

新 3,5-二取代噁唑烷酮抗菌剂的合成及其体外抑菌活性

孟庆国^{1*}, 王琪², 刘浚¹

(1. 中国医学科学院·中国协和医科大学医药生物技术研究所以, 北京 100050;
2. 北京大学第一医院临床药理研究所, 北京 100034)

摘要: 目的 设计、合成噁唑烷酮新化合物并测定其体外抑菌活性。方法 对文献方法进行了改进, 在文献报道的构效关系基础上, 设计、合成噁唑烷酮新化合物并测定体外抑菌活性。结果 合成了 39 个新化合物, 其中目标物 18 个, 其结构经 IR, ¹H NMR, MS 等方法确证。16 个化合物显示出较好的抑菌活性, 其中化合物 9, 10, 10b 对 4 种试验菌的 MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 值小于或接近 4 种对照药, 化合物 9a 和 11c 没有抑菌活性。结论 化合物 9, 10 和 10b 值得进一步研究。

关键词: 噁唑烷酮; 抑菌剂; 合成; 抑菌活性

中图分类号: R916.41 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2003)10-0754-06

Synthesis and *in vitro* antibacterial activities of new 3,5-disubstituted oxazolidinone compounds

MENG Qing-guo^{1*}, WANG Qi², LIU Jun¹

(1. Institute of Medicinal Biotechnology, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China;
2. Institute of Clinical Pharmacology, No 1 Hospital of Peking University, Beijing 100034, China)

Abstract: **Aim** To design and synthesize new oxazolidinone antibacterial agents. **Methods** The synthetic method reported in literature has been modified and new 3,5-disubstituted oxazolidinone compounds were synthesized on the basis of SAR reported in the literature and their antibacterial activities *in vitro* were determined. **Results** Eighteen new objective compounds were synthesized, and their structures were determined by IR, ¹H NMR and FAB MS. Within the eighteen new objective compounds, sixteen compounds showed antibacterial activity *in vitro* and compound 9, 10 and 10b showed better antibacterial activities *in vitro* than ciprofloxacin (CIP), sulfamonomethoxine (Sul) and vancomycin (VCO). Compounds 9a and 11c have no antibacterial activity *in vitro* at all. **Conclusion** Compounds 9, 10 and 10b are worthy to be intensively studied.

Key words: oxazolidinone; antibiotic; synthesis; antibacterial activity

近年来, 各类抗生素与抗菌剂的耐药菌发展迅速^[1], 例如, 耐甲氧西林金葡菌^[2,3]、耐甲氧西林表皮葡萄菌、耐青霉素肺炎链球菌、多重耐药性结核杆菌^[4], 尤其是耐万古霉素肠球菌^[5]的出现, 给临床治疗造成了困难, 细菌接触抗菌药物后, 通过质粒或染色体介导发生变异, 获得耐药性。

利奈唑酮为化学全合成的噁唑烷酮类新型抗菌剂, 其作用机制与其他抗菌剂不同, 系通过与 50S 核糖体亚单位结合, 抑制革兰阳性菌信使 RNA 转运, 作用于细菌蛋白质合成的早期阶段。2000 年美国 FDA 批准利奈唑酮上市, 用于治疗耐万古霉素的粪肠球菌引起的菌血症、耐甲氧西林的金葡菌引起的源内肺炎和综合性皮肤感染以及与青霉素敏感的肺炎链球菌相关的菌血症等疾病。

随着利奈唑酮的临床应用, 已出现利奈唑酮的

收稿日期: 2002-10-24.

* 通讯作者 Tel: 86-10-66931644-5,

E-mail: qingmeng@yahoo.com.cn

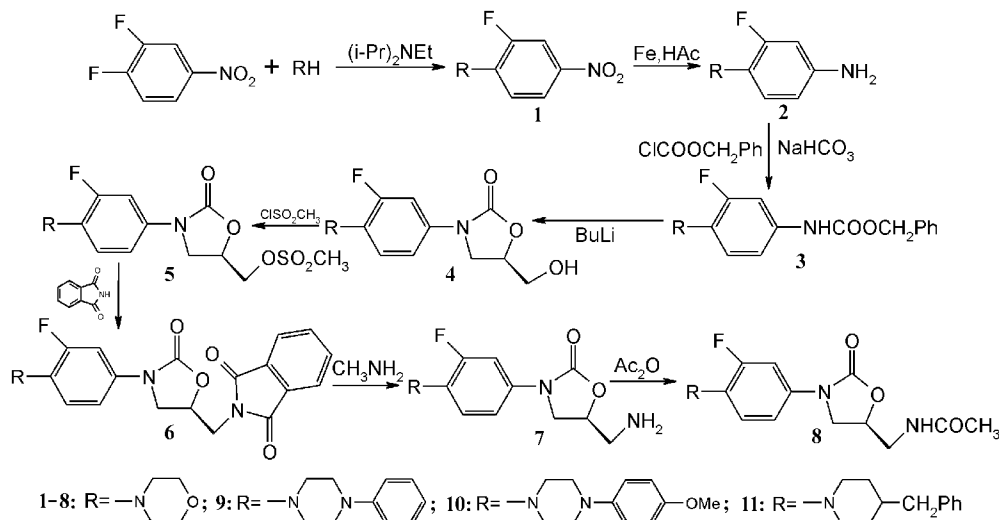
耐药菌株^[6,7]。为了寻找活性更好的新噁唑烷酮抗菌剂,本文对文献报道的合成方法进行了改进,成功地合成了利奈唑酮,在保留该类化合物必需药效团的基础上,根据电子等排原理,在 5 位甲基上引入三氮唑、樟脑酰亚胺和丁二酰亚胺,在必需药效团苯环的对位引入 4 种不同类型的取代基,设计、合成了 18 个 3,5-二取代的噁唑烷酮新化合物,并以临床上

常见的金葡菌、表皮葡菌、酿脓链球菌及粪肠球菌为试验菌进行了体外抑菌活性测定。

1 新化合物的设计及合成

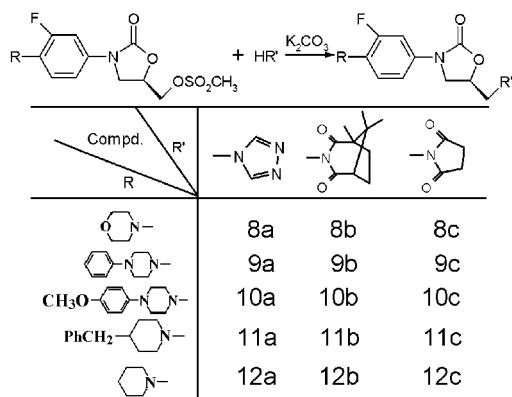
参照利奈唑酮的合成方法^[8,9],设计、合成了如下新化合物。光谱数据见表 1。

1.1 3-取代噁唑烷酮新化合物(图 1)



Scheme 1 Route of synthesis of compounds 8, 9, 10 and 11

1.2 3,5-二取代噁唑烷酮新化合物(图 2)



Scheme 2 Synthesis and structure of new 3,5-disubstituted oxazolidinone compounds

2 抑菌试验

以环丙沙星、舒他西林、万古霉素及本文合成的利奈唑酮为阳性对照药,以金葡菌(耐药菌和敏感菌各 20 株)、表皮葡菌(耐药菌和敏感菌各 20 株)、粪肠球菌(万古霉素耐药菌 10 株、万古霉素敏感菌 20 株)及酿脓链球菌(耐药和敏感菌各 10 株)为试验菌,测定了 18 种噁唑烷酮新化合物的体外抑菌活性,结果见表 2。

2.1 抑菌活性结果

实验结果表明,有 16 个化合物表现出较好的抑菌活性,其中化合物 9, 10, 10b 对 4 种试验菌的 MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 值均小于 3 种对照药,小于或接近利奈唑酮;对 3 种试验菌有较好活性的化合物为 8b (金葡菌除外)和 9b (粪球菌除外);化合物 8c, 10a 和 12b 分别对其中的两种试验菌显示出较好的活性;化合物 9c 和 11a 分别对酿脓链球菌和金葡菌有较强的抑菌活性,对另外 3 种试验菌无活性。化合物 9a 和 11c 没有抑菌活性。

2.2 构效关系

实验结果初步表明:5 位取代基为乙酰氨基甲基,苯环的对位由 4 位取代哌嗪取代,有利于增强该类化合物的抗菌活性;5-位甲基由樟脑酰亚胺取代,具有较强的抗菌活性;5-丁二酰亚胺甲基取代物活性略强于 1,2,4-三氮唑。5 位甲基取代化合物的抑菌活性顺序为:乙酰氨基 > 樟脑酰亚胺 > 丁二酰亚胺 > 1,2,4-三氮唑;樟脑酰亚胺空间效应较大,但其衍生物活性很好,而丁二酰亚胺和 1,2,4-三氮唑空间效应较小,活性较弱,推测该类化合物活性与 5-甲基取代基的空间效应关系不大。

Table 1 Physical contents and data of FAB-MS, IR and ¹HNMR spectroscopy of new objective oxazolidinone compounds

No.	MP/ °C	Total yield/ %	FAB-MS	IR (cm ⁻¹)	¹ HNMR(300 MHz, CDCl ₃)
8a	164 - 166	27.1	348.0[M] ⁺ , 349.0[M+H] ⁺	1 753	8.24(s, 1H, N=CH), 7.95(s, 1H, N=CH), 7.46(d, 1H, J=8.7 Hz, Ar-H), 7.30 - 7.35(m, 1H, Ar-H), 7.02(dd, J=8.7, 1.8 Hz, 1H, Ar-H), 5.01 - 5.06(m, 1H, H-5), 4.56(d, J=4.2 Hz, 2H, CH ₂ -N-C=N), 4.14(t, J=8.7 Hz, 1H, H-4), 4.005 - 4.034(m, 1H, H-4), 3.98(t, J=5.1 Hz, 4H, -CH ₂ -O-CH ₂ -), 3.19(t, J=5.1 Hz, 4H, -CH ₂ -N-CH ₂ -)
8b	178 - 180	28.2	460.0[M] ⁺ , 461.0[M+H] ⁺	1 755	7.54(d, J=8.7 Hz, 1H, Ar-H), 7.08(dd, J=8.7, 1.8 Hz, 2H, Ar-H), 1750 4.81 - 4.90(m, 1H, H-5), 4.29(dd, J=8.2, 7.2 Hz, 1H, H-4), 3.93 - 3.45(m, 2H, CH ₂ -N-(CO-R)2), 3.89(t, J=5.0 Hz, 4H, -CH ₂ -O-CH ₂ -), 3.73(dd, J=8.2, 7.2 Hz, 1H, H-4), 3.15(t, J=4.9 Hz, 4H, -CH ₂ -N-CH ₂ -), 2.79(d, J=9.6 Hz, 1H, -CH-CH ₂ -CH ₂ -), 2.18-2.30(m, 1H, -CH-CH ₂ -CH ₂ -), 1.93(t, J=6.0 Hz, 2H, -CH-CH ₂ -CH ₂ -), 1.71-1.83(m, 1H, -CH-CH ₂ -CH ₂ -), 1.21(s, 3H, -CO-C-CH ₃), 1.01(s, 3H, -CH-C-CH ₃), 0.98(s, 3H, -CH-C-CH ₃)
8c	196 - 198	28.3	378[M+H] ⁺	1 749 1 730	7.53(d, J=7.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.15 - 7.19(m, 1H, Ar-H), 7.07(d, J=7.5, 1H, Ar-H), 4.88 - 4.97(m, 1H, H-5), 4.29(dd, J=7.4, 5.8 Hz, 2H, CH ₂ -N-(CO-CH ₂ -)2), 3.99(t, J=4.2 Hz, 4H, -CH ₂ -O-CH ₂ -), 3.72 - 3.83(m, 2H, H-4), 3.15(t, J=4.2 Hz, 4H, -CH ₂ -N-CH ₂ -), 2.79(s, 4H, -CO-CH ₂ -CH ₂ -CO)
9	177 - 179	12.8	413[M+H] ⁺	1 730 1 650	7.49(dd, J=7.4, 2.1 Hz, 1H, Ar-H), 7.28 - 7.33(m, 2H, Ar-H), 6.92 - 7.10(m, 5H, Ar-H), 6.10(bris, 1H, -NH-CO), 4.75 - 4.79(m, 1H, H-5), 3.96 - 4.01(m, 1H, H-4), 3.65 - 3.70(m, 2H, -CH ₂ -NH-CO), 3.58 - 3.61(m, 1H, H-4), 3.37(bris, 4H, -CH ₂ -N-CH ₂ -), 3.24(bris, 4H, -CH ₂ -N-CH ₂ -), 2.03(s, 3H, -COCH ₃)
9a	196 - 198	32.7	423[M+H] ⁺	1 755	8.24(s, 1H, N=CH), 7.96(s, 1H, N=CH), 7.31 - 7.39(m, 3H, Ar-H), 6.94 - 7.07(m, 5H, Ar-H), 4.98 - 5.06(m, 1H, H-5), 4.57(d, J=4.2 Hz, 2H, CH ₂ -N-(C=N)2), 4.14(t, J=9.0 Hz, 1H, H-4), 3.99(dd, J=9.0, 6.0 Hz, 1H, H-4), 3.38(bris, 4H, -CH ₂ -N-CH ₂ -), 3.25(bris, 4H, -CH ₂ -N-CH ₂ -)
9b	191 - 193	28.0	535[M+H] ⁺	1 739 1 676	7.47(d, J=7.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.29-7.31(m, 1H, Ar-H), 7.13(d, J=7.4 Hz, 1H, Ar-H), 6.96 - 7.02(m, 5H, Ar-H), 4.83 - 4.88(m, 1H, H-5), 4.30(dd, J=8.5, 7.5 Hz, 2H, CH ₂ -N-(CO-R)2), 4.03(t, J=8.7 Hz, 1H, H-4), 3.91(dd, J=8.7, 4.5 Hz, 1H, H-4), 3.98(bris, 4H, -CH ₂ -N-CH ₂ -), 3.24(bris, 4H, -CH ₂ -N-CH ₂ -), 2.77(d, J=7.2 Hz, 1H, -CH-CH ₂ -CH ₂ -), 2.21 - 2.28(m, 1H, -CH-CH ₂ -CH ₂ -), 1.84(t, J=6.9 Hz, 2H, -CH-CH ₂ -CH ₂ -), 1.81 - 1.93(m, 1H, -CH-CH ₂ -CH ₂ -), 1.26(s, 3H, -CO-C-CH ₃), 1.01(s, 3H, -CH-C-CH ₃), 0.98(s, 3H, -CH-C-CH ₃)
9c	223 - 225	30.4	453[M+H] ⁺	1 766 1 747 1 705	7.47(d, J=7.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.33(d, J=7.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.13(d, J=7.4 Hz, 1H, Ar-H), 6.96 - 7.02(m, 5H, Ar-H), 4.91 - 4.95(m, 1H, H-5), 3.98 - 4.11(m, 2H, CH ₂ -N-(CO-CH ₂ -)2), 3.72 - 3.81(m, 2H, H-4), 3.37(bris, 4H, -CH ₂ -N-CH ₂ -), 3.24(bris, 4H, -CH ₂ -N-CH ₂ -), 2.79(s, 4H, -CO-CH ₂ -CH ₂ -CO)
10	174 - 176	4.9	432[M+H] ⁺	1 751	7.48(dd, J=7.4, 2.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.09(dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1H, Ar-H), 6.95 - 7.01(m, 3H, Ar-H), 6.85(d, J=9.0 Hz, 2H, Ar-H), 6.17(bris, 1H, -NH-CO), 4.75 - 4.78(m, 1H, H-5), 3.96 - 4.05(m, 2H, -CH ₂ -NH-CO), 3.76(s, 3H, Ar-OCH ₃), 3.60 - 3.75(m, 2H, H-4), 3.24(m, 8H, (-CH ₂ -N-CH ₂ -)2), 2.00(s, 3H, -NH-CO-CH ₃)
10a	222 - 224	15.4	453[M+H] ⁺	1 743	8.24(s, 1H, N=CH), 7.96(s, 1H, N=CH), 6.91 - 7.01(m, 7H, Ar-H), 5.02 - 5.05(m, 1H, H-5), 4.57(d, J=4.2 Hz, 2H, CH ₂ -N-C=N), 4.13(t, J=9.3 Hz, 1H, H-4), 3.99(dd, J=9.3, 6.0 Hz, 1H, H-4), 3.79(s, 3H, -OCH ₃), 3.26(bris, 8H, (-CH ₂ -N-CH ₂ -)2)
10b	186 - 188	11.6	565[M+H] ⁺	1 736 1 678	7.46(d, J=7.4 Hz, 1H, Ar-H), 6.86 - 7.12(m, 6H, Ar-H), 4.82 - 4.87(m, 1H, H-5), 4.27(dd, J=8.5, 1.8 Hz, 2H, CH ₂ -N-(CO-R)2), 3.91(dd, J=8.5, 1.8 Hz, 1H, H-4), 3.78(s, 3H, -OCH ₃), 3.71 - 3.76(m, 1H, H-4), 3.27(bris, 8H, (-CH ₂ -N-CH ₂ -)2), 2.79(d, J=6.6 Hz, 1H, -CH-CH ₂ -CH ₂ -), 2.23 - 2.26(m, 1H, -CH-CH ₂ -CH ₂ -), 1.93 - 1.98(m, 2H, -CH-CH ₂ -CH ₂ -), 1.77 - 1.84(m, 1H, -CH-CH ₂ -CH ₂ -), 1.41(s, 3H, -CO-C-CH ₃), 1.01(s, 3H, -CH-C-CH ₃), 0.98(s, 3H, -CH-C-CH ₃)
10c	155 - 157	4.6	483[M+H] ⁺	1 766 1 749	7.47(d, 7.4 Hz, 1H, Ar-H), 6.87-7.11(m, 6H, Ar-H), 4.89-4.95(m, 1H, H-5), 3.97 - 4.10(m, 2H, CH ₂ -N-(CO-CH ₂ -)2), 3.79(s, 3H, Ar-OCH ₃), 3.72 - 3.76(m, 2H, H-4), 3.28(bris, 8H, (-CH ₂ -N-CH ₂ -)2), 2.79(s, 4H, -CO-CH ₂ -CH ₂ -CO)

continued

No.	MP/ °C	Total yield/ %	FAB-MS	IR (cm ⁻¹)	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃)
11	105 - 107	11.7	426 [M + H] ⁺	1 735 1 728	7.40 (d, J = 7.4 Hz, 1H, Ar H), 7.19 - 7.35 (m, 5H, Ar H), 7.04 (d, J = 7.4 Hz, 1H, Ar H), 6.90 (t, J = 7.0 Hz, 1H, Ar H), 6.35 (t, J = 6.0 Hz, 1H, NH-CO), 4.74 - 7.75 (m, 1H, H5), 3.99 (t, J = 3.0 Hz, 1H, H4), 3.56 - 3.75 (m, 3H, H4, -CH ₂ -NH-CO), 3.38 (d, J = 7.7 Hz, 2H, CH ₂ -Ar), 2.58 (m, 8H, (-CH ₂ -N-CH ₂) ₂), 2.01 (s, 3H, -CO-CH ₃), 1.46 - 1.76 (m, 5H, Ar-CH ₂ -CH(CH ₂) ₂)
11a	140 - 142	21.1	436 [M + H] ⁺	1 743	8.23 (s, 1H, -N=CH-), 7.95 (s, 1H, -N=CH-), 7.15 - 7.31 (m, 6H, Ar H), 6.99 (d, J = 9.0 Hz, 1H, Ar H), 6.91 (brs, 1H, Ar H), 4.96 - 5.04 (m, 1H, H5), 4.55 (d, J = 4.8 Hz, 2H, CH ₂ -N=C=N), 4.10 (t, J = 8.7 Hz, 1H, H4), 3.94 (dd, J = 8.7, 5.7 Hz, 1H, H4), 3.39 (d, J = 7.7 Hz, 2H, -CH ₂ -Ar), 2.61 (d, J = 6.9 Hz, 8H, (-CH ₂ -N-CH ₂) ₂), 1.50 - 1.76 (m, 5H, Ar-CH ₂ -CH(CH ₂) ₂)
11b	78 - 80	5.5	548 [M + H] ⁺	1 757 1 732 1 678	7.15 - 7.36 (m, 6H, Ar H), 7.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H, Ar H), 6.91 (t, J = 7.8 Hz, 1H, Ar H), 4.82 - 4.85 (m, 1H, H5), 3.68 - 4.82 (m, 4H, H4-CH ₂ -N(CO-R) ₂), 3.39 (d, J = 7.8 Hz, 2H, -CH ₂ -Ar), 2.76 (d, J = 6.9 Hz, 1H, -CH-CH ₂ -CH ₂ -), 2.54 - 2.61 (m, 8H, (-CH ₂ -N-CH ₂) ₂), 2.19 - 2.25 (m, 1H, -CH-CH ₂ -CH ₂ -), 1.94 (t, J = 6.9 Hz, 2H, -CH-CH ₂ -CH ₂ -), 1.76 (m, 1H, -CH-CH ₂ -CH ₂ -), 1.42 - 1.1.78 (m, 5H, Ar-CH ₂ -CH(CH ₂) ₂), 1.21 (s, 3H, -CO-C-CH ₃), 1.00 (s, 3H, -CH-C-CH ₃), 0.98 (s, 3H, -CH-C-CH ₃)
11c	217 - 219	6.5	466 [M + H] ⁺	1 743	7.29 (m, 5H, Ar H), 7.18 (m, 5H, Ar H), 7.05 (d, 1H, Ar H), 6.91 (m, 2H, Ar H), 4.90 (m, 1H, H5), 4.02 (m, 2H, CH ₂ -N(CO-CH ₂) ₂), 3.76 (m, 2H, H4), 3.36 (m, 2H, -CH ₂ -Ar), 2.77 (s, 4, -CO-CH ₂ -CH ₂ -CO), 2.58 (d, 8H, (-CH ₂ -N-CH ₂) ₂), 1.76 - 1.49 (m, 5H, Ar-CH ₂ -CH(CH ₂) ₂)
12a	136 - 138	11.2	346 [M] ⁺	1 739	8.23 (s, 1H, -N=CH), 7.95 (s, 1H, N=CH), 6.99 (brs, 3H, Ar H), 4.98 - 5.08 (m, 1H, H5), 4.55 (d, J = 4.2 Hz, 2H, CH ₂ -N=C=N), 4.13 (t, J = 9.0, 1H, H4), 3.99 (brs, 1H, H4), 3.05 (brs, 8H, (-CH ₂ -N-CH ₂) ₂), 1.78 (brs, 4H, -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -), 1.56 (brs, 2H, -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -)
12b	159 - 161	8.7	458 [M + H] ⁺	1 745 1 682	7.32 (d, J = 7.3 Hz, 1H, Ar H), 7.08 (d, J = 7.4 Hz, 1H, Ar H), 6.94 (t, J = 7.4 Hz, 1H, Ar H), 4.81 - 4.86 (m, 1H, H5), 4.29 (dd, J = 8.8, 7.8 Hz, 2H, CH ₂ -N(CO-R) ₂), 3.87 (dd, J = 8.8, 7.8 Hz, 1H, H4), 3.73 (dd, J = 8.7, 6.0 Hz, 1H, H4), 2.98 (brs, 8H, (-CH ₂ -N-CH ₂) ₂), 2.79 (d, J = 7.2 Hz, 1H, -CH-CH ₂ -CH ₂ -), 2.14 - 2.28 (m, 1H, -CH-CH ₂ -CH ₂ -), 1.92-1.98 (m, 2H, -CH-CH ₂ -CH ₂ -C), 1.74-1.84 (m, 5H, -CH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -), 1.58 (m, 2H, -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -), 1.55 (s, 3H, -CO-C-CH ₃), 1.01 (s, 3H, -CH-C-CH ₃), 0.98 (s, 3H, -CH-C-CH ₃)
12c	146 - 148	5.6	376 [M + H] ⁺	1 714 1 705	7.15 - 7.36 (m, 6H, Ar H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Ar H), 6.91 (t, J = 8.0 Hz, 1H, Ar H), 4.86-4.93 (m, 1H, H5), 3.95 - 4.07 (m, 2H, CH ₂ -N(CO-CH ₂) ₂), 3.70-3.78 (m, 2H, H4), 3.39 (d, J = 8.7 Hz, Ar-CH ₂), 2.77 (s, 4H, -CO-CH ₂ -CH ₂ -CO), 2.55-2.61 (m, 8H, (-CH ₂ -N-CH ₂) ₂), 1.46-1.76 (m, 6H, -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -)

Table 2 *In vitro* activities of new compounds and comparison drugs (MIC, mg·L⁻¹)

Compd.	MSSA	MRSA	S.epi. R(S)	S.pyo. R(S)	E.fae. R(S)	
8a	MIC ₅₀	2	4	2(0.062)	2(0.5)	4(1)
	MIC ₉₀	8	64	4(2)	2(1)	8(2)
8b	MIC ₅₀	16	16	32(0.125)	8(0.062)	4(<0.008)
	MIC ₉₀	16	256	128(1)	16(0.25)	8(0.062)
8c	MIC ₅₀	>256	>256	0.5(0.25)	32(0.125)	32(4)
	MIC ₉₀	>256	>256	1(1)	128(1)	64(16)
9	MIC ₅₀	0.016	0.016	0.031(0.016)	0.031(0.016)	0.062(0.031)
	MIC ₉₀	0.5	0.5	0.125(0.031)	0.062(0.031)	0.125(0.062)
9a	MIC ₅₀	>256	>256	>256(16)	>256(>256)	256(128)
	MIC ₉₀	>256	>256	>256(32)	256(128)	>256(128)
9b	MIC ₅₀	<0.008	<0.008	2(1)	<0.008(<0.008)	>256(256)
	MIC ₉₀	<0.008	<0.008	8(4)	<0.008(<0.008)	>256(>256)
9c	MIC ₅₀	64	128	64(16)	<0.008(<0.008)	256(0.5)
	MIC ₉₀	128	256	128(32)	0.016(<0.008)	>256(8)

continued

Compd.	MSSA	MRSA	S. epi. R(S)	S. pyo. R(S)	E. fae. R(S)
10	MIC ₅₀	1	1	0.5(0.25)	<0.008(<0.008) 2(1)
	MIC ₉₀	2	4	1(0.5)	<0.008(<0.008) 4(2)
10a	MIC ₅₀	32	32	1(0.5)	16(0.062) 256(32)
	MIC ₉₀	32	32	8(1)	32(4) >256(32)
10b	MIC ₅₀	<0.008	<0.008	(0.016)	0.062(0.008) 0.016(<0.008)
	MIC ₉₀	<0.008	<0.008	(0.125)	16(0.016) 0.062(<0.008)
10c	MIC ₅₀	32	32	4(1)	64(32) 64(8)
	MIC ₉₀	64	128	8(2)	64(32) 64(16)
11	MIC ₅₀	8	64	8(0.5)	16(4) 32(2)
	MIC ₉₀	16	128	32(1)	32(8) 128(8)
11a	MIC ₅₀	<0.008	1	256(1)	32(16) >256(>256)
	MIC ₉₀	0.5	32	>256(64)	256(32) >256(>256)
11b	MIC ₅₀	<0.008	<0.008	64(8)	32(32) 256(128)
	MIC ₉₀	<0.008	32	256(128)	128(32) 256(256)
11c	MIC ₅₀	256	256	32(16)	64(32) 128(128)
	MIC ₉₀	>256	>256	128(32)	64(64) >256(128)
12a	MIC ₅₀	16	32	4(0.5)	16(4) 16(4)
	MIC ₉₀	32	32	16(2)	32(16) 32(8)
12b	MIC ₅₀	<0.008	<0.008	16(2)	<0.008(<0.008) 32(16)
	MIC ₉₀	<0.008	0.5	32(4)	<0.008(<0.008) 64(32)
12c	MIC ₅₀	<0.008	0.125	1(0.125)	4(1) 8(1)
	MIC ₉₀	2	64	4(<0.008)	8(2) 16(4)
CIP	MIC ₅₀	0.5	16	2(0.25)	0.5(0.5) 32(8)
	MIC ₉₀	4	64	16(0.125)	0.5(0.5) 32(16)
SUL	MIC ₅₀	0.25	8	1(0.062)	0.25(0.016) 8(0.062)
	MIC ₉₀	0.5	32	16(0.125)	0.5(0.031) 32(2)
VCO	MIC ₅₀	0.25	1	1(1)	1(0.25) 1(0.25)
	MIC ₉₀	1	2	2(1)	2(0.5) 2(0.5)
8	MIC ₅₀	0.5	1	0.5(0.25)	0.062(0.016) 1(0.5)
	MIC ₉₀	1	2	1(0.5)	0.25(0.031) 1(0.5)

MRSA: *Staphylococcus aureus* resistant; MSSA: *Staphylococcus aureus* susceptible; S.epi.: *Streptococcus epidermidis* oxacillin; S.pyo.: *Streptococcus pyogenes* penicillin; E.fae.: *Enterococcus faecium* vancomycin; R: Resistant; S: Susceptible; CIP: Ciprofloxacin; SUL: Sultamicillin; VCO: Vancomycin; MIC: With MH agrose medium, tested by double time dilution in petri dish

实验部分

熔点用 X6 精密熔点仪及 RY-1 型熔点仪(毛细管法)测定,温度未校正。红外光谱用岛津 IR-435 型红外仪测定,质谱用 ZAB-2F 和 Autospect-Ultima ETOF 质谱仪测定,核磁共振谱用 WYS-300 型核磁共振仪测定,TMS 为内标。薄层色谱(TLC)采用 E. Merck 公司的预铺硅胶铝箔卷(DC-alurolle Kieselgel 60GF₂₅₄, 0.2 mm 厚)。青岛海洋化工厂出品的薄层色谱硅胶 H 用于减压柱色谱。

1 3-氟-4-吗啉基硝基苯(1)

将乙酸乙酯(110 mL),吗啉(19.07 mL, 0.218 mol)和二异丙基乙基胺(37.4 mL, 0.215 mol)混合,室温搅拌下,滴加 3,4-二氟硝基苯(22.0 mL, 0.199 mol),1 h 滴加完毕,再搅拌 72 h,乙酸乙酯萃取,饱和 NaCl 溶液洗涤,无水 MgSO₄ 干燥,浓缩,得黄色固

体,丙酮-水重结晶,得黄色晶体(42.70 g),收率 95.0%, mp 112 ~ 113 °C(文献⁹¹, 收率 98%, 111 ~ 112 °C)。

2 3-氟-4-吗啉基苯胺(2)

将还原铁粉(8.40 g, 0.150 mol),水(30 mL),冰乙酸(1.4 mL, 24.27 mmol)搅拌加热回流 30 min,缓慢滴加 1(12.305 g, 50 mmol)的乙醇溶液,0.5 h 滴加完毕,再回流约 30 min,趁热过滤,滤液蒸干后加入乙酸乙酯溶解,乙酸乙酯洗涤滤饼 3 次,合并有机相,饱和 NaCl 溶液洗涤,无水 MgSO₄ 干燥,浓缩,得浅白色固体(9.71 g),收率 91.0%,直接用于下步反应。

3 N-苄氧羰基-3-氟-4-吗啉基苯胺(3)

化合物 2(9.71 g, 49.47 mmol),丙酮(166 mL),水(84 mL),于 0 °C 下加入 NaHCO₃(7.77 g, 92.50 mmol),搅拌下滴加氯甲酸苄酯(6.63 mL, 50.95

mmol), 10 min 滴加完毕, 再于 0 °C 搅拌 16 h, 抽滤, 得白色固体 A 5.47 g, 滤液倾入冰水混合物(550 mL, 冰-水 1:2), 析出浅红色絮状物, 抽滤, 得固体 B 6.83 g, A 与 B 合并经丙酮-水重结晶, 得到白色针状固体 12.42 g, 合并收率 76.1%, mp 123 ~ 124.5 °C (收率 70%, mp 123 ~ 124 °C)^[9]。

4 (R)-[N-(3-氟-4-吗啉基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲醇(4)

化合物 3(4.12 g, 12.63 mmol), 无水四氢呋喃(50 mL), 于 -78 °C 并 N₂ 保护下, 滴加 2 mol·L⁻¹ 丁基锂溶液(6.24 mL, 12.48 mmol), 20 min 滴加完毕, 同温下再搅拌 50 min, 加入 (R)-缩水甘油丁酸酯(1.80 mL, 12.75 mmol, 无水 THF 5 mL), 于 -78 °C 反应 1 h, 升至室温, 搅拌 16 h, 出现大量黄色沉淀, 加入饱和 NH₄Cl 溶液(2 mL), 蒸去 THF, 乙酸乙酯萃取, 饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO₄ 干燥, 浓缩, 得浅黄色固体, 乙酸乙酯-正己烷重结晶, 得白色无定形固体 2.64 g, 收率 70.6%, mp 112 - 113 °C。(收率 85%, mp 112 ~ 114 °C)^[9]。

5 (R)-[N-(3-氟-4-吗啉基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲醇甲磺酸酯(5)

无水二氯甲烷(50 mL), 4(2.62 g, 8.84 mmol) 和三乙胺(2.43 mL, 17.43 mmol), 于 0 °C 下滴加甲磺酰氯(0.954 mL, 12.32 mmol), 5 min 滴加完毕, 反应 20 min, 出现大量白色沉淀, 二氯甲烷萃取, 饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO₄ 干燥, 浓缩, 得白色固体, 乙腈-水重结晶, 得白色晶体 3.21 g, 收率 97.0% (收率 100%)^[9]。

6 (R)-[[N-(3-氟-4-吗啉基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]邻苯二甲酰亚胺(6)

化合物 5(800 mg, 2.139 mmol), DMF(10 mL), 无水碳酸钾(591 mg, 4.278 mmol), 邻苯二甲酰亚胺钾盐(475.8 mg, 2.567 mmol), 于 80 °C 反应 1.5 h, 乙酸乙酯萃取, 水洗 3 次, 饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO₄ 干燥, 蒸干, 得到白色固体, 直接用于下一步反应, mp 197 ~ 199 °C。

7 (S)-[[N-(3-氟-4-吗啉基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺(8)

化合物 6, 无水乙醇(100 mL), 25% 甲胺水溶液(4.63 mL, 21.39 mmol), 回流 1 h, 蒸干, 得 7, 因 7 为伯胺, 易被空气氧化, 直接用于下一步反应。

加入 0.1 mol·L⁻¹ HCl(50 mL), 用乙酸乙酯除去脂溶性杂质, 水相 0 °C 下用适量 NaOH 调至 pH 8 ~ 9, 加入乙酸酐(0.61 mL, 6.417 mmol), 反应 10 min, 乙酸乙酯萃取, 饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO₄ 干燥, 蒸干, 硅胶柱层析, 所得固体用乙酸乙酯-石油醚重结晶, 得到白色固体 8(429.8 mg), 收率 55.0%。mp 82 ~ 183.5 °C (mp 181.5 ~ 182.5 °C)^[9]。

8 其他化合物的合成

参照化合物 8 的合成方法合成 9, 10 和 11, 参照化合物 6 的合成方法合成 8a - c, 9a - c, 10a - c, 11a - c 和 12a - c。

References:

- [1] Kahan JS, Kahan FM, Goegelman R, *et al.* Thienamycin, a new β -lactam antibiotic I: discovery, taxonomy, isolation and physical properties [J]. *J Antibiot*, 1979, **32**(1): 1 - 12.
- [2] Setti EL, Quattrocchi L, Micetich RG. Current approaches to overcome bacterial resistance [J]. *Drugs Fut*, 1997, **22**(3): 271 - 284.
- [3] Albers-Schonberg G, Arison BH, Hensens OP, *et al.* Structure and absolute configuration of thienamycin [J]. *J Am Chem Soc*, 1978, **100**(19): 6491 - 6499.
- [4] Tatacife RW, Schonberg G. *The Chemistry of Thienamycin and Other Carbapenem Antibiotics* [M]. New York: Academic Press, 1982. 27 - 313.
- [5] Spera RV, Farber BP. Multidrug-resistant *Enterococcus faecium* [J]. *Drugs*, 1994, **48**(5): 678 - 688.
- [6] Tsiodras S, Gold HS, Sakoulas G, *et al.* Linezolid resistance in clinical isolate of *Staphylococcus aureus* [J]. *The Lancet*, 2001, **358**: 207 - 209.
- [7] Danie JD, Ronald NJ. Oxazolidinone antibiotics [J]. *The Lancet*, 2001, **358**: 1975 - 1979.
- [8] Meng QG, Jin J, Liu J. The synthesis of linezolid [J]. *Chin J New Drugs* (中国新药杂志), 2002, **11**(5): 378 - 380.
- [9] Steven JB, Douglas KH, Michael RB, *et al.* Synthesis and antibacterial activity of U-100592 and U-100766, two oxazolidinone antibacterial agents for the potential treatment of multidrug resistant gram-positive bacterial infections [J]. *J Med Chem*, 1996, **39**(3): 673 - 679.