



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111527100 A

(43)申请公布日 2020.08.11

(21)申请号 201880084886.9

C·马尔登

(22)申请日 2018.11.02

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

(30)优先权数据

利商标事务所 11038

2017904465 2017.11.02 AU

代理人 袁志明

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

(51)Int.Cl.

2020.06.30

C07K 7/62(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

A61K 38/00(2006.01)

PCT/AU2018/051194 2018.11.02

A61P 31/04(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

W02019/084628 EN 2019.05.09

(71)申请人 昆士兰大学

地址 澳大利亚昆士兰州

(72)发明人 M·库伯 M·布拉斯科维奇

A·加拉尔多戈多伊 K·汉斯福德

A·埃利奥特 B·贝克尔

权利要求书11页 说明书182页 附图7页

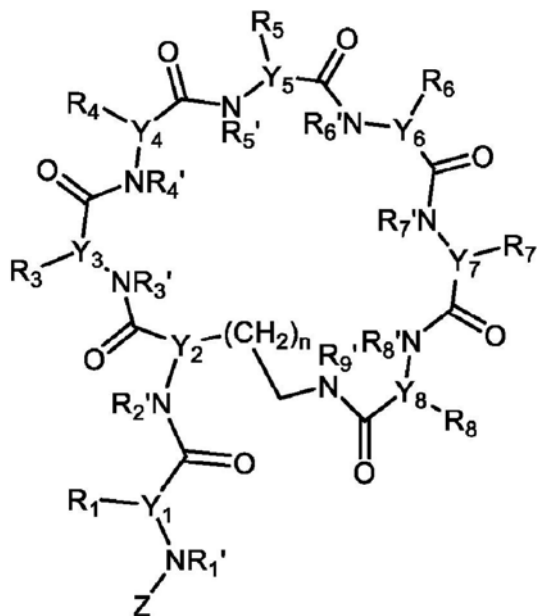
(54)发明名称

肽类抗生素

(57)摘要

提供了一系列新型化合物。这些新型化合物可以表现出广谱抗菌和抗真菌活性。这些化合物对新出现的多黏菌素耐药性细菌具有活性。当与其它药物活性剂联用时,这些化合物也可以有效。

1. 式 (I) 的化合物或其盐或立体异构体:



式(I)

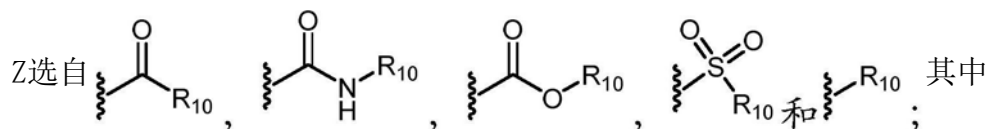
其中

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 Y_5 、 Y_6 、 Y_7 和 Y_8 独立地选自C和N;

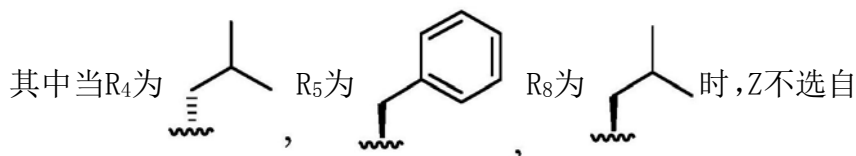
R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 和 R_8 独立地选自氢、烷基、烯基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基和杂芳基,所述基团各自可以被取代或未被取代;

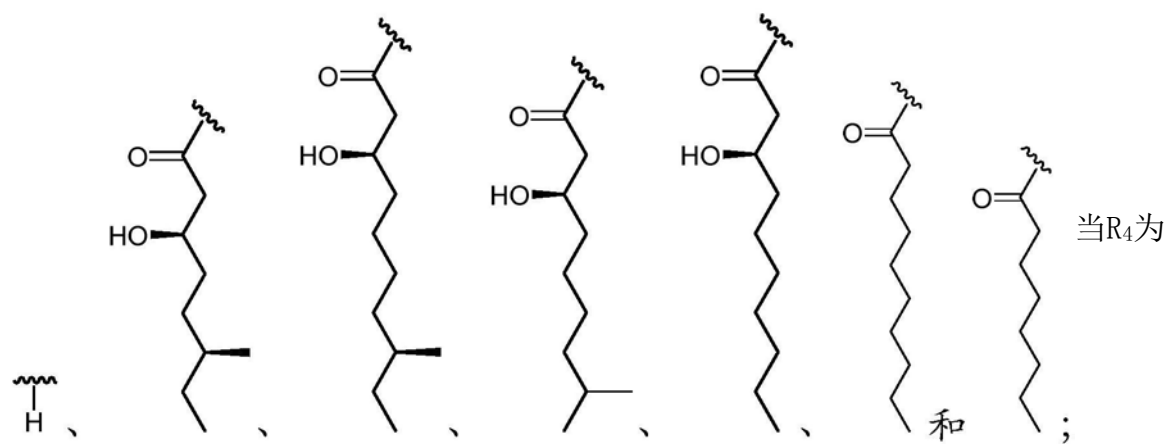
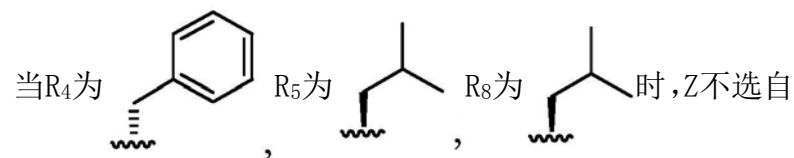
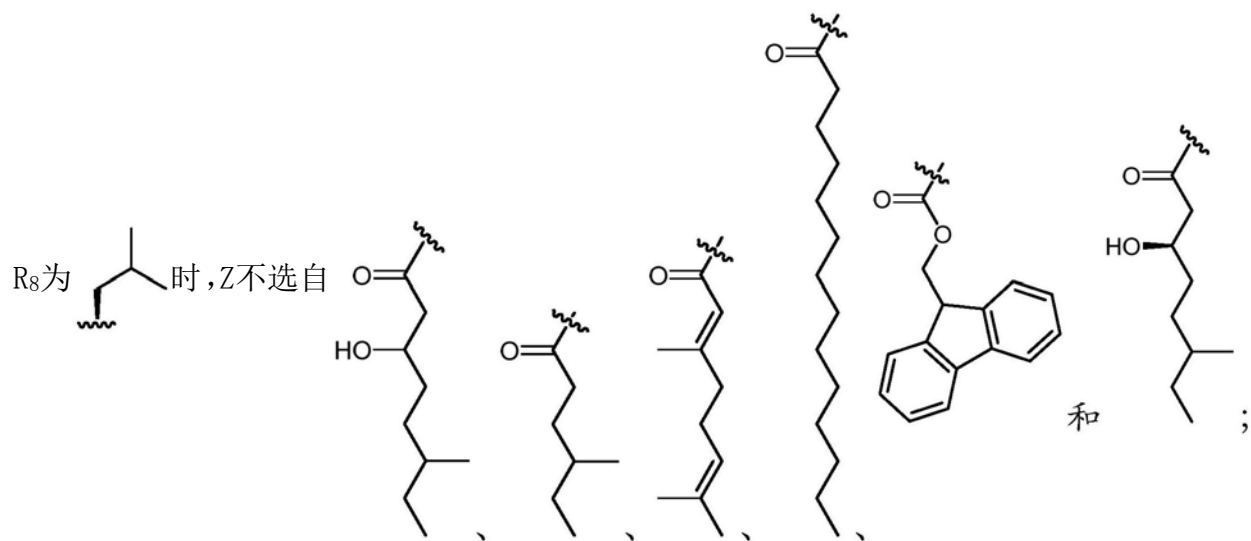
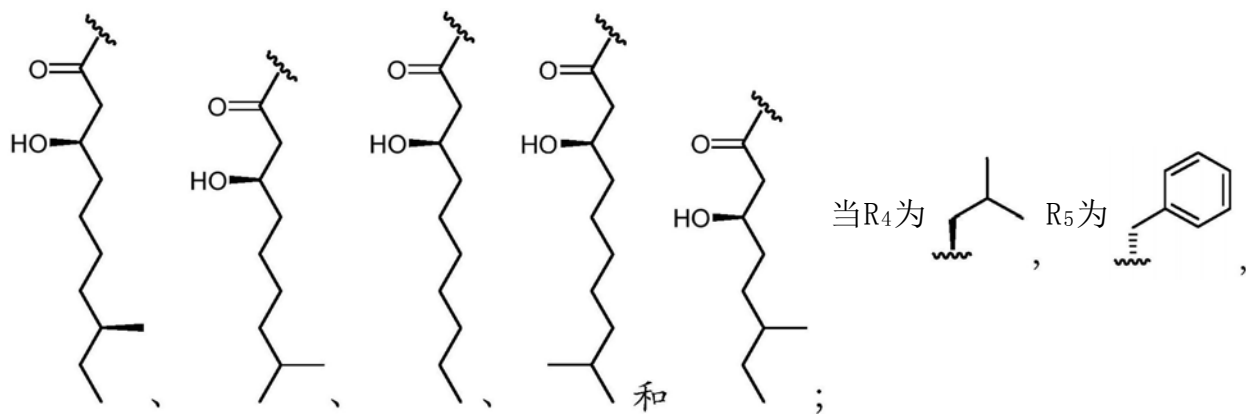
R_1' 、 R_2' 、 R_3' 、 R_4' 、 R_5' 、 R_6' 、 R_7' 、 R_8' 和 R_9' 独立地选自氢和取代或未取代的烷基,或 R_1' 和 R_1 、 R_3' 和 R_3 、 R_4' 和 R_4 、 R_5' 和 R_5 、 R_6' 和 R_6 、 R_7' 和 R_7 和 R_8' 和 R_8 的每个配对可以一起形成环烷基;

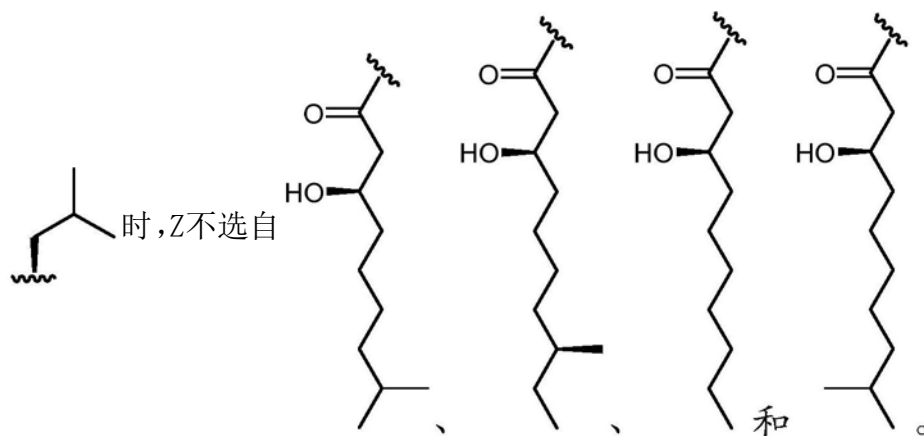
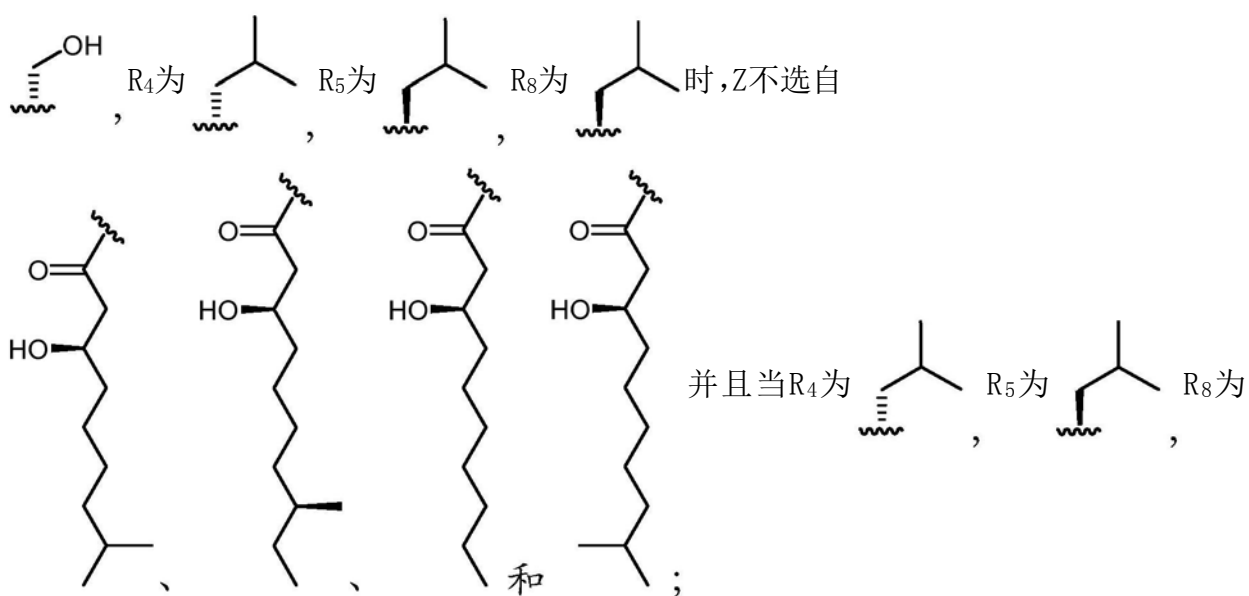
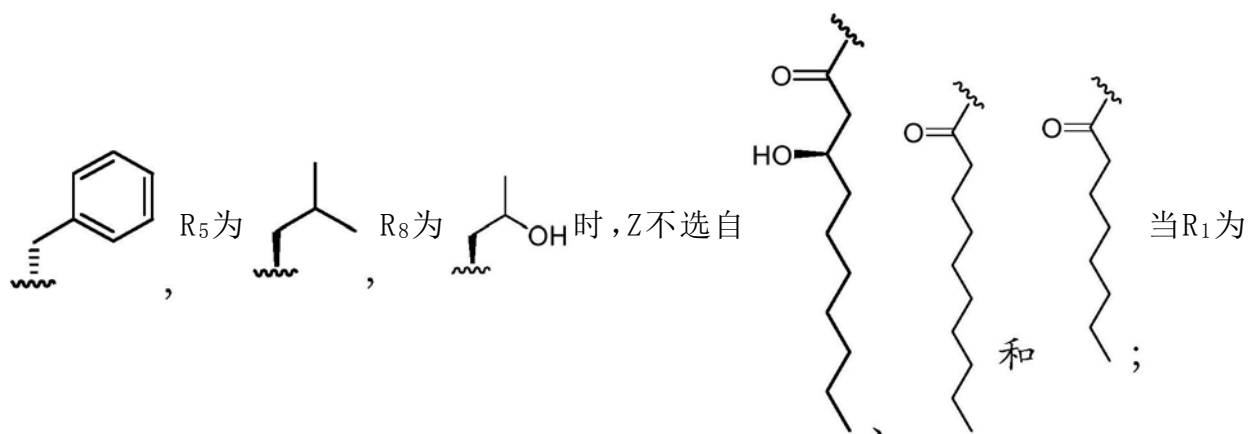
n 为0、1、2或3的整数;且



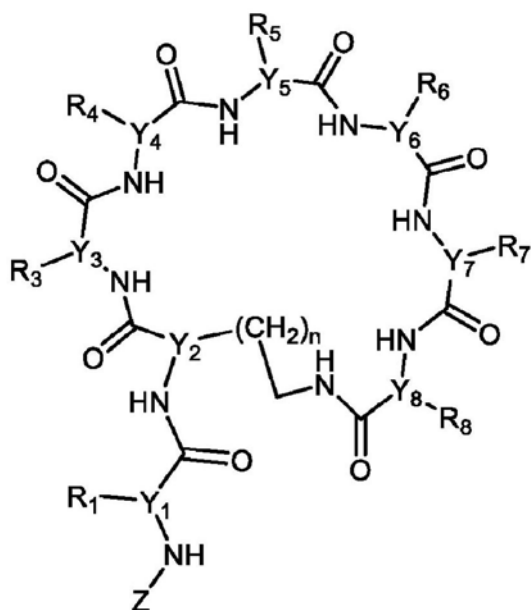
R_{10} 选自氢、烷基、烯基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基和杂芳基,所述基团各自可以被取代或未被取代,其中Z不包含多于一个(1)肽键或价键;







2. 权利要求1的化合物, 其中该化合物为式(Ia)的化合物:



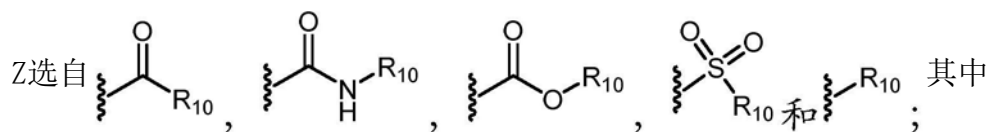
式(Ia)

其中

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 Y_5 、 Y_6 、 Y_7 和 Y_8 独立地选自C和N；

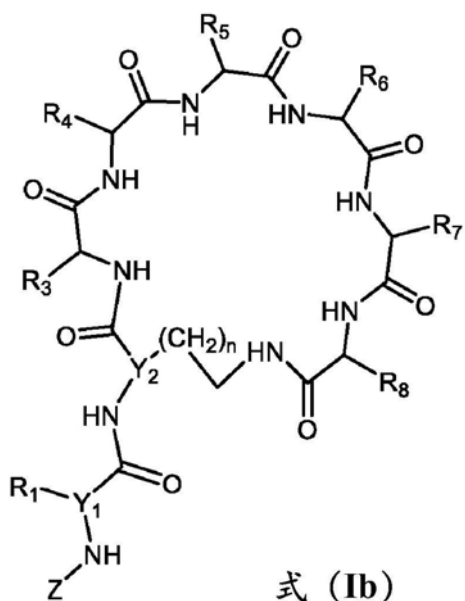
R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 和 R_8 独立地选自氢、烷基、烯基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基和杂芳基，所述基团各自可以被取代或未被取代；

n 为0、1、2或3的整数；且



R_{10} 选自氢、烷基、烯基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基和杂芳基，所述基团各自可以被取代或未被取代。

3. 权利要求2的化合物，其中该化合物为式 (Ib) 的化合物：



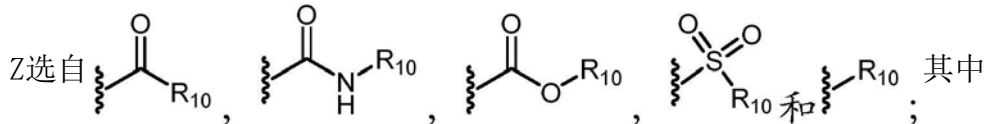
式 (Ib)

其中

Y_1 和 Y_2 独立地选自C和N;

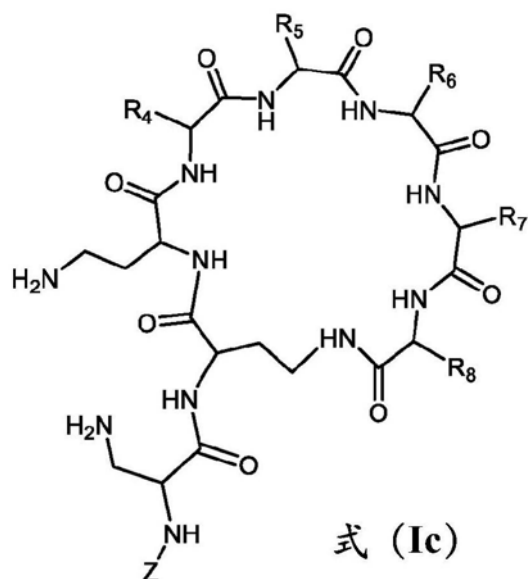
R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 和 R_8 独立地选自氢、烷基、烯基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基和杂芳基,所述基团各自可以被取代或未被取代;

n 为0、1、2或3的整数;且

Z 选自  其中

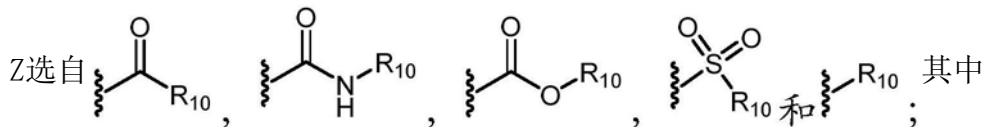
R_{10} 选自氢、烷基、烯基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基和杂芳基,所述基团各自可以被取代或未被取代。

4. 权利要求3的化合物,其中该化合物为式(Ic)的化合物:



其中

R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 和 R_8 独立地选自氢、烷基、烯基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基和杂芳基,所述基团各自可以被取代或未被取代;且

Z 选自  其中

R_{10} 选自氢、烷基、烯基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基和杂芳基,所述基团各自可以被取代或未被取代。

5. 权利要求4的化合物,其中该化合物为式(Id)的化合物:

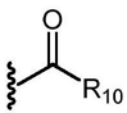
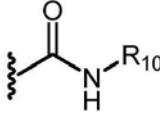
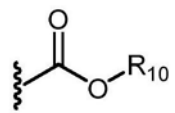
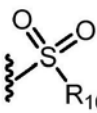
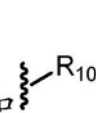


Z选自 , , ,  和  ； 其中

6. 权利要求3的化合物, 其中该化合物为式 (Ie) 的化合物:

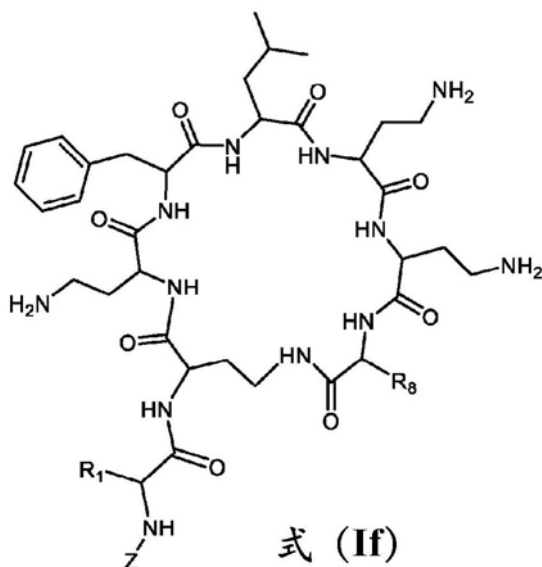


7

Z选自 , , ,  和 ; 其中

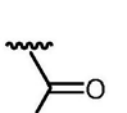
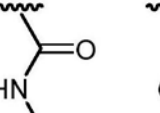
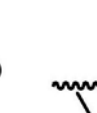
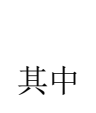
R₁₀选自氢、烷基、烯基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基和杂芳基,所述基团各自可以被取代或未被取代。

7. 权利要求3的化合物,其中该化合物为式 (If) 的化合物:



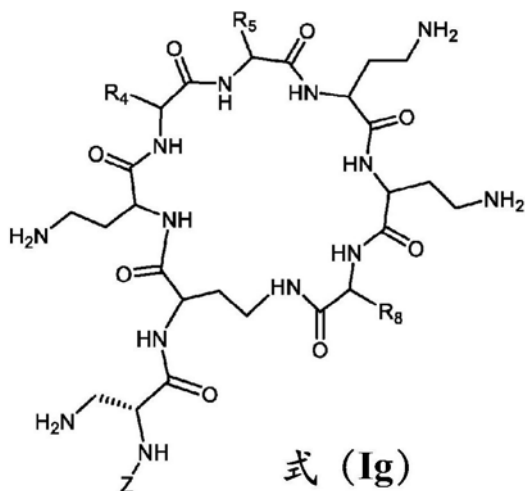
其中

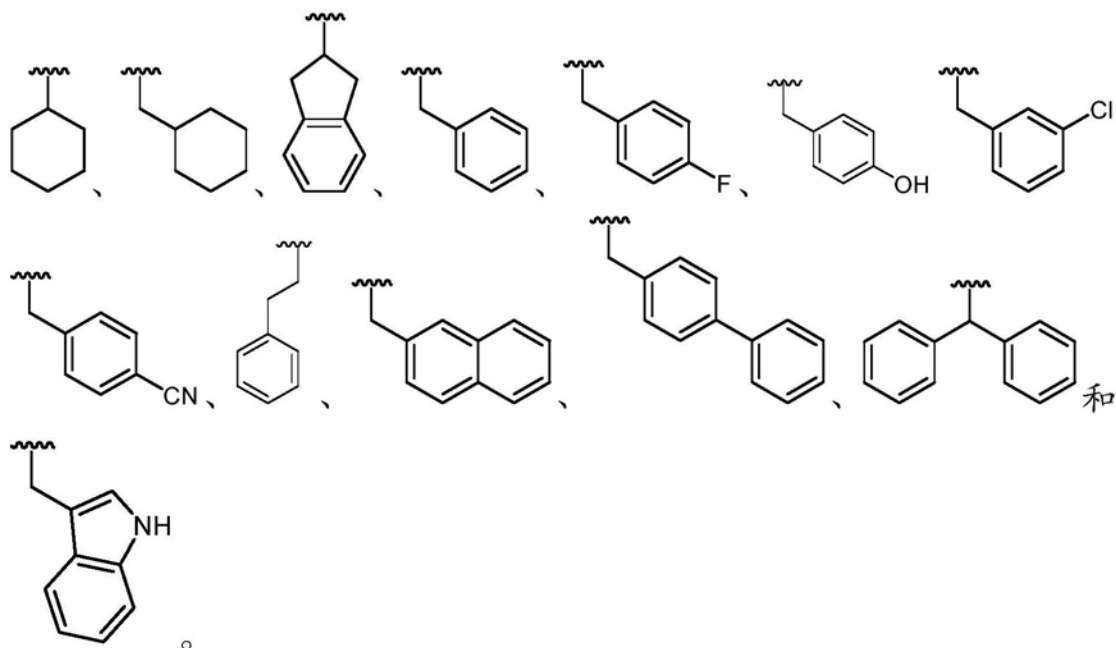
R₁和R₈独立地选自氢、烷基、烯基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基和杂芳基,所述基团各自可以被取代或未被取代;且

Z选自 , , ,  和 ; 其中

R₁₀选自氢、烷基、烯基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基和杂芳基,所述基团各自可以被取代或未被取代。

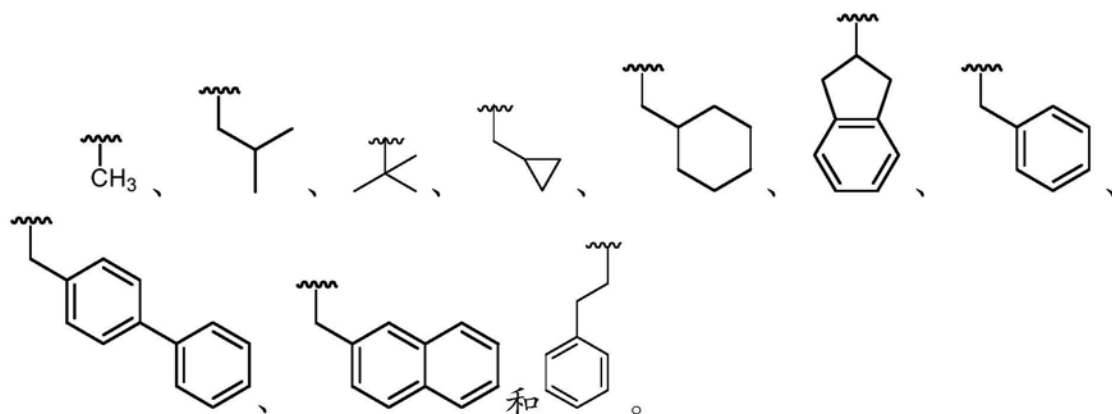
8. 权利要求3的化合物,其中该化合物为式 (Ig) 的化合物:





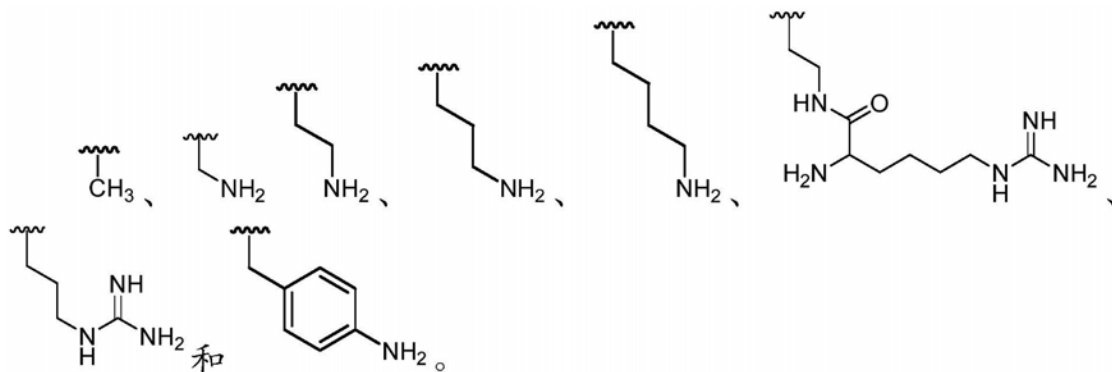
15. 权利要求1-4、6和8任一项的化合物,其中R₅选自氢、C1-C6烷基、C1-C6胺、C1-C6酰胺、C3-C10环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,所述基团各自可以被取代或未被取代。

16. 权利要求15的化合物,其中R₅选自由如下各项组成的组:



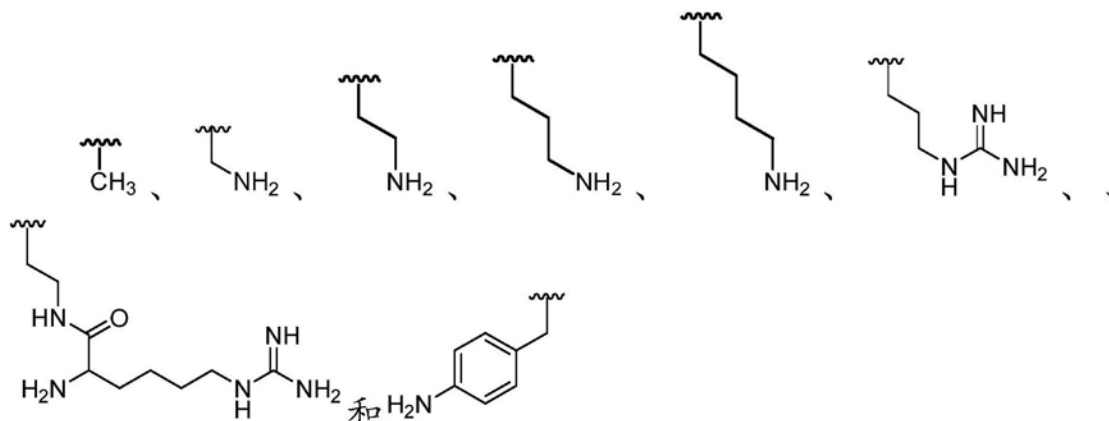
17. 权利要求1-6任一项的化合物,其中R₆选自氢、C1-C6烷基、C1-C6胺、C1-C6酰胺、芳基、杂芳基和杂环基,每个或所述基团可以被取代或未被取代。

18. 权利要求17的化合物,其中R₆选自由如下各项组成的组:



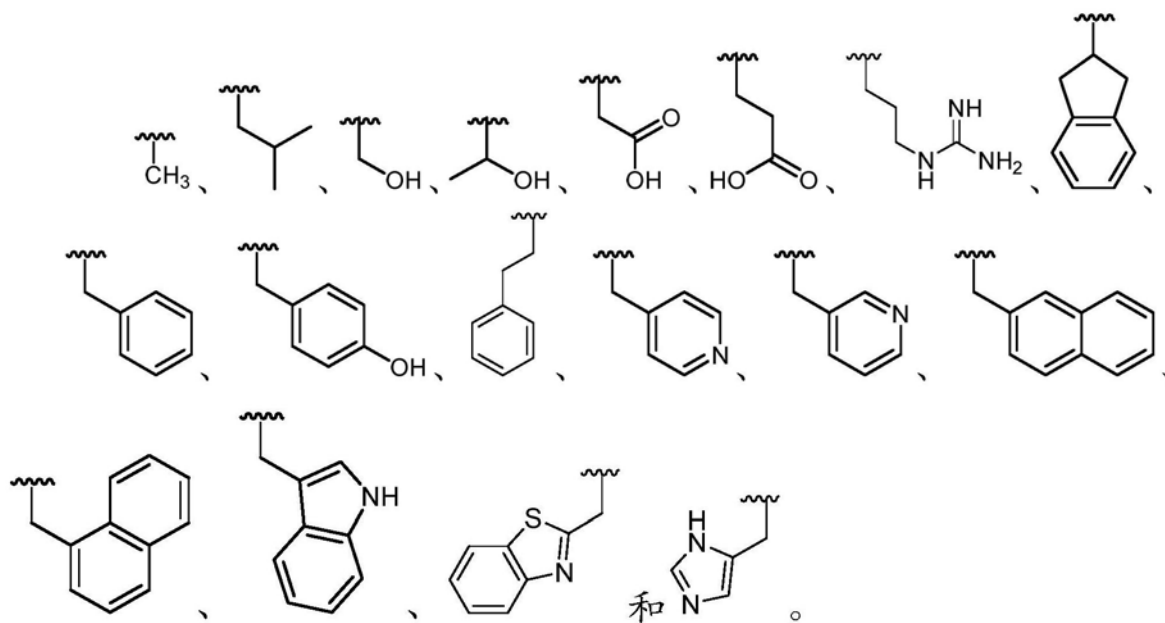
19. 权利要求1-6任一项的化合物,其中R₇选自氢、C1-C6烷基、C1-C6胺、C1-C6酰胺、C3-C10环烷基、芳基和杂芳基,每个或所述基团可以被取代或未被取代。

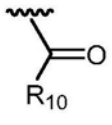
20. 权利要求19的化合物,其中R₇选自由如下各项组成的组:



21. 权利要求1-8任一项的化合物,其中R₈选自氢、C1-C6烷基、C1-C6胺、C1-C6酰胺、芳基和杂芳基,每个或所述基团可以被取代或未被取代。

22. 权利要求21的化合物,其中R₈选自由如下各项组成的组:



23. 权利要求1-22任一项的化合物,其中Z为  其中R₁₀选自C1-C18烷基、C2-C18

烯基、C1-C6环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,所述基团各自可以被取代或未被取代。

24. 权利要求23的化合物,其中R₁₀为取代或未取代的C1-C13烷基。

25. 药物组合物,它包含权利要求1-24任一项的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药和药学上可接受的载体、稀释剂和/或赋形剂。

26. 权利要求25的药物组合物,它还包含至少一种其它药物活性剂。

27. 权利要求26的药物组合物,其中至少一种其它药物活性剂选自抗生素药、抗病毒药、破坏生物膜的药、抗炎药、已知增强抗生素功效的药和抗真菌药。

28. 权利要求27的药物组合物,其中至少一种其它药物活性剂选自利福平和米诺环素。

29. 权利要求27或28的药物组合物,其中至少一种其它药物活性剂选自利福平(利福

平)、米诺环素、克拉霉素、阿奇霉素、夫西地酸、莫匹罗星、瑞他莫林、美罗培南、氨曲南、克拉霉素、红霉素、新生霉素、替利霉素、多黏菌素E、多黏菌素B、磷霉素、环丙沙星、四环素、庆大霉素、万古霉素、奎奴普丁-达福普汀、雷莫拉宁、替考拉宁、左氧氟沙星、arenicin-3、利奈唑胺和抗生物肽。

30. 治疗或预防受试者的疾病、障碍或病症的方法,它包括对所述受试者施用有效量的权利要求1-24任一项的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药或权利要求24-29任一项的药物组合物的步骤,由此治疗或预防所述疾病、障碍或病症。

31. 权利要求30的方法,其中所述疾病、障碍或病症与细菌或真菌感染相关。

32. 权利要求1-24任一项的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药或权利要求8-10任一项的药物组合物在制备用于治疗疾病、障碍或病症的药剂中的用途。

33. 权利要求32的用途,其中所述疾病、障碍或病症与细菌或真菌感染相关。

肽类抗生素

发明领域

[0001] 本发明涉及医学治疗领域。更具体地,本发明涉及抗微生物化合物及其用途。最具体地,本发明涉及用于治疗细菌或真菌感染的新型肽类抗微生物剂。

[0002] 发明背景

[0003] 本说明书中对背景技术的任何引用均不应解释为承认该技术构成澳大利亚或其他地区的公知常识。

[0004] 多药耐药性细菌和真菌的出现代表对人类生命的严重且日益增加的威胁。细菌性败血症每年造成数百万人死亡,且多药耐药性细菌是造成大量此类死亡的原因。败血症最常见是由革兰氏阳性金黄色葡萄球菌(*staphylococcus aureus*)和酿脓链球菌(*Streptococcus pyogenes*)和革兰氏阴性克雷伯菌属种类(*Klebsiella spp.*)、大肠杆菌(*Escherichia coli*)和铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)导致。令人遗憾的是,高度多药耐药性革兰氏阴性菌一直不降上升。多药耐药性的革兰氏阴性菌的出现已经导致返回到“最后手段”抗生素例如多黏菌素B和多黏菌素E(多黏菌素E)的临床应用。然而,多黏菌素耐药性细菌的紧急情况为令人担忧的问题,因为目前对这些菌株没有足够的治疗方法。

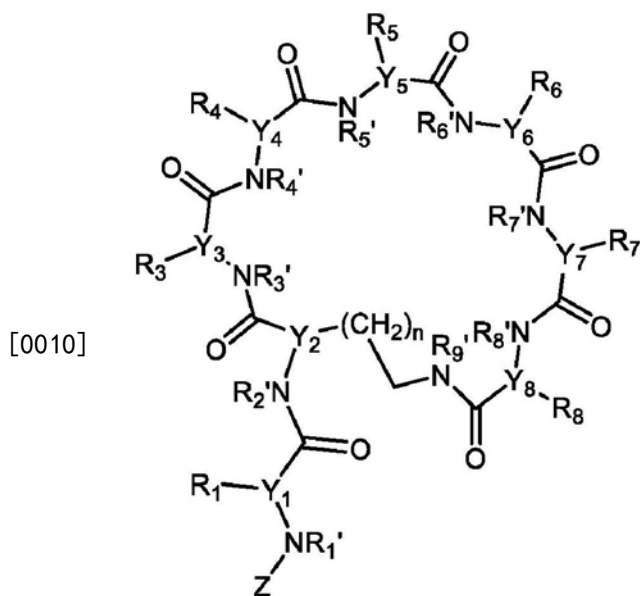
[0005] 对多黏菌素的广泛使用的限制之一为它们的肾毒性。这使治疗复杂化并且可能导致以次优剂量进行治疗和/或终止治疗。八肽霉素类具有与多黏菌素一定程度上相似的结构。然而,八肽霉素类作为抗多黏菌素抗性细菌的抗生素尚未被广泛研究。

[0006] 几乎没有用于真菌感染的有效治疗方法,并且对用于治疗真菌感染的抗生素的耐药性正在增加。天然存在的八肽霉素类已被证明对真菌具有活性,但尚未得到广泛的研究。如果这些新的抗微生物剂可以在人和兽医动物中显示出对真菌具有增强的功效和/或减少的肾毒性,则将是进一步有利的。

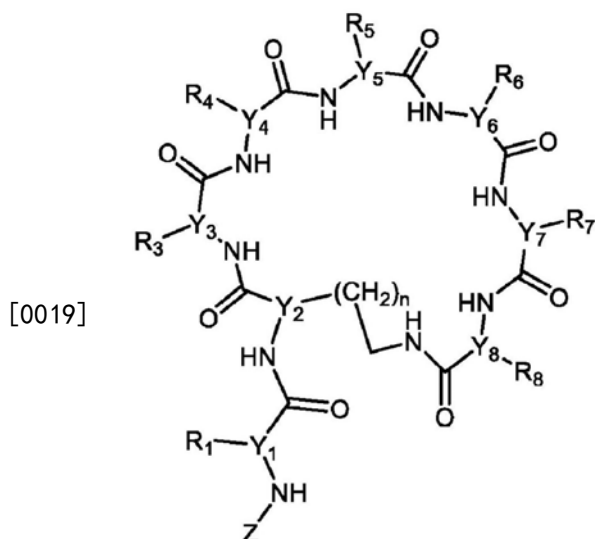
[0007] 应当清楚的是,需要开发对感染性微生物,特别是对多黏菌素耐药性细菌有效的新抗生素。如果这些新抗生素可以表现出降低的肾毒性、改善的稳定性和增加的功效中的一种或多种,则将是进一步有利的。或者,具有可被选择用于解决特定患者感染的抗生素的更大选择是合乎需求的。

[0008] 发明概述

[0009] 在第一方面,尽管不需要是唯一或实际上是最宽方面,本发明在于式(I)的化合物或其盐或立体异构体:



式(I)



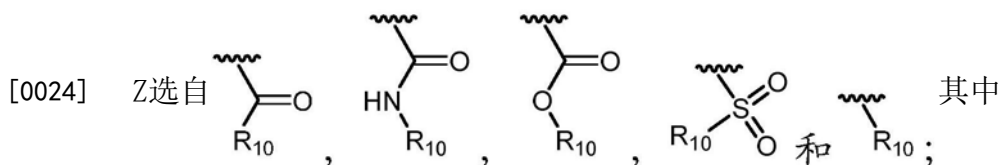
式(Ia)

[0020] 其中

[0021] Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 Y_5 、 Y_6 、 Y_7 和 Y_8 独立地选自C和N；

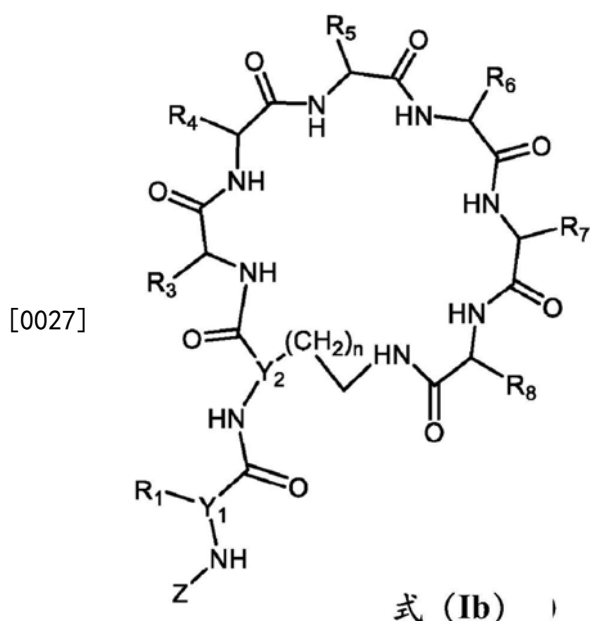
[0022] R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 和 R_8 独立地选自氢、烷基、烯基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基和杂芳基,所述基团各自可以被取代或未被取代；

[0023] n 为0、1、2或3的整数；且



[0025] R_{10} 选自氢、烷基、烯基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基和杂芳基,所述基团各自可以被取代或未被取代。

[0026] 在一个实施方案中,式(I)或(Ia)的化合物可以选自式(Ib)的化合物或其盐或立体异构体:

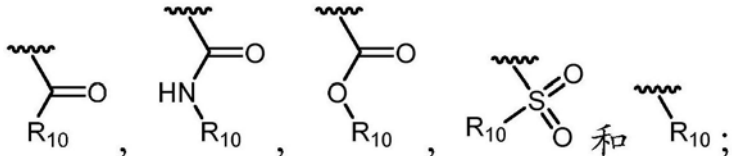


[0028] 其中

[0029] Y_1 和 Y_2 独立地选自C和N;

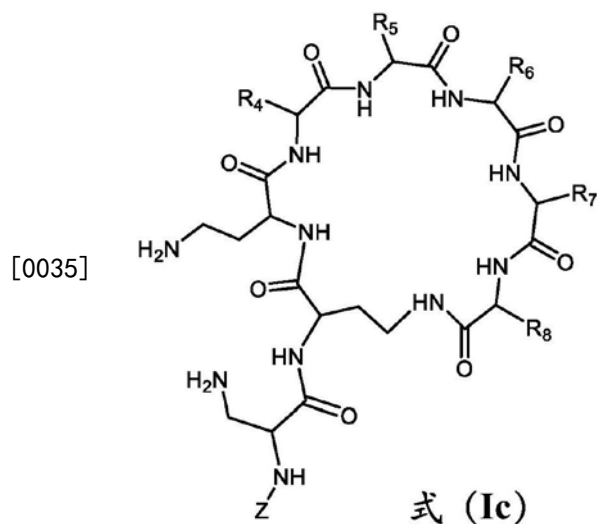
[0030] R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 和 R_8 独立地选自氢、烷基、烯基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基和杂芳基,所述基团各自可以被取代或未被取代;

[0031] n 为0、1、2或3的整数;且

[0032] Z选自  其中

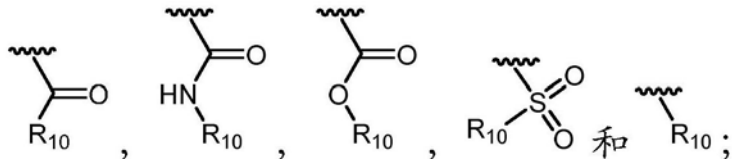
[0033] R_{10} 选自氢、烷基、烯基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基和杂芳基,所述基团各自可以被取代或未被取代。

[0034] 在一个优选的实施方案中,式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物可以选自式(Ic)的化合物或其盐或立体异构体:



[0036] 其中

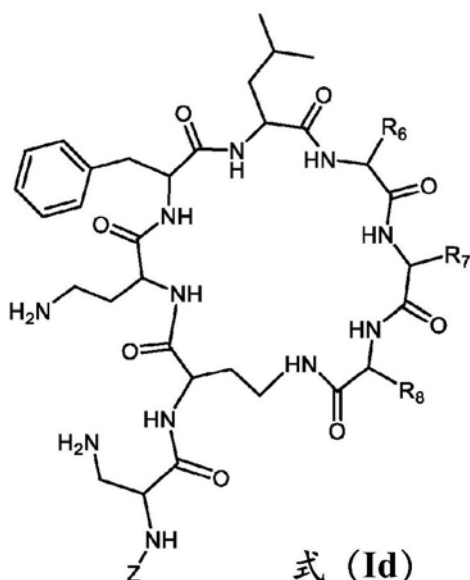
[0037] R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 和 R_8 独立地选自氢、烷基、烯基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基和杂芳基,所述基团各自可以被取代或未被取代;且

[0038] Z选自  其中

[0039] R_{10} 选自氢、烷基、烯基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基和杂芳基,所述基团各自可以被取代或未被取代。

[0040] 在另一个优选的实施方案中,式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)的化合物可以选自式(Id)的化合物或其盐或立体异构体:

[0041]

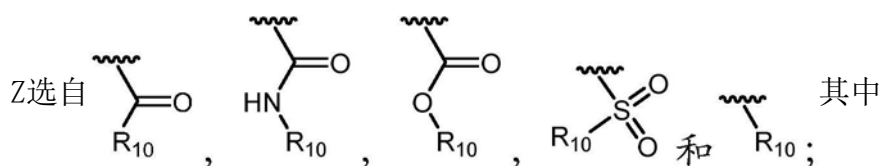


式 (Id)

[0042] 其中

[0043] R₆、R₇和R₈独立地选自氢、烷基、烯基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基和杂芳基,所述基团各自可以被取代或未被取代;且

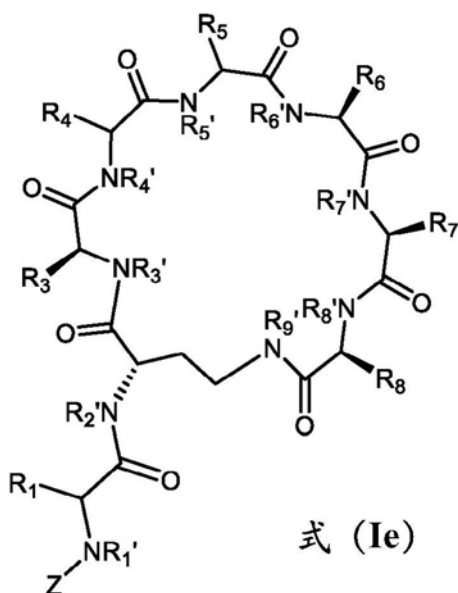
[0044]



[0045] R₁₀选自氢、烷基、烯基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基和杂芳基,所述基团各自可以被取代或未被取代;

[0046] 在另一个实施方案中,式(I)的化合物可以选自式(Ie)的化合物或其盐或立体异构体:

[0047]

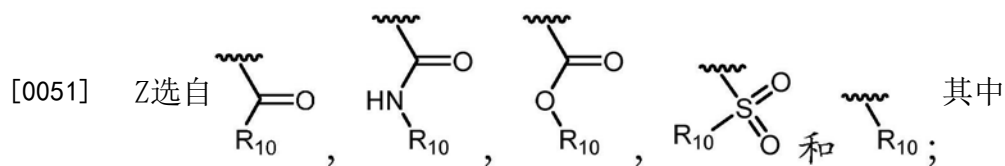


式 (Ie)

[0048] 其中

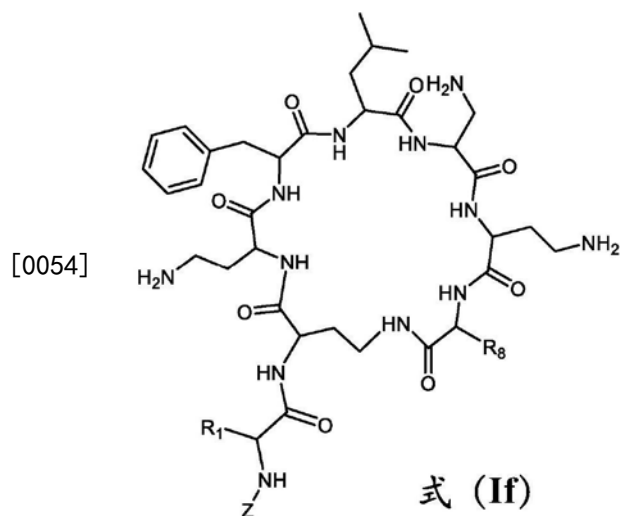
[0049] R₁、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇和R₈独立地选自氢、烷基、烯基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基和杂芳基,所述基团各自可以被取代或未被取代;

[0050] R_1' 、 R_2' 、 R_3' 、 R_4' 、 R_5' 、 R_6' 、 R_7' 、 R_8' 和 R_9' 独立地选自氢和取代或未取代的烷基或其中 R_1' 和 R_1 、 R_3' 和 R_3 、 R_4' 和 R_4 、 R_5' 和 R_5 、 R_6' 和 R_6 、 R_7' 和 R_7 和 R_8' 和 R_8 各自或可以一起形成环烷基；且



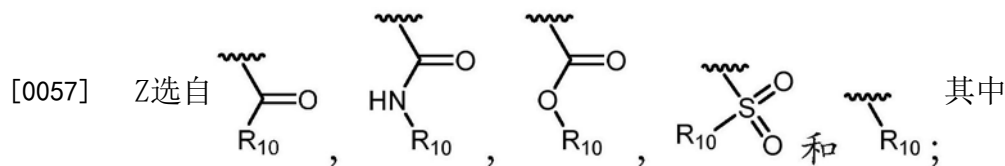
[0052] R_{10} 选自氢、烷基、烯基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基和杂芳基，所述基团各自可以被取代或未被取代。

[0053] 在一个实施方案中，式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或 (Id) 的化合物可以选自式 (If) 的化合物或其盐或立体异构体



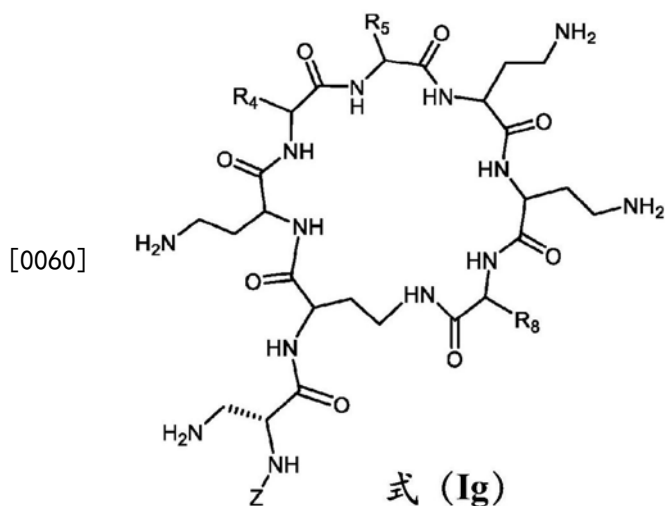
[0055] 其中

[0056] R_1 和 R_8 独立地选自氢、烷基、烯基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基和杂芳基，所述基团各自可以被取代或未被取代；且



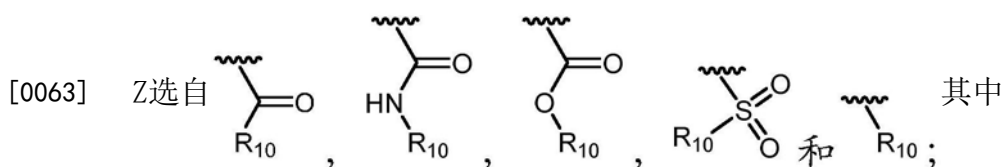
[0058] R_{10} 选自氢、烷基、烯基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基和杂芳基，所述基团各自可以被取代或未被取代。

[0059] 在一个实施方案中，式 (I)、(Ia)、(Ib) 或 (Ic) 的化合物可以选自式 (Ig) 的化合物或其盐或立体异构体：



[0061] 其中

[0062] R_4 、 R_5 和 R_8 独立地选自氢、烷基、烯基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基和杂芳基,所述基团各自可以被取代或未被取代;且



[0064] R_{10} 选自氢、烷基、烯基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基和杂芳基,所述基团各自可以被取代或未被取代。

[0065] 在第二方面,本发明在于药物组合物,其包含第一方面的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前药和药学上可接受的载体、稀释剂和/或赋形剂。

[0066] 在一个实施方案中,该药物组合物还包含治疗剂。所述治疗剂选自抗生素药、抗真菌药、抗病毒药、生物膜破坏剂、抗炎药和已知增强抗生素功效的活性剂。

[0067] 在第三方面,本发明在于治疗或预防受试者的疾病、障碍或病症的方法,它包括下列步骤:对所述受试者施用有效量的第一方面的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药或第二方面的药物组合物,由此治疗或预防所述疾病、障碍或病症。

[0068] 适合地,所述疾病、障碍或病症与细菌或真菌感染相关。

[0069] 在一个实施方案中,第一方面的化合物还包括施用治疗剂的步骤。所述的治疗剂选自抗生素药、抗真菌药、抗病毒药、生物膜破坏剂、抗炎药和已知增强抗生素功效的活性剂。在一个实施方案中,将所述治疗剂与第一方面的化合物共同施用、在其之前施用或在其之后施用。

[0070] 在第四方面,本发明在于第一方面的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药或第二方面的药物组合物在制备用于治疗疾病、障碍或病症的药剂中的用途。

[0071] 在另一方面,本发明在于用于治疗疾病、障碍或病症的第一方面的化合物。

[0072] 适合地,所述疾病、障碍或病症与细菌或真菌感染相关。

[0073] 适合时,上述各个部分中涉及的本发明的各种特征和实施方案适用于其他部分,在细节上作必要的修改。因此,适合时,可以将一个部分中所具体说明的特征与其他部分中所具体说明的特征合并。

[0074] 从如下详细描述中本发明的其它特征和优点将变得明显可见。

[0075] 附图简述

[0076] 为了有助于理解本发明并使本领域技术人员能够将本发明付诸实践,将参考附图以仅举例方式描述本发明,其中:

[0077] 图1显示体外肾毒性研究,其测定药物诱导的肾损伤的临床验证的标志物乳酸脱氢酶(LDH) (A)、 γ -谷氨酰转移酶(GGT) (B)、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL) (C)和肾损伤分子-1(KIM-1) (D)响应于本发明的示例性化合物以及多黏菌素B、八肽霉素-C4和庆大霉素从原代人肾细胞的释放;

[0078] 图2显示与多黏菌素B和八肽霉素C4相比,本发明示例性化合物在小鼠皮下施用的药物动力学特性;

[0079] 图3显示与未经处理的对照相比,通过皮下施用本发明示例性化合物以及多黏菌素B、八肽霉素-C4和庆大霉素来治疗大肠杆菌小鼠大腿感染的体内功效研究,测定24h后大腿中残留的细菌CFU(菌落形成单位);且

[0080] 图4显示与未处理的对照相比,通过静脉内施用本发明的示例性化合物以及多黏菌素B、八肽霉素-C4和庆大霉素来治疗大肠杆菌小鼠大腿感染的体内功效研究,测定24h后大腿中残留的细菌CFU(菌落形成单位)。

[0081] 发明详述

[0082] 本发明的实施方案主要在于新颖的环肽化合物。

[0083] 定义

[0084] 在本说明书中,形容词例如至少一个和一个或多个等可以仅用于区分一个要素或行为与另一个要素或行为,不一定要求或暗示任何实际的这种关系或顺序。

[0085] 本说明书中所用的术语“约”是指所述量标称为“约”之后的数字,但实际量可能会在微不足道程度上偏离此精确数字。

[0086] 在本专利说明书中,术语“包括”、“包含”或类似术语旨在表示非排他性包含,使得包括要素列表的方法或组不仅仅包括那些要素,而是还可以包括未明确列出的其他要素。

[0087] 除非另有定义,否则本说明书中使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常将理解的含义。

[0088] 术语“取代的”在本说明书每次出现其使用中并且在没有任何具体部分的明确列出的情况下是指相关部分例如烷基链或环结构被一个或多个基团取代,所述的基团选自 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 烯基、 C_1 - C_{12} 卤代烷基、 C_1 - C_{12} 烷氧基、CN、OH、SH、SeH、S-烷基、氧代、 NH_2 、 $NH-C(=NH)-NH_2$ 、 $-NH-C(=NH)-NH-NO_2$ 、 $-NH-C(=NH)-Me$ 、 $-NH-SO_2-Me$ 、 $-NH-C(=O)Me$ 、一烷基铵、二烷基铵、三烷基铵、四烷基铵、 $-NH-C(=NH)-NHMe$ 、 $-NH-C(=NMe)-NHMe$ 、 $-NH-C(=NH)-N(Me)_2$ 、 $-NH-C(=NH)-NHCN$ 、 $-NH-C(=O)-NH_2$ 、 $-NH-C(=NH)-NH-OMe$ 、 $-NH-C(=NH)-NHOH$ 、 $(CH_2)_2-O-NH-C(=NH)-NH_2$ 、 $(CH_2)_3-ONH_2$ 、 $N(R_1)-C(=N_2)-N(R_3R_4)$ (R_1 - R_4 =H、烷基)、Cl、F、Br、I、COOH、环烷基、亚胺、酰胺、芳基和杂环基,所述基团各自自身可以任选地被取代。此外,当存在任何取代基时,每个取代基可以被部分取代,所述的部分独立地选自如下各项组成的组:卤素(例如氯、氟、溴或碘)、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、烷基、烯基、卤代烷基、卤代烯基、杂烷基、环烷基、环烯基、杂环烷基、杂环烯基、芳基、杂芳基、环境烷基、杂环烷基烷基、杂芳基烷基、芳基烷基、环境烯基、杂环烷基烯基、芳基烯基、杂芳基烯基、环境杂烷基、

杂环烷基杂烷基、芳基杂烷基、杂芳基杂烷基、羟基、羟基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基环烷基、烷氧基杂环烷基、烷氧基芳基、烷氧基杂芳基、烷氧基羰基、烷基氨基羰基、烯氧基、环烷氧基、环烯氧基、杂环烷氧基、杂环烯基氧基、芳氧基、苯氧基、苄氧基、杂芳氧基、芳基烷氧基、氨基、烷基氨基、酰基氨基、氨基烷基、芳基氨基、磺酰基氨基、亚磺酰基氨基、磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基磺酰基、亚磺酰基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、氨基亚磺酰基氨基烷基、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $C(=O)OR_a$ 、 $C(=O)NR_aR_b$ 、 $C(=NOH)R_a$ 、 $C(=NR_a)NR_bR_c$ 、 NR_aR_b 、 $NR_aC(=O)R_b$ 、 $NR_aC(=O)OR_b$ 、 $NR_aC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_aC(=NR_b)NR_cR_d$ 、 $NR_aSO_2R_b$ 、 $-Sra$ 、 $SO_2NR_aR_b$ 、 $-OR_a$ 、 $OC(=O)NR_aR_b$ 、 $OC(=O)R_a$ 和酰基，

[0089] 其中 R_a 、 R_b 、 R_c 和 R_d 各自独立地选自H、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_1 - C_{12} 卤代烷基、 C_2 - C_{12} 烯基、 C_1 - C_{10} 杂烷基、 C_3 - C_{12} 环烷基、 C_3 - C_{12} 环烯基、 C_1 - C_{12} 杂环烷基、 C_1 - C_{12} 杂环烯基、 C_6 - C_{18} 芳基、 C_1 - C_{18} 杂芳基和酰基，或 R_a 、 R_b 、 R_c 和 R_d 的任意两个或更多个与所连接的原子一起形成具有3-12个环原子的杂环环系。

[0090] 术语“烷基”是指含有例如1至约18个碳原子，优选1至约10个碳原子，更优选1至约8个碳原子，甚至更优选1至约6个碳原子，仍然更优选1-2个碳原子的直链或支链烷基取代基。这样的取代基的实例包括甲基，乙基，丙基，异丙基，正丁基，仲丁基，异丁基，叔丁基，戊基，异戊基，2-甲基丁基，3-甲基丁基，己基，庚基，2-甲基戊基，3-甲基戊基，4-甲基戊基，2-乙基丁基，3-乙基丁基，辛基，壬基，癸基，十一烷基，十二烷基等。所涉及的碳数是指碳主链和碳支链，但不包括属于任何取代基的碳原子，例如，在主碳链外烷氧基取代基支链的碳原子。取代的烷基包括被一个或多个部分取代的烷基，所述的部分选自卤素（例如Cl、F、Br和I）的；其他烷基，卤代烷基（例如 CF_3 、2-Br-乙基、 CH_2F 、 CH_2Cl 、 CH_2CF_3 或 CF_2CF_3 ）；羟基；氨基；羧酸酯；羧酰氨基；烷基氨基；芳基氨基；烷氧基；芳氧基；硝基；氰基；硫代；磺酸；硫酸酯；膦酸；磷酸酯；以及膦酸酯，以及在“取代的”定义下描述的那些。

[0091] 术语“烯基”是指具有2-18个碳原子，优选2-9个碳原子，更优选2-6个碳原子并且具有至少一个碳-碳双键的任选取代的不饱和直链或支链烃基。适当时，烯基可具有指定数目的碳原子，例如， C_2 - C_6 烯基，其包括具有以直链或支链排列的碳原子数为2、3、4、5或6的烯基。所涉及的碳数是指碳主链和碳支链，但不包括属于任何取代基的碳原子。这样的取代基的实例可以选自乙烯基，丙烯基，异丙烯基，丁烯基，仲丁烯基和叔丁烯基，戊烯基，己烯基，庚-1,3-二烯，己-1,3-二烯，非-1,3,5-三烯等。取代的烯基包括被一个或多个部分取代的烯基，所述的部分选自卤素（例如Cl、F、Br和I）的；卤代烷基（例如 CF_3 、2-Br-乙基、 CH_2F 、 CH_2Cl 、 CH_2CF_3 或 CF_2CF_3 ）；羟基；氨基；羧酸酯；羧酰氨基；烷基氨基；芳基氨基；烷氧基；芳氧基；硝基；氰基；硫代；磺酸；硫酸酯；膦酸；磷酸酯；以及膦酸酯，以及在“取代的”定义下描述的那些。

[0092] 本说明书中所用的术语“烷氧基”通过氧原子连接的任选取代的直链或支链烷基（即，-O-烷基），其中烷基如上所述。在特定的实施方案中，烷氧基是指包含1-18个碳原子的指氧连接基团（“ C_1 -18烷氧基”）。在另外的实施方案中，烷氧基是指氧连接的基团，其包含1-8个碳原子（“ C_1 -8烷氧基”），1-6个碳原子（“ C_1 -6烷氧基”），1-4个碳原子（“ C_1 -4烷氧基”）或1-3个碳原子（“ C_1 -3烷氧基”）。术语“烷氧基”范围内包括通过氧原子连接的直链或支链烯基（即-O-烯基）。

[0093] 术语“环烷基”和“环烯基”是指任选取代的饱和和不饱和单环、双环或三环碳基

团。在适当的情况下,环烷基或环烯基可具有指定数目的碳原子,例如,C₃-C₆环烷基或环烯基在其范围内包括具有3、4、5或6个碳原子的碳环基。这样的取代基的实例可以选自环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基等。取代的环烷基或环烯基包括被一个或多个部分的取代,所述部分选自卤素(例如Cl、F、Br和I);卤代烷基(例如CF₃、2-Br-乙基、CH₂F、CH₂Cl、CH₂CF₃或CF₂CF₃)的取代基;羟基;氨基;羧酸酯;羧酰氨基;烷基氨基;芳基氨基;烷氧基;芳氧基;硝基;氰基;硫代;磺酸;硫酸酯;膦酸;磷酸盐;以及膦酸酯,以及在“取代”的定义下描述的那些。

[0094] 本说明书中所用的术语“氨基”或“胺”是指由结构-NH₂、-NHR₁、-NR₁R₂和N⁺R₁R₂,R₃表示的部分,包括被烷基取代的伯、仲、叔和季胺/铵(即烷基氨基)。这样的取代基(R₁-R₃)的实例包括烷基、烯基、烷氧基、芳基、环烷基、环烯基、杂环基和杂芳基。

[0095] 本说明书中所用的术语“酰胺”是指由结构R₁C(=O)NR₂R₃表示的部分,并且包括伯酰胺、仲酰胺和叔酰胺,其被烷基部分取代(烷基酰胺)。R₁-R₃可以适当地独立地选自氢、烷基、烯基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环基或杂芳基。

[0096] 术语“芳基”是指未取代或取代的芳族碳环取代基,正如本领域通常所理解的。应当理解,术语芳基适用于环状取代基,其为平面并且根据Hückel规则包含4n+2π电子,优选C-5或C-6芳基。术语“芳基”在其范围内还包括通过如上所定义的烷基连接至分子的如上所定义的芳基。芳基的非限制性实例可以选自苯基、苄基、萘基、联苯基和苯酚。芳基也可以与一个或多个环烷基稠合并且通过环烷基连接至该分子。

[0097] 本说明书中所用的术语“杂环”和“杂环基”是指在该环中具有5-7个原子并且这些原子中的1-4个为杂原子的非芳族环,所述环被分离或稠合至第二个环,其中所述杂原子独立地选自O、N和S。杂环包括部分和完全饱和的杂环基。杂环系可以通过基团的任意数量的碳原子或杂原子连接到另一个部分,并且可以是饱和的也可以是不饱和的。杂环的非限制性实例可以选自吡唑,咪唑,吡啶,异吡啶,三唑,苯并三唑,四唑,噻唑,吡啶,吡嗪,二嗪,三嗪,四嗪,吡咯烷基,吡咯啉基,吡喃基,哌啶基,哌嗪基,吗啉基,四氢呋喃基,四氢噻吩基,吡唑啉基,二硫杂环戊二烯基,氧杂环戊二烯基,二噁烷基,二噁英基,噻吩基,氮杂萘基,二氮杂萘基,硫氮杂萘基、氧杂萘基和硫杂萘基,咪唑啉基,硫吗啉基等。

[0098] 术语“杂芳基”是指包含一个或多个(特别是1-4个)非碳原子(尤其是N、O或S)或其组合的芳基基团,该杂芳基任选地在一个或多个碳或氮原子上被取代。杂芳基环也可以与一个或多个环烷基、杂环、芳基或杂芳基环稠合。杂芳基包括,但不限于具有一个杂原子的5元杂芳基(例如噻吩,吡咯,呋喃);具有1,2或1,3位上两个杂原子的5元杂芳基(例如噁唑,吡唑,咪唑,噻唑,嘌呤);具有3个杂原子的5元杂芳基(例如三唑,噻二唑);具有3个杂原子的5元杂芳基;具有一个杂原子的6元杂芳基(例如吡啶,喹啉,异喹啉,菲,5,6-环庚烯并吡啶);具有两个杂原子的6元杂芳基(例如哒嗪,噌啉,酞嗪,吡嗪,噻啶,喹啉);具有三个杂原子的6元杂芳基(例如1,3,5-三嗪);以及具有4个杂原子的6元杂芳基。“取代的杂芳基”是指具有一个或多个非干扰基团作为取代基的杂芳基。

[0099] 无论何时指示结构上碳原子数的范围(例如C₁-C₁₂、C₁-C₁₀、C₁-C₉、C₁-C₆、C₁-C₄,烷基等),特别关注还可以使用落入所示范围内的碳原子的任何子范围或个体数值。因此,例如,如果适合,在本说明书中涉及的任何化学基团(例如烷基等)方面使用的1-12个碳原子(例

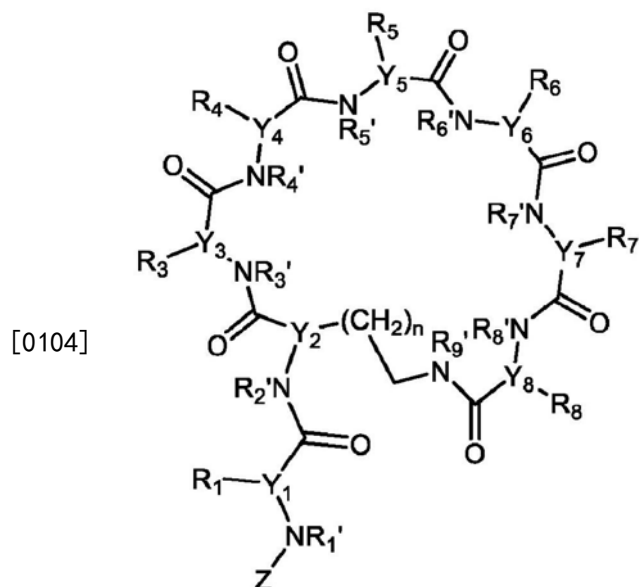
如C₁-C₁₂)、1-9个碳原子(例如C₁-C₉)、1-6个碳原子(例如C₁-C₆)、1-4个碳原子(例如C₁-C₄)、1-3个碳原子(例如C₁-C₃)或2-8个碳原子(例如C₂-C₈)范围的描述涵盖并且具体地描述1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11和/或12个碳原子,及其任意子范围(例如如果适合,1-2个碳原子,1-3个碳原子,1-4个碳原子,1-5个碳原子,1-6个碳原子,1-7个碳原子,1-8个碳原子,1-9个碳原子,1-10个碳原子,1-11个碳原子,1-12个碳原子,2-3个碳原子,2-4个碳原子,2-5个碳原子,2-6个碳原子,2-7个碳原子,2-8个碳原子,2-9个碳原子,2-10个碳原子,2-11个碳原子,2-12个碳原子,3-4个碳原子,3-5个碳原子,3-6个碳原子,3-7个碳原子,3-8个碳原子,3-9个碳原子,3-10个碳原子,3-11个碳原子,3-12个碳原子,4-5个碳原子,4-6个碳原子,4-7个碳原子,4-8个碳原子,4-9个碳原子,4-10个碳原子,4-11个碳原子和/或4-12个碳原子等)。

[0100] 在本说明书中,不定冠词“一种(a)”和“一个(an)”可以指一个实体或多个实体(例如要素)并且不被解读理解为限于单一实体。

[0101] 本发明至少部分地基于如下发现:与八肽霉素有关的某些环肽和相关化合物具有有利的特性,包括对某些多黏菌素耐药性细菌的活性。另外,这些化合物可以表现出另外的有利特性,例如改善的稳定性和/或功效、减少的肾毒性和降低的细胞毒性。

[0102] 八肽霉素类是一类天然存在的环状脂肽,其为相对未开发的一类分子。这些化合物可表现出广谱的抗菌和抗真菌活性,并且本说明书显示八肽霉素相关化合物可对新出现的多黏菌素耐药性细菌具有活性。另外,推定这些化合物可具有抗原生动物、helmetic、变形虫或其他抗寄生虫活性。此外,推定这些化合物与其他抗生素组合为“耐药性阻断者”。换句话说,当与其他抗生素结合使用时,这些化合物可能是有用的。

[0103] 在第一方面,尽管不需要是唯一或实际上最宽的方面,本发明在于式(I)的化合物或其盐或立体异构体:



式(I)

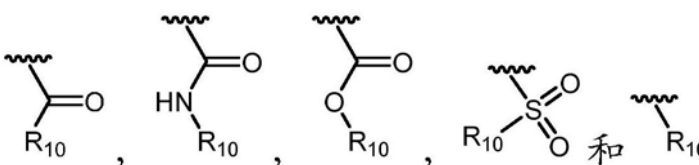
[0105] 其中

[0106] Y₁、Y₂、Y₃、Y₄、Y₅、Y₆、Y₇和Y₈独立地选自C和N;

[0107] R₁、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇和R₈独立地选自氢、烷基、烯基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基和杂芳基,所述基团各自可以被取代或未被取代;

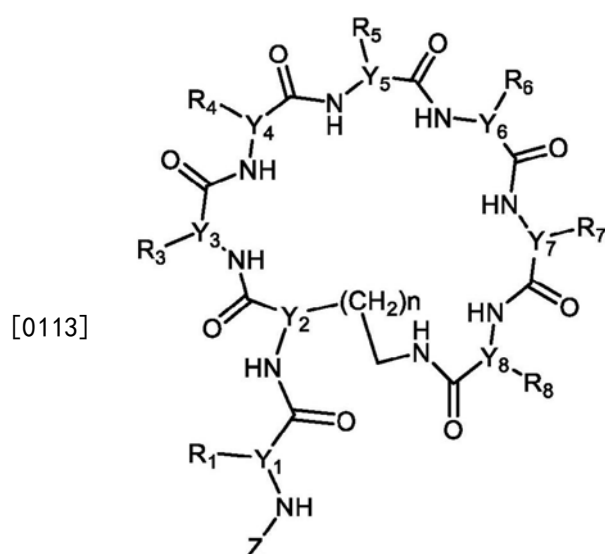
[0108] R_1' 、 R_2' 、 R_3' 、 R_4' 、 R_5' 、 R_6' 、 R_7' 、 R_8' 和 R_9' 独立地选自氢和取代或未取代的烷基, 或 R_1' 和 R_1 、 R_3' 和 R_3 、 R_4' 和 R_4 、 R_5' 和 R_5 、 R_6' 和 R_6 、 R_7' 和 R_7 和 R_8' 和 R_8 的每个配对可以一起形成环烷基;

[0109] n 为 0、1、2 或 3 的整数; 且

[0110] Z 选自  其中

[0111] R_{10} 选自氢、烷基、烯基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基和杂芳基, 所述基团各自可以被取代或未被取代。

[0112] 在一个实施方案中, 式 (I) 的化合物可以选自式 (Ia) 的化合物或其盐或立体异构体:



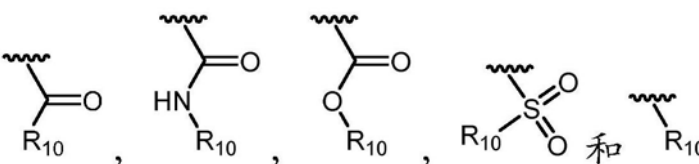
式(Ia)

[0114] 其中

[0115] Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 Y_5 、 Y_6 、 Y_7 和 Y_8 独立地选自 C 和 N;

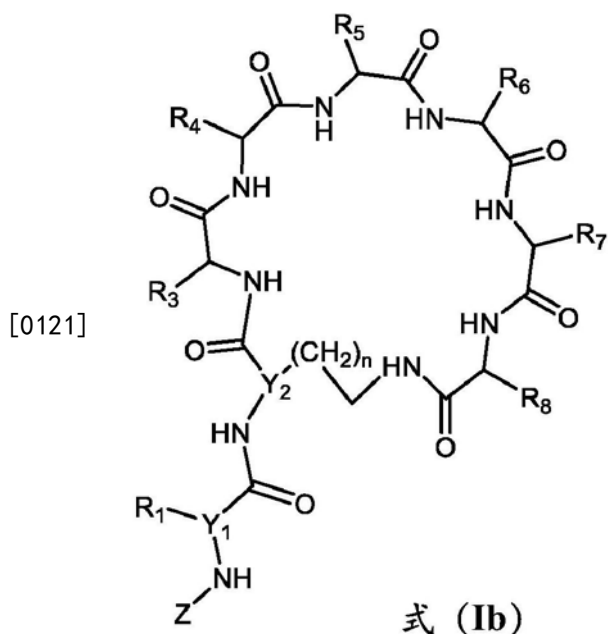
[0116] R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 和 R_8 独立地选自氢、烷基、烯基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基和杂芳基, 所述基团各自可以被取代或未被取代;

[0117] n 为 0、1、2 或 3 的整数; 且

[0118] Z 选自  其中

[0119] R_{10} 选自氢、烷基、烯基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基和杂芳基, 所述基团各自可以被取代或未被取代。

[0120] 在一个优选的实施方案中, 式 (I) 或 (Ia) 的化合物可以选自式 (Ib) 的化合物或其盐或立体异构体:

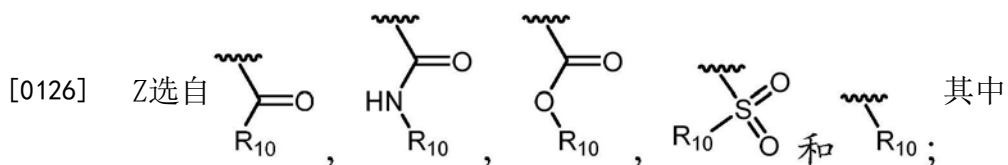


[0122] 其中

[0123] Y_1 和 Y_2 独立地选自C和N;

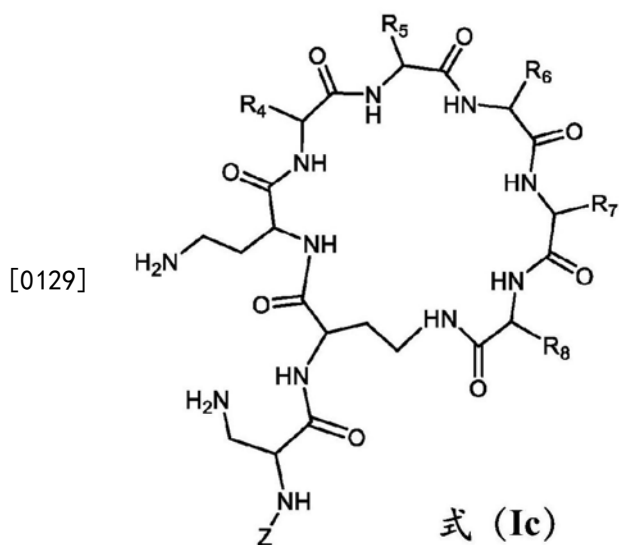
[0124] R₁、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇和R₈独立地选自氢、烷基、烯基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基和杂芳基,所述基团各自可以被取代或未被取代;

[0125] n 为0、1、2或3的整数;且



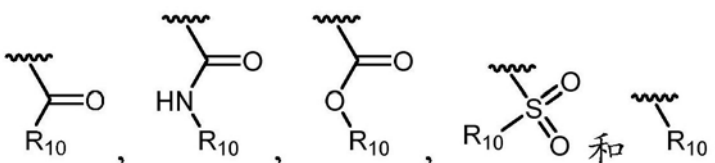
[0127] R₁₀选自氢、烷基、烯基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基和杂芳基,所述基团各自可以被取代或未被取代。

[0128] 在一个优选的实施方案中,式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物可以选自式(Ic)的化合物或其盐或立体异构体:



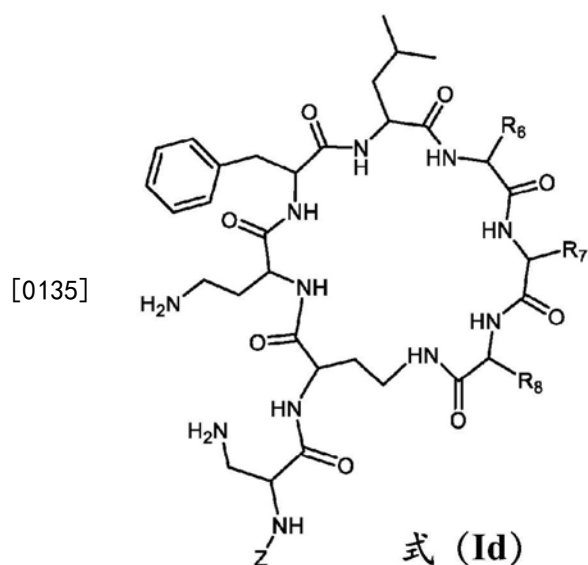
[0130] 其中

[0131] R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 和 R_8 独立地选自氢、烷基、烯基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基和杂芳基,所述基团各自可以被取代或未被取代;且

[0132] Z选自  其中

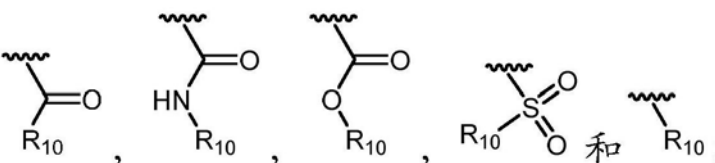
[0133] R_{10} 选自氢、烷基、烯基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基和杂芳基,所述基团各自可以被取代或未被取代。

[0134] 在另一个优选的实施方案中,式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)的化合物可以选自式(Id)的化合物或其盐或立体异构体:



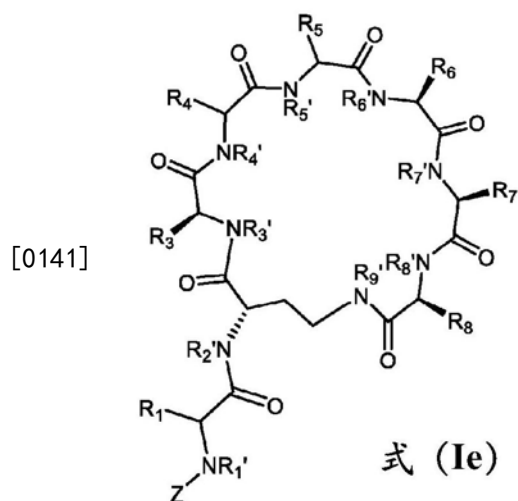
[0136] 其中

[0137] R_6 、 R_7 和 R_8 独立地选自氢、烷基、烯基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基和杂芳基,所述基团各自可以被取代或未被取代;且

[0138] Z选自  其中

[0139] R_{10} 选自氢、烷基、烯基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基和杂芳基,所述基团各自可以被取代或未被取代;

[0140] 在另一个实施方案中,式(I)的化合物可以选自式(Ie)的化合物或其盐或立体异构体:



[0142] 其中

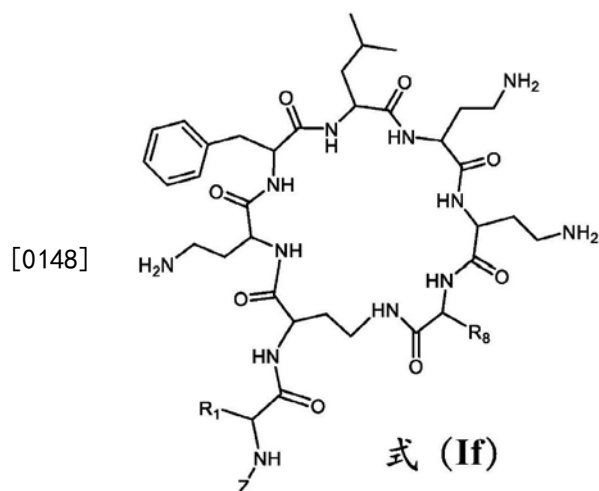
[0143] R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 和 R_8 独立地选自氢、烷基、烯基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基和杂芳基,所述基团各自可以被取代或未被取代;

[0144] R_1' 、 R_2' 、 R_3' 、 R_4' 、 R_5' 、 R_6' 、 R_7' 、 R_8' 和 R_9' 独立地选自氢和取代或未取代的烷基或其中 R_1' 和 R_1 、 R_3' 和 R_3 、 R_4' 和 R_4 、 R_5' 和 R_5 、 R_6' 和 R_6 、 R_7' 和 R_7 和 R_8' 和 R_8 的每一对一起形成环烷基;

[0145] Z选自 且其中

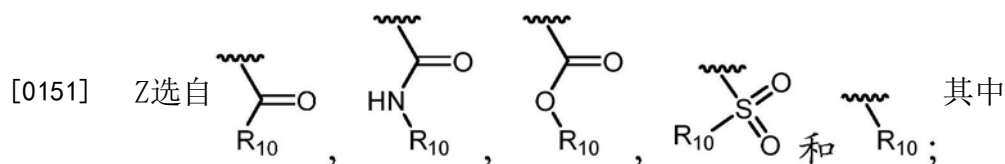
[0146] R_{10} 选自氢、烷基、烯基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基和杂芳基,所述基团各自可以被取代或未被取代。

[0147] 在一个实施方案中,式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物可以选自式(If)的化合物或其盐或立体异构体:



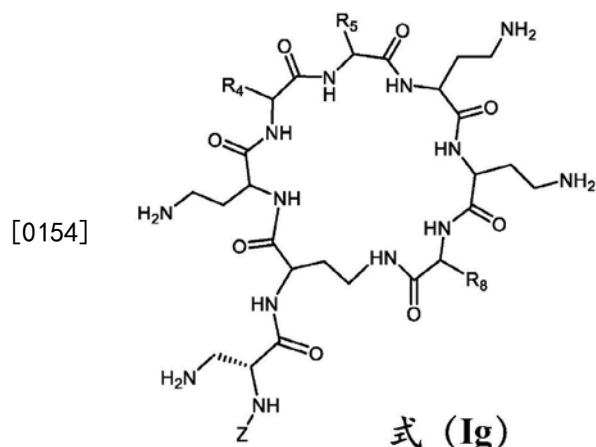
[0149] 其中

[0150] R_1 和 R_8 独立地选自氢、烷基、烯基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基和杂芳基,所述基团各自可以被取代或未被取代;且



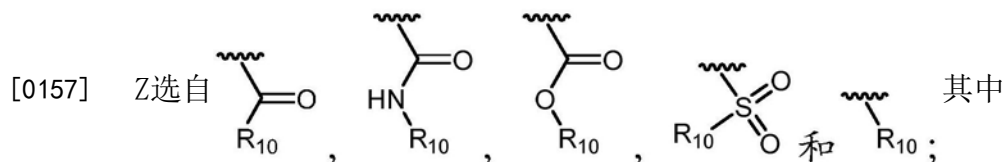
[0152] R₁₀选自氢、烷基、烯基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基和杂芳基,所述基团各自可以被取代或未被取代。

[0153] 在一个实施方案中,式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)的化合物可以选自式(Ig)的化合物或其盐或立体异构体:



[0155] 其中

[0156] R₄、R₅和R₈独立地选自氢、烷基、烯基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基和杂芳基,所述基团各自可以被取代或未被取代;且



[0158] R₁₀选自氢、烷基、烯基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基和杂芳基,所述基团各自可以被取代或未被取代。

[0159] 在式(I)的实施方案中,Y₄和Y₈为C,优选CH。

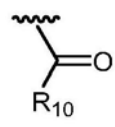
[0160] 在式(I)的一个实施方案中,Y₁、Y₂、Y₃、Y₄、Y₅、Y₆、Y₇和Y₈为C,优选CH。

[0161] 在式(I)的另一个实施方案中,R₁'、R₂'、R₃'、R₄'、R₅'、R₆'、R₇'、R₈'和R₉'独立地选自H、甲基、乙基和丙基。

[0162] 在式(I)的一个优选的实施方案中,R₁和R₁'、R₃和R₃'、R₄和R₄'、R₅和R₅'、R₆和R₆'、R₇和R₇'和R₈和R₈'对中的R基团的至少一个为氢。

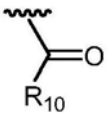
[0163] 在式(I)的一个特别优选的实施方案中,Y₁、Y₂、Y₃、Y₄、Y₅、Y₆、Y₇和Y₈为CH,且R₁'、R₂'、R₃'、R₄'、R₅'、R₆'、R₇'、R₈'和R₉'为H。

[0164] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)或(Ig)的一个实施方案中,Z为

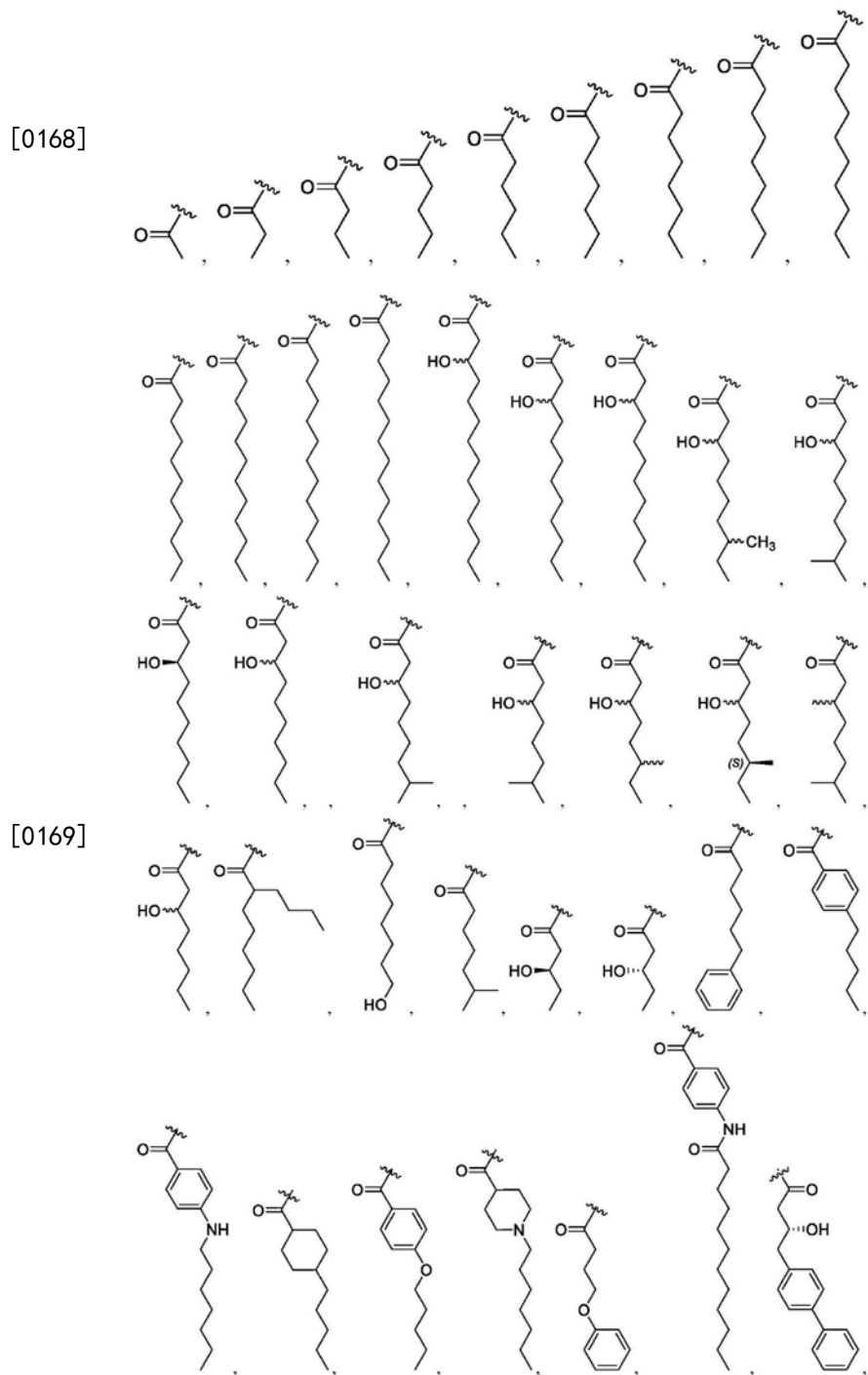


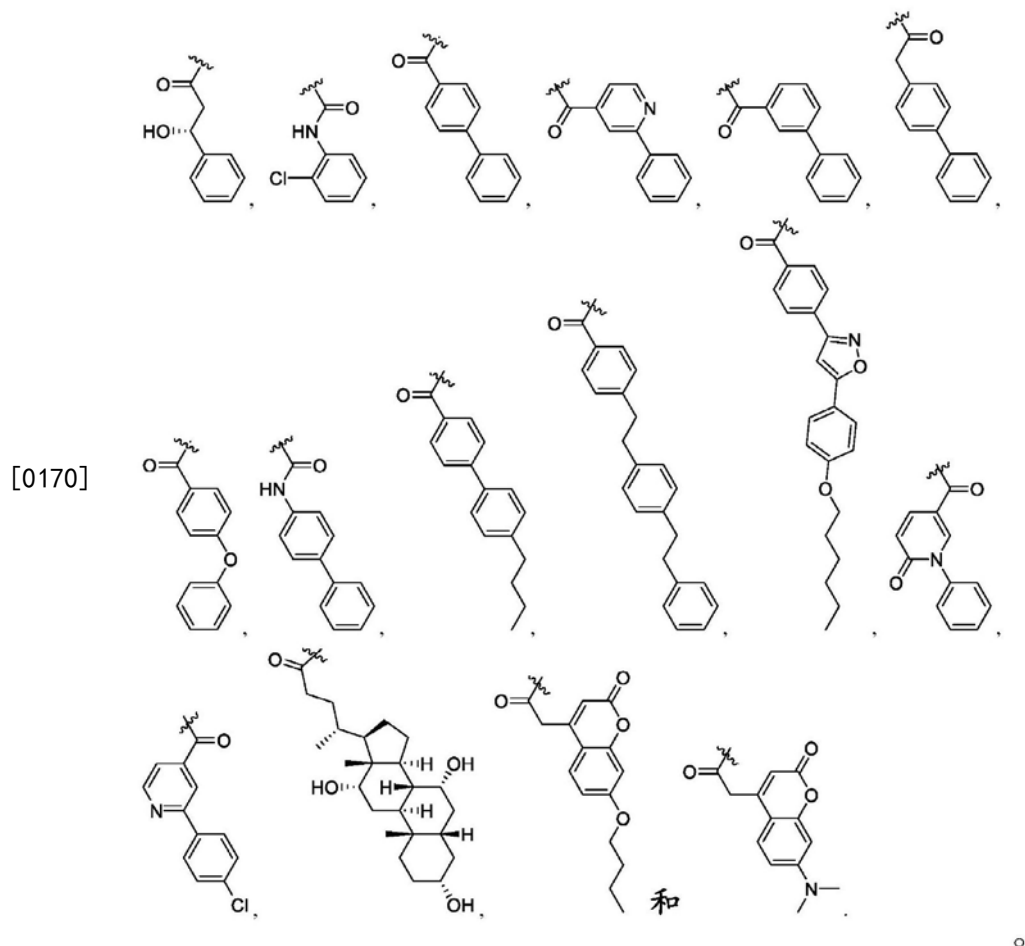
其中R₁₀选自烷基、烯基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,其中每个基团自身可以被取代或未被取代。

[0165] 在式(I)、(Ia)和(Ib)的一个实施方案中,n为选自0、1和2的整数。适合地,n为0或1。优选地,n为1。

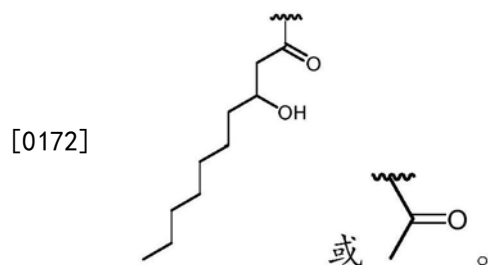
[0166] 适合地,Z为  其中R₁₀选自C1-C18烷基、C2-C18烯基、C1-C6环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,所述基团各自可以被取代或未被取代。在一个实施方案中,R₁₀为取代或未取代的C1-C13烷基。在一个实施方案中,R₁₀为取代或未取代的C4-C13烷基。

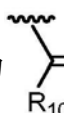
[0167] 优选地,在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)或(Ig)的化合物的任一实施方案中,Z可以选自由如下各项组成的组:

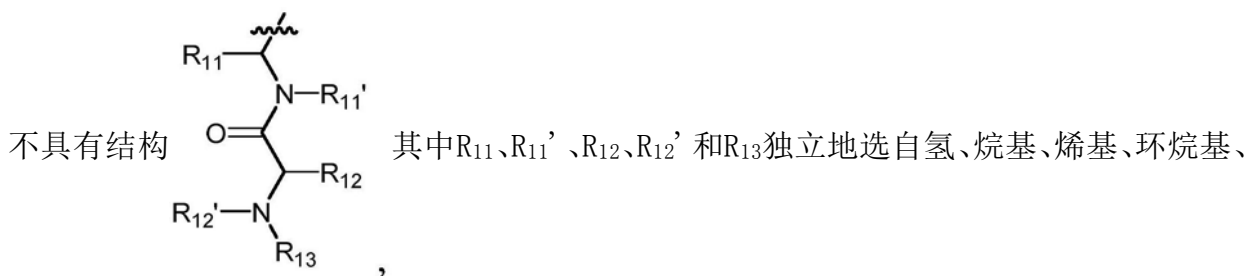




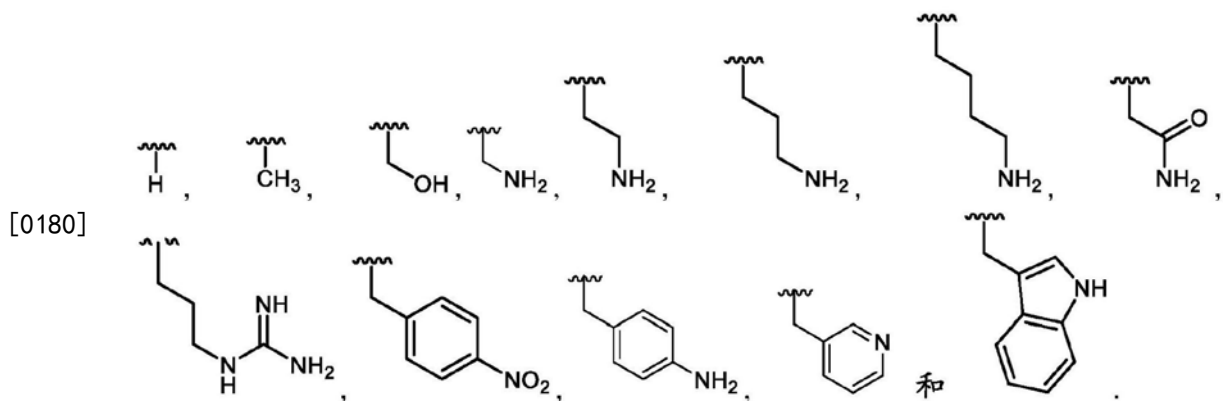
[0171] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)或(Ig)的一个实施方案中,Z为3-羟基取代的酰基或乙酰基,它们各自可以进一步被取代或未被取代。优选地,Z为:



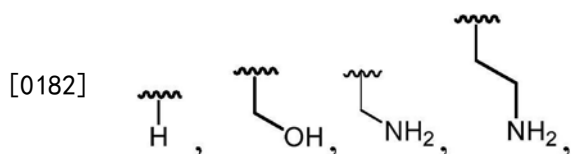
[0173] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)或(Ig)的一个实施方案中,Z不含多于一个(1)氨基酸。换句话说,Z不含多于一个(1)肽键或价键。也就是说,当Z为  时,R₁₀



环烯基、杂环基、芳基和杂芳基,所述基团各自可以被取代或未被取代。



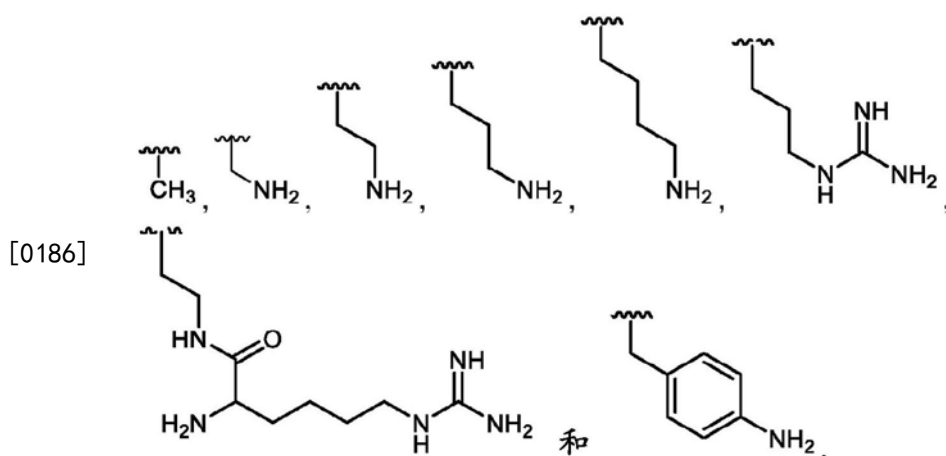
[0181] 在式 (I)、(Ia)、(Ib) 或 (Ie) 的一个优选实施方案中, R_1 选自由如下各项组成的组:



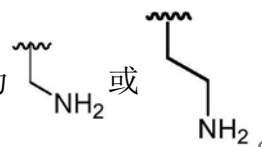
[0183] 在式 (I)、(Ia)、(Ib) 或 (Ie) 的一个实施方案中, R_3 选自氢、C1-C6烷基、C1-C6胺、C1-C6酰胺、芳基和杂芳基, 所述基团各自可以被取代或未被取代。

[0184] 适合地, 在式 (I)、(Ia)、(Ib) 或 (Ie) 的化合物的任一实施方案中, R_3 选自氢、C1-C4烷基、C1-C4胺、C1-C4酰胺和芳基, 所述基团各自可以被取代或未被取代。

[0185] 优选地, 在式 (I)、(Ia)、(Ib) 或 (Ie) 的化合物的任一实施方案中, R_3 可以选自由如下各项组成的组:



[0187] 在式 (I)、(Ia)、(Ib) 或 (Ie) 的一个优选实施方案中, R_3 为

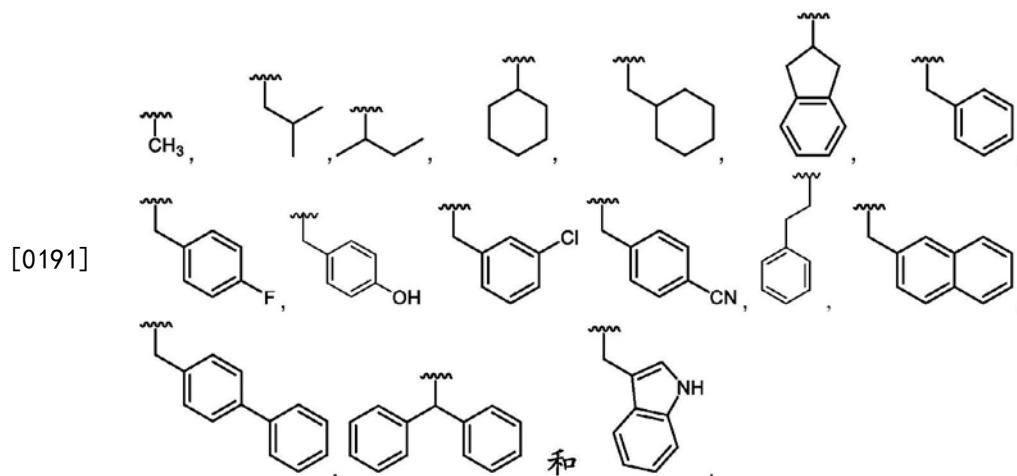


[0188] 在式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Ie) 或 (Ig) 的化合物的一个实施方案中, R_4 选自氢、C1-C6烷基、C1-C6胺、C1-C6酰胺、C3-C10环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 所述基团各自可以被取代或未被取代。

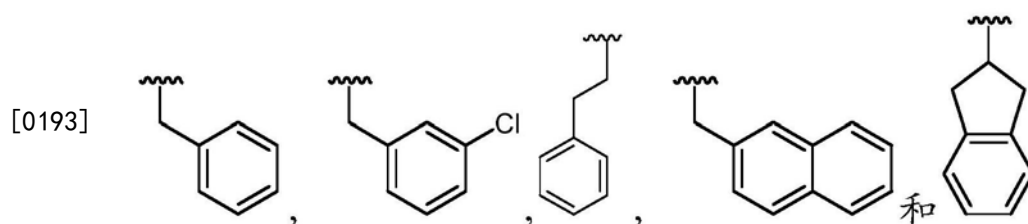
[0189] 适合地, 在式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Ie) 或 (Ig) 的化合物的任一实施方案中, R_4 选自氢、C1-C4烷基、C3-C9环烷基、苯基、苄基、萘基和杂芳基, 所述基团各自可以被取代或未

被取代。

[0190] 优选地,在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Ie)或(Ig)的化合物的任一实施方案中,R₄选自由如下各项组成的组:



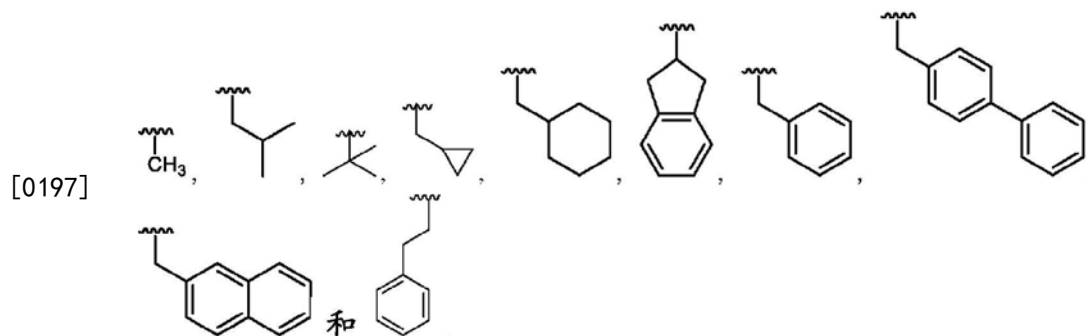
[0192] 在一个优选的实施方案中,在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Ie)或(Ig)的化合物的任一实施方案中,R₄选自由如下各项组成的组:



[0194] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Ie)或(Ig)的化合物的一个实施方案中,R₅选自氢、C1-C6烷基、C1-C6胺、C1-C6酰胺、C3-C10环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,所述基团各自可以被取代或未被取代。

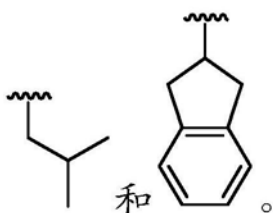
[0195] 适合地,在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Ie)或(Ig)的化合物的任一实施方案中,R₅选自氢、C1-C6烷基、C1-C6胺、C1-C6酰胺、C3-C9环烷基、苯基、苄基和萘基,所述基团各自可以被取代或未被取代。

[0196] 优选地,在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Ie)或(Ig)的化合物的任一实施方案中,R₅选自由如下各项组成的组:



[0198] 优选地,在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Ie)或(Ig)的化合物的一个优选的实施方案

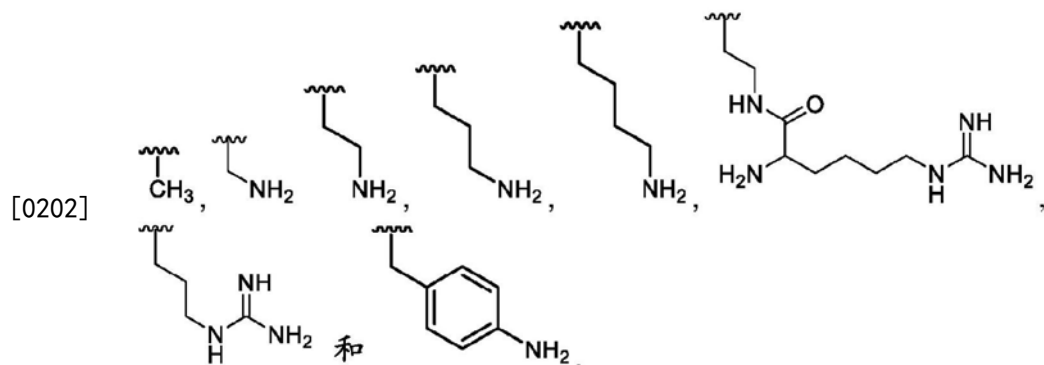
中, R_5 选自由如下各项组成的组:



[0199] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(Ie)的一个实施方案中,R₆选自氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆胺、C₁-C₆酰胺、芳基、杂芳基和杂环基,每个或所述基团可以被取代或未被取代。

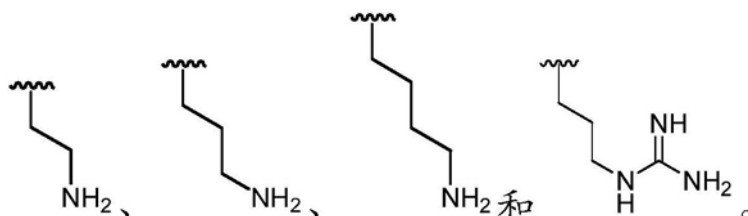
[0200] 适合地,在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(Ie)的化合物的任一实施方案中,R₆选自氢、C₁-C₄烷基、C₁-C₄胺、C₁-C₄酰胺和苄基,所述基团各自可以被取代或未被取代。

[0201] 优选地,在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(Ie)的化合物的任一实施方案中,R₆可以选自由如下各项组成的组:



[0203] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(Ie)的一个优选实施方案中,R₆选自由如下各

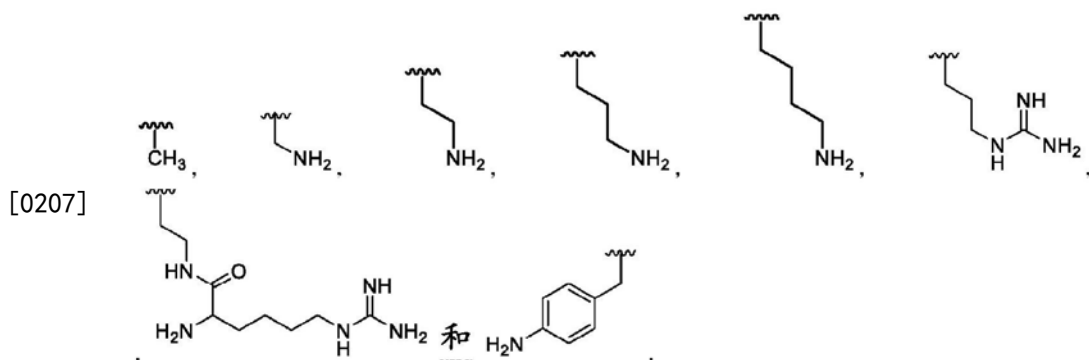
项组成的组:



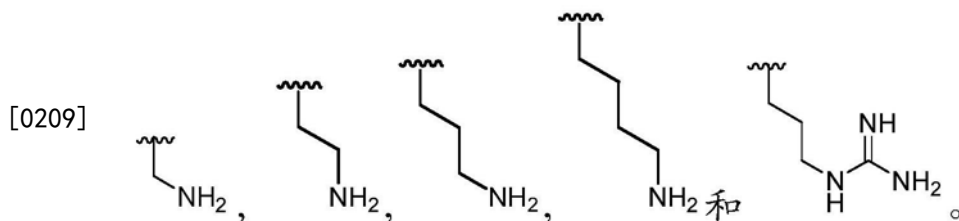
[0204] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(Ie)的化合物的实施方案中,R₇选自氢、C1-C6烷基、C1-C6胺、C1-C6酰胺、C3-C10环烷基、芳基和杂芳基,每个或所述基团可以被取代或未被取代。

[0205] 适合地,在式的化合物的任一实施方案中(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(Ie)、R₇选自氢、C₁-C₄烷基、C₁-C₄胺、C₃-C₉环烷基、苄基、萘基和杂芳基,所述基团各自可以被取代或未被取代。

[0206] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(Ie)的化合物的一个优选的实施方案中,R₇可以选自由如下各项组成的组:



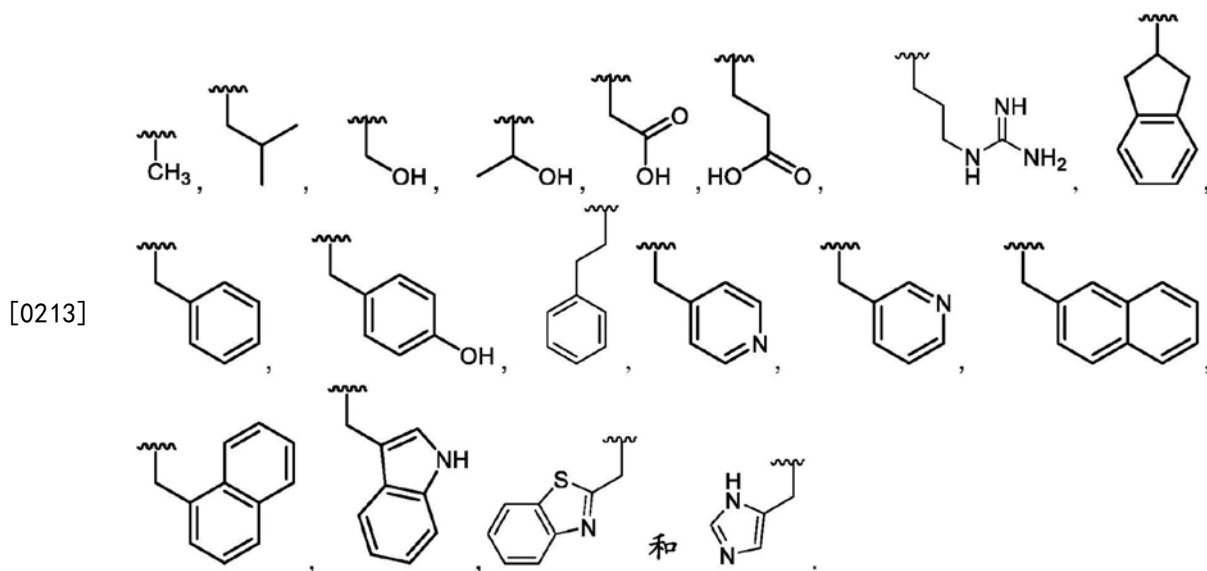
[0208] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(Ie)的一个优选的实施方案中,R₇选自由如下各项组成的组:



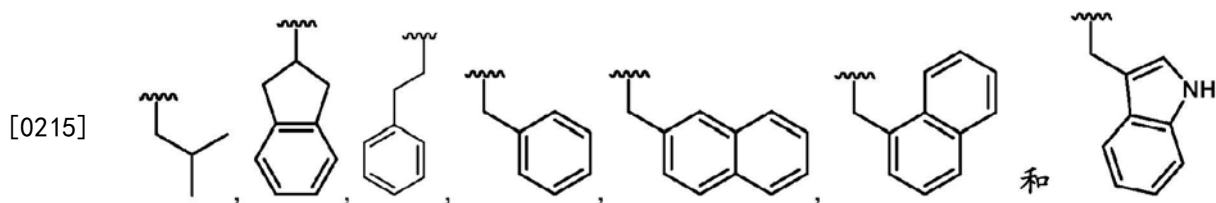
[0210] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)或(Ig)的实施方案中,R₈选自氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆胺、C₁-C₆酰胺、芳基和杂芳基,每个或所述基团可以被取代或未被取代。

[0211] 适合地,在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)或(Ig)中,R₈选自氢、C1-C4烷基、C1-C4胺、苯基、苄基、萘基和杂芳基,所述基团各自可以被取代或未被取代。

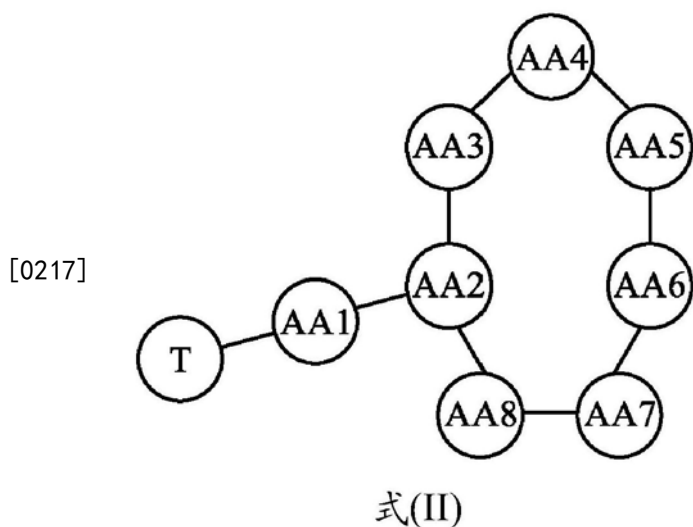
[0212] 优选地,在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)或(Ig)的化合物的任一实施方案中,R₈可以选自由如下各项组成的组:



[0214] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)或(Ig)的优选的实施方案中, R₈选自如下各项组成的组:



[0216] 在一个可替代选择的实施方案中,本发明的化合物可以显示为式(II)的化合物或其盐或立体异构体:



[0218] 其中

[0219] AA1为氨基酸,其选自氮杂-Dab、3PyPhe、4NH₂Phe、4NO₂Phe、Ala、Asn、Dab、Dap、Lys、Orn、Ser、Trp、Gly和Arg;

[0220] AA2为氨基酸,其选自Dap、Dab、Orn、Lys、氮杂-Dap、氮杂-Dab、氮杂-Orn和氮杂-Lys;

[0221] AA3为氨基酸,其选自Dab;氮杂-Dab、4NH₂Phe、Ala、Arg、Dab (Arg)、Dap、Lys和Orn;

[0222] AA4为氨基酸,其选自茚满基Gly、Phe、Leu;4CNPhe、4FPhe、Ala、Ala (3,3'-二苯基)、Bip、Cha、Ile、2-萘基Ala、Trp、Tyr、3-Cl-Phe、HPhe、环己基甘氨酸和氮杂-Phe;

[0223] AA5为氨基酸,其选自Leu、Phe、氮杂-Leu、Ala、Bip (联苯丙氨酸)、环己基丙氨酸、环丙基丙氨酸、茚满基甘氨酸、HPhe (高苯丙氨酸)、2-萘基Ala和叔-亮氨酸;

[0224] AA6为氨基酸,其选自Dab;4-NH₂Phe、氮杂-Dab、Ala、Arg;Dab (Arg), Dap、Lys和Orn;

[0225] AA7为氨基酸,其选自Dab、Dap、Orn、Lys、Ala、Dab (Arg)、4NH₂Phe、Arg和氮杂-Dab;

[0226] AA8为氨基酸,其选自Leu、Thr、Trp、Phe、Ala、Arg、Ser、Tyr、Glu、Asp、4PyAla、3PyAla、2-萘基Ala、1-萘基Ala、Ala (Bth)、His、HPhe、茚满基Gly和氮杂-Leu;且

[0227] T衍生自羧酸,磺酰氯,氯甲酸酯,醛或异氰酸酯。适合地,T衍生自羧酸,其选自乙酸,戊酸,辛酸,壬酸,癸酸,3,7-二甲基辛酸,30H-戊酸,30H-辛酸,30H-癸酸,30H-十二烷酸,30H-十四烷酸,80H-辛酸,30H-6Me-辛酸,30H-7Me-辛酸,30H-8Me-壬酸,30H-8Me-癸酸,30H-9Me-癸酸,3-羟基-3-苯丙酸;4-[1,1'-联苯]-4-基)-3-羟基丁酸,4-苯氧基丁酸,4-(戊氧基)苯甲酸;[1,1'-联苯基]-4-羧酸;4-苯氧基苯甲酸;4-(庚基氨基)苯甲酸;2-苯基

异烟碱酸;1-庚基哌啶-4-羧酸,4-戊基环己烷-1-羧酸和胆酸

[0228] 氨基酸通过肽价键或键彼此连接。本说明书中讨论的氨基酸可以是D-或L-氨基酸。例如,Dab可以是D-Dab或L-Dab。

[0229] 为了便于描述,以氨基酸序列描述第一方面的化合物的以下实施方案。以氨基酸序列描述的化合物的结构可以在下文合成化合物的实验数据中找到。应当理解,这些化合物的命名与T部分(或其中衍生T的化合物)和AA1-AA8相关。例如,使用以下命名规则[T]-(AA1)-cyc[(AA2)-(AA3)-(AA4)-(AA5)-(AA6)-(AA7)-(AA8)]例如,化合物631(八肽霉素C4)被描述为3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu],且这与3(R)OH-nC9CO[T]-D-Dab[AA1]-cyc[L-Dab[AA2]-L-Dab[AA3]-D-Phe[AA4]-L-Leu[AA5]-L-Dab[AA6]-L-Dab[AA7]-L-Leu[AA8]]相关。在优选的实施方案中,式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)和/或(II)的化合物选自由如下各项组成的组:

[0230] (633) -3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dap-L-Dab-D-Leu-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu];

[0231] (754) -3(R)OH-nC9CO-D-Ser-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Thr];

[0232] (918) -3(R)OH-nC9CO-D-Ser-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu];

[0233] (919) -C4CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu]

[0234] (987) -3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dap-L-Leu];

[0235] (988) -3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Orn-L-Leu];

[0236] (989) -3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Lys-L-Leu];

[0237] (990) -3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dap-L-Dab-L-Leu];

[0238] (991) -3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Orn-L-Dab-L-Leu];

[0239] (992) -3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Lys-L-Dab-L-Leu];

[0240] (993) -3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dap-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu];

[0241] (994) -3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Orn-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu];

[0242] (995) -3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Lys-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu];

[0243] (4943) -3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Ala];

[0244] (4944) -3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Ala-L-

- Leu];
- [0245] (4945) -3 (R) OH-nC9C0-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Ala-L-Dab-L-Leu];
- [0246] (4946) -3 (R) OH-nC9C0-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Ala-L-Dab-L-Dab-L-Leu];
- [0247] (4947) -3 (R) OH-nC9C0-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-L-Ala-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu];
- [0248] (4948) -3 (R) OH-nC9C0-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Ala-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu];
- [0249] (4950) -3 (R) OH-nC9C0-L-Ala-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu];
- [0250] (4951) -3 (R) OH-nC9C0-D-Ala-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu];
- [0251] (5002) -3 (R) OH-nC9C0-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-L-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu];
- [0252] (5003) -3 (R) OH-nC9C0-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Phe-L-Dab-L-Dab-L-Leu];
- [0253] (5004) -3 (R) OH-nC9C0-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Phe];
- [0254] (5005) -3 (R) OH-nC9C0-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Phe-L-Dab-L-Dab-L-Phe];
- [0255] (5006) -3 (R) OH-nC9C0-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Ala-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu];
- [0256] (5008) -3 (R) OH-nC9C0-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Tyr-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu];
- [0257] (5010) -3 (R) OH-nC9C0-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Bip-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu];
- [0258] (5012) -30H-nC7C0-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu];
- [0259] (5013) -30H-nC9C0-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu];
- [0260] (5014) -30H-nC11C0-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu];
- [0261] (5015) -30H-nC13C0-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu];
- [0262] (5016) -cholic acid-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu];
- [0263] (5017) -nC9C0-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu];
- [0264] (5381) -3 (R) OH-nC9C0-D-Lys-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-

Leu];

[0265] (5382) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dab-cyc [L-Lys-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu];

[0266] (5383) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Bip-L-Leu-L-Dab-L-Dap-L-Leu];

[0267] (5384) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Bip-L-Leu-L-Dab-L-Dap-L-Phe];

[0268] (5385) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dap-L-Phe];

[0269] (5386) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dap-L-Thr];

[0270] (5561) -3 (R) OH-nC9CO-L-Dap-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu];

[0271] (5562) -3 (R) OH-nC9CO-L-Lys-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu];

[0272] (5563) -3 (R) OH-nC9CO-L-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Ala-L-Dab-L-Dab-L-Leu];

[0273] (5564) -3 (R) OH-nC9CO-L-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dap-L-Leu];

[0274] (5565) -3 (R) OH-nC9CO-L-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Bip-L-Leu-L-Dab-L-Dap-L-Leu];

[0275] (5566) -nC5 (7-Me) CH (OH) CH₂CO-L-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu];

[0276] (5567) -nC7 (8-Me) CH (OH) CH₂CO-L-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu];

[0277] (5568) -nC9CO-L-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu];

[0278] (5603) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab (L-Arg) -L-Thr];

[0279] (5605) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-4NH₂Phe-L-Thr];

[0280] (5606) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Arg-L-Thr];

[0281] (5607) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Bip-L-Dab-L-Dab-L-Thr];

[0282] (5608) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Bip-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Thr];

[0283] (6371) -nC5 (6-Me) CH (OH) CH₂CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-L-Leu-L-Phe-L-Dab-L-Dab-L-Leu];

[0284] (6394) -3 (R) OH-nC9CO-D-Trp-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-

Thr];

[0285] (6395) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dap-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Thr];

[0286] (6396) -3 (R) OH-nC9CO-D-Orn-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Thr];

[0287] (6397) -3 (R) OH-nC9CO-D-4NH2Phe-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Thr];

[0288] (6398) -3 (R) OH-nC9CO-D-3PyPhe-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Thr];

[0289] (6399) -nC7CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Thr];

[0290] (6403) -4 (C7H15NH) PheCO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Thr];

[0291] (6404) -C11H21CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Thr];

[0292] (6405) -3Phe4-PyCO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Thr];

[0293] (6426) -3 (R) OH-nC9CO-D-Trp-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Leu-L-Phe-L-Dab-L-Dab-L-Leu];

[0294] (6427) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dap-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Leu-L-Phe-L-Dab-L-Dab-L-Leu];

[0295] (6428) -3 (R) OH-nC9CO-D-Orn-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Leu-L-Phe-L-Dab-L-Dab-L-Leu];

[0296] (6429) -3 (R) OH-nC9CO-D-4NH2Phe-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Leu-L-Phe-L-Dab-L-Dab-L-Leu];

[0297] (6430) -3 (R) OH-nC9CO-D-3PyPhe-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Leu-L-Phe-L-Dab-L-Dab-L-Leu];

[0298] (6431) -3 (R) OH-nC9CO-Gly-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Leu-L-Phe-L-Dab-L-Dab-L-Leu];

[0299] (6432) -3 (R) OH-nC9CO-D-Asn-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Leu-L-Phe-L-Dab-L-Dab-L-Leu];

[0300] (6433) -3 (R) OH-nC9CO-D-4N02Phe-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Leu-L-Phe-L-Dab-L-Dab-L-Leu];

[0301] (6441) -3 (R) OH-nC9CO-D-Trp-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu];

[0302] (6442) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dap-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu];

[0303] (6443) -3 (R) OH-nC9CO-D-Orn-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu];

[0304] (6444) -3 (R) OH-nC9CO-D-4NH2Phe-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu];

- [0305] (6445) -3 (R) OH-nC9CO-D-3PyPhe-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu];
- [0306] (6446) -3 (R) OH-nC9CO-Gly-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu];
- [0307] (6447) -3 (R) OH-nC9CO-D-Asn-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu];
- [0308] (6448) -3 (R) OH-nC9CO-D-4NO2Phe-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu];
- [0309] (6508) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Arg];
- [0310] (6509) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Trp];
- [0311] (6510) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Ser];
- [0312] (6511) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Tyr];
- [0313] (6512) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Glu];
- [0314] (6513) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Asp];
- [0315] (6514) -8OH-nC7CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Leu-L-Phe-L-Dab-L-Dab-L-Leu];
- [0316] (6515) -3,7-dimethyloctanoic acid-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Leu-L-Phe-L-Dab-L-Dab-L-Leu];
- [0317] (6516) -1-heptylpiperidine-4-carboxylic acid-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Leu-L-Phe-L-Dab-L-Dab-L-Leu];
- [0318] (6517) -3Phe4-PyCO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Leu-L-Phe-L-Dab-L-Dab-L-Leu];
- [0319] (6518) -Ph-4-PhCO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Leu-L-Phe-L-Dab-L-Dab-L-Leu];
- [0320] (6519) -Ph-4-OPhCO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Leu-L-Phe-L-Dab-L-Dab-L-Leu];
- [0321] (6520) -4-(pentyloxy) benzoic acid-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Leu-L-Phe-L-Dab-L-Dab-L-Leu];
- [0322] (6521) -4-phenoxybutanoic acid-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Leu-L-Phe-L-Dab-L-Dab-L-Leu];
- [0323] (6522) -8OH-nC7CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu];
- [0324] (6523) -3,7-dimethyloctanoic acid-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-

Dab-L-Dab-L-Leu];

[0325] (6524) -1-heptylpiperidine-4-carboxylic acid-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu];

[0326] (6525) -3Phe4-PyCO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu];

[0327] (6526) -Ph-4-PhCO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu];

[0328] (6527) -Ph-4-OPhCO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu];

[0329] (6528) -4-(pentyloxy) benzoic acid-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu];

[0330] (6529) -4-phenoxybutanoic acid-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu];

[0331] (6653) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab (L-Arg) -L-Leu];

[0332] (6654) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab (L-Arg) -L-Dab-L-Leu];

[0333] (6655) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab (L-Arg) -D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu];

[0334] (6656) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab (L-Arg) -L-Dab-L-Thr];

[0335] (6657) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab (L-Arg) -D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Thr];

[0336] (6658) -3 (R) OH-nC9CO-L-Dab-cyc [D-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu];

[0337] (6660) -3 (R) OH-nC9CO-L-Dab-cyc [D-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Ala-L-Dab-L-Dab-L-Leu];

[0338] (6661) -3 (R) OH-nC9CO-L-Dab-cyc [D-Dab-L-Dab-D-Bip-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu];

[0339] (7037) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dab-cyc [L-Dab-D-Dab-L-Dab-D-Leu-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu];

[0340] (7038) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dab-cyc [L-Dab-D-Dab-L-Dab-D-Leu-L-Phe-L-Dab-L-Dab-L-Leu];

[0341] (7039) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dab-cyc [L-Dab-D-Dab-L-Dab-L-Leu-D-Phe-L-Dab-L-Dab-L-Leu];

[0342] (7040) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dab-cyc [L-Dab-D-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu];

[0343] (8099) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Ala (cycloprop) -L-Dab-L-Dab-L-Trp];

- [0344] (8101) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Ala (cyclohexyl)-L-Dab-L-Dab-L-Trp];
- [0345] (8103) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-indanylgly-L-Dab-L-Dab-L-Trp];
- [0346] (8105) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-L-Dab-D-Phe (4-CN) -L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Trp];
- [0347] (8109) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-L-Dab-D-Ala (3,3'-diphenyl) -L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Trp];
- [0348] (8113) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-L-Dab-D-Ala (2-Na) -L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Trp];
- [0349] (8119) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-L-Dab-D-Phe (4-F) -L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Trp];
- [0350] (8127) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-L-Dab-D-Trp-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Trp];
- [0351] (8129) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-L-Dab-D-hPhe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Trp];
- [0352] (8634) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Arg-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu];
- [0353] (8635) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-4NH₂Phe-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu];
- [0354] (8636) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dab-cyc [L-Dab-azaDAB-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu];
- [0355] (8638) -3 (R) OH-nC9CO-L-Dab-cyc [L-Dab-L-DAB-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu];
- [0356] (8639) -3 (R) OH-nC9CO-azaDab-cyc [L-Dab-L-DAB-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu];
- [0357] (8640) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-DAB-L-Phe-D-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu];
- [0358] (8641) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-DAB-D-Phe-L-Leu-azaDab-L-Dab-L-Leu];
- [0359] (8642) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-DAB-D-Phe-L-Leu-L-4NH₂Phe-L-Dab-L-Leu];
- [0360] (8643) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-DAB-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Arg-L-Leu];
- [0361] (8644) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-DAB-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-4NH₂Phe-L-Leu];
- [0362] (8733) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-DAB-D-Phe-L-Leu-L-Arg-L-Dab-L-Leu];
- [0363] (8782) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-DAB-D-Phe-L-Leu-L-Dab-azaDab-L-

Leu];

[0364] (8803) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-DAB-D-Phe-azaLeu-L-Dab-L-Dab-L-Leu];

[0365] (8826) -nC10-3 (R) OH-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-indanylglyl-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Trp];

[0366] (8832) -nC10-3 (R) OH-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-2-NaphthylAla-L-Dab-L-Dab-L-Trp];

[0367] (8834) -nC10-3 (R) OH-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-hPhe-L-Dab-L-Dab-L-Trp];

[0368] (8884) -nC10-3 (R) OH-D-Arg-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Trp];

[0369] (8886) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dap-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Trp];

[0370] (8887) -nC7CO-D-Dap-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Trp];

[0371] (8888) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dap-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-indanylglyl-L-Lys-L-Arg-L-Trp];

[0372] (8890) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dap-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-indanylglyl-L-Arg-L-Lys-L-Trp];

[0373] (8892) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dap-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Bip-L-tert-Leu-L-Lys-L-Arg-L-Trp];

[0374] (8896) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dap-cyc [L-Dab-L-Dab-D-indanylglyl-L-Leu-L-Lys-L-Arg-L-Trp];

[0375] (8897) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dap-cyc [L-Dab-L-Dab-D-indanylglyl-L-indanylglyl-L-Dab-L-Dab-L-Trp];

[0376] (8898) -nC7CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-indanylglyl-L-Dab-L-Dab-L-Trp];

[0377] (8899) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Chg-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Trp];

[0378] (8900) -nC7CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-indanylglyl-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Trp];

[0379] (8901) -nC7CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Trp];

[0380] (8906) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Ala (4py)];

[0381] (8907) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Ala (3py)];

[0382] (8908) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Ala (2Naphthyl)];

[0383] (8909) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Ala (1Naphthyl)];

- [0384] (8910) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Ala (Bth)] ;
- [0385] (8911) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-His] ;
- [0386] (8912) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-indanylgly] ;
- [0387] (8913) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-hPhe] ;
- [0388] (8914) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe (3-Cl) -L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Trp] ;
- [0389] (8942) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-azaPhe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Trp] ;
- [0390] (8976) -nC7CO-D-Dap-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu] ;
- [0391] (8977) -nC10-3 (R) OH-D-Dap- [L-Dab-L-Dab-D-Leu-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu] ;
- [0392] (8978) -nC7CO-D-Dap-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Leu-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu] ;
- [0393] (8980) -Ac-D-Dap-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu] ;
- [0394] (8981) -Ac-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Trp] ;
- [0395] (9032) -nC8CO-L-Dab-L-Thr-L-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Trp] .
- [0396] (9188) -2-ClPh-NHCO-D-Dap-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab] ;
- [0397] (9189) -4- (1-Ph-pyridinone) -D-Dap-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab] ;
- [0398] (9190) -nC6CO-D-Dap-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu] ;
- [0399] (9191) -nC8CO-D-Dap-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu] ;
- [0400] (9192) -nC9CO-D-Dap-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu] ;
- [0401] (9193) -3 (R) -OH-nC9CO-D-Dap-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Ser-L-Dab-L-Leu] ;
- [0402] (9194) -3 (R) -OH-nC9CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-L-Leu-D-Phe-L-Dab-L-Dab-L-Leu] ;
- [0403] (9289) -3 (R) OH-nC9CO-D-Ddab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-phe-L-Thr-L-Dab-L-Dab-L-Leu] ;
- [0404] (9290) -6Me-nC6CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu] ;
- [0405] (9291) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dap-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Val-L-Dab-L-Dab-L-Leu] ;
- [0406] (9292) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dap-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Abu-L-Dab-L-Dab-L-Leu] ;
- [0407] (9293) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dap-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-NorVal-L-Dab-L-Dab-L-Leu] ;

[0408] (9294) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dap-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-NorLeu-L-Dab-L-Dab-L-Leu];

[0409] (9295) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dap-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Thr-L-Dab-L-Dab-L-Leu];

[0410] (9296) -nC10CO-D-Dap-cyc [L-Dab-L-Dab-D-phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu];

[0411] (9297) -nC11CO-D-Dap-cyc [L-Dab-L-Dab-D-phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu];

[0412] (9416) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-(aza-Leu)]; and

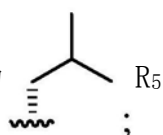
[0413] (9417) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dab-cyc [(aza-Dab) -L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu].

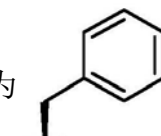
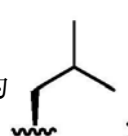
[0414] 在一个实施方案中, 式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If) 和/或 (II) 的化合物选自由如下各项组成的组:

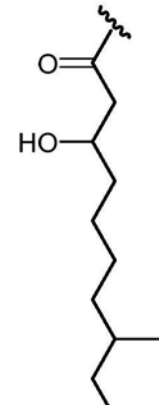
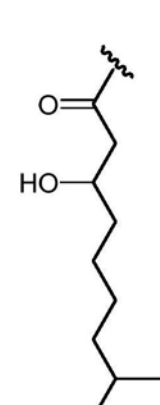
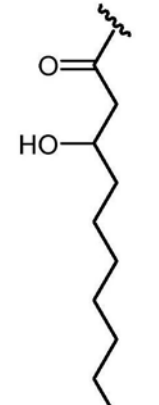
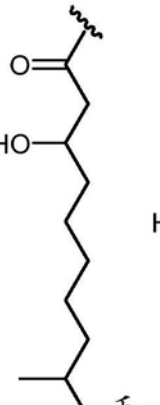
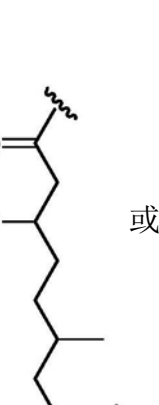
[0415] (6442) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dap-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu];

[0416] (8980) -Ac-D-Dap-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu]; and

[0417] (8981) -Ac-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Trp];

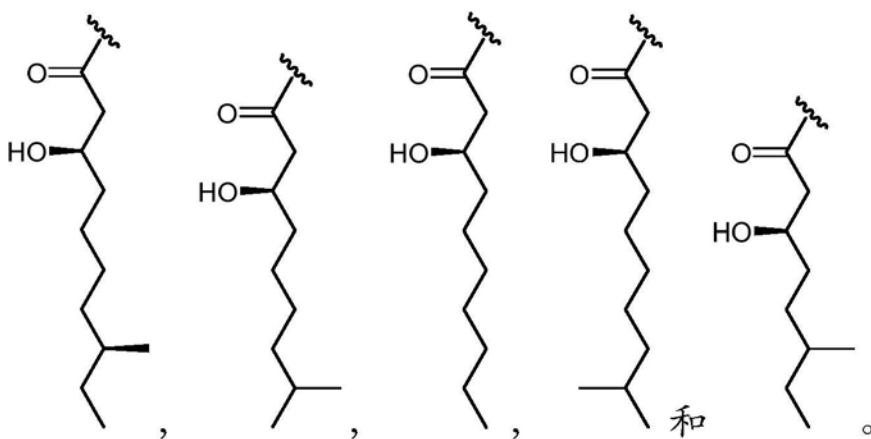
[0418] 在一个实施方案中, 第一方面的化合物不选自这样的化合物, 其中R₄为  ;

为  ; R₈为  ; 且Z选自由如下各项组成的组:

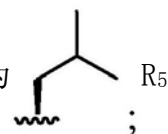
[0419]  ,  ,  ,  和  ;

[0420] 优选地, Z选自由如下各项组成的组:

[0421]

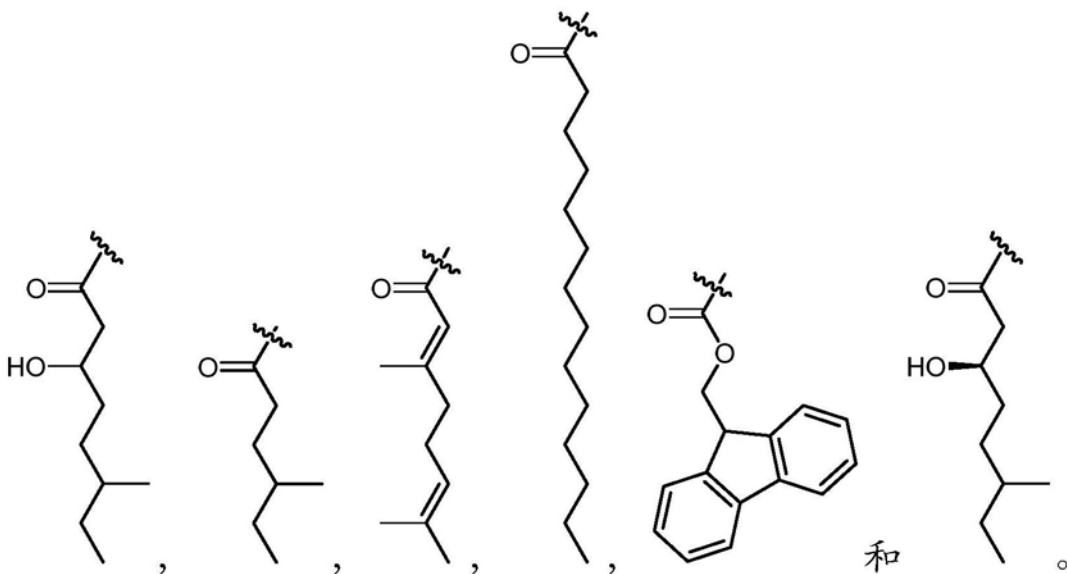


[0422] 在一个实施方案中,第一方面的化合物不选自这样的化合物,其中R₄为

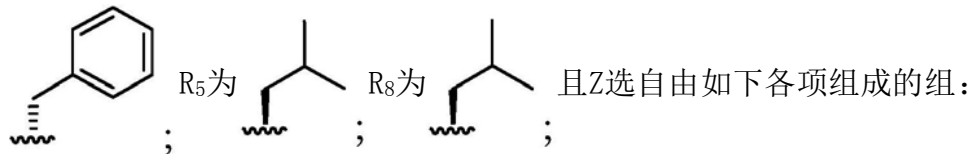


为 R₈为 且Z选自由如下各项组成的组:

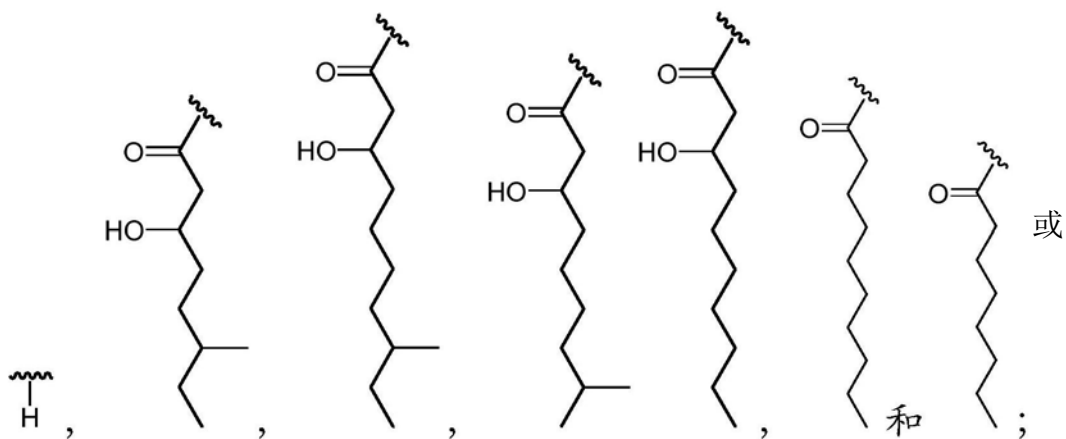
[0423]



[0424] 在另一个实施方案中,第一方面的化合物不选自这样的化合物,其中R₄为

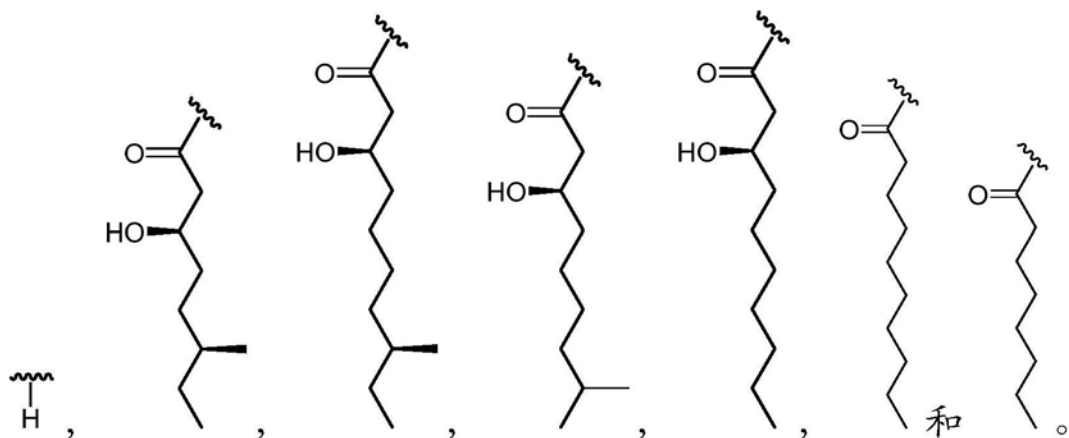
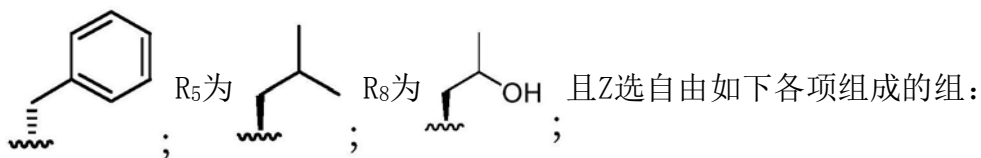


[0425]

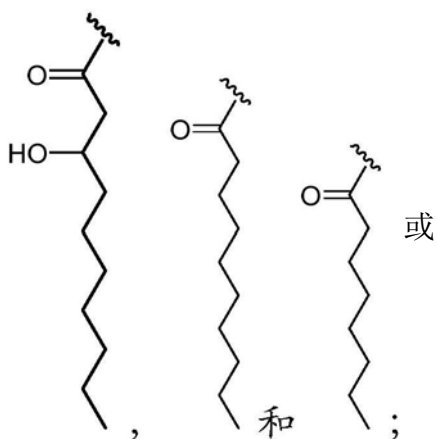


[0426] 优选地,Z选自由如下各项组成的组:

[0427]

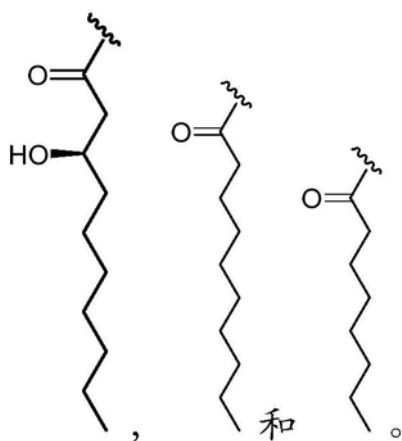
[0428] 在另一个实施方案中,第一方面的化合物不选自这样的化合物,其中R₄为

[0429]

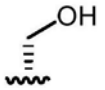


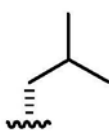
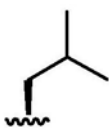
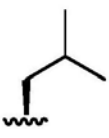
[0430] 优选地,Z选自由如下各项组成的组:

[0431]



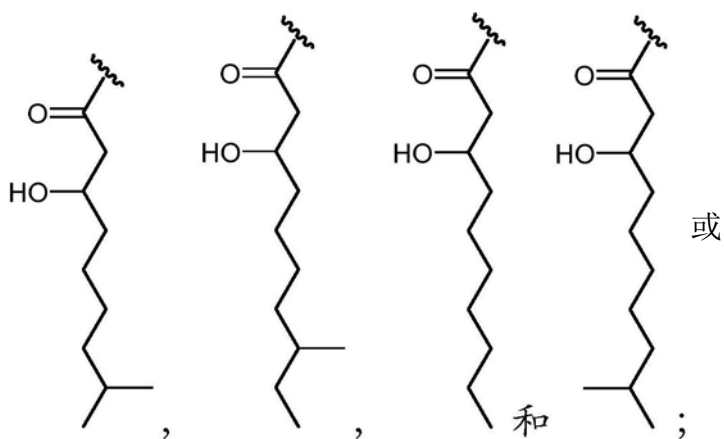
[0432]

在另一个实施方案中,第一方面的化合物不选自这样的化合物,其中R₁为  ;

R₄为R₅为R₈为

且Z选自由如下各项组成的组:

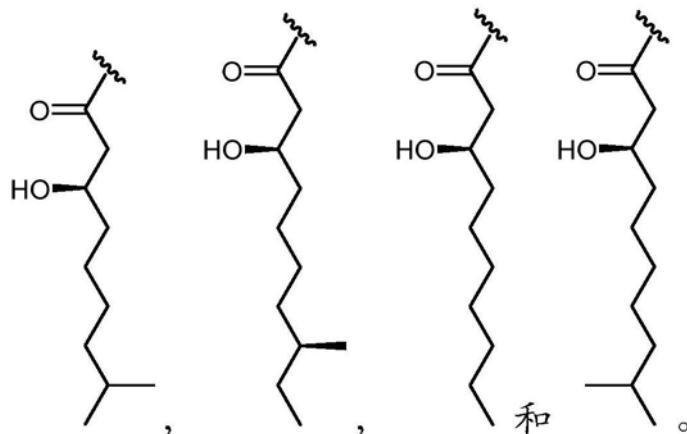
[0433]



[0434]

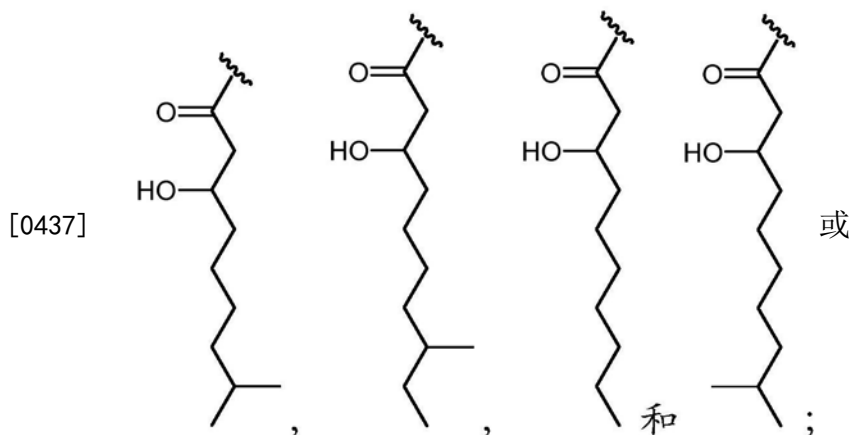
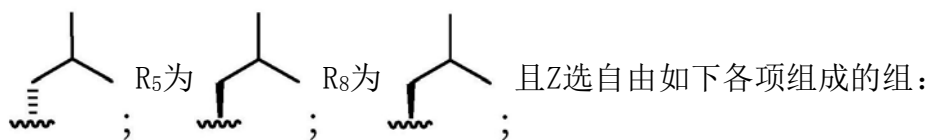
优选地,Z选自由如下各项组成的组:

[0435]

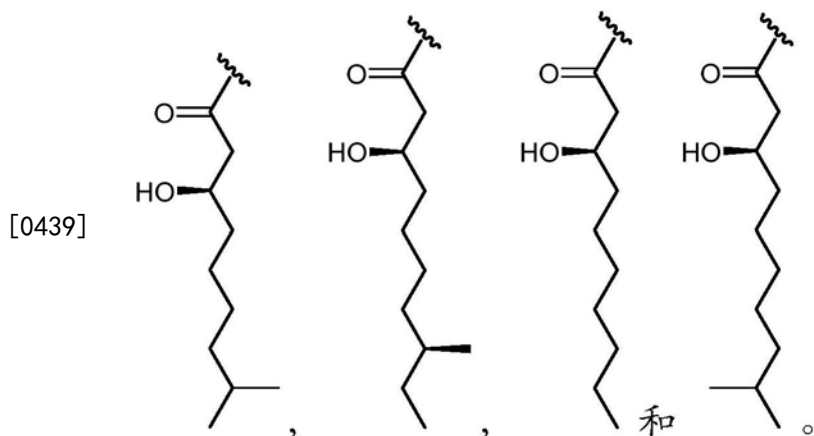


[0436]

在另一个实施方案中,第一方面的化合物不选自这样的化合物,其中R₄为

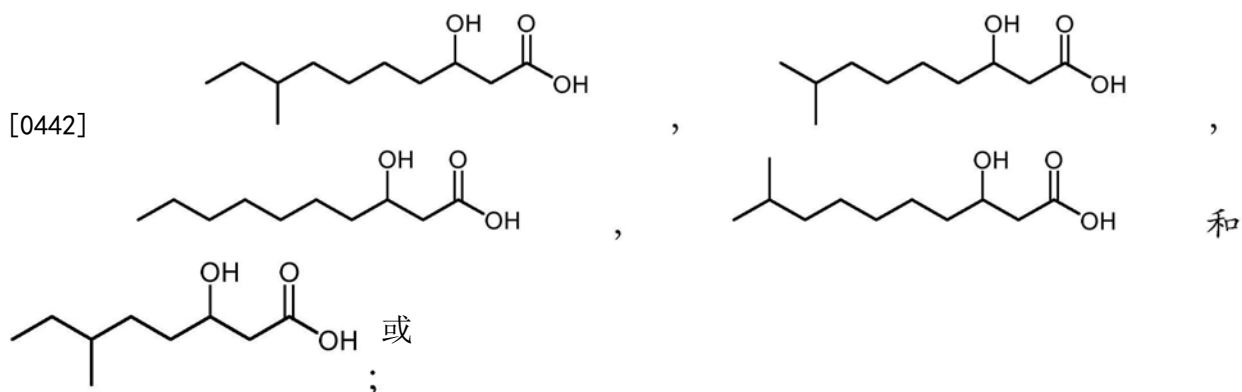


[0438] 优选地,Z选自由如下各项组成的组:

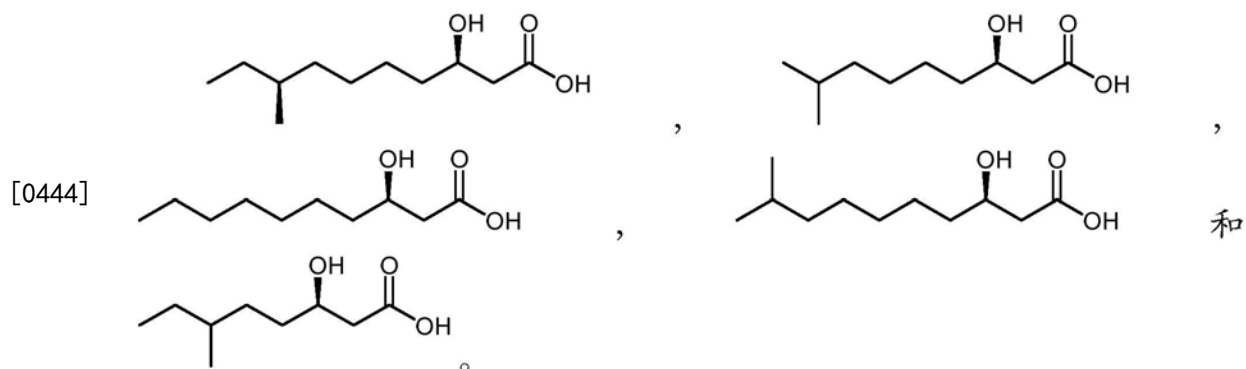


[0440] 在一个实施方案中,第一方面的化合物不选自其中R₁₀为氢的化合物。

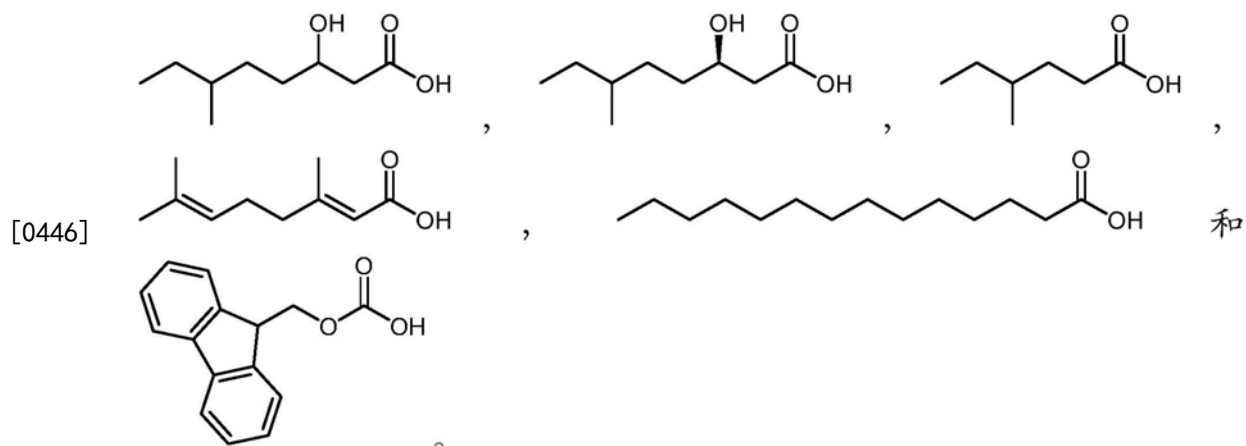
[0441] 在一个实施方案中,式(II)的化合物不选自这样的化合物,其中AA₄为D-Leu,AA₅为L-Phe,AA₈为L-Leu,且T衍生自羧酸,其选自由如下各项组成的组:



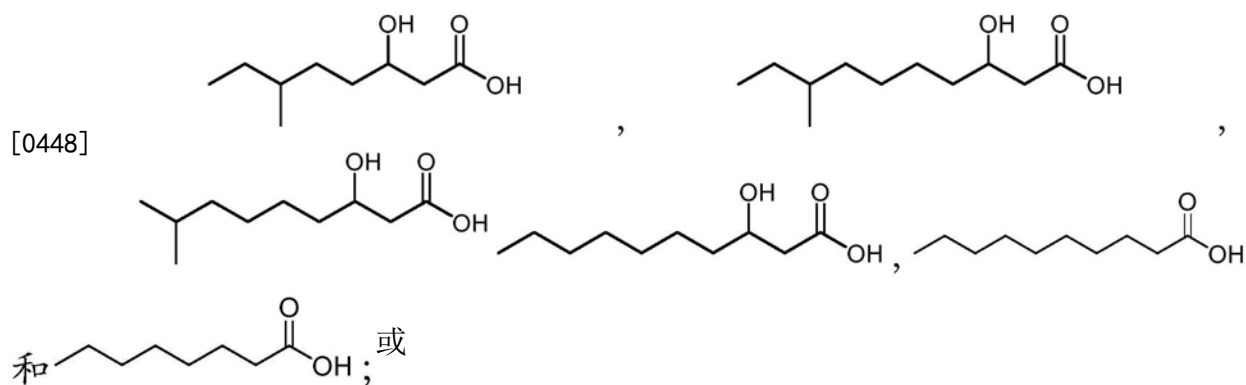
[0443] 优选地,T衍生自羧酸,其选自由如下各项组成的组:



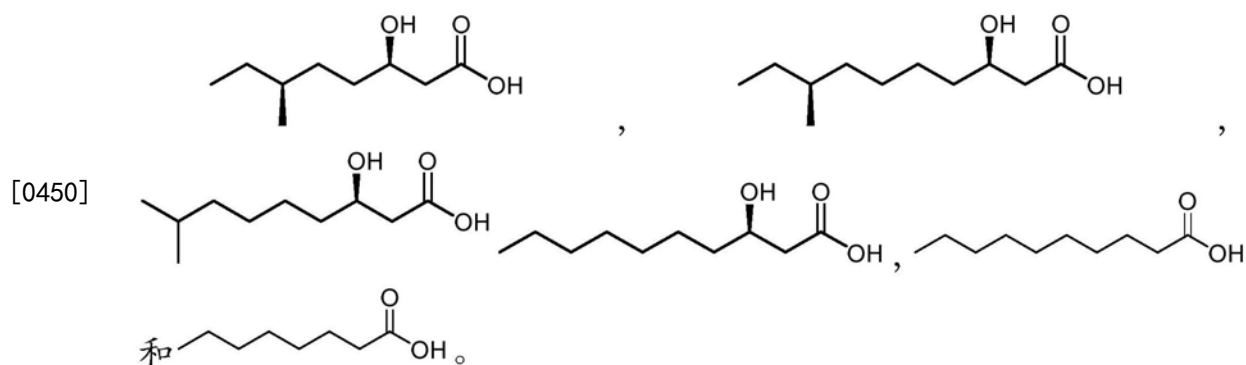
[0445] 在一个实施方案中,式(II)的化合物不选自这样的化合物,其中AA4为L-Leu,AA5为D-Phe,AA8为L-Leu,且T衍生自羧酸,其选自



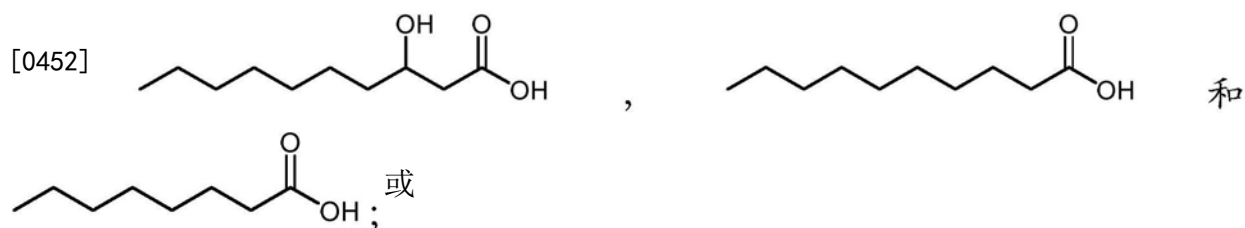
[0447] 在一个实施方案中,式(II)的化合物不选自这样的化合物,其中AA4为D-Phe,AA5为L-Leu,AA8为L-Leu;且T为氢或衍生自羧酸,其选自由如下各项组成的组:



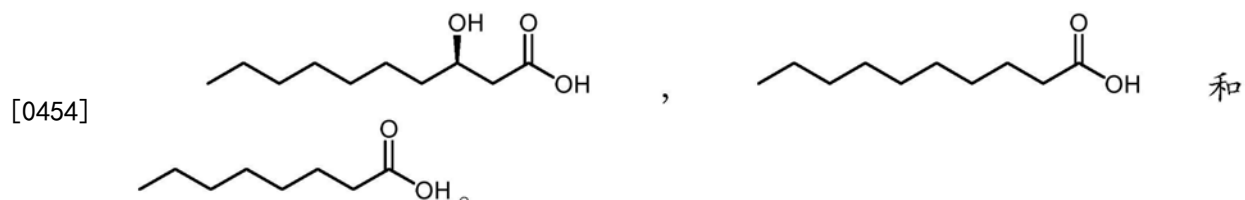
[0449] 优选地,T衍生自羧酸,其选自由如下各项组成的组:



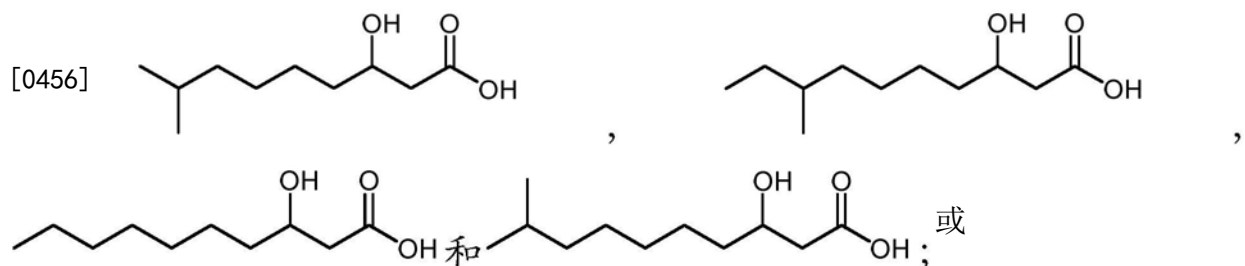
[0451] 在一个实施方案中,式(II)的化合物不选自这样的化合物,其中AA4为D-Phe,AA5为L-Leu,AA8为L-Thr;且T衍生自羧酸,其选自由如下各项组成的组:



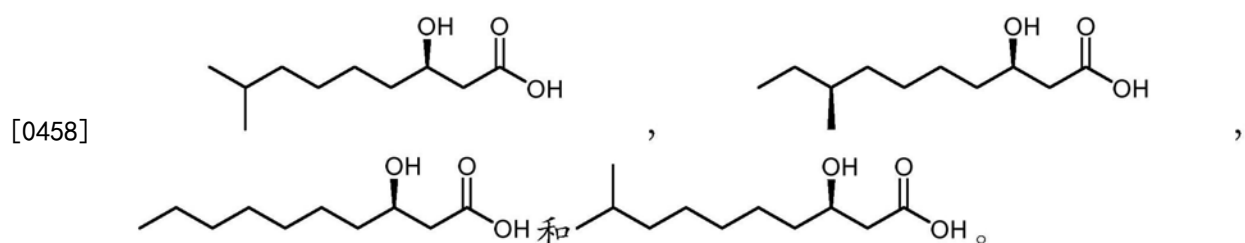
[0453] 优选地,T衍生自羧酸,其选自由如下各项组成的组:



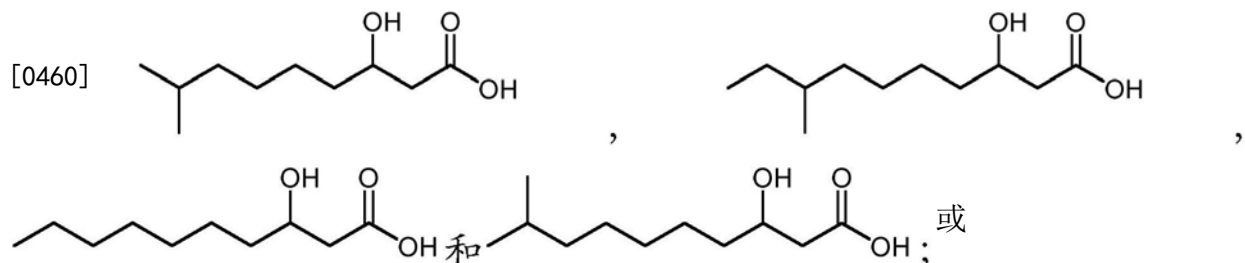
[0455] 在一个实施方案中,式(II)的化合物不选自这样的化合物,其中AA1为D-Ser,AA4为D-Leu,AA5为L-Leu,AA8为L-Leu;且T衍生自羧酸,其选自由如下各项组成的组:



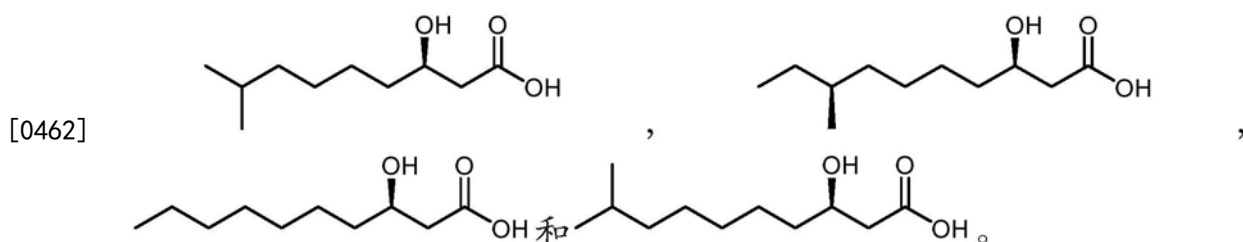
[0457] 优选地,T衍生自羧酸,其选自由如下各项组成的组:



[0459] 在一个实施方案中,式(II)的化合物不选自这样的化合物,其中AA4为D-Leu,AA5为L-Leu,AA8为L-Leu;且T衍生自羧酸,其选自由如下各项组成的组:



[0461] 优选地,T衍生自羧酸,其选自由如下各项组成的组:



[0463] 在一个实施方案中,式(II)的化合物不选自这样的化合物,其中T为氢或衍生自甲酸、异氰酸、氯甲酸、磺酰卤化氢或甲醛,

[0464] 为便于描述,下文式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)和/或(II)的化合物不选自以氨基酸序列描述的下列化合物:

[0465] (A1) -aC11-3OH-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Leu-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu]

[0466] (A2) -iC10-3OH-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Leu-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu]

[0467] (A3) -nC10-3OH-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Leu-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu]

[0468] (A4) -iC11-3OH-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Leu-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu]

[0469] (B1) -aC11-3OH-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Leu-L-Phe-L-Dab-L-Dab-L-Leu]

[0470] (B2) -iC10-3OH-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Leu-L-Phe-L-Dab-L-Dab-L-Leu]

[0471] (B3) -nC10-3OH-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Leu-L-Phe-L-Dab-L-Dab-L-Leu]

[0472] (B4) -iC11-3OH-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Leu-L-Phe-L-Dab-L-Dab-L-Leu]

[0473] (XYZ) -aC9-3OH-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Leu-L-Phe-L-Dab-L-Dab-L-Leu]

[0474] (B5) -aC9-3OH-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-L-Leu-D-Phe-L-Dab-L-Dab-L-Leu]

[0475] (C0) -H-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu]

[0476] (C1) -aC9-3OH-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu]

[0477] (C2) -aC11-3OH-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu]

[0478] (C3) -iC10-3OH-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu]

[0479] (C4) -nC10-3OH-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu]

[0480] (D1) -aC11-3OH-D-Ser-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Leu-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu]

[0481] (D2) -iC10-3OH-D-Ser-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Leu-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu]

[0482] (D3) -nC10-3OH-D-Ser-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Leu-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu]

[0483] (D4) -iC11-3OH-D-Ser-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Leu-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu]

[0484] (5387) -3 (R) OH-nC9CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Thr];

[0485] (FADDI-115) -nC9CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu];

[0486] (FADDI-116) -nC9CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Thr];

[0487] (FADDI-117) -nC7CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu];

[0488] (FADDI-118) -nC7CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Thr];

[0489] (JMC-12) -Fmoc-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-L-Leu-D-Phe-L-Dab-L-Dab-L-Leu]

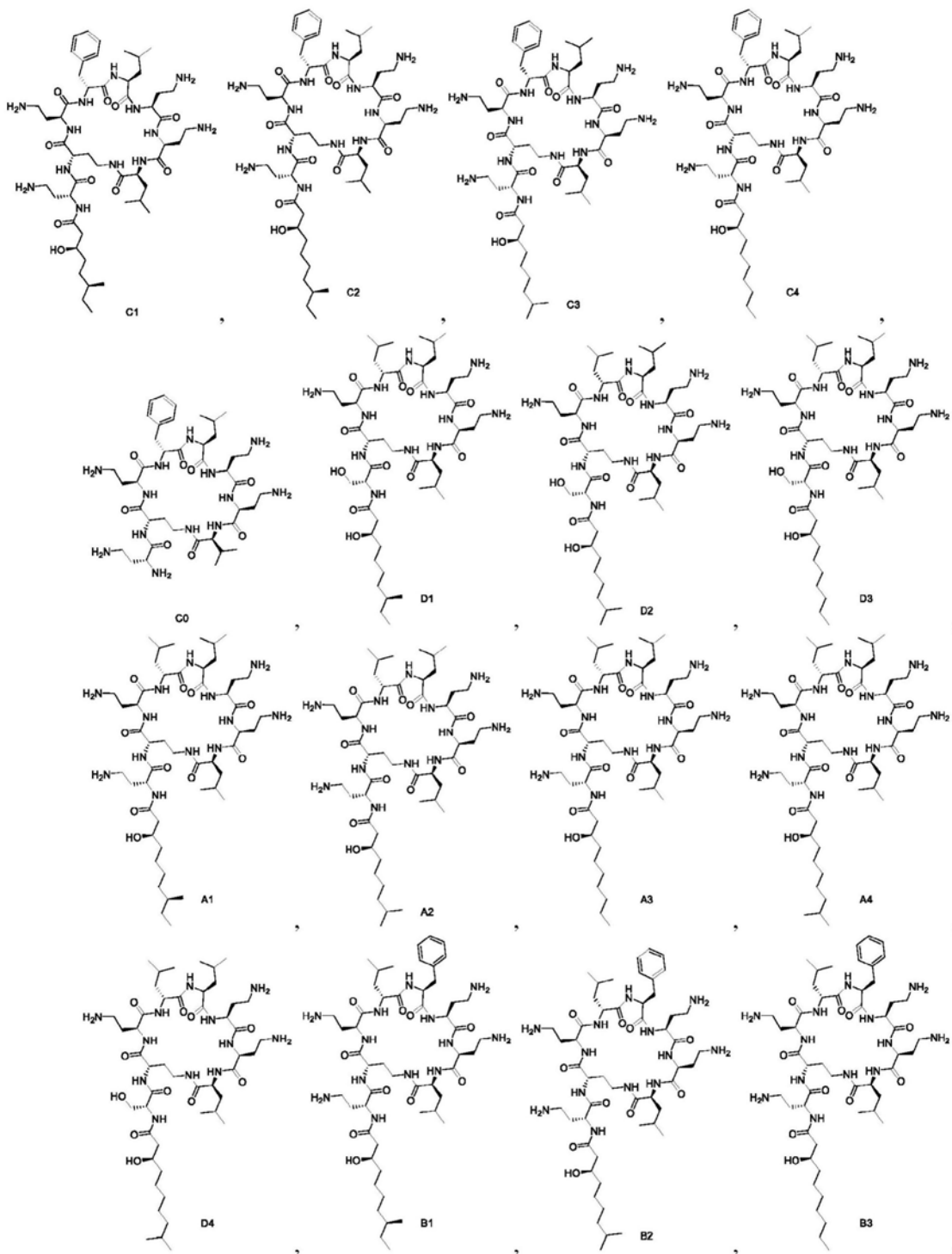
[0490] (JMC-13) -4Me-nC5CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-L-Leu-D-Phe-L-Dab-L-Dab-L-Leu]

[0491] (JMC-14) -geranyl-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-L-Leu-D-Phe-L-Dab-L-Dab-L-Leu]

[0492] (JMC-15) -nC13CO-D-Dab-cyc [L-Dab-L-Dab-L-Leu-D-Phe-L-Dab-L-Dab-L-Leu]

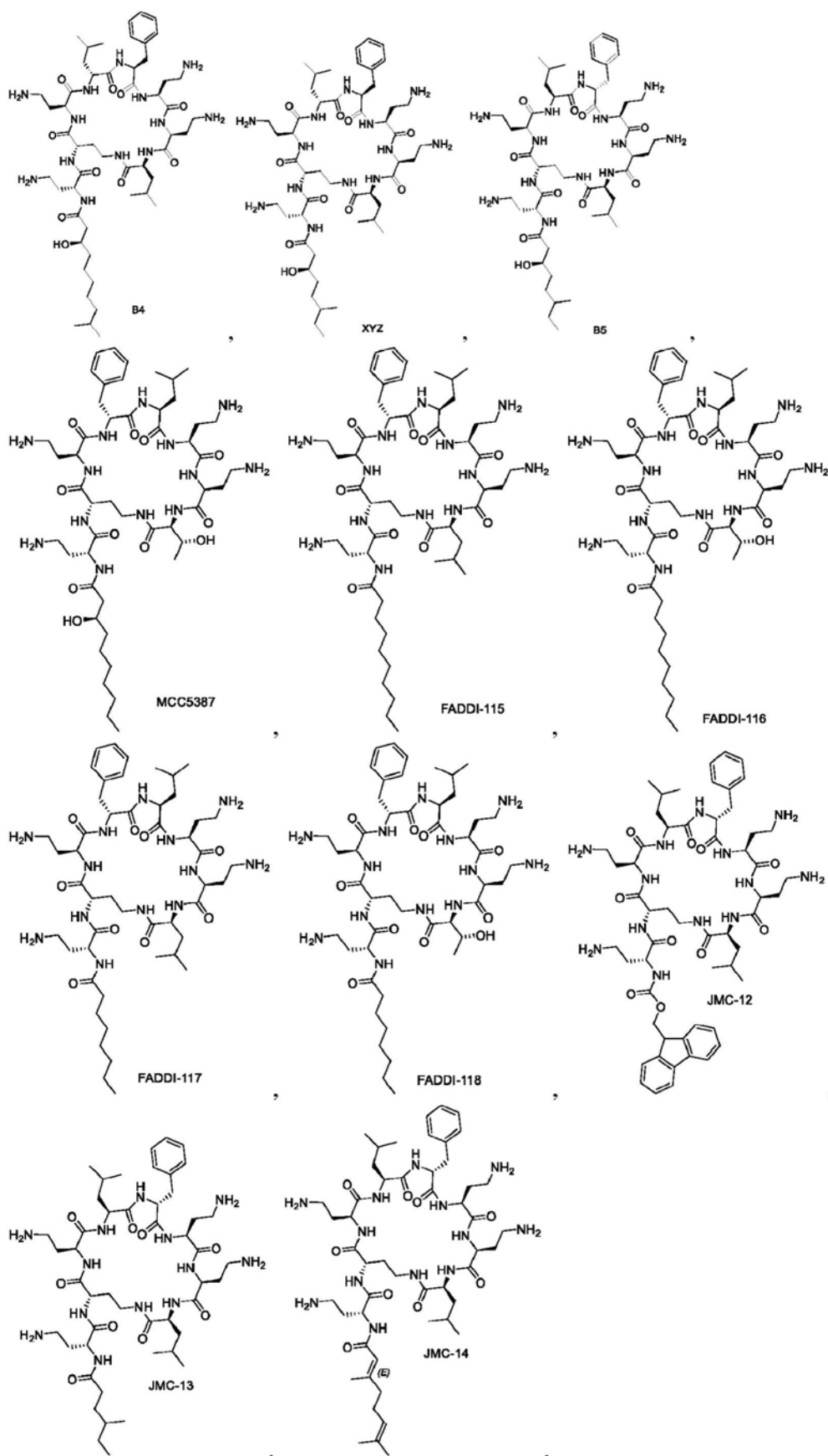
[0493] (JMC-16) -4Me-nC5CO-D-Lys-cyc [L-Lys-L-Lys-L-Leu-D-Phe-L-Dab-L-Dab-L-Leu]

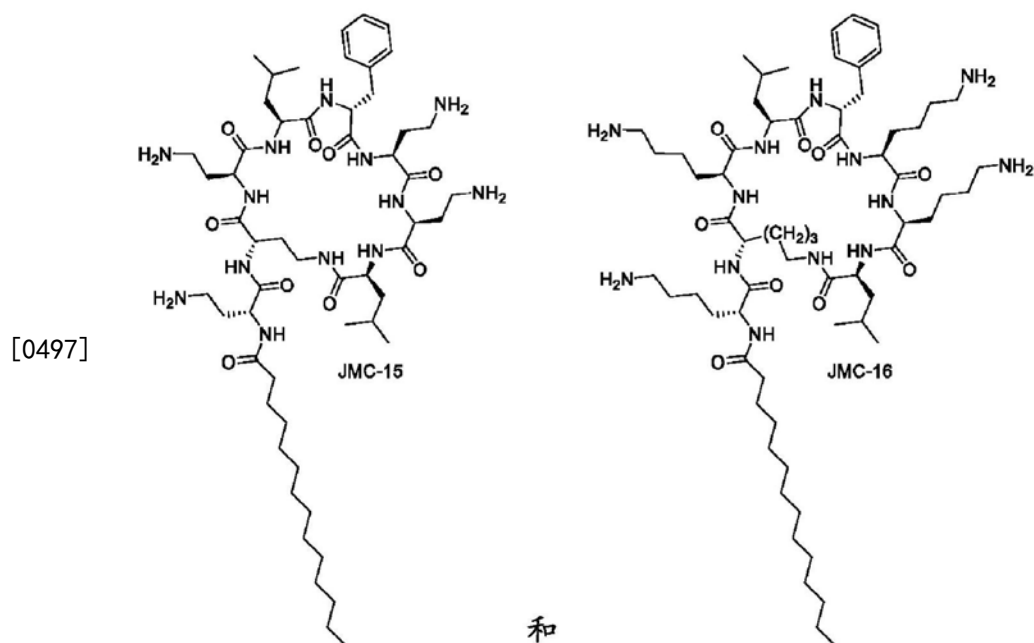
[0494] 在一个实施方案中,式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)和(II)的化合物不是选自如下各项组成的组的化合物:



[0495]

[0496]





[0498] 式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)和(II)的化合物可以显示为有效的肽类抗生素。实验部分中提供的数据支持这一观点。基于对某些细胞的活性,式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)和(II)的一些化合物已经在预期的肾毒性方面显示出优良的特性。这些细胞的非限制性实例包括新鲜分离的人近端肾小管上皮肾细胞、HK2(LDH)、HEK293和HepG2细胞。另外,当与多黏菌素B和多黏菌素E比较时,式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)和(II)的某些化合物已经显示出对多黏菌素耐药性细菌的优良最低抑制浓度(MIC)值。

[0499] 另外,式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)和(II)的化合物可以展示出对革兰氏阳性菌和/或革兰氏阴性菌的抑制和/或杀菌活性。除此之外,这些化合物还可以展示出针对酵母、真菌和原生动物的这种活性。

[0500] 本化合物的一个优势在于当与八肽霉素C4、多黏菌素B和多黏菌素E的任意一种或多种相比时,它们可以显示出改善的稳定性、针对多黏菌素耐药性细菌改善的功效、更低的肾毒性和更低的细胞毒性。

[0501] 在本发明的一些实施方案中,提供第一方面的化合物的治疗上无活性的前药。

[0502] 前药是当施用于哺乳动物时可全部或部分转化为本发明化合物的化合物。在大部分实施方案中,前药是药理学惰性的化学衍生物,其可以在体内转化为活性药物分子以发挥治疗作用。本说明书所述的任何化合物均可作为前药施用,以增加化合物的活性、生物利用度或稳定性,否则就是改变化合物的性质。前药的典型实例包括在活性化合物的功能部分上具有生物学不稳定的保护基的化合物。前药包括,但不限于可以被氧化、还原、胺化、脱氨、羟基化、脱羟基化、水解、脱水、烷基化,脱烷基化、酰化、脱酰化、磷酸化和/或去磷酸化产生活性化合物的化合物。

[0503] 许多前药配体是已知的。通常,化合物(例如游离胺或羧酸残基)的一个或多个杂原子的烷基化、酰化或其他亲脂性修饰可能会降低极性,并允许该化合物进入细胞。可以替代游离胺和/或羧酸部分上的一个或多个氢原子的取代基的实例包括,但不限于以下基团:

芳基;类固醇;碳水化合物(包括糖);1,2-二烷基甘油;醇;酰基(包括低级酰基);烷基(包括低级烷基);磺酸酯(包括烷基或芳基烷基磺酰基,例如甲磺基和苄基,其中苯基任选地被一个或多个本说明书给出的芳基定义中提多供的更取代取代);任选取代的芳基磺酰基;脂质(包括磷脂);磷脂酰胆碱;磷酸胆碱;氨基酸残基或衍生物;氨基酸酰基残基或衍生物;肽;胆固醇;或在体内施用时可得到游离胺的其他药学上可接受的离去基。这些部分中的任何一种都可以与所公开的活性剂结合使用以达到期望的效果。这些化合物的优选前药为,其中碱性胺/胍基被前药掩蔽以减少总正电荷。非限制性实例为甲磺酸酯基,其在前药中用于黏菌素甲磺酸盐(多黏菌素E甲磺酸钠)。参照Prodrugs,Challenges and Rewards Parts 1 and 2,Stella,V.,Borchardt,R.,Hageman,M.,Oliyai,R.,Maag,H.,Tilley,J.(Eds.)Springer-Verlag New York,其提供了根据本发明可能有用的前药的非限制性实例。

[0504] 在一些实施方案中,提供了具有一个或多个手性中心的化合物。尽管本发明化合物的外消旋混合物可以为活性、选择性和生物可利用的,但是也关注分离的异构体。

[0505] 本领域已知用于制备旋光形式和测定活性的各种方法。这类方法包括本说明书所述的标准测试和本领域众所周知的另外的类似测试。可以用于得到本发明化合物的光学异构体的方法的实例包括如下:

[0506] i) 晶体的物理分离,由此手动分离单个对映异构体的宏观晶体。当存在分离的对映异构体的晶体(即材料为集成物)且晶体在视觉上明显不同时,该技术尤其适用;

[0507] ii) 同时结晶,由此各个对映异构体从外消旋体溶液中分别结晶出来,只有当后者为固态的团块时才可能;

[0508] iii) 酶拆分,由此通过对映异构体与酶的不同反应速率,使外消旋体部分或完全分离;

[0509] iv) 酶促不对称合成,即一种合成技术,其中该合成的至少一个步骤使用酶促反应得到期望的对映体的对映体纯或富集的合成前体;

[0510] v) 化学不对称合成,在产物中产生不对称(即手性)条件下由非手性前体合成期望的对映异构体,其可以使用手性催化剂或手性助剂来实现;

[0511] vi) 非对映异构体分离,其中使外消旋化合物与对映体纯的试剂(手性助剂)反应,这将单个对映体转化为非对映异构体。然后通过色谱或根据它们目前具有的更明显的结构差异分离得到的非对映异构体,且随后除去手性助剂以获得期望的对映异构体;

[0512] vii) 一级和二级不对称转化,其中来自外消旋体的非对映异构体平衡至得到在来自期望的对映异构体的非对映异构体溶液中占优势,或非对映异构体者从期望的对映异构体优先结晶扰乱了这种平衡,使得最终通常所有物质从期望的对映异构体转变为结晶非对映异构体。然后从非对映体中释放出期望的对映体;

[0513] viii) 动力学拆分,其包含在动力学条件下,通过对映异构体与手性、非外消旋试剂或催化剂的不等反应速率部分或完全拆分外消旋体(或进一步拆分部分拆分的化合物);

[0514] ix) 由非外消旋前体的对映体特异性合成,由此从非手性原料获得期望的对映体,并且在合成过程中立体化学完整性没有受到影响或仅受到最小影响;

[0515] x) 手性液相色谱法,其中外消旋体的对映异构体由于其与固定相的差别相互作用而在液体流动相中分离。固定相可以由手性材料制成,或者流动相可以包含其他手性材料

以引发不同的相互作用；

[0516] xi) 手性气相色谱法,其中外消旋体挥发,且对映异构体通过它们的气相流动相中的差别相互作用而用包含固定的非外消旋手性吸附剂相的柱分离；

[0517] xii) 用手性溶剂萃取,其中通过将一种对映体优先溶解在特定的手性溶剂中来分离对映体;以及

[0518] xiii) 跨手性膜转运,其中使外消旋体与薄膜屏障接触。所述屏障典型地分离两种可混溶的流体,其中一种包含外消旋体,并且驱动力例如浓度或压力差导致优先通过膜屏障转运。分离是由于膜的非外消旋手性的结果,其仅使外消旋体的一种对映异构体通过。

[0519] 第一方面的化合物可以包含手性中心,其可为(R)或(S)构型中的任一个或可以包含其混合物。因此,如果适合,本发明还包括单独或以任何比例混合的本说明书所述化合物的立体异构体。立体异构体可以包括,但不限于对映异构体、非对映异构体。外消旋混合物及其组合。可以通过使对映体原料反应或通过分离本发明化合物和前药的异构体的常规技术来制备和分离此类立体异构体。异构体可以包括几何异构体。几何异构体的实例包括,但不限于跨双键的顺式异构体或反式异构体。在本发明的化合物中还可以考虑其他异构体。这些异构体可以纯形式使用或与本说明书所述化合物的其他异构体混合物的形式使用。

[0520] 所述的化合物可以任选地以非对映异构体富集的组合物形式提供,例如非对映异构体的混合物,其中一种非对映异构体过量存在,特别是95%或以上、96%或以上、97%或以上、98%或以上或99%或以上包括100%的程度。

[0521] 本说明书中所用的术语(R)、(S)、(R,R)、(S,S)、(R,S)和(S,R)意指所述组合物包含相对于其他异构体更大比例的所命名化合物的异构体。本领域技术人员将理解,该描述可以扩展到具有两个以上手性中心的化合物。在这方面,根据 R_1 - R_8 和Z部分的不同,第一方面的化合物可具有大于2、3、4、5、6、7和8个手性中心。在一个优选的实施方案中,这些术语表示该组合物包含至少90%重量的所命名的异构体和10%重量或更少的一种或多种其他异构体;或更优选地,约95%重量的所命名的异构体和5%或以下的一种或多种另外的异构体。在一些实施方案中,该组合物可以包含至少99%重量的命名化合物和1%或以下重量的一种或多种另外的异构体,或可以包含100%重量的所命名的异构体和0%重量的一种或多种另外的异构体。这些百分比基于存在于组合物中的本发明化合物的总重。

[0522] 第一方面的化合物本身可以被使用,也可以适当地以药学上可接受的酯、酰胺、盐、溶剂化物、前药或异构体的形式使用。例如,该化合物可以以药学上可接受的盐形式提供。如果使用,则药物化合物的盐应是药理学和药学上可接受的,但是非药学上可接受的盐可以便利地用于制备游离的活性化合物或其药学可接受的盐,并且不排除在本发明的范围之外。可以使用文献中详述的标准方法通过使药物与有机或无机酸反应来制备这种药理学和药学上可接受的盐。

[0523] 根据本发明有用的化合物的药学上可接受的盐的实例包括酸加成盐。然而,非药学上可接受的酸的盐可用于例如化合物的制备和纯化。根据本发明的适合的酸加成盐包括有机酸和无机酸。优选的盐包括由盐酸,氢溴酸,硫酸,磷酸,柠檬酸,酒石酸,乳酸,丙酮酸,乙酸,琥珀酸,富马酸,马来酸,草酰乙酸,甲磺酸,乙磺酸,对甲苯磺酸,苯磺酸和羟乙磺酸形成的那些盐。其他有用的酸加成盐包括丙酸,乙醇酸,草酸,苹果酸,丙二酸,苯甲酸,肉桂酸,扁桃酸,水杨酸等。药学上可接受的盐的特定实例包括,但不限于硫酸盐,焦硫酸盐,硫

酸氢盐,亚硫酸盐,亚硫酸氢盐,磷酸盐,磷酸一氢盐,磷酸二氢盐,偏磷酸盐,焦磷酸盐,氯化物,溴化物,碘化物,乙酸盐,丙酸盐,癸酸盐,辛酸盐,丙烯酸盐,甲酸盐,异丁酸盐,己酸盐酯,庚酸盐,丙酸盐,草酸盐,丙二酸盐,琥珀酸盐酯,辛二酸盐,癸二酸盐,富马酸盐,马来酸盐,丁炔-1,4-二酸盐,庚炔-1,6-二酸盐,苯甲酸盐,氯苯甲酸盐,甲基苯甲酸盐,二硝基苯甲酸盐,羟基苯甲酸盐酯,甲氧基苯甲酸盐,邻苯二甲酸盐,磺酸盐,二甲苯磺酸盐,苯乙酸盐,苯基丙酸盐,苯基丁酸盐,柠檬酸盐,乳酸盐, γ -正丁酸盐,乙醇酸盐,酒石酸盐,甲磺酸盐,丙磺酸盐,萘-1磺酸盐,萘-2-磺酸盐和扁桃酸盐。

[0524] 酸加成盐可以通过用适合的碱处理而转化为游离碱。可以存在于根据本发明使用的化合物或前药上的酸部分的碱性盐的制备可以使用药学上可接受的碱以类似的方式制备,例如氢氧化钠,氢氧化钾,氢氧化铵,氢氧化钙,三乙胺等。

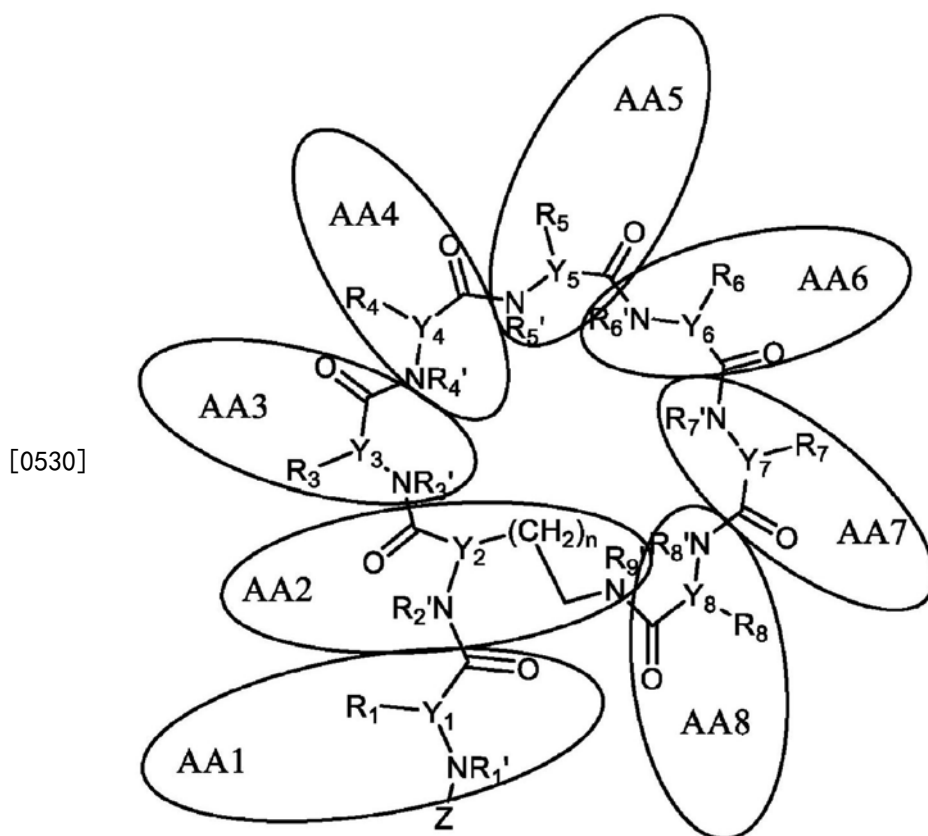
[0525] 根据本发明的化合物的酯可以通过存在于化合物的分子结构内的羟基和/或羧基的官能化来制备。酰胺和前药也可以使用本领域技术人员已知的技术来制备。例如,酰胺可以使用适合的胺反应剂由酯制备,或者可以通过与氨或低级烷基胺反应而由酸酐或酰氯制备它们。此外,本发明化合物的酯和酰胺可以通过与羰基化剂(例如甲酸乙酯,乙酐,甲氧基乙酰氯,苯甲酰氯,异氰酸甲酯,氯甲酸乙酯,甲磺酰氯)和适合的碱(例如4-二甲氨基吡啶,吡啶,三乙胺,碳酸钾)在适合的有机溶剂(例如四氢呋喃,丙酮,甲醇,吡啶,N,N-二甲基甲酰胺)中,在0°C-60°C的温度反应来制备。前药典型的为通过共价连接一个部分来制备,这会产生在治疗上无活性的化合物,直到被个体的代谢系统修饰为止。药学上可接受的溶剂化物的实例包括,但不限于本发明的化合物与水,异丙醇,乙醇,甲醇,DMSO,乙酸乙酯,乙酸或乙醇胺的组合。

[0526] 在固体组合物(例如片剂)的情况下,应当理解,用于本发明方法中的化合物可以以不同形式存在。例如,化合物可以以稳定的和相对稳定的结晶形式和等向性核和无定形形式存在,预期所有这些均落入本发明的范围。

[0527] 如果根据本发明的化合物为碱,则期望的盐可以通过本领域已知的任意适合的方法制备,包括用无机酸或有机酸处理游离碱,所述无机酸例如盐酸,氢溴酸,硫酸等,所述有机酸例如,乙酸,马来酸,琥珀酸,扁桃酸,富马酸,丙二酸,丙酮酸,草酸,乙醇酸,水杨酸,吡喃糖苷酸,例如葡萄糖醛酸和半乳糖醛酸, α -羟基酸例如柠檬酸和酒石酸,氨基酸例如天冬氨酸和谷氨酸,芳族酸例如苯甲酸和肉桂酸,磺酸例如对甲苯磺酸或乙磺酸等。

[0528] 如果第一方面的化合物为酸,则且的盐可以通过本领域已知的任意适合的方法制备,包括用无机或有机碱例如胺(伯、仲或叔)、碱金属或碱土金属的氢氧化物等处理游离酸。适合的盐的示例性实例包括衍生自氨基酸的有机盐,例如甘氨酸和精氨酸,氨,伯胺,仲胺和叔胺以及环胺,例如哌啶、吗啉和哌嗪,以及衍生自钠、钙、钾、镁、锰、铁、铜、锌、铝和锂的无机盐。

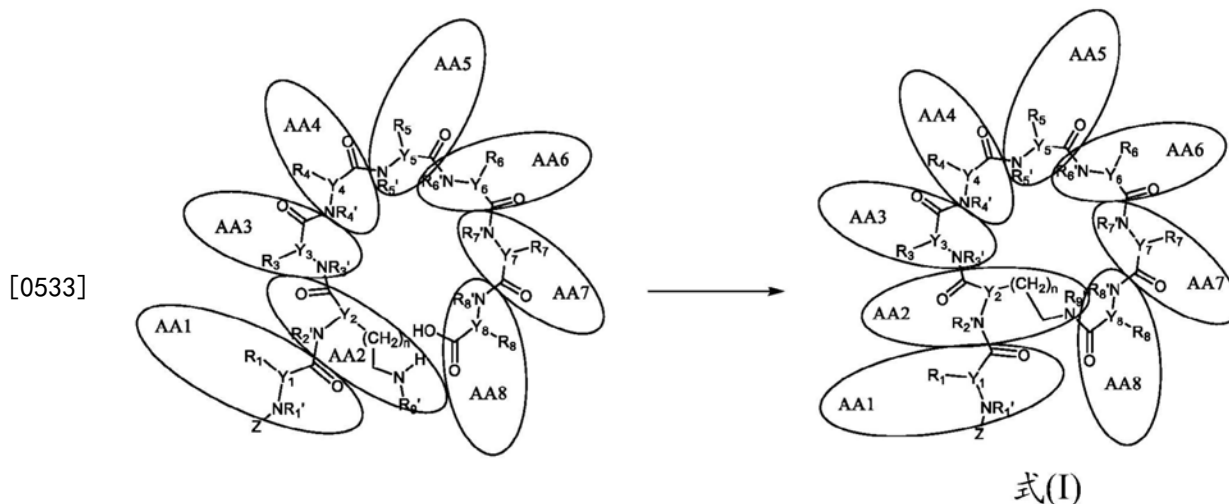
[0529] 式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)和(II)的化合物的另一个优势在于它们可以相对容易地进行合成。在这方面,本领域技术人员可理解,式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)和(II)的化合物为可以通过使用本领域公知的标准固相肽合成方案合成的环肽。



式(I)

[0531] 式(I)的化合物的上述化学结构可以被分散成单独的组分。例如,当 Y_1-Y_8 为CH且 $R_1'-R_8'$ 为H时,可以通过环化包含8个氨基酸的多肽来生产式(I)的化合物。该多肽可以使用标准固相肽合成方案,例如Fmoc化学和HBTU作为偶联剂来形成。本领域技术人员将理解,可以使用已知的其他技术合成式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)和(II)的化合物并且本说明书中所讨论的合成技术仅仅是如何获得这些化合物的一个实例。

[0532] R(R_1 和 R_3-R_8)基团可以通过选择氨基酸或等效化合物及其在线性多肽前体中的位置而简单地并入环结构中。可以选择特定的保护基,使得可以选择性地对AA2和/或AA8的反应中心进行脱保护,以将线性多肽环化为环状多肽。这些保护基的非限制性实例包括9-芴基甲氧基羰基(Fmoc),叔丁氧基羰基(Boc),苄基(Bn),烯丙氧基羰基(alloc),1-(4,4-二甲基-2,6-二氧代-亚环己基)-3-甲基-丁基(ivDde)和叔丁基(tBu)保护基。在这方面,如果期望,可以保护其他氨基酸的其他R基团(侧链),以使它们不参与环化过程。因此,可以使用保护基保护官能化的R基团(侧链)。



形成式(I)的化合物的环化反应

[0534] 应当理解,氨基酸(AA1-AA8)的任意一种均可以被N-烷基氨基酸取代以得到位于氮中心之外的官能部分。例如,AA1-AA8可以被N-甲基取代的氨基酸替代,得到R' (R₁'-R₈')作为甲基部分。在这方面,可以在固相肽合成过程中将N-烷基氨基酸简单地并入线性多肽中。

[0535] 此外,应理解,氨基酸可以是氮杂氨基酸,以允许Y (Y₁-Y₈) 基团为N。在直链肽的固相肽过程中可以容易地进行化合物结构的这些改变,使得可以在环化后获得期望的环状多肽。

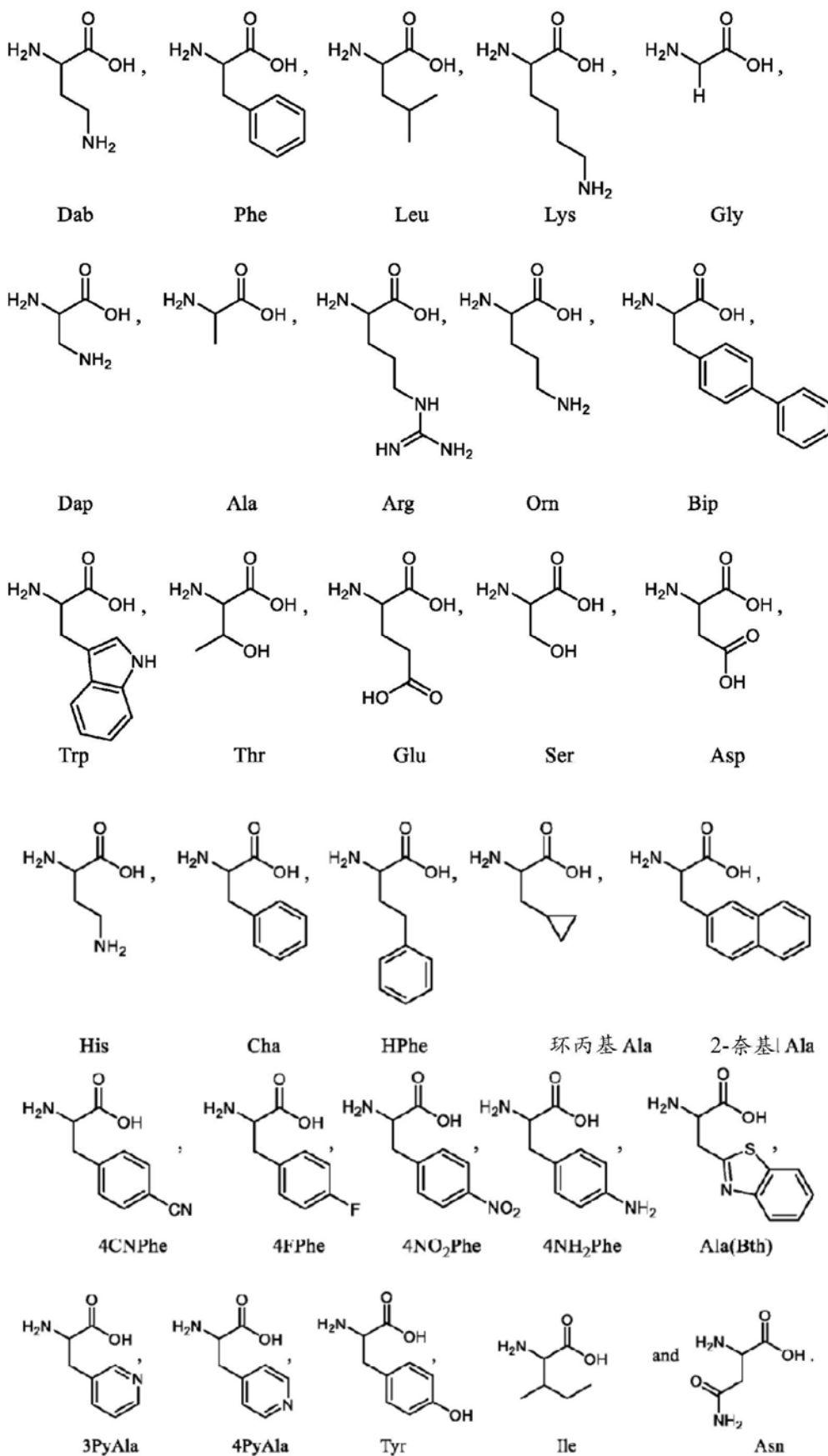
[0536] 还应理解,可以通过改变AA2来改变环肽的大小。在这方面,可以在AA2位使用Dap、Dab、Orn、Lys、氮杂-Dap、氮杂-Dab、氮杂-Orn或氮杂-Lys,以改变所得环肽的环大小。例如,当使用Dap时,则n (在式(I)、(Ia)和(Ib)中)为0;使用当Dab时,为n为1;且当使用Orn时,n为2。

[0537] Z部分可容易地衍生自羧酸以形成酰胺,衍生自磺酰氯以形成磺胺,衍生自氯甲酸酯以形成氨基甲酸酯,衍生自醛以形成氨基烷基,和衍生自异氰酸酯以形成脲。这些部分可以在固相合成途径中连接。应当理解,可以使用多种适合的商业上可得到的羧酸,磺酰氯,氯甲酸酯,醛和异氰酸酯,并且不易获得的那些可以通过本领域技术人员众所周知的方法合成。例如,可以在固相合成过程中将羧酸,磺酰氯,氯甲酸酯,醛或异氰酸酯与胺(-NR₁')偶联形成期望的Z部分。本领域技术人员将认识到,该合成技术为将要生产的许多衍生物提供了简单的合成途径。Z前体可以容易地合成,并且在下文的实施例中展示了一些实例。

[0538] 例如,当Z为烷基时,形成氨基烷基,可以通过简单地引入醛,然后在固相肽合成过程中进行还原氨基化来形成。或者,当Z为酰基时,形成胺,这可以通过肽合成来实现。此外,当Z为磺酰基时,形成磺酰胺,其可以通过在固相肽合成过程中简单地引入磺酰卤而形成。

[0539] 应当理解,可以将任何数量的氨基酸、氮杂氨基酸和N-烷基化的氨基酸并入线性多肽中。除此之外,Z部分可以容易地并入线性多肽中。可以通过线性多肽的合成将氨基酸、氮杂氨基酸和/或N-烷基化的氨基酸并入任何位置。本领域技术人员将理解,这些修饰允许在式(I)、(IIb)、(Ic)、(Id)、(Ie)和(II)的结构内得到所有化合物。

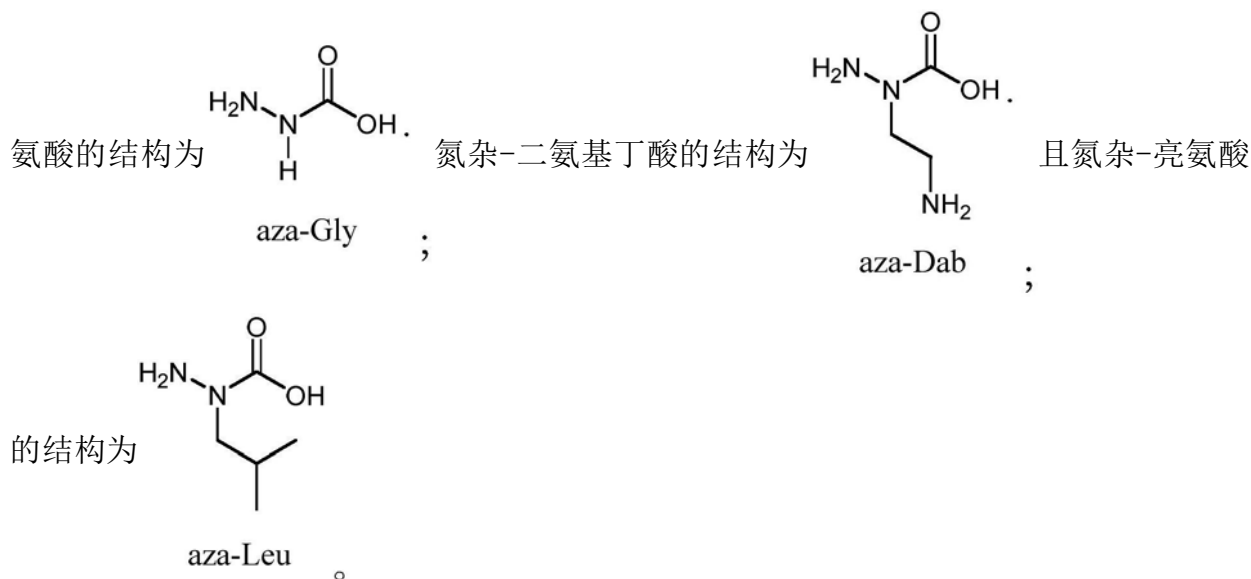
[0540] 如上所述,本发明合成方法因易于通过使用不同氨基酸修饰而能够得到大量八肽霉素类化合物。用于形成第一方面的化合物的氨基酸的非限制性实例包括:



[0542] 这些氨基酸可以为D-或L-氨基酸；其在 α -中心上具有(R)-或(S)-构型/手性。换句话说，D-和L-氨基酸可以用于合成式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)或(II)的化合

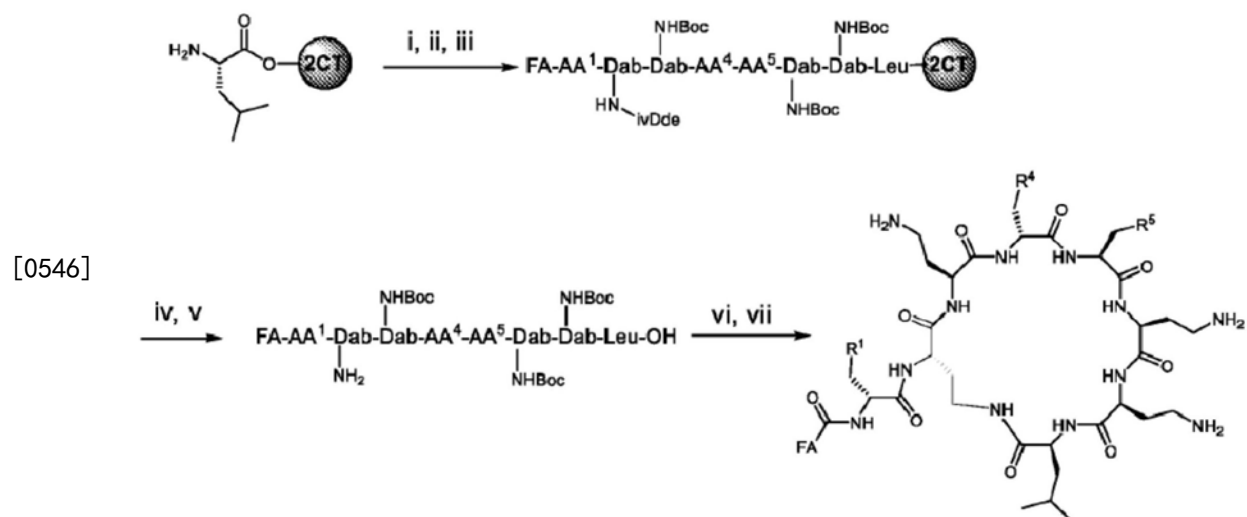
物。

[0543] 如上所述,氮杂氨基酸可以用于合成线性多肽。氮杂氨基酸的非限制性实例为氮杂-甘氨酸(氮杂-Gly)、氮杂-二氨基丁酸(氮杂-Dab)和氮杂-亮氨酸(氮杂-Leu)。氮杂-甘



[0544] 在一个实施方案中,AA1为氮杂-Dab。在一个实施方案中,AA3为氮杂-Dab。在一个实施方案中,AA5为氮杂-Leu。在一个实施方案中,AA6为氮杂-dab。在另一个实施方案中,AA7为氮杂-Dab。在另一个实施方案中,AA8为氮杂-Leu。在另一个实施方案中,AA4为氮杂-Phe。

[0545] 形成式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)和(II)的化合物的标准固相肽合成方法的非限制性实例如下所示:



[0547] i) 氨基酸, HCTU, 2,4,6-三甲基吡啶, DMF; ii) DMF中的30%哌啶; iii) FA, HCTU, 2,4,6-三甲基吡啶, DMF; iv) DMF中的4%胍水合物; v) DCM中的20%HFIP; vi) DPPA, NaHCO₃, DMF, 0.008M; vii) TFA/H₂O/ⁱPr₃SiH。

[0548] 应当理解,如上流程图将保护的Dab侧链显示为-NHBoc, Dab² (AA2为DAB) 除外,其为-NHivDde, 以示例保护基。在该实例中,当肽从2-氯三苯甲基(2-Ct)树脂上裂解时,用于环化的羧酸官能团未被掩蔽。在从树脂上裂解之前,通过用胍处理选择性除去ivDde基团。

其他官能化的侧链由在反应条件下未除去的Boc基团保护,因此不参与环化。这是正交保护基团的一种可能组合。本领域技术人员将理解,其他组合也可以用于生产相同的终产物。

[0549] 根据第二方面,本发明在于药物组合物,其包含式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)或(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药和药学上可接受的载体、稀释剂和/或赋形剂。

[0550] 第一方面的化合物还可以另外与其他化合物组合以提供有效的组合。预期包括药物活性剂的任何化学相容的组合,只要该组合不消除第一方面的化合物的活性即可。在一个实施方案中,第一方面的化合物与其他治疗剂组合使用。在一个实施方案中,第一方面的化合物与选自抗生素药、抗真菌药、抗病毒药、生物膜破坏剂、抗炎药和已知可增强抗生素功效的治疗剂联用。治疗剂的非限制性实录包括利福平(利福平)、米诺环素、克拉霉素、阿奇霉素、夫西地酸、莫匹罗星、瑞他莫林、美罗培南、氨曲南、克拉霉素、红霉素、新生霉素、替利霉素、多黏菌素E、多黏菌素B、磷霉素、环丙沙星、四环素、庆大霉素、万古霉素、奎奴普丁-达福普汀、雷莫拉宁、替考拉宁、左氧氟沙星、八肽霉素C4、arenicin-3、利奈唑胺和抗生物肽。

[0551] 因此,在另一方面,本发明提供了包含第一方面的化合物或其药学上可接受的盐或衍生物与另一种治疗活性剂的组合,在一个非限制性实施方案中,所述另一种治疗活性剂可以为抗生素。因此,可以理解,药物组合物还可以包含至少一种其它药物活性剂。适合地,该药物活性剂可以选自抗生素药和抗真菌药。

[0552] 化合物6442、8980或8981看起来提供与药物活性剂例如但不限于利福平和米诺环素的有效组合。在一个实施方案中,化合物6442、8980或8981可以与利福平和米诺环素联用。可以理解,第一方面的化合物可以与众多本领域技术人员已知的药物活性剂联用。换句话说,药物组合物还可以包含至少一种其它药物活性剂,其选自利福平(利福平)、米诺环素、美罗培南、多黏菌素E、多黏菌素B、磷霉素、环丙沙星、左氧氟沙星、四环素、庆大霉素、红霉素、阿奇霉素、克拉霉素、arenicin-3和利奈唑胺。推定第一方面的化合物可以提供与众多药效活性剂的有效组合。

[0553] 上文提及的组合可以便利地以药物制剂的形式提供应用,且由此包含如上所定义的组合与药学上可接受的载体的制剂因此构成本发明的另一方面。

[0554] 适合地,药学上可接受的载体、稀释剂和/或赋形剂可以为或包括稀释剂、溶剂、pH缓冲剂、粘合剂、填充剂、乳化剂、崩解剂、聚合物、润滑剂、油、脂肪、蜡、包衣衣料、粘度调节剂、助流剂等的一种或多种。

[0555] 本发明化合物的盐形式因改善的稳定性而特别有用。

[0556] 稀释剂可以包括微晶纤维素,乳糖,甘露糖醇,磷酸钙,硫酸钙,高岭土,干淀粉,糖粉等中的一种或多种。粘合剂可以包括聚维酮,淀粉,硬脂酸,树胶,羟丙基甲基纤维素等中的一种或多种。崩解剂可以包括淀粉,交联羧甲基纤维素钠,交联维酮,羟乙酸淀粉钠等中的一种或多种。溶剂可以包括乙醇,甲醇,异丙醇,氯仿,丙酮,甲基乙基酮,二氯甲烷,水等中的一种或多种。润滑剂可以包括硬脂酸镁,硬脂酸锌,硬脂酸钙,硬脂酸,硬脂酰富马酸钠,氢化植物油,山嵛酸甘油酯中的一种或多种。助流剂可以是胶态二氧化硅,滑石粉或玉米淀粉等中的一种或多种。缓冲剂可以包括磷酸盐缓冲剂,硼酸盐缓冲剂和碳酸盐缓冲剂,但不限于此。填充剂可以包括一种或多种凝胶,包括明胶,淀粉和合成聚合物凝胶,但不限

于此。包衣衣料可以包含成膜剂,溶剂,增塑剂等中的一种或多种。适合的成膜剂可以是以下的一种或多种:羟丙基甲基纤维素,甲基羟乙基纤维素,乙基纤维素,羟丙基纤维素,聚维酮,羧甲基纤维素钠,聚乙二醇,丙烯酸酯等。适合的溶剂可以是水,乙醇,甲醇,异丙醇,氯仿,丙酮,甲基乙基酮,二氯甲烷等中的一种或多种。增塑剂可以是丙二醇,蓖麻油,甘油,聚乙二醇,聚山梨酯等中的一种或多种。

[0557] 参考Handbook of Excipients第6版,Eds.Rowe,Sheskey&Quinn (Pharmaceutical Press),其提供根据本发明可以使用的赋形剂的非限制性实例。

[0558] 可以理解,药学上可接受的载体、稀释剂和/或赋形剂的选择至少部分取决于制剂的施用模式。仅作为实例,组合物可以为片剂、胶囊、胶囊形片剂、粉末、可注射液体、栓剂、缓释制剂、渗透泵制剂或有效和安全地用于施用的任意其他形式。

[0559] 适合地,所述药物制剂用于治疗或预防因细菌感染和/或真菌感染导致的哺乳动物的疾病、障碍或病症。

[0560] 在第三方面,本发明在于治疗或预防受试者的疾病、障碍或病症的方法,它包括下列步骤:对受试者施用有效量的第一方面的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药或第二方面的药物组合物,由此治疗或预防疾病、障碍或病症。适合地,所述疾病、障碍或病症与细菌或真菌感染相关。

[0561] 如上所讨论,应当理解,该治疗方法还可以包括施用另外的化合物以得到有效的组合的步骤。这种另外的活性剂可以与第一方面的化合物共同施用、在其施用之前或之后施用。

[0562] 预期包括药物活性剂的任何化学上相容的组合,只要该组合不消除第一方面的化合物的活性即可。在一个实施方案中,第一方面的化合物与其他治疗剂组合使用。所述治疗剂可以选自抗生素药、抗真菌药、抗病毒药、生物膜破坏剂、抗炎药和已知可增强抗生素功效的活性剂。在一个实施方案中,第一方面的化合物与其他抗生素联用。

[0563] 在一个实施方案中,本发明在于治疗或预防受试者的疾病、障碍或病症的方法,它包括下列步骤:对受试者施用有效量的第一方面的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药或第二方面的药物组合物与另一种活性剂或治疗剂的组合,由此以比任一单独的化合物更有效的方式治疗或预防所述疾病、障碍或病症。

[0564] 在第四方面,本发明在于第一方面的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药或第二方面的药物组合物在制备用于治疗疾病、障碍或病症的药剂中的用途。适合地,所述疾病、障碍或病症与细菌或真菌感染相关。

[0565] 所述的药剂还可以包含另一种活性剂。该活性剂可以适合地为其它治疗剂。该治疗剂可以选自抗生素药、抗真菌药、抗病毒药、生物膜破坏剂、抗炎药和已知可增强抗生素功效的活性剂。

[0566] 推定式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)或(II)的化合物可以具有针对不同细菌菌株的改善的功效。在一个实施方案中,所述疾病、障碍或病症由病原体引起或与之相关。所述病原体可以为病毒、细菌、原生动物、蠕虫或真菌或任何其他能够感染哺乳动物的生物,但不限于此。这样的细菌包括革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌。

[0567] 细菌的非限制性实例包括大肠杆菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、鲍氏不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*)和金黄色葡萄球菌。细菌的另外的非限制性实例包括大肠杆

菌大肠杆菌ATCC 25922;肺炎克雷伯菌肺炎克雷伯菌ATCC 13883;肺炎克雷伯菌ATCC 700603,MDR;肺炎克雷伯菌ATCC BAA-2146,NDM-1pos;鲍氏不动杆菌鲍氏不动杆菌ATCC 19606;铜绿假单胞菌铜绿假单胞菌ATCC 27853;铜绿假单胞菌GN_043,PmxR;铜绿假单胞菌GN_105,PmxR;鲍氏不动杆菌GN_093,PmxR;肺炎克雷伯菌GN_102,PmxR;肺炎克雷伯菌GN_106,PmxR;以及金黄色葡萄球菌金黄色葡萄球菌ATCC 25923,MSSA。细菌的另外的非限制性实例包括来自如下的细菌:芽孢杆菌属(*Bacillus*) (例如炭疽芽孢杆菌(*Bacillus anthracis*)和蜡状芽孢杆菌(*Bacillus cereus*));巴尔通体属(*Bartonella*) (例如汉赛巴尔通体(*Bartonella henselae*)和五日热巴尔通体(*Bartonella quintana*));博德特菌属(*Bordetella*) (例如百日咳博德特菌(*Bordetella pertussis*));疏螺旋体属(*Borrelia*) (例如博氏包柔螺旋体(*Borrelia burgdorferi*)、嘎氏疏螺旋体(*Borrelia garinii*)、包柔氏疏螺旋体(*Borrelia afzelii*)和回归热疏螺旋体(*Borrelia recurrentis*));布鲁杆菌属(*Brucella*) (例如流产布鲁杆菌(*Brucella abortus*)、犬布氏杆菌(*Brucella canis*)、马尔他布鲁杆(*Brucella melitensis*)、猪布氏杆菌(*Brucella suis*));弯曲杆菌属(*Campylobacter*) (例如空肠弯曲杆菌(*Campylobacter jejuni*));衣原体属(*Chlamydia*) (例如肺炎衣原体(*Chlamydia pneumoniae*)和沙眼衣原体(*Chlamydia trachomatis*));衣原体属(*Chlamydophila*) (例如鹦鹉衣原体(*Chlamydophila psittaci*));梭菌属(*Clostridium*) (例如肉毒梭菌(*Clostridium botulinum*)、难辨梭菌(*Clostridium difficile*)、产气荚膜梭菌(*Clostridium perfringens*)和破伤风梭菌(*Clostridium tetani*));棒杆菌属(*Corynebacterium*) (例如白喉棒杆菌(*Corynebacterium diphtheriae*));肠杆菌科(*Enterobacteriaceae*) (例如肠杆菌属的种类(*Enterobacter* spp.)、柠檬酸杆菌属的种类(*Citrobacter* spp.)、大肠杆菌、炎克雷伯菌和鼠伤寒沙门菌(*Salmonella typhimurium*));肠球菌属(*Enterococcus*) (例如粪肠球菌(*Enterococcus faecalis*)和屎肠球菌(*Enterococcus faecium*));埃希氏菌属(*Escherichia*) (例如大肠杆菌);弗朗西丝菌属(*Francisella*) (例如Francisella tularensis);嗜血菌属(*Haemophilus*) (例如流感嗜血菌(*Haemophilus influenzae*));螺杆菌属(*Helicobacter*) (例如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*));军团病杆菌属(*Legionella*) (例如嗜肺军团病杆菌(*Legionella pneumophila*));钩端螺旋体属(*Leptospira*) (例如问号钩端螺旋体(*Leptospira interrogans*)、*Leptospira santarosai*、*Leptospira weilii*和*Leptospira noguchii*);利斯特菌属(*Listeria*) (例如单核细胞增生利斯特菌(*Listeria monocytogenes*));分枝杆菌属(*Mycobacterium*) (例如麻风分枝杆菌(*Mycobacterium leprae*)、结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)和溃疡分枝杆菌(*Mycobacterium ulcerans*));支原体属(*Mycoplasma*) (例如肺炎支原体(*Mycoplasma pneumoniae*));奈瑟球菌属(*Neisseria*) (例如(*Neisseria gonorrhoeae*)和脑膜炎奈瑟球菌(*Neisseria meningitidis*));变形杆菌属(*Proteus*) (例如奇异变形杆菌(*Proteus Mirabilis*));假单胞菌属(*Pseudomonas*) (例如铜绿假单胞菌);立克次氏体属(*Rickettsia*) (例如Rickettsia rickettsii);沙门菌属(*Salmonella*) (例如伤寒沙门菌(*Salmonella typhi*)和鼠伤寒沙门菌(*Salmonella typhimurium*));沙雷菌属(*Serratia*) (例如(*Serratia Marcescens*));志贺菌属(*Shigella*) (例如宋氏志贺菌(*Shigella sonnei*));葡萄球菌属(*Staphylococcus*) (例如金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌(*Staphylococcus epidermidis*)和腐生性葡萄球菌

(*Staphylococcus saprophyticus*)); 链球菌属 (*Streptococcus*) (例如无乳链球菌 (*Streptococcus agalactiae*)、肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) 和酿脓链球菌 (*Streptococcus pyogenes*)); 密螺旋体属 (*Treponema*) (例如 (*Treponema pallidum*)); 脲原体属 (*Ureaplasma*) (例如尿素分解脲原体 (*Ureaplasma urealyticum*)); 弧菌属 (*Vibrio*) (例如霍乱弧菌 (*Vibrio cholerae*)) 和耶尔森菌属 (*Yersinia*) (例如鼠疫耶尔森氏杆菌 (*Yersinia pestis*)、小肠结肠炎耶尔森菌 (*Yersinia enterocolitica*) 和假结核病耶尔森菌 (*Yersinia pseudotuberculosis*))。

[0568] 真菌的非限制性实例包括曲霉菌属 (*Aspergillus*) (例如烟曲霉 (*Aspergillus fumigatus*), 黄曲霉 (*Aspergillus flavus*) 和棒曲霉 (*Aspergillus clavatus*))、芽生菌属 (*Blastomyces*)、假丝酵母属的种类 (*Candida* spp.)、球孢菌属 (*Coccidioides*)、隐球菌属 (*Cryptococcus*) (例如新型隐球菌 (*Cryptococcus neoformans*)、劳伦梯隐球菌 (*Cryptococcus laurentii*), 浅白隐球菌 (*Cryptococcus albidus*) 和 *Cryptococcus gattii*)、组织胞浆菌属 (*Histoplasma*) (例如荚膜组织胞浆菌 (*Histoplasma capsulatum*))、肺囊虫 (*Pneumocystis*) (例如 *Pneumocystis jirovecii*)、孢子丝菌属 (*Sporothrix*)、葡萄状穗霉属 (*Stachybotrys*) (例如葡萄穗霉 (*Stachybotrys chartarum*))、明脐菌属 (*Exserohilum*) 和分枝孢子菌属 (*Cladosporium*)。

[0569] 如本说明书中广泛使用, 术语“施用”等描述将化合物或组合物导入受试者, 例如通过特定途径或介质。施用途径可以包括局部、胃肠外和肠内, 其包括口服、口含、舌下、鼻部、肛门、胃肠道、皮下、肌内和皮内施用途径, 但不限于此。

[0570] 所谓“治疗”是指将化合物或组合物施用于受试者以至少改善、减轻或抑制现存的受试者所经历的疾病、障碍或病症的症候或症状。

[0571] 所谓“预防”是指对受试者预防性地施用制剂, 该受试者未显示出疾病、障碍或病症的症候或症状, 但预期或考虑到可能在不进行预防的情况下表现出这类症候或症状。预防性治疗至少可以减轻或部分地改善预期症状或症候。

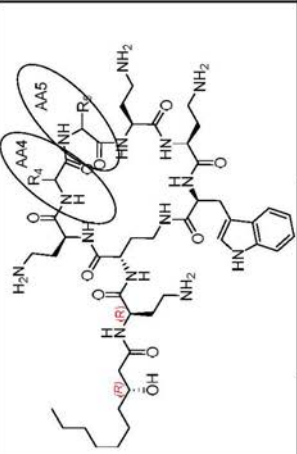
[0572] 本说明书中所用的“有效量”是指施用足以防止所治疗病症的症状发生或使症状恶化中止或治疗和减轻或至少减轻症状严重程度的相关化合物或组合物的量。有效量将以本领域技术人员可以理解的方式随患者年龄、性别、体重等的不同而变化。可以通过常规试验确定适合的剂量或剂量方案。

[0573] 本说明书中所用的术语“受试者”或“个体”或“患者”可以指需要治疗的任何受试者, 特别是脊椎动物受试者, 且甚至更特别是哺乳动物受试者, 对于它们治疗是期望的。适合的脊椎动物的动物包括, 但不限于灵长类, 禽类, 家畜 (例如绵羊, 牛, 马, 驴, 猪), 实验室测试动物 (例如, 家兔, 小鼠, 大鼠, 豚鼠, 仓鼠), 伴侣动物 (例如猫, 狗) 和圈养的野生动物 (例如狐狸, 鹿, 野狗)。优选的受试者是需要治疗疾病、障碍或病症的人。特别是与细菌或真菌感染相关的人。

[0574] 另外, 推定式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If) 或 (II) 的化合物在皮下、局部、肌内和静脉内施用时有效。在小鼠大腿感染模型中对一些示例性化合物进行了测试, 结果如图3和图4所示。请注意, 图3和图4中使用了以下缩写: ‘b.i.d’ 为 ‘bis in die’, 且表示每日2次完成施用; ‘q.d’ 为 ‘quaque die’, 并且是指每日1次施用; ‘IV’ 是指静脉内疗法; 且 ‘SC’ 是指皮下注射。

[0578]

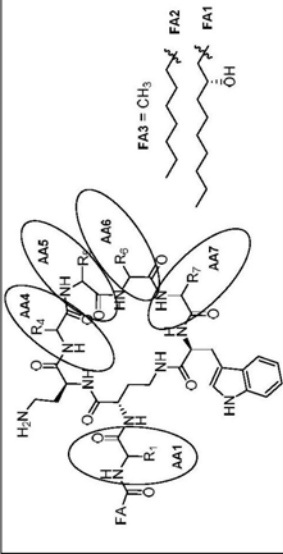
表 2：八肽霉素类化合物的最低抑制浓度(MIC, µg/mL)值，所述化合物具有 AA1 = D-Dab, AA3 = AA6 = AA7 = L-Dab, AA8 = L-Trp, FA = 3(R)-羟基癸酸，在位置 AA4 或 AA5 上的变化。氨基酸为 L-构型，除非另有说明。

	ATCC 25922		肺炎克雷伯菌		ATCC 700603, MDR		肺炎克雷伯菌		ATCC 13883		肺炎克雷伯菌		ATCC BAA-2146, NDM-1-pos		肺炎不动杆菌		铜绿假单胞菌		ATCC 27853		铜绿假单胞菌		GN_043, PmxR		铜绿假单胞菌		GN_105, PmxR		肺炎不动杆菌		GN_093 PmxR		肺炎克雷伯菌		GN_106, PmxR		金黄色葡萄球菌		ATCC 25923, MSSA		HEK-293 - CC50 (µM)		HK2 (LDH) - CC50 (µM)		Hep G2 - CC50 (µM)	
	ID		AA4		AA5		MIC (µg/mL)																																							
	多粘菌素 E		0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.5	128	128	>64	>128	64	>128	64	>128	>300	266	>300																									
	多粘菌素 B		0.25	0.5	1	0.25	0.25	0.5	64	>128	64	>128	64	64	64	>64	>300	>300																												
	八肽霉素 C4 (631)		4	8	8	8	4	2	2	2	2	2	4	2	4	16	73	148	118	nd	nd	nd																								
	8099	D-Phe	Ala(环丙基)	8	8	8	4	2	2	>32	16	4	4	4	8	8	4	16	73	nd	nd																									
	8101	D-Phe	Ala(环丙基)	8	8	8	8	4	4	4	4	4	4	4	8	8	4	nd	nd	nd																										
	8103	D-Phe	苄满基 gly	2	2	4	4	4	4	2	2	2	4	4	4	4	2	34	24	24																										
	8832	D-Phe	Ala(2-Na)	8	8	16	8	4	4	4	4	4	8	16	16	8	4	26	nd	nd																										
	8834	D-Phe	hPhe	8	8	4	8	4	4	4	4	32	8	4	8	4	nd	nd	nd																											
	8105	D-Phe(4-CN)	Leu	4	8	8	4	4	2	2	2	2	16	4	8	4	107	nd	nd																											
	8109	D-Ala(3,3'-diphenyl)	Leu	4	16	32	16	32	4	4	4	8	32	>32	>32	4	55	nd	70	nd																										
8113	D-Ala(2-Na)	Leu	8	8	4	8	8	8	4	4	4	8	8	8	4	28	nd	nd																												
8119	D-Phe(4-F)	Leu	8	8	4	4	4	4	2	2	2	8	4	4	16	64	nd	nd																												
8127	D-Trp	Leu	2	4	16	4	16	4	2	2	2	32	16	4	4	63	nd	nd																												
8129	D-hPhe	Leu	2	4	4	4	4	4	2	4	2	4	4	4	2	37	nd	nd																												
8826	D-苄满基 gly	Leu	8	8	8	4	8	4	4	4	4	8	8	8	4	38	nd	nd																												
8899	D-Chg	Leu	4	4	8	4	8	4	16	4	4	2	8	16	8	64	nd	nd																												
8914	D-Phe(3-Cl)	Leu	2	2	2	4	4	4	4	4	1	4	4	4	2	25	nd	nd																												

[0579]

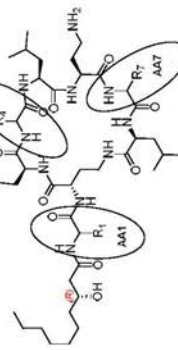
表 3：八肽霉素类化合物的最低抑制浓度(MIC, µg/mL)值，所述化合物具有 AA3 = L-Dab, AA8 = L-Trp, 在位置 AA1 和/或 AA4 和/或 AA5 和/或 AA6 和/或 AA7 和/或 AA8 上变化。氨基酸为 L-构型，除非另有说明。

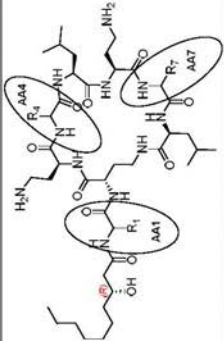
ID	FA	AA1	AA4	AA5	AA6	AA7	MIC (μg/mL)															HEK-293 - CC50 (μM)	HK2 (LDH) - CC50 (μM)	Hep G2 - CC50 (μM)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
							多黏菌素 E																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
							多黏菌素 B																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
							八肽霉素 C4 (631)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
8888	FA1	D-Dap	D-Phe	苄基 gly	Lys	Arg	2	2	4	2	4	2	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	



[0580]

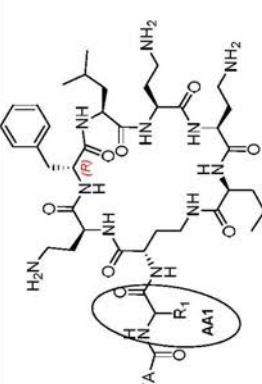
表 4：八肽霉素类化合物的最低抑制浓度(MIC, µg/mL)值，所述化合物具有 AA3 = AA6 = L-Dab, AA5 = AA8 = L-Leu, FA = 3(R)-羧基癸酸，在位置 AA1 和/或 AA4 和/或 AA7 上变化。氨基酸为 L-构型，除非另有说明。

ID	AA1		AA4		AA7		MIC (µg/mL)															HEK-293 - CC50 (µM)	HK2 (LDH) - CC50 (µM)	Hep G2 - CC50 (µM)
							多黏菌素 E															>300	266	>300
							多黏菌素 B																	
							八肽霉素 C4 (631)															118		
							987	D-Dab	D-Phe	Dap	Dap	8	4	4	4	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.5		128	128
988	D-Dab	D-Phe	Orn	Orn	2	2	2	2	2	4	2	2	4	2	2	2	2	2	2	2	16	104	48	84
989	D-Dab	D-Phe	Lys	Lys	4	2	4	2	2	8	2	2	2	2	2	2	2	2	4	4	16	>300	82	293
4944	D-Dab	D-Phe	Ala	Ala	16	16	16	8	32	8	4	16	>32	8	32	60	111	nd						
6653	D-Dab	D-Phe	Dab(Arg)	Dab(Arg)	16	8	8	8	4	4	2	4	16	>32	16	32	>300	64	>300	64	>300	>300	>300	
8644	D-Dab	D-Phe	4NH2Phe	4NH2Phe	16	8	8	4	16	8	8	8	>32	2	8	205	91	149						
8643	D-Dab	D-Phe	Arg	Arg	1	2	2	2	4	2	2	16	2	2	91	137	104							
5564	Dab	D-Phe	Dap	Dap	8	16	8	8	>32	2	2	32	32	4	8	>300	44	296						
5565	Dab	D-Bip	Dap	Dap	4	8	4	16	8	4	2	4	16	32	16	30	11	34						
5383	D-Dab	D-Bip	Dap	Dap	4	4	4	4	4	2	2	2	4	8	40	13	38							



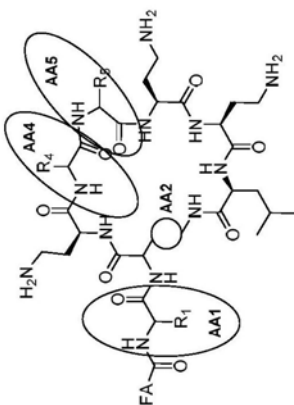
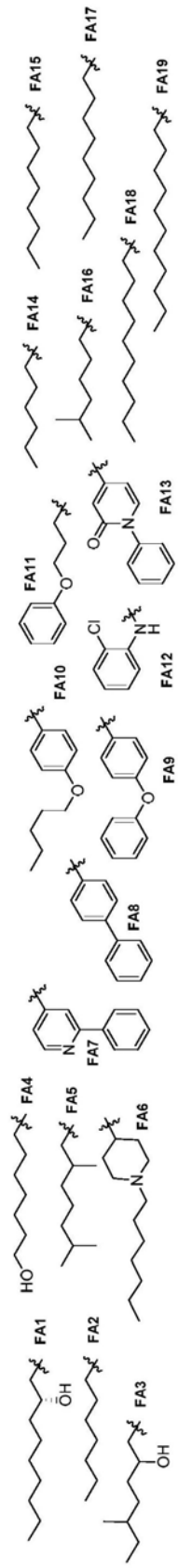
[0582]

表 6：八肽霉素类化合物的最低抑制浓度(MIC, μg/mL)值，所述化合物具有 AA3 = AA6 = AA7 = L-Dab, AA4 = L-Phe, AA5 = AA8 = L-Leu, 在位置 AA1 和/或脂肪酸(FA)上变化。氨基酸为 L-构型，除非另有说明。

	ID	FA	AA1	MIC (μg/mL)																	HEK2 (LDH) - CC50 (μM)	Hep G2 - CC50 (μM)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
	多黏菌素 E			多黏菌素 B																	HEK2-293 - CC50 (μM)	ATCC 25923, MSSA	肺炎克雷伯菌 GN_106, PmXR	金黄色葡萄球菌 ATCC 25923, MSSA	肺炎克雷伯菌 GN_102 PmXR	肺炎克雷伯菌 GN_093 PmXR	铜绿假单胞菌 GN_105, PmXR	铜绿假单胞菌 GN_043, PmXR	铜绿假单胞菌 ATCC 27853	肺炎克雷伯菌 ATCC BAA-2146, NDM-1 pos	鲍氏不动杆菌 ATCC 19606	铜绿假单胞菌 ATCC 27853	肺炎克雷伯菌 ATCC 13883	肺炎克雷伯菌 ATCC 700603, MDR	大肠杆菌 ATCC 25922	肺炎克雷伯菌 ATCC 700603, MDR	肺炎克雷伯菌 ATCC 13883	肺炎克雷伯菌 ATCC BAA-2146, NDM-1 pos	鲍氏不动杆菌 ATCC 19606	铜绿假单胞菌 ATCC 27853	铜绿假单胞菌 GN_043, PmXR	铜绿假单胞菌 GN_105, PmXR	鲍氏不动杆菌 GN_093 PmXR	肺炎克雷伯菌 GN_102 PmXR	肺炎克雷伯菌 GN_106, PmXR	金黄色葡萄球菌 ATCC 25923, MSSA	HEK2-293 - CC50 (μM)	HK2 (LDH) - CC50 (μM)	Hep G2 - CC50 (μM)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
	多黏菌素 B			八肽霉素 C4 (631)																	>300	>128	64	>128	>64	>128	>64	>128	64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64	>128	>64

[0583]

表 7: 八肽霉素类化合物的最低抑制浓度(MIC, µg/mL)值, 所述化合物具有 AA3 = AA6 = AA7 = L-Dab, AA8 = L-Leu, 在位置 AA1 和 /或 AA4 和/或 AA5 和/或脂肪酸(FA)上变化, 环大小(AA2)额外变化。氨基酸为 L-构型, 除非另有说明。

										大肠杆菌 ATCC 25922	肺炎克雷伯菌 ATCC 700603, MDR	肺炎克雷伯菌 ATCC 13883	肺炎克雷伯菌 ATCC BAA-2146, NDM-1 pos	肺炎不动杆菌 ATCC 19606	铜绿假单胞菌 ATCC 27853	FADDI-PA070, PmxR	铜绿假单胞菌 PA9704, PmxR	肺炎不动杆菌 CI Pyella 100734512: 2, PmxR	肺炎克雷伯菌 CI Koptana 100650661: 1, PmxR	肺炎克雷伯菌 CI 138-16357-20362, PmxR	金黄色葡萄球菌 ATCC 25923, MSSA	HEK-293 - CC50 (µM)	HK2 (LDH) - CC50 (µM)	Hep G2 - CC50 (µM)
																								
ID	FA	AA1	AA2	AA4	AA5	MIC (µg/mL)																		
多黏菌素 E						0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.5	128	128	>64	>128	64	>128	>300	266	>300				
多黏菌素 B						0.25	0.5	1	0.25	0.25	0.5	64	>128	64	64	64	>64	>300	125	>300				
八肽霉素 C4 (631)						4	8	8	8	8	2	2	2	4	2	4	16	41	148	118				
4946	FA1	D-Dab	Dab	D-Phe	Ala	16	8	8	8	8	1	0.5	16	16	4	16	>32	nd	107	nd				
5563	FA1	Dab	Dab	D-Phe	Ala	32	16	>32	16	>32	2	>32	32	32	32	32	>32	>300	158	>300				
5003	FA1	D-Dab	Dab	D-Phe	Phe	8	16	4	16	16	2	2	2	8	4	4	8	193	65	113				
5006	FA1	D-Dab	Dab	D-Ala	Leu	16	>32	32	32	>32	16	8	32	>32	8	32	>32	nd	277	nd				
4947	FA1	D-Dab	Dab	Ala	Leu	>32	>32	>32	>32	>32	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	nd	213	nd				

6371	FA3	D-Dab	Dab	Leu	Phe	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>300	>300	>300
6514	FA4	D-Dab	Dab	D-Leu	Phe	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>300	>300	>300
6515	FA5	D-Dab	Dab	D-Leu	Phe	2	4	8	>32	2	2	2	16	32	nd	80	nd	nd
6516	FA6	D-Dab	Dab	D-Leu	Phe	16	>32	>32	>32	1	0.5	2	nd	nd	32	>300	223	>300
6517	FA7	D-Dab	Dab	D-Leu	Phe	8	8	32	>32	2	1	4	>32	>32	>32	>300	>300	>300
6518	FA8	D-Dab	Dab	D-Leu	Phe	2	8	16	>32	2	2	2	>32	>32	32	>300	180	300
6519	FA9	D-Dab	Dab	D-Leu	Phe	2	8	16	>32	2	1	4	>32	>32	32	>300	163	>300
6520	FA10	D-Dab	Dab	D-Leu	Phe	2	8	32	>32	4	4	4	>32	>32	32	>300	76	236
6521	FA11	D-Dab	Dab	D-Leu	Phe	8	16	32	>32	2	2	16	>32	16	>32	>300	290	>300
6426	FA1	D-Trp	Dab	D-Leu	Phe	4	8	8	16	8	8	8	16	4	4	86	32	76
6427	FA1	D-Dap	Dab	D-Leu	Phe	8	8	8	8	4	4	2	16	4	4	>300	123	>300
6428	FA1	D-Orn	Dab	D-Leu	Phe	16	8	16	16	32	4	4	16	2	4	>300	137	>300
6429	FA1	D-4NH2Phe	Dab	D-Leu	Phe	16	8	16	16	32	32	16	>32	8	>32	>300	187	285
6430	FA1	D-3PyPhe	Dab	D-Leu	Phe	16	8	16	16	32	32	16	>32	8	>32	>300	177	291
6431	FA1	Gly	Dab	D-Leu	Phe	16	8	8	8	32	8	4	32	2	4	>300	125	296
6432	FA1	D-Asn	Dab	D-Leu	Phe	16	16	16	16	32	16	4	>32	4	>32	>300	230	296
6433	FA1	D-4NO2Phe	Dab	D-Leu	Phe	8	8	8	8	8	4	8	16	4	4	157	31	89
8640	FA1	D-Dab	Dab	Phe	D-Leu	16	32	>32	>32	8	>32	>32	>32	>32	32	>300	nd	300
6658	FA1	Dab	D-Dab	D-Phe	Leu	>32	>32	>32	>32	32	>32	>32	>32	>32	>32	>300	>300	>300
6660	FA1	Dab	D-Dab	D-Phe	Ala	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>300	>300	>300
5382	FA1	D-Dab	Lys	D-Phe	Leu	4	8	8	8	32	4	2	>32	>32	32	>300	58	154
5002	FA1	D-Dab	Dab	Phe	Leu	32	16	>32	16	>32	4	8	>32	32	>32	>300	80	197
5010	FA1	D-Dab	Dab	D-Bip	Leu	2	4	2	4	4	4	2	4	4	2	nd	75	nd
6661	FA1	Dab	D-Dab	D-Bip	Leu	32	32	32	32	>32	8	>32	>32	>32	8	157	84	146
8977	FA1	D-Dap	Dab	D-Leu	Leu	4	4	8	8	8	4	2	2	4	32	nd	nd	nd
8978	FA2	D-Dap	Dab	D-Leu	Leu	4	16	16	16	32	2	4	2	8	32	nd	nd	nd

[0585]

633	FA1	D-Dab	Dap	D-Leu	Leu	16	32	>32	8	>32	1	16	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>300	104	>300
5008	FA1	D-Dab	Dab	D-Tyr	Leu	8	8	16	16	32	1	2	16	16	16	32	16	32	>300	106	>300
9188	FA12	D-Dap	Dab	D-Phe	Leu	8	8	16	8	>32	2	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>300	nd	nd
9189	FA13	D-Dap	Dab	D-Phe	Leu	>32	32	>32	32	>32	4	4	16	>32	>32	>32	>32	>32	>300	nd	nd
9190	FA14	D-Dap	Dab	D-Phe	Leu	8	16	16	16	>32	2	4	8	>32	32	>32	>32	>32	>300	nd	nd
9191	FA15	D-Dap	Dab	D-Phe	Leu	4	8	8	8	>32	4	2	2	>32	8	16	32	>300	nd	nd	nd
9192	FA17	D-Dap	Dab	D-Phe	Leu	2	8	8	8	32	4	4	2	4	8	8	8	224	nd	nd	nd
9194	FA1	D-Dab	Dab	Leu	D-Phe	32	>32	>32	>32	>32	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>300	nd	nd	nd
9289	FA1	D-Dab	Dab	D-Phe	Thr	2	1	2	2	2	1	>32	>32	>32	>32	>32	>32	nd	>300	nd	nd
9290	FA16	D-Dab	Dab	D-Phe	Leu	8	4	8	4	16	2	1	16	16	4	4	nd	>300	nd	nd	nd
9291	FA1	D-Dap	Dab	D-Phe	Val	2	8	8	8	>32	2	2	32	32	32	32	nd	>300	nd	nd	nd
9292	FA1	D-Dap	Dab	D-Phe	Abu	4	4	4	4	8	2	2	8	8	2	4	nd	>300	nd	nd	nd
9293	FA1	D-Dap	Dab	D-Phe	NorVal	4	4	4	4	8	2	1	4	4	2	2	nd	>300	nd	nd	nd
9294	FA1	D-Dap	Dab	D-Phe	NorLeu	4	4	4	4	8	2	1	4	4	2	2	nd	193	nd	nd	nd
9295	FA1	D-Dap	Dab	D-Phe	Thr	2	4	4	4	4	2	2	4	4	2	4	nd	>300	nd	nd	nd
9296	FA18	D-Dap	Dab	D-Phe	Leu	4	2	4	4	16	2	1	32	32	2	4	nd	63	nd	nd	nd
9297	FA19	D-Dap	Dab	D-Phe	Leu	2	4	4	4	16	4	2	8	8	8	8	nd	33	nd	nd	nd

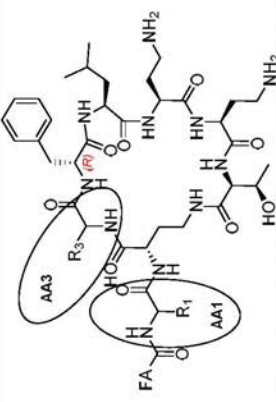
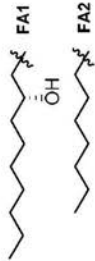
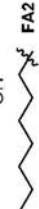
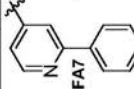
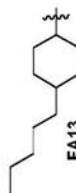
[0586]

表 8：八肽霉素类化合物的最低抑制浓度(MIC, µg/mL)值，所述化合物具有 AA1 = D-Dab, AA3 = L-Dab, AA8 = L-Thr, FA = 3(R)-羧基癸酸，在位置 AA4 和/或 AA5 和/或 AA6 和/或 AA7 上变化。氨基酸为 L-构型，除非另有说明。

					大肠杆菌 ATCC 25922	肺炎克雷伯菌 ATCC 700603, MDR	肺炎克雷伯菌 ATCC 13883	肺炎克雷伯菌 ATCC BAA-2146, NDM-1 pos	鲍氏不动杆菌 ATCC 19606	铜绿假单胞菌 ATCC 27853	铜绿假单胞菌 GN_043, PmxR	铜绿假单胞菌 GN_105, PmxR	鲍氏不动杆菌 GN_093 PmxR	肺炎克雷伯菌 GN_102 PmxR	肺炎克雷伯菌 GN_106, PmxR	金黄色葡萄球菌 ATCC 25923, MSSA	HEK-293 - CC50 (μM)	HK2 (LDH) - CC50 (μM)	Hep G2 - CC50 (μM)
					MIC (μg/mL)														
多黏菌素 E					0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.5	128	128	>64	>128	64	>128	>300	266	>300
多黏菌素 B					0.25	0.5	1	0.25	0.25	0.5	64	>128	64	64	64	>64	>300	125	>300
八肽霉素 C4 (631)					4	8	8	8	4	2	2	2	4	2	4	16	41	148	118
5386	D-Phe	Leu	Dab	Dap	2	2	16	4	>32	4	1	4	>32	32	>32	nd	154	nd	
5605	D-Phe	Leu	Dab	4-NH2Phe	16	32	16	16	nd	8	nd	nd	nd	nd	nd	nd	115	nd	
5606	D-Phe	Leu	Dab	Arg	>32	16	32	>32	nd	2	nd	nd	nd	nd	nd	nd	137	nd	
5603	D-Phe	Leu	Dab	Dab(Arg)	32	16	>32	>32	>32	8	32	32	>32	>32	>32	nd	103	nd	
6656	D-Phe	Leu	Dab(Arg)	Dab	2	4	>32	>32	16	2	8	16	>32	>32	>32	nd	>300	nd	
5607	D-Phe	Bip	Dab	Dab	8	4	16	4	8	4	2	2	>32	32	32	4	19	nd	
5608	D-Bip	Leu	Dab	Dab	2	2	2	2	4	2	1	2	16	4	8	4	37	nd	

[0587]

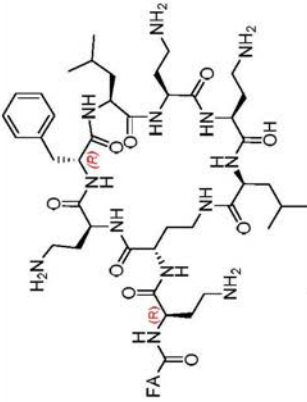
表 9：八肽霉素类化合物的最低抑制浓度(MIC, µg/mL)值，所述化合物具有 AA6 = AA7 = L-Dab, AA4 = L-Phe, AA5 = L-Leu, AA8 = L-Thr, 在位置 AA1 和/或 AA3 和/或脂脂肪酸(FA)上变化。氨基酸为 L-构型，除非另有说明。

		大肠杆菌	ATCC 25922	肺炎克雷伯菌	ATCC 700603, MDR	肺炎克雷伯菌	ATCC 13883	肺炎克雷伯菌	ATCC BAA-2146, NDM-1 pos	肺炎克雷伯菌	ATCC 19606	铜绿假单胞菌	ATCC 27853	铜绿假单胞菌	GN_043, PmxR	铜绿假单胞菌	GN_105, PmxR	肺炎克雷伯菌	GN_093 PmxR	肺炎克雷伯菌	GN_102 PmxR	肺炎克雷伯菌	GN_106, PmxR	金黄色葡萄球菌	ATCC 25923, MSSA	HEK-293 - CC50 (μM)	HK2 (LDH) - CC50 (μM)	Hep G2 - CC50 (μM)
																												
ID	FA	AA1	AA3	MIC (μg/mL)																								
多黏菌素 E				0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.5	128	128	>64	>128	64	>128	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	
多黏菌素 B				0.25	0.5	1	0.25	0.25	0.25	0.25	0.5	0.5	64	>128	64	64	64	>128	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	
八肽霉素 C4 (631)				4	8	8	8	8	8	4	2	2	2	2	4	2	4	2	4	41	148	118						
6657	FA1	D-Dab	Dab(Arg)	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	16	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	nd	>300	nd						
754	FA1	D-Ser	Dab	32	32	32	32	32	32	16	4	>32	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	154	nd							
6394	FA1	D-Trp	Dab	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64	64	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>300	>300	nd						
6395	FA1	D-Dap	Dab	2	1	8	2	16	2	16	2	2	2	2	>32	16	32	>32	>32	>300	>300	nd						
6396	FA1	D-Orn	Dab	16	16	>64	32	>64	16	>64	16	16	16	16	>32	>32	>32	>32	>32	>300	>300	nd						
6397	FA1	D-4NH2Phe	Dab	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>300	>300	nd						
6398	FA1	D-3PyPhe	Dab	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64	32	>32	>32	>32	32	>32	>32	>32	>300	>300	nd						
6399	FA2	D-Dab	Dab	8	16	>32	>32	>32	>32	>32	>32	1	8	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>300	>300	nd						
6403	FA12	D-Dab	Dab	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64	16	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>300	>300	nd						
6404	FA13	D-Dab	Dab	1	0.5	16	1	64	0.25	32	8	0.25	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>38	>300	nd						
6405	FA7	D-Dab	Dab	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64	8	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>300	>300	nd						

[0588]

表 10: 八肽霉素类化合物的最低抑制浓度(MIC, µg/mL)值, 所述化合物具有 AA1 = D-Dab, AA3 = AA6 = AA7 = L-Dab, AA4 = L-Phe, AA5 = AA8 = L-Leu, 脂肪酸(FA)变化。氨基酸为 L-构型, 除非另有说明。

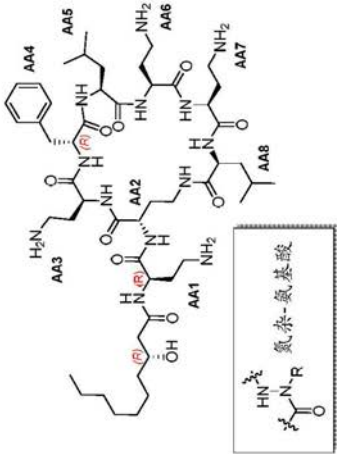
IID	FA		MIC (µg/ml)												HEK-293 - CC50 (µM)	HK2 (LDH) - CC50 (µM)	Hep G2 - CC50 (µM)
	多黏菌素 E	多黏菌素 B	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.5	128	128	>64	>128	64	>128			
八肽霉素 C4 (631)			4	8	8	8	4	2	2	2	4	2	4	16	41	148	118
919	C4CO	32	>32	32	16	16	2	>32	nd	nd	nd	nd	nd	nd	>300	>300	nd
5012	3OH-πC7CO	32	16	8	32	32	4	4	4	>32	8	4	16	>300	69	174	
5013	3OH-πC9CO	8	8	4	16	16	2	2	2	2	8	4	16	>300	19	nd	
5014	3OH-πC11CO	2	8	4	16	8	4	4	32	nd	nd	nd	nd	nd	12	38	
5015	3OH-πC13CO	4	8	4	8	4	4	4	4	4	8	8	4	39	17	46	
5016	胆酸	8	4	4	8	16	4	4	4	4	8	8	16	48	45	102	
5017	πC9CO	4	16	8	16	8	2	2	4	16	>32	>32	16	>300	208	>300	
6522	8OH-πC7CO	>32	>32	>32	>32	>32	2	2	>32	>32	>32	>32	>32	>300	41	138	
6523	3(RS), 7-二 Me 辛酸	1	8	4	8	>32	2	2	2	16	>32	16	32	nd	106	>300	
6524	1-庚基噁唑-4-甲酸	32	>32	>32	32	>32	1	0.5	2	>32	>32	>32	32	>300	>300	>300	
6525	2Ph-4-PyCO	4	8	16	16	>32	4	2	8	>32	>32	16	>32	>300	94	292	
6526	Ph-4-PhCO	8	8	8	8	>32	2	1	4	>32	>32	32	>32	>300	89	195	
6527	Ph-4-OPhCO	2	16	16	16	>32	2	1	4	>32	>32	32	>32	296	52	143	
6528	4-(戊氧基)苯甲酸	2	16	8	8	>32	1	1	4	32	>32	>32	32	259	199	>300	
6529	4-苯氧基丁酸	8	32	16	32	>32	2	1	16	>32	>32	>32	>32	>300	199	>300	



[0589]

表 11：单取代的氮杂-八肽霉素类化合物的最低抑制浓度(MIC, µg/mL)值，其中八肽霉素-C4 中的每个氨基酸位置被其氮杂-氨基酸等效物替代。氨基酸为 L-构型，除非另有说明。

ID	AAn	MIC (µg/mL)																Hep G2 - CC50 (µM)																			
		ATCC 25922 大腸杆菌	ATCC 700603, MDR 肺炎克雷伯菌	ATCC 13883 肺炎克雷伯菌	ATCC BAA-2146, NDM-1-pos 肺炎克雷伯菌	ATCC 19606 鮑氏不动杆菌	铜绿假单胞菌 ATCC 27853	铜绿假单胞菌 FADDI-PA070, PmxR	铜绿假单胞菌 PA9704, PmxR	CI Pyela 100734512; 2, PmxR 鮑氏不动杆菌	CI Koprana 100650661; 1, PmxR 肺炎克雷伯菌	CI 138-16357-20362, PmxR 肺炎克雷伯菌	金黄色葡萄球菌 ATCC 25923, MSSA	HEK-293 - CC50 (µM)	HK2 (LDH) - CC50 (µM)																						
																		0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.5	128	128	64	>128	>64	>128	64	>128	>300	266	>300	
																		0.25	0.5	1	0.25	0.25	0.5	64	>128	64	64	64	>64	>300	>300	125	>300	>300	>300	>300	
																		4	8	8	8	8	2	2	2	2	4	2	16	41	118	148	4	16	nd	118	>300
																		16	16	16	16	>32	4	>32	>32	>32	>32	>32	32	>300	nd	nd	nd	32	nd	nd	>300
																		16	32	32	32	>32	2	8	32	>32	>32	>32	16	>300	nd	nd	nd	32	>300	>300	>300
9416	AA8 = 氮杂-Leu	4	4	4	8	8	2	2	2	32	2	>300	>300	>300	nd	4	32	28	28	>300																	
8782	AA7 = 氮杂-Dab	2	8	8	8	8	1	16	4	32	2	26	108	nd	nd	4	16	nd	nd	>300																	
8641	AA6 = 氮杂-Dab	32	8	>32	32	>32	4	4	4	>32	>32	nd	>300	nd	nd	>32	>32	nd	nd	>300																	
8803	AA5 = 氮杂-Leu	16	16	>32	>32	>32	4	4	4	>32	>32	8	>300	>300	nd	>32	32	nd	nd	>300																	
8942	AA4 = 氮杂-Phe	>32	>32	>32	>32	>32	2	2	2	>32	>32	>300	>300	>300	nd	>32	32	nd	nd	>300																	
8636	AA3 = 氮杂-Dab	2	2	4	4	4	2	2	2	8	2	>300	>300	>300	nd	>32	32	nd	nd	>300																	
9417	AA2 = 氮杂-Dab	4	4	4	4	4	2	2	2	4	4	>300	>300	>300	nd	>32	32	nd	nd	>300																	
8639	AA1 = 氮杂-Dab	16	16	16	16	16	16	16	16	>32	>32	>300	>300	>300	nd	>32	32	nd	nd	>300																	



[0590]

表 12: 具有所示序列的八肽霉素类化合物对淋病奈瑟球菌的最低抑制浓度(MIC, $\mu\text{g/mL}$)值

ID		淋病奈瑟球菌 FA19 ATCC BAA-1838	淋病奈瑟球菌 FA1090 A25 ATCC 700825	淋病奈瑟球菌 H041	淋病奈瑟球菌 F89
	多黏菌素 B	12.5	10.42	8.33	9.38
	八肽霉素 C4 (631)	0.78	1.69	2.08	1.82
988	3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Dab-L-Leu]	0.78	n.d.	n.d.	n.d.
991	3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Leu]	0.39	1.56	2.08	1.3
6442	3(R)OH-nC9CO-D-Dap-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu]	1.56	1.3	1.56	1.56
6509	3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Trp]	0.78	0.65	1.69	1.04
8103	3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Trp]	0.2	n.d.	n.d.	n.d.
8639	3(R)OH-nC9CO- 氮杂 Dab-cyc[L-Dab-L-DAB-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu]	0.78	n.d.	n.d.	n.d.
8643	3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-DAB-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Arg-L-Leu]	1.56	n.d.	n.d.	n.d.
8733	3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-DAB-D-Phe-L-Leu-L-Arg-L-Dab-L-Leu]	0.78	n.d.	n.d.	n.d.
8886	3(R)OH-nC9CO-D-Dap-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Trp]	0.39	0.91	1.04	1.04
8909	3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Ala(1 蔡基)]	0.78	n.d.	n.d.	n.d.
8912	3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-gly]	0.78	n.d.	n.d.	n.d.
8913	3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-hPhe]	1.56	n.d.	n.d.	n.d.
8914	3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe(3-Cl)-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Trp]	0.78	n.d.	n.d.	n.d.
9193	3(R)-OH-nC9CO-D-Dap-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Ser-L-Dab-L-Leu]	25	n.d.	n.d.	n.d.

[0591]

表 13| 八肽霉素 C4 与抗生素利福平、米诺环素、arenicin-3 和利奈唑胺的增强作用概述

抗生素	菌株	使用如下浓度(μg/mL)的 OctC4 的 MIC (μg/mL):				
		0	0.03	0.0625	0.125	0.25
利福平	GN_181 大肠杆菌	32	NA	1	0.25	0.25
	GN_102 肺炎克雷伯菌	32	NA	32	32	0.25
米诺环素	GN_007 大肠杆菌	0.25	0.25	0.125-0.25	0.125	0.06
	GN_181 大肠杆菌	4	4	2-4	0.5-1	0.06-0.25
	GN_045 肺炎克雷伯菌	32	32	32	32	0.25-1
	GN_102 肺炎克雷伯菌	32	32	16	16	0.5-1
	GN_105 铜绿假单胞菌	8	8	4	4	0.06-0.125
	GN_093 鲍氏不动杆菌	0.5	0.002	0.004	0.008	0.016
Arenicin-3	GN_043 铜绿假单胞菌	2		0.004	0.008	0.016
利奈唑胺	GN_181 大肠杆菌	>32	8	4	4	0.25

*如果化合物组合具有 FICI 值≤0.5, 以灰色阴影显示该值以表示协同作用; NA=无活性; 灰色值表示排除值, 因为该值处为增强剂的 MIC。

表 14| 6442 与抗生素利福平和米诺环素的增强作用概述

抗生素	菌株	使用如下浓度(μg/mL)的 6442 的 MIC (μg/mL)				
		0	0.03	0.0625	0.125	0.25
利福平	GN_181 大肠杆菌	32	NA	NA	0.25	0.25
	GN_102 肺炎克雷伯菌	32	NA	NA	16	0.25
米诺环素	GN_007 大肠杆菌	0.25	0.25	0.125	0.06	0.015
	GN_181 大肠杆菌	4	4	1	1	0.06
	GN_045 肺炎克雷伯菌	32	32	32	8	0.25
	GN_102 肺炎克雷伯菌	32	16	16	8	0.25
	GN_105 铜绿假单胞菌	8	4	2-4	1	0.06

*如果化合物组合具有 FICI 值≤0.5, 以灰色阴影显示该值以表示协同作用; NA=无活性; 灰色值表示排除值, 因为该值处为增强剂的 MIC。

[0592]

表 15| 8980 与抗生素利福平和米诺环素的增强作用概述

抗生素	菌株	使用如下浓度(μg/mL)的 8980 的 MIC (μg/mL)				
		0	1	2	4	8
利福平	GN_181 大肠杆菌	32	32	32	32	8
	GN_102 肺炎克雷伯菌	32	16	8	2-4	2
米诺环素	GN_007 大肠杆菌	0.25	0.125-0.25	0.125	0.06-0.125	0.06-0.125
	GN_181 大肠杆菌	4	1-2	0.5-2	0.5-2	0.5-2
	GN_045 肺炎克雷伯菌	32	0.25-1	0.25-0.5	0.25-0.5	0.25-1
	GN_102 肺炎克雷伯菌	32	2-4	1-2	1-2	1-2
	GN_019 鲍氏不动杆菌	4	0.5-16	0.5-8	0.5-8	0.5-4
	GN_093 鲍氏不动杆菌	8	2-32	2-16	1-16	1-16
	GN_105 铜绿假单胞菌	8	1	1	1	0.125-1

*如果化合物组合具有 FICI 值≤0.5，以灰色阴影显示该值以表示协同作用。

表 16| 8981 与抗生素利福平和米诺环素的增强作用概述

抗生素	菌株	使用如下浓度(μg/mL)的 8981 的 MIC (μg/mL)				
		0	1	2	4	8
利福平	GN_181 大肠杆菌	32	32	32	32	8
	GN_102 肺炎克雷伯菌	32	16-32	16	8-16	1-4
米诺环素	GN_007 大肠杆菌	0.25	0.25	0.125-0.25	0.03-0.125	0.03-0.125
	GN_181 大肠杆菌	4	1-2	1-2	0.5-2	0.5-2
	GN_045 肺炎克雷伯菌	32	0.5-4	0.5-1	0.5-1	0.25-1
	GN_102 肺炎克雷伯菌	32	4-8	4-8	4-8	4
	GN_019 鲍氏不动杆菌	4	2-16	2-16	2-16	2-16
	GN_093 鲍氏不动杆菌	8	4-32	2-32	2-32	1-16
	GN_105 铜绿假单胞菌	8	1-2	1	1	0.125-1

*如果化合物组合具有 FICI 值≤0.5，以灰色阴影显示该值以表示协同作用。

[0593]

表 13.与对照化合物(多黏菌素 B、八肽霉素-C4 和庆大霉素)相比表性化合物测定 LDH (A)和 GGT (B)从原代人肾细胞中释放的细胞毒性 CC₅₀ 数据(HepG2 和 HEK293 细胞系)和肾毒性 CC₅₀ 数据的概述

样品	HK2 (LDH) CC50 (μM)	HEK293 CC50 (μM)	HepG2 CC50 (μM)	LDH 释放 CC50 (μg/mL)	GGT 释放 CC50 (μg/mL)
庆大霉素	>300	>300	>300	14	70
多黏菌素 B	125	>300	>300	37	105
八肽霉素 C4	148	41	118	62	>128
988	48	104	84	118	>128
990	95	>300	292	87	>128
991	39	114	97	107	>128
992	21	135	92	114	>128
5383	13	40	38	>128	>128
6442	40	>300	162	>128	>128
6509	nd	71	76	>128	>128
6654	31	228	163	>128	>128
8638	57	158	162	>128	>128
8639	nd	108	117	>128	>128
8641	nd	>300	>300	>128	>128
8643	137	91	104	>128	>128
8733	47	69	129	>128	>128

[0594] 从上述表1-12中应清楚可见,式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)和(II)的一些化合物表现出与对上文提及的细菌菌株的MIC有关的有利特性。另外,还应清楚可见,

可以通过产生许多可能抗生素的本发明合成路径得到上述化合物。

[0595] 从表13-16中应清楚可见,式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)和(II)的一些化合物在与其它抗生素联用时表现出有利的特性,根据对上文及出的细菌菌株的几种的相对抑制浓度指数(FICI)测定显示了协同作用。

[0596] 图1显示体外肾毒性研究,其使用本发明的一些化合物以及多黏菌素B、八肽霉素-C4和庆大霉素测定LDH(A)和GGT(B)和NGAL(C)和KIM-1(D)从原代人肾细胞的释放。

[0597] 图2显示与多黏菌素B和八肽霉素C4相比小鼠皮下施用的本发明示例性化合物的药物动力学特性;以及

[0598] 图3显示与未处理的对照组相比皮下施用本发明的示例性化合物以及多黏菌素B、八肽霉素-C4和庆大霉素治疗大肠杆菌小鼠大腿感染的体内功效研究,其测定24h后保留在大腿中的细菌的cfu(菌落形成单位)。

[0599] 图4显示与未处理的对照组相比静脉内下施用本发明的示例性化合物以及多黏菌素B、八肽霉素-C4和庆大霉素治疗大肠杆菌小鼠大腿感染的体内功效研究,其测定24h后保留在大腿中的细菌的cfu(菌落形成单位)。

[0600] 实验

[0601] 材料和方法

[0602] 全部化学品获自商品供应商并且未进一步纯化使用它们。H-L-Leu-2-氯三苯甲基树脂和Fmoc-氨基酸购自Chem-Impex International Inc.(Wood Dale,IL,USA)或Iris Biotech(Marktreidwitz,德国)或Novabiochem(Merck)。肽级三氟乙酸(TFA)、哌啶、甲醇和N,N-二甲基甲酰胺(DMF)购自AusPep(Melbourne,Australia)。硫酸庆大霉素(USP级)、硫酸多黏菌素B(USP级)和万古霉素盐酸盐水合物购自Sigma-Aldrich(Sydney,澳大利亚)。3-(R)-羟基癸酸甲酯购自Toronto Research Chemicals,Inc.(Toronto,加拿大)。所有其他溶剂为HPLC级。

[0603] LC-MS分析使用Agilent Technologies 1200系列仪器进行,其配备设定在 $\lambda=210\text{nm}$ 的G1316A可变波长检测器,1200系列ELSD,6110四极ESI-MS,采用Agilent Eclipse XDB-Phenyl($3\times 100\text{mm}$, $3.5\mu\text{m}$ 粒径,流速 $1\text{mL}/\text{min}$,流动相0.05%甲酸水溶液和0.05%甲酸乙腈溶液)。采用配备设定在 $\lambda=210\text{nm}$ 的G1365多波长检测器的Agilent 1260Infinity制备型HPLC进行化合物纯化。洗脱剂1:0.05%甲酸水溶液(A)和0.05%甲酸的乙腈溶液(B)。洗脱剂2:0.05%三氟乙酸水溶液(A)和0.05%三氟乙酸的乙腈溶液(B)。洗脱剂3:水(A)和乙腈(B)。HPLC柱-柱1:Agilent Eclipse XDB phenyl; $4.6\times 150\text{mm}$, 5μ 。柱2:Agilent Eclipse XDB phenyl; $30\times 100\text{mm}$, 5μ 。柱3:Grace Reverleris C18 RP 12g柱筒。HPLC方法-方法1:洗脱剂1,柱1,流速 $1\text{mL}/\text{min}$ 。比例是指溶剂A&B,分别为:95:5,0.5min;95:5至0:100,8.5min;0:100,2min。方法2:洗脱剂1,柱1,流速 $1\text{mL}/\text{min}$ 。比例是指溶剂A&B,分别为:95:5,0.5min;95:5至0:100,3min;0:100,0.7min。方法3:洗脱剂2,柱2,流速 $20\text{mL}/\text{min}$ 。比例是指溶剂A&B,分别为:95:5至59:41,16min。方法4:洗脱剂2,柱2,流速 $20\text{mL}/\text{min}$ 。比例是指溶剂A&B,分别为:95:5,5min;95:5至75:25,1min;75:25至70:30,5min;70:30,10min。方法5:洗脱剂3,柱3,流速 $30\text{mL}/\text{min}$ 。比例是指溶剂A&B,分别为:100:0,1.9min;100:0至0:100,9.5min;0:100,3.4min。

[0604] 结合使用以下一种或多种技术,确认了最终纯度超过95%:MS/MS,使用API

QSTARTM Pulsar Hybrid LC-MS/MS系统,高分辨率质谱(HRMS)得到,其中高分辨率质谱(HRMS)在使用(HRMS)对甲酸钠校准的Bruker Micro TOF质谱仪上以及¹H(600MHz)和2D NMR光谱进行,使用配备TXI低温探针的Bruker Avance-600光谱仪在D₂O中获得,外部参比使用NaOAc(δ_H 1.90和8.44;10mg,在500 μ L D₂O中),然后在内部使用在 δ 4.77的HDO共振。

[0605] 通用合成方法

[0606] 采用固相肽合成,应用Fmoc化学和HBTU作为偶联试剂组装式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)和(II)的化合物。将典型树脂,例如2-氯三苯甲基(2-CT)选作固相支持体,因为它允许在完整侧链上保留Boc保护基和叔丁基醚的酸性条件下从树脂上选择性裂解。

[0607] 采用单乙基丙二酸镁,由起始酸形成相应的 β -酮基质,将酮还原成醇丙醛水解乙酯,合成了所述的3-羟基脂肪酸。

[0608] 固相肽合成的通用方法(通过合成八肽霉素C4示例)

[0609] 肽偶联的通用方法:使起始树脂H-L-Leu-2CT(1006mg,0.674mmol,0.67mmol/g)在THF中预溶胀,然后简单地用DCM($\times$ 3)和DMF($\times$ 3)洗涤。将适合的Fmoc-氨基酸(2当量)溶于HCTU溶液(0.279M,1.8当量),用2,4,6-三甲基吡啶(4当量)处理,使其静置5min。将预活化的氨基酸溶液加到树脂中。振摇2hr后,排干溶剂,用DMF($\times$ 3)洗涤树脂。通过用95:2.5:2.5TFA/三异丙基硅烷/H₂O(10 μ L)将少量树脂(1-3mg)处理15min监测偶联效率,然后混悬于1:1乙腈/H₂O(1mL)中,过滤,LC/MS分析。按照这种方式,认定每个步骤的全部偶联均为定量的。如果接下来的氨基酸未按计划即刻偶联,则用DCM($\times$ 3)、IPA($\times$ 3)洗涤树脂,真空干燥过夜,然后储存;否则,通过用30%哌啶的DMF溶液(约10mL/克树脂)在环境温度两次连续处理树脂实现Fmoc脱保护(1 $\times$ 10min,1 $\times$ 20min)。排干溶剂,每次处理之间和该次序完成后用DMF($\times$ 3)洗涤树脂。采用上述概括的相同方案,通过用3-(R)-羟基癸酸(1.5当量)酰化AA-1的N-末端进行肽合成。用DMF($\times$ 3)、DCM($\times$ 3)、IPA($\times$ 3)、DCM($\times$ 3)、IPA($\times$ 3)洗涤树脂,然后真空干燥过夜。树脂1a的最终重量为2214mg(SV 0.33mmol/g)。

[0610] 正交N-脱保护:使如上所得到的树脂1a(2214mg)在THF中预溶胀30min。排干溶剂,将该树脂与4%胍水合物的DMF溶液(6.5mL,约8当量)一起在环境温度搅拌1h。排干溶剂,依次用DMF($\times$ 3)、THF($\times$ 3)、IPA($\times$ 3)、DCM($\times$ 3)和IPA($\times$ 3)洗涤树脂,真空干燥得到的脱保护的树脂过夜。树脂1b的最终重量为2030mg(SV 0.354mmol/g)。

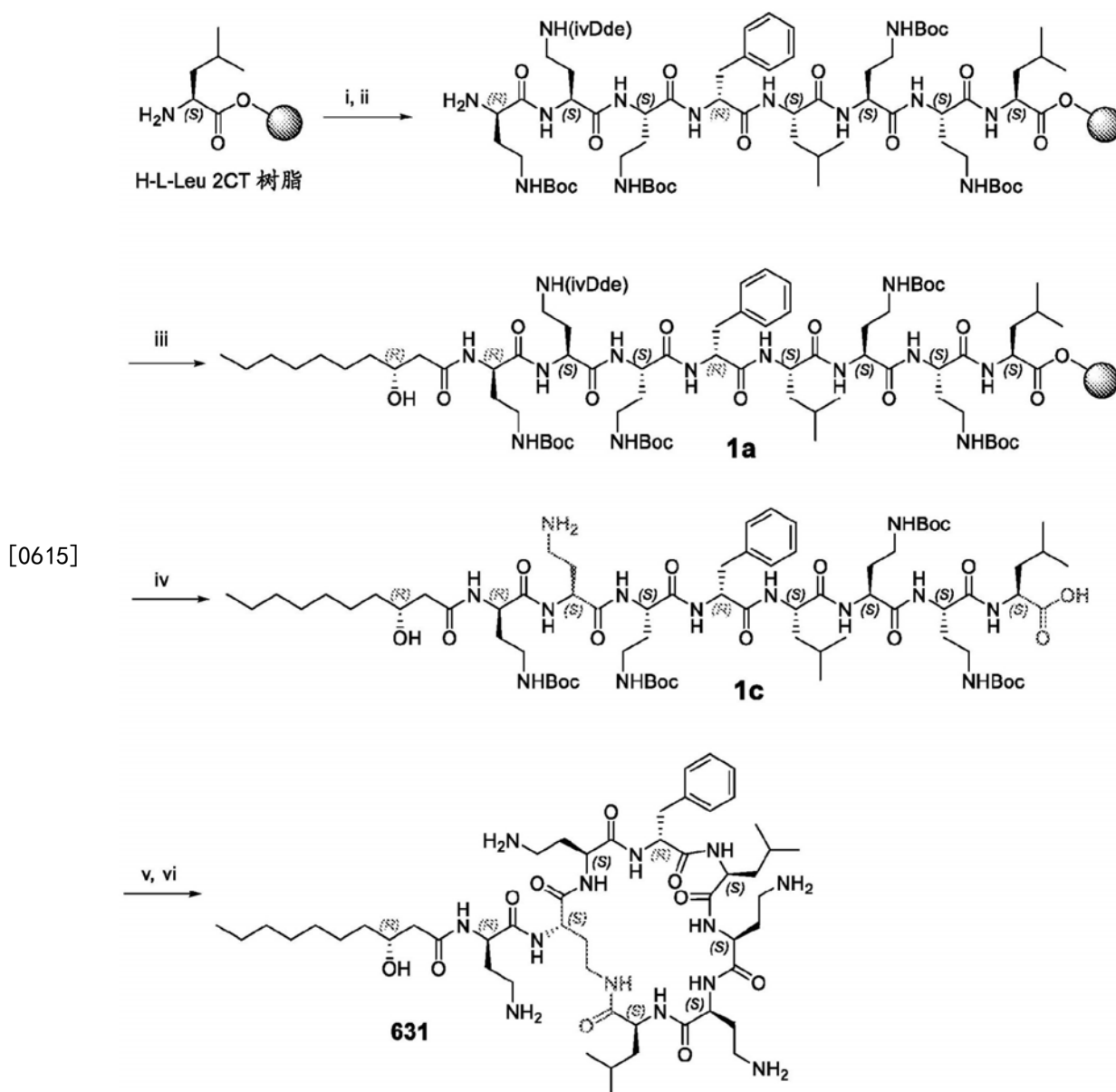
[0611] 树脂裂解:用六氟异丙醇(HFIP)在DCM(1:4,45mL)中的溶液将如上所得到的树脂(2030mg,0.354mmol/g,0.718mmol)处理1h。排干溶剂,将树脂与另外体积的裂解溶液(25mL)一起再振摇30min。排干溶剂,用DCM($\times$ 3)洗涤树脂。汇集滤液,蒸发,然后真空干燥过夜,得到粗品1c(1.357g,理论值的129%),为乳膏样固体。 t_R 6.7(方法1)。(ES) m/z 1462.9(MH⁺)。未经进一步纯化使用该物质。

[0612] 树脂外环化和脱保护:将粗品1c(1.357g,推定0.718mmol)溶于DMF(90mL,0.008M),将稍微浑浊的溶液通过硅藻土短床过滤。将所得的澄清溶液用NaHCO₃(1260mg,约20当量),然后用DPPA(395mg,1.436mmol,2当量)处理。将该混合物在环境温度搅拌过夜。通过LC/MS分析监测转化率为定量的(t_R 6.7线性, t_R 7.5环化,方法1)。通过硅藻土床过滤混合物,蒸发溶剂。通过从庚烷($\times$ 3)中共蒸发除去痕量的DMF,将所得产物真空干燥过夜,得到粗品环化产物1d(1697mg)。为了从树脂裂解步骤中除去二苯基磷酰叠氮化物(DPPA)与残留HFIP之间反应产生的副产物,将粗品固体混悬于在过量的石油溶剂油(40-60),搅拌过

夜,得到均匀的灰白色固体,通过过滤收集。用戊烷洗涤饼状物,将固体真空干燥过夜,得到粗品环化产物1d,为灰白色粉末(1367mg)。在该阶段,1d基本不含除磷酸二苯酯外的任何杂质,随后通过rp-HPLC纯化(方法5)将其除去。完全保护的八肽霉素-C4前体1d的最终收率为600mg(58%收率,>97%纯度)。 t_R 7.5(方法1)。(ES) m/z 1445.4 (MH^+), 1345.52 ($MH^+ - Boc$)。

[0613] 八肽霉素类似物的纯化。将纯化的1d (600mg, 0.415mmol) 溶于94:5:1TFA/H₂O/ⁱPr₃iH (10mL), 在环境温度下使其静置1h。减压除去挥发性物质, 将得到的残余物从庚烷中共蒸发(×2)。从水中冻干由此得到的粗八肽霉素C4, 然后再从10mM NH₄HCO₃溶液中冻干, 得到白色粉末(605mg)。t_R 3.4 (方法1)。(ES) m/z 1067.0 (M+Na⁺), 1045.1 (MH⁺), 523.1 (MH₂²⁺)。通过rp-HPLC进行纯化(方法4)。八肽霉素C4 631及其TFA盐的最终收率为386mg (62%, >97%纯度)。HRMS确切质量(ESI微TOF-LC): C₅₁H₉₀N₁₃O₁₀⁺的计算值1044.6928 (MH₂²⁺), 测定值1044.6917。来自H-L-Leu-2CT树脂的八肽霉素C4总收率为38%。

[0614] 八肽霉素C4的固相合成和树脂外环化



[0616] 试剂和条件:i) 固相肽合成 (SPPS), 采用2当量的相应氨基酸(参见表1)、1.8当量

的0.28M HCTU的DMF溶液和4当量的2,4,6-三甲基吡啶;ii) 30%哌啶,DMF;iii) 1.5当量的(R)-3-羟基癸酸(3(R)OH-nC₉CO),1.8当量的0.28M HCTU的DMF溶液和4当量的2,4,6-三甲基吡啶;iv) (a) 4%胂水合物的DMF溶液;(b) HFIP的DCM溶液;v) DPPA,NaHCO₃,DMF;vi) TFA/iPr₃SiH/H₂O(95:1:4)

[0617] 用于氮杂-肽的固相肽合成的通用方法(以合成氮杂-leu⁴-八肽霉素C4为例)

[0618] 用于氮杂-氨基酸与树脂偶联的通用方法:使起始树脂Fmoc-L-Dab-L-Dab-L-Leu-2CT(此前在单独的步骤中制备,418mg,0.198mmol,0.473mmol/g)在THF中预溶胀,然后简单地用DCM(×3)和DMF(×3)洗涤。用30%哌啶的DMF溶液(约10mL/克树脂)在环境温度(1×10min,1×20min)处理树脂。用无水DCM(×3)洗涤树脂,然后用如下制备的Fmoc-氮杂-Leu-COCl处理:将在无水DCM(5mL)中的Fmoc-氮杂-Leu(196mg,0.631mmol)冷却至0℃,用20%光气的甲苯溶液(665μL,1.26mmol,2当量)处理。15min后,TLC显示反应进行完成。浓缩该溶液,真空干燥,得到无色油状物。将该油状物再溶于DCM(4mL)和DIPEA(220μL)的溶液,将得到的溶液加到肽树脂中,振摇2hr后,排干树脂,依次用DCM、DMF、MeOH和DCM(各×3)洗涤,高度真空干燥过夜。树脂2a收率为420mg(SV 0.458mmol/g)。

[0619] 用于Fmoc-氨基酸与氮杂-氨基酸偶联的通用方法:在环境温度用30%哌啶的DMF溶液(约10mL/克树脂)处理树脂2a(420mg,~0.19mmol)(1×10min,1×20min)。用DMF,然后用无水THF(各×3)洗涤树脂。将该树脂混悬于最少体积的THF,用DIPEA(300μL)处理。1min后,排干树脂,重新混悬于THF(最少体积),用DIPEA(300μL),然后用如下制备的Fmoc-Phe-COCl连续处理:将在无水THF(2mL)中的Fmoc-Phe-OH(234mg,0.604mmol,~3当量wrt树脂)和BTC(56mg,0.188mmol)冷却至0℃,用2,4,6-三甲基吡啶(260μL,1.98mmol,10当量wrt树脂)处理。1min后,将该溶液温热至RT,搅拌5min,然后加到树脂中。振摇3hr后,排干树脂,依次用DMF和DCM(各×3)洗涤,高度真空干燥过夜。通过lc/ms分析发现偶联未完成。再进行第二次偶联4hr。洗涤和干燥后,树脂2b收率为420mg(SV 0.429mmol/g)。采用对八肽霉素C4概述的标准肽偶联方法合成了肽的其余部分。树脂2c的最终重量为408mg(SV 0.33mmol/g)。

[0620] 正交N-脱保护:使如上所得到的树脂2c(408mg)在THF中预溶胀30min。排干溶剂,将树脂与4%胂水合物的DMF溶液(1.3mL,约8当量)一起在环境温度搅拌1h。排干溶剂,用另外体积的4%胂水合物的DMF溶液(2mL)重复该过程。用DMF(×3)、THF(×3)、IPA(×3)、DCM(×3)和IPA(×3)连续洗涤树脂。将所得到的脱保护的树脂真空干燥过夜,树脂2d的最终重量为~400mg(SV 0.36mmol/g)。

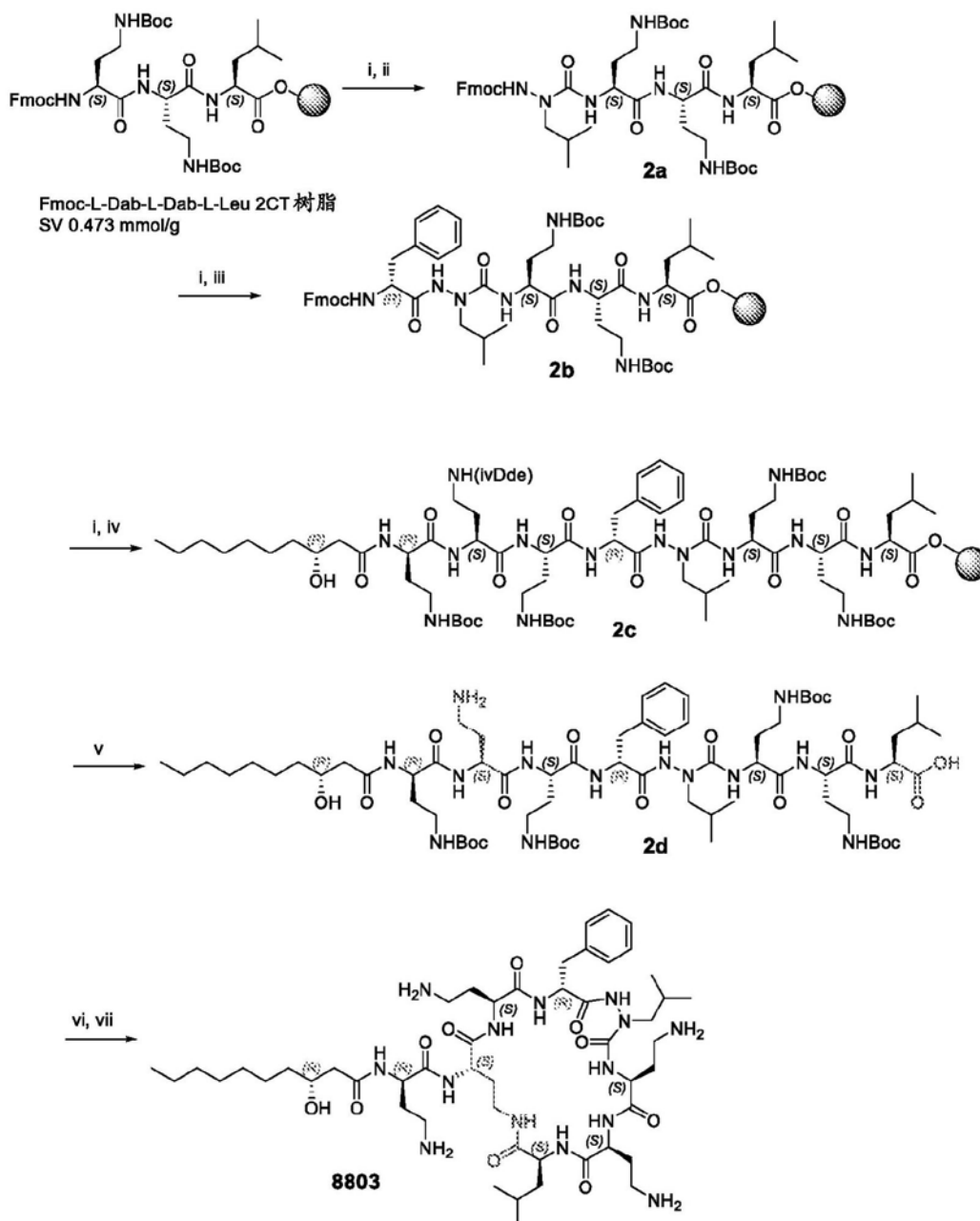
[0621] 树脂裂解:用六氟异丙醇(HFIP)在DCM(1:4,15mL)中的溶液处理如上所得到的树脂(400mg,0.36mmol/g,0.14mmol)2h。排干溶剂,用DCM(×3)洗涤树脂。汇集滤液,蒸发,然后真空干燥过夜,得到粗品2d(123mg),为乳膏样固体。 t_R 6.8(方法1)。(ES) m/z 1463.8(MH⁺)。未经进一步纯化使用该物质。

[0622] 树脂外环化和脱保护:将粗品2d(123mg,推定0.08mmol)溶于DMF(10mL,0.008M),用NaHCO₃(140mg,约20当量),随后用DPPA(36μL,0.16mmol,2当量)处理。将该混合物在环境温度搅拌过夜。通过LC/MS分析监测反应(t_R 6.8线性, t_R 7.5环化,方法1)。通过硅藻土床过滤该混合物,蒸发溶剂。通过从庚(×3)烷中共蒸发除去痕量的DMF,真空干燥得到的产物过夜。为了除去从来自树脂裂解步骤的二苯基磷酰基叠氮化物(DPPA)与残留的HFIP之间产生的副产物,将粗品固体混悬于过量的戊烷,搅拌过夜,产生均匀的灰白色固体,通过过滤采

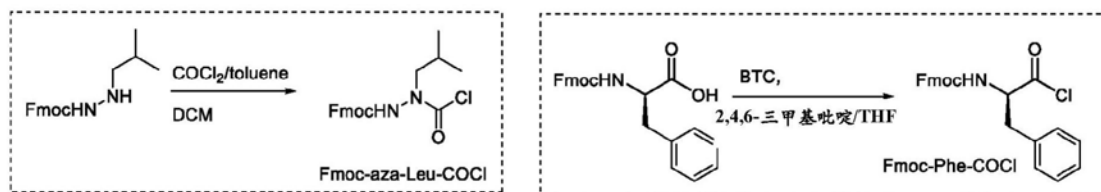
集。用戊烷洗涤饼状物,真空干燥固体过夜,得到环化的粗产物2e,为灰白色粉末(145mg)。在该阶段,2e基本上不含任何磷酸二苯酯以外的杂质,随后通过rp-HPLC纯化除去(方法5)了磷酸二苯酯。完全保护的氮杂-Leu⁴-八肽霉素-C4前体2e的最终收率为26mg(22%收率,95%纯度)。tr 7.5(方法1)。(ES) m/z 1446.2 (MH⁺), 1346.2 (MH⁺-Boc)。

[0623] 八肽霉素类似物的纯化。将纯化的2e (26mg, 0.018mmol) 溶于94:5:1TFA/H₂O/ⁱPr₃iH (4mL), 使其在环境温度下静置1h。减压除去挥发性物质, 从庚烷中共蒸, 发得到的残余物(×2)。从水中冻干由此得到的粗8803, 得到白色粉末 (23.7mg)。t_R 3.5 (方法1)。(ES) m/z 1068.0 (M+Na⁺), 1046.1 (MH⁺), 523.5 (MH₂²⁺)。通过rp-HPLC (方法4) 进行纯化。8803作为TFA盐的最终收率为15.8mg (58%, >97%纯度)。HRMS确切质量 (ESI微TOF-LC): C₅₀H₉₀N₁₄O₁₀²⁺的计算值524.3549 (MH₂²⁺), 测定值524.3489。来自Fmoc-L-Dab-L-Dab-L-Leu-2CT树脂的8803的总收率为5.3%。

[0624] 式(I)的氮杂化合物的固相合成和树脂外环化的通用方法



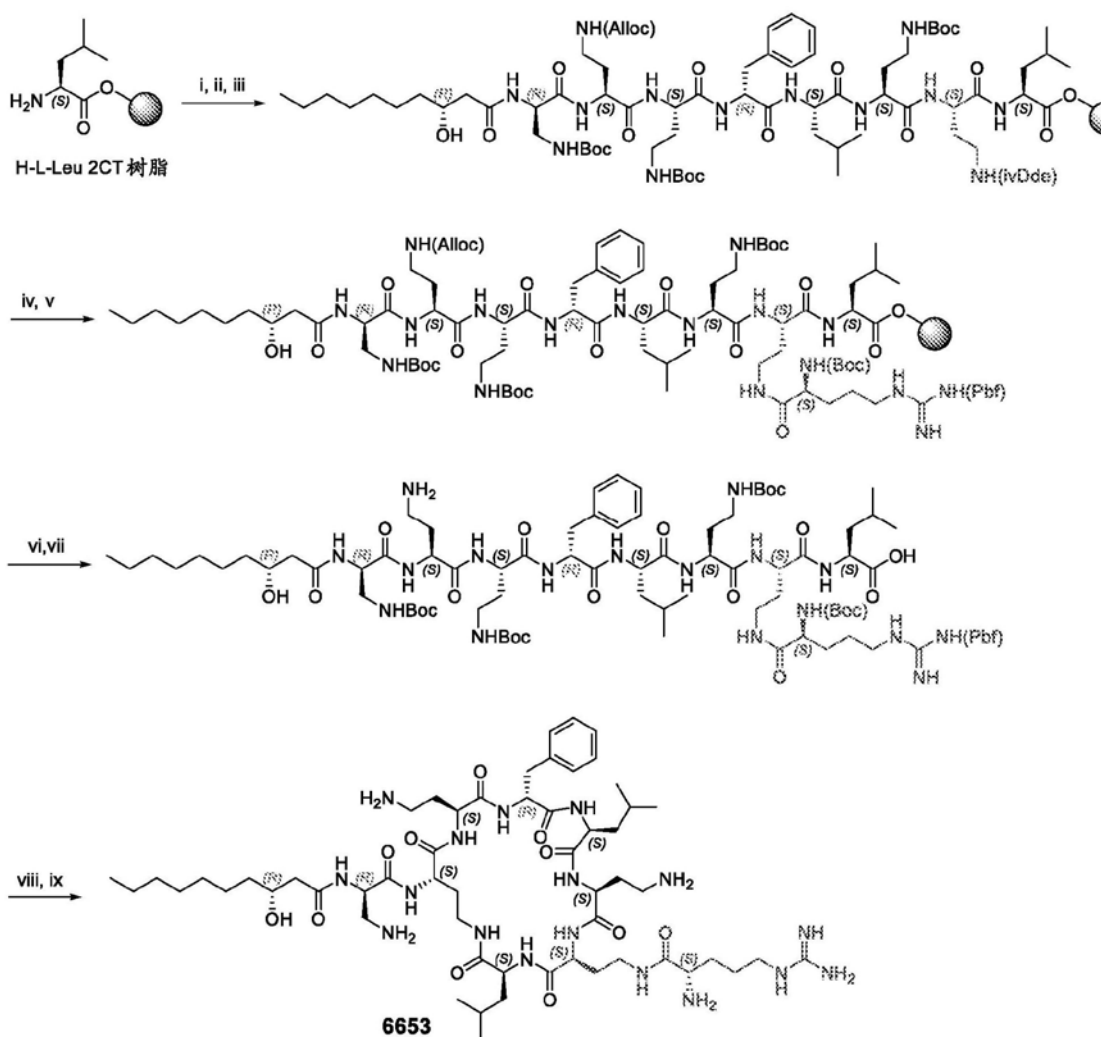
[0626]



[0627] 试剂和条件: i) 30%哌啶, DMF; ii) Fmoc-aza-Leu-COCl, DIPEA, DCM; iii) Fmoc-Phe-COCl, THF; iv) (a) 固相肽合成 (SPPS), 采用2当量的相应氨基酸、1.8当量的0.28M HCTU的DMF溶液和4当量的2,4,6-三甲基吡啶; (b) 1.5当量的(R)-3-羟基癸酸 (3(R) OH-nC₉CO), 1.8当量的0.28M HCTU的DMF溶液和4当量的2,4,6-三甲基吡啶; v) (a) 4%胍水合物的DMF溶液; (b) HFIP的DCM溶液; vi) DPPA, NaHCO₃, DMF; vii) TFA/iPr₃SiH/H₂O (95:1:4)。

[0628] 式(I)的另一种化合物的固相合成和树脂外环化

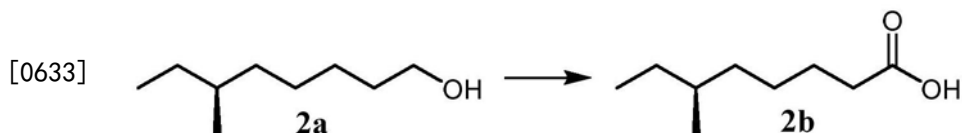
[0629]



[0630] 试剂和条件: i) 固相肽合成 (SPPS), 采用2当量的相应氨基酸、2当量的0.5M HCTU的DMF溶液和4当量的DIPEA; ii) 30%哌啶, DMF; iii) 1.2当量的(R)-3-羟基癸酸 (3(R) OH-nC₉CO), 2当量的0.5M HCTU的DMF溶液和4当量的DIPEA; iv) 2%胍水合物的DMF溶液; v) Boc-Arg (Pbf)-oh, 2当量的0.5M HCTU的DMF溶液和4当量的DIPEA; vi) Pd (PPh₃), PhSiH₃, DCM; vii) 2% TFA的DCM溶液; viii) DPPA, DIPEA, DMF; viii) TFA/iPr₃SiH/H₂O (95:1:4)

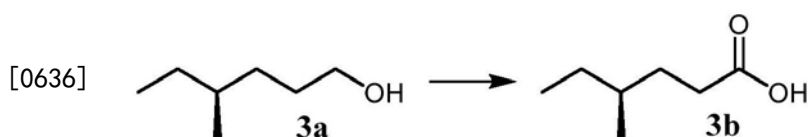
[0631] β-羟基羧酸的合成

[0632] (S)-(+)-6-甲基-1-辛酸, 2b



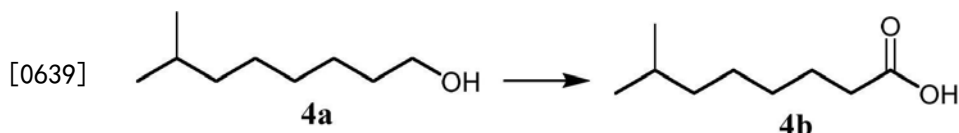
[0634] 向(S)-(+)-6-甲基-1-辛醇, 2a (3.14g, 21.80mmol) 在DMF (57mL) 中的溶液中加入PDC (28.75g, 76.43mmol)。将该溶液在室温在N₂气氛中搅拌过夜, 加入水 (60mL), 用乙醚 (2x100mL) 萃取该混合物。用MgSO₄干燥有机相。真空除去溶剂。采用硅胶柱色谱法纯化粗产物, 使用EtOAc:石油醚 (1:1) 作为洗脱剂, 得到无色油状物; 收率: 2.05g, 59%; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 2.34-2.38 (2H, t, J 15.2Hz), 1.54-1.68 (m, 2H), 1.24-1.39 (5H, m), 1.10-1.17 (2H, m), 0.84-0.86 (6H, m); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ: 179.9, 36.1, 34.2, 34.0, 29.4, 26.5, 25.0, 19.1, 11.3。IRλ_{max}, cm⁻¹: 2927 (s), 2673 (br), 1713 (s)。

[0635] (S)-(+)-4-甲基-1-己酸, 3b



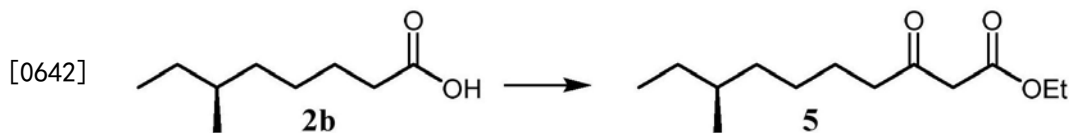
[0637] 如2b所述, 但使用(S)-(+)-4-甲基-1-己醇, 3a (3.15g, 27.12mmol), 得到3b, 为无色油状物 (1.56g, 46%收率); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 2.29-2.43 (2H, m), 1.63-1.73 (1H, m), 1.27-1.50 (3H, m), 1.12-1.23 (1H, m), 0.88-0.92 (6H, m); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ: 180.2, 33.9, 31.8, 31.2, 29.1, 18.7, 11.2。IRλ_{max}, cm⁻¹: 2960 (s), 2673 (br), 1712 (s)。

[0638] 7-甲基-1-辛酸, 4b



[0640] 如2b所述, 但使用7-甲基-1-辛醇, 4a (0.75g, 5.21mmol), 得到4b, 为无色油状物 (0.311g, 38%收率); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 2.33-2.38 (2H, t, J 12Hz), 1.42-1.68 (3H, m), 1.28-1.36 (4H, m), 1.16-1.24 (2H, m), 0.86-0.87 (6H, d, J 6.4Hz)。¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ: 180.0, 38.7, 34.0, 29.3, 27.9, 27.0, 24.7, 22.6。IRλ_{max}, cm⁻¹: 3348 (br), 1644 (s)。

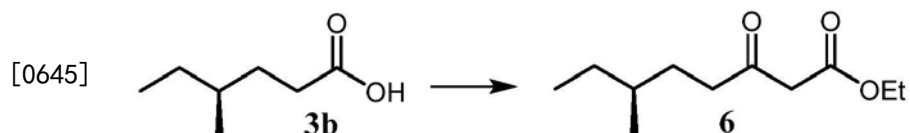
[0641] (S)-乙基-8-甲基-3-氧代癸酸酯, 5



[0643] 向(S)-(+)-6-甲基-1-辛酸, 2b (0.629g, 15.66mmol) 在无水THF (19.9mL) 中的溶液中加入CDI (2.404g, 14.82mmol), 将该溶液在环境温度下在氮气气氛中搅拌过夜。通过将乙醇镁 (1.96g, 14.82mmol) 加入丙二酸单乙酯 (0.933g) 在无水THF (11mL) 中的溶液并且在氮气气氛中搅拌1小时制备Mg (OOCCH₂COOEt)₂。真空蒸发THF, 得到无色吸湿性盐, 向其中加入包含活化的(S)-(+)-6-甲基-1-辛酸的溶液, 在氮气气氛中持续搅拌。1h后加入1M HCl, 直至该溶液达到约pH 2-3。用DCM萃取该混合物, 用饱和NaHCO₃洗涤萃取物, 用MgSO₄干燥, 过

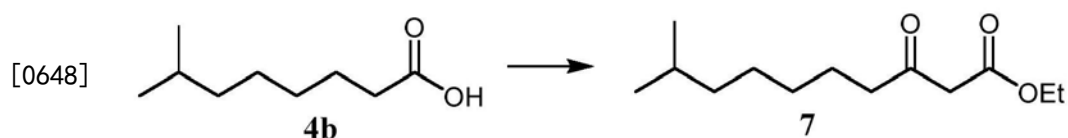
滤,真空除去溶剂。通过硅胶柱色谱法,应用EtOAc:石油醚(9:1)纯化粗产物,得到浅黄色油状物。收率:2.34g,76%; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 4.17-4.23 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 3.43 (2H, s), 2.52-2.59 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.51-1.62 (2H, m), 1.21-1.46 (8H, m), 1.06-1.16 (2H, m), 0.83-0.90 (6H, m); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ : 203.0 (C3), 167.3, 61.3, 49.3, 43.1, 36.3, 34.2, 29.4, 26.6, 23.8, 19.1, 14.1, 11.4。IR λ_{max} , cm^{-1} : 2873-2900 (s), 1747 (s), 1613 (s), 1150-1313 (m)。

[0644] 乙基-8-甲基-3-氧代壬酸酯, 6



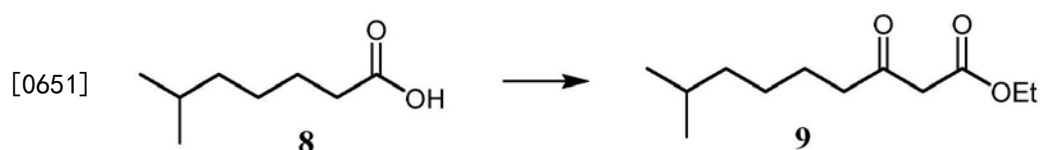
[0646] 如对5所述,但使用(S)-(+)-4-甲基-1-己酸,3b (1.00g, 6.934mmol),得到6,为无色油状物(0.454g, 59%收率); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 4.18-4.21 (2H, m, $J=5.6\text{Hz}$), 3.44 (2H, s), 2.49-2.60 (2H, m), 1.58-1.67 (1H, m), 1.24-1.45 (6H, m), 1.12-1.23 (1H, m), 0.87-0.92 (6H, m); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ : 203.0, 167.2, 61.2, 49.2, 40.7, 33.8, 29.8, 29.1, 18.8, 14.0, 11.2。IR λ_{max} , cm^{-1} : 2875-2962 (s), 1739 (s), 1647 (s), 1074-1316 (s)。

[0647] 乙基-9-甲基-3-氧代癸酸酯, 7



[0649] 如对5所述,但使用7-甲基-1-辛酸,4b (0.390g, 2.46mmol),得到7,为无色油状物(0.495g, 94%收率); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 4.17-4.22 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 3.43 (2H, s), 2.51-2.56 (2H, t, $J=7.2$), 1.46-1.63 (3H, m), 1.22-1.37 (7H, m), 1.11-1.20 (2H, m), 0.85-0.87 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ : 203.0, 167.2, 61.3, 49.3, 43.0, 38.7, 29.2, 27.9, 27.1, 23.5, 22.6, 14.1; IR λ_{max} , cm^{-1} : 2869-2954 (s), 1718-1746 (s), 1649 (s), 1095-1313 (s)。

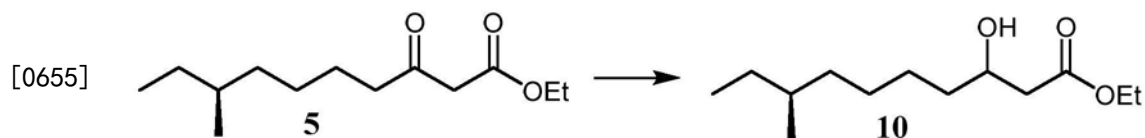
[0650] 乙基-8-甲基-3-氧代壬酸酯, 9



[0652] 如对5所述,但使用6-甲基-庚酸,8 (1.00g, 6.934mmol),得到9,为无色油状物(0.6896g, 50%收率); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ :

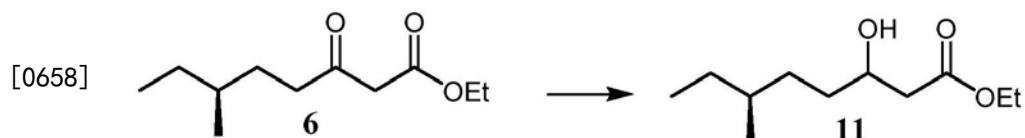
[0653] 4.18-4.21 (2H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 3.43 (2H, s), 2.54-2.58 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.44-1.65 (3H, m), 1.24-1.33 (5H, m), 1.12-1.18 (2H, m), 0.86-0.89 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$)。 ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ : 202.9, 167.2, 61.2, 49.2, 43.0, 38.6, 27.7, 26.7, 23.6, 22.5, 14.0; IR λ_{max} , cm^{-1} : 2870-2955 (s), 1715-1747 (s), 1631-1646 (s), 1236-1314 (s)。

[0654] (8S)-乙基-3-羟基-8-甲基癸酸酯, 10



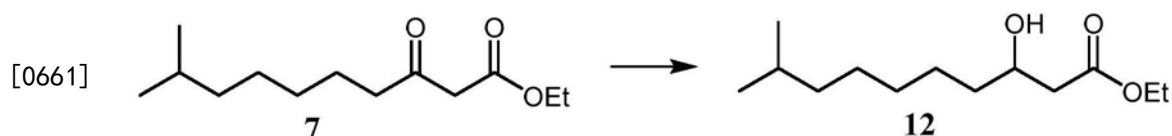
[0656] 将硼氢化钠(0.083g, 2.19mmol)加到(S)-乙基-8-甲基-3-氧代癸酸酯, 5 (0.50g, 2.19mmol) 在EtOH (25mL) 中的溶液中。在0℃搅拌2.5小时后, 真空蒸发EtOH, 加入水 (25mL), 用DCM (2x 15mL) 萃取该混合物。用MgSO₄干燥合并的萃取物, 过滤, 真空除去溶剂。通过硅胶柱色谱法使用1:4 (EtOAc:石油醚) 纯化粗产物, 得到无色油状物。收率: 0.297g, 59%; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 4.15-4.21 (2H, q, J=7.2Hz), 4.00 (1H, m), 2.93 (1H, brs), 2.48-2.54 (dd, J=16.8, 3.2Hz), 2.37-2.44 (dd, J=16.4, 8.8Hz), 1.22-1.60 (12H, m), 1.09-1.17 (2H, m), 0.84-0.87 (6H, m); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ: 173.1, 68.0, 60.6, 41.2, 36.53, 36.47, 34.3, 29.4, 26.9, 25.8, 19.2, 14.1, 11.4。IR λ_{max}, cm⁻¹: 3460 (br), 2874-2961 (s), 1736 (s), 1186-1301 (s), 1031 (s)。

[0657] (6S)-乙基-3-羟基-6-甲基辛酸酯, 11



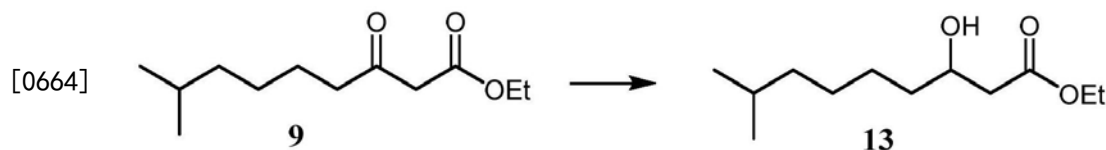
[0659] 如对10所述, 但使用乙基-6-甲基-3-氧代辛酸酯, 6 (0.385g, 1.924mmol), 得到11, 为无色油状物 (0.248g, 64%收率); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 4.15-4.20 (2H, q, J=7.2Hz), 3.93-4.01 (1H, m), 2.92-2.95 (1H, m), 2.49-2.54 (dt, J=16.4, 2Hz), 2.37-2.46 (dd, J=6.4, 2.8Hz), 1.23-1.60 (8H, m), 1.08-1.20 (2H, m), 0.85-0.95 (6H, m); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ: 173.1, 68.5, 60.6, 41.3, 34.3, 34.0, 32.2, 29.4, 19.1, 14.2, 11.3。λ_{max}, cm⁻¹: 3461 (br), 2874-2961 (s), 1736 (s), 1175-1249 (s), 1031 (s)。

[0660] 3-羟基-9-甲基癸酸酯, 12



[0662] 如对10所述, 但使用乙基-9-甲基-3-氧代癸酸酯, 7 (0.350g, 1.533mmol), 得到12, 为无色油状物 (0.174g, 49%收率); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 4.15-4.21 (2H, q, J=7.2Hz), 3.98-4.03 (1H, m), 2.92 (1H, brs), 2.49-2.54 (dd, J=16.4, 3.2Hz), 2.37-2.44 (dd, J=16.4, 8.8Hz), 1.16-1.57 (14H, m), 0.86-0.87 (6H, d, J=6.4Hz); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ: 173.2, 68.1, 60.7, 41.3, 38.9, 36.5, 29.8, 28.0, 27.3, 25.5, 22.6, 14.2; λ_{max}, cm⁻¹: 3461 (br), 2857-2953 (s), 1736 (s), 1184-1260 (s), 1031 (m)。

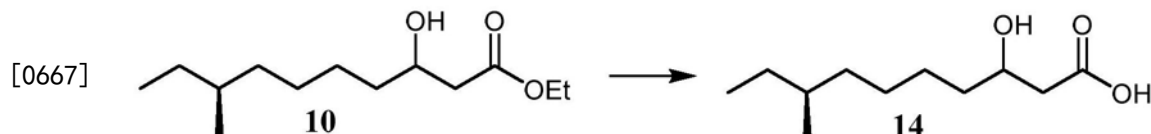
[0663] 乙基-3-羟基-8-甲基壬酸酯, 13



[0665] 如10对所述, 但使用乙基-8-甲基-3-氧代壬酸酯, 9 (0.602g, 2.807mmol), 得到13, 为无色油状物 (0.467g, 77%收率); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 4.15-4.21 (2H, q, J=7.2Hz),

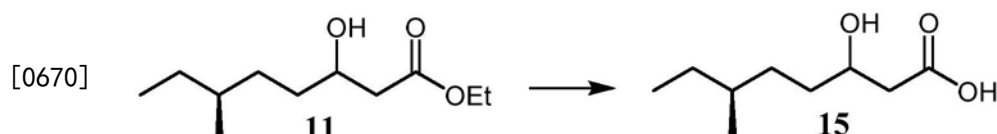
3.99-4.02 (1H, m), 2.92 (1H, d), 2.48-2.53 (dd, $J=16.4, 3.2\text{Hz}$), 2.37-2.43 (dd, $J=16.8, 9.2\text{Hz}$), 1.161-1.59 (12H, m), 0.86-0.88 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ : 173.2, 68.0, 60.7, 41.3, 38.9, 36.6, 27.9, 27.3, 25.7, 22.6, 14.2; λ_{max} , cm $^{-1}$: 3460 (br), 2869-2954 (s), 1737 (s), 1169-1301 (s), 1030 (m)。

[0666] (8S)-乙基-3-羟基-8-甲基癸酸酯, 14



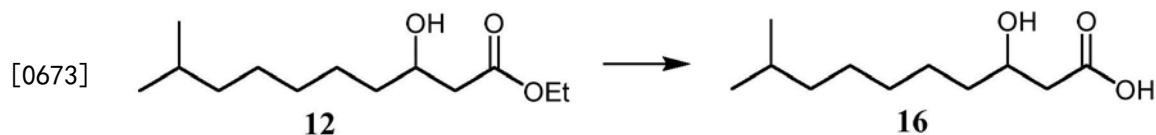
[0668] 向(8S)-乙基-3-羟基-8-甲基癸酸酯, 10 (0.287g, 1.24mmol) 在4.6mL THF/H₂O (1:1) 中的溶液中加入LiOH (0.089g, 3.73mmol), 将该混合物在环境温度下搅拌过夜。加入1M HCl以便将该溶液酸化至pH 2-3。用EtOAc (3x15mL) 萃取该溶液, 用MgSO₄干燥合并的萃取物, 过滤, 真空蒸发溶剂, 得到淡黄色油状物。收率: 0.237g, 94%; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 4.01-4.06 (1H, m), 2.56-2.61 (dd, $J=16.8, 3.2\text{Hz}$), 2.45-2.51 (dd, $J=16.4, 8.8\text{Hz}$), 1.07-1.55 (11H, m), 0.84-0.88 (6H, m); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ : 177.4, 68.0, 41.0, 36.6, 36.5, 34.3, 29.5, 26.9, 25.8, 19.2, 11.4; IR λ_{max} , cm $^{-1}$: 3393 (br), 2932 (s), 2600 (br), 1715 (s), 1080-1192 (s)。

[0669] (6S)-乙基-3-羟基-6-甲基辛酸, 15



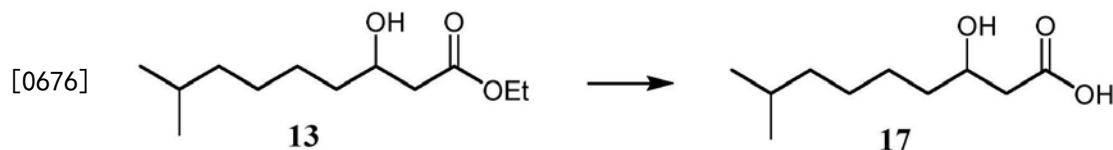
[0671] 如对14所述, 但使用(6S)-乙基-3-羟基-6-甲基辛酸酯, 11 (0.238g, 1.176mmol), 得到15, 为淡黄色油状物 (0.196g, 96%收率); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 4.01-4.02 (1H, m), 2.57-2.62 (dd, $J=16.4\text{Hz}$), 2.41-2.52 (dd, $J=16.4, 8.8\text{Hz}$), 1.09-1.68 (7H, m), 0.86-0.93 (6H, m); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ : 177.2, 68.3, 41.5, 34.3, 34.0, 32.2, 29.4, 19.1, 11.3; IR λ_{max} , cm $^{-1}$: 3393 (br), 2874-2960 (s), 2600 (br), 1714 (s), 1042-1292 (s)。

[0672] 3-羟基-9-甲基癸酸, 16



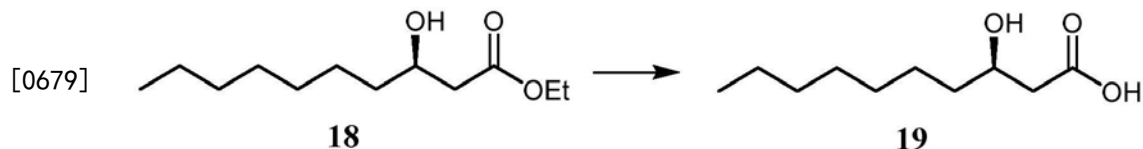
[0674] 如对14所述, 但使用3-羟基-9-甲基癸酸酯, 12 (0.171g, 0.742mmol), 得到16, 为黄色油状物 (0.144g, 96%收率); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 4.01-4.07 (1H, m), 2.56-2.61 (dd, $J=16.4, 3.2\text{Hz}$), 2.45-2.51 (dd, $J=16.4, 8.8\text{Hz}$), 1.13-1.59 (11H, m), 0.86-0.87 (6H, m, $J=6.4\text{Hz}$); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ : 177.4, 68.0, 41.0, 39.0, 36.5, 29.7, 28.0, 27.3, 25.5, 22.6. λ_{max} , cm $^{-1}$: 3393 (br) 2857-2953 (s), 2717 (br), 1714 (s), 1015-1190 (m)。

[0675] 乙基-3-羟基-8-甲基壬酸, 17



[0677] 如对14所述,但使用乙基-3-羟基-8-甲基壬酸酯,13 (0.462g, 2.136mmol), 得到17, 为黄色油状物 (0.393g, 98% 收率); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 4.01-4.07 (1H, m), 2.56-2.61 (dd, $J=16.4, 2.8\text{Hz}$), 2.45-2.51 (dd, $J=16.8, 9.2\text{Hz}$), 1.15-1.61 (9H, m), 0.86-1.01 (6H, m, $J=6.4\text{Hz}$); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ : 177.5, 68.0, 41.0, 38.9, 36.6, 27.9, 27.2, 25.7, 22.6. λ_{max} , cm $^{-1}$: 3394 (br), 2868-2953 (s), 2717 (br), 1714 (s), 1058-1194 (m)。

[0678] 3- (R) -羟基癸酸, 19



[0680] 如对14所述, 乙基-3- (R) -羟基癸酸酯, 18 (0.654g, 3.232mmol) 得到19, 为无色固体 (0.596g, 98% 收率); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 4.00-4.07 (1H, m, CH-OH), 2.51-2.60 (dd, $J=16.4, 3.2\text{Hz}$), 2.45-2.51 (dd, $J=16.8, 8.8\text{Hz}$), 1.22-1.59 (12H, m), 0.87-0.90 (3H, m)。 ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ : 177.5, 68.0, 41.0, 36.5, 31.7, 29.4, 29.2, 25.4, 22.6, 14.0 (与文献: Wu, C.; Miller, P.A.; Miller, M.J., Syntheses and studies of amamistatin B analogs reveals that anticancer activity is relatively independent of stereochemistry, ester, or amide linkage and select replacement of one of the metal chelating groups. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2011, 21, 2611-2615 一致)。

[0681]

所合成的化合物的实验数据

结构	ID	分子式	精确质量	$[M+nH]^{n+}$ 测定值	$[M+nH]^{n+}$ 计算值	所列式的 计算值
3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Da b-L-Dab-L-Leu]	631	C51H89N13O10	1043.6855	522.8516	522.85	[C51H91N13O10]2+
3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dap-L-Dab-D-Leu-L-Leu-L-Da b-L-Dab-L-Leu]	633	C47H89N13O10	995.6855	498.8522	498.85	[C47H91N13O10]2+

[0682]

3(R)OH-nC9CO-D-Ser-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Thr]	754	C48H82N12O12	1018.6175	1019.6201	1019.6248	[C48H83N12O12] ¹⁺
3(R)OH-nC9CO-D-Ser-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu]	918	C50H86N12O11	1030.6539	1031.6613	1031.6612	[C50H87N12O11] ¹⁺

[0683]

C4CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu]	919	C46H79N13O9	957.6124	479.8139	479.8135	[C46H81N13O9] ²⁺
3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dap-L-Leu]	987	C50H87N13O10	1029.6699	515.844	515.8422	[C50H89N13O10] ²⁺

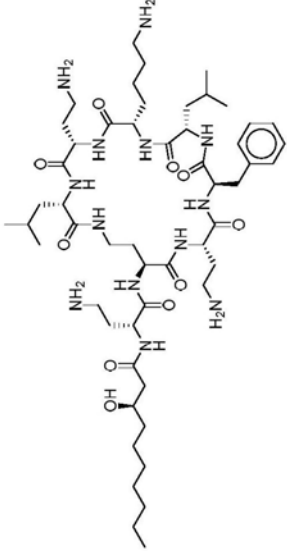
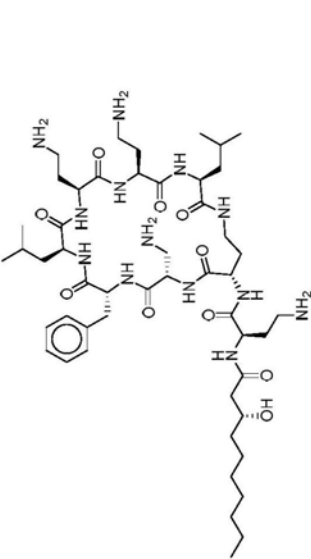
[0684]

3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Da b-L-Om-L-Leu]	988	C52H91N13O10	1057.7012	529.8586	529.8579	[C52H93N13O10] ²⁺
3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Da b-L-Lys-L-Leu]	989	C53H93N13O10	1071.7168	536.8657	536.8671	[C53H95N13O10] ²⁺

[0685]

3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Da p-L-Dab-L-Leu]	990	C50H87N13O10	1029.6699	515.8425	515.8422	[C50H89N13O10] ²⁺
3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Or n-L-Dab-L-Leu]	991	C52H91N13O10	1057.7012	529.8597	529.8579	[C52H93N13O10] ²⁺

[0686]

 3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Lys-L-Dab-L-Leu] s-L-Dab-L-Leu]	992	C53H93N13O10	1071.7168	536.8664	536.8657	[C53H95N13O10] ²⁺
 3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dap-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Leu] b-L-Dab-L-Leu]	993	C50H87N13O10	1029.6699	515.8445	515.8422	[C50H89N13O10] ²⁺

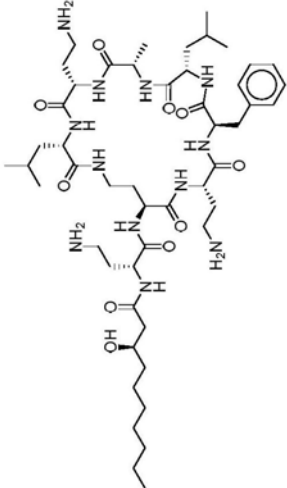
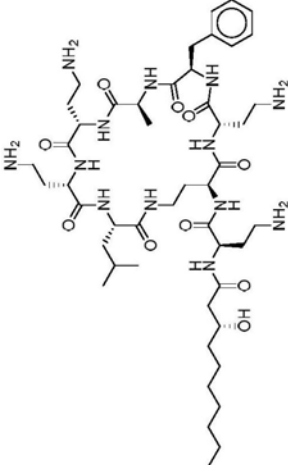
[0687]

3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Om-D-Phe-L-Leu-L-Da b-L-Dab-L-Leu]	994	C52H91N13O10	1057.7012	529.8587	529.8579	[C52H93N13O10] ²⁺
3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Lys-D-Phe-L-Leu-L-Da b-L-Dab-L-Leu]	995	C53H93N13O10	1071.7168	536.8671	536.8657	[C53H95N13O10] ²⁺

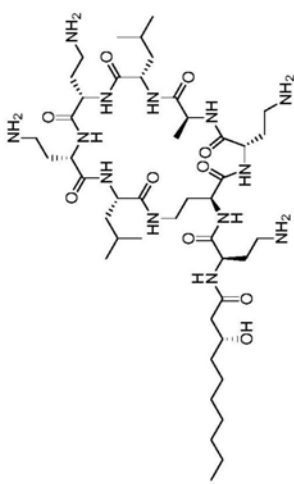
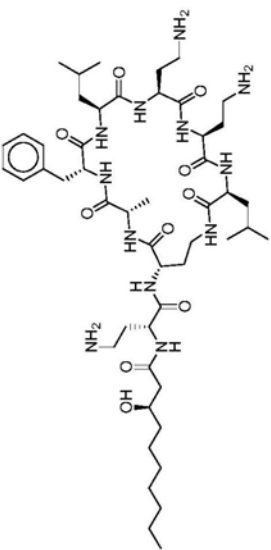
[0688]

3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Da b-L-Dab-L-Ala]	4943	C48H83N13O10	1001.6386	334.886	334.8868	[C48H86N13O10] ³⁺
3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Da b-L-Ala-L-Leu]	4944	C50H86N12O10	1014.659	339.2285	339.2269	[C50H89N12O10] ³⁺

[0689]

 3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Ala-L-Dab-L-Leu] a-L-Dab-L-Leu]	4945	C50H86N12O10	1014.659	339.2286	339.2269	[C50H89N12O10] ³⁺
 3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Ala-L-Dab-L-Leu] b-L-Dab-L-Leu]	4946	C48H83N13O10	1001.6386	334.8874	334.8868	[C48H86N13O10] ³⁺

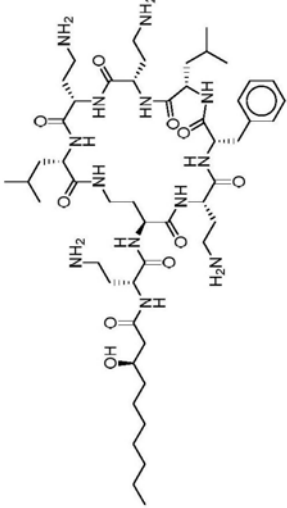
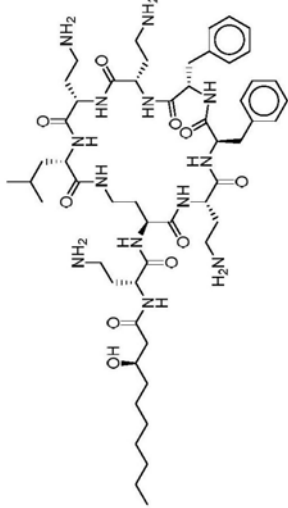
[0690]

 3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-L-Ala-L-Leu-L-Da b-L-Dab-L-Leu]	4947	C45H85N13O10	967.6542	323.56	323.5587	[C45H88N13O10] ³⁺
 3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Ala-D-Phe-L-Leu-L-Da b-L-Dab-L-Leu]	4948	C50H86N12O10	1014.659	508.3361	508.3368	[C50H88N12O10] ²⁺

[0691]

3(R)OH-nC9CO-L-Ala-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu]	4950	C50H86N12O10	1014.659	339.2285	339.2269	[C50H89N12O10] ³⁺
3(R)OH-nC9CO-D-Ala-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu]	4951	C50H86N12O10	1014.659	339.2285	339.2269	[C50H89N12O10] ³⁺

[0692]

 3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-L-Phe-L-Leu-L-Dab-L-L-Dab-L-Leu] b-L-Dab-L-Leu	5002	C51H89N13O10	1043.6855	522.8497	522.85	[C51H91N13O10] ²⁺
 3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Phe-L-Dab-L-L-Dab-L-Leu] b-L-Dab-L-Leu	5003	C54H87N13O10	1077.6699	539.8418	539.8422	[C54H89N13O10] ²⁺

[0693]

3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Da b-L-Dab-L-Phe]	5004	C54H87N13O10	1077.6699	539.8422	539.8422	[C54H89N13O10] ²⁺
3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Phe-L-Da b-L-Dab-L-Phe]	5005	C57H85N13O10	1111.6542	556.8367	556.8344	[C57H87N13O10] ²⁺

[0694]

3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Ala-L-Leu-L-Da b-L-Dab-L-Leu]	5006	C45H85N13O10	967.6542	484.8363	484.8344	[C45H87N13O10] ²⁺
3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Tyr-L-Leu-L-Da b-L-Dab-L-Leu]	5008	C51H89N13O11	1059.6805	530.8496	530.8475	[C51H91N13O11] ²⁺

[0695]

3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Bip-L-Leu-L-Dab-L-L-Dab-L-Leu]	5010	C57H93N13O10	1119.7168	560.9	560.8657	[C57H95N13O10] ²⁺
3OH-nC7CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu]	5012	C49H85N13O10	1015.6542	508.8342	508.8344	[C49H87N13O10] ²⁺

[0696]

3OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu]	5013	C51H89N13O10	1043.6855	522.8509	522.85	[C51H91N13O10] ²⁺
3OH-nC11CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu]	5014	C53H93N13O10	1071.7168	536.8656	536.8657	[C53H95N13O10] ²⁺

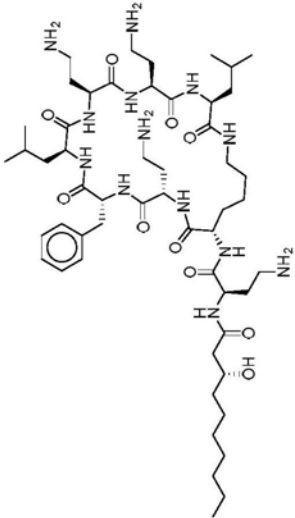
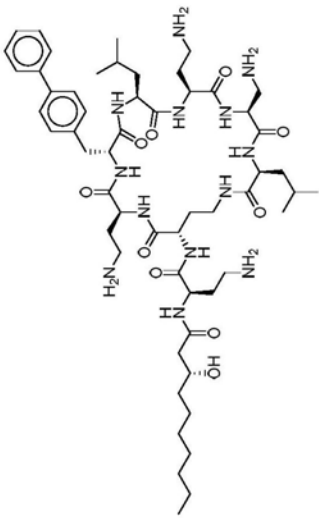
[0697]

3OH-nC13CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu]	5015	C55H97N13O10	1099.7481	550.8812	550.8813	[C55H99N13O10] ²⁺
胆酸	5016	C65H109N13O12	1263.8319	632.9243	632.9232	[C65H129N13O1] ²⁺

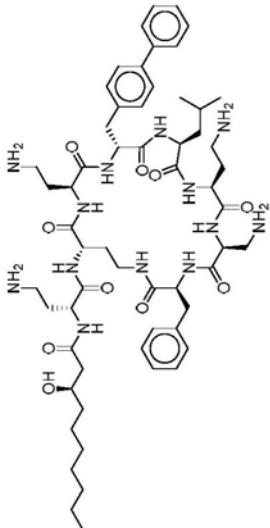
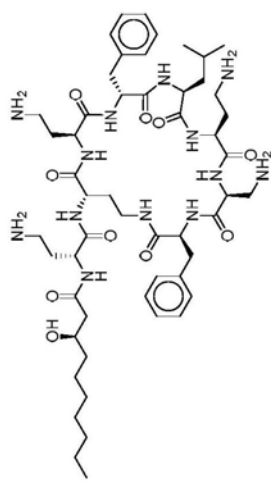
[0698]

nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu]	5017	C51H89N13O9	1027.6906	514.8531	514.8526	[C51H91N13O9] ²⁺
3(R)OH-nC9CO-D-Lys-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu]	5381	C53H93N13O10	1071.7168	536.867	536.8657	[C53H95N13O10] ²⁺

[0699]

 3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Lys-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Da b-L-Dab-L-Leu]	5382	C53H93N13O10	1071.7168	536.8666	536.8657	[C53H95N13O10] ²⁺
 3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Bip-L-Leu-L-Da b-L-Dap-L-Leu]	5383	C56H91N13O10	1105.7012	553.8592	553.8579	[C56H93N13O10] ²⁺

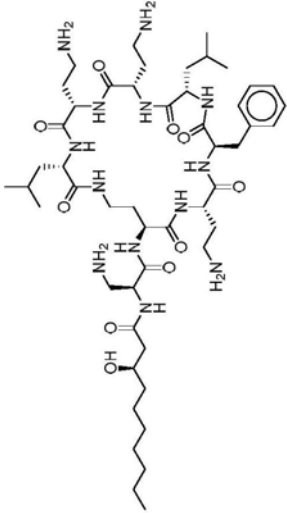
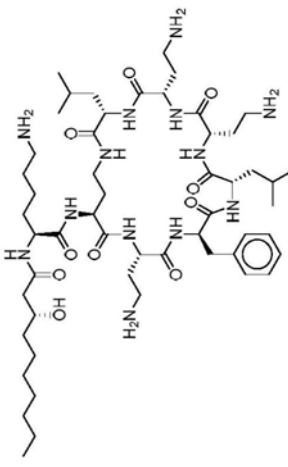
[0700]

 3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Bip-L-Leu-L-Da b-L-Dap-L-Phe]	5384	C59H89N13O10	1139.6855	570.8	570.8501	[C59H9IN13O10]2+
 3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Da b-L-Dap-L-Phe]	5385	C53H85N13O10	1063.6542	532.8	532.8344	[C53H87N13O10]2+

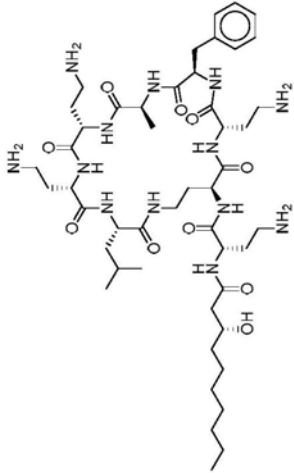
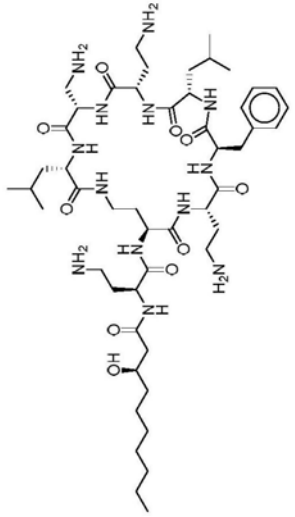
[0701]

3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Da b-L-Dap-L-Thr]	5386	C48H83N13O11	1017.6335	509.9	509.8241	[C48H85N13O11] ²⁺
3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Da b-L-Dab-L-Thr]	5387	C49H85N13O11	1031.6492	516.7	516.8319	[C49H87N13O11] ²⁺

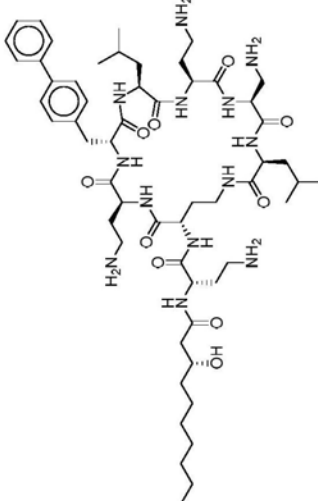
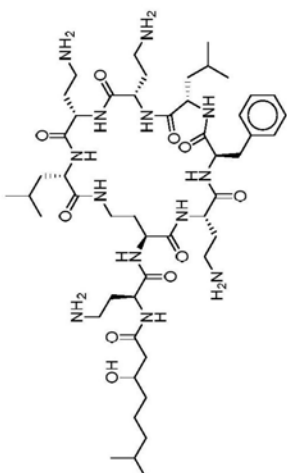
[0702]

 3(R)OH-nC9CO-L-Dap-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-L-Dab-L-Leu] b-L-Dab-L-Leu]	5561	C50H87N13O10	1029.6699	515.8428	515.8422	[C50H89N13O10] ²⁺
 3(R)OH-nC9CO-L-Lys-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-L-Dab-L-Leu] -L-Dab-L-Leu]	5562	C53H93N13O10	1071.7168	536.8663	536.8657	[C53H95N13O10] ²⁺

[0703]

 3(R)OH-nC9CO-L-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Ala-L-Da b-L-Dab-L-Leu]	5563	C48H83N13O10	1001.6386	501.8268	501.8266	[C48H85N13O10] ²⁺
 3(R)OH-nC9CO-L-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Da b-L-Dap-L-Leu]	5564	C50H87N13O10	1029.6699	515.8417	515.8422	[C50H89N13O10] ²⁺

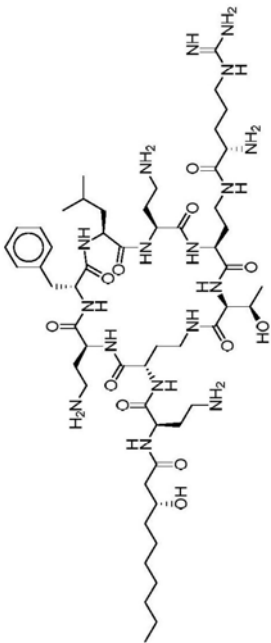
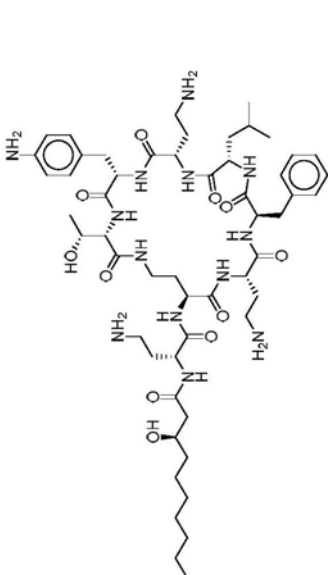
[0704]

 3(R)OH-nC9CO-L-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Bip-L-Leu-L-Da b-L-Dap-L-Leu]	5565	C56H91N13O10	1105.7012	553.8588	553.8579	[C56H93N13O10] ²⁺
 nC5(7-Me)CH(OH)CH₂CO-L-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L -Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu]	5566	C50H87N13O10	1029.6699	515.8445	515.8422	[C50H89N13O10] ²⁺

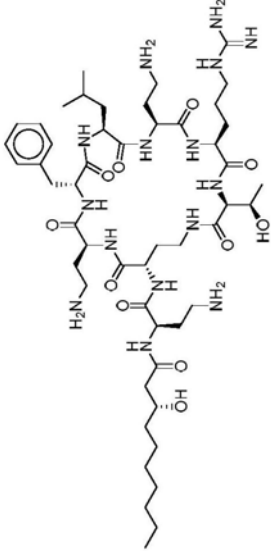
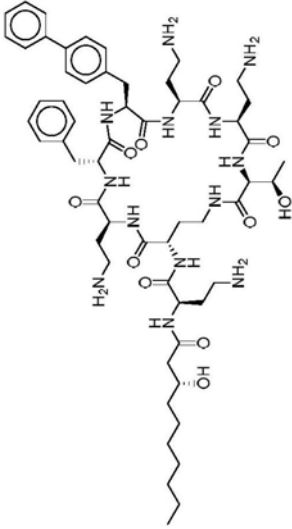
[0705]

 nC7(8-Me)CH(OH)CH2CO-L-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu]	5567	C52H91N13O10	1057.7012	529.8582	529.8579	[C52H93N13O10] ²⁺
 nC9CO-L-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu]	5568	C51H89N13O9	1027.6906	514.854	514.8526	[C51H91N13O9] ²⁺

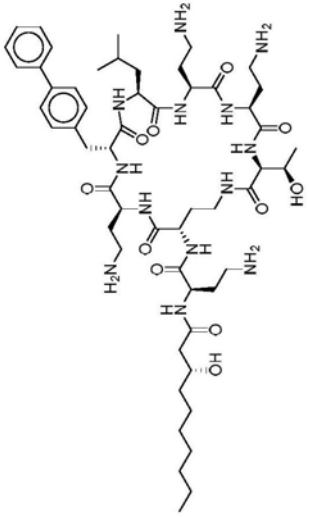
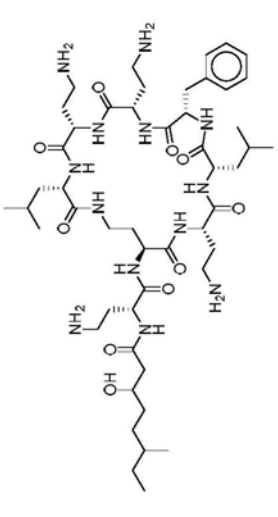
[0706]

 3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-D-Phe-L-Leu-L-Da b-L-L-Dab(L-Arg)-L-Thr]	5603	C55H97N17O12	1187.7503	594.7	594.8825	[C55H99N17O12] ²⁺
 3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Da b-L-L-4NH2Phe-L-Thr]	5605	C54H87N13O11	1093.6648	547.6	547.8397	[C54H89N13O11] ²⁺

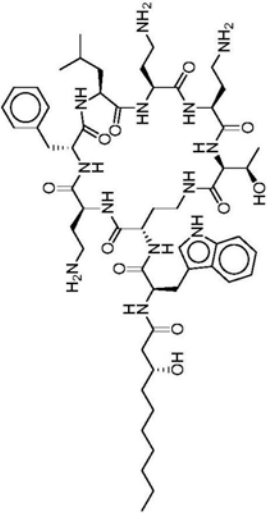
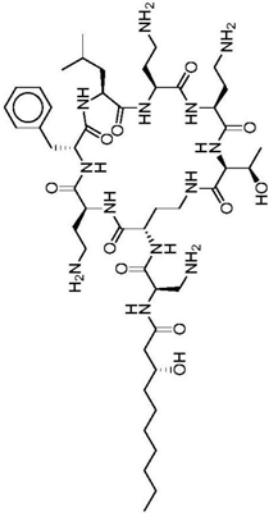
[0707]

 3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Da b-L-Arg-L-Thr]	5606	C5IH89NI5O11	1087.6866	544.7	544.8506	[C5IH9NI5O11] ²⁺
 3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Bip-L-Da b-L-Dab-L-Thr]	5607	C58H87NI3O11	1141.6648	571.7	571.8397	[C58H89NI3O11] ²⁺

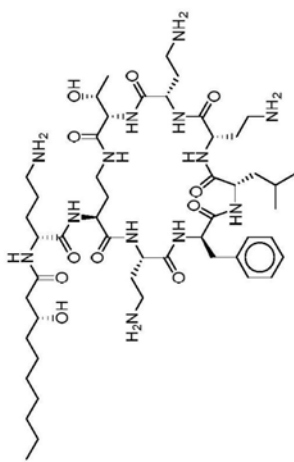
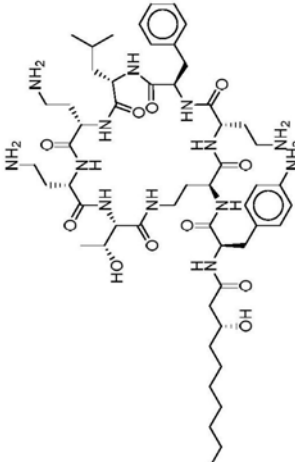
[0708]

 3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Bip-L-Leu-L-Da b-L-Dab-L-Thr]	5608	C55H89N13O11	1107.6805	554.8	554.8476	[C55H9IN13O11] ²⁺
 nC5(6-Me)CH(OH)CH2CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-L-Leu-L- Phe-L-Dab-L-Dab-L-Leu]	6371	C50H87N13O10	1029.6699	515.8423	515.8422	[C50H89N13O10] ²⁺

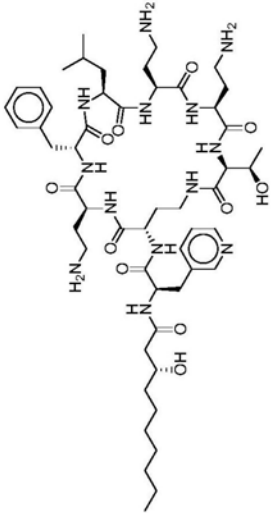
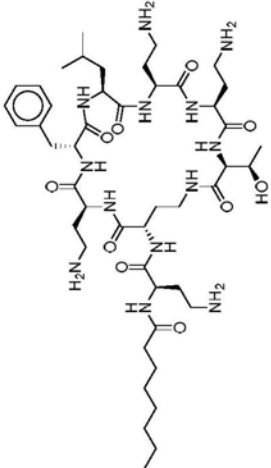
[0709]

 3(R)OH-nC9CO-D-Tryp-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Da b-L-Dab-L-Thr]	6394	C56H87N13O11	1116.657	559.2	559.3358	[C56H89N13O11] ²⁺
 3(R)OH-nC9CO-D-Dap-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Da b-L-Dab-L-Thr]	6395	C48H83N13O11	1017.6335	509.7	509.8241	[C48H85N13O11] ²⁺

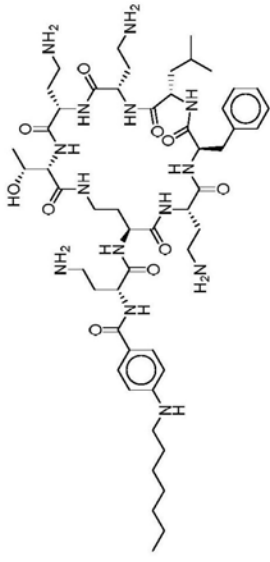
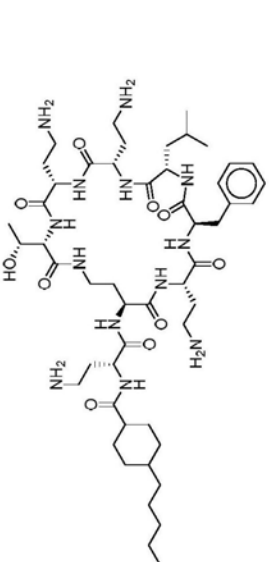
[0710]

 3(R)OH-nC9CO-D-Orn-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-L-Dab-L-L-Thr] b-L-Dab-L-L-Thr	6396	C50H87N13O11	1045.6648	523.7	523.8397	[C50H89N13O11] ²⁺
 3(R)OH-nC9CO-D-4NH2Phe-cyc[L-Dab-L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-L-Dab-L-L-Thr] L-Dab-L-L-Dab-L-L-Thr	6397	C54H87N13O11	1093.6648	547.8	547.8397	[C54H89N13O11] ²⁺

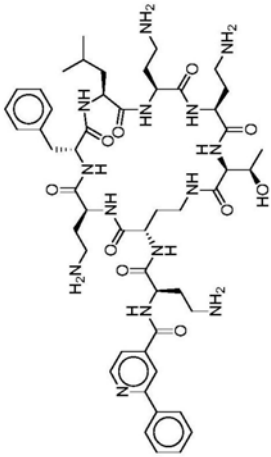
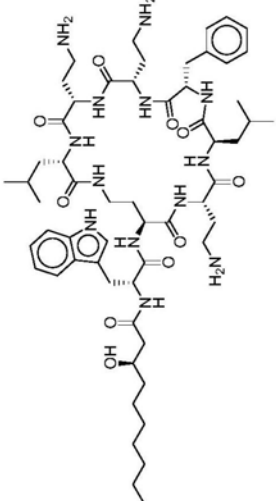
[0711]

 3(R)OH-nC9CO-D-3PyPhe-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Thr]	6398	C53H85N13O11	1079.6492	540.6	540.8319	[C53H87N13O11] ²⁺
 nC7CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Thr]	6399	C47H81N13O10	987.6229	494.8181	494.8187	[C47H83N13O10] ²⁺

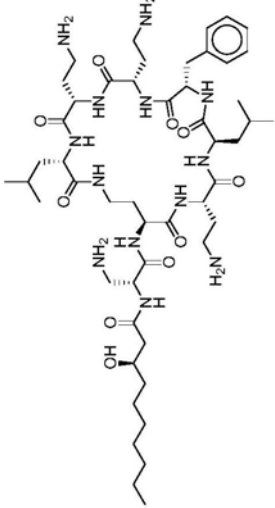
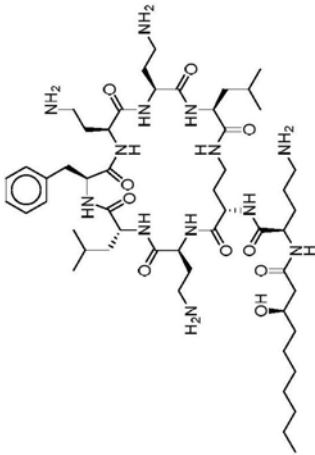
[0712]

 4(C7H15NH)PheCO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Thr]	6403	C53H86N14O10	1078.6651	540.4	540.3340	[C53H88N14O10]2+
 C11H21CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Thr]	6404	C51H87N13O10	1041.6699	521.7	521.8423	[C51H89N13O10]2+

[0713]

 3Phe4-PyCO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Thr]	6405	C51H74N14O10	1042.5712	522.3	522.2929	[C51H76N14O10] ²⁺
 3(R)OH-nC9CO-D-Trp-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Leu-L-Phe-L-Dab-L-L-Leu]	6426	C58H91N13O10	1128.6934	565.8595	565.8579	[C58H93N13O10] ²⁺

[0714]

 3(R)OH-nC9CO-D-Dap-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Leu-L-Phe-L-Da b-L-Dab-L-Leu]	6427	C50H87N13O10	1029.6699	515.8423	515.8422	[C50H89N13O10] ²⁺
 3(R)OH-nC9CO-D-Orn-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Leu-L-Phe-L-Da b-L-Dab-L-Leu]	6428	C52H91N13O10	1057.7012	529.8578	529.8579	[C52H93N13O10] ²⁺

[0715]

3(R)OH-nC9CO-D-4NH2Phe-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Leu-L-Phe-L-L-Dab-L-Dab-L-Leu]	6429	C56H91N13O10	1105.7012	553.8595	553.8579	[C56H93N13O10] ²⁺
3(R)OH-nC9CO-D-3PyPhe-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Leu-L-Phe-L-Dab-L-Dab-L-Leu]	6430	C55H89N13O10	1091.6855	546.8496	546.85	[C55H91N13O10] ²⁺

[0716]

3(R)OH-nC9CO-Gly-cyc[L-Dab-L-Dab-D-L-Leu-L-Phe-L-Dab-L-Dab-L-L-Leu]	6431	C49H84N12O10	1000.6433	501.33	501.3289	[C49H86N12O10] ²⁺
3(R)OH-nC9CO-D-Asn-cyc[L-Dab-L-Dab-D-L-Leu-L-Phe-L-Dab-L-Dab-L-L-Leu]	6432	C51H87N13O11	1057.6648	529.8401	529.8397	[C51H89N13O11] ²⁺

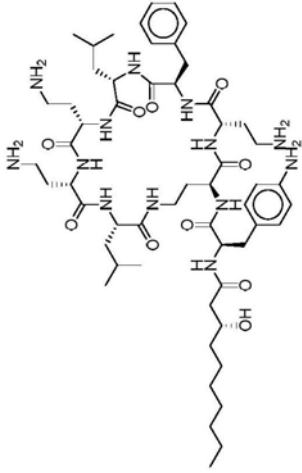
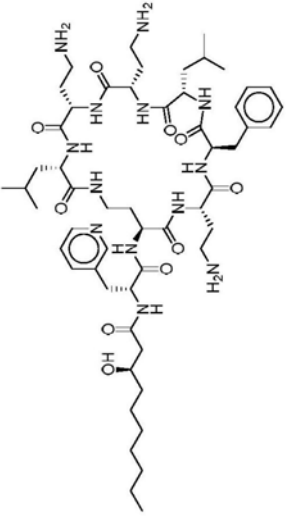
[0717]

3(R)OH-nC9CO-D-4NO2Phe-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Leu-L-Phe-L-Dab-L-Dab-L-Leu]	6433	C56H89N13O12	1135.6754	568.8457	568.845	[C56H9IN13O12] ²⁺
3(R)OH-nC9CO-D-Trp-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu]	6441	C58H91N13O10	1128.6934	565.8587	565.8579	[C58H93N13O10] ²⁺

[0718]

3(R)OH-nC9CO-D-Dap-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-L-Leu]	6442	C50H87N13O10	1029.6699	515.8426	515.8422	[C50H89N13O10] ²⁺
3(R)OH-nC9CO-D-Orn-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-L-Leu]	6443	C52H91N13O10	1057.7012	529.8581	529.8579	[C52H93N13O10] ²⁺

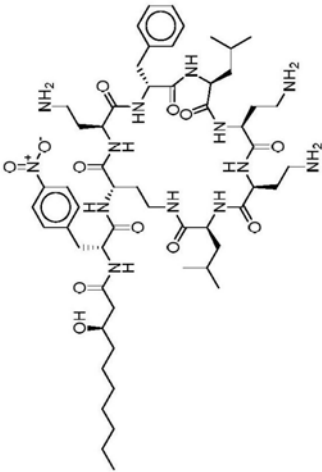
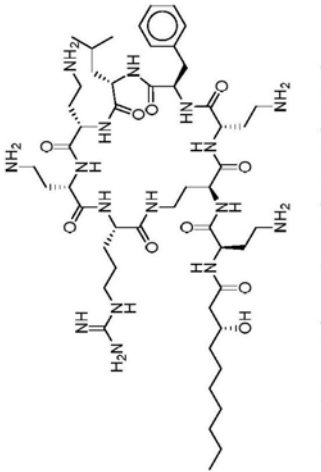
[0719]

 3(R)OH-nC9CO-D-4NH2Phe-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu]	6444	C56H91N13O10	1105.7012	553.859	553.8579	[C56H93N13O10] ²⁺
 3(R)OH-nC9CO-D-3PyPhe-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu]	6445	C55H89N13O10	1091.6855	546.8498	546.85	[C55H91N13O10] ²⁺

[0720]

3(R)OH-nC9CO-Gly-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu]	6446	C49H84N12O10	1000.6433	501.3301	501.3289	[C49H86N12O10] ²⁺
3(R)OH-nC9CO-D-Asn-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu]	6447	C51H87N13O11	1057.6648	529.8393	529.8397	[C51H89N13O11] ²⁺

[0721]

 3(R)OH-nC9CO-D-4NO2Phe-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu]	6448	C56H89N13O12	1135.6754	568.847	568.845	[C56H9IN13O12] ²⁺
 3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Arg]	6508	C51H90N16O10	1086.7026	544.4	544.3586	[C51H92N16O10] ²⁺

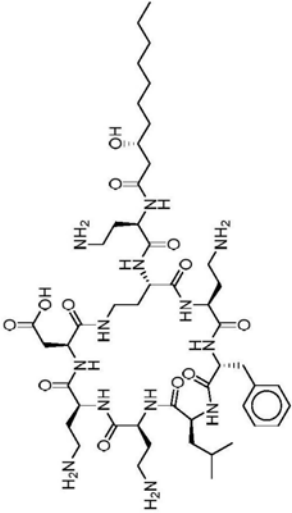
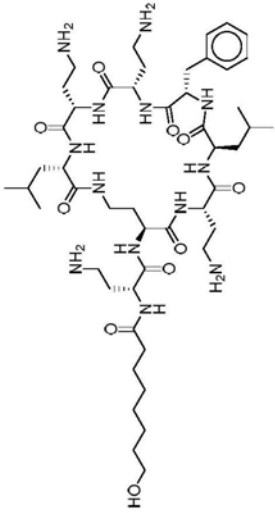
[0722]

3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Da b-L-Dab-L-Trp]	6509	C56H88N14O10	1115.673	373.2355	373.2342	[C56H9IN14O10] ³⁺
3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Da b-L-Dab-L-Ser]	6510	C48H83N13O11	1017.6335	509.7	509.8241	[C48H85N13O11] ²⁺

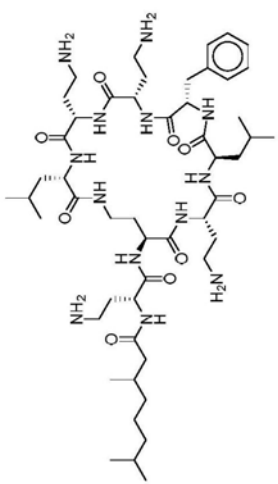
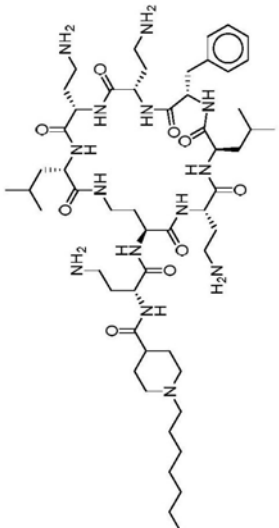
[0723]

3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Da b-L-Dab-L-Tyr]	6511	C54H87N13O11	1093.6648	547.6	547.8397	[C54H89N13O11] ²⁺
3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Da b-L-Dab-L-Glu]	6512	C50H85N13O12	1059.6441	530.7	530.8294	[C50H87N13O12] ²⁺

[0724]

 3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Da b-L-Dab-L-Asp]	6513	C49H83N13O12	1045.6248	523.8	523.8215	[C49H85N13O12] ²⁺
 8OH-nC7CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Leu-L-Phe-L-Dab-L -Dab-L-Leu]	6514	C49H85N13O10	1015.6542	508.8324	508.8344	[C49H87N13O10] ²⁺

[0725]

 3,7-二甲基辛酸 -D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Leu-L-Phe-L-Dab-L-Dab-L-Leu]	6515	C51H89N13O9	1027.6906	514.8535	514.8526	[C51H91N13O9] ²⁺
 1-庚基哌啶-4-甲酸 -D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Leu-L-Phe-L-Dab-L-Dab-L-Leu]	6516	C54H94N14O9	1082.7328	542.374	542.3737	[C54H96N14O9] ²⁺

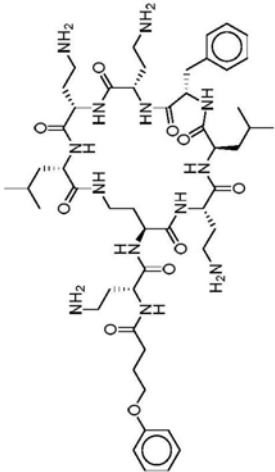
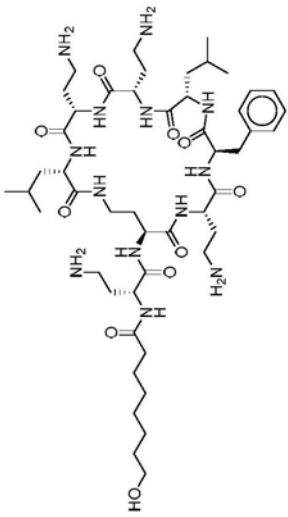
[0726]

3Phe4-PyCO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-D-Leu-L-Phe-L-Dab-L-Dab-L-Leu]	6517	C53H78N14O9	1054.6076	528.3117	528.3111	[C53H80N14O9] ²⁺
Ph-4-PhCO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-D-Leu-L-Phe-L-Dab-L-Dab-L-Leu]	6518	C54H79N13O9	1053.6124	527.8129	527.8135	[C54H81N13O9] ²⁺

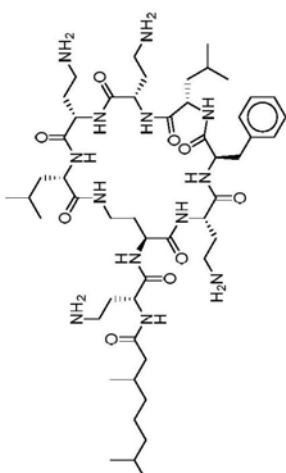
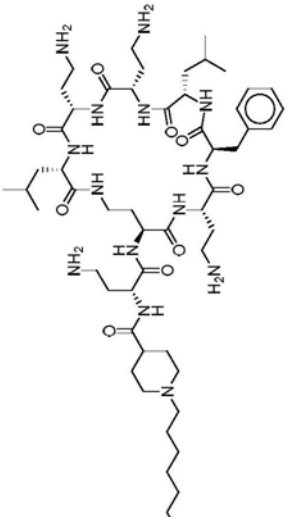
[0727]

Ph-4-OPhCO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-D-Leu-L-Phe-L-Dab-L-Dab-L-Leu]	6519	C54H79N13O10	1069.6073	535.8107	535.8109	[C54H8N13O10] ²⁺
4-(戊氧基)苯甲酸 -D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Leu-L-Phe-L-Dab-L-Leu]	6520	C53H85N13O10	1063.6542	532.8341	532.8344	[C53H87N13O10] ²⁺

[0728]

 4-苯氧基丁酸 -D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Leu-L-Phe-L-Dab-L-Dab-L-Leu]	6521	C51H81N13O10	1035.6229	518.819	518.8187	[C51H83N13O10] ²⁺
 8OH-nC7CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu]	6522	C49H85N13O10	1015.6542	508.8332	508.8344	[C49H87N13O10] ²⁺

[0729]

 3,7-二甲基辛酸 -D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu]	6523	C51H89N13O9	1027.6906	514.8525	514.8526	[C51H91N13O9] ²⁺
 1-庚基哌啶-4-甲酸 -D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu]	6524	C54H94N14O9	1082.7328	542.3743	542.3737	[C54H96N14O9] ²⁺

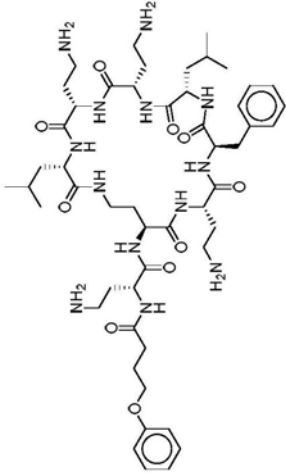
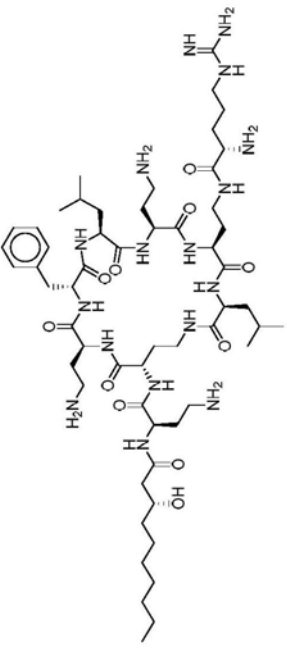
[0730]

	6525	C53H78N14O9	1054.6076	528.3111	528.3111	[C53H80N14O9] ²⁺
	6526	C54H79N13O9	1053.6124	527.814	527.8135	[C54H81N13O9] ²⁺

[0731]

Ph-4-OPhCO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu]	6527	C54H79N13O10	1069.6073	535.8126	535.8109	[C54H81N13O10] ²⁺
4-(4-氧基)苯甲酸	6528	C53H85N13O10	1063.6542	532.8363	532.8344	[C53H87N13O10] ²⁺

[0732]

 4-苯氧基丁酸 -D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu]	6529	C51H81N13O10	1035.6229	518.8199	518.8187	[C51H83N13O10] ²⁺
 3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab(L-L-Arg)-L-Leu]	6653	C57H101N17O1 1	1199.7866	600.9035	600.9006	[C57H121N17O1] ²⁺

[0733]

3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab(L-Arg)-L-Dab-L-Leu]	6654	C57H101N17O1 1	1199.7866	600.9035	600.9006	[C57H121N17O1] ²⁺
3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab(L-Arg)-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Dab-L-Leu]	6655	C57H101N17O1 1	1199.7866	600.9033	600.9006	[C57H121N17O1] ²⁺

[0734]

3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab(L-Arg)-L-Dab-L-Thr]	6656	C55H97N17O12	1187.7503	595.1	594.8825	[C55H97N17O12] ⁺
3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab(L-Arg)-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Thr]	6657	C55H97N17O12	1187.7503	594.6	594.8825	[C55H97N17O12] ⁺

[0735]

3(R)OH-nC9CO-L-Dab-cyc[D-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Da b-L-Dab-L-Leu]	6658	C51H89N13O10	1043.6855	522.8503	522.85	[C51H91N13O10] ²⁺
3(R)OH-nC9CO-L-Dab-cyc[D-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Ala-L-Da b-L-Dab-L-Leu]	6660	C48H83N13O10	1001.6386	501.826	501.8266	[C48H85N13O10] ²⁺

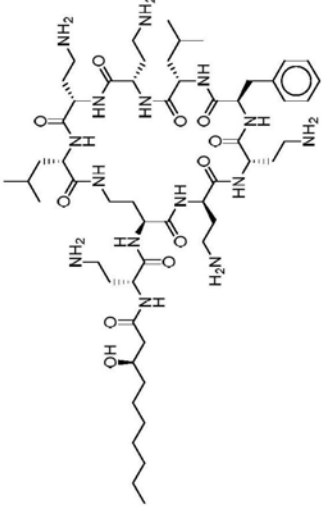
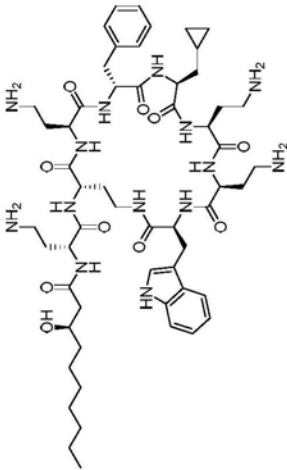
[0736]

3(R)OH-nC9CO-L-Dab-cyc[D-Dab-L-Dab-D-Bip-L-Leu-L-Dab-L-L-Dab-L-Leu]	6661	C57H93N13O10	1119.7168	560.8656	560.8657	[C57H95N13O10] ²⁺
3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-D-Dab-L-Dab-D-Leu-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu]	7037	C52H99N15O11	1109.7648	555.8919	555.8897	[C52H101N15O11] ²⁺

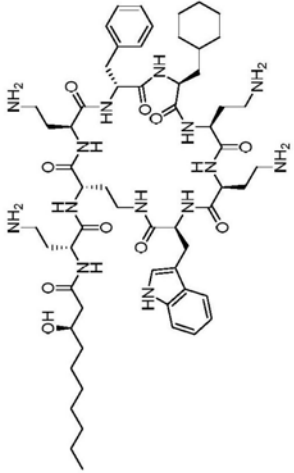
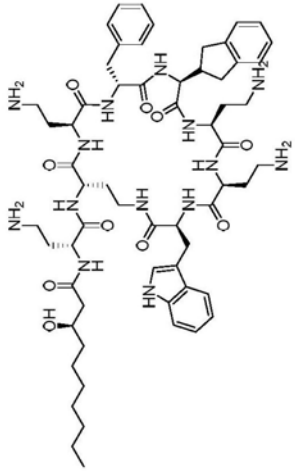
[0737]

3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-D-Dab-L-L-Dab-D-L-Leu-D-L-Ph e-L-Dab-L-Dab-L-Leu]	7038	C55H97N15O11	1143.7492	572.8833	572.8819	[C55H99N15O11] ²⁺
3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-D-Dab-L-L-Dab-L-L-Leu-D-L-Ph e-L-Dab-L-Dab-L-Leu]	7039	C55H97N15O11	1143.7492	572.8828	572.8819	[C55H99N15O11] ²⁺

[0738]

 3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-D-Dab-L-L-Dab-D-Phe-L-Leu-u-L-Dab-L-Dab-L-Leu]	7040	C55H97N15O11	1143.7492	572.8831	572.8819	[C55H99N15O11] ²⁺
 3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Ala(环丙基)-L-Dab-L-Dab-L-Trp]	8099	C56H86N14O10	1114.6651	558.3	558.3399	[C56H86N14O10] ⁺

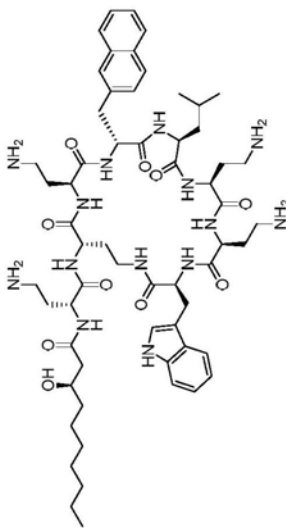
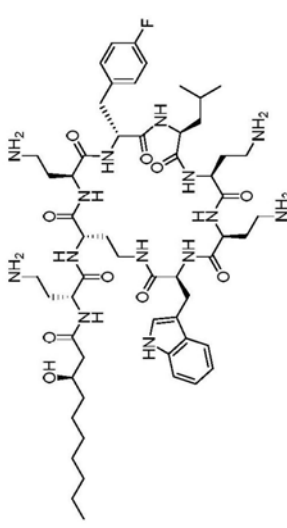
[0739]

 3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Al a(环乙基)-L-Dab-L-Dab-L-Trp]	8101	C59H92N14O10	1156.7121	579.3	579.3634	[C59H92N14O10] ⁺
 3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-L-Dab-D-Phe-L- 满基 gly-L-Dab-L-Dab-L-Trp]	8103	C61H88N14O10	1176.6808	589.3478	589.3477	[C61H90N14O10] ²⁺

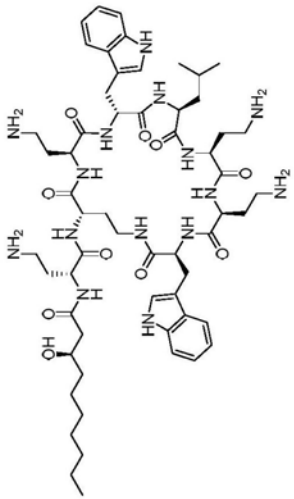
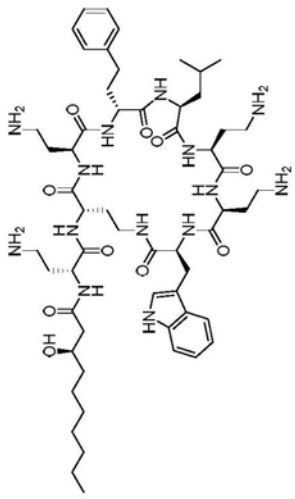
[0740]

3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-L-Dab-D-Phe(4-CN)-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Trp]	8105	C57H87N15O10	1141.676	571.6	571.8453	[C57H87N15O10] ⁺
3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-L-Dab-D-Ala(3,3'-二苯基)-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Trp]	8109	C62H92N14O10	1192.7121	597.4	597.3634	[C62H92N14O10] ⁺

[0741]

 3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-L-Dab-D-Ala(2-Na)-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Trp]	8113	C60H90N14O10	1166.6964	584.6	584.3555	[C60H92N14O10] ²⁺
 3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-L-Dab-D-Phe(4-F)-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Trp]	8119	C56H87FN14O10	1134.6714	568.2	568.343	[C56H87N14O10] ⁺

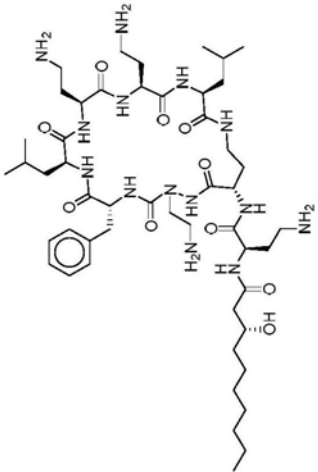
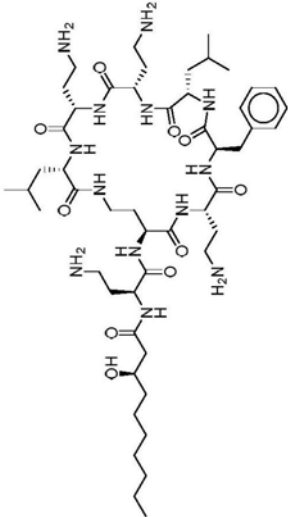
[0742]

 3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-L-Dab-D-Trp-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Trp]	8127	C58H89N15O10	1155.6917	578.8549	578.8532	[C58H91N15O10] ²⁺
 3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-L-Dab-D-hPhe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Trp]	8129	C57H90N14O10	1130.6964	566.3562	566.3555	[C57H92N14O10] ²⁺

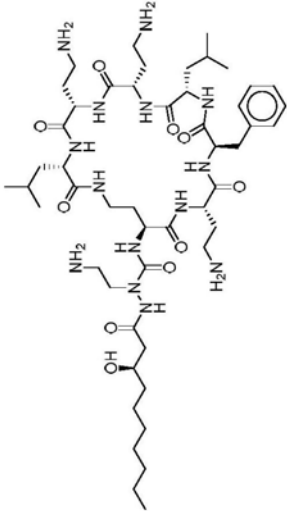
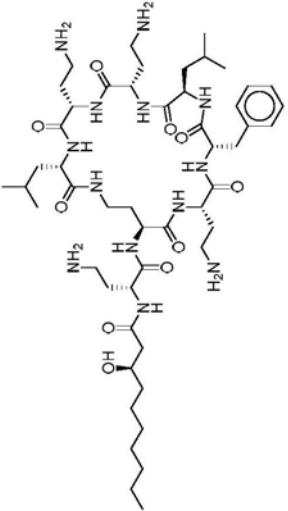
[0743]

 3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Arg-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-L-Leu]	8634	C53H93N15O10	1099.723	550.8679	550.8688	[C53H95N15O10] ²⁺
 3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-4NH2Phe-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-L-Leu]	8635	C56H91N13O10	1105.7012	553.8606	553.8579	[C56H93N13O10] ²⁺

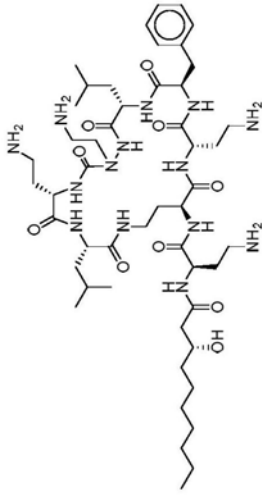
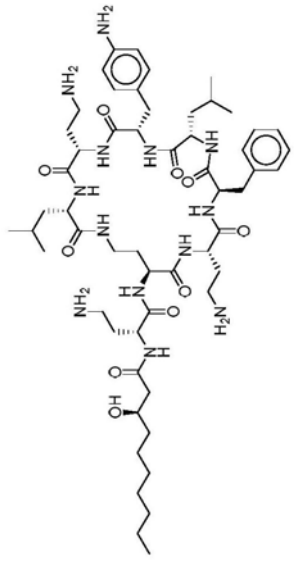
[0744]

 3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-氮杂 DAB-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu]	8636	C50H88N14O10	1044.6808	523.3488	523.3477	[C50H90N14O10]2+
 3(R)OH-nC9CO-L-Dab-cyc[L-Dab-L-DAB-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu]	8638	C51H89N13O10	1043.6855	522.8495	522.85	[C51H91N13O10]2+

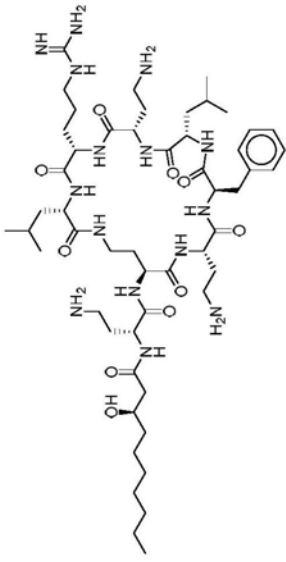
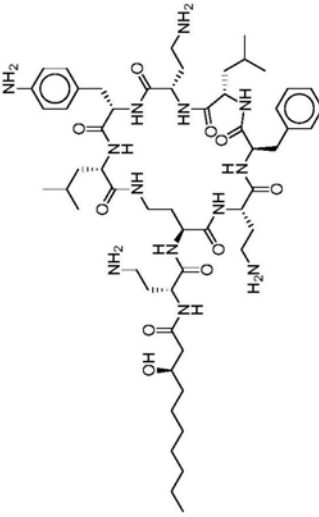
[0745]

 3(R)OH-nC9CO-氮杂 Dab-cyc[L-Dab-L-DAB-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu]	8639	C50H88N14O10	1044.6808	523.3497	523.3477	[C50H90N14O10] ²⁺
 3(R)OH-nC9CO-Dab-cyc[L-Dab-L-DAB-L-Phe-D-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu] ab-L-Dab-L-Leu]	8640	C51H89N13O10	1043.6855	522.8497	522.85	[C51H91N13O10] ²⁺

[0746]

 3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-DAB-D-Phe-L-Leu- NH₂] 杂 Dab-L-Dab-L-Leu]	8641	C50H88N14O10	1044.6808	523.3499	523.3477	[C50H90N14O10] ²⁺
 3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-DAB-D-Phe-L-Leu-4 NH₂Phe-L-Dab-L-Leu] NH₂Phe-L-Dab-L-Leu]	8642	C56H91N13O10	1105.7012	553.8603	553.8579	[C56H93N13O10] ²⁺

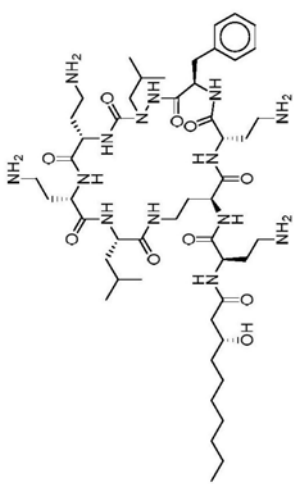
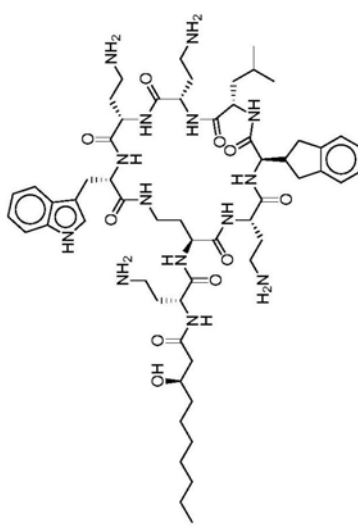
[0747]

 3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-DAB-D-Phe-L-Leu-L-D ab-L-Arg-L-Leu]	8643	C53H93N15O10	1099.723	367.583	367.5816	[C53H96N15O10] ³⁺
 3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-DAB-D-Phe-L-Leu-L-D ab-L-4NH2Phe-L-Leu]	8644	C56H91N13O10	1105.7012	553.8606	553.8579	[C56H93N13O10] ²⁺

[0748]

3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-DAB-D-Phe-L-Leu-L-A rg-L-Dab-L-Leu]	8733	C53H93N15O10	1099.723	367.5824	367.5816	[C53H96N15O10]3+
3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-DAB-D-Phe-L-Leu-L-D ab-氮杂 Dab-L-Leu]	8782	C50H88N14O10	1044.6808	523.349	523.3477	[C50H90N14O10]2+

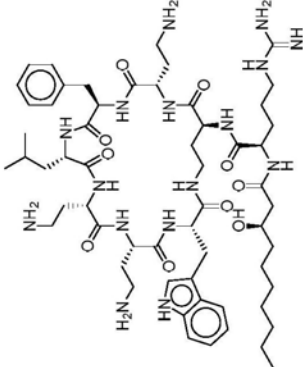
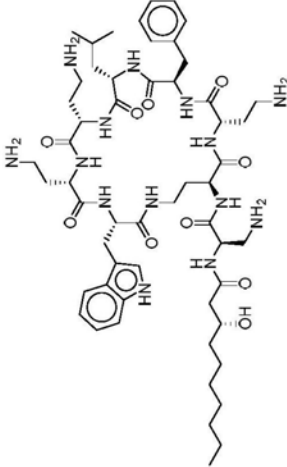
[0749]

 3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-DAB-D-Phe-氮杂 Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu]	8803	C50H88N14O10	1044.6808	523.3489	523.3477	[C50H90N14O10]2+
 nC10-3(R)OH-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-茚满基 gyl-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Trp]	8826	C58H90N14O10	1141.6886	572.3547	572.3555	[C58H92N14O10]2+

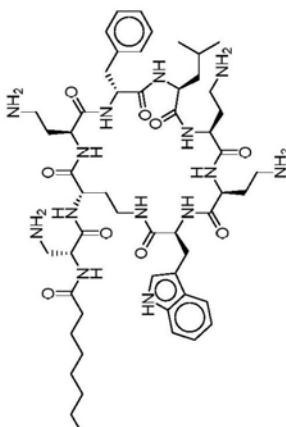
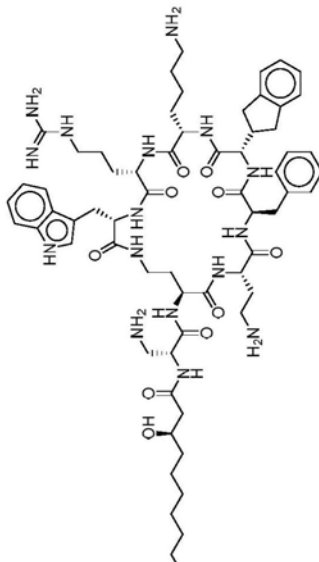
[0750]

nC10-3(R)OH-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-2-萘基 Ala-L-Dab-L-Dab-L-Trp]	8832	C63H88N14O10	1199.673	600.6	600.8438	[C63H90N14O10] ²⁺
nC10-3(R)OH-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-hPhe-L-Dab -L-Dab-L-Trp]	8834	C60H88N14O10	1163.673	582.6	582.8438	[C60H90N14O10] ²⁺

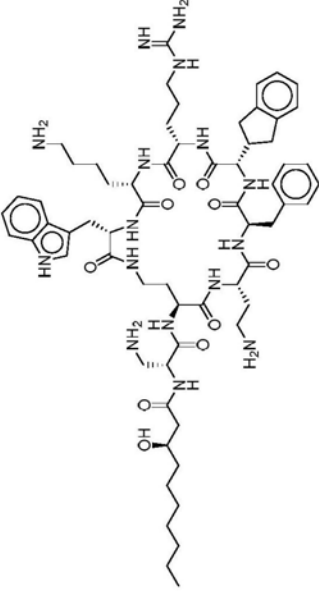
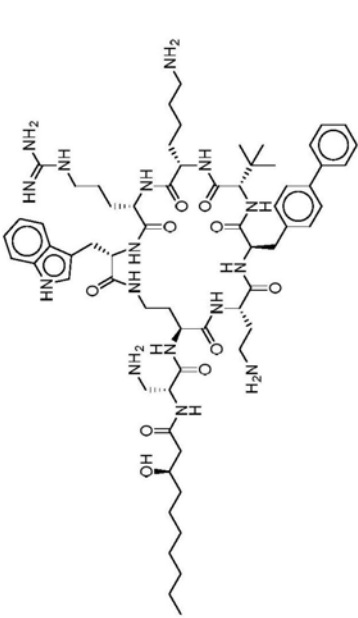
[0751]

 nC10-3(R)OH-D-Arg-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Trp]	8884	C58H92N16O10	1171.7104	587.3682	587.3664	[C58H94N16O10] ²⁺
 3(R)OH-nC9CO-D-Dap-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Trp]	8886	C55H86N14O10	1101.6573	552.3403	552.3398	[C55H88N14O10] ²⁺

[0752]

 nC7CO-D-Dap-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Trp]	8887	C53H82N14O9	1057.6311	530.3268	530.3267	[C53H84N14O9] ²⁺
 3(R)OH-nC9CO-D-Dap-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Lys-L-Arg-L-Trp]	8888	C64H94N16O10	1245.7261	624.3736	624.3742	[C64H96N16O10] ²⁺

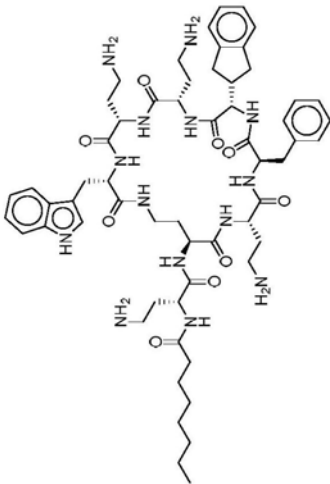
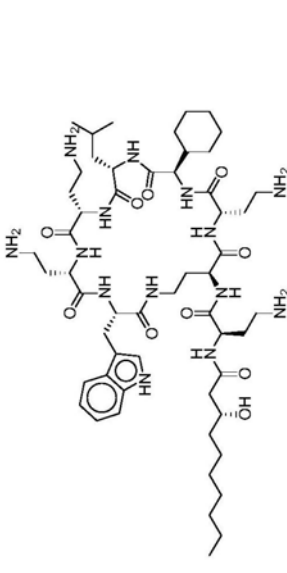
[0753]

 3(R)OH-nC9CO-D-Dap-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Arg-Lys-L-Trp] gly-L-L-Arg-L-Lys-L-Trp	8890	C64H94N16O10	1245.7261	624.374	624.3742	[C64H96N16O10] ²⁺
 3(R)OH-nC9CO-D-Dap-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Bip-L-tert-Leu-L-Lys-L-Arg-L-Trp]	8892	C65H98N16O10	1261.7574	632.3925	632.3899	[C65H100N16O10] ²⁺

[0754]

3(R)OH-nC9CO-D-Dap-cyc[L-Dab-L-Dab-D-苄满基 gly-L-Leu-L-Lys-L-Arg-L-Trp]	8896	C61H96N16O10	1211.7417	607.3828	607.382	[C61H98N16O10] ²⁺
3(R)OH-nC9CO-D-Dap-cyc[L-Dab-L-Dab-D-苄满基 gly-L-Lys-L-Dab-L-Trp]	8897	C62H88N14O10	1187.673	595.3496	595.3477	[C62H90N14O10] ²⁺

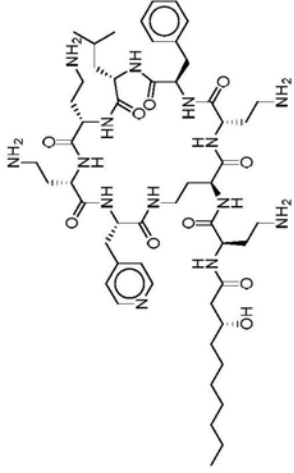
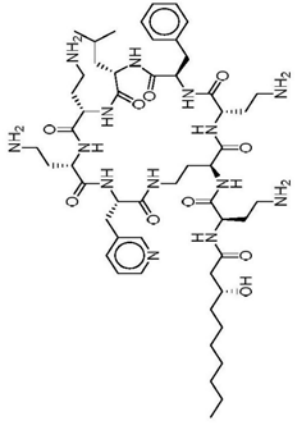
[0755]

 nC7CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-苄基 gly-L-Dab-L-Dab-L-Trp]	8898	C59H84N14O9	1131.6467	378.5605	378.5588	[C59H87N14O9]3+
 3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Chg-L-Leu-L-Da b-L-Dab-L-Trp]	8899	C55H92N14O10	1107.7043	555.3636	555.3633	[C55H94N14O10]2+

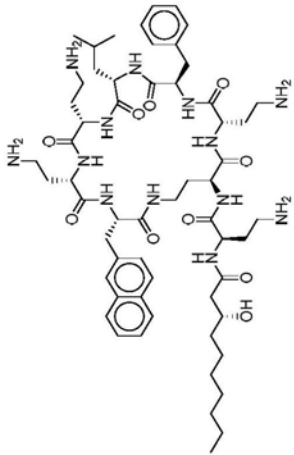
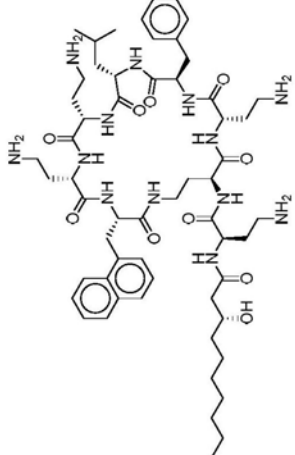
[0756]

nC7CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-D-茚满基 gly-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Trp]	8900	C56H86N14O9	1097.6624	550.3432	550.3424	[C56H88N14O9] ²⁺
nC7CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab- L-Trp]	8901	C54H84N14O9	1071.6467	537.3551	537.3346	[C54H86N14O9] ²⁺

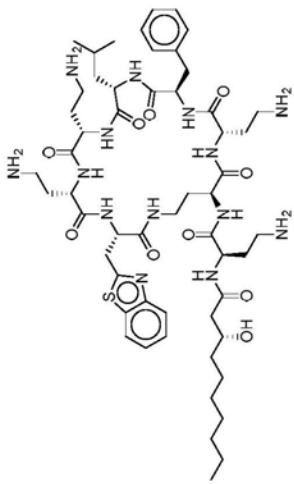
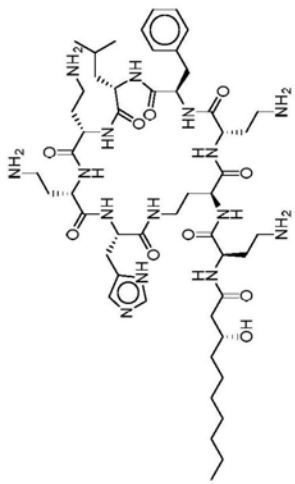
[0757]

 3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Da b-L-L-Dab-L-Ala(4py)]	8906	C53H86N14O10	1078.6651	540.3409	540.3398	[C53H88N14O10] ²⁺
 3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Da b-L-L-Dab-L-Ala(3py)]	8907	C53H86N14O10	1078.6651	540.3409	540.3398	[C53H88N14O10] ²⁺

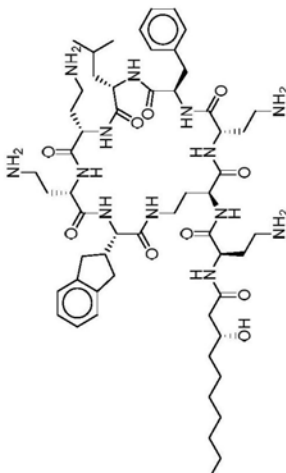
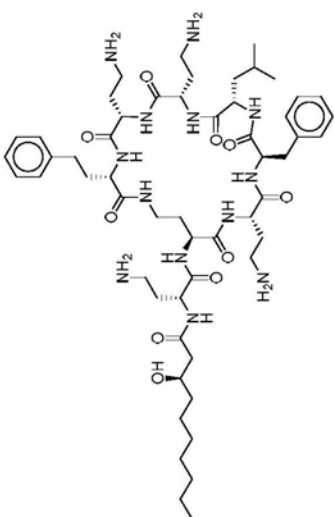
[0758]

 3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Da b-L-Dab-L-Ala(2 萘基)]	8908	C58H89N13O10	1127.6855	564.8513	564.85	[C58H9IN13O10]2+
 3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Da b-L-Dab-L-Ala(1 萘基)]	8909	C58H89N13O10	1127.6855	564.8514	564.85	[C58H9IN13O10]2+

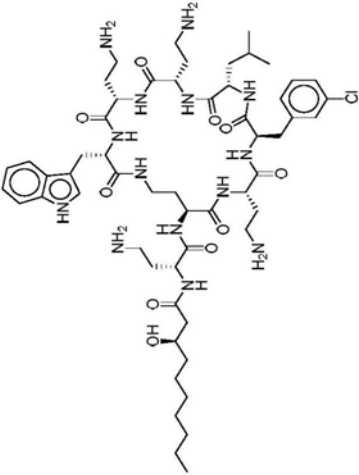
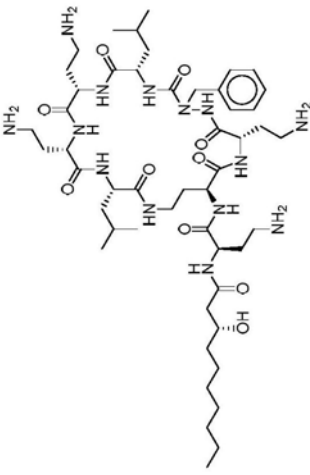
[0759]

 3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Da b-L-Dab-L-Ala(Bth)]	8910	C55H86N14O10 S	1134.6372	568.3271	568.3259	[C55H88N14O10]2+
 3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Da b-L-Dab-L-His]	8911	C51H85N15O10	1066.6526	534.8378	534.8375	[C51H87N15O10]2+

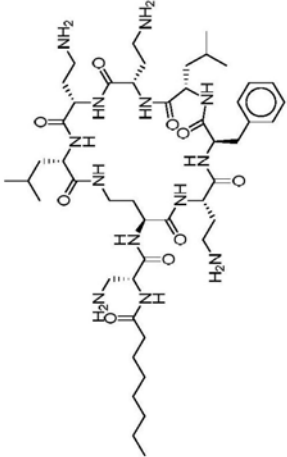
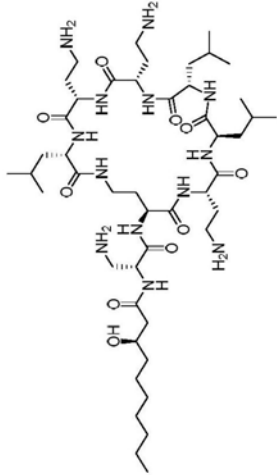
[0760]

 3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Da b-L-Dab-L-茚满基 gly]	8912	C56H89N13O10	1103.6855	552.8506	552.85	[C56H9IN13O10] ²⁺
 3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Da b-L-Dab-L-hPhe]	8913	C55H89N13O10	1091.6855	546.85	546.85	[C55H9IN13O10] ²⁺

[0761]

 3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe(3-Cl)-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Trp]	8914	C56H87ClN14O10	1149.634	576.3294	576.3282	[C56H89ClN14O10] ²⁺
 3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-L-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Trp]	8942	C50H88N14O10	1044.6808	523.3	523.3477	[C50H90N14O10] ²⁺

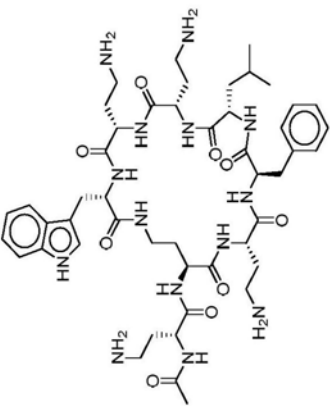
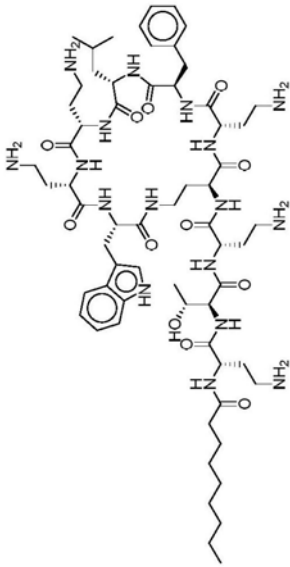
[0762]

 nC7CO-D-Dap-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu] L-Leu]	8976	C48H83N13O9	985.6437	329.5561	329.5552	[C48H86N13O9] ³⁺
 nC10-3(R)OH-D-Dap-(L-Dab-L-Dab-D-Leu-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu) Dab-L-Leu)	8977	C47H89N13O10	995.6855	332.9023	332.9025	[C47H92N13O10] ³⁺

[0763]

 nC7CO-D-Dap-cyc[L-Dab-L-Dab-D-D-Leu-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-L-Leu]	8978	C45H85N13O9	951.6593	318.2276	318.2271	[C45H88N13O9] ³⁺
 Ac-D-Dap-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-L-Leu] eu]	8980	C42H71N13O9	901.5498	451.7838	451.7822	[C42H73N13O9] ²⁺

[0764]

 Ac-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Trp] p]	8981	C48H72N14O9	987.5528	495.2898	495.2876	[C48H74N14O9]2+
 nC8CO-L-Dab-L-Thr-L-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Trp] L-Dab-L-Dab-L-Trp]	9032	C63H101N17O1 2	1286.7737	644.8996	644.8981	[C63H103N17O1]2 +

[0765]

	9188	C47H73ClN14O9	1012.5373	507.2	507.2760	[C47H75ClN14O] ₂ ⁺
	9189	C52H76N14O10	1056.5868	529.1	529.3007	[C52H78N14O10] ₂ ⁺

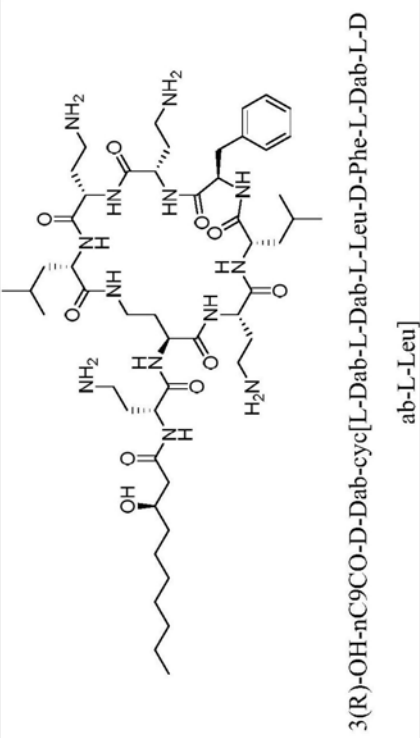
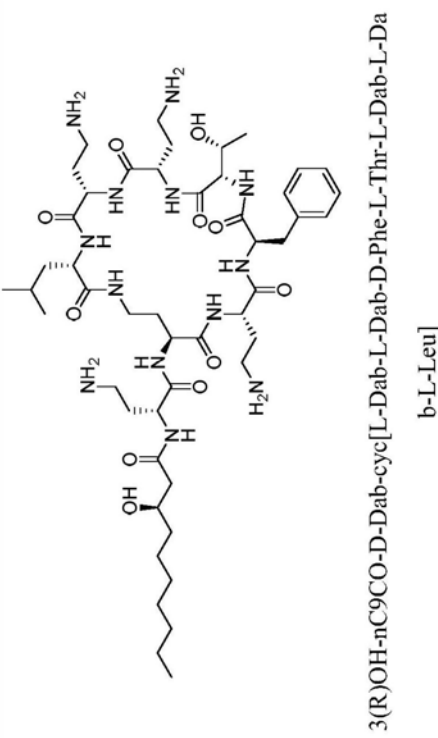
[0766]

 nC6CO-D-Dap-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu]	9190	C47H81N13O9	971.6280	486.7	486.8213	[C47H83N13O9] ²⁺
 nC8CO-D-Dap-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu]	9191	C47H81N13O9	999.6593	500.9	500.8370	[C49H87N13O9] ²⁺

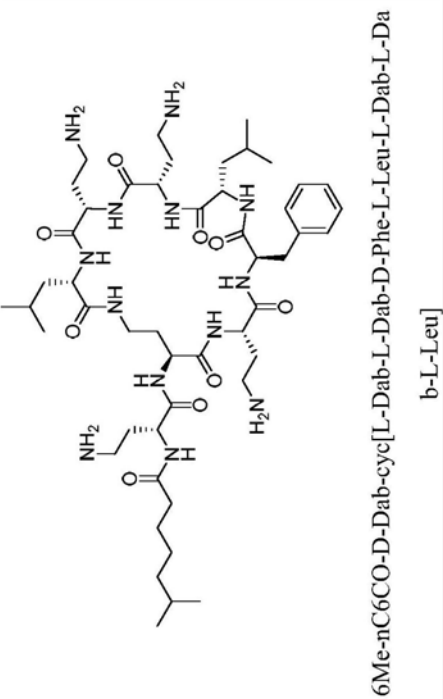
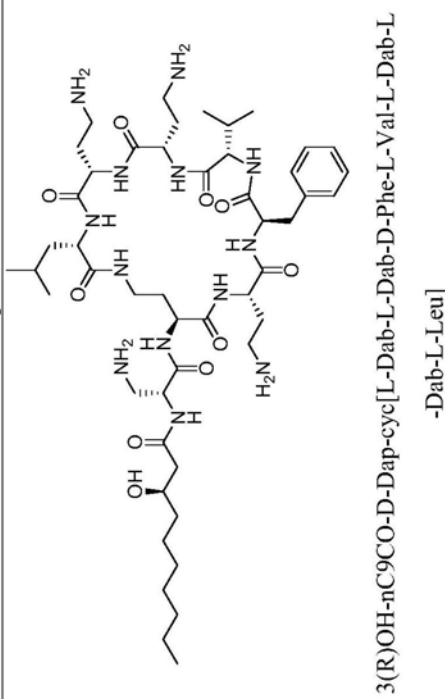
[0767]

nC9CO-D-Dap-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Leu]	9192	C50H87N13O9	1013.6749	507.5	507.8448	[C50H89N13O9] ²⁺
3(R)-OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-L-Leu-D-Phe-L-Dab-L-Dab-L-Leu]	9193	C49H84N12O11	1016.6382	509.5	509.3264	[C49H86N12O11] ²⁺

[0768]

 3(R)-OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-L-Leu-D-Phe-L-Dab-L-Dab-L-Leu] ab-L-Leu	9194	C51H89N13O10	1043.6855	522.9	522.8501	[C51H91N13O10] ²⁺
 3(R)-OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-L-Leu-D-Phe-L-Thr-L-Dab-L-Dab-L-Leu] b-L-Leu	9289	C49H85N13O11	1031.6491	516.7	516.8319	[C49H87N13O11] ²⁺

[0769]

 6Me-nC6CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Da b-L-L-Leu]	9290	C49H85N13O9	999.6593	500.7	500.8370	[C49H87N13O9] ²⁺
 3(R)OH-nC9CO-D-Dap-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Val-L-Dab-L-L -Dab-L-L-Leu]	9291	C49H85N13O10	1015.6542	508.7	508.8344	[C49H87N13O10] ²⁺

[0770]

3(R)OH-nC9CO-D-Dap-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Abu-L-Dab-L-Dab-L-L-Leu]	9292	C48H83N13O10	1001.6385	501.8	501.8266	[C48H85N13O10] ²⁺
3(R)OH-nC9CO-D-Dap-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-NorVal-L-Dab-L-Dab-L-L-Leu]	9293	C49H85N13O10	1015.6542	508.7	508.8344	[C49H87N13O10] ²⁺

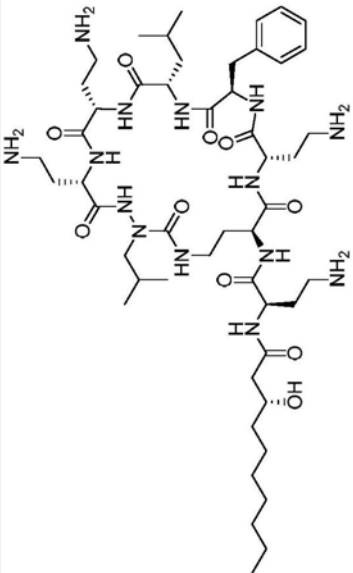
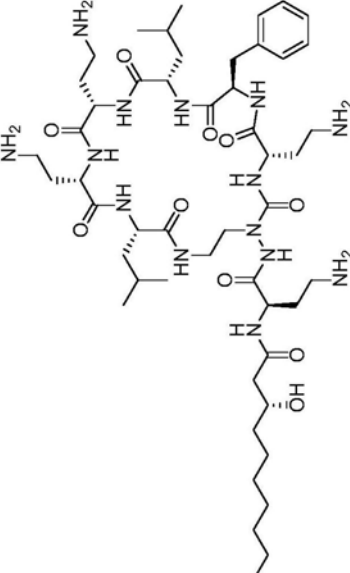
[0771]

	9294	C50H87N13O10	1029.6698	515.7	515.8422	[C50H89N13O10] ²⁺
	9295	C48H83N13O11	1017.6335	509.8	509.8241	[C48H85N13O11] ²⁺

[0772]

 nC10CO-D-Dap-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-L-Leu]	9296	C51H89N13O9	1027.6906	515.1	514.8526	[C51H91N13O9] ²⁺
 nC11CO-D-Dap-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-L-Leu]	9297	C52H91N13O9	1041.7062	521.9	521.8604	[C52H93N13O9] ²⁺

[0773]

 3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Da b-(氮杂-Leu)]	9416	C50H88N14O10	1044.6807	523.4	523.3477	[C50H90N14O10] ²⁺
 3(R)OH-nC9CO-D-Dab-cyc[(氮杂 -Dab)-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Leu]	9417	C50H88N14O10	1044.6807	523.3	523.3477	[C50H90N14O10] ²⁺

- [0774] 最低抑制浓度 (MIC) 测定
- [0775] 细菌获自美国典型培养物保藏中心 (ATCC; Manassas, VA, USA) , 或独立的学术临床

分离物保藏中心,如下表6中所列示。将细菌在营养肉汤 (NB;Bacto Laboratories,目录号234000) 或Mueller Hinton肉汤 (MHB;Bacto Laboratories,目录号211443) 中于37℃摇动 (~180RPM) 培养过夜。然后将每种培养物的样品在新鲜MHB中稀释50倍,并在37℃摇动 (~180RPM) 下温育2-3h。在水中制备化合物储备溶液为0.64mg/mL或2.56mg/mL。将最终期望浓度两倍的化合物在96孔板 (聚苯乙烯,Corning,目录号3370) 的孔中依次稀释2倍。将对数中期细菌培养物 (温育2-3h后) 稀释至终浓度为 1×10^6 菌落形成单位 (CFU) /mL,并向每个孔中加入50μL,得到最终细胞密度为 5×10^5 且化合物浓度范围为32μg/mL至0.015μg/mL (对铜绿假单胞菌PA9704为128-0.06μg/mL)。在37℃下温育20-24小时后,目测确定MIC,其中将MIC定义为看不到细菌生长时的最低化合物浓度。

[0776] 以与上述标准MIC相同的方式和以下改进进行了增强/协同抗微生物测定。一旦加入 5×10^5 CFU/mL细菌,在384孔非结合表面平板 (NBS;Corning 3460) 和阳离子调节的Mueller Hinton肉汤 (CA-MHB;BD,目录号212322) 中进行测定,最终测定体积为50μL。将抗生素和八肽霉素类化合物以2倍浓度系列一式两份以基质棋盘格式铺板。使用Tecan M1000 Pro分光光度计以600nm (OD600) 的光密度读取在37℃温育18-20h后所得测定板的细菌细胞密度,并与生长对照比较分析 $\geq 90\%$ 生长抑制,以便确定活性浓度。基于相对抑制浓度指数 (FICI) 通过以下公式计算协同效应,其中将协同效应视为 $FICI \leq 0.5$:

$$[0777] \quad FICI = \frac{\text{组合中的 MIC cpdA}}{\text{单独的 MIC cpdA}} + \frac{\text{组合中的 MIC cpdB}}{\text{单独的 MIC cpdB}}$$

[0778] 表6. 用于最低抑制浓度 (MIC) 测定的细菌菌株

	生物	菌株	菌株说明	菌株来源
	大肠杆菌	ATCC 25922	FDA 菌株 Seattle 1946	ATCC
	大肠杆菌	GN_007	ESBL	临床病理学实验室
	大肠杆菌	GN_181	mcr-1, ESBL/CTX-M	临床病理学实验室
	肺炎克雷伯菌	ATCC 13883	典型菌株	ATCC
	肺炎克雷伯菌	ATCC 700603	K6, ESBL (SHV-18)	ATCC
	肺炎克雷伯菌	BAA-2146	NDM-1 (New Delhi 金属-β-内酰胺酶-1)阳性	ATCC
	鲍氏不动杆菌	ATCC 19606	典型株	ATCC
	鲍氏不动杆菌	GN_019	临床分离物, 碳青霉烯耐药性	临床病理学实验室
[0779]	鲍氏不动杆菌	GN_093	临床分离物, 碳青霉烯, &多黏菌素耐药性	临床病理学实验室
	铜绿假单胞菌	ATCC 27853	对照菌株	ATCC
	铜绿假单胞菌	GN_043	临床分离物, 多黏菌素耐药性	临床病理学实验室
	铜绿假单胞菌	PA9704	临床分离物, 多黏菌素耐药性	临床病理学实验室
	鲍氏不动杆菌	GN_093	临床分离物, 碳青霉烯&多黏菌素耐药性	临床病理学实验室
	肺炎克雷伯菌	GN_102	临床分离物, 碳青霉烯, &多黏菌素耐药性	临床病理学实验室
	肺炎克雷伯菌	GN_106	临床分离物, 碳青霉烯, &多黏菌素耐药性	临床病理学实验室
	金黄色葡萄球菌	ATCC 25923	MSSA (甲氧西林敏感性金黄色葡萄球菌)	ATCC

[0780] 细胞毒性方法:HK2 LDH测定

[0781] 通过与商购的多黏菌素E(多黏菌素E)、多黏菌素B(Sigma chemical Co., St.Louis,MO,U.S.A.)和合成八肽霉素C4进行比较,通过进行乳酸脱氢酶(LDH)检定,评价了所合成的肽的细胞毒性。基于剂量依赖性细胞生长抑制的曲线拟合计算的CC₅₀值代表了所述肽的细胞毒性。将人肾2(HK2)细胞以每孔2000个细胞的密度接种在384孔细胞培养板上,最终体积为在DMEM/F12培养基(Invitrogen#11330057)中20μL,其中添加了10%的FBS。将细胞在37℃、5%CO₂下温育24小时,以使细胞附着在板上。对HEK293和HepG2细胞毒性测定,采用了类似条件。

[0782] 从2mM至0.9μM范围测试了多黏菌素E和多黏菌素B。将每种合成肽在水中的120μL 1mM储备液冷冻干燥并进行LDH分析。冷冻干燥过程后,使用培养基将化合物重构为600μM溶液。所有测试化合物均以3倍稀释度从600μM稀释至0.27μM。然后将20μL的每种稀释液一式四份添加到20uL的培养基中,以达到最终浓度。将细胞与化合物在37℃、5%CO₂下温育24h。温育后,将5μL培养基添加到50μL LDH分析缓冲液中,并在室温下温育1h。使用Polarstar在

450nm处读取吸光度。然后通过Prism软件分析数据。将结果表示为一式四份孔每组的对照的平均百分比 $\pm$ SD,使用以下方程式:细胞毒性%=(ABS样品-ABS未处理/ABS 1%Triton X-100-ABS未处理)*100。人近端肾小管细胞的肾毒性评价。

[0783] 细胞毒性方法:刃天青测定法

[0784] 使用刃天青测定法测定了对HEK293和HepG2细胞的细胞毒性(McMillian,M.K.; Li,L.;Parker,J.B.;Patel,L.;Zhong,Z.;Gunnnett,J.W.;Powers,W.J.;Johnson,M.D.An improved resazurin-based cytotoxicity assay for hepatic cells;Cell Biol.Toxicol.2002,18,157-173;O'Brien,J.;Wilson,I.;Orton,T.;Pognan,F.Investigation of the Alamar Blue(resazurin)fluorescent dye for the assessment of mammalian cell cytotoxicity.Eur.J.Biochem.2000,267,5421-5426)。简言之,将HEK293和HepG2细胞以4000个细胞/孔的密度接种在黑壁透明底384孔板(Corning,Australia)中,并在37℃、5%CO₂下温育24h。然后将化合物添加到每个孔中。温育24h后,每孔加入5μM刃天青,并在37℃温育2h。然后使用具有激发/发射560/590的Polarstar Omega读取荧光强度。然后使用GraphPad Prism 6软件分析数据。使用GraphPad Prism 6软件(Inc.La Jolla,CA)确定了CC50值。

[0785] hPT细胞的分离和培养

[0786] hPT细胞来源于国际医学进展研究院(International Institute for the Advancement of Medicine)(Edison,NJ,USA)获得的完整人肾脏。病理学家将所有组织评级为正常(即来源于非癌性、未患病的组织)。细胞分离程序基于Todd等人(1996)最初描述的程序并进行了改进(Cummings和Lash,2000;Cummings等人,2000),使用无菌条件(即,将所有仪器和玻璃器皿高压灭菌,并使所有缓冲液通过0.2-μm的孔径过滤器)。将肾皮质和外部条纹切成薄片,用无菌PBS洗涤,切碎,将其放入装有300ml无菌经过滤的Hanks缓冲液的胰蛋白酶消化瓶中,该缓冲液含25mM NaHCO₃、25mM HEPES、pH 7.4、0.5mM EGTA、0.2% (w/v)牛血清白蛋白、50μg/ml庆大霉素、1.3mg/mL胶原酶和0.59mg/ml CaCl₂,在使用前进行过滤。用Wisconsin培养基对整个肾脏进行灌注,并保持在冰上,直到它们到达实验室为止,这通常在从供体取出后的24小时内进行。

[0787] 用95%O₂/5%CO₂使所有缓冲液连续起泡,并维持在37℃。将来自整个肾脏的切碎的皮质碎片进行胶原酶消化60min,此后将上清液通过70-μm滤网过滤以除去组织碎片,以150x g离心7min,然后将沉淀重悬于Dulbecco改进Eagle培养基中:Ham's F12培养基(DMEM/F12;1/1)。每1g人肾皮质组织获得约5-7x10⁶个细胞。

[0788] 将hPT细胞重悬于2mL DMEM/F12中,并用无血清且激素确定的细胞培养基稀释至500mL。这种补充培养基的组成基于早期工作,为小鼠PT细胞的原代培养建立了最佳条件(Lash等人,1995)。基础培养基为DMEM/F12的1:1混合物。标准补充剂包括15mM HEPES pH 7.4、20mM NaHCO₃、仅适用于第0天至第3天的抑制细菌生长的抗生素(192IU青霉素G/mL+200μg硫酸链霉素/ml或50μg庆大霉素/ml)、2.5μg抑制真菌生长的两性霉素B/mL、5μg牛胰岛素/mL(=0.87μM)、5μg人转铁蛋白/ml(=66nM)、30nM亚硒酸钠、100ng氢化可的松/ml(=0.28μM)、100ng表皮生长因子/mL(=17nM)和7.5pg 3,3',5-三碘-DL-甲状腺原氨酸/ml(=111nM)。将细胞以0.5ml的体积50-100μg蛋白质/cm²(0.5-1.0x10⁶个细胞/ml)的密度接种到24孔板上。使培养物在95%空气/5%CO₂的气氛中在pH值为7.4下在加湿温育箱中于37℃下

生长。在实验之前,使培养物生长至约80%–90%的汇合(通常5–6天)。通过用特氟隆刮板刮擦烧瓶或通过Cellstripper (Cellgro, Herndon, VA, USA) 短暂温育(在不含 Ca^{2+} 和 Mg^{2+} 的Hanks缓冲液中)来收获细胞。

[0789] KIM-1和NGAL:ELISA测定法

[0790] KIM-1 (DY1750) 和NGAL (DY1757)) Duo-Set[®] ELISA试剂盒购自R&D系统 (Minneapolis, MN, USA)。按照制造商的说明进行夹心式ELISA实验,并稍加修改。用100 μL 捕获抗体(在PBS中按1:200稀释)包被96孔微量培养板 (MaxiSorp[®], Nunc) 且温育过夜。然后将板用洗涤缓冲液 (PBS中的0.05%吐温200, pH 7.4) 洗涤两次,并在室温下通过加入300 μL 封闭缓冲液 (PBS中的1%BSA) 封闭1h。用PBS洗涤两次后,将100 μL 样品 (细胞培养基或细胞裂解液) 或标准品添加到每个孔中,并在室温下温育2h。然后将生物素化的检测抗体在封闭缓冲液中稀释,添加到每个孔中,并温育2h。然后加入辣根过氧化物酶 (HRP) 标记的链霉抗生物素 (100 μL) 以与检测抗体结合。向每个孔中加入100 μL 底物溶液 (H_2O_2 和四甲基联苯胺的1:1混合物) 并温育20min,然后用50 μL 终止溶液(H_2O_2) 终止反应。使用POLARstar Omega平板读出器 (BMG Labtech; Morington VIC, Australia) 在450nm下测量每个孔的光密度。所有测定进行了至少三次。

[0791] γ -谷氨酰转移酶的测定:

[0792] 根据Orlowski, M., Meister, A. 1963. γ -Glutamyl-p-nitroanilide: A new convenient substrate for determination and study of L- and D- γ -glutamyltranspeptidase activities (Biochim. Biophys. Acta 73:679–681.) 评价了 γ -谷氨酰转移酶的释放。

[0793] 由在100mL 0.05M Tris, pH 8.2 (50mM Tris, pH 8.2:605mg Tris/HCl/100mL) 中的67mg γ -谷氨酰对硝基苯胺+264mg甘氨酸甘氨酸制备了2.5mM底物溶液。

[0794] 为了测定在96孔板中,将6- μL 样品和0.3mL底物溶液添加到每个孔中。在410nm处测定产物对硝基苯胺的表观的吸光度 (摩尔消光系数=8800 $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)。

[0795] 小鼠药物动力学研究

[0796] 在本研究之前使雄性6–9周龄CD-1小鼠 (每个测试组3只) 在测试设施适应环境至少3天。在适应过程中将动物分组饲养,并且在本研究期间将动物单独饲养。控制动物室环境 (目标条件:温度20–26 $^{\circ}\text{C}$,相对湿度30–70%,人造光12小时和黑暗12小时)。每日监测温度和相对湿度。

[0797] 在给药前使动物禁食至少12小时。所有动物都可以使用经过认证的啮齿动物饮食。将水高压灭菌,然后随意提供给动物。在选进入本研究之前和施用剂量的当天测定体重。给药当天在笼侧观察总体健康状况和外观。在每个样品收集时间点和每个施用时间点观察动物。记录整个研究期间注意到的任何异常观察结果。

[0798] 准确称量适当量的测试制品,并与适当体积的介质混合以获得澄清溶液或均匀的悬浮液,如果需要,在水浴中涡旋或超声处理。用于IV施用的溶液在施用前通过0.45 μm 过滤器无菌过滤。在制备制剂后的四小时内给动物施用,从每种制剂溶液或悬浮液中取出制剂样品,转移至1.5mL聚丙烯微量离心管中,并通过LC/UV或LC-MS/MS进行运行剂量验证。

[0799] 对于SC施用,按照设施SOP皮下施用给药制剂。对于静脉内施用,通过尾静脉施用

给药制剂。根据施用日早晨收集的动物体重确定了给药体积。

[0800] 血液采集：在每个时间点从每个动物的尾静脉或大隐静脉到聚丙烯管中进行每次血液采集（每个时间点约0.03mL）。每个PP管均包含2μL EDTA-K2作为抗凝剂。离心前将采集的血液储存在湿冰中。

[0801] 血浆处理：将每个采集的血液样品在4℃和3000g下离心15分钟以采集血浆。采集血浆并将其转移到湿冰中预先标记的PP管中。最终采集后，将所有血浆样品均保存在约-80℃的冰箱中，直至进行生物分析。

[0802] 生物分析方法和样品分析：在非GLP规范下开发了LC-MS/MS方法，其用于定量测定相应生物基质中的测试化合物。在室温下，于0、2小时一式三份，在中等QC浓度下确定测试制品在动物血浆中的平台稳定性。使用T2/T0样品的平均峰面积比确定稳定性。如果平均峰面积比在80%~120%内，则认为血浆中的被测物室温下稳定2小时。具有8个非零校准标准品的校准曲线适用于本方法的开发，包括LLOQ的确定。一组由低、中和高浓度组成的QC样品用于方法开发。使用LC-MS/MS方法，应用一组校准标准品和两组QC样品同时进行了研究样品分析。

[0803] 对于血浆样品：将8μL样品的等份样添加到含0.1%FA水的16μL水中，充分涡旋混合，然后用64μL IS溶液沉淀蛋白质，将混合物充分涡旋混合并以13000rpm离心10min。然后将70μL上清液与包含0.1%FA的70μL ACN/水（v:v, 20:80）混合，然后充分涡旋混合10min。注入10μL上清液用于LC-MS/MS分析。在AB Sciex Triple Quad 5500 LC/MS/MS上运行样品。

[0804] 数据分析：使用Phoenix WinNonlin 6.3软件程序通过非隔室方法分析了血浆浓度与时间关系的数据。确定了Cl、Vdss、C0、Cmax、Tmax、 $T^{1/2}$ 、AUC (0-t)、AUC (0-inf)、MRT (0-t)、MRT (0-inf)、%F以及血浆浓度与时间关系的示意图。

[0805] 小鼠大腿感染模型

[0806] 在使用中性白细胞减少症小鼠的大腿感染模型中测试了多黏菌素B (MCC_000636:003)、MCC_006442:003和MCC_000631:008。使测试动物肌肉感染大肠杆菌ATCC 25922， 8.1×10^4 CFU/小鼠（0.1mL/大腿）。

[0807] 使用了每组5只雄性ICR小鼠，其体重为 22 ± 2 g。两次腹膜内注射环磷酰胺可引起免疫抑制，第一次剂量为感染前4天（-4天）150mg/kg，第二次剂量为感染前1天（-1天）100mg/kg。在第0天，给动物肌肉接种（0.1mL/大腿）的大肠杆菌（ATCC 25922）的目标接种量以 1.0×10^5 CFU/小鼠（实际接种量为 8.1×10^4 CFU/小鼠）进入大腿。评价了MCC_006442:003的三种施用方案。感染后2小时每天一次（QD）皮下（SC）施用25和40mg/kg的MCC_006442:003，且感染后2小时和8小时每天两次（BID）SC施用25mg/kg MCC_006442:003。感染后2小时每天一次（QD）SC施用25mg/kg的剂量多黏菌素B (MCC_000636:003) 和MCC_000631:008。另外的研究对比了静脉内施用，其中以10mg/kg QD给予MCC_006442测试，并且在感染后2和8hr SC两次（BID）施用10mg/kg的对照庆大霉素。

[0808] 在接种后26hr，通过CO₂窒息对测试的动物进行人道安乐死，并收获大腿组织并称重。将大腿组织在3mL无菌PBS（pH 7.4）中匀化，然后产生10倍系列稀释液。将稀释液的等分试样（100μL）分别铺板到含有1.5%Bacto琼脂的营养肉汤培养基上。计算大腿组织中的细菌计数（CFU/g），并通过以下公式计算与相应的介质对照相比计数的减少百分比：

[0809] 减少(%) = [(介质的CFU/g-处理的CFU/g) / (介质的CFU/g)] x 100%

[0810] 细菌计数的2-log减少($\geq 99\%$ 减少)表示根据我们的内部显著性标准的显著性活性。使用单因素ANOVA,随后使用Dunnett方法,还评价了统计学显著性($p < 0.05$)。

[0811] 相对于26hr的介质对照组,皮下施用多黏菌素B(MCC_000636:003) 25mg/kg QD, MCC_006442:003 25mg/kg QD、25mg/kg BID和40mg/kg QD以及MCC_000631:008 25mg/kg QD在细菌计数方面产生了显著的抗微生物作用(2-log减少和 $p < 0.05$) (参见表和附图)。与历史数据一致,皮下施用庆大霉素也观察到了显著的抗微生物活性。当以5mg/kg静脉内施用,化合物也是有效的。

[0812] 为了描述的目的,向相关领域的普通技术人员提供了本发明的各种实施方案的以上描述。并不预期穷举或将本发明限制为单一公开的实施方案。如上所述,可以根据上述教导对本发明进行大量替代和改变,这对于本领域技术人员而言将是显而易见的。因此,尽管已经具体地讨论了一些替代实施方案,但是本领域普通技术人员将显而易见或相对容易地开发其他实施方案。因此,本发明旨在涵盖本说明书已经讨论的本发明的所有替代、变型和改变,以及落入上述本发明的精神和范围内的其他实施方案。

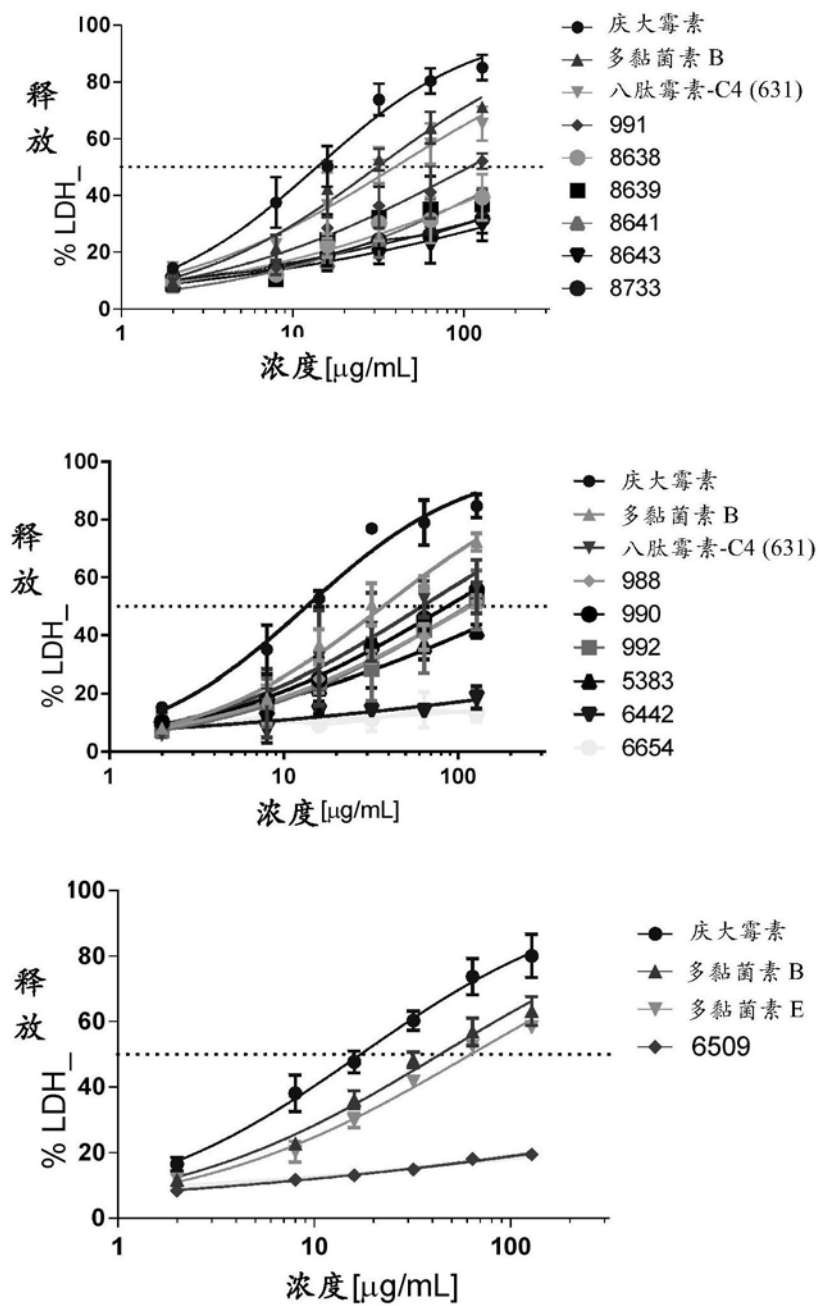


图1A

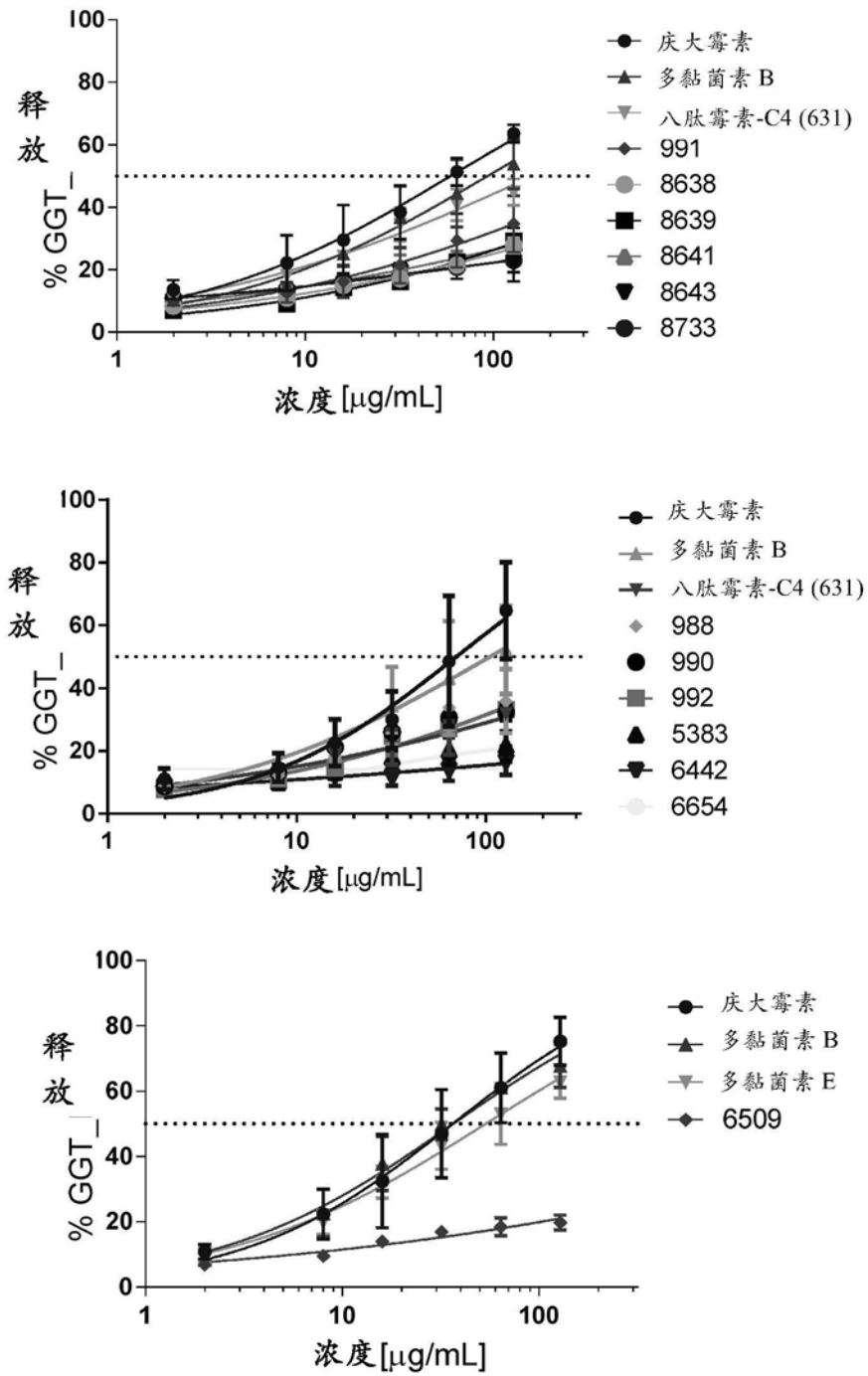


图1B

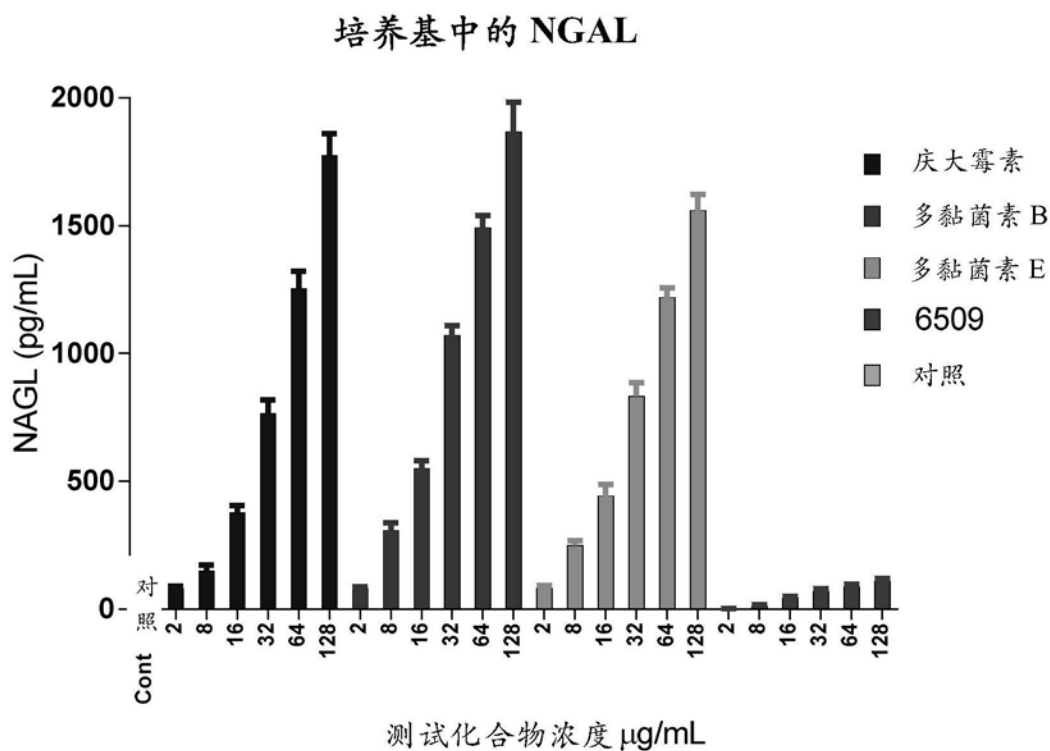
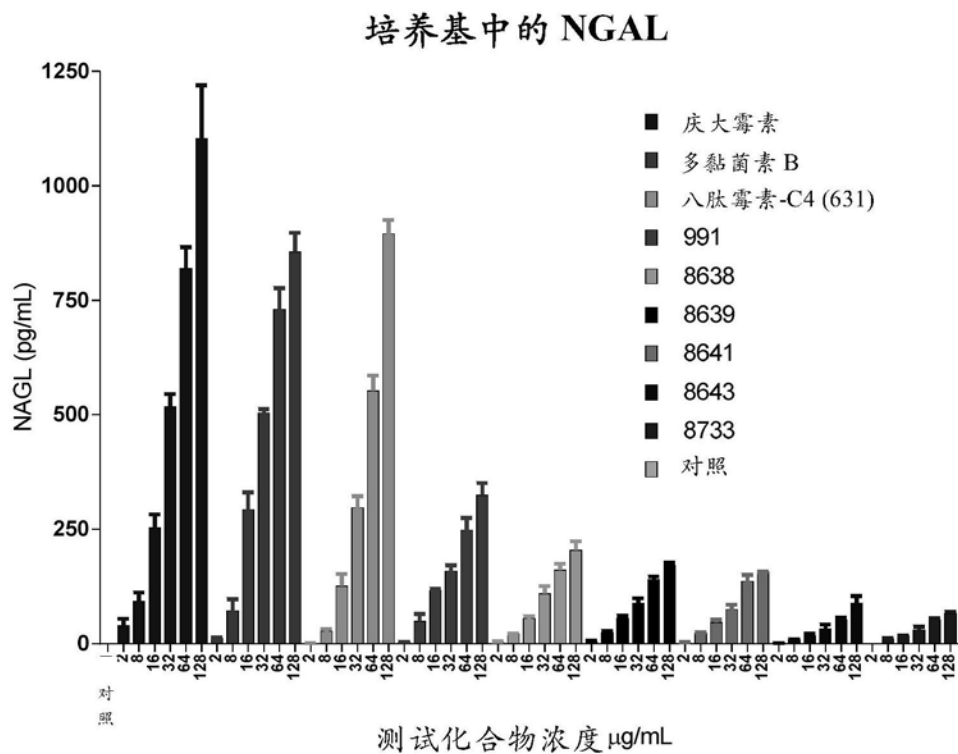


图1C

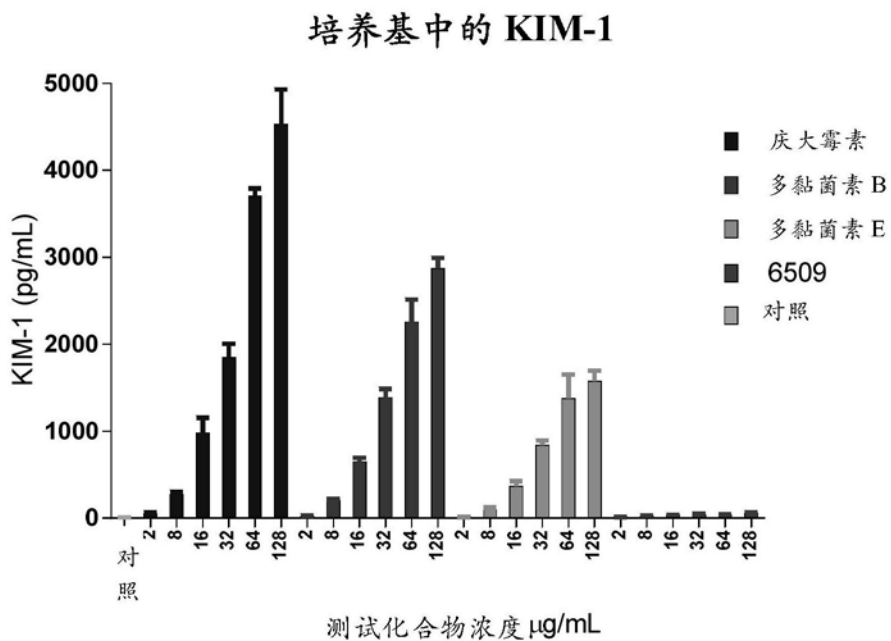
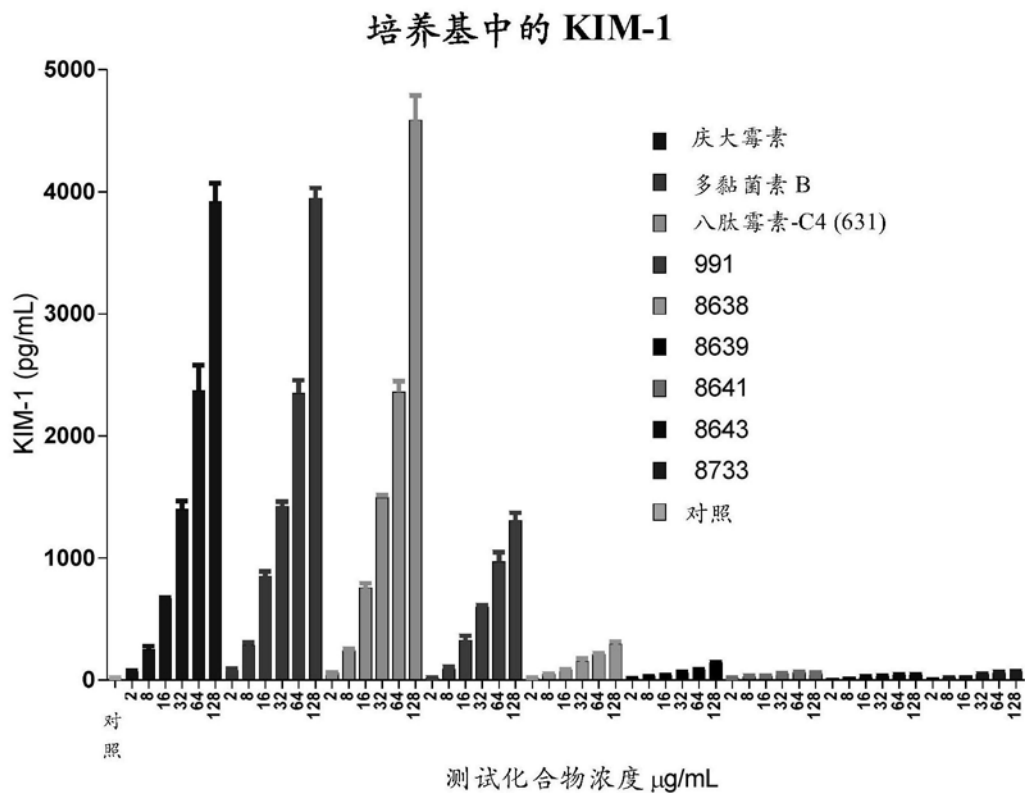


图1D

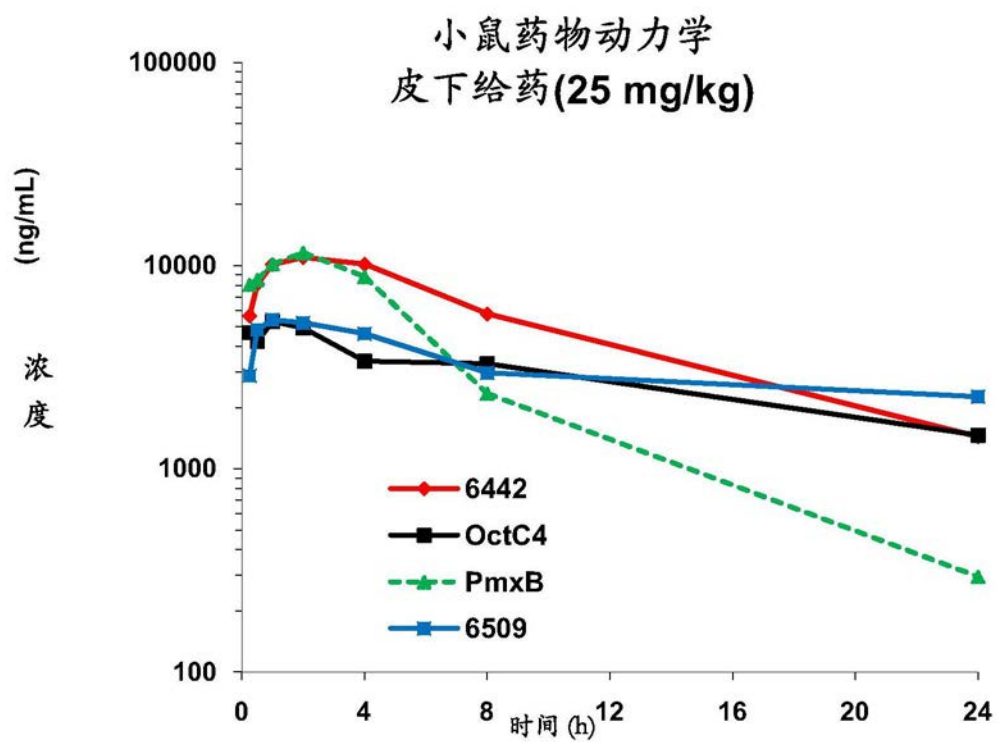


图2

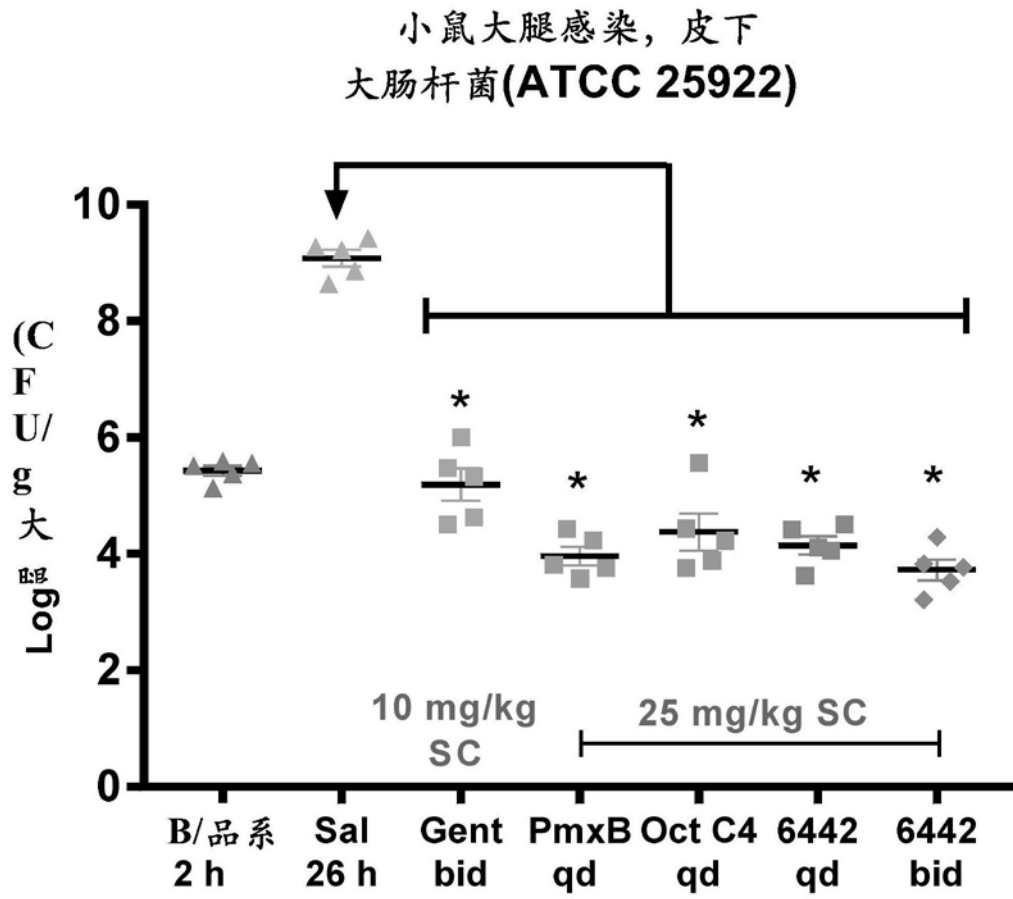


图3

小鼠大腿感染，静脉内
大肠杆菌 (ATCC 25922)

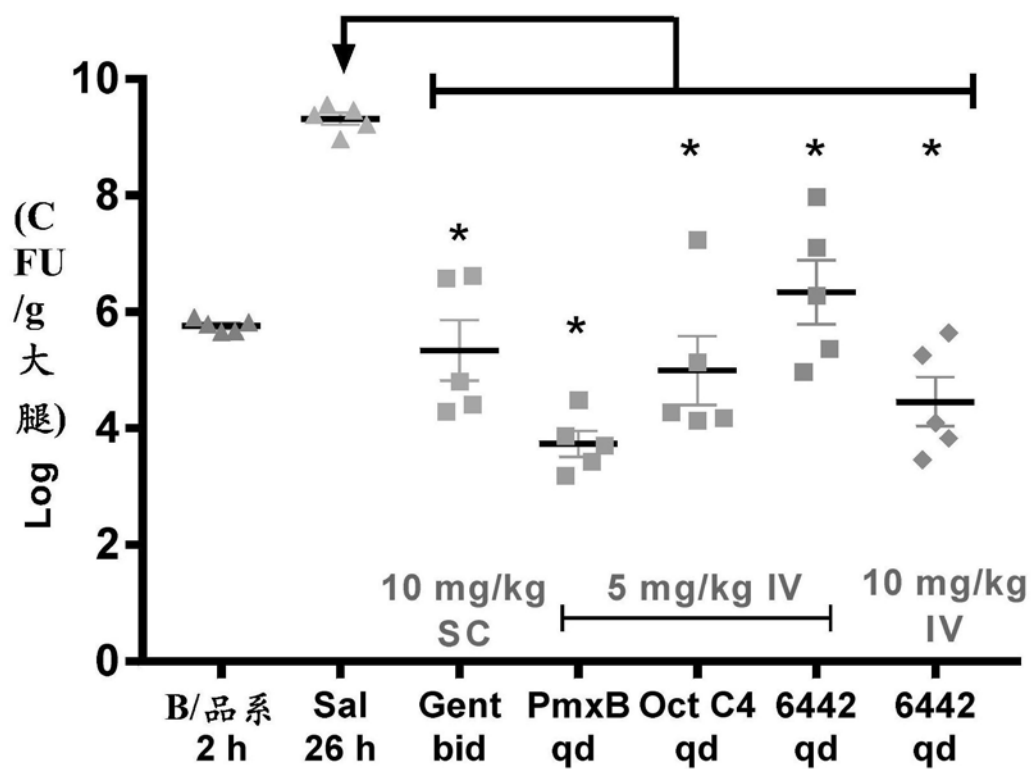


图4