

公告本

219361

申請日期	81.6.18
案 號	81104767
類 別	C07D277/60, A61K31/425 // (C07D277/60, 277 ^{A4} _{C4}) 205:00

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

一、發明 創作名稱	中 文	配 尼 姆 衍 生 物
	英 文	PENEM DERIVATIVES
二、發明人 創作人	姓 名	(1)吉塞皮納·維生廷 (VISENTIN, Giuseppina) (2)佛朗哥·扎里尼 (ZARINI, Franco) (3)丹尼拉·杰貝斯 (JABES, Daniela)
	籍 貫 (國籍)	義 大 利
	住、居所	(1)義大利(米蘭)維達納蘭布羅市 (Via Don Sturzo, 4-20057 Vedano al Lambro (Milan) Italy) (2)義大利(米蘭)塞蒂莫·米蘭斯市 (Via Giuseppe di (Vittorio, 41-20019 Settimo Milanese (Milan) Italy) (3)義大利米蘭市科斯坦扎街3號 (Via Costanza, 3-20146 Milan, Italy)
三、申請人	姓 名 (名稱)	法密塔利亞·卡羅艾巴公司 (FARMITALIA CARLO ERBA S.r.l.)
	籍 貫 (國籍)	義 大 利
	住、居所 (事務所)	義大利米蘭市卡羅·安普那堤街24號 (Via Carlo Imbonat 24, 20159 Milan, Italy)
	代表人 姓 名	維多利諾·費拉奧 (FERRARIO, Vittorino)

219361

申請日期	
案 號	
類 別	

A4

C4

(以上各欄由本局填註)

發明
新型專利說明書

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

一、發明 名稱	中 文	
	英 文	
二、發明人 創作	姓 名	(4)埃托爾·佩龍 (PERRONE, Ettore)
	籍 貫 (國籍)	(5)科斯坦蒂諾·達拉布魯納 (DELLA BRUNA, Costantino)
	住、居所	(6)瑪柯·阿爾珀賈尼 (ALPEGIANI, Marco)
		義 大 利
三、申請人	姓 名 (名稱)	(4)義大利(米蘭)博法洛拉·蒂西諾市 (Via Aldo Moro, 44-20010 Boffalora Ticino (Milan) Italy)
	籍 貫 (國籍)	(5)義大利(米蘭)羅市 (Via Togliatti, 43-20017-Rho (Milan) Italy)
	住、居所 (事務所)	(6)義大利米蘭市托梅佐街12/5號 (Via Tolmezzo, 12/5-20132 Milan, Italy)
	代表人 姓 名	

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (1)

本發明係關於配尼姆化合物，其製法及包含其之藥學及獸醫學組成物。

對於新穎抗生素之需求仍持續不斷。由於已證實廣泛使用已知抗生素，會出現病原菌之抗性菌株。因此，任何既定抗生素並無恆定功效。而且，已知抗生素具有缺點為，其僅對某類微生物有效，或其會產生不希望的副作用。因此，對於不具有上述缺點之新穎抗生素之需求極為迫切。

配尼姆化合物為有前途的抗生素，尤其是季銨配尼姆。以往，若干在C-2側鏈具有季銨特徵之配尼姆抗生素已被研究：E. Perrone等人之2-(季胺基)甲基配尼姆，J. Antibiotics 39: 1351(1986)。E. Perrone等人之新穎季銨配尼姆：[(吡啶基)甲基]苯基衍生物，J. Antibiotics 40: 1636(1987)；M. Alpegiani等人之2-(雜原子取代的)甲基配尼姆。Ⅲ. 氮衍生物，雜環 27: 1329(1988)；G. Franceschi等人之6-羥乙基配尼姆-10年後， β -內醯胺抗生素之化學之最近進展，P.H. Bently ed., The Royal Society of Chemistry, 倫敦1989, 223~246頁。然而，此等配尼姆顯示意外的副作用，一種高度急性毒性。

本發明提供一種季銨配尼姆，其在鼠體內不會在達到最高受試劑量時(1000~3000mg/kg i.v.)顯示有急性毒性，並具有下列優點：

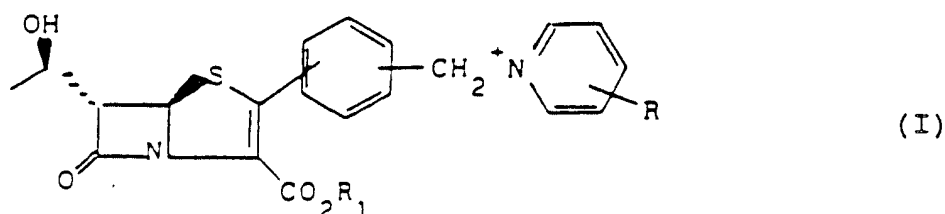
- (1)對腎臟去氫甾醇素具安定性；
- (ii)對實驗感染之老鼠有優異功效。

本發明之化合物為下式(I)之季銨配尼姆：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (2)



其中， R_1 為氫原子、負電荷或酯殘基；

R 為：

a) $-(CH_2)_n-A-CO_2H$, $-(CH_2)_n-A-SO_3H$ 或
 $-(CH_2)_n-A-PO_3H_2$,

其中 n 為 0、1 或 2 而 A 為

$-CH=CH-$ (E 或 Z), $-OCH_2-$, $-SCH_2-$
 或 $-CHOH-$ 基；

b) $-(CH_2)_n-PO_3H_2$, $-(CH_2)_nSO_2NHCN$,
 $-(CH_2)_nNHSO_3H$, $-(CH_2)_nCONHSO_2CH_3$ 或 $-(CH_2)_nCONHSO_2CF_3$,

其中 n 定義如前；

c) $-(CH_2S)_m-W-(CH_2)_nZ$, 其中 W 為伸烷基或雜環二基，

m 為 0 或 1, n 定義如前

及 Z 表示 CO_2H , PO_3H_2 , SO_2NHCN , $NHSO_3H$,

$CONHSO_2CH_3$ 或 $CONHSO_2CF_3$;

d) $-Y-CH_2-$, 其中 Y 為 0 或 NH 而 X 為 NH,
 $N-OH$ 或 $N-O-(CH_2)_{n+1}COOH$ 其中 n
 定義如前；或

e) $-(CH_2S)_m-W'$, 其中, W' 為在生理性 pH 值下可轉變成陰
 離子之雜環基, m 定義如前；及其藥學上

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (3)

可接受之鹽。

伸烷一詞較好是包含伸苯基或伸萘基。

雜環二基較佳為一包含至少一氮、氧或硫原子之視需要取代的5或6員不飽和或飽和雜環，更佳為一呋喃二基、硫苯二基、四唑二基、噻唑二基、異噻唑二基、嘧啶二基、異嘧啶二基、噁二唑二基或吡咯二基。

雜環基較佳為一包含至少一氮、氧或硫原子之視需要取代的5或6員不飽和或飽和雜環。較佳的取代基為羥基、 $C_1 \sim C_4$ 烷基及氧基。更佳的是，"雜環基"代表呋喃基、硫苯基、四唑基、噻唑基、異噻唑基、嘧啶基、異嘧啶基、噁二唑基、吡咯基或三吡基，最佳的是2,5-二氫-6-羥基-2-甲基-5-氧基-1,2,4-三吡-3-基、2,5-二氫-6-羥基-4-甲基-5-氧基-1,2,4-三吡-3-基或1,2,3,4-四唑-5-基。

式 I 化合物之藥學或獸醫學上可接受的鹽被包括於本發明中。此等鹽可自式 I 化合物及任何藥學或獸醫學上可接受的鹼製備。後者包括無機鹼如鹼或鹼土金屬氫氧化物，特別是氫氧化鈉或鉀，或有機鹼如三乙胺，包括胺基酸如離胺酸、普羅卡因 (procaine)、精胺酸。

R_1 可代表之較佳酯殘基為可在口服後自胃與腸道吸收，然後藉非特殊的血清酯酵素於血流中水解而生成式 I 配尼姆者，例如：

- 醯氧甲基或 1-(醯氧)乙基；
- 苄醯氧甲基或 1-(苄醯氧)乙基，其未取代或環上取代以游離、甲基化成乙醯化羥基或胺基；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (4)

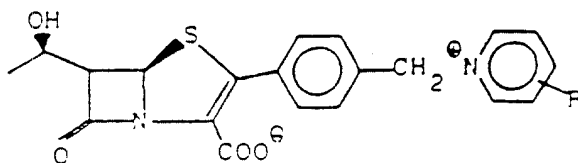
- 烷氧羰氧甲基或 1-(烷氧羰氧)乙基；
 - 3-酰基；
 - 2-氧基-1,3-二噁茂烷-4-基，由 C_1-C_4 烷基視需要取代於 5 位置；
 - (2-氧基-1,3-二噁茂烯-4-基)甲基，由苯基或 C_1-C_4 烷基視需要取代於 5 位置；
 - CH_2CO_2R' 基，其中 R' 為 C_1-C_4 直鏈或分支鏈烷基，或苄基；或
 - 2-氧基四氫呋喃-5-基，由 C_1-C_4 烷基視需要取代於 4 位置。
- 在上述 R_1 定義中，"醯基"一詞意指包括直鏈或分支鏈 C_2-C_{10} 烷醯或 C_4-C_8 環烷醯基。
- 最佳的化合物被示於表 1。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

五、發明說明 (5)

表 1



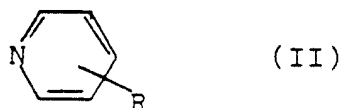
no.	異構物	R	no.	異構物	R
1	間	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCN}$	9	間	
2	"	$-\text{SCH}_2\text{COOH}$	10	"	
3	"	$-\text{OCH}_2\text{COOH}$	11	"	
4	"		12	"	
5	"		13	"	$-\text{CH}(\text{OH})\text{SO}_3\text{H}$
6	"		14	對	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCN}$
7	"		15	"	$-\text{OCH}_2\text{COOH}$
8	"		16	"	$-\text{SCH}_2\text{COOH}$
			17	"	$-\text{CH}_2\text{S}-$
			18	"	
			19	"	
			20	"	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

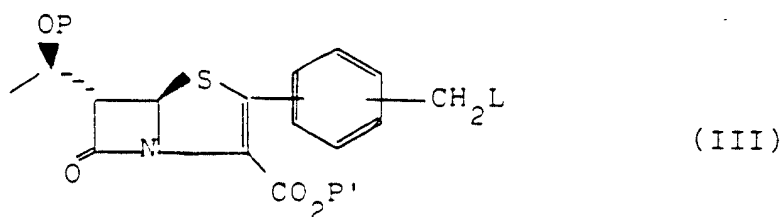
裝 · · · · · 訂 · · · · · 線 · · · · ·

五、發明說明 (6)

式 (I) 化合物可藉一方法而被製成，該法包含將式 (II) 化合物或其保護衍生物，



(其中 R 定義如前) 與式 (III) 之配尼姆中間體



(其中 P 為氫或羟基保護基，P' 為 R₁ 或羧基保護基，而 L 為對式 (II) 之經取代吡啶之親核置換具感受性之脫離基) 反應。視需要可存在保護基，如當 P 及 P' 並非氫時，以及希望以其他基保護化合物 (II) 之 R 基中存在之任何官能基，此等保護基之後可被除去，且如有必要，可用一有機或無機鹼將所得化合物轉變成其鹽。所得化合物可在除去 P' 基後藉與式 R₁L 之適當化合物 (其中 R₁ 為酯殘基而 L 定義如前) 反應而視需要被轉變成其酯。

脫離基 L 可為，例如，磺醯氧基 -OSO₂R'，其中 R' 為未取代或取代的烷基或芳基；或鹵原子如碘、溴或氯。最佳的磺醯氧基為三氟甲磺醯氧基，-OSO₂CF₃。

羧基保護基可為任何與 -CO₂- 部份一起形成酯化羧基之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · · · · · 訂 · · · · · 線 · · · · ·

五、發明說明 (7)

基。羧基保護基之例特別是 C_1-C_6 烷基，例如甲基、乙基或第三丁基；鹵素取代的 C_1-C_6 烷基，例如 2,2,2-三氯乙基； C_2-C_4 烯基，例如烯丙基；不飽和或飽和芳基，例如苯基及對硝基苯基；不取代或取代的芳基 C_1-C_6 烷基，例如苄基、對硝基苄基及對甲氧苄基；芳氧- C_1-C_6 烷基，例如苯氧乙基；或該等基，諸如二苯甲基、鄰硝基二苯甲基、乙醯基、三甲基單矽烷基、二苯基第三丁基單矽烷基及二甲基第三丁基單矽烷基，或該等基，諸如特戊醯氧甲基或酞基。

特別佳的羧基保護基為烯丙基、對硝基苄基、三甲基單矽烷基、二甲基-第三丁基單矽烷基、及三氯乙基。

特別佳的經基保護基 P 為三甲基單矽烷基、第三丁基二甲基單矽烷基或碳酸酯如對硝基苄氧羰基、烯丙氧羰基及四氫呋喃。式 (II) 化合物與式 (III) 化合物間之反應可在適當的有機溶劑，較好是非質子性溶劑內實施之。該溶劑可為，例如，四氫呋喃、二甲基甲醯胺、乙酮或鹵化烴如二氯甲烷。反應溫度較好是在約 -100°C 與 $+60^{\circ}\text{C}$ 間，更好是在約 -70°C 與 $+45^{\circ}\text{C}$ 間變化。當式 (II) 化合物與其中 L 為鹵素之式 (III) 化合物反應時，以存在銀鹽特別是可溶於介質者如 AgClO_4 ，及 $\text{AgOSO}_2\text{CF}_3$ 較為有利。

保護基之去除可藉已知程序完成；例如，單矽烷基可在溫和酸性條件下除去，或藉氟化物離子如用氟化四丁基銨除去；對硝基苄基可藉還原如藉催化氫化或用金屬如 Fe 及 Zn 予以除去；羧酸烯丙酯可藉有機酸或其鹽之烯丙基轉移

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

五、發明說明 (8)

反應而被裂解，例如醋酸、2-乙基己酸或其鈉及鉀鹽，此反應係藉三苯磷-鈾錯合物，較佳為肆(三苯磷)-鈾(0)而被催化。

所得化合物之視需要的成鹽作用及與上述界定供酯生成之式 R_1L 之化合物反應可依照習知程序實施之。

式(Ⅲ)之配尼姆中間體為美國專利 4863914 號(1989年9月5日)所述之已知化合物。

式(Ⅱ)之經取代吡啶及化合物 R_1L 為已知化合物，或可依照傳統方法自己知化合物製備。

本發明所提供之式(I)化合物為強效、廣效且無毒之抗菌劑。若與大部份未載有季銨基之配尼姆抗生素比較時，對由革蘭氏陽性及陰性病原菌於老鼠中所誘發的實驗感染，其顯示增加的活性。若與其他季銨化合物比較時，其證實為無毒性。表2顯示為實施例1所述之代表性化合物所得之在活體內數據，且在老鼠中具有大於 3000mg/kg I.D. 之急性毒性。

表 2

式(I)化合物， $[R = CH_2SO_2NHCN(\text{實施例1})]$ 與 FCE 22101* 對老鼠^a全身性感染之活體內活性之比較

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (9)

感 染 ^c	治 療 ^d	ED ₅₀ (mg / kg) ^b	
		實施例 1	FCE 22101
<i>S. aureus</i>	120分鐘	0.16	0.70
<i>E. coli</i>	30-90-360分鐘	0.65	10
<i>S. faecalis</i>	60-180分鐘	0.50	80

a) 使用重量為 $22 \pm 2g$ ，由腹膜內途徑實驗感染之雌鼠 (Charles River, 義大利)。對試驗化合物之每種濃度使用 8 隻動物做實驗，受試化合物經由皮下注入 ($0.1ml / 10g$ 重量)。每日記錄死亡率，經 5 日存活之動物數日被使用以計算蓄積有效劑量 (ED_{50})。

b) 蓄積的皮下劑量

c) 感染之生物為：

金黃色葡萄球菌：史密斯氏金黃色葡萄球菌

ATCC 13709；大腸桿菌；

糞鏈球菌 3817 (臨床分離物)。

d) 感染後數分鐘

*FCE 22101，目前臨床評估 (Journal of Antimicrobial Therapy, Supplement C to Volume 23, 1989, pp. 1-208) 最先進配尼姆之一被採用做為習知技藝之重要參考化合物。

由於其高度抗菌活性，本發明之化合物可用於，例如，治療呼吸道感染，例如，支氣管炎、支氣管肺炎或胸膜炎；肝與膽及腹部的感染；敗血病；尿道感染，例如，腎盂腎病或膀胱炎；產科學的及婦科學的感染，例如，子宮頸炎或子宮內膜炎；耳、鼻及喉感染，例如，耳炎、鼻炎或

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (10)

腮腺炎。

本發明之化合物可以各種劑量形式投藥至人體或動物，例如，錠劑、膠囊、滴劑或糖漿之口服形式；栓劑之直腸給藥形式；非經腸地形式，例如，靜脈內或肌肉內（作為溶液或懸浮液）。靜脈注射在緊急狀況時較佳，以霧劑形式之吸入或噴霧器用之溶液，以栓劑形式之陰道內投藥；或以洗劑、乳劑及軟膏形式之局部投藥。含有式(I)化合物之藥學或獸醫學組成物，其亦在本發明之範圍內，可以傳統方式使用例如頭孢菌素族抗菌素所用之傳統載劑或稀釋劑而被製備。傳統載劑或稀釋劑為，例如，水、明膠、乳糖、澱粉、硬脂酸鎂、滑石、植物油、纖維素等。在各種動物種類中，可使用每日劑量範圍約為每kg體重0.5~100mg。真正劑量端視年齡、體重及欲治療對象之狀況，以及投藥次數及途徑而定。

本發明化合物之較佳投藥方式為非經腸的投藥。在此情況，化合物可被投藥至，例如，成人，其量約為每劑量約250mg~1000mg，較佳為每劑量約500mg，每日1至4次，溶解於適當溶劑中，例如，利多卡因鹽酸鹽溶液之消毒水供肌肉注射，及消毒水、生理食鹽水、右旋糖溶液或傳統靜脈內的流體或電解質供靜脈內注射。另外，本發明之化合物可以預防的方式如清潔方式用作抗菌劑，或作為表面消毒組成物，例如，在約0.2~1重量%該化合物之濃度下，摻合、懸浮或溶解於傳統惰性乾燥或含水載劑中，以供洗滌或噴霧用。其亦可在動物進食中用作營養補充物。本發明之其他特性由下列典型具體例之說明可更加明白，所提

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (17)

供之具體例對本發明而言為例示性而非限制性。

實施例 1

(5R, 6S)-6-[1-(R)-羥乙基]-2-[4-[4-(N-氧基胺磺醯基)甲基-1-吡啶基]甲基苯基]配尼姆-3-羧酸。

將 N-乙基二異丙胺 (260 μ l) 加入一種 (5R, 6S)-6-[1-(R)羥乙基]-2-[4-(溴甲基)苯基]配尼姆-3-羧酸 烯丙酯 (750 mg) 與 N-氧基-4-吡啶甲磺醯胺 (300 mg) 於無水 DMF (3 ml) 中之混合物內。

在室溫下將溶液攪拌 10 小時。滴入 Et₂O (50 ml)。將膠質固體離析，在新鮮 Et₂O 下研磨，以得細黃粉 (712 mg)。

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆):

1.20 (d, J=6.8 Hz, 3H)

3.90 (dd, J=1.6, 5.9 Hz, 1H)

4.00 (dd_q, J=5.9, 4.6, 6.8 Hz, 1H)

4.50 (m, 2H)

4.56 (s, 2H)

5.06 (m, 2H)

5.24 (d, J=4.6 Hz, 1H)

5.69 (m, 1H)

5.78 (d, J=1.6 Hz)

5.84 (s, 2H)

7.50 (s, 4H)

8.13 (d, J=6.7 Hz, 2H)

9.14 (d, J=6.7 Hz, 2H)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (12)

將此物料溶解於 THF (18ml)、 CH_2Cl_2 (18ml)、 CH_3CN (24ml) 及 HOAc (2.3ml) 中。在 PPh_3 (75mg) 及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (75mg) 存在及在氬下攪拌混合物。在 30 分鐘後，加入另一等量之觸媒，並攪拌懸浮液，直到反應被 TLC 判定為完全為止。加入 Et_2O ，並將離心所收集之固體溶解於水/丙酮 90/10 中及由逆相層析術 (LiChroprep RP-18 Merck, 水/丙酮-90/10 作為流洗液) 純化之。結合適當餾份並冷凍乾燥以得標的化合物 (310mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO-d_6):

1.15 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)

3.65 (dd, $J=1.6, 6.4\text{Hz}$, 1H)

3.93 (dd_q; $J=6.4, 5.3, 6.8\text{Hz}$, 1H)

4.54 (s, 2H)

5.15 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H)

5.58 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H)

5.80 (s, 2H)

7.47 (m, 4H)

8.10 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H)

9.12 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H)

U.V : λ_{max} (H_2O , NaHCO_3 1eq) 330 nm.

實施例 2

(5R, 6S)-6-[1(R)-羥乙基]-2-[4-(3-(2-羧基乙烯基)吡啶基)甲基苯基]配尼姆-3-羧酸。

用 KOMe (445mg) 分次處理溶於 MeOH (70ml) 中之反式 3-吡

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (13)

吡基丙烯酸 (950mg)。

在室溫下將溶液攪拌 20 分鐘，然後在真空下濃縮。將丙酮加入殘餘物中並將固體濾出，以得反式 3-吡基丙烯酸之鉀鹽。

用烯丙基溴化物 (100 μ l) 處理上述 DMF (9 ml) 內之鹽 (200 mg)。在室溫下將溶液攪拌 16 小時，然後在真空下濃縮。將所得混合物隔開在 H_2O 與 CH_2Cl_2 之間。將有機層分開、用 H_2O 洗滌 (4 次)、乾燥並蒸發，以得反式 3-吡基丙烯酸之烯丙酯作為油 (150 mg)。

將上述粗物料溶解於 DMF (0.2 ml) 中，並加入 (5R, 6S)-6-[1(R) 經乙基]-2-[4-(溴甲基) 苯基] 配尼姆-3-羧酸烯丙酯 (230 mg) 於 DMF (0.6 ml) 中之溶液內。在室溫下將溶液攪拌 5 小時，然後加入 Et_2O 。將橡膠狀固體分離，用 Et_2O 洗滌 (3 次) 並在真空泵下汽提。將所得殘餘物溶解於 CH_2CN (10 ml)、 $HOAc$ (3 ml)、THF (8 ml)、 CH_2Cl_2 (8 ml) 內，並在 PPh_3 及 $Pd(PPh_3)_4$ (各為 60 mg) 存在及氫下攪拌之。

1 小時後，重複加入 PPh_3 及 $Pd(PPh_3)_4$ ，並持續攪拌另 1 小時 (TLC 監視)。滴入 Et_2O ，並將離心後所收集之粗固體溶解於水/丙酮 90/10 中，及藉逆相層析術 (LiChoprep RP-18, 水/丙酮 90/10 作為流洗液) 純化之。將適當餾份冷凍乾燥以得標的化合物 (100 mg)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本一)

裝
訂
線

五、發明說明 (14)

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO- d_6):

1.15 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H)

3.62 (dd, $J=1.7, 6.7\text{Hz}$, 1H)

3.93 (d, $J=6.7, 6.4\text{Hz}$, 1H)

5.59 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H)

5.79 (s, 2H)

6.85 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H)

7.50 (m, 4H)

7.53 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H)

8.12 (dd, $J=6.2, 8.0\text{Hz}$, 1H)

8.60 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H)

9.08 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 1H)

9.38 (s, 1H)

IR (KBr): ν_{max} 3000-3700, 1770, 1580 cm^{-1} .

實施例 3

(5R, 6S)-6-[1(R)羥乙基]-2-[4-(4-羧基甲硫基-1-吡啶基)甲基苯基]配尼姆-3-羧酸。

在室溫下，將 4-吡啶基硫代醋酸 (3.38g)、 NEt_3 (3.06 ml) 及 烯丙基溴化物 (1.86 ml) 於 DMF (110 ml) 中攪拌一天。在真空下濃縮濃劑並將殘餘物隔開在 H_2O 與 AcOEt 之間。用 H_2O 、 NaHCO_3 aq, 鹽水連續洗滌有機層，經 Na_2SO_4 乾燥並在真空下濃縮，以得 4-吡啶基硫代醋酸之烯丙酯 (1.23g)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (15)

。將上述粗酯 (106mg) 於 DMF (0.5ml) 中加入一 (5R, 6S)-6-[1(R) 經乙基]-2-[4-(溴甲基) 苯基] 配尼姆-3-羧酸烯丙酯 (200mg) 於 DMF (0.3ml) 中之溶液內，並在室溫下將溶液攪拌 3 小時。在真空泵下汽提溶劑。將殘餘物溶解於最小量之丙酮中，並加入 AcOEt 以分離油，其被 AcOEt 洗滌 (2 次)，然後在機械泵下汽提，以得一暗黃色發泡體 (190mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, Acetone d_6):

1.29 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H)

3.88 (dd, $J=1.6, 6.9\text{Hz}$, 1H)

4.18 (m, 1H)

4.44 (s, 2H)

4.5-4.7 (m, 4H)

4.81 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H)

5.0-5.4 (m, 4H)

5.7-6.0 (m, 2H)

5.97 (d, $J=1.6\text{Hz}$)

6.10 (s, 2H)

7.5-7.7 (m, 4H)

8.09 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H)

9.23 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H)

將上述固體發泡體 (185mg) 溶解於 CH_3CN (10ml)、HOAc (2.5ml)、THF (10ml)、 CH_2Cl_2 (10ml) 之溶液中。在 PPh_3 (100mg) 及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (100mg) 存在及氬下將混合物攪拌 30 分鐘，藉 TLC 監視反應。加入 Et_2O 以完成固體之沈澱，固體係藉離心回收。藉逆相層析術 (LiChroprep RP-18

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (15)

Merck, 水及水/丙酮梯度作為流洗液)純化粗產物。將含有產物之收集的餾份冷凍乾燥以得標的化合物(80mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO- d_6):

1.15 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H)

3.74 (dd, $J=1.6, 6.3\text{Hz}$, 1H)

3.84 (s, 2H)

3.95 (d_q , $J=6.3, 6.3\text{Hz}$, 1H)

5.61 (s, 2H)

5.66 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H)

7.43 (m, 4H)

7.84 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H)

8.75 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H)

IR ν_{max} (KBr) 3000-3700, 1775, 1625, cm^{-1}

U.V. λ_{max} (H_2O) 310 nm.

實施例 4

(5R, 6S)-6-[1(R)經乙基]-2-{4-(3-羧基甲氧基)-1-吡啶基]甲基苯基}配尼姆-3-羧酸。

以 3-(烯丙氧基羧基甲氧基)吡啶(360mg)處理一(5R, 6S)-6-[1(R)經乙基]-2-[4-(溴甲基)苯基]配尼姆-3-羧酸烯丙酯(700mg)於無水 DMF(5ml)中之溶液, 並在室溫下攪拌 22 小時。將反應混合物隔開在 EtOAc 與水之間。用二氯甲烷洗滌水相, 然後在真空下蒸發至乾燥狀態。將油狀殘餘物(1.15g)溶解於 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_3\text{COOH}$ 10:1(30ml)內, 並用 PPh_3 (300mg)及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (300mg)處理所得溶液並攪拌 2 小時。

五、發明說明 (17)

加入乙腈 (20ml) 並過濾沈澱物、溶解於微量水中及藉逆相層析術 (Lichroprep RP-18 Merck[®], 水/丙酮混合物作為流洗液) 純化之。將含有餾份之產物冷凍乾燥, 以得標的化合物 (300mg)。

UV (H₂O) λ max 330 nm (ϵ = 6110)

PMR (200MHZ, D₂O)

1.30(d, J = 6.3 Hz, 3H)

4.01(d, J = 5.8 Hz, 1H)

4.25(dq, J = 5.8, 6.3 Hz, 1H)

4.70(s, 2H)

5.78(s, 2H)

7.46, 7.50(two d, J = 8.2 Hz, 2H)

7.8-8.2(m, 2H)

8.49(d, J = 5.8 Hz, 1H)

8.60(s, 1H)

實施例 5

以如前述實施例般操作, 類似地製備下列化合物:

-(5R, 6S)-6-[1(R)-羥乙基]-2-[3-(4-羧基-1,3-噻唑-2-基)-1-吡啶基]甲基苯基]配尼姆-3-羧酸;

-(5R, 6S)-6-[1(R)-羥乙基]-2-[4-(4-羧基-1,3-噻唑-5-基)-1-吡啶基]甲基苯基]配尼姆-3-羧酸;

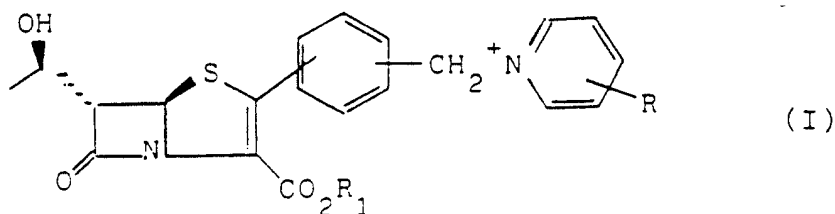
-(5R, 6S)-6-[1(R)-羥乙基]-2-[3-(1-H-1,2,3,4-四唑-5-基)-1-吡啶基]甲基苯基]配尼姆-3-羧酸;

-(5R, 6S)-6-[1(R)-羥乙基]-2-[4-(1-H-1,2,3,4-四唑-5-基)-1-吡啶基]甲基苯基]配尼姆-3-羧酸。

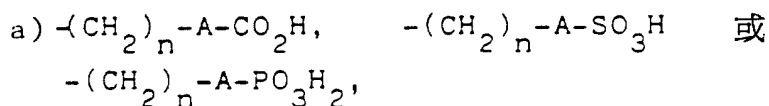
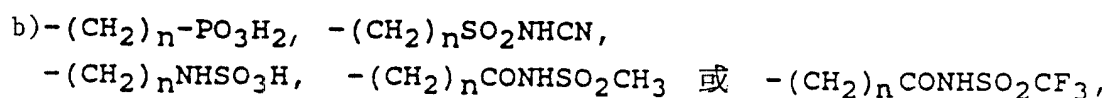
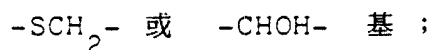
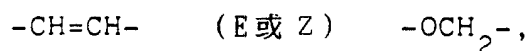
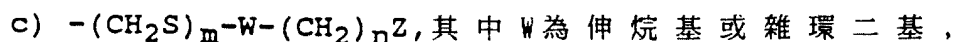
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

四、中文發明摘要(發明之名稱：配尼姆衍生物)

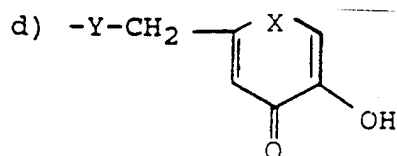
本發明提供一種通式 I 之化合物

其中， R_1 為氫原子、負電荷或酯殘基；

R為：

其中 n 為 0、1 或 2 而 A 為其中 n 定義如前； m 為 0 或 1, n 定義如前

及 Z 表示 CO_2H , PO_3H_2 , SO_2NHCN , $NHSO_3H$, $CONHSO_2CH_3$
 或 $CONHSO_2CF_3$;



, 其中 Y 為 0 或 NH 而 X 為 NH,

 $N-OH$ 或 $N-O-(CH_2)_{n+1}COOH$ 其中 n

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

四、中文發明摘要(發明之名稱：

定義如前；或

e) $-(CH_2S)_m-W'$, 其中, W' 為在生理性 pH 值下可轉變成陰離子之雜環基, m 定義如前。

化合物 I, 其鹽及其酯型藥物前體具有抗菌活性者。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

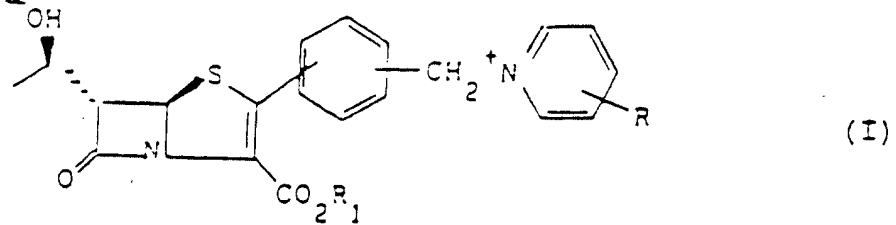
附註：本案已向 英 國(地區) 申請專利, 申請日期: 1991-6-21 案號: 9113427.0

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

六、申請專利範圍

1. 一種如下式 (I) 之化合物或其藥學上可接受之鹽

219361



其中，R₁為氫原子、負電荷或烯丙基；

R為：

a) -(CH₂)_n-A-CO₂H,

其中 n 為 0、1 或 2 而 A 為

-CH=CH- (E 或 Z) -OCH₂ 或 -SCH₂- 基；

b) -(CH₂)_nSO₂NHCN,

其中 n 定義如前。

2. 如申請專利範圍第 1 項之式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R₁ 為負電荷者。

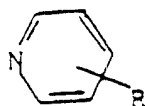
3. 如申請專利範圍第 1 項之式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽，其為 (5R, 6S)-6-[1-(R) 羥乙基]-2-[4-[4-(N-氟基胺磺醯基) 甲基-1-吡啶-1-基]-甲基苯基]配尼姆-3-羧酸或 (5R, 6S)-6-[1(R) 羥乙基]-2-{4-(3-(羧基甲氧基)-1-吡啶-1-基) 甲基苯基}配尼姆-3-羧酸者。

4. 一種製備如申請專利範圍第 1 項之式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽之方法，其包含將式 (II) 化合物或其經保護之衍生物，

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

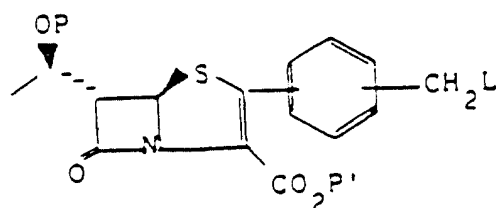
裝訂線

六、申請專利範圍



(II)

(其中 R 定義如申請專利範圍第 1 項) 與式 (III) 之配尼姆中間體



(III)

(其中 P 為氫, P' 為烯丙基, 而 L 為鹵素) 反應, 如有必要, 除去任何存在的保護基; 且如有必要, 將所得之通式 (I) 化合物轉變成其鹽或轉變成通式 (I) 中 R₁ 為烯丙基之化合物。

5. 一種用於對抗細菌感染症之藥學組成物, 其包含一藥學或獸醫學上可接受之稀釋劑或載體, 及如申請專利範圍第 1 項所界定之式 (I) 化合物或其藥學上或獸醫學上可接受之鹽作為活性成份者。

6. 如申請專利範圍第 1 項之式 (I) 化合物或其鹽, 其可用於人體或動物之醫療者。

7. 如申請專利範圍第 6 項之化合物或鹽, 其可用作抗細菌劑者。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線