



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110891590 B

(45) 授权公告日 2023. 07. 18

(21) 申请号 201880047233.3

(22) 申请日 2018.05.22

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 110891590 A

(43) 申请公布日 2020.03.17

(30) 优先权数据  
62/509,378 2017.05.22 US  
62/518,280 2017.06.12 US  
62/560,413 2017.09.19 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2020.01.15

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/US2018/033953 2018.05.22

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02018/217800 EN 2018.11.29

(73) 专利权人 英斯麦德公司  
地址 美国新泽西州

(72) 发明人 瑞恩·赫克勒 D·科尼切克  
A·普朗特 V·马利宁  
W·珀金斯

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理  
有限公司 11262  
专利代理师 王玮玮 郑霞

(51) Int. Cl.  
A61K 38/14 (2006.01)  
A61P 31/04 (2006.01)  
C07K 9/00 (2006.01)

(56) 对比文件  
CN 104349783 A, 2015.02.11

审查员 余倩雯

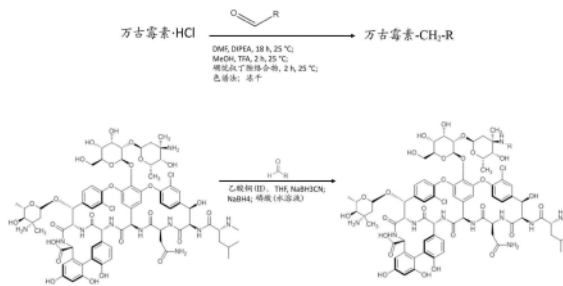
权利要求书2页 说明书64页 附图14页

(54) 发明名称

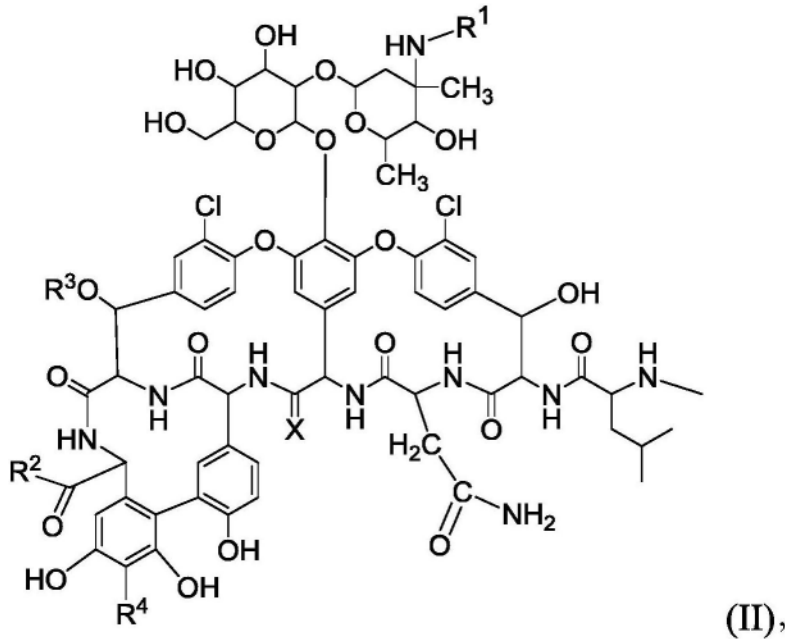
糖肽衍生物化合物及其用途

(57) 摘要

本文提供了用于治疗革兰氏阳性细菌感染的  
方法和组合物。在一些实施方案中,感染是肺  
部感染。在一种实施方案中,用于治疗细菌感染的  
方法包括向有相应需要的患者施用包含有效量  
的式(I)或式(II)的糖肽衍生物的化合物或者  
式(I)或式(II)的药学上可接受的盐的组合物。



1. 包含有效量的式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物在制造用于治疗需要治疗的患者中的甲氧西林耐受性金黄色葡萄球菌 (MRSA) 肺部感染的药物中的用途, 其中所述药物呈用于经由用雾化器、定量吸入器或干粉吸入器吸入施用至所述患者的肺的形式, 并且其中式 (II) 是:



其中,

$R^1$  是  $(CH_2)_2-NH-(CH_2)_9-CH_3$ ;

$R^2$  是  $-OH$ ;

$R^3$  是  $H$ ;

$R^4$  是  $H$ ; 并且

$X$  是  $O$ 。

2. 如权利要求 1 所述的用途, 其中所述药物组合物包含有效量的所述式 (II) 的化合物。

3. 如权利要求 1 所述的用途, 其中所述药物组合物包含有效量的所述式 (II) 的化合物的药学上可接受的盐。

4. 如权利要求 3 所述的用途, 其中所述药物组合物包含有效量的所述式 (II) 的化合物的乳酸盐、乙酸盐、 $HCl$  盐或三氟乙酸 (TFA) 盐。

5. 如权利要求 4 所述的用途, 其中所述药物组合物包含有效量的所述式 (II) 的化合物的乳酸盐。

6. 如权利要求 5 所述的用途, 其中所述药物组合物包含有效量的所述式 (II) 的化合物的单乳酸盐。

7. 如权利要求 1 所述的用途, 其中所述药物呈用于经由用雾化器吸入施用至所述患者的肺的形式。

8. 如权利要求 1 所述的用途, 其中所述药物呈用于经由用定量吸入器吸入施用至所述患者的肺的形式。

9. 如权利要求 1 所述的用途, 其中所述药物呈用于经由用干粉吸入器吸入施用至所述患者的肺的形式。

10. 如权利要求1-9中任一项所述的用途,其中所述患者是囊性纤维化患者。

## 糖肽衍生物化合物及其用途

### [0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求来自于2017年5月22日提交的美国临时申请序列号62/509,378;于2017年6月12日提交的美国临时申请序列号62/518,280;以及于2017年9月19日提交的美国临时申请序列号62/560,413的优先权,这些美国临时申请中的每一个的公开内容通过引用以其整体并入本文。

### [0003] 发明背景

[0004] 多药耐受细菌并且特别是革兰氏阳性细菌在医院环境和社区两者中的高频率对于感染的管理呈现巨大的挑战(Krause等人(2008).*Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 52(7),第2647-2652页,其出于所有目的通过引用以其整体并入本文)。

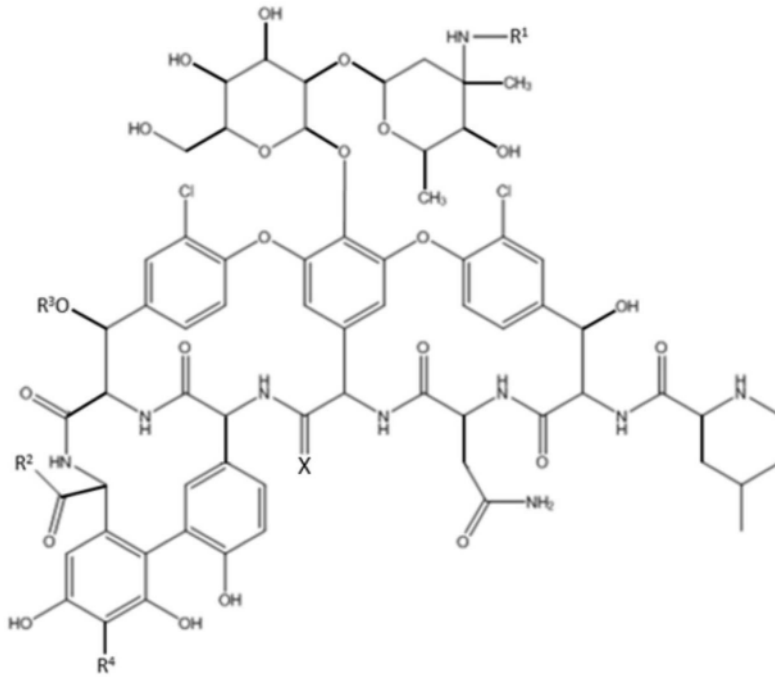
[0005] 侵袭性金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*) (*S.aureus*)感染的治疗主要依赖于万古霉素。然而,这样的感染的治疗和管理是治疗性挑战,因为某些金黄色葡萄球菌分离株,并且特别是甲氧西林耐受性金黄色葡萄球菌(*methicillin-resistant S.aureus*)分离株已经被示出对万古霉素是耐受性(Shaw等人(2005).*Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 49(1),第195-201页;Mendes等人(2015).*Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 59(3),第1811-1814页,其各自出于所有目的通过引用以其整体并入本文)。

[0006] 由于许多革兰氏阳性生物体对抗生素所显示出的耐受性,以及对现有抗生素普遍缺乏易感性,因此存在对于对抗由这些细菌引起的感染的新的治疗性策略的需求。本发明解决了该需求和其他需求。

### [0007] 发明概述

[0008] 在本发明的一个方面中,提供了用于治疗有相应需要的患者中的细菌感染的方法。在一个方面中,本发明的方法包括向患者施用包含有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的组合物:

[0009]



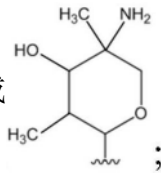
(I),

[0010] 其中,

[0011]  $R^1$ 是 $C_1$ - $C_{18}$ 直链烷基、 $C_1$ - $C_{18}$ 支链烷基、 $R^5$ -Y- $R^6$ -(Z)<sub>n</sub>或  $\text{---}(\text{CH}_2)_q\text{---}$  卤素;

[0012]  $R^2$ 是-OH或-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-R<sup>7</sup>;

[0013]  $R^3$ 是H或



[0014]  $R^4$ 是H或CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>;

[0015] n是1或2;

[0016] 每个q独立地是1、2、3、4或5;

[0017] X是O、S、NH或H<sub>2</sub>;

[0018] 每个Z独立地选自氢、芳基、环烷基、环烯基、杂芳基和杂环;

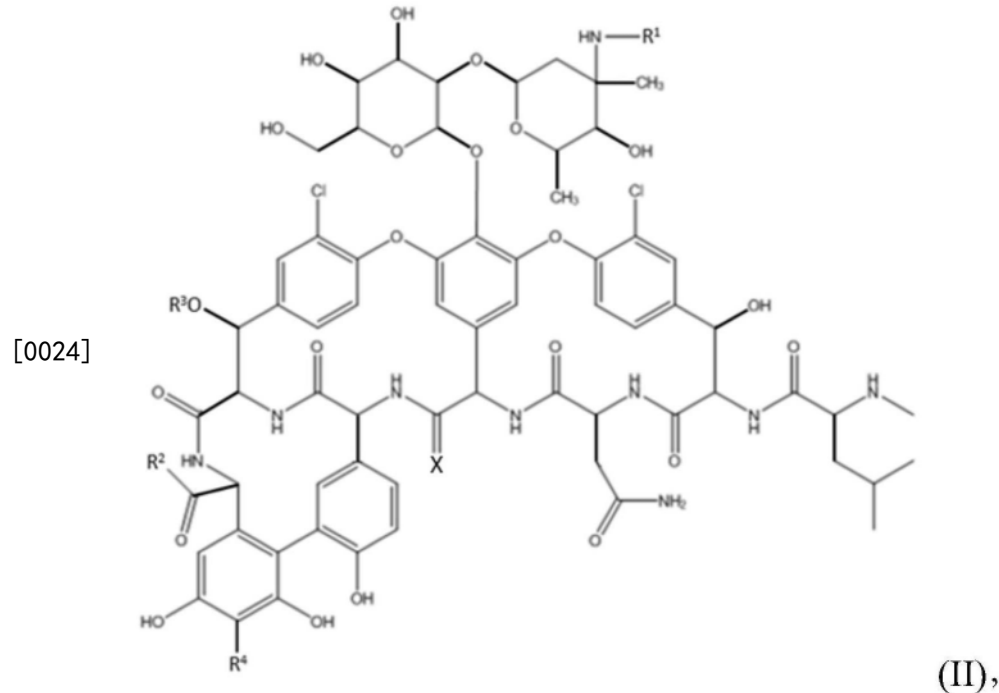
[0019]  $R^5$ 和 $R^6$ 独立地选自由亚烷基、亚烯基和亚炔基组成的组,其中亚烷基基团、亚烯基基团和亚炔基基团任选地被从1个至3个取代基取代,所述1个至3个取代基选自由以下组成的组:烷氧基、被取代的烷氧基、环烷基、被取代的环烷基、环烯基、被取代的环烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、被取代的氨基、氨基酰基、氨基酰氧基、氧基氨基酰基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、羧基、羧基烷基、硫代芳氧基、硫代杂芳氧基、硫代杂环氧基、硫醇、硫代烷氧基、被取代的硫代烷氧基、芳基、芳氧基、杂芳基、杂芳氧基、杂环、杂环氧基(heterocyclooxy)、羟基氨基、烷氧基氨基、硝基、-SO-烷基、-SO-取代的烷基、-SO-芳基、-SO-杂芳基、-SO<sub>2</sub>-烷基、-SO<sub>2</sub>-取代的烷基、-SO<sub>2</sub>-芳基和-SO<sub>2</sub>-杂芳基;

[0020]  $R^7$ 是-N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、-N<sup>+</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>或 ;

[0021] Y独立地选自由以下组成的组:氧、硫、-S-S-、-NR<sup>8</sup>-、-S(O)-、-SO<sub>2</sub>-、-NR<sup>8</sup>C(O)-、-OSO<sub>2</sub>-、-OC(O)-、-NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>-、-C(O)NR<sup>8</sup>-、-C(O)O-、-SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>-、-SO<sub>2</sub>O-、-P(O)(OR<sup>8</sup>)O-、-P(O)(OR<sup>8</sup>)NR<sup>8</sup>-、-OP(O)(OR<sup>8</sup>)O-、-OP(O)(OR<sup>8</sup>)NR<sup>8</sup>-、-OC(O)O-、-NR<sup>8</sup>C(O)O-、-NR<sup>8</sup>C(O)NR<sup>8</sup>-、-OC(O)NR<sup>8</sup>-和-NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>-;并且

[0022] 每个R<sup>8</sup>独立地选自由以下组成的组:氢、烷基、被取代的烷基、烯基、被取代的烯基、炔基、被取代的炔基、环烷基、被取代的环烷基、环烯基、被取代的环烯基、芳基、杂芳基和杂环。

[0023] 在另一个方面中,本发明的方法包括向患者施用包含有效量的式(II)的化合物、其前药或其药学上可接受的盐的组合物:



[0025] 其中,

[0026] R<sup>1</sup>是C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>直链烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>支链烷基、R<sup>5</sup>-Y-R<sup>6</sup>-(Z)<sub>n</sub>或  $\text{---}(\text{CH}_2)_q\text{---}$  卤素;

[0027] R<sup>2</sup>是-OH或-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-R<sup>7</sup>;

[0028] R<sup>3</sup>是H或

[0029] R<sup>4</sup>是H或CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>;

[0030] n是1或2;

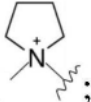
[0031] 每个q独立地是1、2、3、4或5;

[0032] X是O、S、NH或H<sub>2</sub>;

[0033] 每个Z独立地选自氢、芳基、环烷基、环烯基、杂芳基和杂环;

[0034] R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>独立地选自由亚烷基、亚烯基和亚炔基组成的组,其中亚烷基基团、亚烯基基团和亚炔基基团任选地被从1个至3个取代基取代,所述1个至3个取代基选自由以下组成

的组：烷氧基、被取代的烷氧基、环烷基、被取代的环烷基、环烯基、被取代的环烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、被取代的氨基、氨基酰基、氨基酰氧基、氧基氨基酰基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、羧基、羧基烷基、硫代芳氧基、硫代杂芳氧基、硫代杂环氧基、硫醇、硫代烷氧基、被取代的硫代烷氧基、芳基、芳氧基、杂芳基、杂芳氧基、杂环、杂环氧基、羟基氨基、烷氧基氨基、硝基、-SO-烷基、-SO-取代的烷基、-SO-芳基、-SO-杂芳基、-SO<sub>2</sub>-烷基、-SO<sub>2</sub>-取代的烷基、-SO<sub>2</sub>-芳基和-SO<sub>2</sub>-杂芳基；

[0035] R<sup>7</sup>是-N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、-N<sup>+</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>或 

[0036] Y独立地选自由以下组成的组：氧、硫、-S-S-、-NR<sup>8</sup>-、-S(O)-、-SO<sub>2</sub>-、-OSO<sub>2</sub>-、-NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>-、-SO<sub>2</sub>O-、-P(O)(OR<sup>8</sup>)O-、-P(O)(OR<sup>8</sup>)NR<sup>8</sup>-、-OP(O)(OR<sup>8</sup>)O-、-OP(O)(OR<sup>8</sup>)NR<sup>8</sup>-、-NR<sup>8</sup>C(O)NR<sup>8</sup>-和-NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>-；并且

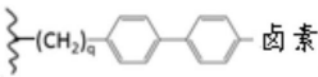
[0037] 每个R<sup>8</sup>独立地选自由以下组成的组：氢、烷基、被取代的烷基、烯基、被取代的烯基、炔基、被取代的炔基、环烷基、被取代的环烷基、环烯基、被取代的环烯基、芳基、杂芳基和杂环。

[0038] 在用于治疗细菌感染的方法的一种实施方案中，所述组合物包含有效量的式(I)、式(II)的化合物或者式(I)或式(II)的药学上可接受的盐，其中R<sup>1</sup>是C<sub>6</sub>至C<sub>16</sub>直链烷基。在另外的实施方案中，R<sup>1</sup>是C<sub>6</sub>烷基、C<sub>10</sub>烷基或C<sub>16</sub>烷基。在甚至另外的实施方案中，R<sup>1</sup>是C<sub>10</sub>烷基。在另外的实施方案中，细菌感染是肺部细菌感染。在甚至另外的实施方案中，所述施用包括经由吸入施用。

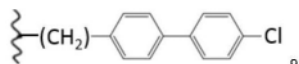
[0039] 在一种实施方案中，用于治疗细菌感染的方法包括向有相应需要的患者施用式(I)、式(II)的化合物或者式(I)或式(II)的药学上可接受的盐，其中R<sup>1</sup>是R<sup>5</sup>-Y-R<sup>6</sup>-(Z)<sub>n</sub>。在另外的实施方案中，R<sup>5</sup>是-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-，R<sup>6</sup>是-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-，X是O；Y是NR<sup>8</sup>，Z是氢，并且n是1。在另外的实施方案中，R<sup>8</sup>是氢。因此，本发明的一种实施方案包括式(I)的化合物、式(II)的化合物或其药学上可接受的盐，其中R<sup>1</sup>是-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>。在另外的实施方案中，细菌感染是肺部细菌感染。在甚至另外的实施方案中，所述施用包括经由吸入施用。

[0040] 在一种实施方案中，用于治疗细菌感染的方法包括向有相应需要的患者施用式(I)的化合物、式(II)的化合物或者式(I)或式(II)的药学上可接受的盐，其中R<sup>1</sup>是-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>，并且R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>是H。在另外的实施方案中，R<sup>2</sup>是OH。在甚至另外的实施方案中，所述施用包括经由静脉内途径施用。在另外的实施方案中，X是O。

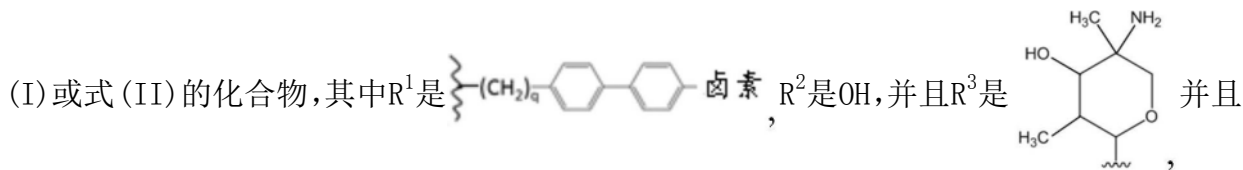
[0041] 在一种实施方案中，用于治疗细菌感染的方法包括向有相应需要的患者施用式(I)的化合物、式(II)的化合物或者式(I)或式(II)的药学上可接受的盐，其中R<sup>1</sup>是-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>，R<sup>2</sup>是-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-R<sup>7</sup>，并且R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>是H。在另外的实施方案中，所述施用包括经由静脉内途径或肺部途径施用。在甚至另外的实施方案中，q是2或3，并且R<sup>7</sup>是-N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>。在另外的实施方案中，X是O。

[0042] 在本文所提供的方法的一种实施方案中，施用至患者的组合物包含有效量的式(I)或式(II)的化合物，其中R<sup>1</sup>是  卤素。在另外的实施方案中，R<sup>2</sup>是OH，并且R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>是H。在甚至另外的实施方案中，卤素是Cl，并且q是1或2。在另外的实施方案中，所

述施用包括经由肺部途径或静脉内途径施用。在另外的实施方案中, X是0, 并且R<sup>1</sup>是



[0043] 在本文所提供的方法的一种实施方案中, 施用至患者的组合物包含有效量的式



R<sup>4</sup>是H。在甚至另外的实施方案中, 卤素是Cl, 并且q是1或2。在另外的实施方案中, 所述施用

包括经由静脉内途径施用。在另外的实施方案中, X是0, 并且R<sup>1</sup>是 。

[0044] 在还另一种实施方案中, 细菌感染是革兰氏阳性球菌感染, 并且施用至有相应需要的患者的组合物包含有效量的式(I)、式(II)的化合物或者式(I)或式(II)的药学上可接受的盐, 其中R<sup>1</sup>是-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>。在另外的实施方案中, 所述感染是革兰氏阳性球菌感染, 并且在另外的实施方案中是万古霉素耐受性肠球菌(VRE)感染、甲氧西林耐受性金黄色葡萄球菌(MRSA)感染、甲氧西林耐受性表皮葡萄球菌(MRSE)感染、还对替考拉宁耐受的万古霉素耐受性屎肠球菌(VRE Fm Van A)感染、对替考拉宁敏感的万古霉素耐受性屎肠球菌(VRE Fm Van B)感染、还对替考拉宁耐受的万古霉素耐受性粪肠球菌(VRE Fs Van A)感染、对替考拉宁敏感的万古霉素耐受性粪肠球菌(VRE Fs Van B)感染、或青霉素耐受性肺炎链球菌(PSRP)感染。

[0045] 在甚至另一种实施方案中, 细菌感染是革兰氏阳性球菌感染, 并且施用至有相应需要的患者的组合物包含有效量的式(I)、式(II)的化合物或者式(I)或式(II)的药学上可接受的盐, 其中R<sup>1</sup>是-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>。在另外的实施方案中, 所述感染是红霉素耐受性的(erm<sup>R</sup>)、万古霉素中敏金黄色葡萄球菌(VISA)、异质性万古霉素中敏金黄色葡萄球菌(hVISA)、表皮葡萄球菌凝固酶阴性葡萄球菌(CoNS)、青霉素中敏肺炎链球菌(PISP)或青霉素耐受性肺炎链球菌(PRSP)。

[0046] 在甚至另一种实施方案中, R<sup>1</sup>是-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>, 并且细菌感染是痤疮丙酸杆菌(*Propionibacterium acnes*) (皮肤痤疮)、迟缓埃格特菌(*Eggerthella lenta*) (菌血症)或厌氧消化链球菌(*Peptostreptococcus anaerobius*) (妇科感染)。在另外的实施方案中, R<sup>2</sup>是OH, 并且R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>是H。

[0047] 在一种实施方案中, 细菌感染是甲氧西林耐受性金黄色葡萄球菌(MRSA)感染, 并且施用至有相应需要的患者的组合物包含有效量的式(I)、式(II)的化合物或者式(I)或式(II)的药学上可接受的盐, 其中R<sup>1</sup>是-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>。在另外的实施方案中, 所述施用经由雾化器或干粉吸入器进行, 并且细菌感染是肺部感染。在另一种实施方案中, 施用是静脉内的, R<sup>1</sup>是-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>; R<sup>2</sup>是OH, 并且R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>是H。在另外的实施方案中, X是0。

#### [0048] 附图简述

[0049] 图1(上图)示出了万古霉素的还原胺化以得到糖肽衍生物。反应发生在万古霉素的伯胺处。图1(下图)示出了氯伊瑞霉素(chloroeremomycin)衍生物的合成方案。

[0050] 图2示出了用于制备糖肽衍生物RV40的合成方案。

[0051] 图3示出了用于制备糖肽衍生物RV79的合成方案。

- [0052] 图4是用于制备烷基万古霉素衍生物的合成方案。
- [0053] 图5示出了用于制备癸基-万古霉素(化合物#5)的一种合成方案。
- [0054] 图6是示出各种抗生素针对23种不同的金黄色葡萄球菌菌株的最小抑制浓度(MIC) ( $\mu\text{g}$ 抗生素/mL)的条形图。
- [0055] 图7是示出各种抗生素针对23种不同的金黄色葡萄球菌菌株的最小抑制浓度(MIC) ( $\mu\text{g}$ 抗生素/mL)的散点图。数据被标绘为具有95%置信区间的几何平均值。
- [0056] 图8是示出各种抗生素针对12种不同的MRSA菌株的最小抑制浓度(MIC) ( $\mu\text{g}$ 抗生素/mL)的条形图。
- [0057] 图9是示出各种抗生素针对12种不同的MRSA菌株的最小抑制浓度(MIC) ( $\mu\text{g}$ 抗生素/mL)的散点图。数据被标绘为具有95%置信区间的几何平均值。
- [0058] 图10是示出以CFU/mL计的生物膜的对数减少随抗生素浓度( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )变化的图。
- [0059] 图11是示出以CFU/mL计的生物膜的对数减少随抗生素浓度( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )变化的图。
- [0060] 图12是示出在肺部MRSA感染的动物模型中肺中的细菌负荷相对于对照的图。剂量基于体重靶。相对于RV40治疗的 $3.2\text{Log}_{10}$  CFU/g肺,对照的几何平均值是 $6.4\text{Log}_{10}$  CFU/g肺。误差是几何平均值的95% CI。对照的N=11,并且RV40治疗的n=10。 $P<0.0001$ , Mann-Whitney U-检验。
- [0061] 图13是示出对于各种抗生素,以CFU/g肺计的对数减少相对于对照治疗(雾化吸入盐水)的差异的图。剂量基于体重靶。数据被标绘为对数值的平均值并且误差是SEM。RV40和ORI的媒介物(vehicle)和对照是bicine缓冲液,pH 9.2。万古霉素治疗的媒介物和对照是盐水。RV40的N=10,ORI的n=11,VAN neb的n=9,并且VAN i.v的n=6。
- [0062] 图14是示出对于以10mg/kg、5mg/kg、2mg/kg和1mg/kg靶向递送给药的吸入的RV40的肺CFU的减少相对于对照的图。在中性粒细胞减少症大鼠中在用MRSA(USA300, ATCC BAA-1556)鼻内细菌攻击之后12h和24h经由吸入施用药物,并且在攻击之后36h计数CFU。所标绘的数据是Log CFU/g的平均值(10mg/kg组的n=10,5mg/kg组和2mg/kg组的n=9,并且1mg/kg组的n=11)。误差是SEM。
- [0063] 图15是示出对于RV40的预防性给药,以CFU/g肺计的对数减少相对于对照治疗(雾化吸入盐水)的差异的图。吸入的RV40的预防性给药在感染之前多达5天相对于对照(吸入的盐水)减少肺细菌负荷。单剂量的RV40(10mg/kg递送的靶)通过吸入来施用。中性粒细胞减少症大鼠在第0天被MRSA(USA300, ATCC BAA-1556)感染,并且在攻击之后36h计数CFU。数据被标绘为CFU/g的几何平均值。误差条是95%置信区间(CI)。统计学基于单向ANOVA( $p=0.001$ )与事后Bonferroni多重比较检验。治疗组在第-7天、第-5天、第-3天、第-1天的N=11,第+0.5天的n=10,并且对照的n=8。
- [0064] 发明详述
- [0065] 多药耐受细菌并且特别是革兰氏阳性细菌在健康护理环境和社区两者中的高频率对于感染的管理呈现巨大的挑战(Krause等人(2008). *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 52(7),第2647-2652页,其出于所有目的通过引用以其整体并入本文)。此外,囊性纤维化(CF)患者中甲氧西林耐受性金黄色葡萄球菌(MRSA)感染令人担忧,并且缺乏关于根除这样的感染的方法的临床数据(Goss和Muhlebach(2011). *Journal of Cystic Fibrosis* 10,第298-306页,其出于所有目的通过引用以其整体并入本文)。

[0066] 本发明解决了对于新的细菌感染治疗方法的需求,并且特别地通过以下解决了对于细菌感染治疗方法的需求:将式(I)、式(II)的化合物或者式(I)或式(II)的药学上可接受的盐例如经由肺部途径或静脉内途径递送至有相应需要的患者。

[0067] 在一个方面中,本发明涉及用于治疗细菌感染例如革兰氏阳性细菌感染并且在一些实施方案中革兰氏阳性细菌肺部感染的方法。在一种实施方案中,所述方法包括向有相应需要的患者施用包含有效量的式(I)、式(II)的化合物或者式(I)或式(II)的药学上可接受的盐的组合物。所述组合物可以通过任何途径来施用。在一种实施方案中,在肺部感染的情况下,组合物经由雾化器、干粉吸入器或定量吸入器来施用。在另一种实施方案中,组合物被静脉内施用。

[0068] 用于细菌感染治疗方法的化合物以及具体的治疗方法在下文详细地讨论。

[0069] 式(I)、式(II)的化合物或者式(I)或式(II)的药学上可接受的盐的“有效量”是可以提供期望的治疗应答的量。有效量可以指的是作为在施用时间段期间多剂量的一部分或者作为在施用时间段期间给予的糖肽的总剂量的单剂量。治疗方案可以包括对于每次糖肽施用大体上相同的剂量,或者可以包括至少一种、至少两种或至少三种不同的剂量。

[0070] 术语“烷基”指的是具有从1个至40个碳原子,例如从1个至10个碳原子或从1个至6个碳原子的单价基团支链的或无支链的饱和烃链。该术语通过基团诸如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、正己基、正癸基、叔癸基及类似物来示例。直链烷基基团和支链烷基基团两者被术语“烷基”涵盖。

[0071] 术语“被取代的烷基”指的是具有从1个至8个取代基,例如从1个至5个取代基或从1个至3个取代基的如上文所定义的烷基基团,所述取代基选自以下组成的组:烷氧基、被取代的烷氧基、环烷基、被取代的环烷基、环烯基、被取代的环烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、被取代的氨基、氨基酰基、氨基酰氧基、氧基氨基酰基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫代酮基、羧基、羧基烷基、硫代芳氧基、硫代杂芳氧基、硫代杂环氧基、硫醇、硫代烷氧基、被取代的硫代烷氧基、芳基、芳氧基、杂芳基、杂芳氧基、杂环、杂环氧基、羟基氨基、烷氧基氨基、硝基、-SO-烷基、-SO-取代的烷基、-SO-芳基、-SO-杂芳基、-SO<sub>2</sub>-烷基、-SO<sub>2</sub>-取代的烷基、-SO<sub>2</sub>-芳基和-SO<sub>2</sub>-杂芳基。

[0072] 术语“亚烷基”指的是例如具有从1个至40个碳原子,例如从1个至10个碳原子或从1个至6个碳原子的支链的或无支链的饱和烃链的二价基团。该术语通过基团诸如亚甲基(CH<sub>2</sub>-)、亚乙基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、亚丙基异构体(例如,-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-和-CH(CH<sub>3</sub>)CCH<sub>2</sub>-)及类似物来示例。

[0073] 术语“被取代的亚烷基”指的是具有从1个至5个取代基,例如从1个至3个取代基的如上文所定义的亚烷基基团,所述取代基选自以下组成的组:烷氧基、被取代的烷氧基、环烷基、被取代的环烷基、环烯基、被取代的环烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、被取代的氨基、氨基酰基、氨基酰氧基、氧基氨基酰基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、羧基、羧基烷基、硫代芳氧基、硫代杂芳氧基、硫代杂环氧基、硫醇、硫代烷氧基、被取代的硫代烷氧基、芳基、芳氧基、杂芳基、杂芳氧基、杂环、杂环氧基、羟基氨基、烷氧基氨基、硝基、-SO-烷基、-SO-取代的烷基、-SO-芳基、-SO-杂芳基、-SO<sub>2</sub>-烷基、-SO<sub>2</sub>-取代的烷基。此外,这样的被取代的亚烷基基团包括其中亚烷基基团上的2个取代基被稠合以形成稠合至亚烷基基团的一个或更多个环烷基基团、被取代的环烷基基团、环烯基基团、被取代的环烯基基团、芳基基团、杂环基团

或杂芳基基团的那些基团。这样的稠合的基团可以包含从1个至3个稠合的环结构。此外,术语被取代的亚烷基包括其中从1个至5个亚烷基碳原子被氧、硫或NR- (其中R是氢或烷基) 替换的亚烷基基团。被取代的亚烷基的实例是氯亚甲基(-CH(Cl)-)、氨基亚乙基(-CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>-)、2-羧基亚丙基异构体(-CH<sub>2</sub>CH(CO<sub>2</sub>H)CH<sub>2</sub>-)、乙氧基乙基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)及类似物。

[0074] 术语“烷芳基”指的是基团—亚烷基-芳基和被取代的亚烷基-芳基,其中亚烷基、被取代的亚烷基和芳基在本文中被定义。这样的烷芳基基团通过苜基、苜乙基及类似物来示例。

[0075] 术语“烷氧基”指的是基团烷基-0-、烯基-0-、环烷基-0-、环烯基-0-和炔基-0-,其中烷基、烯基、环烷基、环烯基和炔基如本文中所定义。烷基-0-烷氧基基团包括例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、正戊氧基、正己氧基、1,2-二甲基丁氧基及类似物。

[0076] 术语“被取代的烷氧基”指的是基团被取代的烷基-0-、被取代的烯基-0-、被取代的环烷基-0-、被取代的环烯基-0-和被取代的炔基-0-,其中被取代的烷基、被取代的烯基、被取代的环烷基、被取代的环烯基和被取代的炔基如本文中所定义。

[0077] 术语“烷基烷氧基”指的是基团—亚烷基-0-烷基、亚烷基-0-取代的烷基、被取代的亚烷基-0-烷基和被取代的亚烷基-0-取代的烷基,其中烷基、被取代的烷基、亚烷基和被取代的亚烷基如本文中所定义。烷基烷氧基基团也被表示为亚烷基-0-烷基,并且通过实例的方式包括亚甲基甲氧基(-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)、亚乙基甲氧基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)、正亚丙基-异丙氧基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、亚甲基-叔丁氧基(-CH<sub>2</sub>-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)及类似物。

[0078] 术语“烯基”指的是支链的或无支链的不饱和烃基团的单价基团,其具有从2个至40个碳原子,例如2个至10个碳原子或2个至6个碳原子,以及具有至少1个,并且在一些实施方案中从1-6个乙烯基不饱和位点。烯基基团包括乙烯基(-CH=CH<sub>2</sub>)、正丙烯基(-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>)、异丙烯基(-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>)及类似物。

[0079] 术语“被取代的烯基”指的是具有从1个至5个取代基,并且例如从1个至3个取代基的如上文所定义的烯基基团,所述取代基选自由以下组成的组:烷氧基、被取代的烷氧基、环烷基、被取代的环烷基、环烯基、被取代的环烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、被取代的氨基、氨基酰基、氨基酰氧基、氧基氨基酰基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫代酮基、羧基、羧基烷基、硫代芳氧基、硫代杂芳氧基、硫代杂环氧基、硫醇、硫代烷氧基、被取代的硫代烷氧基、芳基、芳氧基、杂芳基、杂芳氧基、杂环、杂环氧基、羟基氨基、烷氧基氨基、硝基、-S0-烷基、-S0-取代的烷基、-S0-芳基、-S0-杂芳基、-SO<sub>2</sub>-烷基、-SO<sub>2</sub>-取代的烷基、-SO<sub>2</sub>-芳基和-SO<sub>2</sub>-杂芳基。

[0080] 术语“亚烯基”指的是支链的或无支链的不饱和烃基团的二价基团,其具有从2个至40个碳原子,例如从2个至10个碳原子或从2个至6个碳原子,并且具有至少1个并且例如从1-6个乙烯基不饱和位点。该术语通过基团诸如亚乙烯基(-CH=CH-)、亚丙烯基异构体(例如,-CH<sub>2</sub>CH=CH-和-C(CH<sub>3</sub>)=CH-)及类似物来示例。

[0081] 术语“被取代的亚烯基”指的是具有从1个至5个取代基,并且例如从1个至3个取代基的如上文所定义的亚烯基基团,所述取代基选自由以下组成的组:烷氧基、被取代的烷氧基、环烷基、被取代的环烷基、环烯基、被取代的环烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、被取代

的氨基、氨基酰基、氨基酰氧基、氧基氨基酰基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、羧基、羧基烷基、硫代芳氧基、硫代杂芳氧基、硫代杂环氧基、硫醇、硫代烷氧基、被取代的硫代烷氧基、芳基、芳氧基、杂芳基、杂芳氧基、杂环、杂环氧基、羟基氨基、烷氧基氨基、硝基、-SO-烷基、-SO-取代的烷基、-SO-芳基、-SO-杂芳基、-SO<sub>2</sub>-烷基、-SO<sub>2</sub>-取代的烷基、-SO<sub>2</sub>-芳基和-SO<sub>2</sub>-杂芳基。此外,这样的被取代的亚烯基基团包括其中亚烯基基团上的2个取代基被稠合以形成稠合至亚烯基基团的一个或更多个环烷基基团、被取代的环烷基基团、环烯基基团、被取代的环烯基基团、芳基基团、杂环基团或杂芳基基团的那些基团。

[0082] 术语“炔基”指的是不饱和烃的单价基团,其具有从2个至40个碳原子,例如从2个至20个碳原子或从2个至6个碳原子,并且具有至少1个并且在一些实施方案中从1个至6个乙炔(三键)不饱和位点。代表性的炔基基团包括乙炔基(-C≡CH)、炔丙基(-CH<sub>2</sub>C≡CH)及类似物。

[0083] 术语“被取代的炔基”指的是具有从1个至5个取代基,例如从1个至3个取代基的如上文所定义的炔基基团,所述取代基选自由以下组成的组:烷氧基、被取代的烷氧基、环烷基、被取代的环烷基、环烯基、被取代的环烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、被取代的氨基、氨基酰基、氨基酰氧基、氧基氨基酰基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、羧基、羧基烷基、硫代芳氧基、硫代杂芳氧基、硫代杂环氧基、硫醇、硫代烷氧基、被取代的硫代烷氧基、芳基、芳氧基、杂芳基、杂芳氧基、杂环、杂环氧基、羟基氨基、烷氧基氨基、硝基、-SO-烷基、-SO-取代的烷基、-SO-芳基、-SO-杂芳基、-SO<sub>2</sub>-烷基、-SO<sub>2</sub>-取代的烷基、-SO<sub>2</sub>-芳基和-SO<sub>2</sub>-杂芳基。

[0084] 术语“亚炔基”指的是不饱和烃的二价基团,其具有从2个至40个碳原子,例如从2个至10个碳原子或从2个至6个碳原子,并且具有至少1个并且在一些实施方案中从1-6个乙炔(三键)不饱和位点。代表性的亚炔基基团包括亚乙炔基(-C≡C-)、亚炔丙基(-CH<sub>2</sub>C≡C-)。

[0085] 术语“被取代的亚炔基”指的是具有从1个至5个取代基,例如从1个至3个取代基的如上文所定义的亚炔基基团,所述取代基选自由以下组成的组:烷氧基、被取代的烷氧基、环烷基、被取代的环烷基、环烯基、被取代的环烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、被取代的氨基、氨基酰基、氨基酰氧基、氧基氨基酰基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫代酮基、羧基、羧基烷基、硫代芳氧基、硫代杂芳氧基、硫代杂环氧基、硫醇、硫代烷氧基、被取代的硫代烷氧基、芳基、芳氧基、杂芳基、杂芳氧基、杂环、杂环氧基、羟基氨基、烷氧基氨基、硝基、-SO-烷基、-SO-取代的烷基、-SO-芳基、-SO-杂芳基、-SO<sub>2</sub>-烷基、-SO<sub>2</sub>-取代的烷基、-SO<sub>2</sub>-芳基和-SO<sub>2</sub>-杂芳基。

[0086] 术语“酰基”指的是基团HC(O)-、烷基-C(O)-、被取代的烷基-C(O)-、环烷基-C(O)-、被取代的环烷基-C(O)-、环烯基-C(O)-、被取代的环烯基-C(O)-、芳基-C(O)-、杂芳基-C(O)-和杂环-C(O)-,其中烷基、被取代的烷基、环烷基、被取代的环烷基、环烯基、被取代的环烯基、芳基、杂芳基和杂环如本文中定义。

[0087] 术语“酰氨基”或“氨基羰基”指的是基团-C(O)NRR,其中每个R独立地是氢、烷基、被取代的烷基、芳基、杂芳基、杂环或其中两个R基团被连接以形成杂环基团(例如,吗啉代),其中烷基、被取代的烷基、芳基、杂芳基和杂环如本文中定义。

[0088] 术语“氨基酰基”指的是基团-NRC(O)R,其中每个R独立地是氢、烷基、被取代的烷基、芳基、杂芳基或杂环,其中烷基、被取代的烷基、芳基、杂芳基和杂环如本文中定义。

[0089] 术语“氨基酰氧基”或“烷氧基羰基氨基”指的是基团-NRC(O)OR,其中每个R独立地是氢、烷基、被取代的烷基、芳基、杂芳基或杂环。

[0090] 术语“酰氧基”指的是基团烷基-C(O)O-、被取代的烷基-C(O)O-、环烷基-C(O)O-、被取代的环烷基-C(O)O-、芳基-C(O)O-、杂芳基-C(O)O-和杂环-C(O)O-,其中烷基、被取代的烷基、环烷基、被取代的环烷基、芳基、杂芳基和杂环如本文中所定义。

[0091] 术语“芳基”指的是具有单个环(例如,苯基)或多个稠合的(condensed)(稠合的(fused))环(例如,萘基或蒽基)的从6个至20个碳原子的不饱和的芳香族碳环基团。代表性的芳基包括苯基、萘基及类似物。除非关于芳基取代基的定义另有限制,否则这样的芳基基团可以任选地被从1个至5个取代基,例如从1个至3个取代基取代,所述取代基选自自由以下组成的组:酰氧基、羟基、硫醇、酰基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、被取代的烷基、被取代的烷氧基、被取代的烯基、被取代的炔基、被取代的环烷基、被取代的环烯基、氨基、被取代的氨基、氨基酰基、酰氨基、烷芳基、芳基、芳氧基、叠氨基、羧基、羧基烷基、氰基、卤素、硝基、杂芳基、杂芳氧基、杂环、杂环氧基、氨基酰氧基、氧基酰氨基、磺酰胺、硫代烷氧基、被取代的硫代烷氧基、硫代芳氧基、硫代杂芳氧基、-SO-烷基、-SO-取代的烷基、-SO-芳基、-SO-杂芳基、-SO<sub>2</sub>-烷基、-SO<sub>2</sub>-取代的烷基、-SO<sub>2</sub>-芳基、-SO<sub>2</sub>-杂芳基和三卤代甲基。在一种实施方案中,芳基取代基是烷基、烷氧基、卤素、氰基、硝基、三卤代甲基、硫代烷氧基或其组合。

[0092] 术语“芳氧基”指的是基团芳基-O-,其中芳基基团如上文所定义,其包括也如上文所定义的任选地被取代的芳基基团。

[0093] 术语“亚芳基”指的是如上文所定义的衍生自芳基(包括被取代的芳基)的二价基团,并且通过1,2-亚苯基、1,3-亚苯基、1,4-亚苯基、1,2-亚萘基及类似物来示例。

[0094] 术语“氨基”指的是基团-NH<sub>2</sub>。

[0095] 术语“被取代的氨基”指的是基团-NRR,其中每个R独立地选自自由以下组成的组:氢、烷基、被取代的烷基、环烷基、被取代的环烷基、烯基、被取代的烯基、环烯基、被取代的环烯基、炔基、被取代的炔基、芳基、杂芳基和杂环,条件是两个R基团不是H。

[0096] “氨基酸”指的是天然存在的氨基酸、合成氨基酸及其衍生物中的任一种。 $\alpha$ -氨基酸包括氨基基团、羧基基团、氢原子和被称为“侧链”的独特基团键合至其的碳原子。天然存在的氨基酸的侧链在本领域中是熟知的,并且包括例如氢(例如,甘氨酸)、烷基(例如,丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、脯氨酸)、被取代的烷基(例如,如在苏氨酸、丝氨酸、甲硫氨酸、半胱氨酸、天冬氨酸、天冬酰胺、谷氨酸、谷氨酰胺、精氨酸和赖氨酸中)、烷芳基(例如,苯丙氨酸和色氨酸)、被取代的芳基烷基(例如,酪氨酸)和杂芳基烷基(例如,组氨酸)。

[0097] 术语“羧基烷基”或“烷氧基羰基”指的是基团“-C(O)O-烷基”、“-C(O)O-取代的烷基”、“-C(O)O-环烷基”、“-C(O)O-取代的环烷基”、“-C(O)O-烯基”、“-C(O)O-取代的烯基”、“-C(O)O-炔基”和“-C(O)O-取代的炔基”,其中烷基、被取代的烷基、环烷基、被取代的环烷基、烯基、被取代的烯基、炔基和被取代的炔基如本文中所定义。

[0098] 术语“环烷基”指的是具有单个环状环或多个稠合的环的从3个至20个碳原子的环状烷基基团。通过实例的方式,这样的环烷基基团包括单环结构和多环结构,所述单环结构诸如环丙基、环丁基、环戊基、环辛基及类似物,所述多环结构诸如金刚烷基及类似物。

[0099] 术语“被取代的环烷基”指的是具有从1个至5个取代基,并且例如从1个至3个取代

基的环烷基基团,所述取代基选自由以下组成的组:烷氧基、被取代的烷氧基、环烷基、被取代的环烷基、环烯基、被取代的环烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、被取代的氨基、氨基酰基、氨基酰氧基、氧基氨基酰基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫代酮基、羧基、羧基烷基、硫代芳氧基、硫代杂芳氧基、硫代杂环氧基、硫醇、硫代烷氧基、被取代的硫代烷氧基、芳基、芳氧基、杂芳基、杂芳氧基、杂环、杂环氧基、羟基氨基、烷氧基氨基、硝基、-SO-烷基、-SO-取代的烷基、-SO-芳基、-SO-杂芳基、-SO<sub>2</sub>-烷基、-SO<sub>2</sub>-取代的烷基、-SO<sub>2</sub>-芳基和-SO<sub>2</sub>-杂芳基。

[0100] 术语“环烯基”指的是具有单个环状环和至少一个内部不饱和点的从4个至20个碳原子的环状烯基基团。合适的环烯基基团的实例包括,例如,环丁-2-烯基、环戊-3-烯基、环辛-3-烯基。

[0101] 术语“被取代的环烯基”指的是具有从1个至5个取代基,并且例如从1个至3个取代基的环烯基基团,所述取代基选自由以下组成的组:烷氧基、被取代的烷氧基、环烷基、被取代的环烷基、环烯基、被取代的环烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、被取代的氨基、氨基酰基、氨基酰氧基、氧基氨基酰基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫代酮基、羧基、羧基烷基、硫代芳氧基、硫代杂芳氧基、硫代杂环氧基、硫醇、硫代烷氧基、被取代的硫代烷氧基、芳基、芳氧基、杂芳基、杂芳氧基、杂环、杂环氧基、羟基氨基、烷氧基氨基、硝基、-SO-烷基、-SO-取代的烷基、-SO-芳基、-SO-杂芳基、-SO<sub>2</sub>-烷基、-SO<sub>2</sub>-取代的烷基、-SO<sub>2</sub>-芳基和-SO<sub>2</sub>-杂芳基。

[0102] 术语“卤代(halo)”或“卤素(halogen)”指的是氟、氯、溴和/或碘。

[0103] “卤代烷基”指的是被如本文中所定义的1-4个卤代基团取代的如本文中所定义的烷基,卤代基团可以是相同的或不同的。通过实例的方式,代表性的卤代烷基基团包括三氟甲基、3-氟十二烷基、1,2,12-三氟十二烷基、2-溴辛基、3-溴-6-氯庚基及类似物。

[0104] 术语“杂芳基”指的是从1个至15个碳原子和在至少一个环部分内1个至4个选自氧、氮和硫的杂原子的芳香族基团。

[0105] 除非关于杂芳基取代基的定义另有限制,否则这样的杂芳基基团可以任选地被1个至5个取代基,例如从1个至3个取代基取代,所述取代基选自由以下组成的组:酰氧基、羟基、硫醇、酰基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、被取代的烷基、被取代的烷氧基、被取代的烯基、被取代的炔基、被取代的环烷基、被取代的环烯基、氨基、被取代的氨基、氨基酰基、酰氨基、烷芳基、芳基、芳氧基、叠氮基、羧基、羧基烷基、氰基、卤代、硝基、杂芳基、杂芳氧基、杂环、杂环氧基、氨基酰氧基、氧基酰氨基、硫代烷氧基、被取代的硫代烷氧基、硫代芳氧基、硫代杂芳氧基、-SO-烷基、-SO-取代的烷基、-SO-芳基、-SO-杂芳基、-SO<sub>2</sub>-烷基、-SO<sub>2</sub>-取代的烷基、-SO<sub>2</sub>-芳基和-SO<sub>2</sub>-杂芳基以及三卤代甲基。代表性的芳基取代基包括烷基、烷氧基、卤代、氰基、硝基、三卤代甲基和硫代烷氧基。这样的杂芳基基团可以具有单个环(例如,吡啶基或咪唑基)或多个稠合的环(例如,吲哚基(indoliziny)或苯并噻吩基)。在一种实施方案中,杂芳基是吡啶基、吡咯基或咪唑基。“杂芳基烷基”指的是(杂芳基)烷基,其中杂芳基和烷基如本文中所定义。代表性实例包括2-吡啶基甲基及类似物。

[0106] 术语“杂芳氧基”指的是基团杂芳基-O-。

[0107] 术语“亚杂芳基”指的是如上文所定义的衍生自杂芳基的二价基团(包括被取代的杂芳基),并且通过基团2,6-亚吡啶基、2,4-亚吡啶基、1,2-亚喹啉基、1,8-亚喹啉基、1,4-亚苯并咪唑基、2,5-亚吡啶基、2,5-亚吲哚基类似物来示例。

[0108] 术语“杂环(heterocycle)”或“杂环(heterocyclic)”指的是具有单个环或多个稠



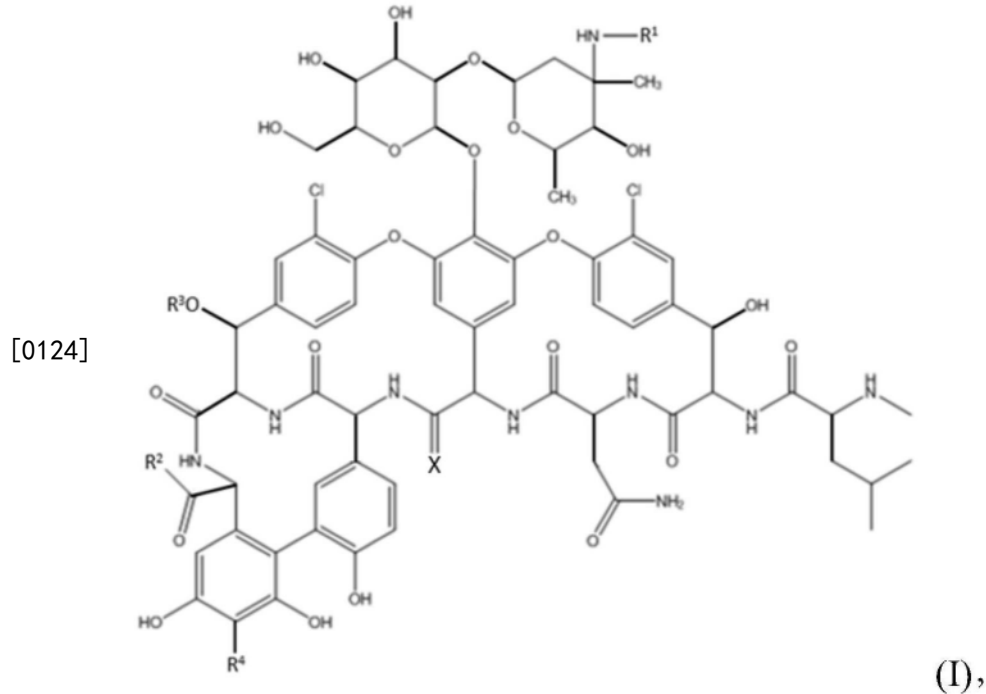
Classification, Occurrence, and Discovery” (“Drugs and the Pharmaceutical Sciences” 第63卷, 由Ramakrishnan Nagarajan编辑, 由Marcal Dekker, Inc. 出版) 中找到, 该文献在此通过引用以其整体并入。代表性的糖肽包括被识别为A477、A35512、A40926、A41030、A42867、A47934、A80407、A82846、A83850、A84575、AB-65、阿克拉宁 (Actaplanin)、类放线菌素 (Actinoidin)、阿达星 (Ardacin)、阿伏霉素 (Avoparcin)、远青霉素 (Azureomycin)、Balhimycin、氯东方菌素 (Chloroorientiein)、氯多孢菌素 (Chloropolysporin)、Decaplanin、N-去甲基万古霉素 (N-demethylvancomycin)、伊瑞霉素 (Eremomycin)、Galacardin、Helvecardin、Izupeptin、Kibdelin、LL-AM374、甘露糖肽素 (Mannopectin)、MM45289、MM47756、MM47761、MM49721、MM47766、MM55260、MM55266、MM55270、MM56597、MM56598、0A-7653、东方菌素 (Orenticin)、寡子菌素 (Parvodicin)、瑞斯西丁素 (Ristocetin)、瑞斯托霉素 (Ristomycin)、Synmonicin、替考拉宁 (Teicoplanin)、替拉万星 (Telavancin)、UK-68597、UK-69542、UK-72051、万古霉素及其类似物的那些糖肽。如本文中所述的术语“糖肽”还意图包括上文所公开的、在其上缺乏糖部分的肽的一般类别, 即糖肽的糖苷配基系列。例如, 通过温和水解除去附于万古霉素上的苯酚的二糖部分给出万古霉素糖苷配基。在本发明的范围内还包括糖肽, 其已经以类似于万古糖胺 (vancosamine) 的方式进一步附有另外的糖残基, 特别是氨基糖苷类。在本文所描述的实施方案中, 上文提及的糖肽中的一种或更多种可以与式 (I)、式 (II) 的化合物或者式 (I) 或式 (II) 的药学上可接受的盐组合使用。

[0121] “药学上可接受的盐”包括酸加成盐和碱加成盐两者。药学上可接受的加成盐指的是保持游离碱的生物效力和性质的那些盐, 所述游离碱在生物学上或以其他方式不是不合意的, 并且其与无机酸和有机酸一起形成, 无机酸诸如但不限于盐酸 (HCl)、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及类似物; 有机酸诸如但不限于乙酸、2,2-二氯乙酸、己二酸、海藻酸、抗坏血酸、天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、樟脑酸、樟脑-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、碳酸、肉桂酸、柠檬酸、环拉酸、十二烷基磺酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、2-羟基乙磺酸、甲酸、富马酸、半乳糖二酸、龙胆酸、葡庚糖酸、葡糖酸、葡糖醛酸、谷氨酸、戊二酸、2-氧代戊二酸、甘油磷酸、乙醇酸、马尿酸、异丁酸、乳酸 (例如, 如乳酸盐)、乳糖酸、月桂酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸、1-羟基-2-萘甲酸、烟酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、帕莫酸、丙酸、焦谷氨酸、丙酮酸、水杨酸、4-氨基水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、乙酸 (例如, 如乙酸盐)、酒石酸、硫氰酸、对甲苯磺酸、三氟乙酸 (TFA)、十一碳烯酸及类似物。在一种实施方案中, 药学上可接受的盐是HCl、TFA、乳酸盐或乙酸盐。

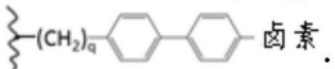
[0122] “药学上可接受的碱加成盐保持游离酸的生物效力和性质, 所述游离酸在生物学上或以其他方式不是不合意的。这些盐从将无机碱或有机碱添加至游离酸来制备。从无机碱衍生的盐包括但不限于钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐及类似物。无机盐包括铵盐、钠盐、钾盐、钙盐和镁盐。从有机碱衍生的盐包括但不限于伯胺、仲胺和叔胺、被取代的胺 (包括天然存在的被取代的胺、环胺和碱性离子交换树脂) 诸如氨、异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、二乙醇胺、乙醇胺、地阿诺、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、二环己基胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、海巴明 (hydrabamine)、胆碱、甜菜碱、苄乙苄胺、苄星青霉素、乙二胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可碱、三乙醇胺、氨丁三醇、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、多胺树脂及类似物的盐。可以用

于形成药学上可接受的盐的有机碱包括异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己基胺、胆碱和咖啡因。

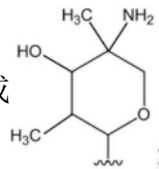
[0123] 在本发明的一个方面中,提供了用于治疗有相应需要的患者中的细菌感染的方法。所述方法包括向患者施用包含有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的组合物:



[0125] 其中,

[0126]  $R^1$ 是 $C_1$ - $C_{18}$ 直链烷基、 $C_1$ - $C_{18}$ 支链烷基、 $R^5$ -Y- $R^6$ -(Z) $_n$ 或  $(CH_2)_q$ --卤素;

[0127]  $R^2$ 是-OH或-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-R<sup>7</sup>;

[0128]  $R^3$ 是H或 ;

[0129]  $R^4$ 是H或CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>;

[0130] n是1或2;

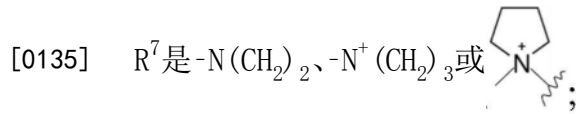
[0131] 每个q独立地是1、2、3、4或5;

[0132] X是O、S、NH或H<sub>2</sub>;

[0133] 每个Z独立地选自氢、芳基、环烷基、环烯基、杂芳基和杂环;

[0134]  $R^5$ 和 $R^6$ 独立地选自自由亚烷基、亚烯基和亚炔基组成的组,其中亚烷基基团、亚烯基基团和亚炔基基团任选地被从1个至3个取代基取代,所述1个至3个取代基选自自由以下组成的组:烷氧基、被取代的烷氧基、环烷基、被取代的环烷基、环烯基、被取代的环烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、被取代的氨基、氨基酰基、氨基酰氧基、氧基氨基酰基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、羧基、羧基烷基、硫代芳氧基、硫代杂芳氧基、硫代杂环氧基、硫醇、硫代烷氧基、被取代的硫代烷氧基、芳基、芳氧基、杂芳基、杂芳氧基、杂环、杂环氧基、羟基氨基、烷氧基

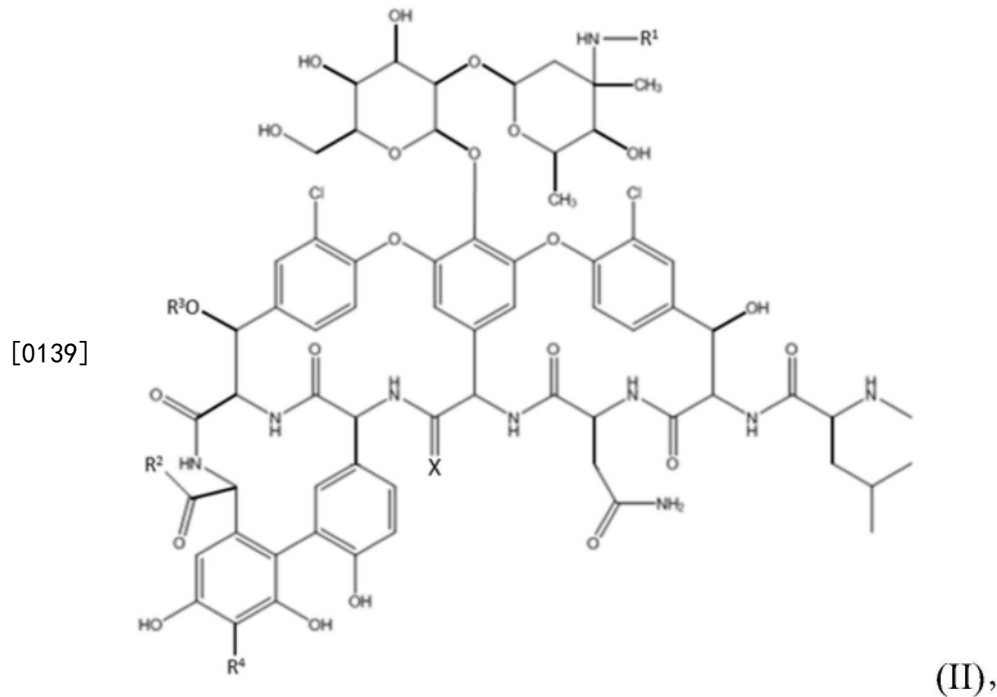
氨基、硝基、-SO-烷基、-SO-取代的烷基、-SO-芳基、-SO-杂芳基、-SO<sub>2</sub>-烷基、-SO<sub>2</sub>-取代的烷基、-SO<sub>2</sub>-芳基和-SO<sub>2</sub>-杂芳基；



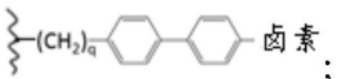
[0136] Y独立地选自由以下组成的组：氧、硫、-S-S-、-NR<sup>8</sup>-、-S(O)-、-SO<sub>2</sub>-、-NR<sup>8</sup>C(O)-、-OSO<sub>2</sub>-、-OC(O)-、-NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>-、-C(O)NR<sup>8</sup>-、-C(O)O-、-SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>-、-SO<sub>2</sub>O-、-P(O)(OR<sup>8</sup>)O-、-P(O)(OR<sup>8</sup>)NR<sup>8</sup>-、-OP(O)(OR<sup>8</sup>)O-、-OP(O)(OR<sup>8</sup>)NR<sup>8</sup>-、-OC(O)O-、-NR<sup>8</sup>C(O)O-、-NR<sup>8</sup>C(O)NR<sup>8</sup>-、-OC(O)NR<sup>8</sup>-和-NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>-；并且

[0137] 每个R<sup>8</sup>独立地选自由以下组成的组：氢、烷基、被取代的烷基、烯基、被取代的烯基、炔基、被取代的炔基、环烷基、被取代的环烷基、环烯基、被取代的环烯基、芳基、杂芳基和杂环。

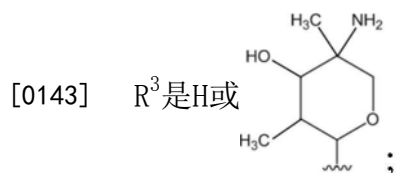
[0138] 本发明的另一个方面涉及治疗患者的细菌感染的方法。所述方法包括向需要治疗的患者施用包含有效量的式(II)的化合物或其药学上可接受的盐的组合物。式(II)如下被定义：



[0140] 其中，

[0141] R<sup>1</sup>是C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>直链烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>支链烷基、R<sup>5</sup>-Y-R<sup>6</sup>-(Z)<sub>n</sub>或  ；

[0142] R<sup>2</sup>是-OH或-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-R<sup>7</sup>；



[0144] R<sup>4</sup>是H或CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>；


[0145] n是1或2;

[0146] 每个q独立地是1、2、3、4或5;

[0147] X是O、S、NH或H<sub>2</sub>;

[0148] 每个Z独立地选自氢、芳基、环烷基、环烯基、杂芳基和杂环;


[0149] R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>独立地选自由亚烷基、亚烯基和亚炔基组成的组,其中亚烷基基团、亚烯基基团和亚炔基基团任选地被从1个至3个取代基取代,所述1个至3个取代基选自由以下组成的组:烷氧基、被取代的烷氧基、环烷基、被取代的环烷基、环烯基、被取代的环烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、被取代的氨基、氨基酰基、氨基酰氧基、氧基氨基酰基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、羧基、羧基烷基、硫代芳氧基、硫代杂芳氧基、硫代杂环氧基、硫醇、硫代烷氧基、被取代的硫代烷氧基、芳基、芳氧基、杂芳基、杂芳氧基、杂环、杂环氧基、羟基氨基、烷氧基氨基、硝基、-SO-烷基、-SO-取代的烷基、-SO-芳基、-SO-杂芳基、-SO<sub>2</sub>-烷基、-SO<sub>2</sub>-取代的烷基、-SO<sub>2</sub>-芳基和-SO<sub>2</sub>-杂芳基;

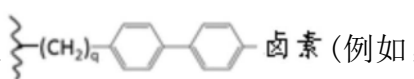
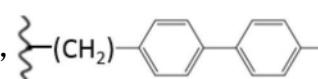
[0150] R<sup>7</sup>是-N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、-N<sup>+</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>或;


[0151] Y独立地选自由以下组成的组:氧、硫、-S-S-、-NR<sup>8</sup>-、-S(O)-、-SO<sub>2</sub>-、-OSO<sub>2</sub>-、-NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>-、-SO<sub>2</sub>O-、-P(O)(OR<sup>8</sup>)O-、-P(O)(OR<sup>8</sup>)NR<sup>8</sup>-、-OP(O)(OR<sup>8</sup>)O-、-OP(O)(OR<sup>8</sup>)NR<sup>8</sup>-、-NR<sup>8</sup>C(O)NR<sup>8</sup>-和-NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>-;以及

[0152] 每个R<sup>8</sup>独立地选自由以下组成的组:氢、烷基、被取代的烷基、烯基、被取代的烯基、炔基、被取代的炔基、环烷基、被取代的环烷基、环烯基、被取代的环烯基、芳基、杂芳基和杂环。

[0153] 在一种实施方案中,式(I)和式(II)的化合物通过在美国专利第6,455,669号和/或美国专利第7,160,984号中所提供的方法来合成,这些美国专利中的每一个的公开内容通过引用以其整体并入本文。另外的合成方法在本文中的实施例部分中被提供。可以采用的其他制备步骤和方法被公开于美国专利第6,392,012号;美国专利申请公布第2017/0152291号;美国专利申请公布第2016/0272682号,其各自出于所有目的在此通过引用以其整体并入。还可以采用其公开内容通过引用以其整体并入的国际公布第WO 2018/08197号中所描述的方法。合成方案也在本文中的实施例部分处被提供。

[0154] 在一种实施方案中,例如其中R<sup>1</sup>是并且R<sup>2</sup>是OH的式(I)和式(II)的化合物根据美国专利申请公布第2017/0152291号中所提供的方法来合成,该美国专利申请公布的公开内容通过引用以其整体并入。

[0155] 在其中R<sup>2</sup>是-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-R<sup>7</sup>的实施方案中,酰胺偶联可以如在Yarlagadda等人(2014)J.Med.Chem.57,第4558-4568页中所描述进行,该文献的公开内容出于所有目的通过引用以其整体并入本文。例如,万古霉素或其他糖肽衍生物(例如,式(I)或式(II)的化合物,其中R<sup>1</sup>是 (例如,-Cl)并且X是O)的溶液可以用-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-R<sup>7</sup>的溶液(例如-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-N<sup>+</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>或

的溶液)、N-甲基吗啉和HBTU在25℃处理。反应混合物可以在25℃搅拌持续5min,并且在25℃在添加H<sub>2</sub>O中50%MeOH的情况下猝灭。混合物可以通过半制备型反相HPLC来纯化,以提供作为白色膜的化合物。

[0156] 在一种实施方案中,用于治疗细菌感染的方法包括向有相应需要的患者施用式(I)、式(II)的化合物或者式(I)或式(II)的药学上可接受的盐,其中R<sup>1</sup>不包括生理学上可裂解的官能团。换句话说,在一种实施方案中,R<sup>1</sup>基团在体内不经受水解或酶促裂解。


[0157] 在另一种实施方案中,用于治疗细菌感染的方法包括向有相应需要的患者施用式(I)、式(II)的化合物或者式(I)或式(II)的药学上可接受的盐,其中R<sup>1</sup>不包括酰胺或酯部分。

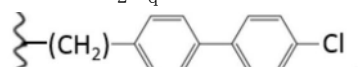
[0158] 在一种实施方案中,用于治疗细菌感染的方法包括向有相应需要的患者施用式(I)、式(II)的化合物或者式(I)或式(II)的药学上可接受的盐,其中R<sup>1</sup>是R<sup>5</sup>-Y-R<sup>6</sup>-(Z)<sub>n</sub>。在另外的实施方案中,R<sup>5</sup>是-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-,R<sup>6</sup>是-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-,X是O,Y是NR<sup>8</sup>,Z是氢,并且n是1。在另外的实施方案中,R<sup>8</sup>是氢。因此,本文所提供的方法的一种实施方案包括向患者递送包含有效量的式(I)、式(II)的化合物或者式(I)或式(II)的药学上可接受的盐的组合物,其中R<sup>1</sup>是-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>。在另外的实施方案中,X是O,R<sup>2</sup>是OH,并且R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>是H。在甚至另外的实施方案中,施用经由静脉内途径或肺部途径进行。

[0159] 在方法的一种实施方案中,患者被施用包含有效量的式(I)、式(II)的化合物或者式(I)或式(II)的药学上可接受的盐的组合物,其中R<sup>1</sup>是-CH<sub>2</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-CH<sub>3</sub>。在另外的实施方案中,X是O,R<sup>2</sup>是OH,并且R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>是H。在甚至另外的实施方案中,施用经由静脉内途径或肺部途径进行。

[0160] 在方法的一种实施方案中,患者被施用包含有效量的式(I)、式(II)的化合物或者式(I)或式(II)的药学上可接受的盐的组合物,其中R<sup>1</sup>是-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-CH<sub>3</sub>。在另外的实施方案中,X是O,R<sup>2</sup>是OH,并且R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>是H。在甚至另外的实施方案中,施用经由静脉内途径或肺部途径进行。

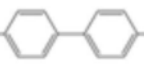
[0161] 在方法的一种实施方案中,患者被施用包含有效量的式(I)、式(II)的化合物或者式(I)或式(II)的药学上可接受的盐的组合物,其中R<sup>1</sup>是-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>-CH<sub>3</sub>。在另外的实施方案中,X是O,R<sup>2</sup>是OH,并且R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>是H。在甚至另外的实施方案中,施用经由静脉内途径或肺部途径进行。

[0162] 在另一种实施方案中,将式(I)、式(II)的化合物或者式(I)或式(II)的药学上可接受的盐施用至有相应需要的患者,其中R<sup>1</sup>是  X是O或H<sub>2</sub>;并且R<sup>2</sup>是-

NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-R<sup>7</sup>。在另外的实施方案中,R<sup>2</sup>是-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-R<sup>7</sup>。在另外的实施方案中,R<sup>1</sup>是  并且R<sup>7</sup>是-N<sup>+</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>或-N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>。

[0163] 在还另一种实施方案中,R<sup>1</sup>是C<sub>10</sub>-C<sub>16</sub>烷基。在甚至另外的实施方案中,R<sup>1</sup>是C<sub>10</sub>烷基。

[0164] 在还另一种实施方案中,将包含有效量的式(I)、式(II)的化合物或者式(I)或式(II)的药学上可接受的盐的组合物递送至患者,其中R<sup>2</sup>是OH,R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>是H,并且X是O。在另外

的实施方案中,  $R^1$  是  $\text{-(CH}_2\text{)}_q\text{-}$   卤素 或  $R^5\text{-Y-R}^6\text{-(Z)}_n$ 。在甚至另外的实施方案中,  $R^1$  是  $R^5\text{-Y-R}^6\text{-(Z)}_n$ ,  $R^5$  是亚甲基、亚乙基或亚丙基;  $R^6$  是  $\text{-(CH}_2\text{)}_9\text{-}$ 、 $\text{-(CH}_2\text{)}_{10}\text{-}$ 、 $\text{-(CH}_2\text{)}_{11}\text{-}$  或  $\text{-(CH}_2\text{)}_{12}\text{-}$ ,  $Z$  是 H, 并且  $n$  是 1。

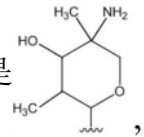
[0165] 在细菌感染治疗方法的还另一种实施方案中, 提供了有效量的式 (I)、式 (II) 的化合物或者式 (I) 或式 (II) 的药学上可接受的盐, 其中一个或多个氢原子被氘原子替换。

[0166] 在一种实施方案中, 用于治疗细菌感染的方法包括向有相应需要的患者施用式 (I)、式 (II) 的化合物或者式 (I) 或式 (II) 的药学上可接受的盐, 其中  $R^1$  是  $R^5\text{-Y-R}^6\text{-(Z)}_n$ 。在另外的实施方案中,  $R^5$  是  $\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-}$ ,  $R^6$  是  $\text{-(CH}_2\text{)}_{10}\text{-}$ ,  $Y$  是  $\text{NR}^8$ ,  $Z$  是氢, 并且  $n$  是 1。在另外的实施方案中,  $R^8$  是氢。

[0167] 在本文所提供的方法的一种实施方案中,  $R^1$  是  $\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-NH-(CH}_2\text{)}_9\text{-CH}_3$ 。

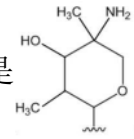
[0168] 用于治疗细菌感染的方法的式 (I) 或式 (II) 的化合物的示例性实施方案在下文的表 1 中被提供。应当注意的是, 所述化合物也可以作为药学上可接受的盐被提供。表 1 中的化合物通过它们相应的  $R^1$  基团、 $R^2$  基团和  $X$  基团来识别。在一种实施方案中, 表 1 的化合物被定义

为具有两者均为 H 的  $R^3$  和  $R^4$ 。在另一种实施方案中, 施用表 1 的化合物, 其中  $R^3$  是



并且  $R^4$  是 H。在还另一种实施方案中, 施用表 1 的化合物, 其中  $R^3$  是 H, 并且  $R^4$  是  $\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-}$

$\text{PO}_3\text{H}_2$ 。在甚至另一种实施方案中, 施用表 1 的化合物, 其中  $R^3$  是



$\text{CH}_2\text{-PO}_3\text{H}_2$ 。

化合物#	$R^2$	$X$	$R^1$	化合物#	$R^2$	$X$	$R^1$
1.	OH	O	$\text{-(CH}_2\text{)}_5\text{-CH}_3$ (正己基)	2.	OH	O	$\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-CH}_3$ (正庚基)
3.	OH	O	$\text{-(CH}_2\text{)}_7\text{-CH}_3$ (正辛基)	4.	OH	O	$\text{-(CH}_2\text{)}_8\text{-CH}_3$ (正壬基)
5.	OH	O	$\text{-(CH}_2\text{)}_9\text{-CH}_3$ (正癸基)	6.	OH	O	$\text{-(CH}_2\text{)}_{10}\text{-CH}_3$ (正十一烷基)
7.	OH	O	$\text{-(CH}_2\text{)}_{11}\text{-CH}_3$ (正十二烷基)	8.	OH	O	$\text{-(CH}_2\text{)}_{12}\text{-CH}_3$ (正十三烷基)
9.	OH	O	$\text{-(CH}_2\text{)}_{13}\text{-CH}_3$ (正十四烷基)	10.	OH	O	$\text{-(CH}_2\text{)}_{14}\text{-CH}_3$ (正十五烷基)
11.	OH	O	$\text{-(CH}_2\text{)}_{15}\text{-CH}_3$ (正十六烷基)	12.	OH	O	$\text{-(CH}_2\text{)}_{16}\text{-CH}_3$ (正十七烷基)
13.	OH	O	$\text{-(CH}_2\text{)}_{17}\text{-CH}_3$ (正十八烷基)	14.	OH	O	$\text{-CH}_2\text{-NH-(CH}_2\text{)}_5\text{-CH}_3$

[0169]

表 1. 用于本发明的式(I)或式(II)的示例性化合物

化合物#	R <sup>2</sup>	X	R <sup>1</sup>	化合物#	R <sup>2</sup>	X	R <sup>1</sup>
			基)				
15.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NHSO <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -CH <sub>3</sub>	16.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NHSO <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -CH <sub>3</sub>
17.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NHSO <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -CH <sub>3</sub>	18.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NHSO <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -CH <sub>3</sub>
19.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NHSO <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> -CH <sub>3</sub>	20.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NHSO <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -CH <sub>3</sub>
21.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NHSO <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> -CH <sub>3</sub>	22.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NHSO <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> -CH <sub>3</sub>
23.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OSO <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -CH <sub>3</sub>	24.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OSO <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -CH <sub>3</sub>
25.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OSO <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -CH <sub>3</sub>	26.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OSO <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -CH <sub>3</sub>
27.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OSO <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> -CH <sub>3</sub>	28.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OSO <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -CH <sub>3</sub>
29.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OSO <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> -CH <sub>3</sub>	30.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OSO <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> -CH <sub>3</sub>
31.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OSO <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>13</sub> -CH <sub>3</sub>	32.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OSO <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> -CH <sub>3</sub>
33.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	34.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>
35.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub>	36.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -CH <sub>3</sub>
37.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -CH <sub>3</sub>	38.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -CH <sub>3</sub>
39.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -CH <sub>3</sub>	40.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> -CH <sub>3</sub>
41.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -CH <sub>3</sub>	42.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> -CH <sub>3</sub>
43.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> -CH <sub>3</sub>	44.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>13</sub> -CH <sub>3</sub>
45.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> -CH <sub>3</sub>	46.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OC(O)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -CH <sub>3</sub>
47.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OC(O)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -CH <sub>3</sub>	48.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OC(O)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -CH <sub>3</sub>
49.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OC(O)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -CH <sub>3</sub>	50.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OC(O)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> -CH <sub>3</sub>
51.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OC(O)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -CH <sub>3</sub>	52.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OC(O)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> -CH <sub>3</sub>

[0170]

表 1. 用于本发明的式(I)或式(II)的示例性化合物

化合物#	R <sup>2</sup>	X	R <sup>1</sup>	化合物#	R <sup>2</sup>	X	R <sup>1</sup>
53.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OC(O)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> -CH <sub>3</sub>	54.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OC(O)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>13</sub> -CH <sub>3</sub>
55.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -C(O)O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -CH <sub>3</sub>	56.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -C(O)O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -CH <sub>3</sub>
57.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -C(O)O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -CH <sub>3</sub>	58.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -C(O)O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -CH <sub>3</sub>
59.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -C(O)O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> -CH <sub>3</sub>	60.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -C(O)O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -CH <sub>3</sub>
61.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -C(O)O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> -CH <sub>3</sub>	62.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -C(O)O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> -CH <sub>3</sub>
63.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NHSO <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -CH <sub>3</sub>	64.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NHSO <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -CH <sub>3</sub>
65.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NHSO <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -CH <sub>3</sub>	66.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NHSO <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -CH <sub>3</sub>
67.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NHSO <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> -CH <sub>3</sub>	68.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NHSO <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -CH <sub>3</sub>
69.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NHSO <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> -CH <sub>3</sub>	70.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NHSO <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> -CH <sub>3</sub>
71.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NHC(O)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -CH <sub>3</sub>	72.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NHC(O)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -CH <sub>3</sub>
73.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NHC(O)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -CH <sub>3</sub>	74.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NHC(O)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -CH <sub>3</sub>
75.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NHC(O)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> -CH <sub>3</sub>	76.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NHC(O)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -CH <sub>3</sub>
77.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NHC(O)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> -CH <sub>3</sub>	78.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NHC(O)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> -CH <sub>3</sub>
79.	OH	O		80.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OC(O)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -CH <sub>3</sub>
81.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OC(O)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -CH <sub>3</sub>	82.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OC(O)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -CH <sub>3</sub>
83.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OC(O)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> -CH <sub>3</sub>	84.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OC(O)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -CH <sub>3</sub>
85.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OC(O)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> -CH <sub>3</sub>	86.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OC(O)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> -CH <sub>3</sub>
87.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -C(O)NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -CH <sub>3</sub>	88.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -C(O)NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -CH <sub>3</sub>
89.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -C(O)NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -CH <sub>3</sub>	90.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -C(O)NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -CH <sub>3</sub>
91.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -C(O)NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> -CH <sub>3</sub>	92.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -C(O)NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -CH <sub>3</sub>

[0171]

表 1. 用于本发明的式(I)或式(II)的示例性化合物

化合物#	R <sup>2</sup>	X	R <sup>1</sup>	化合物#	R <sup>2</sup>	X	R <sup>1</sup>
			-CH <sub>3</sub>				<sub>10</sub> -CH <sub>3</sub>
93.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -C(O)NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>1</sub> -CH <sub>3</sub>	94.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -C(O)NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> -CH <sub>3</sub>
95.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -S-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -CH <sub>3</sub>	96.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -S-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -CH <sub>3</sub>
97.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -S-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -CH <sub>3</sub>	98.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -S-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -CH <sub>3</sub>
99.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -S-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> -CH <sub>3</sub>	100.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -S-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -CH <sub>3</sub>
101.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -S-(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> -CH <sub>3</sub>	102.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -S-(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> -CH <sub>3</sub>
103.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -CH <sub>3</sub>	104.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -CH <sub>3</sub>
105.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -CH <sub>3</sub>	106.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -CH <sub>3</sub>
107.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> -CH <sub>3</sub>	108.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -CH <sub>3</sub>
109.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> -CH <sub>3</sub>	110.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> -CH <sub>3</sub>
111.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -CH <sub>3</sub>	112.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -CH <sub>3</sub>
113.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -CH <sub>3</sub>	114.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -CH <sub>3</sub>
115.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> -CH <sub>3</sub>	116.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -CH <sub>3</sub>
117.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> -CH <sub>3</sub>	118.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> -CH <sub>3</sub>
119.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -CH <sub>3</sub>	120.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -CH <sub>3</sub>
121.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -CH <sub>3</sub>	122.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -CH <sub>3</sub>
123.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> -CH <sub>3</sub>	124.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -CH <sub>3</sub>
125.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> -CH <sub>3</sub>	126.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> -CH <sub>3</sub>
127.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N[(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub> ] <sub>2</sub>	128.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
129.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	130.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
131.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	132.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

[0172]

表 1. 用于本发明的式(I)或式(II)的示例性化合物

化合物#	R <sup>2</sup>	X	R <sup>1</sup>	化合物#	R <sup>2</sup>	X	R <sup>1</sup>
133.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -CH (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	134	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-CH <sub>2</sub> -Ph
135.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	136	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Ph
137.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -Ph	138	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -Ph
139.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -Ph	140	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -Ph
141.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -Ph	142	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-CH <sub>2</sub> -4-[(C H <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> -]Ph
143.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-CH <sub>2</sub> -4-(Ph- S)-Ph	144	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-CH <sub>2</sub> -4-(4- CF <sub>3</sub> -Ph)Ph
145.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-CH <sub>2</sub> -4-{4-[ CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> O-]-Ph}-Ph	146	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-CH <sub>2</sub> -4-Cl- Ph
147.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -4-Cl -Ph	148	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -4- Cl-Ph
149.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -4-Cl -Ph	150	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -4- Cl-Ph
151.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -4-Cl -Ph	152	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -4- Cl-Ph
153.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -4-Cl -Ph	154	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-CH <sub>2</sub> -4-Ph- Ph
155.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-CH <sub>2</sub> -4-(4-C l-Ph)-Ph	156	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-CH <sub>2</sub> -4-[C H <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-]Ph
157.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-CH <sub>2</sub> -4-[CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-]Ph	158	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-CH <sub>2</sub> -4-[C H <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> O-]Ph
159.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-CH <sub>2</sub> -4-[CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> O-]Ph	160	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-CH <sub>2</sub> -4-[C H <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> O-]Ph
161.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-CH <sub>2</sub> -4-[CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> O-]Ph	162	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-CH <sub>2</sub> -4-[C H <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> O-]Ph
163.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-CH <sub>2</sub> -4-[CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -]Ph	164	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-CH <sub>2</sub> -4-[C H <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -]Ph
165.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-CH <sub>2</sub> -4-[CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -]Ph	166	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-CH <sub>2</sub> -4-[C H <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -]Ph
167.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-CH <sub>2</sub> -4-[CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -]Ph	168	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-CH <sub>2</sub> -3-[Ph -S-]Ph
169.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-CH <sub>2</sub> -4-[Ph- O-]Ph	170	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-CH <sub>2</sub> -4-[C H <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> Ph-O-]Ph
171.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-CH <sub>2</sub> -4-[CH <sub>3</sub>	172	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-CH <sub>2</sub> -4-[C

[0173]

表 1. 用于本发明的式(I)或式(II)的示例性化合物

化合物#	R <sup>2</sup>	X	R <sup>1</sup>	化合物#	R <sup>2</sup>	X	R <sup>1</sup>
			(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph-O-]Ph				H <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph-O-]Ph
173.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-CH <sub>2</sub> -4-[CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> Ph-O-]Ph	174.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-CH <sub>2</sub> -4-[CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> Ph-O-]Ph
175.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-CH <sub>2</sub> -4-[CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> Ph-O-]Ph	176.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-CH <sub>2</sub> -4-[CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> Ph-O-]Ph
177.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-CH <sub>2</sub> -4-[CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> Ph-O-]Ph	178.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-CH <sub>2</sub> -4-[CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> Ph-O-]Ph
179.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-CH <sub>2</sub> -3-[Ph-S-]Ph	180.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-CH <sub>2</sub> -4-[Ph-S-]Ph
181.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-CH <sub>2</sub> -环丙基	182.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -环丙基
183.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-CH <sub>2</sub> -环戊基	184.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -环戊基
185.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-CH <sub>2</sub> -环己基	186.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -环己基
187.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	188.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -CH(OH)-CH <sub>3</sub>
189.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH=CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> (反式)	190.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-CH <sub>2</sub> CH=C(CH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH=C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (反式, 反式)
191.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NHC(O)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>3</sub>	192.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -S-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> Ph
193.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH-CH <sub>2</sub> -4-[(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CO]-Ph	194.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -S-(CHO) <sub>3</sub> CH≡CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> (反式)
195.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH-CH <sub>2</sub> -3,4-二-(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O)-Ph	196.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -S-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (CF <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CF <sub>3</sub>
197.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH-CH <sub>2</sub> -4-[(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH]-Ph	198.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -S-CH <sub>2</sub> -4-[(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> ]-Ph
199.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-CH <sub>2</sub> -4-[CH <sub>3</sub> [CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> C≡C]-Ph	200.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -S-(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CH <sub>3</sub>
201.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-CH <sub>2</sub> -4-[(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHO]-Ph	202.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -S-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CH <sub>3</sub>
203.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-CH <sub>2</sub> -4-(PhC≡C)-Ph	204.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -S-CH <sub>2</sub> 3,4-二-(PhCH <sub>2</sub> O)-Ph
205.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-CH <sub>2</sub> -4-[(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C]-Ph	206.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -S-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> Ph
207.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-CH <sub>2</sub> -5-(PhC≡C)-噻吩-2-基	208.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -S-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CH <sub>3</sub>
209.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-CH <sub>2</sub> -4-(PhC	210.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -S-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub>

[0174]

表 1. 用于本发明的式(I)或式(II)的示例性化合物

化合物#	R <sup>2</sup>	X	R <sup>1</sup>	化合物#	R <sup>2</sup>	X	R <sup>1</sup>
			H=CH-)Ph (反式)				
211.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-CH <sub>2</sub> -(CH=CH) <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub> (反式, 反式, 反式, 反式)	212	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -S-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> Ph
213.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(C(O)Ph)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub>	214	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -S-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH <sub>3</sub>
215.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-CH <sub>2</sub> -4-[4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-噻唑-2-基]-Ph	216	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -S-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> Ph
217.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N[(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub> ]-C(O)CHrS-4-吡啶基	218	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -S-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> Ph
219.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N[(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub> ]-C(O)-2-[PhCH(CH <sub>3</sub> )NH C(O)]-Ph (R异构体)	220	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -S-CH <sub>2</sub> -4-[(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> ]-Ph
221.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N[(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub> ]-C(O)-(1-PhCH <sub>2</sub> OC(O)-2-氧代咪唑烷-5-基)(S异构体)	222	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -S-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH=CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> (反式)
223.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N[(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub> ]-C(O)-1-HO-环丙基	224	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -S-CH <sub>2</sub> -4-[3,4-二-Cl-PhCH <sub>2</sub> O]-Ph
225.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(C(O)CH <sub>2</sub> -萘-2-基)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub>	226	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -S-CH <sub>2</sub> -4-[3,4-二-Cl-PhCH <sub>2</sub> O]-Ph
227.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N[C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>2</sub> OH]-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub>	228	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -SO-4-(4-Cl-Ph)-Ph
229.	OH	O	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N[C(O)CH <sub>2</sub> (OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ]-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub>	230	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -SO-4-(4-Cl-Ph)-Ph
231.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N[C(O)CH <sub>2</sub> CH(Ph) <sub>2</sub> ]-CH <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub>	232	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -S-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CH <sub>3</sub>
233.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(C(O)CH <sub>2</sub> -3-HO-Ph)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub>	234	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -S-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CH <sub>3</sub>
235.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(C(O)CH <sub>2</sub> -NH C(O)-3-CH <sub>3</sub> -Ph)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub>	236	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -S-CH <sub>2</sub> -4-(CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> O)-Ph
237.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O-Ph)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub>	238	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -S-CH <sub>2</sub> CH=CH-CH=CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> (反式, 反式)
239.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -3-吡啶基)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub>	240	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -S-CHr4-[4-Cl-PhCH <sub>2</sub> O]-Ph
241.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -4	242	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -S-CH <sub>2</sub> -4-[4-Cl-

[0175]

表 1. 用于本发明的式(I)或式(II)的示例性化合物

化合物#	R <sup>2</sup>	X	R <sup>1</sup>	化合物#	R <sup>2</sup>	X	R <sup>1</sup>
			-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub>				PhCH <sub>2</sub> O-]Ph
243.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(C(O)-咪唑-2-基)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub>	244	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -S-CH <sub>2</sub> -4-(4-CF <sub>3</sub> -Ph)-Ph
245.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N {C(O)-1-[CH <sub>3</sub> COC(O)-] -吡咯烷-2-基}-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub>	246	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -S-CH <sub>2</sub> -4-(4-F-PhSO <sub>2</sub> NH-)Ph
247.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(C(O)CH <sub>2</sub> -NH C(O)-CH=CH-呋喃-2-基)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub> (反式)	248	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -S-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CH <sub>3</sub>
249.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N[C(O)-1-CH <sub>3</sub> C Hr 7-CH <sub>3</sub> -4-氧代-1,4-二 氢[1,8]萘啶-3-基]-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub>	250	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -S(O)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> Ph
251.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(C(O)-1,3-苯 并间二氧杂环戊烯-5-基)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub>	252	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -S(O)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> Ph
253.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(C(O)CH <sub>2</sub> -4- 氧代-2-硫代氧代噻唑 烷-3-基)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub>	254	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -S-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -4-Cl- Ph
255.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(C(O)-3,4,5- 三 -HO-环己-1-烯-1-基)-(C H <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub> (R,S,R异构体)	256	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -S-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -Cl- Ph
257.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C(O)NH <sub>2</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub>	258	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH 3
259.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(C(O)CH <sub>2</sub> 5-C H <sub>3</sub> -2,4-二氧代 -3,4-二氢嘧啶-1- 基)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub>	260	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NHC(O)-CH <sub>2</sub> C H(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph)-{3-[4-(9 H-芴-9-基 CH <sub>2</sub> OC(O)NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> ]- 1,4-二氧代六氢 -1,2-α-吡嗪-2- 基}(S,S,S异构体)
261.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(C(O)CH=CH -咪唑-4-基)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub> (反式)	262	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NHSO <sub>2</sub> -4-(2-C l-Ph)-Ph
263.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N[C(O)CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C(O)NH <sub>2</sub> )-NHC(O) O-CH <sub>2</sub> Ph]-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub> (S 异构体)	264	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NHSO <sub>2</sub> -4-[4-( CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-Ph]-Ph

[0176]

[0177]

表 1. 用于本发明的式(I)或式(II)的示例性化合物							
化合物#	R <sup>2</sup>	X	R <sup>1</sup>	化合物#	R <sup>2</sup>	X	R <sup>1</sup>
265.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N[C(O)CH(CH <sub>2</sub> OH)NHC(O)O-CH <sub>2</sub> Ph ]-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub> (S异构体)	266	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-SO <sub>2</sub> -4-[4-(Ph)-Ph]-Ph
267.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N[C(O)CH[CH(OH)CH <sub>3</sub> ]NH-C(O)O-CH <sub>2</sub> Ph ]-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub> (S异构体)	268	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-4-(4-CF <sub>3</sub> -Ph)-Ph
269.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(C(O)CH <sub>2</sub> NH-SO <sub>2</sub> -4-CH <sub>3</sub> -Ph)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub>	270	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(C(O)CH(NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -HO-Ph)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub>
271.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NH <sub>2</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub>	272	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(C(O)CH(NH <sub>2</sub> )CH <sub>3</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub> (R异构体)
273.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(C(O)-吡咯烷-2-yl)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub>	274	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N[C(O)CH(CH <sub>2</sub> OH)NHC(O)-CH <sub>3</sub> ]-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub> (S异构体)
275.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(C(O)-吡咯烷-2-yl)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub> (R异构体)	276	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N[C(O)CH(NH <sub>2</sub> )CH <sub>3</sub> ]-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NHC(NH)NH <sub>2</sub> ]-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub> (S异构体)
277.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(C(O)CH(NH <sub>2</sub> ))(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub> (S异构体)	278	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(C(O)CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )C(O)CH <sub>3</sub> ]-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub>
279.	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(C(O)-5-氧代吡咯烷-2-yl)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub> (R异构体)	280	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(C(O)CH(CH <sub>3</sub> )OC(O)CH-(NH <sub>2</sub> )CH <sub>3</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub> (R,R异构体)
281.	-N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	O		282	-N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	NH	
283.	-N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	S		284	-N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H <sub>2</sub>	
285.		O		286		NH	
287.		S		288		H <sub>2</sub>	
289.	-N <sup>+</sup> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	O		290	-N <sup>+</sup> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	NH	
291.	-N <sup>+</sup> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	S		292	-N <sup>+</sup> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H <sub>2</sub>	

[0178]

表 1. 用于本发明的式(I)或式(II)的示例性化合物							
化合物#	R <sup>2</sup>	X	R <sup>1</sup>	化合物#	R <sup>2</sup>	X	R <sup>1</sup>
293.	OH	O		294	OH	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OC(O)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -CH <sub>3</sub>

Ph - 苯基

[0179] 在一种实施方案中,化合物是式(I)或式(II)的前药,例如烷基酯前药。在一种实施方案中,烷基基团是直链 $C_1-C_{20}$ 烷基或支链 $C_1-C_{20}$ 烷基。烷基酯附接可以在分子中的任何氧处,这由所述方法的使用者确定。

[0180] 在本发明的一种实施方案中,将式(I)、式(II)的化合物或者式(I)或式(II)的药学上可接受的盐递送至有相应需要的患者,其中X是O, $R^1$ 是 $C_1-C_{18}$ 直链烷基, $R^2$ 是OH,并且 $R^3$ 和 $R^4$ 是H。

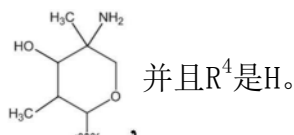
[0181] 在另外的实施方案中, $R^1$ 是 $C_7-C_{17}$ 直链烷基; $C_7-C_{17}$ 直链烷基或 $C_6-C_{10}$ 直链烷基。

[0182] 在还另一种实施方案中,将式(I)、式(II)的化合物、其前药或其药学上可接受的盐递送至有相应需要的患者,其中X是O, $R^1$ 是 $R^5-Y-R^6-(Z)_n$ , $R^2$ 是OH,并且 $R^3$ 和 $R^4$ 是H。

[0183] 在另外的实施方案中, $R^5$ 是 $-(CH_2)_2-$ , $R^6$ 是 $-(CH_2)_{10}-$ ,Y是 $NR^8$ ,Z是氢,并且n是1。在另外的实施方案中, $R^8$ 是氢,并且X是O。在甚至另外的实施方案中,施用是静脉内的或经由肺部途径进行。

[0184] 在本发明的一种实施方案中,将式(I)、式(II)的化合物或其药学上可接受的盐递送至需要细菌感染治疗的患者,其中 $R^1$ 是 $-(CH_2)_2-NH-(CH_2)_9-CH_3$ ,X是O, $R^2$ 是 $-NH-(CH_2)_q-R^7$ ,并且 $R^3$ 和 $R^4$ 是H。在另外的实施方案中,q是2或3,并且 $R^7$ 是 $-N(CH_2)_2$ 。

[0185] 在本发明的一种实施方案中,将式(I)、式(II)的化合物或其药学上可接受的盐递送至需要细菌感染治疗的患者,其中 $R^1$ 是 $-(CH_2)_2-NH-(CH_2)_9-CH_3$ ,X是O, $R^2$ 是OH, $R^3$ 是



[0186] 在一种实施方案中,将式(I)、式(II)的化合物或其药学上可接受的盐递送至需要细菌感染治疗的患者,其中 $R^1$ 是 $-(CH_2)_2-NH-(CH_2)_9-CH_3$ ,X是O, $R^2$ 是OH,并且 $R^3$ 是H,并且 $R^4$ 是 $CH_2-NH-CH_2-PO_3H_2$ 。

[0187] 在还另一种实施方案中,提供了式(I)或式(II)的化合物,其中一个或多个氢原子被氙原子替换。在另外的实施方案中, $R^2-Y-R^3-(Z)_n$ 是 $-(CH_2)_2-NH-(CH_2)_9-CH_3$ 。

[0188] 在本文所提供的治疗方法的一种实施方案中,式(I)、式(II)的化合物或者式(I)或式(II)的药学上可接受的盐如下被定义: $R^1$ 是 $(CH_2)_{n1}-Y-(CH_2)_{n2}-CH_3$ , $R^2$ 是OH, $R^3$ 和 $R^4$ 是H, $n2$ 是选自1至6的整数,并且 $n3$ 是从1至15的整数。在另外的实施方案中,X是O。在甚至另外的实施方案中,所述施用是静脉内的或经由肺部途径进行。

[0189] 在一种实施方案中,将式(I)、式(II)的化合物或者式(I)或式(II)的药学上可接受的盐递送至需要细菌感染治疗的患者,其中 $R^1$ 是 $(CH_2)_2-Y-(CH_2)_{n2}-CH_3$ , $R^2$ 是OH, $R^3$ 和 $R^4$ 是H,并且X是O。在另外的实施方案中,Y是氧、硫、 $-S-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-S(O)-$ 或 $-SO_2-$ 。在另外的实施方案中,Y是 $-NH-$ 。

[0190] 在一种实施方案中,将式(I)的化合物或其药学上可接受的盐递送至需要细菌感染治疗的患者,其中 $R^1$ 是 $(CH_2)_2-Y-(CH_2)_{n2}-CH_3$ , $R^2$ 是OH, $R^3$ 和 $R^4$ 是H,并且X是O。在另外的实施方案中,Y是氧、硫、 $-S-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-S(O)-$ 或 $-SO_2-$ 。在另外的实施方案中,Y是 $-NH-$ 。

[0191] 在一种实施方案中,将式(I)、式(II)的化合物或者式(I)或式(II)的药学上可接受的盐递送至需要细菌感染治疗的患者,其中 $R^1$ 是 $(CH_2)_3-Y-(CH_2)_{n2}-CH_3$ , $R^2$ 是OH, $R^3$ 和 $R^4$ 是H,并且X是O。在另外的实施方案中,Y是氧、硫、 $-S-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-S(O)-$ 或 $-SO_2-$ 。在另外的实施

方案中, Y是-NH-。

[0192] 在一种实施方案中, 将式(I)、式(II)的化合物或者式(I)或式(II)的药学上可接受的盐递送至需要细菌感染治疗的患者, 其中 $R^1$ 是 $(CH_2)_{1-3}-Y-(CH_2)_8-CH_3$ ,  $R^2$ 是OH,  $R^3$ 和 $R^4$ 是H, 并且X是O。在另外的实施方案中, Y是氧、硫、-S-S-、-NH-、-S(O)-或-SO<sub>2</sub>-。在另外的实施方案中, Y是-NH-。

[0193] 在一种实施方案中, 将式(I)、式(II)的化合物或者式(I)或式(II)的药学上可接受的盐递送至需要细菌感染治疗的患者, 其中 $R^1$ 是 $(CH_2)_{1-3}-Y-(CH_2)_9-CH_3$ ,  $R^2$ 是OH,  $R^3$ 和 $R^4$ 是H, 并且X是O。在另外的实施方案中, Y是氧、硫、-S-S-、-NH-、-S(O)-或-SO<sub>2</sub>-。在另外的实施方案中, Y是-NH-。

[0194] 在一种实施方案中, 将式(I)、式(II)的化合物或者式(I)或式(II)的药学上可接受的盐递送至需要细菌感染治疗的患者, 其中 $R^1$ 是 $(CH_2)_2-Y-(CH_2)_{10}-CH_3$ ,  $R^2$ 是OH,  $R^3$ 和 $R^4$ 是H, 并且X是O。在另外的实施方案中, Y是氧、硫、-S-S-、-NH-、-S(O)-或-SO<sub>2</sub>-。在另外的实施方案中, Y是-NH-。

[0195] 本文所提供的组合物可以呈溶液、悬浮液或干粉的形式。组合物可以通过本领域已知的技术被施用, 所述技术包括但不限于肌肉内途径、静脉内途径、气管内途径、鼻内途径、眼内途径、腹膜内途径、皮下途径和经皮途径。此外, 如全文所讨论的, 组合物也可以经由肺部途径例如经由用雾化器或干粉吸入器吸入被施用。

[0196] 在一种实施方案中, 本文所提供的组合物包括与聚合物缔合的式(I)、式(II)的抗生素或者式(I)或式(II)的药学上可接受的盐的多个纳米颗粒。在一种实施方案中, 多个纳米颗粒的平均直径是从约50nm至约900nm, 例如从约10nm至约800nm、从约100nm至约700nm、从约100nm至约600nm或从约100nm至约500nm。

[0197] 在一种实施方案中, 多个纳米颗粒包含生物可降解的聚合物和式(I)、式(II)的抗生素或者式(I)或式(II)的药学上可接受的盐。在另外的实施方案中, 生物可降解的聚合物是聚(D, L-丙交酯)、聚(乳酸)(PLA)、聚(D, L-乙交酯)(PLG)、聚(丙交酯-共-乙交酯)(PLGA)、聚-(氰基丙烯酸酯)(PCA)或其组合。

[0198] 在甚至另外的实施方案中, 生物可降解的聚合物是聚(乳酸-共-乙醇酸)(PLGA)。

[0199] 纳米颗粒组合物可以根据本领域普通技术人员已知的方法来制备。例如, 可以采用凝聚、溶剂蒸发、乳化、原位聚合或其组合(参见, 例如, Soppimath等人(2001). Journal of Controlled Release 70, 第1-20页, 其出于所有目的通过引用以其整体并入本文)。

[0200] 组合物中聚合物的量可以被调节, 例如以调节所述式的化合物从组合物中的释放概况。

[0201] 在一种实施方案中, 在美国专利第5,874,064号、第5,855,913号和/或美国专利申请公布第2008/0160092号中的一个中所公开的干粉组合物被用于配制式(I)、式(II)的糖肽中的一种或者式(I)或式(II)的药学上可接受的盐。美国专利第5,874,064号、第5,855,913号和美国专利申请公布第2008/0160092号的公开内容各自出于所有目的通过引用以其整体并入本文。

[0202] 在一种实施方案中, 经由本文所提供的方法递送的组合物是喷雾干燥的、中空且多孔的颗粒组合物。例如, 可以采用如出于所用目的在此通过引用以其整体并入的WO 1999/16419中所公开的中空且多孔的颗粒组合物。这样的颗粒组合物包含具有相对薄的多

孔壁的颗粒,该多孔壁限定大的内部空隙,尽管也预期了其他含有空隙的结构或穿孔的结构。

[0203] 在一种实施方案中,经由本文所提供的方法递送的组合物产生具有小于 $0.5\text{g}/\text{cm}^3$ 或 $0.3\text{g}/\text{cm}^3$ 例如小于 $0.1\text{g}/\text{cm}^3$ 或小于 $0.05\text{g}/\text{cm}^3$ 的堆积密度的粉末。通过提供具有非常低的堆积密度的颗粒,减少可以被填充到单位剂量容器中的最小粉末质量,这消除了对载体颗粒的需求。此外,不希望受理论所束缚,载体颗粒的消除可以使喉部沉积和任何“作呕(gag)”效应最小化,因为大的乳糖颗粒由于其尺寸可能影响喉部和上呼吸道。

[0204] 在一些实施方案中,经由本文所提供的方法递送的颗粒组合物包括呈现出、限定或包括空隙、孔、缺陷、中空、空间、间隙空间、孔隙、穿孔或孔洞的结构基质。在一种实施方案中,颗粒组合物以“干燥”状态被提供。也就是说,颗粒组合物具有允许粉末在环境温度储存期间保持化学上和物理上稳定的并且容易地可分散的水分含量。因此,微粒的水分含量通常小于按重量计6%,并且例如小于按重量计3%。在一些实施方案中,水分含量低至按重量计1%。水分含量至少部分地由制剂规定,并且通过所采用的工艺条件例如入口温度、进料浓度、泵送速率以及发泡剂类型、浓度和后续干燥(post drying)来控制。

[0205] 结合水的减少可以导致基于磷脂的粉末的分散性和流动性的改善,这导致用于粉末状的肺表面活性剂或包含分散在磷脂中的活性剂的颗粒组合物的高度有效的递送的潜力。

[0206] 在一种实施方案中,经由本文所提供的方法施用的组合物是包含式(I)或式(II)的化合物、磷脂和多价阳离子的颗粒组合物。特别地,本发明的组合物可以在含有磷脂的可分散颗粒组合物中采用多价阳离子用于向呼吸道进行肺部施用,以用于经由雾化的局部疗法或全身性疗法。

[0207] 不希望受理论所束缚,认为呈吸湿性盐诸如氯化钙形式的多价阳离子的使用稳定了倾向于水分诱导的稳定化的干粉。不希望受理论所束缚,认为这样的阳离子嵌入磷脂膜,从而与两性离子头基(zwitterionic headgroup)的带负电荷的部分直接地相互作用。此相互作用的结果是头基区域增加的脱水和酰基链填料(acyl-chain packing)的缩合,所有这些都导致磷脂的增强的热力学稳定性。在美国专利号7,442,388中提供了这样的干粉组合物的其他益处,该美国专利的公开内容出于所有目的以其整体并入本文。

[0208] 在一种实施方案中,用于本发明的多价阳离子是二价阳离子。在另外的实施方案中,二价阳离子是钙、镁、锌或铁。在一种实施方案中,存在多价阳离子,以增加磷脂的 $T_m$ ,使得颗粒组合物呈现出比其储存温度 $T_s$ 大至少 $20^\circ\text{C}$ 的 $T_m$ 。在一种实施方案中,多价阳离子与磷脂的摩尔比率为0.05,例如从约0.05至约2.0或从约0.25至约1.0。在一种实施方案中,多价阳离子与磷脂的摩尔比率为约0.50。在一种实施方案中,多价阳离子是钙,并且作为氯化钙被提供。

[0209] 根据一种实施方案,磷脂是饱和的磷脂。在另外的实施方案中,饱和的磷脂是饱和的磷脂酰胆碱。可以采用的酰基链长度在从约 $C_{16}$ 至 $C_{22}$ 的范围内。例如,在一种实施方案中,采用16:0或18:0的酰基链长度(即,棕榈酰基和硬脂酰基)。在一个磷脂实施方案中,提供天然的或合成的肺表面活性剂作为磷脂组分。在该实施方案中,磷脂可以构成肺表面活性剂的多达90%w/w至99.9%w/w。根据本发明的该方面的合适的磷脂包括天然的或合成的肺表面活性剂,诸如以商标ExoSurf、InfaSurf® (Ony, Inc.)、Survanta、CuroSurf和ALEC的商业

上可获得的肺表面活性剂。

[0210] 在一种实施方案中,磷脂-糖肽颗粒的 $T_m$ 通过改变组合中多价阳离子的量来操纵。

[0211] 来自天然来源和合成来源两者的磷脂与通过本文所提供的方法施用的组合物是相容的,并且可以以不同的浓度使用以形成结构基质。通常,相容的磷脂包括具有大于约40℃的凝胶到液晶相转变温度的磷脂。在一种实施方案中,所并入的磷脂是相对长链(即, $C_{16}$ - $C_{22}$ )饱和的脂质,并且在另外的实施方案中包括饱和的磷脂。在甚至另外的实施方案中,饱和的磷脂是饱和的磷脂酰胆碱。在甚至另外的实施方案中,饱和的磷脂酰胆碱具有16:0或18:0的酰基链长度(棕榈酰基或硬脂酰基)。可用于所公开的稳定化制品的示例性磷脂包括磷酸甘油酯,诸如二棕榈酰磷脂酰胆碱(DPPC)、二硬脂酰磷脂酰胆碱(DSPC)、二花生酰基磷脂酰胆碱(diarachidoylphosphatidylcholine)、二山嵛酰磷脂酰胆碱(dibehenoylphosphatidylcholine)、二磷脂酰甘油、短链磷脂酰胆碱、长链饱和的磷脂酰乙醇胺、长链饱和的磷脂酰丝氨酸、长链饱和的磷脂酰甘油、长链饱和的磷脂酰肌醇。

[0212] 除了磷脂之外,助表面活性剂或表面活性剂的组合可以在经由本文所提供的方法递送的组合物中使用,表面活性剂的组合包括在液相中的一种或更多种和与颗粒组合物缔合的一种或更多种的使用。“与...缔合或包括...”意指颗粒组合物可以并入、吸附、吸收、涂覆有表面活性剂或由表面活性剂形成。表面活性剂包括氟化的化合物和非氟化的化合物,并且可以包括饱和的脂质和不饱和的脂质、非离子型洗涤剂、非离子型嵌段共聚物、离子型表面活性剂及其组合。在包括稳定化分散体的一种实施方案中,非氟化的表面活性剂相对地不溶于悬浮介质中。

[0213] 在本文所提供的组合物中适合作为助表面活性剂的相容的非离子型洗涤剂包括脱水山梨糖醇酯,包括脱水山梨糖醇三油酸酯(Span<sup>TM</sup>85)、脱水山梨糖醇倍半油酸酯、脱水山梨糖醇单油酸酯、脱水山梨糖醇单月桂酸酯;聚氧乙烯(20)(Brij®S20);脱水山梨糖醇单月桂酸酯和聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇单油酸酯;油基聚氧乙烯(2)醚、硬脂基聚氧乙烯(2)醚、月桂基聚氧乙烯(4)醚;甘油酯;以及蔗糖酯。嵌段共聚物包括聚氧乙烯和聚氧丙烯的二嵌段共聚物和三嵌段共聚物,包括泊洛沙姆188(Pluronic®F-68)、泊洛沙姆407(Pluronic®F-127)和泊洛沙姆338。也可以使用离子型表面活性剂,诸如磺基琥珀酸钠和脂肪酸皂。

[0214] 磷脂-糖肽颗粒组合物可以包括另外的脂质,诸如糖脂、神经节苷脂GM1、鞘磷脂、磷脂酸、心磷脂;具有聚合物链诸如聚乙二醇、甲壳质、透明质酸或聚乙烯吡咯烷酮的脂质;具有磺化的单糖、二糖和多糖的脂质;脂肪酸,诸如棕榈酸、硬脂酸和/或油酸;胆固醇、胆固醇酯和胆固醇半琥珀酸酯。

[0215] 除了磷脂和多价阳离子之外,经由本文所提供的方法递送的颗粒组合物还可以包括生物相容的并且在一些实施方案中生物可降解的聚合物、共聚物或共混物或它们的其他组合。在一种实施方案中,聚合物是聚丙交酯、聚丙交酯-乙交酯、环糊精、聚丙烯酸酯、甲基纤维素、羧甲基纤维素、聚乙烯醇、聚酸酐、聚内酰胺、聚乙烯吡咯烷酮、多糖(例如,右旋糖酐、淀粉、甲壳质、壳聚糖)、透明质酸、蛋白质(例如,白蛋白、胶原蛋白、明胶等)。

[0216] 除了上文提及的聚合物材料和表面活性剂之外,还可以将其他赋形剂添加至颗粒

组合物,例如,以改善颗粒刚性、产品收率、发射出的剂量和沉积量(emitted dose and deposition)、保存期和/或患者接受度。这样的任选的赋形剂包括但不限于:着色剂、掩味剂、缓冲剂、吸湿剂、抗氧化剂和化学稳定剂。其他赋形剂可以包括但不限于碳水化合物,包括单糖、二糖和多糖。例如单糖,诸如右旋糖(无水的和一水合物)、半乳糖、甘露醇、D-甘露糖、山梨糖醇、山梨糖及类似物;二糖,诸如乳糖、麦芽糖、蔗糖、海藻糖及类似物;三糖,诸如棉子糖及类似物;以及其他碳水化合物,诸如淀粉(羟乙基淀粉)、环糊精和麦芽糊精。碳水化合物和氨基酸的混合物被进一步保持在本发明的范围内。还可以进行包含无机酸及其盐(例如,氯化钠)、有机酸及其盐(例如,羧酸及其盐,诸如柠檬酸钠、抗坏血酸钠、葡萄糖酸镁、葡萄糖酸钠、氨丁三醇盐酸盐等)两者和缓冲剂。还可以采用盐和/或有机固体,诸如碳酸铵、乙酸铵、氯化铵或樟脑。

[0217] 根据一种实施方案,颗粒组合物可以以干粉的形式或以包含非水相的稳定的分散体的形式使用。本发明的分散体或粉末可以与定量吸入器(MDI)、干粉吸入器(DPI)、喷雾器或雾化器结合使用,以提供肺部递送。

[0218] 虽然若干种程序通常与制备本文所描述的某些干粉组合物是相容的,但是喷雾干燥是特别有用的方法。如熟知的,喷雾干燥是将液体进料转化为干燥的颗粒形式的一步工艺。关于药物应用,将理解的是,喷雾干燥已经被用于提供粉末状材料以用于包括吸入的各种施用途径。参见,例如,M.Sacchetti和M.M.Van Oort于:Inhalation Aerosols:Physical and Biological Basis for Therapy,A.J.Hickey,编著Marcel Dekkar,New York,1996,其出于所有目的通过引用以其整体并入本文。一般来说,喷雾干燥由以下组成:将高度分散的液体和足够体积的热空气聚集在一起以产生液滴的蒸发和干燥。待喷雾干燥的制品或进料(或原料)可以是任何溶液、悬浮液、浆料、胶体分散体或可以使用所选择的喷雾干燥设备雾化的糊剂。在一种实施方案中,原料包括胶体体系,诸如乳液、反相乳液、微乳液、多重乳液、颗粒分散体或浆料。典型地,将进料喷雾到温暖过滤的空气的气流中,该气流蒸发溶剂并且将干燥的产物传送至收集器。用过的空气然后被溶剂耗尽。

[0219] 还将理解的是,喷雾干燥器,并且特别是它们的喷雾器,可以被修改或定制用于专门的应用,例如使用双喷嘴技术同时喷雾两种溶液。更具体地,油包水型乳液可以从一个喷嘴雾化,并且包含抗粘附剂诸如甘露醇的溶液可以从第二喷嘴共雾化。在一种实施方案中,可能合意的是使用高压液相色谱(HPLC)泵推动进料溶液通过定制设计的喷嘴。适合于制备本发明的干粉的喷雾干燥方法和系统的实例被公开于美国专利第6,077,543号、第6,051,256号、第6,001,336号、第5,985,248号和第5,976,574号中,这些专利中的每一个出于所有目的通过引用以其整体并入。

[0220] 虽然所得到的喷雾干燥的粉末状颗粒典型地是在形状上近似球形的,在尺寸上几乎均匀的,并且通常是中空的,但是取决于所并入的式(I)或式(II)的糖肽和喷雾干燥条件,在形状上可能存在一定程度的不规则性。在一种实施方案中,充气剂(或发泡剂)在喷雾干燥的粉末生产中被使用,例如,如在出于所有目的通过引用以其整体并入本文的W0 99/16419中所公开的。此外,乳液可以与充气剂一起作为分散相或连续相被包括。充气剂可以用表面活性剂溶液使用例如商业上可获得的微流化器在约5000PSI至15,000PSI的压力被分散。该工艺形成乳液,并且在一些实施方案中,形成由所并入的表面活性剂稳定化的乳液,并且可以包括分散在水性连续相中的水不混溶的发泡剂的亚微米小滴。在一种实施方

案中,发泡剂是氟化的化合物(例如,全氟己烷、全氟辛基溴化物、全氟辛基乙烷、全氟萘烷、全氟丁基乙烷),其在喷雾干燥工艺期间蒸发,留下大致中空的、多孔的空气动力学轻的微粒。其他合适的液体发泡剂包括非氟化油、氯仿、氟利昂、乙酸乙酯、醇和烃。氮气气体和二氧化碳气体也被预期为合适的发泡剂。在一种实施方案中,全氟辛基乙烷是发泡剂。

[0221] 无论选择什么组分,在一种实施方案中,颗粒生产的第一步包括原料制备。将所选择的糖肽溶解在溶剂例如水、二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基亚砷(DMSO)、乙腈、乙醇、甲醇或其组合中,以产生浓缩的溶液。多价阳离子可以被添加至糖肽溶液,或者可以被添加至磷脂乳液,如下文所讨论的。糖肽也可以被直接地分散在乳液中,特别是在水不溶性剂的情况下。可选择地,糖肽以固体颗粒分散体的形式被并入。所使用的糖肽的浓度取决于最终粉末中所需的糖肽的量和所采用的递送装置的性能(例如,MDI或DPI的细颗粒剂量)。根据需要,助表面活性剂诸如泊洛沙姆188或span 80可以被分散到该附加溶液中。此外,还可以添加赋形剂,诸如糖和淀粉。

[0222] 在一种实施方案中,含多价阳离子的水包油型乳液然后在单独的容器中形成。在一种实施方案中,所采用的油是用磷脂乳化的碳氟化合物(例如,全氟辛基溴化物、全氟辛基乙烷、全氟萘烷)。例如,多价阳离子和磷脂可以在热的蒸馏水中(例如,60°C)使用合适的高剪切机械混合器(例如,Ultra-Turrax型号T-25混合器)以8000rpm被均质化持续2分钟至5分钟。在一种实施方案中,在混合的同时将5g至25g的碳氟化合物逐滴地添加至分散的表面活性剂溶液。然后,所得到的在水乳液中的含多价阳离子的全氟化碳使用高压均化器加工,以减小颗粒尺寸。在一种实施方案中,乳液以12,000PSI至18,000PSI、5次离散的经过被加工,并且保持在50°C至80°C。

[0223] 然后,糖肽溶液(或悬浮液)和全氟化碳乳液被组合并且进料到喷雾干燥器中。在一种实施方案中,两种制品是可混溶的。虽然出于本讨论的目的糖肽被单独地溶解,但是将理解的是,在其他实施方案中,糖肽可以被直接地溶解(或分散)在乳液中。在这样的情况下,糖肽乳液被简单地喷雾干燥,而不将单独的糖肽制品组合。

[0224] 操作条件诸如入口温度和出口温度、进料速率、雾化压力、干燥空气的流量以及喷嘴配置可以根据制造商的指南被调节,以便产生所得到的干燥颗粒的期望的颗粒尺寸和产品收率(production yield)。适当的设备和加工条件的选择完全在技术人员的范围内。在一种实施方案中,颗粒组合物包括中空的、多孔的喷雾干燥的微米颗粒或纳米颗粒。

[0225] 连同喷雾干燥一起,可以通过冻干来形成可用于本发明的颗粒组合物。本领域技术人员将理解,冻干是冷冻干燥过程,其中水在其被冷冻之后从组合物中升华。用于提供冻干的颗粒的方法是本领域技术人员已知的。包含细泡沫样结构的冻干的块状物可以使用本领域已知的技术微粉化。

[0226] 除了上文提及的技术之外,本文所提供的糖肽颗粒组合物或糖肽颗粒可以使用这样的方法形成,在该方法中,在减压下将包含成壁剂(wall forming agent)的进料溶液(乳液或水溶液)迅速地添加至加热的油(例如,全氟溴烷或其他高沸点FC)的储器。进料溶液的水和挥发性溶剂迅速地沸腾并且被蒸发。在一种实施方案中,成壁剂在加热的油中是不溶性的。所得到的颗粒然后可以使用过滤技术从加热的油中被分离,并且然后在真空下干燥。

[0227] 在另一种实施方案中,本发明的颗粒组合物还可以使用双乳液方法形成。在双乳液方法中,药剂首先通过声处理或均质化被分散在溶解于有机溶剂(例如,二氯甲烷、乙酸

乙酯)中的聚合物中。然后,该初级乳液通过在包含乳化剂诸如聚乙烯醇的连续水相中形成多重乳液被稳定化。然后,使用常规技术和设备的蒸发或提取除去有机溶剂。在将所得到的颗粒与适当的悬浮介质组合之前,将该所得到的颗粒洗涤、过滤和干燥。

[0228] 为了最大化分散性、分散稳定性并且优化施用后的分布,在一种实施方案中,颗粒组合物的平均几何颗粒尺寸是从约0.5-50 $\mu\text{m}$ ,例如从约0.5 $\mu\text{m}$ 至约10 $\mu\text{m}$ 或从约0.5 $\mu\text{m}$ 至约5 $\mu\text{m}$ 。在一种实施方案中,颗粒组合物的平均几何颗粒尺寸(或直径)小于20 $\mu\text{m}$ 或小于10 $\mu\text{m}$ 。在另外的实施方案中,平均几何直径 $\leq$ 约7 $\mu\text{m}$ 或 $\leq$ 5 $\mu\text{m}$ 。在甚至另外的实施方案中,平均几何直径 $\leq$ 约2.5 $\mu\text{m}$ 。在一种实施方案中,颗粒组合物包括在直径上从约0.1 $\mu\text{m}$ 至约10 $\mu\text{m}$ 、例如从约0.5 $\mu\text{m}$ 至约5 $\mu\text{m}$ 的干燥的、中空的、多孔的球形壳的粉末,该粉末具有约0.1 $\mu\text{m}$ 至约0.5 $\mu\text{m}$ 的壳厚度。

[0229] 除了式(I)的糖肽、式(II)的糖肽或其药学上可接受的盐之外,一种或更多种另外的抗感染药可以以相同的组合物或不同的组合物被包括在施用至有相应需要的患者的组合物中。另外的抗感染药包括另外的糖肽,例如本文中所描述的糖肽中的一种。其他另外的抗感染药包括但不限于氨基糖苷类(例如,地贝卡星(dibekacin)、K-4619、西索米星(sisomicin)、阿米卡星、达替米星(dactimicin)、异帕米星、罗得链霉素(rhodestreptomycin)、安普霉素(apramycin)、依替米星、KA-5685、山梨菌素(sorbistin)、阿巴卡星(arbekacin)、弗氏菌丝素(framycetin)、卡那霉素、大观霉素、阿司米星(astromicin)、庆大霉素、新霉素、sporaricin、卡那霉素B(bekanamycin)、H107、奈替米星、链霉素、boholmycin、潮霉素(hygromycin)、巴龙霉素、妥布霉素、brulamycin、潮霉素B(hygromycin B)、plazomicin、威大霉素(verdamycin)、卷曲霉素、inosamycin、核糖霉素、威替米星(vertilmicin))、四环素类(例如,金霉素、土霉素、美他环素(methacycline)、多西环素、米诺环素)、磺酰胺类(例如,磺胺、磺胺嘧啶、磺胺甲噁唑(sulfamethoxazole)、磺胺异噁唑(sulfamethoxazole)、磺胺醋酰(sulfacetamide))、对氨基苯甲酸、二氨基嘧啶类(例如,甲氧苄啶)、喹诺酮类(例如,萘啶酸(nalidixic acid)、西诺沙星(cinoxacin)、环丙沙星和诺氟沙星)、青霉素类(例如,青霉素G、青霉素V、氨苄青霉素、阿莫西林、巴氨西林、羧苄青霉素、卡茛西林(carbenicillin indanyl)、替卡西林、阿洛西林、美洛西林、哌拉西林)、青霉素酶耐受性青霉素(例如,甲氧西林、苯唑西林、氯唑西林、双氯西林、萘夫西林)、第一代头孢菌素类(例如,头孢羟氨苄(cefadroxil)、头孢氨苄(cephalexin)、头孢拉定、头孢噻唑(cephalothin)、头孢匹林(cephapirin)、头孢唑林)、第二代头孢菌素类(例如,头孢克洛、头孢孟多、头孢尼西、头孢西丁、头孢替坦(cefotetan)、头孢呋辛、头孢呋辛酯(cefuroxime axetil);头孢美唑、头孢丙烯、氯碳头孢(loracarbef)、头孢雷特(ceforanide))、第三代头孢菌素类(例如,头孢吡肟、头孢哌酮、头孢噻肟、头孢唑肟、头孢曲松、头孢他啶、头孢克肟、头孢泊肟、头孢布烯(ceftibuten))、其他 $\beta$ -内酰胺类(例如,亚胺培南、美罗培南、氨曲南、克拉维酸、舒巴坦、他唑巴坦及类似物)、 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂(例如,克拉维酸)、氯霉素(chloramphenicol)、大环内酯类(例如,红霉素、阿奇霉素、克拉霉素)、林可霉素、克林霉素、大观霉素(spectinomycin)、多粘菌素B、多粘菌素类(例如,多粘菌素A、多粘菌素B、多粘菌素C、多粘菌素D、多粘菌素E1(粘菌素A)或多粘菌素E2、粘菌素B或粘菌素C)粘菌素、万古霉素、替拉万星、杆菌肽、异烟肼、利福平、乙胺丁醇、乙硫异烟胺(ethionamide)、氨基水杨酸(aminosalicylic acid)、环丝氨酸、卷曲霉素、砒类(例如,氨

苯砒、阿地砒钠及类似物)、氯法齐明、沙利度胺。

[0230] 在一种实施方案中,式(I)或式(II)的化合物或者式(I)或式(II)的药学上可接受的盐与氨基糖苷组合施用。在另外的实施方案中,所述化合物是式(I)或式(II)的化合物,其中R<sup>1</sup>是-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>。在另外的实施方案中,氨基糖苷是地贝卡星、K-4619、西索米星、阿米卡星、达替米星、异帕米星、罗得链霉素、安普霉素、依替米星、KA-5685、山梨菌素、阿巴卡星、弗氏菌丝素、卡那霉素、大观霉素、阿司米星、庆大霉素、新霉素、sporaricin、卡那霉素B、H107、奈替米星、链霉素、boholmycin、潮霉素、巴龙霉素、妥布霉素、brulamycin、潮霉素B、plazomicin、威大霉素、卷曲霉素、inosamycin、核糖霉素或威替米星。在另外的实施方案中,氨基糖苷是阿米卡星或庆大霉素。在另外的实施方案中,氨基糖苷是庆大霉素。

[0231] 提供了用于治疗细菌感染,例如由革兰氏阳性微生物引起的细菌感染的方法。不希望受特定理论所束缚,据信,被缀合至本文所提供的糖肽的R<sup>1</sup>基团有利于糖肽在感染部位处的细胞摄取,例如巨噬细胞摄取。

[0232] 在一种实施方案中,感染是革兰氏阳性球菌感染,例如葡萄球菌感染、肠球菌感染或链球菌感染。在一种实施方案中,肺炎链球菌在已经被诊断为患有社区获得性肺炎或化脓性脑膜炎的患者中被治疗。在一种实施方案中,肠球菌感染在已经被诊断为患有导尿管相关的感染的患者中被治疗。在一种实施方案中,葡萄球菌感染例如金黄色葡萄球菌在已经被诊断为患有机械通气相关的肺炎的患者中被治疗。

[0233] 在过去的几十年中,已经存在革兰氏阳性球菌对用于治疗感染的抗细菌剂的易感性的降低。参见,例如,出于所有目的通过引用以其整体并入本文的Alvarez-Lerma等人(2006) *Drugs* 66, 第751-768页。因此,在一个方面中,本发明通过以下解决该需求:在用于治疗有相应需要的患者的对不同抗细菌剂耐受的革兰氏阳性球菌感染的方法中提供包含有效量的式(I)、式(II)的化合物或其药学上可接受的盐的组合物。例如,在一种实施方案中,革兰氏阳性球菌感染是青霉素耐受性细菌感染或万古霉素耐受性细菌感染。在另外的实施方案中,耐受性细菌感染是甲氧西林耐受性葡萄球菌感染,例如甲氧西林耐受性金黄色葡萄球菌感染或甲氧西林耐受性表皮葡萄球菌感染。在另一种实施方案中,耐受性细菌感染是苯唑西林耐受性葡萄球菌(例如,金黄色葡萄球菌)感染、万古霉素耐受性肠球菌感染或青霉素耐受性链球菌(例如,肺炎链球菌)感染。在又另一种实施方案中,革兰氏阳性球菌感染是万古霉素耐受性肠球菌(VRE)感染、甲氧西林耐受性金黄色葡萄球菌(MRSA)感染、甲氧西林耐受性表皮葡萄球菌(MRSE)感染、还对替考拉宁耐受的万古霉素耐受性屎肠球菌(VRE Fm Van A)感染、对替考拉宁敏感的万古霉素耐受性屎肠球菌(VRE Fm Van B)感染、还对替考拉宁耐受的万古霉素耐受性粪肠球菌(VRE Fs Van A)感染、对替考拉宁敏感的万古霉素耐受性粪肠球菌(VRE Fs Van B)感染、或青霉素耐受性肺炎链球菌(PSRP)感染。

[0234] 根据一种实施方案,提供了治疗由革兰氏阳性细菌引起的感染的方法,所述革兰氏阳性细菌包括但不限于葡萄球菌属、链球菌属、肠球菌属、芽孢杆菌(*Bacillus*)属、棒状杆菌(*Corynebacterium*)属、诺卡氏菌(*Nocardia*)属、梭菌(*Clostridium*)属和李斯特氏菌(*Listeria*)属。在一种实施方案中,所述感染是由革兰氏阳性球菌细菌引起的。在另外的实施方案中,感染是肺部感染。在另一种实施方案中,感染是艰难梭菌(*Clostridium difficile*)感染。

[0235] 在甚至另一种实施方案中,细菌感染是痤疮丙酸杆菌(*Propionibacterium*

acnes) (皮肤痤疮)、迟缓埃格特菌 (*Eggerthella lenta*) (菌血症) 或厌氧消化链球菌 (*Peptostreptococcus anaerobius*) (妇科感染)。在另外的实施方案中,施用至有相应需要的患者的组合物包含式(I)或式(II)的化合物,其中 $R^1$ 是 $-(CH_2)_2-NH-(CH_2)_9-CH_3$ ,并且X是O。

[0236] 葡萄球菌是定殖于皮肤和粘膜的革兰氏阳性非能动细菌 (non-motile bacteria)。葡萄球菌是球形的,并且以类似葡萄的微观簇 (microscopic cluster) 出现。葡萄球菌的自然生活环境是鼻子;它可以在50%的正常个体中被分离。20%的人是皮肤携带者,并且10%的人在其肠中携带葡萄球菌。用本文所提供的方法和组合物可治疗的葡萄球菌感染的实例包括金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、耳葡萄球菌 (*S. auricularis*)、肉葡萄球菌 (*S. carnosus*)、溶血性葡萄球菌 (*S. haemolyticus*)、猪葡萄球菌 (*S. hyicus*)、中间型葡萄球菌 (*S. intermedius*)、路邓葡萄球菌 (*S. lugdunensis*)、腐生葡萄球菌 (*S. saprophyticus*)、松鼠葡萄球菌 (*S. sciuri*)、模拟葡萄球菌 (*S. simulans*) 和沃氏葡萄球菌 (*S. warneri*)。


[0237] 虽然已经存在约20种所报告的葡萄球菌物种,但是已知仅金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌在它们与人类的相互作用中是重要的。

[0238] 在一种实施方案中,葡萄球菌属物种对青霉素诸如甲氧西林是耐受的。在另外的实施方案中,葡萄球菌属物种是甲氧西林耐受性金黄色葡萄球菌 (MRSA) 或甲氧西林耐受性表皮葡萄球菌 (MRSE)。在另一种实施方案中,葡萄球菌感染是甲氧西林敏感性金黄色葡萄球菌 (MSSA) 感染、万古霉素中敏金黄色葡萄球菌 (VISA) 感染或万古霉素耐受性金黄色葡萄球菌 (VRSA) 感染。

[0239] 金黄色葡萄球菌主要地定殖于鼻道 (nasal passage),但其经常可以在包括皮肤、口腔和胃肠道的大多数解剖区域 (anatomical locale) 中被发现。在一种实施方案中,金黄色葡萄球菌感染用本文所提供的方法和/或组合物中的一种来治疗。在另外的实施方案中,金黄色葡萄球菌感染是甲氧西林耐受性金黄色葡萄球菌 (MRSA) 感染。在另一种实施方案中,金黄色葡萄球菌感染是万古霉素中敏金黄色葡萄球菌 (VISA) 感染或万古霉素耐受性金黄色葡萄球菌 (VRSA) 感染。

[0240] 金黄色葡萄球菌感染可以是健康护理相关的,即在医院或其他健康护理环境中获得的或社区获得的。

[0241] 在一种实施方案中,用本文所提供的方法和/或组合物中的一种治疗的葡萄球菌感染引起心内膜炎或败血症 (脓毒症)。因此,在一种实施方案中,需要用本文所提供的方法和/或组合物中的一种治疗的患者是心内膜炎患者。在一种实施方案中,患者是败血症 (脓毒症) 患者。

[0242] 在一种实施方案中,细菌感染是红霉素耐受性的 ( $erm^R$ )、万古霉素中敏金黄色葡萄球菌 (VISA)、异质性万古霉素中敏金黄色葡萄球菌 (hVISA)、表皮葡萄球菌凝固酶阴性葡萄球菌 (CoNS)、青霉素中敏肺炎链球菌 (PISP) 或青霉素耐受性肺炎链球菌 (PRSP)。在甚至另外的实施方案中,施用包括经由吸入施用。在甚至另外的实施方案中,式(I)或式(II)的化合物是其中 $R^1$ 是 $-(CH_2)_2-NH-(CH_2)_9-CH_3$ 或  $\text{-(CH}_2\text{)-}$  $-Cl$ 的化合物。

[0243] 链球菌是革兰氏阳性、非能动的球菌,其在一个平面中分裂,产生细胞的链。主要病原体包括酿脓链球菌 (*S. pyogenes*) 和肺炎链球菌,但其他物种可以是机会性的。酿脓链球

菌是细菌性咽炎和扁桃体炎的主要原因。它还可以产生鼻窦炎、耳炎、关节炎和骨感染。一些菌株更喜欢皮肤,产生浅表(脓疱病)感染或深层(蜂窝组织炎)感染。

[0244] 肺炎链球菌是成年人中细菌性肺炎的主要原因,并且在一种实施方案中,由肺炎链球菌引起的感染经由本文所提供的方法和/或组合物中的一种来治疗。它的毒力由其荚膜决定。由链球菌产生的毒素包括:链球菌溶血素(S&O)、NAD酶、透明质酸酶、链激酶、DNA酶、红疹毒素(其通过对血管产生损伤而引起猩红热皮疹(scarlet fever rash);要求细菌细胞被编码毒素的噬菌体溶源化)。用本文所提供的组合物和方法可治疗的链球菌感染的实例包括无乳链球菌(*S.agalactiae*)、咽峡炎链球菌(*S.anginosus*)、牛链球菌(*S.bovis*)、犬链球菌(*S.canis*)、星座链球菌(*S.constellatus*)、停乳链球菌(*S.dysgalactiae*)、马链球菌(*S.equi*)、马肠链球菌(*S.equinus*)、*S.Mae*、中间型链球菌(*S.intermedius*)、缓症链球菌(*S.mitis*)、变形链球菌(*S.mutans*)、口腔链球菌(*S.oralis*)、副血链球菌(*S.parasanguinis*)、*S.peroris*、肺炎链球菌、酿脓链球菌、鼠链球菌(*S.ratti*)、唾液链球菌(*S.salivarius*)、唾液链球菌嗜热亚种(*S.salivarius ssp.thermophilics*)、血链球菌(*S.sanguinis*)、远缘链球菌(*S.sobrinus*)、猪链球菌(*S.suis*)、*S.uberis*、前庭链球菌(*S.vestibularis*)、草绿色链球菌(*S.viridans*)和兽疫链球菌(*S.zooepidemicus*)。

[0245] 肠球菌属由革兰氏阳性、兼性厌氧生物体组成,该生物体在形状上是卵形的,并且以短链、成对地或作为单细胞出现在涂片上。肠球菌是对抗微生物剂越来越耐受的人类病原体。用本文所提供的方法和组合物可治疗的肠球菌的实例是鸟肠球菌(*E.avium*)、耐久肠球菌(*E.durans*)、粪肠球菌、屎肠球菌、鸡肠球菌(*E.gallinarum*)和孤立肠球菌(*E.solitarius*)。

[0246] 在本文所提供的方法的一种实施方案中,治疗有相应需要的患者的粪肠球菌(*E.faecalis*)感染。在另外的实施方案中,感染是肺部感染。在另一种实施方案中,治疗有相应需要的患者的屎肠球菌(*E.faecium*)感染。在另外的实施方案中,感染是肺部感染。在一种实施方案中,治疗有相应需要的患者的对万古霉素耐受性或敏感性的肠球菌感染或者对青霉素耐受性或敏感性的肠球菌感染。在另外的实施方案中,感染是粪肠球菌感染或屎肠球菌感染。

[0247] 芽孢杆菌属的细菌是需氧的、形成内生孢子的革兰氏阳性杆菌,并且由这样的细菌引起的感染是经由本文所提供的方法和组合物可治疗的。芽孢杆菌属物种可以在土壤、空气和水中找到,在那里它们参与一系列化学转变。在一种实施方案中,在本文中提供了用糖肽组合物治疗炭疽芽孢杆菌(*Bacillus anthracis*)(*B.anthraxis*)感染的方法。引起炭疽的感染的炭疽芽孢杆菌经由与受感染的食草动物直接接触获得或经由它们的产品间接地获得。临床形式包括由于处理受感染的材料的皮肤炭疽、由于食用受感染的肉的肠炭疽、以及由于吸入负载孢子的粉尘的肺部炭疽。糖肽的施用途径将取决于患者如何获得炭疽芽孢杆菌感染而变化。例如,在一种实施方案中,在肺部炭疽的情况下,患者经由干粉吸入器(DPI)、雾化器或定量吸入器(MDI)来治疗。

[0248] 若干种其他芽孢杆菌属物种,特别是蜡状芽孢杆菌(*B.cereus*)、枯草芽孢杆菌(*B.Subtilis*)和地衣芽孢杆菌(*B.licheniformis*),周期性地与菌血症/败血症、心内膜炎、脑膜炎以及伤口、耳朵、眼睛、呼吸道、泌尿道和胃肠道的感染相关,并且因此用本文所提供的方法和组合物是可治疗的。用本文所提供的方法和组合物可治疗其感染的病原性芽孢杆

菌属物种的实例包括但不限于炭疽芽孢杆菌、蜡状芽孢杆菌和凝结芽孢杆菌 (*B.coagulans*)。

[0249] 棒状杆菌是小的、通常非能动的、革兰氏阳性的、不形成孢子的多形性杆菌 (*pleomorphic bacilli*), 并且由这些细菌引起的感染经由本文所提供的方法是可治疗的。白喉棒状杆菌 (*Corynebacterium diphtheria*) 是白喉 (主要影响儿童的上呼吸道疾病) 的病原体 (*etiological agent*), 并且经由本文所提供的方法是可治疗的。用本文所提供的方法和组合物可治疗的其他棒状杆菌属物种的实例包括白喉棒状杆菌、假结核棒状杆菌 (*Corynebacterium pseudotuberculosis*)、微小棒状杆菌 (*Corynebacterium tenuis*)、纹带棒状杆菌 (*Corynebacterium striatum*) 和极小棒状杆菌 (*Corynebacterium minutissimum*)。

[0250] 诺卡氏菌属的细菌是以类似真菌菌丝的分支链缓慢生长的革兰氏阳性的、部分地耐酸的杆菌。三种物种引起几乎所有的人类感染: 星状诺卡氏菌 (*N.asteroides*)、巴西诺卡氏菌 (*N.brasiliensis*) 和豚鼠诺卡氏菌 (*N.caviae*), 并且患有这样的感染的患者可以用本文所提供的组合物和方法来治疗。感染通过吸入来自环境来源 (土壤或有机材料) 的空气传播的杆菌产生。用本文所提供的方法可治疗的其他诺卡氏菌属物种包括: 产气群诺卡氏菌 (*N.aerocolonigenes*)、非洲诺卡氏菌 (*N.africana*)、阿根廷诺卡氏菌 (*N.argentinensis*)、星状诺卡氏菌、布莱克韦尔氏诺卡氏菌 (*N.blackwellii*)、巴西诺卡氏菌、短链诺卡氏菌 (*N.brevicatena*)、肉色诺卡氏菌 (*N.carnea*)、豚鼠诺卡氏菌、*N.cerradoensis*、珊瑚诺卡氏菌 (*N.corallina*)、圣乔治教堂诺卡氏菌 (*N.cyriacigeorgica*)、达松维尔拟诺卡氏菌 (*N.dassonvillei*)、*N.elegans*、鼻疽诺卡氏菌 (*N.farcinica*)、*N.nigiitansis*、新诺卡氏菌 (*N.nova*)、不透明诺卡氏菌 (*N.opaca*)、豚鼠耳炎诺卡氏菌 (*N.otitidis-cavarium*)、寡食诺卡氏菌 (*N.paucivorans*)、假巴西诺卡氏菌 (*N.pseudobrasiliensis*)、红色诺卡氏菌 (*N.rubra*)、南非诺卡氏菌 (*N.transvalensis*)、均匀诺卡氏菌 (*N.uniformis*)、越桔诺卡氏菌 (*N.vaccinii*) 和 *N.veterana*。

[0251] 梭菌是形成孢子的革兰氏阳性厌氧菌, 并且由这样的细菌引起的感染经由本文所提供的方法和组合物是可治疗的。在一种实施方案中, 本文所提供的方法中的一种被用于治疗破伤风的病原体破伤风梭菌 (*Clostridium tetani*) (*C.tetani*) 感染。在另一种实施方案中, 本文所提供的方法中的一种被用于治疗肉毒中毒的病原体肉毒梭菌 (*Clostridium botulinum*) (*C.botulinum*) 感染。在又另一种实施方案中, 本文所提供的方法中的一种被用于治疗产气荚膜梭菌 (*C.perfringens*) 感染, 产气荚膜梭菌是气性坏疽的病原体中的一种。用本发明的方法可治疗的其他梭菌属物种包括艰难梭菌 (*C.difficile*)、产气荚膜梭菌和/或索氏梭菌 (*C.sordellii*)。在一种实施方案中, 待治疗的感染是艰难梭菌感染。

[0252] 李斯特氏菌是单独地出现或形成短链的不形成孢子的、无分枝的革兰氏阳性杆菌。单核增生李斯特氏菌 (*Listeria monocytogenes*) (*L.monocytogenes*) 是李斯特氏菌病的致病原 (*causative agent*), 并且在一种实施方案中, 感染有单核增生李斯特氏菌的患者用本文所提供的方法和组合物中的一种来治疗。用本文所提供的方法和组合物可治疗的李斯特氏菌属物种的实例包括格氏李斯特氏菌 (*L.grayi*)、无害李斯特氏菌 (*L.innocua*)、伊氏利斯特氏菌 (*L.ivanovii*)、单核增生李斯特氏菌、斯氏李斯特氏菌 (*L.seeligeri*)、默氏李斯特氏菌 (*L.murrayi*) 和威氏李斯特氏菌 (*L.welshimeri*)。

[0253] 在一种实施方案中,细菌感染是呼吸道感染。在另外的实施方案中,感染是耐受性细菌感染,例如,上文所提供的感染中的一种。在一种实施方案中,通过本文所提供的方法可治疗的患者已经被诊断为患有社区获得性呼吸道感染,例如肺炎。在一种实施方案中,在肺炎患者中治疗的细菌感染是肺炎链球菌感染。在另一种实施方案中,在肺炎患者中治疗的细菌感染是肺炎支原体(*Mycoplasma pneumonia*)或军团菌属(*Legionella*)物种。在另一种实施方案中,肺炎患者中的细菌感染是青霉素耐受性的,例如青霉素耐受性肺炎链球菌。

[0254] 在一种实施方案中,细菌感染是医院获得性感染(HAI),或者是在另一个健康护理机构例如疗养院、康复机构、门诊诊所等中获得的。这样的感染也被称为院内感染(nosocomial infection)。在另外的实施方案中,感染是呼吸道感染或皮肤感染。在一种实施方案中,HAI是肺炎。在另外的实施方案中,肺炎是由金黄色葡萄球菌,例如MRSA引起的。

[0255] 在本文所提供的方法的实施方案中采用的吸入递送装置可以是雾化器、干粉吸入器(DPI)或定量吸入器(MDI)、或者本领域普通技术人员已知的任何其他合适的吸入递送装置。该装置可以包含单剂量的组合物并且用于递送单剂量的组合物,或者该装置可以包含多剂量的本发明的组合物并且用于递送多剂量的本发明的组合物。

[0256] 根据一种实施方案,干粉颗粒组合物经由定量吸入器(MDI)、干粉吸入器(DPI)、喷雾器、雾化器或液体剂量滴注(LDI)技术被递送至有相应需要的患者,以提供糖肽递送。关于吸入疗法,本领域技术人员将理解,在采用中空且多孔的微粒组合物的情况下,该组合物特别地适合于经由DPI递送。常规的DPI包括粉末状制剂和装置,其中预定剂量的药剂,单独地或与乳糖载体颗粒共混,作为用于吸入的干粉的气雾剂被递送。

[0257] 药剂以这样的方式被配制,所述方式使得药剂容易地分散成具有在 $0.5\mu\text{m}$ 至 $20\mu\text{m}$ 之间,例如从 $0.5-5\mu\text{m}$ 的MMD的离散颗粒,并且还通过小于约 $10\mu\text{m}$ 质量中值空气动力学直径(MMAD)并且在一些实施方案中小于 $5.0\mu\text{m}$ 的气雾剂颗粒尺寸分布来表征。粉末的MMAD将特征性地在从约 $0.5-10\mu\text{m}$ 、从约 $0.5-5.0\mu\text{m}$ 或从约 $0.5-4.0\mu\text{m}$ 的范围内。

[0258] 粉末通过吸气或通过一些外部递送力诸如加压空气来致动。适合于施用本发明的颗粒组合物的DPI的实例被公开于美国专利第5,740,794号、第5,785,049号、第5,673,686号和第4,995,385号以及PCT申请第00/72904号、第00/21594号和第01/00263号中,其中每一个的公开内容出于所有目的通过引用以其整体并入。DPI制剂通常以单剂量单位诸如在上文提及的专利中所公开的单剂量单位包装,或者它们采用能够在将剂量手动转移到装置的情况下计量多剂量的储器系统。

[0259] 本文公开的组合物也可以经由雾化,诸如用定量吸入器(MDI)被施用至患者的鼻腔或肺部气道。呼吸激活的MDI还与本文所提供的方法是相容的。

[0260] 连同上文提及的实施方案一起,本文公开的组合物可以经由雾化器,例如在其公开内容在此通过引用以其整体并入的PCT WO 99/16420中所公开的雾化器被递送至需要其的患者,以便提供可以被施用至患者的肺部气道的气雾化药剂。雾化器类型吸入递送装置可以包含作为溶液或悬浮液的本发明的组合物,溶液通常是水溶液。例如,前列环素化合物或组合物可以被悬浮在盐水中并且被装载到吸入递送装置中。在产生用于吸入的组合物的雾化喷雾中,雾化器递送装置可以超声地、通过压缩空气、通过其他气体、电子地或机械地(例如,振动网或孔板)驱动。振动网雾化器产生细颗粒、低速气雾剂,并且以比常规的喷射式雾化器或超声雾化器快的速率雾化治疗性溶液和治疗性悬浮液。因此,与喷射式雾化器

或超声雾化器相比,治疗的持续时间可以用振动网雾化器来缩短。适合用于与本文所描述的方法一起使用的振动网格雾化器包括Philips Respironics I-Neb®、Omron MicroAir、Nektar Aeroneb®和ParieFlow®。

[0261] 雾化器在设计上可以是便携式的和手持式的,并且可以配备有自含式电单元。雾化器装置可以包括喷嘴,该喷嘴具有两个限定的孔隙尺寸的重合出口通道,通过重合出口通道可以加速液体配制。这产生两种流的撞击和制剂的雾化。雾化器可以使用机械致动器以迫使液体制剂通过限定的孔隙尺寸的多孔喷嘴,以产生用于吸入的制剂的气雾剂。在单剂量雾化器的设计中,可以采用包含单剂量的制剂的泡罩包装。

[0262] 在本发明中,雾化器可以被用于确保颗粒的尺寸设定对于颗粒在例如肺膜内的定位是最佳的。

[0263] 在雾化后,雾化组合物(nebulized composition)(也被称为“气雾化组合物(aerosolized composition)”)呈气雾化颗粒的形式。气雾化组合物可以通过气雾剂的颗粒尺寸,例如通过测量与气雾化组合物相关的“质量中值空气动力学直径”或“细颗粒级分”来表征。将“质量中值空气动力学直径”或“MMAD”关于水性气雾剂小滴的空气动力学分离归一化,并且通过撞击器测量值,例如安德森级联撞击器(Andersen Cascade Impactor)(ACI)或下一代撞击器(NGI)来确定。在一种实施方案中,气体流量对于ACI是每分钟28升,并且对于NGI是每分钟15升。

[0264] “几何标准偏差”或“GSD”是空气动力学颗粒尺寸分布的均分(spread)的量度。低GSD表征窄的小滴尺寸分布(均质地设定尺寸的小滴),这有利于将气雾剂靶向呼吸系统。在一种实施方案中,本文所提供的雾化组合物的平均小滴尺寸小于 $5\mu\text{m}$ 或约 $1\mu\text{m}$ 至约 $5\mu\text{m}$ ,并且具有在1.0至2.2、或约1.0至约2.2、或1.5至2.2、或约1.5至约2.2的范围内的GSD。

[0265] 如本文中所使用的“细颗粒级分”或“FPF”指的是如通过级联撞击测量的具有直径小于 $5\mu\text{m}$ 的颗粒尺寸的气雾剂的级分。FPF通常被表示为百分比。

[0266] 在一种实施方案中,雾化组合物的质量中值空气动力学直径(MMAD)是约 $1\mu\text{m}$ 至约 $5\mu\text{m}$ 、或约 $1\mu\text{m}$ 至约 $4\mu\text{m}$ 、或约 $1\mu\text{m}$ 至约 $3\mu\text{m}$ 、或约 $1\mu\text{m}$ 至约 $2\mu\text{m}$ ,如通过安德森级联撞击器(ACI)或下一代撞击器(NGI)所测量的。在另一种实施方案中,雾化组合物的MMAD是约 $5\mu\text{m}$ 或更小、约 $4\mu\text{m}$ 或更小、约 $3\mu\text{m}$ 或更小、约 $2\mu\text{m}$ 或更小、或约 $1\mu\text{m}$ 或更小,如通过级联撞击例如通过ACI或NGI所测量的。

[0267] 在一种实施方案中,药物组合物的气雾剂的MMAD小于约 $4.9\mu\text{m}$ 、小于约 $4.5\mu\text{m}$ 、小于约 $4.3\mu\text{m}$ 、小于约 $4.2\mu\text{m}$ 、小于约 $4.1\mu\text{m}$ 、小于约 $4.0\mu\text{m}$ 或小于约 $3.5\mu\text{m}$ ,如通过级联撞击所测量的。

[0268] 在一种实施方案中,药物组合物的气雾剂的MMAD是约 $1.0\mu\text{m}$ 至约 $5.0\mu\text{m}$ 、约 $2.0\mu\text{m}$ 至约 $4.5\mu\text{m}$ 、约 $2.5\mu\text{m}$ 至约 $4.0\mu\text{m}$ 、约 $3.0\mu\text{m}$ 至约 $4.0\mu\text{m}$ 、或约 $3.5\mu\text{m}$ 至约 $4.5\mu\text{m}$ ,如通过级联撞击(例如,通过ACI或NGI)所测量的。

[0269] 在一种实施方案中,气雾化组合物的FPF大于或等于约50%,如通过ACI或NGI所测量的;大于或等于约60%,如通过ACI或NGI所测量的;或者大于或等于约70%,如通过ACI或NGI所测量的。在另一种实施方案中,气雾化组合物的FPF是约50%至约80%、或约50%至约70%或约50%至约60%,如通过NGI或ACI所测量的。

[0270] 在一种实施方案中,定量吸入器(MDI)被用作用于本发明的组合物的吸入递送装

置。在另外的实施方案中,前列环素化合物在装载到MDI之前被悬浮在推进剂(例如,氢氟烃)中。MDI的基本结构包括计量阀、致动器和容器。推进剂用于将制剂从装置中排出。组合物可以由悬浮在加压液体推进剂中的限定尺寸的颗粒组成,或者组合物可以在加压液体推进剂的溶液或悬浮液中。所使用的推进剂主要地是大气友好的氢氟烃(HFC)诸如134a和227。吸入系统的装置可以经由例如泡罩包装递送单剂量,或者其在设计上可以是多剂量。吸入系统的加压定量吸入器可以被呼吸致动以递送精确剂量的含脂质的制剂。为了确保给药的精确性,制剂的递送可以经由微处理器来编程,以在吸入循环中的某一点处发生。MDI可以是便携式的和手持式的。

[0271] 在一种实施方案中,干粉吸入器(DPI)被用作用于本发明的组合物的吸入递送装置。

[0272] 在一种实施方案中,DPI产生这样的颗粒,所述颗粒具有如通过NGI或ACI测量的在直径上从约 $1\mu\text{m}$ 至约 $10\mu\text{m}$ 、或约 $1\mu\text{m}$ 至约 $9\mu\text{m}$ 、或约 $1\mu\text{m}$ 至约 $8\mu\text{m}$ 、或约 $1\mu\text{m}$ 至约 $7\mu\text{m}$ 、或约 $1\mu\text{m}$ 至约 $6\mu\text{m}$ 、或约 $1\mu\text{m}$ 至约 $5\mu\text{m}$ 、或约 $1\mu\text{m}$ 至约 $4\mu\text{m}$ 、或约 $1\mu\text{m}$ 至约 $3\mu\text{m}$ 、或约 $1\mu\text{m}$ 至约 $2\mu\text{m}$ 的MMAD。在另一种实施方案中,DPI产生这样的颗粒,所述颗粒具有如通过NGI或ACI测量的从约 $1\mu\text{m}$ 至约 $10\mu\text{m}$ 、或约 $2\mu\text{m}$ 至约 $10\mu\text{m}$ 、或约 $3\mu\text{m}$ 至约 $10\mu\text{m}$ 、或约 $4\mu\text{m}$ 至约 $10\mu\text{m}$ 、或约 $5\mu\text{m}$ 至约 $10\mu\text{m}$ 、或约 $6\mu\text{m}$ 至约 $10\mu\text{m}$ 、或约 $7\mu\text{m}$ 至约 $10\mu\text{m}$ 、或约 $8\mu\text{m}$ 至约 $10\mu\text{m}$ 、或约 $9\mu\text{m}$ 至约 $10\mu\text{m}$ 的MMAD。

[0273] 在一种实施方案中,由DPI产生的颗粒的MMAD是约 $1\mu\text{m}$ 或更小、约 $9\mu\text{m}$ 或更小、约 $8\mu\text{m}$ 或更小、约 $7\mu\text{m}$ 或更小、 $6\mu\text{m}$ 或更小、 $5\mu\text{m}$ 或更小、约 $4\mu\text{m}$ 或更小、约 $3\mu\text{m}$ 或更小、约 $2\mu\text{m}$ 或更小、或者约 $1\mu\text{m}$ 或更小,如通过NGI或ACI所测量的。

[0274] 在一种实施方案中,每次施用包括来自DPI的1剂(股(puff))至5剂(股),例如1剂(1股)、2剂(2股)、3剂(3股)、4剂(4股)或5剂(5股)。在一种实施方案中,DPI是小的并且是由患者可运输的。

[0275] 在一种实施方案中,由DPI产生的颗粒的MMAD小于约 $9.9\mu\text{m}$ 、小于约 $9.5\mu\text{m}$ 、小于约 $9.3\mu\text{m}$ 、小于约 $9.2\mu\text{m}$ 、小于约 $9.1\mu\text{m}$ 、小于约 $9.0\mu\text{m}$ 、小于约 $8.5\mu\text{m}$ 、小于约 $8.3\mu\text{m}$ 、小于约 $8.2\mu\text{m}$ 、小于约 $8.1\mu\text{m}$ 、小于约 $8.0\mu\text{m}$ 、小于约 $7.5\mu\text{m}$ 、小于约 $7.3\mu\text{m}$ 、小于约 $7.2\mu\text{m}$ 、小于约 $7.1\mu\text{m}$ 、小于约 $7.0\mu\text{m}$ 、小于约 $6.5\mu\text{m}$ 、小于约 $6.3\mu\text{m}$ 、小于约 $6.2\mu\text{m}$ 、小于约 $6.1\mu\text{m}$ 、小于约 $6.0\mu\text{m}$ 、小于约 $5.5\mu\text{m}$ 、小于约 $5.3\mu\text{m}$ 、小于约 $5.2\mu\text{m}$ 、小于约 $5.1\mu\text{m}$ 、小于约 $5.0\mu\text{m}$ 、小于约 $4.5\mu\text{m}$ 、小于约 $4.3\mu\text{m}$ 、小于约 $4.2\mu\text{m}$ 、小于约 $4.1\mu\text{m}$ 、小于约 $4.0\mu\text{m}$ 或小于约 $3.5\mu\text{m}$ ,如通过NGI或ACI所测量的。

[0276] 在一种实施方案中,由DPI产生的颗粒的MMAD是约 $1.0\mu\text{m}$ 至约 $10.0\mu\text{m}$ 、约 $2.0\mu\text{m}$ 至约 $9.5\mu\text{m}$ 、约 $2.5\mu\text{m}$ 至约 $9.0\mu\text{m}$ 、约 $3.0\mu\text{m}$ 至约 $9.0\mu\text{m}$ 、约 $3.5\mu\text{m}$ 至约 $8.5\mu\text{m}$ 或约 $4.0\mu\text{m}$ 至约 $8.0\mu\text{m}$ 。

[0277] 在一种实施方案中,由DPI产生的前列环素颗粒组合物的FPF大于或等于约40%,如通过ACI或NGI所测量的;大于或等于约50%,如通过ACI或NGI所测量的;大于或等于约60%,如通过ACI或NGI所测量的;或者大于或等于约70%,如通过ACI或NGI所测量的。在另一种实施方案中,气雾化组合物的FPF是约40%至约70%、或约50%至约70%或约40%至约60%,如通过NGI或ACI所测量的。

## 实施例

[0278] 本发明通过参考以下实施例来进一步阐明。然而,应当注意的是,这些实施例,如上文所描述的实施方案一样,是说明性的,并且不应被解释为以任何方式限制本发明的范

围。

[0279] 实施例1-经由还原胺化合成糖肽衍生物

[0280] 糖肽衍生物如下被制备。合成方案还在图1处被提供。

[0281] 向配备有温度控制和搅拌的反应器容器添加无水DMF和DIPEA。将所得到的溶液在搅拌下加热至65℃,并且缓慢地分批添加万古霉素HCl或替拉万星HCl。继续加热,直到所有的万古霉素HCl或替拉万星HCl已经溶解(5-10min)。

[0282] 允许米黄色溶液冷却,在这之后在5-10min内添加溶解在DMF中的期望的醛的溶液。允许所得到的溶液搅拌过夜,通常产生澄清的红黄色溶液。引入MeOH和TFA,并且进一步继续搅拌持续至少2h。在搅拌时间段结束时,形成亚胺的反应混合物通过典型特征性的HPLC来分析。分批添加硼烷叔丁胺络合物,并且将反应混合物在环境温度搅拌持续另外的2h,在这之后反应混合物的进程内的HPLC分析(in-process HPLC analysis)指示中间体亚胺基团的接近定量减少。在反应结束之后,反应混合物使用反相C18柱色谱法(Phenomenex Luna 10uM PREP C18(2)250x 21.2mm柱)使用水和乙腈的梯度来纯化,每个梯度包含0.1%(v/v)的TFA。使用HPLC评估级分,并且然后将包含靶产物的相关级分汇集在一起,用于经由冻干分离产物。典型的产物被分离为蓬松的白色固体。该程序在下文的其中万古霉素HCl作为代表性起始化合物的方案1中示出。

[0283] 实施例2-万古霉素衍生物RV40(化合物40)的合成

[0284] 一般合成:向配备有顶置式搅拌器的温度控制的反应器容器添加合适的反应溶剂(DMF或DMA)和有机碱(典型地DIPEA)。将温度增加至约60℃,并且添加万古霉素HCl。将温热的反应混合物在升高的温度搅拌持续约20分钟,此时所有万古霉素HCl已经溶解,并且将反应混合物返回至室温。然后,向反应混合物添加溶解在合适的反应溶剂(DMF或DMA)中的N-癸基-N-(2-氧代乙基)氨基甲酸-9H-芴-9-基甲酯(N-Fmoc-N-癸基氨基乙醛)。将反应混合物用顶置式搅拌器搅拌过夜,此时添加合适的还原剂、酸催化剂(例如,TFA)和质子溶剂(例如,MeOH)。反应混合物通过顶置式搅拌器在室温搅拌持续约两小时,此时溶剂体积经由旋转蒸发减少一半。然后,向浓缩的反应混合物添加有机碱以除去Fmoc保护基团并且产生粗产物(化合物40,也被称为“RV40”,还参见表1)。然后,通过旋转蒸发来蒸发溶剂,并且粗制材料使用C18二氧化硅进行干法填充(dry pack),并经由反相C18快速色谱法纯化,以分离具有>97%纯度的产物。溶剂使用包括旋转蒸发、冻干和喷雾干燥的技术的组合从纯化的材料中除去,以产生作为白色粉末的、通常以40-75%总收率的产物(化合物40或RV40)。合适的溶剂包括N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺或其组合。合适的有机碱包括N,N-二异丙基乙胺或三甲胺。合适的还原剂包括NaBH<sub>4</sub>、NaBH<sub>3</sub>CN、硼烷-吡啶络合物或硼烷-叔丁胺络合物。用于Fmoc脱保护的合适的有机碱包括哌啶、甲胺和叔丁胺。

[0285] 盐形式:对烷基-万古霉素衍生物的盐形式和相关的反荷离子的控制通过改变在快速色谱法期间使用的酸物质来管理。乳酸盐、乙酸盐、HCl盐和TFA盐已经被制备。为了分离烷基万古霉素衍生物的游离碱衍生物,将纯化的材料的pH调节在7-8之间以诱导沉淀;然后通过过滤、旋转蒸发、冻干或喷雾干燥收集纯化的游离碱材料。

[0286] 用于得到化合物40(RV40)的一个合成方案在图2(上图)处被提供。在这里,将带夹套的1L反应器容器配备有顶置式搅拌器,并且连接至校准到65℃的循环水浴。向温热的反应容器添加N,N-二甲基甲酰胺(75mL)和DIPEA(640μL,3.7mmol,2.0当量)。允许溶剂搅拌持

续20分钟并且升温至65℃,此时将万古霉素HCl (2.70g, 1.8mmol, 1.00当量)添加至反应混合物。在所有万古霉素HCl已经溶解后,将温度降低至25℃,并且添加溶解在N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的N-癸基-N-(2-氧代乙基)氨基甲酸-9H-芴-9-基甲酯(890mg, 2.1mmol, 1.15当量)。允许反应混合物在25℃搅拌持续18小时。然后,向反应混合物添加NaBH<sub>3</sub>CN (330mg, 5.3mmol, 2.89当量)、MeOH(75mL)和TFA(3.0mL, 5.5mmol, 3.00当量)。允许反应混合物在室温搅拌持续3小时,此时溶剂体积经由旋转蒸发减少一半。然后,在搅拌下向浓缩的反应混合物添加哌啶(360μL, 3.7mmol, 2.00当量)。通过HPLC监测反应进程。在HPLC分析指示完全脱保护后,在减压下将溶剂从反应混合物中除去,以产生作为灰白色固体的粗产物(化合物40)。粗制材料使用C18二氧化硅进行干法填充,并且经由反相C18快速色谱法纯化,以分离具有>97%纯度的产物。

#### [0287] 实施例3-万古霉素衍生物RV40(化合物40)的合成

[0288] 一般合成:向配备有顶置式搅拌器的温度控制的反应器容器添加合适的反应溶剂(DMF或DMA)和有机碱(典型地DIPEA)。将温度增加至约60℃,并且添加万古霉素HCl。将温热的反应混合物在升高的温度搅拌持续约20分钟,此时所有万古霉素HCl已经溶解,并且将反应混合物返回至室温。然后,向反应混合物添加溶解在合适的反应溶剂(DMF或DMA)中的N-癸基-N-(2-氧代乙基)氨基甲酸-9H-芴-9-基甲酯(N-Fmoc-N-癸基氨基乙醛)。将反应混合物用顶置式搅拌器搅拌过夜。向反应混合物添加质子溶剂(例如,MeOH)和酸催化剂(例如,TFA),并且在添加合适的还原剂(例如,硼烷叔丁胺络合物)之前,允许反应混合物搅拌持续15分钟。

[0289] 反应混合物通过顶置式搅拌器在室温搅拌持续约两小时,此时添加有机碱(例如,叔丁胺)以除去Fmoc保护基团。将温度增加至55℃,并且允许混合物搅拌持续2h。然后,通过旋转蒸发来蒸发溶剂,并且粗制材料使用C18二氧化硅进行干法填充,并经由反相C18快速色谱法纯化,以分离具有>97%纯度的产物。溶剂使用包括旋转蒸发、冻干和喷雾干燥的技术的组合从纯化的材料中除去,以产生作为白色粉末的、通常以75%总收率的产物(RV40)。合适的溶剂包括N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺或其组合。合适的有机碱包括N,N-二异丙基乙胺或三甲胺。合适的还原剂包括NaBH<sub>4</sub>、NaBH<sub>3</sub>CN、硼烷-吡啶络合物或硼烷-叔丁胺络合物。用于Fmoc脱保护的合适的有机碱包括哌啶、甲胺和叔丁胺。

[0290] 盐形式:对烷基-万古霉素衍生物的盐形式和相关的反荷离子的控制通过改变在快速色谱法期间使用的酸物质来管理。乳酸盐、乙酸盐、HCl盐和TFA盐已经被制备。为了分离万古霉素衍生物的游离碱衍生物,将纯化的材料的pH调节在7-8之间以诱导沉淀;然后通过过滤、旋转蒸发、冻干或喷雾干燥收集纯化的游离碱材料。

[0291] 用于得到化合物40(RV40)的一个合成方案在图2(下图)处被提供,并且在下文进一步详细地描述。向配备有顶置式搅拌器、温度计和pH计的400mL反应器容器添加DMF(50mL)和DIPEA(1.17mL, 6.73mmol, 2.002.00当量)。将反应混合物加热至55℃,此时添加万古霉素HCl(5.0g, 3.37mmol, 1.0当量)。将混合物在55℃搅拌持续约15min,或者直到所有的万古霉素溶解,此时将温度降低至25℃。向反应混合物添加溶解在DMF(16.32mL)中的N-Fmoc-癸基氨基乙醛(1.63g, 3.87mmol, 1.15当量)的溶液。允许反应混合物在25℃搅拌持续18h。向反应混合物添加MeOH(14.0mL)和TFA(1.03mL, 13.46mmol, 4.00当量),并且允许混合物在25℃搅拌持续15min,此时添加硼烷叔丁胺络合物(294mg, 3.37mmol, 1.0当量)。允许反

应混合物在25℃搅拌持续2h,此时添加叔丁胺(4.24mL,40.38mmol,12.0当量),并且将温度增加至55℃。允许反应混合物在55℃搅拌持续2h。然后将C18官能化的硅胶添加至反应混合物,并且在减压下除去溶剂。干法填充的材料使用反相C18快速色谱法(Biotage® SNAP-KP-C18-HS柱)来纯化。

[0292] 实施例4:RV40的单乳酸盐的制备

[0293] 将3L三颈烧瓶配备有机械搅拌器、氮气入口、冷凝器和加料漏斗。装载无水DMF(900mL)和DIPEA(21.06mL,0.12mol)。将所得到的溶液加热至55-60℃并且分批添加万古霉素·HCl(90.0g,0.06mol)。继续加热,直到所有的万古霉素·HCl已经溶解(15-30min)。允许米黄色溶液冷却至环境温度,在这之后经由加料漏斗在5-10min内添加N-Fmoc-N-癸基氨基乙醛(29.34g,0.069mol)和DMF(293.4mL)的溶液。允许所得到的溶液搅拌过夜,以给出澄清的红黄色溶液。在搅拌时间段结束时反应混合物的进程内的HPLC分析是典型的。引入MeOH(252mL)和TFA(18.54mL,0.24mol),并且进一步继续搅拌持续至少2h。在搅拌时间段结束时,形成亚胺的反应混合物通过典型特征性的HPLC来分析。分批添加硼烷叔丁胺络合物(5.28g,0.61mol),并且将反应混合物在环境温度搅拌持续另外的2h,在这之后反应混合物的进程内的HPLC分析指示中间体亚胺基团的接近定量减少,其中小于3%的未反应的万古霉素剩余。经由加料漏斗添加叔丁胺(76.32mL,0.73mol),并且将所得到的反应加热至55℃。在55℃继续搅拌,并且通过HPLC监测Fmoc基团脱保护反应的进程。

[0294] 在反应结束(约2h)之后,除去加热并添加C18硅胶(C-18(碳17%)60A,40-63μm,270g),并且将混合物在处于52℃/15托的旋转蒸发器(rotavap)上浓缩,直到获得C-18二氧化硅吸附的粗制RV40的自由流动固体(3-7h)。将C-18二氧化硅吸附的粗制RV40(化合物40)分成三等份,并且每份批次(each part-lot)借助于Biotage色谱法在Biotage SNAP ULTRA C18 1850g柱体(Biotage HP-Sphere C18 25μm)上使用水和乙腈的梯度纯化,每个梯度包含0.1%(v/v)的在水中85% L-(+)-乳酸溶液,并收集240mL级分。每份批次需要~50升的洗脱液。在每次Biotage运行之后,C-18柱通过经由60升的甲醇运行被调节用于下一次运行。使用HPLC评估级分,并且然后将包含RV40的相关级分汇集在一起,用于经由冻干分离产物。

[0295] 冻干提供作为白色固体的RV40乳酸盐。此时冻干的RV40乳酸盐通常包含过量的乳酸,并且还包含由其自缩合反应产生的乳酸相关的杂质。将来自该运行的分离的RV40乳酸盐与两个其他批次的类似地分离的冻干的RV40乳酸盐合并,以形成总计105g的RV40乳酸盐的复合批次(批次637-140A)。存在于上文的RV40乳酸盐的复合批次中的过量的乳酸及其相关的杂质经由用THF磨碎除去,并且然后使最终磨碎的材料(RV40单乳酸盐)经受再冻干以除去捕获的残余THF;两个步骤在下文被描述。

[0296] 将5L三颈烧瓶配备有机械搅拌器、氮气入口和冷凝器。装载RV40乳酸盐(105g)和不含抑制剂的无水THF(1L)。将所得到的混合物在氮气下搅拌。在搅拌过夜之后,所得到的混合物使用中等玻璃料布氏过滤漏斗过滤。将滤饼用THF(250mL)洗涤。滤饼通过在氮气下抽真空在过滤漏斗上干燥。在干燥持续5h之后,通过<sup>1</sup>H NMR分析该饼的乳酸的残余水平,其被测量为3.5当量。用THF磨碎的过程被重复另外两次,在这之后分离的产物被确定为包含所评估的1当量的乳酸/乳酸盐和THF。将分离的材料再冻干,以如下除去残余的THF:

[0297] 首先将上文的THF研磨的材料以每克8.1mL的浓度溶解在水性乙腈(3:1水:乙腈)

中,并且然后使用多个烧瓶分批地冻干。典型地,将约10-12克(最大值)的材料装载到每个2L烧瓶中,随后是水性乙腈(125mL),以制备被冻干的溶液。在冻干和干燥结束时,通过NMR分析产物的THF水平,以确定是否需要重复冻干。在当前情况下,当通过NMR不能检测到剩余的THF时,将每个烧瓶的内容物再一次冻干(在重新溶解在125mL的水性乙腈中之后)。此时最终冻干的产物包含如通过NMR所评估的0.8wt.%乙腈的平均值。将每个烧瓶的内容物使用刮刀粉碎成较小的颗粒,并且然后放置在高真空泵上以除去乙腈。在真空泵上56-60h之后,没有观察到乙腈水平的进一步降低。将每个烧瓶的内容物合并,以提供总共74.3g(基于180g的万古霉素·HCl的总转化率的35.5%收率)的作为白色固体的RV40单乳酸盐的复合批次,该RV40单乳酸盐的复合批次通过HPLC被发现为>99面积%纯度,并且包含如通过<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)分析所确定的一当量的乳酸盐。发现产物中的水含量为如通过K-F分析所确定的5.6wt.%。

#### [0298] 实施例5-万古霉素衍生物RV79的合成

[0299] 用于得到糖肽衍生物RV79的合成方案在下文被描述,并且还在图3处被提供。向配备有搅拌棒的40mL小瓶添加无水DMF(20mL)和DIPEA(0.20mL)。将所得到的溶液在孵育振荡器上加热至65°C,并且缓慢地分批添加万古霉素·HCl(700mg,0.462mmol)。继续加热,直到所有的万古霉素·HCl已经溶解(5-10min)。允许米黄色溶液冷却至室温,此时将4'-氯-联苯基-4-甲醛(0.1g,0.462mmol)添加至反应混合物。允许反应混合物搅拌过夜。引入MeOH(1.5mL)和TFA(0.14mL,1.8mmol),并且进一步继续搅拌持续至少2h。分批添加硼烷叔丁胺络合物(40mg,0.46mmol),并且将反应混合物在环境温度搅拌持续另外的2h。在反应完成之后,反应混合物使用反相C18柱色谱法(Phenomenex Luna 10uM PREP C18(2) 250x21.2mm柱)使用水和乙腈的梯度来纯化,每个梯度包含0.1%(v/v)的TFA。使用HPLC评估级分,并且然后将包含RV79的相关级分汇集在一起,用于经由冻干分离产物。目标化合物RV79(81.2mg,0.05mmol,10%总收率)作为白色固体以>97%纯度(通过HPLC)获得。该反应方案在图3处示出。

#### [0300] 实施例6-烷基-万古霉素衍生物的合成

[0301] 烷基万古霉素衍生物根据Nagarajan等人所公开的程序稍作修改来制备(Nagarajan等人(1989).The Journal of Antibiotics 42(1),第63-72页,其出于所有目的通过引用以其整体并入本文)。

[0302] 烷基万古霉素衍生物的一般合成在图4中示出。简言之,向温度控制的反应器容器添加万古霉素HCl、合适的反应溶剂、有机碱和合适的醛。将反应混合物用顶置式搅拌器在升高的温度搅拌,并且经由HPLC监测反应进程,观察万古霉素的消耗和亚胺形成。然后,向反应器容器添加合适的还原剂、酸催化剂(TFA)和质子溶剂(MeOH)。将反应混合物通过顶置式搅拌器搅拌持续约2h。然后,将反应混合物倾倒入水中以诱导烷基万古霉素衍生物的沉淀,或在减压下除去溶剂。

[0303] 将粗制材料溶解在合适的流动相中,并且经由制备型色谱法纯化。溶剂使用包括旋转蒸发、冻干和喷雾干燥的技术的组合从纯化的材料中除去,以产生作为白色粉末的、通常以40-60%总收率的万古霉素烷基衍生物。合适的溶剂包括N,N-二甲基甲酰胺或N,N-二甲基乙酰胺。合适的有机碱包括N,N-二异丙基乙胺或三甲胺。合适的还原剂包括NaBH<sub>4</sub>、NaBH<sub>3</sub>CN、硼烷-吡啶络合物或硼烷-叔丁胺络合物。

[0304] N-癸基万古霉素(化合物5)的合成:化合物5癸基万古霉素的合成路线在图5处被提供。将带夹套的1L反应器容器配备有顶置式搅拌器,并且连接至校准到65°C的循环水浴。向温热的反应容器添加N,N-二甲基乙酰胺(160mL)和DIPEA(6.8mL,39.0mmol,2.92当量),允许溶剂搅拌持续约20分钟。在溶剂温度已经达到65°C后,将万古霉素HCl(19.8g,13.38mmol,1.00当量)添加至反应器容器。向反应器容器添加1-癸醛(2.54mL,13.50mmol,1.01当量),并且允许反应混合物在65°C搅拌持续2小时。然后,向反应混合物添加NaBH<sub>3</sub>CN(2.31g,36.77mmol,2.75当量)、MeOH(100mL)和TFA(3.1mL,40.48mmol,3.03当量)。允许反应混合物搅拌持续2小时,同时冷却至室温。然后,将反应混合物倾倒入乙腈(1L)中以诱导沉淀。除去倾析液(decant),并且将剩余的灰白色浆料离心并倾析,以除去过量的溶剂并产生包含N-癸基万古霉素和未反应的万古霉素的浆料。将粗制的N-癸基万古霉素溶解在具有0.05% HOAc的30:70乙腈:H<sub>2</sub>O中,并且使用反相C18制备型HPLC纯化。使纯的级分经受旋转蒸发以除去有机物,并且快速冷冻和冻干以分离作为蓬松的白色粉末的纯化的N-癸基万古霉素。

[0305] 实施例7-氯伊瑞霉素衍生物RV79的合成

[0306] 向配备有搅拌棒的20mL闪烁小瓶添加氯伊瑞霉素和乙酸铜(II)在MeOH中的溶液。将反应混合物在室温搅拌,直到氯伊瑞霉素已经溶解。然后向反应混合物添加适当的醛和作为在THF中的1M溶液的氰基硼氢化钠。将反应混合物转移至设定为45°C的孵育振荡器,并且通过HPLC监测反应进程。在一些情况下,添加醛试剂的另一等分试样是必需的。允许反应混合物在45°C振荡过夜。将反应混合物冷却至室温,并且添加硼氢化钠以将残余的醛试剂转化为对应的醇。使用乙酸或0.1M NaOH将pH调节至7-8之间,并且挥发性溶剂用温和的热通过吹N<sub>2</sub>(g)来除去。向反应混合物添加乙腈,以沉淀作为灰白色固体的粗产物。将反应混合物离心并且将液体倾析。将固体溶解在含有0.1%磷酸的10% MeCN/H<sub>2</sub>O中,以使铜解络(decomplex),此时溶液短暂地变成紫色,并且然后呈现略带黄色。制备型HPLC用于纯化最终产物,并且LCMS用于确证化合物身份和纯度。

[0307] 反应的图在图1(下图)处被提供。

[0308] 实施例8-糖肽衍生物的C-末端修饰

[0309] 向配备有搅拌棒的圆底烧瓶添加LPGC衍生物、DMF:DMSO的1:1溶液和DIPEA。然后向反应混合物添加HBTU和适当的胺(例如,3-(二甲基氨基)-1-丙胺)。通过HPLC监测反应进程。在完成后,反应在添加1:1H<sub>2</sub>O:MeOH后猝灭。然后粗制材料使用反相C18制备型HPLC纯化。将纯化的级分冻干,以得到通常作为白色蓬松粉末的以适度的收率和高纯度的靶产物。

[0310] 实施例9-糖肽衍生物的间苯二酚样修饰。

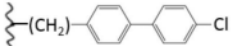
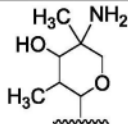
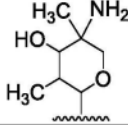
[0311] 向配备有搅拌棒的圆底烧瓶添加(氨基甲基)磷酸、水和DIPEA。允许反应混合物在室温搅拌持续15分钟。然后向反应混合物添加乙腈和甲醛,H<sub>2</sub>O中的37%溶液。允许反应混合物搅拌持续另外的15min,此时添加糖肽衍生物和另外的DIPEA。使用HPLC密切地监测反应进程。在完成后,反应混合物使用反相C18制备型HPLC纯化。将纯化的级分冻干,以得到作为白色蓬松粉末的靶产物。

[0312] 实施例10-糖肽衍生物的最小抑制浓度(MIC)

[0313] MIC测试:将糖肽化合物溶解在100% DMSO中。体外活性使用测量化合物针对质量控制菌株ATCC 29213(MSSA)和MRSA分离株ATCC BAA-1556的药物最小抑制浓度(MIC)的

CLSI指导的肉汤易感性测试来确定。最小抑制浓度MIC总结于表2中。糖肽如式(I)的化合物以及它们相应的R<sup>1</sup>基团、R<sup>2</sup>基团、R<sup>3</sup>基团和R<sup>4</sup>基团所定义。对于表2中的每种化合物,X是-O-。

**表 2.**

CMPD	MIC 值, µg/mL		糖肽结构(式(I))			
	MRSA 1556	MRSA 29213	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
RV41	0.063	0.031	(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub>	OH	H	H
RV57	0.250	0.125	(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH <sub>3</sub>	OH	H	H
RV58	1.000	1.000	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	OH	H	H
RV79	0.016	0.016		OH	H	H
[0314] RV84	1.000	1.000	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub>	OH		H
RV85	0.125	0.125	(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub>	OH		H
RV45	0.063	0.125	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub>	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H
替拉万星	0.063	0.063	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub>	OH	H	CH <sub>2</sub> -NH- CH <sub>2</sub> -PO <sub>3</sub> H <sub>2</sub>

[0315] 实施例11-糖肽剂针对革兰氏阳性细菌的体外活性

[0316] 评价了包括参考甲氧西林耐受性(MRSA)分离株和万古霉素中敏(VISA)分离株的多种金黄色葡萄球菌对多种抗生素化合物的易感性。

[0317] 肉汤微量稀释MIC测试根据来自临床和实验室标准协会(Clinical and Laboratory Standards Institute)(CLSI;1,2)的指南来进行,并且包括比较物替拉万星(TLV)、万古霉素(VAN)、替加环素(TGC)和利奈唑胺(LNZ)。此外,还确定了其他革兰氏阳性细菌(肠球菌、链球菌和艰难梭菌)对测试剂和比较物的易感性。

[0318] 材料和方法

[0319] 测试化合物.6种测试剂和比较物在下文的表3中详细描述。

<b>化合物</b>	<b>溶剂/稀释剂</b>	<b>储备溶液 <math>\mu\text{g/mL}</math></b>
化合物 5	DMSO	6400
化合物 40 (RV40)	DMSO	3200-6400
替拉万星(TLV)	DMSO	800
替加环素(TGC)	H <sub>2</sub> O	800-3200
万古霉素(VAN)	H <sub>2</sub> O	6400
利奈唑胺(LNZ)	H <sub>2</sub> O	1600
奥利万星(ORI)	0.002% P80	800
DMSO: 二甲基亚砷(Sigma, St. Louis, MO; -9652528号472301)		
P80: 聚山梨醇酯-80(Spectrum, New Brunswick, NJ; 目录号P0138)		

[0321] 分离株. 测试生物体最初从以下接收: 临床来源、美国典型培养物保藏中心 (American Type Culture Collection) (ATCC, Manassas, VA) 和 Network on Antimicrobial Resistance in *S. aureus* (NARSA; BEI Resources, Manassas, VA)。在接收后, 将生物体传代培养到适当的琼脂培养基上。在孵育之后, 从这些板中收获菌落, 并且制备细胞悬浮液并用冷冻保护剂在 -80°C 冷冻。在测定之前的那天, 将冷冻的分离株储备物划线到具有 5% 羊血的 Trypticase Soy Agar (Remel, Lenexa, KS; 批号 9643 23) 上, 并且在环境气氛中在 35°C 孵育过夜, 除了链球菌和艰难梭菌之外, 所述链球菌在 5% CO<sub>2</sub> 中在 35°C 孵育过夜, 所述艰难梭菌被划线到布鲁氏菌琼脂 (Becton Dickinson, Sparks, MD; 批号 6168880) 上并且在 35°C 厌氧地孵育持续 48h。

[0322] 针对上文提及的抗生素来评估以下金黄色葡萄球菌分离株和相关的表型 (表 4)。

**表 4.**

生物体	分离株编号	表型	MIC (µg/mL)						
			LNZ*	VAN*	TCG*	ORI	#5	TLV	#40*
金黄色葡萄球菌	MMX 2490	MSSA	1.5	1	0.12	0.025	0.06	0.12	0.015
金黄色葡萄球菌	MMX 7907	MSSA	3	0.5	0.12	0.06	0.06	0.06	0.008
金黄色葡萄球菌	MMX 7908	MSSA	2	1	0.12	0.06	0.12	0.12	0.015
金黄色葡萄球菌	MMX 2010	MRSA	3	1	0.09	0.06	0.06	0.06	0.008
金黄色葡萄球菌	MMX 2011ATCC BAA-1756	MRSA	2	1	0.12	0.03	0.12	0.06	0.008
金黄色葡萄球菌	MMX 3982	MRSA	3	0.5	0.185	0.12	0.06	0.06	0.008
金黄色葡萄球菌	MMX 4675ATCC BAA-1556	MRSA	1.5	1	0.12	0.06	0.06	0.06	0.008
金黄色葡萄球菌	MMX 5717 ATCC 33591	MRSA	1	1	0.25	0.12	0.06	0.06	0.015
金黄色葡萄球菌	MMX 5985	MRSA	2.5	0.5	0.185	0.03	0.06	0.06	0.008
金黄色葡萄球菌	MMX	MRSA	1.5	0.5	0.12	0.12	0.06	0.06	0.008

[0323]

**表 4.**

生物体	分离株编号	表型	MIC (µg/mL)						
			LNZ*	VAN*	TCG*	ORI	#5	TLV	#40*
葡萄球菌	5999								
金黄色葡萄球菌	MMX 7899	MRSA	1.5	0.5	0.12	0.12	0.06	0.06	0.008
金黄色葡萄球菌	MMX 7900	MRSA	2	0.5	0.185	0.12	0.12	0.06	0.008
金黄色葡萄球菌	MMX 7901	MRSA	2	0.5	0.12	0.5	0.06	0.03	0.008
金黄色葡萄球菌	MMX 7902	MRSA	2	1	0.12	0.5	0.25	0.06	0.015
金黄色葡萄球菌	MMX 7903	MRSA	1.5	1	0.12	0.06	0.06	0.06	0.008
金黄色葡萄球菌	MMX 4665	hVISA	1.5	4	0.25	0.5	0.5	0.25	0.03
金黄色葡萄球菌	MMX 5989	Mu3; hVISA	1.5	1	0.75	0.12	0.06	0.12	0.015
金黄色葡萄球菌	MMX 1723	Mu50; VISA	1.25	8	0.5	1	0.5	0.5	0.06
金黄色葡萄球菌	MMX 2124	VISA; DaptoNS	1.5	4	0.045	1	0.25	0.5	0.06
金黄色葡萄球菌	MMX 4658	VISA	1.5	4	0.12	0.25	0.5	0.12	0.03
金黄色葡萄球菌	MMX 4660	VISA	2.5	4	0.09	1	0.12	0.12	0.03

[0324]

**表 4.**

生物体	分离株编号	表型	MIC (µg/mL)						
			LNZ*	VAN*	TCG*	ORI	#5	TLV	#40*
菌									
[0325] 金黄色葡萄球菌	MMX 100 ATCC 29213	MSSA	4	1	0.25	0.03	0.06	0.06	0.008

\*LNZ 值和 TGC 值是来自 n=2 次实验的平均 MIC; 所有其他是 n=1 次实验。  
\*\*在图 4 中, 在这里列出的菌株在条形图中从左到右排列。

[0326] 为了质量控制的目的,金黄色葡萄球菌ATCC 29213被包括在金黄色葡萄球菌的测试期间(临床和实验室标准协会(CLSI).抗微生物剂易感性测试的性能标准:第二十七条信息补充(Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing:Twenty-Seventh Informational Supplement).CLSI文件M100-S27.CLSI,950West Valley Road, Suite 2500,Wayne,Pennsylvania 19087USA,2017;CLSI.Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard-第十版.CLSI文件M07-A10.CLSI,950West Valley Road,Suite 2500, Wayne,Pennsylvania 19087-1898USA,2015)。

[0327] MRSA菌株的子集的概述还在表5中被提供。

**表 5.**

生物体	分离株编号	表型	MIC (µg/mL)						
			LNZ*	VAN*	TCG*	ORI	#5	TLV	#40 (RV40)*
[0328] 金黄色葡萄球菌	MMX 2010	MRSA	3	1	0.09	0.06	0.06	0.06	0.008
金黄色葡萄球菌	MMX 2011ATCC BAA-1756	MRSA	2	1	0.12	0.03	0.12	0.06	0.008
金黄色葡萄球菌	MMX 3982	MRSA	3	0.5	0.185	0.12	0.06	0.06	0.008

**表 5.**

生物体	分离株编号	表型	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )							
			LNZ*	VAN*	TCG*	ORI	#5	TLV	#40 (RV40)*	
菌										
金黄色葡萄球菌	MMX 4675ATCC BAA-1556	MRSA	1.5	1	0.12	0.06	0.06	0.06	0.06	0.008
金黄色葡萄球菌	MMX 5717 ATCC 33591	MRSA	1	1	0.25	0.12	0.06	0.06	0.06	0.015
金黄色葡萄球菌	MMX 5985	MRSA	2.5	0.5	0.185	0.03	0.06	0.06	0.06	0.008
金黄色葡萄球菌	MMX 5999	MRSA	1.5	0.5	0.12	0.12	0.06	0.06	0.06	0.008
金黄色葡萄球菌	MMX 7899	MRSA	1.5	0.5	0.12	0.12	0.06	0.06	0.06	0.008
金黄色葡萄球菌	MMX 7900	MRSA	2	0.5	0.185	0.12	0.12	0.06	0.06	0.008
金黄色葡萄球菌	MMX 7901	MRSA	2	0.5	0.12	0.5	0.06	0.03	0.03	0.008
金黄色葡萄球菌	MMX 7902	MRSA	2	1	0.12	0.5	0.25	0.06	0.06	0.015
金黄色葡萄球菌	MMX 7903	MRSA	1.5	1	0.12	0.06	0.06	0.06	0.06	0.008

\*LNZ 值和 TGC 值是来自 n = 2 次实验的平均 MIC；所有其他是 n = 1 次实验。  
\*\*在图 6 中，在这里列出的菌株在条形图中从左到右排列。

[0329]

[0330] 关于MRSA菌株(表5),通过表6中所提供的因子发现化合物40(RV40)比相应的比较物药物更有活性。

**表 6.**

<u>比较物药物</u>	<u>与比较物相比的 RV40 活性</u>
LNZ	214×
VAN	86×
TGC	16×
ORI	17×
化合物 5	9×
TLV	6×

[0331]

[0332] 除了金黄色葡萄球菌物种的那些子集之外的革兰氏阳性菌株的子集的概述在下文在表7中被提供。空白条目指示针对相应的生物体没有测试相应的抗生素。

**表 7.**

<u>生物体</u>	<u>分离株编号</u>	<u>类型</u>	<u>MIC</u>						
			<u>LNZ</u>	<u>VAN</u>	<u>TGC</u>	<u>ORI</u>	<u>#5</u>	<u>TLV</u>	<u>#40</u>
表皮葡萄球菌 (CoNS)	MMX 762	MRSE	2	2	0.06	0.25	0.12	0.12	0.008
表皮葡萄球菌 (CoNS)	MMX 5145	MRSE	0.5	1	0.12	0.12	0.06	0.03	0.004
路邓葡萄球菌 (CoNS)	MMX 8724	-	0.5	0.5	0.06	≤0.008	0.03	0.06	0.004
溶血性葡萄球 菌(CoNS)	MMX 529 ATCC 29970	-	0.5	1	0.06	0.12	0.06	0.06	0.015
人葡萄球菌 (CoNS)	MMX 667 ATCC 27844	-	1	0.5	0.12	0.06	0.06	0.06	0.015
粪肠球菌	MMX 101 ATCC 29212	VSE	2	2	0.06	≤0.008	0.06	0.12	0.015
粪肠球菌	MMX 4176	-	4	1	0.12	0.03	-	0.25	0.03
粪肠球菌	MMX 1086	VanA VRE	2	>64	0.12	1	0.06	1	0.5
屎肠球菌	MMX 4204	-	2	0.5	0.06	0.015	-	0.06	0.004
屎肠球菌	MMX 851	VanA VRE	2	>64	0.06	0.12	2	2	1
屎肠球菌	MMX 173	VanB VRE	4	>64	0.06	≤0.008	0.12	0.06	0.008

[0333]

表 7.

生物体	分离株编号	类型	MIC						
			LNZ	VAN	TGC	ORI	#5	TLV	#40
肺炎链球菌	MMX 1195 ATCC 49619	PISP	1	0.25	0.06	≤0.008	0.015	0.03	0.004
肺炎链球菌	MMX 747	-	1	0.12	0.03	≤0.008	-	0.015	0.004
肺炎链球菌	MMX 432	PRSP	1	0.25	0.03	≤0.008	-	0.03	0.008
酿脓链球菌	MMX 404 ATCC 19615	-	2	0.25	0.015	2	-	0.06	0.06
酿脓链球菌	MMX 946	ermR	1	0.25	0.015	0.25	0.015	0.06	0.008
酿脓链球菌	MMX 8778	-	1	0.25	0.03	1	-	0.06	0.015
艰难梭菌	MMX 4381 ATCC 700057	毒素 AB-阴 性	1	0.25	0.18	1	0.06	0.12	0.06
艰难梭菌	MMX 4994 ATCC BAA-1805	核糖体型 027	-	0.25	0.03	0.5	0.06	0.12	0.06
艰难梭菌	MMX 5668 ATCC BAA-1870	NAP1/027	-	1	0.03	2	0.5	0.12	0.12
无乳链球菌	MMX 427 ATCC 13813	-	-	0.25	-	1	0.03	0.06	0.015
无乳链球菌	MMX 4088	-	1	0.25	0.03	0.12	0.015	0.06	0.008
无乳链球菌	MMX 4115	erm <sup>R</sup>	1	0.25	0.03	0.25	0.015	0.06	0.008
停乳链球菌	MMX 5121	-	1	0.25	0.06	0.05	0.015	0.12	0.008
停乳链球菌	MMX 5123	-	1	0.5	0.015	2	0.03	0.25	0.12
停乳链球菌	MMX 5124	-	1	0.25	0.12	1	0.015	0.03	0.015
咽峡炎链球菌 (AGS)	MMX 1201 ATCC 33397	-	0.5	0.5	0.008	0.5	0.03	0.06	0.015
星座链球菌 (AGS)	MMX 5677	-	0.5	0.25	0.03	≤0.008	0.03	0.03	0.008
缓症链球菌 (MGS)	MMX 1205 ATCC 49456	-	-	0.5	-	0.03	0.03	0.06	0.008
缓症链球菌 (MGS)	MMX 5798	-	0.5	0.25	0.03	0.25	0.015	-0.03	0.03
口腔链球菌 (MGS)	MMX 5821	-	1	0.25	0.06	≤0.008	0.03	0.06	0.015

[0334]

表 7.

生物体	分离株编号	类型	MIC						
			LNZ	VAN	TGC	ORI	#5	TLV	#40
产气荚膜梭菌	MMX 8351 ATCC 13124	-	-	0.5	0.12	0.015	0.06	0.015	0.015
小消化链球菌 ( <i>P. micros</i> )	MMX 3546	-	-	0.5	0.015	0.03	0.12	0.06	0.015
厌氧消化链球菌	MMX 1208 ATCC 27337	-	-	0.25	0.03	0.03	0.03	0.03	0.008
痤疮丙酸杆菌	MMX 7942 ATCC 6919	-	-	0.25	0.03	≤0.008	0.06	0.03	0.008
痤疮丙酸杆菌	MMX 7946 ATCC 11827	-	-	0.25	0.03	≤0.008	0.06	0.015	0.008
迟缓埃格特菌	MMX 1287 ATCC 43055	-	-	-	0.25	-	0.12	-	-

[0335]

[0336] 测试介质. 用于MIC测定的培养基是阳离子调节的Mueller-Hinton肉汤 (MHBII; BD; 批号6117994), 排除在补充的布鲁氏菌肉汤 (SBB) 中测试的艰难梭菌。对于链球菌分离株, MHBII 补充有3%裂解马血 (Laked Horse Blood) (Cleveland Scientific; Bath, OH; 批号333835)。为了测试艰难梭菌, 布鲁氏菌肉汤 (BD; 批号6155858) 补充有维生素K (Sigma, St. Louis, MO; 批号108K1088)、氯高铁血红素 (Sigma; 批号SLB14685V) 和5%裂解马血。将测试介质在测试的每一天新鲜制备, 并且补充有0.002% 聚山梨醇酯-80 (v/v), 用于按照CLSI 测试替拉万星 (临床和实验室标准协会 (CLSI) . 抗微生物剂易感性测试的性能标准: 第二十七条信息补充. CLSI 文件M100-S27. CLSI, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087 USA, 2017; CLSI. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard—第十版. CLSI 文件M07-A10. CLSI, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2015) 并且用于测试奥利万星、化合物40和化合物5。

[0337] 测试程序: MIC值使用通过CLSI描述的肉汤微量稀释程序来确定 (临床和实验室标准协会 (CLSI) . 抗微生物剂易感性测试的性能标准: 第二十七条信息补充. CLSI 文件M100-S27. CLSI, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087 USA, 2017)。自动液体处理器 (Multidrop 384, Labsystems, Helsinki, Finland; Biomek 2000 和 Biomek FX, Beckman Coulter, Fullerton CA) 被用于进行连续稀释 (serial dilution) 和液体转移。

[0338] 为了制备将提供连续药物稀释用于复制子板 (replicate daughter plate) 的药物母板, 对于每行药物, 标准96孔微量稀释板 (Costar 3795) 的第2-12列的孔被填充有150μL 的所指定的稀释剂。将测试物品和比较物化合物 (300μL, 以100×待测试的最高浓度) 分配到第1列中的适当的孔中。然后, Biomek 2000 被用于在从第1列到第11列的母板中进行2倍连续稀释。第12列的孔不包含药物, 并且被用作生物体生长对照孔以用于测定。

[0339] 使用Multidrop 384, 子板被加载有每孔190μL 的用于替拉万星、奥利万星、化合物40和化合物5的适当的测试培养基, 该测试培养基包含0.002% 聚山梨醇酯-80 (v/v)。子板

在Biomek FX仪器上被制备,该Biomek FX仪器在单个步骤中将2 $\mu$ L的药物溶液从母板的每个孔转移到每个子板的对应的孔。将艰难梭菌的子板放置在厌氧室中,并且允许在接种之前一小时减少。

[0340] 每种生物体的标准化接种物按照CLSI方法来制备(CLSI.Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard—第十版.CLSI文件M07-A10.CLSI,950West Valley Road,Suite 2500,Wayne,Pennsylvania 19087-1898USA,2015)。细菌悬浮液在MHBII中(或在不具有血液的艰难梭菌SBB的情况下)被制备,以等于0.5马克法兰氏标准(McFarland standard)的浊度。将0.5马克法兰氏悬浮液在适当的测试培养基中进一步稀释1:20(或在艰难梭菌的情况下,1:10)。将每种生物体的接种物分配到无菌储器(Beckman Coulter 372788)中,并且使用Biomek 2000以将10 $\mu$ L的标准化接种物递送到每个孔中,导致约 $5 \times 10^5$ CFU/mL的最终测试浓度。将子板倒置放置在Biomek 2000工作表面上,使得接种从低药物浓度到高药物浓度发生。对于艰难梭菌,接种物制备和子板的接种在厌氧室中用手进行。

[0341] 将板堆叠3层高,在顶板上用盖覆盖,放置在塑料袋中,并且在环境气氛中在35 $^{\circ}$ C对于替拉万星、化合物40、化合物5、奥利万星、利奈唑胺和替加环素孵育持续约18-20小时,或者对于万古霉素孵育持续24小时,除了艰难梭菌板之外,艰难梭菌板在35 $^{\circ}$ C厌氧地孵育持续48h。在孵育之后,将微孔板从培养箱中取出,并且使用板查看器从底部查看。对于每种测试化合物,观察到每种测试培养基的未接种的溶解度对照板的药物沉淀的证据。MIC被读取,并且被记录为抑制可见生长的最低药物浓度。对于利奈唑胺,当按照CLSI读取MIC时,忽略精确定位拖尾(pinpoint trailing)(CLSI.Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically;Approved Standard—第十版.CLSI文件M07-A10.CLSI,950West Valley Road,Suite 2500,Wayne,Pennsylvania 19087-1898USA,2015)。

[0342] 结果

[0343] 在用未接种的溶解度对照的测定期间没有观察到比较物的沉淀。在具有血液和补充的布鲁氏菌肉汤的MHBII中以所测试的最高浓度(64 $\mu$ g/mL)注意到化合物40和化合物5的一些沉淀,并且在HTM中注意到化合物40(RV40)的一些沉淀。然而,该沉淀不干扰MIC的读取。比较物针对ATCC质量控制生物体的MIC处于已建立的CLSI QC范围内(CLSI.抗微生物剂易感性测试的性能标准;第二十七条信息补充.CLSI文件M100-S27.CLSI,940West Valley Road,Suite 1400,Wayne,Pennsylvania 19087-1898USA,2017.),从而验证该测定。

[0344] 金黄色葡萄球菌菌株针对多种抗生素的所观察到的MIC值在表3-5处被提供。这些数据还在图6和图7处被提供。12种MRSA菌株的数据在表4-5以及图8和图9处被提供。

[0345] 除了金黄色葡萄球菌之外的革兰氏阳性菌株针对多种抗生素的所观察到的MIC值在表6处被提供。化合物40是跨过所评估的链球菌测试分离株、肠球菌测试分离株和艰难梭菌测试分离株的最有效的化合物。用化合物40观察到的活性比替拉万星的活性大5倍,这是与用金黄色葡萄球菌观察到的数据一致的趋势,其中化合物40比替拉万星的活性大3倍(表1)。替拉万星和化合物40两者针对万古霉素耐受性肠球菌(VRE)具有有效的活性,尽管VRE的MIC值相对于万古霉素易感性肠球菌(VSE)升高。

[0346] 实施例12-MRSA 1556生物膜根除

[0347] 万古霉素 (Vanc)、替拉万星 (TLV)、奥利万星 (ORI) 和 RV40 (式 (I) 或式 (II)) 的化合物, 其中  $R^1$  是  $(CH_2)_2-NH-(CH_2)_9-CH_3$ ,  $R^2$  是 OH,  $R^3$  和  $R^4$  是 H, 并且 X 是 O) 被测试它们根除 MRSA 1556 生物膜的能力。

[0348] 对于生物膜形成, 将被接种在 24 孔板中的空的 96 孔板或囊性纤维化支气管上皮 (CFBE) 细胞用 MRSA 1556 接种过夜培养持续 6h, 随后是 16h 抗生素治疗。在 16h 孵育之后, 将浮游细菌除去, 并且生物膜通过刮除方法破坏并收集用于 CFU 计数。结果在图 10 (塑料生物膜) 和图 11 (细胞生物膜) 中被提供。与替拉万星和万古霉素相比, RV40 以 0.3-10 $\mu$ g/ml 明显地杀死在塑料上形成的 MRSA 1556 生物膜 (图 10)。与万古霉素、替拉万星和奥利万星相比, RV40 更有效地杀死在与 CFBE 细胞的共培养物中形成的 MRSA 1556 生物膜, 其中在 20 $\mu$ g/ml 具有 >3log CFU/ml 减少 (图 11)。

[0349] 实施例 13-糖肽剂针对 MRSA 生物体的体内活性

[0350] 通过以 150mg/kg (第-4 天) 和 100mg/kg (第-1 天) 的一系列环磷酰胺注射剂 (IP) 致使雄性 Sprague Dawley 大鼠 (179-200g) 的中性粒细胞减少症。然后, 它们在研究第 0 天经由鼻内 (IN) 滴注以 8log<sub>10</sub> 用甲氧西林耐受性金黄色葡萄球菌 (MRSA) (ATCC-BAA-1556; TPSS 1062) 攻击。

[0351] 大鼠在攻击后 12h 和 24h, 使用连接至 Aeroneb Pro 雾化器的 CH Technologies 12 端口模块口鼻喷雾呼吸暴露系统 (12Port Module Oral-Nasal Aerosol and Respiratory Exposure System) (ONARES) 经由雾化用媒介物对照 (bicine; pH 9.2) 或 RV40 (化合物 40) (在 bicine 中; pH 9.2) 来治疗。在 36 小时, 收集攻击后的肺用于 CFU 计数。结果在图 12 中示出。

[0352] 对于在图 13 中所报告的数据, 在 36h, 收集攻击后的肺用于 CFU 计数。进行雾化的药物使用关于图 12 中的数据所描述的相同程序完成。结果被列为肺 CFU 相对于对照的  $\Delta$  Log 减少 (图 13)。

[0353] 来自图 12 的相同的动物模型被用于获取图 14 中关于吸入的 RV40 在减少肺 MRSA CFU 中的剂量应答的数据。再次地, 动物在攻击后 12h 和 24h 用药物治疗。在 36 小时, 收集攻击后的肺用于 CFU 计数。在这里, 动物使用关于图 12 中的数据所描述的相同的雾化程序以 1mg/kg、2mg/kg、5mg/kg 和 10mg/kg 的体重靶用 RV40 给药。结果被列为肺 CFU 相对于对照的  $\Delta$  Log 减少 (图 14)。数据被标绘为平均值, 并且误差是 SEM。

[0354] 来自图 12 的相同的动物模型用于获取图 15 中关于吸入的 RV40 的预防性给药以减少肺 MRSA CFU 的数据。在这里, 在细菌攻击之前 7 天、5 天、3 天和 1 天以及在细菌攻击之后 0.5 天, 动物被施用单剂的雾化吸入的 RV40 (10mg/kg 体重靶)。在 36 小时, 收集攻击后的肺用于 CFU 计数。给药使用关于图 12 中的数据所描述的相同的雾化程序来完成。结果在图 15 处被提供。数据被标绘为具有 95% CI 的几何平均值。统计学基于单向 ANOVA ( $p=0.001$ ) 与事后 Bonferroni 多重比较检验。治疗组在第-7 天、第-5 天、第-3 天、第-1 天的  $N=11$ , 第+0.5 天的  $n=10$ , 并且对照的  $n=8$ 。

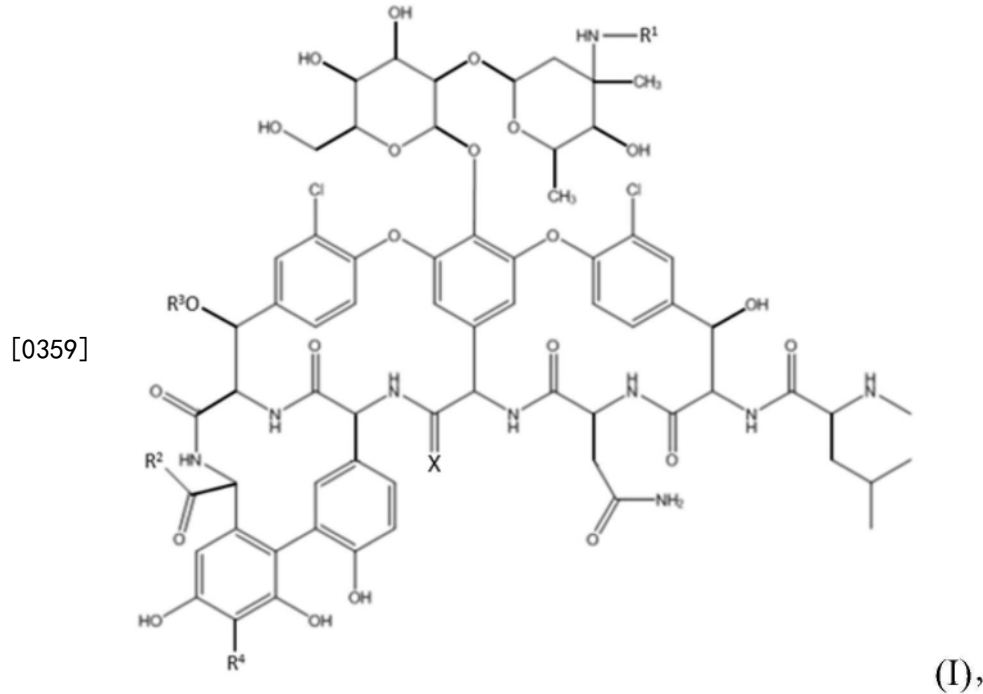
[0355] 在整个本申请中引用的所有文件、专利、专利申请、出版物、产品描述和方案出于所有目的通过引用以其整体并入本文。

[0356] 本说明书中阐述和讨论的实施方案仅意图教导本领域技术人员发明人已知的用于制备和使用本发明的最佳方式。在不脱离本发明的情况下, 本发明的上文描述的实施方案

案的修改和变型是可能的,如通过本领域技术人员根据上文教导所理解的。因此,应当理解,在权利要求及其等同物的范围内,本发明可以除如具体描述的之外被实践。

[0357] 本申请还提供了以下项目:

[0358] 1.一种用于治疗有相应需要的患者中的细菌感染的方法,包括向所述患者施用包含有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的组合物:



[0360] 其中,

[0361]  $R^1$ 是 $C_1$ - $C_{18}$ 直链烷基、 $C_1$ - $C_{18}$ 支链烷基、 $R^5$ -Y- $R^6$ -(Z) $_n$ 或  $(CH_2)_q$ - 卤素;

[0362]  $R^2$ 是-OH或-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-R<sup>7</sup>;

[0363]  $R^3$ 是H或 ;

[0364]  $R^4$ 是H或CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>;

[0365] n是1或2;

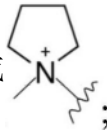
[0366] 每个q独立地是1、2、3、4或5;

[0367] X是O、S、NH或H<sub>2</sub>;

[0368] 每个Z独立地选自氢、芳基、环烷基、环烯基、杂芳基和杂环;

[0369]  $R^5$ 和 $R^6$ 独立地选自由亚烷基、亚烯基和亚炔基组成的组,其中亚烷基基团、亚烯基基团和亚炔基基团任选地被从1个至3个取代基取代,所述1个至3个取代基选自由以下组成的组:烷氧基、被取代的烷氧基、环烷基、被取代的环烷基、环烯基、被取代的环烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、被取代的氨基、氨基酰基、氨基酰氧基、氧基氨基酰基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、羧基、羧基烷基、硫代芳氧基、硫代杂芳氧基、硫代杂环氧基、硫醇、硫代烷氧基、被取代的硫代烷氧基、芳基、芳氧基、杂芳基、杂芳氧基、杂环、杂环氧基、羟基氨基、烷氧基

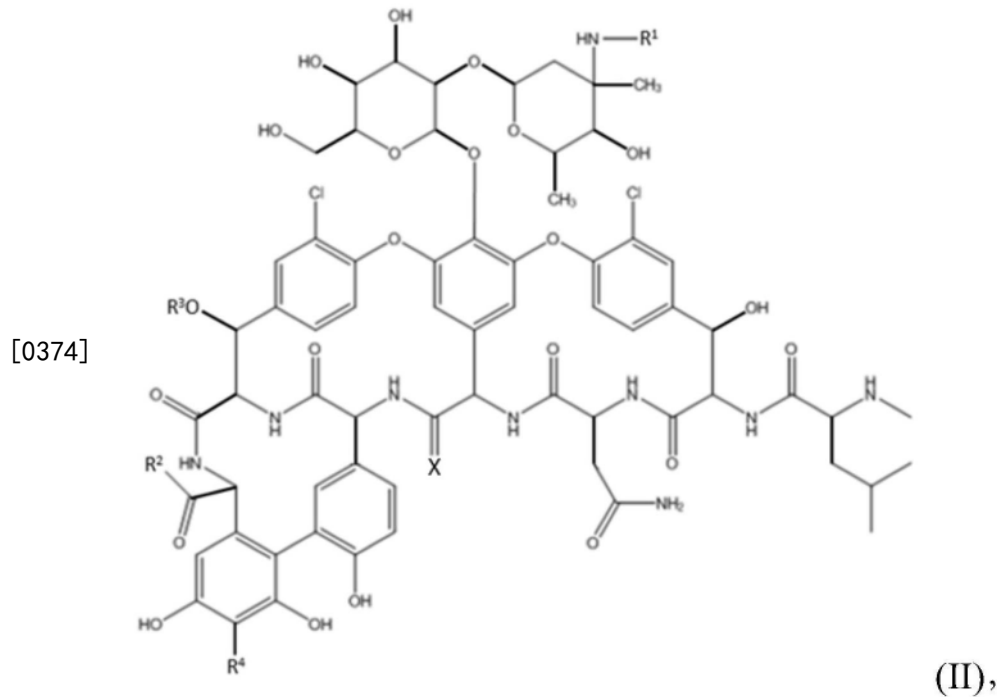
氨基、硝基、-SO-烷基、-SO-取代的烷基、-SO-芳基、-SO-杂芳基、-SO<sub>2</sub>-烷基、-SO<sub>2</sub>-取代的烷基、-SO<sub>2</sub>-芳基和-SO<sub>2</sub>-杂芳基；

[0370] R<sup>7</sup>是-N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、-N<sup>+</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>或  ;

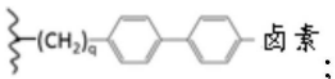
[0371] Y独立地选自由以下组成的组:氧、硫、-S-S-、-NR<sup>8</sup>-、-S(O)-、-SO<sub>2</sub>-、-NR<sup>8</sup>C(O)-、-OSO<sub>2</sub>-、-OC(O)-、-NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>-、-C(O)NR<sup>8</sup>-、-C(O)O-、-SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>-、-SO<sub>2</sub>O-、-P(O)(OR<sup>8</sup>)O-、-P(O)(OR<sup>8</sup>)NR<sup>8</sup>-、-OP(O)(OR<sup>8</sup>)O-、-OP(O)(OR<sup>8</sup>)NR<sup>8</sup>-、-OC(O)O-、-NR<sup>8</sup>C(O)O-、-NR<sup>8</sup>C(O)NR<sup>8</sup>-、-OC(O)NR<sup>8</sup>-和-NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>-;并且

[0372] 每个R<sup>8</sup>独立地选自由以下组成的组:氢、烷基、被取代的烷基、烯基、被取代的烯基、炔基、被取代的炔基、环烷基、被取代的环烷基、环烯基、被取代的环烯基、芳基、杂芳基和杂环。

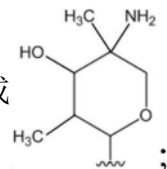
[0373] 2.一种用于治疗有相应需要的患者中的细菌感染的方法,包括向所述患者施用包含有效量的式(II)的化合物或其药学上可接受的盐的组合物:



[0375] 其中,

[0376] R<sup>1</sup>是C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>直链烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>支链烷基、R<sup>5</sup>-Y-R<sup>6</sup>-(Z)<sub>n</sub>或  ;

[0377] R<sup>2</sup>是-OH或-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-R<sup>7</sup>;

[0378] R<sup>3</sup>是H或  ;

[0379] R<sup>4</sup>是H或CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>;

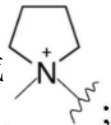
[0380] n是1或2;

[0381] q是1、2、3、4或5；

[0382] X是O、S、NH或H<sub>2</sub>；

[0383] 每个Z独立地选自氢、芳基、环烷基、环烯基、杂芳基和杂环；

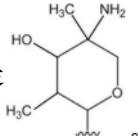
[0384] R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>独立地选自由亚烷基、亚烯基和亚炔基组成的组，其中亚烷基基团、亚烯基基团和亚炔基基团任选地被从1个至3个取代基取代，所述1个至3个取代基选自自由以下组成的组：烷氧基、被取代的烷氧基、环烷基、被取代的环烷基、环烯基、被取代的环烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、被取代的氨基、氨基酰基、氨基酰氧基、氧基氨基酰基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、羧基、羧基烷基、硫代芳氧基、硫代杂芳氧基、硫代杂环氧基、硫醇、硫代烷氧基、被取代的硫代烷氧基、芳基、芳氧基、杂芳基、杂芳氧基、杂环、杂环氧基、羟基氨基、烷氧基氨基、硝基、-SO-烷基、-SO-取代的烷基、-SO-芳基、-SO-杂芳基、-SO<sub>2</sub>-烷基、-SO<sub>2</sub>-取代的烷基、-SO<sub>2</sub>-芳基和-SO<sub>2</sub>-杂芳基；

[0385] R<sup>7</sup>是-N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、-N<sup>+</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>或 ；

[0386] Y独立地选自自由以下组成的组：氧、硫、-S-S-、-NR<sup>8</sup>-、-S(O)-、-SO<sub>2</sub>-、-OSO<sub>2</sub>-、-NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>-、-SO<sub>2</sub>O-、-P(O)(OR<sup>8</sup>)O-、-P(O)(OR<sup>8</sup>)NR<sup>8</sup>-、-OP(O)(OR<sup>8</sup>)O-、-OP(O)(OR<sup>8</sup>)NR<sup>8</sup>-、-NR<sup>8</sup>C(O)NR<sup>8</sup>-和-NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>-；并且

[0387] 每个R<sup>8</sup>独立地选自自由以下组成的组：氢、烷基、被取代的烷基、烯基、被取代的烯基、炔基、被取代的炔基、环烷基、被取代的环烷基、环烯基、被取代的环烯基、芳基、杂芳基和杂环。

[0388] 3. 如项目1或2所述的方法，其中R<sup>3</sup>是H。

[0389] 4. 如项目1或2所述的方法，其中R<sup>3</sup>是 。

[0390] 5. 如项目1-4中任一项所述的方法，其中R<sup>4</sup>是H。

[0391] 6. 如项目1-4中任一项所述的方法，其中R<sup>4</sup>是CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>。

[0392] 7. 如项目1-6中任一项所述的方法，其中X是O。

[0393] 8. 如项目1-6中任一项所述的方法，其中X是H<sub>2</sub>。

[0394] 9. 如项目1-6中任一项所述的方法，其中X是S。

[0395] 10. 如项目1-9中任一项所述的方法，其中R<sup>1</sup>是R<sup>5</sup>-Y-R<sup>6</sup>-(Z)<sub>n</sub>。

[0396] 11. 如项目10所述的方法，其中Y是氧、硫、-S-S-、-NH-、-S(O)-、-SO<sub>2</sub>-、-OSO<sub>2</sub>-、-NHSO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>NH-、-SO<sub>2</sub>O-、-P(O)(OH)O-、-P(O)(OH)NH-、-OP(O)(OH)O-、-OP(O)(OH)NH-、-NHC(O)NH-或-NHSO<sub>2</sub>NH-。


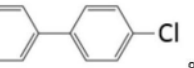
[0397] 12. 如项目11所述的方法，其中Y是O、S、-S-S-、-NH-、-NHSO<sub>2</sub>-、-S(O)-或-SO<sub>2</sub>-。

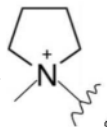
[0398] 13. 如项目12所述的方法，其中Y是-NH-。

[0399] 14. 如项目10-13中任一项所述的方法，其中R<sup>1</sup>是(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Y-R<sup>6</sup>-(Z)<sub>n</sub>。

[0400] 15. 如项目10-13中任一项所述的方法，其中R<sup>1</sup>是(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Y-R<sup>6</sup>-(Z)<sub>n</sub>。

[0401] 16. 如项目10-13中任一项所述的方法，其中R<sup>1</sup>是(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-Y-R<sup>6</sup>-(Z)<sub>n</sub>。

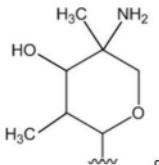
- [0402] 17. 如项目10-13中任一项所述的方法,其中 $R^1$ 是 $R^5-Y-(CH_2)_{8-10}-(Z)_n$ 。
- [0403] 18. 如项目10-13中任一项所述的方法,其中 $R^1$ 是 $R^5-Y-(CH_2)_8-(Z)_n$ 。
- [0404] 19. 如项目10-13中任一项所述的方法,其中 $R^1$ 是 $R^5-Y-(CH_2)_9-(Z)_n$ 。
- [0405] 20. 如项目10-13中任一项所述的方法,其中 $R^1$ 是 $R^5-Y-(CH_2)_{10}-(Z)_n$ 。
- [0406] 21. 如项目14-20中任一项所述的方法,其中 $(Z)_n$ 是H。
- [0407] 22. 如项目12所述的方法,其中Y是O,并且 $(Z)_n$ 是H。
- [0408] 23. 如项目12所述的方法,其中Y是-S-S-,并且 $(Z)_n$ 是H。
- [0409] 24. 如项目12所述的方法,其中Y是-S(O)-,并且 $(Z)_n$ 是H。
- [0410] 25. 如项目1-9中任一项所述的方法,其中 $R^1$ 是正癸基。
- [0411] 26. 如项目1-9中任一项所述的方法,其中 $R^1$ 是正十一烷基。
- [0412] 27. 如项目1-9中任一项所述的方法,其中 $R^1$ 是正十二烷基。
- [0413] 28. 如项目1-9中任一项所述的方法,其中 $R^1$ 是正十三烷基、正十四烷基、正十七烷基或正十六烷基。
- [0414] 29. 如项目10-12中任一项所述的方法,其中 $R^1$ 是 $(CH_2)_2-Y-(CH_2)_9-CH_3$ 。
- [0415] 30. 如项目10-12中任一项所述的方法,其中 $R^1$ 是 $(CH_2)_2-Y-(CH_2)_9-CH_3$ 。
- [0416] 31. 如项目10-12中任一项所述的方法,其中 $R^1$ 是 $(CH_2)_3-Y-(CH_2)_9-CH_3$ 。
- [0417] 32. 如项目29-31中任一项所述的方法,其中Y是O。
- [0418] 33. 如项目29-31中任一项所述的方法,其中Y是S。
- [0419] 34. 如项目29-31中任一项所述的方法,其中Y是-NH-。
- [0420] 35. 如项目29-31中任一项所述的方法,其中Y是-NHSO<sub>2</sub>-。
- [0421] 36. 如项目1-10中任一项所述的方法,其中 $R^6$ 是无支链的C<sub>4</sub>-C<sub>16</sub>亚烷基,Z是H,并且n是1。
- [0422] 37. 如项目36所述的方法,其中 $R^6$ 是无支链的C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>亚烷基。
- [0423] 38. 如项目36所述的方法,其中 $R^6$ 是无支链的C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>亚烷基。
- [0424] 39. 如项目38所述的方法,其中 $R^6$ 是亚癸基。
- [0425] 40. 如项目10所述的方法,其中 $R^1$ 是 $(CH_2)_2-NH-(CH_2)_9-CH_3$ 。
- [0426] 41. 如项目1-9中任一项所述的方法,其中 $R^1$ 是 。
- [0427] 42. 如项目41所述的方法,其中q是1,并且 $R^2$ 是OH。
- [0428] 43. 如项目41或42所述的方法, $R^1$ 是 。
- [0429] 44. 如项目1-43中任一项所述的方法,其中 $R^2$ 是OH。
- [0430] 45. 如项目1-43中任一项所述的方法,其中 $R^2$ 是-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-R<sup>7</sup>。
- [0431] 46. 如项目45所述的方法,其中 $R^2$ 是-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>。
- [0432] 47. 如项目45所述的方法,其中 $R^2$ 是-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-R<sup>7</sup>。
- [0433] 48. 如项目45-47中任一项所述的方法,其中 $R^7$ 是-N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>。
- [0434] 49. 如项目45-47中任一项所述的方法,其中 $R^7$ 是-N<sup>+</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>。

[0435] 50. 如项目45-47中任一项所述的方法,其中R<sup>7</sup>是 

[0436] 51. 如项目1或2所述的方法,其中R<sup>1</sup>是(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-R<sup>6</sup>-H;R<sup>2</sup>是OH,并且X是O。

[0437] 52. 如项目1或2所述的方法,其中R<sup>1</sup>是(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-R<sup>6</sup>-H;R<sup>2</sup>是OH;R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>是H,并且X是O。

[0438] 53. 如项目51所述的方法,其中R<sup>3</sup>是H。

[0439] 54. 如项目51所述的方法,其中R<sup>3</sup>是 

[0440] 55. 如项目53或54所述的方法,其中R<sup>4</sup>是H。

[0441] 56. 如项目53或54所述的方法,其中R<sup>4</sup>是CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>。

[0442] 57. 如项目51-56中任一项所述的方法,其中R<sup>1</sup>是(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-CH<sub>3</sub>。

[0443] 58. 如项目51-56中任一项所述的方法,其中R<sup>1</sup>是(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>。

[0444] 59. 如项目51-56中任一项所述的方法,其中R<sup>1</sup>是(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-CH<sub>3</sub>。

[0445] 60. 如项目51-56中任一项所述的方法,其中R<sup>1</sup>是(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>-CH<sub>3</sub>。

[0446] 61. 如项目51-56中任一项所述的方法,其中R<sup>1</sup>是(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>-CH<sub>3</sub>。

[0447] 62. 如项目1-61中任一项所述的方法,其中所述组合物包含所述式(I)或式(II)的化合物的纳米颗粒,或者所述式(I)或式(II)的化合物的药学上可接受的盐的纳米颗粒。

[0448] 63. 如项目62所述的方法,其中所述纳米颗粒还包含生物可降解的聚合物。

[0449] 64. 如项目63所述的方法,其中所述生物可降解的聚合物是聚(D,L-丙交酯)、聚(乳酸)(PLA)、聚(D,L-乙交酯)(PLG)、聚(丙交酯-共-乙交酯)(PLGA)、聚(氰基丙烯酸酯)(PCA)或其组合。

[0450] 65. 如项目64所述的方法,其中所述生物可降解的聚合物是聚(乳酸-共-乙醇酸)(PLGA)。

[0451] 66. 如项目62-65中任一项所述的方法,其中所述纳米颗粒的平均直径是从约50nm至约900nm。

[0452] 67. 如项目66所述的方法,其中所述纳米颗粒的平均直径是从约100nm至约500nm。

[0453] 68. 如项目1-61中任一项所述的方法,其中所述组合物还包含磷脂和多价阳离子。

[0454] 69. 如项目68所述的方法,其中所述磷脂是饱和的磷脂酰胆碱。

[0455] 70. 如项目68或69所述的方法,其中所述多价阳离子呈吸湿性盐的形式。

[0456] 71. 如项目1-70中任一项所述的方法,其中所述细菌感染是肺部细菌感染。

[0457] 72. 如项目71所述的方法,其中所述施用包括施用至所述患者的肺。

[0458] 73. 如项目71或72所述的方法,其中所述施用经由雾化器进行。

[0459] 74. 如项目71或72所述的方法,其中所述施用经由定量吸入器进行。

[0460] 75. 如项目71或72所述的方法,其中所述施用经由干粉吸入器进行。

[0461] 76. 如项目1-71中任一项所述的方法,其中所述施用包括静脉内施用。

[0462] 77. 如项目1-71中任一项所述的方法,其中所述施用包括皮下施用。

- [0463] 78.如项目1-77中任一项所述的方法,其中所述施用每日进行一次。
- [0464] 79.如项目1-77中任一项所述的方法,其中所述施用每日进行两次。
- [0465] 80.如项目1-77中任一项所述的方法,其中所述施用每日进行三次或更多次。
- [0466] 81.如项目1-80中任一项所述的方法,其中所述细菌感染是革兰氏阳性细菌感染。
- [0467] 82.如项目81所述的方法,其中所述革兰氏阳性细菌感染是革兰氏阳性球菌感染。
- [0468] 83.如项目82所述的方法,其中所述革兰氏阳性球菌感染是链球菌(*Streptococcus*)感染、肠球菌(*Enterococcus*)感染或葡萄球菌(*Staphylococcus*)感染。
- [0469] 84.如项目83所述的方法,其中所述革兰氏阳性球菌感染是葡萄球菌感染。
- [0470] 85.如项目83所述的方法,其中所述革兰氏阳性球菌感染是肠球菌感染。
- [0471] 86.如项目83所述的方法,其中所述革兰氏阳性球菌感染是链球菌感染。
- [0472] 87.如项目84所述的方法,其中所述葡萄球菌感染是金黄色葡萄球菌(*S.aureus*)感染。
- [0473] 88.如项目87所述的方法,其中所述金黄色葡萄球菌感染是甲氧西林耐受性金黄色葡萄球菌(MRSA)感染。
- [0474] 89.如项目87所述的方法,其中所述金黄色葡萄球菌感染是甲氧西林敏感性金黄色葡萄球菌(MSSA)感染。
- [0475] 90.如项目87所述的方法,其中所述金黄色葡萄球菌感染是万古霉素中敏金黄色葡萄球菌(VISA)感染。
- [0476] 91.如项目87所述的方法,其中所述金黄色葡萄球菌感染是万古霉素耐受性金黄色葡萄球菌(VRSA)感染。
- [0477] 92.如项目84所述的方法,其中所述葡萄球菌感染是溶血性葡萄球菌(*Staphylococcus haemolyticus*) (*S.haemolyticus*)感染。
- [0478] 93.如项目84所述的方法,其中所述葡萄球菌感染是表皮葡萄球菌(*Staphylococcus epidermis*) (*S.epidermis*)感染。
- [0479] 94.如项目84和92-93中任一项所述的方法,其中所述葡萄球菌感染是青霉素耐受性的。
- [0480] 95.如项目84和92-93中任一项所述的方法,其中所述葡萄球菌感染是甲氧西林耐受性的。
- [0481] 96.如项目84和92-93中任一项所述的方法,其中所述葡萄球菌感染是万古霉素耐受性的。
- [0482] 97.如项目85所述的方法,其中所述肠球菌感染是万古霉素耐受性感染(VRE)。
- [0483] 98.如项目85所述的方法,其中所述肠球菌感染是万古霉素敏感性感染(VSE)。
- [0484] 99.如项目85所述的方法,其中所述肠球菌感染是粪肠球菌(*Enterococcus faecalis*) (*E.faecalis*)感染。
- [0485] 100.如项目85所述的方法,其中所述肠球菌感染是屎肠球菌(*Enterococcus faecium*) (*E.faecium*)感染。
- [0486] 101.如项目99所述的方法,其中所述粪肠球菌感染是万古霉素敏感性粪肠球菌感染。
- [0487] 102.如项目99所述的方法,其中所述粪肠球菌感染是万古霉素耐受性粪肠球菌感

染。

[0488] 103. 如项目99所述的方法,其中所述粪肠球菌感染是氨苄青霉素耐受性粪肠球菌感染。

[0489] 104. 如项目100所述的方法,其中所述屎肠球菌感染是万古霉素耐受性屎肠球菌感染。

[0490] 105. 如项目100所述的方法,其中所述屎肠球菌感染是万古霉素敏感性屎肠球菌感染。

[0491] 106. 如项目100所述的方法,其中所述屎肠球菌感染是氨苄青霉素耐受性屎肠球菌感染。

[0492] 107. 如项目86所述的方法,其中所述链球菌感染是酿脓链球菌 (*S. pyogenes*) 感染、无乳链球菌 (*S. agalactiae*) 感染、停乳链球菌 (*S. dysgalactiae*) 感染、牛链球菌 (*S. bovis*) 感染、咽峡炎链球菌 (*S. anginosus*) 感染、血链球菌 (*S. sanguinis*) 感染、猪链球菌 (*S. suis*) 感染、缓症链球菌 (*S. mitis*) 感染、肺炎链球菌 (*S. pneumoniae*) 感染或变形链球菌 (*S. mutans*) 感染。

[0493] 108. 如项目107所述的方法,其中所述链球菌感染是变形链球菌感染。

[0494] 109. 如项目107所述的方法,其中所述链球菌感染是肺炎链球菌感染。

[0495] 110. 如项目86所述的方法,其中所述链球菌感染是停乳链球菌感染。

[0496] 111. 如项目107所述的方法,其中所述链球菌感染是酿脓链球菌感染。

[0497] 112. 如项目1-80中任一项所述的方法,其中所述细菌感染是炭疽芽孢杆菌 (*Bacillus anthracis*) (*B. anthracis*) 感染。

[0498] 113. 如项目1-80中任一项所述的方法,其中所述细菌感染是土拉弗朗西斯菌 (*Francisella tularensis*) (*F. tularensis*) 感染。

[0499] 114. 如项目1-80中任一项所述的方法,其中所述细菌感染是伯克霍尔德菌 (*Burkholderia*) 感染。

[0500] 115. 如项目114所述的方法,其中所述伯克霍尔德菌感染是类鼻疽伯克霍尔德菌 (*Burkholderia pseudomallei*) (*B. pseudomallei*) 感染、*B. dolosa* 感染、真菌伯克霍尔德菌 (*B. fungorum*) 感染、唐菖蒲伯克霍尔德菌 (*B. gladioli*) 感染、多噬伯克霍尔德菌 (*B. multivorans*) 感染、越南伯克霍尔德菌 (*B. vietnamiensis*) 感染、双向伯克霍尔德菌 (*B. ambifaria*) 感染、须芒草伯克霍尔德菌 (*B. andropogonis*) 感染、*B. anthina* 感染、巴西伯克霍尔德菌 (*B. brasiliensis*) 感染、*B. calcdonica* 感染、*B. caribensis* 感染或石竹伯克霍尔德菌 (*B. caryophylli*) 感染。

[0501] 116. 如项目1-80中任一项所述的方法,其中所述细菌感染是鼠疫耶尔森菌 (*Yersinia pestis*) (*Y. pestis*) 感染。

[0502] 117. 如项目1-80中任一项所述的方法,其中所述细菌感染是艰难梭菌 (*Clostridium difficile*) (*C. difficile*) 感染。

[0503] 118. 如项目1-117中任一项所述的方法,其中所述患者是囊性纤维化患者。

[0504] 119. 如项目1-117中任一项所述的方法,其中所述细菌感染是在健康护理环境获得的。

[0505] 120. 如项目1-117中任一项所述的方法,其中所述细菌感染是社区相关的。

- [0506] 121.如项目1-120中任一项所述的方法,其中所述细菌感染包括浮游细菌。
- [0507] 122.如项目1-120中任一项所述的方法,其中所述细菌感染包括细菌生物膜。

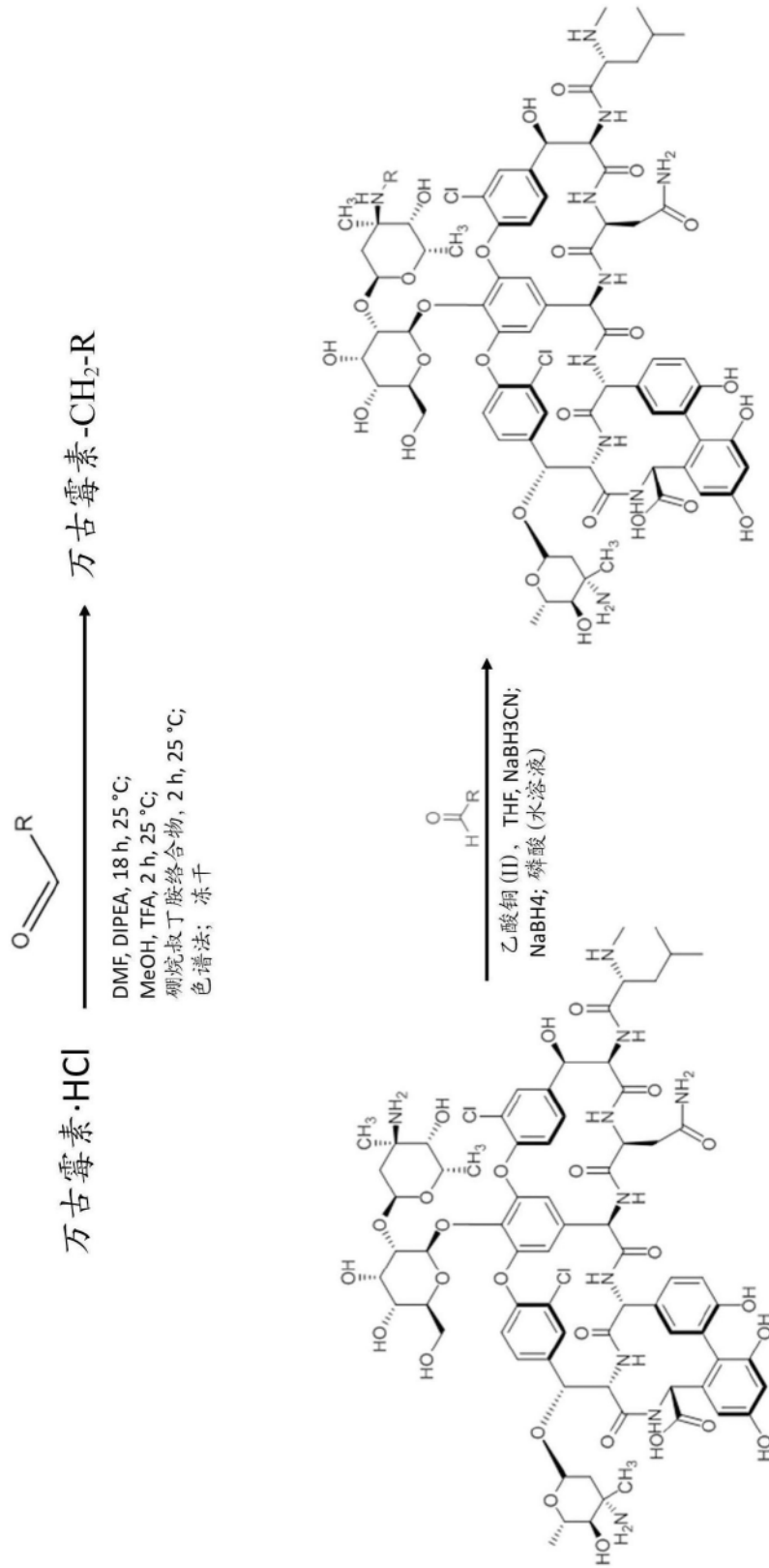


图1

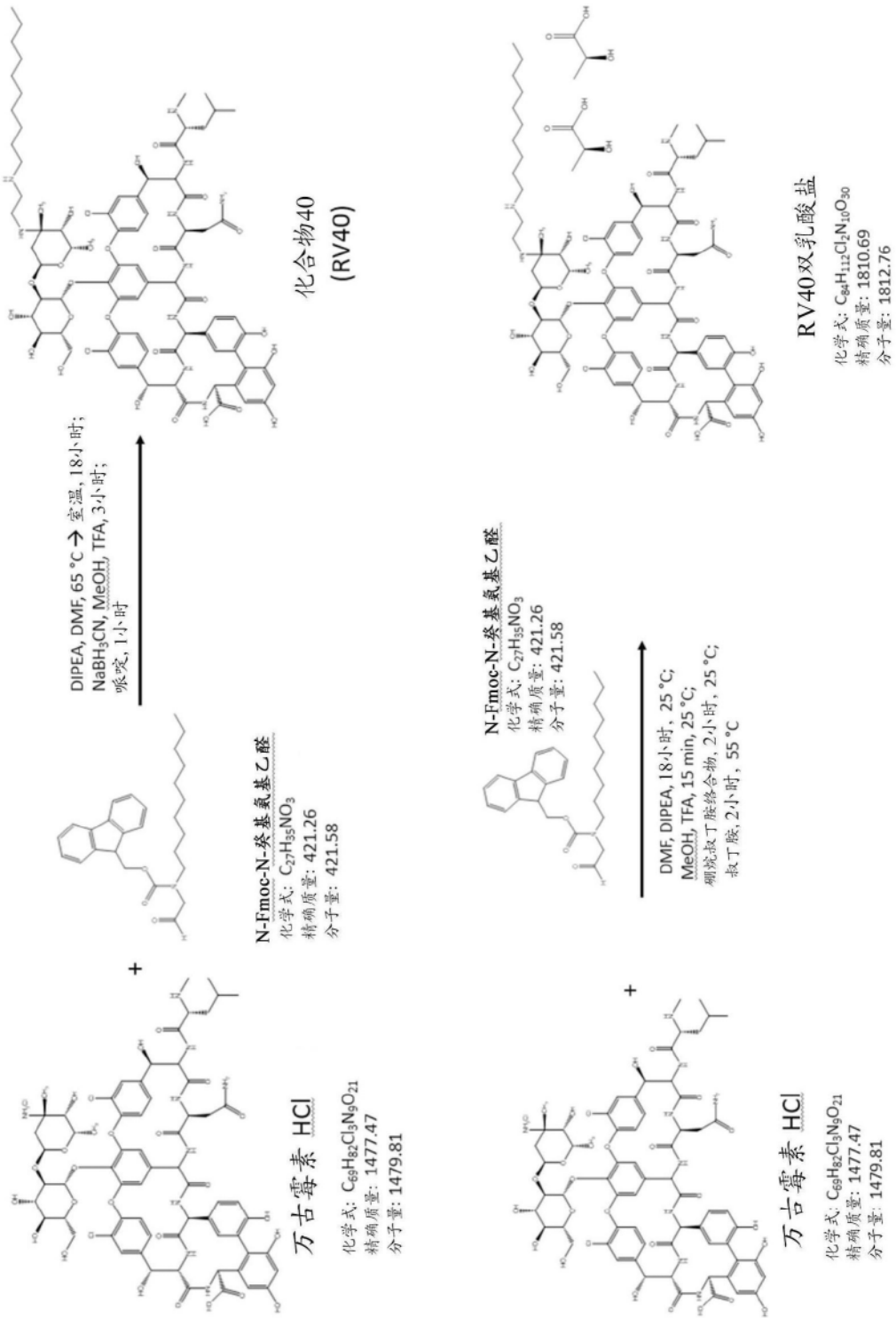


图2

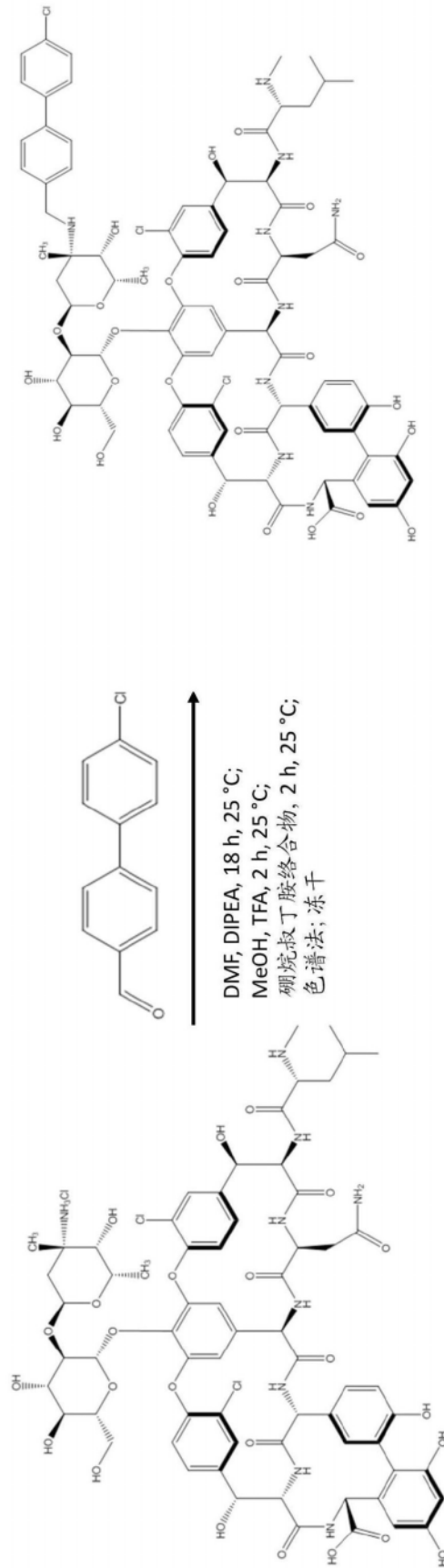
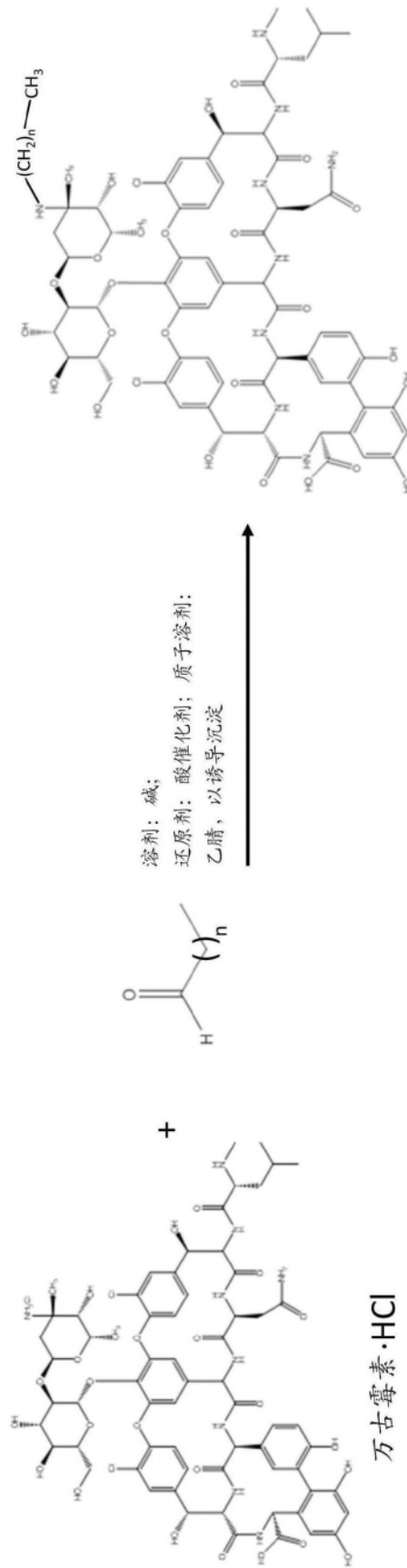


图3



烷基万古霉素衍生物

万古霉素·HCl

化学式:  $C_{69}H_{82}Cl_3N_9O_{21}$   
 精确质量: 1477.47  
 分子量: 1479.81

图4

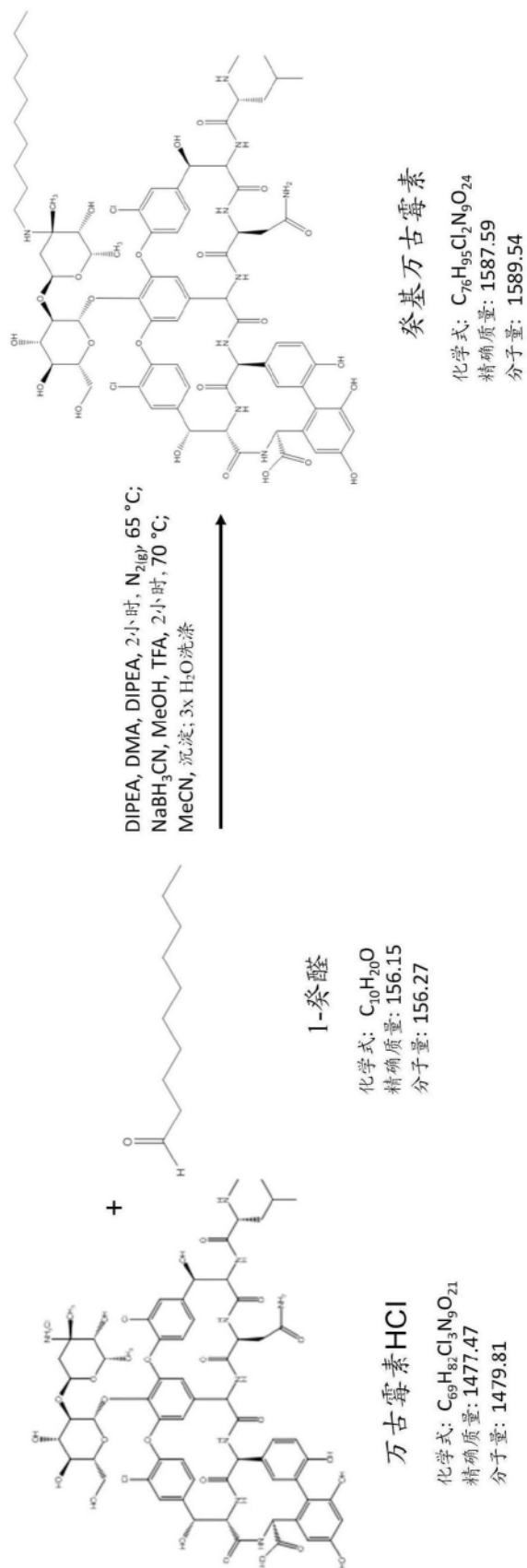


图5

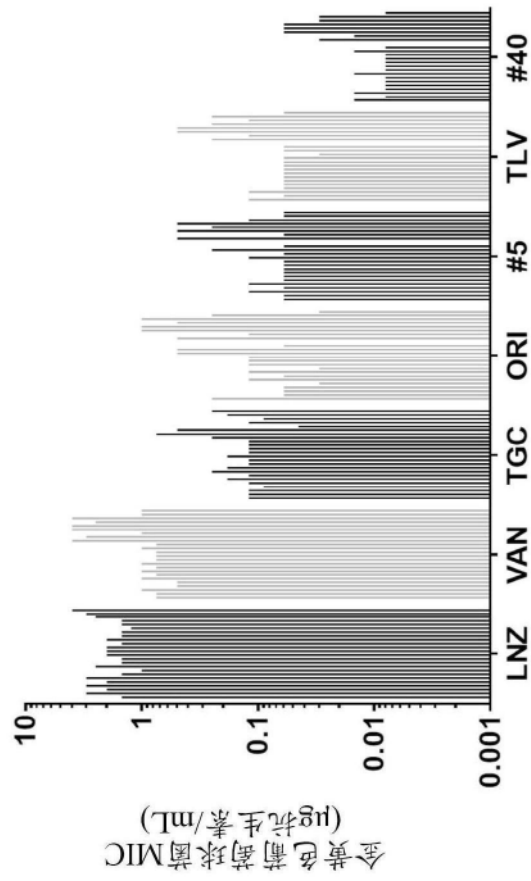


图6

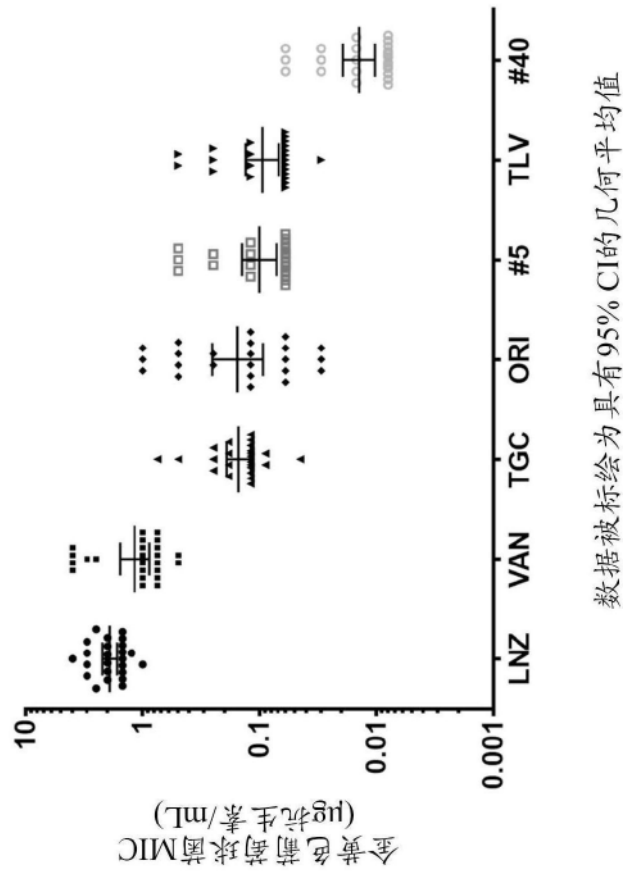


图7

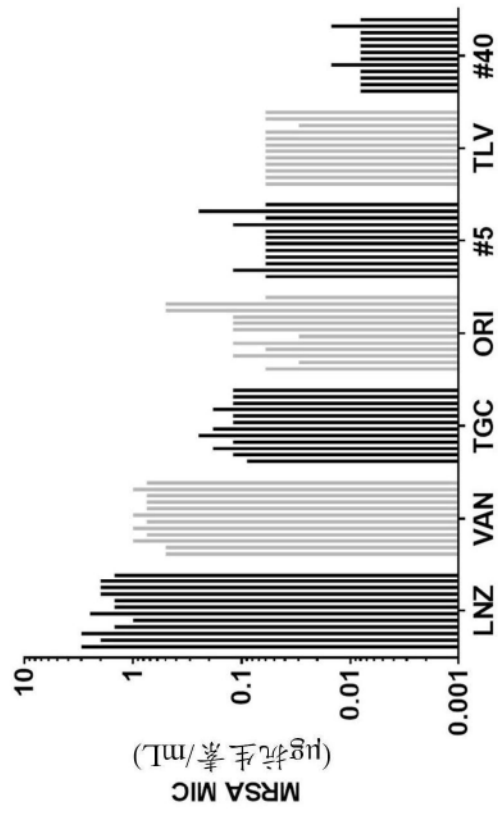


图8

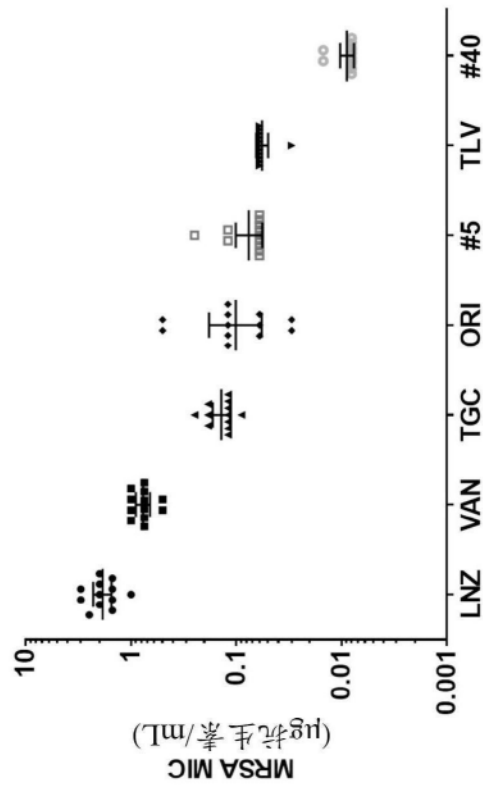


图9

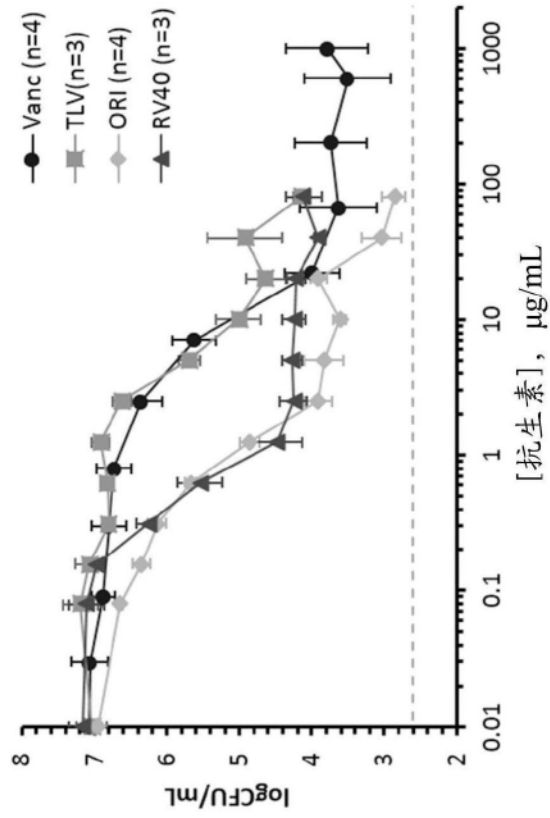


图10

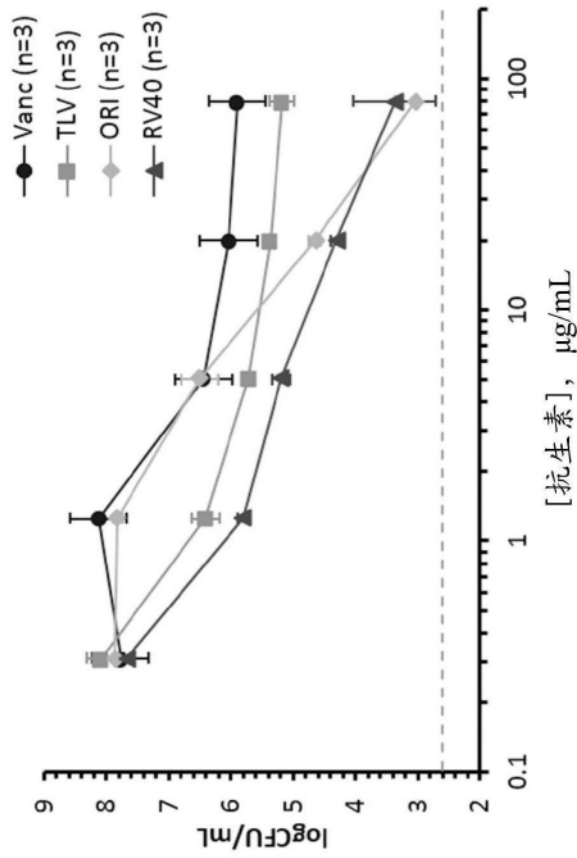


图11

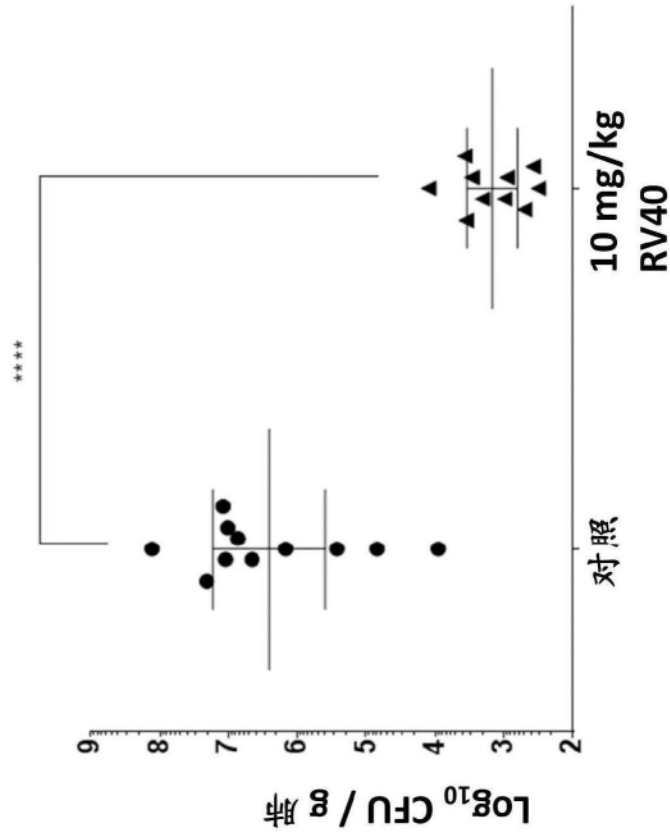


图12

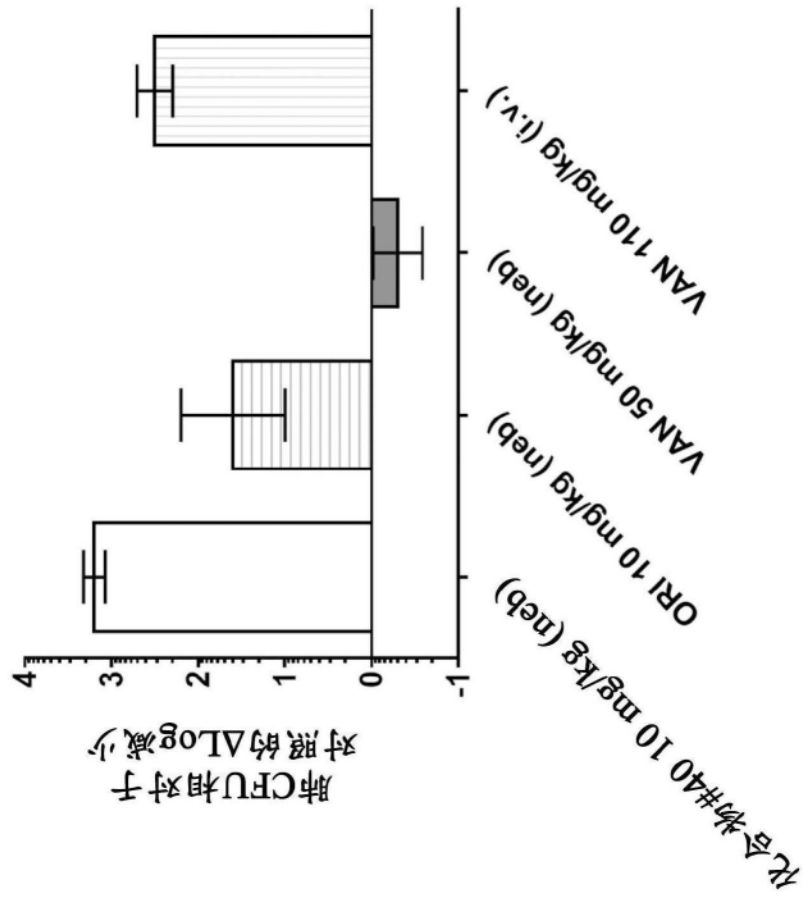


图13

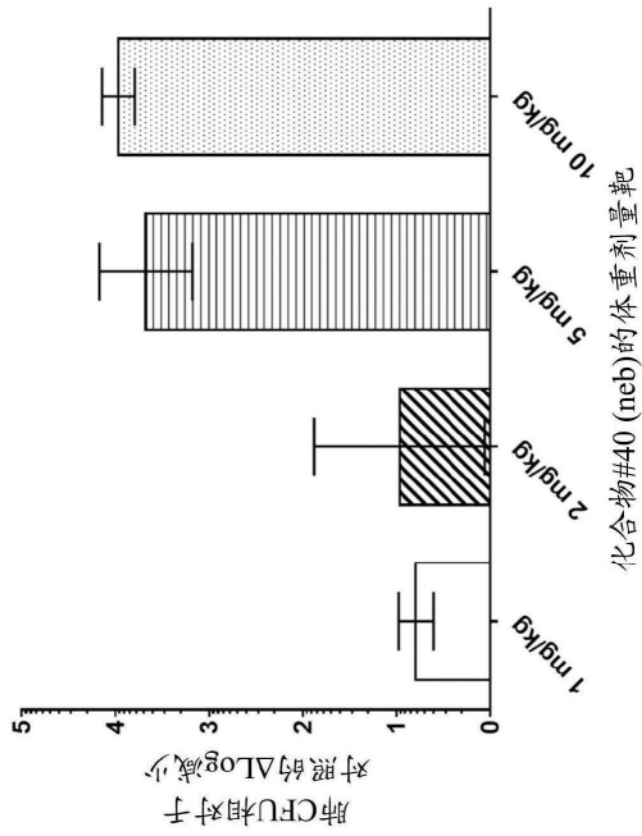


图14

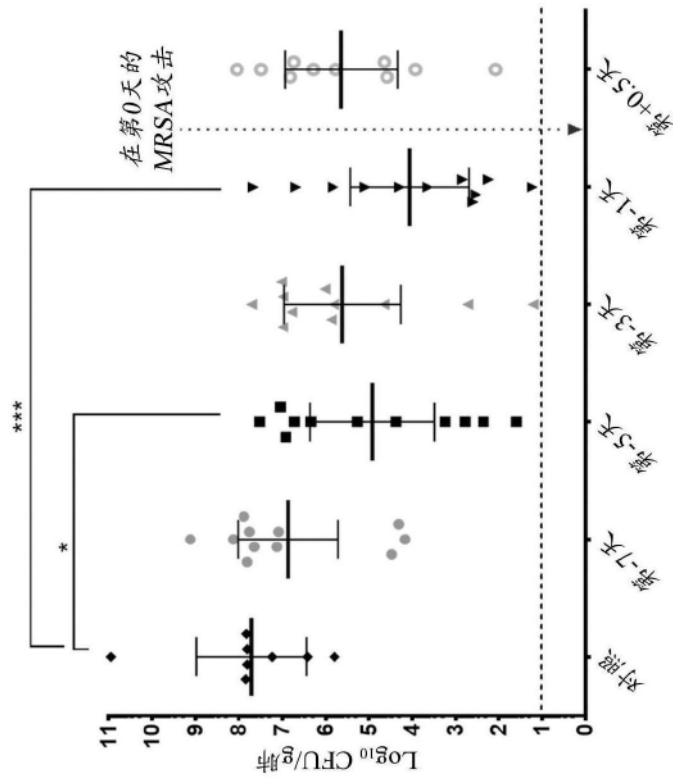


图15