



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101277698 B

(45) 授权公告日 2011.06.22

(21) 申请号 200680036781.3

(22) 申请日 2006.07.31

(30) 优先权数据

05107155.3 2005.08.03 EP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2008.04.02

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2006/064847 2006.07.31

(87) PCT申请的公布数据

W02007/014934 EN 2007.04.05

(73) 专利权人 詹森药业有限公司

地址 比利时比尔斯

(72) 发明人 K·J·L·M·安德里斯 A·考尔

J·E·G·吉尔蒙特

E·T·J·帕斯奎尔

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 刘冬 李连涛

(51) Int. Cl.

A61K 31/4709 (2006.01)

C07D 413/06 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

(56) 对比文件

WO 2004011436 A1, 2004.02.05, 说明书第5
页第2段-第13页倒数第2段。

审查员 曹维

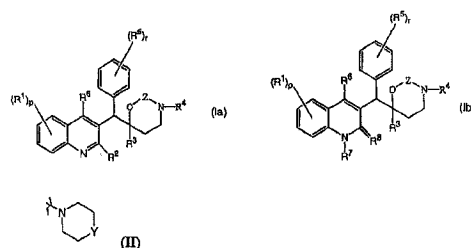
权利要求书 2 页 说明书 43 页

(54) 发明名称

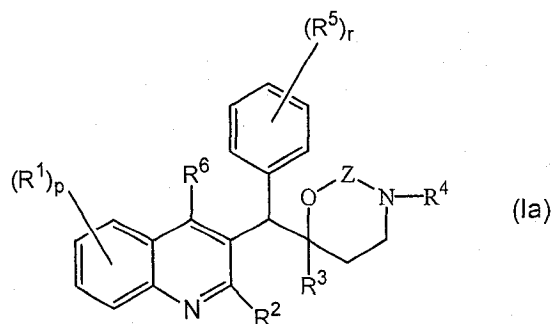
作为抗菌剂的喹啉衍生物

(57) 摘要

式 (Ia) 或 (Ib) 化合物、其药学上可接受的酸加成盐或碱加成盐、其季铵、其立体化学异构形式、其互变异构形式或其 N-氧化物形式在制备用于治疗细菌感染的药物中的用途,前提是该细菌感染不是分枝杆菌感染,其中 R¹为氢、卤代基、卤代烷基、氰基、羟基、Ar、Het、烷基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、Ar-烷基或二(Ar)烷基;p为1、2、3或4;R²为氢、羟基、硫基、烷氧基、烷氧基烷氧基、烷硫基、单-或二(烷基)氨基或式(II)的基团;R³为烷基、Ar、Ar-烷基、Het或Het-烷基;R⁴为氢、烷基或苄基;R⁵为氢、卤代基、卤代烷基、羟基、Ar、烷基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、Ar-烷基或二(Ar)烷基;或两个相邻的R⁵基团可以和它们连结的苯环一起形成萘基;r为1、2、3、4或5;R⁶为氢、烷基、Ar或Het;R⁷为氢或烷基;R⁸为氧代基;或R⁷与R⁸一起形成基团-CH=CH-N=;Z为CH₂或C(=O)。



1. 式 (Ia) 的化合物、其药学上可接受的酸加成盐或碱加成盐、其季铵、其立体化学异构形式或其 N-氧化物形式在制备用于治疗细菌感染的药物中的用途：



其中

R^1 为氢、卤代基、Ar、Het、烷基或烷氧基；

p 为等于 1、2、3 或 4 的整数；

R^2 为烷氧基；

R^3 为 Ar；

R^4 为烷基；

R^5 氢或卤代基；

r 为等于 1、2、3、4 或 5 的整数；

R^6 为氢；

Z 为 CH_2 ；

烷基为具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链饱和烃基；或为具有 3 至 6 个碳原子的环状饱和烃基；或为与具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链饱和烃基连接的具有 3 至 6 个碳原子的环状饱和烃基；其中各碳原子可任选被羟基、烷氧基或氧代基取代；

Ar 为苯基或萘基；

Het 为呋喃基；

卤代基为选自氟、氯、溴和碘的取代基；

前提是所述细菌感染不是分枝杆菌感染。

2. 权利要求 1 的用途，其中 R^1 为卤代基。

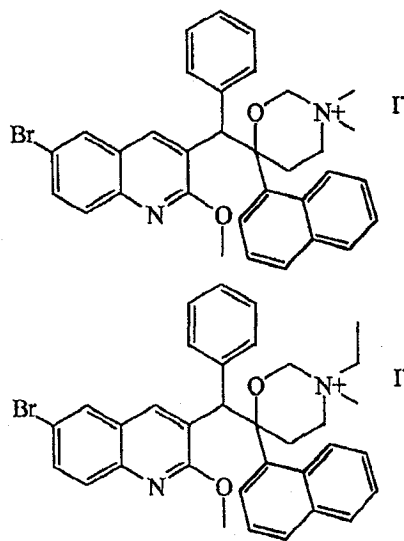
3. 前述权利要求中任一项的用途，其中 p 等于 1。

4. 前述权利要求中任一项的用途，其中 r 等于 1。

5. 前述权利要求中任一项的用途，其中烷基为 C_{1-6} 烷基。

6. 前述权利要求中任一项的用途，其中所述细菌感染为革兰氏阳性细菌感染。

7. 一种化合物，所述化合物选自



其立体化学异构形式或其 N-氧化物形式。

8. 一种 (a) 权利要求 7 的化合物与 (b) 一种或多种其它抗菌剂的联合药物,前提是所述一种或多种其它抗菌剂不为抗分枝杆菌剂。

9. 一种药用组合物,所述组合物包含药学上可接受的载体及作为活性成分的治疗有效量的 (a) 权利要求 7 的化合物与 (b) 一种或多种其它抗菌剂,前提是所述一种或多种其它抗菌剂不为抗分枝杆菌剂。

10. 权利要求 8 的联合药物或权利要求 9 的药用组合物在制备用于治疗细菌感染的药物中的用途。

11. 含有 (a) 权利要求 7 的化合物与 (b) 一种或多种其它抗菌剂的产品在制备作为供同时、分别或连续用于治疗细菌感染的联合制剂的药物中的用途,前提是所述一种或多种其它抗菌剂不为抗分枝杆菌剂。

12. 权利要求 1-6 和 10 中任一项的用途,其中所述细菌感染为受葡萄球菌属 (Staphylococci)、肠球菌属 (Enterococci) 或链球菌属 (Streptococci) 感染。

13. 权利要求 1-6 和 10 中任一项的用途,其中所述细菌感染为受抗二甲氧苯青霉素金黄色葡萄球菌 (Staphylococcus aureus, MRSA)、抗二甲氧苯青霉素的凝血酶阴性葡萄球菌 (Staphylococci, MRCNS)、抗青霉素肺炎链球菌 (streptococcus pneumoniae) 或多重抗药性粪肠球菌 (Enterococcus faecium) 的感染。

14. 权利要求 1-6 和 10 中任一项的用途,其中所述细菌感染为受金黄色葡萄球菌或肺炎链球菌的感染。

15. 权利要求 1-6 和 10 中任一项的用途,其中所述细菌感染为受抗二甲氧苯青霉素金黄色葡萄球菌的感染。

作为抗菌剂的喹啉衍生物

[0001] 本发明涉及喹啉衍生物在制备用于治疗细菌感染的药物中的用途。

[0002] 对一线抗生素药物的抗药性成为不断出现的问题。某些重要实例包括抗青霉素 (penicillin) 的肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、抗万古霉素 (vancomycin) 的肠球菌 (enterococci)、抗甲氧西林 (methicillin) 的金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、多重抗药性沙门氏菌 (*salmonellae*)。

[0003] 对抗生素的抗药性后果很严重。由抗药性微生物引起的感染对治疗失去反应,造成疾病的延长和更大的死亡危险。治疗失败也导致更长期的传染性,这增加了生活在社区中的感染人数,因此使一般人群暴露于患抗药性菌株感染的危险中。医院是全球抗微生物药物抗性问题的关键组成部分。高度易感染的患者、密集并延长抗菌药物使用和交互感染组合在一起,已造成高度抗药性细菌病原体的感染。

[0004] 用抗微生物药物自行治疗是另一种引起抗药性的主要因素。自行治疗的抗菌药物可能是不必要的,通常是不适当地给药,或可能未包含适当量的活性药物。

[0005] 患者对所推荐的治疗的顺从性是另一主要问题。患者忘记吃药,当其开始感觉变好时中断其治疗,或不能负担整个疗程,由此创造了微生物适应而不是被杀灭的理想环境。

[0006] 因为对多种抗生素不断出现抗药性,医师遭遇了对其无有效治疗的感染。这类感染的发病率、死亡率和财务成本给全球卫生保健系统带来了日益增加的负担。

[0007] 因此,非常需要治疗细菌感染的新化合物,尤其是治疗由抗药性菌株引起的感染。

[0008] 在 US 5,965,572 (美国) 中业已揭示用于治疗抗生素抗性感染的取代的喹啉,在 WO 00/34265 中揭示抑制细菌微生物生长的取代的喹啉。

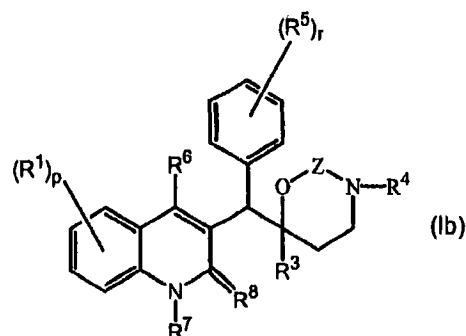
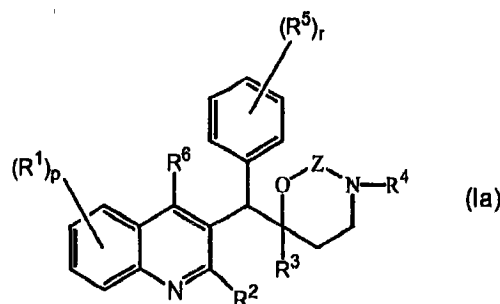
[0009] WO 2004/011436、WO 2005/070924、WO 2005/070430 和 WO2005/075428 揭示了具有抗分枝杆菌 (尤其是抗结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*)) 活性的取代喹啉衍生物。这些取代的喹啉衍生物的一种具体的化合物揭示在 Science (2005), 307, 223-227 中。

[0010] 这些出版物中没有一个是揭示本发明所述取代的喹啉衍生物的用途。

[0011] 发明概述

[0012] 本发明涉及式 (Ia) 和 (Ib) 化合物、其药学上可接受的酸加成盐或碱加成盐、其季铵、其立体化学异构形式、其互变异构形式或其 N-氧化物形式在制备用于治疗细菌感染的药物中的用途:

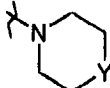
[0013]



[0014] 其中

[0015] R^1 为氢、卤代基、卤代烷基、氰基、羟基、Ar、Het、烷基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、Ar-烷基或二(Ar)烷基；

[0016] p 为等于 1、2、3 或 4 的整数；

[0017] R^2 为氢；羟基；巯基；烷氧基、烷氧基烷氧基；烷硫基；单-或二(烷基)氨基或式  的基团，其中 Y 为 CH_2 、O、S、N-H 或 N-烷基；

[0018] R^3 为烷基、Ar、Ar-烷基、Het 或 Het-烷基；

[0019] R^4 为氢、烷基或苄基；

[0020] R^5 氢、卤代基、卤代烷基、羟基、Ar、烷基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、Ar-烷基或二(Ar)烷基；或者两个相邻的 R^5 基团可以和它们连结的苯环一起形成萘基；

[0021] r 为等于 1、2、3、4 或 5 的整数；

[0022] R^6 为氢、烷基、Ar 或 Het；

[0023] R^7 为氢或烷基；

[0024] R^8 为氧代基；或者

[0025] R^7 与 R^8 一起形成 $-CH=CH-N=$ 基团；

[0026] Z 为 CH_2 或 $C(=O)$ ；

[0027] 烷基为具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链饱和烃基；或为具有 3 至 6 个碳原子的环状饱和烃基；或为与具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链饱和烃基连接的具有 3 至 6 个碳原子的环状饱和烃基；其中各碳原子可任选被羟基、烷氧基或氧代基取代；

[0028] Ar 为碳环，其选自苯基、萘基、二氢萘基(acenaphthyl)、四氢萘基，各碳环任选被 1、2 或 3 个取代基取代，各取代基独立选自羟基、卤代基、氰基、硝基、氨基、一-或二烷基氨

基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羧基、烷氧基羰基、氨基羰基、吗啉基和一 - 或二烷基氨基羰基；

[0029] Het 为单环杂环,其选自 N- 苯氧基哌啶基、哌啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基和哒嗪基；或二环杂环,其选自喹啉基、喹喔啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、2,3- 二氢苯并 [1,4] 二氧杂环己烯基 (dioxinyl) 或苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯基；各单环和二环杂环可任选在碳原子上被 1、2 或 3 个取代基取代,各取代基独立选自卤代基、羟基、烷基或烷氧基；

[0030] 卤代基为选自氟、氯、溴和碘的取代基；且

[0031] 卤代烷基为具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链饱和烃基或具有 3 至 6 个碳原子的环状饱和烃基或是与具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链饱和烃基连接的具有 3 至 6 个碳原子的环状饱和烃基；其中一或多个碳原子被一或多个卤原子取代；

[0032] 前提是该细菌感染不是分枝杆菌感染。

[0033] 本发明也涉及一种治疗哺乳动物（尤其是温血哺乳动物,更尤其是人类）的细菌感染的方法,前提是该细菌感染不是分枝杆菌感染,该方法包含将有效量的本发明化合物给予所述哺乳动物。

[0034] 式 (Ia) 和 (Ib) 的化合物是相互关连的,例如式 (Ib) 的化合物 (R^8 等于氧代基) 是式 (Ia) 的化合物 (R^2 等于羟基) 的互变等效物 (酮 - 烯醇互变作用)。

[0035] 发明详述

[0036] 在本申请的框架内,烷基为具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链饱和烃基；或为具有 3 至 6 个碳原子的环状饱和烃基；或为与具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链饱和烃基连接的具有 3 至 6 个碳原子的环状饱和烃基；其中各碳原子可任选被羟基、烷氧基或氧代基取代。优选烷基为甲基、乙基或环己基甲基。前文或后文使用的所有定义中的烷基（包括卤代烷基）的相关实施方案是 C_{1-6} 烷基,其代表具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链饱和烃基,例如甲基、乙基、丙基、2- 甲基 - 乙基、戊基、己基等。 C_{1-6} 烷基的一个优选子集是 C_{1-4} 烷基,其代表具有 1 至 4 个碳原子的直链或支链饱和烃基,例如甲基、乙基、丙基、2- 甲基 - 乙基等。

[0037] 在本申请的框架内,Ar 为选自苯基、萘基、二氢萘基、四氢萘基的碳环,其各自任选被 1、2 或 3 个取代基取代,各取代基独立选自羟基、卤代基、氰基、硝基、氨基、一 - 或二烷基氨基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羧基、烷氧基羰基、氨基羰基、吗啉基和一 - 或二烷基氨基羰基。优选 Ar 为萘基或苯基,其各自任选被 1 或 2 个卤素取代基取代。

[0038] 在本申请的框架内,Het 为单环杂环,其选自 N- 苯氧基哌啶基、哌啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基和哒嗪基；或二环杂环,其选自喹啉基、喹喔啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、2,3- 二氢苯并 [1,4] 二氧杂环己烯基和苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯基；各单环和二环杂环可任选被 1、2 或 3 个取代基取代,各取代基独立选自卤代基、羟基、烷基或烷氧基。优选 Het 为噻吩基或呋喃基或吡啶基,最优选 Het 为呋喃基。

[0039] 在本申请的框架内,卤代基为选自氟、氯、溴和碘的取代基且卤代烷基为具有 1 至

6 个碳原子的直链或支链饱和烃基或具有 3 至 6 个碳原子的环状饱和烃基或是与具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链饱和烃基连接的具有 3 至 6 个碳原子的环状饱和烃基；其中一或多个碳原子被一或多个卤原子取代。优选卤代基为溴、氟或氯取代基且优选卤代烷基为多卤代 C_{1-6} 烷基，其被定义为单-或多卤代基取代的 C_{1-6} 烷基，例如带有一或多个氟原子的甲基（例如二氟甲基或三氟甲基）、1,1-二氟-乙基等。在卤代烷基或多卤代 C_{1-6} 烷基的定义内，如果不止一个卤原子连接至烷基时，这些卤原子可相同或不同。

[0040] Het 的定义意图包括杂环的所有可能的异构形式，举例而言，吡咯基包括 1H-吡咯基及 2H-吡咯基。

[0041] 如果未另外指明，前文或后文所提及的列于式 (Ia) 或 (Ib) 化合物的取代基（例如见 R^3 ）定义中的 Ar 或 Het 可通过环上任何适当的碳原子或杂原子连接至式 (Ia) 或 (Ib) 分子的其余位置。因此，例如当 Het 为咪唑基时，其可为 1-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基等。

[0042] 从取代基引入环系统的直线指明该键可连接至任何适宜的环原子。

[0043] 药学上可接受的酸加成盐定义为包括式 (Ia) 或 (Ib) 化合物能够形成具治疗活性的无毒酸加成盐形式。所述酸加成盐可以用适当的酸来处理碱形式的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物而获得，适当的酸有例如无机酸，例如氢卤酸，特别是氢氯酸、氢溴酸；硫酸；硝酸和磷酸；有机酸，例如乙酸、羟基乙酸、丙酸、乳酸、丙酮酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、顺丁烯二酸、反丁烯二酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、4-甲基-苯磺酸、环己磺酸、2-羟基苯甲酸、4-氨基-2-羟基苯甲酸和双羟萘酸。

[0044] 含有酸性质子的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物可通过适当的有机与无机碱处理而转换成其具治疗活性的无毒碱加成盐形式。适当的碱式盐形式包括例如铵盐；碱金属盐与碱土金属盐，特别是锂、钠、钾、镁和钙盐；有机碱（例如苄星青霉素、N-甲基-D-葡萄糖胺）的盐、海巴明 (hydrabamine) 盐及氨基酸（例如精氨酸和赖氨酸）的盐。

[0045] 反过来，所述酸或碱加成盐形式可通过适当的碱或酸处理而转换成游离形式。

[0046] 在本申请的框架内使用的术语加成盐也包括式 (Ia) 或 (Ib) 化合物所能够形成的溶剂化物以及它们的盐。该溶剂化物例如水合物和醇化物。

[0047] 前面使用的术语“季铵”定义为可通过式 (Ia) 或 (Ib) 化合物的碱性氮和适当的季铵化剂之间的反应，由式 (Ia) 或 (Ib) 化合物形成的季铵盐，该季铵化剂例如任选取代的烷基卤化物、芳基烷基卤化物、烷基羰基卤化物、Ar 羰基卤化物、Het 烷基卤化物或 Het 羰基卤化物，如甲基碘或苄基碘。优选 Het 表示选自咪唑基或噻吩基的单环杂环，或选自苯并咪唑基或苯并噻吩基的二环杂环，单环和二环杂环各自可以任选被 1、2 或 3 个取代基取代，各取代基独立地选自卤代基、烷基或 Ar。优选该季铵化剂为烷基卤化物。也可以使用其他具有适当离去基团的反应物，例如三氟甲磺酸烷基酯、甲磺酸烷基酯和对甲苯磺酸烷基酯。季铵具有带正电的氮。药学上可接受的反离子包括氯离子、溴离子、碘离子、三氟乙酸根、乙酸根、三氟甲磺酸根 (triflate)、硫酸根、磺酸根。优选该反离子为碘离子。可以使用离子交换树脂引入选择的反离子。

[0048] 式 (Ia) 或 (Ib) 化合物和一些中间体化合物在它们结构中具有至少两个立构异构 (stereogenic) 中心，其可导致至少 4 个立体化学上的不同结构。

[0049] 本文所使用的术语“立体化学异构形式”一词系定义式 (Ia) 或 (Ib) 化合物可具有的所有可能立体异构形式。除另有提及或指明外，化合物的化学命名指所有可能的立体化

学异构形式的混合物,所述混合物含有基本分子结构的所有非对映体与对映体。尤其,手性中心可具有 R- 或 S- 构型;二价环状(部分)饱和基上的取代基可具有顺式-或反式-构型。式(Ia)或(Ib)化合物的立体化学异构形式很明显地将被包含在本发明的范畴内。

[0050] 依照 CAS 命名协议,当已知绝对构型的两个立构中心存在于一分子内时,会指定 R 或 S 描述符(以 Cahn-Ingold-Prelog 排序规则为基准)给编号最低的手性中心,即参考中心。第二个立构中心的构型使用相对描述符 $[R^*, R^*]$ 或 $[R^*, S^*]$ 来指明,其中 R^* 总是指定为参考中心且 $[R^*, R^*]$ 指的是具相同手性的中心,而 $[R^*, S^*]$ 指具有不同手性的中心。

[0051] 例如如果分子内编号最低的手性中心具有 S 构型且第二个中心为 R,则立体描述符将被指定为 $S-[R^*, S^*]$ 。如果使用“ α ”与“ β ”:在环系统内具有最低环编号的不对称碳原子上的最高优先取代基的位置总是被指定为处于由环系统所决定的平均平面的“ α ”位置。在该环系统内的其它不对称碳原子上的最高优先取代基位置相对于参考原子上的最高优先取代基位置,如果位于由环系统所决定的平均平面的同一侧上,则被称为“ α ”,或者如果位于由该环系统所决定的平均平面的另一侧上,则被称为“ β ”。

[0052] 当指出一特定立体异构形式时,表示该形式基本上不含其它异构体,也即混合有少于 50%、优选少于 20%、更优选少于 10%、甚至更优选少于 5%、还优选少于 2% 且最优选少于 1% 的其它异构体。因此,当式(Ia)或(Ib)化合物例如被指定为 (α S, β R) 时,表示该化合物基本上不含 (α R, β S) 异构体。

[0053] 式(Ia)或(Ib)的化合物可被合成为对映体的外消旋混合物的形式,其可依照本领域已知的拆分程序而被彼此分离。式(Ia)或(Ib)中的外消旋化合物可通过和适宜的手性酸反应而转化为对应的非对映体的盐形式。该非对映体的盐形式可接着,例如通过选择性或分级结晶作用分离且通过碱使对映体从中释放。分离式(Ia)或(Ib)的化合物的对映体形式的另一方式涉及使用手性固定相的液相色谱。该纯立体化学异构形式也可衍生自适当起始原料的对应的纯立体化学异构形式,前提是该反应立体有选择地发生。优选如果需要一特定的立体异构体,则该化合物将以立体有选择的制备方法合成。这些方法将有利地使用对映体纯的起始原料。

[0054] 式(Ia)或(Ib)的化合物的互变异构形式包括其中例如烯醇基团转化为酮基团(酮-烯醇互变作用)的那些式(Ia)或(Ib)中的化合物。

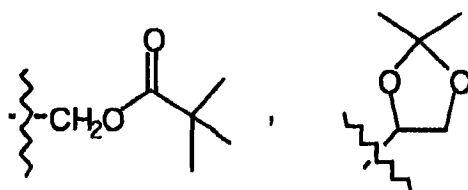
[0055] 式(Ia)或(Ib)化合物的 N-氧化物形式包含其中一或数个氮原子被氧化成所谓的 N-氧化物(特别是其中胺基的氮被氧化)的那些式(Ia)或(Ib)的化合物。

[0056] 本发明也包括根据本发明的具药理学活性化合物的衍生化合物(通常称作“前药”),其将于活体内降解以生成根据本发明的化合物。比起其降解所形成的化合物,前药通常(但不总是)对靶受体具较低的效力。当所需化合物化学或物理性质使其给药困难或无效时,前药特别有用。例如所需化合物可能仅微量溶解,几乎不能传送过粘膜上皮,或其可能具有不需要的极短血浆半衰期。对前药的进一步讨论可参见 Stella, V. J. 等,“Prodrugs(前药)”,(药物传递系统)Drug Delivery Systems, 1985, pp. 112-176 以及 Drugs(药物), 1985, 29, pp. 455-473。

[0057] 根据本发明的具有药理学活性的化合物的前药形式一般是具有经酯化或酰胺化的酸性基团的式(Ia)或(Ib)的化合物、其药理学上可接受的酸加成盐或碱加成盐、其立体化学异构形式、其互变异构形式及其 N-氧化物形式。包括在该类酯化酸性基团内的有具有

式 $-\text{COOR}^x$ 的基团, 其中 R^x 为 C_{1-6} 烷基、苯基、苄基或下列基团之一:

[0058]



[0059] 酰胺化基团包括式 $-\text{CONR}^y\text{R}^z$ 的基团, 其中 R^y 为 H 、 C_{1-6} 烷基、苯基或苄基且 R^z 为 $-\text{OH}$ 、 H 、 C_{1-6} 烷基、苯基或苄基。

[0060] 具有氨基的本发明的化合物可以用酮或醛 (例如甲醛) 衍化, 以形成曼尼希碱。此碱将以一级动力学于水溶液中水解。

[0061] 无论本文于何时使用, 术语“式 (Ia) 或 (Ib) 化合物”的意思均包括其 N -氧化物形式、其盐、其季铵、其互变异构形式或其立体化学异构形式。那些为立体化学纯的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物特别重要。

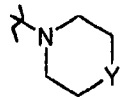
[0062] 本发明一个相关的实施方案涉及式 (Ia) 或 (Ib) 化合物, 其药学上可接受的酸加成盐或碱加成盐、其立体化学异构形式、其互变异构形式和其 N -氧化物形式, 其中

[0063] Z 为 CH_2 ;

[0064] R^1 为氢、卤代基、卤代烷基、氰基、羟基、 Ar 、 Het 、烷基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、 Ar -烷基或二 (Ar) 烷基;

[0065] p 为等于 1、2、3 或 4 的整数;

[0066] R^2 为氢; 羟基; 巯基; 烷氧基、烷氧基烷氧基; 烷硫基; 单-或二 (烷基) 氨基或式



的基团, 其中 Y 为 CH_2 、 O 、 S 、 NH 或 N -烷基;

[0067] R^3 为烷基、 Ar 、 Ar -烷基、 Het 或 Het -烷基;

[0068] R^4 为氢、烷基或苄基;

[0069] R^5 氢、卤代基、卤代烷基、羟基、 Ar 、烷基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、 Ar -烷基或二 (Ar) 烷基; 或者两个相邻的 R^5 基团可以和它们连系的苯环一起形成萘基;

[0070] r 为等于 1、2、3、4 或 5 的整数; 和

[0071] R^6 为氢、烷基、 Ar 或 Het ;

[0072] R^7 为氢或烷基;

[0073] R^8 为氧代基; 或者

[0074] R^7 与 R^8 一起形成 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{}$ 基团;

[0075] 烷基为具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链饱和烃基; 或为具有 3 至 6 个碳原子的环状饱和烃基; 或为与具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链饱和烃基连接的具有 3 至 6 个碳原子的环状饱和烃基; 其中各碳原子可任选被卤代基、羟基、烷氧基或氧代基取代;

[0076] Ar 为碳环, 其选自苯基、萘基、二氢萘基、四氢萘基, 各碳环任选被 1、2 或 3 个取代基取代, 各取代基独立选自羟基、卤代基、氰基、硝基、氨基、一-或二烷基氨基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羧基、烷氧基羰基、氨基羰基、吗啉基和一-或二烷基氨基羰基;

[0077] Het 为单环杂环, 其选自 N -苯氧基哌啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩

基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基和哒嗪基；或二环杂环，其选自喹啉基、喹喔啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、2,3-二氢苯并[1,4]二氧杂环己烯基或苯并[1,3]二氧杂环戊烯基；各单环和二环杂环可任选在碳原子上被1、2或3个取代基取代，各取代基选自卤代基、羟基、烷基或烷氧基；

[0078] 卤代基为选自氟、氯、溴和碘的取代基；且

[0079] 卤代烷基为具有1至6个碳原子的直链或支链饱和烃基或具有3至6个碳原子的环状饱和烃基；其中一或多个碳原子被一或多个卤原子取代；

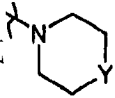
[0080] 优选本发明涉及前述相关实施方案中所提及的式(Ia)或(Ib)化合物或其任何亚组，其中 R^5 为氢、卤代基、卤代烷基、羟基、Ar、烷基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、Ar-烷基或二(Ar)烷基。

[0081] 优选本发明涉及式(Ia)或(Ib)化合物，其中：

[0082] R^1 为氢、卤代基、氰基、Ar、Het、烷基和烷氧基；

[0083] p 为等于1、2、3或4的整数；

[0084] R^2

[0085] 为氢；羟基；烷氧基、烷氧基烷氧基；烷硫基，或式的基团，其中Y为O；

[0086] R^3 为烷基、Ar、Ar-烷基或Het；

[0087] R^4 为氢、烷基或苄基；

[0088] R^5 氢、卤代基或烷基；或者

[0089] 两个相邻的 R^5 基团可以和它们连结的苯环一起形成萘基；

[0090] r 为等于1的整数；和

[0091] R^6 为氢；

[0092] R^7 为氢或烷基；

[0093] R^8 为氧代基；或者

[0094] R^7 与 R^8 一起形成 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{}$ 基团；

[0095] 烷基为具有1至6个碳原子的直链或支链饱和烃基；或为具有3至6个碳原子的环状饱和烃基；或为与具有1至6个碳原子的直链或支链饱和烃基连接的具有3至6个碳原子的环状饱和烃基；其中各碳原子可任选被卤代基或羟基取代；

[0096] Ar为碳环，其选自苯基、萘基、二氢萘基、四氢萘基，各碳环任选被1、2或3个取代基取代，各取代基独立选自卤代基、卤代烷基、氰基、烷氧基和吗啉基；

[0097] Het为单环杂环，其选自N-苯氧基哌啶基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基；或二环杂环，其选自苯并噻吩基、2,3-二氢苯并[1,4]二氧杂环己烯基或苯并[1,3]二氧杂环戊烯基；各单环和二环杂环可任选在碳原子上被1、2或3个取代基取代；和

[0098] 卤代基为选自氟、氯和溴的取代基。

[0099] 对于式(Ia)或(Ib)化合物，优选本发明涉及前述相关实施方案中所提及的式(Ia)或(Ib)化合物或其任何亚组，其中 R^1 为氢、卤代基、Ar、Het、烷基或烷氧基。更优选 R^1 为卤代基。最优选 R^1 为溴。

[0100] 优选本发明涉及前述相关实施方案中所提及的式(Ia)或(Ib)化合物或其任何亚

组,其中 p 等于 1。

[0101] 优选本发明涉及前述相关实施方案中所提及的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其任何亚组,其中 R^2 为氢、烷氧基或烷硫基。更优选 R^2 为烷氧基。最优选 R^2 为甲氧基。

[0102] 优选本发明涉及前述相关实施方案中所提及的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其任何亚组,其中 R^3 为萘基、苯基或 Het,特别是萘基或苯基,各自任选被 1 或 2 个取代基取代,该取代基优选为卤代基或卤代烷基,最优选为卤代基。更优选 R^3 为萘基或苯基。最优选 R^3 为萘基。或者优选本发明涉及前述相关实施方案中所提及的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其任何亚组,其中 R^3 为烷基、Ar 或 Ar-烷基。。

[0103] 优选本发明涉及前述相关实施方案中所提及的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其任何亚组,其中 R^4 为氢或烷基,更优选烷基,例如甲基或乙基。最优选 R^4 为甲基。

[0104] 优选本发明涉及前述相关实施方案中所提及的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其任何亚组,其中 R^5 氢、烷基或卤代基。更优选 R^5 为氢或卤代基,最优选 R^5 为氢。

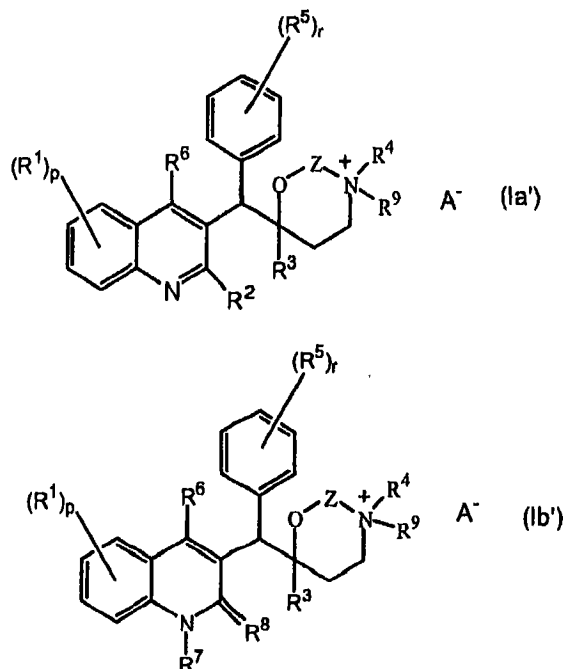
[0105] 优选本发明涉及前述相关实施方案中所提及的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其任何亚组,其中 r 为 1 或 2,更优选为 1。

[0106] 优选本发明涉及前述相关实施方案中所提及的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其任何亚组,其中 R^6 为氢或甲基。最优选 R^6 为氢。

[0107] 优选本发明涉及前述相关实施方案中所提及的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其任何亚组,其中 Z 为 CH_2 。

[0108] 优选本发明涉及前述相关实施方案中所提及的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其任何亚组,其中式 (Ia) 或 (Ib) 化合物为下式的化合物

[0109]



[0110] 其中 R^9 表示烷基、烷基羰基、Ar、Ar-烷基、Ar-羰基、Het¹-烷基或 Het¹-羰基;其中 Het¹ 为单环杂环,其选自呋喃基或噻吩基;或二环杂环,其选自苯并呋喃基或苯并噻吩基;各单环和二环杂环可任选被 1、2 或 3 个取代基取代,各取代基独立选自卤代基、烷基和 Ar;并且 A^- 为药学上可接受的反离子,例如卤离子,如氯离子、溴离子、碘离子;三氟乙酸根;乙

酸根 ;三氟甲磺酸根 ;硫酸根 ;磺酸根。

[0111] 优选在式 (Ia') 或 (Ib') 化合物中, R^9 为烷基, 特别为甲基或乙基, 更特别为甲基。

[0112] 优选在式 (Ia') 或 (Ib') 化合物中, A^- 为卤离子, 特别为碘离子。

[0113] 仅仅对于式 (Ib) 化合物, 优选本发明涉及前述相关实施方案中所提及的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其任何亚组, 其中 R^7 为烷基, 优选为甲基, 且 R^8 为氧。

[0114] 一类相关的化合物为式 (Ia) 化合物, 其药学上可接受的酸加成盐或碱加成盐、其季铵、其立体化学异构形式、其互变异构形式或其 N-氧化物形式。

[0115] 一类相关的化合物是这些式 (Ia) 化合物, 其药学上可接受的酸加成盐或碱加成盐、其季铵、其立体化学异构形式、其互变异构形式或其 N-氧化物形式, 其中 R^1 为氢、卤代基、Ar、Het、烷基或烷氧基 ; $p = 1$; R^2 为氢、烷氧基或烷硫基, 特别是烷硫基 ; R^3 为萘基、苯基或 Het, 各自任选被 1 或 2 个选自卤代和卤代烷基的取代基 (特别是卤代基) 取代 ; R^4 为氢或烷基, 特别是烷基 ; R^5 为氢、烷基或卤代基, 特别是氢或卤代基 ; r 等于 1 且 R^6 为氢。

[0116] 一类相关的化合物是这些式 (Ia) 化合物, 其中 R^1 为氢 ; 卤代基如溴基 ; 烷基如甲基 ; Ar 如苯基, 或 Het 如呋喃基 ; R^2 为烷氧基如甲氧基 ; R^3 为萘基、苯基或 Het, 特别是萘基或苯基, 各自任选被 1 或 2 个卤素所取代, 例如任选被 1 或 2 个卤素所取代的苯基, 或萘基 ; R^4 为烷基, 例如甲基或乙基 ; R^5 为氢或卤代基如氯代基 ; R^6 为氢 ; Z 为 CH_2 或 $C(=O)$, 特别是 CH_2 。

[0117] 一个相关要的实施方式是前述相关实施方案所提及的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其任何亚组在制备治疗革兰氏阳性和 / 或革兰氏阴性细菌感染的药物中的用途。

[0118] 一个相关要的实施方式是前述相关实施方案所提及的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其任何亚组在制备治疗革兰氏阳性细菌感染的药物中的用途。

[0119] 一个相关要的实施方式是前述相关实施方案所提及的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其任何亚组在制备治疗革兰氏阴性细菌感染的药物中的用途。

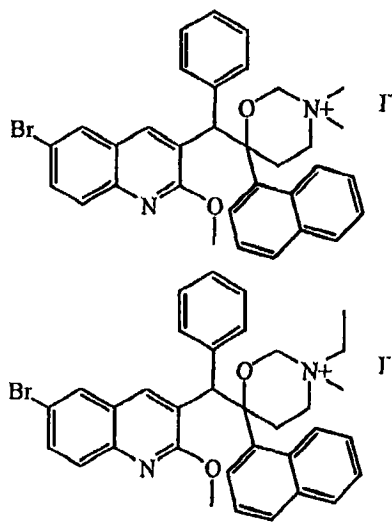
[0120] 一个相关要的实施方式是前述相关实施方案所提及的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其任何亚组在制备治疗细菌感染的药物中的用途, 其中式 (Ia) 或 (Ib) 化合物具有抗至少一种细菌, 尤其是革兰氏阳性细菌的 $IC_{90} < 15 \mu l/ml$; 优选 $IC_{90} < 10 \mu l/ml$; 更优选 $IC_{90} < 5 \mu l/ml$; IC_{90} 值如下文所述测定。

[0121] 优选在前述相关实施方案所提及的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其任何亚组中, 术语“烷基”表示 C_{1-6} 烷基, 更优选 C_{1-4} 烷基。

[0122] 本发明优选的化合物是下文所述的化合物 1 ~ 21, 其药学上可接受的酸加成盐或碱加成盐、其季铵、其立体化学异构形式、其互变异构形式或其 N-氧化物形式。

[0123] 本发明还涉及以下化合物 :

[0124]



[0125] 其立体化学异构形式或其 N-氧化物形式。

[0126] 优选式 (Ia) 或 (Ib) 化合物为特殊的非对映体 (基本上不含其它非对映体)。在式 (Ia) 或 (Ib) 化合物具有两个手性中心时,这表示该化合物是 (R, S) 与 (S, R) 对映体的外消旋混合物或 (R, R) 与 (S, S) 对映体的外消旋混合物。此后,2 个对映体的外消旋混合物被称为非对映体 A 或 B。外消旋混合物被称为 A 还是 B 取决于其于合成流程中是第一个被分离 (即 A) 还是第二个被分离 (即 B)。更优选式 (Ia) 或 (Ib) 化合物为特殊的对映体 (基本上不含其它对映体)。在式 (Ia) 或 (Ib) 化合物具有两个手性中心时,这表示化合物是 (R, S)、(S, R)、(R, R) 或 (S, S) 对映体。此后,该特定对映体被称为 A1、A2、B1 或 B2。对映体被称为 A1、A2、B1 还是 B2,取决于其于合成流程中是第一个还是第二个被分离。

[0127] 一般而言,细菌性病原体可分成革兰氏阳性或革兰氏阴性病原体。具有抗革兰氏阳性与革兰氏阴性病原体两者的活性的抗生素化合物一般被视为具有广谱活性。本发明的化合物被视为可有效对抗革兰氏阳性和 / 或革兰氏阴性的细菌性病原体。尤其,本化合物有效对抗至少一种革兰氏阳性细菌,优选对抗数种革兰氏阳性细菌,更优选对抗一或多种革兰氏阳性细菌和 / 或一或多种革兰氏阴性细菌。

[0128] 本发明化合物具有杀菌或抑菌活性。

[0129] 革兰氏阳性与革兰氏阴性需氧及厌氧菌的例子包括葡萄球菌属,例如金黄色葡萄球菌;肠球菌属,例如粪肠球菌;链球菌属,例如肺炎链球菌、变异链球菌、酿脓链球菌;芽胞杆菌属,例如枯草芽胞杆菌 (*Bacillus subtilis*);李斯特氏菌属,例如单核球增生李斯特氏菌 (*Listeria monocytogenes*);嗜血杆菌属,例如流感嗜血杆菌;摩拉克氏菌属,例如卡他. 摩拉克氏菌;假单胞菌属,例如绿脓杆菌 (*Pseudomonas aeruginosa*);以及埃希氏菌属,例如大肠杆菌。革兰氏阳性病原体,例如葡萄球菌属、肠球菌属与链球菌属系尤其重要,这是由于极难治疗且一旦建立就很难从例如医院环境根绝的抗药菌株发展的缘故。该类菌株的例子有抗二甲氧苯青霉素金黄色葡萄球菌 (MRSA)、抗二甲氧苯青霉素的凝血酶阴性葡萄球菌 (MRCNS)、抗青霉素肺炎链球菌及多重抗药性粪肠球菌 (*Enterococcus faecium*)。

[0130] 本发明的化合物也显现对抗抗药性菌株的活性。

[0131] 本发明的化合物尤其有效于对抗金黄色葡萄球菌 (包括抗药性金黄色葡萄球菌,例如抗二甲氧苯青霉素金黄色葡萄球菌 (MRSA)) 和肺炎链球菌。

[0132] 尤其是,本发明化合物对于那些生存能力取决于 F1F0 ATP 合成酶的恰当功能的细

菌有效。不受限于任何理论,已提出本化合物的活性在于抑制 F1F0 ATP 合成酶,尤其是抑制 F1F0 ATP 合成酶中的 F0 复合体,更尤其是抑制 F1F0 ATP 合成酶中 F0 复合体的亚单元 c,通过耗尽细菌的细胞 ATP 水平而导致细菌被杀死。

[0133] 无论前文或后文于何时使用,化合物可治疗细菌感染的意思是该化合物可治疗由一或多种菌株引起的感染。

[0134] 无论前文或后文于何时使用,细菌感染不是分枝杆菌感染的意思是该细菌感染不为由一或多种分枝杆菌菌株引起的感染。

[0135] 本发明化合物的确切剂量及给药频率取决于所使用的特定式 (Ia) 或 (Ib) 化合物、所治疗的具体病症、所治疗病症的严重性、特定患者的年龄、体重、性别、饮食、给药时间及一般身体状况、给药模式以及该个体可能正在摄取的其它药物治疗,正如本领域技术人员所熟知的。而且显而易见,有效日剂量可根据受治疗患者的反应和 / 或根据开具本发明化合物处方的医生的评估而降低或增加。

[0136] 本发明的化合物可以以任选混合于药学上可接受的载体中的药学上可接受的形式来给予。化合物与包含化合物的组合物可通过例如外用、局部或全身性途径来给予。全身性施药包括将化合物引进体内组织的任何方法,例如鞘内、硬脑脊膜外、肌肉内、经皮、静脉内、腹膜内、皮下、舌下、直肠及口服给药。欲给予抗菌剂的特定剂量和治疗持续期间可视需要调整。

[0137] 本化合物可治疗的细菌感染包括例如中枢神经系统感染、外耳感染、中耳感染 (例如中耳炎)、颅内静脉窦感染、眼部感染、口腔感染 (例如牙齿、牙床与粘膜感染)、上呼吸道感染、下呼吸道感染、泌尿生殖器感染、胃肠道感染、妇科感染、败血症、骨与关节感染、皮肤与皮肤结构感染、细菌性心内膜炎、灼伤、手术的抗菌预防及免疫抑制患者 (例如接受癌症化疗的患者或器官移植患者) 的抗菌预防。

[0138] 鉴于式 (Ia) 或 (Ib) 化合物可有效对抗细菌感染,本化合物可和其它抗菌剂联合用药,以有效地对抗细菌感染。

[0139] 因此,本发明也涉及一种包含 (a) 式 (Ia) 或 (Ib) 化合物与 (b) 一或多种其它抗菌剂的组合,前提是一或多种其它抗菌剂不为抗分枝杆菌剂。

[0140] 本发明也涉及一种用作为药品的包含 (a) 式 (Ia) 或 (Ib) 化合物与 (b) 一或多种其它抗菌剂的组合,前提是一或多种其它抗菌剂不为抗分枝杆菌剂。

[0141] 本发明也包括药用组合物,其包含药学上可接受的载体与作为活性成分的治疗有效量的 (a) 式 (Ia) 或 (Ib) 化合物以及 (b) 一或多种其它抗菌剂,前提是一或多种其它抗菌剂不为抗分枝杆菌剂。

[0142] 本发明也涉及如上所定义的组合或药用组合物用于治疗细菌感染的用途。

[0143] 本发明的药用组合物可具有供给药用的各种药物形式。作为适当的组合物,可列举的有通常运用于全身性给药的所有组合物。为制备本发明的药用组合物,作为活性成分的有效量的特定化合物 (任选为加成盐形式) 与药学上可接受的载体紧密混合,该载体可视给药所需的制剂形式而采取众多不同的形式。这些药用组合物是适用于,尤其是口服给药或非经胃肠外注射的单元剂型所需要的。例如在制备呈口服剂型的组合物时,可运用任何常见的药用介质,在例如混悬剂、糖浆剂、酏剂、乳剂与溶液的口服液体制剂的情况中,可使用例如水、二醇类、油、醇类等;或在散剂、丸剂、胶囊与片剂的情况中,可使用固体载体,

例如淀粉、糖、高岭土、稀释剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。片剂与胶囊代表最有利的口服单位剂型,因其给药方便,在该情况中,显然使用固态药用载体。对于胃肠外组合物,载体通常包含无菌水,至少占大部分,尽管可包括例如有助于溶解度的其它成分。例如可制备其中载体包含盐水溶液、葡萄糖溶液或盐水与葡萄糖溶液的混合物的注射溶液。也可制备注射悬浮液,在该情况中,可使用适当的液态载体、助悬剂等。也包括意欲在临用前不久转变成液态形式制剂的固态形式制剂。

[0144] 视给药模式而定,药用组合物优选包含 0.05 至 99% 重量、更优选 0.1 至 70% 重量的活性成分以及 1 至 99.95% 重量、更优选 30 至 99.9% 重量的药学上可接受的载体,所有百分比均以全部组合物为基准。

[0145] 当作为组合药物给出时,式 (Ia) 或 (Ib) 化合物与 (b) 其它抗菌剂的重量比可由本领域技术人员决定。该比例与确切剂量及给药频率取决于所使用的特定式 (Ia) 或 (Ib) 化合物与其它抗菌剂、所治疗的具体病症、所治疗病症的严重性、具体患者的年龄、体重、性别、饮食、给药时间及一般身体状况、给药模式以及该个体可能正在摄取的其它药物治疗,这是本领域技术人员所熟知的。而且显然,有效日剂量可视受治疗患者的反应和 / 或视开具本发明化合物的处方的医生的评估而降低或增加。

[0146] 式 (Ia) 或 (Ib) 化合物及一或多种其它抗菌剂可合并于单一制剂中或它们可于分开的制剂中配制,以使它们可同时、分别或连续给予。因此,本发明也涉及一种产品,其含有 (a) 式 (Ia) 或 (Ib) 化合物和 (b) 一或多种其它抗菌剂,前提是所述一或多种其它抗菌剂不为抗分枝杆菌剂,该产品作为供同时、分别或连续用于治疗细菌感染的联合制剂。

[0147] 该药用组合物可另外含有本领域已知的各种其它成分,例如润滑剂、稳定剂、缓冲剂、乳化剂、粘度调节剂、表面活性剂、防腐剂、矫味剂或着色剂。

[0148] 尤其有利的是将前述药用组合物配制成单位剂型,以便于给药且剂量均一。本文所使用的单位剂型是指适宜作为单位剂量的物理性分离单位,各单位含有经计算的可与所需药用载体混合而产生所需治疗效果的预定量的活性成分。此类单位剂型的例子有片剂 (包括刻痕片或包衣片)、胶囊、丸剂、散剂包装、糯米纸囊剂 (wafers)、栓剂、注射溶液或悬浮液等及其分散的多个包装。根据本发明的化合物的每日剂量将当然随所用的化合物、给药模式、所需疗效及为适应症的细菌疾病而变化。

[0149] 可和式 (Ia) 或 (Ib) 化合物联合用药的其它抗菌剂为本领域已知的抗菌剂。其它抗菌剂包含具 β -内酰胺基团的抗生素,例如天然青霉素、半合成青霉素、天然头孢菌素、半合成头孢菌素、头霉素 (cephamycins)、1-氧头孢烯类 (1-oxacephems)、克拉维酸、青霉烯类 (penems)、碳青霉烯类、诺卡菌素、单环 β -内酰胺类 (monobactams); 四环霉素、脱水四环霉素、蒽环霉素 (anthracyclines); 氨基糖苷; 核苷,例如 N-核苷、C-核苷、碳环核苷、杀稻瘟菌素 S (blasticidin S); 大环内酯,例如 12-元环大环内酯、14-元环大环内酯、16-元环大环内酯; 安莎霉素; 肽,例如博来霉素、短杆菌肽 (gramicidins)、多粘菌素、杆菌肽 (bacitracins)、含有内酯键的大环肽抗生素、放线菌素、两性霉素 (amphotericin)、卷须霉素 (capreomycin)、偏端霉素、持久杀菌素、米卡霉素、新制癌菌素、涂链霉素、紫霉素、维及尼霉素 (virginiamycin); 放线菌酮 (cycloheximide); 环丝氨酸; 拟青霉素; 抗癌霉素 A (sarkomycin A); 新生霉素; 灰黄霉素; 氯霉素; 丝裂霉素; 烟曲霉素; 莫能霉素; 硝吡咯菌素 (pyrrolnitrin); 磷霉素; 梭链孢酸 (fusidic acid); D-(对羟基苯基) 甘氨酸; D-苯

基甘氨酸；烯二炔类 (enediynes)。

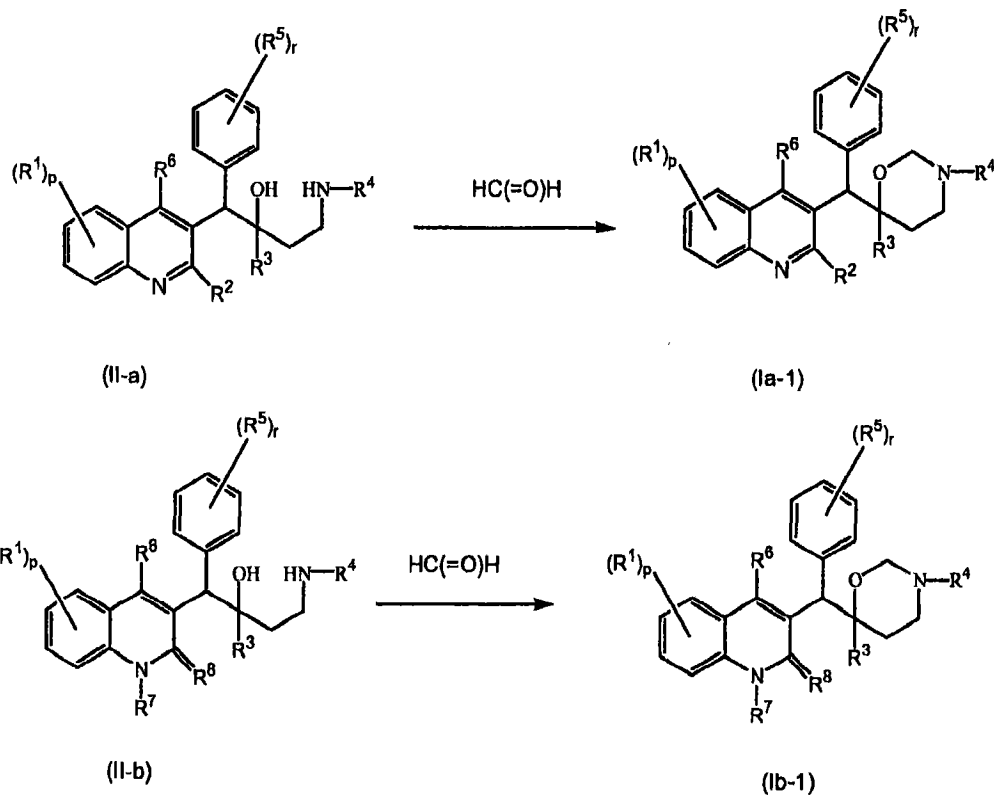
[0150] 可和本发明式 (Ia) 或 (Ib) 化合物联合用药的特定抗生素有, 例如苄基青霉素 (钾)、普鲁卡因、苄星青霉素 G)、苯氧基甲基青霉素 (钾)、苯氧乙基青霉素钾、苯氧丙基青霉素林、羧苄青霉素 (二钠、苯基钠、二氢茛基钠)、磺苄青霉素 (sulbenicillin)、羧噻吩青霉素二钠、二甲氧苄青霉素钠、苯唑青霉素钾盐、氯苯唑青霉素钠 (cloxacillin sodium)、双氯青霉素 (dicloxacillin)、氟氯西林、氨苄青霉素、美洛西林 (mezlocillin)、氧哌嗪青霉素钠 (piperacillin sodium)、阿莫西林、环青霉素 (ciclacillin)、海他西林 (hectacillin)、舒巴坦钠 (sulbactam sodium)、盐酸酞氨青霉素 (talampicillin hydrochloride)、盐酸氨苄青霉素甲戊酯 (bacampicillinhydrochloride)、匹美西林 (pivmecillinam)、头孢氨苄、头孢克罗、头孢甘酸、头孢羟氨苄、头孢环己烯 (cephradine)、头孢沙定 (cefroxadine)、头孢吡硫钠 (cephapirin sodium)、噻吩头孢菌素钠 (cef 卤代 thinsodium)、氧乙酰头孢菌素 (cephacetrile sodium)、头孢磺脲钠 (cefsulodinsodium)、头孢利定 (cef 卤代 ridine)、头孢三嗪、头孢哌酮钠 (cefoperazone sodium)、头孢羟唑 (cefamandole)、盐酸 vefotiam、头孢唑啉钠、头孢唑肟钠 (ceftizoxime sodium)、头孢噻肟钠 (cefotaximesodium)、盐酸头孢甲肟、头孢氨苄肟 (cefuroxime)、头孢三嗪肟 (ceftriaxone sodium)、头孢噻甲羧肟、头孢甲氧霉素、头孢唑啉 (cefmetazole)、头孢替坦 (cefotetan)、羟羧氧酰胺菌素 (latamoxef)、克拉维酸、亚胺培南、氨曲南 (aztreonam)、四环霉素、盐酸金霉素、去甲金霉素、土霉素、美他环素、多西环素、罗利环素、二甲胺四环素、盐酸柔红霉素、多柔比星、阿柔比星、硫酸卡那霉素、卡那霉素 B、妥布霉素 (tobramycin)、硫酸庆大霉素、地贝卡星、阿米卡星、小诺霉素、核糖霉素、硫酸新霉素、硫酸巴龙霉素、硫酸链霉素、二氢链霉素、越霉素 A、潮霉素 B、安普霉素、西索米星、硫酸奈替米星、盐酸大观霉素、硫酸阿司米星、维利霉素 (validamycin)、春雷霉素、多氧霉素 (polyoxin)、杀稻瘟菌素 S、红霉素、依托红霉素 (erythromycinestolate)、磷酸竹桃霉素、三乙酰基竹桃霉素 (tracetylroleandomycin)、吉他霉素、交沙霉素、螺旋霉素、泰洛星、伊维菌素、麦迪霉素、硫酸博来霉素、硫酸培洛霉素、短杆菌肽 S、多粘菌素 B、杆菌肽、硫酸多粘菌素 E、多粘菌素 E 甲磺酸钠、恩拉霉素 (enramycin)、米卡霉素、维吉霉素、硫酸卷曲霉素、紫霉素、恩维霉素、万古霉素、放线菌素 D、新制癌菌素、倍司他汀、胃酶抑素 (pepstatin)、莫能星、拉沙洛西、沙利霉素、两性霉素 B、制霉菌素、那他霉素、曲古霉素、普卡霉素 (mithramycin)、林可霉素、克林霉素 (clindamycin)、盐酸棕榈酸克林霉素、黄霉素 (flavophospholipol)、环丝氨酸、培西洛星 (pecilocin)、灰黄霉素、氯霉素、棕榈酸氯霉素、丝裂霉素 C、吡咯尼群、磷霉素、夫西地酸、二环霉素、硫姆林 (tiamulin)、西卡宁 (siccanin)。

[0151] 通用制备方法

[0152] 本发明的化合物通常可以通过一连串步骤制备, 各步骤均是本领域技术人员已知的。

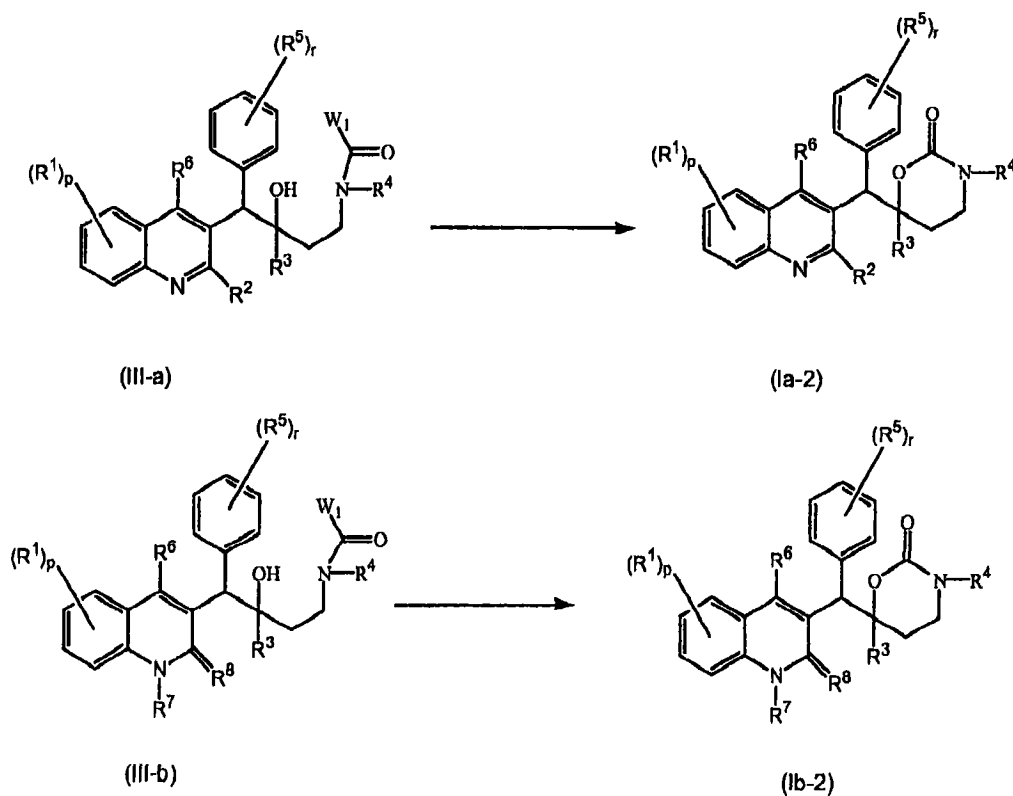
[0153] 式 (Ia) 和 (Ib) 化合物 (其中 Z 为 CH_2) 可以通过将式 (II-a) 和 (II-b) 的中间体和多聚甲醛在适当溶剂 (例如甲苯) 中进行反应而制备, 该化合物由式 (Ia-1) 和 (Ib-1) 表示。

[0154]



[0155] 式 (Ia) 和 (Ib) 化合物 (其中 Z 为 C(=O)) 可以通过将式 (III-a) 和 (III-b) 的中间体 (其中 W_1 表示适当的离去基团, 例如咪唑, 烷氧基如甲氧基) 和适当的碱 (例如氢化钠、叔丁醇钾 (potassium tert-butoxide) 在适当的溶剂 (例如四氢呋喃、乙醚、二噁烷) 中进行反应而制备, 该化合物由式 (Ia-2) 和 (Ib-2) 表示。

[0156]



[0157] 在上述反应中, 可以将所得的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物分离, 并且在需要时, 根据本

领域通常已知的方法进行纯化,该方法例如萃取、结晶、蒸馏、研磨和层析分离。在式 (Ia) 或 (Ib) 化合物结晶出来的情况下,可以通过过滤进行分离。另外,可以添加适宜的溶剂(例如水;乙腈;醇,例如甲醇、乙醇;和所述溶剂的组合)促使结晶。或者,也可以将反应混合物蒸发干燥,接着通过层析法(例如反相 HPLC、快速层析法,等等)纯化残留物。反应混合物也可以通过层析法纯化而不事先蒸发溶剂。式 (Ia) 或 (Ib) 化合物也可以通过蒸发溶剂,然后在适当的溶剂(例如水;乙腈;醇,如甲醇;以及所述溶剂的组合)中重结晶而进行分离。

[0158] 本领域技术人员会知道应该使用的方法和最适合使用的溶剂,或者它属于寻找最适当分离方法的常规实验法。

[0159] 可以根据本领域已知的基团转换反应,通过将 (Ia) 或 (Ib) 化合物彼此转化而制备式 (Ia) 或 (Ib) 化合物。

[0160] 可以根据本领域已知的用于将三价氮转为其 N-氧化物形式的方法将式 (Ia) 或 (Ib) 化合物转化为相应的 N-氧化物形式。通常可以通过将式 (Ia) 或 (Ib) 的物质和适当的有机或无机过氧化物反应而进行所述 N-氧化反应。适当的有机过氧化物包括例如过氧化氢、碱金属或碱土金属过氧化物,如过氧化钠、过氧化钾;适当的有机过氧化物可以包括过氧化酸,例如过氧化苯甲酸 (benzenecarboperoxoic acid),或卤代过氧化苯甲酸如 3-氯过氧化苯甲酸,过氧链烷酸 (peroxoalkanoic acid) 如过氧乙酸,烷基氢过氧化物如叔丁基氢过氧化物。适当的溶剂为,例如水、低级醇如乙醇等、烃如甲苯、酮如 2-丁酮、卤代烃如二氯甲烷,以及这些溶剂的混合物。

[0161] 式 (Ia) 或 (Ib) 化合物(其中 R^4 为烷基)可以通过和适当的季铵化剂(例如任选取代的烷基卤化物,如 ICH_3 或 ICH_2CH_3) 在适当的溶剂(例如丙酮)存在下反应而转化成适当的季铵。

[0162] 本发明的一些式 (Ia) 或 (Ib) 化合物和一些中间体可以由立体化学异构体形式的化合物组成。利用本领域已知的方法可以获得所述化合物和所述中间体的纯立体化学异构体形式。例如通过诸如选择结晶或层析方法(例如逆流分配、液相色谱等方法)的物理方法可以分离非对映异构体。对映异构体可以通过以下方法由外消旋混合物获得:首先用适当的拆分剂(例如手性酸)将所述外消旋混合物转变为非对映异构盐或化合物的混合物;然后通过例如选择结晶或层析方法(例如液相色谱等方法)物理分离所述非对映异构盐或化合物的混合物;最后将该分离的非对映异构盐或化合物转变为相应的对映异构体。纯立体化学异构体形式也可以由适当的中间体和原料的纯立体化学异构体形式获得,条件是该介入反应 (intervening reaction) 立体定向发生。

[0163] 分离式 (Ia) 或 (Ib) 化合物和中间体的对映异构体形式的可替换的方式包括液相色谱法,特别是使用手性固定相的液相色谱法。

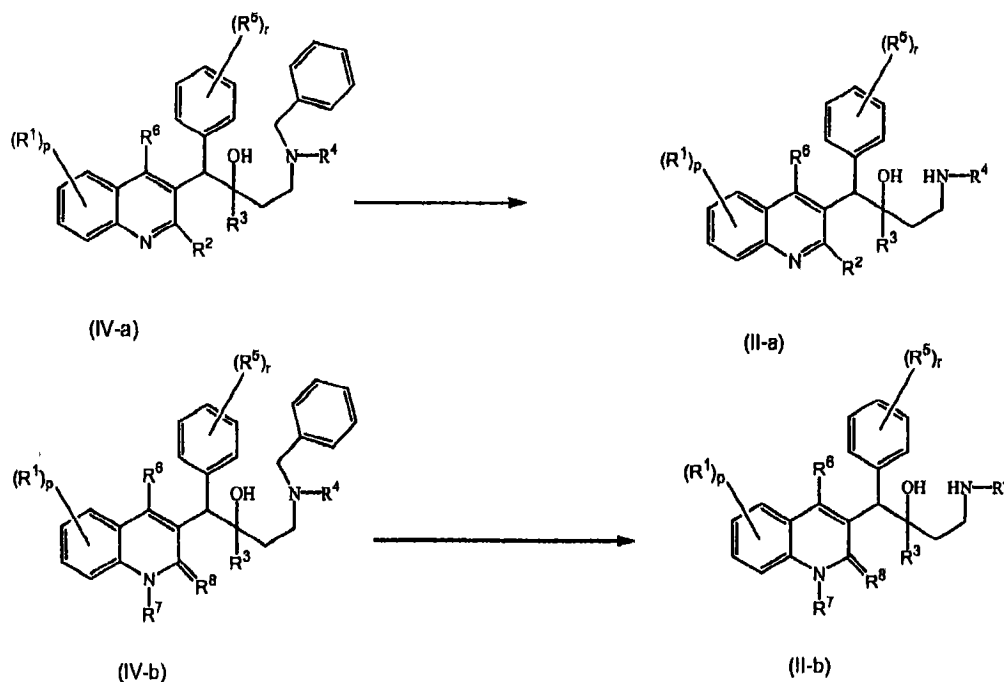
[0164] 应理解,在上述或下面的制备中,可以从反应介质中分离反应产物,在需要时,依照本领域通常已知的方法(例如萃取、结晶、蒸馏、研磨和层析分离)进一步进行纯化。

[0165] 中间体和原料中的一些是已知化合物并且可以购买或可以根据本领域已知的方法或者 W02004/011436 中描述的方法制备,该国际专利公开通过引用并入本文。

[0166] 式 (II-a) 和 (II-b) 中间体可以通过将式 (IV-a) 和 (IV-b) 中间体和适当的脱保护试剂 (deprotecting agent)(例如氯甲酸 1-氯乙基酯)在适当的溶剂(例如 1,2-二氯

乙烷和合适的醇如甲醇等)中进行反应而制备。

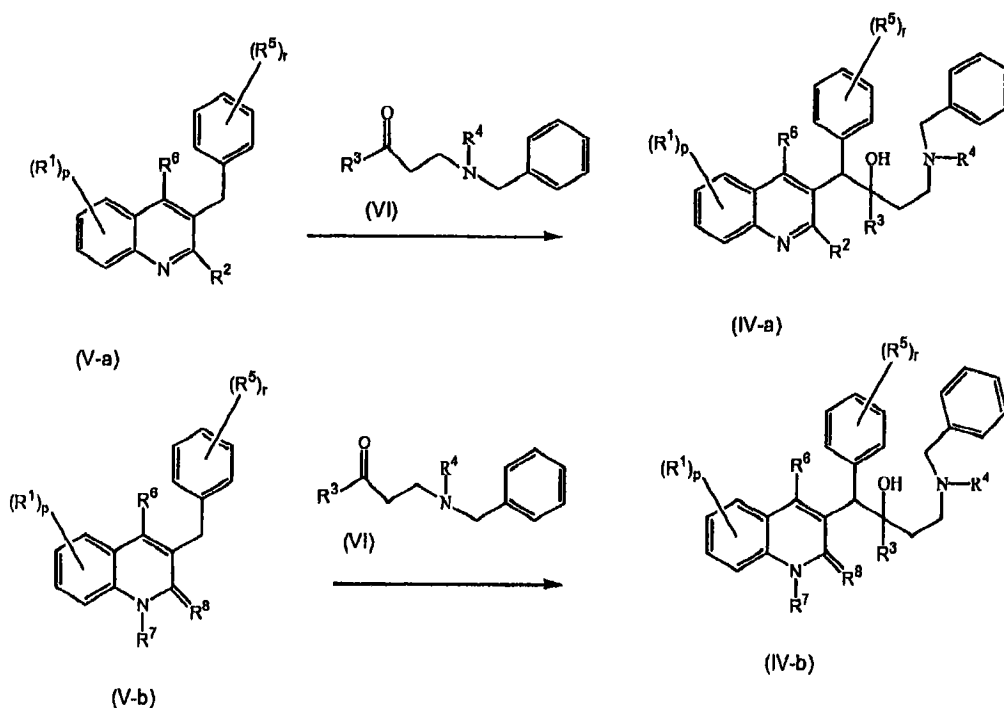
[0167]



[0168] 式 (II-a) 或 (II-b) 中间体可以通过将式 (IV-a) 或 (IV-b) 中间体和甲酸铵在 Pd/C 存在下和适当的溶剂 (例如醇如甲醇) 存在下进行反应而制备。(IV-a) 或 (IV-b) 中间体 (其中 R^1 为卤代基) 在转化为中间体式 (II-a) 或 (II-b) 期间可以脱去该卤代基。

[0169] 中间体式 (IV-a) 和 (IV-b) 可以通过将式 (V-a) 和 (V-b) 中间体和式 (VI) 中间体在适当的还原剂 (例如 n-BuLi) 存在下, 在适当的碱 (例如 N, N-二异丙胺) 存在下, 以及在适当的溶剂 (例如四氢呋喃) 存在下进行反应而制备。

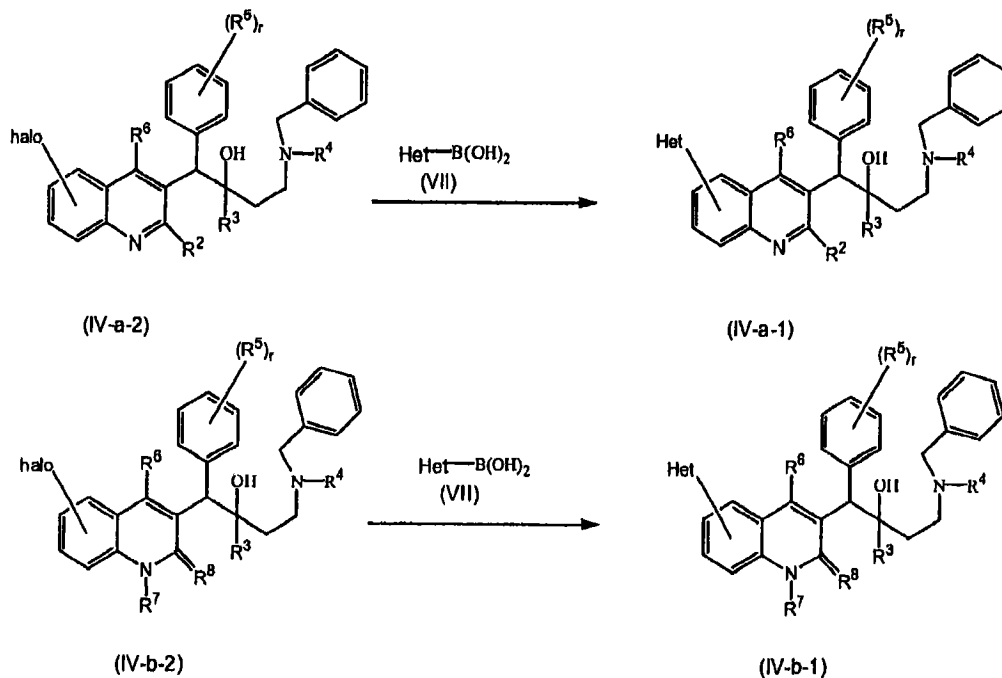
[0170]



[0171] 式 (IV-a) 或 (IV-b) 中间体 (其中 R^1 表示 Het 且 p 为 1, 该中间体由式 (IV-a-1)

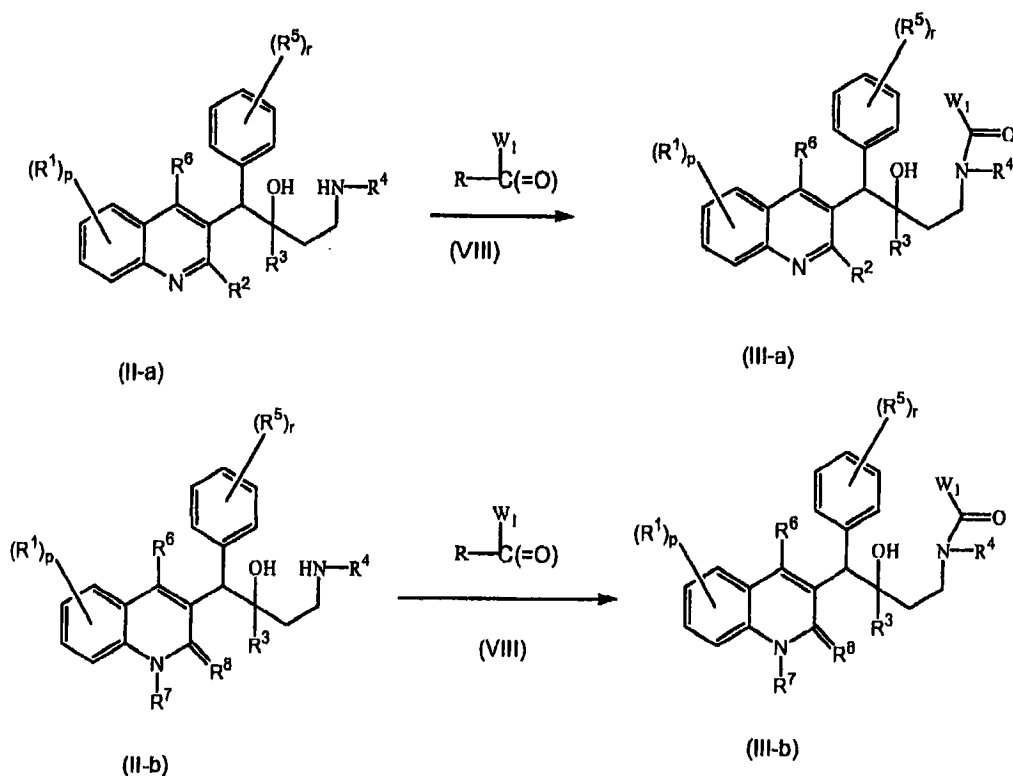
或 (IV-b-1) 表示) 可以通过将式 (IV-a) 或 (IV-b) 中间体 (其中 R^1 表示卤代基, 该中间体由式 (IV-a-2) 或 (IV-b-2) 表示) 和式 (VII) 中间体在适当催化剂 (例如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$)、适当的碱 (例如 K_2CO_3) 和适当的溶剂 (例如二甲醚和适当的醇如甲醇等) 存在下进行反应而制备。

[0172]



[0173] 式 (III-a) 或 (III-b) 中间体可以通过将式 (II-a) 或 (II-b) 中间体和式 (VIII) 中间体在适当的溶剂 (例如四氢呋喃) 存在下进行反应而制备, 其中 $W_1-(C=O)$ 表示需要引入的基团, 且 R 表示该中间体的余下部分, 例如 1,1'-羰基二-1H-咪唑、氯甲酸甲酯或氯甲酸乙酯。

[0174]

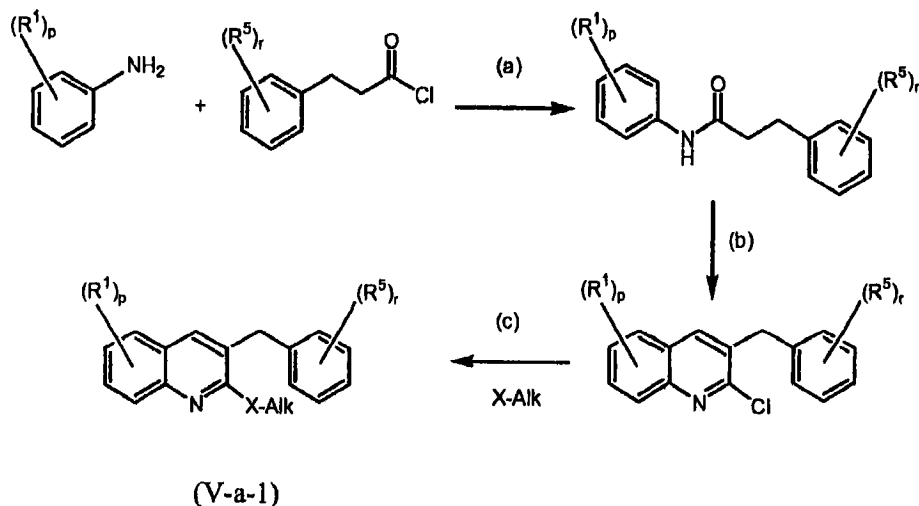


[0175] 式 (V-a) 或 (V-b) 中间体化合物是可以购买或可以根据本领域通常已知的常规反应步骤制备的化合物。例如式 (V-a-1) 中间体可以通过下面的反应方案 (1) 制备：

[0176]

反应方案 1

[0177]



[0178] 其中所有变量如式 (Ia) 和 (Ib) 中定义。反应方案 (1) 包括步骤 (a), 其中适当取代的苯胺和适宜的酰氯如 3- 苯基丙酰氯、3- 氟苯丙酰氯或对氯苯丙酰氯, 在适当的碱 (如三乙胺) 和适当的反应-惰性溶剂 (例如二氯甲烷或二氯乙烷) 存在下反应。该反应可以方便地在室温至回流温度的温度范围内进行。在下一步骤 (b) 中, 步骤 (a) 得到的加合物和磷酰氯 (POCl₃) 在合适的溶剂 (例如 N, N- 二甲基甲酰胺) 存在下反应 (Vilsmeier-Haack 甲酰化, 随后环化)。该反应可以方便地在室温至回流温度的温度范围内进行。在下一步骤 (c) 中, 将特定基团 R²- 基团 (其中 R² 为烷氧基或烷硫基) 通过以下方法引入, 即将步骤 (b) 得到的中间体化合物和化合物 -X-Alk (其中 X = S 或 O, 且 Alk 为如式 (Ia) 和 (Ib) 中

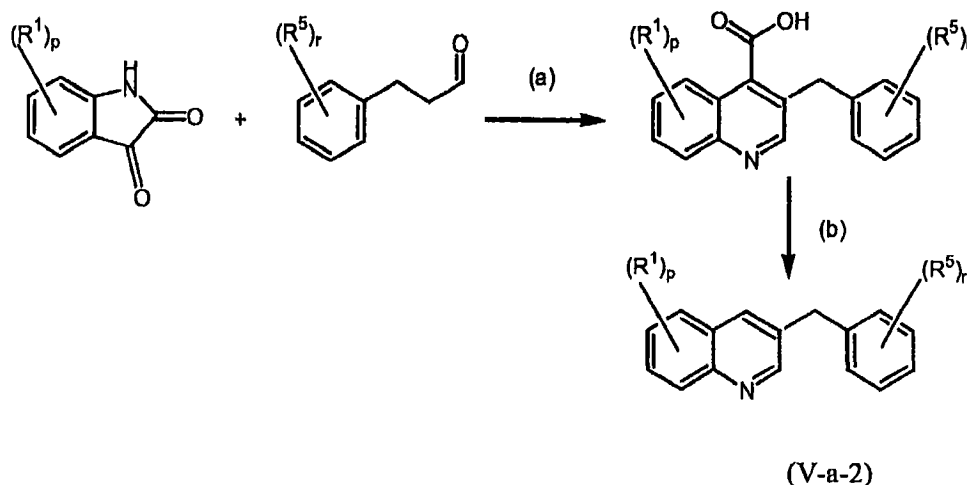
定义的烷基,例如甲醇钠)在适当的溶剂(例如醇如甲醇)存在下反应。

[0179] 式(V-a-2)中间体可以根据下面的反应方案(2)制备,其中在第一步骤(a)中,取代的吲哚-2,3-二酮和取代的3-苯基丙醛在适当的碱(如氢氧化钠)存在下反应(Pfitzinger反应),之后,在下一个步骤(b)中,羧酸化合物在高温在适当的反应-惰性溶剂(如二苯醚)存在下进行脱羧反应。

[0180]

反应方案 2

[0181]



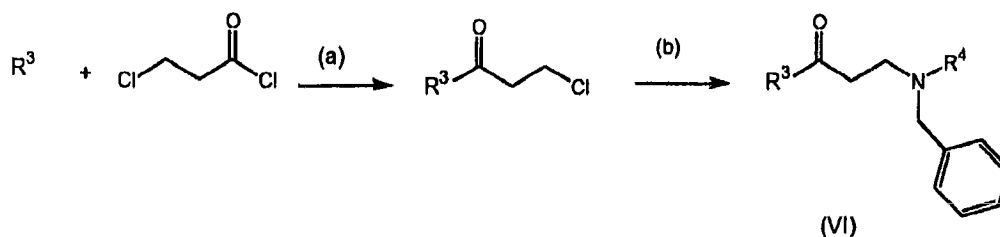
[0182] 显然在前述和下面的反应中,反应产物可以从反应介质中分离,在需要时,可依照本领域通常已知的方法(如萃取、结晶和层析分离)进一步进行纯化。另外,显然以一种以上对映异构体形式存在的反应产物可以通过已知的方法,特别是制备层析法(如制备HPLC)、手性层析法从它们的混合物中进行分离。各非对映体或各对映体也可通过超临界流体层析(SCF)获得。

[0183] 式(VI)中间体是可以购买或可以根据本领域通常已知的常规反应步骤制备的化合物。例如式(VI)中间体可以通过下面的反应方案(3)制备:

[0184]

反应方案 3

[0185]



[0186] 反应方案(3)包含步骤(a),其中使 R^3 (例如适当取代的苯基、萘基或Het)通过Friedel-Craft反应与适当的酰氯(例如3-丙酰氯或者4-氯丁酰氯)在适宜的路易斯酸(例如 $AlCl_3$ 、 $FeCl_3$ 、 $SnCl_4$ 、 $TiCl_4$ 或 $ZnCl_2$)和任选适宜的反应惰性溶剂(例如二氯甲烷或二氯乙烷)存在下反应。该反应可以方便地在室温至回流温度的温度范围内进行。在下一步骤(b)中,通过将步骤(a)中得到的中间体化合物和伯胺或仲胺在适当的溶剂(例如乙腈)存在下,任选在适当的碱(例如 K_2CO_3)存在下进行反应而引入氨基($-NR_4(CH_2-C_6H_5)$)。

[0187] 以下实施例说明本发明而并非限制本发明。

[0188] 实验部分

[0189] 在某些化合物中,其中立构碳原子的绝对立体化学构型并没有以实验测定。在这些情况中,第一个被分离出来的立体化学异构形式被称作“ A ”,而第二个被称作“ B ”,没有进一步论及确实的立体化学构型。

[0190] 然而,本领域技术人员可使用本领域已知方法,例如 X 光衍射来确切地鉴定所述“ A ”和“ B ”异构形式。下面详细地描述分离方法。

[0191] 如果“ A ”和“ B ”为立体异构混合物,则它们可被进一步分离,由此各自所分离的第一部分被分别称作“ A1 ”、“ B1 ”,而第二部分被分别称作“ A2 ”、“ B2 ”,将不再论及确实的立体化学构型。然而,本领域技术人员可使用本领域已知方法,例如 X 光衍射来确切地鉴定所述“ A1 ”、“ A2 ”与“ B1 ”、“ B2 ”异构形式,特别是“ A1 ”、“ A2 ”与“ B1 ”、“ B2 ”的旋光异构形式。

[0192] 对于本发明化合物的合成,参考 W02005/070924,其通过引用并入本文。

[0193] 下面, R_t 表示停留时间(以分钟计),在 LCMS 分析中获得。

[0194] 实验部分

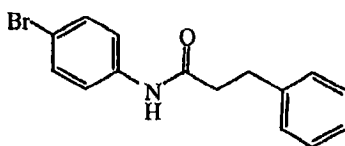
[0195] 下文,术语“M. P”表示熔点,“THF”表示四氢呋喃,“EtOAc”表示乙酸乙酯,“MeOH”表示甲醇,“DME”表示二甲基醚,“DIPE”表示二异丙醚,“DMF”表示 N,N-二甲基甲酰胺,“Et₃N”表示三乙胺,“Pd(PPh₃)₄”表示四(三苯基磷)合钯,“CDI”表示 1,1'-羰基二-1H-咪唑。

[0196] A. 中间体化合物的制备

[0197] 实施例 A1

[0198] 中间体 1 的制备

[0199]



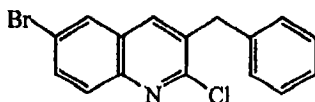
[0200] 中间体 1

[0201] 在室温下,将苯丙酰氯(0.488mol)逐滴加至 4-溴苯胺(0.407mol)的 Et₃N(70ml)和 CH₂Cl₂(700ml)溶液中并将该混合物于室温搅拌过夜。将该混合物倒进水和浓 NH₄OH 中,并以 CH₂Cl₂ 萃取。干燥(MgSO₄)有机层,过滤并蒸发溶剂。使残余物自乙醚中结晶。使残余物(119.67g)溶于 CH₂Cl₂ 并用 HCl 1N 洗涤。干燥(MgSO₄)有机层,过滤并蒸发溶剂。产量:107.67g 中间体 1。

[0202] 实施例 A2

[0203] 中间体 2 的制备

[0204]



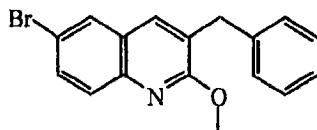
[0205] 中间体 2

[0206] 将该反应进行两次。将 POCl₃(1.225mol)于 10℃逐滴加至 DMF(0.525mol)中。然后于室温下加入中间体 1(0.175mol)。使混合物于 80℃搅拌过夜、倾倒入冰上并以 CH₂Cl₂ 萃取。将有机层干燥(MgSO₄),过滤并蒸发溶剂。产量:77.62g 中间体 2(67%)。未进一步纯化直接使用该产物。

[0207] 实施例 A3

[0208] 中间体 3 的制备

[0209]



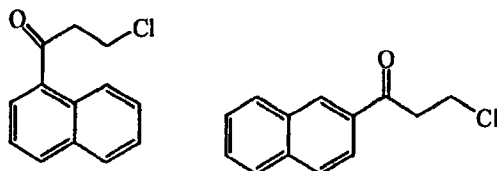
[0210] 中间体 3

[0211] 将在含 30 % MeONa 的 MeOH 溶液 (222.32ml) 的中间体 2 (0.233mol) 和 MeOH (776ml) 的混合物搅拌并回流过夜, 然后倒在冰上并用 DCM 萃取。分离有机层, 干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发溶剂。残留物经硅胶柱层析纯化 (洗脱液: CH_2Cl_2 /环己烷 20/80, 然后 100/0; 20-45 μm)。收集纯的级份 (fraction) 并蒸发溶剂, 产量: 25g (33%) 中间体 3 (M. P.: 84°C)。

[0212] 实施例 A4

[0213] a) 中间体 4 和 5 的制备

[0214]

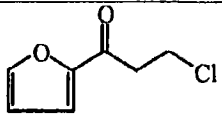


[0215] 中间体 4 中间体 5

[0216] 在 0°C 搅拌氯化铝 (34.3g, 0.257mol) 和 3-氯丙酰氯 (29.7g, 0.234mol) 在 1,2-二氯乙烷 (150ml) 中的混合物。加入萘 (30g, 0.234mol) 的 1,2-二氯乙烷 (50ml) 溶液。在 5°C 搅拌混合物 2 小时, 然后倒入冰水中。分离有机层, 干燥 (MgSO_4), 过滤, 并蒸发溶剂。残留物 (56g) 经硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 环己烷/ CH_2Cl_2 : 60/40; 20-45 μm)。收集两个级份并蒸发溶剂, 得到中间体 4 (31g, 61%), 为油状物。将第二级份 (14g) 溶于 (take up) DIPE, 得到中间体 5 (8.2g, 16%; M. P.: 68°C), 为淡黄色固体。

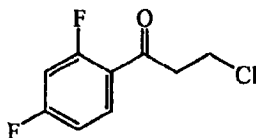
[0217] 以下中间体是根据前面的步骤制备的:

[0218]

中间体 41	将残留物 (20.0g) 用于下一个步骤而未经进一步纯化	 中间体 41
--------	------------------------------	---

[0219] b) 中间体 6 的制备

[0220]



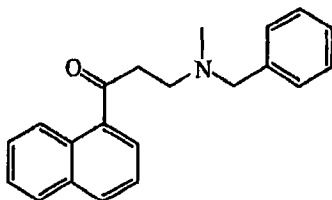
[0221] 中间体 6

[0222] 将氯化铝 (0.3mol) 小心加入至 1,3- 二氟苯 (0.26mol), 将其剧烈搅拌并加热至 50℃。在 40℃、15 分钟内滴加 3- 氯丙酰氯 (0.26mol) (在冰上冷却) 并在 50℃ 搅拌混合物。将混合物倒入水 (250ml)、冰 (250g) 和 HCl (25ml) 中, 然后将其搅拌 20 分钟。滤出形成的沉淀物并用 CH₂Cl₂ 和水萃取。产量: 40g 中间体 6 (75%)。

[0223] 实施例 A5

[0224] a) 中间体 7 的制备

[0225]

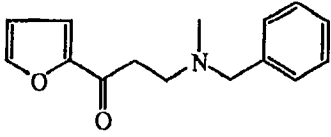


[0226] 中间体 7

[0227] 将中间体 4 (3g; 0.0137mol)、N- 苄基甲基胺 (2ml; 0.0150mol) 在乙腈 (100ml) 中的混合物在 80℃ 搅拌 2 小时。在室温加入水。用 CH₂Cl₂ 萃取混合物。分离有机层并干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发溶剂。经硅胶柱层析纯化残留物 (6g) (洗脱剂: CH₂Cl₂/MeOH: 97/3; 20-45 μm) 得到油状物。产量: 4.2g 中间体 7。

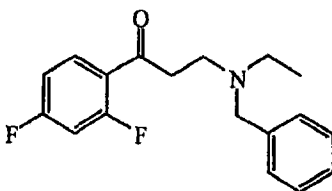
[0228] 根据前述方法制备以下中间体:

[0229]

中间体 42	将残留物 (22.5g) 经硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: CH ₂ Cl ₂ /MeOH: 98/2; 20-45 μm) 得到油状物。产量: 5.1g 中间体 42 (17%)	 中间体 42
--------	--	---

[0230] b) 中间体 8 的制备

[0231]



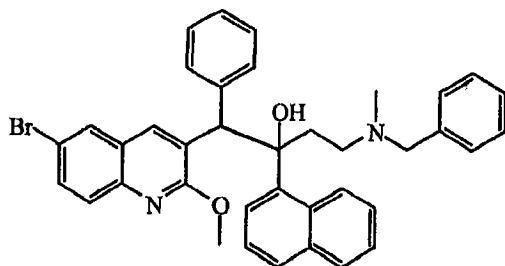
[0232] 中间体 8

[0233] 将中间体 6 (0.015mol)、N- 乙基苯甲胺 (0.016mol) 和 K₂CO₃ (0.016mol) 在乙腈 (30ml) 中的混合物在 70℃ 搅拌 2 小时, 倒入 H₂O 中并用 CH₂Cl₂ 萃取。分离有机层, 干燥 (MgSO₄), 过滤, 并蒸发溶剂。产量: 4g 中间体 8 (88%)。

[0234] 实施例 A6

[0235] a) 中间体 9 的制备

[0236]

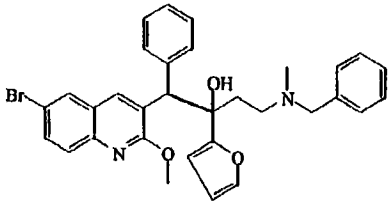


[0237] 中间体 9

[0238] 在 -20°C 将正丁基锂 (0.0075mol) 添加至二异丙胺 (0.0075mol) 的 THF (50ml) 溶液中。将混合物冷却至 -70°C 。加入中间体 3 (0.0062mol)。在 -70°C 搅拌混合物 1 小时 30 分钟。加入中间体 7 (0.0075mol)。搅拌混合物 1 小时 30 分钟。加入 H_2O 。用 CH_2Cl_2 萃取混合物。分离有机层, 干燥 (MgSO_4), 过滤, 并蒸发溶剂。经硅胶柱层析纯化残留物 (3g) (洗脱剂: 环己烷 / EtOAc 90/10; 15-40 μm)。收集纯的级份并蒸发溶剂。产量: 1.5g 两种非对映异构体 (即中间体 9) 的混合物 (38%)。

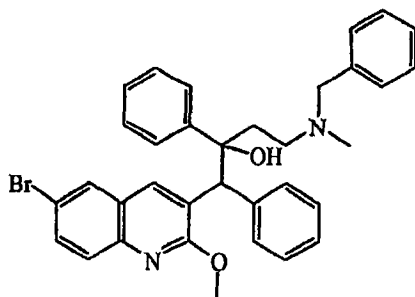
[0239] 根据前述方法制备以下中间体:

[0240]

中间体 43	将残留物 (7.5g) 经硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 环己烷 / EtOAc: 92/8; 15-40 μm)。收集纯的级分并蒸发溶剂。中间体 43 产量: 3.25g, 两种非对映异构体的混合物 (55%, 非对映异构体混合物: 65/35)。	 中间体 43
---------------	--	---

[0241] b) 中间体 10 的制备

[0242]



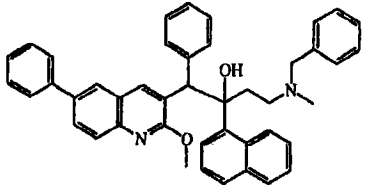
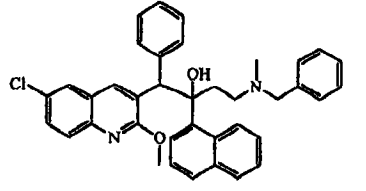
[0243] 中间体 10

[0244] 在 -20°C 将正丁基锂 (0.0075mol) 添加至二异丙胺 (0.0075mol) 的 THF (50ml) 溶液中。将混合物冷却至 -70°C 。加入中间体 3 (0.0061mol)。在 -70°C 搅拌混合物 1 小时 30 分钟。加入 4-[甲基 (苯基甲基) 氨基]-1-苯基-1-丁酮 (0.0073mol)。搅拌混合物 1 小时 30 分钟。加入 H_2O 。用 CH_2Cl_2 萃取混合物。分离有机层, 干燥 (MgSO_4), 过滤, 并蒸发溶

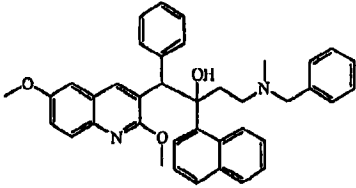
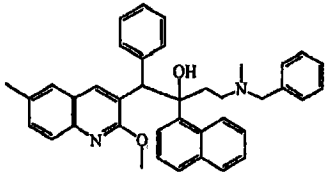
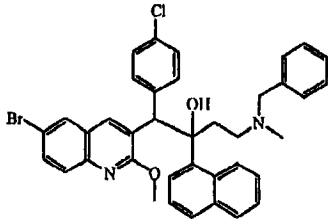
剂。经硅胶柱层析纯化残留物 (4.9g) (洗脱剂: 100% CH_2Cl_2 ; 15-40 μm)。收集纯的级份并蒸发溶剂。产量: 1.42g 中间体 10 (40% 非对映异构体的混合物: 60/40)。

[0245] 根据前述方法制备以下中间体:

[0246]

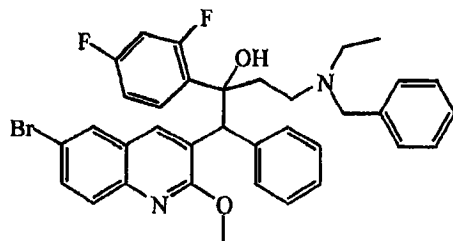
中间体 19	将残留物(6.4g)经硅胶柱层析纯化(洗脱剂: CH_2Cl_2 /环己烷 85/15; 15-40 μm)。收集纯的级分并蒸发溶剂。得到 0.81g 中间体, 为两种非对映异构体的混合物(44/56)(17%): 。	 中间体 19
中间体 20	将残留物经硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 环己烷/EtOAc 95/5; 15-40 μm)。收集纯的级分并蒸发溶剂。产量: 0.55g 中间体, 为两种非对映异构体的混合物 (12%)。	 中间体 20

[0247]

中间体 21	将残留物经硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 环己烷/EtOAc 95/5; 15-40 μ m)。收集纯的级分并蒸发溶剂。得到 0.34g 中间体, 为两种非对映异构体的混合物 (7%): 。	 中间体 21
中间体 22	将残留物经硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 环己烷/EtOAc 95/5; 15-40 μ m)。收集纯的级分并蒸发溶剂。得到 0.80g 中间体, 为两种非对映异构体的混合物 (13%): 。	 中间体 22
中间体 23	将残留物经硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 环己烷/EtOAc 80/20; 15-40 μ m)。收集纯的级分并蒸发溶剂。将残留物 (1.3g) 经硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 乙腈/NH ₄ CO ₃ 0.5% 95/5; kromasil)。收集纯的级分并蒸发溶剂。得到 0.61g 中间体, 为两种非对映异构体的混合物 (41/59)(18%): 。	 中间体 23

[0248] c) 中间体 11 和 12 的制备

[0249]



[0250] 中间体 11 (非对映异构体 A)

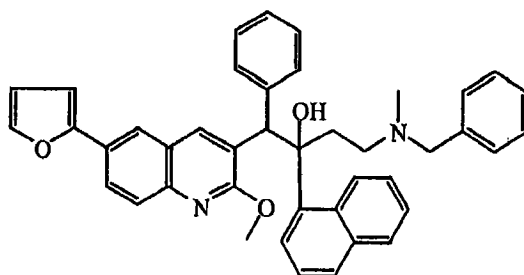
[0251] 中间体 12 (非对映异构体 B)

[0252] 在 -20°C 将正丁基锂 (0.0075mol) 添加至二异丙胺 (0.0075mol) 的 THF (50ml) 溶液中。将混合物冷却至 -70°C 。加入中间体 3 (0.00824mol)。在 -70°C 搅拌混合物 1 小时 30 分钟。加入中间体 8 (0.0099mol)。搅拌混合物 1 小时 30 分钟。加入 H_2O 。用 CH_2Cl_2 萃取混合物。分离有机层,干燥 (MgSO_4),过滤并蒸发溶剂。经硅胶柱层析纯化残留物 (5.4g) (洗脱剂: CH_2Cl_2 /环己烷 60/40; 15-40 μm)。收集两个级份并蒸发溶剂。产量: 0.95g 中间体 11, 为非对映异构体 A (15%, M.P.: 171°C , MH^+ : 631, Rt : 11.24) 和 0.83g 中间体 12, 为非对映异构体 B (13%, MH^+ : 631, Rt : 11.17)。

[0253] 实施例 A7

[0254] 中间体 17 的制备

[0255]



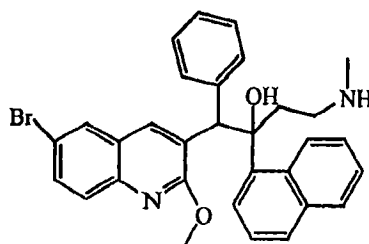
[0256] 中间体 17

[0257] 将中间体 9 (1.58mmol)、2-呋喃硼酸 (2.69mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.158mmol)、DME (30ml)、MeOH (10ml) 和 K_2CO_3 (1.6ml) 微波加热 (300W, 68°C) 10 分钟。将混合物冷却,倒入水中并用 EtOAc 萃取。分离有机层,干燥 (MgSO_4),过滤并蒸发溶剂。经硅胶柱层析纯化残留物 (1.4g) (洗脱剂: 环己烷/EtOAc 90/10; 15-40 μm)。收集纯的级份并蒸发溶剂。产量: 0.47g 中间体 17, 为非对映异构体的混合物 (60/40) (41%)。

[0258] 实施例 A8

[0259] a-1) 中间体 13 和 14 的制备

[0260]



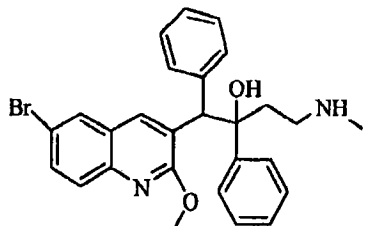
[0261] 中间体 13 (非对映异构体 A)

[0262] 中间体 14 (非对映异构体 B)

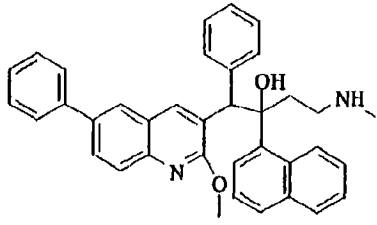
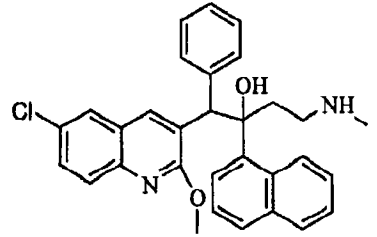
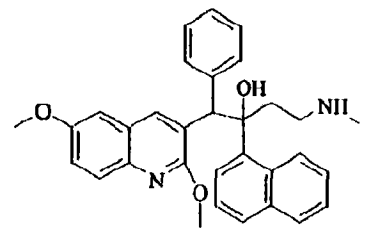
[0263] 在室温下将氯甲酸 1-氯乙基酯 (15ml) 添加至中间体 9 (0.0023mol) 在 1,2-二氯乙烷 (30ml) 中的混合物。将混合物在 80°C 搅拌 1 小时。蒸发溶剂。加入 MeOH (15ml)。将混合物搅拌并回流 30 分钟。蒸发溶剂。经硅胶柱层析纯化残留物 (*) (1.49g) (洗脱液: CH_2Cl_2 /MeOH/ NH_4OH 97/3/0.1; 15-40 μm)。收集两个级分并蒸发溶剂。使第一残留物 (0.23g) 自 DIPE 中结晶。滤出沉淀物并干燥,得到 0.168g (13%) 中间体 13 (非对映异构体 A) (M.P.: 204°C)。使第二残留物 (0.32g) 自 DIPE 中结晶。滤出沉淀物并干燥。产量: 0.298g (23%) 中间体 14 (非对映异构体 B) (M.P.: 225°C)。

[0264] 根据上述方法制备以下中间体:所得残留物(*)的纯化分别表示各个中间体。

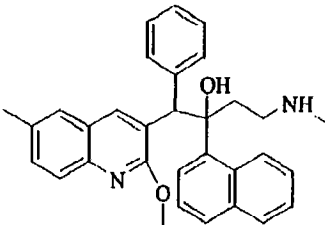
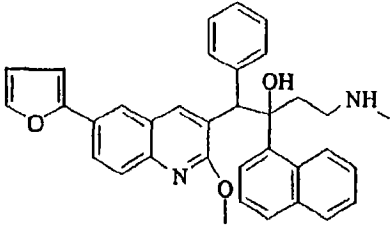
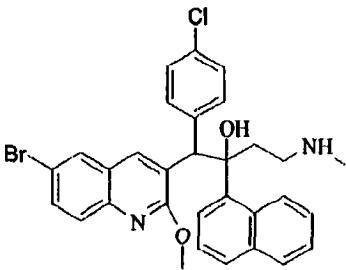
[0265]

中间体 25 和 中间体 26	将残留物(1.2g)经硅胶柱层析纯化(洗脱剂: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 95/5/0.1; 15-40 μm)。收集两个级分并蒸发溶剂。产量: 0.047g 中间体 25(非对映异构体 A)(6%, MH^+ : 491)。使第二残留物(0.08g, 10%)自 DIPE 中结晶。滤出沉淀物并	 中间体 25(非对映异构体 A) 中间体 26(非对映异构体 B)
-----------------------	--	---

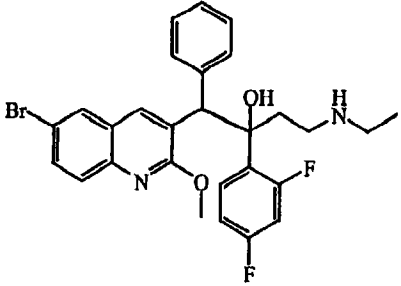
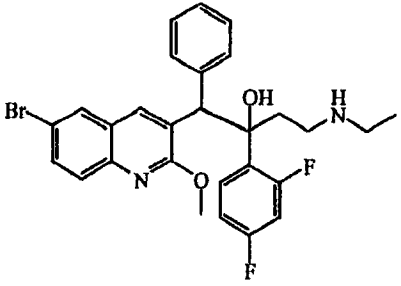
[0266]

	干燥。产量: 0.031 g 中间体 26(非对映异构体 B) (4%, M.P.: 197°C)。	
中间体 27 和 中间体 28	将残留物(1.0g)经硅胶柱层析纯化(洗脱剂: CH ₂ Cl ₂ /MeOH/NH ₄ OH: 96/4/0.1; 15-40μm)。收集两个级分并蒸发溶剂。产量: 0.105g 中间体 27(非对映异构体 A) (15%, MH+: 539, Rt:2.48)和 0.11 g 中间体 28(非对映异构体 B) (16%, M.P.: 222°C)。	 中间体 27(非对映异构体 A) 中间体 28(非对映异构体 B)
中间体 29 和 中间体 30	将残留物(0.5g)经硅胶柱层析纯化(洗脱剂: CH ₂ Cl ₂ /MeOH/NH ₄ OH: 97/3/0.1; 10μm)。收集两个级分并蒸发溶剂。产量: 0.11g 中间体 29(非对映异构体 A)(24%, MH+: 497)。和 0.10 g 中间体 30(非对映异构体 B) (22%, MH+: 497)。	 中间体 29(非对映异构体 A) 中间体 30(非对映异构体 B)
中间体 31 和 中间体 32	将残留物(0.32g)经硅胶柱层析纯化(洗脱剂: CH ₂ Cl ₂ /MeOH/NH ₄ OH: 97/3/0.1; 10μm)。收集两个级分并蒸发溶剂。产量: 0.10g 中间体 31(非对映异构体 A)	 中间体 31(非对映异构体 A)

[0267]

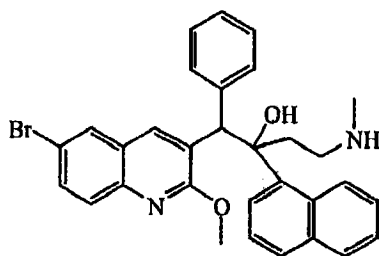
	A)(35%, MH+: 493)。和 0.04 g 中间体 32(非对映异构体 B) (14%, MH+: 493)。	中间体 32(非对映异构体 B)
中间体 33 和 中间体 34	将残留物(0.9g)经硅胶柱层析纯化(洗脱剂: CH ₂ Cl ₂ /MeOH/NH ₄ OH: 98/2/0.1; 10μm)。收集两个级分并蒸发溶剂。产量: 0.09g 中间体 33(非对映异构体 A)(15%, MH+: 477, Rt: 5.56)。和 0.08 g 中间体 34(非对映异构体 B) (13%, MH+: 477, Rt: 5.27)。	 中间体 33(非对映异构体 A) 中间体 34(非对映异构体 B)
中间体 35 和 中间体 36	将残留物(0.45g)经硅胶柱层析纯化(洗脱剂: CH ₂ Cl ₂ /MeOH/NH ₄ OH: 96/4/0.1; 10μm)。收集两个级分并蒸发溶剂。产量: 0.09g 中间体 35(非对映异构体 A)(22%, MH+: 529)和 0.12 g 中间体 36(非对映异构体 B) (30%, MH+: 529)。	 中间体 35(非对映异构体 A) 中间体 36(非对映异构体 B)
中间体 37 和 中间体 38	将残留物(0.63g)经硅胶柱层析纯化(洗脱剂: CH ₂ Cl ₂ /MeOH/NH ₄ OH: 98/2/0.1; 15-40μm)。收集两个级分并蒸发溶剂。得到: 0.08g 中间体 37(非对映异构	 中间体 37(非对映异构体

[0268]

	体 A)(15%, MH+: 575, Rt: 6.70)和 0.06 g 中间体 38(非对映异构体 B) (12%, MH+: 575)。	A) 中间体 38(非对映异构体 B)
中间体 39	将残留物(0.92g)经硅胶柱层析纯化(洗脱剂: CH ₂ Cl ₂ /MeOH: 95/5; 15-40 μm)。收集两个级分并蒸发溶剂。得到: 0.4g 中间体 39(非对映异构体 A) (56%, MH+: 541)。	 中间体 39(非对映异构体 A)
中间体 40	将残留物(0.49g)经硅胶柱层析纯化(洗脱剂: CH ₂ Cl ₂ /MeOH/NH ₄ OH: 96/4/0.1; 15-40 μm)。收集两个级分并蒸发溶剂。产量: 0.265g 中间体 40(非对映异构体 B) (66%, MH+: 541)。	 中间体 40(非对映异构体 B)

[0269] a-2) 中间体 15 和 16 的制备

[0270]



[0271] 中间体 15 (A1)

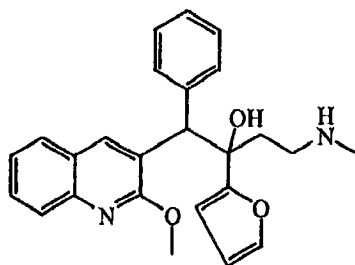
[0272] 中间体 16 (A2)

[0273] 将中间体 13(非对映异构体 A) (0.9g) 通过手性层析在硅胶上纯化(洗脱液: 100% 乙醇)。收集两个级分并蒸发溶剂。产量: 0.420g 中间体 15(对映异构体 A1) (M. P. :

161℃, MH⁺:541) 和 0.397g 中间体 16 (对映异构体 A2) (M. P.:158℃, MH⁺:541)。

[0274] a-3) 中间体 44 和 45 的制备

[0275]



[0276] 中间体 44 (非对映异构体 A)

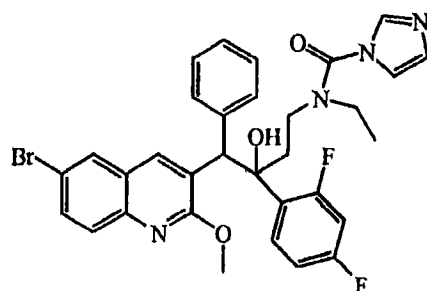
[0277] 中间体 45 (非对映异构体 B)

[0278] 将中间体 43 (根据 A6. a 制备) (1.5g, 2.62mmol)、甲酸铵 (0.83g, 0.013mol) 和 Pd/C (10%, 1.5g) 在甲醇 (30ml) 中的混合物回流加热 1 小时。冷却混合物并在短的 celite 垫上过滤。加入水。用乙酸乙酯萃取有机层, 分离, 干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发溶剂。经硅胶柱层析纯化残留物 (1.3g) (洗脱剂: MeOH/AcNH₄:60/40, kromasil C₁₈, 5 μm)。收集纯的级份并蒸发溶剂得到两个级分。产量: 0.14g 中间体 44, 为非对映异构体 A (12%, MH⁺:403) 和 0.26g 中间体 45, 为非对映异构体 B (22%, MH⁺:403)。

[0279] 实施例 A9

[0280] 中间体 18 的制备

[0281]



[0282] 中间体 18

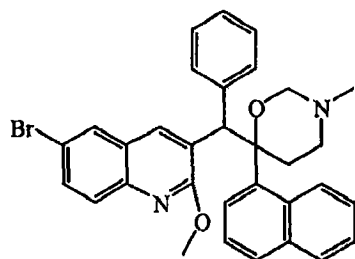
[0283] 将中间体 39 (根据实施例 A8. a-1 制备) (0.0002mol) 和 CDI (0.0003mol) 在 THF (7ml) 中的混合物搅拌并回流 2 小时, 倒入 H₂O 并用 CH₂Cl₂ 萃取。分离有机层, 干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发溶剂。产量: 0.15g 中间体 18 (非对映异构体 A) (84%)。

[0284] B. 化合物的制备

[0285] 实施例 B1

[0286] 化合物 1 的制备

[0287]

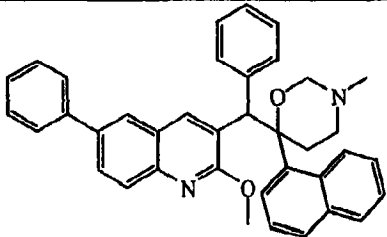
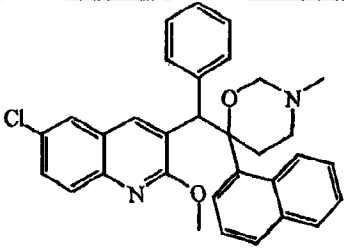
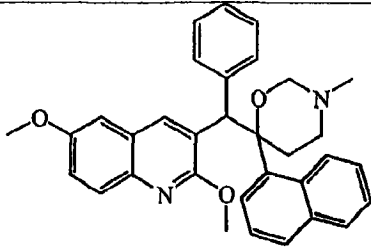
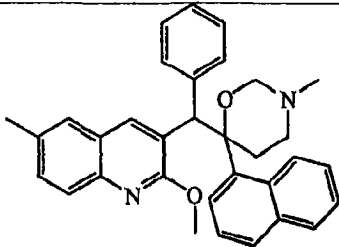
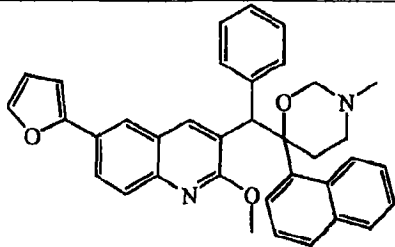


[0288] 化合物 1

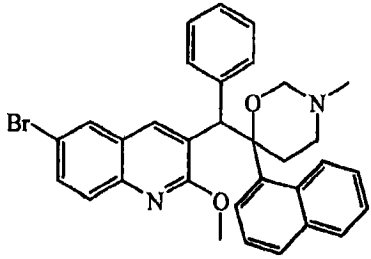
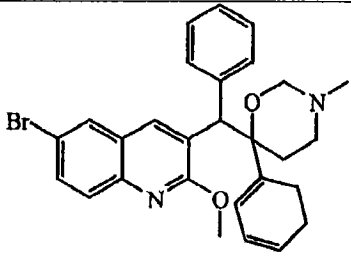
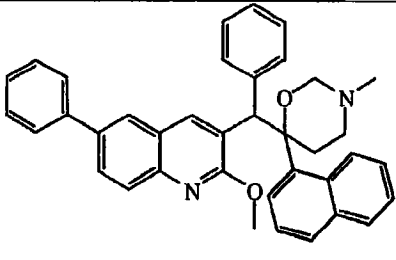
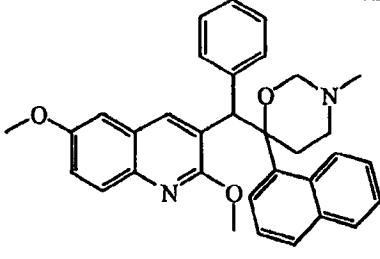
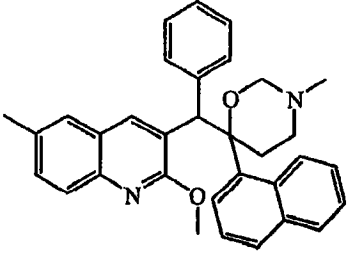
[0289] 在 80℃ 下搅拌中间体 13 (根据实施例 A8. a-1 制备) (0.00009mol) 和多聚甲醛 (0.0001mol) 在甲苯 (5ml) 中的混合物。蒸发混合物。经硅胶柱层析纯化残留物 (*) (洗脱液 :CH₂Cl₂/MeOH 99/1 ;15-40 μ m)。收集纯的级份并蒸发溶剂。产量 :0.025g 化合物 1 (非对映异构体 A) (49%, M. P. :112℃)。

[0290] 根据上述方法制备下面的化合物。在不同于上述纯化方法时说明残留物 (*) 的纯化。

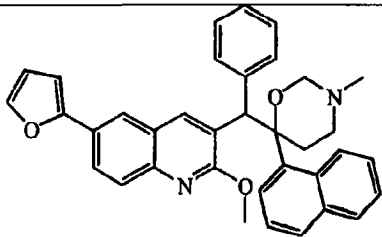
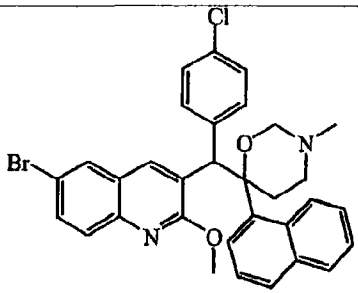
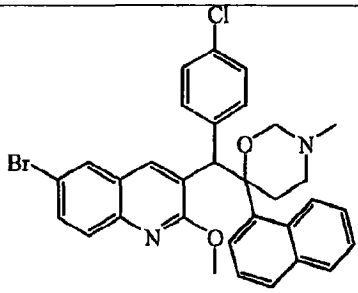
[0291]

化合物 2	0.068 g 非对映异构体 A (69%, MH ⁺ : 551, Rt: 4.98)	 化合物 2(非对映异构体 A)
化合物 3	0.11 g 非对映异构体 A (98%, MH ⁺ : 509, Rt: 6.48)	 化合物 3(非对映异构体 A)
化合物 4	0.08 g 非对映异构体 A (80%, MH ⁺ : 505, Rt: 5.83)	 化合物 4(非对映异构体 A)
化合物 5	0.082 g 非对映异构体 A (100%, MH ⁺ : 489, Rt: 3.70)	 化合物 5(非对映异构体 A)
化合物 6	0.082 g 非对映异构体 A (89%, MH ⁺ : 541, Rt: 4.15)	 化合物 6(非对映异构体 A)

[0292]

化合物 7	将残留物经硅胶柱层析纯化(洗脱剂: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 99/1; 15- 40 μm)。收集纯级分并蒸发溶剂。产量: 0.036 g 非对映异构体 B (71%, M.P.: 108 °C)。	 化合物 7(非对映异构体 B)
化合物 8	0.045 g 非对映异构体 B (88%, M.P.: 168 °C)。	 化合物 8(非对映异构体 B)
化合物 9	0.077 g 非对映异构体 B (61%, MH^+ :551, Rt : 4.65)	 化合物 9(非对映异构体 B)
化合物 10	0.040 g 非对映异构体 B (100%, MH^+ :505, Rt : 5.88)	 化合物 10(非对映异构体 B)
化合物 11	0.044 g 非对映异构体 B (72%, MH^+ :489, Rt : 3.7)	 化合物 11(非对映异构体 B)

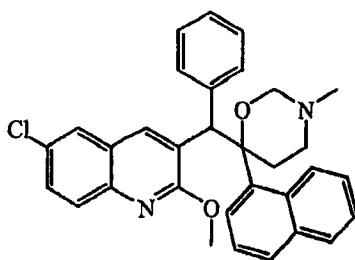
[0293]

化合物 12	0.12 g 非对映异构体 B (98%, MH ⁺ :541, Rt: 3.97)	 化合物 12(非对映异构体 B)
化合物 13	0.034 g 非对映异构体 B (90%, MH ⁺ :587, Rt: 5.93)	 化合物 13(非对映异构体 B)
化合物 21	0.026 g 非对映异构体 A (40%, M.P.: 201°C)	 化合物 11(非对映异构体 A)

[0294] 实施例 B2

[0295] 化合物 14 的制备

[0296]



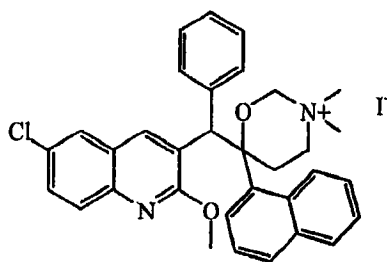
[0297] 化合物 14

[0298] 在 80°C 搅拌中间体 30 (非对映异构体 B, 根据实施例 A8. a-1 制备) (0.00009 mol) 和多聚甲醛 (0.0001 mol) 在甲苯 (5 ml) 中的混合物。蒸发混合物。经硅胶柱层析纯化残留物 (洗脱剂: CH₂Cl₂/MeOH 99/1; 15-40 μm)。收集纯的级份并蒸发溶剂。使残留物 (0.11 g, 100%) 自乙醚中结晶。滤出沉淀物并干燥。产量: 0.033 g 化合物 14 (非对映异构体 B) (33%, M.P.: 189°C)。

[0299] 实施例 B3

[0300] a) 化合物 15 的制备

[0301]

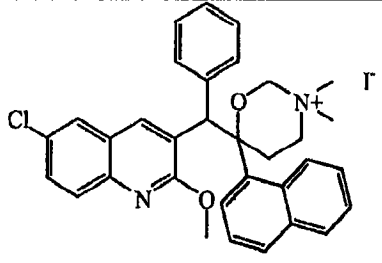


[0302] 化合物 15

[0303] 在室温将化合物 3(根据实施例 B1 制备非对映异构体 A) (0.1mmol) 和碘甲烷 (0.1mmol) 在丙酮 (2ml) 中的混合物搅拌 2.5 小时。过滤沉淀物,用丙酮洗涤并干燥。产量:0.031g 化合物 15(非对映异构体 A) (48%, M.P.:211°C)。

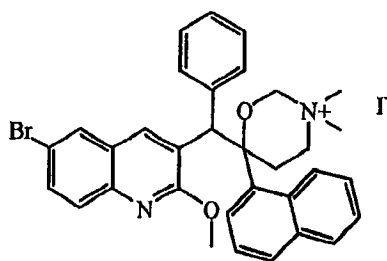
[0304] 根据前述方法制备下面的化合物:

[0305]

化合物 16	0.046 g 非对映异构体 B (71%, M.P.: 195°C)	 化合物 16(非对映异构体 B)
--------	---	---

[0306] b) 化合物 17 的制备

[0307]

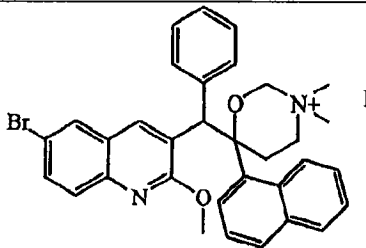


[0308] 化合物 17

[0309] 在室温将化合物 1(0.139mmol) 和碘甲烷 (0.139mmol) 在丙酮 (3ml) 中的混合物搅拌 3 小时。过滤沉淀物,用乙醚和丙酮洗涤并干燥。产量:0.060g 化合物 17(非对映异构体 A) (76% ;M.P. 245°C)。

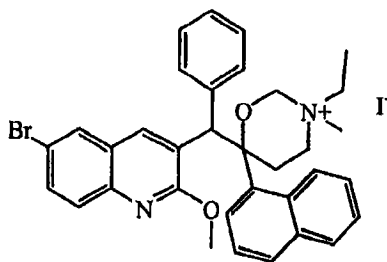
[0310] 根据前述方法制备下面的化合物:

[0311]

化合物 18	0.076 g 非对映异构体 B (96%, M.P.: 228°C)	 化合物 18(非对映异构体 B)
--------	--	--

[0312] c) 化合物 19 的制备

[0313]

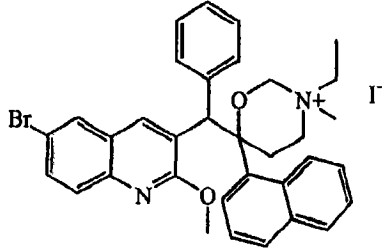


[0314] 化合物 19

[0315] 在室温将化合物 1 (0.139mmol) 和碘乙烷 (0.209mmol) 在丙酮 (3ml) 中的混合物搅拌 24 小时。过滤沉淀物,用乙醚和丙酮洗涤并干燥。产量:0.076g 化合物 19 (非对映异构体 A) (94% ;M. P. 236°C)。

[0316] 根据前述方法制备下面的化合物:

[0317]

化合物 20	0.085 g 非对映异构体 B (80%, M.P.: 215°C)	 化合物 20(非对映异构体 B)
--------	--	--

[0318] C. 分析方法

[0319] 用 LCMS (液相色谱质谱) 记录化合物的质量。使用以下描述的三种方法。数据汇集在下表 1 中。

[0320] LCMS-方法 1

[0321] 除了通用方法 A 以外:在 Kromsail C18 柱 (Interchim, Montlucon, FR ;5 μm, 4.6×150mm) 上以 1ml/ 分钟的流速实施 LCMS 分析 (用正离子模式电喷雾电离,从 100 至 900amu 扫描模式)。使用两种流动相 (流动相 A :30% 6.5mM 乙酸铵 +40%乙腈 +30%甲酸 (2ml/L) ;流动相 B :100%乙腈) 进行,梯度条件为 100% A 1 分钟、在 4 分钟内从 100% A 到 100% B、100% B 5 分钟、在 3 分钟内从 100% B 至 100% A,并用 100% A 再平衡 2 分钟。

[0322] LCMS-方法 2

[0323] 除了通用方法 A 以外：在 Kromsail C18 柱 (Interchim, Montlucon, FR ;5 μ m, 4.6 $\times$ 100mm) 上以 0.8ml/ 分钟的流速实施 LCMS 分析 (用正和负离子 (脉冲) 两种模式电喷雾电离, 从 100 到 1000amu 扫描)。使用两种流动相 (流动相 A :35% 6.5mM 乙酸铵 +30% 乙腈 +35% 甲酸 (2ml/L) ;流动相 B :100% 乙腈) 进行, 梯度条件为 100% A 1 分钟、在 4 分钟内从 100% A 到 100% B、100% B 以 1.2ml/ 分钟流速 4 分钟、在 3 分钟内以 0.8ml/ 分钟从 100% B 至 100% A, 并用 100% A 再平衡 1.5 分钟。

[0324] LCMS- 方法 3

[0325] 在 Sunfire C18 柱 (Waters, Milford, USA ;3.5 μ m, 4.6 $\times$ 100mm) 上以流速 0.8ml/ 分钟进行 LCMS 分析 (以正和负离子 (脉冲) 两种模式电喷雾电离, 从 100 扫描至 1000amu)。采用两种流动相 (流动相 A :35% 6.5mM 乙酸铵 +30% 乙腈 +35% 甲酸 (2ml/L) ;流动相 B :100% 乙腈), 按照下列梯度条件进行 :100% A 1 分钟, 在 4 分钟内从 100% A 至 100% B, 使 100% B 以 1.2ml/ 分钟的流速持续 4 分钟, 3 分钟后至 100% A, 流速为 0.8ml/ 分钟, 并以 100% A 再平衡 1.5 分钟。

[0326] 表 1 :LCMS 母分子峰 (parent peak)

[0327]

No.	LCMS- 方法
中间体 11	1
中间体 12	1
中间体 27	3
中间体 33	1
中间体 34	1
中间体 37	3
化合物 2	3
化合物 3	2
化合物 4	2
化合物 5	3
化合物 6	3
化合物 9	3
化合物 10	2
化合物 11	3

化合物 12	3
化合物 13	3

[0328] 药理学实施例

[0329] 用于敏感性测定的细菌悬液的制备

[0330] 用于本研究的细菌在含有存于无菌去离水的 100ml Mueller-Hinton 肉汤 (Becton Dickinson- 目录号 275730) 的烧瓶中于 37℃ 振荡过夜生长。母液 (0.5ml/管) 储存在 -70℃ 待用。在微滴板中进行细菌滴度测定, 检测菌落形成单位 (CFU)。一般而言, 大约 100CFU 的接种物水平用于敏感性测定。

[0331] 抗菌敏感性测试: IC₉₀ 测量

[0332] 微滴定板测定

[0333] 将 180 μl 补充有 0.25% BSA 的无菌去离子水加入平底无菌 96 孔塑料微滴板中。随后将 45 μl 体积的化合物母液 (7.8x 最终测试浓度) 加入到第 2 列。直接在微滴板上从第 2 列到第 11 列进行五倍系列稀释 (45 μl 加入 180 μl 中)。各微滴板中包括含 (第 1 列) 和不含 (第 12 列) 接种物的未处理对照样品。将 100 μl 体积的 2.8x Mueller-Hinton 肉汤培养基中的细菌接种物 (100 TCID₅₀) 以每孔大约 10-60CFU (视细菌的类型而定) 加入到 A 至 H 行, 第 12 列不加。将不含接种物的相同体积的肉汤培养基加入到 A 至 H 行的第 12 列。培养物在 37℃ 标准大气压下 (有开放空气阀和连续通风的培养箱) 培养 24 小时。在培养结束时, 也就是在接种 1 天后, 用荧光定量细菌生长。因此, 在接种后 3 小时将 20 μl 体积的刃天青 (0.6mg/ml) 加到所有孔中, 将板再培养过夜。颜色从蓝色变成粉红色表示细菌生长。用计算机控制的荧光计 (Cytofluor, Biosearch) 以 530nm 激发波长和在 590nm 发散波长读取荧光。根据标准方法计算化合物所达到的生长抑制百分比。IC₉₀ (用 μg/ml 表示) 定义为对细菌生长的 90% 抑制的浓度。结果示于表 2 中。

[0334] 琼脂稀释方法

[0335] 通过依据 NCCLS 标准 * 实施标准琼脂稀释方法, 可测量 MIC₉₉ 值 (获得细菌生长 99% 抑制的最低浓度), 其中所用的培养基包括 Mueller-Hinton 琼脂。

[0336] *Clinical laboratory standard institute. 2005. Methods for dilution Antimicrobialsusceptibility tests for bacteria that grows Aerobically: approved standard-sixth edition (用于好氧生长细菌的稀释液抗微生物敏感性测定的方法: 核准标准 - 第 6 版)。

[0337] 时间杀菌试验

[0338] 在时间杀菌试验中, 用肉汤微稀释法 * 可测定化合物的杀菌或抑菌活性。在对金黄色葡萄球菌和甲氧西林抗性金黄色葡萄球菌 (MRSA) 的时间杀菌试验中, 金黄色葡萄球菌和 MRSA 的起始接种物为 10⁶CFU/ml Mueller-Hinton 肉汤。抗菌化合物以 0.1 至 10 倍 MIC (即在微滴板测定中测量的 IC₉₀) 的浓度来使用。接受无抗菌药物的孔构成培养物生长对照。含微生物和测试化合物的板在 37℃ 下培养。在培养 0、4、24 和 48 小时后取出样品, 用于通过无菌 PBS 中的系列稀释 (10⁻¹-10⁻⁶) 并在 Mueller-Hinton 琼脂上铺板 (200 μl) 来测定存活计数。该板在 37℃ 下培养 24 小时, 测定菌落数目。通过每 ml 的 log₁₀CFU 对时间作图, 可构建杀菌曲线。杀菌效果通常定义为, 与未处理接种物比较, 每 ml 的 CFU 数目减

少 $3 - \log_{10}$ 。通过系列稀释并计数用于铺板的最高稀释度的菌落,消除潜在的样品遗留影响。在用于铺板的 10^{-2} 稀释度下没有观察到样品遗留影响。此导致检测极限为 5×10^2 CFU/ml 或 $< 2.7 \log$ CFU/ml。

[0339] *Zurenko, G.E. 等人, In vitro activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antibacterial agents (新噁唑烷酮抗菌药物 U-100592 and U-100766 的体外活性). Antimicrob. Agents Chemother. 40, 839-845 (1996)。

[0340] 细胞 ATP 水平测定

[0341] 为分析总细胞 ATP 浓度的变化 (用 ATP 生物发光试剂盒, Roche), 通过在 100ml Mueller-Hinton 培养瓶中培养金黄色葡萄球菌 (ATCC29213) 母液的培养物, 并在摇床中于 37°C 下培养 24 小时 (300rpm), 来实施测定。测量 $\text{OD}_{405\text{nm}}$ 并计算 CFU/ml。将培养物稀释到 1×10^6 CFU/ml (用于 ATP 测量的终浓度: 每孔 1×10^5 CFU/ $100 \mu\text{l}$ /孔), 以 0.1 至 10 倍 MIC (即在微滴板测定中测量的 IC_{90}) 的浓度加入测试化合物。以 300rpm 在 37°C 将这些培养管培养 0、30 和 60 分钟。使用 0.6ml 来自盖上管帽的培养管的细菌悬液, 将其加到新的 2ml 的 eppendorf 管中。加入 0.6ml 细胞裂解试剂 (Roche 试剂盒), 以最大速度涡旋振荡, 并在室温下温育 5 分钟。在冰上冷却。让发光计升温到 30°C (带有注射器的 Luminoskan Ascent Labsystems)。用 $100 \mu\text{l}$ 同样样品加入到一系列 (= 6 孔) 中。用注射器系统将 $100 \mu\text{l}$ 荧光酶试剂加到各孔中。测量荧光 1 秒。

[0342]

表 2: 根据微量滴定板试验测定的 IC₉₀ 值(μg/ml)。

IC90 (μg/ml)														
化合物号	STA	SPN	SPY	SMU	EFA	LMO	BSU	ECO	PAE	STA	STA	EFA	ECO	ECO
	29213	6305	8668	33402	29212	49594	43639	35218	27853	RMETHC	25923	14506	1403	25922
8	12.7	12.7	12.7		12.7	12.7	12.7		10.0	12.7	12.7	40.0		
10	12.7	1.1	10.1	12.7	12.7	10.1	2.5		12.7	50.5	12.7			
3	12.8	12.8	12.8		12.8	12.8	12.8		12.8	12.8	12.8			
14	12.8	12.8	12.8		12.8	12.8	12.8		12.8	12.8	12.8	12.8		
6	13.6	2.7	13.6		13.6		13.6		13.6	54.1	13.6			
12	13.6	12.1	10.8	10.8	13.6	13.6			13.6	13.6	13.6			
7	13.9	13.9	13.9		13.9				13.9					
13	14.8	13.2	14.8		14.8				14.8					
5	48.9	10.9	8.7	24.5	48.9	48.9	48.9		48.9	48.9	48.9			
11	48.9	4.9	19.5	48.9	48.9	48.9	48.9		48.9	48.9	48.9			
4	50.5	1.0	20.1	20.1	50.5	25.3	50.5		50.5	50.5	50.5			
9	55.1	4.9	55.1		55.1	55.1	55.1		55.1	55.1	55.1			
2	55.1	5.5	55.1		55.1	55.1	55.1		55.1	55.1	55.1			
1	55.4	5.5	44.0	44.0	55.4	44.0	44.0		44.0	55.4	55.4			
18	2.3	1.8	1.8		1.8				2.0	2.3				
17	1.8	1.8	1.8		1.8				2.0	2.3				

[0343]

IC90 ($\mu\text{g/ml}$)														
化合物号	STA	SPN	SPY	SMU	EFA	LMO	BSU	ECO	PAE	STA	STA	STA	EFA	ECO
19	29213	6305	8668	33402	29212	49594	43639	35218	27853	2.3	2.3	2.3	14506	25922
20	0.4	0.5	1.8		1.8				3.7					
16	0.5	1.8	2.1		1.8				4.6	2.3				
15	1.9	5.2	1.9	2.1	2.6	1.7	10.5	41.6	10.5	2.1	1.9	41.6	2.1	13.2
21	1.86	2.3	1.9	1.9	2.1	2.1	2.1	41.6	9.3	1.9	2.1	9.3	2.1	10.5
	14.8	14.8	14.8		14.8				14.8					

[0344] BSU 43639 指枯草杆菌 (*Bacillus subtilis*) (ATCC43639); ECO25922 指大肠埃希氏菌 (*Escherichia coli*) (ATCC25922); ECO35218 指大肠埃希氏菌 (*Escherichia coli*) (ATCC35218); ECO1403 指大肠埃希氏菌 (*Escherichia coli*) (ATCC1403); EFA 14506 指粪链球菌 (*Enterococcus faecalis*) (ATCC 14506); EFA 29212 指粪链球菌

(*Enterococcus faecalis*) (ATCC29212) ;LMO 49594指单核细胞增生利斯特氏菌 (*Listeria monocytogenes*) (ATCC49594) ;PAE 27853 指铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) (ATCC27853) ;SMU 33402 指变异链球菌 (*Streptococcus mutans*) (ATCC33402) ;SPN 6305 指肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) (ATCC6305) ;SPY 8668 指酿脓链球菌 (*Streptococcus pyogenes*) (ATCC8668) ;STA43300 指金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) (ATCC43300) ;STA 25923 指金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) (ATCC25923) ;STA 29213 指金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) (ATCC29213) ;STA RMETH指甲氧西林抗性金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) (MRSA) (来自 University ofAntwerp 的临床分离物)。

[0345] ATCC 系指美国典型培养物保藏中心 (American type culture)。