



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102497866 A

(43) 申请公布日 2012.06.13

(21) 申请号 201080032447.7

(22) 申请日 2010.05.27

(30) 优先权数据

61/181,955 2009.05.28 US

12/787,293 2010.05.25 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012.01.17

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2010/036283 2010.05.27

(87) PCT申请的公布数据

W02010/138649 EN 2010.12.02

(71) 申请人 特留斯治疗学有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 D·基思·赫斯特

罗伯特·J·杜吉德 约翰·芬恩

(74) 专利代理机构 北京邦信阳专利商标代理有限公司 11012

代理人 何可

(51) Int. Cl.

A61K 31/675(2006.01)

C07D 413/14(2006.01)

A61P 31/04(2006.01)

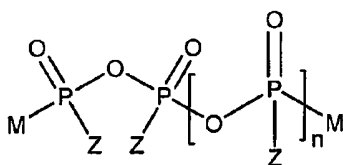
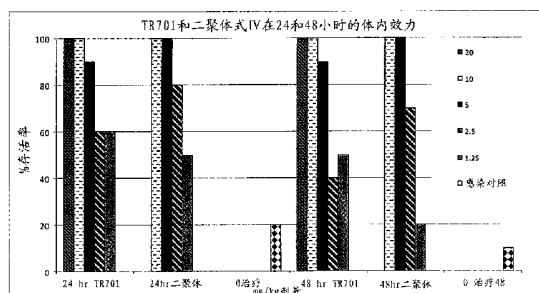
权利要求书 2 页 说明书 20 页 附图 3 页

(54) 发明名称

含有噁唑烷酮的二聚体化合物、组合物以及制备方法和用途

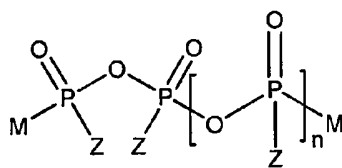
(57) 摘要

一种剂型或药用组合物,包括结构为式 IV 的化合物,其中 n 为非负整数,其中每个 Z 为体内裂解后具有抗菌活性的含有噁唑烷酮的部分,其中 M 独立地为 OR₁或 NR₁R₂;其中 R₁和 R₂独立地选自 H、任意取代的烃基残基或者药学上可接受的阳离子组成的组;其中所述剂型或药用组合物中的所述化合物以治疗或预防哺乳动物对象抗菌感染有效的量存在。还公开了制备和使用这些剂型或药



式 IV

1. 一种剂型或药用组合物,包括治疗有效量的具有结构为式 IV 的化合物:



式IV

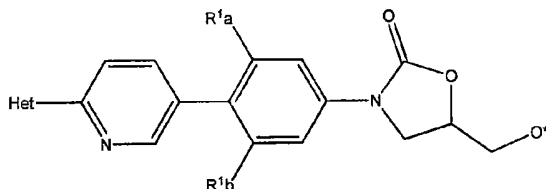
其中 n 为 0,1 或 2;

其中每个 Z 为体内裂解后具有抗菌活性的含有噁唑烷酮的部分,

其中 M 独立地为 OR_1 或 NR_1R_2 ;

其中 R_1 和 R_2 独立地选自由 H、可以含有一个或多个杂原子的任意取代的烃基残基或者药学上可接受的阳离子组成的组。

2. 根据权利要求 1 所述的剂型或药用组合物,其特征在于,每个 Z 为

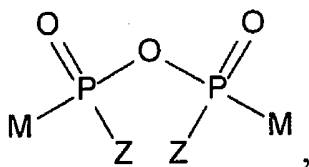


其中 * 为 Z 与 P 的结合点;

其中 R^{1a} 和 R^{1b} 独立地选自 H 和 F,并且 R^{1a} 和 R^{1b} 中至少一个为 F,和

Het 为任意取代的含有至少一个 N、O 或 S 原子的五元或六元杂环。

3. 根据权利要求 2 所述的剂型或药用组合物,其特征在于,所述化合物具有结构



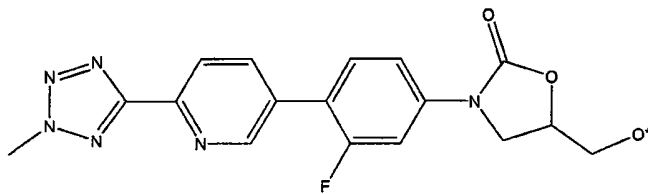
式IV (n=0)

其中 M 为 OR_1 , R_1 为药学上可接受的阳离子。

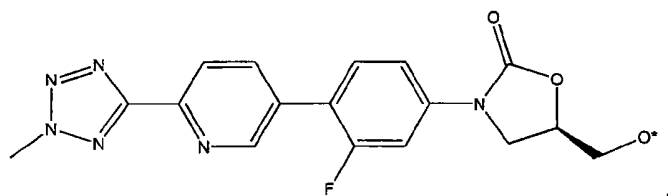
4. 根据权利要求 3 所述的剂型或药用组合物,其特征在于, R_1 为含氮阳离子。

5. 根据权利要求 3 所述的剂型或药用组合物,其特征在于, R_1 为咪唑阳离子。

6. 根据权利要求 3 所述的剂型或药用组合物,其特征在于,每个 Z 为



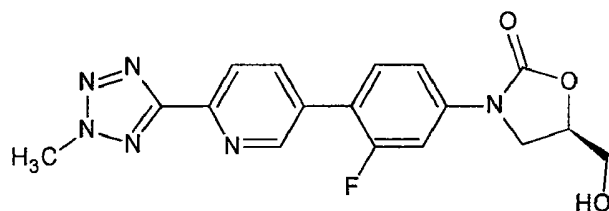
7. 根据权利要求 6 所述的剂型或药用组合物,其特征在于,每个 Z 为



8. 根据权利要求 1 所述的剂型或药用组合物,其特征在于,所述剂型或药用组合物为还包括药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂的药用组合物。

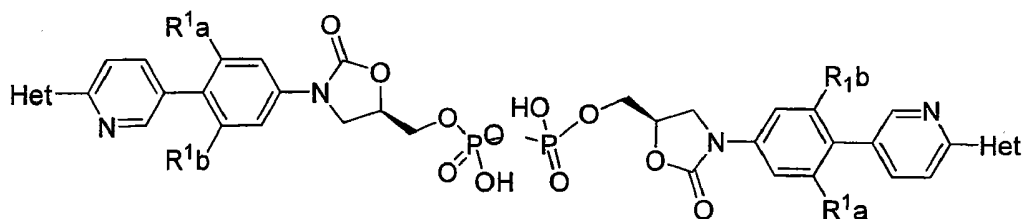
9. 根据权利要求 1 所述的剂型或药用组合物,其特征在于,每个 Z 具有 R 立体化学。

10. 根据权利要求 5 所述的剂型或药用组合物,其特征在于,每个 Z 为



[0101] 式 I a.

11. 根据权利要求 2 所述的剂型或药用组合物,其特征在于,所述剂型或药用组合物为



或其药学上可接受的盐。

12. 根据权利要求 11 所述的剂型或药用组合物,其特征在于, Het 为四唑基。

13. 一种制备权利要求 1 所述的剂型或药用组合物中所述化合物的方法,包括将式 Z-H 的化合物与磷酸化试剂反应的步骤。

14. 一种制备权利要求 1 所述的剂型或药用组合物中所述化合物的方法,包括用脱水剂处理化合物 Z-P' 的步骤,其中 P' 为单氢或二氢磷酸酯基团。

15. 根据权利要求 13 所述的方法,其特征在于,所述磷酸化试剂为 POCl_3 。

16. 一种治疗细菌感染的方法,包括向需要的对象施用权利要求 1 所述的剂型或药用组合物。

17. 一种治疗细菌感染的方法,包括向需要的对象施用权利要求 12 所述的剂型或药用组合物。

含有噁唑烷酮的二聚体化合物、组合物以及制备方法和用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求美国临时申请 No. 61/181,955 的优先权,所述申请通过全文引用合并在此。

技术领域

[0003] 本申请涉及具有药物用途的含有噁唑烷酮的二聚体化合物、组合物以及制备方法和用于哺乳动物治疗和预防疾病的用途。

背景技术

[0004] 已经公开了多种含噁唑烷酮的化合物用作抗生素。例如,美国专利申请 No. 10/596,412(2004年12月17日提交)和 WO 04/048350, WO 03/022824 和 WO 01/94342 公开的含有噁唑烷酮的化合物,所述文献通过引用合并在此。

[0005] 美国专利申请 No. 12/577,089(2009年10月9日提交)和美国专利申请 No. 12/699,864(2010年2月3日提交)公开了在其公开的化合物制备过程中生成的磷酸酯二聚体杂质,所述申请转让给了本申请相同的受让人。令人惊奇地,已经发现含有至少两个结合了两个含噁唑烷酮部分的磷酸酯的化合物,比如含噁唑烷酮化合物的二聚体,具有与其二氢单磷酸酯类似物相似的抗菌活性,但具有有利的不同释放曲线,下面将更具体地讨论。

[0006] 细菌感染造成了持续的医疗问题,因为抗菌药物最终将在其作用的细菌内产生抗性。因此,一直存在着用于治疗 and 预防细菌感染的有效针对致病细菌的新药的需求。

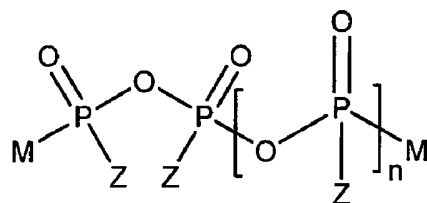
[0007] 特别地,需要抗菌药具有各种药代动力学性质,比如具有缓释曲线的药物,使医师可以在不同临床情况的治疗和预防方案中使用不同的用药方案,还需要抗菌药具有各种物理化学性质,以方便具有类似作用方式的不同药物剂型的制备。

发明内容

[0008] 本申请提供的剂型和组合物满足了这些需要。

[0009] 在某些方面,一种剂型或药用组合物包括治疗有效剂量的结构为式IV的化合物:

[0010]



式IV

[0011] 其中 n 为非负整数;

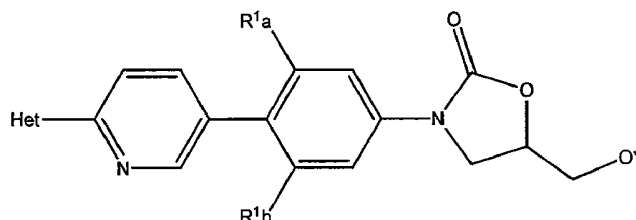
[0012] 其中 Z 为体内裂解后具有抗菌活性的含有噁唑烷酮的部分，

[0013] 其中 M 独立地为 OR_1 或 NR_1R_2 ；

[0014] 其中 R_1 和 R_2 独立地选自 H、可以含有一个或多个杂原子的任意取代的烃基残基或者药学上可接受的阳离子组成的组。

[0015] 在某些实施方式中，本申请所述的剂型或药用组合物的每个 Z 为

[0016]



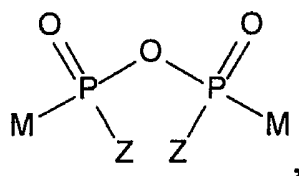
[0017] 其中 * 为 Z 与 P 的结合点；

[0018] 其中 R^{1a} 和 R^{1b} 独立地选自 H 和 F，并且 R^{1a} 和 R^{1b} 的至少一个为 F，和

[0019] Het 为任意取代的含有至少一个 N、O 或 S 原子的五或六元杂环。

[0020] 在某些实施方式中，本申请所述剂型或组合物中的所述化合物具有结构

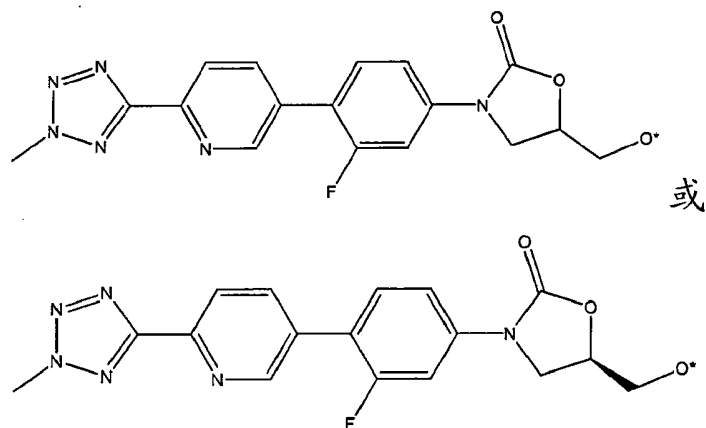
[0021]



式IV (n=0)

[0022] 其中 M 为 OR_1 且 R_1 为药学上可接受的阳离子，比如含氮的阳离子，例如咪唑阳离子。在这些实施方式的某些方面，每个 Z 为

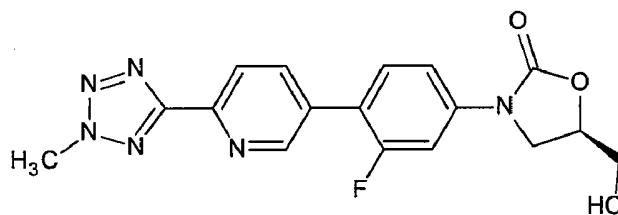
[0023]



[0024] 所述剂型或药用组合物可以进一步包括药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0025] 在某些实施方式中，所述剂型或药用组合物中的所述化合物的每个 Z 具有 R 式立体化学，比如其中每个 Z 为

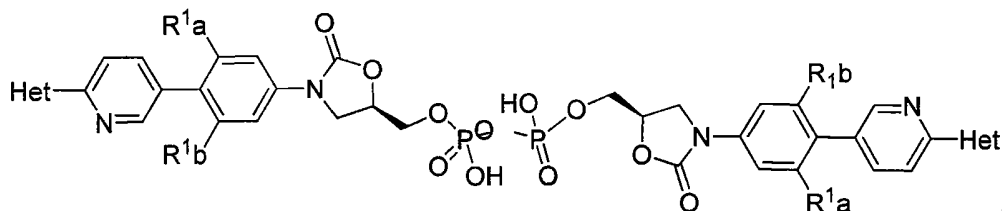
[0026]



式 Ia。

[0027] 在某些实施方式中,所述剂型或药用组合物中的所述化合物为

[0028]



[0029] 在某些方面, Het 为四唑基。

[0030] 某些实施方式还包括本申请所述剂型或药用组合物中所述化合物的制备方法,包括将式 Z-H 化合物与磷酸化试剂反应的步骤,所述磷酸化试剂比如 POCl_3 。

[0031] 某些实施方式包括本申请所述剂型或药用组合物中所述化合物的制备方法,包括用脱水剂处理化合物 Z-P' 的步骤,其中 P' 为单氢或二氢磷酸酯基团。

[0032] 实施方式还包括用于治疗细菌感染的方法和用途,包括向需要的对象施用本申请所述剂型或药用组合物。

[0033] 上述及其他实施方式将在下文详细描述。

附图说明

[0034] 图 1 示出了口服或静脉给药时式 IV 化合物 (如实施例 2 中所示) 的药代动力学图,示出了前药式 IV 化合物和活性抗菌剂式 Ia 化合物的浓度。

[0035] 图 2 示出了口服或静脉给药时式 III 化合物 (如实施例 1 中所示) 的药代动力学图,示出了前药式 III 化合物和活性抗菌剂式 Ia 化合物的浓度。

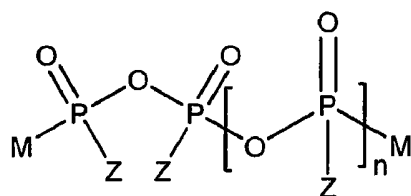
[0036] 图 3 示出了 TR-701 和式 IV 的二聚体以实施例 5 的各个剂量水平在 24 和 48 小时时间间隔时的体内效力。

[0037] 图 4 示出了 TR-701 和式 IV 二聚体以实施例 5 的各个剂量水平在 24 和 48 小时时间间隔时对体内金黄色葡萄球菌的效力的曲线图。

具体实施方式

[0038] 在某些实施方式中,本申请描述了具有抗菌活性的新的前药化合物和包含所述化合物的药用组合物及其制备和使用方法。在某些实施方式中,所述化合物为前药,所述前药施用后在体内发生裂解,释放出活性含噁唑烷酮的代谢物。在某些实施方式中,所述化合物的结构如式 IV 所示:

[0039]



式IV

[0040] 其中 n 为非负整数；

[0041] 其中 Z 为体内裂解后具有抗菌活性的含有噁唑烷酮的部分，

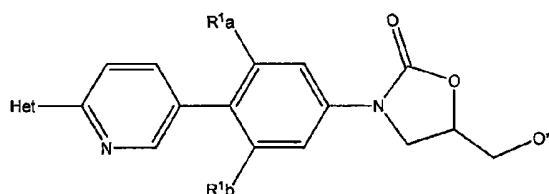
[0042] 其中 M 独立地为 OR_1 或 NR_1R_2 ；

[0043] 其中 R_1 和 R_2 独立地选自 H 、任意取代的烃基残基或者药学上可接受的阳离子组成的组。

[0044] 在某些实施方式中，所述化合物包含在药用组合物或剂型中，其中所述药用组合物或剂型包含了抗菌治疗或预防的有效量的所述化合物。

[0045] 在某些实施方式中，含有噁唑烷酮的部分 Z 的结构为

[0046]



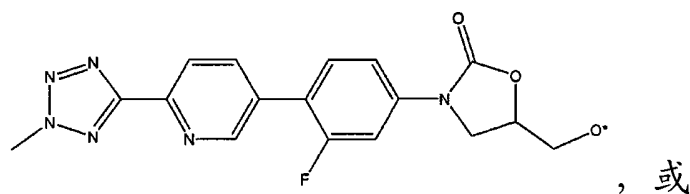
[0047] 其中 * 为 Z 与 P 的结合点；

[0048] 其中 R^{1a} 和 R^{1b} 独立地选自 H 和 F ，并且 R^{1a} 和 R^{1b} 的至少一个为 F ，和

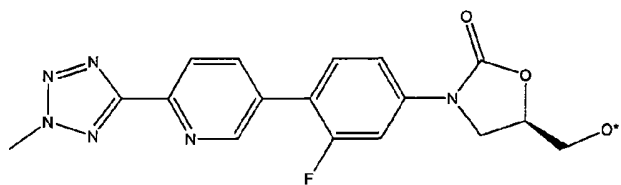
[0049] Het 为任意取代的含有至少一个 N 、 O 或 S 原子的五元或六元杂环，如四唑基或噁二唑基。

[0050] 在某些方面， R^{1a} 为 F ， R^{1b} 为 H ， Het 为 2-甲基-四唑-5-基。例如，在某些实施方式中， Z 为

[0051]

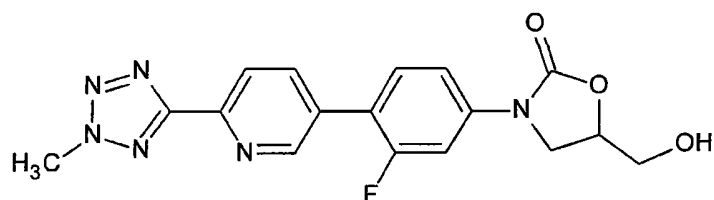


[0052]



[0053] 在某些方面，在体内 Z 部分从本文所述化合物上裂解下来，形成活性代谢物。例如，所述活性代谢物可以具有下式结构：

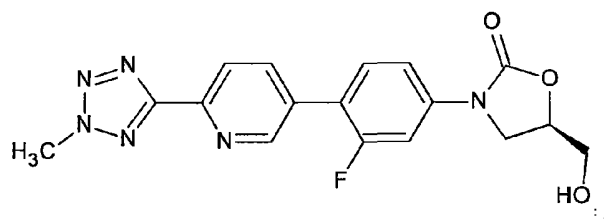
[0054]



式 I。

[0055] 在某些实施方式中, 活性药物式 I 为 (5R)-3-[3-氟-4-[6-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-3-吡啶基]苯基]-5-(羟甲基)-2-噁唑烷酮, 即

[0056]

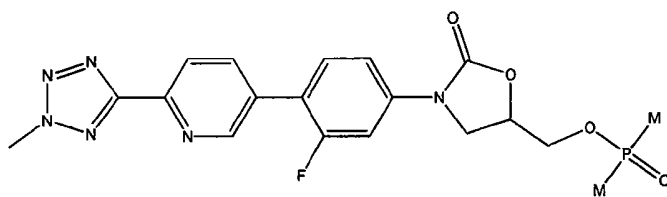


式 I a (“TR-700”)。

[0057] 这些活性化合物在 W0 05/058886 和美国专利公开 No. 20070155798 中已公开, 这些化合物及相关化合物的制备方法已经在美国专利申请 No. 12/577, 089 (2009 年 10 月 9 日提交) 中公开, 以及上述化合物的磷酸酯和相关盐的晶型已在美国专利申请 No. 12/699, 864 (2010 年 2 月 3 日) 中公开。所述后两项申请已转让给本申请相同的受让人。上述文献通过全文引用合并在此。

[0058] 在含噁唑烷酮的抗生素 (例如式 I) 的活性代谢物的磷酸化过程中, 式 IV 化合物可以与其他杂质一起, 作为杂质存在。因此, 这些“杂质”尚未被考虑用作药物。作为例证, 式 I 磷酸化形成二氢磷酸单酯前药式 II

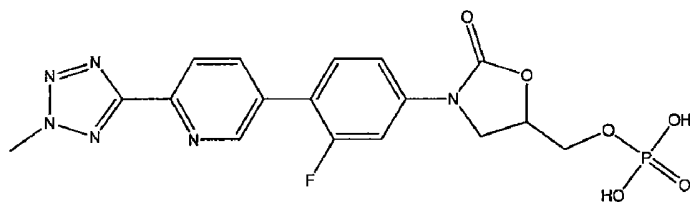
[0059]



式 II,

[0060] 其中 M 本文已描述, 比如为具有下式结构的化合物

[0061]

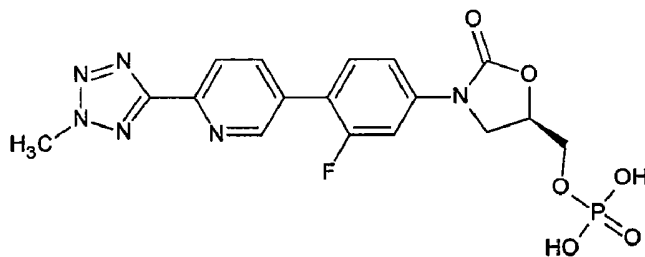


式 II (M=OH)。

[0062] 同样地, 在类似的例证中, 式 I a (TR-700) 化合物的磷酸化形成式 II a 的二氢磷酸

单酯, [(5R)-3-{3-氟-4-[6-(2-甲基-2R-四唑-5-基)吡啶-3-基]苯基}-2-氧-5-噁唑烷基]甲基]磷酸酯,

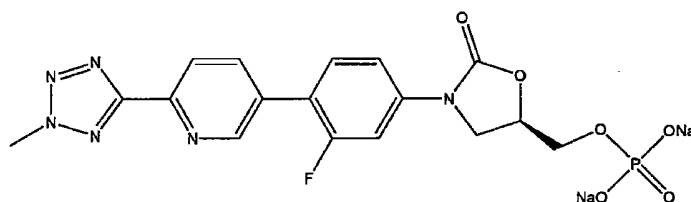
[0063]



式 II a (M=OH)

[0064] 此外,也可以形成式 II 的盐,比如式 II a 的二钠盐,还比如下面的式 II b:

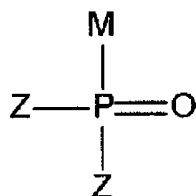
[0065]



式 II b (M=ONa) 或者“TR-701”。

[0066] 含噁唑烷酮的抗生素的活性代谢物在磷酸化过程中可能产生的杂质的例子包括式 III 化合物 (“双”化合物),

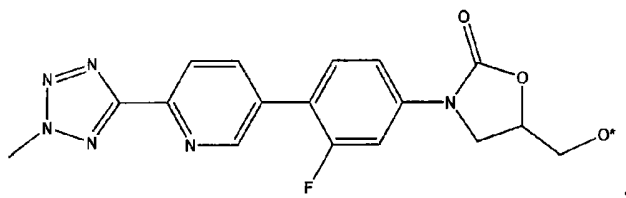
[0067]



式 III

[0068] 比如单氢磷酸二酯 (当 M = OH 时), 其中 Z 为

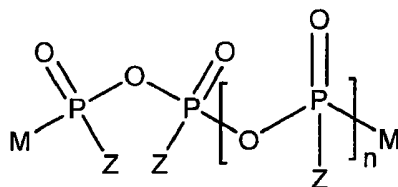
[0069]



[0070] 其中 * 为 Z 与 P 的结合点。

[0071] 副产物还可以包括式 IV

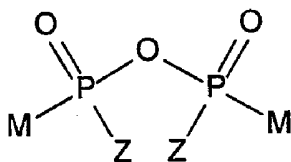
[0072]



式IV

[0073] 其中 n 为非负整数, 比如 0、1 或 2。在某些实施方式中, n 为 0 且具有如下结构:

[0074]



式IV (n=0)

[0075] 其中 Z 如上文限定的, 比如为式 I 的二氢二磷酸二酯 (当 M = OH 时)。

[0076] 在某些实施方式中, 式IV为酸或酸的衍生物, 比如盐、酯或酰胺。在某些实施方式中, M 独立地为 OR₁ 或 NR₁R₂; 其中 R₁ 和 R₂ 独立地选自由 H、可以含有一个或多个杂原子的任意取代的烃基残基、药学上可接受的阳离子和带正电荷的含氮离子组成的组。在某些实施方式中, M 的存在可能不会实质性地破坏式IV化合物的活性代谢物的抗菌活性。然而, 在某些实施方式中, M 的存在可能改变抗菌活性的级别。

[0077] 在某些实施方式中, 上文提到的烃基残基上的任意取代基, 同样可能不会实质性地破坏式IV化合物的活性代谢物的抗菌活性。但在某些实施方式中, 所述取代基可以改变抗菌活性的级别。抗菌活性可以通过本领域已知的各种方法进行测定, 比如实施例 5 描述的小鼠败血症模型。

[0078] 在本文中使用的“烃基残基”是指仅含有碳和氢的残基。所述残基可以为脂肪族或芳香族的, 直链的、环状的、有支链的、饱和或不饱和的。当指出时, 所述烃基残基可以含有取代基残基的碳和氢以外的杂原子。因此, 当特别指出为含有这样的杂原子时, 所述烃基残基还可以包含羰基、氨基、羟基等, 或者在烃基残基“骨架”中包含杂原子。在某些实施方式中, 所述烃基残基具有含 0-5 个选自 O、S 和 N 的杂原子的 1-20C。

[0079] 本文使用的术语“烷基”、“烯基”和“炔基”包括直链和支链以及环状单价取代基。实例包括甲基、乙基、异丁基、环己基、环戊基乙基、2-丙烯基、3-丁炔基等。通常地, 所述烷基、烯基和炔基取代基含有 1-10C (烷基) 或 2-10C (烯基或炔基), 比如 1-6C (烷基), 2-6C (烯基或炔基) 或者 3-6C 环烷基。对杂烷基、杂烯基和杂炔基的限定与之类似, 但可以在骨架残基上含有 1-2 个 O、S 或 N 杂原子或者其组合。

[0080] 本文使用的“酰基”包含通过羰基与另外的残基结合的烷基、烯基、炔基及相关杂形式 (hetero-forms) 的定义。

[0081] “芳香族”部分是指单环或稠合双环部分, 比如苯基或萘基; “杂芳香族”也是指含有一个或多个选自 O、S 或 N 的杂原子的单环或稠合双环体系。杂原子允许包括五元环以及六元环。因此, 通常的芳香体系包括吡啶基、嘧啶基、咪唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、异喹啉基、喹啉基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、

四唑基、噁二唑基等。以遍布环体系的电子分布形式的任何具有芳香性的单环或稠环二环体系也包括在本定义中。通常地,所述环体系包含 5-12 元环原子。

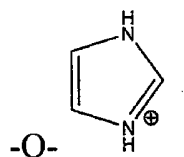
[0082] 类似地,“芳基烷基”和“杂芳基烷基”是指通过碳链与其他残基连接的芳香或杂芳香体系,包括取代的或未取代的、饱和的或不饱和的碳链,通常为 1-6C。这些碳链还可以包括羰基,因而使其可以提供取代基作为酰基部分。

[0083] 任选的取代基可以选自由任意取代的烷基、烯基、炔基、芳基、N-芳基、NH-芳酰基、卤素、OR、NR₂、SR、-OOCR、-NROCR、RCO、-COOR、-CONR₂、SO₂NR₂、CN、CF₃ 和 NO₂ 组成的组,其中各 R 独立地为 H 或烷基 (1-4C)。

[0084] 在某些实施方式中, $M = OR_1$, R_1 可以为 H 或金属阳离子,比如碱金属阳离子或碱土金属阳离子。在某些实施方式中,所述金属阳离子为钠、钙、钾、镁、铝、锌或锂阳离子。

[0085] 在某些实施方式中, $M = OR_1$, R_1 可以为与式 IV 中带负电荷的氧形成盐的带正电荷含氮基团,比如 R_1 可以为铵盐和咪唑、N-甲基葡萄糖胺、胆碱、哌嗪、氨丁三醇、二乙胺、4-苯基环己胺或苄星青霉素 (benzathine) 的季铵化的或带正电荷的盐。本文中“季铵化”是指具有四个键因而具有净正电荷的氮原子,比如具有四个侧基或键的氮,比如一个为双键的氮。在某些实施方式中,所述侧基可包括一个或多个氢。在某些实施方式中, M 为 O-咪唑盐,即

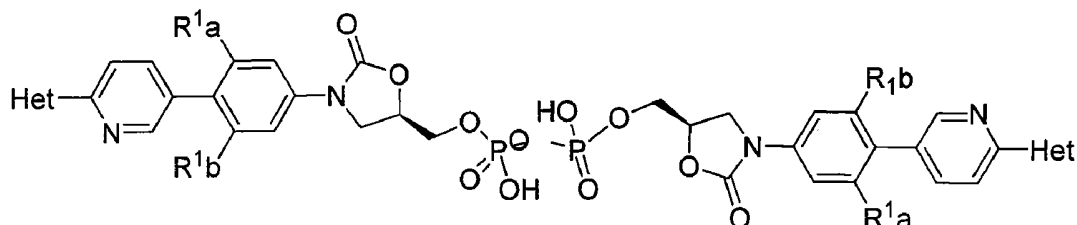
[0086]



[0087] 本领域公知的药学上可接受的阳离子的特性,编制在 P. Heinrich Stahl 和 Camille G. Wermuth 编写的 Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use (药用盐手册:性质、选择和使用), International Union of Pure and Applied Chemistry (国际纯化学与应用化学联盟), Wiley-VCH 2002, 和 L. D. Bighley, S. M. Berge, D. C. Monkhouse, 在“Encyclopedia of Pharmaceutical Technology (制药技术百科全书)”, J. Swarbrick 和 I. C. Boylan 编, Vol. 13, Marcel Dekker, Inc. (马塞尔·德克尔公司出版), 纽约, 巴塞尔, 香港 1995, 第 453-499 页。

[0088] 在某些方面,所述化合物不是美国专利申请 No. 12/577,089 (2009 年 10 月 9 日提交) 公开的具有下述结构的二聚体或所述二聚体的药学上可接受的盐

[0089]



[0090] 其中 R^{1a} 和 R^{1b} 独立地选自 H 和 F, 并且 R^{1a} 和 R^{1b} 中至少一个为 F。

[0091] Het 为任意取代的含有至少一个 N、O 或 S 原子的五或六元杂环,比如四唑基或噁二唑基。

[0092] 在某些方面,所述化合物不是美国专利申请 No. 12/699,864 (2010 年 2 月 3 日提

Easton, PA(1990) (雷明顿的制药科学, 第 18 版, 马克出版公司, 伊斯顿, PA(1990)) 中有描述, 该文通过全文引用合并在此。防腐剂、稳定剂、着色剂、甜味剂、香味剂、矫味剂等可以加入到所述药用组合物中。例如, 苯甲酸钠、抗坏血酸和对羟基苯甲酸的酯可以作为防腐剂添加。此外, 可以使用抗氧化剂和悬浮剂。在各种实施方式中, 醇、酯、硫酸化脂肪醇等可用作表面活性剂; 蔗糖、葡萄糖、乳糖、淀粉、微晶纤维素、结晶纤维素、甘露醇、轻无水硅酸盐、铝酸镁、铝硅酸镁、合成硅酸铝、碳酸钙、碳酸氢钠、磷酸氢钙、羧甲基纤维素钙等可以用作赋形剂; 硬脂酸镁、滑石、硬化油以及类似添加剂可以用作光滑剂; 椰子油、橄榄油、芝麻油、花生油、大豆油可以用作悬浮剂或润滑剂; 作为碳水化合物比如纤维素或糖的衍生物的邻苯二甲酸醋酸纤维素, 或者作为聚乙烯的衍生物的甲基乙酸酯-甲基丙烯酸酯共聚物, 可以作为悬浮剂; 增塑剂比如邻苯二甲酸酯等可以用作悬浮剂。

[0098] 术语“药用组合物”是指本文公开的化合物与其他化学组分比如稀释剂或附加载体的混合物。所述药用组合物有助于将所述化合物给药于有机体。本领域存在的药用组合物的给药的多重技术包括但不限于, 口服、注射、喷雾、非肠道和局部用药。药用组合物还可以通过将二氢磷酸酯的游离酸 (free acid dihydrogen phosphate) 与无机碱或有机碱反应得到, 所述碱比如是氢氧化钠或氢氧化镁。在某些实施方式中, 给出了本文公开的化合物的药学上可接受的盐 (例如制备静脉制剂中原位制成的)。

[0099] 术语“载体”是指有助于化合物被细胞或组织吸收的化学组分。

[0100] 术语“稀释剂”是指用水稀释后能够溶解感兴趣的组合物, 又使化合物的生物活性形式稳定的化合物。本领域中, 溶于缓冲溶液中的盐用作稀释剂。由于磷酸盐缓冲液模拟人血液中的盐环境, 所以其是一种常用的缓冲溶液。由于缓冲盐可以以较低浓度控制溶液的 pH 值, 因而缓冲的稀释剂很少改变化合物的生物活性。本申请使用的“赋形剂”是指添加到组合物中的惰性物质, 使组合物产生但不限于如下性质: 体积、粘稠度、稳定性、结合能力、润滑、分离能力等。“稀释剂”是赋形剂的一种。

[0101] 术语“生理上可接受的”是指不会消除化合物的生物活性和性质的载体或稀释剂。

[0102] 本文所述的药用化合物, 可以以其本身或者其与其他活性成分混合成为药用组合物 (用于联合治疗), 或者与合适的载体或赋形剂混合成为药用组合物, 给人类患者施用。在某些实施方式中, 剂型包括以化合物本身施用的形式。另外, 剂型可以包括药用组合物。在任何情况中, 正如本领域技术人员可以理解的, 所述剂型可以包括足够量的二聚体化合物作为特定给药方案的一部分治疗细菌感染。用于本申请化合物的制剂和给药的技术, 可以在“Remington's Pharmaceutical Sciences,” Mack Publishing Co., Easton, PA, 18th edition, 1990 (“雷明顿的制药科学”, 马克出版公司, 伊斯顿, PA, 第 18 版, 1990) 中找到。

[0103] 合适的给药途径可以例如包括口服、直肠给药、经粘膜给药、局部给药或肠道给药; 肠道外给药, 包括肌肉注射、皮下注射、静脉注射、髓内注射, 以及鞘内注射、直接心室内注射、腹腔注射、鼻内, 或眼内注射。所述化合物还可以以持续释放或控制释放的剂型给药, 所述剂型包括积存注射、渗透泵、丸剂、经皮 (包括电转运) 贴片等, 用于持续的和 / 或定时以预定速率脉冲给药。

[0104] 本发明的药用组合物可以用众所周知的方式生产, 例如通过常规的混合、溶解、制粒、包糖衣、研细、乳化、装胶囊、包埋或压片处理。

[0105] 药用组合物可以使用一种或多种生理上可接受的载体、以任何常规方法制剂, 所

述载体包括有助于将活性化合物加工成为可以药用的制剂的赋形剂和辅料。合适的制剂取决于选择的给药途径。可以使用本领域中合适的和理解的任何公知的技术、稀释剂、载体和赋形剂；例如在上述 Remington's Pharmaceutical Sciences (雷明顿的制药科学) 中描述的。

[0106] 可注射的剂型可以制备成常规形式，作为液体溶液或悬浮液、适于注射前在液体中溶解或悬浮的固体形式，或乳化剂。合适的赋形剂为，例如，水、盐水、葡萄糖、甘露醇、乳糖、卵磷脂、白蛋白、谷氨酸钠、半胱氨酸盐酸盐等。此外，如果需要，所述可注射的药用组合可以包括少量无毒的辅助物质，比如润湿剂、pH 缓冲剂等。生理上相容的缓冲物质包括但不限于，Hanks's 溶液、Ringer's 溶液或生理盐水缓冲液。如果需要，可以使用吸收增强制剂。

[0107] 对于经粘膜给药，制剂中可以使用适合载体渗透的渗透剂。

[0108] 用于非肠道给药的药物制剂（例如通过弹丸式注射或续性的灌注）包括可溶于水的形式的活性化合物的水溶液。此外，活性化合物的悬浮液可以制备成为合适的油性注射悬浮液。液体注射悬浮液可以包括增强悬浮液粘性的物质，比如羧甲基纤维素钠、山梨醇或葡聚糖。可选地，所述悬浮液还可以包括合适的稳定剂，或用于提高化合物溶解性以允许制备高浓度溶液的试剂。用于注射的制剂可以为添加防腐剂的单位剂量形式，例如置于安瓿，或者多剂量容器中。所述组合可以采取比如悬浮液、溶液、在油性或水性媒介中的乳状液的形式，以及可以包括制剂助剂比如悬浮剂、稳定剂和 / 或分散剂。可选择地，活性成分可以是在使用前用合适的溶媒溶解的粉末形式，所述溶媒例如是无菌无热原的水。

[0109] 对于口服给药，易于通过将感兴趣的组合与本领域公知的药学上可接受的载体组合来制备所述组合。这样的载体（其可以用于添加到所述阳离子聚合物载体中）使得本发明组合可以制成供治疗的患者口服的片剂、丸剂、糖衣剂、胶囊剂、液体制剂、凝胶剂、糖浆剂、浆剂 (slurries)、悬浮剂等。用于口服的药用制剂可以通过将活性化合物与固体赋形剂相结合得到，可选地将所得混合物粉碎，将所得颗粒混合物加工，如果需要的话，然后加入合适的辅料获得片剂或糖衣剂的核心。合适的赋形剂特别是填充剂，比如糖，包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇；纤维素制品比如，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、羟甲基纤维素钠，和 / 或聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)，例如聚维酮。如果需要，可以添加崩解剂，比如交联聚乙烯吡咯烷酮（例如交联聚维酮）、琼脂或海藻酸或其盐，比如海藻酸钠。糖衣剂核心用合适的覆盖层包衣。为实现该目的，可以使用浓缩糖溶液，所述糖溶液可选地可以含有阿拉伯胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波普凝胶、聚乙二醇和 / 或二氧化钛、漆溶液 (lacquer solution)，以及合适的有机溶剂或溶剂混合物。可以将着色剂或色素添加到片剂或糖衣剂的糖衣层中，用以区别或表征活性化合物剂量的不同组合。

[0110] 可用于口服的药用制剂包括明胶制成的推入 - 配合胶囊，以及由明胶和增塑剂制成的密封软胶囊，所述增塑剂比如甘油或山梨醇。所述推入 - 配合胶囊可以含有活性成分，所述活性成分与填充剂比如乳糖、粘合剂比如淀粉，和 / 或润滑剂比如滑石或硬脂酸镁，以及可选地，稳定剂相混合。在软胶囊中，活性化合物可以溶解或悬浮于合适的液体中，所述液体比如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇。此外，可以添加稳定剂。所有的口服制剂都应当采用适于给药的剂量。

[0111] 对于口腔给药,所述组合物可以采用常规方法制备的片剂或锭剂的形式。

[0112] 对于吸入给药,所述组合物可以以气雾喷雾制剂的形式从加压包或喷雾器中方便地喷出,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、二氧化碳或其他合适的气体。采用压缩喷雾时,可以通过提供阀门喷出计量的量来确定剂量单位。用于在吸入器或吹入器中使用的例如明胶制成的胶囊和软片(cartridge),可以制备成含有化合物与合适粉末基质比如乳糖或淀粉的粉末混合物。

[0113] 本文还公开了药学领域公知的用于包括眼内、鼻内和耳内给药在内的各种药用组合物。用于这些用途的合适的渗透剂是本领域公知的。这些合适的药制剂为了稳定和使用舒适,大部分通常和优选地制备成无菌、等渗和缓冲的。用于鼻内给药的药用组合物还可以包括滴鼻剂和喷雾剂,所述滴鼻剂和喷雾剂通常从多方面模拟鼻内分泌物来确保维持正常的纤毛作用。正如 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (1990) (“雷明顿的制药科学”, 马克出版公司, 伊斯顿, PA, 第 18 版, (1990)) (该文通过全文引用合并在此) 所公开的, 以及本领域技术人员所熟知的, 合适的制剂最通常和优选地为等渗的, 轻微缓冲以保持 pH 值为 5.5-6.5, 最通常和优选地包括抗菌防腐剂 and 合适的药物稳定剂。用于耳内给药的药用组合物包括悬浮液和用于耳内局部给药的软膏剂。用于所述耳内制剂的常规溶剂包括甘油和水。

[0114] 所述组合物还可以制备成直肠组合物比如栓剂或保留灌肠剂型, 例如含有常规栓剂基质比如可可油或其他甘油酯。

[0115] 除了上述制剂外, 所述组合物还可以制备成长效制剂。这种长时间作用制剂可以通过植入(例如皮下或肌肉植入)或通过肌肉注射给药。因此, 例如, 所述化合物可以与合适的聚合物或疏水材料(例如可接受的油中的乳剂)或离子交换树脂, 或作为难溶的衍生物, 例如作为难溶的衍生盐, 制成制剂。

[0116] 对于疏水化合物, 合适的药学载体可以是共溶系统, 所述共溶系统包括苯甲醇、非极性表面活性剂、水互溶有机聚合物以及水相。一种常用的共溶系统是 VPD 共溶系统, 它是 3% w/v 苯甲醇、8% w/v 的非极性表面活性剂聚山梨醇酯 80™, 和 65% w/v 的聚乙二醇 300 构成的溶液, 其用纯乙醇定容。实际上, 共溶系统的比例在不破坏其溶解性和毒性特征的情况下可以做相当的改变。另外, 可以改变共溶系统组分的一致性; 例如可以用其他的低毒性非极性表面活性剂代替聚山梨醇酯 80™ (POLYSORBATE 80™); 聚乙二醇的分子量是可以变化的; 可以用其他的生物相容的聚合物替换聚乙二醇, 例如聚乙烯吡咯烷酮; 以及可以用其他的糖或多聚糖替换葡萄糖。

[0117] 用于治疗细菌感染的方法可以包括施用治疗有效量的本发明所述的治疗化合物。治疗细菌感染还可以包括预防性施用治疗化合物, 以对临近感染风险的对象预防其感染或感染的蔓延, 所述对象比如正在接受或即将进行手术的对象、无免疫应答的对象, 或者如果不施用所述化合物就有感染风险的对象。所述化合物显示了针对广谱菌、针对抗甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)以及耐万古霉素肠球菌(VRE)的抑制活性, 并以其相对低的浓度或在体内显示卓越的相对抗菌活性。此外, 本发明化合物对各种人类或动物病原体可以发挥潜在的抗菌活性, 所述病原体包括革兰氏阳性菌比如金黄色葡萄球菌、肠球菌和链球菌, 厌氧微生物比如类菌体和梭状芽胞杆菌, 以及耐酸微生物比如结核分枝杆菌、鸟分枝杆菌。在一个实施方式中, 可以治疗或改善的细菌感染为 MRSA。

[0118] 本发明所述的组合物或药用组合物可以通过任何合适的方式施用于对象。给药方法的非限制性的实例包括,其中,(a) 通过口服途径给药,包括以胶囊剂、片剂、颗粒剂、喷雾剂、糖浆剂或其他这样的形式;(b) 通过非口服途径给药,比如直肠、阴道、尿道、眼内、鼻内或耳内,所述给药包括作为水悬浮液、油性制剂等,或作为滴剂、喷雾剂、栓剂、软膏剂、油膏剂等;(c) 通过注射给药,皮下注射、腹腔注射、静脉注射、肌肉注射、皮内注射、眼眶内注射、囊内注射、脊柱内注射、胸骨内注射等,包括输液泵递药;以及(d) 局部给药;用于将活性化合物带到与接触的活的组织的、本领域技术人员认为合适的方式。

[0119] 适合施用的药用组合物包括其中包含达到其预定目的有效量的活性组分的组合物。在某些实施方式中,治疗有效量的化合物为治疗例如,哺乳动物对象(例如,人)的细菌感染的有效量。本申请公开化合物的需要作为剂量的治疗有效量,取决于给药途径、治疗的动物类型(包括人)、在考虑中的特定动物的身体特征。所述剂量可以调整以获得需要的疗效,但依赖于这样的因素,比如体重、饮食、同时使用的药物以及本领域技术人员认可的其他因素。更特别地,治疗有效量是指有效预防、缓解或改善疾病症状,或延长治疗对象存活的化合物的量。治疗有效量是以本领域技术人员的能力,特别是根据本文提供的细节可以确定的。

[0120] 对于本领域技术人员来说显而易见的,施用的有用的体内剂量和特定的给药方式将根据年龄、体重和治疗的哺乳动物种类、使用的特定化合物、以及使用这些化合物的特定用途而变化。有效剂量水平,即取得需要的结果所需的剂量水平的确定,本领域技术人员可以通过常规的药理学方法完成。通常地,产品的人类临床应用以较低的剂量水平开始,随后剂量水平逐渐提高,直到获得需要的效果。可选地,可以通过使用已建立的药理学方法,用可接受的体外研究来确定组合物的有用剂量和给药途径,所述组合物通过本发明方法鉴定。

[0121] 在非人类动物研究中,潜在产品的应用用较高的剂量水平开始,剂量逐渐降低,直到不再获得需要的效果,有害的副作用消失。根据需要的效果和治疗指标,剂量范围可以较宽。一般地,剂量可以为大约 10 微克/kg 到大约 100mg/kg 体重,优选地为大约 100 微克/kg 到 10mg/kg 体重。可选地,如本领域技术人员所理解的,剂量可以基于患者体表面积进行计算。

[0122] 用于本发明药用组合物的准确的制剂、给药途径和剂量可以由单独的内科医生根据患者的实际情况进行选择。(见例如,Finigl et al.1975, in “The Pharmacological Basis of Therapeutics”(Finigl 等 1975 的“治疗学的药理学基础”),该文通过全文引用合并在此,特别引用第 1 章第 1 页)。在某些实施方式中,给患者施用的组合物的剂量范围可以从大约 0.5 到大约 1000mg/kg 患者体重。根据患者的需要,剂量可以为在一日或多日内的单次或一系列的两次或更多次给予。在化合物的人类剂量已经确定了至少某个条件的情况下,本发明将使用那些相同的剂量,或者大约 0.1% 到大约 500% 的剂量,更优选地大约 25% 到大约 250% 的已确定的人类剂量。在人类剂量没有确定的情况下,按照新发现的药用组合物的情况进行,如通过动物毒性研究和有效性研究,可以从由体外或体内研究取得的 ED_{50} 或 ID_{50} 值,或者其他合适的值,推导出合适的人类剂量。

[0123] 应当注意到,主治医生知道,由于毒性或器官功能障碍,应当怎样以及在什么时候来结束、中断或调整给药。相反地,主治医生还知道,如果临床反应不够(不包括毒性反

应),则调整至较高的治疗水平。用药剂量在处理感兴趣的紊乱中的重要性随着待治疗的条件的严格性和给药途径而改变。条件的严格性可以,例如通过标准预测评估法部分地进行评估。此外,剂量和可能地次数也将根据年龄、体重和个体患者的反应而不同。与上述讨论类似的程序可以应用于兽药。

[0124] 虽然精确的剂量要在个案基础上确定,但在大部分情况下,关于剂量的某些概括是可以进行的。用于成年人类患者的每日剂量规则可以是,例如,每种活性成分的口服剂量大约 0.1mg 到 2000mg,优选地大约 1mg 到大约 500mg,例如 5-200mg。在其他实施方式中,每种活性成分使用的静脉、皮下或肌肉给药的剂量为大约 0.01mg 到大约 100mg,优选地大约 0.1mg 到大约 60mg,例如大约 1mg 到大约 40mg。药学上可接受的盐给药的情况下,剂量以游离酸计算。在某些实施方式中,所述组合物每天给药 1-4 次。可选地,本发明组合物可以通过连续静脉输液给药,优选地以每天至多大约 1000mg 的剂量给药。本领域技术人员可以理解,在特定情况下,为了有效地和有力地治疗特定的侵略性疾病或感染,可能需要施用过量的,或者甚至远远超过上述的,优选的剂量范围的本文公开的化合物。在某些实施方式中,所述化合物会在连续治疗阶段中施用,例如一周或更长,或数月或数年。

[0125] 剂量和间隔时间可以分别进行调整从而提供足以维持抗菌作用或最低有效浓度(MEC)的血浆水平。每种化合物的 MEC 是不同的,但可以通过体外数据来评估。取得 MEC 所需的剂量取决于个体的性质和给药途径。即便如此,可以用 HPLC 分析或生物分析来确定血浆浓度。

[0126] 剂量间隔也可以用 MEC 值来确定。组合物的施用应当遵循这样的规则,即维持血浆水平在 10-90%,优选 30-90%,最优选 50-90%的时间里高于 MEC。

[0127] 在局部给药或选择性摄入的情况下,药物的有效局部浓度与血浆浓度可能不相关。

[0128] 组合物的给药量可以取决于治疗对象的对象体重、感染的严重程度、给药方式和处方医生的判断。

[0129] 本申请公开的组合物可以用已知的方法进行有效性和毒性评价。例如,化合物的毒性可以通过确定针对细胞系,比如哺乳动物,优选人类的细胞系的体外毒性来评价。这类研究的结果通常可以推测在动物,比如哺乳动物,或更特别地,人类体内的毒性。可选地,特定化合物在动物模型,比如小鼠、大鼠、兔子或猴中的毒性,可以通过用已知的方法确定。特定化合物的有效性可以通过使用数种公认的方法,比如体外方法、动物模型或人类临床试验来确定。对于几乎每一类疾病都存在公认的体外模型。类似地,可以用可接受的动物模型来确定治疗这类疾病的化学药品的有效性。在选择模型来确定有效性时,本领域技术人员可以按照本领域的教导来选择合适的模型、剂量和给药途径以及方案。当然,也可以用人类临床试验来确定化合物在人身上的有效性。

[0130] 如果需要,所述组合物可以存在于药物包或分配器中,所述药物包或分配器可以包含一种或多种含有活性成分的单元剂型。所述药物包可以例如包括金属或塑料箔片,例如吸塑包装。所述药物包或分配器可以附有使用说明书。所述药物包或分配器还可以与包装一起附有用管理药品生产、使用或销售的政府机构规定形式的声明。所述声明反映了通过了人类用药或兽药管理的药物形式机构的许可。这样的声明,例如,可以通过美国食品药品监督管理局用于处方药许可的标签,或者批准产品的插页。在可相容的药学载体中的、含有

一种本发明化合物的组合物,也可以制备、放置于合适的容器中以及贴上用于标明疾病的治疗的标签。

[0131] 在某些实施方式中,在制药工业中,制备药用组合物时提供基本上纯的材料是标准常规。因此,在某些实施方式中,“基本上纯”是指生产药物所需要的纯度量,可以包括,例如,少量的非晶态材料或其他材料,其中所述材料仍可以获得足够的流动性、缺少吸湿性,和适合制药应用的纯度。在某些实施方式中,基本上纯的化合物含有以重量计至少大约 96% 的所述化合物,比如至少大约 96.1%、96.2%、96.3%、96.4%、96.5%、96.6%、96.7%、96.8%、96.9%、97%、97.1%、97.2%、97.3%、97.4%、97.5%、97.6%、97.7%、97.8%、97.9%、98%、98.1%、98.2%、98.3%、98.4%、98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9% 或 100% 的所述化合物。

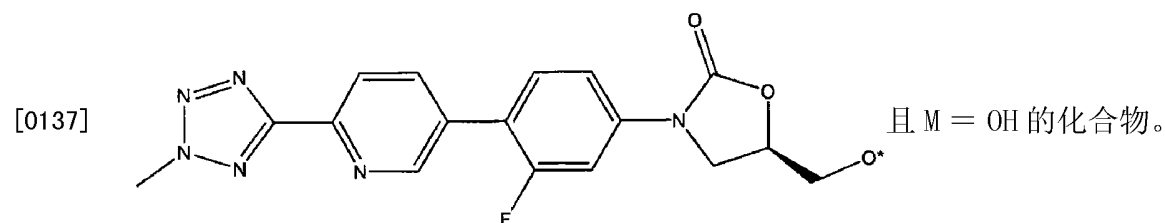
[0132] 本文使用的术语“约”、“大约”和“基本上”代表接近所述量的量,其仍然表现出需要的性能或获得需要的结果。例如,术语“约”、“大约”和“基本上”可以是指在低于所述量的 10% 以内、5% 以内、1% 以内、0.1% 以内和 0.01% 以内的量。

[0133] 实施例

[0134] 实施例 1

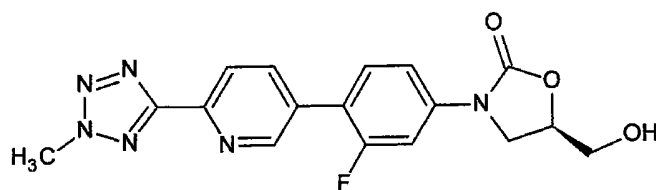
[0135] 式 III 的单氢磷酸二酯的制备

[0136] 在本实施例及以下实施例中,“式 III”是指 Z 为



[0138] 在安装有磁搅拌器、氮气进 / 出口和热偶的 1L 的三颈圆底烧瓶中,装有下列式 I a 化合物 (16.0g, 0.0499mol)、THF (320mL、20 体积) 和 Et₃N (21.9g, 0.216mol, 5.0 当量)。

[0139]



式 I a

[0140] 将 POCl₃ (3.31g, 0.0216mol, 0.5 当量) 用注射器在 5 分钟内逐滴加入。反应温度保持在 25℃ 以下。所述批次室温下老化 16 小时,至 HPLC 分析 (XBridge, C18) 指示反应完全。然后将所述反应容器浸入冰水浴中,将装有 320mL 水的 500mL 的滴液漏斗连接到所述反应容器上。当反应温度达到 2.7℃ 时,在 30 分钟内将水逐滴加入。反应温度保持在 10℃ 以下。当水添加完毕,移去冰水浴,所述批次老化 3 小时。所得溶液转移到 2-L 的圆底烧瓶中,用旋转蒸发器减压浓缩。当大部分的 THF 从溶液中移去时,所得水性混合物用 5 个 1L 的 CH₂Cl₂ : MeOH (9 : 1) 部分进行提取。CH₂Cl₂ 层合并浓缩成为深色的油。该原料用 200g 的硅胶纯化,用 10% 的 MeOH/CH₂Cl₂ 到含有 20% 的 2N NH₃ 的 MeOH/CH₂Cl₂ 洗脱。含有二酯

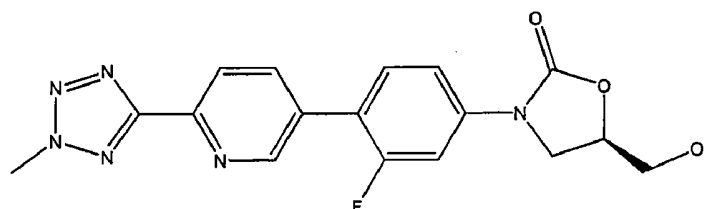
最多的部分（通过 TLC, $R_f = 0.3$, 用含有 20% 的 2N NH_3 的 $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 洗脱判断）合并，并用旋转蒸发器减压浓缩，在浓缩期间发现有白色沉淀产生。盛有浆液的所述烧瓶从所述旋转蒸发器上移除，安装磁搅拌棒，并允许搅拌下在 3 小时内冷却至室温，期间浆液增稠。将所述固体过滤，在真空干燥箱内于 45°C 干燥 16 小时，得到 3.55g 灰白色固体的二酯（收率 20%）。HPLC 分析（方法 A）：99.0% (AUC), $t_R = 16.3\text{min}$ 。该反应重复进行，合并的式 III 化合物批次 (6.7g) 在 100mL MeOH (15 体积) 中形成浆液。所得浆液在 30 分钟内加热至 40°C ，然后在 1 小时时间冷却至室温。所得灰白色固体过滤，在真空干燥箱内于 40°C 干燥 16 小时，得到 6.15g 式 III 化合物（收率 92%）。产物的 ^1H NMR 分析与给出的结构一致。HPLC 分析（方法 A）：99.0% (AUC), $t_R = 16.3\text{min}$ 。

[0141] 实施例 2

[0142] 式 IV 的二氢二磷酸二酯的制备

[0143] 在实施例 2-5 中，“式 IV”是指其中 Z 为

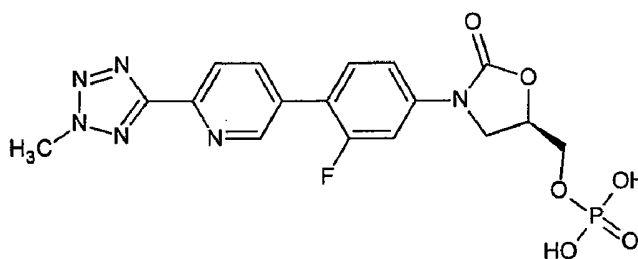
[0144]



[0145] $n = 0$, 且 $M = \text{O-}$ 咪唑盐的化合物。

[0146] 在安装有磁搅拌器、氮气进 / 出口和热偶的 250mL 三颈圆底烧瓶中，装有下列式 II a 化合物 (5.0g, 11.1mmol)、碳酰二咪唑 (890mg, 5.55mmol, 0.5 当量) 和 DMF (100mL, 20 体积)。

[0147]



[0148] 这是式 II a

[0149] 所述悬浮液加热至 50°C ，保持该温度 4 小时，至 HPLC 分析 (XBridge, C18) 指示反应完全。该反应在 50°C 过滤，在真空干燥箱内于 50°C 干燥 24 小时，得到 5.15g 灰白色固体的咪唑盐（即式 IV 化合物）（收率 98%）。产物的 ^1H NMR 分析与给出的结构一致。HPLC 分析（方法 A）：94.5% (AUC), $t_R = 14.6\text{min}$ 。

[0150] 表 1. 方法 A (Waters XBridge C18 柱)

[0151]

时间 (分钟)	流速 (mL/ 分钟)	% A	% B
0.0	1.0	98.0	2.0
15.0	1.0	5.0	95.0

25.0	1.0	5.0	95.0
27.0	1.0	98.0	2.0
30.0	1.0	98.0	2.0

[0152] A = 87% 的 25mM 的碳酸氢铵水溶液 /13% 的乙腈

[0153] B = 乙腈

[0154] 波长 = 300nm

[0155] 实施例 3

[0156] 药物代谢动力学的测定

[0157] 将 6-7 周龄 (~ 20g) 的 Balb/c 雌性小鼠随机分成每组三只动物的治疗组。评价每种试验化合物的药代动力学。试验化合物 (10mg/kg) 经由尾部静脉或者口服向试验小鼠给药。在第 5 (仅静脉给药的化合物)、15、30 分钟和第 1、4、6、8、12 和 24 小时 (在每个时间点 n = 3) 通过心脏穿刺取血。式 I a、式 III (实施例 1 定义的) 和式 IV (实施例 2 定义的) 化合物的每一种的血浆浓度通过使用认可的 HPLC/UV 方法进行分析。数据标绘在图 1 和图 2 中。

[0158] 表 2. 将式 IV (实施例 2 定义的) 和式 III (实施例 1 定义的) 的前药给小鼠施用
时, 前药和活性组分的药代动力学数据总结。

[0159]

给药的化合物	测定的 化合物	Rs _q	$\tau_{1/2}$ (h)	T _{max} (h)	C _{max} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC _{0-24h} ($\mu\text{g}_\text{hr/ml}$)	V _{zobs} (L/kg)	CL _{obs} (L/hr/kg)
静脉给药 式 IV 10mg/kg	式 IV	1.00	0.77	0.08	4.30	7.00	1.53	1.39
静脉给药 式 IV 10mg/kg	式 I a	0.97	3.74	4.00	4.06	36.40	1.46	0.27
口服给药 式 IV 10mg/kg	式 I a	0.99	3.89	6.00	1.70	18.3	3.01	0.54
静脉给药 式 III 10mg/kg	式 III	0.93	3.05	0.08	5.79	1.14	33.43	7.61
静脉给药 式 III 10mg/kg	式 I a	0.58	12.04	4.00	0.17	1.16	48.65	2.80

[0160] 表 3. 前药式 IV 以 10mg/kg (浓度均为 ng/ml) 口服或静脉给药时, 前药母体式 IV (实施例 2 定义的) 和活性抗菌剂式 I a 的药代动力学数据。

[0161]

时间 (小时)	口服途径 式 I a 浓度	口服途径 式 IV 浓度	静脉途径 式 I a 浓度	静脉途径 式 IV 浓度
0.08	ND	ND	984.41	4300
0.25	381.22	ND	1439.02	1515
0.5	821.29	ND	1588.67	3450
1	1053.56	ND	2692.21	2661
4	1520.58	ND	4059.94	157
6	1697.18	ND	2341.86	ND
8	1029.09	ND	896.47	ND
12	667.74	ND	1385.48	ND
24	65.26	ND	84.06	ND

[0162] ND : 由于化合物的量低于检测限度而没有检测。

[0163] 表 4. 前药式 III (实施例 1 定义的) 以 10mg/kg (浓度均为 ng/ml) 静脉给药时, 前药母体式 III (实施例 1 定义的) 和活性抗菌剂式 I a 的药代动力学数据。

[0164]

时间 (小时)	静脉途径 式 III 浓度	静脉途径 式 I a 浓度
0.08	5794.47	124.18
0.25	749.02	78.46
0.5	210.06	90.85
1	81.05	123.76
2	53.78	167.77
4	39.49	174.61
6	ND	131.45
8	ND	138.71

[0165] ND : 由于化合物的量低于检测限度而没有检测。

[0166] 实施例 4

[0167] 最小抑菌浓度的测定

[0168] 最小抑菌浓度通过由临床和实验室标准研究所 (CLSI) 认可的方法 (M7-A7) 肉汤微量稀释法测定, 和用阿尔玛蓝显示细胞活性进行说明。每种化合物稀释后针对金黄色葡萄球菌史密斯菌株 (Smith strain) 或金黄色葡萄球菌加上 20% 的小鼠血清进行测试。

[0169] 表 5. MIC 结果 (以 $\mu\text{g/ml}$ 计)

[0170]

	金黄色葡萄球菌史密斯	金黄色葡萄球菌史密斯加上 20%的小鼠血清
式 II b (TR-701)	>64	4
式 III (实施例 1 定义的)	>64	>64
式 IV (实施例 2 定义的)	>64	32

[0171] 实施例 5[0172] 效力试验: 小鼠败血症模型

[0173] 将 6-7 周龄 ($\sim 20\text{g}$) 的 Balb/c 雌性小鼠随机分成每组 10 只动物的治疗组。将金黄色葡萄球菌史密斯菌株 ATCC#13709 在 BHI 培养基中于 37°C 培养过夜。细胞以 1 : 10 再稀释 (back-diluted), 并生长 5 小时。用于感染小鼠的接种物通过将培养物在 5% 的猪胃粘蛋白 / PBS 稀释至浓度为 $1 \times 10^6 \text{cfu/ml}$ 来制备。保留 $100 \mu\text{l}$ 的培养物 / 粘蛋白, 通过连续稀释和平板接种培养物确定初始 cfu/ml 的量。进行药物给药之前用 $500 \mu\text{l}$ 的接种物感染小鼠。感染 15 分钟内进行给药。

[0174] 基于全部小鼠的计算的平均重量 ($\sim 20\text{g}$), 将每一种测试化合物以表 6 和 7 所示浓度向小鼠静脉给药。感染 48 小时后, 确定存活小鼠的数量。

[0175] 表 6. Balb/c 雌性小鼠的存活率, 以 $200 \mu\text{L}$ 剂量的式 III (实施例 1 定义的) 静脉给药, 每组 10 只小鼠接受治疗。

[0176]

组	治疗	浓度 (mg/kg)	浓度 (mg/m^2)	48 小时存活率
1	式 III	10	0.2	1/10
2	式 III	5	0.1	1/10
3	式 III	2.5	0.05	0/10
4	式 III	1.25	0.025	1/10
5	感染对照	—		1/10

[0177] 表 6 中的数据表明, 式 III 作为抗菌药是无效的, 因为其存活率与感染对照组相似, 这表明不是所有的含磷酸酯的化合物都是有效的。

[0178] 表 7. Balb/c 雌性小鼠的存活率, 以 $200 \mu\text{L}$ 剂量的式 IV (实施例 2 定义的) 静脉

给药,每组 10 只小鼠接受治疗。

[0179]

组	治疗	浓度 (mg/kg)	浓度 (mg/m ²)	24 小时存活率	48 小时存活率
1	式IV	10	0.2	10/10	10/10
2	式IV	5	0.1	10/10	10/10
3	式IV	2.5	0.05	8/10	7/10
4	式IV	1.25	0.025	5/10	2/10
5	感染对照	—		2/10	1/10

[0180] 表 7 中的数据显示了 10mg/kg 和 5mg/kg 的剂量在 24 小时和 48 小时间隔之后的存活率为 100% (即, 10/10)。不受理论限制, 与式III相比, 式IV中另外的磷酸酯的存在增加了 Z 部分之间的空间, 使得磷酸酯酶可以更容易地裂解磷酸酯。因此, 期望 Z 部分之间的另外的磷酸酯基团的存在可以产生与二磷酸酯类似的作用。

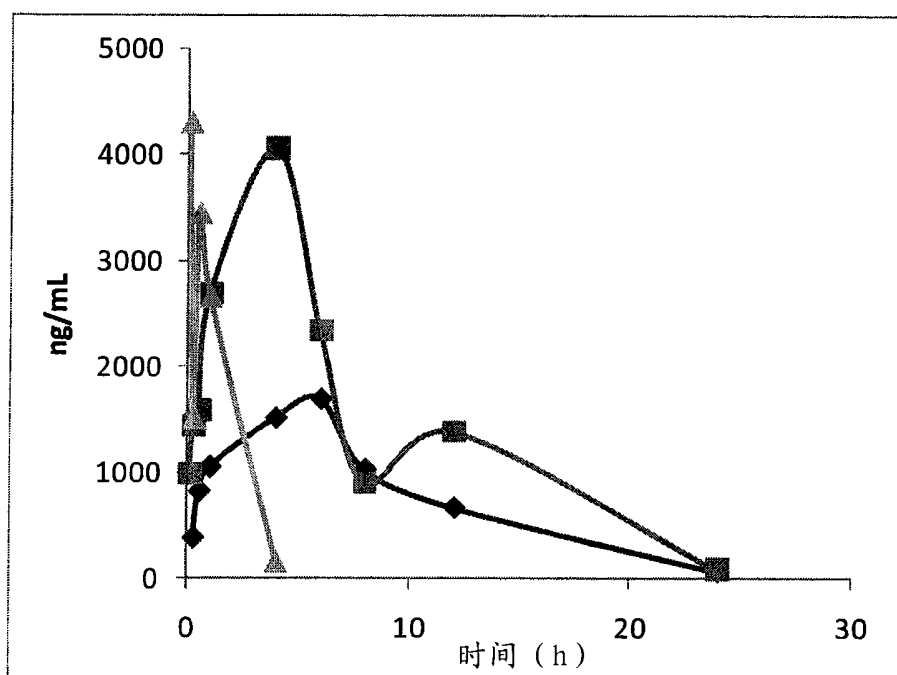
[0181] 表 8-Balb/c 雌性小鼠的存活率的对比, 以 200 μ L 剂量的式IV (实施例 2 定义的) 和式 I a 的磷酸二钠盐 (TR-701) 静脉给药, 每组 10 只小鼠接受治疗。

[0182]

[0183]

浓度 mg/kg	%存活率—每组 10 只小鼠					
	20	10	5	2.5	1.25	感染对照
24 小时 TR701	100	100	90	60	60	
24 小时 二聚体		100	100	80	50	
0 治疗						20
48 小时 TR701	100	100	90	40	50	
48 小时 二聚体		100	100	70	20	
0 治疗 48						10

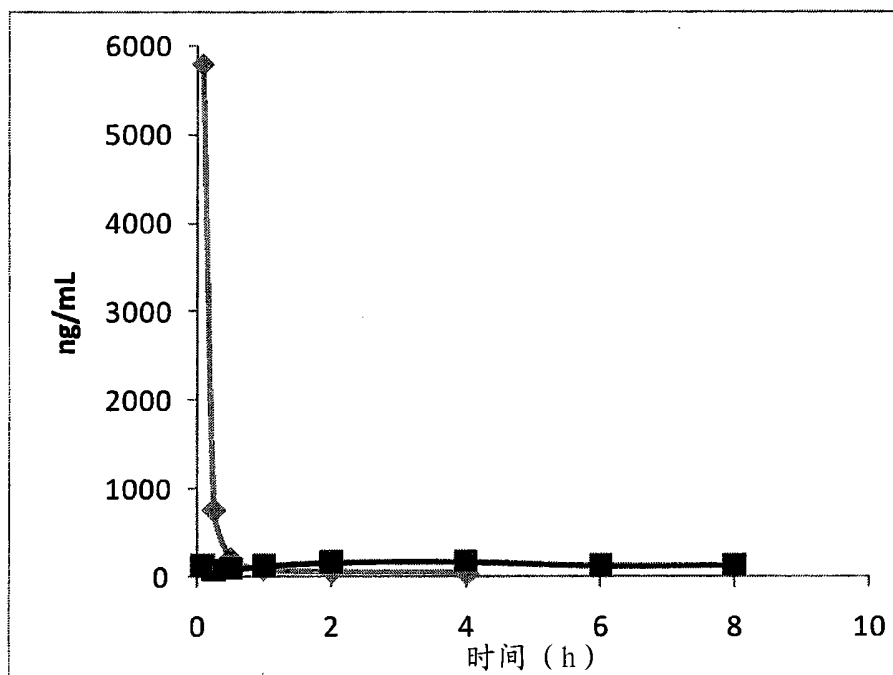
[0184] 实施例 5 的效力试验描述中应用相同的步骤。表 8 中的数据表明, 剂量为表 8 中所示的 5mg/kg 和 2.5mg/kg 时, 与 TR-701 (式 I a 的磷酸二钠盐) 相比, 式IV (实施例 2 定义的) 静脉给药的小鼠存活率令人惊奇地提高了。



图例

- 式IV静脉给药时产生的式I的浓度
- ◆ 式IV口服给药时产生的式I的浓度
- ▲ 静脉给药时式IV (M=咪唑盐)的浓度

图 1



图例

◇ 静脉给药时式 III (M=OH) 的浓度

■ 式 III (M=OH) 静脉给药时产生的式 I 的浓度

图 2

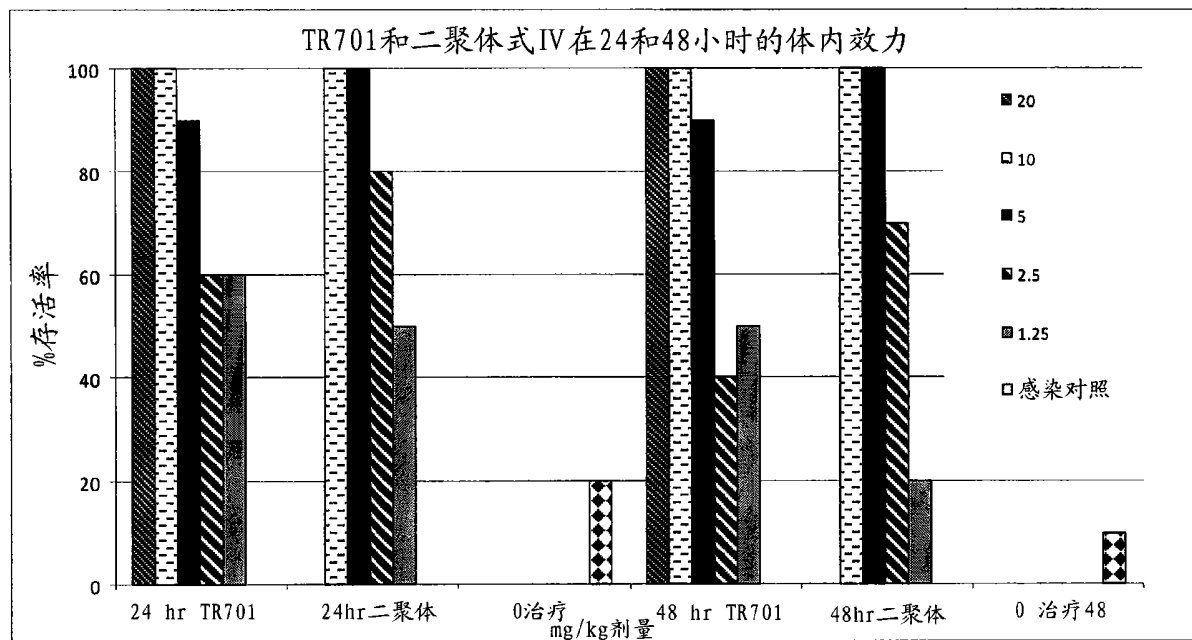


图 3

金黄色葡萄球菌效力

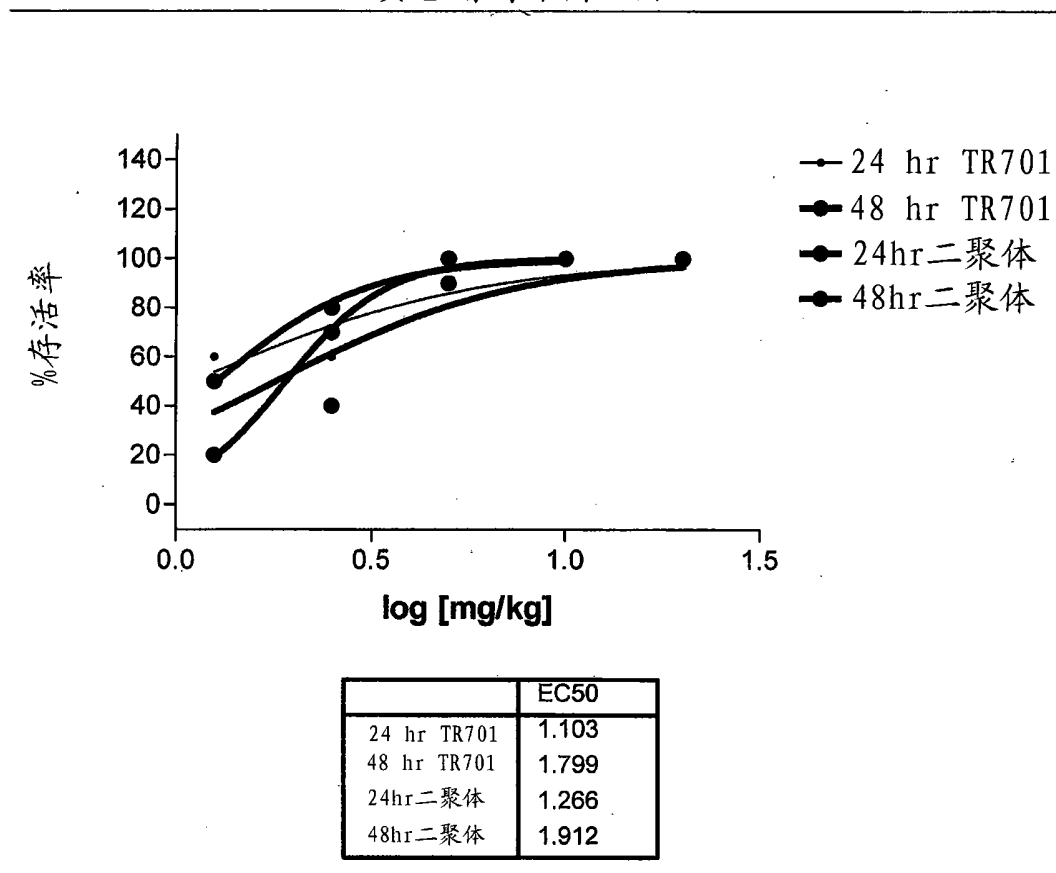


图 4