

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03802616.3

[51] Int. Cl.

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

[43] 公开日 2006年8月30日

[11] 公开号 CN 1826140A

[22] 申请日 2003.1.21 [21] 申请号 03802616.3

[86] 国际申请 PCT/US2003/000037 2003.1.21

[87] 国际公布 WO2003/061704 英 2003.7.31

[85] 进入国家阶段日期 2004.7.23

[71] 申请人 法玛西雅厄普约翰美国公司

地址 美国密执安州

[72] 发明人 P·尼德莱曼 B·哈夫金

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商

标事务所

代理人 李华英

权利要求书 8 页 说明书 42 页

[54] 发明名称

治疗细菌感染的联合疗法

[57] 摘要

本发明提供了治疗或预防细菌性感染的组合物及方法。所述组合物和方法包括使用抗生素和环氧合酶抑制剂。

1. 治疗或预防哺乳动物细菌感染的方法，其包括给予有此需要的所述哺乳动物

(a) 一种药用有效量的抗生素或其药学上可接受的盐，以及

(b) 一种药用有效量的环氧合酶抑制剂或其药学上可接受的盐或衍生物或前药。

2. 如权利要求1所述的方法，其中所述感染是由革兰氏阳性菌引起的。

3. 如权利要求1所述的方法，其中所述感染是由革兰氏阴性菌引起的。

4. 如权利要求1所述的方法，其中抗生素为利奈唑胺、阿米卡星、庆大霉素、大观霉素、妥布霉素、亚胺培南/西司他丁组合、美罗培南、头孢羟氨苄、头孢唑啉、头孢氨苄、头孢克洛、头孢替坦、头孢西丁、头孢罗齐、头孢呋辛、洛拉卡比、头孢地尼、头孢克肟、头孢哌酮、头孢噻肟、头孢泊肟、头孢他啶、头孢布坦、头孢唑肟、头孢曲松、头孢吡肟、阿奇红霉素、克拉霉素、地红霉素、青霉素G、氯唑西林、双氯西林、萘夫西林、苯唑西林、阿莫西林、阿莫西林/克拉维酸组合、氨苄青霉素、氨苄青霉素/舒巴坦组合、美洛西林、哌拉西林、哌拉西林/他佐巴坦组合、替卡西林、替卡西林/克拉维酸盐组合、萘啶酸、环丙沙星、依诺沙星、洛美沙星、诺氟沙星、氧氟沙星、左氧氟沙星、司帕沙星、阿拉曲沙星、加替沙星、莫西沙星、甲氧苄啶/磺胺甲噁唑组合、磺胺异噁唑、磺胺甲噁唑、多西环素、美满霉素、四环素、氯霉素、克林霉素、奎奴普丁/达福普汀组合、磷霉素、呋喃妥因、利福平、甲氧苄啶、万古霉素或它们的组合。

5. 如权利要求1所述的方法，其中抗生素为阿米卡星、庆大霉素、大观霉素、妥布霉素、亚胺培南/西司他丁组合、美罗培南、头孢克洛、头孢替坦、头孢西丁、头孢罗齐、头孢呋辛、洛拉卡比、头孢地尼、头孢克肟、头孢哌酮、头孢噻肟、头孢泊肟、头孢他啶、头孢布

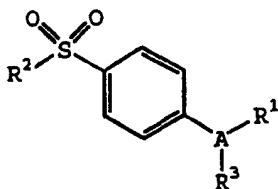
坦、头孢唑肟、头孢曲松、头孢吡肟、阿奇红霉素、克拉霉素、地红霉素、阿莫西林、阿莫西林/克拉维酸组合、氨苄青霉素、氨苄青霉素/舒巴坦组合、美洛西林、哌拉西林、哌拉西林/他佐巴坦组合、替卡西林、替卡西林/克拉维酸盐组合、萘啶酸、环丙沙星、依诺沙星、洛美沙星、诺氟沙星、氧氟沙星、左氟沙星、司帕沙星、阿拉曲沙星、加替沙星、莫西沙星、甲氧苄啶/磺胺噁唑组合、磺胺异噁唑、磺胺噁唑、多西环素、美满霉素、四环素、氟霉素、氨曲南、磷霉素、呋喃妥因、甲氧苄啶或它们的组合。

6. 如权利要求1所述的方法，其中抗生素为利奈唑胺。

7. 如权利要求1所述的方法，其中环氧合酶抑制剂为环氧合酶-2选择性抑制剂。

8. 如权利要求7所述的方法，其中环氧合酶-2选择性抑制剂为美罗昔康、RS-57067、ABT-963、COX-189、NS-398、BMS-347070或它们的组合。

9. 如权利要求7所述的方法，其中环氧合酶-2选择性抑制剂具有如下通式



其中 A 是部分不饱和的杂环、不饱和杂环、部分不饱和碳环或不饱和的碳环；

$R^1$  是至少一个选自下列基团的取代基：杂环基、环烷基、环烯基和芳基；其中  $R^1$  任选被一个或多个选自烷基、卤代烷基、氰基、羧基、烷氧基羰基、羟基、羟烷基、卤代烷氧基、氨基、烷基氨基、芳氨基、硝基、烷氧基烷基、烷基亚磺酰基、卤素、烷氧基和烷硫基的基团取代；

$R^2$  为甲基或氨基；以及

$R^3$  为氢、卤素、烷基、链烯基、炔基、氧代、氰基、羧基、氰基烷基、杂环氧基、烷氧基、烷硫基、烷基羰基、环烷基、芳基、卤代烷基、杂环基、环烯基、芳烷基、杂环烷基、酰基、烷硫基烷基、羧基烷基、烷氧基羰基、芳基羰基、芳烷基羰基、芳烯基、烷氧基烷基、芳硫基烷基、芳氧基烷基、芳烷基硫基烷基、芳烷氧基烷基、烷氧基芳烷基、烷氧基羰基烷基、氨基羰基、氨基羰基烷基、烷基氨基羰基、N-芳氨基羰基、N-烷基-N-芳氨基羰基、烷基氨基羰基烷基、羧基烷基、烷基氨基、N-芳氨基、N-芳烷基氨基、N-烷基-N-芳烷基氨基、N-烷基-N-芳氨基、氨基烷基、烷基氨基烷基、N-芳氨基烷基、N-芳烷基氨基烷基、N-烷基-N-芳烷基氨基烷基、N-烷基-N-芳基氨基烷基、芳氧基、芳烷氧基、芳硫基、芳烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、氨基磺酰基、烷基氨基磺酰基、N-芳基氨基磺酰基、芳基磺酰基或 N-烷基-N-芳基氨基磺酰基。

10. 如权利要求 7 所述的方法，其中环氧合酶-2 选择性抑制剂为塞来考昔、伐地考昔、地拉考昔、罗非考昔、艾托考昔、JTE-522 或它们的组合。

11. 如权利要求 7 所述的方法，其中环氧合酶-2 选择性抑制剂是塞来考昔、罗非考昔或它们的组合。

12. 如权利要求 7 所述的方法，其中环氧合酶-2 选择性抑制剂是塞来考昔。

13. 如权利要求 7 所述的方法，其中环氧合酶-2 选择性抑制剂是罗非考昔。

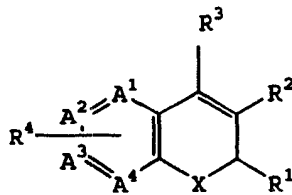
14. 如权利要求 1 所述的方法，其中抗生素为利奈唑胺，环氧合酶抑制剂为塞来考昔、罗非考昔或它们的组合。

15. 如权利要求 1 所述的方法，其中抗生素为利奈唑胺，环氧合酶抑制剂为塞来考昔。

16. 如权利要求 1 所述的方法，其中抗生素为利奈唑胺，环氧合酶抑制剂为罗非考昔。

17. 如权利要求 7 所述的方法，其中环氧合酶-2 选择性抑制剂

为下列通式所示的具有苯并吡喃结构的一类化合物:



其中 X 为 O, S,  $CR^cR^b$  或  $NR^a$ ;

$R^a$  为氢、 $C_1$ - $C_3$ -烷基、苯基- $C_1$ - $C_3$ -烷基、(取代的苯基)- $C_1$ - $C_3$ -烷基、 $C_1$ - $C_3$ -烷氧基羰基- $C_1$ - $C_3$ -烷基、或羧基- $C_1$ - $C_6$ -烷基;

$R^b$  和  $R^c$  均独立地为氢、 $C_1$ - $C_3$ -烷基、取代或未取代的苯基- $C_1$ - $C_3$ -烷基、 $C_1$ - $C_3$ -全氟烷基、氟、 $C_1$ - $C_6$ -烷硫基、 $C_1$ - $C_6$ -烷氧基、硝基、氰基或氰基- $C_1$ - $C_3$ -烷基; 或其中  $CR^bR^c$  形成 3-6 元环;

$R^1$  为  $C_1$ - $C_3$ -全氟烷基、氟、 $C_1$ - $C_6$ -烷硫基、 $C_1$ - $C_6$ -烷氧基、硝基、氰基或氰基- $C_1$ - $C_3$ -烷基;

$R^2$  为羧基、氨基羰基、 $C_1$ - $C_6$ -烷基磺酰基氨基羰基和  $C_1$ - $C_6$ -烷氧基羰基;

$R^3$  为氢、苯基、噻吩基、 $C_1$ - $C_6$ -烷基以及  $C_2$ - $C_6$ -链烯基;

其中  $R^4$  为一个或多个独立地选自下列基团的基团: 氢、卤素、 $C_1$ - $C_6$ -烷基、 $C_2$ - $C_6$ -链烯基、 $C_2$ - $C_6$ -炔基、卤素- $C_2$ - $C_6$ -炔基、芳基- $C_1$ - $C_3$ -烷基、芳基- $C_2$ - $C_6$ -炔基、芳基- $C_2$ - $C_6$ -链烯基、 $C_1$ - $C_6$ -烷氧基、亚甲二氧基、 $C_1$ - $C_6$ -烷硫基、 $C_1$ - $C_6$ -烷基亚磺酰基、芳氧基、芳硫基、芳基亚磺酰基、杂芳氧基、 $C_1$ - $C_6$ -烷氧基- $C_1$ - $C_6$ -烷基、芳基- $C_1$ - $C_6$ -烷氧基、杂芳基- $C_1$ - $C_6$ -烷氧基、芳基- $C_1$ - $C_6$ -烷氧基- $C_1$ - $C_6$ -烷基、 $C_1$ - $C_6$ -卤代烷基、 $C_1$ - $C_6$ -卤代烷氧基、 $C_1$ - $C_6$ -卤代烷硫基、 $C_1$ - $C_6$ -卤代烷基亚磺酰基、 $C_1$ - $C_6$ -卤代烷基磺酰基、 $C_1$ - $C_3$ -(卤代烷基)- $C_1$ - $C_3$ -羟基烷基、 $C_1$ - $C_6$ -羟基烷基、羟基氨基- $C_1$ - $C_6$ -烷基、 $C_1$ - $C_6$ -烷基氨基、芳氨基、N-芳基-N- $C_1$ - $C_6$ -烷基氨基、杂芳氨基、N-杂芳基-N- $C_1$ - $C_6$ -烷基氨基、硝基、氰基、氨基、氨基磺酰基、 $C_1$ - $C_6$ -烷基氨基磺酰基、芳氨基磺酰基、杂芳基氨基磺酰基、N-芳基- $C_1$ - $C_6$ -烷基氨基磺酰基、N-杂芳基

- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基氨基磺酰基、杂环基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基磺酰基、芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基磺酰基,任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基羰基、杂芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基羰基、杂芳基羰基、芳基羰基、氨基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基羰基、甲酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基羰基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基羰基; 或其中 R<sup>4</sup>和与其相连的环构成萘基、喹啉基、异喹啉基、喹嗪基、喹喔啉基和二苯并呋喃; 以及

A 环原子 A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>和 A<sup>4</sup>独立地选自碳和氮,其条件为 A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>和 A<sup>4</sup>中至少两个是碳。

18. 如权利要求 17 所述的方法,其中苯并吡喃类化合物为取代的苯并吡喃、取代的苯并噻喃、取代的二氢喹啉或取代的二氢二氮杂萘。

19. 如权利要求 18 所述的方法,其中取代的苯并吡喃为 6-硝基-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸;

6-氯-8-甲基-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸;

(S)-6-氯-7-(1,1-二甲基乙基)-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸;

2-三氟甲基-2H-萘并[2,3-b]吡喃-3-羧酸;

6-氯-7-(4-硝基苯氧基)-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸;

(S)-6,8-二氯-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸;

6-氯-2-三氟甲基-4-苯基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸;

6-(4-羟基苯甲酰基)-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸;

或其组合。

20. 如权利要求 18 所述的方法,其中取代的苯并噻喃为

2-三氟甲基-6-[(三氟甲基)巯基]-2H-1-苯并噻喃-3-羧酸;

6,8-二氯-2-三氟甲基-2H-1-苯并噻喃-3-羧酸;

6-(1,1-二甲基乙基)-2-三氟甲基-2H-1-苯并噻喃-3-羧酸;

或它们的组合。

21. 如权利要求 18 所述的方法,其中取代的二氢喹啉为

6,7-二氯-1,2-二氢-2-三氟甲基-3-喹啉羧酸;

6-氯-1,2-二氢-1-甲基-2-三氟甲基-3-喹啉羧酸;

(S) - 6 - 氯 - 1, 2 - 二氢 - 2 - 三氟甲基 - 3 - 喹啉羧酸 ; 或它们的组合。

22. 如权利要求 18 所述的方法, 其中取代的二氢二氮杂萘为 6-氯 - 2 - 三氟甲基 - 1, 2 - 二氢 [1, 8] 二氮杂萘 - 3 - 羧酸。

23. 如权利要求 1 所述的方法, 其中哺乳动物是人。

24. 如权利要求 1 所述的方法, 其中抗生素或其药学上可接受的盐通过口服、胃肠道外、局部、直肠或鼻内给药。

25. 如权利要求 24 所述的方法, 其中抗生素是利奈唑胺。

26. 如权利要求 1 所述的方法, 其中环氧合酶抑制剂或其药学上可接受的盐或衍生物或前药通过口服、胃肠道外、局部、直肠或鼻内给药。

27. 如权利要求 26 所述的方法, 其中环氧合酶抑制剂是环氧合酶 - 2 选择性抑制剂。

28. 如权利要求 27 所述的方法, 其中环氧合酶 - 2 选择性抑制剂是塞来考昔。

29. 如权利要求 1 所述的方法, 其中 (a) 抗生素或其药学上可接受的盐, 与 (b) 环氧合酶抑制剂或其药学上可接受的盐或衍生物或前药是同时给药的。

30. 如权利要求 29 所述的方法, 其中抗生素是利奈唑胺; 环氧合酶抑制剂是环氧合酶 - 2 选择性抑制剂。

31. 如权利要求 30 所述的方法, 其中环氧合酶 - 2 选择性抑制剂是塞来考昔。

32. 如权利要求 1 所述的方法, 其中 (a) 抗生素或其药学上可接受的盐, 与 (b) 环氧合酶抑制剂或其药学上可接受的盐或衍生物或前药是相伴给药的。

33. 如权利要求 32 所述的方法, 其中抗生素是利奈唑胺; 环氧合酶抑制剂是环氧合酶 - 2 选择性抑制剂。

34. 如权利要求 33 所述的方法, 其中环氧合酶 - 2 选择性抑制剂是塞来考昔。

35. 如权利要求 1 所述的方法，其中每天至少给予一次 (a) 抗生素或其药学上可接受的盐，和 (b) 环氧合酶抑制剂或其药学上可接受的盐或衍生物或前药。

36. 如权利要求 35 所述的方法，其中抗生素是利奈唑胺；环氧合酶抑制剂是环氧合酶 - 2 选择性抑制剂。

37. 如权利要求 36 所述的方法，其中环氧合酶 - 2 选择性抑制剂是塞来考昔。

38. 一种在哺乳动物中降低抗生素副作用的方法，其包括：

(a) 给予哺乳动物足量的抗生素或其药学上可接受的盐；以及

(b) 给予哺乳动物药用有效量的环氧合酶抑制剂或其药学上可接受的盐或衍生物或前药。

39. 如权利要求 38 所述的方法，其中抗生素是利奈唑胺；环氧合酶抑制剂是环氧合酶 - 2 选择性抑制剂。

40. 如权利要求 39 所述的方法，其中环氧合酶 - 2 选择性抑制剂是塞来考昔、罗非考昔、或它们的组合。

41. 如权利要求 39 所述的方法，其中环氧合酶 - 2 选择性抑制剂是塞来考昔。

42. 一种组合物，其包含：抗生素或其药学上可接受的盐；以及有效量的环氧合酶 - 2 选择性抑制剂或其药学上可接受的盐或衍生物或前药。

43. 如权利要求 42 所述的组合物，其中抗生素是利奈唑胺，环氧合酶 - 2 选择性抑制剂是塞来考昔、罗非考昔、或它们的组合。

44. 如权利要求 42 所述的方法，其中环氧合酶 - 2 选择性抑制剂是塞来考昔。

45. 一种药盒，其包含：

容器；

装在容器内的抗生素或其药学上可接受的盐；以及装在容器内的有效量的环氧合酶 - 2 选择性抑制剂或其药学上可接受的盐或衍生物或前药。



---

46. 如权利要求 45 所述的药盒, 其中抗生素是利奈唑胺, 环氧合酶 - 2 选择性抑制剂是塞来考昔、罗非考昔或其组合。

47. 如权利要求 45 所述的药盒, 其中环氧合酶 - 2 选择性抑制剂是塞来考昔。

## 治疗细菌感染的联合疗法

### 技术领域

抗生素进入医学界已近五十年。它曾被用来控制许多危及生命的疾病，降低死亡率，减少疾病，以及延长人类的平均寿命。然而，人们还没有获得只有益处而没有副作用的抗生素。

### 背景技术

抗生素通常通过例如注射、口服或将药膏涂于皮肤等方式施用于患者来治疗细菌感染。虽然许多抗生素都是强效的抗感染药物，但是它们也会产生毒副作用。例如，青霉素具有高度致敏性，它能引起皮疹、休克以及其它的过敏反应。四环素能够导致肠道细菌群落发生较大的改变，致使真菌以及其它微生物引起二重感染。已知氯霉素会引起严重的血液疾病，这已经限制了它的使用。链霉素能够导致耳和肾损伤。此外，许多抗生素已经失去了它们抵抗某些细菌性疾病的作用，因此，对医生和患者来说，一些曾经很容易治疗的疾病现在也存在治疗上的困难。

鉴于已知抗生素存在的这些问题，医学机构一直不断地寻找和开发治疗细菌感染的新方法。这样的方法包括有，例如，研制新一代的抗生素以及改进已知抗生素的给药方法。特别是，在医药领域中需要能够通过给予哺乳动物足够量的强效抗生素来治疗细菌感染，而又尽量减小其不良副作用的方法。

### 发明内容

本发明的一个实施方案提供了一种治疗或预防哺乳动物细菌感染的方法。该方法包括给予哺乳动物(a)一种药用有效量的抗生素或其药学上可接受的盐，以及(b)一种药用有效量的环氧化酶抑制剂或其药学

上可接受的盐或衍生物或前药。优选的环氧合酶抑制剂是环氧合酶-2的选择性抑制剂。优选的哺乳动物是人或动物，更优选的是人。优选每天至少给予一次抗生素或其药学上可接受的盐，以及环氧合酶抑制剂或其药学上可接受的盐或衍生物或前药。优选的抗生素是利奈唑胺(linezolid)。优选的环氧合酶抑制剂是塞来考昔(celecoxib)或罗非考昔(rofecoxib)。

本发明的另一个实施方案提供了一种降低抗生素对哺乳动物产生的副作用的方法。该方法包括给予哺乳动物足量的抗生素或其药学上可接受的盐来产生副作用，然后给予哺乳动物药用有效量的环氧合酶-2选择性抑制剂或其药学上可接受的盐或衍生物或前药，来降低这种副作用。优选的抗生素是利奈唑胺，环氧合酶抑制剂是塞来考昔或罗非考昔。

本发明的另一个实施方案提供了一种组合物，其包括抗生素或其药学上可接受的盐；以及有效量的环氧合酶-2选择性抑制剂或其药学上可接受的盐或衍生物或前药。优选的抗生素是利奈唑胺，环氧合酶抑制剂是塞来考昔或罗非考昔。

本发明的另一个实施方案提供了一种药盒，其中包含容器、装在容器中的抗生素或其药学上可接受的盐、以及装在容器中的有效量的环氧合酶-2选择性抑制剂或其药学上可接受的盐或衍生物或前药。优选的抗生素是利奈唑胺，环氧合酶抑制剂是塞来考昔或罗非考昔。

本发明与用抗生素治疗细菌感染的已知方法相比具有优势。例如，一些抗生素的可接受剂量实际上被其严重的不良副作用限制了。而与单独应用抗生素相比用(a)药用有效量的抗生素或其药学上可接受的盐，以及(b)药用有效量的环氧合酶抑制剂或其药学上可接受的盐或衍生物或前药治疗细菌感染，可以降低副作用。也就是说，用(a)药用有效量的抗生素或其药学上可接受的盐，以及(b)药用有效量的环氧合酶抑制剂或其药学上可接受的盐或衍生物或前药治疗细菌感染，可以允许给予患者较高剂量的抗生素，而不会加重其副作用。然而不囿于理论，我们相信，当对哺乳动物进行抗生素治疗引起细菌内毒素释放时，

这种释放激活了肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF-A) 介导的反应, 该反应能够被环氧合酶抑制剂所阻断。

### 定义

术语“抗生素”意旨一种抗菌剂。抗生素的“药用有效”量是指能足以在受治疗者体内产生预计治疗效果的量(例如治疗或预防哺乳动物的细菌感染)。抗生素的药用有效量也可以产生不希望的作用, 其包括例如搔痒、肿胀、炎症和死亡。

术语“革兰氏阳性抗生素”意旨对抗革兰氏阳性菌有活性的抗菌剂。

术语“革兰氏阴性抗生素”意旨对抗革兰氏阴性菌有活性的抗菌剂。

术语“环氧合酶抑制剂”或“COX 抑制剂”可相互替代, 其指的是能抑制环氧合酶的治疗性化合物。环氧合酶抑制剂包括有例如, 抑制环氧合酶的非甾体抗炎药(NSAIDs), 以及环氧合酶-2 选择性抑制剂。环氧合酶抑制剂的“药用有效”量是指足以在受治疗者体内产生预计治疗效果的量(例如治疗或预防哺乳动物的炎症)。

术语“环氧合酶-2 选择性抑制剂”和“COX-2 选择性抑制剂”可相互替代, 其指的是能够选择性地抑制环氧合酶之 COX-2 亚型的治疗性化合物。实际上, 对 COX-2 的选择性是随着实验中实验条件的变化以及被测抑制剂的变化而改变的。然而, 为了实现本发明的目的, 我们用对 COX-1 产生抑制的体内或体外 IC<sub>50</sub> 值除以对 COX-2 产生抑制的 IC<sub>50</sub> 值所得的比率, 来测定对 COX-2 的选择性。COX-2 选择性抑制剂是 COX-1 IC<sub>50</sub> 与 COX-2 IC<sub>50</sub> 的比值远大于约 1 的任何抑制剂, 优选比值至少为约 5, 更优选至少为约 10, 也更优选至少为约 50, 还更加优选至少为约 100。

本申请公开的化合物可以其天然形式或盐的形式应用。在一些要求化合物形成稳定无毒的酸或碱的盐的实例中, 适宜的是, 化合物以其药学上可接受盐的形式给予患者。药学上可接受的盐的实例有, 与

能形成生理上可接受的阴离子的酸形成的有机酸加成盐，例如，甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、醋酸盐、柠檬酸盐、丙二酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、苯甲酸盐、抗坏血酸盐、etoglutarate，以及甘油磷酸盐。也可以形成适宜的无机酸盐，包括盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硝酸盐、碳酸氢盐和碳酸盐。

可以通过本领域已知的标准方法制得药学上可接受的盐，例如，用足量的碱性化合物如胺与能提供生理上可接受的阴离子的适宜酸反应。也可以制备成羧酸的碱金属（例如钠、钾或锂）或碱土金属（例如钙）盐。

术语“前药”意旨能在受治疗者体内通过代谢或简单的化学反应转化成治疗性化合物的化学物质。例如，美国专利号 5932598 中记载的一类 COX-2 抑制剂前药。

除非另有说明，我们使用下列定义：

卤素为氟、氯、溴或碘。

术语“烷基”意旨-O-烷基基团。

烷基、烷基等表示直链和支链的基团，但也有个别基团例如丙基只有直链基团，其支链异构体如“异丙基”是特指的。除非有其他特别说明，本申请的烷基部分包含 1 到 6 个碳原子。当烷基为部分不饱和时，烷基链中可以包含一个或多个（例如 1、2、3 或 4 个）双键或三键。

术语“烯基”意旨含有至少一个-C=C-的直链和支链部分。除非另有特别说明，烯基部分包含 1 到 6 个碳原子。

术语“炔基”意旨含有至少一个-C≡C-的直链和支链部分。除非另有特别说明，炔基部分包含 1 到 6 个碳原子。

术语“环烷基”意旨环状烷基部分。除非另有特别说明，环烷基部分将包含 3 到 9 个碳原子。

术语“环烯基”意旨环状烯基部分。除非另有特别说明，环烯基部分将包含 3 到 9 个碳原子以及至少一个包含在环中的-C=C-基团。

术语“氨基”意旨-NH<sub>2</sub>。

术语“芳基”表示苯基，或具有约九到十个环原子的、其中至少一个环是苯基的邻位稠合的双碳环基。

术语“杂环”是指含有 1、2、3 或 4 个选自非过氧化物性氧、硫和氮的杂原子的五-(5)、六-(6)或七-(7)元饱和或不饱和环，其也可以是由此衍生的具有八到十二个环原子的邻位稠合双环杂环，尤其是苯的衍生物或稠合了亚丙基、三亚甲基、四亚甲基或另一单环的杂二基的基团。杂环还包含“杂芳基”，其包含通过单环芳香环的环碳原子连接的基团，所述芳香环含有五到六个环原子，其包括碳以及 1、2、3 或 4 个选自非过氧化物性的氧、硫和 N(X) 的杂原子，其中 X 不存在或为 H、O、C<sub>1-4</sub> 烷基、苯基或苄基。术语“杂环”可以是由此衍生的邻位稠合的具有约八到十个环原子的二环杂环，尤其是苯的衍生物或稠合了亚丙基、三亚甲基、四亚甲基二基的基团的环。

本领域技术人员能够理解，本申请公开的具有手性中心的化合物可以旋光活性和外消旋的形式存在，并能被分离出来。一些化合物表现出同质多晶现象。本申请公开的化合物包含任何一种消旋、具有旋光活性、多晶型、互变异构或立体异构形式的化合物或其混合物，这些化合物具有此处记载的有用特性。如何制备旋光活性形式的化合物（例如通过重结晶技术拆分外消旋形式的化合物，由具有旋光活性物的起始物合成，经手性合成或采用手性固定相经色谱分离制备），以及如何使用标准实验或其他实验检测化合物的抗菌活性，这些都是本领域公知的技术内容。

用前缀表示各种含烃部分中包含的碳原子数目的上、下限，例如，前缀 C<sub>i-j</sub> 表示分别具有整数 i 到整数 j 个碳原子的部分。这样，例如 C<sub>1-7</sub> 烷基指的就是分别具有一到七个碳原子的烷基。

本申请公开的化合物通常按照 IUPAC 或 CAS 命名系统经行命名。所使用的缩写也是本领域普通技术人员公知的（例如 Ph 代表苯基，Me 代表甲基，Et 代表乙基，h 代表小时或时间，rt 代表室温）。

以下记载的基团、取代基和范围的具体值和优选值仅为了说明而用，它们不排除基团和取代基定义范围内的其它定义值或其它值。本

申请公开的化合物包括具有此处所述的值、具体值、更具体值以及优选值任意组合而成的化合物。

更具体的是，烷基可以是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、戊基、3-戊基、己基或庚基； $C_{3-8}$ 环烷基可以是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基； $C_{1-7}$ 烷氧基可以是甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、戊氧基、3-戊氧基、己氧基、1-甲基己氧基或庚氧基； $C(=O)C_{1-7}$ 烷基可以是乙酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基、4-甲基戊酰基、己酰基或庚酰基。

芳基具体包括但并不限于苯基、茛基或萘基。

杂环具体包括但并不限于吡啶基、哌啶基、吗啉代、硫吗啉代、咪唑基、咪唑基、三唑基、三嗪基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡唑基、吡咯基、吡嗪基、四唑基、吡啶基(或其N-氧化物)、噻吩基、嘧啶基(或其N-氧化物)、吲哚基、异喹啉基(或其N-氧化物)或喹啉基(或其N-氧化物)；更具体的是，杂环包括吡啶、噻吩、咪唑、吡唑、嘧啶、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、3-哒嗪基、4-哒嗪基、3-吡嗪基、4-氧代-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、3-吡唑基、4-吡唑基、5-吡唑基、2-噁唑基、4-噁唑基、4-氧代-2-噁唑基、5-噁唑、1,2,3-噁噻唑、1,2,3-噁二唑、1,2,4-噁二唑、1,2,5-噁二唑、1,3,4-噁二唑、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、3-异噻唑、4-异噻唑、5-异噻唑、2-咪唑基、3-咪唑基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-异吡咯基、4-异吡咯基、5-异吡咯基、1,2,3-噁噻唑-1-氧化物、1,2,4-噁二唑-3-基、1,2,4-噁二唑-5-基、5-氧代-1,2,4-噁二唑-3-基、1,2,4-噻唑-3-基、1,2,4-噻唑-5-基、3-氧代-1,2,4-噻二唑-5-基、1,3,4-噻二唑-5-基、2-氧代-1,3,4-噻二唑-5-基、1,2,4-三唑-3-基、1,2,4-三唑-5-基、1,2,3,4-四唑-5-基、5

-噁唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、1,3,4-噁二唑、4-氧代-2-噁唑啉基、5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基、噁唑烷二酮、1,2,3,4-噁三唑、1,2,4-二噁唑酮、邻苯二甲酰亚胺、喹啉基、吗啉基、苯并噁唑基、二嗪基、三嗪基、喹啉基、喹啶基、二氮杂萘、氮杂环丁基、吡咯烷基、乙内酰脲基、氧硫戊环(oxathiolanyl)、二氧戊环(dioxolanyl)、咪唑烷和氮杂双环[2.2.1]庚基。

当烷基为部分不饱和时,其具体可为乙烯基、丙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1,3-丁二烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、5-己烯-1-炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基或5-己炔基。

### 发明详述

本申请公开了一种联合疗法,其包括用(a)抗生素或其药学上可接受的盐;以及(b)药用有效量的环氧合酶抑制剂或其药学上可接受的盐或其衍生物或其前药对患者进行治疗。所述联用优选能够对例如与业已公开的治疗方案相关的细菌感染进行有效的治疗。

对联合疗法来讲,抗生素或其药学上可接受的盐可以和环氧合酶抑制剂或其药学上可接受的盐或衍生物或前药同时或相伴给予患者。术语“同时”指的是在给予受治患者一种药物后,在约5分钟内给予其另一种药物。术语“相伴”指的是在给予受治患者一种药物后,在同一治疗期间内给予其另一种药物。所述同一治疗期间优选约48小时之内,更优选约12小时之内。

就联合疗法来讲,抗生素或其药学上可接受的盐以及环氧合酶抑制剂或其药学上可接受的盐或衍生物或前药,可在同一物理形式中给予患者或分别给予患者,例如可在同一给药载体或不同的给药载体中



给予患者。

### 抗生素

革兰氏阳性抗生素。在对抗由革兰氏阳性菌引起的感染性疾病中，可以单独使用革兰氏阳性抗生素，或联合使用其它具有对抗革兰氏阳性菌活性的抗生素。一些革兰氏阳性抗生素也可能具有对抗革兰氏阴性菌的活性。我们将有代表性的革兰氏阳性抗生素实例列于表1中。

表1: 用于联合疗法中的革兰氏阳性抗生素

药物	低剂量	高剂量	标准剂量
<b>噁唑烷酮类</b>			
利奈唑胺	2mg	600mg	200-400mg(口服)
利奈唑胺			2-4mg(静脉注射)
<b>氨基糖苷类</b>			
阿米卡星			15mg/kg/天
庆大霉素	1mg/kg/天	5mg/kg/天	
	.5mg/kg	2.5mg/kg	
大观霉素			40mg/kg
妥布霉素	1mg/kg/天	5mg/kg/天	
	.5mg/kg/天	5mg/kg/天	
<b>青霉烯类</b>			
亚胺培南/西司他丁	62.5mg	1g	
	6.25mg/kg	25mg/kg	
美罗培南			40mg/kg
	.5mg/kg	2.5mg/kg	
<b>第一代头孢菌素</b>			

药物	低剂量	高剂量	标准剂量
头孢羟氨苄	.25g/天	2g/天	
			30mg/kg/天
头孢唑啉	62.5mg	1.5g	
	6.25mg/kg/天	100mg/kg/天	
头孢氨苄	62.5mg	500mg	
	6.25mg/kg/天	50mg/kg/天	
<b>第二代头孢菌素</b>			
头孢克洛	62.5mg	500mg	
	5mg/kg/天	40mg/kg/天	
头孢替坦	0.125g	3g	
	10mg/kg/天	80mg/kg/天	
头孢西丁	.25g	3g	
	20mg/kg/天	160mg/kg/天	
头孢罗齐	62.5mg	500mg	
	1.87mg/kg/剂	15mg/kg/剂	
头孢呋辛	187.5mg	3g	
	31.25mg	500mg	
	12.5mg/kg/天	150mg/kg/天	
	31.25mg/kg/天	500mg/kg/天	
洛拉卡比	50mg	400mg	
	3.75mg/kg/天	500mg/kg/天	
<b>第三代头孢菌素</b>			
头孢地尼	75mg		600mg
头孢克肟	50mg		400mg
头孢哌酮	.5g/天	12g/天	
	25mg/kg/天	150mg/kg/天	
头孢噻肟	.25g	2g	
	12.5mg/kg/剂	300mg/kg/天	
头孢泊肟	25mg	400mg	10mg/kg/天
头孢他啶	62.5mg	2g q8	

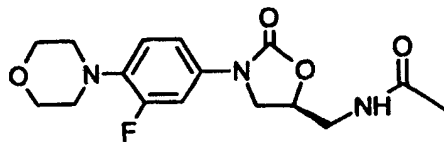
药物	低剂量	高剂量	标准剂量
	25mg/kg/天	150mg/kg/天	
头孢布坦	2.25mg/kg	400mg	400mg
头孢唑肟	.25g	4g	
	12.5mg/kg/天	200mg/kg/天	
头孢曲松	31.25mg	2g	
	12.5mg/kg/天	100mg/kg/天	
<b>第四代头孢菌素</b>			
头孢吡肟	0.125g	2g	
	12.5mg/kg	50mg/kg q8	
<b>大环内酯类</b>			
阿奇霉素	62.5mg	500mg	
	62.5mg	500mg	
克拉霉素	62.5mg	500mg	7.5mg/kg/天
地红霉素			500mg
<b>第一代青霉素类</b>			
青霉素 G	2 百万单位/天	3 千万单位/天	
	2000 单位/kg/天	400,000 单位/天	
<b>第二代青霉素类</b>			
氯唑西林	62.5mg	500mg	
	12.5mg/kg/天	100mg/kg/天	
双氯西林	31.25mg	500mg	
	3.125mg/kg/天	100mg/kg/天	
萘夫西林	125mg	2g	
	2.5mg/kg	25mg/kg	
苯唑西林	62.5mg	2g	
	125mg	1000mg	
	25mg/kg/天	200mg/kg/天	

药物	低剂量	高剂量	标准剂量
	12.5mg/kg/天	100mg/kg/天	
<b>第三代青霉素类</b>			
阿莫西林	62.5mg	875mg	
	5mg/kg/天	45mg/kg	
阿莫西林/克拉维酸	62.5mg	875mg	
	6.25mg/kg/天	45mg/kg/天	
氨苄西林	62.5mg	12g/天 q4	
	6.25mg/kg/天	300mg/kg/天	
氨苄西林/舒巴坦	0.375g	3g	300mg/kg/天
<b>第四代青霉素类</b>			
美洛西林	0.375g	4g	75mg/kg
哌拉西林	1.5g/天	24g/天	
	25mg/kg/天	300mg/kg/天	
哌拉西林/他佐巴坦			240mg/kg/天
替卡巴坦	.25g	4g	
	12.5mg/kg/天	300mg/kg/天	
替卡巴坦/克拉维酸盐	50mg/kg/天	300mg/kg/天	
	0.775g	3.1g	
<b>第一代喹诺酮类</b>			
萘啶酸			55mg/kg/天
<b>第二代喹诺酮类</b>			
环丙沙星	50mg	750mg	
	2.5mg/kg/剂	15mg/kg/剂	
	62.5mg	750mg	
	2.5mg/kg/剂	15mg/kg/剂	
依诺沙星	50mg	400mg	

药物	低剂量	高剂量	标准剂量
洛美沙星			400mg
诺氟沙星			400mg
氧氟沙星	50mg	400mg	
<b>第三代喹诺酮类</b>			
左氟沙星	62.5mg	750mg	
司帕沙星	50mg	400mg	
<b>第四代喹诺酮类</b>			
阿拉曲沙星	50mg	300mg	
加替沙星	50mg	400mg	
莫西沙星			400mg
<b>磺胺类</b>			
甲氧苄啶/磺胺甲噁唑	15mg	800mg	
	3.75mg/天	150mg/天	
磺胺异噁唑	18.75mg	150mg	
磺胺甲噁唑	.25g	2g	
<b>四环类</b>			
多西环素	5mg	100mg	
美满霉素	25mg	200mg	
四环素	62.5mg	500mg	
<b>其它</b>			
氟霉素	12.5mg/kg/天	100mg/kg/天	
克林霉素	150mg	900mg	
	37.5mg	450mg	
	5mg/kg/天	40mg/kg/天	
	2mg/kg/天	25mg/kg/天	
奎奴普汀/达福普汀	1.875mg/kg	7.5mg/kg q8	
磷霉素			3g

药物	低剂量	高剂量	标准剂量
呋喃妥因	12.5mg	100mg	
	1.25mg/kg/天	7mg/kg/天	
利福平	2.5mg/kg	600mg/kg	
	2.5mg/kg	600mg/kg	
甲氧苄啶	25mg	200mg	10mg/kg/天
万古霉素			1g
	2.5mg/kg q6	15mg/kg q8	

特别优选的革兰氏阳性抗生素是利奈唑胺：



其可凭医师处方购得，并可根据美国专利 5,688,792 的记载制备。

革兰氏阴性抗生素。在对抗由革兰氏阴性菌引起的感染性疾病中，可以单独使用革兰氏阴性抗生素，或联合使用其他具有对抗革兰氏阴性菌有活性的抗生素。一些革兰氏阴性抗生素也可以具有抵抗革兰氏阳性菌的活性。我们将有代表性的革兰氏阴性抗生素实例列于表 2 中。

表 2：用于联合疗法中的革兰氏阴性抗生素

药物	低剂量	高剂量	标准剂量
氨基糖苷类			
阿米卡星			15mg/kg/天
庆大霉素	0.75mg/kg/天	5mg/kg/天	
	0.5mg/kg	2.5mg/kg	

药物	低剂量	高剂量	标准剂量
大观霉素			40mg/kg
妥布霉素	0.75mg/kg/天	5mg/kg/天	
	0.5mg/kg/天	5mg/kg/天	
<b>青霉烯类</b>			
亚胺培南/西司他丁	62.5mg	1g	
	6.25mg/kg	25mg/kg	
美罗培南			40mg/kg
	0.5mg/kg	2.5mg/kg	
<b>第二代头孢菌素</b>			
头孢克洛	62.5mg	500mg	
	5mg/kg/天	40mg/kg/天	
头孢替坦	0.125g	3g	
	10mg/kg/天	80mg/kg/天	
头孢西丁	0.25g	3g	
	20mg/kg/天	160mg/kg/天	
头孢罗齐	62.5mg	500mg	
	1.875mg/kg/剂	15mg/kg/剂	
头孢呋辛	187.5mg	3g	
	31.25mg	500mg	
	12.5mg/kg/天	150mg/kg/天	
	31.25mg/kg/天	500mg/kg/天	
洛拉卡比	50mg	400mg	
	3.75mg/kg/天	500mg/kg/天	
<b>第三代头孢菌素</b>			
头孢地尼	75mg		600mg qd
头孢克肟	50mg		400mg
头孢哌酮	0.25g/天	12g/天	
	25mg/kg/天	150mg/kg/天	
头孢噻肟	0.25g	2g	
	12.5mg/kg/剂	300mg/kg/天	

药物	低剂量	高剂量	标准剂量
头孢泊肟	25mg	400mg	10mg/kg/天
头孢他啶	62.5mg	2g q8	
	25mg/kg/天	150mg/kg/天	
头孢布坦	2.25mg/kg	400mg	400mg
头孢唑肟	0.25g	4g	
	12.5mg/kg/天	200mg/kg/天	
头孢曲松	31.25mg	2g	
	12.5mg/kg/天	100mg/kg/天	
<b>第四代头孢菌素</b>			
头孢吡肟	0.125g	2g	
	12.5mg/kg	50mg/kg q8	
<b>大环内酯类</b>			
阿奇霉素	62.5mg	500mg	
	62.5mg	500mg	
克拉霉素	62.5mg	500mg	7.5mg/kg/天
地红霉素			500mg
<b>第三代青霉素类</b>			
阿莫西林	62.5mg	875mg	
	5mg/kg/天	45mg/kg	
阿莫西林/克拉维酸	62.5mg	875mg	
	6.25mg/kg/天	45mg/kg/天	
氨苄西林	62.5mg	12g/天 q4	
	6.25mg/kg/天	300mg/kg/天	
氨苄西林/舒巴坦	0.375g	3g	300mg/kg/天
<b>第四代青霉素类</b>			
美洛西林	0.375g	4g	75mg/kg
哌拉西林	1.5g/天	24g/天	
	25mg/kg/天	300mg/kg/天	



药物	低剂量	高剂量	标准剂量
哌拉西林/他佐巴坦			240mg/kg/天
替卡巴坦	0.25g	4g	
	12.5mg/kg/天	300mg/kg/天	
替卡巴坦/克拉维酸盐	50mg/kg/天	300mg/kg/天	
	0.775g	3.1g	
第一代喹诺酮类			
萘啶酸			55mg/kg/天
第二代喹诺酮类			
环丙沙星	50mg	750mg	
	2.5mg/kg/剂	15mg/kg/剂	
	62.5mg	750mg	
	2.5mg/kg/剂	15mg/kg/剂	
依诺沙星	50mg	400mg	
洛美沙星			400mg
诺氟沙星			400mg
氧氟沙星	50mg	400mg	
第三代喹诺酮类			
左氟沙星	62.5mg	750mg	
司帕沙星	50mg	400mg	
第四代喹诺酮类			
阿拉曲沙星	50mg	300mg	
加替沙星	50mg	400mg	
莫西沙星			400mg
磺胺类			
甲氧苄啶/磺胺甲噁唑	15/200mg		
	3.75mg/天	150mg/天	
磺胺异噁唑	18.75mg	150mg	
磺胺甲噁唑	0.25g	2g	

药物	低剂量	高剂量	标准剂量
<b>四环类</b>			
多西环素	5mg	100mg	
美满霉素	25mg	200mg	
四环素	62.5mg	500mg	
<b>其它</b>			
氯霉素	12.5mg/kg/天	100mg/kg/天	
氨曲南	125mg	2g	
	37.5mg	450mg	
	5mg/kg/天	40mg/kg/天	
	2mg/kg/天	25mg/kg/天	
磷霉素			3g
呋喃妥因	12.5mg	100mg	
	1.25mg/kg/天	7mg/kg/天	
	2.5mg/kg	600mg/kg	
甲氧苄啶	25mg	200mg	10mg/kg/天

上述所有的抗生素均是已知的。其可以通过商业购买得到，或是参照医生案头手册第 53 版（1999）或美国食品与药品管理局（FDA）有机分册的记载制备。

表 1 和表 2 中，术语“低剂量”指的是本发明联合疗法推荐的较低剂量。可根据各个受治患者的情况以及细菌感染的严重程度调节至更低的剂量。术语“高剂量”指的是本联合疗法推荐的最高剂量。其可随美国 FDA 的标准而变化。术语“标准剂量”指的是本发明联合疗法推荐的标准剂量。可根据各个受治患者的情况以及细菌感染的严重程度调节至更低的剂量。某种抗生素可以具有不止一个推荐的剂量范围。

本申请公开的一些抗生素还可与  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂联用。例如，亚胺培南可以和西司他丁合用，氨苄青霉素可以和舒巴坦合用，哌拉西林可以和他佐巴坦合用，氨苄青霉素可以和舒巴坦合用。

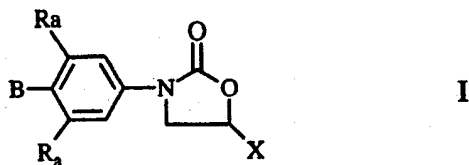
通常，本申请公开的抗生素，不论是单独给予还是联合其它抗生素给予患者，其抗菌有效量在约 0.1mg/kg 体重/天到约 400mg/kg 体重/天的范围内，更优选约 1.0mg/kg 体重/天到约 50mg/kg 体重/天。可以理解的是，活性成分的剂量可以随受治患者个体的不同情况以及细菌感染的严重程度而变化。

所需剂量可以是方便的单剂量形式，或是按照适宜的给药时间间隔分成的多个子剂量（例如每天两个、三个、四个或更多的子剂量）。子剂量本身还可进一步分割，例如按照不连续的松散的时间间隔分成许多剂量，比如经吸入器吸入多个剂量，或将多个液滴滴入眼中。

同样可以理解的是，给予患者的初始剂量可以提高到超过上述最高剂量水平以便于快速达到所需的血药浓度。另一方面，初始剂量可以小于最佳剂量，日剂量也可以在治疗期间随具体情况而逐渐提高。

本发明具体包括噁唑烷酮类抗菌化合物，它是新型的合成类抗生素化合物，其能够有效地对抗许多人类和动物的病原体。

在一些实施方案中，噁唑烷酮类抗菌化合物或其药学上可接受的盐具有如下述式 I 所示的结构：



其中 B 选自环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、芳基、取代的芳基、杂环和取代的杂环，或

B 和一个  $R_a$  与跟 B 和  $R_a$  相连的苯基的碳原子一起构成一个杂环，优选为取代的杂环；

X 选自  $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R}_b$ ， $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{S})-\text{R}_b$ ， $-\text{CH}_2-\text{R}_b$ ， $-\text{CH}_2-\text{Y}-\text{R}_b$ ；

各个 Y 均为 O、S 或  $-\text{NH}-$ ；

各个  $R_a$  均独立地选自 H、烷基、烷氧基、氨基、 $\text{NO}_2$ 、CN、卤

素、取代的烷基、取代的烷氧基以及取代的氨基；并且

各个  $R_b$  均独立地选自 H、-OH、氨基、烷基、取代的烷基、烷氧基、取代的烷氧基、链烯基、取代的链烯基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、杂环、取代的杂环、芳基以及取代的芳基。

术语“取代的烷基”意旨包括 1 - 4 个取代基的烷基部分，所述取代基选自卤素、杂环、环烷基、环烯基、芳基、 $-OQ_{10}$ 、 $-SQ_{10}$ 、 $-S(O)_2Q_{10}$ 、 $-S(O)Q_{10}$ 、 $-OS(O)_2Q_{10}$ 、 $-C(=NQ_{10})Q_{10}$ 、 $-SC(O)Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-C(O)Q_{10}$ 、 $-C(S)Q_{10}$ 、 $-C(O)OQ_{10}$ 、 $-OC(O)Q_{10}$ 、 $-C(O)NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-C(O)C(Q_{16})_2OC(O)Q_{10}$ 、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-NQ_{10}C(O)Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}C(O)NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-S(O)_2NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}S(O)_2Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}S(O)Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}SQ_{10}$ 、 $-NO_2$  以及  $-SNQ_{10}Q_{10}$ 。各个杂环、环烷基、环烯基以及芳基均任选带有 1 - 4 个独立地选自卤素和  $Q_{15}$  的取代基。

术语“取代的芳基”意旨具有 1 - 3 个取代基的芳基部分，所述取代基选自  $-OQ_{10}$ 、 $-SQ_{10}$ 、 $-S(O)_2Q_{10}$ 、 $-S(O)Q_{10}$ 、 $-OS(O)_2Q_{10}$ 、 $-C(=NQ_{10})Q_{10}$ 、 $-SC(O)Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-C(O)Q_{10}$ 、 $-C(S)Q_{10}$ 、 $-C(O)OQ_{10}$ 、 $-OC(O)Q_{10}$ 、 $-C(O)NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-C(O)C(Q_{16})_2OC(O)Q_{10}$ 、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-NQ_{10}C(O)Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}C(O)NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-S(O)_2NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}S(O)_2Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}S(O)Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}SQ_{10}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SNQ_{10}Q_{10}$ 、烷基、取代的烷基、杂环、卤素、环烷基、环烯基以及芳基。所述的杂环、环烷基、环烯基以及芳基任选带有 1 - 3 个选自卤素和  $Q_{15}$  的取代基。

术语“取代的杂环”意旨包括 1 - 4 个取代基的杂环部分，所述取代基选自  $-OQ_{10}$ 、 $-SQ_{10}$ 、 $-S(O)_2Q_{10}$ 、 $-S(O)Q_{10}$ 、 $-OS(O)_2Q_{10}$ 、 $-C(=NQ_{10})Q_{10}$ 、 $-SC(O)Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-C(O)Q_{10}$ 、 $-C(S)Q_{10}$ 、 $-C(O)OQ_{10}$ 、 $-OC(O)Q_{10}$ 、 $-C(O)NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-C(O)C(Q_{16})_2OC(O)Q_{10}$ 、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-NQ_{10}C(O)Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}C(O)NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-S(O)_2NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}S(O)_2Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}S(O)Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}SQ_{10}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SNQ_{10}Q_{10}$ 、烷基、取代的烷基、杂环、卤素、环烷基、环烯基以及芳基。所述的杂环、环烷基、环烯基以及芳基任选带有 1 - 3 个选自卤素和  $Q_{15}$  的取代基。

术语“取代的链烯基”意旨包括 1-3 个取代基的链烯基部分,所述取代基为  $-OQ_{10}$ 、 $-SQ_{10}$ 、 $-S(O)_2Q_{10}$ 、 $-S(O)Q_{10}$ 、 $-OS(O)_2Q_{10}$ 、 $-C(=NQ_{10})Q_{10}$ 、 $-SC(O)Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-C(O)Q_{10}$ 、 $-C(S)Q_{10}$ 、 $-C(O)OQ_{10}$ 、 $-OC(O)Q_{10}$ 、 $-C(O)NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-C(O)C(Q_{16})_2OC(O)Q_{10}$ 、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-NQ_{10}C(O)Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}C(O)NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-S(O)_2NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}S(O)_2Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}S(O)Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}SQ_{10}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SNQ_{10}Q_{10}$ 、烷基、取代的烷基、杂环、卤素、环烷基、环烯基以及芳基。所述的杂环、环烷基、环烯基以及芳基任选带有 1-3 个选自卤素和  $Q_{15}$  的取代基。

术语“取代的烷氧基”意旨包括 1-3 个取代基的烷氧基部分,所述取代基为  $-OQ_{10}$ 、 $-SQ_{10}$ 、 $-S(O)_2Q_{10}$ 、 $-S(O)Q_{10}$ 、 $-OS(O)_2Q_{10}$ 、 $-C(=NQ_{10})Q_{10}$ 、 $-SC(O)Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-C(O)Q_{10}$ 、 $-C(S)Q_{10}$ 、 $-C(O)OQ_{10}$ 、 $-OC(O)Q_{10}$ 、 $-C(O)NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-C(O)C(Q_{16})_2OC(O)Q_{10}$ 、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-NQ_{10}C(O)Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}C(O)NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-S(O)_2NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}S(O)_2Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}S(O)Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}SQ_{10}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SNQ_{10}Q_{10}$ 、烷基、取代的烷基、杂环、卤素、环烷基、环烯基以及芳基。所述的杂环、环烷基、环烯基以及芳基任选带有 1-3 个选自卤素和  $Q_{15}$  的取代基。

术语“取代的环烯基”意旨包括 1-3 个取代基的环烯基部分,所述取代基为  $-OQ_{10}$ 、 $-SQ_{10}$ 、 $-S(O)_2Q_{10}$ 、 $-S(O)Q_{10}$ 、 $-OS(O)_2Q_{10}$ 、 $-C(=NQ_{10})Q_{10}$ 、 $-SC(O)Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-C(O)Q_{10}$ 、 $-C(S)Q_{10}$ 、 $-C(O)OQ_{10}$ 、 $-OC(O)Q_{10}$ 、 $-C(O)NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-C(O)C(Q_{16})_2OC(O)Q_{10}$ 、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-NQ_{10}C(O)Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}C(O)NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-S(O)_2NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}S(O)_2Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}S(O)Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}SQ_{10}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SNQ_{10}Q_{10}$ 、烷基、取代的烷基、杂环、卤素、环烷基、环烯基以及芳基、所述的杂环、环烷基、环烯基以及芳基任选带有 1-3 个选自卤素和  $Q_{15}$  的取代基。

术语“取代的氨基”意旨其一个或两个氨基氢被取代的氨基基团,所述取代基选自  $-OQ_{10}$ 、 $-SQ_{10}$ 、 $-S(O)_2Q_{10}$ 、 $-S(O)Q_{10}$ 、 $-OS(O)_2Q_{10}$ 、 $-C(=NQ_{10})Q_{10}$ 、 $-SC(O)Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-C(O)Q_{10}$ 、 $-C(S)Q_{10}$ 、 $-C(O)OQ_{10}$ 、 $-OC(O)Q_{10}$ 、 $-C(O)NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-C(O)C(Q_{16})_2OC(O)Q_{10}$ 、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-NQ_{10}C(O)Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}C(O)NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-S(O)_2NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}S(O)_2Q_{10}$ 、

$-\text{NQ}_{10}\text{S}(\text{O})\text{Q}_{10}$ 、 $-\text{NQ}_{10}\text{SQ}_{10}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SNQ}_{10}\text{Q}_{10}$ 、烷基、取代的烷基、杂环、卤素、环烷基、环烯基以及芳基。所述的杂环、环烷基、环烯基以及芳基任选带有1-3个选自卤素和 $\text{Q}_{15}$ 的取代基。

各个 $\text{Q}_{10}$ 独立地选自 $-\text{H}$ 、烷基、环烷基、杂环、环烯基以及芳基。所述杂环、环烷基、环烯基以及芳基任选带有1-3个选自卤素和 $\text{Q}_{15}$ 的取代基。

各个 $\text{Q}_{11}$ 独立地选自 $-\text{H}$ 、卤素、烷基、芳基、环烷基以及杂环。所述的烷基、芳基、环烷基以及杂环任选带有1-3个独立地选自卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{O}$ 和 $\text{Q}_{14}$ 的取代基。

各个 $\text{Q}_{13}$ 独立地选自 $\text{Q}_{11}$ 、 $-\text{OQ}_{11}$ 、 $-\text{SQ}_{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{Q}_{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{Q}_{11}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{Q}_{11}$ 、 $-\text{C}(=\text{NQ}_{11})\text{Q}_{11}$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{Q}_{11}$ 、 $-\text{NQ}_{11}\text{Q}_{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{Q}_{11}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{Q}_{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OQ}_{11}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{Q}_{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NQ}_{11}\text{Q}_{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{Q}_{16})_2\text{OC}(\text{O})\text{Q}_{10}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $-\text{NQ}_{11}\text{C}(\text{O})\text{Q}_{11}$ 、 $-\text{NQ}_{11}\text{C}(\text{O})\text{NQ}_{11}\text{Q}_{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NQ}_{11}\text{Q}_{11}$ 、 $-\text{NQ}_{11}\text{S}(\text{O})_2\text{Q}_{11}$ 、 $-\text{NQ}_{11}\text{S}(\text{O})\text{Q}_{11}$ 、 $-\text{NQ}_{11}\text{SQ}_{11}$ 、 $-\text{NO}_2$ 和 $-\text{SNQ}_{11}\text{Q}_{11}$ 。

各个 $\text{Q}_{14}$ 为 $-\text{H}$ 或选自下述基团的取代基：烷基、环烷基、环烯基、苯基或萘基，每个基团均任选带有1-4个取代基，所述取代基独立地选自 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OQ}_{16}$ 、 $-\text{SQ}_{16}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{Q}_{16}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{Q}_{16}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{Q}_{16}$ 、 $-\text{NQ}_{16}\text{Q}_{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{Q}_{16}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{Q}_{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OQ}_{16}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NQ}_{16}\text{Q}_{16}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NQ}_{16}\text{C}(\text{O})\text{Q}_{16}$ 、 $-\text{NQ}_{16}\text{C}(\text{O})\text{NQ}_{16}\text{Q}_{16}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NQ}_{16}\text{Q}_{16}$ 以及 $-\text{NQ}_{16}\text{S}(\text{O})_2\text{Q}_{16}$ 。所述的烷基、环烷基以及环烯基进一步任选被 $=\text{O}$ 或 $=\text{S}$ 取代。

各个 $\text{Q}_{15}$ 为烷基、环烷基、环烯基、杂环、苯基或萘基，每个基团均任选带有1-4个取代基，所述取代基独立地选自 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OQ}_{16}$ 、 $-\text{SQ}_{16}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{Q}_{16}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{Q}_{16}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{Q}_{16}$ 、 $-\text{C}(=\text{NQ}_{16})\text{Q}_{16}$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{Q}_{16}$ 、 $-\text{NQ}_{16}\text{Q}_{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{Q}_{16}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{Q}_{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OQ}_{16}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{Q}_{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NQ}_{16}\text{Q}_{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{Q}_{16})_2\text{OC}(\text{O})\text{Q}_{16}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NQ}_{16}\text{C}(\text{O})\text{Q}_{16}$ 、 $-\text{NQ}_{16}\text{C}(\text{O})\text{NQ}_{16}\text{Q}_{16}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NQ}_{16}\text{Q}_{16}$ 、 $-\text{NQ}_{16}\text{S}(\text{O})_2\text{Q}_{16}$ 、 $-\text{NQ}_{16}\text{S}(\text{O})\text{Q}_{16}$ 、 $-\text{NQ}_{16}\text{SQ}_{16}$ 、 $-\text{NO}_2$ 和 $-\text{SNQ}_{16}\text{Q}_{16}$ 。所述的烷基、环烷基以及环烯基任选

进一步被=O 或 =S 取代。

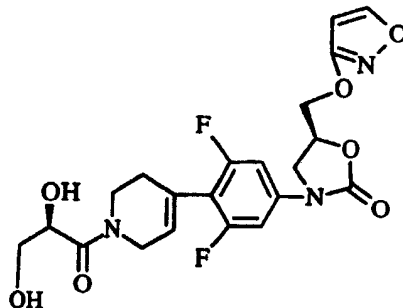
各个  $Q_{16}$  均独立地选自 -H、烷基和环烷基。所述的烷基和环烷基任选包括 1-3 个卤原子。

其它噁唑烷酮类化合物的实例及其制备方法可以在例如下述公开文本中找到，此处引入的公开文本作为一个整体供参考。

美国专利号 5,225,565; 5,182,403; 5,164,510; 5,247,090; 5,231,188; 5,565,571; 5,547,950; 5,952,324; 5,968,962; 5,688,792; 6,069,160; 6,239,152; 5,792,765; 4,705,799; 5,043,443; 5,652,238; ; 5,827,857; 5,529,998; 5,684,023; 5,627,181; 5,698,574; 6,166,056; 6,051,716; 6,043,266; 6,313,307 以及 5,523,403。

PCT 申请和公开文本：PCT/US93/04850，WO94/01110；PCT/US94/08904，WO95/07271；PCT/US95/02972，WO95/25106；PCT/US95/10992，WO96/13502；PCT/US96/05202，WO96/35691；PCT/US96/12766；PCT/US96/13726；PCT/US96/14135；PCT/US96/17120；PCT/US96/19149；PCT/US97/01970；PCT/US95/12751，WO96/15130，PCT/US96/00718，WO96/23788，WO98/54161，WO99/29688，WO97/30995，WO97/09328，WO95/07271，WO00/21960，WO01/40236，WO99/64417 以及 WO01/81350。

在一个具体实施方案中，噁唑烷酮类物质的结构式如下。

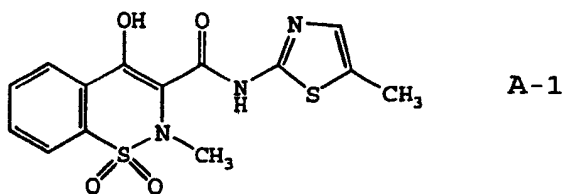


### 环氧合酶抑制剂

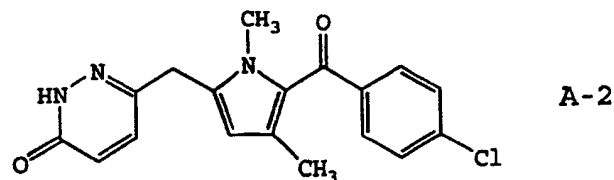
本发明的一个实施方案是一种联合疗法，其包括一种治疗量的抗

生素以及一种治疗量的抑制环氧合酶的非甾体抗炎药物 (NSAID)。抑制环氧合酶的 NSAIDs 包括公知的物质阿斯匹林、吲哚美辛、舒林酸、依托度酸、甲芬那酸、托美丁、酮洛酸、双氯芬酸、布洛芬、萘普生、非诺洛芬、酮洛芬、噁丙嗪、氟比洛芬、硝基氟比洛芬、吡罗昔康、替诺昔康、保泰松、阿扎丙宗或尼美舒利或其药学上可接受的盐或衍生物或前药。在本发明的优选实施方案中, NSAIDs 选自吲哚美辛、布洛芬、萘普生、氟比洛芬或硝基氟比洛芬。在本发明的一个更优选的实施方案中, NSAIDs 为硝基氟比洛芬。

**环氧合酶-2 选择性抑制剂。** 优选的环氧合酶抑制剂是 COX-2 选择性抑制剂。在本发明的一个实施方案中, COX-2 选择性抑制剂是美罗昔康, 式 A-1 (CAS 登记号为 71125-38-7) 或其药学上可接受的盐或衍生物或前药。



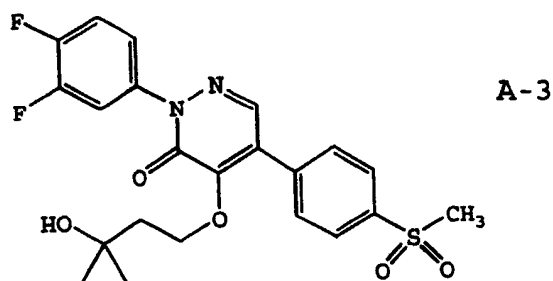
在本发明的另一个实施方案中, 环氧合酶-2 选择性抑制剂是 COX-2 选择性抑制剂 RS-57067, 6-[5-(4-氯苯甲酰基)-1,4-二甲基-1H-吡咯-2-基]甲基]-3(2H)-吡嗪酮, 式 A-2 (CAS 登记号为 179382-91-3) 或其药学上可接受的盐或衍生物或前药。



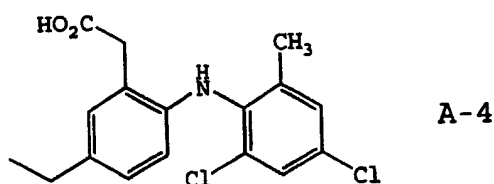
在本发明的另一个实施方案中, 环氧合酶-2 选择性抑制剂是 COX-2 选择性抑制剂 ABT-963, 2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-羟基-3-甲



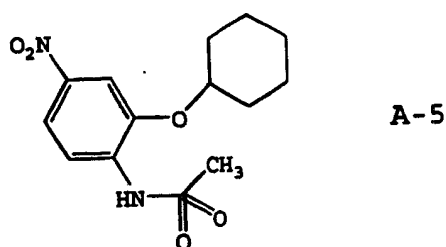
基丁氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-9C1)-3(2H)-吡嗪酮, 式 A-3 (CAS 登记号为 266320-83-6) 或其药学上可接受的盐或衍生物或前药。



在本发明的另一个实施方案中, 环氧合酶-2 选择性抑制剂是 COX-2 选择性抑制剂 COX-189, 式 A-4 (CAS 登记号为 346670-74-4) 或其药学上可接受的盐或衍生物或前药。

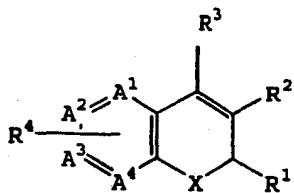


在本发明的另一个实施方案中, 环氧合酶-2 选择性抑制剂是 COX-2 选择性抑制剂 NS-398, N-(2-环己基-4-硝基苯基) 甲基磺酰胺, 式 A-5 (CAS 登记号为 123653-11-2) 或其药学上可接受的盐或衍生物或前药。



在本发明的一个优选实施方案中, 环氧合酶-2 选择性抑制剂是苯并吡喃结构类的 COX-2 选择性抑制剂。为了实现本发明的目的, 苯并吡喃类 COX-2 选择性抑制剂包括具有下述结构的取代的苯并吡喃

基、取代的苯并噻喃、取代的二氢喹啉以及取代的二氢二氮杂萘。



其中 X 选自 O、S、 $CR^cR^b$  以及  $NR^a$ ；

其中  $R^a$  选自氢 (hydrido)、 $C_1$ - $C_3$ -烷基、苯基- $C_1$ - $C_3$ -烷基、(取代的苯基)- $C_1$ - $C_3$ -烷基、 $C_1$ - $C_3$ -烷氧羰基- $C_1$ - $C_3$ -烷基以及羧基- $C_1$ - $C_6$ -烷基；

其中各个  $R^b$  和  $R^c$  均独立地选自氢、 $C_1$ - $C_3$ -烷基、取代或未取代的苯基- $C_1$ - $C_3$ -烷基、 $C_1$ - $C_3$ -全氟烷基、氯、 $C_1$ - $C_6$ -烷硫基、 $C_1$ - $C_6$ -烷氧基、硝基、氰基以及氰基- $C_1$ - $C_3$ -烷基；或  $CR^bR^c$  形成一个 3-6 元环；

其中  $R^1$  选自  $C_1$ - $C_3$ -全氟烷基、氯、 $C_1$ - $C_6$ -烷硫基、 $C_1$ - $C_6$ -烷氧基、硝基、氰基以及氰基- $C_1$ - $C_3$ -烷基；

其中  $R^2$  选自羧基、氨基羧基、 $C_1$ - $C_6$ -烷基磺酰基氨基羧基以及  $C_1$ - $C_6$ -烷氧基羧基；

其中  $R^3$  选自氢、苯基、噻吩基、 $C_1$ - $C_6$ -烷基以及  $C_2$ - $C_6$ -链烯基；

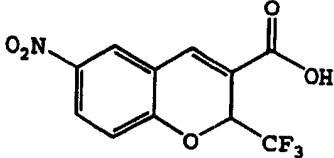
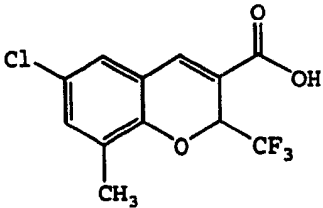
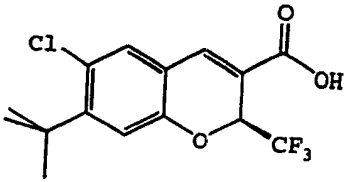
其中  $R^4$  为一个或多个独立地选自氢、卤素、 $C_1$ - $C_6$ -烷基、 $C_2$ - $C_6$ -链烯基、 $C_2$ - $C_6$ -炔基、卤素- $C_2$ - $C_6$ -炔基、芳基- $C_1$ - $C_3$ -烷基、芳基- $C_2$ - $C_6$ -炔基、芳基- $C_2$ - $C_6$ -链烯基、 $C_1$ - $C_6$ -烷氧基、亚甲二氧基、 $C_1$ - $C_6$ -烷硫基、 $C_1$ - $C_6$ -烷基亚磺酰基、芳氧基、芳硫基、芳基亚磺酰基、杂芳氧基、 $C_1$ - $C_6$ -烷氧基- $C_1$ - $C_6$ -烷基、芳基- $C_1$ - $C_6$ -烷氧基、杂芳基- $C_1$ - $C_6$ -烷氧基、芳基- $C_1$ - $C_6$ -烷氧基- $C_1$ - $C_6$ -烷基、 $C_1$ - $C_6$ -卤代烷基、 $C_1$ - $C_6$ -卤代烷氧基、 $C_1$ - $C_6$ -卤代烷硫基、 $C_1$ - $C_6$ -卤代烷基亚磺酰基、 $C_1$ - $C_6$ -卤代烷基磺酰基、 $C_1$ - $C_3$ -(卤代烷基)- $C_1$ - $C_3$ -羟基烷基、 $C_1$ - $C_6$ -羟基烷基、羟基氨基- $C_1$ - $C_6$ -烷基、 $C_1$ - $C_6$ -烷基氨基、芳氨基、N-芳基-N- $C_1$ - $C_6$ -烷基氨基、杂芳氨基、N-杂芳基-N- $C_1$ - $C_6$ -烷基氨基、硝基、氰基、氨基、氨基磺酰基、 $C_1$ - $C_6$ -烷基氨基磺酰基、芳氨基磺酰基、杂芳基氨基

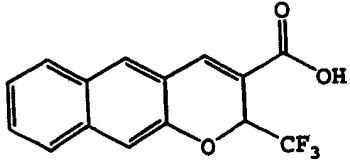
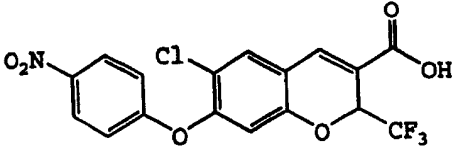
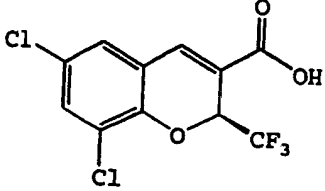
基磺酰基、N-芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基氨基磺酰基、N-杂芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基氨基磺酰基、杂环基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基磺酰基、芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基磺酰基，任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基羰基、杂芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基羰基、杂芳基羰基、芳基羰基、氨基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基羰基、甲酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基羰基以及 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基羰基；或其中 R<sup>4</sup>和与其相连的环一起构成一个选自萘基、喹啉基、异喹啉基、喹啉基、喹喔啉基和二苯并咪唑基的基团；且

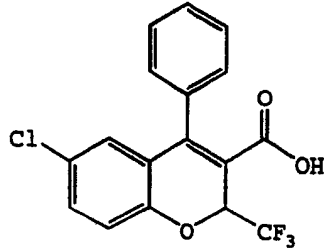
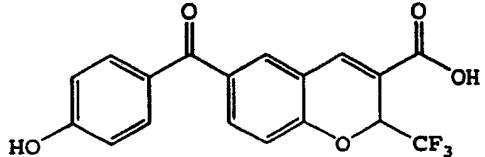
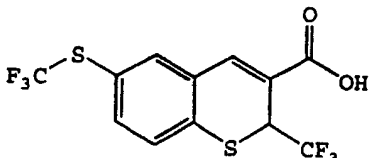
其中 A 环的原子 A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>和 A<sup>4</sup>独立地选自碳和氮，条件为 A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>和 A<sup>4</sup>中至少两个是碳。

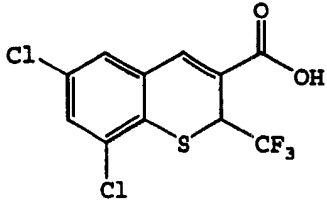
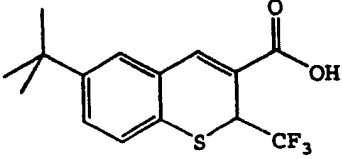
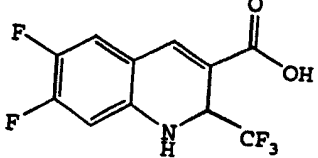
表 3 列出了本发明中作为 COX-2 选择性抑制剂的一些苯并吡喃化合物，包括它们的非对映体、对映体、外消旋体、互变异构体、盐、酯、氨基化合物以及前药。

表 3: 苯并吡喃 COX-2 选择性抑制剂示例

化合物序号	结构式
A-6	 <p data-bbox="400 618 1002 651">6-硝基-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸</p>
A-7	 <p data-bbox="400 992 1091 1025">6-氯-8-甲基-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸</p>
A-8	 <p data-bbox="408 1368 1382 1402">(S)-6-氯-7-(1,1-二甲基乙基)-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸</p>

化合物序号	结构式
A-9	 <p data-bbox="400 645 991 689">2-三氟甲基-2H-萘并[2,3-b]吡喃-3-羧酸</p>
A-10	 <p data-bbox="400 1081 1398 1126">6-氯-7-(4-硝基苯氧基)-2-(三氟甲基)-2H-1-萘并吡喃-3-羧酸</p>
A-11	 <p data-bbox="411 1525 1190 1570">(S)-6,8-二氯-2-(三氟甲基)-2H-1-萘并吡喃-3-羧酸</p>

化合物序号	结构式
A-12	 <p data-bbox="422 705 1220 739">6-氯-2-三氟甲基-4-苯基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸</p>
A-13	 <p data-bbox="422 1142 1380 1176">6-(4-羟基苯甲酰基)-2-(三氟甲基)-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸</p>
A-14	 <p data-bbox="422 1579 1348 1612">2-(三氟甲基)-6-[(三氟甲基)硫代]-2H-1-苯并噻喃-3-羧酸</p>

化合物序号	结构式
A-15	 <p data-bbox="379 589 1117 622">6, 8 - 二氯 - 2 - 三氟甲基 - 2H - 1 - 苯并噻喃 - 3 - 羧酸</p>
A-16	 <p data-bbox="379 969 1364 1003">6 - (1, 1 - 二甲基乙基) - 2 - (三氟甲基) - 2H - 1 - 苯并噻喃 - 3 - 羧酸</p>
A-17	 <p data-bbox="379 1350 1220 1384">6, 7 - 二氟 - 1, 2 - 二氢 - 2 - (三氟甲基) - 3 - 喹啉羧酸</p>

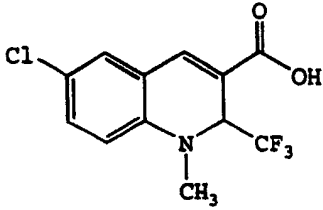
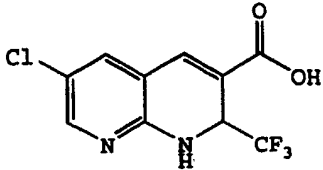
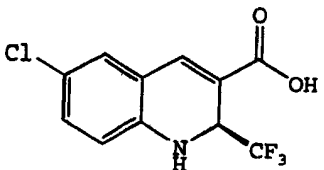
化合物序号	结构式
A-18	 <p data-bbox="421 629 1310 674">6-氯-1,2-二氢-1-甲基-2-(三氟甲基)-3-喹啉羧酸</p>
A-19	 <p data-bbox="421 1003 1310 1048">6-氯-2-(三氟甲基)-1,2-二氢[1,8]二氮杂萘-3-羧酸</p>
A-20	 <p data-bbox="421 1379 1273 1424">(S)-6-氯-1,2-二氢-2-(三氟甲基)-3-喹啉羧酸</p>

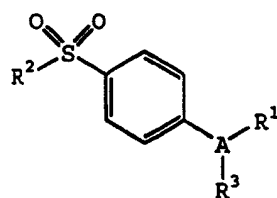
表4中引用的各个专利文献记载了表3中所示COX-2抑制剂的制备方法。



表 4: 用于制备苯并吡喃 COX-2 抑制剂的参考文献

化合物序号	专利参考文献
A-6	美国专利号 6,077,850; 实施例 37
A-7	美国专利号 6,077,850; 实施例 38
A-8	美国专利号 6,077,850; 实施例 68
A-9	美国专利号 6,034,256; 实施例 64
A-10	美国专利号 6,077,850; 实施例 203
A-11	美国专利号 6,034,256; 实施例 175
A-12	美国专利号 6,077,850; 实施例 143
A-13	美国专利号 6,077,850; 实施例 98
A-14	美国专利号 6,077,850; 实施例 155
A-15	美国专利号 6,077,850; 实施例 156
A-16	美国专利号 6,077,850; 实施例 147
A-17	美国专利号 6,077,850; 实施例 159
A-18	美国专利号 6,034,256; 实施例 165
A-19	美国专利号 6,077,850; 实施例 174
A-20	美国专利号 6,034,256; 实施例 172

在本申请的另一优选实施方案中，环氧合酶抑制剂是选自下列结构式所示的三环类环氧合酶-2 选择性抑制剂。



其中 A 是选自下列基团的取代基：部分不饱和或不饱和的杂环基以及部分不饱和或不饱和的碳环；

其中  $\text{R}^1$  是至少一个选自下列基团的取代基：杂环基、环烷基、环烯基和芳基，其中  $\text{R}^1$  任选在可取代的位置被一个或多个选自以下的基

团取代：烷基、卤代烷基、氰基、羧基、烷氧基羰基、羟基、羟烷基、卤代烷氧基、氨基、烷基氨基、芳氨基、硝基、烷氧基烷基、烷基亚磺酰基、卤素、烷氧基和烷硫基；

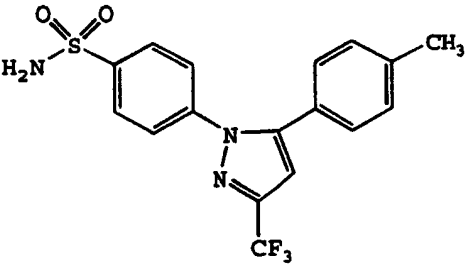
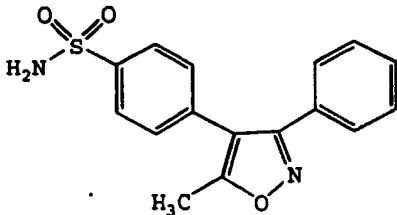
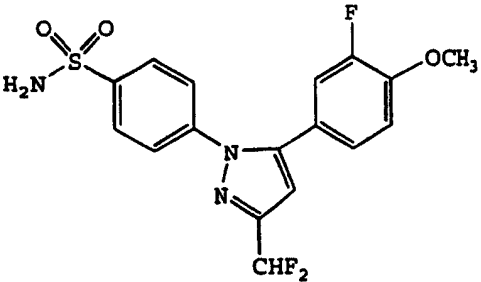
其中  $R^2$  是甲基或氨基；且

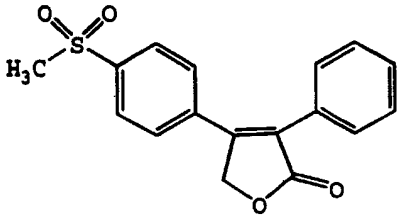
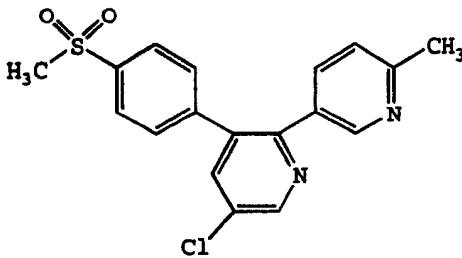
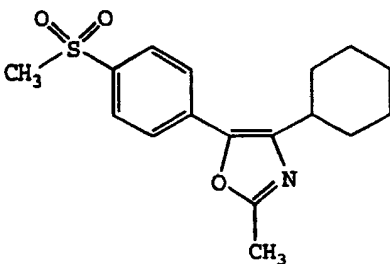
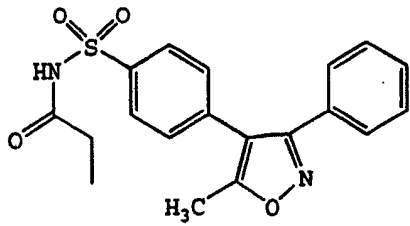
其中  $R^3$  是选自氢、卤素、烷基、链烯基、炔基、氧代、氰基、羧基、氰基烷基、杂环氧基、烷氧基、烷硫基、烷基羰基、环烷基、芳基、卤代烷基、杂环基、环烯基、芳烷基、杂环烷基、酰基、烷硫基烷基、羟基烷基、烷氧基羰基、芳基羰基、芳烷基羰基、芳烯基、烷氧基烷基、芳硫基烷基、芳氧基烷基、芳烷基硫基烷基、芳烷氧基烷基、烷氧基芳烷氧基烷基、烷氧基羰基烷基、氨基羰基、氨基羰基烷基、烷基氨基羰基、N-芳氨基羰基、N-烷基-N-芳氨基羰基、烷基氨基羰基烷基、羧基烷基、烷基氨基、N-芳氨基、N-芳烷基氨基、N-烷基-N-芳烷基氨基、N-烷基-N-芳氨基、氨基烷基、烷基氨基烷基、N-芳氨基烷基、N-芳烷基氨基烷基、N-烷基-N-芳烷基氨基烷基、N-烷基-N-芳基氨基烷基、芳氧基、芳烷氧基、芳硫基、芳烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、氨基磺酰基、烷基氨基磺酰基、N-芳基氨基磺酰基、芳基磺酰基、N-烷基-N-芳基氨基磺酰基的基团；或其药学上可接受的盐或衍生物或前药。

在本发明的一个更优选的实施方案中，环氧合酶-2 选择性抑制剂是上述结构式代表的选自表 5 中列举的一组化合物，其包括塞来考昔 (A-21)、伐地考昔 (A-22)、地拉考昔 (A-23)、罗非考昔 (A-24)、艾托考昔 (MK-663; A-25)、JTE-522 (A-26) 或其药学上可接受的盐或衍生物或前药。

在本发明的一个更加优选的实施方案中，COX-2 选择性抑制剂选自塞来考昔、罗非考昔和艾托考昔。

表 5: 实施方案中的三环类 COX-2 选择性抑制剂实例

化合物序号	结构式
A-21	 <chem>Cc1ccc(cc1)c2nc3ccc(cc3n2)C(F)(F)F</chem>
A-22	 <chem>Cc1c2nc3ccccc3o2n1S(=O)(=O)N</chem>
A-23	 <chem>COc1cc(F)ccc1c2nc3ccc(cc3n2)C(F)F</chem>

化合物序号	结构式
A-24	 <chem>CC(=O)C1=NC(=C(C=C1)C2=CC=CC=C2)S(=O)(=O)C3=CC=CC=C3</chem>
A-25	 <chem>CC(=O)C1=NC(=C(C=C1)C2=CC=CC=C2)S(=O)(=O)C3=CC=CC=C3C4=CC=C(N=C4)Cl</chem>
A-26	 <chem>CC1=NC(=C(C=C1)C2=CC=CC=C2)S(=O)(=O)C3=CC=CC=C3C4CCCCC4</chem>
A-27	 <chem>CC(C)C(=O)NS(=O)(=O)C1=CC=CC=C1C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C4</chem>

下述表 6 中的各专利参考文献记载了上述环氧合酶 - 2 选择性抑制剂 A-21 到 A-27 的制备方法。

表 6: 用于制备三环类 COX - 2 抑制剂及其前药的文献

化合物序号	专利参考文献
A-21	美国专利号 5,466,823
A-22	美国专利号 5,633,272
A-23	美国专利号 5,521,207
A-24	美国专利号 5,840,924
A-25	PCT 公开 WO98/03484
A-26	PCT 公开 WO00/25779
A-27	美国专利号 5,932,598

美国专利号 6,180,651 记载了用于本发明联合用药中的二芳基次甲基 (diarylmethylidene) 咪喃衍生物类的 COX - 2 选择性抑制剂。在本发明的一个优选实施方案中, 二芳基次甲基咪喃衍生物类 COX - 2 选择性抑制剂是 BMS - 347070。

### 给药途径

所述抗生素或其药学上可接受的盐, 以及环氧合酶抑制剂或其药学上可接受的盐或衍生物或前药, 在用于治疗或抵抗哺乳动物细菌感染的治疗用途中, 均可以通过口服、非胃肠道、局部、直肠或鼻内给药。

非胃肠道给药包括能产生全身作用的注射, 或直接用于病痛部位的注射。非胃肠道给药的实例有皮下、静脉内、肌内、皮内、鞘内、眼内、室内注射 (intraventricular) 以及常规的输注给药技术。

局部给药包括通过局部应用药物而容易、方便地对感染部位或组织进行治疗, 局部用药的例子包括眼部、耳部 (包括外耳和中耳) 感

染、阴道、开放和缝合或闭合性伤口以及皮肤。局部给药还包括能产生全身作用的经皮给药。

直肠给药包括例如栓剂给药形式。

鼻内给药包括例如鼻气雾剂和吸入用药。

优选的给药途径包括例如口服和静脉内给药。

所述抗生素或其药学上可接受的盐，与环氧合酶抑制剂或其药学上可接受的盐或衍生物或前药组成的药物组合物可以通过本领域公知的方法制备，其包括例如常规混合、溶解、制粒、包糖衣、粉碎、乳化、包囊、包埋 (entrap)、冻干处理和喷雾干燥。

本发明所用的药物组合物可以通过使用一种或多种生理上可接受的载体经常规方法制备而成，所述载体包括例如赋形剂和辅剂，其便于活性化合物形成制剂以便药用。适宜的制备方法依赖于所选择的给药方式。

对口服给药来讲，可以通过将活性物质和本领域公知的药学上可接受的载体混合制成制剂。使用这样的载体可以将本申请公开的化合物制成片剂、丸剂、锭剂、糖衣丸、胶囊剂、液体制剂、溶液、乳剂、凝胶、糖浆、膏剂、混悬液以及类似剂型，供患者口服使用。载体可以是至少一种具有相同功能的物质，例如作为稀释剂、矫味剂、助溶剂、润滑剂、助悬剂、粘合剂、片剂崩解剂或包囊剂。所述载体或赋形剂的实例包括有，例如碳酸镁、硬脂酸镁、滑石粉、糖、乳糖、蔗糖、果胶、糊精、甘露醇、山梨醇、淀粉、明胶、纤维类物质、低熔点蜡、可可脂或粉末、聚合物例如聚乙二醇，以及其它药学上可接受的物质。

糖衣丸芯优选具有适宜的包衣。出于这个目的，可以使用浓缩的糖溶液，其可优选含有阿拉伯胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波普 (carbopol) 凝胶、聚乙二醇和 / 或二氧化钛、漆 (lacquer) 溶液以及适宜的有机溶剂或溶剂混合物。可以将着色剂或色素加入到片剂或糖衣丸包衣中，用于包括例如鉴定和识别不同组合中活性物质的剂量。

用于口服的药物组合物包括例如由明胶制成的推入型 (push-fit)

胶囊，和由明胶和增塑剂（例如甘油和山梨醇）制成的密封的软胶囊。推入型胶囊可以包含与填充剂（例如乳糖）、粘合剂（例如淀粉）、和/或润滑剂（例如滑石粉或硬脂酸镁）混合的活性成分，任选含有稳定剂。在软胶囊中，活性物质可以溶解或混悬在适宜的液体中，例如脂肪油、液体石蜡、液体聚乙二醇、聚氧乙烯蓖麻油、capmul、中或长链单、双或三甘油酯。也可以在这些制剂中加入稳定剂。

液体形式的组合物包括有，例如溶液剂、混悬剂和乳剂。例如，可以将本申请公开的化合物溶于水和水-丙二醇以及水-聚乙二醇体系中制成溶液，任选包含适宜的常规着色剂、矫味剂、稳定剂和增稠剂。

也可以将化合物制成非胃肠道给药的制剂，其包括例如注射剂、快速浓注剂（bolus injection）和连续输注剂。用于非胃肠道给药的制剂可以单位剂量的形式出现，包括例如安瓿和多剂量容器，任选加入防腐剂。上述形式的组合物可以为存在于油性或水性介质中的混悬液、溶液剂或乳剂，并且可以包含制剂用材料，例如助悬剂、稳定剂和/或分散剂。

就注射剂来所，本申请公开的化合物适宜制成水溶液，优选在生理上可接受的缓冲液或生理盐水缓冲液中配制。适宜的缓冲剂包括例如磷酸三钠、碳酸氢钠、柠檬酸钠、N-甲基葡萄糖胺、L(+)-赖氨酸和L(+)-精氨酸。

化合物或组合物也可以通过例如输注或注射的方式经静脉或腹腔给药。活性物质或其盐的溶液剂可以在水中制备，任选与无毒的表面活性剂混合。也可以在甘油、液体聚乙二醇、甘油三醋酸酯及其混合物中以及油中制备分散液。在一般的贮存和使用条件下，这些制剂可以包含防腐剂来防止微生物滋生。

适合注射或输注的药物剂量形式包括有，例如含有活性成分的无菌水溶液或分散液或无菌粉末，适用于现配现用的无菌可注射或可输注溶液或分散液，优选包裹在脂质体中。在所有的这些剂型中，最终的剂量形式优选为在生产和贮存过程中均处于无菌、液体状和稳定态的制剂。液态载体或载体优选为溶剂或液体分散介质，其包括例如水、

乙醇、多元醇（例如甘油、丙二醇、液态聚乙二醇等）、植物油、无毒甘油酯以及它们适宜的混合物。可以通过例如制成脂质体、使分散体保持所要求的粒径或使用表面活性剂，来保持制剂正常的流动性。加入不同的抗菌药和抗真菌药，包括例如对羟基苯甲酸酯类、三氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞等，能够阻碍微生物的活动。在许多制剂中，优选包含等渗剂，其包括有例如糖类、缓冲剂或氯化钠。可以通过使用延迟吸收的物质（例如单硬脂酸铝、明胶）来得到延长了吸收的可注射组合物。

灭菌注射液可以通过将所需剂量的活性化合物与适宜的溶剂混合，在溶剂中可选择性地加入所需成分（例如上文中列举的），然后，经过例如过滤灭菌制备而成。对用于灭菌注射液中的无菌粉末来说，优选的制备方法包括有，例如真空干燥和冷冻干燥技术，由此可制得粉末，其中含有活性成分和前述无菌过滤溶液中的任何其它所需成分。

其它非胃肠道给药的制剂也可包括活性化合物的水溶形式的水溶液，例如包括但并不限于活性化合物的盐。此外，活性化合物的混悬液可以在亲脂性载体中制备。适宜的亲脂性载体包括有，例如脂肪油如芝麻油、合成脂肪酸酯如油酸乙酯和甘油三酯，以及例如脂质体类的物质。水性注射混悬液优选包含能提高混悬液粘度的物质，例如羧甲基纤维素钠、山梨醇或葡聚糖。混悬液也可任选地包含适宜的稳定剂和/或提高化合物溶解性以便制备高浓度溶液的物质。

可选择地，可将活性成分制成粉末的形式，以便于在临用时与适宜的载体（例如无菌无热原的水）重建。

也可将化合物与适宜的非刺激性赋形剂混合制成制剂，进行栓剂给药，所述的赋形剂在常温下为固态，但在直肠温度下为液态，从而使药剂在直肠中熔化释放药物。这样的物质包括有，例如可可脂、蜂蜡以及其它的甘油酯类物质。

为了实现吸入给药，优选将本申请公开的化合物制成溶液、干燥粉末或乳膏形式的气雾剂经喷雾进行方便的给药。气雾剂中可以使用例如增压装置或喷雾器以及适宜的抛射剂。加压气雾剂可以通过定量



阀门来控制输送单位剂量的药物。吸入器中使用的例如明胶胶囊和药筒，可以由包含粉末基质例如乳糖和淀粉的物质来制备。

对局部给药来讲，药物组合物可以制成适宜的药膏，其中含有悬浮或溶解在一种或多种载体中的活性成分。用于本申请公开化合物的局部给药制剂中的载体包括有，例如矿物油、液体石蜡、白矿脂、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蜡及水。另外，也可将药物组合物制成适宜的洗剂，其包括例如混悬液、乳液和乳膏，其中含有混悬或溶解在一种或多种药学上可接受载体中的活性成分。适宜的载体包括例如矿物油、脱水山梨醇单硬脂酸酯、聚山梨酯 60、十六烷基酯蜡、ceteary alcohol、2-辛基十二烷醇、苯甲醇和水。

就用于眼睛和治疗耳炎来讲，药物组合物可以制成在等渗、调节了 pH 值的无菌生理盐水中的微粒化混悬剂，或优选制成在等渗、调节了 pH 值的无菌生理盐水中的溶液，其中可以含或不合防腐剂（如 benzylalkonium chloride）。就眼部用药来讲，可选择地将药物组合物制成药膏（如凡士林膏）。

除以上描述的制剂外，也可将化合物制成贮库型制剂。这样的长效制剂可以是植入剂的形式。本申请公开的化合物可与适宜的聚合物、疏水性物质组合制成用于上述给药途径的制剂，或以其略溶性衍生物例如（但不限于）略溶性盐形式施用。

此外，化合物可以通过缓释系统给药。不同的缓释材料均是已经确定的物质，而且也是本领域技术人员公知的。缓释胶囊可以依据其化学特性，优选在约 24 小时内，更优选在几天内释放药物。根据治疗试剂的化学性质和生物稳定性，可以使用其它的蛋白稳定方法。

所述抗生素或其药学上可接受的盐，以及环氧合酶抑制剂或其药学上可接受的盐或衍生物或前药，可分别以水溶液的形式通过静脉给药。用于静脉注射水溶液中的优选抗生素包括有，例如利奈唑胺、阿米卡星、庆大霉素、妥布霉素、亚胺培南、美罗培南、头孢替坦、头孢西丁、头孢呋辛、头孢哌酮、头孢噻肟、头孢他啶、头孢唑肟（ceftozoxime）、头孢曲松、头孢吡肟、阿奇红霉素、氨苄青霉素、

美洛西林、哌拉西林、替卡西林、环丙沙星、左氟沙星、阿拉曲沙星、加替沙星、美满霉素、氟霉素、克林霉素、万古霉素、头孢唑啉、青霉素 G、萘夫西林、氧氟沙星和苯唑西林。

可以将用于静脉注射给药的水溶液置于容器中，所述容器选自袋、瓶、小玻璃瓶、大容量非胃肠道容器、小容量非胃肠道容器、预装药注射器以及盒。我们可以知道小玻璃瓶指的是瓶。然而，本属领域技术人员所用的术语“瓶”指的是大瓶，“小玻璃瓶”指的是较小的瓶。优选的容器有袋、瓶、小玻璃瓶或预装药注射器。更优选的容器是袋或瓶。最优选的容器是袋。容器的形状和/或大小是无关紧要的。优选可以容纳 25 到 2000ml 静脉注射液的容器是袋。优选将 100、200 或 300ml 的化合物溶液放入袋中。然而，更小或更大的溶液量也是可以接受的。

静脉注射液必须经过灭菌，这是本领域技术人员公知的。这有一些对静脉注射液进行灭菌的方法，优选使用最终湿热灭菌法或蒸汽灭菌法对含有本申请公开化合物的静脉注射液进行灭菌。当使用术语最终“湿热灭菌法”时，其意旨并包括蒸汽灭菌法。

当使用最终湿热灭菌法处理静脉注射液时，优选将溶液置于容器中，在该容器中（1）溶液被贮存，然后将其转移到一个容器中，最终将从那里给药，或者（2）溶液被贮存，然后在同一容器中将静脉注射液给予患者。因此优选的是，本申请公开的化合物与用于最终湿热灭菌和贮存/贮存给药的容器不发生反应。

本领域技术人员公知的是，药物组合物的优选剂量和给药频率与所用化合物的具体组合物，受治者的具体情况，治疗疾病的严重程度，年龄，体重，具体患者的一般身体状况以及个人服用的其它药物有关。优选的剂量和给药频率可以通过测量患者血液中化合物的水平或浓度，和/或患者对具体治疗情况的反应来更加准确地确定。

我们相信本领域技术人员不必经过过多的推敲就能够根据以上描述最大限度的实现本发明。我们通过以下实例对本发明进行说明。可以理解的是，具体的实施例、物质、用量以及操作均可根据此处本申请记载的范围和精髓得到清楚的解释。本领域技术人员将可以迅速的

获知制备过程中的适宜的反应物和反应条件以及技术。

### 实施例

#### 实施例 1

将药用有效量的利奈唑胺和药用有效量的塞来考昔给予哺乳动物，用于治疗或预防细菌性感染。这种联合治疗的结果是降低了应用抗生素所产生的副作用。

#### 实施例 2

将药用有效量的利奈唑胺和药用有效量的罗非考昔给予哺乳动物，用于治疗或预防细菌性感染。这种组合治疗的结果是降低了应用抗生素所产生的副作用。

在此所有的专利、专利申请和公开文献，以及引用的电子材料的全部公开内容，均作为参考。以上给出的详细说明以及实施例仅用做清楚地理解本发明。此处可以理解的是，不存在不必要的限制。本申请不限于所描述和记载的具体细节，对本领域技术人员来说，各种显而易见的变化均包括在通过权利要求定义的本发明范围内。