(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 114502173 A
(43)申请公布日 2022.05.13

(21)申请号 202080070409.4

(22)申请日 2020.08.07

(30)优先权数据
62/884471 2019.08.08 US
62/927731 2019.10.30 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.04.07

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2020/045399 2020.08.07

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/026450 EN 2021.02.11

(71)申请人 伊利诺伊大学评议会
地址 美国伊利诺伊州

(72)发明人 M·D·伯克 A·马吉 J·张

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 李志强 初明明

(51)Int.Cl.
A61K 31/7042(2006.01)
A61K 31/7048(2006.01)
A61P 31/10(2006.01)
C07H 17/00(2006.01)
C07H 17/04(2006.01)
C07H 17/08(2006.01)

权利要求书3页 说明书42页 附图19页

(54)发明名称

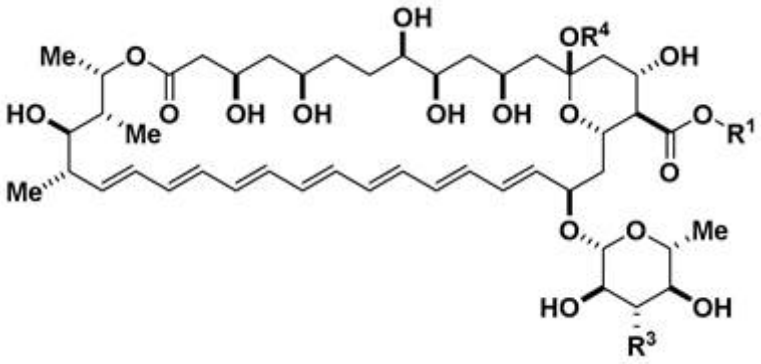
具有降低的毒性的混合两性霉素B衍生物

(57)摘要

公开了C2'-表两性霉素B(C2'epiAmB)的C16酯衍生物,其特征在于与AmB相比具有改善的临床效果和降低的毒性。还公开了包含C2'epiAmB的C16酯衍生物的药物组合物,使用C2'epiAmB的C16酯衍生物的治疗方法;和制备C2'epiAmB的C16酯衍生物的方法。

CN 114502173 A

1.式(I)的化合物：



(I)

或其药学上可接受的盐，其中

R^1是取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-10}碳环基、取代或未取代的3至10元杂环基、取代或未取代的C_{5-10}芳基、取代或未取代的5至10元杂芳基；

R^3是取代或未取代的氨基、取代或未取代的脲、取代或未取代的氨基甲酸酯或取代或未取代的胍基；和

R^4是氢或取代或未取代的C_{1-6}烷基。

2.权利要求1所述的化合物，其中

R^1为未取代的C_{1-6}烷基、烷氧基C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、氨基C_{1-6}烷基、杂环基C_{1-6}烷基、未取代的C_{2-6}炔基、未取代的C_{3-10}碳环基、氨基C_{3-10}碳环基、未取代的3至10元杂环基，或羟基3至10元杂环基。

3.权利要求1或2所述的化合物，其中R^3是$-NR^5R^6$，其中

R^5和R^6独立地是氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-10}碳环基、取代或未取代的3至10元杂环基、取代或未取代的C_{5-10}芳基或取代或未取代的5至10元杂芳基；或者

R^5和R^6与它们所连接的氮一起形成取代或未取代的3至10元杂环基。

4.权利要求3所述的化合物，其中

R^5和R^6独立地是氢、$C(O)OR^f$、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-10}碳环基、取代或未取代的3至10元杂环基、取代或未取代的C_{5-10}芳基或取代或未取代的5至10元杂芳基；其中

R^f选自2-烯-1-基、叔丁基、苄基和芴基甲基。

5.权利要求4所述的化合物，其中R^5和R^6独立地为氢或$C(O)OR^f$。

6.权利要求5所述的化合物，其中R^f是芴基甲基。

7.权利要求3-6中任一项所述的化合物，其中R^5和R^6中的至少一个是氢。

8.权利要求3-7中任一项所述的化合物，其中R^5和R^6都是氢。

9.权利要求1-8中任一项所述的化合物，其中R^4是氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基或取代或未取代的C_{2-6}烯基。

10.权利要求9所述的化合物，其中R^4是氢、卤代C_{1-6}烷基或未取代的C_{2-6}烯基。

11.权利要求10所述的化合物，其中R^4是氢。

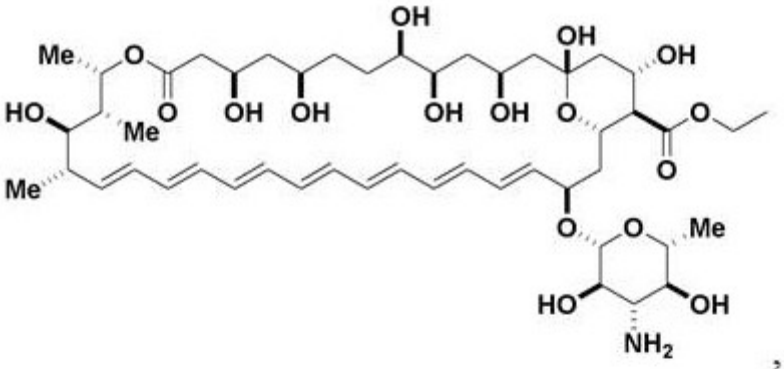
12.权利要求1-11中任一项所述的化合物，其中R^1为未取代的C_{1-6}烷基、烷氧基C_{1-6}烷基、

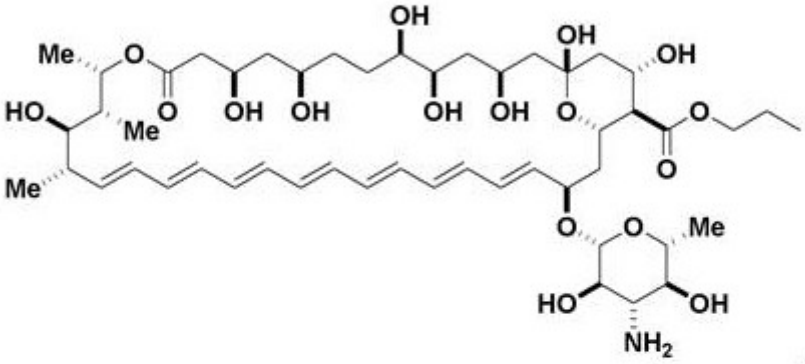
卤代C_{1-6}烷基、氨基C_{1-6}烷基、杂环基C_{1-6}烷基、未取代的C_{2-6}炔基、未取代的C_{3-10}碳环基或氨基C_{3-10}碳环基。

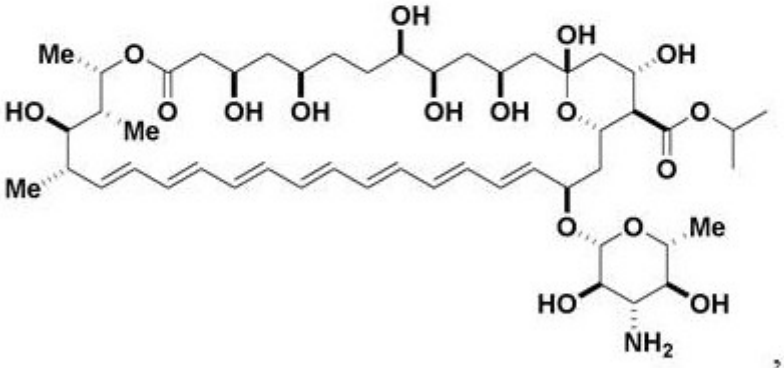
13.权利要求12所述的化合物，其中R^1为未取代的C_{1-6}烷基、烷氧基C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、氨基C_{1-6}烷基或杂环基C_{1-6}烷基。

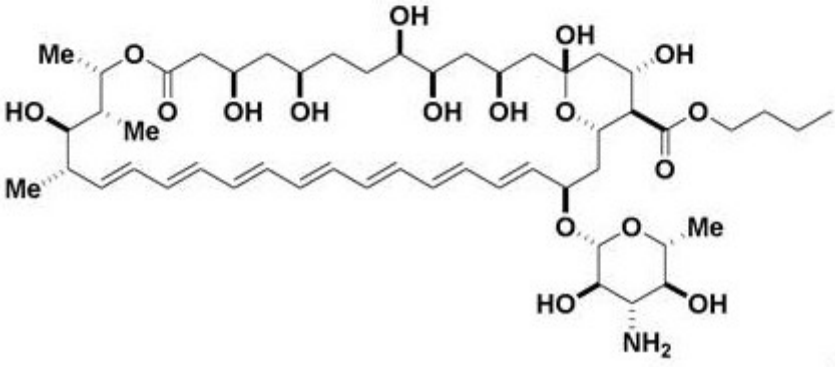
14.权利要求13所述的化合物，其中R^1为未取代的C_{1-6}烷基。

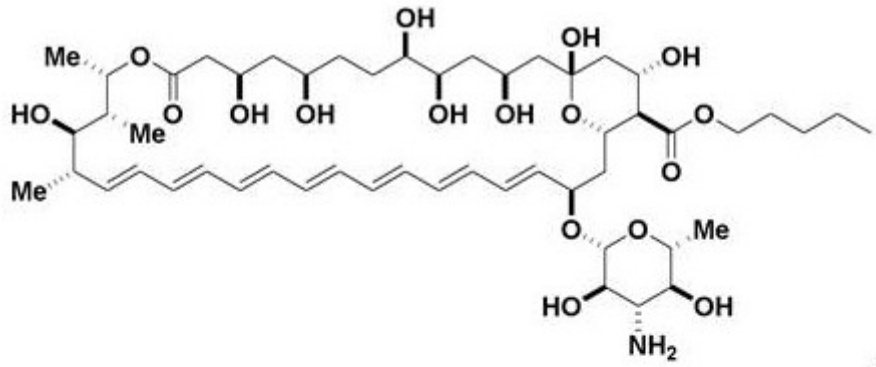
15.选自以下的化合物：



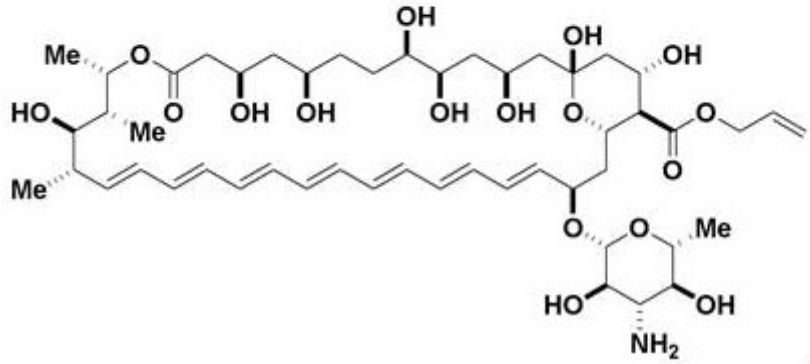




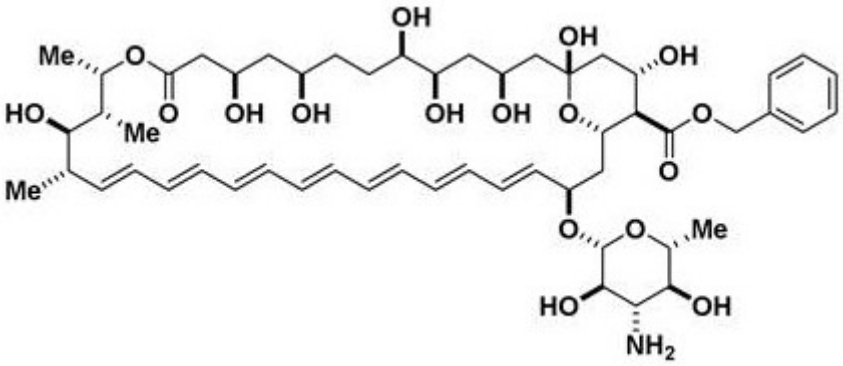




，



，和



。

16.药物组合物，其包含权利要求1-15中任一项的化合物和药学上可接受的载体。

17.权利要求16所述的药物组合物，其中药物组合物是静脉内剂型。

18.权利要求16所述的药物组合物，其中药物组合物是口服剂型。

19.治疗真菌感染的方法，包括向有需要的受试者施用治疗有效量的权利要求1-15中任一项的化合物，从而治疗真菌感染。

20.权利要求19所述的方法，其中该化合物是静脉内施用的。

21.权利要求19所述的方法，其中该化合物是口服施用的。

具有降低的毒性的混合两性霉素B衍生物

[0001] 相关申请的交叉引用

本申请要求2019年8月8日提交的美国临时专利申请第62/884,471号和2019年10月30日提交的美国临时专利申请第62/927,731号的优先权。这些申请的内容通过引用整体并入本文。

[0002] 政府支持

本发明是在National Institutes of Health授予的赠款GM118185和AI135812的政府支持下完成的。政府对本发明享有一定的权利。

背景技术

[0003] 侵袭性真菌感染的发病率和死亡率显著,主要由两个属的真菌病原体引起:念珠菌属和曲霉属。念珠菌属是在所有血流感染中分离出的第四大常见病原体。侵袭性念珠菌病的治疗成功率有限(50-70%),这通常只适用于最健康的患者。侵袭性念珠菌病的可归因死亡率很高(20-30%)。在过去十年中,由烟曲霉引起的侵袭性曲霉病的发病率增加至三倍,其死亡率上升了超过300%。此外,目前对侵袭性曲霉病的治疗具有较低的40-50%的治疗成功率。侵袭性曲霉病一直是免疫受损患者的主要杀手,而此外,侵袭性霉菌感染(镰刀菌病、赛多孢子菌病和毛霉菌病)的死亡率更高,并且没有有效的治疗选择。目前指南推荐的侵袭性曲霉病以及大多数其他侵袭性霉菌感染的一线治疗药物是三唑类抗真菌药物伏立康唑。然而,在某些地区和某些高危患者群体中,曲霉对泛三唑的耐药性高达30%。认识到缺乏有效的治疗方法,美国传染病学会强调烟曲霉是仅有的六种“迫切需要实质性突破”的病原体之一。

[0004] 两性霉素B(AmB)是非常有希望的起点,因为这种药物对广泛的真菌病原体具有有效且剂量依赖性的杀真菌活性,半个多世纪以来一直在逃避抗药性。AmB的杀真菌活性与抑真菌活性相反,对于缺乏强大免疫系统来帮助清除感染的免疫受损的患者来说是必不可少的。当病原体的特性未知且需要立即进行经验性治疗时,广泛的抗真菌活性对重症患者尤为重要。国际专家小组最近要求,需要以AmB为中心且没有耐药性问题的新型治疗方法。问题是AmB具有异常的毒性,这使其用途限于通常无法根除疾病的低剂量方案。

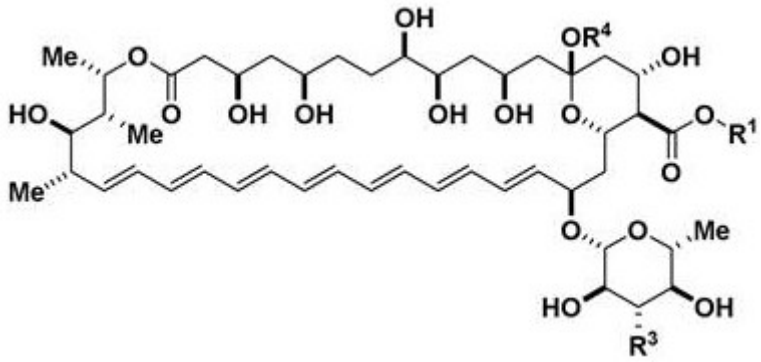
[0005] 获得了对避开了该领域半个世纪的AmB的新的、转变模式的机制理解。先前的研究报告了AmB与固醇的结合,这被认为主要驱动形成膜渗透性孔以杀死真菌和人体细胞。在对这种天然产物进行了10年深度的合成促进的原子论探询和前沿SSNMR实验后,另外发现AmB主要通过形成杀细胞的膜外固醇海绵来杀死真菌和人体细胞。这种大聚集体位于脂质双层表面并迅速提取膜固醇,从而导致细胞死亡。不需要膜透化。基于这种新机制和日益完善的结构信息,提出基于小分子的配体选择性变构效应可以使麦角固醇选择性结合胆固醇。在该模型的指导下,实现了以新衍生物C2'epiAmB的形式消除胆固醇结合并因此消除哺乳动物毒性。

[0006] 然而,C2'epiAmB的局限性在于对许多临床相关的酵母菌和霉菌缺乏效力。保留有效、广谱和逃避耐药性的杀真菌活性但缺乏剂量限制性毒性的AmB衍生物将使具有改善的

临床疗效的新的高剂量治疗模式成为可能。

发明内容

[0007] 在一个方面，本文提供了式(I)的化合物：



(I)

或其药学上可接受的盐，其中

R^1是取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-10}碳环基、取代或未取代的3至10元杂环基、取代或未取代的C_{5-10}芳基，取代或未取代的5至10元杂芳基；

R^3是取代或未取代的氨基、取代或未取代的脲、取代或未取代的氨基甲酸酯或取代或未取代的胍基；和

R^4是氢或取代或未取代的C_{1-6}烷基。

[0008] 在另一方面，提供了药物组合物，其包含本文公开的化合物；和药学上可接受的载体。

[0009] 在又另一方面，提供了治疗真菌感染的方法，包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文公开的化合物，从而治疗真菌感染。

附图说明

[0010] 图1A表示两性霉素B、主要真菌固醇(麦角固醇)和主要人固醇(胆固醇)的化学结构。

[0011] 图1B描述AmB的杀细胞作用的两步“固醇海绵”模型。

[0012] 图2A表示AmB、AmdeB、C2’deOAmB和C2’epiAmB的化学结构和生物物理活性。

[0013] 图2B表示AmB、AmdeB、C2’deOAmB和C2’epiAmB在原代人肾上皮细胞中的生物物理活性。

[0014] 图2C表示AmB、AmdeB、C2’deOAmB和C2’epiAmB的麦角固醇和胆固醇活性。

[0015] 图3A为N-碘酰基AmB的X射线晶体结构。

[0016] 图3B描述对AmB-Erg复合物提出的结构模型。对胆固醇提出了类似模型。

[0017] 图4表示由AmB经11步合成C2’epiAmB。

[0018] 图5A描述固醇结合。用麦角固醇滴定由AmB体外形成的固醇海绵，并通过UV-Vis光谱学分析。

[0019] 图5B描述固醇结合。用胆固醇滴定由AmB体外形成的固醇海绵，并通过UV-Vis光谱学分析。

[0020] 图5C描述固醇结合。用麦角固醇滴定由C2'epiAmB体外形成的固醇海绵,并通过UV-Vis光谱学分析。

[0021] 图5D描述固醇结合。用胆固醇滴定由C2'epiAmB体外形成的固醇海绵,并通过UV-Vis光谱学分析。

[0022] 图6表示AmB-脱氧胆酸盐和C2'epiAmB-脱氧胆酸盐在小鼠中的毒性数据。

[0023] 图7表示直接与C2'epiAmB比较的AmBisome®的毒性数据,如通过肾基因毒性生物标志物判断。

[0024] 图8A描述AmB和C2'epiAmB针对在一组念珠菌属(*Candida*)和曲霉属(*Aspergillus*)分离物中广泛的真菌病原体的体外抗真菌活性。

[0025] 图8B描述AmB和C2'epiAmB针对在一组曲霉属分离物中广泛的真菌病原体的体外抗真菌活性。

[0026] 图8C描述AmB和C2'epiAmB针对在一组临床相关的侵袭性霉菌中广泛的真菌病原体的体外抗真菌活性。

[0027] 图9描述有和没有与麦角固醇预复合的AmB和C2'epiAmB针对白色念珠菌(*C. albicans*)的MIC。

[0028] 图10表示AmB和C2'epiAmB在侵袭性念珠菌病小鼠模型中的功效。

[0029] 图11是描述具有效力和降低的毒性的C16酯C2'epiAmB的合理设计的示意图。

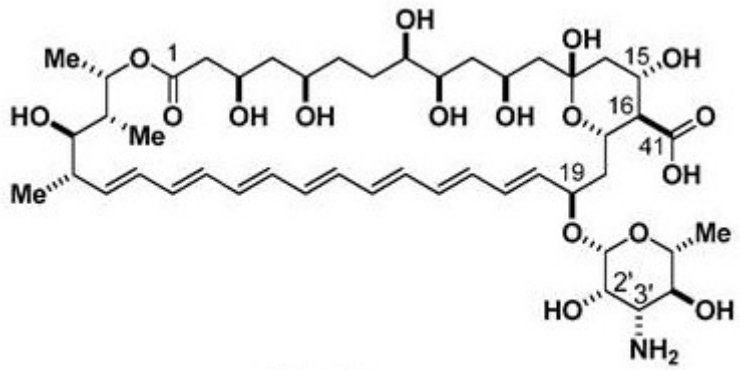
[0030] 图12A是描述AmB与胆固醇结合的UV-Vis图。

[0031] 图12B是描述C2'epiAmB与胆固醇结合的UV-Vis图。

[0032] 图12C是描述与胆固醇结合的C16酰胺C2'epiAmB(C2'epiAmBHEA)的UV-Vis图。

具体实施方式

[0033] 两性霉素B (AmB)为具有放线菌糖胺附加物的多烯大环内酯,完整的化合物具有以下结构:



两性霉素 B

AmB通常从结节链霉菌(*Streptomyces nodosus*)菌株获得。目前,在美国它被批准临床用于治疗进行性的、潜在威胁生命的真菌感染,包括例如系统性或深部组织念珠菌病、曲霉病、隐球菌病、芽生菌病、球孢子菌病、组织胞浆菌病和毛霉菌病等感染。其通常配制用于静脉内注射。两性霉素B是可商购获得的,例如,作为Fungizone® (Squibb)、Amphocin® (Pfizer)、Abelcet® (Enzon)和Ambisome® (Astellas)。由于其不期望的毒性副作用,给药通常限于约1.0 mg/kg/天的最大值,并且在人体中总累积剂量不超过约3 g。

[0034] AmB通过形成杀细胞膜外固醇海绵而杀死真菌和人细胞两者。Anderson, T. M.等人, *Nat Chem Biol* 2014,*10* (5), 400-6。这种大的聚集体位于脂质双层的表面上,并迅速提取膜固醇,这导致细胞死亡。不需要膜透化。基于该机理,基于小分子的配体选择性变构作用将能够实现麦角固醇的选择性结合超过胆固醇,并将消除AmB (C2'epiAmB形式)的哺乳动物毒性。参见B. C.等人, *J Am Chem Soc* 2013,*135* (23), 8488-91。本发明公开了用于将麦角固醇和胆固醇两者结合到AmB固醇海绵上的K_D,其提供定量的和机理基础的(mechanistically-grounded)生物物理参数,以指导该临床重要的天然产物的治疗指数的合理优化。

[0035] 本发明至少部分涉及发明人发现的AmB的其它衍生物,其特征还在于与AmB相比改进的治疗指数。各种衍生物(即本发明的化合物)可以是半合成的或全合成的。本发明的一个方面是开发AmB的新的合成的衍生物,其保留麦角固醇的有效结合,但没有显示胆固醇的可检测的结合。该衍生物保留针对许多酵母和霉菌的杀真菌效力,但显示零可检测的哺乳动物毒性。这证明麦角固醇与胆固醇相比不同的结合是可能的,并且提供保留所需抗真菌性质的AmB的无毒变体。本发明的化合物使得能够以显著改进的安全性分布(profile)实现新的高剂量治疗策略以根除威胁生命的侵袭性真菌感染。

[0036] 本发明的化合物和本发明的药物组合物可用于抑制真菌生长。在一个实施方案中,使有效量的本发明的化合物与真菌接触,从而抑制真菌生长。在一个实施方案中,将本发明的化合物或其药学上可接受的盐加入或包括在组织培养基中。

[0037] 本发明的化合物和本发明的药物组合物可用于治疗受试者的真菌感染。在一个实施方案中,将治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐给予需要其的受试者,从而治疗真菌感染。

[0038] 酵母是分类在真菌界的真核生物体。真菌包括酵母、霉菌和较大生物体(包括蘑菇)。酵母和霉菌具有作为感染因子的临床相关性。酵母通常被描述为真菌的出芽形式。与本发明有关的特别重要的是能够在哺乳动物宿主中引起感染的酵母物种。这样的感染最常在免疫受损宿主中发生,包括对感染具有受损屏障的宿主(例如烧伤受害者)和免疫系统受损的宿主(例如接受化疗或免疫抑制治疗的宿主,和感染HIV的宿主)。致病酵母包括但不限于念珠菌属以及隐球菌(*Cryptococcus*)的各种物种。在念珠菌属的致病酵母中特别值得注意的是白色念珠菌、热带念珠菌(*C. tropicalis*)、星形念珠菌(*C. stellatoidea*)、光滑念珠菌(*C. glabrata*)、克鲁斯念珠菌(*C. krusei*)、近平滑念珠菌(*C. parapsilosis*)、季也蒙氏念珠菌(*C. guilliermondii*)、维斯氏念珠菌(*C. viswanathii*)和葡萄牙念珠菌(*C. lusitaniae*)。隐球菌属具体包括新型隐球菌(*Cryptococcus neoformans*)。酵母可以引起粘膜感染,例如人的口腔、食道和阴道感染,以及骨、血液、泌尿生殖道和中枢神经系统的感染。该列举是示例性的,而不是以任何方式限制。

[0039] 许多真菌(除酵母外)可能在哺乳动物宿主中引起感染。这样的感染最常在免疫受损的宿主中发生,包括对感染具有受损屏障的宿主(例如烧伤受害者)和免疫系统受损的宿主(例如接受化疗或免疫抑制治疗的宿主,和感染HIV的宿主)。致病真菌(除酵母外)包括但不限于曲霉属、根霉属(*Rhizopus*)、毛霉属(*Mucor*)、组织胞浆菌属(*Histoplasma*)、球孢子菌属(*Coccidioides*)、芽生菌属(*Blastomyces*)、发癣菌属(*Trichophyton*)、小孢子菌属(*Microsporum*)和表皮癣菌属(*Epidermophyton*)的物种。上述中特别值得注意的是烟曲霉、

黄曲霉(*A. flavus*)、黑曲霉(*A. niger*)、荚膜组织胞浆菌(*H. capsulatum*)、粗球孢子菌(*C. immitis*)和皮炎芽生菌(*B. dermatitidis*)。仅举几例,真菌可能引起肺、骨、血液、泌尿生殖道和中枢神经系统的系统性和深部组织感染。一些真菌是皮肤和指甲感染的原因。

[0040] 定义

下文更详细地描述了特定官能团和化学术语的定义。化学元素根据"元素周期表,CAS版,Handbook of Chemistry and Physics,第75版,内封面"确定,具体官能团一般如其中所述定义。此外,有机化学的一般原理,以及特定的官能部分和反应性在Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; 和Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987中描述。

[0041] 本文所述的化合物可以包含一个或多个不对称中心,因此可以以各种异构形式存在,例如对映异构体和/或非对映异构体。例如,本文所述的化合物可以是单独的对映异构体、非对映异构体或几何异构体的形式,或者可以是立体异构体混合物的形式,包括外消旋混合物和富含一种或多种立体异构体的混合物。异构体可以通过本领域技术人员已知的方法从混合物中分离,包括手性高压液相色谱法(HPFC)和手性盐的形成和结晶;或优选的异构体可以通过不对称合成来制备。参见例如Jacques et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); 和Wilen, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.F. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)。

[0042] 本发明还包括作为基本上不含其他异构体的单独异构体,或者作为各种异构体的混合物的本文所述的化合物。

[0043] 当列出一系列值时,旨在涵盖该范围内的每个值和子范围。例如,"C_{1-6}烷基"旨在涵盖C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_{1-6}, C_{1-5}, C_{1-4}, C_{1-3}, C_{1-2}, C_{2-6}, C_{2-5}, C_{2-4}, C_{2-3}, C_{3-6}, C_{3-5}, C_{3-4}, C_{4-6}, C_{4-5}和C_{5-6}烷基。

[0044] 以下术语旨在具有以下所呈现的含义并且可用于理解本发明的描述和预期范围。当描述本发明时,本发明可包括化合物、含有此类化合物的药物组合物以及使用此类化合物和组合物的方法,除非另有说明,否则以下术语(如果存在)具有以下含义。还应当理解,当在本文中描述时,下文定义的任何部分都可以被多种取代基取代,并且各个定义旨在将这些取代的部分包括在其如下所述的范围内。除非另有说明,否则"取代"一词的定义如下。应当进一步理解,术语"基团"和"基"在本文中使用时可以被认为是可互换的。冠词"一种"和"一个"在本文中可以用来指代冠词的一个或多于一个(即至少一个)语法对象。例如,"一种类似物"是指一种类似物或多于一种类似物。

[0045] "烷基"是指具有1至20个碳原子的直链或支链饱和烃基的基团("C_{1-20}烷基")。在一些实施方案中,烷基具有1至12个碳原子("C_{1-12}烷基")。在一些实施方案中,烷基具有1至

10个碳原子(“C_{1-10}烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至9个碳原子(“C_{1-9}烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至8个碳原子(“C_{1-8}烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至7个碳原子(“C_{1-7}烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至6个碳原子(“C_{1-6}烷基”,在本文中也称为“低级烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至5个碳原子(“C_{1-5}烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至4个碳原子(“C_{1-4}烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至3个碳原子(“C_{1-3}烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至2个碳原子(“C_{1-2}烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1个碳原子(“C_1烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有2至6个碳原子(“C_{2-6}烷基”)。C_{1-6}烷基的实例包括甲基(C_1)、乙基(C_2)、正丙基(C_3)、异丙基(C_3)、正丁基(C_4)、叔丁基(C_4)、仲丁基(C_4)、异丁基(C_4)、正戊基(C_5)、3-戊基(C_5)、戊基(C_5)、新戊基(C_5)、3-甲基-2-丁基(C_5)、叔戊基(C_5)和正己基(C_6)。烷基的其他实例包括正庚基(C_7)、正辛基(C_8)等。除非另有说明,烷基的每个实例独立地任选被取代,即未被取代的(“未取代的烷基”)或被一个或多个取代基(例如,例如1到5个取代基、1到3个取代基或1个取代基)取代的(“取代的烷基”)。在某些实施方案中,烷基是未取代的C_{1-10}烷基(例如$-CH_3$)。在某些实施方案中,烷基是取代的C_{1-10}烷基。常见的烷基缩写包括Me ($-CH_3$)、Et ($-CH_2CH_3$)、*i*-Pr ($-CH(CH_3)_2$)、*n*-Pr ($-CH_2CH_2CH_3$)、*n*-Bu ($-CH_2CH_2CH_2CH_3$)或*i*-Bu ($-CH_2CH(CH_3)_2$)。

[0046] “亚烷基”是指其中两个氢被去除以提供二价基团的烷基,其可以是取代的或未取代的。未取代的亚烷基包括但不限于亚甲基($-CH_2-$)、亚乙基($-CH_2CH_2-$)、亚丙基($-CH_2CH_2CH_2-$)、亚丁基($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$)、亚戊基($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$)、亚己基($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$)等。示例性的取代亚烷基,例如被一个或多个烷基(甲基)基团取代的亚烷基,包括但不限于取代的亚甲基($-CH(CH_3)-$、$-C(CH_3)_2-$)、取代的亚乙基($-CH(CH_3)CH_2-$、$-CH_2CH(CH_3)-$、$-C(CH_3)_2CH_2-$、$-CH_2C(CH_3)_2-$)、取代的亚丙基($-CH(CH_3)CH_2CH_2-$、$-CH_2CH(CH_3)CH_2-$,$-CH_2CH_2CH(CH_3)-$、$-C(CH_3)_2CH_2CH_2-$、$-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$、$-CH_2CH_2C(CH_3)_2-$)等。

[0047] “烯基”是指具有2至20个碳原子、一个或多个碳-碳双键(例如1、2、3或4个碳-碳双键)和任选地一个或多个碳-碳三键(例如,1、2、3或4个碳-碳三键)的直链或支链烃基的基团(“C_{2-20}烯基”)。在某些实施方案中,烯基不含任何三键。在一些实施方案中,烯基具有2至10个碳原子(“C_{2-10}烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至9碳原子(“C_{2-9}烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至8个碳原子(“C_{2-8}烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至7个碳原子(“C_{2-7}烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至6个碳原子(“C_{2-6}烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至5个碳原子(“C_{2-5}烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至4个碳原子(“C_{2-4}烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至3个碳原子(“C_{2-3}烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2个碳原子(“C_2烯基”)。所述一个或多个碳-碳双键可以是内部的(例如在2-丁烯基中)或末端的(例如在1-丁烯基中)。C_{2-4}烯基的实例包括乙烯基(C_2)、1-丙烯基(C_3)、2-丙烯基(C_3)、1-丁烯基(C_4)、2-丁烯基(C_4)、丁二烯基(C_4)等。C_{2-6}烯基的实例包括前述C_{2-4}烯基以及戊烯基(C_5)、戊二烯基(C_5)、己烯基(C_6)等。烯基的其他实例包括庚烯基(C_7)、辛烯基(C_8)、辛三烯基(C_8)等。除非另有说明,烯基的每个实例独立地任选被取代,即未被取代(“未取代的烯基”)或被一个或多个取代基,例如1至5个取代基,1至3个取代基,或1个取代基取代(“取代的烯基”)。在某些实施方案中,烯基是未取代的C_{2-10}烯基。在某些实施方案中,烯基是取代的C_{2-10}烯基。

[0048] “亚烯基”是指其中两个氢被除去以提供二价基团的烯基,其可以是取代的或未取

代的。示例性未取代的二价亚烯基包括但不限于亚乙烯基(-CH=CH-)和亚丙烯基(例如-CH=$CHCH_2$-、-CH_2-CH=CH-)。示例性的取代亚烯基,例如,被一个或多个烷基(甲基)基团取代,包括但不限于取代的亚乙基(-C(CH_3)=CH-、-CH=C(CH_3)-)、取代的亚丙基(例如-C(CH_3)=$CHCH_2$-、-CH=C(CH_3)CH_2-、-CH=CHCH(CH_3)-、-CH=CHC(CH_3)$_2$-、-CH(CH_3)-CH=CH-、-C(CH_3)$_2$-CH=CH-、-CH_2-C(CH_3)=CH-、-CH_2-CH=C(CH_3)-)等。

[0049] “炔基”是指具有2至20个碳原子、一个或多个碳-碳三键(例如,1、2、3或4个碳-碳三键)和任选地一个或多个碳-碳双键(例如,1、2、3或4个碳-碳双键)(“C_{2-20}炔基”)的直链或支链烃基的基团。在某些实施方案中,炔基不包含任何双键。在一些实施方案中,炔基具有2至10个碳原子(“C_{2-10}炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至9个碳原子(“C_{2-9}炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至8个碳原子(“C_{2-8}炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至7个碳原子(“C_{2-7}炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至6个碳原子(“C_{2-6}炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至5个碳原子(“C_{2-5}炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至4个碳原子(“C_{2-4}炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至3个碳原子(“C_{2-3}炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2个碳原子(“C_2炔基”)。所述一个或多个碳-碳三键可以是内部的(例如在2-丁炔基中)或末端的(例如在1-丁炔基中)。C_{2-4}炔基的实例包括但不限于乙炔基(C_2)、1-丙炔基(C_3)、2-丙炔基(C_3)、1-丁炔基(C_4)、2-丁炔基(C_4)等。C_{2-6}烯基的实例包括前述C_{2-4}炔基以及戊炔基(C_5)、己炔基(C_6)等。炔基的其他实例包括庚炔基(C_7)、辛炔基(C_8)等。除非另有说明,炔基的每个实例独立地任选被取代,即未被取代(“未取代的炔基”)或被一个或多个取代基,例如1到5个取代基、1到3个取代基或1个取代基取代(“取代的炔基”)。在某些实施方案中,炔基是未取代的C_{2-10}炔基。在某些实施方案中,炔基是取代的C_{2-10}炔基。

[0050] “亚炔基”是指其中两个氢被去除以提供二价基团的直链炔基,其可以是取代的或未取代的。示例性的二价亚炔基包括但不限于取代或未取代的亚乙炔基、取代或未取代的亚丙炔基等。

[0051] 如本文所用,术语“杂烷基”是指如本文所定义的烷基,其进一步包含1个或多个(例如1、2、3或4个)杂原子(例如氧、硫、氮、硼、硅、磷)在母链内,其中一个或多个杂原子插入在母碳链内的相邻碳原子之间和/或一个或多个杂原子插入在碳原子和母分子之间,即在连接点之间。在某些实施方案中,杂烷基是指具有1至10个碳原子和1、2、3或4个杂原子的饱和基团(“杂C_{1-10}烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基是具有1至9个碳原子和1、2、3或4个杂原子的饱和基团(“杂C_{1-9}烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基是具有1至8个碳原子和1、2、3或4个杂原子的饱和基团(“杂C_{1-8}烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基是具有1至7个碳原子和1、2、3或4个杂原子的饱和基团(“杂C_{1-7}烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基是具有1至6个碳原子和1、2或3个杂原子的基团(“杂C_{1-6}烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基是具有1至5个碳原子和1或2个杂原子的饱和基团(“杂C_{1-5}烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基是具有1至4个碳原子和/或2个杂原子的饱和基团(“杂C_{1-4}烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基是具有1至3个碳原子和1个杂原子的饱和基团(“杂C_{1-3}烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基是具有1至2个碳原子和1个杂原子的饱和基团(“杂C_{1-2}烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基是具有1个碳原子和1个杂原子的饱和基团(“杂C_1烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基是具有2至6个碳原子和1或2个杂原子的饱和基团(“杂C_{2-6}烷基”)。除非另有说明,杂烷基的每个实例独立地未取代(“未取代的杂烷基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的杂烷基”)。在某些实施

方案中，杂烷基是未取代的杂C_{1-10}烷基。在某些实施方案中，杂烷基是取代的杂C_{1-10}烷基。

[0052] 如本文所用，术语“杂烯基”是指如本文所定义的烯基，其进一步包含一个或多个(例如，1、2、3或4个)杂原子(例如，氧、硫、氮、硼、硅、磷)，其中所述一个或多个杂原子插入母体碳链内的相邻碳原子之间和/或一个或多个杂原子插入碳原子和母体分子之间，即连接点之间。在某些实施方案中，杂烯基是指具有2至10个碳原子、至少一个双键和1、2、3或4个杂原子的基团(“杂C_{2-10}烯基”)。在一些实施方案中，杂烯基具有2至9个碳原子、至少一个双键和1、2、3或4个杂原子(“杂C_{2-9}烯基”)。在一些实施方案中，杂烯基具有2至8个碳原子、至少一个双键和1、2、3或4个杂原子(“杂C_{2-8}烯基”)。在一些实施方案中，杂烯基具有2至7个碳原子、至少一个双键和1、2、3或4个杂原子(“杂C_{2-7}烯基”)。在一些实施方案中，杂烯基具有2至6个碳原子、至少一个双键和1、2或3个杂原子(“杂C_{2-6}烯基”)。在一些实施方案中，杂烯基具有2至5个碳原子、至少一个双键和1或2个杂原子(“杂C_{2-5}烯基”)。在一些实施方案中，杂烯基具有2至4个碳原子、至少一个双键和1或2个杂原子(“杂C_{2-4}烯基”)。在一些实施方案中，杂烯基具有2至3个碳原子、至少一个双键和1个杂原子(“杂C_{2-3}烯基”)。在一些实施方案中，杂烯基具有2至6个碳原子、至少一个双键和1或2个杂原子(“杂C_{2-6}烯基”)。除非另有说明，杂烯基的每个实例独立地未被取代(“未取代的杂烯基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的杂烯基”)。在某些实施方案中，杂烯基是未取代的杂C_{2-10}烯基。在某些实施方案中，杂烯基是取代的杂C_{2-10}烯基。

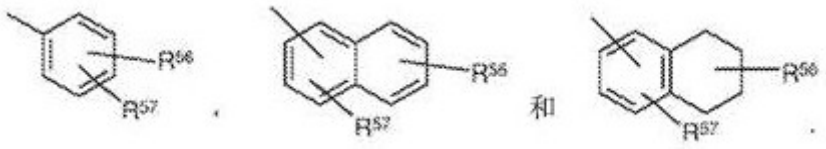
[0053] 如本文所用，术语“杂炔基”是指如本文所定义的炔基，其进一步包含一个或多个(例如，1、2、3或4个)杂原子(例如，氧、硫、氮、硼、硅、磷)，其中所述一个或多个杂原子插入母体碳链内的相邻碳原子之间和/或一个或多个杂原子插入碳原子和母体分子之间，即连接点之间。在某些实施方案中，杂炔基是指具有2至10个碳原子、至少一个三键和1、2、3或4个杂原子的基团(“杂C_{2-10}炔基”)。在一些实施方案中，杂炔基具有2至9个碳原子、至少一个三键和1、2、3或4个杂原子(“杂C_{2-9}炔基”)。在一些实施方案中，杂炔基具有2至8个碳原子、至少一个三键和1、2、3或4个杂原子(“杂C_{2-8}炔基”)。在一些实施方案中，杂炔基具有2至7个碳原子、至少一个三键和1、2、3或4个杂原子(“杂C_{2-7}炔基”)。在一些实施方案中，杂炔基具有2至6个碳原子、至少一个三键和1、2或3个杂原子(“杂C_{2-6}炔基”)。在一些实施方案中，杂炔基具有2至5个碳原子、至少一个三键和1或2个杂原子(“杂C_{2-5}炔基”)。在一些实施方案中，杂炔基具有2至4个碳原子、至少一个三键和1或2个杂原子(“杂C_{2-4}炔基”)。在一些实施方案中，杂炔基具有2至3个碳原子、至少一个三键和1个杂原子(“杂C_{2-3}炔基”)。在一些实施方案中，杂炔基具有2至6个碳原子、至少一个三键和1或2个杂原子(“杂C_{2-6}炔基”)。除非另有说明，杂炔基的每个实例独立地未被取代(“未取代的杂炔基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的杂炔基”)。在某些实施方案中，杂炔基是未取代的杂C_{2-10}炔基。在某些实施方案中，杂炔基是取代的杂C_{2-10}炔基。

[0054] 如本文所用，“亚烷基”、“亚烯基”、“亚炔基”、“杂亚烷基”、“杂亚烯基”和“杂亚炔基”分别是指烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基和杂炔基的二价基团。当为特定的“亚烷基”、“亚烯基”、“亚炔基”、“杂亚烷基”、“杂亚烯基”和“杂亚炔基”基团提供一定范围或数量的碳时，应理解该范围或数量是指线性碳二价链中碳的范围或数量。“亚烷基”、“亚烯基”、“亚炔基”、“杂亚烷基”、“杂亚烯基”和“杂亚炔基”基团可以被一个或多个如本文所述的取代基取代或未取代。

[0055] “芳基”是指单环或多环(例如,双环或三环)4n+2芳环系统(例如,具有在环状阵列中共享的6、10或14个π电子)的基团,具有在芳环系统中提供的6-14个环碳原子和零个杂原子(“C_{6-14}芳基”)。在一些实施方案中,芳基具有六个环碳原子(“C_6芳基”;例如,苯基)。在一些实施方案中,芳基具有十个环碳原子(“C_{10}芳基”;例如萘基,例如1-萘基和2-萘基)。在一些实施方案中,芳基具有十四个环碳原子(“C_{14}芳基”;例如蒽基)。“芳基”还包括环系统,其中如上定义的芳环与一个或多个碳环基或杂环基稠合,其中基团或连接点位于芳环上,并且在这种情况下,碳原子数仍指芳环系统中的碳原子数。典型的芳基包括但不限于衍生自醋蒽醌、苊、醋菲烯、蒽、蒽、苯、苊、蔻、荧蒽、芴、六并苯、己芬、并环己二烯、不对称引达省、对称引达省、茚满、茚、萘、并八苯、并九苯、并十苯、卵苯、戊-2,4-二烯、并五苯、戊搭烯、戊芬、二萘嵌苯、非那烯、菲、芘、七曜烯、苉、吡蒽、玉红省、三联苯和三联萘。特别是芳基包括苯基、萘基、茚基和四氢萘基。除非另有说明,芳基的每个实例独立地任选被取代,即未被取代(“未取代的芳基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的芳基”)。在某些实施方案中,芳基是未取代的C_{6-14}芳基。在某些实施方案中,芳基是取代的C_{6-14}芳基。

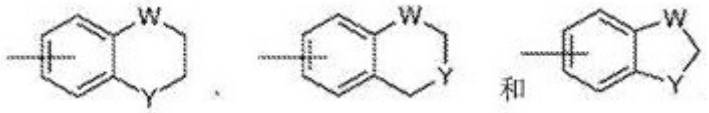
[0056] 在某些实施方案中,芳基被一个或多个选自卤素、C_{1-8}烷基、C_{1-8}卤代烷基、氰基、羟基、C_{1-8}烷氧基和氨基的基团取代。

[0057] 代表性取代芳基的实例包括以下



其中R^{56}和R^{57}之一可以是氢并且R^{56}和R^{57}中的至少一个各自独立地选自C_{1-8}烷基、C_{1-8}卤代烷基、4至10元杂环基、烷酰基、C_{1-8}烷氧基、杂芳氧基、烷基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、$NR^{58}COR^{59}$, $NR^{58}SOR^{59}$ $NR^{58}SO_2R^{59}$、COO烷基、COO芳基、$CONR^{58}R^{59}$、$CONR^{58}OR^{59}$、$NR^{58}R^{59}$、$SO_2NR^{58}R^{59}$、S-烷基、SO烷基、SO_2烷基、S芳基、SO芳基、SO_2芳基;或R^{56}和R^{57}可以连接形成5至8个原子的环(饱和或不饱和),任选含有一个或多个选自N、O或S的杂原子。R^{60}和R^{61}独立地为氢、C_{1-8}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{3-10}碳环基、4至10元杂环基、C_{6-10}芳基、取代的C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或取代的5至10元杂芳基。

[0058] 具有稠合杂环基的其他代表性芳基包括以下:



其中每个W选自C(R^{66})2、NR^{66}、O和S;且每个Y选自羰基、NR^{66}、O和S;R^{66}独立地是氢、C_{1-8}烷基、C_{3-10}碳环基、4至10元杂环基、C_{6-10}芳基和5至10元杂芳基。

[0059] “稠合芳基”是指其环碳中的两个与第二个芳基或杂芳基环或与碳环基或杂环基环共有的芳基。

[0060] “芳烷基”是如本文所定义的烷基和芳基的子集,并且是指被任选取代的芳基取代的任选取代的烷基。

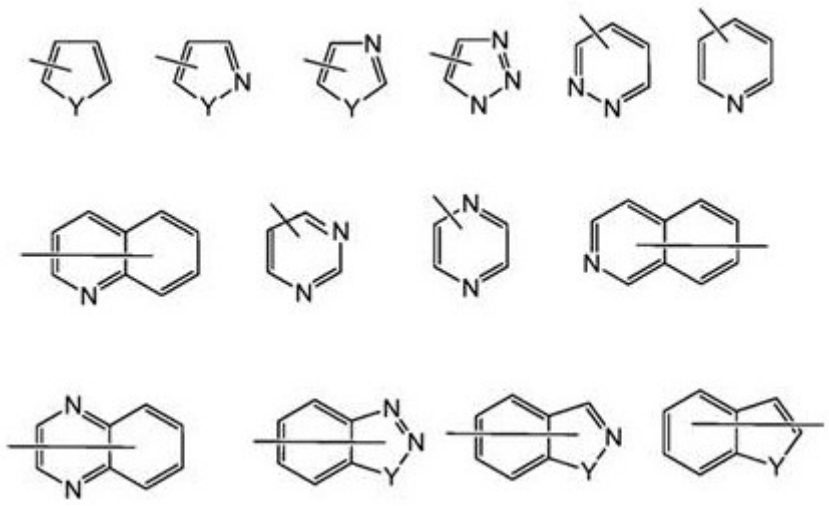
[0061] “杂芳基”是指5至10元单环或双环4n+2芳环系统的基团(例如,具有在环状阵列中共享的6或10个π电子),具有提供在芳环系统中的环碳原子和1-4个环杂原子,其中每个杂

原子独立地选自氮、氧和硫(“5至10元杂芳基”)。在含有一个或多个氮原子的杂芳基中,如果化合价允许,连接点可以是碳原子或氮原子。杂芳基双环系统可以在一个或两个环中包含一个或多个杂原子。“杂芳基”包括其中如上定义的杂芳基环与一个或多个碳环基或杂环基稠合的环系统,其中连接点在杂芳基环上,并且在这种情况下,环成员的数目仍表示杂芳基环系统中的环成员的数目。“杂芳基”还包括环系统,其中如上定义的杂芳基环与一个或多个芳基稠合,其中连接点在芳基或杂芳基环上,并且在这种情况下,环成员的数目表示稠合(芳基/杂芳基)环系统中的环成员数。双环杂芳基,其中一个环不含杂原子(例如,吲哚基、喹啉基、咔唑基等),连接点可以在任一环上,即带有杂原子的环(例如,2-吲哚基)或不含杂原子的环(例如,5-吲哚基)。

[0062] 在一些实施方案中,杂芳基是具有在芳环系统中提供的环碳原子和1-4个环杂原子的5至10元芳环系统,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5至10元杂芳基”)。在一些实施方案中,杂芳基是具有在芳环系统中提供的环碳原子和1-4个环杂原子的5至8元芳环系统,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5至8元杂芳基”)。在一些实施方案中,杂芳基是具有在芳环系统中提供的环碳原子和1-4个环杂原子的5至6元芳环系统,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5至6元杂芳基”)。在一些实施方案中,5-6元杂芳基具有1-3个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中,5至6元杂芳基具有1-2个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中,5至6元杂芳基具有1个选自氮、氧和硫的环杂原子。除非另有说明,杂芳基的每个实例独立地任选被取代,即未被取代(“未取代的杂芳基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的杂芳基”)。在某些实施方案中,杂芳基是未取代的5至14元杂芳基。在某些实施方案中,杂芳基是取代的5至14元杂芳基。

[0063] 含有一个杂原子的示例性5元杂芳基包括但不限于吡咯基、呋喃基和噻吩基。包含两个杂原子的示例性5元杂芳基包括但不限于咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和异噻唑基。含有三个杂原子的示例性5元杂芳基包括但不限于三唑基、噁二唑基和噻二唑基。包含四个杂原子的示例性5元杂芳基包括但不限于四唑基。含有一个杂原子的示例性6元杂芳基包括但不限于吡啶基。包含两个杂原子的示例性6元杂芳基包括但不限于哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。包含三个或四个杂原子的示例性6元杂芳基分别包括但不限于三嗪基和四嗪基。含有一个杂原子的示例性7元杂芳基包括但不限于氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基和硫杂环庚烷基。示例性的5,6-双环杂芳基包括但不限于吲哚基、异吲哚基、吲唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并异呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噻二唑基、吲嗪基和嘌呤基。示例性的6,6-双环杂芳基包括但不限于萘啶基、蝶啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹喔啉基、酞嗪基和喹唑啉基。

[0064] 代表性杂芳基的实例包括以下:



其中每个Y选自羰基、N、NR^{65}、O和S；且R^{65}独立地是氢、C_{1-8}烷基、C_{3-10}碳环基、4-10元杂环基、C_{6-10}芳基和5-10元杂芳基。

[0065] “杂芳烷基”是如本文所定义的烷基和杂芳基的子集，并且是指被任选取代的杂芳基取代的任选取代的烷基。

[0066] “碳环基”或“碳环”是指非芳环系统中具有3至10个环碳原子(“C_{3-10}碳环基”)和零个杂原子的非芳族环状烃基的基团。在一些实施方案中，碳环基具有3至8个环碳原子(“C_{3-8}碳环基”)。在一些实施方案中，碳环基具有3至6个环碳原子(“C_{3-6}碳环基”)。在一些实施方案中，碳环基具有5至6个环碳原子(“C_{5-6}碳环基”)。在一些实施方案中，碳环基具有5至10个环碳原子(“C_{5-10}碳环基”)。示例性的C_{3-6}碳环基包括但不限于环丙基(C_3)、环丙烯基(C_3)、环丁基(C_4)、环丁烯基(C_4)、环戊基(C_5)、环戊烯基(C_5)、环己基(C_6)、环己烯基(C_6)，环己二烯基(C_6)等。示例性的C_{3-8}碳环基包括但不限于上述C_{3-6}碳环基以及环庚基(C_7)、环庚烯基(C_7)、环庚二烯基(C_7)、环庚三烯基(C_7)、环辛基(C_8)、环辛烯基(C_8)、双环[2.2.1]庚基(C_7)、双环[2.2.2]辛基(C_8)等。示例性C_{3-10}碳环基包括但不限于上述C_{3-8}碳环基以及环壬基(C_9)、环壬烯基(C_9)、环癸基(C_{10})、环癸烯基(C_{10})、八氢-1H-茚基(C_9)、十氢萘基(C_{10})、螺[4.5]癸基(C_{10})等。如前述实施例所示，在某些实施方案中，碳环基团是单环的(“单环碳环基”)或包含稠合、桥接或螺环系统例如双环系统(“双环碳环基”)并且可以是饱和的或可以是部分不饱和的。“碳环基”还包括环系统，其中如上定义的碳环基环与一个或多个芳基或杂芳基稠合，其中连接点在碳环基环上，并且在这种情况下，碳数仍表示碳环系统中的碳数。除非另有说明，碳环基的每个实例独立地任选地被取代，即未被取代(“未取代的碳环基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的碳环基”)。在某些实施方案中，碳环基是未取代的C_{3-10}碳环基。在某些实施方案中，碳环基是取代的C_{3-10}碳环基。

[0067] 在一些实施方案中，“碳环基”是具有3至10个环碳原子的单环饱和碳环基(“C_{3-10}碳环基”)。在一些实施方案中，碳环基具有3至8个环碳原子(“C_{3-8}碳环基”)。在一些实施方案中，碳环基具有3至6个环碳原子(“C_{3-6}碳环基”)。在一些实施方案中，碳环基具有5至6个环碳原子(“C_{5-6}碳环基”)。在一些实施方案中，碳环基具有5至10个环碳原子(“C_{5-10}碳环基”)。C_{5-6}碳环基的实例包括环戊基(C_5)和环己基(C_5)。C_{3-6}碳环基的实例包括上述C_{5-6}碳环基以及环丙基(C_3)和环丁基(C_4)。C_{3-8}碳环基的实例包括上述C_{3-6}碳环基以及环庚基(C_7)和环辛基(C_8)。除非另有说明，碳环基的每个实例独立地未被取代(“未取代的碳环基”)或被

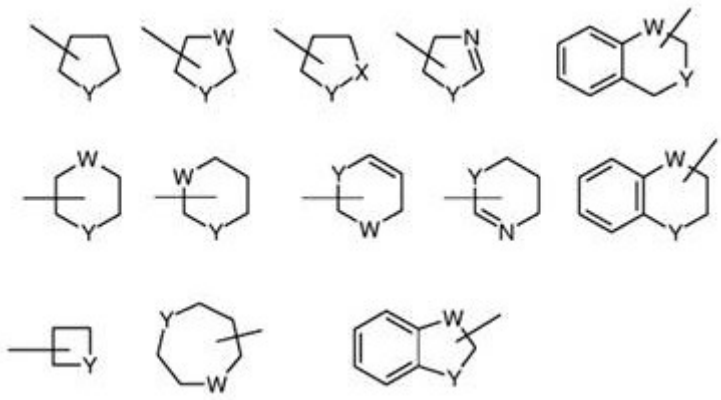
一个或多个取代基取代(“取代的碳环基”)。在某些实施方案中,碳环基是未取代的C_{3-10}碳环基。在某些实施方案中,碳环基是取代的C_{3-10}碳环基。

[0068] “杂环基”或“杂环”是指具有环碳原子和1至4个环杂原子的3至10元非芳环系统的基团,其中每个杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅(“3至10元杂环基”)。在含有一个或多个氮原子的杂环基中,如果化合价允许,连接点可以是碳原子或氮原子。杂环基可以是单环的(“单环杂环基”)或稠环、桥环或螺环系统例如双环系统(“双环杂环基”),并且可以是饱和的或可以是部分不饱和的。杂环基双环系统可以在一个或两个环中包含一个或多个杂原子。“杂环基”还包括其中如上定义的杂环基环与一个或多个碳环基团稠合的环系统,其中连接点在碳环基或杂环基环上,或其中如上定义的杂环基环与一个或多个芳基或杂芳基稠合的环系统,其中连接点在杂环基环上,并且在这种情况下,环成员的数量仍表示杂环基环系统中的环成员的数量。除非另有说明,杂环基的每个实例独立地任选被取代,即未被取代(“未取代的杂环基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的杂环基”)。在某些实施方案中,杂环基是未取代的3至10元杂环基。在某些实施方案中,杂环基是取代的3至10元杂环基。

[0069] 在一些实施方案中,杂环基是具有环碳原子和1-4个环杂原子的5至10元非芳族环系统,其中每个杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅(“5至10元杂环基”)。在一些实施方案中,杂环基是具有环碳原子和1-4个环杂原子的5至8元非芳族环系统,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5至8元杂环基”)。在一些实施方案中,杂环基是具有环碳原子和1-4个环杂原子的5至6元非芳族环系统,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5至6元杂环基”)。在一些实施方案中,5-6元杂环基具有1-3个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中,5至6元杂环基具有1-2个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中,5至6元杂环基具有一个选自氮、氧和硫的环杂原子。

[0070] 示例性的含有一个杂原子的3元杂环基包括但不限于氮杂环丙烷基、氧杂环丙烷基、硫杂环丙烷基。示例性的含有一个杂原子的4元杂环基包括但不限于氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基和硫杂环丁烷基。含有一个杂原子的示例性5元杂环基包括但不限于四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、吡咯烷基、二氢吡咯基和吡咯基-2,5-二酮。示例性的含有两个杂原子的5元杂环基包括但不限于二氧戊环基、氧杂硫杂环戊烷基、二硫杂环戊烷基和噁唑烷-2-酮。包含三个杂原子的示例性5元杂环基包括但不限于三唑啉基、噁二唑啉基和噻二唑啉基。示例性的含有一个杂原子的6元杂环基包括但不限于哌啶基、四氢吡喃基、二氢吡啶基和硫杂环己烷基。含有两个杂原子的示例性6元杂环基包括但不限于哌嗪基、吗啉基、二硫杂环己烷基、二氧杂环己烷基。包含两个杂原子的示例性6元杂环基包括但不限于三氮杂环己烷基。包含一个杂原子的示例性7元杂环基包括但不限于氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基和硫杂环庚烷基。含有一个杂原子的示例性8元杂环基包括但不限于氮杂环辛烷基、氧杂环辛烷基和硫杂环辛烷基。示例性的与C_6芳环稠合的5-元杂环基(本文也称为5,6-双环杂环)包括但不限于二氢吲哚基、异二氢吲哚基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、苯并噁唑啉酮基等。与芳环稠合的示例性6元杂环基(本文也称为6,6-双环杂环)包括但不限于四氢喹啉基、四氢异喹啉基等。

[0071] 杂环基的具体实例显示在以下说明性实例中:



其中每个W选自CR^{67}、$C(R^{67})_2$、NR^{67}、O和S；且每个Y选自NR^{67}、O和S；R^{67}独立地是氢、C_{1-8}烷基、C_{3-10}碳环基、4至10元杂环基、C_{6-10}芳基、5至10元杂芳基。这些杂环基环可以任选地被一个或多个选自以下的基团取代：酰基、酰氨基、酰氧基、烷氧基、烷氧基羰基、烷氧基羰基氨基、氨基、取代氨基、氨基羰基(氨基甲酰基或酰氨基)、氨基羰基氨基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、芳基、芳氧基、叠氮基、羧基、氰基、碳环基、卤素、羟基、酮基、硝基、巯基、-S-烷基、-S-芳基、-S(O)-烷基、-S(O)-芳基、$-S(O)_2$-烷基和$-S(O)_2$-芳基。取代基包括提供例如内酰胺和脲衍生物的羰基或硫代羰基。

[0072] 当用于描述化合物或化合物上存在的基团时，“杂”是指化合物或基团中的一个或多个碳原子已被氮、氧或硫杂原子替代。杂可应用于上述任何烃基，例如烷基，例如杂烷基；碳环基，例如杂环基；芳基，例如杂芳基；环烯基，例如环杂烯基等，其具有1至5个，特别是1至3个杂原子。

[0073] “酰基”是指基团$-C(O)R^{20}$，其中R^{20}是氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基，如本文所定义。“烷酰基”是其中R^{20}是氢以外的基团的酰基。代表性的酰基包括但不限于甲酰基(-CHO)、乙酰基($-C(=O)CH_3$)、环己基羰基、环己基甲基羰基、苯甲酰基($-C(=O)Ph$)、苄基羰基($-C(=O)CH_2Ph$)、$-C(O)-C_{1-8}$烷基、$-C(O)-(CH_2)_t(C_{6-10}$芳基)、$-C(O)-(CH_2)_t$(5至10元杂芳基)、$-C(O)-(CH_2)_t(C_{3-10}$碳环基)和$-C(O)-(CH_2)_t$(4至10元杂环基)，其中t是0到4的整数。在某些实施方案中，R是被卤素或羟基取代的C_{1-8}烷基；或C_{3-10}碳环基、4至10元杂环基、C_{6-10}芳基、芳烷基、5至10元杂芳基或杂芳基烷基，它们各自被未取代的C_{1-4}烷基、卤素、未取代的C_{1-4}烷氧基、未取代的C_{1-4}卤代烷基、未取代的C_{1-4}羟基烷基或未取代的C_{1-4}卤代烷氧基或羟基取代。

[0074] “酰基氨基”是指基团$-NR^{22}C(O)R^{23}$，其中R^{22}和R^{23}的每个实例独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基，如本文所定义的，或R^{22}是氨基保护基团。示例性“酰氨基”基团包括但不限于甲酰氨基、乙酰氨基、环己基羰基氨基、环己基甲基-羰基氨基、苯甲酰氨基和苄基羰基氨基。特别的示例性“酰氨基”基团是$-NR^{24}C(O)-C_{1-8}$烷基、$-NR^{24}C(O)-(CH_2)_t(C_{6-10}$芳基)、$-NR^{24}C(O)-(CH_2)_t$(5至10元杂芳基)、$-NR^{24}C(O)-(CH_2)_t(C_{3-10}$碳环基)和$-NR^{24}C(O)-(CH_2)_t$(4至10元杂环基)，其中t为0至4的整数，并且每个R^{24}独立地代表H或C_{1-8}烷基。在某些实施方案中，R^{25}是H、C_{1-8}烷基，被卤素或羟基取代；C_{3-10}碳环基、4至10元杂环基、C_{6-10}芳基、芳烷基、5-10元杂芳基或杂芳基烷基，它们各自被未取代

的C_{1-4}烷基、卤素、未取代的C_{1-4}烷氧基、未取代的C_{1-4}卤代烷基、未取代的C_{1-4}羟基烷基或未取代的C_{1-4}卤代烷氧基或羟基取代;R^{26}是H、C_{1-8}烷基,被卤素或羟基取代;C_{3-10}碳环基、4-10元杂环基、C_{6-10}芳基、芳基烷基、5-10元杂芳基或杂芳基烷基,它们各自被未取代的C_{1-4}烷基、卤素、未取代的C_{1-4}烷氧基、未取代的C_{1-4}卤代烷基、未取代的C_{1-4}羟烷基或未取代的C_{1-4}卤代烷氧基或羟基取代;前提是R^{25}和R^{26}中的至少一个不是H。

[0075] "酰氧基"是指基团-OC(O)R^{27},其中R^{27}是氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基,如本文定义。代表性实例包括但不限于甲酰基、乙酰基、环己基羰基、环己基甲基羰基、苯甲酰基和苄基羰基。在某些实施方案中,R^{28}是被卤素或羟基取代的C_{1-8}烷基;C_{3-10}碳环基、4至10元杂环基、C_{6-10}芳基、芳烷基、5至10元杂芳基或杂芳基烷基,它们各自被未取代的C_{1-4}烷基、卤素、未取代的C_{1-4}烷氧基、未取代的C_{1-4}卤代烷基、未取代的C_{1-4}羟基烷基或未取代的C_{1-4}卤代烷氧基或羟基取代。

[0076] "烷氧基"是指基团-OR^{29},其中R^{29}是取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基。具体的烷氧基是甲氧基、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、正己氧基和1,2-二甲基丁氧基。特定的烷氧基是低级烷氧基,即具有1至6个碳原子。其他特定的烷氧基具有1至4个碳原子。

[0077] 在某些实施方案中,R^{29}是具有1个或更多个取代基,例如1至5个取代基,特别是1至3个取代基,特别是1个取代基的基团,其选自氨基、取代的氨基、C_{6-10}芳基、芳氧基、羧基、氰基、C_{3-10}碳环基、3至10元杂环基、卤素、5至10元杂芳基、羟基、硝基、硫代烷氧基、硫代芳氧基、巯基、烷基-S(O)-、芳基-S(O)-、烷基-$S(O)_2$-和芳基-$S(O)_2$-。示例性"取代的烷氧基"基团包括但不限于-O-$(CH_2)_t$(C_{6-10}芳基)、-O-$(CH_2)_t$(5至10元杂芳基)、-O-$(CH_2)_t$(C_{3-10}碳环基)和-O-$(CH_2)_t$(4至10元杂环基),其中t是0至4的整数并且存在的任何芳基、杂芳基、碳环基或杂环基基团本身可以被未取代的C_{1-4}烷基、卤素、未取代的C_{1-4}烷氧基、未取代的C_{1-4}卤代烷基、未取代的C_{1-4}羟基烷基或未取代的C_{1-4}卤代烷氧基或羟基取代。特别的示例性"取代的烷氧基"基团是-OCF_3、-OCH_2CF_3、-OCH_2Ph、-OCH_2-环丙基、-OCH_2CH_2OH和-$OCH_2CH_2NMe_2$。

[0078] "氨基"是指基团-NH_2。

[0079] "取代的氨基"是指式-N(R^{38})$_2$的氨基,其中R^{38}是氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基或氨基保护基团,其中至少一个R^{38}不是氢。在某些实施方案中,每个R^{38}独立地选自氢、C_{1-8}烷基、C_{3-8}烯基、C_{3-8}炔基、C_{6-10}芳基、5至10元杂芳基、4至10元杂环基或C_{3-10}碳环基;或C_{1-8}烷基,被卤素或羟基取代;C_{3-8}烯基,被卤素或羟基取代;C_{3-8}炔基,被卤素或羟基取代;或-$(CH_2)_t$(C_{6-10}芳基)、-$(CH_2)_t$(5至10元杂芳基)、-$(CH_2)_t$(C_{3-10}碳环基)或-$(CH_2)_t$(4至10元杂环基),其中t为0至8的整数,其各自被未取代的C_{1-4}烷基、卤素、未取代的C_{1-4}烷氧基、未取代的C_{1-4}卤代烷基、未取代的C_{1-4}羟基烷基或未取代的C_{1-4}卤代烷氧基或羟基取代;或两个R基团连接形成亚烷基。

[0080] 示例性"取代的氨基"基团包括但不限于-NR^{39}-C_{1-8}烷基、-NR^{39}-$(CH_2)_t$(C_{6-10}芳基)、-NR^{39}-$(CH_2)_t$(5-10元杂芳基)、-NR^{39}-$(CH_2)_t$(C_{3-10}碳环基)和-NR^{39}-$(CH_2)_t$(4-10元杂环基),其中t为0至4的整数,例如1或2,每个R^{39}独立地代表H或C_{1-8}烷基;并且存在的任何烷基

本身可以被卤素、取代或未取代的氨基或羟基取代;并且存在的任何芳基、杂芳基、碳环基或杂环基本身可以被未取代的C_{1-4}烷基、卤素、未取代的C_{1-4}烷氧基、未取代的C_{1-4}卤代烷基、未取代的C_{1-4}羟基烷基或未取代的C_{1-4}卤代烷氧基或羟基取代。为避免疑义,术语"取代的氨基"包括如下定义的烷基氨基、取代的烷基氨基、烷基芳基氨基、取代的烷基芳基氨基、芳基氨基、取代的芳基氨基、二烷基氨基和取代的二烷基氨基。取代的氨基包括单取代的氨基和二取代的氨基。

[0081] "叠氮基"是指基团-N_3。

[0082] "氨基甲酰基"或"酰氨基"是指基团-C(O)NH_2。

[0083] "取代的氨基甲酰基"或"取代的酰氨基"是指基团-C(O)N$(R^{62})_2$,其中每个R^{62}独立地为氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基,或氨基保护基,其中至少一个R^{62}不是氢。在某些实施方案中,R^{62}选自H、C_{1-8}烷基、C_{3-10}碳环基、4至10元杂环基、C_{6-10}芳基、芳烷基、5至10元杂芳基和杂芳烷基;或被卤素或羟基取代的C_{1-8}烷基;或C_{3-10}碳环基、4至10元杂环基、C_{6-10}芳基、芳烷基、5至10元杂芳基或杂芳烷基,它们各自被未取代的C_{1-4}烷基、卤素、未取代的C_{1-4}烷氧基、未取代的C_{1-4}卤代烷基、未取代的C_{1-4}羟基烷基或未取代的C_{1-4}卤代烷氧基或羟基取代;前提是至少一个R^{62}不是H。

[0084] 示例性"取代的氨基甲酰基"基团包括但不限于-C(O)NR^{64}-C_{1-8}烷基、-C(O)NR^{64}-$(CH_2)_t$(C_{6-10}芳基)、-C(O)N^{64}-$(CH_2)_t$(5至10元杂芳基)、-C(O)NR^{64}-$(CH_2)_t$(C_{3-10}碳环基)和-C(O)NR^{64}-$(CH_2)_t$(4至10元杂环基),其中t是0至4的整数,每个R^{64}独立地代表H或C_{1-8}烷基,并且存在的任何芳基、杂芳基、碳环基或杂环基基团本身可以被未取代的C_{1-4}烷基、卤素、未取代的C_{1-4}烷氧基、未取代的C_{1-4}卤代烷基、未取代的C_{1-4}羟基烷基或未取代的C_{1-4}卤代烷氧基或羟基取代。

[0085] "羧基"是指基团-C(O)OH。

[0086] "氰基"是指基团-CN。

[0087] "卤代"或"卤素"是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)和碘(I)。在某些实施方案中,卤素基团是氟或氯。

[0088] "羟基"是指基团-OH。

[0089] "硝基"是指基团-NO_2。

[0090] "碳环基烷基"是指烷基被碳环基取代的烷基。典型的碳环基烷基包括但不限于环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环己基甲基、环庚基甲基、环辛基甲基、环丙基乙基、环丁基乙基、环戊基乙基、环己基乙基、环庚基乙基和环辛基乙基等。

[0091] "杂环基烷基"是指烷基被杂环基取代的烷基。典型的杂环基烷基包括但不限于吡咯烷基甲基、哌啶基甲基、哌嗪基甲基、吗啉基甲基、吡咯烷基乙基、哌啶基乙基、哌嗪基乙基、吗啉基乙基等。

[0092] "环烯基"是指取代或未取代的碳环基,其具有3至10个碳原子并具有单个环或多个稠环,包括稠环和桥环系统并且具有至少一个,特别是1至2个烯属不饱和位点。这种环烯基包括例如单环结构,例如环己烯基、环戊烯基、环丙烯基等。

[0093] "稠合环烯基"是指环烯基,其环碳原子中的两个与第二个脂族或芳族环共有,并且其烯属不饱和度的位置赋予环烯基环芳香性。

[0094] “亚乙基”是指取代或未取代的-(C-C)-。

[0095] “乙烯基”是指取代或未取代的-(C=C)-。

[0096] “乙炔基”是指-(C≡C)-。

[0097] “含氮杂环基”是指含有至少一个氮原子的4至7元非芳族环状基团，例如但不限于吗啉、哌啶(例如2-哌啶基、3-哌啶基和4-哌啶基)、吡咯烷(例如2-吡咯烷基和3-吡咯烷基)、氮杂环丁烷、吡咯烷酮、咪唑啉、咪唑烷酮、2-吡唑啉、吡唑烷、哌嗪和N-烷基哌嗪例如N-甲基哌嗪。具体实例包括氮杂环丁烷、哌啶酮和哌嗪酮。

[0098] “硫酮”是指基团=S。

[0099] 如本文所定义的烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被取代(例如，“取代的”或“未取代的”烷基、“取代的”或“未取代的”烯基、“取代的”或“未取代的”炔基、“取代的”或“未取代的”碳环基、“取代的”或“未取代的”杂环基、“取代的”或“未取代的”芳基或“取代的”或“未取代的”杂芳基)。一般而言，术语“取代的”，无论前面是否有术语“任选地”，是指存在于基团(例如碳或氮原子)上的至少一个氢被允许的取代基替代，允许的取代基例如在取代后产生稳定的化合物的取代基，稳定的化合物例如不会自发发生转化，例如通过重排、环化、消除或其他反应转化的化合物。除非另有说明，否则“取代的”基团在该基团的一个或多个可取代位置具有取代基，并且当任何给定结构中的多于一个位置被取代时，该取代基在每个位置相同或不同。预期术语“取代的”包括用有机化合物的所有允许的取代基取代，本文所述的任何取代基导致形成稳定的化合物。为了本发明的目的，杂原子例如氮可以具有氢取代基和/或如本文所述的满足杂原子化合价并导致形成稳定部分的任何合适的取代基。

[0100] 示例性碳原子取代基包括但不限于卤素、-CN、-NO_2、-N_3、-SO_2H、-SO_3H、-OH、-OR^{aa}、-$ON(R^{bb})_2$、-$N(R^{bb})_2$、-$N(R^{bb})$-TXk -$N(OR^{cc})R^{bb}$、-SH、-SR^{aa}、-SSR^{CC}、-$C(=O)R^{aa}$、-CO_2H、-CHO、-$C(OR^{cc})_2$、-CO_2R^{aa}、-$OC(=O)R^{aa}$、-OCO_2R^{aa}、-$C(=O)N(R^{bb})_2$、-$OC(=O)N(R^{bb})_2$、-$NR^{bb}C(=O)R^{aa}$、-$NR^{bb}CO_2R^{aa}$、-$NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$、-$C(=NR^{bb})R^{aa}$、-$C(=NR^{bb})OR^{aa}$、-$OC(=NR^{bb})R^{aa}$、-$OC(=NR^{bb})OR^{aa}$、-$C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、-$OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、-$NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、-$C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$、-$NR^{bb}SO_2R^{aa}$、-$SO_2N(R^{bb})_2$、-$SO_2R^{aa}$、-$SO_2OR^{aa}$、-$OSO_2R^{aa}$、-$S(=O)R^{aa}$、-$OS(=O)R^{aa}$、-$Si(R^{aa})_3$、-$OSi(R^{aa})_3$、-$C(=S)N(R^{bb})_2$、-$C(=O)SR^{aa}$、-$C(=S)SR^{aa}$、-$SC(=S)SR^{aa}$、-$SC(=O)SR^{aa}$、-$OC(=O)SR^{aa}$、-$SC(=O)OR^{aa}$、-$SC(=O)R^{aa}$、-$P(=O)_2R^{aa}$、-$OP(=O)_2R^{aa}$、-$P(=O)(R^{aa})_2$、-$OP(=O)(R^{aa})_2$、-$OP(=O)(ORCC)_2$、-$P(=O)_2N(R^{bb})_2$、-$OP(=O)_2N(R^{bb})_2$、-$P(=O)(NR^{bb})_2$、-$OP(=O)(NR^{bb})_2$、-$NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$、-$NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})_2$、-$P(R^{CC})_2$、-$P(R^{CC})_3$、-$OP(R^{cc})_2$、-$OP(R^{cc})_3$、-$B(R^{aa})_2$、-$B(OR^{cc})_2$、-$BR^{aa}(OR^{cc})$、$C_{1-10}$烷基、$C_{1-10}$全卤代烷基、$C_{2-10}$烯基、$C_{2-10}$炔基、$C_{3-10}$碳环基、3-14元杂环基、$C_{6-14}$芳基和5-14元杂芳基，其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团独立取代；

或碳原子上的两个连位氢被基团=O、=S、=$NN(R^{bb})_2$、=$NNR^{bb}C(=O)R^{aa}$、=$NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}$、=$NNR^{bb}S(=O)_2R^{aa}$、=NR^{bb}或=NOR^{CC}替代。

[0101] R^{aa}的每个实例独立地选自C_{1-10}烷基、C_{1-10}全卤代烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}碳环基、3至14元杂环基、C_{6-14}芳基和5至14元杂芳基，或两个R^{aa}基团连接形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环，其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代；

R^{bb}的每个实例独立地选自氢、-OH、 $-OR^{aa}$、$-N(R^{CC})_2$、-CN、$-C(=O)R^{aa}$、$-C(=O)N(R^{cc})_2$、$-CO_2R^{aa}$、$-SO_2R^{aa}$、$-C(=NR^{cc})OR^{aa}$、$-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$、$-SO_2N(R^{CC})_2$、$-SO_2R^{cc}$、$-SO_2OR^{cc}$、$-SOR^{aa}$、$-C(=S)N(R^{cc})_2$、$-C(=O)SR^{cc}$、$-C(=S)SR^{cc}$、$-P(=O)_2R^{aa}$、$-P(=O)(R^{aa})_2$、$-P(=O)_2N(R^{cc})_2$、$-P(=O)(NR^{cc})_2$、C_{1-10}烷基、C_{1-10}全卤代烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}碳环基、3至14元杂环基、C_{6-14}芳基和5至14元杂芳基，或两个R^{bb}基团连接形成3至14元杂环基或5至14元杂芳基环，其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代；

R^{cc}的每个实例独立地选自氢、C_{1-10}烷基、C_{1-10}全卤代烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}碳环基、3-14元杂环基、C_{6-14}芳基和5至14元杂芳基，或两个R^{cc}基团连接起来形成3至14元杂环基或5至14元杂芳基环，其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代；

R^{dd}的每个实例独立地选自卤素、-CN、$-NO_2$、$-N_3$、$-SO_2H$、$-SO_3H$、-OH、$-OR^{ee}$、$-ON(R^{ff})_2$、$-N(R^{ff})_2$、$-N(R^{ff})_3{}^+X^-$、$-N(OR^{ee})R^{ff}$、-SH、$-SR^{ee}$、$-SSR^{ee}$、$-C(=O)R^{ee}$、$-CO_2H$、$-CO_2R^{ee}$、$-OC(=O)R^{ee}$、$-OCO_2R^{ee}$、$-C(=O)N(R^{ff})_2$、$-OC(=O)N(R^{ff})_2$、$-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$、$-NR^{ff}CO_2R^{ee}$、$-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$、$-C(=NR^{ff})OR^{ee}$、$-OC(=NR^{ff})R^{ee}$、$-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$、$-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$、$-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$、$-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$、$-NR^{ff}SO_2R^{ee}$、$-SO_2N(R^{ff})_2$、$-SO_2R^{ee}$、$-SO_2OR^{ee}$、$-OSO_2R^{ee}$、$-S(=O)R^{ee}$、$-Si(R^{ee})_3$、$-OSi(R^{ee})_3$、$-C(=S)N(R^{ff})_2$、$-C(=O)SR^{ee}$、$-C(=S)SR^{ee}$、$-SC(=S)SR^{ee}$、$-P(=O)_2R^{ee}$、$-P(=O)(R^{ee})_2$、$-OP(=O)(R^{ee})_2$、$-OP(=O)(OR^{ee})_2$、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$全卤代烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-10}$碳环基、3至10元杂环基、$C_{6-10}$芳基、5至10元杂芳基，其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{gg}基团取代，或两个连位的R^{dd}取代基可以连接形成=O或=S；

R^{ee}的每个实例独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}全卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}碳环基、C_{6-10}芳基、3至10元杂环基和3至10元杂芳基，其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{gg}基团取代；

R^{ff}的每个实例独立地选自氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}全卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}碳环基、3至10元杂环基、C_{6-10}芳基和5至10元杂芳基，或两个R^{ff}基团连接形成3-14元杂环基或5至14元杂芳基环，其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{gg}基团取代；以及

R^{gg}的每个实例独立地为卤素、-CN、$-NO_2$、$-N_3$、$-SO_2H$、$-SO_3H$、-OH、$-OC_{1-6}$烷基、$-ON(C_{1-6}$烷基$)_2$、$-N(C_{1-6}$烷基$)_2$、$-N(C_{1-6}$烷基$)_2{}^+X^-$、$-NH(C_{1-6}$烷基$)_2{}^+X^-$、$-NH_2(C_{1-6}$烷基$)^+X^-$、$-NH_3{}^+X^-$、$-N(OC_{1-6}$烷基$)(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(OH)(C_{1-6}$烷基$)$、-NH(OH)、-SH、$-SC_{1-6}$烷基、$-SS(C_{1-6}$烷基$)$、$-C(=O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-CO_2H$、$-CO_2(C_{1-6}$烷基$)$、$-OC(=O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-OCO_2(C_{1-6}$烷基$)$、$-C(=O)NH_2$、$-C(=O)N(C_{1-6}$烷基$)_2$、$-OC(=O)NH(C_{1-6}$烷基$)$、$-NHC(=O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(C_{1-6}$烷基$)C(=O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-NHCO_2(C_{1-6}$烷基$)$、$-NHC(=O)N(C_{1-6}$烷基$)_2$、$-NHC(=O)NH(C_{1-6}$烷基$)$、$-NHC(=O)NH_2$、$-C(=NH)O(C_{1-6}$烷基$)$、$-OC(=NH)(C_{1-6}$烷基$)$、$-OC(=NH)OC_{1-6}$烷基、$-C(=NH)N(C_{1-6}$烷基$)_2$、$-C(=NH)NH(C_{1-6}$烷基$)$、$-C(=NH)NH_2$、$-OC(=NH)N(C_{1-6}$烷基$)_2$、$-OC(NH)NH(C_{1-6}$烷基$)$、$-OC(NH)NH_2$、$-NHC(NH)N(C_{1-6}$烷基$)_2$、$-NHC(=NH)NH_2$、$-NHSO_2(C_{1-6}$烷基$)$、$-SO_2N(C_{1-6}$烷基$)_2$、$-SO_2NH(C_{1-6}$烷基$)$、$-SO_2NH_2$、$-SO_2C_{1-6}$烷基、$-SO_2OC_{1-6}$烷基、$-OSO_2C_{1-6}$烷基、$-SOC_{1-6}$烷基、$-Si(C_{1-6}$烷基$)_3$、$-OSi(C_{1-6}$烷基$)_3$ $-C(=S)N(C_{1-6}$烷基$)_2$、$C(=S)NH(C_{1-6}$烷基$)$、$C(=S)NH_2$、$-C(=O)S(C_{1-6}$烷基$)$、-C

(=S)SC_{1-6}烷基、-SC(=S)SC_{1-6}烷基、-P(=O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-P(=O)(C_{1-6}烷基)$_2$、-OP(=O)(C_{1-6}烷基)$_2$、-OP(=O)(OC_{1-6}烷基)$_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}全卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}碳环基、C_{6-10}芳基、3至10元杂环基、5至10元杂芳基;或两个连位R^{gg}取代基可以连接形成=O或=S;其中X^-是抗衡离子。

[0102] “抗衡离子”或“阴离子抗衡离子”是与阳离子季氨基缔合以保持电子中性的带负电荷的基团。示例性抗衡离子包括卤离子(例如,F^-、Cl^-、Br^-、I^-)、NO_3^-、ClO_4^-、OH^-、$H_2PO_4^-$、HSO_4^-、SO_4^{2-}磺酸根离子(例如甲磺酸根、三氟甲磺酸根、对甲苯磺酸根、苯磺酸根、10-樟脑磺酸根、萘-2-磺酸根、萘-1-磺酸-5-磺酸根、乙-1-磺酸-2-磺酸根等)和羧酸根离子(例如乙酸根、乙酸根、丙酸根、苯甲酸根、甘油酸根、乳酸根、酒石酸根、乙醇酸根等)。

[0103] 如果化合价允许,氮原子可以被取代或未被取代,并且包括伯、仲、叔和季氮原子。示例性的氮原子取代基包括但不限于氢、-OH、-OR^{aa}、-N(R^{CC})$_2$、-CN、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{CC})$_2$、-CO_2R^{aa}、-SO_2R^{aa}、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{CC})N(R^{CC})$_2$、-SO_2N(R^{CC})$_2$、-SO_2R^{CC}、-SO_2OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})$_2$、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、-P(=O)$_2R^{aa}$、-P(=O)(R^{aa})$_2$、-P(=O)$_2$N(R^{CC})$_2$、-P(=O)(NR^{CC})$_2$、C_{1-10}烷基、C_{1-10}全卤代烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}碳环基、3至14元杂环基、C_{6-14}芳基和5至14元杂芳基或两个与氮原子相连的R^{cc}基团连接形成3至14元杂环基或5至14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代,且其中R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}和R^{dd}如上定义。

[0104] 这些和其他示例性取代基在详细说明、实施例和权利要求书中更详细地描述。本发明不旨在以任何方式受限于上述示例性的取代基列表。

[0105] 其他定义

“药学上可接受的”是指由联邦或州政府的监管机构或美国以外国家的相应机构批准或可批准,或在美国药典或其他公认的在动物中,更特别地,在人类中使用的药典中列出。

[0106] “药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐,其是药学上可接受的并且具有母体化合物的所需药理学活性。特别地,此类盐是无毒的,可以是无机或有机酸加成盐和碱加成盐。具体而言,此类盐包括:(1)酸加成盐,与无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等形成;或与有机酸如乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸、4-甲基双环[2.2.2]-辛-2-烯-1-甲酸、葡庚糖酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸等形成;或(2)当母体化合物中存在的酸质子被金属离子例如碱金属离子、碱土金属离子或铝离子替代或与有机碱如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、N-甲基葡糖胺等配位时形成的盐。仅举例来说,盐还包括钠、钾、钙、镁、铵、四烷基铵等;和当化合物含有碱性官能团时,无毒的有机或无机酸的盐,如盐酸盐、氢溴酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、乙酸盐、马来酸盐、草酸盐等。

[0107] 术语“药学上可接受的阳离子”是指酸性官能团的可接受的阳离子抗衡离子。此类阳离子示例为钠、钾、钙、镁、铵、四烷基铵阳离子等(参见例如,Berge, et al., J. Pharm. Sci. 66 (1):1-79 (January 77)。

[0108] “药学上可接受的媒介”是指与本发明化合物一起施用的稀释剂、佐剂、赋形剂或

载体。

[0109] “药学上可接受的可代谢裂解基团”是指在体内裂解以产生本文所示结构式的母体分子的基团。可代谢裂解基团的实例包括-COR、-COOR、-CONRR和-CH_2OR基团，其中R在每次出现时独立地选自烷基、三烷基甲硅烷基、碳环芳基或被烷基、卤素、羟基或烷氧基中的一种或多种取代的碳环芳基。代表性的可代谢裂解基团的具体实例包括乙酰基、甲氧基羰基、苯甲酰基、甲氧基甲基和三甲基甲硅烷基。

[0110] “前药”是指化合物，包括本发明化合物的衍生物，其具有可裂解的基团并通过溶剂分解或在生理条件下成为在体内具有药学活性的本发明化合物。这样的例子包括但不限于胆碱酯衍生物等、N-烷基吗啉酯等。本发明化合物的其他衍生物以它们的酸和酸衍生物形式都具有活性，但是酸敏感形式通常在哺乳动物有机体中提供溶解性、组织相容性或延迟释放的优点(参见，Bundgard，H.，Design of Prodrugs，pp. 7-9，21-24，Elsevier，Amsterdam 1985)。前药包括本领域从业人员熟知的酸衍生物，例如通过母体酸与合适的醇反应制备的酯，或通过母体酸化合物与取代或未取代的胺或酸酐或混合酸酐反应制备的酰胺。衍生自本发明化合物侧接的酸性基团的简单脂族或芳族酯、酰胺和酸酐是特定的前药。在某些情况下，需要制备双酯型前药，例如(酰氧基)烷基酯或(烷氧基羰基)氧基)烷基酯。特别是本发明化合物的C_{1-8}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、芳基、C_{7-12}取代的芳基和C_{7-12}芳基烷基酯。

[0111] “溶剂化物”是指通常通过溶剂分解反应与溶剂或水(也称为“水合物”)缔合的化合物形式。这种物理缔合包括氢键。常规溶剂包括水、乙醇、乙酸等。本发明的化合物可以制备成例如结晶形式并且可以是溶剂化的或水合的。合适的溶剂化物包括药学上可接受的溶剂化物，例如水合物，并且进一步包括化学计量溶剂化物和非化学计量溶剂化物。在某些情况下，溶剂化物将能够分离，例如当一种或多种溶剂分子结合到结晶固体的晶格中时。“溶剂化物”包括溶液相和可分离的溶剂化物。代表性的溶剂化物包括水合物、乙醇化物和甲醇化物。

[0112] 考虑施用的“受试者”包括但不限于人类(即任何年龄组的男性或女性，例如儿科受试者(例如婴儿、儿童、青少年)或成人受试者(例如，年轻成人、中年成人或老年人)和/或非人类动物，例如哺乳动物，例如灵长类动物(例如食蟹猴、恒河猴)、牛、猪、马、绵羊、山羊、啮齿动物、猫和/或狗。在某些实施方案中，受试者是人。在某些实施方案中，受试者是非人类动物。术语“人”、“患者”和“受试者”在本文中可互换使用。

[0113] “有效量”是指当向受试者施用以治疗或预防疾病时足以实现这种治疗或预防的化合物的量。“有效量”可以根据化合物、疾病及其严重程度以及待治疗对象的年龄、体重等而变化。“治疗有效量”是指治疗性处理的有效量。“预防有效量”是指预防性处理的有效量。

[0114] “预防”或“预防”或“预防性处理”是指降低获得或发展疾病或病症的风险(即，导致疾病的至少一种临床症状，所述临床症状在尚未暴露于致病原因的受试者中不会发生，或在疾病发作之前易患疾病)。

[0115] 术语“预防(Prophylaxis)”与“预防(prevention)”相关，是指旨在预防而不是治疗或治愈疾病的措施或程序。预防措施的非限制性例子可以包括施用疫苗；对例如由于固定而有血栓形成风险的住院患者施用低分子量肝素；以及在访问疟疾流行或感染疟疾的风险高的地理区域之前施用抗疟疾剂，如氯喹。

[0116] 在一个实施方案中，任何疾病或病症的“治疗”或“治疗”或“治疗性处理”是指改善疾病或病症(即，阻止疾病或减少其临床症状中至少一种的表现、程度或严重性)。在另一个实施方案中，“治疗”或“治疗”是指改善至少一个身体参数，其可能无法被受试者识别。在又一个实施方案中，“治疗”或“治疗”是指在身体上(例如，可识别症状的稳定)、生理上(例如，身体参数的稳定)或两者兼而有之地调节疾病或病症。在进一步的实施方案中，“治疗”或“治疗”涉及减缓疾病的进展。

[0117] 如本文所用，术语“同位素变体”是指在构成该化合物的一个或多个原子处含有非天然比例的同位素的化合物。例如，化合物的“同位素变体”可以包含一种或多种非放射性同位素，例如氘(^{2}H或D)、碳13(^{13}C)、氮15(^{15}N)等。应当理解，在进行这种同位素取代的化合物中，以下原子(如果存在)可以变化，例如，任何氢可以是“^{2}H/D”，任何碳可以是^{13}C，或者任何氮可以是^{15}N，并且这些原子的存在和位置可以在本领域的技术范围内确定。同样，本发明可以包括制备具有放射性同位素的同位素变体，例如，在这种情况下，所得化合物可以用于药物和/或底物组织分布研究。放射性同位素氚(即^{3}H)和碳14(即^{14}C)特别适用于这一目的，因为它们易于结合和容易的检测方式。此外，可以制备被正电子发射同位素取代的化合物，正电子发射同位素例如^{11}C、^{18}F、^{15}O和^{13}N，并且可用于正电子发射形貌(PET)研究以检查底物受体占有率。本文提供的化合物的所有同位素变体，无论是否具有放射性，都旨在涵盖在本发明的范围内。

[0118] 还应理解，具有相同分子式但其原子键合的性质或顺序或它们的原子在空间中的排列不同的化合物称为“异构体”。在空间中其原子排列不同的异构体称为“立体异构体”。

[0119] 不是彼此镜像的立体异构体称为“非对映异构体”，而为彼此不可重叠镜像的那些称为“对映异构体”。当化合物具有不对称中心时，例如，它与四个不同的基团键合，则一对对映异构体是可能的。对映异构体可以通过其不对称中心的绝对构型来表征，并且通过Cahn和Prelog的R-和S-排序规则来描述，或者通过其中分子旋转偏振光平面的方式来描述并指定为右旋或左旋(即分别为(+)-或(-)-异构体)。手性化合物可以作为单独的对映异构体或作为它们的混合物存在。含有等比例对映异构体的混合物称为“外消旋混合物”。

[0120] “互变异构体”是指特定化合物结构的可互换形式的化合物，其氢原子和电子的转移不同。因此，两个结构可以通过它的电子和原子(通常是H)的运动达到平衡。例如，烯醇和酮是互变异构体，因为它们通过酸或碱处理迅速相互转化。互变异构的另一个例子是苯基硝基甲烷的酸和硝基形式，它们同样是通过用酸或碱处理形成的。互变异构形式可能与获得目标化合物的最佳化学反应性和生物活性有关。

[0121] 如本文所用，纯对映异构体化合物基本上不含该化合物的其他对映异构体或立体异构体(即，对映异构体过量)。换言之，化合物的“S”形式基本上不含化合物的“R”形式，因此，“R”形式的对映异构体过量。术语“对映异构体纯”或“纯对映异构体”表示该化合物包含超过95重量％、超过96重量％、超过97重量％、超过98重量％、超过98.5重量％，超过99重量%，超过99.2重量%，超过99.5重量%，超过99.6重量%，超过99.7重量%，超过99.8重量%，或超过99.9重量%的对映异构体。在某些实施方案中，重量基于化合物的所有对映异构体或立体异构体的总重量。

[0122] 如本文所用且除非另有说明，术语“对映异构体纯的R-化合物”是指至少约95重量％的R-化合物和至多约5重量％的S-化合物，至少约99重量％的R-化合物和至多约1重

量%的S-化合物，或至少约99.9重量%的R-化合物和至多约0.1重量%的S-化合物。在某些实施方案中，重量基于化合物的总重量。

[0123] 如本文所用且除非另有说明，术语“对映异构体纯的S-化合物”或“S-化合物”是指至少约95重量%的S-化合物和至多约5重量%的R-化合物，至少约99重量%的S-化合物和至多约1重量%的R-化合物或至少约99.9重量%的S-化合物和至多约0.1重量%的R-化合物。在某些实施方案中，重量基于化合物的总重量。

[0124] 在本文提供的组合物中，对映异构体纯的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药可以与其他活性或非活性成分一起存在。例如，包含对映异构体纯的R-化合物的药物组合物可以包含例如约90%的赋形剂和约10%的对映异构体纯的R-化合物。在某些实施方案中，此类组合物中的对映异构体纯的R-化合物可以例如包含按化合物总重量计至少约95重量%的R-化合物和至多约5重量%的S-化合物。例如，包含对映异构体纯的S-化合物的药物组合物可以包含例如约90%的赋形剂和约10%的对映异构体纯的S-化合物。在某些实施方案中，此类组合物中的对映异构体纯的S-化合物可以例如包含按化合物总重量计至少约95重量%的S-化合物和至多约5重量%的R-化合物。在某些实施方案中，活性成分可以与很少赋形剂或载体一起配制或者不与赋形剂或载体一起配制。

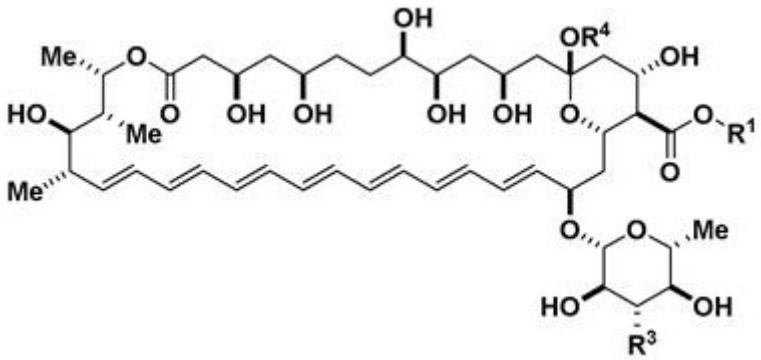
[0125] 本发明的化合物可以具有一个或多个不对称中心；因此，此类化合物可以作为单独的(R)-或(S)-立体异构体或其混合物产生。

[0126] 除非另有说明，否则说明书和权利要求书中对特定化合物的描述或命名旨在包括单独的对映异构体及其混合物，外消旋物或其他。立体化学的测定和立体异构体的分离的方法是本领域公知的。

[0127] 有机合成领域的普通技术人员将认识到，在稳定的、化学上可行的杂环中杂原子的最大数目，无论是芳族还是非芳族，由环的大小、不饱和度和杂原子的化合价确定。通常，杂环可以具有1-4个杂原子，只要杂芳环在化学上可行且稳定。

[0128] 本发明的化合物

在一个方面，本文提供了式(I)的化合物：



(I)

或其药学上可接受的盐，其中

R^1是取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-10}碳环基、取代或未取代的3至10元杂环基、取代或未取代的C_{5-10}芳基，取代或未取代的5至10元杂芳基；

R^3是取代或未取代的氨基、取代或未取代的脲、取代或未取代的氨基甲酸酯或取代或未取代的胍基；和

R^4是氢或取代或未取代的C_{1-6}烷基。

[0129] 在某些实施方案中，R^1为未取代的C_{1-6}烷基、烷氧基C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、氨基C_{1-6}烷基、杂环基C_{1-6}烷基、未取代的C_{2-6}炔基、未取代的C_{3-10}碳环基、氨基C_{3-10}碳环基、未取代的3至10元杂环基，或羟基3至10元杂环基。

[0130] 在某些实施方案中，R^1是未取代的C_{1-6}烷基、烷氧基C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、氨基C_{1-6}烷基、杂环基C_{1-6}烷基、未取代的C_{2-6}炔基、未取代的C_{3-10}碳环基或氨基C_{3-10}碳环基。

[0131] 在某些实施方案中，R^1是未取代的C_{1-6}烷基、烷氧基C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、氨基C_{1-6}烷基或杂环基C_{1-6}烷基。

[0132] 在某些实施方案中，R^1是未取代的C_{1-6}烷基。

[0133] 在某些实施方案中，R^3是$-NR^5R^6$，其中R^5和R^6独立地是氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-10}碳环基、取代或未取代的3至10元杂环基、取代或未取代的C_{5-10}芳基或取代或未取代的5至10元杂芳基；或者R^5和R^6与它们所连接的氮一起形成取代或未取代的3至10元杂环基；

在某些实施方案中，R^5和R^6独立地是氢、$C(O)OR^f$、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-10}碳环基、取代或未取代的3至10元杂环基、取代或未取代的C_{5-10}芳基或取代或未取代的5至10元杂芳基；其中R^f选自2-烯-1-基、叔丁基、苄基和芴基甲基。

[0134] 在某些实施方案中，R^5和R^6独立地为氢或$C(O)OR^f$。

[0135] 在某些实施方案中，R^f是芴基甲基。

[0136] 在某些实施方案中，R^5和R^6中的至少一个是氢。

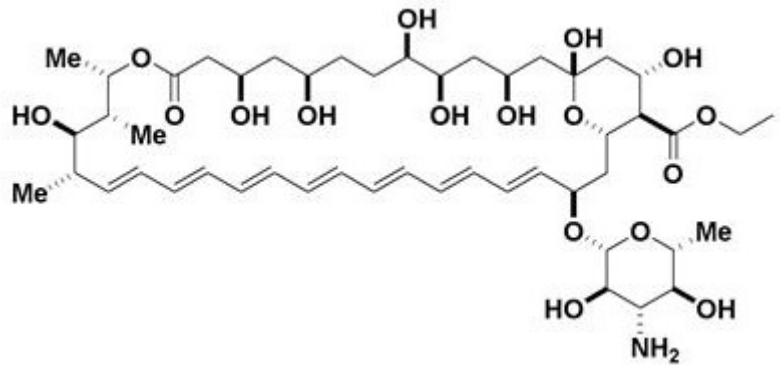
[0137] 在某些实施方案中，R^5和R^6都是氢。

[0138] 在某些实施方案中，R^4是氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基或取代或未取代的C_{2-6}烯基。

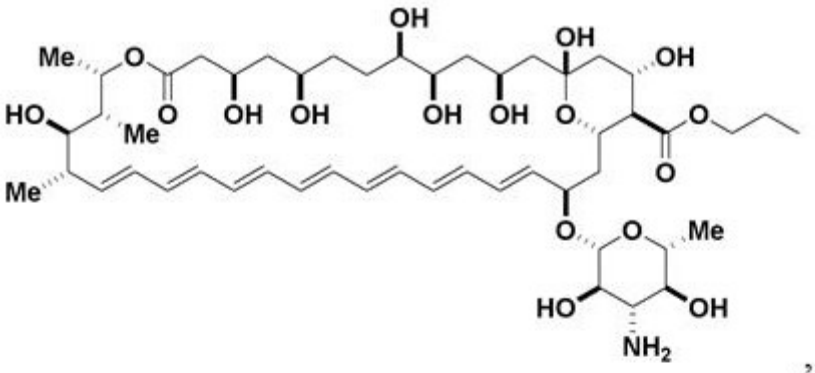
[0139] 在某些实施方案中，R^4是氢、卤代C_{1-6}烷基或未取代的C_{2-6}烯基。

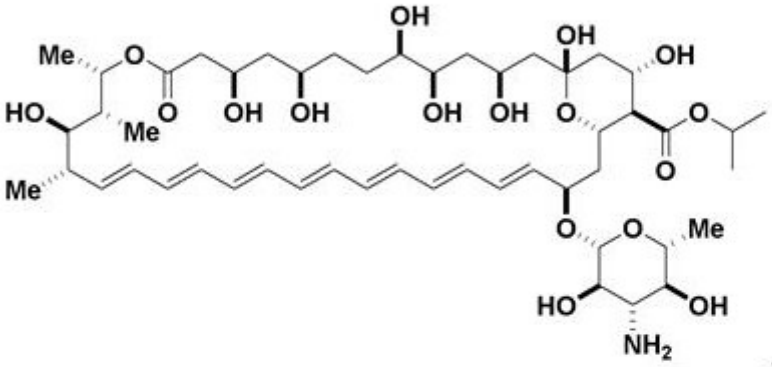
[0140] 在某些实施方案中，R^4是氢。

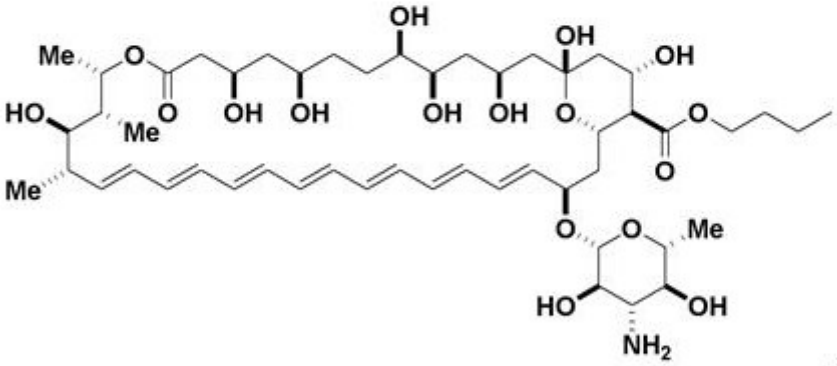
[0141] 在另一方面，本文提供了选自以下的化合物：

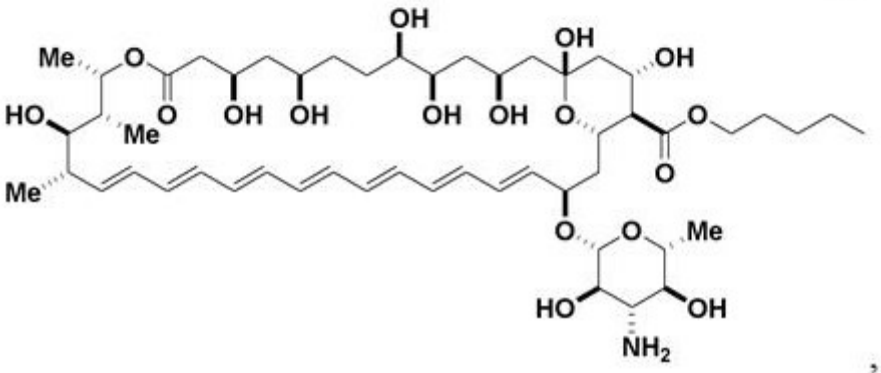


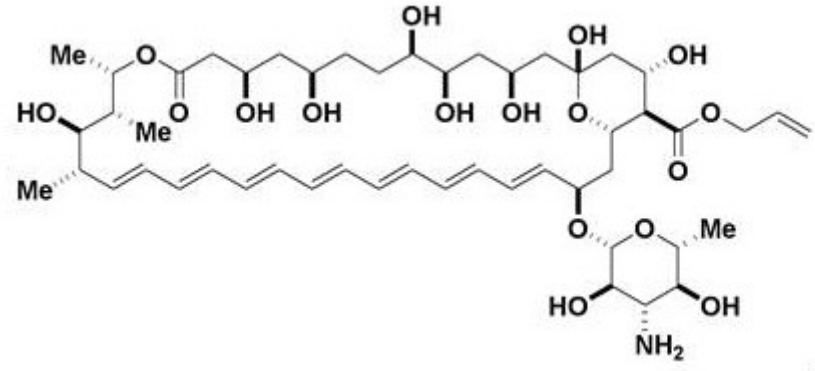
,



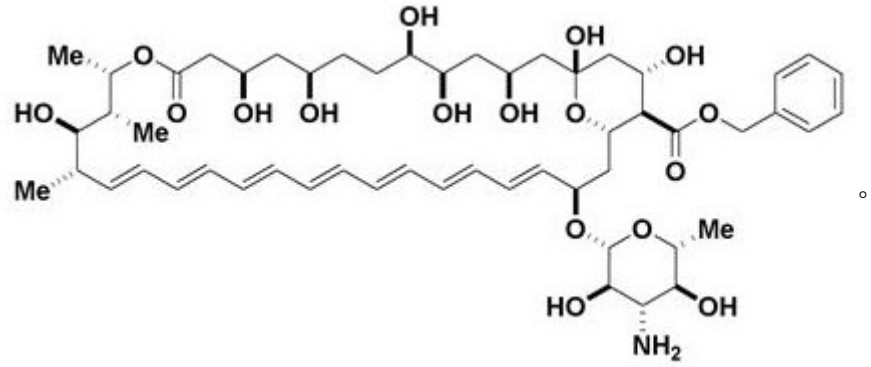








，和



。

[0142] *药物组合物*

本发明还提供了药物组合物及其制备方法。

[0143] 本发明的一个方面是药物组合物，其包含本发明的化合物；和药学上可接受的载体。在某些实施方案中，本发明为药物组合物，其包含本发明的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。术语“药学上可接受的载体”是指一种或多种适合给予人或其它脊椎动物的相容的固体或液体填料、稀释剂或包封物质。术语“载体”表示天然或合成的有机或无机成分，其与活性成分组合以促进应用。药物组合物的组分也能够与本发明的化合物混合，并且彼此混合，其方式使得不存在会显著损害所需药物功效的相互作用。

[0144] 在某些实施方案中，药物组合物为静脉内剂型。

[0145] 在某些实施方案中，药物组合物为口服剂型。

[0146] 在某些实施方案中，药物组合物为脂质体夹层的或脂质体包封的活性化合物的冻干制剂。

[0147] 在某些实施方案中，药物组合物为化合物在水性悬浮液中的脂质复合物。

[0148] 本发明的药物组合物的前述实施方案是为了示例性的而非限制性的。

[0149] 还提供了制备这样的药物组合物的方法。所述方法包括将本发明的化合物或其药学上可接受的盐放置在药学上可接受的载体中。

[0150] *本发明的方法*

本发明的化合物可用于抑制真菌和酵母的生长，特别包括作为病原体的具有临床意义的真菌和酵母。有利地，与AmB相比，本发明的化合物具有改进的治疗指数，从而提供与AmB相比具有改进的功效和降低的毒性的药剂。本发明的化合物可用于治疗真菌和酵母感染的方法，特别包括系统性真菌和酵母感染。本发明的化合物还可用于制造用于治疗真菌和酵母感染(特别包括系统性真菌和酵母感染)的药物。本发明进一步提供本发明的化合物

用于治疗真菌和酵母感染(特别包括系统性真菌和酵母感染)的用途。

[0151] 本发明的一个方面是治疗真菌感染的方法,所述方法包括给予需要其的受试者治疗有效量的本发明的化合物,从而治疗真菌感染。

[0152] 本文所用的“抑制(inhibit)”或“抑制(inhibiting)”是指与对照相比,降低客观上可测量的量或程度。在一个实施方案中,抑制(inhibit)或抑制(inhibiting)是指与对照相比降低至少统计学显著的量。在一个实施方案中,抑制(inhibit)或抑制(inhibiting)是指与对照相比降低至少5%。在各种单独的实施方案中,抑制(inhibit)或抑制(inhibiting)指与对照相比降低至少10%、15%、20%、25%、30%、33%、40%、50%、60%、67%、70%、75%、80%、90%或95百分比(%)。

[0153] 本文所用的术语“治疗(treat)”和“治疗(treating)”是指进行干预,其导致(a)预防受试者中的病况或疾病发生,所述受试者可能处于发展或倾向于患有所述病况或疾病的风险但尚未被诊断为患有所述病况或疾病;(b)抑制病况或疾病,例如减缓或阻止其发展;或者(c)缓解或改善病况或疾病,例如,引起病况或疾病的消退。在一个实施方案中,术语“治疗(treating)”和“治疗(treat)”是指进行干预,其导致(a)抑制病况或疾病,例如,减缓或阻止其发展;或者(b)缓解或改善病况或疾病,例如,引起病况或疾病的消退。例如,在一个实施方案中,术语“治疗(treating)”和“治疗(treat)”是指进行干预,其导致(a)抑制真菌感染,例如,减慢或阻止其发展;或者(b)减轻或改善真菌感染,例如引起真菌感染的消退。

[0154] 本文所用的“真菌感染”是指受试者体内或受试者被如本文所定义的真菌感染。在一个实施方案中,术语“真菌感染”包括酵母感染。本文所用的“酵母感染”是指受试者体内或受试者被如本文所定义的酵母感染。

[0155] 本文所用的“受试者”是指活的哺乳动物。在各种实施方案中,受试者是非人哺乳动物,包括但不限于小鼠、大鼠、仓鼠、豚鼠、兔、绵羊、山羊、猫、狗、猪、马、牛或非人灵长类动物。在一个实施方案中,受试者是人。

[0156] 本文所用的“患有真菌感染的受试者”是指表现出真菌感染的至少一种客观表现的受试者。在一个实施方案中,患有真菌感染的受试者是已经诊断为患有真菌感染并且需要其治疗的受试者。诊断真菌感染的方法是公知的,并且在此不需要详细描述。

[0157] 本文所用的“患有酵母感染的受试者”是指表现出酵母感染的至少一种客观表现的受试者。在一个实施方案中,患有酵母感染的受试者是已经被诊断为患有酵母感染并且需要其治疗的受试者。诊断酵母感染的方法是公知的,并且在此不需要详细描述。

[0158] 在某些实施方案中,化合物静脉内给予。

[0159] 在某些实施方案中,化合物口服给予。

[0160] 在某些实施方案中,化合物系统性给予。

[0161] 在某些实施方案中,化合物肠胃外给予。

[0162] 在某些实施方案中,化合物腹膜内给予。

[0163] 在某些实施方案中,化合物经肠给予。

[0164] 在某些实施方案中,化合物眼内给予。

[0165] 在某些实施方案中,化合物局部给予。

[0166] 本发明预期给予本发明的化合物的另外的路线,包括但不限于囊内(膀胱)、肺和

鞘内。

[0167] 本文所用短语“有效量”是指足以实现所需生物学作用的任何量。

[0168] 本文所用的短语“治疗有效量”是指足以实现所需治疗作用(例如治疗真菌或酵母感染)的量。

[0169] 对于本文所述的任何化合物,治疗有效量通常可以最初从体外研究、动物模型或体外研究和动物模型两者确定。体外方法是公知的,并且可以包括确定最小抑制浓度(MIC)、最小杀真菌浓度(MFC)、生长抑制50%的浓度(IC_{50})、生长抑制90%的浓度(IC_{90})等。治疗有效量也可以从已经在人体中测试的本发明的化合物和已知表现出相似药理学活性的化合物如其它相关活性剂(例如AmB)的人体数据确定。肠胃外给药可能需要较高剂量。可以基于给予的化合物的相对生物利用度和效力来调节施加的剂量。基于本文所述的方法和本领域公知的其它方法调节剂量以实现最大功效完全在普通技术人员的能力范围内。

[0170] 对于本文所述的任何化合物,用于人类受试者的治疗有效量可以最初从体外研究、动物模型或体外研究和动物模型两者确定。用于人类受试者的治疗有效量也可以从已经在人体中测试的本发明的化合物和已知表现出相似药理学活性的化合物如其它相关活性剂(例如AmB)的人体数据确定。肠胃外给药可能需要较高剂量。可以基于给予的化合物的相对生物利用度和效力来调节施加的剂量。基于本文所述的方法和本领域公知的其它方法调节剂量以实现最大功效完全在普通技术人员的能力范围内。

[0171] *给药和制剂*

本发明的化合物可以与其它治疗剂组合。本发明的化合物和其它治疗剂可以同时或顺序给药。当同时给予其它治疗剂时,它们可以在相同或分开的制剂中给药,但它们基本上同时给药。当其它治疗剂和本发明的化合物暂时分开给药时,其它治疗剂彼此顺序给药并与本发明的化合物顺序给药。这些化合物的给药之间的时间间隔可以是几分钟之内或者可以更长。

[0172] 其它治疗剂的实例包括其它抗真菌剂(包括AmB)以及其它抗生素、抗病毒剂、抗炎剂、免疫抑制剂和抗癌剂。

[0173] 如上所述,“有效量”是指足以实现所需生物学作用的任何量。与本文提供的教导相结合,通过在各种活性化合物和加权因子(例如效力、相对生物利用度、患者体重、不良副作用的严重性和优选的给药模式)中选择,可以计划有效的预防性或治疗性治疗方案,其不引起实质上不想要的毒性,并且仍然有效治疗特定的受试者。任何具体应用的有效量可以根据这样的因素(例如所治疗的疾病或病况、所给予的本发明的具体化合物、受试者的大小或疾病或病况的严重性)而变化。本领域普通技术人员可以经验性地确定本发明的特定化合物和/或其它治疗剂的有效量,而不需要过度的实验。通常优选使用最大剂量,即根据一些医学判断的最高安全剂量。可以预期每天多次给药以实现化合物的适当系统性水平。适当系统性水平可以通过例如测量患者药物的峰值或持续血浆水平来确定。“剂量(dose)”和“剂量(dosage)”在本文中可互换使用。

[0174] 通常,对于人类受试者,活性化合物的每日口服剂量为约0.01 mg/kg/天至1000 mg/kg /天。预期每天一次或几次给药的0.5-50 mg/kg范围内的口服剂量将产生所需的结果。可以适当地调节剂量以实现所需的药物水平,局部或系统性的,这取决于给药模式。例如,预期静脉内给药将是每天低一个数量级至几个数量级的剂量。在这样的剂量下在受试

者中的反应不足的情况下，甚至可以使用更高剂量(或通过不同的、更局部的递送路线的有效的更高剂量)至患者耐受性允许的程度。预期每天多次剂量以实现化合物的适当系统性水平。

[0175] 在一个实施方案中，本发明的化合物的静脉内给予通常可以是0.1 mg/kg/天至20 mg/kg/天。因此静脉内给药可以类似于或有利地可以超过AmB的最大耐受剂量。静脉内给药也可以类似于或有利地可以超过AmB的最大耐受日剂量。静脉内给药也可以类似于或有利地可以超过AmB的最大耐受累积剂量。

[0176] 静脉内给药也可以类似于或有利地可以超过AmB的最大推荐剂量。静脉内给药也可以类似于或有利地可以超过AmB的最大推荐日剂量。静脉内给药也可以类似于或有利地可以超过AmB的最大推荐累积剂量。

[0177] 对于本文所述的任何化合物，治疗有效量可以最初从动物模型确定。治疗有效量也可以从已经在人体中测试的本发明的化合物和已知表现出相似药理学活性的化合物如其它相关活性剂的人体数据确定。肠胃外给药可能需要较高剂量。可以基于给予的化合物的相对生物利用度和效力来调节施加的剂量。基于本文所述的方法和本领域公知的其它方法调节剂量以实现最大功效完全在普通技术人员的能力范围内。

[0178] 本发明的制剂在药学上可接受的溶液中给药，所述溶液常规地可以含有药学上可接受浓度的盐、缓冲剂、防腐剂、相容的载体、佐剂和任选的其它治疗成分。

[0179] 两性霉素B在许多制剂中可商购获得，包括基于脱氧胆酸盐(有时称为基于脱氧胆酸盐)的制剂和基于脂质(包括脂质体)的制剂。本发明的两性霉素B衍生物化合物类似地可以配制为例如但不限于基于脱氧胆酸盐的制剂和基于脂质(包括脂质体)的制剂。

[0180] 对于在治疗中的应用，通过将本发明的化合物递送至期望表面的任何方式可以将有效量的本发明的化合物给予受试者。本发明的药物组合物的给药可以通过本领域技术人员已知的任何方法完成。给药路线包括但不限于口服、静脉内、肌内、腹膜内、皮下、直接注射(例如，注射到肿瘤或脓肿中)、粘膜、肺(例如，吸入)和局部。

[0181] 对于静脉内和其它肠胃外给药路线，本发明的化合物通常可以类似于AmB配制。例如，本发明的化合物可以配制成具有脱氧胆酸的冻干制剂、脂质体夹层或包封的活性化合物的冻干制剂、在水性悬浮液中的脂质复合物或胆固醇硫酸酯复合物。冻干制剂通常在给药前不久在合适的水性溶液(例如无菌水或盐水)中重构。

[0182] 对于口服给药，通过将一种或多种活性化合物与本领域公知的药学上可接受的载体组合，可以容易地配制化合物(即本发明的化合物和其它治疗剂)。这样的载体使得本发明的化合物能够配制成片剂、丸剂、糖锭剂、胶囊、液体、凝胶、糖浆、浆液、悬浮液等，用于被待治疗的受试者口服摄取。用于口服使用的药物制剂可以作为固体赋形剂获得，任选地研磨所得混合物，并且如果需要，在加入合适的助剂后加工颗粒混合物以获得片剂或糖锭剂核。合适的赋形剂特别是填料，例如糖，包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨糖醇；纤维素制剂，例如玉米淀粉、小麦淀粉、米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。如果需要，可以加入崩解剂，例如交联的聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或藻酸或其盐，例如藻酸钠。任选地，口服制剂也可以在盐水或缓冲液(例如EDTA)中配制，用于中和内部酸性条件，或者可以在没有任何载体的情况下给药。

[0183] 还特别预期的是上述一种或多种组分的口服剂型。可以对一种或多种组分进行化

学修饰，使得衍生物的口服递送有效。通常，所预期的化学修饰是将至少一个部分附着于组成分子本身上，其中所述部分允许(a)抑制酸水解；和(b)从胃或肠摄取到血流中。还希望增加一种或多种组分的整体稳定性和增加体内循环时间。这样的部分的实例包括：聚乙二醇、乙二醇和丙二醇的共聚物、羧甲基纤维素、葡聚糖、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮和聚脯氨酸。Abuchowski和Davis, “Soluble Polymer-Enzyme Adducts”, In: Enzymes as Drugs, Hocenberg和Roberts编辑, Wiley-Interscience, New York, N.Y., 第367-383页(1981); Newmark等人, *J Appl Biochem* 4: 185-9 (1982)。可以使用的其它聚合物是聚-1,3-二氧戊环和聚-1,3,6-三氧杂环辛烷。如上所述，优选用于药物用途的是聚乙二醇部分。

[0184] 对于组分(或衍生物)，释放的位置可以是胃、小肠(十二指肠、空肠或回肠)或大肠。本领域技术人员具有可获得的制剂，其在胃中不溶解，但在十二指肠或肠的其它地方释放该材料。优选地，通过保护本发明的化合物(或衍生物)或通过将生物活性材料释放到胃环境之外(例如在肠中)，所述释放将避免胃环境的有害作用。

[0185] 为了确保完全的胃耐受性，不能渗透至少pH 5.0的包衣是必需的。用作肠溶衣的更常见的惰性成分的实例是乙酸偏苯三酸纤维素(CAT)、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素(HPMCP)、HPMCP 50、HPMCP 55、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯(PVAP)、Eudragit L30D、Aquateric、乙酸邻苯二甲酸纤维素(CAP)、Eudragit L、Eudragit S和虫胶。这些包衣可以用作混合膜。

[0186] 包衣或包衣的混合物也可用在片剂上，其不旨在保护免于胃的影响。这可以包括糖包衣，或使片剂更容易吞咽的包衣。胶囊可以由用于递送干燥治疗剂(例如粉末)的硬壳(例如明胶)组成；对于液体形式，可以使用软明胶壳。扁囊剂的壳材料可以是厚淀粉或其它可食用的纸。对于丸剂、锭剂、模制片剂或片剂磨碎物，可以使用湿聚集(moist massing)技术。

[0187] 治疗剂可以以粒度为约1 mm的颗粒或小丸形式的细的多颗粒包括在制剂中。用于胶囊给药的材料的制剂也可以是粉末、轻微压缩的栓或甚至是片剂。治疗剂可以通过压缩制备。

[0188] 着色剂和调味剂都可以包括在内。例如，本发明的化合物(或衍生物)可以配制(例如通过脂质体或微球包封)并且然后进一步包含在可食用的产品(例如含有着色剂和调味剂的冷藏饮料)中。

[0189] 可以用惰性材料稀释或增加治疗剂的体积。这些稀释剂可以包括碳水化合物，尤其是甘露醇、α-乳糖、无水乳糖、纤维素、蔗糖、改性葡聚糖和淀粉。某些无机盐也可以用作填料，包括三磷酸钙、碳酸镁和氯化钠。一些可商购获得的稀释剂是Fast-Flo、Emdex、STA-Rx 1500、Emcompress和Avicell。

[0190] 崩解剂可以包括在治疗剂的制剂中，成为固体剂型。用作崩解剂的材料包括但不限于淀粉，包括基于淀粉的可商购崩解剂Explotab。淀粉羟乙酸钠、Amberlite、羧甲基纤维素钠、超级支链淀粉(ultramylopectin)、藻酸钠、明胶、橙皮、酸性羧甲基纤维素、天然海绵和膨润土都可以使用。崩解剂的另一种形式是不溶性阳离子交换树脂。粉状树胶可以用作崩解剂和粘结剂，并且这些可以包括粉状树胶，例如琼脂、刺梧桐树胶或黄蓍胶。藻酸及其钠盐也可用作崩解剂。

[0191] 粘结剂可以用于将治疗剂保持在一起以形成硬片剂，并且包括来自天然产物的材料，例如阿拉伯胶、黄蓍胶、淀粉和明胶。其它包括甲基纤维素(MC)、乙基纤维素(EC)和羧甲基纤维素(CMC)。聚乙烯吡咯烷酮(PVP)和羟丙基甲基纤维素(HPMC)都可以以醇溶液的形式使用，以使治疗剂成粒。

[0192] 在治疗剂的制剂中可以包括抗摩擦剂以防止在配制过程期间粘连。润滑剂可以用作治疗剂和模具壁之间的层，并且这些润滑剂可以包括但不限于；硬脂酸(包括其镁盐和钙盐)、聚四氟乙烯(PTFE)、液体石蜡、植物油和蜡。也可以使用可溶性润滑剂，例如十二烷基硫酸钠、十二烷基硫酸镁、各种分子量的聚乙二醇、Carbowax 4000和6000。

[0193] 可以加入助流剂，其可以改进在配制期间药物的流动性质，并且有助于在压缩期间的重排。助流剂可以包括淀粉、滑石、热解二氧化硅和水合硅铝酸盐。

[0194] 为了帮助治疗剂溶解到水性环境中，可以加入表面活性剂作为润湿剂。表面活性剂可以包括阴离子洗涤剂，例如十二烷基硫酸钠、琥珀酸二辛酯磺酸钠和磺酸二辛酯钠。可以使用阳离子洗涤剂，并且可以包括苯扎氯铵和苄索氯铵。可以作为表面活性剂包括在制剂中的潜在的非离子洗涤剂包括聚桂醇400、聚氧乙烯40硬脂酸酯、聚氧乙烯氢化蓖麻油10、50和60、单硬脂酸甘油酯、聚山梨糖醇酯40、60、65和80、蔗糖脂肪酸酯、甲基纤维素和羧甲基纤维素。这些表面活性剂可以单独或以不同比例的混合物存在于本发明的化合物或衍生物的制剂中。

[0195] 可以口服使用的药物制剂包括由明胶制成的推入配合式胶囊，以及由明胶和增塑剂(例如甘油或山梨糖醇)制成的软的密封的胶囊。推入配合式胶囊可以含有与填料(例如乳糖)、粘结剂(例如淀粉)和/或润滑剂(例如滑石或硬脂酸镁)以及任选的稳定剂混合的活性成分。在软胶囊中，活性化合物可以溶解或悬浮于合适的液体(例如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇)中。此外，可以加入稳定剂。也可以使用为口服给药而配制的微球。这样的微球在本领域中已被很好地限定。所有口服给药的制剂都应该是适于这样的给药的剂量。

[0196] 对于口腔给药，组合物可以采用以常规方式配制的片剂或锭剂的形式。

[0197] 对于通过吸入给药，根据本发明使用的化合物可以方便地以气溶胶喷雾的形式从加压包装或喷雾器中递送，使用合适的推进剂，例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它合适的气体。在加压气溶胶的情况下，剂量单位可以通过提供阀门以递送计量的量来确定。用于吸入器或吹入器的例如明胶的胶囊和药筒可以配制成含有化合物和合适的粉末基底(例如乳糖或淀粉)的粉末混合物。

[0198] 本文还预期肺递送本发明的化合物(或其衍生物)。本发明的化合物(或衍生物)在吸入时被递送到哺乳动物的肺，并横穿肺上皮衬里到达血流。吸入的分子的其它报道包括Adjei等人，*Pharm Res* 7:565-569 (1990)；Adjei等人，*Int J Pharmaceutics* 63:135-144 (1990) (醋酸亮丙瑞林)；Braquet等人，*J Cardiovasc Pharmacol* 13(suppl. 5):143-146 (1989) (内皮素-1)；Hubbard等人，*Annal Int Med* 3:206-212 (1989) (α1-抗胰蛋白酶)；Smith等人，1989，*J Clin Invest* 84:1145-1146 (a-1-蛋白酶)；Oswein等人，1990，"Aerosolization of Proteins"，Proceedings of Symposium on Respiratory Drug Delivery II，Keystone，Colorado，March，(重组人生长激素)；Debs等人，1988，*J Immunol* 140:3482-3488 (γ-干扰素和α-肿瘤坏死因子)和Platz等人，美国专利号5,284,656 (粒细胞集落刺激因子)。用于系统性作用的肺药物递送的方法

和组合物描述于Wong等人1995年9月19日授权的美国专利号5,451,569。

[0199] 预期用于本发明实践的是设计用于肺递送治疗产品的广泛的机械装置，包括但不限于喷雾器、计量的剂量吸入器和粉末吸入器，所有这些都是本领域技术人员所熟悉的。

[0200] 适合本发明实践的可商购获得的装置的一些具体实例是Ultravent喷雾器，由Mallinckrodt, Inc., St. Louis, Mo.制造;Acorn II喷雾器，由Marquest Medical Products, Englewood, Colo.制造;Ventolin计量的剂量吸入器，由Glaxo Inc., Research Triangle Park, North Carolina制造;和Spinhaler粉末吸入器，由Fisons Corp., Bedford, Mass制造。

[0201] 所有这样的装置都需要使用适于分配本发明的化合物(或衍生物)的制剂。通常，每种制剂对所用装置的类型是特定的，并且除了在治疗中有用的常用稀释剂、佐剂和/或载体之外，可以涉及使用适当的推进剂材料。同样，也预期使用脂质体、微胶囊或微球、包合复合物或其它类型的载体。本发明的化学修饰化合物也可以根据化学修饰的类型或所用装置的类型制备成不同的制剂。

[0202] 适用于喷雾器(喷射或超声喷雾器)的制剂通常包含以每mL溶液约0.1-25 mg本发明的生物活性化合物的浓度溶解于水中的本发明的化合物(或衍生物)。制剂也可以包括缓冲液和单糖(例如，用于本发明的化合物的稳定和渗透压的调节)。喷雾器制剂还可以含有表面活性剂，以减少或防止在形成气溶胶时由溶液雾化引起的本发明的化合物的表面诱导的聚集。

[0203] 用于计量的剂量吸入器装置的制剂通常包含含有本发明的化合物(或衍生物)的细碎粉末，其借助于表面活性剂悬浮于推进剂中。推进剂可以是用于该目的的任何常规材料，例如氯氟烃、氢氯氟烃、氢氟烃或烃，包括三氯氟甲烷、二氯二氟甲烷、二氯四氟乙醇和1,1,1,2-四氟乙烷或其组合。合适的表面活性剂包括脱水山梨糖醇三油酸酯和大豆卵磷脂。油酸也可以用作表面活性剂。

[0204] 用于从粉末吸入器装置分配的制剂将包含含有本发明的化合物(或衍生物)的细碎的干燥粉末，并且还可以包括增量剂，例如乳糖、山梨糖醇、蔗糖或甘露醇，其量为促进粉末从装置中分散的量，例如制剂的50-90重量%。本发明的化合物(或衍生物)应当有利地制备成平均粒度小于10微米(μm)、最优选0.5-5 μm的颗粒形式，用于最有效地递送至肺深处。

[0205] 也预期本发明的药物组合物的鼻递送。鼻递送允许在将治疗产品给予鼻后本发明的药物组合物直接通向血流，而不需要产品在肺中沉积。用于鼻递送的制剂包括含有葡聚糖或环葡聚糖的那些。

[0206] 对于鼻给药，有用的装置是小而硬的瓶子，其上附着计量的剂量喷雾器。在一个实施方案中，计量的剂量通过将本发明的药物组合物溶液吸入限定体积的室中来递送，所述室具有尺寸被设计为当室中的液体被压缩时通过形成喷雾而使气溶胶制剂雾化的孔。压缩该室以给予本发明的药物组合物。在具体的实施方案中，该室是活塞布置。这样的装置是可商购获得的。

[0207] 或者，使用具有尺寸被设计成当被挤压时通过形成喷雾来使气溶胶制剂雾化的孔或开口的塑料挤压瓶。开口通常位于瓶的顶部，并且顶部通常是锥形的以部分地配合在鼻通道中，用于气溶胶制剂的有效给药。优选地，鼻吸入器提供计量的量的气溶胶制剂，用于给予测量的剂量的药物。

[0208] 当需要系统性递送化合物时，可以将化合物配制成通过注射(例如通过浓注注射(bolus injection)或连续输注)肠胃外给药。注射用制剂可以以单位剂型存在，例如在安瓿或多剂量容器中，其中加入防腐剂。组合物可以采取例如在油性或水性媒介物中的悬浮液、溶液或乳液的形式，并且可以含有配制剂，例如助悬剂、稳定剂和/或分散剂。

[0209] 用于肠胃外给药的药物制剂包括水溶性形式的活性化合物的水性溶液。另外，活性化合物的悬浮液可以制备成适当的油性注射悬浮液。合适的亲脂性溶剂或媒介物包括脂肪油(例如芝麻油)或合成的脂肪酸酯(例如油酸乙酯或甘油三酯)或脂质体。水性注射悬浮液可以含有增加悬浮液粘度的物质，例如羧甲基纤维素钠、山梨糖醇或葡聚糖。任选地，悬浮液还可以含有合适的稳定剂或增加化合物溶解性的试剂，以允许制备高度浓缩的溶液。

[0210] 或者，活性化合物可以是粉末形式，用于在使用前与合适的媒介物(例如无菌无热原水)构造。

[0211] 化合物还可以配制成直肠或阴道组合物，例如栓剂或保留灌肠剂，例如含有常规栓剂基底，例如可可脂或其它甘油酯。

[0212] 除了上述制剂外，化合物还可以配制成贮库制剂。这样的长效制剂可以用合适的聚合物或疏水材料(例如在可接受的油中的乳液)或离子交换树脂配制，或配制为微溶的衍生物，例如微溶的盐。

[0213] 药物组合物还可以包含合适的固相或凝胶相载体或赋形剂。这样的载体或赋形剂的实例包括但不限于碳酸钙、磷酸钙、各种糖、淀粉、纤维素衍生物、明胶和聚合物(例如聚乙二醇)。

[0214] 合适的液体或固体药物制剂形式是例如用于吸入、微包封、encochleated、包被在微观金颗粒上、包含在脂质体中的水性溶液或盐水溶液、雾化的气溶胶、用于植入皮肤的小丸、或干燥在要被刮进皮肤的尖锐物体上。药物组合物还包括颗粒剂、散剂、片剂、包衣片剂、(微)胶囊、栓剂、糖浆剂、乳剂、混悬剂、霜剂、滴剂或活性化合物延长释放的制剂，在其制剂中，如上所述常规使用赋形剂和添加剂和/或助剂，例如崩解剂、粘结剂、包衣剂、溶胀剂、润滑剂、调味剂、甜味剂或增溶剂。药物组合物适用于各种药物递送系统。对于药物递送方法的简要综述，参见Langer R, *Science* 249:1527-33 (1990)，其通过引用并入本文。

[0215] 本发明的化合物和任选的其它治疗剂可以本身(纯的)或以药学上可接受的盐的形式给药。当用于药物时，盐应当是药学上可接受的，但可以方便地使用非药学上可接受的盐来制备其药学上可接受的盐。这样的盐包括但不限于由下列酸制备的那些：盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、马来酸、乙酸、水杨酸、对甲苯磺酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、甲酸、丙二酸、琥珀酸、萘-2-磺酸和苯磺酸。同样，这样的盐可以制备成碱金属盐或碱土金属盐，例如羧酸基团的钠、钾或钙盐。

[0216] 合适的缓冲剂包括：乙酸和盐(1-2% w/v)；柠檬酸和盐(1-3% w/v)；硼酸和盐(0.5-2.5% w/v)；和磷酸和盐(0.8-2% w/v)。合适的防腐剂包括苯扎氯铵(0.003-0.03% w/v)；氯丁醇(0.3-0.9% w/v)；对羟基苯甲酸酯类(0.01-0.25% w/v)和硫柳汞(0.004-0.02% w/v)。

[0217] 本发明的药物组合物含有有效量的本发明的化合物和任选的至少一种包括在药学上可接受的载体中的另外的治疗剂。

[0218] 一种或多种治疗剂(具体包括但不限于本发明的化合物)可以在颗粒中提供。本文

所用的颗粒是指可以全部或部分地由本发明的化合物或如本文所述的一种或多种其它治疗剂组成的纳米颗粒或微颗粒(或在一些情况下,较大的颗粒)。颗粒可以在由包衣(包括但不限于肠溶衣)包围的核中含有一种或多种治疗剂。一种或多种治疗剂也可以分散在整个颗粒中。一种或多种治疗剂也可以被吸附到颗粒中。颗粒可以具有任何级别的释放动力学,包括零级释放、一级释放、二级释放、延迟释放、持续释放、立即释放及其任何组合等。除了一种或多种治疗剂之外,颗粒可以包括药学和药物领域中常规使用的任何材料,包括但不限于易蚀、非易蚀、可生物降解或不可生物降解的材料或其组合。颗粒可以是含有溶液或半固体状态的本发明的化合物的微胶囊。颗粒实际上可以是任何形状。

[0219] 不可生物降解的和可生物降解的聚合物材料均可用于制造用于递送一种或多种治疗剂的颗粒。这样的聚合物可以是天然或合成的聚合物。基于期望释放的时间段来选择聚合物。特别感兴趣的生物粘附聚合物包括在Sawhney H S等人 (1993) *Macromolecules* 26:581-7中描述的生物易蚀水凝胶,其教导并入本文。这些包括聚透明质酸、酪蛋白、明胶、明胶蛋白、聚酐、聚丙烯酸、藻酸盐、壳聚糖、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(甲基丙烯酸乙酯)、聚(甲基丙烯酸丁酯)、聚(甲基丙烯酸异丁酯)、聚(甲基丙烯酸己酯)、聚(甲基丙烯酸异癸酯)、聚(甲基丙烯酸月桂酯)、聚(甲基丙烯酸苯酯)、聚(丙烯酸甲酯)、聚(丙烯酸异丙酯)、聚(丙烯酸异丁酯)和聚(丙烯酸十八烷基酯)。

[0220] 一种或多种治疗剂可以包含在受控释放系统中。术语“受控释放”旨在是指任何含有药物的制剂,其中药物从制剂中释放的方式和分布是受控的。这是指立即释放制剂以及非立即释放制剂,其中非立即释放制剂包括但不限于持续释放制剂和延迟释放制剂。术语“持续释放” (也称为“延长释放”)以其常规意义使用,是指在延长的时间段内提供药物的逐渐释放的药物制剂,并且优选地,尽管不是必需的,在延长的时间段内导致药物的基本上恒定的血液水平。术语“延迟释放”以其常规意义使用,是指其中在给予制剂和药物从其中释放之间存在时间延迟的药物制剂。“延迟释放”可以涉及或可以不涉及药物在延长的时间段内的逐渐释放,并因此可以是或可以不是“持续释放”。

[0221] 长期持续释放植入物的使用可能特别适合于治疗慢性病况。本文所用的“长期”释放是指构建并排列植入物以递送治疗水平的活性成分至少7天,并优选30-60天。长期持续释放植入物是本领域普通技术人员公知的,并且包括上述一些释放系统。

实施例

[0222] 为了可以更充分地理解本文描述的本发明,提出以下实施例。提供本申请中描述的实施例以说明本文提供的化合物、药物组合物和方法,并且不应以任何方式解释为限制它们的范围。

[0223] 实施例1. 没有哺乳动物毒性的新的化学设计

通过所公开的用于有效修饰新的AmB衍生物的前沿合成方法的开发所实现的,备选地发现AmB主要通过分别结合麦角固醇和胆固醇而杀死真菌和人细胞(图1A);不需要通道形成。所有数据与“固醇海绵”模型(图1B)一致,借助该模型AmB自组装成大的膜外聚集体,并从真菌和人细胞中快速提取生理上至关重要的固醇,从而引起细胞死亡。前沿SSNMR研究进一步揭示对AmB海绵-固醇复合物结构的关键认识。Anderson, T. M.等人, *Nat Chem Biol* 2014,*10* (5), 400-6。

[0224] 这一关键的发现为合理开发无毒AmB变体开辟了一条路线。为了探测其在固醇结合中的预期作用，在放线菌糖胺附加物的C2'位置合成地缺失羟基。发现所得衍生物C2'deOAmB (图2A)结合麦角固醇，但在等温滴定量热法(ITC)的检测极限内，不结合胆固醇(图2C)。与固醇海绵模型一致，该衍生物保留了针对酵母的良好活性，但最重要的是，对人红细胞和原代(hECR)无毒(图2B)。

[0225] 2-脱氧糖苷的合成具有众所周知的挑战性，并且缺乏对C2'deOAmB的可放大路线阻碍了其发展。然而，这些发现导致我们提出用于指导开发具有相似选择性分布的更容易合成的衍生物的预测模型。Crich, D. 等人, *The Journal of Organic Chemistry* 2011, *76* (22), 9193-9209; Hou, D. 等人, *Carbohyd Res* 2009,*344* (15), 1911-1940; Rodríguez, M. Á. 等人, *The Journal of Organic Chemistry* 2005,*70* (25), 10297-10310; 和Hou, D. 等人, *Organic Letters* 2007,*9* (22), 4487-4490。具体地说，为了使C2'deOAmB对真菌相对于人细胞的选择性毒性合理化，提出了一种模型，其中C2'-OH稳定易于结合麦角固醇和胆固醇两者的AmB的构象异构体。该羟基的缺失有利于向不同的构象异构体或构象异构体组的转变，所述构象异构体或构象异构体组保留结合麦角固醇的能力但不保留结合空间体积更大的胆固醇的能力。或者，该模型表明AmB的C2'OH的缺失引起基于小分子的变构作用，其导致配体选择性结合。基于N-碘酰基AmB的高分辨率X射线晶体结构(图3A)，在C2'和C13处的羟基之间存在显著的水-桥连的氢键，其可以用于稳定放线菌糖胺附加物相对于多烯大环内酯核的特定构象。该观察结合我们先前的关于放线菌糖胺附加物对于麦角固醇和胆固醇两者的结合都是关键的发现，以及通过SSNMR观察到的AmB多烯和麦角固醇的A/B环之间的直接分子间接触，允许我们提出与我们的所有数据一致的两种AmB-固醇复合物的特定结构模型(图3B)。Woerly, E. M.等人, *Nat Chem* 2014,*6* (6), 484-91;和erson, T. M.等人, *Nat Chem Biol* 2014,*10* (5), 400-6。

[0226] 受该模型的指导，更容易合成的C2'羟基的简单差向异构化同样会消除水-桥连的C2'OH-C13OH相互作用，并引起与在C2'deOAmB中预测的类似的放线菌糖胺附加物的定向的改变。所得衍生物C2'epiAmB (图2A)选择性结合麦角固醇并针对真菌而非人细胞发挥杀细胞作用。值得注意的是，C2'epiAmB与AmB的区别仅在于单个原子的立体化学。

[0227] 开发了使用前沿位点选择性酰化方法的C2'epiAmB的实际11步合成(图4)。Wilcock, B. C.等人, *Nat Chem* 2012,*4* (12), 996-1003; Uno, B. E. *A synthesis enabled understanding of Amphotericin B leading to derivatives with improved therapeutic indices*. University of Illinois at Urbana-Champaign, 2014。然后确定固醇结合和细胞杀死活性。如所预测的，与C2'deOAmB类似，通过ITC发现C2'epiAmB结合麦角固醇但不(可检测地)结合胆固醇，并且最重要的是杀死真菌但不杀死人细胞(图2A-2C)。

[0228] 这些ITC研究未能产生S形等温线，妨碍了结合常数和其它热力学参数的确定。然而，开发了备选的方法，用于在体外可再现地形成均匀的AmB和C2'epiAmB固醇海绵聚集体。使用这些制剂，开发了基于定量UV-Vis和主要组分(PCA)的测定，用于确定AmB和C2'epiAmB与麦角固醇和胆固醇结合的表观K_D (图5A-5D)。与该天然产物的小治疗指数一致，观察到AmB与麦角固醇($K_{D,erg}$=120 nM)和胆固醇($K_{D,chol}$=840 nM)两者的强结合。与体外评价C2'epiAmB一致，观察到C2'epiAmB与麦角固醇($K_{D,erg}$=150 nM)的强结合(图5C)，但很少或没有

胆固醇结合(图5D)。该数据不允许确信地分配后一种相互作用的K_D,但估计它至少>2000 nM (如果拟合数据,则其为估计的$K_{D,chol}$)。由于C2'epiAmB未显示哺乳动物毒性,所以这些机理基础的生物物理参数可以用作优先考虑新杂化衍生物以进一步开发的基准。

[0229] 实施例2. 没有观察到的动物毒性的AmB衍生物

制备>100 mg的C2'epiAmB,将其配制成相应的脱氧胆酸盐复合物,并评价该与AmB-脱氧胆酸盐头对头的衍生物在动物模型中的毒性和功效。发现静脉内(IV)给予小鼠AmB-脱氧胆酸盐在2-4 mg/kg时是致死的(图6,左)。相反,在IV注射C2'epiAmB-脱氧胆酸盐后甚至在128 mg/kg (测试的最高剂量)下也未观察到死亡。IV给予大鼠AmB-脱氧胆酸盐(2.5 mg/kg)引起血尿素氮(BUN)、丙氨酸转氨酶/天冬氨酸转氨酶(ALT/AST)和死亡率的显著升高(图6,右)。或者,当IV注射大鼠2、10和17.5 mg/kg剂量(测试的最高剂量)的C2'epiAmB治疗时,观察到BUN或ALT/AST没有升高且没有死亡。*C2'epiAmB在17.5 mg/kg时的C_{max}比AmB在1 mg/kg时的C_{max}高,>16倍*。

[0230] 直接比较C2'epiAmB对AmBisome®的毒性,AmBisome®是在临床上广泛使用的AmB的脂质体制剂,因为其毒性稍低于Fungizone® (AmB-脱氧胆酸盐) (图7)。与先前的文献一致,我们证实AmBisome®在48 mg/kg时在小鼠中显示显著的毒性,如通过现有技术肾基因毒性生物标记物所判断。Kondo, C.等人, *J Toxicol Sci* 2012,*37* (4), 723-37。或者,用相同的高剂量(48 mg/kg)的C2'epiAmB-脱氧胆酸盐注射小鼠,并且没有观察到这些相同生物标记物显著的升高。因此,在小鼠中C2'epiAmB的毒性显著低于AmBisome®。

[0231] 在每种情况下,C2'epiAmB直到测试的最高剂量对人红细胞、原代hREC、小鼠和大鼠是无毒的。这些结果与发现一致,即在所有实验的检测极限内,C2'epiAmB不结合胆固醇。

[0232] 实施例3. 部分保留体外抗真菌活性

在Evotec (Oxfordshire, UK)比较C2'epiAmB与AmB针对广泛系列的念珠菌属和曲霉属临床分离物的体外抗真菌活性(图8A)。C2'epiAmB显示针对许多念珠菌株和几种曲霉属菌株良好的活性。然而,有若干烟曲霉菌株(AF293、A1163和ATC204305),C2'epiAmB对它们的功效是AmB的1/4,而在一个菌株(AF91)中C2'epiAmB的功效<1/32。C2'epiAmB也被送到UT-San Antonio的美国国家真菌测试实验室,用于针对扩展小组的尤其具有挑战性的40种曲霉属临床分离物的抗真菌测试,所述分离物包括唑类抗性烟曲霉、黄曲霉和土曲霉(*A. terreus*) (图8B)。发现C2'epiAmB的功效是AmB的1/2-1/16 (在所有40个菌株中平均功效为1/5.6)。最近,Steinbach和Burke直接比较了AmB、AmBisome®、卡泊芬净、伏立康唑和C2'epiAmB针对甚至更广泛组的临床相关的侵袭性霉菌的活性(图8C)。这些研究再次显示C2'epiAmB针对包括泛唑抗性菌株(F14196)在内的许多菌株具有良好的抗真菌功效,而且还显示了针对曲霉活性改进的重要机会。

[0233] 实施例4. 体外抗真菌活性的保留的主要机制

为固醇海绵机制提供有力证据,先前证明了,通过将AmB固醇海绵与麦角固醇预复合,因此阻断其从酵母细胞提取麦角固醇的能力,减轻AmB的抗真菌活性。Anderson, T. M.等人, *Nat Chem Biol* 2014,*10* (5), 400-6。在与Susan Lindquist在MIT合作进行的后续研究中,该机制也显示其固有地逃避临床抗性,因为突变麦角固醇靶引起致病性的丧失。Davis, S. A.等人, *Nat Chem Biol* 2015,*11* (7), 481-7。为了测试C2'epiAmB是否主要通过相同的固醇海绵机制杀死细胞,C2'epiAmB海绵类似地与麦角固醇预复合(图9)。观察

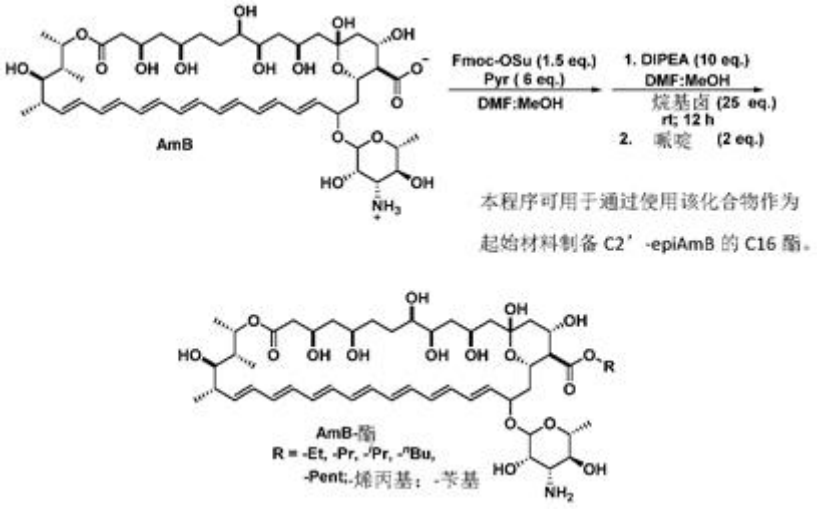
到麦角固醇预复合后AmB和C2'epiAmB效力的相同降低。因此,C2'epiAmB类似地主要通过固醇结合而杀死酵母,并且,通过延伸,预期本申请中靶向的新化合物具有在过去50多年中用AmB观察到的类似的真菌抗性屏障。

[0234] 实施例5. 在鼠侵袭性念珠菌病中的无毒性剂量依赖性功效

最后,测试C2'epiAmB-脱氧胆酸盐复合物在侵袭性念珠菌病的鼠模型中的剂量依赖性功效(图10)。中性粒细胞减少的ICR/Swiss小鼠通过侧尾静脉注射致死的白色念珠菌接种物,然后通过单次IP注射AmB-脱氧胆酸盐(1或4 mg/kg)或C2'epiAmB-脱氧胆酸盐(1、4、8或16 mg/kg)治疗。Andes实验室的先前工作显示AmB-脱氧胆酸盐的剂量依赖性功效。Andes, D.等人, *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2001,*45* (3), 922-6。事实上,与结果最相关的PD参数是Cmax/MIC。随后在侵袭性曲霉病的肺模型中观察到相同的结果。Wiederhold, N. P.等人, *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2006,*50* (2), 469-73。如在图10中所示,C2'epiAmB也显示剂量依赖性功效,其中在16 mg/kg剂量下真菌负担显著降低。

[0235] 这些结果显示C2'epiAmB为独特的抗真菌剂,其针对几种念珠菌属和曲霉属菌株具有有效的杀真菌活性,并且没有可检测的哺乳动物毒性,对于两性霉素衍生物而言是首次。然而,C2'epiAmB在效力和病原体范围方面也有一些重要的限制。因此,下一个计划是开发一系列新的"杂化"衍生物,其设计用于改进C2'epiAmB的抗真菌效力和病原体范围,同时保持其缺乏毒性。

[0236] 实施例6. C16酯AmB的一般合成程序



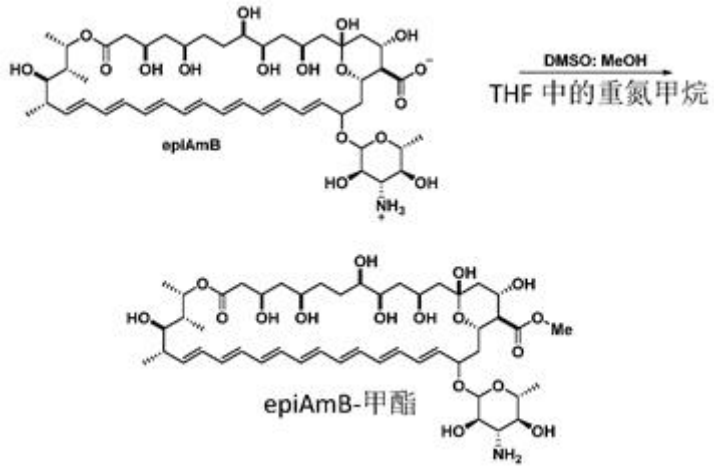
将AmB(5mg,1equiv)和Fmoc-琥珀酰亚胺(3mg,1.5eq)装入7mL反应瓶中,在室温下将其溶解在DMF:MeOH(150μL)的2:1混合物中。随后加入吡啶(3 μL, 6 equiv.)并将反应在室温下搅拌过夜。然后将反应混合物倒入乙醚(5mL)中并通过离心收集黄色固体作为沉淀物。将固体在N_2流下干燥2分钟并且不经任何纯化用于下一步骤。

[0237] 在23°C下,在7mL烘干的干净小瓶中向Fmoc-AmB(A)在DMF;MeOH (10:1) (220 μL)中的搅拌溶液中加入DIPEA (8.3 μL; 10 equiv.)并搅拌5分钟。加入烷基溴(25 equiv.)并在室温下搅拌12小时。通过HPLC监测反应过程。

[0238] 在底物完全消耗后,将哌啶(5 μL; 2equiv.)加入到反应中并再搅拌1小时。通过HPLC监测反应的完成。通过离心(5分钟;3000g)。将固体重新悬浮在DMSO中并通过单一制备

HPLC(C18, 5-μm, 50 x 250 mm, 75 mL/min, 95:5至5:95 15 mM NH_4OAc (aq):MeCN,经历22分钟)纯化。进行HPLC后,减压除去溶剂,将化合物重新溶解在DMSO中并冻干,得到黄白色固体。将该化合物储存在-80°C的气密小瓶中。对于乙基酯,总产率= 75%。质量: 观测 $[M+H]^+$ = 952.5286; 计算 $[M+H]^+$ = 952.5264。

[0239] 实施例7. C16酯C2'epiAmB的一般合成程序



将C2'epiAmB (5 mg, 1 equiv)装入7 mL反应瓶中,并在室温下溶解在DMSO:MeOH (10:1; 100 μL)的混合物中。将混合物在冰中冷却至6°C并用重氮甲烷(在THF中)处理1分钟。将混合物再搅拌10分钟并将混合物倒入5mL乙醚中。通过离心收集黄色固体作为沉淀。将固体真空干燥。该化合物通过HPLC进一步纯化。

[0240] 对于甲基酯,质量: 观测 $[M+Na]^+$ = 960.4858; 计算 $[M+Na]^+$ = 960.4933。

[0241] 实施例8. AmB、C2'epiAmB和C2'epiAmBME的抗真菌活性

表1. 代表性C16酯C2'epiAmB (C2'epiAmBME)的最小抑制浓度(MIC)

	AmB (μM)	C2'epiAmB (μM)	C2'epiAmBME (μM)
白色念珠菌(C. albicans)	0.5	4	1
克鲁斯念珠菌(C.krusei)	2	4	2
光滑念珠菌(C.glabrata)	0.5	8	4
热带念珠菌(C.tropicalis)	2	4	2
烟曲霉菌(A.fumigatus) 91	2	>64	4
烟曲霉菌(A.fumigatus) 1163	2	>64	4
烟曲霉菌(A.fumigatus) 1100	2	32	4

通过引用并入

以上描述中提及的所有美国专利和公开的美国和PCT专利申请均通过引用整体并入本文。

[0242] 在权利要求书中,诸如"一个"、"一种"和"所述"之类的冠词可以表示一者或多于一者,除非有相反的指示或从上下文中明显看出。如果一个、多于一个或所有组成员存在

于、用于或以其他方式涉及给定产品或方法，则认为在组的一个或多个成员之间包含“或”的权利要求或描述已满足，除非有相反说明或以其他方式从上下文明显可见。本发明包括其中该组的恰好一个成员存在于、用于或以其他方式涉及给定产品或方法的实施方案。本发明包括其中多于一个或所有组成员存在于、用于或以其他方式涉及给定产品或方法的实施方案。

[0243] 此外，本发明包括所有变化、组合和排列，其中将来自一个或多个所列权利要求的一个或多个限制、要素、条款和描述性术语引入另一权利要求。例如，可以修改从属于另一权利要求的任何权利要求以包括在从属于相同基本权利要求的任何其他权利要求中发现的一个或多个限制。在要素以列举形式呈现的情况下，例如以马库什组格式呈现，要素的每个子组也被公开，并且可以从组中去除任何要素。应当理解，一般而言，在本发明或本发明的方面被称为包括特定要素和/或特征的情况下，本发明的某些实施方案或本发明的方面由或基本上由这样的要素和/或特征组成。为简单起见，这些实施方案并未在本文中具体阐述。还应注意，术语“包括”和“包含”意在开放并允许包含额外的要素或步骤。在给出范围的情况下，包括端点。此外，除非另有说明或从上下文和本领域普通技术人员的理解中以其他方式显而易见，表示为范围的值可以采用本发明的不同实施方案中所述范围内的任何特定值或子范围，达到该范围的下限单位的十分之一，除非上下文另有明确说明。

[0244] 本申请涉及各种已发布的专利、公开的专利申请、期刊文章和其他出版物，所有这些都通过引用并入本文。如果任何并入的参考文献与本说明书之间存在冲突，则以说明书为准。此外，属于现有技术的本发明的任何特定实施方案可以明确地从任何一项或多项权利要求中排除。因为这样的实施方案被认为是本领域普通技术人员已知的，所以即使在此没有明确阐述排除，它们也可以被排除。出于任何原因，无论是否与现有技术的存在相关，本发明的任何特定实施方案都可以从任何权利要求中排除。

[0245] 本领域技术人员将认识到或能够仅使用常规实验来确定本文描述的特定实施方案的许多等同物。本文描述的实施方案的范围不旨在限于以上描述，而是如所附权利要求中所述。本领域的普通技术人员将理解，在不脱离本发明的精神或范围的情况下，可以对本说明书进行各种改变和修改，如以下权利要求中所定义的。

[0246] 引用的参考文献

1. Eggimann, P.; Garbino, J.; Pittet, D., Management of Candida species infections in critically ill patients. *The Lancet. Infectious diseases* 2003, *3* (12), 772-85.

2. Pfaller, M. A.; Diekema, D. J.; Colombo, A. L.; Kibbler, C.; Ng, K. P.; Gibbs, D. L.; Newell, V. A., Candida rugosa, an emerging fungal pathogen with resistance to azoles: Geographic and temporal trends from the ARTEMIS DISK antifungal surveillance program. *J Clin Microbiol* 2006, *44* (10), 3578-3582.

3. Martin, C. A., Invasive Fungal Infections in the Critically Ill Patient. *Journal of Pharmacy Practice* 2005, *18* (1), 9-17.

4. Howard, S. J.; Webster, I.; Moore, C. B.; Gardiner, R. E.; Park, S.; Perlin, D. S.; Denning, D. W., Multi-azole resistance in Aspergillus

fumigatus. *Int J Antimicrob Ag* 2006, *28* (5), 450-453.

5. Hakki, M.; Staab, J. F.; Marr, M. A., Emergence of a Candida krusei isolate with reduced susceptibility to caspofungin during therapy. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2006, *50* (7), 2522-2524.

6. Cannon, R. D.; Lamping, E.; Holmes, A. R.; Niimi, K.; Tanabe, K.; Niimi, M.; Monk, B. C., Candida albicans drug resistance - another way to cope with stress. *Microbiol-Sgm* 2007, *153*, 3211-3217.

7. Barker, K.; Rogers, P., Recent insights into the mechanisms of antifungal resistance. *Current Infectious Disease Reports* 2006, *8* (6), 449-456.

8. Agarwal, R.; Singh, N., Amphotericin B is still the drug of choice for invasive aspergillosis. *Am J Resp Crit Care* 2006, *174* (1), 102-102.

9. May, R. C.; Stone, N. R. H.; Wiesner, D. L.; Bicanic, T.; Nielsen, K., Cryptococcus: from environmental saprophyte to global pathogen. *Nat Rev Micro* 2016, *14* (2), 106-117.

10. Chen, S. C.; Meyer, W.; Sorrell, T. C., Cryptococcus gattii infections. *Clinical microbiology reviews* 2014, *27* (4), 980-1024.

11. Morens, D. M.; Fauci, A. S., Emerging Infectious Diseases: Threats to Human Health and Global Stability. *PLOS Pathogens* 2013, *9* (7), e1003467.

12. Andes, D.; Stamsted, T.; Conklin, R., Pharmacodynamics of amphotericin B in a neutropenic-mouse disseminated-candidiasis model. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2001, *45* (3), 922-6.

13. Edmond, M. B.; Wallace, S. E.; McClish, D. K.; Pfaller, M. A.; Jones, R. N.; Wenzel, R. P., Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 1999, *29* (2), 239-44.

14. Marr, K. A.; Carter, R. A.; Crippa, F.; Wald, A.; Corey, L., Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2002, *34* (7), 909-17.

15. Jolliffe, I. T., Principal Component Analysis and Factor Analysis. In *Principal component analysis*, Springer: 1986; pp 115-128.

16. Smith, P. B.; Alexander, B. D.; Perfect, J. R.; Johnson, M. D. In *Mortality rates in candidemia over the last decade*, 49th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, American Society of Microbiology: San Francisco, 2009; p Abstract M1009.

17. McNeil, M. M.; Nash, S. L.; Hajjeh, R. A.; Phelan, M. A.; Conn,

L. A.; Plikaytis, B. D.; Warnock, D. W., Trends in mortality due to invasive mycotic diseases in the United States, 1980-1997. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2001, *33* (5), 641-7.

18. Herbrecht, R.; Denning, D. W.; Patterson, T. F.; Bennett, J. E.; Greene, R. E.; Oestmann, J. W.; Kern, W. V.; Marr, K. A.; Ribaud, P.; Lortholary, O.; Sylvester, R.; Rubin, R. H.; Wingard, J. R.; Stark, P.; Durand, C.; Caillot, D.; Thiel, E.; Chandrasekar, P. H.; Hodges, M. R.; Schlamm, H. T.; Troke, P. F.; de Pauw, B., Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *The New England journal of medicine* 2002, *347* (6), 408-15.

19. Maertens, J.; Raad, I.; Petrikkos, G.; Boogaerts, M.; Selleslag, D.; Petersen, F. B.; Sable, C. A.; Kartsonis, N. A.; Ngai, A.; Taylor, A.; Patterson, T. F.; Denning, D. W.; Walsh, T. J., Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2004, *39* (11), 1563-71.

20. Kontoyiannis, D. P.; Marr, K. A.; Park, B. J.; Alexander, B. D.; Anaissie, E. J.; Walsh, T. J.; Ito, J.; Andes, D. R.; Baddley, J. W.; Brown, J. M.; Brumble, L. M.; Freifeld, A. G.; Hadley, S.; Herwaldt, L. A.; Kauffman, C. A.; Knapp, K.; Lyon, G. M.; Morrison, V. A.; Papanicolaou, G.; Patterson, T. F.; Perl, T. M.; Schuster, M. G.; Walker, R.; Wannemuehler, K. A.; Wingard, J. R.; Chiller, T. M.; Pappas, P. G., Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2010, *50* (8), 1091-100.

21. Neofytos, D.; Horn, D.; Anaissie, E.; Steinbach, W.; Olyaei, A.; Fishman, J.; Pfaller, M.; Chang, C.; Webster, K.; Marr, K., Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance registry. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2009, *48* (3), 265-73.

22. Pagano, L.; Caira, M.; Candoni, A.; Offidani, M.; Fianchi, L.; Martino, B.; Pastore, D.; Picardi, M.; Bonini, A.; Chierichini, A.; Fanci, R.; Caramatti, C.; Invernizzi, R.; Mattei, D.; Mitra, M. E.; Melillo, L.;

Aversa, F.; Van Lint, M. T.; Falcucci, P.; Valentini, C. G.; Girmenia, C.; Nosari, A., The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica* 2006, *91* (8), 1068-75.

23. Pappas, P. G.; Alexander, B. D.; Andes, D. R.; Hadley, S.; Kauffman, C. A.; Freifeld, A.; Anaissie, E. J.; Brumble, L. M.; Herwaldt, L.; Ito, J.; Kontoyiannis, D. P.; Lyon, G. M.; Marr, K. A.; Morrison, V. A.; Park, B. J.; Patterson, T. F.; Perl, T. M.; Oster, R. A.; Schuster, M. G.; Walker, R.; Walsh, T. J.; Wannemuehler, K. A.; Chiller, T. M., Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2010, *50* (8), 1101-11.

24. Patterson, T. F.; Thompson, G. R., 3rd; Denning, D. W.; Fishman, J. A.; Hadley, S.; Herbrecht, R.; Kontoyiannis, D. P.; Marr, K. A.; Morrison, V. A.; Nguyen, M. H.; Segal, B. H.; Steinbach, W. J.; Stevens, D. A.; Walsh, T. J.; Wingard, J. R.; Young, J. A.; Bennett, J. E., Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2016, *63* (4), e1-e60.

25. Tortorano, A. M.; Richardson, M.; Roilides, E.; van Diepeningen, A.; Caira, M.; Munoz, P.; Johnson, E.; Meletiadis, J.; Pana, Z. D.; Lackner, M.; Verweij, P.; Freiberger, T.; Cornely, O. A.; Arikan-Akdagli, S.; Dannaoui, E.; Groll, A. H.; Lagrou, K.; Chakrabarti, A.; Lanternier, F.; Pagano, L.; Skiada, A.; Akova, M.; Arendrup, M. C.; Boekhout, T.; Chowdhary, A.; Cuenca-Estrella, M.; Guinea, J.; Guarro, J.; de Hoog, S.; Hope, W.; Kathuria, S.; Lortholary, O.; Meis, J. F.; Ullmann, A. J.; Petrikkos, G.; Lass-Florl, C., ESCMID and ECMM joint guidelines on diagnosis and management of hyalohyphomycosis: Fusarium spp., Scedosporium spp. and others. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2014, *20 Suppl 3*, 27-46.

26. Fuhren, J.; Voskuil, W. S.; Boel, C. H.; Haas, P. J.; Hagen, F.; Meis, J. F.; Kusters, J. G., High prevalence of azole resistance in Aspergillus fumigatus isolates from high-risk patients. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2015, *70* (10), 2894-8.

27. Talbot, G. H.; Bradley, J.; Edwards, J. E., Jr.; Gilbert, D.; Scheld, M.; Bartlett, J. G., Bad bugs need drugs: an update on the development pipeline from the Antimicrobial Availability Task Force of the

Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2006, *42* (5), 657-68.

28. Wiederhold, N. P.; Tam, V. H.; Chi, J.; Prince, R. A.; Kontoyiannis, D. P.; Lewis, R. E., Pharmacodynamic activity of amphotericin B deoxycholate is associated with peak plasma concentrations in a neutropenic murine model of invasive pulmonary aspergillosis. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2006, *50* (2), 469-73.

29. Anderson, T. M.; Clay, M. C.; Cioffi, A. G.; Diaz, K. A.; Hisao, G. S.; Tuttle, M. D.; Nieuwkoop, A. J.; Comellas, G.; Maryum, N.; Wang, S.; Uno, B. E.; Wildeman, E. L.; Gonen, T.; Rienstra, C. M.; Burke, M. D., Amphotericin forms an extramembranous and fungicidal sterol sponge. *Nat Chem Biol* 2014, *10* (5), 400-6.

30. Verweij, P. E.; Ananda-Rajah, M.; Andes, D.; Arendrup, M. C.; Bruggemann, R. J.; Chowdhary, A.; Cornely, O. A.; Denning, D. W.; Groll, A. H.; Izumikawa, K.; Kullberg, B. J.; Lagrou, K.; Maertens, J.; Meis, J. F.; Newton, P.; Page, I.; Seyedmousavi, S.; Sheppard, D. C.; Viscoli, C.; Warris, A.; Donnelly, J. P., International expert opinion on the management of infection caused by azole-resistant Aspergillus fumigatus. *Drug resistance updates : reviews and commentaries in antimicrobial and anticancer chemotherapy* 2015, *21-22*, 30-40.

31. Taubes, G., The bacteria fight back. *Science* 2008, *321* (5887), 356-361.

32. Monk, B. C.; Goffeau, A., Outwitting multidrug resistance to antifungals. *Science* 2008, *321* (5887), 367-369.

33. Walsh, T. J.; Anaissie, E. J.; Denning, D. W.; Herbrecht, R.; Kontoyiannis, D. P.; Marr, K. A.; Morrison, V. A.; Segal, B. H.; Steinbach, W. J.; Stevens, D. A.; van Burik, J. A.; Wingard, J. R.; Patterson, T. F., Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2008, *46* (3), 327-60.

34. Pappas, P. G.; Kauffman, C. A.; Andes, D.; Benjamin, D. K., Jr.; Calandra, T. F.; Edwards, J. E., Jr.; Filler, S. G.; Fisher, J. F.; Kullberg, B. J.; Ostrosky-Zeichner, L.; Reboli, A. C.; Rex, J. H.; Walsh, T. J.; Sobel, J. D., Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2009, *48* (5), 503-35.

35. Pappas, P. G.; Kauffman, C. A.; Andes, D. R.; Clancy, C. J.; Marr, K. A.; Ostrosky-Zeichner, L.; Reboli, A. C.; Schuster, M. G.; Vazquez, J. A.; Walsh, T. J.; Zaoutis, T. E.; Sobel, J. D., Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2016, *62* (4), e1-50.

36. Andes, D. R.; Safdar, N.; Baddley, J. W.; Alexander, B.; Brumble, L.; Freifeld, A.; Hadley, S.; Herwaldt, L.; Kauffman, C.; Lyon, G. M.; Morrison, V.; Patterson, T.; Perl, T.; Walker, R.; Hess, T.; Chiller, T.; Pappas, P. G., The epidemiology and outcomes of invasive Candida infections among organ transplant recipients in the United States: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Transplant infectious disease: an official journal of the Transplantation Society* 2016, *18* (6), 921-931.

37. Davis, S. A.; Vincent, B. M.; Endo, M. M.; Whitesell, L.; Marchillo, K.; Andes, D. R.; Lindquist, S.; Burke, M. D., Nontoxic antimicrobials that evade drug resistance. *Nat Chem Biol* 2015, *11* (7), 481-7.

38. Gray, K. C.; Palacios, D. S.; Dailey, I.; Endo, M. M.; Uno, B. E.; Wilcock, B. C.; Burke, M. D., Amphotericin primarily kills yeast by simply binding ergosterol. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012, *109* (7), 2234-9.

39. Wilcock, B. C.; Endo, M. M.; Uno, B. E.; Burke, M. D., C2'-OH of amphotericin B plays an important role in binding the primary sterol of human cells but not yeast cells. *J Am Chem Soc* 2013, *135* (23), 8488-91.

40. Croatt M.P.; Carreira E.M. Probing the role of the mycosamine C2' OH on the activity of amphotericin B. *Org. Lett.*, 2011, *13,* 1390-1393.

41.Mechlinski, W.; Schaffner, C. P. Polyene macrolide derivatives 1: N-Acylation and esterification reactions with amphotericin B. *J. Antibiot.* 1972, 256-8。

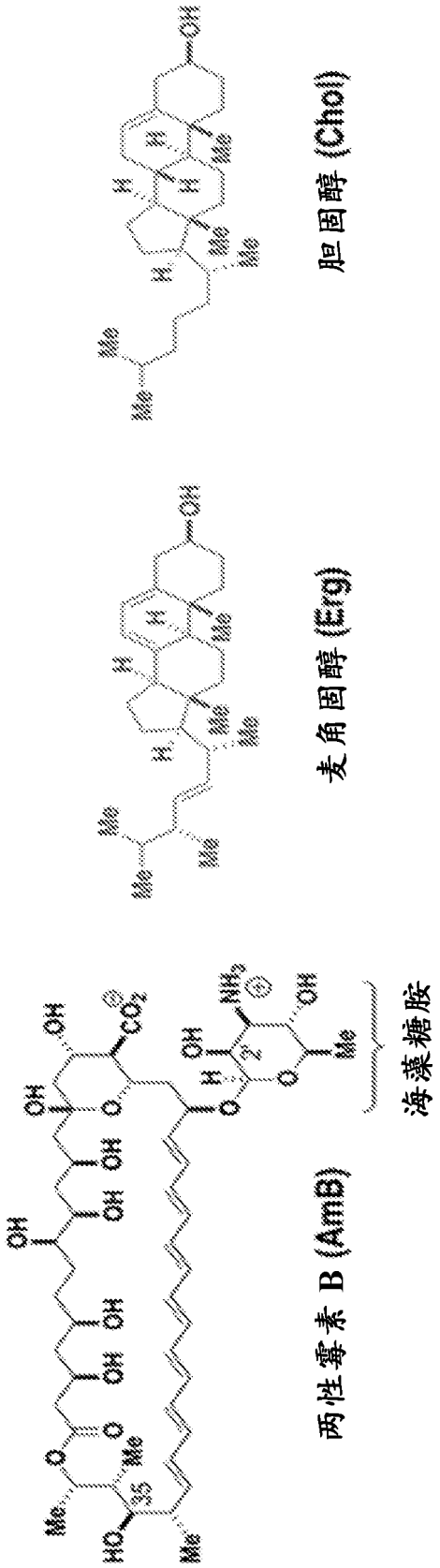


图 1A

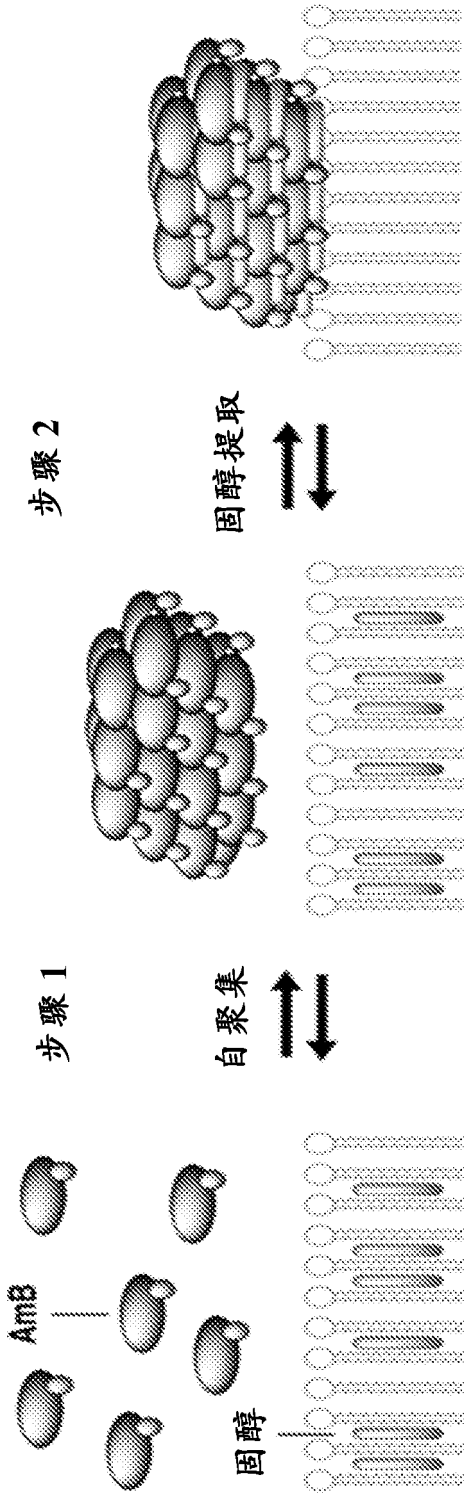
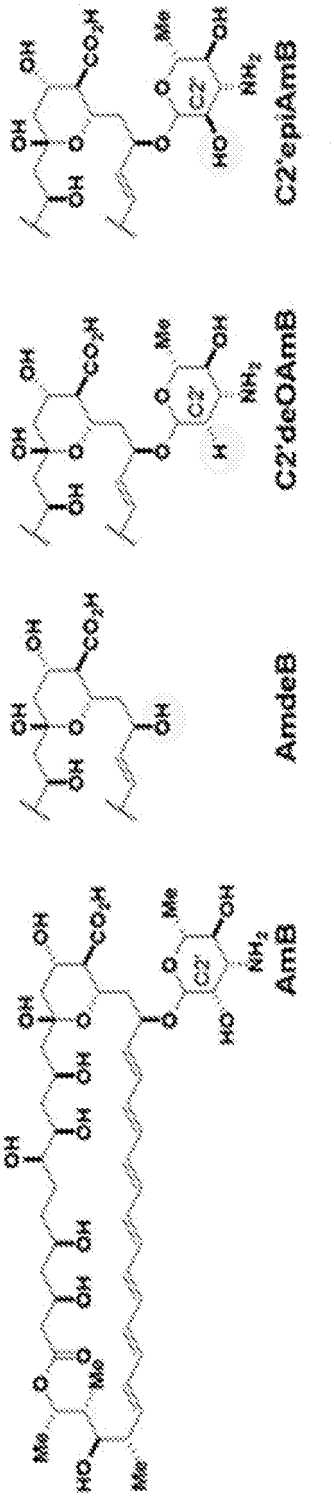


图 1B



结合麦角固醇(通过 ITC)	是		否		是	
结合胆固醇(通过 ITC)	是		否		否	
毒性浓度 (μM)						
含麦角固醇的酵母细胞	酿酒酵母	0.5	>500		1	2
	白色念珠菌	0.25	>500		1	2
含胆固醇的酵母细胞	红细胞	8.5	>500		>500	>500
	肾上皮细胞	2.4	>80		>80	>80

图 2A

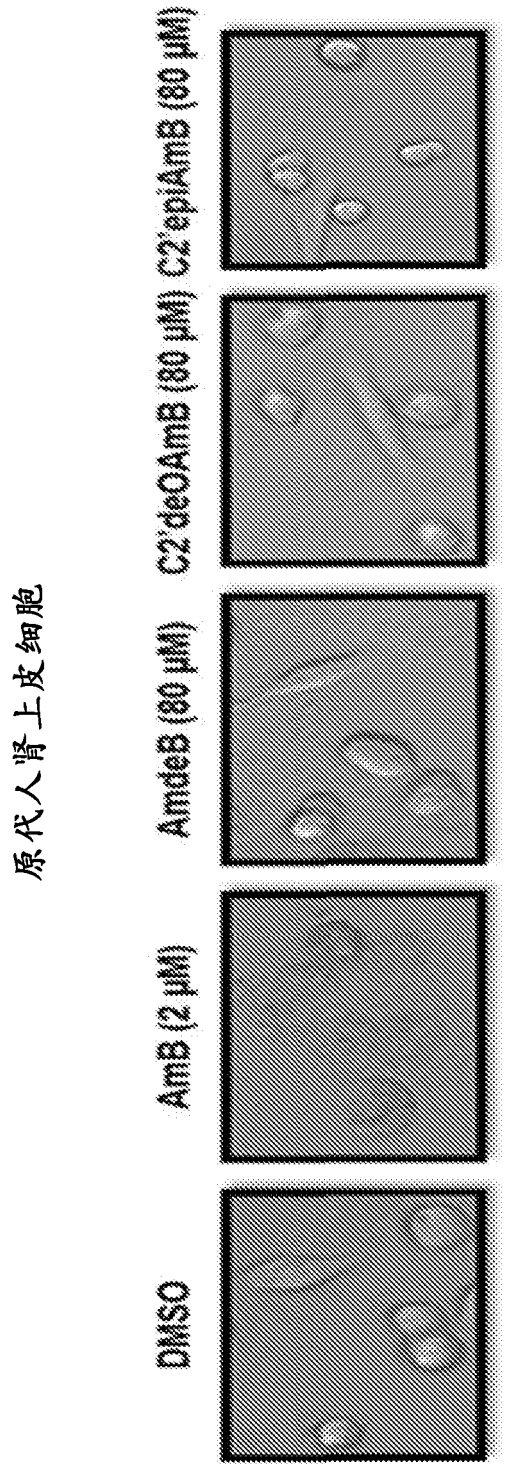

原代人肾上皮细胞
DMSO
AmB (2 μM)
AmdeB (80 μM)
C2'deOAmB (80 μM)
C2'epiAmB (80 μM)

图 2B

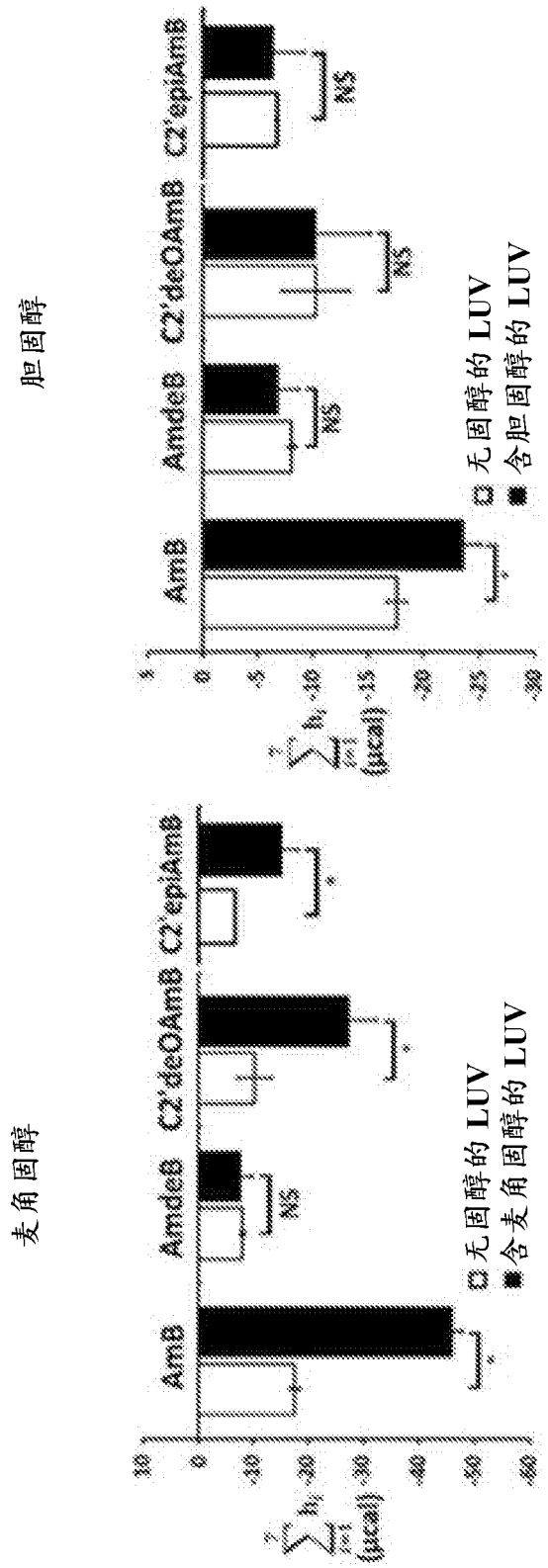

胆固醇
麦角固醇
AmB
Amde8
C2'deOAmB
C2'epiAmB
NS
无固醇的 LUV
含胆固醇的 LUV
含麦角固醇的 LUV

图 2C

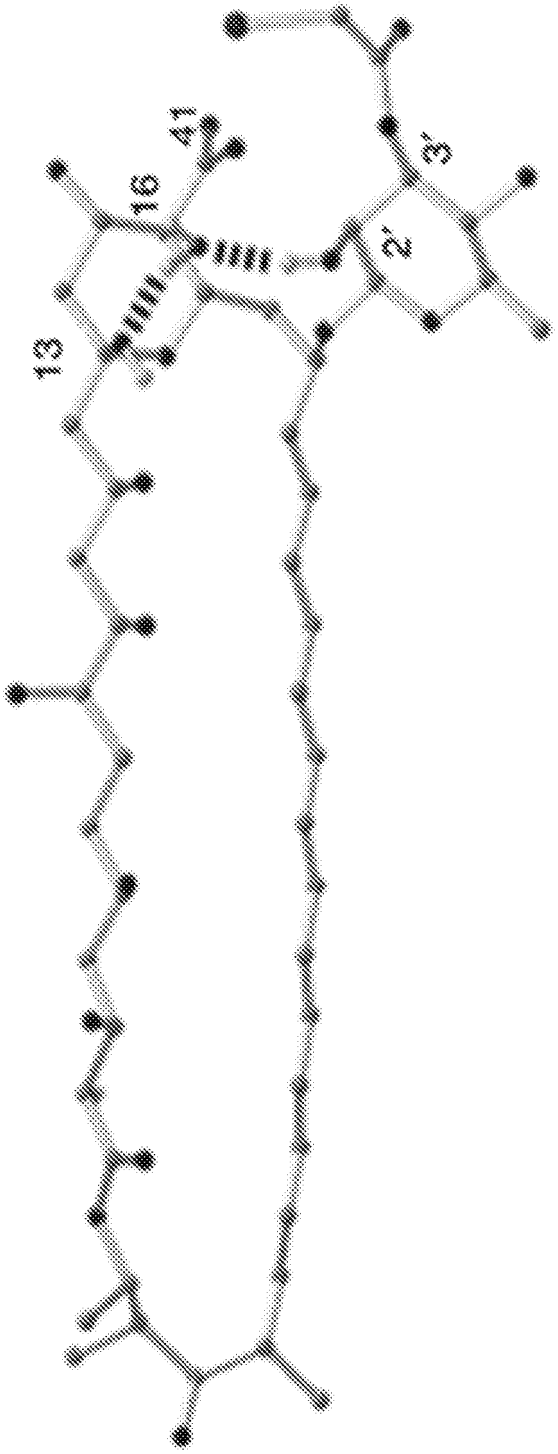


图 3A

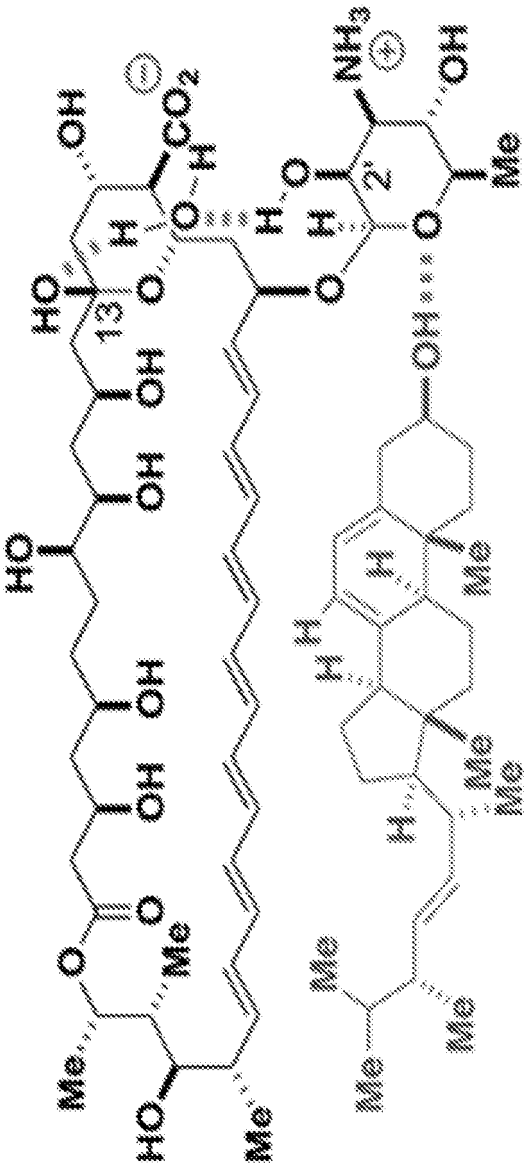


图 3B

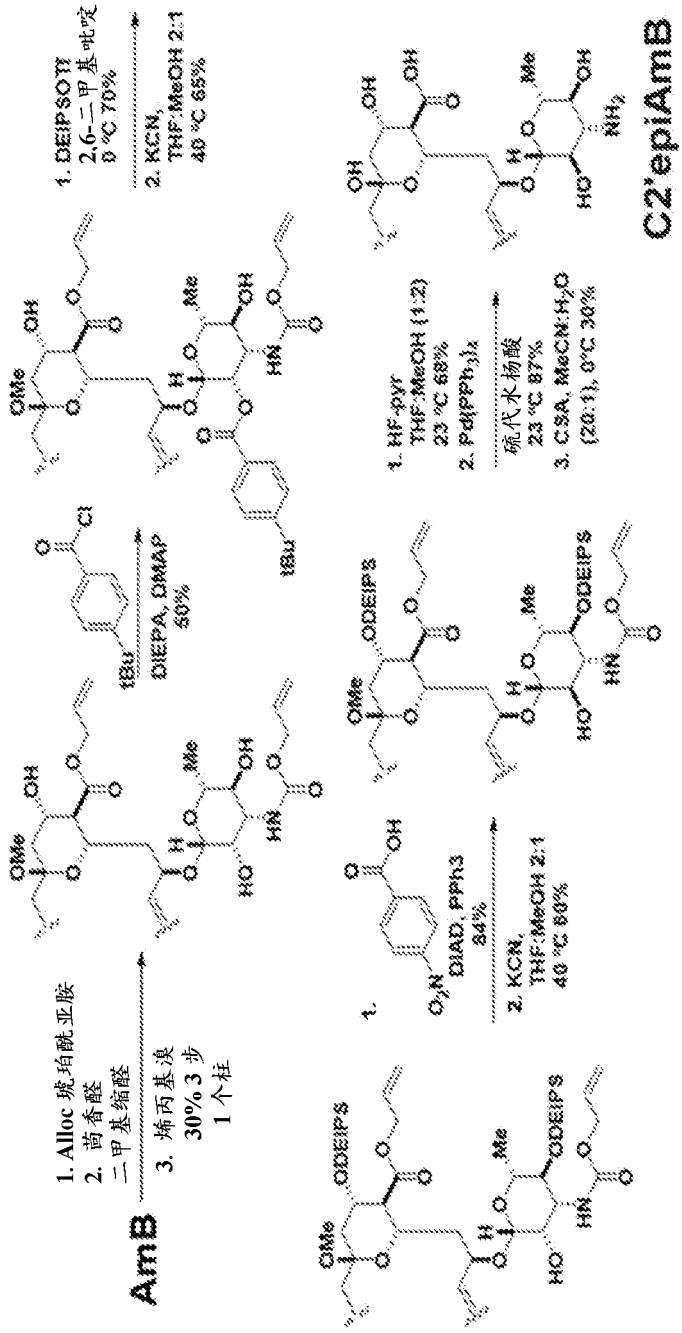

AmB
1. Alloc 琥珀酰亚胺
2. 茴香醛
二甲基缩醛
3. 烯丙基溴
30% 3 步
1 个柱
DIEPA, DMAP
60%
1.
DIAD, PPh3
84%
2. KCN,
THF:MeOH 2:1
40 °C 60%
1. DEIPSOTf
2,6-二甲基吡啶
0 °C 70%
2. KCN,
THF:MeOH 2:1
40 °C 65%
1. HF-pyr
THF:MeOH (1:2)
23 °C 68%
2. Pd(PPh3)4
硫代水杨酸
23 °C 87%
3. CSA, MeCN:H2O
(20:1), 0°C 30%
C2'epiAmB

图 4

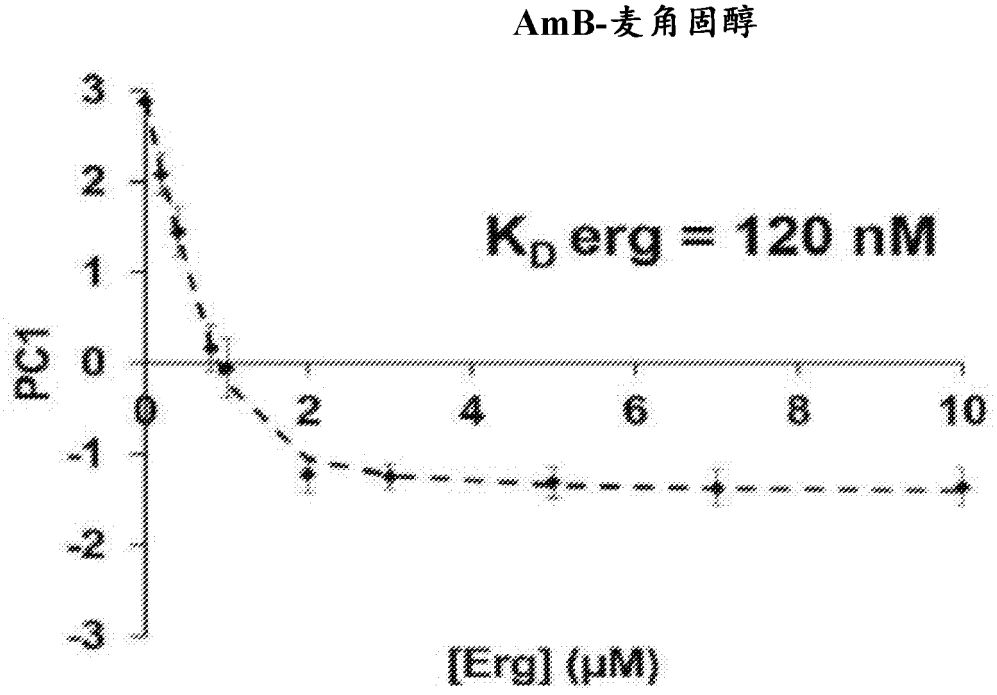

AmB-麦角固醇
K_D erg = 120 nM
PC1
3
2
1
0
-1
-2
-3
0
2
4
6
8
10
[Erg] (μM)

图 5A

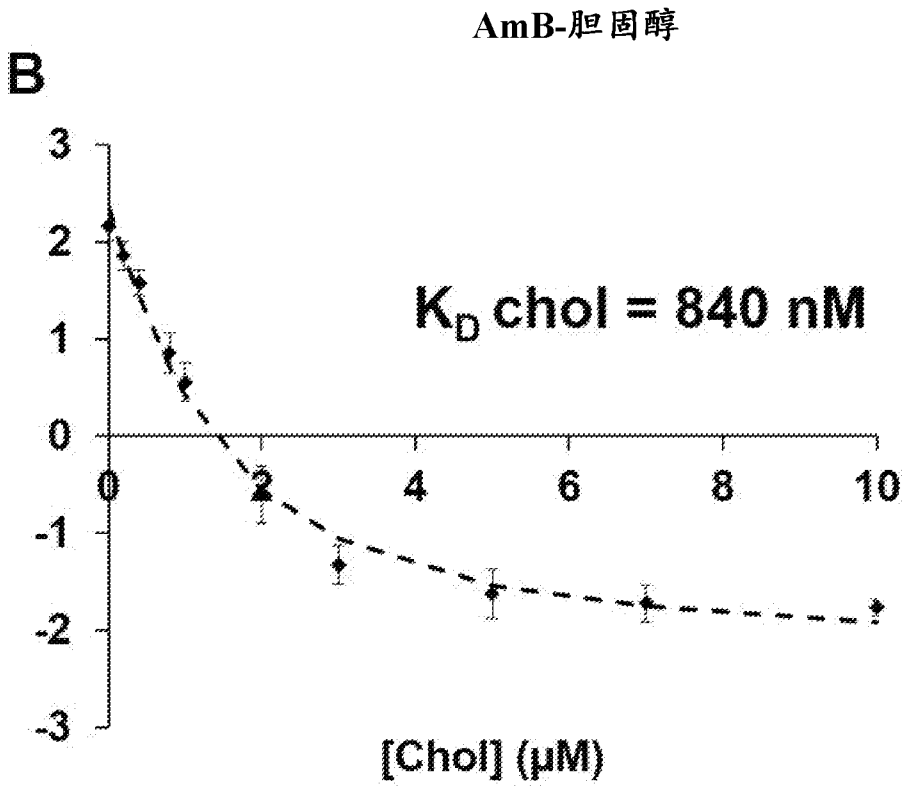

AmB-胆固醇
B
K_D chol = 840 nM
3
2
1
0
-1
-2
-3
0
2
4
6
8
10
[Chol] (μM)

图 5B

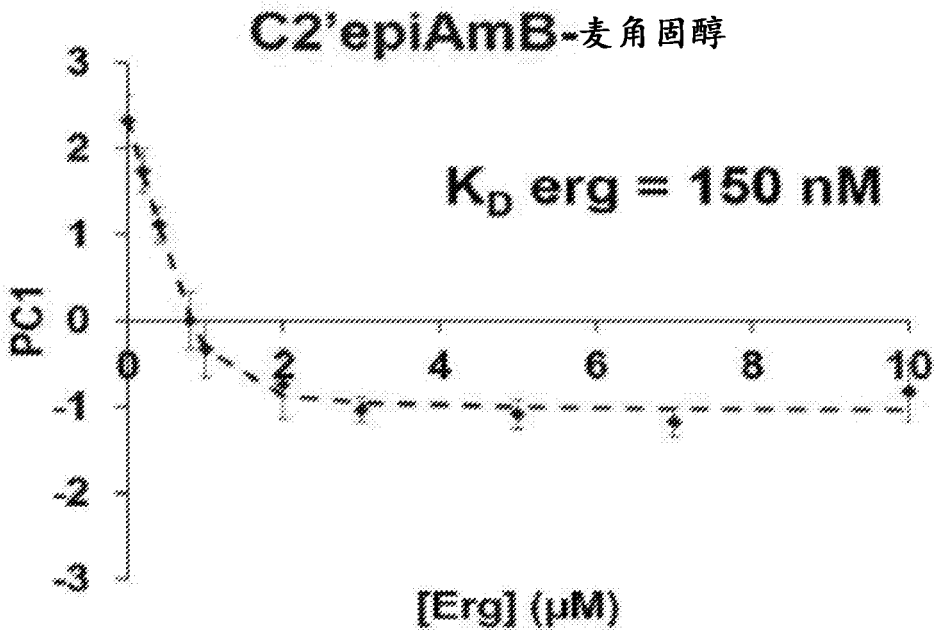

C2'epiAmB-麦角固醇
K_D erg = 150 nM
PCI
3
2
1
0
-1
-2
-3
0
2
4
6
8
10
[Erg] (μM)

图 5C

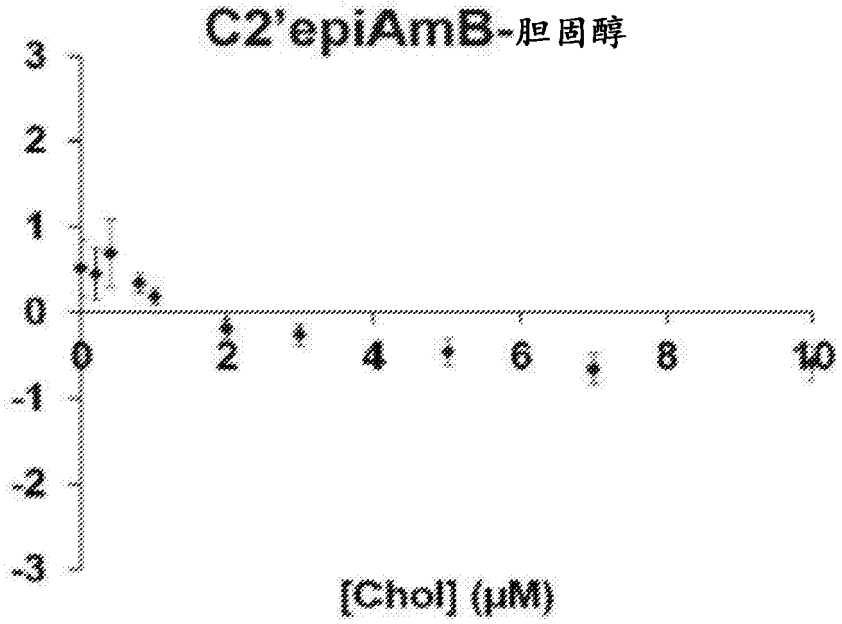
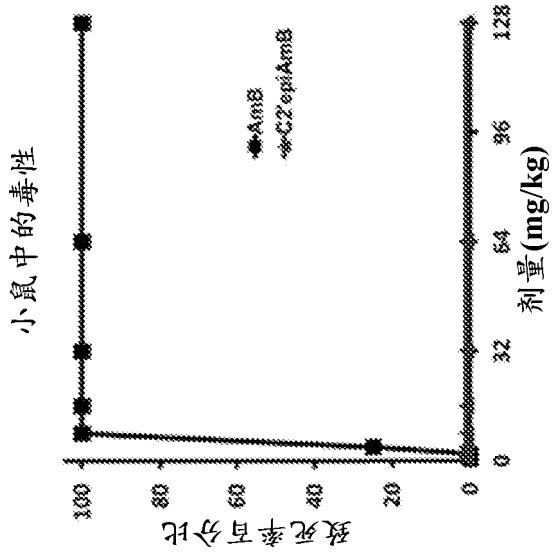

C2'epiAmB-胆固醇
3
2
1
0
-1
-2
-3
0
2
4
6
8
10
[Chol] (μM)

图 5D



大鼠中的毒性

	剂量 (mg/kg)	Cmax (ng/mL)	AUC (ng*mL/h)	死亡率 (#死亡)	ALT/AST 升高	BUN 升高
AmB	1	4,173	11,359	否	否	否
AmB	2.5	5,720	14,356	是 (1/4)	是	是
C2'epiAmB	2.5	4,845	12,097	否	否	否
C2'epiAmB	10	24,850	81,810	否	否	否
C2'epiAmB	17.5	67,250	138,044	否	否	否

图 6

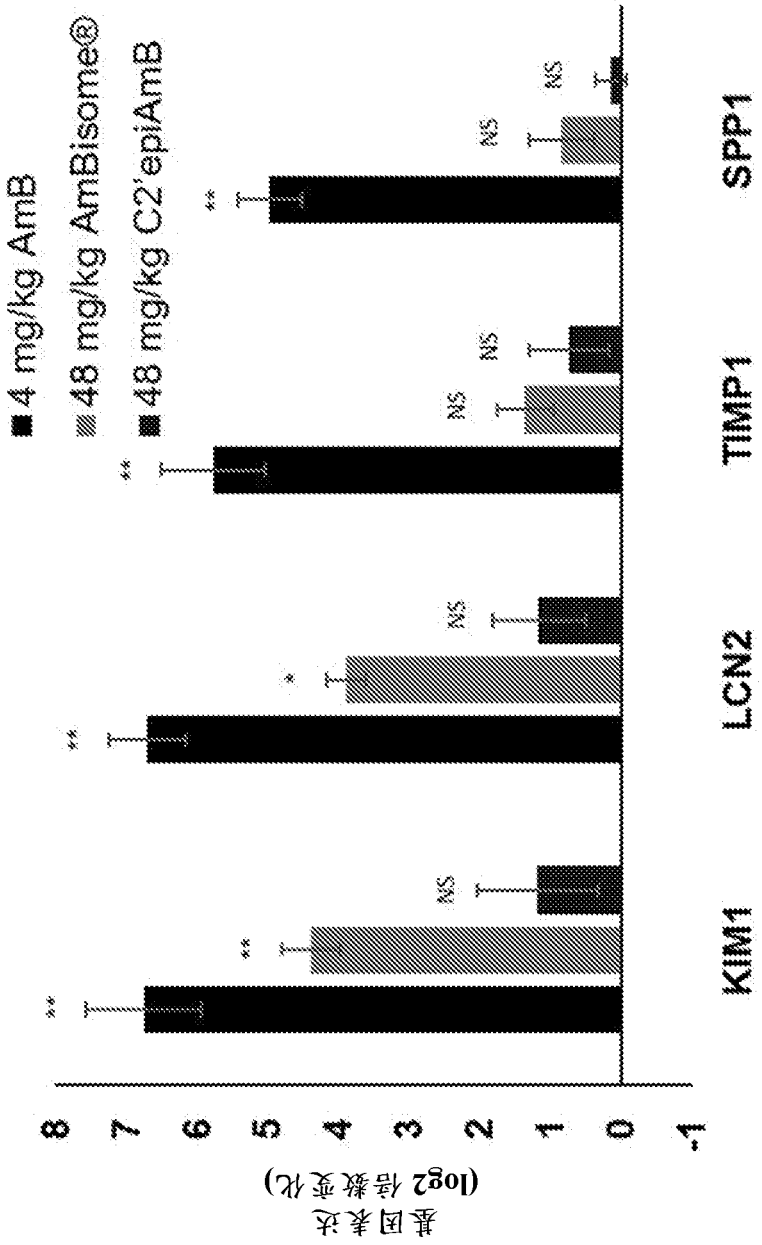

4 mg/kg AmB
48 mg/kg AmBisome®
48 mg/kg C2'epiAmB
基因表达
(log2 倍数变化)
8
7
6
5
4
3
2
1
0
-1
KIM1
LCN2
TIMP1
SPP1
NS
*
**

图 7

在 **Evotec** 进行的念珠菌和曲霉菌分离物的小组
生长的 **MIC(μg/mL)100%**抑制

有机体	AmB	C2'epiAmB
热带念珠菌 FA1572	2	1
热带念珠菌 ATCC750	1	1
白色念珠菌 A225	1	1
白色念珠菌 SC5314	1	1
白色念珠菌 FA85555	1	1
白色念珠菌 FA6862	1	1
克鲁斯念珠菌 ATCC6528	2	1
光滑念珠菌 NCPF3240	1	1
光滑念珠菌 ATCC2001	1	1
烟曲霉菌 293	0.5	2
烟曲霉菌 91	1	>32
土曲霉菌 AT49	2	2
烟曲霉菌 1163	0.5	2
土曲霉菌 NIH2624	1	1
烟曲霉菌 ATCC204305	0.5	2

图 8A

在 **UT San Antonio** 进行的曲霉菌分离物的扩大小组

		WAF-1	WAF-2	WAF-3	WAF-4	WAF-5	WAF-6	WAF-7	WAF-8	WAF-9	WAF-10
野生型烟曲霉菌	AmB	2	1	2	1	2	1	2	1	2	2
	C2'epiAmB	16	8	>16	8	16	4	16	8	8	>16

		AF-1	AF-2	AF-3	AF-4	AF-5	AF-6	AF-7	AF-8	AF-9	AF-10
唑类抗性烟曲霉菌	AmB	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1
	C2'epiAmB	16	16	8	4	8	8	>16	8	8	8

		AFL-1	AFL-2	AFL-3	AFL-4	AFL-5	AFL-6	AFL-7	AFL-8	AFL-9	AFL-10
黄曲霉菌	AmB	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2
	C2'epiAmB	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4

		AT-1	AT-2	AT-3	AT-4	AT-5	AT-6	AT-7	AT-8	AT-9	AT-10
土曲霉菌	AmB	2	1	2	2	1	2	2	1	1	2
	C2'epiAmB	>16	8	16	8	8	8	8	8	8	8

图 8B

	烟曲霉菌(CEA10)	烟曲霉菌(ATTC#36326)	烟曲霉菌(S678P)	烟曲霉菌(F14196)	尖端赛多孢子菌(ATTC#MYA3634)	多育赛多孢子菌	弗病镰刀菌(ATTC#MYA3636)	卷枝毛霉菌(ATTC#42287)	微小根毛霉菌(ATTC#46342)	米根霉菌	宛氏拟青霉
AmB	0.5	0.5	0.5	0.25	>4	>4	0.25	0.25	0.25	0.5	0.5
Ambisome™	0.5	0.5	0.5	0.25	>4	>4	0.25	0.125	0.125	0.25	0.5
卡泊芬净	0.5	0.25	>8	0.5	0.125	2	1	>8	>8	>8	0.125
伏立康唑	0.5	0.5	0.25	>8	0.125	0.25	1	>8	>8	>8	0.125
CSEpiAmB	2	2	2	1	>4	>4	0.5	0.25	0.5	1	1

图 8C

	(-) erg	(+) erg
AmB	1	>16
C2'epiAmB	1	16

图 9

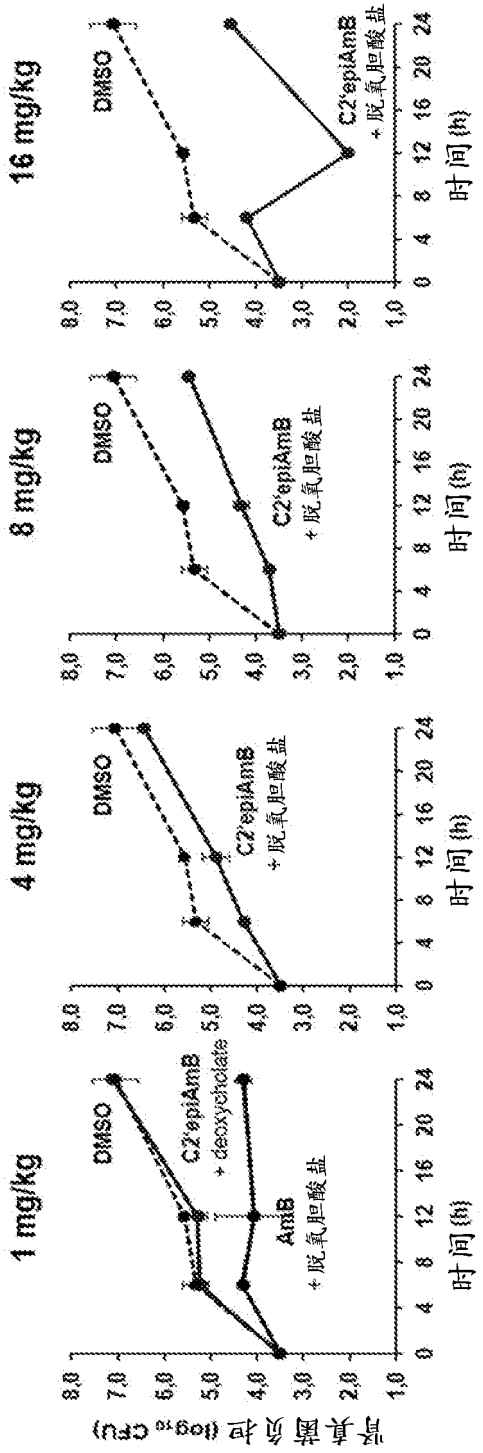

1 mg/kg
4 mg/kg
8 mg/kg
16 mg/kg
DMSO
C2'epiAmB
+ deoxycholate
AmB
+ 脱氧胆酸盐
C2'epiAmB
+ 脱氧胆酸盐
肾真菌负担 (log10 CFU)
时间 (h)
0
4
8
12
16
20
24
1,0
2,0
3,0
4,0
5,0
6,0
7,0
8,0

图 10

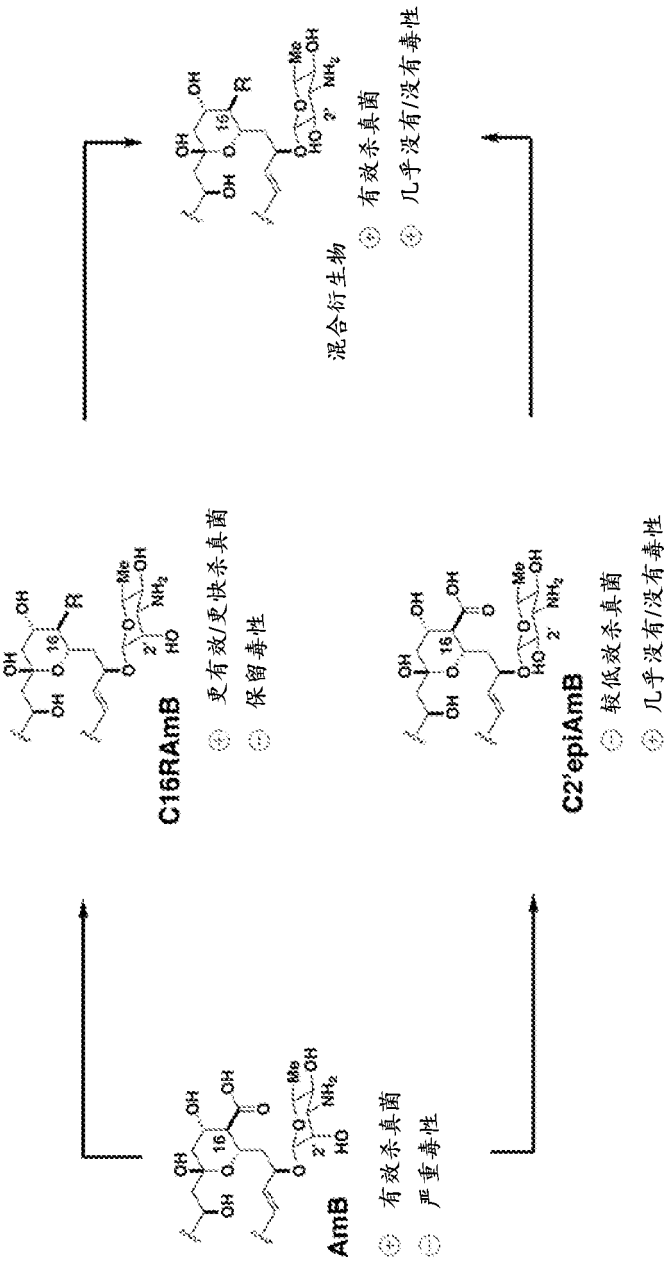

混合衍生物
⊕ 有效杀真菌
⊖ 几乎没有/没有毒性
C16RAmB
⊕ 更有效/更快杀真菌
⊖ 保留毒性
C2'epiAmB
⊖ 较低效杀真菌
⊕ 几乎没有/没有毒性
AmB
⊕ 有效杀真菌
⊖ 严重毒性

图 11

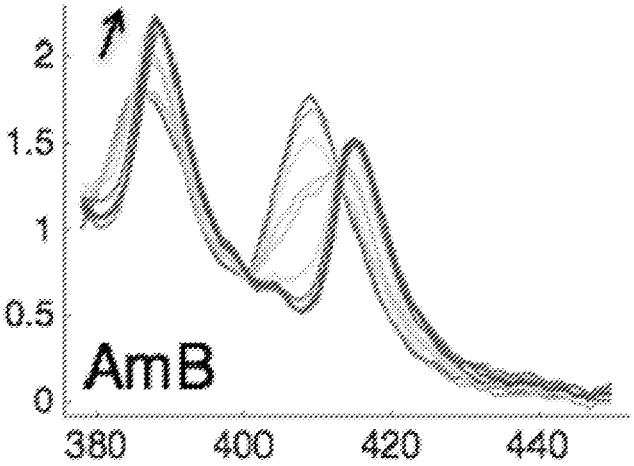


图 12A

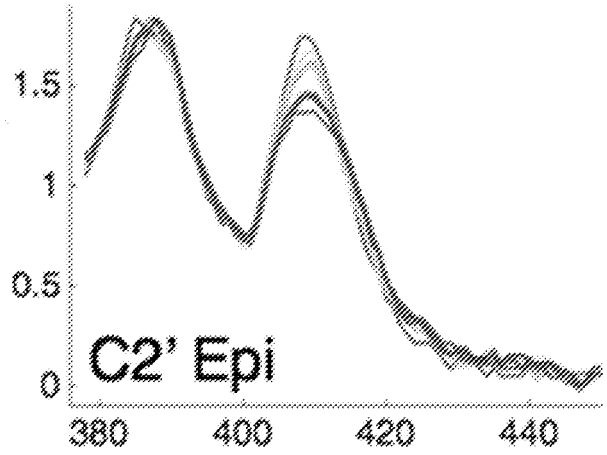


图 12B

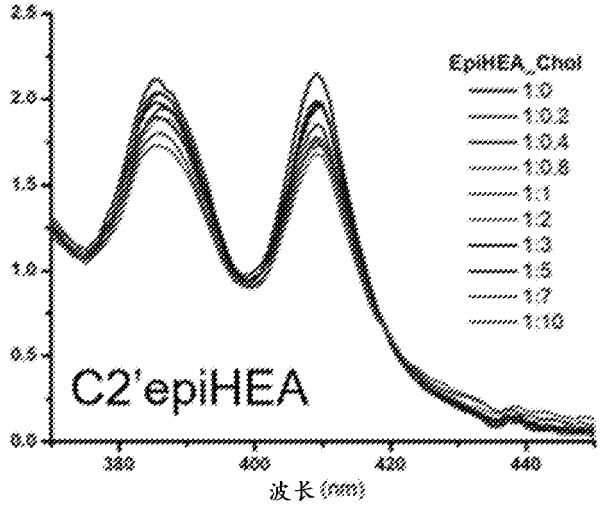


图 12C