

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200880003118.2

[51] Int. Cl.

C07D 401/04 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 215/233 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)

[43] 公开日 2009年12月2日

[11] 公开号 CN 101595101A

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/553 (2006.01)

A61K 31/554 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

[22] 申请日 2008.1.11

[21] 申请号 200880003118.2

[30] 优先权

[32] 2007.1.24 [33] US [31] 11/626,397

[86] 国际申请 PCT/US2008/050865 2008.1.11

[87] 国际公布 WO2008/091752 英 2008.7.31

[85] 进入国家阶段日期 2009.7.24

[71] 申请人 博士伦公司

地址 美国纽约

[72] 发明人 A·E·哈姆斯

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
代理人 张晓威

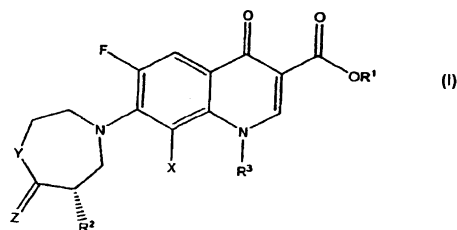
权利要求书 12 页 说明书 19 页

[54] 发明名称

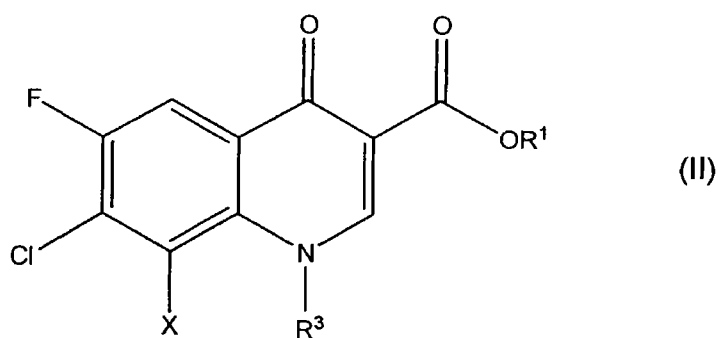
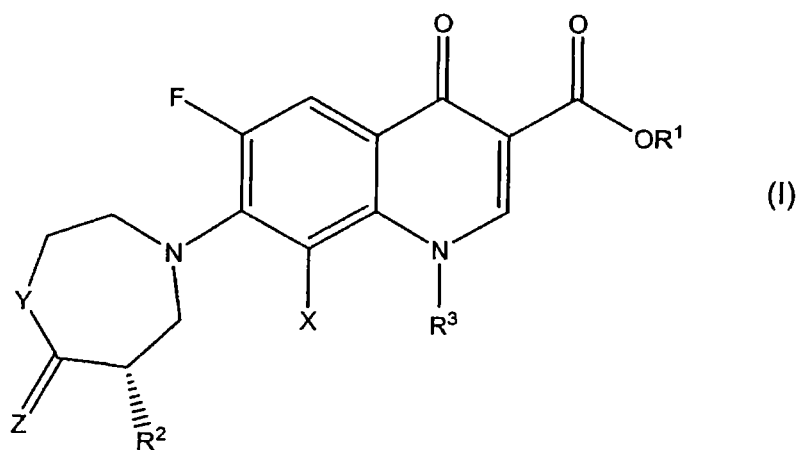
喹诺酮羧酸、其衍生物及它们的制备方法和
作为抗菌剂的用途

[57] 摘要

本发明涉及制备具有如右所示的式的喹诺酮羧酸或其衍生物的方法，所述方法包括使用在喹诺酮环的一个或多个特定位置上已经具有一个或多个所需取代基的起始喹诺酮并在整个合成中保持所述取代基的取向。本发明的方法包括比现有技术方法更少的步骤。本发明的方法还可以包括从对映体混合物中简单分离所需的所述喹诺酮羧酸或其衍生物的对映体。包含通过本发明方法制备的喹诺酮的药物组合物可以用于有效对抗各种微生物病原体。



1. 制备具有式 I 的氟喹诺酮或其盐的方法，所述方法包括使具有式 II 的第一化合物与具有式 III 的第二化合物接触，以产生具有式 I 的氟喹诺酮，其中所述氟喹诺酮、所述第一化合物和所述第二化合物由下式表示：



其中 R^1 选自氢、未取代的低级烷基、取代的低级烷基、环烷基、未取代的 C_5-C_{24} 芳基、取代的 C_5-C_{24} 芳基、未取代的 C_5-C_{24} 杂芳基、取代的 C_5-C_{24} 杂芳基和可以在活体内水解的基团； R^2 选自氢、未取代的氨基和用一个或两个低级烷基取代的氨基； R^3 选自氢、未取代的低级烷基、取代的低级烷基、环烷基、未取代的低级烷氧基、取代的低级烷氧基、未取代的 C_5-C_{24} 芳基、取代的 C_5-C_{24} 芳基、未取代的 C_5-C_{24} 杂芳基、取代的 C_5-C_{24} 杂芳基、

未取代的 C₅-C₂₄ 芳氧基、取代的 C₅-C₂₄ 芳氧基、未取代的 C₅-C₂₄ 杂芳氧基、取代的 C₅-C₂₄ 杂芳氧基和可以在活体内水解的基团；X 选自卤素原子；Y 选自 CH₂、O、S、SO、SO₂ 和 NR⁴，其中 R⁴ 选自氢、未取代的低级烷基、取代的低级烷基、和环烷基；并且 Z 选自氧和两个氢原子。

2. 权利要求 1 的方法，其中 R¹ 选自氢、C₁-C₅ 取代和未取代的烷基、C₃-C₁₀ 环烷基、C₆-C₁₄ 取代和未取代的芳基、C₅-C₁₄ 取代和未取代的杂芳基以及可以在活体内水解的基团；R² 选自未取代的氨基和用一个或两个 C₁-C₅ 烷基取代的氨基；R³ 选自氢、C₁-C₅ 取代和未取代的烷基、C₃-C₁₀ 环烷基、C₁-C₅ 取代和未取代的烷氧基、C₅-C₁₄ 取代和未取代的芳基、C₅-C₁₄ 取代和未取代的杂芳基以及 C₅-C₁₄ 取代和未取代的芳氧基；并且 X 选自 Cl、F 和 Br。

3. 权利要求 1 的方法，其中 R¹ 选自氢、C₁-C₅ 取代和未取代的烷基以及可以在活体内水解的基团；R² 选自未取代的氨基和用一个或两个 C₁-C₅ 烷基取代的氨基；R³ 选自 C₃-C₁₀ 环烷基；X 选自 Cl 和 F；Y 包括 CH₂；并且 Z 包括两个氢原子。

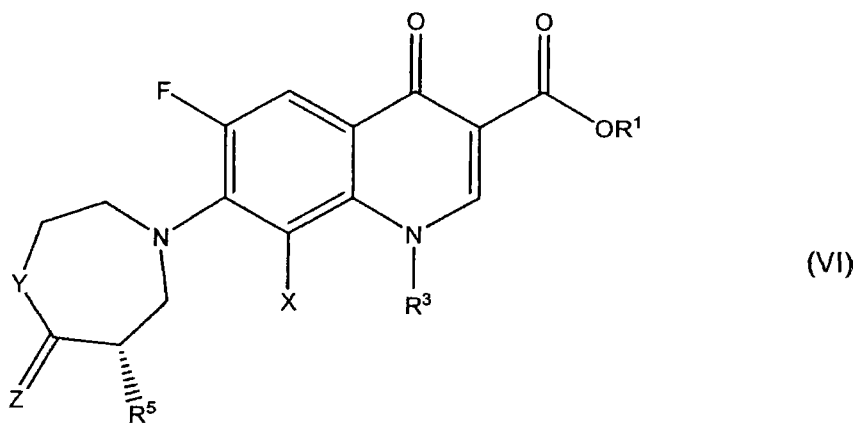
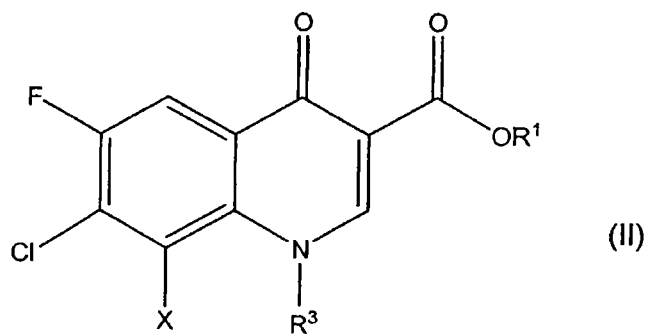
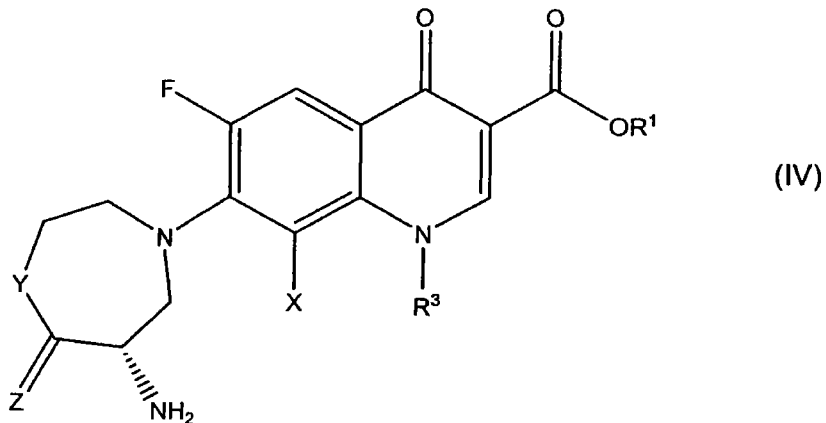
4. 权利要求 3 的方法，其中所述接触步骤是在从约室温至约 100°C 的温度下进行的。

5. 权利要求 1 的方法，其中使所述具有式 II 的第一化合物与所述具有式 III 的第二化合物接触的步骤产生包含具有式 I 的氟喹诺酮的对映体混合物的粗产物，并且所述方法还包括用水洗涤或溶解所述粗产物，以产生含水混合物，和从所述含水混合物中充分回收对映体。

6. 权利要求 5 的方法，其中从所述含水混合物中回收所述对映体的步骤是通过重结晶进行的。

7. 制备具有式 IV 的氟喹诺酮或其盐的方法，所述方法包括：

(a) 使具有式 II 的第一化合物与具有式 V 的第三化合物接触，以产生具有式 VI 的第四化合物，其中所述具有式 IV 的氟喹诺酮、所述第一化合物、所述第三化合物和所述第四化合物由下式表示：



其中 R^1 选自氢、未取代的低级烷基、取代的低级烷基、环烷基、未取代的 C_5-C_{24} 芳基、取代的 C_5-C_{24} 芳基、未取代的 C_5-C_{24} 杂芳基、取代的 C_5-C_{24} 杂芳基和可以在活体内水解的基团； R^3 选自氢、未取代的低级烷基、取代的低级烷基、环烷基、未取代的低级烷氧基、取代的低级烷氧基、未取代的 C_5-C_{24} 芳基、取代的 C_5-C_{24} 芳基、未取代的 C_5-C_{24} 杂芳基、取代的 C_5-C_{24} 杂芳基、未取代的 C_5-C_{24} 芳氧基、取代的 C_5-C_{24} 芳氧基、未取代的 C_5-C_{24} 杂芳氧基、取代的 C_5-C_{24} 杂芳氧基和可以在活体内水解的基团；X 选自卤素原子；Y 选自 CH_2 、O、S、SO、 SO_2 和 NR^4 ，其中 R^4 选自氢、未取代的低级烷基、取代的低级烷基、和环烷基；Z 选自氧和两个氢原子；并且 R^5 包括具有式 $-NR^6$ 的受保护氨基，其中 R^6 包括能够离开所述受保护氨基 $-NR^6$ 的保护基；和

(b) 使所述第四化合物与足量的催化剂并在足够实现所述保护基 R^6 从所述 $-NR^6$ 基团上裂解的条件下接触，以产生具有式 IV 的氟喹诺酮。

8. 权利要求 7 的方法，其中 R^1 选自氢、 C_1-C_5 取代和未取代的烷基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_6-C_{14} 取代和未取代的芳基、 C_6-C_{14} 取代和未取代的杂芳基以及可以在活体内水解的基团； R^3 选自氢、 C_1-C_5 取代和未取代的烷基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_1-C_5 取代和未取代的烷氧基、 C_5-C_{14} 取代和未取代的芳基、 C_5-C_{14} 取代和未取代的杂芳基以及 C_5-C_{14} 取代和未取代的芳氧基； R^6 选自硝基苯基亚烷基、t-Boc 和 Fmoc；并且 X 选自 Cl、F 和 Br。

9. 权利要求 7 的方法，其中 R^1 选自氢、 C_1-C_5 取代和未取代的烷基以及可以在活体内水解的基团； R^3 选自 C_3-C_{10} 环烷基； R^6 包括硝基苯基亚烷基；X 选自 Cl 和 F；Y 包括 CH_2 ；并且 Z 包括两个氢原子。

10. 权利要求 7 的方法，其中所述催化剂选自酸和碱。

11. 权利要求 9 的方法，其中所述接触步骤是在从约室温至约 $100^\circ C$ 的温度下进行的。

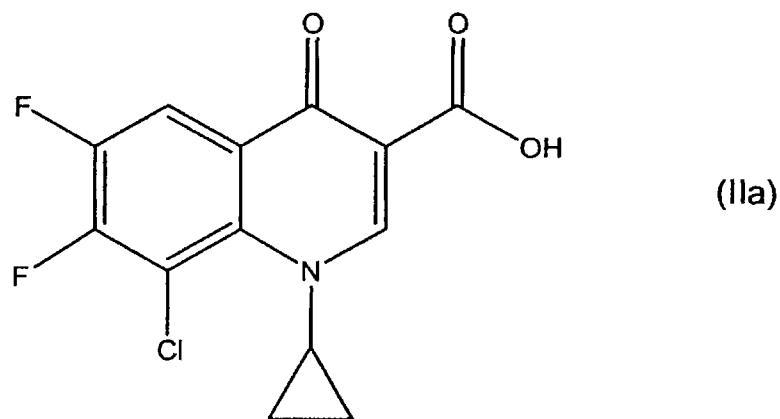
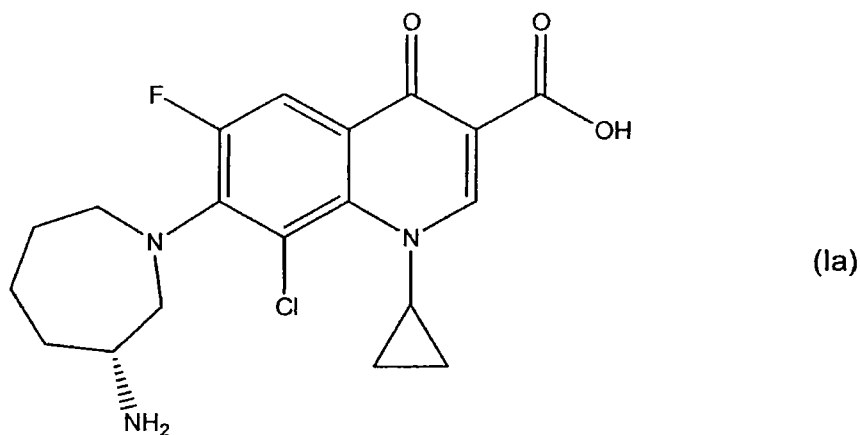
12. 权利要求 9 的方法，其中所述催化剂是盐酸。

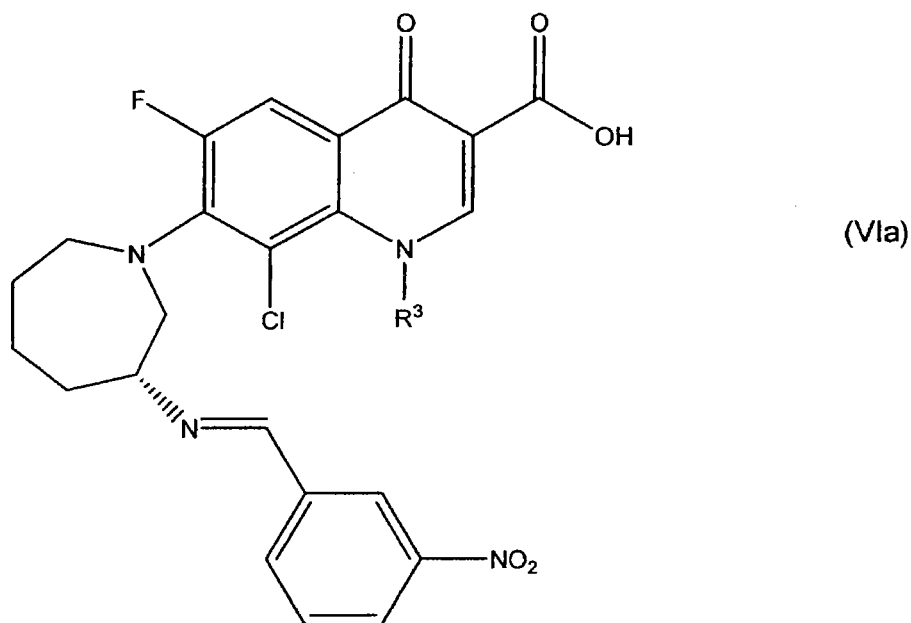
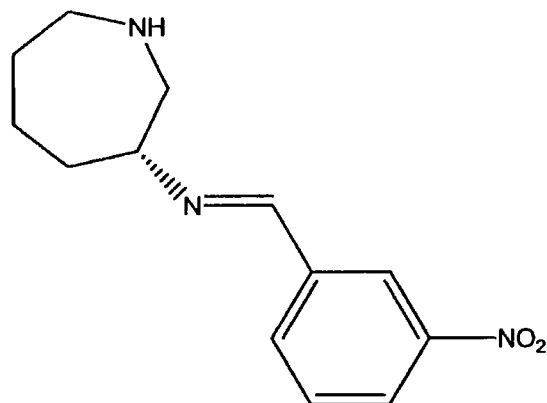
13. 权利要求 7 的方法，其中使所述第四化合物与催化剂接触的步骤产生包含所述具有式 IV 的氟喹诺酮的对映体混合物的粗产物，并且所述方法还包括用水洗涤或溶解所述粗产物，以产生含水混合物，和从所述含水混合物中充分回收对映体。

14. 权利要求 13 的方法，其中从所述含水混合物中回收所述对映体的步骤是通过重结晶进行的。

15. 用于制备具有式 Ia 的氟喹诺酮羧酸或其盐的方法，所述方法包括：

(a) 在从约室温至约 100°C 的温度下，使具有式 IIa 的化合物与具有式 VIIa 的化合物接触约 10 分钟至约 7 天，以产生具有式 VIa 的化合物，其中所述具有式 Ia 的氟喹诺酮以及所述具有式 IIa、VIa 和 VIIa 的化合物由下式表示：





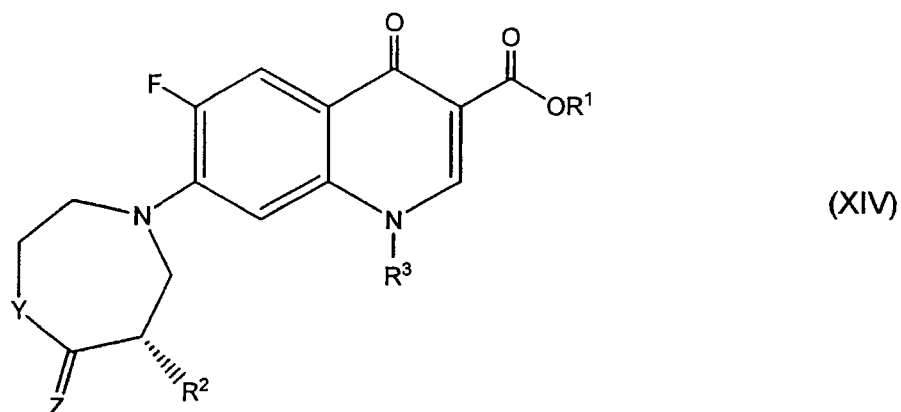
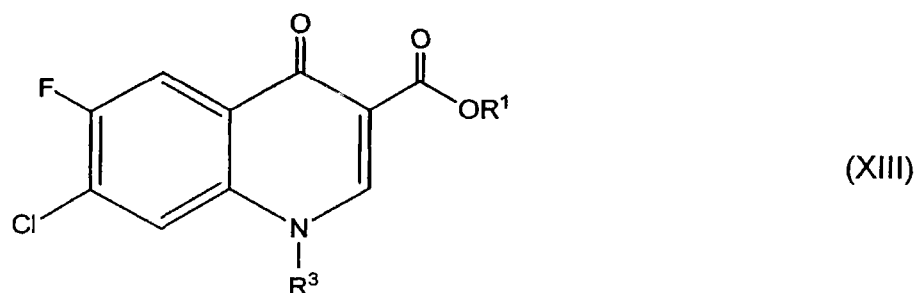
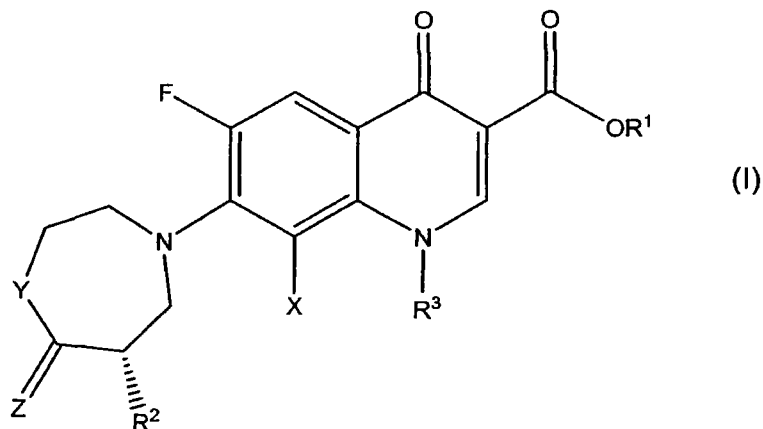
(b) 在从约室温至约 100°C 的温度下，在甲醇的存在下，使所述具有式 VIa 的化合物与等于每摩尔所述具有式 VIIa 的化合物为约 0.1 摩尔至约 5 摩尔的量的 HCl 接触，以产生所述具有式 Ia 的氟喹诺酮羧酸；和

(c) 回收所述具有式 Ia 的氟喹诺酮羧酸。

16. 权利要求 15 的方法，其中使所述具有式 VIa 的化合物与 HCl 接触的步骤产生包含所述具有式 Ia 的氟喹诺酮的对映体混合物的粗产物，并且所述方法还包括用水洗涤或溶解所述粗产物，以产生含水混合物，和从所述含水混合物中充分回收对映体。

17. 权利要求 16 的方法，其中从所述含水混合物中充分回收所述对映体的步骤是通过重结晶进行的。

18. 制备具有式 I 的氟喹诺酮的方法,所述方法包括:(a) 使具有式 XIII 的化合物与具有式 III 的化合物接触,以产生具有式 XIV 的化合物;和(b) 用卤化剂将所述具有式 XIV 的化合物卤化,以产生所述具有式 I 的氟喹诺酮;



其中 R¹ 选自氢、未取代的低级烷基、取代的低级烷基、环烷基、未取代的 C₅-C₂₄ 芳基、取代的 C₅-C₂₄ 芳基、未取代的 C₅-C₂₄ 杂芳基、取代的 C₅-C₂₄ 杂芳基和可以在活体内水解的基团; R² 选自氢、未取代的氨基和用一个或

两个低级烷基取代的氨基； R^3 选自氢、未取代的低级烷基、取代的低级烷基、环烷基、未取代的低级烷氧基、取代的低级烷氧基、未取代的 C_5-C_{24} 芳基、取代的 C_5-C_{24} 芳基、未取代的 C_5-C_{24} 杂芳基、取代的 C_5-C_{24} 杂芳基、未取代的 C_5-C_{24} 芳氧基、取代的 C_5-C_{24} 芳氧基、未取代的 C_5-C_{24} 杂芳氧基、取代的 C_5-C_{24} 杂芳氧基和可以在活体内水解的基团；X 选自卤素原子；Y 选自 CH_2 、O、S、SO、 SO_2 和 NR^4 ，其中 R^4 选自氢、未取代的低级烷基、取代的低级烷基、和环烷基；并且 Z 选自氧和两个氢原子。

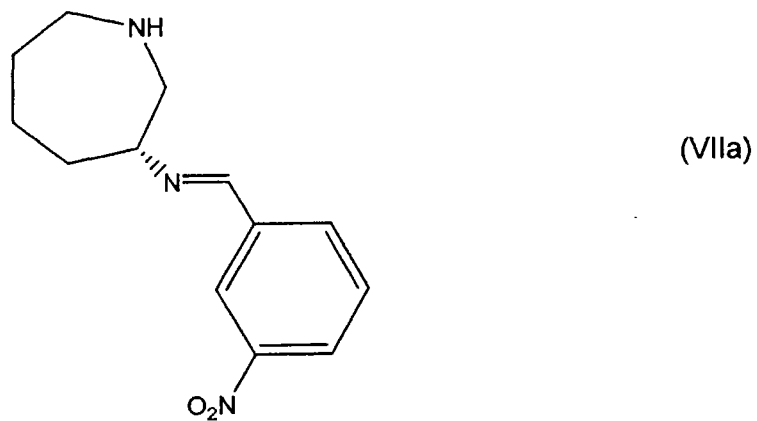
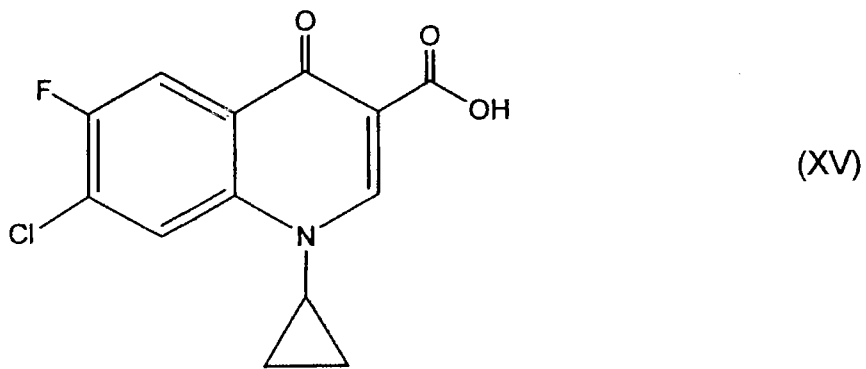
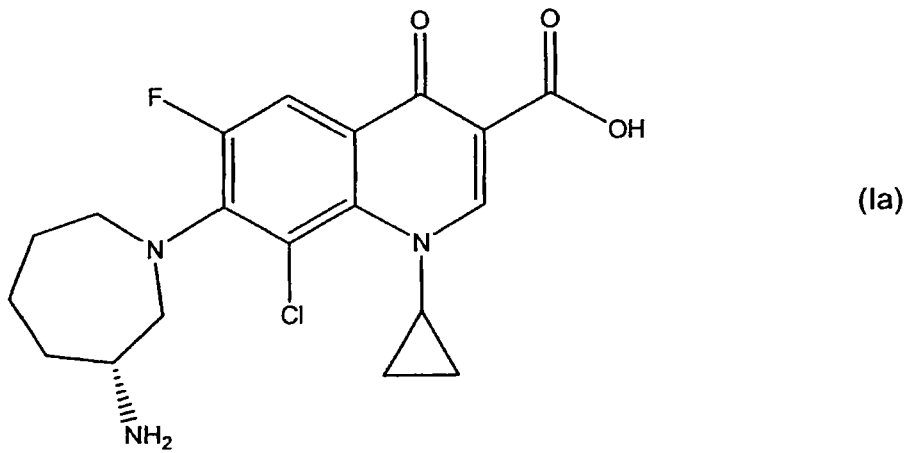
19. 权利要求 18 的方法，其中 R^1 选自氢、 C_1-C_5 取代和未取代的烷基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_6-C_{14} 取代和未取代的芳基、 C_5-C_{14} 取代和未取代的杂芳基以及可以在活体内水解的基团； R^2 选自未取代的氨基和用一个或两个 C_1-C_5 烷基取代的氨基； R^3 选自氢、 C_1-C_5 取代和未取代的烷基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_1-C_5 取代和未取代的烷氧基、 C_5-C_{14} 取代和未取代的芳基、 C_5-C_{14} 取代和未取代的杂芳基以及 C_5-C_{14} 取代和未取代的芳氧基；并且 X 选自 Cl、F 和 Br。

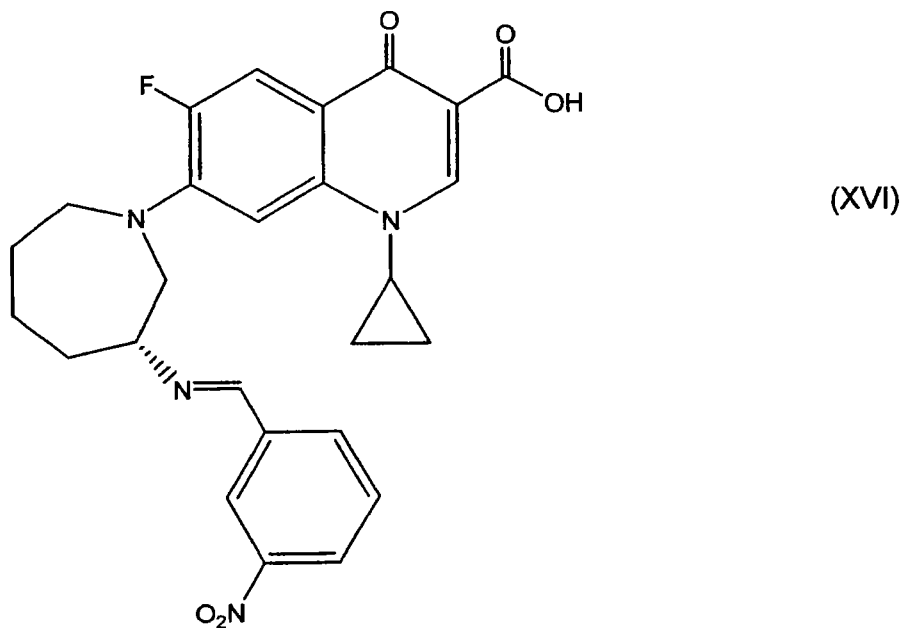
20. 权利要求 18 的方法，其中 R^1 选自氢、 C_1-C_5 取代和未取代的烷基以及可以在活体内水解的基团； R^2 选自未取代的氨基和用一个或两个 C_1-C_5 烷基取代的氨基； R^3 选自 C_3-C_{10} 环烷基；X 选自 Cl 和 F；Y 包括 CH_2 ；并且 Z 包括两个氢原子。

21. 权利要求 18 的方法，其中所述卤化剂是氯化剂，并且 X 是 Cl。

22. 用于制备具有式 Ia 的氟喹诺酮羧酸的方法，所述方法包括：(a) 在从约室温至约 $100^\circ C$ 的温度下，使具有式 XV 的化合物与具有式 VIIa 的化合物接触约 10 分钟至约 7 天，以产生具有式 XVI 的化合物；(b) 用氯化剂将所述具有式 XVI 的化合物氯化，以产生具有式 XVII 的氟喹诺酮；(c) 在从约室温至约 $100^\circ C$ 的温度下，在甲醇的存在下，使所述具有式 XVII 的化合物与等于每摩尔所述具有式 VIIa 的化合物为约 0.1 摩尔至约 5 摩尔的量

的 HCl 接触，以产生所述具有式 Ia 的氟喹诺酮羧酸；和(d) 回收所述具有式 Ia 的氟喹诺酮羧酸；其中：





23. 具有式 I 的氟喹诺酮的对映体，其通过权利要求 5 的方法制得。

24. 权利要求 23 的对映体，其中从所述含水混合物中回收所述对映体的步骤是通过重结晶进行的。

25. 具有式 IV 的氟喹诺酮的对映体，其通过权利要求 13 的方法制得。

26. 权利要求 25 的对映体，其中从所述含水混合物中回收所述对映体的步骤是通过重结晶进行的。

27. 具有式 Ia 的氟喹诺酮的对映体，其通过权利要求 16 的方法制得。

28. 权利要求 27 的对映体，其中从所述含水混合物中回收所述对映体的步骤是通过重结晶进行的。

29. 具有式 Ia 的氟喹诺酮的对映体，其通过权利要求 18 的方法制得。

30. 具有式 Ia 的氟喹诺酮的对映体，其通过权利要求 22 的方法制得。

31. 在个体内实现抗微生物活性的方法,所述方法包括向所述个体内给药包含权利要求 23 的氟喹诺酮的对映体的组合物。

32. 在个体内实现抗微生物活性的方法,所述方法包括向所述个体内给药包含权利要求 25 的氟喹诺酮的对映体的组合物。

33. 在个体内实现抗微生物活性的方法,所述方法包括向所述个体内给药包含权利要求 27 的氟喹诺酮的对映体的组合物。

34. 在个体内实现抗微生物活性的方法,所述方法包括向所述个体内给药包含权利要求 29 的氟喹诺酮的对映体的组合物。

35. 在个体内实现抗微生物活性的方法,所述方法包括向所述个体内给药包含权利要求 30 的氟喹诺酮的对映体的组合物。

36. 权利要求 31 的方法,其中进行所述给药以实现治疗、减轻、缓解或预防眼、耳、鼻、咽喉或呼吸系统的感染。

37. 权利要求 32 的方法,其中进行所述给药以实现治疗、减轻、缓解或预防眼、耳、鼻、咽喉或呼吸系统的感染。

38. 权利要求 33 的方法,其中进行所述给药以实现治疗、减轻、缓解或预防眼、耳、鼻、咽喉或呼吸系统的感染。

39. 权利要求 34 的方法,其中进行所述给药以实现治疗、减轻、缓解或预防眼、耳、鼻、咽喉或呼吸系统的感染。

40. 权利要求 35 的方法,其中进行所述给药以实现治疗、减轻、缓解或预防眼、耳、鼻、咽喉或呼吸系统的感染。

41. 权利要求 36 的方法，其中进行所述给药以实现治疗、减轻、缓解或预防眼、耳、鼻、咽喉或呼吸系统的感染。

42. 组合物，其包含通过权利要求 5 的方法制备的具有式 I 的氟喹诺酮的对映体。

43. 组合物，其包含通过权利要求 13 的方法制备的具有式 I 的氟喹诺酮的对映体。

44. 组合物，其包含通过权利要求 16 的方法制备的具有式 IV 的氟喹诺酮的对映体。

45. 组合物，其包含通过权利要求 18 的方法制备的具有式 IV 的氟喹诺酮的对映体。

46. 组合物，其包含通过权利要求 20 的方法制备的具有式 Ia 的氟喹诺酮的对映体。

47. 组合物，其包含通过权利要求 22 的方法制备的具有式 Ia 的氟喹诺酮的对映体。

喹诺酮羧酸、其衍生物及它们的制备方法和作为抗菌剂的用途

发明背景

本发明涉及喹诺酮羧酸、其衍生物及它们的制备和使用方法。特别是，本发明涉及氟喹诺酮羧酸、其衍生物、它们的制备和使用方法。

细菌性疾病的世界性复苏暗示，细菌病原体仍然是公众健康的严重威胁。这种复苏的一方面似乎是以前广泛、高效、治疗性和预防性使用抗生素的结果，不幸的是，随着时间推移，这样的使用也选择出各种细菌病原体的耐药菌株。与公众健康特别相关的是耐受当前抗微生物药物库中的多种抗生素的菌株的出现和繁殖。这样的多重抗生素耐药性(“MAR”)菌株包括革兰氏阳性菌种类，例如金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、粪肠球菌(*Enterococcus faecalis*)和屎肠球菌(*Enterococcus faecium*)的抗生素耐药性菌株，它们和大肠杆菌(*Escherichia coli*)的抗生素耐药性革兰氏阴性菌株一起构成了医源性(医院获得性)疾病如败血症、心内膜炎以及伤口和尿道感染的最常见病原。金黄色葡萄球菌目前是医源性菌血症和皮肤或伤口感染的最常见病因。肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*)引起几种严重且威胁生命的疾病，包括传染性脑膜炎、菌血症和中耳炎。全球仅由肺炎链球菌感染引起的年死亡率估计在300万-500万人之间。最近，由A组链球菌属细菌的“食肉性”菌株如酿脓链球菌(*Streptococcus pyogenes*)引起的高侵袭性皮肤和组织感染的临床报道已经提高了对新型或改善的抗菌剂的关注和需要。

喹诺酮是从19世纪60年代早期开始使用的一组抗生素并且被证明是有价值的抗菌剂。已经合成、开发和上市了具有各种化学结构的喹诺酮羧酸衍生物。萘啶酸(1,4-二氢-1-乙基-7-甲基-1,8-萘啶-4-酮-3-羧酸)是所述系列的前体，主要被用作尿道消毒剂。后来的开发提供了具有更广的活性、更高的对抗选定病原体的效力以及改善的药动学和药效学性质的药物。

从医学使用的观点来看，将喹诺酮分类为第一代、第二代和第三代化合物。第一代化合物像吡咯米酸(8-乙基-5,8-二氢-5-氧代-2-(1-吡咯烷基)吡

啉并(2,3-d)嘧啶-6-羧酸)和吡哌酸(8-乙基-5,8-二氢-5-氧代-2-(1-哌嗪基)吡啉并(2,3-d)嘧啶-6-羧酸)覆盖了革兰氏阴性肠杆菌科。第二代化合物被分成具有强化但对抗病原体像大肠杆菌和铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)的革兰氏阴性活性突出的化合物,和具有平衡的广谱活性的化合物(诺氟沙星、培氟沙星、依诺沙星、氟罗沙星、洛美沙星、环丙沙星、氧氟沙星、芦氟沙星、那氟沙星)。因此,诺氟沙星、氧氟沙星和环丙沙星主要被用于治疗包括尿道感染、胃肠道感染、性传播疾病等的疾病。第三代抗生素(左氧氟沙星、帕珠沙星、司帕沙星、克林沙星、西他沙星、曲伐沙星、托氟沙星、替马沙星、格帕沙星、巴洛沙星、莫西沙星、加替沙星)具有增强的对抗革兰氏阳性球菌的活性(特别是用于肺炎链球菌的克林沙星、西他沙星、曲伐沙星),而且对于基本上所有第三代喹诺酮,还具有对抗革兰氏阴性流感嗜血菌(*Haemophilus influenzae*)和嗜肺军团菌(*Legionella pneumophila*)以及对抗厌氧菌和非典型病原体的活性。因此,已发现将左氧氟沙星、莫西沙星和加替沙星用于社区获得性感染,像上、下呼吸道感染(“RTF”)如肺炎、鼻窦炎和咽炎以及由葡萄球菌、肺炎球菌、链球菌和肠球菌的革兰氏阳性菌株引起的皮肤和软组织感染(“SSI”)。

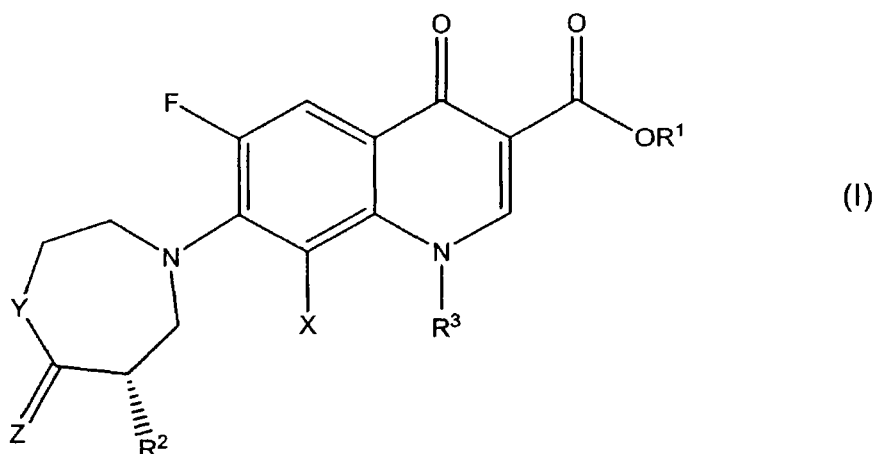
在目前使用的大多数第三代抗生素中看到的改善通常归功于它们抑制细菌靶的DNA促旋酶和拓扑异构酶VI的专一性。已经提出了三种喹诺酮抑制作用。I型喹诺酮(诺氟沙星、依诺沙星、氟罗沙星、环丙沙星、洛美沙星、曲伐沙星、格帕沙星、氧氟沙星和左氧氟沙星)显示出抑制拓扑异构酶VI的优先性。II型喹诺酮(那氟沙星和司帕沙星)显示出抑制DNA促旋酶的优先性。然而,一些第三代喹诺酮(例如加替沙星、帕珠沙星、莫西沙星和克林沙星)所属的III型喹诺酮表现出双重靶向性质,并且相等地影响DNA促旋酶抑制作用和拓扑异构酶IV抑制作用。(M. Takei 等人, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Vol. 45, 3544-49 (2000))。DNA促旋酶是细菌内主要的靶,因此解释了拓扑异构酶IV靶向的第二代喹诺酮像诺氟沙星、环丙沙星、氧氟沙星和左氧氟沙星在革兰氏阳性菌中的较弱活性。现在可以通过那氟沙星靶向DNA促旋酶的能力来解释文献所述的尤其是对抗革兰氏阳性金黄色葡萄球菌的出众活性(N. Oizumi 等人, *J. Infect. Chemother.*, Vol. 7, 191-194 (2001))。一些第三代喹诺酮主要能够靶向革兰

氏阳性葡萄球菌中的拓扑异构酶 IV 和革兰氏阳性肺炎链球菌中的 DNA 促旋酶，这解释了由双重靶向的第三代喹诺酮像莫西沙星和加替沙星提供的优点。然而，因为未来可能出现的抗生素耐药性细菌的新菌株的持续威胁，所以在不断努力开发新的广谱抗生素。

近期开发了一族氟喹诺酮，该族的一些化合物显示出良好的对抗广泛的革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌的抗微生物活性。参见美国专利 5385900、5447926、6685958 和 6699492；所有这些文献被全文纳入本文作为参考。因为对该族氟喹诺酮的治疗价值的期望，所以在一方面非常希望开发改进的用于制备它们的方法以更广泛地获得这些化合物。

发明概述

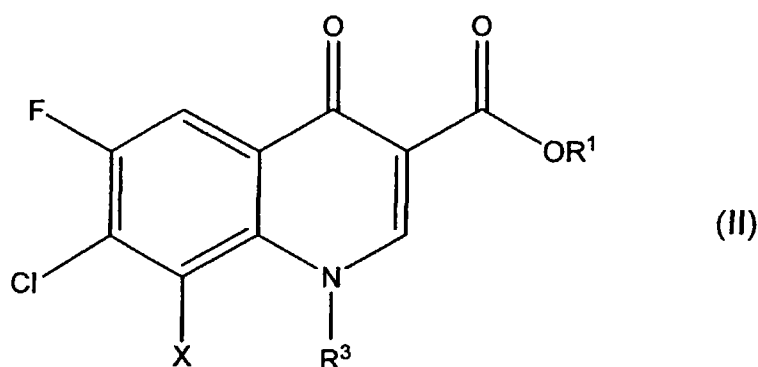
一般来说，本发明提供改进的用于制备具有式 I 的氟喹诺酮或其盐的方法：



其中 R^1 选自氢、未取代的低级烷基、取代的低级烷基、环烷基、未取代的 C_5-C_{24} 芳基、取代的 C_5-C_{24} 芳基、未取代的 C_5-C_{24} 杂芳基、取代的 C_5-C_{24} 杂芳基和可以在活体内水解的基团； R^2 选自氢、未取代的氨基和用一个或两个低级烷基取代的氨基； R^3 选自氢、未取代的低级烷基、取代的低级烷基、环烷基、未取代的低级烷氧基、取代的低级烷氧基、未取代的 C_5-C_{24} 芳基、取代的 C_5-C_{24} 芳基、未取代的 C_5-C_{24} 杂芳基、取代的 C_5-C_{24} 杂芳基、未取代的 C_5-C_{24} 芳氧基、取代的 C_5-C_{24} 芳氧基、未取代的 C_5-C_{24} 杂芳氧基、取代的 C_5-C_{24} 杂芳氧基和可以在活体内水解的基团；X 选自卤素原子；Y

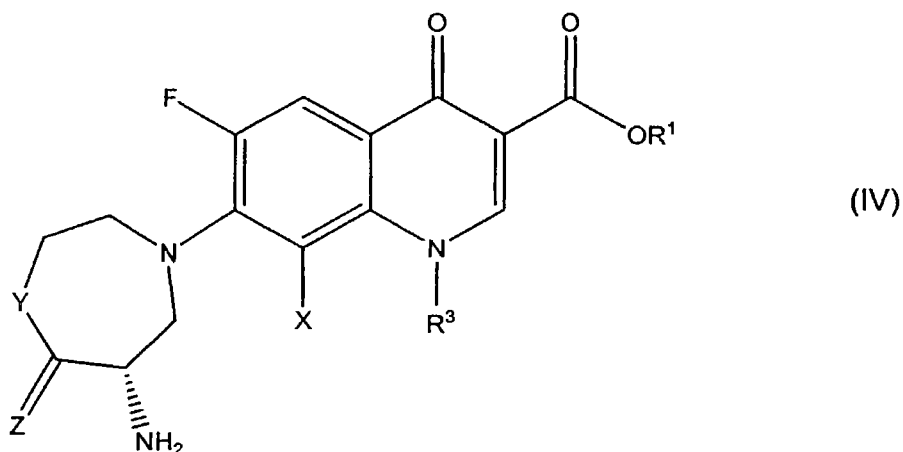
选自 CH_2 、 O 、 S 、 SO 、 SO_2 和 NR^4 ，其中 R^4 选自氢、未取代的低级烷基、取代的低级烷基、和环烷基；并且 Z 选自氧和两个氢原子。

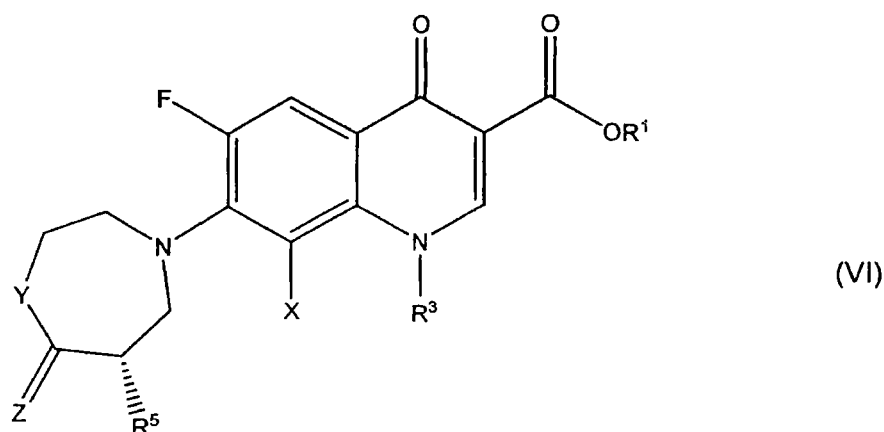
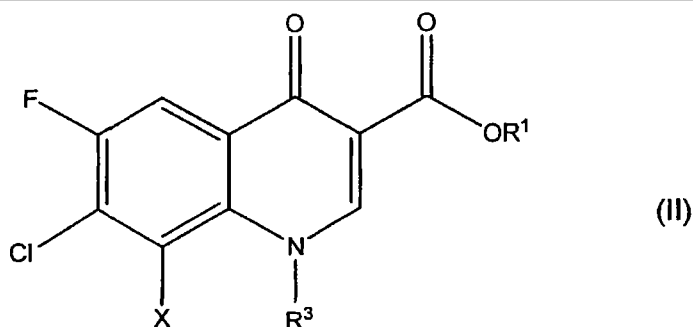
在一方面，制备具有式 I 的氟喹诺酮的方法包括使具有式 II 的第一化合物与具有式 III 的第二化合物接触，以产生所述具有式 I 的氟喹诺酮，其中所述第一化合物和所述第二化合物由下式表示：



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X 、 Y 和 Z 具有如上面公开的含义。

在另一方面，制备具有式 IV 的氟喹诺酮的方法包括：(a) 使具有式 II 的第一化合物与具有式 V 的第三化合物接触，以产生具有式 VI 的第四化合物，其中所述具有式 IV 的氟喹诺酮、所述第一化合物、所述第三化合物和所述第四化合物由下式表示：

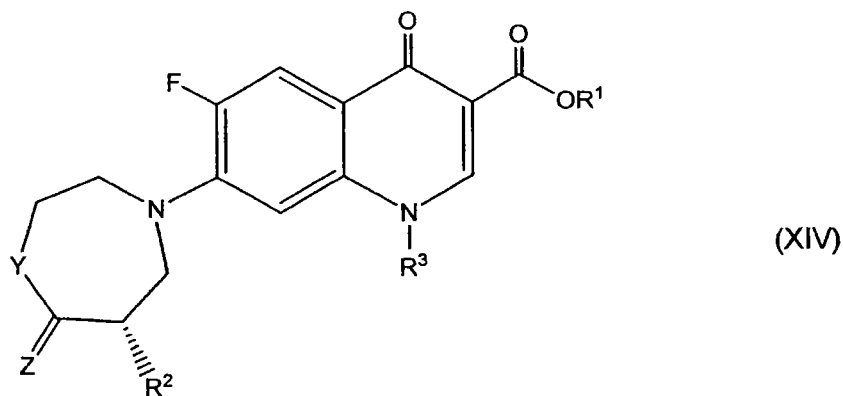
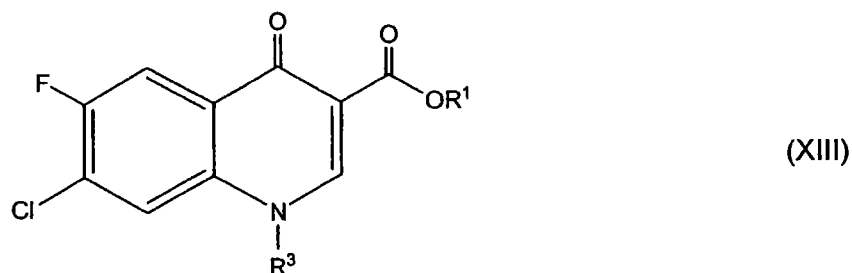




其中 R^1 、 R^3 、 X 、 Y 和 Z 具有如上面公开的含义，并且 R^5 包括具有式 $-NR^6$ 的受保护氨基，其中 R^6 包括能够离开所述受保护氨基- NR^6 的保护基；和(b) 使所述第四化合物与催化剂接触，以实现所述保护基从所述- NR^6 基团上的裂解，以产生具有式 IV 的氟喹诺酮。

在另一方面，本发明提供用于制备具有式 I 的氟喹诺酮的方法。所述方法包括：(a) 使具有式 XIII 的化合物与具有式 III 的化合物接触，以产生具有式 XIV 的化合物；和(b) 用卤化剂将所述具有式 XIV 的化合物卤化，以产生所述具有式 I 的氟喹诺酮；其中 R^1 选自氢、未取代的低级烷基、取代的低级烷基、环烷基、未取代的 C_5-C_{24} 芳基、取代的 C_5-C_{24} 芳基、未取代的 C_5-C_{24} 杂芳基、取代的 C_5-C_{24} 杂芳基和可以在活体内水解的基团； R^2 选自氢、未取代的氨基和用一个或两个低级烷基取代的氨基； R^3 选自氢、未取代的低级烷基、取代的低级烷基、环烷基、未取代的低级烷氧基、取代的低级烷氧基、未取代的 C_5-C_{24} 芳基、取代的 C_5-C_{24} 芳基、未取代的 C_5-C_{24}

杂芳基、取代的 C_5-C_{24} 杂芳基、未取代的 C_5-C_{24} 芳氧基、取代的 C_5-C_{24} 芳氧基、未取代的 C_5-C_{24} 杂芳氧基、取代的 C_5-C_{24} 杂芳氧基和可以在活体内水解的基团；X 选自卤素原子；Y 选自 CH_2 、O、S、SO、 SO_2 和 NR^4 ，其中 R^4 选自氢、未取代的低级烷基、取代的低级烷基、和环烷基；并且 Z 选自氧和两个氢原子。所述具有式 XIII、III 和 XIV 的化合物如下所示：



在另一方面，本发明提供通过本文公开的任何方法制备的喹诺酮羧酸及其衍生物(如它们的盐或酯)，以及这样的喹诺酮羧酸和衍生物的使用方法。

本发明的其它特征和优点将由下面的详细描述和权利要求变得明显。

发明详述

用于本文时，术语“低级烷基”或“低级烷基基团”指 C_1-C_{15} 直链或支链饱和脂族烃单价基团，它可以是未取代或取代的。所述基团可以部分

或完全用卤素原子(F、Cl、Br 或 I)取代。低级烷基的非限制性例子包括甲基、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)等。它可以简写为“Alk”。

用于本文时,术语“低级烷氧基”或“低级烷氧基基团”指 C₁-C₁₅ 直链或支链饱和脂族烷氧基单价基团,它可以是未取代或取代的。所述基团可以部分或完全用卤素原子(F、Cl、Br 或 I)取代。低级烷氧基的非限制性例子包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、1-甲基乙氧基(异丙氧基)、正丁氧基、正戊氧基、叔丁氧基等。

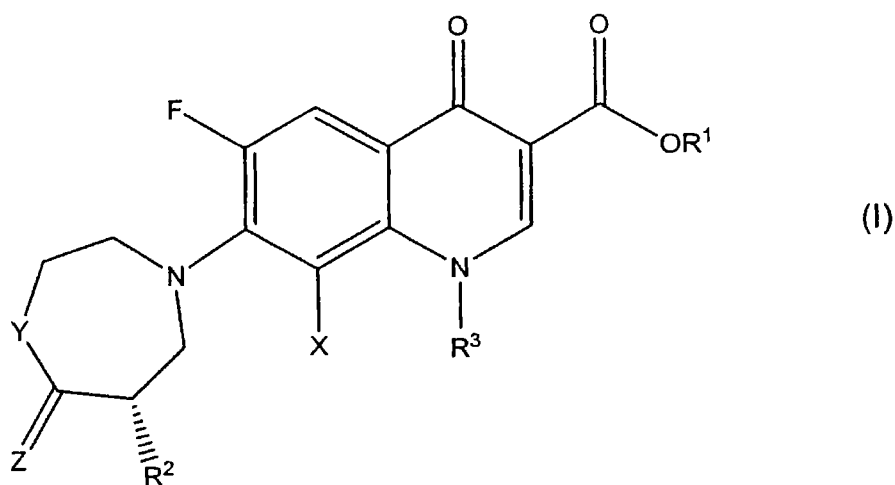
术语“环烷基”或“环烷基基团”指仅由碳原子和氢原子组成的稳定的脂族饱和 3-至 15-元单环或多环单价基团,它可以包含一个或多个稠环或桥环,它优选为 3-至 7-元单环。环烷基的其它示例实施方案包括 7-至 10-元双环。除非另有说明,所述环烷基环可以在产生稳定结构的任何碳原子上连接,而且如果所述环烷基环是取代的,则可以在任何产生稳定结构的合适的碳原子上被取代。示例性环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、降冰片基、金刚烷基、四氢化萘基(1,2,3,4-四氢化萘)、1-十氢化萘基、双环[2.2.2]辛烷基、1-甲基环丙基、2-甲基环戊基、2-甲基环辛基等。

用于本文时,术语“芳基”或“芳基基团”指芳族碳环单价或二价基团。在一些实施方案中,所述芳基具有 5-24 个碳原子并且具有单环(例如苯基或亚苯基)、多个稠环(例如萘基或蒽基)或多个桥环(例如联苯基)。除非另有说明,所述芳环可以在任何产生稳定结构的合适的碳原子上连接,而且如果所述芳环是取代的,则可以在任何产生稳定结构的合适的碳原子上被取代。芳基的非限制性例子包括苯基、萘基、蒽基、菲基、茛满基、茛基、联苯基等。它可以简写为“Ar”。

术语“杂芳基”或“杂芳基基团”指稳定的芳族单环或多环单价或二价基团,它可以包含一个或多个稠合或桥连的环。在一些实施方案中,所述杂芳基具有 5-24 个成员,优选为 5-至 7-元单环基团或 7-至 10 元双环基团。所述杂芳基在环中可以具有独立选自氮、氧和硫的一至四个杂原子,其中任何硫杂原子均可以任选地被氧化并且任何氮杂原子均可以任选地被氧化或季铵化。除非另有说明,所述杂芳环可以在任何产生稳定结构的合

适的杂原子或碳原子上连接，而且如果所述杂芳环是取代的，则可以在任何产生稳定结构的合适的杂原子或碳原子上被取代。杂芳基的非限制性例子包括：呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、四唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、吲嗪基、氮杂吲嗪基、吲哚基、氮杂吲哚基、二氮杂吲哚基、二氢吲哚基、二氢氮杂吲哚基、异吲哚基、氮杂异吲哚基、苯并呋喃基、呋喃并吡啶基、呋喃并嘧啶基、呋喃并吡嗪基、呋喃并哒嗪基、二氢苯并呋喃基、二氢呋喃并吡啶基、二氢呋喃基嘧啶基、苯并噻吩基、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、噻吩并吡嗪基、噻吩并哒嗪基、二氢苯并噻吩基、二氢噻吩并吡啶基、二氢噻吩并嘧啶基、吲唑基、氮杂吲唑基、二氮杂吲唑基、苯并咪唑基、咪唑并吡啶基、苯并噻唑基、噻唑并吡啶基、噻唑并嘧啶基、苯并噁唑基、苯并噁嗪基、苯并噁嗪酮基、噁唑并吡啶基、噁唑并嘧啶基、苯并异噁唑基、嘌呤基、苯并二氢吡喃基、氮杂苯并二氢吡喃基、喹啉基、喹啉基、二氢喹啉基、四氢喹啉基、异喹啉基、二氢异喹啉基、四氢异喹啉基、噌啉基、氮杂噌啉基、酞嗪基、氮杂酞嗪基、喹唑啉基、氮杂喹唑啉基、喹喔啉基、氮杂喹喔啉基、萘啶基、二氢萘啶基、四氢萘啶基、蝶啶基、咪唑基、吡啶基、吩嗪基、吩噻嗪基和吩噁嗪基等。

一般来说，本发明提供改进的用于制备具有式 I 的氟喹诺酮或其盐的方法：



其中 R^1 选自氢、未取代的低级烷基、取代的低级烷基、环烷基、未取代的 C_5-C_{24} 芳基、取代的 C_5-C_{24} 芳基、未取代的 C_5-C_{24} 杂芳基、取代的 C_5-C_{24} 杂芳基和可以在活体内水解的基团； R^2 选自氢、未取代的氨基和用一个或两个低级烷基取代的氨基； R^3 选自氢、未取代的低级烷基、取代的低级烷基、环烷基、未取代的低级烷氧基、取代的低级烷氧基、未取代的 C_5-C_{24} 芳基、取代的 C_5-C_{24} 芳基、未取代的 C_5-C_{24} 杂芳基、取代的 C_5-C_{24} 杂芳基、未取代的 C_5-C_{24} 芳氧基、取代的 C_5-C_{24} 芳氧基、未取代的 C_5-C_{24} 杂芳氧基、取代的 C_5-C_{24} 杂芳氧基和可以在活体内水解的基团； X 选自卤素原子； Y 选自 CH_2 、 O 、 S 、 SO 、 SO_2 和 NR^4 ，其中 R^4 选自氢、未取代的低级烷基、取代的低级烷基、和环烷基；并且 Z 选自氧和两个氢原子。

在一方面， R^1 选自氢、 C_1-C_5 (或可选择地， C_1-C_3)取代和未取代的烷基、 C_3-C_{10} (或可选择地， C_3-C_5)环烷基、 C_5-C_{14} (或可选择地， C_6-C_{14} 、或 C_5-C_{10} 或 C_6-C_{10})取代和未取代的芳基、 C_5-C_{14} (或可选择地， C_6-C_{14} 、或 C_5-C_{10} 或 C_6-C_{10})取代和未取代的杂芳基以及可以在活体内水解的基团。在一个实施方案中， R^1 选自 C_1-C_5 (或可选择地， C_1-C_3)取代和未取代的烷基。

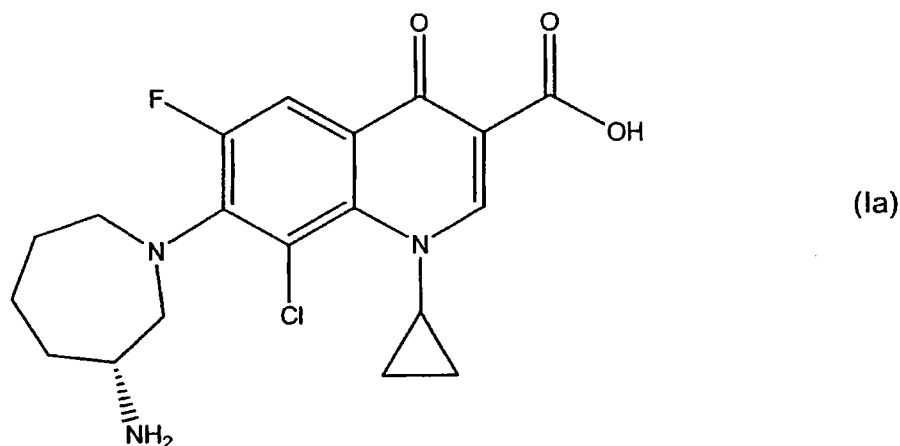
在另一方面， R^2 选自未取代的氨基和用一个或两个 C_1-C_5 (或可选择地， C_1-C_3)烷基取代的氨基。

在又一方面， R^3 选自氢、 C_1-C_5 (或可选择地， C_1-C_3)取代和未取代的烷基、 C_3-C_{10} (或可选择地， C_3-C_5)环烷基、 C_1-C_5 (或可选择地， C_1-C_3)取代和未取代的烷氧基、 C_5-C_{14} (或可选择地， C_6-C_{14} 、或 C_5-C_{10} 或 C_6-C_{10})取代和未取代的芳基、 C_5-C_{14} (或可选择地， C_6-C_{14} 、或 C_5-C_{10} 或 C_6-C_{10})取代和未取代的杂芳基和 C_5-C_{14} (或可选择地， C_6-C_{14} 、或 C_5-C_{10} 或 C_6-C_{10})取代和未取代的芳氧基。在一个实施方案中， R^3 选自 C_3-C_{10} (或可选择地， C_3-C_5)环烷基。

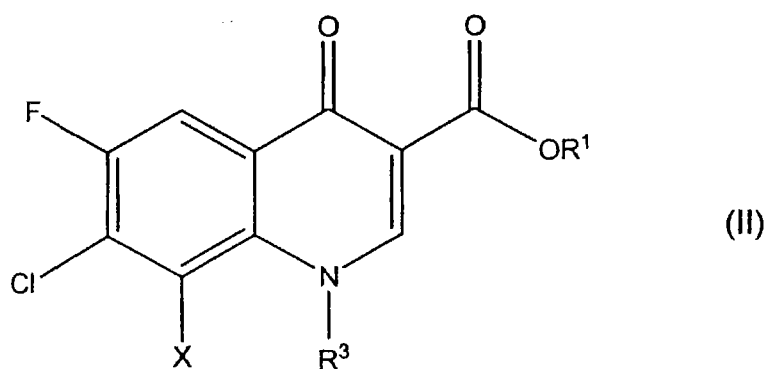
在又一方面， X 选自 Cl 、 F 和 Br 。在一个实施方案中， X 为 Cl 。在另一个实施方案中， X 为 F 。

在另一方面， Y 为氢。在又一方面， Z 包括两个氢原子。

在一个实施方案中，所述氟喹诺酮羧酸具有式 Ia:



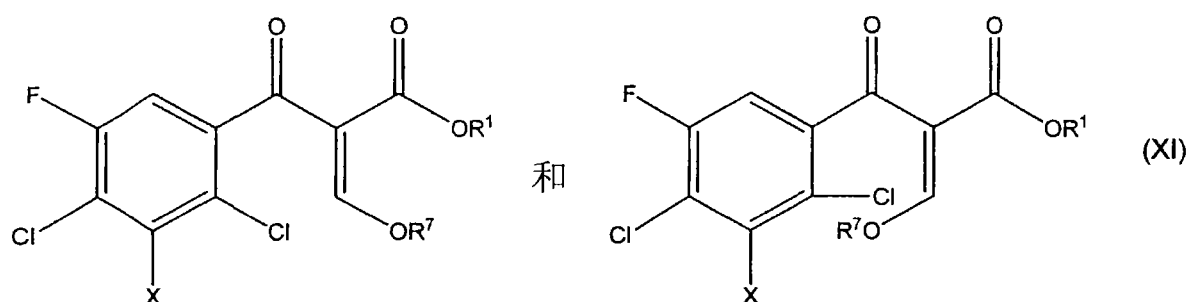
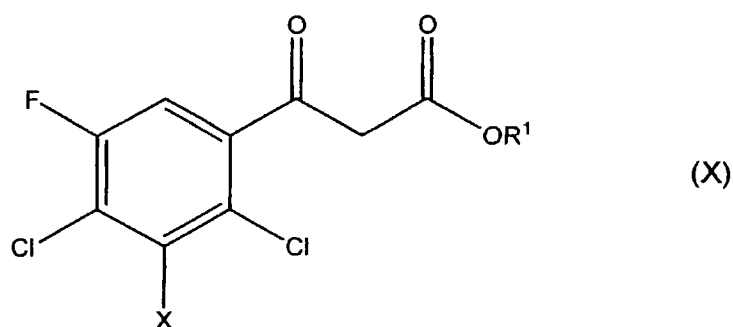
在一方面，本发明提供改进的制备具有式 I 的氟喹诺酮的方法。所述方法包括使具有式 II 的第一化合物与具有式 III 的第二化合物接触，以产生具有式 I 的氟喹诺酮，其中所述第一化合物和所述第二化合物由下式表示：



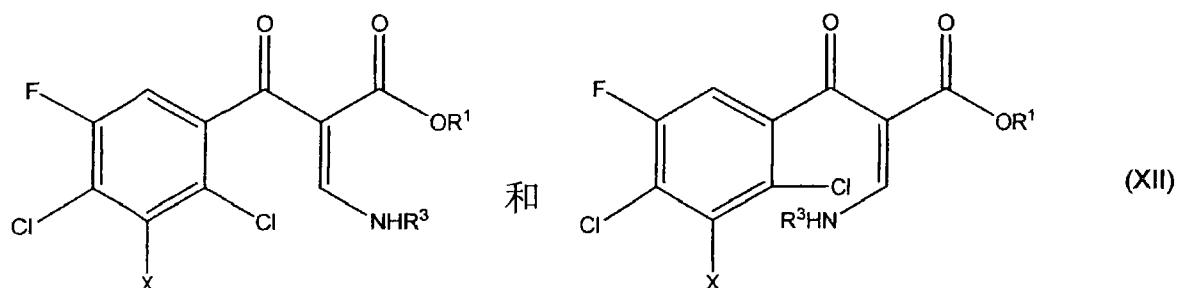
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X 、 Y 和 Z 具有如上面公开的含义。

在另一方面，可以根据公布的欧洲专利申请 EP 0230946 A2 公开的方法，制备用于如上面公开的本发明方法的具有式 II 的第一化合物，所述文献被全文纳入本文作为参考。例如，通过包括下列步骤的方法制备所述具有式 II 的第一化合物：(a) 在从约室温至约 200°C (优选从约 100°C 至约 150°C) 的温度下，使具有式 X 的化合物与等摩尔或过量的原甲酸酯在乙酸酐(为其它试剂总体积的 1-20 倍体积)中反应约 30 分钟至 24 小时，以产生具有式

XI 的化合物; (b) 在包含醇(优选乙醇或丙醇)的溶剂中, 用等摩尔或过量的具有式 NH_2R^3 的胺处理所述具有式 XI 的化合物, 以将所述具有式 XI 的化合物转化成具有式 XII 的化合物; (c) 在选自二噁烷、二甲基甲酰胺、二甲基亚砷和环丁砷的溶剂中, 在从约 0°C 至约 200°C (优选从约 50°C 至约 150°C) 的温度下, 用氟化物盐(如一种选自氟化钠、氟化钾和氟化锂的氟化物盐)将所述具有式 XII 的化合物处理约 30 分钟至约 24 小时, 以产生所述具有式 II 的化合物。所述具有式 X、XI 和 XII 的化合物如下所示:



其中 R^7 是未取代的低级烷基、取代的低级烷基、未取代的 $\text{C}_5\text{-C}_{24}$ (或可选择地, $\text{C}_5\text{-C}_{14}$ 、或 $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ 或 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$) 芳基、环烷基、取代的 $\text{C}_5\text{-C}_{24}$ (或可选择地, $\text{C}_5\text{-C}_{14}$ 、或 $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ 或 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$) 芳基、未取代的 $\text{C}_5\text{-C}_{24}$ (或可选择地, $\text{C}_5\text{-C}_{14}$ 、或 $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ 或 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$) 杂芳基和取代的 $\text{C}_5\text{-C}_{24}$ (或可选择地, $\text{C}_5\text{-C}_{14}$ 、或 $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ 或 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$) 杂芳基; 和

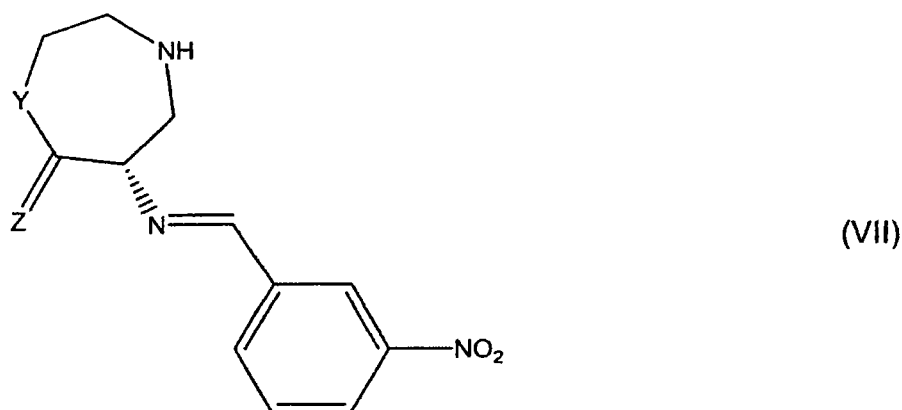


在另一方面,可以通过环化各种氨基酸来制备所述具有式 III 的第二化合物。例如,可以按照在 D. W. Adamson, J. Chem. Soc, p. 39 (1943); R. Pellegata 等人, Synthesis, p.614 (1978); 和 M. Saburi 等人, Bull. Chem. Soc Japan, Vol. 60, pp 141-48 (1987)中公开的方法来制备这样具有式 III 的化合物。这些参考文献被纳入本文作为参考。作为替换,可以按照 H. Chong 等人, J. Chem. Soc, Perkin Trans., Vol. 1, 2080-86 (2002); J. Barluenga, Pure Appl. Chem., Vol. 74, No. 8, 1317-25 (2002); 和 T. Naito 等人(可在 <http://www.ch.ic.ac.uk/ectoc/echet96/papers/054/index.htm>, Electronic conference on Heterocyclic Chemistry, 1996年6月24日至7月22日中找到, 2006年12月22日访问)公开的方法,使用适当的原料来制备具有通式 III 的各种氮杂草。H. Chong 等人和 J. Barluenga 的参考文献被纳入本文作为参考。

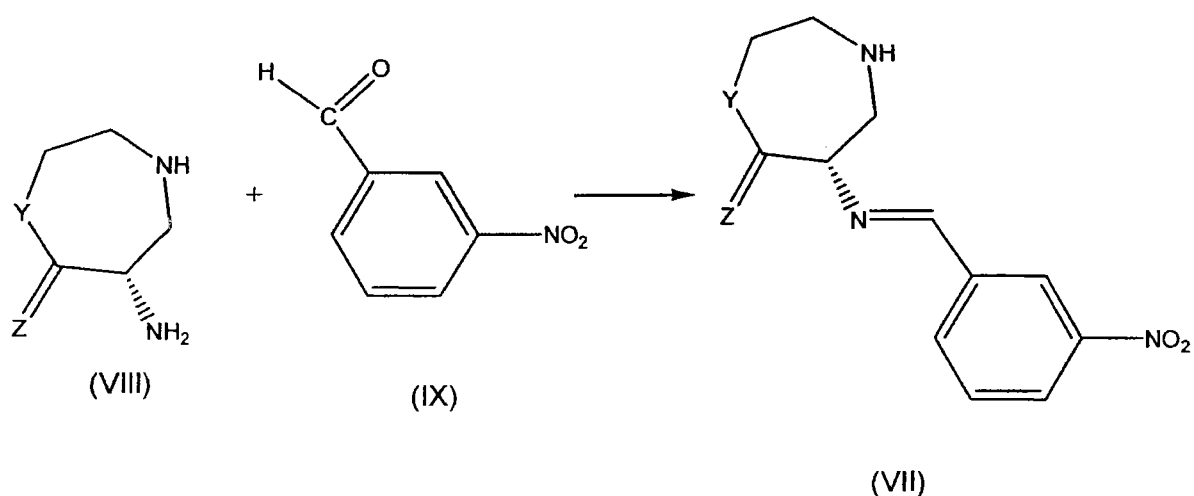
在本发明的一个实施方案中,如下制备具有式 I 的氟喹诺酮。在从约室温至约 100°C 的温度下,使 1 摩尔所述具有式 II 的化合物与约 1-5 摩尔所述具有式 III 的化合物在溶剂如乙腈、二甲基亚砷等中反应约 10 分钟至约 7 天。在反应后,在例如室温下,通过过滤收集沉淀物并用充足数量的适当溶剂如甲醇、氟仿、乙醚等洗涤,以获得粗产物。通过例如硅胶柱色谱法或通过重结晶纯化所述粗产物,以获得所述具有式 I 的氟喹诺酮。

在本发明的另一个实施方案中,如下制备具有式 IV 的氟喹诺酮。在从约室温至约 100°C 的温度下,使 1 摩尔所述具有式 II 的化合物与约 1-5 摩尔所述具有式 V 的化合物在溶剂如乙腈、二甲基亚砷等中反应约 10 分钟至约 7 天,以产生具有式 VI 的化合物。将一定量,例如每摩尔所述具有式 V 的化合物为约 0.1 摩尔至约 5 摩尔的酸或碱(取决于所述保护基的裂解是酸催化的还是碱催化的)添加到反应混合物中,使所述保护基 R⁶ 从所述受保护的氨基-NR⁵ 基团上裂解。在一个实施方案中,在该反应后,将碱添加到反应混合物中,以将游离 HF 和 HX 转化成它们的盐(所得 pH 为约 7),在例如室温下将所述盐从混合物中洗涤出来,以产生粗产物。通过例如硅胶柱色谱法或通过重结晶纯化所述粗产物,以获得所述具有式 IV 的氟喹诺酮。

在一个实施方案中,所述具有通式 V 的化合物具有特定式 VII:

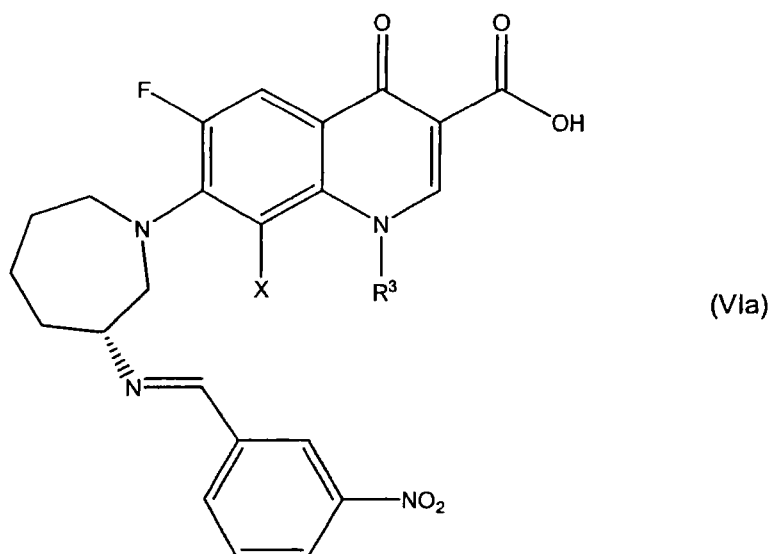
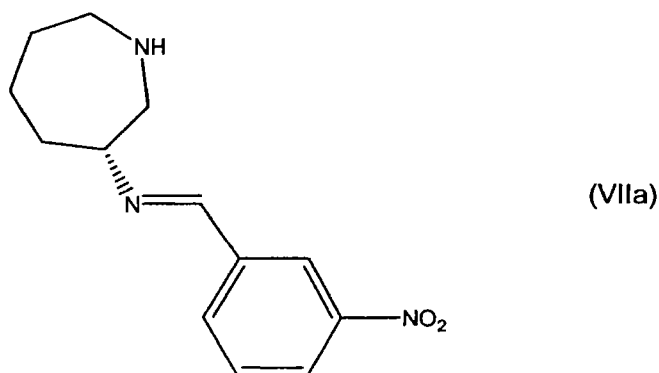
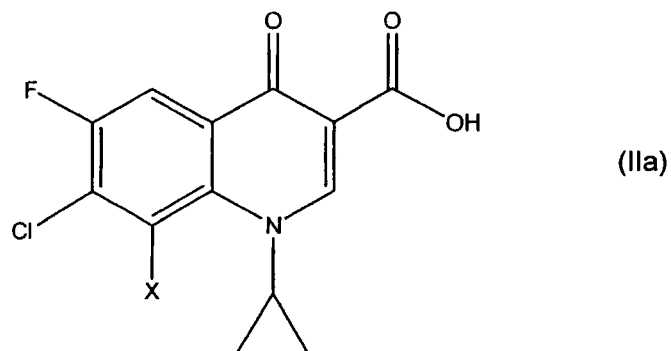


该化合物可以通过下列反应制备：



上面的路线中公开的硝基苯基亚烷基保护基仅仅用于例示。有机合成领域的技术人员能够意识到，可以使用其它保护基代替所述硝基苯基亚烷基。例如，另一种常用的胺部分的保护基为叔丁氧羰基(“t-Boc”)，它最后可以通过无水酸催化剂如 HCl 裂解，以获得氨基。用于胺部分的另一个保护基的例子是芴基甲氧羰基(“Fmoc”)，它可以通过无水碱催化剂如氨、哌啶或吗啉裂解。

在又一方面，用于制备具有式 Ia 的氟喹诺酮羧酸的方法包括：(a) 在从约室温至约 100°C 的温度下，使具有式 IIa 的化合物与具有式 VIIa 的化合物接触约 10 分钟至约 7 天，以产生具有式 VIa 的化合物



;

(b) 在从约室温至约 100°C 的温度下，在甲醇的存在下，使所述具有式 VIa 的化合物与等于每摩尔所述具有式 VIIa 的化合物为约 0.1 摩尔至约 5 摩尔的量的 HCl 接触，以产生所述具有式 Ia 的氟喹诺酮羧酸；和(c) 回收所述具有式 Ia 的氟喹诺酮羧酸。

在又一方面，根据情况，所述粗产物可以包含所述具有式 I 的化合物的对映体混合物或所述具有式 IV 的化合物的对映体混合物。对映体中的一种通常比其它对映体更易溶于水。因此，本发明的另一方面包括通过用水

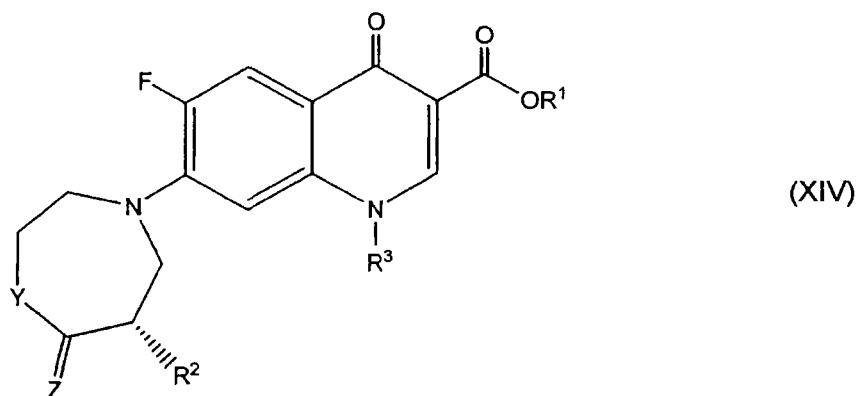
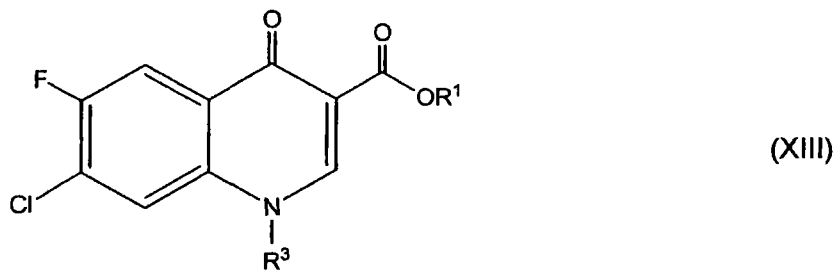
洗涤或溶解粗产物并从水相中回收所述粗产物的一种对映体来分离这种对映体。

因此,在本发明的另一方面,制备具有式 I 的氟喹诺酮的对映体的方法包括:(a) 使具有式 II 的第一化合物与具有式 III 的化合物接触,以产生包含所述具有式 I 的氟喹诺酮的对映体的粗对映体混合物;(b) 回收所述粗对映体混合物;(c) 使由此回收的所述粗对映体混合物与水接触,以产生水溶液;和(d) 从所述水溶液中回收所述具有式 I 的氟喹诺酮的对映体。在一个实施方案中,使所述粗对映体混合物与水接触的步骤是在从约室温至约 80°C、或从约室温至约 50°C 的温度下进行的。在另一个实施方案中,使所述粗对映体混合物与水接触的步骤是在约室温下进行的。

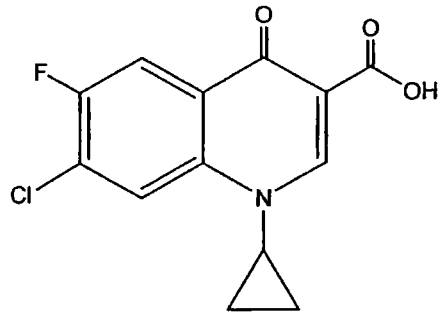
在又一方面,制备具有式 IV 的氟喹诺酮的对映体的方法包括:(a) 使具有式 II 的第一化合物与具有式 V 的第三化合物接触,以产生具有式 VI 的第四化合物;(b) 使所述第四化合物与能够帮助从 R⁵ 基团上裂解保护基的催化剂接触,以产生具有式 IV 的氟喹诺酮的粗对映体混合物;(c) 回收所述粗对映体混合物;和(d) 从所述水溶液中回收所述具有式 IV 的氟喹诺酮的对映体,其中 X 具有上面公开的含义。在一个实施方案中,使所述粗对映体混合物与水接触的步骤是在从约室温至约 80°C、或从约室温至约 50°C 的温度下进行的。在另一个实施方案中,使所述粗对映体混合物与水接触的步骤是在约室温下进行的。

在另一方面,本发明提供了用于制备具有式 I 的氟喹诺酮的方法。所述方法包括:(a) 使具有式 XIII 的化合物与具有式 III 的化合物接触,以产生具有式 XIV 的化合物;和(b) 用卤化剂将所述具有式 XIV 的化合物卤化,以产生所述具有式 I 的氟喹诺酮;其中 R¹ 选自氢、未取代的低级烷基、取代的低级烷基、环烷基、未取代的 C₅-C₂₄ 芳基、取代的 C₅-C₂₄ 芳基、未取代的 C₅-C₂₄ 杂芳基、取代的 C₅-C₂₄ 杂芳基和可以在活体内水解的基团;R² 选自氢、未取代的氨基和用一个或两个低级烷基取代的氨基;R³ 选自氢、未取代的低级烷基、取代的低级烷基、环烷基、未取代的低级烷氧基、取代的低级烷氧基、未取代的 C₅-C₂₄ 芳基、取代的 C₅-C₂₄ 芳基、未取代的 C₅-C₂₄ 杂芳基、取代的 C₅-C₂₄ 杂芳基、未取代的 C₅-C₂₄ 芳氧基、取代的 C₅-C₂₄ 芳氧基、未取代的 C₅-C₂₄ 杂芳氧基、取代的 C₅-C₂₄ 杂芳氧基和可以在活体内

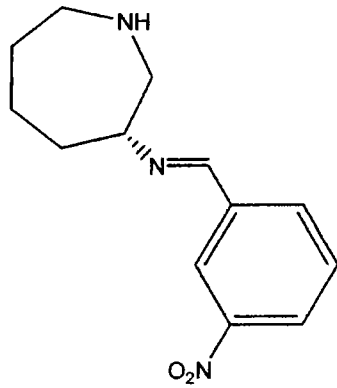
水解的基团；X 选自卤素原子；Y 选自 CH_2 、O、S、SO、 SO_2 和 NR^4 ，其中 R^4 选自氢、未取代的低级烷基、取代的低级烷基、和环烷基；并且 Z 选自氧和两个氢原子。所述具有式 XIII、III 和 XIV 的化合物如下所示：



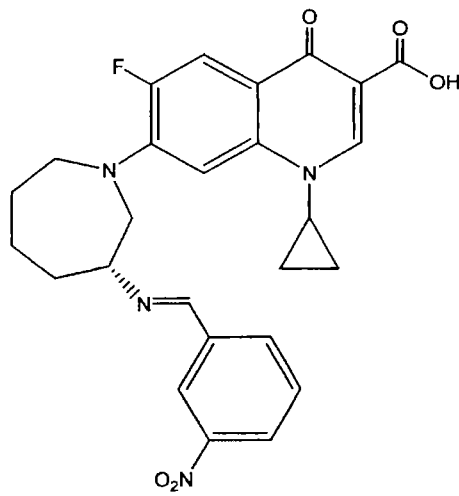
在一个实施方案中，用于制备具有式 Ia 的氟喹诺酮羧酸的方法包括：
 (a) 在从室温至约 100°C 的温度下，使具有式 XV 的化合物与具有式 VIIa 的化合物接触约 10 分钟至约 7 天，以产生具有式 XVI 的化合物；(b) 用氯化剂将所述具有式 XVI 的化合物氯化，以产生具有式 XVII 的氟喹诺酮；(c) 在从室温至约 100°C 的温度下，在甲醇的存在下，使所述具有式 XVII 的化合物与等于每摩尔所述具有式 VIIa 的化合物为约 0.1 摩尔至约 5 摩尔的量的 HCl 接触，以产生所述具有式 Ia 的氟喹诺酮羧酸；和(d) 回收所述具有式 Ia 的氟喹诺酮羧酸。所述具有式 XV、VIIa、XVI 和 XVII 的化合物如下所示：



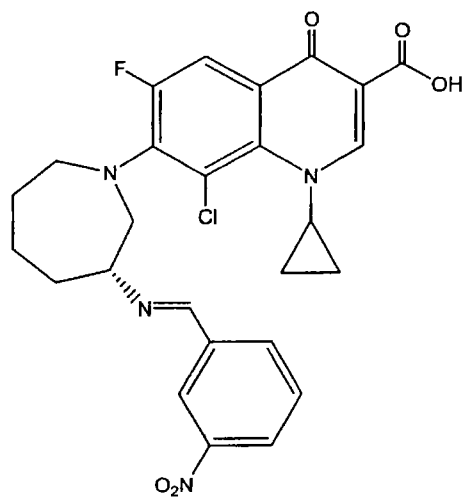
(XV)



(VIIa)



(XVI)



(XVII)

在一个实施方案中,所述氯化剂选自在合适的溶剂如氯仿、二氯甲烷、乙酸、甲醇、乙醇等中的硫酰氯、氯、N-氯代琥珀酸亚胺等。所述氯化步骤可以在从室温至约 100°C 的温度下(当所述氯化步骤是在液体介质中进行时,可以优选使用低于所述溶剂的沸点的温度)进行约 10 分钟至约 48 小时。

在又一方面,本发明提供了通过本文公开的任何适当方法制备的具有式 I、Ia 或 IV 的氟喹诺酮。

在一些实施方案中,本发明的方法与美国专利 5385900 和 5447926 公开的方法相比,其优势在于这样的方法更简单,而且不需要美国专利 5385900 和 5447926 中用于将卤素原子连接到所述具有式 I、Ia 或 IV 的化合物的 8 位的最后步骤。该步骤需要使用过量的卤化剂如硫酰氯、氯、溴、碘、氟、N-氯代琥珀酸亚胺、N-溴代琥珀酸亚胺等。使用这样的卤化剂,尤其是在气相中,需要在生产过程中安装预防装置,这可能增加生产的复杂性和成本。

可选择地,在一些其它实施方案中,本发明的方法与美国专利 5385900 和 5447926 公开的方法相比具有优势,因为本发明的方法在具有式 XIII 的材料上进行反应,所述材料与这些专利中称为化合物 2 的另一种材料相比更易获得而且在经济上更合意。

该族氟喹诺酮化合物可以用于有效对抗微生物病原体的存活。例如,所述具有式 I、Ia 或 IV 的化合物是有效的抗微生物药并且发现可有效对抗以下细菌的存活:革兰氏阳性菌如枯草杆菌(*Bacillus subtilis*)、金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌(*Staphylococcus epidermis*)、藤黄八叠球菌(*Sarcina lutea*)、粪链球菌(*Streptococcus faecalis*)和溶壁微球菌(*Micrococcus lysodeikticus*);革兰氏阴性菌如大肠杆菌、伤寒沙门菌(*Samonella typhi*)、弗氏志贺菌(*Shigella flexneri*)、铜绿假单孢菌、肺炎克雷白杆菌(*Kleisiela pneumonias*)、普通变形杆菌(*Proteus vulgaris*)、雷极变形杆菌(*Proteus rettgeri*)和粘质沙雷菌(*Serratia marcesscens*);以及金黄色葡萄球菌的甲氧西林耐药性菌株。参见例如美国专利 5385900 和 5447926;这些文献被全文纳入本文作为参考。

通过本文公开的任何方法制备的氟喹诺酮化合物可以配制成用于局部、口服、全身、眼或眼内给药的抗微生物组合物。这样的组合物包含氟

喹诺酮化合物和适合给药的赋形剂，这一点药物制剂领域的技术人员可以针对上面公开的应用来确定。例如，可以使用本领域已知的各种赋形剂来配制溶液剂、混悬剂、分散液(dispersion)、软膏剂、凝胶剂、胶囊剂或片剂。通过本文公开的任何方法制备的氟喹诺酮化合物特别适合用于治疗、减轻、缓解或预防由细菌，包括但不限于上面公开的那些细菌引起的眼、耳、鼻、咽喉或呼吸系统的感染。在一个实施方案中，将这样的氟喹诺酮配制成眼用溶液剂、软膏剂、混悬剂、分散液或凝胶剂。

尽管前面已经描述了本发明的具体实施方案，但本领域技术人员会理解，在不背离由所附权利要求书定义的本发明精神和范围的情况下，可以对其进行许多等价、修改、替换和变更。