202412798

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202412798 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：112121071 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 06 月 06 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/47 (2006.01)* *A61K31/407 (2006.01)*
A61K38/12 (2006.01) *A61P31/04 (2006.01)*

(30)優先權：2022/06/07 中國大陸 2022106397067

(71)申請人：大陸商江蘇亞虹醫藥科技股份有限公司 (中國大陸) JIANGSU YAHONG MEDITECH CO., LTD. (CN)
中國大陸
大陸商上海亞虹醫藥科技有限公司 (中國大陸) SHANGHAI YAHONG MEDITECH CO., LTD. (CN)
中國大陸

(72)發明人：鄧一軍 DENG, YIJUN (CN) ；林鋒 LIN, FENG (CN) ；吳亮 WU, LIANG (CN)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：21 項 圖式數：0 共 50 頁

(54)名稱

硝羥喹啉類化合物增強抗菌劑作用的用途

(57)摘要

本發明關於硝羥喹啉類化合物增強抗菌劑作用的用途。特別地，本發明關於式(I)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽用於增強抗菌劑的抗菌作用的用途。本發明所述的式(I)所示的化合物當與抗菌劑聯合使用時對抗菌劑能夠產生協同或相加作用，從而增加抗菌作用，特別是對於多藥耐藥菌株的抗菌作用。

The present invention relates to the use of nitrohydroxyquinoline compounds to enhance the effect of antibacterial agents. Specifically, the present invention relates to the use of a compound represented by formula (I) or the pharmaceutically acceptable salt thereof for enhancing the antibacterial effect of antibacterial agents. The compound represented by formula (I) of the invention can produce synergistic or additive effect on the antibacterial agent when used in combination with the antibacterial agent, thereby increasing the antibacterial effect, especially for multiple drug resistance strains.

202412798

【發明摘要】

【中文發明名稱】 硝羥喹啉類化合物增強抗菌劑作用的用途

【英文發明名稱】 USE OF NITROHYDROXYQUINOLINE COMPOUNDS TO ENHANCE THE EFFECT OF ANTIBACTERIAL AGENTS

【中文】

本發明關於硝羥喹啉類化合物增強抗菌劑作用的用途。特別地，本發明關於式(I)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽用於增強抗菌劑的抗菌作用的用途。本發明所述的式(I)所示的化合物當與抗菌劑聯合使用時對抗菌劑能夠產生協同或相加作用，從而增加抗菌作用，特別是對於多藥耐藥菌株的抗菌作用。

【英文】

The present invention relates to the use of nitrohydroxyquinoline compounds to enhance the effect of antibacterial agents. Specifically, the present invention relates to the use of a compound represented by formula (I) or the pharmaceutically acceptable salt thereof for enhancing the antibacterial effect of antibacterial agents. The compound represented by formula (I) of the invention can produce synergistic or additive effect on the antibacterial agent when used in combination with the antibacterial

agent, thereby increasing the antibacterial effect, especially for multiple drug resistance strains.

【指定代表圖】 無。

【代表圖之符號簡單說明】

本案無圖式。

【特徵化學式】 無。

【發明說明書】

【中文發明名稱】 硝羥喹啉類化合物增強抗菌劑作用的用途

【英文發明名稱】 USE OF NITROHYDROXYQUINOLINE COMPOUNDS TO ENHANCE THE EFFECT OF ANTIBACTERIAL AGENTS

【技術領域】

【0001】 本發明關於一種式(I)所示的硝羥喹啉類化合物或其藥學可接受的鹽用於增強抗菌劑的抗菌作用的用途，以及其與抗菌劑聯用用於治療細菌感染性疾病的用途。

【先前技術】

【0002】 感染性疾病是威脅人類生命健康的常見多發病，也是多器官疾病的重要合併症和死因之一。抗感染藥物的應用，大大降低了感染性疾病的死亡。常用的抗感染藥物包括β-內醯胺類抗生素、喹諾酮類抗生素、胺基糖苷類抗生素等，其作用機制包括抑制細菌細胞壁合成、抑制細胞膜的某些功能、抑制蛋白質合成、抑制核酸合成、抑制葉酸合成等。

【0003】 目前，世界範圍內，細菌耐藥形勢嚴峻，多藥耐藥革蘭氏陰性細菌感染問題嚴重，例如，對碳青黴烯類抗生素耐藥的大腸埃希菌、銅綠假單胞菌、鮑曼不動桿菌在臨床上廣泛流行，治療困難，甚至無藥可治。

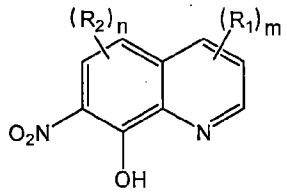
【0004】 目前，存在兩種對抗耐藥的策略，一方面是發現新的抗菌藥物分子，另一方面是聯合用藥。

【0005】然而，大約二十年來，已經觀察到進入市場的新抗菌藥物分子數量的減少。減少的原因在很大程度上是高昂的研發費用，以及批准的監管標準提高所致。

【0006】可以想像，若採用另一種佐劑與現有抗生素聯合使用，能夠解決現有抗生素單獨治療耐藥細菌感染存在治療困難的問題，將會大大緩解細菌耐藥形勢，造福全人類。

【發明內容】

【0007】因此，本發明的一個方面涉及一種醫藥組成物，該醫藥組成物包含式(I)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽和至少一種抗菌劑作為活性成分，以及藥學上可接受的載體或賦形劑，



(I)

其中，

每個 R_1 各自獨立地選自氫、鹵素、胺基、羥基、巰基、氰基、硝基、側氧基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基烷基、胺基烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；

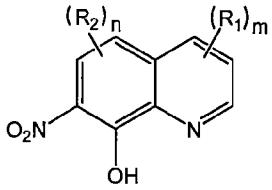
每個 R_2 各自獨立地選自氫、鹵素、胺基、羥基、巰基、氰基、硝基、側氧基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基烷基、胺基烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；

n為0、1或2；

m為0、1、2或3。

【0008】本發明還涉及該醫藥組成物在製備用於治療細菌感染性疾病特別是多藥耐藥細菌感染性疾病的藥物中的用途。

【0009】本發明的另一方面涉及式(I)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽或包含其的醫藥組成物在製備用於增強抗菌劑的抗菌作用的藥物中的用途，



(I)

其中，

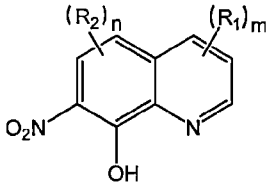
每個R_1各自獨立地選自氫、鹵素、胺基、羥基、巰基、氰基、硝基、側氧基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基烷基、胺基烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；

每個R_2各自獨立地選自氫、鹵素、胺基、羥基、巰基、氰基、硝基、側氧基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基烷基、胺基烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；

n為0、1或2；

m為0、1、2或3。

【0010】本發明的另一方面涉及式(I)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽或包含其的醫藥組成物與至少一種抗菌劑組合在製備用於增強抗菌劑的抗菌作用的藥物中的用途，



(I)

其中，

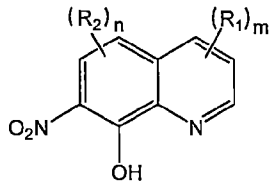
每個 R_1 各自獨立地選自氫、鹵素、胺基、羥基、巰基、氰基、硝基、側氧基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基烷基、胺基烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；

每個 R_2 各自獨立地選自氫、鹵素、胺基、羥基、巰基、氰基、硝基、側氧基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基烷基、胺基烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；

n 為 0、1 或 2；

m 為 0、1、2 或 3。

【0011】本發明的還涉及式(I)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽或包含其的醫藥組成物與至少一種抗菌劑組合在製備用於治療細菌感染性疾病特別是多藥耐藥細菌感染性疾病的藥物中的用途，



(I)

其中，

每個 R_1 各自獨立地選自氫、鹵素、胺基、羥基、巰基、氰基、硝基、側氧基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基烷基、胺基烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；

每個 R_2 各自獨立地選自氫、鹵素、胺基、羥基、巰基、氰基、硝基、側氧基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基烷基、胺基烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；

n 為 0、1 或 2；

m 為 0、1、2 或 3。

【0012】在一個較佳的實施方案中，本發明所述的式(I)所示的化合物中，R_1 選自氫、鹵素、C_{1-10} 烷基、C_{1-10} 烷氧基、C_{1-10} 鹵烷基、C_{1-10} 羥基烷基、C_{1-10} 胺基烷基、C_{3-10} 環烷基、3-10 員雜環基、C_{6-14} 芳基、5-14 員雜芳基。

【0013】在另一個較佳的實施方案中，本發明所述的式(I)所示的化合物中，R_1 選自氫、鹵素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 羥基烷基、C_{1-6} 胺基烷基、C_{3-6} 環烷基、3-6 員雜環基、C_{6-10} 基、5-10 員雜芳基。

【0014】在另一個較佳的實施方案中，本發明所述的式(I)所示的化合物中，R_1 選自氫、鹵素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 鹵烷基。

【0015】在一個特別較佳的實施方案中，本發明所述的式(I)所示的化合物中，R_1 選自氫。

【0016】在另一個較佳的實施方案中，本發明所述的式(I)所示的化合物中，R_2 選自氫、鹵素、C_{1-10} 烷基、C_{1-10} 烷氧基、C_{1-10} 鹵烷基、C_{1-10} 羥

基烷基、C_{1-10}胺基烷基、C_{3-10}環烷基、3-10 員雜環基、C_{6-14}芳基、5-14 員雜芳基。

【0017】在另一個較佳的實施方案中，本發明所述的式(I)所示的化合物中，R_2選自氫、鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{3-6}環烷基、3-6 員雜環基、C_{6-10}基、5-10 員雜芳基。

【0018】在另一個較佳的實施方案中，本發明所述的式(I)所示的化合物中，R_2選自氫、鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和 C_{1-6}鹵烷基。

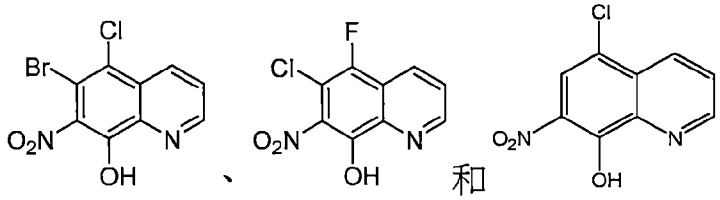
【0019】在一個特別佳的實施方案中，本發明所述的式(I)所示的化合物中，R_2為鹵素。

【0020】在一個具體的實施方案中，本發明所述的式(I)所示的化合物中，n 為 1 或 2。

【0021】在另一個具體的實施方案中，本發明所述的式(I)所示的化合物中，m 為 0 或 1。

【0022】在一個特別佳的實施方案中，本發明所述的式(I)所示的化合物中，每個 R_1各自獨立地為氫，每個 R_2各自獨立地選自鹵素，n 為 1 或 2，m 為 1。

【0023】在另一個較佳的實施方案中，本發明所述的式(I)所示的化合物選自：



、 和 。

【0024】在另一個較佳的實施方案中，本發明所述的抗菌劑選自碳青黴烯類抗生素、多肽類抗生素、氟喹諾酮類抗生素、非氟喹諾酮類抗生素、胺基糖苷類抗生素和糖肽類抗生素中的一種或多種。

【0025】在一個具體的實施方案中，該碳青黴烯類抗生素為美羅培南。

【0026】在另一個具體的實施方案中，該多肽類抗生素為多黏菌素。

【0027】在另一個具體的實施方案中，該氟喹諾酮類抗生素為左氧氟沙星。

【0028】在另一個具體的實施方案中，該非氟喹諾酮類抗生素為萘啶酮酸或奈諾沙星。

【0029】在另一個具體的實施方案中，該胺基糖苷類抗生素為慶大黴素。

【0030】在另一個具體的實施方案中，該糖肽類抗生素為萬古黴素。

【0031】在一個較佳的實施方案中，本發明所述的抗菌劑選自碳青黴烯類抗生素和多肽類抗生素。

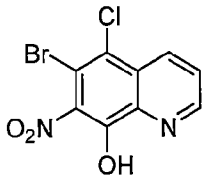
【0032】在另一個具體的實施方案中，本發明所述的抗菌劑選自多黏菌素和美羅培南。

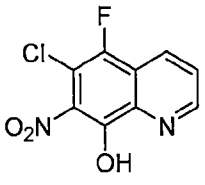
【0033】在一個較佳的實施方案中，根據本發明所述的醫藥組成物為抗細菌的醫藥組成物。

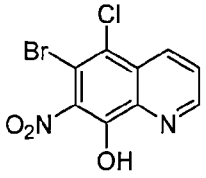
【0034】在另一個較佳的實施方案中，本發明所述細菌為革蘭氏陰性細菌，例如大腸埃希菌、銅綠假單胞菌、鮑曼不動桿菌；較佳為多藥耐藥革蘭氏陰性細菌；更佳為對碳青黴烯類抗生素耐藥的多藥耐藥細菌，例如多藥耐藥的大腸埃希菌、銅綠假單胞菌、鮑曼不動桿菌。

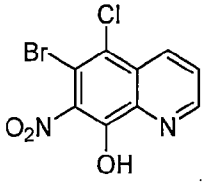
【0035】在一個具體的實施方案中，本發明所述的細菌選自埃希氏桿菌屬的菌株；該埃希氏桿菌屬的菌株較佳為大腸埃希菌，其中，該大腸埃希菌為非耐藥大腸埃希菌和/或耐藥大腸埃希菌，較佳為耐藥大腸埃希菌，更佳為碳青黴烯類抗生素耐藥大腸埃希菌、喹諾酮類抗生素耐藥大腸埃希菌、胺基糖苷類抗生素耐藥大腸埃希菌和糖肽類抗生素耐藥大腸埃希菌中的一種或多種。

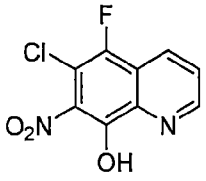
【0036】在另一個具體的實施方案中，本發明所述細菌較佳選自不動桿菌屬的菌株；該不動桿菌屬的菌株較佳為鮑曼不動桿菌，其中，該鮑曼不動桿菌為非耐藥鮑曼不動桿菌和/或耐藥鮑曼不動桿菌，較佳為耐藥鮑曼不動桿菌，更佳為碳青黴烯類抗生素耐藥鮑曼不動桿菌。

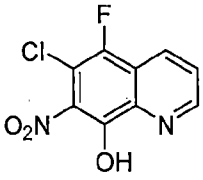
【0037】在一個具體的實施方案中，根據本發明所述的醫藥組成物或用途，其中該式(I)所示的化合物為，且該抗菌劑選自美羅培南和多黏菌素。

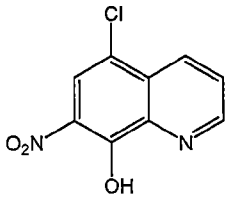
【0038】在另一個具體的實施方案中，根據本發明所述的醫藥組成物或用途，其中該式(I)所示的化合物為，且該抗菌劑選自多黏菌素、美羅培南，特別是多黏菌素。

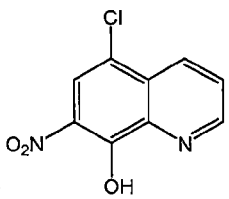
【0039】在另一個具體的實施方案中，根據本發明所述的醫藥組成物或用途，其中該式(I)所示的化合物為  ，且該抗菌劑為多黏菌素。

【0040】在另一個具體的實施方案中，根據本發明所述的醫藥組成物或用途，其中該式(I)所示的化合物為  ，且該抗菌劑為美羅培南。

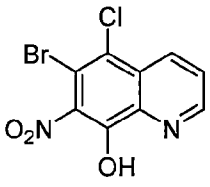
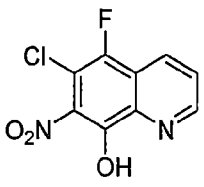
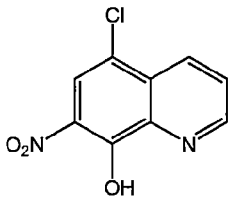
【0041】在另一個具體的實施方案中，根據本發明所述的醫藥組成物或用途，其中該式(I)所示的化合物為  ，且該抗菌劑為多黏菌素。

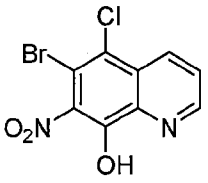
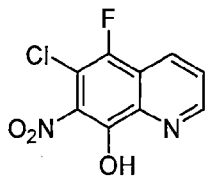
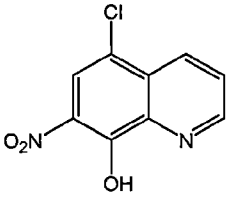
【0042】在另一個具體的實施方案中，根據本發明所述的用途，其中該式(I)所示的化合物為  ，且該抗菌劑為美羅培南。

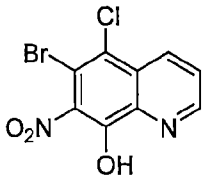
【0043】在另一個具體的實施方案中，根據本發明所述的醫藥組成物或用途，其中該式(I)所示的化合物為  ，且該抗菌劑為多黏菌素。

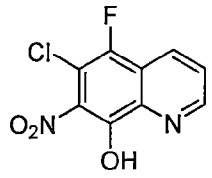
【0044】在另一個具體的實施方案中，根據本發明所述的用途，其中該式(I)所示的化合物為  ，且該抗菌劑為美羅培南。

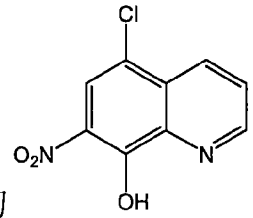
【0045】在一個具體的實施方案中，根據本發明所述的用途，其中該式(I)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽或包含其的醫藥組成物與該抗菌劑同時、相繼或分開施用。

【0046】本發明進一步涉及一種化合物或其藥學上可接受的鹽或包含其的醫藥組成物在製備用於增強抗菌劑的抗菌作用的藥物中的用途，其中該化合物選自：、和，該抗菌劑選自多黏菌素和美羅培南。

【0047】本發明還涉及一種化合物與抗菌劑組合在製備用於治療細菌感染性疾病的藥物中用途，其中該化合物選自：、和，該抗菌劑選自多黏菌素和美羅培南，該細菌感染性疾病較佳為多藥耐藥細菌感染性疾病。

【0048】本發明進一步涉及化合物與多黏菌素或美羅培南的組合在製備用於治療細菌感染性疾病的藥物中用途；該細菌感染性疾病較佳為多藥耐藥細菌感染性疾病；該細菌較佳為鮑曼不動桿菌，更佳為耐藥鮑曼不動桿菌，特別佳為碳青黴烯類抗生素耐藥鮑曼不動桿菌。

【0049】本發明進一步涉及化合物  與多黏菌素或美羅培南的組合在製備用於治療細菌感染性疾病的藥物中用途；該細菌感染性疾病較佳為多藥耐藥細菌感染性疾病；該細菌較佳為鮑曼不動桿菌，更佳為耐藥鮑曼不動桿菌，特別佳為碳青黴烯類抗生素耐藥鮑曼不動桿菌。

【0050】本發明進一步涉及化合物  與美羅培南的組合在製備用於治療細菌感染性疾病的藥物中用途；該細菌感染性疾病較佳為多藥耐藥細菌感染性疾病；該細菌較佳為鮑曼不動桿菌和大腸埃希菌，更佳為耐藥的鮑曼不動桿菌和大腸埃希菌，特別佳為碳青黴烯類抗生素耐藥鮑曼不動桿菌、碳青黴烯類抗生素耐藥大腸埃希菌、喹諾酮類抗生素耐藥大腸埃希菌、胺基糖苷類抗生素耐藥大腸埃希菌和糖肽類抗生素耐藥大腸埃希菌。

【0051】術語“β-內醯胺類抗生素”指化學結構中具有 β-內醯胺環的一大類抗生素，包括臨床最常用的青黴素與頭孢菌素，以及新發展的頭黴素類、硫黴素類、單環 β-內醯胺類等其他非典型 β-內醯胺類抗生素。

【0052】術語“喹諾酮類抗生素”指人工合成的含 4-喹諾酮基本結構的抗菌藥，例如氟沙星、氧氟沙星、環丙沙星、氟羅沙星等。

【0053】術語“胺基糖苷類抗生素”指分子結構有一個胺基環醇類和一個或多個胺基糖分子，並由配糖鍵連接成苷的一類抗生素。例如鏈黴素、慶大黴素、妥布黴素、卡那黴素、阿米卡星等。

【0054】術語“碳青黴烯類抗生素”結構與青黴素類的青黴環相似，不同之處在於噻唑環上的硫原子為碳所替代，且 C_2 與 C_3 之間存在不飽和雙鍵；另外，其 6 位羥乙基側鏈為反式構象。例如亞胺培南、美羅培南、帕尼培南、厄他培南、比阿培南、多尼培南等。

【0055】術語“革蘭氏陰性細菌”指革蘭氏染色反應呈紅色的細菌，例如大腸桿菌、綠膿桿菌、變形桿菌、痢疾桿菌、肺炎桿菌、布氏桿菌、流感(嗜血)桿菌、副流感(嗜血)桿菌、卡他(摩拉)菌、不動桿菌屬、耶爾森菌屬、嗜肺軍團菌、百日咳桿菌、副百日咳桿菌、志賀菌屬、巴斯德菌屬、霍亂弧菌、副溶血性桿菌、類志賀吡鄰單胞菌等。

【0056】術語“多藥耐藥”指對一種藥物產生耐藥性，並且對其他結構和功能不同的多種藥物產生交叉耐藥性。“多藥耐藥細菌”指一種微生物對三類(如胺基糖苷類、大環內酯類、β-內醯胺類)或三類以上不同機制抗菌藥物同時耐藥，而不是同一類三種。

【0057】術語“細菌感染性疾病”指由細菌侵犯人體引起的感染性疾病。細菌感染包含的部位比較廣泛，可以是局部感染，也可以是全身感染。局部感染，如細菌感染局限於一個部位的癤、癰、壓瘡，或局限於一個臟器，如肺炎、胃炎、腸炎、皮炎。全身感染，如菌血症、敗血症、膿毒血症等。“多藥耐藥細菌感染性疾病”指由多藥耐藥細菌侵犯人體引起的感染性疾病。

【0058】本文所述的多黏菌素為多黏菌素 E(Polymyxin E)，分子式為 $C_{52}H_{98}N_{16}O_{13}$，對綠膿桿菌、大腸桿菌、肺炎克雷白桿菌，以及嗜血桿菌、腸桿菌屬、沙門菌、志賀菌、百日咳桿菌、巴斯德菌和弧菌等革蘭陰性菌有抗菌作用。多黏菌素 E 是由多黏芽孢桿菌黏菌素變種(*Bacillus polymyxa colistin var.*)產生的一種鹼性多肽抗生素，對革蘭氏陰性桿菌有強烈的殺菌作用，可以治療多種病菌引起的動物飼養疾病，具有較好抗菌譜和高效、低毒等特性。

【0059】本文所述的美羅培南又譯美洛培南，分子式為 $C_{17}H_{25}N_3O_5S$，是一種有非常廣泛抗菌性及可供注射的抗生素，用於治療多種不同的感染，包括腦膜炎及肺炎。它是一種 β-內醯胺類抗生素，屬於碳青黴烯的分類下。

【0060】“烷基”是指飽和的脂族烴基，其包括具有指定碳原子數的直鏈和支鏈基團。烷基通常含有 1-20 個碳原子(C_1-C_{20}烷基)，較佳 1 至 12 個碳原子(C_1-C_{12}烷基)，更佳 1 至 8 個碳原子(C_1-C_8烷基)或 1 至 6 個碳原子(C_1-C_6烷基)或 1 至 4 個碳原子(C_1-C_4烷基)。烷基的非限制性實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、第二丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基

已基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基，及其各種支鏈異構體等。烷基可以是取代的或非取代的，當被取代時，取代基可以在任何可使用的連接點上被取代。適用於烷基的視需要的取代基包括但不限於鹵素、胺基、硝基、氰基、羥基、巰基、羧基、酯基、側氧基、硫基、烷氧基、芳基氧基、雜芳基氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基烷基、烷基胺基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基。

【0061】“烷氧基”指-O-(烷基)，其中烷基定義如上所述。烷氧基的非限制性實例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基。烷氧基可以是視需要取代的或非取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、環烷基氧基、雜環基氧基、環烷基硫基、雜環基硫基、羧基或羧酸酯基。

【0062】術語“鹵烷基”指被一個或多個鹵素取代的烷基，其中烷基如上所定義。

【0063】術語“鹵烷氧基”指被一個或多個鹵素取代的烷氧基，其中烷氧基如上所定義。

【0064】術語“羥基”指-OH基團。

【0065】術語“鹵素”指氟、氯、溴或碘。

【0066】術語“胺基”指-NH_2。

【0067】術語“巰基”指-SH。

【0068】“醫藥組成物”表示含有一種或多種本文所述化合物或其生理學上/可藥用的鹽與其他化學組分的混合物，以及其他組分例如生理學/可藥用的載體和賦形劑。

【0069】術語“藥學上可接受的鹽”是指本發明化合物的鹽，這類鹽用於哺乳動物體內時具有安全性和有效性，且具有應有的生物活性。

【0070】按照本發明所屬領域的常規方法，本發明化合物可以與鹼或者酸生成藥學上可接受的鹼式加成鹽或酸式加成鹽。該鹼包括無機鹼和有機鹼，可接受的有機鹼包括二乙醇胺、乙醇胺、N-甲基葡糖胺、三乙醇胺、胺丁三醇等，可接受的無機鹼包括氫氧化鋁、氫氧化鈣、氫氧化鉀、碳酸鈉和氫氧化鈉等。該酸包括無機酸和有機酸，可接受的無機酸包括鹽酸、硫酸、硝酸、磷酸、氫溴酸等。可接受的有機酸包括乙酸、三氟乙酸、甲酸、抗環血酸等。

【0071】含活性成分的醫藥組成物可以是適用於口服的形式，例如片劑、糖錠劑、錠劑、水或油混懸液、可分散粉末或顆粒、乳液、硬或軟膠囊，或糖漿劑或酏劑。可按照本領域任何已知製備藥用組成物的方法製備口服組成物，此類組成物可含有一種或多種選自以下的成分：甜味劑、矯味劑、著色劑和防腐劑，以提供悅目和可口的藥用製劑。片劑含有活性成分和用於混合的適宜製備片劑的無毒的可藥用的賦形劑。這些賦形劑可以是惰性賦形劑，如碳酸鈣、碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣或磷酸鈉；造粒劑和崩解劑，例如微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、玉米澱粉或藻酸；黏合劑，例如澱粉、明膠、聚乙烯吡咯烷酮或阿拉伯膠；和潤滑劑，例如硬脂

酸鎂、硬脂酸或滑石粉。這些片劑可以不包衣或可藉由掩蓋藥物的味道或在胃腸道中延遲崩解和吸收，因而在較長時間內提供緩釋作用的已知技術將其包衣。例如，可使用水溶性味道掩蔽物質，例如羥丙基甲基纖維素或羥丙基纖維素，或延長時間物質例如乙基纖維素、醋酸丁酸纖維素。

【0072】也可用其中活性成分與惰性固體稀釋劑例如碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土混合的硬明膠膠囊，或其中活性成分與水溶性載體例如聚乙二醇或油溶媒例如花生油、液體石蠟或橄欖油混合的軟明膠膠囊提供口服製劑。

【0073】水混懸液含有活性物質和用於混合的適宜製備水混懸液的賦形劑。此類賦形劑是懸浮劑，例如羧基甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、藻酸鈉、聚乙烯吡咯烷酮和阿拉伯膠；分散劑或濕潤劑，可以是天然產生的磷脂例如卵磷脂，或烯化氧與脂肪酸的縮合產物，例如聚氧乙烯硬脂酸酯，或環氧乙烷與長鏈脂肪醇的縮合產物，例如十七碳亞乙基氧基鯨蠟醇(heptadecaethyleneoxy cetanol)，或環氧乙烷與由脂肪酸和己糖醇衍生的部分酯的縮合產物，例如聚環氧乙烷山梨醇單油酸酯，或環氧乙烷與由脂肪酸和己糖醇酐衍生的偏酯的縮合產物，例如聚環氧乙烷脫水山梨醇單油酸酯。水混懸液也可以含有一種或多種防腐劑例如尼泊金乙酯或尼泊金正丙酯、一種或多種著色劑、一種或多種矯味劑和一種或多種甜味劑，例如蔗糖、糖精或阿司帕坦。

【0074】油混懸液可藉由使活性成分懸浮於植物油如花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油，或礦物油例如液體石蠟中配製而成。油混懸液可含有增稠劑，例如蜂蠟、硬石蠟或鯨蠟醇。可加入上述的甜味劑和矯味劑，

以提供可口的製劑。可藉由加入抗氧化劑例如丁羥茴醚或α-生育酚保存這些組成物。

【0075】藉由加入水，適用於製備水混懸液的可分散粉末和顆粒可以提供活性成分和用於混合的分散劑或濕潤劑、懸浮劑或一種或多種防腐劑。適宜的分散劑或濕潤劑和懸浮劑如上所述。也可加入其他賦形劑例如甜味劑、矯味劑和著色劑。藉由加入抗氧化劑例如抗壞血酸保存這些組成物。

【0076】醫藥組成物也可以是水包油乳劑的形式。油相可以是植物油例如橄欖油或花生油，或礦物油例如液體石蠟或其混合物。適宜的乳化劑可以是天然產生的磷脂，例如大豆卵磷脂，和由脂肪酸和己糖醇酐衍生的酯或偏酯，例如山梨坦單油酸酯，和該偏酯和環氧乙烷的縮合產物，例如聚環氧乙烷山梨醇單油酸酯。乳劑也可以含有甜味劑、矯味劑、防腐劑和抗氧劑。可用甜味劑例如甘油、丙二醇、山梨醇或蔗糖配製的糖漿和酏劑。此類製劑也可含有緩和劑、防腐劑、著色劑和抗氧劑。

【0077】醫藥組成物還可以是無菌注射水溶液形式。可以使用的可接受的溶媒和溶劑有水、林格氏液和等滲氯化鈉溶液。無菌注射製劑可以是其中活性成分溶於油相的無菌注射水包油微乳。例如將活性成分溶於大豆油和卵磷脂的混合物中。然後將油溶液加入水和甘油的混合物中處理形成微乳。可藉由局部大量注射，將注射液或微乳注入患者的血流中。或者，最好按可保持本發明化合物恆定循環濃度的方式給予溶液和微乳。為保持這種恆定濃度，可使用連續靜脈內遞藥裝置。

【0078】醫藥組成物可以是用於肌內和皮下給藥的無菌注射水或油混懸液的形式。可按已知技術，用上述那些適宜的分散劑或濕潤劑和懸浮劑配製該混懸液。無菌注射製劑也可以是在無毒腸胃外可接受的稀釋劑或溶劑中製備的無菌注射溶液或混懸液，例如在1,3-丁二醇中製備的溶液。此外，可方便地用無菌固定油作為溶劑或懸浮介質。為此目的，可使用包括合成甘油單或二酯在內的任何調和固定油。此外，脂肪酸例如油酸也可以製備注射劑。

【0079】所屬技術領域具有通常知識者熟知，藥物的給藥劑量依賴於多種因素，包括但並非限定於以下因素：所用特定化合物的活性、病人的年齡、病人的體重、病人的健康狀況、病人的行被、病人的飲食、給藥時間、給藥方式、排泄的速率、藥物的組合等。另外，最佳的治療方式如治療的模式、活性化合物的日用量或可藥用的鹽的種類可以根據傳統的治療方案來驗證。

【0080】與現有技術相比，本發明的技術方案具有以下優點：本發明所述式(I)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽與抗菌劑聯合後，對細菌，特別是多藥耐藥細菌，例如鮑曼不動桿菌表現出協同或相加作用，會使得細菌感染的治療變得容易，故具有廣泛的臨床應用前景。

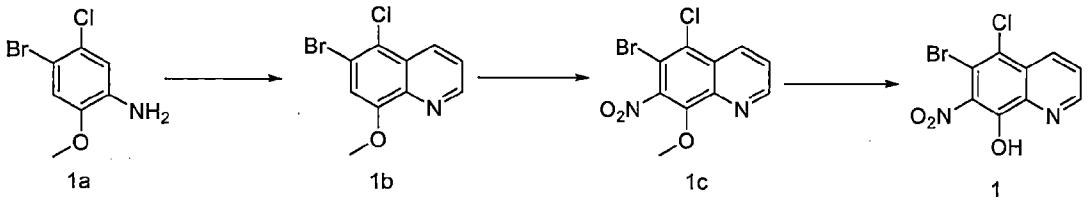
【實施方式】

【0081】對於本文中沒有進行定義的術語，其具有與本發明所屬技術領域具有通常知識者通常所理解的相同含義。

【0082】下面藉由實施例進一步說明本發明，但並不因此將本發明限制在該實施例範圍之中。

【0083】下列實施例中未註明具體條件的實驗方法，按照常規方法和條件，或按照商品說明書選擇。實施例中的已知的試劑、溶劑、材料可以採用或按照本領域已知的方法來合成，或商業上可購買。

【0084】製備例 1：6-溴-5-氯-7-硝基喹啉-8-酚(1)的製備



步驟 1：6-溴-5-氯-8-甲氧基喹啉(1b)的製備

【0085】室溫，將 4-溴-5-氯-2-甲氧基苯胺(1a)(3.80 g，16.1 mmol)、3-硝基苯磺酸鈉(4.34 g，19.3 mmol)、丙三醇(2.96 mL，40.2 mmol)依次加入硫酸(70 wt.%) (40.4 mL)。所得混合物於 140°C攪拌 4 小時，冷卻至室溫，用氫氧化鈉水溶液(1.0 M)調節水相 pH 值為 8-9 左右。所得混合物用二氯甲烷(50.0 mL × 3)萃取，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮至乾，得到 6-溴-5-氯-8-甲氧基喹啉(1b)粗產品(3.80 g，粗產率 87%)。

步驟 2：6-溴-5-氯-8-甲氧基-7-硝基喹啉(1c)的製備

【0086】0°C，將硝酸(65 wt.%) (8.4 mL, 198.0 mmol) 緩慢滴加入 6-溴-5-氯-8-甲氧基喹啉(1b)粗產品(1.80 g , 6.6 mmol) 的乙酸酐(30.0 mL)溶液，攪拌 30 分鐘，再緩慢滴加入硫酸(98 wt.%) (1.20 mL, 22.6 mmol)。反應混合物於 0°C攪拌 30 分鐘，升至室溫攪拌 48 小時，再冷卻至 0°C，用

氫氧化鈉水溶液(1.0 M)調節水相 pH 值為 8-9 左右。所得混合物用乙酸乙酯(50.0 mL × 3)萃取，合併有機相，經飽和食鹽水(50.0 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮。所得殘餘物藉由矽膠管柱層析色譜法(梯度淋洗，沖提劑：石油醚/乙酸乙酯 = 9/1 -2/1)純化，得到 6-溴-5-氯-8-甲氧基-7-硝基喹啉(1c)(0.551 g，產率 24%)。

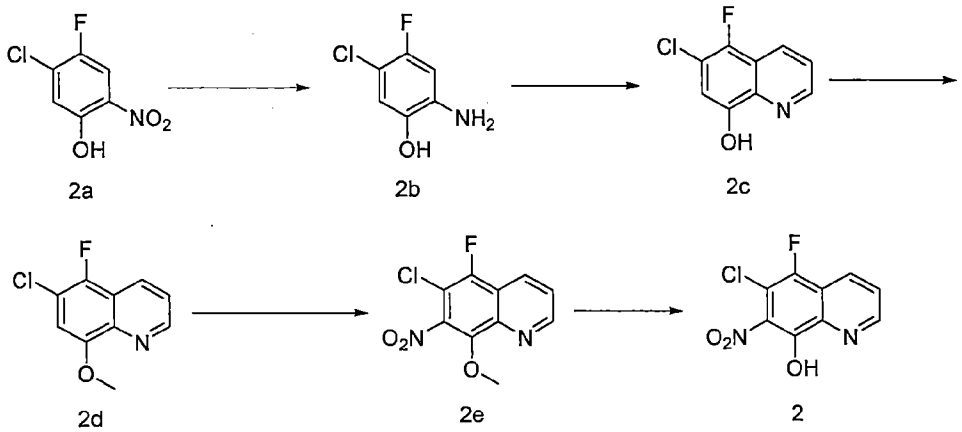
步驟 3：6-溴-5-氯-7-硝基喹啉-8-酚(1)的製備

【0087】於室溫，將 6-溴-5-氯-7-硝基-8-甲氧基喹啉(1c)(1.65 g，5.21 mmol)和氯化鋰(2.2 g，52.4 mmol)加入 N,N-二甲基甲醯胺(15.0 mL)。反應混合物於 120℃攪拌 1 小時，冷卻至室溫，減壓濃縮除去有機溶劑。所得殘餘物中加入水(25.0 mL)，攪拌 5 分鐘，減壓過濾。濾餅用水(5.0 mL × 2)洗滌，真空乾燥後得到 6-溴-5-氯-7-硝基喹啉-8-酚(化合物 1)(1.41 g，產率 89%)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.70 (dd, J = 4.4, 1.6 Hz, 1 H), 8.41 (dd, J = 8.6, 1.4 Hz, 1 H), 7.68 (dd, J = 8.4, 4.0 Hz, 1 H)。

MS 計算:301.91, 303.91; MS 實測:303.0, 305.0 $[M+H]^+$。

【0088】製備例 2：6-氯-5-氟-7-硝基喹啉-8-酚(2)的製備



步驟 1：2-胺基-4-氟-5-氯苯酚(2b)的製備

【0089】於室溫，將 2-硝基-4-氟-5-氯苯酚(2a)(1.92 g，10.0 mmol)加入四氫呋喃(60.0 mL)和水(60.0 mL)的混合物中，再分批加入連二亞硫酸鈉(85 重量%)(12.3 g，60.0 mmol)。反應混合物於室溫攪拌 1 小時，用乙酸乙酯 (30.0 mL × 3)萃取。合併有機相，經飽和食鹽水(20.0 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮。所得殘餘物藉由矽膠管柱層析色譜法 (梯度淋洗，沖提劑：石油醚/乙酸乙酯=100%/0-3/1)純化，得到 2-胺基-4-氟-5-氯苯酚(2b)(0.892 g，產率 55%)。

步驟 2：5-氟-6-氯喹啉-8-酚(2c)的製備

【0090】於室溫，將 2-胺基-4-氟-5-氯苯酚(2b)(0.892 g，5.5 mmol)、3-硝基苯磺酸鈉(1.48 g，6.57 mmol)、丙三醇(1.27 g，13.8 mmol)依次加入硫酸(70 重量%) (8.0 mL)。所得混合物於 140℃攪拌 4 小時，冷卻至室溫，用氫氧化鈉水溶液(6.0 M)調節水相 pH 值為 8-9 左右。所得混合物用二氯甲烷(20.0 mL × 3)萃取，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮。所得殘餘物藉由矽膠管柱層析色譜法(梯度淋洗，沖提劑：石油醚/乙酸乙酯=100%/0-7/1)純化，得到 5-氟-6-氯喹啉-8-酚(2c)(0.411 g，產率 38%)。

【0091】步驟 3：5-氟-6-氯-8-甲氧基喹啉(2d)的製備

【0092】於室溫，將碘甲烷(0.17 mL，2.73 mmol)緩慢滴加入 5-氟-6-氯喹啉-8-酚(2c)(0.411 g, 2.1 mmol)和碳酸鉀(0.58 g，4.2 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(6.0 mL)懸濁液中。所得混合物攪拌 16 小時，減壓濃縮除去有機溶劑，所得殘餘物中加入水(30.0 mL)，再用二氯甲烷(10.0 mL ×3)萃

取。合併有機相，經飽和食鹽水(10.0 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮。所得殘餘物藉由矽膠管柱層析色譜法(梯度淋洗，沖提劑：石油醚/乙酸乙酯=100%/0-3/1)純化，得到 5-氟-6-氯-8-甲氧基喹啉(2d)(0.412 g, 產率 94%)。

步驟 4：5-氟-6-氯-7-硝基-8-甲氧基喹啉(2e)的製備

【0093】於 0°C，將硝酸(65 重量%) (0.8 mL，11.7 mmol) 緩慢滴加入 5-氟-6-氯-8-甲氧基喹啉(2d)(0.412 g , 1.95 mmol) 的乙酸酐(10.0 mL)溶液，攪拌 10 分鐘，再緩慢滴加入硫酸(98 重量%) (0.12 mL，2.25 mmol)。反應混合物升至室溫，攪拌 16 小時，再冷卻至 0°C，用氫氧化鈉水溶液(6.0 M)調節水相 pH 值為 8-9 左右。所得混合物用二氯甲烷(20.0 mL × 3)萃取，合併有機相，經飽和食鹽水(20.0 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮。所得殘餘物藉由矽膠管柱層析色譜法(梯度淋洗，沖提劑：石油醚/乙酸乙酯= 100%/0-5/1)純化，得到 5-氟-6-氯-7-硝基-8-甲氧基喹啉(2e)(84.0 mg, 產率 17%)。

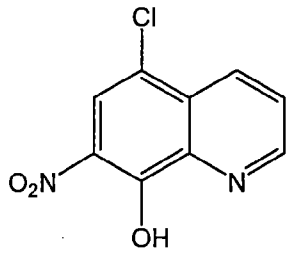
步驟 5：5-氟-6-氯-7-硝基喹啉-8-酚(2)的製備

【0094】於室溫，將 5-氟-6-氯-7-硝基-8-甲氧基喹啉(2e)(84.0 mg，0.39 mmol)和氯化鋰(162.0 mg，3.9 mmol)加入 N,N-二甲基甲醯胺(2.0 mL)。反應混合物於 130 °C 攪拌 1 小時，冷卻至室溫，減壓濃縮除去有機溶劑。所得殘餘物中加入水(2.0 mL)，攪拌 3 分鐘，減壓過濾。所得濾餅經水(0.5 mL × 2)洗滌，真空乾燥後得到 5-氟-6-氯-7-硝基喹啉-8-酚(化合物 2)(77.0 mg，產率 82%)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.69 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.63 (dt, J = 12.8, 6.4 Hz, 1H)。

MS 計算：241.99；MS 實測：243.1 $[M+H]^+$。

【0095】製備例 3：5-氯-7-硝基-8-羥基喹啉(化合物 A)的製備



【0096】化合物 A 為已知化合物，參照 US20080312278A1 中實施例 1 的方法製備。

測試例 1　化合物 1 與美羅培南聯合對抗耐藥鮑曼不動桿菌的作用

【0097】本實驗是為了測定化合物 1 與美羅培南聯合使用對鮑曼不動桿菌(對碳青黴烯類抗生素耐藥的菌株)的最低抑菌濃度(MIC)，並計算部分抑菌濃度(Fractional Inhibitory Concentration，縮寫為 FIC)指數。

【0098】所涉及材料與方法具體如下：

1、受試藥物

序號	藥物名稱	批號	含量 wt%	來源
1	化合物 1	DD20210033-08-P	98.2	上海亞虹醫藥科技有限公司
2	美羅培南	130506-202004	86.8	中國食品藥品檢定研究院

2、菌株

【0099】受試菌：鮑曼不動桿菌共 9 株，上述 9 株菌株均是對碳青黴烯類抗生素(例如，美羅培南)耐藥的菌株，為臨床分離菌株，由上海鈞濟醫學檢驗所有限公司提供。

3、藥物敏感性實驗方法

【0100】按美國臨床和實驗室標準化協會(Clinical and Laboratory Standards Institute，CLSI)推薦的文件內容，採用棋盤法設計的微量肉湯稀釋法，測定化合物 1 與美羅培南聯合使用對上述各菌株的最小抑菌濃度(MIC)，並計算部分抑菌濃度(FIC)指數。

【0101】(1) 抗菌藥物配製與藥敏板製備

化合物 1 用二甲基亞碸溶解，製得儲存液 I，其濃度為 1280mg/L。將儲存液 I 用無菌水稀釋至 512mg/L，作為梯度稀釋首管溶液 I。採用無菌水對梯度稀釋首管溶液 I 進行 1:1 梯度稀釋，形成梯度範圍為 512～0.25mg/L 的工作液 I。

【0102】美羅培南用無菌水溶解，製得儲存液 II，其濃度為 5120mg/L。將儲存液 II 用無菌水稀釋至 1024mg/L，作為梯度稀釋首管溶液 II。採用無菌水對梯度稀釋首管溶液 II 進行 1：1 梯度稀釋，形成梯度範圍為 1024～0.5mg/L 的工作液 II。

【0103】從工作液 I 的各管中取 50μL 液體，從藥敏板每行的第二個孔起逐行加入到藥敏板中(每行中，第二個孔至最後一個孔中，化合物 1 的濃度依次升高)，從工作液 II 的各管中取 50μL 液體，從藥敏板每列的第二個孔起逐列加入到藥敏板中(每列中，第二個孔至最後一個孔中，美羅培南的濃度依次升高)，這樣，形成兩藥不同濃度的棋盤交叉(其中，第一行與第一

列的相交孔中，既沒有化合物 1，也沒有美羅培南；第一行除了相交孔之外的其餘孔只有化合物 1，第一列除了相交孔之外的其餘孔只有美羅培南；除了上述孔之外，其餘孔中均含有化合物 11 和美羅培南)。兩藥等體積混合後，梯度範圍分別降為 256～0.125mg/L(化合物 1)與 512～0.25mg/L(美羅培南)。

【0104】根據上述操作可知，藥敏板上，僅含一種藥的每孔中藥物液量為 50μL，故每個孔中再補加無菌水 50μL。第一行與第一列的相交孔中，加入無菌水 100μL。之後，在藥敏板上的所有孔中均加入 100μL 菌液(具體製備參照步驟(3))，混合。因此，梯度範圍降為 128～0.06mg/L(化合物 1)與 256～0.125mg/L(美羅培南)。

【0105】(2) 菌液中的培養基如下：採用陽離子調節肉湯(Cation-Adjusted Mueller-Hinton Broth，CAMHB)，為美國 BBL 公司產品，批號：9015952。

【0106】(3) 菌液的製備方法如下：採用直接菌落懸浮法，利用生理鹽水將過夜純分培養的受試菌調製成 0.5 麥氏濁度管。之後，採用上述培養基稀釋 100 倍，確保 100μL 菌液與藥敏板上的每孔中的液體(100μL)混勻後，最終接種菌量為 10^5CFU/mL。

【0107】(4) 培養條件：空氣狀態下，35±2℃培養 20 小時。

4、結果與評價

【0108】(1) 實驗結果判讀參照 CLSI 2019 年 M100 第 29 版標準。

【0109】(2) 部分抑菌濃度指數的計算公式為：

FIC = 聯合時 A 藥 MIC/A 藥單藥 MIC+聯合時 B 藥 MIC/B 藥單藥 MIC；

其中，FIC≤0.5 為協同作用；0.5＜FIC≤1.0 為相加作用；1＜FIC≤2.0 為無關作用；FIC＞2 為拮抗作用。

【0110】具體實驗結果如下表 1 所示，其中，鮑曼不動桿菌具體為“碳青黴烯類抗生素耐藥鮑曼不動桿菌”。

表 1 化合物 1 與美羅培南聯合的 FIC 指數

編號	細菌名稱	菌株編號	化合物 1(mg/L)		美羅培南(mg/L)		FIC 指數	效果判定
			單藥 MIC	聯合 MIC	單藥 MIC	聯合 MIC		
1	鮑曼不動桿菌	18-J11-034	4	2	64	16	0.750	相加
2	鮑曼不動桿菌	18-J15-030	16	8	64	8	0.625	相加
3	鮑曼不動桿菌	18-J21-095	8	4	64	16	0.750	相加
4	鮑曼不動桿菌	18-J24-015	8	2	64	32	0.750	相加
5	鮑曼不動桿菌	18-J40-021	8	4	64	16	0.750	相加
6	鮑曼不動桿菌	18-J51-052	4	2	32	4	0.625	相加
7	鮑曼不動桿菌	18-J11-001	8	4	32	8	0.750	相加
8	鮑曼不動桿菌	18-J11-097	8	4	64	16	0.750	相加

9	鮑曼不動桿菌	18-J11-002	4	2	64	16	0.750	相加

【0111】從表 1 可以看出，化合物 1 與美羅培南的聯合使用，能夠大幅降低美羅培南的 MIC，且對鮑曼不動桿菌(對碳青黴烯類抗生素耐藥的菌株)表現為相加作用。因此，可知，化合物 1 與美羅培南的聯合使用，會使得細菌感染的治療變得容易，故具有廣泛的臨床應用前景。

測試例 2　化合物 1 與多黏菌素聯合對抗耐藥鮑曼不動桿菌的作用

【0112】本實驗是為了測定化合物 1 與多黏菌素聯合使用對碳青黴烯類抗生素耐藥鮑曼不動桿菌的最低抑菌濃度(MIC)，並計算部分抑菌濃度指數(FIC)。

【0113】所涉及材料與方法具體如下：

1、受試藥物

序號	藥物名稱	批號	含量 wt%	來源
1	化合物 1	DD20210033-08-P	98.2	上海亞虹醫藥科技有限公司
2	多黏菌素	130327-200906	75.8	中國食品藥品檢定研究院

2、菌株

【0114】受試菌：碳青黴烯類抗生素耐藥鮑曼不動桿菌株 10 株，為臨床分離菌株，由上海鈞濟醫學檢驗所有限公司提供。

3、藥物敏感性實驗方法

【0115】按美國臨床和實驗室標準化協會(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)推薦的文件內容，採用棋盤法設計的微量肉湯稀釋法，測定化合物 1 與多黏菌素聯合使用對上述各菌株的最小抑菌濃度(MIC)，並計算部分抑菌濃度(FIC)指數。

【0116】(1) 抗菌藥物配製與藥敏板製備

化合物 1 用二甲基亞碸溶解，製得儲存液 I，其濃度為 51200mg/L。將儲存液 I 用二甲基亞碸進行 1:1 梯度稀釋，獲得濃度範圍為 51200～25mg/L 的稀釋液；分別將對應的濃度加入無菌水中進行 100 倍稀釋，獲得濃度範圍為 512～0.25mg/L 的工作液 I。

【0117】多黏菌素用無菌水溶解，配製成濃度為 5120mg/L 的儲存液。將多黏菌素儲存液用無菌水進行 1:1 梯度稀釋，獲得濃度範圍為 512～0.25 mg/L 的工作液 II。

【0118】參照實施例 1 中的方法，取工作液 I 和工作液 II 進行藥敏板的製備，具體過程不再贅述。

【0119】(2) 菌液中的培養基如下：採用陽離子調節肉湯(Cation-Adjusted Mueller-Hinton Broth，CAMHB)，為美國 BBL 公司產品，批號：9015952。

【0120】(3) 菌液的製備方法如下：採用直接菌落懸浮法，利用生理鹽水將過夜純分培養的受試菌調製成 0.5 麥氏濁度管。之後，採用上述培養基稀釋 100 倍，確保 100μL 菌液與藥敏板上的每孔中的液體(100μL)混勻後，最終接種菌量為 10^5CFU/mL。

【0121】(4) 培養條件：空氣狀態下，35±2℃培養 20 小時。

4、結果與評價

【0122】(1)實驗結果判讀參照 CLSI 2020 年 M100 第 30 版標準。

【0123】(2)部分抑菌濃度指數的計算公式為：

FIC=聯合時 A 藥 MIC/A 藥單藥 MIC+聯合時 B 藥 MIC/B 藥單藥 MIC；

其中，FIC≤0.5 為協同作用；0.5＜FIC≤1.0 為相加作用；1＜FIC≤2.0 為無關作用；FIC＞2 為拮抗作用。

【0124】具體實驗結果如下表 2 所示，其中，鮑曼不動桿菌具體為“碳青黴烯類抗生素耐藥鮑曼不動桿菌”。

表 2 化合物 1 與多黏菌素聯合的 FIC 指數

編號	細菌名稱	菌株編號	化合物 1(mg/L)		多黏菌素 (mg/L)		FIC 指數	效果判定
			單藥 MIC	聯合 MIC	單藥 MIC	聯合 MIC		
1	鮑曼不動桿菌	18-J11-034	4	1	0.5	0.125	0.500	協同
2	鮑曼不動桿菌	18-J15-030	16	1	0.5	0.125	0.313	協同
3	鮑曼不動桿菌	18-J21-095	8	4	0.25	0.06	0.740	相加
4	鮑曼不動桿菌	18-J24-015	8	1	0.5	0.125	0.375	協同
5	鮑曼不動桿菌	18-J24-033	4	1	0.5	0.125	0.500	協同
6	鮑曼不動桿菌	18-J40-021	8	1	1	0.125	0.250	協同
7	鮑曼不動桿菌	18-J51-052	4	2	0.5	0.125	0.750	相加
8	鮑曼不動桿菌	18-J11-001	8	0.5	0.25	0.06	0.303	協同
9	鮑曼不動桿菌	18-J11-097	4	0.5	0.25	0.06	0.365	協同
10	鮑曼不動桿菌	18-J11-002	4	2	0.25	0.06	0.740	相加

【0125】從表 2 可以看出，化合物 1 與多黏菌素的聯合使用，能夠大幅降低多黏菌素的 MIC，對碳青黴烯類抗生素耐藥鮑曼不動桿菌表現為協同作用。因此，可知化合物 1 與美羅培南的聯合使用，會使得細菌感染的治療變得容易，故具有廣泛的臨床應用前景。

測試例 3　化合物 2 與多黏菌素聯合對抗耐藥鮑曼不動桿菌的作用

【0126】本實驗是為了測定化合物 2 與多黏菌素聯合使用對碳青黴烯類抗生素耐藥鮑曼不動桿菌的最低抑菌濃度(MIC)，並計算部分抑菌濃度指數(FIC)。

【0127】所涉及材料與方法具體如下：

1、受試藥物

序號	藥物名稱	批號	含量 wt%	來源
1	化合物 2	DD033-21-1781	98.44	上海亞虹醫藥科技有限公司
2	多黏菌素	130327-200906	75.8	中國食品藥品檢定研究院

2、菌株

【0128】受試菌：碳青黴烯類抗生素耐藥鮑曼不動桿菌株 10 株，為臨床分離菌株，由上海鈞濟醫學檢驗所有限公司提供。

3、藥物敏感性實驗方法

【0129】按美國臨床和實驗室標準化協會(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)推薦的文件內容，採用棋盤法設計的微量肉湯稀釋法，測定化合物 2 與多黏菌素聯合使用對上述各菌株的最小抑菌濃度(MIC)，並計算部分抑菌濃度(FIC)指數。

【0130】(1) 抗菌藥物配製與藥敏板製備

化合物 2 用二甲基亞碸溶解，製得儲存液 I，其濃度為 51200mg/L。將儲存液 I 用二甲基亞碸進行 1:1 梯度稀釋，獲得濃度範圍為 51200～25mg/L 的稀釋液；分別將對應的濃度加入無菌水中進行 100 倍稀釋，獲得濃度範圍為 512～0.25mg/L 的工作液 I。

【0131】多黏菌素用無菌水溶解，配製成濃度為 5120mg/L 的儲存液。將美羅培南儲存液用無菌水進行 1：1 梯度稀釋，獲得濃度範圍為 512～0.25 mg/L 的工作液 II。

【0132】參照實施例 1 中的方法，取工作液 I 和工作液 II 進行藥敏板的製備，具體過程不再贅述。

【0133】(2) 菌液中的培養基如下：採用陽離子調節肉湯(Cation-Adjusted Mueller-Hinton Broth，CAMHB)，為美國 BBL 公司產品，批號：9015952。

【0134】(3) 菌液的製備方法如下：採用直接菌落懸浮法，利用生理鹽水將過夜純分培養的受試菌調製成 0.5 麥氏濁度管。之後，採用上述培養基稀釋 100 倍，確保 100μL 菌液與藥敏板上的每孔中的液體(100μL)混勻後，最終接種菌量為 10^5CFU/mL。

【0135】(4) 培養條件：空氣狀態下，35±2℃培養 20 小時。

4、結果與評價

【0136】(1) 實驗結果判讀參照 CLSI 2020 年 M100 第 30 版標準。

【0137】(2) 部分抑菌濃度指數的計算公式為：

FIC = 聯合時 A 藥 MIC/A 藥單藥 MIC+聯合時 B 藥 MIC/B 藥單藥 MIC；

其中，FIC≤0.5 為協同作用；0.5＜FIC≤1.0 為相加作用；1＜FIC≤2.0 為無關作用；FIC＞2 為拮抗作用。

【0138】具體實驗結果如下表 3 所示，其中，鮑曼不動桿菌具體為“碳青黴烯類抗生素耐藥鮑曼不動桿菌”。

表 3 化合物 2 與多黏菌素聯合的 FIC 指數

編號	細菌名稱	菌株編號	化合物 2(mg/L)		多黏菌素 (mg/L)		FIC 指數	效果判定
			單藥 MIC	聯合 MIC	單藥 MIC	聯合 MIC		
1	鮑曼不動桿菌	18-J11-034	4	1	0.5	0.25	0.750	相加
2	鮑曼不動桿菌	18-J15-030	4	1	0.5	0.25	0.750	相加
3	鮑曼不動桿菌	18-J21-095	4	2	0.5	0.25	1.000	相加
4	鮑曼不動桿菌	18-J24-015	4	1	1	0.25	0.500	協同
5	鮑曼不動桿菌	18-J24-033	4	2	1	0.125	0.625	相加
6	鮑曼不動桿菌	18-J40-021	4	1	1	0.25	0.500	協同
7	鮑曼不動桿菌	18-J51-052	4	1	1	0.25	0.500	協同
8	鮑曼不動桿菌	18-J11-001	8	1	0.5	0.125	0.375	協同
9	鮑曼不動桿菌	18-J11-097	4	0.5	0.5	0.125	0.375	協同
10	鮑曼不動桿菌	18-J11-002	4	1	1	0.25	0.500	協同

【0139】從表 3 可以看出，化合物 2 與多黏菌素的聯合使用，能夠大幅降低多黏菌素的 MIC，對碳青黴烯類抗生素耐藥鮑曼不動桿菌表現為協同或相加作用。因此，可知，化合物 2 與多黏菌素的聯合使用，會使得細菌感染的治療變得容易，故具有廣泛的臨床應用前景。

測試例 4　化合物 A 與美羅培南聯合對抗耐藥大腸埃希菌的作用

【0140】本試驗是為了測定化合物 A 與美羅培南聯合使用對耐藥大腸埃希菌 I(對碳青黴烯類抗生素耐藥的菌株)和耐藥大腸埃希菌 II(對氟喹諾酮類抗生素、非氟喹諾酮類抗生素、胺基糖苷類抗生素、糖肽類抗生素和碳青黴烯類抗生素均耐藥的菌株)的最低抑菌濃度(MIC)，並計算部分抑菌濃度(Fractional Inhibitory Concentration，縮寫為 FIC)指數。

【0141】所涉及材料與方法具體如下：

1、受試藥物

序號	藥物名稱	批號	含量%	來源
1	化合物 A	PC007-009-P1A	99	上海亞虹醫藥科技有限公司提供
2	美羅培南	130506-201403	87	中國食品藥品檢定研究院

2、菌株

受試菌：

【0142】耐藥大腸埃希菌 I，3 株，分別為耐藥大腸埃希菌 18-W09-093，耐藥大腸埃希菌 18-W37-025，耐藥大腸埃希菌 18-W37-032，由上海鈞濟醫學檢驗所有限公司提供，上述 3 株菌株均是對碳青黴烯類抗生素(例如，美羅培南)耐藥的菌株。

【0143】耐藥大腸埃希菌 II，1 株，具體為耐藥大腸埃希菌 1864，由復旦大學藥學院提供，該菌株是對氟喹諾酮類抗生素(例如左氧氟沙星)、非氟喹諾酮類抗生素(例如萘啶酮酸、奈諾沙星)、胺基糖苷類抗生素(例如慶

大黴素)、糖肽類抗生素(例如萬古黴素)和碳青黴烯類抗生素(例如美羅培南)均耐藥的菌株。

編號	藥物類型	藥物	MIC/(μg/mL)
1	氟喹諾酮類抗生素	左氧氟沙星	32
2	非氟喹諾酮類抗生素	萘啶酮酸	＞64
3	非氟喹諾酮類抗生素	奈諾沙星	＞64
4	胺基糖苷類抗生素	慶大黴素	64
5	糖肽類抗生素	萬古黴素	＞64
6	碳青黴烯類抗生素	美羅培南	＞64

3、藥物敏感性實驗方法

【0144】按美國臨床和實驗室標準化協會(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)推薦的文件內容，採用棋盤法設計的微量肉湯稀釋法，測定化合物 A 與美羅培南聯合使用對上述各菌株的最小抑菌濃度(MIC)，並計算部分抑菌濃度(FIC)指數。

【0145】(1) 抗菌藥物配製與藥敏板製備：

化合物 A 用二甲基亞碸溶解，製得儲存液 I，其濃度為 1280mg/L。將儲存液 I 用無菌水稀釋至 512mg/L，作為梯度稀釋首管溶液 I。採用無菌水對梯度稀釋首管溶液 I 進行 1:1 梯度稀釋，形成梯度範圍為 512-0.25mg/L 的工作液 I。

【0146】美羅培南用無菌水溶解，製得儲存液 II，其濃度為 5120mg/L。將儲存液 II 用無菌水稀釋至 1024mg/L 作為梯度稀釋首管溶液 II。採用無

菌水依次對梯度稀釋首管溶液 II 進行 1:1 梯度稀釋，形成梯度範圍為 1024-0.5mg/L 的工作液 II。

【0147】參照實施例 1 中的方法，取工作液 I 和工作液 II 進行藥敏板的製備，具體過程不再贅述。

【0148】(2) 菌液中的培養基如下：採用陽離子調節肉湯(Cation-Adjusted Mueller-Hinton Broth，CAMHB)，為美國 BBL 公司產品，批號：9015952。

【0149】(3) 菌液的製備方法如下：採用直接菌落懸浮法，利用生理鹽水將過夜純分培養的受試菌調製成 0.5 麥氏濁度管。之後，採用上述培養基稀釋 100 倍，確保 100μL 菌液與藥敏板上的每孔中的液體(100μL)混勻後，最終接種菌量為 10^5CFU/mL。

【0150】(4)培養條件：空氣狀態下，35±2℃培養 20 小時。

4、結果閱讀與判斷

【0151】(1) 實驗結果判讀參照 CLSI 2019 年 M100 第 29 版標準。

【0152】(2) 部分抑菌濃度指數的計算公式為：

FIC=聯合時 A 藥 MIC/A 藥單藥 MIC+聯合時 B 藥 MIC/B 藥單藥 MIC；

其中，FIC≤0.5 為協同作用；0.5＜FIC≤1.0 為相加作用；1＜FIC≤2.0 為無關作用；FIC＞2 為拮抗作用。

【0153】具體實驗結果如下表 4 所示。

表 4 化合物 A 與美羅培南聯合的 FIC 指數

編號	細菌名稱	菌株編號	化合物 A(mg/L)		美羅培南 (mg/L)		FIC 指數	效果判定
			單藥 MIC	聯合 MIC	單藥 MIC	聯合 MIC		
1	耐藥大腸埃希菌 I	18-W09-093	32	8	256	2	0.258	協同
2	耐藥大腸埃希菌 I	18-W37-025	32	8	128	1	0.258	協同
3	耐藥大腸埃希菌 I	18-W37-032	32	8	128	4	0.281	協同
4	耐藥大腸埃希菌 II	1864	4	0.5	128	2	0.14	協同

【0154】從表 4 可以看出，化合物 A 與美羅培南的聯合使用，能夠大幅降低美羅培南的 MIC，且對耐藥大腸埃希菌 I(對碳青黴烯類抗生素耐藥的菌株)以及對耐藥大腸埃希菌 II(對氟喹諾酮類抗生素、非氟喹諾酮類抗生素、胺基糖苷類抗生素、糖肽類抗生素和碳青黴烯類抗生素均耐藥的菌株)表現為協同作用。因此，可知，化合物 A 與美羅培南的聯合使用，會使得細菌感染的治療變得容易，故具有廣泛的臨床應用前景。

測試例 5　化合物 A 與美羅培南聯合對抗耐藥鮑曼不動桿菌的作用

【0155】本試驗是為了測定化合物 A 與美羅培南聯合使用對碳青黴烯類抗生素耐藥鮑曼不動桿菌的最低抑菌濃度(MIC)，並計算部分抑菌濃度(Fractional Inhibitory Concentration，縮寫為 FIC)指數。

【0156】所涉及材料與方法具體如下：

1、受試藥物

序號	藥物名稱	批號	含量%	來源
1	化合物 A	PC007-009-PIA	99	上海亞虹醫藥科技有限公司提供
2	美羅培南	130506-202004	86.8	中國食品藥品檢定研究院

2、菌株

【0157】受試菌：碳青黴烯類抗生素耐藥鮑曼不動桿菌株 10 株，為臨床分離菌株，由上海鈞濟醫學檢驗所有限公司提供。

3、藥物敏感性實驗方法

【0158】按美國臨床和實驗室標準化協會(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)推薦的文件內容，採用棋盤法設計的微量肉湯稀釋法，測定化合物 A 與美羅培南聯合使用對上述各菌株的最小抑菌濃度(MIC)，並計算部分抑菌濃度(FIC)指數。

【0159】(1) 抗菌藥物配製與藥敏板製備：

化合物 A 用二甲基亞碸溶解，製得儲存液 I，其濃度為 51200mg/L。將儲存液 I 用二甲基亞碸進行 1:1 梯度稀釋，獲得濃度範圍為 51200-25 mg/L 的稀釋液；分別將對應的濃度加入無菌水中進行 100 倍稀釋，獲得濃度範圍為 512-0.25 mg/L 的工作液 I。

【0160】美羅培南用無菌水溶解，配製成濃度為 5120mg/L 的儲存液。將美羅培南儲存液用無菌水進行 1:1 梯度稀釋，獲得濃度範圍為 512-0.25 mg/L 的工作液 II。

【0161】參照實施例 1 中的方法，取工作液 I 和工作液 II 進行藥敏板的製備，具體過程不再贅述。

【0162】(2) 菌液中的培養基如下：採用陽離子調節肉湯(Cation-Adjusted Mueller-Hinton Broth，CAMHB)，為美國 BBL 公司產品，批號：9015952。

【0163】(3) 菌液的製備方法如下：採用直接菌落懸浮法，利用生理鹽水將過夜純分培養的受試菌調製成 0.5 麥氏濁度管。之後，採用上述培養基稀釋 100 倍，確保 100μL 菌液與藥敏板上的每孔中的液體(100μL)混勻後，最終接種菌量為 10^5CFU/mL。

【0164】(4) 培養條件：空氣狀態下，35±2℃培養 20 小時。

4、結果閱讀與判斷

【0165】(1) 實驗結果判讀參照 CLSI 2020 年 M100 第 30 版標準。

【0166】(2) 部分抑菌濃度指數的計算公式為：

FIC=聯合時 A 藥 MIC/A 藥單藥 MIC+聯合時 B 藥 MIC/B 藥單藥 MIC；

其中，FIC≤0.5 為協同作用；0.5＜FIC≤1.0 為相加作用；1＜FIC≤2.0 為無關作用；FIC＞2 為拮抗作用。

【0167】具體實驗結果如下表 5 所示，其中，鮑曼不動桿菌具體為“碳青黴烯類抗生素耐藥鮑曼不動桿菌”：

表 5 化合物 A 與美羅培南聯合的 FIC 指數

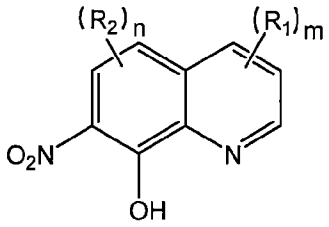
編號	細菌名稱	化合物 A(mg/L)		美羅培南(mg/L)		FIC 指數	效果判定
		單藥 MIC	聯合 MIC	單藥 MIC	聯合 MIC		
1	鮑曼不動桿菌	32	0.06	128	16	0.127	協同
2		16	0.06	128	16	0.129	協同
3		16	0.06	128	16	0.129	協同
4		16	0.06	128	16	0.129	協同
5		16	0.06	128	16	0.129	協同
6		16	0.06	128	16	0.129	協同
7		16	0.06	64	16	0.254	協同
8		8	0.06	64	8	0.133	協同
9		8	0.06	64	8	0.133	協同
10		16	0.06	128	16	0.129	協同

【0168】從表 5 可以看出，化合物 A 與美羅培南的聯合使用，能夠大幅降低美羅培南的 MIC，對碳青黴烯類抗生素耐藥鮑曼不動桿菌表現為協同作用。因此，可知，化合物 A 與美羅培南的聯合使用，會使得細菌感染的治療變得容易，故具有廣泛的臨床應用前景。

【0169】雖然以上描述了本發明的具體實施方式，但是所屬技術領域具有通常知識者應當理解，這僅是舉例說明，本發明的保護範圍是由所附申請專利範圍限定的。所屬技術領域具有通常知識者在不背離本發明的原理和實質的前提下，可以對這些實施方式做出多種變更或修改，但這些變更和修改均落入本發明的保護範圍。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種醫藥組成物，該醫藥組成物包含式(I)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽和至少一種抗菌劑作為活性成分，以及藥學上可接受的載體或賦形劑，



(I)

其中，

每個 R_1 各自獨立地選自氫、鹵素、胺基、羥基、巰基、氰基、硝基、側氧基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基烷基、胺基烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；較佳選自氫、鹵素、C_{1-10} 烷基、C_{1-10} 烷氧基、C_{1-10} 鹵烷基、C_{1-10} 羥基烷基、C_{1-10} 胺基烷基、C_{3-10} 環烷基、3-10 員雜環基、C_{6-14} 芳基、5-14 員雜芳基；更佳選自氫、鹵素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 羥基烷基、C_{1-6} 胺基烷基、C_{3-6} 環烷基、3-6 員雜環基、C_{6-10} 基、5-10 員雜芳基；進一步佳選自氫、鹵素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 鹵烷基，最佳為氫；

每個 R_2 各自獨立地選自氫、鹵素、胺基、羥基、巰基、氰基、硝基、側氧基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基烷基、胺基烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；較佳選自氫、鹵素、C_{1-10} 烷基、C_{1-10} 烷氧基、C_{1-10} 鹵烷基、C_{1-10} 羥基烷基、C_{1-10} 胺基烷基、C_{3-10} 環烷基、3-10 員雜環基、C_{6-14} 芳基、5-14 員雜芳基；更佳選自氫、鹵素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧

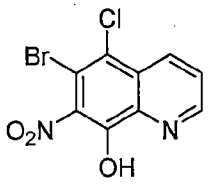
基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-10}基、5-10員雜芳基；進一步佳選自氫、鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}鹵烷基，最佳為鹵素；

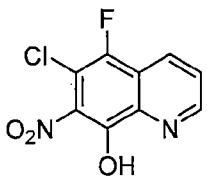
n為0、1或2；較佳1或2；

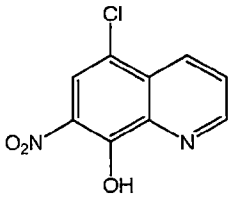
m為0、1、2或3；較佳0或1。

【請求項2】如請求項1所述的醫藥組成物，其中式(I)所示的化合物中，每個R_1各自獨立地為氫，每個R_2各自獨立地選自鹵素，n為1或2，m為1。

【請求項3】如請求項1或2所述的醫藥組成物，其中該式(I)所示的化合物選自：



、


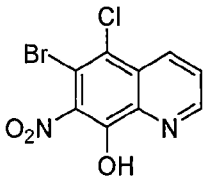
和


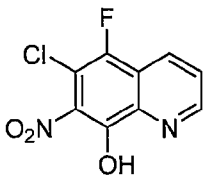
。

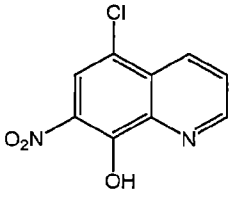
【請求項4】如請求項1至3中任一項所述的醫藥組成物，其中該抗菌劑選自碳青黴烯類抗生素、多肽類抗生素、氟喹諾酮類抗生素、非氟喹諾酮類抗生素、胺基糖苷類抗生素和糖肽類抗生素中的一種或多種；該碳青黴烯類抗生素如美羅培南，該多肽類抗生素如多黏菌素，該氟喹諾酮類抗生素如左氧氟沙星，該非氟喹諾酮類抗生素如萘啶酮酸、奈諾沙星，該胺基糖苷類抗生素如慶大黴素，該糖肽類抗生素如萬古黴素；較佳地，該抗菌劑選自碳青黴烯類抗生素和多肽類抗生素；更佳選自多黏菌素和美羅培南。

【請求項5】如請求項 1 至 4 中任一項所述的醫藥組成物，其中該醫藥組成物為抗細菌的醫藥組成物；該細菌較佳選自埃希氏桿菌屬的菌株；該埃希氏桿菌屬的菌株較佳為大腸埃希菌，其中，該大腸埃希菌為非耐藥大腸埃希菌和/或耐藥大腸埃希菌，較佳為耐藥大腸埃希菌，更佳為碳青黴烯類抗生素耐藥大腸埃希菌、喹諾酮類抗生素耐藥大腸埃希菌、胺基糖苷類抗生素耐藥大腸埃希菌和糖肽類抗生素耐藥大腸埃希菌中的一種或多種。

【請求項6】如請求項 1 至 4 中任一項所述的醫藥組成物，其中該醫藥組成物為抗細菌的醫藥組成物；該細菌較佳選自不動桿菌屬的菌株；該不動桿菌屬的菌株較佳為鮑曼不動桿菌，其中，該鮑曼不動桿菌為非耐藥鮑曼不動桿菌和/或耐藥鮑曼不動桿菌，較佳為耐藥鮑曼不動桿菌，更佳為碳青黴烯類抗生素耐藥鮑曼不動桿菌。

【請求項7】如請求項 1 至 6 中任一項所述的醫藥組成物，其中，該式(I)所示的化合物為，且該抗菌劑選自美羅培南和多黏菌素。

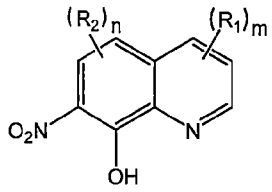
【請求項8】如請求項 1 至 6 任一項所述的醫藥組成物，其中，該式(I)所示的化合物為，且該抗菌劑選自多黏菌素、美羅培南，特別是多黏菌素。

【請求項9】 如請求項 1 至 6 任一項所述的醫藥組成物，其中，該式(I)所示的化合物為 

，且該抗菌劑選自多黏菌素、美羅培南，特別是美羅培南。

【請求項10】 一種如請求項 1 至 9 中任一項所述的醫藥組成物在製備用於治療細菌感染性疾病特別是多藥耐藥細菌感染性疾病的藥物中的用途。

【請求項11】 一種式(I)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽或包含其的醫藥組成物在製備用於增強抗菌劑的抗菌作用的藥物中的用途，



(I)

其中，

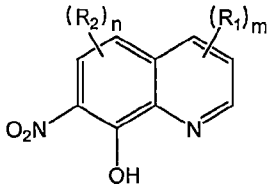
每個 R_1 各自獨立地選自氫、鹵素、胺基、羥基、巰基、氰基、硝基、側氧基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基烷基、胺基烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；較佳選自氫、鹵素、C_{1-10} 烷基、C_{1-10} 烷氧基、C_{1-10} 鹵烷基、C_{1-10} 羥基烷基、C_{1-10} 胺基烷基、C_{3-10} 環烷基、3-10 員雜環基、C_{6-14} 芳基、5-14 員雜芳基；更佳選自氫、鹵素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 羥基烷基、C_{1-6} 胺基烷基、C_{3-6} 環烷基、3-6 員雜環基、C_{6-10} 基、5-10 員雜芳基；進一步佳選自氫、鹵素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 鹵烷基，最佳為氫；

每個 R_2 各自獨立地選自氫、鹵素、胺基、羥基、巰基、氰基、硝基、側氧基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基烷基、胺基烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；較佳選自氫、鹵素、C_{1-10} 烷基、C_{1-10} 烷氧基、C_{1-10} 鹵烷基、C_{1-10} 羥基烷基、C_{1-10} 胺基烷基、C_{3-10} 環烷基、3-10 員雜環基、C_{6-14} 芳基、5-14 員雜芳基；更佳選自氫、鹵素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 羥基烷基、C_{1-6} 胺基烷基、C_{3-6} 環烷基、3-6 員雜環基、C_{6-10} 基、5-10 員雜芳基；進一步佳選自氫、鹵素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 鹵烷基，最佳為鹵素；

n 為 0、1 或 2；較佳 1 或 2；

m 為 0、1、2 或 3；較佳 0 或 1。

【請求項12】一種式(I)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽或包含其的醫藥組成物與至少一種抗菌劑組合在製備用於增強抗菌劑的抗菌作用的藥物中的用途，



(I)

其中，

每個 R_1 各自獨立地選自氫、鹵素、胺基、羥基、巰基、氰基、硝基、側氧基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基烷基、胺基烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；較佳選自氫、鹵素、C_{1-10} 烷基、C_{1-10} 烷氧基、C_{1-10} 鹵烷基、C_{1-10} 羥基烷基、C_{1-10} 胺基烷基、C_{3-10} 環烷基、3-10 員雜環

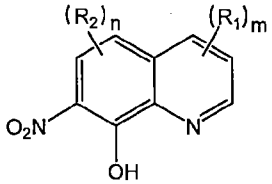
基、C_{6-14}芳基、5-14員雜芳基；更佳選自氫、鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-10}基、5-10員雜芳基；進一步佳選自氫、鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}鹵烷基，最佳為氫；

每個R_2各自獨立地選自氫、鹵素、胺基、羥基、巰基、氰基、硝基、側氧基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基烷基、胺基烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；較佳選自氫、鹵素、C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、C_{1-10}鹵烷基、C_{1-10}羥基烷基、C_{1-10}胺基烷基、C_{3-10}環烷基、3-10員雜環基、C_{6-14}芳基、5-14員雜芳基；更佳選自氫、鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-10}基、5-10員雜芳基；進一步佳選自氫、鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}鹵烷基，最佳為鹵素；

n為0、1或2；較佳1或2；

m為0、1、2或3；較佳0或1。

【請求項13】一種式(I)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽或包含其的醫藥組成物與至少一種抗菌劑組合在製備用於治療細菌感染性疾病特別是多藥耐藥細菌感染性疾病的藥物中的用途，



(I)

其中，

每個 R_1 各自獨立地選自氫、鹵素、胺基、羥基、巰基、氰基、硝基、側氧基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基烷基、胺基烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；較佳選自氫、鹵素、C_{1-10} 烷基、C_{1-10} 烷氧基、C_{1-10} 鹵烷基、C_{1-10} 羥基烷基、C_{1-10} 胺基烷基、C_{3-10} 環烷基、3-10 員雜環基、C_{6-14} 芳基、5-14 員雜芳基；更佳選自氫、鹵素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 羥基烷基、C_{1-6} 胺基烷基、C_{3-6} 環烷基、3-6 員雜環基、C_{6-10} 基、5-10 員雜芳基；進一步佳選自氫、鹵素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 鹵烷基，最佳為氫；

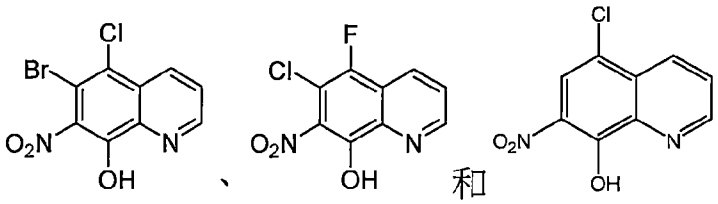
每個 R_2 各自獨立地選自氫、鹵素、胺基、羥基、巰基、氰基、硝基、側氧基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基烷基、胺基烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；較佳選自氫、鹵素、C_{1-10} 烷基、C_{1-10} 烷氧基、C_{1-10} 鹵烷基、C_{1-10} 羥基烷基、C_{1-10} 胺基烷基、C_{3-10} 環烷基、3-10 員雜環基、C_{6-14} 芳基、5-14 員雜芳基；更佳選自氫、鹵素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 羥基烷基、C_{1-6} 胺基烷基、C_{3-6} 環烷基、3-6 員雜環基、C_{6-10} 基、5-10 員雜芳基；進一步佳選自氫、鹵素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 鹵烷基，最佳為鹵素；

n 為 0、1 或 2；較佳 1 或 2；

m 為 0、1、2 或 3；較佳 0 或 1。

【請求項14】如請求項 12 或 13 所述的用途，其中式(I)所示的化合物中，每個 R_1 各自獨立地為氫，每個 R_2 各自獨立地選自鹵素，n 為 1 或 2，m 為 1。

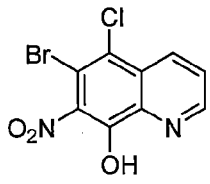
【請求項15】如請求項 12 至 14 中任一項所述的用途，其中該式(I)所示的化合物選自：



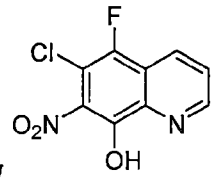
、 和 。

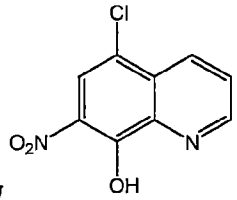
【請求項16】如請求項 12 至 15 中任一項所述的用途，其中該抗菌劑選自碳青黴烯類抗生素、多肽類抗生素、氟喹諾酮類抗生素、非氟喹諾酮類抗生素、胺基糖苷類抗生素和糖肽類抗生素中的一種或多種；該碳青黴烯類抗生素如美羅培南，該多肽類抗生素如多黏菌素，該氟喹諾酮類抗生素如左氧氟沙星，該非氟喹諾酮類抗生素如萘啶酮酸、奈諾沙星，該胺基糖苷類抗生素如慶大黴素，該糖肽類抗生素如萬古黴素；較佳選地，該抗菌劑選自碳青黴烯類抗生素和多肽類抗生素；更佳選自多黏菌素和美羅培南。

【請求項17】如請求項 14 至 16 中任一項所述的用途，其中該對抗的細菌為革蘭氏陰性細菌，例如大腸埃希菌、銅綠假單胞菌、鮑曼不動桿菌；較佳為多藥耐藥革蘭氏陰性細菌；更佳為對碳青黴烯類抗生素耐藥的多藥耐藥細菌，例如多藥耐藥的大腸埃希菌、銅綠假單胞菌、鮑曼不動桿菌。

【請求項18】如請求項 12 至 17 中任一項所述的用途，其中該式(I)所示的化合物為 

，且該抗菌劑選自美羅培南和多黏菌素。

【請求項19】如請求項 12 至 17 中任一項所述的用途，其中該式(I)所示的化合物為，且該抗菌劑選自多黏菌素、美羅培南，特別是多黏菌素。

【請求項20】如請求項 12 至 17 中任一項所述的用途，其中該式(I)所示的化合物為，且該抗菌劑為美羅培南。

【請求項21】如請求項 12 至 20 中任一項所述的用途，其中該式(I)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽或包含其的醫藥組成物與該抗菌劑同時、相繼或分開施用。