



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105705147 B

(45)授权公告日 2019.06.28

(21)申请号 201480060357.7

(72)发明人 拉吉·米特拉·阿拉

(22)申请日 2014.07.28

阿贾伊·库马尔·迪贝

(65)同一申请的已公布的文献号

斯里尼瓦斯·雷迪·马勒帕里
拉玛克里什那·雷迪·庞吉拉蒂

申请公布号 CN 105705147 A

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

(43)申请公布日 2016.06.22

代理人 高瑜 郑霞

(30)优先权数据

5063/CHE/2013 2013.11.08 IN

(51)Int.Cl.

2254/CHE/2014 2014.05.05 IN

A61K 31/437(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61P 31/04(2006.01)

2016.05.04

A61K 31/535(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IN2014/000497 2014.07.28

(56)对比文件

(87)PCT国际申请的公布数据

CN 1130379 A, 1996.09.04,

W02015/068173 EN 2015.05.14

CN 1355165 A, 2002.06.26,

CN 102112471 A, 2011.06.29,

(73)专利权人 李药业有限公司

审查员 焦士勇

地址 印度海得拉巴

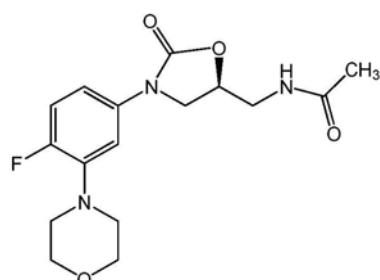
权利要求书5页 说明书26页 附图8页

(54)发明名称

的和广泛使用的噁唑烷酮衍生物)的抗性。

新颖的噁唑烷酮抗菌化合物

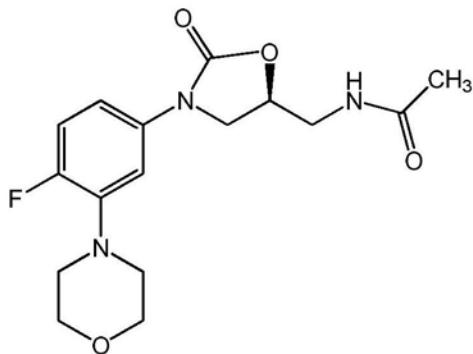
(57)摘要



本发明涉及

新颖的噁唑烷酮化合物。更特别地，本发明涉及在印度专利申请第5063/CHE/2013号和相应的PCT/IN2014/000018中公开的新颖的式I的[(S)-N-[3-[4-氟-3-吗啉基苯基]-2-氧代噁唑烷-5-基]甲基]乙酰胺]化合物。该化合物是有效对抗多重耐药的嗜麦芽寡养单胞菌(*S. Maltophilia*)病原体和大量革兰氏阳性和革兰氏阴性病原体的广谱抗微生物剂。该化合物已经示出抗嗜麦芽寡养单胞菌的优良的生物活性，所述嗜麦芽寡养单胞菌已经发展出对大量抗生素(包括一些已知

1. 一种用于预防和治疗人类和动物中的感染的式-I的噁唑烷酮抗菌化合物[(S)-N-[3-[4-氟-3-吗啉基苯基]-2-氧代噁唑烷-5-基]甲基]乙酰胺]或其药学上可接受的盐，



式-I。

2. 根据权利要求1所述的式-I的噁唑烷酮抗菌化合物[(S)-N-[3-[4-氟-3-吗啉基苯基]-2-氧代噁唑烷-5-基]甲基]乙酰胺]或其药学上可接受的盐，由IR光谱数据：3335, 3085, 2984, 2900, 2743, 2697, 1736, 1671, 1609, 1597, 1542, 1512, 1474, 1420, 1369, 1348, 1318, 1285, 1231, 1142, 1114, 1083表征。

3. 根据权利要求1所述的式-I的噁唑烷酮抗菌化合物[(S)-N-[3-[4-氟-3-吗啉基苯基]-2-氧代噁唑烷-5-基]甲基]乙酰胺]或其药学上可接受的盐，由¹H-NMR:CDCl₃:δ2.01(s, 3H), 3.06(t, 4H), 3.60-3.78(m, 4H), 3.85-3.86(t, 2H), 4.03(t, 2H), 4.78(m, 1H), 6.12(s, 1H), 6.82-6.85(m, 1H), 6.98-7.03(q, 1H), 7.32-7.34(dd, 1H)表征。

4. 根据权利要求1所述的式-I的噁唑烷酮抗菌化合物[(S)-N-[3-[4-氟-3-吗啉基苯基]-2-氧代噁唑烷-5-基]甲基]乙酰胺]或其药学上可接受的盐，由¹³C-NMR:CDCl₃:22.7, 41.7, 47.7, 50.5, 66.6, 71.8, 109.6, 111.9, 116.2, 134.3, 139.9, 140.0, 150.8, 153.2, 154.6, 171.2表征。

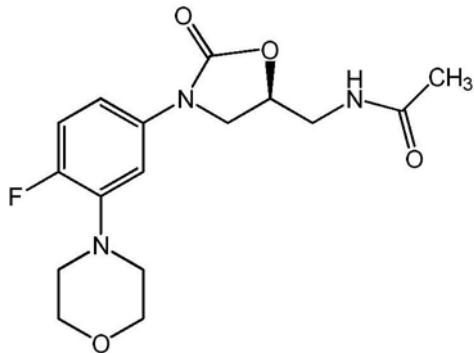
5. 根据权利要求1所述的式-I的噁唑烷酮抗菌化合物[(S)-N-[3-[4-氟-3-吗啉基苯基]-2-氧代噁唑烷-5-基]甲基]乙酰胺]或其药学上可接受的盐，由ESI-MS (m/z): 338.37 (M+1) 表征。

6. 根据权利要求1所述的式-I的噁唑烷酮抗菌化合物[(S)-N-[3-[4-氟-3-吗啉基苯基]-2-氧代噁唑烷-5-基]甲基]乙酰胺]或其药学上可接受的盐，由具有在8.898, 13.05, 13.799, 15.849, 18.817, 19.138, 19.454, 20.193, 21.395, 21.686, 22.289, 22.833, 23.504, 26.133和32.448度2θ处的主要峰的XRD光谱表征。

7. 根据权利要求1所述的式-I的噁唑烷酮抗菌化合物[(S)-N-[3-[4-氟-3-吗啉基苯基]-2-氧代噁唑烷-5-基]甲基]乙酰胺]或其药学上可接受的盐，其中所述感染由多重耐药的嗜麦芽寡养单胞菌和包括耐药病原体的其他革兰氏阳性和革兰氏阴性病原体引起，所述其他革兰氏阳性和革兰氏阴性病原体选自藤黄微球菌、嗜热脂肪芽孢杆菌、恶臭假单胞菌、肺炎克雷伯杆菌、铜绿假单胞菌、大肠杆菌、普通变形菌、伤寒沙门氏菌、枯草芽孢杆菌、突变链球菌、球形芽孢杆菌、环状芽孢杆菌、赖氨酸芽孢杆菌、蜡状芽孢杆菌、巨大芽孢杆菌、奇异变形菌和副伤寒沙门氏菌。

8. 一种用于制备式-I的噁唑烷酮抗菌化合物(S)-N-[3-[4-氟-3-吗啉基苯基]-2-氧

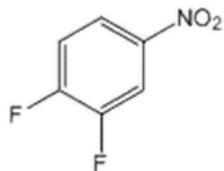
代噁唑烷-5-基]甲基]乙酰胺的方法，



式-I

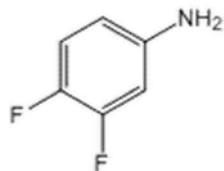
包括以下步骤：

a) 将式-II的3,4-二氟硝基苯化合物还原



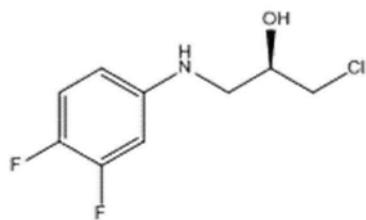
式-II

以给出式-III的3,4-二氟-苯胺化合物；



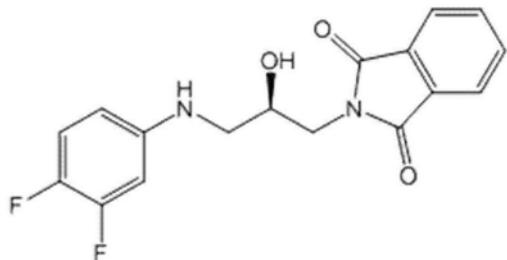
式-III

b) 使式-III的化合物与 (R) 表氯醇反应以获得式-IV的 (R)-1-氯-3-((3,4-二氟苯基)氨基)丙-2-醇化合物；

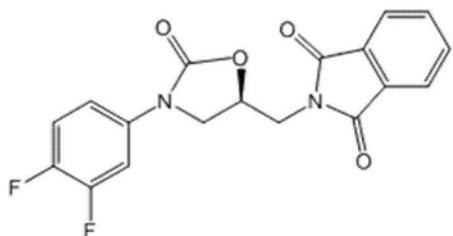


式-IV

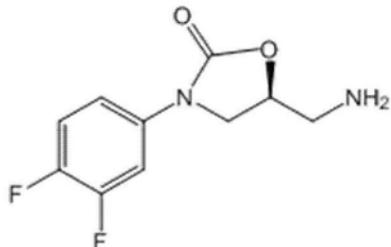
c) 将式-IV的 (R)-1-氯-3-((3,4-二氟苯基)氨基)丙-2-醇化合物与邻苯二甲酰亚胺钾偶联以获得式-V的 (R)-2-((3,4-二氟苯基)氨基)-2-羟基丙基异吲哚啉-1,3-二酮化合物；

**式-V**

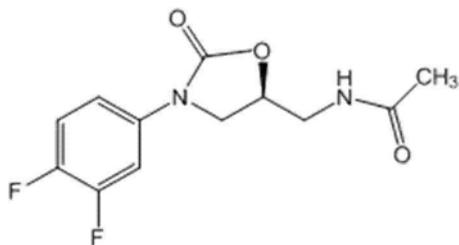
d) 将式-V的(R)-2-((3,4-二氟苯基)氨基)-2-羟基丙基异吲哚啉-1,3-二酮化合物与CDI环化以获得式-VI的(S)-2-((3-(3,4-二氟苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮化合物；

**式-VI**

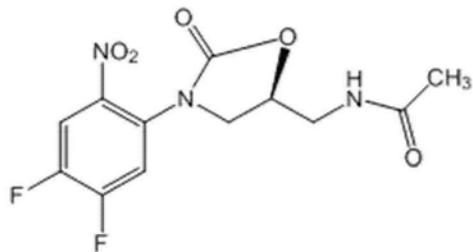
e) 通过与水合肼反应打开式-VI的邻苯二甲酰亚胺环以获得式-VII的(S)-5-(氨基甲基)-3-(3,4-二氟苯基)噁唑烷-2-酮化合物；

**式-VII**

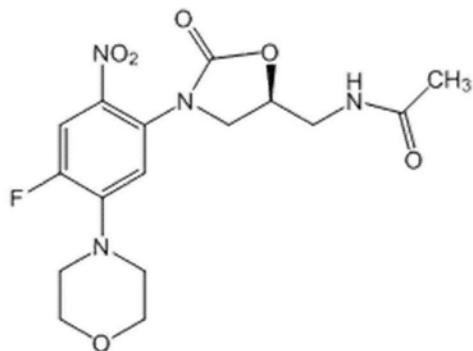
f) 将式-VII的化合物用乙酸酐酰化以获得相应的式-VIII的(S)-N-((3-(3,4-二氟苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺化合物；

**式-VIII**

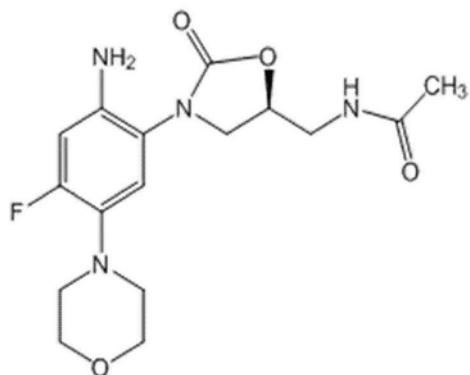
g) 将式-VIII的化合物用硝化试剂硝化以给出式IX的(S)-N-((3-(4,5-二氟-2-硝基苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺化合物；

**式-IX**

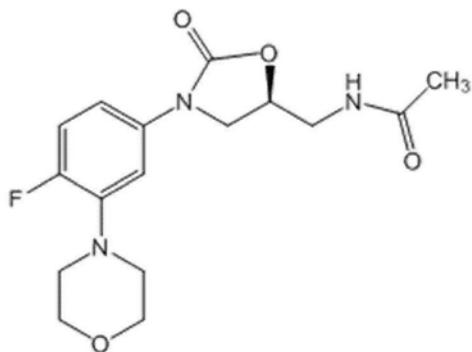
h) 使式-IX的(S)-N-((3-(4,5-二氟-2-硝基苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺化合物与吗啉反应以给出式-X的(S)-N-((3-(4-氟-5-吗啉基-2-硝基苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺化合物;

**式-X**

i) 将式-X的(S)-N-((3-(4-氟-5-吗啉基-2-硝基苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺化合物还原以获得式-XI的(S)-N-((3-(2-氨基-4-氟-5-吗啉基苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺;

**式-XI**

j) 将式-XI的(S)-N-((3-(2-氨基-4-氟-5-吗啉基苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺脱氨以获得式-I的(S)-N-((3-(4-氟-3-吗啉基苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺化合物

**式-I。**

9. 根据权利要求8所述的方法，其中所述硝化试剂是硝酸和硫酸。
10. 一种根据权利要求1所述的式-I的噁唑烷酮抗菌化合物[(S)-N-[[3-[4-氟-3-吗啉基苯基]-2-氧代噁唑烷-5-基]甲基]乙酰胺]或其药学上可接受的盐的对映异构体纯的化合物。
11. 一种通过根据权利要求8或9所述的方法获得的式-I的噁唑烷酮抗菌化合物的对映异构体纯的化合物。
12. 一种药物组合物，包含根据权利要求1-7中任一项所述的式-I的噁唑烷酮抗菌化合物[(S)-N-[[3-[4-氟-3-吗啉基苯基]-2-氧代噁唑烷-5-基]甲基]乙酰胺]或其药学上可接受的盐、或根据权利要求10所述的式-I的噁唑烷酮抗菌化合物[(S)-N-[[3-[4-氟-3-吗啉基苯基]-2-氧代噁唑烷-5-基]甲基]乙酰胺]或其药学上可接受的盐的对映异构体纯的化合物、或根据权利要求11所述的式-I的噁唑烷酮抗菌化合物的对映异构体纯的化合物。
13. 根据权利要求12所述的药物组合物，其中所述药物组合物包含按所述药物组合物的重量计在0.1%至99%之间的量的式-I的噁唑烷酮抗菌化合物。
14. 一种制剂，包含根据权利要求13所述的药物组合物。
15. 根据权利要求14所述的制剂，其中所述制剂包含1μg至100mg/kg体重/天的量的式-I的噁唑烷酮抗菌化合物。
16. 权利要求1-7中任一项所述的式-I的噁唑烷酮抗菌化合物[(S)-N-[[3-[4-氟-3-吗啉基苯基]-2-氧代噁唑烷-5-基]甲基]乙酰胺]或其药学上可接受的盐、权利要求10所述的式-I的噁唑烷酮抗菌化合物[(S)-N-[[3-[4-氟-3-吗啉基苯基]-2-氧代噁唑烷-5-基]甲基]乙酰胺]或其药学上可接受的盐的对映异构体纯的化合物、权利要求11所述的式-I的噁唑烷酮抗菌化合物的对映异构体纯的化合物、权利要求12或13所述的药物组合物、或权利要求14或15所述的制剂在制备用于预防和治疗人类和动物中的感染的药物中的用途。
17. 根据权利要求16所述的用途，其中所述感染由多重耐药的嗜麦芽寡养单胞菌和包括耐药病原体的其他革兰氏阳性和革兰氏阴性病原体引起，所述其他革兰氏阳性和革兰氏阴性病原体选自藤黄微球菌、嗜热脂肪芽孢杆菌、恶臭假单胞菌、肺炎克雷伯杆菌、铜绿假单胞菌、大肠杆菌、普通变形菌、伤寒沙门氏菌、枯草芽孢杆菌、突变链球菌、球形芽孢杆菌、环状芽孢杆菌、赖氨酸芽孢杆菌、蜡状芽孢杆菌、巨大芽孢杆菌、奇异变形菌和副伤寒沙门氏菌。

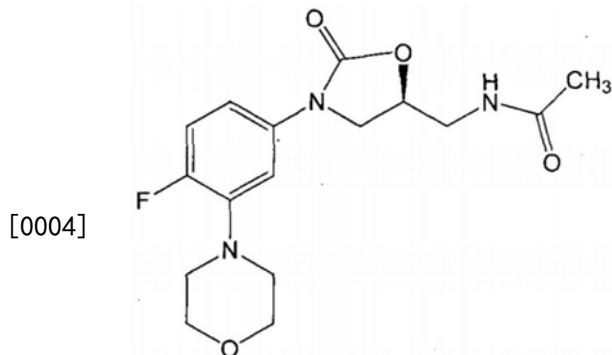
新颖的噁唑烷酮抗菌化合物

[0001] 交叉引用

[0002] 本申请要求印度专利申请第5063/CHE/2013号和印度专利申请第2254/CHE/2014号的优先权。二者都在此PCT申请中并入本文。

发明领域

[0003] 本发明涉及新颖的噁唑烷酮化合物。更特别地，本发明涉及在印度专利申请第5063/CHE/2013号和相应的PCT/IN2014/000018中公开的新颖的式I的[(S)-N-[[3-[4-氟-3-吗啉基苯基]-2-氧代噁唑烷-5-基]甲基]乙酰胺]化合物。该化合物是有效对抗多重耐药的嗜麦芽寡养单胞菌(*S.Maltophilia*)病原体和大量革兰氏阳性和革兰氏阴性病原体的广谱抗微生物剂。该化合物已经示出抗嗜麦芽寡养单胞菌的优良的生物活性，所述嗜麦芽寡养单胞菌已经发展出对大量抗生素(包括一些已知的和广泛使用的噁唑烷酮衍生物)的抗性。



化合物-I

[0005] 发明背景

[0006] 嗜麦芽寡养单胞菌(*Stenotrophomonas Maltophilia*)，通常被称为嗜麦芽寡养单胞菌(*S.Maltophilia*)，是一种厌氧的、革兰氏阴性的、出现多重耐药性的全球机会型病原体。对于免疫受损的个体，医院内的和社区获得的嗜麦芽寡养单胞菌感染的升高的发生率特别受关注，因为这种细菌病原体与显著的死亡/疾病比率(fatality/case ratio)相关，并且已经作为与患有菌血症的患者的从14%至69%的粗略死亡率相关的重要的医院内病原体出现。

[0007] 嗜麦芽寡养单胞菌示出对各种各样的抗生素的抗性，所述抗生素包括TMP-SMX、 β -内酰胺抗生素类、大环内酯类、头孢菌素类、氟喹诺酮类、氨基糖苷类、碳青霉烯类、氯霉素、四环素类、多粘菌素类、头孢吡肟、替卡西林-克拉维酸(ticarcillin-clavulanate)、头孢他啶和哌拉西林-他唑巴坦(piperacillin-tazobactam)。

[0008] 因此，嗜麦芽寡养单胞菌在世界范围内作为多重耐药病原体出现，能够引起严重的呼吸道感染、血流感染和泌尿系感染。由这种臭名昭著的病原体引起的一些常见感染包括肺炎、血流感染、皮肤感染、手术部位相关的感染、泌尿道感染、心内膜炎、脑膜炎、腹腔内感染、共病态疾病(co-morbid illness)、眼内炎和囊性纤维化(cystic fibrosis)(一种主

要影响胰腺、呼吸系统和汗腺的外分泌腺的遗传性代谢紊乱)。

[0009] 根据一项研究,在美国和欧洲国家中,嗜麦芽寡养单胞菌的耐药性以10%至15%的速率增加,使得治疗嗜麦芽寡养单胞菌感染明显困难,伴随着减少的治疗选项。

[0010] 新颖的式-I的化合物[(S)-N-[3-[4-氟-3-吗啉基苯基]-2-氧代噁唑烷-5-基]甲基]乙酰胺]在印度专利申请第5063/CHE/2013号和该申请人的相应的PCT/IN2014/000018中公开,所述申请通过引用并入本文。该化合物属于噁唑烷酮类药物,其已知具有对多种人类和兽医病原体的有效的抗微生物活性,所述人类和兽医病原体包括厌氧有机体诸如拟杆菌属(bacteroides)和梭菌属(clostridia)物种和耐酸有机体(acid fast organisms)诸如结核分枝杆菌(mycobacterium tuberculosis)和鸟分枝杆菌(mycobacterium avium)、多重耐药的革兰氏阳性细菌,所述多重耐药的革兰氏阳性细菌包括耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌(methicillin resistant Staphylococcus aureus)(MRSA)、表皮葡萄球菌(Staphylococcus epidermidis)(MRSE)、耐青霉素的肺炎链球菌(penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae)(PRSP)和耐万古霉素的肠球菌(vancomycin-resistant enterococci)(VRE)。

[0011] 噁唑烷酮类抗菌剂具有抑制细菌蛋白质合成的独特机制。利奈唑胺(linezolid)是具有有效的抗菌活性的最重要的噁唑烷酮类药物之一,并且是被批准用于临床用途的第一种噁唑烷酮,具有对许多重要的耐药病原体的潜在的抗菌活性。然而,嗜麦芽寡养单胞菌也已经表现出对利奈唑胺的抗性,并且因此,发明人希望开发可以有效抗嗜麦芽寡养单胞菌和其他多重耐药病原体的新的抗菌化合物。

[0012] 发明目标

[0013] 本发明的主要目标是提供用于治疗多重耐药的嗜麦芽寡养单胞菌感染的抗生素疗法。

[0014] 本发明的另一个目标是提供用于治疗由多重耐药的嗜麦芽寡养单胞菌和其他耐药的病原体引起的感染的新颖的抗菌剂。

[0015] 本发明的另一个目标是提供用于治疗由多重耐药的嗜麦芽寡养单胞菌和其他革兰氏阳性和革兰氏阴性病原体引起的感染的新颖的广谱噁唑烷酮衍生物。

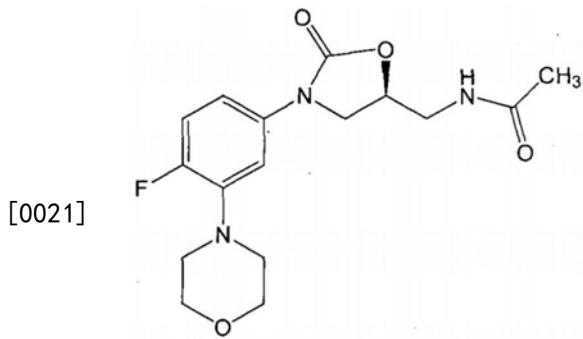
[0016] 本发明的另一个目标是提供新颖的抗菌化合物及其药学上可接受的盐。

[0017] 本发明的另外的目标是提供用于人类和兽医使用的新颖的抗菌剂的药物组合物。

[0018] 发明概述

[0019] 发明人已经开发了在印度专利申请第5063/CHE/2013号和相应的PCT/IN2014/000018中公开的新颖的式-I的化合物[(S)-N-[3-[4-氟-3-吗啉基苯基]-2-氧代噁唑烷-5-基]甲基]乙酰胺]。在关于化合物-I的另外的抗微生物研究中,观察到此化合物已经示出治疗由多重耐药的嗜麦芽寡养单胞菌病原体引起的感染和抗广谱革兰氏阳性和革兰氏阴性病原体的巨大潜力,并且还在对此化合物进行的单剂量急性毒性测试中示出有前景的结果。该化合物已经示出抗嗜麦芽寡养单胞菌的优良的生物活性,所述嗜麦芽寡养单胞菌已经发展出对大量抗生素(包括一些已知的并且广泛使用的噁唑烷酮衍生物)的抗性。

[0020] 新颖的式-I的噁唑烷酮化合物[(S)-N-[3-[4-氟-3-吗啉基苯基]-2-氧代噁唑烷-5-基]甲基]乙酰胺]在印度专利申请第5063/CHE/2013号和该申请人的相应的PCT/IN2014/000018中公开,该申请通过引用并入本文。



化合物-I

[0022] 式-I的化合物通过以下¹H-NMR、C13-NMR、质谱和IR光谱数据表征。

[0023] IR光谱数据:

[0024] 3335, 3085, 2984, 2900, 2743, 2697, 1736, 1671, 1609, 1597, 1542, 1512, 1474, 1420, 1369, 1348, 1318, 1285, 1231, 1142, 1114, 1083。(如图-1所示)

[0025] ¹H-NMR:CDCl₃:δ2.01(s,3H), 3.06(t,4H), 3.60-3.78(m,4H), 3.85-3.86(t,2H), 4.03(t,2H), 4.78(m,1H), 6.12(s,1H), 6.82-6.85(m,1H), 6.98-7.03(q,1H), 7.32-7.34(dd,1H)。(如图-2所示)

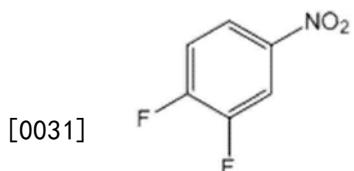
[0026] ¹³C-NMR:CDCl₃:22.7, 41.7, 47.7, 50.5, 66.6, 71.8, 109.6, 111.9, 116.2, 134.3, 139.9, 140.0, 150.8, 153.2, 154.6, 171.2。(如图-3所示)

[0027] ESI-MS (m/z):338.37 (M+1)。(如图-4所示)

[0028] 式-I的化合物通过具有以下的XRD光谱进一步表征:8.898, 13.05, 13.799, 15.849, 18.817, 19.138, 19.454, 20.193, 21.395, 21.686, 22.289, 22.833, 23.504, 26.133和32.448度2θ(如图5所示)。

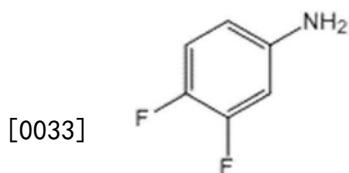
[0029] 通过包括以下步骤的方法制备化合物-I:

[0030] a) 将式-II的3,4-二氟硝基苯化合物还原



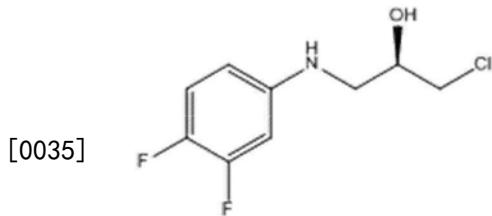
化合物-II

[0032] 以给出式-III的3,4-二氟-苯胺化合物;



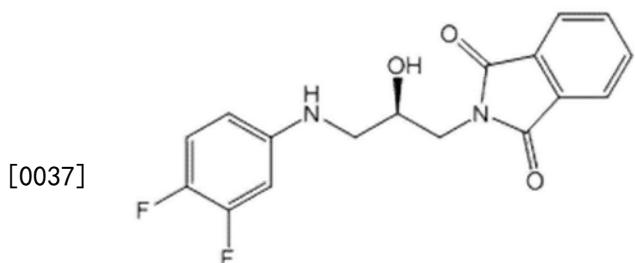
化合物-III

[0034] b) 使化合物-III与(R)表氯醇反应以给出式-IV的(R)-1-氯-3-((3,4-二氟苯基)氨基)丙-2-醇化合物;



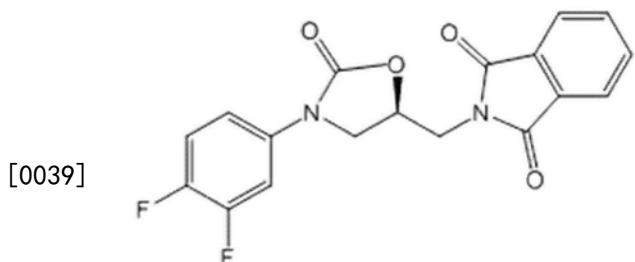
化合物-IV

[0036] c) 将式-IV的(R)-1-氯-3-((3,4-二氟苯基)氨基)丙-2-醇化合物与邻苯二甲酰亚胺钾偶联以获得式-V的(R)-2-((3-((3,4-二氟苯基)氨基)-2-羟基丙基)异吲哚啉-1,3-二酮化合物;



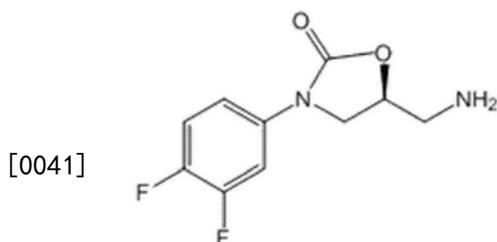
化合物-V

[0038] d) 将式-V的(R)-2-((3-((3,4-二氟苯基)氨基)-2-羟基丙基)异吲哚啉-1,3-二酮化合物与CDI环化以获得式-VI的(S)-2-((3-(3,4-二氟苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮化合物;



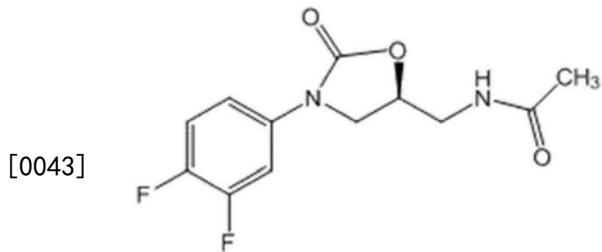
化合物-VI

[0040] e) 通过与水合肼反应打开化合物-VI的邻苯二甲酰亚胺环以获得式-VII的(S)-5-(氨基甲基)-3-((3,4-二氟苯基)噁唑烷-2-酮化合物;



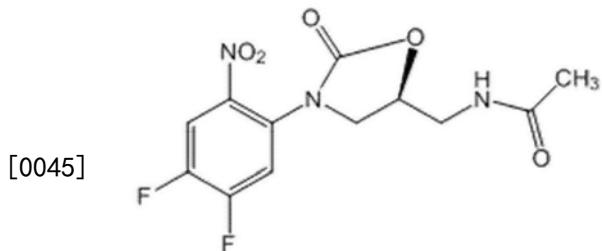
化合物-VII

[0042] f) 将化合物-VII用乙酸酐酰化以获得相应的式-VIII的(S)-N-((3-(3,4-二氟苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺化合物;



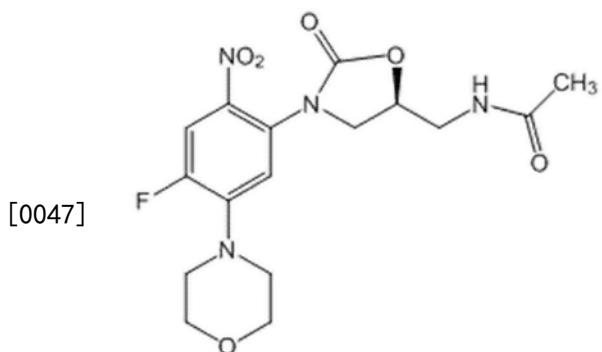
化合物-VIII

[0044] g) 将化合物VIII用硝化试剂(硝酸&硫酸) 硝化以给出式IX的 (S)-N-((3-(4,5-二氟-2-硝基苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基) 甲基) 乙酰胺化合物;



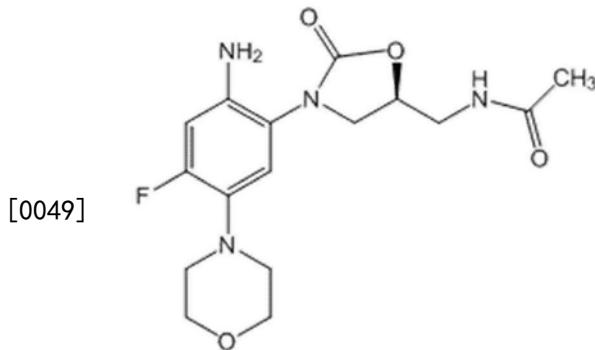
化合物-IX

[0046] h) 使式-IX的 (S)-N-((3-(4,5-二氟-2-硝基苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基) 甲基) 乙酰胺化合物与吗啉反应以给出式-X的 (S)-N-((3-(4-氟-5-吗啉基-2-硝基苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基) 甲基) 乙酰胺化合物;



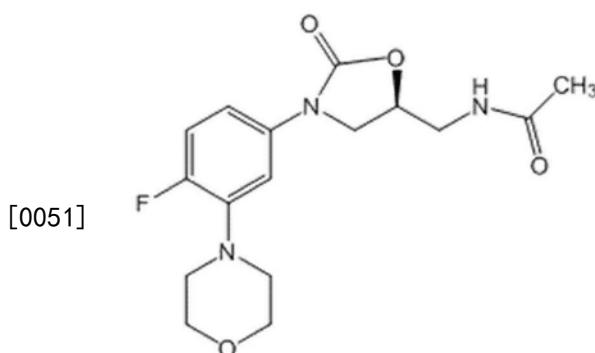
化合物-X

[0048] i) 将式-X的 (S)-N-((3-(4-氟-5-吗啉基-2-硝基苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基) 甲基) 乙酰胺化合物还原以获得式XI的 (S)-N-((3-(2-氨基-4-氟-5-吗啉基苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基) 甲基) 乙酰胺;



化合物-XI

[0050] j) 将 (S)-N-((3-(2-氨基-4-氟-5-吗啉基苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺(化合物-XI)脱氨以获得式-I的(S)-N-((3-(4-氟-3-吗啉基苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺化合物



化合物-I。

[0052] 为了确定化合物-I的抗菌活性,进行深入的抗微生物研究并研究其覆盖谱(coverage spectrum)以及抑菌和杀菌活性。

[0053] 在INDIAN INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY (IICT) Hyderabad进行化合物-I的生物活性测试,这揭示了对耐药的嗜麦芽寡养单胞菌病原体以及其他革兰氏阳性和革兰氏阴性病原体诸如藤黄微球菌(*M.luteus*)、嗜热脂肪芽孢杆菌(*B.sterothermophilus*)、恶臭假单胞菌(*P.putida*)、肺炎克雷伯杆菌(*K.pneumonia*)、铜绿假单胞菌(*P.aeruginosa*)、大肠杆菌(*E.coli*)、普通变形菌(*P.vulgaris*)、伤寒沙门氏菌(*S.typhi*)、枯草芽孢杆菌(*B.subtilis*)、突变链球菌(*S.mutans*)、球形芽孢杆菌(*B.sphaericus*)、环状芽孢杆菌(*B.circulans*)、赖氨酸芽孢杆菌(*Lysinobacillus*)、蜡状芽孢杆菌(*B.cereus*)、巨大芽孢杆菌(*B.megatherium*)、奇异变形菌(*P.mirabilis*)和副伤寒沙门氏菌(*S.paratyphi*)的有前景的结果。

[0054] 用以下参数进行化合物-I抗嗜麦芽寡养单胞菌的抗菌评价-

[0055] a. 不同浓度(10、50、100、150 μ g)的琼脂平板测定

[0056] b. MIC研究

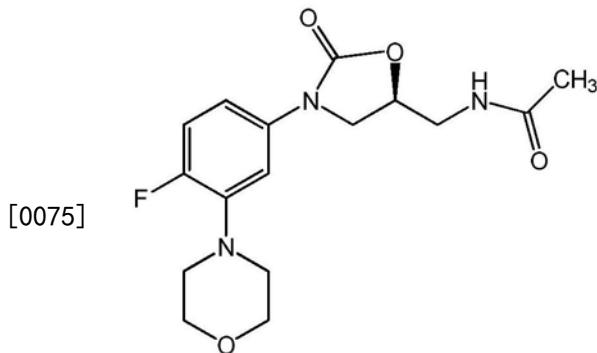
[0057] 1. 使用不同浓度(1000至5 μ g/ml~10个不同浓度)

[0058] 2. 不同时间段(4至32小时--8个不同时间间隔)

[0059] c. 与有机体生存力有关的作用方式

[0060] 1. 随着基于浓度和温育时间的杀菌/抑菌)

- [0061] 2.通过基于菌落计数/染色的评价
- [0062] d.敏感性测试(评价>40个不同性质的抗生素)
- [0063] e.用其他感染的细菌的抗菌潜力研究(~20个不同品系)
- [0064] 化合物-I的抗微生物活性揭示-
- [0065] -化合物-I对嗜麦芽寡养单胞菌有活性,而利奈唑胺和万古霉素不是抑制的
- [0066] -注意到抗嗜麦芽寡养单胞菌的基于浓度的抑制活性
- [0067] -MIC研究表明,500 μ g/ml和500 μ g/ml以上对于嗜麦芽寡养单胞菌的完全抑制(杀菌)有效
- [0068] -浓度<500 μ g充当抑菌剂(bacteriostatic)直到24小时
- [0069] -探索了嗜麦芽寡养单胞菌的抗生素敏感性概况
- [0070] -化合物-I对黄色单胞菌科(Xanthomonadaceae)(嗜麦芽寡养单胞菌和假单胞菌属(*Pseudomonas* sp.))&芽孢杆菌属(*Bacillus*)家族成员的一些物种(蜡状芽孢杆菌(*Bacillus cereus*))有效
- [0071] 在实验室分析期间发现的是,在10 μ g水平下,化合物-I在嗜麦芽寡养单胞菌的生长抑制中是有效的。化合物-I浓度的增加导致增加的生长抑制区。然而在琼脂平板测定上,随着化合物-I浓度的增加,没有注意到成比例的生长抑制区。
- [0072] 观察到的是,低剂量的化合物-I足以降低嗜麦芽寡养单胞菌的生长。然而,相对于化合物-I的浓度的不成比例的抑制区的观察结果是有趣的事。这可以归因于试验期间影响药物和微生物相互作用的化合物-I在琼脂中的质量转移。降低质量转移的影响并且改进化合物-I和微生物品系之间的接触的可选择方案之一是除去固体屏障或通过肉汤稀释法(broth dilution method)增加化合物在培养基中的扩散。
- [0073] 为了了解化合物-I的抗微生物潜力,安排初步实验室试验以使用由革兰氏阳性和革兰氏阴性性质组成的20种不同细菌品系评价对利奈唑胺和万古霉素的相比的微生物生长抑制区。选择万古霉素用于对比是基于以下事实:万古霉素是通常用于治疗革兰氏阳性细菌感染的可选择的抗生素。在所有测试的不同微生物品系中,化合物-I(而非万古霉素或利奈唑胺)示出对嗜麦芽寡养单胞菌、铜绿假单胞菌和蜡状芽孢杆菌品系之一的抗菌活性,这表明化合物-I可能是更有效地控制与以上有机体相关的感染的潜在的候选药物。从实验室分析中还确定,化合物-I对黄色单胞菌科(嗜麦芽寡养单胞菌和假单胞菌属)和芽孢杆菌家族成员的一些物种(蜡状芽孢杆菌)有效。
- [0074] 本发明公开了一种新颖的式-I的噁唑烷酮抗菌化合物[(S)-N-[[3-[4-氟-3-吗啉基苯基]-2-氧代噁唑烷-5-基]甲基]乙酰胺]及其药学上可接受的盐,



化合物-I

[0076] 用于预防和治疗人类和动物中的感染。

[0077] 在所述新颖的式-I的噁唑烷酮抗菌化合物中,所述药学上可接受的盐还包括式I的化合物的溶剂化物和水合物。

[0078] 在所述新颖的式-I的噁唑烷酮抗菌化合物中,所述感染由多重耐药的嗜麦芽寡养单胞菌和包括耐药病原体的其他革兰氏阳性和革兰氏阴性病原体引起,所述其他革兰氏阳性和革兰氏阴性病原体包括藤黄微球菌、嗜热脂肪芽孢杆菌、恶臭假单胞菌、肺炎克雷伯杆菌、铜绿假单胞菌、大肠杆菌、普通变形菌、伤寒沙门氏菌、枯草芽孢杆菌、突变链球菌、球形芽孢杆菌、环状芽孢杆菌、赖氨酸芽孢杆菌、蜡状芽孢杆菌、巨大芽孢杆菌、奇异变形菌和副伤寒沙门氏菌。

[0079] 本发明公开了一种上述式-I的噁唑烷酮抗菌化合物的对映异构体纯的化合物。

[0080] 本发明公开了一种通过上述的方法获得的式-I的噁唑烷酮抗菌化合物的对映异构体纯的化合物。

[0081] 本发明公开了一种药物组合物,包含上述新颖的式-I的噁唑烷酮抗菌化合物或其药学上可接受的盐、或上述式-I的噁唑烷酮抗菌化合物的对映异构体纯的化合物。

[0082] 在所述药物组合物中,所述组合物包含按所述组合物的重量计在0.1%至99%之间的量的式-I的化合物。

[0083] 本发明公开了一种制剂,包含上述的药物组合物。

[0084] 在所述制剂中,所述制剂包含约1μg至约100mg/kg体重/天的量的式-I的化合物。

[0085] 附图简述

[0086] 图1是式-I的噁唑烷酮化合物的IP光谱数据。

[0087] 图2是式-I的噁唑烷酮化合物的¹H-NMR光谱数据。

[0088] 图3是式-I的噁唑烷酮化合物的¹³C-NMR光谱数据。

[0089] 图4是式-I的噁唑烷酮化合物的ESI-MS (m/z) 光谱数据。

[0090] 图5A和5B是式-I的噁唑烷酮化合物的XRD数据。

[0091] 图6是式-I的噁唑烷酮化合物的琼脂平板测定。

[0092] 图7是示出化合物-I对嗜麦芽寡养单胞菌的抑制区的琼脂平板。

[0093] 图8是通过试管稀释法12小时的化合物-I的MIC。

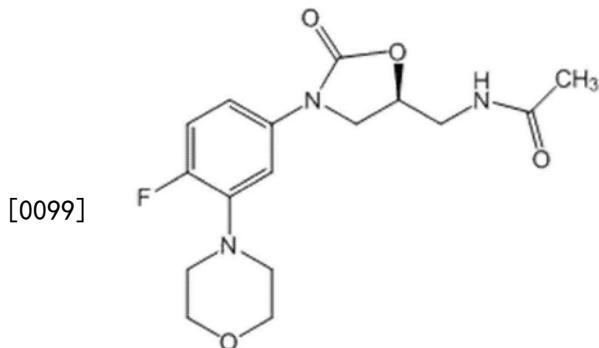
[0094] 图9是化合物-I对嗜麦芽寡养单胞菌的杀菌/抑菌特性的基于染色的评价。

[0095] 图10是指示嗜麦芽寡养单胞菌对可商购的抗生素的抗微生物概况的琼脂平板。

[0096] 发明详述

[0097] 下文公开本发明的详细的实施方案。但是应该理解，公开的实施方案仅仅是本发明的示例，其可以以多种形式实施。本发明的范围不限于公开的实施方案，并且本文中使用的术语和措辞不意图限制性的而是提供本发明的可理解的描述。本发明由随附的权利要求定义。

[0098] 新颖的式-I的噁唑烷酮化合物[(S)-N-[3-[4-氟-3-吗啉基苯基]-2-氧代噁唑烷-5-基]甲基]乙酰胺]在印度专利申请第5063/CHE/2013号和相应的PCT/IN2014/000018中公开，其通过引用并入本文。



化合物-I

[0100] 式-I的化合物通过以下¹H-NMR、C13-NMR、质谱和IR光谱数据表征。

[0101] IR光谱数据：

[0102] 3335, 3085, 2984, 2900, 2743, 2697, 1736, 1671, 1609, 1597, 1542, 1512, 1474, 1420, 1369, 1348, 1318, 1285, 1231, 1142, 1114, 1083。(如图-1中所示)

[0103] ¹H-NMR: CDCl₃: 82.01 (s, 3H), 3.06 (t, 4H), 3.60–3.78 (m, 4H), 3.85–3.86 (t, 2H), 4.03 (t, 2H), 4.78 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 6.82–6.85 (m, 1H), 6.98–7.03 (q, 1H), 7.32–7.34 (dd, 1H)。(如图-2中所示)

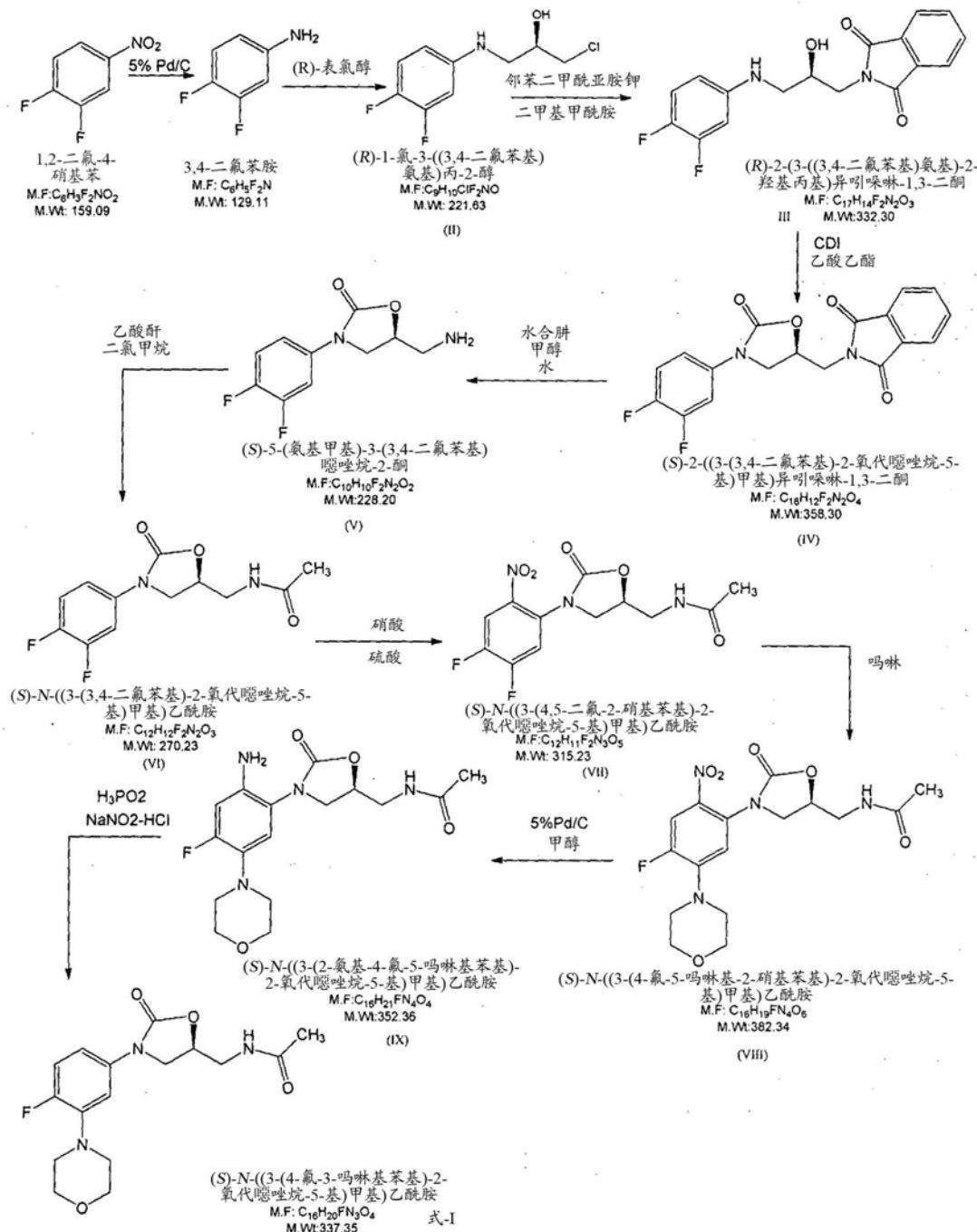
[0104] ¹³C-NMR: CDCl₃: 22.7, 41.7, 47.7, 50.5, 66.6, 71.8, 109.6, 111.9, 116.2, 134.3, 139.9, 140.0, 150.8, 153.2, 154.6, 171.2。(如图-3中所示)

[0105] ESI-MS (m/z) : 338.37 (M+1)。(如图-4中所示)

[0106] 式I的化合物通过具有以下的XRD光谱进一步表征：8.898, 13.05, 13.799, 15.849, 18.817, 19.138, 19.454, 20.193, 21.395, 21.686, 22.289, 22.833, 23.504, 26.133和32.448度2θ。(如图5所示)。

[0107] 在以下方案-I中例证新颖的式-I的噁唑烷酮化合物的合成方法：

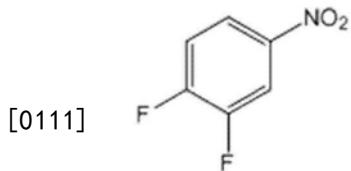
[0108]



方案-I

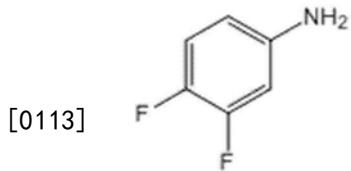
[0109] 新颖的噁唑烷酮化合物[(S)-N-[[3-[4-氟-3-吗啉基苯基]-2-氧代噁唑烷-5-基]甲基]乙酰胺] (式-I) 的合成方法包括以下步骤:

[0110] a) 将式-II的3,4-二氟硝基苯化合物还原



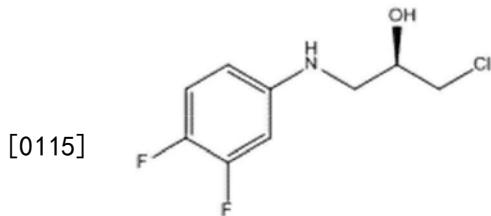
化合物-II

[0112] 以给出式-III的3,4-二氟-苯胺化合物;



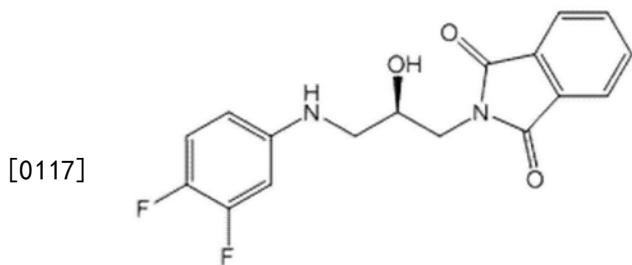
化合物-III

[0114] b) 使化合物-III与 (R) 表氯醇反应以获得式-IV的 (R)-1-氯-3-((3,4-二氟苯基)氨基)丙-2-醇化合物;



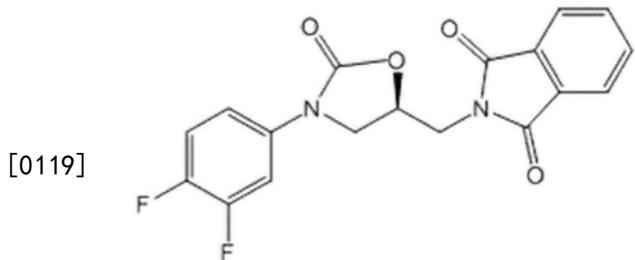
化合物-IV

[0116] c) 将式-IV的 (R)-1-氯-3-((3,4-二氟苯基)氨基)丙-2-醇化合物与邻苯二甲酰亚胺钾偶联以获得式-V的 (R)-2-(3-((3,4-二氟苯基)氨基)-2-羟基丙基)异吲哚啉-1,3-二酮化合物;

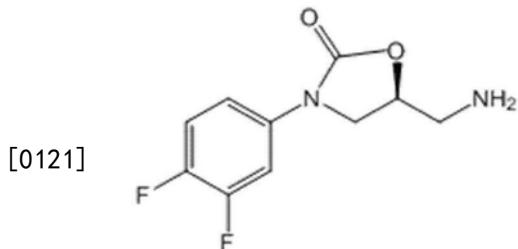


化合物-V

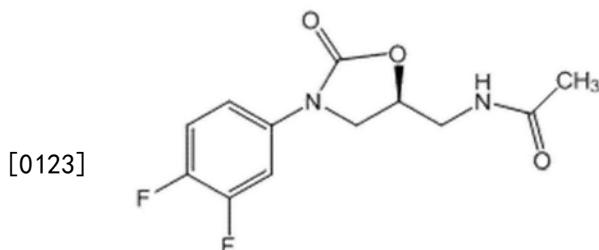
[0118] d) 将式-V的 (R)-2-(3-((3,4-二氟苯基)氨基)-2-羟基丙基)异吲哚啉-1,3-二酮化合物与CDI环化以获得式-VI的 (S)-2-((3-(3,4-二氟苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮化合物;

**化合物-VI**

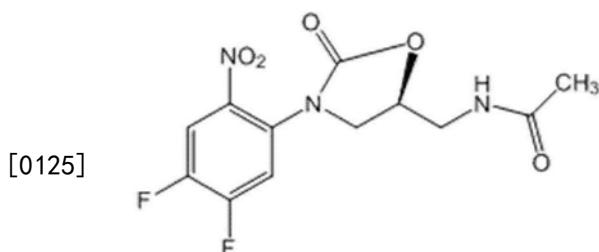
[0120] e) 通过与水合肼反应打开化合物-VI的邻苯二甲酰亚胺环以获得式-VII的 (S)-5-(氨基甲基)-3-(3,4-二氟苯基) 噻唑烷-2-酮化合物；

**化合物-VII**

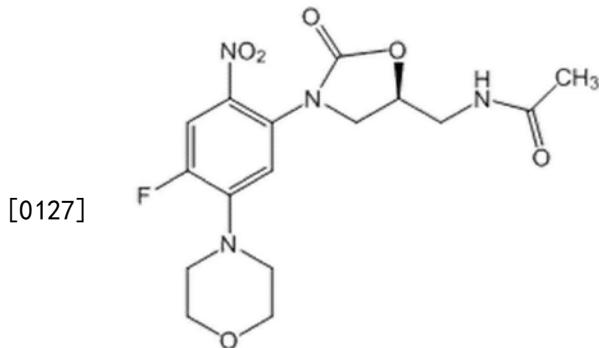
[0122] f) 将化合物-VII用乙酸酐酰化以获得相应的式-VIII的 (S)-N-((3-(3,4-二氟苯基)-2-氧代噻唑烷-5-基) 甲基) 乙酰胺化合物；

**化合物-VIII**

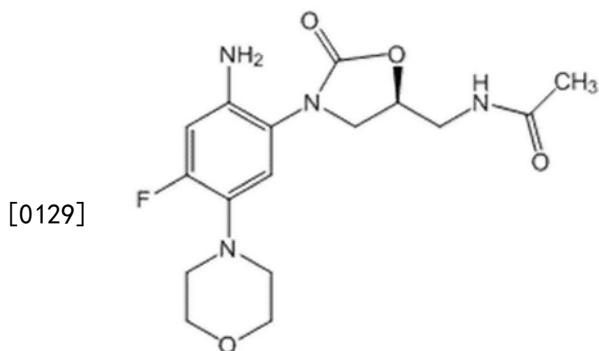
[0124] g) 将化合物VIII用硝化试剂(硝酸&硫酸) 硝化以给出式IX的 (S)-N-((3-(4,5-二氟-2-硝基苯基)-2-氧代噻唑烷-5-基) 甲基) 乙酰胺化合物；

**化合物-IX**

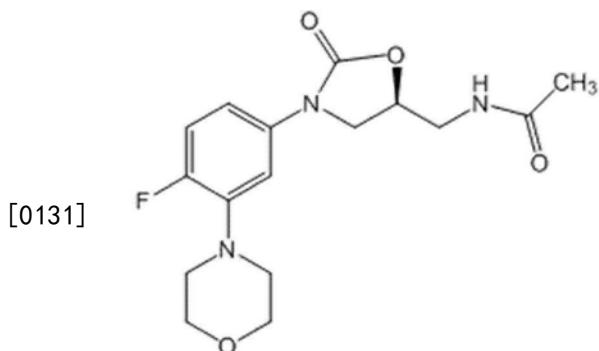
[0126] h) 使 (S)-N-((3-(4,5-二氟-2-硝基苯基)-2-氧代噻唑烷-5-基) 甲基) 乙酰胺化合物-IX与吗啉反应以给出式-X的 (S)-N-((3-(4-氟-5-吗啉基-2-硝基苯基)-2-氧代噻唑烷-5-基) 甲基) 乙酰胺化合物；

**化合物-X**

[0128] i) 将式-X的 (S)-N-((3-(4-氟-5-吗啉基-2-硝基苯基)-2-氧化噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺化合物还原以获得式XI的 (S)-N-((3-(2-氨基-4-氟-5-吗啉基苯基)-2-氧化噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺；

**化合物-XI**

[0130] j) 将 (S)-N-((3-(2-氨基-4-氟-5-吗啉基苯基)-2-氧化噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺(化合物-XI)脱氨以获得式-I的 (S)-N-((3-(4-氟-3-吗啉基苯基)-2-氧化噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺化合物。

**化合物-I**

[0132] 下文进一步详细描述以上方法的每个步骤。

[0133] 步骤-a: 将3,4-二氟硝基苯还原以给出3,4-二氟-苯胺。

[0134] 在高压釜中用pd/C还原式-I的3,4-二氟硝基苯，应用氢气并且将反应保持3-4小时。反应完成后将其过滤并蒸馏以获得式-III的化合物。

[0135] 步骤-b: 将3,4-二氟-苯胺与(R)表氯醇反应以获得式-IV的(R)-1-氯-3-((3,4-二氟苯基)氨基)丙-2-醇。

[0136] 此步骤包括使3,4-二氟苯胺与(R)表氯醇反应,在50℃-55℃下加热5.0-6.0小时,并且在反应完成后在真空下蒸馏以获得式-IV的(R)-1-氯-3-((3,4-二氟苯基)氨基)丙-2-醇。

[0137] 步骤-c:将式-IV的(R)-1-氯-3-((3,4-二氟苯基)氨基)丙-2-醇与邻苯二甲酰亚胺钾偶联以获得式-V的(R)-2-(3-((3,4-二氟苯基)氨基)-2-羟基丙基)异吲哚啉-1,3-二酮。

[0138] 在此步骤中,在140-150℃下,在DMF中用邻苯二甲酰亚胺钾处理式-IV的(R)-1-氯-3-((3,4-二氟苯基)氨基)丙-2-醇持续5.0-6.0小时。随后冷却、过滤并且用水和甲醇的混合物洗涤以获得式-V的(R)-2-(3-((3,4-二氟苯基)氨基)-2-羟基丙基)异吲哚啉-1,3-二酮。

[0139] 步骤-d:将式-V的(R)-2-(3-((3,4-二氟苯基)氨基)-2-羟基丙基)异吲哚啉-1,3-二酮与CDI环化以获得式-VI的(S)-2-((3-(3,4-二氟苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮。

[0140] 在此步骤中,在乙酸乙酯中使(R)-2-(3-((3,4-二氟苯基)氨基)-2-羟基丙基)异吲哚啉-1,3-二酮(式-V)与CDI环化,在室温下搅拌3.0-4.0小时。反应完成后,用乙酸乙酯洗涤,之后用水洗涤以得到式-VI的(S)-2-((3-(3,4-二氟苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮。

[0141] 步骤-e:通过与水合肼反应打开(S)-2-((3-(3,4-二氟苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮的邻苯二甲酰亚胺环以获得式-VII的(S)-5-(氨基甲基)-3-(3,4-二氟苯基)噁唑烷-2-酮。

[0142] 此步骤包括使(S)-2-((3-(3,4-二氟苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮与水合肼在甲醇和水中于室温下反应并且加热至65-70℃,在相同温度下搅拌2.0-3.0小时。反应完成后,用二氯甲烷萃取并蒸馏以获得式-VII的(S)-5-(氨基甲基)-3-(3,4-二氟苯基)噁唑烷-2-酮。

[0143] 步骤-f:将式-VII的(S)-5-(氨基甲基)-3-(3,4-二氟苯基)噁唑烷-2-酮用乙酸酐酰化以获得相应的式-VIII的(S)-N-((3-(3,4-二氟苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺。

[0144] 此步骤中,使式-VII的(S)-5-(氨基甲基)-3-(3,4-二氟苯基)噁唑烷-2-酮与乙酸酐在二氯甲烷中、在25-30℃下反应,搅拌3.0-4.0小时。反应完成后,蒸馏有机层并且用水洗涤以获得式-VIII的(S)-N-((3-(3,4-二氟苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺。

[0145] 步骤-g:将(S)-N-((3-(3,4-二氟苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺用硝化试剂(硝酸&硫酸)硝化以给出式IX的(S)-N-((3-(4,5-二氟-2-硝基苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺。

[0146] 此步骤包括向硫酸和硝酸在二氯甲烷中的溶液添加(S)-N-((3-(3,4-二氟苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺,在0-5℃下搅拌30分钟,升高温度至室温并且搅拌3.0-4.0小时。随后升高温度,分离有机层并且用二氯甲烷萃取以获得(S)-N-((3-(4,5-二氟-2-硝基苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺。

[0147] 步骤-h:使(S)-N-((3-(4,5-二氟-2-硝基苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺与吗啉反应以给出式X的(S)-N-((3-(4-氟-5-吗啉基-2-硝基苯基)-2-氧代噁唑烷-5-

基)甲基)乙酰胺。

[0148] 在此步骤中,向(S)-N-((3-(4,5-二氟-2-硝基苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺在异丙醇中的溶液添加吗啉,在70-75℃下搅拌1.0-2.0小时。随后添加水、分离并且用水洗涤以获得(S)-N-((3-(4-氟-5-吗啉基-2-硝基苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺。

[0149] 步骤-i:将式-X的(S)-N-((3-(4-氟-5-吗啉基-2-硝基苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺还原以给出式XI的(S)-N-((3-(2-氨基-4-氟-5-吗啉基苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺。

[0150] 在此步骤中,在甲醇中用Pd/C还原(S)-N-((3-(4-氟-5-吗啉基-2-硝基苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺并且在35-40℃下、在5.0-6.0Kg/Cm²的氢气下保持3.0-4.0小时。反应完成后,过滤催化剂并完全蒸馏出溶剂以获得(S)-N-((3-(2-氨基-4-氟-5-吗啉基苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺。

[0151] 步骤-j:将(S)-N-((3-(2-氨基-4-氟-5-吗啉基苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺脱氨以获得期望的(S)-N-((3-(4-氟-3-吗啉基苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺。

[0152] 此步骤包括向(S)-N-((3-(2-氨基-4-氟-5-吗啉基苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺添加浓HCl,将反应物料保持在0-5℃的温度下并且随后添加亚硝酸钠于水中的溶液并搅拌。反应完成后,在低于10℃下添加次磷酸(H₃PO₂)并将反应物料的温度升高至30-35℃。反应完成后,添加二氯甲烷并且用二氯甲烷萃取以获得期望的新颖的(S)-N-((3-(4-氟-3-吗啉基苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺。

[0153] 通过以下给出的实施例进一步例证上文描述的用于制备新颖的式-I的噁唑烷酮衍生物化合物[(S)-N-[3-[4-氟-3-吗啉基苯基]-2-氧代噁唑烷-5-基]甲基]乙酰胺]的方法。

实施例:

[0154] 实施例1:式-IV的(R)-1-氯-3-((3,4-二氟苯基)氨基)丙-2-醇的制备。

[0155] 在25℃-35℃下,取200.0g的3,4-二氟硝基苯、600.0ml的甲苯和12.0g的pd/C至高压釜中。应用氢气2.0-6.0Kg/Cm²并且将反应在25℃-35℃下保持3-4小时。用TLC检查反应物料以确认反应完成。反应完成后,卸载反应物料并过滤通过hyflow床(hyflow bed),并且用甲苯(200.0ml)洗涤。取滤液并且在真空下、在低于50℃下蒸馏。获得的3,4-二氟苯胺粗品重152.0g,收率:93.8%,HPLC纯度:95.85%。

[0156] 将140.0g的先前步骤的3,4-二氟苯胺、120.4g的(R)-表氯醇添加至干净的圆底烧瓶中。缓慢加热至50℃-55℃并且将反应物料在50℃-55℃下保持5.0-6.0小时,并且用TLC检查反应物料以确认反应完成。反应完成后,在真空下、在低于50℃下蒸馏出低沸物以获得粗制的式-IV的化合物(170.0g,收率:71.0%,纯度:73.29%)。

[0157] 实施例-2:(R)-2-(3-((3,4-二氟苯基)氨基)-2-羟基丙基)异吲哚啉-1,3-二酮(式-V)的制备。

[0158] 在140-150℃下,用156.0g的邻苯二甲酰亚胺钾和170.0ml的DMF处理从实施例-1获得的粗品持续5.0-6.0小时。用TLC检查反应物料以确认反应完成。将反应物料冷却至室

温,添加850.0ml的水和255.0ml的甲醇,在室温下搅拌1.0-2.0小时。随后过滤固体,用水&甲醇的混合物(170.0ml)洗涤。随后干燥固体。所得固体重206.0g,HPLC纯度:63.1%。

[0159] 实施例-3: (S)-2-((3-(3,4-二氟苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮(式-VI)的制备。

[0160] 将410.0g的(R)-2-(3-((3,4-二氟苯基)氨基)-2-羟基丙基)异吲哚啉-1,3-二酮(式-V)、820.0ml的乙酸乙酯和210.0g的CDI添加至圆底烧瓶中。在室温下搅拌3.0-4.0小时。用TLC检查反应物料以确认反应完成。反应完成后,过滤固体、用205.0ml的乙酸乙酯洗涤。随后,取湿滤饼和1800.0ml的水到圆底烧瓶中。在40-45℃下搅拌1.0-2.0小时,过滤固体,用410.0ml的水洗涤。干燥湿滤饼,获得(S)-2-((3-(3,4-二氟苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮,重量:272.0g,收率:57.9%,HPLC纯度:94.22%。

[0161] 实施例-4: (S)-N-((3-(3,4-二氟苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺(式-VIII)的制备。

[0162] 在室温下,将370.0g的(S)-2-((3-(3,4-二氟苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮、370.0ml的甲醇和1480.0ml的水、216.5g的水合肼添加至圆底烧瓶中。将反应物料缓慢加热至65-70℃,在相同温度下搅拌2.0-3.0小时。用TLC检查反应物料以确认反应完成。反应完成后,将反应物料冷却至室温、用二氯甲烷萃取产物。完全蒸馏出有机层以给出式-VII的粗品(208.0g)。

[0163] 向上文获得的粗品添加370.0ml的二氯甲烷,在25-30℃下,向上文的反应物料缓慢添加147.5g的乙酸酐,搅拌3.0-4.0小时,用TLC检查反应物料以确认反应完成。反应完成后,用水洗涤反应物料。完全蒸馏出有机层以得到获得的粗品物料,在搅拌下,向此物料添加370.0ml的水,保持1小时,并且过滤固体,用水洗涤。干燥以得到式-VIII的(S)-N-((3-(3,4-二氟苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺,重量:230.0g,收率:81.6%,HPLC纯度:95.54%。

[0164] 实施例-5: (S)-N-((3-(4-氟-5-吗啉基-2-硝基苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺(式-X)的制备。

[0165] 将320.3g的硫酸添加至圆底烧瓶。冷却至0-5℃,在0-5℃下缓慢添加88.7g的硝酸,搅拌30分钟,添加850.0ml的二氯甲烷。随后,在0-5℃下分批添加170.0g的(S)-N-((3-(3,4-二氟苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺,在0-5℃下搅拌30.0分钟,将反应物料温度升高至室温。搅拌3.0-4.0小时。用TLC检查以确认反应完成。反应完成后,将反应在850.0ml的冷水中猝灭,分离有机层。用二氯甲烷萃取水层。将合并的有机层蒸馏出溶剂。得到粗制的式IX的化合物(S)-N-((3-(4,5-二氟-2-硝基苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺(182.0g)。

[0166] 向由此获得的粗品添加182.0ml的异丙醇并且向其缓慢添加122.4g的吗啉并在70-75℃下搅拌1.0-2.0小时。检查TLC以确认反应完成。在完成后,向反应物料添加340.0ml的水,随后冷却至室温。过滤由此分离的材料并且用170.0ml的水洗涤。干燥以得到获得的产品式-X的(S)-N-((3-(4-氟-5-吗啉基-2-硝基苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺,重量:189.0g,收率:78.68%,HPLC纯度:91.12%。

[0167] 实施例-6: (S)-N-((3-(2-氨基-4-氟-5-吗啉基苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺(式-XI)的制备。

[0168] 在高压釜中,使100.0g的(S)-N-((3-(4-氟-5-吗啉基-2-硝基苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺、1500.0ml的甲醇和10.0g的Pd/C经受氢化。在5.0-6.0Kg/Cm²的氢气下,在35-40℃下保持3.0-4.0小时。通过TLC检查反应完成。反应完成后,过滤催化剂并完全蒸馏出溶剂。获得式XI的(S)-N-((3-(2-氨基-4-氟-5-吗啉基苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺,重量:80.0g,收率:86.9%,HPLC纯度:96.32%。

[0169] 实施例-7: (S)-N-((3-(4-氟-3-吗啉基苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺(式-I)的制备。

[0170] 向82.0ml的浓HCl缓慢添加80.0g的(S)-N-((3-(2-氨基-4-氟-5-吗啉基苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺(式-XI),保持反应物料温度0-5℃。在0-5℃下,向此添加23.5g的亚硝酸钠于125.0ml的水中的溶液,搅拌30min,检查TLC以确认反应完成。在完成后,在低于10℃下添加22.5g的次磷酸(H₃PO₂),随后将反应物料温度升高至30-35℃,搅拌30分钟并且检查TLC以确认反应完成。反应完成后,冷却反应物料至0-5℃,添加400.0ml的二氯甲烷并且用48%的苛性碱液调节pH至7.0-8.0。分离有机层,并且用二氯甲烷萃取水层。合并的有机层被蒸馏以得到粗品,该粗品随后通过柱色谱法纯化并且用甲醇进一步重结晶以给出式-I的(S)-N-((3-(4-氟-3-吗啉基苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺,重量:10.0g,收率:13.0%,HPLC纯度:99.5%。通过¹H-NMR、C¹³-NMR、质谱、IR光谱数据确认结构。

[0171] 通过如以下陈述的¹H-NMR、C¹³-NMR、质谱、IR光谱数据等确认式I的化合物的结构阐明。

[0172] IR光谱数据:

[0173] 3335, 3085, 2984, 2900, 2743, 2697, 1736, 1671, 1609, 1597, 1542, 1512, 1474, 1420, 1369, 1348, 1318, 1285, 1231, 1142, 1114, 1083。(图1)

[0174] ¹H-NMR: CDCl₃: 82.01 (s, 3H), 3.06 (t, 4H), 3.60-3.78 (m, 4H), 3.85-3.86 (t, 2H), 4.03 (t, 2H), 4.78 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 6.82-6.85 (m, 1H), 6.98-7.03 (q, 1H), 7.32-7.34 (dd, 1H) (图2)

[0175] ¹³C-NMR: CDCl₃: 22.7, 41.7, 47.7, 50.5, 66.6, 71.8, 109.6, 111.9, 116.2, 134.3, 139.9, 140.0, 150.8, 153.2, 154.6, 171.2。(图3)

[0176] ESI-MS (m/z) : 338.37 (M+1); (图4)

[0177] 式I的化合物通过具有以下的XRD光谱进一步表征: 8.898, 13.05, 13.799, 15.849, 18.817, 19.138, 19.454, 20.193, 21.395, 21.686, 22.289, 22.833, 23.504, 26.133和32.448度2θ。(如图5所示)。

[0178] XRD分析的方法:

[0179] 粉末XRD制备: Bruker D2Phaser

[0180] 使用PMMA支架和如下的扫描参数细节收集LD样品数据:

[0181] 2θ范围: 3-40°

[0182] 步长: 0.012

[0183] 步长时间 (Time for step) : 72s

[0184] 发生器KV: 30

[0185] 发生器mA: 10

[0186] 检测器: Lynx Eye

- [0187] 旋转:15rpm
- [0188] X-射线源:Cu K α
- [0189] 抗微生物研究
- [0190] 为了确定化合物-I的抗菌活性,进行深入的抗微生物研究并且研究其覆盖谱以及抑菌活性和杀菌活性。
- [0191] 用以下参数进行化合物-I对嗜麦芽寡养单胞菌的抗菌评价-
- [0192] f. 不同浓度(10、50、100、150 μ g)的琼脂平板测定
- [0193] g. MIC研究
- [0194] 1. 使用不同浓度(1000至5 μ g/ml~10个不同浓度)
- [0195] 2. 不同时间段(4至32小时--8个不同时间间隔)
- [0196] h. 与有机体生存力相关的作用方式
- [0197] 1. 随着基于浓度和温育时间的杀菌/抑菌)
- [0198] 2. 通过基于菌落计数/染色的评价
- [0199] i. 敏感性实验(评价>40个不同性质的抗生素)
- [0200] j. 用其他感染菌的抗菌潜力研究(~20个不同品系)
- [0201] 结果
- [0202] 琼脂平板测定
- [0203] 进行琼脂平板测定以使用嗜麦芽寡养单胞菌快速评价化合物-I的抗菌性质,嗜麦芽寡养单胞菌是肺病、医院内感染、共病态疾病、菌血症、脑膜炎、心内膜炎等的已知的病原微生物品系。
- [0204] 鉴于提供的背景信息,使用琼脂平板和50 μ g的各化合物溶解于DMSO中的溶液评价化合物-I、万古霉素和利奈唑胺对嗜麦芽寡养单胞菌的基于初始琼脂平板的抗菌性质。为消除DMSO对嗜麦芽寡养单胞菌的影响(如果存在影响),还使用DMSO作为测试化合物,并且数据在表1和图6中呈现。
- [0205] 表1:化合物-I对嗜麦芽寡养单胞菌的抗微生物活性
- [0206]

样品 编号	化合物	以 mm 计的生长抑制区
1	万古霉素	00
2	利奈唑胺	00
3	LDD-01/2013	17
4	DMSO	00

[0207] 从上表清楚的是,嗜麦芽寡养单胞菌的生长仅被化合物-I而非万古霉素或利奈唑胺抑制,这表明化合物-I在卫生领域有潜力。

[0208] 基于化合物-I浓度的生长抑制研究

[0209] 在开始进一步研究之前重要的是,了解化合物-I的抗菌功效。为评价抗菌功效,使用0至250 μ g浓度范围进行琼脂平板测定。准备2%琼脂平板,并且在琼脂平板上涂布生长了24小时的嗜麦芽寡养单胞菌并且在4°C下温育。30分钟后,将由嗜麦芽寡养单胞菌组成的琼

脂平板拿到室温的无菌环境下,并且使用无菌打孔器打孔。在每孔中添加溶解于DMSO的已知浓度的化合物-I。在37℃下温育24小时后,测量抑制区。数据在表2和图7中呈现。

[0210] 表2:不同浓度的化合物-I对嗜麦芽寡养单胞菌的抗微生物活性

[0211]

样品 编号	化合物-I 浓度(µg/ml)	以 mm 计的生长抑制区
1	00	00
2	10	16
3	50	17
4	100	18
5	150	20
6	200	20
7	250	22

[0212] 在表2和图7中呈现的数据清楚地表明

[0213] i. 在10µg水平下,化合物-I在嗜麦芽寡养单胞菌的生长抑制中有效。

[0214] ii. 化合物-I浓度的增加导致增加的生长抑制区。

[0215] iii. 随着琼脂平板测定上化合物-I浓度的增加,没有注意到成比例的生长抑制区。

[0216] 以上数据是令人感兴趣的,特别是在低剂量足以减少嗜麦芽寡养单胞菌的生长的方面。然而,相对于化合物-I的浓度的不成比例的抑制区的观察结果是吸引人的事实。这可以归因于在实验期间化合物-I在琼脂中的质量转移,这影响药物和微生物的相互作用。降低质量转移的影响并且改进化合物-I和微生物品系之间的接触的可选择方案之一是除去固体屏障或通过肉汤稀释法增加化合物在培养基中的扩散。

[0217] MIC研究

[0218] 在微生物学中,最小抑菌浓度(MIC)是在过夜温育后抑制微生物的可见的生长的抗微生物剂的最低浓度。最小抑菌浓度在诊断实验室中是重要的,以确认微生物对抗微生物剂的抗性,并且还监测新的抗微生物剂的活性。通常,MIC被认为是抗微生物剂对有机体的活性的最基础的实验室测量。在此方法中,还消除了以上扩散的问题。

[0219] 通过试管稀释法的化合物-I的MIC

[0220] 为了找到抑制嗜麦芽寡养单胞菌生长所需的化合物-I浓度的MIC,在包含 10^7 细胞的1ml无菌培养基中补充在从0至1000µg/ml范围中的10个不同浓度(1000、500、250、125、62.5、31.25、15.62、7.81、3.90和0µg/ml)的化合物-I。在37℃下温育这些试管。在12小时后观察嗜麦芽寡养单胞菌的生长。数据在图8中呈现。

[0221] 从图-8清楚的是,在从0至250µg/ml范围中的所有研究浓度中注意到嗜麦芽寡养单胞菌的生长,然而,生长的可见度随化合物-I的浓度变化。在补充有500和1000µg/ml的化合物-I的试管中未观察到生长,这表明对于嗜麦芽寡养单胞菌,此化合物MIC是500µg/ml。

[0222] 在不同时间段的MIC

[0223] 虽然LD衍生物抗嗜麦芽寡养单胞菌的MIC是500µg/ml,由于微生物的代谢性质或

化合物的生理学性质,嗜麦芽寡养单胞菌的生长可以随着温育时间变化。鉴于此,在不同时间间隔从视觉上监测生长。在报告结尾处示出数据作为补充。从图中明显的是,在补充有不同浓度的化合物-I的任何试管中,4小时温育不示出任何生长。然而,随着时间从4小时增加到8小时,可以在补充有62.5、31.25、15.62、7.81、3.9和0的浓度的化合物-I的试管中见到嗜麦芽寡养单胞菌的生长。温育时间进一步增加超过12小时,即16、20和24小时,可以在除了500和1000 μg 补充的试管以外的所有试管中见到嗜麦芽寡养单胞菌的生长。这表示,500 μg 的化合物-I在12小时内抑制嗜麦芽寡养单胞菌的生长是有效的。

[0224] 与有机体生存力有关的作用方式

[0225] 杀菌/抑菌

[0226] 为了评价化合物-I的与杀死嗜麦芽寡养单胞菌或抑制嗜麦芽寡养单胞菌的生长相关的生长抑制性质,分析在不同浓度的化合物-I的存在下相对于温育时间的有机体的生长方式。将结果制成表格。从数据中明显的是,在任何给定浓度的化合物-I中,没有检测到生长直到温育4小时。随着温育时间增加超过4小时,在62.5、125和250 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 补充的试管中没有观察到可见生长直到温育16小时,然而,进一步延长生长时期,即,超过20小时,观察到嗜麦芽寡养单胞菌的生长。这表明,该有机体的生长被暂时地抑制并且有机体可以重新获得生长,而500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 和更高浓度的化合物-I的补充,甚至在120小时之后没有观察到嗜麦芽寡养单胞菌的生长。此数据进一步确认如果使用500 $\mu\text{g}/\text{ml}$,化合物-I在清除嗜麦芽寡养单胞菌中是有效的。此外,数据还表明,在500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 和更高的浓度,化合物-I充当杀菌剂,并且低于500 $\mu\text{g}/\text{ml}$,它可以充当抑菌剂。

[0227] 表3:相对于时间,化合物-I抗嗜麦芽寡养单胞菌的MIC

样品 编号	时间(小时)	抑菌的 $\mu\text{g}/\text{ml}$	杀菌的 $\mu\text{g}/\text{ml}$
[0228]	1	0	NA
	2	4	ND
	3	8	62.5
	4	12	125
	5	16	250
	6	20	--
	7	24	500*

[0229] *注:在500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 补充的条件下,未观察到生长直到多达10天

[0230] 基于染料的分析

[0231] 通过染料交互方法(dye interactive method)进一步确认化合物-I的抗菌性质。图9指示在化合物-I存在下嗜麦芽寡养单胞菌的生存力性质。从图9清楚的是,向在不同浓度的化合物-I的存在下生长的嗜麦芽寡养单胞菌培养物补充亚甲基蓝,在补充有500和1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的培养物中观察到蓝色,并且其余培养物不示出蓝色。与颜色变化或蓝色的消失相关的基本原理与还原环境有关。当处于氧化环境中时亚甲基蓝溶液是蓝色的,但如果暴露于还原剂,则将变成无色。任何活的有机体的生长与称为新陈代谢的宽范围的化学反应

相关,其基本特征在于氧化还原反应和若干种还原性辅因子一直存在于活跃的生长细胞中。因此,将亚甲基蓝暴露于这样的还原环境(活有机体),染料立刻被还原并且失去其颜色。由于亚甲基蓝的颜色在补充有多达 $250\mu\text{g}/\text{ml}$ 的浓度的化合物-I的嗜麦芽寡养单胞菌培养管中消失,说明在 $500\mu\text{g}/\text{ml}$ 或更高的化合物-I浓度对于嗜麦芽寡养单胞菌的生长有害。

[0232] 嗜麦芽寡养单胞菌对不同抗生素的敏感性测试概况(图10)

[0233] 表4:嗜麦芽寡养单胞菌对可商购的抗生素的抗微生物谱

样品编 号	抗生素	以 μg 计的数量	区(mm)
1.	阿奇霉素	30	12
2.	利福平	5	3
3.	青霉素	10	6
4.	哌拉西林	100	8
5.	奥格门汀(Augmentin)	30	7
6.	氨苄青霉素/舒巴坦	10/10	12
7.	罗红霉素	30	4.5
8.	红霉素	15	4
9.	氨苄青霉素	10	6.5
10.	氯唑西林	1	3
11.	阿莫西林	10	6.5
12.	万古霉素	30	6.5
13.	氯霉素	30	11
14.	环丙沙星	5	12
15.	诺氟沙星	10	9
16.	林可霉素	2	抗性的
17.	洛美沙星	30	12
18.	克林霉素	2	抗性的
19.	四环素	30	6
20.	左氧氟沙星	5	15
21.	培氟沙星	5	9
22.	司帕沙星(Sparfloxacin)	5	17
23.	氧氟沙星	5	11
24.	强力霉素	30	8
25.	庆大霉素	10	7
26.	奈替米星(硫酸奈替米星)	30	7
27.	萘啶酸(Nalidixic)	30	7
28.	卡那霉素	30	3

[0234]

[0235]	29.	丁胺卡那霉素(Amikacin)	30	8
	30.	复方新明磺(co-trimoxazole)	25	10
	31.	妥布拉霉素(Tobramycin)	10	10
	32.	克拉霉素	15	抗性的
	33.	呋喃妥因(Nitrofurantoin)	300	7
	34.	链霉素	10	12
	35.	氧四环素	30	2
	36.	呋喃唑酮	50	抗性的
	37.	奥格门汀	30	8
	38.	加替沙星(Gatifloxacin)	5	15
	39.	羧苄青霉素	100	14
	40.	洛美沙星	10	14
	41.	亚胺培南(Imipenem)	10	6
	42.	替考拉宁	30	4
	43.	头孢吡肟	30	9
	44.	头孢噻啶(Cefaloridine)	30	7
	45.	妥布拉霉素	10	9

[0236] 用其他感染细菌的抗菌潜力研究(～20个不同品系)

[0237] 为了解化合物-I的抗微生物潜力,计划初步试验以使用由革兰氏阳性和革兰氏阴性性质组成的20种不同细菌品系评价相对于利奈唑胺和万古霉素的相比的微生物生长抑制区。选择万古霉素用于比较是基于以下事实:万古霉素是通常用于治疗革兰氏阳性细菌感染的可选择抗生素。结果在表5中报告。

[0238] 表5:化合物-I对其他微生物的抗微生物活性

[0239] (以mm计的生长抑制区)

[0240]

样品 编号	品系	化合物-I	利奈唑胺	万古霉素
1	藤黄微球菌	12	45	32
2	嗜热脂肪芽胞杆菌	00	00	00
3	嗜麦芽寡养单胞菌	17	00	00
4	恶臭假单胞菌	00	00	00

[0241]

5	肺炎克雷伯杆菌	00	35	25
6	铜绿假单胞菌	12	00	00
7	大肠杆菌	12	35	25
8	普通变形菌	00	00	00
9	伤寒沙门氏菌	00	40	14
10	枯草芽孢杆菌	12	40	25
11	突变链球菌	00	40	30
12	球形芽孢杆菌	00	30	12
13	环状芽孢杆菌	00	38	27
14	赖氨酸芽孢杆菌	00	40	30
15	蜡状芽孢杆菌(1)	17	00	00
16	巨大芽孢杆菌	12	37	27
17	蜡状芽孢杆菌(2)	00	35	27
18	奇异变形菌	00	35	27
19	蜡状芽孢杆菌(3)	00	45	32
20	副伤寒沙门氏菌	00	00	25

[0242] 在所有测试的不同微生物品系中,化合物-I(而非万古霉素或利奈唑胺)示出对嗜麦芽寡养单胞菌、铜绿假单胞菌和蜡状芽孢杆菌品系之一的抗菌活性,这表明化合物-I可以是更有效地控制与以上有机体相关的感染的潜在的候选药物。

[0243] 结论:

[0244] 下文给出化合物-I的抗微生物活性的简要概述:

[0245] • 相对于不能抑制生长的其他抗生素如利奈唑胺和万古霉素,化合物-I对嗜麦芽寡养单胞菌是有活性的。

[0246] • 基于浓度的抗微生物活性测试已经示出,在10 μg 水平下,化合物-I在嗜麦芽寡养单胞菌的生长抑制中是有效的。

[0247] • MIC研究表明,在500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 和高于500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的化合物-I对于嗜麦芽寡养单胞菌的完全抑制是有效的。

[0248] • 500 μg 的化合物-I在12小时内抑制嗜麦芽寡养单胞菌的生长是有效的。

[0249] • 在500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 和更高浓度下,化合物-I充当杀菌剂,并且低于500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 其可以充当抑菌剂。

[0250] • 探索了嗜麦芽寡养单胞菌的抗生素敏感性概况。

[0251] • 化合物-I对黄色单胞菌科(嗜麦芽寡养单胞菌和假单胞菌属)&芽孢

[0252] 杆菌家族成员的一些物种(蜡状芽孢杆菌)是有效的。

[0253] 在USFDA批准的Teena实验室,Hyderabad,根据Drugs&Cosmetic Act and Rules的

方案时间表Y进行化合物-I的单剂量急性毒性的初步测试。单剂量急性毒性的结果如下：

[0254] • 在所有动物中,没有观察到对食物摄入的显著的治疗相关的效果:体重和临床病征。

[0255] • 在单剂量毒性研究中,在媒介物对照、低剂量、中剂量和高剂量组动物中没有观察到终点前死亡(pre-terminal death)。

[0256] • 当与对照动物比较时,发现在三个剂量水平下在所有组的动物中,血液学参数在正常范围内。

[0257] • 当与对照动物比较时,发现在三个剂量水平下在所有组的动物中,生化参数在正常范围内。

[0258] • 该研究确认,在根据动物研究中的实验条件推荐的临床剂量时间表下,化合物-I在三个不同剂量水平下对施用测试项目的临床、行为学、物理、生理、生化、血液学参数不产生任何显著变化。

[0259] 因此,Wistar大鼠中的单剂量毒性研究在以低剂量、中剂量和高剂量(即45.0mg/kg、225.0mg/kg和450mg/kg)施用化合物-I测试项目一次后不示出任何死亡率,并且揭示在实验条件下,在Wistar大鼠中不出现显著的物理学参数和生理学参数变化。

[0260] 因此,本发明提供用于治疗用途的新颖的噁唑烷酮化合物-I,作为抗多重耐药的嗜麦芽寡养单胞菌病原体和大量革兰氏阳性和革兰氏阴性病原体的潜在抗菌药。

[0261] 可以将混合物-I进一步转化成药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物和其他药学上适合的衍生物,以用于药物组合物和药物制剂。在一些实施方案中,也可以制备化合物-I的对映异构体以用于在工业中适当地使用。

[0262] 药学上可接受的盐包括从无机碱或有机碱以及无机酸或有机酸制备的盐。

[0263] 其中衍生自无机碱的盐包括铝盐、铵盐、钙盐、铜盐、铁盐、亚铁盐、锂盐、镁盐、锰盐、亚锰盐、钾盐、钠盐、锌盐和类似物。固体形式的盐可以以多于一种晶体结构存在,并且也可以以水合物的形式存在。衍生自无毒的有机碱的盐包括伯胺、仲胺和叔胺的盐,包括天然存在的被取代的胺的被取代的胺的盐、环胺的盐和碱性离子交换树脂的盐,诸如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N,N-二苄基乙二胺、二乙基胺、2-二乙基氨基乙醇、2-二甲基乙基氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基-吗啉、N-乙基哌啶、葡萄糖胺、氨基葡萄糖、组氨酸、海巴明(hydramine)、异丙胺、赖氨酸、甲基葡萄糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、聚胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱(theobromine)、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨丁三醇(tromethamine)和类似物。

[0264] 当本发明的化合物是碱性的,可以从包括无机酸和有机酸的药学上可接受的无毒酸制备盐。这类酸包括乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡萄糖酸、谷氨酸、氢溴酸、氢氯酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、硝酸、帕莫酸(pamoic acid)、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、对甲苯磺酸和类似物。

[0265] 可以通过将化合物或其药学上可接受的盐与固体或液体的药学上可接受的载体或与药学上可接受的佐剂和通常用于此目的的赋形剂组合来制备式I的化合物的药物组合物。

[0266] 药物组合物可以呈固体或液体形式,诸如粉剂、片剂、可分散的颗粒剂、胶囊剂、扁囊剂(cachet)和栓剂。固体载体可以是还可以充当稀释剂、调味剂、增溶剂、润滑剂、助悬剂、粘合剂、片剂崩解剂和包封剂(encapsulating agent)的至少一种物质。惰性固体载体

包括碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、纤维素材料、低熔点蜡、椰子油和类似物。液体药物组合物可以是溶液、混悬剂和乳剂。例如，可以提供本发明的化合物溶解于水和水-丙二醇和水-聚乙二醇体系中的溶液，任选地包含合适的常规着色剂、调味剂、稳定剂和增稠剂。

[0267] 优选地，可以以包含有效量的活性成分(式-I的化合物)的单位剂型提供药物组合物。

[0268] 活性成分(式-I的化合物)的数量可以根据特定应用、特定化合物的效力、药物组合物和单位剂型中期望的浓度变化或调整。通常，活性组分的数量可以是按重量计在组合物的0.1%至99%之间的任何合适的值。

[0269] 在治疗用途中，化合物或药物组合物可以被口服地、肠胃外地和/或局部地施用以获得并且保持将在抗菌上有效的活性组分的血液浓度。通常，这样的活性组分的抗菌有效量的剂量将在约1 μ g至约100mg/kg体重/天的范围内。然而，该剂量可以根据患者的需要、受治疗的细菌感染的严重性和使用的特定化合物变化。此外，应该理解，施用的初始剂量可以被增加超过上文的上限水平以快速实现期望的血液-水平，或初始剂量可以小于最佳剂量，并且日剂量可以根据特定情形在治疗过程期间逐渐增加。如果需要，日剂量也可以被分成用于施用例如每天2至4次的多个剂量。

[0270] 也可以肠胃外地即通过注射例如通过静脉注射或其他肠胃外施用途径施用式-I的化合物。用于肠胃外施用的药物组合物将通常包含溶解于药学上可接受的液体载体中的药学上可接受的量的根据式I的化合物的可溶的盐，所述药学上可接受的液体载体诸如，例如，注射用水和提供适当地缓冲的等张溶液例如具有约3.5-7的pH的缓冲剂。适当的缓冲剂包括例如，仅举几个代表性缓冲剂为例，正磷酸三钠、碳酸氢钠、柠檬酸钠、N-甲基葡萄糖胺、L(+)-赖氨酸和L(+)-精氨酸。通常，根据式I的化合物将被溶解于足以提供在约1mg/ml至约400mg/ml的范围内的药学上可接受的注射浓度的溶液的量的载体中。将施用所得的液体药物组合物以获得上述抗菌有效的量的剂量。以固体和液体剂型有利地口服施用根据本发明的式I的化合物。

[0271] 作为局部治疗，可以将有效量的式I与可以在治疗区域应用至患者皮肤的药学上可接受的凝胶或乳霜媒介物混合。这样的乳霜和凝胶的制品是本领域熟知的并且可以包括渗透增强剂。

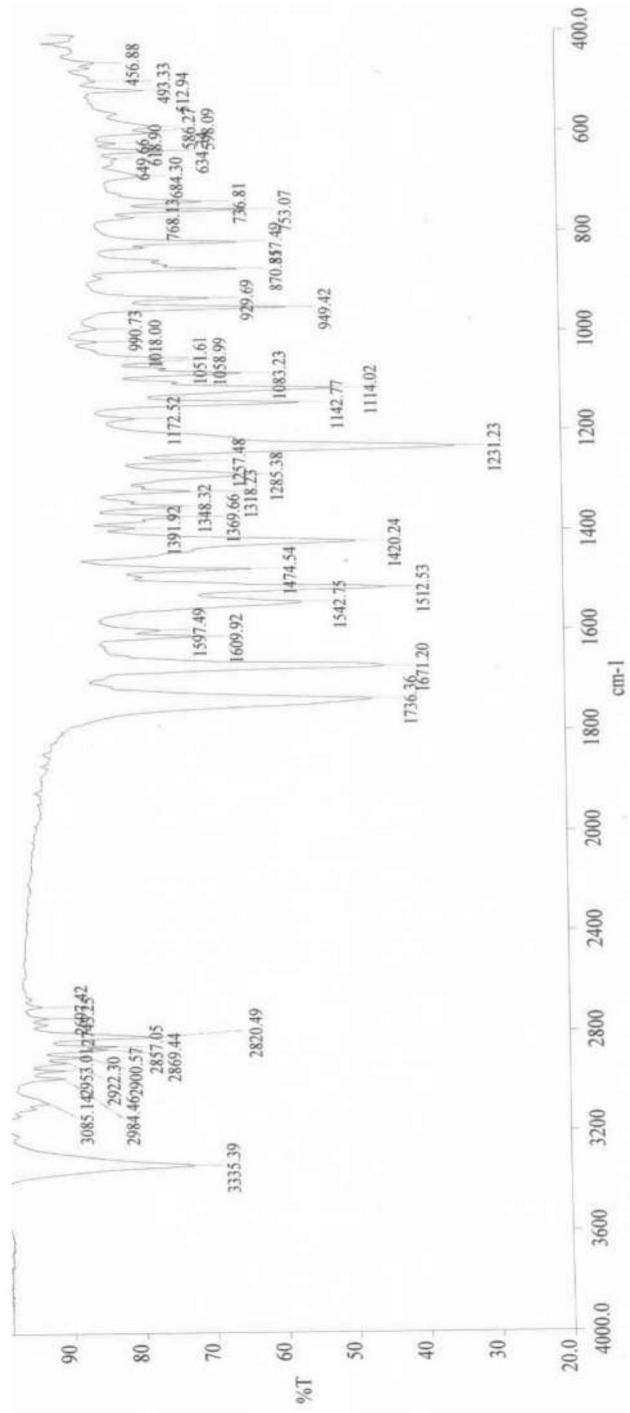


图1

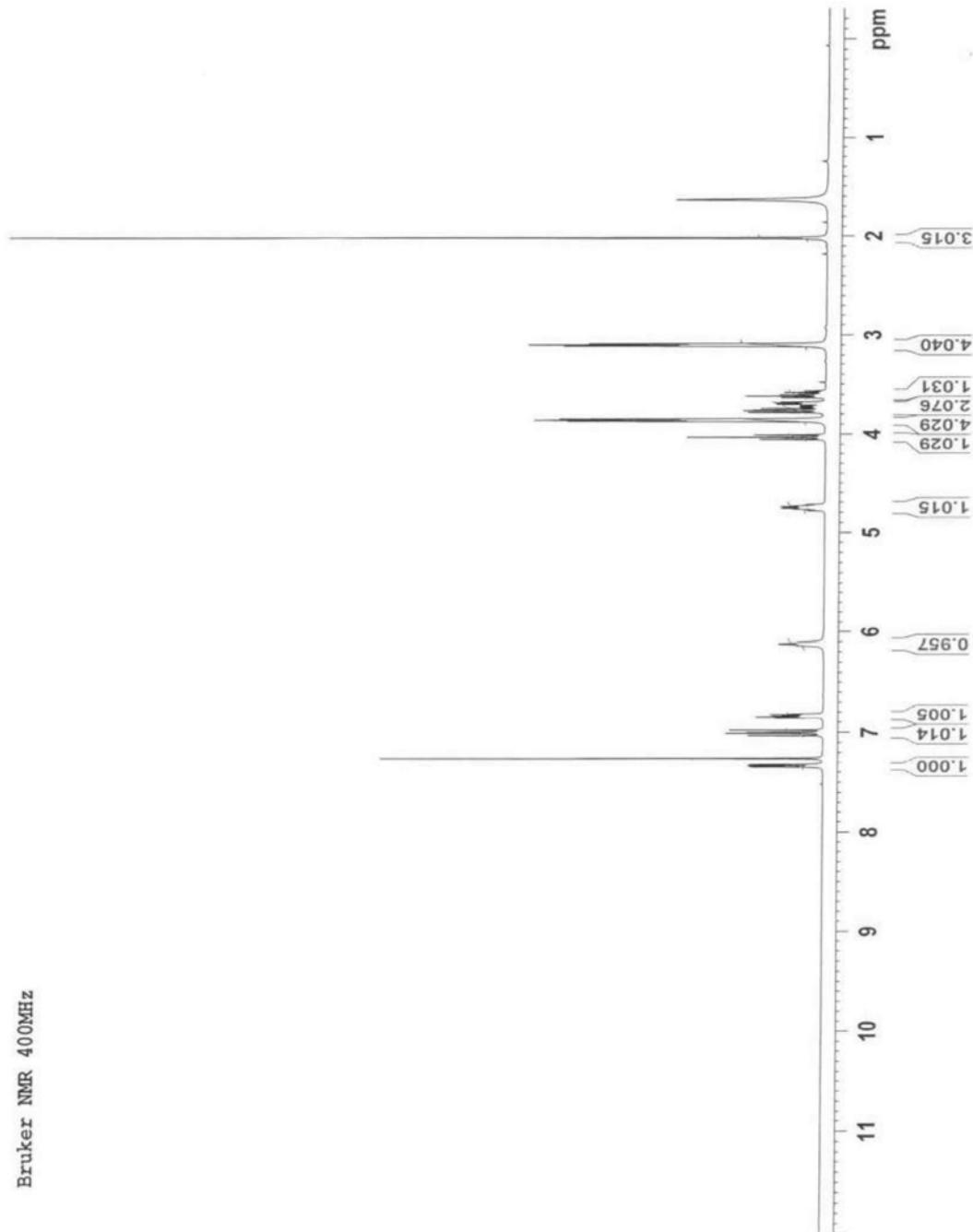


图2

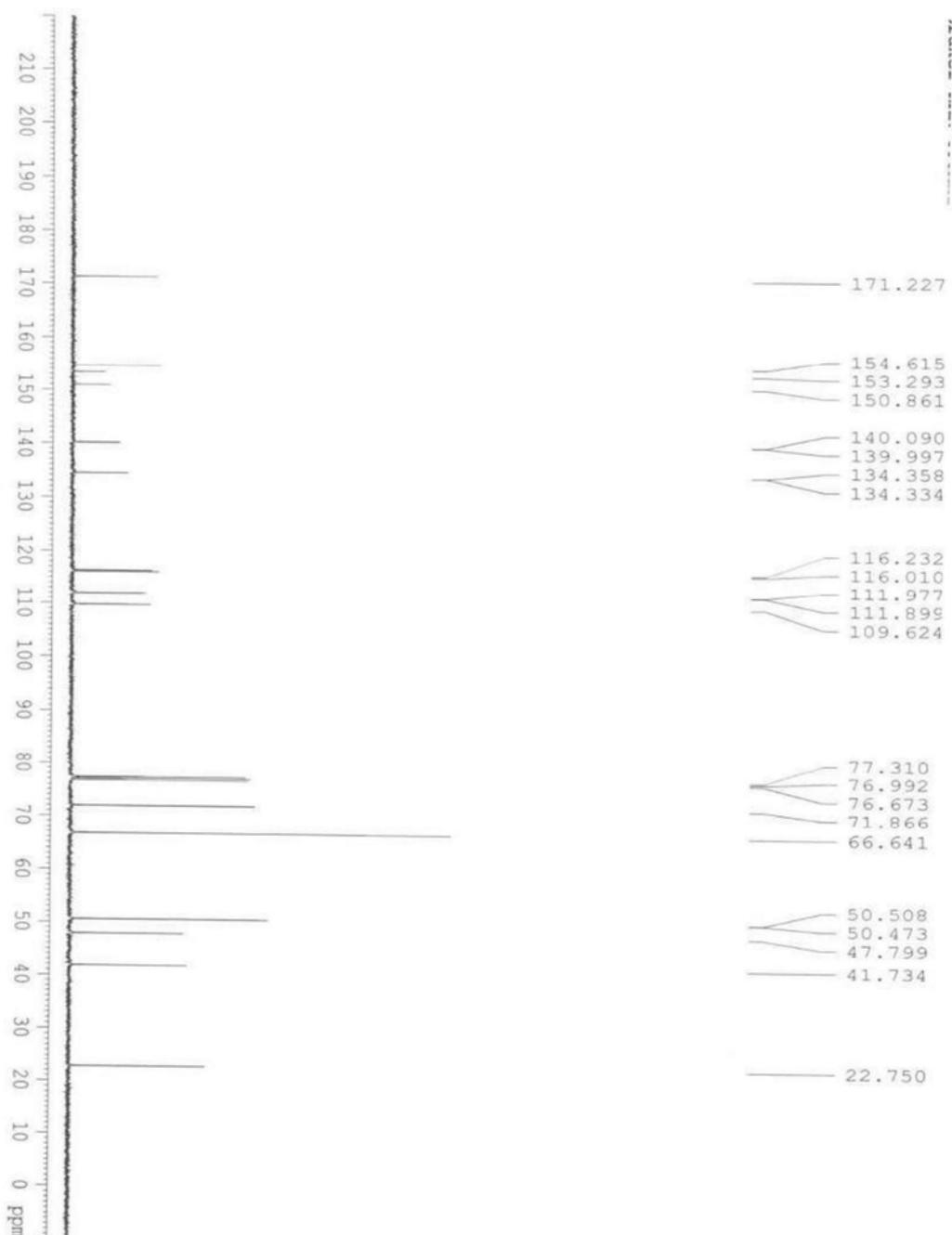


图3

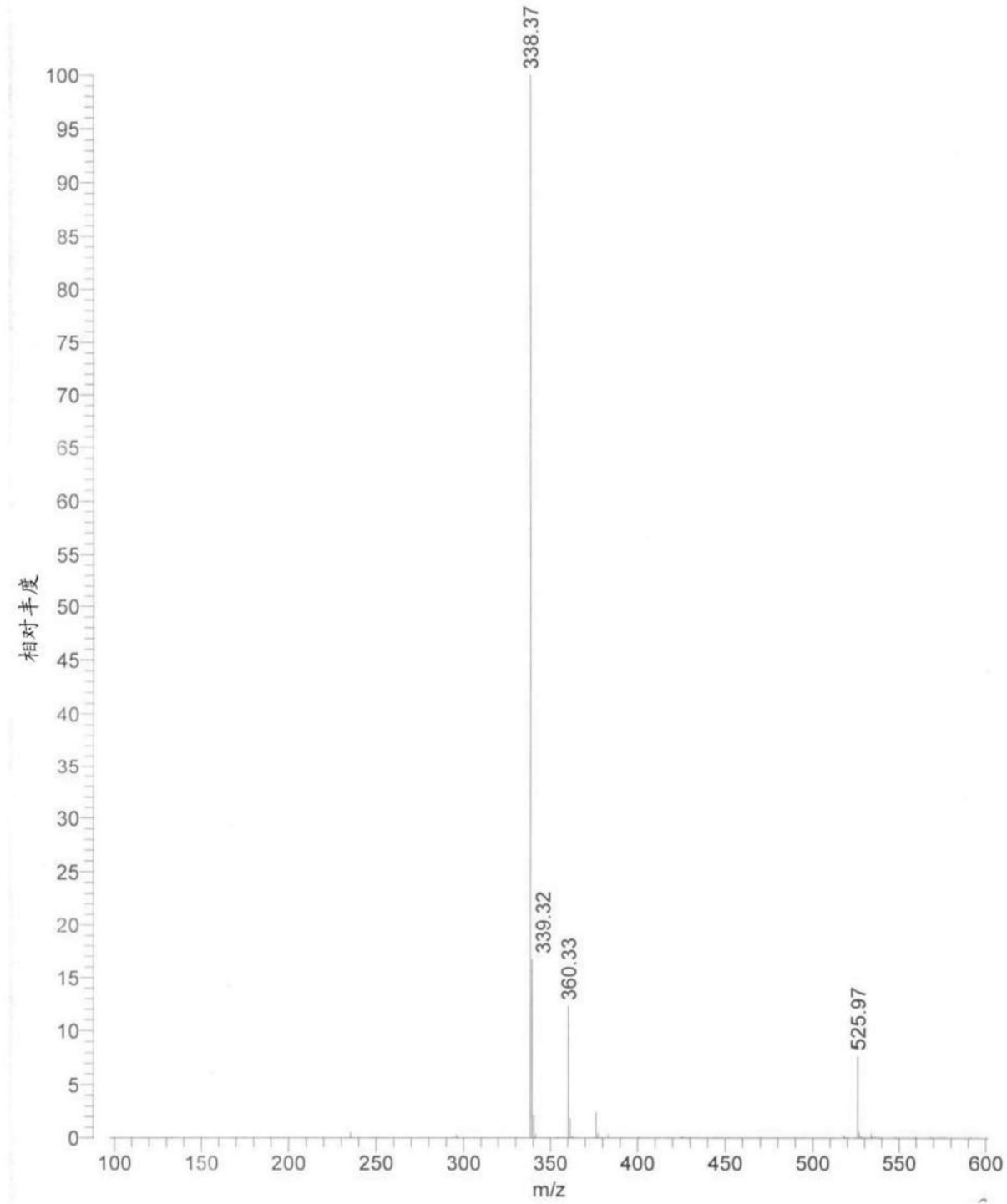


图4

2^θ	强度
8.898	44.4
13.05	100.0
13.799	72.4
15.849	51.9
18.817	7.4
19.138	8.3
19.454	8.8
20.193	6.5
21.395	10.2
21.686	97.8
22.289	9.6
22.833	10.5
23.504	8.1
26.133	7.1
32.448	6.3

图5A

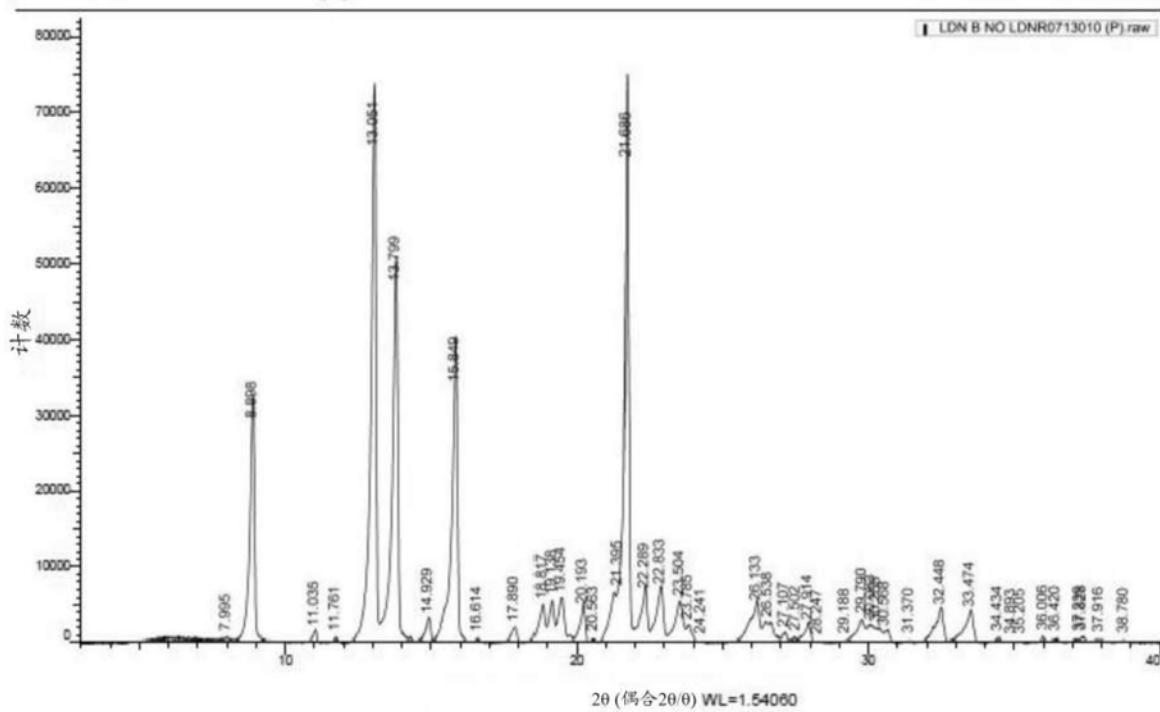


图5B

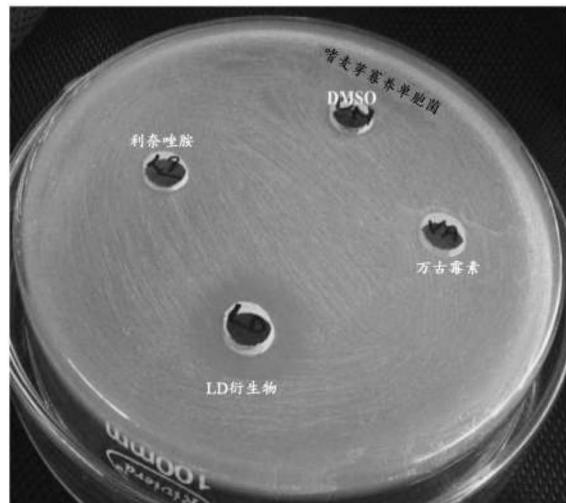


图6

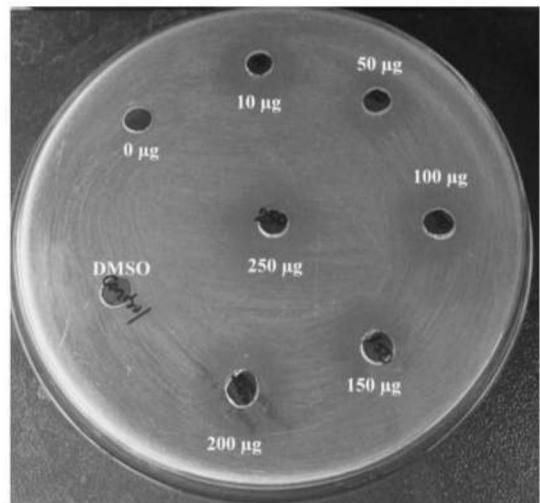


图7

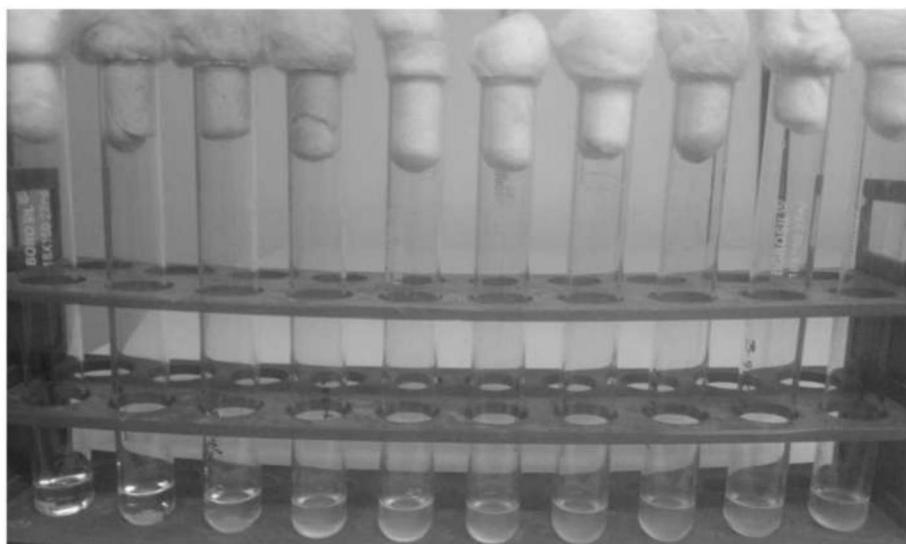


图8

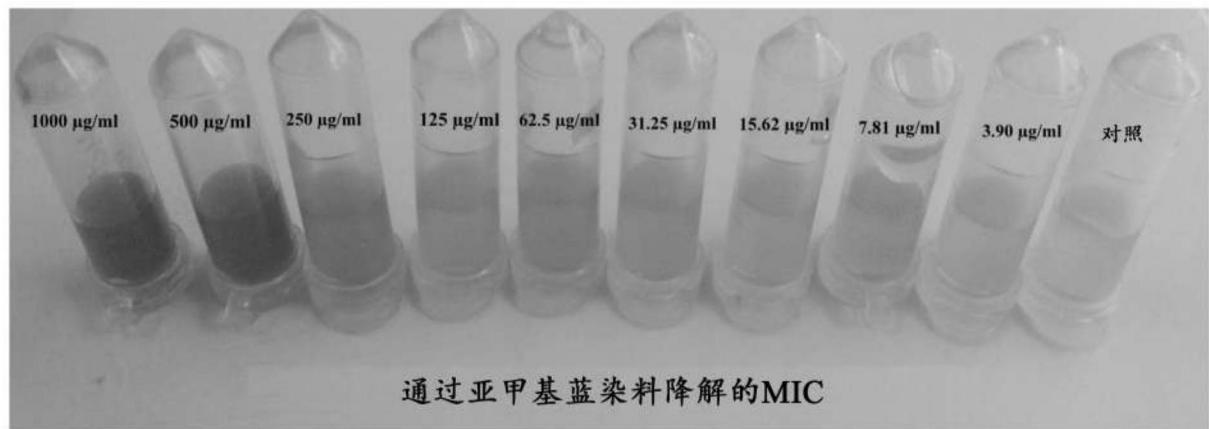


图9

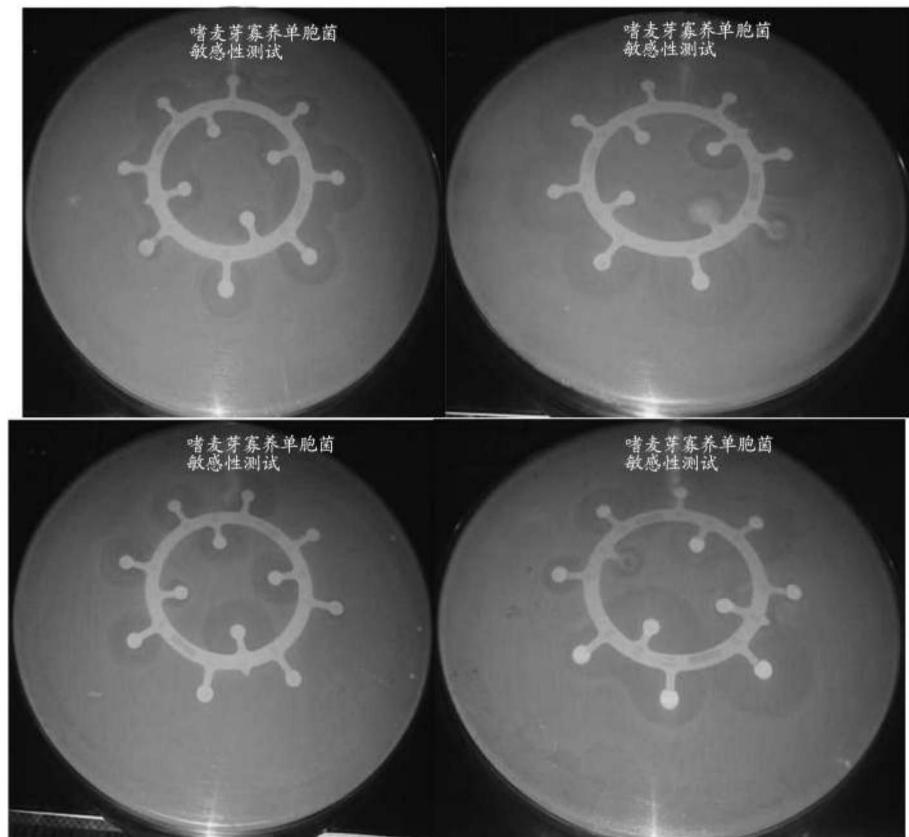


图10