

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/495



[12] 发明专利说明书

A61K 31/535 A61K 31/42

A61K 31/44 A61P 31/00

[21] ZL 专利号 99805509.3

[45] 授权公告日 2004 年 9 月 29 日

[11] 授权公告号 CN 1168447C

[22] 申请日 1999.5.26 [21] 申请号 99805509.3

[30] 优先权

[32] 1998. 6. 5 [33] US [31] 60/088,283

[86] 国际申请 PCT/US1999/010463 1999.5.26

[87] 国际公布 WO1999/062504 英 1999.12.9

[85] 进入国家阶段日期 2000.10.26

[71] 专利权人 法玛西雅厄普约翰美国公司

地址 美国密执安州

[72] 发明人 C·W·福特 J·L·沃茨

审查员 刘桂英

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 李华英

权利要求书 2 页 说明书 11 页

[54] 发明名称 噁唑烷酮类用于制备治疗非局部感
染的药物的用途

[57] 摘要

本发明公开了一种治疗需要这种治疗的温血哺乳动物的非局部感染的方法,所述非局部感染选自耳部感染、皮肤和软组织感染、痤疮、感染性创伤、菌血症,该方法包括局部给药一种含有经皮有效量的噁唑烷酮的药物制剂。

ISSN 1000-8427

1、噁唑烷酮及其可药用盐在制备用于治疗需要这种治疗的哺乳动物的非局部感染的药物中的应用，所述非局部感染选自耳部感染、皮肤和软组织感染、菌血症，所述药物是用于局部给药的药物制剂，其中含有经皮有效量的噁唑烷酮，所述噁唑烷酮为(S)-N-[[3-[3-氟-4-(4-吗啉基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺。

2、按照权利要求1的噁唑烷酮及其可药用盐在制备药物中的应用，其中哺乳动物是人。

3、按照权利要求1的噁唑烷酮及其可药用盐在制备药物中的应用，其中哺乳动物是狗或猫。

4、按照权利要求1的噁唑烷酮及其可药用盐在制备药物中的应用，其中感染是耳部感染。

5、按照权利要求4的噁唑烷酮及其可药用盐在制备药物中的应用，其中药物制剂是溶液、悬浮液或乳剂。

6、按照权利要求4的噁唑烷酮及其可药用盐在制备药物中的应用，其中所述药物制剂中噁唑烷酮的经皮有效量为0.1%至10%重量/体积。

7、按照权利要求6的噁唑烷酮及其可药用盐在制备药物中的应用，其中所述药物制剂中噁唑烷酮的经皮有效量为0.2%至2%重量/体积。

8、按照权利要求1的噁唑烷酮及其可药用盐在制备药物中的应用，其中感染是皮肤和软组织感染。

9、按照权利要求8的噁唑烷酮及其可药用盐在制备药物中的应用，其中药物制剂是膏霜、油膏、凝胶或乳剂。

10、按照权利要求8的噁唑烷酮及其可药用盐在制备药物中的应用，其中所述药物制剂中噁唑烷酮的经皮有效量为0.2%至40%重量/体积。

11、按照权利要求10的噁唑烷酮及其可药用盐在制备药物中的应用，其中所述药物制剂中噁唑烷酮的经皮有效量为0.4%至10%重量/

体积。

12、按照权利要求 1 的噁唑烷酮及其可药用盐在制备药物中的应用，其中感染是菌血症。

13、按照权利要求 12 的噁唑烷酮及其可药用盐在制备药物中的应用，其中药物制剂是膏霜、油膏、凝胶、乳剂或悬浮液。

14、按照权利要求 12 的噁唑烷酮及其可药用盐在制备药物中的应用，其中所述药物制剂中噁唑烷酮的经皮有效量为 1%至 40%重量/体积。

15、按照权利要求 12 的噁唑烷酮及其可药用盐在制备药物中的应用，其中所述药物制剂中噁唑烷酮的经皮有效量为 5%至 20%重量/体积。

16、按照权利要求 1 的噁唑烷酮及其可药用盐在制备药物中的应用，其中感染是由葡萄球菌、链球菌和肠球菌引起的。

17、按照权利要求 16 的噁唑烷酮及其可药用盐在制备药物中的应用，其中感染是由葡萄球菌引起的。

18、按照权利要求 1 的噁唑烷酮及其可药用盐在制备药物中的应用，其中所述药物制剂是用于每天给药 2 至 4 次。

噁唑烷酮类用于制备治疗非局部感染的药物的用途

1. 技术领域

本发明是一种局部施用已知的可药用噁唑烷酮抗菌剂来治疗非局部感染的处理方法。

2. 背景技术

美国专利 5,164,510、5,231,188、5,565,571、5,652,238、5,688,792、5,698,574 和 5,627,181 都公开了各种噁唑烷酮抗生素，它们是本领域技术人员熟知的。

美国专利 5,688,792 公开了各种可以口服、非肠道或局部给药的噁唑烷酮抗生素。该局部施用是借助于凝胶或膏霜赋形剂。

作为国际出版物 WO97/42954 出版的 PCT 专利申请 PCT/US97/07124 公开了一种经皮给药许多用于治疗或预防全身性细菌疾病的抗微生物剂的方法，其中包含使用含有至少 10% DMSO 的 DMSO/水载体。国际出版物 WO97/42954 中的抗微生物剂中没有一种包括噁唑烷酮类，本发明也不使用任何 DMSO。

美国专利 3,743,727 公开了一种增强各种类型的抗微生物剂渗透进和穿过受治疗动物的外膜屏障的方法，它包含足够的 DMSO，以充分增强抗微生物剂的渗透。这些抗微生物剂中没有一种包括噁唑烷酮类，本发明也不使用任何 DMSO。

作为国际出版物 WO85/00108 出版的 PCT 专利申请 PCT/US84/00899 公开了一种用包含存在于 DMSO 中的抗菌剂的局部制剂治疗痤疮的方法。这些抗菌剂中没有一种包括噁唑烷酮类，本发明也不使用任何 DMSO。

美国专利 4,943,435 公开了一种用于尼古丁控制释放的经皮贴敷片。这是一种小分子，而不是抗菌剂。

发明概述

本发明公开了一种治疗需要这种治疗的有用的温血哺乳动物的非局部感染的方法，所述非局部感染选自耳部感染、皮肤和软组织感染、痤疮、感染性创伤、菌血症，该方法包括局部给药一种含有经皮有效量的噁唑烷酮的药物制剂。

发明详述

公开了各种噁唑烷酮抗生素的美国专利 5,688,792 中公开它们可以经口服、非肠道或局部给药。对于局部给药没有做特殊定义，只是使用其普通含义。《Dorland 图解医学词典》（第 26 版，1981 年，第 1377 页）中将“局部”定义为“附属属于一个特定表面，是作为一种局部抗感染剂施用于皮肤的某个区域并只对其施用的这个区域产生影响”。因此，局部给药是指给药到皮肤的某个区域，此时所施用的药物只影响其施用的这个区域。这明显不同于经皮给药。“局部”与“经皮”的差别在于：经皮给药是指局部给予一种药剂，目的是将该药剂释放到与施用部位不同的相邻、其下或远距离部位或组织。对于本发明的噁唑烷酮类，应当理解：局部施用是施用到皮肤的上面，而这并不是位于局部施用部位下面或远离局部施用部位的抗菌活性部位。噁唑烷酮可能在其施用的皮肤上面具有抗菌活性，但这是附随于预期作用部位的。所治疗的感染是非局部感染。

本发明是一种治疗需要这种治疗的有用的温血哺乳动物的感染的方法，所述感染选自耳部感染、皮肤和软组织感染、痤疮、感染性创伤、菌血症，该方法包括局部施用一种经皮有效量的噁唑烷酮。

在本发明的范围内，有用的温血哺乳动物包括人、宠物诸如狗、猫以及商业上重要的哺乳动物诸如马、牛、猪。优选该哺乳动物是人、狗或猫；更优选是人。

本发明的噁唑烷酮是已知的，参见实施例 1 至 6（噁唑烷酮类）。
优选该噁唑烷酮选自：

(S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(羟基乙酰基)-1-哌嗪基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺，

(S)-N-[[3-[3-氟-4-(4-吗啉基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺,

[4(S)-顺式]-(-)-N-[[3-[3-氟-4-(四氢-1-桥氧-2H-噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺,

N-((5S)-3-(3-氟-4-(4-(2-氟乙基)-3-氧代哌嗪-1-基)-苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基甲基)乙酰胺,

(S)-N-[[3-[5-(3-吡啶基)苯硫-2-基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺和

(S)-N-[[3-[5-(4-吡啶基)吡啶-2-基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺盐酸化物。更优选该噁唑烷酮选自:

(S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(羟基乙酰基)-1-哌嗪基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺,

(S)-N-[[3-[3-氟-4-(4-吗啉基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺和

[4(S)-顺式]-(-)-N-[[3-[3-氟-4-(四氢-1-桥氧-2H-噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺; 甚至更优选该噁唑烷酮是(S)-N-[[3-[3-氟-4-(4-吗啉基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺。

用本发明治疗的感染包括耳部感染、皮肤和软组织感染、痤疮、感染性创伤和菌血症, 它们不是局部感染, 而是下层组织的感染。

耳部感染既可以由革兰氏阳性菌引起, 也可以由革兰氏阴性菌引起, 或者由这两种细菌混合引起。大约有 60%的耳部感染是由革兰氏阳性菌引起的, 在这些情况下, 本发明的方法治疗耳部感染将是有益的。如果没有成功地进行治疗的话, 会有两个严重的后果: 一是鼓膜可能破裂, 导致听力降低; 二是周围组织包括骨可能发生感染, 并导致更严重的生命危险状况。耳部感染最经常由肺炎链球菌引起, 有时由肺炎链球菌和流感嗜血杆菌同时引起。对本领域技术人员来说显而易见的是, 当发烧或者患者出现耳疼或者患者出现耳疼且耳朵检查显示鼓膜肿大并在鼓膜后面观察到液体时, 该患者需要对耳部感染进行

治疗。耳部感染是通过使用溶液、悬浮液或乳剂形式的药物制剂直接将所需的噁唑烷酮给药至受感染的耳中进行治疗的。优选的用于治疗耳部感染的噁唑烷酮的经皮有效量是约 0.1%至约 10%；更优选该经皮有效量是约 0.2%至约 2%。噁唑烷酮应当每天给药 2 至 4 次，给药 3-14 天。如果 0.25-1ml 的药物制剂中含有每次要给药的噁唑烷酮，这种含量是优选的。

皮肤和软组织感染是最常见的由葡萄球菌和链球菌引起的感染。这类感染用已知的抗生素治疗非常困难，因为它们的位置和治疗失败经常需要另外的治疗过程。这些感染包括皮肤感染（蜂窝织炎和浅表面感染）和与皮肤有关的软组织感染（皮下组织感染和脓肿以及肌炎），此时（革兰氏阳性）细菌存在于表皮、表皮下面的真皮、脂肪层和/或肌肉层中。对本领域技术人员来说显而易见的是，当某患者出现发炎、红肿、或身体某部分触痛并伴随发烧时，该患者就需要对软组织 and/或皮肤感染进行治疗。皮肤和软组织感染是通过使用适宜的药物剂型直接将所需的噁唑烷酮给药至受感染的区域进行治疗的。优选该噁唑烷酮以膏霜、油膏、凝胶和乳剂等药物制剂形式给药，并优选该药物制剂每天施用或给药 2 至 4 次，优选每天 2 或 3 次，直到体温恢复正常且发红、肿胀和炎症消失后 24 小时。优选用于治疗皮肤和软组织感染的经皮有效量是约 0.2%至约 40%；更优选为约 0.4%至约 10%。还应当采取本领域技术人员熟知的其他卫生防御措施。

痤疮是指严重到足以需要医师进行治疗的痤疮，称之为寻常痤疮。寻常痤疮是由厌氧菌 - 痤疮丙酸杆菌引起的，痤疮丙酸杆菌出现在人的皮肤、特别是十几岁少年人的皮肤的阻塞和发炎的油脂腺或导管中。这些感染发生在仅低于皮肤表面以下的部位并需要对这一区域进行治疗。虽然没有生命危险，但严重的痤疮可导致皮肤瘢痕和情绪伤害。优选痤疮用膏霜、油膏、凝胶、乳剂、悬浮液、溶液和贴敷片剂等药物制剂进行治疗。噁唑烷酮的经皮有效量优选为约 0.1%至约 10%；更优选为约 0.2%至约 6%。痤疮每天治疗 2 至 4 次，直到其被控制到病人和治疗医师满意的程度。

创伤指的是（并包括）由自然原因诸如意外事故导致的创伤和有意造成的伤口（诸如因外科手术造成的）。由于在穿透性创伤中开口通到体内，因此革兰氏阳性微生物经常能够进入其中并引起感染。这些感染可能是非常严重的，甚至是有生命危险的。由于葡萄球菌属（*Staphaphlococcus*）生物位于我们的皮肤上，一旦出现伤口，不管什么原因，这些微生物就会通过伤口进入体内。根据定义，伤口不仅是在表面上，而且包括皮肤下感染区域。创伤每天治疗2至4次，直到感染消失。

菌血症是细菌存在于血液中的一种感染，并可从血液样品进行微生物学培养。菌血症是由革兰氏阳性生物引起的，这些生物在本专利中已确定优选用噁唑烷酮的药物组合物（包括膏霜、油膏、凝胶、乳剂和悬浮液等）进行治疗。优选经皮有效量为约1%至约40%；更优选经皮有效量为约5%至约20%。菌血症感染每天治疗2至4次，直到感染消失。

用本发明的噁唑烷酮类治疗的、引起感染的革兰氏阳性微生物包括葡萄球菌、链球菌和肠球菌。优选该感染是由葡萄球菌引起的。这些属中重要的种是金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌和溶血葡萄球菌。本发明的噁唑烷酮类也可治疗由厌氧菌诸如脆弱拟杆菌引起的革兰氏阴性菌感染。

“治疗需要这种治疗的有用的温血哺乳动物的耳部感染、皮肤和软组织感染、痤疮、感染性创伤和菌血症等感染”意思是该哺乳动物患有使其产生问题的感染，无论是发烧、疼痛诸如耳痛、肿胀、组织或创伤感染和炎症。治疗感染是指给药该哺乳动物噁唑烷酮，使该哺乳动物的感染区域中获得足够浓度的噁唑烷酮，从而将存在的微生物杀死和/或降低它们的增殖（增加）速率，直至身体的天然防御机理能将不需要的微生物减少到不会引起临床问题的程度为止。“治疗”也包括预防感染，或者防止一个较小的感染发展成较大的感染，尤其是痤疮。尽管患者可能没有观察到阻塞或发炎的油脂腺或导管，但它们仍然可能是存在的，只不过处于非常轻的阶段。治疗患有痤疮的十几岁

的少年人以防止其将来出现痤疮也包括在本专利中所用的“治疗”的范围内。

在本发明的方法中，噁唑烷酮类药物既可以单独使用，也可以彼此联合使用。另外，它们可以与通过口服给药的其他抗菌剂结合使用。此外，在治疗本发明的感染时，噁唑烷酮可以与非抗菌剂一起使用。

确切的给药剂量和频率取决于所用的特定噁唑烷酮、所治疗的特定病情、所治疗病情的严重程度、特定患者的年龄、体重、一般健康状况、本领域技术人员熟知的该个体可能正接受的其他药物，并可以通过测量患者血液中的噁唑烷酮血药水平或浓度和/或患者对所治疗的特定疾病的反应而更精确地确定。

定义和约定

下列定义和解释是针对整个文件（包括说明书和权利要求书）中所用的术语。

定义

所有温度均为摄氏温度。

THF 是指四氢呋喃。

DMF 是指二甲基甲酰胺。

盐水是指氯化钠饱和水溶液。

色谱法（柱色谱法和快速色谱法）是指纯化/分离以（载体，洗脱剂）表达的化合物。应当理解：将适宜的级分合并并浓缩得到所需化合物。

醚是指二乙醚。

TLC 是指薄层色谱法。

当使用溶剂对时，所用溶剂的比例为体积/体积（v/v）。

当使用固体在溶剂中的溶解度时，固体与溶剂的比例为重量/体积（wt/v）。

可药用是指从药理学/毒理学的观点来看，患者可以接受的那些性能和/或物质，以及从关于组合物、制剂、稳定性、患者的可接受性和生物利用度等物理/化学的观点来看，药物制备化学家可接受的那些性

能和/或物质。

噁唑烷酮是指本发明的实施例 1 至 6 的化合物。

实施例

我们相信，本领域技术人员不必经过进一步的加工，利用前面的描述，就可以完整地实施本发明。下列具体实施例描述了怎样制备本发明的各种化合物和/或实施本发明的各种方法，但它们仅仅是说明性的，无论如何不以任何方式限制前面所公开的内容。本领域技术人员将迅速认识到对于各步骤中的反应物和反应条件及技术的适宜的改变。

实施例 1 (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(羟基乙酰基)-1-哌嗪基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺

(S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(羟基乙酰基)-1-哌嗪基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺是已知的，参见美国专利 5,652,238 的实施例 1。

实施例 2 (S)-N-[[3-[3-氟-4-(4-吗啉基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺

(S)-N-[[3-[3-氟-4-(4-吗啉基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺是已知的，参见美国专利 5,688,792 的实施例 5。

实施例 3 [4(S)-顺式]-(-)-N-[[3-[3-氟-4-(四氢-1-桥氧-2H-噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺

(S)-(-)-N-[[3-[3-氟-4-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺 S-氧化物 (国际出版物 WO 97/09328, 4.50g) 和氧化铂 (697mg) 在甲醇 (164ml) 中的混合物在氢气氛下在帕尔装置上以 40psi 振摇 18 小时。然后通过硅藻土过滤除去催化剂，滤液减压浓缩，残余物用硅胶 (230-400 目, 350g) 色谱法分析，用甲醇/二氯甲烷 (3/97-7/93) 进行梯度洗脱。将适宜的级分 (TLC 中 $R_f = 0.44$ 的那些级分; 甲醇/氯仿, 10/90) 合并，浓缩得到标题化合物，mp=203-204°。

实施例 4 N-((5S)-3-(3-氟-4-(4-(2-氟乙基)-3-氧代哌嗪-1-

基) 苯基)-2-氧代咪唑烷-5-基甲基) 乙酰胺

N-((5S)-3-(3-氟-4-(4-(2-氟乙基)-3-氧代咪唑-1-基) 苯基)-2-氧代咪唑烷-5-基甲基) 乙酰胺是已知的, 参见国际出版物 W097/27188 (实施例 4)。

将 1-叔丁氧羰基-3-氧代咪唑 (21.6g) 溶于干燥 DMF (500ml) 并加入叔丁醇钾 (24.2g)。该混合物在 20-25 °下搅拌 30 分钟, 然后加入 1-(4-甲基苯基磺酰氧)-2-氟乙烷 (《医药化学杂志》23(9), 985-90(1980), 25.9g) 并在相同温度下继续搅拌 24 小时。除去溶剂, 残余物在乙酸乙酯和水中分配。有机相用水洗涤并浓缩。将残余物溶于异丙醇并用异己烷稀释形成沉淀, 该沉淀通过过滤除去。该混合物用色谱法分析 (二氧化硅; 用极性从 0 升高至 50% 的存在于异己烷中的异丙醇进行梯度洗脱), 得到 1-叔丁氧羰基-4-(2-氟乙基)-3-氧代咪唑。

将 1-叔丁氧羰基-4-(2-氟乙基)-3-氧代咪唑 (6.65g) 溶于二氯甲烷 (500ml), 在冰浴中冷却并加入三氟乙酸 (150ml)。该混合物在相同温度下搅拌 2 小时。除去溶剂得到粗产物, 将其溶于最小体积的乙酸乙酯中。缓慢加入醚使 1-(2-氟乙基)-2-氧代咪唑作为单三氟乙酸盐沉淀出来。

将 1-(2-氟乙基)-2-氧代咪唑三氟乙酸盐 (6.1g) 溶于丙腈 (100ml)。向该混合物中加入 N,N-二异丙基乙胺 (13ml), 接着加入 3,4-二氟硝基苯 (3.39g), 将该混合物加热回流 18 小时。除去溶剂, 残余物进行色谱分析 (二氧化硅; 用极性从 0 升高至 4% 的存在于二氯甲烷中的甲醇进行梯度洗脱), 得到 3-氟-4-(4-{2-氟乙基}-3-氧代咪唑-1-基) 硝基苯。

将 3-氟-4-(4-{2-氟乙基}-3-氧代咪唑-1-基) 硝基苯 (4.35g) 溶于乙酸乙酯 (250ml) 和 DMF (5ml) 的混合物, 并将该溶液充氩气。加入钯 (10%, 在碳上, 200mg), 该混合物在环境压力下氢化。气体吸收停止后, 将该混合物通过硅藻土过滤并除去溶剂。将残余物溶于乙酸乙酯, 用水洗涤两次, 用硫酸镁干燥并除去溶剂, 得到 5-氨基

-2-[4-(2-氟乙基)-3-氧代哌嗪-1-基]氟代苯,其不必进一步纯化即可使用。

在氩气下将 5-氨基-2-(4-[2-氟乙基]-3-氧代哌嗪-1-基)氟代苯 (2.6g) 溶于干燥二氯甲烷 (50ml)。加入吡啶 (1.03ml), 将该混合物冷却至 -20° 。加入氯甲酸苄酯 (1.6ml), 该混合物在 -20° 下搅拌 10 分钟, 然后使温度升高至 $20-25^{\circ}$ 达 1.5 小时以上。除去溶剂, 将残余物溶于二氯甲烷并用碳酸氢钠溶液洗涤。用硫酸镁干燥并除去溶剂后, 残余物进行色谱分析 (二氧化硅, 用极性从 0 升高至 5% 的存在于二氯甲烷中的甲醇进行梯度洗脱), 得到 5-苄氧基羰基氨基-2-(4-[2-氟乙基]-3-氧代哌嗪-1-基)氟代苯。

通过在氩气下在 -10° 下将正丁基锂 (1.6M, 在己烷中, 2.9ml) 加入到搅拌的叔丁醇 (0.43g) 的无水 THF 溶液 (10ml) 中而制得叔丁醇锂的溶液。冷却至 -70° 后, 加入 5-苄氧基羰基氨基-2-(4-[2-氟乙基]-3-氧代哌嗪-1-基)氟代苯 (1.5g) 的干燥 THF 溶液 (15ml)。10 分钟后, 向所得混合物中加入存在于干燥 THF (15ml) 中的 (R)-丁酸缩水甘油酯 (0.67g), 在 -70° 下继续搅拌 15 分钟, 然后使温度升高至 $20-25^{\circ}$ 达 16 小时以上。加入甲醇 (10ml), 接着加入饱和碳酸氢钠溶液 (20ml) 和水 (10ml)。将有机相分离并萃取到乙酸乙酯中 ($3 \times 25\text{ml}$), 用盐水洗涤并用硫酸镁干燥。除去溶剂, 残余物用色谱法纯化 (二氧化硅; 用极性从 0 升高至 3% 的存在于二氯甲烷中的甲醇进行梯度洗脱), 得到 (5R)-3-(3-氟-4-[4-(2-氟乙基)-3-氧代哌嗪-1-基]苯基)-5-羟基甲基噁唑烷-2-酮。

将 (5R)-3-(3-氟-4-[4-(2-氟乙基)-3-氧代哌嗪-1-基]苯基)-5-羟基甲基噁唑烷-2-酮 (0.8g) 溶于吡啶 (15ml), 将该混合物冷却至 0° 。向该混合物中加入三乙胺 (0.38ml) 和甲磺酰氯 (0.19ml), 在 $20-25^{\circ}$ 下继续搅拌 2 小时。除去溶剂, 将残余物溶于二氯甲烷, 用水、盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并浓缩。所得残余物用醚研制, 得到 (5R)-3-(3-氟-4-[4-(2-氟乙基)-3-氧代哌嗪-1-基]苯基)-5-(甲磺酰氧基甲基)噁唑烷-2-酮 (0.76g), 其不必进一步纯化即可使用。

将(5R)-3-(3-氟-4-[4-(2-氟乙基)-3-氧代哌嗪-1-基]-5-(甲磺酰氧基甲基)噁唑烷-2-酮(719mg)溶于干燥 DMF (15ml), 并向该混合物中加入叠氮化钠(647mg)。该混合物在 80 °下加热 6 小时, 然后浓缩至干。将所得残余物溶于乙酸乙酯, 用水洗涤两次, 用硫酸镁干燥。除去溶剂, 得到(5R)-5-叠氮甲基-3-(3-氟-4-(4-(2-氟乙基)-3-氧代哌嗪-1-基)苯基)噁唑烷-2-酮(413mg), 其不必进一步纯化即可使用。

将(5R)-5-叠氮甲基-3-(3-氟-4-[4-(2-氟乙基)-3-氧代哌嗪-1-基]苯基)噁唑烷-2-酮(360mg)溶于干燥 DMF (20ml), 该混合物用氢气清洗。加入钯(10%, 在碳上, 72mg), 接着加入乙醇(0.17ml), 该混合物在 20-25 °下在限制于气球中的氢气下搅拌 3 小时。将该混合物通过硅藻土过滤, 浓缩至干并在乙酸乙酯和水之间分配。有机萃取物用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并浓缩。残余物进行色谱分析(硅胶; 用极性从 0 升高至 2.5%的甲醇/二氯甲烷进行梯度洗脱)。将适宜的级分合并, 浓缩得到标题化合物。

实施例 5 (S)-N-[[3-[5-(3-吡啶基)苯硫-2-基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺

(S)-N-[[3-[5-(3-吡啶基)苯硫-2-基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺是已知的, 参见美国专利 5,698,574 (实施例 124)。

实施例 6 (S)-N-[[3-[5-(4-吡啶基)吡啶-2-基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺盐酸化物

(S)-N-[[3-[5-(4-吡啶基)吡啶-2-基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺盐酸化物按照美国专利 5,627,181 的实施例 36 和 52 的基本步骤制备, 其中作了非关键性的变化, 但使用 4-吡啶基加合物。

实施例 A 用噁唑烷酮油膏剂治疗患有痤疮的人

1 名 14 岁 70 公斤重的男子, 其脸、颈、胸部和背部发红并有肿大的脓疱, 这些迹象表明他患有痤疮。对其给药含有 30mg/ml (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(羟基乙酰基)-1-哌嗪基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺的油膏剂进行治疗, 每天给药两次, 直到发

红和脓肿消失。给药噁唑烷酮后，发红和肿大的脓疱大大减少了。

实施例 B 用噁唑烷酮溶液治疗患有耳部感染的人

1 名 7 岁 28 公斤重的儿童，其鼓膜膨出，同时在鼓膜后观察到液体，并且已发烧至 102°F (38.39°C) 达两天，这些迹象表明他患有中耳炎。用滴管将 10 滴含有 10mg/ml (S)-N-[[3-[3-氟-4-(4-吗啉基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺的溶液滴入该患者的耳中，每天两次，共滴 10 天，每次滴完药后立即用棉花将外耳道堵住。10 天后，烧退了，疼痛消失了。

实施例 C 用噁唑烷酮膏霜治疗患有手术后伤口感染的人

1 名 40 岁的女性，手术后的一天发现其切口部位发炎发红，并伴有 101°F (38.33°C) 以上的发热。除去手术敷料，在切口部位覆盖含有 15% [4(S)-顺式]-(-)-N-[[3-[3-氟-4-(四氢-1-桥氧-2H-噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺的膏霜，之后敷上新鲜敷料。该膏霜每天施用 2 至 3 次，直到体温已恢复正常 24 小时，且不再有发红和触痛等体征。

实施例 D 用噁唑烷酮凝胶治疗患有创伤感染的人

1 名 22 岁 65 公斤重的女子，两天前被玫瑰刺刺伤了手指，现在手指严重肿大且疼痛，通过给药含有 1% N-((5S)-3-(3-氟-4-(4-(2-氟乙基)-3-氧代哌嗪-1-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基甲基)乙酰胺的凝胶对其进行治疗，每天两次，给药 10 天。用抗生素治疗后，发炎部位用无菌绷带轻轻覆盖。创伤痊愈。

实施例 E 用膏霜治疗患有菌血症感染的人

1 名 46 岁 74 公斤重的女性，体温连续 3 天高于 101°F (38.33°C)，估量其感染了菌血症，通过给药含有 10% (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(羟基乙酰基)-1-哌嗪基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺的膏霜对其进行治疗。将膏霜施用到她的两个胳膊上，每天两次，直到发热恢复正常。