(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118302429 A
(43)申请公布日 2024.07.05

(21)申请号 202280077994.X

(22)申请日 2022.09.26

(30)优先权数据
63/249,166 2021.09.28 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.05.23

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/044710 2022.09.26

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/055686 EN 2023.04.06

(71)申请人 布莱克史密斯医药公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 滕敏

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
专利代理师 徐爱文 武晶晶

(51)Int.Cl.
C07F 9/6558(2006.01)
A61K 31/675(2006.01)
A61K 31/5377(2006.01)
A61P 31/04(2006.01)
A61P 13/02(2006.01)
C07D 403/06(2006.01)

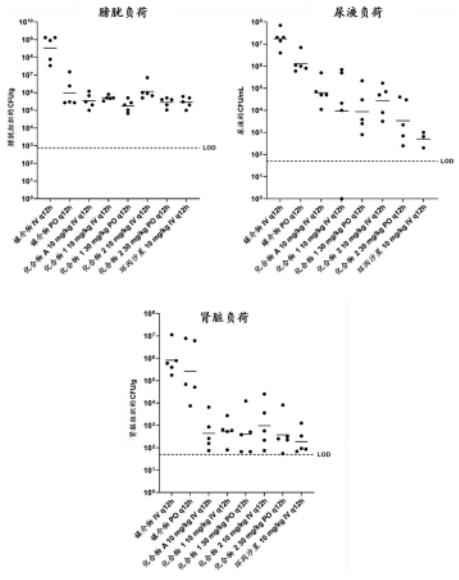
权利要求书7页 说明书31页 附图2页

(54)发明名称

LPXC抑制剂及其用途

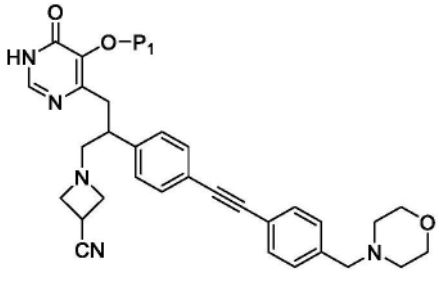
(57)摘要

本文提供了LpxC抑制剂化合物,以及包含所述化合物的药物组合物,以及使用其治疗将受益于用LpxC抑制剂治疗的疾病的方法,所述疾病包括革兰氏阴性细菌感染,诸如尿路感染等。



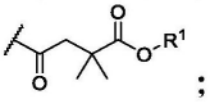
CN 118302429 A

1.一种具有式(I)的结构的化合物：



式(I)，

或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

P_1是-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

；

每个R^1独立地是氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基、4元至6元杂环烷基、苯基或单环杂芳基；

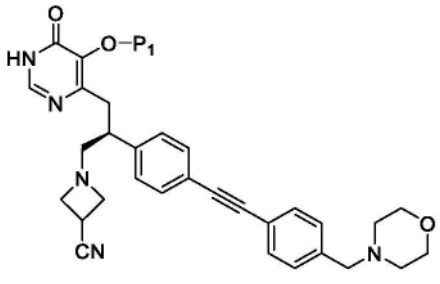
R^2是C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基、4元至6元杂环烷基、苯基或单环杂芳基；

R^3和R^4各自独立地是氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基、4元至6元杂环烷基、苯基或单环杂芳基；

R^5和R^6各自独立地是氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基、4元至6元杂环烷基、苯基或单环杂芳基；

或R^5和R^6与它们所连接的氮原子一起形成4元至6元杂环烷基，其是未取代的或被选自C_1-C_4烷基、C_1-C_4氟烷基、C_3-C_6环烷基和4元至6元杂环烷基的1、2或3个取代基取代。

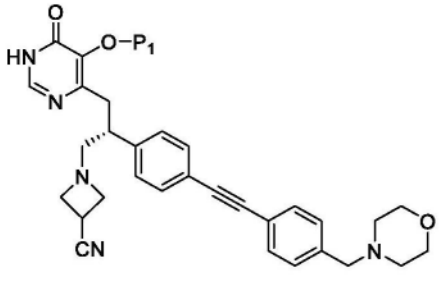
2.如权利要求1所述的化合物，具有式(Ia)的结构：



式(Ia)，

或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物。

3.如权利要求1所述的化合物，具有式(Ib)的结构：



式(Ib)，

或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物。

4.如权利要求1-3中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的

溶剂化物,其中:

R^3和R^4各自独立地是氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基或苯基。

5.如权利要求1-4中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物,其中:

R^3和R^4各自是氢。

6.如权利要求1-5中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物,其中:

每个R^1独立地是氢或C_1-C_4烷基。

7.如权利要求1-6中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物,其中:

每个R^1独立地是氢、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$或$-CH(CH_3)_2$。

8.如权利要求1-7中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物,其中:

每个R^1是氢。

9.如权利要求1-8中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物,其中:

R^2是C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基或苯基。

10.如权利要求1-9中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物,其中:

R^2是C_1-C_4烷基。

11.如权利要求1-3中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物,其中:

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

每个R^1独立地是氢或C_1-C_4烷基;并且

R^3和R^4各自独立地是氢、C_1-C_4烷基或C_3-C_6环烷基。

12.如权利要求11所述的化合物,或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物,其中:

P_1是$-P(=O)(OR^1)_2$或$-CH_2-O-P(=O)(OR^1)_2$;并且

每个R^1独立地是氢、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$或$-CH(CH_3)_2$。

13.如权利要求11或权利要求12所述的化合物,或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物,其中:

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

14.如权利要求1-3中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物,其中:

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

R^1是氢或C_1-C_4烷基;并且

R^3和R^4各自独立地是氢、C_1-C_4烷基或C_3-C_6环烷基。

15.如权利要求1-3中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物,其中:

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

R^2是C_1-C_4烷基;并且

R^3和R^4各自独立地是氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基。

16.如权利要求1-3中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物,其中:

P_1是-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是C_1-C_4烷基;并且

R^3和R^4各自独立地是氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基或苯基。

17.如权利要求1-3中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物,其中:

P_1是-C(=O)R^2或-(CR^3R^4)-O-C(=O)R^2;

R^2是C_1-C_4烷基;并且

R^3和R^4各自独立地是氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基或苯基。

18.如权利要求1-3中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物,其中:

P_1是-C(=O)NR^5R^6。

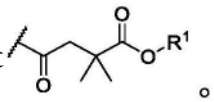
19.如权利要求18所述的化合物,或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物,其中:

R^5和R^6各自独立地是氢或C_1-C_4烷基。

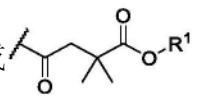
20.如权利要求18所述的化合物,或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物,其中:

R^5和R^6与它们所连接的氮原子一起形成4元至6元杂环烷基,其是未取代的或被选自C_1-C_4烷基和4元至6元杂环烷基的1或2个取代基取代。

21.如权利要求1-3中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物,其中:

P_1是。

22.如权利要求1-3中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物,其中:

P_1是-P(=O)(OR^1)$_2$、-CH_2-O-P(=O)(OR^1)$_2$、-S(=O)$_2$OR^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;

每个R^1独立地是氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基或苯基;

R^2是C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基或苯基;

R^4是氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基或苯基;并且

R^5和R^6各自独立地是氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基或苯基;

或R^5和R^6与它们所连接的氮原子一起形成4元至6元杂环烷基,其是未取代的或被选自

C_1-C_4烷基和4元至6元杂环烷基的1或2个取代基取代。

23.如权利要求21所述的化合物,或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物,其中:

每个R^1独立地是氢、-CH_3、-CH_2CH_3或-$CH(CH_3)_2$;

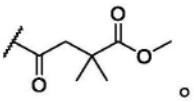
R^2是-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH(CH_3)_2$或$C(CH_3)_3$;

R^4是氢、-CH_3或苯基;并且

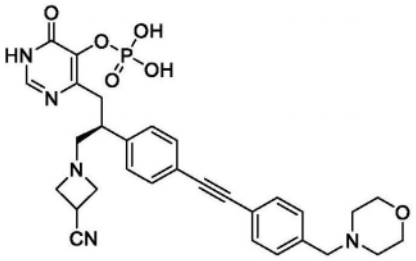
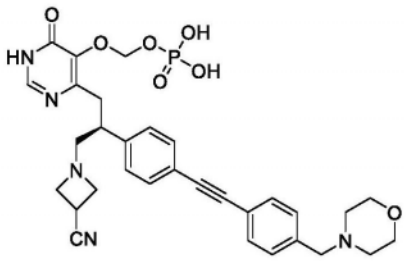
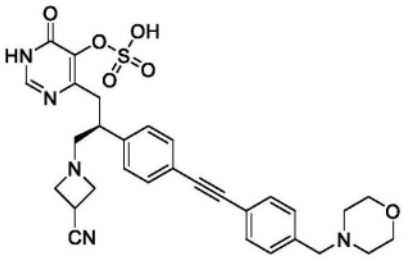
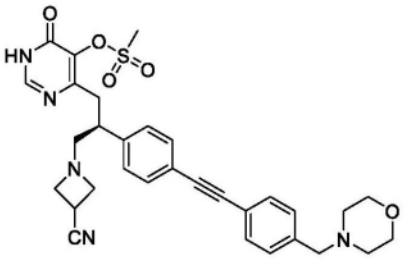
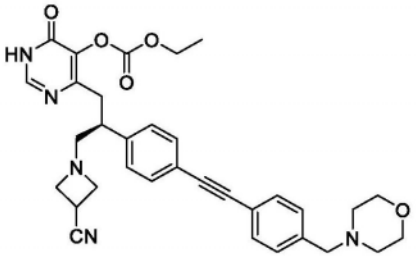
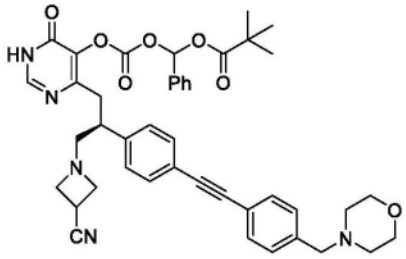
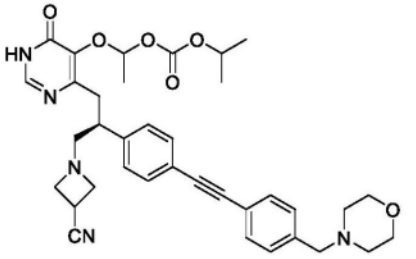
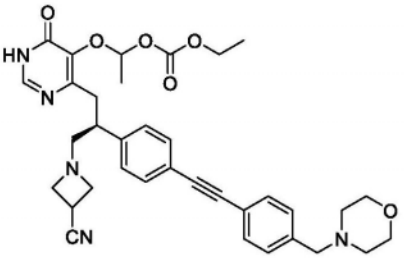
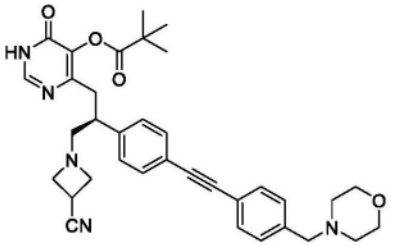
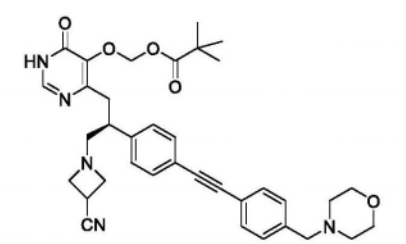
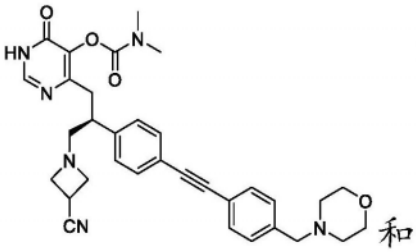
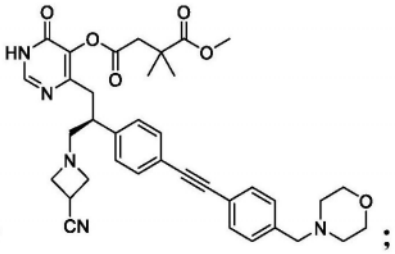
R^5和R^6各自独立地是氢、-CH_3或-CH_2CH_3;

或R^5和R^6与它们所连接的氮原子一起形成4元至6元杂环烷基,其是未取代的或被选自C_1-C_4烷基和4元至6元杂环烷基的1或2个取代基取代。

24.如权利要求21所述的化合物,或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物,其中:

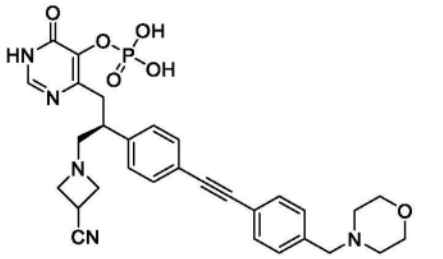
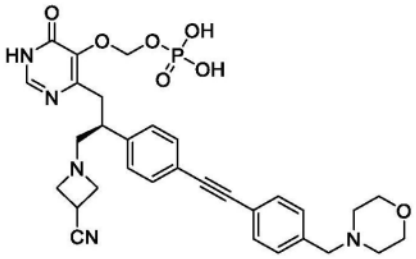
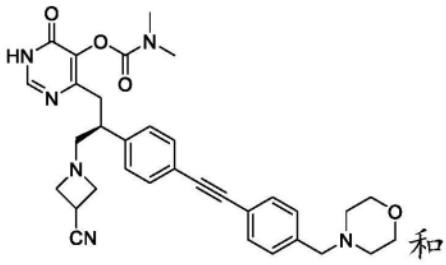
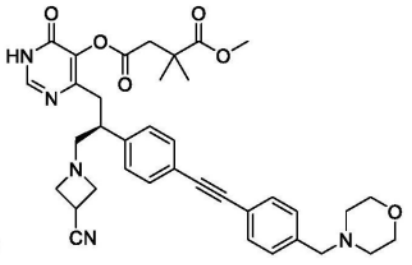
P_1是-P(=O)$(OH)_2$、-CH_2-O-P(=O)$(OH)_2$、-S(=O)$_2$OH、-S(=O)$_2CH_3$、-C(=O)OCH_2CH_3、-$(CH(CH_3))$-O-C(=O)$OCH(CH_3)_2$、-$(CH(CH_3))$-O-C(=O)OCH_2CH_3、-C(=O)-O-(CH(苯基))-O-C(=O)$C(CH_3)_3$、-C(=O)$C(CH_3)_3$、-CH_2-O-C(=O)$C(CH_3)_3$、-C(=O)$N(CH_3)_2$或。

25.一种化合物,选自:

、、、、、、、、、、和；

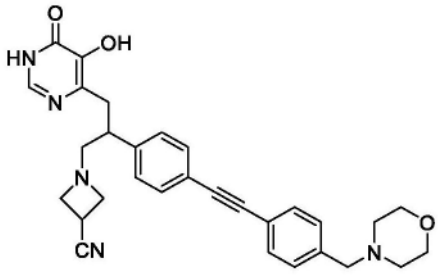
或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物。

26.一种化合物,选自:


、

、

和

；

或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物。

27.一种化合物,其为化合物A的前药:


（化合物 A）

或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物,其中:

所述前药基团与化合物A的羟基或氨基基团连接;并且其中所述前药部分包括磷酸酯、磺酸酯、硫酸酯、酯、碳酸酯或氨基甲酸酯。

28.如权利要求27所述的化合物,其中所述前药部分包括磷酸酯。

29.如权利要求27所述的化合物,具有如权利要求1-26中任一项所述的化合物的结构,或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物。

30.一种药物组合物,其包含如权利要求1-29中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物,以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

31.如权利要求30所述的药物组合物,其中所述药物组合物被配制用于通过静脉内施用或口服施用来施用于哺乳动物。

32.如权利要求30所述的药物组合物,其中所述药物组合物为片剂、丸剂、胶囊、液体、混悬剂、分散体或溶液的形式。

33.一种治疗有需要的患者中的革兰氏阴性细菌感染的方法,包括向所述患者施用如权利要求1-29中任一项所述的化合物。

34.如权利要求33所述的方法,其中所述革兰氏阴性细菌感染选自肺炎、败血症、囊性纤维化、腹内感染、皮肤感染和尿路感染。

35.如权利要求33所述的方法,其中所述革兰氏阴性细菌感染选自慢性尿路感染、复杂性尿路感染、膀胱炎、肾盂肾炎、尿道炎、复发性尿路感染、膀胱感染、尿道感染和肾脏感染。

36.如权利要求33-35中任一项所述的方法,其中所述革兰氏阴性细菌感染是慢性尿路

感染。

37.如权利要求33-35中任一项所述的方法,其中所述革兰氏阴性细菌感染是复杂性尿路感染。

38.如权利要求33-37中任一项所述的方法,其中将所述组合物通过I.V.注射施用于所述患者。

39.如权利要求33-37中任一项所述的方法,其中将所述组合物通过I.V.输液施用于所述患者。

40.如权利要求33-37中任一项所述的方法,其中将所述组合物口服施用于所述患者。

41.如权利要求33-40中任一项所述的方法,其中所述施用是为了治疗现有的感染。

42.如权利要求33-40中任一项所述的方法,其中所述施用作为预防来提供。

LPXC抑制剂及其用途

[0001] 交叉引用

[0002] 本申请要求于2021年9月28日提交的美国临时专利申请号63/249,166的权益,其通过引用全文并入本文。

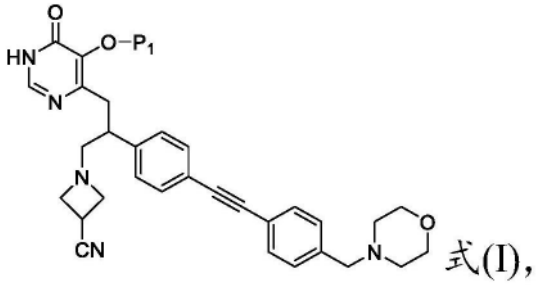
背景技术

[0003] 在医学领域,存在对于有效治疗由细菌感染引起的疾病的需要。

发明内容

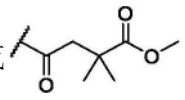
[0004] 本文提供了LpxC抑制剂化合物,以及包含所述化合物的药物组合物,以及使用其治疗将受益于用LpxC抑制剂治疗的疾病的方法,所述疾病包括革兰氏阴性细菌感染,诸如尿路感染等。

[0005] 在一个方面,本文提供了一种具有式(I)的结构的化合物:

[0006] 

式(I),

[0007] 或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物,其中:

[0008] P_1是-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;

[0009] 每个R^1独立地是氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基、4元至6元杂环烷基、苯基或单环杂芳基;

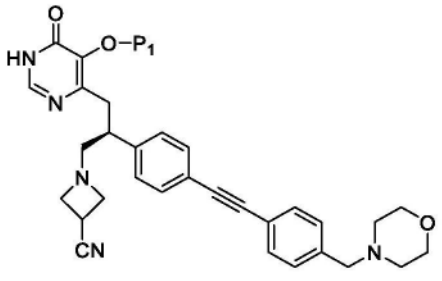
[0010] R^2是C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基、4元至6元杂环烷基、苯基或单环杂芳基;

[0011] R^3和R^4各自独立地是氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基、4元至6元杂环烷基、苯基或单环杂芳基;

[0012] R^5和R^6各自独立地是氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基、4元至6元杂环烷基、苯基或单环杂芳基;

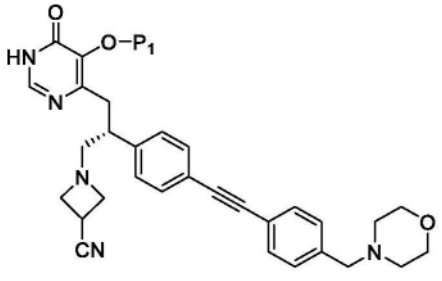
[0013] 或R^5和R^6与它们所连接的氮原子一起形成4元至6元杂环烷基,其是未取代的或被选自C_1-C_4烷基、C_1-C_4氟烷基、C_3-C_6环烷基和4元至6元杂环烷基的1、2或3个取代基取代。

[0014] 在一些实施方案中,化合物具有式(Ia)的结构:

[0015]  式(Ia),

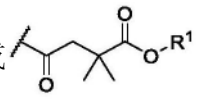
[0016] 或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物。

[0017] 在一些实施方案中,化合物具有式(Ib)的结构:

[0018]  式(Ib),

[0019] 或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物。

[0020] 在一些实施方案中,

[0021] P_1是-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;

[0022] 每个R^1独立地是氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基或苯基;

[0023] R^2是C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基或苯基;

[0024] R^4是氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基或苯基;并且

[0025] R^5和R^6各自独立地是氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基或苯基;

[0026] 或R^5和R^6与它们所连接的氮原子一起形成4元至6元杂环烷基,其是未取代的或被选自C_1-C_4烷基和4元至6元杂环烷基的1或2个取代基取代。

[0027] 在一些实施方案中,

[0028] 每个R^1独立地是氢、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$或$-CH(CH_3)_2$;

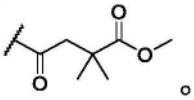
[0029] R^2是$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH(CH_3)_2$或$C(CH_3)_3$;

[0030] R^4是氢、$-CH_3$或苯基;并且

[0031] R^5和R^6各自独立地是氢、$-CH_3$或$-CH_2CH_3$;

[0032] 或R^5和R^6与它们所连接的氮原子一起形成4元至6元杂环烷基,其是未取代的或被选自C_1-C_4烷基和4元至6元杂环烷基的1或2个取代基取代。

[0033] 在一些实施方案中,P_1是-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。

[0034] 在另一方面,本文公开了药物组合物,其包含本文所描述的化合物,或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物,以及至少一种药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,药物组合物被配制用于通过静脉内施用或口服施用来施用于哺乳动物。在一些实施方案中,药物组合物为片剂、丸剂、胶囊、液体、混悬剂、分散体或溶液的形式。

[0035] 在另一方面,本文公开了一种治疗有需要的患者中的革兰氏阴性细菌感染的方法,包括向所述患者施用本文所公开的化合物,或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物。在一些实施方案中,革兰氏阴性细菌感染选自肺炎、败血症、囊性纤维化、腹内感染、皮肤感染和尿路感染。在一些实施方案中,革兰氏阴性细菌感染选自慢性尿路感染、复杂性尿路感染、膀胱炎、肾盂肾炎、尿道炎、复发性尿路感染、膀胱感染、尿道感染和肾脏感染。在一些实施方案中,革兰氏阴性细菌感染是慢性尿路感染。在一些实施方案中,革兰氏阴性细菌感染是复杂性尿路感染。在一些实施方案中,化合物对革兰氏阳性细菌无作用。

[0036] 在一些实施方案中,将本文所公开的化合物、或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物通过I.V.注射或输液施用于患者。在其他实施方案中,将本文所公开的化合物、或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物口服施用于患者。

[0037] 在一些实施方案中,施用是为了治疗现有的感染。在其他实施方案中,施用作为预防来提供。

[0038] 提供了制品,其包括包装材料、包装材料内的本文所描述的LpxC抑制化合物、或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物,以及表明该化合物或其药学上可接受的盐、或药学上可接受的溶剂化物、或其组合物用于调节LpxC活性,或用于治疗、预防或改善疾病或病况的一种或多种症状的标签,所述疾病或病况将受益于LpxC活性的调节。

[0039] 本文所描述的化合物、方法和组合物的其他目的、特征和优势将从以下详细描述中变得显而易见。然而,应当理解,详细描述和具体实例虽然表明具体实施方案,但仅以说明的方式给出,因为从该详细描述中,在本公开的精神和范围内的各种变化和修改对于本领域技术人员来说将变得显而易见。

[0040] 援引并入

[0041] 本说明书中提及的所有出版物、专利和专利申请均通过引用并入本文,用于本文所确定的特定目的。

附图说明

[0042] 图1示出了96h尿路感染研究结束时尿液、膀胱和肾脏中大肠杆菌(E.coli)UTI 89的平均终末负荷。

[0043] 图2示出了96h尿路感染研究结束时尿液、膀胱和肾脏中肺炎克雷伯氏菌(K.pneumoniae)BAA-1705的平均终末负荷。

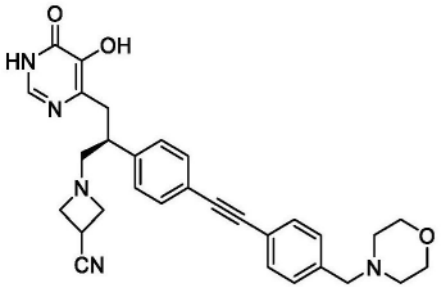
具体实施方式

[0044] 本文提供了LpxC抑制剂化合物,以及包含所述化合物的药物组合物,以及使用其治疗将受益于用LpxC抑制剂治疗的疾病的方法,所述疾病包括革兰氏阴性细菌感染,诸如

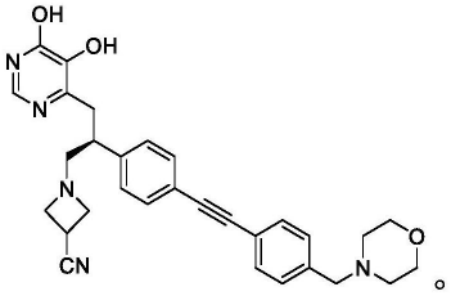
尿路感染等。在一些实施方案中,本文所提供的化合物是化合物A的前药。

[0045] 化合物A

[0046] 化合物A指的是(S)-1-(3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)氮杂环丁烷-3-甲腈,其具有如下所示的化学结构。

[0047]  (化合物A)。

[0048] 化合物A还被称为(S)-1-(3-(5,6-二羟基嘧啶-4-基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)氮杂环丁烷-3-甲腈,其是上文结构的互变异构体,并且具有如下所示的化学结构。

[0049] 。

[0050] 化合物A是UDP-{3-O-[(R)-3-羟基肉豆蔻酰基]}-N-乙酰氨基葡萄糖脱乙酰酶(LpxC)的有效抑制剂。LpxC是参与革兰氏阴性细菌的脂质A生物合成的第一关键步骤的必需的酶。脂质A是革兰氏阴性细菌的外膜必需的组成部分。LpxC在革兰氏阴性细菌的菌株中是高度保守的,使LpxC成为治疗革兰氏阴性感染的有吸引力的靶标。

[0051] 化合物A是LpxC抑制剂,其在本文所描述的治疗方法中是有用的。在革兰氏阴性细菌细胞系中,化合物A是有效抑制剂,对于大肠杆菌和肺炎克雷伯氏菌细胞系呈现出<1μg/mL的MIC值。此外,化合物A不抑制革兰氏阳性细菌细胞系,诸如金黄色葡萄球菌(S.aureus)。

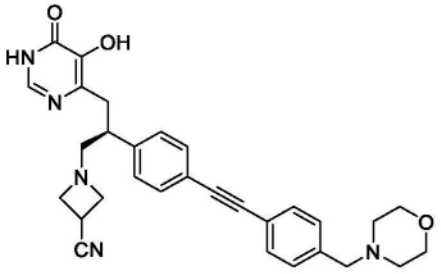
[0052] 化合物A的制备和用途之前已有描述(参见,WO 2020/061375、US2021/0221796、WO 2021/195260和US2021/0309651,其各自通过引用其全文并入)。

[0053] 前药

[0054] 术语“前药”意指在一些实施方案中,在生理条件下或通过溶剂分解转化为生物学活性化合物的化合物。因此,术语“前药”指的是药学上可接受的生物学活性化合物的前体。当施用于对象时,前药通常是无活性的,但在体内转化为活性化合物,例如通过水解。前药化合物通常在哺乳动物生物体中提供溶解度、组织相容性或迟释的优势(参见,例如,Bundgard,H.,Design of Prodrugs(1985),第7 9,21 24页(Elsevier,Amsterdam)。在Higuchi,T.等人,"Prodrugs as Novel Delivery Systems,"A.C.S.SymposiumSeries,第14卷,和在Bioreversible Carriers in Drug Design,编著Edward B.Roche,American Pharmaceutical Association and Pergamon Press,1987中提供了前药的讨论。术语“前

药”还意在包括任何共价键合的载体,当将此类前药施用于哺乳动物对象时,该载体在体内释放活性化合物。如本文所描述,活性化合物的前药是通过修饰活性化合物中存在的官能团来制备的,使得修饰在常规操作中或在体内切割成母体活性化合物。前药包括其中羟基、氨基或巯基基团与任何基团键合的化合物,当将活性化合物的前药施用于哺乳动物对象时,所述羟基、氨基或巯基基团切割以分别形成游离的羟基、游离的氨基或游离的巯基基团。前药的实例包括但不限于活性化合物中的乙醇或胺官能团的乙酸酯、甲酸酯、苯甲酸酯、磷酸酯、磺酸酯、碳酸酯和氨基甲酸酯衍生物等。

[0055] 在一些方面,本文公开了化合物A的前药:

[0056] 

(化合物A)

[0057] 或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物,其中:

[0058] 前药基团与化合物A的羟基或氨基基团连接;并且其中前药部分包括磷酸酯、磺酸酯、硫酸酯、酯、碳酸酯或氨基甲酸酯基团。

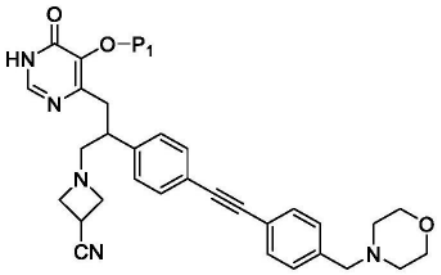
[0059] 在一些实施方案中,前药与化合物A的羟基基团连接。在一些实施方案中,前药与化合物A的氨基基团连接。

[0060] 在一些实施方案中前药部分包括磷酸酯基团。在一些实施方案中前药部分包括磺酸酯基团。在一些实施方案中前药部分包括硫酸酯基团。在一些实施方案中前药部分包括酯基团。在一些实施方案中前药部分包括碳酸酯基团。在一些实施方案中前药部分包括氨基甲酸酯基团。

[0061] 虽然化合物A在体外基于细胞的测定中具有高活性,但是在一些情况下,其低生理溶解度导致在体内使用其的挑战性。在一些实施方案中,通过使用化合物A的前药来增加化合物A的溶解度。在一些实施方案中,本文所提供的化合物A的前药,例如,磷酸酯前药,在生理条件下相对于化合物A具有增加至2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍或多于10倍的溶解度。在一些实施方案中,化合物A在生理条件下(例如在pH 7.4下)的溶解度是<1mg/mL。在一些实施方案中,在相同的生理条件下,本文所提供的化合物A的前药(例如,磷酸酯前药)的溶解度是>10mg/mL。

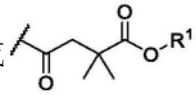
[0062] 化合物

[0063] 在另一方面,本文提供了具有式(I)的结构的化合物:

[0064] 

式(I),

[0065] 或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物,其中:

[0066] P_1是-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;

[0067] 每个R^1独立地是氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基、4元至6元杂环烷基、苯基或单环杂芳基;

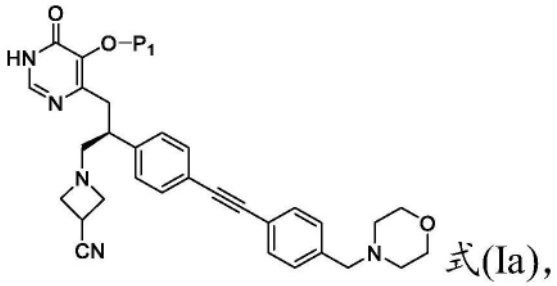
[0068] R^2是C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基、4元至6元杂环烷基、苯基或单环杂芳基;

[0069] R^3和R^4各自独立地是氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基、4元至6元杂环烷基、苯基或单环杂芳基;

[0070] R^5和R^6各自独立地是氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基、4元至6元杂环烷基、苯基或单环杂芳基;

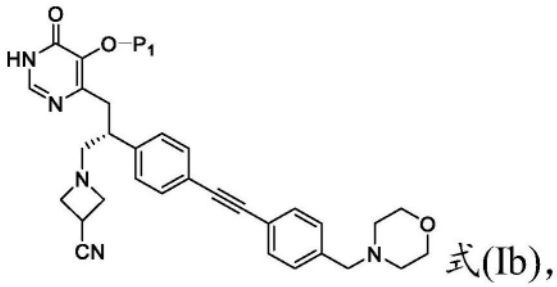
[0071] 或R^5和R^6与它们所连接的氮原子一起形成4元至6元杂环烷基,其是未取代的或被选自C_1-C_4烷基、C_1-C_4氟烷基、C_3-C_6环烷基和4元至6元杂环烷基的1、2或3个取代基取代。

[0072] 在一些实施方案中,化合物具有式(Ia)的结构:

[0073] 式(Ia),

[0074] 或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物。

[0075] 在一些实施方案中,化合物具有式(Ib)的结构:

[0076] 式(Ib),

[0077] 或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物。

[0078] 对于任何和所有实施方案,取代基选自所列替代物的子集。例如,在一些实施方案中,R^3是氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基或苯基。在一些实施方案中,R^3是氢、-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH_2CH_2CH_3$、-$CH(CH_3)_2$、-$CH_2CH_2CH_2CH_3$、-$CH_2CH(CH_3)_2$、-$CH(CH_3)(CH_2CH_3)$、-$C(CH_3)_3$、环丙基、环丁基、环戊基、环己基或苯基。在一些实施方案中,R^3是氢、-CH_3或苯基。在一些实施方案中,R^3是氢或C_1-C_4烷基。在一些实施方案中,R^3是氢、-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-$C(CH_3)_3$。在一些实施方案中,R^3是氢或-CH_3。在一些实施方案中,R^3是氢。

[0079] 在一些实施方案中,R^4是氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基或苯基。在一些实施方案中,R^4

是氢、-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH_2CH_2CH_3$、-$CH(CH_3)_2$、-$CH_2CH_2CH_2CH_3$、-$CH_2CH(CH_3)_2$、-$CH(CH_3)(CH_2CH_3)$、-$C(CH_3)_3$、环丙基、环丁基、环戊基、环己基或苯基。在一些实施方案中,R^4是氢、-CH_3或苯基。在一些实施方案中,R^4是氢或C_1-C_4烷基。在一些实施方案中,R^4是氢、-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-$C(CH_3)_3$。在一些实施方案中,R^4是氢或-CH_3。在一些实施方案中,R^4是氢。

[0080] 在一些实施方案中,R^3和R^4各自独立地是氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基或苯基。在一些实施方案中,R^3和R^4各自独立地是氢、-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH_2CH_2CH_3$、-$CH(CH_3)_2$、-$CH_2CH_2CH_2CH_3$、-$CH_2CH(CH_3)_2$、-$CH(CH_3)(CH_2CH_3)$、-$C(CH_3)_3$、环丙基、环丁基、环戊基、环己基或苯基。在一些实施方案中,R^3和R^4各自独立地是氢、-CH_3或苯基。在一些实施方案中,R^3和R^4各自独立地是氢或C_1-C_4烷基。在一些实施方案中,R^3和R^4各自独立地是氢、-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-$C(CH_3)_3$。在一些实施方案中,R^3和R^4各自独立地是氢或-CH_3。在一些实施方案中,R^3和R^4各自是氢。

[0081] 在一些实施方案中,每个R^1独立地是氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基或苯基。在一些实施方案中,每个R^1独立地是氢或C_1-C_4烷基。在一些实施方案中,每个R^1独立地是氢、-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-$C(CH_3)_3$。在一些实施方案中,每个R^1独立地是氢、-CH_3、-CH_2CH_3或-$CH(CH_3)_2$。在一些实施方案中,每个R^1是氢。

[0082] 在一些实施方案中,R^2是C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基或苯基。在一些实施方案中,R^2是C_1-C_4烷基。在一些实施方案中,R^2是-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-$C(CH_3)_3$。在一些实施方案中,R^2是-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH(CH_3)_2$或-$C(CH_3)_3$。

[0083] 在一些实施方案中,P_1是-P(=O)$(OR^1)_2$或-(CR^3R^4)-O-P(=O)$(OR^1)_2$。在一些实施方案中,P_1是-P(=O)$(OR^1)_2$或-(CR^3R^4)-O-P(=O)$(OR^1)_2$;每个R^1独立地是氢或C_1-C_4烷基;并且R^3和R^4各自独立地是氢、C_1-C_4烷基或C_3-C_6环烷基。在一些实施方案中,P_1是-P(=O)$(OR^1)_2$或-CH_2-O-P(=O)$(OR^1)_2$;并且每个R^1独立地是氢、-CH_3、-CH_2CH_3或-$CH(CH_3)_2$。在一些实施方案中,P_1是-P(=O)$(OH)_2$或-CH_2-O-P(=O)$(OH)_2$。

[0084] 在一些实施方案中,P_1是-P(=O)$(OR^1)_2$。在一些实施方案中,P_1是-P(=O)$(OR^1)_2$;并且每个R^1独立地是氢或C_1-C_4烷基。在一些实施方案中,P_1是-P(=O)$(OR^1)_2$;并且每个R^1独立地是氢、-CH_3、-CH_2CH_3或-$CH(CH_3)_2$。在一些实施方案中,P_1是-P(=O)$(OH)_2$。

[0085] 在一些实施方案中,P_1是-(CR^3R^4)-O-P(=O)$(OR^1)_2$。在一些实施方案中,P_1是-(CR^3R^4)-O-P(=O)$(OR^1)_2$;每个R^1独立地是氢或C_1-C_4烷基;并且R^3和R^4各自独立地是氢、C_1-C_4烷基或C_3-C_6环烷基。在一些实施方案中,P_1是-CH_2-O-P(=O)$(OR^1)_2$;并且每个R^1独立地是氢、-CH_3、-CH_2CH_3或-$CH(CH_3)_2$。在一些实施方案中,P_1是-CH_2-O-P(=O)$(OH)_2$。

[0086] 在一些实施方案中,P_1是-S(=O)$_2OR^1$或-(CR^3R^4)-O-S(=O)$_2OR^1$。在一些实施方案中,P_1是-S(=O)$_2OR^1$或-(CR^3R^4)-O-S(=O)$_2OR^1$;R^1是氢或C_1-C_4烷基;并且R^3和R^4各自独立地是氢、C_1-C_4烷基或C_3-C_6环烷基。在一些实施方案中,P_1是-S(=O)$_2OR^1$。在一些实施方案中,P_1是-(CR^3R^4)-O-S(=O)$_2OR^1$。在一些实施方案中,P_1是-S(=O)$_2OR^1$;并且R^1是氢、-CH_3、-CH_2CH_3或-$CH(CH_3)_2$。在一些实施方案中,P_1是-S(=O)$_2$OH。

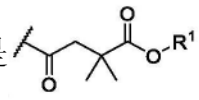
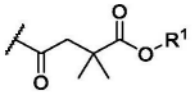
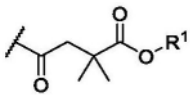
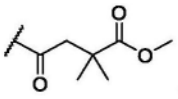
[0087] 在一些实施方案中,P_1是-S(=O)$_2R^2$或-(CR^3R^4)-O-S(=O)$_2R^2$。在一些实施方案中,

P_1是-S(=O)$_2R^2$或-(CR^3R^4)-O-S(=O)$_2R^2$;R^2是C_1-C_4烷基;并且R^3和R^4各自独立地是氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基。在一些实施方案中,P_1是-S(=O)$_2R^2$或-(CR^3R^4)-O-S(=O)$_2R^2$;R^2是C_1-C_4烷基;并且R^3和R^4各自独立地是氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基。在一些实施方案中,P_1是-S(=O)$_2R^2$。在一些实施方案中,P_1是-(CR^3R^4)-O-S(=O)$_2R^2$。在一些实施方案中,P_1是-S(=O)$_2R^2$;并且R^2是-CH_3、-CH_2CH_3或-CH(CH_3)$_2$。在一些实施方案中,P_1是-S(=O)$_2CH_3$。

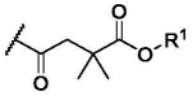
[0088] 在一些实施方案中,P_1是-C(=O)OR^2、-(CR^3R^4)-O-C(=O)OR^2或-C(=O)-O-(CR^3R^4)-O-C(=O)R^2。在一些实施方案中,P_1是-C(=O)OR^2、-(CR^3R^4)-O-C(=O)OR^2或-C(=O)-O-(CR^3R^4)-O-C(=O)R^2;R^2是C_1-C_4烷基;并且R^3和R^4各自独立地是氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基或苯基。在一些实施方案中,P_1是-C(=O)OR^2、-(CHR^4)-O-C(=O)OR^2或-C(=O)-O-(CHR^4)-O-C(=O)R^2;R^2是-CH_3、-CH_2CH_3或-CH(CH_3)$_2$;并且R^4是氢、-CH_3或苯基。在一些实施方案中,P_1是-C(=O)OR^2。在一些实施方案中,P_1是-(CR^3R^4)-O-C(=O)OR^2。在一些实施方案中,P_1是-C(=O)-O-(CR^3R^4)-O-C(=O)R^2。

[0089] 在一些实施方案中,P_1是-C(=O)R^2或-(CR^3R^4)-O-C(=O)R^2。在一些实施方案中,P_1是-C(=O)R^2或-(CR^3R^4)-O-C(=O)R^2;R^2是C_1-C_4烷基;并且R^3和R^4各自独立地是氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基或苯基。在一些实施方案中,P_1是-C(=O)R^2或-CH_2-O-C(=O)R^2;R^2是-CH_3、-CH_2CH_3、-CH(CH_3)$_2$或C(CH_3)$_3$。在一些实施方案中,P_1是-C(=O)R^2。在一些实施方案中,P_1是-(CR^3R^4)-O-C(=O)R^2。

[0090] 在一些实施方案中,P_1是-C(=O)NR^5R^6。在一些实施方案中,R^5和R^6各自独立地是氢、C_1-C_4烷基或C_3-C_6环烷基。在一些实施方案中,R^5和R^6各自独立地是氢或C_1-C_4烷基。在一些实施方案中,R^5和R^6各自独立地是氢、-CH_3或-CH_2CH_3。在一些实施方案中,R^5和R^6与它们所连接的氮原子一起形成4元至6元杂环烷基,其是未取代的或被选自C_1-C_4烷基和4元至6元杂环烷基的1或2个取代基取代。

[0091] 在一些实施方案中,P_1是。在一些实施方案中,P_1是-;并且R^1是氢或C_1-C_4烷基。在一些实施方案中,P_1是;并且R^1是氢、-CH_3、-CH_2CH_3或-CH(CH_3)$_2$。在一些实施方案中,P_1是。

[0092] 在一些实施方案中,

[0093] P_1是-P(=O)(OR^1)$_2$、-CH_2-O-P(=O)(OR^1)$_2$、-S(=O)$_2$OR^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;

[0094] 每个R^1独立地是氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基或苯基;

[0095] R^2是C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基或苯基;

[0096] R^4是氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基或苯基;并且

[0097] R^5和R^6各自独立地是氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基或苯基;

[0098] 或R^5和R^6与它们所连接的氮原子一起形成4元至6元杂环烷基,其是未取代的或被选自C_1-C_4烷基和4元至6元杂环烷基的1或2个取代基取代。

[0099] 在一些实施方案中,

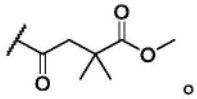
[0100] 每个R^1独立地是氢、-CH_3、-CH_2CH_3或-$CH(CH_3)_2$;

[0101] R^2是-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH(CH_3)_2$或$C(CH_3)_3$;

[0102] R^4是氢、-CH_3或苯基;并且

[0103] R^5和R^6各自独立地是氢、-CH_3或-CH_2CH_3;

[0104] 或R^5和R^6与它们所连接的氮原子一起形成4元至6元杂环烷基,其是未取代的或被选自C_1-C_4烷基和4元至6元杂环烷基的1或2个取代基取代。

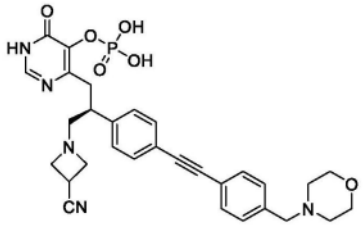
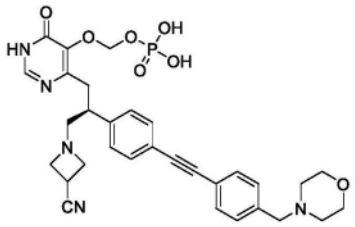
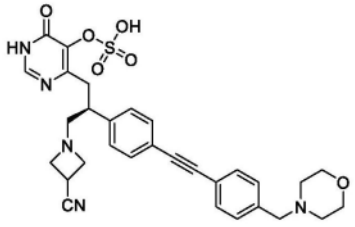
[0105] 在一些实施方案中,P_1是-P(=O)$(OH)_2$、-CH_2-O-P(=O)$(OH)_2$、-S(=O)$_2$OH、-S(=O)$_2CH_3$、-C(=O)OCH_2CH_3、-(CH(CH_3))-O-C(=O)$OCH(CH_3)_2$、-(CH(CH_3))-O-C(=O)OCH_2CH_3、-C(=O)-O-(CH(苯基))-O-C(=O)$C(CH_3)_3$、-C(=O)$C(CH_3)_3$、-CH_2-O-C(=O)$C(CH_3)_3$、-C(=O)N$(CH_3)_2$或。

[0106] 本文考虑了基于各种变量的上文所描述的基团的任何组合。在整个说明书中,基团及其取代基由该领域的技术人员选择,以提供稳定的部分和化合物。

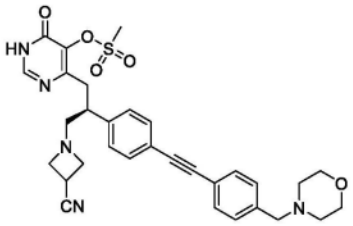
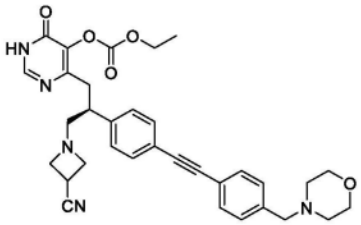
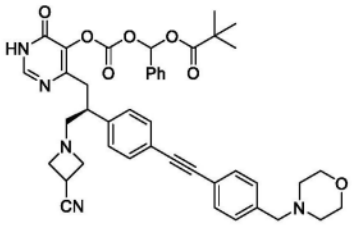
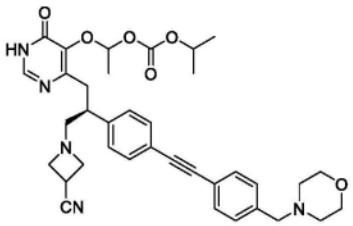
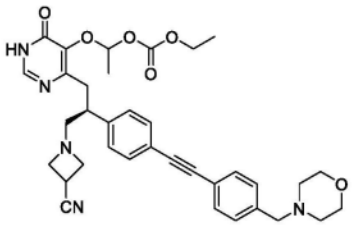
[0107] 式(I)的示例性化合物包括表1中所描述的化合物:

[0108] 表1:

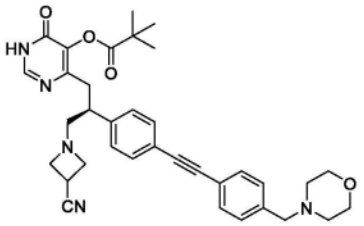
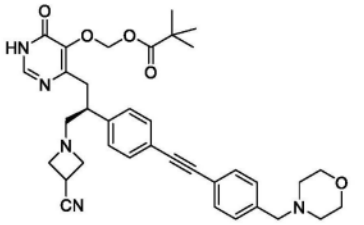
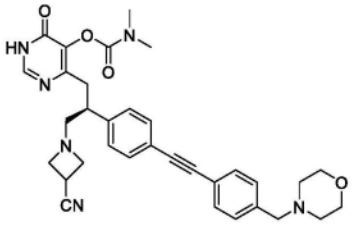
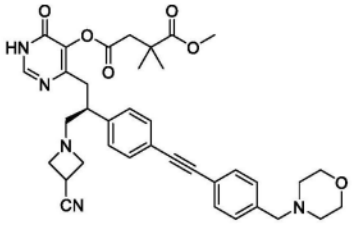
[0109]

化合物编号	结构	名称
1		(S)-4-(3-(3-氰基氮杂环丁-1-基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-基磷酸二氢酯
2		(S)-((4-(3-(3-氰基氮杂环丁-1-基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-基)氧基)甲基磷酸二氢酯
3		(S)-4-(3-(3-氰基氮杂环丁-1-基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-基硫酸氢酯

[0110]

化合物编号	结构	名称
4		(S)-4-(3-(3-氰基氮杂环丁-1-基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-基甲磺酸酯
5		(S)-4-(3-(3-氰基氮杂环丁-1-基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-基碳酸乙酯
6		((((4-((S)-3-(3-氰基氮杂环丁-1-基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-基)氧基)羰基)氧基)(苯基)甲基新戊酸酯
7		1-((4-((S)-3-(3-氰基氮杂环丁-1-基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-基)氧基)乙基异丙基碳酸酯
8		1-((4-((S)-3-(3-氰基氮杂环丁-1-基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-基)氧基)乙基碳酸乙酯

[0111]

化合物编号	结构	名称
9		(S)-4-(3-(3-氰基氮杂环丁-1-基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-基新戊酸酯
10		(S)-((4-(3-(3-氰基氮杂环丁-1-基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-基)氧基)甲基新戊酸酯
11		(S)-4-(3-(3-氰基氮杂环丁-1-基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-基二甲基氨基甲酸酯
12		(S)-4-(4-(3-(3-氰基氮杂环丁-1-基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-基) 1-甲基 2,2-二甲基琥珀酸酯

[0112] 在一些实施方案中,化合物是表1中化合物的药学上可接受的盐。在一些实施方案中,化合物是表1中化合物的药学上可接受的溶剂化物。

[0113] 定义

[0114] 除非另有说明,否则本申请中使用的以下术语具有如下给定的定义。术语“包括(including)”以及其他形式(诸如“包括(include)”、“包括(includes)”和“包括(included)”)的使用不是限制性的。本文所用的章节标题仅用于组织目的,并且不应被解释为限制所描述的主题。

[0115] “烷基”指的是不含不饱和的仅由碳和氢原子组成直链或支链的烃链自由基,具有从一至十五个碳原子(例如,C_1-C_{15}烷基)。在某些实施方案中,烷基包含一至八个碳原子(例如,C_1-C_8烷基)。在其他实施方案中,烷基包含一至五个碳原子(例如,C_1-C_5烷基)。在其他实施方案中,烷基包含一至四个碳原子(例如,C_1-C_4烷基)。在其他实施方案中,烷基包含一至三个碳原子(例如,C_1-C_3烷基)。在其他实施方案中,烷基包含一至二个碳原子(例如,C_1-C_2烷基)。在其他实施方案中,烷基包含一个碳原子(例如,C_1烷基)。在其他实施方案中,烷基基团选自甲基、乙基、1-丙基(正丙基)、1-甲基乙基(异丙基)、1-丁基(正丁基)、1-甲基丙基

(仲丁基)、2-甲基丙基(异丁基)、1,1-二甲基乙基(叔丁基)、1-戊基(正戊基)。烷基通过单键与分子的其余部分连接。

[0116] “氟烷基”指的是被如上文所定义的一种或多种氟自由基取代的如上文所定义的烷基自由基,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-氟乙基等。

[0117] “环烷基”指的是仅由碳和氢原子组成的稳定的单环或多环烃自由基,其包括不含不饱和的稠合或桥接环体系,具有从三至十五个碳原子。在某些实施方案中,环烷基包含三至十个碳原子。在其他实施方案中,环烷基包含三至六个碳原子。单环环烷基的实例包括,例如,环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。环烷基通过单键与分子的其余部分连接。

[0118] “杂环烷基”指的是稳定的3元至18元环自由基,包含不含不饱和的二至十二个碳原子和选自氮、氧和硫的从一至六个杂原子。除非说明书中另有具体说明,否则杂环烷基自由基是单环、双环、三环或四环环体系,其任选地包括稠合、桥接或螺环环体系。杂环烷基自由基中的杂原子任选地被氧化。一个或多个氮原子(如果存在)任选地被季铵化。在某些实施方案中,杂环烷基在环中包含三至十个原子。在其他实施方案中,杂环烷基在环中包含四至六个原子。单环杂环烷基自由基的实例包括但不限于,氮丙啶、环氧乙烷、硫杂丙环、氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、硫杂环丁烷、吡咯烷、四氢呋喃、四氢噻吩、咪唑烷、吡唑烷、噁唑烷、异噁唑烷、噻唑烷、异噻唑烷、哌啶、四氢吡喃、吗啉、硫代吗啉、二氧六环、二噻烷、氮杂环庚烷、环氧已烷和高吗啉。杂环烷基通过环的任何原子(例如碳原子(C连接的杂环烷基)或氮原子(N连接的杂环烷基))与分子的其余部分连接。

[0119] “杂芳基”指的是衍生自3元至18元芳香环自由基的自由基,包含二至十七个碳原子和选自氮、氧和硫的从一至六个杂原子。如本文所用,杂芳基自由基是单环、双环、三环或四环环体系,其中环体系中的至少一个环是完全不饱和的,即,根据Hückel理论,其含有一个环状的、离域的(4n+2)π-电子体系。杂芳基包括稠合或桥接环体系。杂芳基自由基中的杂原子任选地被氧化。一个或多个氮原子(如果存在)任选地被季铵化。在某些实施方案中,杂芳基是单环杂芳基。在一些实施方案中,杂芳基是5元杂芳基。在其他实施方案中,杂芳基是6元杂芳基。单环杂芳基的实例包括但不限于,吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、吡唑、氧硫杂环戊二烯、异氧硫杂环戊二烯、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、三唑、噁二唑、噻二唑、四唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪和三嗪。杂芳基通过环的任何原子与分子的其余部分连接。

[0120] 如本文所用,关于制剂、组合物或成分的术语“可接受的”意为对正在治疗的对象的总体健康无持续的不利影响。

[0121] 如本文所用,术语“调节”意为直接或间接地与靶标相互作用,以便改变靶标的活性,包括(仅作为实例)增强靶标的活性、抑制靶标的活性、限制靶标的活性或扩展靶标的活性。

[0122] 如本文所用,术语“调节剂”指的是直接或间接地与靶标相互作用的分子。相互作用包括但不限于,激动剂、部分激动剂、反向激动剂、拮抗剂、降解剂或其组合的相互作用。在一些实施方案中,调节剂是拮抗剂。

[0123] 如本文所用,术语“施用(administer)”、“施用(administering)”、“施用(administration)”等,指的是可用于实现将化合物或组合物递送至生物作用的所需位点的方法。这些方法包括但不限于口服途径、十二指肠内途径、肠胃外注射(包括静脉内注射、

皮下注射、腹膜内注射、肌肉内注射、血管内注射或输液)、局部和直肠施用。本领域技术人员熟悉可用于本文所描述的化合物和方法的施用技术。在一些实施方案中,本文所描述的化合物和组合物是口服施用的。在一些实施方案中,本文所描述的化合物和组合物是静脉内施用的。

[0124] 如本文所用,术语“共同施用”等意为涵盖对单个患者施用所选的治疗剂,并且旨在包括通过相同或不同的施用途径或在相同或不同时间施用药剂的治疗方案。

[0125] 如本文所用,术语“有效量”或“治疗有效量”指的是被施用的药剂或化合物的足够量,其将在某种程度上减轻正在治疗的疾病或病况的一种或多种症状。结果包括疾病的体征、症状或起因的减少和/或缓解,或生物体系的任何其他所需的改变。例如,用于治疗用途的“有效量”是包含如本文所公开的化合物以提供临床上疾病症状显著减少所需的组合物的量。在任何个体案例中,适当的“有效”量任选地使用技术(诸如剂量递增研究)来确定。

[0126] 如本文所用,术语“增强(enhance)”或“增强(enhancing)”意为增加或延长所需效果的效力或持续时间。因此,关于增强治疗剂的效果,术语“增强”指的是在效力或持续时间上增加或延长其他治疗剂对体系的效果的能力。如本文所用,“增强有效量”指的是足以增强所需体系中另一种治疗剂的效果的量。

[0127] 如本文所用,术语“药物组合”意为由一种以上活性成分的混合或组合产生的产物,并且包括活性成分的固定和非固定组合。术语“固定组合”意为活性成分(例如,本文所公开的LpxC抑制化合物或其同位素变体、互变异构体、前药、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物)以及辅助剂两者以单一实体或剂量的形式同时施用于患者。术语“非固定组合”意为活性成分(例如,本文所公开的LpxC抑制化合物或其同位素变体、互变异构体、前药、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物)以及辅助剂作为单独的实体同时、并行或依次施用于患者,无特定的间隔时间限制,其中这样的施用在患者的体内提供两种化合物的有效水平。后者还应用于鸡尾酒疗法,例如,施用三种或更多种活性成分。

[0128] 术语“制品”和“试剂盒”被用作同义词。

[0129] 术语“对象”或“患者”涵盖哺乳动物。哺乳动物的实例包括但不限于哺乳动物纲的任何成员:人、非人灵长类动物(诸如黑猩猩,以及其他类人猿和猴子物种);农场动物(诸如牛、马、绵羊、山羊、猪);家养动物(诸如兔子、狗和猫);实验动物(包括诸如大鼠、小鼠和豚鼠的啮齿动物等)。在一个方面,哺乳动物是人。

[0130] 如本文所用,术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”包括缓解、减少或改善疾病或病况的至少一种症状,预防其他症状,抑制疾病或病况,例如,阻止疾病或病况的发展,减轻疾病或病况,导致疾病或病况的消退,减轻由疾病或病况引起的病况,或预防性和/或治疗性地消除疾病或病况的症状。

[0131] 化合物的其他形式

[0132] 如本文所用,“药学上可接受的”指的是诸如载体或稀释剂的材料,其不消除化合物的生物活性或性质,并且是相对无毒的,即,将材料施用于个体而不引起不良的生物效果或以有害的方式与包含它的组合物的任何组成部分相互作用。

[0133] 术语“药学上可接受的盐”指的是治疗活性剂的形式,其由治疗活性剂的阳离子形式与合适的阴离子组合组成,或者在替代实施方案中,由治疗活性剂的阴离子形式与合适的阳离子组合组成。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和C.G.Wermuth,编辑,Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties,Selection and Use,Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA,2002。与非离子物质相比,药用盐通常更易溶于并且更快地溶于胃液和肠液中,并且因此在固体剂型中是有用的。此外,因为它们的溶解度通常是pH的函数,所以在消化道的一个或另一个部分中的选择性溶解是可能的,并且这种能力可以作为迟释和缓释行为的一个方面进行操纵。此外,因为成盐分子可以与中性形式处于平衡,所以可以调整穿过生物膜的通道。

[0134] 在一些实施方案中,药学上可接受的盐是通过使本文所公开的化合物与酸反应来得到的。在一些实施方案中,本文所公开的化合物(即,游离碱形式)是碱性的,并且与有机酸或无机酸反应。无机酸包括但不限于,盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、硝酸和偏磷酸。有机酸包括但不限于,1-羟基-2-萘甲酸;2,2-二氯乙酸;2-羟基乙磺酸;2-氧代戊二酸;4-乙酰氨基苯甲酸;4-氨基水杨酸;醋酸;己二酸;抗坏血酸(L);天冬氨酸(L);苯磺酸;苯甲酸;樟脑酸(+);樟脑-10-磺酸(+);癸酸(羊蜡酸);己酸(羊油酸);辛酸(亚羊脂酸);碳酸;肉桂酸;柠檬酸;环己烷氨基磺酸;十二烷基硫酸;乙烷-1,2-二磺酸;乙磺酸;甲酸;延胡索酸;半乳糖二酸;龙胆酸;葡庚糖酸(D);葡糖酸(D);葡糖醛酸(D);谷氨酸;戊二酸;甘油磷酸;乙醇酸;马尿酸;异丁酸;乳酸(DL);乳糖酸;月桂酸;马来酸;苹果酸(-L);丙二酸;扁桃酸(DL);甲磺酸;萘-1,5-二磺酸;萘-2-磺酸;烟酸;油酸;草酸;棕榈酸;帕莫酸;磷酸;丙酸;焦谷氨酸(-L);水杨酸;癸二酸;硬脂酸;琥珀酸;硫酸;酒石酸(+L);硫氰酸;甲苯磺酸(p);和十一烯酸。

[0135] 在一些实施方案中,药学上可接受的盐是通过使本文所公开的化合物与碱反应来得到的。在一些实施方案中,本文所公开的化合物是酸性的,并且与碱反应。在这种情况下,本文所公开的化合物的酸性质子被金属离子(例如,锂离子、钠离子、钾离子、镁离子、钙离子或铝离子)取代。在一些情况下,本文所描述的化合物与有机碱配位,所述有机碱诸如但不限于,乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇、葡甲胺、N-甲基葡糖胺、二环己基胺、三(羟甲基)甲基胺。在其他情况下,本文所描述的化合物与氨基酸形成盐,所述氨基酸诸如但不限于,精氨酸、赖氨酸等。用于与包含酸性质子的化合物形成盐的可接受的无机碱包括但不限于,氢氧化铝、氢氧化钙、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠、氢氧化锂等。在一些实施方案中,本文所提供的化合物被制备为钠盐、钙盐、钾盐、镁盐、葡甲胺盐、N-甲基葡糖胺盐或铵盐。

[0136] 应当理解,对药学上可接受的盐的引用包括溶剂添加形式。在一些实施方案中,溶剂化物含有化学计量或非化学计量的量的溶剂,并且在与诸如水、乙醇等的药学上可接受的溶剂结晶的过程中形成。当溶剂是水时形成水合物,或当溶剂是醇时形成醇化物。本文所描述的化合物的溶剂化物是在本文所描述的过程中方便地制备或形成的。此外,本文所提供的化合物任选地以未溶剂化以及溶剂化的形式存在。

[0137] “互变异构体”指的是其中质子可能从分子的一个原子迁移到同一分子的另一个原子的分子。在一些情况下,本文所公开的杂环LpxC抑制化合物以互变异构体的形式存在。为清楚起见,将所述化合物的结构以一种互变异构形式说明。替代的互变异构形式明确地包含在本公开中,例如,如下所说明的结构。

[0138] 

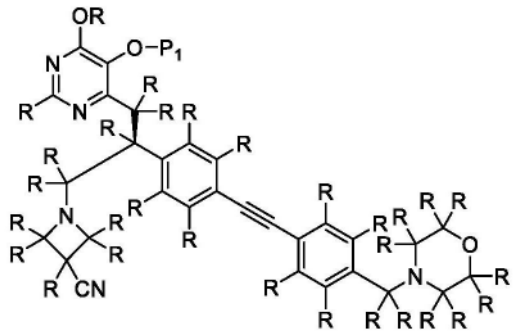
[0139] 在一些实施方案中,本文所公开的化合物的有机自由基(例如,烷基基团、芳香环)上的位点易受各种代谢反应的影响。在有机自由基上并入适当的取代基将减少、最小化或消除这种代谢途径。在具体实施方案中,仅作为实例,减弱或消除芳香环对代谢反应的敏感性的适当的取代基是卤素、氘、烷基基团、卤代烷基基团或氘代烷基基团。

[0140] 在另一实施方案中,将本文所描述的化合物进行同位素(例如,用放射性同位素)标记,或通过另一种其他方式标记,所述另一种其他方式包括但不限于,使用发色团或荧光部分、生物发光标记或化学发光标记。

[0141] 本文所描述的化合物包括同位素标记的化合物,其与在本文中介绍的各种式和结构中所记载的那些完全相同,除了一个或多个原子被具有与自然界中通常发现的原子质量或质量数不同的原子质量或质量数的原子取代的事实。可以并入本化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、硫、氟氯、碘、磷的同位素,诸如,举例而言,^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl、^{123}I、^{124}I、^{125}I、^{131}I、^{32}P和^{33}P。在一个方面,本文所描述的同位素标记的化合物,例如并入诸如^{3}H和^{14}C的放射性同位素的那些,用于药物和/或底物组织分布测定。在一个方面,用同位素(诸如氘)取代提供了产生自更大的代谢稳定性的某些治疗优势,诸如,举例而言,增加体内的半衰期或改变代谢途径以减少不良的代谢物或减少剂量要求。

[0142] 在一些实施方案中,本文所公开的化合物上的一个或多个氢原子被氘取代。在一些实施方案中,用氘取代提供了产生自更大的代谢稳定性的某些治疗优势,诸如,举例而言,增加体内的半衰期或减少剂量要求。

[0143] 在一个方面,描述了具有以下结构的化合物:

[0144] 

[0145] 其中,

[0146] 每个R独立地选自氢或氘,并且

[0147] P_1如本文所描述,其中每个氢原子可以任选地被氘原子替代,或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0148] 在一些实施方案中,本文所公开的化合物具有一个或多个立构中心,并且每个立构中心以R或S构型独立存在。例如,在一些实施方案中,当存在一个立构中心时,本文所公开的化合物以R构型存在。在其他实施方案中,当存在一个立构中心时,本文所公开的化合物以S构型存在。在一些实施方案中,当存在两个立构中心时,本文所公开的化合物以RR构型存在。在一些实施方案中,当存在两个立构中心时,本文所公开的化合物以RS构型存在。

在一些实施方案中,当存在两个立构中心时,本文所公开的化合物以SS构型存在。在一些实施方案中,当存在两个立构中心时,本文所公开的化合物以SR构型存在。

[0149] 本文提出的化合物包括所有非对映异构体、单个对映异构体、阻转异构体和差向异构体形式以及其适当的混合物。本文所提供的化合物和方法包括所有顺式(cis)、反式(trans)、顺式(syn)、反式(anti)、顺式(entgegen(E))和反式(zusammen(Z))异构体以及其适当的混合物。

[0150] 如果需要,单个立体异构体可以通过诸如立体选择性合成和/或通过手性色谱柱分离立体异构体,或通过非手性或手性色谱柱或在适当的溶剂或溶剂混合物中结晶和重结晶分离非对映异构体的方法获得。在某些实施方案中,将本文所公开的化合物通过使化合物的外消旋混合物与光学活性拆分剂反应以形成一对非对映异构体化合物/盐,分离非对映异构体并回收光学纯的单个对映异构体制备为它们的单个立体异构体。在一些实施方案中,本文所公开的化合物的单个对映异构体的拆分是使用本文所描述的化合物的共价非对映异构体衍生物来实施的。在另一实施方案中,通过基于溶解度差异的分离/拆分技术来分离本文所公开的化合物的非对映异构体。在其他实施方案中,本文所公开的化合物的立体异构体的分离是通过色谱或通过形成非对映异构体盐,并通过重结晶或色谱或其任何组合进行的。Jean Jacques,Andre Collet,Samuel H.Wilen,“Enantiomers,Racemates and Resolutions”,John Wiley And Sons,Inc.,1981。在一些实施方案中,通过立体选择性合成获得立体异构体。

[0151] 从外消旋混合物分离单个对映异构体通过使用手性超临界流体色谱(SFC)或手性高效液相色谱(HPLC)是可能的。在一些实施方案中,通过使用手性SFC或手性HPLC将本文所描述的对映异构体彼此分离。在一些实施方案中,本文所公开的化合物包括一个或多个手性中心(例如,包括反式-八氢-1H-吡啶并[3,4-b]吗啉-6-基部分的本文所公开的化合物),所述化合物使用手性SFC或手性HPLC被分离成单个对映异构体。多种条件和合适的柱是可用的。

[0152] 大赛璐(Daicel)多糖手性固定相(CSP)是用于手性SFC分离的柱之一。在一些实施方案中,大赛璐分析固定化和包被的CHIRALPAK和CHIRALCEL HPLC柱可以用于SFC分析。

[0153] 在一些实施方案中,在四个主要固定相(CHIRALPAK IA、IB、IC和ID)和四个主要包被的柱(CHIRALPAK AD和AS以及CHIRALCEL OD和OJ)上使用不同浓度的有机修饰剂进行使用SFC柱的适用性筛选。多种柱相是可用的,所述柱相包括但不限于,OD和OJ、OX和OZ氯化相,和一系列基于互补纤维素的CHIRALCEL相,包括OA、OB、OC、OF、OG和OK。

[0154] 考虑用于分离对映异构体的手性选择剂的非限制性实例包括直链淀粉三(3,5-二甲基苯基氨基甲酸酯)、纤维素三(3,5-二甲基苯基氨基甲酸酯)、纤维素三(3,5-二氯苯基氨基甲酸酯)、直链淀粉三(3-氯苯基氨基甲酸酯)、直链淀粉三(3,5-二氯苯基氨基甲酸酯)、直链淀粉三(3-氯,4-甲基苯基氨基甲酸酯)、直链淀粉三((S)-α-甲基苯基氨基甲酸酯)、直链淀粉三(5-氯-2-甲基苯基氨基甲酸酯)、纤维素三(4-甲基苯甲酸酯)、纤维素三(4-氯-3-甲基苯基氨基甲酸酯)和纤维素三(3-氯-4-甲基苯基氨基甲酸酯)。

[0155] 考虑用于分离对映异构体的手性柱的非限制性实例包括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和CHIRALCEL OZ-H SFC。

[0156] 在其他的或进一步的实施方案中,本文所描述的化合物在施用于有需要的生物体时被代谢以产生代谢物,然后其被用于产生所需的效果,包括所需的治疗效果。

[0157] 本文所公开的化合物的"代谢物"是在该化合物被代谢时形成的化合物的衍生物。术语"活性代谢物"指的是在该合物被代谢时形成的化合物的生物活性衍生物。如本文所用,术语"代谢"指的是特定物质被生物体变化的过程(包括但不限于,水解反应和酶催化的反应)的总和。因此,酶可以对化合物产生特定的结构改变。例如,细胞色素P450催化多种氧化和还原反应,而尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶催化活化的葡萄糖醛酸分子至芳香醇、脂肪醇、羧酸、胺和游离氢硫基基团的转移。本文所公开的化合物的代谢物任选地通过向宿主施用化合物并分析来自宿主的组织样品,或通过在体外将化合物与肝细胞温育并分析所得化合物来确定。

[0158] 药物组合物

[0159] 在某些实施方案中,将如本文所描述的LpxC抑制化合物作为纯化学品施用。在其他实施方案中,本文所描述的LpxC抑制化合物与药学上合适的或可接受的载体(本文也称为药学上合适的(或可接受的)赋形剂、生理上合适的(或可接受的)赋形剂、或生理上合适的(或可接受的)载体)组合,所述载体基于所选择的施用的途径和标准药学实践(例如,如在Remington:The Science and Practice of Pharmacy(Gennaro,第21版.Mack Pub.Co.,Easton,PA(2005))中所描述的)选择。

[0160] 本文提供了药物组合物,其包含如本文所描述的至少一种LpxC抑制化合物,或其立体异构体、药学上可接受的盐或其溶剂化物,与一种或多种药学上可接受的载体。如果载体与组合物的其他成分相容,并且对组合物的接受者(即,对象或患者)无害,则载体(或赋形剂)是可接受的或合适的。

[0161] 一个实施方案提供了药物组合物,其包含如本文所描述的LpxC抑制化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0162] 在一些实施方案中,药物组合物是通过注射用于给药或施用的剂型。在一些实施方案中,药物组合物是用于静脉内(I.V.)注射或输液、或肌肉内、皮下或皮内注射的剂型。在一些实施方案中,药物组合物是用于I.V.注射或输液的剂型。在一些实施方案中,药物组合物是溶液。

[0163] 在一些实施方案中,药物组合物是用于口服给药或施用的剂型。在一些实施方案中,剂型是液体。在一些实施方案中,剂型是混悬剂、溶液、糖浆剂或酏剂。在一些实施方案中,剂型是混悬剂。在一些实施方案中,剂型是纳米混悬剂。在一些实施方案中,剂型是溶液。在其他实施方案中,剂型是片剂或胶囊。

[0164] 在一些实施方案中,至少一种药学上可接受的赋形剂是助溶剂、油、表面活性剂、络合剂、增溶聚合物、P-gp调节剂、缓冲剂或其组合。

[0165] 在某些实施方案中,本文所公开的杂环LpxC抑制化合物基本上是纯的,因为其含有小于约5%、或小于约1%或小于约0.1%的其他有机小分子,诸如未反应的中间体或例如在合成方法的一个或多个步骤中产生的合成副产物。

[0166] 将药物组合物以适合于要治疗(或预防)的疾病的方式施用。施用的适当的剂量和

合适的持续时间和频率将通过如患者的病况、患者的疾病的类型和严重性、活性成分的特定形式和施用的方法此类因素来确定。一般而言,适当的剂量和治疗方案提供了足以提供治疗和/或预防性益处(例如,改善的临床结局)或减轻症状严重性的量的组合物。通常使用实验模型和/或临床试验来确定最佳剂量。最佳剂量取决于患者的体重、重量或血容量。

[0167] LpxC、脂质A和革兰氏阴性细菌

[0168] 金属蛋白影响着多种多样的生物体系、生物过程和疾病。例如,UDP-{3-O-[(R)-3-羟基肉豆蔻酰基]}-N-乙酰氨基葡萄糖脱乙酰酶(LpxC)是参与革兰氏阴性细菌的脂质A生物合成的第一关键步骤的必需的酶。脂质A是革兰氏阴性细菌的外膜必需的组成部分。LpxC是锌(II)依赖性金属酶,具有与锌(II)离子结合的两个组氨酸和一个天冬氨酸残基。LpxC的结构示出锌(II)离子与两个水分子结合,这两个水分子都与酶的机制有关。LpxC在革兰氏阴性细菌的菌株中高度保守,使LpxC成为治疗革兰氏阴性感染的有吸引力的靶标。

[0169] 近年来,细菌的耐药性和多药耐药性菌株有所增加。因此,需要新的抗生素,特别是具有新的作用的机制的抗生素。仍然需要用于治疗、诊断和研究领域的LpxC的金属蛋白调节剂。

[0170] 一个实施方案提供了抑制UDP-{3-O-[(R)-3-羟基肉豆蔻酰基]}-N-乙酰氨基葡萄糖脱乙酰酶的方法,包括使酶与本文所公开的LpxC抑制化合物接触。

[0171] 治疗方法

[0172] 本文公开了治疗疾病的方法,其中表明抑制细菌生长。此类疾病包括革兰氏阴性细菌感染。在一些实施方案中,治疗有需要的患者中的革兰氏阴性细菌感染的方法包括向患者施用包含本文所公开的LpxC抑制化合物或其同位素变体、互变异构体、前药、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物、以及药学上可接受的赋形剂的药物组合物。在一些实施方案中,革兰氏阴性细菌感染选自肺炎、败血症、囊性纤维化、腹内感染、皮肤感染和尿路感染。在一些实施方案中,革兰氏阴性细菌感染是尿路感染(UTI)、院内获得性/呼吸机相关性肺炎(HAP/VAP)或腹内感染(IAI)。在一些实施方案中,革兰氏阴性细菌感染选自慢性尿路感染、复杂性尿路感染、膀胱炎、肾盂肾炎、尿道炎、复发性尿路感染、膀胱感染、尿道感染和肾脏感染。在一些实施方案中,本文所描述的化合物被用于治疗慢性尿路感染。在一些实施方案中,本文所描述的化合物被用于治疗复杂性尿路感染。在其他实施方案中,本文所描述的化合物被用于治疗复杂性腹内感染。在一些实施方案中,本文所描述的化合物被用于治疗慢性腹内感染。在其他实施方案中,本文所描述的化合物被用于治疗院内获得性肺炎(HAP)或呼吸机相关性肺炎(VAP)。在一些实施方案中施用是为了治疗现有的感染。在一些实施方案中施用作为预防来提供。

[0173] 在一些实施方案中,本文所描述的LpxC抑制化合物或其同位素变体、互变异构体、前药、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物,用于治疗由细菌产生内毒素引起的病况,特别是由革兰氏阴性细菌和在脂多糖(LPS)或内毒素的生物合成中使用LpxC的细菌引起的病况。在一些实施方案中,治疗有需要的患者中的由内毒素或LPS引起的病况的方法包括向患者施用包含本文所公开的LpxC抑制化合物或其同位素变体、互变异构体、前药、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物、以及药学上可接受的赋形剂的药物组合物。在另一实施方案中,如本文所描述的杂环LpxC抑制化合物和制剂用于治疗由细菌产生脂质A和LPS或内毒素引起或加重的病况,诸如败血症、感染性休克、全身炎症、局部炎症、慢性阻塞性肺病(COPD)

和慢性支气管炎(AECB)的急性加重。在一些实施方案中,治疗有需要的患者中的由内毒素或LPS引起的病况的方法包括向患者施用包含本文所公开的LpxC抑制化合物或其同位素变体、互变异构体、前药、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物、以及药学上可接受的赋形剂的药物组合物,其中由内毒素或LPS引起的病况选自败血症、感染性休克、全身炎症、局部炎症、慢性阻塞性肺病(COPD)和慢性支气管炎(AECB)的急性加重。

[0174] 在其他实施方案中,本文所描述的LpxC抑制化合物或其同位素变体、互变异构体、前药、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物可以被用于治疗严重或慢性呼吸道感染或复杂性尿路感染,包括严重肺部和医院感染,诸如由产气肠杆菌(Enterobacter aerogenes)、暗沟肠杆菌(Enterobacter cloacae)、大肠杆菌(Escherichia coli)、肺炎克雷伯氏菌(Klebsiella pneumoniae)、产酸克雷伯氏菌(Klebsiella oxytoca)、抗坏血酸克吕沃尔菌(Kluyvera ascorbata)、栖冷克吕沃尔菌(Kluyvera cryocrescense)、索氏志贺氏菌(Shigella sonnei)、奇异变形杆菌(Proteus mirabilis)、黏质沙雷菌(Serratia marcescens)、嗜麦芽寡养单胞菌(Stenotrophomonas maltophilia)、铜绿假单胞菌(Pseudomonas aeruginosa)、伯克霍尔德氏菌(Burkholderia cepacia)、鲍曼不动杆菌(Acinetobacter baumannii)、木糖氧化产碱菌(Alcaligenes xylosoxidans)、脑膜炎脓毒性黄杆菌(Flavobacterium meningosepticum)、斯氏普罗维登斯菌属(Providencia sluarlii)和弗氏柠檬酸杆菌(Citrobacterfreundii)、流感嗜血杆菌(Haemophilus influenzae)、克吕沃尔菌属(Kluyvera species)、军团菌属(Legionella species)、卡他莫拉菌(Moraxella catarrhalis)、肠杆菌属(Enterobacter species)、不动杆菌属(Acinetobacter species)、克雷伯氏菌属(Klebsiella species)、伯克霍尔德菌属(Burkholderia species)和变形杆菌属(Proteus species)引起的那些,和由其他细菌属(诸如奈瑟菌属(Neisseria species)、志贺氏菌属(Shigella species)、沙门氏菌属(Salmonella species)、幽门螺杆菌(Helicobacler pylori)、弧菌科(Vibrionaceae)和博代氏杆菌(Bordetella)属)引起的感染,以及由布鲁氏菌属(Brucella species)、土拉弗朗西斯菌(Francisella tularensis)和/或鼠疫耶尔森氏菌(Yersinia pestis)引起的感染。

[0175] 在一个实施方案中本文提供了治疗有需要的患者中的革兰氏阴性细菌感染的方法,包括向患者施用包含本文所公开的LpxC抑制化合物或其同位素变体、互变异构体、前药、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物、以及至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0176] 一个实施方案提供了方法,其中革兰氏阴性细菌感染选自肺炎、败血症、囊性纤维化、腹内感染、皮肤感染和尿路感染。

[0177] 一个实施方案提供了方法,其中革兰氏阴性细菌感染选自慢性尿路感染、复杂性尿路感染、膀胱炎、肾盂肾炎、尿道炎、复发性尿路感染、膀胱感染、尿道感染和肾脏感染。

[0178] 一个实施方案提供了方法,其中革兰氏阴性细菌感染是慢性尿路感染。一个实施方案提供了方法,其中革兰氏阴性细菌感染是复杂性尿路感染。一个实施方案提供了方法,其中施用是为了治疗现有的感染。一个实施方案提供了方法,其中施用作为预防来提供。

[0179] 在一些实施方案中,本文所描述的LpxC抑制化合物或其同位素变体、互变异构体、前药、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物对于革兰氏阳性细菌无活性。在一些实施方案中,本文所描述的LpxC抑制化合物或其同位素变体、互变异构体、前药、药学上可接受的盐、

溶剂化物或水合物对于金黄色葡萄球菌(Staphylococcus aureus)、粪肠球菌(Enterococcusfaecalis)、酿脓链球菌(Streptococcus pyogenes)、苏云金杆菌(Bacillus thuringiensis)、鼠李糖乳杆菌(Lactobacillus rhamnosus)、表皮葡萄球菌(Staphylococcus epidermidis)、短双岐杆菌(Bifidobacterium breve)、艰难梭状芽孢杆菌(Clostridium difficile)、索氏梭菌(Clostridium sordellii)、厌氧消化链球菌(Peptostreptococcus anaerobius)、肺炎链球菌(Streptococcus pneumoniae)、杰氏棒杆菌(Corynebacterium jeikeium)、痤疮丙酸杆菌(Propionibacterium acnes)、单核细胞增多性李斯特氏菌(Listeria monocytogenes)和/或盖尔森基兴奴卡氏菌(Nocardia cyriacigeorgica)复合体无活性。大多数肠道细菌是革兰氏阳性,包括艰难梭状芽孢杆菌(C.difficile)。因此,在一些实施方案中,缺乏对于革兰氏阳性细菌的活性是有益的。在一些实施方案中,使用本文所描述的LpxC抑制化合物或其同位素变体、互变异构体、前药、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物以治疗革兰氏阴性细菌感染,如本文所描述,对肠道菌群无影响,并且从而降低了来自例如艰难梭状芽孢杆菌的继发感染的风险。

[0180] 组合疗法

[0181] 在一些情况下,革兰氏阴性细菌比革兰氏阳性细菌对更多的抗菌剂和化疗剂更具耐药性,部分原因是它们的外膜充当有效的渗透屏障。

[0182] 对最近报道的天然来源抗菌剂的调查示出,尽管它们对于革兰氏阳性细菌有活性,但超过90%的抗菌剂对大肠杆菌缺乏活性。Young和Silver(J.Bacteriol.173(12):3609-14(1991))证明,具有改变的外膜的envA1菌株对多种大型和疏水性抗菌剂敏感,大肠杆菌对所述大型和疏水性抗菌剂具有耐药性。此外,Vaara等人(Antimicrobial Agents and Chemotherapy 37(11):2255-2260(1993))回顾了大肠杆菌和鼠伤寒沙门氏菌(S.typhimurium)的多种外膜缺陷突变体,这些突变体比相应的野生型菌株对多种抗菌剂示出了更大的敏感性。

[0183] 在一些实施方案中,本发明提供了抗菌剂与本文所公开的LpxC抑制化合物或药物组合物的协同组合。在一些实施方案中,本文所公开的LpxC抑制化合物既具有内在的抗菌性能,又能改善革兰氏阴性细菌的外膜对其他抗菌剂的渗透性。在一些实施方案中,抗菌剂选自万古霉素、利奈唑胺、阿奇霉素、亚胺培南、替考拉宁、达托霉素、克林霉素、利福平、头孢噻肟、庆大霉素、新生霉素和特拉万欣。

[0184] 与传统的单一化合物疗法相比,使用此类药物的协同组合可以具有许多优势,包括由于使用的剂量较低或治疗时间较短而降低抗菌剂的副作用,更快速地治愈感染缩短住院时间,增加控制的病原体谱,以及减少对抗生素的耐药性的发生率。

[0185] 给药的方法和治疗方案

[0186] 在一个实施方案中,本文所公开的LpxC抑制化合物或其同位素变体、互变异构体、前药、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物,用于制备用于治疗哺乳动物中将受益于LpxC活性的调节的疾病或病况的药物。用于治疗需要此类治疗的哺乳动物中的本文所描述的任何疾病或病况的方法,涉及以治疗有效量向所述哺乳动物施用包括本文所公开的LpxC抑制化合物或其同位素变体、互变异构体、前药、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物的药物组合物。

[0187] 在某些实施方案中,施用含有本文所描述的化合物的组合物用于预防性和/或治

疗性治疗。在某些治疗应用中,将组合物以足以治愈或至少部分阻止疾病或病况的至少一种症状的量施用于已经患有该疾病或病况的患者。这种用途的有效的量取决于疾病或病况的严重性和病程、既往治疗、患者的健康状态、体重和对药物的应答以及主治医师的判断。治疗有效量任选地通过包括但不限于剂量递增和/或剂量范围临床试验的方法确定。

[0188] 与此量相对应的给定药剂的量随诸如特定化合物、疾病的病况和其严重性、需要治疗的对象或宿主的身份(例如体重、性别)的因素而变化,但仍根据围绕病例的特定情况确定,所述特定情况包括,例如,所施用的特定药剂、施用途径、所治疗的病况以及所治疗的对象或宿主。

[0189] 然而,一般而言,采用的用于成人治疗的剂量通常在每天0.01mg-2000mg的范围内。在一个实施方案中,将所需剂量方便地以单剂量或同时或以适当的间隔施用的分剂量存在,例如,作为每天两个、三个、四个或更多的亚剂量。

[0190] 在一个实施方案中,本文所描述的适合于本文所公开的LpxC抑制化合物或其同位素变体、互变异构体、前药、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物的每日剂量是每kg体重从约0.01至约50mg。在一些实施方案中,基于关于个体治疗方案的许多变量,每日剂量或剂型中的活性物的量低于或高于本文所表明的范围。在各种实施方案中,改变每日和单位剂量取决于许多变量,包括但不限于,所用化合物的活性、要治疗的疾病或病况、施用的模式、个体对象的要求、所治疗的疾病或病况的严重性以及从业者的判断。

[0191] 任何上述方面,都是进一步的实施方案,其中本文所公开的LpxC抑制化合物或其同位素变体、互变异构体、前药、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物的有效量是:(a)全身施用于哺乳动物;和/或(b)口服施用于哺乳动物。

[0192] 在一些实施方案中,将本文所公开的LpxC抑制化合物或其同位素变体、互变异构体、前药、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物,以选自约25mg、约50mg、约75mg、约100mg、约125mg、约150mg、约175mg、约200mg、约225mg、约250mg、约275mg、约300mg、约325mg、约350mg、约375mg和约400mg的剂量施用。在一些实施方案中,剂量每天施用一次。在一些实施方案中,剂量每天施用两次。

[0193] 制品和试剂盒

[0194] 在某些实施方案中,本文公开了用于与本文所描述的一种或多种方法使用的试剂盒和制品。在一些实施方案中,试剂盒的额外组成部分包括载体、包装或容器,所述容器被分隔以接收一个或多个容器(诸如小瓶、管等),每个容器包含待用于本文所描述的方法中的单独元件之一。合适的容器包括,例如,瓶、小瓶、板、注射器和试管等。在一个实施方案中,容器由各种材料形成,所述材料诸如玻璃或塑料。

[0195] 本文所提供的制品含有包装材料。药物包装材料的实例包括但不限于瓶、管、袋、容器,以及适用于所选制剂和预期的使用模式的任何包装材料。

[0196] 例如,容器包括本文所描述的一种或多种化合物。此类试剂盒任选地包括在本文所描述的方法中与它的用途有关的识别描述或标签或说明。

[0197] 试剂盒通常包括列出内容和/或使用说明的标签,以及带有使用说明的包装插页。通常还将包括一组说明。

[0198] 在一个实施方案中,标签位于容器上或与容器相关联。在一个实施方案中,当形成标签的字母、数字或其他字符被附着、模制或蚀刻到容器本身时,标签位于容器上;当标签

存在于贮藏器或载体中时,标签与容器相关联,该贮藏器或载体也装有容器,例如,作为包装插页。在一个实施方案中,标签用于表明内容物将用于特定的治疗应用。标签还表明用于使用内容物的指导,诸如在本文所描述的方法中。

[0199] 鉴于本公开,其他实施方案和用途对于本领域技术人员将是显而易见的。以下实施例仅作为各种实施方案的说明而提供,并且不应被解释为以任何方式限制本发明。

[0200] 实施例

[0201] I.化学合成

[0202] 除非另有说明,否则试剂和溶剂按从商业供应商获得的原样使用。无水溶剂和烘干的玻璃器皿被用于对水分和/或氧气敏感的合成转化。产率未被优化。反应时间是近似的,并且未被优化。除非另有说明,否则在硅胶上进行柱色谱和薄层色谱(TLC)。谱以ppm(δ)给定,耦合常数J以赫兹报告。对于质子谱,使用溶剂峰作为参考峰。

[0203] 以下缩写和术语在全文中具有指定的含义:

[0204] ACN=乙腈

[0205] DCM=二氯甲烷

[0206] DMF=N,N-二甲基甲酰胺

[0207] EtOAc=乙酸乙酯

[0208] g=克

[0209] h或hr=小时

[0210] HPLC=高压液相色谱

[0211] LCMS=液相色谱-质谱

[0212] m/z=质荷比

[0213] mg=毫克

[0214] min=分钟

[0215] mL=毫升

[0216] mmol=毫摩尔

[0217] PBS=磷酸盐缓冲盐水

[0218] RP-HPLC=反相-高压液相色谱

[0219] rt或RT=室温

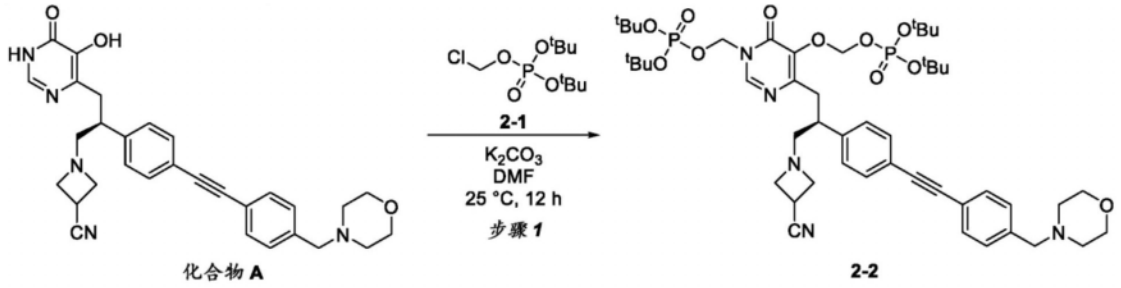
[0220] TFA=三氟乙酸

[0221] 提供以下实施例仅用于说明目的,并且不限制本文所提供的权利要求的范围。

[0222] 实施例1:(S)-1-(3-(5,6-二羟基嘧啶-4-基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)氮杂环丁烷-3-甲腈(化合物A)的制备

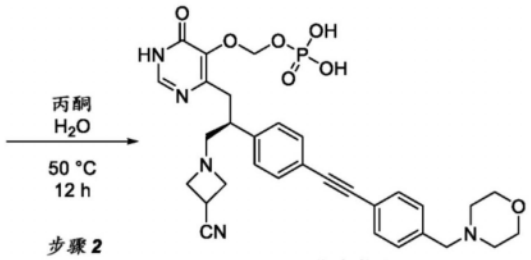
[0223] 化合物A的制备和用途之前已有描述(参见,WO 2020/061375、US2021/0221796、WO 2021/195260和US2021/0309651,其各自通过引用其全文并入)。

[0224] 实施例2:(S)-((4-(3-(3-氰基氮杂环丁-1-基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-基)氧基)甲基磷酸二氢酯(化合物2)的制备



化合物 A　　2-2

[0225]



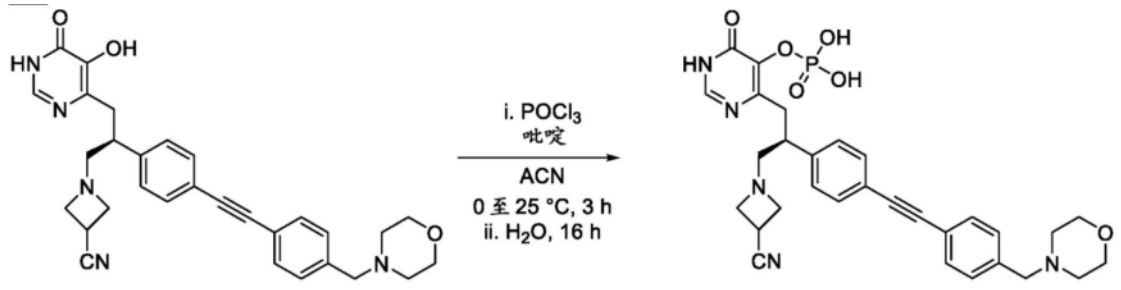
化合物 2

[0226] 步骤1:在25℃向化合物A(0.2g,0.392mmol)在DMF(10mL)中的搅拌混悬剂添加碳酸钾(0.054g,0.392mmol)和二叔丁基(氯甲基)磷酸酯(2-1,0.508g,1.962mmol)。在搅拌12h后,LCMS示出了起始材料的完全消耗,并且形成单烷基化产物和二烷基化产物。过滤反应混合物,并且在减压下浓缩滤液。将粗产物用二乙醚研磨。将沉淀的固体通过布氏漏斗过滤。将滤液通过柱色谱(SiO_2 100-200目;EtOAc和DCM)进一步纯化以提供2-2(200mg,45%),为胶质物。LCMS:$C_{48}H_{69}N_5O_{11}P_2$计算值:954.05(精确质量:953.45);观测值:953.9[M+1]$^+$。

[0227] 步骤2:在50℃将2-2(0.1g,0.105mmol)在丙酮(5mL)和水(5mL)中的溶液加热12h。通过LCMS监测反应的进展。在减压下蒸发挥发物,并且通过反相制备型HPLC(0.1%TFA的水缓冲剂和乙腈)纯化粗产物,以提供化合物2(12.26mg,19%),为灰白色固体。LCMS:$C_{31}H_{34}N_5O_7P$计算值:619.61;观测值:620.0[M+1]$^+$。

[0228] 实施例3:(S)-4-(3-(3-氰基氮杂环丁-1-基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-基磷酸二氢酯(化合物1)的制备

[0229]

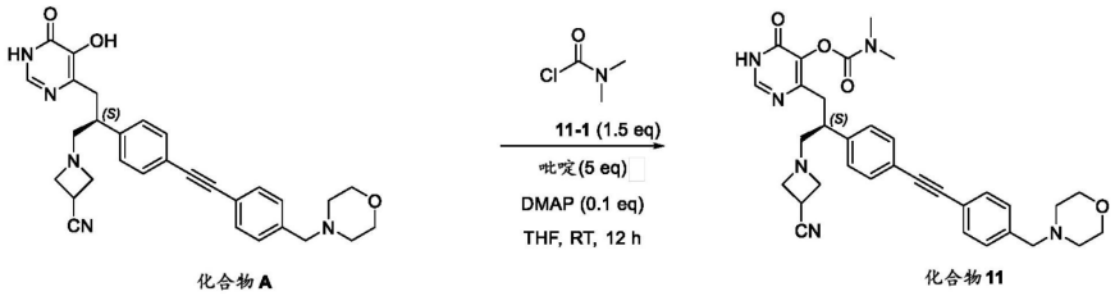


化合物 A　　化合物 1

[0230] 在0℃向化合物A(0.2g,0.392mmol)在吡啶(8mL)中的溶液添加三氯氧磷(0.093mL,0.995mmol)。在25℃搅拌反应混合物1h。向该反应混合物添加乙腈(9.6mL),并在25℃搅拌2h。该反应用水(10mL)淬灭,并在25℃搅拌16h。浓缩反应混合物。将所得粗产物通过反相制备型HPLC(10mM碳酸氢铵缓冲剂和乙腈)纯化,以提供化合物1(45mg,19%),为淡粉色固体。LC-MS:$C_{30}H_{32}N_5O_6P$计算值:589.59,观测值:590.7[M+1]$^+$。

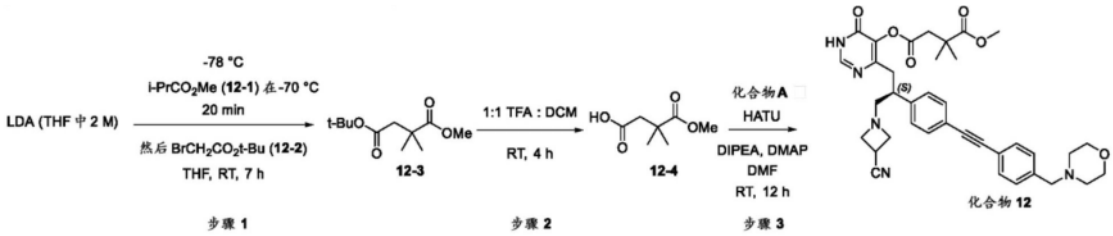
[0231] 实施例4:(S)-4-(3-(3-氰基氮杂环丁-1-基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔

基)苯基)丙基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-基二甲基氨基甲酸酯(化合物11)的制备

[0232] 

[0233] 向化合物A(0.25g,0.491mmol)在THF(25ml)中的搅拌的混悬剂添加吡啶(0.198ml,2.453mmol)、二甲基氨基甲酰氯、1-1(0079g,0.736mmol)和4-二甲基氨基吡啶(5.99mg,0.049mmol),并在25℃搅拌12h。将反应混合物滤出以除去未反应的起始材料,在减压下浓缩滤液,并且将粗产物在0.1% TFA/乙腈中通过反相制备型HPLC纯化,以提供化合物11,为灰白色固体。产量:30mg,(10%产率)。LC-MS:$C_{33}H_{36}N_6O_4$计算值:580.68,观测值:581.0$[M+H]^+$;603$(M+Na)^+$;291$(M+2)^{2+}/2$。

[0234] 实施例5:(S)-4-(4-(3-(3-氰基氮杂环丁-1-基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-基)1-甲基2,2-二甲基琥珀酸酯(化合物12)的制备

[0235] 

[0236] 步骤1:将二异丙基氨基锂(THF中2M,4.90mL,9.79mmol)的溶液用四氢呋喃(15mL)稀释,并且将混合物冷却至-78℃。滴加异丁酸甲酯(12-1,1g,9.79mmol),并将混合物在-70℃至-65℃搅拌20分钟。滴加2-溴乙酸叔丁酯(12-2,5.6mL,11.74mmol)。将反应混合物温热至室温并搅拌7h。TLC示出了起始材料的消耗。用饱和NH_4Cl(aq)淬灭反应混合物。用乙酸乙酯萃取水层。分离有机层并用无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,以提供4-(叔丁基)1-甲基2,2-二甲基琥珀酸酯(12-3,1g,4.62mmol,47%产率),为棕色油状物。将粗品原样带入下一步骤。

[0237] 步骤2:将50% TFA(10.00mL)在DCM(10mL)中的溶液添加到4-(叔丁基)1-甲基2,2-二甲基琥珀酸酯(12-3,1g,4.62mmol)中,并在室温下搅拌4h。TLC示出了起始材料的消耗。在减压下浓缩反应混合物,以除去TFA和DCM。将反应混合物用10%碳酸氢钠溶液(30mL)碱化,用DCM洗涤。用0.1N HCl酸化水层,并且用DCM萃取。用无水Na_2SO_4干燥有机层,过滤,并在减压下浓缩,以获得4-甲氧基-3,3-二甲基-4-氧代丁酸(12-4,0.7g,3.69mmol,80%产率),为棕色油状物。将如此质量的粗品带入下一步骤。LC-MS:$C_7H_{12}O_4$计算值:160.17;观测值:161$[M+H]^+$和143$[M-H_2O]^+$。

[0238] 步骤3:向4-甲氧基-3,3-二甲基-4-氧代丁酸(12-4,0.100g,0.196mmol)的搅拌溶液中添加HATU(0.298g,0.785mmol)、DMF(2mL)中的N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.101g,0.785mmol)、4-(二甲基氨基)吡啶(0.024g,0.196mmol)并搅拌。添加DMF(2mL)中的化合物A

(0.1g,0.196mmol),并在室温下搅拌12h。将反应混合物用水洗涤,并用乙酸乙酯(2x20mL)萃取。将有机层用无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。将粗化合物通过制备型HPLC纯化,以获得化合物12(45mg,0.067mmol,34%产率),为白色固体。LC-MS:$C_{37}H_{41}N_5O_6$计算值:651.76;观测值:652.2$[M+H]^+$;510[M-酰基基团]$^+$;326.7$[M+2]^{2+}/2$。

[0239] 实施例6:热溶解度

[0240] 在室温下24小时后,化合物的溶解度在pH 7.4的100mM磷酸钾缓冲剂中评估。

[0241] 将准确称重的K_2HPO_4(2.79g)和KH_2PO_4(0.54g)溶解于90mL的Milli-Q水中并充分混合。用Milli-Q水将体积调至200mL并充分混合。制备的磷酸盐缓冲剂在2-8℃储存,并在一个月内使用。

[0242] 将约30mg测试化合物添加到约1mL磷酸钾缓冲剂(pH 7.4)中。如果目视检查表明有沉淀,则不进一步添加化合物。如果目视检查表明溶液是澄清的,则添加进一步增量的化合物,直到溶液不再澄清。

[0243] 在25℃的温度下将测试化合物和测定对照(咖啡因)以1200rpm的振荡速度在恒温混匀仪上进一步温育24h。温育后,将样品(200μL)转移到过滤板上,其底部附有板以收集滤液。将板以4000rpm离心2min,并将滤液收集在附着的底板中。基于添加的化合物的初始量使用过滤缓冲剂稀释滤液。所有样品均通过HPLC-UV方法根据8点校准曲线(浓度范围从2.5μg/mL至1000μg/mL)进行分析。

[0244] HPLC-UV方法

[0245]

HPLC	岛津
色谱柱	Waters X Bridge, C18, 3.5μ, 50*4.6 mm
MP-A	0.1%甲酸在 Milli Q 水中
MP-B	乙腈-100%
流速	1.2 mL/min
运行时间	5.5 min
注射体积	4 μL

梯度条件		
时间 (min)	**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

[0246] 化合物1具有≥3mg/mL的热溶解度。

[0247] 化合物2具有≥3mg/mL的热溶解度。

[0248] 化合物A具有<0.05mg/mL的热溶解度。

[0249] 化合物A的盐酸盐具有<0.05mg/mL的热溶解度。

[0250] 实施例7:动力学溶解度

[0251] 在pH 7的10mM磷酸盐缓冲盐水(PBS)中以20、40和50mg/mL的测试化合物的最终浓度评估化合物的溶解度。

[0252] 化合物1的实验在涡旋混合后产生了浓度为20、40和50mg/mL的澄清溶液。所有溶液在4℃储存20小时后仍保持可溶性。

[0253] 化合物2的实验在涡旋混合后产生了浓度为20、40和50mg/mL的乳白色混悬剂。在40℃水浴中超声处理30min后,外观无变化。用1M HCL(最终pH为4)处理并涡旋10秒后观察到澄清溶液。添加1MNaOH(最终pH为7)并涡旋10秒产生澄清溶液。

[0254] 实施例8:药代动力学(PK)

[0255] 在10mM PBS中以2.5或5.0mg/mL制备测试化合物的储备溶液。通过IV或口服施用向雄性Sprague-Dawley(SD)大鼠(每组n=3)或比格犬(每组n=3)施用测试化合物。对于IV施用的化合物,使用三小时输液。对于PO施用的化合物,使用单次推注剂量。

[0256] IV给药开始后(或PO推注给药后),在1、3、3.5、4、6、8和24小时时间点收集全血样品。将所有样品收集到血浆K2-EDTA收集管中并处理以将血浆从红细胞分离。

[0257] 使用液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)分析所有血浆样品,对测试化合物和活性剂化合物A均进行定量。大鼠和狗的定量下限(LLOQ)均为1ng/mL。

[0258] 在IV或PO施用后,化合物1的施用产生化合物A的剂量依赖性血浆暴露,证明其作为化合物A的前药的效用。虽然前药化合物1的浓度在施用后显示出迅速减弱(在大鼠中所有途径和剂量测试4h后且在狗中测试6h后为<100ng/mL),但是释放的化合物A在口服和IV施用后均示出了全身暴露(表2-3)。

[0259] 表2.向雄性Sprague-Dawley(SD)大鼠(每组n=3)施用化合物1后化合物A的血浆浓度和药代动力学

[0260]

化合物 1 的剂量（mg/kg）	37.5	75	75
施用的途径	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
$AUC_{0\text{-}last}$（h*ng/mL）	31889	92792	22732

[0261] 表3.向比格犬(每组n=3)施用化合物1后化合物A的血浆浓度和药代动力学

[0262]

化合物 1 的剂量（mg/kg）	12.5	25	25
施用的途径	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
$AUC_{0\text{-}last}$（h*ng/mL）	4500	8451	6184

[0263] II.生物学评价

[0264] 实施例9:尿路感染的治疗

[0265] 将本文所公开的化合物A和它的前药在用于尿路感染的体内小鼠模型中测试。简言之,小鼠感染大肠杆菌UTI 89引起UTI感染,并用本文所公开的化合物处理。

[0266] 过程:

[0267] 在感染前五天,用含有5%葡萄糖的饮用水预处理C3H/HeNR雌性小鼠。使用肠胃外麻醉(氯胺酮/美托咪定)使小鼠失去知觉,然后将0.05mL大肠杆菌UTI 89细菌混悬剂(1.2×10^{9}CFU/mL(6.2×10^{7}CFU/小鼠)经尿道施用于膀胱中,以引起上行性UTI感染。

[0268] 感染后24h开始IV或PO治疗,用3、10、15mg/kg/剂量IV化合物A;3、10、15、30mg/kg/剂量IV化合物1;3和10mg/kg/剂量IV化合物2;以及30mg/kg/剂量口服化合物1或2,每12小时施用一次,持续3天(共6个剂量)。以每12小时10mg/kg/剂量IV给予环丙沙星作为对照。在10% DMSO、5%聚氧乙烯蓖麻油(Cremophor)、85% SFI中配制化合物A;剩余的化合物使用无菌磷酸盐缓冲盐水(PBS)制剂。每组各由五只小鼠组成。

[0269] 在感染后24h(仅预处理组)和96h采集尿液、膀胱和肾脏并定量培养。

[0270] 结果:

[0271] 表4和图1总结了结果,示出了研究(96小时)结束时尿液、膀胱和肾脏中大肠杆菌UTI 89的平均终末负荷。

[0272] 表4.尿液、膀胱和肾脏中大肠杆菌UTI 89的终末负荷

[0273]

治疗组	尿液终末负荷(CFU/mL)	膀胱终末负荷(CFU/mL)	肾脏终末负荷(CFU/mL)
媒介物 IV	1.73×10^{7}	3.32×10^{8}	8.18×10^{5}
媒介物 PO	1.30×10^{6}	9.59×10^{5}	2.63×10^{5}
化合物 A 3 mg/kg/剂量 IV	3.03×10^{5}	2.57×10^{5}	3.72×10^{3}
化合物 A 10 mg/kg/剂量 IV	6.26×10^{4}	3.48×10^{5}	4.44×10^{2}
化合物 A 15 mg/kg/剂量 IV	3.78×10^{3}	2.62×10^{5}	1.21×10^{2}

[0274]

治疗组	尿液终末负荷（CFU/mL）	膀胱终末负荷（CFU/mL）	肾脏终末负荷（CFU/mL）
化合物 1 3 mg/kg/剂量 IV	2.93×10^5	2.64×10^6	4.74×10^4
化合物 1 10 mg/kg/剂量 IV	9.40×10^3	5.05×10^5	5.24×10^2
化合物 1 15 mg/kg/剂量 IV	3.59×10^3	9.57×10^4	1.28×10^2
化合物 1 30 mg/kg/剂量 PO	8.73×10^3	1.81×10^5	4.04×10^2
化合物 2 3 mg/kg/剂量 IV	4.69×10^4	5.15×10^5	2.52×10^3
化合物 2 10 mg/kg/剂量 IV	2.73×10^4	1.17×10^6	9.67×10^2
化合物 2 30 mg/kg/剂量 PO	3.41×10^3	2.82×10^5	3.81×10^2
环丙沙星 10 mg/kg/剂量 IV	5.07×10^2	2.85×10^5	1.88×10^2

[0275] 与媒介物处理的对照相比，用化合物A、化合物1和化合物2处理导致尿液中的细菌负荷在统计学上显著减少。通过IV施用的同等剂量的化合物A、化合物1和化合物2之间的功效无显著差异。

[0276] 与媒介物处理的对照相比，通过IV施用，用化合物A、化合物1和化合物2处理导致膀胱中的细菌负荷减少。

[0277] 与媒介物处理的对照相比，通过IV施用，用化合物A、化合物1和化合物2处理导致肾脏中的细菌负荷在统计学上显著减少。PO施用化合物1和化合物2也是有效的。通过IV施用的同等剂量的化合物A、化合物1和化合物2之间的功效无显著差异。

[0278] 使用肺炎克雷伯氏菌BAA-1705(MDR;MIC_{90}菌株)重复实验。表5和图2总结了结果，示出了研究(96小时)结束时尿液、膀胱和肾脏中肺炎克雷伯氏菌BAA-1705的平均终末负荷。

[0279] 表5.尿液、膀胱和肾脏中肺炎克雷伯氏菌BAA-1705的终末负荷

[0280]

治疗组	尿液终末负荷（CFU/mL）	膀胱终末负荷（CFU/mL）	肾脏终末负荷（CFU/mL）
媒介物 IV	5.09×10^3	4.58×10^0	3.92×10^4
媒介物 PO	6.23×10^3	2.76×10^1	3.63×10^4
化合物 A 10 mg/kg/剂量 IV	2.72×10^0	9.29×10^1	3.47×10^2
化合物 A 30 mg/kg/剂量 IV	7.41×10^3	BLoD	7.48×10^1
化合物 A 60 mg/kg/剂量 IV	BloD	BLoD	3.17×10^0

[0281]

治疗组	尿液终末负荷（CFU/mL）	膀胱终末负荷（CFU/mL）	肾脏终末负荷（CFU/mL）
化合物 A 90 mg/kg/剂量 PO	7.06×10^{0}	BLoD	3.01×10^{1}
化合物 1 11.5 mg/kg/剂量 IV	2.15×10^{1}	BLoD	1.72×10^{1}
化合物 1 35 mg/kg/剂量 IV	BloD	BLoD	BLoD
化合物 1 69.5 mg/kg/剂量 IV	BloD	4.58×10^{0}	BLoD
化合物 1 104.5 mg/kg/剂量 PO	2.51×10^{0}	BLoD	BLoD
环丙沙星 10 mg/kg/剂量 IV	1.78×10^{2}	2.27×10^{1}	1.88×10^{3}
环丙沙星 10 mg/kg/剂量 PO	9.71×10^{2}	4.05×10^{2}	2.59×10^{4}

[0282] BLoD＝低于检测限

[0283] 与媒介物处理的对照和环丙沙星对照相比，用化合物A、化合物1和化合物2处理导致尿液中的细菌负荷在统计学上显著减少(30mg/kg IV化合物A实验除外)。

[0284] 与媒介物处理的对照和环丙沙星对照相比，用化合物A、化合物1和化合物2处理导致肾脏中的细菌负荷在统计学上显著减少。此外，用化合物1处理对于所有施用途径均导致细菌载量低于检测限。

[0285] III.药物组合物

[0286] 实施例A-1:肠胃外药物组合物

[0287] 为了制备适用于通过注射(皮下、静脉内)施用的肠胃外药物组合物，将1-100mg的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物溶解于无菌水中，并且然后与10mL的0.9％无菌盐水混合。任选地添加合适的缓冲剂以及任选的酸或碱来调整pH。将混合物掺入适用于通过注射施用的单位剂型中。

[0288] 实施例A-2:口服溶液

[0289] 为了制备用于口服递送的药物组合物,将足量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物添加到水(具有任选的增溶剂、任选的缓冲剂和掩味赋形剂)中,以提供20mg/mL溶液。

[0290] 实施例A-3:口服片剂

[0291] 通过混合以重量计20-50%的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物、以重量计20-50%的微晶纤维素、以重量计1-10%的低取代羟基丙基纤维素和以重量计1-10%的硬脂酸镁或其他适当的赋形剂来制备片剂。通过直接压缩制备片剂。压缩片剂的总重量保持在100-500mg。

[0292] 实施例A-4:口服胶囊

[0293] 为了制备用于口服递送的药物组合物,将10-500mg的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物与淀粉或其他合适的粉末配料混合。将混合物掺入口服剂量单位诸如适用于口服施用的硬明胶胶囊中。

[0294] 在另一实施方案中,将10-500mg的式(I)化合物或其药学上可接受的盐放入4号胶囊或1号胶囊(羟丙甲纤维素或硬明胶)中,并封闭胶囊。

[0295] 本文所描述的实施例和实施方案仅用于说明目的,并且对于本领域技术人员建议的各种修饰或变化将包括在本申请的精神和范围以及所附权利要求的范围内。

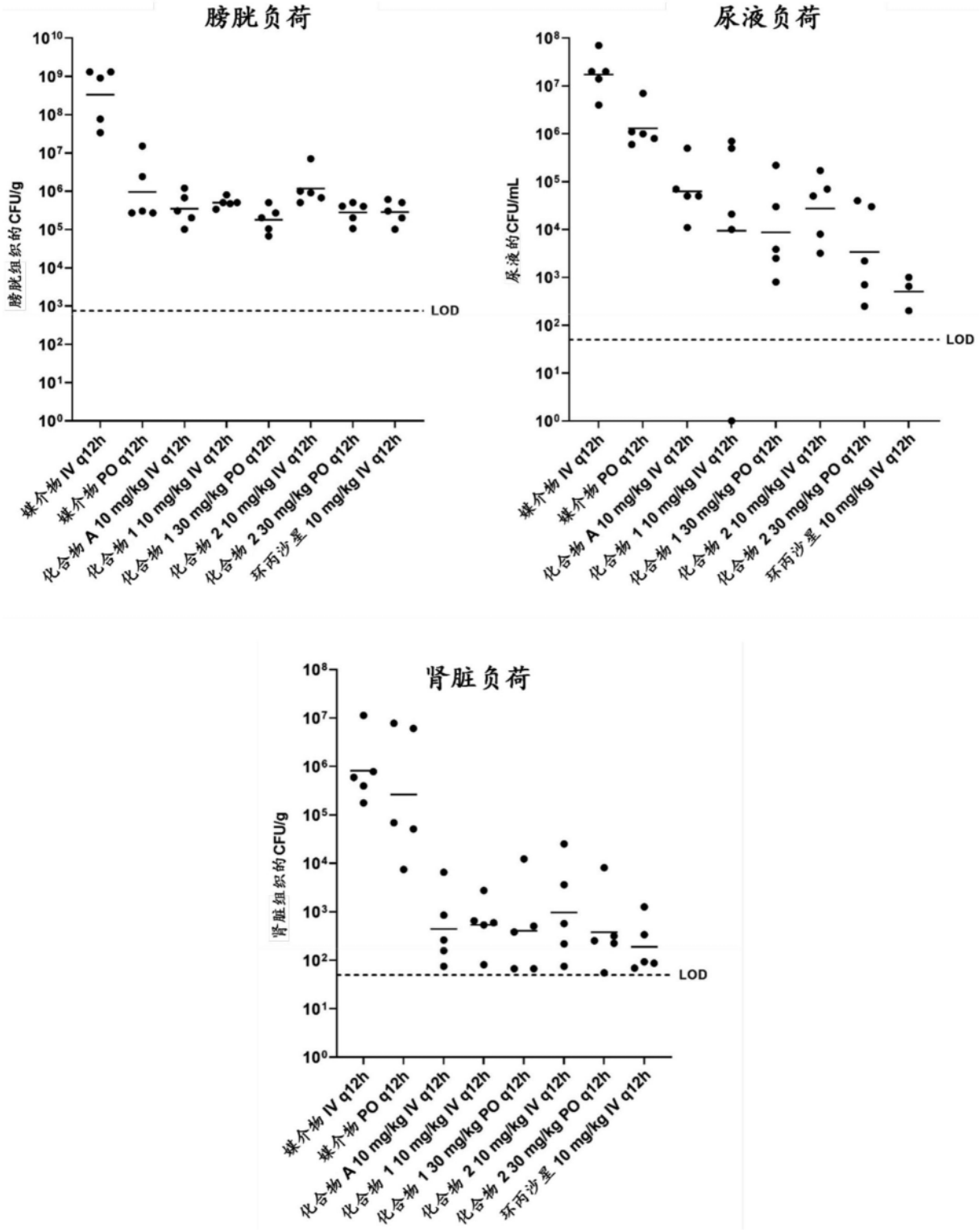

膀胱负荷
膀胱组织的CFU/g
LOD
尿液负荷
尿液的CFU/mL
LOD
肾脏负荷
肾脏组织的CFU/g
LOD
媒介物 IV q12h
媒介物 PO q12h
化合物 A 10 mg/kg IV q12h
化合物 1 10 mg/kg IV q12h
化合物 1 30 mg/kg PO q12h
化合物 2 10 mg/kg IV q12h
化合物 2 30 mg/kg PO q12h
环丙沙星 10 mg/kg IV q12h

图1

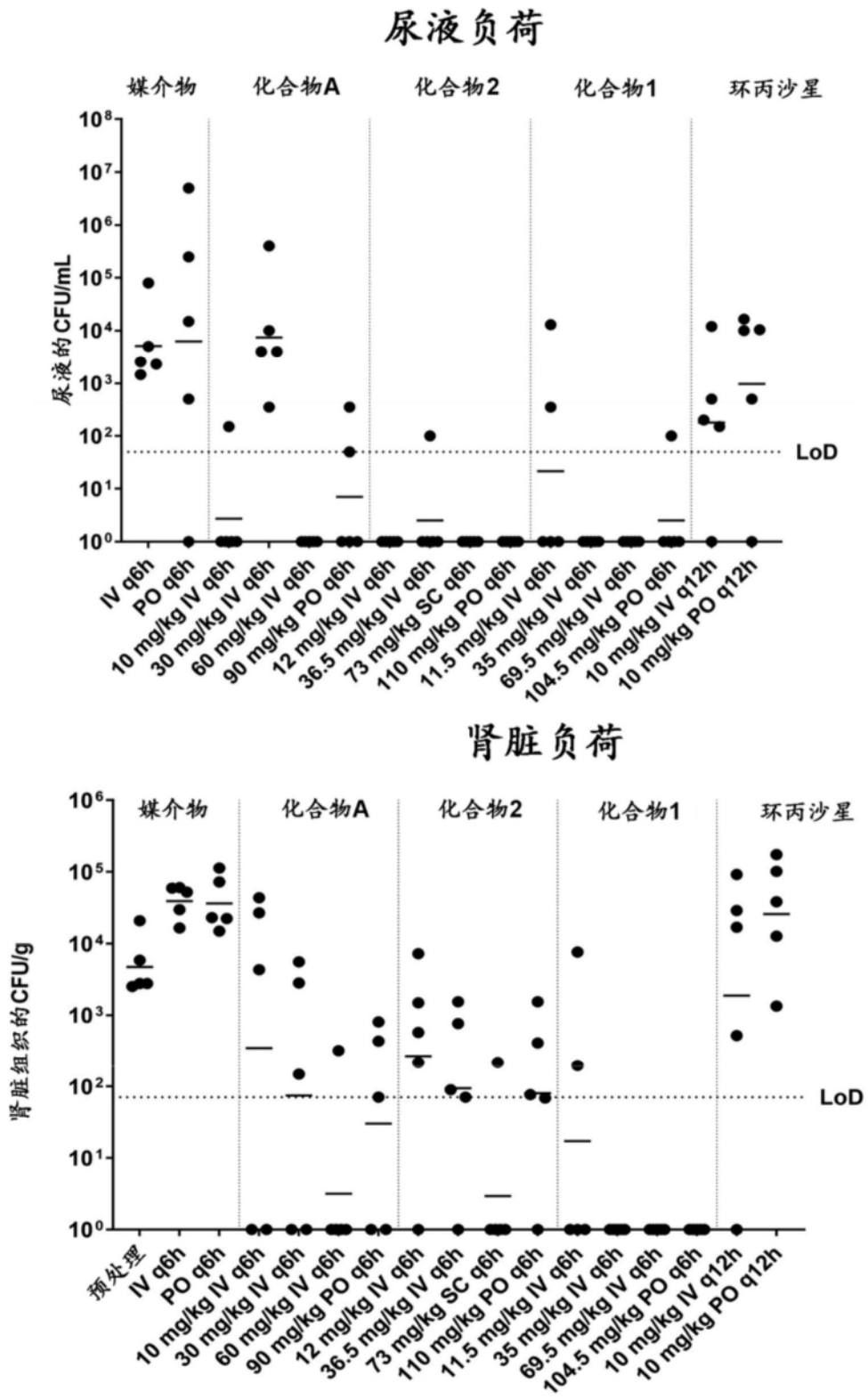

尿液负荷
媒介物
化合物A
化合物2
化合物1
环丙沙星
尿液的CFU/mL
LoD
IV q6h
PO q6h
10 mg/kg IV q6h
30 mg/kg IV q6h
60 mg/kg IV q6h
90 mg/kg PO q6h
12 mg/kg IV q6h
36.5 mg/kg IV q6h
73 mg/kg SC q6h
110 mg/kg PO q6h
11.5 mg/kg IV q6h
35 mg/kg IV q6h
69.5 mg/kg IV q6h
104.5 mg/kg PO q6h
10 mg/kg IV q12h
10 mg/kg PO q12h
肾脏负荷
媒介物
化合物A
化合物2
化合物1
环丙沙星
肾脏组织的CFU/g
LoD
预处理
IV q6h
PO q6h
10 mg/kg IV q6h
30 mg/kg IV q6h
60 mg/kg IV q6h
90 mg/kg PO q6h
12 mg/kg IV q6h
36.5 mg/kg IV q6h
73 mg/kg SC q6h
110 mg/kg PO q6h
11.5 mg/kg IV q6h
35 mg/kg IV q6h
69.5 mg/kg IV q6h
104.5 mg/kg PO q6h
10 mg/kg IV q12h
10 mg/kg PO q12h

图2