

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580046102.6

[51] Int. Cl.

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61P 33/02 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 2 月 6 日

[11] 公开号 CN 101120004A

[22] 申请日 2005.11.10

[21] 申请号 200580046102.6

[30] 优先权

[32] 2004.11.11 [33] US [31] 60/626,961

[86] 国际申请 PCT/US2005/040725 2005.11.10

[87] 国际公布 WO2006/118605 英 2006.11.9

[85] 进入国家阶段日期 2007.7.6

[71] 申请人 艾其林医药公司

地址 美国康涅狄格州

[72] 发明人 B·J·布拉德伯里 M·德士潘德

M·J·普斯 王秋萍

J·A·威尔斯 宋永胜 桥本明广

E·卢西恩

[74] 专利代理机构 北京金信立方知识产权代理有限公司

代理人 黄 威

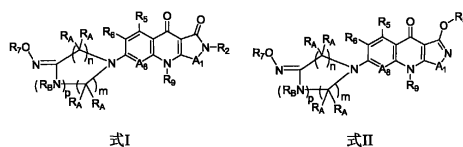
权利要求书 15 页 说明书 63 页

[54] 发明名称

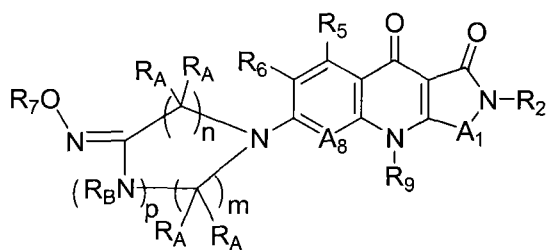
用作抗感染剂的 8A,9-二氢-4A-H-异噻唑 [5,4-B] 喹啉-3,4-二酮及相关化合物

[57] 摘要

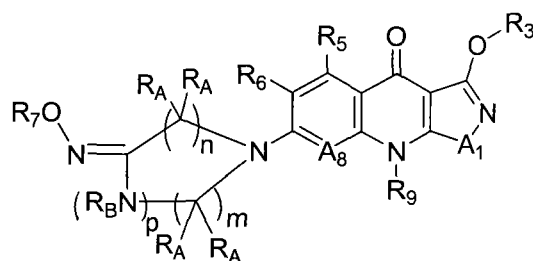
本发明提供式 I 和式 II 所示的化合物和盐，它们具有抗微生物活性。本发明还提供用于制备式 I 和式 II 化合物的新的合成中间产物。本文给出了可变量和可变基团 n、m、p、R_A、R_B、A₁、R₂、R₃、R₅、R₆、R₇、A₈ 和 R₉ 的定义。本文公开的式 I 和式 II 所示的某些化合物能强效和/或有选择地抑制细菌复制。本发明还提供抗微生物组合物，其包括药物组合物，该药物组合物包含一种或多种式 I 或式 II 所示的化合物和一种或多种载体、稀释剂或赋形剂。这些组合物可以仅含有式 I 或式 II 所示的化合物作为活性剂，也可以同时含有式 I 或式 II 所示的化合物和一种或多种其他活性剂。本发明还提供治疗受微生物感染的真核生物的方法。



1. 一种式 I 或式 II 所示的化合物或药用盐、溶剂化物, 或其异构体,



式 I



式 II

其中:

A₁ 是 S、O、SO 或 SO₂;

R₂ 是氢, 或者

R₂ 是 C₁-C₈ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、(C₃-C₇ 环烷基)C₀-C₄ 烃基、(C₄-C₇ 环烯基)C₀-C₄ 烃基、(芳基)C₀-C₄ 烃基或(C₂-C₆ 杂环烷基)C₀-C₄ 烃基, 它们均有 0-5 个取代基, 这些取代基独立地选自卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₂ 卤代烷基、C₁-C₂ 卤代烷氧基、单-和双-C₁-C₄ 烷基氨基、C₂-C₄ 烷酰基、C₁-C₄ 烷硫基、-O(C=O)R₁₀、-(C=O)NR₁₀R₁₁、-O(C=O)NR₁₀R₁₁、-(C=O)OR₁₀、-(C=O)NR₁₀OR₁₁、-NR₁₀(C=O)R₁₁、-NR₁₀(C=O)OR₁₁、-NR₁₀(C=O)NR₁₁R₁₂、-NR₁₀(C=S)NR₁₁R₁₂、-NR₁₀NR₁₁R₁₂、-SO₃R₁₀、-(S=O)OR₁₀、-SO₂R₁₃、-SO₂NR₁₀R₁₁、=N-OR₁₀、和-NR₁₀SO₂R₁₃; 其中每个 R₁₀、R₁₁ 和 R₁₂ 独立地为氢、C₁-C₄ 烷基或芳基, 每个 R₁₃ 独立地为 C₁-C₄ 烷基或芳基;

R₃ 是氢、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烷酰基、单-或双-C₁-C₆ 烷基氨基甲酸盐、C₁-C₆ 烷基磷酸盐或 C₁-C₆ 烷基磺酸盐, 它们均有 0 到 3 个取代基, 这些取代基独立地选自卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、C₁-

C₄ 烷氧基、单-和双-C₁-C₄ 烷基氨基、C₁-C₂ 卤代烷基和 C₁-C₂ 卤代烷氧基；

R₅ 是氢、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、-NHNH₂、C₁-C₂ 卤代烷基或 C₁-C₂ 卤代烷氧基；或者

R₅ 是 C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、单-或双-C₁-C₄ 烷基氨基、单-、双-或三-C₁-C₄ 烷基胼基、C₂-C₄ 烷酰基或 C₁-C₄ 烷基酯，它们均有 0 到 3 个取代基，这些取代基独立地选自羟基、氨基、卤素、氧代基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₂ 卤代烷基、C₁-C₂ 卤代烷氧基，以及单-和双-C₁-C₄ 烷基氨基；

R₆ 是氢、卤素、羟基、氨基、氰基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、单-或双-C₁-C₄ 烷基氨基、-SO₃R₁₀、-SO₂R₁₀、-SO₂NR₁₀R₁₁；

n 是 1、2 或 3；m 是 1、2 或 3；以及 p 是 0 或 1；

每个 R_A 独立地为 (i)、(ii) 或 (iii)；其中

(i) 代表氢、羟基、氨基或氰基；

(ii) 代表 C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₁-C₆ 烷氧基 C₀-C₄ 烷基、单-或双-C₁-C₄ 烷基氨基、C₁-C₂ 卤代烷氧基、(C₃-C₇ 环烷基)C₀-C₄ 烃基、(C₄-C₇ 环烯基)C₀-C₄ 烃基、(芳基)C₀-C₆ 烃基、(芳基)C₁-C₄ 烷氧基、(C₂-C₆ 杂环烷基)C₀-C₄ 烃基、(杂芳基)C₀-C₆ 烃基、C₁-C₆ 烷硫基、-(C₀-C₄ 烷基)O(C=O)R₁₀、-(C₀-C₄ 烷基)(C=O)NR₁₀R₁₁、-(C₀-C₄ 烷基)O(C=O)NR₁₀R₁₁、-(C₀-C₄ 烷基)(C=O)OR₁₀、-(C₀-C₄ 烷基)NR₁₀(C=O)R₁₁、-(C₀-C₄ 烷基)NR₁₀(C=O)OR₁₁、-(C₀-C₄ 烷基)NR₁₀(C=O)NR₁₁R₁₂、-(C₀-C₄ 烷基)NR₁₀(C=S)NR₁₁R₁₂、-(C₀-C₄ 烷基)NR₁₀NR₁₁R₁₂、-(C₀-C₄ 烷基)N=NR₁₃、-(C₀-C₄ 烷基)SO₃R₁₀、-(C₀-C₄ 烷基)(S=O)OR₁₀、-(C₀-C₄ 烷基)SO₂R₁₃、-(C₀-C₄ 烷基)SO₂NR₁₀R₁₁、-(C₀-C₄ 烷基)NR₁₀SO₂R₁₃；=N-OH 或 =N-O(C₀-C₄ 烷基)；

(iii) 代表 $-OR_D$ 、 $-(C=O)R_D$ 、 $-SO_2R_D$ 、 $-SO_3R_D$ 或 $-NR_{10}SO_2R_D$ ，其中 R_D 是 C_1 - C_4 烷基、 $(C_3$ - C_7 环烷基) C_0 - C_2 烷基、 $(C_2$ - C_6 杂环烷基) C_0 - C_2 烷基、(芳基) C_0 - C_2 烷基或(杂芳基) C_0 - C_2 烷基；

其中 (ii) 和 (iii) 均有 0 到 3 个取代基，这些取代基独立地选自卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、 $-COOH$ 、 $-(C=O)OCH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、 C_1 - C_4 烷氧基、 $(C_3$ - C_7 环烷基) C_0 - C_4 烃基、 $(C_3$ - C_7 环烷基) C_0 - C_4 烷氧基、单-和双- C_1 - C_4 烷基氨基、 C_1 - C_2 卤代烷基、 C_1 - C_2 卤代烷氧基和 C_2 - C_4 烷酰基；或者

与同一碳原子结合的任意两个 R_A 可连接形成 C_3 - C_7 环烷基或 3-7 元杂环烷基，其具有 1 或 2 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子，各自都有 0-2 个取代基，这些取代基独立地选自 C_1 - C_2 烷基和 C_1 - C_2 烷氧基；或者

与不同碳原子结合的任意两个 R_A 可连接形成 C_3 - C_7 环烷基或具有 1 或 2 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的 3-7 元杂环烷基，它们均有 0-2 个取代基，这些取代基独立地选自 C_1 - C_2 烷基和 C_1 - C_2 烷氧基；

R_B 是氢或 C_1 - C_4 烷基；

R_7 是氢，或者

R_7 是 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_2 - C_6 烷酰基、 $(C_3$ - C_7 环烷基) C_0 - C_4 烃基、 $(C_4$ - C_7 环烯基) C_0 - C_4 烃基、(芳基) C_0 - C_4 烃基、(芳基)($C=O$)-、单-或双- $(C_1$ - C_6 烷基)甲酰胺、 C_1 - C_6 烷基酯或 $(C_2$ - C_6 杂环烷基) C_0 - C_4 烃基，它们均有 0 到 5 个取代基，这些取代基独立地选自卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_2 卤代烷基、 C_1 - C_2 卤代烷氧基、单-和双- C_1 - C_4 烷基氨基、 C_2 - C_4 烷酰基、 C_1 - C_4 烷硫基、 $-O(C=O)R_{10}$ 、 $-(C=O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-O(C=O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-(C=O)OR_{10}$ 、 $-(C=O)NR_{10}OR_{11}$ 、 $-NR_{10}(C=O)R_{11}$ 、 $-NR_{10}(C=O)OR_{11}$ 、-

4. 根据权利要求1-3之任一所述的化合物或盐, 其中 A_1 是S。
5. 根据权利要求1-3之任一所述的化合物或盐, 其中 A_1 是SO。
6. 根据权利要求1-3之任一所述的化合物或盐, 其中 A_1 是SO₂。
7. 根据权利要求1-3之任一所述的化合物或盐, 其中 A_1 是O。
8. 根据权利要求3-7之任一所述的化合物或盐, 其中

R_2 是氢, 或者

R_2 是C₁-C₆烷基或(C₃-C₇环烷基)C₀-C₄烷基, 它们均有至少一个选自羟基、氨基、-COOH、-(C=O)NR₁₀OR₁₁和-CONH₂的取代基和0到3个独立地选自卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、-COOH、-CONH₂、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₂卤代烷基、C₁-C₂卤代烷氧基、单-和双-C₁-C₄烷基氨基、C₂-C₄烷酰基的取代基。

9. 根据权利要求8所述的化合物或盐, 其中 R_2 是氢。
10. 根据权利要求1或3-7之任一所述的化合物或盐, 其中 R_3 是C₁-C₄烷基或C₂-C₄烷酰基。

11. 根据权利要求1-10之任一所述的化合物或盐, 其中 R_5 是氢、氨基、C₁-C₂烷基、C₁-C₂烷氧基、单-或双-C₁-C₄烷基氨基, 或者单-或双-C₁-C₄烷基胍基。

12. 根据权利要求11所述的化合物或盐, 其中 R_5 是氢、氨基、单-或双-C₁-C₂烷基氨基, 或者单-或双-C₁-C₂烷基胍基。

13. 根据权利要求11所述的化合物或盐, 其中 R_5 是氢。

14. 根据权利要求1-12之任一所述的化合物或盐, 其中 R_6 是氢、卤素或氨基。

15. 根据权利要求14所述的化合物或盐, 其中 R_6 是氟。

16. 根据权利要求1-15之任一所述的化合物或盐, 其中 A_8 是氮。

17. 根据权利要求1-15之任一所述的化合物或盐，其中 A_8 是 CR_8 。

18. 根据权利要求17所述的化合物或盐，其中 R_8 是氢、卤素、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 卤代烷基或 C_1 - C_2 卤代烷氧基。

19. 根据权利要求18所述的化合物或盐，其中 R_8 是氢或甲氧基。

20. 根据权利要求1-19之任一所述的化合物或盐，其中 R_9 是 C_1 - C_4 烷基、环丙基或苯基，它们均有0到3个取代基，这些取代基独立地选自卤素、羟基、氨基、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、单-和双- C_1 - C_2 烷基氨基、 C_1 - C_2 卤代烷基和 C_1 - C_2 卤代烷氧基。

21. 根据权利要求20所述的化合物或盐，其中

R_9 是 C_1 - C_4 烷基或环丙基，或者

R_9 是具有2个取代基的苯基，取代基独立地选自卤素、羟基、氨基、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、单-和双- C_1 - C_2 烷基氨基、 C_1 - C_2 卤代烷基和 C_1 - C_2 卤代烷氧基。

22. 根据权利要求20所述的化合物或盐，其中 R_9 是乙基、叔丁基、环丙基或2,4-二氟苯基。

23. 根据权利要求20所述的化合物或盐，其中 R_9 是环丙基。

24. 根据权利要求1-23之任一所述的化合物或盐，其中

R_7 是氢，或者

R_7 是 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_6 烷酰基、(C_3 - C_7 环烷基) C_0 - C_4 烃基、(芳基) C_0 - C_4 烃基、(芳基)($C=O$)-、单-或双-(C_1 - C_6 烷基)甲酰胺、 C_1 - C_6 烷基酯或(C_2 - C_6 杂环烷基) C_0 - C_4 烃基，它们均有0到5个取代基，这些取代基独立地选自卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_2 卤代烷基、 C_1 - C_2 卤代烷氧基、单-和双- C_1 - C_4 烷基氨基、 C_2 - C_4 烷酰基、 C_1 - C_4 烷硫基、 $-O(C=O)R_{10}$ 、 $-(C=O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-O(C=O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-(C=O)OR_{10}$ 、 $-(C=O)NR_{10}OR_{11}$ 、 $-NR_{10}(C=O)R_{11}$ 、

$\text{NR}_{10}(\text{C}=\text{O})\text{OR}_{11}$ 、 $-\text{NR}_{10}(\text{C}=\text{O})\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 、 $-\text{NR}_{10}(\text{C}=\text{S})\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 、 $-\text{NR}_{10}\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}_{10}$ 、 $-(\text{S}=\text{O})\text{OR}_{10}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_{13}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 或 $-\text{NR}_{10}\text{SO}_2\text{R}_{13}$ 。

25. 根据权利要求24所述的化合物或盐，其中

R_7 是氢，或者

R_7 是 C_1 - C_8 烷基、(C_3 - C_7 环烷基) C_0 - C_4 烃基、(芳基) C_0 - C_4 烃基或 (C_2 - C_6 杂环烷基) C_0 - C_4 烃基，它们均有0到5个取代基，这些取代基独立地选自卤素、羟基、氨基、氰基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_2 卤代烷基、 C_1 - C_2 卤代烷氧基、单-和双- C_1 - C_4 烷基氨基、 C_2 - C_4 烷酰基、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_{10}(\text{C}=\text{O})\text{R}_{11}$ 。

26. 根据权利要求25所述的化合物或盐，其中

R_7 是氢，或者

R_7 是 C_1 - C_8 烷基或(芳基) C_0 - C_4 烷基，它们均有0到5个取代基，这些取代基独立地选自卤素、羟基、氨基、氰基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_2 卤代烷基、 C_1 - C_2 卤代烷氧基、单-和双- C_1 - C_4 烷基氨基、 C_2 - C_4 烷酰基、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_{10}(\text{C}=\text{O})\text{R}_{11}$ 。

27. 根据权利要求25所述的化合物或盐，其中 R_7 是氢、 C_1 - C_2 烷基或苄基。

28. 根据权利要求1-27之任一所述的化合物或盐，其中 n 是1； m 是2， p 是1；以及 R_B 是氢。

29. 根据权利要求1-27之任一所述的化合物或盐，其中 n 是1， m 是1， p 是1；以及 R_B 是氢。

30. 根据权利要求1-27之任一所述的化合物或盐，其中 p 是0。

31. 根据权利要求30所述的化合物或盐，其中 n 是1， m 是2。

32. 根据权利要求30所述的化合物或盐，其中 n 是2， m 是2。

33. 根据权利要求1-32之任一所述的化合物或盐，其中

每个 R_A 独立地为 (i)、(ii) 或 (iii)；其中

(i) 代表氢、羟基、氨基或氰基；

(ii) 代表 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 烷氧基 C_0 - C_4 烷基、单-或双- C_1 - C_4 烷基氨基、 C_1 - C_2 卤代烷氧基、(C_3 - C_7 环烷基) C_0 - C_4 烃基、(C_4 - C_7 环烯基) C_0 - C_4 烃基、(芳基) C_0 - C_6 烃基、(芳基) C_1 - C_4 烷氧基、(C_2 - C_6 杂环烷基) C_0 - C_4 烃基、(杂芳基) C_0 - C_6 烃基、 C_1 - C_6 烷硫基、 $-(C_0$ - C_4 烷基)($C=O$) $NR_{10}R_{11}$ 、 $-(C_0$ - C_4 烷基) $NR_{10}(C=O)R_{11}$ 、 $=N-OH$ 或 $=N-O(C_0$ - C_4 烷基)；

(iii) 代表 $-OR_D$ 或 $-(C=O)R_D$ ，其中 R_D 是 C_1 - C_4 烷基、(C_3 - C_7 环烷基) C_0 - C_2 烷基、(C_2 - C_6 杂环烷基) C_0 - C_2 烷基、(芳基) C_0 - C_2 烷基或(杂芳基) C_0 - C_2 烷基；

其中 (ii) 和 (iii) 均有 0 到 3 个取代基，这些取代基独立地选自卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、 $-COOH$ 、 $-(C=O)OCH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、 C_1 - C_4 烷氧基、(C_3 - C_7 环烷基) C_0 - C_4 烃基、(C_3 - C_7 环烷基) C_0 - C_4 烷氧基、单-和双- C_1 - C_4 烷基氨基、 C_1 - C_2 卤代烷基、 C_1 - C_2 卤代烷氧基和 C_2 - C_4 烷酰基；或者

与同一碳原子结合的任意两个 R_A 可连接形成 C_3 - C_7 环烷基或具有 1 或 2 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的 3-7 元杂环烷基，它们均有 0-2 个取代基，这些取代基独立地选自 C_1 - C_2 烷基和 C_1 - C_2 烷氧基；或者

与不同碳原子结合的任意两个 R_A 可连接形成 C_3 - C_7 环烷基或具有 1 或 2 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的 3-7 元杂环烷基，它们均有 0-2 个取代基，这些取代基独立地选自 C_1 - C_2 烷基和 C_1 - C_2 烷氧基。

34. 根据权利要求 33 所述的化合物或盐，其中

每个 R_A 独立地为 (i) 或 (ii)；其中

(i) 代表氢或氨基；

(ii) 代表C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基C₀-C₄烷基、单-或双-C₁-C₄烷基氨基、(C₃-C₇环烷基)C₀-C₄烃基、(芳基)C₀-C₆烃基、(C₂-C₆杂环烷基)C₀-C₄烃基、(杂芳基)C₀-C₆烃基、-(C₀-C₄烷基)(C=O)NR₁₀R₁₁、-(C₀-C₄烷基)NR₁₀(C=O)R₁₁、=N-OH或=N-O(C₀-C₄烷基);

其中每个(ii)有0到3个取代基,这些取代基独立地选自卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、-COOH、-(C=O)OCH₃、-CONH₂、C₁-C₄烷基、C₂-C₄烯基、C₂-C₄炔基、C₁-C₄烷氧基、(C₃-C₇环烷基)C₀-C₄烃基、(C₃-C₇环烷基)C₀-C₄烷氧基、单-和双-C₁-C₄烷基氨基、C₁-C₂卤代烷基、C₁-C₂卤代烷氧基和C₂-C₄烷酰基;或者

与同一碳原子结合的任意两个R_A可连接形成C₃-C₇环烷基或具有1或2个独立地选自N、O和S的杂原子的3-7元杂环烷基,它们均有0-2个取代基,这些取代基独立地选自C₁-C₂烷基和C₁-C₂烷氧基;或者

与不同碳原子结合的任意两个R_A可连接形成C₃-C₇环烷基或具有1或2个独立地选自N、O和S的杂原子的杂环烷基,它们均有0-2个取代基,这些取代基独立地选自C₁-C₂烷基和C₁-C₂烷氧基。

35. 根据权利要求33所述的化合物或盐,其中

每个R_A独立地为(i)或(ii);其中

(i) 代表氢或氨基;

(ii) 代表C₁-C₆烷基、单-或双-C₁-C₄烷基氨基、(C₃-C₇环烷基)C₀-C₄烷基、(C₂-C₆杂环烷基)C₀-C₄烷基、-(C₀-C₄烷基)(C=O)NR₁₀R₁₁、-(C₀-C₄烷基)NR₁₀(C=O)R₁₁、=N-OH或=N-O(C₀-C₄烷基);

其中(ii)有0到3个取代基,这些取代基独立地选自羟基、氨基、氰基和-CONH₂;

与同一碳原子结合的任意两个 R_A 可连接形成 C_3 - C_7 环烷基或具有1或2个独立地选自N、O和S的杂原子的杂环烷基，它们均有0-2个取代基，这些取代基独立地选自 C_1 - C_2 烷基和 C_1 - C_2 烷氧基。

36. 根据权利要求33所述的化合物或盐，其中

每个 R_A 独立地为(i)或(ii)；其中

(i) 代表氢或氨基；

(ii) 代表 C_1 - C_6 烷基、(C_3 - C_7 环烷基) C_0 - C_4 烷基或单-或双- C_1 - C_4 烷基氨基，其中(ii)均有0到3个氨基取代基；

与同一碳原子结合的任意两个 R_A 可连接形成 C_3 - C_7 环烷基或具有1或2个独立地选自N、O和S的杂原子的3-7元杂环烷基，它们均有0-2个取代基，这些取代基独立地选自 C_1 - C_2 烷基和 C_1 - C_2 烷氧基；或者

与不同碳原子结合的任意两个 R_A 可连接形成 C_3 - C_7 环烷基或具有1或2个独立地选自N、O和S的杂原子的3-7元杂环烷基，它们均有0-2个取代基，这些取代基独立地选自 C_1 - C_2 烷基和 C_1 - C_2 烷氧基。

37. 根据权利要求33所述的化合物或盐，其中

每个 R_A 独立地为羟基、 C_1 - C_4 烷基或具有一个氨基取代基的 C_1 - C_4 烷基。

38. 根据权利要求37所述的化合物或盐，其中一个或两个 R_A 是有一个氨基取代基的 C_1 - C_4 烷基，其余 R_A 是氢。

39. 根据权利要求33所述的化合物或盐，其中

与同一碳原子结合的两个 R_A 连接形成 C_3 - C_7 环烷基或具有1或2个独立地选自N、O和S的杂原子的3-7元杂环烷基，它们均有0-2个取代基，这些取代基独立地选自 C_1 - C_2 烷基和 C_1 - C_2 烷氧基；

其余 R_A 独立地选自氢、 C_1 - C_2 烷基和 C_1 - C_2 烷氧基。

40. 根据权利要求39所述的化合物或盐，其中

与同一碳原子结合的两个 R_A 连接形成 C_3 - C_4 环烷基或具有1个N原子的3-4元杂环烷基，它们均有0-2个取代基，这些取代基独立地选自 C_1 - C_2 烷基和 C_1 - C_2 烷氧基；

其余 R_A 独立地选自氢、 C_1 - C_2 烷基和 C_1 - C_2 烷氧基。

41. 根据权利要求2所述的化合物或盐，其中

R_2 是氢，或者是具有一个选自羟基、氨基、 $-COOH$ 、 $-(C=O)NR_{10}OR_{11}$ 和 $-CONH_2$ 的取代基的 C_1 - C_6 烷基；

R_5 是氢；

R_6 是卤素或氨基；

R_7 是氢、 C_1 - C_2 烷基或苄基；

A_8 是氮或 CR_8 ，当 A_8 是 CR_8 时， R_8 是氢或甲氧基；

R_9 是乙基、叔丁基、环丙基或2,4二氟苯基；以及

每个 R_A 独立地是氢或任选具有一个氨基取代基的 C_1 - C_4 烷基；或者

与同一碳原子结合的任意两个 R_A 可连接形成 C_3 - C_7 环烷基或具有 1 或 2 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的 3-7 元杂环烷基，它们均有 0-2 个取代基，这些取代基独立地选自 C_1 - C_2 烷基和 C_1 - C_2 烷氧基；或者

与不同碳原子结合的任意两个 R_A 可连接形成 C_3 - C_7 环烷基或具有1或2个独立地选自N、O和S的杂原子的杂环烷基，它们均有0-2个取代基，这些取代基独立地选自 C_1 - C_2 烷基和 C_1 - C_2 烷氧基。

42. 根据权利要求1所述的化合物，其中该化合物是：

7-[(4Z)-3-氨基甲基-4-甲氧亚氨基-吡咯烷-1-基)]-9-环丙基-6-氟-9H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮；

7-[(3R,4Z)-3-氨基甲基-4-甲氧亚氨基-吡咯烷-1-基])-9-环丙基-6-氟-9H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮;

7-[(3S,4Z)-3-氨基甲基-4-甲氧亚氨基-吡咯烷-1-基])-9-环丙基-6-氟-9H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮;

7-[(4E)-3-氨基甲基-4-甲氧亚氨基-吡咯烷-1-基])-9-环丙基-6-氟-9H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮;

7-[(3R,4E)-3-氨基甲基-4-甲氧亚氨基-吡咯烷-1-基])-9-环丙基-6-氟-9H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮;

7-[(3S,4E)-3-氨基甲基-4-甲氧亚氨基-吡咯烷-1-基])-9-环丙基-6-氟-9H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮;

9-环丙基-6-氟-7-(8-甲氧亚氨基-2,6-二杂氮-螺[3.4]辛烷-6-基)-9H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮;

9-环丙基-6-氟-7-(7-甲氧亚氨基-1,5-二杂氮-螺[2.4]庚烷-5-基)-9H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮;

7-[3-(1-氨基-环丙基)-4-甲氧亚氨基-吡咯烷-1-基]-9-环丙基-6-氟-9H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮;

9-环丙基-6-氟-7-(7-甲氧亚氨基-5-杂氮-螺[2.4]庚烷-5-基)-9H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮;

7-(3-氨基甲基-4-羟亚氨基-吡咯烷-1-基)-9-环丙基-6-氟-9H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮;

7-[3-(2-氨基-乙基)-4-甲氧亚氨基-吡咯烷-1-基]-9-环丙基-6-氟-9H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮;

7-(3-氨基甲基-4-苄基氧亚氨基-吡咯烷-1-基)-9-环丙基-6-氟-9H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮;

7-(3-氨基-4-甲氧亚氨基-吡咯烷-1-基)-9-环丙基-6-氟-9H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮;

7-(3-氨基甲基-4-甲氧亚氨基-3-甲基-吡咯烷-1-基)-9-环丙基-6-氟-9H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮;

7-[3-(1-氨基-乙基)-4-甲氧亚氨基-吡咯烷-1-基]-9-环丙基-6-氟-9H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮;

7-(3,3-双氨基甲基-4-甲氧亚氨基-吡咯烷-1-基)-9-环丙基-6-氟-9H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮;

7-[3-(1-氨基-1-甲基-乙基)-4-甲氧亚氨基-吡咯烷-1-基]-9-环丙基-6-氟-9H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮;

9-环丙基-6-氟-7-(3-甲氧亚氨基-哌嗪-1-基)-9H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮;

9-环丙基-6-氟-7-(4-甲氧亚氨基-哌啶-1-基)-9H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮;

7-(3-氨基甲基-4-甲氧亚氨基-哌啶-1-基)-9-环丙基-6-氟-9H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮;

7-(3-氨基甲基-4-甲氧亚氨基-吡咯烷-1-基)-9-环丙基-6-氟-1,1-二氧代基-1,2-二氢-9H-116-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮;

4-[7-(3-氨基甲基-4-甲氧亚氨基-吡咯烷-1-基)-9-环丙基-6-氟-3,4-二氧代基-4,9-二氢-3H-异噻唑[5,4-b]喹啉-2-基]-丁酸;

乙酸7-(3-氨基甲基-4-甲氧亚氨基-吡咯烷-1-基)-9-环丙基-6-氟-4-氧代基-4,9-二氢-异噻唑[5,4-b]喹啉-3-基酯;

7-(3-氨基甲基-4-甲氧亚氨基-吡咯烷-1-基)-9-环丙基-6-氟-5-(N'-甲基-胍基)-9H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮;

6-氨基-7-(3-氨基甲基-4-甲氧亚氨基-吡咯烷-1-基)-9-环丙基-9H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮;

7-(3-氨基甲基-4-甲氧亚氨基-吡咯烷-1-基)-9-环丙基-6-氟-8-甲氧基-9H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮;

7-(3-氨基甲基-4-甲氧亚氨基-吡咯烷-1-基)-9-环丙基-8-甲氧基-9H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮;

[1-(9-环丙基-6-氟-3,4-二氧代基-2,3,4,9-四氢异噻唑[5,4-b]喹啉-7-基)-4-甲氧亚氨基-吡咯烷-3-基甲基]-氨基甲酸叔丁酯。

43. 一种抗菌组合物，其包括权利要求1-42之任一所述的化合物或盐，以及载体、稀释剂或赋形剂。

44. 一种药物组合物，其包括权利要求1-42之任一所述的化合物或盐，以及药用载体、稀释剂或赋形剂。

45. 根据权利要求43所述的药物组合物，其中该组合物被制成注射液剂、气雾剂、乳膏剂、凝胶剂、丸剂、胶囊剂、片剂、糖浆剂、透皮贴剂或滴眼剂。

46. 一种组合物，其包括权利要求1-40之任一所述的化合物或盐，以及另外一种或多种抗菌剂、抗原虫剂、抗真菌剂、抗病毒剂、干扰素、外排泵抑制剂或 β -内酰胺酶抑制剂。

47. 一种包装制剂，其包括装在容器内的权利要求44所述的药物组合物，还包括使用该组合物治疗微生物感染患者的说明书。

48. 根据权利要求47所述的包装制剂，其中说明书是指导如何使用该组合物治疗细菌感染患者的用法说明。

49. 一种治疗或预防细菌或原虫感染的方法，其包括向被治疗的动物施用药物有效量的如权利要求1-42之任一所述的化合物或盐。

50. 根据权利要求48所述的方法，其中细菌感染或原虫感染是尿道感染、肾盂肾炎、下呼吸道感染、皮肤感染、皮肤结构感染、尿道淋菌性感染、宫颈淋菌性感染、尿道衣原体感染、宫颈衣原体感染、骨感染、关节感染、革兰氏阴性菌感染、感染性腹泻、伤寒、前列腺炎、急性鼻窦炎、慢性支气管炎急性发作、肺炎、腹内感染、妇科感染或骨盆感染。

51. 根据权利要求49所述的方法，其中该动物是鱼、两栖动物、爬行动物、鸟或哺乳动物。

52. 根据权利要求50所述的方法，其中该动物是哺乳动物。

53. 根据权利要求52所述的方法，其中该哺乳动物是人。

54. 权利要求1-42之任一所述的化合物或盐，其对 *S. aureus* 或 *E. coli* 的最低抑菌浓度小于或等于10 µg/ml。

55. 权利要求1-42之任一所述的化合物或盐，其对 *S. aureus* 和 *E. coli* 的最低抑菌浓度小于或等于1 µg/ml。

56. 权利要求1所述的化合物在制备治疗细菌或原虫感染的药物中的应用。

57. 根据权利要求56所述的应用，其中该细菌或原虫感染是尿道感染、肾盂肾炎、下呼吸道感染、皮肤感染、皮肤结构感染、尿道淋菌性感染、宫颈淋菌性感染、尿道衣原体感染、宫颈衣原体感染、骨感染、关节感染、革兰氏阴性菌感染、感染性腹泻、伤寒、前列腺炎、急性鼻窦炎、慢性支气管炎急性发作、肺炎、腹内感染、妇科感染或骨盆感染。

58. 根据权利要求56所述的应用，其中该细菌感染是 *S. aureus* 或 *E. coli* 感染。

用作抗感染剂的 8A,9-二氢-4a-H-异噻唑[5,4-B]喹啉-3,4-二酮及相关化合物

相关申请的交叉引用

[0001]本申请要求 2004 年 11 月 11 日提交的申请号为 60/626,961 的美国临时专利申请的优先权，其全部内容在此引入作为参考。

技术领域

[0002] 本发明提供一种具有抗菌活性的 8A,9-二氢-4a-H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮（其第 7 位上很多都含有胍取代的杂环烷基取代基）及相关化合物。本文给出的某些化合物具有强效抗菌、抗原虫或抗真菌活性。特别是有些化合物还能强效和/或有选择地抑制原核生物物的 DNA 合成及繁殖。本发明提供抗微生物组合物，包括药物组合物，还包括一种或多种载体、稀释剂或赋形剂。本发明提供的药物组合物或者仅含有活性剂 8A,9-二氢-4a-H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮或相关化合物，或者同时含有 8A,9-二氢-4a-H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮或相关化合物以及一种或多种其他抗微生物或抗真菌等活性剂。本发明提供向受微生物感染或微生物易感真核生物施用有效量的 8A,9-二氢-4a-H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮或相关化合物来防治真核生物受微生物感染的方法。本发明还提供施用有效量的 8A,9-二氢-4a-H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮或相关化合物来抑制微生物生长和存活的方法。

本发明还提供用于合成 8A,9-二氢-4a-H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮和相关化合物的新的中间产物。本发明还提供 8A,9-二氢-4a-H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮和相关化合物的合成方法。

背景技术

[0003] 抗微生物化合物是指能破坏或抑制细菌、原生动物、支原体、酵母和真菌等微生物生长或繁殖的化合物，其作用机理各不相同。但一般认为它们大多按下列一种或多种方式发挥作用：抑制细胞壁合成或修复；改变细胞壁通透性；抑制蛋白质合成；或者抑制核酸合成。例如， β -内酰胺抗菌剂就是通过抑制细菌中负责细胞壁合成所必需的青霉素结合蛋白（PBPs）来达到抗菌作用的。喹诺酮类药物中至少一部分是通过抑制 DNA 合成来阻止细胞复制。

[0004] 人们正在不断尝试对抗微生物剂进行改良，但结果大都不尽人意。事实上，目前生产的真正符合临床上对抗微生物谱、避免产生微生物耐药性和药理学等方面要求的抗微生物剂屈指可数。因此，目前依然存在对广谱抗微生物剂，尤其是对抗耐药微生物制剂的需求。

[0005] 病原菌的几种耐药机制已经搞清楚，它们包括：通过细菌酶类使抗生素失活（如 β -内酰胺酶可水解青霉素和头孢菌素）；利用外排泵将抗生素清除；通过突变和遗传重组修饰抗生素靶点（如 *Neisseria* 淋病所产生的青霉素耐药性）；获得外源的易转移基因后产生耐药靶点（如金黄色葡萄球菌对甲氧西林的耐药性）。有些革兰氏阳性病原菌，如对万古霉素有耐药性的屎肠球菌，几乎对所有市售抗生素都有耐药性。

[0006] 尤为关注的耐药性微生物包括：耐甲氧西林和耐万古霉素的金黄色葡萄球菌、耐青霉素的肺炎链球菌、耐万古霉素的肠球菌、耐氟喹诺酮的埃希氏大肠杆菌、耐头孢菌素的革兰氏阴性好氧杆菌和耐亚胺培南铜绿假单胞菌。它们是导致院内感染的最主要罪魁祸首，与发病率和死亡率的增加显著相关。尤其是越来越多的老年患者和免疫功能低下患者特别容易感染这些病原菌。所以，应不断开发新的抗微生物剂，以满足巨大的药物需求。

发明内容

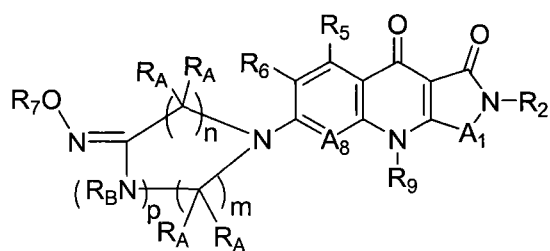
[0007] 本发明提供式 I 和式 II 所示的化合物（如下所示）（以下简称“式 I 和式 II 化合物”）并且包括具有抗菌活性的 8a,9-二氢-4a-H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮和相关化合物。本发明提供式 I 和式 II 所示的、具有强效和/或选择性抗菌、抗原虫或抗真菌活性的化合物。本发明还提供包含一种或多种式 I 或式 II 化合物，或这样化合物的盐、溶剂化物或药物前体例如酰化药物前体，以及一种或多种载体、赋形剂或稀释剂的组合物。

[0008] 本发明进一步包括向受微生物感染和微生物易感真核生物施用有效量的式 I 或式 II 化合物来防治真核生物受微生物感染、尤其是受细菌和原虫感染的方法。微生物感染包括细菌传染和原虫感染，细菌感染例如为埃希氏大肠杆菌感染、葡萄球菌感染、沙门氏菌感染，原虫感染例如为衣原体感染。本发明尤其包括预防或治疗包括人在内的哺乳动物受微生物感染的方法，而且还包括预防或治疗鱼、鸟、爬行动物和两栖动物等其他动物受微生物感染的方法。

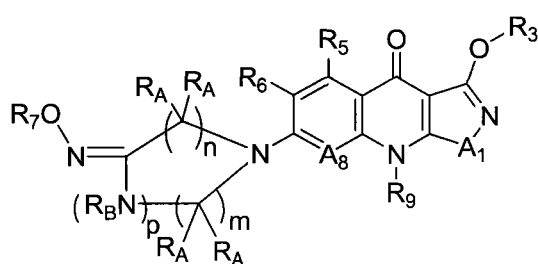
[0009] 治疗方法包括仅施用式 I 或式 II 化合物作为单一活性剂，或者联合施用一种式 I 或式 II 化合物和一种或多种诸如抗菌剂、抗真菌剂、抗病毒剂、干扰素的其他治疗剂或其他免疫系统调节剂、外排泵抑制剂、 β -内酰胺酶抑制剂、抗炎剂或另一种式 I 或式 II 化合物。

[0010] 本发明还提供施用有效量的 8a,9-二氢-4a-H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮或相关化合物来抑制微生物生长和存活的方法。例如，本发明包括通过施用包含式 I 或式 II 化合物的组合物来抑制医疗器械上或制备食物用的台面上微生物生长和存活的方法。

[0011] 因此，本发明包括式 I 和式 II 化合物及其药用盐，



式 I



式 II

式 I 和式 II 中:

[0012] A_1 是 S、O、SO 或 SO_2 。

[0013] R_2 是氢, 或者是 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、(C_3 - C_7 环烷基) C_0 - C_4 烃基、(C_4 - C_7 环烯基) C_0 - C_4 烃基、(芳基) C_0 - C_4 烃基或(C_2 - C_6 杂环烷基) C_0 - C_4 烃基, 它们自都有 0-5 个取代基, 这些取代基独立地选自卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_2 卤代烷基、 C_1 - C_2 卤代烷氧基、单-和双- C_1 - C_4 烷基氨基、 C_2 - C_4 烷酰基、 C_1 - C_4 烷硫基、 $-O(C=O)R_{10}$ 、 $-(C=O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-O(C=O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-(C=O)OR_{10}$ 、 $-(C=O)NR_{10}OR_{11}$ 、 $-NR_{10}(C=O)R_{11}$ 、 $-NR_{10}(C=O)OR_{11}$ 、 $-NR_{10}(C=O)NR_{11}R_{12}$ 、 $-NR_{10}(C=S)NR_{11}R_{12}$ 、 $-NR_{10}NR_{11}R_{12}$ 、 $-SO_3R_{10}$ 、 $-(S=O)OR_{10}$ 、 $-SO_2R_{13}$ 、 $-SO_2NR_{10}R_{11}$ 、 $=N-OR_{10}$ 、和 $-NR_{10}SO_2R_{13}$; 其中每个 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 独立地为氢、 C_1 - C_4 烷基或芳基, 每个 R_{13} 独立地为 C_1 - C_4 烷基或芳基。

[0014] R_3 是氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烷酰基、单-或双- C_1 - C_6 烷基氨基甲酸盐、 C_1 - C_6 烷基磷酸盐或 C_1 - C_6 烷基磺酸盐, 它们都有 0 到 3 个取代基, 这些取代基独立地选自卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、 C_1 - C_4 烷氧基、单-和双- C_1 - C_4 烷基氨基、 C_1 - C_2 卤代烷基和 C_1 - C_2 卤代烷氧基。

[0015] R_5 是氢、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、 $-NHNH_2$ 、 C_1 - C_2 卤代烷基或 C_1 - C_2 卤代烷氧基; 或者

[0016] R_5 是 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、单-或双- C_1 - C_4 烷基氨基、单-、双-或三- C_1 - C_4 烷基胍基、 C_2 - C_4 烷酰基或 C_1 - C_4 烷基酯，它们都有 0 到 3 个取代基，这些取代基独立地选自羟基、氨基、卤素、氧代基 (oxo)、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_2 卤代烷基、 C_1 - C_2 卤代烷氧基，以及单-和双- C_1 - C_4 烷基氨基。

[0017] R_6 是氢、卤素、羟基、氨基、氰基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、单-或双- C_1 - C_4 烷基氨基、 $-\text{SO}_3\text{R}_{10}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ ；其中 R_{10} 和 R_{11} 定义如上。

[0018] n 是 1、2 或 3； m 是 1、2 或 3；以及 p 是 0 或 1。

[0019] 每个 R_A 独立地为 (i)、(ii) 或 (iii)；其中

(i) 代表氢、羟基、氨基或氰基；

(ii) 代表 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 烷氧基 C_0 - C_4 烷基、单-或双- C_1 - C_4 烷基氨基、 C_1 - C_2 卤代烷氧基、 $(C_3$ - C_7 环烷基) C_0 - C_4 烷基、 $(C_4$ - C_7 环烯基) C_0 - C_4 烷基、(芳基) C_0 - C_6 烷基、(芳基) C_1 - C_4 烷氧基、 $(C_2$ - C_6 杂环烷基) C_0 - C_4 烷基、(杂芳基) C_0 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷硫基、 $-(C_0$ - C_4 烷基) $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}_{10}$ 、 $-(C_0$ - C_4 烷基) $(\text{C}=\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-(C_0$ - C_4 烷基) $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-(C_0$ - C_4 烷基) $(\text{C}=\text{O})\text{OR}_{10}$ 、 $-(C_0$ - C_4 烷基) $\text{NR}_{10}(\text{C}=\text{O})\text{R}_{11}$ 、 $-(C_0$ - C_4 烷基) $\text{NR}_{10}(\text{C}=\text{O})\text{OR}_{11}$ 、 $-(C_0$ - C_4 烷基) $\text{NR}_{10}(\text{C}=\text{O})\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 、 $-(C_0$ - C_4 烷基) $\text{NR}_{10}(\text{C}=\text{S})\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 、 $-(C_0$ - C_4 烷基) $\text{NR}_{10}\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 、 $-(C_0$ - C_4 烷基) $\text{N}=\text{NR}_{13}$ 、 $-(C_0$ - C_4 烷基) SO_3R_{10} 、 $-(C_0$ - C_4 烷基) $(\text{S}=\text{O})\text{OR}_{10}$ 、 $-(C_0$ - C_4 烷基) SO_2R_{13} 、 $-(C_0$ - C_4 烷基) $\text{SO}_2\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-(C_0$ - C_4 烷基) $\text{NR}_{10}\text{SO}_2\text{R}_{13}$ ； $=\text{N}-\text{OH}$ 或 $=\text{N}-\text{O}(\text{C}_0$ - C_4 烷基)；

(iii) 代表 $-\text{OR}_D$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{R}_D$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_D$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}_D$ 或 $-\text{NR}_{10}\text{SO}_2\text{R}_D$ ，其中 R_D 是 C_1 - C_4 烷基、 $(C_3$ - C_7 环烷基) C_0 - C_2 烷基、 $(C_2$ - C_6 杂环烷基) C_0 - C_2 烷基、(芳基) C_0 - C_2 烷基或(杂芳基) C_0 - C_2 烷基；(ii) 和 (iii) 均有 0 到 3 个取代基，这些取代基独立地选自卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、 $-\text{COOH}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4

炔基、 C_1 - C_4 烷氧基、 $(C_3$ - C_7 环烷基) C_0 - C_4 烃基、 $(C_3$ - C_7 环烷基) C_0 - C_4 烷氧基、单-和双- C_1 - C_4 烷基氨基、 C_1 - C_2 卤代烷基、 C_1 - C_2 卤代烷氧基和 C_2 - C_4 烷酰基。

或者，与同一碳原子结合的任意两个 R_A 可连接形成 C_3 - C_7 环烷基或具有 1 或 2 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的 3-7 元杂环烷基，它们均有 0-2 个取代基，这些取代基独立地选自 C_1 - C_2 烷基和 C_1 - C_2 烷氧基。

或者，与不同碳原子结合的任意两个 R_A 可连接形成 C_3 - C_7 环烷基或具有 1 或 2 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的 3-7 元杂环烷基，它们均有 0-2 个取代基，这些取代基独立地选自 C_1 - C_2 烷基和 C_1 - C_2 烷氧基。

R_B 是氢或 C_1 - C_4 烷基。

[0020] R_7 是氢，或者是 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_2 - C_6 烷酰基、 $(C_3$ - C_7 环烷基) C_0 - C_4 烃基、 $(C_4$ - C_7 环烯基) C_0 - C_4 烃基、(芳基) C_0 - C_4 烃基、(芳基)($C=O$)-、单-或双- $(C_1$ - C_6 烷基)甲酰胺、 C_1 - C_6 烷基酯或 $(C_2$ - C_6 杂环烷基) C_0 - C_4 烃基，它们均有 0 到 5 个取代基，这些取代基独立地选自卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_2 卤代烷基、 C_1 - C_2 卤代烷氧基、单-和双- C_1 - C_4 烷基氨基、 C_2 - C_4 烷酰基、 C_1 - C_4 烷硫基、 $-O(C=O)R_{10}$ 、 $-(C=O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-O(C=O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-(C=O)OR_{10}$ 、 $-(C=O)NR_{10}OR_{11}$ 、 $-NR_{10}(C=O)R_{11}$ 、 $-NR_{10}(C=O)OR_{11}$ 、 $-NR_{10}(C=O)NR_{11}R_{12}$ 、 $-NR_{10}(C=S)NR_{11}R_{12}$ 、 $-NR_{10}NR_{11}R_{12}$ 、 $-SO_3R_{10}$ 、 $-(S=O)OR_{10}$ 、 $-SO_2R_{13}$ 、 $-SO_2NR_{10}R_{11}$ 或 $-NR_{10}SO_2R_{13}$ 。

[0021] A_8 是氮或 CR_8 ；其中 R_8 是氢、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基或 $-NHNH_2$ 或 R_8 是 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、单-或双- C_1 - C_4 烷基氨基、单-、双-或三- C_1 - C_4 烷基胍基、 C_2 - C_4 烷酰基、 C_1 - C_4 烷基酯、 C_1 - C_2 卤代烷基或 C_1 - C_2 卤代烷氧基，它们均有 0 到 3 个取代

基, 这些取代基独立地选自羟基、氨基、卤素、氧代基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₂ 卤代烷基、C₁-C₂ 卤代烷氧基和单-和双-C₁-C₄ 烷基氨基。

[0022] R₉ 是 C₁-C₈ 烷基、(C₃-C₇ 环烷基)C₀-C₄ 烷基或苯基, 它们均有 0 到 3 个取代基, 这些取代基独立地选自卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、-COOH、-CONH₂、C₁-C₄ 烷基、C₂-C₄ 烯基、C₂-C₄ 炔基、C₁-C₄ 烷氧基、(C₃-C₇ 环烷基)C₀-C₄ 烷基、(C₃-C₇ 环烷基)C₀-C₄ 烷氧基、单-和双-C₁-C₄ 烷基氨基、C₁-C₂ 卤代烷基、C₁-C₂ 卤代烷氧基和 C₂-C₄ 烷酰基。

本发明包括用于式 I 和式 II 化合物合成的新的中间产物。本发明提供的合成式 I 和式 II 化合物的方法包括使中间产物与合适的芳基或杂芳基硼酸、芳基或杂芳基硼酸酯, 或者偶联点被 Li、Mg、B、Al、Si、Zn、Cu、Zr 或 Sn 取代的化合物偶联 (couple), 该中间产物是式 I 或式 II 化合物, 其中 R₇ 是溴、碘、-O(SO₂)CF₃ 或 -N₂BF₄。

发明内容

化学说明和术语

[0023] 为方便后面的详细叙述, 这里先对本文某些术语予以解释。本发明中的化合物一般采用标准命名法命名。

[0024] 某些情况下, 式 I 和式 II 化合物可以包含一个或多个立体中心、立体轴等不对称元素, 如不对称碳原子, 这样该化合物就有不同的立体异构形式。例如, 它们可以是外消旋体或旋光体。如果化合物有两个或多个不对称元素, 它们还可以是非对映异构体混合物。应该理解, 具有不对称中心的化合物应包括所有光学异构体及其混合物。另外, 含碳碳双键的化合物可以是本发明所包括的所有异构形式的 Z 型和 E 型化合物。这类情况下, 可利用光学纯药物前体不对称合成或者拆分外消旋体获得单一对映体, 即旋光体。还可以利用传统

方法拆分对映体，如在含拆分剂条件下结晶或使用手性 HPLC 柱进行色谱分离。

[0025] 如果化合物存在多种互变异构形式，本发明并不限定为任一种特定互变异构体，而是包括所有的互变异构形式。

[0026] 本发明将包括本化合物中原子的所有同位素。同位素是指那些原子序数相同但质量数不同的原子。根据常见实例，氢的同位素一般包括氕和氘，碳的同位素一般包括 ^{11}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C 。

[0027] 本文中某些化合物采用通式表示，通式中包含可变基团，如 A_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 A_8 和 R_9 。除非另外指明，通式内各可变基团均独立定义。所以，如果表述一个基团可能取代有 $0-2R^*$ ，那么该基团可最多取代有两个 R^* 基团，而且每次出现的 R^* 都独立选自 R^* 所定义的基团。另外，取代基和/或可变基团之间结合的前提是这种结合必须要能产生稳定的化合物。当一个基团被“氧代基”取代基取代时，羰基键会取代一个碳原子上的两个氢原子。芳香基团或杂芳香基团上的“氧代基”取代基会改变该基团的芳香性，如含“氧代基”取代基的吡啶基变为吡啶酮。

[0028] 本文所用的“取代”一词是指所指定的原子或基团上的任意一个或多个氢原子被所述基团取代，但不超过该指定原子正常的化合价。如果取代基为氧代基（即=O），则原子上就会有二个氢被取代。取代基和/或可变基团之间结合的前提是这种结合必须要能产生稳定的化合物或有用的中间合成产物。稳定化合物或稳定结构是指该化合物从反应混合物中分离并制成有效治疗剂时，结构并不发生改变。除非另外指明，取代基都连在核心结构上。例如，把（环烷基）烷基作为可能的取代基列出时，该取代基与核心结构的连接点位于烷基部分上。

[0029] 但当所罗列的取代基上的短线（“-”）或双键（“=”）并不在两个字母或符号之间，则说明该取代基并未连在环上。这种情况

下，短线或双键符号表示取代基的连接点。例如， $-\text{CONH}_2$ 表示该取代基通过碳原子连接。

[0030] 本文所述的“烷基”包括具有指定碳原子数的支链和直链饱和脂肪烃基团。所以，本文所述的“ $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基”包括 1-6 个碳原子的烷基。 $\text{C}_0\text{-C}_n$ 烷基上连有其他基团如（芳基） $\text{C}_0\text{-C}_4$ 烷基时，其中的芳基或者通过单一共价键（ C_0 ）与其他基团直接连接，或者通过指定碳原子数（该例中碳原子数为 1-4 个）的烷基链与其它基团相连。烷基例如包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、正戊基和仲戊基。

[0031] 本文所述的“烯基”是指含一个或多个碳碳双键的直链或支链烃基，双键可位于整个链的任一稳定的连接点上。烯基例如包括乙烯基和丙烯基。

[0032] 本文所述的“炔基”是指含一个或多个碳碳三键的直链或支链烃基，三键可位于整个链的任一稳定的连接点上，炔基例如包括乙炔基和丙炔基。

[0033] 本文所述的“烃基”包括含指定碳原子数的支链和直链饱和或不饱和烃基。本文所述的 $\text{C}_0\text{-C}_n$ 烃基上连有其他基团如（芳基） $\text{C}_0\text{-C}_4$ 烃基时，其中的芳基或者通过单一共价键（ C_0 ）与其他基团直接连接，或者通过含指定碳原子数（该例中碳原子数为 1-4 个）的烃基链，如烷基链与其它基团相连。 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基例如包括甲基、5-丁基； $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基例如包括己炔基； $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基例如包括 1-丙烯基。

[0034] “烷氧基”是指如上定义的、具有所述碳原子数的烷基与一个氧桥相连。烷氧基例如包括但不限于：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、2-丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、2-戊氧基、3-戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、正己氧基、2-己氧基、3-己氧基和 3-甲基戊氧基。“（烷氧基）烷基”是指如上定义的烷氧基通过其氧原子与烷基连接，该取代基的连接点在烷基上。

[0035]“烷酰基”是指如上定义的烷基与一个酮基 ($-(C=O)-$) 桥相连。烷酰基含有所指定数目的碳原子, 酮基所含碳原子也包含在该碳原子数目中。例如, C_2 烷酰基是指分子式为 $CH_3(C=O)-$ 的乙酰基。

[0036] 本文所述的“单-或双-烷基氨基”或“单-和双-烷基氨基”是指仲或叔烷基氨基, 其中烷基定义如上, 含有所指定数目的碳原子。烷基氨基的连接点在氮上。单-和双-烷基氨基例如包括乙基氨基、二甲基氨基和甲基-丙基-氨基。

[0037]“单-或双-烷基氨基甲酸盐”是指 1 或 2 个如上定义的烷基与氨基甲酸盐键相连 ($-O(C=O)NRR$), 其中 R 代表烷基。单-烷基氨基甲酸盐基团的分子式为 ($-O(C=O)NHR$)。

[0038]“烷基酯”是指如上定义的烷基与酯键相连。酯键可位于烷基的任一方向, 例如该基团的分子式可以是 $-O(C=O)$ 烷基或 $-(C=O)O$ 烷基。

[0039]“单-、双-、或三-烷基胍基”是指 1-3 个定义如上的烷基与 N-N 单键相连。至少一个烷基与末端 N (这个 N 不与核心结构相连) 连接。这里所述的单-或双-烷基胍基中, 只有末端 N 可被烷基取代。烷基胍基例如包括 2-丁基-1-胍基、2-丁基-2-甲基-1-胍基和 1,2-二甲基-2-丙基-1-胍基。

[0040]“烷基磺酸盐”是指如上定义的烷基与磺酸盐键相连 (如 $-S(=O)_2O-$ 烷基)。

[0041]“烷硫基”是指如上定义的烷基与硫键相连, 即烷基-S-, 例如包括乙基硫基和戊基硫基。

[0042] 本文所述的“芳基”是指芳香环中只含碳的芳香基。典型的芳基含 1-3 个分开的环、稠环或侧环, 具有 6-18 个环原子, 环上不含杂原子。这类芳基可以进一步取代有碳或非碳原子或基团, 例如可以与 5-7 元饱和环基 (可以含 1 或 2 个选自 N、O 和 S 的杂原子) 连

接形成例如为 3,4-亚甲基二氧-苯基的基团。芳基例如包括苯基、萘基（包括 1-萘基和 2-萘基）和二苯基。

[0043]“（芳基）烷基”中，芳基和烷基分别定义如上，连接点位于烷基上。该基团包括但不限于：苄基、苯乙基和胡椒基。同样，“（芳基）烃基”中，芳基和烃基分别定义如上，连接点位于烃基上，该基团例如为苯基丙烯-1-基。“（芳基）烷氧基”中，芳基和烷氧基分别定义如上，连接点在烷氧基的氧原子上；如果该烷氧基为 C_0 烷氧基，则芳基与一个氧桥相连。

[0044] 本文所述的“环烷基”是指含指定数目碳原子的饱和烃环基团，通常含 3-8 个环碳原子或 3-7 个碳原子。环烷基例如包括环丙基、环丁基、环戊基或者环己基，以及饱和桥环烃或笼状烃，如降莰烷（norborane）或金刚烷。

[0045] 本文所述的“环烯基”是指非芳香环的不饱和烃环，具有至少一个碳碳双键。环烯基含 4-8 个碳原子，通常为 4-7 个碳原子，例如包括环己烯基和环丁烯基。

[0046]“（环烷基）烷基”、“（环烷基）烃基”和“（环烷基）烷氧基”中，环烷基、烷基、烃基和烷氧基均定义如上，连接点分别在烷基、烃基或烷氧基上。它们例如包括环丙基甲基、环己基甲基、环己基丙烯基和环戊基乙氧基。

[0047]“（环烯基）烷基”和“（环烯基）烃基”中，环烯基、烷基和烃基分别定义如上，连接点分别在烷基或烃基上，它们例如包括环丁烯基甲基、环己烯基甲基和环己基丙烯基。

[0048]“卤代烷基”是指含指定数目碳原子的支链和直链饱和脂肪烃基，取代有一个或多个（通常达到可允许的最大卤素数）卤素。卤代烷基例如包括但不限于三氟甲基、二氟甲基、2-氟乙基和五氟乙基。

[0049]“卤代烷氧基”是指卤代烷基与一个氧桥相连。

[0050] 本文所述的“卤”或“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

[0051] 本文所述的“杂芳基”是指稳定的、含至少 1 个芳香环的 5-7 元单环或 7-10 元双环杂环，环上包含 1-4 个或优选为 1-3 个选自 N、O 和 S 的杂原子，其余环原子为碳。该杂芳基中的 S 和 O 原子的总数超过 1 时，杂原子间彼此互不相邻。S 和 O 原子的总数不超过 2 比较好，但最好是不超过 1。杂芳基中的 N 原子根据需要可以被季铵化。必要时，这类杂芳基可进一步取代有碳或非碳原子或基团，例如可以与 5-7 元饱和环基（可以含 1 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子）连接形成例如[1,3]二氧[4,5-c]吡啶基。杂芳基例如包括但不限于：吡啶基、吡咯基、嘧啶基、吡啶嗪基、吡嗪基、咪唑基、噁唑基、呋喃基、苯硫基（thiophenyl）、噻唑基、三唑基、四唑基、异噁唑基、喹啉基、吡咯基、吡唑基、苯并[b]苯硫基、异喹啉基、喹唑啉基、喹噁啉基、噻吩基（thienyl）、异吡咯基和 5,6,7,8-四氢异喹啉。

[0052]“杂芳基烷基”和“杂芳基（烃基）”中，杂芳基、烷基和烃基定义如上，连接点分别位于烷基或烃基上。它们例如包括吡啶基甲基、苯硫基甲基和吡咯基（1-乙基）。

[0053]“杂环烷基”是指饱和环基，含 1-3 个选自 N、O 和 S 的杂原子，其余环原子是碳。它含 3-8 个环原子，尤其含 5-7 个环原子。 C_2-C_7 杂环烷基含 2-7 个碳环原子和至少一个选自 N、O 和 S 的环原子。杂环烷基例如包括吗啉基、哌嗪基、哌啶基和吡咯烷基。杂环烷基中的氮根据需要可以被季铵化。

[0054]“杂环基”是指含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子、其余原子是碳的 5-6 元饱和、局部不饱和或芳香环，或者双环中至少含 1 个选自和双环中每个环最多含 4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 7-10 元双环饱和、局部不饱和或芳香杂环。除非另外指明，该杂环可以在任一能形成稳定结构的杂原子或碳原子上与其侧基连接。如果得到的化合物稳定的话，必要时，本文所述的杂环可以在碳或氮原子上发生取代。杂环中的氮原子根据需要可以被季铵化。环烷基中杂原子总数不

超过 4 并且 S 和 O 原子总数不超过 2 时较好, 但 S 和 O 原子总数最好是不超过 1。杂环基例如包括: 吡啶基 (pyridyl)、吲哚基、嘧啶基、吡啶嗪基、吡嗪基、咪唑基、噁唑基、呋喃基、苯硫基、噻唑基、三唑基、四唑基、异噁唑基、喹啉基、吡咯基、吡唑基、苯并[b]苯硫基、异喹啉基、喹唑啉基、喹噁啉基、噻吩基、异吲哚基、二氢异吲哚基、5,6,7,8-四氢异喹啉、吡啶基 (pyridinyl)、呋喃基、吗啉基、哌嗪基、哌啶基和吡咯烷基。

[0055] 杂环基例如还包括但不限于: 二氮杂萘基、噁唑基、吲哚嗪基 (indoliziny)、吲唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、benzoxolyl、二氢-苯并二噁英基 (dihydro-benzodioxinyl)、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、噁唑吡啶基、咪唑吡啶基、异噻唑基、萘啶基、噌啉基、𠵽唑基、 β -𠵽啉基、异苯并二氢吡喃基、苯并二氢吡喃酮基、苯并二氢吡喃基、四氢异喹啉基、异吲哚啉基、异苯并四氢呋喃基、异苯并四氢噻吩基、异苯并噻吩基、苯并噁唑基、吡啶并吡啶基、苯并四氢呋喃基、苯并四氢噻吩基、𠵽呤基、苯并二氧杂环戊二烯基 (benzodioxolyl)、三嗪基、吩噻嗪基、吩噻嗪基、5 蝶啶基、苯并噻唑基、咪唑吡啶基、咪唑噻唑基、二氢苯并异噻嗪基、苯并异噻嗪基、苯并噁嗪基、二氢苯并异噻嗪基、苯并吡喃基、苯并硫代吡喃基、香豆素基、异香豆素基、苯并二氢吡喃基、四氢喹啉基、二氢喹啉基、二氢喹诺啉酮基、二氢异喹诺啉酮基、二氢香豆素基、二氢异香豆素基、异吲哚啉酮基、苯并二噁烷基、苯并噁唑啉酮基、吡咯基 N-氧化物、pyrrolidinyl-N-氧化物、哒嗪 N-氧化物、吡嗪基 N-氧化物、喹啉基 N-氧化物、吲哚基 N-氧化物、吲哚啉基 N-氧化物、异喹诺基 N-氧化物、喹唑啉基 N-氧化物、喹噁啉基 N-氧化物、二氮杂萘 N-氧化物、咪唑基 N-氧化物、异噁唑基 N-氧化物、噁唑基 N-氧化物、噻唑基 N-氧化物、吲哚嗪基 (indoliziny) N-氧化物、吲唑基 N-氧化物、苯并噻唑基 N-氧化物、苯并咪唑基 N-氧化物、吡咯基 N-氧化物、噁二唑基 N-氧化物、噻二

唑基 N-氧化物、四唑基 N-氧化物、苯并硫代吡喃基 S-氧化物和苯并硫代吡喃基 S,S-二氧化物。

[0056] 本文所述的“活性剂”是指具有药物用途的化合物，例如该化合物可用于治疗患病者、预防患者发病或者提高其他化合物的药物活性。

[0057] “药物组合物”是指含有至少一种例如为式 I 或式 II 化合物或盐的活性剂和至少一种例如为载体、赋形剂或稀释剂的其他物质。药物组合物符合美国食品与药物管理局（FDA）关于人类或非人类药物的 GMP（药品生产质量管理规范）标准。

[0058] 本发明的化合物的“盐”包括无机和有机酸式盐和碱式盐。本发明的盐可以通过传统化学方法用含有酸性或碱性部分的母体化合物合成。一般来说，这类盐可通过游离酸形式的化合物与化学计量的适当碱（如 Na、Ca、Mg 或 K 的氢氧化物、碳酸盐、重碳酸盐等）或者游离碱形式的化合物与化学计量的适当酸反应制得。这类反应往往在水、有机溶剂或两者混和物中进行。实际操作中，通常优先选用乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈等非水溶液。本发明化合物的盐进一步包括该化合物和化合物盐的溶剂化物。

[0059]“药用盐”包括本文公开的化合物的衍生物，其中母体化合物通过制成无毒酸式或碱式盐而改性，“药用盐”进一步指上述化合物和上述盐的药用溶剂化物。药用盐例如包括但不限于：胺等碱性残基的无机或有机酸式盐和羧酸等酸性残基的碱金属或有机盐等。药用盐包括传统的、例如经由无毒的无机或有机酸形成的母体化合物的无毒盐和季铵盐。例如，传统的无毒酸式盐包括那些经由盐酸、溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸等无机酸得到的酸式盐和通过乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸维生素 C、双羟萘酸、马来酸、羟基顺丁烯二酸、苯乙酸、谷氨酸、安息香酸、水杨酸、mesylic acid、esylic acid、besylic acid、磺胺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、反丁烯二酸、甲苯磺酸、甲基磺酸、乙基

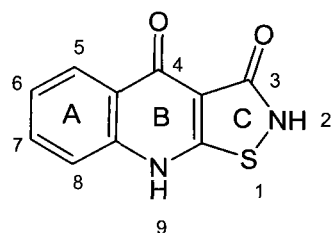
二磺酸、草酸、羟乙基磺酸、 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ (n 为 0-4) 等有机酸制备的盐。另外,还可以在例如文献 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., p. 1418 (1985) 中找到其他合适的盐。

[0060]“药物前体”包括任何施用于哺乳动物后,能经过代谢等过程形成式 I 或式 II 化合物的化合物,例如包括但不限于式 I 和式 II 化合物中官能团(如醇或胺基)的乙酸盐、甲酸盐、安息香酸盐等衍生物。

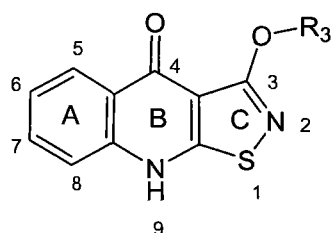
[0061] 本发明化合物的“治疗有效量”是指给人或除人外的患病体所施用的该化合物的剂量能获得例如使病情好转的治疗效果,例如该剂量能减轻微生物感染和/或足以减少细菌、真菌或原虫感染。有时候微生物感染患者可能并没有出现感染症状。所以一种化合物的治疗有效量还表示该剂量足以对任何疾病指标产生积极效果,例如阻止患者血液、血清、其他体液或组织中可检测到的病毒水平或病毒抗体水平显著增加或使其显著减少。本发明还包括使用式 I 和式 II 化合物进行预防治疗。在进行疾病预防或防治时,“治疗有效量”是指该剂量足以显著减小被治疗动物感染微生物的几率。显著减小是指任何可检测到的消极变化,这种变化在 Student T-检验法等统计学显著性标准参数检验中有统计学显著性 ($p < 0.05$)。

抗微生物化合物

[0062] 本文中,核心结构 9H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮 ($A_1 = S$) 或 9H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮 ($A_1 = O$) 将按以下编号系统编号。数字 1-9 具体表示三环系统内的不同位置,而字母 A、B 和 C 是指如下所示的六元环(环 A 和 B)或五元环(环 C)。



式I

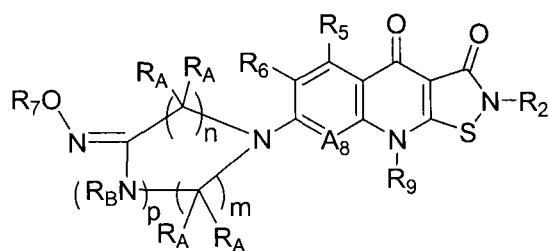


式II

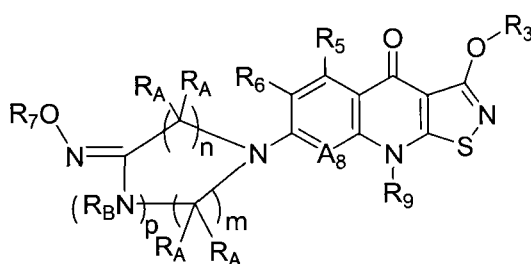
[0063] 除上述式I和式II化合物外，本发明还包括其可变基团（如 A_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 等）的定义与上述不同的式I和式II化合物。满足以下一项或多项条件的具体实例都包含在本发明中。

可变基团 A_1 ：

[0064] (1) A_1 是S；例如，本发明包括式III和式IV所示的化合物及盐。

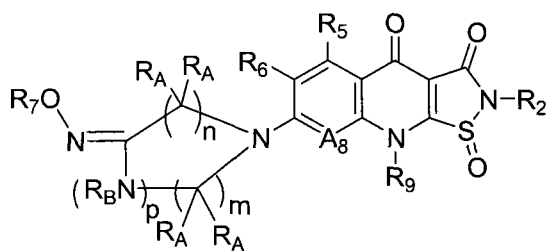


式III

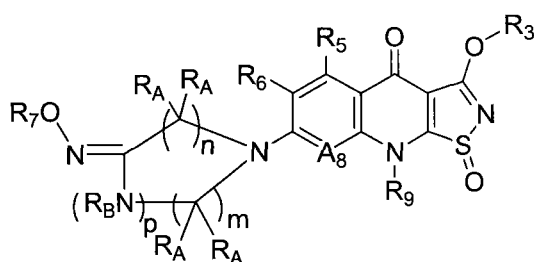


式IV

[0065] (2) A_1 是SO；例如，本发明包括式V和式VI所示的化合物和盐。

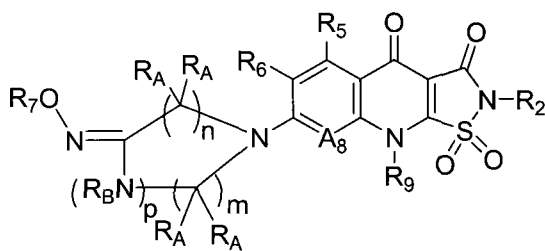


式V

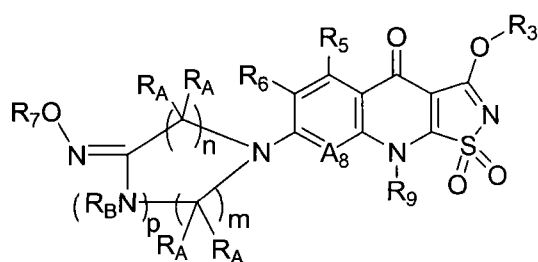


式VI

[0066] (3) A_1 是 SO_2 ; 例如, 本发明包括式 VII 和式 VIII 所示的化合物和盐。

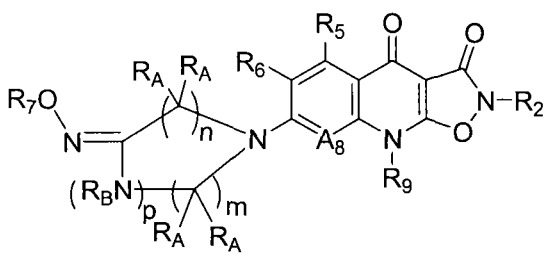


式VI

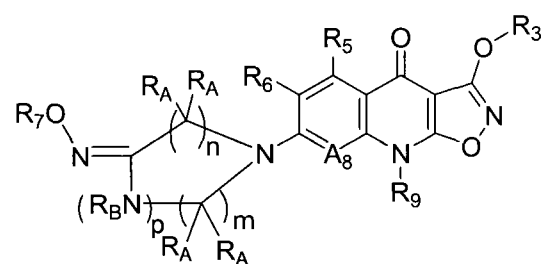


式VIII

[0067] (4) A_1 是 O; 例如, 本发明包括式 IX 和式 X 所示的化合物和盐。



式IX



式X

可变基团 R_2 (式I的化合物和盐):

[0068] (1) R_2 是氢, 或 R_2 是 C_1 - C_6 烷基或 (C_3 - C_7 环烷基) C_0 - C_4 烷基, 它们均有至少一个选自羟基、氨基、 $-COOH$ 、 $-(C=O)NR_{10}OR_{11}$ 和 $-CONH_2$ 的取代基, 以及 0 到 3 个取代基, 这些取代基独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_2 卤代烷基、 C_1 - C_2 卤代烷氧基和单-和双- C_1 - C_4 烷基氨基以及 C_2 - C_4 烷酰基。

[0069] (2) R_2 是氢。

可变基团 R_3 (式II的化合物和盐) :

[0070] (1) R_3 是 C_1 - C_4 烷基或 C_2 - C_4 烷酰基。

可变基团 R_5 :

[0071] (1) R_5 是氢、氨基、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、单-或双- C_1 - C_4 烷基氨基或者单-或双- C_1 - C_4 烷基胍基。

[0072] (2) R_5 是氢、氨基、单-或双- C_1 - C_2 烷基氨基或单-或双- C_1 - C_2 烷基胍基。

[0073] (3) R_5 是氢。

可变基团 R_6 :

[0074] (1) R_6 是氢、卤素或氨基。

[0075] (2) R_6 是氟。

可变基团 R_7 :

[0076] (1) R_7 是氢, 或者 R_7 是 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_6 烷酰基、(C_3 - C_7 环烷基) C_0 - C_4 烃基、(芳基) C_0 - C_4 烃基、(芳基)($C=O$)-、单-或双-(C_1 - C_6 烷基)甲酰胺、 C_1 - C_6 烷基酯或(C_2 - C_6 杂环烷基) C_0 - C_4 烃基、它们均有 0 到 5 个取代基, 这些取代基独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_2 卤代烷基、 C_1 - C_2 卤代烷氧基、单-或双- C_1 - C_4 烷基氨基、 C_2 - C_4 烷酰基、 C_1 - C_4 烷硫基、 $-O(C=O)R_{10}$ 、 $-(C=O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-O(C=O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-(C=O)OR_{10}$ 、 $-(C=O)NR_{10}OR_{11}$ 、 $-NR_{10}(C=O)R_{11}$ 、 $-NR_{10}(C=O)OR_{11}$ 、 $-$

$\text{NR}_{10}(\text{C}=\text{O})\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 、 $-\text{NR}_{10}(\text{C}=\text{S})\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 、 $-\text{NR}_{10}\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}_{10}$ 、 $-(\text{S}=\text{O})\text{OR}_{10}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_{13}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 或 $-\text{NR}_{10}\text{SO}_2\text{R}_{13}$ 。

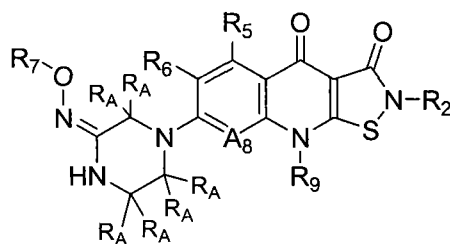
[0077] (2) R_7 是氢, 或者 R_7 是 C_1 - C_8 烷基、 $(\text{C}_3$ - C_7 环烷基) C_0 - C_4 烃基、(芳基) C_0 - C_4 烃基或 $(\text{C}_2$ - C_6 杂环烷基) C_0 - C_4 烃基, 它们均有 0 到 5 个取代基, 这些取代基独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_2 卤代烷基、 C_1 - C_2 卤代烷氧基、单-和双- C_1 - C_4 烷基氨基、 C_2 - C_4 烷酰基、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 和 $-\text{NR}_{10}(\text{C}=\text{O})\text{R}_{11}$ 。

[0078] (3) R_7 是氢, 或者 R_7 是 C_1 - C_8 烷基或(芳基) C_0 - C_4 烷基, 它们均有 0 到 5 个取代基, 这些取代基独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_2 卤代烷基、 C_1 - C_2 卤代烷氧基、单-和双- C_1 - C_4 烷基氨基、 C_2 - C_4 烷酰基、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 和 $-\text{NR}_{10}(\text{C}=\text{O})\text{R}_{11}$ 。

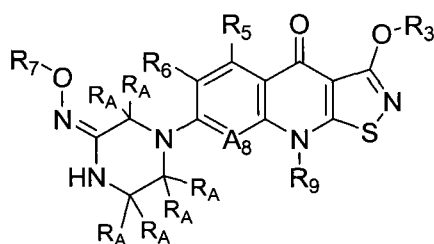
[0079] (4) R_7 是氢、 C_1 - C_2 烷基或苄基。

变量 n 、 m 和 p :

[0080] (1) n 是 1; m 是 2, p 是 1, 以及 R_B 是氢; 例如 A_1 是 S, 则本发明包括式 XI 和式 XII 所示的化合物和盐。



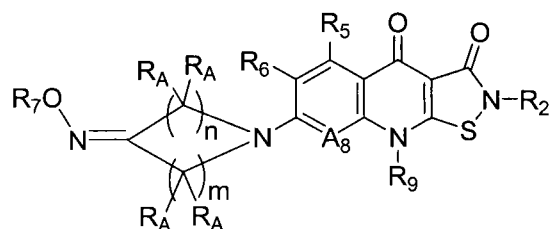
式XI



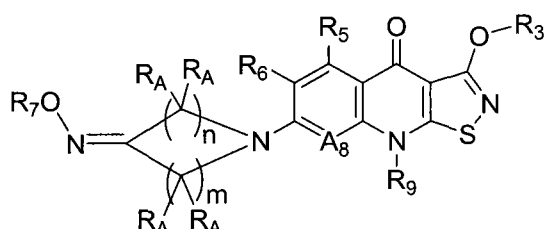
式XII

[0081] (2) n 是 1; m 是 1, p 是 1, 以及 R_B 是氢。

[0082] (3) p 是 0, 例如 A_1 是 S, 则本发明包括式 XIII 和式 XIV 所示的化合物和盐。

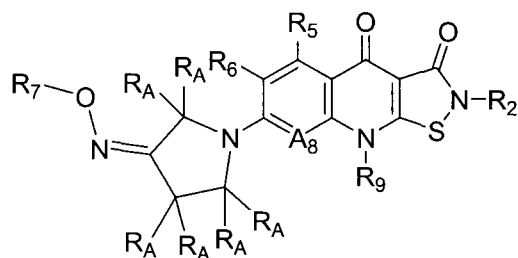


式XIII

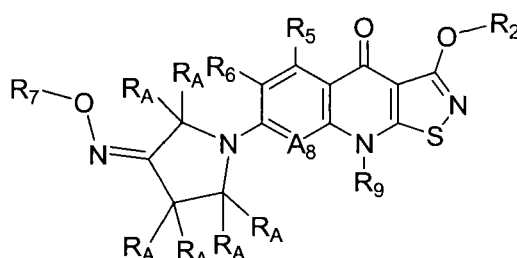


式XIV

[0083] (4) p 是 0, n 是 1, 以及 m 是 2, 例如 A_1 是 S, 则本发明包括式 XV 和式 XVI 所示的化合物和盐。

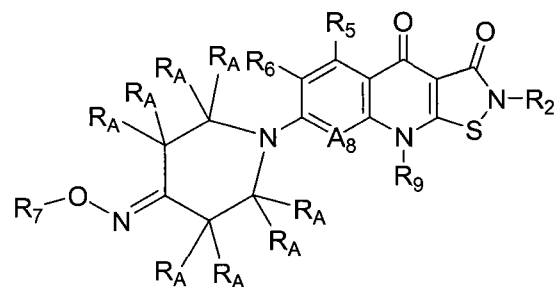


式XV

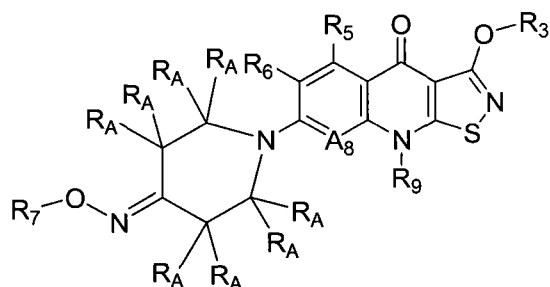


式XVI

[0084] (5) p 是 0, n 是 2, 以及 m 是 2, 例如 A_1 是 S, 则本发明包括式 XVII 和式 XVIII 所示的化合物和盐。



式XVII



式XVIII

可变基团 R_A :

[0085] (1) R_A 独立地为 (i)、(ii) 或 (iii)。

其中 (i) 是氢、羟基、氨基或氰基; (ii) 是 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、(C_1 - C_6 烷氧基) C_0 - C_4 烷基、单-或双- C_1 - C_4 烷基氨基、 C_1 - C_2 卤代烷氧基、(C_3 - C_7 环烷基) C_0 - C_4 烃基、(C_4 - C_7 环烯基) C_0 - C_4 烃基、(芳基) C_0 - C_6 烃基、(芳基) C_1 - C_4 烷氧基、(C_2 - C_6 杂环烷基) C_0 - C_4 烃基、(杂芳基) C_0 - C_6 烃基、 C_1 - C_6 烷硫基、-(C_0 - C_4 烷基)($C=O$) $NR_{10}R_{11}$ 、-(C_0 - C_4 烷基) $NR_{10}(C=O)R_{11}$ 、 $=N-OH$ 或 $=N-O(C_0-C_4$ 烷基); 以及 (iii) 是 $-OR_D$ 或 $-(C=O)R_D$, 其中 R_D 是 C_1 - C_4 烷基、(C_3 - C_7 环烷基) C_0 - C_2 烷基、(C_2 - C_6 杂环烷基) C_0 - C_2 烷基、(芳基) C_0 - C_2 烷基或(杂芳基) C_0 - C_2 烷基。

[0086] (ii) 和 (iii) 各有 0 到 3 个取代基, 这些取代基独立地选自卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、 $-COOH$ 、 $-(C=O)OCH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、 C_1 - C_4 烷氧基、(C_3 - C_7 环烷基) C_0 - C_4 烃基、(C_3 - C_7 环烷基) C_0 - C_4 烷氧基、单-和双- C_1 - C_4 烷基氨基、 C_1 - C_2 卤代烷基、 C_1 - C_2 卤代烷氧基和 C_2 - C_4 烷酰基。

[0087] 或者任意两个与同一碳原子连接的 R_A 可以连在一起形成 C_3 - C_7 环烷基或含 1 或 2 个独立选自 N、O 和 S 的杂原子的 3-7 元杂环烷基; 它们均有 0 到 2 个选自 C_1 - C_2 烷基和 C_1 - C_2 烷氧基的取代基。

[0088] 再或者, 任意两个与不同碳原子连接的 R_A 可以连在一起形成 C_3 - C_7 环烷基或含 1 或 2 个独立选自 N、O 和 S 的杂原子的 3-7 元杂环烷基; 它们均有 0 到 2 个选自 C_1 - C_2 烷基和 C_1 - C_2 烷氧基的取代基。

[0089] (2) 每个 R_A 独立地为 (i) 或 (ii)。

其中 (i) 是氢或氨基; (ii) 是 C_1 - C_6 烷基、(C_1 - C_6 烷氧基) C_0 - C_4 烷基、单-或双- C_1 - C_4 烷基氨基、(C_3 - C_7 环烷基) C_0 - C_4 烃基、(芳基) C_0 -

C₆烃基、(C₂-C₆杂环烷基)C₀-C₄烃基、(杂芳基)C₀-C₆烃基、-(C₀-C₄烷基)(C=O)NR₁₀R₁₁、-(C₀-C₄烷基)NR₁₀(C=O)R₁₁、=N-OH或=N-O(C₀-C₄烷基)。

[0090] 其中(ii)均有0到3个取代基,这些取代基独立地选自卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、-COOH、-(C=O)OCH₃、-CONH₂、C₁-C₄烷基、C₂-C₄烯基、C₂-C₄炔基、C₁-C₄烷氧基、(C₃-C₇环烷基)C₀-C₄烃基、(C₃-C₇环烷基)C₀-C₄烷氧基、单-和双-C₁-C₄烷基氨基、C₁-C₂卤代烷基、C₁-C₂卤代烷氧基和C₂-C₄烷酰基。

[0091] 或者任意两个与同一碳原子连接的R_A可以连在一起形成C₃-C₇环烷基或含1或2个独立选自N、O和S的杂原子的3-7元杂环烷基;它们均有0到2个选自C₁-C₂烷基和C₁-C₂烷氧基的取代基。

[0092] 再或者,任意两个与不同碳原子连接的R_A可以连在一起形成C₃-C₇环烷基或含1或2个独立选自N、O和S的杂原子的3-7元杂环烷基;它们均有0到2个选自C₁-C₂烷基和C₁-C₂烷氧基的取代基。

[0093] (3) 每个R_A独立地为(i)或(ii)。其中(i)是氢或氨基;以及(ii)是C₁-C₆烷基、单-或双-C₁-C₄烷基氨基、(C₃-C₇环烷基)C₀-C₄烷基、(C₂-C₆杂环烷基)C₀-C₄烷基、-(C₀-C₄烷基)(C=O)NR₁₀R₁₁、-(C₀-C₄烷基)NR₁₀(C=O)R₁₁、=N-OH或=N-O(C₀-C₄烷基)。

[0094] (ii)均有0到3个取代基,这些取代基独立地选自羟基、氨基、氰基和-CONH₂。

[0095] 任意两个与同一碳原子连接的R_A可以连在一起形成C₃-C₇环烷基或含1或2个独立选自N、O和S的杂原子的3-7元杂环烷基;它们均有0到2个选自C₁-C₂烷基和C₁-C₂烷氧基的取代基。

[0096] (4) 每个 R_A 独立地为 (i) 或 (ii)；其中 (i) 是氢或氨基和 (ii) 是 C_1 - C_6 烷基、(C_3 - C_7 环烷基) C_0 - C_2 烷基或单-或双- C_1 - C_4 烷基氨基。

[0097] 其中 (ii) 均取代有 0 到 3 个氨基。

[0098] 任意两个与同一碳原子连接的 R_A 可以连在一起形成 C_3 - C_7 环烷基或含 1 或 2 个独立选自 N、O 和 S 的杂原子的 3-7 元杂环烷基；它们均有 0 到 2 个选自 C_1 - C_2 烷基和 C_1 - C_2 烷氧基的取代基。

或者任意两个与不同碳原子连接的 R_A 可以连在一起形成 C_3 - C_7 环烷基或含 1 或 2 个独立选自 N、O 和 S 的杂原子的 3-7 元杂环烷基；它们均有 0 到 2 个选自 C_1 - C_2 烷基和 C_1 - C_2 烷氧基的取代基。

[0101] (5) R_A 独立地为氢、 C_1 - C_4 烷基或取代有 1 个氨基的 C_1 - C_4 烷基。

[0102] (6) R_A 独立地为氢、 C_1 - C_4 烷基或具有 1 个氨基取代基的 C_1 - C_4 烷基，且 1 或 2 个 R_A 是具有 1 个氨基取代基的 C_1 - C_4 烷基，其余 R_A 是氢。

[0103] (7) 两个与同一碳原子连接的 R_A 可以连在一起形成 C_3 - C_7 环烷基或含 1 或 2 个独立选自 N、O 和 S 的杂原子的 3-7 元杂环烷基；它们每个都含有 0-2 个选自 C_1 - C_2 烷基和 C_1 - C_2 烷氧基的取代基；其余 R_A 独立地选自氢、 C_1 - C_2 烷基和 C_1 - C_2 烷氧基。

[0104] (8) 两个与同一碳原子连接的 R_A 可以连在一起形成 C_3 - C_4 环烷基 或含 1 个 N 原子的 3-4 元杂环烷基；它们都含有 0-2 个取代基，这些取代基独立地选自 C_1 - C_2 烷基和 C_1 - C_2 烷氧基；其余 R_A 独立地选自氢、 C_1 - C_2 烷基和 C_1 - C_2 烷氧基。

可变基团 A_8 :

[0105] (1) A_8 是 N。

[0106] (2) A_8 是 CR_8 。

[0107] (3) A_8 是 CR_8 , R_8 是氢、卤素、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 卤代烷基或 C_1 - C_2 卤代烷氧基。

[0108] (4) A_8 是 CR_8 , R_8 是氢或甲氧基。

[0109] (5) A_8 是 CR_8 , R_8 是氢。

可变基团 R_9 :

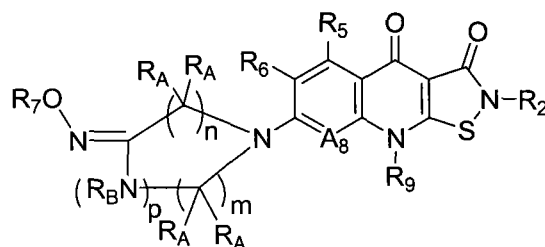
[0110] (1) R_9 是 C_1 - C_4 烷基、环丙基或苯基, 它们各有0到3个取代基, 这些取代基独立地选自卤素、羟基、氨基、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、单-和双- C_1 - C_2 烷基氨基、 C_1 - C_2 卤代烷基和 C_1 - C_2 卤代烷氧基。

[0111] (2) R_9 是 C_1 - C_4 烷基或环丙基, 或者 R_9 是含有两个取代基的苯基, 该取代基卤素、羟基、氨基、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、单-或双- C_1 - C_2 烷基氨基、 C_1 - C_2 卤代烷基和 C_1 - C_2 卤代烷氧基。

[0112] (3) R_9 是乙基、叔丁基、环丙基或2,4-二氟苯基。

[0113] (4) R_9 是环丙基。

[0114] 本发明包括以上定义的所有可变基团、变量在能得到稳定化合物前提下进行任意组合所得到的具体物质。例如, 本发明包括式III所示的化合物(见下式)



式III

其中可变基团 R_2 、 R_5 、 R_6 、 R_7 满足条件(2), 可变基团 A_8 、 R_9 满足条件(3), 变量 p 、 n 和 m 满足条件(4), 可变基团 R_A 满足条件(5)。所以, 本发明包括式III所示的化合物, 其中:

[0115] R_2 是氢（可变基团 R_2 ，条件（2））

[0116] R_5 是氢、氨基、单-或双- C_1 - C_2 烷基氨基，或者单-或双- C_1 - C_2 烷基胍基（可变基团 R_5 ，条件（2））；

[0117] R_6 是氟（可变基团 R_6 ，条件（2））；

[0118] R_7 是氢，或者 R_7 是 C_1 - C_8 烷基、(C_3 - C_7 环烷基) C_0 - C_4 烃基、(芳基) C_0 - C_4 烃基或(C_2 - C_6 杂环烷基) C_0 - C_4 烃基，它们各含0到5个取代基，这些取代基独立地选自卤素、羟基、氨基、氰基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_2 卤代烷基、 C_1 - C_2 卤代烷氧基、单-和双- C_1 - C_4 烷基氨基、 C_2 - C_4 烷酰基、 $-(C=O)NR_{10}R_{11}$ 和 $-NR_{10}(C=O)R_{11}$ （可变基团 R_7 ，条件（2））；

[0119] A_8 是 CR_8 ， R_8 是氢、卤素、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 卤代烷基或 C_1 - C_2 卤代烷氧基（可变基团 A_8 ，条件（3））；

[0120] R_9 是乙基、叔丁基、环丙基或2,4-二氟苯基（可变基团 R_9 ，条件（3））；

[0121] p 是0， n 是1， m 是2（这些变量的条件（4））；以及

[0122] R_A 独立地为氢、 C_1 - C_4 烷基或含有1个氨基取代基的 C_1 - C_4 烷基（可变基团 R_A ，条件（5））。

[0123] 本发明还包括式I和式III所示的化合物，其中：

[0124] R_2 是氢或含有1个取代基的 C_1 - C_6 烷基，该取代基选自羟基、氨基、 $-COOH$ 、 $-(C=O)NR_{10}OR_{11}$ 和 $-CONH_2$ ；

[0125] R_5 是氢；

[0126] R_6 是卤素或氨基；

[0127] R_7 是氢、 C_1 - C_2 烷基或苄基；

[0128] A_8 是氮或 CR_8 ， A_8 是 CR_8 时， R_8 是氢或甲氧基。

[0129] R_9 是乙基、叔丁基、环丙基或2,4-二氟苯基；以及

[0130] 每个 R_A 独立地为氢或可含1个氨基或者不含氨基取代基的 C_1 - C_4 烷基；或者任意两个与同一碳原子连接的 R_A 可以连在一起形成 C_3 - C_7 环烷基或含1或2个独立选自N、O和S的杂原子的3-7元杂环烷基；它们都含有0-2个选自 C_1 - C_2 烷基和 C_1 - C_2 烷氧基的取代基；又或者任意两个与不同碳原子连接的 R_A 可以连在一起形成 C_3 - C_7 环烷基或含1或2个独立选自N、O和S的杂原子的3-7元杂环烷基；它们都含有0-2个选自 C_1 - C_2 烷基和 C_1 - C_2 烷氧基的取代基。

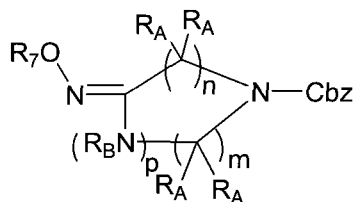
[0131] 某些式I和式II化合物具有较强的抗细菌、抗真菌和/或抗原虫活性。尤其是在测定化合物最低抑菌浓度（MIC）的标准试验中（如下面实施例5所述），本发明的化合物抗金黄色葡萄球菌（*Staphylococcus aureus*）和/或埃希氏大肠杆菌（*Eschericia coli*）的MIC小于或等于64 $\mu\text{g/ml}$ 。式I和II的优选化合物抗金黄色葡萄球菌和/或埃希氏大肠杆菌的MIC值小于或等于4 $\mu\text{g/ml}$ ，更优选的是小于或等于1 $\mu\text{g/ml}$ 。

[0132] 某些式I和式II化合物是选择性抗微生物剂，能杀灭或抑制微生物生长或繁殖，而对鱼、两栖动物、爬行动物、鸟或哺乳动物的细胞不起作用或作用甚微。式I和式II化合物的选择性可通过测定培养的鱼、两栖动物、爬行动物、鸟或哺乳动物等高等动物细胞的 CC_{50} （杀灭50%细胞的浓度）来评估。本发明的某些化合物对哺乳动物细胞的 CC_{50} 大于100微摩尔；某些化合物对培养的人肝细胞的 CC_{50} 大于100微摩尔，并且其抗金黄色葡萄球菌和/或埃希氏大肠杆菌的MIC值小于或等于64 $\mu\text{g/ml}$ ，优选的是小于或等于10 $\mu\text{g/ml}$ ，更优选的是小于或等于4 $\mu\text{g/ml}$ ，更更优选的是1 $\mu\text{g/ml}$ 。

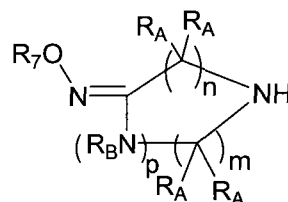
[0133] 一种不受任何特定理论所囿的观点认为，式I和式II化合物之所以具有抗微生物特性，是因为它们能抑制微生物的DNA旋转酶，而对高等动物中的同源酶—DNA拓扑异构酶II没有影响或影响甚微。本发明的某些优选化合物对细菌DNA旋转酶的选择性是哺乳动物尤其是人的拓扑异构酶II的100倍，甚至更多。

中间合成产物

[0134] 本发明包括用于合成式I和式II的抗微生物化合物的新的中间产物。该中间产物包括式(a)和式(b)化合物。

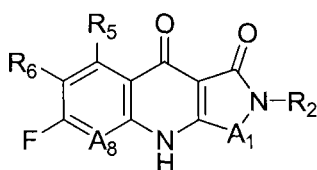


式(a)

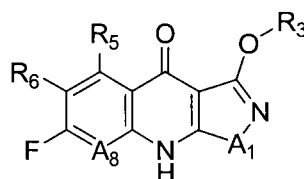


式(b)

[0135] 式(a)化合物去保护后形成式(b)化合物。式(b)化合物与式(c)或式(d)化合物偶联。



式(c)



式(d)

[0136] 可变基团R₇、R_A和R_B的定义与式I和式II相同，具体见前面的“抗微生物化合物”部分。R_A或R₇是氨基烷基时，该氨基烷基可先予以保护，然后在式(b)所示的中间产物与式(c)或式(d)化合物发生偶联后再去除保护。

[0137] 偶联反应可按以下步骤进行：将式(c)或式(d)化合物溶解在二甲基甲酰胺（DMF）中进行偶联反应，然后加入式(b)所示的中间产物，并加热反应混合物。

[0138] 另外，还可以让含硼酸、乙酰酐和乙酸混合物的甲苯等溶剂回流，使偶联反应进行。首先加入式(c)或式(d)化合物，让反应混合物回流几小时。然后真空抽除挥发物。之后再向剩余物中加入式

(b)所示的中间产物、三乙胺(1 ml)和乙腈(10 ml), 将该反应混合物再回流若干小时。

[0139] 如果中间产物的取代基, 如 R_7 和 R_A 进行了保护, 这时候就再去除基团保护。

药物制备

[0140] 式I和式II所示的化合物和盐能直接以纯的化学剂施用, 但最好以药物组合物或制剂形式施用。所以, 本发明提供包含式I或式II的化合物或其药用盐以及一种或多种药用载体、赋形剂、辅料、稀释剂或其他成分的药物制剂。

[0141] 通式I和式II所示的化合物可按含有常规无毒药用载体、赋形剂、辅料的剂量单位制剂形式通过口服、局部给药、非经肠道给药、吸入或喷雾、舌下给药、透皮给药、经颊给药、直肠给药、眼内给药等方式施用。

[0142] 除本发明化合物外, 本发明的组合物可包含适合动物施用的药用载体、一种或多种适用的固体或液体填充稀释剂或胶囊形成物。载体必须要纯, 而且毒性要尽可能低, 这样才适合给被治疗动物施用。载体自身可以是惰性的, 也可以具有药效。与化合物混合的载体量要充足, 以达到施用每单位剂量化合物的材料实际量。

[0143] 典型的药用载体或其成分是糖, 如乳糖、葡萄糖和蔗糖; 淀粉, 如谷物淀粉和马铃薯淀粉; 纤维素及其衍生物, 如羧甲基纤维素钠; 乙基纤维素和甲基纤维素; 黄芪胶粉; 麦芽; 明胶、滑石粉; 固体润滑剂, 如硬脂酸和硬脂酸镁; 硫酸钙; 植物油, 如花生油、棉籽油、芝麻油、橄榄油和谷物油; 多羟基化合物, 如丙烯乙二醇、丙三醇、山梨醇、甘露醇和聚乙烯乙二醇; 褐藻酸; 乳化剂, 如TWEENS; 润湿剂, 如十二醇硫酸钠; 着色剂; 芳香剂; 压片剂; 稳

定剂；抗氧化剂；防腐剂；无热源水；等张生理盐水，以及磷酸缓冲液。

[0144] 尤其是适于全身给药的药用载体包括：糖、淀粉、纤维素及其衍生物、麦芽、明胶、滑石粉、硫酸钙、植物油、人造油、多羟基化合物、褐藻酸、磷酸缓冲液、乳化剂、等张生理盐水和无热源水。而适于非肠道给药的优选药用载体包括：丙烯乙二醇、油酸乙酯、吡咯烷酮、乙醇和芝麻油。

[0145] 药物组合物中可以包括任意的几乎不影响本发明化合物活性的活性剂。

[0146] 一种或多种有效浓度的本发明化合物，包括药用盐、酯及其衍生物，与合适的药物载体、赋形剂或辅料混在一起时，化合物有可能溶解不充分，这种情况下，可采用一些促进化合物溶解的方法。本领域技术人员熟悉的方法包括但不限于，使用助溶剂，如二甲基亚砜（DMSO），使用表面活性剂，如Tween，或者在重碳酸钠水溶液中液化。制备有效的药物组合物时，还可以使用本发明化合物的衍生物，如化合物的盐或化合物的药物前体。

[0147] 加入或混合式I和/或式II化合物后所得的混合物可以是溶液、悬浮液或乳液等。所得混合物的形态与给药方式、化合物在所选载体或赋形剂中的溶解性等多种参数有关。能使所治疗的疾病、失调或身体不适等症状好转的有效浓度可依经验而定。

[0148] 含有通式I和/或II的化合物可制成口服剂，如片剂、锭剂、含片、水性或油性悬浮剂、分散散剂或颗粒剂、乳剂、硬胶囊或软胶囊剂、糖浆剂或酏剂。口服用的组合物可根据本领域制造药物组合物的已知方法来制备，这类组合物可以包含一种或多种制剂，如甜味剂、芳香剂、着色剂和防腐剂，这样药品不仅外观悦目，而且味道可口。口服剂含有0.1-99%的本发明化合物，通常至少约5%（重量%）。一些具体制剂中，本发明的组合物占大约25%-50%或者5%-75%。

液体剂

[0149] 可以将本发明组合物加到水性或油性混悬剂、溶液剂、乳剂、糖浆剂或酏剂等口服液制剂中。另外，含有本发明化合物的制剂可以先制成干燥品，待使用前再加入水或其他合适的载体。这类液体制剂可以包含传统的添加剂，如助悬剂（如山梨醇糖浆、甲基纤维素、葡萄糖/糖、糖浆、明胶、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、硬脂酸铝凝胶和氢化食用脂），乳化剂（如卵磷脂、失水山梨醇单油酸酯或阿拉伯树胶）、包括食用油（如杏仁油、分馏椰子油、甲硅烷酯、丙烯乙二醇和乙醇）的非水性赋形剂和防腐剂（如甲基或丙基对羟基安息香酸盐和山梨酸）。

[0150] 经口给药的组合物还包括液体溶液剂、乳剂、混悬剂、散剂、颗粒剂、酏剂、酹剂和糖浆剂等。制备这类组合物的合适的药用载体都是本领域已知的载体。口服剂可以包含防腐剂、芳香剂、甜味剂，例如蔗糖或糖精、遮味剂（taste-masking agents）和着色剂。

[0151] 糖浆剂、酏剂、乳剂和混悬剂所用的典型载体包括乙醇、丙三醇、丙烯乙二醇、聚乙烯乙二醇、液体蔗糖、山梨醇和水。糖浆剂和酏剂中可以加入甜味剂，如丙三醇、丙烯乙二醇、山梨醇或蔗糖。这类制剂中还可以包含润滑剂。

混悬剂

[0152] 对于混悬剂来说，典型的助悬剂包括甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、Avicel RC-591、黄芪胶和藻酸钠；典型的润湿剂包括卵磷脂和聚山梨醇酯80；以及典型的防腐剂包括苯甲酸甲酯和安息香酸钠。

[0153] 水性混悬剂包括与适于制成水性混悬剂的赋形剂相混合的活性材料。这类赋形剂是羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄芪胶和阿拉伯树胶等助悬剂；分散剂或润湿剂；可以是天然磷脂，如卵磷脂或烷烯氧化物与脂

肪酸的缩聚物，如硬脂酸聚氧乙烯酯，或者乙烯氧化物与长链脂肪醇的缩聚物，如十七烯氧十六醇，或者乙烯氧化物与脂肪酸和己糖醇反应得到的偏酯的缩聚物，如聚氧乙烯山梨醇替代物，或者乙烯氧化物与脂肪酸和己糖醇酐反应得到的偏酯的缩聚物，如聚氧乙烯失水山梨醇替代物。该水性混悬剂还可以包含一种或多种防腐剂，例如乙基或正丙基对羟基安息香酸盐。

[0154] 将活性成分悬浮在花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油等植物油或者液体石蜡等矿物油中可制成油性混悬剂。该油性混悬剂可包含增稠剂，如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。还可以加入如上所述的甜味剂和芳香剂制成口感好的口服剂。加入抗坏血酸维生素C等抗氧化剂可利于这些组合物的储存。

乳剂

[0155] 本发明的药物组合物还可以是水包油型乳剂。油相可以是橄榄油或花生油等植物油、液体石蜡等矿物油或者两类油的混合物。合适的乳化剂可以是阿拉伯树胶或黄芪胶等天然胶、大豆卵磷脂等天然磷脂，以及脂肪酸与己糖醇、酸酐反应获得的酯或者偏酯，如失水山梨醇单油酸酯，以及所述偏酯与乙烯氧化物的缩聚产物，如聚氧乙烯失水山梨醇单油酸酯。

分散散剂

[0156] 适合加入水制成水性混悬剂的分散散剂和颗粒剂中的活性成分与分散剂或润湿剂、助悬剂和一种或几种防腐剂混合。合适的分散或润湿剂和助悬剂如上所述。

片剂和胶囊剂

[0157] 典型的片剂包括传统的用作惰性稀释剂的药用辅料（如碳酸钙、碳酸钠、甘露醇、乳糖和纤维素）、粘合剂（如淀粉、明胶和蔗糖）、崩解剂（如淀粉、褐藻酸和交联羧甲基纤维素）、润滑剂（如硬脂酸镁、硬脂酸和滑石粉）。可加入二氧化硅等流动剂，改善

粉末混合物的流动性，加入FD&C染料等着色剂，使外观亮丽。像阿巴斯甜糖、糖精、薄荷醇、薄荷油等芳香剂以及果味剂也都是咀嚼片用的辅料。典型的胶囊剂（包括控释和缓释制剂）包括一种或多种如上所述的固体稀释剂。选择何种载体成分往往需要依口味、成本和自身稳定性等辅助性考虑因素而定。

[0158] 这些组合物还可用传统方法进行包衣处理，典型的是包一层pH或时间依赖的涂层，以使本发明化合物在所到达的局部应用部位附近的胃肠道内释放，或者在不同时间释放以延长药物作用。这类典型的剂型包括但不限于一种或多种邻苯二甲酸醋酸纤维素、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素、Eudragit涂层、石蜡和虫胶。

[0159] 口服剂还可以是明胶硬胶囊剂型，其中活性成分与例如为碳酸钙、磷酸钙或高岭土的惰性固体稀释剂混合，亦可以是明胶软胶囊剂型，其中活性成分与水或花生油、液体石蜡或橄榄油等混合。

注射剂型和非经肠道剂型

[0160] 药物组合物可以是注射用的水性或油性无菌混悬剂。这种混悬剂可根据已知技术，用如上所述的合适的分散或润湿剂和助悬剂制成。无菌注射剂还可以是溶解或混悬在无毒的、非经肠道给药所适用的稀释剂或溶剂中的无菌注射溶液或混悬剂，例如1,3-丁二醇溶液。其中所使用的药用载体和溶剂可以是水、Ringer溶液和等张氯化钠溶液。另外，无菌的不挥发性油是常规使用的溶剂或混悬介质。本文中可以使用任何淡味不挥发性油，如人造单-或双-甘油酯。油酸等脂肪酸也可在注射型制剂中使用。

[161] 式I和式II化合物可以在无菌介质中进行非经肠道给药。非经肠道给药包括皮下注射、静脉注射、肌肉注射、鞘内注射或灌注技术。药物既可混悬也可溶解在载体中，具体取决于载体的种类及使用浓度。也可以将一些有益的局部麻醉剂、防腐剂和缓冲剂等辅料溶解

于载体中。用于非经肠道给药的组合物中，载体约占整个组合物重量的至少90%。

栓剂

[0162] 式I和式II化合物还可以栓剂剂型进行药物直肠给药。这类组合物可通过将药物与合适的非刺激性赋形剂混合制成，赋形剂在常温下是固体，而在直肠温度下变为液体，所以它们在直肠中融化后释放药物。这类材料为可可油和聚乙烯乙二醇。

局部用制剂

[0163] 本发明化合物可以制成部分或局部施用剂型，如制成凝胶剂、乳膏剂和洗剂，局部用在皮肤和粘膜上（如眼睛内），应用于眼睛或小脑延髓池内或脊髓内。本发明的局部用组合物可以是任何剂型，例如包括溶液剂、乳膏剂、软膏剂、凝胶剂、洗剂、牛奶剂、洗洁剂、保湿剂、喷雾剂、皮肤贴剂等。

[0164] 这类溶液剂可以制成0.01%-10%等张溶液，pH约5-7，其中加有适当盐。本发明化合物还可制成透皮贴剂进行透皮施用。

[0165] 包括活性化合物的局部用组合物能与本领域熟悉的各种载体材料混合，如水、醇、芦荟（aloe vera）凝胶、尿囊素、甘油、维生素A和E油、矿物油、丙二醇、PPG-2丙酸十四烷酯等。

[0166] 其他适用作局部用载体的材料例如包括润肤剂、溶剂、保湿剂、增稠剂和散剂。各类材料既可单独使用，也可将下列一种或多种材料混合使用：润肤剂，如十八烷醇、单蓖麻油酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、1,2-丙二醇、1,3-丁二醇、水貂油、十六烷醇、异硬脂酸异丙酯、硬脂酸、棕榈酸异丁酯、硬脂酸异十六烷酯、油醇、月桂酸异丙酯、月桂酸己酯、油酸癸酯、十八烷-2-醇、异癸醇、棕榈酸癸酯、二甲基聚硅氧烷、癸二酸二正丁酯、豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、硬脂酸异丙酯、硬脂酸丁酯、聚乙烯乙二醇、三乙二醇、羊毛脂、芝麻油、椰子油、花生油、蓖麻油、乙酰羊毛脂醇、石油、

矿物油、豆蔻酸丁酯、异硬脂酸、棕榈酸、亚油酸异丙酯、乳酸十二烷酯、乳酸十四烷酯和油酸癸酯以及豆蔻酸十四烷酯；推进剂，如丙烷、丁烷、异丁烷、二甲醚、二氧化碳和一氧化氮；溶剂，如乙醇、二氯甲烷、异丙醇、蓖麻油、乙烯乙二醇单乙醚、二乙烯乙二醇单乙醚、二甲基亚砷、二甲基甲酰胺、四氢呋喃；保湿剂，如甘油、山梨醇、2-吡咯烷酮-5-羧酸酯、可溶性骨胶原、邻苯二甲酸二丁酯和明胶，以及散剂，如白垩、滑石粉、漂白土、高岭土、淀粉、胶浆、胶体二氧化硅、聚丙烯酸钠、四烷基铵蒙脱石、三烷基芳基铵蒙脱石、化学改性硅酸镁铝、有机改性蒙脱土、水合硅酸铝、气相二氧化硅、羧酸乙烯聚合物、羧甲基纤维素钠和乙烯乙二醇单硬脂酸酯。

[0167] 本发明化合物还可按脂质体给药系统形式局部施用，如单层小微脂粒、单层大微脂粒和多层微脂粒。脂质体能从胆固醇、十八烷基胺或卵磷脂等各种磷脂制得。

其他制剂

[0168] 适合本发明化合物全身给药的其他组合物包括舌下、颊内和鼻下给药剂型。这类组合物比较典型地是包括一种或几种可溶性填充剂，如蔗糖、山梨醇和甘露醇；粘合剂，如阿拉伯树胶、微晶纤维素、羧甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素。还可以包括前面提到的流动剂、润滑剂、甜味剂、着色剂、抗氧化剂和芳香剂。

[0169] 典型的吸入组合物可以是能作为干燥散剂施用的溶液剂、混悬剂或乳剂，或者是使用传统压缩空气（如二氯二氟甲烷或三氯氟甲烷）的气雾剂。

其他组分

[0170] 本发明的组合物还可包括活性增强剂。该活性增强剂可选自多种以不同方式作用的分子，从而增强本发明化合物的抗微生物效果。活性增强剂具体包括皮肤渗透型增强剂和吸收型增强剂。

本发明的药物组合物还可以包含其他活性剂，它们可选自多种以不同方式作用的分子，从而增强本发明化合物的抗微生物或治疗效果。这些活性剂可加可不加，如果加了的话，通常约占本发明组合物重量的0.01-15%，某些具体实例中占0.1-10%，另一些具体实例中占0.5-5%。

包装制剂

[0171] 本发明包括带有外包装的药物制剂。这类带包装的制剂包括装在容器内的含一种或多种式I化合物或盐的药物组合物和使用该组合物治疗或预防受微生物感染的动物（通常为人）的说明书。

[0172] 以上所述的所有本发明化合物既可以单独施用，也可混合施用，需要的话，本发明的组合物可进一步包括其他药物或赋形剂作指示剂用。

治疗方法

[0173] 本发明包括通过向易受或已受微生物感染的动物施用一种或多种有效量的式I和式II化合物以防治微生物感染，尤其是细菌和原虫感染的方法。该动物可以是鱼、两栖动物、爬行动物或鸟类，但最好是哺乳动物。该方法最好用于防治家畜、伴侣动物和人类患者所受的微生物感染。

[0174] 本文公开的化合物是用于防治动物细菌感染。本发明化合物可进一步用于治疗各种并非细菌感染引起的疾病，它们包括真菌感染、支原体感染、原虫感染或其他感染微生物引起的疾病和失调。

[0175] 某些情况下，有效量的式I或式II化合物是指其使用量足以减轻微生物感染的症状。式I化合物的有效量亦可指其使用量足以使微生物或患者组织或体液中阳性抗体显著减少。

[0176] 治疗方法还包括按足以抑制体外细菌存活的浓度施用式I或式II化合物来抑制易受或已受微生物感染的动物体内微生物的复制。向患者施用足够浓度的化合物意思是动物系统内该化合物的浓度能够预防或抵抗感染。该浓度需要通过实验来确定，例如分析血液中该化合物的浓度，或者通过计算生物利用度进行理论推导。利用传统的细菌存活检测法，例如以下实施例5所述的最低抑菌浓度（MIC）检测法，可以确定化合物足以抑制体外细菌存活的量。

[0177] 本发明还包括利用式I和式I化合物进行预防治疗。在预防或防治治疗时，本发明化合物的有效量是指该使用量足以显著降低被治疗动物感染微生物的几率。

[0178] 本发明化合物特别用于治疗 and 预防感染性失调，它们例如包括眼部感染，如结膜炎；尿道和生殖器感染，如并发性尿道感染；急性尿道和生殖器感染，如肾盂肾炎、宫颈淋菌性感染、膀胱炎、尿道衣原体感染、宫颈衣原体感染、尿道淋菌性感染，以及前列腺炎、呼吸感染，如下呼吸道感染、急性鼻窦炎、慢性支气管炎急性发作、社区获得性肺炎、院内肺炎；皮肤感染，如皮肤结构感染、脓疱病、毛囊炎、疖、皮肤烫伤样综合征和蜂窝组织炎，以及其他感染，如骨感染、关节感染、感染性腹泻、伤寒、腹内感染、妇科感染，包括中毒性休克综合征，骨盆感染，以及术后感染。

[0179] 本文公开的化合物用于治疗以下微生物引起的感染：

革兰氏阳性好氧微生物：包括但不限于粪肠球菌（*Enterococcus faecalis*）、屎肠球菌（*Enterococcus faecium*）、金黄色葡萄球菌（*Staphylococcus aureus*）、表皮葡萄球菌（*Staphylococcus epidermidis*）、腐生葡萄球菌（*Staphylococcus saprophyticus*）、肺炎链球菌（*Streptococcus pneumoniae*）、化脓性链球菌（*Streptococcus pyogenes*）、溶血葡萄球菌（*Staphylococcus haemolyticus*）、人葡萄球菌（*Staphylococcus hominis*）。

革兰氏阴性好氧微生物：包括但不限于空肠弯曲杆菌（*Campylobacter jejuni*）、差异柠檬酸杆菌（*Citrobacter diversus*）、弗氏柠檬酸杆菌（*Citrobacter freundii*）、阴沟肠杆菌（*Enterobacter cloacae*）、埃希氏大肠杆菌（*Escherichia coli*）、流感嗜血杆菌（*Haemophilus influenzae*）、副流感嗜血杆菌（*Haemophilus parainfluenzae*）、肺炎克雷伯菌（*Klebsiella pneumoniae*）、卡他莫拉菌（*Moraxella catarrhalis*）、摩氏摩根氏菌（*Morganella morganii*）、淋病奈瑟菌（*Neisseria gonorrhoeae*）、奇异变形杆菌（*Proteus mirabilis*）、普通变形杆菌（*Proteus vulgaris*）、雷氏普罗威登斯菌（*Providencia rettgeri*）、斯氏普罗威登斯菌（*Providencia stuartii*）、铜绿假单胞菌（*Pseudomonas aeruginosa*）、嗜麦芽窄食单胞菌（*Stenotrophomonas maltophilia*）、伤寒沙门氏菌（*Salmonella typhi*）、粘质沙雷氏菌（*Serratia marcescens*）、鲍氏志贺菌（*Shigella boydii*）、痢疾志贺菌（*Shigella dysenteriae*）、弗氏志贺菌（*Shigella flexneri*）、索氏志贺菌（*Shigella sonnei*）、Iwoffi不动杆菌（*Acinetobacter Iwoffi*）、嗜水气单胞菌（*Aeromonas hydrophila*）、迟钝爱德华氏菌（*Edwardsiella tarda*）、产气肠杆菌（*Enterobacter aerogenes*）、产酸克雷伯氏菌（*Klebsiella oxytoca*）、嗜肺军团菌（*Legionella pneumophila*）、多杀巴斯德菌（*Pasteurella multocida*）、肠炎沙门氏菌（*Salmonella enteritidis*）、霍乱弧菌（*Vibrio cholerae*）、副溶血弧菌（*Vibrio parahaemolyticus*）、创伤弧菌（*Vibrio vulnificus*）、小肠结肠炎耶尔森菌（*Yersinia enterocolitica*）和幽门螺杆菌（*H. Pylorii*）。

[0180] 治疗上述疾病所需剂量约为0.1-140mg/kg·体重（每个患者每天约0.5-7mg）。可与载体结合形成单剂型的活性成分的使用量依被治疗宿主类型和施用的具体方式而定。单位剂量通常含约1-500mg活性成分。

[0181] 用药频率也根据所使用的化合物和所治疗的具体疾病差异而有所不同。不过，治疗大多数感染性疾病的用药方案最好是每天至多四次，每天1或2次是最理想的。

[0182] 但应当清楚一点的是，任何患者个体所需的具体剂量水平应视所应用的具体化合物的活性、患者年龄、体重、健康状况、性别、饮食、给药时间、给药方式、排泄率、药物组合以及所治疗疾病的严重程度而定。

联合给药

[0183] 本发明化合物还可以与其他如抗菌剂、抗病毒剂、抗真菌剂、抗炎剂、干扰素、外排泵抑制剂、 β -内酰胺酶抑制剂等药物活性剂联合使用。抗生素包括任何要阻止、抑制或破坏微生物存活的分子，包括抗菌剂、抗病毒剂、抗真菌剂和抗寄生虫剂。

[0184] 本发明的药物组合物包括含一种式I和/或式II化合物和一种或多种其他活性剂的单剂型、含一种以上的式I和/或式II化合物的剂型，以及式I和/或式II化合物与其他活性剂分开给药。

[0185] 以下与本发明联合使用的活性剂可从产生该活性剂的生物体内分离，或者用医药化学领域的普通技术人员已知的方法合成，或者通过商业途径购买。

[0186] 抗细菌的抗生素包括但不限于青霉素、头孢菌素、碳头孢烯类（carbacephems）、头霉素、碳青霉烯类、单环 β -内酰胺类、氨基糖苷类、糖肽类、喹诺酮类、四环素类、大环内酯类和氟喹诺酮类（参见下表）。它们例如包括但不限于：青霉素G（CAS注册号：61-33-6）；甲氧西林（CAS注册号：61-32-5）；萘夫西林（CAS注册号：147-52-4）；新青霉素二（CAS注册号：66-79-5）；氯洒西林（CAS注册号：61-72-3）；双氯青霉素（CAS注册号：3116-76-5）；氨苄青霉素（CAS注册号：69-53-4）；阿莫西林（CAS注册号：26787-78-

0); 替卡西林 (CAS注册号: 34787-01-4); 羧苄青霉素 (CAS注册号: 4697-36-3); 美洛西林 (CAS注册号: 51481-65-3); 阿洛西林 (CAS注册号: 37091-66-0); 哌拉西林 (CAS注册号: 61477-96-1); 亚胺培南 (CAS注册号: 74431-23-5); 氨曲南 (CAS注册号: 78110-38-0); 头孢噻吩 (CAS注册号: 153-61-7); 头孢唑林 (CAS注册号: 25953-19-9); 头孢克洛 (CAS注册号: 70356-03-5); 头孢孟多甲酸钠 (CAS注册号: 42540-40-9); 头孢西丁 (CAS注册号: 35607-66-0); 头孢呋辛酯 (CAS注册号: 55268-75-2); 头孢尼西 (CAS注册号: 61270-58-4); 头孢美唑 (CAS注册号: 56796-20-4); 头孢替坦 (CAS注册号: 69712-56-7); 头孢丙烯 (CAS注册号: 92665-29-7); 氯碳头孢 (CAS注册号: 121961-22-6); 头孢他美 (CAS注册号: 65052-63-3); 头孢哌酮 (CAS注册号: 62893-19-0); 头孢噻肟 (CAS注册号: 63527-52-6); 头孢唑肟 (CAS注册号: 68401-81-0); 头孢曲松 (CAS注册号: 73384-59-5); 头孢他啶 (CAS Registry No.: 72558-82-8); 头孢吡肟 (CAS注册号: 88040-23-7); 头孢克肟 (CAS注册号: 79350-37-1); 头孢泊肟 (CAS注册号: 80210-62-4); 头孢磺啶 (CAS注册号: 62587-73-9); 氟罗沙星 (CAS注册号: 79660-72-3); 萘啶酸 (CAS注册号: 389-08-2); 氟哌酸 (CAS注册号: 70458-96-7); 环丙沙星 (CAS注册号: 85721-33-1); 氧氟沙星 (CAS注册号: 82419-36-1); 依诺沙星 (CAS注册号: 74011-58-8); 洛美沙星 (CAS注册号: 98079-51-7); 西诺沙星 (CAS注册号: 28657-80-9); 强力霉素 (CAS注册号: 564-25-0); 米诺环素 (CAS注册号: 10118-90-8); 四环素 (CAS Registry No.: 60-54-8); 阿米卡星 (CAS注册号: 37517-28-5); 硫酸庆大霉素 (CAS注册号: 1403-66-3); 卡那霉素 (CAS注册号: 8063-07-8); 奈替米星 (CAS注册号: 56391-56-1); 妥布霉素 (CAS注册号: 32986-56-4); 链霉素 (CAS注册号: 57-92-1); 阿奇霉素 (CAS注册号: 83905-01-5); 克拉霉素 (CAS注册号: 81103-11-9); 红霉素 (CAS注册号: 114-07-8); 依托红霉素 (CAS注册号: 3521-62-8); 琥乙红霉素 (CAS注册号: 41342-53-4); 葡庚糖酸红霉素 (CAS注册

号：23067-13-2)；乳糖酸红霉素 (CAS注册号：3847-29-8)；硬脂酸红霉素 (CAS注册号：643-22-1)；万古霉素 (CAS注册号：1404- 90-6)；替考拉宁 (CAS注册号：61036-64-4)；氯霉素 (CAS注册号：56-75-7)；克林霉素 (CAS注册号：18323-44-9)；甲氧苄啶 (CAS注册号：738-70-5)；磺胺甲噁唑 (CAS注册号：723-46-6)；硝基呋喃妥英 (CAS注册号：67-20-9)；利福平 (CAS注册号：13292-46-1)；莫匹罗星 (CAS注册号：12650-69-0)；甲硝唑 (CAS注册号：443-48-1)；头孢氨苄 (CAS注册号：15686-71-2)；罗红霉素 (CAS注册号：80214-83-1)；Co- amoxiclavuanate；哌拉西林和他唑巴坦组合；以及它们的各种盐、酸、碱和其他衍生物。

[0187] 抗真菌剂包括但不限于：两性霉素B、 杀念珠菌素、 Dermostatin、 菲律宾菌素、制霉菌素、曲古霉素、哈霉素、 Lucensomycin、美帕曲星、游霉素、制霉菌素、培西洛星、培里霉素、重氮丝氨酸、灰黄霉素、寡霉素、新霉素、硝吡咯菌素、西卡宁、杀结核菌素、绿胶霉素、布替萘芬、萘替芬、特比萘芬、联苯苄唑、布康唑、氯登妥因、氯米达唑、氯康唑、克霉唑、益康唑、抑霉唑、芬替康唑、氟曲吗唑、异康唑、酮康唑、拉诺康唑、咪康唑、奥莫康唑、奥昔康唑、舍他康唑、硫康唑、噻康唑、托西拉酯、托林达酯、托萘酯、Fluconazole、伊曲康唑、沙康唑、特康唑、吡啶硫酮、阿莫罗芬、珍尼柳酯、溴柳氯苯胺、丁氯柳胺、丙酸钙、氢苯甘油醚、环吡酮、Cloxyquin、Coparaffinate、地马唑、依沙酰胺、氟胞嘧啶、哈利他唑、海克替啶、氯氟卡班、硝呋太尔、碘化钾、丙酸、吡啶硫酮、水杨酰苯胺、丙酸钠、舒苯汀、替诺尼唑、三醋酸甘油酯、苄硫噻二嗪乙酸 (Ujotion)、十一烯酸和丙酸锌。

[0188] 抗病毒剂包括但不限于无环鸟苷、西多福韦、阿糖胞苷、双脱氧腺苷、去羟肌苷、依度尿苷、泛昔洛韦、氟脲脱氧核苷、更昔洛韦、碘脱氧尿苷、异丙肌苷、拉米夫定、MADU、喷昔洛韦、索立夫定、司他夫定、三氟尿苷、万乃洛韦、阿糖腺苷、双脱氧胞

昔、齐多夫定、醋孟南、乙酰亮氨酸、金刚烷胺、脲霉素、地拉韦啉、膦甲酸、茚地那韦、干扰素- α 、干扰素- β 、干扰素- γ 、Kethoxal、溶菌酶、美替沙脞、吗啉胍、奈韦拉平、鬼臼毒素、利巴韦林、金刚乙胺、利托那韦、沙奎那维、Stailimycin、维司托隆、曲金刚胺和珍那佐酸。

[0189] 抗炎剂包括但不限于：Enfenamic Acid、依托芬那酯、氟芬那酸、异尼辛、甲氯芬那酸、甲芬那酸、尼氟灭酸、他尼氟酯、特罗芬那酯、托芬那酸、醋氯芬酸、阿西美辛、阿氯芬酸、氨芬酸、呱氨托美丁、溴芬酸、丁苯羟酸、桂美辛、氯吡酸、双氯芬酸、依托度酸、联苯乙酸、芬克洛酸、芬替酸、葡美辛、异丁芬酸、吡啶美辛、三苯唑酸、伊索克酸、氯那唑酸、甲嗪酸、莫苯唑酸、Oxametacine、吡拉唑酸、丙谷美辛、舒达宁、噻拉米特、托美汀、Tropesin、佐美酸、丁丙二苯肼（Bumadizon）、布替布芬、芬布芬、联苯丁酸、环氯茛酸、酮咯酸、替诺立定、阿明洛芬、苯噁洛芬、柏莫洛芬、布氯酸、卡洛芬、非诺洛芬、氟诺洛芬、氟比洛芬、布洛芬、异丁普生、吡啶洛芬、酮洛芬、洛索洛芬、萘普生、噁丙嗪、吡酮洛芬、吡洛芬、普拉洛芬、丙替嗪酸、舒洛芬、噻洛芬酸、希莫洛芬、扎托洛芬、二苯米唑、依匹唑、阿扎丙宗、Benzpiperylon、非普拉宗、莫非布宗、苯吗比林、羟基保泰松、保泰松、哌布宗、异丙基安替比林、雷米那酮、琥布宗、Thiazolinobutazone、醋氨沙洛、阿斯匹林、扑炎痛、溴水杨甙、乙酰水杨酸钙、二氟尼柳、依特柳酯、芬度柳、龙胆酸、水杨酸乙二醇单酯、水杨酸咪唑、赖氨匹林、美沙拉嗪、水杨吗啉、I-水杨酸萘酯、奥沙拉嗪、帕沙米特、乙酰水杨酸苯酯、水杨酸苯酯、醋水杨胺、水杨酰胺O-乙酸、磺基水杨酸、双水杨酸酯、柳氮磺吡啶、安吡昔康、屈噁昔康、伊索昔康、氯诺昔康、吡罗昔康、替诺昔康、epsilon-Acetamidocaproic Acid、S-腺苷甲硫氨酸、3-氨基-4-羟基丁酸、阿米西群、苄达酸、苄达明、 α -甜没药醇、布可隆、联苯吡胺、Ditazol、依莫法宗、非普地醇、愈创蓝油烃、奈丁美酮、尼美舒利、

奥沙西罗、瑞尼托林、哌立索唑、普鲁奎松、超氧化物歧化酶、替尼达普、齐留通、21-乙酰氧孕烯醇酮、阿氯米松、阿尔孕酮、安西奈德、倍氯米松、倍他米松、布地奈德、氯泼尼松、氯倍他索、氯倍他松、氯可托龙、氯泼尼醇、皮质酮、可的松、可的伐唑、地夫可特、地索奈德、去羟米松、地塞米松、双氟拉松、双氟可龙、双氟泼尼酯、甘草次酸、氟扎可特、氟氯奈德、双氟美松、氟尼缩松、醋酸氟轻松、肤[氟]轻松、丁基氟可丁（Fluocortin butyl）、氟可龙、氟米龙、氟培龙醋酸酯、氟泼尼定醋酸酯、氟泼尼龙、丙酮缩氟氢羟龙、氟替卡松丙酸酯、福莫可他、哈西奈德、卤倍他索丙酸酯、卤米松、卤泼尼松乙缩醛（Halopredone Acetale）、氢可他酯、氢化可的松、氯替泼诺、马泼尼酮、甲羟松、甲泼尼松、甲泼尼龙、糠酸莫米松、帕拉米松、泼尼卡酯、泼尼松龙、泼尼松龙-25-二乙基氨基-醋酸酯、泼尼松龙磷酸钠、泼尼松、泼尼松龙戊酸酯（Prednival）、泼尼立定、利美索龙、替可的松、曲安西龙、曲安奈德、苯曲安奈德和己曲安奈德。

[0190] 本发明化合物与 β -内酰胺类抗生素联合使用时，可与一种或多种如盘尼西林、头孢菌素等 β -内酰胺酶抑制剂联合使用。

[0191] 本发明化合物还可以与一种或多种外排泵抑制剂联合使用，该外排泵抑制剂例如为：喹唑酮外排泵抑制剂、d-鸟氨酸-d-高苯丙氨酸-3-氨基喹啉、苯丙氨酸-精氨酸-b-萘胺、普罗帕酮、吩噻嗪（aphenothiazine）或硫杂蒽（thioxanthene）外排泵抑制剂、1-aza-9-oxafluorenes、N-[4-[2-(3,4-二氢-6,7-二甲氧基-2(1H)-异喹啉基)乙基]苯基]-9,10-二氢-5-甲氧基-9-氧代基-4-吡啶甲酰胺、利血平、杀螨菌素、辛可宁、维拉帕米、L-苯丙氨酰-N-2-萘基-L-精氨酰胺（和类似物）、5'-甲氧基大风子品-D（5'-methoxyhydnocarpin-D）、甲基黄嘌呤类、FK506、环孢霉素外排泵抑制剂、Nocardamine和其他铁载体类（siderophores）、胺碘酮、环孢霉素A、Ro11-2933（DMDP）、奎尼丁，及心得安的光学异构体、奎宁（SQ1）和奎尼丁、奎宁-10,11-

环氧化物、槲皮素、阿米替林、Taxuspine C衍生物、大黄素、MC-002434；Agosterol A；脱镁叶绿甲酯一酸；吡啶并喹啉，如2,2'-[(2,8,10-三甲基吡啶并[3,2-g]喹啉-4,6-二基)双(氧)]双[N,N-二甲基-乙胺、Gitonavir和吉非罗齐。

化合物合成

[0192] 本发明化合物可根据有机化学合成领域的技术人员已知的方法制备。制备本发明化合物所用的起始材料都是已知材料、可用已知方法制备或者是市售材料。

[0193] 应当认识到，有机化学领域的专业技术人员无需进一步的操作说明即能很容易的进行有机化合物的标准操作。这些操作实例在一些权威文献中已有记载，如J. March, *Advanced Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 1992。

[0194] 专业技术人员应该很清楚，某些反应中，当化合物的一些功能被掩盖或保护时，该反应会很充分，反应产量得以增加和/或避免出现不良副反应。专业技术人员经常是利用基团保护来增加产量或避免非预期反应发生。从文献中可以查到这些反应，它们也在专业技术人员的专业范围内。这类操作实例多数可从T. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1981等文献中查到。

[0195] 本发明化合物可以有一个或多个手性中心。所以一个手性中心可以根据情况例如通过手性起始材料、催化剂或溶剂有选择的制备一种光学异构体，包括非对映异构体和对应体，或者可以同时制备立体异构体或光学异构体（包括非对映异构体）和对应体（外消旋混合物）。因为本发明化合物可以外消旋混合物形式存在，所以光学异构体混合物（包括非对映异构体）和对应体或立体异构体可以利用手性盐 and 手性色谱法等已知方法进行分离。

[0196] 另外，还应清楚，一种包括非对映异构体和对应体或立体异构体的光学异构体可能具有其他异构体所没有的优良特性。本文在讨论外消旋混合物时，显然涵盖包括非对映异构体和对应体的光学异构体或者只有一种立体异构体而几乎不含其它异构体。

[0197] 本发明还包括所公开化合物所有的稳定构象异构体和扭转异构体 (torsional isomer)。

[0198] 式I或式II化合物中的取代基通过不饱和脂肪基团连接，例如R₇是苯基(C₂-C₆烯基)时，化合物的所有几何异构体都包括在内。

[0199] 以下通过实施例对本发明作进一步的非限制性说明，本申请所提及的所有参考文献、专利和公开专利申请均以参见方式引入本文。

具体实施方式

[0200] 下述反应图解和合成例中用到的缩写如下。有机化学领域的技术人员应该清楚，本发明所使用的附加标准缩写词列表可以用在合成图解和实施例，它们并不是涵盖所有缩写词的总列表。

(Boc) ₂ O	二碳酸二叔丁酯
Cbz-Cl	苄氧羰基氯
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砷
Et ₃ N	三乙胺
Et ₂ O	二乙醚
EtOH	乙醇
EtOAc	乙酸乙酯
PPh ₃	磷酸三苯酯

PTLC	制备型薄层色谱法
t-BuOK	叔丁基氧化物 (<i>tert</i> -Butyl oxide)
TsCl	甲苯磺酰氯
THF	四氢呋喃

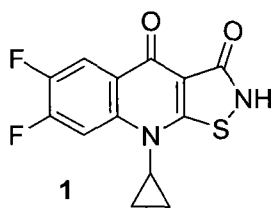
常规方法

[0201] 全部非水介质中的反应均在干燥氩气 (99.99%) 中用烤箱或火焰烤干的玻璃器皿进行。微波辅助合成在市售微波反应器 (CEM公司Discover System) 中进行。在涂有Merck硅胶60 (F₂₅₄) 的玻璃板进行薄层色谱分析来监控反应过程。在Merck硅胶60 (230–400目) 上操作快速柱色谱。用Electrothermal IA9100型数字熔点仪记录熔点; 报告值为三次测定平均值。用Bruker Avance 300光谱仪 (¹H、300.1 MHz, ¹³C、75.5 MHz, 以及¹⁹F、282.4 MHz) 在环境温度下记录NMR光谱。¹H和¹³C的化学位移用相对于四甲基硅烷的百万分率 (δ) 表示, 并用来反映含重氢溶剂中残存质子的信号。¹⁹F的化学位移用相对于氟三氯甲烷的百万分率 (δ) 表示。¹H和¹³C NMR数据是基于广泛的二维相关实验 (¹H–¹H COSY、¹H–¹³C HMQC、¹H–¹³C HMBC和¹H–¹H NOESY) 和光谱分析的一般原理 (耦合常数和化学位移的大小) 进行分配的。用YMC Pack Pro C18 50 × 4.6 mm 5 μ m柱进行分析型HPLC的操作, 操作时先用90:10 H₂O:CH₃CN (含0.1% TFA) 同溶液洗脱0.24min, 然后按流速2.5 ml/min、从90:10–10:90进行线性梯度洗脱4min, 254 nm UV检测。用YMC Pack Pro C18 150 × 20.0 mm 5 μ m柱进行制备型HPLC的操作时, 先用97:3 H₂O:CH₃CN (含0.1% TFA) 同溶液洗脱0.24min, 然后按流速18.0ml/min、从97:3到0:100进行线性梯度洗脱10min, 254 nm UV检测。在带有Gilson液相色谱仪的Thermo Finnigan Surveyor MSQ液相色谱/质谱联用仪 (按APCI模式操作) 上记录低分辨率质谱。除非另外说明, 从低分辨率

质谱中观察到的准分子离子 $[M + H]^+$ 是基峰。元素分析由Prevalere Life Sciences公司 (Whitesboro, NY) 操作。

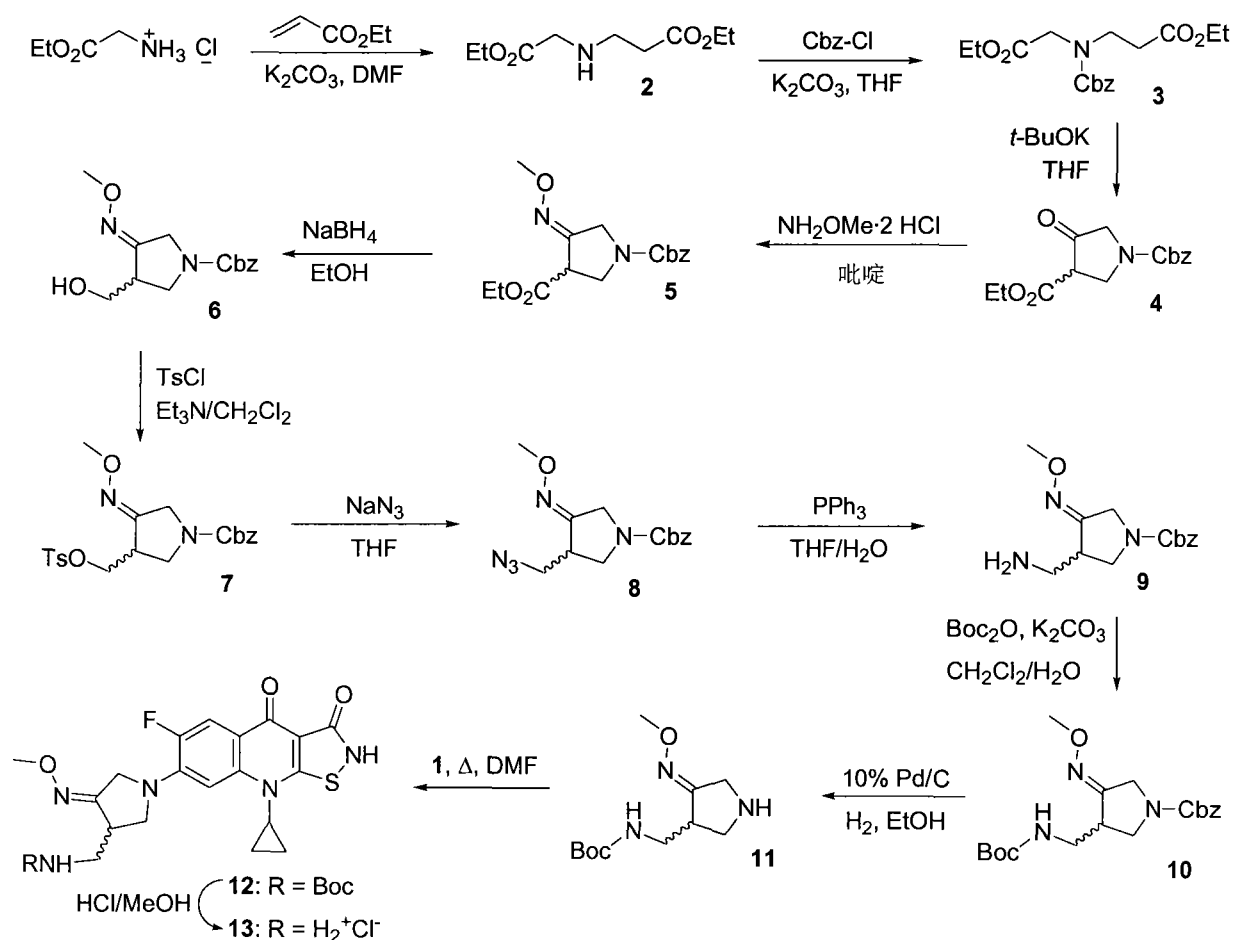
实施例1: 7-[(4Z)-3-氨基甲基-4-甲氧亚氨基-吡咯烷-1-基)]-9-环丙基-6-氟-9H-异噻唑[5,4-B]喹啉-3,4-二酮 (12)的制备方法

[0202] 按以下合成图解制备7-[(4Z)-3-氨基甲基-4-甲氧亚氨基-吡咯烷-1-基)]-9-环丙基-6-氟-9H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮 (12)。



步骤1: 9-环丙基-6,7-二氟-9H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮 (1)

[0203]用CHU所述步骤 (*J. Heterocyclic Chem.*, (1990) 27: 839) 从2,4,5-三氟安息香酸制得9-环丙基-6,7-二氟-9H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮。LCMS (API) m/z $C_{13}H_8F_2N_2O_2S$ 计算值 294 ($[M]^+$); 实测值 295 ($[M+H]^+$)。 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.25 (m, 2H), 1.36(m, 2H), 3.56(m, 1H), 8.04(dd, $J_{H-F6} = 11$ Hz, $J_{H-F7} = 8.8$ Hz, 1H), 8.10 (dd, $J_{H-F7} = 11.6$ Hz, $J_{H-F6} = 5.8$ Hz, 1H)。 ^{19}F NMR (DMSO- d_6): δ 143.30 (d, $J = 27$ Hz), 130.12 (d, $J = 27$ Hz)。



步骤2: 3-(乙氧基羰基甲基-氨基)-丙酸乙酯 (2)

[0204] 室温下搅拌含甘氨酸乙酯盐酸盐 (25.0 g、179 mmol) 和 K_2CO_3 (55.0 g、精细粉末、362 mmol) 混合物的DMF (300ml), 30min。缓慢加入丙烯酸乙酯 (19.7 g、197 mmol) (约30min), 然后搅拌该反应混合物, 80°C 、8 hr。真空抽除DMF, 剩余物用 EtOAc/水萃取 (2 x 200 ml)。有机层用水 (50 ml) 和盐水 (50 ml) 洗涤、干燥 (Na_2SO_4), 最后真空抽除EtOAc。剩余物经蒸馏 (3mm Hg、 $100-105^\circ\text{C}$) 获得清油2。LCMS (API) m/z $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_4$ 计算值 203 ($[\text{M}^+]$); 实测值 204 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.27 (m, 6H), 2.24 (bs, 1H), 2.52 (t, $J=5.1$ Hz, 2H), 2.92 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 4.17 (m, 4H)。

步骤3: 3-(苄氧基羰基-乙氧基羰基甲基-氨基)-丙酸乙酯 (3)

[0205] 室温下搅拌含化合物**2** (20.0 g、98 mmol) 和 K_2CO_3 (20.4 g、148 mmol、精细粉末) 混合物的 CH_3CN (500ml), 30min。缓慢加入 $Cbz-Cl$ (14 ml、99 mmol)。然后将该反应混合物回流5小时。真空抽除溶剂, 剩余物用 $CHCl_3/H_2O$ 萃取 (2 x 200 ml)。有机层用水 (50 ml) 和盐水 (50 ml) 洗涤、干燥 (Na_2SO_4), 最后真空抽除 $CHCl_3$ 。剩余物经快速色谱纯化 ($EtOAc$ /己烷:1/4) 获得清油**3**。LCMS (API) m/z $C_{17}H_{23}NO_6$ 计算值 337 ($[M^+]$); 实测值 338 ($[M+H]^+$)。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.24 (m, 6H), 3.90-4.30 (m, 10H), 5.12 (s, 2H), 7.34-7.38 (m, 5H)。

步骤4: 4-氧代基-吡咯烷-1,3-二羧酸 1-苄酯 3-乙酯 (4)

[0206] 将9.6g $t-BuOK$ (86 mmol) 加到含混合物**3** (12.0 g、36 mmol) 的 THF (300ml) 中, 搅拌2小时。然后加入饱和 NH_4Cl (aq)。真空抽除 THF。剩余物用 $CHCl_3$ 水溶液萃取 (2 x 150 ml)。有机层先后用水 (50 ml) 和盐水 (50 ml) 洗涤、干燥 (Na_2SO_4), 最后真空抽除 $CHCl_3$ 。剩余物经快速色谱纯化 ($EtOAc$) 获得白色固体**4**。LCMS (API) m/z $C_{15}H_{17}NO_5$ 291 计算值 ($[M^+]$); 实测值 292 ($[M+H]^+$)。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.25-1.34 (m, 3H), 3.93-4.32 (m, 7H), 5.18 (s, 2H), 7.34-7.40 (m, 5H)。

步骤5: 4-甲氧亚氨基-吡咯烷-1,3-二羧酸 1-苄酯 3-乙酯 (5)

[0207] 80°C搅拌含**4** (2.0 g、6.9 mmol) 和 O -甲基羟胺二盐酸盐 (860 mg、10.3 mmol) 混合物的吡啶 (20ml) 4小时。除去吡啶, 加入甲苯 (20ml) 然后真空抽除。剩余物用 $CHCl_3$ 水溶液萃取 (2 x 50ml), 有机层用水 (50 ml) 和盐水 (50 ml) 洗涤、干燥 (Na_2SO_4), 最后真空抽除 $CHCl_3$ 。剩余物经快速色谱纯化 ($EtOAc$ /己烷:1/4) 获得清油**5** (1.82 g、83 %)。LCMS (API) m/z $C_{16}H_{20}N_2O_5$ 计算值 320 ($[M^+]$); 实测值 321 ($[M+H]^+$)。 1H NMR (300 MHz,

CDCl₃): 1.24-1.33 (m, 3H), 3.70-4.05 (m, 6H), 4.15-4.28. (m, 4H), 5.18 (s, 2H), 7.34-7.40 (m, 5H)。

步骤6: 3-羟基甲基-4-甲氧亚氨基-吡咯烷-1-羧酸苄酯 (6)

[0208] 向0°含**5** (1.39 g、4.3 mmol) 的CEtOH溶液中加入NaBH₄ (327 mg、8.6 mmol), 然后室温搅拌5小时。再加入饱和的NaHCO₃ (2 ml) 和EtOAc (2 ml) 水溶液, 室温下再搅拌1小时。然后真空抽除溶剂。剩余物用EtOAc水溶液萃取 (2 x 50 ml), 有机层先后用水 (10ml) 和盐水 (10ml) 洗涤、干燥 (Na₂SO₄), 最后真空抽除EtOAc。剩余物经快速色谱 (EtOAc/己烷:1/1) 纯化获得清油**6**。另外, 回收起始材料**5** (700 mg, 50 %)。LCMS (API) m/z C₁₄H₁₈N₂O₄ 计算值 278 ([M⁺]); 实测值 279 ([M+H]⁺)。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 2.55 (bs, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.76 (d, J=6.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.90-3.95 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 7.31-7.41 (m, 5H)。

步骤7: 3-甲氧亚氨基-4-(甲苯-4-磺酰氧甲基)-吡咯烷-1-羧酸苄酯 (7)

[0209] 室温下搅拌含**6** (600 mg、2.2 mmol)、Et₃N (2 ml、14.3 mmol) 和TsCl (492 mg、2.6 mmol) 混合物的CH₂Cl₂ (20ml) 2天。然后真空抽除溶剂。剩余物经快速色谱纯化 (EtOAc/CHCl₃:1/15) 获得淡黄色油**7**。另外回收起始材料**6**。LCMS (API) m/z C₂₁H₂₄N₂O₆S 计算值 432 ([M⁺]); 实测值 433 ([M+H]⁺)。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 2.45 (s, 3H), 3.22 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.78-3.89 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.97-4.33 (m, 4H), 5.13 (s, 2H), 7.28-7.40 (m, 7H), 7.78 (d, J=8.2 Hz, 2H)。

步骤8: 3-叠氮甲基-4-甲氧亚氨基-吡咯烷-1-羧酸苄酯 (8)

[0210] 室温下搅拌DMF (5ml) 中含**7** (340mg、0.79mmol) 和NaN₃ (102 mg、1.57 mmol) 的混合物2小时。然后真空抽除溶剂。剩

余物用EtOAc水溶液萃取（2 x 30 ml），有机层用水（5ml）和盐水（5ml）洗涤、干燥（Na₂SO₄），最后真空抽除EtOAc。剩余物不经纯化直接在下一步反应中使用。LCMS (API) m/z C₁₄H₁₇N₅O₃ 计算值 303 ([M⁺]); 实测值 276 ([M-N₂+H]⁺)。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 3.12 (m, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.57-3.71 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.89-3.90 (m, 1H), 4.17 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 7.30-7.39 (m, 5H)。

步骤9: 3-氨基甲基-4-甲氧亚氨基-吡咯烷-1-羧酸苄酯 (**9**)

[0211] 将THF水溶液中的**8**（50 mg、0.16 mmol）和PPh₃（250 mg、0.95 mmol）混合物回流3小时。然后真空抽除溶剂。剩余物经快速色谱纯化（EtOAc、CHCl₃/MeOH: 10/1）获得**9**（37 mg、81 %），并变为固体。LCMS (API) m/z C₁₄H₁₉N₃O₃ 计算值 277 ([M⁺]); 实测值 278 ([M+H]⁺)。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 2.88-3.16 (m, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.17 (m, 2H), 4.17 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 7.27-7.40 (m, 5H)。

步骤10: 3-(叔丁氧羰基氨基-甲基)-4-甲氧亚氨基-吡咯烷-1-羧酸苄酯(**10**)

[0212] 室温下搅拌含**9**（35mg、0.13 mmol）、K₂CO₃（35 mg、0.25 mmol）和Boc₂O（29mg、16.6mmol）混合物的CH₂Cl₂/H₂O（5ml/5ml）15小时。分离有机层并干燥（Na₂SO₄），然后真空抽除溶剂。剩余物经快速色谱纯化（EtOAc/己烷：1/3、1/2）获得清油**10**。LCMS (API) m/z C₁₉H₂₇N₃O₅ 计算值 377 ([M⁺]); 实测值 378 ([M+H]⁺)。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.43 (s, 9H), 3.02 (m, 1H), 3.33 (m, 3H), 3.84 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.16 (m, 2H), 4.98 (bs, 1H), 5.14 (s, 2H), 7.27-7.41 (m, 5H)。

步骤11: (4-甲氧亚氨基-吡咯烷-3-基甲基)-氨基甲酸叔丁酯 (**11**)

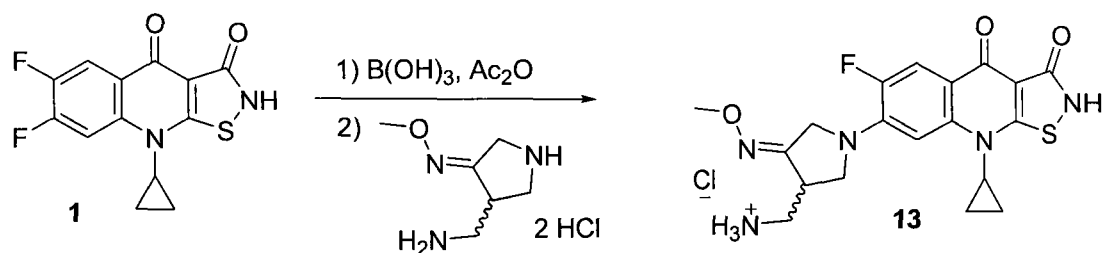
[0213] 室温、H₂（1个大气压）下搅拌EtOH中的**10**（240mg、0.64 mmol）和Pd/C（20mg）4小时。混合物过滤，剩余物（156mg）

不纯化直接在下一反应中使用。LCMS (API) m/z $C_{11}H_{21}N_3O_3$ 计算值 243 ($[M]^+$); 实测值 244 ($[M+H]^+$)。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.45 (s, 9H), 3.09 (m, 2H), 3.25-3.61 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.94 (m, 1H), 5.22 (bs, 1H), 6.45 (bs, 2H)。

步骤12: 7-(3-氨基甲基-4-甲氧亚氨基-吡咯烷-1-基)-9-环丙基-6-氟-9H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮 (13)

室温下搅拌含**12** (300 mg, 0.58 mmol) 的HCl/MeOH (~1.25 M、4.6 ml) 溶液24小时。加入Et₂O (50ml), 收集沉淀物, 并用Et₂O (3 x 30 ml) 洗涤。真空干燥得到**13**。LCMS (API) m/z $C_{19}H_{21}ClFN_5O_3S$ 计算值 417 ($[M]^+$); 实测值 418 (M+1)。 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.23 (m, 2H), 1.39 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.49 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.01 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 7.09 (d, 1H, $J=6.6$ Hz), 7.73 (d, 1H, $J=14.4$ Hz)。 ^{19}F NMR (350 MHz, DMSO- d_6) δ 130 (s, 1F)。 $C_{19}H_{21}ClFN_5O_3S \cdot 1.5H_2O$ 分析计算值: C, 47.45; H, 5.03; N, 14.56。 实测值: C, 47.04; H, 4.52; N, 14.35。

7-[(4Z)-3-氨基甲基-4-甲氧亚氨基-吡咯烷-1-基]-9-环丙基-6-氟-9H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮 (13)的另一制备法。



[0214] 将含硼酸 (43 mg、0.70 mmole)、醋酸酐 (0.22 ml、2.33 mmole) 和醋酸 (0.13ml) 混合物的甲苯 (0.43 ml) 液回流3小时。然后加入中间产物**1** (172 mg、0.58 mmole), 再回流4小时。然后将挥发物经真空抽除。然后加入4-氨基甲基-吡咯烷-3-酮 O-甲基-肟二盐酸盐 (Tyger Scientific公司, 380 mg、1.76 mmole)、三乙胺 (1ml) 和乙腈 (10ml), 回流4小时。真空抽除挥发物。剩余物用

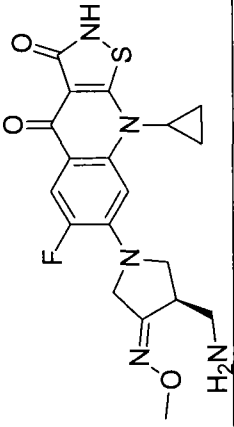
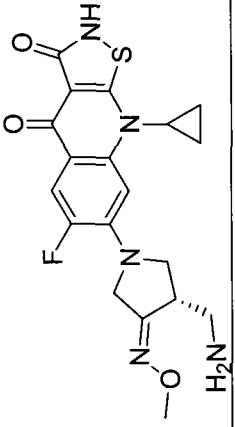
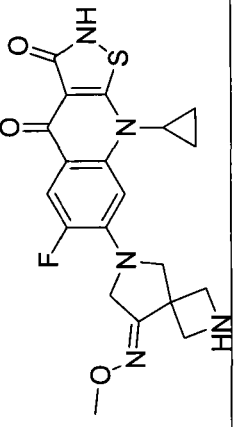
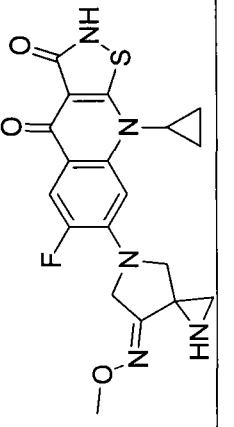
二乙醚（1 x ml）、氯仿和甲醇（1 x ml），以及水（1 x ml）洗涤。然后用反相HPLC纯化得到**13**。

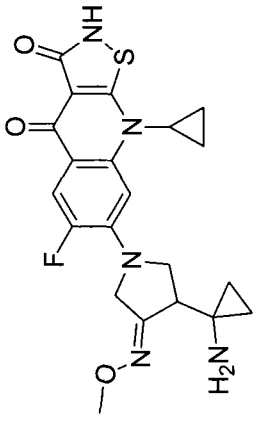
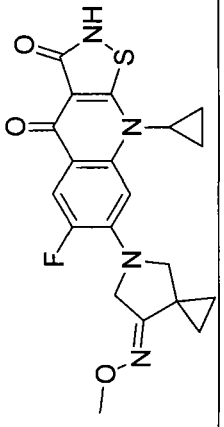
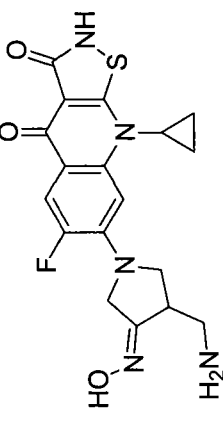
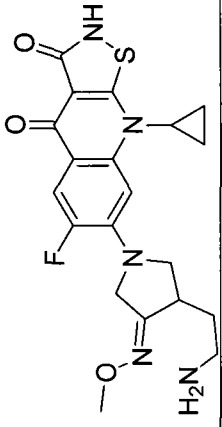
实施例2：其他化合物

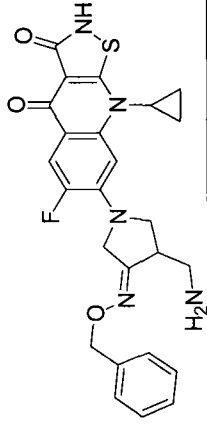
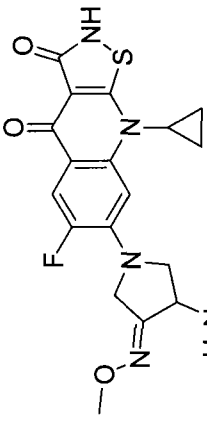
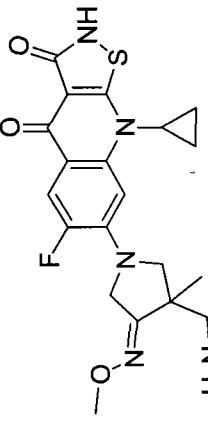
[0215] 下表I中化合物可根据实施例1中所述方法获得。本领域的技术人员应认识到，起始材料和反应条件可以有所不同，而且表I中的化合物也可以采用其他步骤制备。

[0216] 除非指明，R₇基团膦双键的立体构型可以是Z型或E型，该基团中的其他手性碳原子的立体构型可以是外消旋、R或S型。

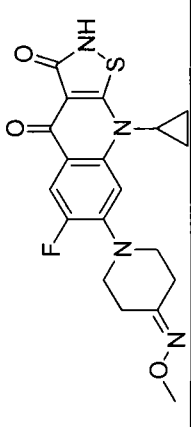
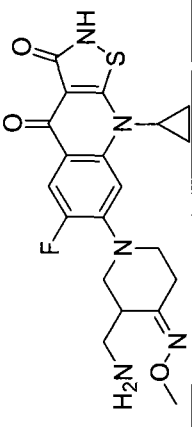
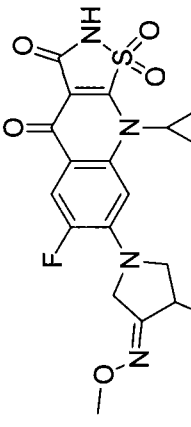
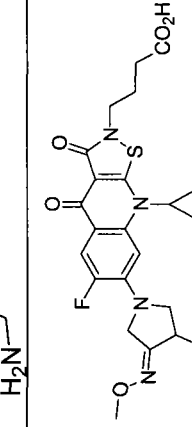
Cpd. #	结构	名称	母体 MW	盐	MS	H-NMR	F-NMR
13		7-[(4Z)-3-氨基甲基-4-甲氧亚氨基-吡咯烷-1-基]-9-环丙基-6-氟-9H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮	417.5	HCl	LCMS <i>m/z</i> C ₁₉ H ₂₀ FN ₃ O ₃ S 计算值 ([M] ⁺) 417, 实测值 M ⁺ +1	¹ H-NMR (DMSO- <i>D</i> ₆): 1.23 (2H, m), 1.38-1.40 (2H, m), 3.22 (2H, m), 3.36-3.61 (3H, m), 3.81 (7H, m) 7.10 (1H, d, <i>J</i> = 6.1 Hz), 7.73 (1H, d, <i>J</i> = 14.3 Hz)	¹⁹ F (DMSO- <i>D</i> ₆): δ -130.0
14		7-[(3R,4Z)-3-氨基甲基-4-甲氧亚氨基-吡咯烷-1-基]-9-环丙基-6-氟-9H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮					
15		7-[(3S,4Z)-3-氨基甲基-4-甲氧亚氨基-吡咯烷-1-基]-9-环丙基-6-氟-9H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮					
16		7-[(4E)-3-氨基甲基-4-甲氧亚氨基-吡咯烷-1-基]-9-环丙基-6-氟-9H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮					

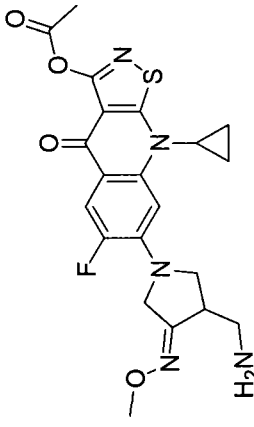
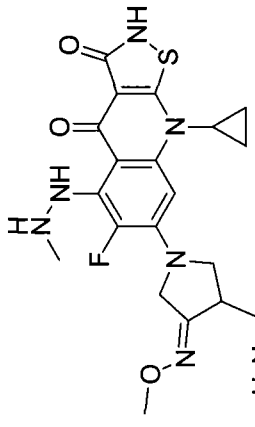
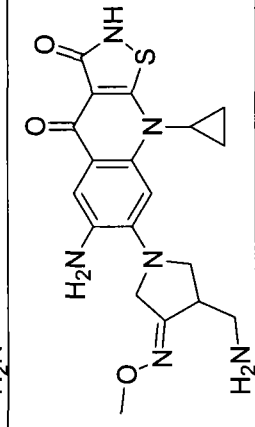
Cpd. #	结构	名称	母体 MW	盐	MS	H-NMR	F-NMR
17		7-[(3R,4E)-3-氨基甲基-4-甲氧亚氨基-吡咯烷-1-基]-9-环丙基-6-氟-9H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮					
18		7-[(3S,4E)-3-氨基甲基-4-甲氧亚氨基-吡咯烷-1-基]-9-环丙基-6-氟-9H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮					
19		9-环丙基-6-氟-7-(8-甲氧亚氨基-2,6-二杂氮-螺[3.4]辛烷-6-基)-9H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮					
20		9-环丙基-6-氟-7-(7-甲氧亚氨基-1,5-二杂氮-螺[2.4]庚烷-5-基)-9H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮					

Cpd. #	结构	名称	母体 MW	盐	MS	H-NMR	F-NMR
21		7-[3-(1-氨基-环丙基)-4-甲氧亚氨基-吡咯烷-1-基]-9-环丙基-6-氟-9H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮					
22		9-环丙基-6-氟-7-(7-甲氧亚氨基-5-杂氮-螺[2.4]庚烷-5-基)-9H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮					
23		7-(3-氨基甲基-4-羟亚氨基-吡咯烷-1-基)-9-环丙基-6-氟-9H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮					
24		7-[3-(2-氨基-乙基)-4-甲氧亚氨基-吡咯烷-1-基]-9-环丙基-6-氟-9H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮					

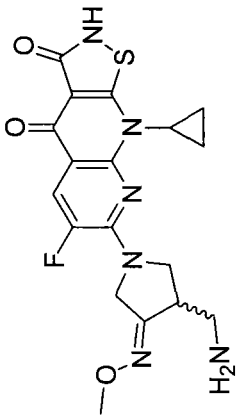
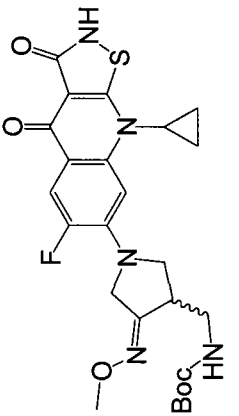
Cpd. #	结构	名称	母体 MW	盐	MS	H-NMR	F-NMR
25		7-(3-氨基甲基-4-苄基氧亚氨基-吡咯烷-1-基)-9-环丙基-6-氟-9H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮					
26		7-(3-氨基-4-甲氧亚氨基-吡咯烷-1-基)-9-环丙基-6-氟-9H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮					
27		7-(3-氨基甲基-4-甲氧亚氨基-3-甲基-吡咯烷-1-基)-9-环丙基-6-氟-9H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮	431.5	HCl	LCMS m/z C ₂₀ H ₂₂ FN ₃ O ₃ S 计算值([M] ⁺) 431, 实测值 M ⁺ +1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆): δ 1.23 (2H, m), 1.36-1.42 (5H, m), 3.04-3.20 (3H, m), 3.48-3.60 (3H, m), 3.18-3.87 (1H, m), 3.89 (3H, s), 4.41 (1H, m), 7.14 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.79 (1H, d, J = 14.4 Hz), 8.13 (3H, m)	¹⁹ F (DMSO-D ₆): δ -130.2

Cpd. #	结构	名称	母体 MW	盐	MS	H-NMR	F-NMR
28		7-[3-(1-氨基-乙基)-4-甲氧亚氨基-吡咯烷-1-基]-9-环丙基-6-氟-9H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮					
29		7-(3,3-双氨基甲基-4-甲氧亚氨基-吡咯烷-1-基)-9-环丙基-6-氟-9H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮					
30		7-[3-(1-氨基-乙基)-4-甲氧亚氨基-吡咯烷-1-基]-9-环丙基-6-氟-9H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮					
31		9-环丙基-6-氟-7-(3-甲氧亚氨基-吡啶-1-基)-9H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮					

Cpd. #	结构	名称	母体 MW	盐	MS	H-NMR	F-NMR
32		9-环丙基-6-氟-7-(4-甲氧基氨基-吡啶-1-基)-9H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮					
33		7-(3-氨基甲基-4-甲氧基氨基-吡啶-1-基)-9-环丙基-6-氟-9H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮					
34		7-(3-氨基甲基-4-甲氧基氨基-吡咯烷-1-基)-9-环丙基-6-氟-1,1-二氧代基-1,2-二氢-9H-116-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮					
35		4-[7-(3-氨基甲基-4-甲氧基氨基-吡咯烷-1-基)-9-环丙基-6-氟-3,4-二氧代基-4,9-二氢-3H-异噻唑[5,4-b]喹啉-2-基]-丁酸					

Cpd. #	结构	名称	母体 MW	盐	MS	H-NMR	F-NMR
36		乙酸7-(3-氨基甲基-4-甲氧亚氨基-吡咯烷-1-基)-9-环丙基-6-氟-4-氧代基-4,9-二氢-异噻唑[5,4-b]喹啉-3-基酯					
37		7-(3-氨基甲基-4-甲氧亚氨基-吡咯烷-1-基)-9-环丙基-6-氟-5-(N'-甲基-胍基)-9H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮					
38		6-氨基-7-(3-氨基甲基-4-甲氧亚氨基-吡咯烷-1-基)-9-环丙基-9H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮					

Cpd. #	结构	名称	母体 MW	盐	MS	H-NMR	F-NMR
39		7-(3-氨基甲基-4-甲氧亚氨基-吡咯烷-1-基)-9-环丙基-8-甲氧基-9H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮	447.5	HCl	LCMS m/z $C_{20}H_{22}FN_5O_4S$ 计算值($[M]^+$) 447, 实测值 M^++1	1H -NMR (DMSO- D_6): δ 0.97 (2H, m), 1.18-1.26 (2H, m), 3.22-3.33 (4H, m), 3.51-3.64 (5H, m), 3.72-3.88 (5H, m), 3.95-4.04 (1H, m), 4.17-4.23 (2H, m), 7.42 (1H, d, $J = 13.1$ Hz)	^{19}F (DMSO- D_6): δ -124.1
40		7-(3-氨基甲基-4-甲氧亚氨基-吡咯烷-1-基)-9-环丙基-8-甲氧基-9H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮					
41		9-环丙基-6-氟-7-(3-羟基甲基-4-甲氧亚氨基-吡咯烷-1-基)-9H-异噻唑[5,4-b]喹啉-3,4-二酮	418.4	N/A	LCMS m/z $C_{19}H_{19}FN_4O_4S$ 计算值($[M]^+$) 418, 实测值 M^++1	1H -NMR (DMSO- D_6): δ 1.15 (2H, m), 1.27 (2H, m), 3.08 (1H, m), 3.40-3.50 (3H, m), 3.57-3.68 (3H, m), 3.78 (3H, s), 4.26 (2H, m), 7.04 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.70 (1H, d, $J = 14.5$ Hz), 11.29 (1H, brs)	^{19}F (DMSO- D_6): δ -130.7

Cpd. #	结构	名称	母体 MW	盐	MS	H-NMR	F-NMR
42		7-(3-氨基甲基-4-甲氧亚氨基-吡咯烷-1-基)-9-环丙基-6-氟-9H-1-硫-2,8,9-三杂氮-环戊二烯并[b]秦-3,4-二酮	418.4	HCl	LCMS m/z $C_{18}H_{19}FN_6O_3S$ 计算值([M] ⁺) 418, 实测值 $M^{+}+1$	¹ H-NMR (DMSO- D_6): δ 1.25 (m, 4H, <i>c</i> -Pr CH ₂), 3.30 (m, 1H, <i>c</i> -Pr CH), 3.44 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.95 (s, 3H, OCH ₃), 4.39 (m, 1H), 4.59 (m, 2H), 7.81 (d, J_{H-F} = 13.0 Hz, 1H, H-5)	¹⁹ F (DMSO- D_6): δ -139.4.1
43		[1-(9-环丙基-6-氟-3,4-二氧代基-2,3,4,9-四氢异噻唑[5,4-b]唑啉-7-基)-4-甲氧亚氨基-吡咯烷-3-基甲基]-氨基甲酸叔丁酯	517.57	N/A	LCMS m/z $C_{24}H_{28}FN_5O_3S$ 计算值([M] ⁺) 517, 实测值 $M^{+}+1$	¹ H-NMR (DMSO- D_6): δ 1.73 (2H, m), 1.36 (2H, m), 1.39 (9H, s), 3.11 (2H, bs), 3.31 (2H, m), 3.48 (1H, m), 3.60 (1H, m), 3.80 (1H, m), 3.84 (3H, s), 4.23-4.46 (2H, m), 7.11 (1H, m), 7.70 (1H, m), 8.32 (1H, s)	¹⁹ F (DMSO- D_6): δ -130.7

实施例3：化合物的抗微生物活性

[0217] 本发明化合物的抗微生物活性可根据包括以下最低抑菌浓度（MIC）试验在内的许多方法来评估。该试验可确定化合物抑制细菌生长所需的最低浓度。

最低抑菌浓度（MIC）试验

[0218] 用NCCLS（参见National Committee for Clinical Laboratory Standards. 2001. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 11th informational supplement. Vol. 21, no. 1, M100-S11. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA）推荐的条件下通过肉汤微量液体稀释法来测定全细胞的抗菌活性。将测试化合物用DMSO溶解，用Mueller-Hinton II肉汤（Becton-Dickinson）按1: 50稀释，得到256μg/ml母液。在96孔微量滴定板内，化合物溶液用Mueller-Hinton II肉汤连续2倍稀释。稀释后，微量滴定板的各孔内分别加入50 μl测试生物体（ $\sim 1 \times 10^6$ cfu/ml）。测试中浓度为0.125-128 μg/ml。将接种板在周围环境下37°C培养18-24小时。受测试生物体包括实验菌株*S. aureus* ATCC 29213和*E. coli* ATCC 25922（购自弗吉尼亚马萨诸塞美国微生物保藏中心）。所测定的最低抑菌浓度（MIC）作为化合物抑制测试生物体显著生长的最低浓度。

[0219] 下表II表示几种式I化合物杀灭*S. aureus* 和 *E. coli*细胞所需的最低抑菌浓度。

表 II		
化合物	MIC <i>S. aureus</i> (µg/ml)	MIC <i>E. coli</i> (µg/ml)
13	<0.05	<0.05
27	<0.05	<0.05
32	<0.05	<0.05
39	<0.05	0.125
41	<0.05	<0.10
42	<0.10	<0.125