



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I498330 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 09 月 01 日

(21)申請案號：100127482

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 08 月 03 日

(51)Int. Cl. : C07D487/04 (2006.01)

A61K31/53 (2006.01)

A61K31/4162 (2006.01)

A61P31/04 (2006.01)

(30)優先權：2010/08/04 歐洲專利局

10171842.7

(71)申請人：艾蘭科動物保健愛爾蘭有限公司 (愛爾蘭) ELANCO ANIMAL HEALTH IRELAND LIMITED (IE)

愛爾蘭

(72)發明人：古連蒙 杰洛姆 GUILLEMONT, JEROME EMILE GEORGES (FR)；羅伯森 皮爾 RABOISSON, PIERRE JEAN-MARIE BERNARD (FR)；藍尼斯 納賽爾 LOUNIS, NACER (FR)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

CN 101652140A

審查人員：徐永任

申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 38 頁

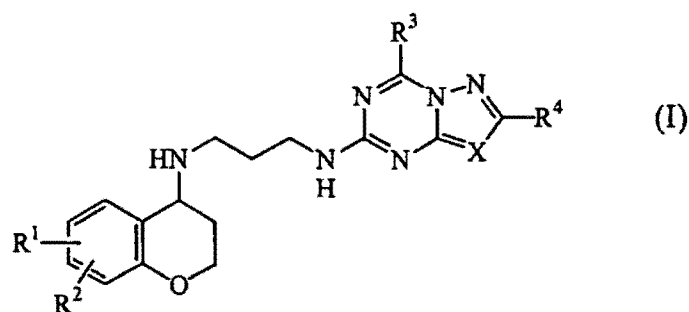
(54)名稱

對芽孢梭菌屬具有抗菌活性之化合物

COMPOUNDS WITH ANTIBACTERIAL ACTIVITY AGAINST CLOSTRIDIUM

(57)摘要

本發明係有關對芽孢梭菌屬細菌，特別是對產氣英膜芽孢梭菌(*Clostridium perfringens*)具有抗菌活性之新穎式(I)化合物、包含彼等化合物之醫藥組成物、及製備彼等化合物之化學方法。



The present invention is related to novel compounds of formula (I) having antibacterial activity against *Clostridium* bacteria, in particular *Clostridium perfringens*, pharmaceutical compositions comprising these compounds, and chemical processes for preparing these compounds.

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：100127482

※申請日：100.8.3

※IPC 分類

C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61K 31/4162 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)

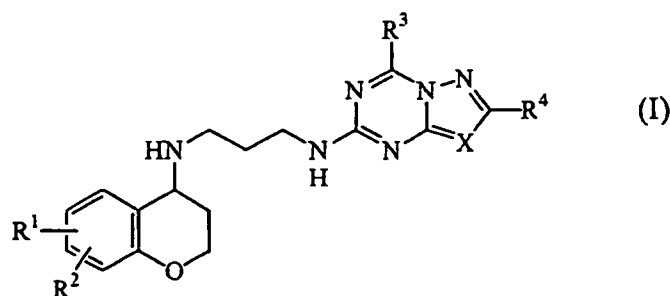
一、發明名稱：(中文/英文)

對芽孢梭菌屬具有抗菌活性之化合物

COMPOUNDS WITH ANTIBACTERIAL ACTIVITY
AGAINST CLOSTRIDIUM

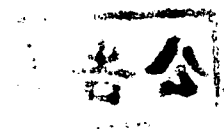
二、中文發明摘要：

本發明係有關對芽孢梭菌屬細菌，特別是對產氣
莢膜芽孢梭菌(*Clostridium perfringens*)具有抗菌活
性之新穎式(I)化合物、包含彼等化合物之醫藥組成
物、及製備彼等化合物之化學方法。



三、英文發明摘要：

The present invention is related to novel
compounds of formula (I) having antibacterial activity



against *Clostridium* bacteria, in particular *Clostridium perfringens*, pharmaceutical compositions comprising these compounds, and chemical processes for preparing these compounds.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無

六、發明說明：

【發明所屬技術領域】

本發明係有關對芽孢梭菌屬細菌，特別是對產氣莢膜芽孢梭菌(*Clostridium perfringens*)具有抗菌活性之新穎式(I)化合物、包含彼等化合物之醫藥組成物、及製備彼等化合物之化學方法。

【先前技術】

芽孢梭菌屬係於厭氧條件下生長之革蘭氏陽性產孢細菌，包含超過 100 個菌種。為人類及其他溫血動物疾病原由的為四個主要菌種：肉毒桿菌(*C. botulinum*)係於食物中產生毒素或產生引致肉毒中毒傷口之有機體；艱難芽孢梭菌(*C. difficile*)會引起偽膜性結腸炎、毒性巨結腸症及抗生素相關性腹瀉；破傷風桿菌(*C. tetani*)係破傷風之致病有機體；與產氣莢膜芽孢梭菌。

產氣莢膜芽孢梭菌於環境中無所不在，出現於土壤、灰塵、原料成分例如用於食品加工之調味品、及人類與動物腸道中。由於產氣莢膜芽孢梭菌會引起 A 型產氣莢膜芽孢梭菌食物中毒、腸毒血症、壞死性腸炎、及氣疽症，因此產生超過 15 種不同毒素及感染。於家禽飼養業中，產氣莢膜芽孢梭菌感染會引起肉雞群腸道健康問題，造成顯著之負面經濟後果。由於使用抗生素在食品工業中受高度管控，因此業界對於替

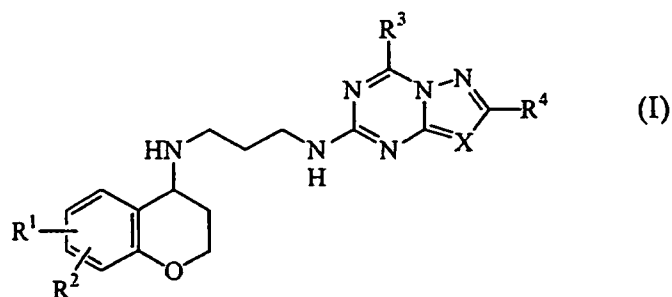
代性抗菌化合物有所需求。

WO-2008/039640 揭示化合物 5-[3-((R)(+)-6,8-二溴-吡啶-4-基氨基)-丙胺基]-4H-噻吩并[3,2-b]吡啶-7-酮，亦為所謂 REP3123，及其對艱難芽孢梭菌之抗菌活性。

REP3123 化合物之活體外抗菌活性試驗證明，該化合物對芽孢梭菌屬細菌具活性，然而 REP3123 對存在腸道中之各式各樣細菌亦具有抗菌活性。此等對革蘭氏陽性細菌之廣譜抗菌活性對腸道菌叢具負面效應。因此業界對於對芽孢梭菌屬細菌具活性、對革蘭氏陽性細菌具窄譜活性及未伴隨對腸道菌叢之負面效應之抗菌化合物有所需求。

【發明內容】

本發明係有關具下式(I)之化合物



包括任何立體化學異構型及其互變異構物，其中 R¹ 與 R² 各自獨立地選自氫、鹵基、羥基、C₁-6 烷基、多鹵基 C₁-6 烷基、C₁-6 烷氧基、或多鹵基 C₁-6 烷氧基；

R^3 為羥基、胺基、單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基；

R^4 為氫或 C_{1-4} 烷基；

X 為氫或 CR^5 ，其中 R^5 為氫、鹵基或 C_{1-4} 烷基；

惟當 R^3 為羥基時，則 X 代表 CH 及 R^4 代表氫；

或其醫藥上可接受之酸加成鹽、或其溶劑合物。

惟意欲排除對芽孢梭菌屬細菌具極少或無抗菌活性之化合物在外。

前述界定中所用：

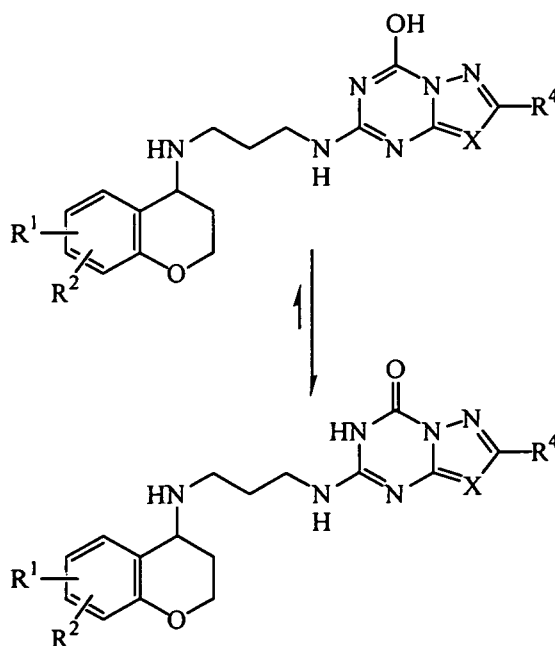
- 鹵基一般為氟基、氯基、溴基與碘基；
- C_{1-4} 烷基界定具有 1 至 4 個碳原子之直鏈及分支鏈飽和烴基，舉例而言，如，甲基、乙基、丙基、丁基、1-甲基-乙基、2-甲基丙基等；
- C_{1-6} 烷基意欲包括 C_{1-4} 烷基及具有 5 或 6 個碳原子之其高級同系物，舉例而言，如，2-甲基-丁基、戊基、己基等；
- 多鹵基 C_{1-6} 烷基界定為經多鹵基取代之 C_{1-6} 烷基，特別是經 2 至 6 個鹵原子取代之 C_{1-4} 烷基(如上文所界定)，例如二氟甲基、三氟甲基、三氟乙基等。

前文所用「立體化學異構型」一詞界定式(I)化合物可能具有之所有可能異構型。除非另行述及或指示，否則化合物之化學名稱代表所有可能立體化學異構型之混合物，該混合物含基本分子結構之所有非鏡像異構物及鏡像異構物。更詳言之，立體異構中心可具 R-或 S-組態；二價環狀(部分)飽和基團上之取代基

可具順式或反式組態。式(I)化合物之立體化學異構型顯然意欲涵蓋於本發明範圍之內。

於使用悉知方法，舉例而言，如，X射線繞射下，式(I)化合物及於其製備中所用中間體之絕對立體化學組態可由熟習此項技藝者容易地予以確定。

若干式(I)化合物亦可呈其互變異構物型存在。此等形式雖未明確示於上式，惟欲包括於本發明範圍之內。例如式(I)化合物中 R^3 代表羥基時，對應之酮基型可為主要互變異構物。



再者，若干式(I)化合物及用於其製備之若干中間體可能展現同質多形性。須瞭解的是，本發明涵蓋具有用於治療上文指出症狀性質之任何多形型。

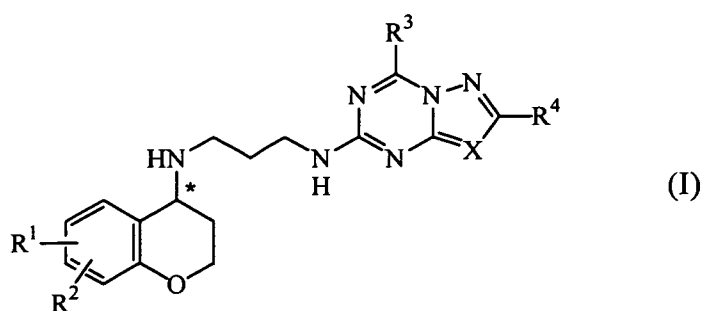
如上文述及之醫藥上可接受之酸加成鹽意指包含式(I)化合物能形成之具治療活性之無毒酸加成鹽型。彼等醫藥上可接受之酸加成鹽可方便地利用以彼

等適當酸處理鹼型獲得。適當酸包括，舉例而言，無機酸例如氫鹵酸，如鹽酸或氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等；或有機酸舉例而言，如，乙酸、丙酸、羥乙酸、乳酸、丙酮酸、草酸(亦即乙二酸)、丙二酸、琥珀酸(亦即丁二酸)、順丁烯二酸、反丁烯二酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、環己胺磺酸、柳酸、對胺基柳酸、亞甲基雙羥萘酸等。

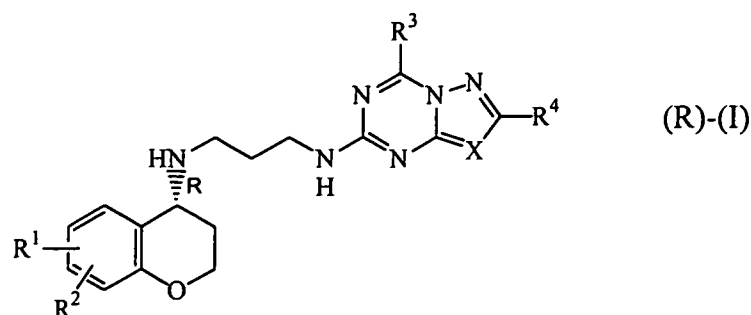
相反地，該等鹽型可利用以適當鹼處理，轉化為游離鹼型。

式(I)化合物可呈非溶劑合物及溶劑合物型。本文所用「溶劑合物」一詞敘述包含本發明化合物及一或多種醫藥上可接受之溶劑分子(例如水或乙醇)之分子結合。當該溶劑為水時，則使用「水合物」一詞。

式(I)化合物具有至少一個如下圖所示之不對稱碳原子，其中該不對稱碳原子以*識別。



於具體實例中，本發明係有關具式(R)-(I)之化合物，其係界定為於吡嗪基團位置 4 具有(R)-組態之式(I)化合物。



引起關注之式(I)化合物為式(I)化合物中應用一或多個下述限制者：

- a) R¹ 與 R² 各為鹵基；或
- b) R¹ 與 R² 各為溴基且位於吡嗪基團之位置 6 及 8
- c) R³ 為羥基；或
- d) R³ 為胺基；或
- e) R³ 為甲基胺基；或
- f) R⁴ 為氫；或
- g) R⁴ 為甲基；或
- h) X 為氮；或
- i) X 為 CR⁵，其中 R⁵ 代表氫；或
- j) X 為 CR⁵，其中 R⁵ 代表鹵基，特別是氯基。

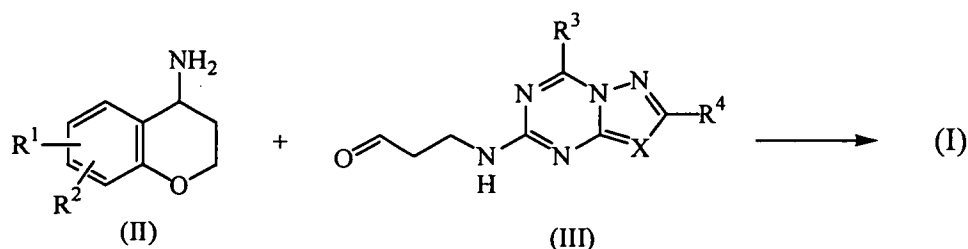
第一組化合物為式(R)-(I)化合物中 R¹ 與 R² 各為溴基且位於吡嗪基團位置 6 與 8，及其中 R³ 代表羥基者。

第二組化合物為式(R)-(I)化合物中 X 代表氮，R¹ 與 R² 各為溴基且位於吡嗪基團位置 6 與 8，及其中 R³ 代表羥基者。

第三組化合物為式(R)-(I)化合物中 R¹ 與 R² 各為

溴基且位於吡嗪基團位置 6 與 8，及其中 R^3 代表胺基者。

式(I)化合物可根據技藝已知之還原性 *N*-烷基化程序，以式(III)中間體使式(II)中間體還原性 *N*-烷基化予以製備。



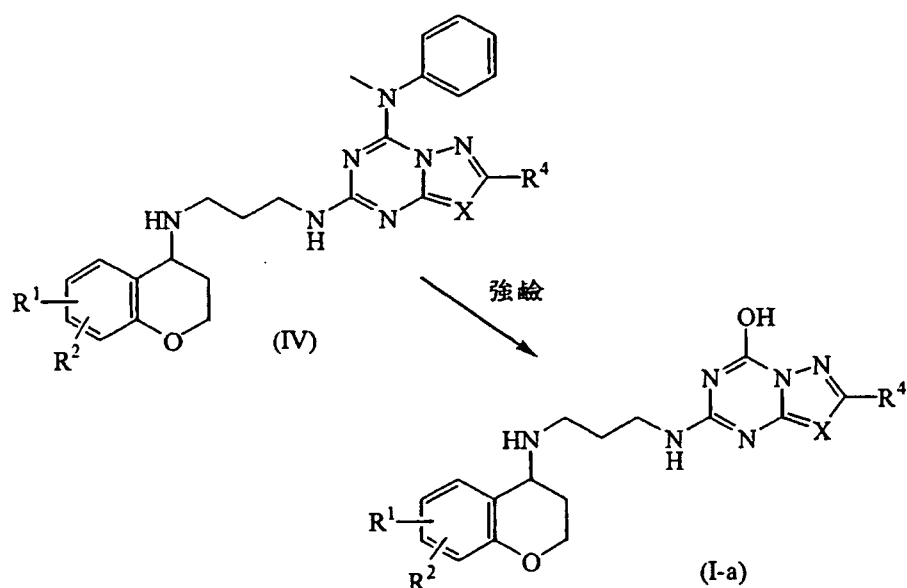
該還原性 *N*-烷基化可於反應惰性溶劑舉例而言，如，二氯甲烷、THF、甲苯或其混合物中，及於還原劑舉例而言，如，硼氫化物(例如硼氫化鈉、氰基硼氫化鈉或三乙醯氧基硼氫化鈉存在下進行；亦可方便地使用氫組合適當觸媒舉例而言，如，披鈹炭或披鉑炭作為還原劑。於使用氫作為還原劑情形下，可有利地添加脫水劑(舉例而言，如，第三丁醇鋁)於反應混合物中。為了預防反應物與反應產物中特定官能基不為所欲之進一步氫化，亦可有利地於反應混合物中添加適當觸媒毒(例如，噻吩或喹啉-硫)。為了提高反應速率，可使溫度升高至介於室溫與反應混合物回流溫度間之範圍內，視需要亦可提升氫氣壓力。

於使用上述 *N*-烷基化方法製備 R^3 代表胺基或單-(C_{1-4} 烷基)-胺基之式(I)化合物時，可適當地保護該胺官能性。胺官能性之保護基為技藝已知，可於 *N*-

烷基化步驟後予以去除。

同樣地， R^3 代表羥基之式(I)化合物可使用上述 *N*-烷基化程序製備，其中羥基官能性以技藝已知之保護基予以保護。

式(I-a)化合物，界定為 R^3 代表羥基之式(I)化合物，可於鹼性條件下，使式(IV)中間體水解而製備。式(IV)中間體可如上述所述，根據一般 *N*-烷基化程序予以製備。



起始物質及若干中間體為已知化合物且為市售可得或可根據此項技藝中一般已知之習知反應程序製備。

於上文敘述程序中製備之式(I)化合物可呈鏡像異構物之消旋混合物合成，彼等鏡像異構物可根據技藝已知之解析程序彼此分離。呈消旋型製得之彼等式(I)化合物可利用與適當掌性酸反應轉化為對應之非

鏡像異構鹽型。該非鏡像異構鹽型隨後可，舉例而言，利用選擇性或分級結晶法予以分離，從而以鹼釋出鏡像異構物。分離鏡像異構型式(I)化合物之替代方法包括使用掌性固定相之液相層析法。只要反應立體專一性地發生，則該純立體化學異構型亦可衍生自適當起始物質之對應純立體化學異構型。較佳為若需要特定立體異構物，則該化合物將利用立體專一性製法予以合成；彼等方法係有利地使用純鏡像異構型起始物質。

如藥理實例中所闡明，式(I)化合物，包括任何立體化學異構型與其互變異構物，及其醫藥上可接受之鹽具有抗菌活性，特別是對抗芽孢梭菌屬細菌，更特別是產氣莢膜芽胞梭菌。

因此本發明亦有關作為藥物用之式(I)化合物，尤其是用於治療細菌感染，特別是芽孢梭菌屬感染，更特別是產氣莢膜芽胞梭菌感染。其次，本發明化合物可用於製造藥物以治療細菌感染，特別是芽孢梭菌屬感染，更特別是產氣莢膜芽胞梭菌感染。

再者，本發明提供治療溫血動物主體之細菌感染，特別是芽孢梭菌屬感染，更特別是產氣莢膜芽胞梭菌感染之方法，該方法包括投與需要該等治療之溫血動物主體治療有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

產氣莢膜芽胞梭菌感染例如為 A 型產氣莢膜芽

胞梭菌食物中毒、腸毒血症、壞死性腸炎、及氣疽症。

本文所用「治療」一詞係指治療性、緩和性及預防性處理，包括徹底改變、減輕、抑制、或預防此等名詞適用之疾病、疾患或情況，或此等疾病、疾患或情況之一或多種症狀之進展。

整個說明書中所用溫血動物包括人類及非人類動物，例如農場動物(例如綿羊、牛、豬、山羊或馬)、家畜(例如狗、貓、或天竺鼠)以及受束縛之野生動物與鳥類(例如家禽)。

附加地，本發明提供包含至少一種醫藥上可接受之載劑及治療有效量之式(I)化合物之醫藥組成物。

本文所用「治療有效量之式(I)化合物」一詞意指於溫血動物中引起醫師或獸醫正在尋求之生物或醫藥反應(包括減輕治療中病症之症狀)之式(I)化合物之量。治療有效量可使用例行最適化技術予以確定，係取決於所治療之特定症狀、溫血動物之情況、投與途徑、調配物、與醫師之判斷及熟習此項技藝者顯見之其他因素。治療有效量可藉由多次用藥達成。

附加地，本發明提供包含至少一種醫藥上可接受之載劑及治療有效量之式(I)化合物之醫藥組成物。

用於溫血動物(包括人類)時，式(I)化合物可單獨投與，惟通常呈與醫藥上或獸醫學上(就意指投與途徑及標準醫藥醫業選定之)可接受稀釋劑或載劑之摻合物投與。舉例而言，彼等可呈含有賦形劑例如澱粉

或乳糖之錠劑形式、或單獨或摻合賦形劑呈膠囊或珠粒(ovules)、或呈含有調味劑或著色劑之酏劑、溶液或懸浮液形式經口(包括舌下)投與。式(I)化合物可併入膠囊、錠劑或大丸劑中，以於經口投與特定時間後，經由延緩溶解該等膠囊、錠劑或大丸劑中而以結腸或十二指腸為目標。式(I)化合物可非經腸(例如，經靜脈內、肌內或皮下)注射。供非經腸投與時，彼等最好呈可含其他物質(例如，足夠之鹽或葡萄糖以使溶液與血液等張)之無菌水溶液或懸浮液形式。式(I)化合物可呈無菌霜劑、凝膠、倒上或點上調配物、懸浮液、洗劑、軟膏、撒布劑、噴霧劑、併入藥物之敷料等形式或經由皮膚貼片局部投與。舉例而言，式(I)化合物可併入由聚乙二醇類或液態石蠟之水性或油性乳液組成之霜劑中，或彼等可併入由白蠟軟石蠟基底組成之軟膏中，或呈帶有纖維素或聚丙烯酸酯衍生物或其他黏度修飾劑之水凝膠，或呈乾燥粉末或帶有丁烷/丙烷、HFA 或 CFC 推進劑之液態噴霧劑或氣溶膠，或呈併入藥物之敷料(呈帶有白軟石蠟之薄紗敷料、或浸漬聚乙二醇類之紗布敷料或帶有水凝膠、水膠體、褐藻膠或薄膜敷料)。式(I)化合物亦可呈帶有適當緩衝劑、黏度修飾劑(例如纖維素衍生物)、防腐劑(例如氯化苺烷銨(BZK))與張力調節劑(例如氯化鈉)之滴眼液經眼內投與。此等調配物技術為此項技藝中悉知。所有此等調配物亦可含適當穩定劑及防腐劑。

供獸醫使用時，化合物可呈根據正常獸醫醫業可適當接受之調配物投與，獸醫將決定對特定動物最適當之用藥療法與投與途徑。

就局部施敷而言，可使用浸液、噴霧劑、粉劑、撒粉、倒上物、點上物、可乳化濃縮物、噴射流體、洗髮水、項圈、標籤或挽具。此等調配物係根據標準獸醫及醫藥醫業之習知方式製備。因此膠囊、大丸劑或錠劑可利用使活性成分與適當微細分割之稀釋劑或載劑(附加地含有崩解劑及/或黏合劑例如澱粉、乳糖、滑石粉、或硬脂酸鎂)混合而製備。灌藥調配物可利用使活性成分與分散劑或潤濕劑一起分散於水性溶液而製備，注射調配物可呈無菌溶液或乳液形式製備。倒上或點上調配物可利用於添加或不添加揮發性成分例如異丙醇下，使活性成分溶於可接受之液體載劑賦形劑(例如二乙二醇丁醚、液態石蠟或非揮發性酯)中予以製備。

或者，倒上、點上或噴霧調配物可利用膠囊封裝予以製備，而於動物體表留下活性劑。彼等調配物之活性化合物重量將視欲治療宿主動物種類、感染之嚴重性與類型及宿主體重而不同。包含式(I)化合物之調配物可持續投與，特別是以已知方法用於預防。

或者，可投與帶有動物飼料之組合物，為此，可與一般動物飼料混合，製備濃縮飼料添加劑或預混物。

供人類使用時，式(I)化合物係呈根據正規醫療業務之醫藥上可接受之調配物。

熟習治療細菌感染(特別是芽孢梭菌屬感染)技藝者，由下文提出之試驗結果將易於確定式(I)化合物之治療有效量。通常，一般認為治療有效劑量為欲治療溫血動物體重之約 0.1 毫克/公斤至約 20 毫克/公斤，更佳為約 1 毫克/公斤至約 10 毫克/公斤。於一天內適當間隔投與呈二或多個分劑量形式之治療有效劑量亦可能適當。

如熟習此項技藝者悉知，投與之確實劑量與頻率取決於所用特定式(I)化合物、所治療特定症狀、所治療症狀嚴重性、特定溫血動物之年齡、體重與一般身體狀況以及該溫血動物可能服用之其他藥物。再者，該有效日劑量取決於所治療動物之反應及/或取決於開列本發明化合物的醫師或獸醫之評估而可降低或增加；上文述及之有效日劑量範圍因此僅為指標。

【實施方式】

實驗部分

「DMF」界定為 N,N-二甲基甲醯胺、「CH₂Cl₂」界定為二氯甲烷、「MeOH」界定為甲醇、「EtOH」界定為乙醇、「TEA」界定為三乙胺、「DPPA」界定為疊氮磷酸二苯酯、「DBU」界定為 2,3,4,6,7,8,9,10-八氫-嘧啶并[1,2-a]氮呋、「NaBH(OAc)₃」界定為三乙醯

氧硼氫化鈉、「 MgSO_4 」界定為硫酸鎂、「 POCl_3 」界定為三氯氧磷、「 Na_2SO_3 」界定為亞硫酸鈉、「 CH_3NH_2 」界定為甲胺、「 NaHCO_3 」界定為碳酸氫鈉、「 CHCl_3 」界定為三氯甲烷、「 Na_2SO_4 」界定為硫酸鈉、「 NH_4OH 」界定為氫氧化銨、「 H_2SO_4 」界定為硫酸、「 NCS 」界定為 1-氯-2,5-吡咯啉二酮、「 NaOH 」界定為氫氧化鈉及「 THF 」界定為四氫呋喃。

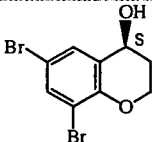
針對若干化合物，使用購自 Shanghai Precision and Scientific Instrument Co. Ltd.之 WRS-2A 熔點裝置測定熔點(mp.)；以每分鐘 0.2 至 5.0°C 之線性升溫率進行熔點測量；記述值為熔融範圍；最高溫度 300°C 。

^1H NMR

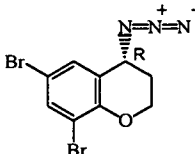
針對若干化合物，於 Bruker DPX-300 或具有標準脈衝序列之 Bruker DPX-400 分光計上記述 ^1H NMR 光譜，分別於 300 MHz 及 400 MHz 操作，使用氯仿- d (氘化氯仿， CDCl_3)或 $\text{DMSO}-d_6$ (氘化 DMSO，二甲基- d_6 亞砜)作為溶劑；化學位移(δ)以相對於作為內標準之四甲基矽烷(TMS)之百萬分點(ppm)記述。

A. 中間體之合成

實例 A.1

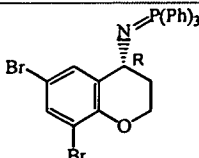
a) 中間體(1)		之製備
-----------	---	-----

於 0°C，逐滴添加甲酸(81 克)至 TEA (1040 毫莫耳)中；攪拌 10 分鐘後，於 25°C，添加 6,8-二溴-2,3-二氫-4H-1-苯并呋喃-4-酮(261 毫莫耳)於反應混合物中，隨後添加中間體(14) (0.5 毫莫耳)與 DMF (300 毫升)。添加完後，於 40°C 攪拌反應混合物 24 小時。薄層層析法(石油醚/乙酸乙酯 = 5/1)顯示反應已完全。於 0°C，利用添加水(1000 毫升)終止反應混合物。所得反應混合物以乙酸乙酯(1000 毫升三次)萃取。有機相以鹽水(500 毫升)洗滌，以 Na₂SO₄ 乾燥，濃縮，得到粗產物。此粗產物以第三丁基甲基醚洗滌，得到 78 克中間體(1)。

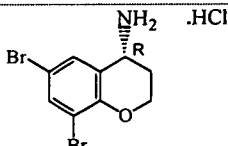
b) 中間體(2)		之製備
-----------	--	-----

25°C 下，於中間體(1) (253 毫莫耳)之 THF (2000 毫升)攪拌溶液中，添加 DPPA (334 毫莫耳)。於 25°C 攪拌 15 分鐘後，於 0°C 添加 DBU (691 毫莫耳)。添加完後，於室溫攪拌反應混合物 12 小時。薄層層析法(石油醚/乙酸乙酯 = 10:1)顯示起始物質完全被消耗。以水(1000 毫升)處理反應混合物，並以乙酸乙酯(1000 毫升三次)萃取。有機相以鹽水(1000 毫升)洗滌，以 Na₂SO₄ 乾燥，濃縮，得到粗產物。此粗產物利用矽膠層析法純化(石油醚/乙酸乙酯 = 50/1)，得到

60.3 克中間體(2)。

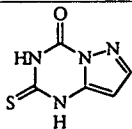
c) 中間體(3)		之製備
-----------	--	-----

25°C 下，添加三苯膦(362 毫莫耳)至中間體(2) (181 毫莫耳)於 H₂O (80 毫升)及 THF (800 毫升)之混合物中。添加完後，於 25°C 攪拌反應混合物 1 小時。薄層層析法(石油醚/乙酸乙酯 = 5/1)顯示反應已完全。濃縮反應混合物，使殘留物分配於乙酸乙酯(1000 毫升)與 H₂O (1000 毫升)之間。分離後，水相以乙酸乙酯(500 毫升)萃取。有機相以鹽水(1000 毫升)洗滌，以 Na₂SO₄ 乾燥，濃縮，得到 150 克中間體(3)。

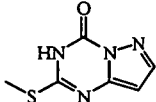
d) 中間體(4)		之製備
-----------	--	-----

0°C 下，添加 NH₄OH (180 毫升)至中間體(3) (181 毫莫耳)之 EtOH (1500 毫升)溶液中。回流加熱所得反應混合物 3 小時；薄層層析法(CH₂Cl₂/MeOH = 10/1)顯示反應已完全。蒸發反應混合物以去除 EtOH，殘留物利用添加 6N HCl 酸化至 pH = 2。過濾所得混合物，所得固體以乙酸乙酯(500 毫升)洗滌，得到 40 克中間體(4)。

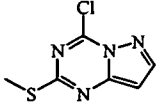
實例 A.2

a) 中間體(5)		之製備
-----------	--	-----

15°C 下，攪拌 N-[(1H-吡唑-3-基胺基)硫酮甲基]-胺基甲酸乙酯(514 毫莫耳)於 2N NaOH (565 毫莫耳)水溶液中之混合物 3 小時；接著以 2N H₂SO₄ 酸化該混合物。過濾沉澱，以水(1000 毫升)及第三丁基甲基醚(500 毫升)洗滌。真空乾燥所得固體，得到呈白色固體之產物，產生 78 克中間體(5)。

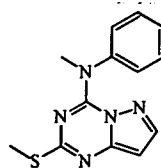
b) 中間體(6)		之製備
-----------	---	-----

0°C 下，於中間體(5) (464 毫莫耳，1 當量)之 EtOH (1600 毫升)攪拌懸浮液中，逐滴添加 2N NaOH 水溶液(480 毫升，2 當量)，隨後添加碘甲烷(511 毫莫耳，1.1 當量)。添加完後，於 15°C 攪拌該混合物 2 小時。薄層層析法(CH₂Cl₂/MeOH = 10/1)顯示反應已完全。過濾沉澱，使其懸浮於水(800 毫升)中，然後以 2N H₂SO₄ 酸化。此懸浮液於 0°C 攪拌 5 分鐘。過濾沉澱，以冷水(900 毫升)洗滌。真空乾燥所得固體，得到 75 克呈白色固體之中間體(6)。

c) 中間體(7)		之製備
-----------	---	-----

於 100°C，回流加熱中間體(6) (374 毫莫耳)、N,N-二甲基-4-吡啶胺(1.31 毫莫耳)於 POCl₃ (1500 毫升)中之混合物 2 小時。冷卻至室溫後，真空去除過量 POCl₃，所得殘留物乾燥 2 小時；得到 240 克中間體(7)，此粗產物不需進一步純化直接於下一步驟中使用。

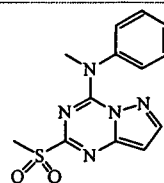
d) 中間體(8)



之製備

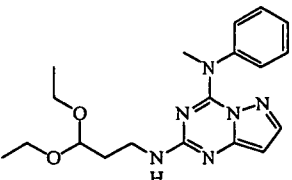
使中間體(7) (374 毫莫耳)溶於乾燥 CH_2Cl_2 (2000 毫升)中，接著於 0°C 下，逐滴添加 *N*-甲基-苯胺(285 毫升)與 TEA (355 毫升)。攪拌 10 分鐘後，令混合物升溫至室溫，攪拌過夜。薄層層析法($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 10/1$)顯示反應已完全。以水(600 毫升)及鹽水(300 毫升)洗滌反應混合物。有機層以 MgSO_4 乾燥，過濾，濃縮，得到粗產物，進一步以 EtOH 洗滌，得到 82 克中間體(8)。

e) 中間體(9)

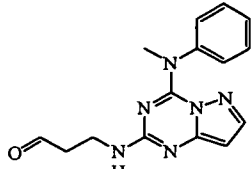


之製備

0°C 下，於中間體(8) (303 毫莫耳)之 CH_2Cl_2 (2000 毫升)攪拌溶液中，分數次添加 3-氯過氧苯甲酸(1059 毫莫耳)。添加完後，於 0°C 攪拌反應混合物 1 小時，接著於 15°C 攪拌 2 小時。薄層層析法(石油醚/乙酸乙酯 = 5/1)顯示反應已完全。此反應混合物以飽和 Na_2SO_3 水溶液洗滌(600 毫升，四次)，接著添加飽和 NaHCO_3 水溶液至 $\text{pH} = 7$ 。水層以 CH_2Cl_2 (500 毫升)萃取。合併之有機相以鹽水(800 毫升)洗滌，以 Na_2SO_4 乾燥，濃縮，得到粗產物。此粗產物以第三丁基甲基醚(500 毫升，三次)洗滌，得到 87 克中間體(9)。

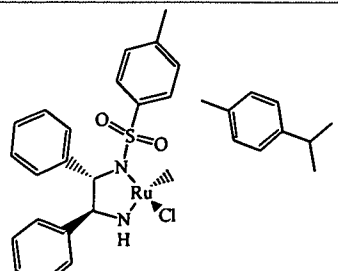
f) 中間體(10)		之製備
------------	--	-----

0°C 下，於中間體(9) (287 毫莫耳)之 CHCl_3 (2000 毫升)攪拌溶液中，分數次添加 3,3-二乙氧-1-丙胺(474 毫莫耳)。添加完後，於 0°C 攪拌反應混合物 1 小時，接著於 15°C 攪拌 2 小時。薄層層析法(石油醚/乙酸乙酯 = 5/1)顯示反應已完全。此反應混合物以飽和 Na_2SO_3 水溶液洗滌(600 毫升，四次)，接著添加飽和 NaHCO_3 水溶液至 $\text{pH} = 7$ 。水層以 CH_2Cl_2 (500 毫升)萃取。合併之有機相以鹽水(800 毫升)洗滌，以 Na_2SO_4 乾燥，濃縮，得到粗產物。此粗產物以第三丁基甲基醚(500 毫升，三次)洗滌，得到 87 克中間體(10) (mp. 100.8 - 103.8°C)。

g) 中間體(11)		之製備
------------	---	-----

低於 20°C 下，添加 12N HCl (7.5 毫升)至中間體(10) (81 毫莫耳)之 THF (450 毫升)溶液中。攪拌 5 分鐘後，於 20°C 攪拌反應混合物 1 小時。薄層層析法($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 20/1$)顯示反應已完全。添加乙酸乙酯(500 毫升)，攪拌此反應混合物 30 分鐘。過濾沉澱，以乙酸乙酯洗滌，真空乾燥，得到 32 克中間體(11)。

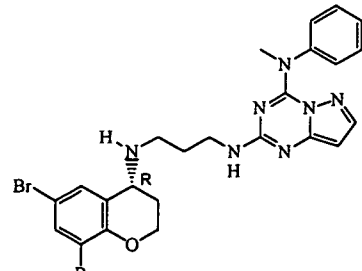
實例 A.3

中間體(14)		之製備
---------	--	-----

於 80°C，攪拌 *N*-[(1*S*,2*S*)-2-胺基-1,2-二苯乙基]-4-甲基-苯磺醯胺(2.13 毫莫耳)、二氯(對異丙甲苯)鈦(II)二聚物(2.13 毫莫耳)與 TEA (0.6 毫升)於 2-丙醇 (21 毫升)中之混合物 1 小時。冷卻至 20°C 後，真空濃縮該有機溶液。所得固體以水(10 毫升)洗滌，減壓乾燥，得到粗產物，進一步以甲醇再結晶，得到 0.37 克呈淡橘色固體之中間體(14)產物。

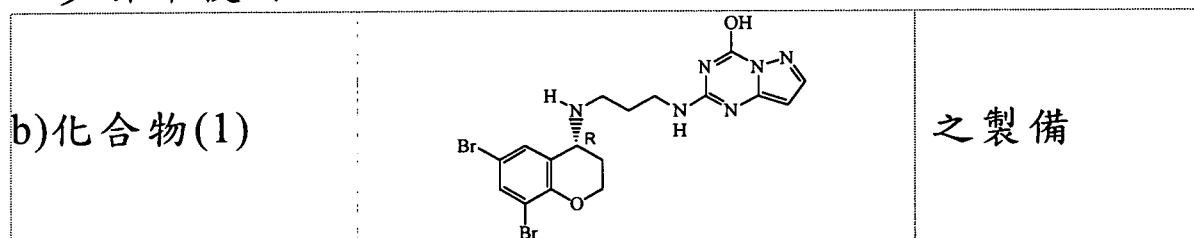
B.最終化合物之製備

實例 B.1

a) 中間體(12)		之製備
------------	--	-----

添加 TEA (210.6 毫莫耳)至中間體(11) (81 毫莫耳)與中間體(4) (81 毫莫耳)之溶液中。攪拌 1 小時後，添加 NaBH(OAc)₃ (113 毫莫耳)。此反應混合物於 20°C 攪拌 2 小時。薄層層析法(CH₂Cl₂/MeOH = 10/1)顯示反應已完全。混合物以乙酸乙酯(1000 毫升)稀釋並進

一步以飽和 NaHCO_3 水溶液(500 毫升，兩次)洗滌。有機層以 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮，得到 55 克呈無色油之中間體(12)粗產物，不需進一步純化直接於下一步驟中使用。

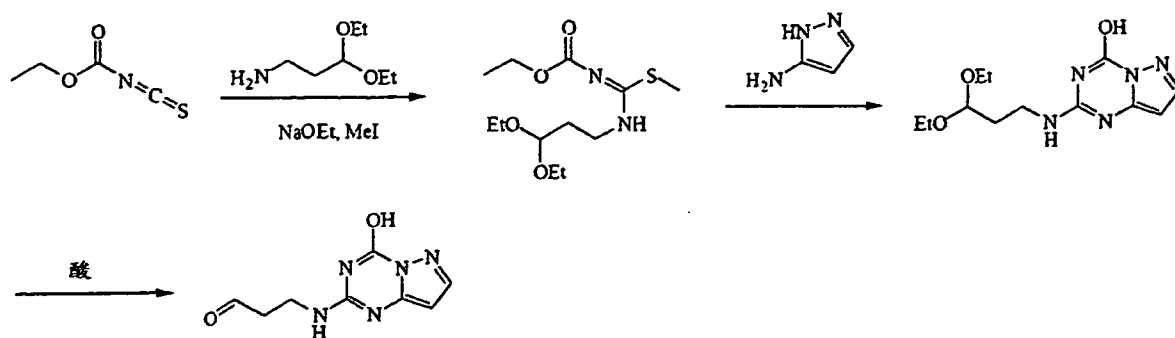


0°C 下，於中間體(12) (6 毫莫耳)之 EtOH (100 毫升)攪拌溶液中，逐滴添加 5N NaOH (12 毫升)。添加完後，於 85°C 回流加熱反應混合物 3 小時。薄層層析法($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 10/1$)顯示反應已完全。減壓去除 EtOH，殘留物以飽和檸檬酸水溶液中中和至 $\text{pH} = 7$ 。添加此混合物至水(50 毫升)與乙酸乙酯(100 毫升)之溶液中。過濾沉澱，以乙腈(50 毫升，三次)洗滌，真空乾燥，得到 1.8 克化合物(1)。

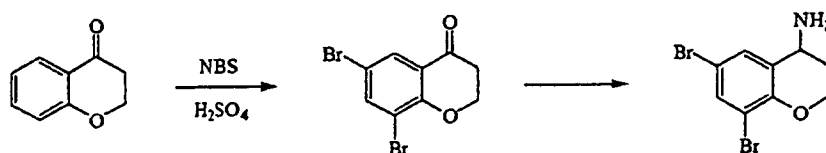
以相同程序，使中間體(11)與(R)-6,8-二氯-吡-4-基胺反應，製得化合物(5)。

於下文敘述製備化合物(1)之替代方法。

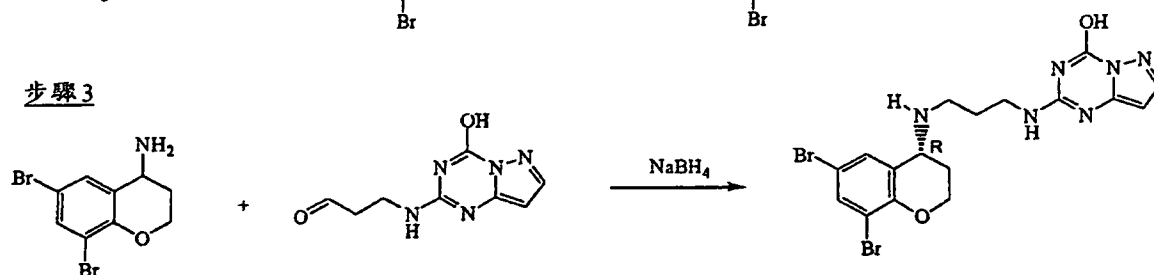
步驟1



步驟2



步驟3



實例 B.2

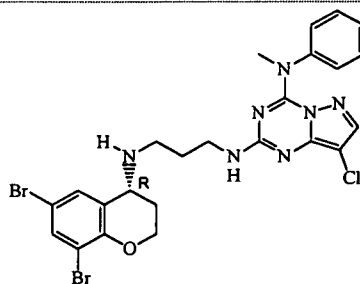
化合物(2)	.HCl	之製備
---------------	-------------	------------

於 20°C，添加 4M HCl 之二噁烷溶液(30 毫升)至化合物(1) (3.6 毫莫耳)之 MeOH (10 毫升)溶液中。此混合物於 20°C 攪拌 3 小時。減壓去除溶劑；真空乾燥殘留物，得到 1.62 克化合物(2) (mp.: 234.6 - 235.6°C)。旋光度： $[\alpha]_{589}^{20} = +10.67$ ，8.77 毫克/毫升，甲醇。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.86 - 2.07 (m, 2 H) 2.14 - 2.28 (m, 1 H) 2.30 - 2.44 (m, 1 H) 3.04 (br. s., 1 H) 3.17 (br. s., 1 H) 3.36 - 3.43 (m, 2 H) 4.34 - 4.43 (m, 1 H) 4.43 - 4.52 (m, 1 H) 4.52 - 4.60 (m, 1 H) 5.88 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H) 7.11 (t, $J=5.4$ Hz, 1 H) 7.78 (d, $J=1.6$ Hz, 1 H) 7.81 - 7.89 (m, 2 H) 9.21 (br. s., 1 H) 9.32 (br. s., 1 H)

實例 B.3

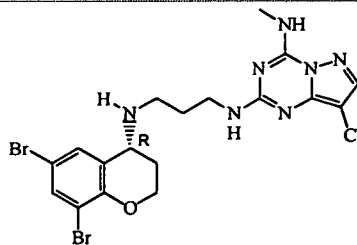
a) 中間體(13)



之製備

於 80°C ，攪拌中間體(12) (10.2 毫莫耳)之 DMF (300 毫升)溶液 5 分鐘。氮氣氛圍下，於此混合物中添加 NCS (20.4 毫莫耳)，攪拌反應 3 小時；然後減壓去除 DMF。殘留物以第三丁基甲基醚(50 毫升，三次)洗滌，過濾。減壓乾燥該固體，得到 2.8 克中間體(13)。

b) 化合物(3)



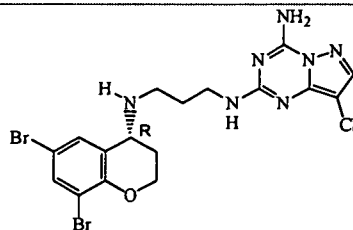
之製備

20°C 下，添加中間體(13) (0.97 毫莫耳)與 2M CH_3NH_2 之 THF (5 毫升)溶液於無水 EtOH (5 毫升)。

此混合物於 150°C 微波下，攪拌 4 小時。減壓去除 EtOH。殘留物以製備性高效液相層析法純化(管柱：YMC，250 x 20 毫米，移動相：20-50% CH₃CN (0.075% v/v CF₃COOH)，流速：25 毫升/分鐘，完成時間：15 分鐘)。收集所需區分，予以蒸發。使此水溶液中和至 pH = 7，濃縮。過濾此固體，以水(30 毫升，三次)洗滌，得到 0.065 克化合物(3) (mp.: 108.8 – 118.6°C)。

實例 B.4

化合物(4)

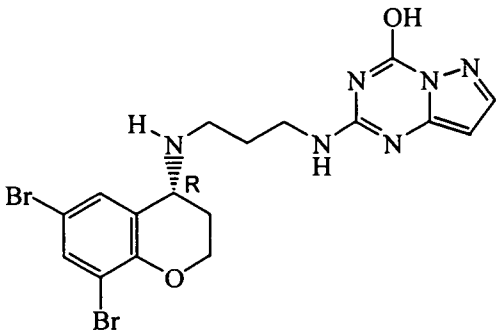
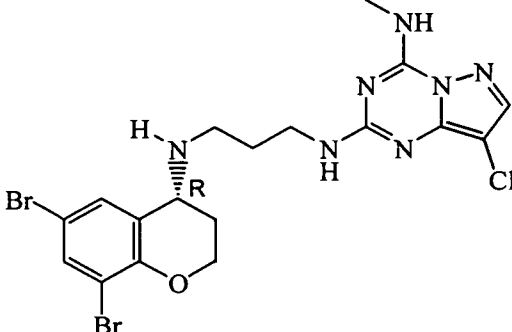
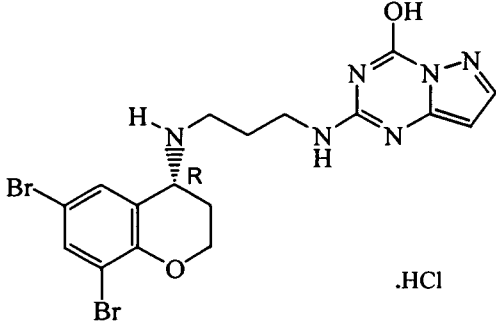
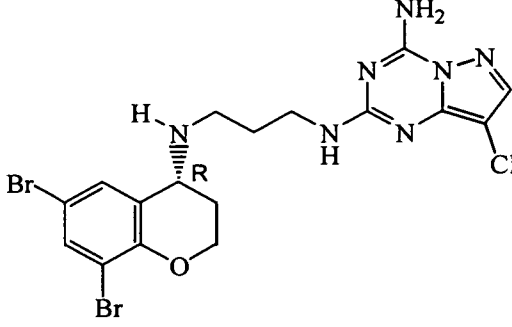
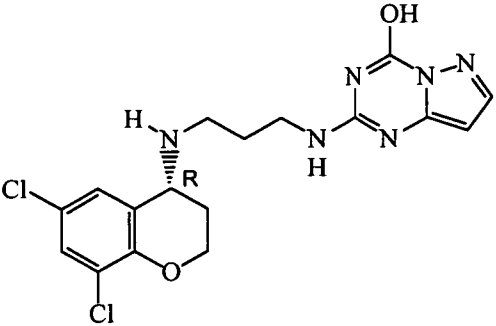


之製備

於 125°C 微波下，攪拌中間體(13) (0.97 毫莫耳) 與 2M NH₃ 於 MeOH (10 毫升)中之混合物 3 小時。減壓濃縮此混合物。殘留物以製備性高效液相層析法(管柱：YMC，250 x 20 毫米，移動相：30-60% CH₃CN (0.075% v/v CF₃COOH)，流速：25 毫升/分鐘，完成時間：15 分鐘)。收集所需區分，予以蒸發。使此水溶液中和至 pH = 7，濃縮。過濾所得固體，進一步以水(30 毫升，三次)洗滌。真空乾燥此產物，得到 0.09 克化合物(4) (mp.: 78.7 – 94.1°C)。

表 1 列出根據上文實例之一製備之化合物。

表 1：

	
化合物 No. 1；實例 B.1	化合物 No. 3；實例 B.3
	
化合物 No. 2；實例 B.2；.HCl	化合物 No. 4；實例 B.4
	
化合物 No. 5；實例 B.1	

C.分析部分

C.1. LC-MS 一般程序 A

一般程序 A

HPLC 測定係使用由幫浦、自動取樣器、光電二極陣列檢測器(DAD)(使用波長 220 nm)、管柱加熱器及下文各個方法中詳述之管柱構成之 Agilent 1100 組件進行。由管柱分流至 Agilent MSD 系列 G1946C 及 G1956A。MS 檢測器安裝著 API-ES (常壓電噴灑電離)。質譜係進行 100 至 1000 之掃描獲得；正電離模式之毛細管針電壓為 2500 V，負電離模式為 3000 V；分裂電壓(Fragmentation voltage)為 50 V；乾燥氣體溫度維持於 350 °C，流速為 10 公升/分鐘。

方法 1

一般程序 A 以外之程序：逆相 HPLC 係於 YMC-Pack ODS-AQ, 50x2.0 毫米 5 微米管柱上進行，流速 0.8 毫升/分鐘；使用兩個移動相(移動相 A：具有 0.1 % TFA 之水；移動相 B：具有 0.05 % TFA 之乙腈)；最初，維持 100 % A 1 分鐘；然後於 4 分鐘內施加梯度至 40 % A 及 60 % B，維持 2.5 分鐘；使用一般注入量 2 微升；恆溫器溫度為 50 °C (MS 極性：正極)。

方法 2

一般程序 A 以外之程序：逆相 HPLC 係於 YMC-Pack ODS-AQ, 50x2.0 毫米 5 微米管柱上進行，流速 0.8 毫升/分鐘；使用兩個移動相(移動相 A：具有 0.1 % TFA 之水；移動相 B：具有 0.05 % TFA 之乙

腓)；最初，維持 90 % A 及 10% B 0.8 分鐘；然後於 3.7 分鐘內施加梯度至 20 % A 及 80 % B，維持 3 分鐘；使用一般注入量 2 微升；恒溫器溫度為 50 °C (MS 極性：正極)。

表 2： 分析數據 - 滯留時間(R_t ，分鐘)、 $(MH)^+$ 峰值(游離鹼)、LC-MS 程序及熔點(m.p.界定為熔點)。

化合物編號	R_t	$(MH)^+$	LC-MS 程序
1	4.16	499.0	1
2	4	468.9	1
3	3.39	545.9	2
4	3.25	531.9	2

D. 藥理實例

D.1.1. 測試化合物對抗產氣莢膜芽胞梭菌之活體外方法

於平底、無菌 96 槽塑膠微量測試盤中裝填 100 微升腦心浸出物培養液。隨後，添加容積 2 微升之化合物儲液(100 x 最終測試濃度)至一系列槽中，以評估其對細菌生長之影響。各微量測試盤中亦包含添加或未添加接種菌之未經處理對照試樣。添加產氣莢膜芽

胞梭菌(菌株 56)至諸槽，每槽添加量於 100 微升腦心浸出物培養液中為大約 50000 CFU。37°C 下，於厭氧瓶中，培育彼等培養物 24 小時。於電腦調控之分光光度計(Envision)中，讀取波長 540 nm 之光密度(OD)。根據標準方法計算化合物達成之生長抑制百分比，以 IC₉₀ (微克/毫升)表示，界定為抑制 90 %細菌生長之濃度。

D.1.2.測試化合物對艱難芽胞梭菌菌株抗菌活性之活體外方法

於平底、無菌 96 槽塑膠微量測試盤中裝填 100 微升強化芽胞梭菌鑑別肉汁(Reinforced Clostridial broth)培養基。隨後，添加容積 2 微升之化合物儲液(100 x 最終測試濃度)至一系列槽中，以評估其對細菌生長之影響。各微量測試盤中亦包含添加或未添加接種菌之未經處理對照試樣。添加艱難芽胞梭菌(ATCC9689)至諸槽，每槽添加量於 100 微升強化芽胞梭菌鑑別肉汁培養基中為大約 50000 CFU。37°C 下，於厭氧瓶中，培育彼等培養物 48 小時。於電腦調控之分光光度計(Thermomax)中，讀取波長 570 nm 之 OD。根據標準方法計算化合物達成之生長抑制百分比，以 IC₉₀ (微克/毫升)表示，界定為抑制 90 %細菌生長之濃度。

D.1.1 及 D.1.2 之結果：

REP3123 顯示對抗產氣莢膜芽胞梭菌以及艱難芽胞梭菌之良好活性，分別具有 0.25 及 0.5-1 微克/毫升之 IC₉₀ 值。

本發明化合物(2)顯示對抗產氣莢膜芽胞梭菌以及艱難芽胞梭菌之良好活性，分別具有 0.5 及 2 微克/毫升之 IC₉₀ 值。

D.1.3. 測試化合物對抗數種細菌之活體外方法

於平底、無菌 96 槽塑膠微量測試盤中裝填 100 微升肉汁培養基。隨後，添加容積 2 微升之化合物儲液(100 x 最終測試濃度)至一系列槽中，以評估其對細菌生長之影響。各微量測試盤中亦包含添加或未添加接種菌之未經處理對照試樣。添加細菌至諸槽，每槽添加量於 100 微升肉汁培養基中為大約 50000 CFU。於 37°C 培育諸測試盤。無明顯生長之最高濃度確定為最小抑制濃度，以 IC₉₀ (微克/毫升)表示，界定為抑制 90 %細菌生長之濃度。

培養基及培育條件：

金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、二甲苯青黴素抗性金黃色葡萄球菌、表皮葡萄球菌(*Staphylococcus epidermidis*)、枯草桿菌(*Bacillus subtilis*)、大腸桿菌(*Escherichia coli*)、綠膿桿菌

(*Pseudomonas aeruginosa*)、克留氏肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*)、單核球增多性李氏菌 (*Listeria monocytogenes*)：Mueller Hinton 培養基；於好氧條件下培育 20-24 小時。

糞腸球菌 (*Enterococcus faecalis*)、肺炎鏈球菌 (*Streptococcus pneumonia*)：Todd Hewit 培養基；於 5% CO₂ 中培育 20-24 小時。

恥垢分枝桿菌 (*Mycobacterium smegmatis*)：Mueller Hinton 培養基；於好氧條件下培育 48 小時。

鮑氏不動桿菌 (*Acinetobacter baumanii*)：營養肉汁；於好氧條件下培育 20-24 小時。

黏膜莫拉克氏菌 (*Moraxella catarrhalis*)：腦心浸出物培養基；於好氧條件下培育 20-24 小時。

D.1.3 之結果：

REP3123 以及本發明化合物(2)均未顯示對抗革蘭氏陰性細菌之任何活性，REP3123 對抗大腸桿菌、克留氏肺炎桿菌、黏膜莫拉克氏菌、綠膿桿菌及鮑氏不動桿菌之 IC₉₀ 值分別為 >32、>64、16、>78 及 >64 微克/毫升。本發明化合物(2)對抗大腸桿菌、克留氏肺炎桿菌、黏膜莫拉克氏菌、綠膿桿菌及鮑氏不動桿菌之 IC₉₀ 值分別為 >31、>64、16、>75 及 >64 微克/毫升。

REP3123 顯示對抗所有革蘭氏陽性細菌之良好

活性，REP3123 對抗金黃色葡萄球菌、二甲苯青黴素抗性金黃色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、糞腸球菌、肺炎鏈球菌、枯草桿菌及單核球增多性李氏菌之 IC₉₀ 值分別為<0.25、<0.25、<0.25、<0.25、1、0.12 及 0.12 微克/毫升。

於測試之所有革蘭氏陽性細菌中，本發明化合物(2)只對糞腸球菌與單核球增多性李氏菌具活性。然而，本發明化合物(2)對抗此二微生物之活性仍較 REP3123 低許多。本發明化合物(2)對抗金黃色葡萄球菌、二甲苯青黴素抗性金黃色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、糞腸球菌、肺炎鏈球菌、枯草桿菌及單核球增多性李氏菌之 IC₉₀ 值分別為 8-15、7-13、15、1.5、>31、4 及 2 微克/毫升。

REP3123 以及本發明化合物(2)二者均未顯示對抗恥垢分枝桿菌之任何活性。REP3123 及本發明化合物(2)對抗恥垢分枝桿菌之 IC₉₀ 值分別為 6-8 及>31 微克/毫升。

表 3：REP3123 及化合物(2)對抗革蘭氏陽性細菌之抗菌活性

革蘭氏陽性細菌	REP3123	化合物(2)
金黃色葡萄球菌	<0.25微克/毫升	8-15微克/毫升
二甲苯青黴素抗性金黃色葡萄球菌	<0.25微克/毫升	7-13微克/毫升
表皮葡萄球菌	<0.25微克/毫升	15微克/毫升
糞腸球菌	<0.25微克/毫升	1.5微克/毫升
肺炎鏈球菌	1微克/毫升	>31微克/毫升

枯草桿菌	0.12微克/毫升	4微克/毫升
單核球增多性李氏菌	0.12微克/毫升	2微克/毫升

REP3123 與本發明化合物(2)間之比較清楚地說明對抗革蘭氏陽性細菌時 REP3123 之寬廣範圍活性相較於化合物(2)之較窄範圍活性。

【圖示簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

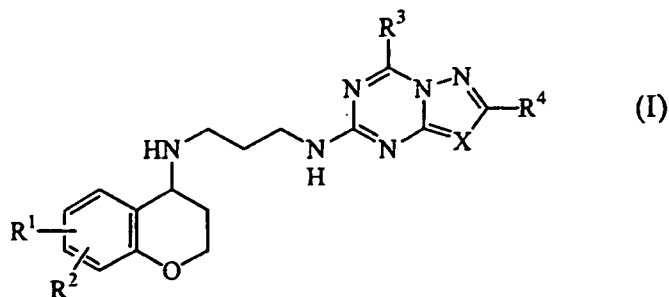
無

七、申請專利範圍：

公告本

104年4月20日修正

1. 一種式(I)化合物，



包括任何立體化學異構型及其互變異構物，其中
R¹ 與 R² 各自獨立地選自氫、鹵基、羥基、C₁-6 烷基、
多鹵基 C₁-6 烷基、C₁-6 烷氧基、或多鹵基 C₁-6
烷氧基；

R³ 為羥基、胺基、單-或二(C₁-4 烷基)胺基；

R⁴ 為氫或 C₁-4 烷基；

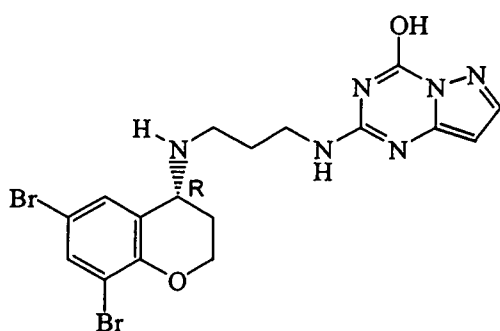
X 為氫或 CR⁵，其中 R⁵ 為氫、鹵基或 C₁-4 烷基；

條件為當 R³ 為羥基時，則 X 代表 CH 及 R⁴ 代表氫；
或其醫藥上可接受之酸加成鹽、或其溶劑合物。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，包括任何立體化學
異構型及其互變異構物，其於吡嗪基團之位置 4 具有
(R)-組態。

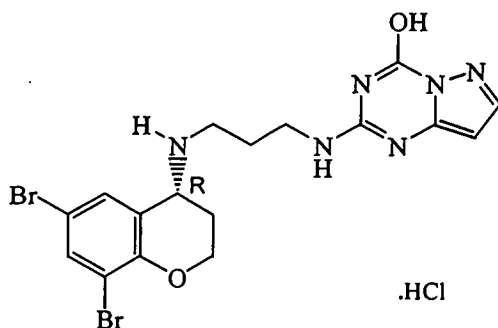
3. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，包括任何立體化學
異構型及其互變異構物，其中 R¹ 與 R² 各為鹵基。

4. 如申請專利範圍第 3 項之化合物，包括任何立體化學異構型及其互變異構物，其中 R^1 與 R^2 各為溴基且位於吡嗪基團之位置 6 與 8，且其中 R^3 代表羥基。
5. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，包括任何立體化學異構型及其互變異構物，其中該化合物係



或

化合物(1)



.HCl

化合物(2)

6. 如申請專利範圍第 4 項之化合物，包括任何立體化學異構型及其互變異構物，其中 X 代表氮。
7. 如申請專利範圍第 3 項之化合物，包括任何立體化學

異構型及其互變異構物，其中 R^1 與 R^2 各為溴基且位於吡嗪基基團之位置 6 與 8，且其中 R^3 代表胺基。

8. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，包括任何立體化學異構型及其互變異構物，或其醫藥上可接受之酸加成鹽、或其溶劑合物，其於吡嗪基基團之位置 4 具有(R)-組態，及其中 R^1 與 R^2 各為氯基且位於吡嗪基基團之位置 6 與 8，及 R^3 係羥基。
9. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，包括任何立體化學異構型及其互變異構物，或其醫藥上可接受之酸加成鹽、或其溶劑合物，其於吡嗪基基團之位置 4 具有(R)-組態，及其中 R^1 與 R^2 各為溴基且位於吡嗪基基團之位置 6 與 8， R^3 係胺基或甲胺基， R^4 係氫，及 X 係 CR^5 ，其中 R^5 係氯基。
10. 一種醫藥組成物，其包含醫藥上可接受之載劑及具治療活性量之根據申請專利範圍第 1 至 9 項中任一項之化合物，包括任何立體化學異構型及其互變異構物。
11. 一種用於製備根據申請專利範圍第 10 項之醫藥組成物之方法，其中係使具治療活性量之根據申請專利範圍第 1 至 9 項中任一項之化合物，包括任何立體化學異構型及其互變異構物，係與醫藥上可接受之載劑密切

混合。

12. 根據申請專利範圍第 1 至 9 項中任一項之化合物，包括任何立體化學異構型及其互變異構物，係作為藥物用。
13. 根據申請專利範圍第 1 至 9 項中任一項之化合物，包括任何立體化學異構型及其互變異構物，係用於治療細菌感染。
14. 根據申請專利範圍第 13 項之化合物，包括任何立體化學異構型及其互變異構物，係用於治療芽孢梭菌屬之感染。
15. 一種用於製備式(I)化合物之方法，其中
 - a) 係以式(III)中間體使式(II)中間體化合物 N-烷基化，從而使 R¹、R²、R³、R⁴ 與 X 諸取代基如申請專利範圍第 1 項中之界定，

