

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 95194900.4

C07D513/04
C07D513/14 C07D519/00
A61K 31/435 A61K 31/535
C07D513/16
// (C07D513/14,
277:00 221:00,
221:00)(C07D519/00
[11] 公开号 CN 1156994A

[43]公开日 1997年8月13日

[22]申请日 95.8.21

[30]优先权

[32]94.9.1 [33]DE[31]P4431122.2

[86]国际申请 PCT/EP95/03315 95.8.21

[87]国际公布 WO96/06848 德 96.3.7

[85]进入国家阶段日期 97.3.3

[71]申请人 拜尔公司

地址 联邦德国莱沃库森

[72]发明人 T·贾斯彻 W·豪兰巴彻 T·谦勒
K·-D·布伦 R·安德曼 F·皮罗
M·斯提格曼
H·-G·韦茨施泰因

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

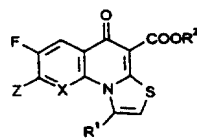
代理人 马崇德 王景朝

权利要求书 5 页 说明书 19 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 新噻唑[3,2-a]喹啉衍生物和噻唑[3,2-a]
萘啉衍生物

[57]摘要

本发明涉及通式(I)的新噻唑[3,2-a]喹啉衍生物和噻唑-[3,2-a]萘啉衍生物,式中R¹, R², Z和X具有说明书中已述的含义,涉及它们的制备方法和在抗菌组合物中的应用。

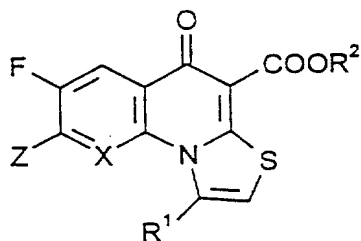


(I)

权 利 要 求 书

1. 通式 (I) 的化合物

5

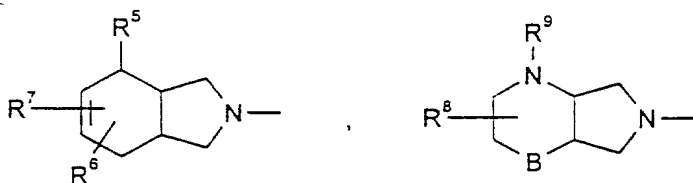


(I),

在式中

- 10 R^1 为氢或必要时由卤素或甲氧基取代的甲基,
 R^2 为氢, 必要时由羟基, 甲氧基, 氨基, 甲氨基或二甲氨基取代的具有 1 至 4 个碳原子的烷基或 (5 - 甲基 - 2 - 氧代 - 1,3 - 间二氧杂环戊烯 - 4 - 基) - 甲基,
 X 为氮或 $C - R^4$, 式中
 15 R^4 为氢, 卤素或甲氧基或可与 R^1 共同构成结构为 $-O - CH_2 -$ 或 $-S - CH_2 -$ 的一个桥,
 Z 为下列结构的基

20



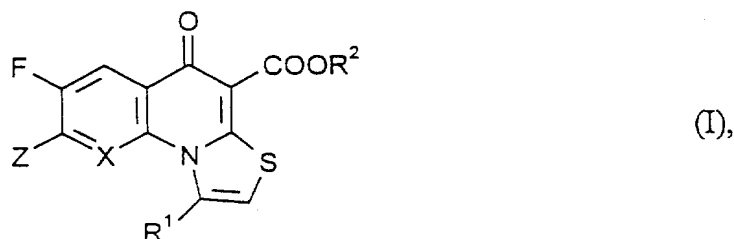
式中

- 25 R^5 为氢, 羟基, $-NR^{10}R^{11}$, 羟甲基, $-CH_2 - NR^{10}R^{11}$, 羧基, 甲氧基羰基或乙氧基羰基,
 式中
 R^{10} 为氢, 必要时由羟基取代的 $C_1 - C_3$ - 烷基, 在烷氧基部分具有 1 至 4 个碳原子的烷氧基羰基或 $C_1 - C_3$ - 酰基,
 R^{11} 为氢或甲基,
 30 R^6 为氢, 直链的或支链的 $C_1 - C_3$ - 烷基或环丙基,
 R^7 为氢或甲基,
 R^8 为氢或甲基,

R^9 为氢, 甲基或结构如下的基: $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^{9'}$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOR}^{9'}$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$,
 $R^{9'}$ 为甲基或乙基,

B 为 $-\text{CH}_2-$, O 或直接的键。

5 2. 权利要求 1 的通式 (I) 的化合物的制备方法,



式中

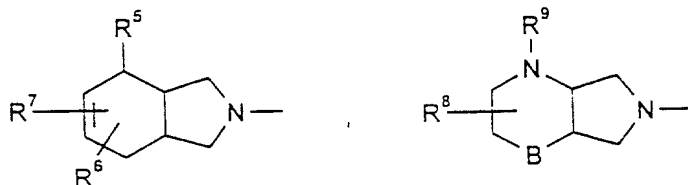
R^1 为氢或必要时由卤素或甲氧基取代的甲基,

15 R^2 为氢, 必要时由羟基, 甲氧基, 氨基, 甲氨基或二甲氨基取代的具有 1 至 4 个碳原子的烷基或 (5 - 甲基 - 2 - 氧代 - 1,3 - 间二氧杂环戊烯 - 4 - 基) - 甲基,

X 为氮或 $\text{C}-\text{R}^4$, 式中

R^4 为氢, 卤素或甲氧基或可与 R^1 共同构成结构为 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 的一个桥,

20 Z 为下列结构的基



25

式中

R^5 为氢, 羟基, $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, 羟基甲基, $-\text{CH}_2-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, 羧基, 甲氧基羰基或乙氧基羰基,

式中

30 R^{10} 为氢, 必要时由羟基取代的 C_1-C_3 - 烷基, 烷氧基部分具有 1 至 4 个碳原子的烷氧基羰基或 C_1-C_3 - 酰基,

R^{11} 为氢或甲基,

R^6 为氢, 直链的或支链的 $C_1 - C_3$ - 烷基或环丙基,

R^7 为氢或甲基,

R^8 为氢或甲基,

R^9 为氢, 甲基或结构如下的基: $-CH=CH-COOR^{9'}$,

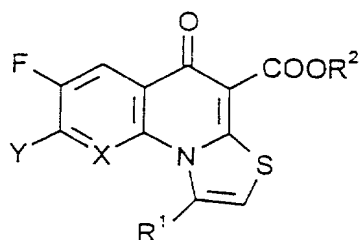
5 $-CH_2-CH_2-COOR^{9'}$, $-CH_2-CO-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CN$,

$R^{9'}$ 为甲基或乙基,

B 为 $-CH_2-$, O 或一直接的键。

该制备方法特征在于, 使式 (II) 化合物与式 (III) 化合物必要时在捕酸剂存在时进行反应

10



(II),

15

式中

R^1 , R^2 和 X 具有上述含义并

Y 为氟或氯,

20

Z - H

(III)

式中

Z 具有上述含义。

3. 权利要求 1 的式 (I) 化合物, 式中

R^1 为氢或甲基,

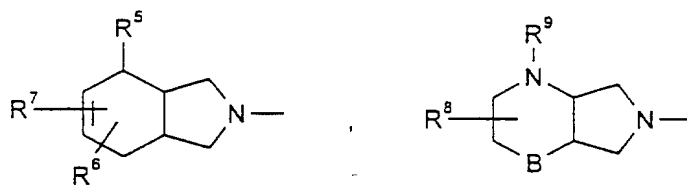
25 R^2 为氢, 必要时由羟基, 甲氧基, 氨基, 甲氨基或二甲氨基取代的具有 1 至 4 个碳原子的烷基或 (5 - 甲基 - 2 - 氧代 - 1,3 - 间二氧杂环戊烯 - 4 - 基) - 甲基,

X 为氮或 $C - R^4$, 其中

R^4 为氢, 卤素或甲氧基或与 R^1 共同构成结构为 $-O-CH_2-$ 或

30 $-S-CH_2-$ 的一个桥,

Z 为下述结构的基



5

式中

R^5 为氢, 羟基, $-NR^{10}R^{11}$, 羟甲基, $-CH_2-NR^{10}R^{11}$,

式中

10 R^{10} 为氢, 必要时由羟基取代的 $C_1 - C_2$ - 烷基, 在烷氧基部分具有 1 至 4 个碳原子的烷氧基羰基或 $C_1 - C_3$ - 酰基,

R^{11} 为氢或甲基,

R^6 为氢, 直链或支链的 $C_1 - C_3$ - 烷基或环丙基,

R^7 为氢或甲基,

R^8 为氢,

15 R^9 为氢或甲基,

B 为 $-CH_2-$, O 或直接的键,

和其医药上可用的它们的水合物和酸加成盐及以羧酸为基础的碱金属盐, 碱土金属盐, 银盐和胍盐。

4. 权利要求 1 的式 (I) 化合物, 式中

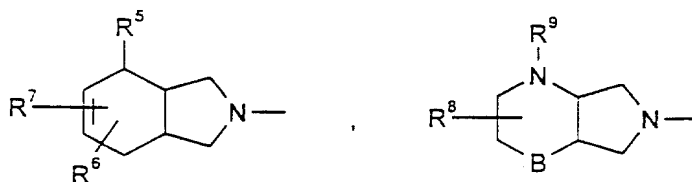
20 R^1 为甲基,

R^2 为氢, 甲基或乙基,

X 为氮或 $C - R^4$, 式中

R^4 为氢, 氯, 氟或甲氧基或与 R^1 一起构成结构 $-O - CH_2 -$ 或 $-S - CH_2 -$ 的一个桥,

25 Z 为下列结构的基



30

式中

R^5 为氢, 羟基, $-NR^{10}R^{11}$, 羟基甲基, $-CH_2-NR^{10}R^{11}$,

其中

R^{10} 为氢, 甲基, 在烷氧基部分具有 1 至 4 个碳原子的烷氧基羰基或 $C_1 - C_3$ - 酰基,

R^{11} 为氢或甲基,

5 R^6 为氢, 直链或支链的 $C_1 - C_3$ - 烷基或环丙基,

R^7 为氢或甲基,

R^8 为氢,

R^9 为氢或甲基,

B 为 $-CH_2-$, O 或一直接键,

10 和其医药上可用的它们的水合物和酸加成盐及以羧酸为基础的碱金属盐, 碱土金属盐, 银盐和胍盐。

5. 含权利要求 1 的式 (I) 化合物的药物。

6. 权利要求 1 的式 (I) 化合物在制备药品中的应用。

7. 权利要求 1 的式 (I) 化合物在制备抗菌组合物中的应用。

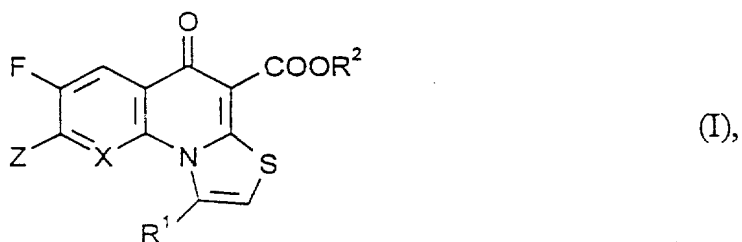
说明书

新噻唑[3,2-a]喹啉衍生物和 噻唑[3,2-a]萘啶衍生物

5 本发明涉及新的噻唑[3,2-a]衍生物, 涉及它们的制备方法及其含这种衍生物的抗菌组合物。

已公知, 噻唑喹啉羧酸具有抗菌活性。这类例子出现在欧洲专利公开说明书 EP-0 286 089, EP-0 387 877, EP-0 472 826 和 J. Med. Chem. 36, 2621 (1993) 中。

10 现已找到通式 (I) 的化合物



式中

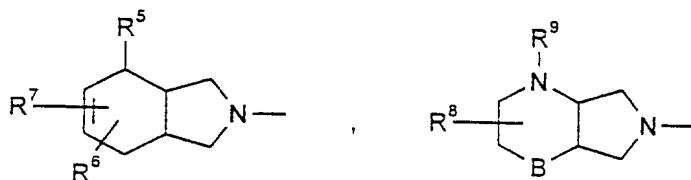
R¹ 为氢或必要时由卤素或甲氧基取代的甲基,

R² 为氢, 必要时由羟基, 甲氧基, 氨基, 甲氨基或二甲氨基取代的具有 1 至 4 个碳原子的烷基或 (5-甲基-2-氧代-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基)-甲基,

X 为氮或 C-R⁴, 其中

R⁴ 为氢, 卤素或甲氧基或 R⁴ 能与 R¹ 一块构成结构为 -O-CH₂- 或 -S-CH₂- 的一个桥,

25 Z 为下列结构的基



式中

R⁵ 为氢, 羟基, -NR¹⁰R¹¹, 羟基甲基, -CH₂-NR¹⁰R¹¹, 羧

基, 甲氧基羰基或乙氧基羰基,

式中

R^{10} 为氢, 必要时由羟基取代的 $C_1 - C_3$ - 烷基, 在烷氧基部分具有 1 至 4 个碳原子的烷氧基羰基或 $C_1 - C_3$ - 酰基,

5 R^{11} 为氢或甲基,

R^6 为氢, 直链的或支链的 $C_1 - C_3$ - 烷基或环丙基,

R^7 为氢或甲基,

R^8 为氢或甲基,

R^9 为氢, 甲基或结构为 $-\text{CH} = \text{CH}-\text{COOR}^{9'}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOR}^{9'}$,

10 $-\text{CH}_2 - \text{CO} - \text{CH}_3$, $-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CN}$ 的基,

$R^{9'}$ 为甲基或乙基,

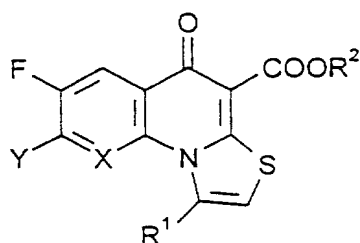
B 为 $-\text{CH}_2 -$, O 或一直接的键。

式 (I) 化合物可以外消旋体或以对映纯的化合物及以医药上可用的水合物和酸加成盐的形式及以其碱金属盐, 碱土金属盐, 银盐和胍盐

15 的形式存在。

式 (II) 化合物与式 (III) 化合物, 必要时在捕酸剂存在时进行反应制得通式 (I) 的化合物,

20



(II),

式中

25 R^1 , R^2 和 X 有上述的含义并

Y 为氟或氯,

$Z - H$ (III)

式中

30 Z 有上述的含义。

本发明化合物与已知的这种结构类型的代表物相比具有较高的抗菌作用特别是在革兰氏阳性菌范围内。因此它们适合作人类药物和兽类药

物的有效物质，作为兽药使用时还包括治疗或预防细菌引起的鱼的感染。

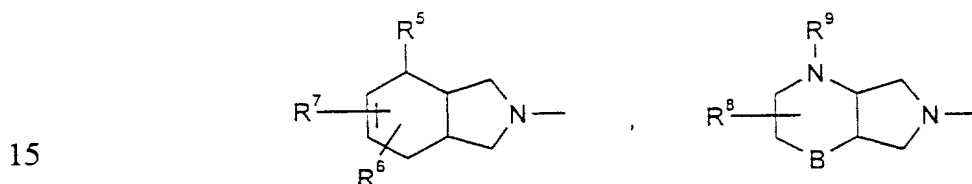
优选的式 (I) 化合物是式中的取代基有下述含义的化合物，其中
 R^1 为氢或甲基，

5 R^2 为氢，必要时由羟基，甲氧基，氨基，甲氨基或二甲氨基取代的具有 1 至 4 个碳原子的烷基或 (5 - 甲基 - 2 - 氧代 - 1,3 - 间二氧杂环戊烯 - 4 - 基) - 甲基，

X 为氮或 C - R^4 ，其中

10 R^4 为氢，卤素或甲氧基或 R^4 与 R^1 一块构成结构为 - O - CH₂ - 或 - S - CH₂ - 的一个桥，

Z 为下述结构的基



式中

R^5 为氢，羟基，- NR¹⁰R¹¹，羟基甲基，- CH₂ - NR¹⁰R¹¹，

式中

20 R^{10} 为氢，必要时由羟基取代的 C₁ - C₂ - 烷基，在烷氧基部分具有 1 至 4 个碳原子的烷氧基羰基或 C₁ - C₃ - 酰基，

R^{11} 为氢或甲基，

R^6 为氢，直链或支链的 C₁ - C₃ - 烷基或环丙基，

R^7 为氢或甲基，

25 R^8 为氢，

R^9 为氢或甲基，

B 为 - CH₂ -，O 或直接的键，

和其医药上可用的水合物和酸加成盐及以羧酸为基础的碱金属盐，碱土金属盐，银盐和胍盐。

30 特别优选的式 (I) 化合物是式中的取代基有下述含义的化合物，

式中

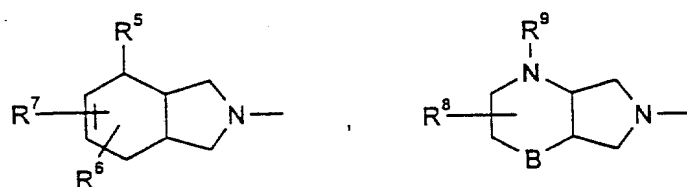
R^1 为甲基，

R^2 为氢, 甲基或乙基,

X 为氮或 C - R^4 , 式中

R^4 为氢, 氯, 氟或甲氧基或与 R^1 共同构成结构为 - O - CH₂ - 或 - S - CH₂ - 的一个桥,

5 Z 为下列结构的基



10

式中

R^5 为氢, 羟基, - NR¹⁰R¹¹, 羟甲基, - CH₂ - NR¹⁰R¹¹,

式中

R^{10} 为氢, 甲基, 在烷氧基部分具有 1 至 4 个碳原子的烷氧基羰

15

基或 C₁ - C₃ - 酰基,

R^{11} 为氢或甲基,

R^6 为氢, 直链或支链的 C₁ - C₃ - 烷基或环丙基,

R^7 为氢或甲基,

R^8 为氢,

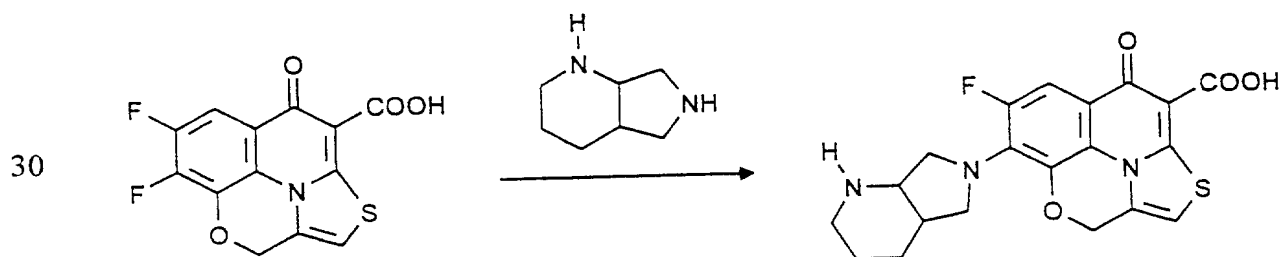
20

R^9 为氢或甲基,

B 为 - CH₂ -, O 或一直接键,

和其医药上可用的水合物和酸加成盐及以羧酸为基础的碱金属盐, 碱土金属盐, 银盐和胍盐。

为制备式 (I) 化合物例如使用 7,8 - 二氟 - 5 - 氧代 - 9,1 - (环
25 氧亚甲基) - 5H - 噻唑[3,2-a]喹啉 - 4 - 羧酸和 2,8 - 二氮杂双环 - [4,3,0]壬烷, 则可通过下式示意图描述反应过程:



30

作为原料化合物使用的式 (II) 化合物是已知化合物或可按已知方法制备, 可随意使用它们的外消旋体, 对映异构体或纯的非对映异构体。

可列举的例子有:

7, 8 - 二氟 - 5 - 氧代 - 5H - 噻唑[3, 2-a]喹啉 - 4 - 羧酸,

5 7, 8 - 二氟 - 1 - 甲基 - 5 - 氧代 - 5H - 噻唑[3, 2 - a]喹啉 - 4 - 羧酸,

7, 8, 9 - 三氟 - 1 - 甲基 - 5 - 氧代 - 5H - 噻唑[3, 2 - a]喹啉 - 4 - 羧酸,

10 7, 8 - 二氟 - 5 - 氧代 - 9, 1 - (环氧亚甲基) - 5H - 噻唑[3, 2 - a]喹啉 - 4 - 羧酸,

7, 8 - 二氟 - 5 - 氧代 - 9, 1 - (环硫亚甲基) - 5H - 噻唑[3, 2 - a]喹啉 - 4 - 羧酸,

7, 8 - 二氟 - 5 - 氧代 - 9, 1 - (环氧亚甲基) - 5H - 噻唑[3, 2 - a]喹啉 - 4 - 羧酸 - 乙基酯,

15 7, 8 - 二氟 - 5 - 氧代 - 9, 1 - (环硫亚甲基) - 5H - 噻唑[3, 2 - a]喹啉 - 4 - 羧酸 - 乙基酯。

作为原料化合物使用的式 (III) 胺是已知化合物。含手性碳的胺不仅可用外消旋体, 也可用对映纯或非对映纯的化合物。

可举出下列化合物作为例子:

20 2, 7 - 二氮杂双环[3, 3, 0]辛烷,

2 - 甲基 - 2, 7 - 二氮杂双环[3, 3, 0]辛烷,

2, 8 - 二氮杂双环[4, 3, 0]壬烷,

2 - 甲基 - 2, 8 - 二氮杂双环[4, 3, 0]壬烷,

2 - 氧杂 - 5, 8 - 二氮杂双环[4, 3, 0]壬烷,

25 5 - 甲基 - 2 - 氧杂 - 5, 8 - 二氮杂双环[4, 3, 0]壬烷,

2 - 氨基 - 8 - 氮杂双环[4, 3, 0]壬 - 3 - 烯,

2 - 甲氨基 - 8 - 氮杂双环[4, 3, 0]壬 - 3 - 烯,

4 - 甲基 - 2 - 甲基氨基 - 8 - 氮杂双环[4, 3, 0]壬 - 3 - 烯,

5 - 甲基 - 2 - 甲基氨基 - 8 - 氮杂双环[4, 3, 0]壬 - 3 - 烯,

30 2 - 二甲基氨基 - 8 - 氮杂双环[4, 3, 0]壬 - 3 - 烯,

2 - 乙基氨基 - 8 - 氮杂双环[4, 3, 0]壬 - 3 - 烯,

2 - 甲基氨基甲基 - 8 - 氮杂双环[4, 3, 0]壬 - 3 - 烯,

2 - 羟基 - 8 - 氮杂双环[4, 3, 0]壬 - 3 - 烯,
5 - 异丙基 - 2 - 甲基氨基 - 8 - 氮杂双环[4, 3, 0]壬 - 3 - 烯,
2 - 氨基 - 5 - 异丙基 - 8 - 氮杂双环[4, 3, 0]壬 - 3 - 烯,
2 - 氨基 - 5 - 甲基 - 8 - 氮杂双环[4, 3, 0]壬 - 3 - 烯,
5 2 - 羟甲基 - 8 - 氮杂双环[4, 3, 0]壬 - 3 - 烯,
2 - 氨基 - 5 - 环丙基 - 8 - 氮杂双环[4, 3, 0]壬 - 3 - 烯。

(II) 与 (III) 反应, 反应中化合物 (III) 也可用其盐的形式, 例如盐酸盐, 反应最好在稀释剂中进行, 如在二甲基亚砜, N, N - 二甲基甲酰胺, N - 甲基吡咯烷酮, 六甲基 - 磷酰胺, 四氢噻吩砜, 乙腈, 10 水, 一种醇如甲醇, 乙醇, 正 - 丙醇或异丙醇, 乙二醇单甲醚或吡啶中进行反应。同样可以用这些溶剂的混合物作为稀释剂。

酸吸收剂可以是所有通常的无机和有机酸吸收剂。优选属于此类的为碱金属氢氧化物, 碱金属碳酸盐, 有机胺和脒。作为特别适合的详举为: 三乙胺, 1, 4 - 二氮杂双环[2, 2, 2]辛烷 (DABCO), 1, 8 - 二氮杂双环[5, 4, 0]十一碳 - 7 - 烯 (DBU) 或过量的胺 (III) 。
15

反应温度可在较大范围变动。通常在大约 20 至 200 °C 之间进行反应, 最好在 80 至 180 °C 之间进行反应。

反应可在常压进行, 也可在高压下进行。通常在压力 1 和 100 巴之间进行反应, 最好在 1 和 10 巴之间进行反应。

20 实施本发明方法时每 1mol 的化合物 (II) 用 1 至 15mol, 最好是 1 至 6mol 的化合物 (III) 。

反应过程中游离的氨基可由一适合的氨基保护基保护, 例如由叔 - 丁氧基羰基保护起来, 并在反应结束后用一适合的酸处理如用氯化氢或三氟乙酸处理再使氨基游离出来 (参见 Houben - Weyl, Methoden der 25 Organischen Chemie, Band E4, Seite 144(1983); J. F. W. McOmie, Protective Groups in Organic Chemistry (1973), Seite 43) 。

用一适宜的卤代烷衍生物在一溶剂中如二甲基甲酰胺, 二甲基乙酰胺, N - 甲基吡咯烷酮, 二甲基亚砜或四甲基尿素在温度为约 0 至 100 °C, 最好在 0 至 50 °C 与以羧酸为基础的碱金属盐 (必要时该碱金属盐 30 N - 原子由一保护基保护, 如用叔 - 丁氧基羰基保护起来) 反应得到本发明的酯类。

以通常方法可制备本发明化合物的酸加成盐例如在酸的足够量的水

溶液中溶解三甲铵乙内酯并用一种与水相溶的有机溶剂如甲醇，乙醇，丙酮，乙腈便可沉淀出盐。也可在水中或一种醇如乙二醇单乙醚中加热等当量的三甲铵乙内酯和酸并接着浓缩至干或抽滤出沉淀的盐。医药上可用的盐应理解为例如盐酸盐，硫酸盐，乙酸盐，乙二酸盐，乳酸盐，5 丁二酸盐，柠檬酸盐，酒石酸盐，甲磺酸盐，4 - 甲苯磺酸盐，半乳糖醛酸盐，葡萄糖酸盐，双羟萘酸盐，谷氨酸盐或天冬氨酸盐。此外本发明化合物还可与酸性或碱性离子交换剂结合。

例如在低于计算量的碱金属或碱土金属氢氧化物的溶液中溶解三甲铵乙内酯，过滤不溶的三甲铵乙内酯并蒸浓滤液至干得到本发明羧酸的10 碱金属盐和碱土金属盐、医药上适合的是钠盐，钾盐或钙盐。通过一种适合的银盐如硝酸银与一种碱金属盐或碱土金属盐反应可得相应的银盐。

本发明化合物抗菌作用很强并在微不足道的毒性下即可显示对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌的广谱抗菌作用，尤其是对不同的抗菌素已耐15 药，例如对盘尼西林，头孢菌素，氨基苄，磺胺和四环素耐药的细菌具有抗菌作用。

这种有价值的性能使它能作为化学治疗的活性物质应用于医药和兽药中及能作为无机和有机物料的防腐物质，特别是可用作所有各类有机物料，例如用作聚合物，润滑剂，染料，纤维，皮革，纸张和木材，食20 品和水的防腐物质。

对很宽的微生物谱本发明的化合物都是有效的，使用这类化合物可防治革兰氏阴性的和革兰氏阳性的细菌和类菌的微生物及防止，改善和/或消除由这种病菌引起的一些疾患。

本发明化合物以对休眠状态的和耐药的细菌有强效见长。对休眠状态25 细菌，也就是对不显示生长的细菌，本发明的化合物在低于类似物质的浓度下即起作用。这不仅涉及用量，而且也涉及杀灭速度。这样的结果在革兰氏阳性的和革兰氏阴性的细菌，尤其是在金黄色化脓性葡萄球菌，Lutens 微球菌属和粪便肠道球菌都能观察到。

即使对可比化合物不敏感类别的细菌，尤其是对耐药的金黄色化30 脓性葡萄球菌和粪便肠道球菌本发明化合物显示意想不到的强抗菌效果。

对细菌和类菌微生物本发明化合物有特殊的作用。因此它们在人类

医药和兽医药中特别适合预防和化疗由这种病菌引起的局部和系统的感染。

本发明的化合物还适合于杀灭原虫和蠕虫。

5 本发明化合物可以不同的制剂给药。可以提到的优选的制剂是药片、糖衣片、胶囊、丸、颗粒剂、栓剂、注射液和口服液，悬浮液和乳

10 除对温血动物毒性低外，本发明的活性化合物优选适用于防治细菌疾患，这种疾患出现在可食动物，饲养动物，动物园动物，实验室动物，试验动物和业余爱好动物的动物喂养和饲养中。本发明的化合物无论对细菌发育的全过程还是对细菌发育的个别阶段及无论是耐药的还是对正常敏感的菌株都是有效的。通过防治细菌疾患可减少患病数目，死亡数目和防止产量降低（例如防止肉，牛奶，毛，皮革，蛋，蜂蜜等的产量降低），以致于通过使用有本发明的化合物可能实现较经济和简化的动物饲养。

15 哺乳动物例如牛，马、绵羊、猪、山羊，骆驼，水牛，驴，家兔，黄鹿，驯鹿，毛皮兽例如欧洲水貂，绒鼠，浣熊，禽类例如鸡，鹅，雌火鸡，鸭，鸽，家养和动物园养的鸟类皆属可食动物和饲养动物。此外可食鱼和观赏鱼也属此类。

20 老鼠，家黑鼠，豚鼠，金仓鼠，狗和猫属于实验室动物和实验动物。狗和猫属业余爱好动物。

为取得有效的结果每公斤体重每日服用本发明的活性化合物的量约为 0.5 至 50mg，最好是 1 至 20mg。

活性化合物也可与动物饲料或饮用水一起服用。

25 饲料和食品含有与一合适的可食物料配合的活性化合物的量为 0.01 至 100ppm，最好是 0.5 至 50ppm。

这样的饲料和食品不仅可用于医疗目的而且也可用于预防目的。

30 制备这样的饲料或食物是将一种浓缩物或一预先混合的物料与通常的饲料混合，该预先混合的物料含有 0.5 至 30 %，最好是 1 至 20 % 重量的活性化合物，该活性化合物与一可食有机或无机载体混合。可食的载体指例如玉米面或玉米面和大豆面或矿物盐，它们最好含有微量可食的防尘油，例如玉米油或大豆油。这里得到的预先混合的物料然后在喂养动物前可掺入完备的饲料中。

本发明化合物的最低抑制浓度 (MHK) 通过系列稀释法按等敏试验琼脂 (Oxoid) 测定。制作一系列含各种待测化合物的琼脂平板, 每块琼脂平板依次加倍稀释。使活性化合物浓度依次下降。用多头接种器 (Denley) 接种琼脂平板。使用培养过夜的病菌拉种, 病菌已事先稀释使每个接种点约含有 10^4 个菌落组成的微粒。在 37°C 孵化接种琼脂平板, 并在大约 20 小时后采集生长的病菌。最低抑制浓度值 ($\mu\text{g/ml}$) 就是在肉眼观察下活性化合物完全抑制细菌生长的最低浓度。

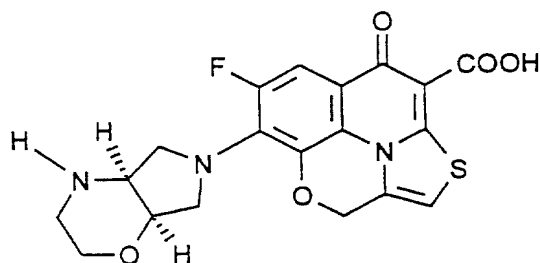
在下表中举出数个本发明化合物的最低抑制浓度值。

表: 最低抑制浓度值

物种	菌株	实施例号			
		2	3	4	5
大肠杆菌	诺伊曼 ATCC 25922	≤ 0.015	≤ 0.015	≤ 0.015	≤ 0.015
		≤ 0.015	≤ 0.015	≤ 0.015	≤ 0.015
肺炎克雷 氏菌属	8085	≤ 0.015	≤ 0.015	≤ 0.015	≤ 0.015
	63	≤ 0.015	≤ 0.015	≤ 0.015	≤ 0.015
Providencia sp.	12012	≤ 0.015	≤ 0.015	≤ 0.015	≤ 0.015
Luteus 微 球菌属	9341	0.125	≤ 0.015	≤ 0.015	≤ 0.015
金黄色化脓性 葡萄球菌	ICB 25701	0.5	0.06	0.06	0.06
	ATCC 29213	≤ 0.015	≤ 0.015	≤ 0.015	≤ 0.015
	133	≤ 0.015	≤ 0.015	≤ 0.015	≤ 0.015
	ICB 25768	32	0.5	0.25	0.5
粪便肠道球菌	27101	0.03	≤ 0.015	≤ 0.015	≤ 0.015
	9790	0.03	≤ 0.015	≤ 0.015	≤ 0.015

活性化合物的制备

实施例 1



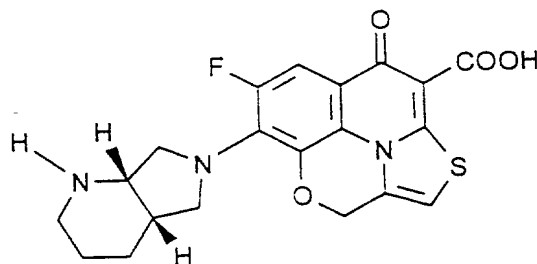
7 - 氟 - 8 - [(1R, 6S) - 2 - 氧杂 - 5, 8 - 二氮杂双环[4. 3. 0]壬烷 - 8 - 基] - 5 - 氧代 - 9, 1 - (环氧亚甲基) - 5H - 噻唑[3, 2 - a]喹啉 - 4 - 羧酸

将 100mg (0.323mmol) 7, 8 - 二氟 - 5 - 氧代 - 9, 1 - (环氧亚甲基) - 5H - 噻唑[3, 2-a]喹啉 - 4 - 羧酸与 62mg (0.48mmol) (1R, 6S) - 2 - 氧杂 - 5, 8 - 二氮杂双环[4, 3, 0]壬烷在 3ml 二甲基亚砜中在氩气下 100 ℃ 加热二小时。混合物减压浓缩, 残留物用乙醇重结晶, 产品干燥。

产率: 113mg (理论值的 84 %)

熔点: >300 ℃

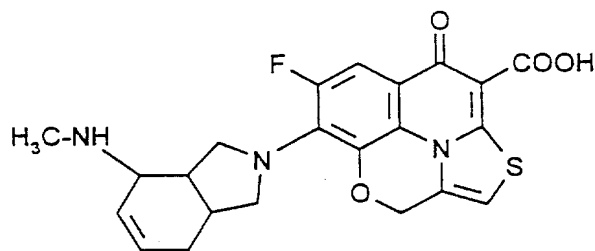
实施例 2



8 - [1S, 6S] - 2, 8 - 二氮杂双环[4. 3. 0]壬烷 - 8 - 基] - 7 - 氟 - 5 - 氧代 - 9, 1 - (环氧亚甲基) - 5H - 噻唑[3, 2 - a]喹啉 - 4 - 羧酸
类似于实施例 1, 与 (1S, 6S) - 2, 8 - 二氮杂双环[4, 3, 0]壬烷反应, 得标题化合物。

熔点: 270 - 278 ℃ (同时分解)

实施例 3

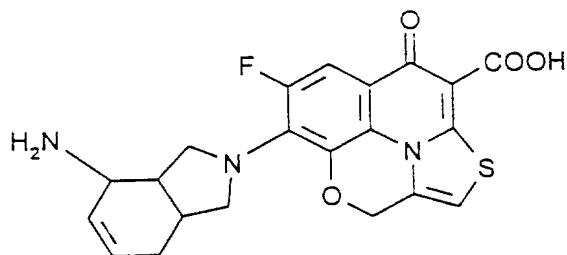


7-氟-8-(2-甲基氨基-8-氮杂双环[4,3,0]壬-3-烯-8-基)-5-氧代-9,1-(环氧亚甲基)-5H-噻唑[3,2-a]喹啉-4-羧酸

类似实施例 1，与 2-甲基氨基-8-氮杂双环[4,3,0]壬-3-烯反应得标题化合物。

熔点：260 - 273 °C。

实施例 4



8-〔2-氨基-8-氮杂双环[4,3,0]壬-3-烯-8-基〕-7-氟-5-氧代-9,1-(环氧亚甲基)-5H-噻唑[3,2-a]喹啉-4-羧酸

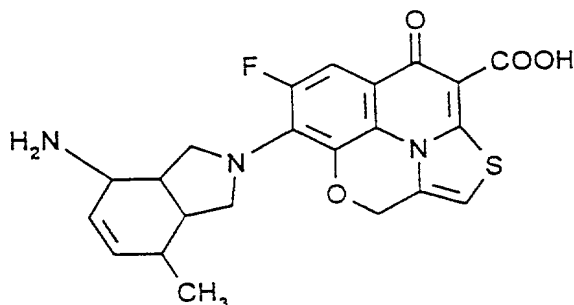
将 100mg (0.323mmol) 7,8-二氟-5-氧代-9,1-(环氧亚甲基)-5H-噻唑[3,2-a]喹啉-4-羧酸与 67mg (0.48mmol) 2-氨基-8-氮杂双环[4,3,0]壬-3-烯在 3ml 二甲基亚砜中 (DMSO) 在氩气下 80 °C 加热 4 小时。混合物在高真空下浓缩，残留物用乙醇重结晶，产品干燥。

产率：127mg (理论值的 92 %)

熔点：280 °C (同时分解)

实施例 5

5



8 - (2 - 氨基 - 5 - 甲基 - 8 - 氮杂双环[4, 3, 0]壬 - 3 - 烯 - 8
10 - 基) - 7 - 氟 - 5 - 氧代 - 9, 1 - (环氧亚甲基) - 5H - 噻唑[3, 2
- a]喹啉 - 4 - 羧酸

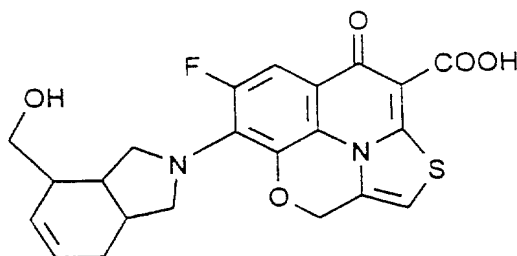
类似实施例 4，与 2 - 氨基 - 5 - 甲基 - 8 - 氮杂双环[4, 3, 0]壬 -
3 - 烯反应，得标题化合物。

熔点: 240 - 250 °C

15

实施例 6

20



7 - 氟 - 8 - (2 - 羟基甲基 - 8 - 氮杂双环[4, 3, 0]壬 - 3 - 烯 - 8
- 基) - 5 - 氧代 - 9, 1 - (环氧亚甲基) - 5H - 噻唑[3, 2 - a]喹啉
- 4 - 羧酸

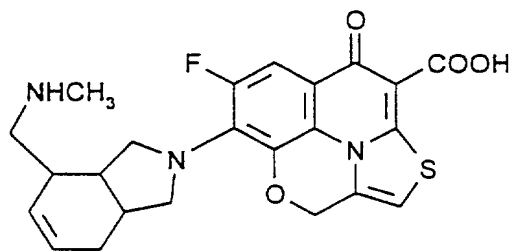
25

类似实施例 1，与 2 - 羟基甲基 - 8 - 氮杂双环[4, 3, 0]壬 - 3 - 烯
反应得标题化合物。

熔点: 290 - 293 °C

30

实施例 7

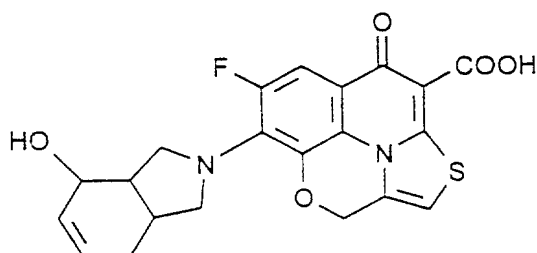


7-氟-8-(2-甲基氨基甲基-8-氮杂双环[4,3,0]壬-3-烯-8-基)-5-氧代-9,1-(环氧亚甲基)-5H-噻唑[3,2-a]喹啉-4-羧酸

类似实施例 1，与 2-甲基氨基甲基-8-氮杂双环[4,3,0]壬-3-烯反应得标题化合物。

熔点: 215 - 218 °C

实施例 8



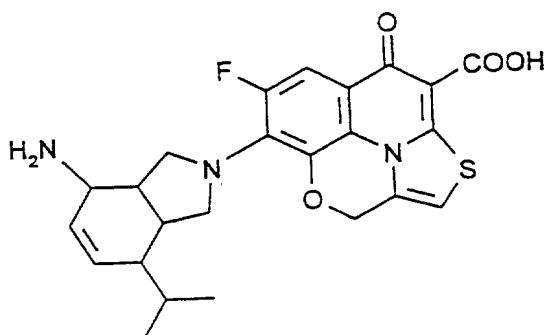
7-氟-8-(2-羟基-8-氮杂双环[4,3,0]壬-3-烯-8-基)-5-氧代-9,1-(环氧亚甲基)-5H-噻唑[3,2-a]喹啉-4-羧酸

将 100mg (0.323mmol) 7,8-二氟-5-氧代-9,1-(环氧亚甲基)-5H-噻唑[3,2-a]喹啉-4-羧酸与 90mg (0.65mmol) 2-羟基-8-氮杂双环[4,3,0]壬-3-烯在 3ml 二甲基亚砜中在氩气下 120 °C 加热 6 小时。混合物在高真空中浓缩，残余物用乙醇重结晶，产品干燥。

产率: 23mg (理论值的 17 %)

熔点: >300 °C

实施例 9

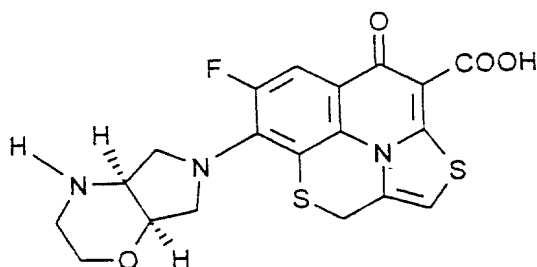


8 - (2 - 氨基 - 5 - 异丙基 - 8 - 氮杂双环[4, 3, 0]壬 - 4 - 烯 - 8
- 基) - 7 - 氟 - 5 - 氧代 - 9, 1 - (环氧亚甲基) - 5H - 噻唑[3, 2
- a]喹啉 - 4 - 羧酸

类似实施例 4, 与 2 - 氨基 - 5 - 异丙基 - 8 - 氮杂双环[4, 3, 0]壬
- 4 - 烯反应得标题化合物。

熔点: 265 °C (同时分解)

实施例 10



7 - 氟 - 8 - ((1R, 6S) - 2 - 氧杂 - 5, 8 - 二氮杂双环[4, 3, 0]壬烷 -
8 - 基) - 5 - 氧代 - 9, 1 - (环硫亚甲基) - 5H - 噻唑[3, 2 - a]喹啉
- 4 - 羧酸

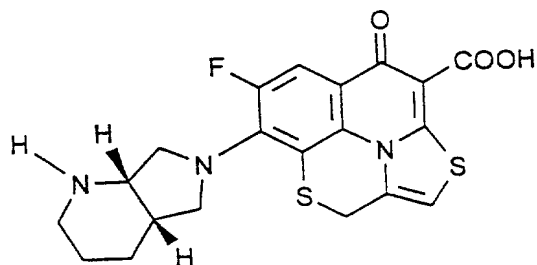
将 100mg (0.307mmol) 7, 8 - 二氟 - 5 - 氧代 - 9, 1 - (环硫亚
甲基) - 5H - 噻唑[3, 2 - a] - 喹啉 - 4 - 羧酸与 59mg (0.46mmol)
(1R, 6S) - 2 - 氧杂 - 5, 8 - 二氮杂双环[4, 3, 0]壬烷在 3ml 二甲基亚
砷中在氩气下 120 °C 加热 3 小时。 混合物在高真空中浓缩, 残留物用

乙醇重结晶, 产品干燥。

产率: 98mg (理论值的 74 %)

熔点: 235 - 238 °C (同时分解)

实施例 11

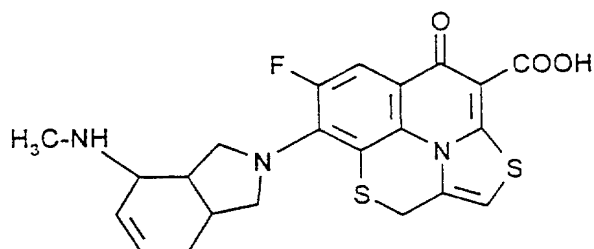


8 - ((1S, 6S) - 2, 8 - 二氮杂双环[4, 3, 0]壬烷 - 8 - 基) - 7 - 氟 - 5 - 氧代 - 9, 1 - (环硫亚甲基) - 5H - 噻唑[3, 2 - a]喹啉 - 4 - 羧酸

类似实施例 10, 与(1S, 6S) - 2, 8 - 二氮杂双环[4, 3, 0]壬烷反应得标题化合物。

熔点: 242 - 244 °C (同时分解)

实施例 12

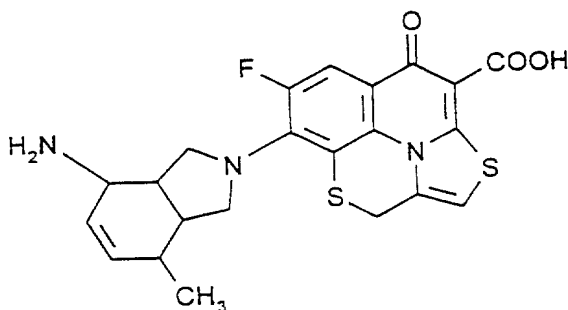


7 - 氟 - 8 - (2 - 甲基氨基 - 8 - 氮杂双环[4, 3, 0]壬 - 3 - 烯 - 8 - 基) - 5 - 氧代 - 9, 1 - (环硫亚甲基) - 5H - 噻唑[3, 2 - a]喹啉 - 4 - 羧酸

类似实施例 10, 与 2 - 甲基氨基 - 8 - 氮杂双环[4, 3, 0]壬 - 3 - 烯反应得标题化合物。

熔点: >300 °C

实施例 13



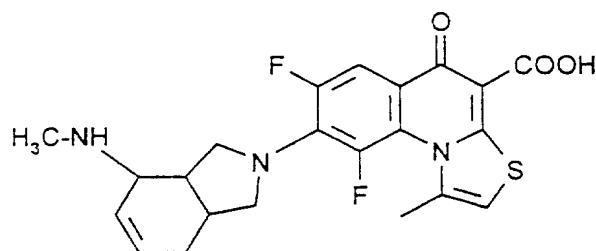
8 - (2 - 氨基 - 5 - 甲基 - 8 - 氮杂双环[4, 3, 0]壬 - 3 - 烯 - 8 - 基) - 7 - 氟 - 5 - 氧代 - 9, 1 - (环硫亚甲基) - 5H - 噻唑[3, 2 - a]喹啉 - 4 - 羧酸

类似实施例 10, 与 2 - 氨基 - 5 - 甲基 - 8 - 氮杂双环[4, 3, 0]壬 - 3 - 烯反应得标题化合物。

熔点: 148 - 152 °C (同时分解)

实施例 14

10



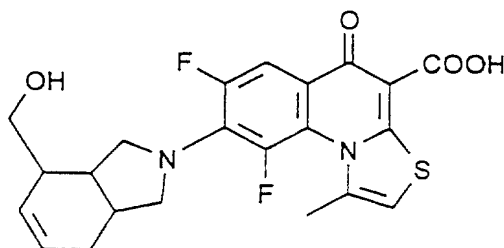
7, 9 - 二氟 - 1 - 甲基 - 8 - (2 - 甲基氨基 - 8 - 氮杂双环[4, 3, 0]壬 - 3 - 烯 - 8 - 基) - 5 - 氧代 - 5H - 噻唑[3, 2 - a]喹啉 - 4 - 羧酸
将 100mg (0.318mmol) 7, 8, 9 - 三氟 - 1 - 甲基 - 5 - 氧代 - 5H - 噻唑[3, 2 - a]喹啉 - 4 - 羧酸与 97mg (0.64mmol) 2 - 甲基氨基 - 8 - 氮杂双环[4, 3, 0]壬 - 3 - 烯在 3ml 二甲基亚砜中在氩气下 80 °C 加热 2 小时。混合物在高真空中浓缩, 残余物用乙醇重结晶, 产品干燥。

20 产率: 107mg (理论值的 76 %)

熔点: >300 °C

实施例 15

25



7, 9 - 二氟 - 8 - (2 - 羟基甲基 - 8 - 氮杂双环[4, 3, 0]壬 - 3 - 烯 - 8 - 基) - 1 - 甲基 - 5 - 氧代 - 5H - 噻唑[3, 2 - a]喹啉 - 4 - 羧酸

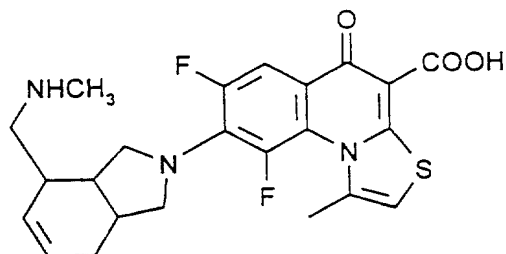
类似实施例 14, 与 2 - 羟基甲基 - 8 - 氮杂双环[4, 3, 0]壬 - 3 - 烯

反应得标题化合物。

熔点: 220 - 221 °C

实施例 16

5



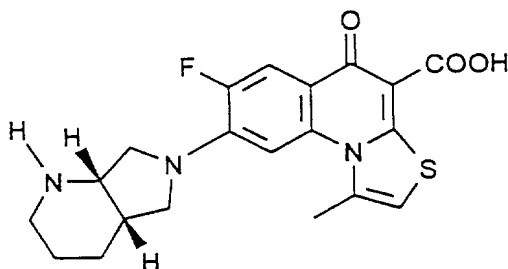
- 10 7,9-二氟-1-甲基-8-(2-甲基氨基甲基-8-氮杂双环[4,3,0]壬-3-烯-8-基)-5-氧代-5H-噻唑[3,2-a]喹啉-4-羧酸

类似实施例 14, 与 2-甲基氨基甲基-8-氮杂双环[4,3,0]壬-3-烯反应得标题化合物。

- 15 熔点: 270 - 273 °C (同时分解)

实施例 17

20



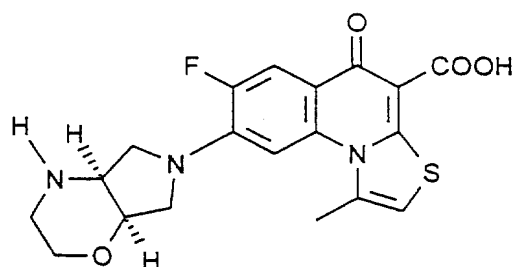
8-((1S,6S)-2,8-二氮杂双环[4,3,0]壬烷-8-基)-7-氟-1-甲基-5-氧代-5H-噻唑[3,2-a]喹啉-4-羧酸

- 25 类似实施例 14, 7,8-二氟-1-甲基-5-氧代-5H-噻唑[3,2-a]喹啉-4-羧酸与(1S,6S)-2,8-二氮杂双环[4,3,0]壬烷反应得标题化合物。

熔点: 288 - 290 °C (同时分解)

30

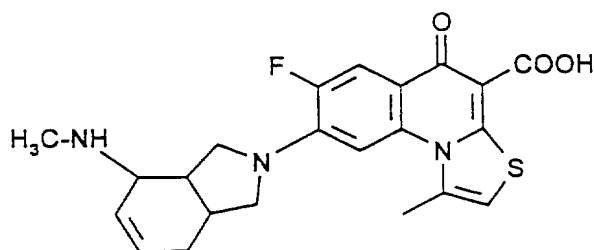
实施例 18



7-氟-1-甲基-8-((1R,6S)-2-氧杂-5,8-二氮杂双环[4,3,0]壬烷-8-基)-5-氧代-5H-噻唑[3,2-a]喹啉-4-羧酸
类似实施例 14, 7,8-二氟-1-甲基-5-氧代-5H-噻唑[3,2-a]喹啉-4-羧酸与(1R,6S)-2-氧杂-5,8-二氮杂双环[4,3,0]壬烷反应得标题化合物。

熔点: > 300 °C

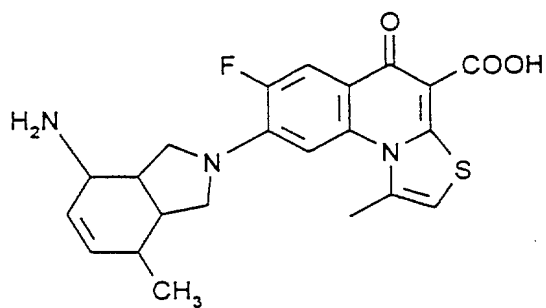
实施例 19



7-氟-1-甲基-8-(2-甲基氨基-8-氮杂双环[4,3,0]壬-3-烯-8-基)-5-氧代-5H-噻唑[3,2-a]喹啉-4-羧酸
类似实施例 14, 7,8-二氟-1-甲基-5-氧代-5H-噻唑[3,2-a]喹啉-4-羧酸与2-甲基氨基-8-氮杂双环[4,3,0]壬-3-烯反应得标题化合物。

熔点: 270 - 272 °C (同时分解)

实施例 20



8 - (2 - 氨基 - 5 - 甲基 - 8 - 氮杂双环[4, 3, 0]壬 - 3 - 烯 - 8 - 基) - 7 - 氟 - 1 - 甲基 - 5 - 氧代 - 5H - 噻唑[3, 2 - a]喹啉 - 4 - 羧酸

类似实施例 14, 7, 8 - 二氟 - 1 - 甲基 - 5 - 氧代 - 5H - 噻唑[3, 2 - a]喹啉 - 4 - 羧酸与 2 - 氨基 - 5 - 甲基 - 8 - 氮杂双环[4, 3, 0]壬 - 3 - 烯反应得标题化合物。

熔点: 263 - 268 °C (同时分解)