



# (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112166109 B

(45) 授权公告日 2023.09.12

(21) 申请号 201980029893.3

(22) 申请日 2019.03.01

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 112166109 A

(43) 申请公布日 2021.01.01

(30) 优先权数据  
62/638,832 2018.03.05 US  
62/727,809 2018.09.06 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2020.11.02

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/CA2019/050242 2019.03.01

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02019/169479 EN 2019.09.12

(73) 专利权人 德诺瓦姆德有限公司  
地址 加拿大安大略省

(72) 发明人 吴帆 卢二虎 孙胜国  
克里斯多夫·J·巴登

(74) 专利代理机构 上海申新律师事务所 31272  
专利代理师 董科

(51) Int.Cl.  
C07D 333/38 (2006.01)  
A61K 31/381 (2006.01)  
A61P 31/00 (2006.01)  
A61P 31/04 (2006.01)

(56) 对比文件  
CN 103619836 A, 2014.03.05  
CN 1059142 A, 1992.03.04  
US 2003199570 A1, 2003.10.23  
US 2006264470 A1, 2006.11.23  
审查员 孙丽丽

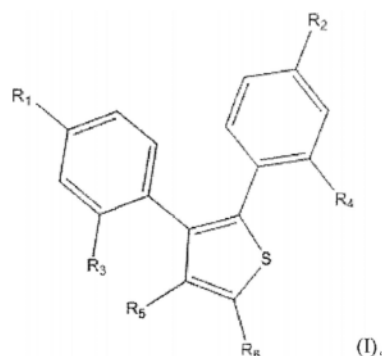
权利要求书1页 说明书17页

## (54) 发明名称

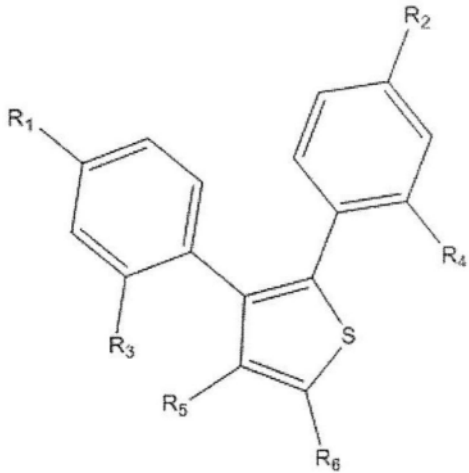
作为抗微生物剂的二苯基取代的噻吩-2-酰胺衍生物及其药物组合物

## (57) 摘要

式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐,其中RM具有本文所述的含义且其药物组合物可用作抗微生物剂和/或佐剂:



1. 一种式I所示的化合物及其药学上可接受的盐:



(I)

其中R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>各自独立地为氟或氯;R<sub>3</sub>和R<sub>4</sub>各自独立地为C1-C10烷基;R<sub>5</sub>为氢、甲基、乙基或异丙基;R<sub>6</sub>为-C(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其特征在于,R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>均为氯。
3. 根据权利要求1所述的化合物,其特征在于,R<sub>3</sub>和R<sub>4</sub>均为甲基。
4. 根据权利要求1所述的化合物,其特征在于,R<sub>3</sub>和R<sub>4</sub>均为异丙基。
5. 如权利要求1至4中任一项所述的化合物在制备治疗微生物感染的药物中的应用。
6. 根据权利要求5所述的应用,其特征在于,所述微生物感染由革兰氏阳性细菌引起。
7. 根据权利要求6所述的应用,其特征在于,所述微生物感染包括葡萄球菌感染。
8. 根据权利要求6所述的应用,其特征在于,所述微生物感染包括肠球菌感染。
9. 根据权利要求6所述的应用,其特征在于,所述微生物感染包括芽孢杆菌感染。
10. 根据权利要求6所述的应用,其特征在于,所述微生物感染由细菌引起,细菌选自金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、粪肠球菌、屎肠球菌、蜡状芽孢杆菌和链球菌属。
11. 如权利要求1至4中任一项所述的化合物用作抗微生物佐剂在制备治疗微生物感染的药物中的应用。
12. 根据权利要求11所述的应用,其特征在于,所述微生物感染是由革兰氏阴性细菌引起的。
13. 根据权利要求11所述的应用,其特征在于,所述微生物感染是由革兰氏阳性细菌引起的。
14. 根据权利要求11所述的应用,其特征在于,所述微生物感染是多种微生物感染。
15. 根据权利要求11所述的应用,其特征在于,所述微生物感染是由细菌引起的,所述细菌选自:铜绿假单胞菌、克雷伯氏肺炎菌、鲍曼不动杆菌,和大肠杆菌。

## 作为抗微生物剂的二苯基取代的噻吩-2-酰胺衍生物及其药物组合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2018年9月18日提交的美国临时专利62/727,809和于2018年3月5日提交的美国临时专利63/638,832的优先权,其全部内容通过引用并入本文。

### 技术领域

[0003] 本发明涉及一种可用于抗微生物感染的化合物。

### 背景技术

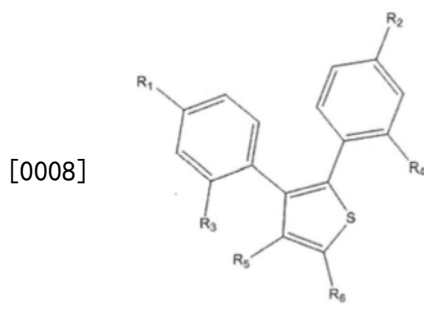
[0004] 感染是外来生物入侵宿主生物,通常损害宿主的正常功能。医生通常依赖已知具有抗生素作用(无论是抗病毒、抗菌、抗真菌等)的化合物来治疗人类和其他动物的感染和感染后的炎症性疾病(例如感染性休克)。

[0005] 不幸的是,许多病原体已经对当前的抗生素治疗产生了抗性。因此,抗生素耐药性是一个日益重要的临床问题,需要新型抗生素。特别有价值的是新的抗微生物佐剂化合物(尽管它们本身不一定是抗微生物剂)在共同施用或作为联合疗法使用时可提高抗生素的效力、功效和/或活性谱。需要新的抗微生物剂和新的抗微生物佐剂化合物。

### 发明内容

[0006] 本发明的化合物可用于抗微生物感染。在某些情况下,这些化合物本身就是抗微生物的。在某些情况下,这些化合物(“抗微生物佐剂”)与抗微生物剂联用具有有益的作用,可减小组合施用抗微生物活性所需的抗生素剂量;在某些情况下,该化合物既是抗微生物剂又是抗微生物佐剂。

[0007] 通常,一方面,提供式I化合物或其药学上可接受的盐:



[0009] 其中 $R_1$ 和 $R_2$ 各自独立地为氟或氯; $R_3$ 和 $R_4$ 各自独立地为烷基; $R_5$ 为氢或烷基; $R_6$ 为酰胺、磺酰胺、异羟肟酸,  $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{OH}$ 或 $-\text{C}(\text{CF}_3)_2\text{OH}$ 。实现方式可以包括以下的一个或多个。 $R_3$ 和 $R_4$ 各自独立地为甲基、乙基或异丙基。 $R_1$ 和 $R_2$ 均为氯。 $R_3$ 和 $R_4$ 均为甲基。 $R_3$ 和 $R_4$ 均为异丙基。 $R_6$ 为 $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{OH}$ ,并且式I的化合物是外消旋体。 $R_6$ 为 $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{OH}$ ,并且式I的化合物是(R)对映异构体。 $R_6$ 为 $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{OH}$ ,并且式I的化合物是(S)对映异构体。

[0010] 通常,一方面,提供了一种治疗微生物感染的方法,该方法包括向有此需要的患者

施用有效量的本文公开的抗微生物化合物。

[0011] 通常,一方面,提供了一种治疗微生物感染的方法,该方法包括向有此需要的患者施用有效量的本文公开的抗微生物佐剂化合物和有效量的抗微生物化合物。

[0012] 如以下具体实施方式中所述,提供其他式的化合物。

### 具体实施方式

[0013] 除非另有定义,否则本说明书中使用的术语是指以下定义,如下所述。

[0014] 术语“施用”化合物应被理解为是指以可以有效地预防,治疗或诊断的量引入个体体内的形式向个体提供本发明的化合物。这样的形式可以包括例如口服剂型、注射剂型、透皮剂型、吸入剂型和直肠剂型。

[0015] 如本文所用,术语“烷基”是指含有1至20个碳原子,优选1至10个碳原子,更优选1、2、3、4、5或6个碳的直链或支链烃。烷基的代表性实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基、3-甲基己基、2,2-二甲基戊基、2,3-二甲基戊基、正庚基、正辛基、正壬基和正癸基。

[0016] 如本文所定义的,本文所用的术语“酰胺基”是指通过羰基连接至母体分子部分的氨基、烷基氨基或二烷基氨基。酰胺基的代表性实例包括但不限于氨基羰基、甲基氨基羰基、二甲基氨基羰基和乙基甲基氨基羰基。

[0017] 如本文所用,术语“氨基”是指-NH<sub>2</sub>基团。

[0018] 如本文所用,术语“羰基”是指-C(=O)-基团。

[0019] 如本文所用,术语“羧基”是指-COOH基团,其可以被保护为酯基:-COO-烷基。

[0020] 如本文所用,术语“氰基”是指-CN基团。

[0021] 如本文所用,术语“二烷基氨基”是指通过氮原子连接至母体分子部分的如本文所定义的两个独立的烷基。二烷基氨基的代表性实例包括但不限于二甲基氨基、二乙基氨基、乙基甲基氨基和丁基甲基氨基。

[0022] 本文所用的术语“氟”是指-F。

[0023] 如本文所用,术语“甲酰基”是指-C(O)H基团。

[0024] 如本文所用,术语“卤素”是指Cl、Br、I或F。

[0025] 如本文所用,术语“羟基”是指-OH基团。

[0026] 术语“羟基保护基”是指在合成过程中保护羟不会发生不希望的反应的取代基。羟基保护基的实例包括但不限于甲氧基甲基、苄氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基、苄基、三苯甲基、2,2,2-三氯乙基、叔丁基、三甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、亚甲基缩醛、丙酮化物亚苄基乙缩醛、环状原酸酯、甲氧基亚甲基、环状碳酸酯和环状硼酸酯。

[0027] 通过使包含羟基的化合物与碱(例如三乙胺)和试剂反应将羟基保护基附加到羟基上,所述试剂选自烷基卤、三氟烷基磺酸盐、三烷基甲硅烷基卤化物、三烷基甲硅烷基三氟甲磺酸盐、芳基二烷基甲硅烷基三氟甲苯磺酸盐或烷基氯甲酸酯、CH<sub>2</sub>I<sub>2</sub>或二卤代硼酸酯,例如与甲基碘,苄基碘、三乙基甲硅烷基磺酸盐、乙酰氯、苄基氯或碳酸二甲酯。通过使包含羟基的化合物与酸和烷基缩醛反应,保护基也可以被附加到羟基上。

[0028] 如本文所定义,术语“亚氨基”是指-C(=NH)-基团。

[0029] 如本文所用,术语“巯基”是指-SH基团。

[0030] 如本文所用,术语“硝基”是指-NO<sub>2</sub>基团。

[0031] 如本文所用,术语“氮保护基”是指旨在保护氮原子免于在合成过程中发生不希望的反应的那些基团。氮保护基包括氨基甲酸酯、酰胺、N-苄基衍生物和亚胺衍生物。优选的氮保护基是乙酰基、苯甲酰基、苄基、苄氧羰基(Cbz)、甲酰基、苯磺酰基、新戊酰基、叔丁氧羰基(Boc)、叔丁基乙酰基、三氟乙酰基和三苯甲基。

[0032] 通过使包含胺基的化合物与碱(例如三乙胺)和试剂反应,将氮保护基连接到伯氨基或仲氨基上,其中所述试剂选自烷基卤,三氟甲酸烷基酯,例如表示为(烷基-O)2C=O的二烷基酐,例如表示为(芳基-O)2C=O的二芳基酸酐,酰基卤,烷基氯甲酸酯,或烷基磺酰卤,芳基磺酰卤,或卤代CON(烷基)2,例如乙酰氯、苯甲酰氯、苄基、苄氧羰基氯、甲酰氟、苯磺酰氯、新戊酰氯、(叔丁基-O-C=O)2O、三氟乙酸酐和三苯甲基氯。

[0033] 如本文所用,术语“氧代”是指(=O)。

[0034] 除非另有说明,否则术语“前药”涵盖药学上可接受的酯、碳酸盐、硫代碳酸盐、N-酰基衍生物、N-酰氧基烷基衍生物、叔胺的季衍生物、N-曼尼希碱、席夫碱、氨基酸缀合物、磷酸酯、金属盐和本文公开的化合物的磺酸酯。前药的实例包括包含可生物水解的部分的化合物(例如,可生物水解的酰胺,可生物水解的氨基甲酸酯,可生物水解的碳酸盐,可生物水解的酯,可生物水解的磷酸盐或可生物水解的酰胺类似物)。本领域普通技术人员容易想到和制备本文公开的化合物的前药。参见,例如,Design of Prodrugs, Bundgaard, A. Ed., Elsevier, 1985; Bundgaard, hours., “Design and Application of Prodrugs,” A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen and hours. Bundgaard, Ed., 1991, Chapter 5, p.113-191; 以及 Bundgaard, hours., Advanced Drug Delivery Review, 1992, 8, 1-38。

[0035] 除非另有说明,否则术语“保护基”在用于指进行化学反应的分子的一部分时,是指在该化学反应的条件下不具有反应性的化学部分,并且可以将其除去以提供在那些条件下具有反应性的部分。保护基是本领域公知的。参见,例如, Greene, T.W. and Wuts, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis (3rd., John Wiley&Sons:1999); Larock, R.C., Comprehensive Organic Transformations (2<sup>nd</sup> ed., John Wiley&Sons:1999)。一些实例包括苄基、二苯甲基、三苯甲基、Cbz、Boc、Fmoc、甲氧基羰基、乙氧基羰基和邻苯二甲酰亚胺基。保护基包括,例如,氮保护基和羟基保护基。

[0036] 如本文所用,术语“磺酰基”是指-S(O)<sub>2</sub>-基团。

[0037] 本发明的某些化合物可以立体异构体的形式存在,其中存在不对称或手性中心。这些立体异构体为“R”或“S”,这取决于手性碳原子周围的取代基的构型。本文使用的术语“R”和“S”为以下参考文献所定义的构型,该文献为国际纯粹与应用化学联合会(IUPAC) 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, in Pure Appl. Chem., 1976, 45:13-30。本发明考虑了各种立体异构体及其混合物,这些具体包括在本发明的范围内。立体异构体包括对映异构体和非对映异构体,以及对映异构体或非对映异构体的混合物。化合物的单独的立体异构体可以由包含不对称或手性中心的市售原料合成制备,或者通过制备外消旋混合物,然后通过本领域普通技术人员已知的拆分方法得到。

[0038] 这些拆分方法的示例有(1)将对映异构体混合物连接到手性助剂上,通过重结晶

或色谱分离得到的非对映异构体混合物,以及如Furniss,Hannaford,Smith和Tatchell,“Vogel’s textbook of Practical Organic Chemistry”,第5版(1989年),Longman Scientific&Technical,Essex CM20 2JE,Englandzhong所述,将光学纯产物从辅助剂中任选地释放出来,其通过引用用于分离和纯化非对映异构体的方法的公开内容并入本文或(2)在手性色谱柱上直接分离光学对映体的混合物或(3)分级重结晶方法。

[0039] 本发明的某些化合物可以顺式或反式异构体的形式存在,其中环上的取代基可以以这样的方式连接,使得它们相对于彼此位于环(顺式)的相同侧或相对于彼此位于环的相对侧(反式)。这样的方法是本领域普通技术人员众所周知的,并且可以包括通过重结晶或色谱法分离异构体。应该理解的是,这些化合物可以具有互变异构形式以及几何异构体,并且这些也构成一个方面。

[0040] 应当注意,在本文中,当其作为单个分子存在时,可以使用通常被赋予的名称,或者通常使用其残基的名称来描述形成较大化合物的一部分的化学部分。例如,术语“吡啶”和“吡啶基”在用于描述连接至其他化学部分的部分时具有相同的含义。因此,例如,两个短语“XOH”,其中X是吡啶基”和“XOH,其中X是吡啶”具有相同的含义,并且包括化合物吡啶-2-醇,吡啶-3-醇和吡啶-4-醇。

[0041] 还应注意的是,具有一个或多个手性中心的化合物的名称未详细说明那些中心的立体化学包括纯立体异构体及其混合物。此外,假定式中所示的任何具有不满足的化合价的原子都附着在足够的氢原子上以满足化合价。另外,如果化合价允许,以平行于一条虚线的一条实线描绘的化学键包括单(例如,芳族)键和双(例如,芳族)键。

[0042] 如本文所用,术语“药学上可接受的赋形剂”是指任何类型的无毒,惰性的固体,半固体或液体填充剂,稀释剂,包囊材料或制剂助剂。可以用作药学上可接受的载体的材料的一些实例是糖,例如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,例如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素;黄芪粉;麦芽;明胶;滑石;可可脂和栓剂蜡;油,例如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;二醇,例如丙二醇;酯,例如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,例如氢氧化镁和氢氧化铝;海藻酸;无热原水;等渗盐水;林格氏溶液;乙醇和磷酸盐缓冲溶液,以及其他无毒的相容性润滑剂,例如十二烷基硫酸钠和硬脂酸镁,以及着色剂,脱模剂,包衣剂,甜味剂,矫味剂和芳香剂,防腐剂和抗氧化剂根据本领域技术人员的判断,也可以存在于制剂的组合物中。

[0043] 除非另有说明,否则化合物的“治疗有效量”是指足以治疗疾病或病症或与该疾病或病症相关的一种或多种症状的量。在一些实施方案中,“治疗”可以通过与未治疗的对照比较来确定。

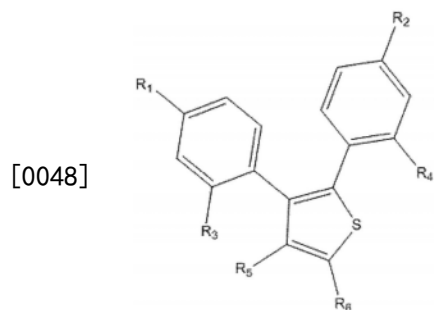
[0044] 术语“受试者”旨在包括其中可能发生疾病的生物体。受试者的实例包括人、猴、牛、绵羊、山羊、狗、猫、小鼠、大鼠及其转基因物种。

[0045] 本发明至少部分基于抑制酰基载体蛋白(ACP)合酶(AcpS)的化合物的设计,所述酰基载体蛋白(ACP)合酶是负责将apo-ACP转化为holo-ACP的酶。AcpS不仅存在于革兰氏阳性和阴性细菌中,而且还存在于耐酸细菌如结核分枝杆菌中,甚至存在于原生动物如恶性疟原虫中。因此,预期AcpS抑制剂对许多微生物的生存具有有害作用。预期AcpS抑制剂对维持微生物细胞功能具有有害作用,包括例如增加细胞膜的孔隙率和此类膜中外排泵的功能障碍。在一些实施方案中,化合物是AcpS抑制剂。本发明的化合物的活性谱包括许多革兰氏

阳性细菌,包括耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌,并且所选择的化合物保留针对革兰氏阴性病原体例如铜绿假单胞菌, *Ac. Baumannii* 和嗜麦芽假单胞菌的活性。当对铜绿假单胞菌的抗菌效力低或对铜绿假单胞菌没有抗菌效力的本发明的化合物与抗微生物化合物(例如粘菌素、阿奇霉素、红霉素或氨苄青霉素)联合用药,或者与本发明的抗微生物化合物联合用药时,本发明的化合物可能具有抗微生物佐剂(“佐剂”或“促抗生素”)的作用。

[0046] 尽管本文公开的化合物的实用性本身并不依赖于它们是AcpS抑制剂,但针对该目标的设计效果是发现本发明的至少部分原因。尽管不希望受限于特定的理论或假设,但发明人相信通过抑制细菌中的AcpS,本发明的化合物可以干扰细菌中脂质代谢的基本细胞功能。这种对细菌脂质代谢的干扰有可能极大地影响细菌细胞膜的维护,这可能导致多孔膜的形成,从而使抗微生物化合物进入,否则该细菌将无法穿过完整的细菌细胞膜。而且,预期通常存在于细菌细胞膜中的外排泵不足以去除具有多孔膜的细菌内可能的浓度的抗微生物化合物。这些和其他因素可能与本文所述的抗微生物佐剂的机制有关。

[0047] 根据一个实施方案,根据式I之一提供化合物或其前药或其药学上可接受的盐:



[0049] 其中 $R_1$ 和 $R_2$ 各自独立地是氟或氯; $R_3$ 和 $R_4$ 各自独立地为烷基; $R_5$ 是氢或烷基; $R_6$ 为酰胺、磺酰胺、异羟肟酸、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{OH}$ 或 $-\text{C}(\text{CF}_3)_2\text{OH}$ 。在一些实施方案中, $R_3$ 和 $R_4$ 各自独立地为甲基、乙基或异丙基。在一些实施方案中, $R_1$ 和 $R_2$ 为各自均为氯。在一些实施方案中, $R_3$ 和 $R_4$ 均为甲基。在一些实施方案中, $R_3$ 和 $R_4$ 均为异丙基。在一些实施方案中, $R_6$ 为 $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{OH}$ ,并且式I的化合物为外消旋体。在一些实施方案中, $R_6$ 为 $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{OH}$ ,并且式I的化合物为(R)对映异构体。在一些实施方案中, $R_6$ 为 $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{OH}$ ,并且式I的化合物为(S)对映异构体。

[0050] 根据一个实施方案(DNM0650), $R_1$ 和 $R_2$ 均为Cl, $R_3$ 和 $R_4$ 均为异丙基, $R_5$ 为H,且 $R_6$ 为酰胺。

[0051] 根据一个实施方案(DNM0652), $R_1$ 和 $R_2$ 均为Cl, $R_3$ 和 $R_4$ 均为甲基, $R_5$ 为H,且 $R_6$ 为酰胺。

[0052] 根据一个实施方案(DNM0658), $R_1$ 和 $R_2$ 均为Cl, $R_3$ 和 $R_4$ 均为甲基, $R_5$ 为H,且 $R_6$ 为磺酰胺。

[0053] 根据一个实施方案(DNM0755), $R_1$ 和 $R_2$ 均为Cl, $R_3$ 和 $R_4$ 均为甲基, $R_5$ 为H,且 $R_6$ 为 $-\text{C}(\text{CF}_3)_2\text{OH}$ 。

[0054] 根据一个实施方案(DNM0703), $R_1$ 和 $R_2$ 均为Cl, $R_3$ 和 $R_4$ 均为甲基, $R_5$ 为甲基,和 $R_6$ 为酰胺。

[0055] 根据一个实施方案(DNM0693), $R_1$ 和 $R_2$ 均为Cl, $R_3$ 和 $R_4$ 均为异丙基, $R_5$ 为H,和 $R_6$ 为异羟肟酸。

[0056] 根据一个实施方案(DNM0760), $R_1$ 和 $R_2$ 均为Cl, $R_3$ 和 $R_4$ 均为甲基, $R_5$ 是甲基,并且 $R_6$ 为 $-\text{C}(\text{CF}_3)_2\text{OH}$ 。

[0057] 根据一个实施方案(DNM0764),  $R_1$ 和 $R_2$ 均为C1,  $R_3$ 和 $R_4$ 均为甲基,  $R_5$ 为甲基, 并且 $R_6$ 为-CH(CF<sub>3</sub>)OH。

[0058] 根据另一个实施方案, 该化合物是DNM0650, 其中 $R_1$ 和 $R_2$ 均为C1,  $R_3$ 和 $R_4$ 均为异丙基,  $R_5$ 是H, 并且 $R_6$ 为酰胺; DNMO652, 其中 $R_1$ 和 $R_2$ 均为C1,  $R_3$ 和 $R_4$ 均为甲基,  $R_5$ 为H,  $R_6$ 为酰胺; DNMO658, 其中 $R_1$ 和 $R_2$ 均为C1,  $R_3$ 和 $R_4$ 为甲基,  $R_5$ 为H,  $R_6$ 为磺酰胺; DNMO755, 其中 $R_1$ 和 $R_2$ 均为C1,  $R_3$ 和 $R_4$ 均为甲基,  $R_5$ 为H,  $R_6$ 为-C(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH; DNMO703, 其中 $R_1$ 和 $R_2$ 均为都是C1,  $R_3$ 和 $R_4$ 均为甲基,  $R_5$ 为甲基,  $R_6$ 为酰胺; DNMO693, 其中 $R_1$ 和 $R_2$ 均为C1,  $R_3$ 和 $R_4$ 均为异丙基,  $R_5$ 为H,  $R_6$ 为异羟肟酸; DNMO760, 其中 $R_1$ 和 $R_2$ 均为C1,  $R_3$ 和 $R_4$ 均为甲基,  $R_5$ 为甲基,  $R_6$ 为-C(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH; 或DNMO764, 其中 $R_1$ 和 $R_2$ 均为C1,  $R_3$ 和 $R_4$ 均为甲基,  $R_5$ 为甲基,  $R_6$ 为CH(CF<sub>3</sub>)OH。根据一个实施方案, 提供了一种治疗微生物感染的方法, 该方法包括向有此需要的患者施用有效量的本文所述的抗微生物化合物。在一些实施方案中, 微生物感染基本上由革兰氏阳性细菌引起。在一些实施方案中, 微生物感染基本上由肠球菌引起。在一些实施方案中, 微生物感染基本上由金黄色葡萄球菌属引起。在一些实施方案中, 微生物感染基本上由芽孢杆菌属物种引起。在一些实施方案中, 微生物感染基本上由表皮葡萄球菌、金黄色葡萄球菌(包括耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌[MRSA])、肠球菌(包括耐万古霉素肠球菌[VRE])、链球菌属或芽孢杆菌属引起。要说微生物感染是基本上由某种特定的细菌或其物种引起的, 则表明给定的细菌属或物种造成该微生物感染的病理学, 流行病学或症状的主要原因, 并不排除其他细菌种类(例如, 良性定殖细菌)的存在。在一些实施方案中, 微生物感染是溃疡的皮肤和皮肤结构感染、伤口感染、糖尿病足感染、骨髓炎、肺炎、炭疽感染、脓疱疮或继发性创伤性损伤、胃肠炎、脑膜炎、肺炎、淋病、消化性溃疡、医院感染或血流感染等。在一些实施方案中, 所描述的抗微生物剂用作药物化合物, 例如用于治疗人类, 或用作兽医化合物, 例如用于治疗动物、家禽、家畜等, 以及用于水产养殖和农业应用中。

[0059] 根据一个实施方案, 提供了一种治疗微生物感染的方法, 该方法包括向有此需要的患者施用有效量的本文所述的抗微生物佐剂化合物和有效量的抗微生物化合物。在一些实施方案中, 抗微生物佐剂化合物本身在某种程度上是抗微生物的。因此, 不仅本发明的化合物可以彼此组合, 而且本发明的化合物与已知的抗微生物化合物之间也可以组合。

[0060] 在一些实施方案中, 微生物感染是溃疡的皮肤和皮肤结构感染、伤口感染、糖尿病足感染、骨髓炎、肺炎、脓疱病或继发性创伤性损伤、胃肠炎、脑膜炎、肺炎、败血症、泌尿系统感染、淋病、消化道感染溃疡、医院感染、血流感染、布鲁氏菌病、弯曲杆菌病、猫抓热、霍乱、军团菌病、钩端螺旋体病、莱姆病、类鼻疽、脑膜炎、百日咳、鼠疫、沙门氏菌病、志贺氏菌病、梅毒、兔热病、伤寒或尿路感染。有效量的一种或多种上述抗微生物剂可用于制备如上所述的药物, 所述药物用于治疗由病原性细菌引起的疾病, 所述病原性细菌选自但不限于: 大肠杆菌、克雷伯氏菌、沙门氏菌、假单胞菌、奈瑟氏菌、军团菌、嗜血杆菌、弯曲杆菌、幽门螺杆菌和志贺氏菌。

[0061] 在另一个实施方案中, 提供了一种制备用于治疗微生物感染的药物的方法, 该方法包括将本文所述的抗微生物化合物与合适的赋形剂混合。

[0062] 在其他实施方案中, 提供了如本文所述的抗微生物化合物在治疗微生物感染中的用途。

[0063] 在另一个实施方案中, 提供了一种制备用于治疗微生物感染的药物的方法, 该方

法包括将本文所述的抗微生物佐剂与合适的抗微生物化合物混合。

[0064] 在其他实施方案中,提供了如本文所述的抗微生物佐剂在治疗微生物感染中的用途。在一些实施方案中,抗微生物佐剂与抗微生物化合物一起使用或与抗微生物化合物联合施用。

[0065] 根据一个实施方案,提供了一种药物组合物,其包含本发明的化合物和药学上可接受的赋形剂。

[0066] 微生物感染可能基本上是由一种或多种革兰氏阳性细菌引起的。

[0067] 微生物感染可包括葡萄球菌感染。

[0068] 微生物感染可包括肠球菌感染。

[0069] 微生物感染可包括芽孢杆菌感染。

[0070] 微生物感染可能基本上由细菌引起,细菌选自金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、粪肠球菌、粪肠球菌、蜡状芽孢杆菌和链球菌属。

[0071] 或者,微生物感染基本上是由革兰氏阴性细菌引起的。

[0072] 微生物感染可以是多种微生物。

[0073] 微生物感染可能基本上是由铜绿假单胞菌引起的。微生物感染可能基本上由肺炎克雷伯菌引起。微生物感染可能基本上由鲍曼不动杆菌引起。

[0074] 值得注意的是,可以将抗微生物剂或抗微生物佐剂制备成或配制成以多种方式施用,例如局部给药、口服给药、静脉注射、肌肉内给药、皮下给药、腹膜内给药、鼻内给药或如下所述,使用本领域已知的方法通过局部或全身血管内输注来给药。本发明的化合物可以例如用于治疗由革兰氏阴性细菌如大肠杆菌和/或革兰氏阳性细菌如金黄色葡萄球菌引起的感染。在一些实施方案中,化合物对抗生素抗性菌株例如耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌(MRSA)具有抗微生物作用。在一些实施方案中,化合物对结核分枝杆菌具有抗微生物作用。

[0075] 可以按照以下浓度递送抗微生物剂或抗微生物佐剂化合物,约1nM至约50mM;或10nM至约50mM;或100nM至约50mM;或1 $\mu$ M至约50mM;或10 $\mu$ M至50mM或100 $\mu$ M至50mM。如本领域技术人员将理解的那样,这可以是“有效量”,即,施用足够的剂量,从而可以在需要的部分获得设想范围内的其中一个范围内的浓度。在某些抗微生物剂实施方案中,有效量至少部分地由对目的病原体表现出抑菌或杀菌作用所需的化合物的最小抑菌浓度来决定。在一些抗微生物佐剂实施方案中,至少部分通过近似最低浓度得知有效量,其中近似最低浓度用于产生理想的佐剂效果,这种佐剂效果指的是针对目的病原体的预定已知抗菌效果。在一些实施方案中,将对有效量进行校准,使得感染了受试者的血清水平为MIC的十倍以上,或MIC的五倍以上,或MIC的三倍以上,或与MIC等量。在一些实施方案中,将对有效量进行校准,使得原位浓度为MIC的十倍以上,或MIC的五倍以上,或MIC的三倍以上,或与MIC等量。

[0076] 有效量的一种化合物可以以纯形式使用,或者在存在这种形式的情况下以药学上可接受的盐形式使用。或者,该化合物可以作为药物组合物施用,该药物组合物包含与一种或多种药学上可接受的载体组合的目标化合物。但是,应该理解,应由主治医师根据合理的医院判断来决定化合物和组合物的每日总用量。任何特定患者的具体有效剂量水平将取决于多种因素,包括正在治疗的疾病和疾病的严重程度;所用特定化合物的活性;使用的特定组合物;患者的年龄、体重、总体健康状况、性别和饮食;施用时间,施用途径和所用特定化合物的排泄速率;治疗的持续时间;风险/收益比;与所使用的特定化合物组合或同时使用

的药物;以及医学领域众所周知的因素。例如,一开始的剂量要比实现期望的治疗效果所需的剂量低,逐渐增加剂量直至获得理想的效果为止,这种操作完全在本领域的技术范围内。

[0077] 向人类或低等动物施用的化合物每日总剂量可为约0.0003至约30mg/kg,以体重为基准。为了口服,剂量更优选为约0.0003至约1mg/kg,以体重为基准。如果需要的话,可以将有效日剂量分为多次剂量以进行给药。因此,单剂量组合物可以包含这样的量或其约数以组成日剂量。对于口服给药,组合物优选为片剂形式,该片剂包含约1.0毫克,约5.0毫克,约10.0毫克,约15.0毫克,约25.0毫克,约50.0,约100,约250毫克或约500毫克的活性成分。

[0078] 为了获得最佳结果,通常通过本领域已知的许多微生物学方法,包括例如实施例中公开的方法确定特定化合物相对于目标病原体而言是抗微生物剂还是抗微生物佐剂(以及相对于所使用的抗微生物化合物时为佐剂的情况下)。本领域都应理解的是,尽管每种“抗微生物”化合物在一种或多种有效量下具有针对至少一种病原体的抗微生物作用,但是抗微生物化合物的光谱和/或活性效力方面有所不同。此外,虽然每种“抗微生物佐剂”化合物与至少一种抗微生物化合物在至少一种或多种有效量的抗微生物化合物和佐剂下均具有针对至少一种病原体的佐剂作用,但抗微生物佐剂化合物的光谱,活性效力和/或与特定抗菌化合物的相容性方面有所不同。对本领域技术人员显而易见的是,总剂量将根据许多因素而变化,这些因素包括但不限于个人或患者的体重、年龄和状况。

[0079] 在一些实施方案中,一种或多种抗微生物化合物可以与一种或多种已知抗生素联合施用。在一些实施方案中,一种或多种抗微生物佐剂化合物可以与一种或多种抗微生物化合物联合施用;在这种情况下,抗微生物化合物的总有效量可能会比不存在抗微生物佐剂时所需的总量少,例如少约8倍,或少约16倍,或少约32倍,或少约64倍,或少约125倍,或少约250倍。在一些实施方案中,抗微生物佐剂化合物本身不是抗微生物的。在一些实施方案中,抗微生物佐剂化合物本身是抗微生物的。在一些实施方案中,可以将一种或多种抗微生物佐剂化合物与一种或多种抗微生物化合物以单一剂型组合。在一些实施方案中,抗微生物化合物是本发明的抗微生物化合物。

[0080] 在一些实施方案中,抗微生物化合物是已知的抗微生物化合物,例如,阿美西林、阿米西林(aminocillin)、阿米卡星、阿莫西林、两性霉素、两性霉素B、氨基青霉素、阿扎胞苷、重氮丝氨酸、阿奇霉素、阿洛西林、氨基曲南、青蒿素、别嘌呤醇(allopurinol)、阿米卡星、氨基糖苷类抗生素、两性霉素B、氨基青霉素、安沙霉素、葱环类药物、抗真菌药、阿奇霉素、巴坎西林、杆菌肽、苄基青霉素-多赖氨酸、博来霉素、布雷菲德菌素A、布康唑、杀假丝菌素、卷曲霉素、羧苄青霉素、头孢克洛、头孢拉定、头孢孟多、头孢唑林、头孢地尼、头孢吡肟、头孢克肟、头孢噻肟、头孢噻唑、头孢地嗪、头孢尼西、头孢哌酮、头孢安尼、头孢噻肟、头孢替坦、头孢替安、头孢西丁、头孢匹胺、头孢泊肟、头孢丙烯、头孢磺啶、头孢他啶、头孢替丁、头孢唑肟、头孢曲松钠、头孢呋辛、头孢乙氧、头孢氨苄、头孢来星、头孢噻啶、头孢菌素、头孢匹林、头孢拉定、氯霉素、西司他丁、肉桂霉素、环丙沙星、克拉霉素、克拉维酸、氯林可霉素、氯喹醇、氯唑青霉素、多粘菌素、环青霉素、环丝氨酸、环孢霉素、环丙氨酸、喜树碱、头孢噻肟、头孢氨苄、头孢菌素、查尔霉素、黄霉素、氯四环素、氯丝菌素、金黄色素、克星霉素、金霉素V、氯莫环素、放线菌素、达巴万星、达福普汀、达托霉素、道诺霉素、地美环素、阿霉素、双氯青霉素、二双清链霉素、地红霉素、阿霉素、强力霉素、玫瑰树碱、埃卡霉素、表阿霉素、红霉素、依维霉素、菲律宾菌素、氟康唑、真菌色素、夫西地酸、氟氯青霉素、磷霉素、正大霉素、

吉尔卡林、灰黄霉素、灰绿菌素、瓜美环素、吉米沙星、短杆菌肽、海他西林、伊达比星、亚胺培南、伊思加南、伊维菌素、硅酰胺、卡那霉素、天冬霉素、利奈唑胺、氯碳头孢、兰卡霉素、林可霉素、蛙皮素、甲氯环素、美罗培南、素甲烯土霉素、美洛西林、二甲胺四环素、丝裂霉素、莫诺霉素、拉氧头孢、莫西沙星、霉酚酸、大环内脂、甲氧西林、米托蒽醌、乙氧萘青霉素、游霉素、新霉素、奈替米星、尼菲霉素、呋喃咀啉、新生霉素、萘啶酸、去甲氟辛、制霉菌素、制霉菌素、氧氟沙星、油霉素、土霉素、巴龙霉素、青霉胺、苯氧乙基青霉素、哌拉西林、普霉素、原始霉素、培西洛星、盘尼西林、杀虫剂、磷酸酶素、匹马星、平板霉素、多烯、多粘菌素B、多粘菌素E、奎奴普丁、喹诺酮、雷维霉素、利血平、利福霉素、瑞斯托菌素A和B、利福布汀、利福平、利福霉素、角色环素、紫苏霉素、螺旋霉素、螺内酯、磺乙酰胺钠、硫胺类药剂、壮观霉素、链霉素、链霉素、舒巴坦、舒他霉素、他克莫司、他唑巴坦、替考拉宁、泰利霉素、特雷霉素、四环素、甲砒霉素、硫菌素、托普霉素、短杆菌素、替卡西林、替加环素、托普霉素、醋竹桃霉素、衣霉素、络氨酸、万古霉素、阿糖腺苷、紫霉素、威里霉素,和渥曼青霉素;前述列表意义中的复数项的存在是指本领域中已知的上述名称的抗生素家族中的一个或多个成员。哪一种化合物或多种化合物应与本发明的化合物联合给药或复合取决于许多因素,许多因素包括但不限于在不存在抗微生物佐剂化合物的情况下一种或多种药剂的功效,化合物的作用机制,引起或加重疾病状况的病原体的身份和/或受试者疾病状况的严重性。

[0081] 可以将药物组合物配制成为用于固体或液体形式的口服给药,肠胃外静脉内给药,皮下给药,肌内给药,腹膜内给药,动脉内给药或皮内注射,用于或用于阴道给药,鼻内给药,局部给药或直肠给药。适用于口服给药的本发明药物组合物可以以分散剂型存在,例如片剂、可咀嚼片剂、胶囊剂、胶囊、液体剂和调味糖浆剂。这样的剂型包含预定量的活性成分,并且可以通过本领域技术人员众所周知的药学方法来制备。一般参见,《雷明顿药物科学》,第18版,Mack Publishing,Easton Pa. (1990)。

[0082] 肠胃外剂型可以通过各种途径给予患者,包括皮下,静脉内(包括推注),肌内和动脉内。因为他们的给药通常绕过患者对污染物的天然防御,所以肠胃外剂型是特别无菌的或能够在向患者给药前先行进行灭菌。肠胃外剂型的实例包括准备注射的溶液,准备溶解或悬浮在药学上可接受的注射载体中的干燥产品,准备注射的悬浮液和乳剂。用于肠胃外注射的药物组合物包含药学上可接受的无菌水性或非水性溶液,分散液,混悬液或乳剂以及用于重建为无菌可注射溶液或分散液的无菌粉剂。合适的水性和非水性载体、稀释剂、溶剂或媒介物的实例包括水、乙醇、多元醇(丙二醇、聚乙二醇、甘油等,及其合适的混合物)、植物油(例如橄榄油)和可注射的有机酯例如油酸乙酯或其合适的混合物。可以例如通过使用包衣例如卵磷脂,在分散液的情况下通过维持所需的粒度以及通过使用表面活性剂来维持组合物的合适的流动性。这些组合物还可包含佐剂,例如防腐剂、湿润剂、乳化剂和分散剂。可以通过各种抗细菌和抗真菌剂,例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸等来确保防止微生物的作用。还可能希望包括等渗剂,例如糖、氯化钠等。通过使用延迟吸收的试剂,例如单硬脂酸铝和明胶,可以延长可注射药物形式的吸收。在某些情况下,为了延长药物的作用,通常需要减慢皮下或肌内注射药物的吸收。这可以通过使用水溶性差的结晶或无定形物质的液体悬浮液来实现。然后,药物的吸收速率取决于其溶解速率,而溶解速率又取决于晶体尺寸和晶体形式。或者,通过将药物溶解或悬浮在油载体中来实现肠胃外给药的药物形式的延迟吸收。

[0083] 除了活性化合物之外,悬浮液还可以包含悬浮剂,例如乙氧基化的异硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇和脱水山梨醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂、黄氏胶及其混合物。如果需要并且为了更有效地分配,可以将化合物掺入缓释或靶向递送系统中,例如聚合物基质、脂质体和微球。它们可以例如通过细菌保留过滤器过滤或以无菌固体组合物形式掺入灭菌剂进行灭菌,所述灭菌固体组合物可以在使用前立即溶于无菌水或某些其他无菌可注射介质中。

[0084] 通过在可生物降解的聚合物(例如聚丙交酯-聚乙交酯)中形成药物的微囊封基质来制备可注射的储库形式。根据药物与聚合物的比例和所用特定聚合物的性质,可以控制药物的释放速率。其他可生物降解的聚合物的示例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。还可以通过将药物截留在与身体组织相容的脂质体或微乳剂中来制备储库型可注射制剂。可注射制剂可以例如通过细菌保留过滤器过滤或以无菌固体组合物形式掺入灭菌剂进行灭菌,所述灭菌固体组合物可以在使用前立即溶于无菌水或某些其他无菌可注射介质中。

[0085] 可以根据已知技术使用合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂来配制可注射制剂,例如无菌的可注射水性或油性悬浮液。无菌注射制剂还可以是在无毒,肠胃外可接受的稀释剂或溶剂(例如在1,3-丁二醇中的溶液)中的无菌注射溶液、悬浮液或乳剂。可以使用的可接受的媒介物和溶剂是水、林格氏液、U.S.P.和等渗氯化钠溶液。另外,无菌的不挥发性油通常用作溶剂或悬浮介质。为此,任何可以使用温和的不挥发性油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。另外,在注射剂的制备中使用脂肪酸例如油酸。

[0086] 口服固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这种固体剂型中,将一种或多种化合物与至少一种惰性的药学上可接受的载体例如柠檬酸钠或磷酸二钙混合和/或a)填充剂或增量剂例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和水杨酸;b)粘合剂,例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶;c)润湿剂,如甘油;d)崩解剂,例如琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠;e)缓溶剂,例如石蜡;f)吸收促进剂,例如季铵化合物;g)润湿剂,例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯;h)吸收剂,例如高岭土和膨润土;i)润滑剂,例如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠及其混合物。就胶囊、片剂和丸剂而言,剂型还可包含缓冲剂。

[0087] 相似类型的固体组合物也可以在使用乳糖或乳糖和高分子量聚乙二醇的软和硬填充明胶胶囊中用作填充剂。片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂和颗粒剂的固体剂型可以用包衣和衣壳如肠溶衣和药物配制领域众所周知的其他包衣制备。它们可以任选地包含遮光剂,并且还可以具有仅或优先在肠道的某些部分以延迟方式释放活性成分的组合物。可用于延迟活性剂释放的材料实例可包括聚合物和蜡。

[0088] 用于局部给药的剂型可以包括散剂、喷雾剂、软膏剂和吸入剂。可以在无菌条件下将本发明的化合物与药学上可接受的载体和可能需要的任何所需的防腐剂、缓冲剂或推进剂混合。眼科制剂、眼药膏、散剂和溶液剂均在本发明的范围内。还考虑了包含化合物的水性液体组合物。

[0089] 口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液剂、混悬剂、糖浆剂和酏剂。除活性化合物外,液体剂型还可包含本领域常用的惰性稀释剂,例如水或其他溶剂,增溶剂和乳化剂,例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苜基醇、苯甲酸苜酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(尤其是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和

芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脂肪酸酯脱水山梨醇及其混合物。

[0090] 除惰性稀释剂外,口服组合物还可包含佐剂,例如润湿剂、乳化剂和助悬剂、甜味剂、调味剂和加香剂。用于本发明化合物的局部或透皮给药的剂型包括软膏剂、糊剂、乳膏剂、洗剂、凝胶剂、散剂、溶液剂、喷雾剂、吸入剂或贴剂。在无菌条件下将所需化合物与药学上可接受的载体和任何可能需要的防腐剂或缓冲剂混合。眼用制剂,滴耳剂,眼药膏,粉剂和溶液剂也被认为在本发明的范围内。除本发明的活性化合物外,软膏、糊剂、乳膏和凝胶剂还可包含动物和植物脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、黄芪胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮、膨润土、硅酸、滑石粉和氧化锌,或其混合物。

[0091] 除本发明的化合物外,粉末和喷雾剂还可包含乳糖、滑石粉、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末,或这些物质的混合物。喷雾剂还可以包含常规推进剂,例如氯氟烃。

[0092] 化合物也可以脂质体形式给药。如本领域中已知的,脂质体通常来自磷脂或其他脂质物质。脂质体是由分散在水性介质中的单层或多层水合液晶形成的。可以使用能够形成脂质体的任何无毒的,生理上可接受的和可代谢的脂质。除化合物外,脂质体形式的本发明组合物还可包含稳定剂、防腐剂等。优选的脂质是分别或一起使用的天然和合成的磷脂和磷脂酰胆碱(卵磷脂)。形成脂质体的方法是本领域已知的。参见,例如,Prescott, Ed., Method in Cell Biology, Volume XIV, Academic Press, New York, N.Y., (1976), p 33 et seq.

[0093] 在一些实施方案中,可以将上述浓度或剂量的一种或多种抗微生物剂或抗微生物佐剂与可生物降解或不可生物降解的药学上或药理学上可接受的载体/赋形剂或稀释剂组合。载体的示例包括但不限于,例如,聚(乙烯-乙酸乙烯酯)、乳酸和乙醇酸的共聚物、聚(乳酸)、明胶、胶原蛋白基质、多糖、聚(D,L丙交酯)、聚(苹果酸)、聚(己内酯)、纤维素、白蛋白、淀粉、酪蛋白、葡聚糖、聚酯、乙醇、甲基丙烯酸酯、聚氨酯、聚乙烯、乙烯基聚合物、二醇,其混合物等。

[0094] 标准赋形剂包括明胶、酪蛋白、卵磷脂、阿拉伯树胶、胆固醇、黄芪胶、硬脂酸、苯扎氯铵、硬脂酸钙、单硬脂酸甘油酯、鲸蜡硬脂醇、鲸蜡硬脂醇乳化蜡、脱水山梨醇酯、山梨糖醇酯、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚氧乙烯蓖麻油衍生物酸酯、聚乙二醇、聚氧乙烯硬脂酸酯、胶体二氧化硅、磷酸盐、十二烷基硫酸钠、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、非结晶纤维素、硅酸铝镁、三乙醇胺、聚乙烯醇、聚乙烯吡啶酮、糖和淀粉。

[0095] 对本领域技术人员显而易见的是,可以根据预期用途,基于它们的性质和释放特性来选择特定的载体和本领域已知的载体组合。具体地,载体可以是pH敏感的,热敏感的,热胶凝的,设置用于缓释或快速破裂。在一些实施方案中,不同种类的载体可以组合使用以产生多种作用,例如快速破裂然后缓释。

[0096] 在其他实施方案中,可以将上述浓度或剂量的一种或多种抗微生物剂或抗微生物佐剂封装以用于递送。具体而言,可以将化合物封装在可生物降解的微球、微胶囊、微粒或纳米球中。递送载体可以由例如透明质酸、聚乙二醇、聚(乳酸)明胶、聚(E-己内酯)或聚(乳酸-乙醇酸)聚合物组成。

[0097] 也可以使用组合,例如,明胶纳米球可以用聚(乳酸-乙醇酸)的聚合物涂覆。如本领域技术人员所显而易见的,可根据本领域已知的协议制备这些和其它合适的递送载体,

这些递送载体用于递送化合物。

[0098] 值得注意的是,上述抗微生物剂可以与本领域已知的渗透促进剂组合以改善递送。渗透促进剂的实例包括但绝不限于以下专利中所述的化合物,具体为,美国专利No.3,472,931;No.3,527,864;No.3,896,238;No.3,903,256;No.3,952,099;No.4,046,886;No.4,130,643;No.4,130,667;No.4,299,826;No.4,335,115;No.4,343,798;No.4,379,454;No.4,405,616;No.4,746,515;No.4,788,062;No.4,820,720;No.4,863,738;No.4,863,970和No.5,378,730;英国专利No.1,011,949;和Idson,1975,J.Pharm.Sci 64:901-924。

[0099] “药学上可接受的盐”包括保留母体抗微生物或抗微生物佐剂化合物的所需生物活性并且不赋予任何不良毒理作用的盐。这种盐的实例是酸的盐,例如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、硝酸等;乙酸、草酸、酒石酸、琥珀酸、苹果酸、苯甲酸、帕莫酸、藻酸、甲磺酸、萘磺酸等。还包括阳离子的盐,例如钠、钾、锂、锌、铜、钡、铋、钙等;或有机阳离子,例如三烷基铵。上述盐的组合也是有用的。应当理解,本文公开的无盐形式的化合物和药学上可接受的盐形式的类似化合物都是本发明的化合物。另外,前药,例如本文公开的化合物的酯是本发明的化合物。如果在合理的医学判断范围内,本发明化合物的酸加成盐、羧酸盐、氨基酸加成盐和两性离子盐适于与人体和低等动物组织接触而不会产生异常毒性、刺激、过敏反应等的话,则可认为这些组成的制备和使用在药学上是可接受的,与合理的收益/风险比一致,且可在其预期用途中发挥有效作用。这样的盐还可以包括本发明化合物的各种溶剂化物和合物。

[0100] 在一些实施方案中,所描述的抗微生物化合物用作药用化合物,例如用于治疗人,或用作兽医化合物,例如用于治疗动物、家禽、家畜等,以及用于水产养殖和农业应用中。

[0101] 尽管上面已经描述了各种实施方式,但是将认识到并理解,可以对实施例进行修改,并且所附权利要求旨在覆盖可能落在本发明的精神和范围内的所有这样的修改。

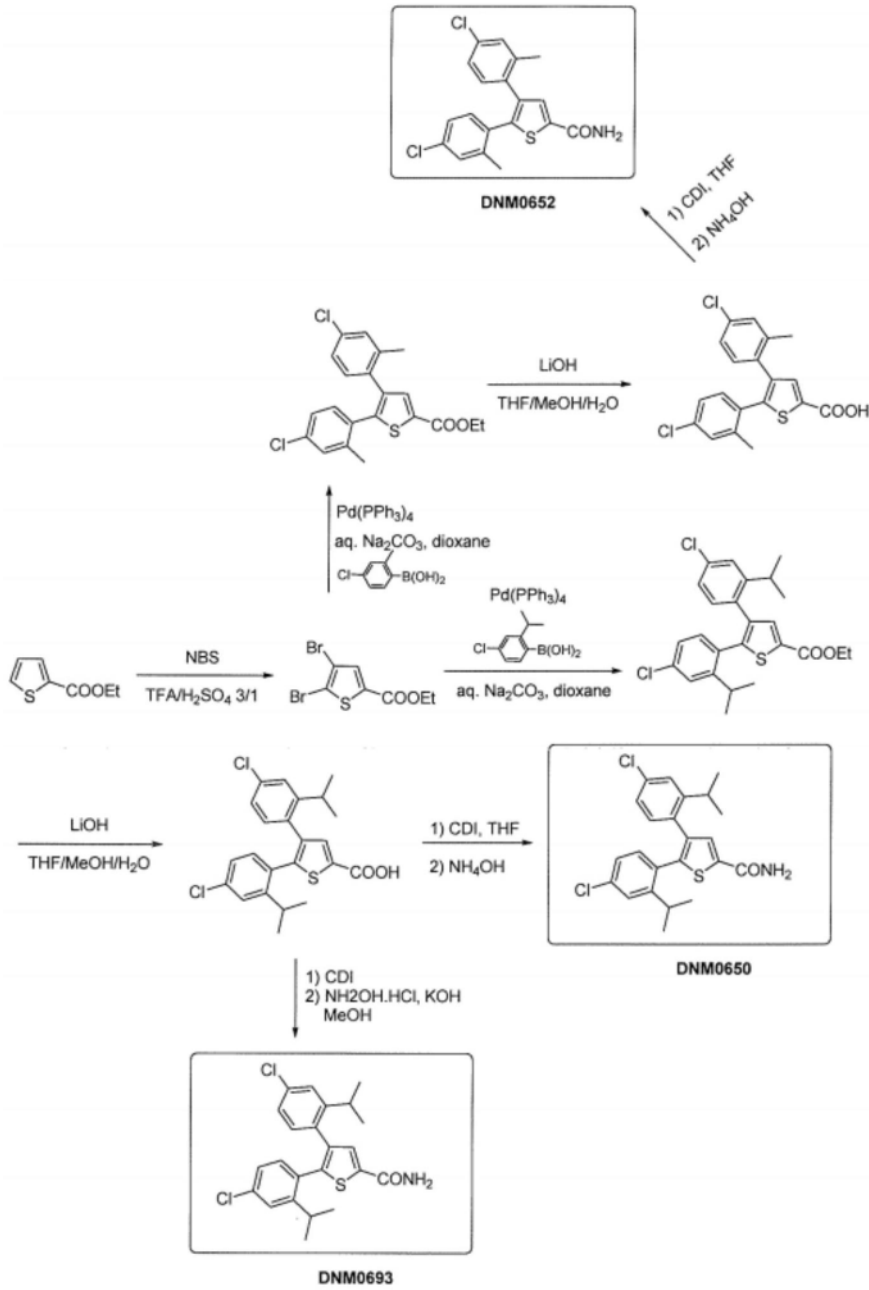
[0102] 现在将使用实施例来说明某些实施例。

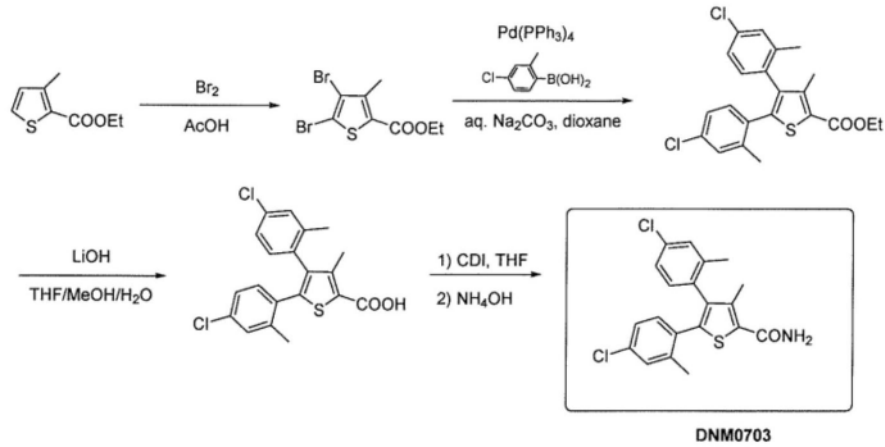
[0103] 实施例1:

[0104] 化合物的合成

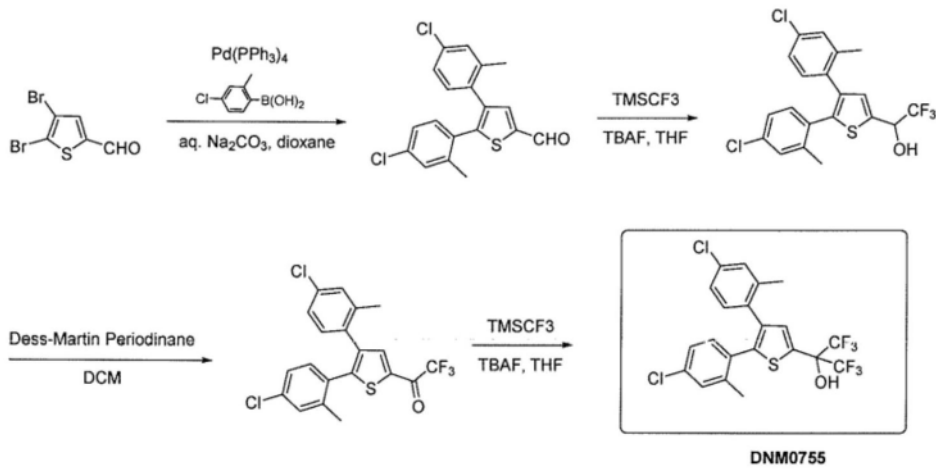
[0105] 根据以下方案合成市场上可买到的试剂化合物

[0106]



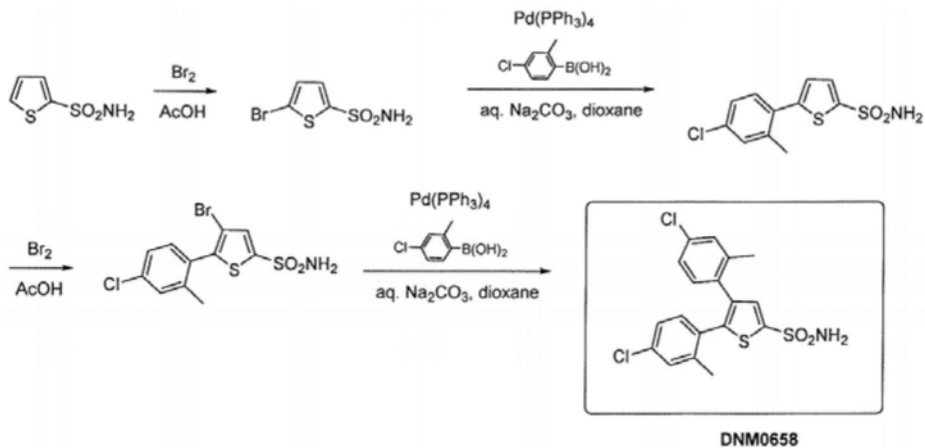


[0107]



[0108] DNM0764的合成步骤如下:首先从上述起始原料的甲基化形式开始,并通过钯偶联和 $\text{TMSCF}_3$ 步骤进行;通过Dess-Martin使DNM0764进行反应,再进行 $\text{TMSCF}_3$ 步骤,可以生产DNM0760。

[0109]



[0110] 实施例2

[0111] AcpS抑制的测量

[0112] 用料

[0113]  $[\text{}^3\text{H}]$  乙酰辅酶A以1体积的Perkin Elmer NET290放射性标记的储备液(例如乙酸钠中的 $0.1\text{mCi/ml}$ ,  $3.7\text{Ci/mmol}$ ,  $\text{pH } 4.5-5.0=27\mu\text{M}$ )与1.2体积的 $1\text{mM}$ 未标记的乙酰辅酶A

(Sigma)混合。将三氯乙酸制备成为10%w/v溶液。将牛血清白蛋白制成25mg/ml的水溶液。将DTT制成50mM的水溶液。

[0114] 步骤

[0115] 1. 含有总容积为10 $\mu$ l的以下成分的标准反应:

储备试剂	容积 ( $\mu$ l)	终浓度
1 M 磷酸钠, pH 7	0.5	50 mM
0.1 M 氯化镁	1	10 mM
50 mM DTT	1	5 mM
[0116] 酰基载体蛋白 (ACP)	4.4 $\mu$ g	50 $\mu$ M
AcpS 酶	约 0.06 $\mu$ g	
570 $\mu$ M [ $^3$ H]乙酰辅酶 A	1	57 $\mu$ M
试验化合物	0.5	预定 $\mu$ M, 例如 50

用水稀释至 10  $\mu$ l

[0117] 2. 在RT下孵育试管。最后加入 [ $^3$ H] 乙酰辅酶A以开始反应。为了停止反应,取出2 $\mu$ l至1.5-ml微量离心管中,微量离心管中含有800 $\mu$ l冷10%TCA。在每个反应中,最多在四个时间点处收集,例如,在5分钟,10分钟,30分钟,和60分钟这几个时间点处收集。

[0118] 3. 将20 $\mu$ l 25mg/ml的BSA添加到每个管中,混合并在冰上孵育10分钟,然后以12,000g离心5分钟以形成衬垫,使用P1000去除上清液。

[0119] 4. 每次用800 $\mu$ l的冷10%TCA对每个沉淀洗涤两次,然后在每次洗涤后以12,000g离心5分钟。弃去上清液。

[0120] 将每个沉淀重悬于50升甲酸中。将悬浮液转移至闪烁瓶中,并在2ml液体闪烁混合物中测量放射性。

[0121] 闪烁计数中的随机误差与在计数周期中累积的计数(不是dpm)的平方根成正比;即100为10%,1,000为3.3%,10,000为1%,依此类推。如果放射性计数(dpm)数以千计,则该分析可提供有用的数据。以相对于空白扣除的工作底物计数的活性百分比表示结果。小于约40%的%活性表明在该浓度下测试化合物对AcpS酶的抑制。

[0122] 有关结果,请参见下表。

[0123] 实施例3

[0124] 最小抑制浓度(MIC)的测定

[0125] 使用国家临床实验室标准委员会(NCCLS)M7-A6肉汤微量稀释法确定对化合物的敏感性。制备经阳离子调节的Mueller-Hinton肉汤( $Ca^{2+}$ , 25 $\mu$ g/mL;  $Mg^{2+}$ , 12.5 $\mu$ g/mL)微稀释板,使其含有适当范围的抗菌倍增稀释浓度。将DMSO(二甲亚砜)对照加入微稀释板中,以模拟用于溶解某些浓度较高的化合物的DMSO量。每个最终的平板孔体积为100 $\mu$ l,细菌接种量为 $5 \times 10^5$ 个CFU(菌落形成单位)/mL。在环境温度下于35摄氏度下孵育16至20小时后,读取平板。MIC(最小抑制浓度)定义为抑制可见光生长的最低抗菌浓度。

[0126] 下表显示了证明AcpS抑制和/或抗菌作用的化合物的实验结果:

[0127]		%AcpS	MIC	
	化合物	活性	MRSA	MIC E
	ID	50uM	(uM)	大肠杆菌 (uM)
	DNM0650		2	
	DNM0652	49.7	4	60
	DNM0658	49.9	2	
	DNM0755	55.2	15	
	DNM0703	46.9	4	
	DNM0693	35.9	125	
	DNM0760	56.2	8	
	DNM0764	44.0	4	

[0128] 实施例4

[0129] 抗微生物佐剂潜力的组合MIC的测量

[0130] 确定了粘菌素对以下列出的细菌的MIC,或者在本文公开的1 $\mu$ g/ml或10 $\mu$ g/ml的化合物的存在下,确定粘菌素对以下列出的细菌的MIC(nd=未确定):

		克雷伯氏菌属	克雷伯氏菌属	假单胞菌	不动细菌属
测量的组合	大肠杆菌	肺炎链球菌	肺炎链球菌	acurginosa	鲍曼不动杆菌
	ATCC	(对粘菌素敏感)	(对粘菌素有抗性)		
[0131]	25922	MMX214	MMX8390	ATCC 27853	ATCC 19606
	0.25				
仅粘菌素	(0.25-2)	2	16	0.25(0.25-2)	0.25
粘菌素 +DNM0650 (10 $\mu$ g/ml)	$\leq$ 0.06	nd	1	0.25	<0.06

[0132]

粘菌素 +DNM0652 (10 $\mu$ g/ml)	<0.06	<0.06	0.25	0.25	<0.06
粘菌素 +DNM0658 (10 $\mu$ g/ml)	<0.06	nd	0.5	0.25	<0.06
粘菌素 +DNM0693 (10 $\mu$ g/ml)	0.25	nd	2	0.5	0.25
粘菌素 +DNM0703 (10 $\mu$ g/ml)	<0.06	2	2	0.25	<0.06
粘菌素 +DNM0755 (10 $\mu$ g/ml)	<0.06	nd	0.5	0.12	<0.06
粘菌素 +DNM0760 (10 $\mu$ g/ml)	nd	nd	nd	0.06	<0.06
粘菌素 +DNM0764 (10 $\mu$ g/ml)	nd	nd	nd	0.12	<0.06
粘菌素 +DNM0650 (10 $\mu$ g/ml)	<0.06	2	2	0.25	0.25
粘菌素 +DNM0652 (10 $\mu$ g/ml)	<0.06	2	2	0.25	<0.06
粘菌素 +DNM0658 (10 $\mu$ g/ml)	<0.06	2	2	0.25	<0.06
粘菌素 +DNM0693 (10 $\mu$ g/ml)	0.5	nd	16	0.5	0.5
粘菌素 +DNM0703 (10 $\mu$ g/ml)	<0.06	8	8	0.25	<0.06
粘菌素 +DNM0755 (10 $\mu$ g/ml)	0.12	nd	16	0.25	<0.06

[0133] 10 $\mu$ g/ml或1 $\mu$ g/ml的许多抗菌助剂化合物可改善粘菌素MIC。值得注意的是,抗菌助剂化合物的存在使粘菌素恢复了针对粘菌素有抗性的菌株的显著活性。