



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105209458 B

(45)授权公告日 2019.01.04

(21)申请号 201480015509.1

(22)申请日 2014.03.17

(65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 105209458 A

(43)申请公布日 2015.12.30

(30)优先权数据  
RM2013A000155 2013.03.15 IT  
13/839,485 2013.03.15 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日  
2015.09.14

(86)PCT国际申请的申请数据  
PCT/IB2014/059896 2014.03.17

(87)PCT国际申请的公布数据  
W02014/141218 EN 2014.09.18

(73)专利权人 米兰比可卡大学

地址 意大利米兰

专利权人 欧洲地中海科技研究所

(72)发明人 R·穆苏梅奇 C·E·A·科库扎  
C·G·福耳图那 A·佩斯  
A·帕伦博 皮奇内洛

(74)专利代理机构 上海一平知识产权代理有限公司 31266

代理人 崔佳佳 马莉华

(51)Int.Cl.

C07D 413/14(2006.01)

C07D 413/10(2006.01)

A61K 31/422(2006.01)

A61K 31/4245(2006.01)

A61P 31/04(2006.01)

审查员 贾丹

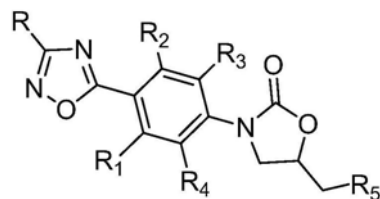
权利要求书16页 说明书27页 附图5页

(54)发明名称

新颖的具有抗革兰氏阳性病原体活性的1,2,4-噁二唑化合物

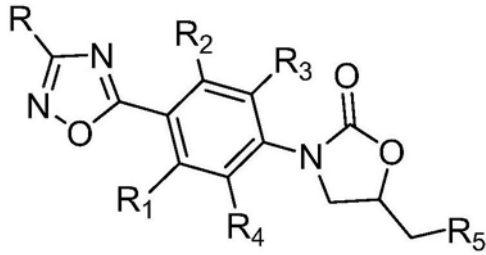
(57)摘要

本发明涉及具有通式(I)所示的具有抗菌活性的新型噁唑烷酮化合物,所述化合物甚至对于多重耐药菌株也有抗菌活性。



(I)

1. 一种通式 (I) 化合物:



(I)

其作为外消旋混合物、或纯的对映体、或富含S或R对映体之一的混合物;

其中:

R=甲基、乙基,或苯基;

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>和R<sub>4</sub>各自独立地为H、F、Cl、Br、CH<sub>3</sub>、OH、OCH<sub>3</sub>;

R<sub>5</sub>=-NH<sub>2</sub>、-OH、-NCS、-NHC(X)CH<sub>3</sub>, 其中X=O或S; -NHC(X)CH<sub>2</sub>Z, 其中X=O、S, Z=F、Cl; -NHC(X)CHZ<sub>2</sub>, 其中X=O、S, Z=F、Cl; -NHC(X)CZ<sub>3</sub>, 其中X=O、S, Z=F、Cl; -NHC(X)NHR<sub>7</sub>, 其中X=O、S, R<sub>7</sub>=H、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>酰基; 1,2,3-三唑-1-基、1,2,4-三唑-1-基; 所述化合物用于治疗革兰氏阳性细菌引起的感染。

2. 如权利要求1所述的化合物, 其中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>或R<sub>4</sub>取代基中至少一个为氟原子, 其余为H。

3. 如权利要求1至2中任一项所述的化合物, 其中R<sub>5</sub>选自下组: -NHC(=O)CH<sub>3</sub>、-NHC(=S)CH<sub>3</sub>、-NHC(=O)CH<sub>2</sub>F、-NHC(=S)CH<sub>2</sub>F、-NHC(=O)CH<sub>2</sub>Cl、-NHC(=S)CH<sub>2</sub>Cl、-NHC(=S)NH<sub>2</sub>、NHC(=O)NH<sub>2</sub>、-NHC(=O)NHCH<sub>3</sub>、-NHC(=S)NHCH<sub>3</sub>、-NHC(=O)NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-NHC(=S)NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-NCS、1,2,3三唑-1-基。

4. 如权利要求1至2中任一项所述的化合物, 所述化合物选自:

R<sub>5</sub>为-NHC(=S)CH<sub>3</sub>且R为CH<sub>3</sub>;

R<sub>5</sub>为-NHC(=S)NHCH<sub>3</sub>且R为CH<sub>3</sub>;

R<sub>5</sub>为-NHC(=O)CH<sub>3</sub>且R为CH<sub>3</sub>;

R<sub>5</sub>为-NHC(=S)NH<sub>2</sub>且R为CH<sub>3</sub>。

5. 如权利要求1至2中任一项所述的化合物, 所述化合物选自如下表1中的化合物:

	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>

1	Ph	H	H	H	H	NHC(=O)CH <sub>3</sub>
2	Ph	F	H	H	H	NHC(=O)CH <sub>3</sub>
3	Ph	F	F	H	H	NHC(=O)CH <sub>3</sub>
4	Ph	F	F	F	H	NHC(=O)CH <sub>3</sub>
5	Ph	F	F	F	H	NHC(=O)CH <sub>3</sub>
6	Ph	Cl	H	H	H	NHC(=O)CH <sub>3</sub>
7	Ph	Cl	Cl	H	H	NHC(=O)CH <sub>3</sub>
8	Ph	H	H	H	H	NHC(=S)CH <sub>3</sub>
9	Ph	F	H	H	H	NHC(=S)CH <sub>3</sub>
10	Ph	F	F	H	H	NHC(=S)CH <sub>3</sub>
11	Ph	Cl	H	H	H	NHC(=S)CH <sub>3</sub>
12	Ph	Cl	Cl	H	H	NHC(=S)CH <sub>3</sub>
13	Ph	F	F	F	H	NHC(=S)CH <sub>3</sub>
14	Ph	Br	H	H	H	NHC(=S)CH <sub>3</sub>
15(A3a)	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	NHC(=O)CH <sub>3</sub>
16(A3b)	CH <sub>3</sub>	F	H	H	H	NHC(=O)CH <sub>3</sub>
17	CH <sub>3</sub>	F	F	H	H	NHC(=O)CH <sub>3</sub>
18	CH <sub>3</sub>	F	F	F	H	NHC(=O)CH <sub>3</sub>
19	CH <sub>3</sub>	Cl	H	H	H	NHC(=O)CH <sub>3</sub>
20	CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	H	H	NHC(=O)CH <sub>3</sub>
21	CH <sub>3</sub>	Br	H	H	H	NHC(=O)CH <sub>3</sub>
22(A4a)	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	NHC(=S)CH <sub>3</sub>
23(A4b)	CH <sub>3</sub>	F	H	H	H	NHC(=S)CH <sub>3</sub>
24	CH <sub>3</sub>	F	F	H	H	NHC(=S)CH <sub>3</sub>
25	CH <sub>3</sub>	Cl	H	H	H	NHC(=S)CH <sub>3</sub>
26	CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	H	H	NHC(=S)CH <sub>3</sub>
27	CH <sub>3</sub>	F	F	F	H	NHC(=S)CH <sub>3</sub>
28	CH <sub>3</sub>	Br	H	H	H	NHC(=S)CH <sub>3</sub>
29	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H	NHC(=O)CH <sub>3</sub>
30	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	H	H	H	NHC(=O)CH <sub>3</sub>

31	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	F	H	H	NHC(=O)CH <sub>3</sub>
32	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	F	F	H	NHC(=O)CH <sub>3</sub>
33	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	H	H	NHC(=O)CH <sub>3</sub>
34	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	Cl	H	H	NHC(=O)CH <sub>3</sub>
35	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br	H	H	H	NHC(=O)CH <sub>3</sub>
36	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H	NHC(=S)CH <sub>3</sub>
37	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	H	H	H	NHC(=S)CH <sub>3</sub>
38	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	F	H	H	NHC(=S)CH <sub>3</sub>
39	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	H	H	NHC(=S)CH <sub>3</sub>
40	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	Cl	H	H	NHC(=S)CH <sub>3</sub>
41	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	F	F	H	NHC(=S)CH <sub>3</sub>
42	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br	H	H	H	NHC(=S)CH <sub>3</sub>
43	Ph	H	H	H	H	NHC(=O)NH <sub>2</sub>
44	Ph	F	H	H	H	NHC(=O)NH <sub>2</sub>
45	Ph	F	F	H	H	NHC(=O)NH <sub>2</sub>
46	Ph	F	F	F	H	NHC(=O)NH <sub>2</sub>
47	Ph	Br	H	H	H	NHC(=O)NH <sub>2</sub>
48	Ph	Cl	H	H	H	NHC(=O)NH <sub>2</sub>
49	Ph	Cl	Cl	H	H	NHC(=O)NH <sub>2</sub>
50	Ph	H	H	H	H	NHC(=S)NH <sub>2</sub>
51	Ph	F	H	H	H	NHC(=S)NH <sub>2</sub>
52	Ph	F	F	H	H	NHC(=S)NH <sub>2</sub>
53	Ph	Cl	H	H	H	NHC(=S)NH <sub>2</sub>
54	Ph	Cl	Cl	H	H	NHC(=S)NH <sub>2</sub>
55	Ph	F	F	F	H	NHC(=S)NH <sub>2</sub>
56	Ph	Br	H	H	H	NHC(=S)NH <sub>2</sub>
57	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	NHC(=O)NH <sub>2</sub>
58	CH <sub>3</sub>	F	H	H	H	NHC(=O)NH <sub>2</sub>
59	CH <sub>3</sub>	F	F	H	H	NHC(=O)NH <sub>2</sub>
60	CH <sub>3</sub>	F	F	F	H	NHC(=O)NH <sub>2</sub>

61	CH <sub>3</sub>	Cl	H	H	H	NHC(=O)NH <sub>2</sub>
62	CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	H	H	NHC(=O)NH <sub>2</sub>
63	CH <sub>3</sub>	Br	H	H	H	NHC(=O)NH <sub>2</sub>
64(B3a)	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	NHC(=S)NH <sub>2</sub>
65(B3b)	CH <sub>3</sub>	F	H	H	H	NHC(=S)NH <sub>2</sub>
66	CH <sub>3</sub>	F	F	H	H	NHC(=S)NH <sub>2</sub>
67	CH <sub>3</sub>	Cl	H	H	H	NHC(=S)NH <sub>2</sub>
68	CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	H	H	NHC(=S)NH <sub>2</sub>
69	CH <sub>3</sub>	F	F	F	H	NHC(=S)NH <sub>2</sub>
70	CH <sub>3</sub>	Br	H	H	H	NHC(=S)NH <sub>2</sub>
71	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H	NHC(=O)NH <sub>2</sub>
72	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	H	H	H	NHC(=O)NH <sub>2</sub>
73	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	F	H	H	NHC(=O)NH <sub>2</sub>
74	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	F	F	H	NHC(=O)NH <sub>2</sub>
75	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	H	H	NHC(=O)NH <sub>2</sub>
76	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	Cl	H	H	NHC(=O)NH <sub>2</sub>
77	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br	H	H	H	NHC(=O)NH <sub>2</sub>
78	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H	NHC(=S)NH <sub>2</sub>
79	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	H	H	H	NHC(=S)NH <sub>2</sub>
80	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	F	H	H	NHC(=S)NH <sub>2</sub>
81	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	H	H	NHC(=S)NH <sub>2</sub>
82	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	Cl	H	H	NHC(=S)NH <sub>2</sub>
83	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	F	F	H	NHC(=S)NH <sub>2</sub>
84	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br	H	H	H	NHC(=S)NH <sub>2</sub>
85	Ph	H	H	H	H	NHC(=O)NHCH <sub>3</sub>
86	Ph	F	H	H	H	NHC(=O)NHCH <sub>3</sub>
87	Ph	F	F	H	H	NHC(=O)NHCH <sub>3</sub>
88	Ph	F	F	F	H	NHC(=O)NHCH <sub>3</sub>
89	Ph	Br	H	H	H	NHC(=O)NHCH <sub>3</sub>
90	Ph	Cl	H	H	H	NHC(=O)NHCH <sub>3</sub>

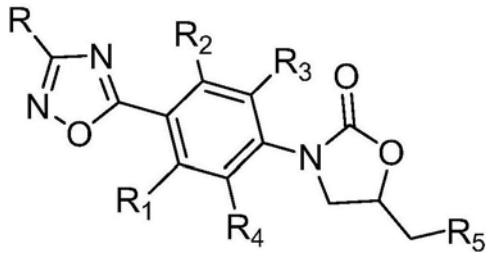
91	Ph	Cl	Cl	H	H	NHC(=O)NHCH <sub>3</sub>
92	Ph	H	H	H	H	NHC(=S)NHCH <sub>3</sub>
93	Ph	F	H	H	H	NHC(=S)NHCH <sub>3</sub>
94	Ph	F	F	H	H	NHC(=S)NHCH <sub>3</sub>
95	Ph	Cl	H	H	H	NHC(=S)NHCH <sub>3</sub>
96	Ph	Cl	Cl	H	H	NHC(=S)NHCH <sub>3</sub>
97	Ph	F	F	F	H	NHC(=S)NHCH <sub>3</sub>
98	Ph	Br	H	H	H	NHC(=S)NHCH <sub>3</sub>
99	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	NHC(=O)NHCH <sub>3</sub>
100	CH <sub>3</sub>	F	H	H	H	NHC(=O)NHCH <sub>3</sub>
101	CH <sub>3</sub>	F	F	H	H	NHC(=O)NHCH <sub>3</sub>
102	CH <sub>3</sub>	F	F	F	H	NHC(=O)NHCH <sub>3</sub>
103	CH <sub>3</sub>	Cl	H	H	H	NHC(=O)NHCH <sub>3</sub>
104	CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	H	H	NHC(=O)NHCH <sub>3</sub>
105	CH <sub>3</sub>	Br	H	H	H	NHC(=O)NHCH <sub>3</sub>
106(B4a)	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	NHC(=S)NHCH <sub>3</sub>
107(B4b)	CH <sub>3</sub>	F	H	H	H	NHC(=S)NHCH <sub>3</sub>
108	CH <sub>3</sub>	F	F	H	H	NHC(=S)NHCH <sub>3</sub>
109	CH <sub>3</sub>	Cl	H	H	H	NHC(=S)NHCH <sub>3</sub>
110	CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	H	H	NHC(=S)NHCH <sub>3</sub>
111	CH <sub>3</sub>	F	F	F	H	NHC(=S)NHCH <sub>3</sub>
112	CH <sub>3</sub>	Br	H	H	H	NHC(=S)NHCH <sub>3</sub>
113	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H	NHC(=O)NHCH <sub>3</sub>
114	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	H	H	H	NHC(=O)NHCH <sub>3</sub>
115	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	F	H	H	NHC(=O)NHCH <sub>3</sub>
116	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	F	F	H	NHC(=O)NHCH <sub>3</sub>
117	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	H	H	NHC(=O)NHCH <sub>3</sub>
118	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	Cl	H	H	NHC(=O)NHCH <sub>3</sub>
119	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br	H	H	H	NHC(=O)NHCH <sub>3</sub>
120	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H	NHC(=S)NHCH <sub>3</sub>

121	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	H	H	H	NHC(=S)NHCH <sub>3</sub>
122	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	F	H	H	NHC(=S)NHCH <sub>3</sub>
123	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	H	H	NHC(=S)NHCH <sub>3</sub>
124	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	Cl	H	H	NHC(=S)NHCH <sub>3</sub>
125	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	F	F	H	NHC(=S)NHCH <sub>3</sub>
126	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br	H	H	H	NHC(=S)NHCH <sub>3</sub>
127(B2a)	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	NCS
128(B2b)	CH <sub>3</sub>	F	H	H	H	NCS
129	CH <sub>3</sub>	F	F	H	H	NCS
130	CH <sub>3</sub>	Cl	H	H	H	NCS
131	CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	H	H	NCS
132	CH <sub>3</sub>	F	F	F	H	NCS
133	CH <sub>3</sub>	Br	H	H	H	NCS
134	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	NHC(=O)NHC(=O)CH <sub>3</sub>
135	CH <sub>3</sub>	F	H	H	H	NHC(=O)NHC(=O)CH <sub>3</sub>
136	CH <sub>3</sub>	F	F	H	H	NHC(=O)NHC(=O)CH <sub>3</sub>
137	CH <sub>3</sub>	Cl	H	H	H	NHC(=O)NHC(=O)CH <sub>3</sub>
138	CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	H	H	NHC(=O)NHC(=O)CH <sub>3</sub>
139	CH <sub>3</sub>	F	F	F	H	NHC(=O)NHC(=O)CH <sub>3</sub>
140	CH <sub>3</sub>	Br	H	H	H	NHC(=O)NHC(=O)CH <sub>3</sub>
141	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	NHC(=S)NHC(=O)CH <sub>3</sub>
142	CH <sub>3</sub>	F	H	H	H	NHC(=S)NHC(=O)CH <sub>3</sub>
143	CH <sub>3</sub>	F	F	H	H	NHC(=S)NHC(=O)CH <sub>3</sub>
144	CH <sub>3</sub>	Cl	H	H	H	NHC(=S)NHC(=O)CH <sub>3</sub>
145	CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	H	H	NHC(=S)NHC(=O)CH <sub>3</sub>
146	CH <sub>3</sub>	F	F	F	H	NHC(=S)NHC(=O)CH <sub>3</sub>
147	CH <sub>3</sub>	Br	H	H	H	NHC(=S)NHC(=O)CH <sub>3</sub>
155(B1a)	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	1,2,3-三唑-1-基
156(B1b)	CH <sub>3</sub>	F	H	H	H	1,2,3-三唑-1-基
157	CH <sub>3</sub>	F	F	H	H	1,2,3-三唑-1-基

158	CH <sub>3</sub>	Cl	H	H	H	1,2,3-三唑-1-基
159	CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	H	H	1,2,3-三唑-1-基
160	CH <sub>3</sub>	F	F	F	H	1,2,3-三唑-1-基
161	CH <sub>3</sub>	Br	H	H	H	1,2,3-三唑-1-基

6. 如权利要求1至2中任一项所述的化合物,所述化合物为纯S对映体形式或者富含S对映体的混合物。

7. 一种通式(I)化合物:



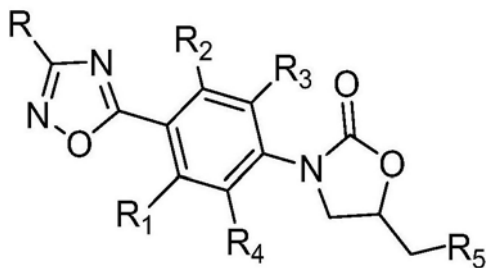
(I)

其作为外消旋混合物、或纯的对映体、或富含S或R对映体之一的混合物;

其中,各基团定义如下:

	R	R1	R2	R3	R4	R5
148(A1a)	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	I
149(A1b)	CH <sub>3</sub>	F	H	H	H	I
150	CH <sub>3</sub>	F	F	H	H	I
151	CH <sub>3</sub>	Cl	H	H	H	I
152	CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	H	H	I
153	CH <sub>3</sub>	F	F	F	H	I
154	CH <sub>3</sub>	Br	H	H	H	I

8. 一种含有通式(I)化合物的药物组合物:



式(I)

所述化合物为外消旋混合物、或纯的对映体、或富含S或R对映体之一的混合物;

其中,



R=甲基、乙基,或苯基;

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>和R<sub>4</sub>各自独立地为H、F、Cl、Br、CH<sub>3</sub>、OH、OCH<sub>3</sub>;

R<sub>5</sub>=-NH<sub>2</sub>、-OH、-NCS、-NHC(X)CH<sub>3</sub>,其中X=O或S;-NHC(X)CH<sub>2</sub>Z,其中X=O、S,Z=F、Cl;-NHC(X)CHZ<sub>2</sub>,其中X=O、S,Z=F、Cl;-NHC(X)CZ<sub>3</sub>,其中X=O、S,Z=F、Cl;-NHC(X)NHR<sub>7</sub>,其中X=O、S,R<sub>7</sub>=H、C1-C3烷基、C3-C6环烷基、C1-C3酰基;1,2,3-三唑-1-基、1,2,4-三唑-1-基;所述药物组合物用于治疗革兰氏阳性细菌引起的感染。

9.如权利要求8所述的药物组合物,其中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>或R<sub>4</sub>至少一个取代基为氟原子,其余为H。

10.如权利要求8或9中所述的药物组合物,其中R<sub>5</sub>选自:NHC(=O)CH<sub>3</sub>、NHC(=S)CH<sub>3</sub>、-NHC(=O)CH<sub>2</sub>F、-NHC(=S)CH<sub>2</sub>F、-NHC(=O)CH<sub>2</sub>Cl、-NHC(=S)CH<sub>2</sub>Cl、-NHC(=S)NH<sub>2</sub>、NHC(=O)NH<sub>2</sub>、-NHC(=O)NHCH<sub>3</sub>、-NHC(=S)NHCH<sub>3</sub>、-NHC(=O)NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-NHC(=S)NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-NCS、1,2,3三唑-1-基。

11.如权利要求8或9中所述的药物组合物,包含一化合物,其中:

R<sub>5</sub>为NHC(=S)CH<sub>3</sub>且R为CH<sub>3</sub>;

R<sub>5</sub>为NHC(=S)NHCH<sub>3</sub>且R为CH<sub>3</sub>;

R<sub>5</sub>为NHC(=O)CH<sub>3</sub>且R为CH<sub>3</sub>;

R<sub>5</sub>为NHC(=S)NH<sub>2</sub>且R为CH<sub>3</sub>。

12.如权利要求8或9中所述的药物组合物,其中所述化合物选自如下表1中的化合物:

	R	R1	R2	R3	R4	R5
1	Ph	H	H	H	H	NHC(=O)CH <sub>3</sub>
2	Ph	F	H	H	H	NHC(=O)CH <sub>3</sub>
3	Ph	F	F	H	H	NHC(=O)CH <sub>3</sub>
4	Ph	F	F	F	H	NHC(=O)CH <sub>3</sub>
5	Ph	F	F	F	H	NHC(=O)CH <sub>3</sub>
6	Ph	Cl	H	H	H	NHC(=O)CH <sub>3</sub>
7	Ph	Cl	Cl	H	H	NHC(=O)CH <sub>3</sub>
8	Ph	H	H	H	H	NHC(=S)CH <sub>3</sub>

9	Ph	F	H	H	H	NHC(=S)CH <sub>3</sub>
10	Ph	F	F	H	H	NHC(=S)CH <sub>3</sub>
11	Ph	Cl	H	H	H	NHC(=S)CH <sub>3</sub>
12	Ph	Cl	Cl	H	H	NHC(=S)CH <sub>3</sub>
13	Ph	F	F	F	H	NHC(=S)CH <sub>3</sub>
14	Ph	Br	H	H	H	NHC(=S)CH <sub>3</sub>
15(A3a)	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	NHC(=O)CH <sub>3</sub>
16(A3b)	CH <sub>3</sub>	F	H	H	H	NHC(=O)CH <sub>3</sub>
17	CH <sub>3</sub>	F	F	H	H	NHC(=O)CH <sub>3</sub>
18	CH <sub>3</sub>	F	F	F	H	NHC(=O)CH <sub>3</sub>
19	CH <sub>3</sub>	Cl	H	H	H	NHC(=O)CH <sub>3</sub>
20	CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	H	H	NHC(=O)CH <sub>3</sub>
21	CH <sub>3</sub>	Br	H	H	H	NHC(=O)CH <sub>3</sub>
22(A4a)	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	NHC(=S)CH <sub>3</sub>
23(A4b)	CH <sub>3</sub>	F	H	H	H	NHC(=S)CH <sub>3</sub>
24	CH <sub>3</sub>	F	F	H	H	NHC(=S)CH <sub>3</sub>
25	CH <sub>3</sub>	Cl	H	H	H	NHC(=S)CH <sub>3</sub>
26	CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	H	H	NHC(=S)CH <sub>3</sub>
27	CH <sub>3</sub>	F	F	F	H	NHC(=S)CH <sub>3</sub>
28	CH <sub>3</sub>	Br	H	H	H	NHC(=S)CH <sub>3</sub>
29	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H	NHC(=O)CH <sub>3</sub>
30	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	H	H	H	NHC(=O)CH <sub>3</sub>
31	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	F	H	H	NHC(=O)CH <sub>3</sub>
32	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	F	F	H	NHC(=O)CH <sub>3</sub>
33	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	H	H	NHC(=O)CH <sub>3</sub>
34	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	Cl	H	H	NHC(=O)CH <sub>3</sub>
35	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br	H	H	H	NHC(=O)CH <sub>3</sub>
36	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H	NHC(=S)CH <sub>3</sub>
37	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	H	H	H	NHC(=S)CH <sub>3</sub>
38	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	F	H	H	NHC(=S)CH <sub>3</sub>

39	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	H	H	NHC(=S)CH <sub>3</sub>
40	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	Cl	H	H	NHC(=S)CH <sub>3</sub>
41	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	F	F	H	NHC(=S)CH <sub>3</sub>
42	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br	H	H	H	NHC(=S)CH <sub>3</sub>
43	Ph	H	H	H	H	NHC(=O)NH <sub>2</sub>
44	Ph	F	H	H	H	NHC(=O)NH <sub>2</sub>
45	Ph	F	F	H	H	NHC(=O)NH <sub>2</sub>
46	Ph	F	F	F	H	NHC(=O)NH <sub>2</sub>
47	Ph	Br	H	H	H	NHC(=O)NH <sub>2</sub>
48	Ph	Cl	H	H	H	NHC(=O)NH <sub>2</sub>
49	Ph	Cl	Cl	H	H	NHC(=O)NH <sub>2</sub>
50	Ph	H	H	H	H	NHC(=S)NH <sub>2</sub>
51	Ph	F	H	H	H	NHC(=S)NH <sub>2</sub>
52	Ph	F	F	H	H	NHC(=S)NH <sub>2</sub>
53	Ph	Cl	H	H	H	NHC(=S)NH <sub>2</sub>
54	Ph	Cl	Cl	H	H	NHC(=S)NH <sub>2</sub>
55	Ph	F	F	F	H	NHC(=S)NH <sub>2</sub>
56	Ph	Br	H	H	H	NHC(=S)NH <sub>2</sub>
57	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	NHC(=O)NH <sub>2</sub>
58	CH <sub>3</sub>	F	H	H	H	NHC(=O)NH <sub>2</sub>
59	CH <sub>3</sub>	F	F	H	H	NHC(=O)NH <sub>2</sub>
60	CH <sub>3</sub>	F	F	F	H	NHC(=O)NH <sub>2</sub>
61	CH <sub>3</sub>	Cl	H	H	H	NHC(=O)NH <sub>2</sub>
62	CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	H	H	NHC(=O)NH <sub>2</sub>
63	CH <sub>3</sub>	Br	H	H	H	NHC(=O)NH <sub>2</sub>
64(B3a)	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	NHC(=S)NH <sub>2</sub>
65(B3b)	CH <sub>3</sub>	F	H	H	H	NHC(=S)NH <sub>2</sub>
66	CH <sub>3</sub>	F	F	H	H	NHC(=S)NH <sub>2</sub>
67	CH <sub>3</sub>	Cl	H	H	H	NHC(=S)NH <sub>2</sub>
68	CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	H	H	NHC(=S)NH <sub>2</sub>

69	CH <sub>3</sub>	F	F	F	H	NHC(=S)NH <sub>2</sub>
70	CH <sub>3</sub>	Br	H	H	H	NHC(=S)NH <sub>2</sub>
71	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H	NHC(=O)NH <sub>2</sub>
72	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	H	H	H	NHC(=O)NH <sub>2</sub>
73	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	F	H	H	NHC(=O)NH <sub>2</sub>
74	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	F	F	H	NHC(=O)NH <sub>2</sub>
75	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	H	H	NHC(=O)NH <sub>2</sub>
76	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	Cl	H	H	NHC(=O)NH <sub>2</sub>
77	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br	H	H	H	NHC(=O)NH <sub>2</sub>
78	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H	NHC(=S)NH <sub>2</sub>
79	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	H	H	H	NHC(=S)NH <sub>2</sub>
80	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	F	H	H	NHC(=S)NH <sub>2</sub>
81	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	H	H	NHC(=S)NH <sub>2</sub>
82	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	Cl	H	H	NHC(=S)NH <sub>2</sub>
83	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	F	F	H	NHC(=S)NH <sub>2</sub>
84	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br	H	H	H	NHC(=S)NH <sub>2</sub>
85	Ph	H	H	H	H	NHC(=O)NHCH <sub>3</sub>
86	Ph	F	H	H	H	NHC(=O)NHCH <sub>3</sub>
87	Ph	F	F	H	H	NHC(=O)NHCH <sub>3</sub>
88	Ph	F	F	F	H	NHC(=O)NHCH <sub>3</sub>
89	Ph	Br	H	H	H	NHC(=O)NHCH <sub>3</sub>
90	Ph	Cl	H	H	H	NHC(=O)NHCH <sub>3</sub>
91	Ph	Cl	Cl	H	H	NHC(=O)NHCH <sub>3</sub>
92	Ph	H	H	H	H	NHC(=S)NHCH <sub>3</sub>
93	Ph	F	H	H	H	NHC(=S)NHCH <sub>3</sub>
94	Ph	F	F	H	H	NHC(=S)NHCH <sub>3</sub>
95	Ph	Cl	H	H	H	NHC(=S)NHCH <sub>3</sub>
96	Ph	Cl	Cl	H	H	NHC(=S)NHCH <sub>3</sub>
97	Ph	F	F	F	H	NHC(=S)NHCH <sub>3</sub>
98	Ph	Br	H	H	H	NHC(=S)NHCH <sub>3</sub>

99	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	NHC(=O)NHCH <sub>3</sub>
100	CH <sub>3</sub>	F	H	H	H	NHC(=O)NHCH <sub>3</sub>
101	CH <sub>3</sub>	F	F	H	H	NHC(=O)NHCH <sub>3</sub>
102	CH <sub>3</sub>	F	F	F	H	NHC(=O)NHCH <sub>3</sub>
103	CH <sub>3</sub>	Cl	H	H	H	NHC(=O)NHCH <sub>3</sub>
104	CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	H	H	NHC(=O)NHCH <sub>3</sub>
105	CH <sub>3</sub>	Br	H	H	H	NHC(=O)NHCH <sub>3</sub>
106(B4a)	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	NHC(=S)NHCH <sub>3</sub>
107(B4b)	CH <sub>3</sub>	F	H	H	H	NHC(=S)NHCH <sub>3</sub>
108	CH <sub>3</sub>	F	F	H	H	NHC(=S)NHCH <sub>3</sub>
109	CH <sub>3</sub>	Cl	H	H	H	NHC(=S)NHCH <sub>3</sub>
110	CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	H	H	NHC(=S)NHCH <sub>3</sub>
111	CH <sub>3</sub>	F	F	F	H	NHC(=S)NHCH <sub>3</sub>
112	CH <sub>3</sub>	Br	H	H	H	NHC(=S)NHCH <sub>3</sub>
113	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H	NHC(=O)NHCH <sub>3</sub>
114	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	H	H	H	NHC(=O)NHCH <sub>3</sub>
115	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	F	H	H	NHC(=O)NHCH <sub>3</sub>
116	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	F	F	H	NHC(=O)NHCH <sub>3</sub>
117	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	H	H	NHC(=O)NHCH <sub>3</sub>
118	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	Cl	H	H	NHC(=O)NHCH <sub>3</sub>
119	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br	H	H	H	NHC(=O)NHCH <sub>3</sub>
120	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H	NHC(=S)NHCH <sub>3</sub>
121	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	H	H	H	NHC(=S)NHCH <sub>3</sub>
122	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	F	H	H	NHC(=S)NHCH <sub>3</sub>
123	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	H	H	NHC(=S)NHCH <sub>3</sub>
124	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	Cl	H	H	NHC(=S)NHCH <sub>3</sub>
125	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	F	F	H	NHC(=S)NHCH <sub>3</sub>
126	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br	H	H	H	NHC(=S)NHCH <sub>3</sub>
127(B2a)	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	NCS
128(B2b)	CH <sub>3</sub>	F	H	H	H	NCS

129	CH <sub>3</sub>	F	F	H	H	NCS
130	CH <sub>3</sub>	Cl	H	H	H	NCS
131	CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	H	H	NCS
132	CH <sub>3</sub>	F	F	F	H	NCS
133	CH <sub>3</sub>	Br	H	H	H	NCS
134	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	NHC(=O)NHC(=O)CH <sub>3</sub>
135	CH <sub>3</sub>	F	H	H	H	NHC(=O)NHC(=O)CH <sub>3</sub>
136	CH <sub>3</sub>	F	F	H	H	NHC(=O)NHC(=O)CH <sub>3</sub>
137	CH <sub>3</sub>	Cl	H	H	H	NHC(=O)NHC(=O)CH <sub>3</sub>
138	CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	H	H	NHC(=O)NHC(=O)CH <sub>3</sub>
139	CH <sub>3</sub>	F	F	F	H	NHC(=O)NHC(=O)CH <sub>3</sub>
140	CH <sub>3</sub>	Br	H	H	H	NHC(=O)NHC(=O)CH <sub>3</sub>
141	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	NHC(=S)NHC(=O)CH <sub>3</sub>
142	CH <sub>3</sub>	F	H	H	H	NHC(=S)NHC(=O)CH <sub>3</sub>
143	CH <sub>3</sub>	F	F	H	H	NHC(=S)NHC(=O)CH <sub>3</sub>
144	CH <sub>3</sub>	Cl	H	H	H	NHC(=S)NHC(=O)CH <sub>3</sub>
145	CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	H	H	NHC(=S)NHC(=O)CH <sub>3</sub>
146	CH <sub>3</sub>	F	F	F	H	NHC(=S)NHC(=O)CH <sub>3</sub>
147	CH <sub>3</sub>	Br	H	H	H	NHC(=S)NHC(=O)CH <sub>3</sub>
155(B1a)	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	1,2,3-三唑-1-基
156(B1b)	CH <sub>3</sub>	F	H	H	H	1,2,3-三唑-1-基
157	CH <sub>3</sub>	F	F	H	H	1,2,3-三唑-1-基
158	CH <sub>3</sub>	Cl	H	H	H	1,2,3-三唑-1-基
159	CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	H	H	1,2,3-三唑-1-基
160	CH <sub>3</sub>	F	F	F	H	1,2,3-三唑-1-基
161	CH <sub>3</sub>	Br	H	H	H	1,2,3-三唑-1-基

13. 如权利要求12中所述的药物组合物,其中所述化合物1-126和134-147为纯S对映体或者富含S对映体的混合物的形式。

14. 如权利要求12中所述的药物组合物,其中化合物127-133和155-161为R对映体或者富含R对映体的混合物的形式。

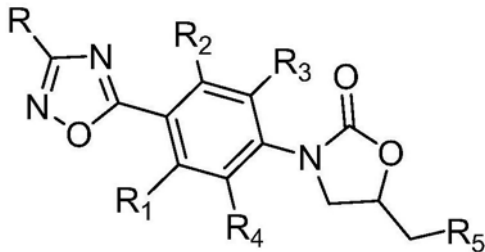
15. 如权利要求8或9所述的药物组合物,其特征在于,所述药物组合物以片剂、胶囊、糖浆、溶液的形式用于口服,或以水性溶液、油性溶液或乳液的形式用于肠胃外给药,或以药

膏、乳膏、凝胶、溶液、水包油/油包水乳液、悬浮乳液、悬浮液的形式用于外用,或以溶液、乳液或分散液的形式用于吸入。

16. 如权利要求15所述的药物组合物,其中悬浮液为纳米粒子、纳米囊和/或脂质体。

17. 如权利要求16所述的药物组合物,其中纳米粒子为固体脂质纳米粒,它与通过雾化器给药相兼容。

18. 一种含有通式(I)化合物的药物组合物:



(I)

其作为外消旋混合物、或纯的对映体、或富含S或R对映体之一的混合物;

其中,各基团定义如下:

	R	R1	R2	R3	R4	R5
148 (A1a)	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	I
149 (A1b)	CH <sub>3</sub>	F	H	H	H	I
150	CH <sub>3</sub>	F	F	H	H	I
151	CH <sub>3</sub>	Cl	H	H	H	I
152	CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	H	H	I
153	CH <sub>3</sub>	F	F	F	H	I
154	CH <sub>3</sub>	Br	H	H	H	I

所述药物组合物用于治疗革兰氏阳性细菌引起的感染。

19. 如权利要求18中所述的药物组合物,其中化合物148-154为R对映体或者富含R对映体的混合物的形式。

20. 如权利要求18所述的药物组合物,其特征在于,所述药物组合物以片剂、胶囊、糖浆、溶液的形式用于口服,或以水性溶液、油性溶液或乳液的形式用于肠胃外给药,或以药膏、乳膏、凝胶、溶液、水包油/油包水乳液、悬浮乳液、悬浮液的形式用于外用,或以溶液、乳液或分散液的形式用于吸入。

21. 如权利要求20所述的药物组合物,其中悬浮液为纳米粒子、纳米囊和/或脂质体。

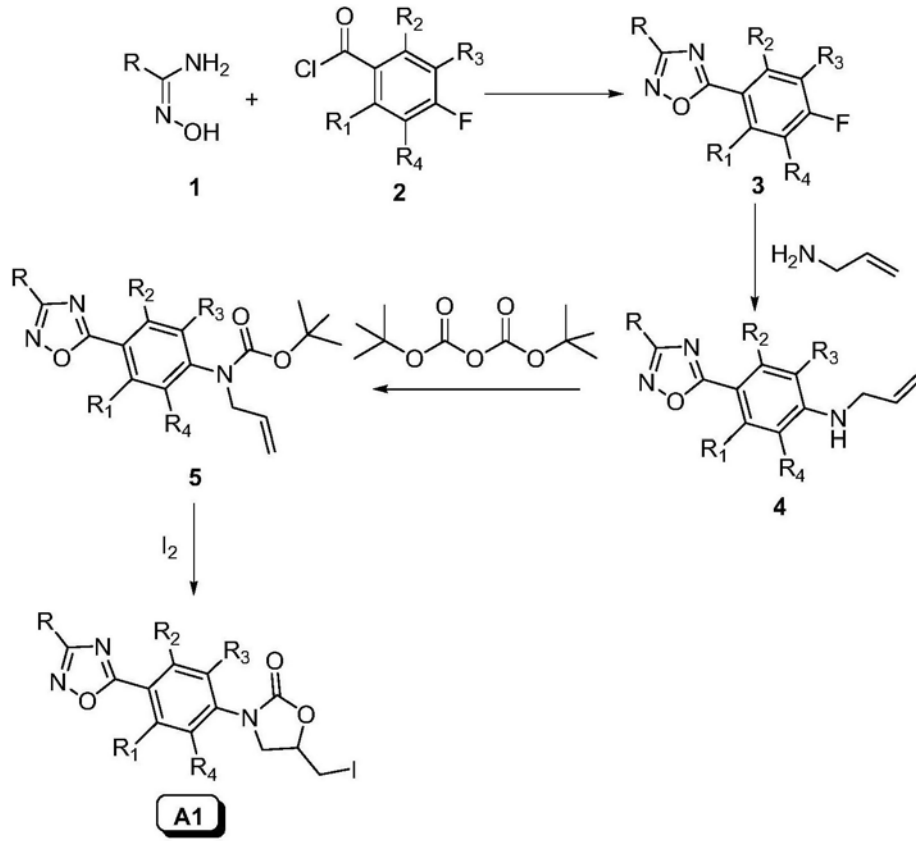
22. 如权利要求21所述的药物组合物,其中纳米粒子为固体脂质纳米粒,它与通过雾化器给药相兼容。

23. 一种如权利要求1至8任一所述的化合物用于制备对革兰氏阳性细菌还包括多重耐药细菌感染的进行医疗治疗的的方法的组合物的用途,所述方法包括:对病人施用医学上活性剂量的所述的组合物。

24. 如权利要求23所述的用途,其特征在于,所述的药物组合物用于治疗葡萄球菌、肠球菌、链球菌所引起的并且还耐抗生素的感染。

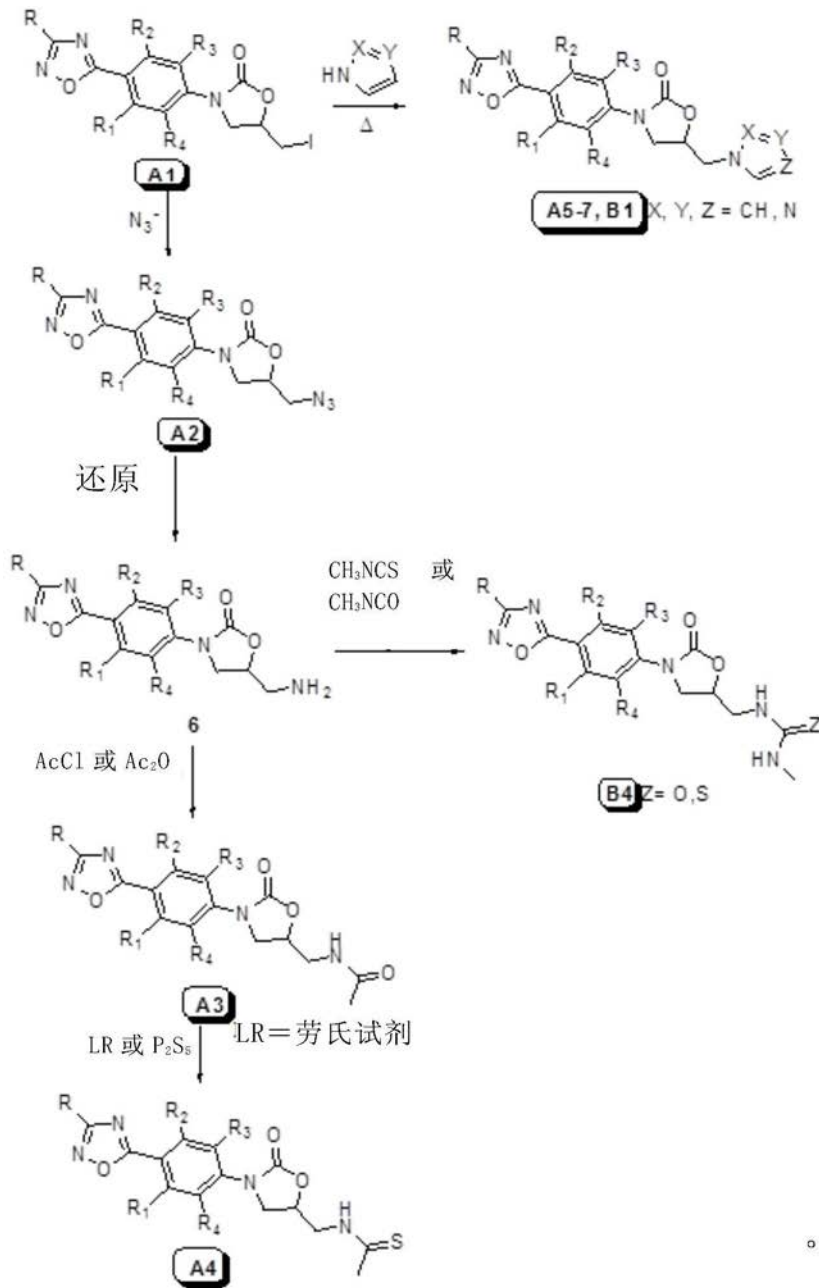
25. 一种制备如权利要求1至8中任一项所述化合物的方法,其特征在于,包含如下的步

步骤:



;





26. 如权利要求25中所述的方法,其特征在于,包含步骤:分离S和R对映体,或使外消旋混合物富集对映体中的一种。

## 新颖的具有抗革兰氏阳性病原体活性的1,2,4-噁二唑化合物

[0001] 现有技术状态

[0002] 抗菌药物的使用和滥用已经导致细菌对临床上所有抗生素的耐药性,无论是化学类药物还是分子靶向类药物。多重耐药的革兰氏阳性球菌引起的感染,例如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA),耐万古霉素的药肠球菌(VRE)和耐青霉素的肺炎链球菌(PNSSP),在医院和全球人类群落都已成为主要的公共健康问题。对新型抗生素的需求促使美国传染病学会(IDSA)提出了截止2020年开发十种新的抗生素的挑战。

[0003] 噁唑烷酮类是一种具有抗各种各样革兰氏阳性病原体的活性的抗菌药物,并且能非常有效地抵抗多耐药细菌。特别地,噁唑烷酮类用来治疗由金黄色葡萄球菌和链球菌菌株引起的皮肤和呼吸道感染,还能有效抵抗耐万古霉素肠球菌。批准用于临床使用的第一个噁唑烷酮抗生素,利奈唑胺(图1),已经显示出,会通过结合50S核糖体亚基,抑制细菌中蛋白质合成起始阶段的翻译。然而,自从2001年以来,利奈唑胺耐药性开始出现在金黄色葡萄球菌和屎肠球菌临床分离菌株中,并且耐药性的比率在用药的肠球菌和表皮葡萄球菌菌株中尤其升高[1-4]。此外,利奈唑胺疗法并不是没有副作用,比如可逆的骨髓抑制和单胺氧化酶(MAO)的抑制。

[0004] 一些对细菌耐药性问题的解决方法是可行的。成功的策略包括现有抗菌药物与其他药物的结合,以及开发改进的诊断过程的发展,该诊断过程可以快速鉴定致病病原体,并允许使用具有窄谱范围活性的抗菌药物。另一种策略是发现新种类的通过新机制发挥作用的抗菌药物。然而,最常用的方法,并且仍然是最有希望的一个,是对现存种类的抗菌药物进行修饰,以提供新的改进活性的类似物,尽管新类似物的活性和毒性是不容易预测的。

[0005] 在这方面,许多研究者已经试图进行修饰利奈唑胺的结构以提高抗菌活性,但甚至没有获得结果,例如导致获得批准使用的新的分子。为了使修饰的位点合理化,根据噁唑烷酮抗菌药物命名法,利奈唑胺的结构从形式上可分为四个部分[5]:

[0006] i) A环,包含一个噁唑烷酮中心杂环;

[0007] ii) B环,包含一个连接到噁唑烷酮的氮上的N-芳基部分;

[0008] iii) C环,包含一个碳-杂环官能团,不必须是芳香性的;

[0009] iv) 侧链,包含任何连接到噁唑烷酮的C(5)上,或者相对于通式的A环的等排位置(图1)的官能团。

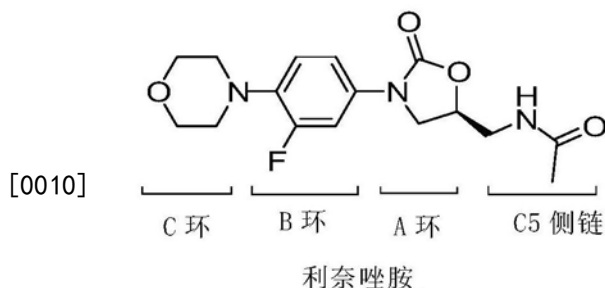


图 1

[0011] 文献中报道了不同类型的修饰;最常见的一种关于C环,而只有少数被报道的修饰

是在A环上,并在某些情况下保留了良好的活性[6-7]。

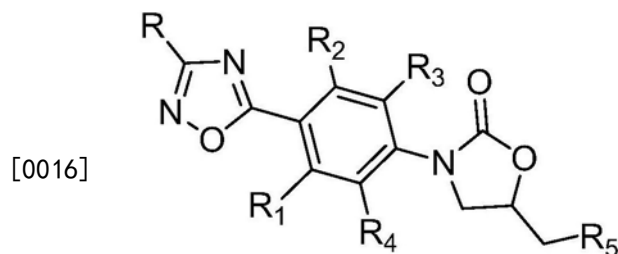
[0012] 我们团队以前报道过,噁唑烷酮(A环)与电子等排的1,2,4-噁二唑的杂芳环的替换,结果是活性的丧失[8]。因此,在虚拟筛选方法中,这些化合物已被选定为无活性的利奈唑胺类化合物的参照化合物。

[0013] 本发明的目的是要发现适合作为药物的新分子,在抗菌活性,特别是针对耐药菌株的抗药性和无害性方面,这些分子胜过现有技术分子的限制和缺点。

### 发明内容

[0014] 本发明基于这样的发现:将利奈唑胺类化合物分子的C环用含有2个或3个杂原子的五元杂环(还可被取代)取代,可以有效获得新型噁唑烷酮抗生素,并且通过在B环和噁唑烷酮核的C(5)侧链上进一步修饰,可获得具有可调节活性的新型噁唑烷酮抗生素。

[0015] 因此,本发明的目的是一种具有通式(I)的新化合物,以及该化合物在治疗感染中的应用,优选地,为革兰氏阳性细菌引起的感染,



式(I)

[0017] 其作为外消旋混合物或纯的对映体或富含S或R对映体之一的混合物;

[0018] 其中:

[0019] R=F、Cl、Br、I、(C1-C3)烷基(甲基、乙基、正丙基、异丙基)、(C3-C6)环烷基、苯基、芳基、杂芳基、NH<sub>2</sub>、OH、SH、NHR<sub>6</sub>、N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>、OR<sub>6</sub>其中R<sub>6</sub>=(C1-C3)烷基、(C3-C6)环烷基、芳基、杂芳基、(C1-C4)酰基;

[0020] R<sub>1-4</sub>各自独立地为H、F、Cl、Br、CH<sub>3</sub>、OH、OCH<sub>3</sub>;

[0021] R<sub>5</sub>=-NH<sub>2</sub>;-I;-N<sub>3</sub>;-OH;-NCS;-NHC(X)CH<sub>3</sub>其中X=O或S;-NHC(X)CH<sub>2</sub>Z其中X=O、S、Z=F、Cl;-NHC(X)CHZ<sub>2</sub>其中X=O、S、Z=F、Cl;-NHC(X)CZ<sub>3</sub>其中X=O、S、Z=F、Cl;-NHC(X)NHR<sub>7</sub>其中X=O、S、R<sub>7</sub>=H、(C1-C3)烷基、(C3-C6)环烷基、芳基、杂芳基、(C1-C3)酰基。

[0022] 本发明的具体实施例包括通式(I)化合物,其中R是甲基、乙基、正丙基、异丙基;

[0023] 或通式(I)化合物,其中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>或R<sub>4</sub>至少一个为氟原子,其余为H;

[0024] 或通式(I)化合物,其中R<sub>5</sub>选自:-NHC(=O)CH<sub>3</sub>、-NHC(=S)CH<sub>3</sub>、-NHC(=O)CH<sub>2</sub>F、-NHC(=S)CH<sub>2</sub>F、-NHC(=O)CH<sub>2</sub>Cl、-NHC(=S)CH<sub>2</sub>Cl、-NHC(=S)NH<sub>2</sub>、NHC(=O)NH<sub>2</sub>、-NHC(=O)NHCH<sub>3</sub>、-NHC(=S)NHCH<sub>3</sub>、-NHC(=O)NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-NHC(=S)NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-NCS、1,2,3-三唑-1-基;

[0025] 或通式(I)化合物,其中R是甲基,和R<sub>5</sub>选自:-NHC(=O)CH<sub>3</sub>、-NHC(=S)CH<sub>3</sub>、-NHC(=O)CH<sub>2</sub>F、-NHC(=S)CH<sub>2</sub>F、-NHC(=O)CH<sub>2</sub>Cl、-NHC(=S)CH<sub>2</sub>Cl、-NHC(=S)NH<sub>2</sub>、NHC(=O)NH<sub>2</sub>、-NHC(=O)NHCH<sub>3</sub>、-NHC(=S)NHCH<sub>3</sub>、-NHC(=O)NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-NHC(=S)NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-NCS、1,2,3-三唑-1-基;

[0026] 或通式(I)化合物,其中R<sub>1</sub>为F,R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>和R<sub>4</sub>为H,且R是甲基,且R<sub>5</sub>选自:-NHC(=O)

CH<sub>3</sub>、-NHC(=S)CH<sub>3</sub>、-NHC(=O)CH<sub>2</sub>F、-NHC(=S)CH<sub>2</sub>F、-NHC(=O)CH<sub>2</sub>Cl、-NHC(=S)CH<sub>2</sub>Cl、-NHC(=S)NH<sub>2</sub>、-NHC(=O)NH<sub>2</sub>、-NHC(=O)NHCH<sub>3</sub>、-NHC(=S)NHCH<sub>3</sub>、-NHC(=O)NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-NHC(=S)NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-NCS、1,2,3-三唑-1-基。

[0027] 在本发明的一个优选例中,上述的所有化合物都是纯的S对映体或富集S对映体的混合物。

[0028] 在本发明的一个优选例中,所述化合物用于治疗革兰氏阳性菌引起的感染,尤其是多重抗生素耐药性(也称为多耐药性),例如,在治疗由葡萄球菌、肠球菌、链球菌引起的感染中,特别是金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌,人葡萄球菌,屎肠球菌、粪肠球菌、肺炎链球菌引起的感染。尤其当其耐一种或多种抗生素,如甲氧西林、万古霉素、青霉素、大环内酯类、喹诺酮类和利奈唑胺时。

[0029] 本发明的第二目的是一种药物组合物,它包含本发明的化合物作为活性成分,以及药学上可接受的赋形剂。

[0030] 所述组合物用于治疗革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌,包括多重耐药菌株。

[0031] 本发明的第三目的是一种制备本发明化合物的方法,所述方法包括方案1,2 和3 中所示的步骤。

[0032] 在本发明的一个实施例中,所述方法包括一个或多个步骤:分离S和R对映体,或者使外消旋混合物富集对映体之一(优选S对映体)。

[0033] 本发明的第四目的是一种制备所述药物组合物的方法,所述方法包括步骤:将所述活性组分与药学上可接受的赋形剂进行混合。

[0034] 本发明的另一目的是本发明所述化合物在制备治疗多耐药革兰氏阳性菌株的感染药剂中的应用。

[0035] 本发明的优点在于,获得新型抗生素化合物,在对抗利奈唑胺易感菌株时,具有与利奈唑胺相同的或相当的活性,但是对耐利奈唑胺和/或其它抗生素的菌株比利奈唑胺更有效。另外,一些上述物质具有与利奈唑胺相当或更低的细胞毒性。最终,如本发明所述的,将利奈唑胺中的吗啉环用噁二唑环取代,可防止开环以及形成如PNU-142586和PNU-142300之类的非活性产物。

## 附图说明

[0036] 图1. 利奈唑胺结构式及命名,标出了组成的结构单位。

[0037] 图2. A4b化合物(表1中化合物23)和利奈唑胺处理后的PK15细胞的细胞活力结果。显著性界限:\*=P<0.05,\*\*=P<0.01。

[0038] 图3. A4b化合物(表1中化合物23)和利奈唑胺处理后的HaCaT细胞的细胞活力结果。显著性界限:\*=P<0.05,\*\*=P<0.01。

[0039] 图4. A4b化合物(表1中化合物23)和利奈唑胺处理后的HepG2细胞的细胞活力结果。显著性界限:\*=P<0.05,\*\*=P<0.01。

[0040] 图5. B4a和B4b化合物(表1中化合物106和107)以各自的对映体形式处理后的HepG2细胞的细胞活力结果。

[0041] 图6: A4aS和A4bS化合物(表1中化合物22和23)以各自的S对映体形式处理后的HepG2细胞的氧化磷酸化(OXPHOS)分析结果。

[0042] 图7:化合物1-5以及A1的化学合成方案1。

[0043] 图8:化合物A以及B的化学合成方案2。

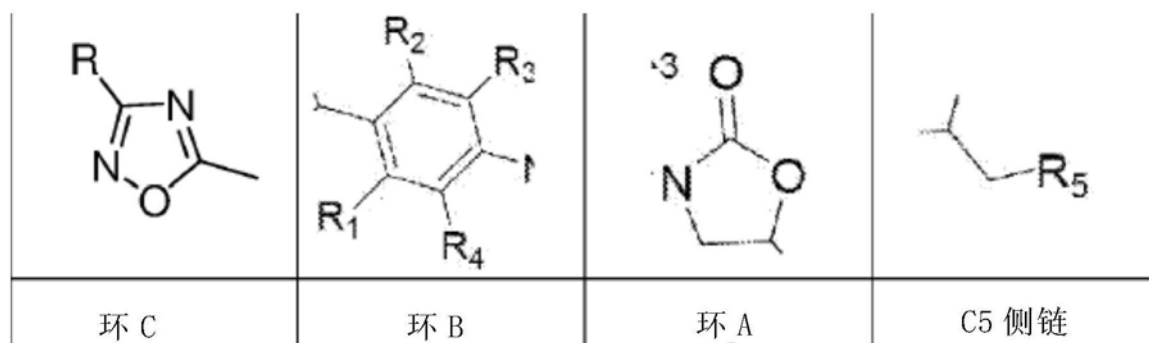
[0044] 图9:感兴趣的化合物A和B的化学合成方案3。

[0045] 发明详述

[0046] 化合物:

[0047] 本发明的式(I)化合物的化学结构由一个噁唑烷酮环(环A),一个苯环(环B),一个噁二唑环(环C)以及一个连接到噁唑烷酮C5位置上的侧链(C5连接的侧链)构成。

[0048]



[0049] 环C

[0050] 环C是经由C(5)连接到环B上的1,2,4-噁二唑(ossadiazole)杂环。环C上的R 取代基可以选自下组:F、Cl、Br、I、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、芳基、杂芳基、-NH<sub>2</sub>、NHCH<sub>3</sub>、NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、N(CH<sub>3</sub>)(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)、-NC(=O)CH<sub>3</sub>、-NC(=O)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-NH(环丙基)、NH(环丁基)、NH(环戊基)、NH(环己基)、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-O-正丙基、-O-异丙基、-SH、SCH<sub>3</sub>。

[0051] 环B

[0052] 基团R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>各自独立地选自:H、F、Cl、Br、CH<sub>3</sub>、OH、OCH<sub>3</sub>。至少其中之一是卤素原子,例如R<sub>1</sub>是F、Cl或Br,或者R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>为F、Cl或Br,或 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、和R<sub>3</sub>是F或Cl。在一个具体的实施例中,卤素原子是F,且剩余的R基团是氢原子。在一个优选例中,R<sub>1</sub>或R<sub>2</sub>中一个为F,并且R<sub>3</sub>和R<sub>4</sub>为H。

[0053] C5侧链

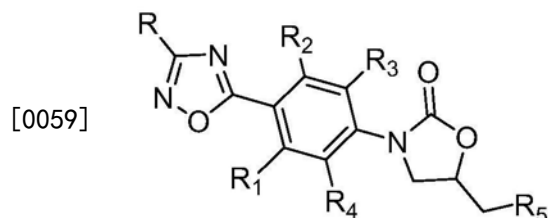
[0054] 连接到噁唑烷酮母核5位上的C5侧链的R<sub>5</sub>取代基选自下组:I、-N<sub>3</sub>、-NHC(=O)CH<sub>3</sub>、-NHC(=S)CH<sub>3</sub>、-NHC(=O)CH<sub>2</sub>F、-NHC(=S)CH<sub>2</sub>F、-NHC(=O)CH<sub>2</sub>Cl、-NHC(=S)CH<sub>2</sub>Cl、-NHC(=O)CH<sub>2</sub>Br、-NHC(=S)CH<sub>2</sub>Br、-NHC(=O)CHF<sub>2</sub>、-NHC(=S)CHF<sub>2</sub>、-NHC(=O)CHCl<sub>2</sub>、-NHC(=S)CHCl<sub>2</sub>、-NHC(=O)CHBr<sub>2</sub>、-NHC(=S)CHBr<sub>2</sub>、-NHC(=O)CF<sub>3</sub>、-NHC(=S)CF<sub>3</sub>、-NHC(=O)CCl<sub>3</sub>、-NHC(=S)CCl<sub>3</sub>、-NHC(=O)CBr<sub>3</sub>、-NHC(=S)CBr<sub>3</sub>、-NHC(=S)NH<sub>2</sub>、-NHC(=O)NH<sub>2</sub>、-NHC(=O)NHCH<sub>3</sub>、-NHC(=S)NHCH<sub>3</sub>、-NHC(=O)NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-NHC(=S)NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-NHC(=O)NH-正C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>、-NHC(=S)NH-正C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>、-NHC(=O)NH-异C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>、-NHC(=S)NH-异C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>、NHC(=S)NH-环丙基、-NHC(=O)NH-环丙基、NHC(=S)NH-环丁基、-NHC(=O)NH-环丁基、NHC(=S)NH-环戊基、-NHC(=O)NH-环戊基、NHC(=S)NH-环己基、-NHC(=O)NH-环己基、NHC(=O)NHC(=O)CH<sub>3</sub>、NHC(=S)NHC(=O)CH<sub>3</sub>、NHC(=O)NHC(=O)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、NHC(=O)NH-杂芳基、-NCS、吡咯基、吡唑基、咪唑基、1,2,3-三唑-1-基、1,2,4-三唑-1-基。

[0055] 已观察过,如上所述的含有一个硫代基团的化合物似乎表现出了更好的溶解性和更强的穿过生物膜的特性。

[0056] 考虑到环A的5位上的碳原子的不对称结构,所有上述化合物都是有光学活性的。因此,本发明涉及:这些化合物的外消旋混合物,富集任一种对映体的混合物,以及任一种分离的对映体。对于本发明的范围,应当理解为,所述外消旋混合物指两种R和S对映体50%:50%的混合物。应理解为,所述的富集任一种对映体的混合物指包含超过50%的任一种对映体(S或R),例如55%、60%、65%、70%、75%,或更多。所述分离的对映体应理解为纯的对映体(即100%)或者一种高度富集的此种对映体的混合物,例如98%、95%、93%、90%、88%、85%、80%。

[0057] 本发明的一个具体实施例,意指由S对映体构成的化合物,或者包含S对映体(作为任一富集的混合物或纯的对映体)的组合物。本发明的另一个具体实施例包含由R/S外消旋混合物构成的化合物,或含有R/S外消旋混合物的组合物。本发明的再一个具体实施例中,次优选地,意指富集R对映体的混合物。

[0058] 具有通式(I)的优选化合物列在下列表1中。



[0060] 表1

[0061]

	R	R1	R2	R3	R4	R5
1	Ph	H	H	H	H	NHC(=O)CH <sub>3</sub>
2	Ph	F	H	H	H	NHC(=O)CH <sub>3</sub>
3	Ph	F	F	H	H	NHC(=O)CH <sub>3</sub>
4	Ph	F	F	F	H	NHC(=O)CH <sub>3</sub>
5	Ph	F	F	F	H	NHC(=O)CH <sub>3</sub>
6	Ph	Cl	H	H	H	NHC(=O)CH <sub>3</sub>
7	Ph	Cl	Cl	H	H	NHC(=O)CH <sub>3</sub>
8	Ph	H	H	H	H	NHC(=S)CH <sub>3</sub>
9	Ph	F	H	H	H	NHC(=S)CH <sub>3</sub>
10	Ph	F	F	H	H	NHC(=S)CH <sub>3</sub>
11	Ph	Cl	H	H	H	NHC(=S)CH <sub>3</sub>
12	Ph	Cl	Cl	H	H	NHC(=S)CH <sub>3</sub>
13	Ph	F	F	F	H	NHC(=S)CH <sub>3</sub>
14	Ph	Br	H	H	H	NHC(=S)CH <sub>3</sub>
15 (A3a)	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	NHC(=O)CH <sub>3</sub>
16 (A3b)	CH <sub>3</sub>	F	H	H	H	NHC(=O)CH <sub>3</sub>
17	CH <sub>3</sub>	F	F	H	H	NHC(=O)CH <sub>3</sub>

18	CH <sub>3</sub>	F	F	F	H	NHC(=O)CH <sub>3</sub>
19	CH <sub>3</sub>	Cl	H	H	H	NHC(=O)CH <sub>3</sub>
20	CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	H	H	NHC(=O)CH <sub>3</sub>
21	CH <sub>3</sub>	Br	H	H	H	NHC(=O)CH <sub>3</sub>
22 (A4a)	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	NHC(=S)CH <sub>3</sub>
23 (A4b)	CH <sub>3</sub>	F	H	H	H	NHC(=S)CH <sub>3</sub>
24	CH <sub>3</sub>	F	F	H	H	NHC(=S)CH <sub>3</sub>
25	CH <sub>3</sub>	Cl	H	H	H	NHC(=S)CH <sub>3</sub>
26	CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	H	H	NHC(=S)CH <sub>3</sub>
27	CH <sub>3</sub>	F	F	F	H	NHC(=S)CH <sub>3</sub>
28	CH <sub>3</sub>	Br	H	H	H	NHC(=S)CH <sub>3</sub>
29	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H	NHC(=O)CH <sub>3</sub>

[0062]

30	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	H	H	H	NHC(=O)CH <sub>3</sub>
31	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	F	H	H	NHC(=O)CH <sub>3</sub>
32	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	F	F	H	NHC(=O)CH <sub>3</sub>
33	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	H	H	NHC(=O)CH <sub>3</sub>
34	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	Cl	H	H	NHC(=O)CH <sub>3</sub>
35	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br	H	H	H	NHC(=O)CH <sub>3</sub>
36	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H	NHC(=S)CH <sub>3</sub>
37	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	H	H	H	NHC(=S)CH <sub>3</sub>
38	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	F	H	H	NHC(=S)CH <sub>3</sub>
39	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	H	H	NHC(=S)CH <sub>3</sub>
40	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	Cl	H	H	NHC(=S)CH <sub>3</sub>
41	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	F	F	H	NHC(=S)CH <sub>3</sub>
42	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br	H	H	H	NHC(=S)CH <sub>3</sub>
43	Ph	H	H	H	H	NHC(=O)NH <sub>2</sub>
44	Ph	F	H	H	H	NHC(=O)NH <sub>2</sub>
45	Ph	F	F	H	H	NHC(=O)NH <sub>2</sub>
46	Ph	F	F	F	H	NHC(=O)NH <sub>2</sub>
47	Ph	Br	H	H	H	NHC(=O)NH <sub>2</sub>
48	Ph	Cl	H	H	H	NHC(=O)NH <sub>2</sub>
49	Ph	Cl	Cl	H	H	NHC(=O)NH <sub>2</sub>
50	Ph	H	H	H	H	NHC(=S)NH <sub>2</sub>
51	Ph	F	H	H	H	NHC(=S)NH <sub>2</sub>
52	Ph	F	F	H	H	NHC(=S)NH <sub>2</sub>
53	Ph	Cl	H	H	H	NHC(=S)NH <sub>2</sub>
54	Ph	Cl	Cl	H	H	NHC(=S)NH <sub>2</sub>
55	Ph	F	F	F	H	NHC(=S)NH <sub>2</sub>

56	Ph	Br	H	H	H	NHC(=S)NH <sub>2</sub>
57	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	NHC(=O)NH <sub>2</sub>
58	CH <sub>3</sub>	F	H	H	H	NHC(=O)NH <sub>2</sub>
59	CH <sub>3</sub>	F	F	H	H	NHC(=O)NH <sub>2</sub>

## [0063]

60	CH <sub>3</sub>	F	F	F	H	NHC(=O)NH <sub>2</sub>
61	CH <sub>3</sub>	Cl	H	H	H	NHC(=O)NH <sub>2</sub>
62	CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	H	H	NHC(=O)NH <sub>2</sub>
63	CH <sub>3</sub>	Br	H	H	H	NHC(=O)NH <sub>2</sub>
64 (B3a)	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	NHC(=S)NH <sub>2</sub>
65 (B3b)	CH <sub>3</sub>	F	H	H	H	NHC(=S)NH <sub>2</sub>
66	CH <sub>3</sub>	F	F	H	H	NHC(=S)NH <sub>2</sub>
67	CH <sub>3</sub>	Cl	H	H	H	NHC(=S)NH <sub>2</sub>
68	CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	H	H	NHC(=S)NH <sub>2</sub>
69	CH <sub>3</sub>	F	F	F	H	NHC(=S)NH <sub>2</sub>
70	CH <sub>3</sub>	Br	H	H	H	NHC(=S)NH <sub>2</sub>
71	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H	NHC(=O)NH <sub>2</sub>
72	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	H	H	H	NHC(=O)NH <sub>2</sub>
73	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	F	H	H	NHC(=O)NH <sub>2</sub>
74	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	F	F	H	NHC(=O)NH <sub>2</sub>
75	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	H	H	NHC(=O)NH <sub>2</sub>
76	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	Cl	H	H	NHC(=O)NH <sub>2</sub>
77	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br	H	H	H	NHC(=O)NH <sub>2</sub>
78	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H	NHC(=S)NH <sub>2</sub>
79	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	H	H	H	NHC(=S)NH <sub>2</sub>
80	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	F	H	H	NHC(=S)NH <sub>2</sub>
81	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	H	H	NHC(=S)NH <sub>2</sub>
82	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	Cl	H	H	NHC(=S)NH <sub>2</sub>
83	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	F	F	H	NHC(=S)NH <sub>2</sub>
84	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br	H	H	H	NHC(=S)NH <sub>2</sub>
85	Ph	H	H	H	H	NHC(=O)NHCH <sub>3</sub>
86	Ph	F	H	H	H	NHC(=O)NHCH <sub>3</sub>
87	Ph	F	F	H	H	NHC(=O)NHCH <sub>3</sub>
88	Ph	F	F	F	H	NHC(=O)NHCH <sub>3</sub>
89	Ph	Br	H	H	H	NHC(=O)NHCH <sub>3</sub>

## [0064]

90	Ph	Cl	H	H	H	NHC(=O)NHCH <sub>3</sub>
91	Ph	Cl	Cl	H	H	NHC(=O)NHCH <sub>3</sub>
92	Ph	H	H	H	H	NHC(=S)NHCH <sub>3</sub>



93	Ph	F	H	H	H	NHC(=S)NHCH <sub>3</sub>
94	Ph	F	F	H	H	NHC(=S)NHCH <sub>3</sub>
95	Ph	Cl	H	H	H	NHC(=S)NHCH <sub>3</sub>
96	Ph	Cl	Cl	H	H	NHC(=S)NHCH <sub>3</sub>
97	Ph	F	F	F	H	NHC(=S)NHCH <sub>3</sub>
98	Ph	Br	H	H	H	NHC(=S)NHCH <sub>3</sub>
99	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	NHC(=O)NHCH <sub>3</sub>
100	CH <sub>3</sub>	F	H	H	H	NHC(=O)NHCH <sub>3</sub>
101	CH <sub>3</sub>	F	F	H	H	NHC(=O)NHCH <sub>3</sub>
102	CH <sub>3</sub>	F	F	F	H	NHC(=O)NHCH <sub>3</sub>
103	CH <sub>3</sub>	Cl	H	H	H	NHC(=O)NHCH <sub>3</sub>
104	CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	H	H	NHC(=O)NHCH <sub>3</sub>
105	CH <sub>3</sub>	Br	H	H	H	NHC(=O)NHCH <sub>3</sub>
106 (B4a)	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	NHC(=S)NHCH <sub>3</sub>
107 (B4b)	CH <sub>3</sub>	F	H	H	H	NHC(=S)NHCH <sub>3</sub>
108	CH <sub>3</sub>	F	F	H	H	NHC(=S)NHCH <sub>3</sub>
109	CH <sub>3</sub>	Cl	H	H	H	NHC(=S)NHCH <sub>3</sub>
110	CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	H	H	NHC(=S)NHCH <sub>3</sub>
111	CH <sub>3</sub>	F	F	F	H	NHC(=S)NHCH <sub>3</sub>
112	CH <sub>3</sub>	Br	H	H	H	NHC(=S)NHCH <sub>3</sub>
113	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H	NHC(=O)NHCH <sub>3</sub>
114	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	H	H	H	NHC(=O)NHCH <sub>3</sub>
115	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	F	H	H	NHC(=O)NHCH <sub>3</sub>
116	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	F	F	H	NHC(=O)NHCH <sub>3</sub>
117	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	H	H	NHC(=O)NHCH <sub>3</sub>
118	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	Cl	H	H	NHC(=O)NHCH <sub>3</sub>
119	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br	H	H	H	NHC(=O)NHCH <sub>3</sub>

[0065]

120	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H	NHC(=S)NHCH <sub>3</sub>
121	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	H	H	H	NHC(=S)NHCH <sub>3</sub>
122	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	F	H	H	NHC(=S)NHCH <sub>3</sub>
123	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	H	H	NHC(=S)NHCH <sub>3</sub>
124	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	Cl	H	H	NHC(=S)NHCH <sub>3</sub>
125	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	F	F	H	NHC(=S)NHCH <sub>3</sub>
126	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br	H	H	H	NHC(=S)NHCH <sub>3</sub>
127 (B2a)	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	NCS
128 (B2b)	CH <sub>3</sub>	F	H	H	H	NCS
129	CH <sub>3</sub>	F	F	H	H	NCS
130	CH <sub>3</sub>	Cl	H	H	H	NCS

131	CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	H	H	NCS
132	CH <sub>3</sub>	F	F	F	H	NCS
133	CH <sub>3</sub>	Br	H	H	H	NCS
134	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	NHC(=O)NHC(=O)CH <sub>3</sub>
135	CH <sub>3</sub>	F	H	H	H	NHC(=O)NHC(=O)CH <sub>3</sub>
136	CH <sub>3</sub>	F	F	H	H	NHC(=O)NHC(=O)CH <sub>3</sub>
137	CH <sub>3</sub>	Cl	H	H	H	NHC(=O)NHC(=O)CH <sub>3</sub>
138	CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	H	H	NHC(=O)NHC(=O)CH <sub>3</sub>
139	CH <sub>3</sub>	F	F	F	H	NHC(=O)NHC(=O)CH <sub>3</sub>
140	CH <sub>3</sub>	Br	H	H	H	NHC(=O)NHC(=O)CH <sub>3</sub>
141	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	NHC(=S)NHC(=O)CH <sub>3</sub>
142	CH <sub>3</sub>	F	H	H	H	NHC(=S)NHC(=O)CH <sub>3</sub>
143	CH <sub>3</sub>	F	F	H	H	NHC(=S)NHC(=O)CH <sub>3</sub>
144	CH <sub>3</sub>	Cl	H	H	H	NHC(=S)NHC(=O)CH <sub>3</sub>
145	CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	H	H	NHC(=S)NHC(=O)CH <sub>3</sub>
146	CH <sub>3</sub>	F	F	F	H	NHC(=S)NHC(=O)CH <sub>3</sub>
147	CH <sub>3</sub>	Br	H	H	H	NHC(=S)NHC(=O)CH <sub>3</sub>
148 (A1a)	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	I
149 (A1b)	CH <sub>3</sub>	F	H	H	H	I

[0066]

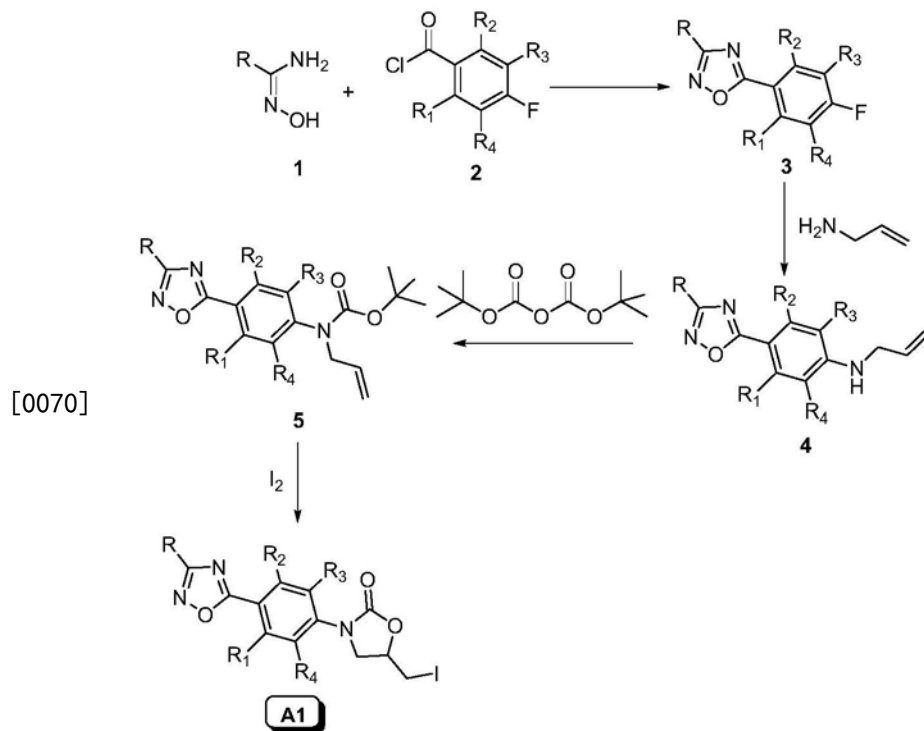
150	CH <sub>3</sub>	F	F	H	H	I
151	CH <sub>3</sub>	Cl	H	H	H	I
152	CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	H	H	I
153	CH <sub>3</sub>	F	F	F	H	I
154	CH <sub>3</sub>	Br	H	H	H	I

155 (B1a)	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	1,2,3-三唑-1-基
156 (B1b)	CH <sub>3</sub>	F	H	H	H	1,2,3-三唑-1-基
157	CH <sub>3</sub>	F	F	H	H	1,2,3-三唑-1-基
158	CH <sub>3</sub>	Cl	H	H	H	1,2,3-三唑-1-基
159	CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	H	H	1,2,3-三唑-1-基
160	CH <sub>3</sub>	F	F	F	H	1,2,3-三唑-1-基
161	CH <sub>3</sub>	Br	H	H	H	1,2,3-三唑-1-基

[0067] 上述每个化合物是指S对映体,以及富集S对映体的混合物或外消旋混合物。对于化合物127-133和148-161,应当理解为,R-对映体(纯的或富含R对映体的混合物)是优选的。

[0068] 本发明化合物的制备

[0069] 感兴趣的A和B化合物以及相应中间体的合成描述如下。本发明化合物的合成从1,2,4-噁二唑环的构建开始,通过按照如[9]所述的经典的氨肟路线(方案1)进行。因此,将氨肟1与相应的苯甲酰氯2反应,生成1,2,4-噁二唑3。后者化合物,其对位被激活以进行芳香亲核取代反应[10-13],与烯丙胺反应,生成化合物4。与二叔丁基二碳酸酯反应,随后将所得衍生物5环化[14],得到感兴趣的A1的噁唑烷酮,作为用于进一步的侧链修饰的理想前体。

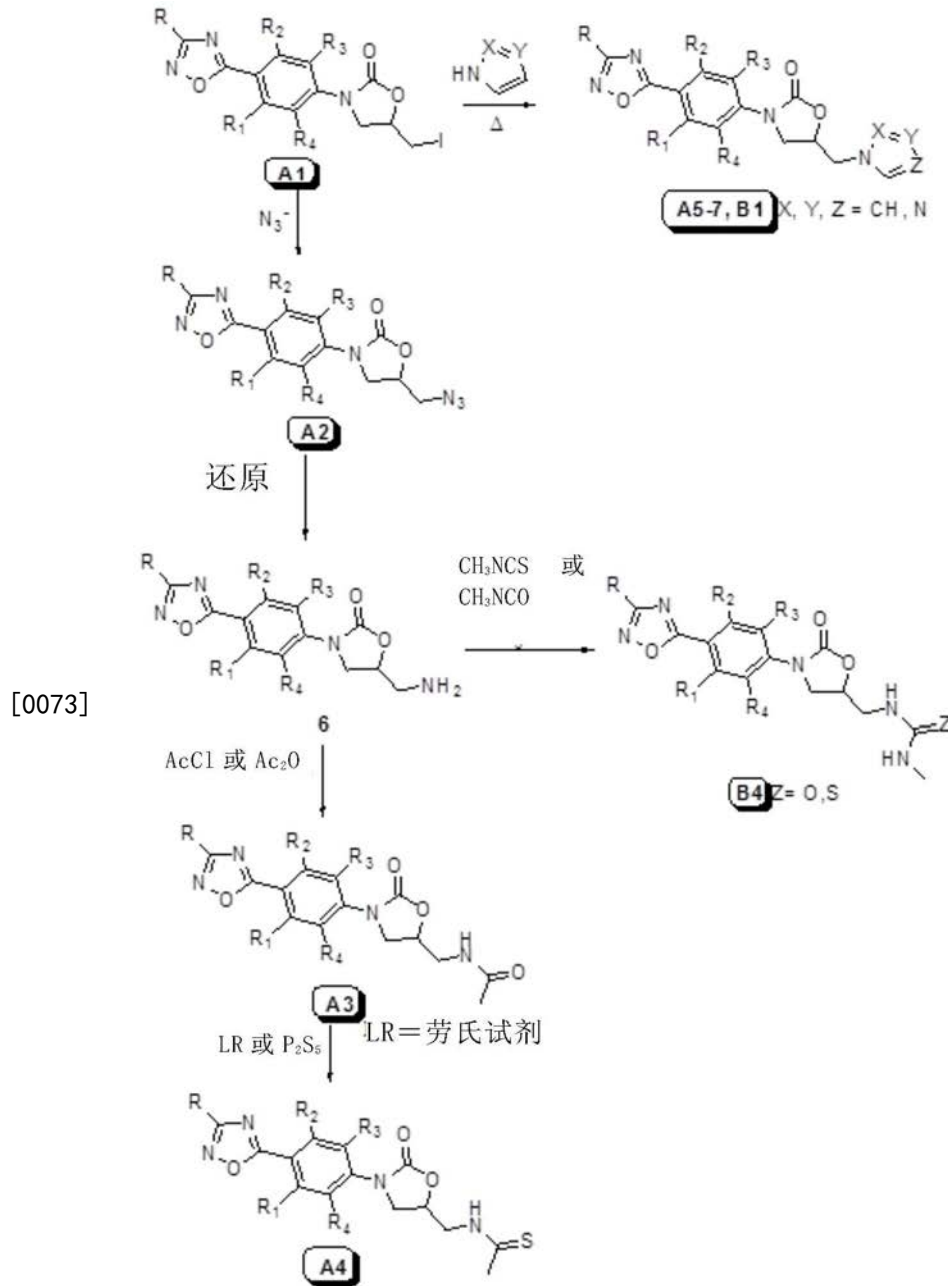


方案 1

[0071] 侧链(方案2)随后的官能化包括乙酰胺基甲基部分(acetamidomethyl moiety) A3,还有相应的硫代酰胺A4,硫脲B4和唑类(azolic)衍生物A5-7,B1。

[0072] 叠氮化物的前体A2由化合物A1与叠氮化物源的反应制得。其随后的还原生成了相应的氨基衍生物6[15]。氨基衍生物6容易与乙酰氯或乙酸酐反应得到化合物A3。乙酰胺基甲基(acetamidomethyl)衍生物A3,与硫化试剂(即劳氏试剂或P<sub>2</sub>S<sub>5</sub>)反应,生成硫代酰胺衍

生物A4(方案2)。



## 方案 2

[0074] 将如此制得的化合物(以外消旋混合物形式合成),通过高效液相色谱分离,采用手性固定相,分拆成相应的对映体(S或R)。

[0075] 药物组合物

[0076] 适合于施用本发明的化合物的药物组合物是可设计为口服、肠胃外给药或局部用药的组合物。

[0077] 口服组合物可以是例如,其形式为片剂,包衣片剂、硬胶囊、软胶囊、糖浆、溶液、悬浮液、乳液。肠胃外组合物可以是例如,形式为水性或油性的溶液或乳液。局部用药可以是例如软膏、乳膏、凝胶、溶液、水包油型或油包水型乳液,或悬浮液的形式。

[0078] 组合物的一个特定实施例是通过吸入给药。

[0079] 在药物组合物的制备中,将本发明的一种或多种化合物与各种不同的治疗上可接受的适用于固体、液体或浆状组合物的赋形剂相混合。

[0080] 不论给药途径是悬浮液/乳液,可包括纳米颗粒和/或脂质体作为药物的赋形剂或载体。

[0081] 因为一些肺部持久感染常常表现为对常规疗法的低反应率,部分是由于缺乏药物选择性,部分是由于较低的药物生物利用度,尤其是在全身给药时,本发明中特别关注通过气管内吸入药剂给药的途径作为本发明所述化合物非侵入性的全身给药法的替代方式。

[0082] 因此,本发明的具体实施方案包括通过气管内吸入药物进行给药,优选地药物被密封在纳米颗粒中。

[0083] 实际上,纳米包封的药物和它们的肺部释放促进了肺中药物更多的累积和保留。所述制剂和给药途径的主要优点是,能够治疗局部隔室疾病(例如那些在肺或支气管内的疾病)使得高剂量药物的给药包含在该区域内,降低系统毒性,因此降低出现系统性副作用的可能性;

[0084] 基于纳米粒子载体的制剂提供了额外的优势,可更好地透过生物膜例如细菌外膜,扩展药物的作用,并且还可对抗革兰氏阴性菌。

[0085] 特别是,我们已经开发出相容的固体脂质纳米颗粒的喷雾器(喷雾器,与固体脂质纳米粒(SLN)s相容),用于本发明的抗菌制剂的释放。SLN可以用作肺部或支气管抗菌药物释放的载体,提高了稳定性以及肺部的体内保留时间,从而获得更高的生物利用度。

[0086] 对SLN的药代动力学和生物分布的研究表明,与肺泡巨噬细胞相比,间质肺巨噬细胞与循环联系更紧密,显著利于SLN摄取。此外,可以看到的是,一些因素,诸如延长的循环时间,肾脏水平上更低的药物暴露量以及肺部组织中明显增多的沉积量,都是抗菌化合物的重要特性,其也对耐 $\beta$ -内酰胺抗菌药的细菌(例如,耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌(MRSA))引起的肺炎的治疗有效。

[0087] 治疗用途

[0088] 所述化合物是用于治疗由细菌引起的感染的新型抗生素,尤其对极其耐药的革兰氏阳性细菌。例如,但不限于:葡萄球菌、肠球菌、链球菌,特别是用于治疗金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、屎肠球菌、粪肠球菌、肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、副流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌引起的感染。本发明的化合物已证实对耐其它抗生素或参考化合物利奈唑胺的细菌也有活性。有利的是,对于对不止一种抗生素有耐药性的细菌,对多重耐药细菌(例如选自下组的两种或多种抗生素:甲氧西林、万古霉素、青霉素、大环内酯类、喹诺酮类或利奈唑胺),本发明的化合物仍然是有效的。

[0089] 进一步地,本发明的新型化合物结合了对已知抗生素易感或多耐药细菌的抑制或杀菌活性以及完全可接受的甚至低于参考化合物利奈唑胺的毒性,从而提供了一个完全有利的临床/治疗表现。

[0090] 不将本发明与一些特定的科学理论联系,本发明中化合物在治疗细菌感染(尤其是那些由对其它抗生素也有抵抗性的细菌引起的感染)中的效力,似乎是基于涉及细菌蛋白合成和/或活性的修饰和/或抑制的作用机制。本发明的分子的效力在理论上似乎不仅涉及细菌耐药机制有关的蛋白的交互作用(例如,由PBP2aMRSA菌株(耐甲氧西林的金黄色葡

萄球菌)表达的蛋白质),而且还涉及本发明化合物与核糖体蛋白合成机制的相互作用。

[0091] 实验部分

[0092] 药理活性的评估

[0093] 微生物分析

[0094] (i) 菌株

[0095] 对抗生素敏感表型已经充分表征的数个金黄色葡萄球菌分离株,用于测定所研究化合物的体外抗菌活性。具体地,金黄色葡萄球菌ATCC 29213参考标准菌株和金黄色葡萄球菌M923(收集菌株)用作MSSA菌株。在MRSA中,金黄色葡萄球菌MU50(ATCC 700699)参考标准菌株和两个收集菌株(433和F511)被用于敏感性分析。

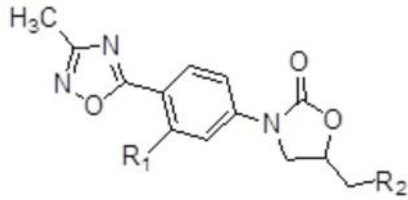
[0096] 具体地,对11种耐利奈唑胺的、凝固酶阴性的葡萄球菌(CoNS)(10种表皮葡萄球菌和1种人葡萄球菌)进行了研究。从2010至2011年间在一些医院内从阳性血培养物中分离出了这11种耐利奈唑胺菌株。为了进行不同化合物抗菌活性的比较,采用了40株的易感利奈唑胺的耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的集合,这些菌株最近从囊胞性纤维症患者体内分离出来,表现出对不同类型的抗菌素的具有不同的多重耐药性特性(表4和5)。

[0097] (ii) 最低抑制浓度(MICs)的确定

[0098] 针对新型药剂的体外抗菌活性如下进行了研究:根据临床和实验室标准化研究所(CLSI)的指导方针[16],通过培养基微量稀释法确定其最低抑制浓度(MIC)。简言之,在96孔微量滴定板中,用阳离子调节的Mueller-Hinton液体培养基(CAMHB),进行每种化合物的连续两倍稀释。二甲基亚砜(DMSO)用作所有合成化合物的溶剂。将等体积的细菌接种物( $1 \times 10^6$ CFU/毫升)加入到微量滴定板的每个孔中,每个孔含0.05mL的抗生素连续稀释液。然后将微量滴定板在37°C下保温18-24小时,这之后对每个孔中细菌生长情况进行分析。将MIC定义为抗菌剂能够引起细菌生长抑制的最低浓度,其中抑制浓度通过培养基浊度的缺乏来显示。检测了新的利奈唑胺类1,2,4-噁二唑化合物的体外抗菌活性,并且与临床应用中的噁唑烷酮参照品即利奈唑胺(Sigma-Aldrich)相比。在所有的生物分析中,也考虑了DMSO终浓度。

[0099] 最低抑制浓度测试

[0100] 如下所述,对外消旋混合物中14种新型化合物(A组)进行了抗金黄色葡萄球菌的抗菌活性的分析,包括参考的标准菌株和临床菌株,既有甲氧西林易感的菌株(MSSA),也有耐甲氧西林的菌株(MRSA)。



A1-7a,b

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
[0101] A1a	H	H
A1b	F	H
A2a	H	N <sub>3</sub>
A2b	F	N <sub>3</sub>
A3a	H	NH(C=O)CH <sub>3</sub>
A3b	F	NH(C=O)CH <sub>3</sub>
A4a	H	NH(C=S)CH <sub>3</sub>
A4b	F	NH(C=S)CH <sub>3</sub>
A5a	H	吡唑-1-基
A5b	F	吡唑-1-基
A6a	H	咪唑-1-基
A6b	F	咪唑-1-基
A7a	H	1,2,4-三唑-1-基
A7b	F	1,2,4-三唑-1-基

[0102] 表2中总结的抗菌活性,是按照临床和实验室标准化研究所(CLSI)的建议(参见实验部分),通过“金标准”的培养基稀释法来确定。最低抑制浓度(MIC)值用微克/毫升表示,并且进行细胞活力测定以评估大多数活性化合物的抗菌选择性毒性。用利奈唑胺作为参考抗生素。详细地,测试了以下细菌菌株:金黄色葡萄球菌ATCC 29213、甲氧西林易感临床菌株金黄色葡萄球菌(M923),金黄色葡萄球菌 MU50(耐甲氧西林的MRSA),以及两种耐甲氧西林的临床菌株,433和F511。已发现所有经测试的菌株都是易感利奈唑胺的。在这些分子中,外消旋形式中活性最高的已证明是A4a和A4b化合物。

[0103] 表2

[0104] 最低抑制浓度(μg/mL)

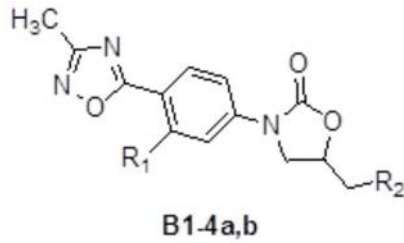
化合物 A	ATCC	MSSA	MRSA	MRSA	MRSA
	29213	M923	MU50	433	F511
<b>A1a</b>	>50	>50	50	25	50
<b>A1b</b>	>50	>50	50	50	>50
<b>A2a</b>	>50	>50	>50	>50	>50
<b>A2b</b>	>50	>50	>50	>50	>50
<b>A3a</b>	12.5	6.25	6.25	1.6	12.5
<b>A3b</b>	12.5	6.25	6.25	1.6	12.5
[0105] <b>A4a</b>	3.13	1.6	≤0.4	1.6	1.6
<b>A4b</b>	1.6	1.6	≤0.4	0.8	1.6
<b>A5a</b>	>50	>50	>50	>50	>50
<b>A5b</b>	>50	>50	>50	>50	>50
<b>A6a</b>	>50	>50	>50	>50	>50
<b>A6b</b>	>50	>50	>50	>50	>50
<b>A7a</b>	>50	>50	>50	>50	>50
<b>A7b</b>	>50	>50	>50	>50	>50
<b>利奈唑胺</b>	≤0.4	3.13	0.8	1.6	3.13

[0106] 化合物A3a、A3b、A4a、A4b、A1a、A1b相当于表1中的化合物15、16、22、23、148和149。

[0107] 14个测试化合物中的4个(参见表2),显示出抗MSSA和MRSA菌株的最低抑制浓度,其效力相当或优于利奈唑胺的效力。此外,与利奈唑胺相比,含硫的衍生物A4a和A4b表现出了针对MSSA和MRSA菌株更好的活性。而化合物A3a和A3b表现出比利奈唑胺更低的活性(除了针对MRSA菌株433)。与利奈唑胺的比较应该考虑以下事实:测试化合物是以外消旋混合物的形式使用,因而,相对于纯的更有活性的对映体,A3a、A3b、A4a和A4b的抗菌活性被低估了。

[0108] 如下所示的其它化合物(组B),评估对其外消旋混合物以及S和R对映体的活性。





[0109]

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
<b>B1a</b>	H	1, 2, 3-三唑-1-基
<b>B1b</b>	F	1, 2, 3-三唑-1-基
<b>B2a</b>	H	NCS
<b>B2b</b>	F	NCS
<b>B3a</b>	H	NH(C=S)NH <sub>2</sub>
<b>B3b</b>	F	NH(C=S)NH <sub>2</sub>
<b>B4a</b>	H	NH(C=S)NHCH <sub>3</sub>
<b>B4b</b>	F	NH(C=S)NHCH <sub>3</sub>

[0110] 如表3总结的抗菌活性,是按照临床和实验室标准化研究所(CLSI)的建议,通过“金标准”的培养基稀释法来测定(参见实验部分)。最低抑制浓度(MIC)值用微克/毫升表示。利奈唑胺用作参考抗生素。详细地,测试了以下细菌菌株:金黄色葡萄球菌ATCC 29213、甲氧西林易感临床菌株金黄色葡萄球菌(M923),金黄色葡萄球菌MU50(耐甲氧西林MRSA),以及两种耐甲氧西林临床菌株,433和 F511。已发现所有经测试的菌株都是易感利奈唑胺的。在这些经测试的新分子中,外消旋形式中活性最高的化合物已证明是B4a和B4b化合物,随后是具有相当活性的B1a和B1b(表3)。

[0111] 表3

[0112] 最低抑制浓度(μg/mL)

化合物 B	ATCC	MSSA	MRSA	MRSA	MRSA
	29213	M923	MU50	433	F511
<b>B1a</b>	25	25	3,125	12,5	12,5
<b>B1b</b>	25	25	1,6	6,25	12,5
<b>B2a</b>	>50	>50	>50	>50	50
<b>B2b</b>	>50	>50	>50	>50	>50
<b>B3a</b>	>50	>50	>50	>50	>50
<b>B3b</b>	>50	>50	>50	>50	>50
<b>B4a</b>	6,25	6,25	1,6	3,125	6,25
<b>B4b</b>	6,25	6,25	1,6	3,125	6,25
<b>利奈唑胺</b>	≤0.4	3.125	0.8	1.6	3.125

[0115] 在这些化合物中,针对利奈唑胺易感的金黄色葡萄球菌菌株,B4a和B4b化合物(对应于表1中的化合物106和107)显示出与利奈唑胺非常类似的抗菌活性。

[0116] 完全令人出乎意料的是,分拆成对映体的同样化合物,在抗耐利奈唑胺的葡萄球

菌株时,表现出比利奈唑胺高8至32倍的效力。这些结果列在表4和5中。在一个例子中(A4bS),将对利奈唑胺的耐受完全转变为易感。这些所述分子中,已证实对映体分离导致赋予S对映体活性,而R对映体已证实是无活性的(见表4)。

[0117] B4a和B4b化合物对应于这两种化合物B4a和B4b的外消旋混合物,而B4bS 和B4bR以及B4aS和B4aR分别是经分拆的S和R对映体。

[0118] 表4

[0119] MIC值

[0120]

MIC 范围 $\leq 0,06$ a $>128$ $\mu\text{g/ml}$								
测试菌株: 6 ATCC (4 MSSA, 2MRSA) +45MRSA, 全部利奈唑胺易感								
化合物	B4b	B4bS	B4bR	B4a	B4aS	B4aR	LZD	DA
MIC - 范围	0,5-16	0,5-8	64->128	1-16	0,5-8	128->128	0,25-16	<0,06->128
MIC <sub>50</sub>	4	2	>128	8	2	>128	2	<0,06
MIC <sub>90</sub>	16	4	>128	16	4	>128	4	>128
测试菌株: 12 MRSE 全部利奈唑胺易感								
MIC 范围	32->128	8-16	>128	32->128	8-32	>128	32-64	0,12-1
MIC <sub>50</sub>	64	8	>128	64	16	>128	32	0,5
MIC <sub>90</sub>	128	8	>128	>128	32	>128	64	1

[0121] 表5

[0122]

菌株	最低抑制浓度-范围 0.06 – 128 µg/mL				
	A4aS	A4aR	A4bS	A4bR	LZD
ATCC 金黄色葡萄球菌 29213	8	128	4	64	4
ATCC 粪肠球菌 29212	4	>128	2	32	1
11 种抗利奈唑胺的凝固酶阴性的葡萄球菌					
表皮葡萄球菌株 1	8	>128	8	128	64
表皮葡萄球菌株 2	32	>128	8	>128	64
表皮葡萄球菌株 3	4	>128	4	>128	64
表皮葡萄球菌株 4	32	>128	4	128	64
表皮葡萄球菌株 5	4	>128	2	128	64
表皮葡萄球菌株 6	4	>128	4	64	32
表皮葡萄球菌株 7	32	>128	8	>128	32
表皮葡萄球菌株 8	32	>128	2	128	32
表皮葡萄球菌株 9	1	>128	1	>128	32
表皮葡萄球菌株 10	8	>128	4	128	32
人葡萄球菌株 11	8	>128	4	128	32
<b>MIC 范围</b>	1-32	>128	1-8	64->128	32-64
<b>MIC<sub>50</sub></b>	8	>128	4	128	32
<b>MIC<sub>90</sub></b>	32	>128	8	128	64
<b>45 种易感利奈唑胺的 MRSA</b>					
<b>MIC<sub>50</sub></b>	2	>128	0.5	128	2

[0123] 细胞活力(细胞毒性测试)

[0124] 为了评估对细菌细胞的效应是否与选择性毒性或更总体的毒性效应有关,我们在不同类型的真核细胞系中进行了第一水平测试,以针对总体细胞毒性活性筛选新型化合

物。

[0125] 细胞活力

[0126] A4b(表1中的化合物23)和利奈唑胺对细胞活力的影响,是在PK15(猪肾脏上皮)、HaCaT(人体角质细胞)、HepG2(人肝脏肿瘤细胞)细胞系上在体外进行了研究[17-19]。HepG2和HaCaT细胞在杜氏改良的MEM培养基(DMEM)中生长,其中PK15在1:1的DMEM/M199的培养基中培养。所有的培养基都添加10%热灭活的胎牛血清(FBS),2mM L-谷氨酸盐,100单位/mL青霉素和100 $\mu$ g/mL链霉素。细胞维持在37 $^{\circ}$ C下5%的CO<sub>2</sub>气氛中。细胞培养的所有试剂都来自Euroclone(Pero,意大利)。

[0127] 细胞活力通过MTT分析法检测[20]。简单地说,将MTT([3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基四氮唑溴盐])原液(5mg/mL)加入到每个孔中达到最终浓度为1.2mM,并且细胞在37 $^{\circ}$ C下保温1小时30分钟。除去MTT溶液之后,添加90%的乙醇使反应停止。重悬的细胞在800g下离心分离10分钟。用多标记的Victor<sup>3</sup>分光光度计(Perkin Elmer,Turku,芬兰)在570纳米波长下测定吸光度。数据为三次独立实验的平均值 $\pm$ S.E。

[0128] 统计分析

[0129] 用Student T检验与对照组相比,获得统计学显著性(\*=P<0.05,\*\*=P<0.001)。数据为三次独立实验的平均值 $\pm$ S.E。

[0130] 所有经测试的细胞系都用浓度逐渐升高(5-400 $\mu$ g/mL)的A4a处理,并且将利奈唑胺作为参考化合物。另一组对照是作为溶剂使用的DMSO。

[0131] 在PK15细胞系中,A4b分子引起中度的活力下降(少于10%),分别在25(P<0.01)、50(P<0.05)和200 $\mu$ g/mL(P<0.05)时具有统计学显著性(图2)。这种趋势与同样浓度下的利奈唑胺得到的结果相当。

[0132] A4b分子所引起的细胞活性下降,在HaCaT细胞系中稍微更加明显,与浓度仅为400 $\mu$ g/mL利奈唑胺所得到的数值相比,其达到了统计学上显著的死亡率水平(P<0.01;图3)。

[0133] HepG2细胞从50 $\mu$ g/mL的A4b化合物(图4)显示出活力的降低。

[0134] 然后在体外评估B4a和B4b分子在人肝肿瘤细胞系HepG2上对细胞活性的影响,利奈唑胺(阴性对照组)诱导的细胞毒性相对比。

[0135] 这些所述细胞在杜氏改良的MEM培养基(DMEM)中培养,其中补加10%热灭活的胎牛血清(FBS)、终浓度为2mM的左旋谷酰胺,100单位/毫升的青霉素和100微克/毫升的链霉素。这些细胞在37 $^{\circ}$ C下5%的CO<sub>2</sub>气氛中维持。

[0136] 细胞毒处理:以40,000细胞/cm<sup>2</sup>的密度将细胞置于培养板上,并在培养基中培养2天,之后用B4a和B4b物质的两种对映体以逐渐升高的浓度(25-100 $\mu$ g/ml)处理48小时。

[0137] 细胞活力用PrestoBlue<sup>®</sup>细胞活力试剂法评估,该试剂含有刃天青;在细胞有活性并且新陈代谢活跃时,刃天青渗入细胞并且利用其还原能力。简单来说,按照已提供产品的生产商的指示,将PrestoBlue<sup>®</sup>溶液直接施用于培养中的细胞培养基。将细胞在37 $^{\circ}$ C保温1小时,此时PrestoBlue<sup>®</sup>溶液被细胞代谢从而将染色从蓝色变为红色。使用Victor3多功能分光光度计(Perkin Elmer,Turku,芬兰)在570纳米波长测定吸光度。所得到的示于图表中的结果,对应于三次独立实验的平均值 $\pm$ S.E。

[0138] 用浓度升高的(25-100 $\mu$ g/mL)B4a和B4b分子的对映体都对HepG2细胞系进行处理。利奈唑胺用作参考分子,仅至100微克/mL的终浓度。此外,作为另外的对照组,还将细胞用

0.9%DMSO用作溶质的溶剂处理。

[0139] 在HepG2细胞系中,所有检测的浓度下,B4b分子的两种对映体都导致活性的中等降低( $<12\%$ ) (图5)。

[0140] 所述B4a分子的S对映体在HepG2细胞系中具有轻微的程度依赖性的细胞毒性效应(仅在25微克/毫升下明显),而R对映体在细胞活力上没有表现出明显降低。正如预期那样,用100微克/毫升利奈唑胺处理后的HepG2细胞死亡率达到20%。

[0141] 氧化磷酸化(OXPHOS)分析

[0142] 该试验(Nadaciva S.等人,2010)用于监测真核细胞的氧化磷酸化过程中一些关键蛋白的线粒体蛋白的合成水平,并将其与细胞核DNA编码的线粒体蛋白的合成水平进行比较。本研究使得我们能够分析A4bS对线粒体DNA(mtDNA)所编码的蛋白质的影响。

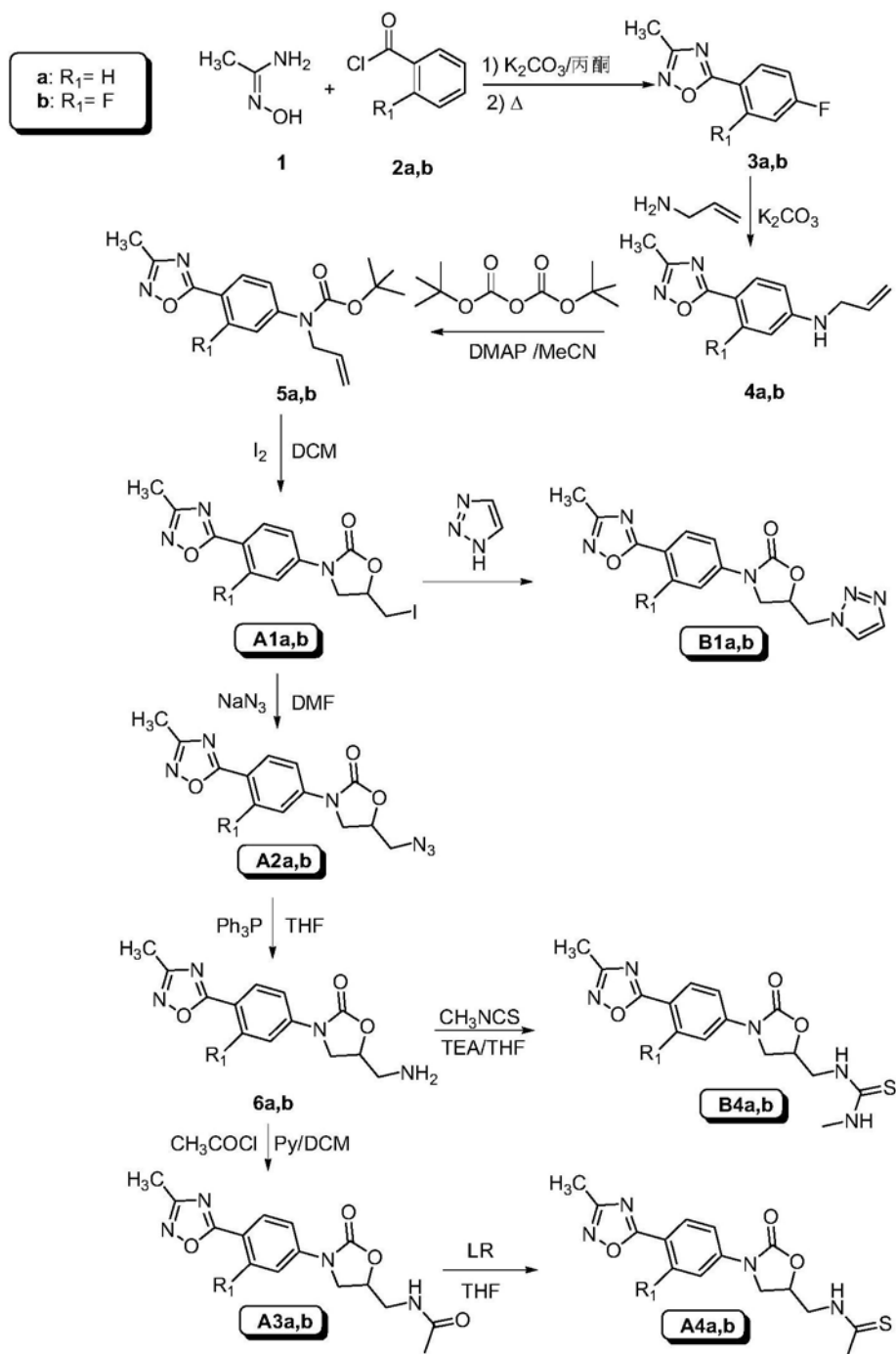
[0143] 图6所示的结果,确认利奈唑胺(100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ )对线粒体蛋白质合成有负面影响。实际上,蛋白复合物I、III(核心2)和IV(基于mtDNA合成)在利奈唑胺处理之后发生了显著降低。平行地,可以比较A4bS分子(10-100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ),像利奈唑胺一样,它引起蛋白复合物I和IV相对于对照(未处理的细胞)发生下降。然而,应注意的是,由化合物A4bS引起的蛋白质合成的下降,比利奈唑胺所引起的更低,这样的效果突出了与可逆的骨髓抑制相关的副作用的降低。图6中的结果如下获得:在线粒体的核糖体上合成的、由线粒体DNA(mtDNA)所编码的蛋白质(复合物IV、复合物I)的水平,以及核DNA所编码的、在胞质中的核糖体上合成并运送入线粒体的蛋白质(复合物II亚基V复合物)的水平,在用A4bS化合物处理HepG2细胞(人肝癌细胞)之后,用MitoProfile<sup>®</sup>总OXPHOS人WB抗体进行分析。数据为三次独立实验的平均值 $\pm$ S.E。统计学显著性是通过化合物进行的Student氏检验得出。

[0144] \*= $p<0.05$ ; \*\*= $p<0.01$ 。

[0145] 化学合成

[0146] 在Reichert-Thermovar热载台装置上测定熔点并且未经修正。红外光谱(Nujol)采用Shimadzu FTIR-8300仪器测定;H NMR光谱在Bruker 300Avance光谱仪上记录,使用TMS作为内部标准。快速柱色谱采用硅胶(0.040-0.063mm)以及不同比例的乙酸乙酯与石油醚(在40-60 $^{\circ}\text{C}$ 范围内馏分)的混合物。化合物的纯度,在所有情况下都高于95%,已经由NMR和HPLC分析都经过检验。外消旋混合物的分离用手性固定相(Daicel, Chiralpak-IA),用HPLC进行,其中使用己烷-异丙醇(70:30)作为流动相,流量为1mL/分。每种情况下都能得到 $>99\%$ 的ee。

[0147] 最感兴趣的化合物:A1a(表1中化合物148),A1b(表1中化合物149),A3a(表1中化合物15),A3b(表1中化合物16),A4a(表1中化合物22),A4b(表1中化合物23),B1a(表1中化合物155),B1b(表1中化合物156),B4a(表1中化合物106),B4b(表1中化合物107);在表2(组A)和表3(组B)中报道的化合物和相应的中间体1-6,这些化合物是根据以下说明书中描述的方案1和2以及方案3所报导的通用的方法得到的。



## 方案 3

[0149] 制备化合物3a,b的通用流程

[0150] 将盐酸羟胺(1.00g, 14.4mmol)和NaOH(0.57g, 14.4mmol)的水溶液(5mL)加入到(在约15分钟内)15mL CH<sub>3</sub>CN中。反应混合物在室温下搅拌24小时。减压条件下除去溶剂,用乙醇处理残留物;将所得悬浮液过滤,减压条件下除去溶剂,产生1.659g的羟基乙脒1(77%)。然后,在含有1(1.00g, 13.5mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.05g, 14.8mmol)的丙酮(35mL)溶液中,将4-氟苯甲酰氯(2a)或2,4-二氟苯甲酰氯(2b)(14.8mmol)加入。将混合物在室温下搅拌约90分钟,然后将溶剂在减压条件下去除。将残留物用水处理,通过过滤收集固体沉淀物。将所得的O-酰基胺脒(不经任何进一步纯化),在密封管内约130℃下加热90分钟。获得的残留

物进行色谱处理,产生相应的1,2,4-噁二唑3a和3b。

[0151] 3-甲基-5-(4'-氟苯基)-1,2,4-噁二唑(3a):产率(72%);mp 80.0-81.0°C;<sup>1</sup>H NMR(300MHz;CDCl<sub>3</sub>) δ2.45(s,3H,Me);7.16-7.23(m,2H,Ar);8.08-8.14(m,2H,Ar).分析测量值(计算值):C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>FN<sub>2</sub>O(%):C,60.65(60.67);H,3.90(3.96);N,15.70(15.72)。

[0152] 3-甲基-5-(2',4'-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑(3b):产率(72%);mp 57.0-60.0°C;<sup>1</sup>H-NMR(300MHz;CDCl<sub>3</sub>) δ2.46(s,3H,Me);6.95-7.07(m,2H,Ar);8.04-8.14(m,1H,Ar).分析测量值(计算值):C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O(%):C,55.15(55.11);H,3.10(3.08);N,14.25(14.28)。

[0153] 制备N-烯丙基-4-(3'-甲基-1,2,4-噁二唑-5'-基)-苯胺(4a)

[0154] 将化合物3a(0.61g;3.43mmol)与烯丙基胺(3.0mL;2.28g;40.0mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.00g;14.5mmol)在大约60°C下加热8天。将反应混合物用水处理并用乙酸乙酯萃取。收集有机层,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并除去溶剂。将残留物用色谱处理,产生化合物3a:产率(54%);mp 63.9-65.5°C;IR(Nujol) 3335(NH),1607(C=N)cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR(300MHz;DMSO-d<sub>6</sub>) δ2.31(s,3H,Me);3.76-3.79(m,2H,CH<sub>2</sub>);5.12(dd,1H,J<sub>1</sub>=10.5Hz,J<sub>2</sub>=1.8Hz,-CH=CH<sub>2</sub>);5.22(dd,1H,J<sub>1</sub>=17.1Hz,J<sub>2</sub>=1.8Hz,-CH=CH<sub>2</sub>);5.82-5.93(m,1H,-CH=CH<sub>2</sub>);6.68(d,2H,J=9.0Hz,Ar);6.87(t,1H,J=5.7Hz,NH,与D<sub>2</sub>O交换);7.76(d,2H,J=9.0Hz,Ar)。分析测量值(计算值):C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O(%):C,66.95(66.96);H,6.10(6.09);N,19.45(19.52)。

[0155] 制备N-烯丙基-3-氟代-4-(3'-甲基-1,2,4-噁二唑-5'-基)-苯胺(4b)

[0156] 向3b(0.86g;4.38mmol)在DMF(2.0mL)中的溶液,加入烯丙基胺(1.64mL;1.25g;22.0mmol)。将反应混合物搅拌两天,之后将溶液用水处理并用乙酸乙酯萃取。收集有机层,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并去除溶剂。将残留物用色谱处理,得到化合物化合物4b:产率(49%);mp 57.9-59.9°C;IR(Nujol) 3335(NH),1626(C=N)cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR(300MHz;DMSO-d<sub>6</sub>) δ2.34(s,3H,Me);3.77-3.81(m,2H,CH<sub>2</sub>);5.13(dd,1H,J<sub>1</sub>=13.2Hz,J<sub>2</sub>=1.2Hz,-CH=CH<sub>2</sub>);5.23(dd,1H,J<sub>1</sub>=17.4Hz,J<sub>2</sub>=1.2Hz,-CH=CH<sub>2</sub>);5.81-5.93(m,1H,-CH=CH<sub>2</sub>);6.46(dd,1H,J<sub>1</sub>=14.4Hz,J<sub>2</sub>=1.8Hz,Ar);6.56(dd,1H,J<sub>1</sub>=8.7Hz,J<sub>2</sub>=1.8Hz,Ar);7.17-7.21(bs,1H,NH,与D<sub>2</sub>O交换);7.72-7.77(m,1H,Ar)。分析测量值(计算值):C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>3</sub>O(%):C,61.80(61.79);H,5.10(5.19);N,18.15(18.02)。

[0157] 制备化合物5a,b的通用流程

[0158] 将化合物4a或4b(2.15mmol)之一溶解在CH<sub>3</sub>CN(25mL)中;加入2-叔丁基-二碳酸酯(0.51g;2.36mmol)和4-二甲氨基吡啶(0.29g;2.36mmol),混合物分别搅拌2天或2.5小时。在减压条件下去除溶剂,所得残留物用色谱处理,得到相应的化合物5a和5b。

[0159] 叔丁基N-烯丙基-(4-(3'-甲基-1,2,4-噁二唑-5'-基)-苯基)-氨基甲酸酯(5a):油状物;产率(73%);IR(Nujol) 1711(NCO<sub>2</sub>),1614(C=N)cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR(300MHz;CDCl<sub>3</sub>) δ1.27(s,9H,t-Bu);2.25(s,3H,Me);4.10(d,2H,J=5.1Hz,CH<sub>2</sub>);4.95-4.97(m,1H,-CH=CH<sub>2</sub>);4.99-5.01(m,1H,-CH=CH<sub>2</sub>);5.67-5.78(m,1H,-CH=CH<sub>2</sub>);7.23(d,2H,J=9.0Hz,Ar);7.84(d,2H,J=9.0Hz,Ar)。分析测量值(计算值):C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>(%):C,64.70(64.74);H,6.80(6.71);N,13.35(13.32)。

[0160] 叔丁基N-烯丙基-(3-氟代-4-(3'-甲基-1,2,4-噁二唑-5'-基)-苯基)-氨基甲酸酯(5b):油状物;产率(72%);IR(Nujol) 1713(NCO<sub>2</sub>),1615(C=N)cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR(300MHz;CDCl<sub>3</sub>) δ1.53(s,9H,t-Bu);2.53(s,3H,Me);4.36(d,2H,J=5.1Hz,CH<sub>2</sub>);5.21-5.28(m,2H,-

CH=CH<sub>2</sub>) ; 5.91-6.02 (m, 1H, -CH=CH<sub>2</sub>) ; 7.28-7.36 (m, 2H, Ar) ; 8.02-8.08 (m, 1H, Ar) . 分析测量值 (计算值) : C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (%) : C, 61.25 (61.25) ; H, 6.10 (6.05) ; N, 12.65 (12.61) 。

[0161] 制备化合物A1a, b的通用流程

[0162] 向1.70mmol的化合物5a或5b中任一种在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10mL) 的溶液中, 加入 I<sub>2</sub>升华物 (1.29g; 5.10mmol) 。将溶液搅拌24小时, 之后, 将反应物用Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>溶液处理; 有机层用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并除去溶剂。将残留物进行色谱处理, 得到相应的化合物A1a和A1b。

[0163] 3-(4'-(3"-甲基-1,2,4-噁二唑-5"-基)-苯基)-5-(碘甲基)-噁唑烷-2-酮 (A1a) : 产率 (89%) ; mp 145.0-147.0°C ; IR (Nu jol) 1763 (NCO<sub>2</sub>) , 1618 (C=N) cm<sup>-1</sup> ; <sup>1</sup>H-NMR (300MHz ; DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.47 (s, 3H, Me) ; 3.62-3.73 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-I) ; 3.80 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=9.3Hz, J<sub>2</sub>=6.0Hz, C<sub>4</sub>-H) ; 4.34 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=9.3Hz, J<sub>2</sub>=9.0Hz, C<sub>4</sub>-H) ; 4.81-4.90 (m, 1H, C<sub>5</sub>-H) ; 7.88 (d, 2H, J=9.0Hz, Ar) ; 8.17 (d, 2H, J=9.0Hz, Ar) . 分析测量值 (计算值) : C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (%) : C, 40.55 (40.54) ; H, 3.15 (3.14) ; N, 10.85 (10.91) 。

[0164] 3-(3'-氟代-4'-(3"-甲基-1,2,4-噁二唑-5"-基)-苯基)-5-(碘甲基)-噁唑烷-2-酮 (A1b) : 产率 (76%) ; mp 148.0-149.0°C ; IR (Nu jol) 1743 (NCO<sub>2</sub>) , 1637 (C=N) cm<sup>-1</sup> ; <sup>1</sup>H-NMR (300MHz ; DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.48 (s, 3H, Me) ; 3.61-3.72 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-I) ; 3.81 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=9.6Hz, J<sub>2</sub>=6.0Hz, C<sub>4</sub>-H) ; 4.33 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=9.6Hz, J<sub>2</sub>=9.0Hz, C<sub>4</sub>-H) ; 4.83-4.93 (m, 1H, C<sub>5</sub>-H) ; 7.68 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=8.7Hz, J<sub>2</sub>=2.1Hz, Ar) ; 7.80 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=13.8Hz, J<sub>2</sub>=2.1Hz, Ar) ; 8.16 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=8.7Hz, J<sub>2</sub>=8.5Hz, Ar) . 分析测量值 (计算值) : C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>FIN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (%) : C, 38.75 (38.73) ; H, 2.55 (2.75) ; N, 10.35 (10.42) 。

[0165] 制备化合物A2a, b的通用流程

[0166] 向0.75mmol的化合物A1a或A1b在DMF (6mL) 的溶液中, 加入NaN<sub>3</sub> (0.39g ; 6.00mmol) 。将溶液搅拌24小时, 之后, 将反应物用水溶液处理并用乙酸乙酯萃取; 有机层用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并除去溶剂。将残留物进行色谱处理, 得到相应的化合物A2a和A2b。

[0167] 3-(4'-(3"-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-苯基)-5-(叠氮基甲基)-噁唑烷-2-酮 (A2a) : 产率 (94%) ; mp 133.9-135.0°C ; IR (Nu jol) 2095 (N<sub>3</sub>) , 1765 (NCO<sub>2</sub>) , 1727 (NCO<sub>2</sub>) , 1618 (C=N) cm<sup>-1</sup> ; <sup>1</sup>H-NMR (300MHz ; DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.46 (s, 3H, Me) ; 3.75-3.88 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-N<sub>3</sub>) ; 3.92 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=9.3Hz, J<sub>2</sub>=6.0Hz, C<sub>4</sub>-H) ; 4.28 (t, 1H, J=9.3Hz, C<sub>4</sub>-H) ; 4.96-5.03 (m, 1H, C<sub>5</sub>-H) ; 7.86 (d, 2H, J=9.0Hz, Ar) ; 8.16 (d, 2H, J=9.0Hz, Ar) . 分析测量值 (计算值) : C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (%) : C, 52.05 (52.00) ; H, 4.10 (4.03) ; N, 27.85 (27.99) 。

[0168] 3-(3'-氟代-4'-(3"-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-苯基)-5-(叠氮基甲基)-噁唑烷-2-酮 (A2b) : 产率 (99%) ; mp 126.2-127.7°C ; IR (Nu jol) 2107 (N<sub>3</sub>) , 1758 (NCO<sub>2</sub>) , 1743 (NCO<sub>2</sub>) , 1630 (C=N) cm<sup>-1</sup> ; <sup>1</sup>H-NMR (300MHz ; DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.41 (s, 3H, Me) ; 3.69-3.82 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-N<sub>3</sub>) ; 3.86 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=9.3Hz, J<sub>2</sub>=6.0Hz, C<sub>4</sub>-H) ; 4.21 (t, 1H, J=9.3Hz, C<sub>4</sub>-H) ; 4.91-4.99 (m, 1H, C<sub>5</sub>-H) ; 7.60 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=9.0Hz, J<sub>2</sub>=1.8 Hz, Ar) ; 7.72 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=13.5Hz, J<sub>2</sub>=1.8Hz, Ar) ; 8.08-8.14 (m, 1H, Ar) . 分析测量值 (计算值) : C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (%) : C, 49.10 (49.06) ; H, 3.50 (3.48) ; N, 26.45 (26.41) 。

[0169] 制备化合物6a, b的通用流程

[0170] 向0.45mmol化合物A2a或A2b中在THF (15mL) 的溶液中加入PPh<sub>3</sub> (0.16g ; 0.60mmol) 。将溶液搅拌约90分钟, 之后, 加入100l去离子水, 将所得混合物回流4小时。减压



条件下除去THF,将得到的残留物用盐酸中和并用乙酸乙酯萃取。将NaOH(pH~9)溶液加入水相(乙酸乙酯萃取),有机层用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并除去溶剂,得到相应的化合物6a和6b。

[0171] 3-(4'-(3''-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-苯基)-5-(氨甲基)-噁唑烷-2-酮(6a):产率(66%);mp 139.3-141.3°C;IR(Nujol) 3390(NH), 3361(NH), 1748(NCO<sub>2</sub>), 1616(C=N) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR(300MHz;DMSO-d<sub>6</sub>) δ2.22(bs, 2H, NH<sub>2</sub>, 与D<sub>2</sub>O交换); 2.39(s, 3H, Me); 2.77-2.91(m, 2H, CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); 3.94(dd, 1H, J<sub>1</sub>=9.0Hz, J<sub>2</sub>=6.3Hz, C<sub>4</sub>-H); 4.13(t, 1H, J=9.0Hz, C<sub>4</sub>-H); 4.61-4.70(m, 1H, C<sub>5</sub>-H); 7.80(d, 2H, J=9.0Hz, Ar); 8.09(d, 2H, J=9.0Hz, Ar)。分析测量值(计算值):C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>(%):C, 56.90(56.93);H, 5.15(5.14);N, 20.45(20.43)。

[0172] 3-(3'-氟代-4'-(3''-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-苯基)-5-(氨甲基)-噁唑烷-2-酮(6b):产率(88%);mp 137.0-140.0°C;IR(Nujol) 3372(NH), 1743(NCO<sub>2</sub>), 1630(C=N) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR(300MHz;DMSO-d<sub>6</sub>) δ2.21(bs, 2H, NH<sub>2</sub>, 与D<sub>2</sub>O交换); 2.41(s, 3H, Me); 2.77-2.91(m, 2H, CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); 3.93(dd, 1H, J<sub>1</sub>=9.3Hz, J<sub>2</sub>=6.3 Hz, C<sub>4</sub>-H); 4.13(t, 1H, J=9.0Hz, C<sub>4</sub>-H); 4.63-4.71(m, 1H, C<sub>5</sub>-H); 7.60(dd, 1H, J<sub>1</sub>=9.0Hz, J<sub>2</sub>=2.1Hz, Ar); 7.73(dd, 1H, J<sub>1</sub>=10.8Hz, J<sub>2</sub>=2.1Hz, Ar); 8.08-8.14(m, 1H, Ar)。分析测量值(计算值):C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>(%):C, 53.40(53.42);H, 4.45(4.48);N, 19.25(19.17)。

[0173] 制备化合物A3a, b的通用流程。

[0174] 将乙酰氯(40μl; 44mg; 0.56mmol)加入化合物A3a或A3b任一种(0.28mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3mL)溶液中(还包含吡啶(1mL; 0.97g; 12.3mmol))。将溶液搅拌30分钟,之后除去溶剂,将残留物用盐酸1M(20mL)处理,并用乙酸乙酯萃取;将有机层用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并除去溶剂。将残留物用色谱处理,得到相应的化合物A3a和A3b。

[0175] 3-(4'-(3''-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-苯基)-5-(N-乙酰氨甲基)-噁唑烷-2-酮(A3a):产率(58%);mp 214.0-216.0°C;IR(Nujol) 3257(NH), 1751(NCO<sub>2</sub>), 1646(酰胺), 1616(C=N) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR(300MHz;DMSO-d<sub>6</sub>) δ1.89(s, 3H, COMe); 2.46(s, 3H, Me); 3.50(t, 2H, J=5.7Hz, CH<sub>2</sub>-NHCOMe); 3.88(dd, 1H, J<sub>1</sub>=9.0Hz, J<sub>2</sub>=6.6Hz, C<sub>4</sub>-H); 4.25(t, 1H, J=9.0Hz, C<sub>4</sub>-H); 4.79-4.87(m, 1H, C<sub>5</sub>-H); 7.84(d, 2H, J=8.7Hz, Ar); 8.16(d, 2H, J=8.7Hz, Ar); 8.32(t, 1H, J=5.7Hz, NH, 与D<sub>2</sub>O交换); <sup>13</sup>C-NMR(75MHz;DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.4, 22.6, 41.5, 47.2, 72.0, 118.1(重叠信号), 128.9, 142.6, 154.1, 167.7, 170.2, 174.5。分析测量值(计算值):C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>(%):C, 56.95(56.96);H, 5.05(5.10);N, 17.85(17.71)。

[0176] 3-(3'-氟代-4'-(3''-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-苯基)-5-(N-乙酰氨甲基)-噁唑烷-2-酮(A3b):产率(62%);mp 184.0-186.0°C;IR(Nujol) 3343(NH), 1751(NCO<sub>2</sub>), 1666(酰胺), 1628(C=N) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR(300MHz;DMSO-d<sub>6</sub>) δ1.89(s, 3H, COMe); 2.48(s, 3H, Me); 3.50(t, 2H, J=5.4Hz, CH<sub>2</sub>-NHCOMe); 3.88(dd, 1H, J<sub>1</sub>=9.3Hz, J<sub>2</sub>=6.3Hz, C<sub>4</sub>-H); 4.25(t, 1H, J=9.0Hz, C<sub>4</sub>-H); 4.81-4.88(m, 1H, C<sub>5</sub>-H); 7.64(dd, 1H, J<sub>1</sub>=9.0Hz, J<sub>2</sub>=1.8Hz, Ar); 7.77(dd, 1H, J<sub>1</sub>=13.8Hz, J<sub>2</sub>=1.8Hz, Ar); 8.15-8.21(m, 1H, Ar), 8.31(m, 1H, NH, 与D<sub>2</sub>O交换); <sup>13</sup>C-NMR(75 MHz;DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.32, 22.6, 41.5, 47.3, 72.2, 105.7(d, J<sub>C-F</sub>=32Hz), 106.2(d, J<sub>C-F</sub>=14Hz), 114.1, 131.4, 144.3(d, J<sub>C-F</sub>=14Hz), 153.9, 160.4(d, J<sub>C-F</sub>=305Hz), 167.5, 170.2, 171.6。分析测量值(计算值):C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>(%):C, 53.90(53.89);H, 4.65(4.52);N, 16.65(16.76)。

[0177] 制备化合物A4a,b的通用流程

[0178] 将劳氏试剂(0.2g;0.49mmol)加入A3a或A3b(0.49mmol)任一种在THF(14mL)中的溶液。反应混合物回流2小时,之后,在减压条件下除去溶剂。将残留物用色谱处理,得到相应化合物A4a和A4b。

[0179] 3-(4'-(3"-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-苯基)-5-(N-硫代乙酰氨基甲基)-噁唑烷-2-酮(A4a):产率(77%);mp 199.4-201.0°C;IR(Nujol) 3217(NH),1721(NCO<sub>2</sub>),1618(硫代酰胺)cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR(300MHz;DMSO-d<sub>6</sub>) δ2.47(s,3H,Me);2.51(s,3H,CSMe);3.95-4.03(m,3H,重叠信号);4.28-4.34(m,1H,C<sub>4</sub>-H);5.01-5.11(m,1H,C<sub>5</sub>-H);7.85(d,2H,J=9.0Hz,Ar);8.18(d,2H,J=9.0Hz,Ar);10.45(bs,1H,NH,与D<sub>2</sub>O交换)。分析测量值(计算值):C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S(%):C,54.15(54.20);H,4.85(4.85);N,16.90(16.86)。

[0180] 3-(3'-氟代-4'-(3"-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-苯基)-5-(N-硫代乙酰氨基甲基)-噁唑烷-2-酮(A4b):产率(93%);mp 166.5-167.7°C;IR(Nujol) 3262(NH),1746(NCO<sub>2</sub>),1633(硫代酰胺)cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR(300MHz;DMSO-d<sub>6</sub>) δ2.48(s,3H,Me);2.51(s,3H,CSMe);3.94-4.00(m,3H,重叠信号);4.28-4.34(m,1H,C<sub>4</sub>-H);5.04-5.12(m,1H,C<sub>5</sub>-H);7.65(dd,1H,J<sub>1</sub>=9Hz,J<sub>2</sub>=1.8Hz,Ar);7.78(dd,1H,J<sub>1</sub>=13.5Hz,J<sub>2</sub>=1.8Hz,Ar);8.16-8.22(m,1H,Ar);10.45(bs,1H,NH与D<sub>2</sub>O交换)。分析测量值(计算值):C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S(%):C,51.35(51.42);H,4.30(4.32);N,16.05(15.99)。

[0181] 制备化合物B1a,b的通用流程

[0182] 在玻璃试管中,向0.45mmol化合物A1a或A1b中加入1,2,3-三唑(0.124g;1.8mmol)。将混合物加热直至经薄层色谱监测到起始物料完全被消耗。将残留物用色谱处理,得到相应化合物B1a和B1b。

[0183] ((3-(4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基)-噁唑烷-2-酮-5-基)甲基)-4,5-二氢-1H-1,2,3-三唑(B1a):产率(73%);mp 208-210°C;IR(Nujol) ν1751cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR(300MHz;CDCl<sub>3</sub>) δ2.46(s,3H),4.03(dd,J<sub>1</sub>=6.3Hz,J<sub>2</sub>=9.3Hz,1H),4.25(dd,J<sub>1</sub>=9.3Hz,J<sub>2</sub>=9.0Hz,1H),4.82-4.83(m,2H),5.08-5.14(m,1H),7.59(d,J=9.0Hz,1H),7.75(s,1H),7.80(s,1H),8.08(d,J=9.0Hz,1H);分析测量值(计算值):C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>(%):C,55.30(55.21);H,4.39(4.32);N,25.69(25.75)。

[0184] ((3-(3-氟代-4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基)-噁唑烷-2-酮-5-基)甲基)-4,5-二氢-1H-1,2,3-三唑(B1b):产率(64%);mp 176.2-177.8°C;IR(Nujol) ν1751cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR(300MHz;CDCl<sub>3</sub>) δ2.48(s,3H),4.03(dd,J<sub>1</sub>=9.3Hz,J<sub>2</sub>=6.0Hz,1H),4.25(dd,J<sub>1</sub>=9.6Hz,J<sub>2</sub>=9.0Hz,1H),4.82-4.83(m,2H),5.15-5.30(m,1H),7.27(dd,J<sub>1</sub>=8.3Hz,J<sub>2</sub>=1.8Hz,1H),7.56(dd,J<sub>1</sub>=12.6Hz,J<sub>2</sub>=1.8Hz,1H),7.75(s,1H),7.79(s,1H),8.02(t,J=8.3Hz,1H);分析测量值(计算值):C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>(%):C,52.37(52.33);H,3.85(3.81);N,24.47(24.41)。

[0185] 制备化合物B4a,b的通用流程

[0186] 将CH<sub>3</sub>NCS(0.041mL;0.60mmol)和三乙胺(0.084mL;0.60mmol)加入0.55mmol 6a或6b在THF(5mL)中的溶液中。在室温下搅拌溶液3小时。然后在真空条件下除去溶剂。将残留物用色谱处理,得到相应化合物B4a和B4b。

[0187] 1-((3-(4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基)-噁唑烷-2-酮-5-基)甲基)-3-甲

基硫脲 (B4a) :产率 (80%) ;mp 189.4-191.8℃ ;IR (Nujol)  $\nu$ 3364, 1732 $\text{cm}^{-1}$  ; $^1\text{H-NMR}$  (300MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 2.39 (s, 3H) , 2.82 (bs, 3H) , 3.82-4.00 (m, 3H) , 4.20 (dd,  $J_1 = 8.7\text{Hz}$  ,  $J_2 = 6.0\text{Hz}$  , 1H) , 4.91 (bs, 1H) , 7.77-7.80 (m, 3H) , 8.09 (d,  $J = 6.9\text{Hz}$  , 2H) ;分析测量值 (计算值) :  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$  (%) :C, 51.91 (51.86) ;H, 5.00 (4.93) ;N, 20.20 (20.16) .

[0188] 1-((3-(3-氟代-4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基)-噁唑烷-2-酮-5-基)甲基)-3-甲基硫脲 (B4b) :产率 (88%) ;mp 170.7-172.4℃ ;IR (Nujol)  $\nu$ 3370, 1739  $\text{cm}^{-1}$  ; $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO)  $\delta$ 2.48 (s, 3H) , 2.89 (bs, 3H) , 3.89-4.07 (m, 3H) , 4.24-4.30 (m, 1H) , 4.89 (bs, 1H) , 7.74 (s, 1H) , 7.79 (dd,  $J_1 = 13.5\text{Hz}$  ,  $J_2 = 2.1\text{Hz}$  , 2H) , 8.20 (t,  $J = 9.0\text{Hz}$  , 2H) ;分析测量值 (计算值) :  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{FN}_5\text{O}_3\text{S}$  (%) :C, 49.21 (49.31) ;H, 4.35 (4.41) ;N, 19.10 (19.17) .

#### [0189] 参考文献

[0190] [1] S. Tsiodras, H. S. Gold, G. Sakoulas, G. M. Eliopoulos, C. Wennersten, L. Venkataraman, R. C. Moellering, M. J. Ferraro, 柳叶刀 (Lancet) 2001, 358, 207-208.

[0191] [2] C. Auckland, L. Teare, F. Cooke, M. E. Kaufmann, M. Warner, G. Jones, K. Bamford, H. Ayles, A. P. Johnson, 抗生素化学治疗杂志 (J. Antimicrob. Chemother.) 2002, 50, 743-746.

[0192] [3] J. Seedat, G. Zick, I. Klare, C. Konstabel, N. Weiler, H. Sahly, 抗微生物剂化学治疗 (Antimicrob. Ag. Chemother.) 2006, 50, 4217-4219.

[0193] [4] S. Kelly, J. Collins, M. Maguire, C. Gowing, M. Flanagan, M. Donnelly, P. G. Murphy, 抗生素化学治疗杂志 (J. Antimicrob. Chemother.) 2008, 61, 901-907.

[0194] [5] J. V. N. Vara Prasad, Curr. Op. Microbiol. 2007, 10, 454-460.

[0195] [6] C. Farrerons Gallemi, 2005, 美国专利 2005/0014806.

[0196] [7] L. B. Snyder, Z. Meng, R. Mate, S. V. D' Andrea, A. Marinier 等人; Bioorg. Med. Chem. Lett., 2004, 14, 4735-4739.

[0197] [8] A. Palumbo Piccionello, R. Musumeci, C. Cocuzza, C. G. Fortuna, A. Guarcello, P. Pierro, A. Pace, Eur. J. Med. Chem. 2012, 50, 441-448.

[0198] [9] A. Pace, P. Pierro, Org. Biomol. Chem. 2009, 7, 4337-4348.

[0199] [10] S. Buscemi, A. Pace, R. Calabrese, N. Vivona, P. Metrangolo, 四面体快报 (Tetrahedron) 2001, 57, 5865-5871.

[0200] [11] S. Buscemi, A. Pace, A. Palumbo Piccionello, I. Pibiri, N. Vivona, 杂环 (Heterocycles) 2004, 63, 1619-1628.

[0201] [12] A. Palumbo Piccionello, A. Pace, I. Pibiri, S. Buscemi, N. Vivona, 四面体快报 (Tetrahedron) 2006, 62, 8792-8797.

[0202] [13] A. Palumbo Piccionello, A. Pace, P. Pierro, I. Pibiri, S. Buscemi, N. Vivona, 四面体快报 (Tetrahedron) 2009, 65, 119-127.

[0203] [14] K. C. Grega, M. R. Barbachyn, S. J. Brickner, S. A. Mizsak, 有机化学杂志 (J. Org. Chem.) 1995, 60, 5255-5261.

[0204] [15] H. Biswajit Das, H. Sonali Rudra, A. Songita Songita, P. Mohammad Salman, H. Ashok Rattan, 2008, 美国专利 2008/0188470.

[0205] [16] 临床和实验标准研究所. 氧环境下培养的细菌稀释抗菌敏感性测试的方法,

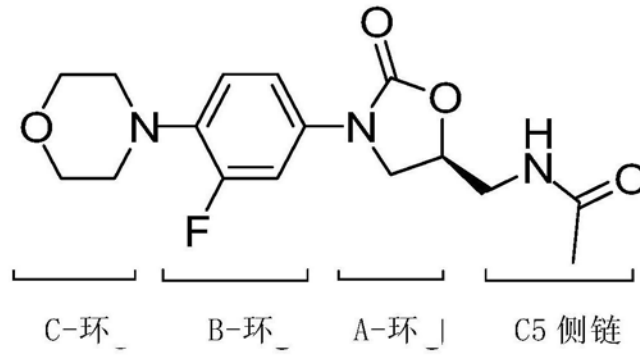
经批准的标准-第9版.2011,M07-A9,32,Wayne,宾夕法尼亚州.

[0206] [17]E.C.Pirtle,Am.J.Vet.Res.1966,27,747-749.

[0207] [18]D.P.Aden,A.Fogel,S.Plotkin,I.Damjanov,B.B.Knowles,自然(Nature) 1979,282,615-616.

[0208] [19]G.Pozzi,M.Guidi,F.Laudicina,M.Marazzi,L.Falcone,R.Betti,C. Crosti,E.Müller,G.E.Di Mattia,V.Locatelli,A.Torsello, J.Endocrinol.Invest.2004, 27,142-149.

[0209] [20]A.Bulbarelli,E.Lonati,E.Cazzaniga,M.Gregori,M.Masserini,Mol.Cell. Neurosci.2009,42,75-80.



利奈唑胺

图1

PK15

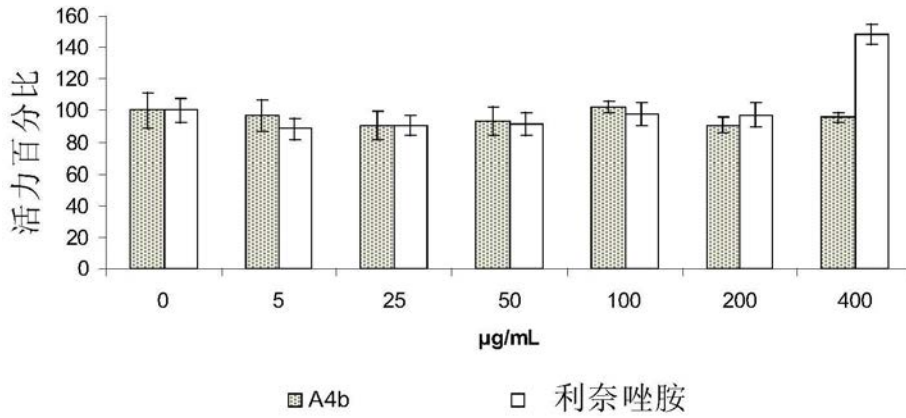


图2

HaCat

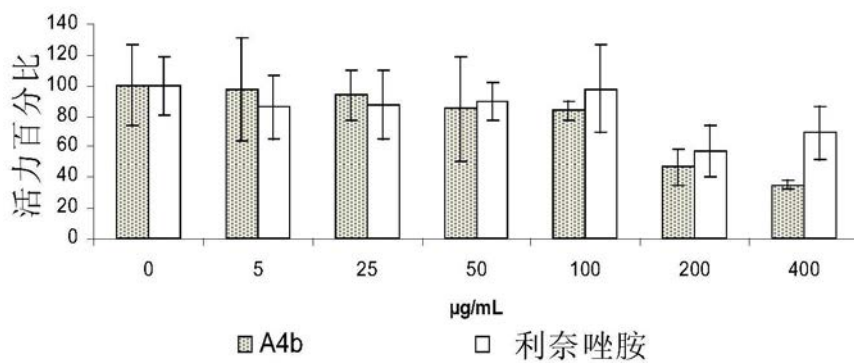


图3

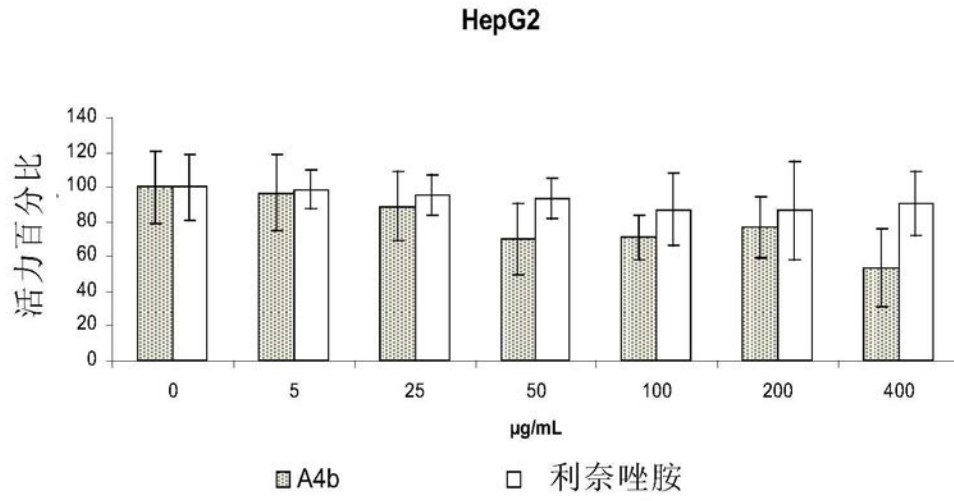


图4

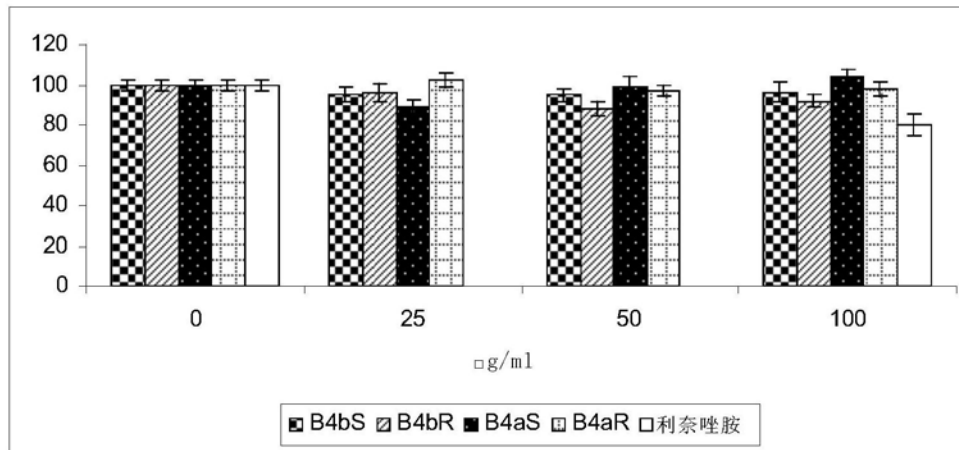


图5

氧化磷酸化(OXOPHOS)

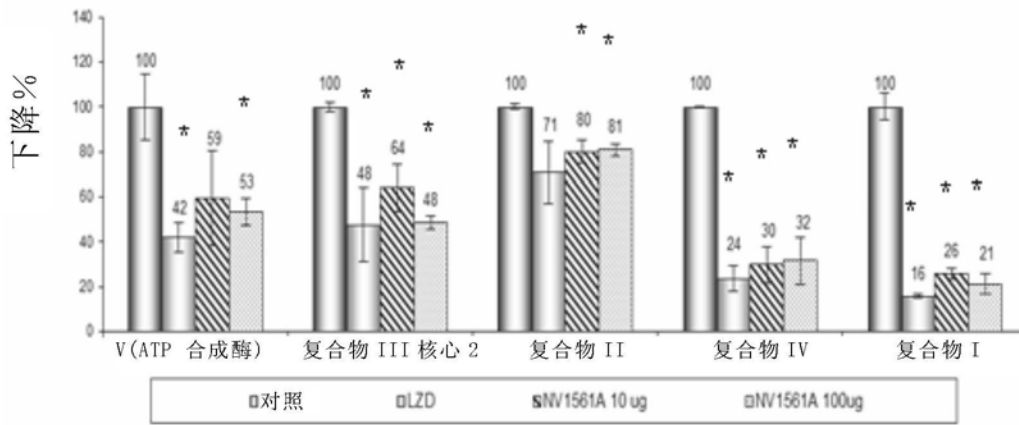
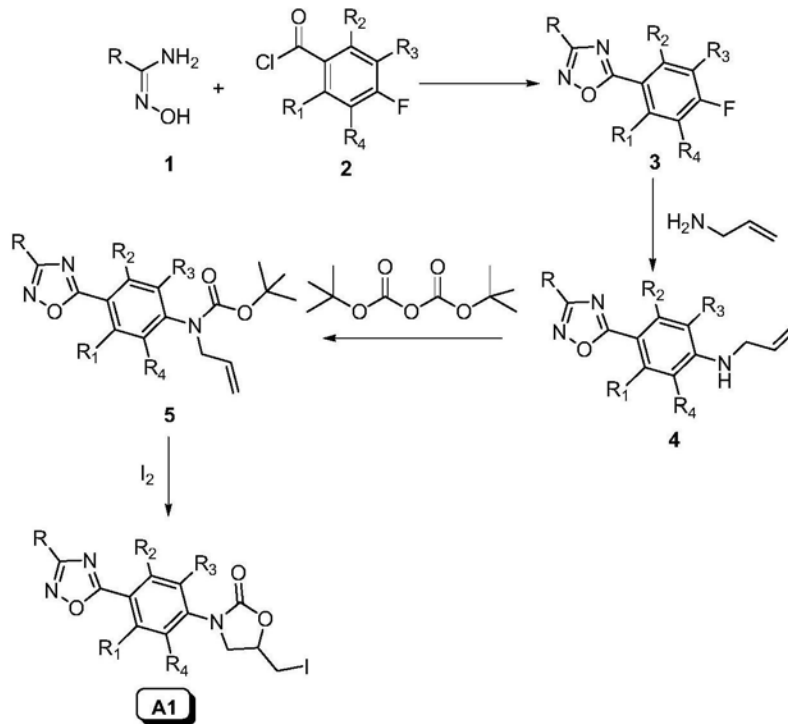
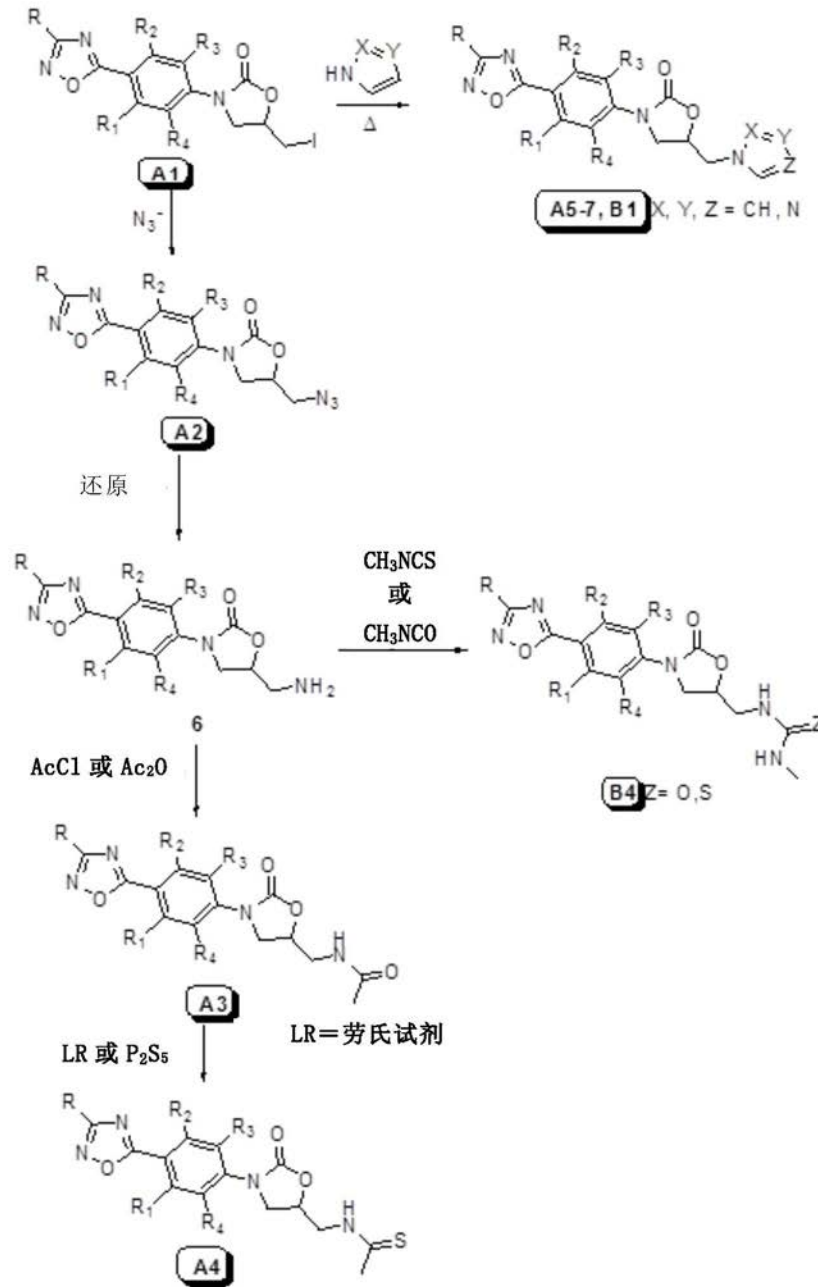


图6



方案 1

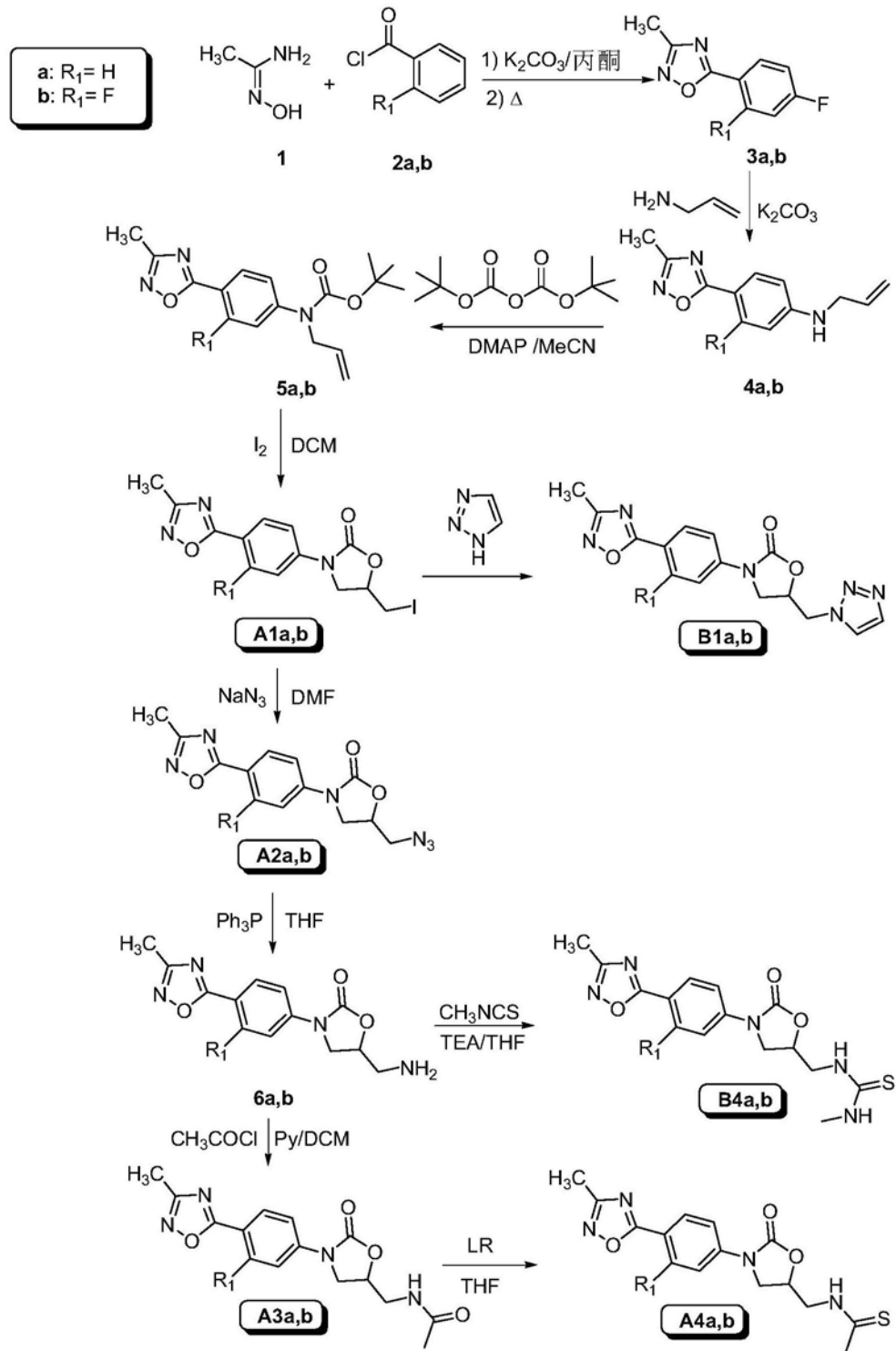
图7



方案 2

图8





方案 3

图9