

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

C07D401/04

C07D215/56

A61K 31/47 A61K 31/495

//C07D401/04,215:

56,207: 14

# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 93120224.8

[45] 授权公告日 2001 年 4 月 11 日

[11] 授权公告号 CN 1064357C

[22] 申请日 1993.10.30 [24] 颁证日 2000.12.15

[21] 申请号 93120224.8

[30] 优先权

[32] 1992.10.30 [33] US [31] 968,960

[73] 专利权人 普罗格特-甘布尔公司

地址 美国俄亥俄州

[72] 发明人 小·T·P·迪穆思 R·E·怀特

[56] 参考文献

W091/16327 1991.10.31 C07D501/28

审查员 穆森昌

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 齐曾度

权利要求书 3 页 说明书 43 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 抗微生物的 5-(N-杂取代氨基)喹诺酮及药物组合物

[57] 摘要

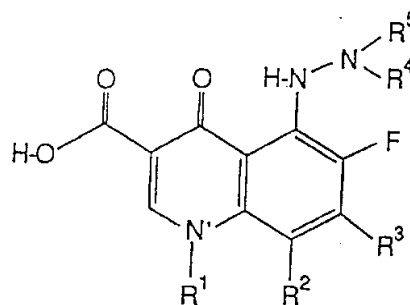
抗微生物的 5-(N-杂取代的氨基)喹诺酮通式化合物及其药学上可接受的盐和可生物水解的酯以及其溶剂化物:

其中

(1) R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>和 R<sup>3</sup>可形成类似于本领域已知具有抗微生物活性的各种喹诺酮及相关的杂环结构;及

(2) (a) R<sup>4</sup>与 R<sup>5</sup>独立地为氢、低级烷基、环烷基、杂烷基;或 -C(=O)-X-R<sup>6</sup>, 其中 X 是共价键, N, O, 或 S, 及 R<sup>6</sup>是低级烷基、低级链烯基、芳烷基、碳环或杂环;或

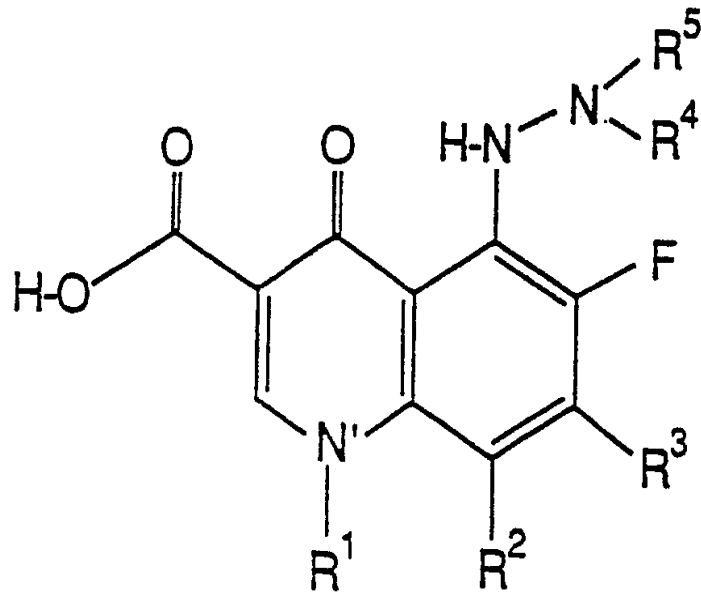
(b) R<sup>4</sup>与 R<sup>5</sup>一起组成一含氮原子杂环且 R<sup>4</sup>与 R<sup>5</sup>连接于该氮原子上。



ISSN 1008-4274

## 权 利 要 求 书

1. 下式结构化合物及其药学上可接受的盐和可生物水解的酯  
以及其溶剂化物:



其中

(A) (1) (a)  $R^1$  是烷基; 链烯基; 碳环; 或  $-N(R^6)(R^7)$ , 其中  $R^6$  和  $R^7$  独立地为氢、烷基、链烯基, 及

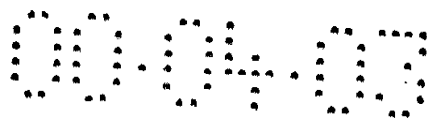
(b)  $R^2$  是氢、卤素、烷基或烷氧基; 或

(2)  $R^1$  与  $R^2$  一起形成一个包含  $N^1$  和  $R^2$  所连的碳原子的六元杂环,

(B)  $R^3$  是杂环或碳环; 及

(C)  $R^4$  和  $R^5$  独立地为氢、烷基;

其中, 所述烷基是  $C_1-C_4$  烷基; 所述链烯基是  $C_2-C_4$  链烯基; 所述碳环是含 3-6 个碳原子的单环基或含 7-13 个碳原子的多环基; 所述杂环为由碳原子和一个或多个独立地选自氮、硫和



氧的杂原子组成的包含 3-6 个原子的单环基或含 7-13 个原子的多环基；所述烷氧基是 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基。

2. 根据权利要求 1 的化合物，其中 R<sup>1</sup> 是乙基、2-氟乙基、2-羟乙基、叔丁基、4-氟苯基、2,4-二氟苯基、甲氨基、环丙基或 2-氟环丙基。

3. 根据权利要求 1 的化合物，其中 R<sup>2</sup> 是氟或氯。

4. 根据权利要求 1 的化合物，其中 R<sup>4</sup> 是氢和 R<sup>5</sup> 是氢或烷基。

5. 根据权利要求 4 的化合物，其中 R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 均为氢。

6. 根据权利要求 5 的化合物，其中 R<sup>3</sup> 是杂环。

7. 根据权利要求 6 的化合物，其中所说的杂环是 3-氨基吡咯烷。

8. 根据权利要求 7 的化合物，其中 R<sup>1</sup> 是环丙基和 R<sup>2</sup> 是氟。

9. 根据权利要求 7 的化合物，其中 R<sup>1</sup> 是 2,4-二氟苯基和 R<sup>2</sup> 是氟。

10. 根据权利要求 6 的化合物，其中所说的杂环是咪唑。

11. 根据权利要求 10 的化合物，其中 R<sup>1</sup> 是环丙基和 R<sup>2</sup> 是氟。

12. 根据权利要求 4 的化合物，其中 R<sup>5</sup> 是烷基。

13. 根据权利要求 12 的化合物，其中 R<sup>3</sup> 是杂环。

14. 根据权利要求 13 的化合物，其中所说的杂环是 3-氨基吡咯烷。

15. 根据权利要求 14 的化合物，其中 R<sup>1</sup> 是环丙基和 R<sup>2</sup> 是氟。

16. 根据权利要求 13 的化合物，其中所说的杂环是咪唑。

17. 根据权利要求 16 的化合物，其中 R<sup>1</sup> 是环丙基和 R<sup>2</sup> 是氟。

18. 选自下组的化合物及其药学上可接受的盐、可生物水解的酯和溶剂化物：

(3S)-7-(3-氨基-1-吡咯烷基)-1-(2,4-二氟苯基)-6,8-二氟-5-胍基-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸；

(3S)-7-(3-氨基-1-吡咯烷基)-1-环丙基-6, 8-二氟-5-胍基-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸; 及

1-环丙基-6, 8-二氟-5-胍基-1, 4-二氢-4-氧代-7-哌嗪基-3-喹啉羧酸。

19. 一种治疗或预防人或其它动物体感染性疾病的药物组合物, 包括:

- (1) 安全有效量的权利要求1化合物; 及
- (2) 药学上可接受的载体。

# 说明书

---

## 抗微生物的 5-(N-杂取代氨基)喹诺酮及药物组合物

本发明涉及新的抗微生物化合物、组合物及治疗方法。更具体的，本发明化合物是由喹诺酮或相关的杂环部份组成。

化学及医学文献描述了许多化合物是抗微生物的，例如可破坏或抑制微生物如细菌的生长和繁殖。具体来说，抗细菌剂包括大量天然的（抗生素）、合成的或半合成的化合物。它们可被分为（例如）氨基糖苷类、ansamcrolides、 $\beta$ -内酰胺（包括盘尼西林及头孢菌素）、lincosaminides、大环内酯类、硝基咪唑、核苷、寡糖、肽及多肽、吩噻、多烯、聚醚、喹诺酮、四环素及氨基糖苷类。这些抗细菌剂及别的抗微生物剂在下列文献中有叙述：Antibiotics, Chemotherapeutics, and Antibacterial Agents for Disease control (M. Grayson, editor, 1982), 及 E. Gale 等, The Molecular Basis of Antibiotic Action 2d 版 (1981), 这里均作为参考文献包括在内。

这些抗细菌剂的作用机理是变化多端的，然而，每个通常都可分类成按一种或多达四种方式作用：通过抑制细胞壁合成或修复；通过改变细胞壁渗透性；通过抑制蛋白质合成；或通过抑制核酸的合成。例如  $\beta$ -内酰胺抗细菌药通过抑制细菌中必要的盘尼西林连接蛋白质 (PBPs) 而发生作用，该过程对细胞壁的合成负责。另一方面，喹诺酮通过抑制细菌 DNA 合成起作用，从而可以阻止细菌复制。

毫不奇怪，抗细菌药及其它抗微生物药的药学性质及它们在任何临床使用上的适用性也变化很大。例如，抗微生物类（及该类中成员）药，在抗不同型微生物时它们的相对有效性不同，对微生物耐受性发

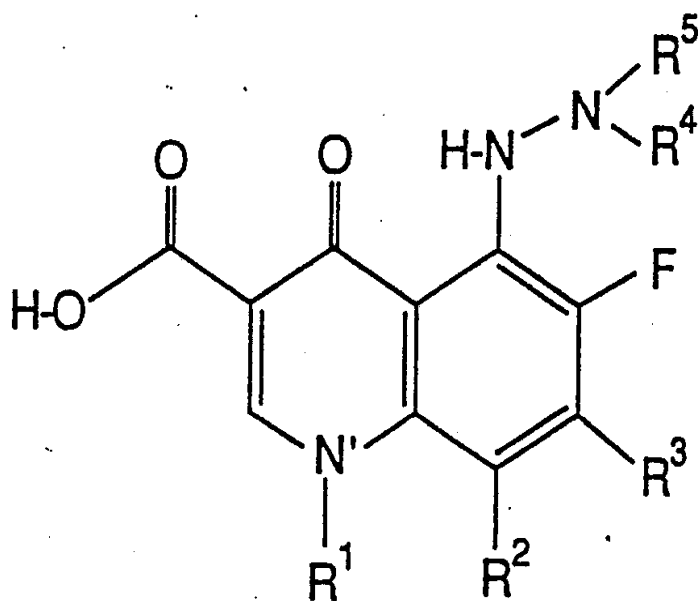
展它们的敏感性也不同。这些抗微生物药在它们的药理学性质上也可能不同，如它们的生物利用度及生物分布。因此在临床中合适的抗菌药（或其它抗微生物药）的选择就是对许多因素的一个复杂的分析，这些因素包括有关生物体的种类、给药所需的方法，以及欲治疗的感染的部位。

有关试图开发改进了的抗微生物药的药学文献是很多的（即具有更广谱活性、更高效、更高药理性能，和/或对耐受性发展具有较低敏感性的化合物）。例如最近开发了一组临床使用的抗微生物药喹诺酮。这些化合物包括，例如萘啶酮酸、difloxacin、enoxacin、fleroxacin、norfloxacin、lomefloxacin、ofloxacin、ciprofloxacin 及 pefloxacin。参考 C. Marchbanks 及 M. Dudley, "New Fluoroquinolones", 7 Hospital Therapy 18 (1988); P. Shah, "Quinolones", 31 Prog. Drug Res. 243 (1987); Quinolones - Their Future in Clinical Practice, (A. Percival, editor, Royal Society of Medical Services, 1986); 及 M. Parry, "Pharmacology and Clinical Uses of quinolone Antibiotics", 116 Medical Times 39 (1988)。

然而，许多这样改进抗微生物药的尝试产生了不定的结果。实际上，按照它们的抗微生物活性谱、避免微生物耐受性，和按照它们的药理性质来说，几乎没有什么抗微生物药确切是临床上可接受的。例如，喹诺酮对某些临床上重要的致病因效果不好（例如革兰氏阳性菌和/或厌氧菌）。喹诺酮溶解度有限限制了它们的生物利用度和胃肠道服药的适用性。它们也可能产生不利的副作用，如胃肠不适及中枢神经系效应（如惊厥）。参考 M. Neuman 及 A. Esanu, "Gaps and

Perspectives of New Fluoroquinolones", 24 Drugs Exptl. Clin. Res. 385 (1988); W. Christ 等, "Specific Toxicologic Aspects of the Quinolones", 10 Rev. Infectious Diseases S141 (1988); H. Neu, "Clinical Use of th Quinolones", Lancet 1319 (1987); 及 "Ciprofloxacin: Panacea 或 Blunder Drug?", J. South Carolina Med. Assoc 131 (March 1989)。

本发明提供了通式结构化合物及其药学上可接受的盐、和其可生物水解的酯以及其溶剂化物：



其中

- (A) (1) (a)  $R^1$  是烷基；链烯基；碳环；杂环；或  $-N(R^6)$  ( $R^7$ )，其中  $R^6$  和  $R^7$  独立地为氢、烷基、链烯基、碳环、杂环，或  $R^6$  和  $R^7$  一起组成一含氮杂环，且  $R^6$ 、 $R^7$  接在该氮原子上，及
- (b)  $R^2$  是氢、卤素、低级烷基或低级烷氧基；或

(2)  $R^1$  与  $R^2$  一起形成一含  $N^1$  及碳原子的六员杂环，

$R^2$  接在该碳原子上。

(B)  $R^3$  是杂环或碳环；及

(C) (1)  $R^4$  与  $R^5$  独立地为氢、低级烷基、环烷基、杂烷基；

或  $-C(=O)-X-R^5$ ，其中 X 是共价键，N，O，或 S，

而  $R^5$  是低级烷基、低级链烯基、芳烷基、碳环或杂环；

或

(2)  $R^4$  与  $R^5$  一起形成一含氮原子杂环， $R^4$ 、 $R^5$  连

接于该氮原子上。

已经发现，本发明化合物以及含这些化合物的组合物，对很宽范围的致病微生物来说都是有效的抗微生物剂。申请人也已发现，与本领域已知的相关抗微生物药相比，在生理 PH 下本发明化合物惊人地具有明显增加的水溶解度。这种令人惊异的性质，在其它作用之中，先可增加药理学性质，包括服药后提高的血浆浓度，易于制剂性以及更灵活的剂量方式。

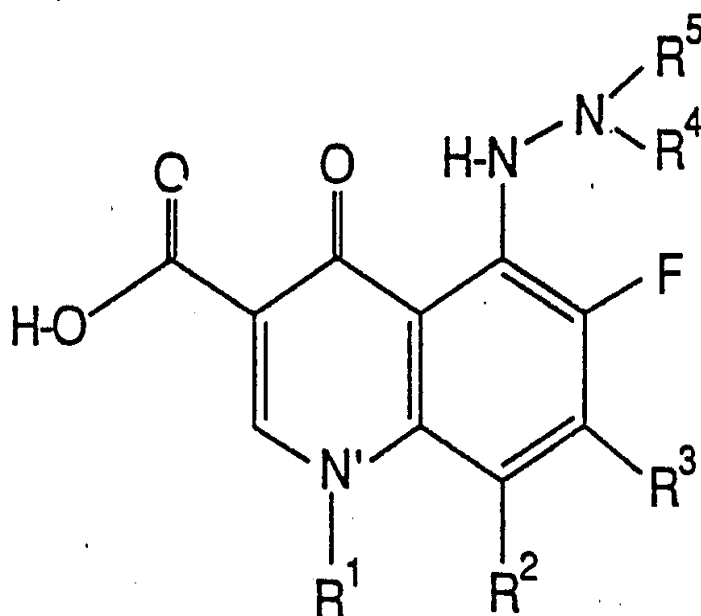
本发明包括某些新的喹诺酮、其制备方法、剂量形式，和对人体或其它动物给药的方法。当然用于本发明的化合物和组合物必须是药物上可接受的。这里使用的如“药物上可接受的”组分是指适用于人和/或动物，相比于一个合理的损/益比来说，无过份副作用（如毒性、刺激性、过敏反应）的组分。

本发明化合物，这里指“5 - (N - 杂取代氨基) 喹诺酮”，包括在喹诺酮部份的 5 - 位具有 N - 杂氨基取代基的各种喹诺酮（及有关的杂环部分）。

本发明的 5 - (N - 杂取代氨基) 喹诺酮包括通式结构化合物及



其药学上可接受的盐、其可生物水解的酯以及其溶剂化物：



其中

- (A) (1) (a)  $R^1$  是烷基；链烯基；碳环；杂环；或  $-N(R^6)$  ( $R^7$ ) (优选为烷基或碳环)，其中  $R^6$  和  $R^7$  分别为氢、烷基、链烯基、碳环、杂环，或  $R^6$  与  $R^7$  一起组成一含氮杂环， $R^6$  和  $R^7$  连接于该氮原子上，
- (b)  $R^2$  是氢、卤素、低级烷基、或低级烷氧基 (优选卤素)
- (2) (优选的)  $R^1$  和  $R^2$  共同形成一含  $N^1$  及碳原子的六元杂环， $R^2$  接在该碳原子上；
- (B)  $R^3$  是一个杂环或碳环 (优选杂环)；及
- (C) (1)  $R^4$  与  $R^5$  独立地为氢、低级烷基、环烷基、杂烷基；或  $-C(=O)-X-R^6$  (优选为氢或低级烷基)，其中 X

是共价键，N，O，或S，而R<sup>5</sup>是低级烷基、低级链烯基、芳烷基、碳环或杂环；或

(2) (优选地) R<sup>4</sup>与R<sup>5</sup>共同形成含氮杂环，R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>连接于该氮原子上。

下面是这里所用术语的定义：

“杂原子”是氮，硫或氧原子，包含一个或更多杂原子的基团可包含不同的杂原子

“烷基”是未被取代或被取代的饱和烃链，具有1到8个碳原子，优选为1到4个。优选的烷基包括(例如)甲基、乙基、丙基、异丙基和丁基。

“杂烷基”是未被取代或被取代的由碳原子及一或两个杂原子组成的3-8元饱和链基。

“链烯基”是未被取代或被取代的烃链，具有2到8个碳原子，优选为2到4个碳原子，并至少有一个烯双键(包括如乙烯基，烯丙基和丁烯基)。

“碳环”是未被取代或已被取代，饱和的、不饱和的或芳香的烃环基。碳环是单环或稠合的，桥的或螺的多环系统，单环包含3到9个原子，优选为3到6个原子，多环包含7到17个原子，优选为7到13个原子。

“环烷基”是饱和的碳环基。优选的环烷基包括(如)环丙基，环丁基和环己基。

“杂环”是未被取代或已被取代的，饱和的、不饱和的或芳香的，环中包括碳原子和一个或多个杂原子的环基。杂环为单环或稠合的，桥的或螺的多环系统。单环有3到9个原子，优选为3到6个原子。

多环有 7 到 17 个原子，优选为 7 到 13 个原子。

“芳基”是芳族碳环基，优选的芳基包括（例如）苯基，甲苯基，二甲苯基，异丙苯基和萘基。

“杂芳基”是芳族杂环基。优选的杂芳基团包括（如）噁吩基，呋喃基，吡咯基，吡啶基，吡嗪基，噻唑基，噻吩基，喹啉基，和四唑基。

“烷氧基”是具有烃链取代基的氧基，其中烃链是烷基或链烯基（即  $-O-$  烷基或  $-O-$  链烯基）、优选的烷氧基包括（如）甲氧基、乙氧基、丙氧基，和烯丙氧基。

“烷氨基”是具有一到两个烷基取代基的氨基（即  $-N-$  烷基）。

“芳烷基”是指被芳基取代的烷基。优选的芳烷基包括如苯甲基，和苯乙基。

“芳氨基”是指被芳基团取代的胺基（即  $-NH-$  芳基）。

“芳氧基”是有芳基取代基的氧基（即  $-O-$  芳基）。

“酰基”或“碳酰基”是从羧基中除去羟基所形成的基，（即  $R-C(=O)-$ ）。优选的烷酰基包括（如）乙酰基，甲酰基，和丙酰基。

“酰氧基”是具有酰基取代基的氧基，（即  $-O-$  酰基）如  $-O-C(=O)-$  烷基。

“酰氨基”是具有酰基取代基的氨基（即  $-N-$  酰基）如， $-NH-C(=O)-$  烷基。

“卤”“卤素”或“卤化物”是指氟、溴、氯或碘原子。氟化物和氟化物是优选的卤化物。

同样，这里提及的“低级”烃基部份（如“低级”烷基）是指由

1 - 6 个，优选 1 - 4 个碳原子组成的烃基链。

“药物上可接受的盐”是指与任何酸性基团（如羧基）形成的阳离子盐，或与任何碱性基团（如氨基）形成的阴离子盐。许多这类盐是本领域知己的，在世界专利公开 87/05297, Johnston 等, 1987. 9. 11 出版，中有叙述（这里作为参考文献包括在内）。优选阳离子盐包括碱金属盐（如钠盐和钾盐），和碱土金属盐（如镁盐和钙盐）。优选阴离子盐包括卤化物（如氯化物盐）。

“可生物水解的酯”是 5 - (N - 杂取代氨基) 喹诺酮的酯，它基本上不影响化合物的抗微生物活性，或者易于在体内被人或低级动物转化，产生抗微生物活性的 5 - (N - 杂取代氨基) 喹诺酮。这些酯包括那些不影响喹诺酮抗微生物药生物活性的酯。许多这样的酯在本领域是已知的，如在世界专利公开 87/.05297, Johnston 等, 1987. 9. 11 出版，（这里作为参考文献包括在内）中所述。这些酯包括低级烷基酯、低级酰氧基烷基酯（如乙酰氧甲基酯、乙酰氧乙基酯、氨基羧氧基甲基酯、新戊酰氧基甲基酯及新戊酰氧基乙基酯），内酯基酯（2 - 苯并 [c] 咪喃酮基酯、硫代 2 - 苯并 [c] 咪喃酮基酯），低级烷氧酰氧基烷基酯（如甲氧羧氧基甲基酯、乙氧羧氧基乙基酯、异丙氧羧氧基乙基酯）、烷氧烷基酯、胆碱酯、及烷基酰氨基烷基酯（乙酰氨基甲基酯）。

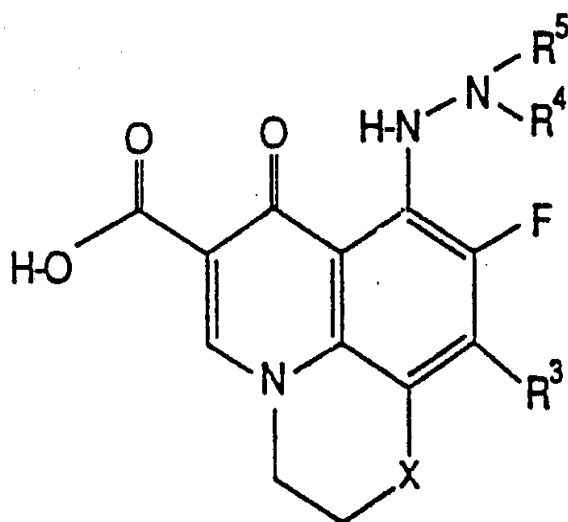
“溶剂化物”是由溶质（如 5 - (N - 杂取代氨基) 喹诺酮）与溶剂（如水）结合形成的复合物。参见 J. Honig 等. The Van Nostrand Chemist's Dictionary, P. 650 (1953)。本发明所用的药理学上可接受的溶剂包括那些不影响喹诺酮抗微生物药生物活性的溶剂（如水、乙醇、乙酸、N, N - 二甲基甲酰胺）。

上面定义及这里所用的，取代基基团本身也可被取代。这样的取代可有一个或多个取代基。这些取代基包括那些列在 C. Hansch and A. Leo, *Substituent Constant for Correlation Analysis in Chemistry and Biology* (1979) 中的，它作为参考文献包括在内。优选取代基包括（例如）烷基、链烯基、烷氧基、羟基、氧代、硝基、氨基、氨烷基（如氨甲基等）、氰基、卤、羧基、烷氧乙酰基（如乙酯基等）、硫醇、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基（如哌啶基、吗啡基、吡咯烷基等），亚氨基、硫代、羟烷基、芳氧基、芳烷基和它们的组合。

基团  $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  形成的任何一种本领域已知的喹诺酮部分具有抗微生物活性。这些部分是本领域熟知，如下面的文章所描述，所有文章在此均作为参考包括在内：J. Wolfson 等，"The Fluoroquinolones: Structures, Mechanisms of Action and Resistance, and Spectra of Activity In Vitro", 28 Antimicrobial Agents and Chemotherapy 581 (1985)；及 T. Rosen 等，31 J. Med. Chem. 1586 (1988)；T. Rosen 等，31 J. Med. Chem. 1598 (1988)；G. Klopman 等，31 Antimicrob. Agents Chemother. 1831 (1987)；31:1831-1840；J. P. Sanchez 等，31 J. Med. Chem. 983 (1988)；J. M. Domagalia 等，31 J. Med. Chem. 991 (1988)；M. P. Wentland 等 in 20 Ann. Rep. Med. Chem. 145 (D. M. Baily, editor, 1986)；J. B. Cornett 等，in 21 Ann. Rep. Med. Chem. 139 (D. M. Bailey, editor, 1986)；P. B. Fernandes 等，in 22 Ann. Rep. Med. Chem. 117 (D. M. Bailey, editor, 1987)；R. Albrecht, 21 Prog. Drug Research 9 (1977)；及 P. B. Fernandes

等, in 23 Ann. Rep. Med. Chem. (R. C. Allen, editor, 1987)。

R<sup>1</sup> 优选为烷基, 链烯基, 芳基, 环烷基; 杂环, 或烷氨基。进一步优选 R<sup>1</sup> 为乙基, 2-氟乙基, 2-羟基乙基, 叔丁基, 4-氟苯基, 2, 4-二氟苯基, 甲氨基, 3-oxetanye, 2-氟环丙基, 双环 [1. 1. 1] 戊烷, 乙烯基, 或环丙基。特别优选的 R<sup>1</sup> 基团为环丙基, 2-氟环丙基, 叔丁基, 2-氟环丙基, 及 2, 4-二氟苯基。优选的 5-(N-杂取代氨基) 喹诺酮也包括其中 R<sup>1</sup> 与 R<sup>2</sup> 一起形成一六元杂环的那些, 如下式:



其中 X 是 O, S 或 CH<sub>2</sub>。

R<sup>2</sup> 优选为氟、氯, 甲氧基或甲基。氟和氯是特别优选的 R<sup>2</sup> 基。

优选的 R<sup>3</sup> 基团包括含氮杂环。特别优选的是含氮的 5-8 元杂环。杂环可含别的杂原子, 如氧、硫或氮, 优选为氮。这些杂环基团在 U. S. 专利 4,559,334, Petersen 等, 1986. 7. 8 授权及 U. S. 专利 4,670,444, Grohe 等, 1987. 6. 2 授权, 中有叙述。(两者均

作为参考文献包括在内)。优选的  $R^3$  基团包括未被取代或被取代的吡啶、哌啶、吗啉、二氮杂双环 [3. 1. 1] 庚烷、二氮杂双环 [2. 2. 1] 庚烷、二氮杂双环 [3. 2. 1] 辛烷、二氮杂双环 [2. 2. 2] 辛烷、咪唑啉、和 5-氨基-3-氮杂双环 [4. 2. 0] 庚烷, 以及特别优选的  $R^3$  基团包括哌嗪、3-甲基哌嗪、3-氨基吡咯烷、3-氨基甲基吡咯烷、N, N-二甲基氨基甲基吡咯烷、N-乙基氨基甲基吡咯烷、3, 5-二甲基吡啶、N-甲基哌嗪及 3, 5-二甲基哌嗪。

优选的  $R^4$  及  $R^5$  基团包括: 其中  $R^4$  和  $R^5$  一起形成一个含氮原子的杂环,  $R^4$  和  $R^5$  连接于该氮原子上, 其中  $R^4$  和  $R^5$  均为低级烷基, 其中  $R^4$  和  $R^5$  中的一个为氢而另一个是低级烷基以及其中  $R^4$  和  $R^5$  均为氢的那些。更优选的基团是其中  $R^4$  或  $R^5$  其中之一为氢而另一个是烷基, 和其中  $R^4$  和  $R^5$  均为氢的那些, 特别优选的基团是其中  $R^4$  和  $R^5$  均为氢的那些。

优选的本发明化合物包括一方面含有含碱性氮原子的  $R^3$  基团, (包括如吡啶, 哌啶, 二氮杂双环 [3. 1. 1] 庚烷, 二氮杂双环 [2. 2. 1] 庚烷, 二氮杂双环 [3. 2. 1] 辛烷, 二氮杂双环 [2. 2. 2] 辛烷, 和咪唑啉), 另一方面含有与  $R^4$  和  $R^5$  所连的氮原子为碱性的  $R^4$  和  $R^5$  基团, (包括如  $R^4$  和  $R^5$  共同形成一个与他们所连的氮原子的杂环,  $R^4$  和  $R^5$  均为低级烷基,  $R^4$  和  $R^5$  之一为低级烷基另一为氢, 或  $R^4$  和  $R^5$  均为氢) 的化合物。特别优选的化合物是其中  $R^3$  基团是下列之一的: 哌嗪, 3-甲基哌嗪, 3-氨基吡咯烷, 3-氨基甲基吡咯烷, N, N-二甲基氨基吡咯烷, N-乙基氨基甲基吡咯烷, N-甲基哌嗪, 或 3, 5-二甲基哌嗪; 以及  $R^4$  和  $R^5$

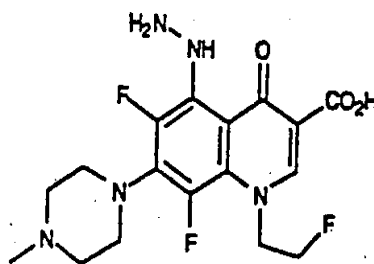
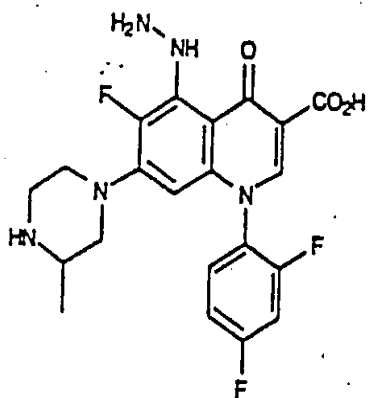
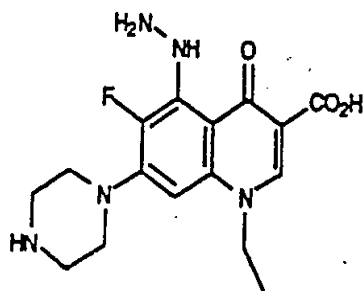
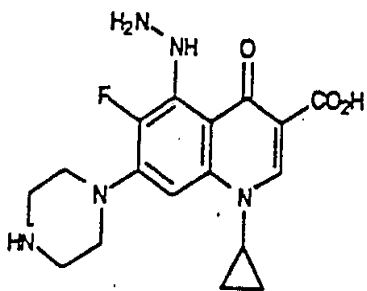
均为氢的化合物。

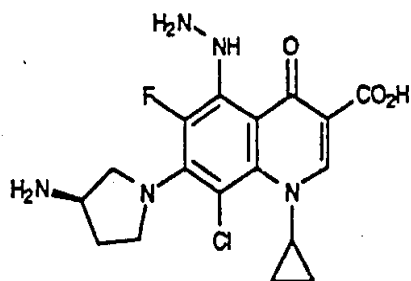
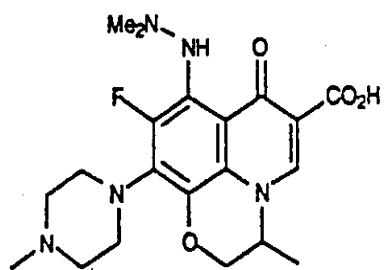
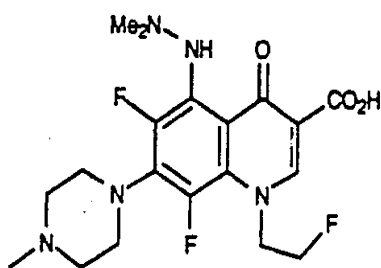
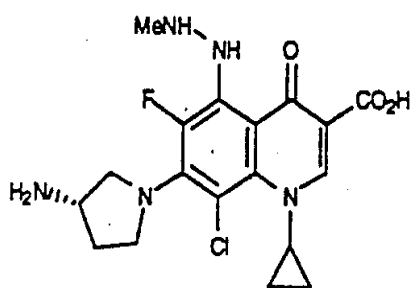
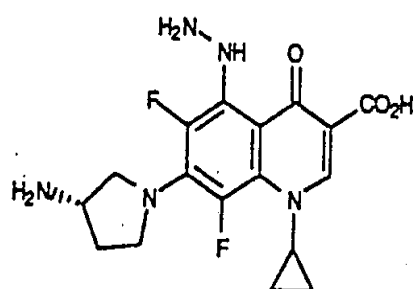
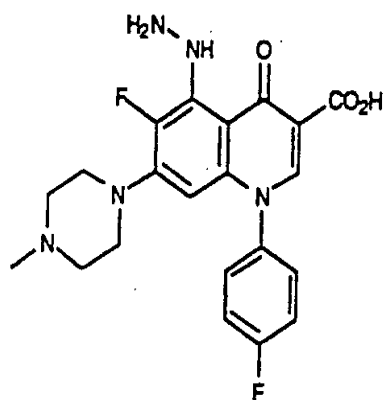
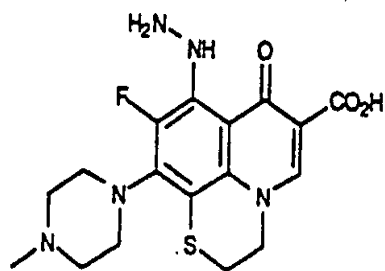
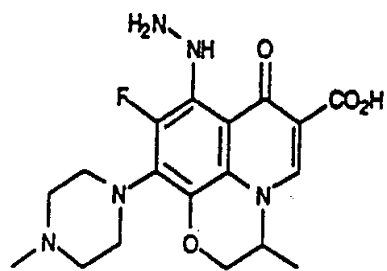
这里所使用的“碱性氮原子”是含有一个孤立电子对的能与多种阳离子形成离子键的氮原子。所给部分的氮原子的碱性依赖于氮原子的共价键的性质在本领域是已知的，参考例如 A. Streitwieser 和 C. Heathcock 的 *Introduction to Organic Chemistry*, 第 2 版, PP. 734-40 (1981), 这里作为参考文献被包括。

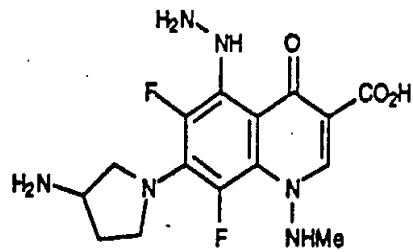
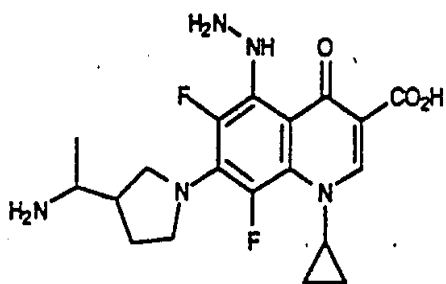
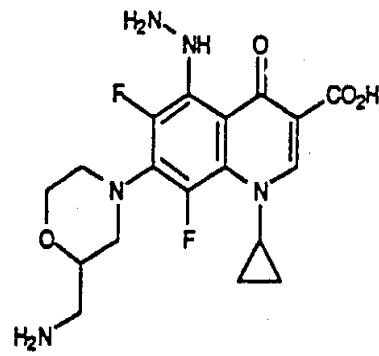
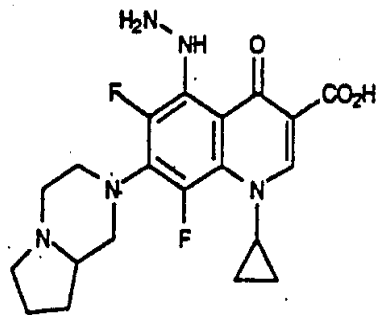
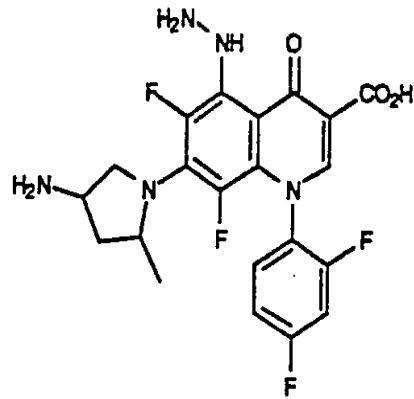
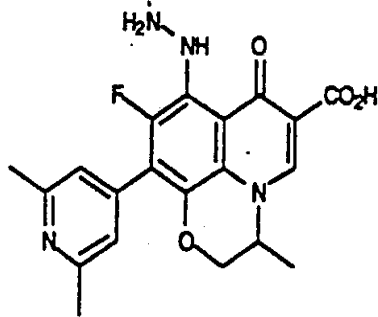
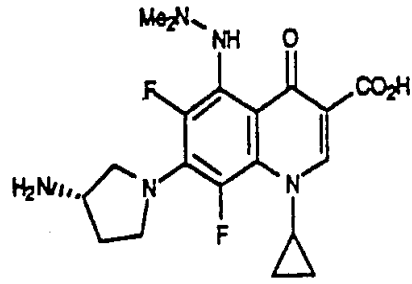
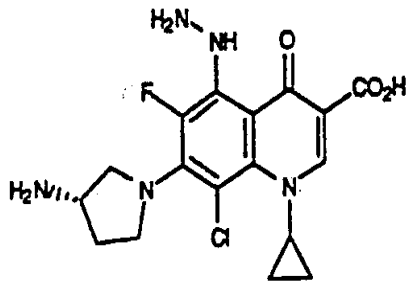
优选的 5 - ( N - 杂取代氨基 ) 喹诺酮包括：

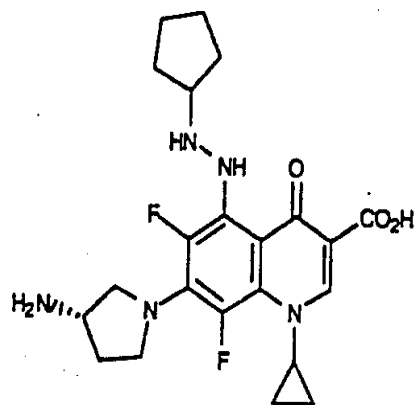
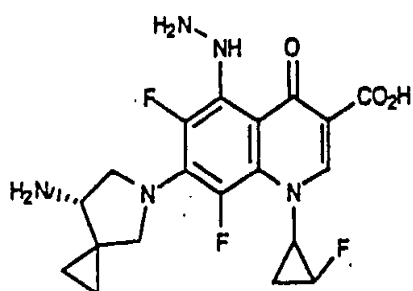
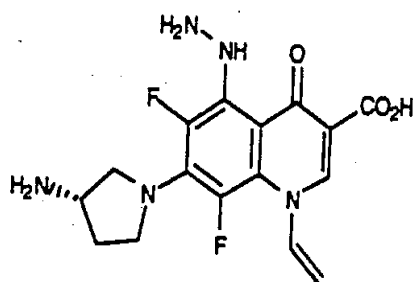
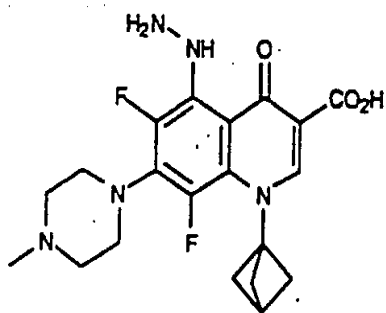
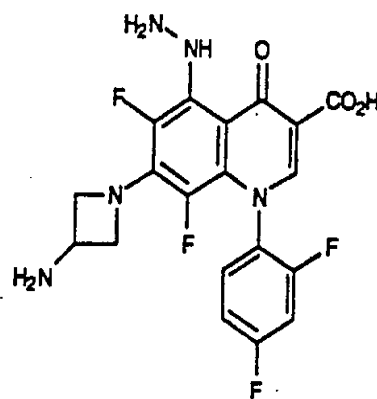
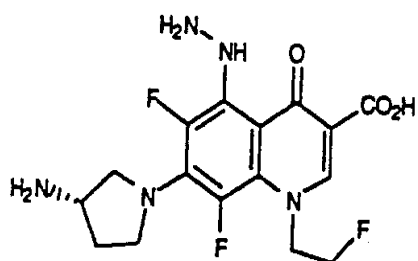
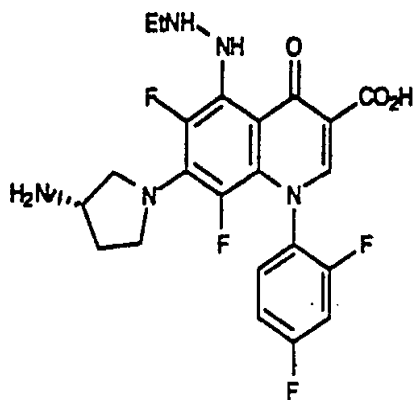
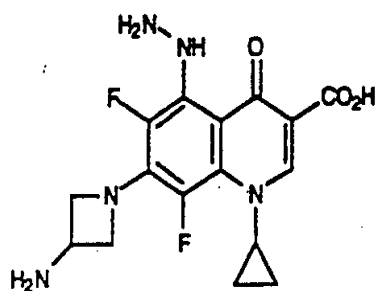


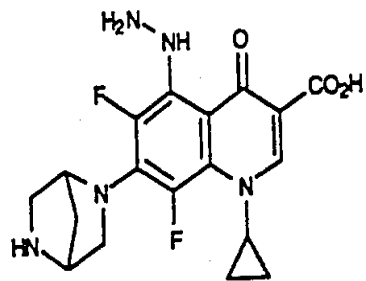
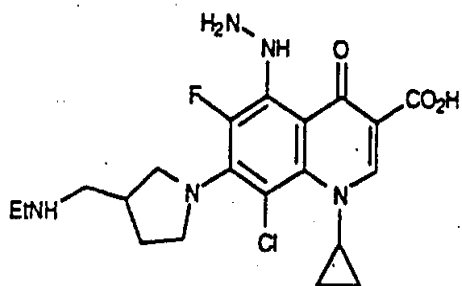
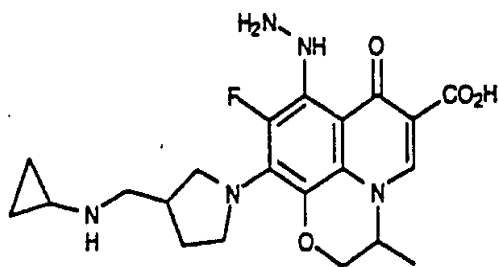
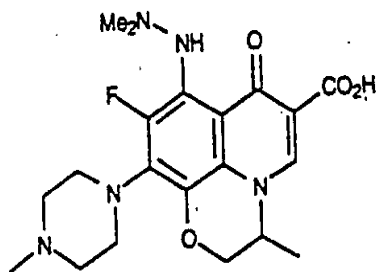
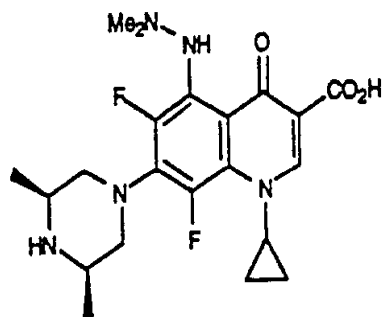
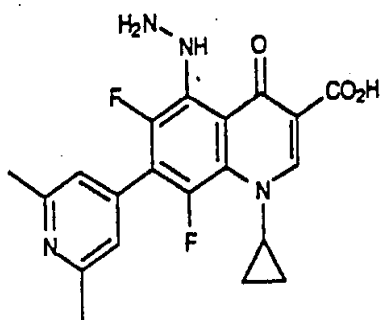
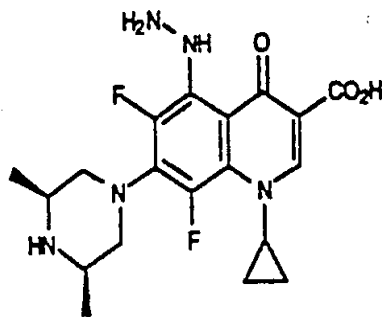
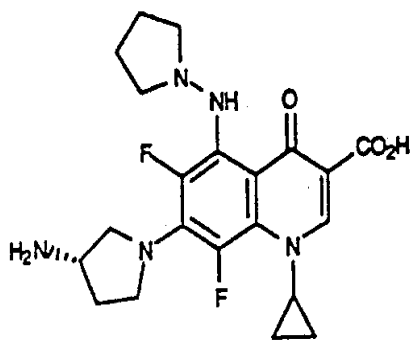
43117377.9

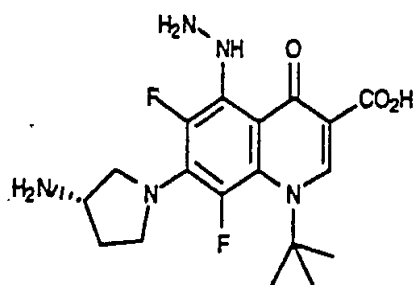
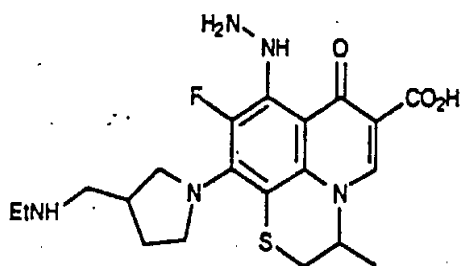
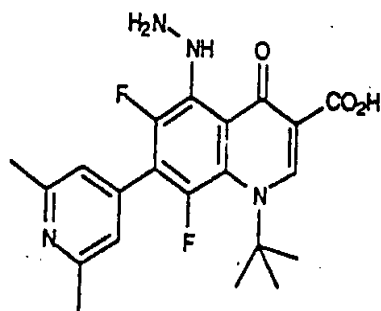
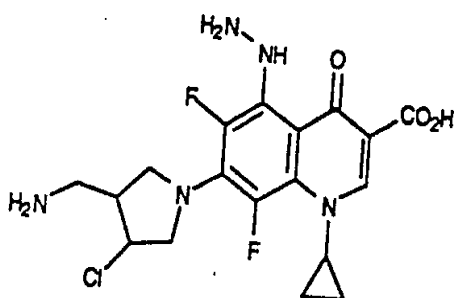
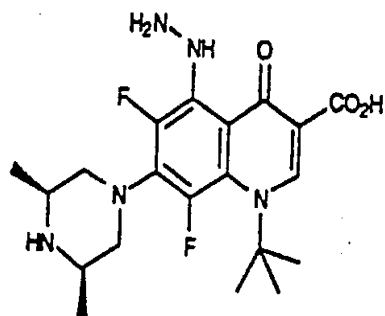
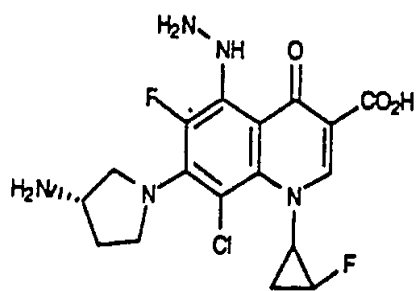
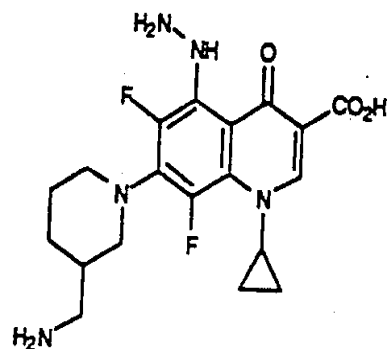
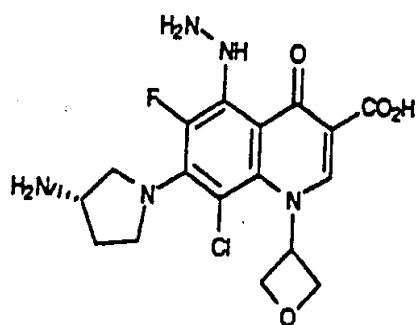


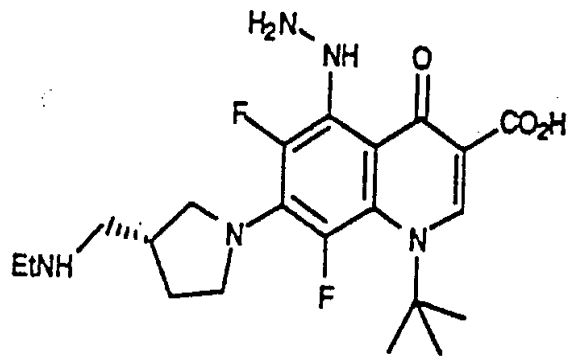






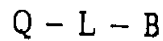






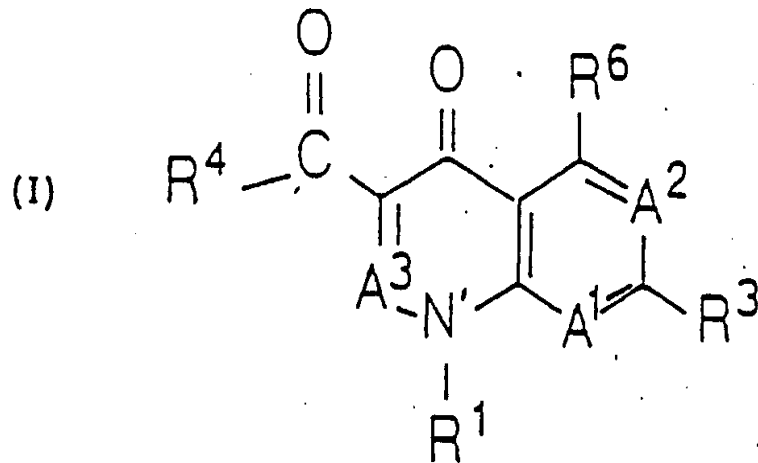
本发明化合物也用作合成新的内酰胺-喹诺酮的中间体。这样的化合物公开在国际公开 NO. WO 91/16327, 1991. 10. 31 出版上。它在此作为参考文献被包括。内酰胺喹诺酮包括多种内酰胺部分，它们通过一个连接部分，连接到喹诺酮部分的 5 - 位。

内酰胺-喹诺酮包括具有如下通式结构的化合物及其药学上可接受的盐，其可生物水解的酯以及其溶剂化物：



其中 Q, L 及 B 如下定义

(I) Q 是具有下式 (I) 的结构：



其中

- (A) (1)  $A^1$  是 N 或  $C(R^7)$ ；这里
- (i)  $R^7$  是氢，羟基，烷氧基，硝基，氨基，卤素，烷基，或  $N(R^8)(R^9)$ （优选为氢或卤素），及
  - (ii)  $R^8$  和  $R^9$  独立地为  $R^{8a}$ ，其中  $R^{8a}$  是氢，烷基，链烯基，碳环，或杂环取代基；或者  $R^8$  和  $R^9$  一起形成一个包括他们所连氮的杂环；
- (2)  $A^2$  是 N 或  $C(R^2)$ （优选  $C(R^2)$ ），其中  $R^2$  是氢或卤素；
- (3)  $A^3$  是 N 或（优选  $C(R^5)$ ）；其中  $R^5$  是氢；
- (4)  $R^1$  是氢、烷基、碳环、杂环、烷氧基、羟基、链烯基、芳烷基，或  $N(R^8)(R^9)$ （优选烷基或碳环）；
- (5)  $R^3$  是氢，卤素，烷基，碳环，或杂环，（优选杂环）；
- (6)  $R^4$  是羟基；及
- (7)  $R^6$  是  $R^{15}$  或  $R^{16}X$ ；其中  $R^{15}$  是 L 的取代基部分，并且可不存在、或是烷基、杂烷基、或链烯基； $R^{16}$  是 L 的取代基部分并且是烷基、链烯基、碳环，或杂环；及 X 是烷基、杂烷基、链烯基、氧、硫、或 NH；
- (B) 以下除外：
- (1) 当  $A^1$  是  $C(R^7)$  时， $R^1$  和  $R^7$  可一起形成一个含  $N^1$  和  $A^1$  的杂环；
  - (2) 当  $A^2$  是  $C(R^2)$  时， $R^2$  和  $R^3$  可一起形成  $-O-(CH_2)_n-O-$ ，其中  $n$  是 1 - 4 的整数；
  - (3) 当  $A^3$  是  $C(R^5)$  时， $R^4$  和  $R^5$  可一起形成一个含与



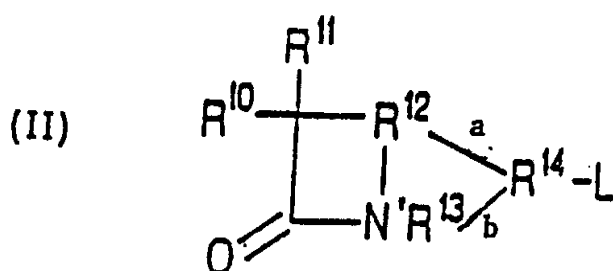
$R^4$  和  $R^5$  连接的碳原子杂环, 以及所述碳原子与通式

( I ) 的碳原子相连;

(4) 当  $A^3$  是  $C(R^5)$  时,  $R^1$  和  $R^5$  可一起形成一个含  $N^1$

和与  $R^5$  相连的相邻碳原子的杂环;

( II ) B 是通式 ( II ) 结构, 其中 L 与  $R^{14}$  相连:



其中

(A)  $R^{10}$  是氢, 卤素, 杂烷基, 碳环, 杂环,  $R^{8a}-O-$ ,  $R^{8a}-CH=N-$ ,  
 $(R^8)(R^9)N-$ ,  $R^{17}-C(=CHR^{20})-C(=O)-NH-$ , 或 (优选) 烷基,  
 链烯基,  $R^{17}-C(=NO-R^{19})-C(=O)NH-$  或  $R^{18}-(CH_2)_m-C(=O)NH-$ ; 其中

(1)  $m$  是 0 至 9 (优选 0 至 3) 的整数;

(2)  $R^{17}$  是氢, 烷基, 链烯基, 杂烷基, 杂链烯基, 碳环或杂环  
 (优选烷基, 碳环或杂环);

(3)  $R^{18}$  是  $R^{17}$ ,  $-Y^1$  或  $-CH(Y^2)(R^{17})$ ;

(4)  $R^{19}$  是  $R^{17}$ , 芳烷基, 杂芳烷基,  $-C(R^{22})(R^{23})COOH$ ,  
 $-C(=O)O-R^{17}$  或  $-C(=O)NH-R^{17}$ , 其中  $R^{22}$  和  $R^{23}$  各自为  $R^{17}$ ,  
 或一起是含有与  $R^{22}$  和  $R^{23}$  相连的碳原子的碳环或杂环 (优  
 选  $R^{17}$  或  $-C(R^{22})(R^{23})COOH$ );

(5)  $R^{20}$  是  $R^{19}$ , 卤素,  $-Y^1$  或  $-CH(Y^2)(R^{17})$  (优选  $R^{19}$  或

卤素)；

(6)  $Y^1$  是  $-C(=O)OR^{21}$ ,  $-C(=O)R^{21}$ ,  $-N(R^{24})R^{21}$  或  $-S(O)_pR^{29}$  或  $-OR^{29}$ ；且  $Y^2$  是  $Y^1$  或  $-OH$ ,  $-SH$  或  $-SO_3H$ ；

(a)  $P$  是 0 至 2 的整数 (优选 0)；

(b)  $R^{24}$  是氢；烷基；链烯基；杂烷基；杂链烯基；碳环；杂环； $-SO_3H$ ； $-C(=O)R^{25}$ ；或当  $R^{18}$  是  $-CH(N(R^{24})R^{21})(R^{21})$  时， $R^{24}$  可含有与  $R^{21}$  相连的杂环；且

(c)  $R^{25}$  是  $R^{17}$ ,  $NH(R^{17})$ ,  $N(R^{17})(R^{26})$ ,  $O(R^{26})$  或  $S(R^{26})$  (优选  $R^{17}$ ,  $NH(R^{17})$  或  $N(R^{17})(R^{26})$ )；其中  $R^{26}$  是烷基，链烯基，碳环，杂环或 (优选) 当  $R^{25}$  是  $N(R^{17})(R^{26})$  时， $R^{26}$  可含与  $R^{17}$  相连的杂环；且

(7)  $R^{21}$  是  $R^{20}$  或氢；其中  $R^{20}$  是烷基；链烯基；芳烷基；杂烷基；杂链烯基；杂芳烷基；碳环；杂环；或当  $Y^1$  是  $N(R^{24})R^{21}$  且  $R^{21}$  是  $R^{20}$  时， $R^{21}$  和  $R^{24}$  可一起是含有与  $R^{24}$  相连的氮原子的杂环 (优选氢，烷基，碳环或杂环)；

(B)  $R^{11}$  是氢，卤素，烷氧基或  $R^{27}C(=O)NH-$  (优选氢或烷氧基)，其中  $R^{27}$  是氢或烷基 (优选氢)；

(C) 键“a”是一个单键或不存在；且键“b”是一个单键，双键或不存在；但键“a”是键“b”不能同时都不存在；

(D)  $R^{12}$  是  $-C(R^{28})-$ ，或  $-CH_2-R^{28}-$  (优选  $-C(R^{28})-$ )；其中  $R^{28}$  是  $-C(R^{28})$ ， $-O-$ ，或  $-N-$ ，且  $R^{28}$  直接与式 (II) 中的  $N^{11}$  相连形成 5-元环；除去以下情况：如果键“a”不存在，那么  $R^{12}$  是

- (1) (优选)  $-C(R^{8a})(X^1)-$ , 其中
- (i)  $X^1$  是  $-R^{21}$ ;  $-OR^{30}$ ;  $-S(O)_rR^{30}$ , 其中  $r$  是从 0 至 2 的整数 (优选 0);  $-O(C=O)R^{30}$ ; 或  $N(R^{30})R^{31}$ ; 且
- (ii)  $R^{30}$  和  $R^{31}$  分别是烷基, 链烯基, 碳环或杂环取代基; 或  $R^{30}$  和  $R^{31}$  一起是含有与  $R^{30}$  和  $R^{31}$  相连的氮原子的杂环; 或者
- (2)  $-CH_2-R^{32}$ ; 其中  $R^{32}$  是  $-C(R^{8a})(R^{21})$ ,  $-O-$  或  $-NR^{8a}$ , 且  $R^{32}$  直接与式 (II) 中的  $N^{11}$  相连形成 5-元环;
- (E) (1) 如果键 "b" 是一个单键,  $R^{13}$  优选  $-CH(R^{33})-$ ; 或  $-C(O)NHSO_2-$ , 如果键 "a" 不存在; 或  $-C^*(R^{33})-$ , 其中  $R^{14}$  含  $R^{36}$ ; 其中  $R^{33}$  是氢或  $COOH$  (优选  $COOH$ ), 且  $C^*$  与  $R^{36}$  相连形成 3-元环;
- (2) 如果键 "b" 是双键,  $R^{13}$  是  $-C(R^{13})=$ ; 或
- (3) 如果键 "b" 不存在,  $R^{13}$  是氢,  $-SO_3H$ ,  $-PO(OR^{34})OH$ ,  $-C(O)NHSO_2N(R^{34})(R^{35})$ ,  $-OSO_3H$ ,  $-CH(R^{35})COOH$  或  $-OCH(R^{34})COOH$  (优选  $-SO_3H$ , 或  $-C(O)NHSO_2N(R^{34})(R^{35})$ ); 其中  $R^{34}$  是氢, 烷基, 链烯基, 碳环, 或杂环; 且  $R^{13}$  是氢, 烷基, 链烯基或  $-NHR^{8a}$ ; 或 (优选), 如果  $R^{13}$  是  $-C(O)NHSO_2N(R^{34})(R^{35})$ ,  $R^{34}$  和  $R^{35}$  一起是含有与  $R^{34}$  和  $R^{35}$  相连的氮的杂环; 且
- (F) (1) 如果键 "a" 或键 "b" 不存在, 则  $R^{14}$  不存在且  $L$  直接与  $R^{12}$  或  $R^{13}$  相连;
- (2) 如果键 "a" 或键 "b" 是单键,  $R^{14}$  是  $-W-C'''=C(R^{8a})-R^{37}-$ , 或  $-W-C'''(R^{36})-R^{37}-$ ; 或

- (3) (优选) 如果键“a”是一个单键而键“b”是一个双键，  
 则  $R^{14}$  是  $-C(R^{8a})(R^{38})-W-C'''-R^{37}-$ ；或 (优选)  
 $-W-C(R^{8a})(R^{38})-C'''-R^{37}-$ ，或  $-W-C'''-R^{37}-$ ；其中
- (a)  $W$  是  $O$ ； $S(O)_s$ ，其中  $S$  是  $0$  至  $2$  的整数 (优选  $0$ )；  
 或  $C(R^{38})$ ，其中  $R^{38}$  是氢，烷基或烷氧基；
- (b)  $R^{36}$  是氢；烷基；链烯基； $-COOH$ ；或者，如果  $R^{13}$  是  
 $-C^*(R^{33})$ ，则  $R^{36}$  可与  $C^*$  连接形成  $3$ -元碳环；
- (c)  $R^{37}$  不存在，或是烷基，链烯基，碳环或杂环；且
- (d)  $C'''$  直接与  $R^{13}$  相连形成  $5$ -或  $6$ -元环，并且
- (III)  $L$  通过  $Q$  连接到  $B$  上；且  $L$  是  $L'$ ， $-X^2-t-R^{39}-L'$  或  
 $-X^3-t-R^{39}-L'$ ，其中  $L'$  是  $Q'$ ， $-X^2-Q''$ ， $-X^3-Q''$  或  
 $-X^4-t-C(=Y^3-u)-Z-Q''$  (优选  $-X^2-Q''$ ， $-X^3-Q''$ ，  
 $-X^4-t-C(=Y^3-u)-Z-Q''$ )；
- (1)  $t$  和  $u$  分别是  $0$  或  $1$ ；
- (2)  $R^{39}$  是烷基，链烯基，杂烷基，杂链烯基，碳环，或杂环  
 (优选烷基或链烯基)；
- (3)  $X^2$  是氧或  $S(O)_v$ ，其中  $v$  是  $0$  至  $2$  的整数 (优选  $0$ )；
- (4)  $X^3$  是氮； $N(R^{40})$ ； $N^+(R^{41})(R^{42})$ ；或  $R^{43}-N(R^{41})$ ；并通  
 过一个单键或双键与  $R^{14}$  相连；或者，如果  $R^{14}$  不存在，则  
 $X^3$  通过一个单键或双键与  $B$  相连 (优选  $X^{13}$  是氮， $N(R^{40})$   
 或  $N^+(R^{41})(R^{42})$ )；其中
- (a)  $R^{40}$  是  $R^{8a}$ ， $-OR^{8a}$ ；或  $-C(=O)R^{8a}$ ；(优选  $R^{8a}$ )；
- (b)  $R^{41}$  和  $R^{42}$  分别是氢，烷基；链烯基；碳环；杂环；或  
 者，如果  $R^8$  是  $R^{16}X$ ，那么  $R^{41}$  和  $R^{42}$  与  $Q''$  一起可

是如  $R^{16}$  的杂环；

(c)  $R^{43}$  是  $N(R^{41})$ ，氧或硫；

(5)  $X^4$  是氧，硫， $NR^{40}$  或  $R^{43}-NR^{41}$ （优选氧，硫或  $NR^{40}$ ）；

(6)  $Y^3$  是氧，硫， $NR^{40}$  或  $N^+(R^{41})(R^{42})$ ；

(7)  $Y^4$  是氧或  $NR^{41}$ （优选氧）；

(8)  $Z$  不存在，或者是氧，硫，氮， $NR^{40}$  或  $N(R^{41})-R^{43}$ （优选氧，硫或  $NR^{40}$ ）；

(9)  $Q'$  是所说的  $Q$  的  $R^6$  取代基；且

(10)  $Q''$  是  $Q'$ ；或与  $X^2$ ， $X^3$ ， $Z$  或  $Z'$  一起是所说的  $Q$  的  $R^6$  取代基。

优选的含内酰胺的部分包括头孢烯，异头孢烯，异氧代头孢烯，氧代头孢烯，碳代头孢烯，青霉素，青霉烯，碳代青霉烯和单环  $\beta$ -内酰胺。特别优选的是头孢烯，青霉烯，碳代青霉烯和单环  $\beta$ -内酰胺。

式 (II) 中的  $R^{10}$  是在与抗微生物活性内酰胺的内酰胺羰基相邻的碳的活性立体异构体位置上被取代的任何基团。（这里所用术语“抗微生物活性内酰胺”指含内酰胺的化合物，该化合物没有喹诺酮取代基，具有抗微生物活性。）该“活性”位置是头孢烯，，氧代头孢烯，和碳代头孢烯的  $\beta$  位（即  $7-\beta$  位）。该活性位置是青霉烯，碳代青霉烯，棒曲霉烯 (clavens) 和棒曲霉素 (clavams) 的  $\alpha$  位。适当的  $R^{10}$  基对本领域普通技术人员是显而易见的。

本发明方法中制备喹诺酮和喹诺酮中间体的方法在下列参考文献中有所描述，所有这些文献在此收做参考文献（包括这些参考文献中所列的文章）；

21 Progress

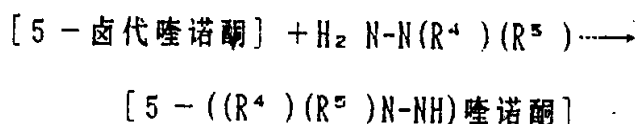
in Drug Research, 9-104 (1977); 31 J. Med. Chem., 503-506 (1988); 32 J. Med. Chem., 1313-1318 (1989); 1987 Liebigs Ann. Chem., 871-879 (1987); 14 Drugs Exptl. Clin. Res., 379-383 (1988); 31 J. Med. Chem., 983-991 (1988); 32 J. Med. Chem., 537-542 (1989); 78 J. Pharm. Sci., 585-588 (1989); 26 J. Het. Chem., (1989); 24 J. Het. Chem., 181-185 (1987); U.S. 专利 4,599,334, 35 Chem. Pharm. Bull., 2281-2285 (1987); 29 J. Med. Chem., 2363-2369 (1986); 31 J. Med. Chem., 991-1001 (1988); 25 J. Het. Chem., 479-485 (1988);

欧洲专利公开 266,576; 欧洲专利公开 251,308, 36 Chem. Pharm. Bull., 1223-1228 (1988);

欧洲专利公开 227,088; 欧洲专利公开 227,039;

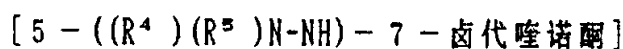
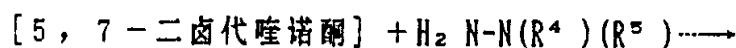
欧洲专利公开 228,661; 31 J. Med. Chem., 1586-1590 (1988); 31 J. Med. Chem., 1598-1611 (1988); and 23 J. Med. Chem., 1358-1363 (1980).

通常，5 - ( N - 杂取代氨基 ) 喹诺酮可通过下列方法制备：



其中 $\text{R}^4$ 和 $\text{R}^5$ 如前面所定义而[5 - 卤代喹诺酮]是一个被适当保护的5 - 卤代喹诺酮，其中卤素优选为氟或氯（优选为氟）。该反应可被认为是5 - 卤代喹诺酮被 $(\text{R}^4)(\text{R}^5)\text{N}-\text{NH}_2$ 进行亲核性芳族置换以形成5 - ( N - 杂取代氨基 ) 喹诺酮。

此外，5 - ( N - 杂取代氨基 ) 喹诺酮可由下列方法制备：



其中 $\text{R}^4$ 和 $\text{R}^5$ 如前面所定义而[5, 7-二卤代喹诺酮]是一个被适当保护的5-及7-卤代的喹诺酮],其中5位和7位的卤素分别是氟或氯(优选为氟)。该反应可被认为是一个喹诺酮5-卤素取代基被 $(\text{R}^4)(\text{R}^5)\text{N-NH}_2$ 进行选择性的亲核性芳族置换以形成5-(N-杂取代氨基)喹诺酮。反应优选在非极性质子惰性溶剂优选苯,甲苯,二甲苯等中在升高的温度优选 $50^\circ\text{C}$ 至回流温度下进行。

本发明组合物包括:

- (a) 安全并有效量的5-(N-杂取代氨基)喹诺酮;及
- (b) 药物上可接受的载体。

“安全并有效量”的5-(N-杂取代氨基)喹诺酮是能有效地抑制微生物在感染部位生长以治疗人体或低级动物患者,不产生不适当的有害作用(如毒性,刺激性或过敏反应)以及当用于本发明中时与合理的益处/危害比率相当的量。特定的“安全并有效量”显然随这样因素而变化,如所治疗的特殊病情,患者的身体状况,治疗的时间,共同治疗的性质(若有的话),所用的特定剂型,所用载体,5-(N-杂取代氨基)喹诺酮的溶解度,和组合物所需的给药方式。

本发明组合物优选以单位剂量形式使用。按照较好的医学实践,这里所用的“单位剂量形式”是在单位剂量中含有适于人体或低级动物患者施用量的5-(N-杂取代氨基)喹诺酮的本发明组合物。这些组合物优选含约30mg至约20000mg,更优选约50mg(毫克)

至约 7000mg，最优选约 500mg 至约 3500mg 的 5 - ( N - 杂取代氨基 ) 喹诺酮。

本发明组合物可以以许多适于 ( 如 ) 口服，直肠，局部或肠胃外给药的形式存在。根据所需的特殊给药途径，可使用许多本领域已知的药物上可接受的载体。它们包括固体或液体填充剂，稀释剂，水溶助长剂，表面活性剂和封胶物质。可以包括任意的药物活性物质，它们应本质上不干扰 5 - ( N - 杂取代氨基 ) 喹诺酮的抗微生物活性。与 5 - ( N - 杂取代氨基 ) 喹诺酮结合所用的载体量应足够使每单位剂量的 5 - ( N - 杂取代氨基 ) 喹诺酮提供实效量的物质来给药。本发明方法中所用的制备剂型的技术和组合物在下列参考文献中有所描述，所有这些文献在此收做参考文献：7 Modern Pharmaceutics, Chapters 9 和 10 (Banker & Rhodes, editors, 1979); Lieberman 等, Pharmaceunical Dosage Forms: Tablets (1981); 和 Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 2d Editon (1976)。

特别地，对于全身给药药物上可接受的载体包括糖，淀粉，纤维素及其衍生物，麦芽、明胶、滑石、硫酸钙、植物油、合成油、多元醇、藻酸、磷酸盐缓冲溶液，乳化剂，等渗盐水和无热源水。对于肠胃外给药而言优选的载体包括丙二醇，油酸乙酯，吡咯烷酮，乙醇和蓖麻油。优选地，肠胃外给药组合物中的药物上可接受的载体至少占组合物总重量的 90%。

可以使用各种口服剂型，包括固体剂型如片剂，胶囊，粒剂和松散粉末。这些口服剂型含有安全并有效量，通常含至少 5%，优选约 25% 至约 50% 的 5 - ( N - 杂取代氨基 ) 喹诺酮。片剂可以被压制，研制，肠包衣，糖包衣，薄膜包衣或多次压制，并包含合适的粘



接剂，润滑剂，稀释剂，崩解剂，着色剂，调味剂，引流剂和熔化剂。液体口服剂型包括水溶液，乳浊液，悬浮液，由非泡腾颗粒再生的溶液和/或悬浮液以及由泡腾颗粒再生的泡腾制剂，它们含有合适的溶剂，防腐剂，乳化剂，悬浮剂，稀释剂，加甜剂，熔化剂，着色剂和调味剂。口服给药优选的载体包括明胶，丙二醇，棉籽油和蓖麻油。

本发明组合物也可给患者局部给药，即直接将组合物放置或分散在患者的表皮或上皮组织上。这样的组合物包括如洗剂，药膏，溶液，凝胶和固体。这些局部使用的组合物优选地包含安全并有效量，通常含至少约 0.1%，优选约 1% 至约 5% 的 5 - (N - 杂取代氨基) 喹诺酮。对于局部给药，合适的载体应较好地以持续的薄膜留在皮肤的给药部位，并抵抗由于出汗或在水中的浸渍而失去。通常，载体在性质上是有机物并能分散或溶解其中的 5 - (N - 杂取代氨基) 喹诺酮。载体可包括药物上可接受的软化剂，乳化剂，加稠剂和溶剂。

本发明也提供了治疗或预防人或其它动物感染性疾病的方法，它包括给所说的患者施用安全并有效量的 5 - (N - 杂取代氨基) 喹诺酮。这里所用的“感染疾病”是任何以微生物感染为特征的疾病。本发明的优选方法用于治疗细菌感染。这些感染疾病包括（例如）中枢神经系统感染，外耳感染，中耳感染（如急性中耳炎），硬（脑）膜窦感染，眼睛感染，口腔感染（如牙，龈和粘膜感染），上呼吸道感染，下呼吸道感染，生殖泌尿器感染，胃肠感染，妇科感染，败血症，骨和关节感染，皮肤和皮肤结构感染，细菌性心内膜炎，烧伤，外科抗菌性预防和免疫抑制病人的抗菌性预防（如接受癌症化疗的病人，或器官移植的病人）。

本发明 5 - (N - 杂取代氨基) 喹诺酮和组合物可以局部或全身

给药。全身使用包括将 5 - ( N - 杂取代氨基 ) 喹诺酮引入身体的组织中的任何方法，如鞘内，硬膜外，肌内，经表皮的，静脉内，腹膜内，皮下，舌下，直肠和口服给药。给药的特定抗菌剂量与治疗的持续时间是相互关联的。剂量和治疗方案也取决于这样的因素，如所用的特定的 5 - ( N - 杂取代氨基 ) 喹诺酮，感染有机体对所用的 5 - ( N - 杂取代氨基 ) 喹诺酮的抵抗模式，5 - ( N - 杂取代氨基 ) 喹诺酮在感染部位达到最小抑制浓度的能力，其它感染（如果有的话）的性质和程度，患者的自身特征（如体重），与治疗方案的配合，治疗中任何副作用的出现和严重程度。

一般来说，对于成年人（体重约 70 公斤），每天施用约 75mg 至约 3000mg，较优选约 100mg 至约 2000mg，更优选约 500mg 至约 3500mg 的 5 - ( N - 杂取代氨基 ) 喹诺酮。治疗方案持续进行约 1 至 5 6 天，优选约 7 至 2 8 天。预防方案（如避免免疫损伤病人的机会感染）根据好的医学实践，可持续 6 个月或更长。

一种优选的肠胃外给药的方法是通过肌肉注射。如本领域已知的和进行的实践，所有肠胃外给药的制剂必须是无菌的。对于哺乳动物特别是人（假定体重约 70 公斤），约 100mg 至约 7000mg，优选约 500mg 至约 3500mg 的个体剂量是可以接受的。

一种优选的全身给药方法是口服。约 100mg 至约 2500mg，优选约 250mg 至约 1000mg 的个体剂量是优选的。

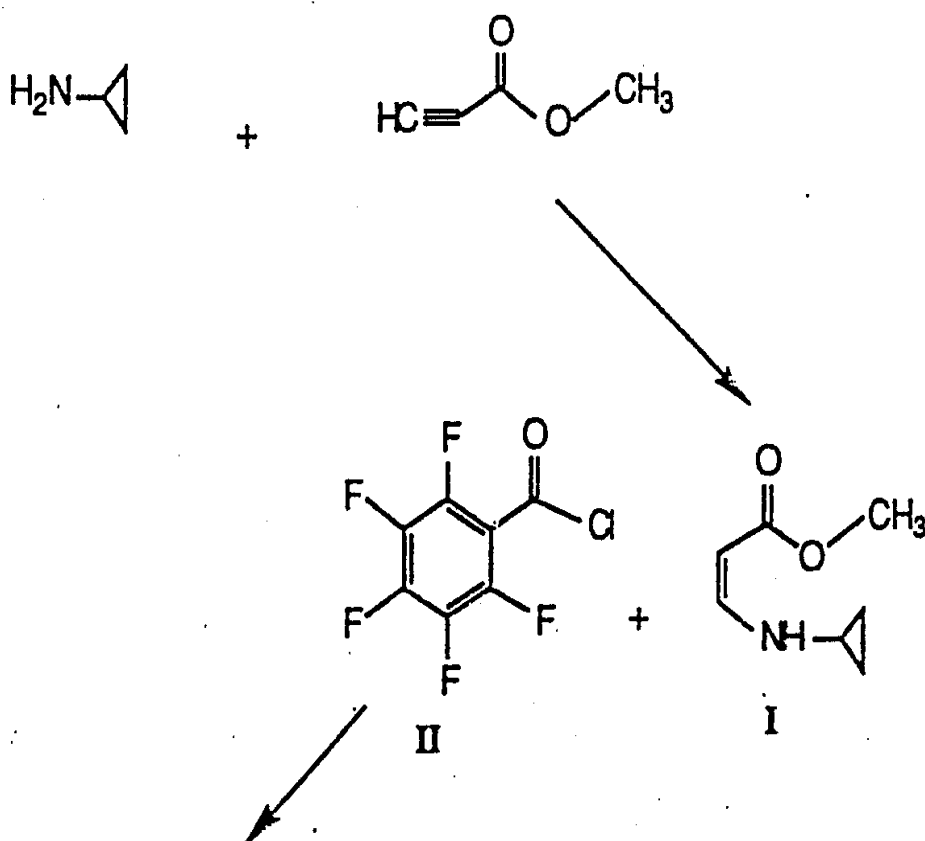
可使用局部给药以全身地释放 5 - ( N - 杂取代氨基 ) 喹诺酮或治疗局部感染。局部施用的 5 - ( N - 杂取代氨基 ) 喹诺酮的量取决于这样的因素，如皮肤的敏感性，所治疗的组织的类型和部位，给药所用的组合物和载体（如果有的话），给药所用的特殊的 5 - ( N -

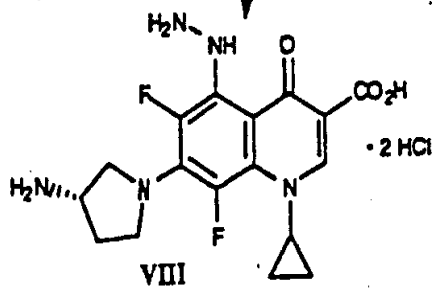
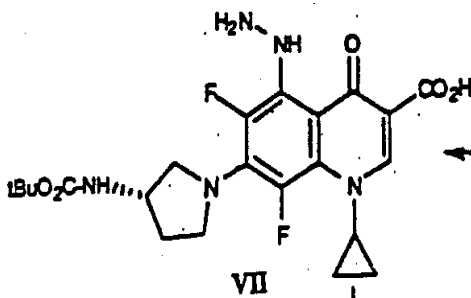
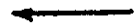
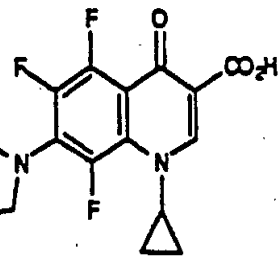
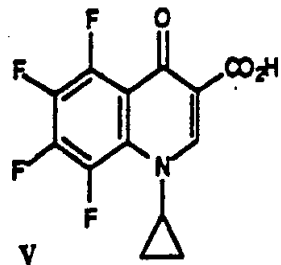
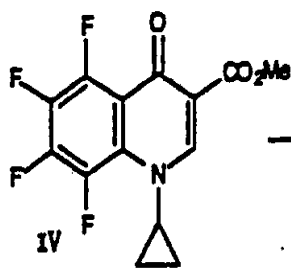
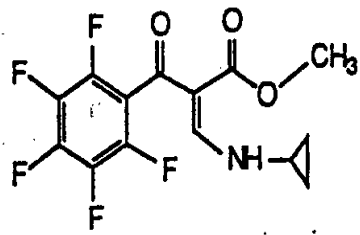
杂取代氨基) 唑诺酮以及所治疗的特殊疾病所需的全身作用(区别于局部)的程度。

下列非限制性实施例说明了本发明化合物组合物, 制备方法和用途。

### 实施例 1

(S)-7-(3-氨基吡咯烷基)-1-环丙基-6,8-二氟-5-1,2-亚胍基-1,4-二氢-4-氧-3-喹啉羧酸二盐酸化物





将丙酸甲酯 (983g, 11.7mole) 和 500ml 四氢呋喃的混合物冷至 5 °C 并将溶解在 1000ml 四氢呋喃中的环丙胺 (667g, 11.7mole) 在约 1 个小时内从附带的漏斗中加入, 加入的速度使温度保持在 3 - 7 °C。将混合物在 5 °C 下再搅拌 1 小时并移去冰浴。将反应物在 20 - 25 °C 下搅拌 1 小时, 在室温搅拌 3 小时, 并将其在室温下放置约 2.5 天。减压除去溶剂并将残余物真空蒸馏得到 I。

将约 207g 五氟苯甲酰氯 II (0.90mole) 和 250ml 二噁烷的溶液用冰水浴冷却至 15 - 20 °C 并在 5.5 小时内将约 126g I 和 90.9g 三乙胺 (0.90mole) 的 300ml 二噁烷溶液滴入, 将附带的漏斗用另外 500ml 二噁烷洗涤并将反应物在 20 °C 搅拌过夜。然后将混合物真空过滤并将沉淀用 100ml 二噁烷洗涤两次。将滤液在 25 °C 真空汽提并向残余物中加入 1000ml 己烷。收集更多的沉淀并加入第一批中。然后将合并的产物再悬浮在 1500ml 己烷中, 简单地搅拌, 过滤并真空干燥得到 III。

在一个装配有温度计, 氩气入口, 机械搅拌和附加漏斗的 5 L 三颈圆底烧瓶中放约 14.9g (0.621mole) NaH (得自于己烷洗涤的 NaH / 矿物油) 和 1000ml 二甲基甲酰胺。将该混合物冷至 15 - 20 °C。并在 3.5 小时内滴加溶解在 2 L 水二甲基甲酰胺中的约 181.5g III (0.542 mole), 同时保持温度在 15 - 20 °C。在该温度下继续搅拌 1.5 小时, 然后进一步将混合物冷至 10 ° 并加入 500ml 冰和 1 L 水。将混合物用约 5 ml 乙酸中和至 PH 7 并用氯仿萃取三次。将干燥过的氯仿萃取液蒸发得到一淤浆, 将其用 400ml 沸腾的乙醇研制。在室温下过滤所得固体。用 100ml 冷乙醇再洗一次, 然后真空干燥得到 IV。

将 IV (22g, 0.070mole) 和 2N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (600ml) 混合物在 100

℃ 搅拌 20 小时并冷至室温。过滤收集产物 V，用水洗涤。

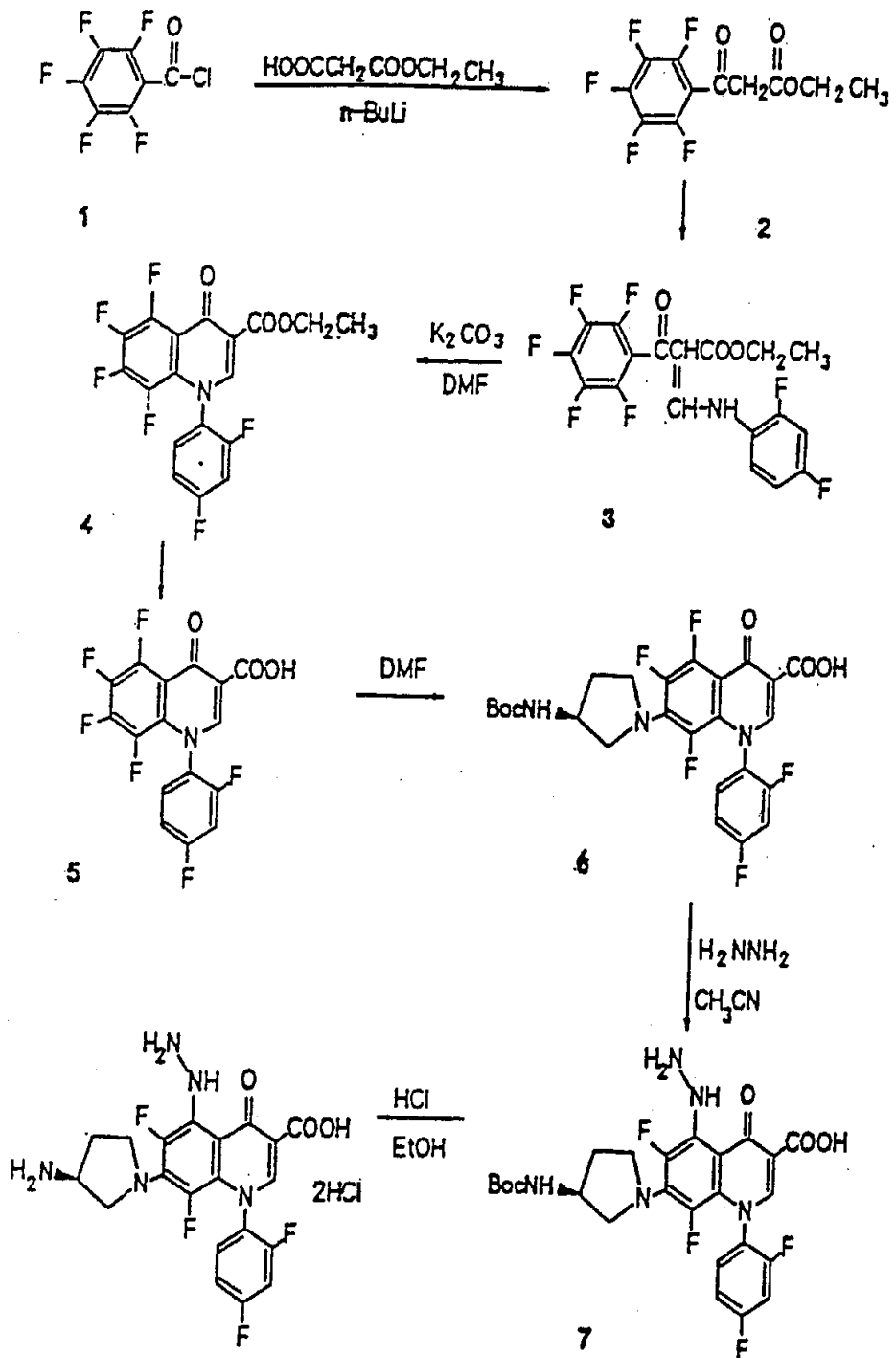
在 54℃ 下向 V (18g, 0.060mole), (3S)-叔丁氧羰基氨基吡咯烷 (12g, 0.066mole) 和二甲基甲酰胺 (130ml) 混合物中滴入三乙胺 (17ml, 0.12mole)。将混合物在 54℃ 搅拌 4 小时。加入乙腈 (120ml) 并将混合物加热至 75℃，然后将其冷至室温。将混合物冷至 15℃ 并过滤收集固体，用乙腈洗涤 (2×60ml)。将固体在乙腈 (180ml) 中搅拌 10 分钟并过滤收集产物 VI，用乙腈洗涤 (2×60ml)。

将 VI (4.0g, 0.0086mole), 乙腈 (120ml) 和胍单水合物 (4.0ml, 0.082mole) 回流 2.5 小时至溶液形成。将溶液用乙腈 (100ml) 稀释并在室温下搅拌 2 小时。过滤收集沉淀并在乙腈 (150ml) 中加热。过滤除去不溶物并将滤液在室温下储存过夜。过滤收集产物 VII 并用乙腈洗涤。

在室温下向 VII (4.0g, 0.0083mole) 和二氯甲烷 (85ml) 的混合物中缓慢加入饱和乙醇/HCl (55ml)，同时搅拌。将混合物在室温下搅拌 4.5 小时并过滤收集固体。将该物质在 CHCl<sub>3</sub> (100ml) 中加热并加入甲醇 (10ml)。将混合物冷至室温并过滤收集最终产物 (VIII)，用 CHCl<sub>3</sub> 洗涤。

#### 实施例 2

(3S)-7-(3-氨基-1-吡咯烷基)-1-(2,4-二氟苯基)-6,8-二氟-5-1,2-亚胍基-1,4-二氢-4-氧-3-喹啉羧酸二盐酸化物



将丙二酸氢单乙酯 (13.2g, 0.10mol) 溶解在四氢呋喃 (260ml) 中并冷至  $-65^{\circ}\text{C}$ 。然后滴加 2 M 正丁基锂 (100ml, 0.20mol) 以保持温度低于  $-50^{\circ}\text{C}$ ，将溶液热至  $-5^{\circ}\text{C}$  并再冷至  $-65^{\circ}\text{C}$ 。将五氟苯甲酰氯 1 (7.20ml, 0.05mol) 溶解在四氢呋喃 (32ml) 中并滴加以保持温度低于  $-50^{\circ}\text{C}$ 。加完后，将反应物加至  $-35^{\circ}\text{C}$  并搅拌 1 小时。向溶液中加入 HCl 水溶液 (13%, 316ml) 并搅拌 30 分钟。将混合物用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取并用  $\text{NaHCO}_3$  水溶液及水洗涤。将有机层用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥并浓缩得到产物 2，它是以酮-烯醇互变异构体混合物存在于溶液中。

将五氟苯甲酰基乙酸乙酯 2 (10g, 0.035mol) 加到乙酸酐 (8.5 ml, 0.09mol) 和原甲酸三乙酯 (10ml, 0.06mol) 中。将反应物加热至  $110^{\circ}\text{C}$  共 2.25 小时。浓缩反应物。将产物溶解在乙醇 (250ml) 中并冷至  $0^{\circ}\text{C}$ 。然后缓慢加入 2, 4-二氟苯胺 (4.7ml, 0.046mol) 并移去冰浴。将反应物搅拌过夜并减压浓缩至干。将残余物在石油醚中研制并过滤收集产物得到顺-反异构体混合物 3。

将烯酰胺 3 (9.43g, 0.022mol) 溶解在二甲基甲酰胺 (57.0ml) 中并加入  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (9.46g, 0.068mol)。将反应搅拌过夜然后浓缩。加入二氯甲烷并将溶液用水洗涤。将有机相用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥，浓缩并真空干燥得到喹诺酮 4。

将酯 4 (8.49g, 0.21mol) 放在 8:6:1 的乙酸/水/ $\text{H}_2\text{SO}_4$  (309ml) 溶液中并加热至  $100^{\circ}\text{C}$  至反应完全。将溶液倒入冰水中，过滤沉淀物。将产物溶解在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中重结晶并用己烷沉淀。收集固体得到酸 5。浓缩滤液并按前面那样从  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中纯化残余物得到第二批产物。



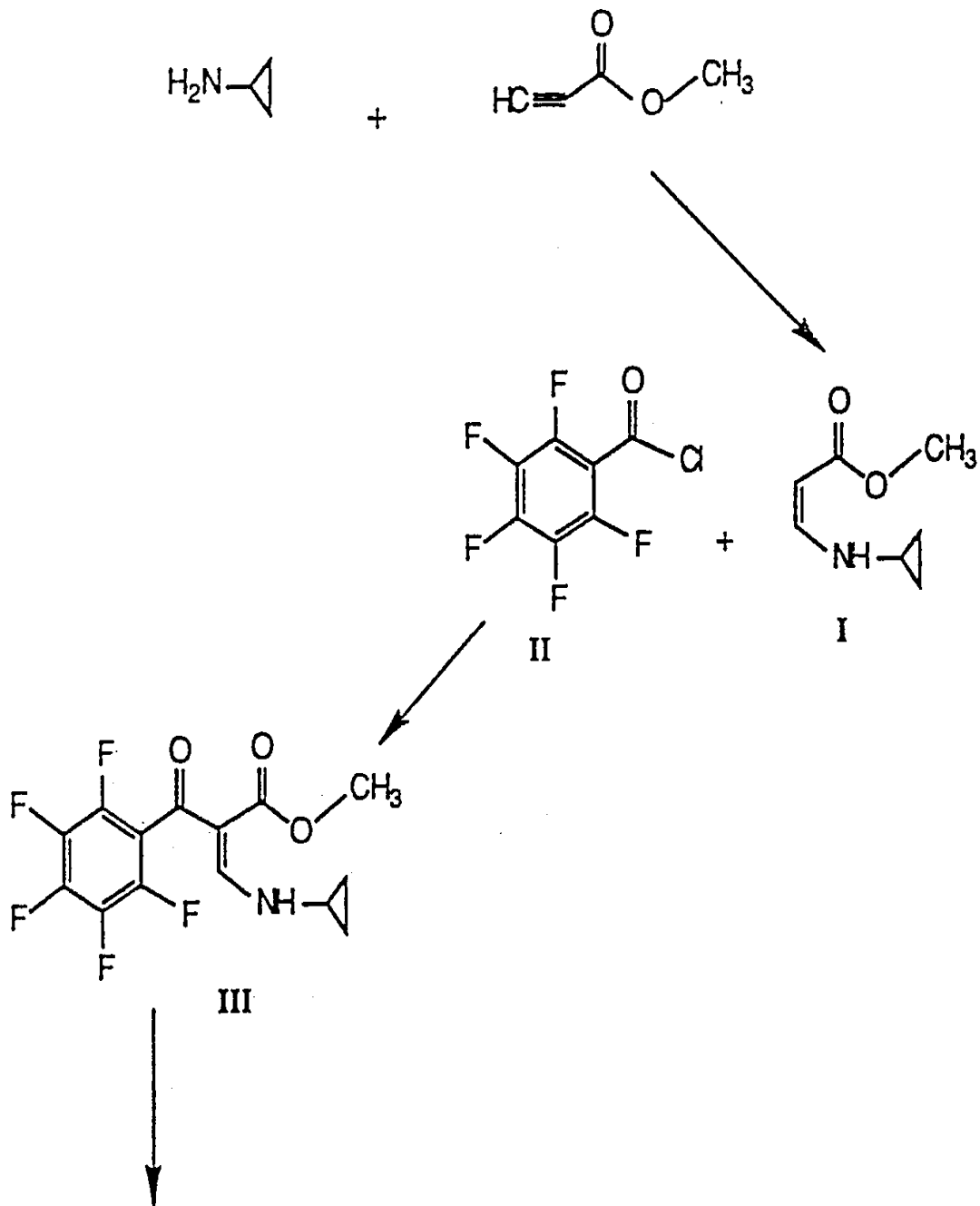
将喹诺酮 5 (10g, 0.027mol) 溶解在二甲基甲酰胺 (60ml) 中并加入 (3S)-叔丁氧羰基氨基吡咯烷 (6.0g, 0.032mol)。将反应物加热至 55 °C 并在 20 分钟内加入三乙胺 (7.5ml, 0.054mol)。该反应在 45 分钟内完成, 用 TLC 检测, 并移去热源。将产物从溶液中沉淀出来并过滤。将固体用乙醚冲洗。将产物溶解在热 EtOAc 中并通过加入己烷沉淀出来。滤出固体并真空干燥得到 6。

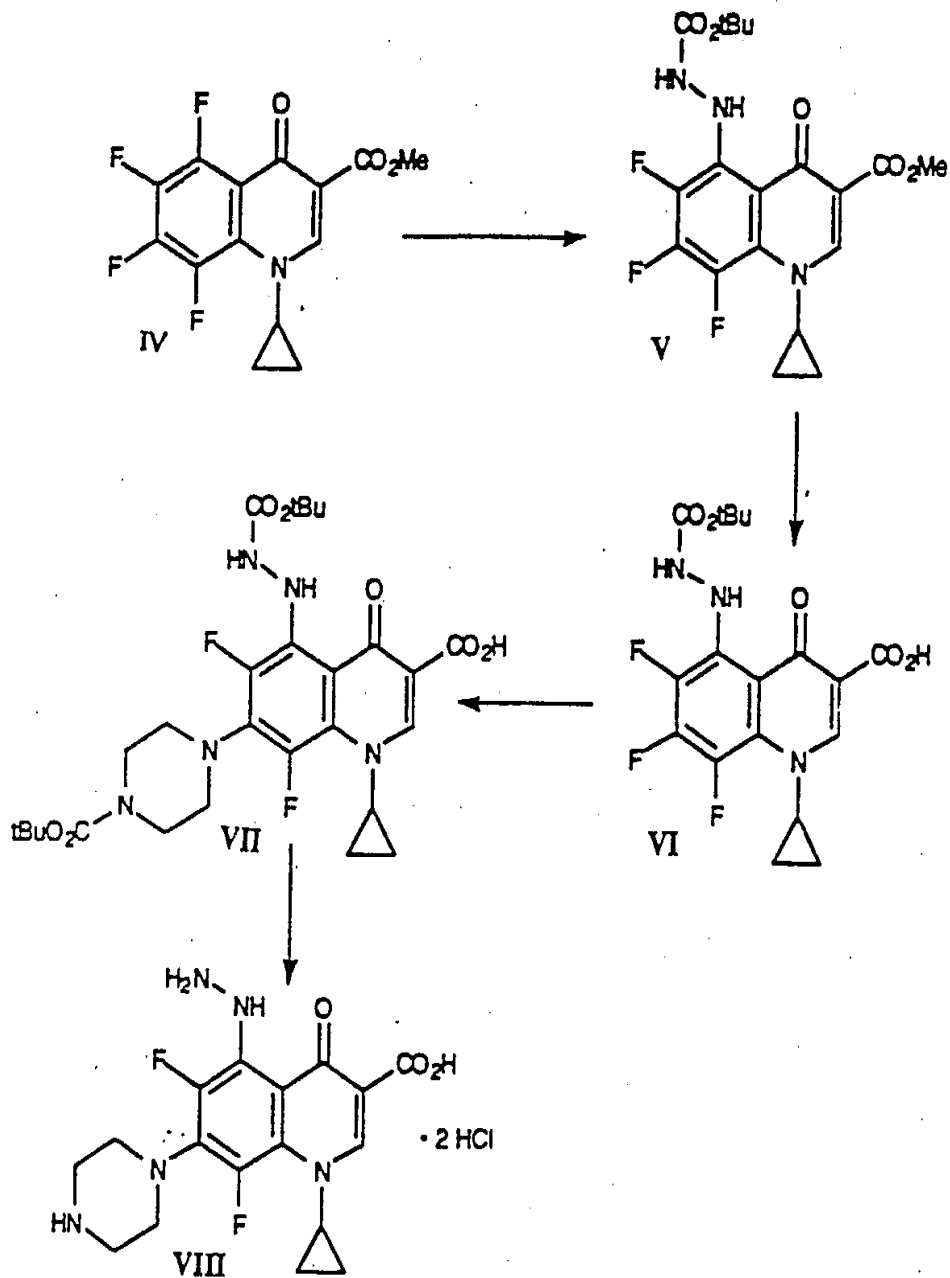
将喹诺酮 6 (2.0g, 0.0037mol), 乙腈 (60ml) 和胍 (0.46ml, 0.0095mole) 混合物回流 1.6 小时, 冷至室温。过滤收集产物并从乙腈中重结晶得到 7。

将 7 (0.20g, 0.00036mol) 和饱和 HCl/EtOH (4ml) 混合物在室温下搅拌 1 小时, 再加入 4ml HCl/EtOH。将反应物再搅拌 3 小时并过滤收集固体。将固体在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中研制并过滤收集。将产物从乙腈/H<sub>2</sub>O 中重结晶得到最终产物。

### 实施例3

1-环丙基-6,8-二氟-5-1,2-亚胍基-1,4-二氢-4-氧-7-哌嗪基-3-喹啉羧酸二盐酸化物





将丙酸甲酯 (983g, 11.7mole) 和 500ml 四氢呋喃混合物冷至 5 °C 并在约 1 小时内从附带的漏斗中加入溶解在 1000ml 四氢呋喃中的环丙胺 (667g, 11.7mole), 加入的速度使温度保持在 3 - 7 °C。将混合物在 5 °C 再搅拌 1 小时并移去冰浴。将反应物在 20 - 25 °C 搅拌约 1 小时, 在室温下搅拌约 3 小时, 然后在室温下放置约 2.5 天。减压除去溶剂并将残余物真空蒸馏得到 I。

将约 207g 五氟苯甲酰氟 II (0.90mole) 和 250ml 二噁烷溶液用冰水浴冷至 15 - 20 °C 并将约 126g I 和 90.9g 三乙胺 (0.90 mole) 的 300ml 二噁烷溶液在 5.5 小时内滴加入。将附带的漏斗用 50ml 二噁烷洗涤并将反应物在 20 °C 搅拌过夜。然后将混合物真空过滤并将沉淀用 100ml 二噁烷洗涤两次。将滤液在 25 °C 真空汽提并向残余物中加入 1000ml 己烷。收集更多的沉淀并加入第一批中。然后将合并的产物再悬浮在 1500ml 己烷中, 简单地搅拌, 过滤并真空干燥得到 III。

在装配有温度计, 氩气入口, 机械搅拌和附带漏斗的 5 L 三颈圆底烧瓶中放约 14.9g (0.621mole) NaH (得自于己烷洗涤的 NaH/矿物油) 和 1000ml 二甲基甲酰胺。将该混合物冷至 15 - 20 °C 并在 3.5 小时内滴加溶解在 2 L 二甲基甲酰胺中的约 181.5g III (0.542 mole), 同时保持温度在 15 - 20 °C, 在该温度下继续搅拌 1.5 小时, 然后进一步将混合物冷至 10 ° 并加入 500ml 冰和 1 L 水。将混合物用约 5 ml 乙酸中和至 PH 7 并用氯仿萃取三次。将干燥过的氯仿萃取液蒸发得到一淤浆, 将其用 400ml 沸腾的乙醇研制。将所得固体在室温下过滤。用 100ml 冷乙醇再洗一次, 然后真空干燥得到 IV。

将搅拌过的 1-环丙基-5, 6, 7, 8-四氟-4-氧-3-羧酸, 甲酯 (化合物 IV) (8.2g), 三乙胺 (4ml), 叔丁基胍基甲酸酯 (3.8g) 和甲苯的混合物回流约 1 小时并减压浓缩至干。将残余物溶解在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200ml) 中并用水 (200ml) 和盐水 (200ml) 洗涤。将有机相用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并将滤液减压浓缩至干。将残余物用快速色谱法 (硅胶) 纯化, 用 5%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  洗脱得到所需的 C-5 取代的产物 V。

将约 3.5g V, 四氢呋喃 (THF) (30ml) 和 17ml 1N NaOH 混合物在 80 °C 下加热约 1.5 小时。将反应物在冰浴中冷却并加入水 (200ml), 随后加入冰醋酸 (2.3ml)。过滤沉淀, 用水和乙醚洗涤得到化合物 VI。

将约 2.6g VI, 1.3g 1-(叔丁氧羰基)哌嗪和吡啶 (20ml) 的混合物在 80 °C 下加热约 1 小时并将反应混合物减压浓缩至干。将残余物溶解在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100ml) 中并用水, 5% 柠檬酸, 水和盐水洗涤。将有机层用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并将滤液浓缩至干。将残余物用快速色谱法 (硅胶) 纯化, 用 5%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  洗脱得到 VII 化合物。

在室温下向 VII (2.3g) 和  $\text{HC}_2\text{Cl}_2$  (40ml) 的混合物中缓慢地加入约 28ml 饱和乙醇/HCl。将混合物在室温下搅拌约 4.5 小时并过滤收集产物。将固体在  $\text{CHCl}_3$  (50ml) 中加热并加入甲醇 (10ml)。将混合物冷至室温并过滤收集产物得到化合物 VIII。

#### 实施例 4

本发明肠胃外给药的抗菌组合物含有：

组分	量
(S)-7-(3-氨基吡咯烷)-1-环丙基- 6,8-二氟-5-1,2-亚胍基-1,4-二氢 -4-氧-3-喹啉羧酸 <sup>1</sup>	100mg/ml 载体
载体	
柠檬酸钠缓冲液,含有(载体的重量 百分数)：	
卵磷脂	0.48%
羧甲基纤维素	0.53
聚烷吡酮	0.50
对羟苯甲酸甲酯	0.11
对羟苯甲酸乙酯	0.011

1：按实施例 1 制备的一种 5 - ( N - 杂取代氨基 ) 喹诺酮

将上面组分混合，形成一悬浮液。将约 2.0ml 悬浮液通过肌肉注射给患有下呼吸道感染并伴有链球菌肺炎的病人全身给药。该剂量每天重复两次，约 1 4 天。4 天后，疾病症状减退，这表明病原体已基本消灭。

### 实施例 5

本发明口服使用的肠包衣抗菌组合物含有下列核心片剂：

组分	量
(S)-7-(3-氨基吡咯烷)-1-环丙基- 6,8-二氟-5-1,2-亚胍基-1,4-二氢 -4-氧-3-噻咪羧酸 <sup>1</sup>	350.0
淀粉	30.0
硬脂酸镁	5.0
微晶纤维素	100.0
胶体二氧化硅	2.5
聚烯吡酮	12.5

1：按实施例 1 制备的一种 5 - ( N - 杂取代氨基 ) 噻诺酮

将各组分混合成松散的混合物。用本领域已知的制片方法形成压片。然后将片用异丁烯酸 / 异丁烯酸酯聚合物在异丙醇 / 丙酮中的悬浮液包衣。患有尿道感染同时有大肠杆菌出现的病人每 8 小时口服两片，共 14 天。然后疾病的症状减退，表明病原体已基本消灭。