(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 112533612 A
(43)申请公布日 2021.03.19

(21)申请号 201980049589.5

(22)申请日 2019.06.25

(30)优先权数据
62/690,053 2018.06.26 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.01.25

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/039018 2019.06.25

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/005964 EN 2020.01.02

(71)申请人 弗兰克·哈洛克·埃比蒂诺
地址 美国佛罗里达
申请人 舒廷·孙 查尔斯·E·麦克纳
凯万·萨德拉菲 菲利普·谢里安

(72)发明人 弗兰克·哈洛克·埃比蒂诺
舒廷·孙 查尔斯·E·麦克纳
凯万·萨德拉菲 菲利普·谢里安

(74)专利代理机构 成都超凡明远知识产权代理有限公司 51258
代理人 王晖 刘书芝

(51)Int.Cl.
A61K 31/663(2006.01)
A61P 19/08(2006.01)
A61P 31/04(2006.01)
C07F 9/38(2006.01)

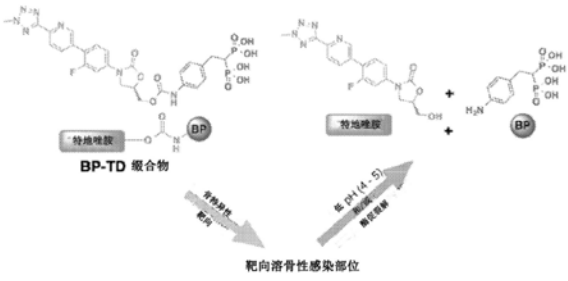
权利要求书7页 说明书32页 附图30页

(54)发明名称

骨靶向抗微生物噁唑烷酮相关化合物、其制剂及其用途

(57)摘要

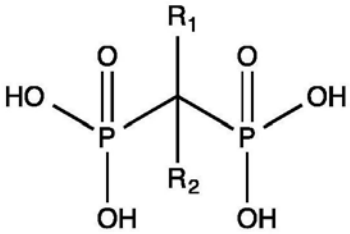
本文描述了双膦酸噁唑烷酮化合物及其缀合物和药物制剂，其可以包括双膦酸和噁唑烷酮(或噁唑烷酮抗微生物剂或抗生素剂、其取代基或衍生物)，其中所述噁唑烷酮可以可释放地偶联至所述双膦酸。本文还提供了制造和使用双膦酸噁唑烷酮化合物、其缀合物及药物制剂的方法。本文还提供了使用所述化合物、缀合物和制剂用于治疗骨疾病的方法或用于制备用于治疗骨疾病的制剂的方法。



CN 112533612 A

1.一种制备其双膦酸-抗微生物剂缀合物的方法，包括将双膦酸与噁唑烷酮抗微生物剂连接。

2.根据权利要求1所述的方法，其中，所述抗微生物剂包括噁唑烷酮取代基或衍生物或2-噁唑烷酮。

3.根据权利要求1或2所述的方法，其中，所述双膦酸具有式

，

其中，R_1或R_2包含烷基(羟基苯基)基团、烷基羟基基团、烷基苯基氨基基团、烷基氨基基团、烷基(羟基杂环)基团或烷基氨基杂环基团。

4.根据权利要求1-3中任一项所述的方法，其中，所述双膦酸是甲叉基双膦酸，并且所述甲叉基双膦酸部分的α位置被羟基、氟、氯、溴或碘取代。

5.根据权利要求1-3中任一项或多项所述的方法，其中，所述双膦酸是乙叉基双膦酸，并且所述乙叉基双膦酸的α位置被羟基、氟、氯、溴或碘取代。

6.根据权利要求1-5中任一项所述的方法，其中，所述抗微生物剂包含伯胺基团或仲胺基团或羟基基团。

7.根据权利要求1-6中任一项所述的方法，其中，所述双膦酸与所述抗微生物剂之间的连接在体内是可逆的，以在靶向部位以治疗有效速率和剂量释放所述噁唑烷酮抗微生物剂。

8.根据权利要求1-7中任一项所述的方法，其中，氨基甲酸酯接头被用于所述双膦酸与所述噁唑烷酮抗微生物剂之间的连接，优选地氨基甲酸芳酯接头。

9.根据权利要求1-7中任一项所述的方法，其中，碳酸酯接头被用于所述双膦酸与所述噁唑烷酮抗微生物剂之间的连接。

10.根据权利要求1-7中任一项所述的方法，其中，酯接头被用于所述双膦酸与所述噁唑烷酮抗微生物剂之间的连接。

11.根据权利要求1-7中任一项所述的方法，其中，脲(碳酰胺)接头被用于所述双膦酸与所述噁唑烷酮抗微生物剂之间的连接。

12.根据权利要求1-7中任一项所述的方法，其中，S-硫代氨基甲酸酯或O-硫代氨基甲酸酯接头被用于所述双膦酸与所述噁唑烷酮抗微生物剂之间的连接。

13.根据权利要求1-7中任一项所述的方法，其中，二硫代氨基甲酸酯接头被用于所述双膦酸与所述噁唑烷酮抗微生物剂之间的连接。

14.根据权利要求1-7中任一项所述的方法，其中，硫脲(硫代碳酰胺)接头被用于所述双膦酸与所述噁唑烷酮抗微生物剂之间的连接。

15.根据权利要求1-14中任一项所述的方法，其中，所述噁唑烷酮抗微生物剂在噁唑烷酮杂环基团上包含羟甲基取代基。

16.根据权利要求1-14中任一项所述的方法，其中，所述噁唑烷酮抗微生物剂是特地唑胺。

17.根据权利要求1-14中任一项所述的方法,其中,所述噁唑烷酮抗微生物剂是利奈唑胺或其脱乙酰类似物。

18.根据权利要求1-14中任一项所述的方法,其中,所述噁唑烷酮抗微生物剂是羟哌噁酮、sutezolid、雷德唑胺、ranbezolid、其脱乙酰类似物或泊西唑利德。

19.根据权利要求1-18中任一项所述的方法,其中,所述双膦酸是4-氨基苯基乙叉基双膦酸。

20.根据权利要求1-18中任一项所述的方法,其中,所述双膦酸是4-羟基苯基乙叉基双膦酸。

21.一种通过前述权利要求中任一项所述的方法制备的双膦酸-抗微生物剂。

22.一种双膦酸-抗微生物剂,由通过氨基甲酸酯将4-氨基苯基乙叉基双膦酸连接至特地唑胺(TD)的通式(BP-L-TD)组成,其中BP为4-氨基苯基乙叉基双膦酸,L为-NC(O)O-,并且TD为特地唑胺。

23.一种双膦酸-抗微生物剂,由通过碳酸酯将4-羟基苯基乙叉基双膦酸连接至特地唑胺(TD)的通式(BP-L-TD)组成,其中BP为4-羟基苯基乙叉基双膦酸,L为-OC(O)O-,并且TD为特地唑胺。

24.一种双膦酸-抗微生物剂,由通过氨基甲酸酯将4-氨基苯基乙叉基双膦酸连接至特地唑胺(TD)的通式(BP-L-TD)组成,其中BP为4-氨基苯基乙叉基双膦酸,L为-NC(S)O-,并且TD为特地唑胺。

25.一种双膦酸-抗微生物剂,由通过氨基甲酸酯将4-羟基苯基乙叉基双膦酸连接至脱乙酰利奈唑胺(dLD)的通式(BP-L-dLD)组成,其中BP为4-羟基苯基乙叉基双膦酸,L为-OC(O)N-,并且dLD为脱乙酰利奈唑胺。

26.一种双膦酸-抗微生物剂,由通过氨基甲酸酯将4-羟基苯基乙叉基双膦酸连接至脱乙酰利奈唑胺(dLD)的通式(BP-L-dLD)组成,其中BP为4-羟基苯基乙叉基双膦酸,L为-OC(S)N-或-SC(O)N-或-SC(S)N-,并且dLD是脱乙酰利奈唑胺。

27.一种双膦酸-抗微生物剂,由通过脲将4-氨基苯基乙叉基双膦酸连接至脱乙酰利奈唑胺(dLD)的通式(BP-L-dLD)组成,其中BP为4-氨基苯基乙叉基双膦酸,L为-NC(O)N-或-NC(S)N-,并且dLD为脱乙酰利奈唑胺。

28.一种双膦酸-抗微生物剂,由通过氨基甲酸酯将4-羟基苯基乙叉基双膦酸连接至羟哌噁酮(ED)的通式(BP-L-ED)组成,其中BP为4-羟基苯基乙叉基双膦酸,L为-NC(O)O-,并且ED为羟哌噁酮。

29.一种双膦酸-抗微生物剂,由通过氨基甲酸酯将4-羟基苯基乙叉基双膦酸连接至羟哌噁酮(ED)的通式(BP-L-ED)组成,其中BP为4-羟基苯基乙叉基双膦酸,L为-NC(S)O-,并且ED为羟哌噁酮。

30.一种双膦酸-抗微生物剂,由通过碳酸酯将4-羟基苯基乙叉基双膦酸连接至羟哌噁酮(ED)的通式(BP-L-ED)组成,其中BP为4-羟基苯基乙叉基双膦酸,L为-OC(O)O-,并且ED为羟哌噁酮。

31.一种双膦酸-抗微生物剂,由通过氨基甲酸酯将4-羟基苯基乙叉基双膦酸连接至脱乙酰羟哌噁酮(dED)的通式(BP-L-dED)组成,其中BP为4-羟基苯基乙叉基双膦酸,L为-OC(O)N-,并且dED为脱乙酰羟哌噁酮。

32.一种双膦酸-抗微生物剂，由通过氨基甲酸酯将4-羟基苯基乙叉基双膦酸连接至脱乙酰羟哌噁酮(dED)的通式(BP-L-dED)组成，其中BP为4-羟基苯基乙叉基双膦酸，L为-OC(S)N-或-SC(O)N-或-SC(S)N-，并且dED是脱乙酰羟哌噁酮。

33.一种双膦酸-抗微生物剂，由通过脲将4-氨基苯基乙叉基双膦酸连接至脱乙酰羟哌噁酮(dED)的通式(BP-L-dED)组成，其中BP为4-氨基苯基乙叉基双膦酸，L为-NC(O)N-或-NC(S)N-，并且dED为脱乙酰羟哌噁酮。

34.一种双膦酸-抗微生物剂，由通过氨基甲酸酯将4-羟基苯基乙叉基双膦酸连接至脱乙酰sutezolid(dSD)的通式(BP-L-dSD)组成，其中BP为4-羟基苯基乙叉基双膦酸，L为-OC(O)N-，并且dSD为脱乙酰sutezolid。

35.一种双膦酸-抗微生物剂，由通过氨基甲酸酯将4-羟基苯基乙叉基双膦酸连接至脱乙酰sutezolid(dSD)的通式(BP-L-dSD)组成，其中BP为4-羟基苯基乙叉基双膦酸，L为-OC(S)N-或-SC(O)N-或-SC(S)N-，并且dSD是脱乙酰sutezolid。

36.一种双膦酸-抗微生物剂，由通过脲将4-氨基苯基乙叉基双膦酸连接至脱乙酰sutezolid(dSD)的通式(BP-L-dSD)组成，其中BP为4-氨基苯基乙叉基双膦酸，L为-NC(O)N-或-NC(S)N-，并且dSD为脱乙酰sutezolid。

37.一种双膦酸-抗微生物剂，由通过氨基甲酸酯将4-氨基苯基乙叉基双膦酸连接至雷德唑胺(dRD)的通式(BP-L-RD)组成，其中BP为4-氨基苯基乙叉基双膦酸，L为-OC(O)N-，并且RD为雷德唑胺。

38.一种双膦酸-抗微生物剂，由通过氨基甲酸酯将4-氨基苯基乙叉基双膦酸连接至雷德唑胺(dRD)的通式(BP-L-RD)组成，其中BP为4-氨基苯基乙叉基双膦酸，L为-OC(S)N-或-SC(O)N-或-SC(S)N-，并且RD为雷德唑胺。

39.一种双膦酸-抗微生物剂，由通过脲将4-氨基苯基乙叉基双膦酸连接至脱乙酰雷德唑胺(dRD)的通式(BP-L-RD)组成，其中BP为4-氨基苯基乙叉基双膦酸，L为-NC(O)N-或-NC(S)N-，并且RD为雷德唑胺。

40.一种双膦酸-抗微生物剂，由通过氨基甲酸酯将4-氨基苯基乙叉基双膦酸连接至脱乙酰雷德唑胺(dRD)的通式(BP-L-dRD)组成，其中BP为4-氨基苯基乙叉基双膦酸，L为-OC(O)N-，并且dRD为脱乙酰雷德唑胺。

41.一种双膦酸-抗微生物剂，由通过氨基甲酸酯将4-氨基苯基乙叉基双膦酸连接至脱乙酰雷德唑胺(dRD)的通式(BP-L-dRD)组成，其中BP为4-氨基苯基乙叉基双膦酸，L为-OC(S)N-或-SC(O)N-或-SC(S)N-，并且dRD为脱乙酰雷德唑胺。

42.一种双膦酸-抗微生物剂，由通过脲将4-氨基苯基乙叉基双膦酸连接至脱乙酰雷德唑胺(dRD)的通式(BP-L-dRD)组成，其中BP为4-氨基苯基乙叉基双膦酸，L为-NC(O)N-或-NC(S)N-，并且dRD为脱乙酰雷德唑胺。

43.一种双膦酸-抗微生物剂，由通过氨基甲酸酯将4-羟基苯基乙叉基双膦酸连接至脱乙酰ranbezolid(dRbD)的通式(BP-L-dRbD)组成，其中BP为4-羟基苯基乙叉基双膦酸，L为-OC(O)N-，并且dRbD为脱乙酰ranbezolid。

44.一种双膦酸-抗微生物剂，由通过氨基甲酸酯将4-羟基苯基乙叉基双膦酸连接至脱乙酰ranbezolid(dRbD)的通式(BP-L-dRbD)组成，其中BP为4-羟基苯基乙叉基双膦酸，L为-OC(S)N-或-SC(O)N-或-SC(S)N-，并且dRbD为脱乙酰ranbezolid。

45.一种双膦酸-抗微生物剂，由通过脲将4-氨基苯基乙叉基双膦酸连接至脱乙酰ranbezolid(dRbD)的通式(BP-L-dRbD)组成，其中BP为4-氨基苯基乙叉基双膦酸，L为-NC(O)N-或-NC(S)N-，并且dRbD为脱乙酰ranbezolid。

46.一种双膦酸-抗微生物剂，由通过氨基甲酸酯将4-氨基苯基乙叉基双膦酸连接至泊西唑利德(PD)的通式(BP-L-PD)组成，其中BP为4-氨基苯基乙叉基双膦酸，L为-NC(O)O-，并且PD为泊西唑利德。

47.一种双膦酸-抗微生物剂，由通过氨基甲酸酯将4-氨基苯基乙叉基双膦酸连接至泊西唑利德(PD)的通式(BP-L-PD)组成，其中BP为4-氨基苯基乙叉基双膦酸，L为-NC(S)O-，并且PD为泊西唑利德。

48.一种双膦酸-抗微生物剂，由通过碳酸酯将4-羟基苯基乙叉基双膦酸连接至泊西唑利德(PD)的通式(BP-L-PD)组成，其中BP为4-羟基苯基乙叉基双膦酸，L为-OC(O)O-，并且PD为泊西唑利德。

49.一种如由本文的图7中的缀合物中的任何一种基本上描述的双膦酸-抗微生物剂。

50.根据前述权利要求中任一项所述的双膦酸-抗微生物剂，其用于治疗骨疾病。

51.根据权利要求50所述的双膦酸-抗微生物剂，其中，所述骨感染性疾病选自由以下组成的组：骨髓炎、溶骨性骨感染、骨坏死、糖尿病慢性骨髓炎、糖尿病足、牙周炎及其他颌骨感染。

52.根据前述权利要求中任一项所述的双膦酸-抗微生物剂，其用于治疗与骨相关感染相关和不相关的周围(非骨感染)。

53.一种包括根据权利要求21-50中任一项或多项所述的或通过根据权利要求1-20之一所述的方法制备的双膦酸-抗微生物剂的化合物，其被配置用于在骨部位递送和释放靶分子。

54.一种包括根据权利要求21-50中任一项所述的或通过根据权利要求1-20中任一项所述的方法制备的双膦酸-抗微生物剂的制剂，其以以下形式提供：口服冲洗溶液、用于静脉或肠胃外使用的缓冲溶液、或用于肠内给药的散剂/片剂形式或在手术期间直接置于骨感染部位的微球。

55.一种包括根据权利要求21-50中任一项所述的或通过根据权利要求1-20中任一项所述的方法制备的双膦酸-抗微生物剂的制剂，其中所述制剂包括有效量的用于治疗骨感染性疾病的双膦酸-抗微生物剂。

56.一种治疗骨感染的方法，包括递送有效量的用于治疗骨感染性疾病的根据权利要求21-50中任一项所述的或通过根据权利要求1-20中任一项所述的方法制备的双膦酸-抗微生物剂。

57.根据权利要求21-50中任一项所述的或通过根据权利要求1-20中任一项所述的方法制备的双膦酸-抗微生物剂用于制备用于治疗骨疾病的制剂的用途。

58.根据权利要求57所述的双膦酸-抗微生物剂的用途，其中，所述骨感染性疾病选自由以下组成的组：骨髓炎、溶骨性骨感染、骨坏死、糖尿病慢性骨髓炎、糖尿病足、牙周炎及其他颌骨感染。

59.根据权利要求57所述的双膦酸-抗微生物剂的用途，其中，所述制剂用于治疗与骨相关感染相关和不相关的周围(非骨感染)。

60.根据权利要求21-50中任一项或多项所述的或通过根据权利要求1-20之一所述的方法制备的双膦酸-抗微生物剂用于制备被配置用于在骨部位递送和释放靶抗微生物分子的制剂的用途。

61.一种骨移植组合物，包括：骨移植材料以及根据权利要求21-50中任一项或多项所述的或通过根据权利要求1-20之一所述的方法制备的双膦酸-抗微生物剂，其中所述双膦酸-抗微生物剂与所述骨移植材料相附连、结合、化学吸附或混合。

62.根据权利要求61所述的骨移植组合物，其中，所述骨移植材料是自体移植骨材料、同种异体移植骨材料、异种移植骨材料、合成骨移植材料或其任何组合。

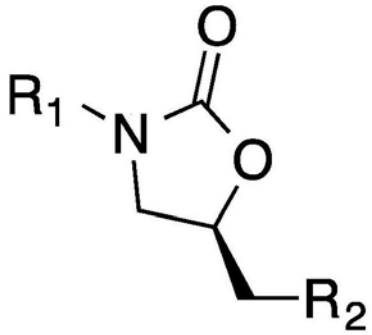
63.一种方法，包括：将根据权利要求61-62中任一项所述的骨移植组合物植入到有此需要的受试者中。

64.一种预防在骨或植入手术部位或在进行骨移植的手术部位的生物膜感染的方法，其中，所述方法包括：向有此需要的受试者给药根据权利要求21-50中任一项或多项所述的或通过根据权利要求1-20之一所述的方法制备的双膦酸-抗微生物剂。

65.一种预防在骨或植入手术部位或在进行骨移植的手术部位的生物膜感染的方法，其中，所述方法包括：

将根据权利要求61-62中任一项所述的骨移植组合物植入到有此需要的受试者中。

66.一种根据式(5)的化合物，



式(5)，

其中R^1可以是噁唑烷酮抗生素取代基或噁唑烷酮衍生物抗微生物或抗生素化合物的已知组分，并且可以包括烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、苯基、取代的苯基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、卤素、羟基、烷氧基、取代的烷氧基、苯氧基、取代的苯氧基、芳氧基、取代的芳氧基、烷硫基、取代的烷硫基、苯硫基、取代的苯硫基、芳硫基、取代的芳硫基、氰基、异氰基、取代的异氰基、羰基、取代的羰基、羧基、取代的羧基、氨基、取代的氨基、酰胺基、取代的酰胺基、磺酰基、取代的磺酰基、磺酸、磷酰基、取代的磷酰基、膦酰基、取代的膦酰基、聚芳基、取代的聚芳基、C_3-C_{20}环、取代的C_3-C_{20}环、杂环、取代的杂环、氨基酸、肽和多肽基团；并且

其中R^2可以是包括在与如本文所述的双膦酸的连接中涉及的如本文所述的可释放接头的取代基，并且可以包括烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、苯基、取代的苯基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、卤素、羟基、烷氧基、取代的烷氧基、苯氧基、取代的苯氧基、芳氧基、取代的芳氧基、烷硫基、取代的烷硫基、苯硫基、取代的苯硫基、芳硫基、取代的芳硫基、氰基、异氰基、取代的异氰基、羰基、取代的羰基、羧基、取代的羧

基、氨基、取代的氨基、酰胺基、取代的酰胺基、磺酰基、取代的磺酰基、磺酸、磷酰基、取代的磷酰基、膦酰基、取代的膦酰基、聚芳基、取代的聚芳基、C_3-C_{20}环、取代的C_3-C_{20}环、杂环、取代的杂环、氨基酸、肽和多肽基团。

67.根据权利要求66所述的化合物，其中，所述接头是氨基甲酸酯接头或碳酸酯接头。

68.根据权利要求66或67所述的化合物，其中，所述接头选自由以下组成的组：氨基甲酸芳酯接头、硫代氨基甲酸-O-芳酯接头、硫代氨基甲酸-S-芳酯接头、氨基甲酸苯酯接头、硫代氨基甲酸酯接头、O-硫代氨基甲酸酯接头、S-硫代氨基甲酸酯接头、酯接头或二硫代氨基甲酸酯。

69.根据权利要求66-68中任一项所述的化合物，其中，所述双膦酸选自由以下组成的组：羟基苯基烷基或芳基双膦酸、羟基苯基(或芳基)烷基羟基双膦酸、氨基苯基(或芳基)烷基双膦酸、氨基苯基(或芳基)烷基羟基双膦酸、羟基烷基双膦酸、羟基烷基羟基双膦酸、羟基烷基苯基(或芳基)烷基双膦酸、羟基苯基(或芳基)烷基羟基双膦酸、氨基苯基(或芳基)烷基双膦酸、氨基苯基(或芳基)烷基羟基双膦酸、羟基烷基双膦酸、羟基烷基羟基双膦酸、羟基吡啶基烷基双膦酸、吡啶基烷基双膦酸、羟基咪唑基烷基双膦酸、咪唑基烷基双膦酸、依替膦酸、帕米膦酸、奈立膦酸、奥帕膦酸、阿仑膦酸、伊班膦酸、利塞膦酸、唑来膦酸、米诺膦酸和其组合，其中所有化合物可以是任选地进一步取代的或未取代的。

70.根据权利要求66-68中任一项所述的化合物，其中，所述BP选自由以下组成的组：依替膦酸、亚甲基羟基双膦酸(MHDP)、帕米膦酸、阿仑膦酸、利塞膦酸、唑来膦酸、米诺膦酸和其组合。

71.根据权利要求66-70中任一项所述的化合物，其中，所述噁唑烷酮是噁唑烷酮抗微生物或抗生素化合物或剂。

72.根据权利要求66-71中任一项所述的化合物，其中，所述噁唑烷酮化合物是2-噁唑烷酮。

73.根据权利要求66-71中任一项所述的化合物，其中，所述噁唑烷酮化合物选自由以下组成的组：利奈唑胺、特地唑胺、羟哌噁酮、泊西唑利德、雷德唑胺、ranbezolid、sutezolid、抗微生物或抗生素取代基或其衍生物和其组合。

74.根据权利要求66-70中任一项所述的化合物，其中，所述噁唑烷酮化合物是特地唑胺或其取代基或衍生物。

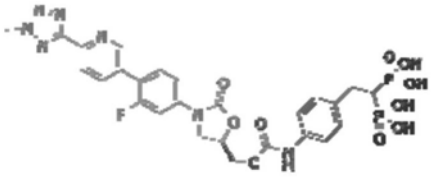
75.根据权利要求66-74中任一项所述的化合物，其中，所述双膦酸是惰性双膦酸。

76.根据权利要求75所述的化合物，其中，所述接头是氨基甲酸芳酯接头。

77.根据权利要求66-74中任一项所述的化合物，其中，所述双膦酸是活性双膦酸。

78.根据权利要求77所述的化合物，其中，所述双膦酸具有偕羟基基团，并且所述接头连接至所述双膦酸的羟基基团。

79.一种式(4)的化合物



式(4)。

骨靶向抗微生物噁唑烷酮相关化合物、其制剂及其用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求提交于2018年6月26日的美国临时申请号62/690,053的优先权，其全部内容通过援引并入本文。

[0003] 关于联邦资助研究或开发的声明

[0004] 本发明是在由NIH颁发的授权号1R43AI125060-01的政府支持下进行的。美国政府在本发明中拥有某些权利。

背景技术

[0005] 骨和关节感染影响着全球数百万的成年人和儿童。在美国，总体发病率为3-6百万人，其中特定人群具有有不同的风险。对于糖尿病患者，足溃疡的年发病率为约30分之1，最多达三分之二的病例患有潜在的骨髓炎。在儿童中，最近报道的年发病率范围为1/4000至1/15000。然而，在美国儿科医院的管理数据的儿科健康信息系统(PHIS)数据库中，我们发现2009-2013这5年间，2,247,889中有10,245(0.5％)出院时被诊断为骨髓炎，粗略的年发病率为大约1/1100住院。

[0006] 许多革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌以及真菌和分枝杆菌均可引起骨和关节感染。到目前为止，与骨和关节感染有牵连的最常见的生物是金黄色葡萄球菌(Staphylococcus aureus)，既对甲氧西林敏感(MSSA)又耐甲氧西林(MRSA)。

[0007] 骨和关节感染的护理标准通常要求全身给药抗生素。对于急性感染，通常开出的处方为:静脉注射抗生素2-6周。对于慢性感染或与保留的植入硬件相关的感染，可遵循口服抗生素的延长的疗程。对于急性和慢性感染两者，这些延长的疗程都可能在显著百分数的患者中导致与药物相关的不良事件—在对于感染MSSA的处理的队列的一个估计中为15％。而且，已知最常见的MRSA感染治疗的万古霉素的肾毒性以高达43％的患者发生，并随着治疗的持续时间而增加。

[0008] 持续的骨感染，诸如颌骨骨髓炎、其他骨骼部位的骨髓炎和骨坏死最终会导致显著的骨吸收和骨以及羟基磷灰石(HA)矿物的破坏。骨和HA吸收被认为不仅由骨细胞(即破骨细胞)诱导和介导，而且由微生物生物膜病原体结合宿主炎症反应和破骨细胞生成活性诱导和介导。感染性骨疾病的治疗主要是根据临床病理因素在有或无手术干预的情况下进行抗微生物治疗。手术可以包括保守去除受感染的骨或更具侵略性的方式，诸如切除术。

[0009] 为了克服与治疗骨感染相关的许多挑战，使用局部递送系统来实现骨中更高的治疗性抗细菌浓度已成为临床医生的惯例。例如，聚甲基丙烯酸甲酯珠代表了用于将抗生素递送至骨科感染的大多数不可生物降解的载体系统，但它们需要在药物释放完成后手术去除。它们还倾向于以迅速从载体珠中消耗掉大部分药物的初始爆发模式释放抗生素，紧接着是以可能不足以控制感染并可能促进耐药性的发展的较低的浓度的缓慢释放。这些关注点限制了这种方法在大多数骨和关节感染中的有用性。

[0010] 牙科已使用抗微生物剂的局部递送来治疗与病症如牙周骨丧失、颌骨骨髓炎和骨坏死相关的受感染的颌骨以达到高局部浓度的药物，但在没有手术干预的情况下，这些方

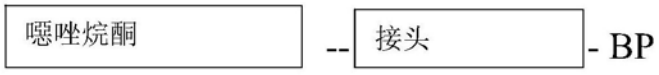
式通常无效，并且抗生素的骨生物利用度很差。主要在第一次清创被感染的植入物时使用以改进对感染的控制的抗生素浸渍的牙骨质通常不用于治疗没有植入的硬件的天然骨的骨和关节感染。关于延长的亚治疗性抗生素浓度和选择耐药菌的关注点也适用于牙骨质。

[0011] 向骨局部递送抗微生物剂是治疗感染性骨疾病的重要的进展，但仍具有渗透限制和潜在的真核细胞细胞毒性；因此，高度需要研究和开发更有效且具有生理学靶向的递送系统。理想的抗生素递送系统是一种在不需要手术植入或去除的情况下靶向骨组织的系统。这种靶向还使全身剂量和骨以外的组织暴露在抗生素下最小化，因此降低了不利影响或促进耐药菌的出现的选择性压力的风险。另一个潜在的主要益处是，通过实现感染部位的延长的抗生素浓度，使降低给药频率成为可能。

发明内容

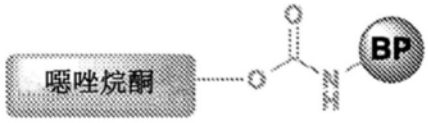
[0012] 本文在各个方面提供了BP噁唑烷酮(oxazolidinone)(或噁唑烷酮(oxazolidone))抗生素化合物、缀合物和制剂以解决前述需求。BP噁唑烷酮抗生素化合物、缀合物和制剂可以包含可以可释放地缀合至噁唑烷酮抗生素，诸如特地唑胺(tedizolid)的双膦酸(BP)。在任何一种或多种实施方式中，BP噁唑烷酮缀合物可以向受试者全身给药以选择性地将噁唑烷酮递送至骨骼，以及特别地受感染的骨部位，或者当与骨移植物或骨移植替代物组合时向受试者局部给药(即可以靶向骨、骨感染或其他高骨代谢部位)。在任何一种或多种实施方式中，BP噁唑烷酮化合物或缀合物可以释放噁唑烷酮，特别地噁唑烷酮抗生素化合物、其取代基或衍生物。本文还提供了合成BP噁唑烷酮化合物、缀合物的方法以及用本文提供的一种或多种BP噁唑烷酮化合物、缀合物和/或制剂治疗或预防骨髓炎或其他骨感染的方法。

[0013] 在任何一个或多个方面，所述化合物或缀合物可以是根据以下通式(1)的化合物。

[0014] 

式(1)

[0015] 在任何一个或多个方面，所述化合物或缀合物可以具有下式：

[0016] 

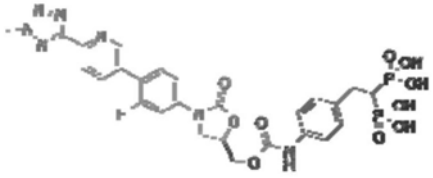
式(2)

[0017] 在特定的实施方式中，所述化合物或缀合物可以是特地唑胺类似物连接至双膦酸，如以下式(3)或(4)中。



BP-TD 缀合物

式(3)

[0018] 

式(4)

[0019] 本文还提供了包含根据式(1),或特别地式(2)、式(3)或式(4)的化合物或缀合物,以及药学上可接受的载体的药物组合物。

[0020] 本文还提供了治疗有此需要的受试者中的骨感染的方法,所述方法可以包括以下步骤:向有此需要的受试者给药一定量的根据式(1),或者特别地式(2)、式(3)或式(4)的化合物或缀合物,或包含根据式(1),或者特别地式(2)、式(3)或式(4)的化合物的药物制剂。

[0021] 本文还提供了包含双膦酸(BP)和噁唑烷酮化合物的化合物、缀合物以及抗微生物剂和抗生素剂,其中所述噁唑烷酮化合物通过接头可释放地或可逆地偶联至所述双膦酸,如本文所述。优选的可释放接头在给药后不久在血流中或多或少地稳定,并且或多或少地在身体的骨/骨骼分区中缓慢裂解,以缓慢地局部释放噁唑烷酮抗生素化合物、取代基或衍生物。

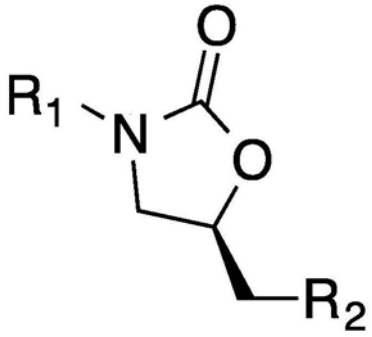
[0022] 在本文的任何一个或多个方面,所述BP可以选自以下的组:羟基苯基烷基或芳基双膦酸、羟基苯基(或芳基)烷基羟基双膦酸、氨基苯基(或芳基)烷基双膦酸、氨基苯基(或芳基)烷基羟基双膦酸、羟基烷基双膦酸、羟基烷基羟基双膦酸、羟基烷基苯基(或芳基)烷基双膦酸、羟基苯基(或芳基)烷基羟基双膦酸、氨基苯基(或芳基)烷基双膦酸、氨基苯基(或芳基)烷基羟基双膦酸、羟基烷基双膦酸、羟基烷基羟基双膦酸、羟基吡啶基烷基双膦酸、吡啶基烷基双膦酸、羟基咪唑基烷基双膦酸、咪唑基烷基双膦酸、依替膦酸(etidronate)、帕米膦酸(pamidronate)、奈立膦酸(neridronate)、奥帕膦酸(olpadronate)、阿仑膦酸(alendronate)、伊班膦酸(ibandronate)、利塞膦酸(risedronate)、唑来膦酸(zoledronate)、米诺膦酸(minodronate)和其组合,其中所有化合物可以是任选地进一步取代的或未取代的。特别地,所述BP可以选自由以下组成的组:依替膦酸、亚甲基羟基双膦酸(MHDP)、帕米膦酸、阿仑膦酸、利塞膦酸、唑来膦酸、米诺膦酸和其组合。

[0023] 在本文的任何一个或多个方面,所述噁唑烷酮(或噁唑烷酮)是噁唑烷酮抗微生物或抗生素化合物或剂。所述噁唑烷酮化合物可以是包含2-噁唑烷酮(也称为2-噁唑烷酮)的化合物。所述噁唑烷酮化合物可以选自以下的组:利奈唑胺、特地唑胺、羟哌噁酮、泊西唑利德、雷德唑胺、ranbezolid、sutezolid和其组合。所述噁唑烷酮可以是特别地抗微生物或抗生素取代基(例如,合适的取代基)或前述的任何一种的衍生物。

[0024] 在一些方面,所述BP是依替膦酸。在一些方面,所述噁唑烷酮是特地唑胺。在其他方面,所述噁唑烷酮是特地唑胺,并且所述BP可以是本文所述的其他BP,诸如帕米膦酸、奈立膦酸、奥帕膦酸、阿仑膦酸、伊班膦酸、米诺膦酸、利塞膦酸、唑来膦酸、羟基亚甲基双膦酸

和其组合。

[0025] 本公开的噁唑烷酮化合物的类似物可以具有根据式(5)的结构，

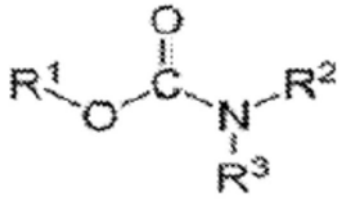
[0026] 

式(5)，

[0027] 其中R^1可以是噁唑烷酮抗生素取代基或噁唑烷酮衍生物抗微生物或抗生素化合物的已知组分，并且可以包括烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、苯基、取代的苯基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、卤素、羟基、烷氧基、取代的烷氧基、苯氧基、取代的苯氧基、芳氧基、取代的芳氧基、烷硫基、取代的烷硫基、苯硫基、取代的苯硫基、芳硫基、取代的芳硫基、氰基、异氰基、取代的异氰基、羰基、取代的羰基、羧基、取代的羧基、氨基、取代的氨基、酰胺基、取代的酰胺基、磺酰基、取代的磺酰基、磺酸、磷酰基、取代的磷酰基、膦酰基、取代的膦酰基、聚芳基、取代的聚芳基、C_3-C_{20}环、取代的C_3-C_{20}环、杂环、取代的杂环、氨基酸、肽和多肽基团；并且

[0028] 其中R^2可以是包括在与如本文所述的双膦酸的连接中涉及的如本文所述的可释放接头的取代基，并且可以包括烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、苯基、取代的苯基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、卤素、羟基、烷氧基、取代的烷氧基、苯氧基、取代的苯氧基、芳氧基、取代的芳氧基、烷硫基、取代的烷硫基、苯硫基、取代的苯硫基、芳硫基、取代的芳硫基、氰基、异氰基、取代的异氰基、羰基、取代的羰基、羧基、取代的羧基、氨基、取代的氨基、酰胺基、取代的酰胺基、磺酰基、取代的磺酰基、磺酸、磷酰基、取代的磷酰基、膦酰基、取代的膦酰基、聚芳基、取代的聚芳基、C_3-C_{20}环、取代的C_3-C_{20}环、杂环、取代的杂环、氨基酸、肽和多肽基团。

[0029] 所述接头可以是可裂解的化合物，意指它可逆地将噁唑烷酮抗微生物或抗生素化合物，特别地噁唑烷酮抗微生物或抗生素取代基或其衍生物偶联至BP。如本文所用，术语“可裂解”可以意指在生理条件下化学或生化地不稳定的基团。在任何一个或多个方面，所述接头可以是氨基甲酸酯，其具有以下结构或式(6)

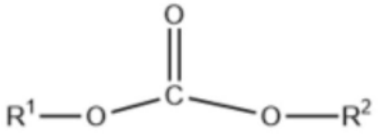
[0030] 

式(6)

[0031] 用于将噁唑烷酮，R^1与BP，R^2偶联，如本文所述的，并且R^3可以是取代的和未取代的

烷基、乙酰基、苯甲酰基或其他酰胺、苯基和取代的苯基，优选地H。

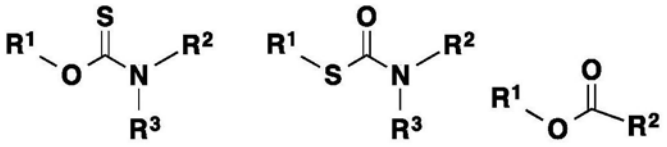
[0032] 在任何一个或多个方面，所述接头可以是碳酸酯，其具有以下结构或式(7)

[0033] 

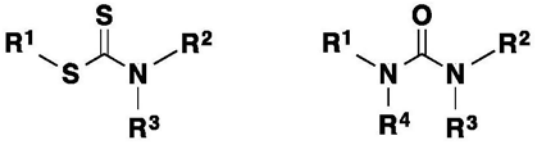
式(7)

[0034] 用于将噁唑烷酮，R^1与BP，R^2偶联，如本文所述的。

[0035] 在任何一个或多个方面，所述接头可以是氨基甲酸芳酯接头。所述接头可以是硫代氨基甲酸-O-芳酯接头。所述接头可以是硫代氨基甲酸-S-芳酯接头。所述接头可以是氨基甲酸苯酯接头。所述接头可以是硫代氨基甲酸酯接头。所述接头可以是O-硫代氨基甲酸酯接头。所述接头可以是S-硫代氨基甲酸酯接头。所述接头可以是酯接头。所述接头可以是二硫代氨基甲酸酯。所述接头可以是脲接头。所述接头可以附连至式(5)的R^2基团并另外偶联至BP，如本文所述。在任何一个或多个方面，所述接头可以由下面的式(8)-式(12)中的任一个例示，其中：R^1可以是噁唑烷酮或噁唑烷酮取代基或衍生物并且R^2可以是BP，两者均如本文所述；并且R^3可以是取代的和未取代的烷基、乙酰基、苯甲酰基或其他酰胺、苯基和取代的苯基，优选地H。

[0036] 

式(8) 式(9) 式(10)



式(11) 式(12)

[0037] 在任何一个或多个方面，甲叉基双膦酸(methylidenebisphosphonate)部分的α位置可以被羟基、氟、氯、溴或碘取代。在一些方面，双膦酸可以包括对羟基苯基乙叉基(ethylidene)基团或其衍生物。在一些方面，乙叉基双膦酸在α位置上不包含α-羟基。

[0038] 在任何一个或多个方面，所述化合物或缀合物具有根据以上式(1)，或更特别地式(2)、式(3)、式(4)或式(5)的式。

[0039] 本文还提供了可以包含双膦酸和噁唑烷酮抗生素化合物以及药学上可接受的载体的的药物制剂，其中所述噁唑烷酮抗生素化合物通过接头可释放地偶联至所述双膦酸。优选的可释放接头在给药后不久在血流中或多或少地稳定，并且或多或少地在身体的骨/骨骼分区中缓慢裂解，以缓慢地局部释放噁唑烷酮抗生素化合物、取代基或衍生物。

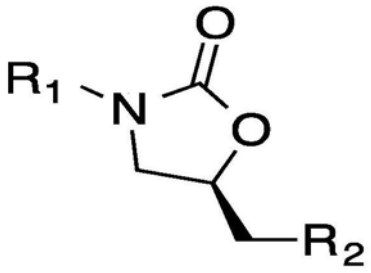
[0040] 在任何一个或多个方面，所述双膦酸可以选自以下的组：羟基苯基烷基或芳基双膦酸、羟基苯基(或芳基)烷基羟基双膦酸、氨基苯基(或芳基)烷基双膦酸、氨基苯基(或芳

基)烷基羟基双膦酸、羟基烷基双膦酸、羟基烷基羟基双膦酸、羟基烷基苯基(或芳基)烷基双膦酸、羟基苯基(或芳基)烷基羟基双膦酸、氨基苯基(或芳基)烷基双膦酸、氨基苯基(或芳基)烷基羟基双膦酸、羟基烷基双膦酸、羟基烷基羟基双膦酸、羟基吡啶基烷基双膦酸、吡啶基烷基双膦酸、羟基咪唑基烷基双膦酸、咪唑基烷基双膦酸、依替膦酸、帕米膦酸、奈立膦酸、奥帕膦酸、阿仑膦酸、伊班膦酸、利塞膦酸、唑来膦酸、米诺膦酸和其组合,其中所有化合物可以是任选地进一步取代的或未取代的。特别地,所述BP可以选自由以下组成的组:依替膦酸、亚甲基羟基双膦酸(MHDP)、帕米膦酸、阿仑膦酸、利塞膦酸、唑来膦酸、米诺膦酸和其组合。

[0041] 在本文的任何一个或多个方面,所述噁唑烷酮(或噁唑烷酮)是噁唑烷酮抗微生物或抗生素化合物或剂。所述噁唑烷酮化合物可以是包含2-噁唑烷酮的化合物。所述噁唑烷酮化合物可以选自以下的组:利奈唑胺、特地唑胺、羟哌噁酮、泊西唑利德、雷德唑胺、ranbezolid、sutezolid和其组合。所述噁唑烷酮可以是特别地抗微生物或抗生素取代基(例如,合适的取代基)或前述的任何一种的衍生物。

[0042] 在一些方面,所述BP是依替膦酸。在一些方面,所述噁唑烷酮是特地唑胺。在其他方面,所述噁唑烷酮是特地唑胺,并且所述BP可以是本文所述的其他BP,诸如帕米膦酸、奈立膦酸、奥帕膦酸、阿仑膦酸、伊班膦酸、米诺膦酸、利塞膦酸、唑来膦酸、羟基亚甲基双膦酸和其组合。

[0043] 所述噁唑烷酮抗生素化合物的类似物可以具有根据式(5)的结构

[0044] 

式(5),

[0045] 其中R^1可以是噁唑烷酮抗生素取代基或噁唑烷酮衍生物抗微生物或抗生素化合物的已知组分,并且可以包括烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、苯基、取代的苯基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、卤素、羟基、烷氧基、取代的烷氧基、苯氧基、取代的苯氧基、芳氧基、取代的芳氧基、烷硫基、取代的烷硫基、苯硫基、取代的苯硫基、芳硫基、取代的芳硫基、氰基、异氰基、取代的异氰基、羰基、取代的羰基、羧基、取代的羧基、氨基、取代的氨基、酰胺基、取代的酰胺基、磺酰基、取代的磺酰基、磺酸、磷酰基、取代的磷酰基、膦酰基、取代的膦酰基、聚芳基、取代的聚芳基、C_3-C_{20}环、取代的C_3-C_{20}环、杂环、取代的杂环、氨基酸、肽和多肽基团;并且

[0046] 其中R^2可以是包括在与如本文所述的双膦酸的连接中涉及的如本文所述的可释放接头的取代基,并且可以包括烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、苯基、取代的苯基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、卤素、羟基、烷氧基、取代的烷氧基、苯氧基、取代的苯氧基、芳氧基、取代的芳氧基、烷硫基、取代的烷硫基、苯硫基、取代的苯硫基、芳硫基、取代的芳硫基、氰基、异氰基、取代的异氰基、羰基、取代的羰基、羧基、取代

的羧基、氨基、取代的氨基、酰胺基、取代的酰胺基、磺酰基、取代的磺酰基、磺酸、磷酰基、取代的磷酰基、膦酰基、取代的膦酰基、聚芳基、取代的聚芳基、C_3-C_{20}环、取代的C_3-C_{20}环、杂环、取代的杂环、氨基酸、肽和多肽基团。

[0047] 所述接头可以是可裂解的化合物，意指它可逆地将噁唑烷酮抗微生物化合物偶联至BP。在任何一个或多个方面，所述接头可以是具有以上结构或式(6)的氨基甲酸酯，其用于将噁唑烷酮，R^1偶联至BP，R^2，如本文所述的，并且R^3可以是取代的和未取代的烷基、乙酰基、苯甲酰基或其他酰胺、苯基和取代的苯基，优选地H。

[0048] 在任何一个或多个方面，所述接头可以是具有以上结构或式(7)的碳酸酯，其用于将噁唑烷酮，R^1偶联至BP，R^2，如本文所述的。

[0049] 在任何一个或多个方面，所述接头可以是氨基甲酸酯接头。所述接头可以是氨基甲酸芳酯接头。所述接头可以是硫代氨基甲酸-O-芳酯接头。所述接头可以是硫代氨基甲酸-S-芳酯接头。所述接头可以是氨基甲酸苯酯接头。所述接头可以是硫代氨基甲酸酯接头。所述接头可以是O-硫代氨基甲酸酯接头。所述接头可以是S-硫代氨基甲酸酯接头。所述接头可以是酯接头。所述接头可以是二硫代氨基甲酸酯。所述接头可以是脲接头。所述接头可以附连至式(5)的R^2基团并另外偶联至BP，如本文所述。在任何一个或多个方面，所述接头可以由上面的式(8)-式(12)中的任一个例示，其中：R^1可以是噁唑烷酮或噁唑烷酮取代基或衍生物并且R^2可以是BP，两者均如本文所述；并且R^3可以是取代的和未取代的烷基、乙酰基、苯甲酰基或其他酰胺、苯基和取代的苯基，优选地H。

[0050] 在任何一个或多个方面，甲叉基双膦酸部分的α位置可以被羟基、氟、氯、溴或碘取代。在一些方面，双膦酸可以包括对羟基苯基乙叉基基团或对羟基苯基烷叉基基团或其衍生物。在一些方面，羟基乙叉基双膦酸/羟基苯基烷叉基在α位置上不包含α-羟基。

[0051] 在一些方面，所述制剂可以包括具有根据以上式(1)，或更特别地式(2)、式(3)、式(4)或式(5)的式的化合物或缀合物。

[0052] 所述药物制剂中的所述化合物或缀合物的量可以是有效杀死或抑制细菌的量。所述药物制剂中的所述化合物或缀合物的量可以是有效治疗、抑制或预防骨疾病的量。所述药物制剂中的所述化合物或缀合物的量可以是有效治疗、抑制或预防骨髓炎、骨坏死、种植体周围炎和/或牙周炎的量。所述药物制剂中的所述化合物或缀合物的量可以是用于前述的任何一种的预防性治疗的有效量。

[0053] 本文还提供了治疗有此需要的受试者中的骨疾病，诸如包括青少年骨髓炎的血源性或局部骨髓炎以及与假体关节置换或骨坏死相关的感染的方法，所述方法可以包括以下步骤：向所述有此需要的受试者给药一定量的如本文所提供的化合物或其药物制剂。

[0054] 本文还提供了治疗有此需要的受试者中的种植体周围炎或牙周炎的方法，所述方法包括向所述有此需要的受试者给药一定量的如本文所提供的化合物或其药物制剂。

[0055] 本文还提供了治疗有此需要的受试者中的糖尿病患者的骨感染(包括糖尿病足病)的方法，所述方法包括向所述有此需要的受试者给药一定量的如本文所提供的化合物或其药物制剂。四肢和受感染的骨骼部位的相关的截肢、清创的减少将由这些更强大的局部抗生素治疗模式造成。

[0056] 本文还提供了可以包括骨移植材料和如本文所述的化合物或其药物制剂的骨移植组合物，其中所述化合物或其药物制剂与所述骨移植材料相附连、结合、化学吸附或混

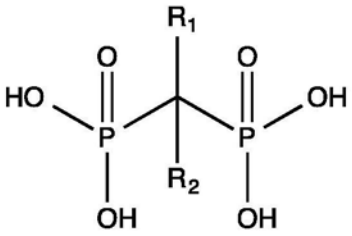
合。所述骨移植材料可以是自体移植骨材料、同种异体移植骨材料、异种移植骨材料、合成骨移植材料或其任何组合。

[0057] 本文还提供了可以包括将如本文所述的骨移植组合物植入有此需要的受试者中的步骤的方法。

[0058] 本文还提供了预防或预防性治疗在骨或植入手术部位或在进行骨移植的手术部位的生物膜感染的方法，其中所述方法可以包括向有此需要的受试者给药如本文所述的化合物的步骤。

[0059] 本文还提供了预防或预防性治疗在骨或植入手术部位或在进行骨移植的手术部位的生物膜感染的方法，其中所述方法可以包括向有此需要的受试者植入如本文所述的骨移植组合物的步骤。

[0060] 进一步地，在实施方式中，提供了一种制备其双膦酸-抗微生物剂缀合物的方法，包括将双膦酸与噁唑烷酮抗微生物剂连接。在其任何一个或多个方面，所述抗微生物剂可以包括噁唑烷酮取代基或衍生物或2-噁唑烷酮。所述双膦酸可以具有式



，其中，R_1或R_2包含烷基(羟基苯基)基团、烷基羟基基团、烷基苯基氨基基团、烷基氨基基团、烷基(羟基杂环)基团或烷基氨基杂环基团。所述双膦酸可以是甲叉基双膦酸，并且所述甲叉基双膦酸部分的α位置被羟基、氟、氯、溴或碘取代。所述双膦酸可以是乙叉基双膦酸，并且所述乙叉基双膦酸的α位置被羟基、氟、氯、溴或碘取代。所述抗微生物剂可以包含伯胺基团或仲胺基团或羟基基团。所述双膦酸与所述抗微生物剂之间的连接在体内是可逆的，以在靶向部位以治疗有效速率和剂量释放所述噁唑烷酮抗微生物剂。氨基甲酸酯接头被用于所述双膦酸与所述噁唑烷酮抗微生物剂之间的连接，优选地氨基甲酸芳酯接头。碳酸酯接头被用于所述双膦酸与所述噁唑烷酮抗微生物剂之间的连接。酯接头被用于所述双膦酸与所述噁唑烷酮抗微生物剂之间的连接。脲(碳酰胺)接头被用于所述双膦酸与所述噁唑烷酮抗微生物剂之间的连接。S-硫代氨基甲酸酯或O-硫代氨基甲酸酯接头被用于所述双膦酸与所述噁唑烷酮抗微生物剂之间的连接。二硫代氨基甲酸酯接头被用于所述双膦酸与所述噁唑烷酮抗微生物剂之间的连接。硫脲(硫代碳酰胺)接头被用于所述双膦酸与所述噁唑烷酮抗微生物剂之间的连接。所述噁唑烷酮抗微生物剂在噁唑烷酮杂环基团上可以包含羟甲基取代基。所述噁唑烷酮抗微生物剂可以是特地唑胺。所述噁唑烷酮抗微生物剂可以是利奈唑胺或其脱乙酰类似物。所述噁唑烷酮抗微生物剂可以是羟哌噁酮、sutezolid、雷德唑胺、ranbezolid、其脱乙酰类似物或泊西唑利德。所述双膦酸可以是4-氨基苯基乙叉基双膦酸。

[0061] 在本文的任何一种或多种实施方式中，提供了通过前述方法的任何一个或多个方面制备的双膦酸-抗微生物剂。

[0062] 在本文的任何一种或多种实施方式中，提供了双膦酸-抗微生物剂。所述双膦酸-抗微生物剂可以是通过氨基甲酸酯将4-氨基苯基乙叉基双膦酸连接至特地唑胺(TD)的通式(BP-L-TD)，其中BP为4-氨基苯基乙叉基双膦酸，L为-NC(O)O-，并且TD为特地唑胺。所述

双膦酸-抗微生物剂可以由通过碳酸酯将4-羟基苯基乙叉基双膦酸连接至特地唑胺(TD)的通式(BP-L-TD)组成,其中BP为4-羟基苯基乙叉基双膦酸,L为-OC(O)O-,并且TD为特地唑胺。所述双膦酸-抗微生物剂可以由通过氨基甲酸酯将4-氨基苯基乙叉基双膦酸连接至特地唑胺(TD)的通式(BP-L-TD)组成,其中BP为4-氨基苯基乙叉基双膦酸,L为-NC(S)O-,并且TD为特地唑胺。所述双膦酸-抗微生物剂可以由通过氨基甲酸酯将4-羟基苯基乙叉基双膦酸连接至脱乙酰利奈唑胺(dLD)的通式(BP-L-dLD)组成,其中BP为4-羟基苯基乙叉基双膦酸,L为-OC(O)N-,并且dLD为脱乙酰利奈唑胺。所述双膦酸-抗微生物剂可以由通过氨基甲酸酯将4-羟基苯基乙叉基双膦酸连接至脱乙酰利奈唑胺(dLD)的通式(BP-L-dLD)组成,其中BP为4-羟基苯基乙叉基双膦酸,L为-OC(S)N-或-SC(O)N-或-SC(S)N-,并且dLD是脱乙酰利奈唑胺。所述双膦酸-抗微生物剂可以由通过脲将4-氨基苯基乙叉基双膦酸连接至脱乙酰利奈唑胺(dLD)的通式(BP-L-dLD)组成,其中BP为4-氨基苯基乙叉基双膦酸,L为-NC(O)N-或-NC(S)N-,并且dLD为脱乙酰利奈唑胺。所述双膦酸-抗微生物剂可以由通过氨基甲酸酯将4-羟基苯基乙叉基双膦酸连接至羟哌噁酮(ED)的通式(BP-L-ED)组成,其中BP为4-羟基苯基乙叉基双膦酸,L为-NC(O)O-,并且ED为羟哌噁酮。所述双膦酸-抗微生物剂可以由通过氨基甲酸酯将4-羟基苯基乙叉基双膦酸连接至羟哌噁酮(ED)的通式(BP-L-ED)组成,其中BP为4-羟基苯基乙叉基双膦酸,L为-NC(S)O-,并且ED为羟哌噁酮。所述双膦酸-抗微生物剂可以由通过碳酸酯将4-羟基苯基乙叉基双膦酸连接至羟哌噁酮(ED)的通式(BP-L-ED)组成,其中BP为4-羟基苯基乙叉基双膦酸,L为-OC(O)O-,并且ED为羟哌噁酮。所述双膦酸-抗微生物剂可以由通过氨基甲酸酯将4-羟基苯基乙叉基双膦酸连接至脱乙酰羟哌噁酮(dED)的通式(BP-L-dED)组成,其中BP为4-羟基苯基乙叉基双膦酸,L为-OC(O)N-,并且dED为脱乙酰羟哌噁酮。所述双膦酸-抗微生物剂可以由通过氨基甲酸酯将4-羟基苯基乙叉基双膦酸连接至脱乙酰羟哌噁酮(dED)的通式(BP-L-dED)组成,其中BP为4-羟基苯基乙叉基双膦酸,L为-OC(S)N-或-SC(O)N-或-SC(S)N-,并且dED是脱乙酰羟哌噁酮。所述双膦酸-抗微生物剂可以由通过脲将4-氨基苯基乙叉基双膦酸连接至脱乙酰羟哌噁酮(dED)的通式(BP-L-dED)组成,其中BP为4-氨基苯基乙叉基双膦酸,L为-NC(O)N-或-NC(S)N-,并且dED为脱乙酰羟哌噁酮。所述双膦酸-抗微生物剂可以由通过氨基甲酸酯将4-羟基苯基乙叉基双膦酸连接至脱乙酰sutezolid(dSD)的通式(BP-L-dSD)组成,其中BP为4-羟基苯基乙叉基双膦酸,L为-OC(O)N-,并且dSD为脱乙酰sutezolid。所述双膦酸-抗微生物剂可以由通过氨基甲酸酯将4-羟基苯基乙叉基双膦酸连接至脱乙酰sutezolid(dSD)的通式(BP-L-dSD)组成,其中BP为4-羟基苯基乙叉基双膦酸,L为-OC(S)N-或-SC(O)N-或-SC(S)N-,并且dSD是脱乙酰sutezolid。所述双膦酸-抗微生物剂可以由通过脲将4-氨基苯基乙叉基双膦酸连接至脱乙酰sutezolid(dSD)的通式(BP-L-dSD)组成,其中BP为4-氨基苯基乙叉基双膦酸,L为-NC(O)N-或-NC(S)N-,并且dSD为脱乙酰sutezolid。所述双膦酸-抗微生物剂可以由通过氨基甲酸酯将4-氨基苯基乙叉基双膦酸连接至雷德唑胺(dRD)的通式(BP-L-RD)组成,其中BP为4-氨基苯基乙叉基双膦酸,L为-OC(O)N-,并且RD为雷德唑胺。所述双膦酸-抗微生物剂可以由通过氨基甲酸酯将4-氨基苯基乙叉基双膦酸连接至雷德唑胺(dRD)的通式(BP-L-RD)组成,其中BP为4-氨基苯基乙叉基双膦酸,L为-OC(S)N-或-SC(O)N-或-SC(S)N-,并且RD为雷德唑胺。所述双膦酸-抗微生物剂可以由通过脲将4-氨基苯基乙叉基双膦酸连接至脱乙酰雷德唑胺(dRD)的通式(BP-L-RD)组成,其中BP为4-氨基苯基乙叉基双膦酸,L为-NC(O)N-或-NC

(S)N-，并且RD为雷德唑胺。所述双膦酸-抗微生物剂可以由通过氨基甲酸酯将4-氨基苯基乙叉基双膦酸连接至脱乙酰雷德唑胺(dRD)的通式(BP-L-dRD)组成，其中BP为4-氨基苯基乙叉基双膦酸，L为-OC(O)N-，并且dRD为脱乙酰雷德唑胺。所述双膦酸-抗微生物剂可以由通过氨基甲酸酯将4-氨基苯基乙叉基双膦酸连接至脱乙酰雷德唑胺(dRD)的通式(BP-L-dRD)组成，其中BP为4-氨基苯基乙叉基双膦酸，L为-OC(S)N-或-SC(O)N-或-SC(S)N-，并且dRD为脱乙酰雷德唑胺。所述双膦酸-抗微生物剂可以由通过脲将4-氨基苯基乙叉基双膦酸连接至脱乙酰雷德唑胺(dRD)的通式(BP-L-dRD)组成，其中BP为4-氨基苯基乙叉基双膦酸，L为-NC(O)N-或-NC(S)N-，并且dRD为脱乙酰雷德唑胺。所述双膦酸-抗微生物剂可以由通过氨基甲酸酯将4-羟基苯基乙叉基双膦酸连接至脱乙酰ranbezolid(dRbD)的通式(BP-L-dRbD)组成，其中BP为4-羟基苯基乙叉基双膦酸，L为-OC(O)N-，并且dRbD为脱乙酰ranbezolid。所述双膦酸-抗微生物剂可以由通过氨基甲酸酯将4-羟基苯基乙叉基双膦酸连接至脱乙酰ranbezolid(dRbD)的通式(BP-L-dRbD)组成，其中BP为4-羟基苯基乙叉基双膦酸，L为-OC(S)N-或-SC(O)N-或-SC(S)N-，并且dRbD为脱乙酰ranbezolid。所述双膦酸-抗微生物剂可以由通过脲将4-氨基苯基乙叉基双膦酸连接至脱乙酰ranbezolid(dRbD)的通式(BP-L-dRbD)组成，其中BP为4-氨基苯基乙叉基双膦酸，L为-NC(O)N-或-NC(S)N-，并且dRbD为脱乙酰ranbezolid。所述双膦酸-抗微生物剂可以由通过氨基甲酸酯将4-氨基苯基乙叉基双膦酸连接至泊西唑利德(PD)的通式(BP-L-PD)组成，其中BP为4-氨基苯基乙叉基双膦酸，L为-NC(O)O-，并且PD为泊西唑利德。所述双膦酸-抗微生物剂可以由通过氨基甲酸酯将4-氨基苯基乙叉基双膦酸连接至泊西唑利德(PD)的通式(BP-L-PD)组成，其中BP为4-氨基苯基乙叉基双膦酸，L为-NC(S)O-，并且PD为泊西唑利德。所述双膦酸-抗微生物剂可以由通过碳酸酯将4-羟基苯基乙叉基双膦酸连接至泊西唑利德(PD)的通式(BP-L-PD)组成，其中BP为4-羟基苯基乙叉基双膦酸，L为-OC(O)O-，并且PD为泊西唑利德。所述双膦酸-抗微生物剂可以如由本文的图7中的缀合物中的任何一种基本上描述。

[0063] 在本文的任何一种或多种实施方式中，本文的任何一个或多个方面的双膦酸-抗微生物剂可以是有用的或可以用于制备用于治疗骨疾病的制剂。所述骨感染性疾病可以选自由以下组成的组：骨髓炎、溶骨性骨感染、骨坏死、糖尿病慢性骨髓炎、糖尿病足、牙周炎及其他颌骨感染。所述双膦酸-抗微生物剂可以用于治疗与骨相关感染相关和不相关的周围(非骨感染)。

[0064] 在本文的任何一种或多种实施方式中，本文的任何一个或多个方面的前述双膦酸-抗微生物剂可以被配置用于在骨部位递送和释放靶分子。包括如本文的任何一个或多个方面所述的双膦酸-抗微生物剂的制剂可以以以下形式提供：口服冲洗溶液、用于静脉或肠胃外使用的缓冲溶液、或用于肠内给药的散剂/片剂形式或在手术期间直接置于骨感染部位的微球。包括所述双膦酸-抗微生物剂的制剂可以包括有效量的用于治疗骨感染性疾病的双膦酸-抗微生物剂。

[0065] 在本文的任何一种或多种实施方式中，提供了一种骨移植组合物，其包括：骨移植材料和所述双膦酸-抗微生物剂，其中所述双膦酸-抗微生物剂与所述骨移植材料相附连、结合、化学吸附或混合。所述骨移植材料可以是自体移植骨材料、同种异体移植骨材料、异种移植骨材料、合成骨移植材料或其任何组合。

[0066] 在本文的任何一种或多种实施方式中，提供包括：将前述骨移植组合物植入到有

此需要的受试者中的方法。

[0067] 在本文的任何一种或多种实施方式中，提供了一种预防在骨或植入手术部位或进行骨移植的手术部位的生物膜感染的方法，其中，所述方法包括：向有此需要的受试者给药如本文的任何一个或多个方面所述的双膦酸-抗微生物剂，或其中所述方法包括：将所述骨移植组合物植入有此需要的受试者中。

[0068] 对于本领域技术人员，本公开的其他化合物、组合物、缀合物、制剂，方法、特征和优点将在审阅以下附图和详细描述之后显而易见或变得显而易见。旨在将所有这样的额外的系统、方法、特征和优点都包括在本说明书中，都在本公开的范围内，并由所附权利要求所保护。

附图说明

[0069] 当结合附图审阅下文所述的本公开的各种实施方式的详细描述之后，本公开的另外方面将更容易理解。

[0070] 图1描绘了本公开的示例性BP-TD缀合物和特地唑胺释放机制。

[0071] 图2描绘了用于缀合的药理惰性BP的实例：中等(A/E)、高(B/F)和低(C/G)亲和力BP以及更长的苯基烷基链BP(D/H)。

[0072] 图3描绘了可以在本发明的缀合物中使用的药理活性BP的实例。

[0073] 图4A描绘了α-羟基修饰的利塞膦酸和唑来膦酸；以及图4B描绘了1)通过取代或去除α-羟基基团修饰的BP(pPyrEBP)；2)通过在吡啶环的对位取代而修饰的BP(p-RIS)。圈出的H与双膦酸取代的碳链的α碳附连。

[0074] 图5描绘了可以用于与双膦酸缀合的噁唑烷酮抗细菌剂的实例。

[0075] 图6描绘了本公开的双膦酸-噁唑烷酮缀合物的实例。

[0076] 图7描绘了BP-L-TD(L：-OC(O)N-)缀合物的示例性合成。

[0077] 图8描绘了BP-L-dLD(L：-OC(O)N-)缀合物的示例性合成。

[0078] 图9描绘了BP-L-TD(L：-OC(O)O-)缀合物的示例性合成。

[0079] 图10描绘了BP-L-dLD(L：-NC(O)N-)缀合物的示例性合成。

[0080] 图11描绘了BP-L-TD(L：-OC(S)N-)缀合物的示例性合成。

[0081] 图12描绘了BP-L-dLD(L：-OC(S)N-)缀合物的示例性合成。

[0082] 图13描绘了BP-L-dLD(L：-SC(O)N-)缀合物的示例性合成。

[0083] 图14描绘了BP-L-dLD(L：-SC(S)N-)缀合物的示例性合成。

[0084] 图15描绘了BP-L-dLD(L：-NC(S)N-)缀合物的示例性合成。

[0085] 图16描绘了用抗金黄色葡萄球菌的测试化合物的预防性羟基磷灰石(HA)实验的结果。

[0086] 图17描绘了用抗金黄色葡萄球菌生物膜的测试化合物的HA根除实验的结果。

[0087] 图18A是在我们的离体预防性实验设置中，将大鼠股骨引入到金黄色葡萄球菌的溶液之后用抗生素或缀合物饱和的大鼠股骨的图片。骨越呈红色，在这些区域表面上附着的葡萄球菌生物膜就越多。股骨1-阴性对照样品(无抗微生物剂、无葡萄球菌)；2-阳性对照样品(不添加抗微生物剂、葡萄球菌溶液)；3-用特地唑胺饱和的骨并将骨引入到葡萄球菌溶液中；4-用环丙沙星饱和的骨并将骨引入到葡萄球菌溶液中；5-用BET缀合物(BP-L-TD,

L:-C(O)O-,如图7续(19)例示的)饱和的骨并将骨引入到葡萄球菌溶液中;以及图18B描绘了金黄色葡萄球菌生物膜预防和根除设置的结果,示出缀合物BET显著地预防或根除了离体股骨的生物膜生长,如单独的特地唑胺一样,其中在两种设置中用BET缀合物观察最大功效(K-W测试,*p<0.01;比较物=对照)。

具体实施方式

[0088] 在更详细地描述本公开之前,应当理解,本公开不限于所描述的特定实施方式,且因此当然是可以变化的。还应当理解,本文所用术语的目的仅是描述特定实施方式,而不旨在限制。

[0089] 在提供数值范围的情况下,应当理解,除非上下文另有明确指明,否则在该范围的上下限与在所述范围内的任何其他所述或插入值之间的每个插入值,至下限的单位的十分之一,都包含在本公开之内。这些较小范围的上下限可以独立地包括在该较小范围内,且也包含在本公开之内,受所述范围内任何明确地排除的限值的约束。当所述范围包括限值中的一个或两个时,排除所述包括的限值的任一或两者的范围也包括在本公开内。

[0090] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本公开所属的领域中普通技术人员所通常理解相同的含义。尽管类似或等同于本文所述的那些的任何方法和材料均也可以用于本公开的实践或测试,但现在描述优选的方法和材料。

[0091] 本说明书中引用的所有出版物和专利通过援引并入本文,就像每个单独的出版物或专利是具体地和单独地表示为通过援引并入的,且通过援引并入本文以公开并描述与出版物所引用的地方相关联的方法和/或材料。任何出版物的引用为其申请日之前的公开,且不应理解为承认由于先前公开而使本公开不享受早于这些出版物的权利。此外,所提供的出版日期可能不同于实际出版日期,其可能需要单独确认。

[0092] 对于本领域技术人员来说在阅读本公开之后显而易见的是,本文描述并说明的每个单独的实施方式具有分立的组成部分和特征,其可以容易地与任何其他数个实施方式的特征分离或与任何其他数个实施方式的特征组合,而不脱离本公开的范围或精神。任何所列方法都可以按照所列事件的顺序或逻辑上可能的任何其他顺序来进行。

[0093] 除非另外指明,否则本公开的实施方式将使用分子生物学、微生物学、纳米技术、药理学、有机化学、生物化学、植物学等本领域内的技术。这些技术在文献中有全面阐述。

[0094] 定义

[0095] 除非本文另有说明,否则提供了以下定义。

[0096] 如本文所用,“约”、“大约”等等,当与数值变量结合使用时,通常是指变量的值以及所有在实验误差(例如,在均值的95%置信区间之内)或在指定值的±10%之内(以较大者为准)的变量的值。

[0097] 如本文可替换使用的,“受试者”、“个体”或“患者”是指脊椎动物,优选地是哺乳动物,更优选地是人类。哺乳动物包括但不限于鼠类、猿类、人类、家畜、竞技动物和宠物。术语“宠物”包括狗、猫、豚鼠、小鼠、大鼠、兔、雪貂等等。术语“家畜”包括马、绵羊、山羊、鸡、猪、牛、驴、美洲驼、羊驼、火鸡等等。

[0098] 如本文所用,“对照”可以是指出于比较目的而在实验中使用的可替代受试者或样本,并将其包括在内以最小化或区分除独立变量之外的变量的影响。

[0099] 如本文所用，“类似物(analog)”或“类似物(analogue)”，诸如本文所述的双膦酸的类似物，可以是指与母体分子结构相近的成员或附加的母体分子，诸如双膦酸。

[0100] 如本文所用，“缀合”可以指两个或更多个化合物通过一个或多个共价键或非共价键直接地相互附连。如本文所用的术语“缀合”也可以指两个或更多个化合物通过中间化合物(诸如接头)间接地相互附连。

[0101] 如本文所用，“药物制剂”是指活性剂、化合物或成分与药学上可接受的载体或赋形剂的组合，使该组合物适于在体外、体内或离体诊断、治疗性或预防使用。

[0102] 如本文所用，“药学上可接受的载体或赋形剂”是指通常安全、无毒且不是生物学上或其他不良的用于制备药物制剂的载体或赋形剂，并包括对于兽用及人类药物使用可接受的载体或赋形剂。如说明书和权利要求中所用的“药学上可接受的载体或赋形剂”包括一种和多于一种的这样的载体或赋形剂两者。

[0103] 如本文所用，“药学上可接受的盐”是指任何酸或碱加成盐，其反离子对于以该盐的药物剂量给药的受试者是无毒的。

[0104] 如本文所用，“活性剂”或“活性成分”是指组合物的一种或多种组分，组合物的全部或部分效果归因于该组分。

[0105] 如本文所用，“剂量”、“单位剂量”或“用量”是指适合用于受试者的身体上的离散单位，每个单位包含预定量的BP缀合物，诸如本文所述的BP喹诺酮缀合物、组合物或制剂，其经过计算以产生所需响应或与其给药相关联的响应。

[0106] 如本文所用，“衍生物”是指与该化合物具有相同或相似的核心结构但具有至少一种结构差异的任何化合物，包括取代、缺失和/或添加一种或多种原子或官能团。术语“衍生物”并不意味着该衍生物是由母体化合物作为起始材料或中间体合成的，尽管可能是这种情况。术语“衍生物”可以包括母体化合物的前药或代谢物。衍生物包括其中母体化合物中的游离氨基基团已被衍生化形成胺盐酸盐类、对甲苯磺酰胺类、苯甲氧基甲酰胺类、叔丁氧基甲酰胺类、硫代氨基甲酸乙酯类衍生物、三氟乙酰胺类、氯乙酰胺类或甲酰胺类的化合物。衍生物包括其中母体化合物中的羧基基团已被衍生化形成甲酯和乙酯或其他类型的酯、酰胺、异羟肟酸或酰肼的化合物。衍生物包括其中母体化合物中的羟基基团已被衍生化形成O-酰基、O-氨基甲酰基或O-烷基衍生物的化合物。衍生物包括其中母体化合物中的氢键供体基团被另一个氢键供体基团(诸如OH、NH或SH)替换的化合物。衍生物包括用另一氢键受体基团(诸如酯、醚、酮、碳酸盐/酯、叔胺、亚胺、硫酮、砜、叔酰胺和硫化物)替换母体化合物中的氢键受体基团。“衍生物”还包括例如用饱和或不饱和环己烷或其他更复杂的例如含氮环替换环戊烷环的扩展，以及具有各种基团的这些环的扩展。

[0107] 如本文所用，“给药”是指口服、局部、静脉、皮下、经皮、透皮、肌肉内、关节内、肠胃外、小动脉内、皮内、心室内、颅内、腹腔内、病灶内、鼻内、直肠、阴道、通过吸入或通过植入型药库给药。术语“肠胃外”包括皮下、静脉、肌肉内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、病灶内和颅内注射或输注技术。

[0108] 如本文所用的术语“取代”是指本文所述化合物的所有可允许的取代基。从广义上讲，可允许的取代基包括有机化合物的非环状和环状、支化和非支化、碳环和杂环、芳香族和非芳香族取代基。例示性取代基包括但不限于卤素、羟基基团或任何其他包含任意数目的碳原子(例如1-14个碳原子)的有机基团，并且还任选地包括一种或多种杂原子，诸如以

线性、支化或环状结构格式分组的氧、硫或氮。代表性取代基包括烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、苯基、取代的苯基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、卤素、羟基、烷氧基、取代的烷氧基、苯氧基、取代的苯氧基、芳氧基、取代的芳氧基、烷硫基、取代的烷硫基、苯硫基、取代的苯硫基、芳硫基、取代的芳硫基、氰基、异氰基、取代的异氰基、羰基、取代的羰基、羧基、取代的羧基、氨基、取代的氨基、酰胺基、取代的酰胺基、磺酰基、取代的磺酰基、磺酸、磷酰基、取代的磷酰基、膦酰基、取代的膦酰基、聚芳基、取代的聚芳基、C_3-C_{20}环、取代的C_3-C_{20}环、杂环、取代的杂环、氨基酸、肽和多肽基团。

[0109] 如本文所用，“取代基”或“合适的取代基”意为化学上和药学上可接受的基团，即不会显著干扰本发明化合物的制备或使其功效失效的部分。这样的合适的取代基可以常规地由本领域技术人员选择。合适的取代基包括但不限于以下：卤素、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、C_2-C_6炔基、C_3-C_8环烯基、(C_3-C_8环烷基)C_1-C_6烷基、(C_3-C_8环烷基)C_2-C_6烯基、(C_3-C_8环烷基)C_1-C_6烷氧基、C_3-C_7杂环烷基、(C_3-C_7杂环烷基)C_1-C_6烷基、(C_3-C_7杂环烷基)C_2-C_6烯基、(C_3-C_7杂环烷基)C_1-C_6烷氧基、羟基、羧基、氧代、磺酰基、C_1-C_6烷基磺酰基、芳基、杂芳基、芳氧基、杂芳氧基、芳烷基、杂芳烷基、芳烷氧基、杂芳烷氧基、硝基、氰基、氨基、C_1-C_6烷基氨基、二-(C_1-C_6烷基)氨基、氨基甲酰基、(C_1-C_6烷基)羰基、(C_1-C_6烷氧基)羰基、(C_1-C_6烷基)氨基羰基、二-(C_1-C_6烷基)氨基羰基、芳基羰基、芳氧基羰基、(C_1-C_6烷基)磺酰基和芳基磺酰基。除了合适的取代基可能不会被进一步任选地取代之外，以上所列作为合适的取代基的基团如下文中所定义。

[0110] 术语“烷基”是指饱和脂肪族基团的基团(即去除了一个氢原子的烷烃)，包括直链烷基基团、支链烷基基团、环烷基(脂环族)基团、烷基取代的环烷基基团和环烷基取代的烷基基团。

[0111] 在一些实施方式中，直链或支链烷基在其主链中可以具有30个或更少的碳原子(例如，对于直链为C_1-C_{30}，且对于支链为C_3-C_{30})。在其他实施方式中，直链或支链烷基在其主链中可以包含20个或更少、15个或更少或者10个或更少的碳原子。同样地，在一些实施方式中，环烷基在其环结构中可以具有3-10个碳原子。在这些实施方式的一些中，环烷基在环结构中可以具有5、6或7个碳。

[0112] 如本文所用的术语“烷基”(或“低级烷基”)旨在包括“未取代的烷基”和“取代的烷基”两者，其后者是指有替换了烃主链上的一个或多个碳上的氢的一个或多个取代基的烷基部分。这样的取代基包括但不限于卤素、羟基、羰基(诸如羧基、烷氧羰基、甲酰基或酰基)、硫代羰基(诸如硫酯、硫代乙酸酯或硫代甲酸酯)、烷氧基、磷酰基、磷酸基、膦酸基、亚膦酸基、氨基、酰胺基、脒、亚胺、氰基、硝基、叠氮基、巯基、烷硫基、硫酸基、磺酸基、氨磺酰基、磺酰胺基、磺酰基、杂环基、芳烷基或芳香族或杂芳香族部分。

[0113] 除非碳的数目另有规定，否则如本文所用的“低级烷基”意为如上所定义的烷基基团，但在其主链结构中具有一至十个碳。同样地，“低级烯基”和“低级炔基”具有相似的链长度。

[0114] 本领域技术人员将会理解，如果合适的话，在烃链上取代的部分本身可以被取代。例如，取代的烷基的取代基可以包括卤素、羟基、硝基、硫醇、氨基、叠氮基、亚氨基、酰胺基、磷酰基(包括膦酸基和亚膦酸基)、磺酰基(包括硫酸基、磺酰胺基、氨磺酰基和磺酸基)和甲硅烷基基团，以及醚、烷硫基、羰基(包括酮、醛、羧酸基和酯)、-CF_3、-CN等等。环烷基可以以

同样的方式被取代。

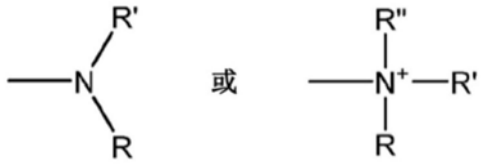
[0115] 如本文所用的术语“杂烷基”是指包含至少一个杂原子的直链或支链或环状含碳基团或其组合。合适的杂原子包括但不限于O、N、Si、P、Se、B和S，其中磷原子和硫原子任选地被氧化，且氮杂原子任选地被季铵化。杂烷基可以如上述对烷基基团限定的被取代。

[0116] 术语“烷硫基”是指具有与其附连的硫基的如上限定的烷基基团。在优选的实施方式中，“烷硫基”部分由-S-烷基、-S-烯基和-S-炔基之一来表示。代表性的烷硫基基团包括甲硫基、乙硫基等等。术语“烷硫基”还包括环烷基基团、烯烃和环烯烃基团，以及炔烃基团。“芳硫基”是指芳基或杂芳基基团。芳硫基基团可以如上述对烷基基团限定的被取代。

[0117] 术语“烯基”和“炔基”是指长度且与上述烷基可能取代类似，但各自包含至少一个双键或三键的不饱和脂肪族基团。

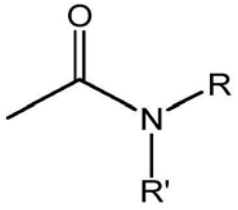
[0118] 如本文所用的术语“烷氧基”或“烷氧基”是指具有与其附连的氧基的如上限定的烷基基团。代表性烷氧基基团包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、叔丁氧基等等。“醚”是通过氧共价连接的两个烃。因此，使得烷基为醚或类似于烷氧基的烷基的取代基，诸如可以由-O-烷基、-O-烯基和-O-炔基之一来表示。如本文可替换使用的术语“芳氧基(aroxy)”和“芳氧基(aryloxy)”可以用-O-芳基或O-杂芳基来表示，其中芳基和杂芳基如以下定义。烷氧基和芳氧基基团可以如上文对于烷基描述被取代。

[0119] 术语“胺”和“氨基”(及其质子化形式)是本领域公知的，且是指未取代的和取代的胺两者，例如，可以用以下通式表示的部分：

[0120] 

[0121] 其中，R、R’和R”各自独立地表示氢、烷基、烯基、$(CH2)_m$-R_C，或R和R’与和它们附连的N原子一起构成环结构中有4至8个原子的杂环；R_C表示芳基、环烷基、环烯基、杂环或多环；且m是零或1至8范围内的整数。在一些实施方式中，R或R’中只有一个可以是羰基，例如，R、R’和氮一起不形成酰亚胺。在其他实施方式中，术语“胺”不包括酰胺，例如，其中R和R’中的一个代表羰基。在另外实施方式中，R和R’(和任选地R”)各自独立地表示氢、烷基或环烷基、烯基或环烯基或炔基。因此，如本文所用的术语“烷基胺”意为具有与其附连的取代的(如以上对于烷基所描述的)或未取代的烷基的如上限定的胺基团，即R和R’中至少一个是烷基基团。

[0122] 术语“酰胺基”在本领域公知为氨基取代的羰基，并包括可以用以下通式表示的部分：

[0123] 

[0124] 其中，R和R’如上文所限定。

[0125] 如本文所用，“芳基”是指C_5-C_{10}-元芳香族、杂环、稠合芳香族、稠杂环、双芳香族或

双杂环体系。广义上定义的，如本文所用的“芳基”包括可以包括零至四个杂原子的5-、6-、7-、8-、9-和10-元单环芳香族基团，例如苯、吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、噁唑、噻唑、三唑、吡唑、吡啶、吡嗪、哒嗪、嘧啶等等。那些环结构中具有杂原子的芳基基团也可以称为“芳基杂环”或“杂芳香族”。芳环可以在一个或多个环位置被一个或多个取代基取代，取代基包括但不限于卤素、叠氮化物、烷基、芳烷基、烯基、炔基、环烷基、羟基、烷氧基、氨基(或季铵化氨基)、硝基、巯基、亚氨基、酰胺基、膦酸基、亚膦酸基、羰基、羧基、甲硅烷基、醚、烷硫基、磺酰基、磺酰胺基、酮、醛、酯、杂环基、芳香族或杂芳香族部分、-CF_3、-CN及其组合。术语“芳基”包括苯基。

[0126] 术语“芳基”还包括具有两个或更多个环的多环体系，其中两个相邻的环共用两个或更多个碳(即“稠环”)，其中至少一个环是芳香族的，例如，其他一个或多个环可以是环烷基、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、苯并硫代苯基、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、苯并二氢吡喃基、苯并吡喃基、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、呋咱基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吲唑基、假吲哚基(indolenyl)、二氢吲哚基、吲嗪基、吲哚基、3H-吲哚基、靛红酰基(isatinoyl)、异苯并呋喃基、异苯并二氢吡喃基、异吲唑基、异二氢吲哚基、异吲哚基、异喹啉基、异噻唑基、异噁唑基、亚甲基二氧苯基、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、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁噻(phenoxathinyl)、吩噁嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、4-哌啶酮基、胡椒基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噁唑、吡啶并咪唑、吡啶并噻唑、吡啶基(pyridinyl)、吡啶基(pyridyl)、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、喹唑啉基、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、噻吩基和呫吨基。一个或多个环可以如上述对“芳基”限定的被取代。

[0127] 如本文所用的术语“芳烷基”是指被芳基基团(例如芳香族或杂芳香族基团)取代的烷基基团。

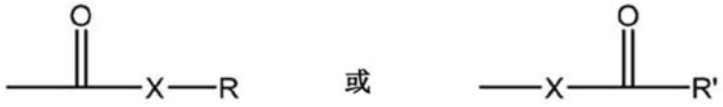
[0128] 术语“芳烷基氧基”可由-O-芳烷基表示，其中芳烷基如上定义。

[0129] 如本文所用的术语“碳环”是指其中一个或多个环上的每个原子都是碳的一个或多个芳香族或非芳香族环。

[0130] 如本文所用，“杂环”或“杂环的”是指包含3-10个环原子(并在一些实施方式中包含5-6个环原子)的其中环原子是碳和一至四个各自选择以下组的杂原子的单环或双环结构：非过氧化的氧、硫和N(Y)，其中Y不存在或者是H、O、(C_1-C_{10})烷基、苯基或苄基，并任选地包含1-3个双键，以及任选地被一个或多个取代基取代。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、苯并硫代苯基、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、苯并二氢吡喃基、苯并吡喃基、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、呋咱基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吲唑基、假吲哚基、二氢吲哚基、吲嗪基、吲哚基、3H-吲哚基、靛红酰基、异苯并呋喃基、异苯并二氢吡喃基、异吲唑基、异二氢吲哚基、异吲哚基、异喹啉基、异噻唑基、异噁唑基、亚甲基二氧苯基、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、氧杂环庚烷基、氧杂环丁烷基、羟吲哚基、嘧啶基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁噻、吩噁嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、4-哌啶酮基、胡椒基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噁唑、吡啶并咪唑、吡啶并噻唑、吡啶基(pyridinyl)、吡啶基(pyridyl)、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、喹唑啉基、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、四氢吡喃基、四氢喹啉基、四唑基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒽基、噻唑基、噻吩基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基和呫吨基。杂环基团可以任选地如上文对烷基和芳基限定的在一个或多个位置被一个或多个取代基取代，例如，卤素、烷基、芳烷基、烯基、炔基、环烷基、羟基、氨基、硝基、巯基、亚氨基、酰胺基、磷酸基、膦酸基、亚膦酸基、羰基、羧基、甲硅烷基、醚、烷硫基、磺酰基、酮、醛、酯、杂环基、芳香族或杂芳香族部分、-CF_3、-CN等等。术语“杂环”或“杂环的”可以用于描述可包括杂环或杂环的环的化合物。

[0131] 术语“羰基”是本领域公知的，并包括如可以用以下通式表示的这样的部分：

[0132] 

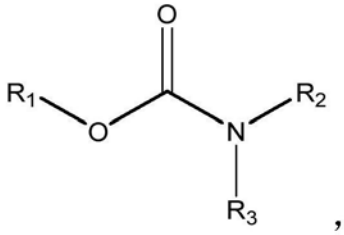
[0133] 其中，X为键或代表氧或硫，且R和R’如上所定义。当X是氧且R或R’不是氢时，该式表示“酯”。当X是氧且R如上所定义时，该部分在本文中被称为羧基基团，且特别地当R是氢时，该式表示“羧酸”。当X是氧且R’是氢时，该式表示“甲酸基”。通常，当上式中的氧原子被硫替换时，该式表示“硫代羰基”基团。当X是硫且R或R’不是氢时，该式表示“硫酯”。当X是硫且R是氢时，该式表示“硫代羧酸”。当X是硫且R’是氢时，该式表示“硫代甲酸基”。另一方面，当X是键且R不是氢时，上式表示“酮”基团。当X是键且R是氢时，上式表示“醛”基团。

[0134] 如本文所用的术语“杂原子”意为除碳或氢以外的任何元素的原子。示例性杂原子包括但不限于硼、氮、氧、磷、硫、硅、砷和硒。杂原子，诸如氮，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可允许的取代基。应理解的是，“取代”或“被取代”包括的隐含条件是这样的取代符合被取代的原子和取代基的允许价态，并且该取代产生的是稳定的化合物，即不会自发地进行诸如重排、环化、消除等转变的化合物。

[0135] 术语“羟基”是指“—OH”基团。

[0136] 如本文所用，术语“硝基”是指-NO_2；术语“卤素”指-F、-Cl、-Br或-I；术语“巯基”是指-SH；术语“羟基”是指-OH；并且术语“磺酰基”是指-SO_2-。

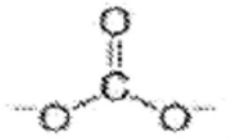
[0137] 如本文所用，“氨基甲酸酯”可用于指从氨基甲酸(NH_2COOH)衍生的化合物，并可以包括氨基甲酸酯类。“氨基甲酸酯”可具有以下的一般结构：

[0138] 

，

[0139] 其中R_1、R_2和R_3可以是任何可允许的取代基。

[0140] 如本文所用，“碳酸酯”可以用来指从碳酸(H_2CO_3)衍生的化合物，并且可以包括碳酸酯类。“碳酸酯”可具有以下的一般结构：

[0141] 
。

[0142] 如本文所用，“有效量”可以指本文所述的组合物或本文所述的药物制剂的量，其将引起研究者、兽医、医师或其他临床医生正在寻求的组织、系统、动物、植物、原生动物、细菌、酵母或人类的期望的生物学或医学响应。期望的生物学响应可以是对骨形成和/或重塑的调节，包括但不限于对骨吸收和/或BP缀合物(诸如本文所述的BP喹诺酮缀合物)的摄取的调节。有效量将取决于组合物或药物制剂的确切化学结构、正被治疗或预防的病原体和/或其感染、疾病、疾患、综合征或症状的严重程度、给药途径、给药时间、排泄率、药物组合、治疗医师的判断、剂型以及待治疗的受试者的年龄、体重、总体健康状况、性别和/或饮食而变化。“有效量”可以指有效抑制微生物(包括但不限于细菌或其种群)的生长或繁殖的本文所述的组合物的量。“有效量”可以指杀死微生物(包括但不限于细菌或其种群)的本文所述的组合物的量。“有效量”可以指有效治疗和/或预防有此需要的受试者中的骨髓炎的本文所述的组合物的量。

[0143] 术语“噁唑烷酮抗微生物分子”、“噁唑烷酮抗微生物剂”或其“取代基”或“衍生物”及相关术语具有相同的含义，并且指是“噁唑烷酮”这一公知类别的部分的抗微生物剂，也是指“噁唑烷酮”，如本文更详细描述的。

[0144] 如本文所用，“治疗性”通常可以指治疗、治愈和/或改善疾病、疾患、病症或副作用，或降低疾病、疾患、病症或副作用的进展速率。该术语还包括在其范围内增强正常的生理功能、姑息治疗和对其疾病、疾患、病症、副作用或症状的部分补救。

[0145] 术语“抗细菌”包括抑制、阻止或逆转细菌生长的那些化合物，抑制、阻止或逆转细菌酶或生化途径的活性的那些化合物，杀死或损害细菌的那些化合物以及阻断或减慢细菌感染的发展的那些化合物。

[0146] 如本文所用，术语“治疗(treating)”和“治疗(treatment)”通常可以指获得期望的药理和/或生理效果。在预防或部分预防其疾病、症状或病症方面，该效果可以是预防性的。并且如本文所用，旨在意指至少与受试者(包括哺乳动物，诸如人类)中的细菌感染相关的疾病状况的缓解，所述疾病状况通过减少任何细菌，诸如革兰氏阳性生物的生长、复制和/或繁殖而减轻，并且所述缓解包括完全或部分医治、治愈、抑制、缓解、改善和/或减轻疾病状况。

[0147] 术语“预防”旨在意指至少减少与细菌感染相关的疾病状况将在哺乳动物，优选人

类中发展的可能性。术语“预防(prevent)”和“预防(prevention)”旨在意指阻断或停止与细菌感染相关的疾病状况在哺乳动物,优选人类中的发展。特别地,这些术语与哺乳动物的治疗有关,以降低可能性(“预防”)或预防细菌感染的发生,诸如在涉及骨修复或置换的手术期间或之后可能发生的细菌感染。这些术语还包括当发现哺乳动物易患疾病状况但尚未被诊断为患有疾病状况时,降低细菌感染的可能性(“预防”)或预防细菌感染。例如,通过在这样的感染发生之前给药式(1)和/或式(2)的化合物或其药学上可接受的前药、盐、活性代谢物或溶剂化物,可以降低细菌感染在哺乳动物中的可能性或预防细菌感染。

[0148] 如本文所用,“协同效应”、“协同作用”或“协同”是指两个或更多个分子、化合物、物质、因素或组合物之间产生的大于或不同于其各自效应加和的效应。

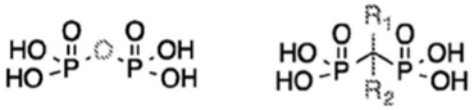
[0149] 如本文所用,“累加效应”是指两个或更多个分子、化合物、物质、因素或组合物之间产生的等于或等同于其各自效应加和的效应。

[0150] 如本文所用,术语“生物相容性”是指材料连同其任何代谢物或降解产物对接受者是通常无毒的,且不会对接受者造成任何显著不利的影响。一般来说,生物相容性材料是当向患者给药时不会引起显著的炎症或免疫响应的材料。

[0151] 如本文所用,术语“骨髓炎”可以指急性或慢性骨髓炎,和/或糖尿病足骨髓炎、糖尿病慢性骨髓炎、假体关节感染、牙周炎、种植体周围炎、骨坏死,和/或血源性骨髓炎和/或其他骨感染。

[0152] 讨论

[0153] 亚甲基双膦酸或取代的甲叉基双膦酸部分,通常是指为治疗剂的“双膦酸”(BP),其用于治疗许多骨疾患。双膦酸P-C-P基团模拟骨代谢的天然存在的介质无机焦磷酸的P-O-P键。以下示出酸形式的焦磷酸与亚甲基双膦酸的结构关系。各个BP可由共价附连的取代基R_1和R_2限定。

[0154] 

焦磷酸 双膦酸

[0155] 双膦酸的桥连碳可以被修饰基团(R_1、R_2)取代以赋予衍生物特定的生物学特性。BP对HA(在骨,特别是在高骨转换的部位发现的主要的无机材料)展现出强大的结合亲和力,并且它们对化学和生物降解都异常稳定。通常不了解BP也会穿越身体的软和硬组织(例如内皮、骨膜、HA)以靶向骨以及骨中的小管网络和血管通道。BP的这些高度特异性的骨靶向特性使其成为将药物或大分子递送至骨表面的理想载体。

[0156] 噁唑烷酮抗生素是有效抗与骨感染相关的主要病原体的理想的小分子抗生素类。此系列以特地唑胺(一种抗金黄色葡萄球菌(MSSA和MRSA)的最新许可的活性药物)为首。特地唑胺是继第一代利奈唑胺之后的第二代噁唑烷酮。作为急性细菌性皮肤和皮肤结构感染(ABSSSI)的治疗,特地唑胺于2014年6月获得FDA批准用于美国市场。在两项3期研究中,每天服用一次特地唑胺为期六天不次于每天两次服用利奈唑胺为期10天。该药物似乎具有比利奈唑胺更少的胃肠道副作用和血液学抑制,尽管尚未发表疗程多于6天的经历,因此,如果该药物被给予延长的典型的骨和关节感染疗程,真正的毒性发生率保持未知。尽管如此,该药物对金黄色葡萄球菌的整体效力和显而易见的安全性,再加上希望的化学特性,使其

成为特异性递送至骨以治疗感染性骨疾病的引人注目的候选物。

[0157] 从前面的描述中，对治疗骨感染的改进的抗微生物剂存在重要但未满足的医学需求。本文提供的本公开的实施方式可以提供骨靶向抗微生物剂来治疗骨感染，并且在一些实施方式中，克服了传统治疗组合物和方法的不足。通常，本文所述的组合物可以包括双膦酸-抗微生物(BP-Ab)缀合物，其包含至双膦酸(BP)上的抗微生物剂，例如噁唑烷酮，特别地噁唑烷酮抗微生物或抗生素取代基或衍生物，诸如特地唑胺(TD)。

[0158] 本文提供的组合物可以使用“靶向和释放接头”策略，其中可以通过使用可裂解或可逆接头，诸如氨基甲酸酯、腙等或碳酸酯将抗微生物剂，例如噁唑烷酮附连到药理惰性BP或药理活性BP来制成可释放的且骨特异性靶向的双膦酸-抗微生物(BP-Ab)缀合物，使得通过降低的pH和/或酶促环境，使抗微生物剂可以在与骨表面结合后释放，其通常在骨吸收或感染的活性部位被发现。在图1中描绘了示例性BP-噁唑烷酮释放机制，使用特地唑胺(TD)作为示例性噁唑烷酮。此BP-Ab缀合物可具有将抗微生物剂特异性地递送和释放至靶向的感染性溶骨部位的能力，从而通过在疾病部位提供较高浓度的抗微生物剂和相对较低的全身水平而提供了独特的治疗选项。如本文所述的其他噁唑烷酮-BP化合物和缀合物可以具有相同或相似的活性。

[0159] 本文还提供了可以包括一定量的本文所述的化合物、缀合物或组合物和额外的化合物(诸如但不限于载体、稀释剂或其他活性剂或成分)的制剂。制剂可以是可以包含药学上可接受的载体的药物制剂。可以向受试者给药组合物和/或制剂。受试者可患有骨感染。本文提供的组合物和制剂可以用于治疗和/或预防骨感染。在一些实施方式中，本文提供的组合物和制剂可以提供抗微生物剂的骨特异性递送。

[0160] 在许多报告中已经讨论了使用BP将活性药物物质靶向至骨分区的一般概念。然而，尚未开发出任何药物，因为早期尝试导致全身性不稳定的前药或不可裂解的缀合物，发现其大部分由于干扰药效需求，使得缀合物的任一组分均失去活性。这表明靶标和释放策略可能是化学类别依赖性的(考虑到每种组分的官能团的相容性)以及生化靶标依赖性的，并且任何具体化学类别的设计都必须针对其用途进行定制。因此，本文提供了开发具有键的骨靶向抗微生物剂的新颖方法的实施方式，该键可以在血流中代谢稳定并且在骨上代谢不稳定以促进适当的释放。

[0161] 特别地，在本文的任何一个或多个方面，本文使用的键被设计成允许在存在较高骨转换的感染部位的最大局部抗细菌功效，同时还限制了较低转换的骨骼部位、非骨骼部位以及遍及身体的远侧分区的暴露，免于因抗生素或双膦酸组分或缀合物引起的任何不利影响。因此，例如，特别地选择了本文中的氨基甲酸芳酯接头以在血液中具有最大的稳定性，同时仍然对在细菌感染的骨骼部位化学裂解并释放噁唑烷酮抗生素具有敏感性，因为它们对那种环境的酶促过程和pH特性的敏感性。此外，在本公开中精选的但不是全部的实施方式包括使用对这些药物缀合物的靶向组分没有显著药理活性的双膦酸。这些“非抗吸收性”或弱抗吸收性双膦酸具有将抗生素仅靶向至所描述的骨分区的特征，并且不具有另外直接影响骨代谢的特性。实例包括衍生自取代和未取代的2-[4-氨基苯基]乙烷1,1双膦酸和2-[4-羟基苯基]乙烷1,1双膦酸的氨基甲酸芳酯和硫代氨基甲酸芳酯。还包括衍生自取代和未取代的2-[3-氨基苯基]乙烷1,1双膦酸和2-[3-羟基苯基]乙烷1,1双膦酸、取代和未取代的2-[2-氨基苯基]乙烷1,1双膦酸和2-[2-羟基苯基]乙烷1,1双膦酸的氨基甲酸酯。

此外，衍生自取代和未取代的2-[4-硫代苯基]乙烷1,1双膦酸、2-[3-硫代苯基]乙烷1,1双膦酸和2-[2-硫代苯基]乙烷1,1双膦酸的二硫代氨基甲酸芳酯。

[0162] 在任何一个或多个方面，缀合物的BP可以是药理惰性BP。可以与如本文所述的噁唑烷酮缀合的药理惰性BP的实例在图2中示出。

[0163] 作为实例，用于缀合的惰性BP系列可以是具有中等矿物亲和力的4-羟基苯基乙叉基BP(图2A)或4-氨基苯基乙叉基BP(图2E)。另外的类似物，诸如羟基BP(图2B和2F)(更高的矿物亲和力)和甲基BP(图2C和2G)(较低的矿物亲和力)可以用于调节骨处的BP-Ab缀合物的浓度。具有不同链长的苯基烷基BP，诸如在图2D和2H中(丙基或丁基对比乙基苯基)也可以用于优化缀合化学产率和缀合物稳定性。

[0164] 双膦酸(BP)噁唑烷酮缀合物及其制剂

[0165] BP噁唑烷酮缀合物

[0166] 本文提供了BP噁唑烷酮化合物、缀合物及其制剂。BP可以通过接头与噁唑烷酮缀合。在实施方式中，接头是可释放接头。噁唑烷酮可以通过接头可释放地附连至BP上。因此，在任何一种或多种实施方式中，BP噁唑烷酮化合物或缀合物可以在骨、骨移植物或骨移植替代物处或在骨、骨移植物或骨移植替代物附近选择性地递送和释放噁唑烷酮，特别地噁唑烷酮抗微生物或抗生素取代基或衍生物(图1)。换句话说，BP缀合物可以提供将噁唑烷酮，诸如特地唑胺(TD)至骨和/或接近骨的区域的靶向的递送。

[0167] 本文提供的BP噁唑烷酮缀合物的BP可以是任何BP，包括但不限于，羟基苯基烷基或芳基双膦酸、羟基苯基(或芳基)烷基羟基双膦酸、氨基苯基(或芳基)烷基双膦酸、氨基苯基(或芳基)烷基羟基双膦酸、羟基烷基双膦酸、羟基烷基羟基双膦酸、羟基烷基苯基(或芳基)烷基双膦酸、羟基苯基(或芳基)烷基羟基双膦酸、氨基苯基(或芳基)烷基双膦酸、氨基苯基(或芳基)烷基羟基双膦酸、羟基烷基双膦酸、羟基烷基羟基双膦酸(所有前者被进一步取代或未取代)、依替膦酸、帕米膦酸、奈立膦酸、奥帕膦酸、阿仑膦酸、伊班膦酸、米诺膦酸、利塞膦酸、唑来膦酸、羟基亚甲基双膦酸和其组合。双膦酸也可以被膦酰基次膦酸或膦酰基羧酸取代。在实施方式中，BP可以是帕米膦酸、阿仑膦酸、利塞膦酸、唑来膦酸、米诺膦酸、奈立膦酸、依替膦酸，其可以如本文所述被不修饰或修饰。

[0168] BP可以被修饰为包含α-羟基基团(例如，α-羟基修饰的利塞膦酸和唑来膦酸，图4A)。其他BP可以以同样的方式被修饰。在一些实施方式中，可以通过取代或去除α-羟基基团来修饰BP。(图4B，例如，p-PyrEBP)。与未修饰的等同物BP相比，去除或取代α-羟基基团可以降低或消除BP的抗吸收作用。因此，在任何一种或多种实施方式中，本文提供的BP缀合物可以包含缺乏α-羟基基团或具有取代的α-羟基基团的BP。α-羟基基团的合适的取代可以包括但不限于H、烷基、芳基、烷基芳基。此外与BP缀合的额外的分子也可以影响抗吸收作用。例如，当噁唑烷酮和/或接头与具有对位取代侧改变的BP偶联时，抗吸收作用可被显著降低或消除。在任何一种或多种实施方式中，可以修饰BP以同时包括α-羟基删除或取代和对位取代的侧链。

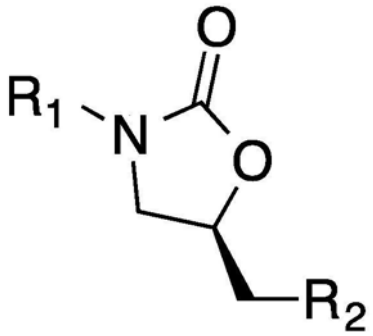
[0169] 在包含芳基或苯基的BP中，芳基或苯基可以在环上的任何位置处被合适的取代基取代。在任何一种或多种实施方式中，BP的芳基或苯基环被一个或多个给电子物质(例如F、N和Cl)取代。

[0170] 非药理活性的BP变体也可以用于无BP作用的递送的目的。

[0171] 噁唑烷酮可以具有根据式(5)的通用结构，其中R^1可以是噁唑烷酮抗生物或抗生素取代基或衍生物化合物的已知组分，并且可以包括烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、苯基、取代的苯基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、卤素、羟基、烷氧基、取代的烷氧基、苯氧基、取代的苯氧基、芳氧基、取代的芳氧基、烷硫基、取代的烷硫基、苯硫基、取代的苯硫基、芳硫基、取代的芳硫基、氰基、异氰基、取代的异氰基、羰基、取代的羰基、羧基、取代的羧基、氨基、取代的氨基、酰胺基、取代的酰胺基、磺酰基、取代的磺酰基、磺酸、磷酰基、取代的磷酰基、膦酰基、取代的膦酰基、聚芳基、取代的聚芳基、C_3-C_{20}环、取代的C_3-C_{20}环、杂环、取代的杂环、氨基酸、肽和多肽基团；并且

[0172] 其中R^2可以是包括在与如本文所述的双膦酸的连接中涉及的如本文所述的可释放接头的取代基，并且可以包括烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、苯基、取代的苯基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、卤素、羟基、烷氧基、取代的烷氧基、苯氧基、取代的苯氧基、芳氧基、取代的芳氧基、烷硫基、取代的烷硫基、苯硫基、取代的苯硫基、芳硫基、取代的芳硫基、氰基、异氰基、取代的异氰基、羰基、取代的羰基、羧基、取代的羧基、氨基、取代的氨基、酰胺基、取代的酰胺基、磺酰基、取代的磺酰基、磺酸、磷酰基、取代的磷酰基、膦酰基、取代的膦酰基、聚芳基、取代的聚芳基、C_3-C_{20}环、取代的C_3-C_{20}环、杂环、取代的杂环、氨基酸、肽和多肽基团。

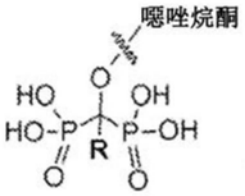
[0173]



式(5)

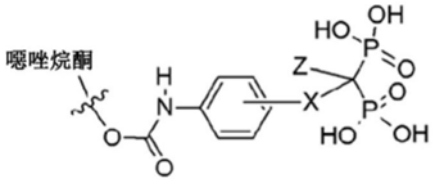
[0174] BP可以通过可释放接头与噁唑烷酮，特别地噁唑烷酮抗微生物或抗生素取代基或衍生物缀合，如本文所述。在任何一个或多个方面，接头可以分别是式(6)或式(7)的结构的氨基甲酸酯或碳酸酯。在一些实施方式中，可释放接头可以是氨基甲酸苯酯接头。可释放接头可以是氨基甲酸芳酯接头。在一些实施方式中，接头可以是硫代氨基甲酸芳酯接头。在一些实施方式中，接头可以是硫代氨基甲酸苯酯接头。在一些实施方式中，硫代氨基甲酸酯接头可以是O-硫代氨基甲酸酯接头。在一些实施方式中，硫代氨基甲酸酯接头可以是S-硫代氨基甲酸酯接头。在一些实施方式中，接头可以是脲接头。在一些实施方式中，接头可以是二硫代氨基甲酸芳酯接头。在一些实施方式中，接头可以是酯接头。

[0175] 在一些方面，含α-羟基的BP可以在BP上的偕OH基团上与噁唑烷酮(或噁唑烷酮)，诸如特地唑胺(TD)缀合，如下所示。这可以例如使用羟基衍生的氨基甲酸酯来实现。这对于缀合如图3所示的药理活性BP变体可能是特别有利的。在一些方面，噁唑烷酮，诸如TD可以直接缀合(例如，无接头)至BP的偕OH基团。在一些方面，噁唑烷酮可以通过接头在BP的偕OH基团上间接缀合。

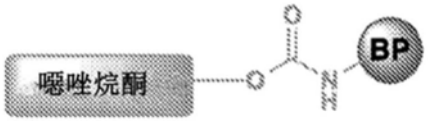
[0176] 

含α-OH的BP与噁唑烷酮之间的缀合物

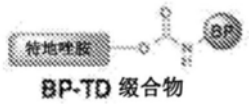
[0177] 在一些方面，含氨基苯基的BP，诸如图2所示的药理惰性BP变体中的任一种可以与噁唑烷酮，诸如特地唑胺(TD)缀合，优选地通过氨基甲酸芳酯接头，如下所示。与缀合至例如图3的活性BP变体的噁唑烷酮化合物相比，这可以具有控制噁唑烷酮抗微生物化合物的释放的优点。非活性BP变体可以具有比活性BP变体更少的副作用，诸如潜在毒性低于活性BP变体，在这种情况下，与掺入活性BP变体的化合物和缀合物相比，可以使用更高浓度或用量的掺入非活性BP变体的化合物和缀合物。

[0178] 

[0179] 在一些方面，该化合物可以具有根据式(2)、式(3)、式(4)或式(5)的式。

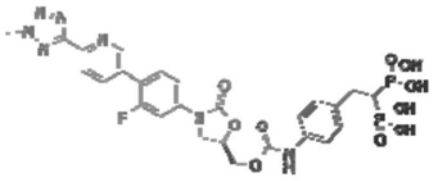


式(2)

[0180] 

BP-TD 缀合物

式(3)



式(4)。

[0181] BP噁唑烷酮缀合物药物制剂

[0182] 本文还描述了制剂，包括药物制剂，其可以包含一定量的如本文别处所述的BP噁唑烷酮缀合物或化合物。该量可以是有效量。该量可以有效抑制细菌的生长和/或繁殖。该量可以有效地杀死细菌。该量可以有效治疗或抑制骨疾病，特别是感染性骨疾病，或用作抗骨疾病，特别是感染性骨疾病的预防剂。该量可以有效治疗或抑制骨髓炎、溶骨性骨感染、骨坏死、糖尿病慢性骨髓炎、糖尿病足、牙周炎及其他颌骨感染。

[0183] 制剂，包括药物制剂，可以配制成通过各种途径用于递送，并可以包含药学上可接受的载体。技术和制剂通常可以在Remmington's Pharmaceutical Sciences,Meade

Publishing Co.,Easton,Pa.(20th Ed.,2000)中找到,其全部公开通过援引并入本文。对于全身给药,注射是可用的,包括肌肉内注射、静脉注射、腹腔内注射和皮下注射。对于注射,本发明的治疗性组合物可以配制在液体溶液中,例如在生理学相容的缓冲液中,诸如汉克氏(Hank's)溶液或林格氏(Ringer's)溶液。此外,本文的BP噁唑烷酮缀合物和/或化合物可以配制以固体形式,并在使用前立即被再溶解或悬浮。冻干形式也包括在内。BP噁唑烷酮化合物或缀合物的制剂,包括药物制剂,可以特征为是至少无菌且无热原的。这些制剂包括供人类使用和兽用的制剂。

[0184] 合适的药学上可接受的载体包括但不限于水、盐溶液、醇、阿拉伯胶、植物油、苄醇、聚乙二醇、明胶、碳水化合物诸如乳糖、直链淀粉或淀粉、硬脂酸镁、滑石粉、硅酸、粘性石蜡、芳香油、脂肪酸酯、羟甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮,其不与BP噁唑烷酮化合物或缀合物发生有害反应。

[0185] 药物制剂可以是已灭菌的,且如果需要,可以与助剂诸如润滑剂、防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、影响渗透压的盐、缓冲液、着色剂、调味剂和/或芳香族物质等等混合,其不与BP噁唑烷酮化合物或缀合物发生有害反应。

[0186] 另一制剂包括向骨移植材料或骨隙填充物中添加一种或多种BP噁唑烷酮化合物和/或缀合物,用于预防或治疗骨髓炎、种植体周围炎或假体周围感染,以及用于拔牙后的牙槽保护。

[0187] 药物制剂可以配制为与其预期的给药途径相容。给药途径的实例包括肠胃外例如静脉、皮内、皮下、口服(例如吸入)、透皮(局部)、经粘膜和直肠给药。用于肠胃外、皮内或皮下施用的溶液或悬浮液可以包括以下组分:无菌稀释剂,诸如注射用水、盐水溶液、固定油、聚乙二醇类、甘油、丙二醇或其他合成溶剂;抗细菌剂,诸如苄醇或对羟基苯甲酸甲酯;抗氧化剂,诸如抗坏血酸或亚硫酸氢钠;螯合剂,诸如乙二胺四乙酸;缓冲液,诸如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐,以及用于调节张力的试剂,诸如氯化钠或葡萄糖。pH的调节可以用酸或碱,诸如盐酸或氢氧化钠。肠胃外制剂可以封装在玻璃或塑料制成的安瓿瓶、一次性注射器或多剂量小瓶中。

[0188] 适合可注射用的制剂,包括药物制剂,可以包括无菌水性溶液(在为水溶性的情况下)或分散体以及用于即时制备无菌可注射溶液或分散体的无菌粉末。对于静脉给药,合适的载体可以包括生理盐水、抑菌水、Cremophor EM™(BASF,Parsippany,N.J.)或磷酸盐缓冲盐水(PBS)。在实现容易注射的程度上,可注射药物制剂可以是无菌的且可以是流体。可注射药物制剂在制造和储存条件下可以是稳定的,且必须在防止诸如细菌和真菌的微生物的污染作用下保存。载体可以是溶剂或分散介质,包含例如水,乙醇,如甘油、丙二醇、液态聚乙二醇的药学上可接受的多元醇以及其合适的混合物。可以例如,通过使用诸如卵磷脂的包衣,通过在分散情况下维持所需的粒度,以及通过使用表面活性剂来维持适当的流动性。对微生物作用的预防可以通过各种抗细菌和抗真菌剂来实现,例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、抗坏血酸、硫柳汞等等。在一些实施方式中,在组合物中包括等渗剂(例如糖、多元醇诸如甘露醇、山梨醇和氯化钠)可能是有用的。

[0189] 无菌可注射溶液的制备可以通过将一定量的本文所述的BP噁唑烷酮化合物或缀合物中的任何一种或多种掺入到根据需要具有本文列举的一种或几种成分的组合的合适的溶剂中,然后过滤灭菌来进行。一般来说,分散体的制备可以通过将一种或多种BP噁唑烷

酮化合物或缀合物掺入包含基础分散介质和本文列举的那些中的所需的其他成分的无菌媒介物中来进行。在用于制备无菌可注射溶液的无菌粉末的情况下，可用的制备方法的实例为真空干燥和冷冻干燥，其产生活性成分以及其先前经过无菌过滤的溶液中的任何额外的所需成分的粉末。

[0190] 全身给药也可以通过经粘膜或透皮的方式。对于经粘膜或透皮给药，可以在制剂中使用适合待渗透屏障的渗透剂。这样的渗透剂在本领域中是通常已知的，并包括，例如对于经粘膜给药的表面活性剂(detergents)、胆盐和夫西地酸衍生物。经粘膜给药可以通过使用鼻用喷雾或栓剂来完成。对于透皮给药，BP噁唑烷酮缀合物可以配制成如本领域通常已知的软膏剂、软膏、凝胶或霜剂。在一些实施方式中，一种或多种BP噁唑烷酮化合物和/或缀合物可以通过透皮递送系统施用，其可以缓慢释放BP噁唑烷酮缀合物用于经皮吸收。渗透促进剂可以用于促进条件培养基中的活性因子的透皮渗透。透皮贴剂在例如美国专利No.5,407,713;美国专利No.5,352,456;美国专利No.5,332,213;美国专利No.5,336,168;美国专利No.5,290,561;美国专利No.5,254,346;美国专利No.5,164,189;美国专利No.5,163,899;美国专利No.5,088,977;美国专利No.5,087,240;美国专利No.5,008,110;和美国专利No.4,921,475中有描述。

[0191] 对于口服给药，如本文所述的制剂可以作为胶囊剂、片剂、散剂、颗粒剂或作为混悬剂或溶液呈现。制剂可以包含常规的添加剂，诸如乳糖、甘露醇、玉米淀粉或马铃薯淀粉、粘结剂、结晶纤维素、纤维素衍生物、阿拉伯胶、玉米淀粉、明胶、崩解剂、马铃薯淀粉、羧甲基纤维素钠、磷酸氢钙、无水或淀粉甘醇酸钠、润滑剂和/或硬脂酸镁。

[0192] 对于肠胃外给药(即通过消化道以外的途径给药)，本文所述的制剂可以和与受试者血液等渗的无菌水性溶液结合。这样的制剂可以通过将活性成分(例如BP噁唑烷酮化合物或缀合物)溶解在包含诸如氯化钠、甘氨酸等的生理学相容的物质并具有与生理条件相容的缓冲pH的水中以便产生水性溶液，然后使溶液无菌来制备。制剂可以呈现在单位或多剂量容器中，诸如密封的安瓿瓶或小瓶。制剂可以通过本领域已知的注射、输注或其他方式来递送。

[0193] 对于透皮给药，本文所述的制剂可以与皮肤渗透促进剂组合，诸如丙二醇、聚乙二醇、异丙醇、乙醇、油酸、N-甲基吡咯烷酮等等，其增加了皮肤对本发明的核酸载体(vectors)的渗透性，并允许核酸载体通过皮肤渗透进血流中。本文所述的制剂和/或组合物可以进一步与高分子物质结合，诸如乙基纤维素、羟丙基纤维素、乙烯/乙酸乙烯酯、聚乙烯吡咯烷酮等等，以提供凝胶形式的组合物，其可以溶解于诸如二氯甲烷的溶剂中，蒸发至所需的粘度并然后施加至基底材料以提供贴剂。

[0194] 为了包括在骨移植替代物或骨隙填充物中以预防局部术后感染或手术后移植失败，并提供抗生素在移植部位持续局部释放，本文所述的制剂可以与任何异种移植(牛)、自体移植(自身)或同种异体移植(尸体)材料或合成骨替代物，尤其是含羟基磷灰石的物质、材料或表面组合。例如，治疗外科医生或临床医生可以在床边/诊疗椅边将粉末制剂与任何市场上现有的骨移植替代物或与自体移植物预混合。此制剂可以进一步与任何先前描述的制剂组合，并且可以与包含羟基磷灰石类、磷酸三钙类、胶原、脂肪族聚酯、聚乳酸类(PLA)、聚羟基乙酸类(PGA)、以及聚己酸内酯(PCL)、聚羟基丁酸酯(PHB)、甲基丙烯酸酯类、聚甲基丙烯酸甲酯类、树脂、单体、聚合物、松质骨同种异体移植物、人纤维蛋白、富血小板血浆、富

血小板纤维蛋白、熟石膏、磷灰石、合成羟基磷灰石、珊瑚羟基磷灰石、硅灰石(硅酸钙)、硫酸钙、生物活性玻璃、陶瓷、钛、灭活骨基质、非胶原蛋白、胶原和自溶性去抗原同种异体骨的产品组合。在此实施方式中,与BP-噁唑烷酮缀合物组合的骨移植材料可以在糊、散剂、胶泥、凝胶、水凝胶、基质、颗粒剂、颗粒、冷冻干燥粉、冷冻干燥骨、脱矿物质的冷冻干燥骨、新鲜或新鲜冷冻骨、皮髓质混合物、丸粒、条、栓塞剂(plugs)、膜、重构以形成湿糊的冻干粉、小球、海绵、块、小块(morsels)、棒、楔、水泥(cements)或无定形颗粒的制剂中;这些之中,许多也可以在可注射制剂中或作为两种或更多种上述制剂的组合(例如海绵的可注射糊)。

[0195] 在另一实施方式中,一种或多种BP-噁唑烷酮化合物或缀合物可以与包含天然或重组生长因子诸如转化生长因子-β(TGF-β)、血小板衍生生长因子(PDGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)和/或骨形态生成蛋白(BMP)的基于因子的骨移植物组合。在另一实施方式中,如本文所述的一种或多种BP噁唑烷酮化合物或缀合物可以与包括胚胎干细胞和/或成体干细胞、组织特异性干细胞、造血干细胞、表皮干细胞、上皮干细胞、牙龈干细胞、牙周膜干细胞、脂肪干细胞、骨髓干细胞和血干细胞的用于再生医学和牙医学的基于细胞的骨移植物组合。因此,具有骨传导、骨诱导、骨促进、骨生成或其任意组合的特性的骨移植物可以与一种或多种BP噁唑烷酮化合物或缀合物组合用于临床或治疗性用途。

[0196] 剂型

[0197] 本文所述的BP噁唑烷酮化合物、缀合物和制剂可以以单位剂量形式提供,诸如片剂、胶囊剂、单剂量注射或输注小瓶,或作为如上述制剂中的预定剂量用于与骨移植材料混合。在适当的情况下,可以将本文所述的剂型微囊化。剂型还可以制备成延长或维持任何成分的释放。在一些实施方式中,复合活性剂可以是被延迟释放的成分。在其他实施方式中,辅助成分的释放被延迟。用于延迟释放成分的合适的方法包括但不限于将成分包衣或包埋在聚合物、蜡、凝胶等材料中。延迟释放剂量制剂可以按标准参考文献中所述来制备,诸如"Pharmaceutical dosage form tablets,"eds.Liberman et.al.(New York,Marcel Dekker,Inc.,1989),"Remington-The science and practice of pharmacy",20th ed.,Lippincott Williams&Wilkins,Baltimore,MD,2000,和"Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems",6th Edition,Ansel et al.,(Media,PA:Williams and Wilkins,1995)。这些参考文献提供了用于制备片剂和胶囊剂以及片剂和丸粒、胶囊剂和颗粒剂的延迟释放剂型的赋形剂、材料、设备和工艺。延迟释放可为从约一小时至约3个月或更长的任何时间。

[0198] 包衣可以由不同比率的水溶性聚合物、不溶于水的聚合物和/或pH依赖性聚合物、有或没有不溶于水的/水溶性非聚合赋形剂来形成,以产生所需的释放曲线。包衣可以应用于剂型(基质或简单)上,其包括但不限于片剂(压缩有或没有包被后的珠)、胶囊剂(有或没有包被后的珠)、珠、颗粒组合物,配制为(但不限于)混悬剂形式或喷撒剂型的成分本身。

[0199] 合适的包衣材料的实例包括但不限于纤维素聚合物,诸如乙酸邻苯二甲酸纤维素、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和乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素;聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯、丙烯酸聚合物和共聚物,以及可商购的商品名为EUDRAGIT®(Roth Pharma,Westerstadt,德国)的甲基丙酸烯树脂、玉米醇溶蛋白、虫胶和多糖。

[0200] 有效量

[0201] 制剂可以包含有效量的本文所述的BP噁唑烷酮缀合物(有效抑制和/或杀死细菌)。在一些实施方式中,本文所述的BP噁唑烷酮化合物或缀合物的有效量的范围为从约0.001pg至约1,000g或更多。在一些实施方式中,本文所述的BP噁唑烷酮化合物或缀合物的有效量的范围可以为从约0.001mg/kg体重至约1,000mg/kg体重。在又其他实施方式中,BP噁唑烷酮化合物或缀合物的有效量的范围可以为从总制剂的约1%w/w至约99%或更多w/w、w/v或v/v。在一些实施方式中,BP噁唑烷酮化合物或缀合物的有效量可有效杀死作为骨髓炎及其全部亚型(例如糖尿病足骨髓炎)、颌骨坏死和牙周炎的致病物的细菌,包括但不限于葡萄球菌属(Staphylococcus)、假单胞菌属(Pseudomonas)、凝聚杆菌属(Aggregatibacter)、放线菌属(Actinomyces)、链球菌属(Streptococcus)、嗜血杆菌属(Haemophilus)、沙门氏菌属(Salmonella)、沙雷氏菌属(Serratia)、肠杆菌属(Enterobacter)、梭杆菌属(Fusobacterium)、拟杆菌属(Bacteroides)、卟啉单胞菌属(Porphyromonas)、普氏菌属(Prevotella)、韦永氏球菌属(Veillonella)、弯曲杆菌属(Campylobacter)、消化链球菌属(Peptostreptococcus)、艾肯菌属(Eikenella)、密螺旋体属(Treponema)、戴阿利斯特杆菌属(Dialister)、微单胞菌属(Micromonas)、耶尔森氏菌属(Yersinia)、坦纳菌属(Tannerella)和埃希氏杆菌属(Escherichia)的任何菌株或菌种。

[0202] 使用BP噁唑烷酮化合物和缀合物的方法

[0203] 可以向有此需要的受试者给药一定量(包括有效量)的本文所述的BP噁唑烷酮化合物、缀合物及其制剂。在一些实施方式中,有此需要的受试者可患有骨感染、疾病、疾患或其症状。在一些实施方式中,有此需要的受试者可能疑似患有或另外容易患上骨感染、疾病、疾患或其症状。在一些实施方式中,有此需要的受试者可能有发展为骨髓炎、骨坏死、假体周围感染和/或种植体周围炎的风险。在实施方式中,疾病或疾患可以为骨髓炎及其所有亚型、骨坏死、种植体周围炎或牙周炎。在一些实施方式中,有此需要的受试者具有被微生物(诸如细菌)感染的骨。在一些实施方式中,细菌可以是葡萄球菌属、假单胞菌属、凝聚杆菌属、放线菌属、链球菌属、嗜血杆菌属、沙门氏菌属、沙雷氏菌属、肠杆菌属、梭杆菌属、拟杆菌属、卟啉单胞菌属、普氏菌属、韦永氏球菌属、弯曲杆菌属、消化链球菌属、艾肯菌属、密螺旋体属、戴阿利斯特杆菌属、微单胞菌属、耶尔森氏菌属、坦纳菌属和埃希氏杆菌属的任何菌株或菌种。在一些实施方式中,细菌可以形成生物膜。在一些实施方式中,可以通过向有此需要的受试者给药一定量(诸如有效量)的本文所述的BP噁唑烷酮化合物、缀合物或制剂来治疗有此需要的受试者中的骨髓炎。在一些实施方式中,本文所提供的组合物、化合物和制剂可以用于骨坏死治疗和/或预防、牵张成骨、裂隙修复、关键性上牙槽缺损的修复、颌骨重建以及骨和/或关节的任何其他重建或修复。

[0204] BP噁唑烷酮化合物和缀合物的给药不限于单一途径,而可以包括通过多种途径给药。例如,除其他之外,示例性通过多种途径的给药包括皮内和肌肉内给药的组合,或皮内和皮下给药的组合。多种给药可以是顺序的或同时的。通过多种途径施用的其他模式对于本领域技术人员来说将是显而易见的。

[0205] 药物制剂可以通过允许药剂在体内对受试者发挥其作用的任何合适的方法向受试者给药。例如,本文所述的制剂和化合物和组合物可以通过已知的程序向受试者给药,包括但不限于通过口服给药、舌下或口含给药、肠胃外给药、透皮给药、通过吸入、通过鼻腔递送、经阴道、经直肠和肌肉内。本文所述的制剂和化合物和组合物可以经肠胃外给药,通过

筋膜外、囊内、皮内(intracutaneous)、皮下、皮内、鞘内、肌肉内、腹腔内、胸骨内、血管内、静脉、薄壁组织和/或舌下递送。递送可以为通过注射、输注、导管递送或其他一些方式，诸如通过片剂或喷雾。在手术部位处抗感染骨移植材料的情况下，也可以通过诸如羟基磷灰石或骨的载体进行递送。可以通过与骨移植材料附连或其他结合进行递送。

[0206] 实施例

[0207] 现已描述了本公开的实施方式，一般来说，以下实施例描述了本公开的一些额外的实施方式。虽然结合以下实施例和相应的文本及附图对本公开的实施方式进行了描述，但不旨在将本公开的实施方式限制于此说明。相反，意图是覆盖包括在本公开的实施方式的精神和范围内的所有可替代方案、修改和等同物。

[0208] 在任何一个或多个方面，缀合物的BP可以是药理惰性BP。可以与如本文所述的噁唑烷酮缀合的药理惰性BP的实例在图2中示出。作为实例，用于缀合的惰性BP系列(图2)可以是4-羟基苯基乙叉基BP(图2A)或4-氨基苯基乙叉基BP(图2E)。另外的类似物，诸如羟基BP(图2B和2F)(更高的矿物亲和力)和甲基BP(图2C和2G)(较低的矿物亲和力)可以用于调节骨处的BP-Ab缀合物的浓度。具有不同链长的苯基烷基BP，诸如在图2D和2H中示出的(丙基或丁基对比乙基或苯基)也可以用于优化缀合化学产率和缀合物稳定性。

[0209] 作为实例，具有高或中等药理活性的BP，例如在图3中描绘的依替膦酸、亚甲基羟基双膦酸(MHDP)、帕米膦酸、阿仑膦酸、利塞膦酸、唑来膦酸、米诺膦酸等也可用于缀合以提供研究充分的保护免受骨丧失和骨感染的双膦酸组分或双重活性剂，因为已知骨吸收发生在感染部位。

[0210] 作为实例，本发明缀合物和化合物的抗微生物剂可以是本文式(5)的噁唑烷酮类似物或图5所示的任何噁唑烷酮剂。噁唑烷酮抗微生物或抗生素剂可以是噁唑烷酮的取代基或衍生物。例如，在利奈唑胺的情况下，末端酰胺基或氨基取代的羰基基团可以被接头取代，以提供脱乙酰(或脱乙酰)利奈唑胺作为活性剂的释放。同样可以应用于羟哌噁酮、雷德唑胺、ranbezolid和sutezolid。噁唑烷酮抗微生物剂仍然是用于治疗成人的皮肤感染的支柱，特地唑胺(TD，图5)或利奈唑胺(LD，图5)。将活性抗微生物或抗生素化合物如TD或LD引入BP分子可以增强其结合至、集中于感染的骨(通常难于治疗的高骨转换部位)和被感染的骨(通常难于治疗的高骨转换部位)保留的能力。本公开的一些双膦酸-噁唑烷酮缀合物在图6中例示。

[0211] 在图7所描绘的合成方案中例示了BP-接头-特地唑胺(BP-L-TD，L：-OC(O)N-)缀合物的合成。该化学过程也适用于其他噁唑烷酮，诸如羟哌噁酮、泊西唑利德等。

[0212] 在图8所描绘的合成方案中例示了BP-接头-脱乙酰利奈唑胺(BP-L-dLD，L：-OC(O)N-)缀合物的合成。此化学过程也适用于其他脱乙酰噁唑烷酮，诸如羟哌噁酮、雷德唑胺、ranbezolid和sutezolid等。

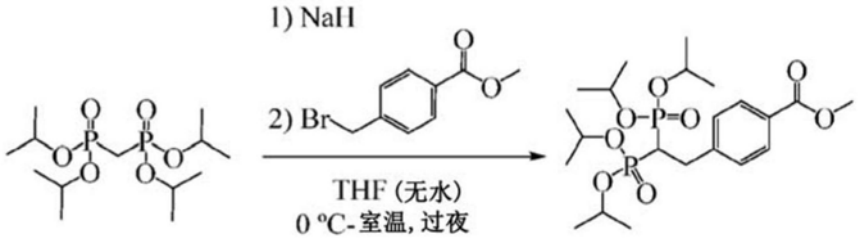
[0213] 在图9所描绘的合成方案中例示了BP-接头-特地唑胺(BP-L-TD，L：-OC(O)O-)缀合物的合成。此化学过程也适用于其他噁唑烷酮，诸如羟哌噁酮、泊西唑利德等。

[0214] 在图10所描绘的合成方案中例示了BP-接头-脱乙酰利奈唑胺(BP-L-dLD，L：-NC(O)N-)缀合物的合成。此化学过程也适用于其他脱乙酰噁唑烷酮，诸如羟哌噁酮、雷德唑胺、ranbezolid和sutezolid等。

[0215] 作为实例，可释放接头可以是氨基甲酸酯键、氨基甲酸芳酯、氨基甲酸苯酯键、硫

代氨基甲酸酯、二硫代氨基甲酸酯或腙键。这些BP-Ab缀合物在体内注射之后在血流中是稳定的，但在骨表面处不稳定以以有效浓度释放抗微生物剂，提供可检测的抗细菌活性。可以通过改变苯基烷基BP的链长或使用不同的骨亲和力BP来调整抗微生物剂的释放速率和相对于给药量的定位于表面的药物量。

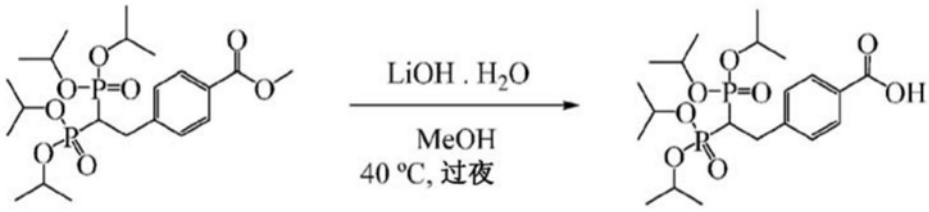
[0216] BP-接头-特地唑胺(BP-L-TD,L:-OC(O)N-)缀合物和(BP-L-TD,L:-C(O)O-)缀合物的详细合成可以如下：

[0217] 

1

[0218] 4-(2,2-双(二异丙氧基磷酰基)乙基)苯甲酸甲酯(1)

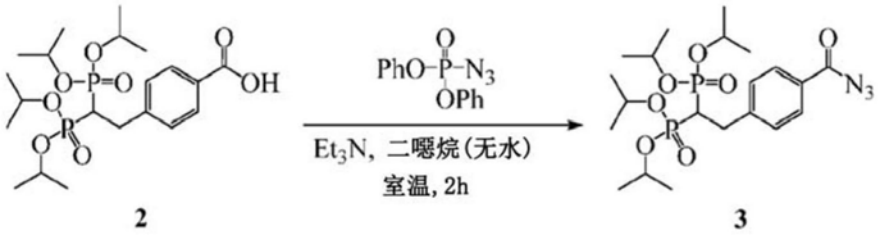
[0219] 在氮气气氛下，在250mL圆底烧瓶中，将THF(35mL)添加到NaH在矿物油中的60％分散体(0.976g,24.40mmol)中。将悬浮液冷却至0℃，同时搅拌，并逐渐添加亚甲基双膦酸四异丙酯(6.480mL,20.33mmol)。使反应达到环境温度，且一旦停止从反应混合物中冒出氢气气泡，就将溶液再次冷却至0℃。将4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(4.660g,20.33mmol)溶解于THF(35mL)，并逐滴添加到反应中。使所得溶液搅拌过夜，同时缓慢地达到环境温度。然后，将反应混合物冷却至0℃并用MeOH(2mL)淬灭。将$NH_4Cl_{(水溶液)}$(1M,80mL)添加至粗品中，并将产物用DCM(3×100mL)萃取，将合并的有机物用盐水(100mL)洗涤，在$MgSO_4$上干燥，过滤、在减压下浓缩，并通过使用ACN:$CHCl_3$梯度(0-100％)的硅胶柱色谱法纯化，得到1，为澄清油(58％产率)。

[0220] 

1 2

[0221] 4-(2,2-双(二异丙氧基磷酰基)乙基)苯甲酸(2)

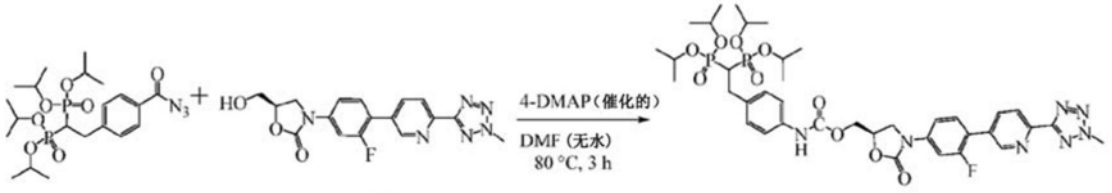
[0222] 向100mL圆底烧瓶中的1(1.968g,3.996mmol)在MeOH(20mL)中的溶液中添加LiOH·H_2O(0.838g,19.98mmol)，并将所得溶液在室温下搅拌过夜。蒸发反应混合物至干燥，将残留物溶解于水(70mL)中，并缓慢添加$HCl_{(水溶液)}$(1M)以达到pH 3。用$CHCl_3$(3×60mL)萃取所得混合物。将合并的有机物在$MgSO_4$上干燥，并在减压下浓缩，得到稠的淡黄色油，其在冰箱中变成灰白色固体(100％产率)。

[0223] 

2 3

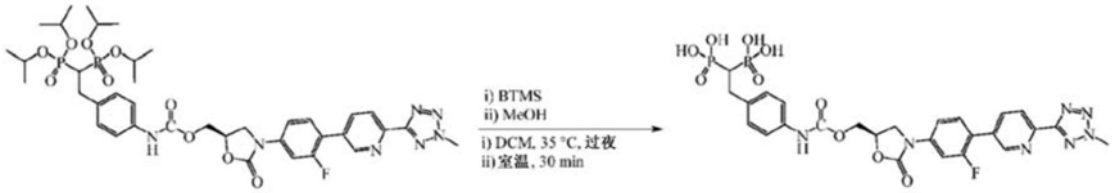
[0224] (2-(4-(叠氮基羰基)苯基)乙-1,1-二基)双(膦酸)四异丙酯(3)

[0225] 将化合物2(1.913g,3.998mmol)溶解于无水二噁烷(19mL)中。添加二苯基磷酰基叠氮化物(1.100g,3.998mmol)和三甲胺(0.445g,4.400mmol),并使反应在室温下搅拌2小时。向反应混合物中添加超纯去离子水(20ml),并使用己烷(4×40mL)萃取产物。将己烷萃取物合并、经$MgSO_4$干燥、过滤以及在真空下浓缩,得到4,其无需进一步纯化即可使用(92%产率)。

[0226] 

3 特地唑胺 4

[0227] 在用N_2冲洗的8Dr玻璃小瓶中,将化合物3(84.00mg,0.167mmol)和特地唑胺(61.80mg,0.167mmol)溶解于无水DMF(1.5mL)中,并将催化量的DMAP(8.200mg,0.067mmol)添加到溶液中。用箔覆盖反应小瓶并将其在80℃下搅拌3小时。用TLC(1:1ACN/$CHCl_3$)监测反应进程。在减压下去除溶剂,并通过使用ACN:$CHCl_3$梯度(25-50%)的硅胶柱色谱法纯化,得到4,为白色泡沫(81%产率)。

[0228] 

4 5

[0229] (R)-(2-(4-(((((3-(3-氟-4-(6-(2-甲基-2H-四唑-5-基)吡啶-3-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲氧基)羰基)氨基)苯基)乙-1,1-二基)双(膦酸)(5)

[0230] 在8Dr玻璃小瓶中,将化合物4(0.104g,0.123mmol)溶解在DCM(1.5mL)中,并添加BTMS(324.5μL,2.459mmol)。将小瓶加盖并在35℃下加热过夜,同时用箔覆盖并搅拌。第二天,在真空下去除溶剂,并用MeOH(3mL)淬灭粗品。在室温下搅拌所得溶液30分钟。在减压下去除溶剂,并将产物在MeOH中沉淀,并将所得悬浮液使用中级多孔玻璃漏斗过滤。用MeOH进一步洗涤所得固体,以得到淡黄色粉末(81%产率)。

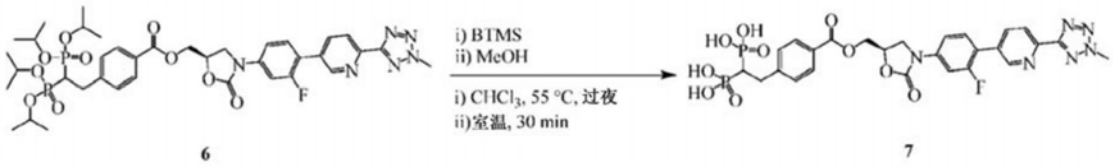
[0231] 

2 特地唑胺 6

[0232] 4-(2,2-双(二异丙氧基磷酰基)乙基)苯甲酸(R)-(3-(3-氟-4-(6-(2-甲基-2H-四

唑-5-基)吡啶-3-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲酯(6)

[0233] 在用N_2冲洗的1.5Dr玻璃小瓶中,将化合物2(100mg,0.209)、特地唑胺(77.4mg,0.209mmol)和EDC(64.9mg,0.418mmol)溶解于无水DMF(2mL)中,并将催化量的4-DMAP(28.1mg,0.230mmol)添加到溶液中。用箔覆盖反应小瓶并将其在室温下搅拌过夜。用TLC(1:1ACN/$CHCl_3$)监测反应进程。在减压下去除溶剂,并通过使用1:1CAN/$CHCl_3$混合物作为洗脱液的硅胶柱色谱法纯化,得到6,为淡黄色粘性油(产率95%)。

[0234] 

6 7

[0235] (R)-(2-(4-(((3-(3-氟-4-(6-(2-甲基-2H-四唑-5-基)吡啶-3-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲氧基)羰基)苯基)乙-1,1-二基)双(膦酸)(7)

[0236] 在1Dr玻璃小瓶中,将化合物6(0.096g,0.116mmol)溶解在氯仿(1mL)中,并添加BTMS(610μL,4.62mmol)。将小瓶加盖并在55℃下加热过夜,同时用箔覆盖并搅拌。第二天,在真空下去除溶剂,并用MeOH(2mL)淬灭粗品。在室温下搅拌所得溶液30分钟。在减压下去除溶剂,并将产物在MeOH中沉淀,并将所得悬浮液使用中级多孔玻璃漏斗过滤。用MeOH进一步洗涤所得固体,以得到黄色粉末(70%产率)。

[0237] 在图11所描绘的合成方案中例示了BP-接头-特地唑胺(BP-L-TD,L:-OC(S)N-)缀合物的合成。此化学过程也适用于其他噁唑烷酮,诸如羟哌噁酮、泊西唑利德等。

[0238] 在图12所描绘的合成方案中例示了BP-接头-利奈唑胺(BP-L-dLD,L:-OC(S)N-)缀合物的合成。此化学过程也适用于其他其他脱乙酰噁唑烷酮,诸如羟哌噁酮、雷德唑胺、ranbezolid和sutezolid等。

[0239] 在图13所描绘的合成方案中例示了BP-接头-利奈唑胺(BP-L-dLD,L:-SC(O)N-)缀合物的合成。此化学过程也适用于其他其他脱乙酰噁唑烷酮,诸如羟哌噁酮、雷德唑胺、ranbezolid和sutezolid等。

[0240] 在图14所描绘的合成方案中例示了BP-接头-利奈唑胺(BP-L-dLD,L:-SC(S)N-)缀合物的合成。此化学过程也适用于其他其他脱乙酰噁唑烷酮,诸如羟哌噁酮、雷德唑胺、ranbezolid和sutezolid等。

[0241] 在图15所描绘的合成方案中例示了BP-接头-利奈唑胺(BP-L-dLD,L:-NC(S)N-)缀合物的合成。此化学过程也适用于其他其他脱乙酰噁唑烷酮,诸如羟哌噁酮、雷德唑胺、ranbezolid和sutezolid等。

[0242] 下表1描绘了使用标准测定的针对聚苯乙烯孔中的实验病原体的抗微生物剂敏感性结果,其中M-米诺环素;C-环丙沙星;X-莫昔沙星;T-特地唑胺;V-万古霉素;BCT-双膦酸-氨基甲酸酯-特地唑胺缀合物(BP-L-TD,L:-NC(O)O-,如图6所例示的);BET-双膦酸-酯-特地唑胺缀合物((BP-L-TD,L:-C(O)O-,如图6续(19)所例示的);*抗微生物剂活性谱未涵盖此特定病原体,并且不支持抗特定细菌的用途。

[0243] 表1

[0244]

抗微生物剂[μg/mL]														
	M		C		X		T		V		BCT		BET	
微生物病原体	MIC	MBEC	MIC	MBEC	MIC	MBEC	MIC	MBEC	MIC	MBEC	MIC	MBEC	MIC	MBEC
金黄色葡萄球菌	0.25	16	0.5	32	0.05	0.5	0.5	8	1	8	16	32	4	16
Aa	2	8	0.5	8	0.05	0.1	*	*	*	*	*	*	*	*

[0245] 图16描绘了用抗金黄色葡萄球菌的测试化合物的预防性羟基磷灰石(HA)实验的结果。BET缀合物(BP-L-TD,L:-C(O)O-,如图6续(19)所例示的)在预防葡萄球菌细胞生长方面显示出统计学上显著的功效。(K-W测试,*p<0.01;比较物＝对照)。使用标准测定获得结果。

[0246] 图17描绘了用抗金黄色葡萄球菌生物膜的测试化合物的HA根除实验的结果。除万古霉素和米诺环素外,所有测试的化合物在根除葡萄球菌细胞方面均显著有效。(K-W测试,*p<0.01;比较物＝对照)。BET缀合物是BP-L-TD,L:-C(O)O-,如图7续(19)所例示的)。还通过使用标准测定获得结果。

[0247] 图18A描绘了在我们的离体预防性实验设置中,将大鼠股骨引入到金黄色葡萄球菌的溶液之后用抗生素或缀合物饱和的大鼠股骨的图片。骨越呈红色,在这些区域表面上附着的葡萄球菌生物膜就越多。股骨1-阴性对照样品(无抗微生物剂、无葡萄球菌);2-阳性对照样品(不添加抗微生物剂、葡萄球菌溶液);3-用特地唑胺饱和的骨并将骨引入到葡萄球菌溶液中;4-用环丙沙星饱和的骨并将骨引入到葡萄球菌溶液中;5-用BET缀合物(BP-L-TD,L:-C(O)O-,如图7续(19)例示的)饱和的骨并将骨引入到葡萄球菌溶液中;图18B描绘了金黄色葡萄球菌生物膜预防和根除设置,缀合物BET显著地预防或根除了离体股骨的生物膜生长,如单独的特地唑胺一样,其中在两种设置中用BET缀合物观察最大功效(K-W测试,*p<0.01;比较物＝对照)。

[0248] 本文的比率、浓度、量和其他数值数据可以以范围格式表示。应当理解,这样的范围格式是为了方便和简洁而使用,并且应该以灵活的方式解释为不仅包括明确列举为范围限值的数值,而且还包括所有单独的数值或包括在该范围内的子范围,就像每个数值和子范围都被明确列举一样。为了说明,“约0.1％至约5％”的浓度范围应当解释为不仅包括约0.1％至约5％的明确列举的浓度,而且还包括单独的浓度(例如1％、2％、3％和4％)以及指定范围内的子范围(例如0.5％、1.1％、2.2％、3.3％和4.4％)。在实施方式中,术语“约”可以包括根据数值的有效数字的惯例舍入。另外,短语“约‘x’至‘y’”包括“约‘x’至约‘y’”。

[0249] 应当强调的是,上述实施方式仅仅是可能的实现方式的实例。在不脱离本公开的原理的情况下,可以对上述实施方式进行许多变化和修改。所有这样的修改和变化旨在被包括在本公开的范围内的本文中,并由以下权利要求保护。

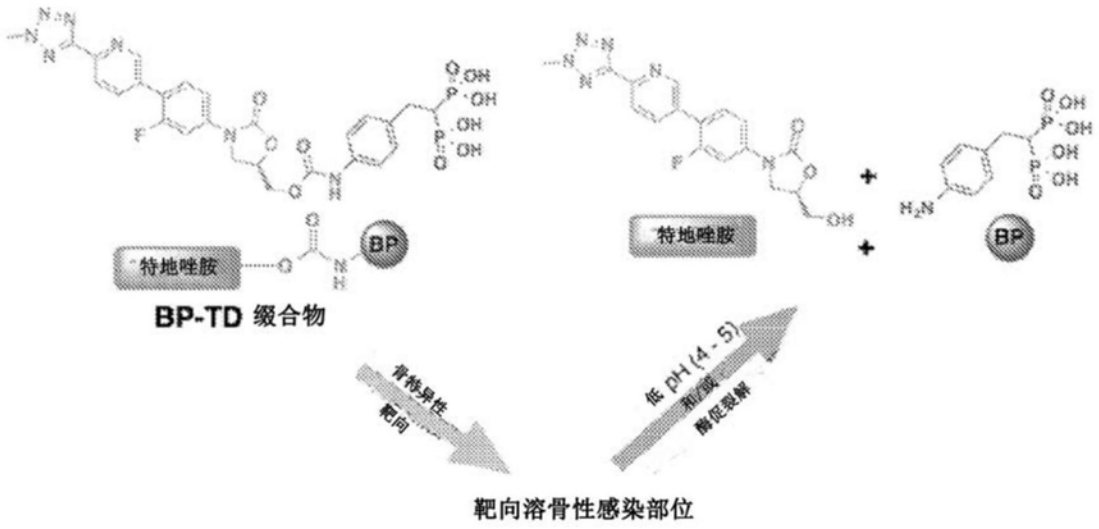

特地唑胺
BP
BP-TD 缀合物
特地唑胺
BP
骨特异性
靶向
低 pH (4 - 5)
和/或
酶促裂解
靶向溶骨性感染部位

图1

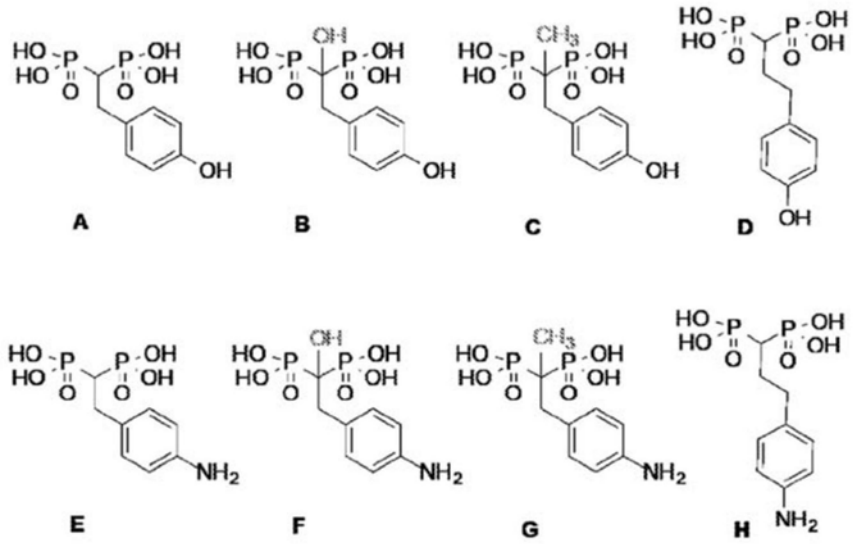

A
B
C
D
E
F
G
H

图2

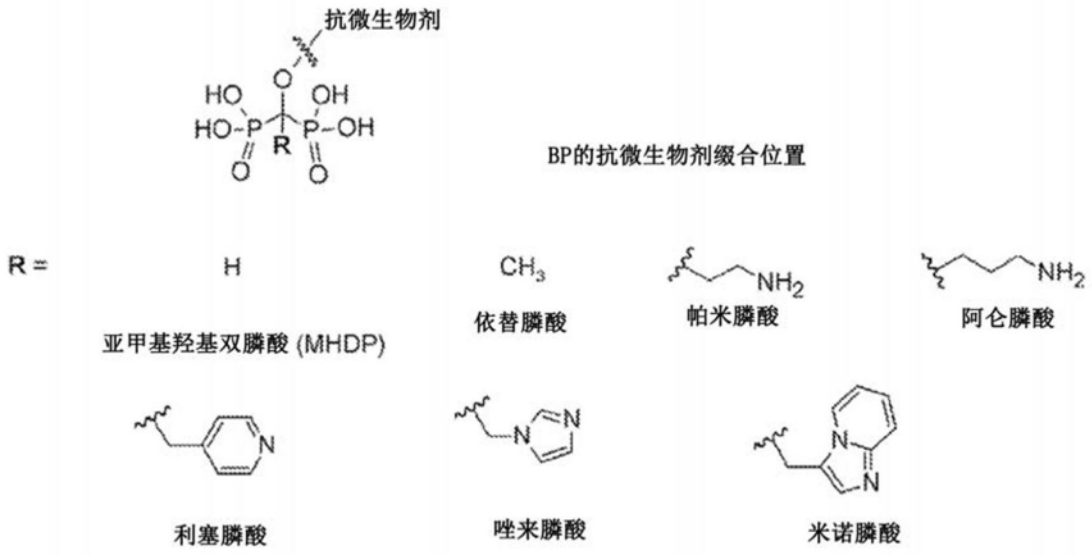

抗微生物剂
BP的抗微生物剂缀合位置
R =
H
CH3
NH2
NH2
亚甲基羟基双膦酸 (MHDP)
依替膦酸
帕米膦酸
阿仑膦酸
利塞膦酸
唑来膦酸
米诺膦酸

图3

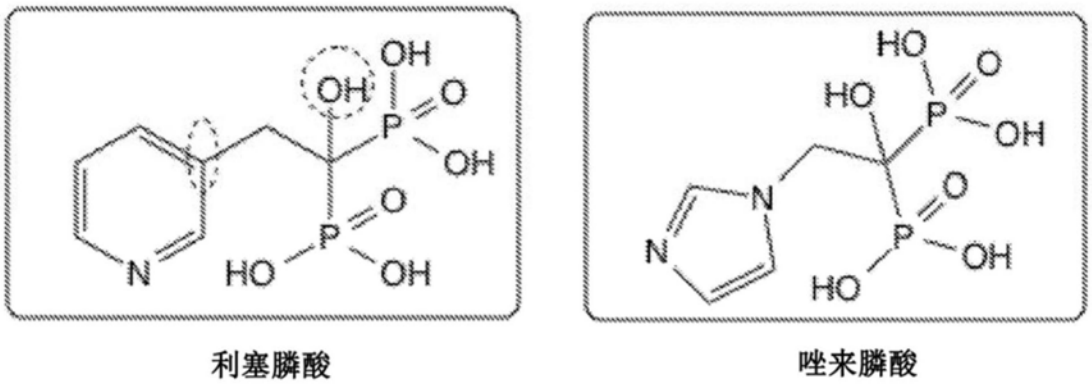

利塞膦酸
唑来膦酸

图4A

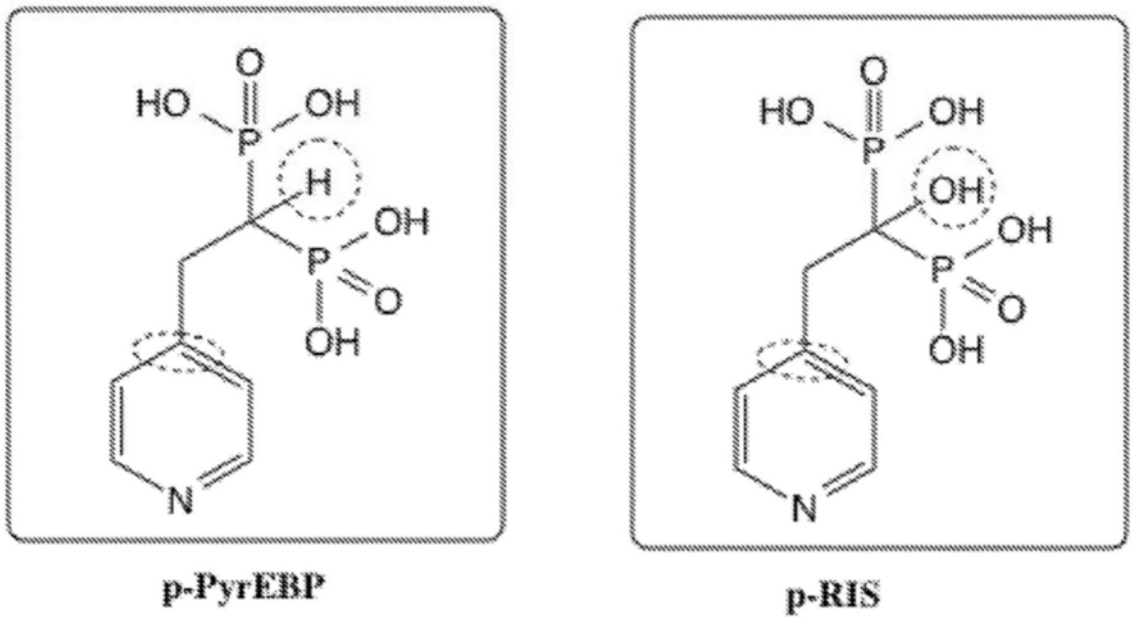

p-PyrEBP
p-RIS

图4B

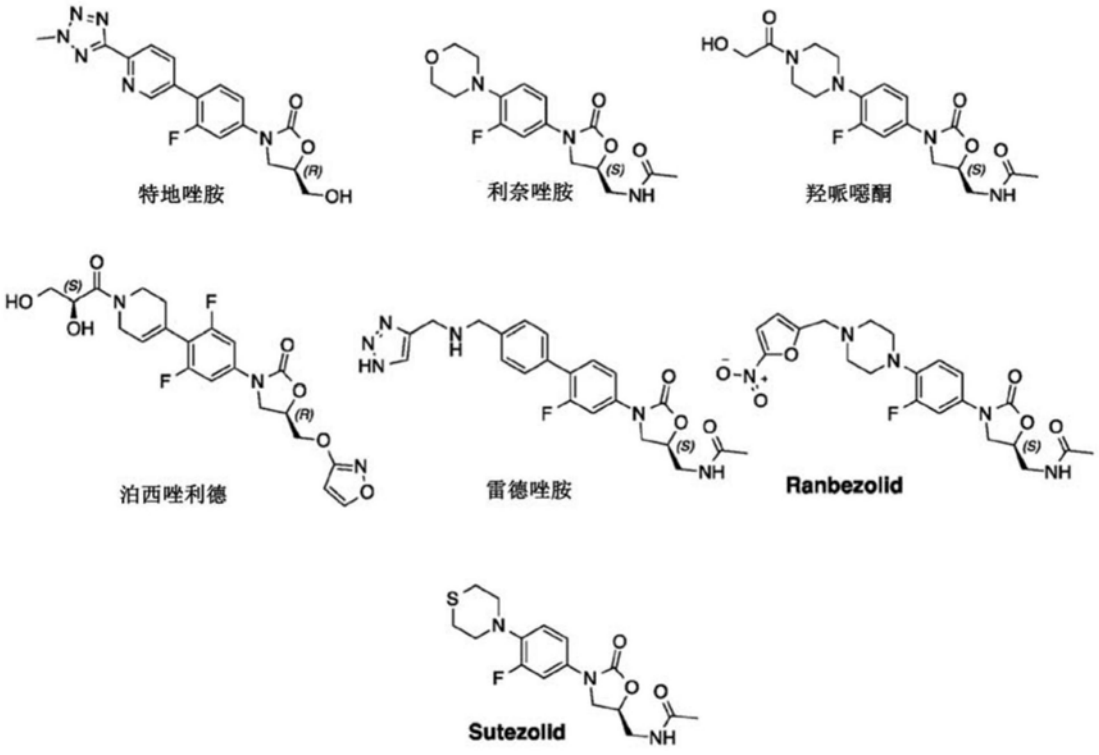

特地唑胺
利奈唑胺
羟哌噁酮
泊西唑利德
雷德唑胺
Ranbezolid
Sutezolid

图5

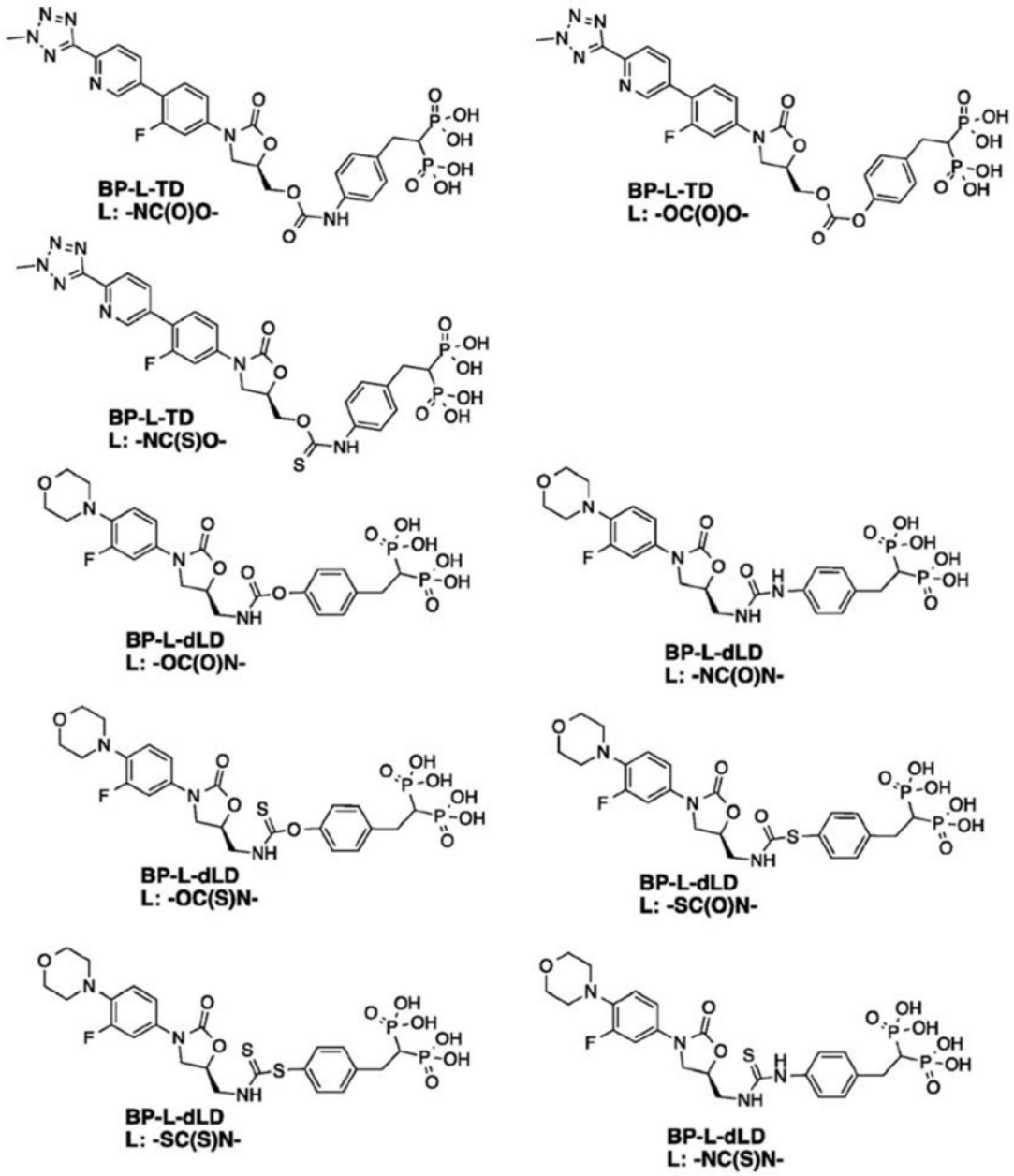

BP-L-TD
L: -NC(O)O-
BP-L-TD
L: -OC(O)O-
BP-L-TD
L: -NC(S)O-
BP-L-dLD
L: -OC(O)N-
BP-L-dLD
L: -NC(O)N-
BP-L-dLD
L: -OC(S)N-
BP-L-dLD
L: -SC(O)N-
BP-L-dLD
L: -SC(S)N-
BP-L-dLD
L: -NC(S)N-

图6

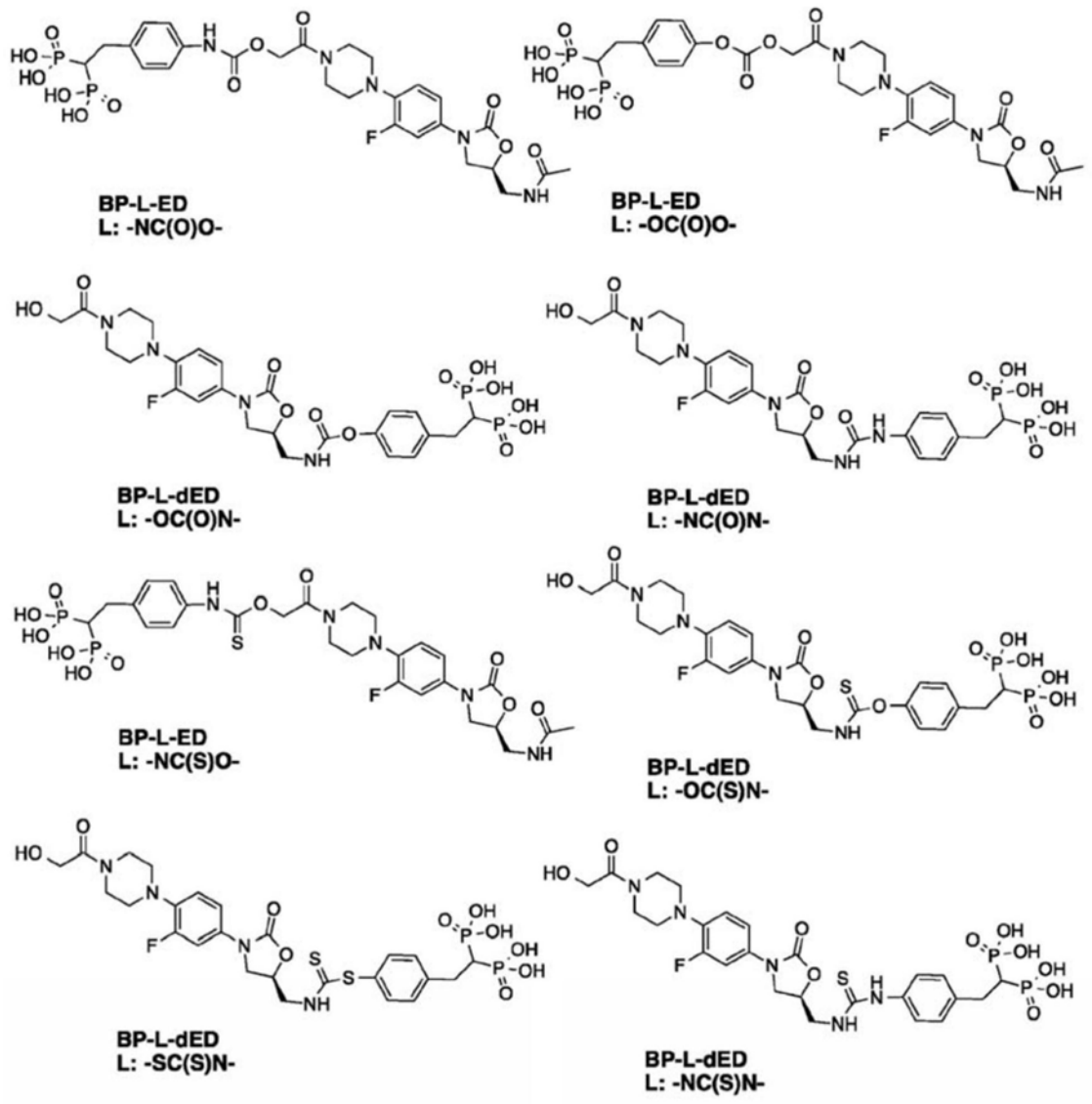

BP-L-ED
L: -NC(O)O-
BP-L-ED
L: -OC(O)O-
BP-L-dED
L: -OC(O)N-
BP-L-dED
L: -NC(O)N-
BP-L-ED
L: -NC(S)O-
BP-L-dED
L: -OC(S)N-
BP-L-dED
L: -SC(S)N-
BP-L-dED
L: -NC(S)N-

图6续(1)

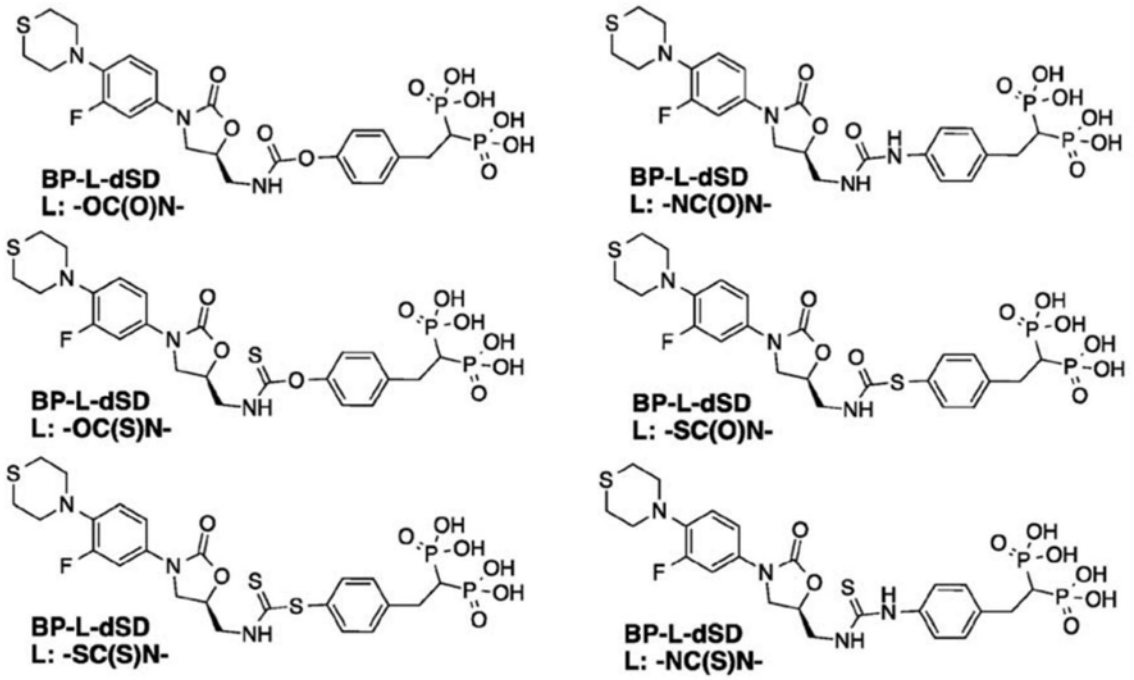

BP-L-dSD
L: -OC(O)N-
BP-L-dSD
L: -NC(O)N-
BP-L-dSD
L: -OC(S)N-
BP-L-dSD
L: -SC(O)N-
BP-L-dSD
L: -SC(S)N-
BP-L-dSD
L: -NC(S)N-

图6续(2)

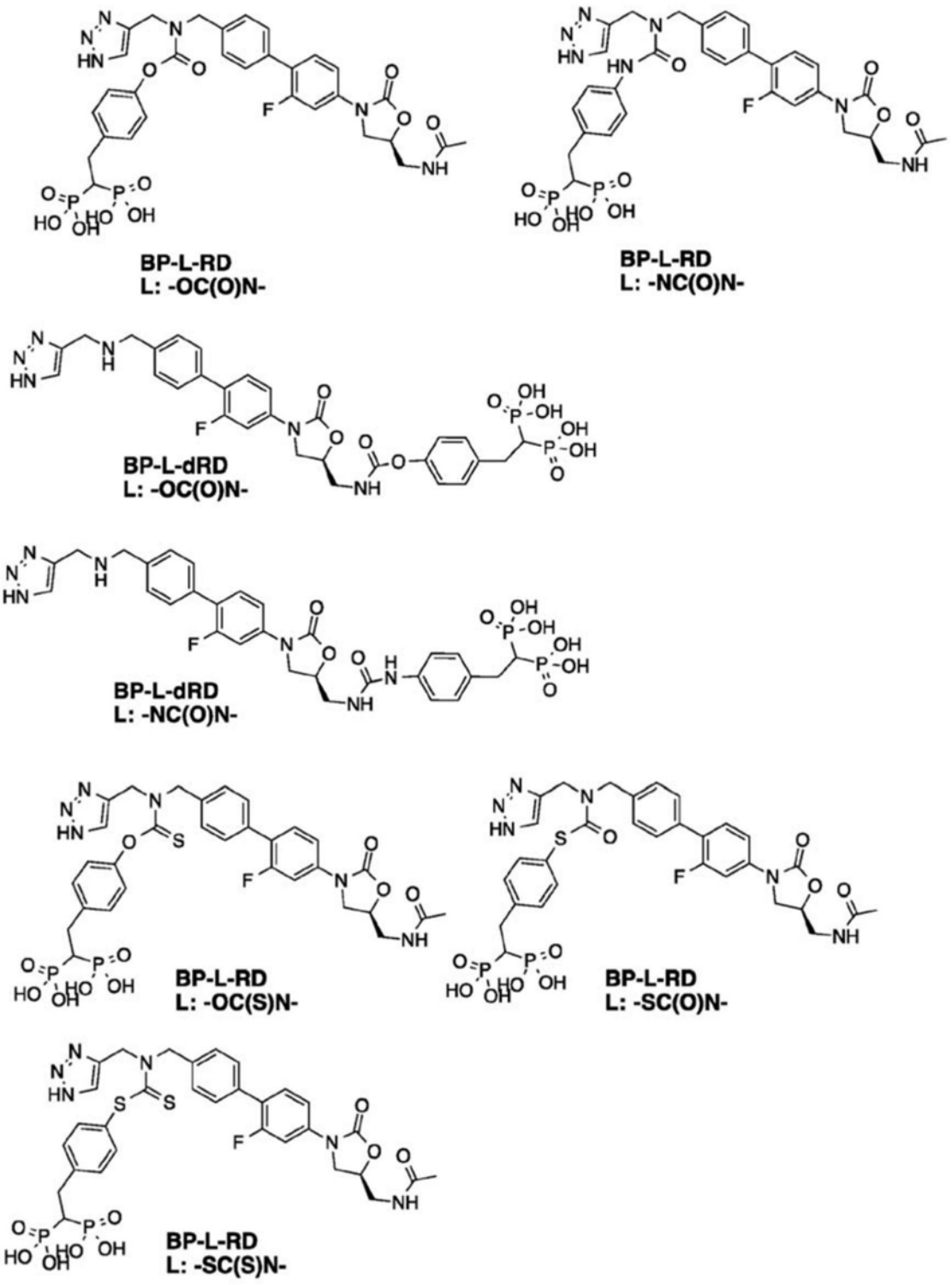

BP-L-RD
L: -OC(O)N-
BP-L-RD
L: -NC(O)N-
BP-L-dRD
L: -OC(O)N-
BP-L-dRD
L: -NC(O)N-
BP-L-RD
L: -OC(S)N-
BP-L-RD
L: -SC(O)N-
BP-L-RD
L: -SC(S)N-

图6续(3)

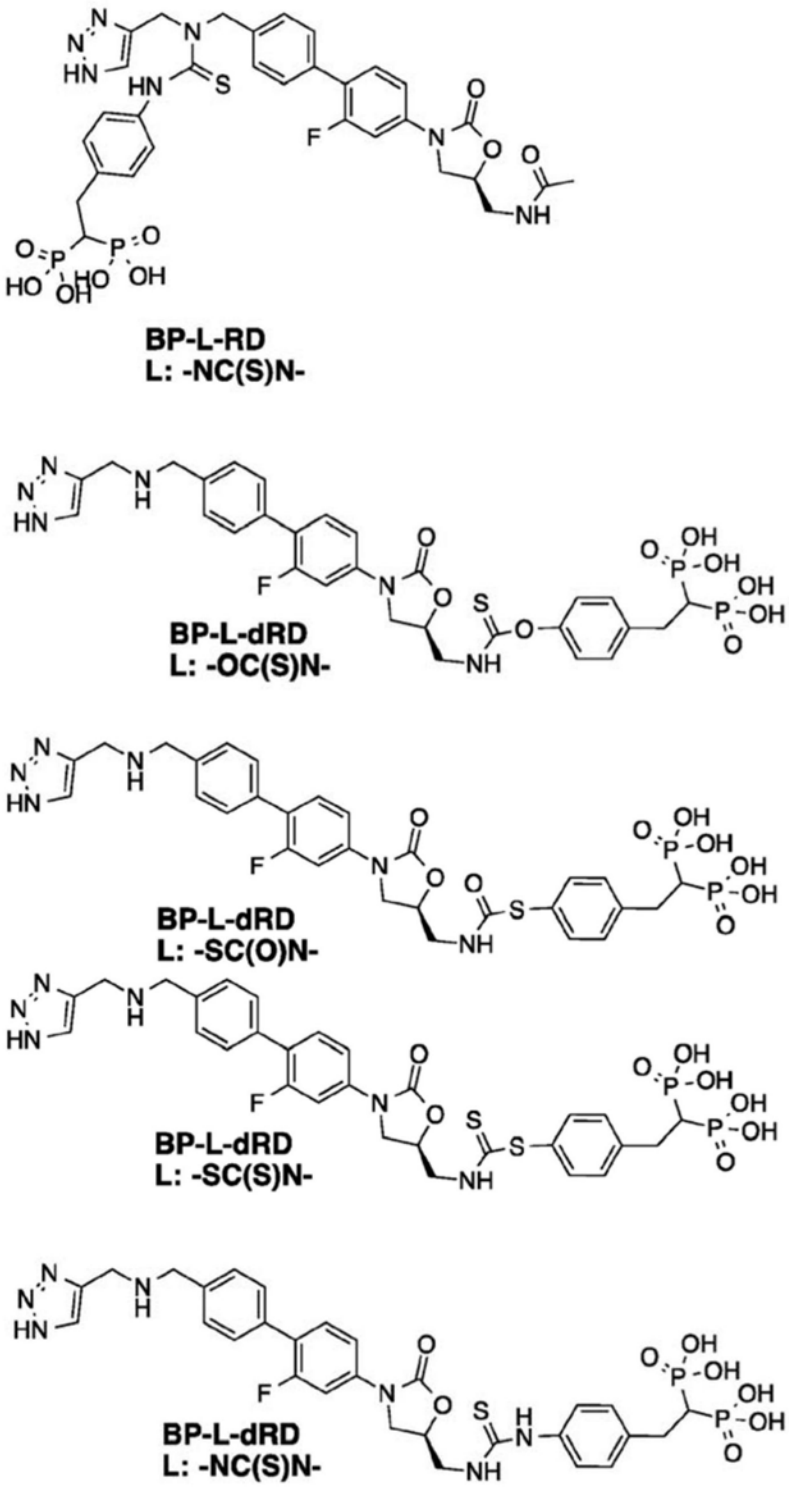

BP-L-RD
L: -NC(S)N-
BP-L-dRD
L: -OC(S)N-
BP-L-dRD
L: -SC(O)N-
BP-L-dRD
L: -SC(S)N-
BP-L-dRD
L: -NC(S)N-

图6续(4)

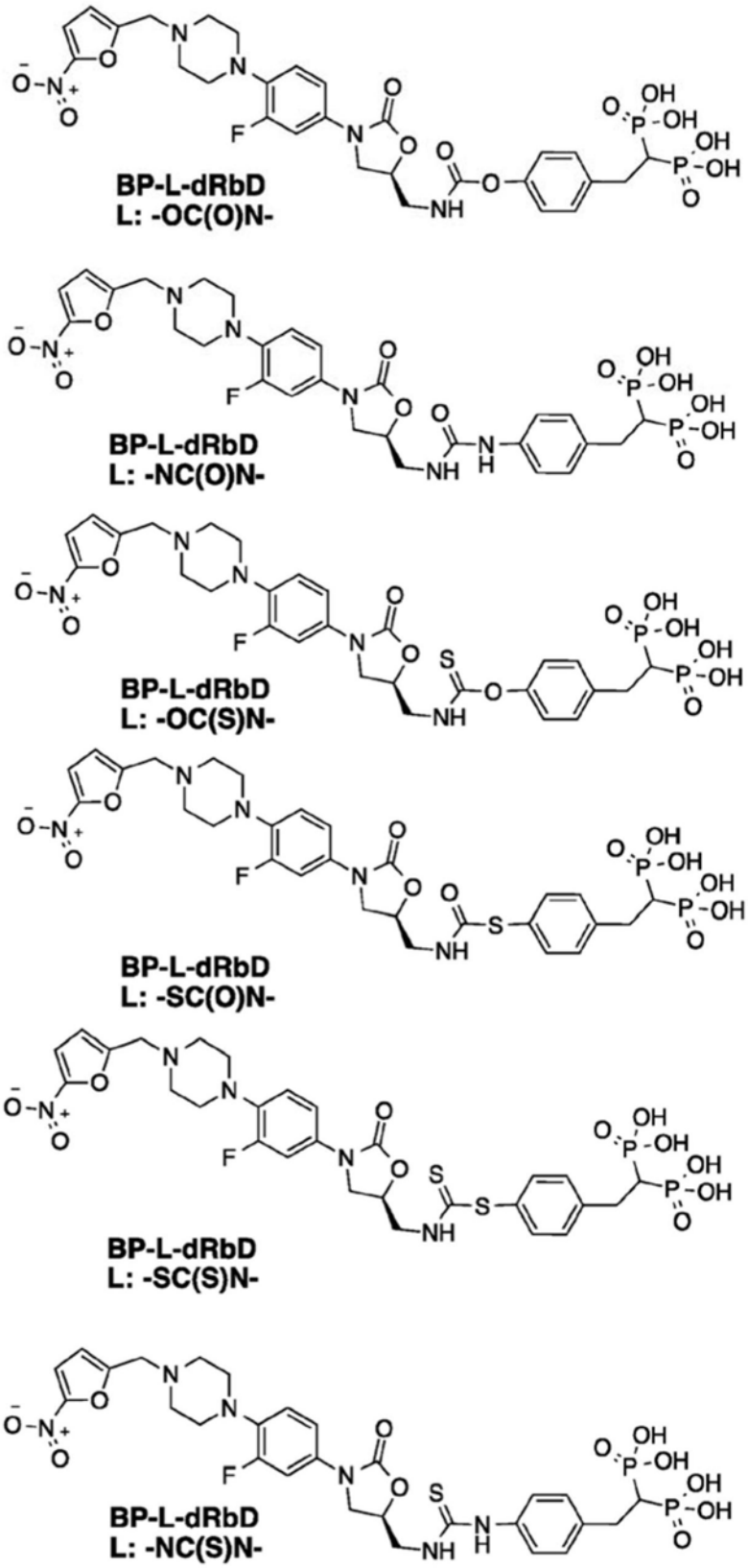

BP-L-dRbD
L: -OC(O)N-
BP-L-dRbD
L: -NC(O)N-
BP-L-dRbD
L: -OC(S)N-
BP-L-dRbD
L: -SC(O)N-
BP-L-dRbD
L: -SC(S)N-
BP-L-dRbD
L: -NC(S)N-

图6续(5)

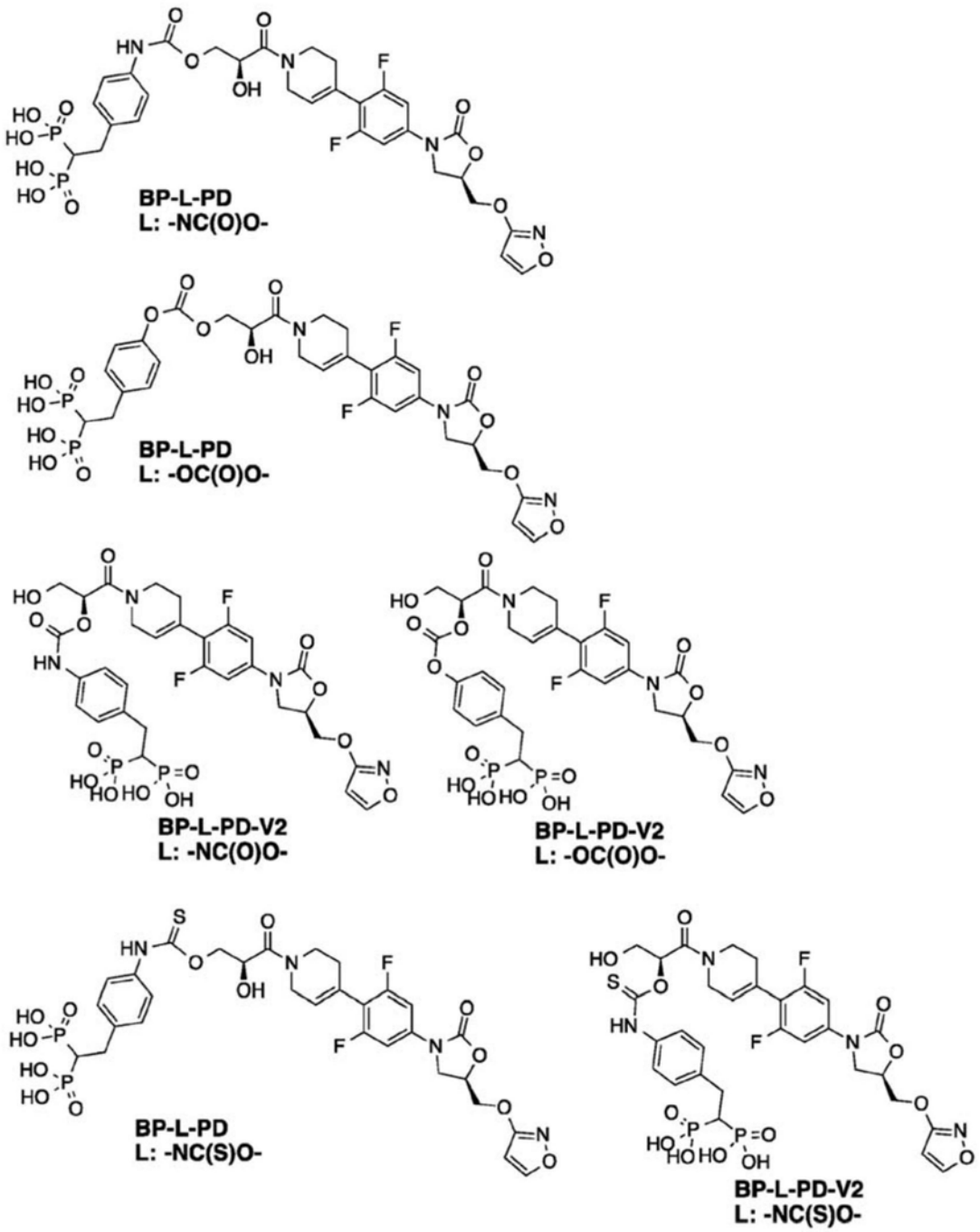

BP-L-PD
L: -NC(O)O-
BP-L-PD
L: -OC(O)O-
BP-L-PD-V2
L: -NC(O)O-
BP-L-PD-V2
L: -OC(O)O-
BP-L-PD
L: -NC(S)O-
BP-L-PD-V2
L: -NC(S)O-

图6续(6)

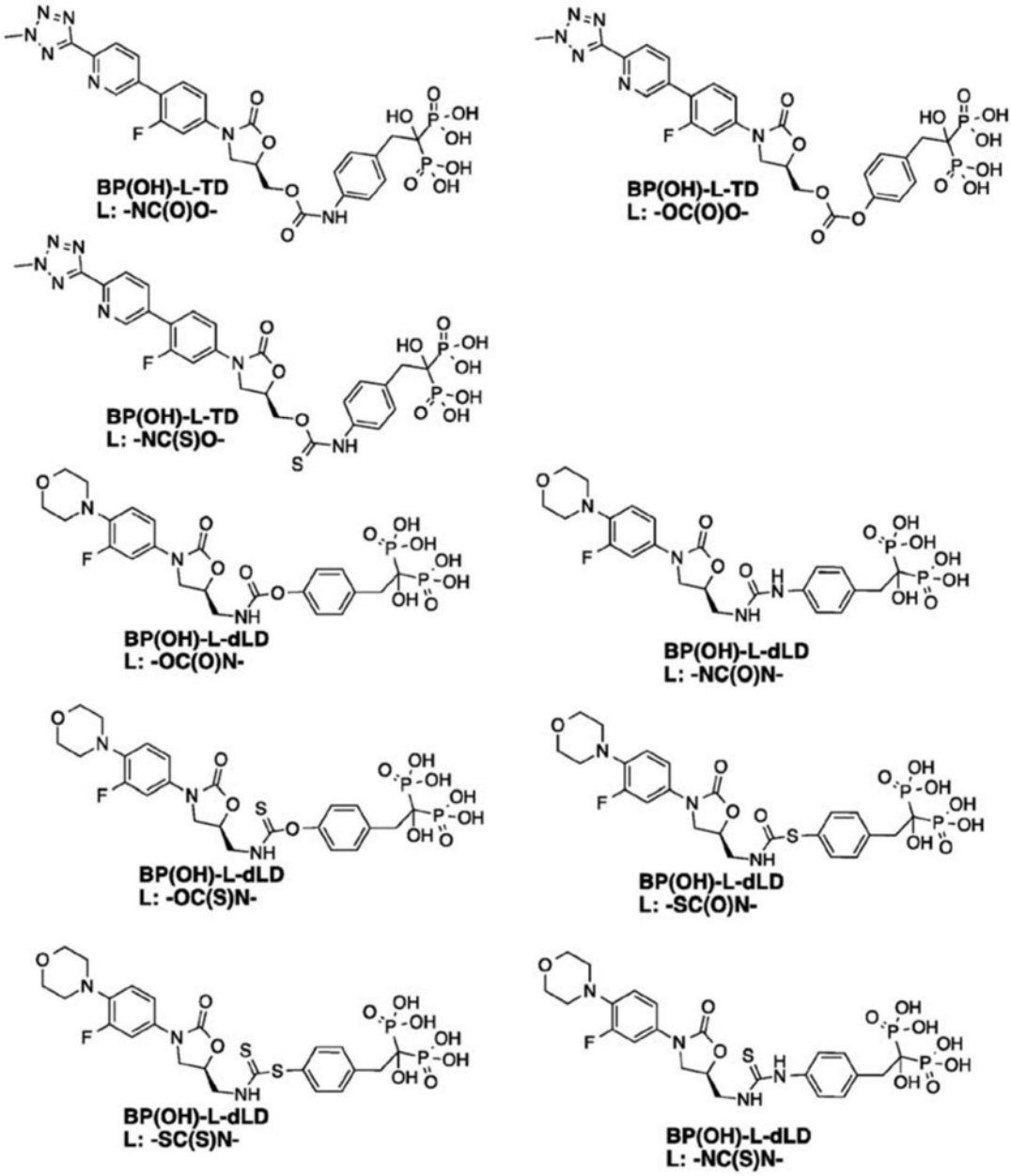

BP(OH)-L-TD
L: -NC(O)O-
BP(OH)-L-TD
L: -OC(O)O-
BP(OH)-L-TD
L: -NC(S)O-
BP(OH)-L-dLD
L: -OC(O)N-
BP(OH)-L-dLD
L: -NC(O)N-
BP(OH)-L-dLD
L: -OC(S)N-
BP(OH)-L-dLD
L: -SC(O)N-
BP(OH)-L-dLD
L: -SC(S)N-
BP(OH)-L-dLD
L: -NC(S)N-

图6续(7)

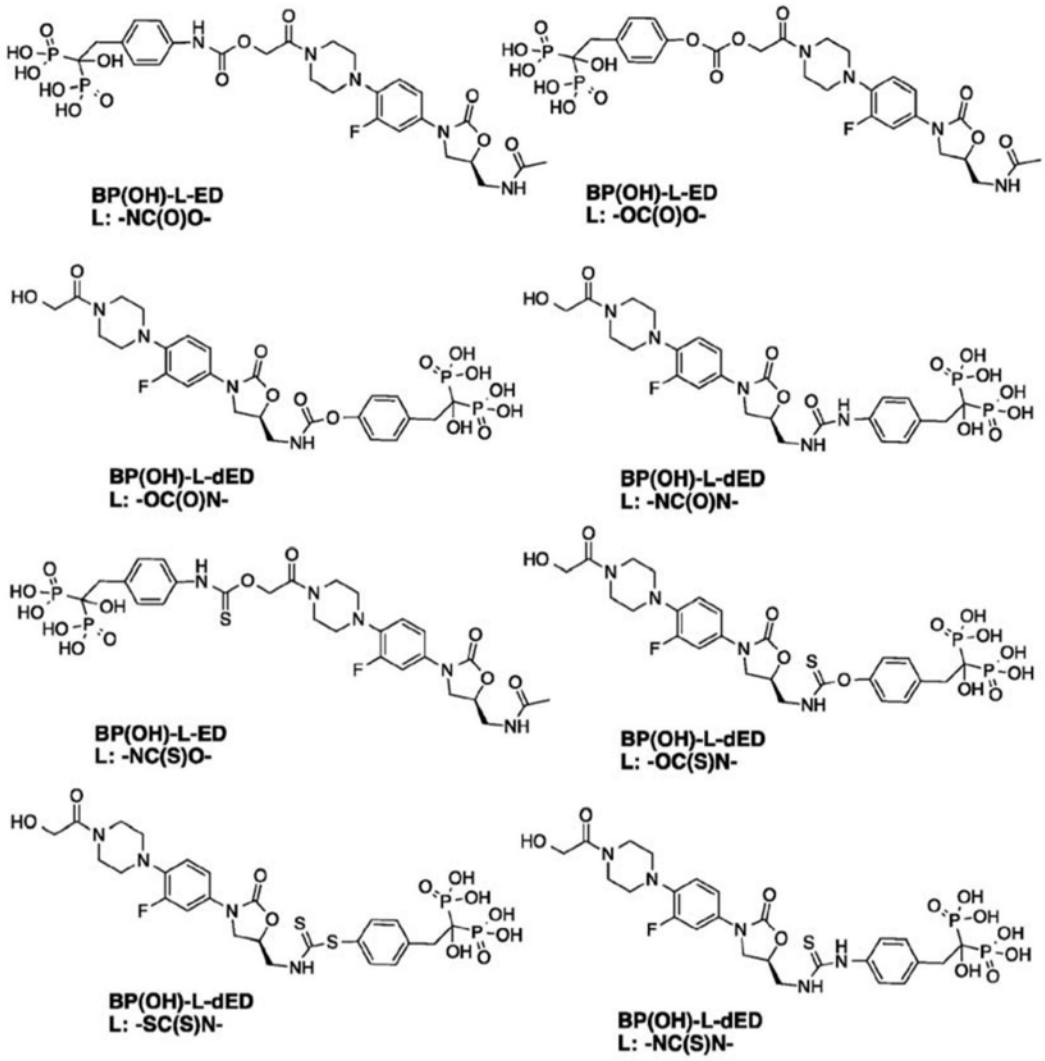

BP(OH)-L-ED
L: -NC(O)O-
BP(OH)-L-ED
L: -OC(O)O-
BP(OH)-L-dED
L: -OC(O)N-
BP(OH)-L-dED
L: -NC(O)N-
BP(OH)-L-ED
L: -NC(S)O-
BP(OH)-L-dED
L: -OC(S)N-
BP(OH)-L-dED
L: -SC(S)N-
BP(OH)-L-dED
L: -NC(S)N-

图6续(8)

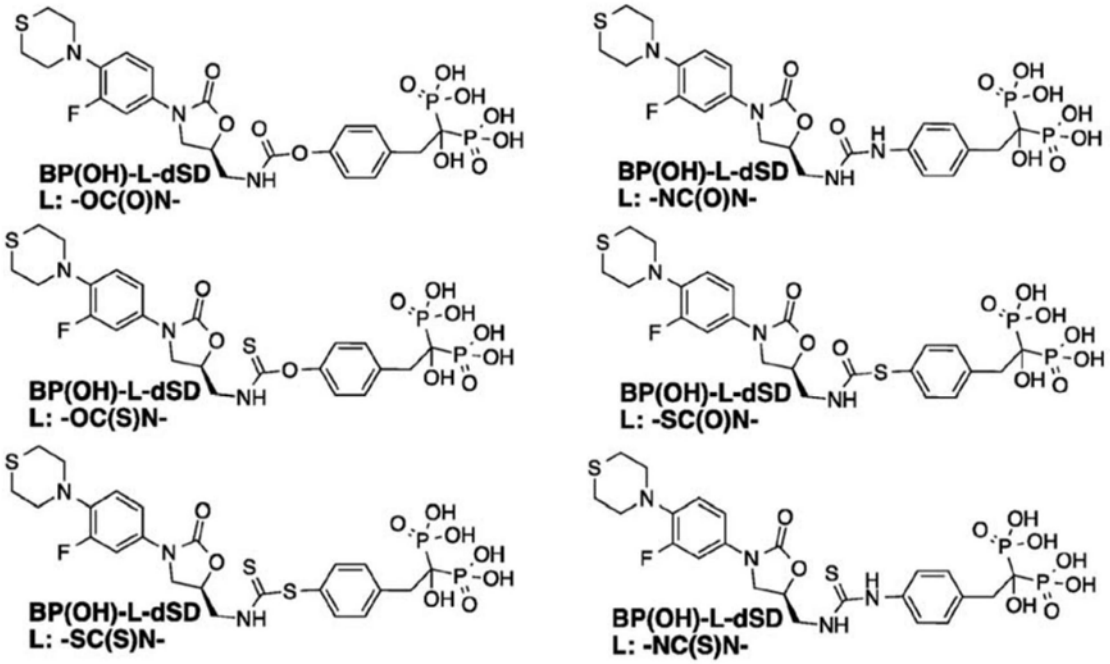
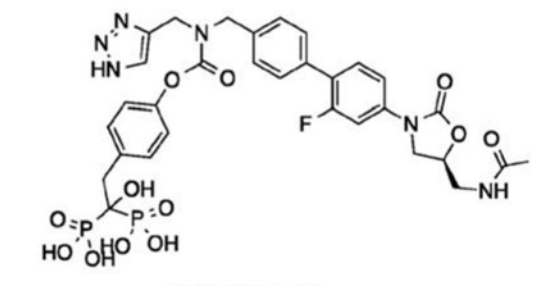
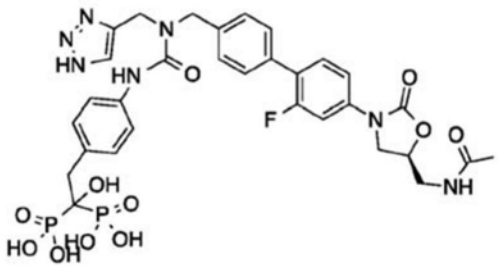

BP(OH)-L-dSD
L: -OC(O)N-
BP(OH)-L-dSD
L: -NC(O)N-
BP(OH)-L-dSD
L: -OC(S)N-
BP(OH)-L-dSD
L: -SC(O)N-
BP(OH)-L-dSD
L: -SC(S)N-
BP(OH)-L-dSD
L: -NC(S)N-

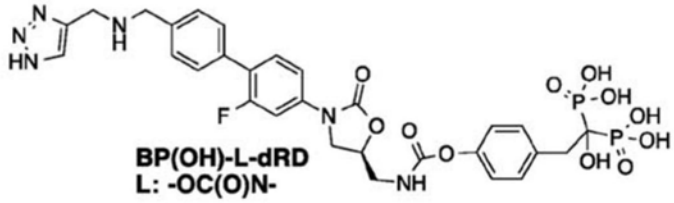
图6续(9)



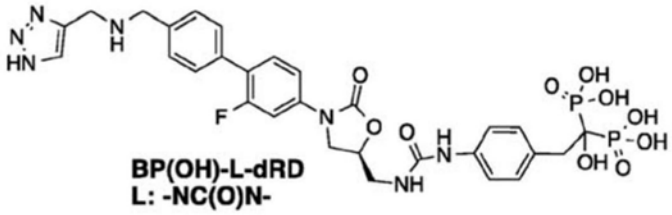
BP(OH)-L-RD
L: -OC(O)N-



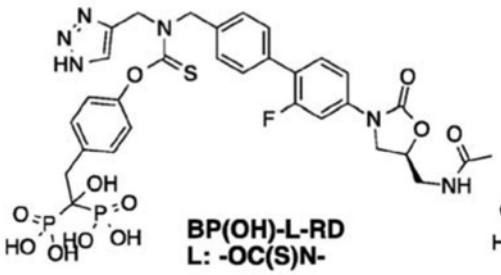
BP(OH)-L-RD
L: -NC(O)N-



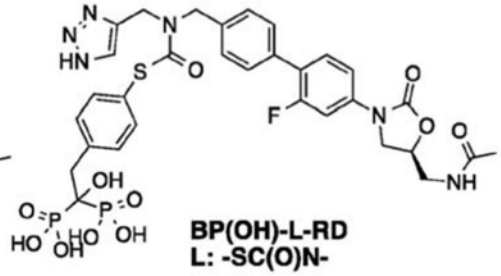
BP(OH)-L-dRD
L: -OC(O)N-



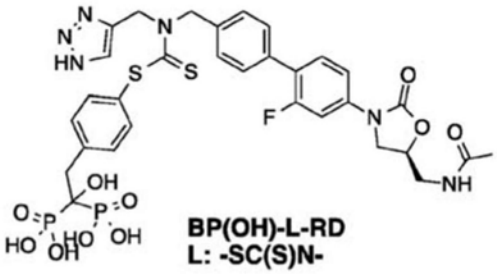
BP(OH)-L-dRD
L: -NC(O)N-



BP(OH)-L-RD
L: -OC(S)N-



BP(OH)-L-RD
L: -SC(O)N-



BP(OH)-L-RD
L: -SC(S)N-

图6续(10)

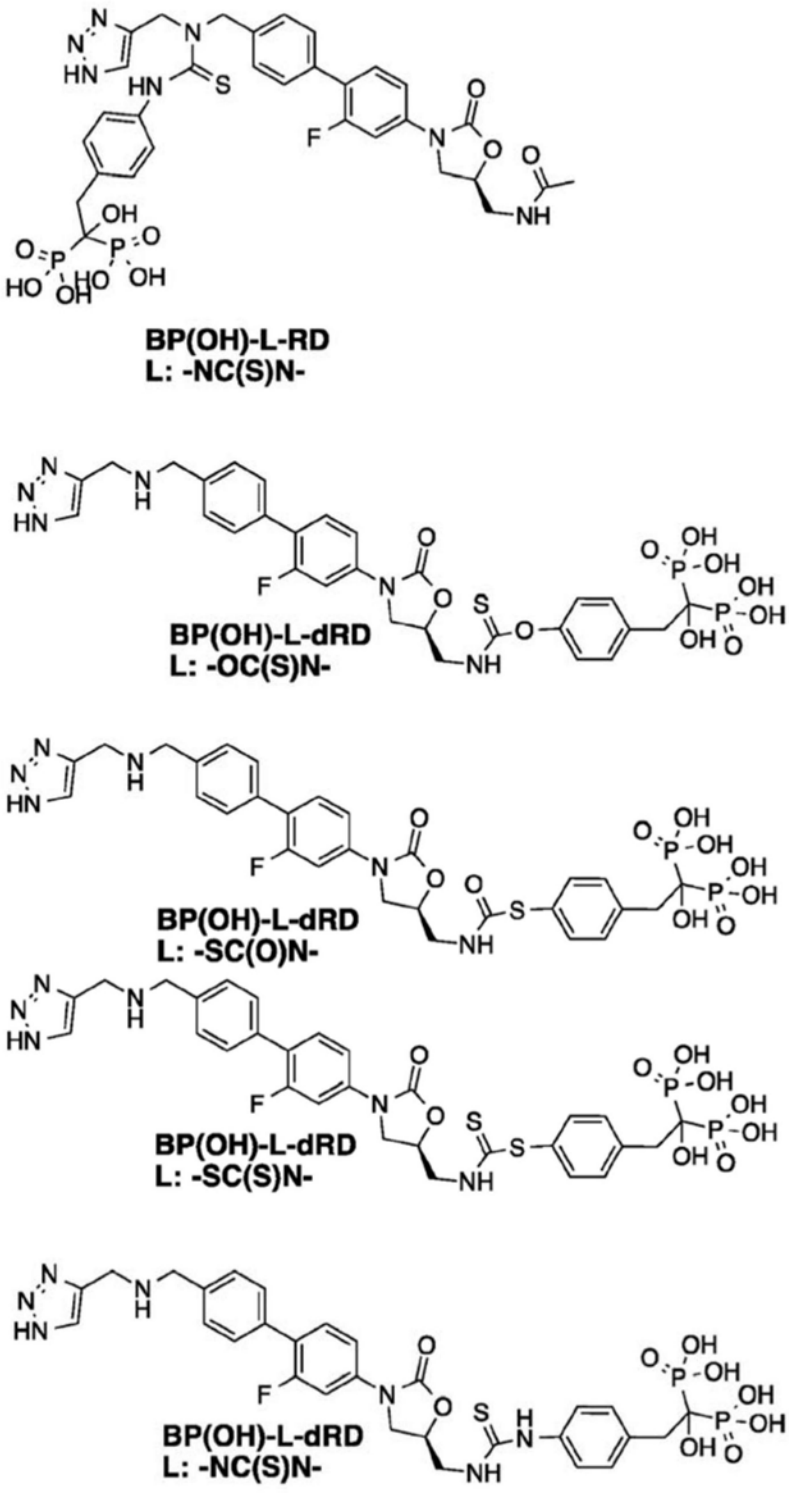
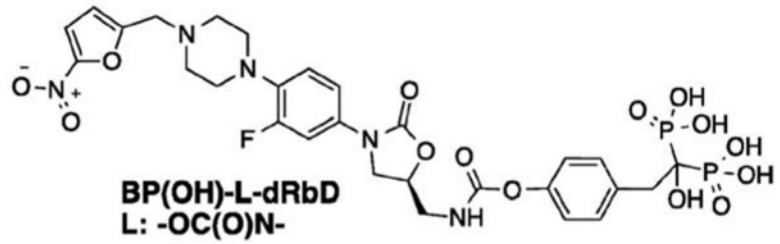
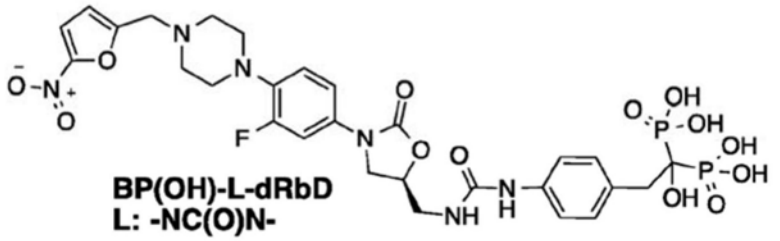
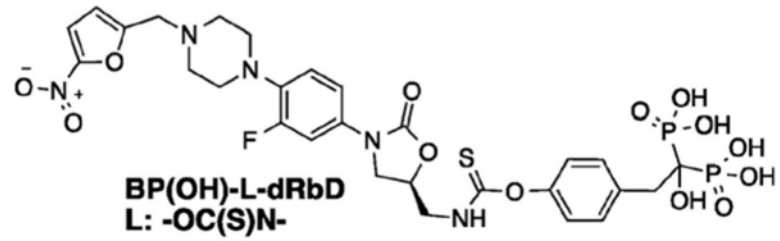
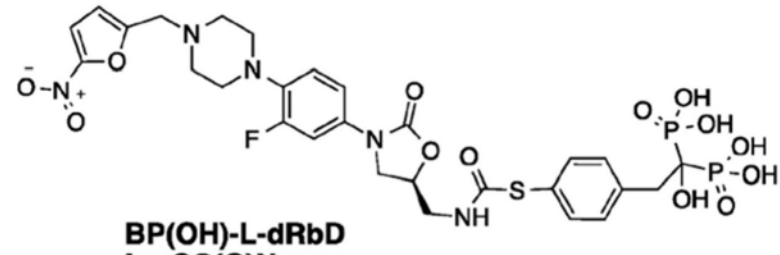

BP(OH)-L-RD
L: -NC(S)N-
BP(OH)-L-dRD
L: -OC(S)N-
BP(OH)-L-dRD
L: -SC(O)N-
BP(OH)-L-dRD
L: -SC(S)N-
BP(OH)-L-dRD
L: -NC(S)N-

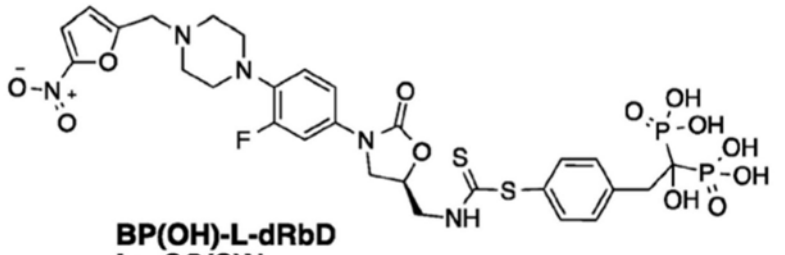
图6续(11)


BP(OH)-L-dRbD
L: -OC(O)N-


BP(OH)-L-dRbD
L: -NC(O)N-


BP(OH)-L-dRbD
L: -OC(S)N-


BP(OH)-L-dRbD
L: -SC(O)N-


BP(OH)-L-dRbD
L: -SC(S)N-

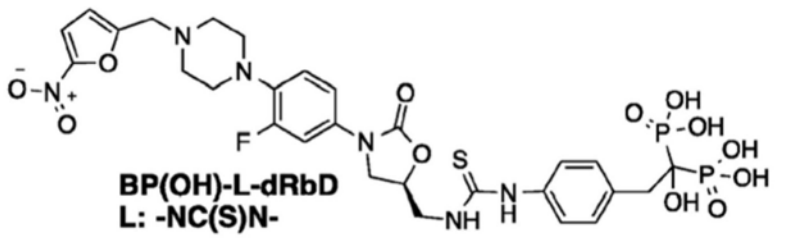

BP(OH)-L-dRbD
L: -NC(S)N-

图6续(12)

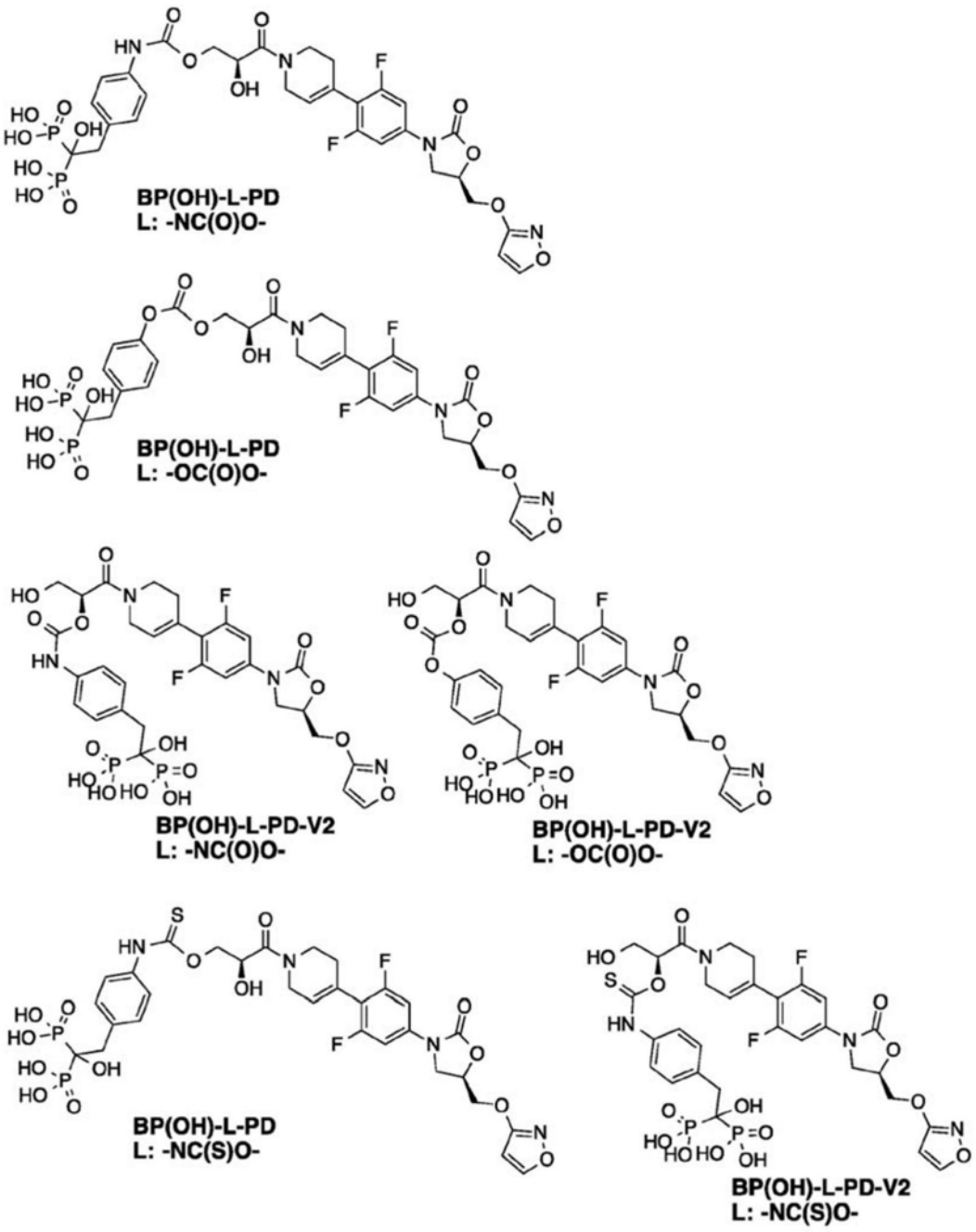

BP(OH)-L-PD
L: -NC(O)O-
BP(OH)-L-PD
L: -OC(O)O-
BP(OH)-L-PD-V2
L: -NC(O)O-
BP(OH)-L-PD-V2
L: -OC(O)O-
BP(OH)-L-PD
L: -NC(S)O-
BP(OH)-L-PD-V2
L: -NC(S)O-

图6续(13)

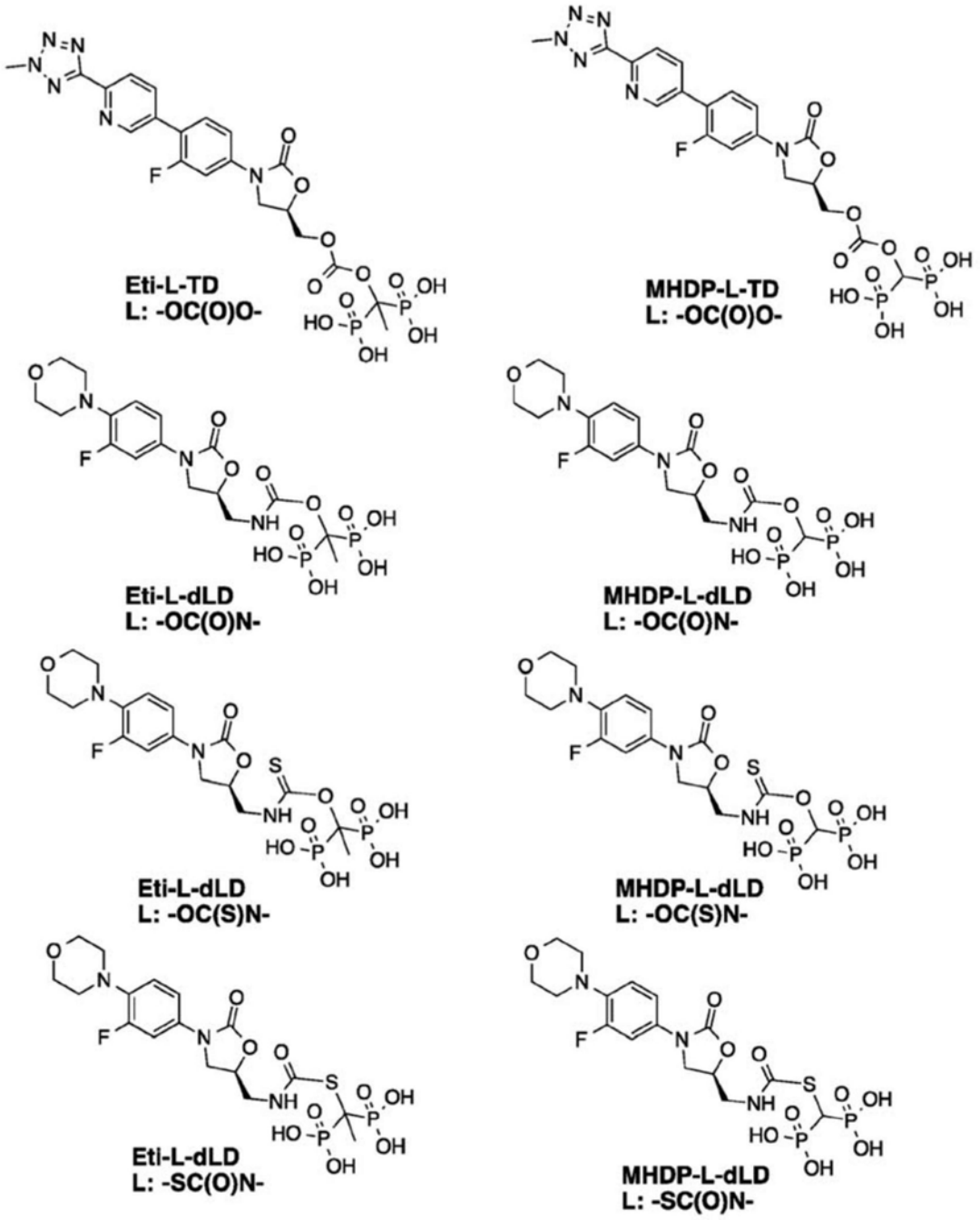

Eti-L-TD
L: -OC(O)O-
MHDP-L-TD
L: -OC(O)O-
Eti-L-dLD
L: -OC(O)N-
MHDP-L-dLD
L: -OC(O)N-
Eti-L-dLD
L: -OC(S)N-
MHDP-L-dLD
L: -OC(S)N-
Eti-L-dLD
L: -SC(O)N-
MHDP-L-dLD
L: -SC(O)N-

图6续(14)

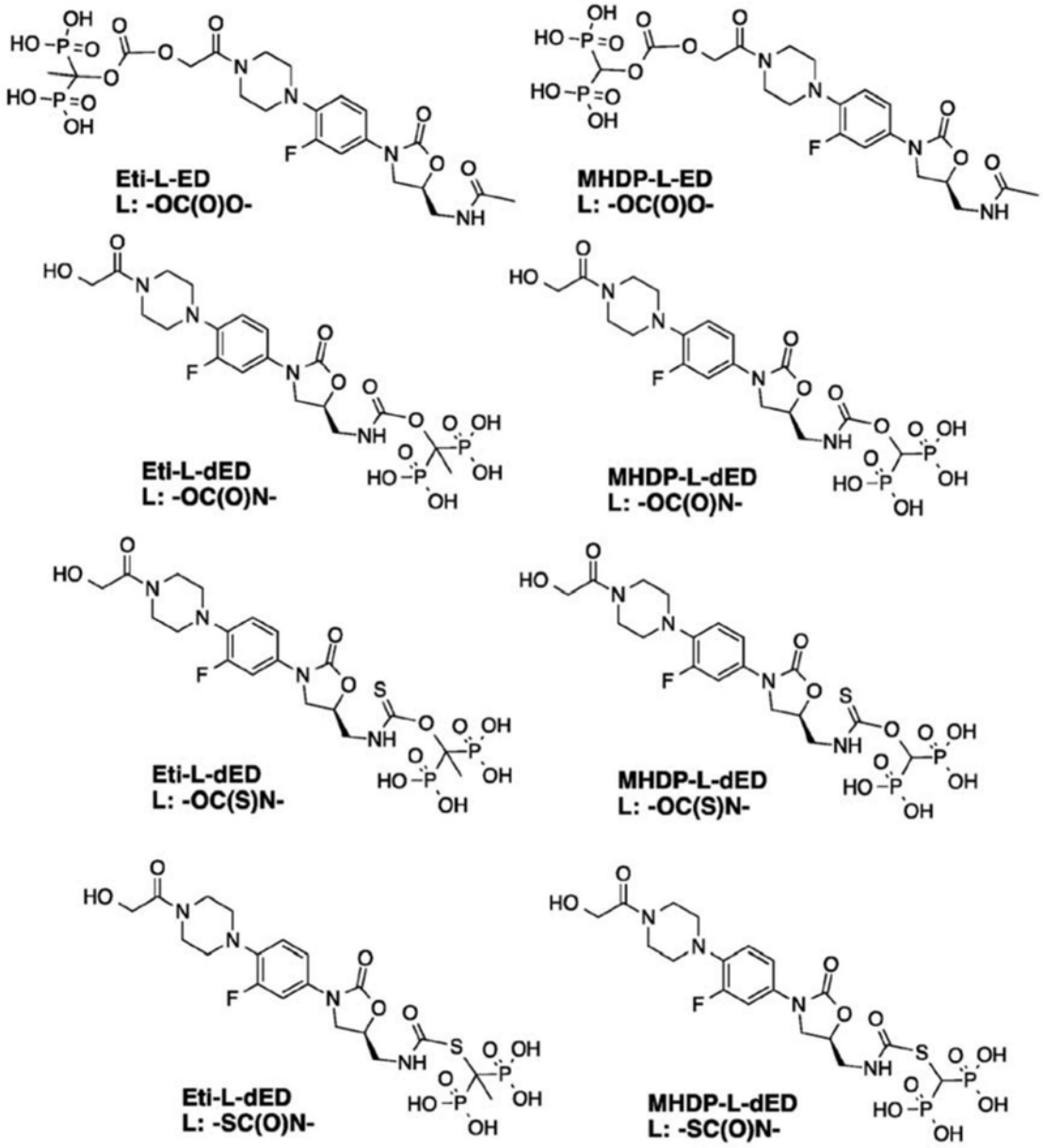

Eti-L-ED
L: -OC(O)O-
MHDP-L-ED
L: -OC(O)O-
Eti-L-dED
L: -OC(O)N-
MHDP-L-dED
L: -OC(O)N-
Eti-L-dED
L: -OC(S)N-
MHDP-L-dED
L: -OC(S)N-
Eti-L-dED
L: -SC(O)N-
MHDP-L-dED
L: -SC(O)N-

图6续(15)

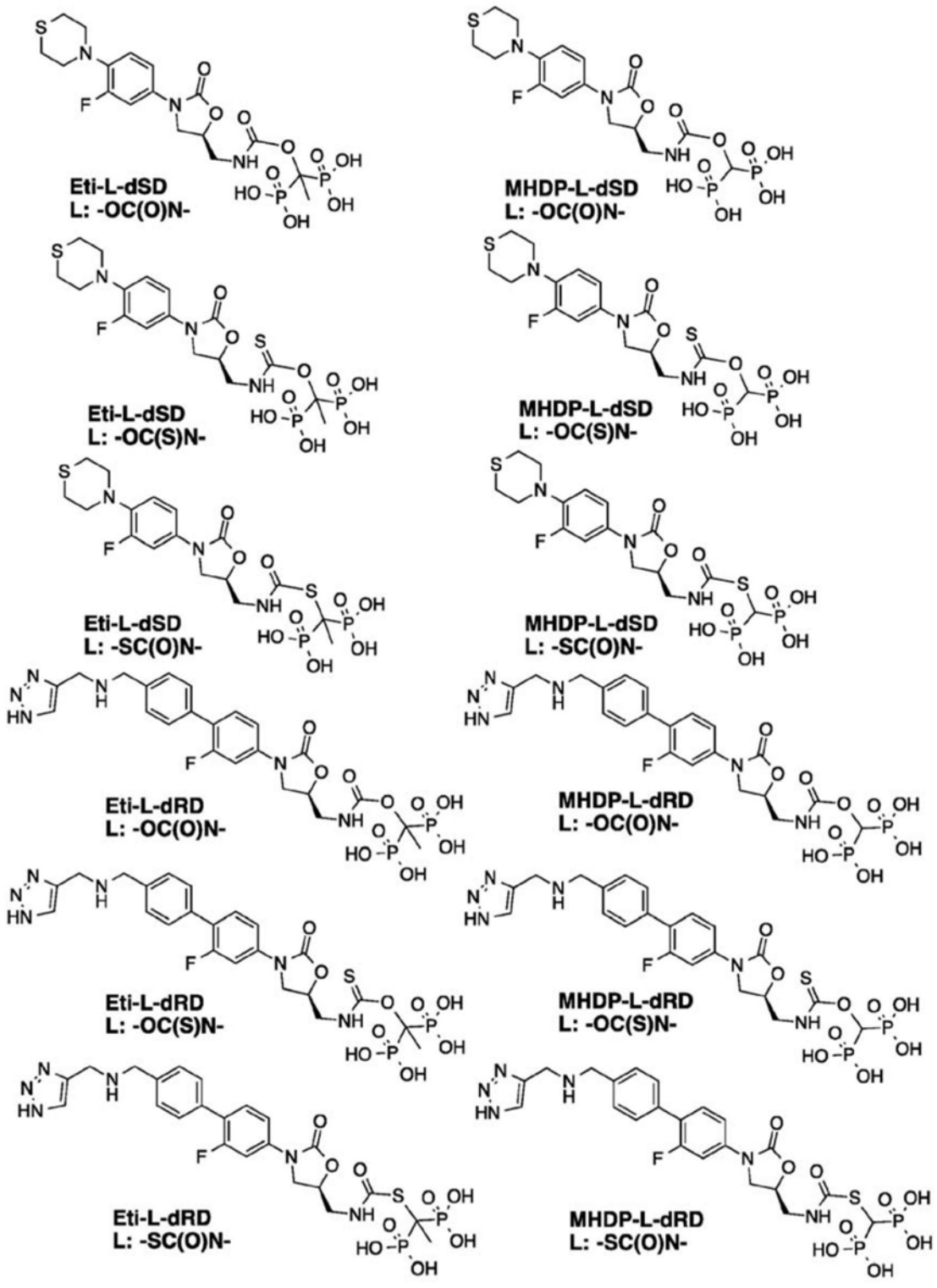

Eti-L-dSD
L: -OC(O)N-
MHDP-L-dSD
L: -OC(O)N-
Eti-L-dSD
L: -OC(S)N-
MHDP-L-dSD
L: -OC(S)N-
Eti-L-dSD
L: -SC(O)N-
MHDP-L-dSD
L: -SC(O)N-
Eti-L-dRD
L: -OC(O)N-
MHDP-L-dRD
L: -OC(O)N-
Eti-L-dRD
L: -OC(S)N-
MHDP-L-dRD
L: -OC(S)N-
Eti-L-dRD
L: -SC(O)N-
MHDP-L-dRD
L: -SC(O)N-

图6续(16)

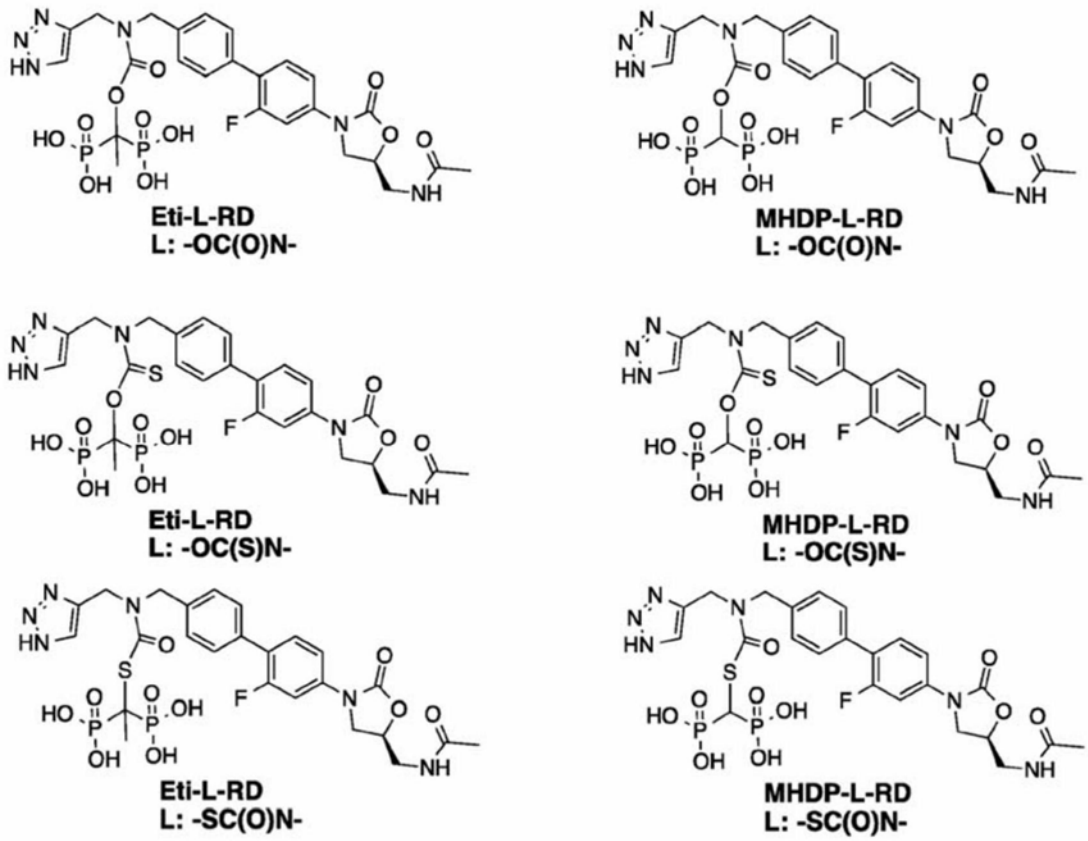

Eti-L-RD
L: -OC(O)N-
MHDP-L-RD
L: -OC(O)N-
Eti-L-RD
L: -OC(S)N-
MHDP-L-RD
L: -OC(S)N-
Eti-L-RD
L: -SC(O)N-
MHDP-L-RD
L: -SC(O)N-

图6续(17)

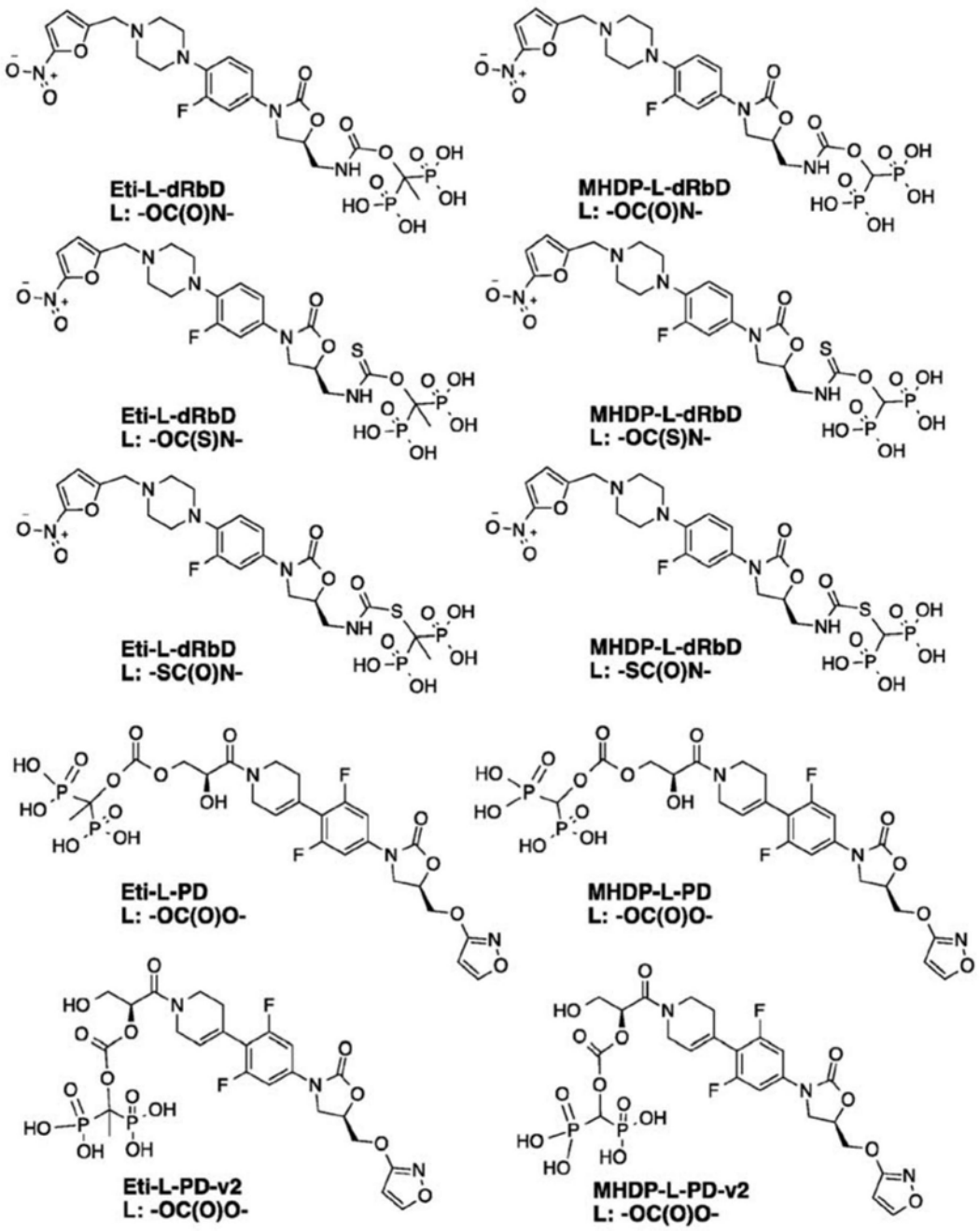

Eti-L-dRbD
L: -OC(O)N-
MHDP-L-dRbD
L: -OC(O)N-
Eti-L-dRbD
L: -OC(S)N-
MHDP-L-dRbD
L: -OC(S)N-
Eti-L-dRbD
L: -SC(O)N-
MHDP-L-dRbD
L: -SC(O)N-
Eti-L-PD
L: -OC(O)O-
MHDP-L-PD
L: -OC(O)O-
Eti-L-PD-v2
L: -OC(O)O-
MHDP-L-PD-v2
L: -OC(O)O-

图6续(18)

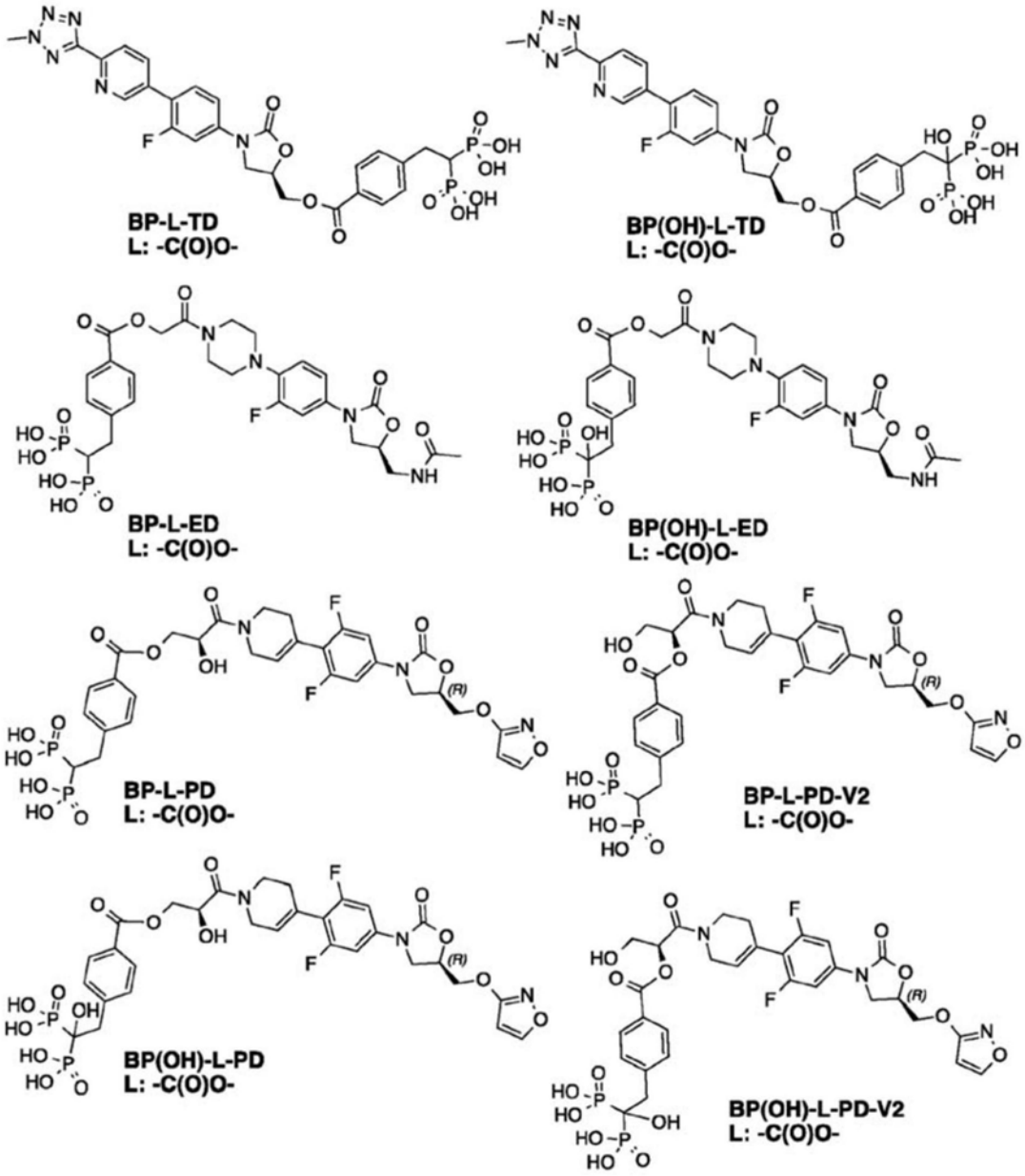

BP-L-TD
L: -C(O)O-
BP(OH)-L-TD
L: -C(O)O-
BP-L-ED
L: -C(O)O-
BP(OH)-L-ED
L: -C(O)O-
BP-L-PD
L: -C(O)O-
BP-L-PD-V2
L: -C(O)O-
BP(OH)-L-PD
L: -C(O)O-
BP(OH)-L-PD-V2
L: -C(O)O-

图6续(19)

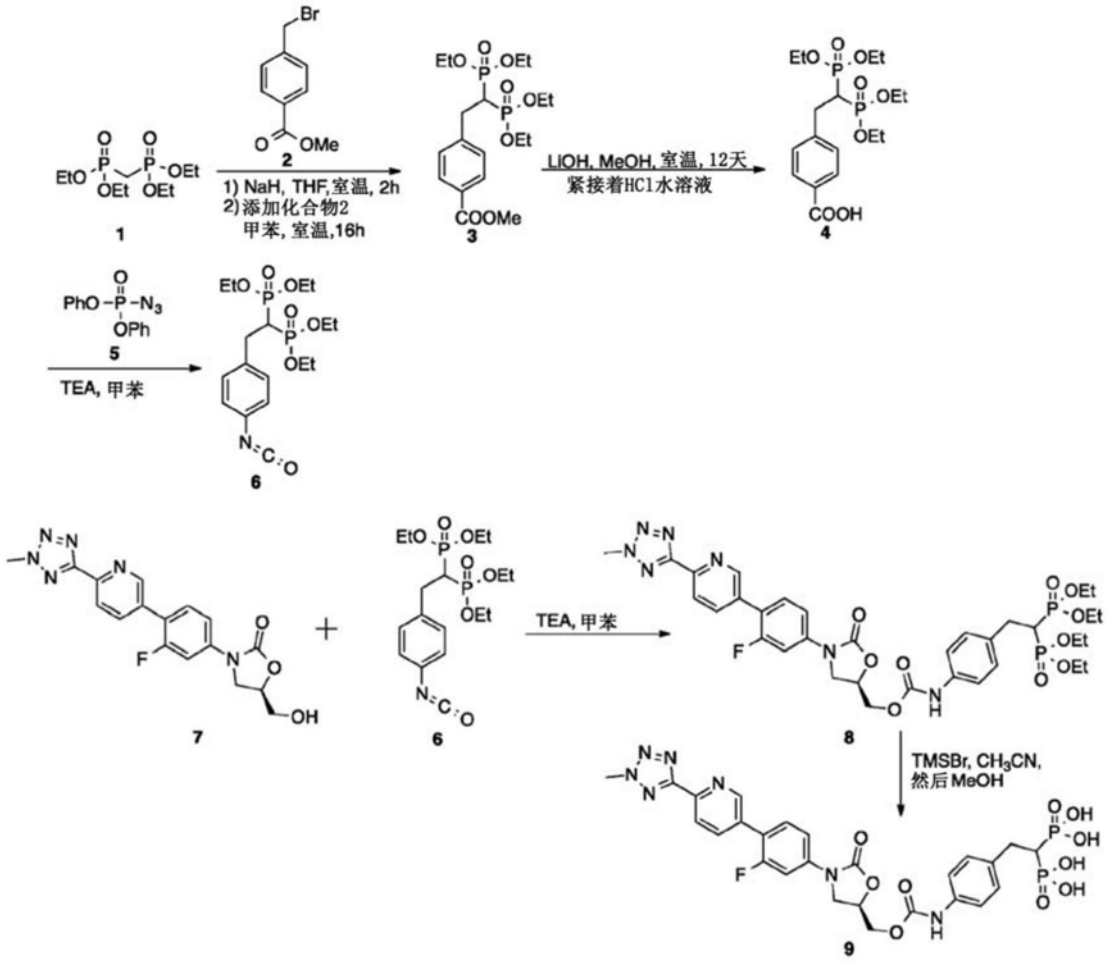

1) NaH, THF,室温, 2h
2)添加化合物2
甲苯, 室温,16h
LiOH, MeOH, 室温, 12天
紧接着HCl水溶液
TEA, 甲苯
TEA, 甲苯
TMSBr, CH3CN,
然后MeOH

图7

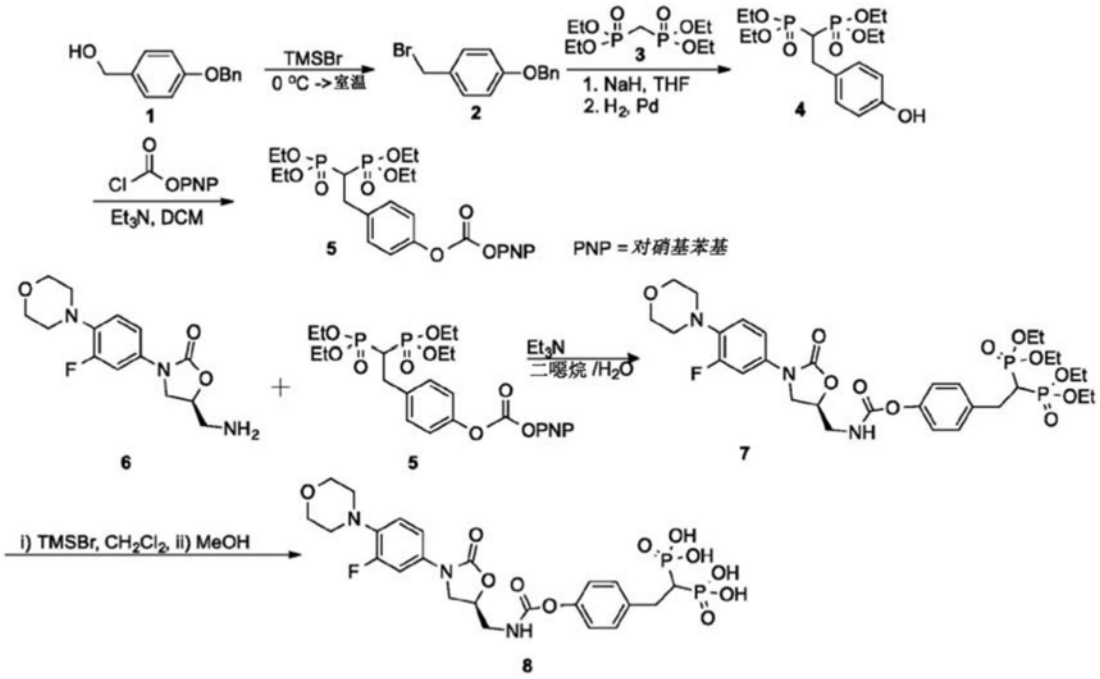

TMSBr
0 ºC -> 室温
1. NaH, THF
2. H2, Pd
Et3N, DCM
PNP = 对硝基苯基
Et3N
二噁烷 /H2O
i) TMSBr, CH2Cl2, ii) MeOH

图8

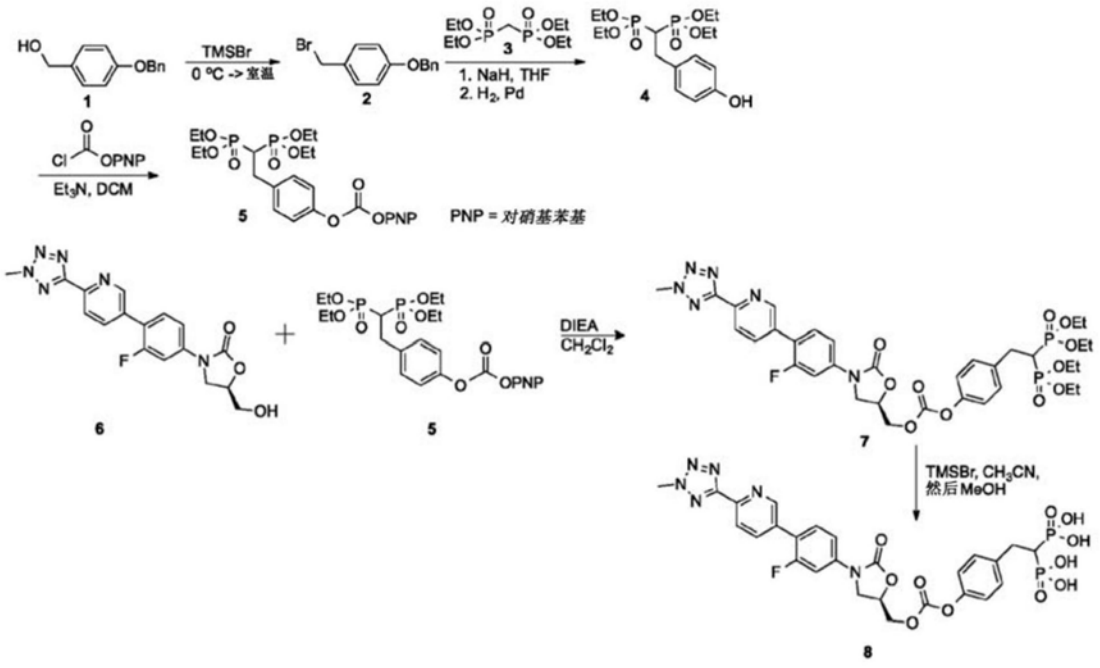

TMSBr
0 ºC -> 室温
1. NaH, THF
2. H2, Pd
Et3N, DCM
PNP = 对硝基苯基
DIEA
CH2Cl2
TMSBr, CH3CN,
然后 MeOH

图9

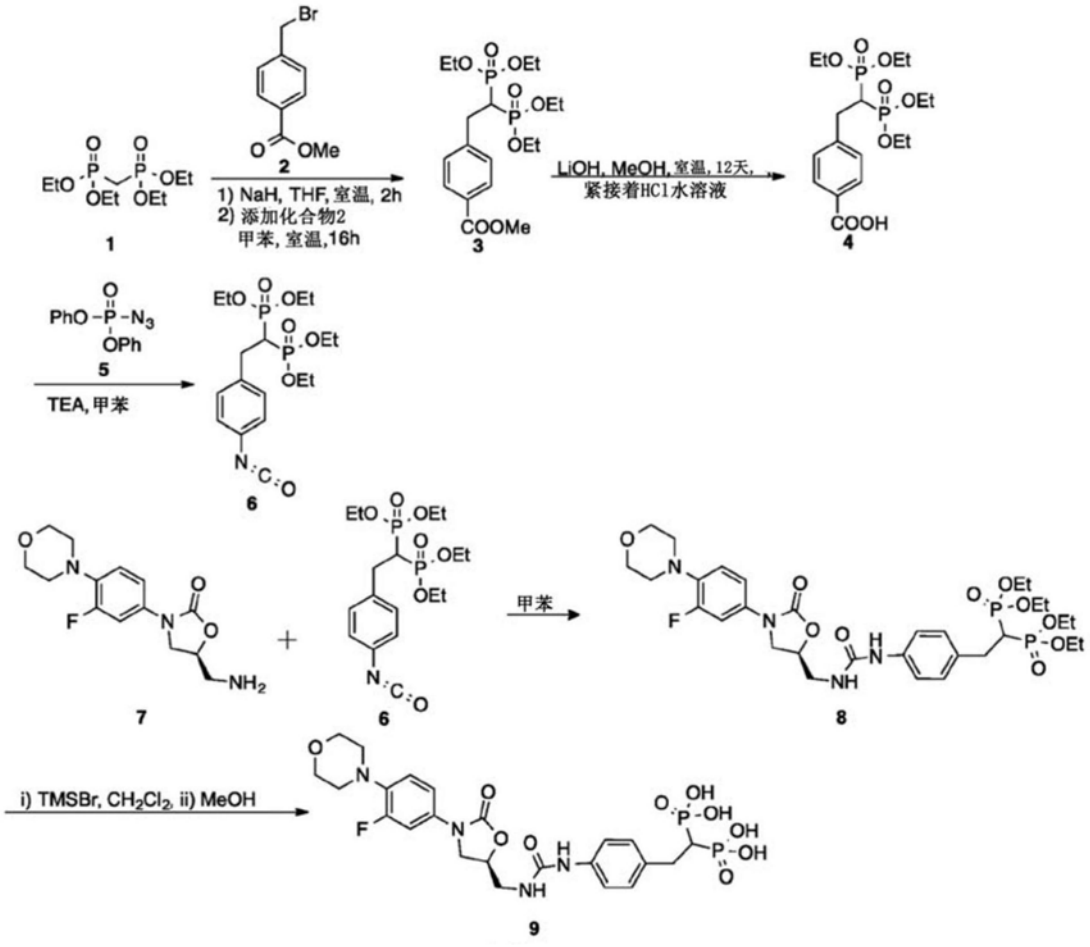

1) NaH, THF, 室温, 2h
2) 添加化合物2
甲苯, 室温, 16h
LiOH, MeOH, 室温, 12天,
紧接着HCl水溶液
TEA, 甲苯
甲苯
i) TMSBr, CH2Cl2, ii) MeOH

图10

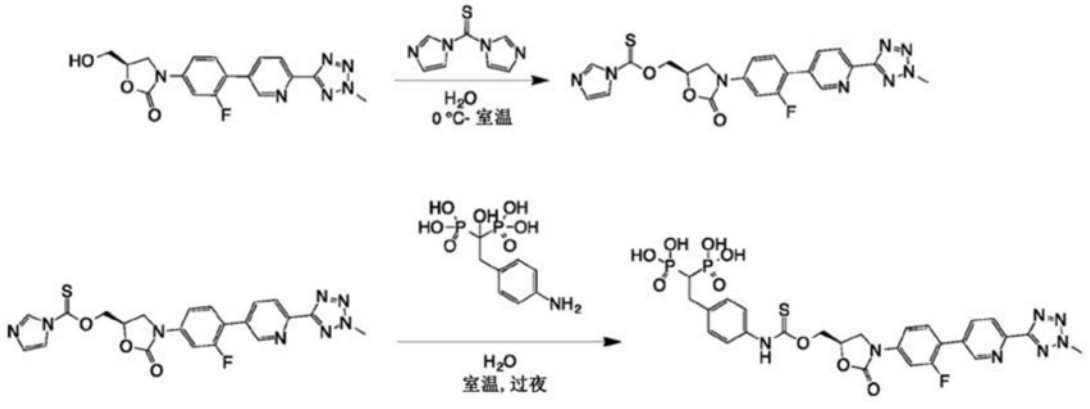

H2O
0 °C- 室温
H2O
室温, 过夜

图11

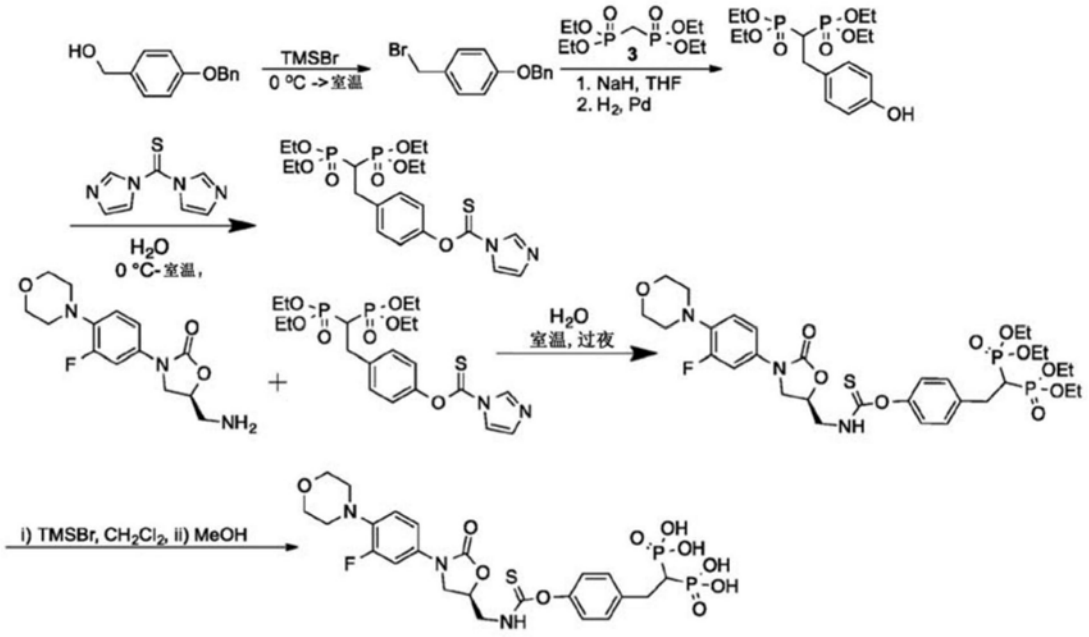

TMSBr
0 ºC -> 室温
1. NaH, THF
2. H2, Pd
H2O
0 °C-室温,
H2O
室温, 过夜
i) TMSBr, CH2Cl2, ii) MeOH

图12

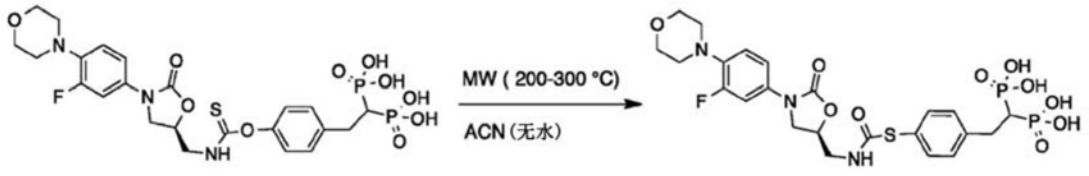

MW (200-300 °C)
ACN (无水)

图13

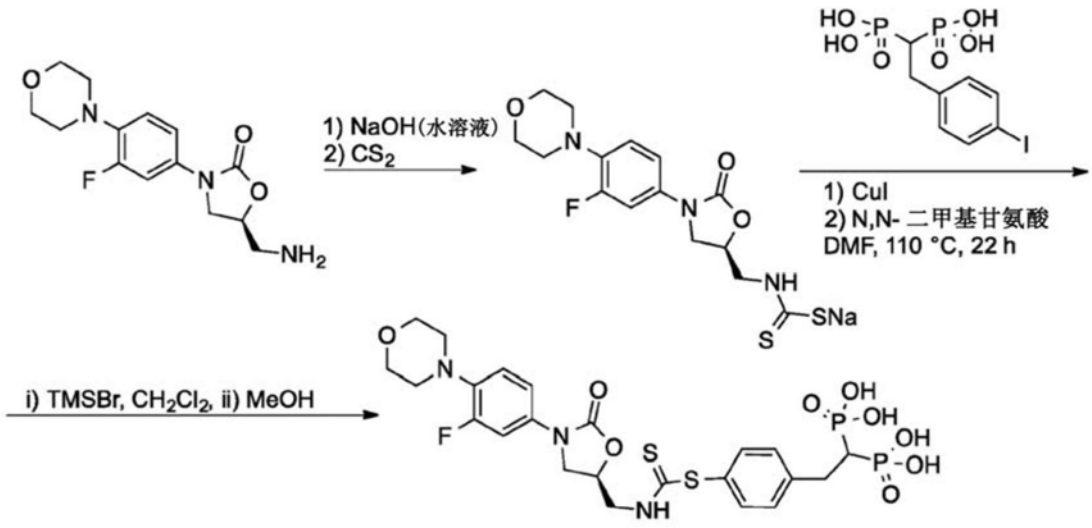

1) NaOH(水溶液)
2) CS2
1) CuI
2) N,N- 二甲基甘氨酸
DMF, 110 °C, 22 h
i) TMSBr, CH2Cl2, ii) MeOH

图14

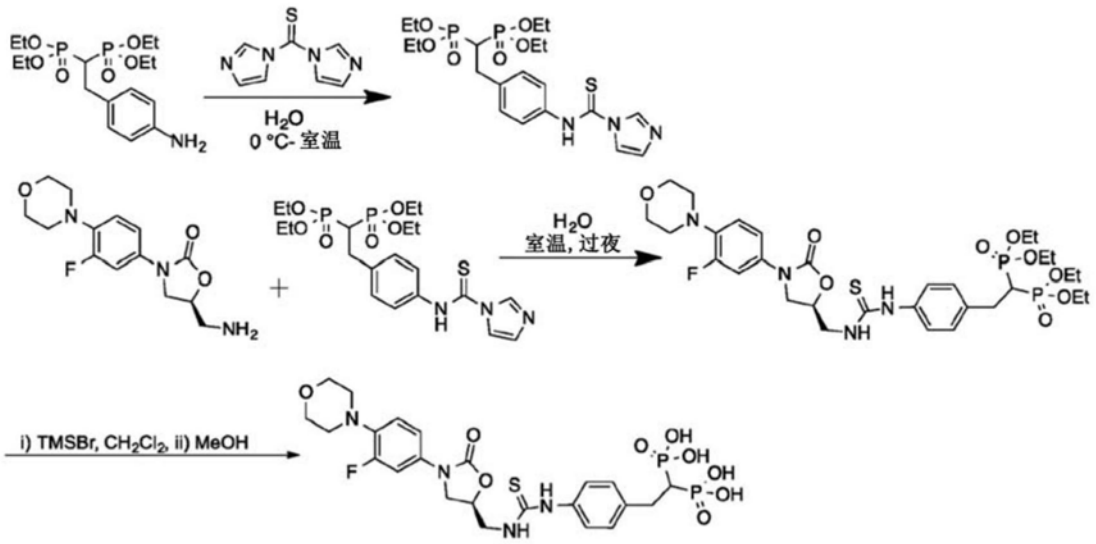

H2O
0 ℃- 室温
H2O
室温, 过夜
i) TMSBr, CH2Cl2, ii) MeOH

图15

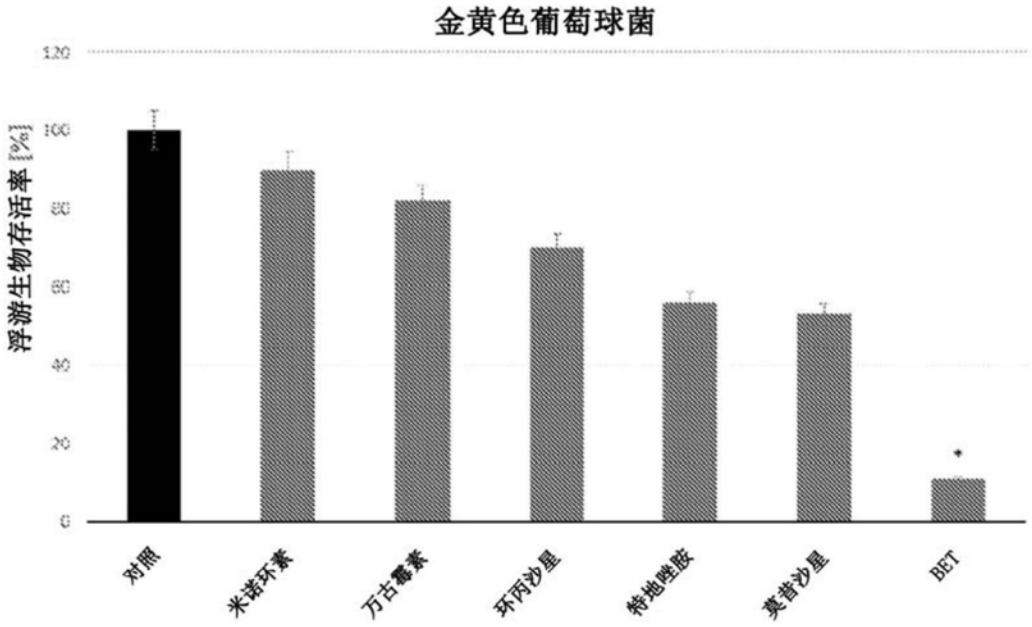

金黄色葡萄球菌
浮游生物存活率 [%]
120
100
80
60
40
20
0
对照
米诺环素
万古霉素
环丙沙星
特地唑胺
莫昔沙星
BET

图16

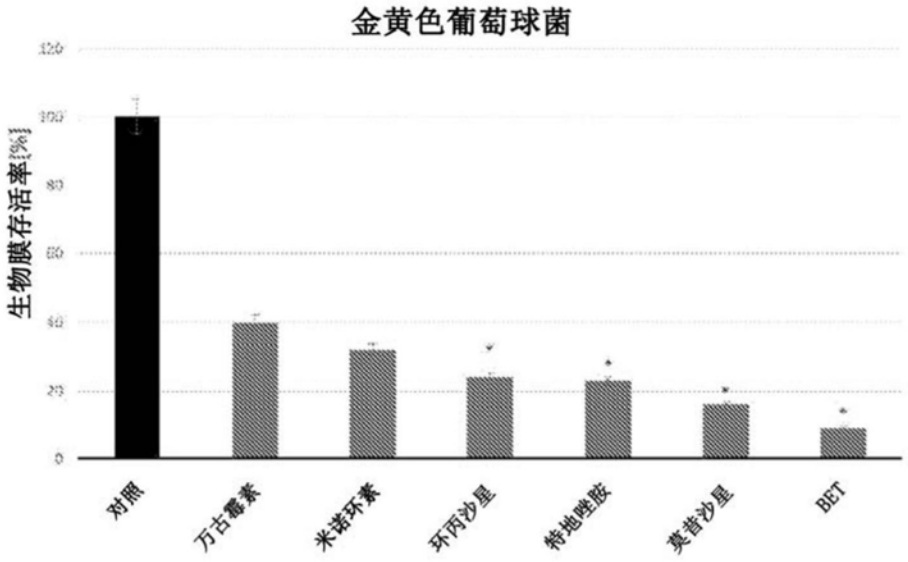

金黄色葡萄球菌
生物膜存活率[%]
120
100
80
60
40
20
0
对照
万古霉素
米诺环素
环丙沙星
特地唑胺
莫昔沙星
BET

图17

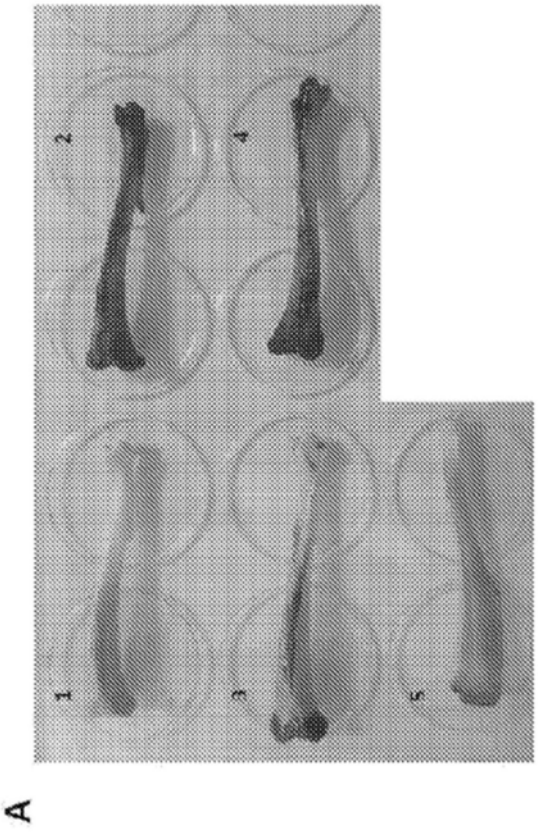

2
4
1
3
5
A

图18A

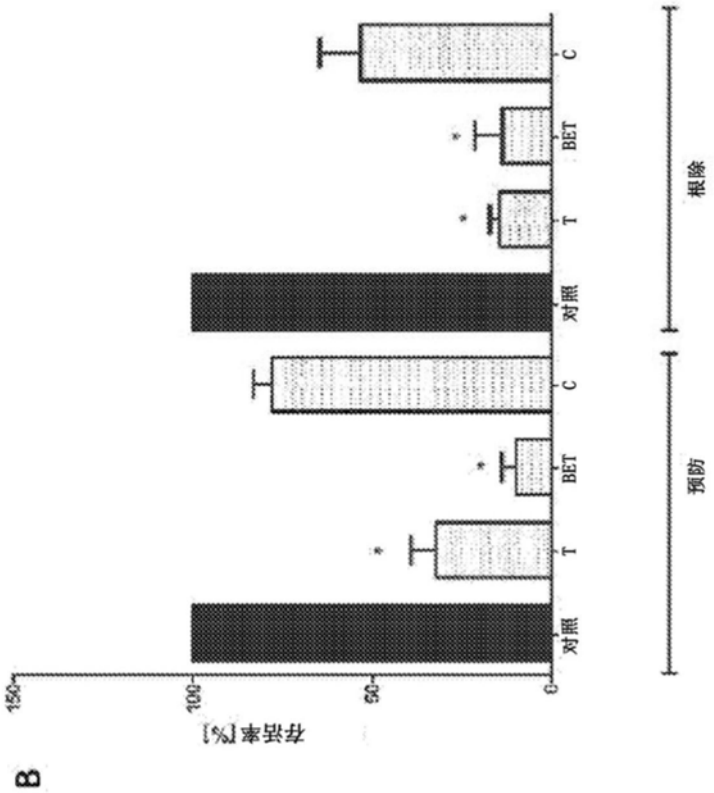


图18B