

## 發明專利說明書

98年2月13日修正補充頁

(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： 097112162

※ 申請日期： 97.4.3

A61K 31/529 (2006.01)  
C07D 471/08 (2006.01)

## 一、發明名稱：(中文/英文)

新穎的含氮雜環化合物其製備及作為抗菌藥之用途/

NEW NITROGENATED HETEROCYCLIC COMPOUNDS, THEIR  
PREPARATION AND USE AS ANTIBACTERIAL DRUGS

## 二、申請人：(共1人)

姓名或名稱：(中文/英文)

諾凡賽爾製藥公司/NOVEXEL

代表人：(中文/英文)

易安 布坎恩/IAIN BUCHANAN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

法國羅曼維爾賈斯頓維塞大道102號

國籍：(中文/英文)

法國/FRANCE

## 三、發明人：(共5人)

姓名：(中文/英文)

1. 麥森 拉姆畢拉斯/LAMPILAS MAXIME
2. 大衛 艾倫 羅蘭斯/ROWLANDS DAVID ALUN
3. 艾德爾 克普斯/KEBSI ADEL
4. 畢諾 羅杜莎/LEDOUSSAL BENOIT
5. 卡蜜爾 皮爾斯/PIERRES CAMILLE

國籍：(中文/英文)

1.~5. 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：

1. 法國、2007/4/12、07 02 663

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】

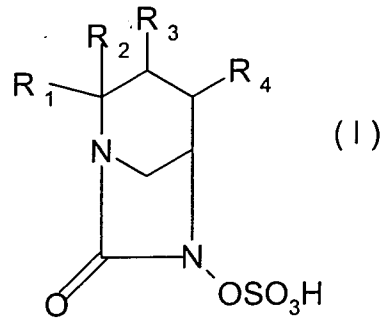
國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

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：

本發明係有關於含氮雜環化合物其製備及作為抗菌藥之用途，如通式(I)的化合物



其中  $R_1$  代表  $(CH_2)_n - NH_2$  或  $(CH_2)_n - NHR$ ，而  $R$  係為  $(C_1 - C_6)$  烷基，且  $n$  為 1 或 2；

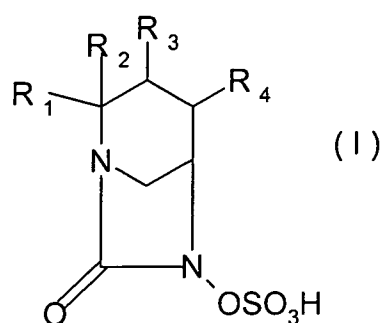
$R_2$  代表氫原子；

$R_3$  與  $R_4$  共同形成芳香烴含氮雜環，具有 1、2 或 3 個氮原子選擇性地被 1 或多個  $R'$  基團所取代的 5 個尖端， $R'$  被選自氫原子與具有 1 至 6 個氮原子的烷基所組成的群組；

於自由的形式，例如兩性離子，以及藥學上可接受之無機或有機鹼與酸之鹽類的形式。

## 六、英文發明摘要：

The invention concerns nitrogenated heterocyclic compounds, their preparation and use as antibacterial drugs, compounds of general formula (I).



wherein  $R_1$  represents a  $(CH_2)_n - NH_2$  or  $(CH_2)_n - NHR$  radical, where  $R$  is a  $(C_1 - C_6)$  alkyl and  $n$  is equal to 1 or 2;

$R_2$  represents a hydrogen atom;

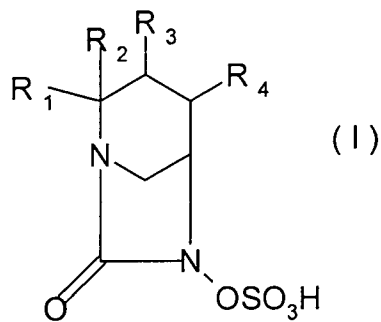
$R_3$  and  $R_4$  together form an aromatic nitrogenated heterocycle with 5 apexes with 1, 2 or 3 nitrogen atoms optionally substituted by one or several  $R'$  groups,  $R'$  being selected in the group composed of a hydrogen atom and alkyl radicals with 1 to 6 carbon atoms; in free form, as zwitterions, and in the form of salts of pharmaceutically acceptable inorganic or organic bases and acids.

## 七、指定代表圖：

(一) 本案指定代表圖為：無。

(二) 本代表圖之元件符號簡單說明：無。

## 八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



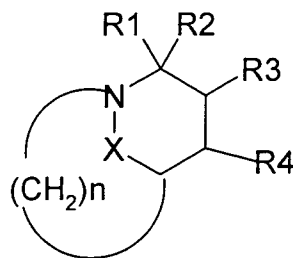
## 九、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係有關於含氮雜環化合物，及其製備與作為抗菌藥之用途。

### 【先前技術】

專利申請案第 WO 02/100860 號揭示具有以下化學式的化合物：



其中：

a) R1 代表氫原子、COOH、CN、COOR、(CH<sub>2</sub>)<sub>n'</sub>、R<sub>5</sub>、CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> 或  $\begin{matrix} \text{NR}_6 \\ \text{C} \\ \text{NHR}_7 \end{matrix}$

R 係選自 1 至 6 個碳的烷基所組成的群組，可選擇性地被吡啶基、總數為 3 至 9 個碳原子的 -CH<sub>2</sub>- 烯基、具有 1 至 4 個氧原子及 3 至 10 個碳原子的 (聚) 烷氧基、具有 6 至 10 個碳原子的芳基或具有 7 至 11 個碳原子的芳烷基，其芳基或芳烷基核心選擇性被 OH、NH<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub> 所取代、具有 1 至 6 個碳的烷基、具有 1 至 6 個碳的烷氧基或一或多個鹵素原子所取代，

R<sub>5</sub> 係擇自 COOH、CN、OH、NH<sub>2</sub>、CO - NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、COOR、OR、OCOH、OCOR、OCOOR、OCONHR、OCONH<sub>2</sub>、OSO<sub>2</sub>R、NHR、NHCOR、

NHCOH、NHSO<sub>2</sub>R、NH-COOR、NH-CO-NHR、NH-CO-NH<sub>2</sub> 或 N<sub>3</sub> 所組成的群組，其中 R 係如上述定義，

R<sub>6</sub> 與 R<sub>7</sub>，可為相同或不同，係選自氫原子、具有 6 至 10 個碳原子的烷基、具有 7 至 11 個碳原子的芳烷基以及被吡啶基所取代之具有 1 至 6 個碳原子的烷基所組成的群組，

n' 為 1 或 2，

R<sub>3</sub> 與 R<sub>4</sub> 共同形成具有 5 或 6 個尖端 (apexes) 的苯基或芳香羧雜環，包括 1 至 4 個選自氮、氧、硫的異原子，且選擇性地被 1 或多個 R' 基團所取代，R' 係選自氫原子與具有 1 至 6 個碳的烷基所組成的群組，選擇性地被 1 或多個羥基 (hydroxyl)、氧代基 (oxo)、鹵素、或氰基 (cyano) 所取代，或被硝基、具有 2 至 6 個碳原子的烯基、鹵代基 (halogeno)、胺基、OH、被保護的 OH、-OR、-NHCOH、-NHCOR、NHCOOR、COOH-COOR、-C(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub> 與 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>m</sub>-R，其中 R 係如上述定義，且 m 為 0、1 或 2，

b) 或 R<sub>4</sub> 代表氫原子或 (CH<sub>2</sub>)<sub>n'</sub>R<sub>5</sub> 基團，其中 n' 為 0、1 或 2，且 R<sub>5</sub> 係如上述定義，

且 R<sub>1</sub> 與 R<sub>3</sub> 共同形成選擇性被取代的苯基或雜環，如之前所述，

在 a) 與 b) 的情形中

R<sub>2</sub> 係選自氫原子、鹵素原子與 R、S(O)<sub>m</sub>R、OR、NHCOR、NHCOOR 及 NHSO<sub>2</sub>R 所組成的群組，其中 m 與 R 係如上述定義，

X 代表經由碳原子與氮原子鍵結的二價基團 -C(O)-

B - ,

B 代表經由氧原子與羰基鍵結的二價基團  $-O-(CH_2)_n-$  , 經由氮原子與羰基鍵結的  $-NR_8-(CH_2)_n-$  或  $-NR_8-O-$  基團,  $n$  為 0 或 1, 且  $R_8$  係選自氫原子、OH、R、OR、Y、OY、 $Y_1$ 、 $OY_1$ 、 $Y_2$ 、 $OY_2$ 、 $Y_3$ 、 $O-CH_2-CH_2-S(O)_m-R$ 、 $SiRaRbRc$  與  $OSiRaRbRc$  所組成的群組,  $Ra$ 、 $Rb$  與  $Rc$  獨立地代表線狀或分支狀的具有 1 至 6 個碳原子的烷基或具有 6 至 10 個碳原子的芳基, 而  $R$  與  $m$  係如上所述。

Y 係選自  $COR$ 、 $COOR$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR$ 、 $CONHOH$ 、 $CONHSO_2R$ 、 $CH_2COOH$ 、 $CH_2COOR$ 、 $CH_2CONHOH$ 、 $CH_2CONHCN$ 、 $CH_2$ -四唑 ( $CH_2$ -tetrazole)、被保護的  $CH_2$ -四唑、 $CH_2SO_3H$ 、 $CH_2SO_2R$ 、 $CH_2PO(OR)_2$ 、 $CH_2PO(OR)(OH)$ 、 $CH_2PO(R)(OH)$  與  $CH_2PO(OH)_2$  所組成的群組,

$Y_1$  係選自  $SO_2R$ 、 $SO_2NHCOH$ 、 $SO_2NHCOR$ 、 $SO_2NHCOOR$ 、 $SO_2NHCONHR$ 、 $SO_2NHCONH_2$  與  $SO_3H$  所組成的群組,

$Y_2$  係選自  $PO(OH)_2$ 、 $PO(OR)_2$ 、 $PO(OH)(OR)$  與  $PO(OH)(R)$  所組成的群組,

$Y_3$  係選自四唑, 四唑係被 R、方酸 (squarate)、NH 或 NR 四唑所取代, NH 或 NR 四唑係被 R、 $NHSO_2R$  與  $NRSO_2R$  所取代, 而 R 係如上述所定義,

$n$  為 1 或 2,

及這些化合物與無機或有機鹼或酸形成的鹽類。

化學式 (I) 的化合物具有的非對稱之碳原子可以獨立地個別代表構型 R、S 或 RS, 且化學式 (I) 的化合物因此為

[ 5 ]

純對映異構物 (enantiomers) 或純非對映異構物 (diastereoisomers) 之形式，或特別為消旋體 (racemates) 之對映異構物混合物或非對映異構物混合物的形式。

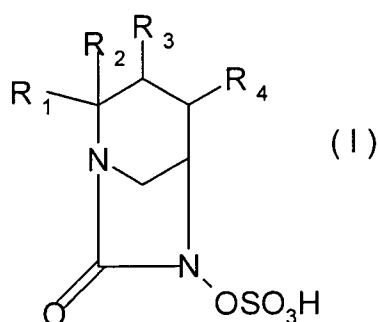
此外，一方面，取代基  $R_1$ 、 $R_2$  或  $R_4$  係為獨立地選擇，另一方面， $X$  對於所鍵結的環可為順式 (cis) 及 / 或反式 (trans) 位置，化學式 (I) 的化合物係為順式或反應異構物或混合物的形式。

另外，專利申請案第 WO 04/052891 號描述了相關的化合物。

本發明之申請人發現在專利申請案第 WO 02/100860 號所描述的化合物之中，在這些申請案的實施例中未被描述的某些特定化合物具有相當不可預期的抗菌特性。

### 【發明內容】

本發明係提供一種通式 (I) 的化合物



其中  $R_1$  代表  $(CH_2)_n - NH_2$  或  $(CH_2)_n - NHR$ ， $R$  為  $(C_1 - C_6)$  烷基， $n$  等於 1 或 2；

$R_2$  代表氫原子；

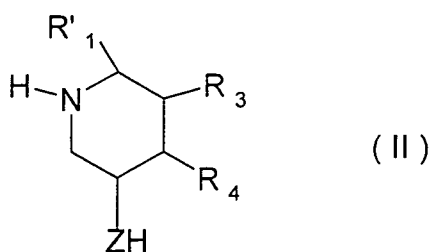
$R_3$  與  $R_4$  共同形成芳香族含氮雜環，具有 1、2 或 3 個氮

原子選擇性地被 1 或多個 R' 基團所取代的 5 個尖端，R' 擇自下列所組成之族群：氫原子與具有 1 至 6 個氮原子的烷基；

於自由的形式，例如兩性離子 (zwitterions)，以及藥學上可接受之無機或有機鹼與酸之鹽類的形式。

本發明另提供一種製備化學式 (I) 化合物的方法，其特徵在於包括：

a) 一步驟，在此期間化學式 (II) 化合物與羰化劑 (carbonylating agent) 反應製備，如有需要則在鹼性條件下：



其中：

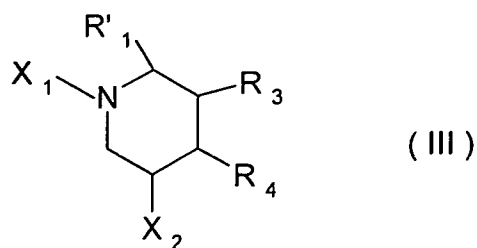
R'1 為 CN、被保護的 COOH、COOR 或 (CH2)<sub>n</sub>R'5，

R'5 為被保護的 OH、CN、NH<sub>2</sub> 或被保護的 NHR、被保護的 CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>R，

n、R、R<sub>3</sub> 與 R<sub>4</sub> 係如上述定義，如有需要，胺烷基取代基選擇性地出現於 R<sub>3</sub> 與 R<sub>4</sub> 所形成之被保護的雜環，

ZH 為被保護的 -NHOH 基團，

最後得到具有化學式 (III) 的中間產物化合物：



其中：

$R'_1$ 、 $R_3$  與  $R_4$  具有與上述相同的意義， $X_1$  為一氫原子或被保護基團，而  $X_2$  為  $-Z-CO-X_3$  基團， $X_3$  為其他的羰化劑，或  $X_2$  為  $-ZH$  基團，且  $X_1$  為  $CO-X_3$  基團， $X_3$  係如上述定義；

b) 一步驟，在此期間前述得到的中間產物在鹼基存在下環化；

c) 若有需要，步驟 a) 被進行及/或步驟 b) 係於適當的順序被接續在下列一或多個反應之後：

- 活性功能的保護，
- 活性功能的去保護，
- 酯化反應，
- 皂化反應，
- 硫化反應，
- 酯類還原反應，
- 烷化反應，
- 氨甲醯化，
- 疊氮基的形成，
- 疊氮基還原為胺基，
- 鹽化作用，
- 離子交換，

- 非對映異構物的分離或分開。

### 【實施方式】

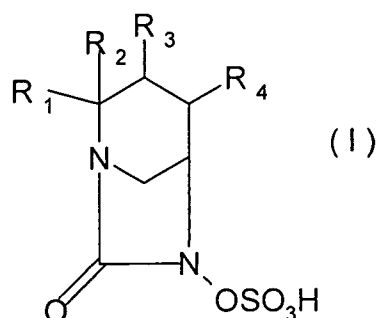
本發明之化合物的特性係基於其具有極佳的抗綠膿桿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 活性，其為院內感染或纖維性囊腫患者經常遇到的細菌株。

此一令人注意且不可預期的活性，除了那些本發明之化合物，並不存在於專利申請案第 WO 02/100860 號製備之具有 R<sub>1</sub> 基團的化合物中。將說明於下列實施例的部分。

此外，本發明之化合物顯示在動物感染模型具有活性，包括對於通常對普遍使用的抗生素有抗性的品系。本發明之化合物可以對抗細菌的主要抗藥機制，如 β-內醯胺酶 (β-lactamases)、外排泵 (efflux pumps)、以及孔蛋白突變 (porin mutations)。

本發明之化合物為具有以下化學式的化合物，其中 R<sub>2</sub> 代表氫原子，R<sub>3</sub> 與 R<sub>4</sub> 共同形成具有 5 個尖端的芳香族含氮雜環，X 代表二價基團 -C(O)-NR<sub>8</sub>-，其中 R<sub>8</sub> 為 -OY<sub>1</sub>，其中 Y<sub>1</sub> 為 -SO<sub>3</sub>H、基團，以及最重要的：

R<sub>1</sub> 代表被胺基或烷基胺基所取代的烷基。



因此，本發明之目的為具有通式(I)的化合物

其中， $R_1$  代表  $(CH_2)_n - NH_2$  或  $(CH_2)_n - NHR$ ，而  $R$  為  $(C_1 - C_6)$  烷基，且  $n$  為 1 或 2；

$R_2$  代表氫原子；

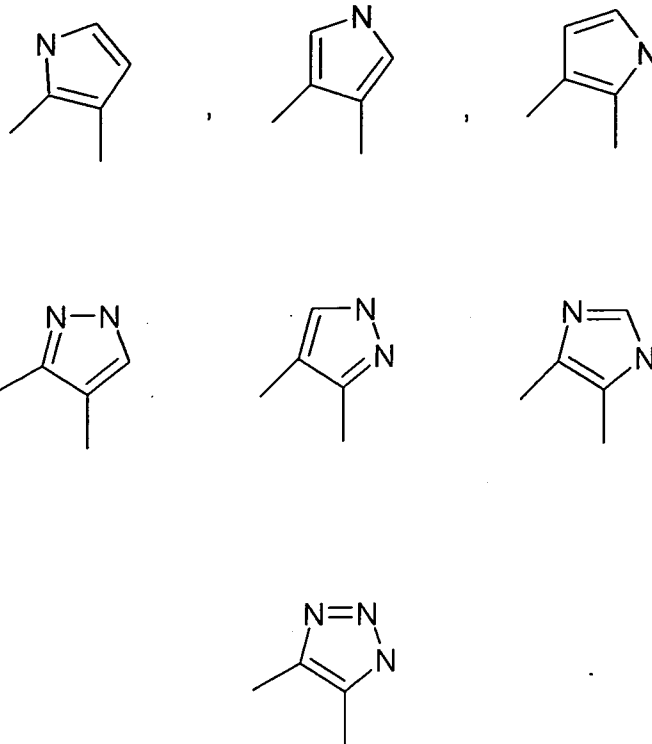
$R_3$  與  $R_4$  共同形成芳香族含氮雜環，具有 1、2 或 3 個氮原子選擇性地被 1 或多個  $R'$  基團所取代的 5 個尖端， $R'$  被選自氫原子與具有 1 至 6 個氮原子的烷基所組成的群組；

於自由的形式，例如兩性離子(zwitterions)，以及藥學上可接受之無機或有機鹼與酸之鹽類的形式。

應瞭解此處所使用之名詞“具有 1 至 6 個碳原子的烷基”，特別係指甲基、乙基、丙基、異丙基，以及線狀或分支的戊基或己基。

應瞭解此處所使用之名詞“具有 2 至 6 個碳原子的烯基”，特別係指烯丙基(allyl radical)、及線狀或分支的丁烯基、戊烯基與己烯基。

應瞭解此處所使用之名詞“芳香族雜環”，特別係指選自下列清單者，雙鍵符號表示具有含氮雜環連接處( $R_3R_4$ )：



除了另外提及，在化學式(I)之產物的酸性鹽中，係指可由無機酸形成而被製造，例如氯酸、溴酸、碘酸、硫酸或磷酸，或與有機酸，例如甲酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、苯甲酸 (benzoic acid)、馬來酸 (maleic acid)、富馬酸 (fumaric acid)、琥珀酸 (succinic acid)、酒石酸 (tartaric acid)、檸檬酸 (citric acid)、草酸 (oxalic acid)、乙醛酸 (glyoxylic acid)、天冬氨酸 (aspartic acid)、烷磺酸 (alkanesulphonic acids)，例如甲烷與乙烷磺酸，芳基磺酸 (arylsulphonic acids)，例如苯與對甲苯磺酸 (paratoluenesulphonic acid)。

除了另外提及，在化學式(I)之產物的鹼性鹽之中，係指可由無機鹼形成而被製造，例如鈉、鉀、鋰鎂或氫氧化銨 (ammonium hydroxide)，或與有機鹼，例如甲基胺 (methylamine)、丙基胺 (propylamine)、三甲基胺

(trimethylamine)、二乙基胺(diethylamine)、三乙基胺(triethylamine)、N,N-二甲基乙醇胺(N,N-dimethylethanolamine)、三羥基甲基胺甲烷(tris(hydroxymethyl) amino methane)、乙醇胺(ethanolamine)、吡啶(pyridine)、甲基吡啶(picoline)、二環己基胺(dicyclohexylamine)、嗎啉(morpholine)、苯基胺(benzylamine)、普魯卡因(procaine)、離胺酸(lysine)、精胺酸(arginine)、組胺酸(histidine)、N-甲基葡萄糖胺(N-methylglucamine)、或磷酸鹽(phosphonium salts)，例如烷基-磷酸鹽(alkyl-phosphonium)、芳基-磷酸鹽(aryl-phosphoniums)、烷基-芳基-磷酸鹽(alkyl-aryl-phosphonium)、烯基-芳基-磷酸鹽(alkenyl-aryl-phosphonium)，或四級銨鹽(quaternary ammonium salts)，例如四-n-丁基-銨鹽(tetra-n-butyl-ammonium salt)。

在化學式(I)的化合物之中，本發明值得注意之目的化合物，其中  $R_3$  與  $R_4$  共同形成選擇性被取代的吡唑基(pyrazolyl)或三唑基(triazolyl)雜環。

在化學式(I)的化合物之中，本發明值得注意之目的化合物，其中  $R_1$  係選自  $(CH_2)_n - NH_2$  與  $(CH_2)_n - NHCH_3$  基團組成的群組， $n$  係如前述定義，該  $R_3$  與  $R_4$  所形成的雜環被  $(C_1 - C_6)$  烷基所取代。

在化學式(I)的化合物之中，本發明值得注意之目的化合物，其中  $R_1$  係代表  $(CH_2)_n - NH_2$  或  $(CH_2)_n - NHCH_3$ ， $n$  係如

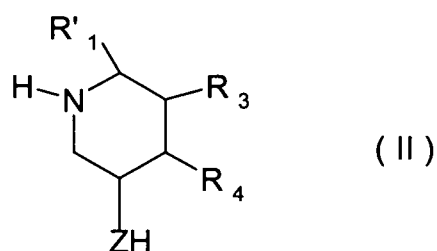
前述定義，且 R<sub>3</sub> 與 R<sub>4</sub> 形成被 (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) 烷基所取代的吡唑基環。

在化學式 (I) 的化合物之中，本發明的特定目的之化合物為反式 8 - (胺基甲基) - 4, 8 - 二氫 - 1 - 甲基 - 5 - (磺醯氧基) - 4, 7 - 橋亞甲基 - 7H - 吡唑並 [3, 4 - e][1, 3] 二氮雜卓 - 6(5H) - 酮 (Trans 8 - (aminomethyl) - 4, 8 - dihydro - 1 - methyl - 5 - (sulphooxy) - 4, 7 - methano - 7H - pyrazolo[3, 4 - e][1, 3]diazepin - 6(5H) - one)、與反式 8 - (胺基甲基) - 4, 8 - 二氫 - 5 - (磺醯氧基) - 4, 7 - 橋亞甲基 - 7H - 吡唑並 [3, 4 - e][1, 3] 二氮雜卓 - 6(5H) - 酮 (trans 8 - (aminomethyl) - 4, 8 - dihydro - 5 - (sulphooxy) - 4, 7 - methano - 7H - pyrazolo[3, 4 - e][1, 3]diazepin - 6(5H) - one)，以其自由形式，例如兩性離子，以及藥學上可接受之無機或有機鹼與酸之鹽類。

本發明之另一目的為能夠製備化學式 (I) 化合物的方法。

本發明之特徵為包括：

a) 一步驟，化學式 (II) 之化合物與羰化劑 (carbonylating agent) 反應製備，如有需要則在鹼性條件下：



其中：

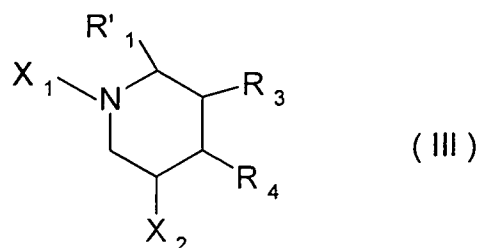
$R'_1$  代表 CN、被保護的 COOH、COOR 或  $(CH_2)_nR'_5$ ，

$R'_5$  為被保護的 OH、CN、NH<sub>2</sub> 或被保護的 NHR、被保護的 CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>R，

$n$ 、 $R$ 、 $R_3$  與  $R_4$  係如前述定義，如有需要，胺烷基取代基選擇性地表現在  $R_3$  與  $R_4$  所形成之被保護的雜環，

ZH 代表被保護的 -NHOH 基團，

最後得到具有化學式(III)的中間產物化合物：



其中：

$R'_1$ 、 $R_3$  與  $R_4$  具有與上述相同的意義， $X_1$  為氫原子或被保護基團，而  $X_2$  代表 -Z-CO- $X_3$  基團， $X_3$  代表其他的羰化劑，或  $X_2$  為 -ZH 基團，且  $X_1$  代表 CO- $X_3$  基團， $X_3$  係如前述定義；

b) 一步驟，將前述得到的中間產物在鹼基存在下被環化；

在其中：

c) 若有需要，步驟 a) 被進行及 / 或步驟 b) 係於適當的順序被接續在下列 1 或多個反應之後：

- 活性功能的保護 (protection of the reactive functions)，

- 活性功能的去保護 (deprotection of the reactive functions) ,

- 酯化反應 (esterification) ,

- 皂化反應 (saponification) ,

- 硫化反應 (sulphatation) ,

- 酯類還原反應 (ester reduction) ,

- 烷化反應 (alkylation) ,

- 氮甲醯化 (carbamoylation) ,

- 疊氮基的形成 (formation of an azido group) ,

- 疊氮基還原為胺基 (reduction of an azido into an amine) ,

- 鹽化作用 (salification) ,

- 離子交換 (ion exchange) ,

- 非對映異構物的分離或分開 (dividing or separating the diastereoisomers) 。

作為羧化劑的試劑，可為，例如光氣 (phosgene)、雙光氣 (diphosgene)、三光氣 (triphosgene)、芳基甲酸鹽 (aryl chloroformiate)，例如苯基或 p-硝基苯基甲酸鹽、芳烷基甲酸鹽 (aralkyl chloroformiate)，例如，苯甲基甲酸鹽、烷基或烯基氯-甲酸鹽 (alkyl or alkenyl chloro-formiates)，例如甲基或烯丙基甲酸鹽、烷基二碳酸鹽 (alkyl dicarbonates)，例如叔丁基二碳酸鹽、羧基二咪唑 (carbonyl-diimidazole)、及其混合物可以被使用，較佳為雙光氣。

反應較佳為在鹼基或鹼基混合物存在下進行，可中和所產生的酸性。鹼基可以特別地為胺基，例如三乙基胺、二異丙基乙基胺、吡啶、二甲基胺吡啶。然而，亦可能使用化學式(II)起始物質當作鹼基而操作。在此情形需要過量使用。

如有需要，化學式(II)產物被以酸性鹽的形式使用，例如氯酸或三氟醋酸鹽。

作為步驟 b) 的鹼基，亦可能使用胺基(amines)、或氫化物(hydrides)、醇鹽(alcoholates)、醯胺(amides)、或鹼性或鹼土金屬的碳酸鹽(carbonates of alkaline or alkaline - earth metals)。

胺基可擇自前述內容。

氫化物，可為氫化鈉或氫化鉀。

鹼性金屬醇鹽(alkali metal alcoholate)，較佳地係使用叔丁醇鉀(potassium t-butylate)。

鹼性金屬醯胺，可為二(三甲基矽基)醯胺鋰(lithium bis(trimethylsilyl)amide)。

碳酸鹽，可為碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉或碳酸氫鉀。

如有需要，具有化學式(III)的中間產物可以羧化反應期間產生的酸性鹽之形式被而獲得，特別地為氯酸鹽。隨後以這個形式被用於環化反應。

較佳地，環化反應係在沒有分離具有化學式(III)之中間產物的情形下被進行。

步驟 c) 提到的反應，係為熟悉技藝人士所習知的反

應。所使用的條件可參考專利申請案第 W0 02/100860 號被描述，及專利申請案第 04/052891 號。

如有需要，需要被保護的活性作用 (reactive functions) 係為羧酸、胺類、醯胺、羥基、以及羥胺 (hydroxylamines) 作用。

酸性作用的保護係特別以烷基酯 (alkyl esters)、烯丙基、苯甲基、二苯甲基 (benzhydryl)、p-硝基苯甲基酯的形式提供。

去保護作用係透過皂化反應、酸性水解 (acid hydrolysis)、氫解作用 (hydrogenolysis)、或利用可溶性鈀氧複合體 (Palladium 0 complexes) 分割而進行。

這些保護與去保護作用的例子可參照專利申請案第 W0 02/100860 號。

胺基、雜環氮 (heterocyclic nitrogens) 與醯胺的保護作用被特別地提供，以苯甲基或三苯甲基 (tritylated) 衍生物的形式，以氨基甲酸酯 (carbamates) 的形式，特別為烯丙基、苯甲基、苯基或四丁基氨基甲酸酯，或另以矽基衍生物的形式，例如叔丁基二甲基、三甲基、三苯基或二苯基叔丁基矽基衍生物、或苯基磺基烷基 (phenylsulphonylalkyl) 或氰基烷基 (cyanoalkyl) 衍生物。

去保護作用被進行，係依據保護基團的本質，藉由在液態氨 (liquid ammoniac) 中的鈉或鋰，藉由氫解作用或使用可溶性鈀氧複合體，藉由酸的作用，或四丁基氟化銨

(tetrabutylammonium fluoride)或強鹼，例如氫化鈉或叔丁醇鉀(potassium t-butylate)的作用。

脛胺的保護作用特別以苯甲基或烯丙基醚的形式而被進行。

醚類的分割作用係經由氫解作用或使用鈹氧複合體而被進行。

醇類與酚類的保護作用係以習知的方式進行，以醚類、酯類或碳酸鹽的形式。醚類可為烷基或烷氧基烷基醚，較佳為甲基或甲氧基乙氧基甲基醚、芳基醚，或較佳為芳烷基醚(aralkyl ethers)，例如苯甲基醚，或矽化醚，例如前述矽化衍生物的例子。酯類可為熟悉技藝人士所知的任何可切割(cleavable)的酯類，而較佳為醋酸鹽(acetate)、丙酸酯(propionate)、苯甲酸酯(benzoate)、或 p-硝基苯甲酸酯(p-nitrobenzoate)。碳酸鹽可以是，例如甲基、叔丁基、烯丙基、苯甲基或 p-硝基苯甲基碳酸鹽。

去保護作用可用習知技藝人士已知的任何方法進行，特別是皂化反應、氫解反應、經由可溶性鈹氧複合體切割、在酸性介質中水解，或，對於矽化衍生物而言，以四丁基氟化銨處理。

範例係如部分實施例說明。

硫化反應，可藉由  $\text{SO}_3$ -胺進行，例如  $\text{SO}_3$ -吡啶或  $\text{SO}_3$ -二甲基甲醯胺，在吡啶中作用，並形成鹽類，例如吡啶鹽可接著被例如其他胺類、四級銨或鹼性金屬的鹽類交

換。範例係如部分實施例所描述。

烷化反應(alkylation reaction)，經由羥化衍生物(hydroxylated derivatives)、酯類或酮烯醇鹽(ketone enolates)、雜環胺(heterocyclic amines)或氮，依據個案不同，在烷基磺酸鹽(alkyl sulphate)或烷基鹵化物或被取代的烷基的作用，特別地經由自由的或酯化的羧基。烷化反應亦可經由還原胺化反應而被施行。

經由酸性的鹽化作用(salification)，如有需要，經由添加酸基至化合物的可溶性層。經由磺酸作用(sulphoxy function)的鹼基之鹽化作用可利用吡啶鹽而被進行，該吡啶鹽係在  $\text{SO}_3^-$ -吡啶複合體的作用而獲得，而其他鹽類係由此吡啶鹽而產生。樹脂離子交換亦可被進行。

氯甲醯化反應，可利用氯甲酸鹽(chloroformiate)或 Boc-ON 型的活性，接著為胺類(amines)，或如有需要，氨類(ammoniac)。

疊氮基團(azido group)可以被導入，例如經由甲磺酸類中間產物上疊氮化鈉的作用，或是經由 Mitsunobu 型的反應。

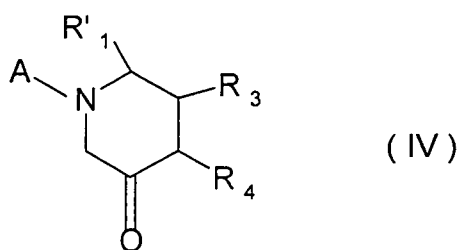
疊氮化合物基團(azide group)的還原作用可經由三烷基或三芳基磷化氫(triarylphosphine)的作用而被進行。

對映異構物與非對映異構物的分離，可根據熟悉技藝人士所習知的技術進行，特別為層析法。

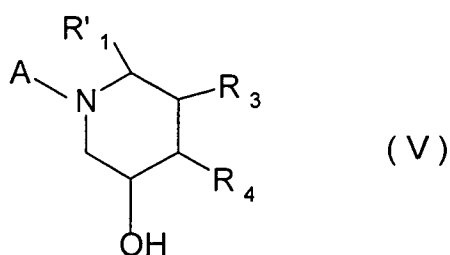
除了上述的方法，化學式(I)的化合物可以利用方法而

獲得，經由起始使用化學式(II)的化合物，在其中  $R'_1$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  與  $HZ$  具有特定數值，以直接地(沒有轉型)產生那些想要製備的化合物。如有需要，這些包括如那些前述者之活性作用基團的化合物係被保護的，且去保護作用係在環化作用的步驟 b)或在合成的任何其他適當過程中被進行。保護作用與去保護作用係接著如先前所述方式進行。

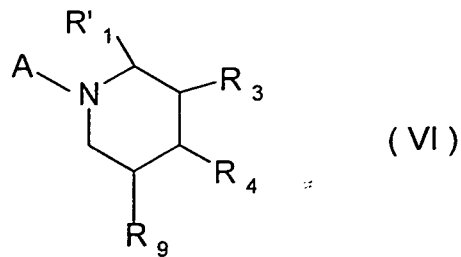
本發明之另一目的係為依據前述之方法，其特徵在於化學式(II)的化合物係經由化學式(IV)的化合物被加工的方法而被獲得：



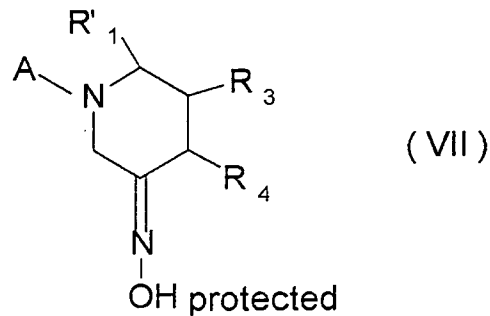
其中， $R'_1$ 、 $R_3$  與  $R_4$  係如前述所定義，且  $A$  代表氫原子或藉由還原劑保護氮原子的基團，以得到化學式(V)的化合物：



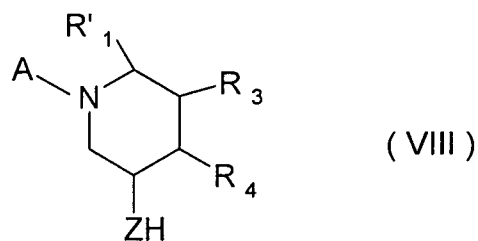
其中， $A$ 、 $R'_1$ 、 $R_3$  與  $R_4$  與前述的意義相同，而  $R_9$  代表被化學式  $Z_1H_2$  之化合物，以及，如有需要，適當之氮原子的去保護劑所加工的離去基團，其中  $Z_1$  代表被保護的  $-HN-OH$  基團。



本發明之進一步目的係為依據前述之方法，特徵在於化學式(II)的化合物係經由前述所定義之化學式(IV)的化合物被加工的方法而被得到，藉由羥基(hydroxyl group)被保護之羥胺(hydroxylamine)，以得到化學式(VII)的化合物：



其中，A、R'1、R'、R3與R4係如前述定義，以及被用於與還原劑反應，以得到化學式(VIII)的化合物：



其中，A、R'1、R3、R4、n'與ZH係如前述定義，以及，如有需要，經由適當氮原子的去保護劑而被加工。

氮保護劑特別為前述所述者。

還原劑特別為鹼性硼氫化合物(alkaline borohydride)。

離去基團特別為磺酸鹽 (sulphonate)，例如甲磺酸 (mesylate) 或甲苯磺酸鹽 (tosylate)，係由對應之磺醯氯 (sulphonyl chloride) 在鹼基，或鹵素，更佳為氯、溴或碘存在下反應而獲得，或由例如氯化亞砷 (thionyl chloride) 或  $P(C_6H_5)_3CBr_4$  或  $PBr_3$  反應而獲得，或在碘原子情形下，經由磺酸鹽上的鹼性碘的反應而獲得。

去保護劑特別為前述者之一種。

用於化學式 (II) 之化合物的還原劑特別為氰化鈉或乙醯朋氫化物 (acetoxymethylborohydride)。

如先前所指出，通式 (I) 之化合物具有極佳的抗生素活性對抗綠膿桿菌，與在對通常使用之抗菌藥劑有抗藥性品系之動物感染模型。以一顯著且不可預期之活性並未在專利申請案第 WO 02/100860 號之化合物中被描述。

這些特性顯示前述化合物適合，以自由形式，例如兩性離子，或藥學上可接受之鹼與酸之鹽類的形式，以作為藥物的用途於嚴重的假單孢菌 (*Pseudomonas*) 之治療，特別在院內感染，以及一般而言，個體主要的感染風險。這些尤其可能感染呼吸道，例如急性肺炎或上呼吸道的慢性感染、血液感染，例如菌血症、尿道的急性或慢性感染、聽覺系統感染，例如惡性外耳炎或化膿性慢性耳炎、皮膚或軟組織感染，例如皮膚炎、受感染的創傷、毛囊炎、膿皮病、粉刺的抗性型式、眼部感染，例如角膜潰瘍、神經系統感染，特別是腦膜炎與腦膿腫、心臟感染，例如心內膜炎、骨骼與關節感染，例如化膿性關節炎

(sternoarticular pyoarthrosis)、脊椎骨髓炎、恥骨聯合炎(pubic symphsitis)、胃腸道感染，例如壞死性小腸結腸炎與直腸周邊感染。

因此，本發明之目的亦為前述定義之化學式(I)的化合物作為藥物之用途，且特別地作為抗生素之用途。

在化學式(I)的化合物之中，本發明引人注意之目的係為化合物作為藥物之用途，其中  $R_3$  與  $R_4$  共同形成吡唑基或三唑基雜環，選擇性地被取代，且在這些之中，在那些中  $R_1$  係選自  $(CH_2)_n - NH_2$  與  $(CH_2)_n - NHCH_3$  基團所組成的群組， $n$  係如前述定義， $R_3$  與  $R_4$  所形成的雜環被  $(C_1 - C_6)$  烷基所取代。

在化學式(I)的化合物之中，本發明之特定目的是化合物作為藥物之用途，其中  $R_1$  代表  $(CH_2)_n - NH_2$  或  $(CH_2)_n - NHCH_3$ ，而  $n$  係如先前所定義，以及  $R_3$  與  $R_4$  共同形成被烷基所取代之吡唑基環。

在化學式(I)的化合物之中，本發明之非常特定目的化合物可為反式 8-(胺基甲基)-4,8-二氫-1-甲基-5-(磺醯氧基)-4,7-橋亞甲基(methano)-7H-吡唑並 [3,4-e][1,3]二氫雜卓-6(5H)-酮與反式 8-(胺基甲基)-4,8-二氫-5-(磺醯氧基)-4,7-橋亞甲基(methano)-7H-吡唑並 [3,4-e][1,3]二氫雜卓-6(5H)-酮作為藥物之用途，以其自由形式，例如兩性離子，以及藥學上可接受之無機或有機鹼與酸之鹽類的形式。

本發明進一步之目的係具有至少一種依據本發明前述

所定義之化合物以作為活性成分之醫藥組合物。

這些化合物可以，經由口部、直腸、腹腔被給藥，特別為經由皮膚與黏膜之局部應用的肌肉或局部給藥。

依據本發明之組合物可以為固體或液體，並表現於人類醫藥之使用現狀的藥學形式，例如，單一或包覆錠劑、膠囊、粒劑、栓劑、可注射的製劑、軟膏、乳霜、凝膠；它們可依據通常方法製備。活性成分可以被加入在這些醫藥組合物通常使用之賦形劑，例如滑石、阿拉伯膠、乳糖、澱粉、硬脂酸鎂、可可脂、水或其他介質、動物或植物性脂肪體、石蠟衍生物、甘油、不同濕潤劑、分散或乳化劑、防腐劑。

這些組合物可以特別為冷凍乾燥形式，設計以需要在適當溶劑中被溶解，例如無熱原之無菌水。

被給藥的劑量可依據被治療的情況、個體、給藥方式與產品性質而不同。可以為，例如，被包括在 0.250 至 10 公克之間經由人類口服方式，使用實施例 1 所述之產品，或被包括在每天 0.25 至 10 公克之間經由肌肉或靜脈注射。

化學式(I)的產物亦可被用為當作手術器械的消毒劑。

下列實施例說明本發明。

#### 【實施例】

實施例 1：反式 8-(胺基甲基)-4,8-二氫-1-甲基-5-(磺醯氧基)-4,7-橋亞甲基(methano)-7H-吡唑并[3,4-e][1,3]二氮雜卓-6(5H)-酮的鈉與三氟醋酸鹽  
階段 A：

6 - (1,1 - 二甲基乙基)與 7 - 甲基(B)的 4,7 - 二氫 - 1 - 甲基 - 4 - ((苯基甲氧基)胺基) - 1H - 吡唑并 [3,4 - c]吡啶 - 6(5H), 7 - 二羧酸鹽。

10 公克、32.12 毫莫耳(mmol)之被描述於專利申請案第 WO 02100860 號的衍生物 A(6 - (1,1 - 二甲基乙基)與 7 - 甲基的 4,7 - 二氫 - 4 - 羥基 - 1 - 甲基 - 1H - 吡唑并 [3,4 - c]吡啶 - 6(5H), 7 - 二羧酸鹽被加入 100 毫升二氯甲烷懸浮液，於環境溫度、在氮氣下並攪拌。懸浮液在三乙基胺(14.30 毫升、10.28 毫莫耳、3.2 當量(eq))被加入後溶解。甲基磺醯氯(11.4 毫升、96.36 毫莫耳、3 當量)在二氯甲烷(12 毫升、1 倍)的溶液被逐滴加入冷卻至 -78 °C 的反應溶液。接觸 30 分鐘後，醇類 A 被完全轉變為甲磺酸。

*O*- 苯甲基 - 羥基胺 (*O*- benzyl - hydroxylamine)於二氯甲烷的溶液，被從 *O*- 苯甲基羥基胺氯化氫(25.4 公克、160.6 毫莫耳、5 當量)新鮮配製。*O*- 苯甲基羥基胺氯化氫被溶於 100 毫升 *O*- 苯甲基羥基胺氯化氫與 50 毫升水的混合物中。2 當量濃度(N)的苛性鈉(caustic soda)(85 毫升、176.66 毫莫耳)在 0°C 被加入。10 分鐘的接觸與傾析(decantation)後，有機層在磷酸鎂之上被乾燥 45 分鐘，接著濃縮為一半的體積。此溶液的加入至前面製備的甲磺酸在 -78°C 超過 1 小時逐滴完成。反應混合物被攪拌，以使溫度逐漸增加至環境溫度。200 毫升的水被加入，被以 100 毫升二氯甲烷稀釋，攪拌、傾析，隨後水層被以二

氯甲烷重新萃取。有機層被以 200 毫升之飽和的 NaCl 溶液清洗，風乾，隨後濃縮至乾燥。白色無結晶粉末被回收，在層析法後得到預期的衍生物 B(8.25 公克、66%)。

MS(ES(+)):  $m/z[M^+]=417.2$

$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ : 1 非對映異構物(2 旋轉異構物(rotamers))  $\delta$  (ppm)=1.43(s, 9H, tBu), 3.15(dd, 1H, N-CH<sub>2</sub>-CH-N), 3.68/3.70(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.84(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.98(m, 2H, N-CH<sub>2</sub>-CH-N), 4.6-4.8(大量, 3H, NH-O-CH<sub>2</sub>-Ph and N-CH<sub>2</sub>-CH-N), 5.40/5.8(s, 1H, CH-CO<sub>2</sub>Me), 7.22-7.31(大量, 5H, Ph), 7.40(s, 1H, H 吡唑)

階段 B:

反式 1-甲基-6-氧代基-5-(苯基甲氧基)4,5,6,8-四氫-4,7-橋亞甲基(methano)-1H-吡唑并[3,4-e][1,3]二氮雜卓-8(7H)甲基羧酸鹽(C)。

4 當量濃度的鹽酸/二惡烷(HCl/dioxane)溶液(400 毫升、15 當量)，被純化至 B 的溶液(21 公克、50.42 毫莫耳)，於環境溫度下被溶解於 50 毫升二惡烷。反應混合物被攪拌 30 分鐘，隨後二惡烷被蒸發。殘留物被取出，被攪拌於 100 毫升的水與 500 毫升醋酸乙酯的混合物。濃縮至 20%的氫水溶液(42 毫升)在 0°C 被加入。攪拌持續 30 分鐘。在傾析後，水層以醋酸乙酯(300 毫升，2 次)再萃取，而最終萃取在以 NaCl 飽和水層後進行。有機層被乾燥與濃縮。中間產物去保護的哌啶(piperidine)，被提起至 400 毫升乙腈，

以黃色油狀物的形式獲得(15.7 公克、98%)。這個混合物被冷卻至 0°C，被加入三乙基胺(21 毫升、151.2 毫莫耳、3 當量)，接著以超過 30 分鐘逐滴加入雙光氣(3.04 毫升、25.2 毫莫耳、0.5 當量)。於環境溫度接觸過夜後，介質被濃縮，接著以 500 毫升醋酸乙酯提取，並以 10% 的酒石酸溶液處理(200 毫升)。混合物被攪拌與傾析。有機層被以 10% 的酒石酸溶液清洗(200 毫升，2 次)，接著為飽和的 NaCl 溶液，隨後乾燥並減壓濃縮。得到的白色產物(15.3 公克、89%)被提取至 150 毫升二氯甲烷。1-8-重氮雙環[5.4.0]十一-7-烯(1-8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene)(7.53 毫升、50.04 毫莫耳)被逐滴加入。混合物被攪拌 2 小時，以 200 毫升的水處理，被攪拌，傾析。有機層被以水清洗(200 毫升，2 次)，接著以飽和的 NaCl 溶液清洗(200 毫升，1 次)，在 MgSO<sub>4</sub> 上乾燥，隨後濃縮至乾燥。

預期的衍生物 C 以白色固體的形式被回收(14.72 公克、85%)。

MS(ES(+)):  $m/z [M^+] = 343$

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm)=3.25(d, 1H, N-CH<sub>2</sub>-CH-N), 3.45(d, 1H, N-CH<sub>2</sub>-CH-N), 3.80(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.88(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.9(s, 1H, N-CH<sub>2</sub>-CH-N), 4.7(d, 1H, N-O-CH<sub>2</sub>-Ph), 5.02(d, 1H, N-O-CH<sub>2</sub>-Ph), 5.22(s, 1H, CH-CO<sub>2</sub>Me), 7.39-7.43(大量, 6H, H 吡唑+Ph)

階段 C:

4,8-二氮-8-(羥基甲基)-1-甲基-5-(苯基甲氧

基)-4,7-橋亞甲基(methano)-7H-吡唑并[3,4-e][1,3]二氮雜卓-6(5H)-酮(D)。

於四氫呋喃(150 毫升)/甲醇(50 毫升)之無水混合物的 C 溶液(5 公克、14.60 毫莫耳)在氮氣下被攪拌，被冷卻至  $-10^{\circ}\text{C}$ 。硼氫化鋰(668 公克、30.67 毫莫耳、1.2 當量)被加入至反應介質。在  $-10^{\circ}\text{C}$  攪拌 2 小時後，額外 1.2 當量的  $\text{LiBH}_4$  被添加。反應冷卻 2 小時，之後被以 10% $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  溶液處理。四氫呋喃與甲醇被降壓蒸發(200 毫巴(mbar)、 $40^{\circ}\text{C}$ )。其他混合物被以 200 毫升醋酸乙酯提取，被攪拌與傾析。水層被以 100 毫升醋酸乙酯重新萃取。有機層在硫酸鎂上被乾燥，隨後被濃縮至乾燥。得到的淺黃色粉末(6.6 公克)被以二氧化矽層析(沖提液-醋酸乙酯)，以產生衍生物 D(3.2 公克、10.18 毫莫耳、64%)。

MS(ES(+)):  $m/z[M^+]=315$

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  (ppm)=3.16(dd, 1H, N-CH<sub>2</sub>-CH-N), 3.48(d, 1H, N-CH<sub>2</sub>-CH-N), 3.71(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.81-3.91(大量, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 4.44(m, 1H, N-CH<sub>2</sub>-CH-N), 4.48(m, 1H, CHCH<sub>2</sub>OH), 4.88(m, 2H, N-O-CH<sub>2</sub>-Ph), 5.20(m, 1H, OH), 7.35-7.40(大量, 6H, H 吡唑+Ph)。

階段 D:

反式 4,8-二氫-1-甲基-8-[(甲基磺醯基)氧甲基]-5-(苯基甲氧基)-4,7-橋亞甲基(methano)-7H-吡唑并[3,4-e][1,3]二氮雜卓-6(5H)-酮(E)。

衍生物 D(2.76 公克、8.78 毫莫耳)被溶解於二氯甲烷(100 毫升)，於環境溫度在氮氣下被攪拌。冷卻至 0°C 之後，三乙基胺被添加(1.83 毫升、13.17 毫莫耳、1.5 當量)，隨後逐滴加入氯化甲磺醯鹽(1.61 公克、14.05 毫莫耳)於二氯甲烷(100 毫升)的溶液。冰浴在添加結束時移除。於環境溫度接觸 1 小時之後，反應被以 10%的  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  溶液(80 毫升)處理，同時攪拌。在攪拌與傾析之後，水層被以 50 毫升二氯甲烷重新萃取。有機層被乾燥，隨後被降壓濃縮，以產生預期的衍生物(3.44 公克，定量生產)。

MS(ES(+)):  $m/z[M^+]=393$

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  (ppm)=3.23(dd, 1H, N-CH<sub>2</sub>-CH-N), 3.26(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.45(d, 1H, N-CH<sub>2</sub>-CH-N), 3.76(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.52(m, 1H, N-CH<sub>2</sub>-CH-N), 4.58(dd, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-OMs), 4.66(dd, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-OMs), 4.88(m, 3H, CHCH<sub>2</sub>OMs and N-O-CH<sub>2</sub>-Ph), 7.35-7.45(大量, 6H, H 吡唑+Ph).

階段 E:

反式 8-(疊氮甲基)-4,8-二氫-1-甲基-5-(苯基甲氧基)-4,7-橋亞甲基(methano)-7H-吡唑并[3,4-e][1,3]二氮雜卓-6(5H)-酮(F)。

疊氮化鈉被全部一次加入(1.71 公克、26.3 毫莫耳)至 E(3.44 公克、8.78 毫莫耳)於二甲基甲醯胺(70 毫升)的溶液，於環境溫度在氮氣下被攪拌。反應介質被加熱至 65°C 到隔夜，隨後以 10%的  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  水溶液(50 毫升)處理。

攪拌與傾析之後，水層被以二氯甲烷重新萃取(50 毫升，2 次)。有機層被乾燥，隨後降壓濃縮以得到 3.96 公克預期的衍生物 F(3 公克、8.78 毫莫耳)。

MS(ES(+)):  $m/z[M^+]=340$

$^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm)=3.20(dd, 1H, N-CH<sub>2</sub>-CH-N), 3.48(d, 1H, N-CH<sub>2</sub>-CH-N), 3.66(dd, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-N<sub>3</sub>), 3.72(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.92(dd, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-N<sub>3</sub>), 4.50(d, 1H, N-CH<sub>2</sub>-CH-N), 4.76(dd, 1H, CHCH<sub>2</sub>ON<sub>3</sub>), 4.89(m, 2H, N-O-CH<sub>2</sub>-Ph), 7.35-7.45(大量, 6H, H 吡唑+Ph)。

階段 F:

1,1-二甲基乙基的反式[[4,8 二氫-1-甲基-6-氧代基-5-(苯基甲氧基)-4,7-橋亞甲基(methano)-7H-吡唑并[3,4-e][1,3]二氫雜卓-8-基]甲基]-氨基甲酸酯(G)。

1 莫耳濃度(molar)的三甲基磷(trimethylphosphine)溶液(3.4 毫升、3.4 毫莫耳)被逐滴加入 F(1.15 公克、3.39 毫莫耳)於甲苯(5 毫升)與四氫呋喃(5 毫升)之混合物溶液中，於環境溫度在氮氣下被攪拌。接觸 3 小時之後，BOC-ON(0.92 公克、3.6 毫莫耳)於四氫呋喃(10 毫升)的溶液被逐滴加入反應介質，並冷卻至 0°C。攪拌於環境溫度持續 3 小時。反應介質被以 10%的 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液處理(50 毫升)。有機層被乾燥，隨後降壓濃縮以得到 2.2 公克油狀物。未提煉的產物被以二氧化矽管柱層析(沖提液：環己烷/醋酸乙酯，5/5)。預期的產物被得到(0.62 公克、1.49 毫

莫耳、70%)。

MS(ES(+)):  $m/z[M^+]=414$

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)=1.39(s, 9H, tBu), 3.05(dd, 1H, N-CH<sub>2</sub>-CH-N), 3.19(dd, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-NHBOC), 3.27(dd, 1H, N-CH<sub>2</sub>-CH-N), 3.72(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.78(m, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-NHBOC), 3.88(d, 1H, N-CH<sub>2</sub>-CH-N), 4.48(dd, 1H, CHCH<sub>2</sub>NHBOC), 4.79(d, 1H, N-O-CH<sub>2</sub>-Ph), 4.92(d, 1H, N-O-CH<sub>2</sub>-Ph), 5.18(m, 1H, H 移動), 7.35(s, 1H, H 吡唑), 7.37-7.48(大量, 5H, Ph)

階段 G:

1,1-二甲基乙基之反式[[4,8-二氫-1-甲基-6-氧代基-5-(磺醯基氧)-4,7-橋亞甲基(methano)-7H-吡唑并[3,4-e][1,3]二氮雜卓-8-基]甲基]-氨基甲酸酯的吡啶鹽(H)。

在活性炭(140毫克)的10%鈹被加入G(0.6公克、1.45毫莫耳)於甲醇(10毫升)的溶液。反應介質被氫化反應3小時。甲醇隨後於降壓蒸發，以得到去苯甲基化(debenzylated)的衍生物。

MS(ES(+)):  $m/z[M^+]=324$

去苯甲基化的中間產物於吡啶/三氧化硫複合體存在之情形下(462毫克、2.9毫莫耳)，被提取於吡啶(3毫升)。反應於環境溫度下維持攪拌至隔夜。介質隨後被降壓濃縮。未提煉的反應產物係於二氧化矽管柱層析(沖提液:

100%二氯甲烷，接著為甲醇濃度梯度為 5%至 20%)，以得到衍生物 H(0.49 公克、1.25 毫莫耳、84%)。

MS(ES(+)):  $m/z[M^-]=402$

$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$ :  $\delta$  (ppm)=1.41(s, 9H, tBu), 3.30 - 3.80(大量, 4H, 2 CH<sub>2</sub>), 3.72(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.42(dd, 1H, CHCH<sub>2</sub>ONHBOC), 4.64(d, 1H, N-CH<sub>2</sub>-CH-N), 7.21(m, 1H, H 移動), 7.35(s, 1H, H 吡啶), 8.02(dd, 2H, 吡啶), 8.54(m, 1H, 吡啶), 8.91(m, 2H, 吡啶)

階段 H:

1,1-二甲基乙基之反式[[4,8-二氫-1-甲基-6-氧代基-5-(磺醯基氧)-4,7-橋亞甲基(methano)-7H-吡啶并[3,4-e][1,3]二氮雜卓-8-基]甲基]-氨基甲酸酯的鈉鹽(I)。

60 公克的 DOWEX 50WX8 樹脂於 2 當量濃度苛性鈉溶液(300 毫升)之懸浮液被攪拌 1 小時，隨後於管柱層析純化。被以去離子水沖洗至 pH 值為中性，隨後管柱被以 90/10 的水/四氫呋喃混合物調整。衍生物 H(0.49 公克、1.01 毫莫耳)被溶解於最少量的水，置於管柱，隨後以 90/10 的水/四氫呋喃混合物沖洗。具有受質的部分被收集與冰凍。冰凍溶液被冷凍乾燥，以得到預期的產物 I(0.44 公克、1.03 毫莫耳、100%)。

MS(ES(+)):  $m/z[M^-]=402$

$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$ :  $\delta$  (ppm)=1.39(s, 9H, tBu), 3.30 - 3.72(m, 7H, 2 CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>), 4.42(m, 1H, CHCH<sub>2</sub>ONHBOC), 4.64(s, 1H, N-CH<sub>2</sub>-CH-N), 7.16(m, 1H,

H 移動), 7.35(s, 1H, H 吡唑).

階段 I:

反式 8(胺基甲基)-4,8-二氫-1-甲基-5-(磺醯基氧)-4,7-橋亞甲基(methano)-7H-吡唑并[3,4-e][1,3]二氮雜卓-6(5H)-酮的鈉與三氟醋酸鹽(J)。

三氟醋酸(10 毫升)於二氯甲烷(10 毫升)的溶液,在氮氣下被逐滴加入 I(0.15 公克、0.35 毫莫耳)於二氯甲烷(5 毫升)之溶液,並冷卻至 0°C。反映在環境溫度下維持攪拌 1 小時。混合物被蒸發至乾燥,並以最小量的水提取。溶液被冷凍,接著冷凍乾燥以得到預期的衍生物 J(193 公克、0.35 毫莫耳、100%)。

MS(ES(+)): m/z[M-]=301

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ(ppm)=3.32(dd, 1H, N-CH<sub>2</sub>-CH-N), 3.33-3.37(m, 2H, 2CH), 3.43(d, 1H, N-CH<sub>2</sub>-CH-N), 3.74(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.73(m, 2H, CH-CH<sub>2</sub>-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 7.41(s, 1H, H 吡唑), 8.10(m, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>)

實施例 2: 反式 8-(胺基-甲基)-4,8-二氫-5-(磺醯基氧)-4,7-橋亞甲基(methano)-7H-吡唑并[3,4-e][1,3]二氮雜卓-6(5H)-酮的鈉與三氟醋酸鹽

階段 A:

反式-8-(羥基甲基)-4,5,6,8-四氫-5-(苯基甲氧基)-4,7-橋亞甲基(methano)-7H-吡唑并[3,4-e][1,3]二氮雜卓-6(5H)-酮。

描述於專利申請案第 W02004/052891 號(實施例 1, 階

段 K) 之反式 - 4, 5, 6, 8 - 四氫 - 6 - 氧代基 - 5 - (苯基甲氧基) - 4, 7 - 橋亞甲基 (methano) - 7H - 吡唑并 [3, 4 - e] [1, 3] 二氫雜卓 - 8 - 羧酸鹽的甲酯 (5 公克、15.2 毫莫耳)，在氮氣下被溶解於無水甲醇 / 四氫呋喃 1/1 之混合物。NaBH<sub>4</sub> (2.3 公克、60.9 毫莫耳) 隨後被一點一點的加入。反應介質在環境溫度下被攪拌至隔夜，隨後以 10% 的 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 水溶液 (100 毫升) 處理。蒸發至乾燥後，反應混合物被以水提取。形成的沈澱物於冰中被攪拌至隔夜，隨後被過濾以及 P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 存在下於真空乾燥至少 24 小時，以得到白色粉末狀的預期產物 (3.3 公克、11.0 毫莫耳、72%)。

MS(ES(+)): m/z [M<sup>+</sup>] = 301

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>): δ (ppm) = 3.18 - 3.50 (ABX, 2H, N - CH<sub>2</sub> - CH - N), 3.65 - 3.76 (ABX, 2H, N - CH - CH<sub>2</sub> - OH), 4.34 (t, 1H, N - CH - CH<sub>2</sub> - OH), 4.46 (d, 1H, N - CH<sub>2</sub> - CH - N), 4.88 (s, 2H, CH<sub>2</sub> - Ph), 7.29 - 7.43 (m, 5H, Ph), 7.66 (s, 1H, H 吡唑), 12.72 (broad, 1H, OH).

階段 B:

1, 1 - 二甲基的反式 [[4, 8 - 二氫 - 6 - 氧代基 - 5 - (苯基甲氧基) - 4, 7 - 橋亞甲基 (methano) - 7H - 吡唑并 [3, 4 - e] [1, 3] 二氫雜卓 - 8 - 基] 甲基] - 氨基甲酸酯。

實施例 2 階段 A 所得到的醇類 (1.73 公克、5.76 毫莫耳)，在氮氣下於 0°C 被溶解於無水吡啶 (35 毫升)。甲烷磺醯氯 (methanesulphonyl chloride, 1.78 毫升、23 毫莫耳) 被逐滴添加。於環境溫度攪拌 2 小時 30 分鐘後，反應介質

被以氯化銨的飽和水溶液(100 毫升)處理，隨後以醋酸乙酯萃取。組合的有機層隨後以氯化銨的飽和水溶液清洗 5 次，在硫酸鈉上乾燥，過濾並於真空濃縮，以得到黃色油狀之預期的二甲磺酸酯衍生物。

二甲磺酸酯中間產物，在氮氣下，於疊氮化鈉(1.12 公克、17.3 毫莫耳)存在，被溶解於無水二甲基甲醯胺(45 毫升)。反應混合物被加熱至 70°C、24 小時。如有需要，1 當量的疊氮化合物被添加，因而使轉換完全。當反應完畢，混合物被以 10%的  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  水溶液處理(100 毫升)，隨後以二氯甲烷萃取。組合的有機層於硫酸鈉乾燥，過濾並於真空濃縮，以得到黃色油狀之預期的疊氮化合物。

中間產物在氮氣下被置入絕對酒精(17.5 毫升)反應。接著，二叔丁基重碳酸鹽(1.38 公克、6.34 毫莫耳)、三乙基矽烷(1.38 毫升、8.64 毫莫耳)與活性炭的 10%鈦(52 毫克)，被依序加入。於環境溫度放置一夜之後，反應混合物被過濾，隨後濃縮以得到粗黃色油狀物。此粗黃色油狀物被經由二氧化矽管柱層析純化( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  沖提梯度為每 1%，100/0 至 95/5)，以得到白色固體之預期的化合物(1.36 公克、3.40 毫莫耳、34%)。

MS(ES(+)):  $m/z[M^+]=401$

$^1\text{H}$  RMN(400MHz,  $\text{MeOH}-d_4$ ):  $\delta$  (ppm)=1.51(s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 3.21 - 3.59(m, 4H,  $\text{N}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}-\text{N}$  et  $\text{N}-\text{CH}-\underline{\text{CH}_2}-\text{NHBOc}$ ), 4.36(m, 1H,  $\text{N}-\underline{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{OH}$ ), 4.46(m, 1H,  $\text{N}-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}-\text{N}$ ), 4.99(AB, 2H,  $\underline{\text{CH}_2}-\text{Ph}$ ), 7.41 - 7.52(m,

5H, Ph), 7.63(s, 1H, H 吡唑).

階段 C:

1,1-二甲基之反式[[4,8-二氫-1-叔-丁氧基氨基甲酸酯-6-氧代基-5-(苯基甲氧基)-4,7-橋亞甲基(methano)-7H-吡唑并[3,4-e][1,3]二氮雜卓-8-基]甲基]-氨基甲酸酯。

實施例 2 階段 B 所得到的化合物(104 毫克、0.26 毫莫耳)被溶解於無水二氯甲烷(2.5 毫升),然後二-叔-丁基重碳酸鹽(114 毫克、0.52 毫莫耳)與二甲基胺基吡啶(32 毫克、0.26 毫莫耳)被加入混合物中。於環境溫度攪拌一夜之後,反應介質被以水處理。層次分離,接著有機層被以氯化鈉的飽和水溶液清洗,在硫化鈉乾燥,過濾並於真空濃縮。因而得到的粗產物被經由二氧化矽層析純化(沖提液:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 90/10),以得到預期的產物(76 毫克、0.15 毫莫耳、59%)。

MS(ES(+)): m/z[M<sup>+</sup>]=500

階段 D:

1,1-二甲基反式[[4,8-二氫-1-叔-丁氧基氨基甲酸酯-6-氧代基-5-(磺醯基氧)-4,7-橋亞甲基(methano)-7H-吡唑并[3,4-e][1,3]二氮雜卓-8-基]甲基]-氨基甲酸酯的吡啶鹽。

實施例 2 階段 C 所得到的化合物(76 毫克、0.15 毫莫耳),在氮氣下,被溶解於二甲基甲醯胺/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1/的無水混合物(0.87 毫升)。在水中 50%之活性炭的 10%鈰(49 毫克)

被添加。在 3 次真空/排氮之後，反應混合物被置於氫氣中，直到 HPLC 中出現起始產物。混合物隨後在真空下被濃縮，接著以無水二氯甲烷共同蒸發 3 次，之後於  $P_2O_5$  存在下降壓乾燥 2 小時。

去苯甲基化的衍生物在氫氣中被以無水吡啶提取 (0.43 毫升)，在吡啶/三氧化硫複合體 (48 毫克、0.30 毫莫耳) 存在的情形之下。反應混合物於環境溫度被攪拌，直到在 HPLC 完全轉換，接著在添加水的處理後，蒸發至乾燥。因而得到的粗產物被經由二氧化矽層析純化 (沖提液： $CH_2Cl_2/MeOH$  90/10)，以得到預期的產物 (47 毫克、0.083 毫莫耳、55%)。

MS(ES(-)):  $m/z[M - 2*BOC] = 388$

$^1H$  RMN(400MHz,  $MeOH - d_4$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.52(s, 18H,  $2 \times C(CH_3)_3$ ), 3.50(m, 4H, N-CH<sub>2</sub>-CH-N et CH<sub>2</sub>-NHBoc), 4.62(m, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-NHBoc), 4.85(d, 1H, N-CH<sub>2</sub>-CH-N), 7.72(s, 1H, H 吡啶)。

階段 E:

反式 8-(胺基-甲基)-4,8-二氫-5-(磺醯基氧)-4,7-橋亞甲基(methano)-7H-吡啶并[3,4-e][1,3]二氫雜卓-6(5H)-酮的鈉與三氟醋酸鹽。

6 公克 DOWEX 50WX8 樹脂溶於 2 當量濃度苛性鈉溶液 (30 毫升) 的懸浮液被攪拌 1 小時，隨後被置於層析管柱。以水清洗至 pH 值為中性之後，管柱被以 THF/ $H_2O$  10/90 混合物調整。實施例 2 階段 D 所得到的化合物 (47 毫克、0.08

毫莫耳)被溶解於最小量的甲醇，隨後被置於管柱。以 THF/H<sub>2</sub>O 10/90 混合物沖提之後，具有預期產物的部分被收集，冷凍，隨後被冷凍乾燥，以得到預期的鈉鹽。

鈉鹽在氮氣下被以無水二氯甲烷(1.04 毫升)提取，隨後被冷卻至 0°C。三氟醋酸/無水二氯甲烷 1/1 溶液(2.04 毫升)被逐滴加入。反應混合物隨後在環境溫度下被攪拌 45 分鐘。蒸發至乾燥，接著以無水二氯甲烷共同蒸發之後，化合物被以水提取(約 2 毫升)，接著被冷凍與冷凍乾燥，以得到淡黃色粉狀之預期的鹽類(16 毫克、0.030 毫莫耳、36%)。

MS(ES(-)):  $m/z[M^-]=288$

<sup>1</sup>H RMN(400MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>):  $\delta$  (ppm)=3.37 - 3.69(m, 4H, N-CH<sub>2</sub>-CH-N et CH-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), 4.81(dd, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), 4.98(d, 1H, N-CH<sub>2</sub>-CH-N), 7.79(s, 1H, H 吡唑)。

### 實施例 3：醫藥組合物

用於注射之組合物被製備，包括：

- 實施例 1 的化合物：500 毫克
- 無菌的液體賦形劑：q. s. p. 5 立方公分

本發明之產物的藥理學研究

活體外之活性，於液體介質的稀釋方法：

系列的試管被準備，其中等量的無菌養分介質被置入，增加數量的欲研究之產物被置入每個試管中，隨後每個試管被塗佈菌株。在培養箱於 37°C 培養 24 小時之後，生長抑制作用被經由透光度評估，使其有可能決定以微克/

毫升來表示的最低抑制濃度 (minimum inhibition concentrations, MIC)。

實施例 1 與 2 的產物被以這個方法進行試驗，並與專利申請案第 WO 02/100860 號之實施例 18 與 19 的產物相比較。實施例 1 與 2 的產物顯示對抗綠膿桿菌很有活性，而全部對照的產物則無。

對抗綠膿桿菌的活性 (與其他實施例的比較) (MIC( $\mu$ g/ml) 24h)	實施例 1 的化合物	實施例 2 的化合物	吡唑醯胺 Pyrazole amide (PCT 專利申 請案第 WO 02/100860 號之實施例 19)	吡唑酯 Pyrazole ester (PCT 專利申請 案第 WO 02/100860 號之 實施例 18)
1771 菌株野生型	0.12	0.25	>32	>32

測試抗藥機制之綠膿桿菌 品系 (MIC( $\mu$ g/ml) 24h)	實施例 1 的化合物	實施例 2 的化合物	亞胺培南 (Imipenem)	頭孢他啶 (Ceftazidine)
1771 菌株野生型	0.12	0.25	1	1
PA01 野生型	1	-	1	2
經由 $\beta$ -內醯胺酶的抗藥 性 [8 菌株]	1-2	0.25-1	2-32	2-32
經由外排泵的抗藥性 [11/5 菌株]	0.5-4/ 0.25-0.5	-/0.5-1	0.25-4	$\leq 0.03-8$
經由孔蛋白突變的抗藥性 [1 菌株]	2	-	16	2

### 【圖式簡單說明】

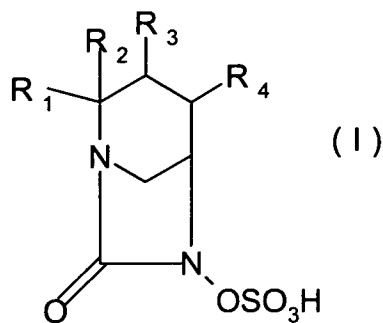
無。

【主要元件符號說明】

無。

## 十、申請專利範圍：

1. 一種具有通式(I)的化合物



其中 R<sub>1</sub> 代表 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - NH<sub>2</sub> 或 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - NHR, R 為 (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) 烷基, n 等於 1 或 2;

R<sub>2</sub> 代表氫原子;

R<sub>3</sub> 與 R<sub>4</sub> 共同形成芳香族含氮雜環, 具有 1、2 或 3 個氮原子選擇性地被 1 或多個 R' 基團所取代的 5 個尖端, R' 擇自下列所組成之族群: 氮原子與具有 1 至 6 個碳原子的烷基;

於自由的形式, 例如兩性離子(zwitterions), 以及藥學上可接受之無機或有機鹼與酸之鹽類的形式。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物, 其特徵在於 R<sub>3</sub> 與 R<sub>4</sub> 共同形成一選擇性被取代的吡唑基(pyrazolyl)或三唑基(triazolyl)。

3. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物, 其特徵在於 R<sub>1</sub> 係擇自 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - NH<sub>2</sub> 與 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - NHCH<sub>3</sub> 基團組成的群組, 其中 n 係如申請專利範圍第 1 項所定義, 該 R<sub>3</sub> 與 R<sub>4</sub> 所形成的雜環被 (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) 烷基所取代。

4. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物, 其特徵在於

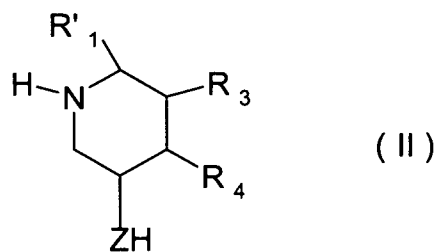
$R_1$  代表  $(CH_2)_n - NH_2$  或  $(CH_2)_n - NHCH_3$  基，其中  $n$  係如申請專利範圍第 1 項所定義，且  $R_3$  與  $R_4$  形成被  $(C_1 - C_6)$  烷基所取代的吡唑基環。

5. 一種反式 8 - (胺基甲基) - 4, 8 - 二氫 - 1 - 甲基 - 5(磺醯氧基) - 4, 7 - 橋亞甲基(methano) - 7H - 吡唑並 [3, 4 - e][1, 3] 二氮雜卓 - 6(5H) - 酮，與反式 8 - (胺基甲基) - 4, 8 - 二氫 - 5 - (磺醯氧基) - 4, 7 - 橋亞甲基(methano) - 7H - 吡唑並 [3, 4 - e][1, 3] 二氮雜卓 - 6(5H) - 酮，其為自由形式，例如兩性離子，以及藥學上可接受之無機或有機鹼與酸之鹽類的形式。

6. 一種製備化學式 (I) 之化合物的方法，其特徵在於包括：

a) 一步驟，化學式 (II) 化合物與羰化劑 (carbonylating agent) 反應，如有需要則在鹼性條件下：

其中：



$R'_1$  為 CN、被保護的 COOH、COOR 或  $(CH_2)_n R'_5$ ，

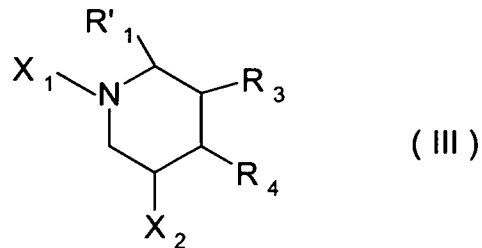
$R'_5$  為被保護的 OH、CN、 $NH_2$  或被保護的 NHR、被保護的  $CO_2H$ 、 $CO_2R$ ，

$n$ 、 $R$ 、 $R_3$  與  $R_4$  係如申請專利範圍第 1 至 4 項之任一項所定義，如有需要， $R_3$  與  $R_4$  所形成之被保護的雜環選擇性

地被胺烷基取代，

ZH 為被保護的 -NHOH 基團，

最後得到具有化學式(III)的中間產物化合物：



其中：

R<sub>1</sub>、R<sub>3</sub> 與 R<sub>4</sub> 具有與上述相同的意義，X<sub>1</sub> 為一氫原子或被保護基團，而 X<sub>2</sub> 為 -Z-CO-X<sub>3</sub> 基團，X<sub>3</sub> 為其他的羧化劑，或 X<sub>2</sub> 為 -ZH 基團，且 X<sub>1</sub> 為 CO-X<sub>3</sub> 基團，X<sub>3</sub> 係如上述定義；

b) 一步驟，前述得到的中間產物在鹼基存在下環化；  
在其中：

c) 若有需要，進行步驟 a)，及/或步驟 b) 係於適當的順序被接續在下列一或多個反應之後：

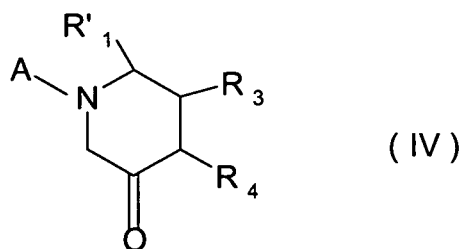
- 活性功能的保護，
- 活性功能的去保護，
- 酯化反應，
- 皂化反應，
- 硫化反應，
- 酯類還原反應，
- 烷化反應，
- 氮甲醯化，

- 疊氮基的形成，
- 疊氮基還原為胺基，
- 鹽化作用，
- 離子交換，
- 非對映異構物的分離或分開。

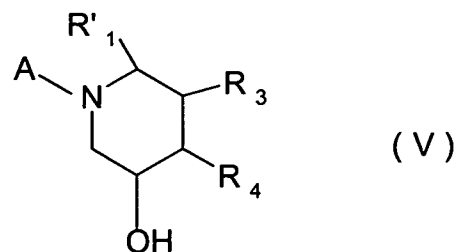
7. 如申請專利範圍第 6 項所述之方法，其特徵在於羧化劑係擇自於下列所組成之族群：光氣(phosgene)、雙光氣、三光氣、芳基、芳烷基、烷基與烯基氯-甲酸鹽、烷基二碳酸鹽(alkyl dicarbonates)、羧基二咪唑(carbonyl-diimidazole)、及其混合物。

8. 如申請專利範圍第 6 或 7 項所述之方法，其特徵在於該羧化反應(carboxylation reaction)在胺類存在下進行。

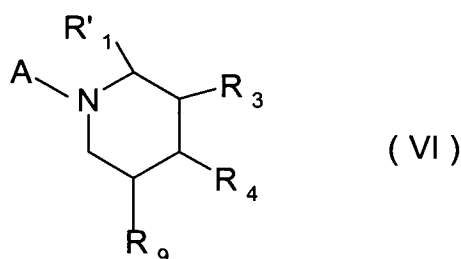
9. 如申請專利範圍第 6 項所述之方法，其特徵在於：化學式(II)化合物係經由化學式(IV)化合物被加工的方法而被獲得：



其中， $R'_1$ 、 $R_3$ 與 $R_4$ 係如申請專利範圍第 6 項所定義，且 A 為氫原子或藉由還原劑保護氮原子的基團，以得到化學式(V)的化合物：

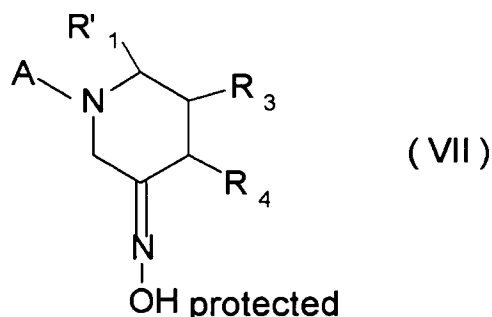


其中，A、R'<sub>1</sub>、R<sub>3</sub> 與 R<sub>4</sub> 維持前述的意義，其中，如有需要，OH 基係被離去基團 (leaving group) 所取代，以得到化學式 (VI) 的化合物：



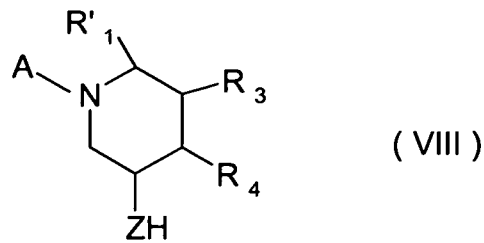
其中，A、R'<sub>1</sub>、R<sub>3</sub> 與 R<sub>4</sub> 與前述意義相同，且 R<sub>9</sub> 為一離去基團，其經 Z<sub>1</sub>H<sub>2</sub> 化合物處理，其中 Z<sub>1</sub> 為被保護的 -HN-OH 基團，以及如有需要，以適當之氮原子去保護劑進行加工。

10. 如申請專利範圍第 6 項所述之方法，其特徵在於：化學式 (II) 化合物係經由前述化學式 (IV) 化合物被加工的方法而獲得，藉由羥基被保護之羥胺 (hydroxylamine)，以得到化學式 (VII) 的化合物：



其中，A、R'<sub>1</sub>、R'、R<sub>3</sub> 與 R<sub>4</sub> 係如申請專利範圍第 9 項所定義，以及被用於與還原劑反應，以得到化學式 (VIII) 化合

物：



其中，A、R'<sub>1</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、n' 與 ZH 係如前述定義，以及，如有需要，經適當氮原子的去保護劑處理。

11. 如申請專利範圍第 1 至 4 項所定義的產物及其具有藥學上可接受之酸與鹼的鹽類作為抗菌藥物之用途。

12. 如申請專利範圍第 5 項所定義的產物作為抗菌藥物之用途。

13. 一種作為有效成分之抗菌藥物，具有至少一種如申請專利範圍第 1 至 5 項之化合物。