



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103282370 A

(43) 申请公布日 2013. 09. 04

(21) 申请号 201180064036. 0

(22) 申请日 2011. 11. 14

(30) 优先权数据

61/414, 762 2010. 11. 17 US

61/505, 371 2011. 07. 07 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2013. 07. 03

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2011/060513 2011. 11. 14

(87) PCT申请的公布数据

W02012/067978 EN 2012. 05. 24

(71) 申请人 尔察祯有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 亚当·亚伦·罗德伯鲁姆

保拉·朵兹欧

蒂莫西·罗伯特·凯恩

詹姆士·布拉德利·阿根

马丁·舍灵汉姆·里恩塞尔

达林·詹姆士·希尔德布兰德

弥迦·詹姆士·格列德特

(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理
有限责任公司 11204

代理人 王达佐 阴亮

(51) Int. Cl.

C07H 15/232 (2006. 01)

A61K 31/7036 (2006. 01)

A61P 31/04 (2006. 01)

权利要求书4页 说明书29页

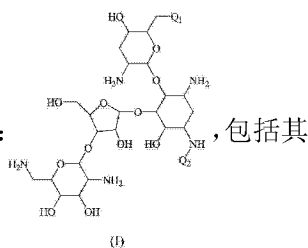
(54) 发明名称

抗菌氨基糖苷类类似物

(57) 摘要

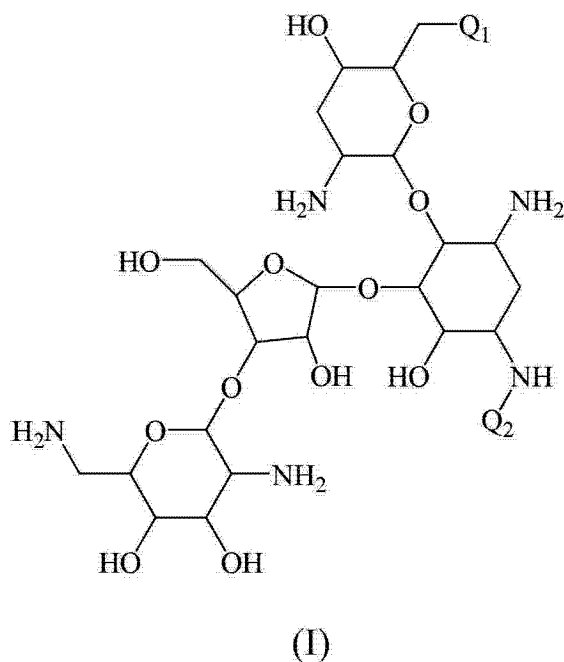
本发明公开了具有抗菌活性的化合物。该化

合物具有下列结构 (I) :



立体异构体、前药和药物可接受的盐, 其中 Q_1 和 Q_2 如本文中所定义的。还公开了与这些化合物的制备和应用相关的方法以及包含这些化合物的药物组合物。

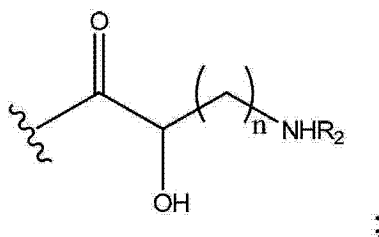
1. 具有下列结构 (I) 的化合物或者其立体异构体、前药或药物可接受的盐：



其中：

Q_1 是 $-NHR_1$ ；

Q_2 是



R_1 是被至少一个羟基取代的 C_2-C_6 烷基；

R_2 是氢或者任选地被一个或多个卤素、羟基或氨基取代的 C_1-C_6 烷基；以及

n 是 1 至 4 的整数。

2. 如权利要求 1 所述的化合物，其中 R_1 是被一个羟基取代的 C_2-C_6 烷基。

3. 如权利要求 2 所述的化合物，其中 R_1 是 $-(CH_2)_mOH$ ，其中 m 为 2 至 6 的整数。

4. 如权利要求 3 所述的化合物，其中 R_1 是 $-(CH_2)_2OH$ 或 $-(CH_2)_3OH$ 。

5. 如权利要求 4 所述的化合物，其中 R_1 是 $-(CH_2)_2OH$ 。

6. 如权利要求 2 所述的化合物，其中 R_1 是 $-(CH_2)_pCH(CH_3)OH$ ，其中 p 是 1 至 4 的整数。

7. 如权利要求 6 所述的化合物，其中 R_1 是 $-CH_2CH(CH_3)OH$ 或 $-(CH_2)_2CH(CH_3)OH$ 。

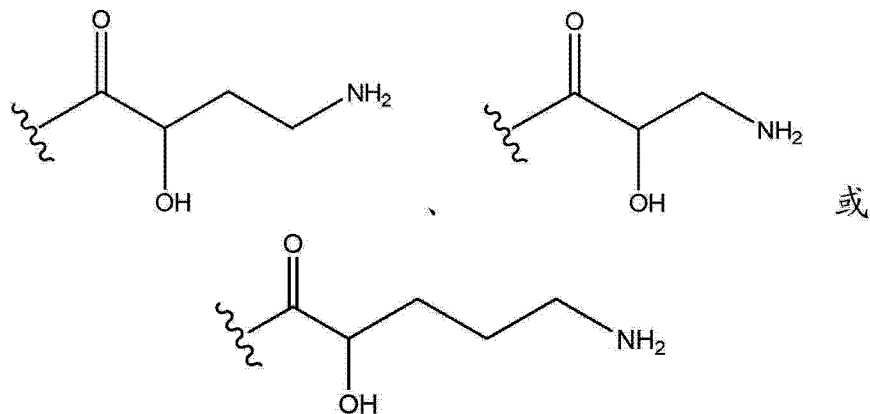
8. 如权利要求 1 所述的化合物，其中 R_1 是被两个羟基取代的 C_2-C_6 烷基。

9. 如权利要求 8 所述的化合物，其中 R_1 是 $-CH_2CH(OH)(CH_2)_qOH$ ，其中 q 是 1 至 4 的整数。

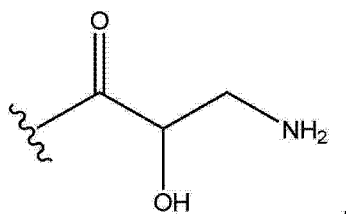
10. 如权利要求 9 所述的化合物，其中 R_1 是 $-CH_2CH(OH)CH_2OH$ 或 $-CH_2CH(OH)(CH_2)_2OH$ 。

11. 如权利要求 8 所述的化合物，其中 R_1 是 $-(CH_2)_rCH(CH_2OH)_2$ ，其中 r 是 0 或者是 1 至 3 的整数。

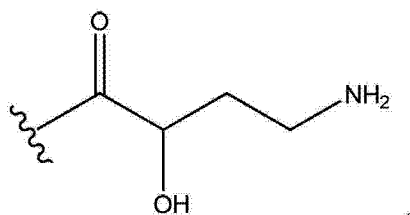
12. 如权利要求 11 所述的化合物, 其中 R_1 是 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ 。
13. 如权利要求 1 至 12 中任一权利要求所述的化合物, 其中 R_2 是氢。
14. 如权利要求 13 所述的化合物, 其中 Q_2 是:



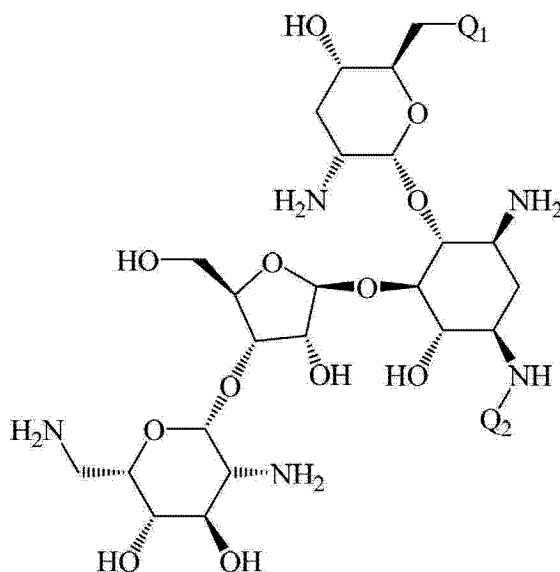
15. 如权利要求 14 所述的化合物, 其中 Q_2 是:



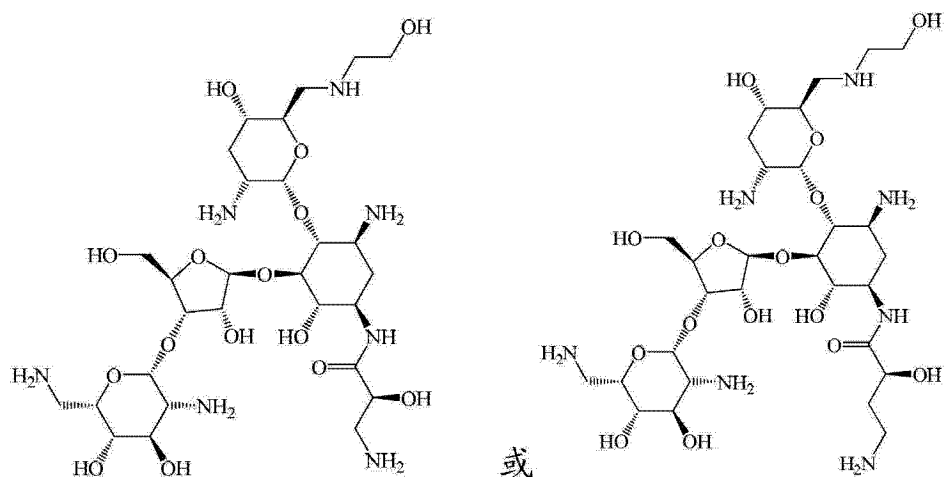
16. 如权利要求 14 所述的化合物, 其中 Q_2 是:



17. 具有下列构型的如权利要求 1 至 16 中任一权利要求所述的化合物:

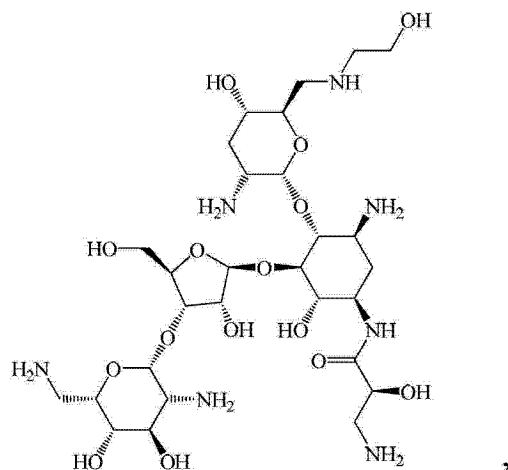


18. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中所述化合物是:



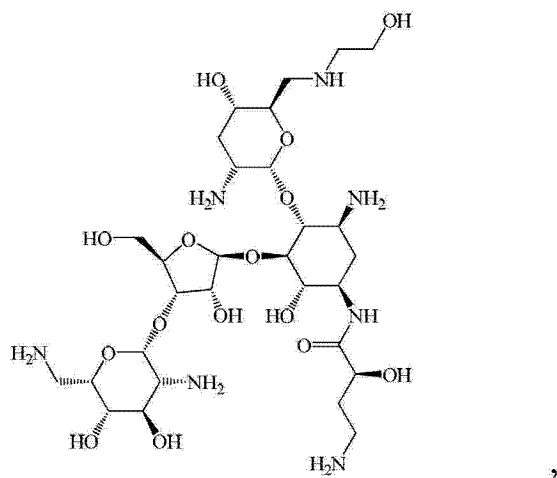
或者其药物可接受的盐。

19. 如权利要求 18 所述的化合物,其中所述化合物是:



或者其药物可接受的盐。

20. 如权利要求 18 所述的化合物,其中所述化合物是:



或者其药物可接受的盐。

21. 药物组合物,包含如权利要求 1 至 20 中任一权利要求所述的化合物或者其立体异构体、前药或药物可接受的盐以及药物可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

22. 治疗哺乳动物细菌感染的方法,包括对此需要的哺乳动物给予有效量的如权利要求 1-20 中任一权利要求所述的化合物。

23. 如权利要求 22 所述的方法,其中所述细菌感染是由鲍氏不动杆菌细菌引起的。

24. 如权利要求 22 所述的方法,其中所述细菌感染是由铜绿假单胞菌细菌引起的。

25. 治疗哺乳动物细菌感染的方法,包括对此需要的哺乳动物给予有效量的如权利要求 21 所述的药物组合物。

26. 如权利要求 25 所述的方法,其中所述细菌感染是由鲍氏不动杆菌细菌引起的。

27. 如权利要求 25 所述的方法,其中所述细菌感染是由铜绿假单胞菌细菌引起的。

抗菌氨基糖苷类类似物

[0001] 相关申请的引用

[0002] 本申请根据 35U.S.C. § 119(e) 要求于 2010 年 11 月 17 日提交的申请号为 61/414,762 的美国临时专利申请以及于 2011 年 7 月 7 日提交的申请号为 61/505,371 的美国临时专利申请的权益。前述申请通过引用整体合并到本申请中。

[0003] 政府利益声明

[0004] 本发明是根据由国立卫生研究院 (National Institutes of Health) 授予的编号为 HHSN272200800043C 的合同在政府支持下完成的。政府享有本发明的有某些权利。

[0005] 背景

技术领域

[0006] 本申请涉及新型氨基糖苷类化合物及其制备方法以及所述氨基糖苷类化合物作为治疗剂或预防剂应用的方法。

[0007] 相关领域的描述

[0008] 现代药物开发中特别关注于开发通过与 RNA 结合起作用的新型低分子量药物。RNA 作为 DNA 和蛋白之间的信使,被认为是无显著结构复杂性的完全柔性分子。新近研究已揭示 RNA 结构中令人惊讶的复杂性。RNA 具有与蛋白相当的结构复杂性,而非类似 DNA 的简单基序。基因组测序揭示蛋白的序列以及编码这些序列的 mRNA。自从使用 RNA 模板合成蛋白以来,可以通过首先干扰 mRNA 的翻译来阻止这些蛋白的生产,从而抑制这些蛋白。因为蛋白和 RNA 都是潜在的药物靶向位点,由基因组测序工作揭示的靶点的数量有效地增加了一倍。这些观察结构开启了用小分子靶向 RNA 的制药工业的机遇的新世界。

[0009] 传统药物开发集中于作为干预靶点的蛋白。蛋白极难分离并纯化成用于药物筛选试验中的适当的形式。许多蛋白需要翻译后修饰,而翻译后修饰仅在特定条件下在特定细胞类型中发生。蛋白折叠成具有疏水核而在表面上具有亲水和带电基团的球状结构域。多个亚基常常形成复合物,其可能是有效的药物筛选所需要的。膜蛋白通常需要嵌入膜中以保持它们适当的形状。可以用于药物筛选的蛋白的最小实用单位是球状结构域。去除单个 α 螺旋或 β 折叠的转角以及将其用于药物筛选的想法是不实际的,因为只有完整的蛋白可以具有用于药物结合的适当的三维形状。用于筛选的生物活性蛋白的制备是传统高通量筛选中的主要限制因素。很多时候,高通量筛选工作中的限制试剂是蛋白的生物活性形式,其可能也是相当昂贵的。

[0010] 为了筛选以发现结合 RNA 靶点的化合物,用于蛋白的传统方法可能被新方法取代。所有的 RNA 在它们的溶解性、合成便易性或分析中的应用方面基本上是相同的。RNA 的物理性质独立于它们编码的蛋白。RNA 可以很容易地通过化学合成或酶合成进行大量制备并且在体内不被大量修改。关于 RNA,用于药物结合的最小实用单位是功能性亚域。RNA 中的功能性亚域是片段,其在从较大的 RNA 除去和进行分离研究时保持其生物相关形状和蛋白-结合或 RNA-结合性质。RNA 功能性亚域的尺寸和组成使其更容易进行酶合成或化学合成。结构生物学界已在通过诸如 NMR 光谱的技术鉴定功能性 RNA 亚域以便促进结构研究的

方面累积了重要经验。例如,16S rRNA 的解码区域(A-位点)的小类似物已被鉴定为仅含有必需区域,并且已表明以与完整核糖体相同的方式结合抗生素。

[0011] RNA 上的结合位点具有亲水性并且与蛋白相比相对开放。基于形状的小分子识别的潜力通过 RNA 的变形性增强。分子与特异性 RNA 靶点的结合可以通过相对刚性的支架的球状构象和带电荷基团、芳族基团和氢键结合基团的分布来确定。正确放置的正电荷被认为是重要的,因为远程静电相互作用可以用于引导分子以适当的晶向进入结合袋中。在露出核碱基的结构中,与芳族官能团的堆积作用可以有助于结合作用。RNA 的大沟提供用于与配体进行特异性氢键结合的许多位点。这些包括腺苷和鸟苷的芳族 N7 氮原子、尿苷和鸟苷的 O4 和 O6 氧原子以及腺苷和胞苷的胺。RNA 的结构和顺序的多样性表明可以在创建对其靶点具有高亲和力和特异性的配体。

[0012] 尽管目前对 RNA 结构和折叠以及通过其它配体识别 RNA 的模式的理解远不是全面性的,但在过去十年中已取得了显著的进步(参见,例如,Chow, C. S. ;Bogdan, F. M. , Chem. Rev. ,1997,97,1489 和 Wallis, M. G. ;Schroeder, R. , Prog. Biophys. Molec. Biol. 1997,67, 141)。尽管 RNA 在细菌的复制方面起到核心作用,但是以这些病原体的这些关键性 RNA 位点为靶向的药物仍是稀缺的。日益增加的细菌对抗生素的耐药性的问题使寻找新型 RNA 结合剂变得至关重要。

[0013] 某些小分子可以结合并阻断 RNA 的基本功能。这样的小分子实例包括氨基糖苷类抗生素和药物,诸如与细菌 rRNA 结合并释放肽基-tRNA 和 mRNA 的红霉素。早就知道氨基糖苷类抗生素结合 RNA。氨基糖苷类抗生素通过与细菌核糖体中的特异性靶位点结合而发挥它们的抗菌作用。对于结构上相关的抗生素新霉素、核糖霉素、新霉素 B 和巴龙霉素,结合位点已被定位于原核 16S 核糖体解码区域 RNA 的 A-位点(参见 Moazed, D. ;Noller, H. F. , Nature, 1987,327,389)。氨基糖苷类与这个 RNA 靶点的结合干扰 mRNA 翻译的保真度并导致密码错编和截短,最终导致细菌细胞死亡(参见 Alper, P. B. ;Hendrix, M. ;Sears, P. ; Wong, C. , J. Am. Chem. Soc. , 1998, 120, 1965)。

[0014] 本领域中需要新的具有广谱抗菌活性的化学实体。也许在发现 RNA 结合抗菌药物方面最大的挑战是鉴定对细菌常见的关键结构,该结构通过小分子药物结合能够使细菌失活。小分子靶向 RNA 方面的挑战是开发识别 RNA 的特定形状的化学策略。目前有三组数据就如何这样做给出提示:与 RAN 相互作用的天然蛋白、结合 RNA 的天然产物抗生素以及结合蛋白和其它分子的人造 RNA(适配子)。然而,每组数据就这个问题提供了不同的见解。

[0015] 从天然来源获得的几类药物已表明通过与 RNA 或 RNA/蛋白复合物结合起作用。这些包括三类不同结构的抗生素:硫链丝菌素、氨基糖苷类抗生素和大环内酯类抗生素。这些实例就如何选择小分子和靶点提供强有力的线索。自然界已选择核糖体中的 RNA 靶点,核糖体是细菌中最古老和最保守的靶点之一。因为期望抗菌药物是有效的并具有广谱活性,对所有细菌生命都很重要的这些古老的进程代表着有吸引力的靶点。人们越接近古老的保守功能,就越有可能发现广泛保守的 RNA 形状。考虑人体中的等效结构的形状也是很重要的,因为细菌在进化的同时不可能考虑到它们的 RNA 的治疗指数。

[0016] 存在大量的天然抗生素,这些包括诸如黄色霉素、新霉素、巴龙霉素、硫链丝菌素的氨基糖苷类以及许多其它抗生素。它们是结合小核糖体亚基的 RNA 的非常有效的杀菌化合物。通过以导致基因编码误读的模式与细菌 RNA 结合来调节杀菌作用。在翻译内在膜蛋

白期间误读编码被认为会产生损害细菌膜的屏障性质的异常蛋白。

[0017] 抗生素是由各种微生物（细菌、真菌、放线菌）产生的化学物质，其抑制其它微生物的生长并可以最终破坏它们。然而，术语抗生素的习惯用法通常延伸到包括不是微生物产物的合成抗菌剂，诸如磺胺类和喹啉类。已被鉴定的抗生素的数量现已扩展至数百种，并且其中许多种已被开发至具有治疗传染病价值的阶段。抗生素在物理性质、化学性质和药理性质、抗菌谱和作用机理方面具有明显的差别。在近年来，细菌、真菌和病毒复制的分子机理方面的知识已大大促进了能够干扰这些微生物的生命周期的化合物的合理开发。

[0018] 目前所有住院患者中的至少 30% 接受一个或多个疗程的抗生素治疗，并且成千上万的有可能致死的感染已被治愈。同时，在执业医师可用的抗生素中，这些药物制剂已变成最被滥用的抗生素。广泛使用抗微生物剂的一个结果是出现耐抗生素的病原体，这反过来促使对新药物的需求在不断的增加。这些制剂中的许多种还显著促使医疗护理的费用升高。

[0019] 当首先测试新制剂的抗微生物活性时，通常定义敏感性和耐药性的模式。可惜的是，这种活性谱随后可能面临很大程度的挑战，因为微生物逐步形成上面所述的独创性修改的排列，这容许它们在存在抗生素的情况下存活。耐药性的机理在不同的微生物和不同的药物之间各不相同。

[0020] 对抗生素的耐药性的出现通常涉及可代代相传的稳定的遗传变化。导致细菌遗传组成的改变的任何机理可能发挥作用。虽然，突变是常见的原因，通过将遗传物质经过转导、转化或结合从一种细菌转移到另一种细菌来获知对抗微生物剂的耐药性。

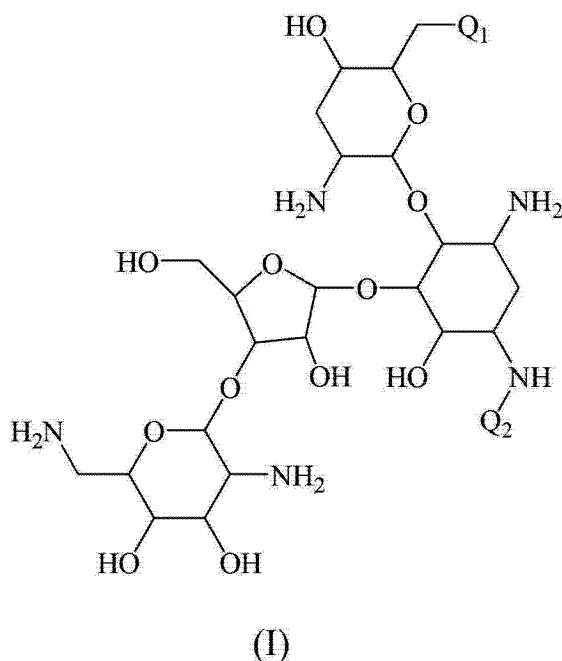
[0021] 鉴于前述理由，虽然在本领域种已取得进步，但仍需要具有抗菌活性的新化学实体。而且，为了加速药物开发进程，需要用于合成氨基糖苷类抗生素的新方法来提供可能是用于治疗细菌感染的新药物的大量化合物。本发明满足这些需求并提供更多的相关优势。

发明内容

[0022] 简言之，本发明涉及具有抗菌活性的新型氨基糖苷类化合物，包括其立体异构体、前药和药物可接受的盐，以及涉及这些化合物在治疗细菌感染方面的用途。

[0023] 在一个实施方案中，提供具有下列结构 (I) 的化合物或者其立体异构体、前药或药物可接受的盐：

[0024]

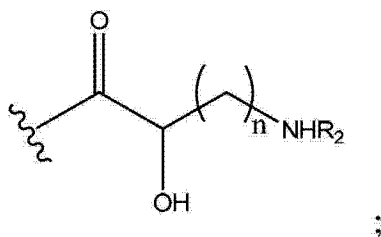


[0025] 其中：

[0026] Q_1 是 $-NHR_1$ ；

[0027] Q_2 是

[0028]



[0029] R_1 是被至少一个羟基取代的 C_2-C_6 烷基；

[0030] R_2 是氢或者任选地被一个或多个卤素、羟基或氨基取代的 C_1-C_6 烷基；以及

[0031] n 是 1 至 4 的整数。

[0032] 在另一个实施方案中，提供了包含具有结构 (I) 的化合物或者其立体异构体、前药或药物可接受的盐以及药物可接受的载体、稀释剂或赋形剂的药物组合物。

[0033] 在另一个实施方案中，提供了在治疗中使用具有结构 (I) 的化合物的方法。具体地说，本发明提供了治疗哺乳动物细菌感染的方法，该方法包括对此需要的哺乳动物给予有效量的具有结构 (I) 的化合物或者其立体异构体、前药或药物可接受的盐。此外，本发明提供了治疗哺乳动物细菌感染的方法，该方法包括对此需要的哺乳动物给予有效量的包含具有结构 (I) 的化合物或者其立体异构体、前药或药物可接受的盐以及药物可接受的载体、稀释剂或赋形剂的药物组合物。在前述的一个更具体的实施方案中，细菌感染是由鲍氏不动杆菌细菌 (*Acinetobacter baumannii*) 引起的。在前述的另一个更具体的实施方案中，细菌感染是由铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 细菌引起的。

[0034] 当参考以下详细的描述时，本发明的这些方面以及其它方面将是明显的。

具体实施方式

[0035] 在以下描述中,为了透彻地理解本发明的各个实施方案而阐述了某些具体细节。然而,本领域技术人员应理解本发明在无这些细节的情况下也可以实践。

[0036] 除非上下文另有要求,在本专利说明书和权利要求全文中,术语“包含”及其变体,诸如第三人称单数形式的“包含”和动名词形式的“包含”应被解释为开放式的包括含义,即解释为“包括但不限于”。

[0037] 在本专利说明书全文中提及的“一个实施方案”表示关于该实施方案描述的具体部件、结构或特征包括在本发明的至少一个实施方案中。因此,在本专利说明书全文中各处出现的短语“在一个实施方案中”不一定全都是指同一个实施方案。而且,在一个或多个实施方案中可以以任何适合的方式组合这些特定的部件、结构或特征。

[0038] “氨基”是指 -NH_2 基团。

[0039] “羟基”或“羟基”是指 -OH 基团。

[0040] “烃基”是指仅由碳原子和氢原子组成的直链或直链碳氢链基团,其可以是饱和的或不饱和的(即包含一个或多个双键和/或三键),具有一个至十二个碳原子($\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烃基),优选具有一个至八个碳原子($\text{C}_1\text{-C}_8$ 烃基)或一个至六个碳原子($\text{C}_1\text{-C}_6$ 烃基),并且其通过单键与分子的其余部分连接,例如,甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(叔丁基)、3-甲基己基、2-甲基己基、乙烯基、丙-1-烯基、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基、乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。除非在本专利说明书中另有明确声明,烃基基团可以被任选地取代的。

[0041] “卤代”或“卤素”是指溴、氯、氟或碘。

[0042] 本文所用的术语“取代的”表示其中至少一个氢原子被连接非氢原子的键取代的烃基基团,非氢原子诸如但不限于:诸如 F、Cl、Br 和 I 的卤素原子;羟基基团中的氧原子和氨基基团中的氮原子。

[0043] 本文所用的术语“保护基团”是指本领域中已知在合成步骤期间用于保护反应基团(包括但不限于羟基和氨基基团)不发生不期望反应的不稳定的化学部分(moiety)。由保护基团保护的羟基和氨基基团在本文中分别被称为“受保护的羟基基团”和“受保护的氨基基团”。通常选择性地和/或正交地(orthogonally)使用保护基团在其它反应位点反应期间保护位点,然后可以在进行或者可用于进一步的反应时将保护基团去除以留下未受保护的基团。本领域中已知的保护基团大体上记载在 Greene 和 Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis(有机合成中的保护基团),第3版,John Wiley&Sons, New York(1999)中。基团可以被选择性地引入到本发明的氨基糖苷类中作为前体。例如,氨基基团可以被放置到本发明的化合物中作为叠氮基团,其可以在合成中期望的时间点被化学转换成氨基基团。通常,作为前体被保护或存在的基团对改变母分子的其它区域从而在适当的时间转化成它们的最终基团的反应是惰性的。更多的代表性保护基团或前体基团在 Agrawal 等人, Protocols for Oligonucleotide Conjugates(用于寡核苷酸缀合物的试验方案), Eds, Humana Press(胡玛纳出版社); New Jersey, 1994; Vol. 26pp. 1-72 中论述。“羟基保护基团”的实例包括但不限于叔丁基、叔丁氧基甲基、甲氧基甲基、四氢吡喃基、1-乙氧基乙基、1-(2-氯乙氧基)乙基、2-三甲基甲硅烷基乙基、对氯苄基、2,4-二硝基苄基、苄基、2,6-二氯苄基、二苯基甲基、对硝基苄基、三苯基甲基、三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、叔丁基

二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基 (TBDPS)、三苯基甲硅烷基、苯甲酰基甲酸酯、乙酸酯、氯乙酸酯、三氯乙酸酯、三氟乙酸酯、三甲基乙酸酯 (pivaloate)、苯甲酸酯、对苯基苯甲酸酯、9- 芴甲基碳酸酯、甲磺酸酯和甲苯磺酸酯。“氨基保护基团”的实例包括但不限于：氨基甲酸酯保护基团，诸如 2- 三甲基甲硅烷基乙氧基羰基 (Teoc)、1- 甲基-1-(4- 二苯基基)- 乙氧基羰基 (Bpoc)、叔丁氧基羰基 (BOC)、烯丙氧基羰基 (Alloc)、9- 芴甲基氧基羰基 (Fmoc) 和苄氧基羰基 (Cbz)；酰胺保护基团，诸如甲酰基、乙酰基、三卤代乙酰基、苯甲酰基和硝基苯基乙酰基；磺酰胺保护基团，诸如 2- 硝基苯磺酰基；以及亚胺和环状酰亚胺保护基团，诸如苯二甲酰亚氨基和二硫杂丁二酰基。

[0044] “前药”表示可以在生理条件下或者通过溶剂分解转化成本发明的生物活性化合物的化合物。因而，术语“前药”是指本发明的化合物的药物可接受的代谢前体。前药在被给药至有此需要的对象时可以是无活性的，但在体内转化成本发明的活性化合物。前药通常在体内快速转换以得到本发明的母体化合物，例如通过在血液中水解。前药化合物通常在哺乳类生物体中具有溶解性、组织相容性或延迟释放方面的优点（参见，Bundgard, H., Design of Prodrugs(前药设计)(1985), pp. 7-9, 21-24(Elsevier, Amsterdam)）。在 Higuchi, T. 等人, A. C. S. Symposium Series, Vol. 14 中以及在 Bioreversible Carriers in Drug Design(药物设计中的生物可逆性载体), Ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press(美国制药协会和培格曼出版社), 1987 中给出关于前药的讨论。

[0045] 术语“前药”还表示包括任何共价结合的载体，当这样的前药被给予至哺乳类对象时其在体内释放出本发明的活性化合物。本发明的化合物的前药可以通过如下方式修饰本发明的化合物中存在的官能团进行制备：所述修饰在常规操作中或者在体内被裂解为本发明的母化合物。前药包括如下的本发明的化合物，其中羟基基团或氨基基团与任何基团结合，在将本发明的化合物的前药给药至哺乳类受试者时，所述任何基团裂解以分别形成游离的羟基基团或游离的氨基基团。前药的实例包括但不限于本发明的化合物中的醇官能团的乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯衍生物或者胺官能团的酰胺衍生物。

[0046] 本文所公开的发明还意图涵盖通过使一个或多个原子被具有不同原子量或质量数的原子置换的同位素标记的所有药物可接受的结构 (I) 化合物。能够引入到所公开的化合物中的同位素实例包括氢、碳、氮、氧、氟、氯和碘的同位素，分别诸如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 和 ^{125}I 。这些放射性标记的化合物可以用于帮助通过表征例如作用位点或作用方式或者与药理学上重要的作用位点的结合亲和力来测定或测量化合物的有效性。某些同位素标记的结构 (I) 化合物，例如，引入放射性同位素的结构 (I) 化合物用于药物和 / 或底物组织分布研究中。鉴于放射性同位素氚（即 ^3H ）和碳-14（即 ^{14}C ）的易于引入和即时检测手段，放射性同位素氚（即 ^3H ）和碳-14（即 ^{14}C ）对于这一目的是尤其有用的。

[0047] 较重的同位素（诸如氙（即 ^2H ））的取代由于更大的代谢稳定性可以带来某些治疗优势，例如，增加体内半衰期或减少剂量需求，并因此在一些情况中可能是优选的。

[0048] 诸如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 和 ^{13}N 的正电子发射同位素的取代可以用于正电子发射断层显像术 (PET) 研究中，用来检查底物受体占用。同位素标记的结构 (I) 化合物通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术或者通过以与下面所描述的实施例中记载的在以前应用非

标记试剂的地方使用适当的同位素标记的试剂的工艺相似的工艺来制备。

[0049] 本文所公开的发明还表示涵盖所公开的化合物的体内代谢产物。这些产物可以通过所给予的化合物的例如氧化、还原、水解、酰胺化、酯化等产生,主要是通过酶作用过程引起的。因此,本发明包括由包含对哺乳动物给予本发明的化合物至足以产生其代谢产物的一段时间的方法所产生的化合物。这些产物通常通过以可检测的剂量将本发明的放射性标记化合物给予至诸如大鼠、小鼠、豚鼠、猴的动物或者给予至人,允许代谢足够的时间并从尿、血液或其它生物样品中分离出其转化物来进行鉴定。

[0050] “稳定的化合物”和“稳定的结构”表示足够稳定以从反应混合物中分离至有用的纯度并配制成有效的治疗剂的化合物。

[0051] “哺乳动物”包括人以及诸如试验动物和家庭宠物(例如,猫、狗、猪、牛、绵羊、山羊、马、兔)的家畜和诸如野生动物的非家畜等。

[0052] “任选的”或“任选地”表示随后描述的事件或情况可以发生或者可以不发生,并且该描述包括发生所述事件或情况的例子和不发生所述事件或情况的例子。例如,“可取代的烷基”表示烷基基团可以被取代或者可以不被取代,并且该描述包括取代的烷基基团和无取代的烷基基团。

[0053] “药物可接受的载体、稀释剂或赋形剂”包括但不限于已被美国食品和药品管理局批准为可接受用于人或家畜的任何佐剂、载体、赋形剂、助流剂、甜味剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、增味剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、悬浮剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂。

[0054] “药物可接受的盐”包括酸加成盐和碱加成盐。

[0055] “药物可接受的酸加成盐”是指保留游离碱的生物有效性和性质的那些盐,其不是生物学上或者其它方面不期望的,并且其是与无机酸和有机酸形成的,无机酸诸如但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等,有机酸诸如但不限于乙酸、2,2-二氯乙酸、己二酸、海藻酸、抗坏血酸、天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、樟脑酸、樟脑-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、碳酸、肉桂酸、柠檬酸、环拉酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、2-羟基乙磺酸、甲酸、富马酸、粘酸、龙胆酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、谷氨酸、戊二酸、2-氧代-戊二酸、甘油磷酸、乙醇酸、马尿酸、异丁酸、乳酸、乳糖醛酸、月桂酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、甲磺酸、粘液酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸、1-羟基-2-萘甲酸、烟酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、扑酸、丙酸、焦谷氨酸、丙酮酸、水杨酸、4-氨基水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、酒石酸、硫氰酸、对苯磺酸、三氟乙酸、十一碳烯酸等。

[0056] “药物可接受的碱加成盐”是指保留游离酸的生物有效性和性质的那些盐,其不是生物学上或其它方面不期望的。这些盐通过向游离酸中加入无机碱或有机碱来制备。由无机碱衍生的盐包括但不限于钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。优选的无机盐是铵盐、钠盐、钾盐、钙盐和镁盐。由有机碱衍生得到的盐包括但不限于下列物质的盐:伯胺、仲胺和叔胺、包括自然发生取代的胺类的取代胺、环状胺和碱性离子交换树脂,诸如氨、异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、二乙醇胺、乙醇胺、二甲基乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、二环己基胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡碱、普鲁卡因、海巴明(hydrabamine)、胆碱、甜菜碱、苄乙苄胺、苄星青霉素、乙烯二胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可碱、三乙醇胺、氨丁三醇、嘌呤、嘧啶、N-乙基哌啶、聚胺树脂等。特别优选的有机碱是异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己基胺、胆碱和咖啡碱。

[0057] 通常结晶产生本发明的化合物的溶剂化物。如本文中所用,术语“溶剂化物”是指包含本发明的化合物的一个或多个分子和溶剂的一个或多个分子的聚集物。溶剂可以是水,在这种情况下溶剂化物可以是水合物。任选地,溶剂可以是有机溶剂。因此,本发明的化合物可以作为包括一水合物、二水合物、半水合物、倍半水合物、三水合物、四水合物等水合物以及相对应的溶剂化形式存在。本发明的化合物可以是真溶剂化物,而在其它情况中,本发明的化合物可以仅保留不定 (adventitious) 水或者是水和一些不定溶剂的混合物。

[0058] “药物组合物”是指本发明的化合物和本领域通常接受的用于将生物活性化合物递送到例如人的哺乳动物的介质的制剂。这样的介质包括所有的药物可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0059] “有效量”或“治疗有效量”是指本发明的化合物在被给予至哺乳动物、优选人时足以在哺乳动物、优选人中对细菌感染形成有效治疗 (如下面所定义的) 的量。构成“治疗有效量”的本发明的化合物的量根据化合物、病症及其严重性、给药方式和待治疗的哺乳动物而改变,但是可以由本领域普通技术人员根据其自身经验和考虑到本发明的情况下按照常规决定。

[0060] 本文所用的“治疗”覆盖在具有相关的疾病或病症的哺乳动物、优选人中对相关的疾病或病症的治疗,并且包括:

[0061] (i) 预防在哺乳动物中发生该疾病或病症,具体地说,在这样的哺乳动物易患该病症但尚未诊断为患有该病症时;

[0062] (ii) 抑制该疾病或病症,即阻止其发展;

[0063] (iii) 缓解该疾病或病症,即使该疾病或者病症消退;或者

[0064] (iv) 缓解由该疾病或病症引发的症状,即在未解决潜在的疾病或病症的情况下缓解疼痛。如本文所用,术语“疾病”和“病症”可以互换使用或者可以是不同的,原因在于特殊的疾病或病症可能具有尚不可知的致病体 (从而尚未明确致病源),因此其尚未被认识到是疾病而仅是作为不良的病症或症状被认识,其中或多或少的特异症状组已被临床医生鉴定出。

[0065] 本发明的化合物或者它们的药物可接受的盐可以含有一个或多个不对称中心,并因而可能产生对映体、非对映体和绝对立体化学中可以被定义为 (R)- 或 (S)-, 或者对于氨基酸则被定义为 (D)- 或 (L)- 的其它立体异构体形式。本发明表示包括所有这些可能的异构体以及它们的外消旋形式或光学纯形式。光学活性的 (+) 和 (-)、(R)- 和 (S)- 或者 (D)- 和 (L)- 异构体可以使用手性合成子或手性试剂来制备或者使用例如色谱法和分步结晶的常规技术来分离。用于制备 / 分离个体对映体的常规技术包括由适合的光学纯前体进行手性合成或者使用例如手性高效液相色谱法 (HPLC) 进行外消旋体 (或者盐或衍生物的外消旋体) 分离。当本文所描述的化合物包含烯属双键或者其它几何不对称中心时,除非另有说明,本发明的意图是化合物包括 E 和 Z 几何异构体。同样地,所有的互变异构形式也意图包括在内。

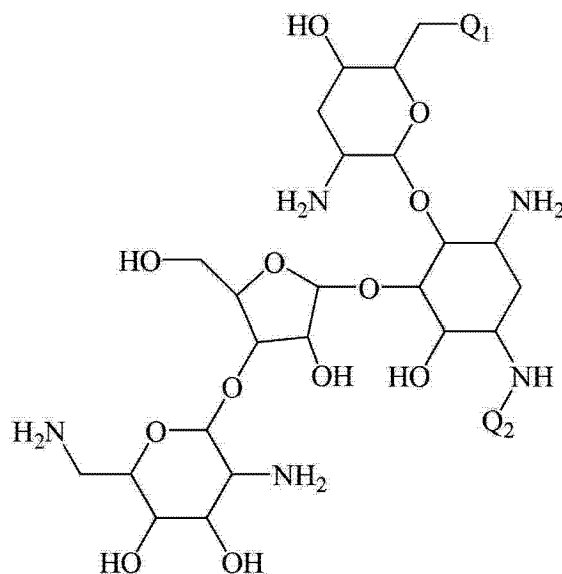
[0066] “立体异构体”是指由通过相同的键结合的相同的原子组成的但具有不同的且不可互换的三维结构的化合物。本发明包括各种立体异构体及其混合物,并且包括“对映体”,对映体是指其分子彼此互为不能重叠的镜像的两个立体异构体。

[0067] “互变异构体”是指质子从分子的一个原子转移到相同分子的另一原子。本发明包

括任何所述化合物的互变异构体。

[0068] 如上所述,在本发明的一个实施方案中,提供了具有抗菌活性的化合物或者其立体异构体、前药或药物可接受的盐,所述化合物具有下列结构(I):

[0069]



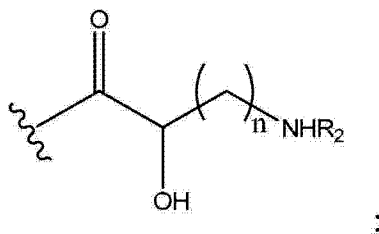
(I)

[0070] 其中:

[0071] Q_1 是 $-NHR_1$;

[0072] Q_2 是

[0073]



[0074] R_1 是被至少一个羟基取代的 C_2-C_6 烷基;

[0075] R_2 是氢或者任选地被一个或多个卤素、羟基或氨基取代的 C_1-C_6 烷基;以及

[0076] n 是 1 至 4 的整数。

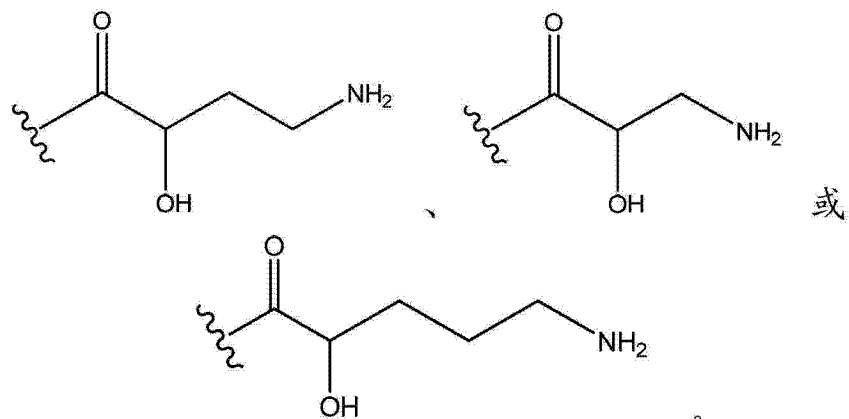
[0077] 在进一步的实施方案中, R_1 是被一个羟基取代的 C_2-C_6 烷基。在更具体的实施方案中, R_1 是 $-(CH_2)_mOH$, 其中 m 是 2 至 6 的整数。例如,在某些实施方案中, R_1 是 $-(CH_2)_2OH$ 或 $-(CH_2)_3OH$ 。在其它更具体的实施方案中, R_1 是 $-(CH_2)_pCH(CH_3)OH$, 其中 p 是 1 至 4 的整数。例如,在某些实施方案中, R_1 是 $-CH_2CH(CH_3)OH$ 或 $-(CH_2)_2CH(CH_3)OH$ 。

[0078] 在其它进一步的实施方案中, R_1 是被两个羟基基团取代的 C_2-C_6 烷基。在更具体的实施方案中, R_1 是 $-CH_2CH(OH)(CH_2)_qOH$, 其中 q 是 1 至 4 的整数。例如,在某些实施方案中, R_1 是 $-CH_2CH(OH)CH_2OH$ 或 $-CH_2CH(OH)(CH_2)_2OH$ 。在其它更具体的实施方案中, R_1 是 $-(CH_2)_rCH(CH_2OH)_2$, 其中 r 是 0 或者是 1 至 3 的整数。例如,在某些实施方案中, R_1 是 $-CH_2CH(CH_2OH)_2$ 或 $-CH(CH_2OH)_2$ 。

[0079] 在其它进一步的实施方案中, R_2 是氢。

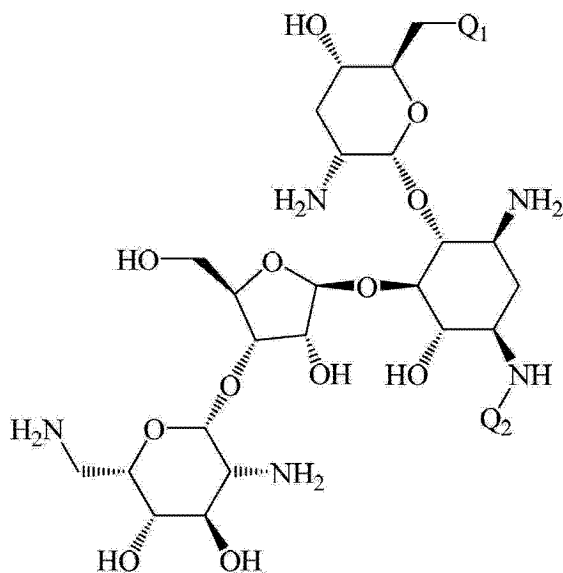
[0080] 在其它进一步的实施方案中, Q_2 是 :

[0081]



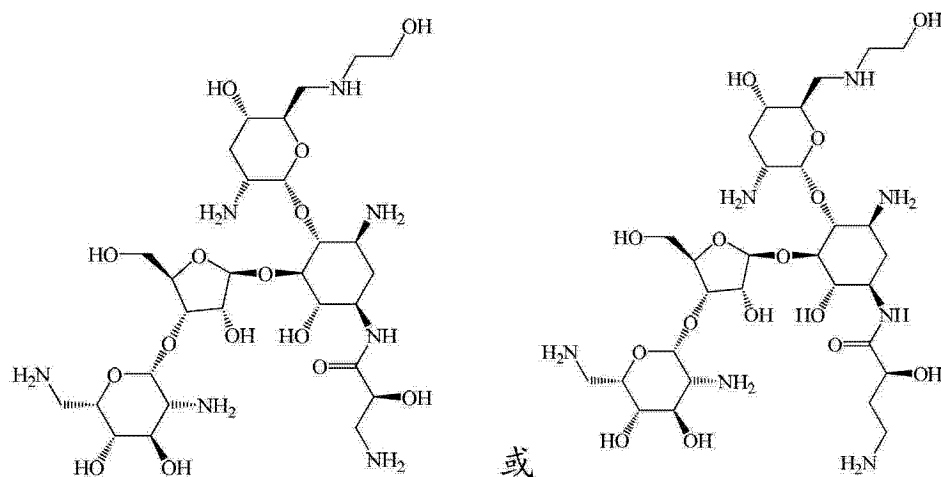
[0082] 在其它进一步的实施方案中, 化合物具有下列构型 :

[0083]



[0084] 在某些实施方案中, 化合物是 :

[0085]



[0086] 或者其药物可接受的盐。

[0087] 可以理解如上面所述的结构 (I) 化合物的任何实施方案以及如上所述的本文对结构 (I) 化合物中的 Q₁、Q₂、R₁、R₂、n、m、p、q 或 r 基团的任何特定取代基都可以独立地与结构 (I) 化合物的其它实施方案和 / 或取代基结合以形成未在上面具体描述的本发明的实施方案。此外,在对具体实施方案和 / 或权利要求中的任何特定 Q₁、Q₂、R₁、R₂、n、m、p、q 或 r 基团列举的取代基举例的情况中,可以理解可以从具体实施方案和 / 或权利要求中删除各个个体取代基并且取代基的剩余举例被认为在本发明的范围内。

[0088] 出于给药的目的,本发明的化合物可以作为原料化学品给予或者可以被配制成药物组合物。本发明的药物组合物包括结构(I)化合物或者其立体异构体、前药或药物可接受的盐以及药物可接受的载体、稀释剂或赋形剂。结构(I)化合物以有效治疗相关的具体疾病或病症的量(即足以治疗细菌感染并通常对患者具有可接受的毒性的量)存在于组合物中。结构(I)化合物的抗菌活性可以由本领域技术人员例如按照下面实施例中所述的进行测定。本领域技术人员可以很容易地确定适当的浓度和剂量。

[0089] 本发明的化合物对广谱的革兰氏阳性细菌和革兰氏阴性细菌以及肠道菌和厌氧菌具有抗菌活性。代表性易感生物体通常包括其生长可以被本发明的化合物抑制的革兰氏阳性生物体和革兰氏阴性生物以及需氧生物体和厌氧生物体, 诸如葡萄球菌 (Staphylococcus)、乳酸菌 (Lactobacillus)、链球菌 (Streptococcus)、八叠球菌 (Sarcina)、埃希氏菌 (Escherichia)、肠杆菌 (Enterobacter)、克雷伯氏菌 (Klebsiella)、假单胞菌 (Pseudomonas)、不动杆菌 (Acinetobacter)、分支杆菌 (Mycobacterium)、变形杆菌 (Proteus)、弯曲杆菌 (Campylobacter)、柠檬酸杆菌 (Citrobacter)、奈瑟氏菌 (Nisseria)、芽孢杆菌 (Baccillus)、拟杆菌 (Bacteroides)、消化球菌 (Peptococcus)、梭菌 (Clostridium)、沙门氏菌 (Salmonella)、志贺氏杆菌 (Shigella)、沙雷氏菌 (Serratia)、嗜血杆菌 (Haemophilus)、布鲁氏菌 (Brucella)、弗朗西斯氏菌 (Francisella)、炭疽杆菌 (Anthraxis)、耶尔森氏鼠疫杆菌 (Yersinia)、棒状杆菌 (Corynebacterium)、莫拉氏菌 (Moraxella)、肠球菌 (Enterococcus) 和其它生物体。

[0090] 本发明的化合物或者它们的药物可接受的盐以单纯形式或者以适当的药物组合物的给予可以通过用于相似实体的制剂的任何可接受的给予方式来实现。本发明的药物组合物可以通过将本发明的化合物与适当的药物可接受的载体、稀释剂或赋形剂组合来制备

或者可以配制成固体、半固体、液体或气体形式的制剂,诸如片剂、胶囊剂、散剂、颗粒剂、软膏剂、溶液剂、栓剂、注射剂、吸入剂、凝胶剂、微球体和气雾剂。给予这些药物组合物的典型途径包括但不限于口服、外用、经皮、吸入、肠道外、舌下、口腔、直肠、阴道和鼻内。本文所用的术语肠道外包括皮下注射、静脉内、肌肉内、胸骨内注射或注入技术。本发明的药物组合物被配制成允许其中所包含的活性成分在将组合物给予至患者时是生物可利用的。将被给予至受试者或者患者的组合物采取一个或多个剂量单位的形式,其中,例如,片剂可以是单个剂量单位,而气雾剂形式的本发明的化合物的容器可以容纳多个剂量单位。制备这些剂型的实际方法对本领域技术人员而言是已知的或者是易于获得的,例如,参见 Remington: The Science and Practice of Pharmacy(药剂学科学和实践),第 20 版 (Philadelphia College of Pharmacy and Science(费城药科理学院),2000)。待给予的组合物在任何情况中都包含根据本发明的教导用于治疗相关的疾病或病症的治疗有效量的本发明的化合物或其药物可接受的盐。

[0091] 本发明的药物组合物可以是固体或液体的形式。在一方面,载体是颗粒状的,从而组合物是例如片剂或散剂的形式。载体可以是液体,而组合物举例来说是用于例如吸入给药的口服糖浆、可注射的液体或气雾剂。

[0092] 当意图进行口服给药时,本发明的药物组合物通常是固体或液体形式,其中半固体、半液体、悬浮液和凝胶形式包括在本文所涉及的固体或液体的形式内。

[0093] 作为用于口服给药的固体组合物,药物组合物可以被配制成散剂、颗粒剂、压缩片剂、丸剂、胶囊剂、咀嚼胶、薄片或类似的形式。这样的固体组合物通常包含一种或多种惰性稀释剂或可食性载体。此外,可以存在下列成分中的一种或多种:粘合剂,诸如羧甲基纤维素、乙基纤维素、微晶纤维素、黄蓍胶或明胶;赋形剂,诸如淀粉、乳糖或糊精;崩解剂,诸如海藻酸、海藻酸钠、Primogel、玉米淀粉等;润滑剂,诸如硬脂酸镁或 Sterotex;助流剂,诸如胶体二氧化硅;甜味剂,诸如蔗糖或糖精;调味剂,诸如薄荷、水杨酸甲酯或橙香精;以及着色剂。

[0094] 当药物组合物是胶囊形式时,例如明胶胶囊,其除了包含上述类型的材料以外,还可以包含液体载体,诸如聚乙二醇或油。

[0095] 本发明的药物组合物可以是液体形式,例如酞剂、糖浆、溶液、乳剂或悬浮液。作为两个实例,液体可以用于口服给药或者用于注射递送。当意图用于口服给药时,本发明的药物组合物通常除了包含本发明的化合物之外还包含甜味剂、防腐剂、染料/着色剂和增味剂中的一种或多种。在意图通过注射给药的组合物中,可以包括表面活性剂、防腐剂、润湿剂、分散剂、悬浮剂、缓冲剂、稳定剂和等渗剂中的一种或多种。

[0096] 本发明的液体药物组合物,不论它们是溶液、悬浮液还是其它类似的形式,都可以包括下列佐剂中的一种或多种:无菌稀释剂,诸如注射用水、盐水溶液(优选生理盐水)、林格氏液(Ringer's solution)、等渗氯化钠;固定油,诸如可以用作溶剂或悬浮介质的合成单甘油酯或双甘油酯、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其它溶剂;抗菌剂,诸如苧醇或尼泊金甲酯;抗氧化剂,诸如抗坏血酸或亚硫酸氢钠;螯合剂,诸如乙二胺四乙酸;缓冲剂,诸如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐;以及用于调节紧张性的试剂,诸如氯化钠或右旋糖。胃肠外制剂可以被封装在安剖瓶、一次性注射器或由玻璃或塑料制成的多剂量小瓶中。生理盐水是优选的佐剂。可注射的药物组合物优选是无菌的。

[0097] 意图用于胃肠外或口服给药的本发明的液体药物组合物应含有便于获得适合的剂量的本发明组合物的量。

[0098] 本发明的药物组合物可以意图用于局部给药,在这种情况下,载体可以适当地包含溶液、乳液、软膏或凝胶基质 (base)。基质例如可以包括下列成分中的一种或多种:凡士林、羊毛脂、聚乙二醇、蜂蜡、矿物油、诸如水和醇的稀释剂以及乳化剂和稳定剂。在用于局部给药的药物组合物中可以存在增稠剂。如果意图用于经皮给药,组合物可以包括透皮贴剂或离子电渗装置。

[0099] 本发明的药物组合物可以意图以例如栓剂的形式用于直肠给药,栓剂将在直肠中融化并释放药物。用于直肠给药的组合物可以包含作为适合的无刺激性的赋形剂的油脂性基质。这样的基质包括但不限于羊毛脂、可可油和聚乙二醇。

[0100] 本发明的药物组合物可以包括改变固体或液体剂量单位的物质形态的各种材料。例如,组合物可以包括形成围绕活性成分的包衣壳的材料。形成包衣壳的材料通常是惰性的,并且可以选自例如糖、虫胶和其它肠溶衣剂。任选地,有效成分可以被装在明胶胶囊中。

[0101] 以固体或液体形式的本发明的药物组合物可以包括与本发明的化合物结合的物质,从而辅助化合物的递送。可以实现这种能力的适合的物质包括单克隆抗体或多克隆抗体、蛋白质或脂质体。

[0102] 可以以可以给予的剂量单位将本发明的药物组合物制备成气雾剂。术语气雾剂用于表示在胶体性质的系统到由加压包装组成的系统范围内的各种系统。可以通过液化气体或压缩气体或者通过分散活性成分的适合的泵系统进行递送。本发明的化合物的气雾剂可以以单相、双相或三相系统递送以便递送活性成分。气雾剂的递送包括必要的容器、活化剂、阀、子容器等,这些合起来可以形成试剂盒。本领域技术人员无需过多的试验就可以确定优选的气雾剂。

[0103] 可以通过制药领域公知的方法学来制备本发明的药物组合物。例如,可以通过将本发明的化合物与无菌蒸馏水组合以形成溶液来制备意图通过注射给药的药物组合物。可以加入表面活性剂以促进形成均匀的溶液或悬浮液。表面活性剂是与本发明的化合物非共价相互作用以促进化合物在含水递送系统中的溶出或均匀悬浮的化合物。

[0104] 以治疗有效量给予本发明的化合物或者它们的药物可接受的盐,治疗有效量将根据各种因素而发生改变,包括应用的具体化合物的活性;化合物的代谢稳定性和作用时间;患者的年龄、体重、一般健康、性别和饮食;给药方式和时间;排泄速率;联合用药;具体障碍或病症的严重性;以及受试者正在接受的治疗。

[0105] 本发明的化合物或者其药物可接受的衍生物也可以与一种或多种其它治疗剂同时给药或者在一种或多种其它治疗剂的给药之前或之后给药。这些联合疗法包括包含本发明的化合物和一种或多种其它有效剂的单一药物剂量制剂的给药,以及本发明的化合物和各种活性试剂以其自身单独的药物剂量制剂的给药。例如,本发明的化合物和其它有效剂可以以诸如片剂或胶囊剂的单一口服剂量组合物一起被给药至患者,或者每种试剂以单独的口服剂量制剂给药。当使用单独的剂量制剂时,本发明的化合物和一种或多种其它有效剂可以基本上同时(即同时)或者在分别错开的时间(即相继)给药;可以理解联合疗法包括所有这些给药方案。

[0106] 可以理解在本专利说明书中,只要这样的组合得到稳定的化合物,所述制剂的替

代物和 / 或变量的组合就是允许的。

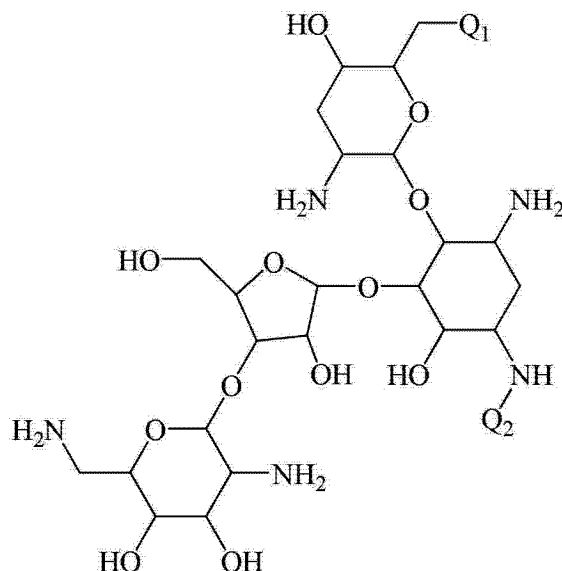
[0107] 本领域技术人员还可以理解在本文所述的合成工艺中,中间化合物的官能团可能需要被适合的保护基团保护。这样的官能团包括羟基、氨基、巯基和羧酸。如上所述,用于羟基的适合的保护基团包括三烷基甲硅烷基或二芳基烷基甲硅烷基(例如叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或三甲基甲硅烷基)、四氢吡喃基、苄基等;用于氨基、脒基和胍基的适合的保护基团包括叔丁氧基羰基、苄氧基羰基等。用于巯基的适合的保护基团包括 $-C(O)-R''$ (其中 R'' 是烷基、芳基或芳基烷基)、对甲氧基苄基、三苯甲基等。用于羧酸的适合的保护基团包括烷基酯、芳基酯或芳基烷基酯。可以根据本领域技术人员已知的以及如本文所述的标准技术加入或者去除保护基团。保护基团的使用详细记载在 Green, T. W. 和 P. G. M. Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis* (有机合成中的保护基团) (1999), 第 3 版, Wiley。本领域技术人员可以理解,保护基团还可以是聚合物树脂,诸如王氏树脂、Rink 树脂或 2- 氯三苯甲基氯树脂。

[0108] 本领域技术人员还可以理解,虽然本发明的化合物的受保护的衍生物可能不具有这样的药理活性,但是它们可以给予至哺乳动物,然后在体内代谢以形成具有药理活性的本发明的化合物。这些衍生物因而可以被描述为“前药”。本发明的化合物的所有前药均包括在本发明的范围内。

[0109] 而且,以游离碱或游离酸形式存在的本发明的化合物通过用适当的无机或有机碱或酸经由本领域技术人员已知的方法处理可以被转化成它们的药物可接受的盐。本发明的化合物的盐通过标准技术可以转化成它们的游离碱或游离酸形式。

[0110] 下列实施例举例说明制备结构 (I) 化合物的各种方法:

[0111]



(I)

[0112] 其中 Q_1 和 Q_2 如上面所定义的。可以理解本领域技术人员能够通过相似的方法或者通过结合本领域技术人员已知的其它方法来制备这些化合物。还可以理解本领域技术人员能够以如下面所述的相似的方式通过使用适当的起始成分并按需要修改合成的参数来制造下面未具体示出的结构 (I) 的其它化合物。一般地,起始成分可以从诸如 Sigma

Aldrich、Lancaster Synthesis, Inc.、Maybridge、Matrix Scientific、TCI 和 Fluorochem USA 等的来源获得或者根据本领域技术人员已知的来源合成得到(参见,例如 Advanced Organic Chemistry:Reactions, Mechanisms, and Structure(高等有机化学:反应、机理和结构),第5版(Wiley,2000年12月))或如本文所述制备得到。

[0113] 出于举例说明而非限制的目的提供下列实施例。

[0114] 实施例

[0115] 一般纯化方法方法 #1:酸性条件纯化

[0116] 流动相:

[0117] A- 含有 0.1%TFA 的水

[0118] B- 含有 0.1%TFA 的乙腈

[0119] 色谱柱:

[0120] A:Phenomenex Luna C18

[0121] 21.4x250mm, 10 μ m

[0122] 梯度:0-100%, 流速:25ml/min

[0123] B:Phenomenex Luna C18

[0124] 50x250mm, 10 μ m

[0125] 梯度:0-100%, 流速:45ml/min

[0126] 方法 #2:碱性条件纯化

[0127] 流动相:

[0128] A- 含有 0.25M NH_4OH 的水

[0129] B- 含有 0.25M NH_4OH 的乙腈

[0130] 色谱柱:Phenomenex Gemini-NX150x21.2mm, 10 μ m C18110A

[0131] 梯度:0%B20min, 在 70min 内从 0 到 10%B, 流速:15ml/min

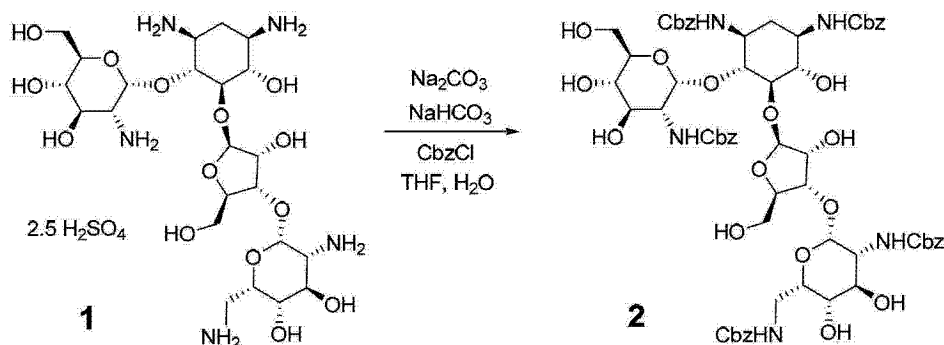
[0132] 硫酸盐置换的一般步骤

[0133] 向氨基糖苷类盐 (0.074mmol) 的 H_2O (1mL) 溶液中加入 1M NH_4OH ($\sim 400 \mu\text{L}$) 以将 pH 调节至 7-8, 接着加入 $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ (0.22mmol, 3eq.)。将得到的溶液通过 0.45 μm PVDF 过滤器过滤, 将滤液滴入到剧烈搅拌中的 MeOH (40mL) 中。20min 后通过离心收集沉淀物并在真空下干燥 1h。将固体溶解在 H_2O (1mL) 中并用 MeOH (40mL) 二次沉淀。通过离心收集得到的沉淀物, 将其溶解在 H_2O (3mL) 中并冻干以得到产物, 为其硫酸盐。

[0134] 代表性化合物

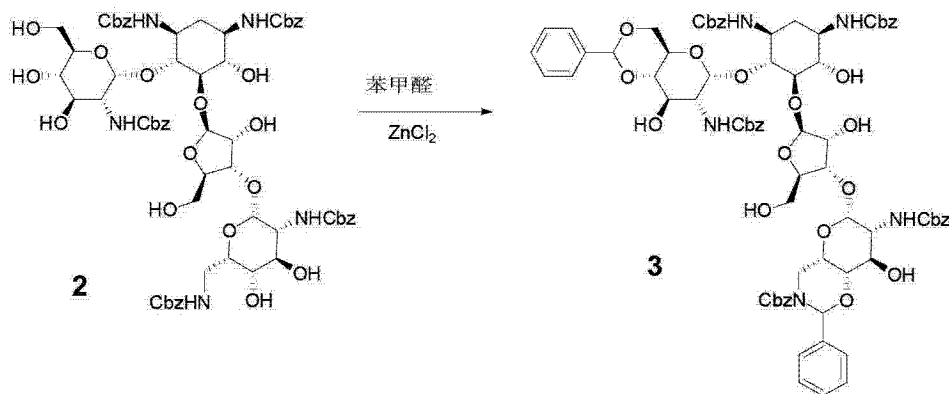
[0135] 实施例 1

[0136]



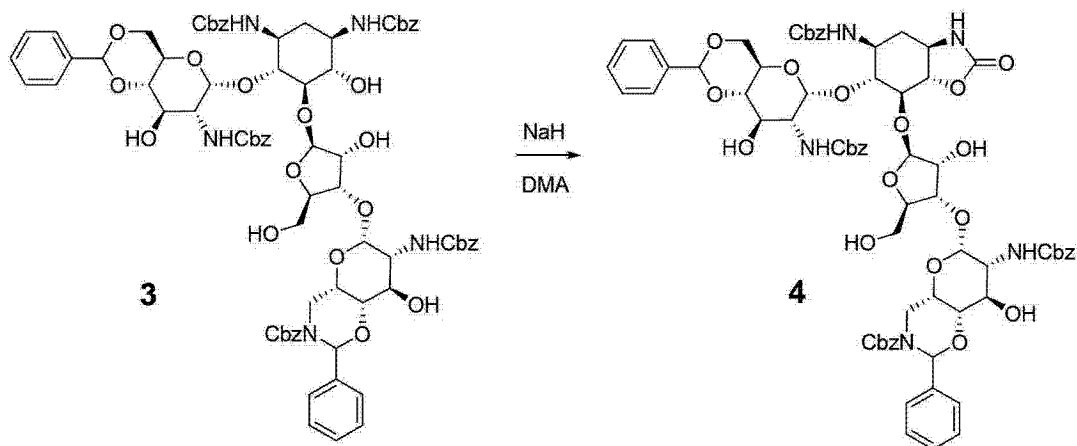
[0137] 在 0 ° C 下向搅拌中的硫酸巴龙霉素 1 (76.0g, 84mmol) 的 H₂O (209mL) 和 THF (1084mL) 溶液中加入碳酸钠水溶液 (254mL, 218mmol, 0.86M), 接着滴加加入氯甲酸苄酯 (120mL, 840mmol)。然后加入 NaHCO₃ (70.6g, 840mmol), 并将反应搅拌 3hr。分离出有机层并浓缩 (至约 800mL), 用 EtOAc (400mL) 稀释, 并滴入到己烷 (9L) 中。通过过滤收集得到的沉淀物, 得到 2 (69.85g, 54.36mmol, 65%); MS m/z 经计算为 C₆₃H₇₅N₅O₂₄ 1308.5 (M+Na⁺), 实测为 1308.6。

[0138]



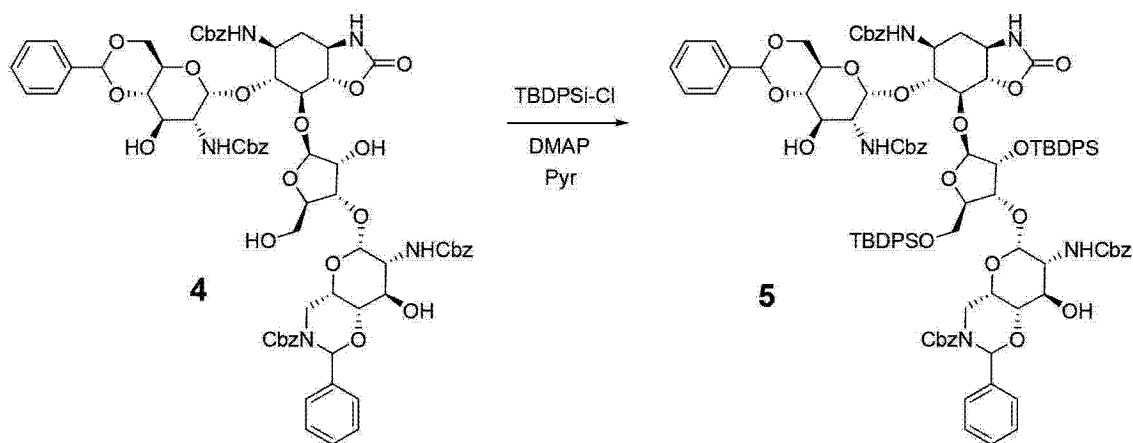
[0139] 将氯化锌 (59.2g, 434mmol) 溶解在苯甲醛 (440mL, 4344mmol) 中得到黄色液体, 并且将反应搅拌 5min。然后加入 2 (69.85g, 54.3mmol) 的苯甲醛 (440mL) 溶液并将反应搅拌 7hr。将反应混合物用 EtOAc (2L) 稀释并用 0.1M EDTA 二钠盐二水合物 (3x2L)、H₂O (2L)、盐水 (2L) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩 (至约 900mL) 并滴入到 Et₂O: 己烷 (1:1, 4L) 中。通过过滤收集得到的沉淀物并在真空下干燥, 得到 3 (93.4g), 其无需进一步纯化即可进行下一步骤; MS m/z 经计算为 C₇₇H₈₃N₅O₂₄ 1484.5 (M+Na⁺), 实测为 1484.7。

[0140]



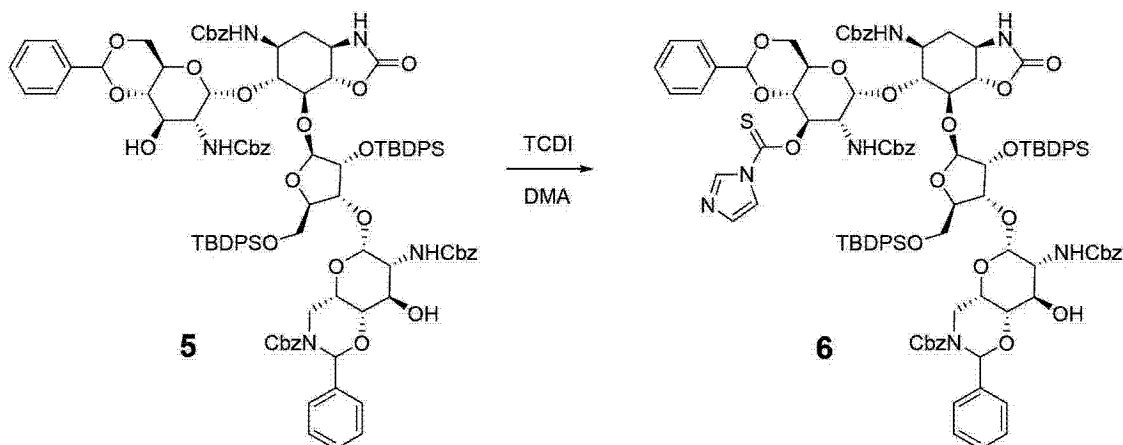
[0141] 在 -10 ° C 下向搅拌中的氢化钠 (干燥 95%, 9.64g, 382mmol) 的 DMA (501mL) 混悬液中加入 3 (93.0g, 63.6mmol) 的 DMA (500mL) 溶液, 并将反应搅拌 4 小时。用乙酸 (100mL) 淬灭反应并搅拌 30 分钟。然后将反应混合物用 EtOAc (2L) 稀释, 并用 NaHCO₃ (2x2L)、H₂O (2x2L)、盐水 (2L) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩至棕黄色固体, 其经快速色谱法 (硅胶, MeOH/DCM) 纯化, 得到 4 (30.0g, 22.17mmol, 35%); MS m/z 经计算为 C₇₀H₇₅N₅O₂₃ 1376.5 (M+Na⁺), 实测为 1376.7。

[0142]



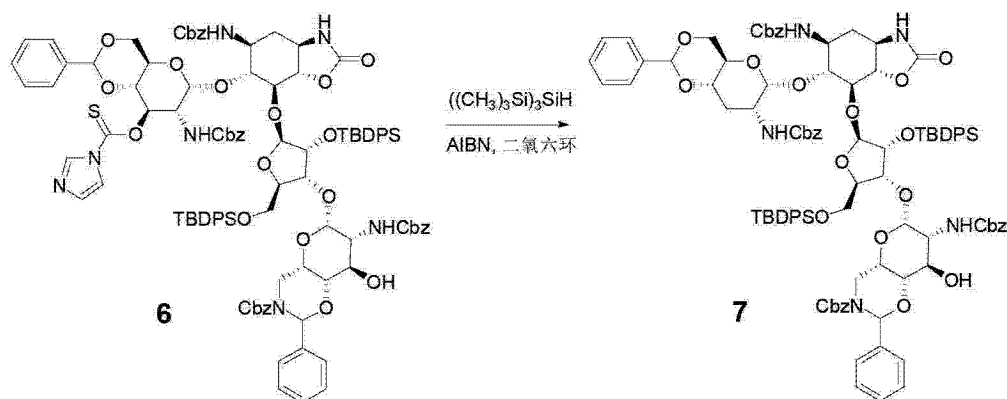
[0143] 向搅拌中的 4 (30.0g, 22.15mmol) 的吡啶 (201mL) 溶液中加入 DMAP (2.71g, 22.15mmol), 接着加入 TBDPsi-Cl (65.4mL, 255mmol), 并将反应在 80℃ 下加热 6 天。将反应混合物滴入到 Et₂O: 己烷 (1:1, 9L) 中, 并通过过滤收集得到的沉淀物, 将其重新溶解在 THF (130mL) 和 MeOH (40mL) 中。然后将该溶液滴入到 Et₂O: 己烷 (1:1, 9L) 中, 通过过滤收集得到的沉淀物, 并在真空下干燥。将白色固体溶解在乙酸乙酯 (600mL) 中, 用 1M 柠檬酸 (2x500mL)、盐水 (500mL)、NaHCO₃ (2x500mL)、盐水 (500mL) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩, 得到 5 (36.45g, 19.93mmol, 90%); MS m/z 经计算为 C₁₀₂H₁₁₁N₅O₂₃Si₂ 1852.7 (M+Na⁺), 实测为 1852.8。

[0144]



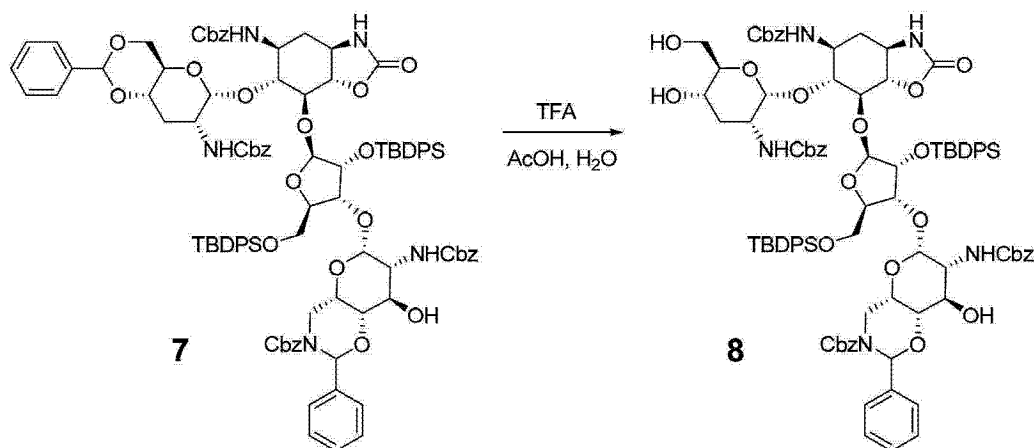
[0145] 向搅拌中的 5 (5.0g, 2.73mmol) 的 DMA (49.6mL) 溶液中加入 1'-硫代羰基二咪唑 (4.53g, 25.4mmol), 并将反应在 40℃ 下加热 18 小时。将反应用乙酸乙酯 (100mL) 稀释, 用 1M 柠檬酸 (3x100mL)、盐水 (3x100mL) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩至橙色泡沫, 其经快速色谱法 (硅胶 /DCM/MeOH) 纯化, 得到化合物 6 (4.5g, 2.32mmol, 85%); MS m/z 经计算为 C₁₀₆H₁₁₃N₇O₂₃Si₂ 1962.7 (M+Na⁺), 实测为 1962.8。

[0146]



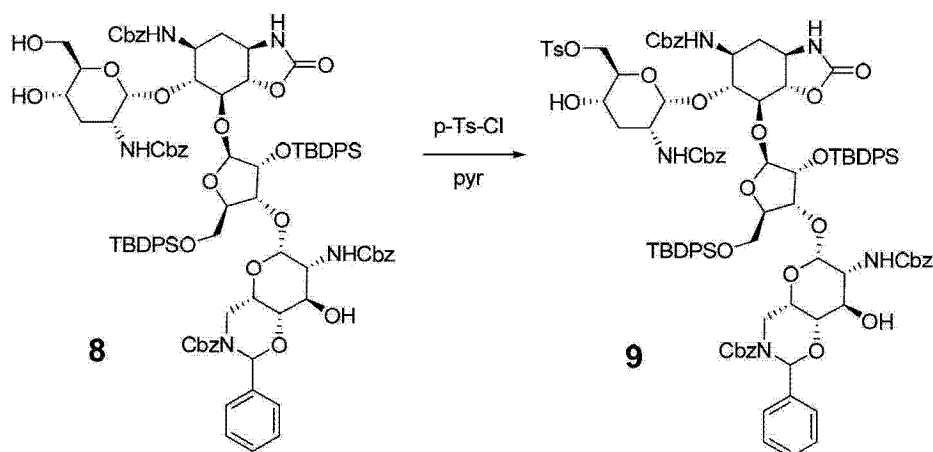
[0147] 向搅拌中的 6 (1.85g, 0.953mmol) 的二氧六环 (68.1mL) 溶液中加入三 (三甲基甲硅烷基) 硅烷 (0.882mL, 2.86mmol), 接着加入 AIBN (0.063g, 0.381mmol), 并将反应在 80°C 下加热 2 小时。将反应用乙酸乙酯 (50mL) 稀释, 用饱和 NaHCO_3 水溶液 (50mL)、盐水 (50mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到化合物 7 (3.0g), 其无需进一步的纯化即可进行下一步骤。MS m/z 经计算为 $\text{C}_{102}\text{H}_{111}\text{N}_5\text{O}_{22}\text{Si}_2$ 1836.7 ($\text{M}+\text{Na}^+$), 实测为 1837.0。

[0148]



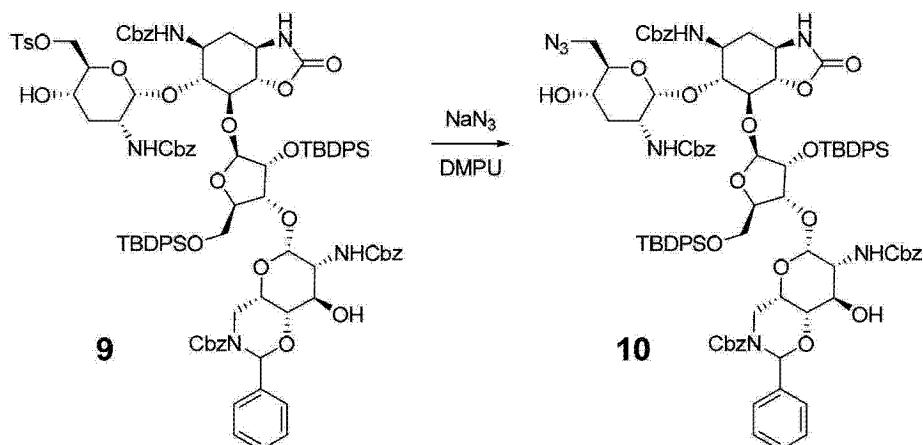
[0149] 向搅拌中的 7 (3.911g, 2.155mmol) 的乙酸 (50mL) 溶液中缓慢加入 TFA (0.385mL, 5.00mmol) 的水 (6.94mL) 溶液, 并将反应在 50°C 下加热 90 分钟。将反应冷却至 0°C, 并用 DIPEA (1.746mL, 10.00mmol) 淬灭。然后将反应混合物用乙酸乙酯 (100mL) 稀释, 用水 (100mL)、盐水 (100mL)、饱和 NaHCO_3 水溶液 (2x100mL)、盐水 (100mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩至粗固体, 将粗固体在 2 英寸的反相 HPLC 上进行纯化, 得到化合物 8 (1.0g, 0.58mmol, 27%)。MS m/z 经计算为 $\text{C}_{95}\text{H}_{107}\text{N}_5\text{O}_{22}\text{Si}_2$ 1748.7 ($\text{M}+\text{Na}^+$), 实测为 1748.8。

[0150]



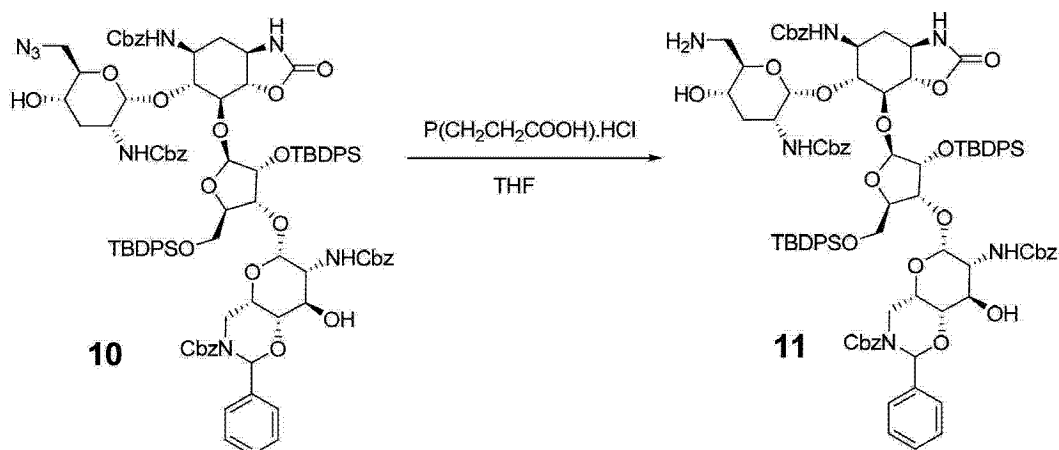
[0151] 向搅拌中的 8 (1.00g, 0.58mmol) 的吡啶 (19.3mL) 溶液中加入对甲苯磺酰氯 (0.883g, 4.64mmol), 并将反应搅拌 7 小时。将反应混合物用乙酸乙酯 (50mL) 稀释, 用 1M 柠檬酸 (2x50mL)、水 (50mL)、盐水 (50mL)、饱和 NaHCO_3 水溶液 (2x50mL)、盐水 (50mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩至粗固体, 将粗固体在 2 英寸反相 HPLC 柱上进行纯化, 得到 9 (0.558g, 0.297mmol, 57%); MS m/z 经计算为 $\text{C}_{102}\text{H}_{113}\text{N}_5\text{O}_{24}\text{Si}_2$ 1902.7 ($\text{M}+\text{Na}^+$), 实测为 1902.8。

[0152]



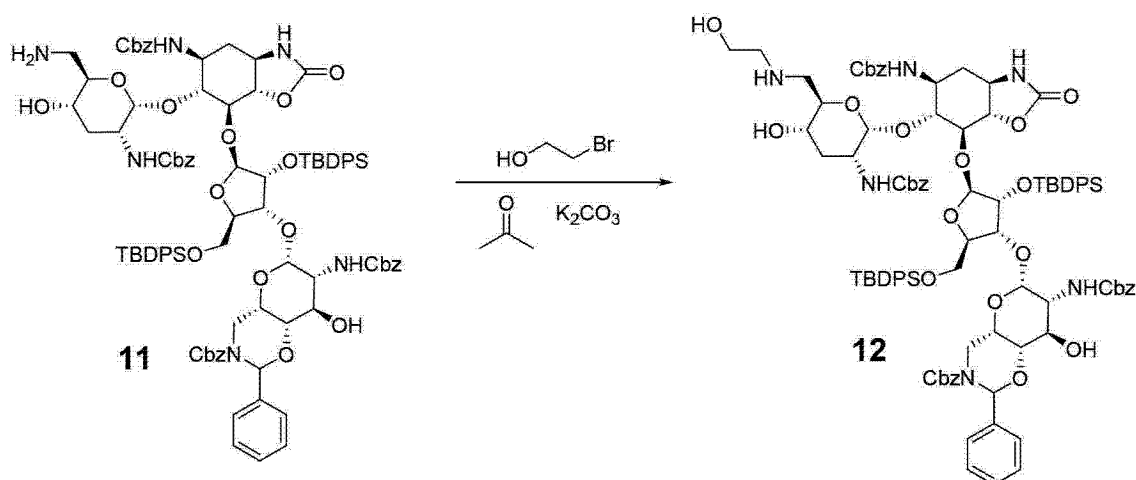
[0153] 向搅拌中的 9 (0.5g, 0.266mmol) 的 DMPU (8.8mL) 溶液中加入叠氮化钠 (0.172g, 2.658mmol), 并将反应在 70°C 下加热 3 小时。将反应用乙酸乙酯 (50mL) 稀释, 用盐水 : 水 (1:1, 50mL)、水 (2x50mL)、盐水 (50mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到化合物 10 (0.480g, 0.266mmol); MS m/z 经计算为 $\text{C}_{95}\text{H}_{106}\text{N}_8\text{O}_{21}\text{Si}_2$ 1773.7 ($\text{M}+\text{Na}^+$), 实测为 1773.7。

[0154]



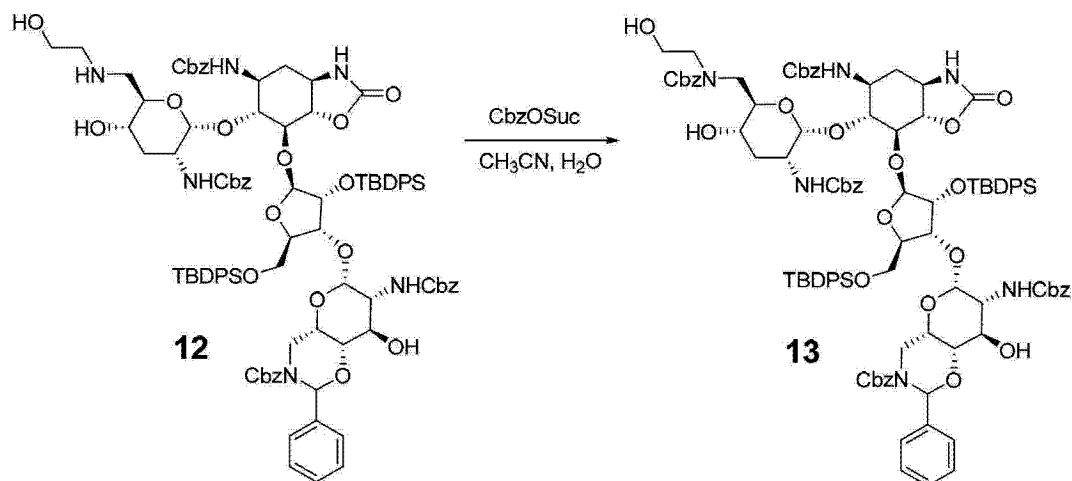
[0155] 将化合物 10 (2.73g, 1.56mmol) 溶解在 THF (47mL) 中得到黄色溶液。然后加入 DIPEA (4.08mL, 23.37mmol) 和三-(2-羧基乙基) 磷盐酸盐 (2.23g, 7.79mmol), 并将反应搅拌 24 小时。将反应用乙酸乙酯 (100mL) 稀释, 用盐水 (100mL)、 NaHCO_3 (2x100mL)、盐水 (100mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩至白色固体, 将白色固体经反相 HPLC 纯化得到 11 (0.95g, 0.55mmol, 35%); MS :m/z 经计算为 $\text{C}_{95}\text{H}_{108}\text{N}_6\text{O}_{21}\text{Si}_2$ 1725.7 ($\text{M}+\text{H}^+$), 实测为 1725.5。

[0156]



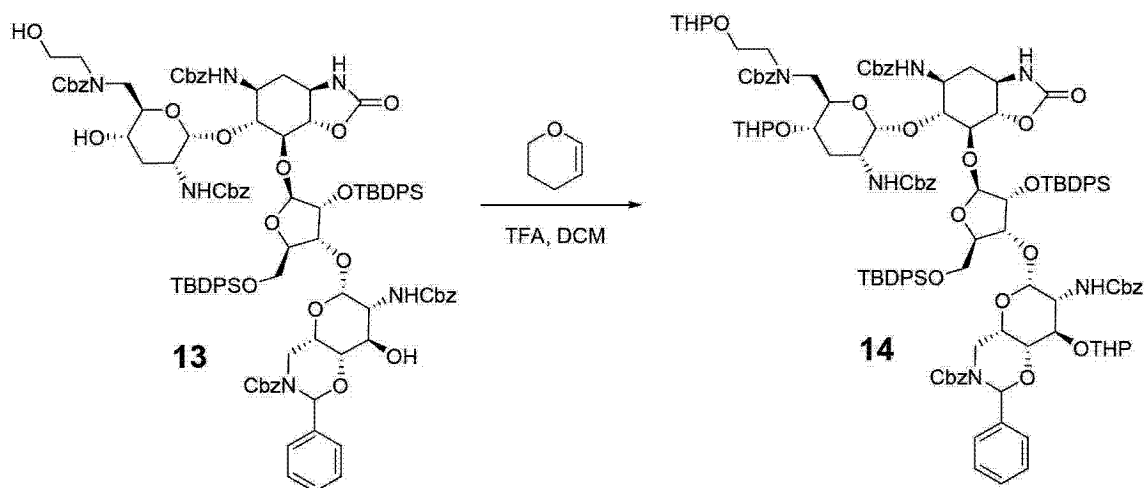
[0157] 将化合物 11 (0.95g, 0.55mmol) 溶解在丙酮 (15.76mL) 中得到无色溶液。然后加入 K_2CO_3 (0.305g, 2.21mmol) 和溴乙醇 (0.129mL, 1.82mmol), 并将反应在 35℃ 下加热 3 天。再次加入 K_2CO_3 (0.305g, 2.21mmol) 和溴乙醇 (0.129mL, 1.82mmol), 并将反应在 35℃ 下加热 1 天。再次加入 K_2CO_3 (0.305g, 2.21mmol) 和溴乙醇 (0.387mL, 5.46mmol), 并将反应在 35℃ 下加热 2 天。再次加入 K_2CO_3 (0.305g, 2.21mmol) 和溴乙醇 (0.129mL, 1.82mmol), 并将反应在 35℃ 下加热 1 天。最后, 将反应用乙酸乙酯 (100mL) 稀释, 用 (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 然后浓缩至干, 得到化合物 12 (1.06g, 0.60mmol), 其无需进一步纯化即可进行下一步骤。MS :m/z 经计算为 $\text{C}_{97}\text{H}_{112}\text{N}_6\text{O}_{22}\text{Si}_2$ 1769.7 ($\text{M}+\text{H}^+$), 实测为 1769.6。

[0158]



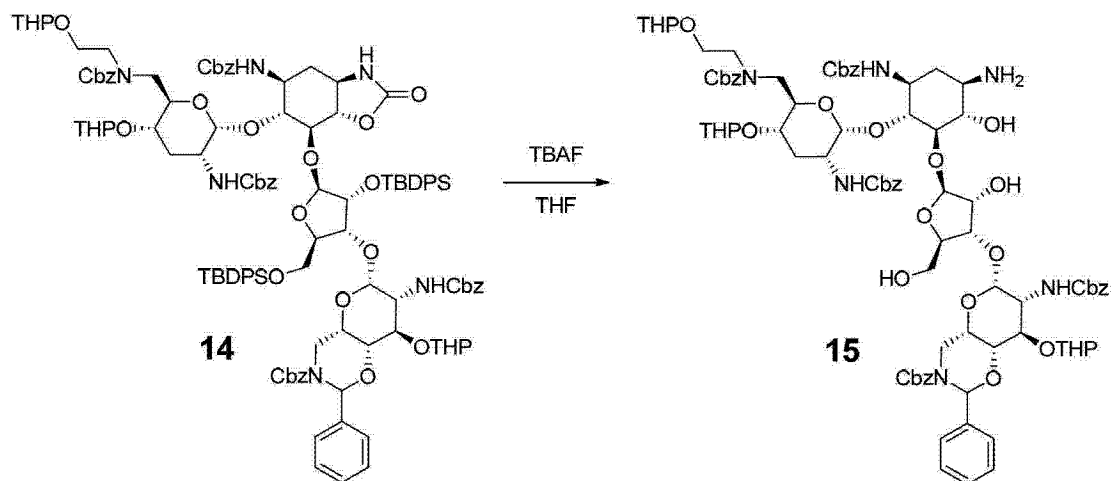
[0159] 将化合物 **12** (2.84g, 1.61mmol) 溶解在乙腈 (21.4mL) 和水 (5.36mL) 中得到无色溶液。然后加入 Cbz-O-Suc (0.88g, 3.53mmol) 和 DIPEA (1.12mL, 6.43mmol), 并将反应搅拌 18 小时。将反应用乙酸乙酯 (100mL) 稀释, 用 1M 柠檬酸 (100mL)、盐水 (100mL)、NaHCO₃ (100mL)、盐水 (100mL) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩至白色泡沫, 将白色泡沫经反相 HPLC 纯化, 得到化合物 **13** (1.27g, 0.67mmol, 42%) :MS :m/z 经计算为 C₁₀₅H₁₁₈N₆O₂₄Si₂1925.8 (M+Na⁺), 实测为 1925.6。

[0160]



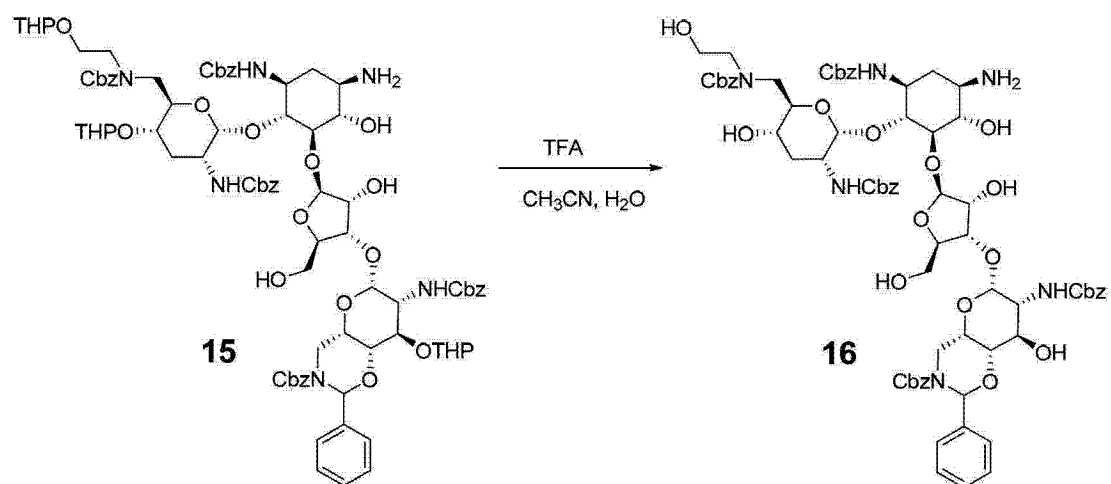
[0161] 将化合物 **13** (1.44g, 0.76mmol) 溶解在 DCM (30mL) 中得到无色溶液。然后加入 DHP (0.48mL, 5.29mmol) 和 TFA (0.058mL, 0.756mmol), 并将反应搅拌 4 小时。将反应用 DCM (100mL) 稀释, 用 NaHCO₃ (100mL)、盐水 (100mL) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩至干, 得到化合物 **14** (1.59g, 0.74mmol), 其无需进一步纯化即可进行下一步骤。

[0162]



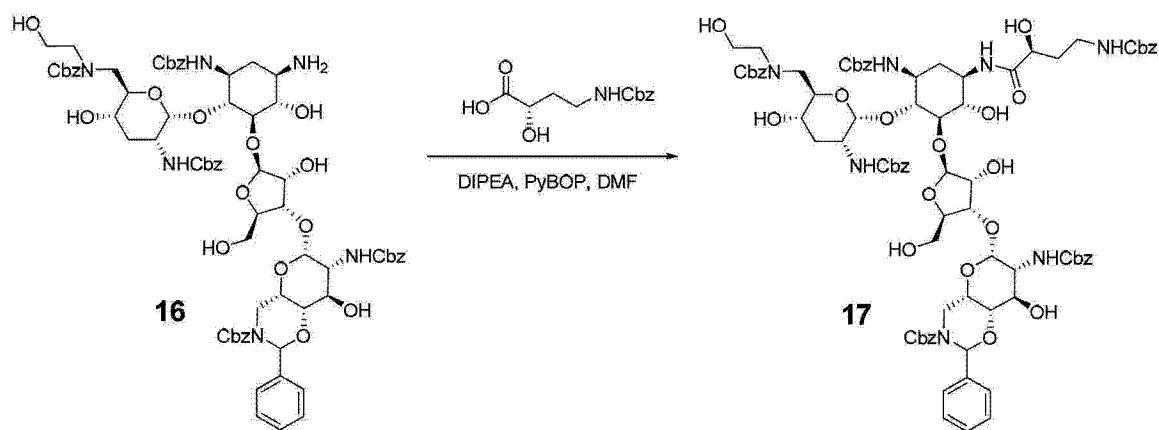
[0163] 将化合物 14 (1.0g, 0.50mmol) 溶解在 1.0M TBAF 的 THF (5.53mL, 5.53mmol) 中, 然后将反应在 50℃ 下加热 15 小时。然后将反应用乙酸乙酯 (100mL) 稀释, 用 NaHCO_3 (100mL)、盐水 (100mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩至干, 得到化合物 15 (0.93g), 其无需进一步纯化即可进行下一步骤。通过用含 0.1%TFA 的 1:1 乙腈: 水稀释接着老化 1 小时以去除 THP 基团来制备 LCMS 样品。MS :m/z 经计算为 $\text{C}_{72}\text{H}_{84}\text{N}_6\text{O}_{23}$ 1423.6 ($\text{M}+\text{Na}^+$), 实测为 1423.4。

[0164]



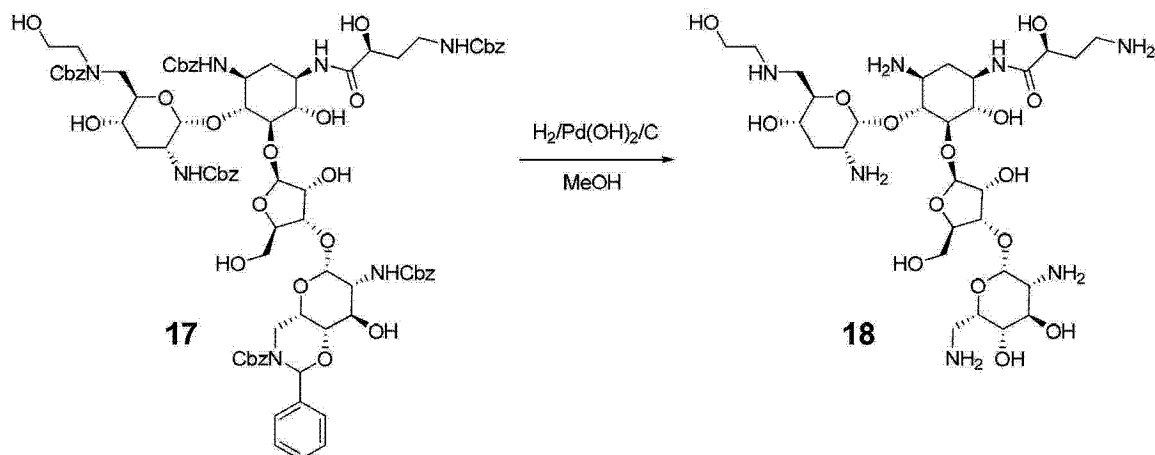
[0165] 将化合物 15 (0.933g, 0.628mmol) 溶解在乙腈 (1.04mL) 中得到黄色溶液。然后将反应混合物用 TFA (0.104mL) 和水 (1.04mL) 稀释, 并搅拌 4 小时。将粗反应通过反相 HPLC 纯化, 得到化合物 16 (0.33g, 0.235mmol, 24%); MS :m/z 经计算为 $\text{C}_{72}\text{H}_{84}\text{N}_6\text{O}_{23}$ 1423.6 ($\text{M}+\text{Na}^+$), 实测为 1423.4。

[0166]



[0167] 在 0 °C 下向搅拌中的 16 (25mg, 0.018mmol) 的 DMF (0.3mL) 溶液中加入 N-Cbz-2(S)-羟基-4-氨基-丁酸 (5mg, 0.020mmol), 接着加入 PyBOP (8mg, 0.021mmol) 和 DIPEA (7.8 μ L, 0.045mmol), 然后在加热至室温的情况下将反应搅拌 1 小时直至完成 (通过 LC-MS 检测)。将反应混合物用 DMF (0.5mL) 稀释, 然后直接装载到 1 英寸的反相 HPLC 柱上, 得到 17 (24mg, 0.015mmol, 83.3%) :MS :m/z 经计算为 $C_{84}H_{97}N_7O_{27}$ 1658.6 (M+Na⁺), 实测为 1658.5。

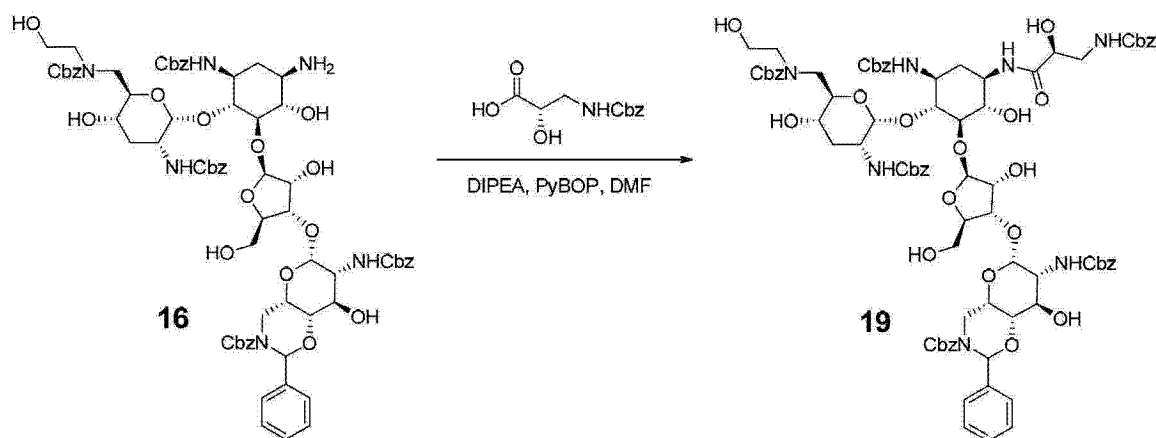
[0168]



[0169] 向搅拌中的 17 (24mg, 0.015mmol) 的 MeOH (3mL) 溶液中加入 20% Pd(OH)₂/C (21mg), 接着加入 TFA (0.014mL, 0.179mmol), 并将反应在氢气气氛下搅拌 18 小时。再次加入 Pd(OH)₂/C (21mg), 并将反应在氢气气氛下搅拌 7 小时。将反应通过 0.45 μ m PVDF 过滤器过滤, 用水稀释并冻干, 得到 18, 为其 TFA 盐, 其经反相 HPLC (方法 2) 纯化并转化成其硫酸盐 (2mg, 0.002mmol, 13.3%) :MS m/z 经计算为 $C_{29}H_{57}N_7O_{15}$ (M+H)⁺ 744.8, 实测为 744.4; CLND 97.9%。

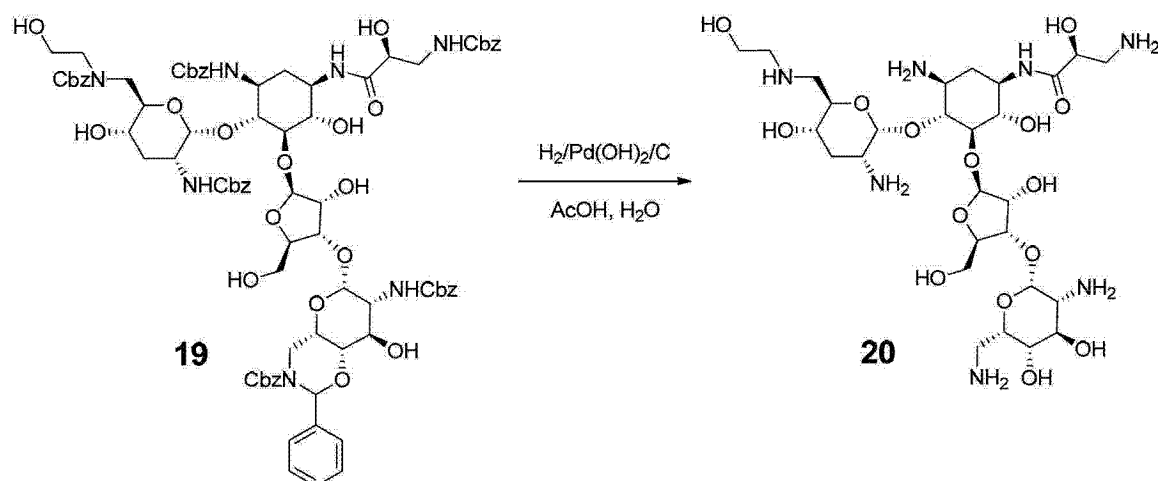
[0170] 实施例 2

[0171]



[0172] 在 0 °C 下向搅拌中的 16 (275mg, 0.268mmol) 的 DMF (3.5mL) 溶液中加入 N-Cbz-2(S)-羟基-3-氨基-丙酸 (70mg, 0.294mmol), 接着加入 PyBOP (167mg, 0.321mmol) 和 DIPEA (0.122mL, 0.696mmol), 并在加热至室温的情况下搅拌反应直至完成 (通过 LC-MS 检测)。将反应混合物用 AcOH (1mL) 稀释, 并装载到 2 英寸反相 HPLC 柱上, 得到 19 (337mg, 0.208mmol, 77.6%) :MS :m/z 经计算为 $C_{83}H_{95}N_7O_{27}$ 1645.7 ($M+Na^+$), 实测为 1645.7。

[0173]



[0174] 向搅拌中的 19 (335mg, 0.206mmol) 的 AcOH (8.3mL) 和水 (2mL) 溶液中加入 $Pd(OH)_2/C$ (348mg), 然后将反应在氢气气氛下搅拌 2 小时。再次加入 $Pd(OH)_2/C$, 并将反应在氢气气氛下搅拌 2 小时。将反应通过 0.45 μ m PVDF 过滤器过滤, 用水 (100mL) 稀释, 并冻干, 得到 20, 为其醋酸盐, 其经反相 HPLC (方法 2) 纯化并转化成其硫酸盐 (169mg, 0.165mmol, 80.1%) :MS m/z 经计算为 $C_{28}H_{55}N_7O_{15}$ ($M+H$)⁺ 730.8, 实测为 730.3 ;CLND100%。

[0175] MIC 分析试验方案

[0176] 通过参考临床和实验标准协会 (CLSI) 微量肉汤稀释法根据 M7-A7 [2006] 来测定最小抑制浓度 (MIC)。使用大肠杆菌 (*E. coli*) ATCC25922、铜绿假单胞菌 ATCC27853 和金黄色葡萄球菌 (*S. aureus*) ATCC29213 的质量控制范围以及用于比较剂的解释标准如 CLSI M100-S17 [2007] 中所发表的。简言之, 在 Mueller Hinton 肉汤中以 2X 浓度制备测试化合物的系列对倍稀释液。在 96 孔分析板中将化合物稀释液与细菌接种物以 1:1 比率混合。通过使来自前一天制备的琼脂板的菌落混悬来制备接种物。将细菌混悬在无菌盐水中并加入到每个分析板中, 以获得终浓度为 5×10^5 CFU/mL。将板在环境空气中在 35 °C 下孵育 20 小

时。测定 MIC, 其为与未处理的对照相比未产生可见的细菌生长的测试化合物的最低浓度。某些代表性化合物的数据在下面表 1 和表 2 中示出。

[0177] 在表 1 中示出的 MIC 面板 (panel) 包含铜绿假单胞菌的 27 种分离株: 菌株 1-22 是在 2004-2007 年间在世界各地收集的包含在假单胞菌中常见的代表性耐药机制的临床分离株, 诸如 AAC(6')-I、AAC(6')-II、APH(3')-IIb、ANT(2'')-I 和烫洗物 / 外排物 (perm/efflux); 菌株 23-27 是易受感染的。

[0178] 表 1

[0179]

	MIC (μg/mL)					
临床菌株	AMK	GEN	TOB	Neo B	化合物 18	化合物 20
1	E	D	E	E	A	A
2	E	E	D	D	A	A
3	E	E	E	E	B	B
4	E	E	E	E	B	B
5	E	E	E	E	B	B
6	C	E	E	D	B	B
7	B	E	E	C	A	A
8	D	E	E	E	C	B
9	C	E	E	D	B	A
10	D	E	E	E	C	B
11	A	D	C	B	A	A
12	A	E	E	E	B	A
13	B	E	E	E	D	C
14	B	E	E	E	B	A
15	C	E	E	E	B	B
16	E	E	E	E	B	A
17	E	E	E	C	B	B
18	E	E	E	E	B	B
19	E	E	E	E	D	D
20	E	C	B	E	D	D
21	D	C	A	E	C	B
22	D	B	A	E	B	B
23	B	A	A	B	A	A
24	B	B	A	B	A	A
25	B	A	A	B	A	A
26	B	A	A	C	A	A
27	A	A	B	B	A	A

[0180] **MIC 略语记号:

[0181] MIC 为 $1.0 \mu\text{g/mL}$ 或以下 =A

[0182] MIC 为大于 $1.0 \mu\text{g/mL}$ 且低于 $8 \mu\text{g/mL}$ =B

[0183] MIC 为大于或等于 $8 \mu\text{g/mL}$ 且低于 $16.0 \mu\text{g/mL}$ =C

[0184] MIC 为大于或等于 $16.0 \mu\text{g/mL}$ 且低于 $32 \mu\text{g/mL}$ =D

[0185] MIC 大于或等于 $32.0 \mu\text{g/mL}$ =E

[0186] AMK= 阿米卡星

[0187] GEN= 庆大霉素

[0188] TOB= 妥布霉素

[0189] Neo B= 新霉素 B

[0190] 在表 2 中示出的 MIC 面板包含鲍氏不动杆菌的 29 种分离株：菌株 1-24 是在 2004-2007 年间从世界各地收集的包含在鲍氏不动杆菌中常见的代表性耐药机制的临床分离株，诸如 AAC(3)-I 和 II、AAC(6')-I、ANT(2'')-I、APH(3')-VI 和烫洗物 / 外排物；菌株 25-29 是易受感染的。

[0191] 表 2

[0192]

	MIC ($\mu\text{g/mL}$)				
临床菌株	AMK	GEN	TOB	化合物 18	化合物 20
1	E	E	E	B	B
2	E	E	E	C	B
3	C	C	E	B	A
4	D	E	E	D	D
5	E	E	E	B	A
6	E	E	E	B	B
7	E	E	B	A	A
8	E	E	E	B	A
9	B	E	E	A	A
10	B	E	E	B	B
11	E	E	E	A	A
12	E	E	D	A	A
13	E	A	A	A	A
14	E	B	A	B	A
15	E	A	A	A	A
16	E	B	B	B	B
17	E	E	A	B	B
18	E	E	B	C	B
19	B	B	A	B	B
20	B	C	B	C	B
21	E	E	E	A	A
22	E	E	E	D	C
23	E	E	E	A	A
24	E	E	E	D	B
25	A	A	A	A	A
26	B	A	A	B	A
27	B	A	A	A	A
28	B	A	A	A	A
29	A	A	A	A	A

[0193] **MIC 略语记号：

[0194] MIC 为 $1.0 \mu\text{g/mL}$ 或以下 =A

[0195] MIC 为大于 $1.0 \mu\text{g/mL}$ 且低于 $8 \mu\text{g/mL}$ =B

[0196] MIC 为大于或等于 $8 \mu\text{g/mL}$ 且低于 $16.0 \mu\text{g/mL}$ =C

[0197] MIC 为大于或等于 $16.0 \mu\text{g/mL}$ 且低于 $32 \mu\text{g/mL}$ =D

[0198] MIC 大于或等于 $32.0 \mu\text{g/mL}$ =E

[0199] AMK= 阿米卡星

[0200] GEN= 庆大霉素

[0201] TOB= 妥布霉素

[0202] 14 天大鼠毒理学试验方案

[0203] 本研究设计的目的是为了鉴定和比较化合物 20 与比较剂氨基糖苷类庆大霉素对靶器官的相对潜在毒性,具体地说是肾毒性。研究设计采用对大鼠一天一次皮下注射给药 14 天并对 28 天恢复期之后的任何变化的可逆性进行评估。

[0204] 如下面表 3 中所述,将化合物 20 和对照氨基糖苷类庆大霉素通过皮下注射给药对 54 只大鼠 (27 只雄性和 27 只雌性) 进行每天一次给药,连续 14 天。

[0205] 表 3

[0206]

组编号	组名称	剂量水平 (mg/kg/天)	剂量浓度 (mg/mL)	主(main)大 鼠的数量		恢复大鼠的数 量	
				雄性	雌性	雄性	雌性
1	对照	0	0	3	3	2	2
2	庆大霉素 (低剂量)	10	10	3	3	-	-
3	庆大霉素 (中剂量)	30	30	3	3	2	2
4	庆大霉素 (高剂量)	100	100	3	3	-	-
5	化合物 20 (低剂量)	10	10	3	3	-	-

[0207]

组编号	组名称	剂量水平 (mg/kg/天)	剂量浓度 (mg/mL)	主(main)大 鼠的数量		恢复大鼠的数 量	
				雄性	雌性	雄性	雌性
6	化合物 20 (中剂量)	30	30	3	3	2	2
7	化合物 20 (高剂量)	100	100	3	3	-	-

[0208] 对每只动物给药的剂量体积为 1mL/kg。

[0209] 对照氨基糖苷类庆大霉素在该模型中以 10、30 或 100mg/kg 的剂量水平对 SD 大鼠 (Sprague-Dawley rat) 通过皮下给药方式给药在 100mg/kg 下由于肾毒性而引发死亡率和发病率。对于庆大霉素在低剂量水平 (10mg/kg/ 天) 下在肾功能读出数据血清肌酸酐和尿素氮 (BUN) 方面没有观察到统计学上显著的变化,而在中剂量水平和高剂量水平 (30mg/kg/ 天和 100mg/kg/ 天) 下在血清肌酸酐和 BUN 方面观察到统计学上显著的增加。在该模型中在庆大霉素的所有剂量水平下均观察到肾脏的肉眼和显微变化。

[0210] 化合物 20 在该模型中以 10、30 或 100mg/kg 的剂量水平对 SD 大鼠经由皮下给药方式给药 14 天在任何剂量下均未引发死亡率。对于化合物 20 在 10mg/kg/ 天剂量下在血清肌酸酐和 BUN 方面未观察到统计学上显著的变化,并且对肾脏也未观察到任何显著的肉眼或显微变化。

[0211] 本专利说明书中引用的所有美国专利、美国专利申请公开、美国专利申请、外国专利、外国专利申请和非专利出版物在不与本说明书相矛盾的程度以上其全文通过引用合并到本申请中。

[0212] 根据前述内容,可以理解,虽然在本文中描述发明的具体实施方案是用于举例说明的目的,但在不脱离本发明的主旨和范围的情况下可以进行各种改变。因此,本发明除了受到随附权利要求的限制外不受任何限制。