

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：95128222

C07D 413/06 (2006.01)

※ 申請日期：95.8.2

※ IPC 分類：A61K 31/4709 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61P 31/04 (2006.01)

作為抗菌劑之喹啉衍生物

QUINOLINE DERIVATIVES AS ANTIBACTERIAL AGENTS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

比商健生藥品公司

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

代表人：(中文/英文)

寇菲立/DE CORTE, FILIP

住居所或營業所地址：(中文/英文)

比利時國 B-2340 比爾斯市寶河街 30 號

Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium

國 籍：(中文/英文)

比利時/BELGIUM

三、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 安德斯/ANDRIES, KOENRAAD JOZEF LODEWIJK MARCEL

2. 郭安爾/KOUL, ANIL

3. 古喬治/GUILLEMONT, JEROME EMILE GEORGES

4. 佩斯爾/PASQUIER, ELISABETH THERESE JEANNE

國 籍：(中文/英文)

1. 為比利時/BELGIUM

2. 為印度/INDIA

3. 為法國/FRANCE

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

歐洲專利公約；西元 2005 年 08 月 03 日；05107155.3

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

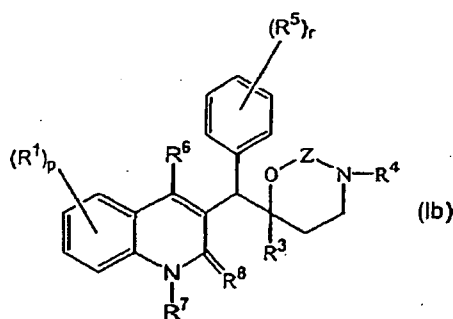
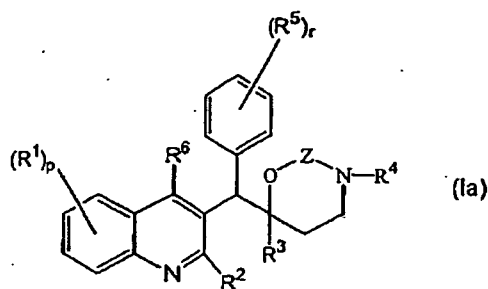
國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

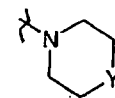
五、中文發明摘要：

本發明係關於一種化合物用於製造藥劑供治療細菌感染之用途，條件是該細菌感染不是分枝桿菌感染，該化合物是式(Ia)或(Ib)化合物



其藥學上可接受的酸或鹼加成鹽、其四級胺、其立體化學異構物形式、其互變異構物形式或其N-氧化物形式，其中R¹是氫、鹵基、鹵烷基、氰基、羥基、Ar、Het、烷基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、Ar-烷基或二(Ar)烷基；p是1、2、3或4；R²是氫、羥基、硫基、烷氧基

、烷氧基烷氧基、烷硫基、單或二(烷基)胺基或式

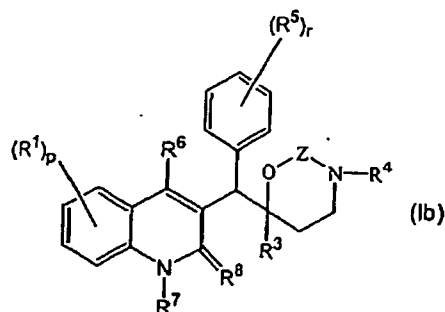
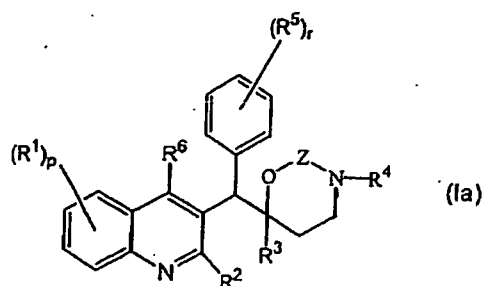


之基；R³是烷基、Ar、Ar-烷基、Het或Het-烷基；R⁴是氫、烷基或苄基；R⁵是氫、鹵基、鹵烷基、羥基、Ar、烷基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、Ar-烷基或

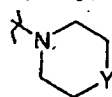
二(Ar)烷基；或兩個相鄰的 R^5 基可以與和其連接之苯基環一起形成萘基； r 是1、2、3、4或5； R^6 是氫、烷基、Ar或Het； R^7 是氫或烷基； R^8 是酮基；或 R^7 與 R^8 一起形成基團 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{}$ ； Z 是 CH_2 或 $\text{C}(=\text{O})$ 。

六、英文發明摘要：

Use of a compound for the manufacture of a medicament for the treatment of a bacterial infection provided that the bacterial infection is other than a Mycobacterial infection, said compound being a compound of Formula (Ia) or (Ib)



a pharmaceutically acceptable acid or base addition salt thereof, a quaternary amine thereof, a stereochemically isomeric form thereof, a tautomeric form thereof or a *N*-oxide form thereof, wherein R^1 is hydrogen, halo, haloalkyl, cyano, hydroxy, Ar, Het, alkyl, alkyloxy, alkylthio, alkyloxyalkyl, alkylthioalkyl, Ar-alkyl or di(Ar)alkyl; p is 1, 2, 3 or 4; R^2 is hydrogen, hydroxy, thio, alkyloxy, alkyloxyalkoxy, alkylthio, mono



or di(alkyl)amino or a radical of formula $Y-CH_2-CH_2-N-CH_2-CH_2-$; R^3 is alkyl, Ar, Ar-alkyl, Het or Het-alkyl; R^4 is hydrogen, alkyl or benzyl; R^5 is hydrogen, halo, haloalkyl, hydroxy, Ar, alkyl, alkyloxy, alkylthio, alkyloxyalkyl, alkylthioalkyl, Ar-alkyl or di(Ar)alkyl; or two vicinal R^5 radicals may be taken together to form together with the phenyl ring to which they are attached a naphthyl; r is 1, 2, 3, 4 or 5; R^6 is hydrogen, alkyl, Ar or Het; R^7 is hydrogen or alkyl; R^8 is oxo; or R^7 and R^8 together form the radical $-CH=CH-N-$; Z is CH_2 or $C(=O)$.

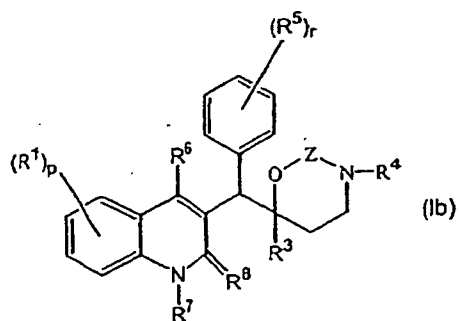
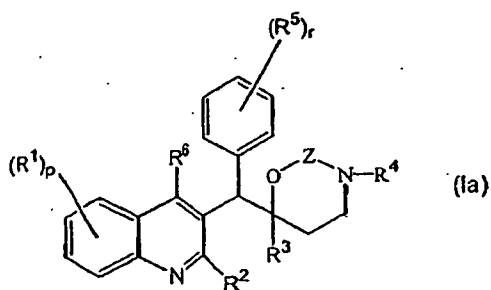
七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（無）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於喹啉衍生物用於製造藥劑供治療細菌感染之用途。

【先前技術】

對第一線抗菌劑有抵抗性是一個緊急的問題。部份重要實例包括青黴素抗藥性的肺炎鏈球菌、萬古黴素抗藥性的腸球菌、青黴素抗藥性的葡萄球菌、多重抗藥性的沙門氏菌。

對抗生素有抗藥性的後果很嚴重。經由抗藥性微生物造成的感染對於治療沒有回應，導致延長疾病及更大的死亡風險。治療失敗也導致更長的感染性，其增加受感染的人在社區內移動之數量且因此使一般民眾有暴露在抗藥性菌種感染之風險。醫院在世界各地是抗菌劑抗藥性的重大部份。高度易受影響的病人、密集且長期使用抗菌劑、及交叉感染之組合，導致感染高度抗藥性的細菌病原體。

使用抗菌劑之自我醫療是促成抗藥性之另一個重要因子。自我醫療的抗菌劑可能是不需要，經常不當地開藥，或可能沒有含適當量的活性藥劑。

病人遵從建議的治療是另一個重大的問題。病人忘記用藥、當其感覺較好時終止其治療、或可能無法負擔得起全程治療，因而產生一個良好的環境使細菌適應而不是被殺死。

因為出現對多種抗生素之抗藥性，醫生面對無有效醫

療之感染。此種感染之發病率、死亡率及財務成本在世界各地造成健保系統之負擔。

因此，高度需求新的化合物以治療細菌感染，尤其是用於治療抗藥性菌種造成的感染。

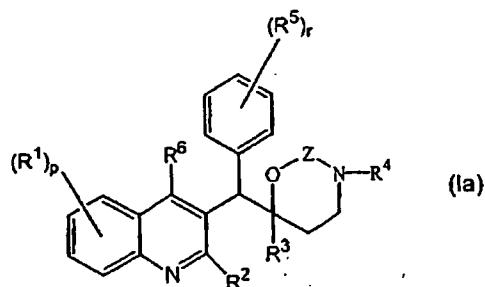
經取代的喹啉已經揭示在US 5,965,572 (美國)用於治療抗生素抗藥性的感染及在WO 00/34265以抑制細菌微生物之生長。

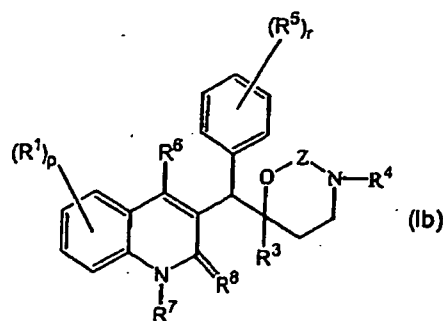
WO 2004/011436、WO 2005/070924、WO 2005/070430及WO 2005/075428揭示具有對殺分枝桿菌活性之經取代的喹啉衍生物，尤其是對抗結核分枝桿菌。這些經取代的喹啉衍生物之一種特別的化合物是揭示在Science (2005), 307, 223-227。這些公告沒有揭示根據本發明經取代的喹啉衍生物之用途。

【發明內容】

發明概述

本發明係關於一種化合物用於製造藥劑供治療細菌感染之用途，該化合物是式(Ia)及(Ib)化合物

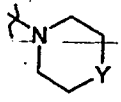




其藥學上可接受的酸或鹼加成鹽、其四級胺、其立體化學異構物形式、其互變異構物形式或其N-氧化物形式，其中 R^1 是氫、鹵基、鹵烷基、氰基、羥基、Ar、Het、烷基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、Ar-烷基或二(Ar)烷基；

p 是等於 1、2、3 或 4 之整數；

R^2 是氫、羥基、巰基、烷氧基、烷氧基烷氧基、烷硫基、

單或二(烷基)胺基或式  之基，其中 Y 是 CH_2 、O、S、NH 或 N-烷基；

R^3 是烷基、Ar、Ar-烷基、Het 或 Het-烷基；

R^4 是氫、烷基或苄基；

R^5 是氫、鹵基、鹵烷基、羥基、Ar、烷基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、Ar-烷基或二(Ar)烷基；
或

兩個相鄰的 R^5 基可以與和其連接之苯基環一起形成萘基；

r 是等於 1、2、3、4 或 5 之整數；且

R^6 是氫、烷基、Ar 或 Het；

R^7 是氫或烷基；

R^8 是酮基；或

R^7 與 R^8 一起形成基團 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{}$ ；

Z 是 CH_2 或 $\text{C}(=\text{O})$ ；

烷基是含有從 1 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈飽和烴基；或是含有從 3 至 6 個碳原子之環狀飽和烴基；或是連接至含有從 1 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈飽和烴基之含有從 3 至 6 個碳原子之環狀飽和烴基；其中各碳原子可以視需要經羥基、烷氧基或酮基取代；

Ar 是選自苯基、萘基、茚基、四氫萘基之碳環，各視需要經 1、2 或 3 個取代基取代，各取代基獨立地選自羥基、鹵基、氰基、硝基、胺基、單-或二烷胺基、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羧基、烷氧羰基、胺基羰基、嗎福啉基及單-或二烷胺基羰基；

Het 是選自 N-苯氧基六氫吡啶基、六氫吡啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基及嗒嗪基之單環雜環；或選自喹啉基、喹啉基、吲哚基、苯並咪唑基、苯並噁唑基、苯並異噁唑基、苯並噻唑基、苯並異噻唑基、苯並呋喃基、苯並噻吩基、2,3-二氫苯並[1,4]二氧芑基或苯並[1,3]二噁茂基之二環雜環；各單環及二環雜環在碳原子上可以視需要經 1、2 或 3 個取代基取代，各取代基獨立地選自鹵基、羥基、烷基或烷氧基；鹵基是選自氟、氯、溴及碘之取代基；且

鹵烷基是含有從 1 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈飽和烴基或是

含有從3至6個碳原子之環狀飽和烴基或是連接至含有從1至6個碳原子之直鏈或支鏈飽和烴基之含有從3至6個碳原子之環狀飽和烴基；其中一或多個碳原子經一或多個鹵基取代；

條件是該細菌感染不是分枝桿菌感染。

本發明也關於一種在哺乳動物，特別是溫血哺乳動物，更特別是人類，治療細菌感染之方法，條件是該細菌感染不是分枝桿菌感染，包括將有效量的本發明化合物用藥至該哺乳動物。

根據式(Ia)及(Ib)之化合物是相互關連，其中例如根據式(Ib)之化合物，其中 R^8 等於酮基，是根據式(Ia)的化合物其中 R^2 等於羥基之互變異構性同等物(酮-烯醇互變異構物)。

詳細說明

在此申請案之架構中，烷基是含有從1至6個碳原子之直鏈或支鏈飽和烴基；或是含有從3至6個碳原子之環狀飽和烴基；或是連接至含有從1至6個碳原子之直鏈或支鏈飽和烴基之含有從3至6個碳原子之環狀飽和烴基；其中各碳原子可以視需要經羥基、烷氧基或酮基取代。

較宜烷基是甲基、乙基或環己基甲基。

在上文或下文使用的全部定義中，包括鹵烷基，烷基之一個有價值的具體實施例是 C_{1-6} 烷基，其代表含有從1至6個碳原子之直鏈或支鏈飽和烴基，例如甲基、乙基、丙基、2-甲基乙基、戊基、己基等。 C_{1-6} 烷基之較佳次基團是 C_{1-4}

烷基，其代表含有從1至4個碳原子之直鏈或支鏈飽和烴基，例如甲基、乙基、丙基、2-甲基乙基等。

在此申請案之架構中，Ar是選自苯基、萘基、茚基、四氫萘基之碳環，各視需要經1、2或3個取代基取代，各取代基獨立地選自羥基、鹵基、氰基、硝基、胺基、單-或二烷胺基、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羧基、烷氧羰基、胺基羰基、嗎福啉基及單-或二烷胺基羰基。較宜Ar是萘基或苯基，各視需要經1或2個鹵基取代基取代。

在此申請案之架構中，Het是選自N-苯氧基六氫吡啶基、六氫吡啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、呋唑基、異呋唑基、噻唑基、異噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基及嗒嗪基之單環雜環；或選自喹啉基、喹呋啉基、吲哚基、苯並咪唑基、苯並呋唑基、苯並異呋唑基、苯並噻唑基、苯並異噻唑基、苯並呋喃基、苯並噻吩基、2,3-二氫苯並[1,4]二氧芑基或苯並[1,3]二呋茂基之二環雜環；各單環及二環雜環在碳原子上可以視需要經1、2或3個取代基取代，各取代基獨立地選自鹵基、羥基、烷基或烷氧基。較宜Het是噻吩基或呋喃基或吡啶基，最宜Het是呋喃基。

在此申請案之架構中，鹵基是選自氟、氯、溴及碘之取代基且鹵烷基是含有從1至6個碳原子之直鏈或支鏈飽和烴基或是含有從3至6個碳原子之環狀飽和烴基或是連接至含有從1至6個碳原子之直鏈或支鏈飽和烴基之含有從3至6個碳原子之環狀飽和烴基；其中一或多個碳原子經一或多

個鹵基取代。較宜鹵基是溴、氟或氯且較宜鹵烷基是多鹵基C₁₋₆烷基其係定義為單-或多鹵基取代之C₁₋₆烷基，例如甲基含一或多個氟原子，例如二氟甲基或三氟甲基、1,1-二氟-乙基等。如果一個以上的鹵素原子是連接至鹵烷基或多鹵基C₁₋₆烷基之烷基，其可以是相同或不同。

在Het之定義中，其係指包括雜環之全部可能的異構物形式，例如吡咯基包括1H-吡咯基及2H-吡咯基。

在上文或下文提到的式(Ia)或(Ib)化合物的取代基(見例如R³)定義中列出的Ar或Het，如果沒有另外說明，可以經由適當的環碳或雜原子連接至式(Ia)或(Ib)分子之其他部份。據此，例如當Het是咪唑基，其可以是1-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基等。

從取代基畫至環系統的直線係指該鍵可以連接至任何合適的環原子。

藥學上可接受的酸加成鹽是定義包括根據式(Ia)或(Ib)化合物可以形成的醫療活性無毒的酸加成鹽形式。該酸加成鹽可以得自將根據式(Ia)或(Ib)化合物之鹼形式用適當的酸處理，例如無機酸，例如氫鹵酸，特別是氫氯酸、氫溴酸、硫酸、硝酸及磷酸；有機酸，例如醋酸、羥基醋酸、丙酸、乳酸、丙酮酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、馬來酸、富馬酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、環己胺基磺酸、水楊酸、對胺基水楊酸及巴莫酸(pamoic acid)。

含有酸性質子的根據式(Ia)或(Ib)化合物經由用適當的

有機及無機鹼處理，也可以轉化成其醫療活性無毒的鹼加成鹽形式。適當的鹼鹽形式包括例如銨鹽、鹼金屬及鹼土金屬鹽，特別是鋰、鈉、鉀、鎂及鈣鹽，與有機鹼的鹽，例如乙二苳胺、N-甲基-D-還原葡糖胺、海巴胺(hybramine)鹽、及與胺基酸之鹽例如精胺酸及賴胺酸。

相反地，該酸或鹼加成鹽形式經由用適當的鹼或酸處理，可以轉化成自由態形式。

在此申請案之架構中使用的名詞加成鹽也包括的根據式(Ia)或(Ib)化合物及其鹽類可以形成的溶劑化物。此溶劑化物是例如水合物及醇鹽。

在上文使用的名詞“四級胺”是定義經由式(Ia)或(Ib)化合物的鹼性氮與合適的四級化劑例如視需要經取代的烷基鹵化物、芳基烷基鹵化物、烷基羰基鹵化物、Ar羰基鹵化物、Het烷基鹵化物或Het羰基鹵化物例如甲基碘或苳基碘之間的反應可以形成的根據式(Ia)或(Ib)化合物之四級銨鹽。較宜Het代表選自呋喃基或噻吩基之單環雜環，或選自苯並呋喃基或苯並噻吩基之二環雜環，各單環及二環雜環視需要經1、2或3個取代基取代，各取代基獨立地選自鹵基、烷基及Ar。較宜四級化劑是烷基鹵化物。也可以使用具有良好釋離基的其他反應物，例如三氟甲烷磺酸烷酯、甲烷磺酸烷酯及對甲苯磺酸烷酯。四級胺含有一個帶正電的氮。藥學上可接受的抗衡離子包括氯離子、溴離子、碘離子、三氟醋酸根、醋酸根、三氟甲基磺酸根、硫酸根、磺酸根。較佳的抗衡離子是碘離子。選擇的抗衡離子可以使用

離子交換樹脂加入。

式(Ia)或(Ib)化合物及部份中間物化合物在其結構中不變地含有至少兩個立體中心，其可導致至少4個立體化學性不同的結構。

在本文中使用的名詞“立體化學性異構物形式”是定義式(Ia)或(Ib)化合物具有的全部可能的異構物形式。除非另外說明或指出，化合物之化學名稱代表全部可能的立體化學性異構物形式之混合物，該混合物含有基本分子結構之非對掌異構物及對掌異構物。更確定地說，立體中心可以有R-或S-組態，在二價環狀(部份)飽和基上的取代基可以有順-或反-組態。式(Ia)或(Ib)化合物之立體化學性異構物形式明顯地是包含在本發明之範圍內。

根據CAS-命名成規，當已知絕對組態之兩個立體中心存在分子內時，在最小編號的對掌中心、參考中心給予R或S標記(根據Cahn-Ingold-Prelog排序規則)。使用相對標記[R*,R*]或[R*,S*]指示第二個立體中心之組態，其中R*永遠是說明參考中心且[R*,R*]表示具有相同對稱性之中心且[R*,S*]表示具有不同對稱性之中心。例如，如果分子中最小編號的對稱中心具有S組態且第二個中心是R，立體標記將表示為S-[R*,S*]。如果使用“ α ”及“ β ”，在具有最小環數的環系統中，在不對稱碳原子上的最優先順序取代基之位置固定是環系統決定的平面之“ α ”位置。相對於在參考原子上的最高優先取代基的位置，在環系統中其他不對稱碳原子上的最高優先取代基的位置，如果其是在環系統決定的

平面之同側上是稱為“ α ”，如果其是在環系統決定的平面之另一側上是稱為“ β ”。

當指出特定的立體異構物形式時，此表示該形式是實質上沒有，例如低於50%，較宜低於20%，更宜低於10%，再更宜低於5%，又再更宜低於2%且最宜低於1%的其他異構物。據此，當式(Ia)或(Ib)化合物是例如說明為(α S, β R)時，此表示該化合物是實質上沒有(α R, β S)異構物。

式(Ia)及(Ib)化合物可以合成為對掌異構物的外消旋混合物形式，其可以根據此項技藝中已知的解離方法彼此分離。式(Ia)及(Ib)化合物之外消旋化合物經由與合適的對掌酸反應，可以轉化成對應的非對掌異構性鹽形式。隨後分離該非對掌異構性鹽形式，例如經由選擇性或逐步結晶併經由鹼從其中釋出對掌異構物。分離式(Ia)及(Ib)化合物之對掌異構性形式之一個替代方法牽涉使用對掌性固相之液體層析法。該純的立體化學性異構物形式也可以衍生自適當起始物質之對應純的立體化學性異構物形式，條件是該反應是立體化學方式進行。如果說明一個特定的立體異構物時，該化合物是經由立體專一性的製備方法合成。這些方法將有利於使用對掌異構性純的起始物質。

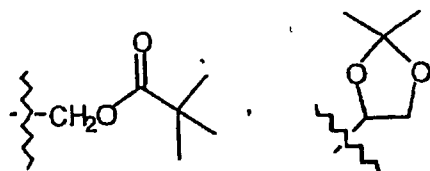
式(Ia)或(Ib)化合物之互變異構物形式係指包括彼等式(Ia)或(Ib)化合物，其中烯醇基轉化成酮基(酮-烯醇互變異構)。

根據式(Ia)或(Ib)化合物之N-氧化物形式係指包括彼等式(Ia)或(Ib)化合物，其中一或多個氮原子氧化成所謂的N-

氧化物，特別是彼等N-氧化物其中胺基之氮被氧化。

本發明也包括根據本發明的藥學活性化合物之衍生性化合物，其在活體內分解而產生根據本發明之化合物。前藥在標的受體之功效通常(但不是永遠)低於其被分解之化合物。當所要的化合物具有化學或物理性質使其用藥困難或無效時，前藥特別有用。例如，所要的化合物可能只有不良的溶解度，其不良地穿透黏膜上皮，或具有不要的短血漿半衰期。對於前藥之進一步討論，可見於Stella, V. J. et al., "Prodrugs", Drug Delivery Systems. 1985, pp. 112-176及Drugs, 1985, 29, pp. 455-473。

根據本發明藥學活性化合物之前藥形式通常是根據式(Ia)或(Ib)化合物、其藥學上可接受的酸或鹼加成鹽、其立體化學異構物形式、其互變異構物形式及其N-氧化物形式，其含有一個經酯化或醯胺化的酸基。此酯化的酸基包括式- COOR^x 基，其中 R^x 是 C_{1-6} 烷基、苯基、苄基或其中一個下列基：



醯胺化的基包括式- CONR^yR^z 基，其中 R^y 是H、 C_{1-6} 烷基、苯基或苄基且 R^z 是-OH、H、 C_{1-6} 烷基、苯基或苄基。

含有胺基之根據本發明的化合物可以用酮或醛例如甲醛衍生化而形成Mannich鹼。此鹼在水溶液中以一級動力學水解。

不論何時在下文中使用時，名詞“式(Ia)或(Ib)化合物”也包括其其N-氧化物形式、其鹽類、其四級胺類、其互變異構物形式或其立體化學異構物形式。特別有價值的是立體化學性純的彼等式(Ia)或(Ib)化合物。

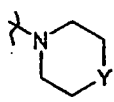
本發明之一個有價值的具體實施例是關於彼等式(Ia)或(Ib)化合物、其藥學上可接受的酸或鹼加成鹽類、其立體化學性異構物形式、其互變異構物形式及其N-氧化物形式，其中

Z是CH₂；

R¹是氫、鹵基、鹵烷基、氰基、羥基、Ar、Het、烷基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、Ar-烷基或二(Ar)烷基；

p是等於1、2、3或4之整數；

R²是氫、羥基、巰基、烷氧基、烷氧基烷氧基、烷硫基、

單或二(烷基)胺基或式  之基，其中Y是CH₂、O、S、NH或N-烷基；

R³是烷基、Ar、Ar-烷基、Het或Het-烷基；

R⁴是氫、烷基或苄基；

R⁵是氫、鹵基、鹵烷基、羥基、Ar、烷基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、Ar-烷基或二(Ar)烷基；
或

兩個相鄰的R⁵基可以與和其連接之苯基環一起形成萘基；

r是等於1、2、3、4或5之整數；且

R^6 是氫、烷基、Ar或Het；

R^7 是氫或烷基；

R^8 是酮基；或

R^7 與 R^8 一起形成基團 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{}$ ；

烷基是含有從1至6個碳原子之直鏈或支鏈飽和烴基；或是含有從3至6個碳原子之環狀飽和烴基；或是連接至含有從1至6個碳原子之直鏈或支鏈飽和烴基之含有從3至6個碳原子之環狀飽和烴基；其中各碳原子可以視需要經羥基、烷氧基或酮基取代；

Ar是選自苯基、萘基、茚基、四氫萘基之碳環，各視需要經1、2或3個取代基取代，各取代基獨立地選自羥基、鹵基、氰基、硝基、胺基、單-或二烷胺基、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羧基、烷氧羰基、胺基羰基、嗎福啉基及單-或二烷胺基羰基；

Het是選自N-苯氧基六氫吡啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基及嗒嗪基之單環雜環；或選自喹啉基、喹噁啉基、吲哚基、苯並咪唑基、苯並噁唑基、苯並異噁唑基、苯並噻唑基、苯並異噻唑基、苯並呋喃基、苯並噻吩基、2,3-二氫苯並[1,4]二氧芑基或苯並[1,3]二噁茂基之二環雜環；各單環及二環雜環在碳原子上可以視需要經1、2或3個取代基取代，各取代基獨立地選自鹵基、羥基、烷基或烷氧基；

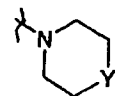
鹵基是選自氟、氯、溴及碘之取代基；且

鹵烷基是含有從1至6個碳原子之直鏈或支鏈飽和烴基或是含有從3至6個碳原子之環狀飽和烴基；其中一或多個碳原子經一或多個鹵基取代。

較宜，本發明係關於上述作為有價值的具體實施例之式(Ia)或(Ib)化合物或其任何子集，其中 R^5 是氫、鹵基、鹵烷基、羥基、Ar、烷基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、Ar-烷基或二(Ar)烷基。

較宜，本發明係關於式(Ia)或(Ib)化合物，其中：
 R^1 是氫、鹵基、氰基、Ar、Het、烷基及烷氧基；
 p 是等於1、2、3或4之整數；

R^2 是氫、羥基、烷氧基、烷氧基烷氧基、烷硫基或式之基，其中Y是O；



R^3 是烷基、Ar、Ar-烷基或Het；

R^4 是氫、烷基或苄基；

R^5 是氫、鹵基或烷基；或

兩個相鄰的 R^5 基可以與和其連接之苯基環一起形成萘基；

r 是等於1之整數；且

R^6 是氫；

R^7 是氫或烷基；

R^8 是酮基；或

R^7 與 R^8 一起形成基團 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{}$ ；

烷基是含有從1至6個碳原子之直鏈或支鏈飽和烴基；或是含有從3至6個碳原子之環狀飽和烴基；或是連接至含有

從1至6個碳原子之直鏈或支鏈飽和烴基之含有從3至6個碳原子之環狀飽和烴基；其中各碳原子可以視需要經鹵基或羥基取代；

Ar是選自苯基、萘基、茚基、四氫萘基之碳環，各視需要經1、2或3個取代基取代，各取代基獨立地選自鹵基、鹵烷基、氰基、烷氧基及嗎福啉基；

Het是選自N-苯氧基六氫吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基之單環雜環；或選自苯並噻吩基、2,3-二氫苯並[1,4]二氧基或苯並[1,3]二噁基之二環雜環；各單環及二環雜環在碳原子上可以視需要經1、2或3個烷基取代基取代；且

鹵基是選自氟、氯及溴之取代基。

對於根據本發明之式(Ia)或(Ib)化合物，較宜本發明係關於上述作為有價值的具體實施例之式(Ia)或(Ib)化合物或其任何子集，其中 R^1 是氫、鹵基、Ar、Het、烷基或烷氧基。更宜 R^1 是鹵基。最宜 R^1 是溴。

較宜本發明係關於上述作為有價值的具體實施例之式(Ia)或(Ib)化合物或其任何子集，其中p是等於1。

較宜本發明係關於上述作為有價值的具體實施例之式(Ia)或(Ib)化合物或其任何子集，其中 R^2 是氫、烷氧基或烷硫基。更宜 R^2 是烷氧基。最宜 R^2 是甲氧基。

較宜本發明係關於上述作為有價值的具體實施例之式(Ia)或(Ib)化合物或其任何子集，其中 R^3 是萘基、苯基或Het，特別是萘基或苯基，各視需要經1或2個取代基取代，該

取代基較宜是鹵基或鹵烷基，最宜是鹵基。更宜 R^3 是萘基或苯基。最宜 R^3 是萘基。或較宜本發明係關於上述作為有價值的具體實施例之式(Ia)或(Ib)化合物或其任何子集，其中 R^3 是烷基、Ar或Ar-烷基。

較宜本發明係關於上述作為有價值的具體實施例之式(Ia)或(Ib)化合物或其任何子集，其中 R^4 是氫或烷基，更宜是烷基，例如甲基或乙基。最宜 R^4 是甲基。

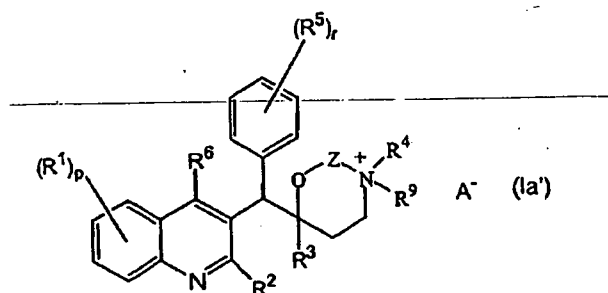
較宜本發明係關於上述作為有價值的具體實施例之式(Ia)或(Ib)化合物或其任何子集，其中 R^5 是氫、烷基或鹵基。更宜 R^5 是氫或鹵基，最宜 R^5 是氫。

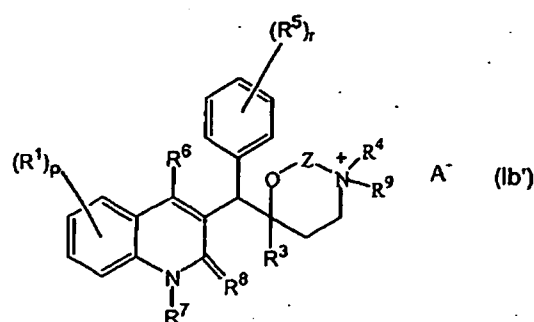
較宜本發明係關於上述作為有價值的具體實施例之式(Ia)或(Ib)化合物或其任何子集，其中r是1或2，更宜是1。

較宜本發明係關於上述作為有價值的具體實施例之式(Ia)或(Ib)化合物或其任何子集，其中 R^6 是氫或甲基。最宜 R^6 是氫。

較宜本發明係關於上述作為有價值的具體實施例之式(Ia)或(Ib)化合物或其任何子集，其中Z是 CH_2 。

較宜本發明係關於上述作為有價值的具體實施例之式(Ia)或(Ib)化合物或其任何子集，其中式(Ia)或(Ib)化合物是下式化合物





其中 R^9 代表烷基、烷基羰基、Ar、Ar-烷基、Ar-羰基、Het¹-烷基或Het¹-羰基；其中Het¹是選自呋喃基或噻吩基之單環雜環；或選自苯並呋喃基或苯並噻吩基之二環雜環；各單環及二環雜環可視需要經1、2或3個取代基取代，各取代基獨立地選自鹵基、烷基及Ar；且 A^- 是藥學上可接受的抗衡離子，例如鹵素離子，例如氯離子、溴離子及碘離子、三氟醋酸根、醋酸根、三氟甲基磺酸根、硫酸根、磺酸根。

在式(Ia')或(Ib')化合物中，較宜 R^9 是烷基，特別是甲基或乙基，更特別是甲基。

在式(Ia')或(Ib')化合物中，較宜 A^- 是鹵素離子，特別是碘離子。

只對於根據式(Ib)化合物，較宜本發明係關於上述作為有價值的具體實施例之式(Ia)或(Ib)化合物或其任何子集，其中 R^7 是烷基，較宜是甲基，且 R^8 是氧。

有價值的是式(Ia)化合物、其藥學上可接受的酸或鹼加成鹽類、其四級胺類、其立體化學性異構物形式、其互變異構物形式及其N-氧化物形式。

有價值的是彼等根據式(Ia)化合物、其藥學上可接受的酸或鹼加成鹽類、其四級胺類、其立體化學性異構物形式

、其互變異構物形式及其N-氧化物形式，其中 R^1 是氫、鹵基、Ar、Het、烷基或烷氧基； $p=1$ ； R^2 是氫、烷氧基或烷硫基，特別是烷氧基； R^3 是萘基、苯基或Het，各視需要經1或2個選自鹵基及鹵烷基之取代基取代，特別是鹵基； R^4 是氫或烷基，特別是烷基； R^5 是氫、烷基或鹵基，特別是氫或鹵基； r 是等於1且 R^6 是氫。

有價值的是彼等根據式(Ia)化合物，其中 R^1 是氫、鹵基例如溴、烷基例如甲基、Ar例如苯基或Het例如呋喃基； R^2 是烷氧基例如甲氧基； R^3 是萘基、苯基或Het，特別是萘基或苯基，各視需要經1或2個鹵基取代，例如視需要經1或2個鹵基取代之苯基、或萘基； R^4 是烷基，例如甲基或乙基； R^5 是氫或鹵基，例如氯； R^6 是氫；Z是 CH_2 或 $C(=O)$ ，特別是 CH_2 。

有價值的具體實施例是上述作為有價值的具體實施例之式(Ia)或(Ib)化合物或其任何子集製造藥劑用於治療格蘭氏陽性及/或格蘭氏陰性細菌感染之用途。

有價值的具體實施例是上述作為有價值的具體實施例之式(Ia)或(Ib)化合物或其任何子集製造藥劑用於治療格蘭氏陽性細菌感染之用途。

有價值的具體實施例是上述作為有價值的具體實施例之式(Ia)或(Ib)化合物或其任何子集製造藥劑用於治療格蘭氏陰性細菌感染之用途。

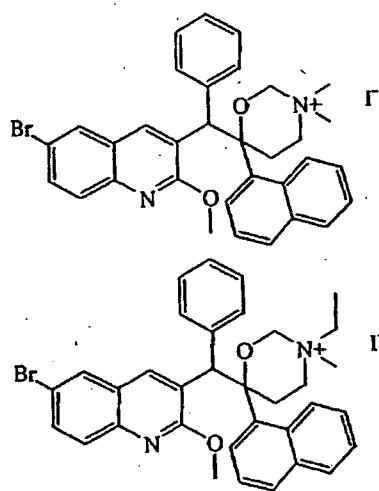
有價值的具體實施例是上述作為有價值的具體實施例之式(Ia)或(Ib)化合物或其任何子集製造藥劑用於治療細菌

感染之用途，其中式(Ia)或(Ib)化合物具有 $IC_{90} < 15$ 微升/毫升對抗至少一種細菌，特別是格蘭氏陽性細菌，較宜 $IC_{90} < 10$ 微升/毫升，更宜 $IC_{90} < 5$ 微升/毫升； IC_{90} 值是根據下述測定。

在作為有價值的具體實施例之式(Ia)或(Ib)化合物或其任何子集中，名詞“烷基”較宜代表 C_{1-6} 烷基，更宜是 C_{1-4} 烷基。

較佳的化合物是下述的化合物1至21、其藥學上可接受的酸或鹼加成鹽類、其四級胺類、其立體化學性異構物形式、其互變異構物形式或其N-氧化物形式。

本發明也關於下列化合物：



其體化學性異構物形式或其N-氧化物形式。

較宜式(Ia)或(Ib)化合物是特定的非對掌異構物(實質上沒有其他非對掌異構物)。如果式(Ia)或(Ib)化合物含有兩個對掌中心，此表示該化合物是(R,S)及(S,R)對掌異構物之外消旋性混合物或是(R,R)及(S,S)對掌異構物之外消旋性

混合物。以下，2種對掌異構物之外消旋性混合物是表示為非對掌異構物A或B。外消旋性混合物表示為A或B是決定於其是在合成方法中第一個被分離(也就是A)或第二個被分離(也就是B)。更宜式(Ia)或(Ib)化合物是特定的對掌異構物(實質上沒有其他對掌異構物)。如果式(Ia)或(Ib)化合物含有兩個對掌中心，此表示該化合物是(R,S)、(S,R)、(R,R)或(S,S)對掌異構物。以下，該特定的對掌異構物是表示為A1、A2、B1或B2。對掌異構物表示為A1、A2、B1或B2是決定於其是在合成方法中第一個或第二個被分離。

通常細菌病原體可以分類成格蘭氏陽性或格蘭氏陰性病原體。對於格蘭氏陽性及格蘭氏陰性病原體同時具有對抗活性的抗生素化合物通常視為具有廣效性的活性。本發明化合物對於格蘭氏陽性及/或格蘭氏陰性細菌病原體視為具有對抗活性。具體地說，本發明化合物可活性對抗至少一種格蘭氏陽性細菌，較宜對抗數種格蘭氏陽性細菌，更宜對抗一或多種格蘭氏陽性細菌，即或一或多種格蘭氏陰性細菌。

本發明化合物具有殺菌或抑菌活性。

格蘭氏陽性及格蘭氏陰性需氧性及厭氧性細菌之實例，包括葡萄球菌，例如金黃色葡萄球菌；腸球菌，例如糞腸球菌；鏈球菌，例如肺炎鏈球菌、突變鏈球菌、動物膿鏈球菌；桿菌，例如枯草桿菌；利斯特氏菌，例如單核細胞增生利斯特氏菌；嗜血菌，例如流感嗜血菌；莫拉氏菌，例如卡他莫拉氏菌；假單胞菌，例如銅綠假單胞菌；

及埃希氏菌，例如大腸埃希氏菌。格蘭氏陽性病原體，例如葡萄球菌、腸球菌及鏈球菌特別重要，因為從例如醫院環境一旦發展成抗藥性菌種後很難治療且很難消滅。此菌種之實例是甲氧苯青黴素抗藥性的金黃色葡萄球菌(MRSA)、甲氧苯青黴素抗藥性的凝固酶陰性葡萄球菌(MRCNS)、青黴素抗藥性的肺炎鏈球菌及多重抗藥性的糞腸球菌。

本發明化合物也顯示對於抗藥性菌種的對抗活性。

本發明化合物對於金黃色葡萄球菌包括抗藥性的金黃色葡萄球菌例如甲氧苯青黴素抗藥性的金黃色葡萄球菌(MRSA)及肺炎鏈球菌特別有對抗活性。

具體地說，本發明化合物對於彼等生存力決定於F1F0 ATP合成酶之適當功能的細菌具有活性。不侷限在任何理論，咸信本發明化合物之活性是依賴在F1F0 ATP合成酶之抑制作用，尤其是F1F0 ATP合成酶的F0複合物之抑制作用，更尤其是F1F0 ATP合成酶的F0複合物的次單元c之抑制作用，導致經由損耗細菌之細胞ATP量而殺死細菌。

不論何時在上文或下文中使用時，化合物可以治療細菌感染係指化合物治療一或多種菌種之感染。

不論何時在上文或下文中使用時，不是分枝桿菌感染之細菌感染係指該細菌感染不是一或多種分枝桿菌菌種之感染。

本發明化合物用藥之實際劑量及頻率是決定於使用的特定式(Ia)或(Ib)化合物、被治療的特定情形、被治療的病

情之嚴重度、年齡、體重、性別、飲食、用藥時間及特定病人之一般健康情形、用藥模式以及個人可能進行的其他醫療，並為從事此藝者所熟知。明顯地，有效每日量可以下降或增加，決定於被治療的病人之回應及/或決定於開藥本發明化合物的醫生之評估。

本發明化合物可以在視需要在藥學上可接受的載劑中的藥學上可接受的形式用藥。該化合物及含該化合物之組成物可以經由例如局部(topically)、局部(locally)或全身之途徑用藥。全身應用包括將化合物引入身體組織之任何方法，例如膜內、硬腦膜外、肌肉內、經皮、靜脈內、腹膜內、皮下、舌下、直腸、及口服用藥。用藥的抗菌劑之特定劑量以及治療期間，可以視需要調整。

可以用本發明化合物治療的細菌感染，包括例如中樞神經系統感染、外耳感染、中耳感染例如急性中耳炎、顱骨竇之感染、眼睛感染、口腔感染例如牙齒、牙床及黏膜之感染、上呼吸道感染、下呼吸道感染、泌尿生殖器感染、胃腸感染、婦科感染、敗血症、骨頭及關節感染、皮膚及皮膚結構感染、細菌性心內膜炎、灼傷、手術之抗菌預防、及免疫抑制的病人之抗菌預防，例如接受癌症化學治療的病人、或器官移植的病人。

提供式(Ia)或(Ib)化合物對於細菌感染有對抗活性之事實，本發明化合物可以結合其他抗菌劑以便有效地對抗細菌感染。

因此，本發明也關於(a)式(Ia)或(Ib)化合物及(b)一或多

種其他抗菌劑之組合，條件是該一或多種其他抗菌劑不是抗分枝桿菌劑。

本發明也關於(a)式(Ia)或(Ib)化合物及(b)一或多種其他殺菌劑之組合，條件是該一或多種其他抗菌劑不是抗分枝桿菌劑，作為藥劑使用。

本發明也包括一種醫藥組成物，其含有藥學上可接受的載劑及作為活性成份之有效醫療量的(a)式(Ia)或(Ib)化合物及(b)一或多種其他殺菌劑，條件是該一或多種其他抗菌劑不是抗分枝桿菌劑。

本發明也關於上述定義之組合物或醫藥組成物用於治療細菌感染之用途。

本發明之醫藥組成物可以有不同的藥劑形式供用藥目的。適當的組成物可以列舉一般用於全身性用藥的藥劑之全部組成物。為了製備本發明之醫藥組成物，將作為活性成份之有效量的特定化合物，視需要在加成鹽形式，與藥學上可接受的載劑密切混合，決定於所要用藥的製劑形式，該載劑可以有多種不同的形式。這些醫藥組成物希望是在單元劑量形式，特別合適供口服用藥或不經腸道注射。例如，在製備口服劑量形式之組成物時，可以使用任何常用的藥學介質，例如水、二醇、油、醇類等在口服液體製劑例如懸浮液、漿劑、酏劑、乳液及溶液之情形；或固體載劑例如澱粉、糖、高嶺土、稀釋劑、潤滑劑、黏著劑、分解劑類等在粉劑、丸劑、膠囊劑及片劑之情形。因為其用藥容易，片劑及膠囊劑代表最有利的口服單元給藥形式

，在此情形明顯是使用固體藥學載劑。對於不經腸道組成物，載劑通常包括無菌的水，至少是大部分，雖然可以包括其他成份，例如幫助溶解度。可以製備例如可注射的溶液，其中該載劑包括鹽水溶液、葡萄糖溶液或鹽水及葡萄糖溶液之混合物。也可以製備可注射的懸浮液，在此情形可以使用合適的液體載劑、懸浮劑等。也包括固體形式製劑，其是在使用前轉化成液體形式製劑。

決定於用藥模式，該醫藥組成物較宜含從0.05至99重量%，更宜從0.1至70重量%的活性成份，及從1至99.95重量%，更宜從30至99.9重量%的藥學上可接受的載劑，全部百分比是以總組成物為基準。

當以組合劑提供時，式(Ia)或(Ib)化合物及(b)其他抗菌劑之重量對重量比例可以經由從事此藝者決定。該比例及用藥的實際劑量及頻率決定於使用的特定式(Ia)或(Ib)化合物及其他抗菌劑、被治療的特定情形、被治療的病情之嚴重度、年齡、體重、性別、飲食、用藥時間及特定病人之一般健康情形、用藥模式以及個人可能進行的其他醫療，並為從事此藝者所熟知。而且，明顯地該有效每日量可以下降或增加，決定於被治療的病人之回應及/或決定於開藥本發明化合物的醫生之評估。

式(Ia)或(Ib)化合物及一或多種其他抗菌劑可以組合成單一製劑或可調製在分開的製劑，所以其可以同時、分開或依序用藥。據此，本發明也關於含有(a)式(Ia)或(Ib)化合物及(b)一或多種其他抗菌劑之產品，條件是該一或多種其

他抗菌劑不是抗分枝桿菌劑，作為組合製劑供同時、分開或依序使用以治療細菌感染。

該醫藥組成物可以另外含有此項技藝中已知的不同其他成份，例如潤滑劑、安定劑、緩衝劑、乳化劑、黏度調節劑、表面活性劑、防腐劑、調味劑或染劑。

特別有利於將上述醫藥組成物調製成單元給藥形式供用藥之容易性及給藥之一致性。在本文中使用的單元給藥形式係指合適作為單元給藥之物理上分離的單元，各單元含有計算用以產生所要的醫療效應之預先決定量的活性成份以及所需的醫藥載劑。此種單元給藥形式之實例是片劑(包括刻痕或包衣片劑)、膠囊劑、丸劑、粉末包裝、糯米劑、栓劑、可注射的溶液或懸浮液等，以及其分開的多重包裝。根據本發明化合物之每日劑量當然將隨著使用的化合物、用藥模式、所要的治療及指示的細菌疾病而改變。

可以與式(Ia)或(Ib)化合物結合的其他抗菌劑是此項技藝中已知的抗菌劑。其他抗菌劑包括 β -內醯胺群之抗生素例如天然的青黴素、半合成的青黴素、天然的先鋒黴素、半合成的先鋒黴素、頭黴素、1-氧青黴素(oxacephems)、克拉維酸、盤尼(penems)、卡巴盤尼(carbapenems)、諾卡黴素、單貝坦(monobactams)；四環素、無水四環素、蒽四環素；胺基糖甙；核苷例如N-核苷、C-核苷、碳環核苷、殺稻瘟菌素S；大環內酯例如12-員環大環內酯、14-員環大環內酯、16-員環大環內酯；安薩黴素(ansamycins)；肽類例如爭光黴素、短桿菌肽、多黏菌素、桿菌肽、含內酯連結

的大環肽抗生素、放線菌素、雙黴素、纏黴素、遠黴素、持久殺菌素、米加黴素、新製癌素、塗鏈黴素、紫黴素、威里黴素；放線菌酮；氧黴素；擬青黴素；抗癌黴素A；新生黴素、灰黃黴素；氯黴素；自力黴素；烟曲黴素；莫能菌素；吡咯菌素；磷黴素；甾酸黴素鈉；D-(對羥基苯基)甘胺酸；D-苯基甘胺酸；伊涅丁素(enediynes)。

可以與式(Ia)或(Ib)化合物結合的特定抗菌劑是例如苄基青黴素(鉀、普魯卡因、乙二苄胺)、苯氧基甲基青黴素(鉀)、苯乙基青黴素鉀、苯氧丙基青黴素、羧苄青黴素(二鈉、苯基鈉、茛基鈉)、 α -磺酸苄青黴素、羧噻吩青黴素二鈉、新青黴素鈉、苯唑青黴素鈉、鄰氯青黴素鈉、雙氯青黴素、氯氯唑青黴素、氯苄青黴素、米洛青黴素(mezlocillin)、胡椒青黴素鈉(piperacillin sodium)、羥胺苄青黴素、胺基環己烷青黴素、海大青黴素(hectacillin)、薩貝坦鈉(sulbactam sodium)、胺苄青黴素-3-羥基酞酯鹽酸鹽、胺苄甲戊酯青黴素鹽酸鹽、氯草脘青黴素雙酯、先鋒黴素、賽費洛(cefaclor)、先鋒黴素III、賽費多(cefadroxil)、環己烯胺頭孢菌素、西發丁(cefroxadine)、西發吡頭孢菌素鈉、頭孢菌素鈉、氯甲頭孢菌素塞發先令鈉、西蘇洛丁鈉(cefsulodin sodium)、頭孢利素、羥胺唑頭孢菌素、西福酮鈉(cefoperazone sodium)、羥苯四唑頭孢菌素、維福坦(vefotiam)鹽酸鹽、塞發查令鈉、塞地洛鈉(ceftizoxime sodium)、西發達鈉(cefotaxime sodium)、西美諾(cefmenoxime)鹽酸鹽、呋肟頭孢菌素、西特隆鈉(ceftriaxone)

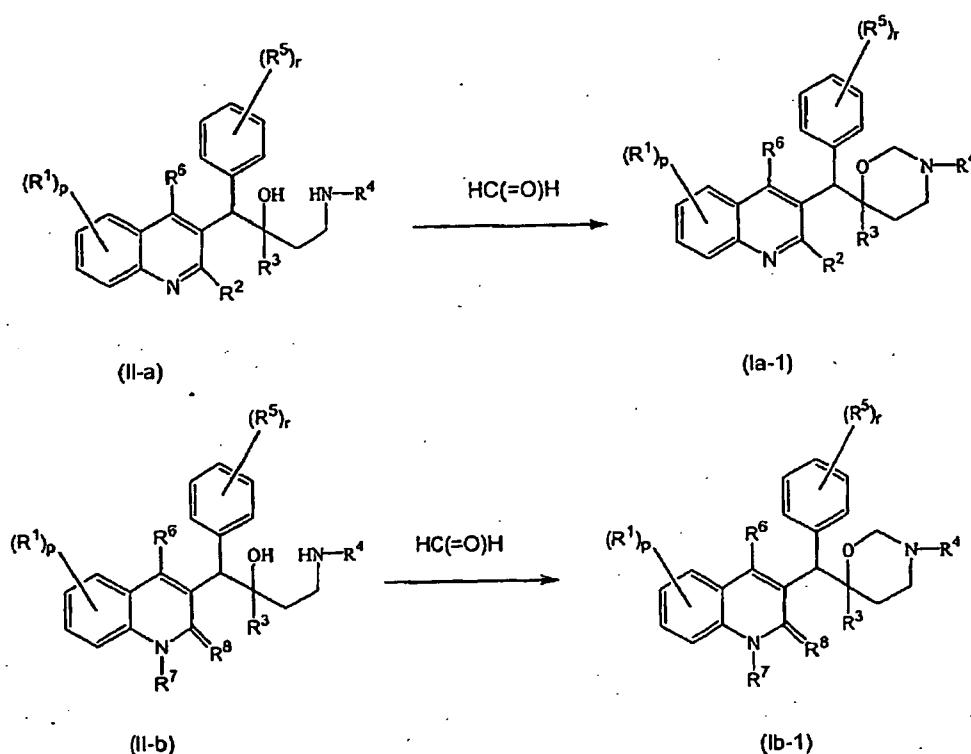
sodium)、西達定(ceftazidime)、噻吩甲氧頭孢菌素、西美特隆(cefmetazole)、西發迪坦(cefotetan)、拉達莫(latamoxel)、克拉藍酸(clavulanic acid)、伊密平(imipenem)、阿特南(aztreonam)、四環素、氯四環素鹽酸鹽、去甲基氯四環素、氧四環素、甲烯土黴素鹽酸鹽、強力黴素、氫吡四環素、二甲胺四環素、柔毛黴素鹽酸鹽、阿黴素、阿克拉黴素(aclarubicin)、卡那黴素鹽酸鹽、卡那黴素、妥布黴素、慶大黴素硫酸鹽、雙脫氧卡那黴素、丁胺卡那黴素、米卡諾黴素(micronomicin)、核糖黴素、新黴素硫酸鹽、巴龍黴素硫酸鹽、鏈黴素硫酸鹽、二氫鏈黴素、越黴素A、氫黴素B、阿泊拉黴素、西梭黴素、乙烯西梭黴素硫酸鹽、奇放線菌素鹽酸鹽、阿斯脫黴素(astromicin)硫酸鹽、有效黴素、春雷黴素、多氧菌素、殺稻瘟菌素S、紅黴素、紅黴素硫酸月桂酸酯、竹桃黴素磷酸鹽、特洛林黴素(tracetyloleandomycin)、北里黴素、交沙黴素、螺旋黴素、泰樂黴素、伊瓦黴素(ivermectin)、麥迪黴素、爭光黴素硫酸鹽、匹來黴素硫酸鹽、短桿菌肽S、多黏菌素B、桿菌肽、黏菌素硫酸鹽、甲基多黏菌素硫酸鈉、持久黴素、米加黴素、威里黴素、纏黴素硫酸鹽、紫黴素、結核放線菌素、萬古黴素、天生黴素D、尼卡諾丁(ncocarzinostatin)、貝斯丁(bestatin)、派斯丁(pepstatin)、莫能菌素、拉沙里菌素、鹽黴素、兩性黴素B、製黴菌素、納他黴素、三克黴素(trichomycin)、光輝黴素、林可黴素、氯林可黴素、氯林可黴素棕櫚酸鹽鹽酸鹽、黃磷醇(flavophospholipol)、氧黴素

、變曲黴素、灰黃黴素、氯黴素肉桂酸酯、氯黴素肉桂酸酯棕櫚酸鹽、自力黴素C、吡咯菌素、磷黴素、甾酸黴素鈉、必克黴素(bicozamycin)、地母林(tiamulin)、癬可寧。

製備通則

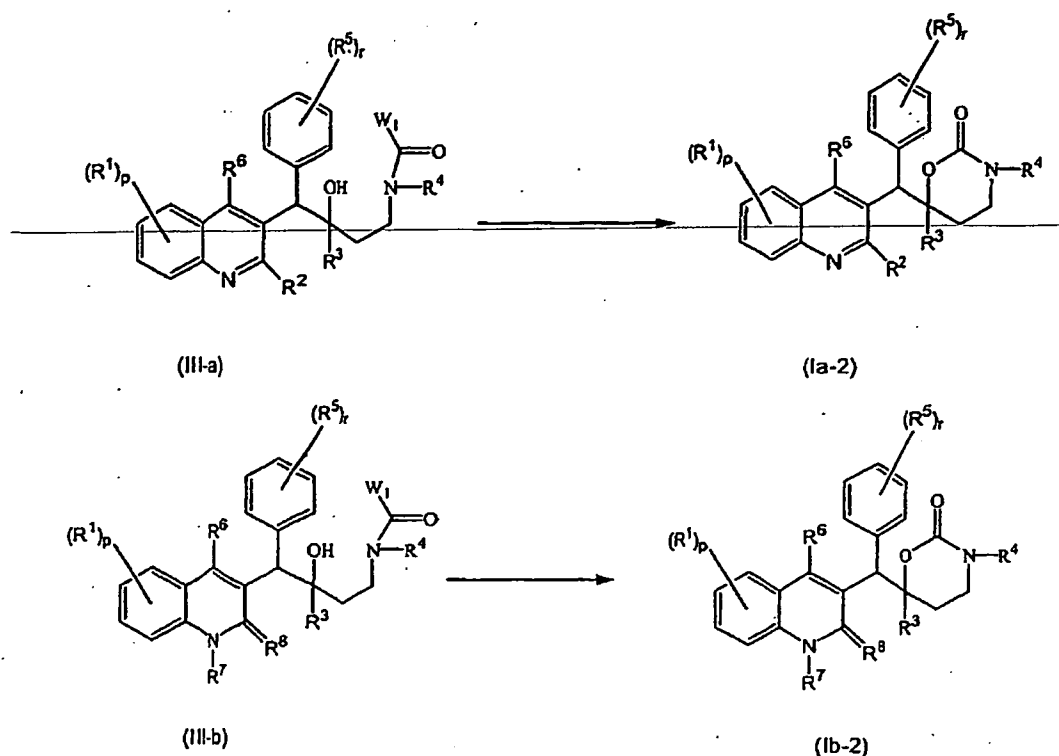
根據本發明的化合物普遍可經由一系列的步驟製備，各步驟為從使此藝者已知。

其中Z是CH₂的式(Ia)及(Ib)化合物，該化合物用式(Ia-1)及(Ib-1)代表，可在合適的溶劑例如甲苯中，經由式(II-a)及(II-b)中間物與仲甲醛反應而製備。



其中Z是C(=O)的式(Ia)及(Ib)化合物，該化合物用式(Ia-2)及(Ib-2)代表，可在合適的溶劑例如四氫呋喃、乙醚、二噁烷中，經由式(III-a)及(III-b)中間物其中W₁代表合適的釋離基例如咪唑基、烷氧基例如甲氧基，與合適的鹼例

如氫化鈉、第三丁醇鉀反應而製備。



在上述反應中，可以分離所得的式(Ia)或(Ib)化合物，且如果需要時，根據普遍已知於此向技藝之方法純化，例如萃取、結晶、蒸餾、碾製及層析。如果式(Ia)或(Ib)化合物結晶出來，其可以經由過濾分離。反之，經由加入適當的溶劑造成結晶，例如水；乙腈；醇，例如甲醇、乙醇；及該溶劑之組合。或者是，反應混合物也可以蒸發至乾，隨後將殘留物經由層析法(例如逆相HPLC、快速層析法等)純化。反應混合物也可以未經先前的溶劑蒸發而經由層析法純化。式(Ia)或(Ib)化合物也可以經由將溶劑蒸發後，在合適的溶劑中結晶而純化，例如水、乙腈、醇例如甲醇及該溶劑之組合。

從事此藝者將了解該使用何種方法、哪種溶劑最合適

使用或其屬於例行的實驗以尋找最合適的分離方法。

式(Ia)或(Ib)化合物還可以根據此項技藝中已知的基轉化反應，經由式(Ia)或(Ib)化合物之彼此轉化而製備。

根據此項技藝中已知用於轉化三價氮成為其N-氧化物形式之方法，可以將式(Ia)或(Ib)化合物轉化成對應的N-氧化物形式。該N-氧化反應通常可以經由使式(Ia)或(Ib)之起始物質與適當的有機或無機過氧化物反應而進行。適當的無機過氧化物包括例如過氧化氫、鹼金屬及鹼土金屬過氧化物例如過氧化鈉、過氧化鉀，適當的有機過氧化物包括過氧酸例如苯碳過氧酸或鹵基取代之苯碳過氧酸例如3-氯苯碳過氧酸、過氧烷酸例如過氧醋酸、烷基過氧化氫例如第三丁基過氧化氫。合適的溶劑是例如水、低碳醇類例如乙醇等、烴類例如甲苯、酮類例如2-丁酮、鹵化烴類例如二氯甲烷、及這些溶劑之混合物。

其中 R^4 是烷基的式(Ia)或(Ib)化合物，在合適的溶劑例如丙酮存在下，經由與合適的四級化劑例如視需要經取代的烷基鹵化物例如 ICH_3 或 ICH_2CH_3 反應，可以轉化成合適的四級胺。

在本發明中的部份式(Ia)或(Ib)化合物及部份中間物可以包括立體化學異構物形式之混合物。該化合物及該中間物之立體化學異構物形式可以得自施行此項技藝中已知的方法。例如非對掌異構物可以經由物理方法分離，例如選擇性結晶法或層析技術，例如逆流分布、液體層析等方法。對掌異構物可得自外消旋性混合物，首先將該外消旋性

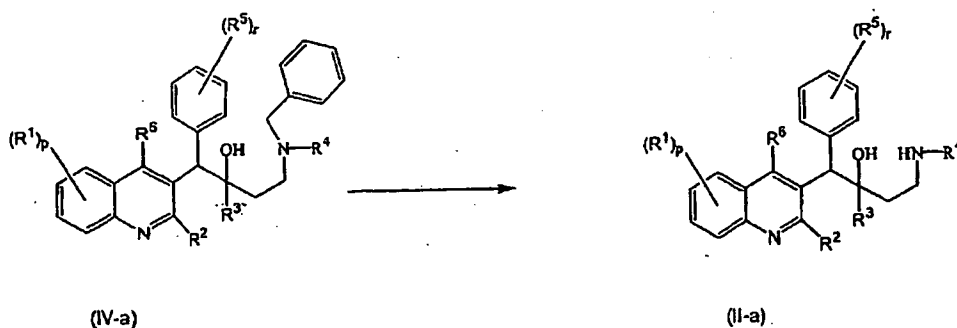
混合物用合適的解離劑例如對掌性酸轉化成非對掌異構性鹽類或化合物之混合物；然後經由例如選擇性結晶法或層析技術例如液體層析等方法，將該非對掌異構性鹽類或化合物之混合物物理性分離；且最後將該分離的非對掌異構性鹽類或化合物轉化成對應的對掌異構物。純的立體化學性異構物形式也可以得自適當的中間物及起始物質之純的立體化學性異構物形式，條件是該轉化反應是立體專一性進行。

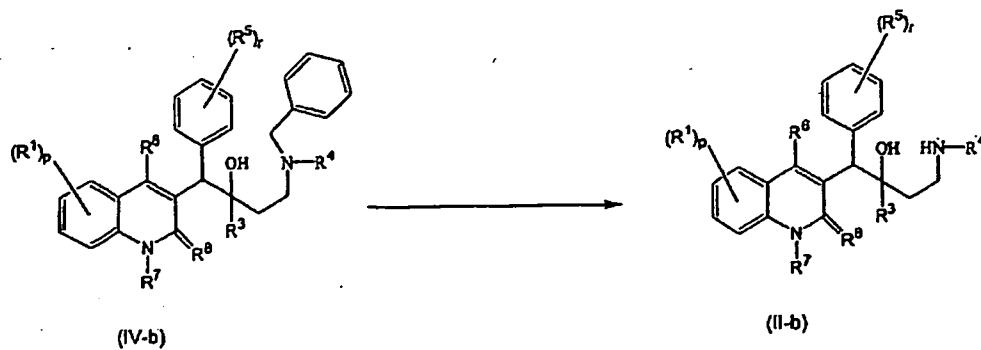
分離式(Ia)或(Ib)化合物及中間物的對掌異構性形式之另一個方法涉及液體層析法，特別是使用對掌性固相之液體層析法。

當然在上文及下文之製備中，反應產物可以從反應介質分離，且如果需要時，可根據一般已知於此向技藝之方法純化，例如萃取、結晶、蒸餾、碾製及層析法。

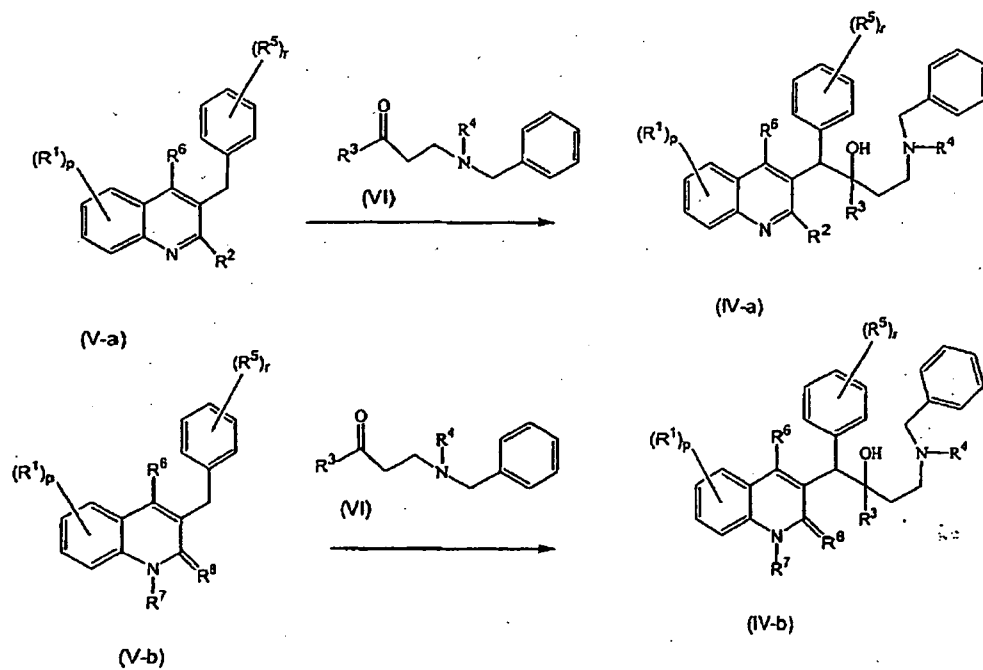
部份中間物及起始物質是已知的化合物且可以得自商業化供應或根據此項技藝中已知的方法或揭示在 WO2004/011426 的方法製備，其併於本文供參考。

式(II-a)及(II-b)中間物可在合適的溶劑例如1,2-二氯乙烷及合適的醇例如甲醇等，經由式(IV-a)及(IV-b)中間物與合適的去保護劑例如氯甲酸1-氯乙酯反應而製備。



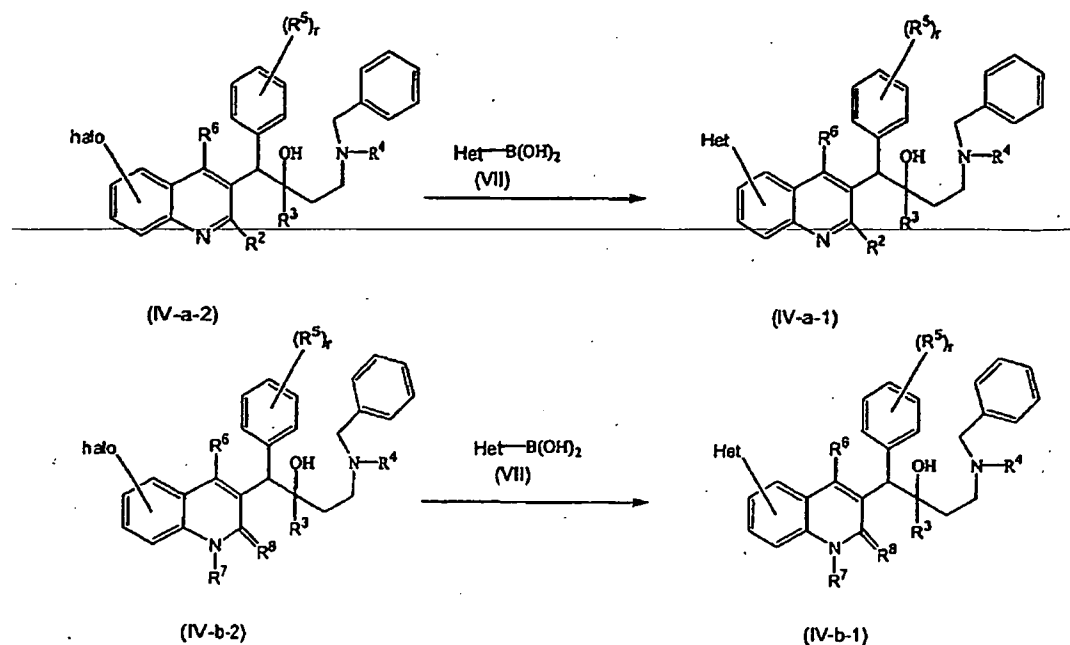


式(II-a)或(II-b)中間物也可以在鈹或碳存在下及在合適的溶劑例如醇例如甲醇存在下，經由式(IV-a)或(IV-b)中間物與甲酸銨反應而製備。其中 R^1 是鹵基的式(IV-a)或(IV-b)中間物，在其轉化期間可失去該鹵基取代基而成為式(II-a)或(II-b)中間物。

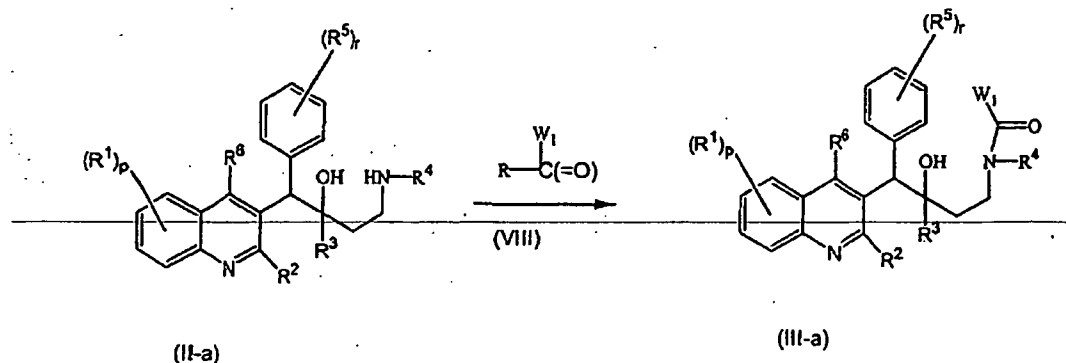


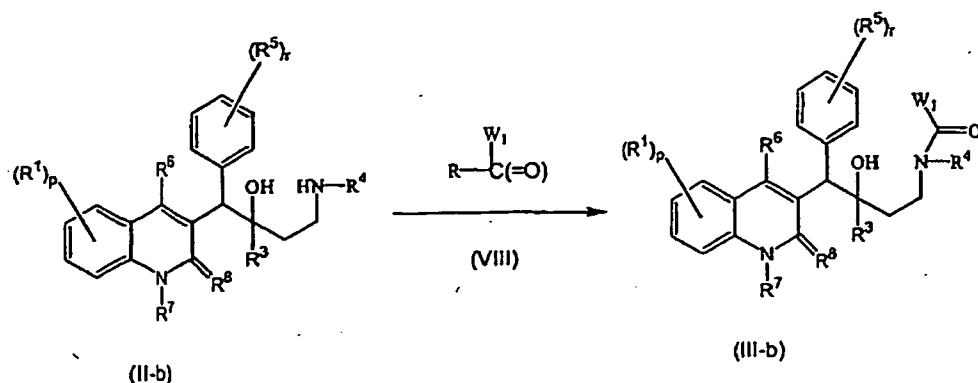
其中 R^1 代表Het且p是1的式(IV-a)或(IV-b)中間物，該中間物用式(IV-a-1)或(IV-b-1)代表，可以在合適的觸媒例如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、合適的鹼例如 K_2CO_3 及合適的溶劑例如二甲基醚及合適的醇例如甲醇等存在下，經由其中 R^1 代表鹵基的

式(IV-a)或(IV-b)中間物，該中間物用式(IV-a-2)或(IV-b-2)代表，與式(VII)中間物反應而製備。



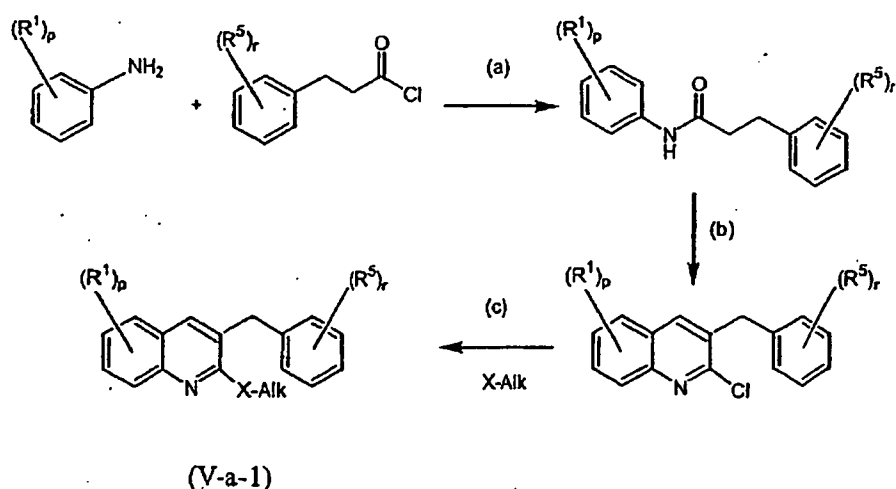
式(III-a)或(III-b)中間物可以在合適的溶劑例如四氫呋喃中，經由式(II-a)或(II-b)中間物與式(VIII)中間物反應而製備，其中W₁-(C=O)代表必須引入的基且R代表中間物之其餘部份，例如1,1'-羰基雙-1H-咪唑、氯甲酸甲酯或氯甲酸乙酯。





式(V-a)或(V-b)中間物是商業化供應的化合物或可根據一般已知於此項技藝之傳統反應方法製備。例如，式(V-a-1)中間物可根據下列反應圖示製備。

圖示1

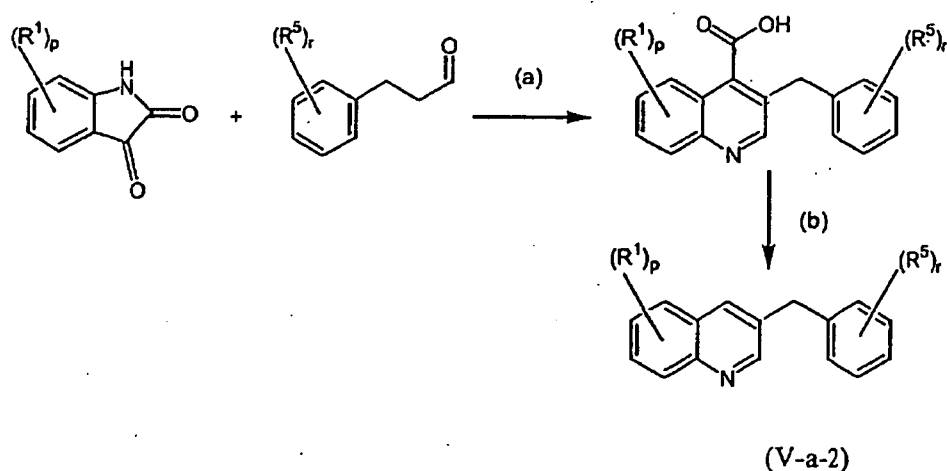


其中全部變數是根據式(Ia)及(Ib)中的定義。反應圖示(1)包括步驟(a)其中適當經取代的苯胺與合適的醯基氯化物例如3-苯基丙醯氯、3-氟苯基丙醯氯或對氯苯基丙醯氯在合適的鹼例如三乙胺及合適的反應惰性溶劑例如二氯甲烷或二氯乙烯存在下反應。此反應可方便地在室溫及迴流溫度之間進行。在下一個步驟(b)將步驟(a)所得的加成物與磷醯氯(POCl_3)在合適的溶劑例如N,N-二甲基甲醯胺存在下反應

(Vilsmeier-Haack 甲醯基化後環化)。此反應可方便地在室溫及迴流溫度之間進行。在下一個步驟(c)經由使步驟(b)所得的中間化合物與化合物-X-Alk，其中X=S或O且Alk是在式(Ia)及(Ib)中定義的烷基，例如甲醇鈉，在合適的溶劑例如醇例如甲醇存在下，加入特定的 R^2 基，其中 R^2 是烷氧基或烷硫基。

根據式(V-a-2)之中間物可以根據下列反應圖示(2)製備，其中在第一個步驟(a)在合適的鹼例如氫氧化鈉存在下，使經取代的吲哚-2,3-二酮與經取代的3-苯基丙醛反應(Pfitzinger反應)，然後羧酸化合物在下一個步驟(b)在高溫及在合適的反應惰性溶劑例如二苯基醚存在下去羧基化。

圖示2

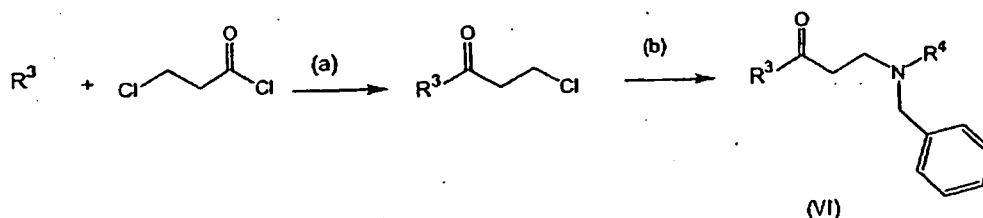


明顯地在上述及下述的反應中，反應產物可以從反應介質分離，且如果需要時，可以根據此項技藝中一般已知的方法進一步純化，例如萃取、結晶及層析法。存在一個以上的對掌異構物形式之反應產物也明顯可經由已知技術

從其混合物分離，特別是製備級層析法，例如製備級HPLC、對掌性層析法。個別的非對掌異構物或個別的對掌異構物也可經由超臨界流體層析(SCF)獲得。

式(VI)中間物是商業化供應的化合物或可根據一般已知於此項技藝之傳統反應方法製備。例如，式(VI)中間物化合物可以根據下面反應圖示(3)製備：

圖示3



反應圖示(3)包括步驟(a)其中 R^3 是例如適當經取代之苯基、萘基或Het，經由Friedel-Craft反應與適當的醯基氯例如3-氯丙醯氯或4-氯丁醯氯在合適的路易士酸例如 AlCl_3 、 FeCl_3 、 SnCl_4 、 TiCl_4 或 ZnCl_2 及視需要使用的合適反應惰性溶劑例如二氯甲烷或二氯乙烯存在下反應。此反應可方便地在室溫及迴流溫度之間進行。在下一個步驟(b)經由使步驟(a)所得的中間物化合物與一級或二級胺在合適的溶劑例如乙腈存在下，及視需要在合適的鹼例如 K_2CO_3 存在下反應，引入胺基($-\text{NR}^4(\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5)$)。

下列實例是說明且不能作為其限制。

【實施方式】

實驗部份

部份化合物其中立體碳原子之絕對立體化學組態未經測定。在彼等情形中，先分離出來的立體化學異構物形式是稱為“A”且第二個稱為“B”，沒有進一步指出實際的立體化學組態。但是，該“A”及“B”異構物形式可以經由從事此藝者使用此項技藝中已知的方法例如X-光繞射法清楚地鑑定。

如果“A”及“B”是立體異構性混合物，特別是非對掌異構物之混合物，其可進一步分離其中各第一個分離的部份分別稱為“A1”及“B1”且第二個分別稱為“A2”及“B2”，沒有進一步指出實際的立體化學組態。但是該“A1”、“A2”及“B1”、“B2”異構物形式，特別是該“A1”、“A2”及“B1”、“B2”對掌異構物形式，可以經由從事此藝者使用此項技藝中已知的方法例如X-光繞射法清楚地鑑定。

對於本發明化合物之合成，係參考WO2005/070924，其併於本文供參考。

以下，Rt係指在LCMS分析中所得的滯留時間(分鐘)。

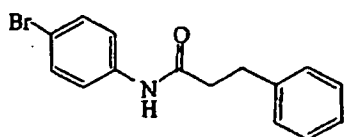
實驗部份

以下，名詞“M.P.”係指熔點，“THF”係指四氫呋喃，“EtOAc”係指醋酸乙酯，“MeOH”係指甲醇，“DME”係指二甲基醚，“DIPE”係指二異丙基醚，“DMF”係指N,N-二甲基甲醯胺，“Et₃N”係指三乙胺，“Pd(PPh₃)₄”係指肆(三苯基膦)鈀，“CDI”係指1,1'-羰基雙-1H-咪唑。

A. 中間物之製備

實例A1

中間物1之製備

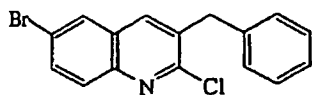


中間物1

將苯基丙醯氯(0.488莫耳)在室溫逐滴添加至在 Et_3N (70毫升)及 CH_2Cl_2 (700毫升)中的4-溴苯胺(0.407莫耳)並將混合物在室溫攪拌過夜。將混合物倒入水及濃 NH_4OH 中，並用 CH_2Cl_2 萃取。將有機層乾燥(MgSO_4)，過濾並將溶劑蒸發。將殘留物從乙醚結晶。將殘留物(119.67克)溶解在 CH_2Cl_2 並用 HCl 1N清洗。將有機層乾燥(MgSO_4)，過濾並將溶劑蒸發。產量：107.67克之中間物1。

實例A2

中間物2之製備

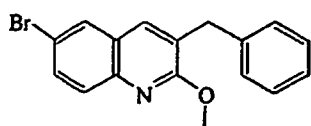


中間物2

反應進行兩次。將 POCl_3 (1.225莫耳)在 10°C 逐滴添加至DMF (0.525莫耳)。然後在室溫加入中間物1 (0.175莫耳)。將混合物在 80°C 攪拌過夜，倒在冰上並用 CH_2Cl_2 萃取。將有機層乾燥(MgSO_4)，過濾並將溶劑蒸發。產量：77.62克(67%)之中間物2。此產物不再純化而使用。

實例A3

中間物3之製備

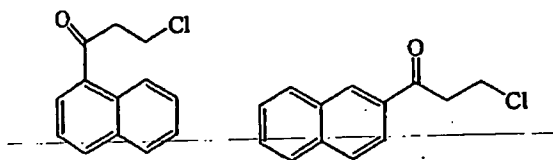


中間物3

將中間物2 (0.233莫耳)、在MeOH中的CH₃ONa (30%) (222.32毫升)及MeOH (776毫升)之混合物攪拌並迴流過夜，然後倒在冰上並用CH₂Cl₂萃取。將有機層乾燥(MgSO₄)，過濾並將溶劑蒸發。將殘留物在矽膠上經由管柱層析法純化(洗提液：CH₂Cl₂/環己烷20/80且隨後100/0；20-45微米)。收集純的部份並將溶劑蒸發。產量：25克(33%)之中間物3 (M.P.: 84°C)。

實例A4

a) 中間物4及5之製備



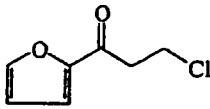
中間物4

中間物5

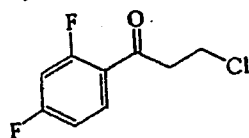
將氯化鋁(34.3克，0.257莫耳)及3-氯丙醯氯(29.7克，0.234莫耳)於1,2-二氯乙烷(150毫升)之混合物在0°C攪拌。加入萘(30克，0.234莫耳)於1,2-二氯乙烷(50毫升)之溶液。將混合物在5°C攪拌2小時後倒入冰水中。將有機層分離，乾燥(MgSO₄)，過濾並將溶劑蒸發。將殘留物(56克)在矽膠上經由管柱層析法純化(洗提液：環己烷/CH₂Cl₂ 60/40；20-45微米)。收集兩個部份並將溶劑蒸發後得到中間物4 (31克，61%)之油。將第二個部份(14克)溶解在DIPE後得到

中間物5 (8.2克, 16%; M.P.: 68°C)之乳黃色固體。

下面中間物是根據上述方法製備：

中間物41	殘留物(20.2克)不再純化而用於下一個步驟	 中間物41
-------	------------------------	--

b) 中間物6之製備

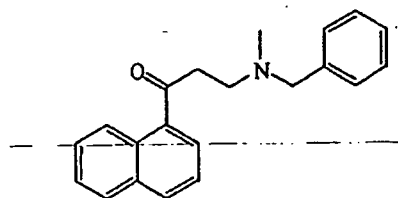


中間物6

將氯化鋁(0.3莫耳)小心添加至1,3-二氟苯(0.26莫耳)並在激烈攪拌下將其加熱至50°C。在40°C(在冰上冷卻)逐滴加入3-氯丙醯氯(0.26莫耳)歷時15分鐘並將混合物在50°C攪拌。將混合物倒入水(250毫升)、冰(250克)及HCl(25毫升)中並攪拌20分鐘。將形成的沈澱物過濾並用CH₂Cl₂及水萃取。產量：40克之中間物6(75%)。

實例A5

a) 中間物7之製備

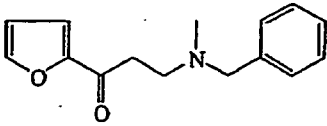


中間物7

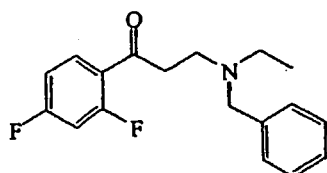
將中間物4(3克; 0.0137莫耳)、N-苄基甲基胺(2毫升; 0.0150莫耳)在乙腈(100毫升)之混合物在80°C攪拌2小時。在室溫下加入水。將混合物用CH₂Cl₂萃取。將有機層分離

並乾燥(MgSO_4)，過濾並將溶劑蒸發。將殘留物(6克)在矽膠上經由管柱層析法純化(洗提液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 97/3；20-45微米)後得到油。產量：4.2克之中間物7。

下面中間物是根據上述方法製備：

中間物42	將殘留物(22.5克)在矽膠上經由管柱層析法純化(洗提液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98/2；20-45微米)後得到油。產量：5.1克之中間物42 (17%)。	 中間物42
-------	---	--

b) 中間物8之製備

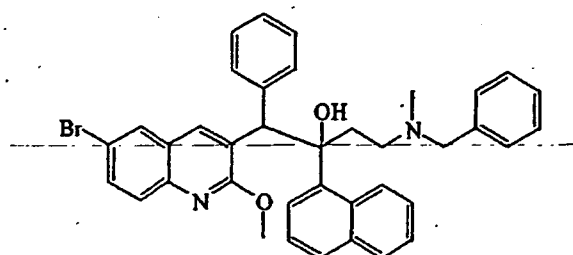


中間物8

將中間物6 (0.015莫耳)、N-乙基苯基甲基胺(0.016莫耳)及 K_2CO_3 (0.016莫耳)在乙腈(30毫升)之混合物在 70°C 攪拌2小時，倒入水中並用 CH_2Cl_2 萃取。將有機層分離，乾燥(MgSO_4)，過濾並將溶劑蒸發。產量：4克之中間物8 (88%)。

實例A6

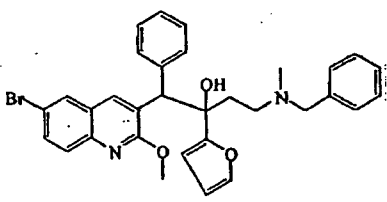
a) 中間物9之製備



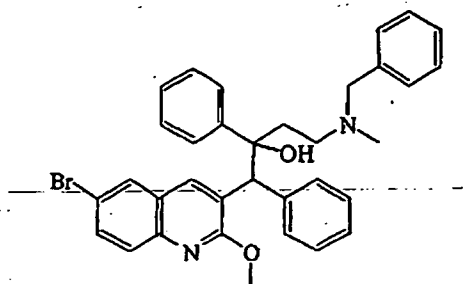
中間物9

將正丁基鋰(0.0075莫耳)在 -20°C 添加至二異丙胺(0.0075莫耳)在THF (50毫升)之溶液。將混合物冷卻至 -70°C 。加入中間物3 (0.0062莫耳)。將混合物在 -70°C 攪拌1小時又30分鐘。加入中間物7 (0.0075莫耳)。將混合物攪拌1小時又30分鐘。加入 H_2O 。將混合物用 CH_2Cl_2 萃取。將有機層分離，乾燥(MgSO_4)，過濾並將溶劑蒸發。將殘留物(3克)在矽膠上經由管柱層析法純化(洗提液：環己烷/ EtOAc 90/10; 15-40微米)。收集純的部份並將溶劑蒸發。產量：1.5克兩種非對掌異構物之混合物(38%)，也就是中間物9。

下面中間物是根據上述方法製備：

中間物43	將殘留物(7.5克)在矽膠上經由管柱層析法純化(洗提液：環己烷/EtOAc 92/8; 15-40微米)。收集純的部份並將溶劑蒸發。產量：3.25克中間物43之兩種非對掌異構物之混合物(55%，非對掌異構物之混合物：65/35)。	 中間物43
--------------	--	---

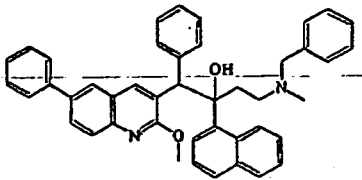
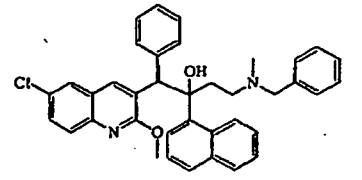
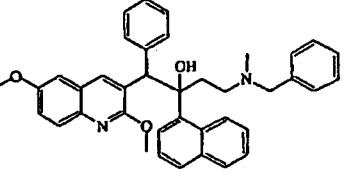
b) 中間物 10 之製備

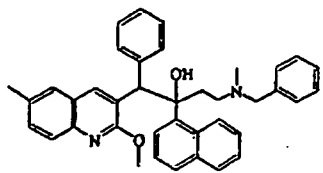
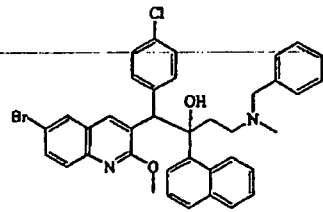


中間物 10

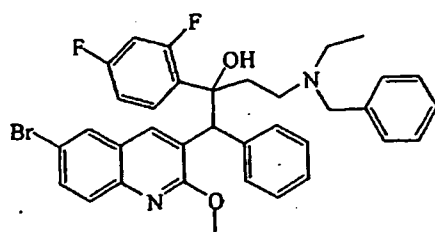
將正丁基鋰(0.0075莫耳)在 -20°C 添加至二異丙胺(0.0075莫耳)在THF (50毫升)之溶液。將混合物冷卻至 -70°C 。加入中間物3 (0.0061莫耳)。將混合物在 -70°C 攪拌1小時又30分鐘。加入4-[甲基(苯基甲基)胺基]-1-苯基-1-丁酮(0.0073莫耳)。將混合物攪拌1小時又30分鐘。加入 H_2O 。將混合物用 CH_2Cl_2 萃取。將有機層分離，乾燥(MgSO_4)，過濾並將溶劑蒸發。將殘留物(4.9克)在矽膠上經由管柱層析法純化(洗提液： $100\% \text{CH}_2\text{Cl}_2$ ；15-40微米)。收集純的部份並將溶劑蒸發。產量：1.43克之中間物10 (40%，非對掌異構物之混合物：60/40)。

下面中間物是根據上述方法製備：

中間物19	將殘留物(6.4克)在矽膠上經由管柱層析法純化(洗提液：CH_2Cl_2/環己烷 85/15；15-40微米)。收集純的部份並將溶劑蒸發。產量：0.81克中間物之非對掌異構物之混合物 (44/56) (17%)。	 中間物19
中間物20	將殘留物在矽膠上經由管柱層析法純化(洗提液：環己烷/EtOAc 95/5；15-40微米)。收集純的部份並將溶劑蒸發。產量：0.55克中間物之非對掌異構物之混合物(12%)。	 中間物20
中間物21	將殘留物在矽膠上經由管柱層析法純化(洗提液：環己烷/EtOAc 95/5；15-40微米)。收集純的部份並將溶劑蒸發。產量：0.34克中間物之非對掌異構物之混合物(7%)。	 中間物21

中間物22	將殘留物在矽膠上經由管柱層析法純化(洗提液：環己烷/EtOAc 95/5；15-40微米)。收集純的部份並將溶劑蒸發。產量：0.80克中間物之非對掌異構物之混合物(13%)。	 中間物22
中間物23	將殘留物在矽膠上經由管柱層析法純化(洗提液：環己烷/EtOAc 80/20；15-40微米)。收集純的部份並將溶劑蒸發。將殘留物(1.3克)在矽膠上經由管柱層析法純化(洗提液：乙腈/NH₄CO₃ 0.5% 95/5；kromasil)。收集純的部份並將溶劑蒸發。得到0.61克中間物之非對掌異構物之混合物(41/59)(18%)。	 中間物23

c) 中間物11及12之製備



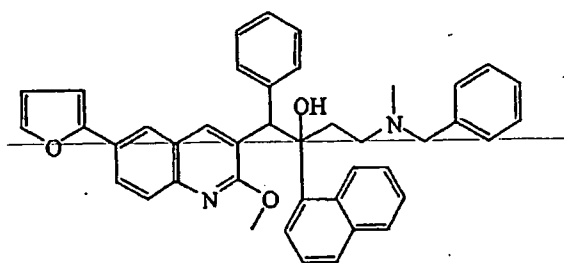
中間物11 (非對掌異構物A)

中間物12 (非對掌異構物B)

將正丁基鋰(0.0075莫耳)在 -20°C 添加至二異丙胺(0.0075莫耳)在THF (50毫升)之溶液。將混合物冷卻至 -70°C 。加入中間物3 (0.00824莫耳)。將混合物在 -70°C 攪拌1小時又30分鐘。加入中間物8 (0.0099莫耳)。將混合物攪拌1小時又30分鐘。加入 H_2O 。將混合物用 CH_2Cl_2 萃取。將有機層分離，乾燥(MgSO_4)，過濾並將溶劑蒸發。將殘留物(5.4克)在矽膠上經由管柱層析法純化(洗提液： CH_2Cl_2 /環己烷60/40；15-40微米)。收集兩個部份並將溶劑蒸發。產量：0.95克之中間物11之非對掌異構物A (15%，M.P.: 171°C ， MH^+ : 631, Rt: 11.24)及0.83克之中間物12之非對掌異構物B (13%， MH^+ : 631, Rt: 11.17)。

實例A7

中間物17之製備

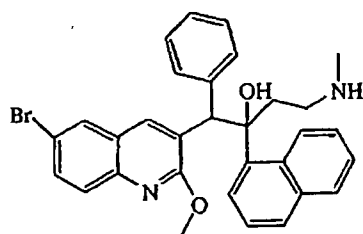


中間物17

將中間物9 (1.58毫莫耳)、2-呋喃硼酸(2.69毫莫耳)、 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.158毫莫耳)、DME (30毫升)、MeOH (10毫升) 及 K_2CO_3 (1.6毫升)在微波爐(300W, 68°C)加熱10分鐘。使混合物冷卻，倒入水中並用EtOAc萃取。將有機層分離，乾燥(MgSO_4)，過濾並將溶劑蒸發。將殘留物(1.4克)在矽膠上經由管柱層析法純化(洗提液：環己烷/EtOAc 90/10; 15-40微米)。收集純的部份並將溶劑蒸發。產量：0.47克中間物17之非對掌異構物之混合物(60/40) (41%)。

實例A8

a-1) 中間物13及14之製備



中間物13 (非對掌異構物A)

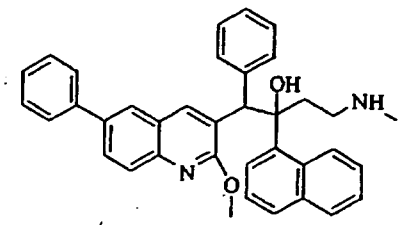
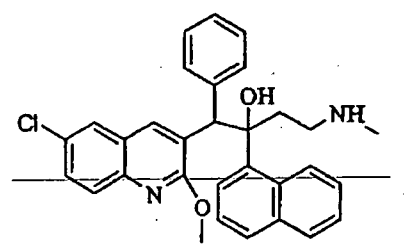
中間物14 (非對掌異構物B)

將氯甲酸1-氯乙酯(15毫升)在室溫夏天加至中間物9 (0.0023莫耳)在1,2-二氯乙烷(30毫升)之混合物。將混合物在 80°C 攪拌1小時。將溶劑蒸發。加入MeOH (15毫升)。將混合物攪拌並迴流30分鐘。將溶劑蒸發。將殘留物(*) (1.49克)經由管柱層析法純化(洗提液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0.1; 15-40微米)。收集兩個部份並將溶劑蒸發。將第一個殘留物(0.23克)從DIPE結晶。將沈澱物過濾並乾燥，得到0.168克(13%)之中間物13 (非對掌異構物A)(M.P.: 204°C)

。將第二個殘留物(0.32克)從DIPE結晶。將沈澱物過濾並乾燥，產量：0.298克(23%)之中間物14(非對掌異構物B)(M.P.: 225°C)。

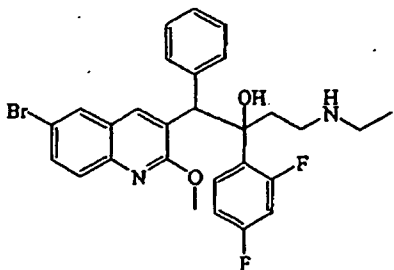
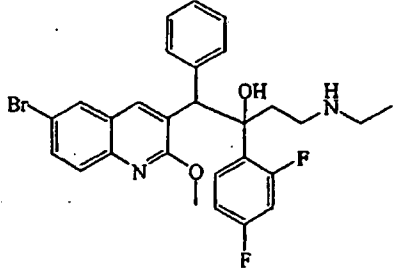
下面中間物是根據上述方法製備。所得殘留物(*)之純化是分別對各殘留物說明。

中間物25 及 中間物26	將殘留物(1.2克)在矽膠上經由管柱層析法純化(洗提液：CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 95/5/0.1；15-40微米)。收集兩個部份並將溶劑蒸發。產量：0.047克之中間物25(非對掌異構物A)(6%，MH⁺: 491)。將第二個殘留物(0.08克，10%)從DIPE結晶。將沈澱物過濾並乾燥，產量：0.031克之中間物26(非對掌異構物B)(4%，M.P.: 197°C)。	中間物25(非對掌異構物A) 中間物26(非對掌異構物B)
------------------------------	---	---

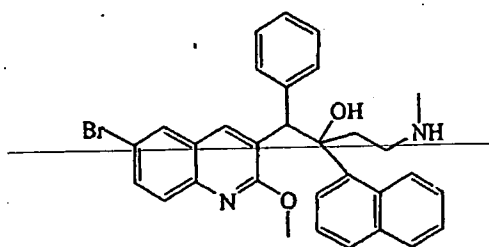
中間物27 及 中間物28	將殘留物(1.0克)在矽膠上經由管柱層析法純化(洗提液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 96/4/0.1; 15-40微米)。收集兩個部份並將溶劑蒸發。產量: 0.105克之中間物27 (非對掌異構物A) (15%, MH^+: 539, Rt: 2.48)及0.11克之中間物28 (非對掌異構物B) (16%, M.P.: 222°C)。	 中間物27 (非對掌異構物A) 中間物28 (非對掌異構物B)
中間物29 及 中間物30	將殘留物(0.5克)在矽膠上經由管柱層析法純化(洗提液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0.1; 10微米)。收集兩個部份並將溶劑蒸發。產量: 0.1克之中間物29 (非對掌異構物A) (24%, MH^+: 497)及0.10克之中間物30 (非對掌異構物B) (22%, MH^+: 497)。	 中間物29 (非對掌異構物A) 中間物30 (非對掌異構物B)

中間物31 及 中間物32	將殘留物(0.32克)在矽膠上經由管柱層析法純化(洗提液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0.1; 10微米)。收集兩個部份並將溶劑蒸發。產量: 0.10克之中間物31 (非對掌異構物A) (35%, MH^+: 493)及0.04克之中間物32 (非對掌異構物B) (14%, MH^+: 493)。	中間物31 (非對掌異構物A) 中間物32 (非對掌異構物B)
中間物33 及 中間物34	將殘留物(0.9克)在矽膠上經由管柱層析法純化(洗提液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0.1; 10微米)。收集兩個部份並將溶劑蒸發。產量: 0.09克之中間物33 (非對掌異構物A) (15%, MH^+: 477, Rt: 5.56)及0.08克之中間物34 (非對掌異構物B) (13%, MH^+: 477, Rt: 5.27)。	中間物33 (非對掌異構物A) 中間物34 (非對掌異構物B)

中間物35 及 中間物36	將殘留物(0.45克)在矽膠上經由管柱層析法純化(洗提液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 96/4/0.1; 10微米)。收集兩個部份並將溶劑蒸發。產量: 0.09克之中間物35 (非對掌異構物A) (22%, MH^+: 529)及0.12克之中間物36 (非對掌異構物B) (30%, MH^+: 529)。	中間物35 (非對掌異構物A) 中間物36 (非對掌異構物B)
中間物37 及 中間物38	將殘留物(0.63克)在矽膠上經由管柱層析法純化(洗提液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0.1; 15-40微米)。收集兩個部份並將溶劑蒸發。產量: 0.08克之中間物37 (非對掌異構物A) (15%, MH^+: 575, Rt: 6.70)及0.06克之中間物38 (非對掌異構物B) (12%, MH^+: 575)。	中間物37 (非對掌異構物A) 中間物38 (非對掌異構物B)

中間物39	將殘留物(0.92克)在矽膠上經由管柱層析法純化(洗提液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95/5; 15-40微米)。收集純的部份並將溶劑蒸發。產量: 0.4克之中間物39 (非對掌異構物A) (56%, MH^+: 541)。	 中間物39 (非對掌異構物A)
中間物40	將殘留物(0.49克)在矽膠上經由管柱層析法純化(洗提液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 96/4/0.1; 15-40微米)。收集純的部份並將溶劑蒸發。產量: 0.265克之中間物40 (非對掌異構物B) (66%, MH^+: 541)。	 中間物40 (非對掌異構物B)

a-2) 中間物15及16之製備

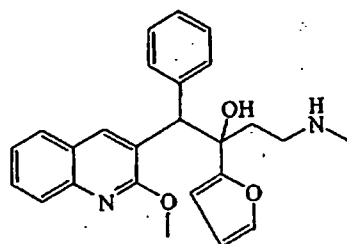


中間物15 (A1)

中間物16 (A2)

將中間物13 (非對掌異構物A) (0.9克)經由管柱層析法純化(洗提液：100%乙醇)。收集兩個部份並將溶劑蒸發。產量：0.420克之中間物15 (對掌異構物A1) (M.P.: 161°C, MH^+ : 541)及0.397克之中間物16 (對掌異構物A2) (M.P.: 158°C, MH^+ : 541)。

a-3) 中間物44及45之製備



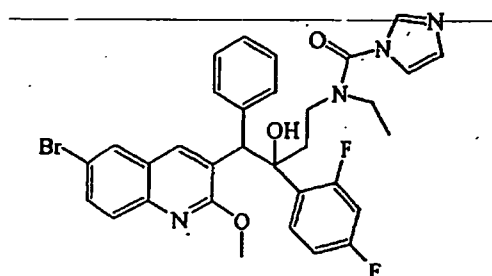
中間物44 (非對掌異構物A)

中間物45 (非對掌異構物B)

將中間物43 (根據A6.a製備) (1.5克, 2.62莫耳)、甲酸銨(0.83克, 0.013莫耳)及Pd/C (10%, 1.5克)在甲醇(30毫升)之混合物在迴流下加熱1小時。使混合物冷卻並在短柱矽藻土上過濾。加入水。將有機層用醋酸乙酯萃取, 分離, 乾燥($MgSO_4$), 過濾並將溶劑蒸發。將殘留物(1.3克)在矽膠上經由管柱層析法純化(洗提液：MeOH/ $AcNH_4$ 60/40, kromasil C_{18} , 5微米)。收集純的部份並將溶劑蒸發後得到兩個部份。產量：0.14克之中間物44之非對掌異構物A (12%, MH^+ : 403)及0.26克之中間物45之非對掌異構物B (22%, MH^+ : 403)。

實例A9

中間物18之製備



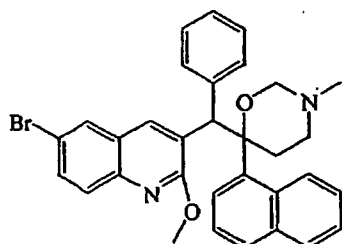
中間物18

將根據實例A8.a-1製備之中間物39 (0.0002莫耳)及CDI (0.0003莫耳)在THF (7毫升)之混合物攪拌並迴流2小時，倒入H₂O並用CH₂Cl₂萃取。將有機層分離，乾燥(MgSO₄)，過濾並將溶劑蒸發。產量：0.15克之中間物18 (非對掌異構物A) (84%)。

B.化合物之製備

實例B1

化合物1之製備

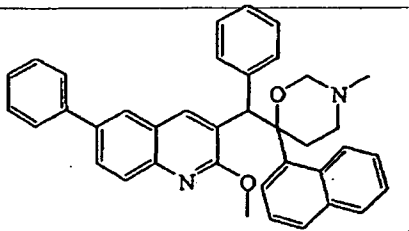
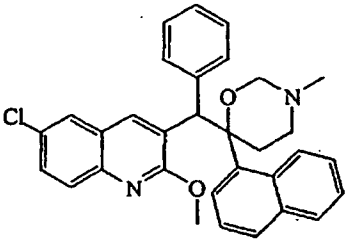
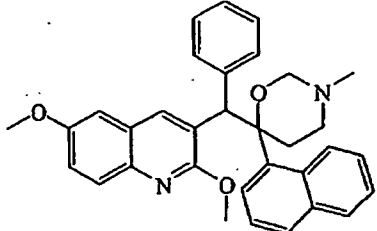


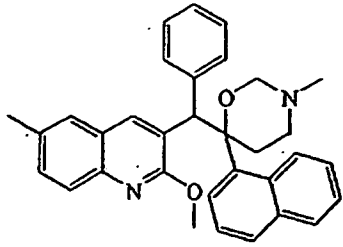
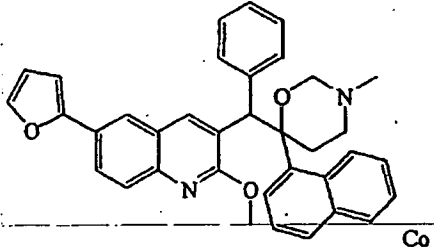
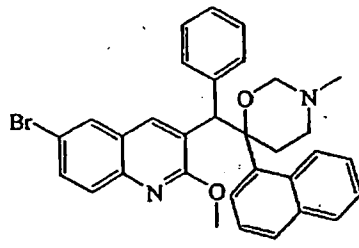
化合物1

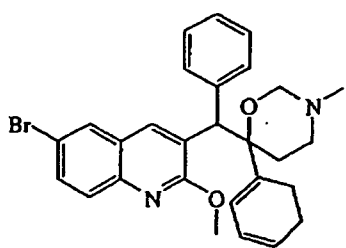
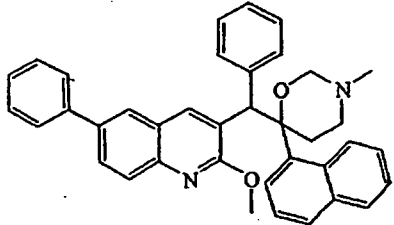
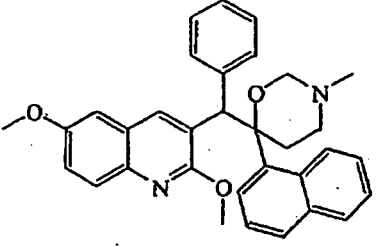
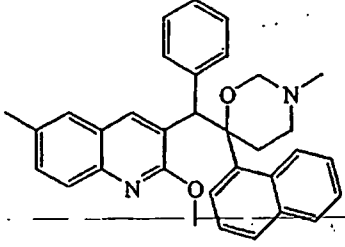
將中間物13 (根據實例A8.a-1製備) (0.00009莫耳)及仲甲醛(0.0001莫耳)在甲苯(5毫升)之混合物在80°C攪拌。將混合物蒸發。將殘留物(*)在矽膠上經由管柱層析法純化(洗提

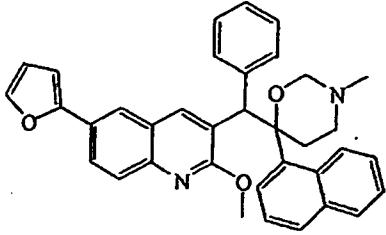
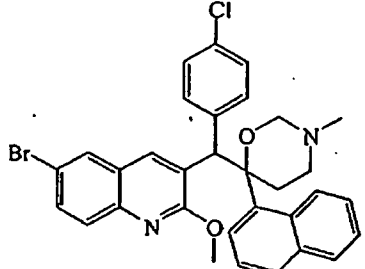
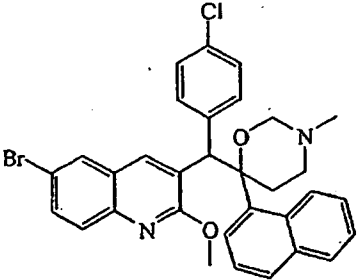
液：CH₂Cl₂/MeOH 99/1, 15-40微米)。收集純的部份並將溶劑蒸發。產量：0.025克之化合物1 (非對掌異構物A) (49%, M.P.: 112°C)。

下面化合物是根據上述方法製備。指出殘留物(*)之純化如果其不同於上述之純化。

化合物2	0.068克之非對掌異構物A (69%, MH⁺: 551, Rt: 4.98)。	 化合物2 (非對掌異構物A)
化合物3	0.11克之非對掌異構物A (98%, MH⁺: 509, Rt: 6.48)。	 化合物3 (非對掌異構物A)
化合物4	0.08克之非對掌異構物A (80%, MH⁺: 505, Rt: 5.83)。	 化合物4 (非對掌異構物A)

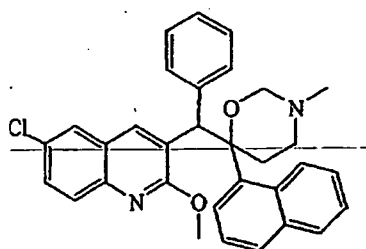
化合物5	0.082克之非對掌異構物A (100%, MH^+: 489, Rt: 3.70)。	 化合物5 (非對掌異構物A)
化合物6	0.082克之非對掌異構物A (89%, MH^+: 541, Rt: 4.15)。	 化合物6 (非對掌異構物A)
化合物7	將殘留物在矽膠上經由管柱層析法純化(洗提液: $CH_2Cl_2/MeOH$ 99/1, 15-40微米)。收集純的部份並將溶劑蒸發。產量: 0.036克之非對掌異構物B (71%, M.P.: 108°C)。	 化合物7 (非對掌異構物A)

化合物8	0.045克之非對掌異構物B (88%, M.P.: 168°C)。	 化合物8 (非對掌異構物B)
化合物9	0.077克之非對掌異構物B (61%, MH ⁺ : 551, Rt: 4.65)。	 化合物9 (非對掌異構物B)
化合物10	0.040克之非對掌異構物B (100%, MH ⁺ : 505, Rt: 5.88)。	 化合物10 (非對掌異構物B)
化合物11	0.044克之非對掌異構物B (72%, MH ⁺ : 489, Rt: 3.7)。	 化合物11 (非對掌異構物B)

化合物 12	0.12克之非對掌異構物 B (98%, MH^+: 541, Rt: 3.97)。	 化合物 12 (非對掌異構物 B)
化合物 13	0.034克之非對掌異構物 B (90%, MH^+: 587, Rt: 5.93)。	 化合物 13 (非對掌異構物 B)
化合物 21	0.026克之非對掌異構物 A (40%, M.P.: 201°C)。	 化合物 21 (非對掌異構物 A)

實例 B2

化合物 14 之製備

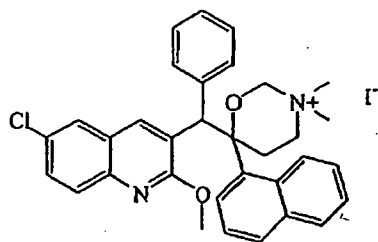


化合物14

將中間物30 (根據實例A8.a-1製備之非對掌異構物B) (0.00009莫耳)及仲甲醛(0.0001莫耳)在甲苯(5毫升)之混合物在80°C攪拌。將混合物蒸發。將殘留物在矽膠上經由管柱層析法純化(洗提液: CH₂Cl₂/MeOH 99/1, 15-40微米)。收集純的部份並將溶劑蒸發。將殘留物(0.11克, 100%)從乙醚結晶。將沈澱物過濾並乾燥。產量: 0.033克之化合物14 (非對掌異構物B) (33%, M.P.: 189°C)。

實例B3

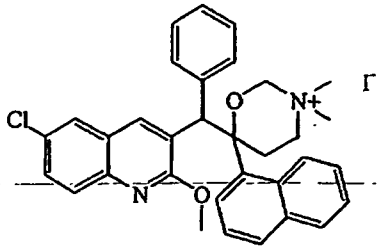
a) 化合物15之製備



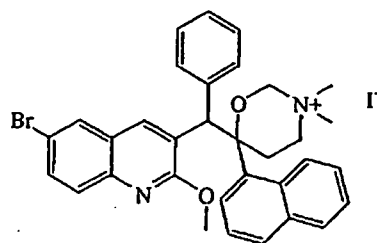
化合物15

將化合物3 (根據實例B1製備之非對掌異構物A) (0.1毫莫耳)及碘化甲烷(0.1毫莫耳)在丙酮(2毫升)之混合物在室溫攪拌2.5小時。將沈澱物過濾, 用丙酮清洗並乾燥。產量: 0.031克之化合物15 (非對掌異構物A) (48%, M.P.: 211°C)。

下面化合物是根據上述方法製備：

化合物 16	0.046克之非對掌異構物B (71%, M.P.: 195°C)。	 化合物 16 (非對掌異構物B)
---------------	---	--

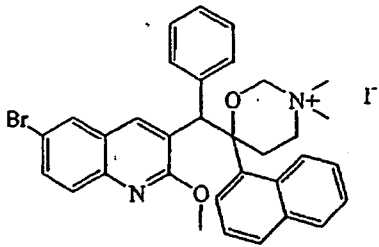
b) 化合物 17 之製備



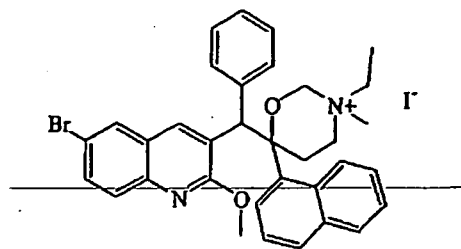
化合物 17

將化合物 1 (0.139 毫莫耳) 及碘化甲烷 (0.139 毫莫耳) 在丙酮 (3 毫升) 之混合物在室溫攪拌 3 小時。將沈澱物過濾，用乙醚及丙酮清洗並乾燥。產量：0.060 克之化合物 17 (非對掌異構物 A) (76%, M.P.: 245°C)。

下面化合物是根據上述方法製備：

化合物 18	0.076 克之非對掌異構物 B (96%, M.P.: 228°C)。	 化合物 18 (非對掌異構物 B)
---------------	---	---

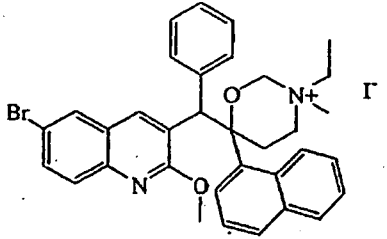
c)化合物19之製備



化合物19

將化合物1 (0.139毫莫耳)及碘化甲烷(0.209毫莫耳)在丙酮(3毫升)之混合物在室溫攪拌24小時。將沈澱物過濾，用乙醚及丙酮清洗並乾燥。產量：0.076克之化合物19 (非對掌異構物A) (94%, M.P.: 236°C)。

下面化合物是根據上述方法製備：

化合物20	0.085克之非對掌異構物B (80%, M.P.: 215°C)。	 化合物20 (非對掌異構物B)
-------	------------------------------------	---

C.分析方法

化合物之質量是用LCMS (液相層析質譜儀)記錄。使用下述之三種方法。數據集中在下面表1。

LCMS-方法1

LCMS分析是在流速是1毫升/分鐘之Kromasil C18管柱 (Interchim, Montlucon, FR; 5微米, 4.6 x 150毫米)進行(在正模式電子霧化游離，掃描模式從100至900 amu)。使用兩種

移動相(移動相A：30% 6.5毫莫耳濃度醋酸銨+40%乙腈+30%甲酸)(2毫升/升)；移動相B：100% 乙腈)操作梯度條件從100% A經1分鐘至100% B在4分鐘，100% B經5分鐘至100% A在3分鐘，並用100% A再度平衡經2分鐘。

LCMS-方法2

LCMS分析是在流速是0.8毫升/分鐘之Kromasil C18管柱(Interchim, Montlucon, FR; 5微米, 4.6 x 150毫米)進行(在正及負(脈衝)模式電子霧化游離，掃描模式從100至1000 amu)。使用兩種移動相(移動相A：35% 6.5毫莫耳濃度醋酸銨+30%乙腈+35%甲酸)(2毫升/升)；移動相B：100% 乙腈)操作梯度條件從100% A經1分鐘至100% B在4分鐘，100% B在1.2毫升/分鐘之流速經4分鐘至100% A在0.8毫升/分鐘之流速在3分鐘，並用100% A再度平衡經1.5分鐘。

LCMS-方法3

LCMS分析是在流速是0.8毫升/分鐘之Sunfire C18管柱(Waters, Millford USA; 3.5微米, 4.6 x 100毫米)進行(在正及負(脈衝)模式電子霧化游離，掃描模式從100至900 amu)。使用兩種移動相(移動相A：35% 6.5毫莫耳濃度醋酸銨+30%乙腈+35%甲酸)(2毫升/升)；移動相B：100% 乙腈)操作梯度條件從100% A經1分鐘至100% B在4分鐘，100% B在1.2毫升/分鐘之流速經4分鐘至100% A在0.8毫升/分鐘之流速在3分鐘，並用100% A再度平衡經1.5分鐘。

表1：LCMS母峰

編號	LCMS方法
中間物11	1
中間物12	1
中間物27	3
中間物33	1
中間物34	1
中間物37	3
化合物2	3
化合物3	2
化合物4	2
化合物5	3
化合物6	3
化合物9	3
化合物10	2
化合物11	3
化合物12	3
化合物13	3

藥理實例製備用於易感性測試的細菌懸浮液

在此研究中使用的細菌是在含有在無菌去離子水中的100毫升Mueller-Hinton Broth (Becton Dickinson-目錄編號275730)之燒瓶中，在37°C並搖動下生長過夜。將儲備液(0.5毫升/試管)在-70°C儲存直到使用。在微量滴定培養皿進行

細菌滴定並測定菌落形成單元(CFU_s)。通常，約100 CFU_s之接種物量是用於易感性測試。

殺菌易感性測試：IC₉₀測定

微量滴定培養皿測試法

將平底無菌96-槽塑膠微量滴定培養皿填入180微升補充0.25% BSA的無菌去離子水。隨後，將化合物之儲備溶液(7.8 x最終測試濃度)在45微升體積添加至第2列。從第2列至到達第11列，直接在微量滴定培養皿中進行系列的五倍稀釋(45微升在180微升中)。有(第1列)及無(第12列)接種物之未經處理的對照組樣本包含在各微量滴定培養皿中。決定於細菌種類，每槽約10至60 CFU的細菌接種物(100 TCID₅₀)，在體積是100微升於2.8x Mueller-Hinton肉湯介質，添加至A至H排，除了第12列。將相同體積不含接種物的肉湯介質添加至第12列的A至H排。將培養液在正常氣壓下在37°C培養24小時(培養器有開口空氣閥並連續通風)。在培養結束，接種後一天，螢光定量細菌生長。因此在接種後3小時，將20微升體積之刃天青(0.6毫克/毫升)添加至全部槽，並將滴定培養皿再度培養過夜。從藍色至粉紅色之顏色變化表示細菌之生長。在激發波長是530奈米且放射波長是590奈米，在電腦控制的螢光計(Cytofluor Biosearch)讀取螢光。根據標準方法計算經由化合物達到的%生長抑制。IC₉₀ (以微克/毫升表示)是定義為細菌生長之90%抑制濃度。結果列在表2。

瓊脂稀釋方法

MIC₉₉值(得到細菌生長的99%抑制作用之最小濃度)可以進行根據NCCLS*之標準瓊脂稀釋方法測定,其中使用的介質包括Mueller-Hinton瓊脂。

* 臨床實驗室標準研究院, 2005。抗菌感受性試驗中對有氧生長細菌之稀釋方法: 經認證之標準—第六版。

時間殺死測試法

化合物之殺菌或抑菌活性可以在時間殺死測試法中使用肉湯微量稀釋方法*測定。在金黃色葡萄球菌及新青黴素抗藥性的金黃色葡萄球菌(MRSA)之時間殺死測試法中,金黃色葡萄球菌及MRSA之起始接種是 10^6 CFU/毫升於Mueller-Hinton肉湯。在0.1至10倍MIC (也就是在微量滴定培養皿測試法中測定之IC₉₀)之濃度使用抗菌性化合物。沒有接受抗菌劑的槽構成培養生長對照組。將含有微生物及測試化合物的培養皿在37°C培養。培養經0、4、24及48小時後,取出樣本經由在無菌PBS中系列稀釋(10^{-1} 至 10^{-6})並放在(200微升) Mueller-Hinton瓊脂用以測定有生存力的數量。將培養皿在37°C培養24小時並測定菌落數。經由繪製每毫升的log₁₀CFU相對於時間可以建立殺死曲線。抗菌效應通常定義為與未經處理的接種比較,每毫升的CFU數量減少3-log₁₀。經由系列稀釋並在用於培養皿的最高濃度計數菌落而去除藥劑之潛在留存效應。在用於培養皿的 10^{-2} 稀釋沒有觀察到留存效應。此導致偵測極限是 5×10^2 CFU/毫升或 $<2.7 \log$ CFU/毫升。

- * Zurenko, G.E. et al. In Vitro activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antibacterial agents. *Antimicrob. Agents Chemother.* **40**, 839-845 (1996).

細胞ATP量之測定

為了分析在總細胞ATP濃度(使用ATP bioluminescence Kit, Roche)之變化,經由在100毫升Mueller-Hinton燒瓶中生長金黃色葡萄球菌(ATCC29213)儲備液之培養液並在37°C之搖動器-培養器(300 rpm)中培養24小時以進行測試。測量OD₄₀₅奈米並計算CFU/毫升。將培養液稀釋至 1×10^6 CFU/毫升(用於ATP測量之最終濃度： 1×10^5 CFU/100微升每槽)並在0.1至10倍MIC (也就是在微量滴定培養皿測試法中測定之IC₉₀)之濃度加入測試化合物。在300 rpm及37°C將這些試管培養0、30及60分鐘。使用從折斷-封蓋的試管之0.6毫升細菌懸浮液並添加至新的2毫升eppendorf試管。加入0.6毫升細胞溶解試劑(Roche套件),在最大速度旋轉並在室溫培養5分鐘。在冰上冷卻,使亮度計溫熱至30°C(配備注射器之Luminoskan Ascent Labsystems)。在一列(=6槽)中加入100微升相同的樣本。經由使用注射器系統在各槽中加入100微升螢光酶試劑。每1秒測量螢光。

表2：根據微量滴定培養皿測試法測定之IC₉₀值(微克/毫升)

IC ₉₀ 值(微克/毫升)														
化合物 編號	STA	SPN	SPY	SMU	EFA	LMO	BSU	ECO	PAE	STA	STA	STA	EFA	ECO
	29213	6305	8668	33402	29212	49594	43639	35218	27853	RAETHIC	25923	43300	14506	25922
8	12.7	12.7	12.7		12.7	12.7	12.7		10.0	12.7	12.7		40.0	
10	12.7	1.1	10.1	12.7	12.7	10.1	2.5		12.7	50.5	12.7			
3	12.8	12.8	12.8		12.8	12.8	12.8		12.8	12.8	12.8			
14	12.8	12.8	12.8		12.8	12.8	12.8		12.8	12.8	12.8			
6	13.6	2.7	13.6		13.6		13.6		13.6	54.1	13.6		12.8	
12	13.6	12.1	10.8	10.8	13.6	13.6			13.6	13.6	13.6			
7	13.9	13.9	13.9		13.9				13.9					
13	14.8	13.2	14.8		14.8				14.8					
5	48.9	10.9	8.7	24.5	48.9	48.9	48.9		48.9	48.9	48.9			
11	48.9	4.9	19.5	48.9	48.9	48.9	48.9		48.9	48.9	48.9			
4	50.5	1.0	20.1	20.1	50.5	25.3	50.5		50.5	50.5	50.5			
9	55.1	4.9	55.1		55.1	55.1	55.1		55.1	55.1	55.1			
2	55.1	5.5	55.1		55.1	55.1	55.1		55.1	55.1	55.1			
1	55.4	5.5	44.0	44.0	55.4	44.0	44.0		44.0	55.4	55.4			
18	2.3	1.8	1.8		1.8				2.0	2.3				
17	1.8	1.8	1.8		1.8				2.0	2.3				

IC ₉₀ 值(微克/毫升)													
化合物	STA	SPN	SPY	SMU	EFA	LMO	BSU	ECO	PAE	STA	STA	STA	ECO
編號	29213	6305	8668	33402	29212	49594	43639	35218	27853	25923	43300	14506	25922
19	0.4	0.5	1.8		1.8				3.7	2.3			
20	0.5	1.8	2.1		1.8				4.6	2.3			
16	1.9	5.2	1.9	2.1	2.6	1.7	10.5	41.6	10.5	2.1	1.9	2.1	13.2
15	1.86	2.3	1.9	1.9	2.1	2.1	2.1	41.6	9.3	1.9	2.1	2.1	10.5
21	14.8	14.8	14.8		14.8				14.8				

BSU 43639係指枯草桿菌(ATCC43639); ECO 25933係指大腸桿菌(ATCC25922); ECO 35218係指大腸桿菌(ATCC35218); ECO 1403係指大腸桿菌(ATCC1403); EFA 14506係指冀鏈球菌(ATCC14506); EFA 29212指冀鏈球菌(ATCC29212); LMO 49594係指單核細胞增生利斯特氏菌(ATCC49594); PAE 27853係指銅綠假單胞菌(ATCC27853); SMU 33402係指突變鏈球菌(ATCC33402); SPN 6305係指肺炎鏈球菌(ATCC6305); SPY 8668係指動物釀膿鏈球菌(ATCC8668); STA 43300係指金黃色葡萄球菌(ATCC43300); STA 25923係指金黃色葡萄球菌(ATCC25923); STA 29213係指金黃色葡萄球菌(ATCC29213); STA RMETH係指新青黴素抗藥性的金黃色葡萄球菌(MRSA) (從Univrtsity of Antwerp之臨床分離物)。

ATCC係指American type tissue culture。

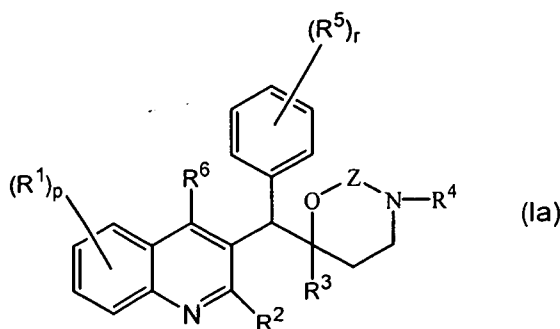
2012 年 8 月 29 日修正

101年8月29日修正本

公告本

十、申請專利範圍：

1. 一種化合物用於製造藥劑供治療細菌感染之用途，該化合物是式(Ia)化合物



其藥學上可接受的酸或鹼加成鹽、其四級胺、其立體化學異構物形式、其互變異構物形式或其N-氧化物形式，其中R¹是氫、鹵基、Ar、Het、烷基或烷氧基；

p是等於1之整數；

R²是烷氧基；

R³是萘基或苯基，各視需要經1或2個取代基取代；

R⁴是氫或烷基；

R⁵是氫或鹵基；

r是等於1之整數；且

R^6 是氫；

R^7 是氫或烷基；以及

Z 是 CH_2 ；

烷基是含有從 1 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈飽和烴基；或是含有從 3 至 6 個碳原子之環狀飽和烴基；或是連接至含有從 1 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈飽和烴基之含有從 3 至 6 個碳原子之環狀飽和烴基；其中各碳原子可以視需要經羥基、烷氧基或酮基取代；

Ar 是選自苯基、萘基、蒽基、四氫萘基之碳環，各視需要經 1、2 或 3 個取代基取代，各取代基獨立地選自羥基、鹵基、氰基、硝基、胺基、單-或二烷胺基、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羧基、烷氧羰基、胺基羰基、嗎福啉基及單-或二烷胺基羰基；

Het 是選自 N-苯氧基六氫吡啶基、六氫吡啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基及嗒嗪基之單環雜環；或選自喹啉基、喹啉基、吲哚基、苯並咪唑基、苯並噁唑基、苯並異噁唑基、苯並噻唑基、苯並異噻唑基、苯並呋喃基、苯並噻吩基、2,3-二氫苯並[1,4]二氧芑基或苯並[1,3]二噁茂基之二環雜環；各單環及二環雜環在碳原子上可以視需要經 1、2 或 3 個取代基取代，各取代基獨立地選自鹵基、羥基、烷基或烷氧基；鹵基是選自氟、氯、溴及碘之取代基；且

鹵烷基是含有從 1 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈飽和烴基或是

含有從3至6個碳原子之環狀飽和烴基或是連接至含有從1至6個碳原子之直鏈或支鏈飽和烴基之含有從3至6個碳原子之環狀飽和烴基；其中一或多個碳原子經一或多個鹵基取代；

條件是該細菌感染不是分枝桿菌感染。

2.根據申請專利範圍第1項之用途，其中 R^1 是鹵基。

3.根據申請專利範圍第1項之用途，其中 R^4 是烷基。

4.根據申請專利範圍第1項之用途，其中 R^1 是氫、鹵基、烷基、Ar或Het； R^2 是烷氧基； R^3 是萘基或苯基，各視需要經1或2個鹵基取代； R^4 是烷基； R^5 是氫或鹵基； R^6 是氫；Z是 CH_2 。

5. 根據申請專利範圍第1項之用途，其中烷基係具有1至6個碳原子之直鏈或支鏈飽和烴基團。

6.根據申請專利範圍第1項之用途，其中該細菌感染是格蘭氏陽性細菌感染。

7.一種組合物，其含有(a)申請專利範圍第1至5項任一項定義之式(Ia)化合物及(b)一或多種其他抗菌劑，條件是該一或多種其他抗菌劑不是抗分枝桿菌劑。

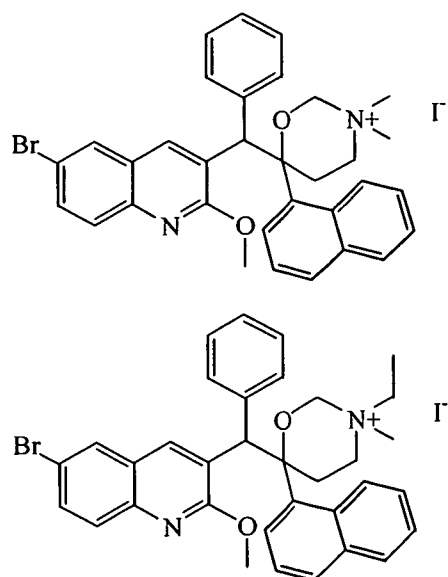
8.一種醫藥組成物，其含有藥學上可接受的載劑及作為活性成份之醫療有效量的(a)申請專利範圍第1至5項任一項定義之式(Ia)化合物及(b)一或多種其他抗菌劑，條件是該一或多種其他抗菌劑不是抗分枝桿菌劑。

9.一種根據申請專利範圍第7項定義之組合物或根據申請專利範圍第8項定義之醫藥組成物的用途，其係用於製備治

療細菌感染的藥物。

10. 一種產品，其含有(a)申請專利範圍第1至5項任一項定義之式(Ia)化合物及(b)一或多種其他抗菌劑，條件是該一或多種其他抗菌劑不是抗分枝桿菌劑，作為組合製劑供同時、分開或依序使用於治療細菌感染。

11. 一種化合物，其係選自



其立體化學異構物形式或其N-氧化物形式。

12. 根據申請專利範圍第1至6項及9項任一項之用途，其中細菌感染為葡萄球菌、腸球菌及鏈球菌之感染。

13. 根據申請專利範圍第1至6項及9項任一項之用途，其中細菌感染為甲氧苯青黴素抗藥性之金黃色葡萄球菌(MRSA)、甲氧苯青黴素抗藥性之凝固酶陰性葡萄球菌(MRCNS)、青黴素抗藥性之肺炎鏈球菌或多重抗藥性之糞腸球菌之感染。

14. 根據申請專利範圍第1至6項及9項任一項之用途，其中細菌感染為金黃色葡萄球菌或肺炎鏈球菌之感染。

15. 根據申請專利範圍第1至6項及9項任一項之用途，其中細菌感染為甲氧苯青黴素抗藥性之金黃色葡萄球菌(MRSA)之感染。