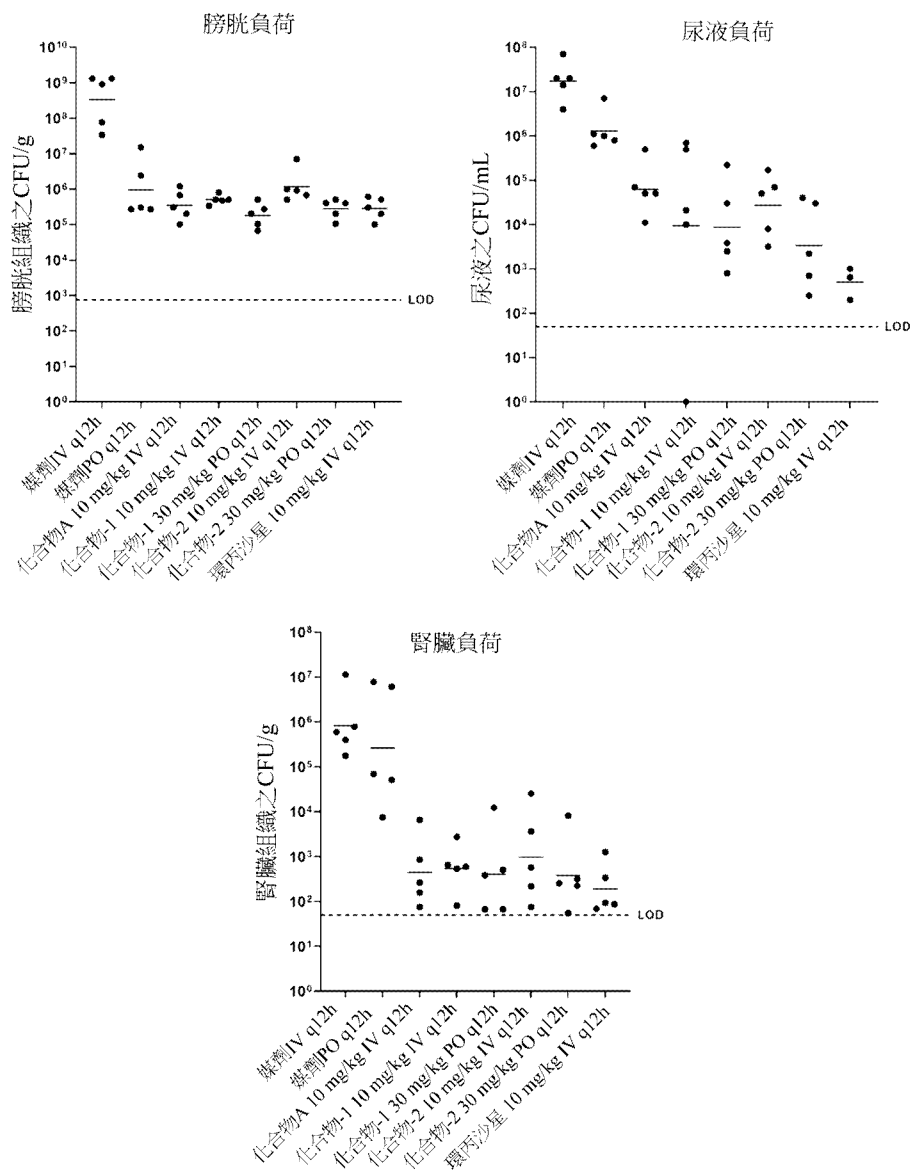
LPXC 抑制劑及其用途

(57)摘要

本發明提供 LpxC 抑制劑化合物，以及包含該等化合物之醫藥組合物，及使用其治療將受益於用 LpxC 抑制劑治療之疾病之方法，該疾病包括革蘭氏陰性細菌感染(gram-negative bacterial infection)，諸如泌尿道感染及其類似疾病。

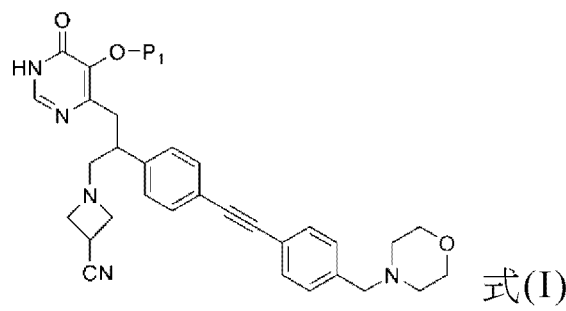
Provided herein are LpxC inhibitor compounds, as well as pharmaceutical compositions comprising said compounds, and methods of use thereof in the treatment of disease that would benefit from treatment with an LpxC inhibitor, including gram-negative bacterial infections such as urinary tract infections and the like.

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：





【發明摘要】

【中文發明名稱】

LPXC抑制劑及其用途

【英文發明名稱】

LPXC INHIBITORS AND USES THEREOF

【中文】

本發明提供LpxC抑制劑化合物，以及包含該等化合物之醫藥組合物，及使用其治療將受益於用LpxC抑制劑治療之疾病之方法，該疾病包括革蘭氏陰性細菌感染(gram-negative bacterial infection)，諸如泌尿道感染及其類似疾病。

【英文】

Provided herein are LpxC inhibitor compounds, as well as pharmaceutical compositions comprising said compounds, and methods of use thereof in the treatment of disease that would benefit from treatment with an LpxC inhibitor, including gram-negative bacterial infections such as urinary tract infections and the like.

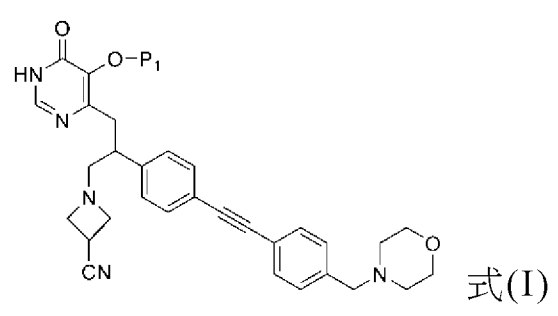
【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

LPXC抑制劑及其用途

【英文發明名稱】

LPXC INHIBITORS AND USES THEREOF

【技術領域】

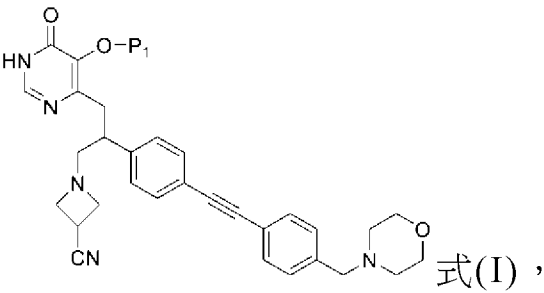
【先前技術】

【0001】 需要有效治療由細菌感染引起之疾病之醫學技術。

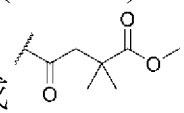
【發明內容】

【0002】 本文提供LpxC抑制劑化合物，以及包含該化合物之醫藥組合物，及使用其治療將受益於用LpxC抑制劑治療之疾病之方法，該疾病包括革蘭氏陰性細菌感染(gram-negative bacterial infection)，諸如泌尿道感染及其類似疾病。

【0003】 在一個態樣中，本文提供具有式(I)之結構之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥學上可接受之溶劑合物，其中：

P_1 為 $-P(=O)(OR^1)_2$ 、 $-(CR^3R^4)-O-P(=O)(OR^1)_2$ 、 $-S(=O)_2OR^1$ 、 $-(CR^3R^4)-O-S(=O)_2OR^1$ 、 $-S(=O)_2R^2$ 、 $-(CR^3R^4)-O-S(=O)_2R^2$ 、 $-C(=O)R^2$ 、 $-(CR^3R^4)-O-C(=O)R^2$ 、 $-C(=O)OR^2$ 、 $-(CR^3R^4)-O-C(=O)OR^2$ 、 $-C(=O)-O-(CR^3R^4)-O-C(=O)R^2$ 、 $-C(=O)NR^5R^6$ 或  ；

各 R^1 獨立地為氫、 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 環烷基、4員至6員雜環烷基、苯基或單環雜芳基；

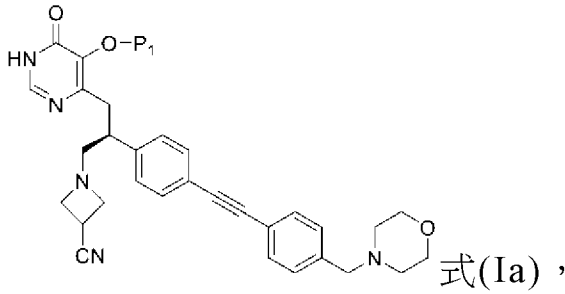
R^2 為 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 環烷基、4員至6員雜環烷基、苯基或單環雜芳基；

R^3 及 R^4 各自獨立地為氫、 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 環烷基、4員至6員雜環烷基、苯基或單環雜芳基；

R^5 及 R^6 各自獨立地為氫、 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 環烷基、4員至6員雜環烷基、苯基或單環雜芳基；

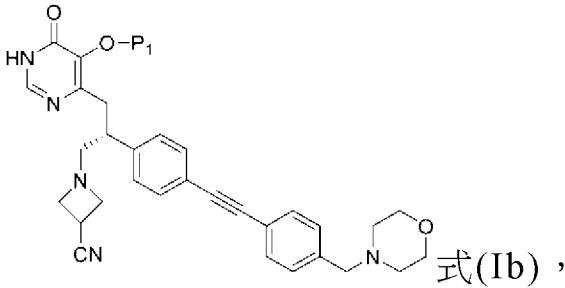
或 R^5 及 R^6 與其所連接之氮原子共同形成4員至6員雜環烷基，其未經取代或經1個、2個或3個選自由 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 氟烷基、 C_3 - C_6 環烷基及4員至6員雜環烷基組成之群之取代基取代。

【0004】 在一些實施例中，化合物具有式(Ia)之結構：



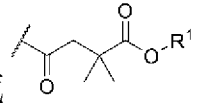
或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥學上可接受之溶劑合物。

【0005】 在一些實施例中，化合物具有式(Ib)之結構：



或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥學上可接受之溶劑合物。

【0006】 在一些實施例中，

P_1 為 $-P(=O)(OR^1)_2$ 、 $-CH_2-O-P(=O)(OR^1)_2$ 、 $-S(=O)_2OR^1$ 、 $-S(=O)_2R^2$ 、 $-C(=O)OR^2$ 、 $-(CHR^4)-O-C(=O)OR^2$ 、 $-C(=O)-O-(CHR^4)-O-C(=O)R^2$ 、 $-C(=O)R^2$ 、 $-CH_2-O-C(=O)R^2$ 、 $-C(=O)NR^5R^6$ 或  ;

各 R^1 獨立地為氫、 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 環烷基或苯基；

R^2 為 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 環烷基或苯基；

R^4 為氫、 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 環烷基或苯基；及

R^5 及 R^6 各自獨立地為氫、 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 環烷基或苯基；

或 R^5 及 R^6 與其所連接之氮原子共同形成 4 員至 6 員雜環烷基，其未經取代或經 1 個或 2 個選自由 C_1 - C_4 烷基及 4 員至 6 員雜環烷基組成之群之取代基取代。

【0007】 在一些實施例中，

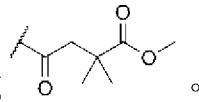
各 R^1 獨立地為氫、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 或 $-CH(CH_3)_2$ ；

R^2 為 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 或 $C(CH_3)_3$ ；

R^4 為氫、 $-CH_3$ 或苯基；及

R^5 及 R^6 各自獨立地為氫、 $-CH_3$ 或 CH_2CH_3 ；

或 R^5 及 R^6 與其所連接之氮原子共同形成 4 員至 6 員雜環烷基，其未經取代或經 1 個或 2 個選自由 C_1 - C_4 烷基及 4 員至 6 員雜環烷基組成之群之取代基取代。

【0008】 在 一 些 實 施 例 中， P_1 為 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-CH_2-O-P(=O)(OH)_2$ 、 $-S(=O)_2OH$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-C(=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(CH(CH_3))-O-C(=O)OCH(CH_3)_2$ 、 $-(CH(CH_3))-O-C(=O)OCH_2CH_3$ 、 $-C(=O)-O-(CH(苯基))-O-C(=O)C(CH_3)_3$ 、 $-C(=O)C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2-O-C(=O)C(CH_3)_3$ 、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 或  。

【0009】 在另一態樣中，本文揭示醫藥組合物，其包含本文中所描述之化合物、或醫藥學上可接受之鹽、或其醫藥學上可接受之溶劑合物，及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中，醫藥組合物經調配以用於藉由靜脈內投藥或經口投藥來向哺乳動物投與。在一些實施例中，醫藥組合物係呈錠劑、丸劑、膠囊、液體、懸浮液、分散液或溶液形式。

【0010】 在另一態樣中，本文揭示一種用於治療有需要之患者中之革蘭氏陰性細菌感染之方法，該方法包含向患者投與本文中所揭示之化合物、或醫藥學上可接受之鹽、或其醫藥學上可接受之溶劑合物。在一些實施例中，革蘭氏陰性細菌感染係選自肺炎、敗血症、囊腫性纖維化、腹內感染、皮膚感染及泌尿道感染。在一些實施例中，革蘭氏陰性細菌感染係選自慢性泌尿道感染、併發性泌尿道感染、膀胱炎、腎盂腎炎、尿道炎、復發性泌尿道感染、膀胱感染、尿道感染及腎臟感染。在一些實施例中，革蘭氏陰性細菌感染為慢性泌尿道感染。在一些實施例中，革蘭氏陰性細菌感染為併發性泌尿道感染。在一些實施例中，化合物對革蘭氏陽性細菌不起作用。

【0011】 在一些實施例中，藉由I.V.注射或輸注向患者投與本文中所揭示之化合物、或醫藥學上可接受之鹽、或其醫藥學上可接受之溶劑合物。在其他實施例中，向患者經口投與本文中所揭示之化合物、或醫藥學上可接受之鹽、或其醫藥學上可接受之溶劑合物。

【0012】 在一些實施例中，投藥係用於治療現有感染。在其他實施例中，投藥係以預防形式提供。

【0013】 提供一種製品，其包括：封裝材料；該封裝材料內之本文

中所描述之LpxC抑制性化合物、或醫藥學上可接受之鹽、或其醫藥學上可接受之溶劑合物；及指示該化合物或醫藥學上可接受之鹽、或其醫藥學上可接受之溶劑合物、或其組合物係用於調節LpxC之活性或用於治療、預防或改善將受益於調節LpxC活性之疾病或病況之一或多種症狀的標籤。

【0014】 本文中所描述之化合物、方法及組合物之其他目標、特點及優點將自以下詳細說明變得顯而易見。然而，應理解，在指示特定實施例時，詳細說明及特定實例係僅作為說明提供，因為對於熟習此項技術者，本發明之精神及範疇內之各種變化及修改將自此詳細說明變得顯而易見。

以引用之方式併入

【0015】 在本說明書中提及之所有公開案、專利及專利申請案均以引用之方式併入本文中以用於本文中所鑑別之特定目的。

【圖式簡單說明】

【0016】 圖1展示在96小時泌尿道感染研究結束時，尿液、膀胱及腎臟中之大腸桿菌(*E. coli*) UTI 89之平均終端負荷。

【0017】 圖2展示在96小時泌尿道感染研究結束時，尿液、膀胱及腎臟中之克雷伯氏肺炎桿菌(*K. pneumoniae*) BAA-1705之平均終端負荷。

【實施方式】

交互參照

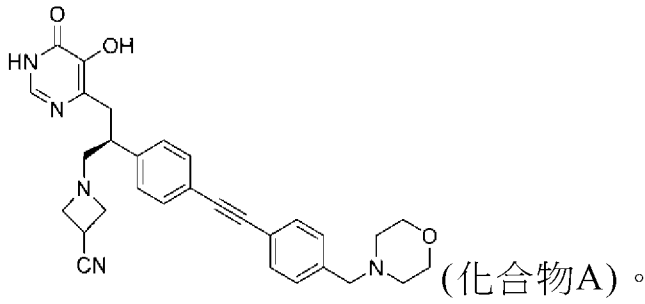
【0018】 本申請案主張2021年9月28日申請之美國臨時專利申請案第63/249,166號之權利，其以全文引用之方式併入本文中。

【0019】 本文提供LpxC抑制劑化合物，以及包含該等化合物之醫藥組合物，及使用其治療將受益於用LpxC抑制劑治療之疾病之方法，該疾

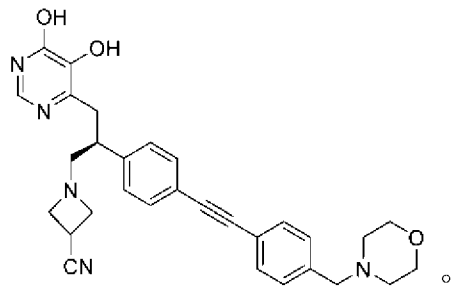
病包括革蘭氏陰性細菌感染，諸如泌尿道感染及其類似疾病。在一些實施例中，本文中所提供之化合物為化合物A之前藥。

化合物A

【0020】 化合物A係指(S)-1-(3-(5-羥基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基)-2-(4-((4-(咪啉基甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)氮雜環丁烷-3-甲腈，其具有下文展示之化學結構。



【0021】 化合物A亦稱為(S)-1-(3-(5,6-二氫嘧啶-4-基)-2-(4-((4-(咪啉基甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)氮雜環丁烷-3-甲腈，其為以上結構之互變異構物且具有下文展示之化學結構。



【0022】 化合物A為UDP-{3-O-[(R)-3-羥基肉豆蔻醯基]}-N-乙醯基葡萄糖胺去乙醯酶(LpxC)之強效抑制劑。LpxC為與革蘭氏陰性細菌之脂質A生物合成中之第一關鍵步驟有關之必需酶。脂質A為革蘭氏陰性細菌之外膜的必需組分。LpxC在革蘭氏陰性細菌之菌株中具有高保守性，使得LpxC成為治療革蘭氏陰性感染之有吸引力的標靶。

【0023】 化合物A為適用於本文中所描述之治療方法之LpxC抑制劑。在革蘭氏陰性細菌細胞株中，化合物A為強效抑制劑，其展現針對大

腸桿菌及克雷伯氏肺炎桿菌細胞株之 $<1\text{ }\mu\text{g/mL}$ 之MIC值。另外，化合物A不抑制革蘭氏陽性細菌細胞株，諸如金黃色葡萄球菌(*S. aureus*)。

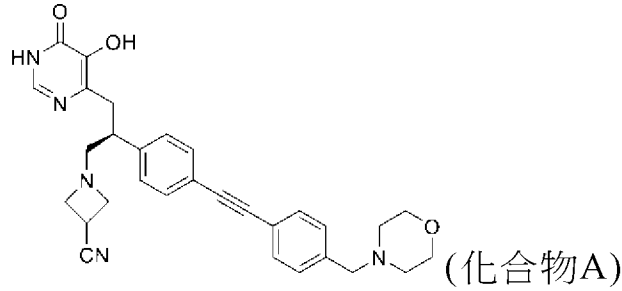
【0024】先前已描述化合物A之製備及用途(參見WO 2020/061375、US 2021/0221796、WO 2021/195260及US 2021/0309651，其各自以全文引用之方式併入)。

前藥

【0025】術語「前藥」意謂指示一種化合物，其在一些實施例中在生理條件下或藉由溶劑分解作用而轉化成生物學活性化合物。因此，術語「前藥」係指醫藥學上可接受之生物學活性化合物之前驅物。當向個體投與時，前藥通常為無活性的，但在活體內例如藉由水解而轉化為活性化合物。前藥化合物通常在哺乳動物生物體中提供溶解度、組織相容性或延遲釋放之優點(參見例如，Bundgard, H., *Design of Prodrugs* (1985), 第7-9、21-24頁(Elsevier, Amsterdam))。前藥之論述提供於Higuchi, T.,等人, 「Prodrugs as Novel Delivery Systems」, A.C.S. Symposium Series, 第14卷，及Bioreversible Carriers in Drug Design, Edward B. Roche編, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987中。術語「前藥」亦意謂包括任何共價鍵結之載劑，其在向哺乳動物個體投與此類前藥時在活體內釋放活性化合物。本文中所描述之活性化合物之前藥係藉由以使得改質物在常規操作中或在活體內裂解為親本活性化合物之方式對活性化合物中存在之官能基進行改質來製備。前藥包括其中羥基、胺基或巯基鍵結於任何基團之化合物，該基團在向哺乳動物個體投與活性化合物之前藥時裂解以分別形成游離羥基、游離胺基或游離巯基。前藥之實例包括(但不限於)活性化合物中之醇或胺官能基之乙酸酯、甲酸酯、苯甲酸

酯、磷酸酯、磺酸酯、碳酸酯及胺基甲酸酯衍生物及其類似物。

【0026】 在一些態樣中，本文揭示化合物A之前藥：



或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥學上可接受之溶劑合物，其中：

前藥基團連接至化合物A之羥基或胺基；且其中前藥部分包含磷酸酯基、磺酸酯基、硫酸酯基、酯基、碳酸酯基或胺基甲酸酯基。

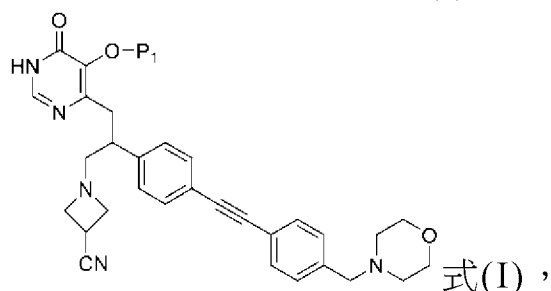
【0027】 在一些實施例中，前藥連接至化合物A之羥基。在一些實施例中，前藥連接至化合物A之胺基。

【0028】 在一些實施例中，前藥部分包含磷酸酯基。在一些實施例中，前藥部分包含磺酸酯基。在一些實施例中，前藥部分包含硫酸酯基。在一些實施例中，前藥部分包含酯基。在一些實施例中，前藥部分包含碳酸酯基。在一些實施例中，前藥部分包含胺基甲酸酯基。

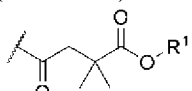
【0029】 雖然化合物A在活體外基於細胞之分析法中具有高活性，但在一些情況下，其低生理溶解度使得其在活體內使用具有挑戰性。在一些實施例中，藉由使用化合物A之前藥來增加化合物A之溶解度。在一些實施例中，在生理條件下，本文中所提供之化合物A之前藥，例如磷酸酯前藥，相對於化合物A具有2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍或大於10倍之溶解度增加。在一些實施例中，化合物A在生理條件下(例如在pH為7.4下)之溶解度為<1 mg/mL。在一些實施例中，在相同生理條件下，本文中所提供之化合物A之前藥(例如，磷酸酯前藥)的溶解度為>10 mg/mL。

化合物

【0030】 在另一態樣中，本文提供具有式(I)之結構之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥學上可接受之溶劑合物，其中：

P_1 為 $-P(=O)(OR^1)_2$ 、 $-(CR^3R^4)-O-P(=O)(OR^1)_2$ 、 $-S(=O)_2OR^1$ 、 $-(CR^3R^4)-O-S(=O)_2OR^1$ 、 $-S(=O)_2R^2$ 、 $-(CR^3R^4)-O-S(=O)_2R^2$ 、 $-C(=O)R^2$ 、 $-(CR^3R^4)-O-C(=O)R^2$ 、 $-C(=O)OR^2$ 、 $-(CR^3R^4)-O-C(=O)OR^2$ 、 $-C(=O)-O-(CR^3R^4)-O-C(=O)R^2$ 、 $-C(=O)NR^5R^6$ 或  ；

各 R^1 獨立地為氫、 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 環烷基、4員至6員雜環烷基、苯基或單環雜芳基；

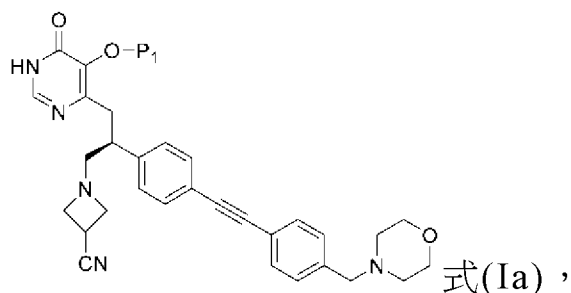
R^2 為 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 環烷基、4員至6員雜環烷基、苯基或單環雜芳基；

R^3 及 R^4 各自獨立地為氫、 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 環烷基、4員至6員雜環烷基、苯基或單環雜芳基；

R^5 及 R^6 各自獨立地為氫、 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 環烷基、4員至6員雜環烷基、苯基或單環雜芳基；

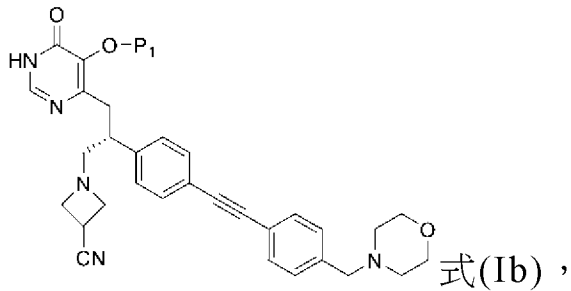
或 R^5 及 R^6 與其所連接之氮原子共同形成4員至6員雜環烷基，其未經取代或經1個、2個或3個選自由 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 氟烷基、 C_3 - C_6 環烷基及4員至6員雜環烷基組成之群之取代基取代。

【0031】 在一些實施例中，化合物具有式(Ia)之結構：



或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥學上可接受之溶劑合物。

【0032】 在一些實施例中，化合物具有式(Ib)之結構：



或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥學上可接受之溶劑合物。

【0033】 對於任何及所有實施例而言，取代基係選自所列出之替代物之子集。舉例而言，在一些實施例中， R^3 為氫、 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 環烷基或苯基。在一些實施例中， R^3 為氫、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、環丙基、環丁基、環戊基、環己基或苯基。在一些實施例中， R^3 為氫、 $-CH_3$ 或苯基。在一些實施例中， R^3 為氫或 C_1 - C_4 烷基。在一些實施例中， R^3 為氫、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ 或 $-C(CH_3)_3$ 。在一些實施例中， R^3 為氫或 $-CH_3$ 。在一些實施例中， R^3 為氫。

【0034】 在一些實施例中， R^4 為氫、 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 環烷基或苯基。在一些實施例中， R^4 為氫、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、環丙基、環丁基、環戊基、環己基或苯基。在一些實施例中，

R^4 為氫、 $-\text{CH}_3$ 或苯基。在一些實施例中， R^4 為氫或 C_1 - C_4 烷基。在一些實施例中， R^4 為氫、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 或 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 。在一些實施例中， R^4 為氫或 $-\text{CH}_3$ 。在一些實施例中， R^4 為氫。

【0035】 在一些實施例中， R^3 及 R^4 各自獨立地為氫、 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 環烷基或苯基。在一些實施例中， R^3 及 R^4 各自獨立地為氫、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、環丙基、環丁基、環戊基、環己基或苯基。在一些實施例中， R^3 及 R^4 各自獨立地為氫、 $-\text{CH}_3$ 或苯基。在一些實施例中， R^3 及 R^4 各自獨立地為氫或 C_1 - C_4 烷基。在一些實施例中， R^3 及 R^4 各自獨立地為氫、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 或 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 。在一些實施例中， R^3 及 R^4 各自獨立地為氫或 $-\text{CH}_3$ 。在一些實施例中， R^3 及 R^4 各自獨立地為氫。

【0036】 在一些實施例中，各 R^1 獨立地為氫、 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 環烷基或苯基。在一些實施例中，各 R^1 獨立地為氫或 C_1 - C_4 烷基。在一些實施例中，各 R^1 獨立地為氫、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 或 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 。在一些實施例中，各 R^1 獨立地為氫、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。在一些實施例中，各 R^1 為氫。

【0037】 在一些實施例中， R^2 為 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 環烷基或苯基。在一些實施例中， R^2 為 C_1 - C_4 烷基。在一些實施例中， R^2 為 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、

$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 或 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 。在一些實施例中， R^2 為 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 或 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 。

【0038】在一些實施例中， P_1 為 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^1)_2$ 或 $-(\text{CR}^3\text{R}^4)-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^1)_2$ 。在一些實施例中， P_1 為 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^1)_2$ 或 $-(\text{CR}^3\text{R}^4)-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^1)_2$ ；各 R^1 獨立地為氫或 C_1 - C_4 烷基；且 R^3 及 R^4 各自獨立地為氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基。在一些實施例中， P_1 為 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^1)_2$ 或 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^1)_2$ ；且各 R^1 獨立地為氫、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。在一些實施例中， P_1 為 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ 或 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ 。

【0039】在一些實施例中， P_1 為 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^1)_2$ 。在一些實施例中， P_1 為 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^1)_2$ ；且各 R^1 獨立地為氫或 C_1 - C_4 烷基。在一些實施例中， P_1 為 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^1)_2$ ；且各 R^1 獨立地為氫、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。在一些實施例中， P_1 為 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ 。

【0040】在一些實施例中， P_1 為 $-(\text{CR}^3\text{R}^4)-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^1)_2$ 。在一些實施例中， P_1 為 $-(\text{CR}^3\text{R}^4)-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^1)_2$ ；各 R^1 獨立地為氫或 C_1 - C_4 烷基；且 R^3 及 R^4 各自獨立地為氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基。在一些實施例中， P_1 為 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^1)_2$ ；且各 R^1 獨立地為氫、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。在一些實施例中， P_1 為 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ 。

【0041】在一些實施例中， P_1 為 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^1$ 或 $-(\text{CR}^3\text{R}^4)-\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^1$ 。在一些實施例中， P_1 為 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^1$ 或 $-(\text{CR}^3\text{R}^4)-\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^1$ ； R^1 為氫或 C_1 - C_4 烷基；且 R^3 及 R^4 各自獨立地為氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基。在一些實施例中， P_1 為 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^1$ 。在一些實施例中， P_1 為 $-(\text{CR}^3\text{R}^4)-\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^1$ 。在一些實施例中， P_1 為 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^1$ ；且 R^1 為氫、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。在一些實施例中， P_1 為-

$S(=O)_2OH$ 。

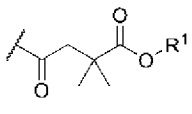
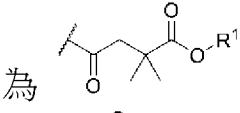
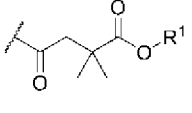
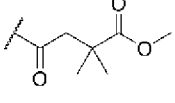
【0042】在 一 些 實 施 例 中， P_1 為 $-S(=O)_2R^2$ 或 $-(CR^3R^4)-O-S(=O)_2R^2$ 。在一些實施例中， P_1 為 $-S(=O)_2R^2$ 或 $-(CR^3R^4)-O-S(=O)_2R^2$ ； R^2 為 C_1-C_4 烷基；且 R^3 及 R^4 各自獨立地為氫、 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_6 環烷基。在一些實施例中， P_1 為 $-S(=O)_2R^2$ 或 $-(CR^3R^4)-O-S(=O)_2R^2$ ； R^2 為 C_1-C_4 烷基；且 R^3 及 R^4 各自獨立地為氫、 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_6 環烷基。在一些實施例中， P_1 為 $-S(=O)_2R^2$ 。在一些實施例中， P_1 為 $-(CR^3R^4)-O-S(=O)_2R^2$ 。在一些實施例中， P_1 為 $-S(=O)_2R^2$ ；且 R^2 為 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 或 $-CH(CH_3)_2$ 。在一些實施例中， P_1 為 $-S(=O)_2CH_3$ 。

【0043】在 一 些 實 施 例 中， P_1 為 $-C(=O)OR^2$ 、 $-(CR^3R^4)-O-C(=O)OR^2$ 或 $-C(=O)-O-(CR^3R^4)-O-C(=O)R^2$ 。在一些實施例中， P_1 為 $-C(=O)OR^2$ 、 $-(CR^3R^4)-O-C(=O)OR^2$ 或 $-C(=O)-O-(CR^3R^4)-O-C(=O)R^2$ ； R^2 為 C_1-C_4 烷基；且 R^3 及 R^4 各自獨立地為氫、 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_6 環烷基或苯基。在一些實施例中， P_1 為 $-C(=O)OR^2$ 、 $-(CHR^4)-O-C(=O)OR^2$ 或 $-C(=O)-O-(CHR^4)-O-C(=O)R^2$ ； R^2 為 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 或 $-CH(CH_3)_2$ ；且 R^4 為氫、 $-CH_3$ 或苯基。在一些實施例中， P_1 為 $-C(=O)OR^2$ 。在一些實施例中， P_1 為 $-(CR^3R^4)-O-C(=O)OR^2$ 。在一些實施例中， P_1 為 $-C(=O)-O-(CR^3R^4)-O-C(=O)R^2$ 。

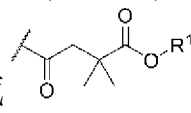
【0044】在 一 些 實 施 例 中， P_1 為 $-C(=O)R^2$ 或 $-(CR^3R^4)-O-C(=O)R^2$ 。在一些實施例中， P_1 為 $-C(=O)R^2$ 或 $-(CR^3R^4)-O-C(=O)R^2$ ； R^2 為 C_1-C_4 烷基；且 R^3 及 R^4 各自獨立地為氫、 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_6 環烷基或苯基。在一些實施例中， P_1 為 $-C(=O)R^2$ 或 $-CH_2-O-C(=O)R^2$ ； R^2 為 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 或 $C(CH_3)_3$ 。在一些實施例中， P_1 為 $-C(=O)R^2$ 。在一

些實施例中， P_1 為 $-(CR^3R^4)-O-C(=O)R^2$ 。

【0045】 在一些實施例中， P_1 為 $-C(=O)NR^5R^6$ 。在一些實施例中， R^5 及 R^6 各自獨立地為氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基。在一些實施例中， R^5 及 R^6 各自獨立地為氫或 C_1 - C_4 烷基。在一些實施例中， R^5 及 R^6 各自獨立地為氫、 $-CH_3$ 或 $-CH_2CH_3$ 。在一些實施例中， R^5 及 R^6 與其所連接之氮原子共同形成4員至6員雜環烷基，其未經取代或經1個或2個選自由 C_1 - C_4 烷基及4員至6員雜環烷基組成之群之取代基取代。

【0046】 在一些實施例中， P_1 為 。在一些實施例中， P_1 為 ；且 R^1 為 氫 或 C_1 - C_4 烷基。在一些實施例中， P_1 為 ；且 R^1 為 氫、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 或 $-CH(CH_3)_2$ 。在一些實施例中， P_1 為 。

【0047】 在一些實施例中，

P_1 為 $-P(=O)(OR^1)_2$ 、 $-CH_2-O-P(=O)(OR^1)_2$ 、 $-S(=O)_2OR^1$ 、 $-S(=O)_2R^2$ 、 $-C(=O)OR^2$ 、 $-(CHR^4)-O-C(=O)OR^2$ 、 $-C(=O)-O-(CHR^4)-O-C(=O)R^2$ 、 $-C(=O)R^2$ 、 $-CH_2-O-C(=O)R^2$ 、 $-C(=O)NR^5R^6$ 或 ；

各 R^1 獨立地為氫、 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 環烷基或苯基；

R^2 為 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 環烷基或苯基；

R^4 為氫、 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 環烷基或苯基；及

R^5 及 R^6 各自獨立地為氫、 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 環烷基或苯基；

或 R^5 及 R^6 與其所連接之氮原子共同形成4員至6員雜環烷基，其未經取代或經1個或2個選自由 C_1 - C_4 烷基及4員至6員雜環烷基組成之群之取代基取代。

【0048】 在一些實施例中，

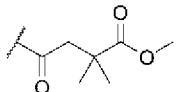
各 R_1 獨立地為氫、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 或 $-CH(CH_3)_2$ ；

R^2 為 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 或 $C(CH_3)_3$ ；

R^4 為氫、 $-CH_3$ 或苯基；及

R^5 及 R^6 各自獨立地為氫、 $-CH_3$ 或 CH_2CH_3 ；

或 R^5 及 R^6 與其所連接之氮原子共同形成4員至6員雜環烷基，其未經取代或經1個或2個選自由 C_1 - C_4 烷基及4員至6員雜環烷基組成之群之取代基取代。

【0049】 在 一 些 實 施 例 中， P_1 為 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-CH_2-O-P(=O)(OH)_2$ 、 $-S(=O)_2OH$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-C(=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(CH(CH_3))-O-C(=O)OCH(CH_3)_2$ 、 $-(CH(CH_3))-O-C(=O)OCH_2CH_3$ 、 $-C(=O)-O-(CH(苯基))-O-C(=O)C(CH_3)_3$ 、 $-C(=O)C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2-O-C(=O)C(CH_3)_3$ 、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 或 。

【0050】 本文涵蓋上文關於各種變數所描述之基團之任何組合。在本說明書通篇，熟習此項技術者選擇基團及其取代基以提供穩定的部分及化合物。

【0051】 例示性式(I)化合物包括表1中所描述之化合物：

表1：

化合物編號	結構	名稱
1		磷酸二氫(S)-4-(3-(3-氰基氮雜環丁烷-1-基)-2-(4-((4-(咪啉基甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基酯
2		磷酸二氫(S)-((4-(3-(3-氰基氮雜環丁烷-1-基)-2-(4-((4-(咪啉基甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)氧基)甲酯
3		硫酸氫(S)-4-(3-(3-氰基氮雜環丁烷-1-基)-2-(4-((4-(咪啉基甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基酯
4		甲烷磺酸(S)-4-(3-(3-氰基氮雜環丁烷-1-基)-2-(4-((4-(咪啉基甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基酯
5		碳酸(S)-4-(3-(3-氰基氮雜環丁烷-1-基)-2-(4-((4-(咪啉基甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基酯乙酯
6		特戊酸((((4-((S)-3-(3-氰基氮雜環丁烷-1-基)-2-(4-((4-(咪啉基甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)氧基)羰基)氧基)(苯基)甲酯

化合物編號	結構	名稱
7		碳酸1-((4-((S)-3-(3-氰基氮雜環丁烷-1-基)-2-(4-((4-(咪啉基甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)氧基)乙酯異丙酯
8		碳酸1-((4-((S)-3-(3-氰基氮雜環丁烷-1-基)-2-(4-((4-(咪啉基甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)氧基)乙酯乙酯
9		特戊酸(S)-4-(3-(3-氰基氮雜環丁烷-1-基)-2-(4-((4-(咪啉基甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基酯
10		特戊酸(S)-((4-(3-(3-氰基氮雜環丁烷-1-基)-2-(4-((4-(咪啉基甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)氧基)甲酯
11		二甲基胺基甲酸(S)-4-(3-(3-氰基氮雜環丁烷-1-基)-2-(4-((4-(咪啉基甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基酯
12		2,2-二甲基丁二酸(S)-4-(4-(3-(3-氰基氮雜環丁烷-1-基)-2-(4-((4-(咪啉基甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)酯1-甲酯

【0052】 在一些實施例中，化合物為表1中之化合物的醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，化合物為表1之化合物的醫藥學上可接受之

第 17 頁(發明說明書)

溶劑合物。

定義

【0053】 除非另外說明，否則本申請案中所使用之以下術語具有下文提供之定義。術語「包括(including)」以及其他形式(諸如「包括(include)」、「包括(includes)」及「包括(included)」)之使用不具限制性。本文中所使用之章節標題係僅出於組織目的且不應理解為限制所描述之標的物。

【0054】 「烷基」係指僅由碳原子及氫原子組成、不含不飽和度、具有一至十五個碳原子之直鏈或分支鏈烴鏈基團(例如，C₁-C₁₅烷基)。在某些實施例中，烷基包含一至八個碳原子(例如，C₁-C₈烷基)。在其他實施例中，烷基包含一至五個碳原子(例如，C₁-C₅烷基)。在其他實施例中，烷基包含一至四個碳原子(例如，C₁-C₄烷基)。在其他實施例中，烷基包含一至三個碳原子(例如，C₁-C₃烷基)。在其他實施例中，烷基包含一至兩個碳原子(例如，C₁-C₂烷基)。在其他實施例中，烷基包含一個碳原子(例如，C₁烷基)。在其他實施例中，烷基係選自甲基、乙基、1-丙基(正丙基)、1-甲基乙基(異丙基)、1-丁基(正丁基)、1-甲基丙基(二級丁基)、2-甲基丙基(異丁基)、1,1-二甲基乙基(三級丁基)、1-戊基(正戊基)。烷基藉由單鍵連接至分子之其餘部分。

【0055】 「氟烷基」係指如上文所定義之經一或多個如上文所定義之氟基所取代的烷基，例如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基及其類似基團。

【0056】 「環烷基」係指僅由碳原子及氫原子組成之穩定單環或多環烴基，其包括稠合或橋連環系統、不含不飽和度、具有三至十五個碳原

子。在某些實施例中，環烷基包含三至十個碳原子。在其他實施例中，環烷基包含三至六個碳原子。單環環烷基之實例包括例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。環烷基藉由單鍵連接至分子之其餘部分。

【0057】「雜環烷基」係指包含二至十二個碳原子及一至六個選自氮、氧及硫之雜原子的穩定3員至18員環基團，其不含不飽和度。除非本說明書中另外特定說明，否則雜環烷基為單環、雙環、三環或四環環系統，其視情況包括稠合、橋連或螺環環系統。雜環烷基中之雜原子視情況經氧化。若存在一或多個氮原子則其視情況經四級銨化。在某些實施例中，雜環烷基在環中包含三至十個原子。在其他實施例中，雜環烷基在環中包含四至六個原子。單環雜環烷基之實例包括(但不限於)氮丙啶、環氧乙烷、硫雜環丙烷、氮雜環丁烷、氧雜環丁烷、硫雜環丁烷、吡咯啶、四氫呋喃、四氫噻吩、咪唑啶、吡唑啶、噁唑啶、異噁唑啶、噻唑啶、異噻唑啶、哌啶、四氫哌喃、咪啉、硫代咪啉、二噁烷、二噻烷、氮雜環庚烷、氧雜環庚烷及高咪啉。雜環烷基經由環之任何原子，例如碳原子(C鍵聯之雜環烷基)或氮原子(N鍵聯之雜環烷基)連接至分子之其餘部分。

【0058】「雜芳基」係指衍生自3員至18員芳環基團之基團，其包含二至十七個碳原子及一至六個選自氮、氧及硫之雜原子。如本文中所使用，雜芳基為單環、雙環、三環或四環環系統，其中環系統中之至少一環為完全不飽和的，亦即，根據休克耳理論(Hückel theory)，其含有環狀非定域($4n+2$) π 電子系統。雜芳基包括稠合或橋連環系統。雜芳基中之雜原子視情況經氧化。若存在一或多個氮原子，則其視情況經四級銨化。在某些實施例中，雜芳基為單環雜芳基。在一些實施例中，雜芳基為5員雜芳

基。在其他實施例中，雜芳基為6員雜芳基。單環雜芳基之實例包括(但不限於)吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、吡唑、氧硫唑、異氧硫唑、噁唑、異噁唑、噻唑、異噻唑、三唑、噁二唑、噻二唑、四唑、吡啶、嗒吡、嘧啶、吡吡及三吡。雜芳基經由環中之任何原子連接至分子之其餘部分。

【0059】 如本文中所使用，關於調配物、組合物或成分之術語「可接受」意謂對所治療之個體的整體健康不具有持續有害作用。

【0060】 如本文中所使用，術語「調節」意謂與標靶直接地或間接地相互作用以便改變標靶之活性，包括(僅作為實例)增強標靶之活性、抑制標靶的活性、限制標靶之活性或擴展標靶之活性。

【0061】 如本文中所使用，術語「調節劑」係指與標靶直接地或間接地相互作用之分子。相互作用包括(但不限於)促效劑、部分促效劑、反向促效劑、拮抗劑、下調劑或其組合之相互作用。在一些實施例中，調節劑為拮抗劑。

【0062】 如本文中所使用，術語「投與(administer)」、「投與(administering)」、「投與(administration)」及其類似術語係指可用於實現將化合物或組合物遞送至所需生物作用部位之方法。此等方法包括(但不限於)經口途徑、十二指腸內途徑、非經腸注射(包括靜脈內、皮下、腹膜內、肌內、血管內或輸注)、局部及經直腸投與。熟習此項技術者熟悉可與本文中所描述之化合物及方法一起使用之投與技術。在一些實施例中，本文中所描述之化合物及組合物係經口投與。在一些實施例中，本文中所描述之化合物及組合物係經靜脈內投與。

【0063】 如本文中所使用，術語「共同投與」或類似術語意謂涵蓋向單個患者投與所選擇之治療劑，且意欲包括其中藥劑係藉由相同或不同

投與途徑或在相同或不同時間投與之治療方案。

【0064】如本文中所中使用，術語「有效量」或「治療有效量」係指足以在某一程度上減輕所治療之疾病或病況之一或多種症狀的所投與之藥劑或化合物之量。結果包含減輕及/或緩解疾病之病徵、症狀或病因、或生物系統之任何其他所需變化。舉例而言，用於治療用途之「有效量」為使疾病症狀在臨床上顯著減少所需之包含如本文中所揭示之化合物之組合物的量。視情況使用諸如劑量遞增研究之技術來測定任何個別情況下之適當「有效」量。

【0065】如本文中所用，術語「增強(enhance/enhancing)」意謂增加或延長所需作用之效能或持續時間。因此，關於增強治療劑之作用，術語「增強(enhancing)」係指增加或延長(在效能或持續時間方面)其他治療劑對系統之作用之能力。如本文中所使用，「增強有效量」係指足以增強另一治療劑在所需系統中之作用的量。

【0066】如本文中所使用，術語「醫藥組合」意謂由混合或組合超過一種活性成分所產生之產物且包括活性成分之固定及不固定組合兩者。術語「固定組合」意謂活性成分(例如本文中所揭示之LpxC抑制性化合物或其同位素變體、互變異構物、前藥、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物)及輔劑係以單一實體或劑量形式同時向患者投與。術語「非固定組合」意謂活性成分(例如，本文中所揭示之LpxC抑制性化合物或其同位素變體、互變異構物、前藥、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物)及輔劑係以單獨實體形式同時、並行或依序(在無特定間隔時間限制之情況下)向患者投與，其中此類投與在患者體內提供有效量之兩種化合物。後者亦適用於雞尾酒療法(cocktail therapy)，例如投與三種或更多種活性

成分。

【0067】 術語「製品」及「套組」係作為同義詞使用。

【0068】 術語「個體」或「患者」涵蓋哺乳動物。哺乳動物之實例包括(但不限於)哺乳動物類之任何成員：人類，非人類靈長類動物，諸如黑猩猩以及其他猿及猴物種；農畜，諸如牛、馬、綿羊、山羊、豬；家畜，諸如兔子、犬及貓；實驗室動物，包括嚙齒動物，諸如大鼠、小鼠及天竺鼠，及其類似動物。在一個態樣中，哺乳動物為人類。

【0069】 如本文中所使用，術語「治療(treat/treating/treatment)」包括預防性及/或治療性地緩解、緩和或改善疾病或病況之至少一種症狀；預防額外症狀；抑制疾病或病況，例如遏制疾病或病況之發展；減輕疾病或病況；使疾病或病況消退；減輕疾病或病況所引起之病況；或使疾病或病況之症狀停止。

化合物之其他形式

【0070】 如本文中所使用，「醫藥學上可接受」係指不消除化合物之生物活性或特性且相對無毒之物質，諸如載劑或稀釋劑，亦即，向個體投與該物質而不會產生非所需生物作用或不會以有害方式與含有其之組合物之任何組分相互作用。

【0071】 術語「醫藥學上可接受之鹽」係指由治療活性劑之陽離子形式以及適合之陰離子組成的治療活性劑之形式，或在替代性實施例中，由治療活性劑之陰離子形式以及適合之陽離子組成的治療活性劑之形式。

Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use. International Union of Pure and Applied Chemistry, Wiley-VCH 2002. S.M. Berge, L.D. Bighley, D.C. Monkhouse, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-

19. P. H. Stahl及C. G. Wermuth編, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA, 2002。與非離子性物種相比，醫藥鹽之可溶性通常更高且可更快地溶於胃及腸液中且因此適用於固體劑型。此外，因為其溶解度通常取決於pH，所以有可能選擇性溶解於消化道之一部分或另一部分中，且此能力可作為延遲及持續釋放行為之一個態樣來操控。此外，由於成鹽分子可以中性形式平衡，因而可調節經由生物膜之傳遞。

【0072】 在一些實施例中，醫藥學上可接受之鹽係藉由使本文中所揭示之化合物與酸反應而獲得。在一些實施例中，本文中所揭示之化合物(亦即，游離鹼形式)為鹼性的且與有機酸或無機酸反應。無機酸包括(但不限於)氫氯酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、硝酸及偏磷酸。有機酸包括(但不限於) 1-羥基-2-萘甲酸；2,2-二氯乙酸；2-羥基乙烷磺酸；2-側氧基戊二酸；4-乙醯胺基苯甲酸；4-胺基柳酸；乙酸；己二酸；抗壞血酸(L)；天冬胺酸(L)；苯磺酸；苯甲酸；樟腦酸(+); 樟腦-10-磺酸(+); 羊脂酸(癸酸); 羊油酸(己酸); 羊羶酸(辛酸); 碳酸；肉桂酸；檸檬酸；環己胺磺酸；十二基硫酸；乙烷-1,2-二磺酸；乙烷磺酸；甲酸；反丁烯二酸；半乳糖二酸；龍膽酸；葡萄糖庚酸(D)；葡萄糖酸(D)；葡萄糖醛酸(D)；麩胺酸；戊二酸；甘油磷酸；乙醇酸；馬尿酸；異丁酸；乳酸(DL)；乳糖酸；十二酸；順丁烯二酸；蘋果酸(-L)；丙二酸；杏仁酸(DL)；甲烷磺酸；萘-1,5-二磺酸；萘-2-磺酸；菸鹼酸；油酸；草酸；棕櫚酸；雙羥萘酸；磷酸；丙酸；焦麩胺酸(-L)；柳酸；癸二酸；硬脂酸；丁二酸；硫酸；酒石酸(+L)；硫氰酸；甲苯磺酸(p)；及十一碳烯酸。

【0073】 在一些實施例中，醫藥學上可接受之鹽係藉由使本文中所

揭示之化合物與鹼反應而獲得。在一些實施例中，本文中所揭示之化合物為酸性的且與鹼反應。在此類情形下，本文中所揭示之化合物之酸性質子由金屬離子(例如鋰、鈉、鉀、鎂、鈣或鋁離子)置換。在一些情況下，本文中所描述之化合物與有機鹼，諸如(但不限於)乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、緩血酸胺、葡甲胺、N-甲基葡糖胺、二環己胺、參(羥基甲基)甲胺進行配位。在其他情況下，本文中所描述之化合物與諸如(但不限於)精胺酸、離胺酸及其類似物之胺基酸形成鹽。用於與包括酸性質子之化合物形成鹽的可接受之無機鹼包括(但不限於)氫氧化鋁、氫氧化鈣、氫氧化鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、氫氧化鈉、氫氧化鋰及其類似物。在一些實施例中，本文中所提供之化合物係製備為鈉鹽、鈣鹽、鉀鹽、鎂鹽、葡甲胺鹽、N-甲基葡糖胺鹽或鉍鹽。

【0074】 應理解，對醫藥學上可接受之鹽的參考包括溶劑加成形式。在一些實施例中，溶劑合物含有化學計量或非化學計量之溶劑，且係在與醫藥學上可接受之溶劑(諸如水、乙醇及其類似物)之結晶過程期間形成。在溶劑為水時形成水合物，或在溶劑為醇時形成醇合物。本文中所描述之化合物的溶劑合物宜在本文中所描述之過程期間製備或形成。此外，本文中所提供之化合物視情況以非溶劑化以及溶劑化形式存在。

【0075】 「互變異構物」係指其中質子有可能自分子之一個原子移位至同一分子之另一原子的分子。在一些情況下，本文中所揭示之雜環LpxC抑制性化合物以互變異構形式存在。為了清楚起見，該等化合物之結構以一種互變異構形式進行說明。替代性互變異構形式明確包括於本發明中，諸如以下所繪示之結構。



【0076】 在一些實施例中，本文中所揭示之化合物之有機基(例如烷基、芳環)上的位點易受各種代謝反應影響。將適合之取代基併入有機基上將減少、最小化或消除此代謝路徑。在特定實施例中，降低或消除芳族環對代謝反應之易感性的適合之取代基為(僅作為實例)鹵素、氘、烷基、鹵烷基或氘烷基。

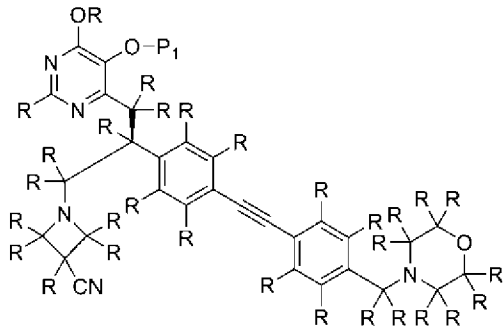
【0077】 在另一實施例中，本文中所描述之化合物係以同位素(例如用放射性同位素)或藉由另一方法標記，包括(但不限於)使用發色團或螢光部分、生物發光標記或化學發光標記。

【0078】 本文中所描述之化合物包括經同位素標記之化合物，除了一或多個原子由原子質量或質量數與自然界中常見之原子質量或質量數不同之原子置換以外，其與本文所呈現之多種式及結構中所陳述之化合物相同。可併入本發明之化合物中的同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、硫、氟、氯、碘、磷之同位素，例如²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cl、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁵I、¹³¹I、³²P及³³P。在一個態樣中，經同位素標記之本文中所描述之化合物(例如其中合併有諸如³H及¹⁴C之放射性同位素之化合物)適用於藥物及/或受質組織分佈分析法。在一個態樣中，用同位素(諸如氘)進行之取代提供由較大代謝穩定性產生之某些治療優點，例如延長活體內半衰期或改變代謝路徑，從而減少非所需之代謝物或降低劑量需求。

【0079】 在一些實施例中，用氘置換本文中所揭示之化合物上之一或多個氫原子。在一些實施例中，用氘進行之取代可提供由較大代謝穩定

性產生之某些治療優點，例如延長活體內半衰期或降低劑量需求。

【0080】 在一個態樣中，描述具有以下結構之化合物：



其中，

各R獨立地選自氫或氘，及

P₁係如本文中所描述，其中各氫原子可視情況由氘原子置換，

或其同位素變體，互變異構物，醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。

【0081】 在一些實施例中，本文中所揭示之化合物具有一或多個立構中心，且各立構中心獨立地以R或S組態存在。舉例而言，在一些實施例中，當存在一個立構中心時，本文中所揭示之化合物以R組態存在。在其他實施例中，當存在一個立構中心時，本文中所揭示之化合物以S組態存在。在一些實施例中，當存在兩個立構中心時，本文中所揭示之化合物以RR組態存在。在一些實施例中，當存在兩個立構中心時，本文中所揭示之化合物以RS組態存在。在一些實施例中，當存在兩個立構中心時，本文中所揭示之化合物以SS組態存在。在一些實施例中，當存在兩個立構中心時，本文中所揭示之化合物以SR組態存在。

【0082】 本文中所呈現之化合物包括所有非鏡像異構、個別鏡像異構物、構型異構物及差向異構物形式以及其適合之混合物。本文中所提供之化合物及方法包括所有順式、反式、同側、對側、異側(E)及同側(Z)異

構物以及其適合之混合物。

【0083】 若需要，則藉由諸如以下之方法獲得個別立體異構物：藉由對掌性層析管柱進行立體選擇性合成及/或立體異構物之分離，或藉由非對掌性或對掌性層析管柱或在適當溶劑或溶劑之混合物中結晶及再結晶來分離非鏡像異構物。在某些實施例中，藉由以下操作將本文中所揭示之化合物製備為其個別立體異構物：使化合物之外消旋混合物與光活性解析劑反應以形成一對非鏡像異構化合物/鹽，分離非鏡像異構物以及回收光學上純之個別鏡像異構物。在一些實施例中，使用本文中所描述之化合物之共價非鏡像異構衍生物來進行本文中所揭示之化合物的個別鏡像異構物之解析。在另一實施例中，基於溶解度之差異，藉由分離/解析技術來分離本文中所揭示之化合物之非鏡像異構物。在其他實施例中，對本文中所揭示之化合物之立體異構物的分離係藉由層析或藉由形成非鏡像異構鹽及藉由再結晶或層析或其任何組合進行之分離來進行。Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, 「Enantiomers, Racemates and Resolutions」, John Wiley And Sons, Inc., 1981。在一些實施例中，藉由立體選擇性合成來獲得立體異構物。

【0084】 自外消旋混合物分離個別鏡像異構物有可能使用對掌性超臨界流體層析法(SFC)或對掌性高效液相層析法(HPLC)來進行。在一些實施例中，本文中所描述之鏡像異構物係使用對掌性SFC或對掌性HPLC來彼此分離。在一些實施例中，使用對掌性SFC或對掌性HPLC將本文中所揭示之包括一或多個對掌性中心之化合物(例如本文中所揭示之包括反-八氫-1H-吡啶并[3,4-b]咪啉-6-基部分之化合物)分離為個別鏡像異構物。可使用廣泛多種條件及適合之管柱。

【0085】 用於對掌性SFC分離之管柱包括大賽璐(Daicel)多醣對掌性固定相(CSP)。在一些實施例中，大賽璐分析性固定及塗佈之CHIRALPAK及CHIRALCEL HPLC管柱可用於SFC分析。

【0086】 在一些實施例中，藉由改變有機改質劑之濃度，對四個主要固定相(CHIRALPAK IA、IB、IC及ID)及四個主要塗佈管柱(CHIRALPAK AD及AS以及CHIRALCEL OD及OJ)進行使用SFC管柱之適用性的篩選。可使用多種管柱相，包括(但不限於) OD及OJ、OX及OZ氯化相，及一系列基於互補纖維素之CHIRALCEL相，包括OA、OB、OC、OF、OG及OK。

【0087】 預期用於分離鏡像異構物之對掌性選擇器之非限制性實例包括直鏈澱粉參(3,5-二甲基苯基胺基甲酸酯)、纖維素參(3,5-二甲基苯基胺基甲酸酯)、纖維素參(3,5-二氯苯基胺基甲酸酯)、直鏈澱粉參(3-氯苯基胺基甲酸酯)、直鏈澱粉參(3,5-二氯苯基胺基甲酸酯)、直鏈澱粉參(3-氯-4-甲基苯基胺基甲酸酯)、直鏈澱粉參((S)- α -甲基苯基胺基甲酸酯)、直鏈澱粉參(5-氯-2-甲基苯基胺基甲酸酯)、纖維素參(4-甲基苯甲酸酯)、纖維素參(4-氯-3-甲基苯基胺基甲酸酯)及纖維素參(3-氯-4-甲基苯基胺基甲酸酯)。

【0088】 預期用於分離鏡像異構物之對掌性管柱之非限制性實例包括CHIRALPAK IA SFC、CHIRALPAK AD-H SFC、CHIRALPAK IB SFC、CHIRALCEL OD-H SFC、CHIRALPAK IC SFC、CHIRALPAK ID SFC、CHIRALPAK IE SFC、CHIRALPAK IF SFC、CHIRALPAK AZ-H SFC、CHIRALPAK AS-H SFC、CHIRALPAK AY-H SFC、CHIRALCEL OJ-H SFC、CHIRALCEL OX-H SFC及CHIRALCEL OZ-H SFC。

【0089】 在額外或其他實施例中，本文中所描述之化合物在向有需要之生物體投與後進行代謝以產生代謝物，該代謝物接著用於產生所需作用，包括所需治療作用。

【0090】 本文中所揭示之化合物之「代謝物」為在化合物進行代謝時形成之該化合物的衍生物。術語「活性代謝物」係指在化合物進行代謝時形成之化合物的生物活性衍生物。如本文中所使用，術語「代謝」係指生物體用於改變特定物質之過程(包括(但不限於)水解反應及酶催化之反應)之總和。因此，酶可使化合物產生特定結構變化。舉例而言，細胞色素P450催化多種氧化及還原反應，而二磷酸尿苷葡萄糖醛酸轉移酶催化經活化之葡萄糖醛酸分子向芳族醇、脂族醇、羧酸、胺及游離硫氫基轉移。視情況藉由以下方式來鑑別本文中所揭示之化合物之代謝物：向宿主投與化合物且分析宿主之組織樣品，或將化合物與肝臟細胞一起進行活體外培育且分析所得化合物。

醫藥組合物

【0091】 在某些實施例中，本文中所描述之LpxC抑制性化合物係以純化學品形式投與。在其他實施例中，本文中所描述之LpxC抑制性化合物與基於所選投藥途徑及標準醫學院實踐而選擇之醫藥學上適合或可接受之載劑(在本文中亦稱為醫藥學上適合之(或可接受之)賦形劑、生理學上適合之(或可接受之)賦形劑、或生理學上適合之(或可接受之)載劑)組合，例如*Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (Gennaro, 第21版 Mack Pub.Co., Easton, PA (2005))中所描述。

【0092】 本文提供一種醫藥組合物，其包含至少一種本文中所描述之LpxC抑制性化合物或其立體異構物、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合

物，以及一或多種醫藥學上可接受之載劑。若載劑(或賦形劑)與組合物中之其他成分相容且對組合物之接受者(亦即，個體或患者)無害，則載劑為可接受或適合的。

【0093】 一個實施例提供一種醫藥組合物，其包含本文中所描述之LpxC抑制性化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

【0094】 在一些實施例中，醫藥組合物呈用於藉由注射給藥或投與之劑型。在一些實施例中，醫藥組合物呈用於靜脈內(I.V.)注射或輸注，或肌內、皮下或皮內注射之劑型。在一些實施例中，醫藥組合物呈用於I.V.注射或輸注之劑型。在一些實施例中，醫藥組合物為溶液。

【0095】 在一些實施例中，醫藥組合物呈用於經口給藥或投與之劑型。在一些實施例中，劑型為液體。在一些實施例中，劑型為懸浮液、溶液、糖漿或酏劑。在一些實施例中，劑型為懸浮液。在一些實施例中，劑型為奈米懸浮液。在一些實施例中，劑型為溶液。在一些實施例中，劑型為錠劑或膠囊。

【0096】 在一些實施例中，該至少一種醫藥學上可接受之賦形劑為共溶劑、油、界面活性劑、錯合劑、增溶聚合物、P-gp調節劑、緩衝劑或其組合。

【0097】 在某些實施例中，本文中所揭示之雜環LpxC抑制性化合物為實質上純的，此係因為其含有小於約5%、或小於約1%、或小於約0.1%之其他有機小分子，諸如在例如合成方法之一或多個步驟中產生的未反應之中間物或合成副產物。

【0098】 以適合於待治療(或預防)之疾病之方式投與醫藥組合物。

投與之適當劑量及適合之持續時間及頻率將由諸如以下之因素決定：患者之病況、患者之疾病之類型及嚴重程度、活性成分之特定形式及投與方法。一般而言，適當劑量及治療方案提供足以提供治療性及/或預防性效益(例如，改善臨床結果)或減輕症狀嚴重程度之量的組合物。通常使用實驗模型及/或臨床試驗來確定最佳劑量。最佳劑量視患者之身體質量、體重或血量而定。

LpxC、脂質A及革蘭氏陰性細菌

【0099】 金屬蛋白影響多種生物系統、生物過程及疾病。舉例而言，UDP-{3-O-[(R)-3-羥基肉豆蔻醯基]}-N-乙醯基葡萄糖胺去乙醯酶(LpxC)為參與革蘭氏陰性細菌之脂質A生物合成中的第一關鍵步驟之必需酶。脂質A為革蘭氏陰性細菌之外膜的必需組分。LpxC為鋅(II)依賴型金屬酶，其具有兩個組胺酸及結合至鋅(II)離子之天冬胺酸殘基。LpxC之結構展示鋅(II)離子結合至兩個水分子，該兩個水分子均涉及酶之機制。LpxC在革蘭氏陰性細菌之菌株中具有高保守性，使得LpxC成為治療革蘭氏陰性感染之有吸引力的標靶。

【0100】 近年來，細菌之抗性及多重抗藥性菌株增加。因此，需要新型抗生素，尤其在新作用機制之情況下。仍需要適用於治療學、診斷學及研究領域之LpxC之金屬蛋白調節劑。

【0101】 一個實施例提供一種用於抑制UDP-{3-O-[(R)-3-羥基肉豆蔻醯基]}-N-乙醯基葡萄糖胺去乙醯酶之方法，其包含使酶與本文中所揭示之LpxC抑制性化合物接觸。

治療方法

【0102】 本文揭示用於治療疾病之方法，其中指示對細菌生長之抑

制。此類疾病包括革蘭氏陰性細菌感染。在一些實施例中，用於治療有需要之患者中之革蘭氏陰性細菌感染之方法包含向患者投與醫藥組合物，該醫藥組合物包含本文中所揭示之LpxC抑制性化合物或其同位素變體、互變異構物、前藥、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物及醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中，革蘭氏陰性細菌感染係選自肺炎、敗血症、囊腫性纖維化、腹內感染、皮膚感染及泌尿道感染。在一些實施例中，革蘭氏陰性細菌感染為泌尿道感染(UTI)、醫院獲得性/呼吸道相關肺炎(HAP/VAP)或腹內感染(IAI)。在一些實施例中，革蘭氏陰性細菌感染係選自慢性泌尿道感染、併發性泌尿道感染、膀胱炎、腎盂腎炎、尿道炎、復發性泌尿道感染、膀胱感染、尿道感染及腎臟感染。在一些實施例中，本文中所描述之化合物用於治療慢性泌尿道感染。在一些實施例中，本文中所描述之化合物用於治療併發性泌尿道感染。在其他實施例中，本文中所描述之化合物用於治療併發性腹內感染。在一些實施例中，本文中所描述之化合物用於治療慢性腹內感染。在其他實施例中，本文中所描述之化合物用於治療醫院獲得性肺炎(HAP)或呼吸道相關肺炎(VAP)。在一些實施例中，投藥係用於治療現有感染。在一些實施例中，投藥係以預防形式提供。

【0103】 在一些實施例中，本文中所描述之LpxC抑制性化合物或其同位素變體、互變異構物、前藥、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物係用於治療由內毒素之細菌產生及尤其由在脂多醣(LPS)或內毒素之生物合成中使用LpxC之革蘭氏陰性細菌及細菌引起之病況。在一些實施例中，用於治療有需要之患者中之由內毒素或LPS引起之病況的方法包含向患者投與醫藥組合物，該醫藥組合物包含本文中所揭示之LpxC抑制性化

合物或其同位素變體、互變異構物、前藥、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物及醫藥學上可接受之賦形劑。在另一實施例中，本文中所描述之雜環LpxC抑制性化合物及調配物適用於治療由脂質A及LPS或內毒素之細菌產生而引起或加劇的病況，諸如敗血症、敗血性休克、全身性炎症、局部炎症、慢性阻塞性肺病(COPD)及慢性支氣管炎急性加重(AECB)。在一些實施例中，用於治療有需要之患者中之由內毒素或LPS引起之病況的方法包含向患者投與醫藥組合物，該醫藥組合物包含本文中所揭示之LpxC抑制性化合物或其同位素變體、互變異構物、前藥、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物及醫藥學上可接受之賦形劑，其中由內毒素或LPS引起之病況係選自敗血症、敗血性休克、全身性炎症、局部炎症、慢性阻塞性肺病(COPD)及慢性支氣管炎急性加重(AECB)。

【0104】 在其他實施例中，本文中所描述之LpxC抑制性化合物或其同位素變體、互變異構物、前藥、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物可用於治療包括嚴重肺部及醫院內感染之嚴重或慢性呼吸道感染或併發性泌尿道感染，諸如由以下引起之感染：產氣腸桿菌(*Enterobacter aerogenes*)、陰溝腸桿菌(*Enterobacter cloacae*)、大腸桿菌(*Escherichia coli*)、克雷伯氏肺炎桿菌(*Klebsiella pneumoniae*)、催產克雷伯氏菌(*Klebsiella oxytoca*)、抗壞血酸克呂沃爾菌(*Kluyvera ascorbata*)、棲冷克呂沃爾菌(*Kluyvera cryocrescense*)、宋內氏志賀氏菌(*Shigella sonnei*)、奇異變形桿菌(*Proteus mirabilis*)、黏質沙雷氏菌(*Serratia marcescens*)、嗜麥芽窄食單胞菌(*Stenotrophomonas maltophilia*)、銅綠假單胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、洋蔥伯克霍爾德菌(*Burkholderia cepacia*)、鮑氏不動桿菌(*Acinetobacter baumannii*)、木糖氧化產鹼桿菌

(*Alcaligenes xylosoxidans*)、腦膜敗血性黃桿菌(*Flavobacterium meningosepticum*)、斯氏普羅威登斯菌(*Providencia sluarlii*)及弗氏檸檬酸桿菌(*Citrobacter freundii*)、流感嗜血桿菌(*Haemophilus influenzae*)、克呂沃爾菌屬(*Kluyvera species*)、軍團桿菌屬(*Legionella species*)、卡他莫拉菌(*Moraxella catarrhalis*)、腸桿菌屬(*Enterobacter species*)、不動桿菌屬(*Acinetobacter species*)、克雷伯氏菌屬(*Klebsiella species*)、伯克霍爾德氏菌屬(*Burkholderia species*)及變形桿菌屬(*Proteus species*)，以及由諸如以下之其他細菌物種引起之感染：奈瑟氏菌屬(*Neisseria species*)、志賀氏菌屬(*Shigella species*)、沙門氏菌屬(*Salmonella species*)、幽門螺旋桿菌(*Helicobacter pylori*)、弧菌科(*Vibrionaceae*)及鮑特氏菌屬(*Bordetella species*)，以及由布氏桿菌屬(*Brucella species*)、土拉熱弗朗西斯氏菌(*Francisella tularensis*)及/或鼠疫耶爾森菌(*Yersinia pestis*)引起之感染。

【0105】 在一個實施例中，本文提供一種用於治療有需要之患者中之革蘭氏陰性細菌感染之方法，其包含向患者投與醫藥組合物，該醫藥組合物包含本文中所揭示之LpxC抑制性化合物或其同位素變體、互變異構物、前藥、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

【0106】 一個實施例提供一種方法，其中革蘭氏陰性細菌感染係選自肺炎、敗血症、囊腫性纖維化、腹內感染、皮膚感染及泌尿道感染。

【0107】 一個實施例提供一種方法，其中革蘭氏陰性細菌感染係選自慢性泌尿道感染、併發性泌尿道感染、膀胱炎、腎盂腎炎、尿道炎、復發性泌尿道感染、膀胱感染、尿道感染及腎臟感染。

【0108】 一個實施例提供一種方法，其中革蘭氏陰性細菌感染為慢性泌尿道感染。一個實施例提供一種方法，其中革蘭氏陰性細菌感染為併發性泌尿道感染。一個實施例提供一種方法，其中投藥係用於治療現有感染。一個實施例提供一種方法，其中投藥係以預防形式提供。

【0109】 在一些實施例中，本文中所描述之LpxC抑制性化合物或其同位素變體、互變異構物、前藥、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物對革蘭氏陽性細菌無活性。在一些實施例中，本文中所描述之LpxC抑制性化合物或其同位素變體、互變異構物、前藥、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物對金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、糞腸球菌(*Enterococcus faecalis*)、釀膿鏈球菌(*Streptococcus pyogenes*)、蘇力菌(*Bacillus thuringiensis*)、鼠李糖乳桿菌(*Lactobacillus rhamnosus*)、表皮葡萄球菌(*Staphylococcus epidermidis*)、短雙歧桿菌(*Bifidobacterium breve*)、困難梭狀芽孢桿菌(*Clostridium difficile*)、索氏梭菌(*Clostridium sordellii*)、厭氧消化鏈球菌(*Peptostreptococcus anaerobius*)、肺炎鏈球菌(*Streptococcus pneumoniae*)、傑氏棒狀桿菌(*Corynebacterium jeikeium*)、痤瘡丙酸桿菌(*Propionibacterium acnes*)、李斯特單胞菌(*Listeria monocytogenes*)及/或蓋爾森基興諾卡氏菌(*Nocardia cyriacigeorgica*)複合物無活性。大部分腸道細菌為革蘭氏陽性，包括困難梭狀芽孢桿菌(*C. difficile*)。因此，在一些實施例中，不具有針對革蘭氏陽性細菌之活性為有益的。在一些實施例中，使用本文中所描述之LpxC抑制性化合物或其同位素變體、互變異構物、前藥、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物來治療本文中所描述之革蘭氏陰性細菌感染對腸道微生物群無影響，且因此降低來自例如困難梭狀芽孢桿菌之二次感染

風險。

組合療法

【0110】 在一些情況下，相較於革蘭氏陽性細菌，革蘭氏陰性細菌對更多類型之抗菌劑及化學治療劑具有抗性，此係部分由於其充當有效滲透性障壁之外膜。

【0111】 對近來報導之天然來源的抗菌劑之調查顯示，儘管其對革蘭氏陽性細菌具有活性，但超過90%對大腸桿菌不具有活性。Young及Silver (J. Bacteriol. 173(12):3609-14 (1991))證實，具有改變之外膜的envA1菌株對多種大型及疏水性抗菌劑敏感，而野生型大腸桿菌對該等抗菌劑具有抗性。另外，Vaara, 等人, (Antimicrobial Agents and Chemotherapy 37(11):2255-2260 (1993))綜述大腸桿菌及鼠傷寒沙門桿菌(*S. typhimurium*)之多種外膜缺陷型突變體，其與對應的野生型菌株相比顯示對多種抗菌劑之更高之敏感性。

【0112】 在一些實施例中，本發明提供抗菌劑與本文中所揭示之LpxC抑制性化合物或醫藥組合物之協同組合。在一些實施例中，本文中所揭示之LpxC抑制性化合物具有固有抗菌特性以及改良革蘭氏陰性細菌之外膜對其他抗菌劑之滲透性的能力。在一些實施例中，抗菌劑係選自由以下組成之群：萬古黴素(vancomycin)、利奈唑胺(linezolid)、阿奇黴素(azithromycin)、亞胺培南(imipenem)、替考拉寧(teicoplanin)、達托黴素(daptomycin)、克林達黴素(clindamycin)、利福平(rifampin)、頭孢噻肟(cefotaxime)、慶大黴素(gentamicin)、新生黴素(novobiocin)及特拉萬星(telavancin)。

【0113】 使用此類藥物之協同組合可具有優於習知單一化合物療法

之許多優點，包括由於使用較低劑量或較短治療時間而降低抗菌劑之副作用，從而更快速地治癒感染、縮短住院時間、增加病原體控制範圍及降低對抗生素抗性之發展的發生率。

給藥方法及治療方案

【0114】 在一個實施例中，本文中所揭示之LpxC抑制性化合物或其同位素變體、互變異構物、前藥、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物係用於製備用以治療哺乳動物中之將受益於調節LpxC活性之疾病或病況的藥物。用於治療需要此類治療之哺乳動物中之本文中所描述之任何疾病或病況的方法涉及以治療有效量向該哺乳動物投與醫藥組合物，該等醫藥組合物包括本文中所揭示之LpxC抑制性化合物或其同位素變體、互變異構物、前藥、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。

【0115】 在某些實施例中，投與含有本文中所描述之化合物之組合物以用於預防性及/或治療性治療。在某些治療性應用中，向已罹患疾病或病況之患者投與足以治癒或至少部分遏制疾病或病況之至少一種症狀之量的組合物。對此用途有效之量視疾病或病況之嚴重程度及病程、先前療法、患者之健康狀況、體重及對藥物之反應以及治療醫師之判斷而定。治療有效量係視情況藉由包括(但不限於)劑量遞增及/或劑量範圍臨床試驗之方法來測定。

【0116】 對應於此類量之給定藥劑的量根據諸如特定化合物、疾病、病況及其嚴重程度、需要治療之個體或宿主之屬性(例如，體重、性別)之因素而變化，但仍根據在包括例如以下之情況下之特定情形來測定：所投與之特定藥劑、投與途徑、所治療之病況及所治療之個體或宿主。

【0117】 然而，一般而言，用於成人治療之劑量通常在每天0.01

mg至2000 mg之範圍內。在一個實施例中，所需劑量宜以單次劑量或同時或以適當間隔投與之分次劑量(例如以每天兩次、三次、四次或更多次子劑量)呈遞。

【0118】 在一個實施例中，適合於本文中所揭示之LpxC抑制性化合物或其同位素變體、互變異構物、前藥、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物的日劑量為每公斤體重約0.01至約50 mg。在一些實施例中，基於關於個別治療方案之許多變數，劑型中之活性物質之日劑量或量低於或高於本文中所指示之範圍。在各種實施例中，每日及單位劑量視許多變數而改變，該等變數包括(但不限於)所使用之化合物之活性、所治療之疾病或病況、投與模式、個別個體之需求、所治療之疾病或病況之嚴重程度及醫師之判斷。

【0119】 在任何前述態樣中為其他實施例，其中有效量之本文中所揭示之LpxC抑制性化合物或其同位素變體、互變異構物、前藥、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物係：(a)向哺乳動物全身性投與；及/或(b)向哺乳動物經口投與。

【0120】 在一些實施例中，本文中所揭示之LpxC抑制性化合物或其同位素變體、互變異構物、前藥、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物係以選自約25 mg、約50 mg、約75 mg、約100 mg、約125 mg、約150 mg、約175 mg、約200 mg、約225 mg、約250 mg、約275 mg、約300 mg、約325 mg、約350 mg、約375 mg及約400 mg的劑量投與。在一些實施例中，劑量為一天投與一次。在一些實施例中，劑量為一天投與兩次。

製品及套組

【0121】 在某些實施例中，本文揭示與本文中所描述之一或多種方

法一起使用之套組及製品。在一些實施例中，套組之額外組件包含載具、封裝或容器，其經分隔以容納一或多個容器，諸如小瓶、導管及其類似物，各容器包含待用於本文中所描述之方法中的單獨元件中之一者。適合之容器包括例如瓶子、小瓶、盤、注射器及試管。在一個實施例中，容器係由多種材料(諸如玻璃或塑膠)形成。

【0122】 本文中所提供之製品含有封裝材料。醫藥封裝材料之實例包括(但不限於)瓶子、導管、袋、容器及適合於所選調配物及所欲使用模式之任何封裝材料。

【0123】 舉例而言，容器包括一或多種本文中所描述之化合物。此類套組視情況包括與其在本文中所描述之方法中之用途有關的鑑別描述或標籤或說明書。

【0124】 套組通常包括列舉內含物及/或使用說明書之標籤，及具有使用說明書之藥品說明書。通常亦將包括一組說明書。

【0125】 在一個實施例中，標籤係在容器上或與容器相連。在一個實施例中，當形成標籤之字母、數字或其他字元附著、模製或蝕刻於容器本身中時，標籤係在容器上；當標籤存在於亦裝有容器之貯器或載具內時，標籤與容器相連，例如呈藥品說明書形式。在一個實施例中，標籤用於指示內含物係用於特定治療性應用。標籤亦指示內含物的使用指導，諸如在本文所描述之方法中。

【0126】 根據本發明，其他實施例及用途對於熟習此項技術者將顯而易見。以下實例僅為說明各種實施例而提供，且不應視為以任何方式限制本發明。

實例

I. 化學合成

【0127】 除非另外指出，否則試劑及溶劑按來自商業供應商之原樣使用。無水溶劑及烘乾之玻璃器皿用於對濕氣及/或氧氣敏感之合成轉化。產率未經最佳化。反應時間為大致的且未經最佳化。除非另外指出，否則在矽膠上進行管柱層析法及薄層層析法(TLC)。光譜係以ppm (δ)給出且偶合常數J係以赫茲記述。關於質子光譜，使用溶劑峰作為參考峰。

【0128】 以下縮寫及術語始終具有所指示之含義：

ACN	=	乙腈
DCM	=	二氯甲烷
DMF	=	N,N-二甲基甲醯胺
EtOAc	=	乙酸乙酯
g	=	公克
h or hr	=	小時
HPLC	=	高壓液相層析法
LCMS	=	液相層析-質譜法
m/z	=	質荷比
mg	=	毫克
min	=	分鐘
mL	=	毫升
mmol	=	毫莫耳
PBS	=	磷酸鹽緩衝生理鹽水
RP-HPLC	=	反相高壓液相層析法
rt或RT	=	室溫

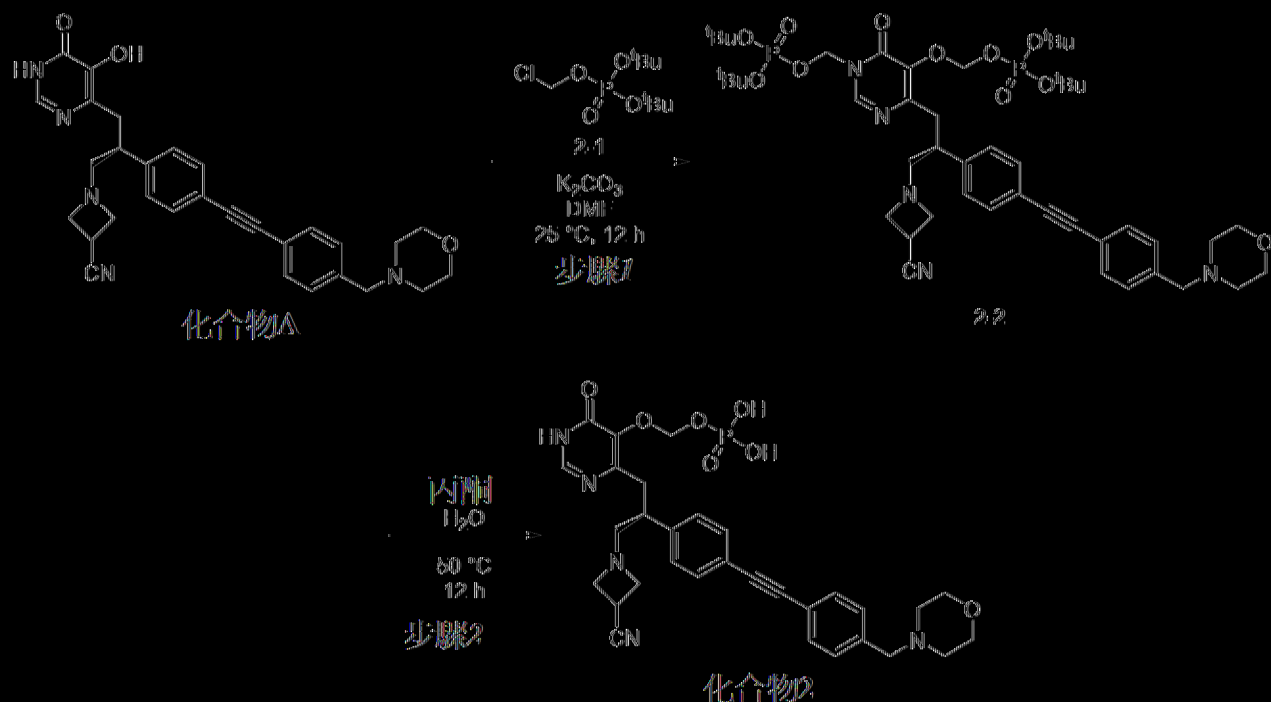
TFA 三氟乙酸

[0129] 以下實例係僅出於說明之目的而提供，且不限制本文中所提供之申請專利範圍之範疇。

實例1：(S)-1-(3-(5,6-二氫嘧啶-4-基)-2-(4-((4-(咪嗪基甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)氮雜環丁烷-3-甲腈(化合物A)之製備

[0130] 先前已描述化合物A之製備及用途(參見WO 2020/061375、US 2021/0221796、WO 2021/195260及US 2021/0309651，其各自以全文引用之方式併入)。

實例2：磷酸二氫(S)-((4-(3-(3-氰基氮雜環丁烷-1-基)-2-(4-((4-(咪嗪基甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)丙基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)氧基)甲脒(化合物2)之製備

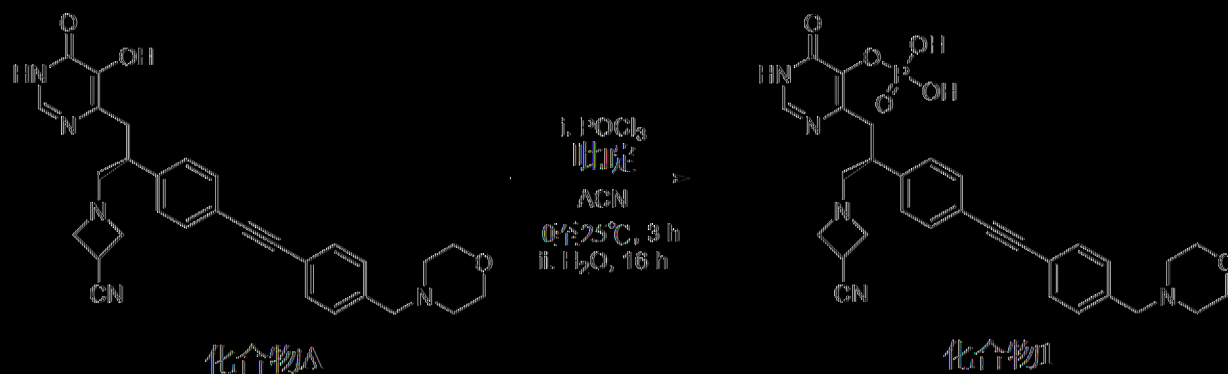


[0131] 步驟1：在25°C下向化合物A (0.2 g, 0.392 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌懸浮液中添加碳酸鉀(0.054 g, 0.392 mmol)及二異丙基(氯甲基)磷酸酯(2.1, 0.508 g, 1.962 mmol)。攪拌12小時後，LCMS顯

示起始物質完全耗盡以及形成單烷基化產物及二烷基化產物。過濾反應混合物，且在減壓下濃縮濾液。用乙醚濕磨粗產物。經由布赫納漏斗(Buchner funnel)過濾經沈澱之固體。藉由管柱層析法(SiO_2 100至200篩目； EtOAc/DCM)進一步純化濾液，得到呈膠狀之2.2 (200 mg, 45%)。LCMS： $\text{C}_{48}\text{H}_{69}\text{N}_5\text{O}_{11}\text{P}_2$ 計算值：954.05 (確切質量：953.45)；觀測值：953.9 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0132] 步驟2：將2.2 (0.1 g, 0.105 mmol)於丙酮(5 mL)及水(5 mL)之溶液在50°C下加熱12小時。藉由LCMS監測反應進程。在減壓下蒸發揮發物且藉由反相製備型HPLC (含0.1% TFA之水緩衝液及乙腈)純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之化合物2 (12.26 mg, 19%)。LCMS： $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_7\text{P}$ 計算值：619.61；觀測值：620.0 $[\text{M}+1]^+$ 。

實例3：磷酸三(4-(3-(3-氧基-5-噁嗪-2-基)-2-(4-((4-(咪唑基)基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-6-側氧基-1,6-二噁嘧啶-5-基)酯(化合物1)之製備



[0133] 在0°C下向化合物A (0.2 g, 0.392 mmol)於吡啶(8 mL)中之溶液中添加磷酸三氯(0.093 mL, 0.995 mmol)。在25°C下攪拌反應混合物1小時。向此反應混合物中添加乙腈(9.6 mL)且在25°C下攪拌2小時。將反應物用水(10 mL)淬滅且在25°C下攪拌16小時。濃縮反應混合物。藉由反相製備型HPLC (10 mM碳酸氫銨緩衝液及乙腈)純化所得粗產物，得到呈淡粉色固體狀之化合物1 (45 mg, 19%)。LC-MS： $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_6\text{P}$ 計算

第42頁(發明說明書)

值：589.59，觀測值：590.7 $[M+1]^+$ 。

實例4：2,2-二甲基胺基甲酸(S)-4-(3-(3-氧基氮雜環丁烷-1-基)-2-(4-((4-(咪啉基甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-6-側氧基-1,6-二氧嘧啶-5-基酯(化合物11)之製備



[0134] 向化合物A (0.25 g, 0.491 mmol)於THF (25 ml)中之攪拌懸浮液中添加吡啶(0.198 ml, 2.453 mmol)、2,2-二甲基胺基甲酸、1:1 (0079 g, 0.736 mmol)及4-(2-二甲基胺基吡啶)(5.99 mg, 0.049 mmol),且在25°C下攪拌12小時。濾出反應混合物以移除未反應之起始物質，在減壓下濃縮濾液且在0.1% TFA/乙腈中藉由反相製備型HPLC純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之化合物11。產量：30 mg, (10%產率)。LC-MS：C₃₃H₃₆N₆O₄計算值：580.68，觀測值：581.0 $[M+H]^+$ ；603 $(M+Na)^+$ ；291 $(M+2)^{2+}/2$ 。

實例5：2,2-二甲基丁二酸(S)-4-(4-(3-(3-氧基氮雜環丁烷-1-基)-2-(4-((4-(咪啉基甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-6-側氧基-1,6-二氧嘧啶-5-基)酯1-甲酯(化合物12)之製備



步驟1：2,2-二異丙胺基鋰(2 M於THF中，4.90 mL, 9.79 mmol)之溶液用四氫呋(15 mL)稀釋，且將混合物冷卻至-78°C。逐滴添加異丁酸甲酯

(**12-1**, 1 g, 9.79 mmol)且在-70°C至-65°C下攪拌混合物20分鐘。逐滴添加2-溴乙酸三級丁酯(**12-2**, 5.6 mL, 11.74 mmol)。使反應混合物升溫至RT且攪拌7小時。TLC顯示起始物質耗盡。反應混合物用飽和NH₄Cl (水溶液)淬滅。用乙酸乙酯萃取水層。分離有機層且用無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈棕色油狀之2,2-二甲基丁二酸4-(三級丁基)酯1-甲酯(**12-3**, 1 g, 4.62 mmol, 47%產率)。粗物質按原樣用於下一步驟。

步驟2：向2,2-二甲基丁二酸4-(三級丁基)酯1-甲酯(**12-3**, 1 g, 4.62 mmol)中添加50% TFA (10.00 mL)於DCM (10 mL)中之溶液且在RT下攪拌4小時。TLC顯示起始物質耗盡。在減壓下濃縮反應混合物以移除TFA及DCM。反應混合物用10%碳酸氫鈉溶液(30 mL)鹼化且用DCM洗滌。水層用0.1 N HCl酸化且用DCM萃取。有機層用無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈棕色油狀之4-甲氧基-3,3-二甲基-4-側氧基丁酸(**12-4**, 0.7 g, 3.69 mmol, 80%產率)。粗物質按原樣用於下一步驟。LC-MS：C₇H₁₂O₄計算值：160.17；觀測值：161 [M+H]⁺及143 [M-H₂O]⁺。

步驟3：向4-甲氧基-3,3-二甲基-4-側氧基丁酸(**12-4**, 0.100 g, 0.196 mmol)、HATU (0.298 g, 0.785 mmol)、N-乙基-N-異丙基-丙-2-胺(0.101 g, 0.785 mmol)於DMF(2 mL)中之攪拌溶液中添加4-(二甲胺基)吡啶(0.024 g, 0.196 mmol)且攪拌。添加含化合物A (0.1 g, 0.196 mmol)之DMF (2 mL)且在RT下攪拌12小時。反應混合物用水洗滌且用乙酸乙酯(2×20 mL)萃取。有機層用無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC純化粗化合物，得到呈白色固體狀之化合物**12** (45 mg, 0.067 mmol, 34%產率)。LC-MS：C₃₇H₄₁N₅O₆計算值：651.76；觀測

值：652.2 [M+H]⁺；510 [M-醯基]⁺；326.7 [M+2]²⁺/2。

實例6：熱溶解度

【0135】 在室溫下24小時之後，在pH 7.4之100 mM磷酸鉀緩衝液中評定化合物之溶解度。

【0136】 將精確稱量之K₂HPO₄ (2.79 g)及KH₂PO₄ (0.54 g)溶解於90 mL Milli-Q水中且充分混合。用Milli-Q水將體積補充至200 mL且充分混合。將所製備之磷酸鹽緩衝液儲存在2至8℃下且在一個月內使用。

【0137】 將約30 mg測試化合物添加至約1 mL磷酸鉀緩衝液(pH 7.4)中。若目視檢查指示發生沈澱，則不再添加化合物。若目視檢查指示澄清溶液，則再添加化合物直至溶液不再澄清。

【0138】 將測試化合物及分析對照物(咖啡鹼)在25℃溫度下以1200 rpm之振盪速度在恆溫混勻儀上再培育24小時。在培育之後，將樣品(200 µL)轉移至過濾盤，在該過濾盤之底部附著一個盤以用於收集濾液。將盤在4000 rpm下離心2分鐘且將濾液收集於附著之底板中。基於所添加之化合物之初始量，使用過濾緩衝液稀釋濾液。所有樣品藉由HPLC-UV法針對8點校準曲線進行分析，其中濃度範圍為2.5 µg/mL至1000 µg/mL。

HPLC-UV方法

HPLC	Shimadzu	
管柱	Waters X Bridge ， C18 ， 3.5 μ ， 50×4.6 mm	
MP-A	含0.1%甲酸之Milli Q水	
MP-B	乙腈-100%	
流動速率	1.2毫升/分鐘	
運轉時間	5.5分鐘	
注射體積	4 μL	
梯度條件		
時間(分鐘)	A (%)	B (%)
0.01	95	5

2.50	35	65
3.00	5	95
4.00	5	95
4.50	95	5
5.50	95	5

- 【0139】 化合物1具有≥3 mg/mL之熱溶解度。
- 【0140】 化合物2具有≥3 mg/mL之熱溶解度。
- 【0141】 化合物A具有< 0.05 mg/mL之熱溶解度。
- 【0142】 化合物A (鹽酸鹽)具有< 0.05 mg/mL之熱溶解度。

實例7：動力學溶解度

- 【0143】 在最終濃度為20、40及50 mg/mL之測試化合物下，在pH 7之10 mM磷酸鹽緩衝生理鹽水(PBS)中評定化合物之溶解度。
- 【0144】 使用化合物1之實驗在渦旋混合之後產生濃度為20、40及50 mg/mL之澄清溶液。所有溶液在4℃下儲存20小時之後仍可溶。
- 【0145】 使用化合物2之實驗在渦旋混合之後產生20、40及50 mg/mL之濃度之乳白色懸浮液。在40℃水浴中音波處理30分鐘之後，外觀無變化。在用1 M之HCl(最終pH為4)處理及渦旋10秒之後觀測到澄清溶液。添加1 M NaOH(最終pH為7)且渦旋10秒，產生澄清溶液。

實例8：藥物動力學(PK)

- 【0146】 在10 mM之PBS中以2.5或5.0 mg/mL製備測試化合物之儲備溶液。藉由IV或經口投與向雄性史-道二氏(Sprague-Dawley；SD)大鼠(n=3隻/組)或米格魯犬(beagle dog) (n=3隻/組)投與測試化合物。對於IV投與之化合物，使用三小時輸注。對於PO投與之化合物，使用單次推注劑量。
- 【0147】 在開始IV給藥之後(或在PO推注給藥之後)，在1、3、

3.5、4、6、8及24小時之時間點收集全血樣品。將所有樣品收集至Plasma K2-EDTA收集管中且進行處理以分離血漿與紅血球。

【0148】 使用液體層析-串聯質譜法(LC-MS/MS)分析所有血漿樣品，其中對測試化合物及活性劑**化合物A**進行定量。大鼠與犬兩者之定量下限(LLOQ)為1 ng/mL。

【0149】 在IV或PO投與之後，**化合物1**之投與產生**化合物A**之劑量依賴型血漿暴露，表明其作為**化合物A**之前藥之效用。雖然前藥**化合物1**之濃度在投與之後顯示快速降低(對於大鼠中所測試之所有途徑及劑量，4小時之後且在犬中為6小時之後<100 ng/mL)，所釋放之**化合物A**在經口及IV兩者投與之後顯示全身暴露(表2至表3)。

表2.在雄性史-道二氏(SD)大鼠(n=3隻/組)中投與**化合物1**之後**化合物A**之血漿濃度及藥物動力學

化合物1之劑量(mg/kg)	37.5	75	75
投與途徑	IV	IV	PO
C _{max} (ng/mL)	9038	28492	7627
T _{max} (h)	3	3	0.67
T _{1/2} (h)	2.90	2.67	3.83
T _{last} (h)	8-24	24	24
AUC _{0-last} (h×ng/mL)	31889	92792	22732

表3.在米格魯犬(n=3隻/組)中投與**化合物1**之後**化合物A**之血漿濃度及藥物動力學

化合物1之劑量(mg/kg)	12.5	25	25
投與途徑	IV	IV	PO
C _{max} (ng/mL)	1176	2507	3350
T _{max} (h)	3	3	0.67
T _{1/2} (h)	4.18	3.83	5.72
T _{last} (h)	24	24	8-24
AUC _{0-last} (h×ng/mL)	4500	8451	6184

II. 生物學評估

實例9：泌尿道感染之治療

【0150】 在泌尿道感染之活體內小鼠模型中測試如本文中所揭示之化合物A及其前藥。簡言之，用大腸桿菌UTI 89感染小鼠以引起UTI感染且用本文中所揭示之化合物治療。

程序：

【0151】 感染之前五天，用含有5%葡萄糖之飲用水預調節C3H/HeNR雌性小鼠。使用非經腸麻醉(氯胺酮/美托咪啉(medetomidine))使小鼠無意識，接著向膀胱投與0.05 mL之大腸桿菌UTI 89之細菌懸浮液(1.2×10^9 CFU/mL (6.2×10^7 CFU/小鼠))以引起上行性UTI感染。

【0152】 在感染後24小時開始IV或PO治療，其中IV投與3、10、15毫克/公斤/劑量之化合物A；IV投與3、10、15、30毫克/公斤/劑量之化合物1；IV投與3及10毫克/公斤/劑量之化合物2；及每12小時經口投與30毫克/公斤/劑量之化合物1或化合物2持續3天(總計六個劑量)。以每12小時10毫克/公斤/劑量IV投與環丙沙星(ciprofloxacin)作為對照。在10% DMSO、5% 克列莫佛(Cremophor)、85% SFI中調配化合物A；其餘化合物使用無菌磷酸鹽緩衝生理鹽水(PBS)調配物。各組各包含五隻小鼠。

【0153】 在感染後24小時(僅預處理組)及96小時採集尿液、膀胱及腎臟且定量培養。

結果：

【0154】 表4及圖1概述結果，顯示在研究結束(96小時)時之尿液、膀胱及腎臟中的大腸桿菌UTI 89之平均終端負荷。

表4.尿液、膀胱及腎臟中之大腸桿菌UTI 89之終端負荷

治療組	尿液終端負荷 (CFU/mL)	膀胱終端負荷 (CFU/mL)	腎臟終端負荷 (CFU/mL)
媒劑，IV	1.73×10^7	3.32×10^8	8.18×10^5

治療組	尿液終端負荷 (CFU/mL)	膀胱終端負荷 (CFU/mL)	腎臟終端負荷 (CFU/mL)
媒劑，PO	1.30×10^6	9.59×10^5	2.63×10^5
化合物A 3毫克/公斤/劑量，IV	3.03×10^5	2.57×10^5	3.72×10^3
化合物A 10毫克/公斤/劑量，IV	6.26×10^4	3.48×10^5	4.44×10^2
化合物A 15毫克/公斤/劑量，IV	3.78×10^3	2.62×10^5	1.21×10^2
化合物1 3毫克/公斤/劑量，IV	2.93×10^5	2.64×10^6	4.74×10^4
化合物1 10毫克/公斤/劑量，IV	9.40×10^3	5.05×10^5	5.24×10^2
化合物1 15毫克/公斤/劑量，IV	3.59×10^3	9.57×10^4	1.28×10^2
化合物1 30毫克/公斤/劑量，PO	8.73×10^3	1.81×10^5	4.04×10^2
化合物2 3毫克/公斤/劑量，IV	4.69×10^4	5.15×10^5	2.52×10^3
化合物2 10毫克/公斤/劑量，IV	2.73×10^4	1.17×10^6	9.67×10^2
化合物2 30毫克/公斤/劑量，PO	3.41×10^3	2.82×10^5	3.81×10^2
環丙沙星 10毫克/公斤/劑量，IV	5.07×10^2	2.85×10^5	1.88×10^2

【0155】 相對於經媒劑治療之對照組，用化合物A、化合物1及化合物2治療引起尿液中之細菌負荷的統計顯著降低。藉由IV投與之化合物A、化合物1及化合物2之等效劑量之間不存在療效之顯著差異。

【0156】 相對於經媒劑治療之對照組，藉由IV投與之用化合物A、化合物1及化合物2治療引起膀胱中之細菌負荷降低。

【0157】 相對於經媒劑治療之對照組，藉由IV投與之用化合物A、化合物1及化合物2治療引起腎臟中之細菌負荷的統計顯著降低。化合物1及化合物2之PO投與亦為有效的。藉由IV投與之化合物A、化合物1及化合物2之等效劑量之間不存在療效之顯著差異。

【0158】 使用克雷伯氏肺炎桿菌BAA-1705 (MDR；MIC₉₀菌株)重複實驗。表5及圖2概述結果，顯示在研究結束(96小時)時之尿液、膀胱及腎臟中的克雷伯氏肺炎桿菌BAA-1705之平均終端負荷。

表5. 尿液、膀胱及腎臟中之克雷伯氏肺炎桿菌BAA-1705之終端負荷

治療組	尿液終端負荷 (CFU/mL)	膀胱終端負荷 (CFU/mL)	腎臟終端負荷 (CFU/mL)
媒劑，IV	5.09×10^3	4.58×10^0	3.92×10^4
媒劑，PO	6.23×10^3	2.76×10^1	3.63×10^4
化合物A 10毫克/公斤/劑量，IV	2.72×10^0	9.29×10^1	3.47×10^2
化合物A 30毫克/公斤/劑量，IV	7.41×10^3	BLoD	7.48×10^1
化合物A 60毫克/公斤/劑量，IV	BLoD	BLoD	3.17×10^0
化合物A 90毫克/公斤/劑量，PO	7.06×10^0	BLoD	3.01×10^1
化合物1 11.5毫克/公斤/劑量，IV	2.15×10^1	BLoD	1.72×10^1
化合物1 35毫克/公斤/劑量，IV	BLoD	BLoD	BLoD
化合物1 69.5毫克/公斤/劑量，IV	BLoD	4.58×10^0	BLoD
化合物1 104.5毫克/公斤/劑量，PO	2.51×10^0	BLoD	BLoD
環丙沙星 10毫克/公斤/劑量，IV	1.78×10^2	2.27×10^1	1.88×10^3
環丙沙星 10毫克/公斤/劑量，PO	9.71×10^2	4.05×10^2	2.59×10^4

BLoD = 低於偵測極限

【0159】 相對於經媒劑治療之對照組及環丙沙星對照組，用化合物A、化合物1及化合物2治療引起尿液中之細菌負荷的統計顯著降低(除了30 mg/kg IV化合物A實驗以外)。

【0160】 相對於經媒劑治療之對照組及環丙沙星對照組，用化合物A、化合物1及化合物2治療引起腎臟中之細菌負荷的統計顯著降低。此

外，對於所有投與途徑，用化合物1治療使得細菌負荷低於偵測極限。

III. 醫藥組合物

實例A-1：非經腸醫藥組合物

【0161】 為了製備適合於藉由注射(皮下、靜脈內)投與之非經腸醫藥組合物，將1至100 mg式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥學上可接受之溶劑合物溶解於無菌水中且接著與10 mL 0.9%無菌生理鹽水混合。視情況添加適合之緩衝液以及視情況選用之酸或鹼來調節pH。將混合物併入適用於藉由注射投與之單位劑型中。

實例A-2：口服溶液

【0162】 為了製備用於經口遞送之醫藥組合物，將足夠量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥學上可接受之溶劑合物添加至水(及視情況選用之增溶劑、視情況選用之緩衝液及味覺掩蔽賦形劑)中以提供20 mg/mL之溶液。

實例A-3：口服錠劑

【0163】 藉由混合20重量%至50重量%之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥學上可接受之溶劑合物、20重量%至50重量%之微晶纖維素、1重量%至10重量%之經低取代之羥丙基纖維素及1重量%至10重量%之硬脂酸鎂或其他適合之賦形劑來製備錠劑。藉由直接壓縮來製備錠劑。經壓縮之錠劑之總重量維持在100至500 mg。

實例A-4：口服膠囊

【0164】 為了製備用於經口遞送之醫藥組合物，將10至500 mg式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥學上可接受之溶劑合物與澱粉或其他適合之粉末摻合物混合。將混合物併入適用於經口投與之口服劑量單元

(諸如硬明膠膠囊)中。

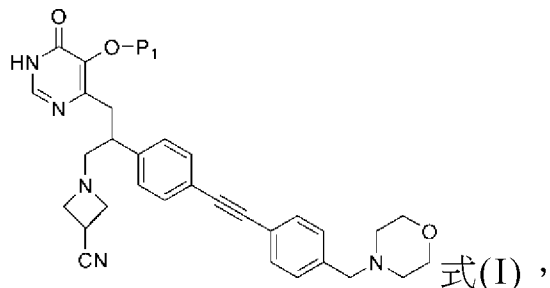
【0165】 在另一實施例中，將10至500 mg式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽置放於4號膠囊或1號膠囊(經丙甲纖維素或硬明膠)中且將膠囊密封。

【0166】 本文中所描述之實例及實施例係僅出於說明之目的，且熟習此項技術者提出之各種修改或變化將包括在本申請案之精神及範圍以及隨附申請專利範圍之範疇內。

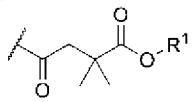
【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種具有式(I)之結構之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥學上可接受之溶劑合物，其中：

P_1 為 $-P(=O)(OR^1)_2$ 、 $-(CR^3R^4)-O-P(=O)(OR^1)_2$ 、 $-S(=O)_2OR^1$ 、 $-(CR^3R^4)-O-S(=O)_2OR^1$ 、 $-S(=O)_2R^2$ 、 $-(CR^3R^4)-O-S(=O)_2R^2$ 、 $-C(=O)R^2$ 、 $-(CR^3R^4)-O-C(=O)R^2$ 、 $-C(=O)OR^2$ 、 $-(CR^3R^4)-O-C(=O)OR^2$ 、 $-C(=O)-O-(CR^3R^4)-O-C(=O)R^2$ 、 $-C(=O)NR^5R^6$ 或 ；

各 R^1 獨立地為氫、 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 環烷基、4 員至 6 員雜環烷基、苯基或單環雜芳基；

R^2 為 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 環烷基、4 員至 6 員雜環烷基、苯基或單環雜芳基；

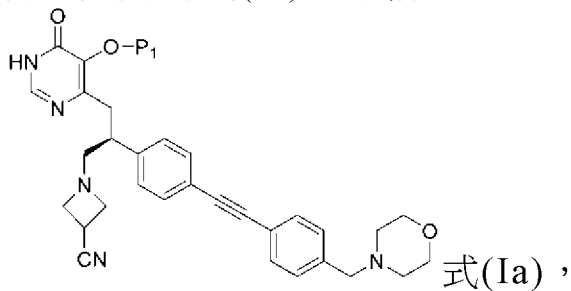
R^3 及 R^4 各自獨立地為氫、 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 環烷基、4 員至 6 員雜環烷基、苯基或單環雜芳基；

R^5 及 R^6 各自獨立地為氫、 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 環烷基、4 員至 6 員雜環烷基、苯基或單環雜芳基；

或 R^5 及 R^6 與其所連接之氮原子共同形成 4 員至 6 員雜環烷基，其未經取代或經 1 個、2 個或 3 個選自由 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 氟烷基、 C_3 - C_6 環烷基及 4 員至 6 員雜環烷基組成之群之取代基取代。

【請求項2】

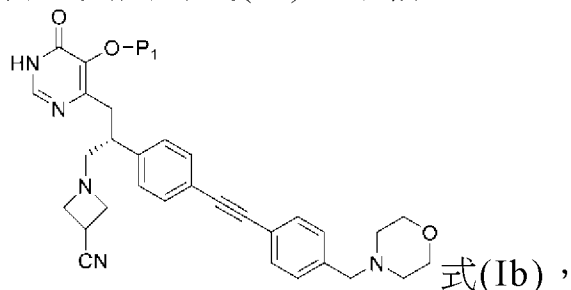
如請求項1之化合物，其具有式(Ia)之結構：



或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥學上可接受之溶劑合物。

【請求項3】

如請求項1之化合物，其具有式(Ib)之結構：



或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥學上可接受之溶劑合物。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥學上可接受之溶劑合物，其中：

R³及R⁴各自獨立地為氫、C₁-C₄烷基、C₃-C₆環烷基或苯基。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥學上可接受之溶劑合物，其中：

R³及R⁴各自為氫。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥學

上可接受之溶劑合物，其中：

各 R^1 獨立地為氫或 C_1 - C_4 烷基。

【請求項7】

如請求項1至6中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥學上可接受之溶劑合物，其中：

各 R^1 獨立地為氫、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 或 $-CH(CH_3)_2$ 。

【請求項8】

如請求項1至7中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥學上可接受之溶劑合物，其中：

各 R^1 為氫。

【請求項9】

如請求項1至8中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥學上可接受之溶劑合物，其中：

R^2 為 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 環烷基或苯基。

【請求項10】

如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥學上可接受之溶劑合物，其中：

R^2 為 C_1 - C_4 烷基。

【請求項11】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥學上可接受之溶劑合物，其中：

P_1 為 $-P(=O)(OR^1)_2$ 或 $-(CR^3R^4)-O-P(=O)(OR^1)_2$ ；

各 R^1 獨立地為氫或 C_1 - C_4 烷基；及

R^3 及 R^4 各自獨立地為氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基。

【請求項12】

如請求項11之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥學上可接受之溶劑合物，其中：

P_1 為 $-P(=O)(OR^1)_2$ 或 $-CH_2-O-P(=O)(OR^1)_2$ ；及

各 R^1 獨立地為氫、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 或 $-CH(CH_3)_2$ 。

【請求項13】

如請求項11或請求項12之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥學上可接受之溶劑合物，其中：

P_1 為 $-P(=O)(OH)_2$ 或 $-CH_2-O-P(=O)(OH)_2$ 。

【請求項14】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥學上可接受之溶劑合物，其中：

P_1 為 $-S(=O)_2OR^1$ 或 $-(CR^3R^4)-O-S(=O)_2OR^1$ ；

R^1 為氫或 C_1 - C_4 烷基；及

R^3 及 R^4 各自獨立地為氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基。

【請求項15】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥學上可接受之溶劑合物，其中：

P_1 為 $-S(=O)_2R^2$ 或 $-(CR^3R^4)-O-S(=O)_2R^2$ ；

R^2 為 C_1 - C_4 烷基；及

R^3 及 R^4 各自獨立地為氫、 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 環烷基。

【請求項16】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥學上可接受之溶劑合物，其中：

P_1 為 $-C(=O)OR^2$ 、 $-(CR^3R^4)-O-C(=O)OR^2$ 或 $-C(=O)-O-(CR^3R^4)-O-C(=O)R^2$ ；

R^2 為 C_1 - C_4 烷基；及

R^3 及 R^4 各自獨立地為氫、 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 環烷基或苯基。

【請求項17】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥學上可接受之溶劑合物，其中：

P_1 為 $-C(=O)R^2$ 或 $-(CR^3R^4)-O-C(=O)R^2$ ；

R^2 為 C_1 - C_4 烷基；及

R^3 及 R^4 各自獨立地為氫、 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 環烷基或苯基。

【請求項18】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥學上可接受之溶劑合物，其中：

P_1 為 $-C(=O)NR^5R^6$ 。

【請求項19】

如請求項18之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥學上可接受之溶劑合物，其中：

R^5 及 R^6 各自獨立地為氫或 C_1 - C_4 烷基。

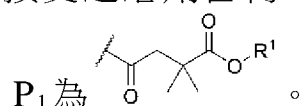
【請求項20】

如請求項18之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥學上可接受之溶劑合物，其中：

R^5 及 R^6 與其所連接之氮原子共同形成4員至6員雜環烷基，其未經取代或經1個或2個選自由 C_1 - C_4 烷基及4員至6員雜環烷基組成之群之取代基取代。

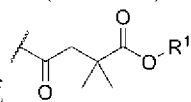
【請求項21】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥學上可接受之溶劑合物，其中：



【請求項22】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥學上可接受之溶劑合物，其中：

P_1 為 $-P(=O)(OR^1)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{-O-P}(=O)(OR^1)_2$ 、 $-\text{S}(=O)_2OR^1$ 、 $-\text{S}(=O)_2R^2$ 、 $-\text{C}(=O)OR^2$ 、 $-(\text{CHR}^4)\text{-O-C}(=O)OR^2$ 、 $-\text{C}(=O)\text{-O-(CHR}^4)\text{-O-C}(=O)R^2$ 、 $-\text{C}(=O)R^2$ 、 $-\text{CH}_2\text{-O-C}(=O)R^2$ 、 $-\text{C}(=O)NR^5R^6$ 或 ；

各 R^1 獨立地為氫、 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 環烷基或苯基；

R^2 為 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 環烷基或苯基；

R^4 為氫、 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 環烷基或苯基；及

R^5 及 R^6 各自獨立地為氫、 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 環烷基或苯基；

或 R^5 及 R^6 與其所連接之氮原子共同形成4員至6員雜環烷基，其未經取代或經1個或2個選自由 C_1 - C_4 烷基及4員至6員雜環烷基組成之群之取代基取代。

【請求項23】

如請求項21之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥學上可接受之溶劑合物，其中：

各 R^1 獨立地為氫、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 或 $-CH(CH_3)_2$ ；

R^2 為 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 或 $C(CH_3)_3$ ；

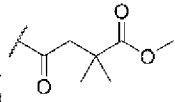
R^4 為氫、 $-CH_3$ 或苯基；及

R^5 及 R^6 各自獨立地為氫、 $-CH_3$ 或 CH_2CH_3 ；

或 R^5 及 R^6 與其所連接之氮原子共同形成4員至6員雜環烷基，其未經取代或經1個或2個選自由 C_1 - C_4 烷基及4員至6員雜環烷基組成之群之取代基取代。

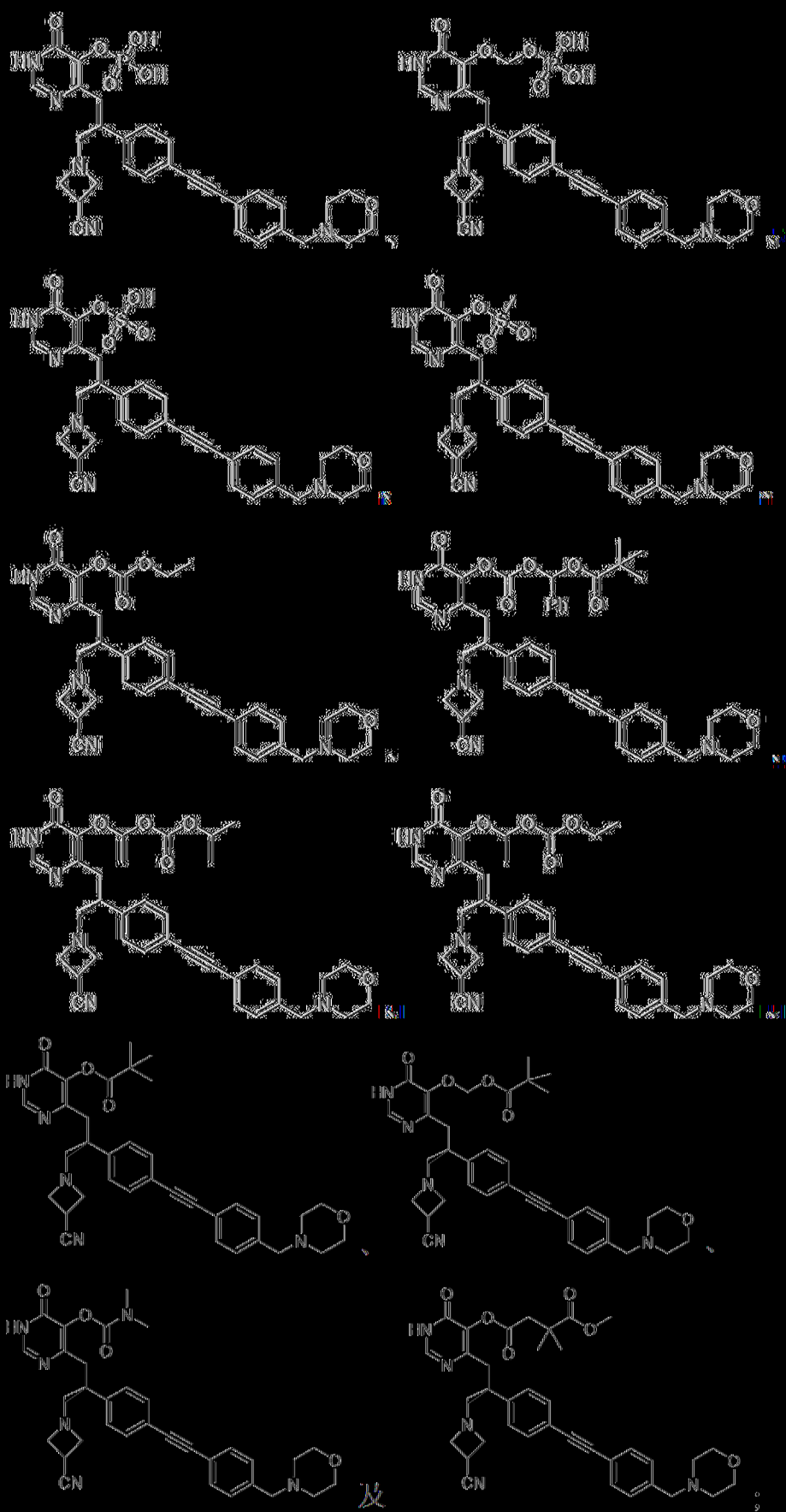
【請求項24】

如請求項21之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥學上可接受之溶劑合物，其中：

P_1 為 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-CH_2-O-P(=O)(OH)_2$ 、 $-S(=O)_2OH$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-C(=O)OCH_2CH_3$ 、 $-(CH(CH_3))-O-C(=O)OCH(CH_3)_2$ 、 $-(CH(CH_3))-O-C(=O)OCH_2CH_3$ 、 $-C(=O)-O-(CH(苯基))-O-C(=O)C(CH_3)_3$ 、 $-C(=O)C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2-O-C(=O)C(CH_3)_3$ 、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 或 。

【請求項25】

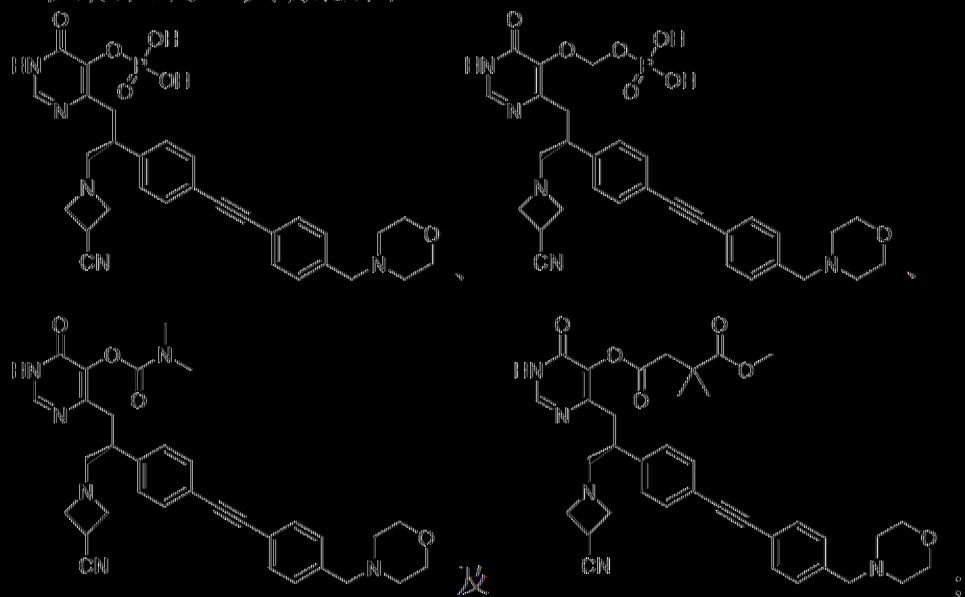
一種化合物，其係選自：



或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥學上可接受之溶劑合物。

|(請求項2.6)|

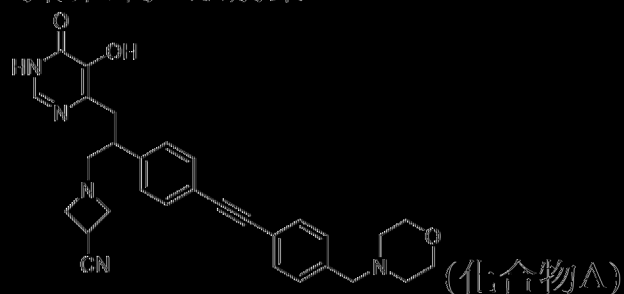
種化合物，其係選自：



或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥學上可接受之溶劑合物。

|(第4项2/)|

種化合物，其為化合物A之前藥：



或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥學上可接受之溶劑合物，其中：

〔附求頁28〕

如請求項27之化合物，其中該前藥部分包含磷酸酯。

（附录129）

如請求項27之化合物，其具有如請求項1至26中任一項之化合物或其

醫藥學上可接受之鹽或醫藥學上可接受之溶劑合物之結構。

【請求項30】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至29中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥學上可接受之溶劑合物，及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項31】

如請求項30之醫藥組合物，其中該醫藥組合物經調配以用於藉由靜脈內投與或經口投與向哺乳動物投與。

【請求項32】

如請求項30之醫藥組合物，其中該醫藥組合物呈錠劑、丸劑、膠囊、液體、懸浮液、分散液或溶液之形式。

【請求項33】

一種用於治療有需要之患者中之革蘭氏陰性細菌感染(gram-negative bacterial infection)的方法，其包含向該患者投與如請求項1至29中任一項之化合物。

【請求項34】

如請求項33之方法，其中該革蘭氏陰性細菌感染係選自肺炎、敗血症、囊腫性纖維化、腹內感染、皮膚感染及泌尿道感染。

【請求項35】

如請求項33之方法，其中該革蘭氏陰性細菌感染係選自慢性泌尿道感染、併發性泌尿道感染、膀胱炎、腎盂腎炎、尿道炎、復發性泌尿道感染、膀胱感染、尿道感染及腎臟感染。

【請求項36】

如請求項33至35中任一項之方法，其中該革蘭氏陰性細菌感染為慢性泌尿道感染。

【請求項37】

如請求項33至35中任一項之方法，其中該革蘭氏陰性細菌感染為併發性泌尿道感染。

【請求項38】

如請求項33至37中任一項之方法，其中該組合物係藉由靜脈內注射向該患者投與。

【請求項39】

如請求項33至37中任一項之方法，其中該組合物係藉由靜脈內輸注向該患者投與。

【請求項40】

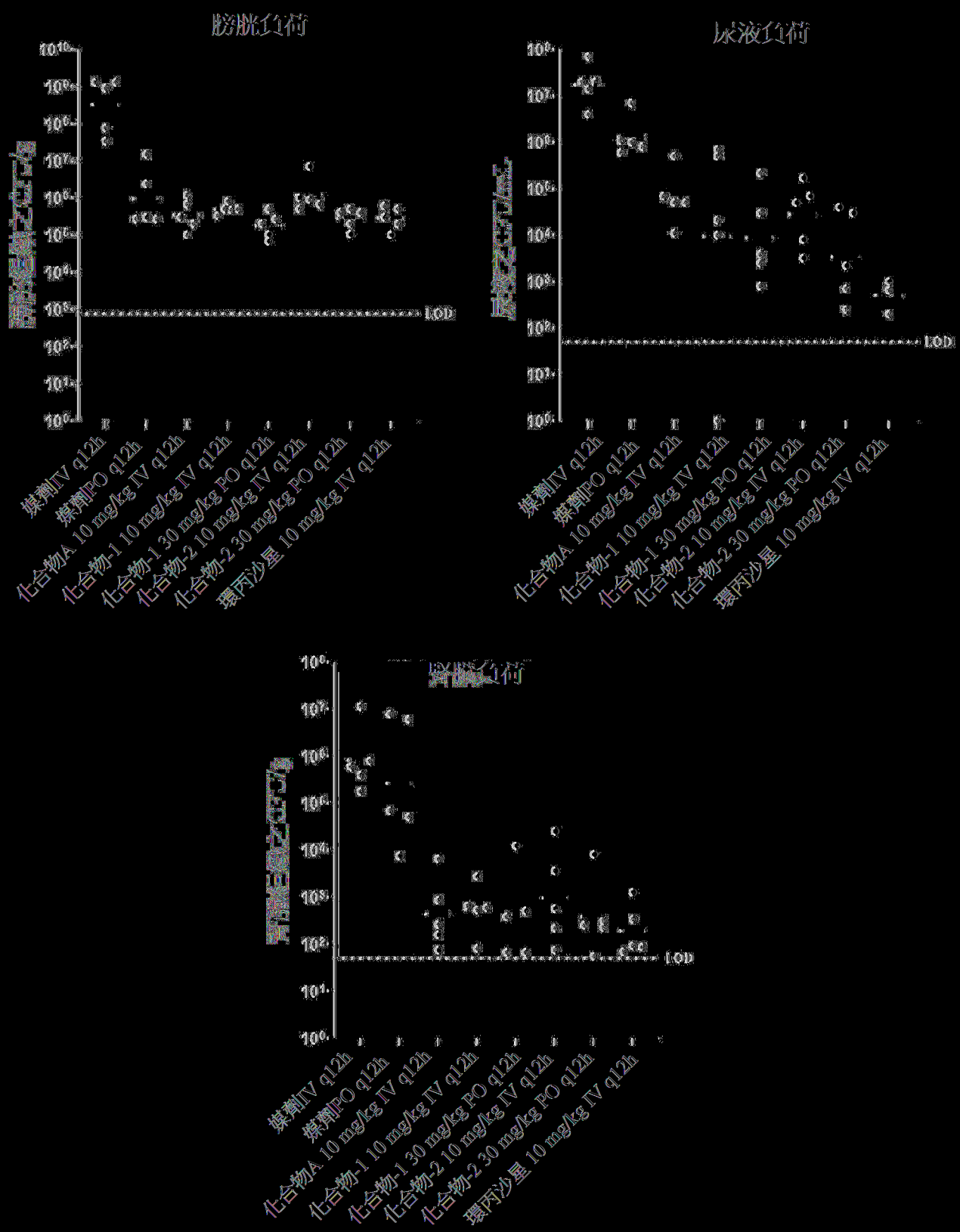
如請求項33至37中任一項之方法，其中該組合物係經口投與該患者。

【請求項41】

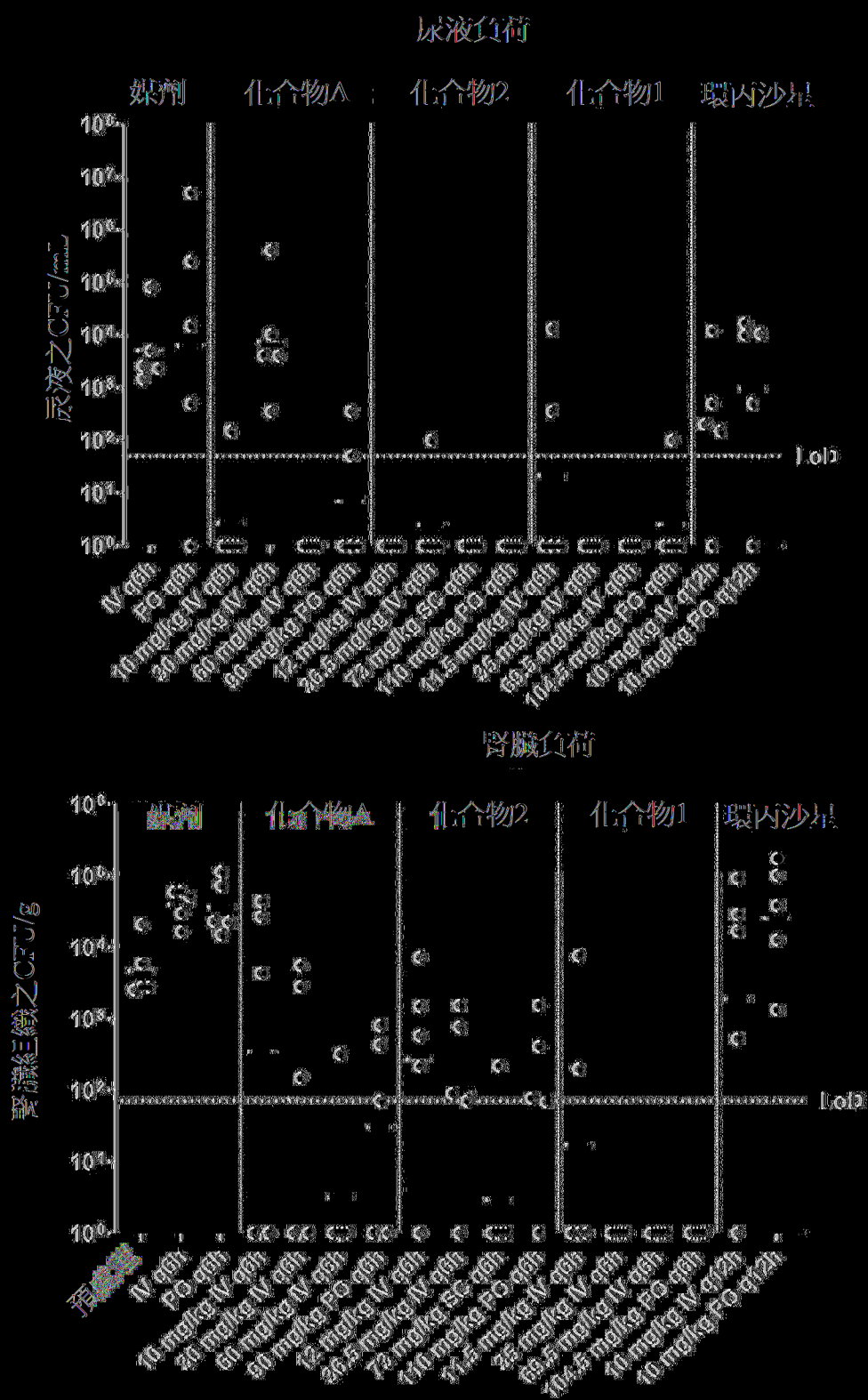
如請求項33至40中任一項之方法，其中該投藥係用於治療現有感染。

【請求項42】

如請求項33至40中任一項之方法，其中該投藥係作為預防而提供。



|(圖1)|



(圖2)