

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200410070317.9

C07D277/32

C07D277/36

C07D417/06

C07D417/14

A61K 31/427

A61K 31/4427

A61K 31/497

[43] 公开日 2005 年 4 月 20 日

[11] 公开号 CN 1607202A

[22] 申请日 2004. 7. 29

[21] 申请号 200410070317. 9

[30] 优先权

[32] 2003. 7. 30 [33] FR [31] FR 0309395

[71] 申请人 让·保罗·莱奥内蒂

地址 法国蒙彼利埃

共同申请人 埃丝特尔·安德尔

[72] 发明人 让·保罗·莱奥内蒂

埃丝特尔·安德尔

[74] 专利代理机构 北京金信联合知识产权代理有限公司

代理人 南 霆

A61K 31/506

A61K 31/5355

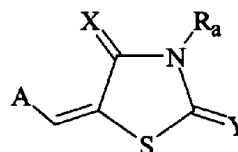
A61P 31/04

权利要求书 21 页 说明书 53 页

[54] 发明名称 新的抗生素化合物，含有它们的药物组合物及其应用

[57] 摘要

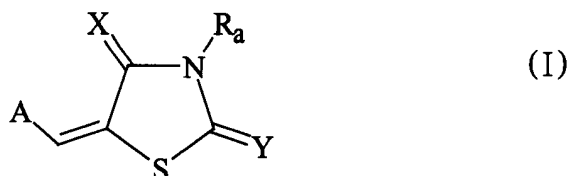
本发明涉及一种药物组合物，它含有至少一种满足下式(I)的化合物作为活性物质：式中：X 特别地代表氧原子，Y 特别地代表硫原子，R_a特别地代表含有 1-16 个碳原子的烷基，A 代表具有 4、5 或 6 个链节是杂环，其中含有至少一个选自 N，O，S，P，Si，Se 的杂原子，所述的组合物含有呈 E 或 Z 形态或含有其 E 形态和其 Z 形态混合物的式(I)化合物，与并用的药学上可接受载体。



(I)

ISSN 1008-4274

1、药物组合物，它含有至少一种满足下式(I)的化合物作为活性物质：



式中：

- X 代表氧原子、硫原子、NH 基团或 NR 基团，R 代表任选地被氮或氧原子取代的含有 1-5 个碳原子的烷基，

- Y 代表氧原子、硫原子、NH 基团或 NR 基团，R 代表任选地被氮或氧原子取代的含有 1-5 个碳原子的烷基，

- R_a 代表含有 1-16 个碳原子的烷基、含有 2-16 个碳原子的烯基、含有 2-16 个碳原子的炔基、含有 5、6、9、10 或 12 个碳原子的芳基、含有 5、6、9、10 或 12 个碳原子的杂芳基、含有 4-8 个碳原子的环烷基或含有 4-8 个碳原子的环烯基，

所述的烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、环烷基或环烯基可以任选地被取代，特别地被下述的其中一个基团取代：

* 卤素原子，例如氟、氯、溴或碘，

* OR₁ 基团，R₁ 代表氢原子或含有 1-16 个碳原子的烷基，优选地是甲基、乙基或叔丁基，或含有 2-16 个碳原子的烯基、含有 2-16 个碳原子的炔基、含有 5、6、9、10 或 12 个碳原子的芳基、含有 5、6、9、10 或 12 个碳原子和其中至少一个选自 N、O、S 的原子的杂芳基，含有 4-8 个碳原子的环烷基、含有 4-8 个碳原子的环烯基，

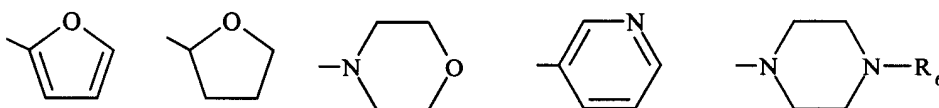
* COR₂ 基团或 COOR₂ 基团，R₂ 代表氢原子或含有 1-16 个碳原子的烷基，优选地是甲基、乙基或叔丁基，含有 2-16 个碳原子的烯基、含有 2-16 个碳原子的炔基、含有 5、6、9、10 或 12 个碳原子的芳基、含有 5、6、9、10 或 12 个碳原子和其中至少一个选自 N、O、S 的原子的杂芳基，含有 4-8 个碳原子的环烷基、含有 4-8 个碳原子的环烯基，

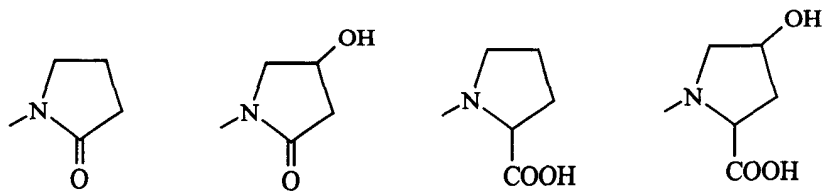
* CONR₃R₄ 或 CSNR₃R₄ 基团，R₃ 和 R₄，相同或不同，或彼此连接形成具有 4、5 或 6 个链节的环，和彼此独自代表氢原子或含有 1-16 个碳

原子的烷基, 含有 2-16 个碳原子的烯基、含有 2-16 个碳原子的炔基、含有 5、6、9、10 或 12 个碳原子的芳基、含有 5、6、9、10 或 12 个碳原子和其中至少一个选自 N、O、S 的原子的杂芳基、含有 4-8 个碳原子的环烷基、含有 4-8 个碳原子的环烯基,

- * CN 基团,
- * COOM 基团, M 代表碱金属或碱土金属, 特别地选自: Na、Ca、Mg、Al、Zn、Li,
- * SR_1 基团, R_1 如前面所定义,
- * SOR_1 基团, R_1 如前面所定义,
- * SO_2R_1 基团, R_1 如前面所定义,
- * $-SO_2-$ 、 $-SO_2-OH$ 、 SO_3 M 基团, M 如前面所定义,
- * NR_3R_4 基团, R_3 和 R_4 , 相同或不同, 或彼此连接形成具有 4、5 或 6 个链节的环, 彼此独自代表氢原子或含有 1-16 个碳原子的烷基、含有 2-16 个碳原子的烯基、含有 2-16 个碳原子的炔基、含有 5、6、9、10 或 12 个碳原子的芳基、含有 5、6、9、10 或 12 个碳原子和其中至少一个选自 N、O、S 的原子的杂芳基, 含有 4-8 个碳原子的环烷基、含有 4-8 个碳原子的环烯基,
- * NO_2 基团,
- * $NHOR_5$ 基团, R_5 代表氢原子或含有 1-16 个碳原子的烷基或含有 2-16 个碳原子的烯基、含有 2-16 个碳原子的炔基、含有 5、6、9、10 或 12 个碳原子的芳基, 含有 5、6、9、10 或 12 个碳原子和其中至少一个选自 N、O、S 的原子的杂芳基, 含有 4-8 个碳原子的环烷基、含有 4-8 个碳原子的环烯基,
- * CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 $-[CF_2]_m-CF_3$ 基团, m 是 1-3, 或 $-[CF_2]_n-CH_3$, n 是 1-3,

- * 具有 4、5 或 6 个链节的杂环, 特别地选自:





R_6 代表含有 1-30 个碳原子，特别地 1-16 个碳原子的烷基，

-A 代表具有 4、5 或 6 个链节的杂环 其中含有至少一个选自 N、O、S、P、Si、Se 的杂原子，任选地与其它具有 4、5、6 或 7 个链节的环基连接，其中含有或不含有如前面定义的杂原子，特别地杂环，例如：

丙撑氧、丙撑氧-2-酮、氮杂环丁烷、氮杂环丁烷-2-酮、咪喃、噻吩、吡咯、2H-吡咯、2H-吡咯啉、3H-吡咯啉、吡咯烷、1, 3-二氧戊环、恶唑、噻唑、咪唑、2-咪唑啉、咪唑烷、吡唑、2-吡唑啉、吡唑烷、异恶唑、异噻唑、1, 2, 3-恶二唑、1, 2, 3-三唑、1, 2, 4-恶二唑、1, 2, 4-噻二唑、1, 2, 4-三唑、1, 3, 4-恶二唑、1, 3, 4-噻二唑、1, 3, 4-三唑、2H-吡喃、4H-吡喃、3, 6-二氢-2H-吡喃、3, 4-二氢-2H-吡喃、四氢吡喃、吡啶、2, 3-二氢-吡啶、1, 2-二氢-吡啶、1, 4-二氢吡啶、1, 2, 3, 4-四氢-吡啶、1, 2, 3, 6-四氢-吡啶、2, 3, 4, 5-四氢-吡啶、哌啶、1, 4-二氧杂环己烷、1, 4-二噻烷、吗啉、硫代吗啉、哒嗪、嘧啶、吡嗪、哌嗪、1, 3, 5-三嗪、1, 2, 3-三嗪、1, 2, 4-三嗪、中氮茛、吡啶、异吡啶、3H-吡啶、二氢吡啶、苯并[b]咪喃、苯并[b]噻吩、2, 3-二氢-苯并咪喃、2, 3-二氢苯并-噻吩、异苯并咪喃、异苯并噻吩、吡唑并[1, 5-a]吡啶、咪唑并[1, 5-a]吡啶、咪唑并[1, 2-a]吡啶、1H-吡唑、苯并咪唑、苯并恶唑、苯并噻唑、苯并[d]异恶唑、苯并[d]异噻唑、嘌呤、4H-喹啉、喹啉、异喹啉、噌啉、酞嗪、喹唑啉、喹喔啉、1, 8-二氮杂萘、蝶啶、奎宁环、咔唑、二苯并咪喃、吡啶、吩嗪、吩噻嗪、吩恶嗪；

所述杂环任选地被一个或多个具体选自如下的取代基取代：

- 0,
- 含有 1-16 个碳原子的烷基，含有 6-30 个碳原子的芳基，特别地苯基，选自前面提到 A 的杂环的杂环基团，

所述的烷基或芳基，特别地苯基，本身可以任选地被一个或多个取代基取代，其取代基具体地选自下述基团：卤素原子，特别地氯、溴或氟原子， COOR_1 基团， OR_1 基团、 CF_3 基团、 NO_2 基团、 SO_2NH_2 基团、 COCH_3 基团或CN基团， R_1 如前面所定义，

- 卤素原子例如 氟、氯、溴或碘，

- OR_1 基团， R_1 代表氢原子或含有 1-16 个碳原子的烷基，优选地是甲基、乙基或叔丁基，或含有 2-16 个碳原子的烯基、含有 2-16 个碳原子的炔基、含有 5、6、9、10 或 12 个碳原子的芳基、含有 5、6、9、10 或 12 个碳原子和其中至少一个选自 N、O、S 的原子的杂芳基，含有 4-8 个碳原子的环烷基、含有 4-8 个碳原子的环烯基，

- COR_2 基团或 COOR_2 基团， R_2 代表氢原子或含有 1-16 个碳原子的烷基，优选地是甲基、乙基或叔丁基，含有 2-16 个碳原子的烯基、含有 2-16 个碳原子的炔基、含有 5、6、9、10 或 12 个碳原子的芳基、含有 5、6、9、10 或 12 个碳原子和其中至少一个选自 N、O、S 的原子的杂芳基、含有 4-8 个碳原子的环烷基、含有 4-8 个碳原子的环烯基，

- CONR_3R_4 或 CSNR_3R_4 基团， R_3 和 R_4 ，相同或不同，或彼此连接形成具有 4、5 或 6 个链节的环，和彼此独自代表氢原子或含有 1-16 个碳原子的烷基、含有 2-16 个碳原子的烯基、含有 2-16 个碳原子的炔基、含有 5、6、9、10 或 12 个碳原子的芳基，含有 5、6、9、10 或 12 个碳原子和其中至少一个选自 N、O、S 的原子的杂芳基、含有 4-8 个碳原子的环烷基、含有 4-8 个碳原子的环烯基，

- CN 基团，

- COOM 基团，M 代表碱金属或碱土金属，特别地选自：Na、Ca、Mg、Al、Zn、Li，

- SR_1 基团， R_1 如前面所定义，

- SOR_1 基团， R_1 如前面所定义，

- SO_2R_1 基团， R_1 如前面所定义，

- $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2-\text{OH}$ 、 SO_2M 基团，M 如前面所定义，

- NR_3R_4 基团， R_3 和 R_4 ，相同或不同，或彼此连接形成具有 4、5 或 6 个链节的环，彼此独自代表氢原子或含有 1-16 个碳原子的烷基、含

有 2-16 个碳原子的烯基、含有 2-16 个碳原子的炔基、含有 5、6、9、10 或 12 个碳原子的芳基，含有 5、6、9、10 或 12 个碳原子和其中至少一个选自 N、O、S 的原子的杂芳基、含有 4-8 个碳原子的环烷基、含有 4-8 个碳原子的环烯基，

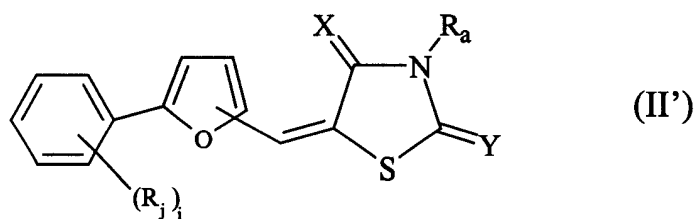
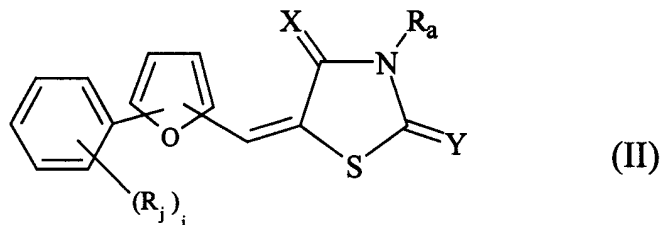
- 基团 NO_2 ，

- NHOR_5 基团， R_5 代表氢原子或含有 1-16 个碳原子的烷基或含有 2-16 个碳原子的烯基、含有 2-16 个碳原子的炔基、含有 5、6、9、10 或 12 个碳原子的芳基，含有 5、6、9、10 或 12 个碳原子和其中至少一个选自 N、O、S 的原子的杂芳基、含有 4-8 个碳原子的环烷基、含有 4-8 个碳原子的环烯基，

- CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 $-\text{[CF}_2\text{]}_m-\text{CF}_3$ 基团， m 是 1-3，或 $-\text{[CF}_2\text{]}_n-\text{CH}_3$ ， n 是 1-3，

所述的组合物含有呈 E 或 Z 形态或含有其 E 形态和其 Z 形态混合物的式 (I) 化合物，与药学上可接受的载体并用。

2、根据权利要求 1 所述的药物组合物，它含有至少一种满足其中一个下式 (II) 或 (II') 的化合物作为活性物质：



式中：

- X、Y 和 R_a 如权利要求 1 所限定，

- i 代表 0-5 中的一个整数，

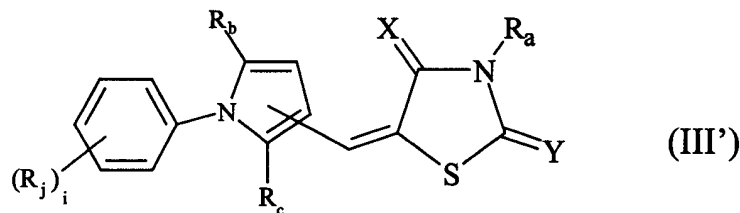
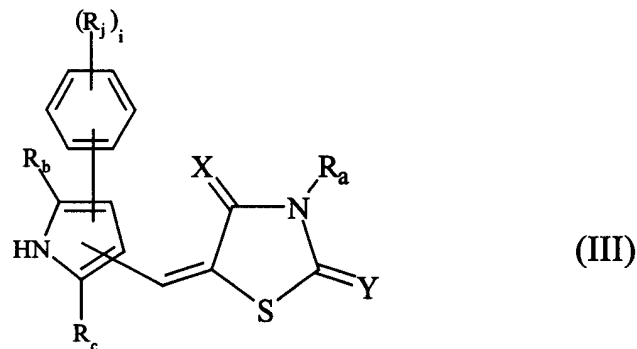
- j 代表 1- i 中的一个整数，

- R_j 基团，相同或不同，它特别地代表卤素原子，优选地氯或溴原子， COOR_1 基团， R_1 如权利要求 1 所限定，优选地是氢原子， OR_1 基团，

R_1 如权利要求 1 所限定, 优选地是甲基, CF_3 基团、 NO_2 基团、 SO_2NH_2 基团或 $COCH_3$ 基团,

所述的组合物含有呈 E 或 Z 形态或含有其 E 形态和其 Z 形态混合物的式 (II) 化合物。

3、根据权利要求 1 所述的药物组合物, 它含有至少一种满足其中一个下式 (III) 或 (III') 的化合物作为活性物质:

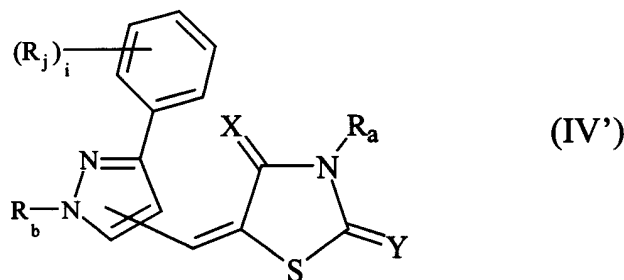
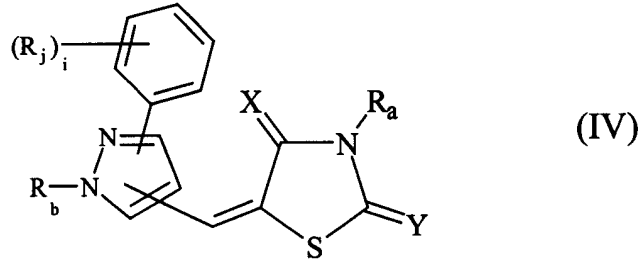


式中:

- X、Y 和 R_a 如权利要求 1 所限定,
- R_b 和 R_c , 相同或不同, 它们代表含有 1-5 个碳原子的烷基, 特别是甲基, 或含有 6-30 个碳原子的芳基, 特别是苯基,
- i 代表 0-5 中的一个整数,
- j 代表 1-i 中的一个整数,
- R_j 基团, 相同或不同, 它特别地代表卤素原子, 优选地是氯原子, $COOR_1$ 基团, R_1 如权利要求 1 所限定, 优选地是氢原子或甲基, 或 CF_3 基团,

所述的组合物含有呈 E 或 Z 形态或含有其 E 形态和其 Z 形态混合物的式 (III) 化合物。

4、根据权利要求 1 所述的药物组合物，它含有至少一种满足其中一个下式 (IV) 或 (IV') 的化合物作为活性物质：



式中：

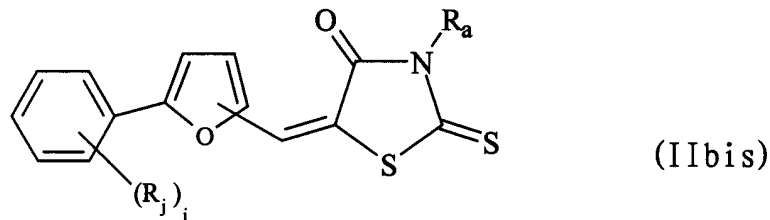
- X、Y 和 R_a 如权利要求 1 所限定，
- R_b 代表氢原子或含有 1-5 个碳原子的烷基，特别地是甲基，所述烷基任选地被 CN 基团或 COOH 基团取代，或含有 6-30 个碳原子的芳基，特别地是苯基，
- i 代表 0-5 中的一个整数，
- j 代表 1-i 中的一个整数，
- R_j 基团，相同或不同，它特别地代表卤素原子，优选地是氟或溴原子， $COOR_1$ 基团， R_1 如权利要求 1 所限定，优选地是氢原子， OR_1 基团， R_1 如权利要求 1 所限定，优选地是甲基， CF_3 基团、 NO_2 基团、 SO_2NH_2 基团或 $COCH_3$ 基团，

所述的组合物含有呈 E 或 Z 形态或含有其 E 形态和其 Z 形态混合物的式 (IV) 化合物。

5、根据权利要求 1-4 中任一权利要求所述的药物组合物，其特征在于 Y 代表硫原子。

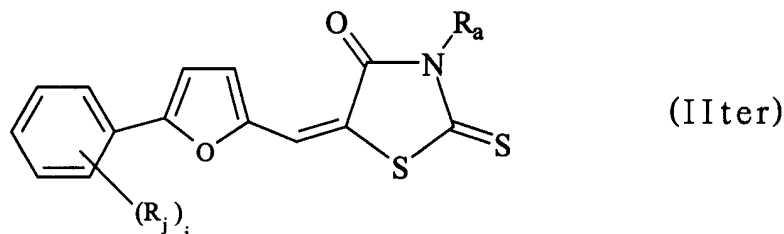
6、根据权利要求 1-5 中任一权利要求所述的药物组合物，其特征在于 X 代表氧原子。

7、根据权利要求 1-6 中任一权利要求所述的药物组合物，它含有至少一种满足下式 (IIbis) 的化合物作为活性物质：



式中 R_j 、 i 、 j 和 R_a 如权利要求 2 所限定，所述的组合物含有呈 E 或 Z 形态或含有其 E 形态和其 Z 形态混合物的式 (IIbis) 化合物。

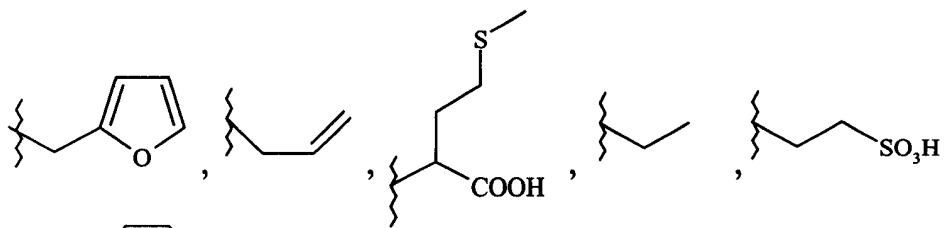
8、根据权利要求 1-6 中任一权利要求所述的药物组合物，它含有至少一种满足下式 (IIter) 的化合物作为活性物质：

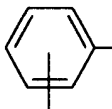


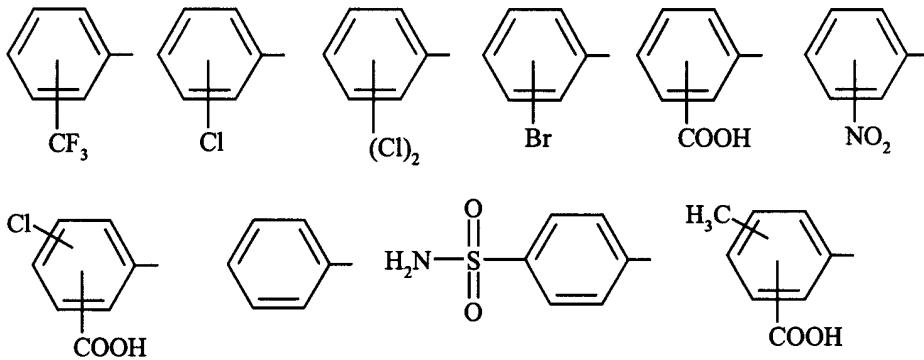
式中 R_j 、 i 、 j 和 R_a 如权利要求 2 所限定，所述的组合物含有呈 E 或 Z 形态或含有其 E 形态和其 Z 形态混合物的式 (IIter) 化合物。

9、根据权利要求 1-8 中任一权利要求所述的药物组合物，它含有至少一种满足其中一个下式 (II)、(IIbis) 或 (IIter) 的化合物作为活性物质，式中：

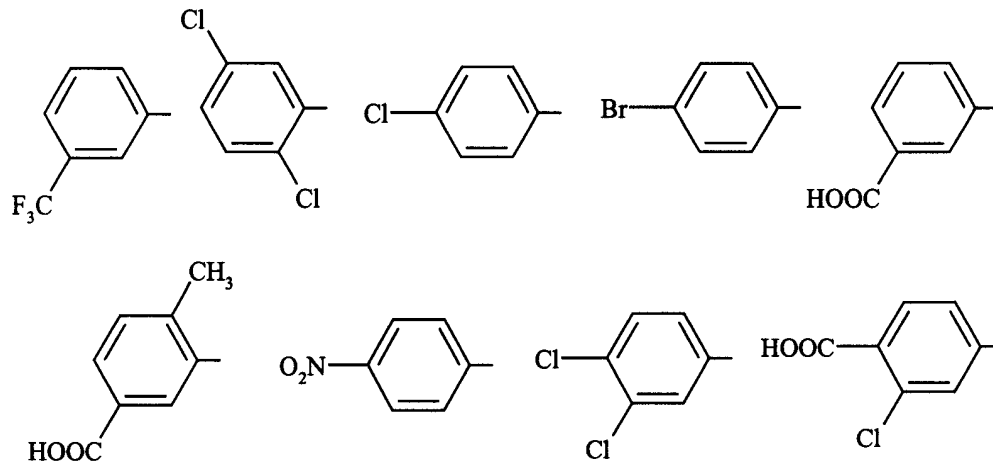
- R_a 代表：H，



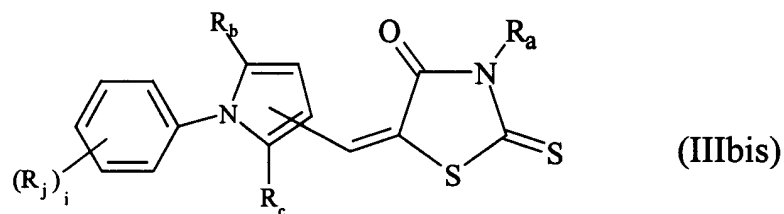
- 和  代表:
(R_j)_i



特别地:



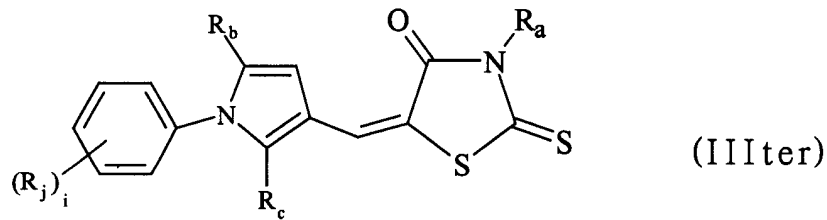
10、根据权利要求 1-6 中任一权利要求所述的药物组合物，它含有至少一种满足下式 (IIIbis) 的化合物作为活性物质：



式中 R_j 、 i 、 j 、 R_a 、 R_b 和 R_c 如权利要求 3 所限定，

所述的组合物含有呈 E 或 Z 形态或含有其 E 形态和其 Z 形态混合物的式 (IIIbis) 化合物。

11、根据权利要求 1-6 中任一权利要求所述的药物组合物，它含有至少一种满足下式 (IIIter) 的化合物作为活性物质：

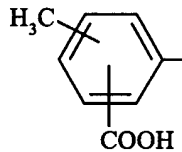
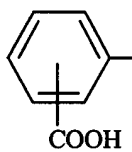
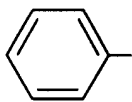
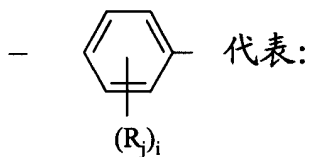
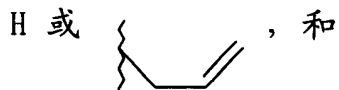


式中 R_j 、 j 、 i 、 R_a 、 R_b 和 R_c 如权利要求 3 所限定，

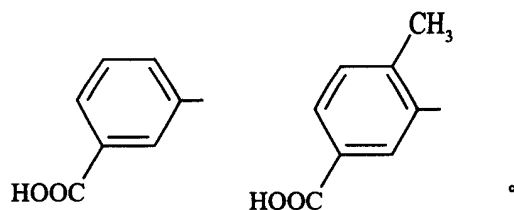
所述的组合物含有呈 E 或 Z 形态或含有其 E 形态和其 Z 形态混合物的式 (IIIter) 化合物。

12、根据权利要求 1-6、10 或 11 中任一权利要求所述的药物组合物，它含有至少一种满足其中一个下式 (III)、(IIIbis) 或 (IIIter) 的化合物作为活性物质，式中：

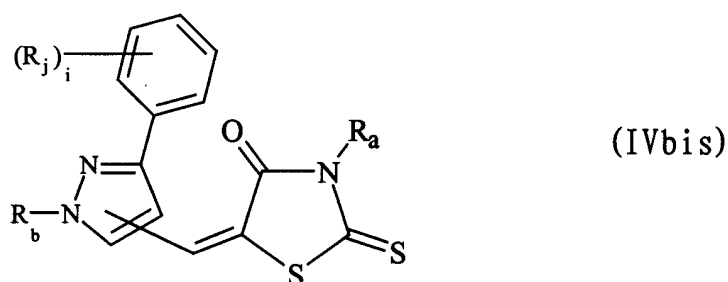
$-R_a$ 代表：



特别地：

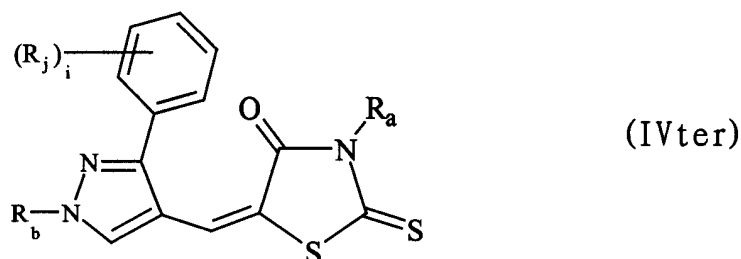


13、根据权利要求 1-6 中任一权利要求所述的药物组合物，它含有至少一种满足下式 (IVbis) 的化合物作为活性物质：



式中 R_j 、 j 、 i 、 R_a 和 R_b 如权利要求 4 所限定，所述的组合物含有呈 E 或 Z 形态或含有其 E 形态和其 Z 形态混合物的式 (IVbis) 化合物。

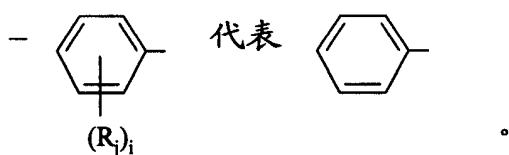
14、根据权利要求 1-6 中任一权利要求所述的药物组合物，它含有至少一种满足下式 (IVter) 的化合物作为活性物质：



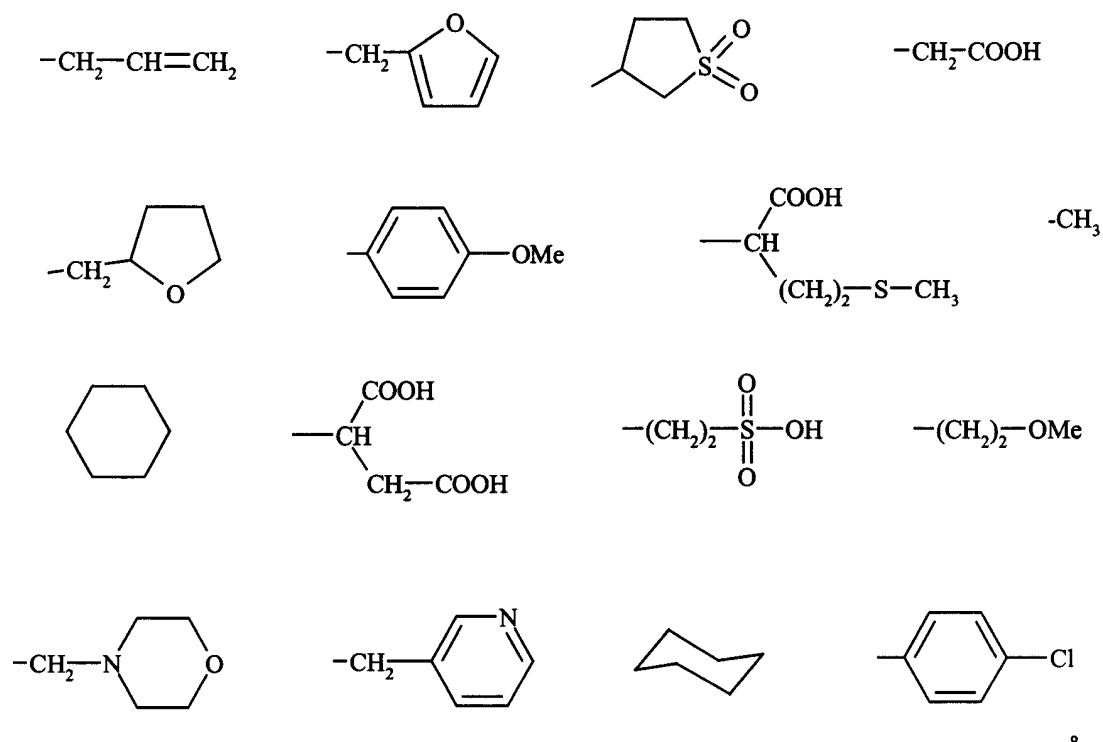
式中 R_j 、 j 、 i 、 R_a 和 R_b 如权利要求 4 所限定，所述的组合物含有呈 E 或 Z 形态或含有其 E 形态和其 Z 形态混合物的式 (IVter) 化合物。

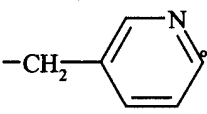
15、根据权利要求 1-6、13 或 14 中任一权利要求所述的药物组合物，它含有至少一种满足其中一个下式 (IV)、(IVbis) 或 (IVter) 的化合物作为活性物质，式中：

$-R_a$ 代表 H, 和

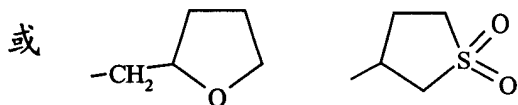


16、根据权利要求 2、5-9 中任一权利要求所述的药物组合物，其特征在于 R_a 代表特别地下述的其中一个基团：

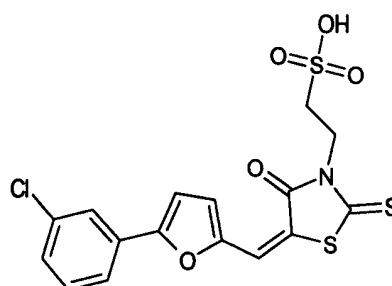
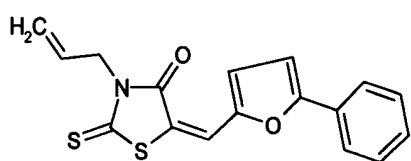
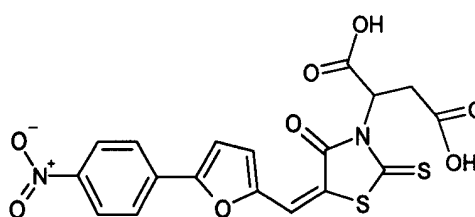
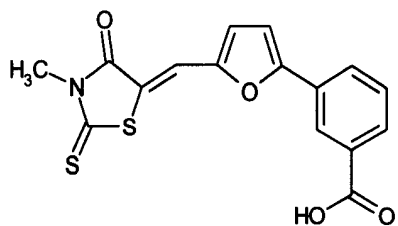
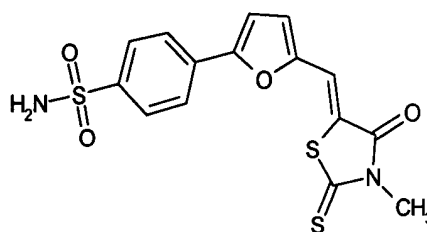
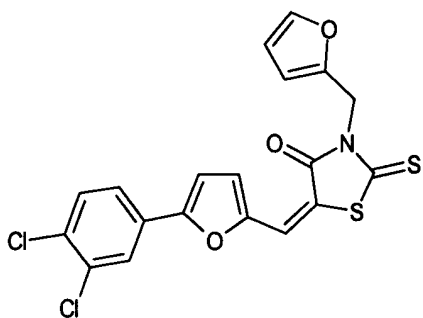
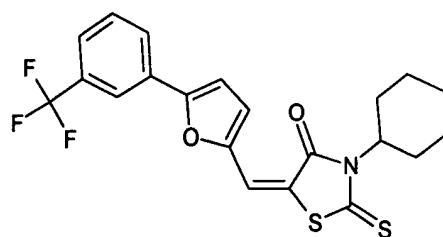
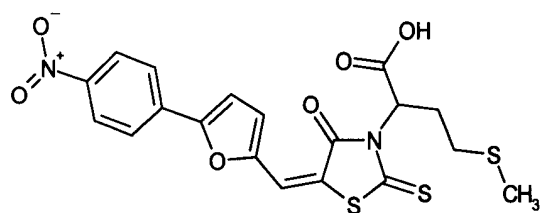
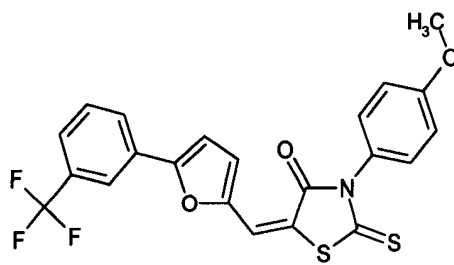
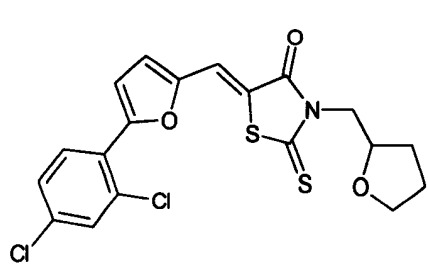


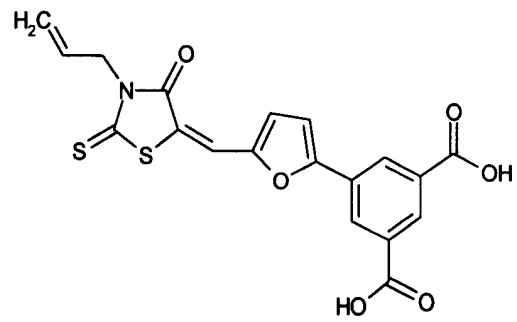
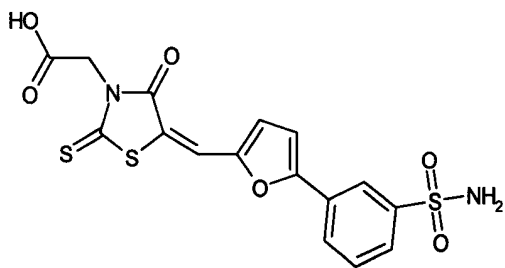
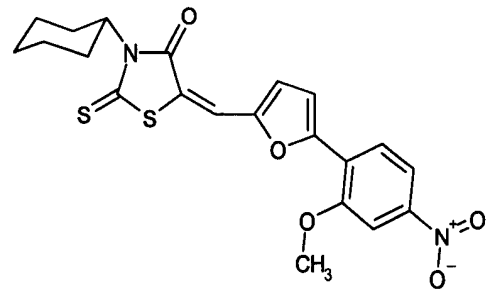
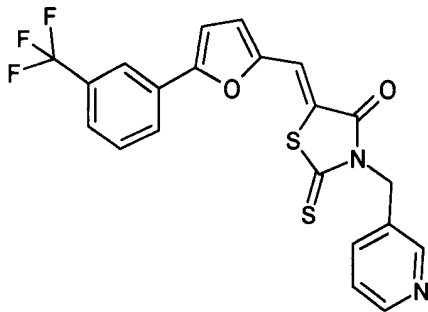
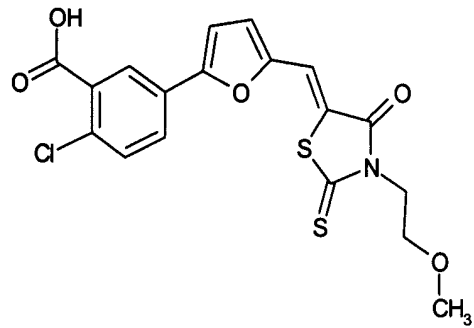
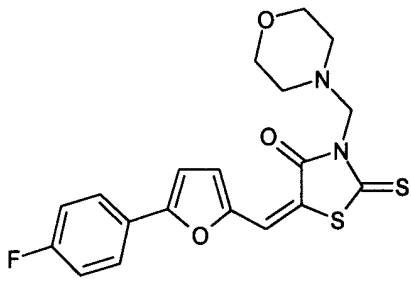
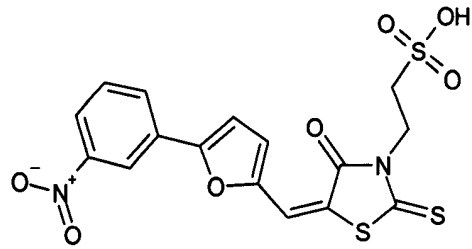
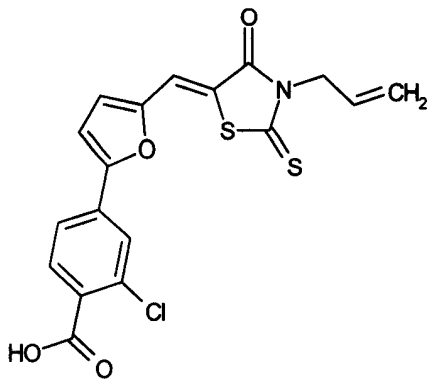
17、根据权利要求 3、5、6 或 10 à 12 中任一权利要求所述的药物组合物，其特征在于 R_a 代表下述的其中一个基团：氢原子， $-CH_2-CH=CH_2$ 基团或基团 

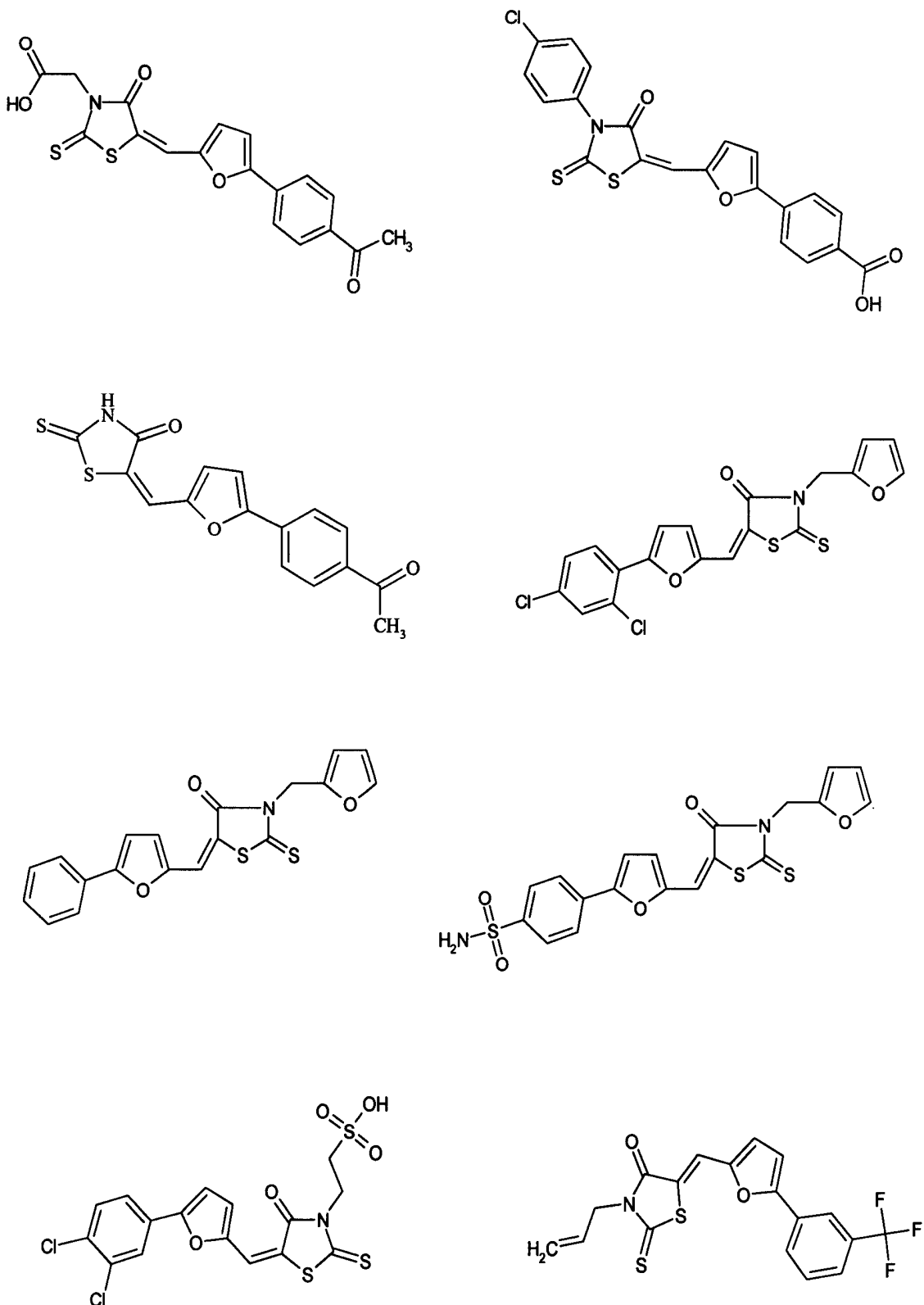
18、根据权利要求 4-6 或 13-15 中任一权利要求所述的药物组合物，其特征在于 R_a 代表下述的其中一个基团：氢原子、 $-CH_2-CH_3$ 、 $-(CH_2)_2-CH_3$ 、 $-CH_2-COOH$ 、 $-(CH_2)_2-OMe$ 、



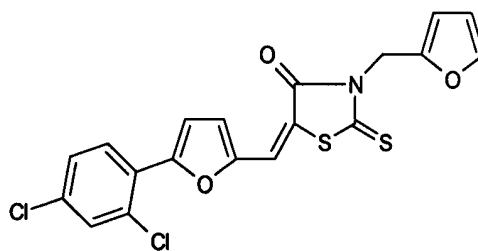
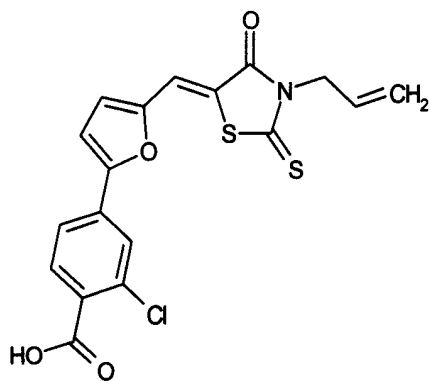
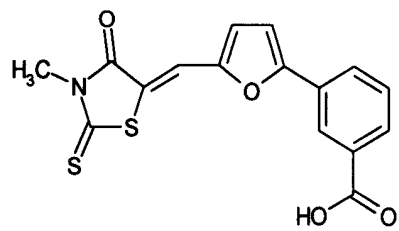
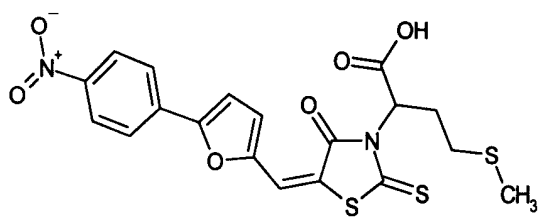
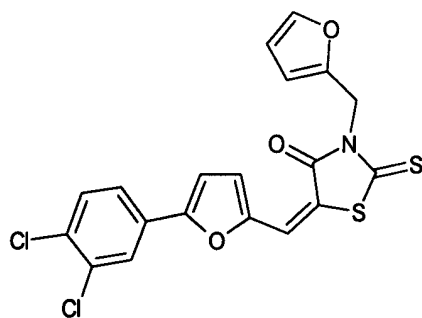
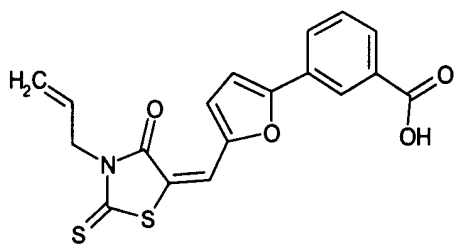
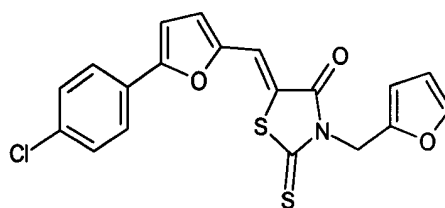
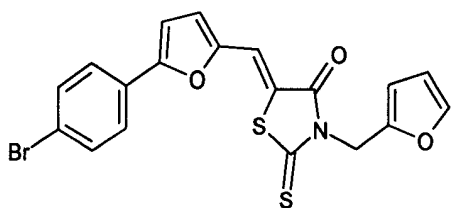
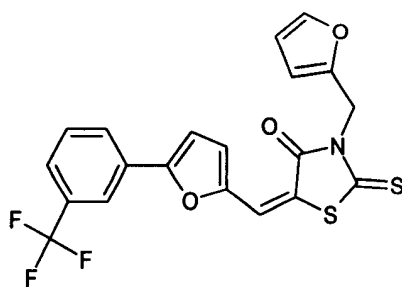
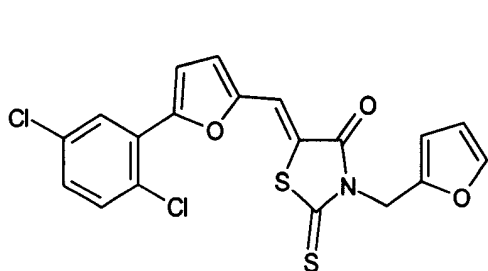
其特征还在于 R_b 代表氟原子或氯原子。

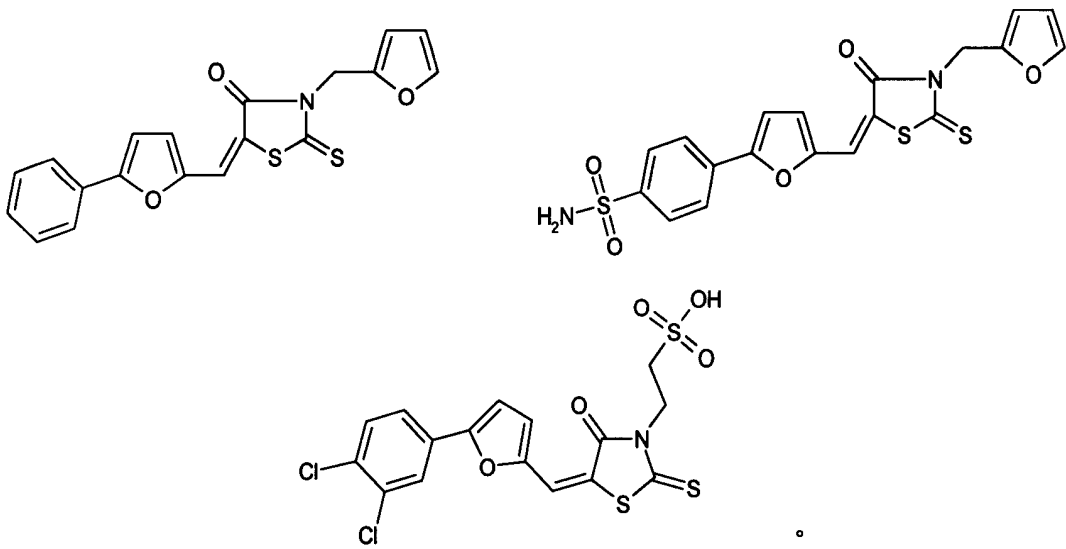




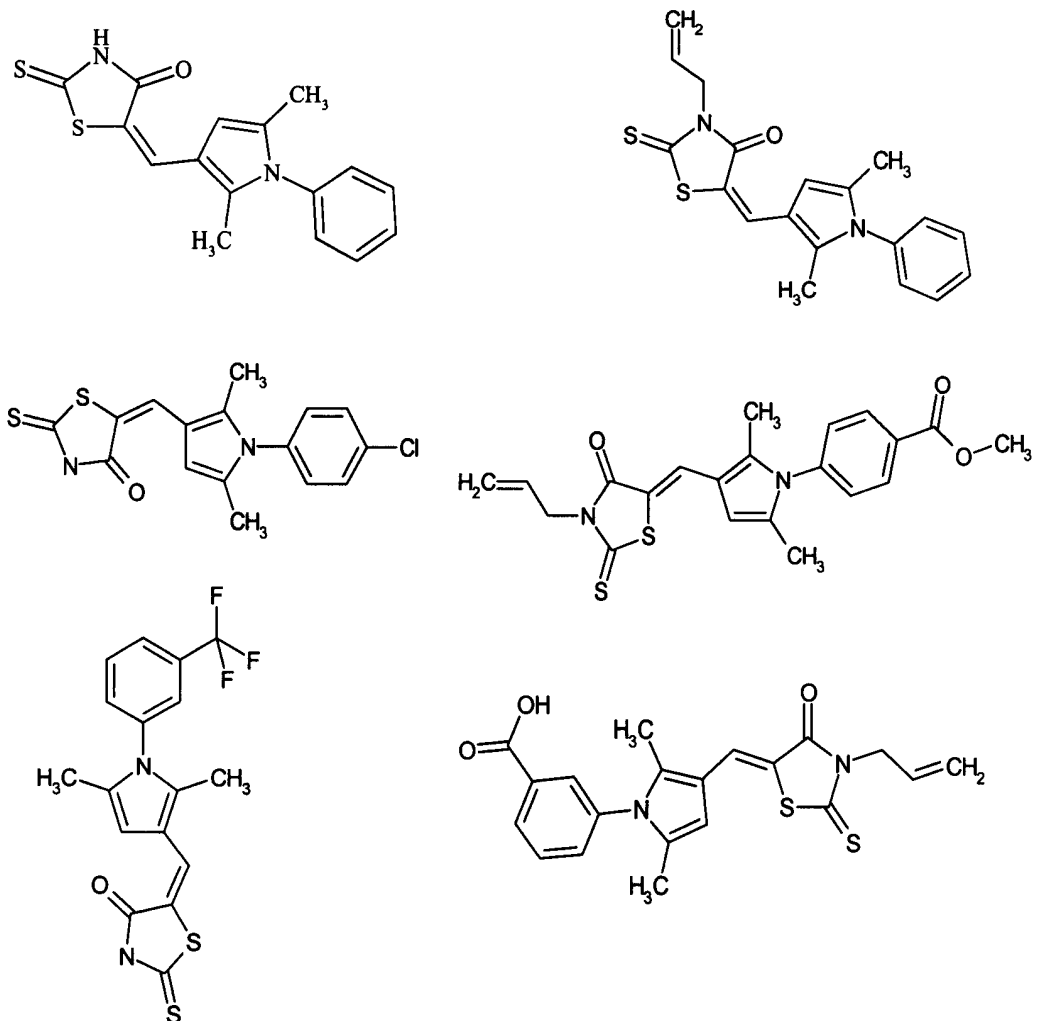


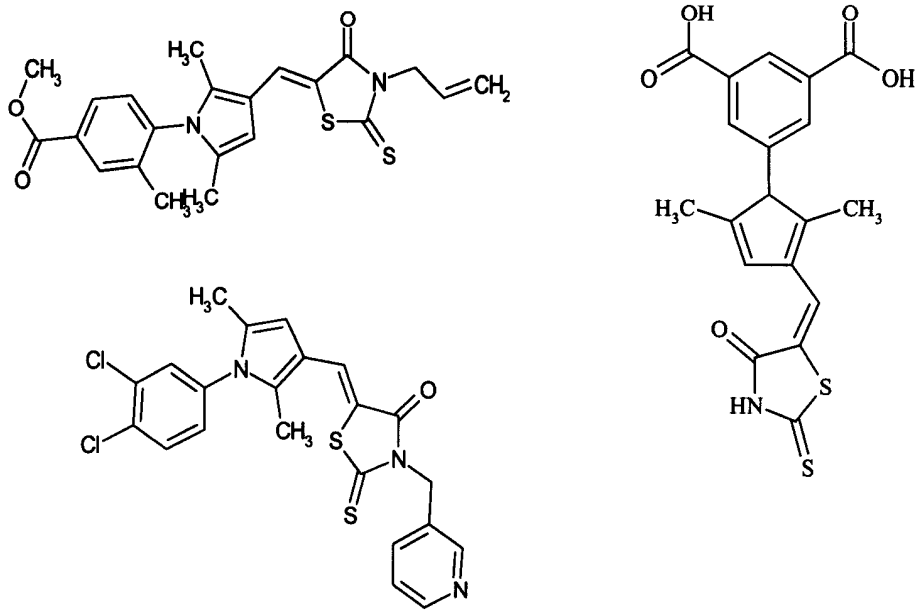
20、根据权利要求19所述的药物组合物，其特征在于它含有下式化合物作为活性物质：



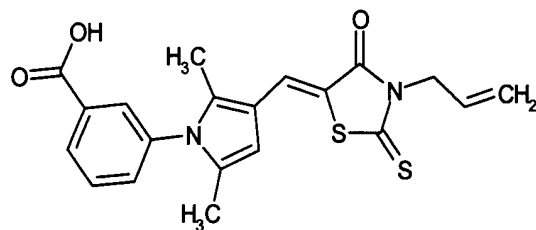


21、根据权利要求 1、3、5、6、10-12 或 17 中任一权利要求所述的药物组合物，其特征在于它含有满足其中一个下式的化合物作为活性物质：

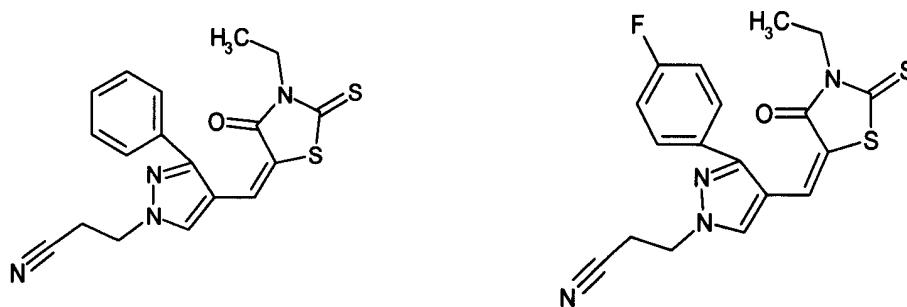


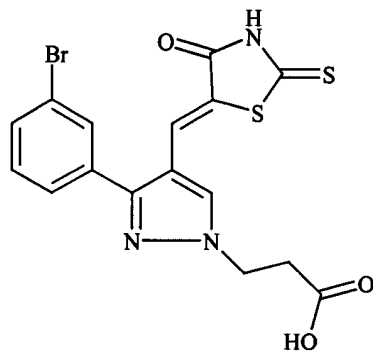
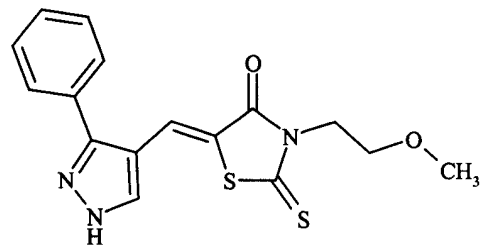
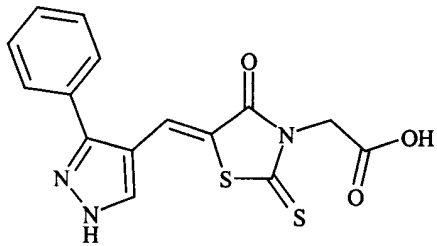
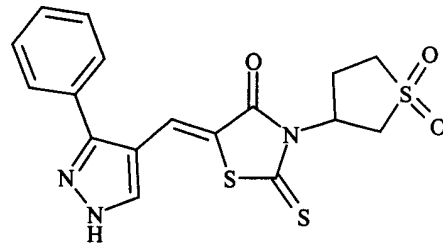
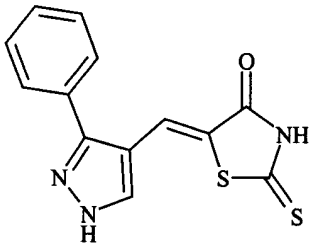
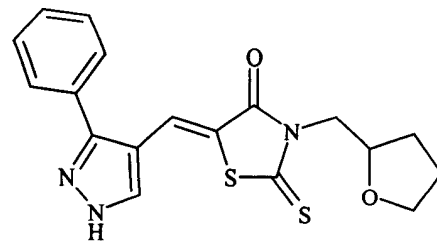
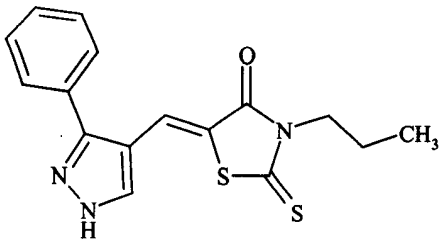


22、根据权利要求 21 所述的药物组合物，其特征在于它含有下式化合物作为活性物质：

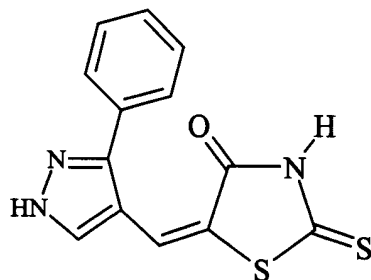


23、根据权利要求中 1、4-6、13-15 或 18 任一权利要求所述的药物组合物，其特征在于它含有下式化合物作为活性物质：





24、根据权利要求 23 所述的药物组合物，其特征在于它含有下式化合物作为活性物质：



25、根据权利要求 1-24 中任一权利要求所述的药物组合物，其特征在于它含有如权利要求 1-24 中任一权利要求所限定的至少一种化合物，其量是约 0, 1-200 mg/kg/单位计量。

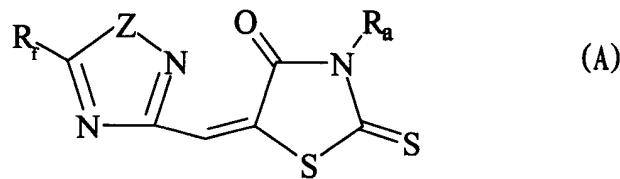
26、如权利要求 1-24 中任一权利要求所限定的化合物在制备用于治疗微生物感染的药物中的应用。

27、满足如权利要求 1 所限定式 (I) 的化合物，式中：

- X、Y 和 R_a 如权利要求 1 所限定，和

- A 代表选自如下的具有 5 个链节的杂环：1, 2, 4-恶二唑、1, 2, 4-噻二唑、1, 2, 4-三唑、1, 3, 4-恶二唑、1, 3, 4-噻二唑、1, 3, 4-三唑、咪唑、恶唑和噻唑。

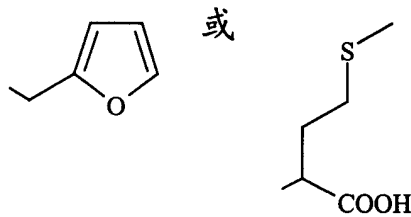
28、根据权利要求 27 所述的满足下式 (A) 的化合物：



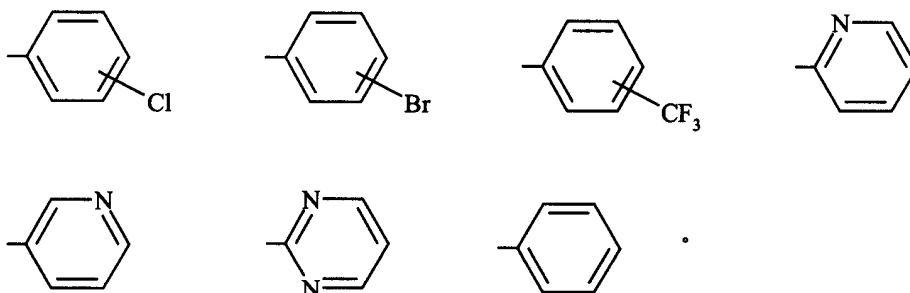
式中：

- Z 代表氧原子，硫原子或 NH 基团；

- R_a 代表



- R_f 代表下述的其中一个基团：



新的抗生素化合物，含有它们的药物组合物及其应用

技术领域

本发明的目的是新的抗生素化合物以及含有它们的药物组合物。
本发明另一个目的是这些药物组合物的应用，特别是这些药物组合物
5 在治疗微生物感染方面的应用。

背景技术

几十年来，由于在细菌性疾病中存在着严重的抗生素抗性危险性，
所以研究针对新靶的新抗菌剂变得越来越紧迫。获得的细菌染色体组
为有可能合理鉴定新的可能抗菌靶提供了生物信息数据与工具。但是，
10 靶的有效性依然是发现抗菌剂方法中的一个制约性步骤。

RNA 聚合酶是一种对细菌生长非常重要的关键性酶，并且它已经用
作利福平（一种市售的抗生素）的靶。利福平处在 RNA 聚合酶 β 亚单位包
中，但距活性位点 12 Å 以上 (Campbell 等人 (2001) 《细胞 (*Cell*)》，
104(6): 901-12)，并且或许受到 RNA 挤压干扰。没有治疗应用的其它
15 抗生素，因为它们太疏水或不能绕过利福平抗性还用作 RNA 聚合酶的
靶 (O'Neill 等人 (2000) 《抗菌剂与化疗 (*Antimicrobial agents and
Chemotherapy*)》，44(11): 3163-3166)。它们具有相同的或非常接近
的连接位点 (Severinov (1993) 《*J. Biol. Chem.*》，268(20):
14820-14825)，有时还具有抗性突变体 (O'Neill 等人 (2000) 《抗菌剂
20 与化疗 (*Antimicrobial agents and Chemotherapy*)》，44(11):
3163-3166)。

近来，曾为鉴定能抑制蛋白质-蛋白质相互作用的小分子而作出了
许多努力 (Oneyama 等人 (2002) 《*Oncogene*》，21(13): 2037-2050；
Dragic 等人 (2000) *PNAS*, 97(10): 5639-5644；Welzenbach 等人 (2002)
25 《*J. Biol. Chem.*》，277(12): 10590-10598)。但是，RNA 聚合酶是
一种可与许多蛋白质相互作用的靶，其中包括转录开始时涉及蛋白质

的因子 σ 。在这些因子 σ 中，尤其可发现大肠杆菌的蛋白质 σ^{70} ，使用在指数生长细胞中表达基因，该蛋白质 σ^{70} 可启动该转录。

5 病原体，例如大肠杆菌、流行性感嗜血杆菌、金黄色葡萄球菌和粪链球菌的完全序列现在是已知的。 σ 与RNA聚合酶的序列定向表明在这些细菌中还充分保持着 σ^{70} 族的因子 σ 之间和RNA聚合酶之间的界面。于是，这种特性表明鉴定RNA聚合酶与 σ^{70} 之间相互作用特效性抑制剂的意义。

10 利福平对生长的革兰氏阳性细菌，对不增殖细菌以及对生物膜是其中一种稀少的杀菌剂抗生素分子。但是，利福平会导致出现许多抗性，这样制约了它的应用。

发明内容

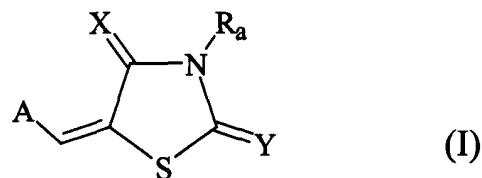
本发明的目的是提供新的抗生素化合物，它们能通过抑制RNA聚合酶与 σ^{70} 键合而抑制转录。

15 本发明的目的是提供是提供对RNA聚合酶起作用的分子，这种分子还能阻止因子 σ 键合，这样构成了新的转录抑制机制。

本发明的目的是提供对RNA聚合酶起作用的分子，并且该分子妨碍因子 σ 键合，这样构成一种新的转录抑制机制。

20 本发明的目的是提供新的化合物，目标对准除利福平外的RNA聚合酶的其他位点，这些化合物具有与利福平同样杀菌性质，还能克服发育突变体尤其对利福平的抗性。

本发明涉及含有至少一种满足下式(I)的化合物作为活性物质的药物组合物：



25 式中：

-X 代表氧原子、硫原子、NH 基团或 NR 基团，R 代表任选地被氮或氧原子取代的含有 1-5 个碳原子的烷基，

-Y 代表氧原子、硫原子、NH 基团或 NR 基团，R 代表任选地被氮或氧原子取代的含有 1-5 个碳原子的烷基，

5 -R_a 代表含有 1-16 个碳原子的烷基、含有 2-16 个碳原子的烯基、含有 2-16 个碳原子的炔基、含有 5、6、9、10 或 12 个碳原子的芳基、含有 5、6、9、10 或 12 个碳原子的杂芳基、含有 4-8 个碳原子的环烷基或含有 4-8 个碳原子的环烯基，

所述的烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、环烷基或环烯基可以任选地特别被下述其中一个基团取代：

* 卤素原子，例如氟、氯、溴或碘，

10 * OR₁ 基团，R₁ 代表氢原子或含有 1-16 个碳原子的烷基、优选地甲基、乙基或叔丁基，或含有 2-16 个碳原子的烯基、含有 2-16 个碳原子的炔基、含有 5、6、9、10 或 12 个碳原子的芳基、含有 5、6、9、10 或 12 个碳原子和其中至少一个选自 N、O、S 的原子的杂芳基，含有 4-8 个碳原子的环烷基、含有 4-8 个碳原子的环烯基，

15 * COR₂ 基团或 COOR₂ 基团，R₂ 代表氢原子或含有 1-16 个碳原子的烷基，优选地，甲基、乙基或叔丁基、含有 2-16 个碳原子的烯基、含有 2-16 个碳原子的炔基、含有 5、6、9、10 或 12 个碳原子的芳基、含有 5、6、9、10 或 12 个碳原子和其中至少一个选自 N、O、S 的原子的杂芳基，含有 4-8 个碳原子的环烷基、含有 4-8 个碳原子的环烯基，

20 * CONR₃R₄ 或 CSNR₃R₄ 基团，R₃ 和 R₄，相同或不同，或彼此连接形成具有 4、5 或 6 个链节的环，和彼此独自代表氢原子或含有 1-16 个碳原子的烷基、含有 2-16 个碳原子的烯基、含有 2-16 个碳原子的炔基、含有 5、6、9、10 或 12 个碳原子的芳基、含有 5、6、9、10 或 12 个碳原子和其中至少一个选自 N、O、S 的原子的杂芳基，含有 4-8 个碳原子的环烷基、含有 4-8 个碳原子的环烯基，

25 * CN 基团，

* COOM 基团，M 代表碱金属或碱土金属，特别地选自 Na、Ca、Mg、Al、Zn、Li，

* SR₁ 基团，R₁ 如前面所定义，

30 * SOR₁ 基团，R₁ 如前面所定义，

* SO_2R_1 基团, R_1 如前面所定义,

* $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2-\text{OH}$ 、 SO_3M 基团, M 如前面所定义,

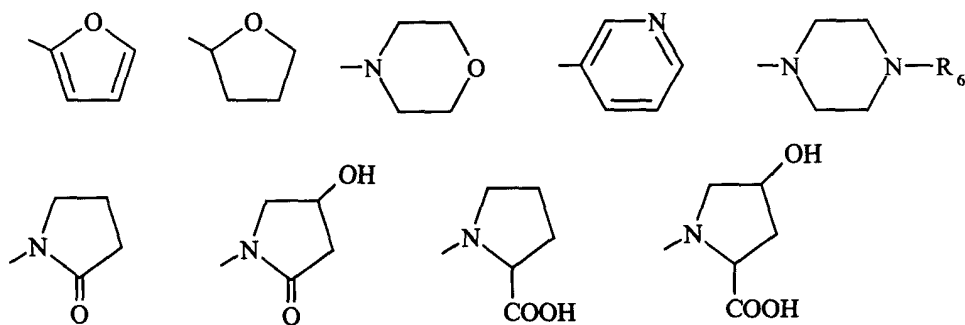
5 * NR_3R_4 基团, R_3 和 R_4 , 相同或不同, 或彼此连接形成 4、5 或 6 链节环, 彼此独自代表氢原子或含有 1-16 个碳原子的烷基、含有 2-16 个碳原子的烯基、含有 2-16 个碳原子的炔基、含有 5、6、9、10 或 12 个碳原子的芳基、含有 5、6、9、10 或 12 个碳原子和其中至少一个选自 N、O、S 的原子的杂芳基, 含有 4-8 个碳原子的环烷基、含有 4-8 个碳原子的环烯基,

* NO_2 基团,

10 * NHOR_5 基团, R_5 代表氢原子或含有 1-16 个碳原子的烷基或含有 2-16 个碳原子的烯基、含有 2-16 个碳原子的炔基、含有 5、6、9、10 或 12 个碳原子的芳基、含有 5、6、9、10 或 12 个碳原子和其中至少一个选自 N、O、S 的原子的杂芳基、含有 4-8 个碳原子的环烷基、含有 4-8 个碳原子的环烯基,

15 * CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 $-\text{[CF}_2\text{]}_m-\text{CF}_3$ 基团, m 是 1-3, 或 $-\text{[CF}_2\text{]}_n-\text{CH}_3$ 基团, n 是 1-3,

具有 4、5 或 6 个链节的杂环, 该环特别地选自:



R_6 代表含有 1-30, 特别地 1-16 个碳原子的烷基,

25 - A 代表具有 4、5 或 6 个链节的杂环, 其中含有至少一个选自 N、O、S、P、Si、Se 的杂原子, 它任选地与其它具有 4、5、6 或 7 个链节的环基连接, 其中含有或不含有如前面定义的杂原子, 特别如下的杂环:

丙撑氧、丙撑氧-2-酮、氮杂环丁烷、氮杂环丁烷-2-酮、呋喃、噻吩、吡咯、2H-吡咯、2H-吡咯啉、3H-吡咯啉、吡咯烷、1, 3-二氧戊环、恶唑、噻唑、咪唑、2-咪唑啉、咪唑烷、吡唑、2-吡唑啉、吡唑烷、异恶唑、异噻唑、1, 2, 3-恶二唑、1, 2, 3-三唑、1, 2, 4-恶二唑、1, 2, 4-噻二唑、1, 2, 4-三唑、1, 3, 4-恶二唑、1, 3, 4-噻二唑、1, 3, 4-三唑、2H-吡喃、4H-吡喃、3, 6-二氢-2H-吡喃、3, 4-二氢-2H-吡喃、四氢吡喃、吡啶、2, 3-二氢-吡啶、1, 2-二氢-吡啶、1, 4-二氢吡啶、1, 2, 3, 4-四氢-吡啶、1, 2, 3, 6-四氢-吡啶、2, 3, 4, 5-四氢-吡啶、哌啶、1, 4-二氧杂环己烷、1, 4-二噻烷、吗啉、硫代吗啉、哒嗪、嘧啶、吡嗪、哌嗪、1, 3, 5-三嗪、1, 2, 3-三嗪、1, 2, 4-三嗪、中氮茛、吡啶、异吡啶、3H-吡啶、二氢吡啶、苯并[b]呋喃、苯并[b]噻吩、2, 3-二氢-苯并呋喃、2, 3-二氢苯并-噻吩、异苯并呋喃、异苯并噻吩、吡唑并[1, 5-a]吡啶、咪唑并[1, 5-a]吡啶、咪唑并[1, 2-a]吡啶、1H-吡啶、苯并咪唑、苯并恶唑、苯并噻唑、苯并[d]异恶唑、苯并[d]异噻唑、嘌呤、4H-喹啉(quinilizine)、喹啉、异喹啉、噌啉、酞嗪、喹唑啉、喹喔啉、1, 8-二氮杂萘、蝶啶、奎宁环、咔唑、二苯并呋喃、吡啶、吩嗪、吩噻嗪、吩恶嗪；

所述杂环任选地被一个或多个具体选自如下的取代基取代：

20

•0,

•含有 1-16 个碳原子的烷基、含有 6-30 个碳原子的芳基、特别地苯基，选自前面提到 A 的杂环的杂环基团，

所述的烷基或芳基，特别地苯基，它们本身任选地被一个或多个取代基取代，这些取代基特别地选自下述基团：卤素原子，特别地氯、溴或氟原子、COOR₁基团、OR₁基团、CF₃基团、NO₂基团、SO₂NH₂基团、COCH₃基团或 CN 基团，R₁如前面所定义，

25

•卤素原子，例如氟、氯、溴或碘，

•OR₁基团，R₁代表氢原子或含有 1-16 个碳原子的烷基、优选地甲基、乙基或叔丁基，或含有 2-16 个碳原子的烯基、含有 2-16 个碳原子的炔基、含有 5、6、9、10 或 12 个碳原子的芳基、含有 5、6、9、

30

10 或 12 个碳原子和其中至少一个选自 N、O、S 的原子的杂芳基, 含有 4-8 个碳原子的环烷基、含有 4-8 个碳原子的环烯基,

5 ●COR₂ 基团或 COOR₂ 基团, R₂ 代表氢原子或含有 1-16 个碳原子的烷基, 优选地甲基、乙基或叔丁基, 含有 2-16 个碳原子的烯基、含有 2-16 个碳原子的炔基、含有 5、6、9、10 或 12 个碳原子的芳基、含有 5、6、9、10 或 12 个碳原子和其中至少一个选自 N、O、S 的原子的杂芳基, 含有 4-8 个碳原子的环烷基、含有 4-8 个碳原子的环烯基,

10 ●CONR₃R₄ 或 CSNR₃R₄ 基团, R₃ 和 R₄, 相同或不同, 或彼此连接形成具有 4、5 或 6 个链节的环、并且彼此独自代表氢原子或含有 1-16 个碳原子的烷基、含有 2-16 个碳原子的烯基、含有 2-16 个碳原子的炔基、含有 5、6、9、10 或 12 个碳原子的芳基、含有 5、6、9、10 或 12 个碳原子和其中至少一个选自 N、O、S 的原子的杂芳基, 含有 4-8 个碳原子的环烷基、含有 4-8 个碳原子的环烯基,

●CN 基团,

15 ●COOM 基团, M 代表碱金属或碱土金属, 特别地选自 Na、Ca、Mg、Al、Zn、Li,

●SR₁ 基团, R₁ 如前面所定义,

●SOR₁ 基团, R₁ 如前面所定义,

●SO₂R₁ 基团, R₁ 如前面所定义,

20 ●-SO₂-、-SO₂-OH、SO₂M 基团, M 如前面所定义,

●NR₃R₄ 基团, R₃ 和 R₄, 相同或不同, 或彼此连接形成具有 4、5 或 6 个链节的环、它们彼此独自代表氢原子或含有 1-16 个碳原子的烷基、含有 2-16 个碳原子的烯基、含有 2-16 个碳原子的炔基、含有 5、6、9、10 或 12 个碳原子的芳基、含有 5、6、9、10 或 12 个碳原子和其中至少一个选自 N、O、S 的原子的杂芳基, 含有 4-8 个碳原子的环烷基、含有 4-8 个碳原子的环烯基,

●NO₂ 基团,

30 ●NHOR₅ 基团, R₅ 代表氢原子或含有 1-16 个碳原子的烷基或含有 2-16 个碳原子的烯基、含有 2-16 个碳原子的炔基、含有 5、6、9、10 或 12 个碳原子的芳基、含有 5、6、9、10 或 12 个碳原子和其中至少

一个选自 N、O、S 的原子的杂芳基、含有 4-8 个碳原子的环烷基、含有 4-8 个碳原子的环烯基，

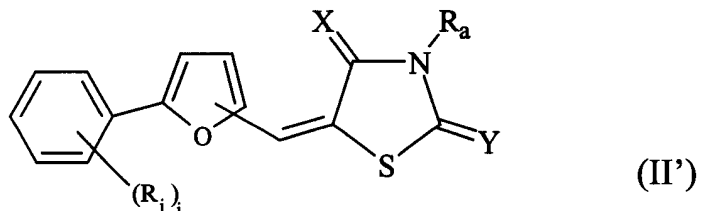
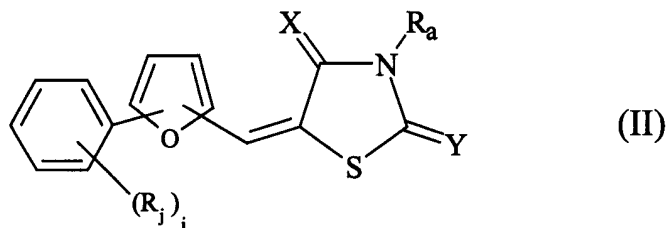
•CF₃、CHF₂、CH₂F、-[CF₂]_m-CF₃ 基团，m 是 1-3，或-[CF₂]_n-CH₃，n 是 1-3，

5 所述的组合物含有与药学上可接受的载体并用的呈 E 或 Z 形态的式(I)化合物或含有其 E 形态与 Z 形态的混合物。

所述的药物组合物具有抗生素的活性，还能抑制 RNA 聚合酶与转录因子 σ 之间的键合。

10 在制备式(I)化合物时，一般得到所述化合物的 E 形态与 Z 形态混合物。为了得到只是 E 形态与 Z 形态，可以采用色谱法进行分离。

本发明的有利药物组合物含有至少一种满足其中一个式(II)或(II')的化合物作为活性物质，其式如下：



式中：

- 20
- X、Y 和 Ra 如前面所定义，
 - i 代表 0-5 中的一个整数，
 - j 代表 1-i 中的一个整数，
 - R_j 基团，相同或不同，特别地代表卤素原子，优选地氯或溴原子，COOR₁基团，R₁如前面所定义，优选地氢原子，OR₁基团，R₁如前面所定义，优选地甲基，CF₃基团、NO₂基团、SO₂NH₂基团或 COCH₃基团，

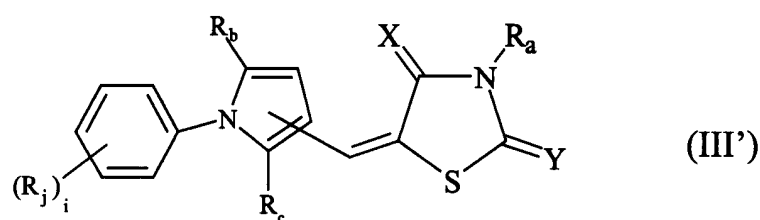
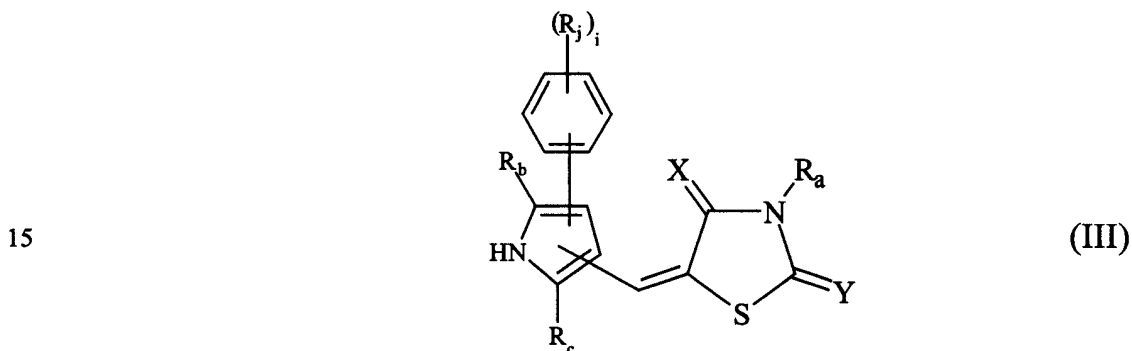
25 所述的组合物含有呈 E 形态与 Z 形态的式(II)化合物，或含有其 E 形态与其 Z 形态的混合物。

式(II)和(II')化合物是式中A代表用苯基取代的咪喃基团的式(I)化合物。

在式(II)化合物中,咪喃基团的四个碳原子可以毫无差别地被取代。关于与所述咪喃基团连接的苯基,它可以被或不被1-5个取代基取代,所述的取代基如前面关于 R_j 定义一样的定义,并且可以相同或不同。

在式(II')化合物中,与苯基连接的咪喃基团的三个游离碳原子可以毫无差别地被取代。关于与咪喃基团连接的苯基,它可以被或不被1-5个取代基取代,所述的取代基如前面关于 R_j 定义一样的定义,并且可以相同或不同。

本发明有利的药物组合物含有至少一种满足其中一个下述式(III)或(III')的化合物作为活性物质:



20 式中:

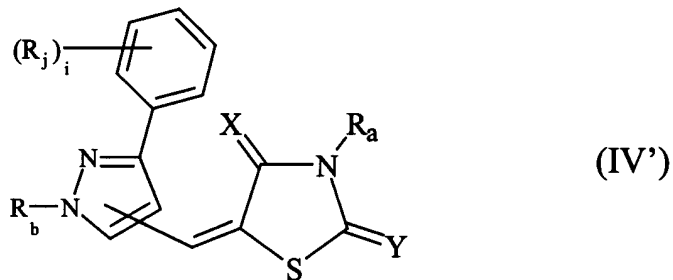
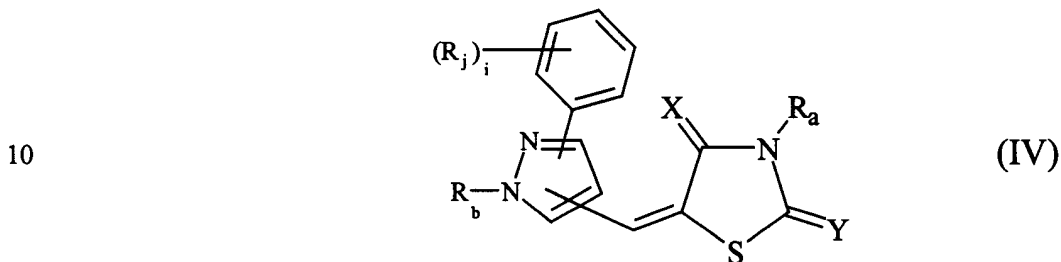
- X、Y 和 R_a 如前面所定义的,
- R_b 和 R_c , 相同或不同, 它们代表含有 1-5 个碳原子的烷基, 特别地甲基, 或含有 6-30 个碳原子的芳基, 特别地苯基,
- i 代表 0-5 中的一个整数,
- j 代表 1- i 中的一个整数,

25

- R_j 基团, 相同或不同, 它特别地代表卤素原子, 优选地氯原子, COOR_1 基团, 其中 R_1 如前面所定义, 优选地氢原子或甲基, 或 CF_3 基团, 所述的组合物含有呈 E 或 Z 形态的式 (III) 化合物, 或含有其 E 形态和其 Z 形态的混合物。

5 式 (III) 和 (III') 化合物是式中 A 代表用苯基取代的吡喃基团的式 (I) 化合物。

本发明有利的药物组合物含有至少一种满足其中一个下式 (IV) 或 (IV') 的化合物作为活性物质:



15 式中:

- X, Y 和 R_a 如前面所定义,

- R_b 代表氢原子或含有 1-5 个碳原子的烷基, 特别地甲基, 所述的烷基任选地被 CN 基团或 COOH 基团取代, 或含有 6-30 个碳原子的芳基, 特别地苯基,

20 - i 代表 0-5 中的一个整数,

- j 代表 1-i 中的一个整数,

- R_j 基团, 相同或不同, 它特别地代表卤素原子, 优选地氟原子或溴原子, COOR_1 基团, R_1 如前面所定义, 优选地氢原子, OR_1 基团, R_1 如前面所定义, 优选地甲基, CF_3 基团、 NO_2 基团、 SO_2NH_2 基团或 COCH_3 基团,

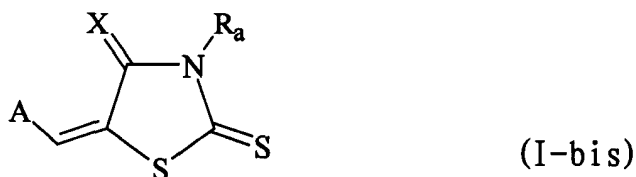
25

所述的组合物含有呈 E 或 Z 形态的式 (IV) 化合物, 或含有其 E 形态和其 Z 形态的混合物。

式 (IV) 和 (IV') 化合物是式中 A 代表用苯基取代的吡唑基团的式 (I) 化合物。

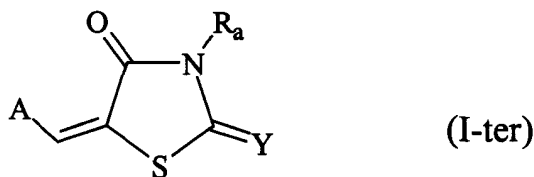
5 本发明还涉及如前面定义的药物组合物, 其特征在于 Y 代表硫原子。

因此, 这样一些化合物满足下式 (I-bis):



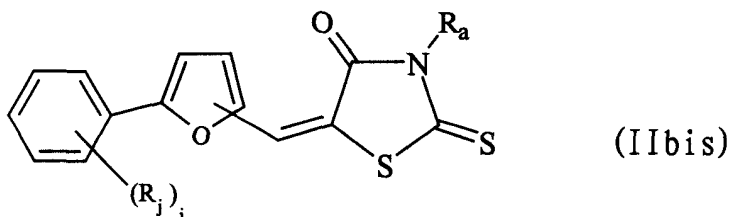
10 本发明还涉及如前面定义的药物组合物, 其特征在于 X 代表氧原子。

因此, 这样一些化合物满足下式 (I-ter):



15

本发明还涉及如前面定义的药物组合物, 它含有至少一种满足下式 (IIbis) 的化合物作为活性物质:



20

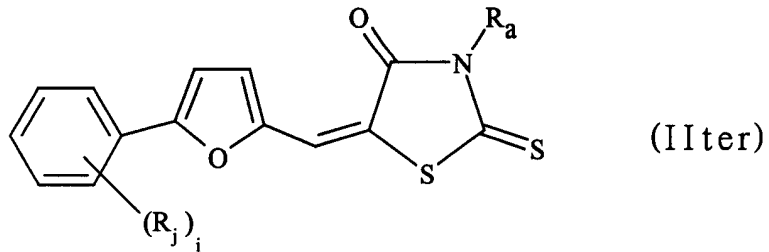
式中 R_j , i , j 和 R_a 如前面所定义,

所述的组合物含有呈 E 或 Z 形态的式 (IIbis) 化合物, 或含有其 E 形态和其 Z 形态的混合物。

式 (IIbis) 化合物是式中 X 代表氧原子和 Y 代表硫原子的式 (II') 化合物。

25

根据一种有利的实施方式，本发明涉及如前面定义的药物组合物，
该组合物含有至少一种满足下式 (IIter) 的化合物作为活性物质：

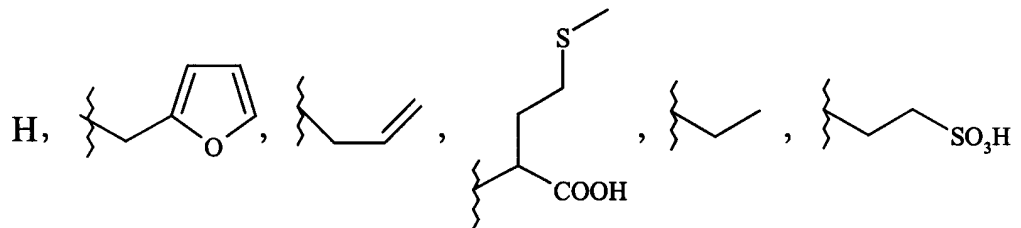


式中 R_j , i , j 和 R_a 如前面所定义，

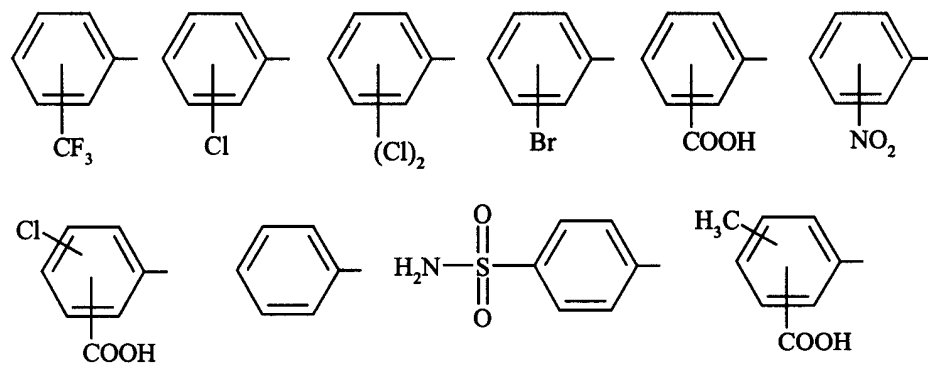
所述的组合物含有呈 E 或 Z 形态的式 (IIter) 化合物或含有其 E 形态和其 Z 形态的混合物。

10 根据一种有利的实施方式，本发明的药物组合物含有至少一种满足式 (II), (II'), (IIbis) 或 (IIter) 的化合物作为活性物质，其中：

- R_a 代表：

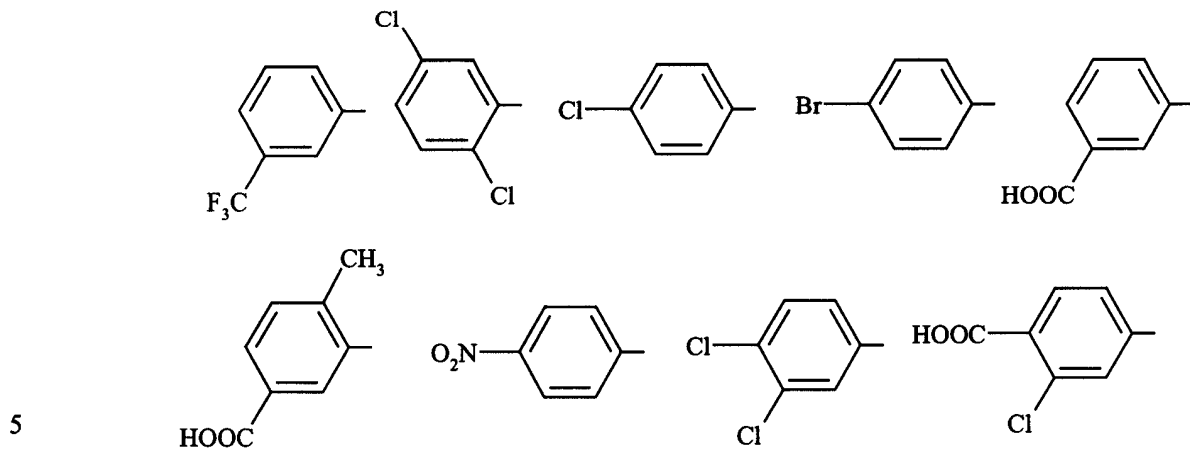


15 -和 代表：

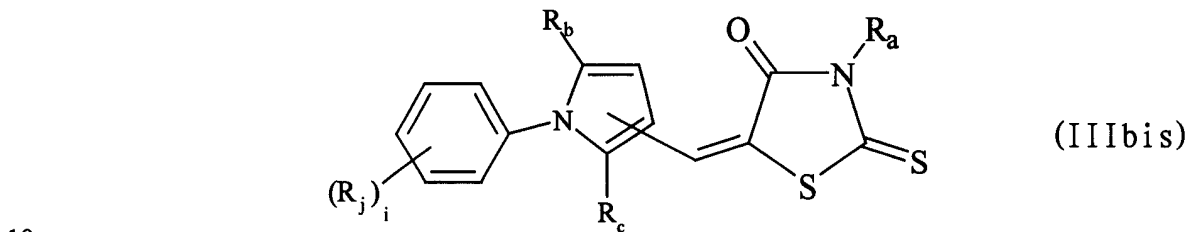


20

特别地：



本发明还涉及如前面定义的药物组合物，该组合物含有至少一种满足下式(IIIbis)的化合物作为活性物质：

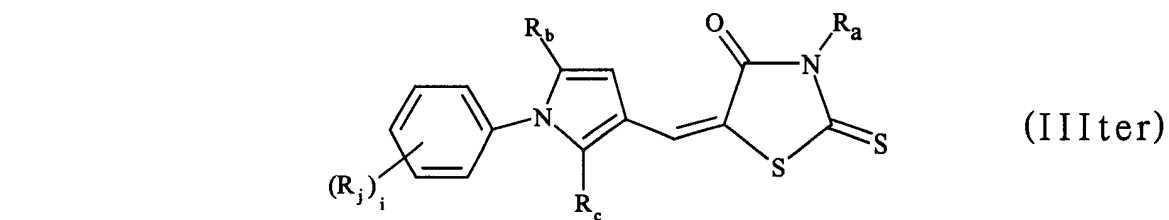


式中 R_j , i , j , R_a , R_b 和 R_c 如前面所定义，

所述的组合物含有呈 E 或 Z 形态的式(IIIbis)化合物或含有其 E 形态和其 Z 形态的混合物。

15 式(IIIbis)化合物是式中 X 代表氧原子和 Y 代表硫原子的式(III')化合物。

本发明还涉及如前面定义的药物组合物，该组合物含有至少一种满足下式(IIIter)的化合物作为活性物质：

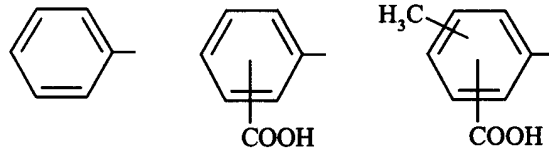
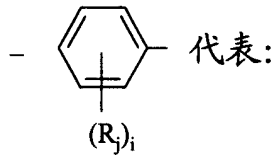
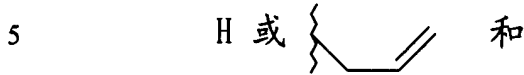


式中 R_j , j , i , R_a , R_b 和 R_c 如前面所定义，

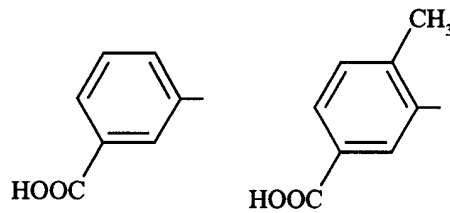
所述的组合物含有呈 E 或 Z 形态的式(IIIter)化合物或含有其 E 形态和其 Z 形态的混合物。

根据一种有利的实施方式 本发明涉及一种药物组合物，它含有至少一种满足下式(III)，(III')，(IIIbis)或(IIIter)的化合物作为活性物质，式中：

- R_a代表：

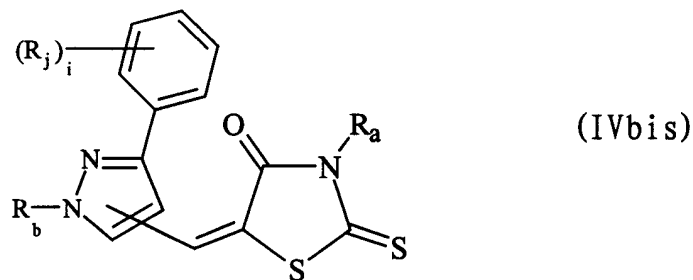


10 特别地：



本发明还涉及如前面定义的药物组合物，它含有至少一种满足下式(IVbis)的化合物作为活性物质：

15



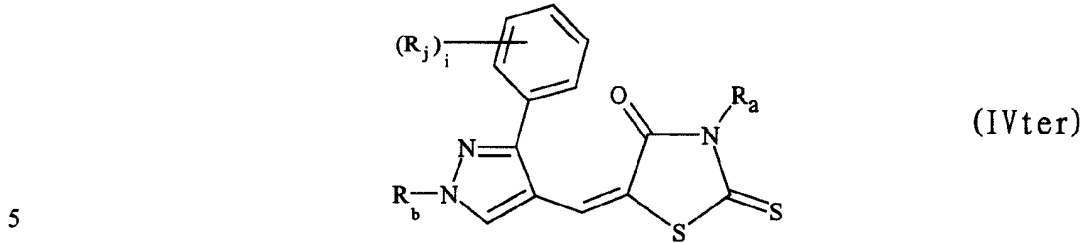
式中 R_j，j，i，R_a和 R_b如前面所定义，

20

所述的组合物含有呈 E 或 Z 形态的式(IVbis)化合物或含有其 E 形态和其 Z 形态的混合物。

式(IVbis)化合物是式中 X 代表氧原子和 Y 代表硫原子的式(IV')化合物。

本发明还涉及如前面定义的药物组合物，它含有至少一种满足下式 (IVter) 的化合物作为活性物质：

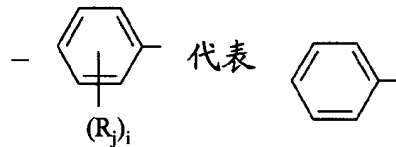


式中 R_j , j , i , R_a 和 R_b 如前面所定义，

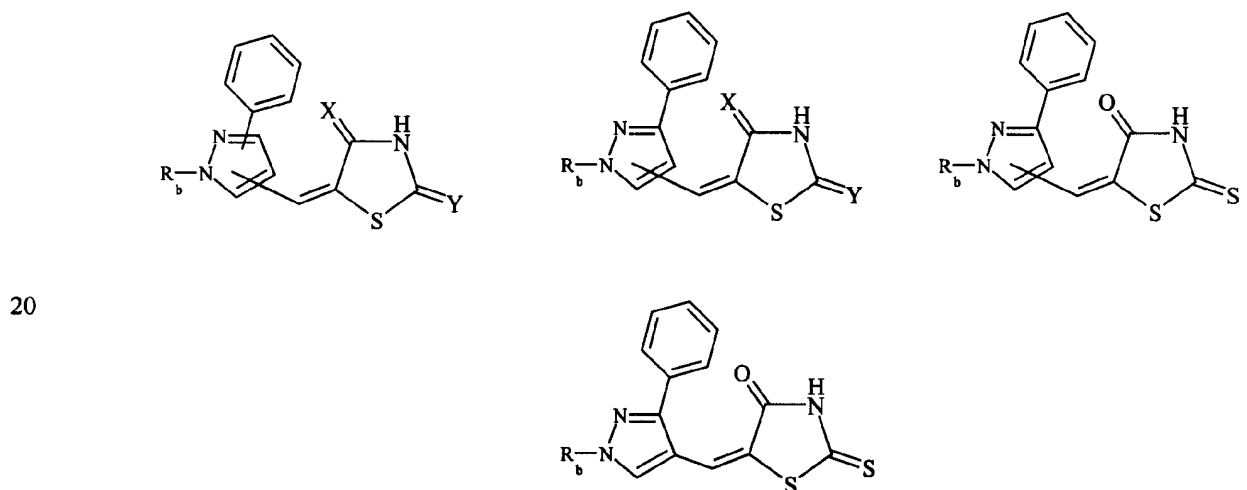
所述的组合物含有呈 E 或 Z 形态的式 (IVter) 化合物或含有其 E 形态和其 Z 形态的混合物。

10 根据一种有利的实施方式 本发明涉及一种药物组合物，它含有至少一种满足下式 (IV), (IV'), (IVbis) 或 (IVter) 的化合物作为活性物质，式中：

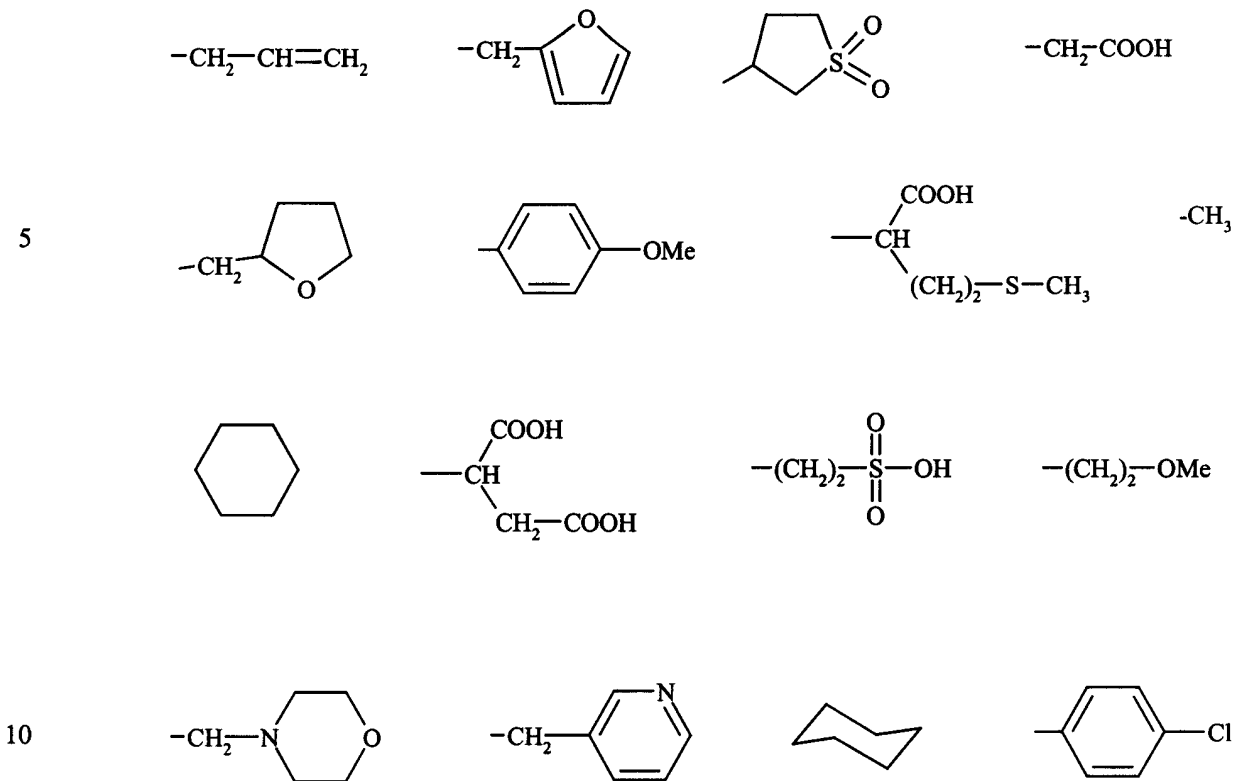
- R_a 代表 H, 和



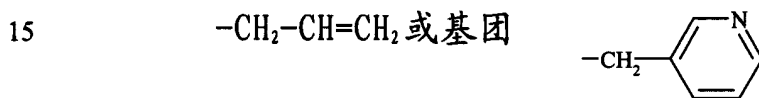
15 因此，分别满足式 (IV), (IV'), (IVbis) 和 (IVter) 的本发明优选化合物是下述化合物：

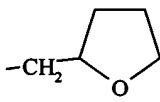
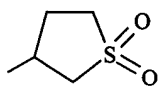


一种本发明的有利药物组合物,其特征在于它含有式(II), (II'), (IIbis)或(IIter)的化合物,式中 R_a 特别地代表下述的其中一个基团:



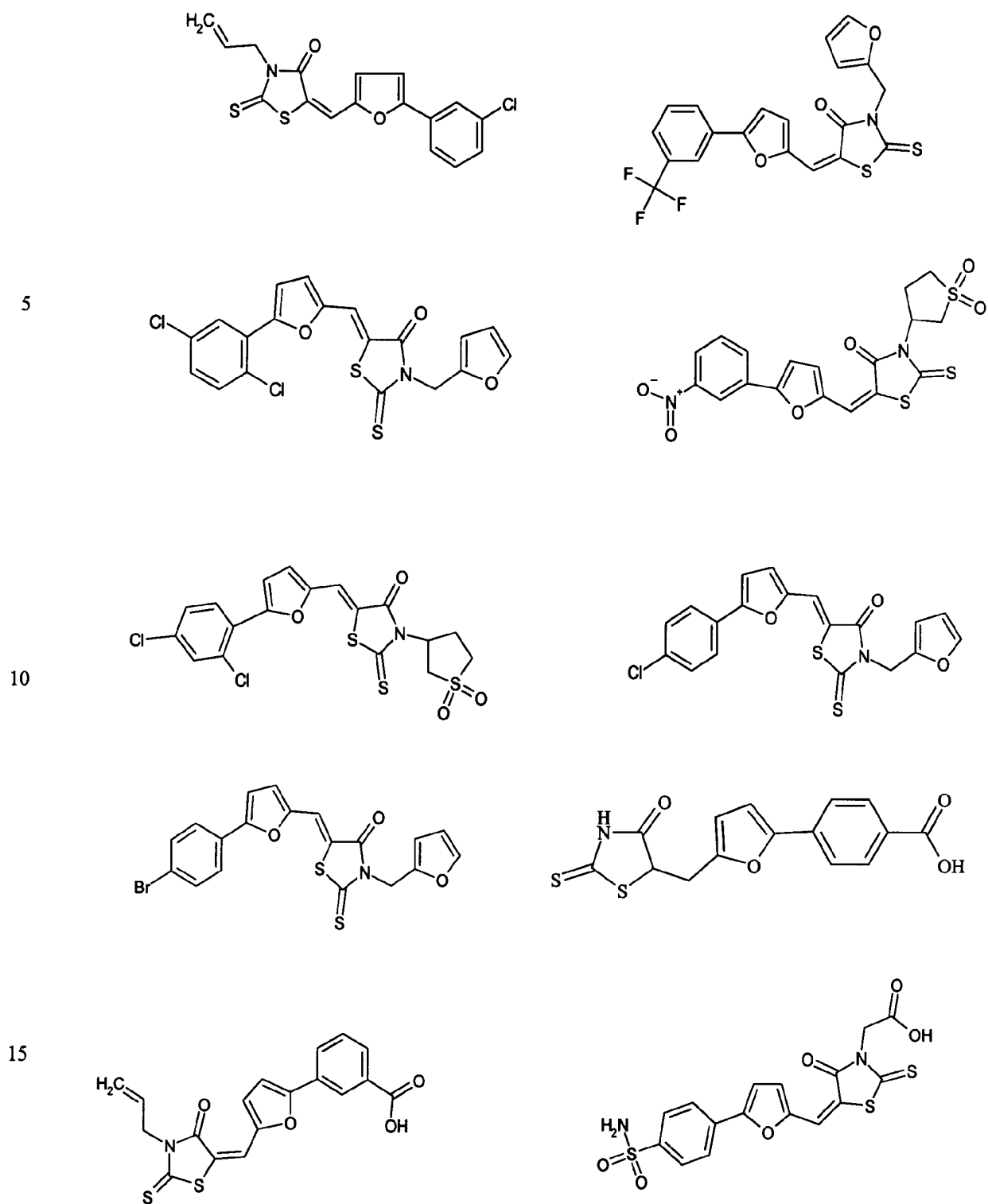
一种本发明的药物组合物,其特征在于它含有式(III), (III'), (IIIbis)或(IIIter)化合物,式中 R_a 代表下述的其中一个基团: 氢原子, 基团

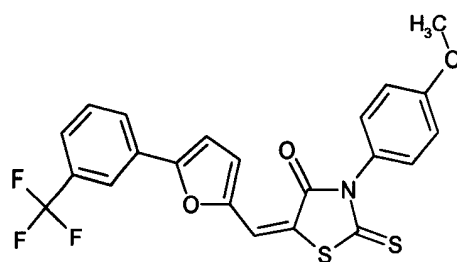
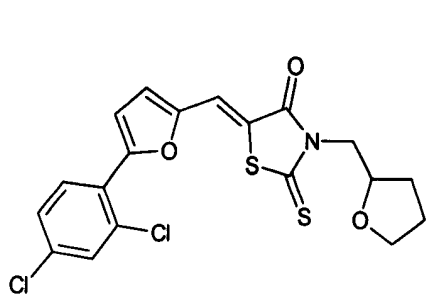


一种本发明的药物组合物,其特征在于它含有式(IV), (IV'), (IVbis)或(IVter)化合物,式中 R_a 代表下述的其中一个基团: 氢原子、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{COOH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{OMe}$ 、 或  和 R_b 代表氟原子或氯原子。

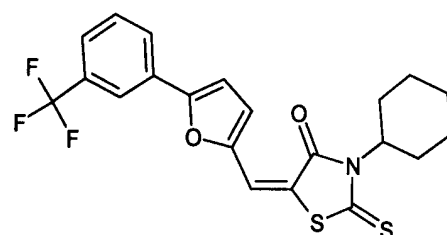
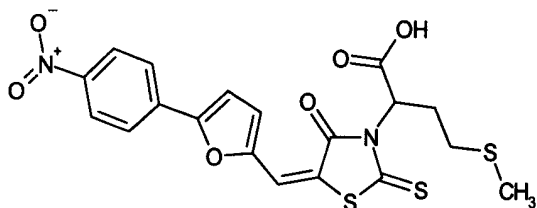
20

本发明还涉及如前面定义的药物组合物,其特征在于它含有满足其中一个下式的化合物作为活性物质:

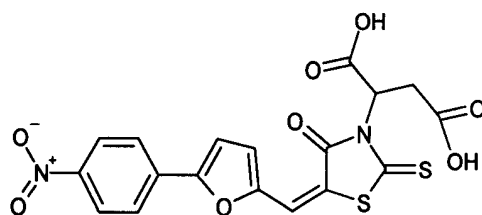
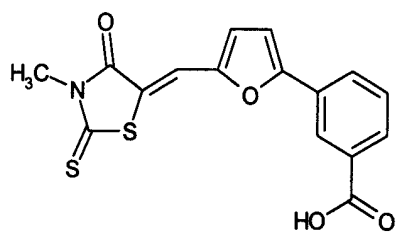
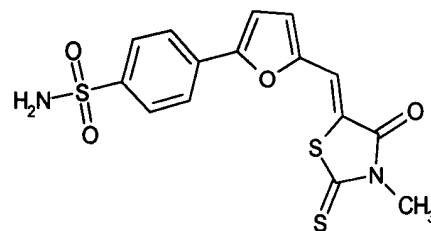
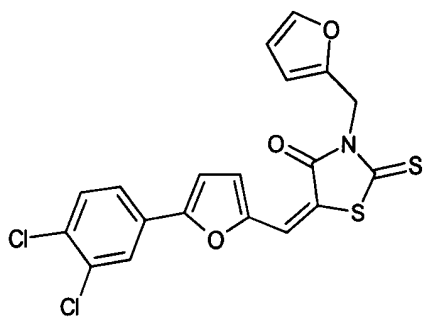




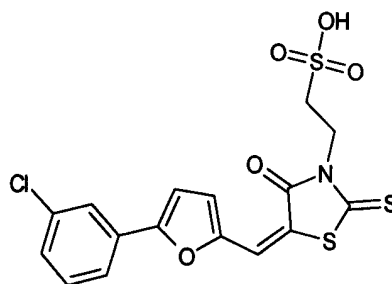
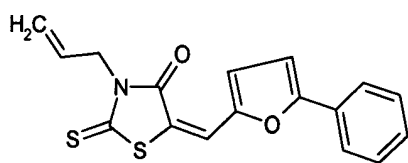
5

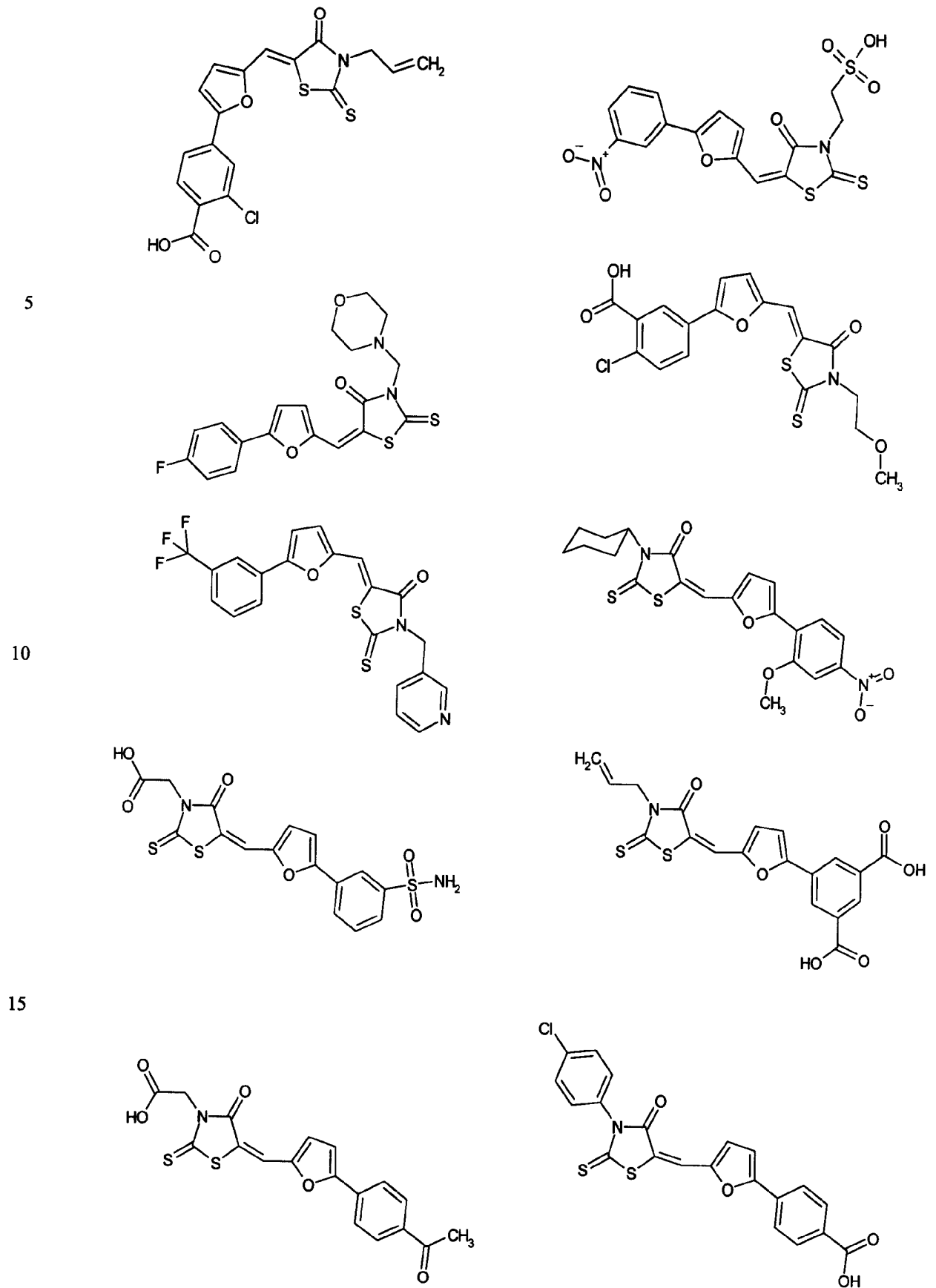


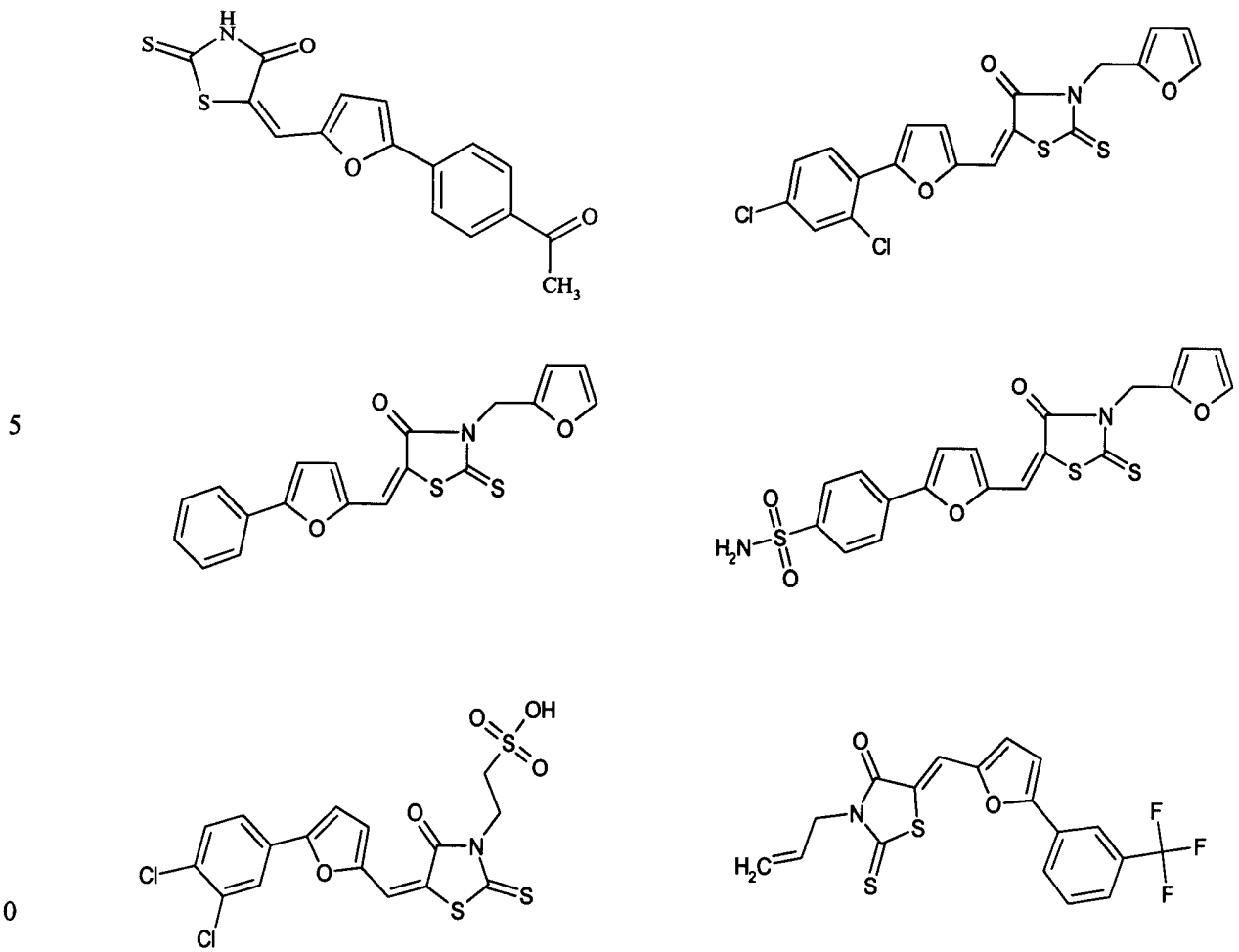
10



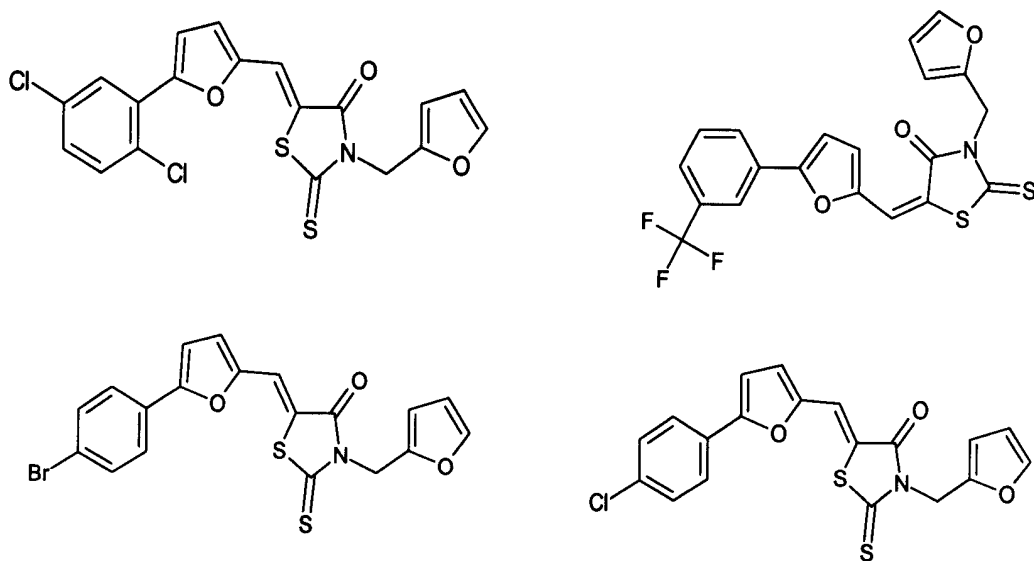
15

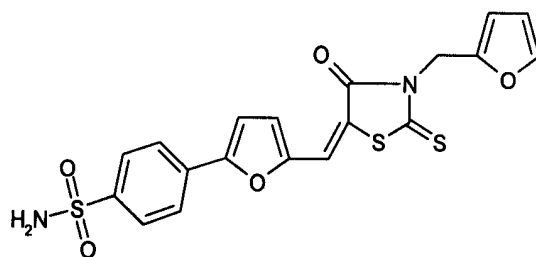
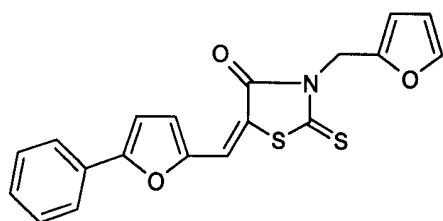
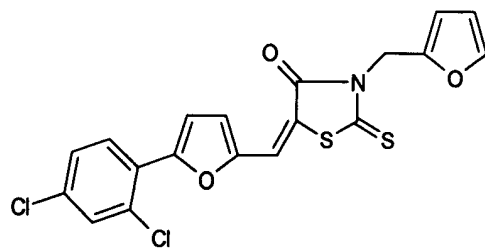
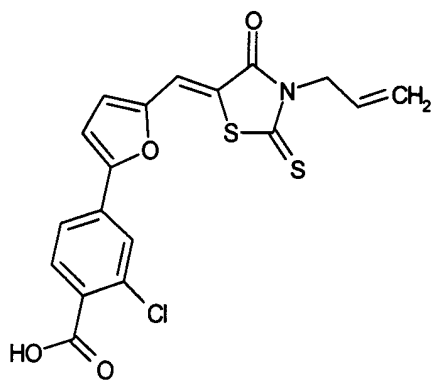
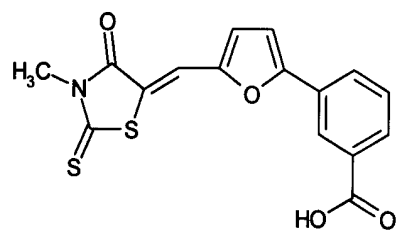
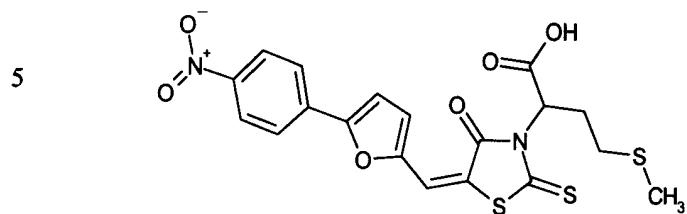
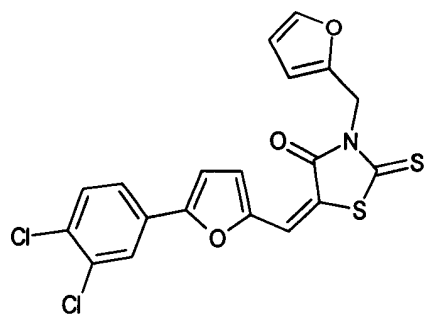
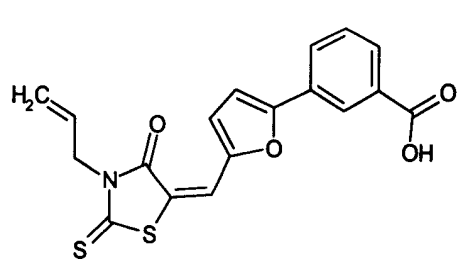




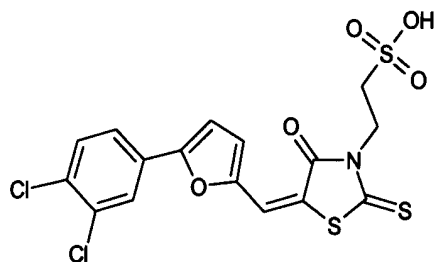


一种本发明有利的药物组合物，其特征在于它含有下式化合物作为活性物质：



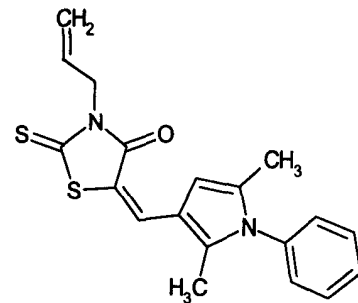
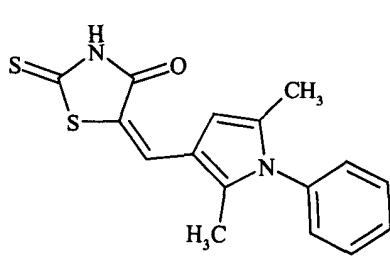


15

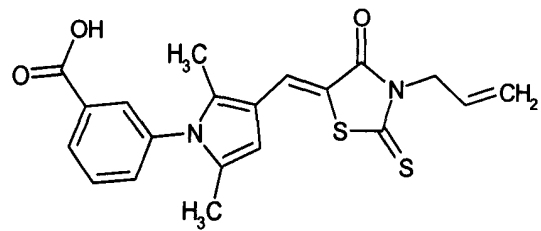
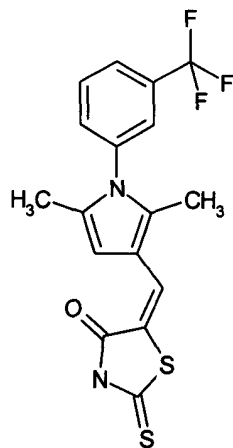
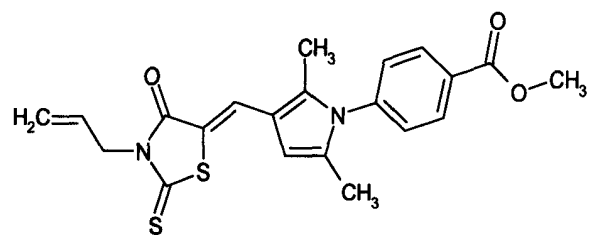
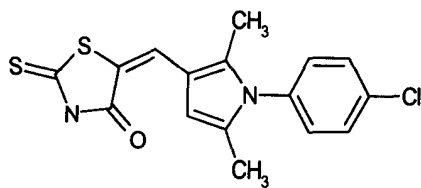


本发明还涉及如前面定义的药物组合物，其特征在于它含有满足其中一个下式的化合物作为活性物质：

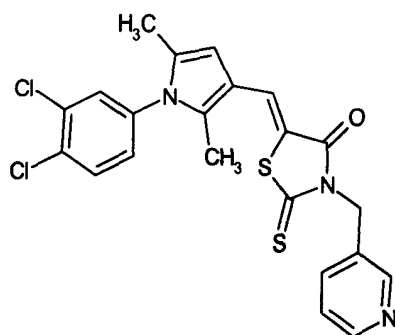
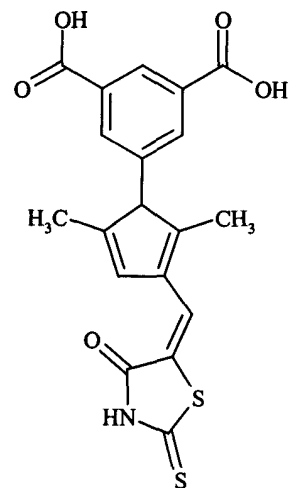
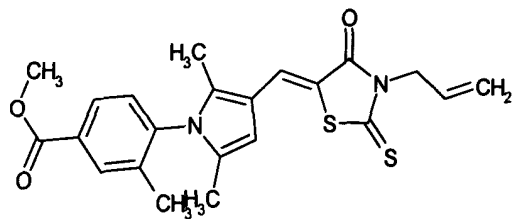
5



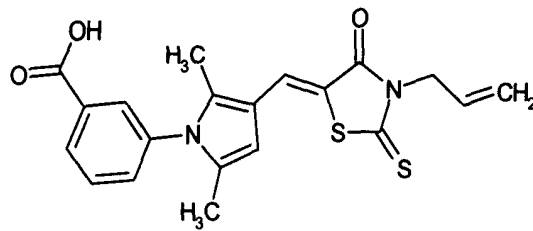
10



15

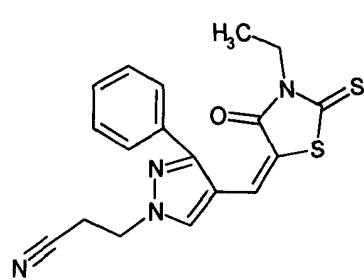


一种本发明的有利药物组合物，其特征在于它含有下式化合物作为活性物质：

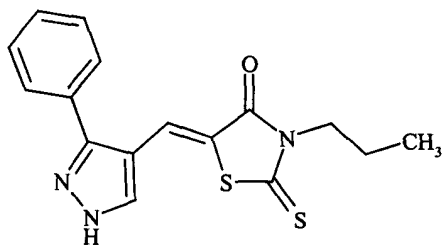
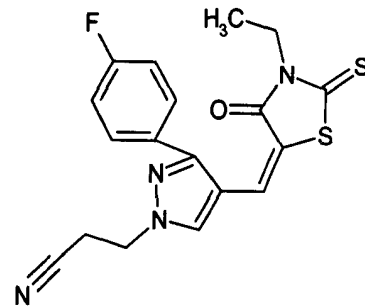


5

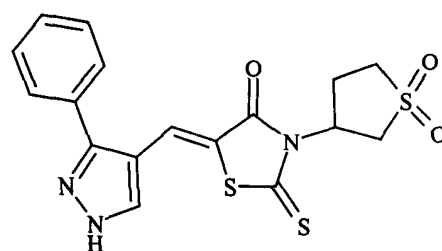
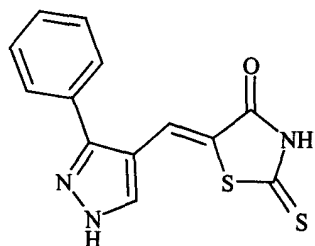
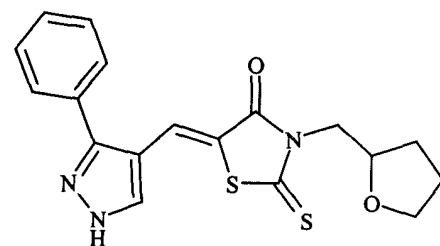
本发明还涉及如前面定义的药物组合物，其特征在于它含有下式化合物作为活性物质：



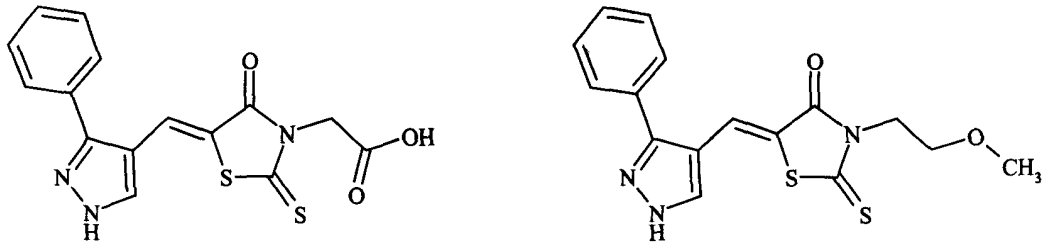
10



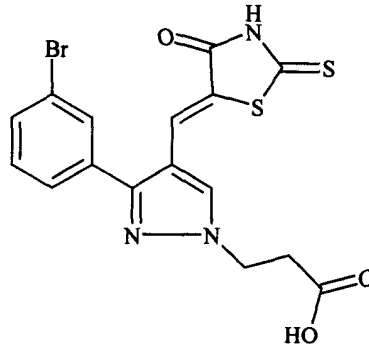
15



20

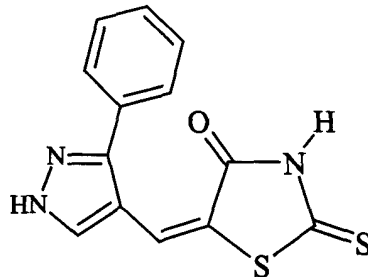


5



一种本发明有利的药物组合物，其特征在于它含有下式化合物作为活性物质：

10



本发明还涉及如前面定义的药物组合物，其特征在于它含有至少一种如前面定义的化合物，其量约 0.1-200 mg/kg/单位剂量。

15

本发明还涉及如前面定义的化合物在制备用于治疗微生物感染的药物中的应用。

所述的感染特别地与下述细菌相关：葡萄球菌、肠球菌、芽胞杆菌、链球菌、分枝杆菌、似杆菌、梭状芽胞杆菌、普雷沃菌、丙酸菌属、消化球菌属、梭杆菌和消化链球菌属。更确切地，这些细菌如下：金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、溶血性葡萄球菌、粪肠球菌、尿肠球菌、枯草杆菌、炭疽杆菌、巨大芽胞杆菌、蜡样芽胞杆菌、酿脓链

20

球菌、无乳链球菌、CD组链球菌、adjacens链球菌、缓症链球菌、口腔链球菌、血链球菌、乌分枝杆菌、结核分枝杆菌和脆弱拟杆菌。

本发明还涉及如前面定义的化合物在采用细菌生物膜阻止如假器的生物材料定殖中的应用。在本发明范围内，这些化合物能包含在所述的生物材料中或吸附在它们的表面上。

5

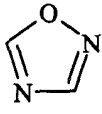
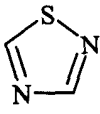
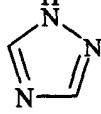
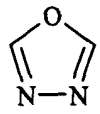
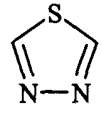
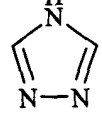
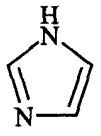
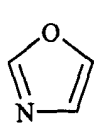
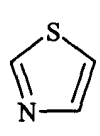
本发明还涉及满足如前面定义的式(I)的化合物，式中：

- X, Y 和 R_a 如前面所定义，

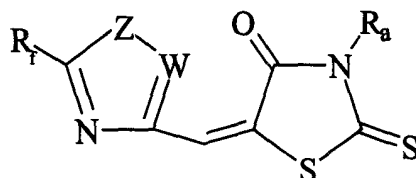
- A 代表选自如下的具有 5 个链节的杂环：1, 2, 4-恶二唑、1, 2, 4-噻二唑、1, 2, 4-三唑、1, 3, 4-恶二唑、1, 3, 4-噻二唑、1, 3, 4-三唑、咪唑、恶唑和噻唑。

10

A 的优选杂环因此满足下式：

					
1, 2, 4- 恶二唑	1, 2, 4-噻 二唑	1, 2, 4-三 唑	1, 3, 4-恶 二唑	1, 3, 4-噻 二唑	1, 3, 4-三 唑
					
			咪唑	恶唑	噻唑

本发明还涉及如前面定义的满足下式的化合物：

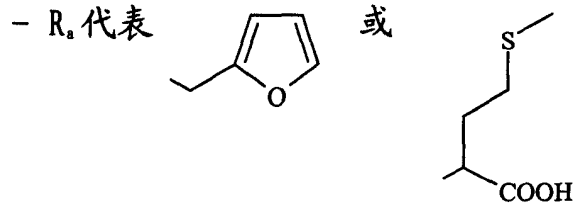


15

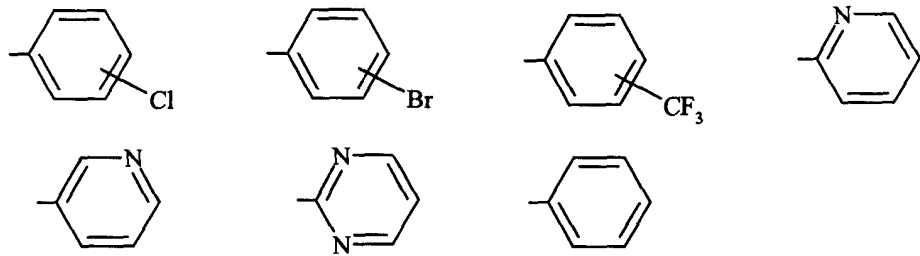
式中：

- W 代表 CH 或 N,

- Z 代表氧原子、硫原子或 NH 基团；

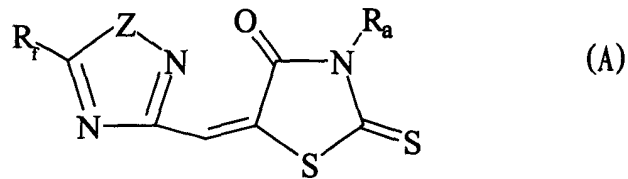


5 - R_f 代表下述的其中一个基团：



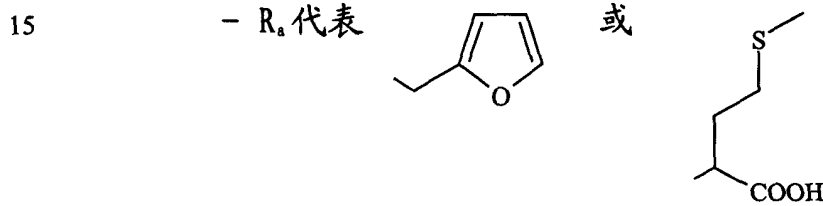
根据一种本发明的有利实施方式，如前面定义的化合物满足下式

10 (A)：

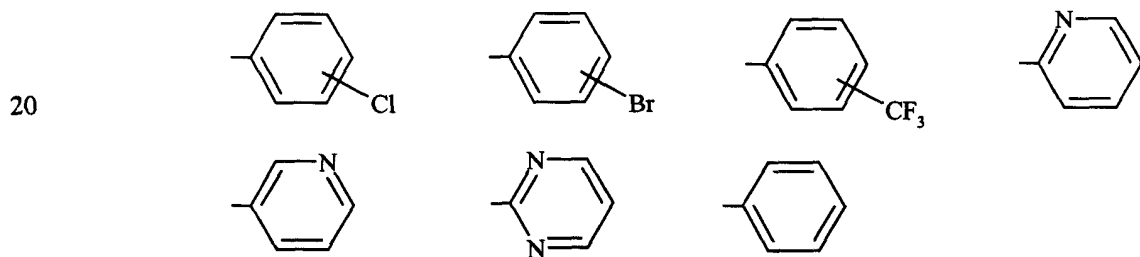


式中：

- Z 代表氧原子、硫原子或 NH 基团；



- R_f 代表下述其中一个基团：

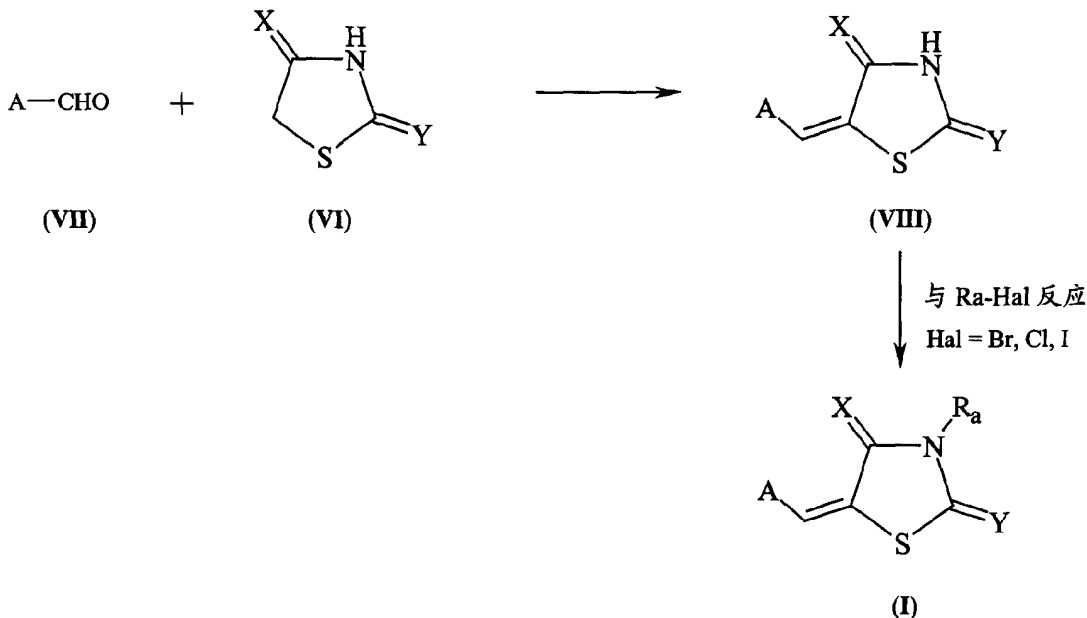


具体实施方式

本发明化合物的制备方法

可以采用两种不同的方法得到式(I)化合物。

可以用下面的反应流程图表示第一种方法(方法1):



5

A, X, Y 和 R_a 如有关上述式(I)所定义。

让通式结构(VI)化合物与含羰基的衍生物,例如通式结构(VII)醛进行反应,得到通式结构(VIII)化合物。然后,通过与 R_a-Hal 类的含卤素化合物的反应,其中 Hal 代表选自溴,氯或碘的卤素原子,这种通式结构(VIII)化合物转化成通式结构(I)化合物。通式结构(VI)化合物是商品,并且在文献中已大量描述过它们的合成方法。通式结构(VII)化合物或者是商品,或者是在文献中已大量描述过的合成产品。 R_a-Hal 结构产品或者也是商品,或者是在文献中已大量描述过的合成产品。

该方法的第一个步骤是通式(VI)的活性亚甲基化合物,这里是 2-硫代-噻唑烷-4-酮($X=O$; $Y=S$)或噻唑烷-2,4-二酮($X=O$; $Y=O$)或 4-硫代-噻唑烷-2-酮($X=S$; $Y=O$)或噻唑烷-2,4-二硫酮($X=S$; $Y=S$),与通式结构(VII)含羰基化合物,如醛的 Knoevenagel 类缩合反应,得到 5-杂亚芳基(hétéroarylylidène)-2-硫代-噻唑烷-4-酮($X=O$; $Y=S$)或

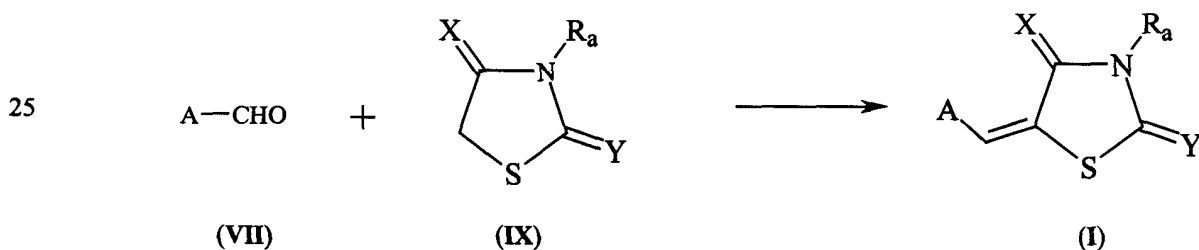
15

5-杂亚芳基-噻唑烷-2, 4-二酮 (X=Y=O) 或 5-杂亚芳基-4-硫代-噻唑烷-2-酮 (X=S; Y=O) 或 5-杂亚芳基-噻唑烷-2, 4-二硫酮 (X=Y=S) 类的通式 (VIII) 化合物。这个反应是在酸-碱催化剂, 如羧酸 (乙酸, 丙酸等) 与仲胺 (吗啉, 哌啶等) 的任何混合物或羧酸盐 (乙酸钠, 乙酸铵等) 存在下, 在有机溶剂, 例如甲苯, 二甲苯中回流进行的。在下述出版物中具体地描述了这第一个步骤: 《*J. Pharm. Belg.*》(1956) 3, 5-6; 《*有机化学杂志*》(*J. Org. Chem.*) (1958) 23, 112-113; 《*美国化学学会杂志*》(*J. Am. Chem. Soc.*) (1948) 70, 503。

上述方法还可应用于化合物, 其中 X 或 Y 代表 NH 基团 (具体参见《*农业与食品化学杂志 (Journal of Agricultural and Food Chemistry)*》(1991) 39 (3), 580-3) 或 NMe (具体参见《*Zhonghua Yaoxue Zazhi*》(1992) 44 (6), 501-7)。选择性地, 根据文件《*Archiv der Pharmazie*》(Weinheim, Allemagne, 320(4), 329-337, 1987), 通过将 2-硫代-噻唑烷-4-酮转化成 2-甲氨基-噻唑烷-4-酮可以得到式中 X 或 Y 代表 NMe 基团的化合物。

第二个步骤是亲核取代。更严格地, 涉及用式 (VIII) 活性形态, 即任何碱金属或碱土金属盐取代通式 $R_n\text{-Hal}$ 的含卤素衍生物的取代反应。使用碱金属氢化物 (NaH, KH, CaH_2 等), 或短暂地在该反应介质中, 在无机碱, 例如碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯等存在下, 可以得到呈新稳定实体形式的这种活性形态。这第二个步骤特别地在下述出版物中描述过: 《*Pak. J. Sci. Ind. Res.*》(1992) 35, 12, 489-491 和《*Collect. Czech. Chem. Comm.*》(1981) 46, 2, 436-445。

可以用下述反应流程图表示式 (I) 化合物的第二种制备方法:



这第二种方法的特征在于, 在碱性介质中或在酸-碱催化下, 通式 (VII) 产品与通式 (IX) 产品进行反应。在酸-碱催化剂, 例如羧酸 (乙酸,

丙酸等)与仲胺(吗啉, 哌啶等)的任何混合物或羧酸盐(乙酸钠, 乙酸铵等)存在下, 在有机溶剂, 例如甲苯, 二甲苯中回流进行这个反应。在哌啶、氨乙醇溶液存在下或在固体介质中在微波辐射(KF/A1203)下也可以进行这个反应。这个方法具体地在下述出版物中描述过:

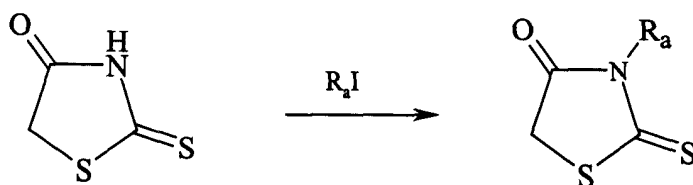
5 《Bioorg. Med. Lett.》(2001) 11, 2, 91-94; 《Chem. Europ. J.》(2001) 7, 20, 4395-4402 和《美国化学学会杂志》(J. Am. Chem. Soc.) (1951) 73, 2357。

可以采用不同方式得到式(IX)化合物:

1) 通过绕丹宁(式(VI)化合物, 式中 X=O 和 Y=S)的直接烷基化:

10 在碱或缩合剂, 例如 DEAD(偶氮二甲酸二乙酯)或 DIAD(偶氮二甲酸二异丙酯)存在下, 式(VI)化合物与含卤素衍生物或醇进行反应(Mitsunobu 反应: 《化学文摘》(Chem. Abst.) (1960) 21074; 《Gazz. Chim. Ital.》(1942) 72, 515-518), 或在甲醛存在下式(VI)化合物与胺进行反应(《Zh. Org. Khim.》(1970) 6, 1738-1744)。

15 在出版物《Khim. Geterotsikl. Soedin》(1971) 7, 189-191 中描述了与含卤素衍生物的这样一种反应实例, 该反应流程图如下:



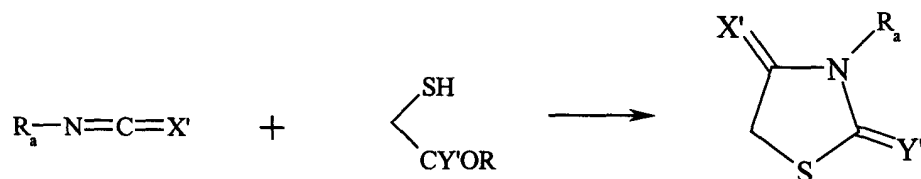
20 R_2 如前面所定义。

这个反应中使用的优选碱是三烷基胺, 例如三乙胺(TEA)。

2) 使用异硫氰酸盐或异氰酸盐:

根据下述反应流程图, 在脱水剂或叔胺, 例如 TEA 存在下, 让满足下式(X)的化合物: $R_2-N=C=X'$, 式中 X' 代表 O 或 S, 与巯基乙醇酸衍生物(酸或酯形式)进行反应, 可直接得到结构化合物(IX'):

25

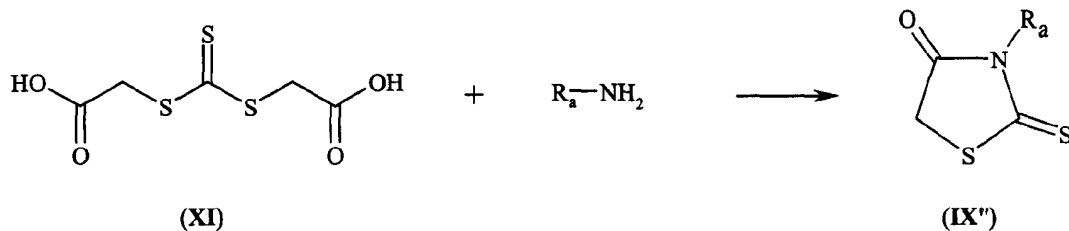


R 代表氢原子或烷基,

X'和Y'彼此同样地代表氧原子或硫原子。

对于这种特定的方法,应参看下述出版物:《*Hel. Chim. Acta*》(1952) 35, 1744-1746;《*Bioorg. Med. Chem. Lett.*》(2001) 11, 2, 91-94。

5 3) 更一般地,根据下述反应流程图,使用式(XI)化合物,通过与伯胺直接反应:



10

这种特定情况相应于噻唑酮(X=O和Y=S)的特定情况。

这个反应在醇中在无机碱,例如碱金属和碱土金属碳酸盐存在下进行(《*Zh. Obshch. Khim.*》(1957) 27, 2177-2181;《*化学文摘*》(1960) 6689)。

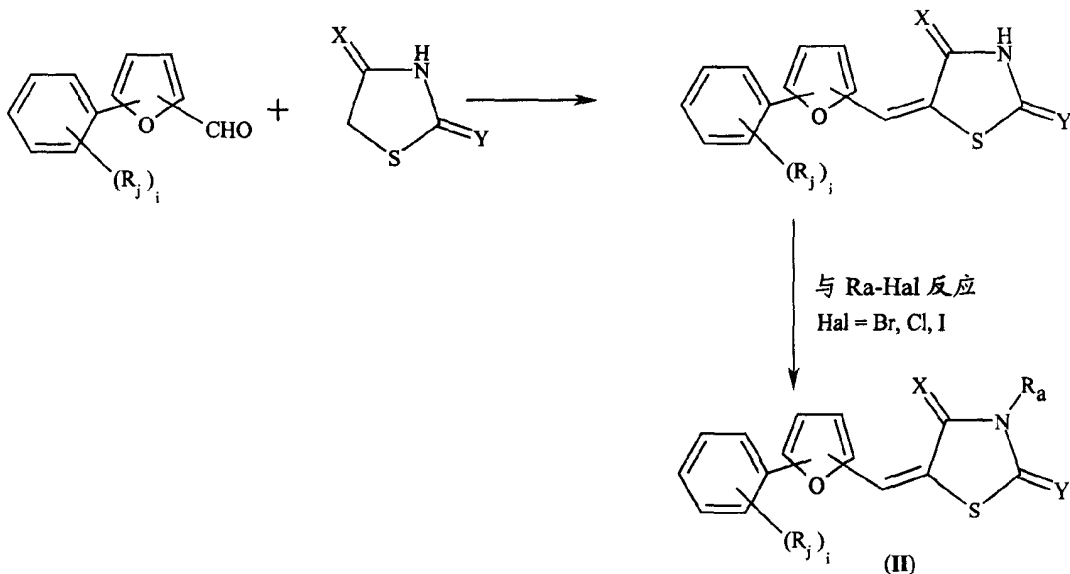
15

上述方案也可以用于制备满足式(II), (II'), (IIbis), (IIter)的化合物,以及满足式(III), (III'), (IIIbis), (IIIter)的化合物和满足式(IV), (IV'), (IVbis), (IVter)的化合物。

更确切地,根据下述的其中一个反应流程图,可以得到式(II)化合物:

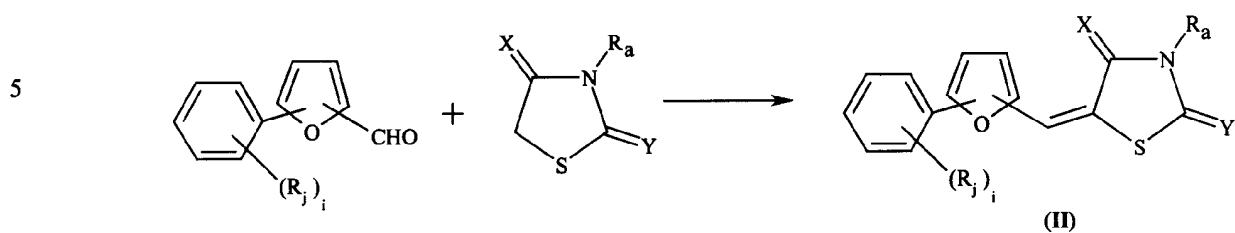
20

1) 方法 1



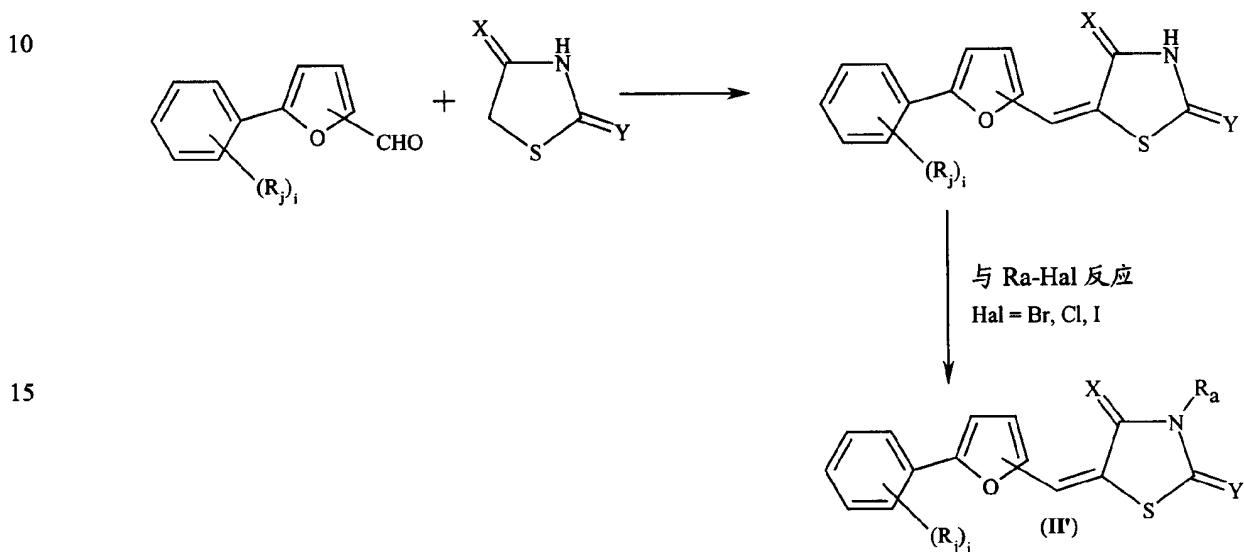
25

2) 方法 2

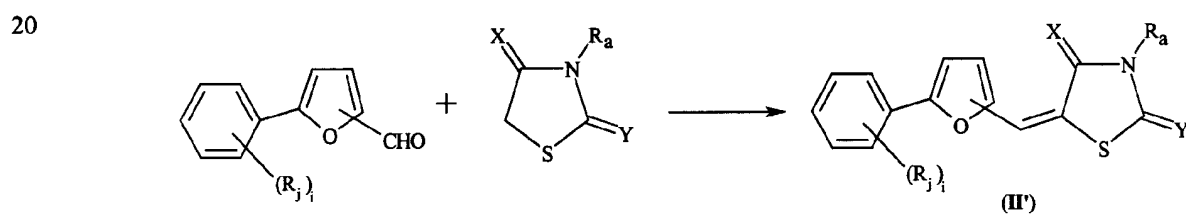


根据下述的其中一个反应流程图可以得到式 (II') 化合物:

1) 方法 1



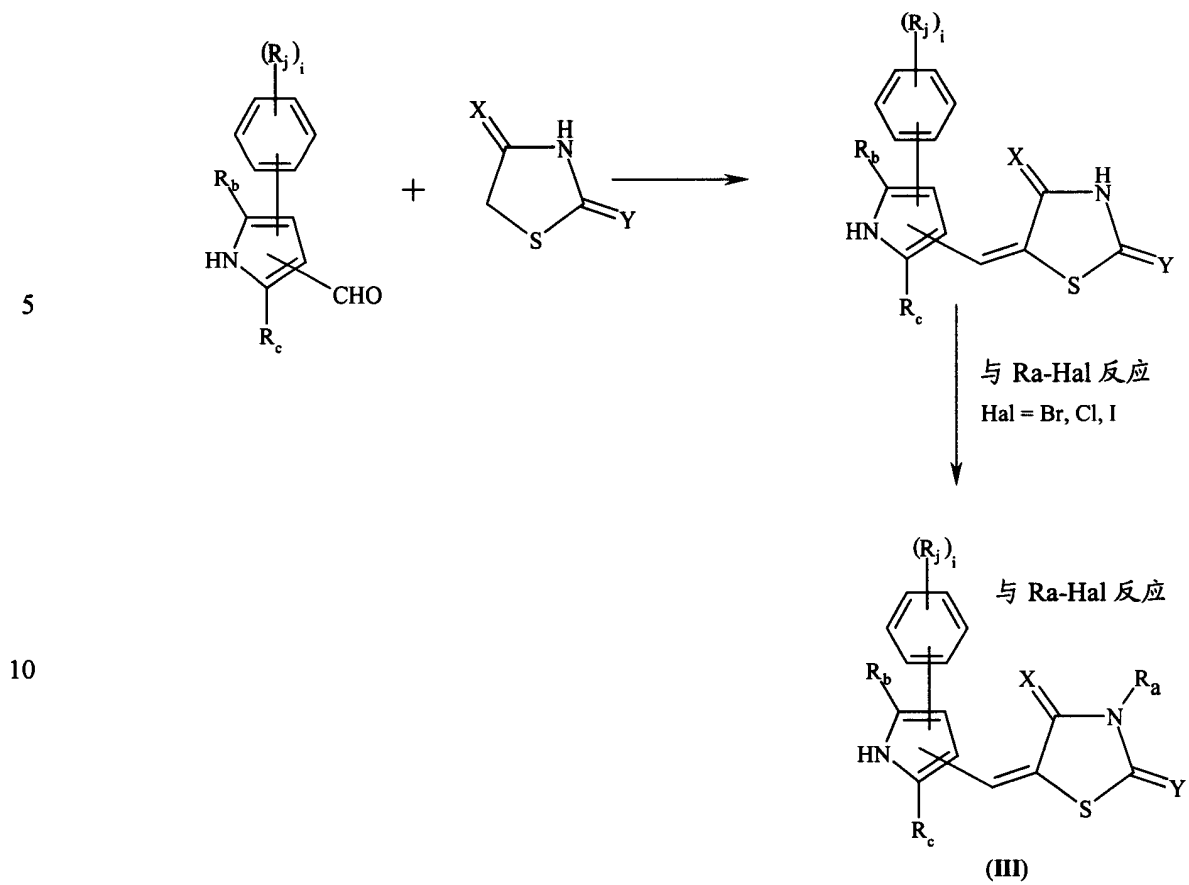
2) 方法 2



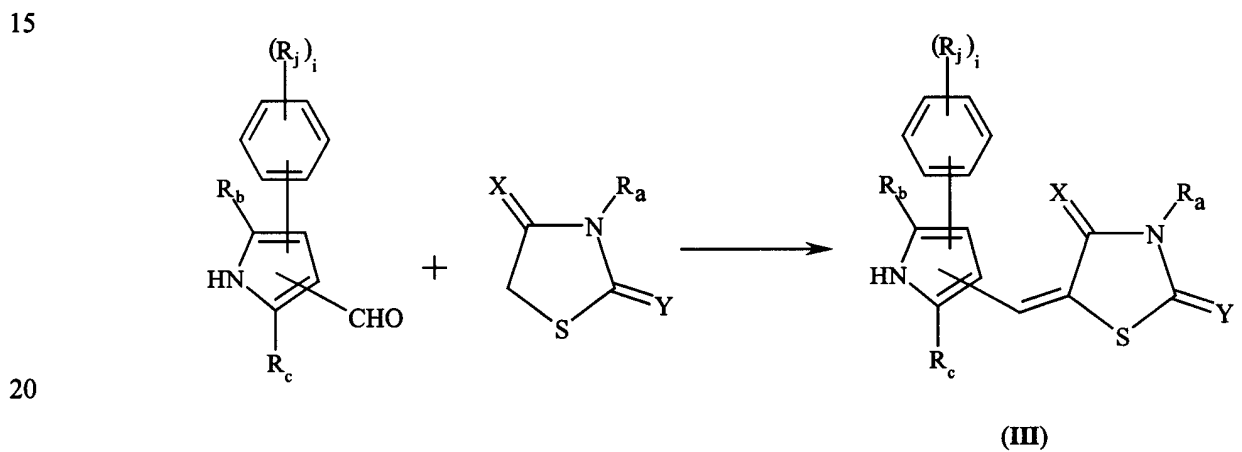
i, R_j, R_a, X 和 Y 如前面式 (II) 中所定义

25 根据下述的其中一个反应流程图, 可以得到式 (III) 化合物:

1) 方法 1



2) 方法 2

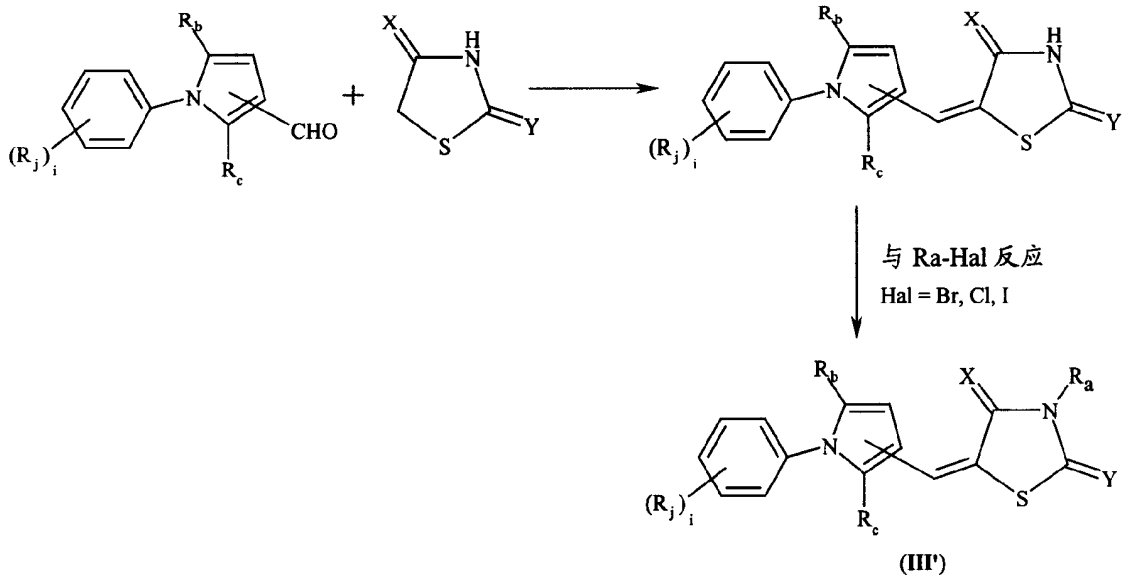


根据下述的其中一个反应流程图，可以得到式 (III') 化合物：

1) 方法 1

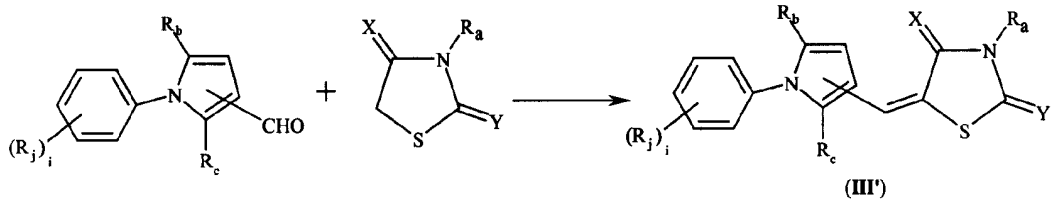
25

5



10

2) 方法 2



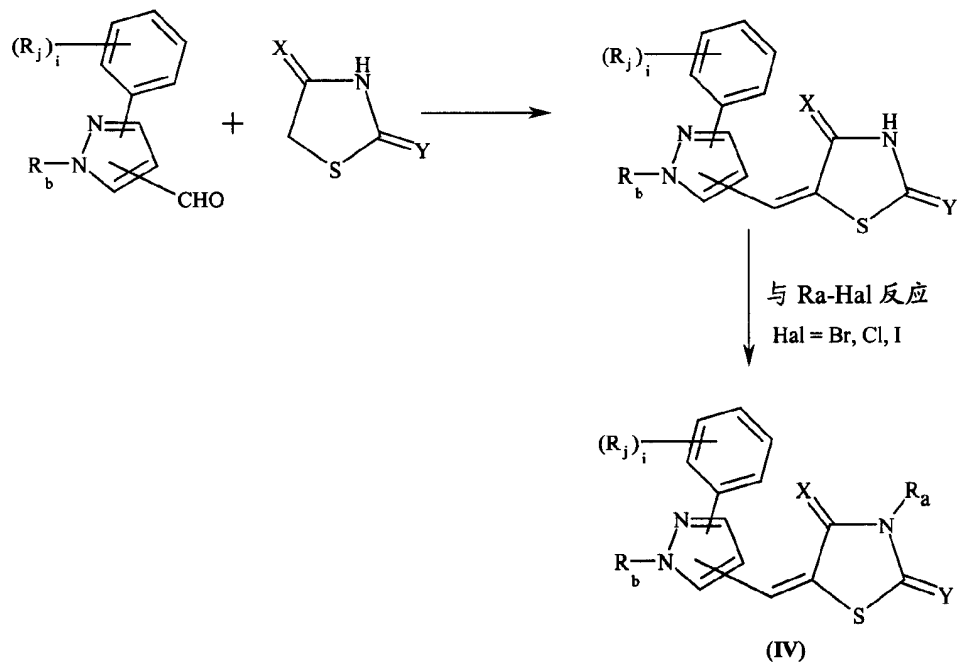
i , R_j , R_a , R_b , R_c , X 和 Y 如前面式 (III) 中所定义。

15

根据下述的其中一个反应流程图，可以得到式 (IV) 化合物：

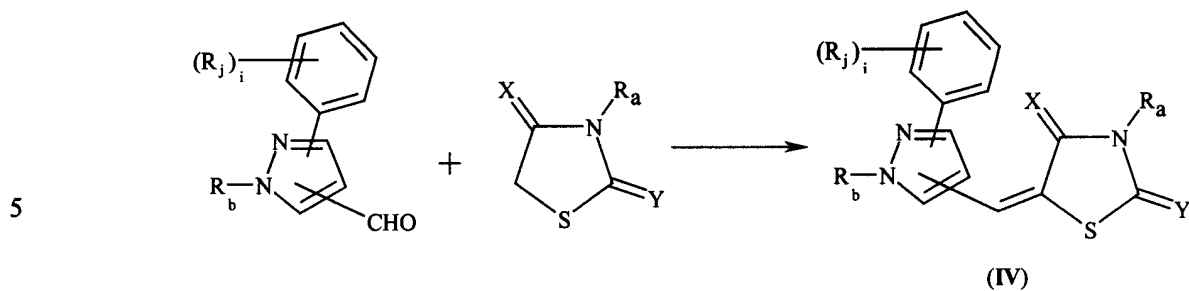
1) 方法 1

20



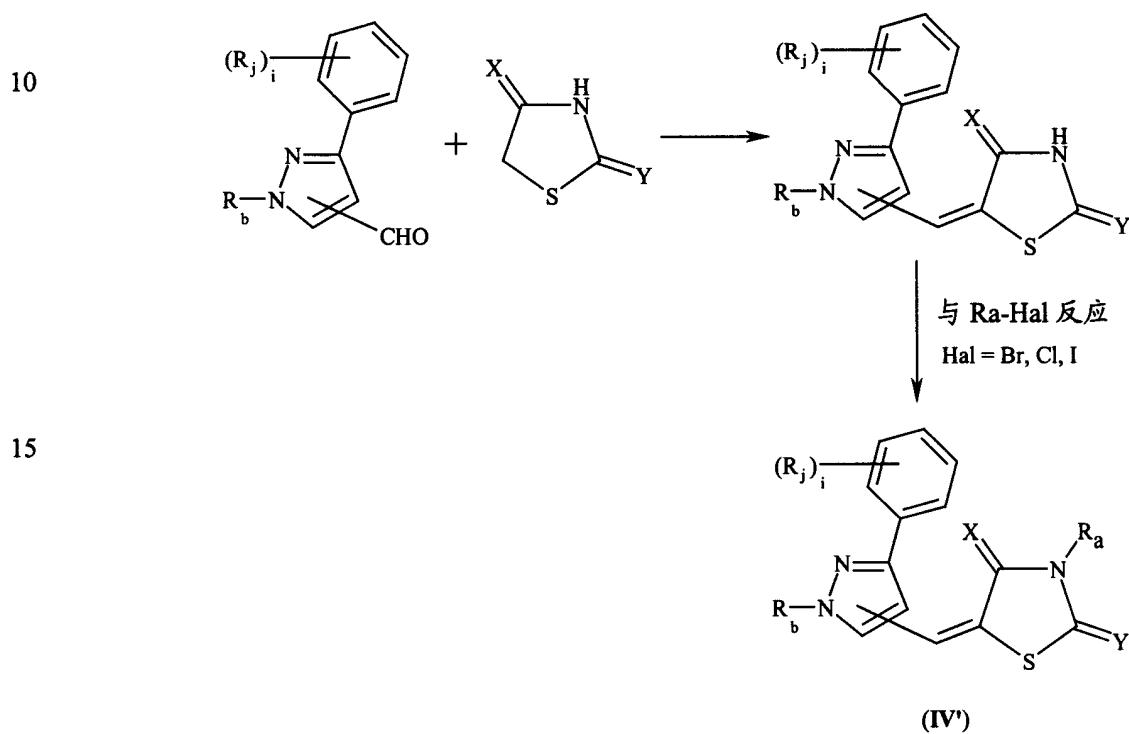
25

2) 方法 2

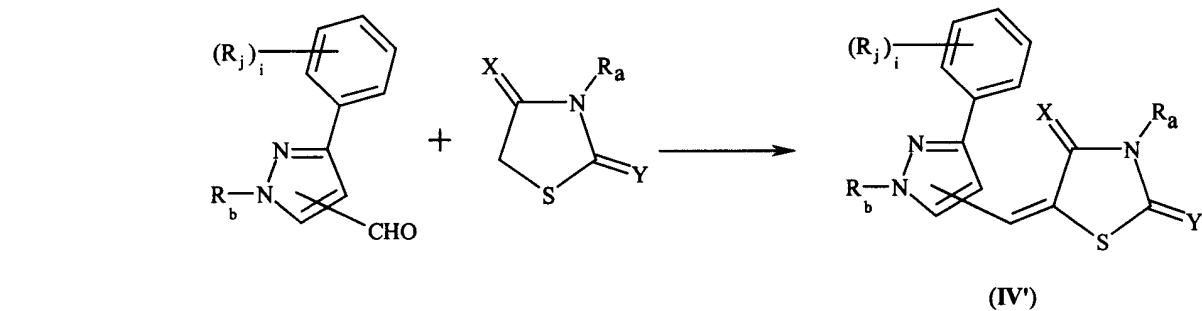


根据下述的其中一个反应流程图，可以得到式 (IV') 化合物：

1) 方法 1



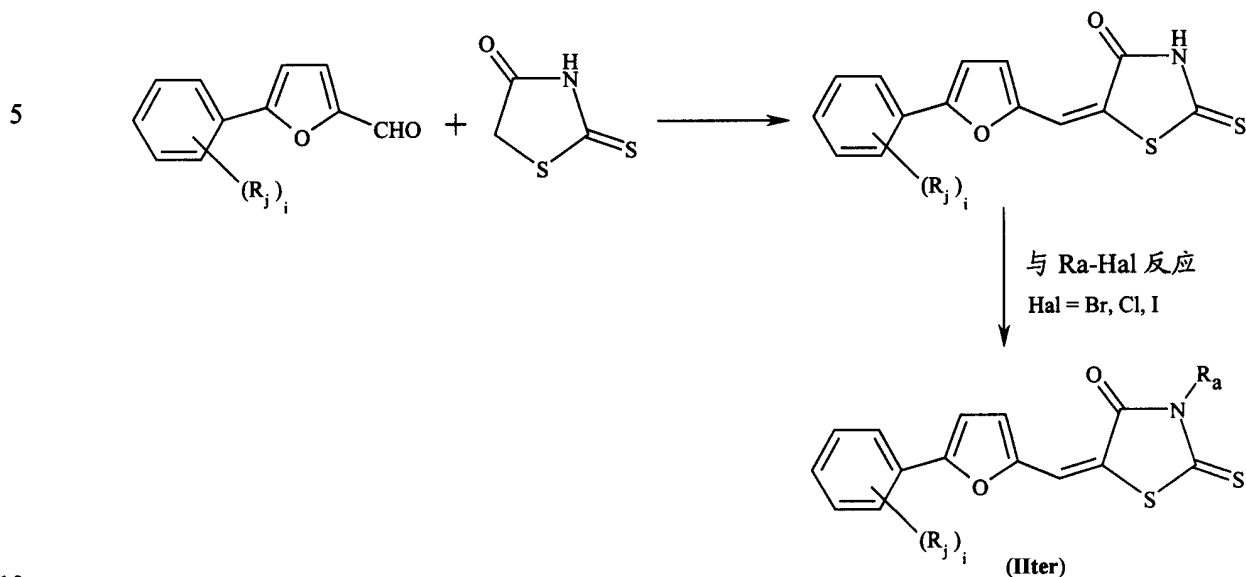
2) 方法 2



i , R_j , R_a , R_b , X 和 Y 如前面式 (IV) 中所定义。

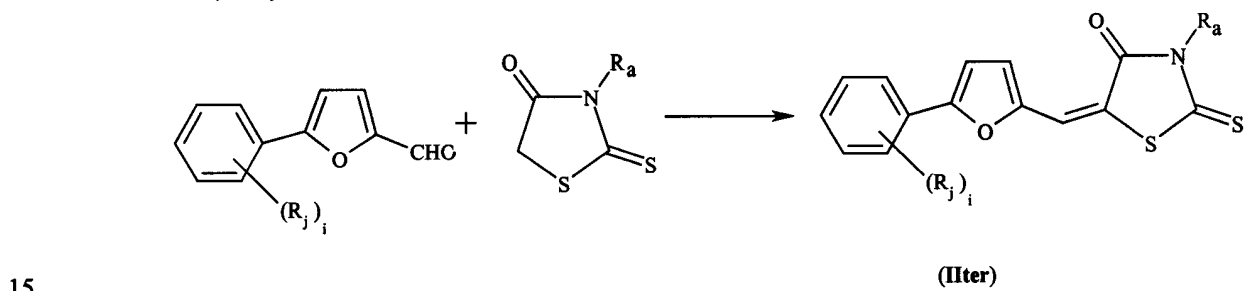
根据下述的其中一个反应流程图, 可以得到式 (IIter) 化合物:

1) 方法 1



R_j , R_a 和 i 如前面式 (II) 中所定义。

2) 方法 2

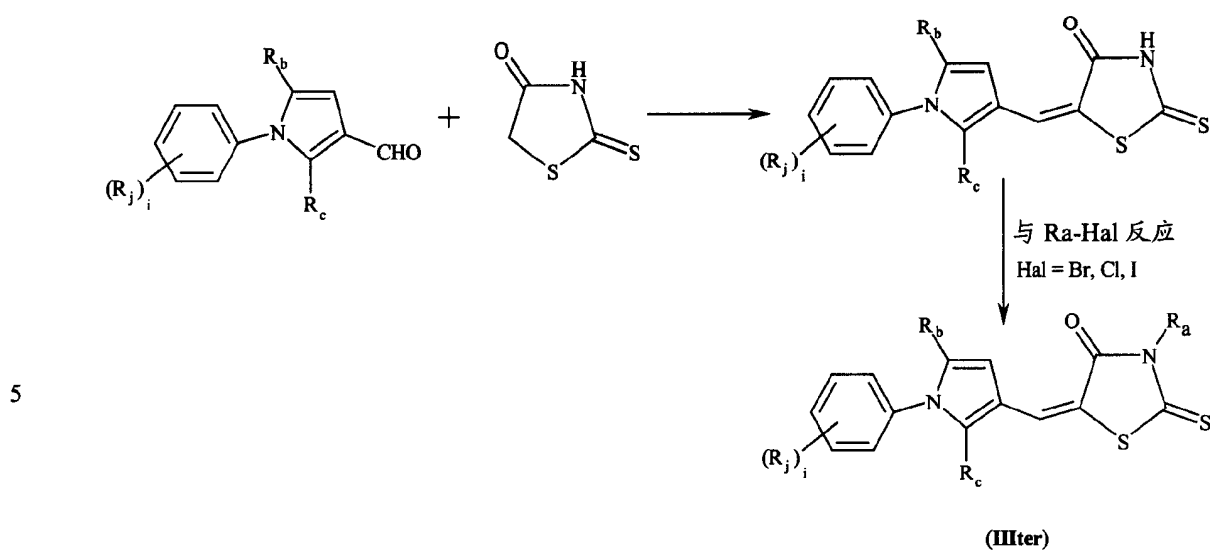


R_j , R_a 和 i 如前面式 (II) 所定义。

根据下述的其中一个反应流程图, 可以得到式 (IIIter) 化合物:

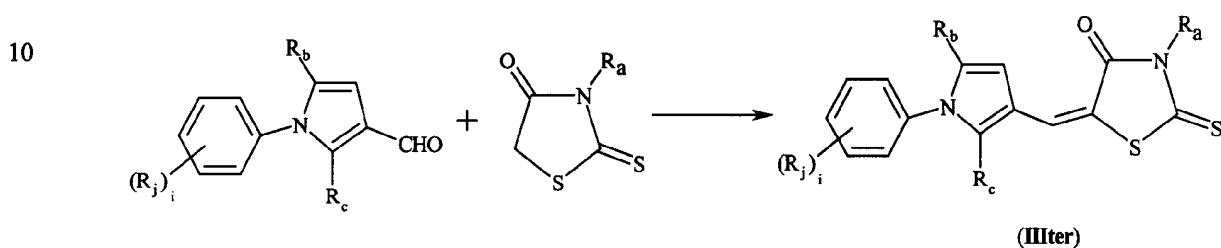
1) 方法 1

20



R_j , R_a , R_b , R_c 和 i 如前面式 (III) 所定义。

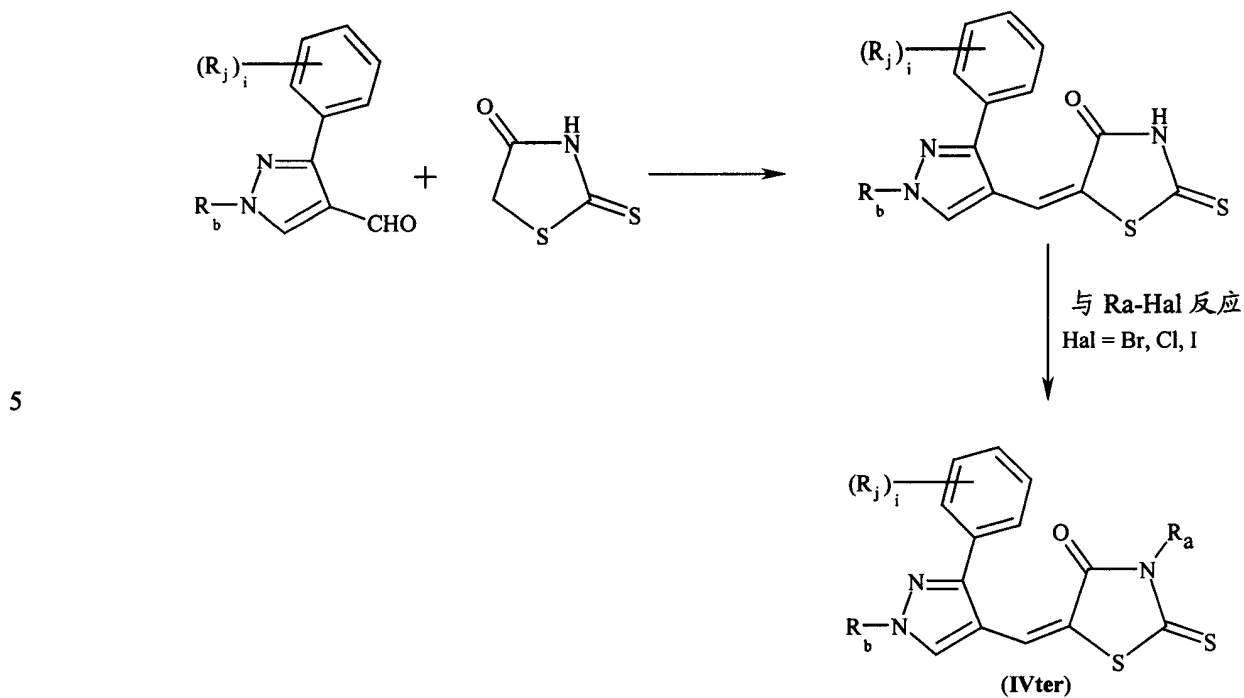
2) 方法 2



R_j , R_a , R_b , R_c 和 i 如前面式 (III) 所定义。

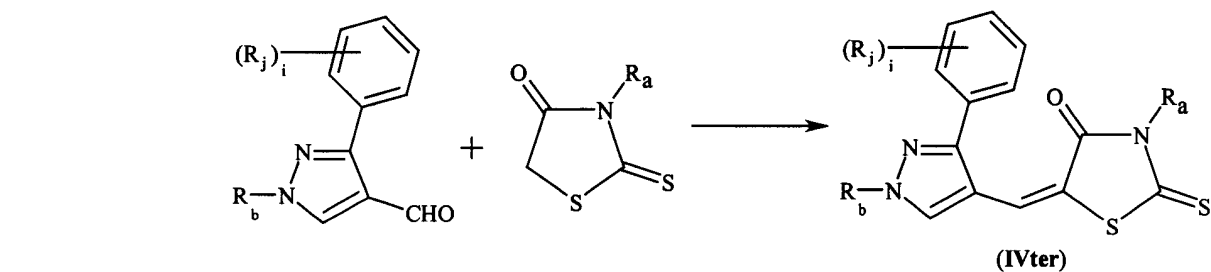
根据下述的其中一个反应流程图可以得到式 (IVter) 化合物:

15 1) 方法 1



10 R_j , R_a , R_b 和 i 如前面式 (IV) 所定义。

2) 方法 2



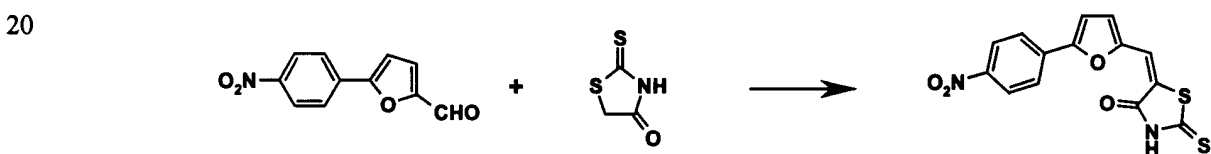
15 R_j , R_a , R_b 和 i 如前面式 (IV) 所定义。

实验部分

化合物的制备

采用方法 1 的实施例

第一步骤



在 125ml 圆底瓶中，往 60ml 乙酸中相继地加入：5.19g 5-(4-硝基-苯基)-呋喃-2 醛；3.18 g 2-硫代-噻唑烷-4-酮，然后加入 1.96 g 预先真空干燥的乙酸钠。该反应介质然后升温回流 4 小时。在升温期间，该反应介质逐渐地从黄色悬浮液转变成橙红色稠悬浮液。该反应介质用乙酸乙酯稀释，然后过滤得到 7.62 g 橙红色固体，熔点高于 300°C (产率 94 %)。

$^1\text{H NMR}$ (δ , 以 ppm 计) 溶剂 DMSO d_6 : 8.418-8.388 (双重线, $J = 9$ Hz, 2 H); 8.072-8.042 (双重线, $J = 9$ Hz, 2H); 7.609-7.596 (双重线, $J = 3.75$ Hz, 1H); 7.535 (单线, 1H); 7.372-7.360 (双重线, $J = 3.75$ Hz, 1H)。

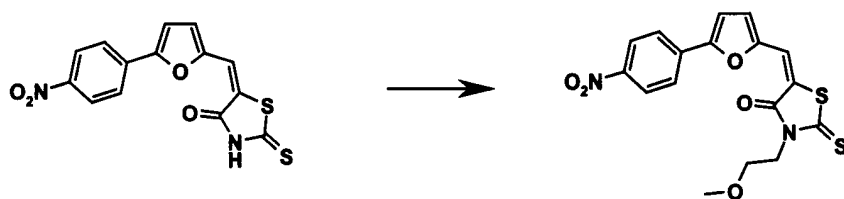
$^{13}\text{C NMR}$ (δ , 以 ppm 计) 溶剂 DMSO d_6 : 196.7、155.4、151.2、147.2、134.7、125.4、125.2、122.4、116.9、114.1。

注意:

5-(4-硝基-苯基)-呋喃-2 醛是由 Aldrich 公司销售的，或可以根据下述参考文献制备: 《*Austr. J. Chem.*》, 26, 1973, 1059-1065; 《*Org. Lett.*》, 3, 11, 2001, 1677-1680; 《*合成(Synthesis)*》, 11, 2001, 1681-1685。

2-硫代-噻唑烷-4-酮是由 Acros, Aldrich 等公司销售的。

第二步骤

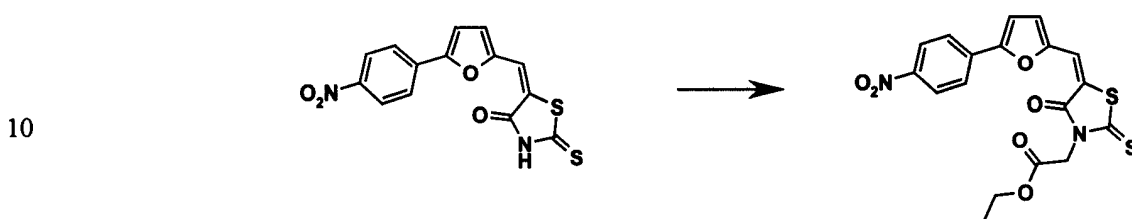


在 50ml 圆底瓶中往 25 ml DMF 中相继地加入：3.3 g 在第一步骤中得到的 5-[5-(4-硝基-苯基)-呋喃-2-基亚甲基]-2-硫代-噻唑烷-4-酮；3.9g 碳酸铯；5ml 1-溴-2-甲氧基-乙烷。该反应介质升温到 50°C 达 18 小时。然后，该反应介质用冰水稀释，再过滤沉淀，得到 2.9 g 橙色固体 (产率 74 %)。

$^1\text{H NMR}$ (δ , 以 ppm 计) 溶剂 DMSO d_6 : 8.418–8.388 (双重线, $J = 9$ Hz, 2 H); 8.072–8.042 (双重线, $J = 9$ Hz, 2H); 7.609–7.596 (双重线, $J = 3.75$ Hz, 1H); 7.535 (单线, 1H); 7.372–7.360 (双重线, $J = 3.75$ Hz, 1H); 4.25 (三重线, $J = 5.3$ Hz, 2H); 3.64 (三重线, $J = 5.3$ Hz, 2H); 3.3 (单线, 3H)。

如此得到的化合物是式 (IIter) 化合物, 式中 $i = 1$ 、 R_j 代表 NO_2 基团和 R_a 代表 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$ 基团。

第二步骤 (另一实施例)



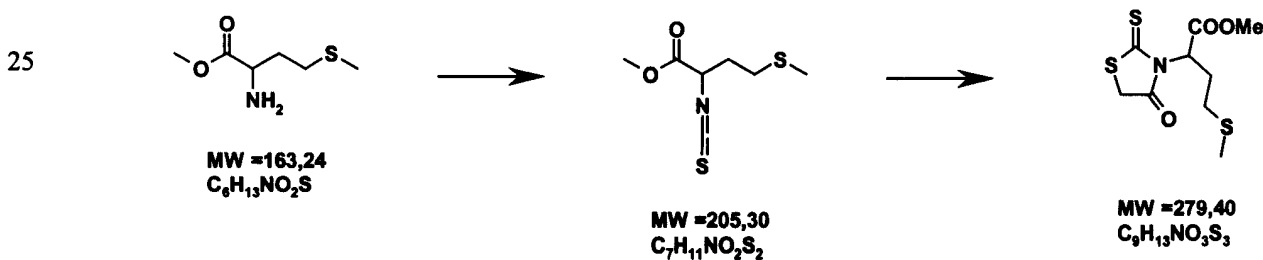
在 50ml 圆底瓶中, 往 25 ml DMF 中相继地加入: 3.3 g 在第一步骤中得到的 5-[5-(4-硝基-苯基)-呋喃-2-基亚甲基]-2-硫代-噻唑烷-4-酮; 0.48 g 预先用戊烷和 5ml 溴代乙酸乙酯洗涤的氢氧化钠。然后, 该反应介质在室温下保持 16 小时。该反应介质再用冰水稀释, 然后过滤沉淀, 得到 2.9 g 橙色固体。

$^1\text{H NMR}$ (δ , 以 ppm 计) 溶剂 DMSO d_6 : 8.418–8.388 (双重线, $J = 9$ Hz, 2 H); 8.072–8.042 (双重线, $J = 9$ Hz, 2H); 7.609–7.596 (双重线, $J = 3.75$ Hz, 1H); 7.535 (单线, 1H); 7.372–7.360 (双重线, $J = 3.75$ Hz, 1H)。

如此得到的化合物是式 (IIter) 化合物, 式中 $i = 1$ 、 R_j 代表 NO_2 基团和 R_a 代表 $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 基团。

采用方法 2 的实施例

第一步骤

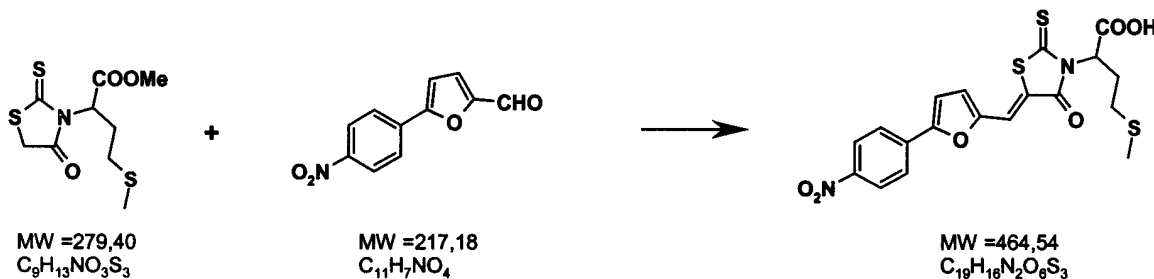


在配备磁搅拌的 250 ml 三颈瓶中，在氮气气氛下，相继加入 16.32 g DL 蛋氨酸甲酯，160 ml 乙酸乙酯和 25.8 ml 三乙胺。在冷却到 0°C 后，缓慢加入 7.6 ml 硫光气在 50 ml 乙酸乙酯中的溶液。快速形成了乳白色悬浮液，然后缓慢转变成橙褐色。一旦加料结束，其温度在 20°C 保持 18 小时。该反应介质这时用大量水稀释，再用乙酸乙酯提取 (2 × 150 ml)。合并的有机相这时用硫酸钠干燥，这时用硫酸钠干燥，真空浓缩和色谱纯化，得到 13.32 g 橙黄色油，它可原样用于后续步骤。

前面得到的橙黄色油与 6.88 g 硫乙醇酸甲酯和 200 ml 甲苯。往如此得到的溶液添加 1.49 g 金属钠。该反应介质这时升温回流 6 小时，然后真空浓缩。如此得到的固体用水洗涤，再在乙醇中结晶。这样得到 14.5g 符合期望结果的橙色粉末。

¹H NMR (δ, 以 ppm 计) 溶剂 DMSO d₆: 5.98 (宽单线, 1H); 4.27 (单线, 2H); 3.25 (单线, 3H); 2.54-2.37 (多重线, 7H); 2.05 (单线 3H)。

第二步骤



20

在 125ml 圆底瓶中，往 60ml 乙酸中相继地加入：5.19 g 5-(4-硝基-苯基)-呋喃-2 醛；6.67 g 如前面步骤得到的化合物，然后加入 1.96 g 预先真空干燥的乙酸钠。该反应介质升温回流 4 小时。在升温期间，该反应介质逐渐地从黄色悬浮液转变成橙红色稠悬浮液。该反应介质用乙酸乙酯稀释，然后过滤得到 10.5 g 橙红色固体。这种固体再用 5 N 碳酸钾醇溶液进行水解。酸化后得到 9.23 g 符合期望结构的黄色固体。

25

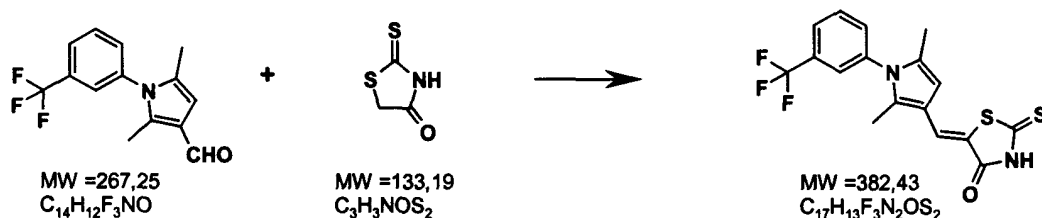
$^1\text{H NMR}$ (δ , 以 ppm 计) 溶剂 DMSO d_6 : 8.42 (双重线, $J = 9$ Hz, 2H); 8.09 (双重线, $J = 9$ Hz, 2H); 7.73 (单线, 1H); 7.67 (双重线, $J = 3.8$ Hz, 1H); 7.61 (双重线, $J = 3.8$ Hz, 1H); 5.98 (宽单线, 1H); 2.54-2.37 (多重线, 7H); 2.05 (单线, 3H)。

5 如此得到的化合物命名为 5850330 (见下面), 并相应于式 (IIter) 化合物, 式中 $i = 1$, R_1 代表 NO_2 基团和 R_a 代表 $-\text{CH}(\text{COOH})-(\text{CH}_2)_2-\text{SCH}_3$ 基团。

采用方法 1 的其它实施例

式 IIIter

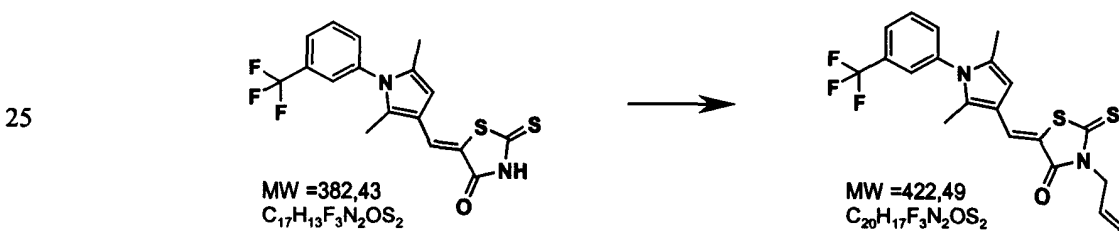
10 第一步骤



15 在 125ml 圆底瓶中, 往 60ml 乙酸中相继地加入: 6.38 g 2, 5-二甲基-1-(3-三氟甲基-苯基)-1H-吡咯-3-醛 (Aldrich); 3.18 g 2-硫代-噻唑烷-4-酮, 然后加入 1.96 g 预先真空干燥的乙酸钠。该反应介质升温回流 4 小时。在升温期间, 该反应介质明显变稠, 同时着色。该反应介质用水稀释, 然后过滤得到 7.75 g 橙黄色固体。

20 $^1\text{H NMR}$ (δ , 以 ppm 计) 溶剂 DMSO d_6 : 8.08 (双重线, $J = 9.8$ Hz, 1H); 7.807 (增宽的单线); 7.604 (三重线, 9.8 Hz, 1H); 7.41 (增宽的双重线, $J = 9.2$ Hz, 1H); 6.29 (单线, 1H); 2.2 (单线, 3H); 2.05 (单线, 3H)。

第二步骤



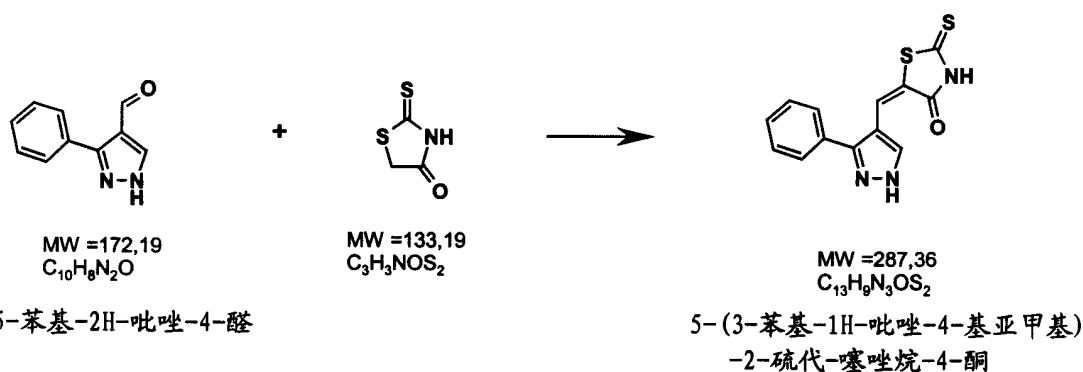
在 50ml 圆底瓶中，往 25 ml DMF 中相继地加入：3.8 g 在第一步骤中得到的 5-[2,5-二甲基-1-(3-三氟甲基-苯基)-1H-吡咯-3-基亚甲基]-2-硫代-噻唑烷-4-酮；0.48 g 预先用戊烷和 5 ml 烯丙溴洗涤的氢氧化钠。该反应介质再在室温下保持 16 小时。然后该反应介质进行真空浓缩，再用冰水洗涤。过滤沉淀得到 3.94 g 橙色固体。

如此得到的化合物是式(IIIter)化合物，式中 $i = 1$ 、 R_j 代表 CF_3 基团， R_b 和 R_c 代表甲基， R_a 代表 $-CH_2-CH=CH_2$ 基团。

1H NMR (δ , 以 ppm 计) 溶剂 DMSO d_6 : 8.08 (双重线, $J = 9.8$ Hz, 1H); 7.807 (增宽的单线); 7.604 (三重线, $J = 9.8$ Hz, 1H); 7.41 (增宽的双重线, $J = 9.2$ Hz, 1H); 6.29 (单线, 1H); 5.85 (多重线, 1H); 5.19 (多重线, 2H); 4.63 (多重线, 2H); 2.2 (单线, 3H); 2.05 (单线, 3H)。

如此得到的化合物是式(IIIter)化合物，式中 $i = 1$ 、 R_j 代表 CF_3 基团， R_b 和 R_c 代表甲基， R_a 代表 $-CH_2-CH=CH_2$ 基团。

15 式 IVter



20

在 125ml 圆底瓶中，往 60ml 乙酸中相继地加入：4.1 g 5-苯基-2H-吡唑-4-醛；3.18 g 2-硫代-噻唑烷-4-酮，然后加入 1.96 g 预先真空干燥的乙酸钠。该反应介质升温回流 4 小时。在升温期间，该反应介质明显增稠，同时着色。该反应介质用水稀释，然后过滤得到 4.8 g 黄色固体，呈 E+Z (50/50) 混合物形式。

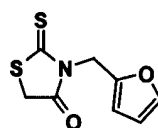
25

$^1\text{H NMR}$ (δ , 以 ppm 计) 溶剂 DMSO d_6 : 13.85–13.7 (2 个宽单线, 1H); 13.5 (增宽的单线, 1H); 8.15–7.77 (2 个增宽的单线, 1H); 7.63–7.38 (多重线, 6H)。

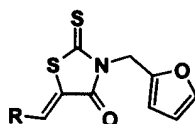
质谱: m/z : 287; m/z : 201; m/z : 200 (基本峰); m/z : 172, m/z : 171;
5 m/z : 168。

如此得到的化合物相应于命名 7105786 的化合物 (见下面), 是式 (IVter) 化合物, 式中 $i = 0$ 与 R_b 和 R_a 代表氢原子。

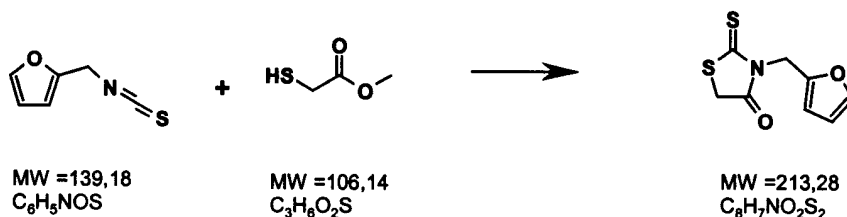
合成下述通式结构的优选化合物:



10 使用下述结构化合物:



第一步骤



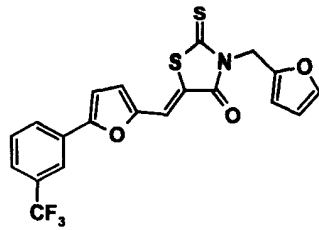
27.8 g 2-糠基异硫氰酸酯 (来源: Avocado) 与 21.9g 硫乙醇酸甲酯和 300 ml 甲苯混合。往如此得到的溶液添加 4.6g 金属钠。该反应介质这时升温回流 8 小时, 然后真空浓缩。如此得到的固体用水洗涤, 再在乙醇中重结晶。这时得到 31.45g 符合期望结果的粉末, 熔点 74°C。

20 第二步骤 (典型操作方式)

在 125ml 圆底瓶中, 往 60ml 乙酸中相继地加入: 0.023 mole 醛; 5.09g 如在前面步骤得到的化合物, 然后加入 1.96g 预先真空干燥的乙酸钠。该反应介质升温回流 4 小时。该反应介质用乙酸乙酯稀释, 然后过滤, 用水洗涤, 再干燥得到符合其期望结构的一般着色固体。

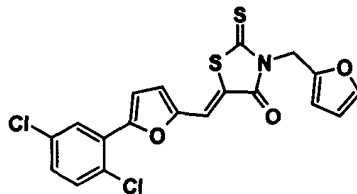
25 分析数据

5529625 化合物



¹H NMR (δ, 以 ppm 计) 溶剂 DMSO d₆: 8.17 (增宽的单线, 1H);
 5 8.16-8.10 (多重线, 1H); 7.89-7.45 (多重线, 2H); 7.73 (单线, 1H); 7.57 (增宽的单线, 1H); 7.53 (双重线, J = 3.8 Hz, 1H); 7.39 (双重线, J = 3.8 Hz, 1H); 6.85 (单线, 2H); 5.25 (单线, 2H)。

5535058 化合物

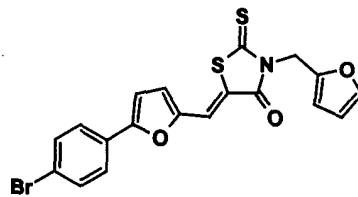


10

¹H NMR (δ, 以 ppm 计) 溶剂 DMSO d₆: 7.91 (增宽的双重线, 1H);
 7.68-7.50 (多重线, 2H); 7.74 (单线, 1H); 7.49 (双重线, J = 3.8 Hz, 1H); 7.39 (双重线, J = 3.8 Hz, 1H); 6.85 (单线, 2H); 5.25 (单线, 2H)。

15

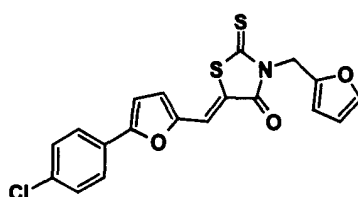
5573416 化合物



¹H NMR (δ, 以 ppm 计) 溶剂 DMSO d₆: 8.21-8.05 (多重线, 4H); 7.73 (单线, 1H); 7.53 (双重线, J = 3.8 Hz, 1H); 7.39 (双重线, J = 3.8 Hz, 1H); 6.85 (单线, 2H); 5.25 (单线, 2H)。

20

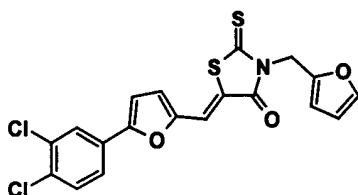
5572135 化合物



$^1\text{H NMR}$ (δ , 以 ppm 计) 溶剂 DMSO d_6 : 8.15–7.86 (多重线, 4H); 7.73 (单线, 1H); 7.53 (双重线, $J = 3.8$ Hz, 1H); 7.39 (双重线, $J = 3.8$ Hz, 1H); 6.85 (单线, 2H); 5.25 (单线, 2H)。

5854209 化合物

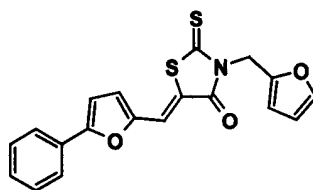
5



$^1\text{H NMR}$ (δ , 以 ppm 计) 溶剂 DMSO d_6 : 8.24–7.48 (多重线, 3H); 7.73 (单线, 1H); 7.53 (双重线, $J = 3.8$ Hz, 1H); 7.39 (双重线, $J = 3.8$ Hz, 1H); 6.85 (单线, 2H); 5.25 (单线, 2H)。

10

8042021 化合物

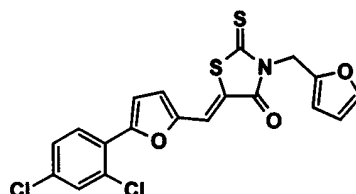


15

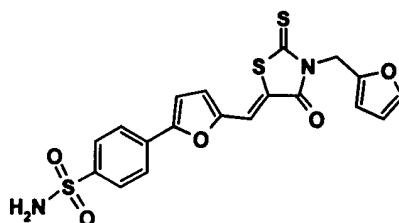
$^1\text{H NMR}$ (δ , 以 ppm 计) 溶剂 DMSO d_6 : 7.58–7.13 (多重线, 5H); 7.73 (单线, 1H); 7.53 (双重线, $J = 3.8$ Hz, 1H); 7.39 (双重线, $J = 3.8$ Hz, 1H); 6.85 (单线, 2H); 5.25 (单线, 2H)。

8029051 化合物

20



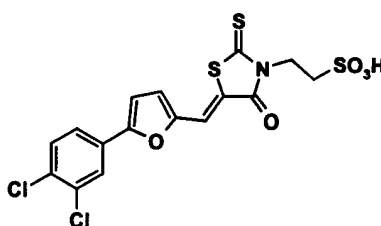
$^1\text{H NMR}$ (δ , 以 ppm 计) 溶剂 DMSO d_6 : 8.24–7.48 (多重线, 3H); 7.73 (单线, 1H); 7.53 (双重线, $J = 3.8$ Hz, 1H); 7.39 (双重线, $J = 3.8$ Hz, 1H); 6.85 (单线, 2H); 5.25 (单线, 2H)。

8042022 化合物

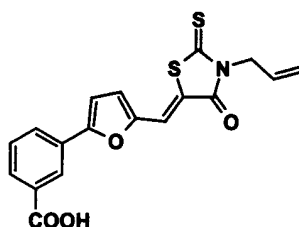
- 5 $^1\text{H NMR}$ (δ , 以 ppm 计) 溶剂 DMSO d_6 : 8.21–8.05 (多重线, 4H); 7.73 (单线, 1H); 7.53 (双重线, $J = 3.8$ Hz, 1H); 7.39 (双重线, $J = 3.8$ Hz, 1H); 6.85 (单线, 2H); 5.25 (单线, 2H)。

采用前面描述的不同方法合成了其它的优选化合物, 这里只是列出产品的分析数据。

10

80811727 化合物

- 15 $^1\text{H NMR}$ (δ , 以 ppm 计) 溶剂 DMSO d_6 : 8.10 (增宽的单线, 1H); 7.85–7.71 (多重线, 2H); 7.68 (单线, 1H); 7.45 (双重线, $J = 3.8$ Hz, 1H); 7.35 (双重线, $J = 3.8$ Hz, 1H); 4.4–4.25 (多重线, 2H); 2.90–2.75 (多重线, 2H)。

5681435 化合物

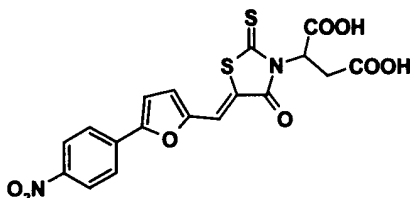
20

- $^1\text{H NMR}$ (δ , 以 ppm 计) 溶剂 DMSO d_6 : 8.41 (增宽的单线, 1H); 8.08 (增宽的双重线, 1H); 7.99 (增宽的双重线, 1H); 7.69 (单线, 1H); 7.75–7.64 (多重线, 1H); 7.42 (双重线, $J = 3.8$ Hz, 1H); 7.37 (双

(双重线, $J = 3.8 \text{ Hz}$, 1H); 4.28 (多重线, 2H); 3.70 (多重线, 2H); 3.30 (单线, 3H)。

5920787 化合物

5

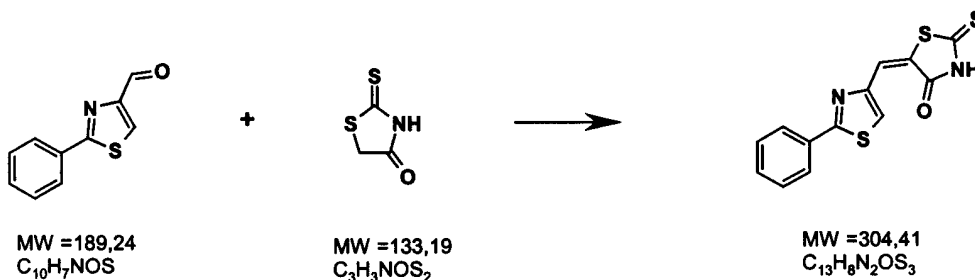


$^1\text{H NMR}$ (δ , 以 ppm 计) 溶剂 DMSO d_6 : 8.39 (双重线, $J = 12 \text{ Hz}$, 2H); 8.09 (双重线, $J = 12 \text{ Hz}$, 2H); 7.73 (单线, 1H); 7.57 (双重线, $J = 3.8 \text{ Hz}$, 1H); 7.39 (双重线, $J = 3.8 \text{ Hz}$, 1H); 5.9 (增宽的单线, 1H); 3.42-2.95 (块的)。

10

新化合物的制备

第一步骤



15

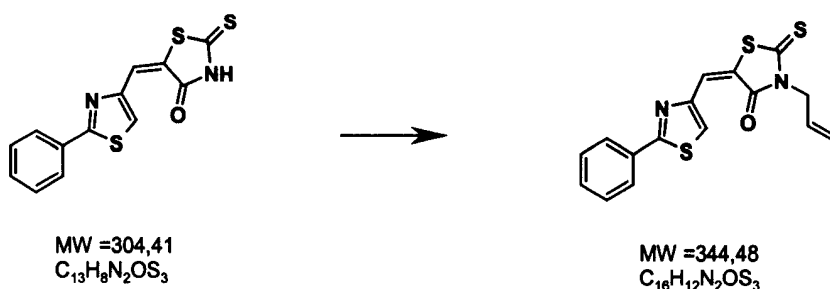
在 125ml 圆底瓶中, 往 60ml 乙酸中相继地加入: 4.52g 2-苯基-噻唑-4-醛(Maybridge 公司的商品, 或根据在《四面体(Tetrahedron)》, 56.5, 2000, 811-816 中描述的操作方式得到); 3.18g 2-硫代-噻唑烷-4-酮, 然后加入 1.96 g 预先真空干燥的乙酸钠。该反应介质然后升温回流 2 小时。在升温期间, 该反应介质明显增稠, 并且着色。该反应介质用水稀释, 然后过滤得到 5.94 g 橙色固体。

20

$^1\text{H NMR}$ (δ , 以 ppm 计) 溶剂 DMSO d_6 : 7.58-7.13 (多重线, 6H); 7.73 (单线, 1H)。

第二步骤

25



5

在 50ml 圆底瓶中，往 25ml DMF 中相继地加入：3.0 g 在第一步骤中得到的 5-(2-苯基-噻唑-4-基亚甲基)-2-硫代-噻唑烷-4-酮；0.48g 预先用戊烷和 5ml 烯丙溴洗涤的氢氧化钠。该反应介质在室温下保持 16 小时。该反应介质然后进行真空浓缩，再用冰水洗涤。过滤沉淀，然后采用硅胶柱色谱纯化，得到 2.05 g 橙色固体。

10

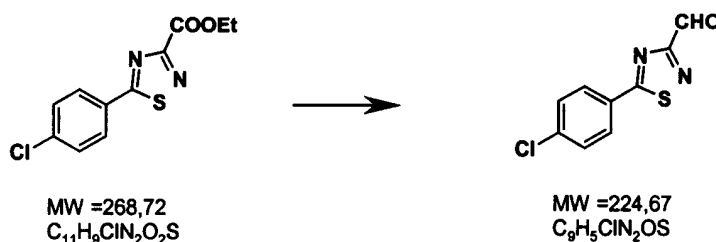
$^1\text{H NMR}$ (δ , 以 ppm 计) 溶剂 DMSO d_6 : 7.58-7.13 (多重线, 6H); 7.73 (单线, 1H); 5.85 (多重线, 1H); 5.19 (多重线, 2H); 4.63 (多重线, 2H)。

式(A)化合物的制备

15

使用 1, 2, 4-噻二唑杂环的实施例

第一步骤



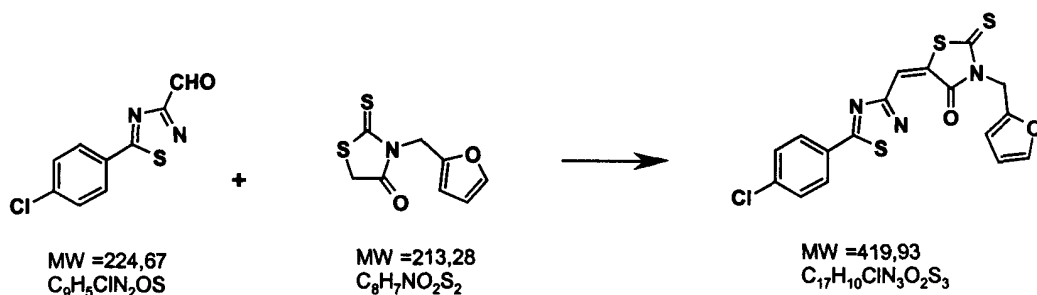
20

在配置机械搅拌的 500ml 三颈瓶中，在轻微的氮过压下，加入 26.8g 5-(4-氯-苯基)-[1, 2, 4]噻二唑-3-甲酸乙酯(根据 Monsanto 在 US 4, 115, 095 中描述的操作方式得到)在 250 ml 无水 THF 中的溶液。然后借助丙酮-干冰溶液将该反应介质冷却到 -78°C 。一旦温度达到稳定，就缓慢加入 125ml 1M 二异丁基铝的甲苯溶液。其温度在 -78°C 保持 4 小时，然后在 -20°C 再保持 4 小时。该反应介质再使用酒石酸钠钾复盐溶液处理。一旦生成铝-酒石酸配合物，该介质用二氯甲

25

烷提取 2 次。有机相合并，再用无水硫酸钠干燥，过滤，然后真空浓缩。这时得到 25 g 无色稠油，它再采用硅胶色谱纯化(甲苯/AcOEt: 9/1)。这样得到 16.23 g 符合期望结构的无色油，它可以用于后续步骤。

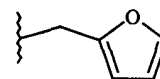
5 第二步骤



10 在 125ml 圆底瓶中，往 60ml 乙酸中相继地加入：5.36 g 在第一步骤得到的醛；5.09 g 3-呋喃-2-基甲基-2-硫代-噻唑烷-4-酮和 1.96g 预先真空干燥的乙酸钠。该反应介质然后升温回流 3.5 小时。该反应介质用乙酸乙酯稀释，然后过滤，用水洗涤，再干燥得到 7.62 g 符合期望结构的橙黄色固体。

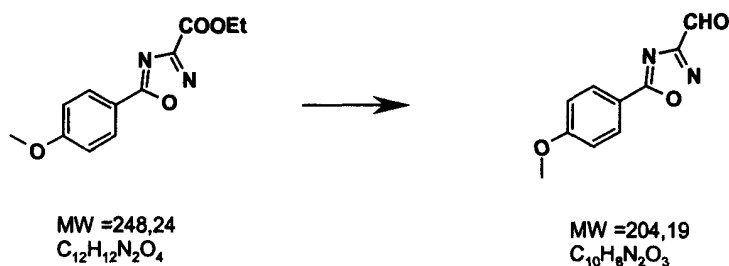
15 $^1\text{H NMR}$ (δ , 以 ppm 计) 溶剂 DMSO d_6 : 8.15-7.86 (多重线, 4H); 7.79 (单线, 1H); 6.85 (单线, 2H); 5.25 (单线, 2H)。

如此得到的化合物是式(A)化合物，式中 Z 代表硫原子， R_f 代表在对位被氯原子取代的苯基和 R_a 代表下式基团：



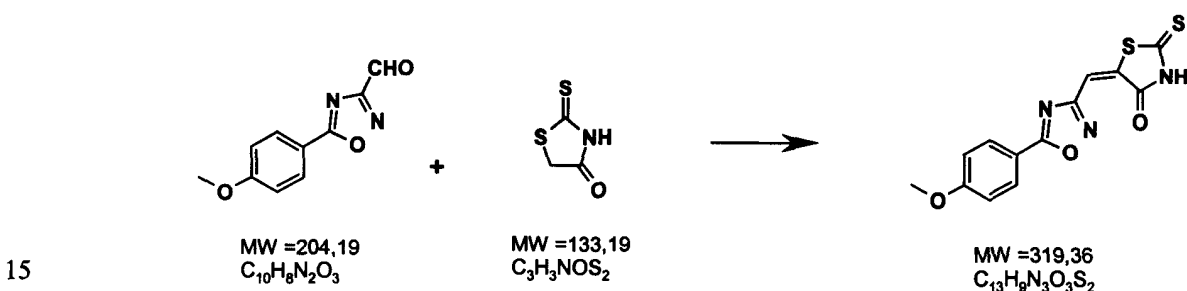
20 使用 1, 2, 4- 二唑杂环的实施例

第一步骤



在配置磁搅拌的 500ml 三颈瓶中, 在轻微的氮过压下, 加入 24.8 g 5-(4-甲氧基-苯基)-[1, 2, 4]恶二唑基-3-甲酸乙酯(根据 Glaxo 在专利 DE 2224338 中描述的操作方式得到)在 250 ml 无水 THF 中的溶液。然后借助丙酮-干冰溶液将该反应介质冷却到-78°C。一旦温度达到稳定, 就缓慢加入 125ml 1M 二异丁基氯化铝的甲苯溶液。其温度在-78°C 保持 4 小时, 然后在-20°C 再保持 4 小时。该反应介质再使用酒石酸钠钾复盐溶液处理。一旦生成铝-酒石酸配合物, 该介质用二氯甲烷提取 2 次。有机相合并, 再用无水硫酸钠干燥, 过滤, 然后真空浓缩。这时得到 20.2 g 无色油, 它再采用硅胶色谱纯化(甲苯/AcOEt: 9/1)。这样得到 12.33 g 符合期望结构的无色油, 它可以用于后续步骤。

第二步骤



20 在 125ml 圆底瓶中, 往 60ml 乙酸中相继地加入: 4.8 g 在第一步骤得到的醛; 5.09g 2-硫代-噻唑烷-4-酮和 1.96g 预先真空干燥的乙酸钠。该反应介质升温回流 4 小时。该反应介质用乙酸乙酯稀释, 然后过滤, 用水洗涤, 再干燥得到 6.93 g 符合期望结构的橙色固体。熔点 > 300°C。

¹H NMR (δ, 以 ppm 计) 溶剂 DMSO d₆: 8.21-8.05 (多重线, 4H); 7.73 (单线, 1H); 3.23 (单线, 3H)。

25 如此得到的化合物是式(A)化合物, 式中 Z 代表氧原子, R_f 代表 OCH₃ 基团和 R_a 代表氢原子。

生物试验

所有这些化合物都进行了不同的生物试验。

细胞毒性的测定

使用 96 井试剂盒测定了产品对 CHO 细胞的细胞毒性。这些细胞按照 20 000 个细胞/井稀释在 100 μ l 加入 5%胎牛血清的 RPMI 中一夜。在浓度 100 μ g/ml 至 0.062 μ g/ml 的产品存在下, 这些细胞在 37 $^{\circ}$ C 下培育 24 小时, 再通过"细胞的细胞毒性盒 I" (Roche Applied sciences) 比色试验测定了细胞毒性。这些结果列于下面表中。毒性值等于 100 μ g/ml 的化合物相应于从剂量 100 μ g/ml 起为有毒性的化合物; 毒性值高于 200 μ g/ml 的化合物相应于超过剂量 200 μ g/ml 时为有毒性的化合物。

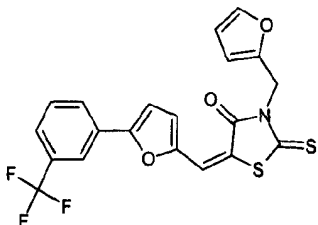
鉴定取代 σ^{70} 与 RNA 聚合酶之间键合的分子

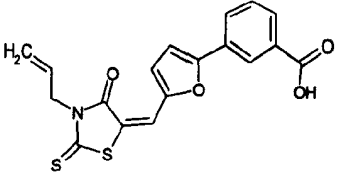
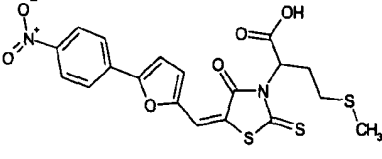
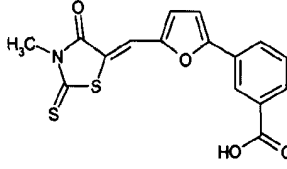
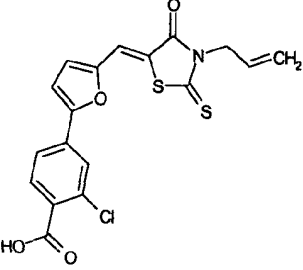
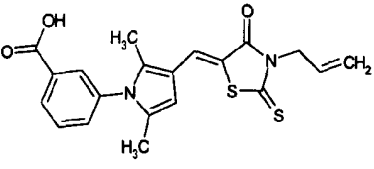
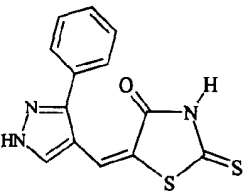
为了鉴定取代 σ^{70} 与 RNA 聚合酶之间键合的分子, 使用了例如在国际申请 WO 02/44735 中描述的 ELISA 试验。

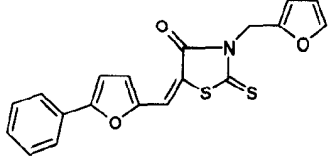
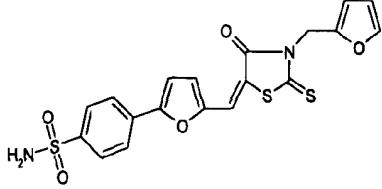
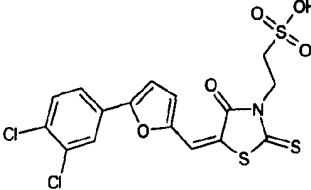
最小抑制浓度的测定

根据 NCCLS 指示测定了最小抑制浓度 (CMI)。使用了下述菌株: 金黄色葡萄球菌 (CIP 76.25)、表皮葡萄球菌 (CIP 68.21)、肺炎链球菌 (CIP 103566)、蜡样芽胞杆菌 (ATCC 14579)、大肠杆菌 (CIP 76.24) 和铜绿假单胞菌 (CIP 76.110)。分两个独立实验, 使用 96 井试剂盒测定了液体介质中的 CMI。使用具有融合推力的菌落制备了接种物, 然后按照 10^5 个细菌/ml 稀释在 MHB (Mueller 和 Hinton 介质; Sigma: M-9677) 中。这些产品的试验浓度为 100 μ g/ml 至 0.062 μ g/ml。

结果

化合物	CMI (μ g/ml)			IC ⁵⁰ (μ g/ml)	毒性 (μ g/ml)
	金黄色葡萄球菌	表皮葡萄球菌	Megatrium 拟杆菌		
 <p>5529625</p>	1.17	0.58	1.17	1.26	> 200

 <p>5681435</p>	9.4	77	4.7	10.1	100
 <p>5850330</p>	4	4	4	1.32	100
 <p>5888656</p>	18.75		4.69		> 200
 <p>6258097</p>	8	8	6	0.32	100
 <p>6327700</p>	18	18	10	1.83	100
 <p>7105786</p>	18	18	10	3.21	50

 <p style="text-align: center;">8042021</p>	1	0.3	0.78	43.5	100
 <p style="text-align: center;">8042022</p>	200	10	5	11.2	100
 <p style="text-align: center;">80811727</p>	8	8	4	1.04	> 200

塑料薄膜中包含分子的试验

5 500 mg 聚氨酯(Réf.: 81367 Fluka), 200mg 聚乙二醇(平均分子量: 8000 道尔顿, Réf.: P-5413 sigma)和 10mg 本发明式(I)化合物在 50ml 二甲基甲酰胺中制成溶液。在完全溶解后, 将 10ml 如此得到的溶液转移到 50ml 聚丙烯试管中, 再采用冻干法蒸去溶剂。含有式(I)化合物的塑料薄膜这时放入试管底部。

10 融合的表皮葡萄球菌(CIP 105777)按照 1×10^8 个细菌/ml 稀释在 Mueller 和 Hinton 介质(MHB)中, 再在放入含有上述化合物的塑料薄膜的这个试管中培育一夜。次日, 抽取细菌培育物, 这些细菌用 MHB 洗涤, 再采用涂片法进行计数。在放入含有所述化合物的塑料的试管中未检测到任何存活的细菌。在放入聚氨酯的试管中检测到 10^8 - 10^9 个细菌。