

403749

公告本

A4  
C4

403749

|      |                          |
|------|--------------------------|
| 申請日期 | 85.11.27                 |
| 案 號  | 85114663                 |
| 類 別  | 107D 413/14, A61K 31/495 |

(以上各欄由本局填註)

## 發明專利說明書

|             |               |                                                                                |
|-------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| 一、發明<br>名稱  | 中 文           | 具六員雜芳族環之噁唑啉酮抗細菌劑                                                               |
|             | 英 文           | "OXAZOLIDINONE ANTIBACTERIAL AGENTS HAVING A SIX-MEMBERED HETEROAROMATIC RING" |
| 二、發明<br>創作人 | 姓 名           | 1.約翰 艾倫 杜克<br>2.史帝芬 約瑟 布瑞克納<br>3.戴伯拉 艾 尤拉諾威克                                   |
|             | 國 籍           | 均美國                                                                            |
| 三、申請人       | 住、居所          | 1.美國密西根州卡林麻梅族市綠葉圓環3721號301室<br>2.美國康乃狄克州李亞德市法哥路9號<br>3.美國密西根州卡林麻梅族市西麥普街1320號   |
|             | 姓 名<br>(名稱)   | 美商法瑪西亞-普強公司                                                                    |
|             | 國 籍           | 美國                                                                             |
|             | 住、居所<br>(事務所) | 美國密西根州卡林麻梅族市漢瑞特街301號                                                           |
|             | 代 表 人<br>姓 名  | 勞倫斯·特·威奇                                                                       |

裝

訂

線

403749

(由本局填寫)

|        |
|--------|
| 承辦人代碼： |
| 大類：    |
| IPC分類： |

A6

B6

本案已向：

美 國(地區) 申請專利，申請日期：1995.12.13 案號：60/008554，☐有 ☐無主張優先權

有關微生物已寄存於：

，寄存日期：

，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

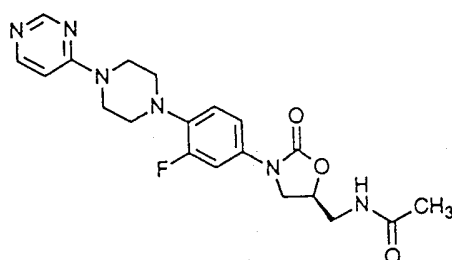
線

403749

後，藉由減壓濃縮蒸餾將溶劑移除。殘留之固體溶於 900 毫升正在迴流之異丙醇內，並將結果所產生之溶液以傾倒方式與不溶之物質分離。溶液之體積在大氣壓下蒸餾減少至 300 毫升，並將結果所產生之溶液於 25°C 儲放 15 小時。以過濾方式收集沉澱物，再以兩次 30 毫升之異丙醇清洗固體。經吹氮氣乾燥後，將固體懸浮於 100 毫升之水中並劇烈攪拌並於其間加入 25 毫升之 3N 鹽酸。將混合物攪拌直至澄清之溶液形成。將所生成之溶液以 100 毫升之乙酸乙酯洗兩次。然後將水溶液相以 100 毫升之蒸餾水稀釋，再於劇烈攪拌中以 75 毫升之磷酸氫二鉀溶液處理。結果所產生之沉澱物經過過濾收集後再連續以 300 毫升之蒸餾水洗兩次。固體經吹氮氣乾燥後以研鉢及杵研磨成細粉。將固體溶解於 100 毫升之四氫呋喃並過濾該產生之溶液。將濾液以經氮飽和之甲醇處理。將溶劑以減壓濃縮蒸餾除去後，再以 300 毫升之蒸餾水清洗。固體經過過濾收集後，再吹氮氣乾燥。固體進一步於 55°C 部分真空下乾燥 5 小時，可得 11.9 克固體之欲得化合物。質譜儀分析於  $m/e=414$  處可得一種分子離子(molecular ion)。熔點為 197-198°C

實例 2

(S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(4-嘓啶基)-1-六氫吡啶基]苯基-2-氧代-5-噁唑啶基]甲基]乙醯胺之製備



## 五、發明說明(1)

## 發明之範圍

本發明係關於新穎之嘮唑啉酮衍生物或其醫藥上可接受之鹽類。本發明係特別關於含兩個氮原子之六員雜芳族環嘮唑啉酮衍生物。

## 發明之背景

本發明之化合物係有用之抗細菌劑，可有效地對抗人及家畜之病原菌，包括革蘭氏陽性嗜氧性細菌諸如抗多種藥之葡萄球菌與鏈球菌，以及厭氧性微生物諸如類細菌與梭菌屬，和耐酸性微生物諸如結核分支桿菌與禽結核桿菌。

該等化合物特別有用因為它們可有效地對抗後面所提之微生物，而該等微生物已知係造成患AIDS病人感染之主要原因。

## 已揭示之資訊

國際公告案第WO93/23384號揭示在六氫吡啶部分含有苯基及吡啶基之嘮唑啉酮以及其作為抗細菌劑之用途。

德國專利案摘要第3,033,157號揭示胺基-環氧基-氧代-1,4-二羥基嘮啉-3-羧酸及其作為抗細菌劑與生長促進劑之用途。

日本專利摘要第0,601,665號揭示抗菌之喹啉酮-3-羧酸衍生物作為有效對抗革蘭氏陰性及革蘭氏陽性細菌及其抗藥菌株之抗細菌劑。

## 發明之綜論

本發明提出一種由式I所代表之新穎嘮唑啉酮衍生物及醫藥上可接受之鹽類：

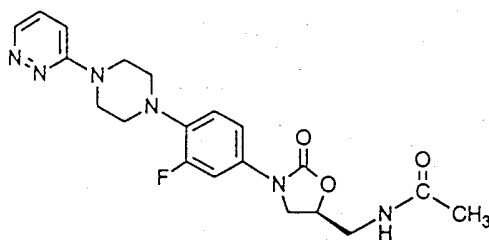
五、發明說明 (13)

403749

酯之懸浮液攪動並以 0.3 毫升之 3N 鹽酸處理。將催化量之 5% 鈀碳加入所產生之溶液中並將該混合物於 50 psi 之氫氣氮下攪動 3 天。催化劑以過濾除去，再以減壓蒸餾除去溶劑。將殘留物部份分配於乙酸乙酯及 1.0 莫耳濃度之磷酸氫二鉀溶液中。水溶液相以乙酸乙酯再洗兩次，將有機相萃取物合併後，以鹽水洗，再以硫酸鎂脫水。溶液經過濾後，以減壓濃縮蒸餾除去溶劑。殘留物於矽凝膠上層析，以 93 : 7 (v/v) 之二氯甲烷 / 無水酒精溶離。藉由這方式所產生之固體以少量己烷清洗再乾燥 (60°C / 20 托耳 (torr) / 12 小時)，可得 52 毫克之標題化合物。質譜儀分析於 m/e = 414 處可得一種分子離子。熔點為 145-147°C

實例 3

(S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(3-噻吡基)-1-六氫吡基]苯基-2-氧代-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺之製備。



步驟 1. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(3-(6-氯噻吡基)))-1-六氫吡基]苯基-2-氧代-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺之製備

將三乙基胺 (0.8 毫升) 加至含有 (S)-N-[[3-[4-[3-氟-4-(1-六氫吡基)]]苯基-2-氧代-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺

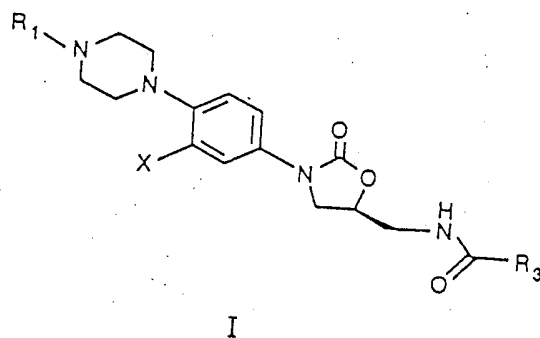
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

頁

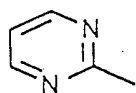
## 五、發明說明(2)



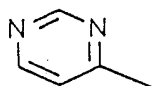
其中

 $R_1$  係

(a)

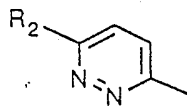


(b)



或

(c)

 $R_2$  係

(a) 氫，或

(b)  $C_{1-4}$  烷基；

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(3)

R<sub>3</sub> 係

- (a) C<sub>1-4</sub> 烷基，
- (b) C<sub>3-6</sub> 環烷基，
- (c) C<sub>1-4</sub> 烷氧基，
- (d) C<sub>1-4</sub> 烷基胺基，或
- (e) C<sub>1-4</sub> 二烷基胺基；及

X 係

- (a) 氫，或
- (b) 氟。

本發明提出作為預防及治療感染性疾病之新穎嘮唑啉酮衍生物。本發明之化合物具有極佳之抗菌作用可有效地對抗人及家畜之病原菌，包括抗多種藥之葡萄球菌與鏈球菌，以及厭氧性微生物諸如類細菌與梭菌屬，和耐酸性微生物諸如結核分枝桿菌與禽結核桿菌。

發明之詳細描述

為本發明之故，各種含煙部分之碳含量係以一種字首標明該部分最小及最大碳數來表示，意即字首 C<sub>i-j</sub> 定義了由整數 "i" 至 "j" 所涵蓋之碳原子數目。

術語 "C<sub>1-4</sub> 烷基" 係指甲基，乙基，正丙基，正丁基，及其異構物形式。

術語 "C<sub>1-4</sub> 烷氧基" 係指一個具有 1 至 4 個碳原子之烷基接到一個羰基部分；例如甲氧基，乙氧基，正丙氧基，正丁氧基，及其異構物形式。

術語 "C<sub>3-6</sub> 環烷基" 係指環丙基，環丁基，環戊基，環己

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明( )<sup>4</sup>

基及其異構物形式，而較佳之環烷基係具有4至6個碳原子。

術語" $C_{1-4}$ 烷基胺基"係指一個具有1至4個碳原子之烷基接到一個胺基部分；例如甲胺基，乙胺基，正丙胺基，正丁胺基，及其異構物形式。

術語" $C_{1-4}$ 二烷基胺基"係指兩個具有1至4個碳原子之烷基接到一個胺基部分；例如二甲基胺基，甲基乙基胺基，二乙基胺基，二丙基胺基，甲基丙基胺基，乙基丙基胺基，二丁基胺基，及其異構物形式。

本發明之化合物可依習用之方法轉變成其鹽類。

術語"醫藥上可接受之鹽類"係指可用於投予本發明化合物之鹽類。該等鹽類包括鹽酸鹽，溴化氫鹽，碘化氫鹽，硫酸鹽，磷酸鹽，醋酸鹽，丙酸鹽，乳酸鹽，甲磺酸鹽，順丁烯二酸鹽，蘋果酸鹽，琥珀酸鹽，酒石酸鹽，檸檬酸鹽，2-羥基乙基磺酸鹽，反丁烯二酸鹽等等。該等鹽類可為水合物形式。部份本發明化合物可形成金屬鹽諸如鈉，鉀，鈣鎂鹽且仍為該術語"醫藥上可接受之鹽類"所涵蓋。

於本發明化合物N-苯基嘮唑啉酮化合物之較佳具體實施例中，較佳之 $R_1$ 係經或未經取代之3-嗒咭基。最佳之 $R_1$ 係3-(6-甲基嗒咭基)。較佳之 $R_3$ 係甲基。較佳之X為氟。

式I結構式代表本發明申請專利範圍化合物在C-5位置上較之絕對構形。該絕對構形在卡翰-因拘-皮洛各(Cahn-Ingold-Prelog)命名系統中稱為(S)。只有這個(S)對映異構物具有藥理活性。其消旋混合物與這種(S)-對映異構物一

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線



## 五、發明說明(5)

樣有用且用途相同，其差別只在於消旋混合物須使用兩倍量方可產生相同之抗菌效果。

式I所代表之化合物可以經由圖I之反應方法製得。

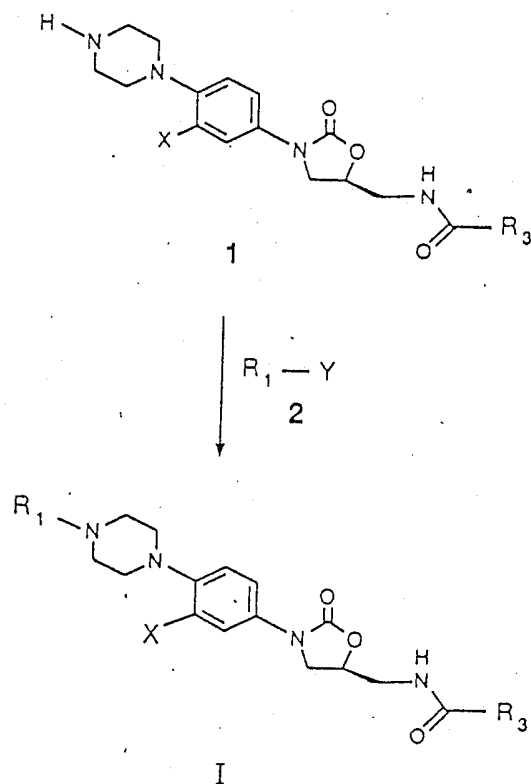
如圖I所示，胺1與雜芳族化合物2在適當之溶劑例如二甲基乙醯胺，二甲基甲醯胺，乙醇，或乙二醇中，與在-78℃至180℃之適當溫度範圍內反應可得式I化合物。在某些狀況下可加入適當之鹼例如二異丙基乙基胺以改善產率。胺1該起始化合物可以依照國際專利公告案第WO93/23384號所描述之步驟製得。結構2之Y基團係精於此技人士所熟知之適當脫離基，例如氟，氯，溴，-SCH<sub>3</sub>，-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>，或-OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>等等。

本發明之化合物包括下列：

1. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(2-嘓啶基)-1-六氫吡咩基]苯基-2-氧代-5-噁唑啶基]甲基]乙醯胺；
2. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(4-嘓啶基)-1-六氫吡咩基]苯基-2-氧代-5-噁唑啶基]甲基]乙醯胺；
3. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(3-嗒咩基)-1-六氫吡咩基]苯基-2-氧代-5-噁唑啶基]甲基]乙醯胺；及
4. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(3-(6-甲基嗒咩基))-1-六氫吡咩基]苯基-2-氧代-5-噁唑啶基]甲基]乙醯胺。

## 五、發明說明 ( 6 )

圖 I



本發明之藥劑組合物可將本發明之式I化合物利用標準與傳統之技術與一種固體或液體之製劑可接受載劑上以及選擇性地與醫藥上可接受佐劑及賦形劑混合而製成。固體組合物劑型包括粉劑，錠劑，分散性顆粒，膠囊及栓劑。一種固體載劑可為至少一個物質亦可同時作為一種稀釋劑，矯味劑，助溶劑，潤滑劑，助懸劑，接合劑，錠片崩散劑，及包囊劑。惰性固體之載劑包括碳酸鎂，硬脂酸鎂，滑

## 五、發明說明( 7 )

石粉，醣，乳糖，果膠，糊精，澱粉，明膠，纖維素類物質，低融點蠟，可可亞奶油等等。液體組合物劑型包括溶液，懸浮劑及乳液。舉例言之，該等劑型可以藉由將本發明之化合物溶於水，水-丙二醇，水-聚乙二醇系統中而成溶液再選擇性地包含習用之著色劑，矯味劑，安定劑及稠化劑。

本製劑組合物係以習用之技術製成。較佳者係該組合物為含有有效量之主成份(即根據本發明之式I化合物)之單一劑量劑型。

於藥劑組合物及其單一劑量劑型中主成分(即根據本發明之式I化合物)之數量可根據特定施用方法，特定化合物之強度及所欲獲得之濃度而有不同或廣泛地調整。通常主成分之含量範圍係佔組合物之0.5%至90%(以重量計)。

在人類或其他動物經診斷為細菌感染而使用本發明化合物作為治療細菌感染之醫療用途時，本化合物或其製劑組合物可經由口服，注射及／或局部給予一個劑量而使在進行治療之動物獲得並維持一種有效抗菌濃度(即劑量)或血中濃度之主成分。通常該種主成分之有效抗細菌劑量範圍為約0.1至約100毫克／公斤，更佳者為約3.0至約50毫克／公斤體重／天。吾人當明瞭該劑量可因病患之需要，所欲治療細菌感染之嚴重性，及所欲使用之特定化合物而有不同。同時吾人亦當明瞭，開始給予之劑量可增加至超過上述之上限，以快速地達到所需之血中濃度，或根據特定之病情需要，開始時劑量小於最適劑量，再於療程中漸進增

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明( 8 )

加每日劑量。若有需要該每日劑量可再分為多次給藥，例如每日二至四次。

該等化合物可經由注射，口服或局部給藥而用於治療人類及其他溫血動物之微生物感染。通常較佳之給藥方式為口服。供注射給藥之製劑組合物通常含有一種醫藥上可接受量之根據式I化合物，而該化合物係可溶性鹽(酸加成鹽或鹼鹽)溶於一種醫藥上可接受之液體載劑中，例如注射用水及一種pH約3.5-6之適當緩衝等張性溶液。適當之緩衝劑包括例如磷酸三鈉，碳酸氫鈉，檸檬酸鈉，N-甲基麩醯胺，L(+)-離胺酸，L(+)-精胺酸等等。根據式I之化合物通常可足以溶解於液體載劑中使得到醫藥上可接受之注射濃度，濃度範圍為約1毫克/毫升至約400毫克/毫升。該結果產生之液體製劑組合物經給藥後，可獲得前述之有效抗細菌劑量。根據本發明之式I化合物優點為可以固體或液體劑型形式經由口服給藥。

本發明之化合物係有用之抗細菌劑，可有效地對抗許多人及家畜之病原菌，包括抗多種藥之葡萄球菌與鏈球菌，以及厭氧性微生物諸如類細菌與梭菌屬，和耐酸性微生物諸如結核分枝桿菌與禽結核桿菌。人或家畜若被前述之病原菌感染可經由有經驗之醫師或獸醫師立即診斷出。

抗菌活性係以鼠檢測分析步驟(Murine Assay procedure)在活體內測試。實驗組之雌性小白鼠(每組6隻，每隻重約18-20克)係經由腹腔內注射細菌，注射用之細菌係使用前才解凍然後將其懸浮於含有4%釀酒酵母菌之腦心灌輸液(

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(9)

用於調製金黃色葡萄球菌)或懸浮於腦心灌輸液(用於調製鏈球菌)。每種藥物涵蓋六種劑量之抗生素處理，是在經細菌感染後第一小時及第五小時，經由口插管或皮下途徑給藥。每天觀察存活率觀察六天。利用概率值分析計算根據死亡率所得之ED<sub>50</sub>值。測試之化合物係與作為對照組之藥物U-100592比較。該比對藥物U-100592在這種動物試驗模式中與萬古黴素(Vancomycin)比較已經經過深入地評估，而且一再地顯示與萬古黴素具有等效價。關於該藥物U-100592的結構及其活體內效力評估之詳細資料已總結於1995年9月17-20日舊金山舉行之第35屆科學界抗細菌劑與化學療法研討會(35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy)之展覽海報，其標題為普強之呋唑啉酮抗細菌劑。測試之數據列示於表I中。

表 I

化合物抗金黃色葡萄球菌UC<sup>®</sup>編號第9213號之活體內活性

| 實例編號 | ED <sub>50</sub> (毫克/公斤) | U-100592 ED <sub>50</sub> (毫克/公斤) |
|------|--------------------------|-----------------------------------|
| 1    | 6.2                      | 6.3                               |
| 2    | 4.4                      | 1.8                               |
| 3    | 8.8                      | 8.7                               |
| 4    | 6.3                      | 8.7                               |

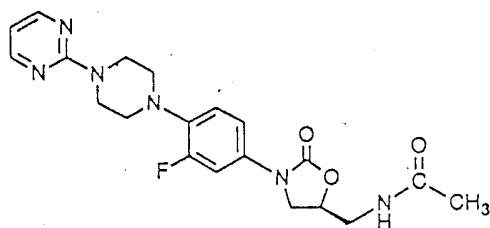
在此提出下列實驗性實例用以更完整地說明本發明之本

五、發明說明 ( <sup>10</sup> )

質及操作本發明之方法，但是下列實例不可視為本發明範圍之限制。

## 實例 1

(S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(2-噁啶基)-1-六氫吡啶基]苯基-2-氧代-5-噁唑啶基]甲基]乙醯胺之製備



將一個三頸圓底錐瓶裝載20克之(S)-N-[[3-[4-[3-氟-4-(1-六氫吡啶基)]苯基-2-氧代-5-噁唑啶基]甲基]乙醯胺鹽酸鹽。加入二甲基乙醯胺(70毫升)，然後將這正以機械式攪拌之懸浮液立即以20.6毫升之二異丙基乙基胺處理。然後將該混合物以6.76克之2-氯噁啶處理，並於25°C之氮氣氣下攪拌24小時。將反應混合物之溫度升高至45°C，再繼續攪拌48小時。反應混合物冷卻至25°C，然後再以逐滴方式加入200毫升水將其稀釋。結果所產生之懸浮液經過過濾後，再以200毫升之水清洗收集之固體。固體經吹氮氣乾燥後，再溶入1100毫升二氯甲烷與無水酒精9：1(v/v)之混合液中。該溶液以250克之矽凝膠與之攪拌之後，再將混合液過濾。將矽凝膠以1500毫升之二氯甲烷與無水酒精9：1(v/v)之混合液溶離。將溶離液與過濾液匯集

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

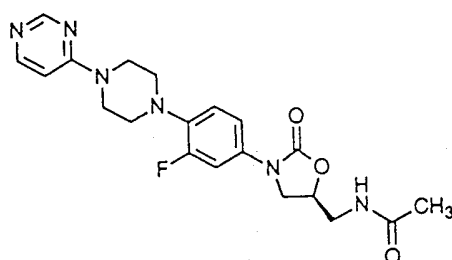
線

403749

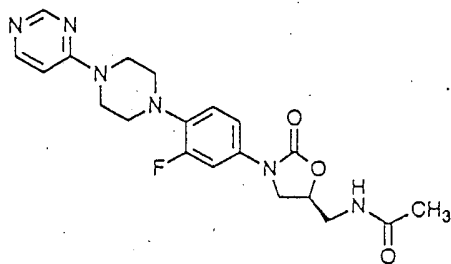
後，藉由減壓濃縮蒸餾將溶劑移除。殘留之固體溶於 900 毫升正在迴流之異丙醇內，並將結果所產生之溶液以傾倒方式與不溶之物質分離。溶液之體積在大氣壓下蒸餾減少至 300 毫升，並將結果所產生之溶液於 25°C 儲放 15 小時。以過濾方式收集沉澱物，再以兩次 30 毫升之異丙醇清洗固體。經吹氮氣乾燥後，將固體懸浮於 100 毫升之水中並劇烈攪拌並於其間加入 25 毫升之 3N 鹽酸。將混合物攪拌直至澄清之溶液形成。將所生成之溶液以 100 毫升之乙酸乙酯洗兩次。然後將水溶液相以 100 毫升之蒸餾水稀釋，再於劇烈攪拌中以 75 毫升之磷酸氫二鉀溶液處理。結果所產生之沉澱物經過過濾收集後再連續以 300 毫升之蒸餾水洗兩次。固體經吹氮氣乾燥後以研鉢及杵研磨成細粉。將固體溶解於 100 毫升之四氫呋喃並過濾該產生之溶液。將濾液以經氫飽和之甲醇處理。將溶劑以減壓濃縮蒸餾除去後，再以 300 毫升之蒸餾水清洗。固體經過過濾收集後，再吹氮氣乾燥。固體進一步於 55°C 部分真空下乾燥 5 小時，可得 11.9 克固體之欲得化合物。質譜儀分析於  $m/e=414$  處可得一種分子離子(molecular ion)。熔點為 197-198°C

實例 2

(S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(4-嘓啉基)-1-六氫吡啶基]苯基-2-氧代-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺之製備



## 五、發明說明 ( 12 )



步驟1. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(4-(2-氯嘓啶基))]-1-六  
氯吡咩基]苯基-2-氧代-5-噁唑啶基]甲基]乙醯胺之製備  
。

將0.50克之(S)-N-[[3-[4-[3-氟-4-(1-六氯吡咩基)]苯  
基-2-氧代-5-噁唑啶基]甲基]乙醯胺鹽酸鹽及0.371毫升  
之三乙基胺溶於5毫升二甲基甲醯胺所製成之溶液以0.20  
克之2,4-二氯嘓啶處理。混合物於25°C攪拌16小時。將混  
合物以37毫升之乙酸乙酯及37毫升之蒸餾水稀釋，再繼續  
攪拌直至幾乎所有之固體都已溶解。然後將混合物透過一  
團玻璃棉過濾並分離各液相。以鹽水洗有機相後，再以硫  
酸鎂脫水。溶液經過濾後以減壓濃縮蒸餾除去溶劑。將殘  
留物以25毫升之甲苯使其懸浮後，再將該混合物繼續攪拌  
2小時。混合物經過濾後，再以10毫升之甲苯清洗濾渣。  
固體經乾燥後可得0.499克之白色粉末。質譜儀分析於m/e  
448得一種分子離子。

步驟2. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(4-噓啶基))-1-六氯吡咩  
基]苯基-2-氧代-5-噁唑啶基]甲基]乙醯胺之製備。

將實例2步驟1之產物(0.15克)於2:1無水酒精/乙酸乙

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線



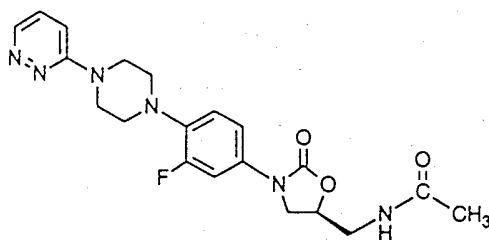
五、發明說明 ( 13 )

403749

酯之懸浮液攪動並以 0.3 毫升之 3N 鹽酸處理。將催化量之 5% 鈀碳加入所產生之溶液中並將該混合物於 50 psi 之氫氣氮下攪動 3 天。催化劑以過濾除去，再以減壓蒸餾除去溶劑。將殘留物部份分配於乙酸乙酯及 1.0 莫耳濃度之磷酸氫二鉀溶液中。水溶液相以乙酸乙酯再洗兩次，將有機相萃取物合併後，以鹽水洗，再以硫酸鎂脫水。溶液經過濾後，以減壓濃縮蒸餾除去溶劑。殘留物於矽凝膠上層析，以 93 : 7 (v / v) 之二氯甲烷 / 無水酒精溶離。藉由這方式所產生之固體以少量己烷清洗再乾燥 (60°C / 20 托耳 (torr) / 12 小時)，可得 52 毫克之標題化合物。質譜儀分析於 m/e = 414 處可得一種分子離子。熔點為 145-147°C

實例 3

(S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(3-噻吡基)-1-六氫吡基]苯基-2-氧代-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺之製備。



步驟 1. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(3-(6-氯噻吡基)))-1-六氫吡基]苯基-2-氧代-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺之製備

將三乙基胺 (0.8 毫升) 加至含有 (S)-N-[[3-[4-[3-氟-4-(1-六氫吡基)]]苯基-2-氧代-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

頁

## 五、發明說明 ( 14 )

鹽酸鹽(1.023克)及3,6-二氯嗒吡(0.435克)於二甲基甲醯胺(15毫升)之溶液內。反應混合物置於氮氣氛下攪拌一整夜。然後逐漸加溫至70°C,並將該混合物於該溫度下繼續攪拌7天。將混合物冷卻至25°C,然後加入水(100毫升)及乙酸乙酯(100毫升)。將混合物過濾。液相分離後,有機相經脫水(MgSO<sub>4</sub>)並蒸發而得0.543克之粗產物。將該物質於中壓矽管柱層析(2.5x28公分,以3%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>充填及溶離),可得部份純化之產物。這部份純化之產物再進一步以中壓矽管柱層析(2.5x28公分,以5%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>充填,再以1公升5%及500毫升10%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶離),可得0.114克(9%)黃色固體之標題化合物。質譜儀分析該物質於m/e 448得一種分子離子波峰。

步驟2. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(3-嗒吡基)-1-六氫吡吡基]苯基-2-氧代-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺之製備。

將含有實例5步驟1產物(0.228克)於甲醇(10毫升)及乙酸乙酯(10毫升)之錐形瓶交替抽真空與灌氮氣共處理三次。然後加入鈀黑(Palladium black, 0.091克)。接著將該錐形瓶再抽真空及灌氮氣兩次。然後將該錐形瓶再抽真空及灌氮氣三次,並將該混合物於氮氣氛下攪拌20小時。氮氣由錐形瓶移除後,再將混合物置於氮氣氛下。將溶液經由一層矽藻土過濾,再小心地以更多溶劑清洗。濾液匯集後再以減壓蒸餾除去溶劑。將粗產物以製備型TLC板純化(1000微米,以4%及8%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶離),可得0.114

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

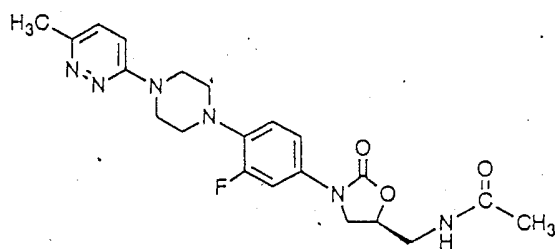
線

## 五、發明說明 (15)

克白色固體之標題化合物，融點 207 - 208°C。

## 實例 4

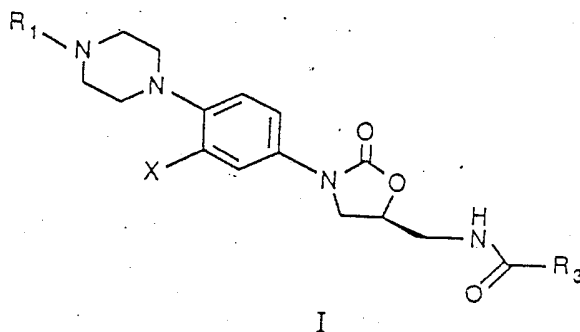
(S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(3-(6-甲基嗒吡基))-1-六氫吡  
吡基]苯基-2-氧代-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺之製備



將三乙基胺(0.6毫升)加至含有(S)-N-[[3-[4-[3-氟-4-(1-六氫吡吡基)]苯基-2-氧代-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺鹽酸鹽(0.546克)及3-氟-6-甲基嗒吡(0.254克)於二甲基丙烯脲(3毫升)之溶液內。將混合物於氮氣氛中，在室溫下攪拌1天，50°C攪拌6小時，及90°C 2天。將溶劑經由一種球至球蒸餾方式除去，再以中壓矽管柱層析(2.3x26公分，以3%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>充填及溶離)，可得0.181克略為不純之產物。該物質再進一步以製備型TLC板純化(1000微米，以4%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶離三次)，可得0.060克固體之標題化合物，融點 237 - 238°C。

四、中文發明摘要 (發明之名稱：具六員雜芳族環之噁唑啉酮抗細菌劑)

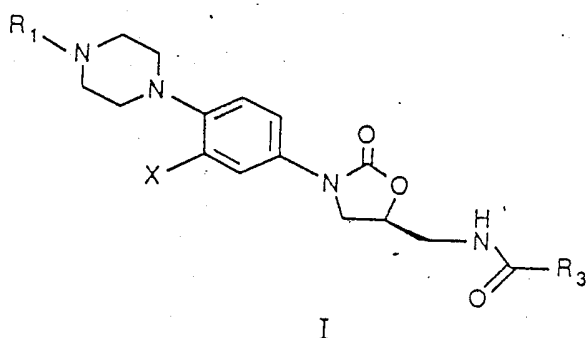
本發明提出一種由式I所代表之新穎噁唑啉酮衍生物及其醫藥上可接受之鹽類：



於其中  $R_1$  係經取代或未經取代之2-嘧啶基，4-嘧啶基，或3-嗒咭基；X係氫或氟； $R_3$ 係 $C_{1-4}$ 烷基， $C_{1-4}$ 烷氧基， $C_{3-6}$ 環烷基或 $C_{1-4}$ 烷胺基或二烷基胺基。該等化合物適用為抗細菌劑。

英文發明摘要 (發明之名稱： "OXAZOLIDINONE ANTIBACTERIAL AGENTS HAVING A SIX-MEMBERED HETEROAROMATIC RING")

This invention provides a novel oxazolidinone derivative represented by Formula I or pharmaceutical acceptable salts thereof:

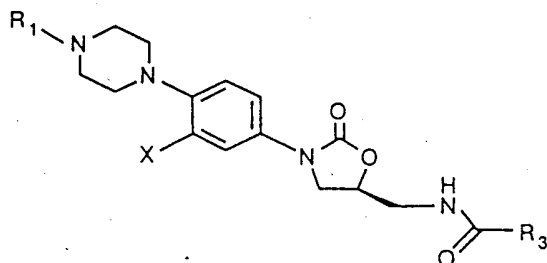


wherein  $R_1$  is substituted or unsubstituted 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, or 3-pyridazinyl; X is hydrogen or fluoro;  $R_3$  is  $C_{1-4}$  alkyl,  $C_{1-4}$  alkoxy,  $C_{3-6}$  cycloalkyl or  $C_{1-4}$  alkylamino or dialkylamino. The compounds are useful antimicrobial agents.

403749 公告本  
六、申請專利範圍

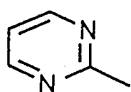
88.8.27 修正  
年 月 日 補充

1. 一種式 I 化合物

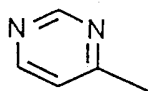


或其醫藥上可接受鹽類，其中  
 $R_1$  係

(a)

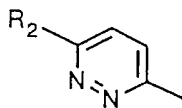


(b)



，或

(c)



；

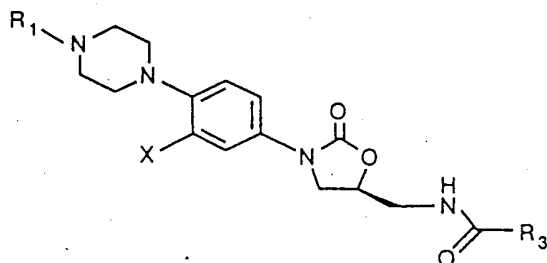
$R_2$  係

(a) 氫，或

403749 公告本  
六、申請專利範圍

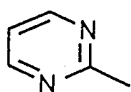
88.8.27 修正  
年 月 日 補充

1. 一種式 I 化合物

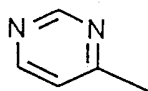


或其醫藥上可接受鹽類，其中  
 $R_1$  係

(a)

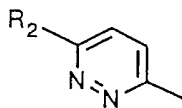


(b)



，或

(c)



；

$R_2$  係

(a) 氫，或

## 六、申請專利範圍

(b) C<sub>1-4</sub> 烷基；R<sub>3</sub> 係(a) C<sub>1-4</sub> 烷基，(b) C<sub>3-6</sub> 環烷基，(c) C<sub>1-4</sub> 烷氧基，(d) C<sub>1-4</sub> 烷基胺基，或(e) C<sub>1-4</sub> 二烷基胺基；及

X 係

(a) 氫，或

(b) 氟。

2. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中該R<sub>1</sub>係3-噻吡基。
3. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中該R<sub>2</sub>係甲基。
4. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中該R<sub>3</sub>係甲基。
5. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中該X係氟。
6. 根據申請專利範圍第1項之化合物，該化合物係在嘔唑啉酮環之C5呈S組態之純的光學對映異構物。
7. 根據申請專利範圍第1項之化合物，該化合物係：
  - (a) (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(2-噻吡啶基)-1-六氫吡啶基]苯基-2-氧代-5-嘔唑啉基]甲基]乙醯胺；
  - (b) (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(4-噻吡啶基)-1-六氫吡啶基]苯基-2-氧代-5-嘔唑啉基]甲基]乙醯胺；
  - (c) (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(3-噻吡基)-1-六氫吡啶基]苯基-2-氧代-5-嘔唑啉基]甲基]乙醯胺；或

## 六、申請專利範圍

(d) (S)-N-[[3-[3-氯-4-[4-(3-(6-甲基嗒吡基))-1-六  
氫吡嗪基]苯基-2-氧代-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺。

8. 根據申請專利範圍第1項之式I化合物，係用於治療病患之微生物感染。
9. 根據申請專利範圍第8項之化合物，其中該式I化合物係呈醫藥組合物經口、非經腸式或局部給藥。
10. 根據申請專利範圍第8項之化合物，其中該式I化合物係呈醫藥組合物經口給藥。
11. 根據申請專利範圍第8項之化合物，其中該化合物之給藥量係約0.1至約100毫克／公斤體重／天。
12. 一種用於治療微生物感染之醫藥組合物，其中包括根據申請專利範圍第1項之化合物與一種醫藥上可接受之載劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂