(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118542868 A
(43)申请公布日 2024.08.27

(21)申请号 202410653474.X
(22)申请日 2018.07.31
(30)优先权数据
62/541,370 2017.08.04 US
(62)分案原申请数据
201880059398.2 2018.07.31
(71)申请人 西尼克斯公司
地址 美国新泽西州
(72)发明人 D·A·安古洛·冈萨雷斯
(74)专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限责任公司 11287
专利代理师 章蕾
(51)Int.Cl.
A61K 31/4439(2006.01)
A61K 31/4409(2006.01)
A61K 31/4196(2006.01)
A61P 15/02(2006.01)
A61P 31/10(2006.01)

权利要求书2页 说明书26页

(54)发明名称

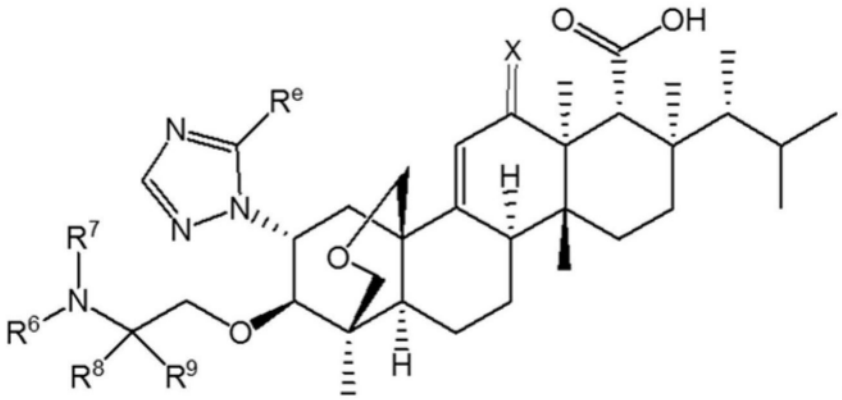
在酸性PH值下具有经增强活性的抗真菌剂

(57)摘要

本申请涉及在酸性PH值下具有经增强活性的抗真菌剂。恩夫芬净衍生物类三萜抗真菌化合物由于其在pH低于约7的酸性条件条件下的未预期的经增强功效而用于治疗或预防在此类条件中或下发生的真菌感染。所述恩夫芬净衍生物类三萜(或其药学上可接受的盐或水合物)为(1,3)-β-D-葡聚糖合成的抑制剂且适用于治疗或预防在具有低pH的解剖区域(如阴道腔)中或在酸性局部环境条件下发生的酵母菌或霉菌感染、如在真菌脓肿、蓄脓或上胃肠道感染中发现的那些。

CN 118542868 A

1.一种治疗有需要的个体的真菌感染的方法,所述方法包含向所述个体投与式(I)化合物:



(I)

或其药学上可接受的盐或水合物,其中:

X为O或H、H;

R^e为C(O)NR^fR^g或含有1或2个氮原子的6元环杂芳基,其中所述杂芳基任选地在环碳上经氟或氯单取代或在环氮上经氧单取代;

R^f、R^g、R^6和R^7各自独立地为氢或C_1-C_3烷基;

R^8为C_1-C_4烷基、C_3-C_4环烷基或C_4-C_5环烷基-烷基;

R^9为甲基或乙基;且

R^8和R^9任选地结合在一起以形成含有1个氧原子的6元饱和环;

其中所述真菌感染为在pH低于约7的条件或解剖区域中发生的酵母菌或霉菌感染。

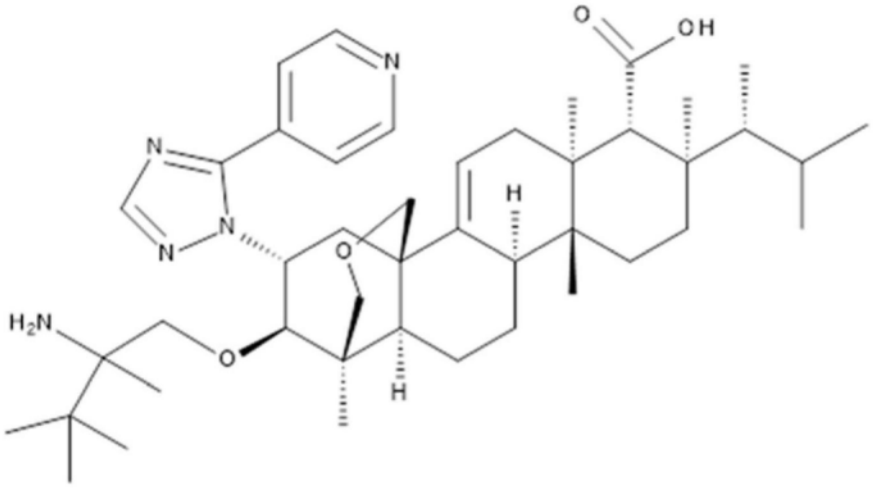
2.根据权利要求1所述的方法,其中在投与所述化合物或其药学上可接受的盐或水合物之后,所述化合物以可有效治疗所述酵母菌或霉菌感染的浓度存在于感染部位处。

3.根据权利要求1所述的方法,其中所述化合物或其药学上可接受的盐或水合物经口或经静脉内投与。

4.根据权利要求1所述的方法,其中所述化合物或其药学上可接受的盐或水合物经局部或通过病灶内注射投与。

5.根据权利要求1所述的方法,其中所述真菌感染选自由以下组成的群组:阴道酵母菌感染、真菌脓肿、蓄脓和上胃肠道感染。

6.一种治疗有需要的个体的真菌感染的方法,所述方法包含向所述个体投与式(II)化合物:



(II)

其为(1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[2-氨基-2,3,3-三甲基丁基]氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-14-[5-(4-吡啶基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙酰-2H-菲咯啉并[1,2-c]吡喃-7-甲酸,

或其药学上可接受的盐或水合物,

其中所述真菌感染为在pH低于约7的条件或解剖区域中发生的酵母菌或霉菌感染。

7.根据权利要求1至6中任一权利要求所述的方法,其中所述pH介于约4与约6之间。

8.根据权利要求1至6中任一权利要求所述的方法,其中所述pH为约5或更低。

9.根据权利要求1至6中任一权利要求所述的方法,其中所述pH为约4.5或更低。

10.根据权利要求1至6中任一权利要求所述的方法,其中所述真菌感染由念珠菌属引起。

在酸性PH值下具有经增强活性的抗真菌剂

[0001] 本申请为申请日2018年07月31日,申请号201880059398.2,名称为“在酸性PH值下具有经增强活性的抗真菌剂”的发明专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及恩夫芬净(enfumafungin)衍生物类三萜抗真菌化合物治疗或预防在pH低于约7的酸性条件中或下发生的真菌感染的用途。更详细地说,本发明涉及作为(1,3)-β-D-葡聚糖合成的抑制剂的衍生物三萜化合物(或其药学上可接受的盐或水合物)在治疗或预防在具有低酸性pH的条件或解剖区域中发生的酵母菌或霉菌感染;此类感染包括其中pH通常约4至约4.5的阴道酵母菌感染、其中pH通常约5.5至约6.8的脓肿和上胃肠道的感染。展示在酸性pH下增强的抗真菌性能的抗真菌剂经预期提供在于低pH条件下发生的真菌感染(如外阴阴道念珠菌病(VVC)、脓肿和上胃肠道感染)的治疗方面的优势。

背景技术

[0003] 真菌感染是主要的健康问题且通常表现为侵袭性或全身性真菌疾病(例如念珠菌血症、侵袭性曲霉病)、局部真菌感染(例如肋膜蓄脓和局限于腹部、大脑、肺部等的脓肿)和粘膜皮肤感染(例如口部、食道和外阴阴道念珠菌病)。感染的类型和范围取决于真菌病原体的致病性因子、宿主的防御和所涉及的解剖区域。

[0004] 严重的全身性或侵袭性真菌感染更常见于免疫功能不全患者(如,接受化疗以治疗恶性病或接受免疫调节剂以治疗慢性发炎病状或患有后天性抑或由于遗传病症导致的免疫不全的患者)中。不管当前可用的抗真菌疗法如何,全身性真菌感染伴随有高达50%的死亡率,其视病原体和患者的基础病状而定。

[0005] 局部真菌感染通常通过酵母菌自其通常定殖至通常无菌的区域(例如在肠穿孔或手术后的腹腔脓肿)或自进入血液或淋巴系统而达到特定器官(例如肺、肝脾)和产生深部感染的真菌的传播。在外伤或手术后继发于肠胃漏的脓肿通常为涉及念珠菌和细菌的混合感染,且通常具有在脓肿内的低pH(例如脓肿内介于约5.5至约6.8的pH)。

[0006] 粘膜皮肤真菌感染可发生在免疫功能不全以及非免疫功能不全的个人中。最常见的粘膜皮肤真菌感染为外阴阴道念珠菌感染,其主要由假丝酵母的物质引起且通常被称作外阴阴道念珠菌病(VVC)。VVC经估计会在其寿命期间感染70%至75%女性至少一次(索贝尔(Sobel)J.,外阴阴道念珠菌病(Vulvovaginal candidiasis),柳叶刀(Lancet)369:1961-71(2007)),且虽然未危和生命,但可对受感染个人,尤其在罹患反复发作的那些个人的生活质量有实质影响。VVC的诊断和治疗以及生产力由于病状的损失经估计在美国花费约$10亿(福克斯曼(Foxman)B,等人,念珠菌阴道炎:自报发病率和相关费用(Candida vaginitis:self-reported incidence and associated costs),性传播疾病(Sex Transm Dis)2000,27:230-35(2000))。虽然大部分女性仅呈现出VVC的偶发性发作,但一些女性具有更慢性表现和/或通常被称作复发性VVC(rVVC)的反复发作。若干局部和两种口服抗真菌剂(氟康唑(fluconazole)和伊曲康唑(itraconazole)经批准用于全局治疗VVC,但不存在

用于rVVC的经批准疗法。在美国,氟康唑仅为经批准用于VVC和全局的口服药,其为最常用的用以治疗此病状的口服抗真菌剂。然而,在Diflucan®标签下报道的口服氟康唑的研究中,在大致一半VVC案列中达成关于征兆和症状的完全消退和阴性氢氧化钾检查和阴性培养物的研究中定义的治疗治愈。参见Diflucan®(氟康唑标签(2011年5月)。阴道环境的pH为酸性的(约4至约4.5的pH)且在念珠菌感染期间保持不变;此低pH环境被视为至少部分为利用VVC的当前抗真菌疗法的次佳治疗结果的原因(丹比(Danby)CS,等人,pH对光滑念珠菌和白色念珠菌针对11种抗真菌剂的体外易感性的影响和对临床使用的启示(Effect of pH on in vitro susceptibility of Candida glabrata and Candida albicans to 11antifungal agents and implications for clinical use),抗微生物剂化学疗法(Antimicrob Agents Chemother)56:1403-6(2012))。

[0007] 抗真菌剂的表现为最低抑制浓度(MIC)的性能频繁受pH影响,所述最低抑制浓度(MIC)经展示为抑制生物体在所测试分离株的50%(MIC_{50})或90%(MIC_{90})中的生长。考虑到归因于用于测定MIC的方法的变化性,在任一方向上的为4倍或更小的MIC差异的临床关联性可能难以确定,使得4倍差例如可能并非在临床上显著。另一方面,大于4倍的变化大体上被视为在临床上有意义且很可能是显著的。鉴于发生感染的环境的pH可能变化且可对既定治疗感染的抗真菌剂的临床功效有影响,pH对抗真菌性能的影响已经研究和报道。尽管关于低pH下的抗真菌活性的大部分研究已着重于引起VVC的分离株,相同念珠菌属导致其它感染,其中pH经预期为酸性的(例如腹部脓肿、反流性食道念珠菌病、肋膜蓄脓等);因此,来自这些报道的表明抗真菌剂在低pH下的减少性能的研究结果经预期为适用于较宽数组的临床病状,其中低pH为常见因素。

[0008] 丹比等人(2012)进行极其全面研究,其评估pH对11种抗真菌剂对引起VVC的最常见念珠菌属的抗真菌性能的影响。来自所述研究的结果指示:对于大部分抗真菌剂,存在MIC的增加(例如大于4倍),其指示当与中性pH条件(例如pH为7))时,抗真菌性能在酸性条件(例如pH为4)下的降低。一般来说,属于唑化学类别的所有抗真菌剂且特别是氟康唑(在世界大部分地区中用于VVC的唯一可用口服唑试剂)明显受此现象影响,其指示将在感染在中性pH条件(例如pH约7)下发生时被视为易受影响的许多念珠菌菌株在pH环境为酸性(例如pH约4至4.5)(如在VVC中)时有抗性。丹比C等人(2012)得出以下结论:在酸性pH下的抗真菌性能的降低为解释一些抗真菌剂在VVC中的功效缺乏的重要因素,其中pH通常为约4至4.5。尽管在丹比等人(2012)的此实验中测试的一些抗真菌剂表现出受pH降低的影响较小,但没有一个展示出抗真菌性能在酸性条件下的显著增加(例如,MIC的降低>3/4)。

[0009] 表A.在不同pH条件下对于阴道念珠菌分离株的抗真菌易感性(改编自丹比等人(2012))

[0010]

类型(所测试分离株的数目)	pH	值(μg/ml) 氟康唑 MIC50	伊曲康唑 MIC50	伏立康唑 MIC50	泊沙康唑 MIC50
氟康唑-抗性	7	8	0.125	0.125	0.125
C. 光滑念珠菌(40)	4	>64	1	8	4
氟康唑-抗性	7	2	0.03	0.03	0.03
C. 白色念珠菌(10)	4	32	0.03	2	0.03
氟康唑-敏感性	7	0.125	-	0.03	0.03
C. 白色念珠菌(15)	4	1	-	0.03	0.03

类型(所测试分离株的数目)	pH	值(μg/ml) 酮康唑 MIC50	双性杀霉素 B MIC50	氟胞嘧啶 MIC50	卡泊芬净 MIC50
氟康唑-抗性	7	0.06	0.125	0.125	0.5
C. 光滑念珠菌(40)	4	>16	4	0.125	0.5
氟康唑-抗性	7	0.03	0.5	1	0.06
C. 白色念珠菌(10)	4	0.5	16	0.5	0.06
氟康唑-敏感性	7	-	0.25	0.125	0.06
C. 白色念珠菌(15)	4	-	8	0.125	0.06

[0011] pH对抗真菌性能的影响和其对于VVC的治疗的潜在暗示也由博伊科夫(Boikov)等人报道:在pH 7和4下的新颖棘白菌素CD101对来自患有外阴阴道念珠菌病的患者的念珠菌分离株的体外活性,抗微生物化学疗法杂志(J Antimicrob Chemother)72:1355-1358(2017)。在博伊科夫等人研究中,在pH 7和pH 4下评估经审批用于VVC的唑(氟康唑和伊曲康唑)以及三种批准的棘白菌素(卡泊芬净、米卡芬净和阿尼芬净)和处于开发中的一种棘白菌素(CD101)康通常与VVC相关的念珠菌属的抗真菌活性。唑和棘白菌素(唯一可用的葡聚糖合成抑制剂)的性能受低pH不利影响,确定来自更早研究的结果:此现象对于一种抗真菌类别(唑)并不独特,但一些药物类别相比其它药物类别似乎更受影响。此外,与先前报道的结果一致,不存在抗真菌性能在酸性条件下的显著增加(例如MIC的降低>3/4)的实例。因此,来自所属领域的一般期望在于抗真菌剂的性能在至少一定程度上不利地受低pH条件影响。

[0012] 恩夫芬净为在与欧刺柏的活叶相关的黑酵母菌属(Hormonema spp.)的酸酵中产生的半缩醛三萜醣苷(美国专利第5,756,472号;佩莱斯(Pelaez)等人,系统与应用微生物学(Systematic and Applied Microbiology),23:333-343,2000;施瓦兹(Schwartz)等人,美国化学学会期刊(JACS),122:4882-4886,2000;施瓦兹,R.E.,治疗专利专家意见(Expert Opinion on Therapeutic Patents),11(11):1761-1772,2001)。恩夫芬净为具有体外抗真菌活性的若干三萜醣苷中的一种。恩夫芬净和其它抗真菌类三萜糖苷的抗真菌作用模式经测定为通过其对(1,3)-β-D-葡聚糖合成酶的特异性作用抑制真菌细胞壁葡聚糖合成(大西(Onishi)等人,抗微生物剂和化学疗法(Antimicrobial Agents and Chemotherapy),44:368-377(2000);佩莱斯等人,(2000))。1,3-β-D-葡聚糖合成酶仍为抗真菌药物作用的有吸引力的靶标,因为其存在于许多病原性真菌中且因此提供宽抗真菌谱。此外,因为不存在与(1,3)-β-D-葡聚糖合成酶的哺乳动物配对物,因此本文所描述的恩夫芬净衍生物具有很少或没有基于机制的毒性。根据本发明的所用恩夫芬净的类三萜化合物衍生物已表明抗念珠菌的真菌分离株的活性,所述真菌分离株包括对唑或其它葡聚糖合成酶抑制剂有抗性的那

些分离株(例如脂肽试剂,如棘白菌素),指示恩夫芬净衍生物的生物和分子标靶不同于其它葡聚糖合成酶抑制剂的生物和分子标靶。

[0013] 已在例如国际专利公开案第WO 2007/126900号和第WO 2007/127012号中公开各种恩夫芬净衍生物。

[0014] 这些恩夫芬净衍生物的某些代表可经口投与,已展示出抗念珠菌属的抗真菌活性且已展示出至组织(包括阴道组织)中的充分分布。然而,同时,先前研究展示在酸性pH环境中且更具体地在类似于阴道环境的pH环境(其pH约4至4.5)下,各种试剂抗念珠菌的抗真菌性能的大体减少。参见丹比等人(2012)和博伊科伊(Boikoy)等人(2017)。

[0015] 在关于VVC治疗的可行性研究中评估SCY-078(本文所描述的恩夫芬净衍生物的代表性化合物)的抗真菌活性。

[0016] 作为可行性评估的第一步骤,在患有中度至重度急性VVC的96个患者中进行概念验证探测性试验。个体经口接收SCY-078锭剂,在第1天以1250mg的剂量投与,接着一日一次投与750mg,持续2至4天。也包括在经批准的剂量(150mg,单次剂量)接受口服氟康唑的患者的对比群。SCY-078的两种剂量方案展示出类似活性。功效结果概述于下表中:

[0017] 表B.意向治疗(ITT)人群

[0018]

	经组合 SCY-078 (n=64)	氟康唑 (n=32)
临床治愈*	78.1%	65.6%
真菌学根除*	70.3%	68.8%
治疗治愈*	56.3%	56.3%

[0019] *在此研究中,临床治愈经定义为在未使用其它抗真菌治疗的情况下的感染征兆和症状的消退(在试药参观时,在基线处评分为2或1的征兆和症状应为0,且在基线处评分为3的征兆和症状应为0或1);真菌根除经定义为用于基线酵母菌病原体的阴性培养物;且治疗治愈经定义为临床治愈和真菌根除两者。

[0020] 鉴于各种化合物,包括迄今为止可供使用的所有临床相关类别的抗真菌剂(如唑、多烯和棘白菌素),已展示出在酸性pH环境下(丹比等人(2012)和博伊科伊等人(2017))和更具体地在类似于阴道环境的pH环境(其pH为约4至4.5)下的经降低性能,作为针对其中预期低pH的真菌感染开发抗真菌剂的恩夫芬净衍生物类别的可行性评定中的下一步骤,在不同pH条件下评估SCY-078的抗真菌活性。

[0021] 在所属领域中存在对于用于人类,特别是用于发生在低pH条件下的真菌感染(如外阴阴道念珠菌病和胃肠道感染)的治疗中的抗真菌疗法,其中抗真菌维持在低pH条件下的性能。

发明内容

[0022] 出人意料地发现,恩夫芬净衍生的类三萜化合物SCY-078-a——本文所描述的恩夫芬净衍生物的代表性化合物——并未展示在低pH条件下的经降低性能。此外,化合物出乎意料地展现在此类条件下的增加的活性。恩夫芬净衍生物衍生的类三萜化合物出人意料地显现在表示阴道环境的低pH(pH 4.5)下的显著增强的抗真菌活性。另外,SCY-078展示在经口投与小鼠之后的良好生物可用性和广泛组织分布。当此类治疗或预防涉及经口投与

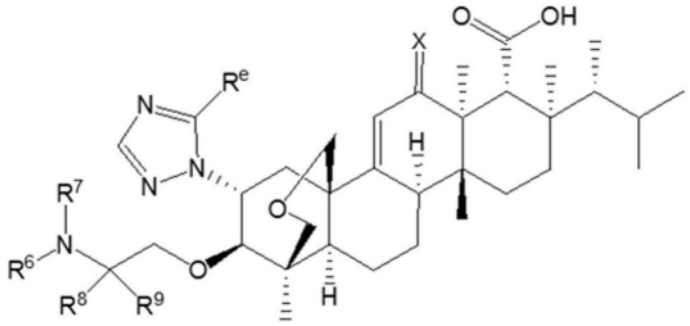
时,此类特征对于真菌感染(包括VVC)的治疗和预防至关重要。

[0023] 本发明涉及使用恩夫芬净衍生物用于治疗或预防在酸性条件(例如低于约5的pH)中或下发生的真菌感染。恩夫芬净衍生物和其药学上可接受的盐或水合物适用于抑制(1,3)-β-D-葡聚糖合成酶,且尤其适用于预防或治疗在例如pH为约5或较低的酸性局部条件下发生的真菌感染,所述酸性局部条件为在所属领域中需要强效抗真菌活性的感染情境。

[0024] 本发明解决所属领域中的需要,如上文所述的那些需要,是因为本文所描述的恩夫芬净衍生物不仅出乎意料地(a)保留在酸性pH下的活性,而且(b)甚至更出人意料地,展现在低pH条件下显著增强的抗真菌性能。在预期酸性pH且其它抗真菌剂将经预期归因于低pH局部环境而具有降低的性能的区域中的真菌感染的治疗中,这些特性是特别适用和相关的。预期低pH环境的真菌感染的一些实例包括(但不限于)外阴阴道念珠菌病(VVC)、腹部脓肿、肋板蓄脓、肺脓肿、肝脓肿和口咽或食道脓肿。

[0025] 本发明的应用包括(但不限于)更易于在感染部位处达成可有效治疗或预防酸性条件下的真菌感染的(恩夫芬净衍生物的)浓度(例如,更易于达成高于治疗或预防酸性条件下的真菌感染所需的MIC的浓度)的能力,是因为这些化合物的抗真菌活性出人意料地在酸性条件下增强。因为抗真菌活性在酸性条件下增强,治疗或预防低pH条件下的感染所需的本发明的恩夫芬净衍生物的MIC低于治疗或预防在约为7的pH条件下的感染所需的恩夫芬净衍生物的MIC。本发明还使得有可能治疗或预防在酸性pH条件下(例如,在约5或较低的pH下)发生的真菌感染,以投与一定剂量的恩夫芬净衍生物,所述剂量低于治疗约为7的pH条件下的真菌感染所需的剂量。

[0026] 本发明提供式(I)化合物或其医学药上可接受的盐或水合物的用途:

[0027] 

(I)

[0028] 其中:

[0029] X为O或H、H;

[0030] R^e为C(O)NR^fR^g或含有1或2个氮原子的6元环杂芳基,其中杂芳基任选地在环碳上经氟或氯单取代或在环氮上经氧单取代;

[0031] R^f、R^g、R^6和R^7各自独立地为氢或C_1-C_3烷基;

[0032] R^8为C_1-C_4烷基、C_3-C_4环烷基或C_4-C_5环烷基-烷基;

[0033] R^9为甲基或乙基;且

[0034] R^8和R^9任选地结合在一起以形成含有1个氧原子的6元饱和环,

[0035] 其在个体中用于治疗或预防在酸性pH条件下发生的真菌感染。所述真菌感染可为在pH低于约7(包括例如pH约5、约4.5或约4)的条件或解剖区域中发生的酵母菌或霉菌感

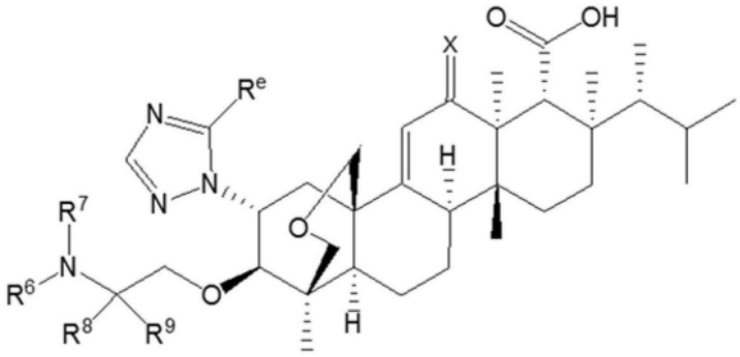
染。此类感染包括(但不限于)阴道酵母菌感染、在任何位置的真菌脓肿或蓄脓和在上胃肠道中的感染。

[0036] 本发明还提供通过投与式(I)化合物或其药学上可接受的盐或水合物治疗或预防个体内在酸性pH条件下发生的真菌感染的方法。此外,本发明提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐或水合物的用途,其用于制备供治疗个体的在酸性pH条件下发生的真菌感染用的药剂。

具体实施方式

[0037] 先前报道已展示,大部分抗真菌剂的性能在低pH下降低。迄今为止,当在酸性条件下对光滑念珠菌(Candida glabrata)和白色念珠菌(Candida albicans)(最常见的导致人体内的感染的念珠菌属)进行测试时,并无抗真菌剂展示出性能的显著增加(例如,如通过MIC的降低>3/4展示)。出乎意料地,当在低pH下测试时,本文所描述的恩夫芬净衍生物展示其抗真菌性能的显著增强,从而为在使用化合物以治疗或预防低pH条件下的真菌感染时的未预期临床益处提供基础。酸性条件下的恩夫芬净衍生物的经增强活性的潜在临床益处的实例包括(但不限于):在于酸性条件下发生的真菌感染的治疗或预防方面的经改善功效、达成高于致病性真菌病原体的MIC的组织浓度的经增强可能性(提供杀灭或预防病原体生长的较大机会),和在投与低于治疗或预防中性pH条件下的感染将所需剂量的剂量的恩夫芬净衍生物时达成成功结果的机会。

[0038] 本发明提供式(I)化合物或其医学药上可接受的盐或水合物的用途:

[0039] 

(I)

[0040] 其中:

[0041] X为O或H、H;

[0042] R^e为C(O)NR^fR^g或含有1或2个氮原子的6元环杂芳基,其中杂芳基任选地在环碳上经氟或氯单取代或在环氮上经氧单取代;

[0043] R^f、R^g、R^6和R^7各自独立地为氢或C_1-C_3烷基;

[0044] R^8为C_1-C_4烷基、C_3-C_4环烷基或C_4-C_5环烷基-烷基;

[0045] R^9为甲基或乙基;且

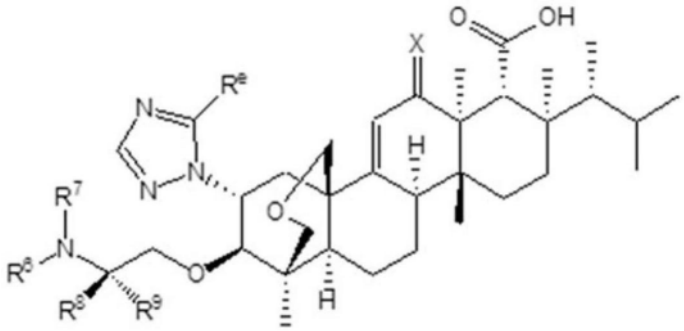
[0046] R^8和R^9任选地结合在一起以形成含有1个氧原子的6元饱和环,

[0047] 其在个体中用于治疗或预防在酸性pH条件下发生的真菌感染。所述真菌感染可为在pH低于约7(如pH介于约4至约6.8之间)的条件或解剖区域中发生的酵母菌或霉菌感染。在一些实施例中,pH在约4至约6的范围内;且在某些实施例(如阴道酵母菌感染)中,pH低于

约5,且更具体地可在约4与约4.5之间。可通过本发明的方法治疗和/或预防的感染包括(但不限于)阴道酵母菌感染、在任何位置中的真菌脓肿或蓄脓和在上胃肠道中的感染。

[0048] 本发明还提供通过投与式(I)化合物或其药学上可接受的盐或水合物治疗或预防个体的在酸性pH条件下发生的真菌感染的方法。此外,本发明提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐或水合物的用途,其用于制备供治疗个体的在酸性pH条件下发生的真菌感染用的药剂。

[0049] 本发明还提供式(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或水合物的用途:

[0050] 

(Ia)

[0051] 其中取代基如在式(I)中所提供,

[0052] 其在个体中用于治疗或预防在酸性pH条件下发生的真菌感染。所述真菌感染可为在pH低于约7(如pH介于约4至约6.8之间)的条件或解剖区域中发生的酵母菌或霉菌感染。在一些实施例中,pH在约4至约6的范围内;且在某些实施例(如阴道酵母菌感染)中,pH低于约5,且更具体地可在约4与约4.5之间。可通过本发明的方法治疗和/或预防的感染包括(但不限于)阴道酵母菌感染、在任何位置中的真菌脓肿或蓄脓和在上胃肠道中的感染。

[0053] 本发明还提供通过投与式(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或水合物治疗或预防个体的在酸性pH条件下发生的真菌感染的方法。此外,本发明提供式(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或水合物的用途,其用于制备供治疗个体的在酸性pH条件下发生的真菌感染用的药剂。

[0054] 在实施例1中:X为H、H,且其它取代基如在式(I)中所提供。

[0055] 在实施例2中:R^e为任选地在环碳上经氟或氯单取代或在环氮上经氧单取代的吡啶基或嘧啶基,且其它取代基如实施例1或式(I)中所提供。

[0056] 在实施例3中:R^e为4-吡啶基,且其它取代基如实施例1或式(I)中所提供。

[0057] 在实施例4中:R^e为C(O)NH_2或C(O)NH(C_1-C_3烷基)且其它取代基如实施例1中或式(I)中所提供。

[0058] 在实施例5中:R^8为C_1-C_4烷基且R^9为甲基;且其它取代基如实施例1、2、3或4或式(I)中所提供。

[0059] 在实施例6中:R^8为叔丁基,R^9为甲基;且其它取代基如实施例1、2、3或4或式(I)中所提供。

[0060] 在实施例7中:R^6和R^7各独立地为氢或甲基,且其它取代基如实施例1、2、3、4、5或6或式(I)中所提供。

[0061] 在实施例1'中:X为H、H,且其它取代基如在式(Ia)中所提供。

[0062] 在实施例2'中:R^e为任选地在环碳上经氟或氯单取代或在环氮上经氧单取代的吡

啶基或嘧啶基,且其它取代基如实施例1'或式(Ia)中所提供。

[0063] 在实施例3'中:R^e为4-吡啶基,且其它取代基如实施例1'或式(Ia)中所提供。

[0064] 在实施例4'中:R^e为C(O)NH_2或C(O)NH(C_1-C_3烷基)且其它取代基如实施例1'或式(Ia)中所提供。

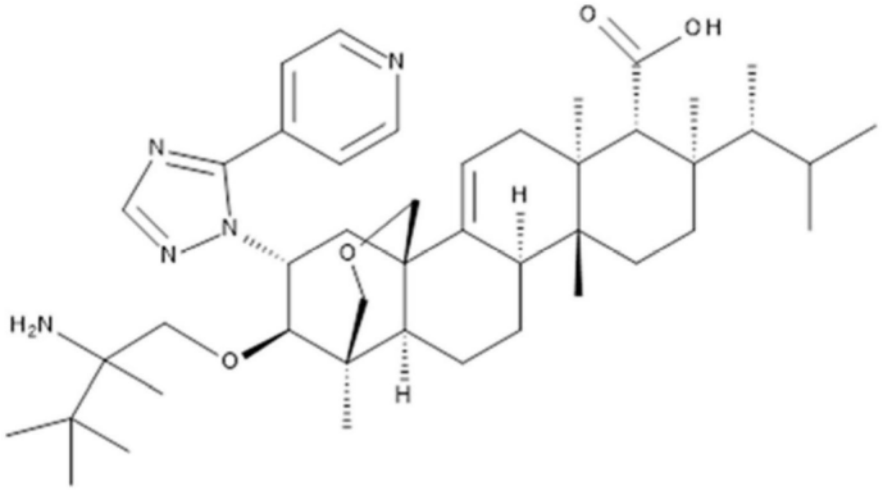
[0065] 在实施例5'中:R^8为C_1-C_4烷基且R^9为甲基;且其它取代基如实施例1'、2'、3'或4'或式(Ia)中所提供。

[0066] 在实施例6'中:R^8为叔丁基,R^9为甲基;且其它取代基如实施例1'、2'、3'或4'或式(Ia)中所提供。

[0067] 在实施例7'中:R^6和R^7各独立地为氢或甲基,且其它取代基如实施例1'、2'、3'、4'、5'或6'或式(Ia)中所提供。

[0068] 在优选实施例中,本发明提供式(II)化合物,

[0069]



(II)

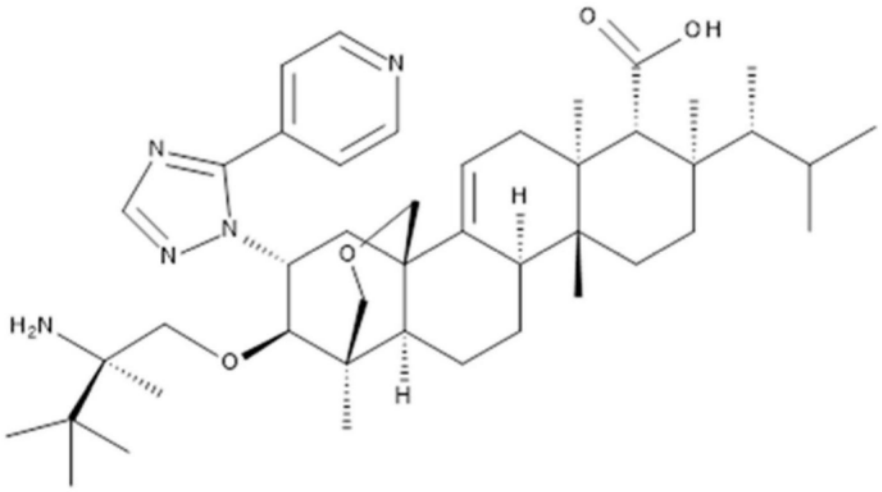
[0070] 其为(1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[2-氨基-2,3,3-三甲基丁基]氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-14-[5-(4-吡啶基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙酰-2H-菲咯啉并[1,2-c]吡喃-7-甲酸,

[0071] 或其药学上可接受的盐或水合物的用途,

[0072] 其在个体中用于治疗或预防在酸性pH条件下发生的真菌感染。所述真菌感染可为在pH低于约7(如pH介于约4至约6.8之间)的条件或解剖区域中发生的酵母菌或霉菌感染。在一些实施例中,pH在约4至约6的范围内;且在某些实施例(如阴道酵母菌感染)中,pH低于约5,且更具体地可在约4与约4.5之间。可通过本发明的方法治疗和/或预防的感染包括(但不限于)阴道酵母菌感染、在任何位置中的真菌脓肿或蓄脓和在上胃肠道中的感染。

[0073] 本发明还提供通过投与式(II)化合物或其药学上可接受的盐或水合物治疗或预防个体内在酸性pH条件下发生的真菌感染的方法。此外,本发明提供式(II)化合物或其药学上可接受的盐或水合物的用途,其用于制备供治疗个体的在酸性pH条件下发生的真菌感染用的药剂。

[0074] 在其它优选实施例中,本发明提供式(IIa)化合物(在本文中被称作SCY-078):

[0075] 

(IIa)

[0076] 其为(1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2,3,3-三甲基丁基]氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-14-[5-(4-吡啶基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙酰-2H-菲咯啉并[1,2-c]吡喃-7-甲酸,

[0077] 或其药学上可接受的盐或水合物的用途,

[0078] 其在个体中用于治疗或预防在酸性pH条件下发生的真菌感染。所述真菌感染可为在pH低于约7(如pH介于约4至约6.8之间)的条件或解剖区域中发生的酵母菌或霉菌感染。在一些实施例中,pH在约4至约6的范围内;且在某些实施例(如阴道酵母菌感染)中,pH低于约5,且更具体地可在约4与约4.5之间。可通过本发明的方法治疗和/或预防的感染包括(但不限于)阴道酵母菌感染、在任何位置中的真菌脓肿或蓄脓和在上胃肠道中的感染。

[0079] 本发明还提供通过投与式(IIa)化合物或其药学上可接受的盐或水合物来治疗或预防个体内在酸性pH条件下发生的真菌感染的方法。此外,本发明提供式(IIa)化合物或其药学上可接受的盐或水合物的用途,其用于制备供治疗个体的在酸性pH条件下发生的真菌感染用的药剂。

[0080] 在优选实施例中,式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)的化合物的磷酸盐如本文所描述来使用或投与。

[0081] 在优选实施例中,式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)的化合物的柠檬酸盐如本文所描述来使用或投与。

[0082] 本发明还提供包含式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)的化合物或其药学上可接受的盐或水合物和药学上可接受的载体、佐剂或媒剂的医药组合物的用途,其在个体内用于治疗或预防在酸性pH条件下发生的真菌感染。所述真菌感染可为在pH低于约7(如pH在约4至约6的范围中,或更具体地pH为约5、约4.5或约4)的条件或解剖区域中发生的酵母菌或霉菌感染。此类感染包括(但不限于)阴道酵母菌感染、在任何位置的真菌脓肿或蓄脓和在上胃肠道中的感染。举例来说,阴道环境中的pH为约4至4.5,且脓肿的pH可在约5.5至6.8的范围内。

[0083] 本发明还提供通过投与包含式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)的化合物或其药学上可接受的盐或水合物的医药组合物来治疗或预防个体内在酸性pH条件下发生的真菌感染的方法。

[0084] 在对上述实施例中的化合物的描述中,仅在取代基提供符合定义的稳定化合物的限度内包括所指示取代。

[0085] 式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)的化合物或其药学上可接受的盐和/或水合物形式具有抗酵母菌和其它真菌的抗菌(例如抗真菌)活性,所述真菌包括以下中的一或多种:枝顶孢属(Acremonium)、犁头霉属(Absidia)(例如伞形犁头霉)、交链孢属(Alternaria)、曲菌属(Aspergillus)(例如棒状曲菌(Aspergillus clavatus)、黄曲菌(Aspergillus flavus)、熏烟色曲菌(Aspergillus fumigatus)、小巢状曲菌(Aspergillus nidulans)、黑曲霉(Aspergillus niger)、土曲菌(Aspergillus terreus)和杂色曲菌(Aspergillus versicolor))、平脐蠕孢属(Bipolaris)、芽生菌属(Blastomyces)(例如皮炎芽生菌(Blastomyces dermatitidis)、芽生裂殖菌属(Blastoschizomyces)(例如头状芽生裂殖菌属(Blastoschizomyces capitatus)、念珠菌(Candida)(例如,白色念珠菌(Candida albicans)、光滑念珠菌(Candida glabrata)、吉利蒙念珠菌(Candida guilliermondii)、克弗念珠菌(Candida kefyr)、克鲁斯念珠菌(Candida krusei)、葡萄牙念珠菌(Candida lusitaniae)、近平滑念珠菌(Candida parapsilosis)、高里念珠菌(Candida pseudotropicalis)、星形念珠菌(Candida stellatoidea)、热带念珠菌(Candida tropicalis)、高蛋白念珠菌(Candida utilis)、解脂念珠菌(Candida lipolytica)、无名念珠菌(Candida famata)和皱落念珠菌(Candida rugosa))、分枝孢子菌属(例如卡氏枝孢霉(Cladosporium carrionii)和分枝孢子菌属三氯化物(Cladosporium trichloides)、粗球菌(Coccidioides)(例如粗球孢子菌(Coccidioides immitis))、隐球酵母(隐球酵母)(例如新型隐球菌(Cryptococcus neoformans)、弯孢属(Curvularia)、小克银汉霉菌(Cunninghamella)(例如小克银汉霉菌线虫(Cunninghamella elegans)、皮霉癣菌(Dermatophyte)、外瓶霉属(Exophiala)(例如外瓶霉属皮炎芽生菌(Exophiala dermatitidis)和棘状外瓶霉(Exophiala spinifera)、表皮癣菌(Epidermophyton)(例如絮状表皮癣菌(Epidermophyton floccosum))、着色真菌属(例如裴氏着色真菌(Fonsecaea pedrosoi))、镰刀菌属((例如腐皮镰刀菌(Fusarium solani))、地丝菌属(Geotrichum)(例如候选地丝菌(Geotrichum candiddum)和石松地丝菌(Geotrichum clavatum)、组织浆菌(例如荚膜组织胞浆菌变异体(Histoplasma capsulatum var.capsulatum)、马拉色氏霉菌属(Malassezia)(例如糠秕疹小芽孢菌(Malassezia furfur)、小芽孢菌(Microsporum)(例如狗小孢霉(Microsporum canis)和石膏状小孢霉(Microsporum gypseum))、白霉菌属(Mucor)、副球孢子菌(Paracoccidioides)(例如巴西副球孢子菌(Paracoccidioides brasiliensis))、青霉菌属(Penicillium)(例如马尔尼菲青霉菌(Penicillium marneffei)、瓶霉属(Phialophora)、卵形糠疹癣菌属(Pityrosporum ovale)、肺囊虫(Pneumocystis)(例如肺炎肺囊虫(Pneumocystis carinii)、假霉样真菌属(Pseudallescheria)(例如阿利什霉(Pseudallescheria boydii)、根霉菌属(Rhizopus)(例如定为小孢根霉(Rhizopus microsporus var.rhizopodiformis)和酒曲菌(Rhizopus oryzae))、酵母属(例如酿酒酵母(Saccharomyces cerevisiae)、足分支菌属(Scedosporium)(例如尖端赛多袍子属(Scedosporium apiosperum))、帚霉属(Scopulariopsis)、孢子丝菌属(Sporothrix)(例如申克孢子丝菌(Sporothrix schenckii)、木霉菌属(Trichoderma)、发癣菌(Trichophyton)(例如发疮小芽胞癣菌

(Trichophyton mentagrophytes)和红色发癣菌(Trichophyton rubrum))和毛芽胞酵母(Trichosporon)(例如阿萨希毛芽胞酵母(Trichosporon asahii)、贝格利毛芽胞酵母(Trichosporon beigelii)和皮状毛芽胞酵母(Trichosporon cutaneum))。所述化合物不仅适用于抵抗引起全身性人类病原性真菌感染的生物,而且适用于抵抗引起浅表真菌感染的生物体,如木霉菌属和其它念珠菌属。所述化合物尤其有效抵抗念珠菌属和曲霉菌属。

[0086] 考虑到其抗真菌活性,式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)化合物和其药学上可接受的盐和/或水合物形式适用于治疗和/或预防外阴、阴道、皮肤、眼球、毛发、指甲、口腔粘膜、胃肠道、支气管、肺、肋膜、腹膜、心内膜、大脑、脑膜、泌尿器官、阴道部、口腔、眼部、全身、肾脏、支气管、心脏、外耳道、骨、鼻腔、副鼻腔、脾脏、肝脏、真皮组织、淋巴管、胃肠、关节、肌肉、肌腱、肺之间质浆细胞、血液等等中的各种浅表、皮肤、粘膜皮肤、皮下和全身性霉菌感染中的一或多种。

[0087] 式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)的化合物和其药学上可接受的盐和/或水合物形式适用于预防和治疗各种传染病中的一或多种,如外阴阴道念珠菌病(VVC)、皮肤真菌病(例如发癣菌病、癣菌病或癣感染)、甲沟炎、变色糠疹、红癣、擦疹、真菌尿布疹、念珠菌性外阴阴道炎、念珠菌龟头炎、外耳炎、念珠菌病(皮肤和粘膜皮肤念珠菌病)、慢性粘粘念珠菌病(例如鹅口疮和阴道念珠菌病)、隐球菌病(cryptococcosis)、地霉病(geotrichosis)、毛孢子菌病(trichosporosis)、曲霉病(aspergillosis)、青霉病(penicilliosis)、珠廉孢菌素病(fusariosis)、接合菌病(zygomycosis)、孢子丝菌病(sporotrichosis)、产色霉菌病(chromomycosis)、球霉菌病(coccidioidomycosis)、组织浆菌病(histoplasmosis)、芽生菌病(blastomycosis)、巴西副球霉菌病(paracoccidioidomycosis)、皮氏硬骨病(pseudallescheriosis)、足菌病(mycetoma)、真菌角膜炎(fungal keratitis)、耳霉菌病(otomycosis)、肺孢子虫病(pneumocystosis)、真菌脓肿、真菌肋膜和蓄脓和真菌血症(fungemia)。式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)的化合物和其药学上可接受的盐和/或水合物形式还可用作预防全身性和表面真菌感染的预防剂。

[0088] 式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)的化合物和其药学上可接受的盐和/或水合物形式可用于预防患有复发性VVC的患者的VVC反复。作为预防免疫功能不全患者(例如,AIDS患者、接受癌症疗法的患者或移植患者)的感染中的选择性肠道去污疗法的部分,用作预防剂可例如为适当的。在抗生素治疗期间预防真菌过度生长还可为一些疾病综合症或医原性病况中所需。具体来说,预防接受抗生素治疗或对念珠菌属过度生长具有不可控风险因素(如血液中的高葡糖)的患者阴道中的念珠菌属过度生长可为合乎需要的。

[0089] 式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)的化合物和其药学上可接受的盐和/或水合物形式可根据美国专利第8,188,085号中所公开的合成方法制得,所述专利的内容在此以全文引用的方式并入。

[0090] 如本文所用,术语“烷基”是指具有指定范围内的多个碳原子的任何直链或分支链烷基。因此,举例来说,“C_{1-6}烷基”(或“C_1-C_6烷基”)是指以下全部:已基烷基和戊基烷基异构体以及正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基、正丙基和异丙基、乙基以及甲基。作为另一实例,“C_{1-4}烷基”是指正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基、正丙基和异丙基、乙基以及甲基。

[0091] 术语“环烷基”是指具有指定范围内的多个碳原子的烷烃的任何环状环。因此,举例来说,“C_{3-4}环烷基”(或“C_3-C_4环烷基”)是指环丙基和环丁基。

[0092] 如本文所用的术语“环烷基-烷基”(或等效地“烷基-环烷基”)是指包括如上文所描述的烷基部分并且还包括如上文所描述的环烷基部分的系统。可通过环烷基或烷基部分连接至“环烷基-烷基”(或“烷基-环烷基”)。“环烷基-烷基”系统中的指定碳原子数是指烷基和环烷基部分两者中的碳原子的总数目。C_4-C_5环烷基-烷基的实例包括(但不限于)甲基环丙基、二甲基环丙基、甲基环丁基、乙基环丙基、环丙基甲基、环丙基乙基和环丁基甲基。

[0093] 术语“卤素”(或“卤基”)是指氟、氯、溴和碘(被替代地称作氟基、氯基、溴基和碘基)。

[0094] 如本文所用的术语“或”表示在适当时可组合的替代方案。

[0095] 除非明确有相反规定,否则本文引用的全部范围均为包括性的。举例来说,描述为含有“1至4个杂原子”的杂环意味着所述环可含有1、2、3或4个杂原子。还应理解,本文所引用的任何范围的范围内包括所述范围内的全部子范围。因此,举例来说,描述为含有“1至4个杂原子”的杂环意图包括以下作为其方面:含有2至4个杂原子、3或4个杂原子、1至3个杂原子、2或3个杂原子、1或2个杂原子、1个杂原子、2个杂原子等的杂环。

[0096] 本文所定义的各种环烷基和杂环/杂芳环和环系统中的任一个在任何环原子(即任何碳原子或或杂原子)处连接至化合物的大部分,其限制条件为稳定化合物产生。合适的5元或6元杂芳环包括(但不限于)吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基和三唑基。

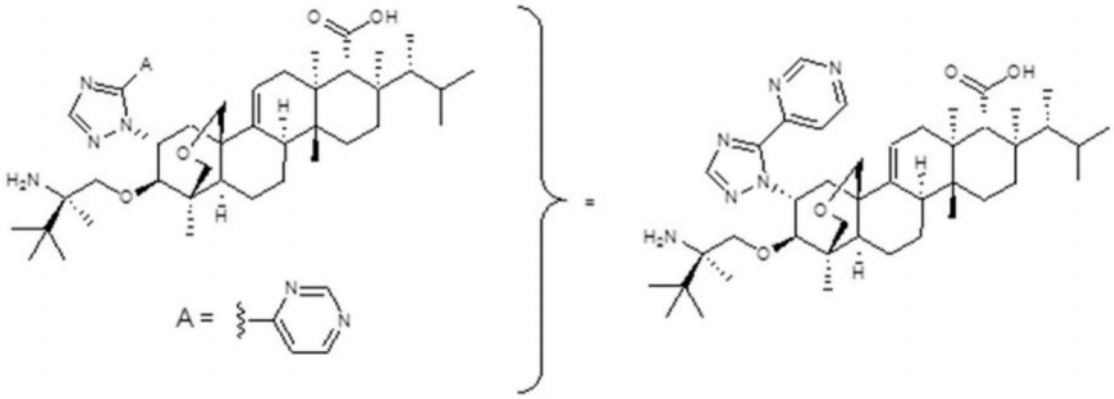
[0097] “稳定”化合物为可制备和分离的化合物且其结构和特性保持或可基本上保持不变持续足以允许将化合物用于本文所描述的目的的时间段(例如向个体治疗或预防性投与)。对化合物的提及还包括化合物的稳定络合物,如稳定水合物。

[0098] 根据取代基和取代基模式的选择,式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)化合物中的某些可具有不对称中心且可以立体异构体混合物形式或以个别非对映异构体或对映异构体形式存在。除非另有指示,否则无论是经分离抑或呈混合物形式,这些化合物(和其药学上可接受的盐和/或水合物形式)的所有异构体形式均在本发明的范围内。所描绘的化合物的互变异构形式(和其药学上可接受的盐和/或水合物形式)也包括于本发明的范围内。

[0099] 当在任何组分中或式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)中出现一次以上任何变量时,其在每次出现时的定义独立于其在每一次其它出现时的定义。此外,取代基和/或变量的组合为容许的,只要所述组合产生稳定化合物。

[0100] 就化学上允许此类单取代和多取代(包括在相同位点处的多个取代)来说,术语“经取代”包括经指定取代基单取代和多取代。除非明确有相反规定,否则在环中的任何原子上准许经指定取代基(例如芳基、环烷基、杂芳基或杂环基)取代,其限制条件为此类环取代经化学上允许且产生稳定化合物。

[0101] 通过波浪线封端的一键在本文中用以表示取代基或部分结构的连接点。此使用通过以下实例说明:

[0102] 

[0103] 式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)化合物和其药学上可接受的盐和/或水合物形式也适用于制备抗真菌化合物和执行所述抗真菌化合物的筛选分析。举例来说,所述化合物适用于分离突变体,其为识别其它抗真菌化合物的极佳筛选工具。

[0104] 式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)化合物可视需要呈“药学上可接受的盐”或水合物形式投与。然而,其它盐可适用于制备所述化合物或其药学上可接受的盐。举例来说,当所述化合物含有碱性氨基时,其可适宜地经分离为三氟乙酸盐(例如,在HPLC纯化后)。三氟乙酸盐至其它盐(包括药学上可接受的盐)的转化可通过所属领域中已知的多种标准方法实现。举例来说,适当离子交换树脂可用以产生所需盐。可替代地,三氟乙酸盐至亲本游离胺的转化可通过所属领域中已知的标准方法(例如利用适当无机碱(如$NaHCO_3$)中和)实现。其它所需胺盐则可通过使游离碱与合适有机或无机酸反应而以常规方式制备。代表性药学上可接受的季铵盐包括以下:盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐、碳酸盐、乙酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、苹果酸盐、丁二酸盐、乳酸盐、硬脂酸盐、反丁烯二酸盐、马尿酸盐、顺丁烯二酸盐、葡糖酸盐、抗坏血酸盐、己二酸酯、葡庚糖酸盐、谷氨酸盐、葡糖醛酸盐、丙酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、甲苯磺酸酯、油酸盐、乳糖酸盐、月桂基硫酸盐、苯磺酸盐、辛酸盐、羟乙基磺酸盐、龙胆酸盐、丙二酸盐、萘磺酸盐、乙二磺酸盐、双羟萘酸盐、羟萘甲酸盐、萘二磺酸盐、氢溴酸盐、硝酸盐、草酸盐、肉桂酸盐、杏仁酸盐、十一碳烯酸盐和樟脑磺酸盐。许多式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)的化合物携载酸性羧酸部分,在此情况下,其合适的药学上可接受的盐可包括碱金属盐,例如钠或钾盐;碱土金属盐,例如钙或镁盐;和由合适的有机配体形成的盐,例如季铵盐。

[0105] 本发明在其范围内包括式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)的前药的使用。一般来说,此类前药将为在体内可容易转化成所需化合物的所述化合物的功能衍生物。因此,在本发明的治疗方法中,术语“投与”应涵盖使用具体公开的化合物或使用向患者投与后在体内转化成特定化合物的化合物治疗所描述的各种病状。选择和制备合适前药衍生物的常规程序描述于例如“前药设计(Design of Prodrugs)”,H.班德格阿得(Bundgaard)编,爱思唯尔(Elsevier),1985中,其以全文引用的方式并入本文中。式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)化合物的代谢物包括将化合物引入至生物学环境之后产生的活性物质。

[0106] 术语“投与”和其变体(例如“投与”化合物)意指向需要治疗的个体提供化合物(任选地呈其盐或水合物形式)或所述化合物的前药。当式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)化合物或其药学上可接受的盐或其水合物或前要以与第二活性剂(例如,适用于治疗真菌和/或细菌感染的其它抗真菌剂和/或抗细菌剂)组合的形式提供时,“投与”和其变体各自应理解为包括化合物(或其盐、水合物或前药)和另一活性剂的并发性和依序提供。

[0107] 如本文所用,术语“组合物”意图涵盖包含指定成分的产物以及直接地或间接地由组合指定成分产生的任何产物。

[0108] “药学上可接受”意指医药组合物的成分必须彼此相容且对其接受者无害。

[0109] 如本文所用,术语“个体”(或者在本文中被称作“患者”)是指已成为治疗、观察或实验的对象的动物,优选哺乳动物,最优选人类。

[0110] 术语“经增强抗真菌活性”是指式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)的化合物或其药学上可接受的盐或水合物或其前药的效应,当在临床相关酸性条件(如pH为约4至4.5(其对于阴道感染而在临床上相关)的条件)下测试时,所述化合物或其药学上可接受的盐或水合物或其前药的体外最低抑制浓度(MIC_{50})与当在约7的中性pH下测试时所观测到的MIC_{50}相比降低超过3/4。

[0111] 如本文所用,术语“有效量”意指在组织、系统、动物或人类中引起研究人员、兽医、医生或其它临床医师所寻求的生物或药物反应的活性成分或医药剂的量。在一个实施例中,“有效量”可为缓解所治疗疾病或病状的症状的治疗有效量。在另一实施例中,“有效量”可为预防所预防疾病或病状的症状或降低出现可能性的预防有效量。所述术语也可指代恩夫芬净衍生物的足以抑制(1,3)-β-D-葡聚糖合成酶且从而引起所寻求的反应的抑制有效量。

[0112] 对“治疗”(treat/treating/treatment)”的引用大体上是指在投与后产生一或多种与真菌感染相关的征兆或症状的消退或改善或导致引起感染的真菌的根除或这些结果的任何组合的治疗。

[0113] 为了预防或治疗真菌感染的目的,式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)的化合物(任选地呈盐或水合物的形式)可以可用于与药剂结合使用的常规方式投与。

[0114] 为了预防或治疗在具有酸性pH的条件或解剖区域中发生的真菌感染的目的,式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)的化合物(任选地呈盐或水合物的形式)可作为个别治疗剂单独投与或与一或多种其它抗真菌剂(依序或同时)一起作为治疗剂的组合投与。

[0115] 为了预防或治疗真菌感染的目的,式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)的化合物(任选地呈盐或水合物的形式)可在所选择的投药途径和标准医药实践与所选医药载体一起投与。

[0116] 举例来说,式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)化合物和其药学上的盐和/或水合物形式可呈含有有效量的化合物和常规无毒药学上可接受的载体、佐剂和媒剂的医药组合物的单位剂量形式通过以下途径中的一或多种投与:经口、非经肠(包括皮下注射、静脉内、肌内、病灶内注射或输注技术)、通过吸入(例如,鼻或颊内吸入喷雾、来自定剂量吸入器的气溶胶,和干粉吸入器)、通过雾化器、经眼、局部、经皮或经直肠。适合于经口投与的液体制剂(例如悬浮液、糖浆、酏剂和其类似物)可根据所属领域中已知的技术制备,且可采用常见培养基,如水、二醇、油、醇和其类似物。适于经口投与的固体制剂(例如粉末、丸剂、胶囊和锭剂)可根据所属领域中已知的技术制备,且可采用如淀粉、糖、高岭土、润滑剂、粘合剂、崩解剂和其类似物的固体赋形剂。非经肠组合物可根据所属领域中的已知技术制备,且通常采用无菌水作为载体和任选的其它成分,如溶解助剂。可注射溶液可根据所属领域中已知的方法制备,其中载体包含生理食盐水溶液、葡萄糖溶液或含有生理食盐水与葡萄糖的混合物的溶液。

[0117] 适合用于制备医药组合物的方法和适合用于所述组合物的成分的其它描述将提

供于雷明顿药物科学(Remington'sPharmaceuticalSciences),第20版,A.R.根纳罗(Gennaro)编,马克出版有限公司(Mack Publishing Co.),2000中。

[0118] 式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)的化合物和其药学上可接受的盐和/或水合物形式可例如经口或经静脉内在例如0.001至1000毫克/千克哺乳动物(例如人类)体重/天的剂量范围中以单次给药或分次给药形式投与。剂量范围的实例为以单次给药或分次给药形式经口或经静脉内投与0.01至500毫克/千克体重/天。剂量范围的另一实例为以单次或分次给药形式经口或经静脉内投与0.1至50毫克/千克体重/天。就经口投与来说,组合物可以含有例如1.0至1000毫克活性成分,特别是1、5、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400、500、600、750和1000毫克活性成分的片剂或胶囊形式提供给待治疗的患者以进行剂量的症状调节。对于任何特定患者的特定剂量水平和给药频率可变化且将取决于多种因素,包括所采用特定化合物的活性、所述化合物的代谢稳定性和作用时长、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、投与模式和时间、排泄速率、药物组合、特定病状的严重程度和进行治疗的主体。举例来说,在实施例中,将式(IIa)的化合物的药学上可接受的盐投与给个体,以提供每日总剂量150至600mg的式(IIa)化合物。在某些实施例中,投与每日总剂量150mg、每日总剂量300mg或每日总剂量600mg的式(IIa)的化合物;每日总剂量可在每日一次的基础上投与或其可如针对BID(每日两次)给药或TID(每日三次)分次给药。在实施例中,式(IIa)化合物的药学上可接受的盐为BID投与,以每日两次提供150至300mg的式(IIa)化合物,其每日总剂量为300mg至600mg式(IIa)化合物。在实施例中,将含有式(IIa)化合物的药学上可接受的盐的两个片剂投与给个体,每一片剂提供150mg式(IIa)化合物,且接着在12小时后再将两个此类片剂投与给个体,每日总剂量为600mg。在另一实施例中,将提供150mg式(IIa)化合物的含有式(IIa)化合物的药学上可接受的盐的片剂投与给个体,且接着在12小时后将另一此类片剂投与给个体,每日总剂量为300mg。

[0119] 本发明提供用于治疗或预防在低pH环境中(例如在pH低于约5的情况下)发生的真菌感染的方法,其包含投与有效量的式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)化合物(或其药学上可接受的盐或水合物),其中所述有效量低于治疗或预防将在pH为约7的情况下发生的真菌感染所需的化合物的量。

[0120] 举例来说,可有效治疗或预防在pH为例如约4至4.5的pH条件下的真菌感染的式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)的化合物的量可比治疗或预防在pH为例如约7的条件下的真菌感染所需的化合物的量低约90%、约80%、约70%、约60%或约50%。如本文所示,在本发明的方法的例示性实施例中,式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)的化合物或其药学上可接受的盐或水合物显现出在低pH环境中(包括在pH为4.5的环境中)的增加的性能。此外,在经口投与后至组织(包括阴道组织)的良好吸收和递送显现于小鼠中。本发明因此提供使用减少剂量的式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)的化合物(或其药学上可接受的盐或水合物)以在感染部位达成化合物的有效量的能力。

[0121] 化合物的抗真菌活性可通过所属领域中已知的各种分析展现,例如,通过其在培养液微量稀释分析中对酵母菌的最低抑制浓度(MIC)和对丝状霉菌和皮癣菌的最小有效浓度(MEC)或在小鼠或家兔模型中的体内抗念珠菌和抗曲菌属活性展现。通常发现美国专利第8,188,085号的实例提供的式(I)化合物将念珠菌属的生长抑制在<0.03-32μg/mL的范围内或得到在<0.03-32μg/mL范围内的对熏烟色曲菌的MEC。

[0122] 实例

[0123] 以下实例仅供说明本发明和其实践。不应将实例理解为限制本发明的范围或精神。

[0124] 实例1

[0125] 评估pH对临床阴道光滑念珠菌和白色念珠菌分离株的易感性的影响

[0126] 此研究的目的为使用氟康唑和米卡芬净作为对比物来测定试验培养基pH的变化是否对光滑念珠菌和白色念珠菌阴道分离株至恩夫芬净衍生物的代表性化合物(例如SCY-078的柠檬酸盐)的体外易感性有影响。

[0127] 材料和方法

[0128] 临床分离株和抗真菌剂

[0129] 测试光滑念珠菌和白色念珠菌阴道分离株各十个菌株。菌株是从治疗之前的患有外阴阴道念珠菌病(VVC)的近期临床试验患者获得。念珠菌菌株是从美国俄亥俄州凯斯西保留地大学医学院(Case Western Reserve University School of Medicine)的真菌学参考库(Mycology Reference Library;MRL)获得。

[0130] 抗真菌易感性测试

[0131] 易感性测试是使用培养液微量稀释方法根据CLSIM27-A3基准(CLSI.2008.酵母菌的培养液稀释抗真菌易感性测试的参考方法;批准的标准—第3版.临床实验室标准化协会,CLSI文件M27-A3)执行。所测试的抗真菌剂和浓度为SCY-078和米卡芬净(两者的浓度均在0.015至8μg/ml范围内)和氟康唑(浓度在0.125至64μg/ml范围内)。将RPMI 1640培养基中的0.5-2.5×10^3个芽生孢子/ml的0.1ml白色念珠菌和光滑念珠菌接种体添加至各微量稀释孔。还同时包括近平滑念珠菌和克柔氏念珠菌QC分离株的ATCC菌株以保证质量控制。通过使用NaOH或HCl调节培养基的pH以在pH 7(为模仿用于测试酵母菌的易感性的RPMI培养基,CLSIM-27A3文件)、pH 5.7和pH 4.5(为模仿阴道腔的pH)下对RPMI 1640中的各分离株进行抗真菌易感性测试。利用吗啉丙烷磺酸(MOPS;0.165M)达成对培养基的缓冲,如由马尔(Marr)等人描述,抗真菌易感性测试中的尾端点表型是PH依赖性的(The trailing end point phenotype in antifungal susceptibility testing is PH dependent),抗微生物剂化学疗法(Antimicrob.Agents Chemother.),43:1383-1386(1999)。

[0132] 与在35℃下培育24小时之后的对照生长相比,抑制端点经读取为生长的50％降低,如通过光密度测定。SCY-078散剂是由北卡罗来纳州的阿维斯塔实验室(Avista,Laboratories,NC)制造。米卡芬净和氟康唑源自LGM制药公司(LGM Pharma)。

[0133] 结果

[0134] SCY-078抗光滑念珠菌的活性

[0135] 表1a至1c展示测试化合物对抗光滑念珠菌的MIC范围以及MIC_{50}和MIC_{90}。SCY-078在pH 7.0、pH 5.72和pH 4.5下抵抗光滑念珠菌分离株的MIC范围分别为0.5-1μg/mL、0.5μg/mL和0.031-0.063μg/mL。SCY-078在pH 7.0下的MIC_{50}和MIC_{90}为1μg/mL。SCY-078在pH 5.72下的MIC_{50}和MIC_{90}为0.5μg/mL。SCY-078在pH 4.5下的MIC_{50}和MIC_{90}为0.063μg/mL。这些结果展示pH 4.5下的MIC_{50}相比在pH 7.0下的MIC_{50}显著降低15/16,从而指示pH 4.5下的抵抗光滑念珠菌的抗真菌性能的显著增加。

[0136] SCY-078抗白色念珠菌的活性

[0137] 表2a至2c展示测试化合物对抗白色念珠菌的MIC范围以及MIC_{50}和MIC_{90}。SCY-078在pH 7.0、pH 5.72和pH 4.5下对抗白色念珠菌分离株的MIC范围分别为0.125-0.5μg/mL、0.125-0.25μg/mL和<0.016-0.031μg/mL。SCY-078在pH 7.0和pH 5.72下的MIC_{50}为0.25μg/mL,且MIC90分别为0.5和0.25μg/mL。SCY-078在pH 4.5下的MIC_{50}和MIC_{90}为<0.016μg/mL。这些结果展示pH 4.5下的MIC_{50}相比在pH 7.0下的MIC_{50}显著降低15/16,从而指示pH 4.5下的抵抗白色念珠菌的抗真菌性能的显著增加。

[0138] 就光滑念珠菌和白色念珠菌两者来说,相比中性pH条件(pH 7.0),将pH降低至4.5产生较低MIC值。此结果指示pH对SCY-078的抗真菌活性有影响。此趋势在48小时内持续。

[0139] 抗光滑念珠菌的米卡芬净

[0140] 米卡芬净在pH 7.0、pH 5.72和pH 4.5下对抗所测试光滑念珠菌分离株的MIC范围分别为0.25-0.5μg/mL、0.25μg/mL和0.25μg/mL。所有三种pH的光滑念珠菌的MIC50以及pH 5.72和pH 4.5的MIC90是相同的(0.25μg/mL),而pH 7.0下的米卡芬净的MIC_{90}为0.5μg/mL。

[0141] 抗白色念珠菌的米卡芬净

[0142] 米卡芬净在pH 7.0、pH 5.72和pH 4.5下对白色念珠菌株分离株的MIC范围分别为0.25μg/mL、0.063-1μg/mL和0.25-0.5μg/mL。米卡芬净对白色念珠菌的MIC50和MIC90针对各pH并无差异,且在不同pH条件(pH 7.0MIC_{50}和MIC_{90}=0.25μg/mL,pH5.72MIC_{50}和MIC_{90}=1μg/mL,pH 4.5MIC_{50}和MIC_{90}=0.5μg/mL)下并无显著差异。

[0143] 在三种不同pH的米卡芬净对于白色念珠菌或光滑念珠菌的最低抑制浓度(MIC)之间不存在显著差异。

[0144] 抗光滑念珠菌的氟康唑

[0145] 氟康唑在pH 7.0、pH 5.72和pH 4.5下对所测试光滑念珠菌分离株的MIC范围分别为0.5-2μg/mL、2-16μg/mL和1-16μg/mL。氟康唑在pH 7.0、5.72和4.5下的MIC_{50}分别为1μg/mL、8μg/mL和8μg/mL。氟康唑在pH 7.0、5.72和4.5下的MIC_{50}分别为2μg/mL、16μg/mL和16μg/mL。这些结果展示当pH 7下的氟康唑的活性与其在pH 4.5下的活性相比较时MIC_{50}的显著8倍增加,指示pH 4.5下的抵抗光滑念珠菌的抗真菌性能的显著降低。

[0146] 抗白色念珠菌的氟康唑

[0147] 氟康唑在pH 7.0、pH 5.72和pH 4.5下对所测试白色念珠菌分离株的MIC范围分别为<0.125-1μg/mL、<0.125-1μg/mL和0.25-8μg/mL。氟康唑在pH 7.0、pH 5.72和pH 4.5下的MIC_{50}和MIC_{90}分别为0.25μg/mL和0.25μg/mL、<0.125和0.25μg/mL,和0.25和1μg/mL。氟康唑对抗白色念珠菌的MIC倾向于随着pH降低而增加。然而,差异并不明显。

[0148] 表1a.SCY-078和对比物在pH 7.0下对光滑念珠菌分离株的MIC数据(以μg/ml为单位)。

[0149]

	SCY-078	米卡芬净	氟康唑
范围	0.5-1	0.25-0.5	0.5-2
MIC_{50}	1	0.25	1
MIC_{90}	1	0.5	2

[0150] 表1b.SCY-078和对比物在pH 5.72下对光滑念珠菌分离株的MIC数据(以μg/ml为单位)。

[0151]

	SCY-078	米卡芬净	氟康唑

范围	0.5	0.25	2-16
MIC_{50}	0.5	0.25	8
MIC_{90}	0.5	0.25	16

[0152] 表1c.SCY-078和对比物在pH 4.5下对光滑念珠菌分离株的MIC数据(以μg/ml为单位)。

[0153]

	SCY-078	米卡芬净	氟康唑
范围	0.031-0.063	0.25	1-16
MIC_{50}	0.063	0.25	8
MIC_{90}	0.063	0.25	16

[0154] 表2a.SCY-078和对比物在pH 7.0下对白色念珠菌分离株的MIC数据(以μg/ml为单位)。

[0155]

	SCY-078	米卡芬净	氟康唑
范围	0.125-0.5	0.25	<0.125-1
MIC_{50}	0.25	0.25	0.25
MIC_{90}	0.5	0.25	0.25

[0156] 表2b.SCY-078和对比物在pH 5.72下对白色念珠菌分离株的MIC数据(以μg/ml为单位)。

[0157]

	SCY-078	**米卡芬净**	**氟康唑**
范围	0.125 - 0.25	0.063 - 1	<0.125 - 1

[0158]

MIC_{50}	0.25	1	<0.125
MIC_{90}	0.25	1	0.25

[0159] 表2c.SCY-078和对比物在pH 4.5下对白色念珠菌分离株的MIC数据(以μg/ml为单位)。

[0160]

	SCY-078	米卡芬净	氟康唑
范围	<0.016-0.031	0.25-0.5	0.25-8
MIC_{50}	<0.016	0.5	0.25
MIC_{90}	<0.016	0.5	1

[0161] 表3a-d.念珠菌分离株的单独数据(所有单位为μg/mL)表3a.在24小时在所有pH下测试的SCY-078对光滑念珠菌分离株的MIC结果

[0162]

生物体	MRL	SCY-078					
		50%			100%		
	pH→	7.0	5.72	4.5	7.0	5.72	4.5
光滑念珠菌	32075	0.5	0.5	0.063	1	1	0.125
光滑念珠菌	32232	1	0.5	0.063	1	1	0.125
光滑念珠菌	32626	0.5	0.5	0.063	1	1	0.125
光滑念珠菌	32993	0.5	0.5	0.031	1	1	0.063
光滑念珠菌	33204	1	0.5	0.031	1	1	0.063
光滑念珠菌	33960	0.5	0.5	0.031	1	1	0.063
光滑念珠菌	33961	1	0.5	0.063	1	1	0.063
光滑念珠菌	34339	1	0.5	0.063	1	1	0.125
光滑念珠菌	34407	1	0.5	0.063	2	1	0.125
光滑念珠菌	34576	1	0.5	0.063	2	1	0.125
范围		0.5 - 1	0.5	0.031 - 0.063	1 - 2	1	0.063 - 0.125
MIC_{50}		1	0.5	0.063	1	1	0.125
MIC_{90}		1	0.5	0.063	2	1	0.125

[0163] 表3b.在24小时在所有pH下测试的对比物对光滑念珠菌分离株的MIC结果

[0164]

生物体	MRL	米卡芬净			氟康唑		
		50%			50%		
	pH→	7.0	5.72	4.5	7.0	5.72	4.5
光滑念珠菌	32075	0.25	0.25	0.25	2	8	8
光滑念珠菌	32232	0.5	0.25	0.25	2	8	8
光滑念珠菌	32626	0.5	0.25	0.25	1	8	8
光滑念珠菌	32993	0.25	0.25	0.25	2	16	16
光滑念珠菌	33204	0.25	0.25	0.25	2	8	8
光滑念珠菌	33960	0.5	0.25	0.25	1	16	16
光滑念珠菌	33961	0.25	0.25	0.25	1	2	1
光滑念珠菌	34339	0.25	0.25	0.25	0.5	2	8
光滑念珠菌	34407	0.25	0.25	0.25	1	8	8
光滑念珠菌	34576	0.25	0.25	0.25	1	8	16
范围		0.25 - 0.5	0.25	0.25	0.5 - 2	2 - 16	1 - 16
MIC_{50}		0.25	0.25	0.25	1	8	8
MIC_{90}		0.5	0.25	0.25	2	16	16

[0165]

[0166] 表3c.在24小时在所有pH下测试的SCY-078对白色念珠菌分离株的MIC结果

[0167]

生物体	MRL	SCY-078					
		50%			100%*		
	pH→	7.0	5.72	4.5	7.0	5.72	4.5
白色念珠菌	34366	0.5	0.25	0.031	0.5	0.5	0.031
白色念珠菌	34367	0.125	0.125	<0.016	0.5	0.5	0.031
白色念珠菌	34372	0.25	0.25	<0.016	0.25	0.25	<0.016
白色念珠菌	34373	0.25	0.25	<0.016	0.25	0.25	<0.016
白色念珠菌	34374	0.25	0.125	<0.016	0.25	0.25	<0.016
白色念珠菌	34385	0.25	0.25	<0.016	0.5	0.5	0.031
白色念珠菌	34389	0.125	0.25	<0.016	0.25	0.25	0.031
白色念珠菌	34399	0.25	0.25	<0.016	0.25	0.25	0.031
白色念珠菌	34408	0.5	0.25	<0.016	4	2	4
白色念珠菌	34449	0.25	0.25	<0.016	0.5	0.25	0.031
范围		0.125 - 0.5	0.125 - .25	<0.016 - 0.031	0.25 - 4	0.25 - 2	<0.016 - 4
MIC_{50}		0.25	0.25	<0.016	0.25	0.25	0.031
MIC_{90}		0.5	0.25	<0.016	0.5	0.5	0.031

[0168] 表3d.在24小时在所有pH下测试的对比物对白色念珠菌分离株的MIC结果

[0169]

生物体	MRL	米卡芬净			氟康唑		
		50%			50%		
	pH→	7.0	5.72	4.5	7.0	5.72	4.5
白色念珠菌	34366	0.25	0.5	0.5	<0.125	<0.125	0.25
白色念珠菌	34367	0.25	0.5	0.5	0.25	0.25	1
白色念珠菌	34372	0.25	1	0.5	<0.125	<0.125	0.25
白色念珠菌	34373	0.25	1	0.5	0.25	<0.125	0.5
白色念珠菌	34374	0.25	1	0.5	0.25	<0.125	0.25
白色念珠菌	34385	0.25	1	0.5	<0.125	<0.125	0.25
白色念珠菌	34389	0.25	1	0.5	<0.125	<0.125	0.5
白色念珠菌	34399	0.25	1	0.5	1	1	8
白色念珠菌	34408	0.25	0.063	0.25	0.25	0.25	0.25
白色念珠菌	34449	0.25	0.25	0.5	0.25	<0.125	0.5
范围		0.25	0.063 - 1	0.25 - 0.5	<0.125 - 1	<0.125 - 1	0.25 - 8
MIC_{50}		0.25	1	0.5	0.25	<0.125	0.25
MIC_{90}		0.25	1	0.5	0.25	0.25	1

[0170] 这些数据展示出,SCY-078对光滑念珠菌和白色念珠菌的MIC随着pH减少而减少。与先前报道一致,就米卡芬净来说,对比物的MIC值似乎不受pH影响,或就氟康唑来说,其似乎明显受pH影响,此情况展示出MIC值随着pH减少而增加,尤其对于光滑念珠菌如此。

[0171] 质控菌株(近平滑念珠菌ATCC 22019和克柔氏念珠菌ATCC 6258处于其针对氟康唑和米卡芬净的范围内。

[0172] 在此实验中测试的pH范围覆盖最常见临床条件,其中酸性pH与真菌感染相关。

[0173] 实例2

[0174] 在经口投与小鼠之后的SCY-078的阴道浓度

[0175] 此研究的目标为测定在向小鼠经口投与SCY-078之后SCY-078在阴道组织和分泌物中的暴露和此暴露与SCY-078于血浆中的浓度的关系,即念珠菌感染的经识别模型。

[0176] 方法

[0177] 通过口服管饲向雌性CD-1小鼠给予SCY-078(n=3/时间点/剂量组),共一剂、两剂或八剂,范围为10至80mg/kg,由QD(每天一次)和BID(每天两次)的剂量方案组成,含有和不

含如下起始剂量:

[0178] QD(第1天):10、20、40、80mg/kg

[0179] BID(第1天):10/5、20/10、40/20、80/40mg/kg

[0180] BID重复剂量(第1天至第4天):在第1天为10/5、20/10 40/20、80/40mg/kg;在第2天至第4天为5、20、20、40mg/kg BID

[0181] 在给药前且在向每组投与最后一剂后在给药后1、2、4、6、8、12、18和24小时采集血液、外阴阴道组织和阴道分泌物。接着将样本进行加工,通过蛋白沉淀提取并通过LC MS/MS针对SCY-078进行分析。

[0182] 结果

[0183] 在经口投与后,在阴道组织和阴道分泌物两者中相对于血浆浓度达成SCY-078的高浓度。

[0184] 在阴道组织中,SCY-078暴露大于剂量比例,其中各给药方案的AUC_{0-24}(在曲线下方的区域,自0至24小时量测)的范围分别为26.7至171、24.6至337和24.4至1798μg*hr/g。在重复剂量方案中,SCY-078于阴道组织中的聚集可能性随着剂量递增而增加,是因为最后一次给药后的阴道组织中的浓度与第一次给药后的阴道组织中的浓度的比率的范围为1至10.5倍。

[0185] 在阴道分泌物中,各给药方案的AUC_{0-24}的范围分别为1.32至12.3、1.55至17.8和4.32至120μg*hr/ml。在血浆中,各给药方案的AUC_{0-24}的范围分别为8.33至75.5、7.47至101和7.47至101μg*hr/ml。表4概述每剂量组的暴露(AUC_{0-24})。

[0186] 表4.

[0187]

剂量(mg/kg)	血浆(μg*hr/ml)	阴道分泌物(μg*hr/ml)	阴道组织(μg*hr/g)
QD			
10	8.33	1.32	26.7
20	19.7	1.87	53.6
40	42.3	4.41	187
80	75.5	12.3	171
BID			
10/5	7.47	1.55	24.6
20/10	16.6	4.21	72.9
40/20	46.5	10.6	204
80/40	101	17.8	337
BID重复剂量			
10/5	5.12	4.32	24.4
20/10	14.6	8.63	71.6
40/20	53.0	38.8	275
80/40	143	120	1798

[0188] 在经口投与给小鼠后,展现出阴道组织、阴道分泌物和血浆中的SCY-078暴露。在经口投与后在阴道组织中达成SCY-078的高浓度,且对于重复给药,展示出相对于血浆在阴道组织中聚集超过10倍的可能性。

[0189] 实例3

[0190] 中度和重度外阴阴道念珠菌病(VVC)的SCY-078 2期研究

[0191] 此研究为概念验证研究,其旨在于呈现出具有中度至重度VVC的个体中评估口服SCY-078(以磷酸盐的形式投与)的两种给药方案的安全性和功效。

[0192] 方法

[0193] 关键入选准则包括:

[0194] 1.患有中度至重度VVC的个体,其通过阳性氢氧化钾(KOH)测试自阴道分泌物样本确定

[0195] 2.在去年三次阴道炎发作,其经确定为由念珠菌属引起或对抗真菌疗法有反应

[0196] 个体按1:1:1比率随机分组为三个治疗组中的一个:口服SCY-078,起始剂量为1250mg SCY-078,随后750mg SCY-078QD,持续2天或持续4天,或口服氟康唑150mg,持续1天。

[0197] 在第24天(治愈测试随访)、第60天、在第90天和第120天(研究结束)评估个体。

[0198] 分析包括临床治愈(在基线下出现的所有征兆和症状有至少两点改善(例如自中度至不存在或自重度至轻度);在研究开始后,FDA提出,如果在基线下出现的所有征兆和症状不存在,则达成临床治愈)、真菌根除(基线酵母菌病原体的阴性培养物)和治疗治愈(临床治愈和真菌根除)。临床治愈已由FDA提出,作为用于评定在VVC中的功效的主要终点。

[0199] 九十六位个体在册(意向治疗(ITT)人群),且70位个体已经培养确证念珠菌属感染(符合方案(PP)人群)。

[0200] 表5概述以下结果。

[0201] 表5

[0202]

在第 24 天的功效评估(符合方案人群)					
N 比例%	**SCY-078 (3 天) (n= 24)**	**SCY-078 (5 天) (n= 26)**	**SCY-078 (经合并) (n= 50)**	**氟康唑 (n= 20)**	**% Δ SCY-078 (经合并)对 氟康唑**
临床治愈	19 *79.2%*	19 *73.1%*	38 *76%*	13 *65%*	**11%**
临床治愈(最新FDA 定义)	17 *70.8%*	18 *69.2%*	35 *70%*	11 *55%*	**15%**
在第 4 个月的功效评估					
复发需要抗真菌疗法	1 *4.2%*	1 *3.8%*	2 *4%*	3 *15%*	**-11%**
临床治愈	21 *87.5%*	23 *88.46%*	44 *88%*	13 *65%*	**23%**
“0”征兆和症状	19 *79.1%*	21 *80.7%*	40 *80%*	13 *65%*	**15%**

[0203] 在第24天和第4个月,SCY-078合并分组来说,真菌根除速率为70%和74%,以及氟康唑分组来说,为65%和60%。在治愈测试随访第24天,SCY-078合并分组和氟康唑分组来说,疗法治愈(经定义为临床治愈率和真菌根除两者)为56.3%。在任何处理中均不存在重度或严重不良事件。报道SCY-078治疗组中的GI不良事件(例如恶心、腹泻)的较高比例,所述事件在严重程度上为轻度至中度的和在性质上为暂时的。

[0204] 来自符合方案(PP)人群的结果与来自意向治疗(ITT)人群(接受至少一剂研究药剂的患者)的结果一致,如表6中所示。

[0205] 表6.意向治疗(ITT)人群

[0206]

	经合并 SCY-078 (n=64)	氟康唑 (n=32)
临床治愈*	78.1%	65.6%
真菌根除	70.3%	68.8%
疗法治愈	56.3%	56.3%

[0207] *在此分析中,临床治愈经定义为感染的征兆和症状的消退(在治愈测试随访时,在基线下评分为2或1的征兆和症状应为0且在基线下评分为3的征兆和症状应为0或1)。

[0208] 在此研究中观测到的高临床治愈率和复发率的降低提供SCY-078在VVC中的强效抗念珠菌效应的迹象。

[0209] 实例4

[0210] 进行实验以展现出在酸性条件下的SCY-078的经增强活性允许达成在VVC中的功效所需的剂量的减少。此为随机、双盲、双模拟、活性对照或安慰剂对照研究,以评估口服SCY-078在患有中度至重度VVC的18岁和18岁以上的成年女性个体的功效。考虑到对于在低pH条件下的SCY-078的经增强活性的出人意料的研究结果,所述研究评估低于在其它研究中经展示为引发反应的剂量的剂量。评估以下剂量方案:

[0211] ○治疗组1:仅在第1天,口服SCY-078 750mg QD

[0212] ○治疗组2:仅在第1天,口服SCY-078 300mg BID

[0213] ○治疗组3:仅在第1天,口服SCY-078 450mg BID

[0214] ○治疗组4:仅在第1天至第3天,口服SCY-078 150mg BID

[0215] ○治疗组5:仅在第1天至第3天,口服SCY-078 300mg BID

[0216] SCY-078是以合适的口服剂型经口投与,所述口服剂型含有50mg或100mg或150mg或200mg或250mg或300mg或500mg或750mg活性成份。合适的口服剂型包括(例如)片剂、胶囊、悬浮液、散剂、颗粒剂和其类似者。

[0217] 每治疗组有大约30位个体提供对各剂量方案的效应的尺度的指示。包括在其批准的剂量方案下接受口服氟康唑的对照分组。

[0218] 在第1天和第10天基线随访时评估此研究中的患者以评估功效。进行药代动力学评定以评估在各给药方案下在阴道组织和在血浆中达成的SCY-078暴露。

[0219] 要求此研究中的个体符合以下入选准则:

[0220] 1.个体为18岁或18岁以上的女性个体且健康状况良好。

[0221] 2.个体经诊断有症状性VVC,其符合以下准则:

[0222] a.中度至重度疾病,其经定义为最低复合外阴阴道征兆和症状,评分≥7,其中在基线处的VSS标度中评分为2(中度)或更大的至少2种征兆和症状。

[0223] b.在阴道样本中利用10%氢氧化钾(KOH)进行阳性显微镜检查,其显示酵母菌形式(菌丝/假菌丝)或出芽酵母菌,随后确证用于酵母菌的阳性培养物。

[0224] c.阴道pH≤4.5

[0225] 功效主要是通过在第10天具有临床治愈(征兆和症状的消退)以及真菌根除(阴性培养物)的个体的百分比来测定。使用如9.3版本或后来的版本的SAS®的标准统计软件来

分析数据。统计测试为双侧测试且以5％的显著性水平解释。不需要促进所述研究来进行形式化统计比较;相反,其提供SCY-078相对于例如实例3中所使用的剂量和给药方案的较低剂量或较短给药方案的功效的定向指示。提供对于所有连续变量的描述性统计(平均值、标准偏差、中值、最小值、最大值等);针对发病和类别变量将频率和百分比制表。通过治疗组呈现所有分析。

[0226] 实例5

[0227] 进行实验以展现出在酸性条件下的SCY-078的经增强活性允许在利用SCY-078的局部用调配物对VVC进行治疗的过程中的功效改善。在低pH下的SCY-078的经增强活性便于开发局部用调配物,其涂覆于阴道腔中并通过易于达成高于治疗或预防导致感染的酵母菌所需的MIC的局部浓度而产生经改善功效。合适的局部用调配物的实例包括乳膏、软膏、凝胶、栓剂、阴道片剂或发泡体等。

[0228] 所述研究为随机、双盲、活性对照或安慰剂对照研究,以评估SCY-078的局部用调配物在患有中度至重度VVC的18岁和18岁以上的成年女性个体的功效。此研究包括SCY-078和安慰剂或活性对比物(如局部用耐丝菌素或局部用克霉唑或局部用咪康唑)的2种至5种不同给药方案。

[0229] SCY-078是以合适的调配物经局部投与,所述调配物含有5mg或10mg或20mg或25mg或50mg或75mg或100mg或150mg活性成份。活性对比物是以经批准用于此预期用途的剂量投与。

[0230] 每治疗组有大约30位个体提供对各剂量方案的效应的尺度的指示。

[0231] 在第1天和第10天基线随访时评估此研究中的患者以评估功效。

[0232] 要求此研究中的个体符合以下入选准则:

[0233] 1.个体为18岁或18岁以上的女性个体且健康状况良好。

[0234] 2.个体经诊断有症状性VVC,其符合以下准则:

[0235] a.在阴道样本中利用10％氢氧化钾(KOH)进行阳性显微镜检查,其显示酵母菌形式(菌丝/假菌丝)或出芽酵母菌,随后确证用于酵母菌的阳性培养物。

[0236] b.阴道pH≤4.5

[0237] 功效主要是通过在第10天具有临床治愈(征兆和症状的消退)以及真菌根除(阴性培养物)的个体的百分比来测定。使用如9.3版本或后来的版本的SAS®的标准统计软件来分析数据。统计测试为双侧测试且以5％的显著性水平解释。不需要促进所述研究来进行形式化统计比较;相反,其提供SCY-078的不同剂量或不同给药方案的功效的定向指示。提供对于所有连续变量的描述性统计(平均值、标准偏差、中值、最小值、最大值等);针对发病和类别变量将频率和百分比制表。通过治疗组呈现所有分析。

[0238] 实例6

[0239] 进行实验以展现出在酸性条件下的SCY-078的经增强活性允许在预防患有复发性VVC(rVVC)的患者的VVC发作中的功效。当前不存在经批准用于预防患有rVVC的患者的VVC的疗法,且在阴道环境中具有经增强活性的抗真菌剂将有可能通过允许更有效杀灭导致感染的酵母菌和阻止再生来有效预防此疾病的反复发作。

[0240] 此实验为随机、双盲、安慰剂对照研究,用以评估SCY-078的口服调配物在患有中度至重度VVC的18岁和18岁以上的成年女性个体中的功效。此研究包含SCY-078的1至4种不

同给药方案。所测试的给药方案包括(比如)每月一次投与1至3剂口服SCY-078,持续3至6个月,或一周一次,持续3至6个月。

[0241] SCY-078是以片剂的形式经口投与,所述片剂含有50mg或100mg或150mg或200mg或250mg或300mg或500mg或750mg活性成份。

[0242] 要求此研究中的个体符合以下入选准则:

[0243] 1.个体为18岁或18岁以上的女性个体且健康状况良好。

[0244] 2.个体经诊断有症状性复发VVC(经定义为在去年至少发作3次),其符合以下准则:

[0245] a.在阴道样本中利用10%氢氧化钾(KOH)进行阳性显微镜检查,其显示酵母菌形式(菌丝/假菌丝)或出芽酵母菌,随后确证用于酵母菌的阳性培养物。

[0246] b.阴道pH≤4.5

[0247] 功效主要是通过在观察期间无复发的个体的百分比测定。观察期为6或9或12个月。

[0248] 实例7

[0249] 用以比较口服SCY-078与口服氟康唑在患有急性VVC的个体中的安全性和功效的2期、多中心、随机、双盲、双模拟、活性对照研究

[0250] 进行2期研究以评估口服SCY-078(以柠檬酸盐的形式投与)的五种给药方案相较于口服氟康唑在患有中度至重度急性VVC(经定义为征兆和症状(S&S)评分为7或更大)的成年女性患者中的安全性、功效、耐受性和药代动力学。将总共186位意向治疗(ITT)患者随机分成如下六个不同治疗分组:口服SCY-078的五种不同给药方案和一个口服氟康唑治疗分组。经修改意向治疗(mITT)人群用于功效分析且包括在基在线患有经培养确证的念珠菌属阴道感染(对阴道分泌物的阳性显微镜检查,其展示酵母菌,阴道pH≤4.5)的153个患者。所测试SCY-078的剂量在600mg至1800mg的范围内,其为在处理持续时间内投与的总剂量,且治疗的持续时间为1或3天:

[0251] 表7

[0252]

总剂量(mg)	给药方案	患者数目,ITT/mITT
600mg SCY-078	300mg BID,持续1天	30/27
750mg SCY-078	750mg QD,持续1天	32/26
900mg SCY-078	450mg BID,持续1天	28/21
900mg SCY-078	150mg BID,持续3天	32/29
1800mg SCY-078	300mg BID,持续3天	32/26
150mg氟康唑	150mg QD,持续1天	32/24

[0253] 主要功效终点为临床治愈,其根据当前FDA导引而定义为在第10天治愈测试随访时所有征兆和症状的完全消退(评分=0)而不需要另外的抗真菌疗法。次要终点包括真菌根除(阴性培养物)且复合终点包括临床治愈和真菌根除两者。还基于通过达成0或1的S&S评分或平均复合S&S评分自基线的绝对变化(减小)达成其征兆和症状的显著改善的患者的百分比来评估反应。S&S评分是基于患者报道的症状(灼烧、发痒和刺激)和研究者评定的征兆(肿胀、发红和表皮脱落)。各征兆和症状可为不存在的、轻度、中度或重度的,其对应评分为0至3;总复合标度为0至18个点。通过评定接受急救抗真菌疗法的患者的数目来进一步评

估反应。在第10天治愈测试随访时并且也在第25天跟踪随访时评定患者。所述研究并未设计成达成在经评估终点中的任一个的统计学上显著差异。

[0254] 所测试的SCY-078的所有给药方案达成有意义的临床治愈和真菌根除率。详细地说,鉴于1天的BID时程(每日两次投与300mg),投与总剂量为600mg的SCY-078提供最佳临床和真菌活性和有利的耐受性。利用此1天的300mg BID给药方案的经估计暴露为在约3至约8 μM*hr范围内的AUC_{0-24}和在约200至约500nM范围内的C_{max}。

[0255] 在第10天治愈测试随访时,接受SCY-078的1天的300mg BID给药方案(600mg总剂量)的患者展示出与个体在参考氟康唑分组中的反应率一致的临床和真菌反应率。具体来说,报道600mg SCY-078剂量分组中的27个患者中14个患者的临床治愈(52%),和氟康唑分组中的24个患者中14个患者的临床治愈(58%)。表现出0或1的S&S评分的患者的百分比也是相当的,其中70%和71%患者分别报道在600mg SCY-078剂量分组和氟康唑分组中的此改善。在此时间点的平均S&S评分在SCY-078 600mg剂量分组中为1.0,与在氟康唑分组中为1.8相对。在此时间点的真菌根除对于两个分组为63%。

[0256] 在第25天跟踪随访时,600mg SCY-078剂量分组展示出在与氟康唑分组相比较时趋向经改善临床和真菌结果。如果患者在治愈测试随访或稍迟时仍具有VVC的征兆和症状,则可开出急救抗真菌药的处方。经氟康唑(29%)治疗的24个患者中的7者接受急救抗真菌药,而经600mg SCY-078(4%)治疗的27个患者中的仅一个接受急救抗真菌药。此外,在跟踪随访时具有临床治愈(征兆和症状的完全消退)的患者的百分比就SCY-078600mg剂量分组来说为70%,与氟康唑分组来说为50%相对。利用0或1S&S评分分析观察类似差异,其中接受600mg SCY-078的81%的患者达成此改善,与氟康唑分组中58%的患者相对。此外,在第25天,平均S&S评分在600mg SCY-078剂量分组为0.4,与氟康唑分组中为2.6相对,且对于此终点,两种治疗导致统计学上显著的差异(p=0.1)。此外,在第25天,与氟康唑分组中38%的患者相比,在SCY-078 600mg剂量分组中的48%的患者中达成真菌根除。

[0257] 口服SCY-078 600mg剂量大体上耐受良好,其中自限(大体上为一天的持续时间)的轻度至重度肠胃不良事件是最常报道的。

[0258] 虽然已参考本发明的优选实施例具体地展示和描述本发明,但所属领域的技术人员应根据本发明理解,可在不脱离所附权利要求书所涵盖的本发明的精神和范围的情况下于其中进行形式和细节上的各种改变。