

發明專利說明書 TP19114

200530255

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部份請勿填寫) TP19114

※申請案號：7410642f

※申請日期：94-3-3

※IPC 分類：

C07D 501/50

A61K 31/41

A61K 31/54

一、發明名稱：(中文/英文)

3-吡錠甲基哌吩化合物

3-PYRIDINIUMMETHYLCEFEM COMPOUND

二、申請人：(共 1 人)**姓名或名稱：**(中文/英文) (簽章) **ID：**

鹽野義製藥股份有限公司(塩野義製薬株式会社)

SHIONOGI & CO., LTD.

代表人：(中文/英文) (簽章)

鹽野元三(塩野元三)

SHIONO, MOTOZO

住居所或營業所地址：(中文/英文)

日本國大阪府大阪市中央區道修町3丁目1番8號

國籍：(中文/英文)

日本

Japan

三、發明人：（共 3 人）

姓 名：（中文/英文） ID：

- 1.西谷康弘/NISHITANI, YASUHIRO
- 2.安酸達郎/YASUKATA, TATSURO
- 3.山脇健二/YAMAWAKI, KENJI

國 籍：（中文/英文）

- 1.~3.日本

Japan

● 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：

- 1.日本 2004.03.05 特願 2004-061506

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。

三、發明人：（共 3 人）

姓 名：（中文/英文） ID：

- 1.西谷康弘/NISHITANI, YASUHIRO
- 2.安酸達郎/YASUKATA, TATSURO
- 3.山脇健二/YAMAWAKI, KENJI

國 籍：（中文/英文）

- 1.~3.日本

Japan

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：

- 1.日本 2004.03.05 特願 2004-061506

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。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明為有關種種對病原性細菌具有廣抗菌譜之廣域哌吩化合物及含有彼之醫藥組成物。

【先前技術】

作為對革蘭陽性菌及包括綠膿菌之革蘭陰性菌具有強抗菌力之廣域哌吩化合物，近年以哌吩骨架之 7 位末端為胺基噻唑或胺基噻二唑，且 3 位為環狀型之四級銨甲基之化合物受注目。例如 3 位側鏈有咪唑并吡錠甲基之哌吩化合物為公知（參照：專利文獻 1）。尤其對綠膿菌等革蘭陰性菌也有效之哌吩化合物於 7 位側鏈上有羧基取代烷氧亞胺基構造之化合物為公知（參照：專利文獻 2，3）。專利文獻 2 揭示 7 位為取代胺基噻唑型而 3 位有種種四級銨甲基之哌吩化合物。專利文獻 3 揭示 7 位為胺基噻二唑型而 3 位之雜環為吡啶環之哌吩化合物。此外，於 7 位側鏈上有羧基取代烷氧亞胺基構造之化合物為公知（參照：專利文獻 4，5）。

【專利文獻 1】W O 00 / 32606

【專利文獻 2】W O 03 / 07440

【專利文獻 3】W O 02 / 090364

【專利文獻 4】特開昭 57 - 131795

【專利文獻 5】特開昭 60 - 231684

【發明內容】

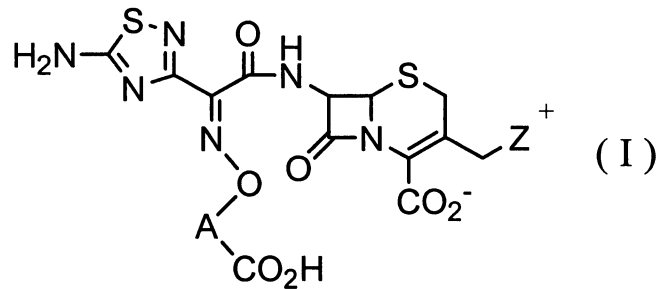
(發明欲解決之課題)

殷望開發比以往之哞吩化合物更具有強力抗菌活性或不同抗菌樣式之新穎之廣域哞吩化合物。且需要對耐性綠膿菌也有效之抗菌劑之開發。

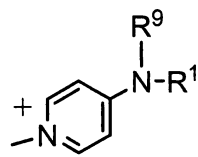
(解決課題之手段)

本發明者極力檢討之結果，發現於 7 位側鏈上有胺基噻二唑環及羧基取代烷氧亞胺基構造，且作為 3 位側鏈上之雜環有取代或稠合吡錠環之哞吩化合物具有優異抗菌活性，終於完成如下示本發明。

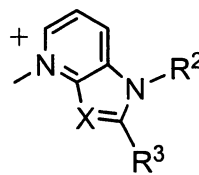
(1) 如下式化合物、其藥理容許鹽或彼等之溶劑合物，



(式中 A 為可有取代之低伸烷基 (取代基：一或二低烷基、低亞烷基、或碳數 2 以上之低伸烷基)；Z⁺ 為以下任一基：



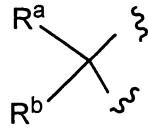
(Z-1)



(Z-2)

(式中 R¹ 及 R² 各自為氫、可有取代之胺基低烷基、可有取代之胺基環烷基、可有取代之環狀胺基、或可有取代之環狀胺基低烷基；R⁹ 為氫或低烷基、或可 R¹ 及 R⁹ 與鄰接之 N 原子共形成可有取代之環狀胺基；R³ 為氫或胺基；X 為 N 或 C R⁴ (R⁴ 為氫或可有取代之低烷基))。

(2) A 為如下式基之上述 (1) 記載之化合物、其藥理容許鹽或彼等之溶劑合物



(式中 R^a 及 R^b 各自為氫或低烷基、或共形成低亞烷基或碳數 2 以上之低伸烷基)。

(3) A 為 $-C(CH_3)_2-$ 之上述 (1) 記載之化合物、其藥理容許鹽或彼等之溶劑合物。

(4) R^1 及 R^2 各自為、氫、可有取代之胺基低烷基 (取代基: 可有取代之低烷基、羥基、胺基、胺磺醯基或環烷基)、可有低烷基取代之飽和 4~6 員環狀胺基或可有低烷基取代之飽和 3~6 員環狀胺基低烷基; R^9 為氫或低烷基、或可 R^1 及 R^9 與鄰接之 N 原子共形成可有取代之飽和 4~6 員環狀胺基 (取代基: 可有取代之胺基或低烷基); R^3 為氫或胺基; X 為 N 或 CR^4 (R^4 為氫、低烷基、或可有低烷基取代之胺基取代之低烷基) 之上述 (1) 記載之化合物、其藥理容許鹽或彼等之溶劑合物。

(5) R^1 及 R^2 各自為可有低烷基取代之胺基低烷基、或可有低烷基取代之飽和 4~6 員環狀胺基; R^3 為胺基; X 為 N 或 CH 之上述 (1) 記載之化合物、其藥理容許鹽或彼等之溶劑合物。

(6) A 為式: $-C(CH_3)_2-$ 之基; R^1 及 R^2 各自為可有低烷基取代之胺基低烷基或可有低烷基取代之飽和 4~6 員環狀胺基; R^3 為氫或胺基; X 為 N 或 CR^4 (R^4 為氫、低烷基、或可有低烷基取代之胺基取代之低烷基) 之上述

(1) 記載之化合物、其藥理容許鹽或彼等之溶劑合物。

(7) Z^+ 爲 (Z-1) 所示基； R^1 爲可有取代之胺基低烷基（取代基：可有取代之低烷基、羥基、胺基、胺磺醯基或環烷基）之上述 (1) 記載之化合物、其藥理容許鹽或彼等之溶劑合物。

(8) A 爲式： $-C(CH_3)_2-$ 所示基； Z^+ 爲 (Z-1) 所示基； R^1 爲可有取代之胺基取代之低烷基（取代基：可有取代之低烷基、羥基、胺基、胺磺醯基或環烷基）之上述 (1) 記載之化合物、其藥理容許鹽或彼等之溶劑合物。

(9) A 爲式： $-C(CH_3)_2-$ 所示基； Z^+ 爲 (Z-1) 所示基； R^1 爲 $-(CH_2)_mNHCH_3$ (m 爲 1~5 之整數) 之上述 (1) 記載之化合物、其藥理容許鹽或彼等之溶劑合物。

(10) A 爲式： $-C(CH_3)_2-$ 所示基； Z^+ 爲 (Z-1) 所示基； R^1 爲 $-(CH_2)_2NHCH_3$ 之上述 (1) 記載之化合物、其藥理容許鹽或彼等之溶劑合物。

(11) A 爲式： $-C(CH_3)_2-$ 所示基； Z^+ 爲 (Z-1) 所示基； R^1 爲可有低烷基取代之飽和 4~6 員環狀胺基之上述 (1) 記載之化合物、其藥理容許鹽或彼等之溶劑合物。

(12) A 爲式： $-C(CH_3)_2-$ 所示基； Z^+ 爲 (Z-1) 所示基； R^1 爲可有低烷基取代之飽和 3~6 員環狀胺基低烷基之上述 (1) 記載之化合物、其藥理容許鹽或彼等之

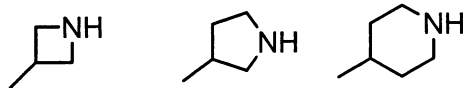
溶劑合物。

(13) A 爲式： $-C(CH_3)_2-$ 所示基； Z^+ 爲 (Z-1) 所示基； R^1 及 R^9 與鄰接之 N 原子共形成可有取代之飽和 4~6 員環狀胺基（取代基：可有取代之胺基或低烷基）之上述 (1) 記載之化合物、其藥理容許鹽或彼等之溶劑合物。

(14) Z^+ 爲 (Z-2) 所示基； R^3 爲胺基之上述 (1) 記載之化合物、其藥理容許鹽或彼等之溶劑合物。

(15) A 爲式： $-C(CH_3)_2-$ 所示基； Z^+ 爲 (Z-2) 所示基； R^3 爲胺基之上述 (1) 記載之化合物、其藥理容許鹽或彼等之溶劑合物。

(16) A 爲式： $-C(CH_3)_2-$ 所示基； Z^+ 爲 (Z-2) 所示基； R^2 爲氫、 $-(CH_2)_nNHCH_3$ (n 爲 1~5 之整數)、 $-(CH_2)_pCH(CH_3)NH_2$ (p 爲 1~5 之整數) 或如下任一基：



； R^3 爲氫或胺基；X 爲 N 或 CR^4 (R^4 爲氫、低烷基或可有低烷基取代之胺基取代之低烷基) 之上述 (1) 記載之化合物、其藥理容許鹽或彼等之溶劑合物。

(17) A 爲式： $-C(CH_3)_2-$ 所示基； Z^+ 爲 (Z-2) 所示基； R^2 爲 $-(CH_2)_nNHCH_3$ (n 爲 1~5 之整數)； R^3 爲胺基；X 爲 N 之上述 (1) 記載之化合物、其藥理容許鹽或彼等之溶劑合物。

(18) A 爲式： $-C(CH_3)_2-$ 所示基； Z^+ 爲 (Z-2)

) 所示基； R^2 為 $-(CH_2)_3NHCH_3$ ； R^3 為胺基； X 為 N 之上述 (1) 記載之化合物、其藥理容許鹽或彼等之溶劑合物。

(19) A 為式： $-C(CH_3)_2-$ 所示基； Z^+ 為 ($Z-2$) 所示基； R^2 為可有低烷基取代之飽和 4~6 員環狀胺基； R^3 為氫或胺基； X 為 N 或 CR^4 (R^4 為氫、或低烷基) 之上述 (1) 記載之化合物、其藥理容許鹽或彼等之溶劑合物。

(20) A 為式： $-C(CH_3)_2-$ 所示基； Z^+ 為 ($Z-2$) 所示基； R^2 為可有低烷基取代之飽和 4~6 員環狀胺基； R^3 為胺基； X 為 N 或 CH 之上述 (1) 記載之化合物、其藥理容許鹽或彼等之溶劑合物。

(21) A 為式： $-C(CH_3)_2-$ 所示基； Z^+ 為 ($Z-2$) 所示基； R^2 為氫、； R^3 為氫或胺基； X 為 CR^4 (R^4 為低烷基或可有低烷基取代之胺基取代之低烷基) 之上述 (1) 記載之化合物、其藥理容許鹽或彼等之溶劑合物。

(22) 一種醫藥組成物，含有上述 (1) ~ (21) 記載之化合物、其藥理容許鹽或彼等之溶劑合物。

(23) 其係抗菌藥之上述 (22) 記載之醫藥組成物。

(24) 一種化合物，其係上述 (1) ~ (21) 記載之化合物、其藥理容許鹽或彼等之溶劑合物之羧基及 / 或胺基被保護之化合物。

(發明之效果)

本化合物對種種細菌具有強抗菌作用。適宜之化合物為

尤其對大腸菌或包括耐性型綠膿菌等之革蘭陰性菌有顯著強抗菌作用。又別的適宜之化合物為對革蘭陽性菌及革蘭陰性菌平衡地呈活性。更因本化合物其體內動態及水溶性等皆佳，故尤適為注射藥。

(實施發明之最佳形態)

本說明書中，各用語除另行規定外，單獨或併用皆有如下意義。

低烷基包括直鏈或分枝狀之 C 1 ~ C 6 烷基，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、第三丁基、正戊基、正己基。

低伸烷基乃指亞甲基或自低烷基之不同 2 個碳原子失去 2 個氫原子之 2 價基，宜 $-(CH_2)_m-$ (m 為 1 ~ 6，宜 1 ~ 3 之整數)。

低亞烷基為由低烷基之同一碳原子失去 2 個氫原子之 2 價基，可為 $=CH_2$ 、 $=CHCH_3$ 、 $=CHCH_2CH_3$ 、 $=C(CH_3)_2$ 、 $=CH(CH_2)_2CH_3$ 、 $=CHC(CH_3)_3$ 。

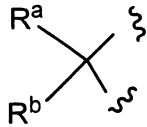
胺基環烷基為胺基取代之環烷基。

環烷基為 C 3 ~ C 7，宜 C 3 ~ C 5 之環烷基，可為例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基等。

A 只要對化合物 (I) 之抗菌活性、體內動態等無壞影響之 2 價基則可未必限定，宜可有取代之低伸烷基，尤宜可有取代之亞甲基。該取代基可為一或二低烷基 (例如一或二甲基)、低亞烷基 (例如 $=CH_2$)、或碳數 2 以上之低伸烷基 (例如 $-(CH_2)_m-$ (m : 2 或 3))，宜一

或二低烷基，尤宜二低烷基（例如二甲基）。

A 尤宜式所示基：



（式中 R^a 及 R^b 各自為氫或低烷基，或共形成低亞烷基或碳數 2 以上之低伸烷基）。 R^a 及 R^b 宜皆低烷基，尤宜 C 1 ~ C 3 烷基，尤其甲基。即 A 尤宜”= C (C H₃)₂”。 R^a 及 R^b 共形成碳數 2 以上之低伸烷基時，與鄰接之碳原子共形成 3 員以上之碳環（例如環丙烷、環丁烷）。

R^1 及 R^2 各自為氫、可有取代之胺基低烷基、可有取代之胺基環烷基、可有取代之環狀胺基或可有取代之環狀胺基低烷基。

「可有取代之胺基低烷基」、「可有取代之胺基環烷基」之取代基可為選自可有取代之低烷基（例如甲基、乙基、丙基）、羥基、胺基、胺磺醯基等之 1 或其以上之取代基，宜低烷基。該取代基可於胺基低烷基之任一位置取代。「可有取代之胺基」也包括形成環狀胺基或四級陽離子之情況。

上述「可有取代之低烷基」之取代基可為羥基、亞胺基、胺基。

R^1 為「可有取代之胺基低烷基」時，尤宜 $-(C H_2)_m N H C H_3$ （ m 為 1~5，宜 1~3 之整數，尤宜 2）。

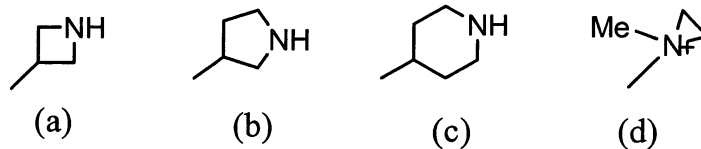
R^2 為「可有取代之胺基低烷基」時，尤宜 $-(C H_2)_n N H C H_3$ （ n 為 1~5，宜 1~3 之整數，尤宜 3）或 $-(C H_2)_p C H (C H_3) N H_2$ （ p 為 1~5，宜 1~3 之

整數，尤宜 2) 所示基。

「環狀胺基」包括飽和、不飽和或芳香族之單環（例如 3~7 員）或稠合環（例如 8~10 員）狀之基，該環之構成原子除胺基之 N 原子以外，更可含有由 O、S、N 選出之同一或不同雜原子 1~3 個。「環狀胺基」宜飽和之單環（宜 3~6 員環）。尤宜吡咯啉基、吡咯啉基、哌啉基等。

「環狀胺基」中氮原子之位置無特別限定。

R^1 或 R^2 為環狀胺基時之結合位置宜對該氮原子為 3 或 4 位之碳原子。尤宜如下示基：



R^1 為環狀胺基時，宜吡咯啉基（尤宜 (b)）。

R^2 為環狀胺基時，宜哌啉基（尤宜 (c)）。

「可有取代之環狀胺基低烷基」中環狀胺基之氮原子宜於低烷基結合。

R^9 為氫或低烷基，宜氫。

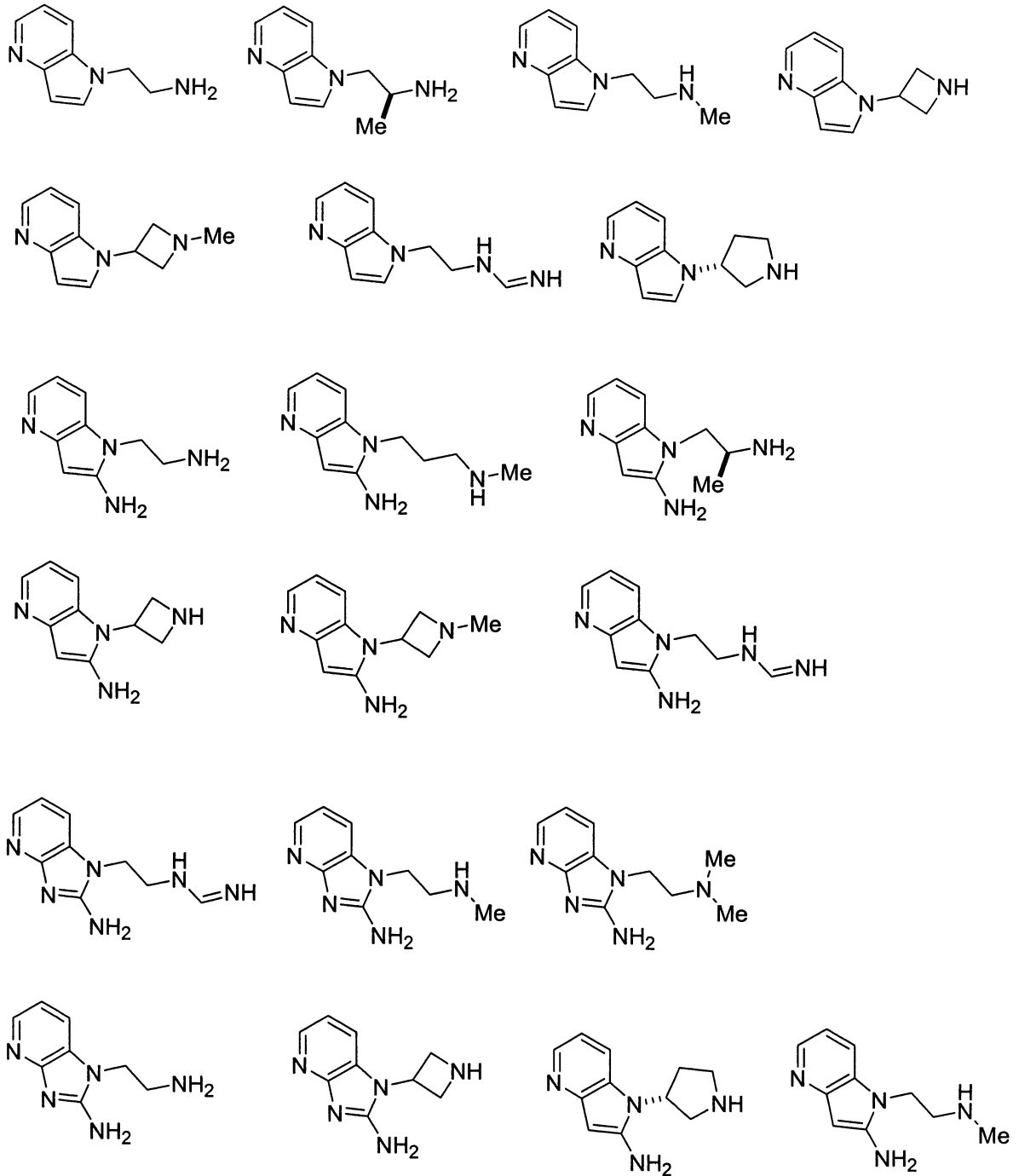
R^1 及 R^9 也可與鄰接之 N 原子共形成前述可有取代之環狀胺基。該環狀胺基宜哌啉基、哌啉基、嗎啉基。「可有取代之環狀胺基」及「可有取代之環狀胺基低烷基」之取代基可為低烷基（例如甲基、乙基、丙基）、胺基、低烷基胺基，尤其宜低烷基（例如甲基）。

R^3 為氫或胺基，宜胺基。

X 為 N 或 CR^4 (R^4 為氫或可有取代之低烷基)，宜 N。
X 為 CR^4 時，「可有取代之低烷基」之取代基可為可有低烷基取代之胺基、羥基等，宜可有低烷基取代之胺基（

例如 NH_2 、 NHCH_3)。R⁴ 宜氫、低烷基 (例如甲基)、低烷基低烷基 (例如 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$) 等，尤宜氫或低烷基 (例如甲基)。

Z⁺ 為前述 (Z-1) 或 (Z-2) 所示基。(Z-1) 型之 Z⁺ 可為後述實施例 1、3、4、5、7、14、16、18 等所示基，及如下示吡啶環之四級陽離子。



化合物 (I) 之適宜之態樣如下例示。

- (1) R^1 及 R^2 各自為氫、可有取代之胺基低烷基 (取代基：可有取代之低烷基、羥基、胺基或胺磺醯基)、可有低烷基取代之飽和 4~6 員環狀胺基或可有低烷基取代之飽和 3~6 員環狀胺基低烷基； R^9 為氫或低烷

基；或可 R^1 及 R^9 與鄰接之 N 原子共形成可有取代之飽和 4~6 員環狀胺基（取代基：可有取代之胺基或低烷基）； R^3 為氫或胺基；X 為 N 或 CR^4 （ R^4 為氫、低烷基或可有低烷基取代之胺基取代之低烷基）之情形。

(2) R^1 及 R^2 各自為可有低烷基取代之胺基低烷基或可有低烷基取代之飽和 4~6 員環狀胺基； R^9 為氫； R^3 為胺基；X 為 N 或 CH 之情形。

(3) A 為式： $-C(CH_3)_2-$ 所示基； R^1 及 R^2 各自為可有低烷基取代之胺基低烷基或可有低烷基取代之飽和 4~6 員環狀胺基； R^9 為氫或低烷基； R^3 為氫或胺基；X 為 N 或 CR^4 （ R^4 為氫、低烷基或可有低烷基取代之胺基取代之低烷基）之情形。

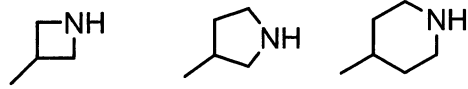
(4) Z^+ 為 (Z-1) 所示基時，宜 R^1 為可有取代之胺基低烷基（取代基：可有取代之低烷基、羥基、胺基或胺磺醯基），尤宜 A 為式： $-C(CH_3)_2-$ 所示基。更宜 R^1 為 $-(CH_2)_mNHCH_3$ （m 為 1~5 之整數），尤其宜 m 為 2。

(5) Z^+ 為 (Z-1) 所示基時，宜 A 為式： $-C(CH_3)_2-$ 所示基； R^1 為可有低烷基取代之飽和 4~6 員環狀胺基。

(6) Z^+ 為 (Z-2) 所示基時，宜 R^3 為胺基，尤宜 A 為式： $-C(CH_3)_2-$ 所示基。

(7) Z^+ 為 (Z-2) 所示基時，A 為式： $-C(CH_3)_2-$

$2-$ 所示基； R^2 為氫、 $-(CH_2)_nNHCH_3$ (n 為 1~5 之整數)、 $-(CH_2)_pCH(CH_3)NH_2$ (p 為 1~5 之整數) 或如下示任一基：



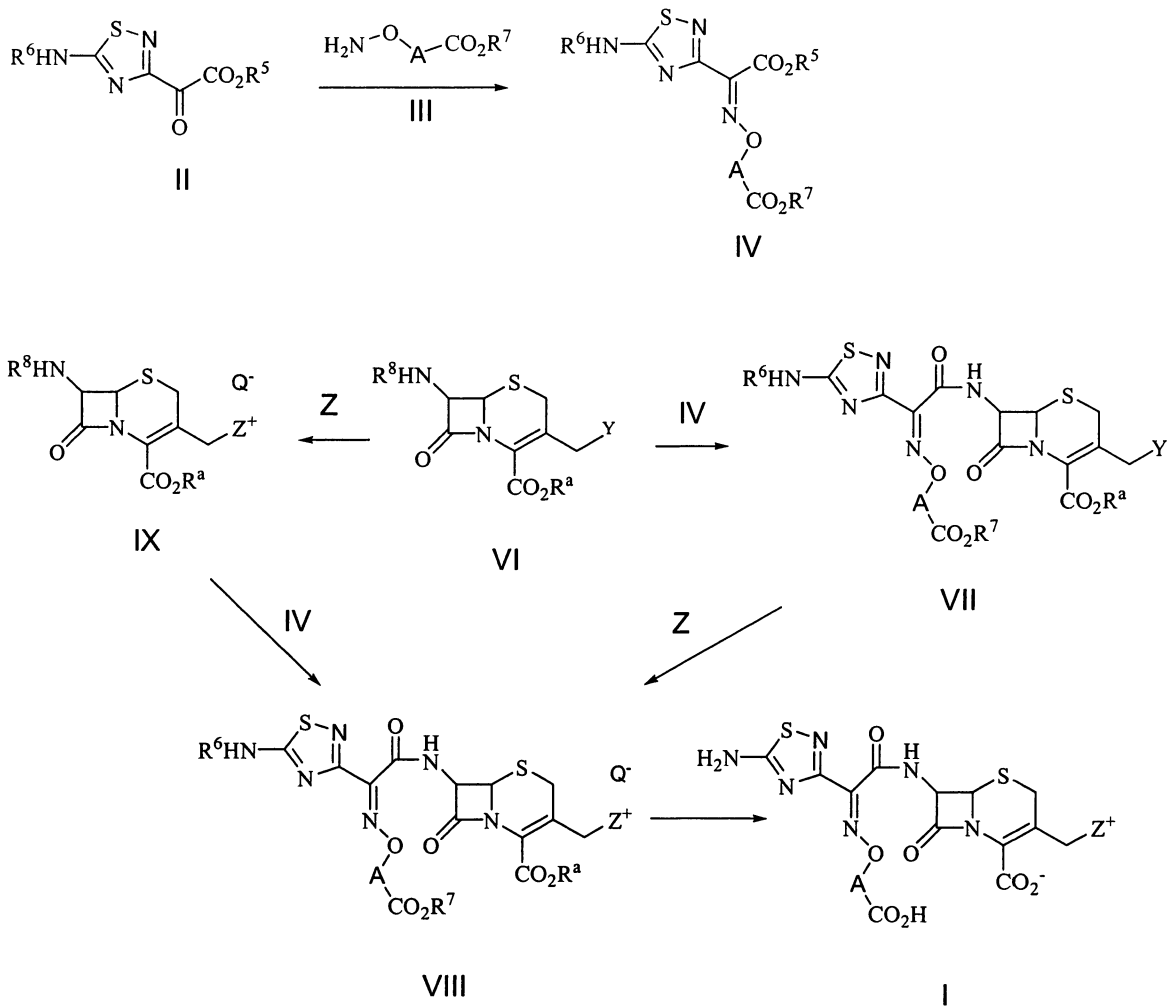
； R^3 為氫或胺基； X 為 N 或 CR^4 (R^4 為氫、低烷基或可有低烷基取代之胺基取代之低烷基)。尤宜 R^2 為 $(CH_2)_nNHCH_3$ (n 為 1~5 之整數)； R^3 為胺基； X 為 N 。尤宜 R^2 為 $-(CH_2)_3NHCH_3$ ； R^3 為胺基； X 為 N 。

(8) Z^+ 為 (Z-2) 所示基時， A 為式： $-C(CH_3)$

$2-$ 所示基， R^2 為可有低烷基取代之飽和 4~6 員環狀胺基。宜 R^3 為氫或胺基； X 為 N 或 CR^4 (R^4 為氫或低烷基)。尤宜 R^3 為胺基； X 為 N 或 CH 。

(9) Z^+ 為 (Z-2) 所示基時， A 為式： $-C(CH_3)_2-$ 所示基； R^2 為氫； R^3 為氫或胺基； X 為 CR^4 (R^4 為低烷基或可有低烷基取代之胺基取代之低烷基)。

本發明化合物之製法如下：



(式中 R^5 為氫或羧基保護基； R^6 為氫或胺基保護基； R^7 為氫或羧基保護基； R^8 為氫或胺基保護基； R^a 為氫或羧基保護基； Y 為脫離基（例如羥基、鹵素（Cl、Br、I 等）、胺甲醯氧基、取代胺甲醯氧基、醯氧基、甲磺醯氧基、甲苯磺醯氧基等）； Q^- 為鹵素等相對離子）

(1) 化合物 (IV) 之製法

化合物 (IV) 為 WO 02/090364 號等記載之公知化合物，或由化合物 (II) 與化合物 (III) 反應而得。此時宜 R^5 為氫； R^6 為胺基保護基； R^7 為羧基保護基。

化合物 (III) 之使用量為對化合物 (II) 1 莫耳通常用約 1~10 莫耳，宜約 1~2 莫耳。

反應溶劑可為例如醚類（例如二噁烷、四氫呋喃、乙醚、第三丁基甲基醚、二異丙基醚）、酯類（例如甲酸乙酯、乙酸乙酯、乙酸正丁酯）、鹵化烴類（例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳）、烴類（例如正己烷、苯、甲苯）、醇類（例如甲醇、乙醇、異丙醇）、醯胺類（例如甲醯胺、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮）、酮類（例如丙酮、丁酮）、腈類（例如乙腈、丙腈）、二甲亞砷、水等。這些溶劑可單獨，也可 2 種以上混合使用。

反應溫度通常為約 $-20 \sim 100^{\circ}\text{C}$ ，宜約 $0 \sim 50^{\circ}\text{C}$ 。

(2) 化合物 (VII) 及 (VIII) 之製法

7 位醯基化

由化合物 (VI) 與化合物 (IV) 反應而得化合物 (VII)。此時宜 R^a 為羧基保護基； R^5 為氫； R^6 為胺基保護基； R^7 為羧基保護基； R^8 為氫。

化合物 (IV) 之使用量為對化合物 (VI) 1 莫耳通常用約 1~5 莫耳，宜約 1~2 莫耳。

反應溶劑可為例如醚類（例如二噁烷、四氫呋喃、乙醚、第三丁基甲基醚、二異丙基醚）、酯類（例如甲酸乙酯、乙酸乙酯、乙酸正丁酯）、鹵化烴類（例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳）、烴類（例如正己烷、苯、甲苯）、醯胺類（例如甲醯胺、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮）、酮類（例如丙酮、丁酮）、腈類（例如乙腈、丙腈）、二甲亞砷、水等。

反應溫度通常為約 $-40 \sim 100^{\circ}\text{C}$ ，宜約 $0 \sim 30^{\circ}\text{C}$ 。

化合物 (VI、VII、VIII, $T = \text{SO}$) 也可令化合物 (VI、VII、VIII, $T = \text{S}$) 氧化而得。宜化合物 (VII, $T = \text{SO}$) 由化合物 (VII, $T = \text{S}$) 氧化而得。

氧化劑可為間氯過苯甲酸 (間 CPBA)、過氧化氫、過乙酸等。

化合物 (VI) 可依文獻 (例如特開昭 60-231684、特開昭 62-149682 等) 記載之方法合成。

上述醯胺化反應可令羧基部分變換為反應性衍生物 (例如無機鹼鹽、有機鹼鹽、醯鹵、醯基疊氮、酸酐、混合酸酐、活性醯胺、活性酯、活性硫酯) 來施行。該無機鹼可為鹼金屬 (例如：鈉、鉀等)、鹼土類金屬 (例如：鈣、鎂) 等，有機鹼可為三甲胺、三乙胺、第三丁基二甲胺、二苄基甲胺、苄基二甲胺、N-甲基嗎啉、二異丙基乙胺等，醯鹵可為醯氯、醯溴等，混合酸酐可為單烷基碳酸混合酸酐、脂肪族羧酸混合酸酐、芳香族羧酸混合酸酐、有機磷酸混合酸酐等，活性醯胺可為與含氮雜環化合物之醯胺等。活性酯可為有機磷酸酯 (例如：二乙氧基磷酸酯、二苯氧基磷酸酯等)、對硝基苯酯、2,4-二硝基苯酯、氰甲酯等。活性硫酯可為與芳香族雜環硫醇化合物之酯 (例如：2-吡啶基硫醇酯) 等。於上述反應中必要時也可用適當縮合劑。縮合劑可用例如 1-二甲胺基丙基-3-乙基碳化二亞胺·鹽酸鹽 ($\text{WSCD} \cdot \text{HCl}$)、N,N'-二環己基碳化二亞胺、N,N'-羰基二咪唑、N,N'-硫羰基二咪唑、N-乙氧

羰基 - 2 - 乙氧基 - 1,2 - 二氫喹啉、氧氯化磷、烷氧基乙炔、2 - 氯吡錠甲基碘、2 - 氟吡錠甲基碘、三氟乙酸酐等。

3 位側鏈形成

由化合物 (VII) 與 Z (與 Z⁺ 對應之雜環化合物) 反應而得化合物 (VIII)。此時宜 R⁶ 為胺基保護基；R⁷ 為羧基保護基；R^a 為羧基保護基。若化合物 (VIII) 之 Z 上有作為取代基之胺基等官能基存在時，也可以保護基保護。

Z 之使用量為對化合物 (VII) 1 莫耳通常用約 1~10 莫耳，宜約 1~2 莫耳。

反應溶劑可為例如醚類 (例如二噁烷、四氫呋喃、乙醚、第三丁基甲基醚、二異丙基醚)、酯類 (例如甲酸乙酯、乙酸乙酯、乙酸正丁酯)、鹵化烴類 (例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳)、烴類 (例如正己烷、苯、甲苯)、醯胺類 (例如甲醯胺、N,N - 二甲基甲醯胺、N,N - 二甲基乙醯胺、N - 甲基吡咯啉酮)、酮類 (例如丙酮、丁酮)、腈類 (例如乙腈、丙腈)、二甲亞砷、水等。

反應溫度通常為約 0~100°C，宜約 0~50°C，尤宜約 10~30°C。

也可用作為反應促進劑之碘化鈉、碘化鉀等。

(3) 化合物 (IX) 及 (VIII) 之製法

3 位側鏈形成

令化合物 (VI) 與 Z 反應而得化合物 (IX)。此時宜 R⁸ 為氫；R^a 為羧基保護基。若化合物 (IX) 之 Z 上有作為

取代基之胺基等官能基存在時，也可用保護基保護。

Z 之使用量為對化合物 (VI) 1 莫耳通常用約 1~10 莫耳，宜約 1~2 莫耳。

反應溶劑可為例如醚類（例如二噁烷、四氫呋喃、乙醚、第三丁基甲基醚、二異丙基醚）、酯類（例如甲酸乙酯、乙酸乙酯、乙酸正丁酯）、鹵化烴類（例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳）、烴類（例如正己烷、苯、甲苯）、醯胺類（例如甲醯胺、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮）、酮類（例如丙酮、丁酮）、腈類（例如乙腈、丙腈）、二甲亞砜、水等。

反應溫度通常為約 0~100°C，宜約 0~50°C，尤宜約 10~30°C。

也可用作為反應促進劑之碘化鈉、碘化鉀等。

7 位醯基化

令化合物 (IX) 與化合物 (IV) 反應而得化合物 (VIII)。此時宜 R^a 為羧基保護基； R^5 為氫； R^6 為胺基保護基； R^7 為羧基保護基； R^8 為氫。

化合物 (IV) 之使用量為對化合物 (IX) 1 莫耳通常用約 1~5 莫耳，宜約 1~2 莫耳。

反應溶劑可為例如醚類（例如二噁烷、四氫呋喃、乙醚、第三丁基甲基醚、二異丙基醚）、酯類（例如甲酸乙酯、乙酸乙酯、乙酸正丁酯）、鹵化烴類（例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳）、烴類（例如正己烷、苯、甲苯）、醯胺類（例如甲醯胺、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基

乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮)、酮類(例如丙酮、丁酮)、腈類(例如乙腈、丙腈)、二甲亞砷、水等。

反應溫度通常為約 $-40 \sim 100^{\circ}\text{C}$ ，宜約 $0 \sim 30^{\circ}\text{C}$ 。

醯胺化反應可與上述同樣，可令羧基部分變換為反應性衍生物(例如無機鹼鹽、有機鹼鹽、醯鹵、醯基疊氮、酸酐、混合酸酐、活性醯胺、活性酯、活性硫酯)，必要時也可用適當之縮合劑。

(4) 脫保護

令化合物(VIII)依業者周知之方法予以脫保護反應而得化合物(I)。

反應溶劑可為例如醚類(例如甲氧苯、二噁烷、四氫呋喃、乙醚、第三丁基甲基醚、二異丙基醚)、酯類(例如甲酸乙酯、乙酸乙酯、乙酸正丁酯)、鹵化烴類(例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳)、烴類(例如正己烷、苯、甲苯)、醯胺類(例如甲醯胺、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮)、酮類(例如丙酮、丁酮)、腈類(例如乙腈、丙腈)、硝基類(例如硝基甲烷、硝基乙烷、硝基苯)、二甲亞砷、水等。這些溶劑可單獨，也可2種以上混合使用。

反應溫度通常為約 $-70 \sim 50^{\circ}\text{C}$ ，宜約 $-50 \sim 0^{\circ}\text{C}$ 。

觸媒可用路易斯酸(例如 AlCl_3 、 SnCl_4 、 TiCl_4)、質子酸(例如鹽酸、硫酸、過氧酸、甲酸、酚)等，必要時併用甲氧苯。

所得化合物(I)也可更予以化學修飾來合成別的化合物

(I) 、其藥理容許鹽或溶劑合物。

本發明更提出化合物 (I) 、其藥理容許鹽或彼等之溶劑合物之羧基及 / 或胺基被保護之化合物。具體而言可例示前述化合物 (VIII) 。該化合物作為合成中間體有用。

化合物 (I) 之羧基被保護之化合物乃指宜 7 位側鏈上之羧基成酯構造 (C O O R ⁷) 及 / 或 4 位之羧基成酯構造 (C O O R ^a) 之化合物。該酯也包括於體內容易代謝成羧基狀態之酯。

上述 R ⁷ 及 R ^a 所示羧基保護基可為低烷基 (例如甲基、乙基、第三丁基) 、 (取代) 芳烷基 (例如苄基、二苯甲基、對甲氧苄基、對硝基苄基) 、矽烷基 (第三丁基二甲基矽烷基、二苯基第三丁基矽烷基) 等。

化合物 (I) 之胺基被保護之化合物乃指 3 位側鏈及 / 或 7 位胺基噻二唑環上之胺基被保護之狀態 (例如 N H R ⁶) 之化合物。R ⁶ 所示胺基保護基也包括於體內容易代謝成胺基之基，可為低烷氧羰基 (例如第三丁氧羰基、苄氧羰基、對硝基苄氧羰基) 、 (取代) 烷醯基 (例如對硝基) 、醯基 (例如甲醯基、氯乙醯基) 等。

上述羧基及 / 或胺基被保護之化合物可依前述製法 (4) 之方法來脫保護而得。

化合物 (I) 之藥理容許鹽可為由無機鹼、氨、有機鹼、無機酸、有機酸、鹼性胺基酸、鹵離子等形成之鹽或分子內鹽。該無機鹼可為鹼金屬 (鈉、鉀等) 、鹼土類金屬 (鎂等) ；有機鹼可為普羅卡因、2- 苄乙基苄胺、二苄基

乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、參羥甲胺基甲烷、聚羥基烷胺、N-甲基葡萄糖胺等。無機酸可為鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。有機酸可為對甲苯磺酸、甲磺酸、甲酸、三氟乙酸、馬來酸等。鹼性胺基酸可為離胺酸、精胺酸、鳥胺酸、組胺酸等。

化合物（I）之溶劑合物之溶劑可為水或醇。

本發明化合物具有廣抗菌譜之活性，可用於包括人之各種哺乳動物中由病原性細菌發生之種種疾病，例如氣道感染症、尿路感染症、呼吸器感染症、敗血症、腎炎、膽囊炎、口腔內感染症、心內膜炎、肺炎、骨髓膜炎、中耳炎、腸炎、蓄膿、創傷感染、機會性感染等之預防或治療。

本發明化合物對尤其包括綠膿菌、大腸菌、流感嗜血菌等之革蘭陰性菌具有高抗菌活性。又對哌吩耐性之綠膿菌所產出之 β -內醯胺酶（尤其C型 β -內醯胺酶）也安定，而對耐性綠膿菌也有效。故無併用 β -內醯胺酶抑制劑單獨也可發揮優異之療效。又本發明化合物對包括黃色葡萄球菌、青黴素耐性肺炎葡萄球菌（PRSP）、肺炎球菌等之革蘭陽性菌也具有抗菌活性。尤其適宜之化合物則對綠膿菌等革蘭陰性菌也具有高抗菌活性，且對革蘭陽性菌也平衡地呈抗菌活性。更於體內動態也具有血中濃度高、效果之持續時間長、組織移行性顯著等特徵。

本發明化合物可以注射劑、膠囊劑、錠劑、顆粒劑來非經口或經口投與，水溶性高而宜以注射劑投與。投與量通常對患者或動物之體重 1kg 投與約 0.1~100mg/日，宜

約 0.5 ~ 50 mg / 日，必要時 1 日 2 ~ 4 回分割投與。作為注射劑使用時之擔體可為如蒸餾水、生理食鹽水等，也可使用供 pH 調節之鹼等。作成膠囊劑、顆粒劑、錠劑使用時之擔體可為公知之賦形劑（例如澱粉、乳糖、白糖、碳酸鈣、磷酸鈣等）、結合劑（例如澱粉、阿拉伯膠、羧甲基纖維素、羥丙基纖維素、結晶纖維素等）、滑劑（例如硬脂酸鎂、滑石等）等。

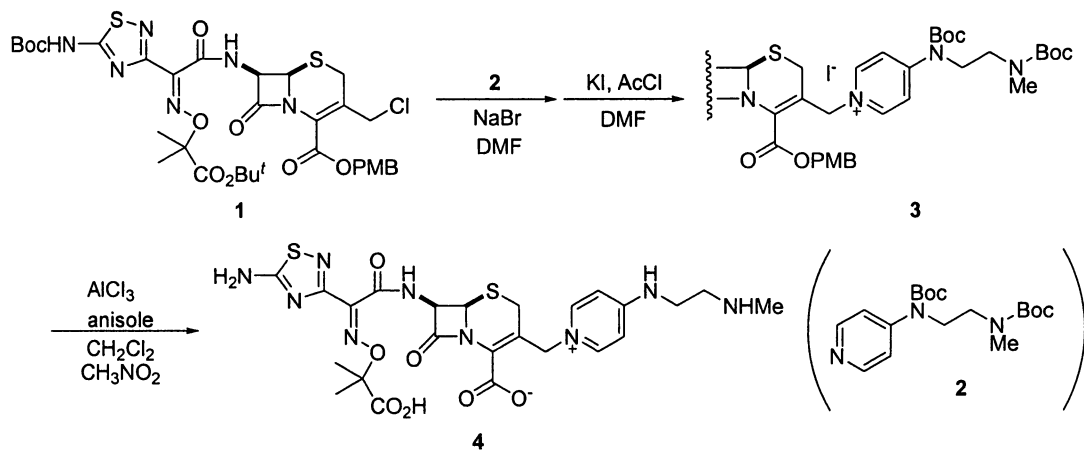
【實施方式】

以下舉實施例說明。

（簡稱）

Me: 甲基； Et: 乙基； iPr: 異丙基； Bu^t: 第三丁基；
Ac: 乙醯基； DMF: 二甲基甲醯胺； THF: 四氫呋喃； Boc: 第三丁氧羰基；
PMB: 對甲氧苄基； BH: 二苯甲基

【實施例 1】



(1) 氮大氣下，於化合物 2 (425 mg, 1.2 mmol) 之二甲基甲醯胺 (2.6 mL) 溶液中加化合物 1 (877 mg, 1.1 mmol) 及溴化鈉 (229 mg, 2.2 mmol)，於室溫下攪拌 12 小時。此反應液中加二甲基甲醯胺 (8 mL)，碘化鉀 (1.28 g, 7.7

mmol), 冷却爲 -40°C 後, 滴下乙醯氯 (0.31 mL, 4.4 mmol)。昇溫至 0°C 後, 於冰冷下攪拌 1 小時, 此反應液滴下於加硫代硫酸鈉 (1.5 g) 之冰冷下之 5 % 食鹽水 (100 mL) 中, 則得沈澱。更於冰冷下攪拌 30 分後, 濾取沈澱, 減壓下用五氯化二磷乾燥, 得含 3 之黃土色粉末狀粗生成物 (1.33 g)。此粗生成物溶解於二氯甲烷 (13 mL) 及硝基甲烷 (13 mL) 之混液, 氮大氣下加甲氧苯 (1.41 mL, 12.9 mmol), 冷却爲 -40°C 。於 -40°C 下滴下氯化鋁 (2.0M 硝基甲烷溶液, 6.5 mL, 12.9 mmol) 後, 於 0°C 攪拌 1 小時。此反應液注入冰冷下攪拌之 1N 鹽酸水溶液 (30 mL) 與乙醚 (80 mL) 之混合液, 分離水層後, 有機層以 0.5N 鹽酸水溶液 (30 mL) 萃取 2 回。合併水層而減壓濃縮後, HP 層析收集之分劃而凍乾, 得化合物 4 (無色粉末, 568 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1.50 (3H, s), 1.51 (3H, s), 2.76 (3H, s), 3.17 及 3.59 (2H, ABq, $J = 17.9$ Hz), 3.22 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.72 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 4.83 及 5.10 (2H, ABq, $J = 14.7$ Hz), 5.25 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.81 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 6.89 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 8.19 (2H, brd 樣)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3387, 3066, 1771, 1650, 1598, 1557, 1523, 1467, 1398, 1361, 1289, 1217, 1167, 1065.

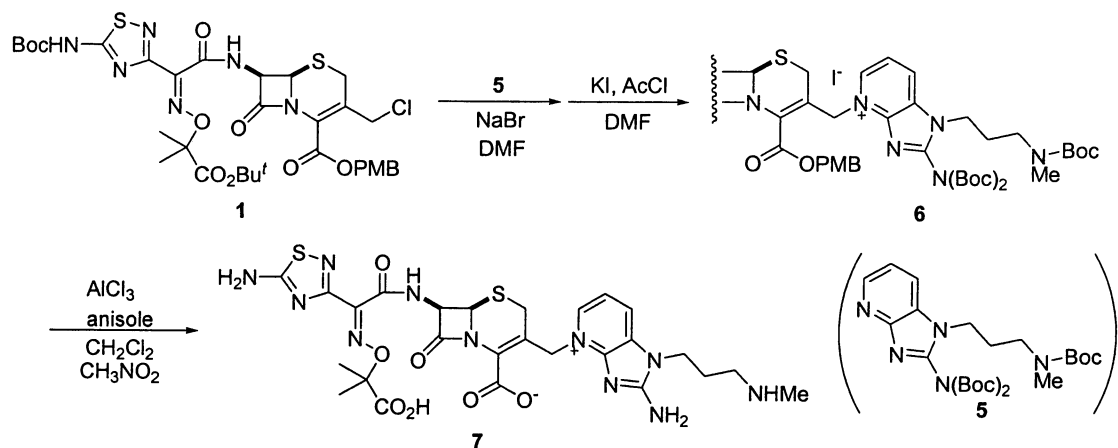
MS(ESI): 620^+ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

元素分析 $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_{11}\text{O}_7\text{S}_2 \cdot 3.4 \text{H}_2\text{O}$

計算值: C, 42.61; H, 4.92; N, 21.02; S, 8.75 (%)

實驗值: C, 42.67; H, 4.68; N, 21.05; S, 8.55 (%)

【實施例 2】



(1) 氮大氣下，於化合物 5 (389 mg, 0.77 mmol) 之二甲基甲醯胺 (1.7 mL) 溶液加化合物 1 (558 mg, 0.7 mmol) 與溴化鈉 (144 mg, 1.40 mmol)，於室溫攪拌 12 小時。於此反應液加二甲基甲醯胺 (6 mL) 與碘化鉀 (813 mg, 4.90 mmol)，冷卻至 -40°C 後，滴下乙醯氯 (0.20 mL, 2.8 mmol)。昇溫至 0°C 後，冰冷下攪拌 1 小時，此反應液滴下至加硫代硫酸鈉 (1.0 g) 之冰冷之 5% 食鹽水 (100 mL)，則得沈澱。更於冰冷下攪拌 30 分後，濾取沈澱，減壓下用五氯化二磷乾燥，得含 6 之黃土色粉末狀粗生成物 (944 mg)。此粗生成物溶於二氯甲烷 (10 mL) 及硝基甲烷 (10 mL) 之混液，氮大氣下加甲氧苯 (0.88 mL, 8.13 mmol)，冷卻為 -40°C 。於 -40°C 下，滴下氯化鋁 (2.0M 溶於硝基甲烷, 4.1 mL, 8.2 mmol) 後，於 0°C 攪拌 1 小時。此反應液注入冰冷下攪拌之 1N 鹽酸水溶液 (30 mL)，乙醚 (80 mL) 之混合液，分離水層後，有機層以 0.5N 鹽酸水溶液 (30 mL) 萃取 2 回。合併水層而減壓濃縮後，HP 層析收集之分劃而凍乾，得化合物 7 (無色粉末, 360 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1.49 (3H, s), 1.50 (3H, s), 2.15 - 2.26 (2H, m), 2.71 (3H, s), 3.10 - 3.15 (2H, m), 3.26 及 3.51 (2H, ABq, $J = 18.0$ Hz), 4.23 (2H, t 樣), 5.20 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.24 及 5.57 (2H, ABq, $J = 15.0$ Hz), 5.83 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.29 (1H, dd, $J = 6.8, 7.7$ Hz), 7.88 (1H, dd, $J = 0.7, 7.7$), 8.11 (1H, dd, $J = 0.7, 6.8$).

IR (KBr) cm^{-1} : 3377, 1770, 1651, 1601, 1566, 1495, 1469, 1398, 1362, 1320, 1223, 1162, 1067.

MS(ESI): 674⁺ (M+H)⁺

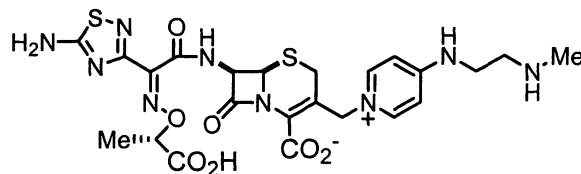
元素分析 $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_{11}\text{O}_7\text{S}_2 \cdot 4.2 \text{H}_2\text{O}$

計算值 : C, 41.67 ; H, 5.30 ; N, 20.56 ; S, 8.56 (%)

實驗值 : C, 41.68 ; H, 5.16 ; N, 20.46 ; S, 8.67 (%)

依實施例 1 或 2 合成以下化合物 :

【實施例 3】



$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1.47 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.75 (3H, s), 3.17 及 3.58 (2H, ABq, $J = 17.9$ Hz), 3.32 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.73 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.73 (1H, q, $J = 6.9$ Hz), 4.88 及 5.08 (2H, ABq, $J = 14.7$ Hz), 5.24 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.55 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 6.91 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.18 (2H, brd 樣).

IR (KBr) cm^{-1} : 3396, 3065, 1771, 1650, 1601, 1557, 1523, 1453, 1397, 1358, 1287, 1218, 1169, 1095, 1065, 1035.

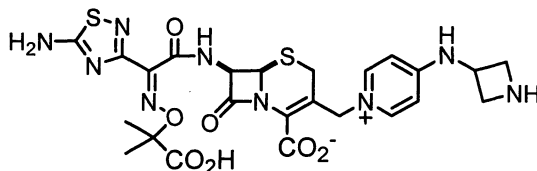
MS(ESI): 606^+ (M+H)⁺

元素分析 $C_{23}H_{27}N_9O_7S_2 \cdot 3.6 H_2O$

計算值: C, 41.20; H, 5.14; N, 18.80; S, 9.56 (%)

實驗值: C, 41.16; H, 4.74; N, 18.79; S, 9.13 (%)

【實施例 4】



¹H-NMR (D₂O) δ : 1.60 (6H, s), 3.29 及 3.66 (2H, ABq, J = 18.3 Hz), 4.20 - 4.27 (2H, m), 4.50 - 4.57 (2H, m), 4.18 (1H, m), 4.99 及 5.34 (2H, ABq, J = 15.0 Hz), 5.31 (1H, d, J = 5.1 Hz), 5.91 (1H, d, J = 5.1 Hz), 6.91 (2H, brd 樣), 8.22 (2H, brd, J = 7.8 Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3398, 3060, 1769, 1649, 1601, 1553, 1468, 1400, 1362, 1291, 1217, 1166, 1065.

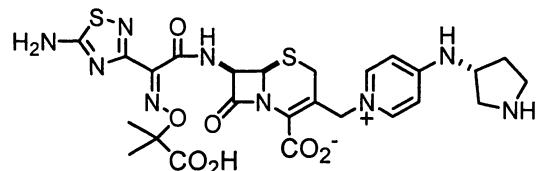
MS(ESI): 618^+ (M+H)⁺

元素分析 $C_{24}H_{27}N_9O_7S_2 \cdot 4.5 H_2O$

計算值: C, 41.25; H, 5.19; N, 18.04; S, 9.18 (%)

實驗值: C, 41.13; H, 4.91; N, 18.06; S, 9.19 (%)

【實施例 5】



¹H-NMR (D₂O) δ : 1.50 (3H, s), 1.51 (3H, s), 2.09 - 2.20 (1H, m), 2.42 - 2.54 (1H, m), 3.17 及 3.59 (2H, ABq, J = 17.7 Hz), 3.37 (1H, dd, J = 4.2, 12.9 Hz), 3.48 - 3.55 (2H,

m), 3.70 (1H, dd, $J = 6.6, 12.9$ Hz), 4.45 – 4.52 (1H, m), 4.83 及 5.11 (2H, ABq, $J = 15.0$ Hz), 5.25 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.81 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 6.89 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.18 (2H, brs).

IR (KBr) cm^{-1} : 3399, 2986, 1772, 1650, 1600, 1553, 1467, 1396, 1361, 1288, 1217, 1166, 1065.

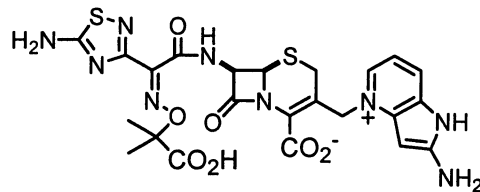
MS(ESI): 632⁺ (M+H)⁺

元素分析 $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_9\text{O}_7\text{S}_2 \cdot 3.9 \text{H}_2\text{O}$

計算值: C, 42.78; H, 5.28; N, 17.96; S, 9.14 (%)

實驗值: C, 42.53; H, 4.99; N, 18.04; S, 9.23 (%)

【實施例 6】



¹H-NMR (d_6 -DMSO) δ : 1.43 (3H, s), 1.44 (3H, s), 3.00 及 3.31 (2H, ABq, $J = 17.7$ Hz), 5.04 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.21 及 5.33 (2H, ABq, $J = 14.1$ Hz), 5.73 (1H, dd, $J = 4.8, 8.56$ Hz), 5.91 (1H, s), 6.86 (1H, t 樣), 7.48 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.82 (2H, brs), 8.15 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 8.18 (2H, brs), 9.65 (1H, brs), 12.8 (1H, brs).

IR (KBr) cm^{-1} : 3345, 3198, 2938, 1773, 1638, 1581, 1525, 1473, 1427, 1396, 1364, 1284, 1160, 1061.

MS(ESI): 602⁺ (M+H)⁺

元素分析 $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_9\text{O}_7\text{S}_2 \cdot 3.1 \text{H}_2\text{O}$

計算值: C, 42.02; H, 4.48; N, 19.17; S, 9.75 (%)

7.2 Hz), 8.03 (1H, brs), 8.50 (2H, d, $J = 7.2$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3398, 1771, 1660, 1528, 1448, 1396, 1360, 1288, 1226, 1157, 1119, 1066.

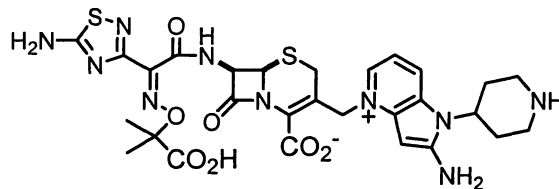
MS(ESI): 630^+ (M+H) $^+$

元素分析 $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_9\text{O}_7\text{S}_2 \cdot 3.4 \text{H}_2\text{O}$

計算值: C, 43.46; H, 4.93; N, 18.25; S, 9.28 (%)

實驗值: C, 43.37; H, 4.67; N, 18.41; S, 9.20 (%)

【實施例 9】



$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_2\text{O} + \text{DCl}$) δ : 1.58 (3H, s), 1.59 (3H, s), 2.26 (2H, d, $J = 13.2$ Hz), 2.60 – 2.75 (2H, m), 3.21 及 3.47 (2H, ABq, $J = 18.3$ Hz), 3.24 – 3.34 (1H, m), 3.72 (2H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.66 – 4.78 (1H, m), 5.29 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.34 及 5.53 (2H, ABq, $J = 15.6$ Hz), 5.90 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 6.6, 7.8$ Hz), 7.93 (2H, t 樣).

IR (KBr) cm^{-1} : 3382, 3183, 1770, 1594, 1559 1469, 1434, 1399, 1360, 1283, 1160, 1065.

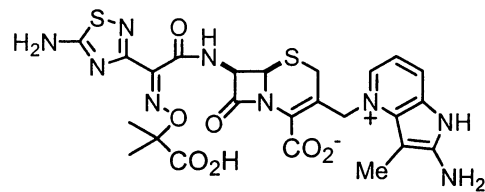
MS(ESI): 685^+ (M+H) $^+$

元素分析 $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_{10}\text{O}_7\text{S}_2 \cdot 4.2 \text{H}_2\text{O}$

計算值: C, 44.23; H, 5.36; N, 18.42; S, 8.43 (%)

實驗值: C, 44.16; H, 5.08; N, 18.69; S, 7.88 (%)

【實施例 10】



$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ : 1.43 (3H, s), 1.44 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.98 及 3.53 (2H, ABq, $J = 17.7$ Hz), 5.10 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.39 (2H, t 樣), 5.76 (1H, dd, $J = 4.8, 8.1$ Hz), 6.78 (1H, t 樣, $J = 7.2$ Hz), 7.35 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.61 (2H, brs), 8.18 (3H, m), 9.64 (1H, brs), 12.7 (1H, brs).

IR (KBr) cm^{-1} : 3351, 3197, 1773, 1635, 1567, 1523, 1477, 1397, 1364, 1284, 1224, 1162, 1092, 1060, 1016.

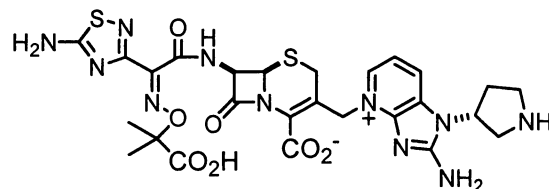
MS(ESI): 616⁺ (M+H)⁺

元素分析 $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_9\text{O}_7\text{S}_2 \cdot 3.5 \text{H}_2\text{O}$

計算值 : C, 42.47 ; H, 4.75 ; N, 18.57 ; S, 9.45 (%)

實驗值 : C, 42.50 ; H, 4.18 ; N, 18.31 ; S, 9.36 (%)

【實施例 11】



$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_2\text{O} + \text{DCl}$) δ : 1.60 (6H, s), 2.68 (2H, q, $J = 8.7$ Hz), 3.35 (1H, d, $J = 18.6$ Hz), 3.53 - 3.63 (2H, m), 3.70 - 3.97 (3H, m), 5.27 - 5.40 (2H, m), 5.49 及 5.70 (2H, ABq, $J = 14.9$ Hz), 5.91 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.33 (1H, t 樣), 8.05 (1H, dd, $J = 7.8$ Hz), 8.16 (1H, d, $J = 6.6$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3374, 1769, 1666, 1601, 1560, 1491, 1440, 1400, 1362, 1322, 1222, 1165, 1113, 1092, 1066.

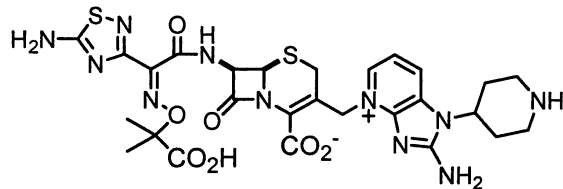
MS(ESI): 672⁺ (M+H)⁺

元素分析 C₂₆H₂₉N₁₁O₇S₂ · 3.4 H₂O

計算值: C, 42.61; H, 4.92; N, 21.02; S, 8.75 (%)

實驗值: C, 42.67; H, 4.68; N, 21.05; S, 8.55 (%)

【實施例 12】



¹H-NMR (D₂O + DCl) δ: 1.49 (3H, s), 1.50 (3H, s), 2.31 (2H, d, J = 12.5 Hz), 2.49 – 2.62 (2H, m), 3.19 – 3.29 (3H, m), 3.50 (1H, d, J = 17.1 Hz), 3.70 (2H, d, J = 12.5 Hz), 5.20 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.24 及 5.59 (2H, ABq, J = 14.7 Hz), 5.83 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.28 (1H, t 樣), 8.03 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.12 (1H, d, J = 6.6 Hz).

IR (KBr) cm⁻¹: 3374, 3179, 1771, 1602, 1557, 1491, 1438, 1397, 1362, 1320, 1224, 1165, 1091, 1066, 1000.

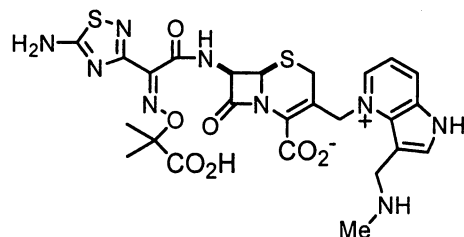
MS(ESI): 686⁺ (M+H)⁺

元素分析 C₂₇H₃₁N₁₁O₇S₂ · 4.0 H₂O

計算值: C, 42.79; H, 5.19; N, 20.33; S, 8.46 (%)

實驗值: C, 42.49; H, 5.38; N, 20.62; S, 8.51 (%)

【實施例 13】



¹H-NMR (D₂O) δ: 1.51 (3H, s), 1.52 (3H, s), 2.82 (3H,

s), 3.13 及 3.57 (2H, ABq, $J = 18.0$ Hz), 5.31 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.72 及 5.85 (2H, ABq, $J = 14.7$ Hz), 5.89 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.72 (1H, t 樣), 8.31 (1H, s), 8.54 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 8.59 (1H, d, $J = 8.1$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3397, 1771, 1609, 1528, 1450, 1398, 1363, 1291, 1157, 1066.

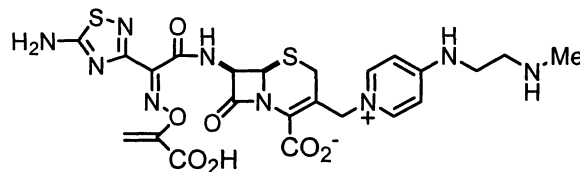
MS(ESI): 630^+ (M+H) $^+$

元素分析 $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_9\text{O}_7\text{S}_2 \cdot 7.1 \text{H}_2\text{O}$

計算值: C, 39.64; H, 5.48; N, 16.64; S, 8.47 (%)

實驗值: C, 39.73; H, 4.81; N, 16.66; S, 9.28 (%)

【實施例 14】



$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 2.76 (3H, s), 3.15 及 3.55 (2H, ABq, $J = 17.9$ Hz), 3.33 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.73 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.86 及 5.08 (2H, ABq, $J = 14.4$ Hz), 5.21 – 5.23 (2H, m), 5.37 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 5.84 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 6.90 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 8.16 (2H, brd 樣).

IR (KBr) cm^{-1} : 3398, 3064, 1770, 1650, 1600, 1557, 1523, 1455, 1397, 1357, 1290, 1201, 1170, 1065, 1020.

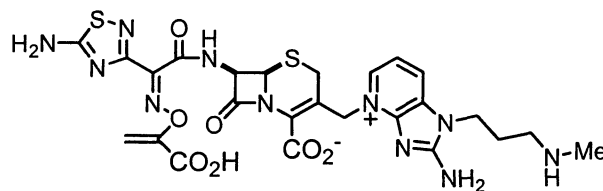
MS(ESI): 604^+ (M+H) $^+$

元素分析 $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_9\text{O}_7\text{S}_2 \cdot 3.9 \text{H}_2\text{O}$

計算值: C, 40.99; H, 4.91; N, 18.71; S, 9.52 (%)

實驗值: C, 41.05; H, 4.94; N, 18.51; S, 9.48 (%)

【實施例 15】



$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 2.15 - 2.25 (2H, m), 2.70 (3H, s), 3.09 - 3.15 (2H, m), 3.21 及 3.48 (2H, ABq, $J = 17.9$ Hz), 5.16 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.20 - 5.25 (2H, m), 5.37 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 5.56 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 5.84 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.27 (1H, t 樣), 7.87 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 6.6$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3375, 3179, 1769, 1650, 1601, 1565, 1528, 1494, 1471, 1397, 1355, 1320, 1200, 1167, 1113, 1067, 1022.

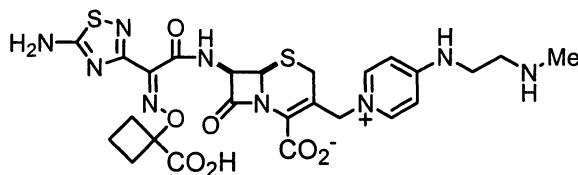
MS(ESI): 658^+ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

元素分析 $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_{11}\text{O}_7\text{S}_2 \cdot 3.2 \text{H}_2\text{O}$

計算值 : C, 41.98 ; H, 4.71 ; N, 21.54 ; S, 8.97 (%)

實驗值 : C, 42.19 ; H, 4.84 ; N, 21.24 ; S, 8.97 (%)

【實施例 16】



$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1.82 - 2.03 (2H, m), 2.26 - 2.58 (4H, m), 2.76 (3H, s), 3.17 及 3.60 (2H, ABq, $J = 18.0$ Hz), 3.32 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.71 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 5.11 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 5.27 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.82 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 6.88 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 8.19 (2H, brd 樣).

IR (KBr) cm^{-1} : 3377, 1770, 1666, 1602, 1566, 1494, 1471, 1397, 1319, 1233, 1162, 1145, 1067, 1022.

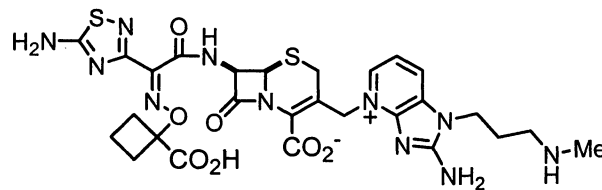
MS(ESI): 686^+ (M+H) $^+$

元素分析 $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_9\text{O}_7\text{S}_2 \cdot 2.4 \text{H}_2\text{O}$

計算值: C, 44.49; H, 5.05; N, 18.68; S, 9.50 (%)

實驗值: C, 44.42; H, 4.96; N, 18.78; S, 9.34 (%)

【實施例 17】



^1H -NMR (D_2O) δ : 1.81 – 2.02 (2H, m), 2.15 – 2.40 (4H, m), 2.45 – 2.54 (2H, m), 2.70 (3H, s), 3.10 – 3.15 (2H, m), 3.25 及 3.52 (2H, ABq, $J = 18.0 \text{ Hz}$), 4.22 (2H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 5.22 (1H, d, $J = 4.5 \text{ Hz}$), 5.25 及 5.56 (2H, ABq, $J = 14.4 \text{ Hz}$), 5.84 (1H, d, $J = 4.5 \text{ Hz}$), 7.28 (1H, t 樣), 7.87 (1H, d, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 8.11 (1H, d, $J = 6.3 \text{ Hz}$).

IR (KBr) cm^{-1} : 3377, 1770, 1666, 1602, 1566, 1494, 1471, 1397, 1319, 1233, 1162, 1145, 1067, 1022.

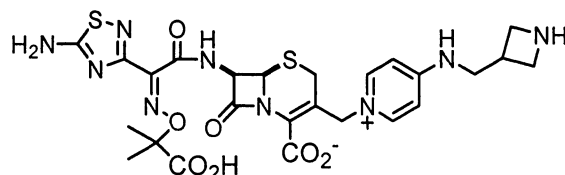
MS(ESI): 686^+ (M+H) $^+$

元素分析 $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_{11}\text{O}_7\text{S}_2 \cdot 3.3 \text{H}_2\text{O}$

計算值: C, 43.52; H, 5.09; N, 20.68; S, 8.61 (%)

實驗值: C, 43.49; H, 5.06; N, 20.66; S, 8.68 (%)

【實施例 18】



$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1.50 (3H, s), 1.50 (3H, s), 3.17 及 3.58 (2H, ABq, $J = 18.3$ Hz), 3.24 – 3.37 (1H, m), 3.62 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.95 (2H, dd, $J = 7.4, 11.7$ Hz), 4.19 – 4.25 (2H, m), 4.84 及 5.07 (2H, ABq, $J = 15.3$ Hz), 5.25 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.83 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 6.85 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 8.06 (1H, brs), 8.20 (1H, brs).

IR (KBr) cm^{-1} : 3395, 3066, 2986, 1771, 1650, 1598, 1557, 1523, 1467, 1398, 1362, 1290, 1216, 1165, 1065.

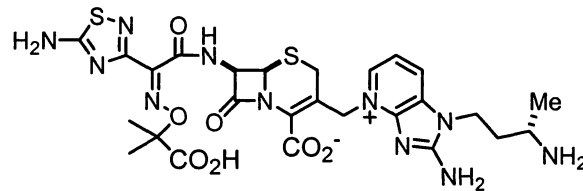
MS(ESI): 632^+ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

元素分析 $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_9\text{O}_7\text{S}_2 \cdot 3.6 \text{H}_2\text{O}$

計算值: C, 43.11; H, 5.24; N, 18.10; S, 9.21 (%)

實驗值: C, 43.04; H, 5.04; N, 18.37; S, 8.92 (%)

【實施例 19】



$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1.41 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.49 (3H, s), 1.50 (3H, s), 2.09 – 2.11 (1H, m), 2.15 – 2.27 (1H, m), 3.25 (1H, d, $J = 17.7$ Hz), 3.41 – 3.54 (2H, m), 3.24 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 5.20 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.25 及 5.57 (2H, ABq, $J = 14.7$ Hz), 5.83 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.30 (1H, t 樣), 7.89 (1H, d, $J = 7.8$), 8.12 (1H, d, $J = 6.6$).

IR (KBr) cm^{-1} : 3368, 3180, 1770, 1651, 1566, 1495, 1469, 1399, 1362, 1320, 1222, 1162, 1066.

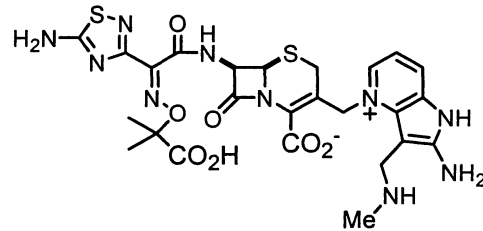
MS(ESI): 674^+ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

元素分析 $C_{26}H_{31}N_{11}O_7S_2 \cdot 3.1 H_2O$

計算值： C, 42.80 ; H, 5.14 ; N, 21.12 ; S, 8.79 (%)

實驗值： C, 42.96 ; H, 5.26 ; N, 20.93 ; S, 8.35 (%)

【實施例 20】



$^1H-NMR (D_2O) \delta$: 1.50 (3H, s), 1.51 (3H, s), 2.78 (3H, s), 2.97 及 3.22 (2H, ABq, $J = 18.0$ Hz), 4.32 及 4.53 (2H, ABq, $J = 15.6$ Hz), 5.24 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.43 及 5.61 (2H, ABq, $J = 15.6$ Hz), 5.83 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.12 (1H, dd, $J = 6.0, 7.5$ Hz), 7.74 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.87 (1H, d, $J = 6.0$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3381, 3189, 1768, 1577, 1526, 1469, 1399, 1362, 1284, 1227, 1158, 1066.

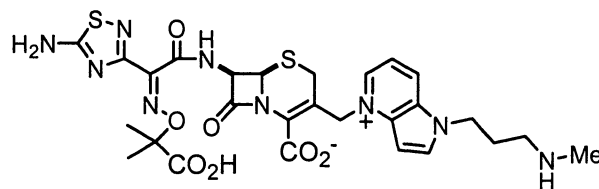
MS(ESI): 645^+ (M+H) $^+$

元素分析 $C_{25}H_{28}N_{10}O_7S_2 \cdot 5.2 H_2O$

計算值： C, 40.67 ; H, 5.24 ; N, 18.97 ; S, 8.69 (%)

實驗值： C, 40.57 ; H, 4.76 ; N, 18.65 ; S, 9.12 (%)

【實施例 21】



$^1H-NMR (D_2O) \delta$: 1.48 (6H, s), 2.31 (2H, m), 2.69 (3H, s), 3.03 - 3.09 (2H, m), 3.17 及 3.38 (2H, ABq, $J = 17.7$

Hz), 4.53 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 5.19 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.55
 及 5.69 (2H, ABq, $J = 15.0$ Hz), 5.83 (1H, d, $J = 4.8$ Hz),
 7.03 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 7.68 (1H, dd, $J = 6.0, 8.1$ Hz),
 8.12 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 8.59 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.64
 (1H, d, $J = 6.0$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3420, 2985, 1774, 1611, 1525, 1498, 1467,
 1393, 1361, 1286, 1158, 1122, 1062.

MS(ESI): 658^+ (M+H) $^+$

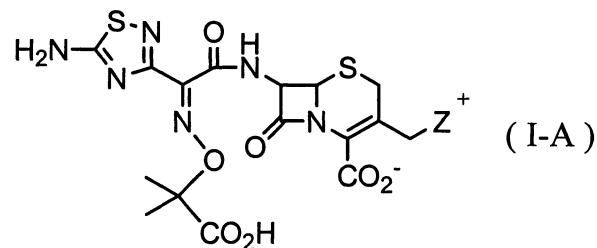
元素分析 $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_9\text{O}_7\text{S}_2 \cdot 5.3 \text{H}_2\text{O}$

計算值: C, 43.05; H, 5.57; N, 16.74; S, 8.51 (%)

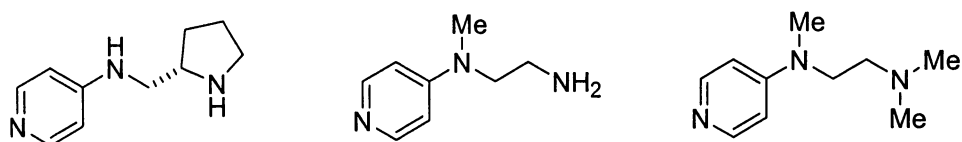
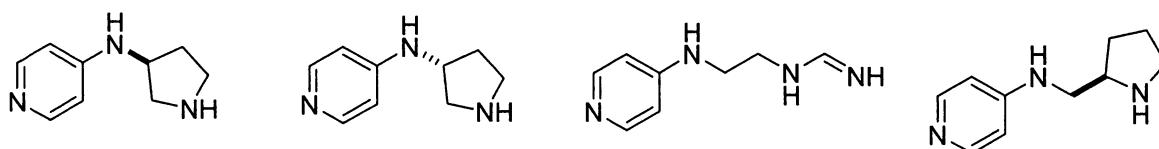
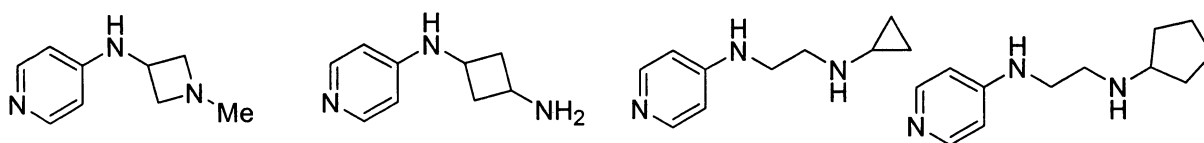
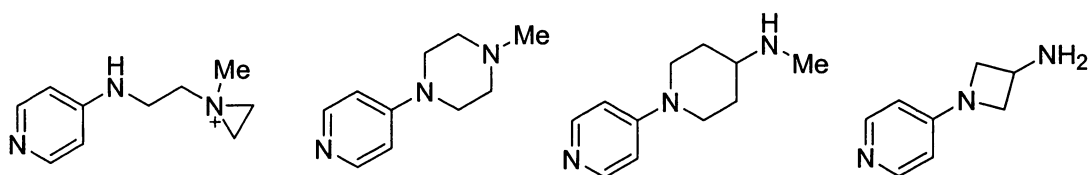
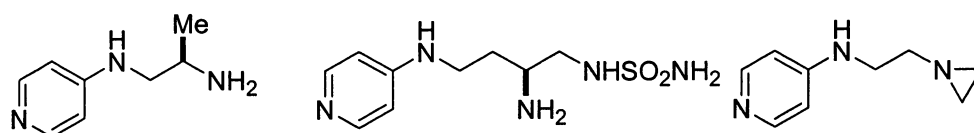
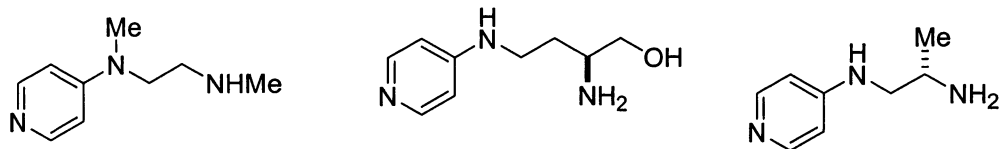
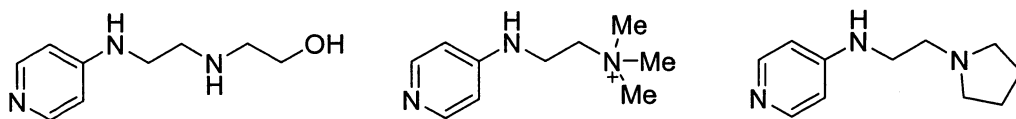
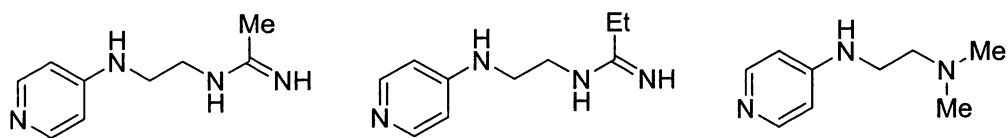
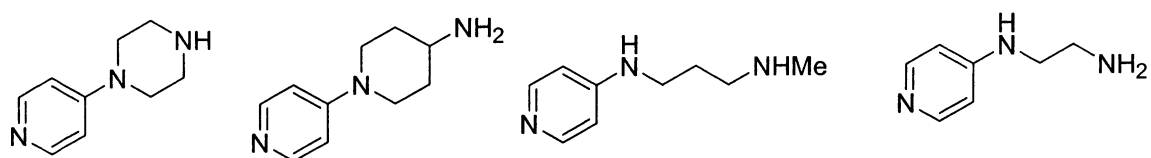
實驗值: C, 42.98; H, 5.37; N, 16.69; S, 8.59 (%)

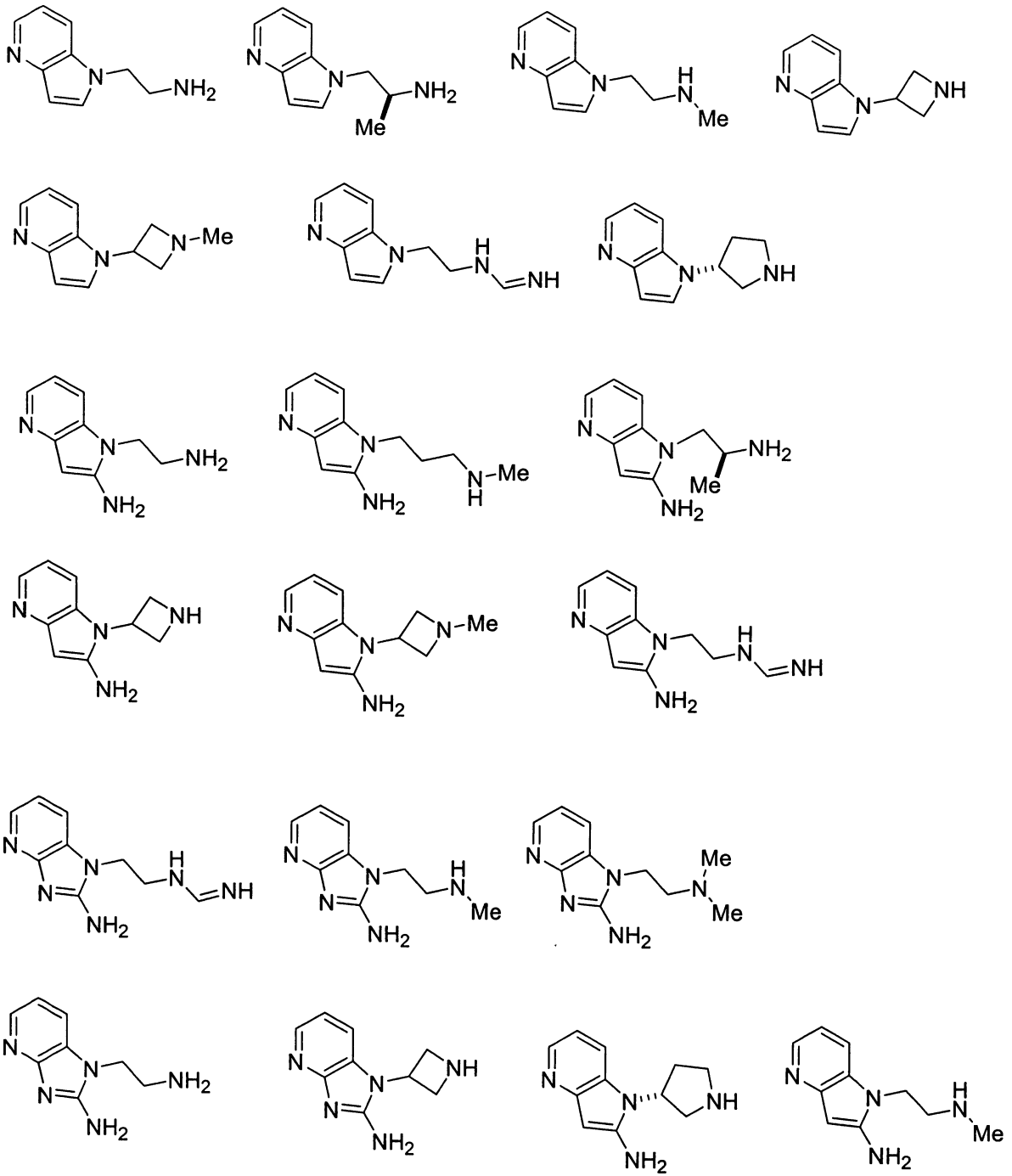
【實施例 A】

本發明更包含以下化合物。



Z 為如下示取代或稠合型吡啶環。





試驗例 1

調查化合物 (I) 之抗菌活性。

(試驗方法)

最小發育抑制濃度 (M I C : μ g/ml) 之測定乃依日本化學療法學會標準法，接種菌量為 1000 cfu/點，試驗培養基採用感受性盤培養基，依洋菜平板稀釋法實施。

【表 1】

(M I C : μ g / ml)

實施例	1	2	5	10	12	19
肺炎葡萄球菌 Type I	0.125	0.25	0.125	0.125	0.25	0.125
大腸菌 NIHJ JC-2	0.125	0.125	0.125	0.25	0.125	0.125
綠膿菌 SR24	0.5	0.5	0.5	0.5	0.25	0.5
流感嗜血菌 ATCC49766	0.063	0.032	0.063	0.016	0.032	0.032

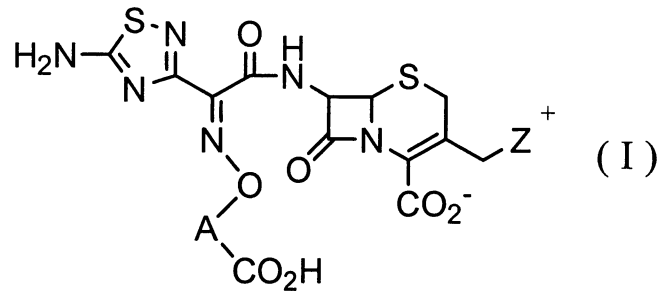
本發明化合物對革蘭陽性菌及革蘭陰性菌呈強抗菌作用。

製劑例 1

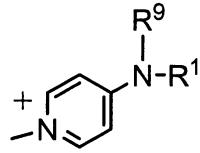
實施例 1 之本發明化合物粉末充填來調製注射劑。

五、中文發明摘要：

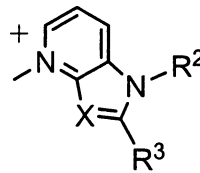
如下式化合物、其藥理容許鹽或彼等之溶劑合物，



(式中 A 為可有取代之低伸烷基 (取代基：一或二低烷基、低亞烷基、或碳數 2 以上之低伸烷基)；Z⁺ 為以下任一基：



(Z-1)



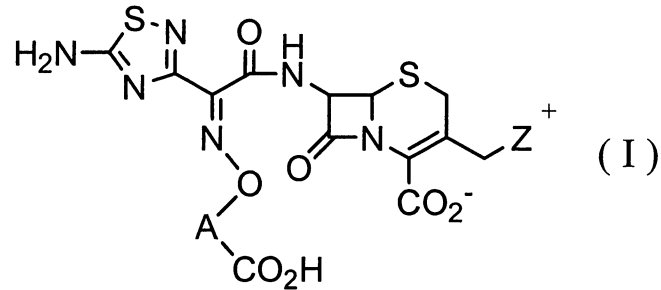
(Z-2)

(式中 R¹ 及 R² 各自為氫、可有取代之胺基低烷基、可有取代之胺基環烷基、可有取代之環狀胺基、或可有取代之環狀胺基低烷基；R⁹ 為氫或低烷基、或可 R¹ 及 R⁹ 與鄰接之 N 原子共形成可有取代之環狀胺基；R³ 為氫或胺基；X 為 N 或 C R⁴ (R⁴ 為氫或可有取代之低烷基))。

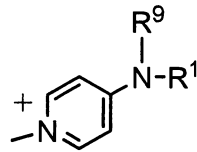
六、英文發明摘要：

The present invention relates to a compound of the following formula

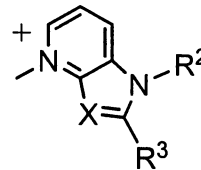
(I)



[wherein, A represents an optionally substituted lower alkylene group (substituent: mono or di lower alkyl group, lower alkyldene group, or lower alkenylene group with more than 2 carbon atoms); Z^+ represents a group of the following:



(Z-1)



(Z-2)

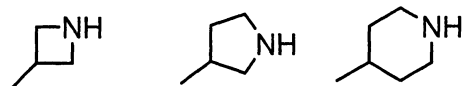
wherein, each of R^1 , R^2 represents H, an optionally substituted amino lower alkyl group, an optionally substituted amino cycloalkyl group, an optionally substituted cyclic amino group, or an optionally substituted cyclic amino lower alkyl group; R^9 represents H or a lower alkyl group, or R^1 and R^9 may be together with the adjacent N atom to form an optionally substituted cyclic amino group; R^3 represents H or an amino group; X represents N or CR^4 (R^4 represents H or an optionally substituted lower alkyl group)] and the pharmaceutically acceptable salt or the solvate thereof.

等之溶劑合物，其中 R^1 及 R^2 各自為氫、可有取代之胺基低烷基（取代基：可有取代之低烷基、羥基、胺基、胺磺醯基或環烷基）、可有低烷基取代之飽和 4~6 員環狀胺基或可有低烷基取代之飽和 3~6 員環狀胺基低烷基； R^9 為氫或低烷基、或可 R^1 及 R^9 與鄰接之 N 原子共形成可有取代之飽和 4~6 員環狀胺基（取代基：可有取代之胺基或低烷基）； R^3 為氫或胺基；X 為 N 或 C R^4 （ R^4 為氫、低烷基、或可有低烷基取代之胺基取代之低烷基）。

5. 如申請專利範圍第 1 項之化合物、其藥理容許鹽或彼等之溶劑合物，其中 R^1 及 R^2 各自為可有低烷基取代之胺基低烷基、或可有低烷基取代之飽和 4~6 員環狀胺基； R^3 為胺基；X 為 N 或 C H。
6. 如申請專利範圍第 1 項之化合物、其藥理容許鹽或彼等之溶劑合物，其中 A 為式： $-C(CH_3)_2-$ 之基； R^1 及 R^2 各自為可有低烷基取代之胺基低烷基或可有低烷基取代之飽和 4~6 員環狀胺基； R^3 為氫或胺基；X 為 N 或 C R^4 （ R^4 為氫、低烷基、或可有低烷基取代之胺基取代之低烷基）。
7. 如申請專利範圍第 1 項之化合物、其藥理容許鹽或彼等之溶劑合物，其中 Z^+ 為（Z-1）所示基； R^1 為可有取代之胺基低烷基（取代基：可有取代之低烷基、羥基、胺基、胺磺醯基或環烷基）。
8. 如申請專利範圍第 1 項之化合物、其藥理容許鹽或彼等之溶劑合物，其中 A 為式： $-C(CH_3)_2-$ 所示基； Z^+ 為（Z-1）所示基； R^1 為可有取代之胺基取代之低烷基（取代基：可有取代之低烷基、羥基、胺基、胺磺醯基或環烷基）。
9. 如申請專利範圍第 1 項之化合物、其藥理容許鹽或彼等之溶劑合物，其中 A 為式： $-C(CH_3)_2-$ 所示基； Z^+ 為（Z-1）所示基； R^1 為 $-(CH_2)_mN$

H C H_3 (m 為 $1 \sim 5$ 之整數) 。

10. 如申請專利範圍第 1 項之化合物、其藥理容許鹽或彼等之溶劑合物，其中 A 為式： $-\text{C}(\text{C H}_3)_2-$ 所示基； Z^+ 為 (Z - 1) 所示基； R^1 為 $-(\text{C H}_2)_2\text{N H C H}_3$ 。
11. 如申請專利範圍第 1 項之化合物、其藥理容許鹽或彼等之溶劑合物，其中 A 為式： $-\text{C}(\text{C H}_3)_2-$ 所示基； Z^+ 為 (Z - 1) 所示基； R^1 為可有低烷基取代之飽和 4~6 員環狀胺基。
12. 如申請專利範圍第 1 項之化合物、其藥理容許鹽或彼等之溶劑合物，其中 A 為式： $-\text{C}(\text{C H}_3)_2-$ 所示基； Z^+ 為 (Z - 1) 所示基； R^1 為可有低烷基取代之飽和 3~6 員環狀胺基低烷基。
13. 如申請專利範圍第 1 項之化合物、其藥理容許鹽或彼等之溶劑合物，其中 A 為式： $-\text{C}(\text{C H}_3)_2-$ 所示基； Z^+ 為 (Z - 1) 所示基； R^1 及 R^9 與鄰接之 N 原子共形成可有取代之飽和 4~6 員環狀胺基 (取代基：可有取代之胺基或低烷基) 。
14. 如申請專利範圍第 1 項之化合物、其藥理容許鹽或彼等之溶劑合物，其中 Z^+ 為 (Z - 2) 所示基； R^3 為胺基。
15. 如申請專利範圍第 1 項之化合物、其藥理容許鹽或彼等之溶劑合物，其中 A 為式： $-\text{C}(\text{C H}_3)_2-$ 所示基； Z^+ 為 (Z - 2) 所示基； R^3 為胺基。
16. 如申請專利範圍第 1 項之化合物、其藥理容許鹽或彼等之溶劑合物，其中 A 為式： $-\text{C}(\text{C H}_3)_2-$ 所示基； Z^+ 為 (Z - 2) 所示基； R^2 為氫、 $-(\text{C H}_2)_n\text{N H C H}_3$ (n 為 $1 \sim 5$ 之整數)、 $-(\text{C H}_2)_p\text{C H}(\text{C H}_3)\text{N H}_2$ (p 為 $1 \sim 5$ 之整數) 或如下任一基：



- ； R^3 為氫或胺基； X 為 N 或 CR^4 (R^4 為氫、低烷基或可有低烷基取代之胺基取代之低烷基)。
17. 如申請專利範圍第 1 項之化合物、其藥理容許鹽或彼等之溶劑合物，其中 A 為式： $-C(CH_3)_2-$ 所示基； Z^+ 為 ($Z-2$) 所示基； R^2 為 $-(CH_2)_nNHCH_3$ (n 為 1~5 之整數)； R^3 為胺基； X 為 N 。
 18. 如申請專利範圍第 1 項之化合物、其藥理容許鹽或彼等之溶劑合物，其中 A 為式： $-C(CH_3)_2-$ 所示基； Z^+ 為 ($Z-2$) 所示基； R^2 為 $-(CH_2)_3NHCH_3$ ； R^3 為胺基； X 為 N 。
 19. 如申請專利範圍第 1 項之化合物、其藥理容許鹽或彼等之溶劑合物，其中 A 為式： $-C(CH_3)_2-$ 所示基； Z^+ 為 ($Z-2$) 所示基； R^2 為可有低烷基取代之飽和 4~6 員環狀胺基； R^3 為氫或胺基； X 為 N 或 CR^4 (R^4 為氫、或低烷基)。
 20. 如申請專利範圍第 1 項之化合物、其藥理容許鹽或彼等之溶劑合物，其中 A 為式： $-C(CH_3)_2-$ 所示基； Z^+ 為 ($Z-2$) 所示基； R^2 為可有低烷基取代之飽和 4~6 員環狀胺基； R^3 為胺基； X 為 N 或 CH 。
 21. 如申請專利範圍第 1 項之化合物、其藥理容許鹽或彼等之溶劑合物，其中 A 為式： $-C(CH_3)_2-$ 所示基； Z^+ 為 ($Z-2$) 所示基； R^2 為氫、； R^3 為氫或胺基； X 為 CR^4 (R^4 為低烷基或可有低烷基取代之胺基取代之低烷基)。
 22. 一種醫藥組成物，含有申請專利範圍第 1~21 項中任一項之化合物、其藥理容許鹽或彼等之溶劑合物。
 23. 如申請專利範圍第 22 項之醫藥組成物，其其係抗菌藥。
 24. 一種化合物，其係如申請專利範圍第 1~21 項中任一項之化合物、其藥理容許鹽或彼等之溶劑合物之羧基及／或胺基被保護之化合物。

七、指定代表圖：

- (一) 本案指定代表圖為：無。
- (二) 本代表圖之元件代表符號簡單說明
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：

