

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/4155

A61K 31/421

A61K 31/422

A61K 31/427

A61P 31/04

C07D417/04



[12] 发 明 专 利 说 明 书

专利号 ZL 01805042.5

[45] 授权公告日 2005 年 12 月 7 日

[11] 授权公告号 CN 1230166C

[22] 申请日 2001.1.16 [21] 申请号 01805042.5

[30] 优先权

[32] 2000.1.18 [33] US [31] 60/176,671

[32] 2000.12.8 [33] US [31] 60/254,331

[86] 国际申请 PCT/US2001/001374 2001.1.16

[87] 国际公布 WO2001/052845 英 2001.7.26

[85] 进入国家阶段日期 2002.8.14

[71] 专利权人 沃泰克斯药物股份有限公司

地址 美国马萨诸塞

[72] 发明人 P·查利弗森 D·司塔莫斯

M·巴蒂亚 A-L·戈里洛特

S·隆金 M·特鲁迪奥

审查员 李风云

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

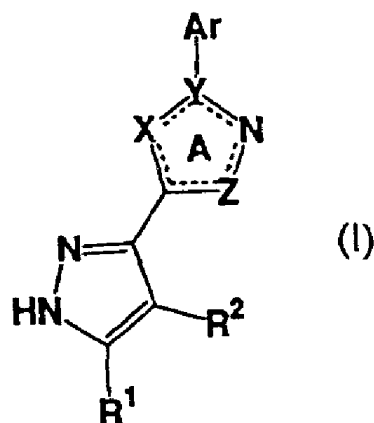
代理人 唐晓峰

权利要求书 24 页 说明书 51 页

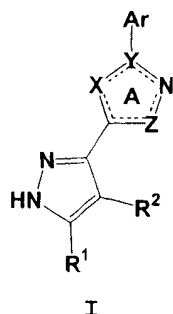
[54] 发明名称 回旋酶抑制剂及其用途

[57] 摘要

本发明涉及式(I)化合物,其中环A是噻唑、
噁唑、咪唑或吡唑,各取代基是如说明书所述的,
还涉及其药学上可接受的盐。该化合物抑制细菌
回旋酶活性,因此可用于治疗哺乳动物细菌感染。



1、下式化合物或其药学上可接受的盐在生产用于治疗需要治疗哺乳动物细菌感染的药物中的用途，



其中：

R^1 是可选被取代的基团，选自 C_{1-6} 脂族基团、 $-C(R^4)_2(CH_2)_nNRCOR$ 、 $-C(R^4)=N-OR$ 、 $-C(R^4)=N-OC(=O)(C_{1-6} \text{ 脂族})$ 、 $-C(R^4)=NNRCO_2(C_{1-6} \text{ 脂族})$ 、 $-C(R^4)=NNRCOR$ 、 $-C(R^4)=NN(R)_2$ 、 $-C(R^4)_2(CH_2)_nNRCO_2(C_{1-6} \text{ 脂族})$ 、 $-CO_2(C_{1-6} \text{ 脂族})$ 、 $-CON(R)_2$ 、 $-C(R^4)_2(CH_2)_nCON(R)_2$ 、 $-C(R^4)_2(CH_2)_nSO_2N(R)_2$ 、 $-CONH-OR$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 或 $-C(R^4)_2(CH_2)_nNRSO_2(C_{1-6} \text{ 脂族})$ ；

n 是 0 或 1；

每个 R 独立地选自氢或可选被取代的 C_{1-6} 脂族基团；

R^2 选自氢，或者若 R^1 是 $-CO_2(C_{1-3} \text{ 脂族})$ 或 $-CONH(C_{1-3} \text{ 脂族})$ ，则 R^2 选自氢、-卤素、-CN、 $-C_{1-4}$ 脂族、三至五元杂环基或五元杂芳基；

环 A 是选自噻唑、噁唑、咪唑或吡唑的杂芳基环，其中所述咪唑可选地被从咪唑环氮到 Ar 的 C_{1-3} 桥连接起来，构成五至七元稠合环；

Z 是 $C-R^3$ 或 $N-R^3$ ；

R^3 是 $-(CH_2)_pN(R^5)_2$ 或可选被取代的基团，选自 C_{1-8} 脂族、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳烷基；

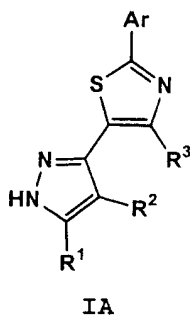
每个 R^4 独立地选自氢、可选被取代的 C_{1-6} 脂族基团，或者两个 R^4 与它们所连接的碳一起构成三至六元脂族环；

每个 R^5 独立地选自氢、可选被取代的 C_{1-4} 脂族基团，或者两个 R^5 与它们所连接的氮一起构成五或六元杂环；

若 Z 是 $C-R^3$, 则 p 是从 0 至 4 的整数, 若 Z 是 $N-R^3$, 则 p 是从 1 至 4 的整数;

Ar 是可选被取代的芳基、杂芳基或杂环。

2、根据权利要求 1 的用途, 其中该化合物具有式 IA:



3、根据权利要求 2 的用途, 其中该化合物具有一个或多个下列特征:

(a) R^1 选自 $-C(R^4)_2NHCOR$ 、 $-C(R^4)_2NHCO_2R$ 、 $-CO_2R$ 和 $-CONHR$, 其中 R 是可选被取代的 C_{1-4} 脂族基团, 每个 R^4 独立地选自氢、 C_{1-3} 烷基, 或者两个 R^4 与它们所连接的碳一起构成三或四元脂族环; 和/或

(b) R^3 是可选被烷氧基、烷基氨基或二烷基氨基取代的 C_{1-8} 脂族、可选被取代的吗啉基、哌嗪基、哌啶基、吡啶基、苯基或苄基; 和/或

(c) Ar 是可选被取代的环, 选自苯基、吡啶基或嘧啶基。

4、根据权利要求 3 的用途, 其中该化合物具有下列特征:

(a) R^1 选自 $-C(R^4)_2NHCOR$ 、 $-C(R^4)_2NHCO_2R$ 、 $-CO_2R$ 和 $-CONHR$, 其中 R 是可选被取代的 C_{1-4} 脂族基团, 每个 R^4 独立地选自氢、 C_{1-3} 烷基, 或者两个 R^4 与它们所连接的碳一起构成三或四元脂族环;

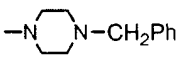
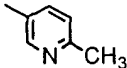
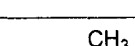
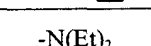
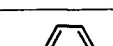
(b) R^3 是可选被烷氧基、烷基氨基或二烷基氨基取代的 C_{1-8} 脂族、可选被取代的吗啉基、哌嗪基、哌啶基、吡啶基、苯基或苄基; 和

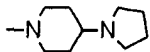
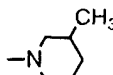
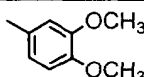
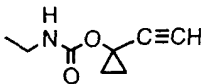
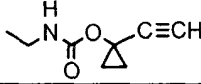
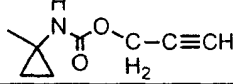
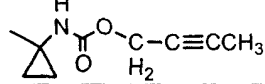
(c) Ar 是可选被取代的环, 选自苯基、吡啶基或嘧啶基。

5、权利要求 4 的用途, 其中 R 选自 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 卤代烷基、烯丙基、 $-CH_2C\equiv CR^6$ 、 $-CH(C_{1-3} \text{ 烷基})C\equiv CR^6$ 和 $-C(Me)_2C\equiv CR^6$, 其中 R^6 选自氢、 $-C_{1-4}$ 脂族、 $-CH_2N(Me)_2$ 或 $-CH_2O(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 。

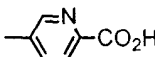
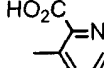
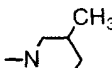
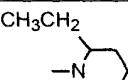
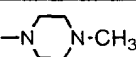
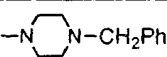
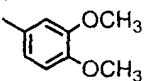
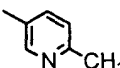
6、权利要求 5 的用途, 其中该化合物选自:

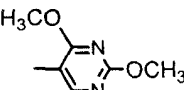
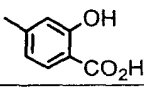
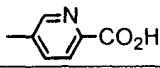
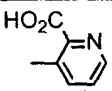
No.	R ³	R ¹	Ar
IA-1		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IA-2		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IA-3		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IA-4		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IA-5		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IA-6		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IA-7		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IA-8		-CONHEt	
IA-9		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IA-10	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IA-11		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IA-12	-CH ₂ NHEt	-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IA-13	-N(Et) ₂	-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IA-14		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IA-15		-CH ₂ NHCO ₂ Et	
IA-16		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IA-17		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	

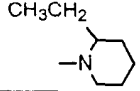
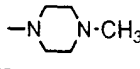
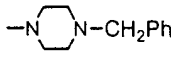
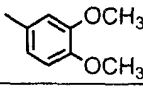
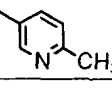
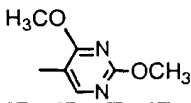
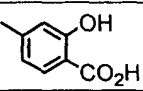
No.	R ³	R ¹	Ar
IA-18		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IA-19	-CH ₃	-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IA-20	-CH ₂ OMe	-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IA-21		-CH ₂ NHCOCF ₃	
IA-22		-CH ₂ N-(cyclopropyl)CO ₂ Me	
IA-23		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C=CH	
IA-24		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IA-25		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IA-26		-CH ₂ NHCO ₂ CH ₂ C≡CCH ₂ N(Me) ₂	
IA-27		-CH ₂ NHCO ₂ C(Me) ₂ C≡CCH ₂ N(Me) ₂	
IA-28		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IA-29		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IA-30		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IA-31		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IA-32		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IA-33		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IA-34	-N(Et) ₂	-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IA-35		-CH ₂ NHCO ₂ Et	
IA-36		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IA-37		-CH ₂ NHCO ₂ Me	

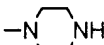
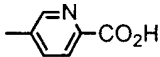
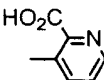
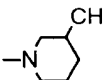
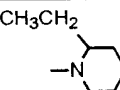
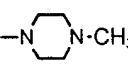
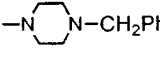
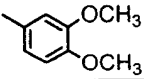
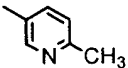
No.	R ³	R ¹	Ar
IA-38		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IA-39		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IA-40		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IA-41		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IA-42		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IA-43		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IA-44		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IA-45		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IA-46		-CH ₂ NHCO ₂ -CH(CH ₃) ₂	
IA-47		-CH ₂ NHCO ₂ -CH(CH ₃)C≡CH	
IA-48		-CH ₂ NHCO ₂ -CH(CH ₃)C≡CCH ₃	
IA-49		-CH ₂ NHCO ₂ -C(CH ₃) ₂ C≡CH	
IA-50		-CH ₂ NHCO ₂ -C(CH ₃) ₂ C≡CCH ₃	
IA-51			
IA-52			
IA-53			
IA-54			
IA-55		-C(CH ₃) ₂ NHCO ₂ CH ₂ C≡CH	
IA-59		-CH(CH ₃)NHCO ₂ CH ₂ C≡CCH ₃	

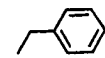
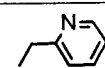
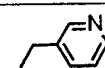
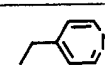
No.	R ³	R ¹	Ar
IA-60		-CH(Et)NHCO ₂ CH ₂ C≡CCH ₃	
IA-61		-CONH-OCH ₂ C≡CH	
IA-62		-CONH-OCH ₂ C≡CCH ₃	
IA-63		-CH ₂ NHCO ₂ CH ₂ C≡CCH ₂ N(Et) ₂	
IA-64		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IA-65		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IA-66		-CO ₂ Et	
IA-67		-CO ₂ Et	
IA-68		-CO ₂ Et	
IA-69		-CO ₂ Et	
IA-70		-CH(Pr)NHCO ₂ CH ₂ C≡CCH ₃	
IB-1		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IB-2		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IB-3		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IB-4		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IB-5		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IB-6		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IB-7		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IB-8		-CONHEt	

No.	R ³	R ¹	Ar
IB-9		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IB-10	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IB-11		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IB-12	CH ₂ NHEt	-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IB-13	-N(Et) ₂	-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IB-14		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IB-15		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IB-16		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IB-17		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IB-18		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IB-19	-CH ₃	-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IB-20	-CH ₂ OMe	-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IB-21		-CH ₂ NHCOF ₃	
IB-22		-CH ₂ N-(cyclopropyl)CO ₂ Me	
IB-23		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C=CH	
IB-24		-CH ₂ NCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IB-25		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IB-26		-CH ₂ NHCO ₂ CH ₂ C≡CCH ₂ N(Me) ₂	
IB-27		-CH ₂ NHCO ₂ C(Me) ₂ C≡CCH ₂ N(Me) ₂	

No.	R ³	R ¹	Ar
IB-28		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IB-29	-CH ₃	-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IB-30		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IB-31	-CH ₃	-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IC-1		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IC-2		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IC-3		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IC-4		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IC-5		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IC-6		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IC-7		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IC-8		-CONHEt	
IC-9		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IC-10	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IC-11		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IC-12	-CH ₂ NHEt	-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IC-13	-N(Et) ₂	-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IC-14		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IC-15		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	

No.	R ³	R ¹	Ar
IC-16		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IC-17		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IC-18		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IC-19	-CH ₃	-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IC-20	-CH ₂ OMe	-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IC-21		-CH ₂ NHCOCF ₃	
IC-22		-CH ₂ N-(cyclopropyl)CO ₂ Me	
IC-23		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IC-24		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IC-25		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IC-26		-CH ₂ NHCO ₂ CH ₂ C≡CCH ₂ N(Me) ₂	
IC-27		-CH ₂ NHCO ₂ C(Me) ₂ C≡CCH ₂ N(Me) ₂	
ID-1		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
ID-2		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
ID-3		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
ID-4		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
ID-5		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
ID-6		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
ID-7		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	

No.	R ³	R ¹	Ar
ID-8		-CONHEt	
ID-9		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
ID-10	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
ID-11		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
ID-12	-CH ₂ NHEt	-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
ID-13	-N(Et) ₂	-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
ID-14		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
ID-15		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
ID-16		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
ID-17		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
ID-18		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
ID-19	-CH ₃	-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
ID-20	-CH ₂ OMe	-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
ID-21		-CH ₂ NHCOCF ₃	
ID-22		-CH ₂ N-(cyclopropyl)CO ₂ Me	
ID-23		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
ID-24		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
ID-25		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
ID-26		-CH ₂ NHCO ₂ CH ₂ C≡CCH ₂ N(Me) ₂	

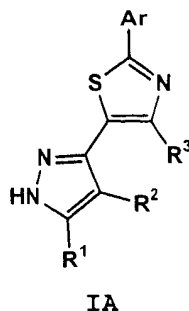
No.	R ³	R ¹	Ar
ID-27		$-\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{C}(\text{Me})_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{N}(\text{Me})_2$	
IE-1		$-\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{Me}$	
IE-2		$-\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{Me}$	
IE-3		$-\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{Me}$	
IE-4		$-\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{Me}$	
IE-5		$-\text{CH}_2\text{NHCO}_2-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$	
IE-6		$-\text{CH}_2\text{NHCO}_2-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$	
IE-7		$-\text{CH}_2\text{NHCO}_2-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$	
IE-8		$-\text{CH}_2\text{NHCO}_2-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$	
IE-9		$-\text{CH}_2\text{NHCO}_2-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$	
IE-10		$-\text{CH}_2\text{NHCO}_2-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$	
IE-11		$-\text{CH}_2\text{NHCO}_2-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$	
IE-12		$-\text{CH}_2\text{NHCO}_2-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$	
IE-13		$-\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{N}(\text{Me})_2$	
IE-14		$-\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{C}(\text{Me})_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{N}(\text{Me})_2$	
IE-15		$-\text{CH}_2\text{NHCO}_2-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$	
IE-16		$-\text{CH}_2\text{NHCO}_2-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$	
IE-17		$-\text{CH}_2\text{NHCO}_2-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$	
IE-18		$-\text{CH}_2\text{NHCO}_2-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$	

No.	R ³	R ¹	Ar
IE-19		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IE-20		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IE-21		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IE-22	Et	-CH ₂ NHCO ₂ CH ₃	
or IE-23	Et	-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	

7、根据任意权利要求 1-6 之一的用途，其中所要治疗的细菌感染是以一种或多种下列生物的存在为特征的：肺炎链球菌、酿脓链球菌、粪肠球菌、屎肠球菌、肺炎克雷伯氏菌、肠杆菌、变形杆菌、绿脓假单胞菌、大肠杆菌、粘质沙雷氏菌、金黄色葡萄球菌、Coag. Neg. Staph.、不动杆菌、沙门氏菌、志贺氏菌、幽门螺杆菌、结核分枝杆菌、鸟分枝杆菌、胞内分枝杆菌、偶发分枝杆菌、龟分枝杆菌、堪萨斯分枝杆菌、流感嗜血杆菌、嗜麦芽糖寡养单胞菌和无乳链球菌。

8、根据任意权利要求 1-6 之一的用途，其中所要治疗的细菌感染选自下列一种或多种：尿道感染、肺炎、手术伤口感染、血流感染、前列腺炎、皮肤与软组织感染、骨与关节感染、腹内感染、脑膜炎、脑脓肿、感染性腹泻与胃肠感染、手术预防和发热性嗜中性白细胞减少患者疗法。

9、式 IA 化合物：



或其药学上可接受的盐，其中：

R^1 是可选被取代的基团，选自 C_{1-6} 脂族基团、 $-C(R^4)_2(CH_2)_nNRCOR$ 、 $-C(R^4)=N-OR$ 、 $-C(R^4)=N-OC(=O)(C_{1-6} \text{ 脂族})$ 、 $-C(R^4)=NNRCO_2(C_{1-6} \text{ 脂族})$ 、 $-C(R^4)=NNRCOR$ 、 $-C(R^4)=NN(R)_2$ 、 $-C(R^4)_2(CH_2)_nNRCO_2(C_{1-6} \text{ 脂族})$ 、 $-CO_2(C_{1-6} \text{ 脂族})$ 、 $-CON(R)_2$ 、 $-C(R^4)_2(CH_2)_nCON(R)_2$ 、 $-C(R^4)_2(CH_2)_nSO_2N(R)_2$ 、 $-CONH-OR$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 或 $-C(R^4)_2(CH_2)_nNRSO_2(C_{1-6} \text{ 脂族})$ ；

n 是 0 或 1；

每个 R 独立地选自氢或可选被取代的 C_{1-6} 脂族基团；

R^2 选自氢，或者若 R^1 是 $-CO_2(C_{1-3} \text{ 脂族})$ 或 $-CONH(C_{1-3} \text{ 脂族})$ ，则 R^2 选自氢、-卤素、-CN、 $-C_{1-4}$ 脂族、三至五元杂环基或五元杂芳基；

环 A 是选自噻唑、噁唑、咪唑或吡唑的杂芳基环，其中所述咪唑可选地被从咪唑环氮到 Ar 的 C_{1-3} 桥连接起来，构成五至七元稠合环；

Z 是 $C-R^3$ 或 $N-R^3$ ；

R^3 是 $-(CH_2)_pN(R^5)_2$ 或可选被取代的基团，选自 C_{1-8} 脂族、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳烷基；

每个 R^4 独立地选自氢、可选被取代的 C_{1-6} 脂族基团，或者两个 R^4 与它们所连接的碳一起构成三至六元脂族环；

每个 R^5 独立地选自氢、可选被取代的 C_{1-4} 脂族基团，或者两个 R^5 与它们所连接的氮一起构成五或六元杂环；

若 Z 是 $C-R^3$ ，则 p 是从 0 至 4 的整数，若 Z 是 $N-R^3$ ，则 p 是从 1 至 4 的整数；

Ar 是可选被取代的芳基、杂芳基或杂环。

10、权利要求 9 的化合物，其中所述化合物具有一个或多个下列特征：

(a) R^1 选自 $-C(R^4)_2NHCOR$ 、 $-C(R^4)_2NHCO_2R$ 、 $-CO_2R$ 和 $-CONHR$ ，其中 R 是可选被取代的 C_{1-4} 脂族基团，每个 R^4 独立地选自氢、 C_{1-3} 烷基，或者两个 R^4 与它们所连接的碳一起构成三或四元脂族环；和/或

(b) R^3 是可选被烷氧基、烷基氨基或二烷基氨基取代的 C_{1-8} 脂族、可选被取代的吗啉基、哌嗪基、哌啶基、吡啶基、苯基或苄基；和/或

(c) Ar 是可选被取代的环，选自苯基、吡啶基或嘧啶基。

11、权利要求 10 的化合物，其中所述化合物具有下列特征：

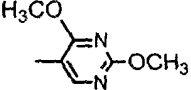
(a) R^1 选自 $-C(R^4)_2NHCOR$ 、 $-C(R^4)_2NHCO_2R$ 、 $-CO_2R$ 和 $-CONHR$ ，其中 R 是可选被取代的 C_{1-4} 脂族基团，每个 R^4 独立地选自氢、 C_{1-3} 烷基，或者两个 R^4 与它们所连接的碳一起构成三或四元脂族环；

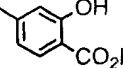
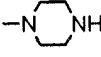
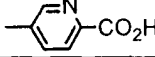
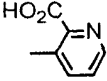
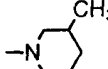
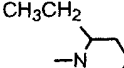
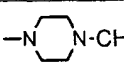
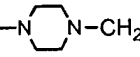
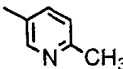
(b) R^3 是可选被烷氧基、烷基氨基或二烷基氨基取代的 C_{1-8} 脂族、可选被取代的吗啉基、哌嗪基、哌啶基、吡啶基、苯基或苄基；和

(c) Ar 是可选被取代的环，选自苯基、吡啶基或嘧啶基。

12、权利要求 11 的化合物，其中 R 选自 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 卤代烷基、 $-烯丙基$ 、 $-CH_2C\equiv CR^6$ 、 $-CH(C_{1-3} \text{ 烷基})C\equiv CR^6$ 和 $-C(Me)_2C\equiv CR^6$ ，其中 R^6 选自氢、 $-C_{1-4}$ 脂族、 $-CH_2N(Me)_2$ 或 $-CH_2O(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 。

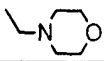
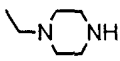
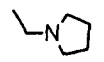
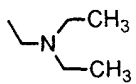
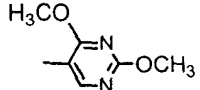
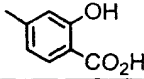
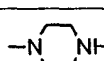
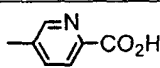
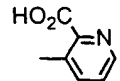
13、权利要求 12 的化合物，其中该化合物选自：

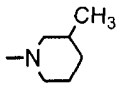
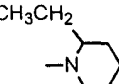
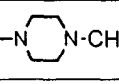
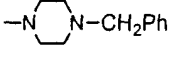
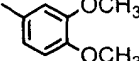
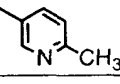
No.	R^3	R^1	Ar
IA-1		$-CH_2NHCO_2Me$	
IA-2		$-CH_2NHCO_2Me$	
IA-3		$-CH_2NHCO_2-CH_2C\equiv CH$	
IA-4		$-CH_2NHCO_2-CH_2C\equiv CH$	
IA-5		$-CH_2NHCO_2-CH_2C\equiv CCH_3$	

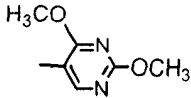
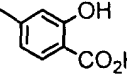
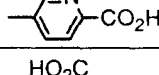
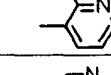
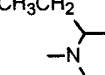
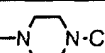
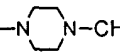
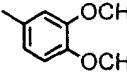
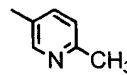
No.	R ³	R ¹	Ar
IA-6		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IA-7		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IA-8		-CONHEt	
IA-9		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IA-10	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IA-11		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IA-12	-CH ₂ NHEt	-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IA-13	-N(Et) ₂	-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IA-14		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IA-15		-CH ₂ NHCO ₂ Et	
IA-16		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IA-17		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IA-18		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IA-19	-CH ₃	-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IA-20	-CH ₂ OMe	-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IA-21		-CH ₂ NHCOCF ₃	
IA-22		-CH ₂ N-(cyclopropyl)CO ₂ Me	
IA-23		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IA-24		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	

No.	R ³	R ¹	Ar
IA-25		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IA-26		-CH ₂ NHCO ₂ CH ₂ C≡CCH ₂ N(Me) ₂	
IA-27		-CH ₂ NHCO ₂ C(Me) ₂ C≡CCH ₂ N(Me) ₂	
IA-28		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IA-29		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IA-30		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IA-31		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IA-32		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IA-33		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IA-34	-N(Et) ₂	-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IA-35		-CH ₂ NHCO ₂ Et	
IA-36		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IA-37		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IA-38		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IA-39		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IA-40		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IA-41		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IA-42		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IA-43		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IA-44		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	

No.	R ³	R ¹	Ar
IA-45		$-\text{CH}_2\text{NHCO}_2-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$	
IA-46		$-\text{CH}_2\text{NHCO}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
IA-47		$-\text{CH}_2\text{NHCO}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}\equiv\text{CH}$	
IA-48		$-\text{CH}_2\text{NHCO}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}\equiv\text{CCH}_3$	
IA-49		$-\text{CH}_2\text{NHCO}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}\equiv\text{CH}$	
IA-50		$-\text{CH}_2\text{NHCO}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$	
IA-51			
IA-52			
IA-53			
IA-54			
IA-55		$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$	
IA-59		$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$	
IA-60		$-\text{CH}(\text{Et})\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$	
IA-61		$-\text{CONH}-\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$	
IA-62		$-\text{CONH}-\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$	
IA-63		$-\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{N}(\text{Et})_2$	
IA-64		$-\text{CH}_2\text{NHCO}_2-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$	
IA-65		$-\text{CH}_2\text{NHCO}_2-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$	

No.	R ³	R ¹	Ar
IA-66		-CO ₂ Et	
IA-67		-CO ₂ Et	
IA-68		-CO ₂ Et	
IA-69		-CO ₂ Et	
IA-70		-CH(Pr)NHCO ₂ CH ₂ C≡CCH ₃	
IB-1		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IB-2		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IB-3		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IB-4		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IB-5		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IB-6		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IB-7		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IB-8		-CONHEt	
IB-9		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IB-10	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IB-11		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IB-12	CH ₂ NHEt	-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IB-13	-N(Et) ₂	-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IB-14		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	

No.	R ³	R ¹	Ar
IB-15		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IB-16		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IB-17		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IB-18		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IB-19	-CH ₃	-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IB-20	-CH ₂ OMe	-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IB-21		-CH ₂ NHCOCF ₃	
IB-22		-CH ₂ N-(cyclopropyl)CO ₂ Me	
IB-23		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C=CH	
IB-24		-CH ₂ NCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IB-25		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IB-26		-CH ₂ NHCO ₂ CH ₂ C≡CCH ₂ N(Me) ₂	
IB-27		-CH ₂ NHCO ₂ C(Me) ₂ C≡CCH ₂ N(Me) ₂	
IB-28		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IB-29	-CH ₃	-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IB-30		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IB-31	-CH ₃	-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IC-1		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IC-2		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IC-3		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	

No.	R ³	R ¹	Ar
IC-4		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IC-5		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IC-6		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IC-7		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IC-8		-CONHEt	
IC-9		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IC-10	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IC-11		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IC-12	-CH ₂ NHEt	-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IC-13	-N(Et) ₂	-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IC-14		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IC-15		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IC-16		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IC-17		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IC-18		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IC-19	-CH ₃	-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IC-20	-CH ₂ OMe	-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IC-21		-CH ₂ NHCOCF ₃	

No.	R ³	R ¹	Ar
IC-22		-CH ₂ N-(cyclopropyl)CO ₂ Me	
IC-23		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C=CH	
IC-24		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IC-25		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IC-26		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₂ N(Me) ₂	
IC-27		-CH ₂ NHCO ₂ C(Me) ₂ C≡CCH ₂ N(Me) ₂	
ID-1		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
ID-2		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
ID-3		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
ID-4		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
ID-5		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
ID-6		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
ID-7		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
ID-8		-CONHEt	
ID-9		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
ID-10	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
ID-11		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
ID-12	-CH ₂ NHEt	-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
ID-13	-N(Et) ₂	-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	

No.	R ³	R ¹	Ar
ID-14		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
ID-15		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
ID-16		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
ID-17		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
ID-18		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
ID-19	-CH ₃	-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
ID-20	-CH ₂ OMe	-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
ID-21		-CH ₂ NHCOCF ₃	
ID-22		-CH ₂ N-(cyclopropyl)CO ₂ Me	
ID-23		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C=CH	
ID-24		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
ID-25		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
ID-26		-CH ₂ NHCO ₂ CH ₂ C≡CCH ₂ N(Me) ₂	
ID-27		-CH ₂ NHCO ₂ C(Me) ₂ C≡CCH ₂ N(Me) ₂	
IE-1		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IE-2		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IE-3		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IE-4		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IE-5		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	

No.	R ³	R ¹	Ar
IE-6		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IE-7		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IE-8		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IE-9		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IE-10		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IE-11		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IE-12		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IE-13		-CH ₂ NHCO ₂ CH ₂ C≡CCH ₂ N(Me) ₂	
IE-14		-CH ₂ NHCO ₂ C(Me) ₂ C≡CCH ₂ N(Me) ₂	
IE-15		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IE-16		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IE-17		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IE-18		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IE-19		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IE-20		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IE-21		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IE-22	Et	-CH ₂ NHCO ₂ CH ₃	
or IE-23	Et	-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	

14、药物组合物，包含权利要求 9 的化合物和药学上可接受的载体。

回旋酶抑制剂及其用途

本申请要求保护 2000 年 1 月 18 日提交的美国临时申请 60/176,671 和 2000 年 12 月 8 日提交的美国临时申请 60/254,331 的利益。

发明的技术领域

本发明属于医药化学领域，涉及新颖的化合物及其药物组合物，它们抑制 DNA 回旋酶。本发明还涉及利用本发明化合物和药物组合物治疗对回旋酶抑制作用敏感的细菌感染的方法，包括医院感染。

发明的背景

人们对抗生素耐药性细菌已有长期认识，当今认为它是严重的世界范围的健康问题。作为耐药性的结果，有些细菌感染难以用抗生素治疗，或者甚至是不可治疗的。随着某些细菌菌株多药耐受性的最新发展，例如肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) (SP)、结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 和肠球菌 (*Enterococcus*)，这一问题已经变得尤为严重。万古霉素耐药性肠球菌的出现敲响了警钟，因为万古霉素以前是治疗这种感染唯一有效的抗生素，被视为很多感染用药的“最后一招”。尽管很多其他耐药性细菌不会导致危及生命的疾病，例如肠球菌，不过人们担心诱导耐药性的基因可能延及更致命的生物体，例如金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)，而甲氧西林耐药性已经很普遍 (De Clerq, 等, *Current Opinion in Anti-infective Investigational Drugs* (抗感染调查药物流行观点), 1999, 1, 1; Levy, “The Challenge of Antibiotic Resistance” (抗生素耐药性的挑战), *Scientific American* (科学美国人), 1998, 3)。

另一种考虑是抗生素耐药性如何能够迅速蔓延。例如，直至 20 世纪 60 年代，SP 还普遍对青霉素敏感，在 1987 年，美国仅有 0.02% 的 SP 菌株是耐药性的。不过，截至 1995 年，据报道 SP 对青霉素的耐药

性约为百分之七，在美国有些地区高达 30% (Lewis, FDA Consumer magazine (FDA 消费者杂志) (1995, 9); Gershman, The Medical Reporter (医药报道), 1997)。

特别是医院充当耐药性生物体的生成和传播中心。发生在医院里的感染已知为医院感染，正在成为日益严重的问题。每年在医院感染的两百万美国人中，这些感染的一半以上耐受至少一种抗生素。疾病控制中心 (Center for Disease Control) 报道，在 1992 年，超过 13,000 名住院患者死于耐受抗生素治疗的细菌感染 (Lewis, "The Rise of Antibiotic-Resistant Infections" (抗生素耐药性感染的上升), FDA Consumer magazine (FDA 消费者杂志), 1995, 9)。

作为需要对抗耐药性细菌和可用药物不断失败的结果，发现新抗生素已经重新引起人们的关注。一种用于开发新抗生素的诱人策略是抑制 DNA 回旋酶，它是一种 DNA 复制所必要的细菌酶，因此也是细菌细胞生长和分化所必要的。回旋酶活性也与 DNA 转录、修复和重组中的事件有关。

回旋酶是拓扑异构酶之一，这是催化 DNA 拓扑异构体互变的一组酶 (一般参见 Kornberg 和 Baker, DNA Replication (DNA 复制), 第 2 版, 第 12 章, 1992, W. H. Freeman and Co.; Drlica, Molecular Microbiology (分子微生物学), 1992, 6, 425; Drlica 和 Zhao, Microbiology and Molecular Biology Reviews (微生物学与分子生物学评论), 1997, 61, 377)。回旋酶本身控制 DNA 超螺旋，减轻拓扑应力，后者出现于母体双螺旋的 DNA 链在复制过程期间解旋时。回旋酶还催化松弛的、闭合的双螺旋 DNA 转化为负超螺旋的形式，后者更有利于重组。超螺旋反应的机理涉及回旋酶缠绕在 DNA 的一个区域，该区域中的双链断开，从断开处经过第二个 DNA 区域，重新连接断开的链。这样一种裂解机理是 II 型拓扑异构酶所特有的。超螺旋反应受到 ATP 与回旋酶结合的驱动。ATP 然后在反应期间水解。这种 ATP 结合和随后的水解导致与 DNA 结合的回旋酶的构型改变，这是其活性所必要的。还已发现，DNA 超螺旋 (或松弛) 的水平取决于 ATP/ADP 之比。在没有 ATP 的存在下，回旋酶仅能松弛超螺旋的 DNA。

细菌 DNA 回旋酶是 400,000 道尔顿的蛋白质四聚物，由两个 A 亚单位(*gyrA*)和两个 B 亚单位(*gyrB*)组成。DNA 的结合和裂解与 *gyrA* 有关，而 ATP 被 *gyrB* 蛋白所结合和水解。*gyrB* 由具有 ATP 酶活性的氨基末端结构域和相互作用于 *gyrA* 与 DNA 的羧基末端结构域组成。相形之下，真核生物 II 型拓扑异构酶是均二聚物，它能够松弛负与正超螺旋，但是不能引入负超螺旋。理想上，基于细菌 DNA 回旋酶抑制作用的抗生素将对这种酶是选择性的，并且对真核生物 II 型拓扑异构酶是相对无活性的。

广泛使用的喹诺酮抗生素抑制细菌 DNA 回旋酶。喹诺酮的实例包括早期的化合物，例如萘啶酮酸和噁喹酸，以及后期的更有力的氟喹诺酮类，例如诺氟沙星、环丙沙星和 gatifloxacin。这些化合物与 *gyrA* 结合，使裂解的配合物稳定，因而抑制整体的回旋酶功能，引起细胞死亡。不过，耐药性已被公认是这类化合物的问题(WHO 报告，“Use of Quinolones in Food Animals and Potential Impact on Human Health” (喹诺酮类在动物饲料中的使用和对人类健康的潜在影响)，1998)。由于喹诺酮类以及其他类抗生素，接触过早期化合物的细菌经常迅速发展对同类更有力化合物的交叉耐药性。

已知很少有与 *gyrB* 结合的抑制剂。实例包括香豆素类、新生霉素与香豆霉素 A1、cyclothialidine、cinodine 和 clerocidin。已经显示香豆素类非常紧密地与 *gyrB* 结合。例如，新生霉素与该蛋白质和若干疏水性接触构成氢键网络。尽管新生霉素和 ATP 的确在 ATP 结合位点内结合，不过在这两种化合物的键取向上仅存在微小重叠。重叠部分是新生霉素的糖单元和 ATP 腺嘌呤(Maxwell, Trends in Microbiology (微生物学趋势), 1997, 5, 102)。

关于香豆素耐受性细菌，最普遍的点突变位于与香豆素环羰基结合的精氨酸残基表面(大肠杆菌 *gyrB* 中的 Arg136)。具有这种突变的酶显示更低的超螺旋和 ATP 酶活性，同时它们也对香豆素药物的抑制作用不太敏感(Maxwell, Mol. Microbiol. (分子微生物学), 1993, 9, 681)。

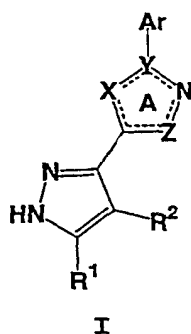
尽管是有力的回旋酶超螺旋抑制剂，不过香豆素类尚未作为抗生

素而被广泛使用。它们一般是不适合的, 因为它们的细菌渗透性低、对真核生物有毒性和水溶性差 (Maxwell, Trends in Microbiology (微生物学趋势), 1997, 5, 102)。克服这些缺点的、新的、有效的 *gyrB* 抑制剂将是可取的。这样一种抑制剂将是诱人的抗生素候选, 没有困扰其他类抗生素的耐药性问题的历史。

由于抗生素耐受性细菌已经成为重要的公共健康问题, 继续需要开发更新、更有力的抗生素。更确切地, 需要这样的抗生素, 它们代表新的一类化合物, 以前没有用于治疗细菌感染。这类化合物将特别可用于治疗医院感染, 在医院里耐药性细菌的生成和传播正在变得日益普遍。

发明的说明

现已发现, 本发明的化合物及其药物组合物可用于治疗细菌感染。这些化合物具有通式 I:



其中:

R^1 是可选被取代的基团, 选自 C_{1-6} 脂族基团、 $-C(R^4)_2(CH_2)_nNRCOR$ 、 $-C(R^4)=N-OR$ 、 $-C(R^4)=N-OC(=O)$ (C_{1-6} 脂族)、 $-C(R^4)=NNRCO_2$ (C_{1-6} 脂族)、 $-C(R^4)=NNRCOR$ 、 $-C(R^4)=NN(R)_2$ 、 $-C(R^4)_2(CH_2)_nNRCO_2$ (C_{1-6} 脂族)、 $-CO_2$ (C_{1-6} 脂族)、 $-CON(R)_2$ 、 $-C(R^4)_2(CH_2)_nCON(R)_2$ 、 $-C(R^4)_2(CH_2)_nSO_2N(R)_2$ 、 $-CONH-OR$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 或 $-C(R^4)_2(CH_2)_nNRSO_2$ (C_{1-6} 脂族);

n 是 0 或 1;

每个 R 独立地选自氢或可选被取代的 C_{1-6} 脂族基团;

R^2 选自氢, 或者若 R^1 是 $-CO_2$ (C_{1-3} 脂族) 或 $-CONH$ (C_{1-3} 脂族), 则 R^2 进一步选自-卤代、 $-CN$ 、 $-C_{1-4}$ 脂族、三至五元杂环基或五元杂芳基;

环 A 是选自噻唑、噁唑、咪唑或吡唑的杂芳基环, 其中所述咪唑可选地被从咪唑环氮到 Ar 的 C_{1-3} 桥连接起来, 构成五至七元稠合环;

Z 是 $C-R^3$ 或 $N-R^3$;

R^3 是 $-(CH_2)_pN(R^5)_2$ 或可选被取代的基团, 选自 C_{1-8} 脂族、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳烷基;

每个 R^4 独立地选自氢、可选被取代的 C_{1-6} 脂族基团, 或者两个 R^4 与它们所连接的碳一起构成三至六元脂族环;

每个 R^5 独立地选自氢、可选被取代的 C_{1-4} 脂族基团, 或者两个 R^5 与它们所连接的氮一起构成五或六元杂环;

若 Z 是 $C-R^3$, 则 p 是从 0 至 4 的整数, 若 Z 是 $N-R^3$, 则 p 是从 1 至 4 的整数;

Ar 是可选被取代的芳基、杂芳基或杂环。

本文应当适用下列定义, 另有指定除外。本文所用的术语“脂族”表示直链、支链或环状 C_1-C_{12} 烃, 它们是完全饱和的或者含有一个或多个不饱和单元。例如, 适合的脂族基团包括取代或未取代的直链、支链或环状烷基、烯基、炔基及其杂种, 例如(环烷基)烷基、(环烯基)烷基或(环烷基)烯基。单独或者作为更大部分的一部分使用的术语“烷基”和“烷氧基”涉及含有一至十二个碳原子的直链和支链。单独或者作为更大部分的一部分使用的术语“烯基”和“炔基”应当包括含有二至十二个碳原子的直链和支链。术语“卤代烷基”、“卤代烯基”和“卤代烷氧基”表示可以被一个或多个卤素原子取代的烷基、烯基或炔基。术语“卤素”表示 F、Cl、Br 或 I。术语“杂原子”表示 N、O 或 S。本发明的含氮化合物还包括化合物的对应的 N-氧化物以及具有任何碱性季氮形式的那些。

具有一至四个选自 N、O 或 S 的杂原子的环包括芳族杂环(或杂芳基)和非芳族杂环。芳族杂环的实例包括 2-呋喃基、3-呋喃基、N-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、2-噁二唑基、5-噁二唑基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、2-吡咯基、3-吡咯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、3-哒嗪基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、5-四唑基、2-三唑基、5-三唑基、2-噻吩基或 3-噻吩基。非芳族杂环的实例包括 2-四氢呋喃基、3-四氢呋喃基、2-四氢噻吩基、3-四氢噻吩基、2-吗啉代、3-吗啉代、4-吗啉代、2-硫代吗啉代、3-硫代

吗啉代、4-硫代吗啉代、1-吡咯烷基、2-吡咯烷基、3-吡咯烷基、1-哌嗪基、2-哌嗪基、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基、4-噻唑烷基、二唑酮基(diazolonyl)、N-取代的二唑酮基、1-苯并[c]吡咯酮基、苯并噁烷、苯并三唑-1-基、苯并吡咯烷、苯并哌啶、苯并氧杂环戊烷、苯并硫杂环戊烷、四氢异喹啉、十氢异喹啉和苯并噻烷。

芳基(碳环和杂环的)或芳烷基例如苄基或苯乙基,可以含有一个或多个取代基。芳基不饱和碳原子上的适合取代基的实例包括卤素、-R、-OR、-OH、-SH、-SR、被保护的OH(例如酰氧基)、苯基(Ph)、取代的Ph、-OPh、取代的-OPh、具有一至四个杂原子的取代或未取代的五至六元环、-NO₂、-CN、-NH₂、-NHR、-N(R)₂、-NHCOR、-NHCONHR、-NHCON(R)₂、-NRCOR、-NHCO₂R、-CO₂R、-CO₂H、-COR、-CONHR、-CON(R)₂、-S(O)₂R、-SONH₂、-S(O)R、-SO₂NHR或-NHS(O)₂R,其中R是脂族基团或取代的脂族基团。

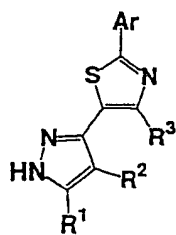
脂族基团或非芳族杂环可以含有一个或多个取代基。脂族基团或非芳族杂环饱和碳上的适合取代基的实例包括上面关于不饱和碳所列举的那些以及下列: =O、=S、=NNHR、=NNR₂、=N-OR、=NNHCOR、=NNHCO₂R、=NNHSO₂R或=NR。亚烷基链是可以饱和或不饱和的烃链,例如-(CH₂)_n-、-(CH=CH)_m(CH₂)_n-或-(C≡C)_m(CH₂)_n-,其中m和n是从0至6的整数。亚烷基链可以按照与脂族基团相同的方式被取代。

芳族或非芳族杂环上可取代的氮可以可选地被取代。氮上适合的取代基包括R、COR、S(O)₂R和CO₂R,其中R是脂族基团或取代的脂族基团。

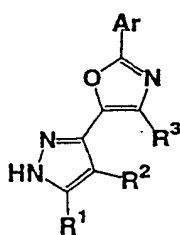
将为本领域技术人员所显而易见的是,某些本发明化合物可以存在互变异构型,化合物的所有这类形式都属于本发明的范围。除非另有规定,本文所描绘的结构还表示包括该结构的所有立体化学形式;也就是关于每个不对称中心的R与S构型。因此,本发明化合物的单一的立体化学异构体以及对映异构体与非对映异构体混合物都术语本发明的范围。

本发明还涉及在需要时治疗哺乳动物细菌感染的方法,包含对所述哺乳动物给以治疗学上有效量的式I化合物的步骤。

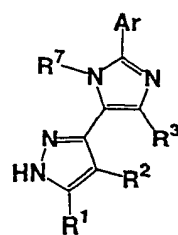
本发明化合物的子集包括I-A、I-B、I-C、I-D和I-E,如下所示:



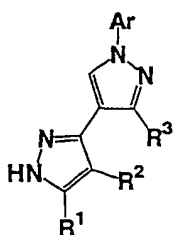
I-A



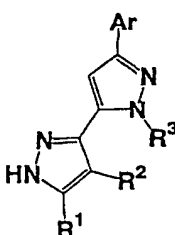
I-B



I-C



I-D



I-E

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 Ar 是如上所述的， R^7 是氢或 C_{1-6} 脂族基团。式 I-A 化合物是新颖的。

优选的 R^1 基团包括 $-C(R^4)_2NHCOR$ 、 $-C(R^4)_2NHCO_2R$ 、 $-CO_2R$ 和 $-CONHR$ ，其中 R 是可选被取代的 C_{1-4} 脂族基团，每个 R^4 独立地选自氢、 C_{1-3} 烷基，或者两个 R^4 与它们所连接的碳一起构成三或四元脂族环。优选的 R 的实例包括 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 卤代烷基、 $-烯丙基$ 、 $-CH_2C\equiv CR^6$ 、 $-CH(C_{1-3} \text{ 烷基})C\equiv CR^6$ 和 $-C(Me)_2C\equiv CR^6$ ，其中 R^6 是氢、 $-C_{1-4}$ 脂族、 $-CH_2N(Me)_2$ 或 $-CH_2O(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 。

优选的 R^2 基团是氢。若 R^1 是 $-CONH(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 或 $-CO_2(C_{1-3} \text{ 烷基})$ ，则其他优选的 R^2 是卤代、 $-CN$ 和 $-C_{1-4}$ 烷基。

优选的 R^3 基团包括可选被烷氧基、烷基氨基或二烷基氨基取代的 C_{1-6} 脂族、可选被取代的吗啉基、哌嗪基、哌啶基、吡啶基、苯基或苄基。

优选的 Ar 基团是芳基和杂芳基，包括可选被取代的苯基、吡啶基和嘧啶基环。可选与 Ar 连接的取代基的实例包括下列一个或多个：烷基、烷氧基、羟基、羧基、卤代、 SO_2R 、 SO_2NHR 、氨基、烷基氨基、二烷基氨基和吡啶基。

精选的式 I 化合物如表 1 所示 (R^2 是氢)。这些实例的编号基于上述子集：IA 指的是环 A 噻唑 (X 是硫)，IB 指的是噁唑 (X 是氧)，

IC 指的是咪唑 (X 是 NH)，ID 指的是吡唑 (Y 是氮)，IE 指的是吡唑 (Z 是氮)。

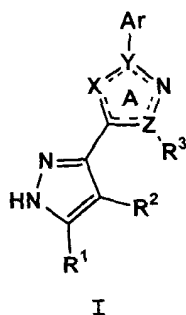
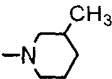
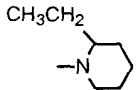
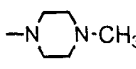
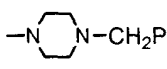
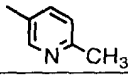
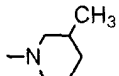
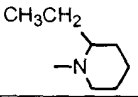
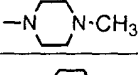
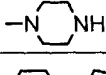
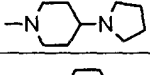
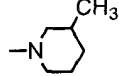
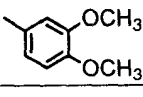


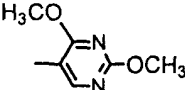
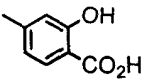
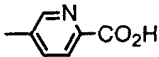
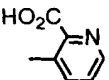
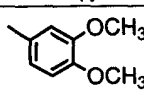
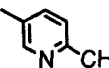
表 1

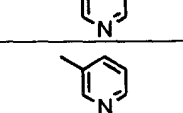
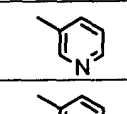
No.	R ³	R ¹	Ar
IA-1		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IA-2		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IA-3		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IA-4		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IA-5		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IA-6		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IA-7		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IA-8		-CONHEt	
IA-9		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IA-10	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IA-11		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IA-12	-CH ₂ NHEt	-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IA-13	-N(Et) ₂	-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	

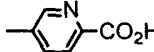
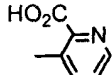
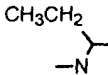
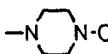
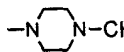
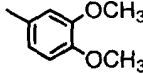
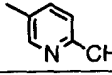
No.	R ³	R ¹	Ar
IA-14		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IA-15		-CH ₂ NHCO ₂ Et	
IA-16		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IA-17		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IA-18		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IA-19	-CH ₃	-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IA-20	-CH ₂ OMe	-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IA-21		-CH ₂ NHCOCF ₃	
IA-22		-CH ₂ N-(cyclopropyl)CO ₂ Me	
IA-23		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C=CH	
IA-24		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IA-25		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IA-26		-CH ₂ NHCO ₂ CH ₂ C≡CCH ₂ N(Me) ₂	
IA-27		-CH ₂ NHCO ₂ C(Me) ₂ C≡CCH ₂ N(Me) ₂	
IA-28		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IA-29		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IA-30		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IA-31		-CH ₂ NHCO ₂ Me	

No.	R ³	R ¹	Ar
IA-32		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IA-33		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IA-34	-N(Et) ₂	-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IA-35		-CH ₂ NHCO ₂ Et	
IA-36		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IA-37		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IA-38		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IA-39		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IA-40		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IA-41		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IA-42		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IA-43		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IA-44		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IA-45		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IA-46		-CH ₂ NHCO ₂ -CH(CH ₃) ₂	
IA-47		-CH ₂ NHCO ₂ -CH(CH ₃)C≡CH	
IA-48		-CH ₂ NHCO ₂ -CH(CH ₃)C≡CCH ₃	
IA-49		-CH ₂ NHCO ₂ -C(CH ₃) ₂ C≡CH	
IA-50		-CH ₂ NHCO ₂ -C(CH ₃) ₂ C≡CCH ₃	

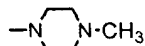
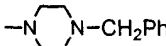
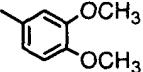
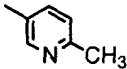
No.	R ³	R ¹	Ar
IA-51			
IA-53			
IA-54			
IA-55		$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$	
IA-59		$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$	
IA-60		$-\text{CH}(\text{Et})\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$	
IA-61		$-\text{CONH}-\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$	
IA-62		$-\text{CONH}-\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$	
IA-63		$-\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{N}(\text{Et})_2$	
IA-64		$-\text{CH}_2\text{NHCO}_2-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$	
IA-65		$-\text{CH}_2\text{NHCO}_2-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$	
IA-66		$-\text{CO}_2\text{Et}$	
IA-67		$-\text{CO}_2\text{Et}$	
IA-68		$-\text{CO}_2\text{Et}$	
IA-69		$-\text{CO}_2\text{Et}$	
IA-70		$-\text{CH}(\text{Pr})\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$	
IB-1		$-\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{Me}$	
IB-2		$-\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{Me}$	

No.	R ³	R ¹	Ar
IB-3		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IB-4		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IB-5		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IB-6		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IB-7		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IB-8		-CONHEt	
IB-9		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IB-10	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IB-11		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IB-12	CH ₂ NHEt	-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IB-13	-N(Et) ₂	-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IB-14		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IB-15		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IB-16		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IB-17		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IB-18		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IB-19	-CH ₃	-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	

No.	R ³	R ¹	Ar
IB-20	-CH ₂ OMe	-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IB-21		-CH ₂ NHCOCF ₃	
IB-22		-CH ₂ N-(cyclopropyl)CO ₂ Me	
IB-23		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C=CH	
IB-24		-CH ₂ NCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IB-25		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IB-26		-CH ₂ NHCO ₂ CH ₂ C≡CCH ₂ N(Me) ₂	
IB-27		-CH ₂ NHCO ₂ C(Me) ₂ C≡CCH ₂ N(Me) ₂	
IB-28		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IB-29	-CH ₃	-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IB-30		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IB-31	-CH ₃	-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IC-1		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IC-2		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IC-3		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IC-4		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IC-5		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IC-6		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IC-7		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	

No.	R ³	R ¹	Ar
IC-8		-CONHEt	
IC-9		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IC-10	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IC-11		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IC-12	-CH ₂ NHEt	-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IC-13	-N(Et) ₂	-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IC-14		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IC-15		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IC-16		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IC-17		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IC-18		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IC-19	-CH ₃	-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IC-20	-CH ₂ OMe	-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IC-21		-CH ₂ NHCOCF ₃	
IC-22		-CH ₂ N-(cyclopropyl)CO ₂ Me	
IC-23		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C=CH	
IC-24		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IC-25		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	

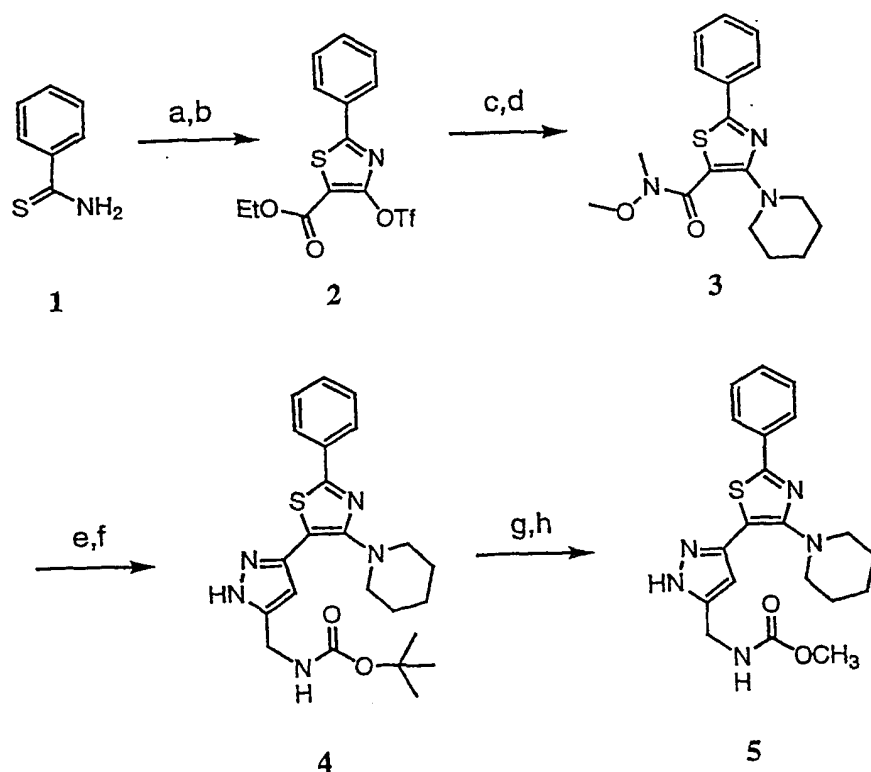
No.	R ³	R ¹	Ar
IC-26		-CH ₂ NHCO ₂ CH ₂ C≡CCH ₂ N(Me) ₂	
IC-27		-CH ₂ NHCO ₂ C(Me) ₂ C≡CCH ₂ N(Me) ₂	
ID-1		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
ID-2		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
ID-3		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
ID-4		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
ID-5		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
ID-6		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
ID-7		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
ID-8		-CONHEt	
ID-9		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
ID-10	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
ID-11		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
ID-12	-CH ₂ NHEt	-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
ID-13	-N(Et) ₂	-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
ID-14		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
ID-15		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
ID-16		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	

No.	R ³	R ¹	Ar
ID-17		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
ID-18		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
ID-19	-CH ₃	-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
ID-20	-CH ₂ OMe	-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
ID-21		-CH ₂ NHCOCF ₃	
ID-22		-CH ₂ N-(cyclopropyl)CO ₂ Me	
ID-23		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C=CH	
ID-24		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
ID-25		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
ID-26		-CH ₂ NHCO ₂ CH ₂ C≡CCH ₂ N(Me) ₂	
ID-27		-CH ₂ NHCO ₂ C(Me) ₂ C≡CCH ₂ N(Me) ₂	
IE-1		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IE-2		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IE-3		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IE-4		-CH ₂ NHCO ₂ Me	
IE-5		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IE-6		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IE-7		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	
IE-8		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CH	

No.	R ³	R ¹	Ar
IE-9		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IE-10		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IE-11		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IE-12		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IE-13		-CH ₂ NHCO ₂ CH ₂ C≡CCH ₂ N(Me) ₂	
IE-14		-CH ₂ NHCO ₂ C(Me) ₂ C≡CCH ₂ N(Me) ₂	
IE-15		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IE-16		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IE-17		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IE-18		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IE-19		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IE-20		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IE-21		-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	
IE-22	Et	-CH ₂ NHCO ₂ CH ₃	
IE-23	Et	-CH ₂ NHCO ₂ -CH ₂ C≡CCH ₃	

本发明化合物一般可以通过本领域技术人员已知的关于类似化合物的方法加以制备, 参照下示合成流程。一般的参考文献是 Katritzky 和 Rees, Comprehensive Heterocyclic Chemistry (综合杂环化学), vol. 5, 1984, Pergamon Press. 下示途径中, 式 I 的 Ar 基团可以代表苯基。将为本领域技术人员所显而易见的是, 这些途径普遍适用于芳基不是苯基的化合物。

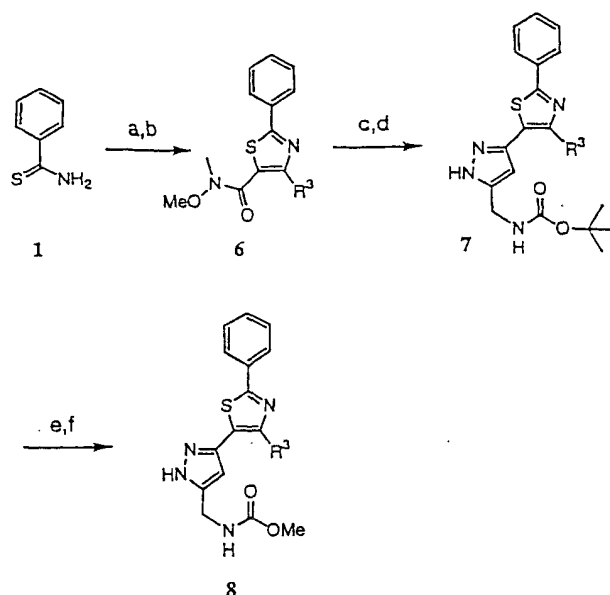
流程 I



试剂和条件: (a) $(\text{EtO}_2\text{C})_2\text{CHBr}$, 吡啶, 甲苯, 加热 (b) 三氟甲磺酸酐, 2,6-二甲基吡啶, CH_2Cl_2 , 0°C (c) Me_2AlCl , $\text{MeNHOMe}\cdot\text{HCl}$, CH_2Cl_2 , 0°C (d) 哌啶, 甲苯, 加热 (e) $\text{LiC}\equiv\text{CCH}_2\text{N}(\text{Li})\text{CO}_2t\text{-Bu}$, THF, $0^\circ\text{C}\rightarrow\text{RT}$ (f) H_2NNH_2 , EtOH, RT (g) 三氟乙酸, CH_2Cl_2 (h) 咪唑-1-羧酸甲酯, 乙腈, 加热

上述流程 I 显示本发明噻唑化合物的制备途径, 其中噻唑环的 4-位(R^3)被氨基取代, 这里以 Ar 是苯基和 R^3 是哌啶为例。将为本领域技术人员所显而易见的是, 步骤(d)中的哌啶反应物可以用其他胺代替, 得到其他 4-(氨基取代的)噻唑。

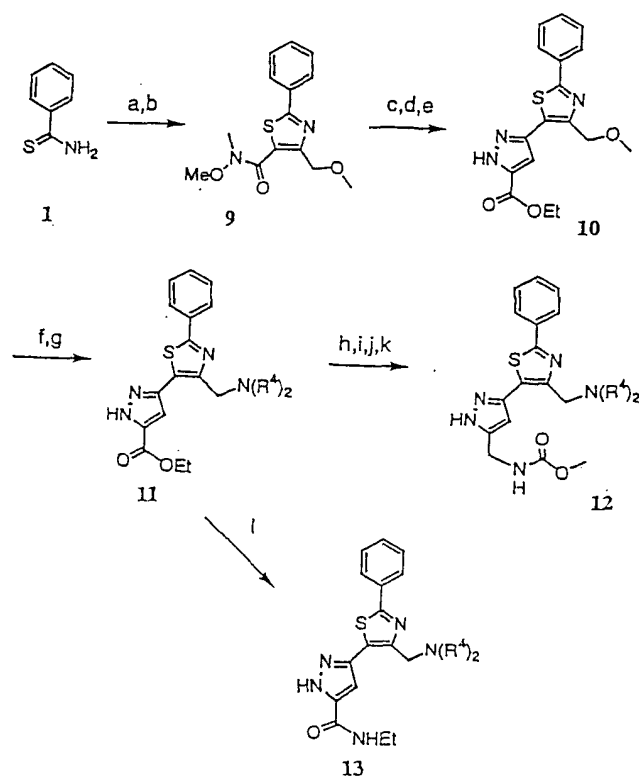
流程 II



试剂和条件：(a) $\text{EtO}_2\text{CCH}(\text{Cl})\text{C}(=\text{O})\text{R}^3$, EtOH , 加热 (b) Me_2AlCl , $\text{MeNHOMe}\cdot\text{HCl}$, CH_2Cl_2 , 0°C (c) $\text{LiC}\equiv\text{CCH}_2\text{N}(\text{Li})\text{CO}_2\text{t-Bu}$, THF , $0^\circ\text{C}\rightarrow\text{RT}$ (d) H_2NNH_2 , EtOH , RT (e) 三氟乙酸, CH_2Cl_2 (f) 咪唑-1-羧酸甲酯, 乙腈, 加热

上述流程 II 显示式 IA 噻唑化合物的一般途径, 其中 R^3 是烷基或芳基。

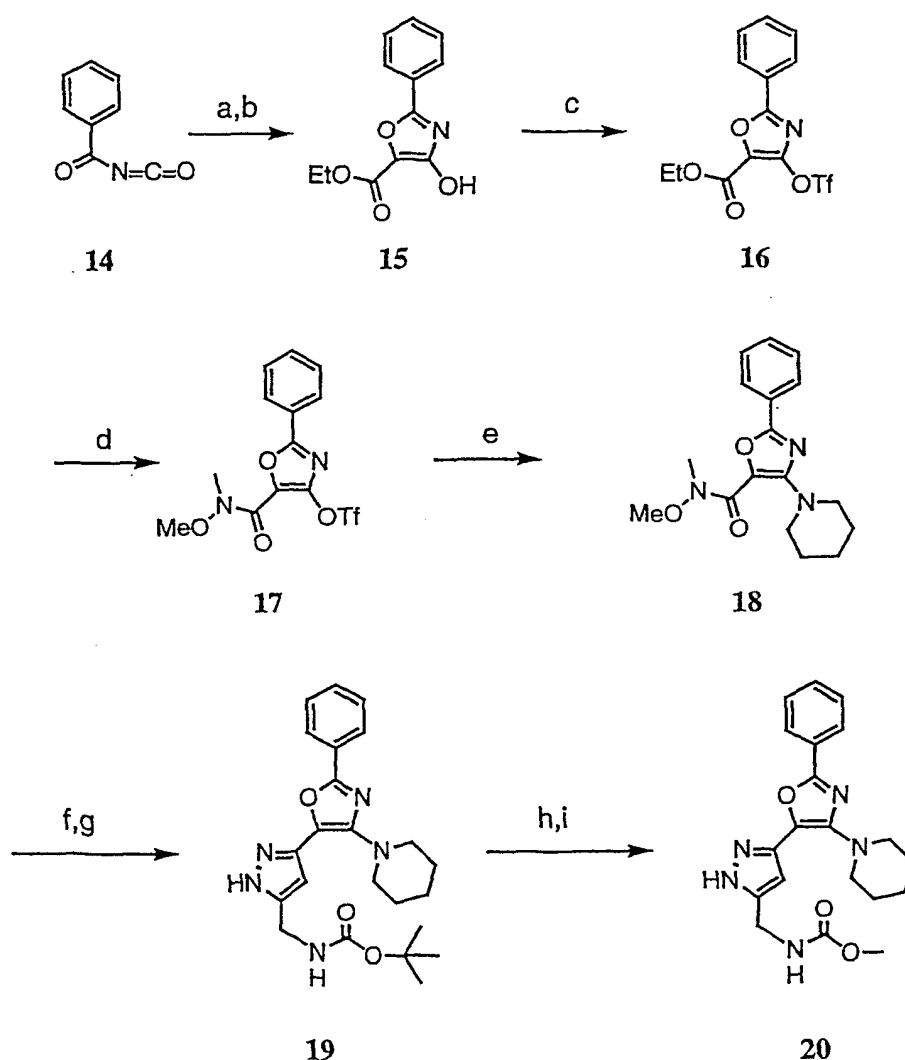
流程 III



试剂和条件：(a) $\text{EtO}_2\text{CCH}(\text{Cl})\text{COCH}_2\text{OCH}_3$, EtOH , 加热 (b) Me_2AlCl , $\text{MeNHOMe}\cdot\text{HCl}$, CH_2Cl_2 , 0°C (c) MeMgBr , THF , 0°C (d) KOtBu , 草酸二乙酯, THF , RT (e) H_2NNH_2 , 乙酸, EtOH (f) BBr_3 , CH_2Cl_2 (g) $(\text{R}^4)_2\text{NH}$, THF (h) LiAlH_4 , THF (i) SOCl_2 , CH_2Cl_2 , 0°C (j) NH_3 , 二噁烷 (k) 咪唑-1-羧酸甲酯, 乙腈, 加热 (l) EtNH_2 , MeOH , 加热

上述流程 III 显示式 IA 噻唑化合物的一般途径, 其中 R^3 是 $(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{R}^4)_2$, p 是 1。

流程 IV

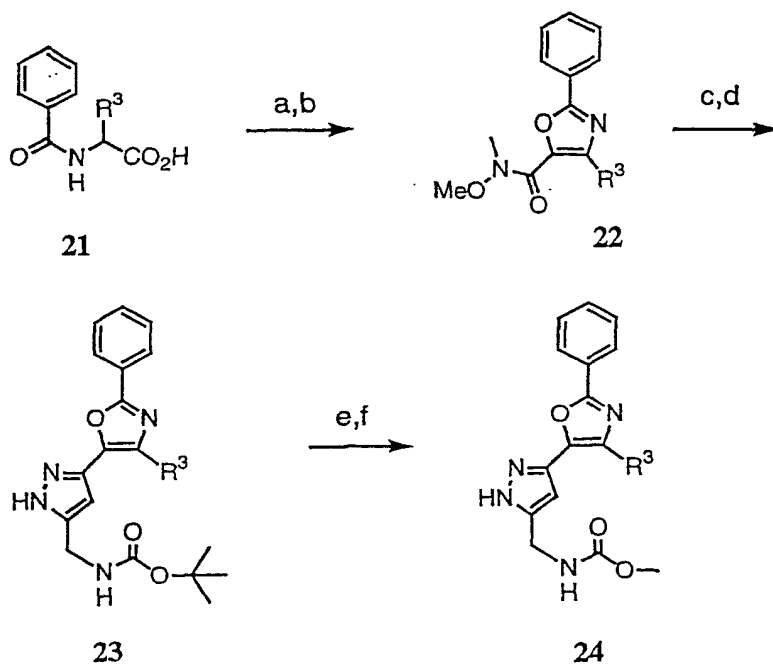


试剂和条件：(a) $\text{EtO}_2\text{CCHS}^+(\text{Me})_2\text{Br}^-$, $60\%\text{NaH}$, THF (b) 十氢萘, 195°C (c) 三氟甲磺酸酐, 2,6-二甲基吡啶, CH_2Cl_2 , 0°C (d) Me_2AlCl , $\text{MeNHOMe}\cdot\text{HCl}$, CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C}\rightarrow\text{RT}$ (e) 哌啶, 甲苯, 90°C (f)

$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2\text{NHCO}_2\text{tBu}$, $n\text{-BuLi}$, $-15^\circ\text{C}\rightarrow 10^\circ\text{C}$ (g) $\text{H}_2\text{NNH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$, EtOH , RT (h) (4:1) $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-TFA}$ (i) ClCO_2Me , EtOAc , 1.0N NaHCO_3

上述流程 IV 显示本发明噁唑化合物 IB 的制备途径, 其中噁唑环的 4-位(R^3)被氨基取代, 这里以 Ar 是苯基和 R^3 是哌啶为例。按照步骤(a)和(b), 噁唑酮环的生成基于 Tetrahedron (四面体), Vol. 29, 1983-1990 (1973)所报道的方法。

流程 V

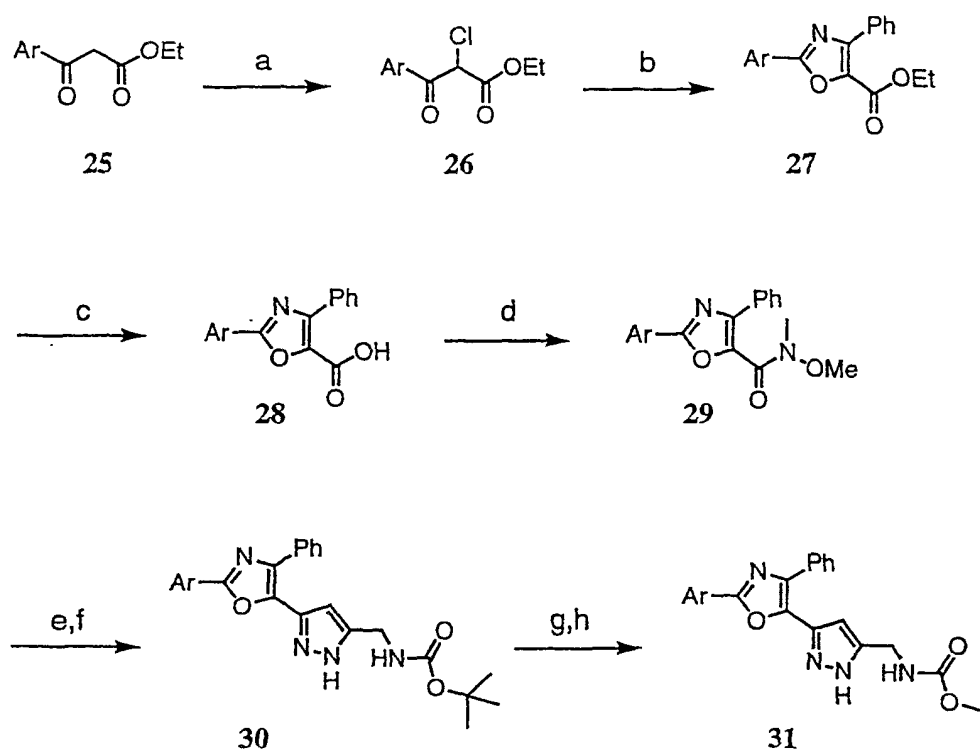


试剂和条件: (a) $(\text{COCl})_2$, 苯, CH_2Cl_2 , RT (b) $\text{MeNHOMe}\cdot\text{HCl}$, Et_3N , $0^\circ\text{C}\rightarrow\text{RT}$ (c) 哌啶, 甲苯, 90°C (d) $\text{CH}\equiv\text{CCH}_2\text{NHCO}_2\text{t-Bu}$, $n\text{-BuLi}$, $-15^\circ\text{C}\rightarrow 10^\circ\text{C}$ (e) $\text{H}_2\text{NNH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$, EtOH , RT (f) (4:1) $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-TFA}$ (i) ClCO_2Me , EtOAc , 1.0N NaHCO_3

上述流程 V 显示噁唑 IB 的制备途径, 其中噁唑环的 4-位(R^3)被各

种基团取代,例如脂族基团。按照步骤(a),噁唑环的生成基于 J. Chem. Soc., Chem. Commun. (英国化学会志化学通讯), 29-30 (1995)所报道的方法。

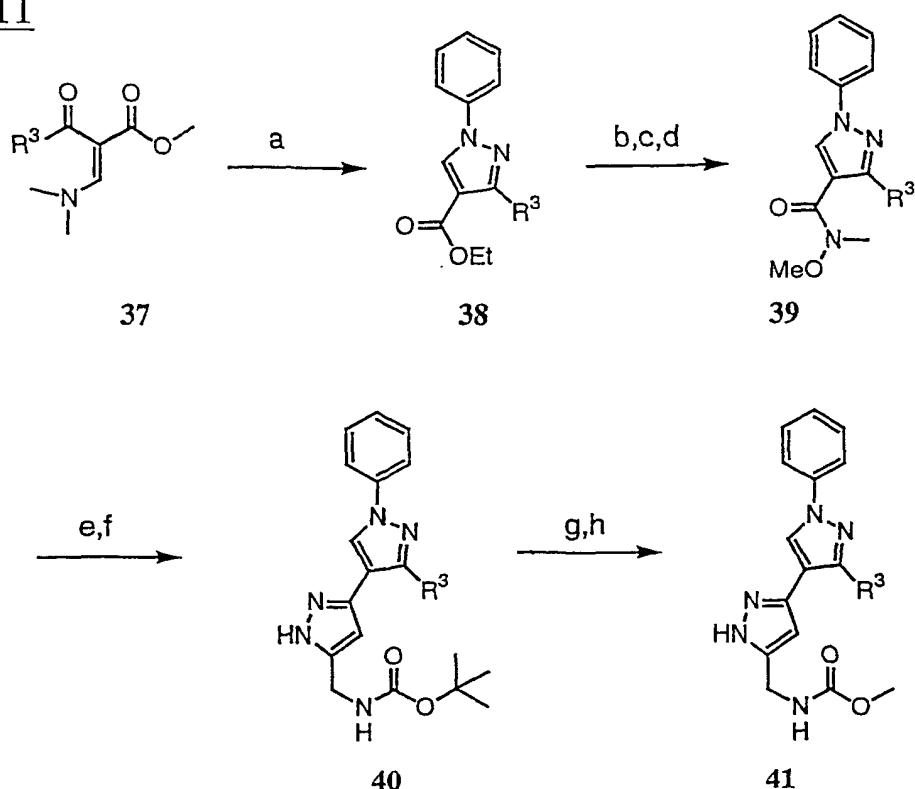
流程 VI



试剂和条件: (a) ClSO₂Cl, CH₂Cl₂, RT (b) PhCONH₂, 净, 150°C (c) 2N NaOH, 二噁烷 (d) i. 羰基二咪唑, THF; ii. MeNHOMe·HCl, Et₃N (e) CH≡CCH₂NHCO₂t-Bu, n-BuLi, -15°C→10°C (f) H₂NNH₂·H₂O, EtOH, RT (g) (4:1) CH₂Cl₂-TFA (h) ClCO₂Me, EtOAc, 1.0N NaHCO₃

上述流程 VI 显示 IB 化合物的制备途径, 其中噁唑环的 4-位(R³)被芳基取代, 这里以苯基为例。

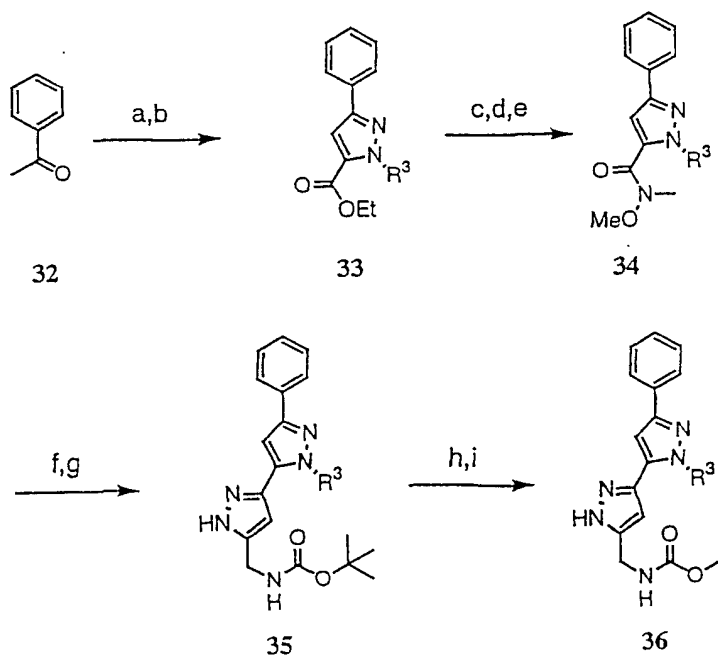
流程 VII



试剂和条件: (a) PhNHNH_2 , Et_2O , RT (b) 含水 NaOH, MeOH (c) 羧基咪唑, THF (d) $\text{MeNHOMe}\cdot\text{HCl}$, 二异丙基乙胺, DMF, 80°C (e) $\text{LiC}\equiv\text{CCH}_2\text{N}(\text{Li})\text{CO}_2\text{tBu}$, THF, $0^\circ\text{C}\rightarrow\text{RT}$ (f) H_2NNH_2 , EtOH, RT (g) CH_2Cl_2 , TFA (h) 1-咪唑羧酸甲酯, 乙腈, 加热

上述流程 VII 显示式 ID 吡唑的一般途径。这种途径特别适合其中 R^3 取代基是脂族或芳基的化合物。

流程 VIII



试剂和条件：(a) KOtBu, 草酸二乙酯, THF, RT (b) (i) H_2NNHR , $\cdot\text{HOAc}$, EtOH (ii) 分离 (c) 含水 NaOH, MeOH (d) 羰基二咪唑, THF (e) $\text{MeNHOMe}\cdot\text{HCl}$, 二异丙基乙胺, DMF, 80°C (f) $\text{LiC}\equiv\text{CCH}_2\text{N}(\text{Li})\text{CO}_2\text{tBu}$, THF, $0^\circ\text{C}\rightarrow\text{RT}$ (g) H_2NNH_2 , EtOH, RT (h) CH_2Cl_2 , TFA (i) 1-咪唑羧酸甲酯, 乙腈, 加热

上述流程 VIII 显示式 IE 吡唑的一般制备途径。

本发明的药物组合物和方法一般将可用于体内控制细菌感染。可以被本发明组合物和方法所控制的细菌生物的实例包括但不限于下列生物：肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、酿脓链球菌 (*Streptococcus pyogenes*)、粪肠球菌 (*Enterococcus faecalis*)、屎肠球菌 (*Enterococcus faecium*)、肺炎克雷伯氏菌 (*Klebsiella pneumoniae*)、肠杆菌 (*Enterobacter* sp.)、变形杆菌 (*Proteus* sp.)、绿脓假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、大肠杆菌 (*E. coli*)、粘质沙雷氏菌 (*Serratia marcescens*)、金黄色葡萄球菌 (*S. aureus*)、Coag. Neg. Staph.、不动杆菌 (*Acinetobacter* sp.)、沙门氏菌 (*Salmonella* sp.)、志贺氏菌 (*Shigella* sp.)、幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*)、结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*)、鸟分枝杆菌 (*Mycobacterium avium*)、胞内分枝杆菌 (*Mycobacterium intracellulare*)、偶发分枝杆菌 (*Mycobacterium fortuitum*)、龟分枝杆菌 (*Mycobacterium chelonae*)、堪萨斯分枝杆菌 (*Mycobacterium kansasii*)、流感嗜血杆菌 (*Haemophilus influenzae*)、嗜麦芽糖寡养单胞菌 (*Stenotrophomonas maltophilia*) 和无乳链球菌 (*Streptococcus agalactiae*)。组合物和方法因此将可用于控制、治疗或减少医院或非医院感染的进展、严重性或后果。医院感染用途的实例包括但不限于尿道感染、肺炎、手术伤口感染、骨与关节感染和血流感染。非医院用途的实例包括但不限于尿道感染、肺炎、前列腺炎、皮肤与软组织感染、骨与关节感染、腹内感染、脑膜炎、脑脓肿、感染性腹泻与胃肠感染、手术预防和发热性嗜中性白细胞减少患者疗法。术语“非医院感染”还指的是公众获得性感染。

本发明的药物组合物包含式 I 化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。这类组合物可以可选地包含另外的治疗剂。这类药物包括但不限于抗生素、抗炎剂、基质金属蛋白酶抑制剂、脂氧合酶抑制剂、细胞因子拮抗剂、免疫抑制剂、抗癌剂、抗病毒剂、细胞因子、生长因子、免疫调制剂、前列腺素或抗血管过度增生化合物。

术语“药学上可接受的载体”指的是无毒的载体，它可以与本发明化合物一起对患者给药，并且不破坏其药理学活性。

可以用在本发明药物组合物中的药学上可接受的载体包括但不限于离子交换剂、矾土、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白（例如人血清白蛋白）、缓冲物质（例如磷酸盐）、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质（例如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶体二氧化硅、三硅酸镁）、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素类物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物、羊毛脂和半乳化药物释放系统 (SEDDS)，例如 α -生育酚、聚乙二醇 1000 琥珀酸酯，或其他相似的聚合释放基质。

在仅包含式 I 化合物作为活性组分的药物组合物中，这些组合物的给药方法可以另外包含对受治疗者给以另外药物的步骤。这类药物包括但不限于抗生素、抗炎剂、基质金属蛋白酶抑制剂、脂氧合酶抑制剂、细胞因子拮抗剂、免疫抑制剂、抗癌剂、抗病毒剂、细胞因子、生长因子、免疫调制剂、前列腺素或抗血管过度增生化合物。

术语“药学上的有效量”指的是对治疗或改善患者细菌感染有效的量。术语“预防学上的有效量”指的是对预防或基本上减轻患者细菌感染有效的量。

可以按常规方式采用本发明化合物来控制体内细菌感染水平，治疗疾病或减少由细菌介导后果的进展或严重性。本领域普通技术人员可以根据可用方法和技术选择这类治疗的方法、它们的剂量水平和需求。

例如，本发明化合物可以联合药学上可接受的助剂对患有细菌感

染或疾病的患者以药学上可接受的方式给药，给药量有效减轻该感染或疾病的严重性。

作为替代选择，本发明化合物可以在组合物和方法中用于治疗或保护个体长期免受细菌感染或疾病。在这类组合物中可以采用单独的化合物或者与其他本发明化合物一起，方式与酶抑制剂在药物组合物中的常规用途一致。例如，本发明化合物可以联合药学上可接受的疫苗常用助剂，按预防学上的有效量给药，以长期保护个体免受细菌感染或疾病。

式 I 化合物还可以与其他抗生素共同给药，以增加对各种细菌感染的治疗或预防效果。当本发明化合物联合其他药物疗法给药时，它们可以先后或同时对患者给药。作为替代选择，根据本发明的药物或预防组合物包含式 I 化合物与另一种治疗或预防剂的组合。

本发明药物组合物可以通过口服、肠胃外、吸入喷雾、局部、经由眼用溶液或软膏、直肠、鼻、颊、阴道或经由植入药库给药。本发明药物组合物可以含有任意常规无毒的药学上可接受的载体、助剂或赋形剂。在有些情况下，可以用药学上可接受的酸、碱或缓冲剂调节制剂的 pH，以增强经过配制的化合物或其释放形式的稳定性。本文所用的术语肠胃外包括皮下、皮内、静脉内、肌内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、损害部位内和颅内注射或输注技术。

药物组合物可以是无菌可注射制剂的形式，例如无菌可注射的水悬液或油悬液。这种悬液可以按照本领域已知的技术配制，并使用适合的分散或湿润剂（例如 Tween 80）和悬浮剂。无菌注射剂还可以是无菌可注射的溶液或悬液，稀释剂或溶剂是无毒的和肠胃外可接受的，例如 1,3-丁二醇。可接受的载体和溶剂可以采用甘露糖醇、水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外，无菌的固定油类也常用作溶剂或悬浮介质。为此，可以采用任意品牌的固定油，包括合成的甘油单酯或甘油二酯。脂肪酸、例如油酸及其甘油酯衍生物可用于注射剂的制备，它们是天然的药学上可接受的油，例如橄榄油或蓖麻油，尤其是它们的聚氧乙烯化改型。这些油溶液或悬液还可以含有长链醇稀释剂或分

散剂，例如瑞士药典所述的那些或相似的醇。

本发明药物组合物通过口服给药，剂型是任意口服可接受的，包括但不限于胶囊剂、片剂、水悬液和溶液。在口服片剂的情况下，常用载体包括乳糖和玉米淀粉。通常还加入润滑剂，例如硬脂酸镁。关于胶囊剂的口服给药，有用的稀释剂包括乳糖和干燥的玉米淀粉。若水悬液与溶液和丙二醇口服给药，则联合使用活性成分和乳化与悬浮剂。如果需要的话，可以加入某些甜味剂和/或矫味剂和/或着色剂。

本发明药物组合物还可以是栓剂的形式，用于直肠给药。这些组合物可以通过混和本发明化合物与适合的非刺激性赋形剂加以制备，该赋形剂在室温下是固体，但是在直肠温度下是液体，因此将在直肠内融化，释放活性组分。这类材料包括但不限于可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

当所需治疗涉及容易为局部用药接近的区域或器官时，本发明药物组合物的局部给药是尤其有用的。关于皮肤局部用药，药物组合物应当被配制成软膏剂，其中活性组分悬浮或溶解在载体中。用于本发明化合物局部给药的载体包括但不限于矿物油、液体石油、白石油。丙二醇、聚氧乙烯聚氧丙烯化合物、乳化蜡和水。作为替代选择，药物组合物可以被配制成适合的洗剂或霜剂，其中活性化合物悬浮或溶解在载体中。适合的载体包括但不限于矿物油。脱水山梨醇单硬脂酸酯、聚山梨醇酯 60、鲸蜡酯蜡、鲸蜡硬脂醇、2-辛基十二烷醇、苯甲醇和水。本发明药物组合物还可以借助直肠栓剂或适合的灌肠剂局部用于下部肠道。局部给药的透皮贴剂也包括在本发明内。

本发明药物组合物可以通过鼻用气雾剂或吸入作用给药。这类组合物是按照药物制剂领域熟知的技术制备的，可以制成盐水溶液，并采用苯甲醇或其他适合的防腐剂、增强生物利用度的吸收促进剂、碳氟化合物和/或其他本领域已知的增溶剂或分散剂。

在约 0.01 与约 100mg/kg 体重每天之间、优选地在 0.5 与约 75mg/kg 体重每天之间、最优选地在约 1 与 50mg/kg 体重每天之间活性成分化合物的剂量水平在单一疗法中可用于预防和治疗由细菌导致

的细菌感染，例如肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、酿脓链球菌 (*Streptococcus pyogenes*)、粪肠球菌 (*Enterococcus faecalis*)、屎肠球菌 (*Enterococcus faecium*)、肺炎克雷伯氏菌 (*Klebsiella pneumoniae*)、肠杆菌 (*Enterobacter* sps.)、变形杆菌 (*Proteus* sps.)、绿脓假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、大肠杆菌 (*E. coli*)、粘质沙雷氏菌 (*Serratia marcescens*)、金黄色葡萄球菌 (*S. aureus*) 和 Coag. Neg. Staph..

通常，本发明药物组合物每天将给药约 1 至 5 次，或者作为替代选择，连续输注。这类给药可以用作慢性或急性疗法。活性成分可以与载体材料联合形成单一剂型的量将因所治疗的宿主和特定的给药方式而异。典型的制剂将含有约 5% 至约 95% 活性化合物 (w/w)。优选地，这类制剂含有约 20% 至约 80% 活性化合物。

当本发明组合物包含式 I 化合物与另外一种或多种治疗或预防剂的组合时，该化合物和另外的药物的剂量水平都应当在单一疗法制度正常给药剂量的约 10% 至 80% 之间。一旦患者的条件有所改善，如果必要的话，可以给以本发明化合物、组合物或组合的维持剂量。随后，剂量、剂型或给药频率可能需要调整。不过在有些情况下，患者可能需要根据任意复发或疾病症状在长期基础上进行间歇性治疗。

正如技术人员将领会到的是，可能需要比上述剂量更低或更高的剂量。关于特定患者的具体剂量和治疗制度将取决于各种因素，包括所用具体化合物的活性、年龄、体重、一般健康状态、性别、饮食、给药时间、排泄速率、药物组合、疾病的严重性与进程、患者对疾病的素因和治疗医师的判断。

本发明的一种实施方式提供用于治疗或预防受治疗者细菌感染或疾病的方法，包含对该受治疗者给以本文所述任意化合物、药物组合物或组合和药学上可接受的载体的步骤。

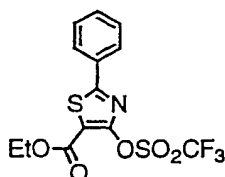
本发明化合物还可用作有效与回旋酶 B 结合的商品试剂。作为商品试剂，本发明化合物及其衍生物可以用于在关于细菌回旋酶 B 或其同系物的生化或细胞测定法中阻滞回旋酶 B 活性，或者可以衍化为与

作为绳系底物的稳定树脂结合，用于亲和色谱法。这些和其他描绘商品回旋酶 B 抑制剂特征的用途对本领域普通技术人员来说将是显而易见的。

为了更充分地理解本发明，给出下列实施例。这些实施例仅供举例说明，决不被解释为限制发明的范围。

合成例

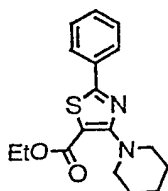
实施例 1. 2-苯基-4-三氟甲磺酰氧基噻唑-5-羧酸乙酯



原料 4-羟基-2-苯基噻唑-5-羧酸乙酯是按照 Kedersky 等, J. Med. Chem. (医药化学杂志), 34, 2158 (1991)所述程序制备的。在 0°C 下，向该原料(2.3mmol)的 CH₂Cl₂ (10ml)溶液中连续加入 2,6-二甲基吡啶(2.53mmol)和三氟甲磺酸酐(2.53mmol)。将反应在 0°C 至室温下搅拌两小时。将反应混合物用 CH₂Cl₂ 稀释，连续用 5% NaHSO₄、水、NaHCO₃ 和饱和盐水洗涤，然后经 MgSO₄ 干燥，在真空中浓缩。粗物质的硅胶色谱法得到 82%的所需产物标题化合物，为白色结晶性固体，

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.4 (t, 3H), 4.4 (q, 2H), 7.4-7.6 (m, 3H), 7.95 (m, 2H) .

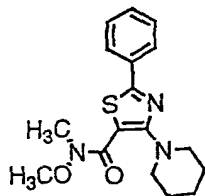
实施例 2. 2-苯基-4-哌啶-1-基-噻唑-5-羧酸乙酯



向如上制备的 2-苯基-4-三氟甲磺酰氧基-噻唑-5-羧酸乙酯(0.75mmol)的甲苯(5ml)溶液中加入哌啶(4.5mmol)。将反应混合物加热至 80°C 达 2 小时。然后将混合物用乙酸乙酯稀释，连续用水和盐水洗涤，经 MgSO₄ 干燥。粗混合物的硅胶色谱法得到标题化合物(96%)，

为黄色的油。

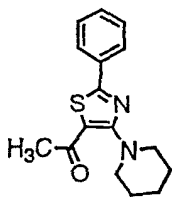
实施例 3. 2-苯基-4-哌啶-1-基-噻唑-5-羧酸甲氧基-甲基-酰胺



在 0°C 下, 向盐酸 N,0-二甲基羟胺 (3.62mmol) 的无水 CH_2Cl_2 (5ml) 溶液中滴加净氯化二甲基铝 (3.62mmol) 进行处理, 将所得混合物在 0°C 下搅拌 0.5 小时。然后使混合物恢复至室温, 然后滴加如上制备的 2-苯基-4-哌啶-1-基-噻唑-5-羧酸乙酯 (0.724mmol) 的 CH_2Cl_2 (2ml) 溶液。然后将黄色混合物在室温下、在氮下搅拌一小时, 再冷却至 0°C。缓慢滴加 2.0N NaOH 猝灭混合物, 恢复至室温, 用 CH_2Cl_2 萃取两次。将有机相连续用 1.0N NaOH 和盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 在真空中浓缩, 得到黄色的油。硅胶色谱法得到 3, 为黄色蜡状结晶性固体 (收率 98%)。

^1H NMR (CDCl_3): δ 3.35 (s, 3H), 1.6-1.8 (m, 6H), 3.3 (s, 3H), 3.5 (m, 4H), 3.7 (s, 3H), 7.3-7.4 (m, 3H), 7.95 (m, 2H).

实施例 4. 1-(2-苯基-4-哌啶-1-基-噻唑-5-基)-乙酮

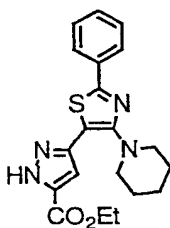


在 0°C 下, 向如上制备的 2-苯基-4-哌啶-1-基-噻唑-5-羧酸甲氧基-甲基-酰胺 (0.754mmol) 的 THF (5ml) 溶液中加入 $\text{MeLi} \cdot \text{LiBr}$ (0.83mmol)。搅拌反应混合物直至反应完全, 然后加入饱和氯化铵猝灭, 用乙酸乙酯萃取。有机相用盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 在真空中浓缩, 得到褐色的油。硅胶色谱法得到标题化合物 (72%), 为黄色的油。

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.6-

1.8 (m, 6H), 2.45 (s, 3H), 3.5 (m, 4H), 7.4-7.5 (m, 3H), 8.0 (m, 2H).

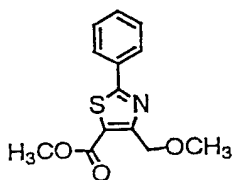
实施例 5. 5-(2-苯基-4-哌啶-1-基-噻唑-5-基)-2H-吡唑-3-羧酸乙酯



向如上制备的 1-(2-苯基-4-哌啶-1-基-噻唑-5-基)-乙酮 (0.545mmol) 的无水 THF (5ml) 溶液中滴加 1.0M 叔丁醇钾的 THF 溶液 (0.654mmol) 进行处理。将悬液在室温下、在氮下搅拌 15 分钟。加入草酸二乙酯 (0.600mmol)，将褐色悬液用另外的 THF (6ml) 稀释，在室温下搅拌 30 分钟。加入冰乙酸 (0.710mmol) 和乙醇 (5ml) 猝灭反应混合物。在真空中除去溶剂，将残留的油溶于绝对 EtOH (5ml)。乙醇溶液用一水合肼 (0.655mmol) 处理，将混合物在 80°C 下加热 1 小时。在真空中浓缩所得黄色悬液，将残留的油溶于乙酸乙酯。将该有机相用水、饱和 NaHCO₃ 和盐水洗涤，然后经 MgSO₄ 干燥，在真空中蒸发，得到黄色油性固体。硅胶色谱法得到标题化合物 (59%)，为黄色固体。

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.4 (t, 3H), 1.6-1.9 (6H), 3.1 (m, 4H), 4.4 (q, 2H), 6.9 (broad s, 1H), 7.4-7.5 (m, 3H), 7.9 (m, 2H).

实施例 6. 4-甲氧甲基-2-苯基-噻唑-5-羧酸甲酯



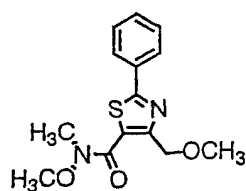
将按照 De Kimpe 等, Synthesis (合成), 188 (1986) 制备的 CH₃O₂CCH(Cl)COCH₂OCH₃ (68mmole, 1.2eq) 的绝对 EtOH (75ml) 溶液用硫代苯甲酰胺 (7.8g, 56.7mmole, 1.0eq) 处理，使所得褐色混合物在氮下回流 8 小时。使混合物在乙酸乙酯与饱和 NaHCO₃ 之间分配。有机层用水和盐水洗涤两次，然后经无水硫酸钠干燥，在真空中浓缩，得

到褐色的油。经过硅胶色谱法，用(9:1)己烷-乙酸乙酯洗脱，得到6.98g (47%)标题化合物，为黄色结晶性固体。

^1H NMR (CDCl_3): δ 3.6 (s, 3H),

3.9 (s, 3H), 4.95 (s, 2H), 7.4-7.5 (m, 3H), 8.0 (m, 2H).

实施例 7. 4-甲氧甲基-2-苯基-噻唑-5-羧酸甲氧基-甲基酰胺

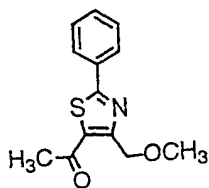


在 0°C 下，向盐酸 N, O-二甲基羟胺 (13.3g, 136.3mmole, 6.0eq) 的无水 CH_2Cl_2 (250ml) 溶液中滴加净氯化二甲基铝 (12.7ml, 136.3mmole, 6.0eq) 进行处理，将所得混合物在 0°C 下搅拌 2 小时，然后恢复至 RT。向该混合物中滴加如上制备的 4-甲氧甲基-2-苯基-噻唑-5-羧酸甲酯 (5.98g, 22.71mmole, 1.0eq) 的二氯甲烷 (20ml) 溶液。然后将黄色混合物在室温下、在氮下搅拌一小时，再冷却至 0°C 。缓慢滴加 2.0N NaOH 猝灭混合物，恢复至室温，用 CH_2Cl_2 萃取两次。将有机相连续用 1.0N NaOH 和盐水洗涤，经 MgSO_4 干燥，在真空中浓缩，得到黄色的油。经过硅胶色谱法，用(4:1)己烷-乙酸乙酯洗脱，得到 6.5g (97%) 标题化合物，为黄色蜡状结晶性固体。

^1H NMR (CDCl_3): δ 3.35 (s, 3H), 3.5 (s, 3H),

3.7 (s, 3H), 4.95 (s, 2H), 7.4-7.5 (m, 3H), 8.0 (m, 2H).

实施例 8. 1-(4-甲氧甲基-2-苯基-噻唑-5-基)-乙酮

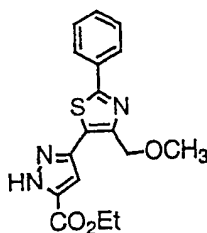


在 0°C 下，向如上制备的 4-甲氧甲基-2-苯基-噻唑-5-羧酸甲氧基

-甲基酰胺(6.706g, 22.9mmole, 1.0eq)的无水 THF (25ml)溶液中滴加 1.4M 溴化甲基镁的(3:1)甲苯-THF 溶液(32.7ml, 45.8mmole, 2.0eq)。将所得黄褐色悬液在氮下、在室温下搅拌 30 分钟, 然后加入饱和氯化铵猝灭, 用乙酸乙酯萃取。有机相用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 在真空中浓缩, 得到褐色的油。经过硅胶色谱法, 用(9:1)至(4:1)己烷-乙酸乙酯梯度洗脱, 得到标题化合物(6.033g, 81%), 为黄色结晶性固体。

^1H NMR (CDCl_3): δ 2.7 (s, 3H), 3.5 (s, 3H), 4.9 (s, 2H), 7.4-7.5 (m, 3H), 8.0 (m, 2H) .

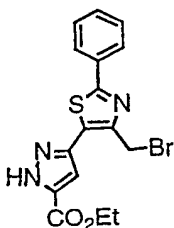
实施例 9. 5-(4-甲氧甲基-2-苯基-噻唑-5-基)-2H-吡唑-3-羧酸乙酯



在 -15°C 下, 向如上制备的 1-(4-甲氧甲基-2-苯基-噻唑-5-基)-乙酮(5.22g, 21.12mmole, 1.0eq)的无水 THF (100ml)溶液中滴加 1.0M 叔丁醇钾的 THF 溶液(31.7ml, 31.7mmole, 1.5eq), 将悬液在室温下、在氮下搅拌一小时。加入草酸二乙酯(4.4ml, 31.7mmole, 1.5eq), 将褐色悬液用另外的 THF (60ml)稀释, 在室温下搅拌 30 分钟。加入冰乙酸(3.2ml, 2.6eq)猝灭混合物。在真空中除去 THF, 将残留的油溶于绝对乙醇(175ml), 用一水合肼(1.4ml, 30mmole, 1.4eq)处理。将该混合物在 70°C 下加热 3 小时。在真空中浓缩所得黄色悬液, 将残留的油溶于乙酸乙酯。将有机相用水、饱和 NaHCO_3 和盐水洗涤, 然后经无水硫酸钠干燥, 在真空中浓缩, 得到黄色油性固体。经过硅胶色谱法, 用(9:1)-(4:1)己烷-乙酸乙酯梯度洗脱, 得到黄色固体, 用己烷研制, 过滤, 在真空中干燥, 得到 3.69g (51%)标题化合物, 为不完全白色固体。

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.4 (t, 3H), 3.5 (s, 3H), 4.4 (q, 2H), 4.8 (s, 2H), 7.0 (s, 1H), 7.4 (m, 3H), 7.9-8.0 (m, 2H) .

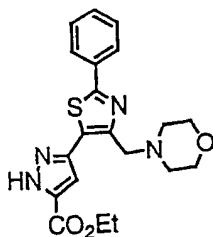
实施例 10. 5-(4-溴甲基-2-苯基-噻唑-5-基)-2H-吡唑-3-羧酸乙酯



将-78°C的如上制备的 5-(4-甲氧甲基-2-苯基-噻唑-5-基)-2H-吡唑-3-羧酸乙酯 (1.5g, 4.37mmole, 1.0eq) 的无水 CH_2Cl_2 (20ml) 溶液用 1.0M BBr_3 的 CH_2Cl_2 溶液 (5.24ml, 5.24mmole, 1.2eq) 处理, 将混合物在-78°C 下搅拌 45 分钟, 然后恢复至室温, 搅拌一小时。加入饱和 NaHCO_3 猝灭反应混合物, 搅拌 30 分钟, 然后用 CH_2Cl_2 萃取两次。有机相用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 在真空中浓缩, 得到黄色固体。经过硅胶色谱法, 用 (3:2)-(1:1) 己烷-乙酸乙酯梯度洗脱, 得到 610mg (36%) 标题化合物, 为不完全白色固体。

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.4 (t, 3H), 4.4 (q, 2H), 4.9 (s, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.4 (m, 3H), 7.95 (m, 2H), 11.1 (bs, 1H).

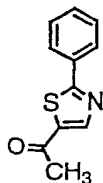
实施例 11. 5-(4-吗啉-4-基甲基-2-苯基-噻唑-5-基)-2H-吡唑-3-羧酸乙酯



将如上制备的 5-(4-溴甲基-2-苯基-噻唑-5-基)-2H-吡唑-3-羧酸乙酯 (20mg) 的无水 THF (1.0ml) 溶液用吗啉 (2 滴) 和 Et_3N (1 滴) 处理, 将混合物在室温下、在氮下搅拌 2.5 小时。使反应混合物在乙酸乙酯与水之间分配。有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 在真空中浓缩, 得到油性固体。经过硅胶色谱法, 用 (9:1)-(4:1) 己烷-丙酮梯度洗脱, 得到 18mg (89%) 标题化合物, 为白色固体。

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.45 (t, 3H),
2.7 (bm, 4H), 3.8 (bm, 4H), 3.9 (s, 2H), 4.45 (q, 2H),
6.95 (s, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.9 (m, 2H).

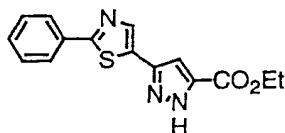
实施例 12. 1-(2-苯基-噻唑-5-基)-乙酮



将 10.0g (72.9mmol) 硫代苯甲酰胺与 17.4g (146mmol) 二甲基甲酰胺二甲基乙缩醛的混合物在室温下搅拌 2 小时。在减压下蒸发挥发物。将残余物溶于乙醇(40ml)。向该溶液中加入 1.0g (109mmol) 氯丙酮, 将混合物在室温下搅拌 3.5 小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用碳酸氢钠水溶液洗涤两次, 用水洗涤一次, 用盐水洗涤一次, 经硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂, 残余物经过硅胶色谱法纯化, 用 3:97 丙酮:己烷作为洗脱剂, 得到 3.5g 标题化合物(25%)。 ^1H NMR (500MHz,

CDCl_3) δ 8.36 (s, 1H), 8.01 (d, 2H), 7.49 (m, 3H), 2.61 (s, 1H).

实施例 13. 5-(2-苯基-噻唑-5-基)-2H-吡唑-3-羧酸乙酯

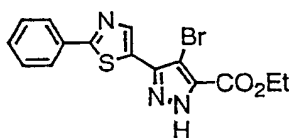


向 0.10g (0.49mmol) 如上制备的 1-(2-苯基-噻唑-5-基)-乙酮溶液中加入 0.11g (0.98mmol) 1M 叔丁醇钾的四氢呋喃溶液。将溶液搅拌 0.5 小时。加入 0.15g (0.98mmol) 草酸二乙酯, 将溶液搅拌 2 小时。用氯化铵水溶液猝灭反应, 用乙酸乙酯分配。将有机相用氯化铵水溶液洗涤两次, 用水洗涤一次, 用盐水洗涤一次, 经硫酸钠干燥。在减

压下蒸发溶剂，将残余物溶于乙醇(10ml)。向乙醇溶液中加入 0.04g (0.64mmol)冰乙酸，然后加入 0.03g (0.64mmol)一水合肼。将溶液在室温下搅拌 3 小时。在减压下蒸发溶剂，残余物经过硅胶色谱法纯化，用 9:1 己烷:乙酸乙酯作为洗脱剂，得到 75mg 标题化合物(51%)。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.10 (s, 1H) 7.98 (m, 2H) 7.47 (m, 3H) 7.10 (s, 1H) 4.42 (q, 2H) 1.42 (t, 3H).

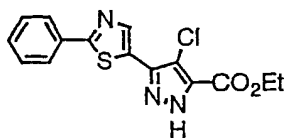
实施例 14. 4-溴-5-(2-苯基-噻唑-5-基)-2H-吡唑-3-羧酸乙酯



向 0.03g (0.10mmol) 如上制备的 5-(2-苯基-噻唑-5-基)-2H-吡唑-3-羧酸乙酯在乙腈(2ml)与二甲基甲酰胺(1.5ml)中的混合物中加入 0.02g (0.10mmol) N-溴琥珀酰亚胺。将反应搅拌 2 小时，用乙酸乙酯稀释。将溶液用碳酸氢钠水溶液洗涤三次，用盐水洗涤一次，经硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂，残余物经过硅胶色谱法纯化，用 9:1 己烷:乙酸乙酯作为洗脱剂，得到 28mg 标题化合物(74%)。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.53 (s, 1H) 8.01 (d, 2H) 7.48 (m, 3H) 4.47 (q, 2H) 1.44 (t, 3H).

实施例 15. 4-氯-5-(2-苯基-噻唑-5-基)-2H-吡唑-3-羧酸乙酯

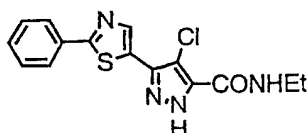


向 25mg (0.084mmol) 如上制备的 5-(2-苯基-噻唑-5-基)-2H-吡唑-3-羧酸乙酯的二氯甲烷溶液中加入 23mg (0.168mmol) 磷酰氯，在室温下搅拌过夜。将溶液用乙酸乙酯稀释，用碳酸氢钠水溶液洗涤一次，用水洗涤一次，用盐水洗涤一次，经硫酸钠干燥。在减压蒸发溶剂，

残余物经过硅胶色谱法纯化，用 7:93 乙酸乙酯:己烷作为洗脱剂，得到 23mg 标题化合物 (82%)。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.39 (s, 1H) 7.94 (d, 2H) 7.40 (m, 2H) 4.40 (q, 2H) 1.38 (t, 3H).

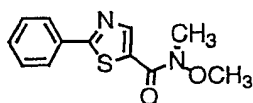
实施例 16. 4-氯-5-(2-苯基-噻唑-5-基)-2H-吡唑-3-羧酸乙基酰胺



向 15mg (0.045mmol) 如上制备的 4-氯-5-(2-苯基-噻唑-5-基)-2H-吡唑-3-羧酸乙酯加入 45mg (1.0mmol) 2M 乙胺的四氢呋喃溶液，然后加入 2 滴水。在密封的试管内将混合物加热至 60°C，搅拌过夜。在减压蒸发溶剂，残余物经过硅胶色谱法纯化，用 2:5 乙酸乙酯:己烷作为洗脱剂，得到 5mg 标题化合物 (33%)。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.39 (s, 1H) 8.00 (d, 2H) 7.47 (m, 3H) 6.78 (m, 1H) 3.58 (m, 2H) 1.32 (t, 3H).

实施例 17. 2-苯基-噻唑-5-羧酸甲氧甲基-酰胺



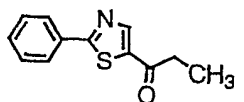
在 0°C 下，向 3.72g (93mmol) 氢氧化钠的水 (20ml) 溶液中滴加 3.72g (23.2mmol) 溴。使反应恢复至室温，搅拌 15 分钟。将该溶液加入到 1.05g (5.17mmol) 如上制备的 1-(2-苯基-噻唑-5-基)-乙酮的二噁烷 (50ml) 溶液中，搅拌 3 小时。将溶液倒在冰上，用 1N 盐酸酸化，用乙酸乙酯萃取两次。合并有机层，经硫酸镁干燥，在减压下蒸发溶剂，得到 1.01g (4.9mmol) 羧酸。向该酸的 THF (10ml) 溶液中加入 1.04g (6.4mmol) 1,1-羧基二咪唑。将溶液加热至 50°C，搅拌 1 小时。将溶液冷却至室温。加入 0.79g (7.9mmol) 三乙胺和 0.672g (6.9mmol) 盐

酸 N, O-二甲基羟胺, 搅拌过夜。将溶液用乙酸乙酯稀释, 用硫酸氢钾水溶液洗涤一次, 用水洗涤一次, 用盐水洗涤一次, 经硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂, 残余物经过硅胶色谱法纯化, 用 7:93 乙酸乙酯:己烷作为洗脱剂, 得到 0.66g 标题化合物(54%)。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.58

(s, 1H) 8.00 (m, 2H) 7.46 (m, 3H) 3.82 (s, 3H) 3.40 (s, 3H) .

实施例 18. 1-(2-苯基-噻唑-5-基)-丙-1-酮

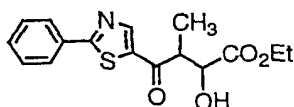


在室温下, 向 0.32g (1.3mmol) 如上制备的 2-苯基-噻唑-5-羧酸甲氧甲基-酰胺的四氢呋喃溶液中加入 0.34g (2.6mmol) 1M 溴化乙基镁的四氢呋喃溶液。将反应混合物搅拌一小时。用氯化铵水溶液猝灭反应, 用乙酸乙酯分配。将有机相用氯化铵水溶液洗涤一次, 用水洗涤一次, 用盐水洗涤一次, 经硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂, 残余物经过硅胶色谱法纯化, 用 1:19 乙酸乙酯:己烷洗脱, 得到 0.26g 标题化合物(93%)。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.36 (s, 1H) 8.0 (m, 2H)

7.49 (m, 3H) 2.98 (q, 2H) 1.27 (t, 3H) .

实施例 19. 2-羟基-3-甲基-4-氧代-4-(2-苯基-噻唑-5-基)-丁酸乙酯

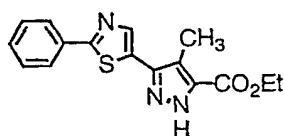


向 -78°C 的 0.26g (1.2mmol) 如上制备的 1-(2-苯基-噻唑-5-基)-丙-1-酮溶液中加入 0.24g (1.4mmol) 1M 双(三甲代甲硅基)氨基化锂的四氢呋喃溶液。将混合物搅拌 0.5 小时, 然后加入 0.38g (1.5mmol) 1M 三异丙醇钛的己烷溶液。使反应恢复至 -20°C 。搅拌 15 分钟。将

反应再冷却至 -78°C ，加入 0.25g (0.24mmol) 乙醛酸乙酯的甲苯溶液 (50%)。使溶液恢复至室温，搅拌 0.5 小时。用酒石酸钾钠四水合物猝灭反应，用乙酸乙酯分配。将有机相用酒石酸钾钠四水合物水溶液洗涤两次，用水洗涤一次，用盐水洗涤一次，经硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂，残余物经过硅胶色谱法纯化，用 1:9 乙酸乙酯:己烷洗脱，得到 0.15g 标题化合物 (40%)。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.42 (s, 1H) 8.01 (d, 2H) 7.48 (m, 3H) 5.8 (m, 1H) 4.27 (q, 2H) 3.75 (m, 1H) 3.28 (m, 1H) 1.37 (d, 3H) 1.26 (t, 3H).

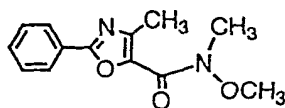
实施例 20. 4-甲基-5-(2-苯基-噻唑-5-基)-2H-吡唑-3-羧酸乙酯



将 0.39g (0.91mmol) Dess-Martin 全碘烷 (periodinane) 与 0.07g (0.91mmol) 叔丁醇在二氯甲烷 (2ml) 中的混合物在室温下搅拌 20 分钟。将溶液冷却至 0°C ，向其中加入 0.15g (0.45mmol) 如上制备的 2-羟基-3-甲基-4-氧代-4-(2-苯基-噻唑-5-基)-丁酸乙酯的二氯甲烷 (2ml) 溶液。将反应在 0°C 下搅拌 3 小时，用亚硫酸氢钠的 50% 碳酸氢钠水溶液猝灭。将混合物用二氯甲烷稀释，在室温下搅拌 20 分钟。将有机相用碳酸氢钠水溶液洗涤两次，用水洗涤一次，用盐水洗涤一次，经硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂，溶于乙酸乙酯 (5ml)。加入 41mg (0.68mmol) 冰乙酸，然后加入 34mg (0.68mmol) 一水合肼。将溶液在室温下搅拌 4 小时。在减压下蒸发溶剂，残余物经过硅胶色谱法纯化，用 1:99 乙醇:二氯甲烷作为洗脱剂，得到 0.035g 标题化合物 (25%)。 ^1H

NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.08 (s, 1H) 8.00 (d, 2H) 7.47 (m, 3H) 4.45 (q, 2H) 2.54 (s, 3H) 1.44 (t, 3H).

实施例 21. 4-甲基-2-苯基-噁唑-5-羧酸甲氧基-甲基-酰胺

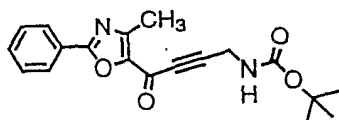


向商业上可得到的 N-苯甲酰基-DL-丙氨酸 (3.0g, 15.5mmol, 1.0eq) 的无水苯 (62ml) 与无水二氯甲烷 (23ml) 悬液中滴加净草酰氯 (13.5ml, 155mmole, 10eq) 进行处理, 将白色悬液在氮下、在室温下搅拌过夜。然后在真空中蒸发所得均匀黄色混合物, 得到油, 用苯共沸两次, 蒸发得到粗的酰氯, 为黄色的油。无需进一步纯化立即用于下面的步骤。参见 Crooks 等, J. Chem. Soc., Chem. Comm. (英国化学会志化学通讯), 2335 (1995)。

将 0°C 的上述粗酰氯 (15.5mmole, 1.0eq) 的无水 THF (50ml) 溶液用盐酸 N,0-二甲基羟胺 (2.27g, 23.3mmole, 1.5eq) 处理, 然后用 Et₃N (6.5ml, 46.5mmole, 3.0eq) 处理, 将深褐色悬液在氮下搅拌过夜。使混合物在乙酸乙酯与水之间分配。将有机相连续用 5% KHSO₄ 溶液、水和盐水洗涤, 然后经无水硫酸钠干燥。在真空中浓缩, 得到褐色粗油。粗油经过硅胶色谱法纯化, 用 (4:1) 至 (7:3) 己烷-乙醚梯度洗脱, 得到 1.82g (48%) 标题化合物, 为黄色结晶性固体。¹H NMR:

(CDCl₃) δ 2.5 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.9 (s, 3H), 7.4-7.5 (m, 3H), 8.05 (m, 2H).

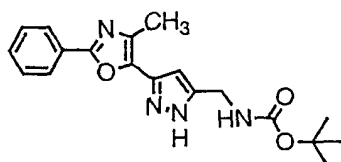
实施例 22. [4-(4-甲基-2-苯基-噁唑-5-基)-4-氧代-丁-2-炔基]-氨基甲酸叔丁酯



向 -15°C 的 N-BOC 炔丙胺 (651mg, 4.2mmole, 3.5eq) 的无水 THF (12ml) 溶液中滴加 1.6M n-BuLi 的己烷溶液 (5.25ml, 8.4mmole, 7.0eq), 将淡黄色双阴离子溶液在 -15°C 下、在氮下搅拌 30 分钟。在

-15°C 下向该双阴离子溶液中滴加如上制备的 4-甲基-2-苯基-噁唑-5-羧酸甲氧基-甲基-酰胺(296mg, 1.2mmole, 1.0eq)的无水 THF (3ml) 溶液, 将混合物在 0°C 下、在氮下搅拌 2 小时。加入 2M NaH₂PO₄ 溶液 (5ml) 猝灭混合物, 恢复至室温, 然后用乙酸乙酯萃取。有机相用水和盐水洗涤, 然后经无水硫酸钠干燥, 在真空中浓缩, 得到标题化合物, 为褐色粗油。粗油无需进一步纯化立即用于下面的步骤。

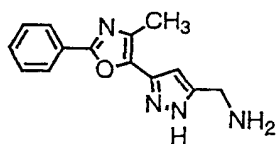
实施例 23. [5-(4-甲基-2-苯基-噁唑-5-基)-2H-吡唑-3-基甲基]-氨基甲酸叔丁酯



将如上制备的 [4-(4-甲基-2-苯基-噁唑-5-基)-4-氧代-丁-2-炔基]-氨基甲酸叔丁酯 (~1.2mmole) 的绝对乙醇 (7ml) 溶液用过量一水合肼 (6 滴) 处理, 将褐色混合物在室温下搅拌 30 分钟。在真空中蒸发混合物, 得到油, 经过硅胶色谱法, 用 (4:1) 己烷-乙酸乙酯梯度洗脱。得到 258mg (61%) 3, 为淡黄色固体, 具有良好的 ¹H NMR

(CDCl₃): ? 1.55 (s, 9H), 2.5 (s, 3H), 4.35 (d, 2H), 5.2 (bt, 1H), 6.45 (s, 1H), 7.4-7.5 (m, 3H), 8.05 (m, 2H).

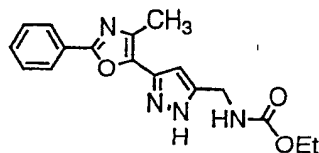
实施例 24. C-[5-(4-甲基-2-苯基-噁唑-5-基)-2H-吡唑-3-基]-甲基胺



将如上制备的 [5-(4-甲基-2-苯基-噁唑-5-基)-2H-吡唑-3-基甲基]-氨基甲酸叔丁酯 (258mg, 0.728mmole, 1.0eq) 的无水 CH₂Cl₂ (4ml) 溶液用三氟乙酸 (1ml, 过量) 处理, 将褐色均匀混合物在氮下、在室温下搅拌一小时。使混合物在 CH₂Cl₂ 与 1.0N NaOH 之间分配, 有机相用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 在真空中浓缩, 得到 177mg (96%) 标

题化合物，为不完全白色固体。粗固体无需进一步纯化即可使用。

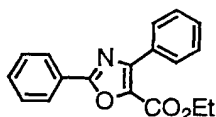
实施例 25. [5-(4-甲基-2-苯基-噁唑-5-基)-2H-吡唑-3-基甲基]-氨基甲酸乙酯



将如上制备的 C-[5-(4-甲基-2-苯基-噁唑-5-基)-2H-吡唑-3-基]-甲基胺(31mg, 0.122mmole, 1.0eq)在乙酸乙酯(0.5ml)与 1.0N NaHCO₃(0.5ml)中的不均匀混合物用过量氯甲酸甲酯(5滴)处理, 将混合物在室温下搅拌 30 分钟。使混合物在乙酸乙酯与饱和 NaHCO₃之间分配。有机相用水和盐水洗涤, 然后经无水硫酸钠干燥, 在真空中蒸发, 得到黄色固体。经过硅胶色谱法, 用(4:1)己烷-丙酮洗脱, 得到 28mg (74%)标题化合物, 为白色固体。¹H NMR (DMSO-d₆):

δ 2.6 (s, 3H), 3.6 (s, 3H), 4.25 (m, 2H), 6.5 (s, 1H), 7.5 (m, 3H), 7.7 (bm, 1H), 8.0 (m, 2H).

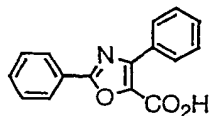
实施例 26. 2,4-二苯基-噁唑-5-羧酸乙酯



按照 De Kimpe, 等, Synthesis (合成), 188 (1986)制备原料酮酯 PhCOCH(Cl)CO₂Et。将原料酮酯(~ 27mmole, 1.08eq)和苯甲酰胺(3.0g, 25.0mmole, 1eq)在 150°C 下净加热 4 小时。然后使混合物在 CH₂Cl₂ 与饱和 NaHCO₃之间分配。有机相用水和盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 在真空中浓缩。用乙醚沉淀出残留的苯甲酰胺。浓缩滤液, 然后经过硅胶色谱法纯化, 用(95:5)己烷-乙醚洗脱, 得到 500mg 标题化合物, 为白色固体。

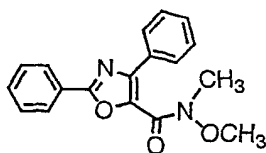
¹H-NMR(CDCl₃): δ 1.4 (t, 3H), 4.4 (q, 2H), 7.4-7.6 (m, 3H), 8.1 (dd, 1H), 8.25 (dd, 1H).

实施例 27. 2,4-二苯基-噁唑-5-羧酸



将如上制备的 2,4-二苯基-噁唑-5-羧酸乙酯(500mg, 1.70mmole, 1.0eq)的二噁烷(6ml)溶液用 2N NaOH (1.7ml, 3.4mmole, 2.0eq) 处理, 将混合物在室温下、在氮下搅拌过夜。然后使混合物在乙酸乙酯与 2.0N HCl 之间分配。有机相用 0.5N HCl 和盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 在真空中浓缩, 得到 426mg 标题化合物, 为黄色粗固体。产物无需纯化直接用于下面的步骤。

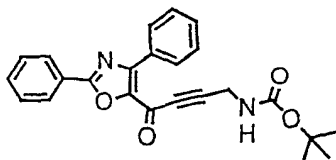
实施例 28. 2,4-二苯基-噁唑-5-羧酸甲氧基-甲基-酰胺



将如上制备的 2,4-二苯基-噁唑-5-羧酸(427mg, 1.61mmole, 1.0eq)的无水 THF 溶液用羧基二咪唑(340mg, 2.09mmole, 1.3eq)处理, 将混合物在 50°C 下加热 3 小时。加入三乙胺(360μl, 2.58mmol, 1.6eq)和 N,0-二甲基羟胺-HCl (236mg, 2.42mmole, 1.5eq), 将混合物在 50°C 下加热 3 小时。使混合物在乙酸乙酯与水之间分配。有机相用 5% KHSO₄ 和盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 在真空中浓缩, 得到褐色的油。粗油经过硅胶色谱法纯化, 用(7:3)己烷-乙醚洗脱, 得到 371mg (75%) 标题化合物, 为褐色结晶性固体。

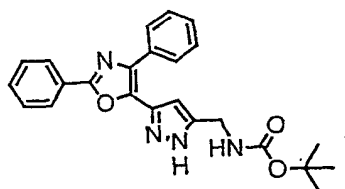
¹H NMR (CDCl₃) δ 3.35 (s, 3H), 3.8 (s, 3H), 7.3-7.6 (m, 6H), 7.95 (dd, 2H), 8.15 (dd, 2H).

实施例 29. [4-(2,4-二苯基-噁唑-5-基)-4-氧代-丁-2-炔基]-氨基甲酸叔丁酯



向 -15°C 的 N-BOC 炔丙胺 (641mg, 4.13mmole, 3.5eq) 的无水 THF (12ml) 溶液中滴加 1.6M n-BuLi 的己烷溶液 (5.16ml, 8.3mmole, 7.0eq), 将所得淡黄色双阴离子溶液在 -15°C 下、在氮下搅拌 30 分钟。在 -15°C 下向该双阴离子溶液中滴加如上制备的 2,4-二苯基-噁唑-5-羧酸甲氧基-甲基-酰胺 (365mg, 1.18mmole, 1.0eq) 的无水 THF (3ml) 溶液, 将混合物在 0°C 下、在氮下搅拌 2 小时。加入 2M NaH_2PO_4 溶液 (5ml) 猝灭混合物, 恢复至室温, 用乙酸乙酯萃取。有机相用水和盐水洗涤, 然后经无水硫酸钠干燥, 在真空中浓缩, 得到标题化合物, 为褐色粗油。粗油无需纯化立即用于下面的步骤。

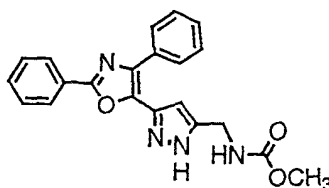
实施例 30. [5-(2,4-二苯基-噁唑-5-基)-2H-吡唑-3-基甲基]-氨基甲酸叔丁酯



将如上制备的 [4-(2,4-二苯基-噁唑-5-基)-4-氧代-丁-2-炔基]-氨基甲酸叔丁酯 (~1.2mmole) 的绝对乙醇 (7ml) 溶液用过量一水合肼 (6 滴) 处理, 将褐色混合物在室温下搅拌过夜。在真空中浓缩混合物, 得到油, 经过硅胶色谱法, 用 (4:1) 己烷-乙酸乙酯洗脱。得到标题化合物 (251mg), 为淡黄色固体。 ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.50

(s, 9H), 2.5 (s, 3H), 4.3 (m, 2H), 5.2 (bt, 1H), 6.5 (s, 1H), 7.3-7.5 (m, 6H), 7.9 (m, 2H), 8.15 (m, 2H).

实施例 31. [5-(2,4-二苯基-噁唑-5-基)-2H-吡唑-3-基甲基]-氨基甲酸甲酯

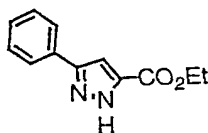


将如上制备的 [5-(2,4-二苯基-噁唑-5-基)-2H-吡唑-3-基甲基]-氨基甲酸叔丁酯 (251mg, 1.0eq) 的无水 CH_2Cl_2 (8ml) 溶液用三氟乙酸

(2ml, 过量)处理,将褐色均匀混合物在氮下、在室温下搅拌 1.5 小时。使混合物在 CH_2Cl_2 与 1.0N NaOH 之间分配,有机相用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,在真空中浓缩,得到 181mg 粗的苜胺,为浅褐色固体。粗的苜胺无需进一步纯化即可使用。将苜胺(32mg, 0.101mmol, 1.0eq)在乙酸乙酯(1.5ml)与 1.0N NaHCO_3 (1.5ml)中的不均匀混合物用过量氯甲酸甲酯(5 滴)处理,将混合物在室温下搅拌 30 分钟。使混合物在乙酸乙酯与饱和 NaHCO_3 之间分配。有机相用水和盐水洗涤,然后经无水硫酸钠干燥,在真空中浓缩,得到黄色的油。经过硅胶色谱法,用(85:15)至(4:1)己烷-丙酮梯度洗脱,得到 24mg 标题化合物,为白色固体。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$):

δ 3.6 (s, 3H), 4.3 (3, 2H), 6.5 (s, 1H), 7.35-7.6 (m, 6H), 7.7 (bm, 1H), 8.1 (m, 2H), 8.2 (m, 2H).

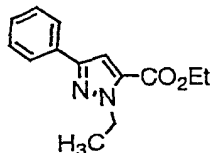
实施例 32. 5-苯基-2H-吡唑-3-羧酸乙酯



在氮气氛下,向苯乙酮(1.0ml, 8.57mmoles)与草酸二乙酯(1.75ml, 12.86mmoles)在 THF (15ml)中的室温混合物中加入叔丁醇钾(8.57ml 1.0M t-BuOH 溶液)。将所得深色混合物在室温下搅拌两小时。粗反应然后用乙酸乙酯稀释,用 6N HCl 猝灭,然后用盐水和足量水稀释,以溶解全部固体。分离各相,有机相经 Na_2SO_4 干燥,过滤,在真空中浓缩。将粗的二酮酯用 EtOH (10ml)稀释,然后连续用乙酸(2ml)和胼(1ml)处理,在室温下搅拌 1 小时。在真空中浓缩粗反应,得到浓油,用乙酸乙酯稀释,连续用水和盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,在真空中浓缩,经过快速色谱法纯化(硅胶,己烷/乙酸乙酯梯度),得到标题化合物(1.76g, 收率 95%),为黄色固体。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7.83 (d, 2H);
7.25 (dd, 2H); 7.28 (dd, 1H); 7.09 (s, 1H); 4.59 (q, 2H);
1.39 (t, 3H)

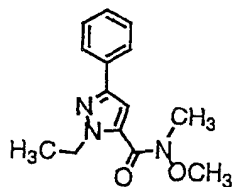
实施例 33. 2-乙基-5-苯基-2H-吡唑-3-羧酸乙酯



在氮气氛下，向如上制备的 5-苯基-2H-吡唑-3-羧酸乙酯 (350mg, 1.62mmoles) 与碘代乙烷 (260 μl , 3.23mmoles) 在 DMF (3ml) 中的 0°C 混合物中加入净 LiH (钎尖，过量)。使所得混合物恢复至室温，搅拌过夜。将粗反应冷却至 0°C，用 NH_4Cl 水溶液猝灭，用乙酸乙酯和足量水稀释，以溶解全部固体。分离各相，有机相连续用水和盐水洗涤，净 Na_2SO_4 干燥，过滤，在真空中浓缩。分离区域异构体产物，经过快速色谱法纯化 (硅胶，己烷/乙酸乙酯梯度)，得到标题化合物 (167mg, 42% 收率，在己烷/乙酸乙酯中的 R_f 更高) 和所不需要的区域异构体 (175mg, 44% 收率)，为白色固体。 ^1H NMR

(CDCl_3 , 400 MHz): 7.81 (d, 2H); 7.40 (dd, 2H); 7.29 (dd, 1H); 7.13 (s, 1H); 4.63 (q, 2H); 4.37 (q, 2H); 1.47 (t, 3H); 1.41 (t, 3H).

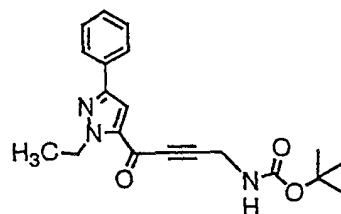
实施例 34. 2-乙基-5-苯基-2H-吡唑-3-羧酸甲氧基-甲基-酰胺



在氮气氛下，向室温的如上制备的 2-乙基-5-苯基-2H-吡唑-3-羧酸乙酯 (165mg, 675 μmoles) 的 MeOH (2ml) 溶液中加入 NaOH 水溶液 (215 μl 10N 溶液, 215 μmoles)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。反应用 6N HCl 酸化，用乙酸乙酯稀释，分离各相。有机相经 Na_2SO_4 干燥，过滤，在真空中浓缩。将粗酸悬浮在 THF (2ml) 中，加入羰基二咪唑

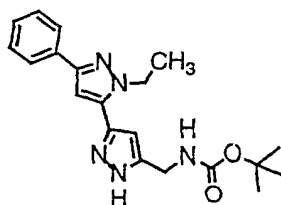
(140mg, 860 μ moles), 将混合物在室温下搅拌过夜。将所得酰基咪唑化物用预先生成的 MeON(H)Me·HCl (140mg, 1.43mmole) 与异丙基乙胺 (250 μ l, 1.43mmoles) 在 DMF (1ml) 中的混合物处理, 将所得混合物加热至 90°C 过夜。反应然后冷却至室温, 用乙酸乙酯稀释。有机层用 1M NaHSO₄ (3x)、盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 在真空中浓缩。快速色谱法 (硅胶, 己烷/乙酸乙酯梯度) 得到标题化合物 (130mg, 74% 收率), 为浓的油。

实施例 35. [4-(2-乙基-5-苯基-2H-吡唑-3-基)-4-氧代-丁-2-炔基]-氨基甲酸叔丁酯



历经 10 分钟向 -10°C 的 N-叔丁氧羰基炔丙胺 (502mg, 3.24mmoles) 的无水 THF (5ml) 溶液中滴加 nBuLi (3.7ml 1.6M 己烷溶液, 5.94mmol)。将所得双阴离子混合物在 -10°C 下搅拌 15 分钟, 然后用如上制备的 2-乙基-5-苯基-2H-吡唑-3-羧酸甲氧基-甲基-酰胺 (125mg, 482 μ moles) 的 THF (2ml) 溶液处理, 恢复至室温, 在室温下搅拌 2 小时。将所得混合物冷却至 0°C, 用 2M NaH₂PO₄ 猝灭, 用乙酸乙酯稀释, 剧烈搅拌 5 分钟。分离各相, 有机相经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 在真空中浓缩。粗的标题化合物直接用于下面的步骤。

实施例 36. (2'-乙基-5'-苯基-1H, 2'H[3, 3']联吡唑-5-基甲基)-氨基甲酸叔丁酯

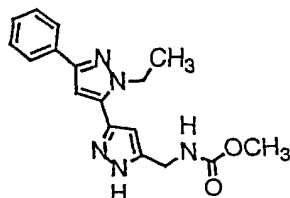


向如上制备的 [4-(2-乙基-5-苯基-2H-吡唑-3-基)-4-氧代-丁-2-炔基]-氨基甲酸叔丁酯的 EtOH (5ml) 溶液中加入一水合肼 (过量, 5

滴)，将混合物在室温下搅拌 2 小时。在真空中浓缩所得混合物，得到浓的油，用乙酸乙酯稀释，连续用水和盐水洗涤，经 Na_2SO_4 干燥，过滤，在真空中浓缩。快速色谱法（硅胶，己烷/乙酸乙酯梯度）得到标题化合物（175mg，98%收率），为白色泡沫。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7.86 (d, 2H); 7.39 (dd, 2H); 7.28 (dd, 1H); 6.72 (s, 1H); 6.36 (s, 1H); 5.12 (broad dd, 1H); 4.58 (q, 2H); 4.31 (d, 2H); 1.49 (s, 9H).

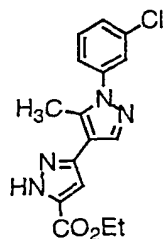
实施例 37. (2'-乙基-5'-苯基-1H, 2'H[3, 3']联吡唑-5-基甲基)-氨基甲酸甲酯



向室温的如上制备的 (2'-乙基-5'-苯基-1H, 2'H[3, 3']联吡唑-5-基甲基)-氨基甲酸叔丁酯 (25mg, 68 μmoles) 的 CH_2Cl_2 (2ml) 溶液中加入三氟乙酸 (0.5ml, 过量)。将所得溶液在室温下搅拌一小时，然后浓缩，在真空中用乙腈共沸 (3x)。向所得粗去保护产物的乙腈溶液中加入三乙胺，然后加入 1-甲氧羰基咪唑 (26mg, 204 μmoles)，将混合物加热至 90 $^\circ\text{C}$ 达两小时。反应然后冷却至室温，用乙酸乙酯和 1M NaHSO_4 稀释，剧烈搅拌 20 分钟。有机相用盐水洗涤，经 Na_2SO_4 干燥，过滤，在真空中浓缩。快速色谱法（硅胶，己烷/乙酸乙酯梯度）得到标题化合物，为白色固体。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7.87 (d, 2H); 7.41 (dd, 2H); 7.37 (dd, 1H); 6.75 (s, 1H); 6.42 (s, 1H); 5.30 (dd, 1H); 4.68 (q, 2H); 4.40 (d, 2H); 3.73 (s, 3H); 1.51 (t, 3H).

实施例 38. 1'-(3-氯-苯基)-5'-甲基-1H, 1'H-[3, 4']联吡唑-5-羧酸乙酯 (化合物 ID-28)



向 47mg (0.2mmol) 1-[1-(3-氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]乙-1-酮 (商业上可得到) 的 2ml THF 溶液中连续加入 0.4ml (0.4mmol) 1M K₂CO₃ 的 THF 溶液和 54μl (0.4mmol) 草酸二乙酯。将混合物在室温下搅拌过夜, 用水猝灭, 用乙酸乙酯稀释。将溶液连续用饱和氯化铵水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 在真空中浓缩。残余物用 2ml 乙醇稀释, 加入 15ml (0.3mmol) 一水合肼, 然后加入 15ml (0.3mmol) 乙酸。将混合物在室温下搅拌 2 小时, 在真空中浓缩。残余物经过反相制备型 HPLC 纯化, 得到 8mg 标题化合物, 为三氟乙酸盐。MS m/e 预计 M+1 333.18, 实测 m/e 333.01。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ

14.0 (s, 0.45H), 13.8 (s, 0.55H), 8.05 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.1 (br s, 0.45H), 6.8 (br s, 0.55H), 4.3 (br s, 2H), 2.65 (br s, 1.4H), 2.4 (br s, 1.6H), 1.3 (t, 3H).

生物学方法

方法 A. 液体介质中的敏感性试验

通过液体介质中的敏感性试验, 还可以试验本发明化合物的抗微生物活性。这类测定法可以在涉及这类实践的最新 NCCLS 文献的指导下进行: “M7-A5 Methods for dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically; Approved Standard - Fifth Edition (2000)”。其他出版物、例如 “Antibiotics in Laboratory Medicine” (Edited by V. Lorian, Publishers Williams and Wilkins, 1996) 提供实验室抗生素试验的必需实践技术。本质上说, 将来自新鲜划线培养的平板的若干 (3 至 7 个) 离散细菌集落转移至适当的营养肉汤培养基, 例如 MHB, 关于挑

别的生物进行适当补充。使其生长过夜至高密度，然后稀释一千或两千倍，得到接种密度在 5×10^5 与 5×10^6 CFU/ml 之间。作为替代选择，可以将新鲜挑选的集落在 37°C 下保温约 4 至 8 小时，直至培养物的浊度等于或超过 0.5 麦克法兰标准（大约 1.5×10^8 细胞/ml），稀释至上述相同 CFU/ml。在更方便的方法中，可以利用商业上可得到的机械装置（BBL PROMPT 系统）制备接种物，该系统涉及使五个集落直接与小棍接触，在其底部含有交叉的凹槽，然后将细菌悬浮在适当体积的盐水中。将该细胞悬液稀释至适当的接种细胞密度。用于试验的肉汤由补充有 50mg/L Ca^{2+} 和 25mg/L Mg^{2+} 的 MHB 组成。准备对照抗生素的标准稀释表，如 NCCLS 所述储存为标准 M7-A5，稀释范围通常为 $128\mu\text{g/ml}$ 至 $0.015\mu\text{g/ml}$ （2 倍系列稀释）。在实验当天将供试化合物溶解和稀释；使用上述相同或相似的浓度范围。将供试化合物和对照分散至多孔平板，加入供试细菌，以便最终的接种浓度为大约 5×10^4 CFU/孔，最终的体积为 $100\mu\text{l}$ 。将平板在 35°C 下保温过夜（16 至 20 小时），利用试验读数镜通过肉眼检查浊度，或者用多孔平板读数器量化。终点最小抑制浓度（MIC）是使所试验的微生物不生长的最低药物浓度。还将这些测定结果与上述两篇出版物中的相应表格进行比较，以确保抗菌活性的范围在关于这种标准化测定法可接受的范围内。

发现所选择的本发明化合物在上述液体介质中的敏感性试验中是有活性的。

方法 B. ATP 酶测定法

联合 ADP 通过丙酮酸激酶/乳酸脱氢酶的产生和 NADH 的氧化，测量 DNA 回旋酶的 ATP 水解活性。这种方法以前有过描述（Tamura 和 Gellert, 1990, J. Biol. Chem. (生物化学杂志) 265, 21342-21349）。

在 30°C 下，在含有 $100\text{mM TRIS pH } 7.6$ 、 1.5mM MgCl_2 和 150mM KCl 的缓冲溶液中进行 ATP 酶测定。联合系统含有（最终浓度） 2.5mM 磷酸烯醇丙酮酸酯、 $200\mu\text{M}$ 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（NADH）、 1mM DTT 、 $30\mu\text{g/ml}$ 丙酮酸激酶和 $10\mu\text{g/ml}$ 乳酸脱氢酶。加入 40nM 酶（来自大肠杆菌（*E. coli*）的 374kDa Gyr A2B2 ）和抑制剂的 DMSO 溶液至最终浓

度为 4%，使反应混合物在 30℃ 下保温 10 分钟。然后加入 ATP 至最终浓度为 0.9mM 开始反应，在 10 分钟内测量 NADH 在 340nm 下消失的速率。从速率对抑制剂浓度曲线测定 K_i 值。

表 2 显示所试验的代表性化合物在大肠杆菌 (*E. coli*) 回旋酶 A_2B_2 ATP 酶测定法中的活性。 K_i 小于 500nM 的化合物评为 A， K_i 在 500nM 与 1500nM 之间的化合物评为 B， K_i 大于 1500nM 的化合物评为 C。

表 2: 对大肠杆菌 (*E. coli*) 回旋酶的活性

No.	活性	No.	活性	No.	活性
IA-1	A	IA-2	A	IA-15	C
IA-18	B	IA-22	B	IA-23	B
IA-24	A	IA-25	A	IA-28	A
IA-29	A	IA-30	A	IA-31	A
IA-32	A	IA-33	B	IA-34	B
IA-35	B	IA-36	B	IA-37	C
IA-38	C	IA-39	A	IA-40	A
IA-41	A	IA-42	A	IA-43	A
IA-44	A	IA-46	C	IA-66	C
IA-67	B	IA-68	C	IA-69	C
IB-28	C	IB-29	C	IB-30	C
IB-31	C	ID-28	C	IE-22	C
IE-23	C				

尽管我们已经描述了本发明的大量实施方式，不过显然，我们的基本构思是可以改变的，以提供其他利用本发明产物和方法的实施方式。