



(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 201002321 A1

(43) 公開日：中華民國 99 (2010) 年 01 月 16 日

(21) 申請案號：098122223

(22) 申請日：中華民國 98 (2009) 年 07 月 01 日

(51) Int. Cl. : A61K31/4709 (2006.01)

C07D401/10 (2006.01)

A61P31/04 (2006.01)

(30) 優先權：2008/07/02 美國 61/077,599

(71) 申請人：太景生物科技股份有限公司 (中華民國) TAIGEN BIOTECHNOLOGY CO., LTD.
(TW)

臺北市內湖區新明路 138 號 7 樓

(72) 發明人：趙潔梅 CHIU, KIT (US)；林路加 LIN, LUKE (SG)；譚皓真 TAN, HAO CHEN
(TW)；張昊 ZHANG, HAO (BE)；金其新 KING, CHI-HSIN RICHARD (US)；許
明珠 HSU, MING-CHU (US)

(74) 代理人：惲軼群；陳文郎

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：27 項 圖式數：0 共 32 頁

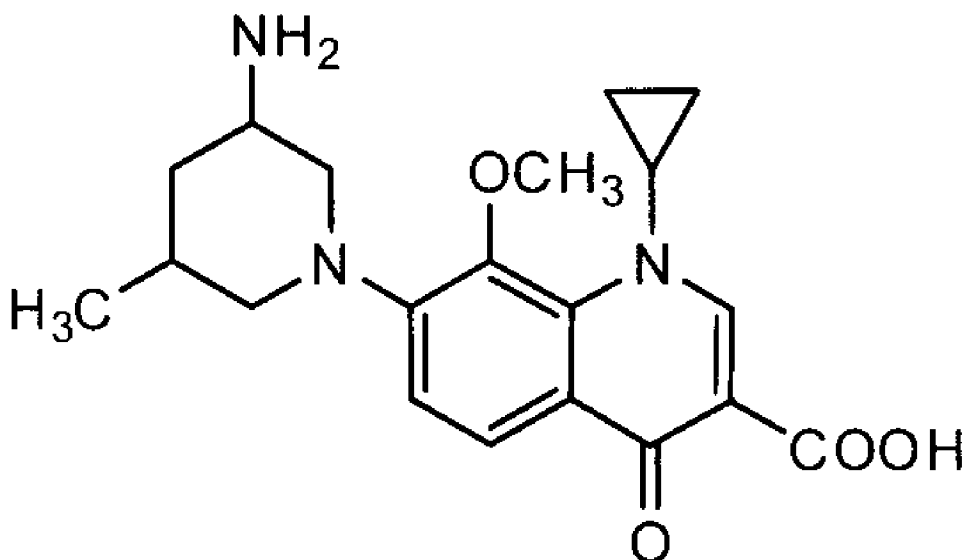
(54) 名稱

肺炎的治療

PNEUMONIA TREATMENT

(57) 摘要

本發明涉及治療肺炎的方法，包括以 2-30mg/kg 的日劑量給有此需要的物件口服施用說明書中所示的式(I)的喹諾酮化合物。



式(I)



(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 201002321 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 01 月 16 日

(21)申請案號：098122223

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 07 月 01 日

(51)Int. Cl. : A61K31/4709 (2006.01)

C07D401/10 (2006.01)

A61P31/04 (2006.01)

(30)優先權：2008/07/02 美國 61/077,599

(71)申請人：太景生物科技股份有限公司 (中華民國) TAIGEN BIOTECHNOLOGY CO., LTD.
(TW)

臺北市內湖區新明路 138 號 7 樓

(72)發明人：趙潔梅 CHIU, KIT (US)；林路加 LIN, LUKE (SG)；譚皓真 TAN, HAO CHEN
(TW)；張昊 ZHANG, HAO (BE)；金其新 KING, CHI-HSIN RICHARD (US)；許
明珠 HSU, MING-CHU (US)

(74)代理人：惲軼群；陳文郎

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：27 項 圖式數：0 共 32 頁

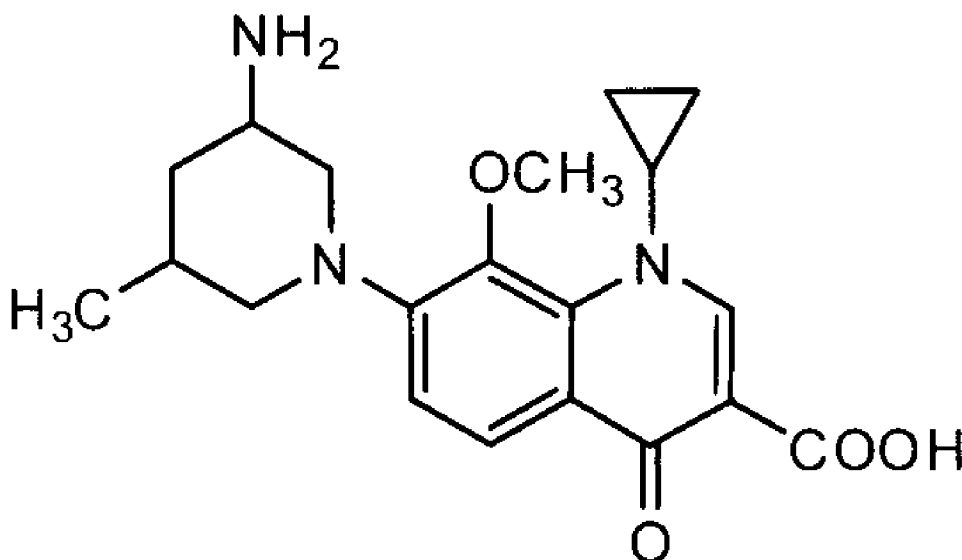
(54)名稱

肺炎的治療

PNEUMONIA TREATMENT

(57)摘要

本發明涉及治療肺炎的方法，包括以 2-30mg/kg 的日劑量給有此需要的物件口服施用說明書中所示的式(I)的喹諾酮化合物。



式(I)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關於肺炎的治療。

【先前技術】

發明背景

肺炎(肺部感染)是老年人和晚期患者死亡是主要原因之一。肺炎的典型症狀包括咳嗽、胸痛、發熱和呼吸困難。

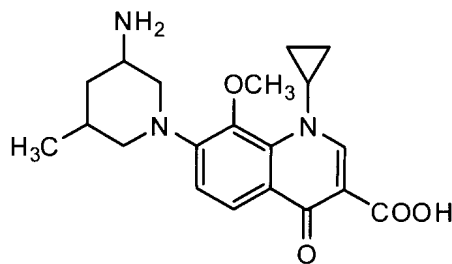
為在患者首次入院時鑒定他(或她)的風險因數，臨床醫師通常將肺炎歸為兩個大類：社區獲得性肺炎(在醫院和健康護理機構外獲染)和醫院獲得性肺炎(在入院48-72小時內獲染)。最近還確立了第三類肺炎—醫療相關肺炎，它包括非住院但為醫療系統密切接觸者所染的肺炎。

抗生素可用於治療所有三個種類的肺炎。最近的努力集中于開發更加有效的抗生素藥物，理想的是能有效治療耐藥性細菌性肺炎。

【發明內容】

發明概要

本發明涉及一種治療肺炎(如，社區獲得性肺炎)的方法，該方法包括給物件口服含有式(I)所示喹諾酮化合物的組合物：

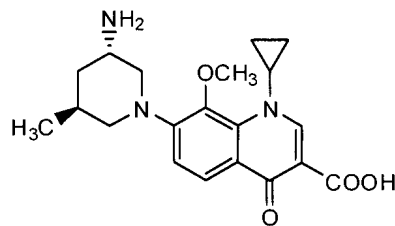


式(I)。

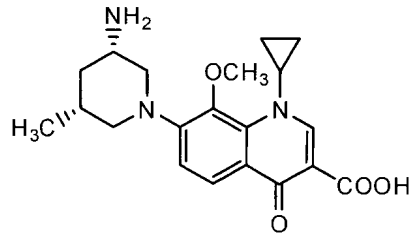
該方法要求喹諾酮化合物的日劑量介於2-30 mg/kg，例如，3-16 mg/kg, 3-7 mg/kg和7-12 mg/kg。

上述喹諾酮化合物可以是以上所示的化合物本身，也可以是它的鹽、前藥或溶劑合物。可由陰離子和化合物上的帶正電基團形成鹽。合適的陰離子包括氯、溴、碘、硫酸根、硝酸根、磷酸根、檸檬酸根、甲磺酸根、三氟乙酸根、乙酸根、蘋果酸根、甲苯磺酸根、酒石酸根、延胡索酸根、谷氨酸根、葡糖醛酸根、乳酸根、戊二酸根和馬來酸根。類似地，還可由陽離子和化合物上帶負電的基團形成鹽。合適的陽離子包括鈉離子、鉀離子、鎂離子、鈣離子和銨陽離子(如四甲基銨離子)。前藥可以是酯和其他藥學上可接受的衍生物，能夠在給予物件後提供上述喹諾酮化合物。溶劑化物指所述喹諾酮化合物與藥學上可接受的溶劑之間形成的複合物。藥學上可接受的溶劑可以是水、乙醇、異丙醇、乙酸乙酯、乙酸和乙醇胺。因此，用於實施本發明的化合物可以是，例如，以上所示喹諾酮化合物的蘋果酸鹽以及蘋果酸鹽的半水合物。

所述喹諾酮化合物具有不對稱中心。它可呈任意立體異構形式。同分異構化合物的兩個例子是：



(3S,5S)-7-[3-氨基-5-甲基-哌啶基]-1-環丙基-1,4-二氫
-8-甲氧基-4-氧代-3-喹啉羧酸



(3S,5R)-7-[3-氨基-5-甲基-哌啶基]-1-環丙基-1,4-二氫
-8-甲氧基-4-氧代-3-喹啉羧酸

以下將詳細描述本發明一些具體實施方式。本發明的其他特徵、目的和優點通過描述以及申請專利範圍是顯而易見的。

【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

可通過常規方法合成用於實施本發明的喹諾酮化合物。後文實施例1描述了製備兩種異構體化合物的合成方法。如技術人員所知，修改所述合成方法即可獲得其他異構體或其他形式的化合物。用於合成的合成化學轉化方法和保護基方法(保護和去保護)是本領域已知的，包括，例如 R. Larock，《綜合有機轉化》(*Comprehensive Organic Transformations*)，VCH出版社(VCH Publishers) (1989)；T.W. Greene和P.G.M. Wuts，《有機合成中的保護基團》(*Protective Groups in Organic Synthesis*)，第3版，約翰威利父子公司(John Wiley and Sons) (1999)；L. Fieser和M. Fieser，《有機合成的費什試劑》(*Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*)，約翰威利父子公司，(1994)；和L. Paquette等，

《有機合成試劑百科全書》(*Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*)，約翰威利父子公司 (1995)和它們的後續版本中描述的那些。

可通過快速柱層析、高效液相色譜、結晶或各種其他合適的方法進一步純化如此合成的化合物。

為製備用於本發明方法的口服組合物，可將所述喹諾酮化合物與一種或多種賦形劑按預定比例、按任意順序混合。賦形劑可以是黏合劑、崩解劑、填充劑、稀釋劑、助流劑、潤滑劑、和/或抗黏劑。參見，例如，Sam, *Drug Information Journal*, 2000, 第34卷, 第875-894頁。混合可通過振盪、攪拌或渦漩實現，並且是受控的以將喹諾酮化合物重組到賦形劑中(如，微晶纖維素和硬脂酸鎂)。製備的各階段均可進行滅菌(如通過高壓釜滅菌)。如果需要可加入某些甜味劑、調味劑或染色劑。

可將本發明的組合物封裝在膠囊殼中。所述膠囊外殼可由本領域技術人員熟知的材料製成，所述材料如豬膠原材料(如，豬膠原或明膠)、牛膠原材料、明膠、阿拉伯膠、果膠、聚(乙烯-共-馬來酸酐)、聚(乙烯基甲基醚-共-馬來酸酐)、角叉菜膠和瓊脂。

可將所述組合物壓成片劑。為提高生物利用度，可在與賦形劑混合之前將化合物的粒度降至10-50微米。

為實施本發明的方法，可將上述膠囊或片劑按照既定量給肺炎患者口服，所述既定量確保所需日劑量，如，2-30 mg/kg喹諾酮化合物。

文中，術語“治療”指給肺炎患者、有肺炎症狀者、患有肺炎的次生疾病或病症者、或肺炎易感者施用所述喹諾酮化合物，由此治癒、緩解、減輕、修復或改善肺炎、肺炎症狀、肺炎的次生疾病或病症、或肺炎易感性。

肺炎可由細菌感染導致，包括肺炎鏈球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、流感嗜血桿菌 (*Haemophilus influenzae*)、肺炎克雷伯桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*)、大腸桿菌 (*Escherichia coli*)、綠膿假單胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、和黏膜炎莫拉菌 (*Moraxella catarrhalis*)。這些均可以是甲氧苄青黴素、萬古黴素或青黴素不敏感的。術語“不敏感的”指能夠耐受藥物的中值劑量至全劑量。

術語“日劑量”指治療期間每天給予物件的按每千克體重計的活性物質重量。當所述活性物質是鹽、前藥或溶劑化合物時，用來計算日劑量的活性劑的重量為喹諾酮化合物化合物本身(其分子量為371)的重量，而不是鹽、前藥或溶劑化合物的重量。例如，如果將半水合蘋果酸鹽給予體重為60千克的物件，則日劑量如下計算：

日劑量 = 一天內施用的喹諾酮化合物的重量 / 60 千克
膠囊和片劑可每天給予1-6次以達到所需日劑量，如每天1次、2次、或3次。本領域技術人員可根據藥代動力學研究容易地確定療程長度。例如，可以為1-30天、或5-15天、或7-10天。

無需其他細節，據信根據以上描述已能充分實施本發

明。因此，以下具體的實施例只應理解成說明性，而不是以任何方式限制本發明的其餘部分。本文引用的所有出版物，包括專利全文以引用的方式納入本文。

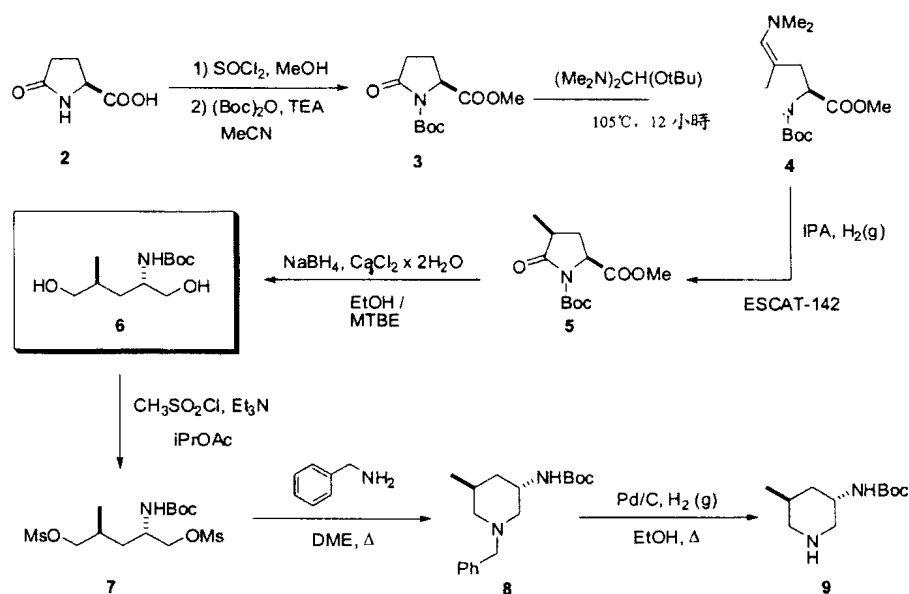
實施例1

(3*S*,5*S*)-7-[3-氨基-5-甲基-吡啶基]-1-環丙基-1,4-二氫-8-甲氧基-4-氧代-3-喹啉羧酸(化合物1)的半水合蘋果酸鹽和(3*S*,5*R*)-7-[3-氨基-5-甲基-吡啶基]-1-環丙基-1,4-二氫-8-甲氧基-4-氧代-3-喹啉羧酸(化合物1')的半水合蘋果酸鹽如下合成：

(A)合成(3*S*,5*S*)-(5-甲基-吡啶-3-基)-氨基甲酸叔丁酯(化合物9)和(3*S*,5*R*)-(5-甲基-吡啶-3-基)-氨基甲酸叔丁酯(化合物9')：

化合物9是按照下述方案1合成的：

方案1



在50-L反應器內加入化合物2 (5.50 kg, 42.60 mol)、甲醇(27 L)並冷卻至10-15°C。用加料漏斗用65分鐘加入亞硫

醯氯(10.11 kg, 2.0當量), 期間, 進行外部冷卻以維持溫度低於30°C。所得溶液在25°C攪拌1.0小時, 之後減壓除去甲醇。油狀殘餘物通過與乙酸乙酯(3 x 2.5 L)共沸除去殘餘甲醇, 溶於乙酸乙酯(27.4 L), 加入50 L反應器, 並在30°C以下緩慢加入三乙胺(3.6 kg)進行中和。過濾所得懸浮液以除去鹽酸三乙胺。

將濾液加入50 L反應器, 同時加入DMAP (0.53 kg)。在20-30°C的溫度, 用30分鐘通過經熱水加熱的加料漏斗加入二叔丁基二碳酸酯(8.43 kg)。通過TLC分析測定, 1小時後反應完全。有機相用冰冷的1N HCl (2 x 7.5 L)、飽和碳酸氫鈉溶液(1 x 7.5 L)洗滌, 用硫酸鎂乾燥, 然後過濾。減壓除去乙酸乙酯之後收穫結晶出的漿狀物, 加MTBE (10.0 L)進行研磨, 然後過濾, 得到白色固體狀的化合物3 (5.45 kg, 52.4%)。

$C_{11}H_{17}NO_5$ 的分析計算值: C, 54.3; H, 7.04; N, 5.76。實測值: C, 54.5; H, 6.96; N, 5.80。HRMS (ESI⁺) $C_{11}H_{18}NO_5$ 的預計值: [M+H] 244.1185。實測值: 244.1174; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ=4.54 (dd, *J* = 3.1, 9.5 Hz, 1H), 3.7 (s, 3H), 2.58-2.50 (m, 1H), 2.41 (ddd, 1H, *J* = 17.6, 9.5, 3.7), 2.30-2.23 (m, 1H), 1.98-1.93 (m, 1H), 1.40 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125.70 MHz) δ 173.3, 171.9, 149.2, 83.5, 58.8, 52.5, 31.1, 27.9, 21.5; Mp 70.2°C。

在50-L反應器中加入化合物3 (7.25 kg, 28.8 mol)、DME (6.31 kg)和Bredereck試劑(7.7 kg, 44.2 mol)。攪拌溶液並在

75°C ± 5°C 加熱3小時。用1小時以上將反應物冷卻至0°C，期間有沉澱形成。混合物在0°C 保溫1小時，過濾，並在30°C ± 5°C 真空乾燥至少30小時，得到白色結晶固體狀的化合物**4** (6.93 kg, 77.9%)。

C₁₄H₂₂N₂O₅的分析計算值：C, 56.4; H, 7.43; N, 9.39。實測值C, 56.4; H, 7.32; N, 9.48; HRMS (ESI⁺) C₁₄H₂₂N₂O₅的預計值：[M+H] 299.1607。實測值：299.1613; ¹H NMR (CDCl₃, 499.8 MHz) δ: 7.11 (s, 1H), 4.54 (dd, 1H, *J* = 10.8, 3.6), 3.74 (s, 3H), 3.28-3.19 (m, 1H), 3.00 (s, 6H), 2.97-2.85 (m, 1H), 1.48 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125.7 MHz) δ: 172.6, 169.5, 150.5, 146.5, 90.8, 82.2, 56.0, 52.3, 42.0, 28.1, 26.3。MP 127.9°C。

在10-加侖的Pfaudler反應器中加入ESCAT 142 (安吉哈德公司(Engelhard Corp.), 新澤西州, 美國) 5%碳載鈀粉末(濕度50%, 濕重0.58 kg)、化合物**4** (1.89 kg, 6.33 mol)和異丙醇(22.4 Kg)。在45-psi氫氣氣氛下於45°C 攪拌18小時之後將反應混合物冷卻至室溫，然後通過矽藻土床(0.51 kg)過濾。濾液經減壓蒸發產為黏稠的油，靜置固化得到化合物**5** (1.69 kg, 100%)，其為93:7非對映混合物。

取一份產品混合物的樣品，通過製備型HPLC純化後進行資料分析。C₁₂H₁₉NO₅的分析計算值：C, 56.0; H, 7.44; N, 5.44。實測值：C, 55.8; H, 7.31; N, 5.44; MS (ESI⁺) C₁₂H₁₉NO₅的預計值：[M+H] 258.1342。實測值：258.1321; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 4.44 (m, 1H), 3.72 (s, 3H),

2.60-2.48 (m, 2H), 1.59-1.54 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.20 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125.7 MHz) δ : 175.7, 172.1, 149.5, 83.6, 57.4, 52.5, 37.5, 29.8, 27.9, 16.2。Mp 89.9°C。

在50-L反應器中加入化合物5 (3.02 kg, 11.7 mol)、無水乙醇(8.22 kg)和MTBE (14.81 kg)。在 $0^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ 分小份加入硼氫化鈉 (1.36 kg, 35.9 mol)。觀察到少量氣泡產生。將反應混合物升溫至 $10^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ ，並在 $10^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ 用1小時分批加入二水合氯化鈣(2.65 kg)。用1小時使反應物升溫至 $20^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ ，並在 $20^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ 再攪拌12小時。將反應物冷卻至 $-5^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ 之後在 $0^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ 緩慢加入冰冷的2N HCl (26.9 kg)。停止攪拌。除去下層水相。用5分鐘時間向反應器中邊攪拌邊加入飽和碳酸氫鈉水溶液(15.6 kg)。再次停止攪拌並除去下層水相。在反應器中加入硫酸鎂 (2.5 kg)並攪拌至少10分鐘。混合物用吸濾器過濾，減壓濃縮得到化合物6 (1.80 kg, 66%)。

$\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ 的分析計算值：C, 56.6 H, 9.94; N, 6.00。實測值：C, 56.0; H, 9.68; N, 5.96; HRMS (ESI⁺) $\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{NO}_4$ 的預計值：[M+H] 234.1705。實測值：234.1703; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 6.34 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, NH), 4.51 (t, $J = 5.8, 5.3$ Hz, 1H, NHCHCH₂OH), 4.34 (t, $J = 5.3, 5.3$ Hz, 1H, CH₃CHCH₂OH), 3.46-3.45, (m, 1H, NHCH), 3.28 (dd, $J = 10.6, 5.3$ Hz, NHCHCHOH), 3.21 (dd, $J = 10.2, 5.8$ Hz, 1H, CH₃CHCHOH), 3.16 (dd, $J = 10.2, 6.2$ Hz, 1H, NHCHCHOH), 3.12 (dd, $J = 10.6, 7.1$ Hz,

1H, CH₃CHCHHOH), 1.53-1.50 (m, 1H, CH₃CHCH₂HOH), 1.35 (s, 9H, OC(CH₃)₃), 1.30 (ddd, J = 13.9, 10.2, 3.7 Hz, 1H, NHCHCHHCH), 1.14 (ddd, J = 13.6, 10.2, 3.4 Hz, 1H, NHCHCHHCH), 0.80 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 125.7 MHz) δ: 156.1, 77.9, 50.8, 65.1, 67.6, 65.1, 35.6, 32.8, 29.0, 17.1。Mp 92.1°C。

在50 L反應器中加入化合物6 (5.1 kg)的乙酸異丙酯(19.7 kg)溶液。將反應物冷卻至15°C±5°C，在此溫度下加入三乙胺(7.8 kg)。再將反應器冷卻至0°C±5°C，加入甲磺醯氯(MsCl) (6.6 kg)。將反應物攪拌若干小時，通過HPLC或TLC監測反應是否完成。用飽和碳酸氫鈉水溶液猝滅反應。分離出有機相依次用冷的10%三乙胺水溶液、冷的HCl水溶液、冷的飽和碳酸氫鈉水溶液、以及最後的飽和鹽水溶液洗滌。將有機相乾燥、過濾、並在低於55°C±5°C的溫度真空濃縮，得到固狀/液體漿狀的化合物7，該物質未經進一步純化直接用於後續反應。

在50 L反應器中加入9.1 kg純苄胺，然後將該反應器升溫至55°C，在此溫度下加入化合物7 (8.2 kg)的1, 2-二甲氧基乙烷(14.1 kg)溶液。加完後，在60°C±5°C攪拌反應數小時，通過TLC或HPLC監測反應是否完成。將反應物冷卻至環境溫度並在真空下除去溶劑。殘餘物用11.7 kg 15% (v/v) 乙酸乙酯/己烷溶液稀釋，然後邊攪拌邊用20%碳酸鉀水溶液(18.7 kg)處理。靜置獲得三相混合物。收集上部有機層。分離出的中間層再用每份11.7 kg的15% (v/v) 乙酸乙酯/己

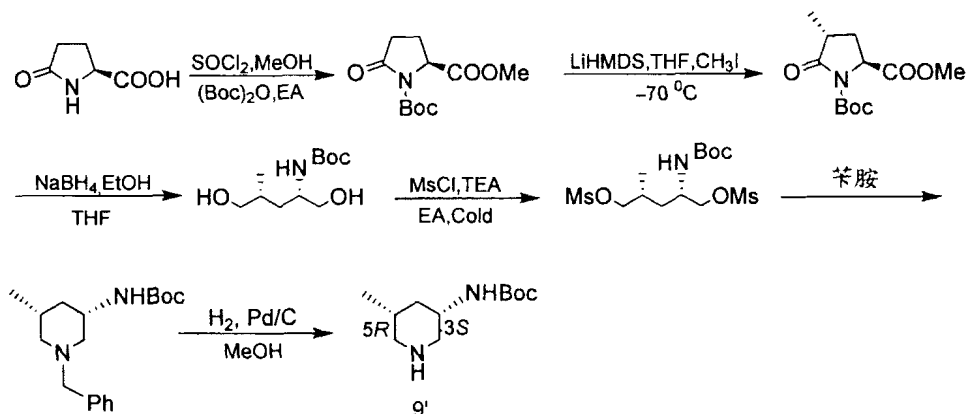
烷溶液萃取兩次。將合併後的有機層真空濃縮，得到油狀殘餘物。殘餘物通過層析純化得到油狀的化合物**8**。

在氮氣氣流下，在40 L加壓容器內加入0.6 kg濕度為50%的固體碳載鈀(E101, 10 wt. %)。然後，在氮氣下，在反應器內加入用13.7 kg無水乙醇配製的化合物**8** (3.2 kg)的溶液。用氮氣吹掃反應器，然後用氮氣加壓至45 psi。然後將反應系加熱至45°C。通過TLC或LC進行監測。反應完成後，將反應物冷卻至環境溫度，排氣，並用氮氣吹掃。混合物用矽藻土床過濾，用2.8 kg無水乙醇洗滌濾渣。真空濃縮濾液，得到蠟質固體狀化合物**9**。

TLC R_f (二氧化矽 F₂₅₄, 70:30 v/v 乙酸乙酯-己烷, KMnO₄ 染色) = 0.12; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 5.31 (br s, 1H), 3.80-3.68 (m, 1H), 2.92 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 2.77 (AB 四峰, $J_{AB}=12.0$ Hz, $\nu=50.2$ Hz, 2H), 2.19 (t, $J=10.7$ Hz, 1H), 1.82-1.68 (m, 2H), 1.54 (br s, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.25-1.15 (m, 1H), 0.83 (d, $J=6.6$ Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 155.3, 78.9, 54.3, 50.8, 45.3, 37.9, 28.4, 27.1, 19.2; MS (ESI⁺) m/z 215 (M+H), 429 (2M+H)。

類似地，如方案2所示合成(3S,5R)-(5-甲基-吡啶-3-基)-氨基甲酸叔丁酯(化合物**9'**)。

方案2



化合物 9' 的分析數據如下：

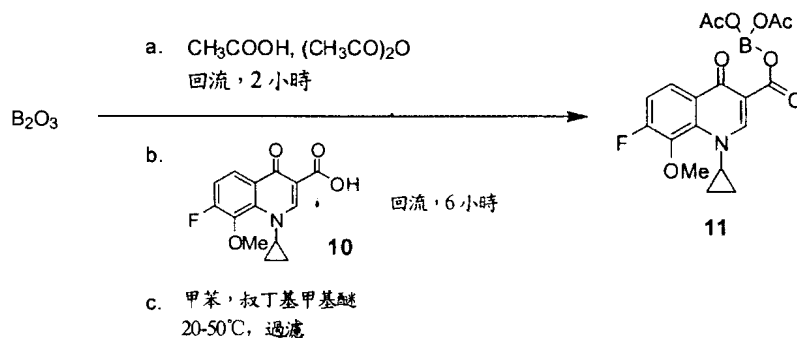
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 4.30 (br s, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.20 (dd, 1H), 2.91 (dd, 1H), 2.01 (dd, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.60 (dd, 1H), 1.51 (ddd, 1H), 1.39 (s, 9H), 0.76 (ddd, 1H), 0.82 (d, $J=6.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 155.2, 79.3, 53.5, 51.9, 48.8, 40.8, 32.5, 28.4, 19.1; MS (ESI+) m/z 215 (M+H), 429 (2M+H)。

(B)合成1-環丙基-7-氟-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氫-喹啉-3-羧酸(化合物10)：

化合物10按照美國專利6,329,391描述的方法製備。

(C)合成1-環丙基-7-氟-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氫-喹啉-3-羧酸的硼酸酯(boron ester)螯合物(化合物11)：

方案3



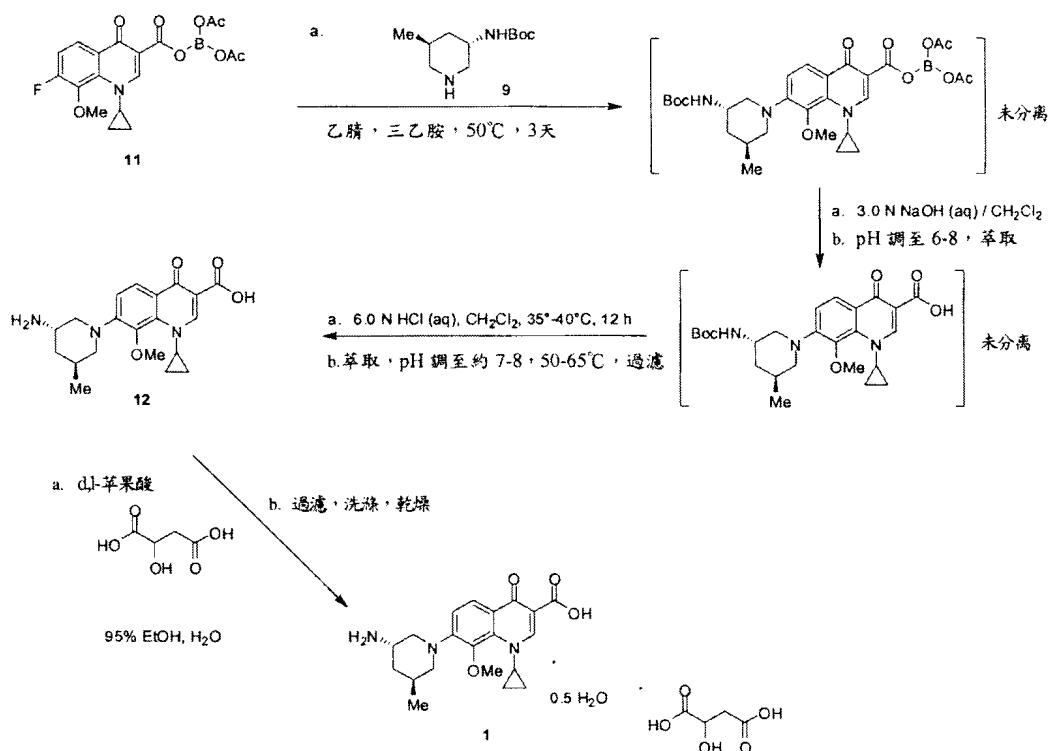
在反應容器內加入氧化硼(2.0 kg, 29 mol)、冰醋酸(8.1 L, 142 mol)和醋酸酐(16.2 L, 171 mol)。所得混合物回流至少2小時，然後冷卻至40°C，在此溫度下加入7-氟喹諾酮酸化合物**10** (14.2 kg, 51 mol)。將混合物再回流至少6小時，然後冷卻至約90°C。在反應物中加入甲苯(45 L)。在50°C下加入叔丁基甲基醚(19 L)以引起沉澱。然後將混合物冷卻至20°C，過濾分離沉澱。分離出的固體用叔丁基甲基醚(26 L)洗滌，然後在真空(50托)烘箱內40°C乾燥，得到化合物**11**，產率為86.4%。

拉曼光譜(Raman) (cm^{-1})：3084.7，3022.3，2930.8，1709.2，1620.8，1548.5，1468.0，1397.7，1368.3，1338.5，1201.5，955.3，653.9，580.7，552.8，384.0，305.8。 ^1H NMR (CDCl_3 ，300 MHz) δ ：9.22 (s, 1H)，8.38-8.33 (m, 1H)，7.54 (t, $J=9.8$ Hz, 1H)，4.38-4.35 (m, 1H)，4.13 (s, 3H)，2.04 (s, 6H)，1.42-1.38 (m, 2H)，1.34-1.29 (m, 2H)。TLC (Whatman MKC18F 二氧化矽，60Å，200 μm)，流動相：1：1 (v/v) CH_3CN ：0.5N NaCl (aq)，UV (254/366 nm)顯影； $R_f=0.4-0.5$ 。

(D)合成(3*S*,5*S*)-7-[3-氨基-5-甲基-哌啶基]-1-環丙基-1,4-二氫-8-甲氧基-4-氧代-3-喹啉羧酸(化合物**1**)的半水合蘋果酸鹽和(3*S*,5*R*)-7-[3-氨基-5-甲基-哌啶基]-1-環丙基-1,4-二氫-8-甲氧基-4-氧代-3-喹啉羧酸(化合物**1'**)的半水合蘋果酸鹽

化合物**1**是按照下面方案4所示從化合物**9**合成的：

方案4



在反應器中加入化合物11 (4.4 kg, 10.9 mol)、化合物9 (2.1 kg, 9.8 mol)、三乙胺(TEA) (2.1 L, 14.8 mol)和乙腈 (33.5 L)。所得混合物在 50°C 左右攪拌直到HPLC或反相TLC監測顯示反應完全。將反應物冷卻至約 35°C ，在0-400托之間的真空度減壓蒸餾乙腈以將反應體積縮小約一半。加入28.2 kg 3.0 N NaOH水溶液，然後將反應混合物升溫至約 40°C ，真空蒸餾，直到再無可見餾出物，在室溫下水解。HPLC或反相TLC監測顯示水解結束後，加入4-5 kg冰醋酸中和反應混合物。

所得溶液用12.7 kg (9.6 L) 二氯甲烷萃取3次。將有機層合併後轉移至另一反應器。在 40°C 蒸發以將反應體積縮小約一半。加入20.2 Kg 6.0N HCl水溶液，然後將反應混合物在 35°C 攪拌至少12小時。HPLC或反相TLC監測顯示反應

結束後繼續攪拌以使各相分離。分離有機相，用12.7 kg (9.6 L) 二氯甲烷萃取含水層。含水層用18.3 kg蒸餾水稀釋後升溫至約50°C。真空(100-400托)蒸餾進一步以除去二氯甲烷。

然後，在65°C以下，加入約9.42 kg 3.0 N NaOH水溶液將水溶液的pH調至7.8-8.1。反應混合物在50°C攪拌至少1小時，然後冷卻至室溫。通過抽濾分離出沉澱，用5.2 kg蒸餾水洗滌兩次，並抽吸乾燥至少12小時，然後在對流烘箱內55°C再乾燥12小時。獲得固體狀化合物**12** (3.2 kg, 79%)。

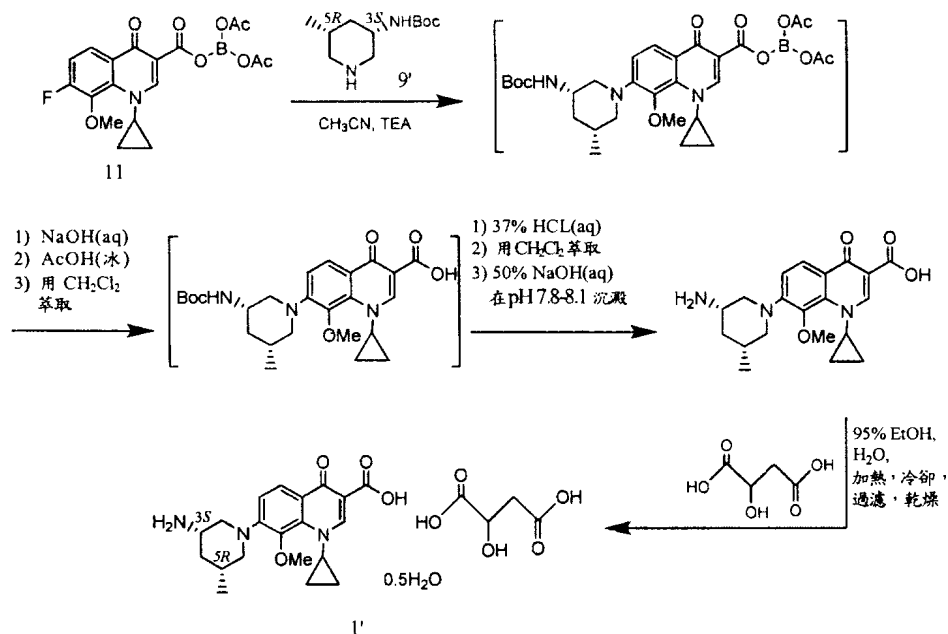
在反應器中加入3.2 kg化合物**12**和25.6 kg 95%乙醇。在反應器中加入1.1 kg固體D, L-蘋果酸。混合物在回流溫度(約80°C)回流。加入蒸餾水(約5.7 L)溶解沉澱，然後加入0.2 kg活性炭。過濾反應混合物。將澄清濾液冷卻至45°C並靜置至少2小時以結晶。將反應混合物進一步冷卻至5°C，然後通過抽濾分離出沉澱，用6.6 kg 95%乙醇洗滌並抽吸乾燥至少4小時。所得固體在對流烘箱內45°C的再乾燥至少12小時，得到3.1 kg化合物**1** (產率：70%)。

$^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ : 8.54 (s, 1H), 7.37 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.23-4.18 (m, 1H), 4.10-3.89 (m, 1H), 3.66 (br s, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.45 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 3.34 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 3.16 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 2.65 (dd, $J=16.1, 4.1$ Hz, 1H), 2.64-2.53 (m, 1H), 2.46 (dd, $J=16.1, 8.0$ Hz, 1H), 2.06 (br s, 1H), 1.87 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 1.58-1.45 (m, 1H), 1.15-0.95 (m, 2H),

0.91 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 0.85-0.78 (m, 2H)。

類似地，化合物**1'**是按照下面方案5所示從化合物**9'**合成的：

方案5



化合物**1'**的分析數據如下：

¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ : 8.67 (s, 1H), 7.63 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.24 (dd, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.57 (dd, 1H), 3.47 (dd, 1H), 2.71 (dd, 1H), 2.69 (dd, 1H), 2.51 (dd, 1H), 2.41 (dd, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.92 (ddd, 1H), 1.12 (ddd, 1H), 1.12, 0.90 (m, 4H), 0.90 (d, $J=6.3$ Hz, 3H)。

實施例2

如下製備含有化合物**1**的膠囊和左氧氟沙星膠囊：

按照119:33.5:1的比例混合化合物**1** ((3S,5S)-7-[3-氨基-5-甲基-哌啶基]-1-環丙基-1,4-二氫-8-甲氧基-4-氧代-3-喹

喹啉羧酸的半水合蘋果酸鹽)、微晶纖維素和硬脂酸鎂。將445.0 mg混合物以裝入明膠膠囊外殼(藍帽藍體, 0號)製成藥物膠囊。

組分	單位量(mg/膠囊)
化合物1	345.0*
微晶纖維素, USP/NF/EP	97.1
硬脂酸鎂, USP/NF/EP	2.9
填裝總重	445.0

*: 相當於250 mg游離碱化合物, 即(3S,5S)-7-[3-氨基-5-甲基-吡啶基]-1-環丙基-1,4-二氫-8-甲氧基-4-氧代-3-喹啉羧酸。

製備各左氧氟沙星膠囊: 在明膠膠囊外殼(購得)中裝入250 mg左氧氟沙星藥片(也是購得的)和約50 mg微晶纖維素。

實施例3

在臺灣和南非的17個地點進行隨機雙盲臨床試驗以評價化合物1治療成人社區獲得性肺炎的功效。

試驗總共包括265名社區獲得性肺炎患者。受試者的平均年齡為43.5周歲, 平均體重為66.17 kg。約50%為男性, 約62%的對象為黑人或非裔美國人, 約21%為白人, 約15%為亞洲人。

在這265名受試者中, 86人接收每天3粒含有化合物1的膠囊(750 mg游離碱化合物, 即(3S,5S)-7-[3-氨基-5-甲基-吡啶基]-1-環丙基-1,4-二氫-8-甲氧基-4-氧代-3-喹啉羧酸)的治療, 89人接收每天2粒含有化合物1的膠囊(500 mg游離基

化合物)的治療，90人接收每天2粒左氧氟沙星膠囊 (500 mg 左氧氟沙星)的治療，連續用藥7天。各組中，受試者每天早上口服藥物膠囊，用一杯水(240 mL)送服。服藥後2小時內禁食，但可以飲水(不超過240 mL)。總共有10.6%的隨機選取的受試者退出治療。

結果顯示，像左氧氟沙星一樣，化合物1能有效治療社區獲得性肺炎。更具體地說，7天后，71名每天服用750 mg 喹諾酮化合物的受試者被治癒(治癒率：82.6%)，67名每天服用500 mg 喹諾酮的受試者被治癒(治癒率：75.3%)，72名每天服用500 mg 左氧氟沙星的受試者被治癒(治癒率：80.0%)。

實施例4

通過藥代動力學分析評價了化合物1的安全性。

在第10天的第0小時(給藥前)和(給藥後)第0.5、1、1.5、2、4、6、8、12、16和24小時採集服用化合物1的各受試者的血樣。將5 ml的各份樣品轉移至肝素鈉試管中，立即置於冰上。約4°C 離心分離出血漿，將其轉移至正確標記的對應聚丙烯樣本容器中(兩管，各含1-1.5 ml血漿)，約-70°C 冷凍待用。

分析血樣之前對藥代動力學試驗進行了認證。認證細節見下表。

分析物	試驗類型	LLOQ	準確度 (%偏差)	精確度 (%CV)
化合物1	血漿檢測	5.0 ng/mL	-1.8 ~ 2.2 %	4.3 ~ 7.5 %

LLOQ：定量下限(LLOQ)

CV：變差係數(CV)

由麻塞諸塞州伍斯特市查理斯河實驗室公司(Charles River Laboratories, Worcester, MA)實施藥代動力學試驗。利用非房室模型分析法(WinNonlin 4.1版, 藥景公司(Pharsight Corporation), 加州)由血漿濃度-時間資料測定 C_{max} (血漿中化合物1的峰值濃度)和 AUC_{0-24h} (給藥後0-24小時的血漿濃度-時間曲線下面積, 用線性/log梯形法計算)。

還如下所述檢測了蛋白質結合: 用分子量截斷超濾裝置中(30,000 Da)以約3000 rpm(30分鐘, 約37°C)離心上述含化合物1的肝素化人血漿從而獲得超濾液(UF)樣品。將UF樣品(0.025 ml)與作為內標溶液的0.050 mL約800ng/mL的 $O^{13}CD_3$ -化合物1 (化合物1中的 OCH_3 基團被 $O^{13}CD_3$ 基團取代)混合, 稀釋20倍, 在3.5微米C-18柱進行反相HPLC分析。採用多反應監測方法通過陽離子Turbo-離子噴霧電離進行定量測定。利用超濾液標準品定量測定血漿質控對照樣品和未知樣品中的未結合藥物。測定非特異性蛋白質結合(NSB) (NSB = 0.0415), 將其用作校正因數來測定最終蛋白質結合百分比。分析物定量測定的標稱範圍是50-10,000 ng/ml。試驗中使用0.400 ml/份的人血漿試樣。用混和了內標溶液的UF標準品產生標定曲線, 通過該曲線的加權線性($1/x^2$)回歸反算(back-calculation)樣品濃度。在線性範圍內, 化合物1的批次內CV%是4.9%-11.8%。

下表顯示了受試者每天服用500 mg、750 mg和1000 mg化合物1的 AUC_{0-24} 、 C_{max} 和蛋白質結合值。表中所示的自由

C_{max} (free C_{max})和自由 AUC_{0-24} (free AUC_{0-24})值是就血漿蛋白質結合校正後的那些值。表中還顯示了自由 C_{max}/MIC 和自由 AUC/MIC 的比值，這些比值可用於預測臨床和微生物學結果以及細菌耐藥性情況。對於抗生素藥物，自由 C_{max}/MIC 大於約8為佳，自由 AUC/MIC 大於約100為佳。

抗生素	用藥方案	AUC_{0-24} (小時* $\mu\text{g}/\text{ml}$)	蛋白質 結合 (%)	自由 AUC_{0-24} (小時* $\mu\text{g}/\text{ml}$)	穩態自由 AUC_{0-24}/MIC_{90} 比值				
					MIC_{90} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	0.125	0.25	0.5	0.75
化合物1	500 mg q24 p.o.	38.6	16	32.4	259	130	65	43	32
	750 mg q24 p.o.	58.4	16	49.1	393	196	98	65	49
	1000 mg q24 p.o.	74.8	16	62.9	503	251	126	84	63

抗生素	用藥方案	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	蛋白質 結合 (%)	自由 C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	穩態自由 C_{max}/MIC_{90} 比值				
					MIC_{90} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	0.125	0.25	0.5	0.75
化合物1	500 mg q24 p.o.	5.56	16	4.7	37	19	9	6	5
	750 mg q24 p.o.	6.82	16	5.7	46	23	11	8	6
	1000 mg q24 p.o.	8.20	16	6.9	55	28	14	9	7

實施例5

進行體外試驗評價了化合物1和化合物1'的抑菌功效

化合物1對甲氧苄青黴素-耐性金黃色葡萄球菌的抑制

向加拿大國家重症監護病房(CAN-ICU)調研專案獲取了部分MRSA分離株(n = 193)。加拿大全境19個具有在用ICU的醫學中心參與了所述CAN-ICU調研。要求各中心只從推定具有傳染性疾病的患者採取“具有臨床意義”的樣本。不包括監測拭子樣本(surveillance swab)，眼、耳、鼻、喉拭子樣本。也不包括厭氧生物和真菌生物。

從2005年9月到2006年6月(包括該兩月),各中心採集到分離自從ICU患者的血液、尿液、組織/傷口和呼吸道樣品的最多300份連續病原樣本(一個病原樣本/培養部位/患者)。將這些分離樣本塗在Amies炭拭子上送至加拿大溫尼伯市健康科學中心的參考實驗室(Health Sciences Centre, Winnipeg, Canada),用合適的培養基進行次代培養,-80°C脫脂奶保存。

採用臨床和實驗室標準協會(CLSI, Clinical and Laboratory Standards Institute)的紙片擴散(disk diffusion)法確認分離株的甲氧苯青黴素甲氧苯青黴素耐藥性。根據已知方法對所有分離株進行*mecA* PCR以及分子特徵鑒定(包括PVL分析和指紋識別)以評估它們是社區相關還是醫療相關(Christianson等, *J Clin Microbiol.* 2007, 45(6): 1904-11; Mulvey等, *J Clin. Microbiol.* 2001, 39(10): 3481-5; Mulvey等, *Emerg Infect Dis.* 2005, 11(6): 844-50; Oliveira等, *Antimicrob Agents Chemother.* 2002, 46(7): 2155-61)。還採用加拿大標準化方脈衝場凝膠電泳(PFGE) (Mulvey等, *J Clin Microbiol.* 2001, 39(10): 3481-5)對分離株進行亞型鑒定。用比利時聖馬騰-萊特姆市應用數學公司(Applied Maths St. Marten-Latem, Belgium)的BioNumerics v3.5分析所獲得的PFGE指紋(位置耐受性為1.0和最優化為1.0)。如文獻所述測定菌株相關性(Tenover等, 1995)。將這些分離株的指紋與國家MRSA指紋資料庫作比對,將其歸入已知的10組加拿大流行性MRSA(CMRSA-1、CMRSA-2等)(Mulvey等, *Emerg*

Infect Dis. 2005, 11(6):844-50)。這些MRSA分離株屬於以下基因型：CMRSA-1(USA600)、CMRSA-2(USA 100)、CMRSA-4 (USA200)、CMRSA-7(USA400, MW2)和CMRSA-10 (USA300)。USA 300和USA 400是社會相關MRSA (CA-MRSA)菌株，而USA 200和USA 600是醫療相關MRSA菌株。

採用臨床和實驗室標準協會規定的肉湯微量稀釋法(microdilution)指南，檢測化合物1和其他抗生素對MRSA分離株的抑制活性。結果顯示化合物1有效抑制MRSA。還發現該化合物對社區相關MRSA菌株的功效高於對醫療相關MRSA菌株的功效。

化合物1對多耐藥甲氧苯青黴素-耐性金黃色葡萄球菌的抑制

檢測了化合物1對臺灣各地10家醫療中心獲得的多耐藥性甲氧苯青黴素-耐性金黃色葡萄球菌的抑制效果。採用臨床和實驗室標準協會推薦的瓊脂稀釋法(CLSI-M100-S18)測定MIC。結果見下表：

結果顯示，化合物1能有效抑制耐捲鬚黴素、中等耐萬古黴素和達托黴素-不敏感的MRSA分離株。

化合物1'對抗生素耐性菌的抑制

在10個不同的日子，檢測不同濃度(0.008-8 µg/ml)化合物1'、捲鬚黴素和左氧氟沙星對甲氧苯青黴素-耐性金黃色葡萄球菌和甲氧苯青黴素-耐性肺炎鏈球菌的抑制作用。金黃色葡萄球菌和肺炎鏈球菌分離株來自臺灣各地10家醫療中心。MIC採用肉湯微量稀釋法測定。

結果顯示，化合物1'能有效抑制甲氧苯青黴素-耐性金黃色葡萄球菌和肺炎鏈球菌。

其他實施方式

本說明書披露的所有特徵可以任意組合。起到相同、等價或相似目的的其他特徵可以替代本說明書中披露的各特徵。因此，除非另有專門表述，否則披露的各特徵只是一系列普通等價或相似特徵的例子。

鑒於以上描述，本領域技術人員不難確定本發明的基礎特徵，他們能對本發明作出各種改變和改進以適用於各種用途和條件，卻不脫離本發明的構思和範圍。因此，其他實施方式也屬於以下申請專利範圍的範圍。

【圖式簡單說明】

(無)

【主要元件符號說明】

(無)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：98122223

※申請日：98.7.1

※IPC 分類：A61K³¹/4709 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

C07D⁴⁰¹/10 (2006.01)

肺炎的治療

PNEUMONIA TREATMENT

A61P³¹/04 (2006.01)

二、中文發明摘要：

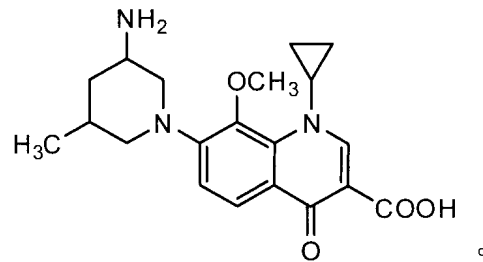
本發明涉及治療肺炎的方法，包括以2-30 mg/kg的日劑量給有此需要的物件口服施用說明書中所示的式(I)的喹諾酮化合物。

三、英文發明摘要：

This invention relates to a method of treating pneumonia by orally administering to a subject in need thereof a quinolone compound of formula (I), shown in the disclosure, at a daily dose of 2-30 mg/kg.

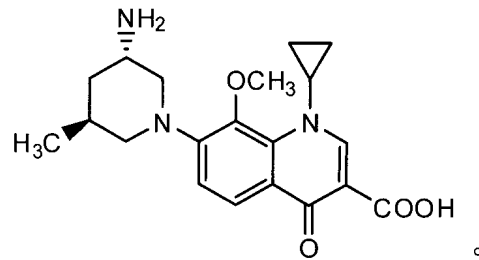
七、申請專利範圍：

1. 一種治療肺炎的方法，所述方法包括以2-30 mg/kg的日劑量給有此需要的物件口服含有下式所示化合物的組合物：

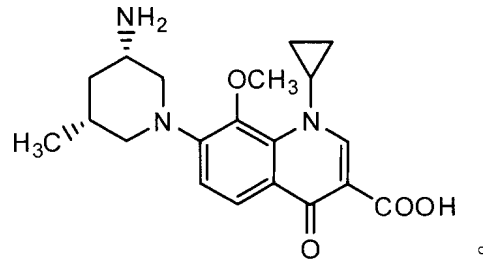


2. 如申請專利範圍第1項所述的方法，其特徵在於，所述化合物呈鹽形式。
3. 如申請專利範圍第2項所述的方法，其特徵在於，所述化合物呈蘋果酸鹽形式。
4. 如申請專利範圍第3項所述的方法，其特徵在於，所述化合物呈半水合蘋果酸鹽形式。
5. 如申請專利範圍第4項所述的方法，其特徵在於，所述組合物還含有微晶纖維素和硬脂酸鎂，且所述組合物呈膠囊或片劑的形式。
6. 如申請專利範圍第5項所述的方法，其特徵在於，所述肺炎是由甲氧苄青黴素-不敏感菌、萬古黴素-不敏感菌、或青黴素-不敏感菌造成的，且所述細菌是肺炎鏈球菌、流感嗜血桿菌、肺炎支原體 (*Mycoplasma pneumoniae*)、嗜肺性軍團病桿菌 (*Legionella pneumophila*)、黏膜炎莫拉菌、結核病分枝桿菌或肺炎衣原體 (*Chlamydia pneumoniae*)。

7. 如申請專利範圍第6項所述的方法，其特徵在於，所述日劑量為7-12 mg/kg。
8. 如申請專利範圍第1項所述的方法，其特徵在於，所述化合物是



9. 如申請專利範圍第8項所述的方法，其特徵在於，所述化合物呈半水合蘋果酸鹽形式。
10. 如申請專利範圍第9項所述的方法，其特徵在於，所述組合物還含有微晶纖維素和硬脂酸鎂，且所述組合物呈膠囊或片劑的形式。
11. 如申請專利範圍第10項所述的方法，其特徵在於，所述肺炎是由甲氧苯青黴素-不敏感菌、萬古黴素-不敏感菌、或青黴素-不敏感菌造成的，且所述細菌是肺炎鏈球菌、流感嗜血桿菌、肺炎支原體 (*Mycoplasma pneumoniae*)、嗜肺性軍團病桿菌 (*Legionella pneumophila*)、黏膜炎莫拉菌、結核病分枝桿菌或肺炎衣原體 (*Chlamydia pneumoniae*)。
12. 如申請專利範圍第6項所述的方法，其特徵在於，所述日劑量為7-12 mg/kg。
13. 如申請專利範圍第1項所述的方法，其特徵在於，所述化合物是



14. 如申請專利範圍第13項所述的方法，其特徵在於，所述化合物呈半水合蘋果酸鹽形式。
15. 如申請專利範圍第14項所述的方法，其特徵在於，所述組合物還含有微晶纖維素和硬脂酸鎂，且所述組合物呈膠囊或片劑的形式。
16. 如申請專利範圍第15項所述的方法，其特徵在於，所述肺炎是由甲氧苄青黴素-不敏感菌、萬古黴素-不敏感菌、或青黴素-不敏感菌造成的，且所述細菌是肺炎鏈球菌、流感嗜血桿菌、肺炎支原體 (*Mycoplasma pneumoniae*)、嗜肺性軍團病桿菌 (*Legionella pneumophila*)、黏膜炎莫拉菌、結核病分枝桿菌或肺炎衣原體 (*Chlamydia pneumoniae*)。
17. 如申請專利範圍第16項所述的方法，其特徵在於，所述日劑量為7-12 mg/kg。
18. 如申請專利範圍第1項所述的方法，其特徵在於，所述組合物還含有微晶纖維素和硬脂酸鎂，且所述組合物呈採取膠囊或片劑的形式。
19. 如申請專利範圍第1項所述的方法，其特徵在於，所述肺炎是由甲氧苄青黴素-不敏感菌、萬古黴素-不敏感菌、或青黴素-不敏感菌造成的，且所述細菌是肺炎鏈

球菌、流感嗜血桿菌、肺炎支原體 (*Mycoplasma pneumoniae*)、嗜肺性軍團病桿菌 (*Legionella pneumophila*)、黏膜炎莫拉菌、結核病分枝桿菌或肺炎衣原體 (*Chlamydia pneumoniae*)。

20. 如申請專利範圍第1項所述的方法，其特徵在於，所述日劑量為7-12 mg/kg。
21. 如申請專利範圍第1項所述的方法，其特徵在於，所述肺炎是社區獲得性肺炎。
22. 如申請專利範圍第8項所述的方法，其特徵在於，所述肺炎是社區獲得性肺炎。
23. 如申請專利範圍第13項所述的方法，其特徵在於，所述肺炎是社區獲得性肺炎。
24. 如申請專利範圍第1項所述的方法，其特徵在於，所述日劑量為3-16 mg/kg。
25. 如申請專利範圍第24項所述的方法，其特徵在於，所述化合物呈半水合蘋果酸鹽形式。
26. 如申請專利範圍第25項所述的方法，其特徵在於，所述組合物還含有微晶纖維素和硬脂酸鎂，且所述組合物呈膠囊或片劑的形式。
27. 如申請專利範圍第26項所述的方法，其特徵在於，所述肺炎是由甲氧苯青黴素-不敏感菌、萬古黴素-不敏感菌、或青黴素-不敏感菌造成的，且所述細菌是肺炎鏈球菌、流感嗜血桿菌、肺炎支原體 (*Mycoplasma pneumoniae*)、嗜肺性軍團病桿菌 (*Legionella*

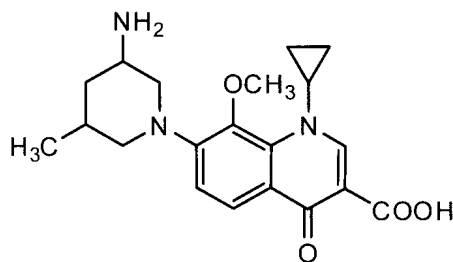
pneumophila)、黏膜炎莫拉菌、結核病分枝桿菌或肺炎衣原體(*Chlamydia pneumoniae*)。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

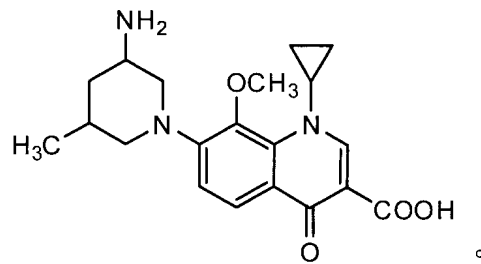
五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



式(I)

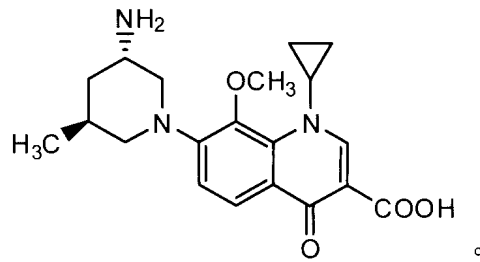
七、申請專利範圍：

1. 一種化合物於製備一藥劑之用途，該藥劑係用於治療肺炎，其中該藥劑係要以該化合物 2-30 mg/kg 的日劑量口服投與有此需要的個體，且該化合物係為下式所示：

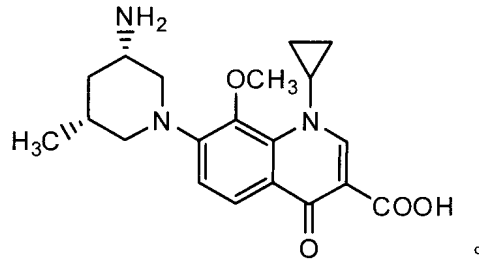


2. 如申請專利範圍第 1 項所述的用途，其特徵在於，所述化合物呈鹽形式。
3. 如申請專利範圍第 2 項所述的用途，其特徵在於，所述化合物呈蘋果酸鹽形式。
4. 如申請專利範圍第 3 項所述的用途，其特徵在於，所述化合物呈半水合蘋果酸鹽形式。
5. 如申請專利範圍第 4 項所述的用途，其特徵在於，所述藥劑還含有微晶纖維素和硬脂酸鎂，且所述藥劑呈膠囊或片劑的形式。
6. 如申請專利範圍第 5 項所述的用途，其特徵在於，所述肺炎是由甲氧苯青黴素-不敏感菌、萬古黴素-不敏感菌、或青黴素-不敏感菌造成的，且所述細菌是肺炎鏈球菌、流感嗜血桿菌、肺炎支原體 (*Mycoplasma pneumoniae*)、嗜肺性軍團病桿菌 (*Legionella pneumophila*)、黏膜炎莫拉菌、結核病分枝桿菌或肺炎衣原體 (*Chlamydia pneumoniae*)。

7. 如申請專利範圍第6項所述的用途，其特徵在於，所述日劑量為7-12 mg/kg。
8. 如申請專利範圍第1項所述的用途，其特徵在於，所述化合物是



9. 如申請專利範圍第8項所述的用途，其特徵在於，所述化合物呈半水合蘋果酸鹽形式。
10. 如申請專利範圍第9項所述的用途，其特徵在於，所述藥劑還含有微晶纖維素和硬脂酸鎂，且所述藥劑呈膠囊或片劑的形式。
11. 如申請專利範圍第10項所述的用途，其特徵在於，所述肺炎是由甲氧苯青黴素-不敏感菌、萬古黴素-不敏感菌、或青黴素-不敏感菌造成的，且所述細菌是肺炎鏈球菌、流感嗜血桿菌、肺炎支原體 (*Mycoplasma pneumoniae*)、嗜肺性軍團病桿菌 (*Legionella pneumophila*)、黏膜炎莫拉菌、結核病分枝桿菌或肺炎衣原體 (*Chlamydia pneumoniae*)。
12. 如申請專利範圍第6項所述的用途，其特徵在於，所述日劑量為7-12 mg/kg。
13. 如申請專利範圍第1項所述的用途，其特徵在於，所述化合物是



14. 如申請專利範圍第13項所述的用途，其特徵在於，所述化合物呈半水合蘋果酸鹽形式。
15. 如申請專利範圍第14項所述的用途，其特徵在於，所述藥劑還含有微晶纖維素和硬脂酸鎂，且所述藥劑呈膠囊或片劑的形式。
16. 如申請專利範圍第15項所述的用途，其特徵在於，所述肺炎是由甲氧苯青黴素-不敏感菌、萬古黴素-不敏感菌、或青黴素-不敏感菌造成的，且所述細菌是肺炎鏈球菌、流感嗜血桿菌、肺炎支原體 (*Mycoplasma pneumoniae*)、嗜肺性軍團病桿菌 (*Legionella pneumophila*)、黏膜炎莫拉菌、結核病分枝桿菌或肺炎衣原體 (*Chlamydia pneumoniae*)。
17. 如申請專利範圍第16項所述的用途，其特徵在於，所述日劑量為7-12 mg/kg。
18. 如申請專利範圍第1項所述的用途，其特徵在於，所述藥劑還含有微晶纖維素和硬脂酸鎂，且所述藥劑呈採取膠囊或片劑的形式。
19. 如申請專利範圍第1項所述的用途，其特徵在於，所述肺炎是由甲氧苯青黴素-不敏感菌、萬古黴素-不敏感菌、或青黴素-不敏感菌造成的，且所述細菌是肺炎鏈

- 球菌、流感嗜血桿菌、肺炎支原體 (*Mycoplasma pneumoniae*)、嗜肺性軍團病桿菌 (*Legionella pneumophila*)、黏膜炎莫拉菌、結核病分枝桿菌或肺炎衣原體 (*Chlamydia pneumoniae*)。
20. 如申請專利範圍第1項所述的用途，其特徵在於，所述日劑量為7-12 mg/kg。
21. 如申請專利範圍第1項所述的用途，其特徵在於，所述肺炎是社區獲得性肺炎。
22. 如申請專利範圍第8項所述的用途，其特徵在於，所述肺炎是社區獲得性肺炎。
23. 如申請專利範圍第13項所述的用途，其特徵在於，所述肺炎是社區獲得性肺炎。
24. 如申請專利範圍第1項所述的用途，其特徵在於，所述日劑量為3-16 mg/kg。
25. 如申請專利範圍第24項所述的用途，其特徵在於，所述化合物呈半水合蘋果酸鹽形式。
26. 如申請專利範圍第25項所述的用途，其特徵在於，所述藥劑還含有微晶纖維素和硬脂酸鎂，且所述藥劑呈膠囊或片劑的形式。
27. 如申請專利範圍第26項所述的用途，其特徵在於，所述肺炎是由甲氧苯青黴素-不敏感菌、萬古黴素-不敏感菌、或青黴素-不敏感菌造成的，且所述細菌是肺炎鏈球菌、流感嗜血桿菌、肺炎支原體 (*Mycoplasma pneumoniae*)、嗜肺性軍團病桿菌 (*Legionella*

pneumophila)、黏膜炎莫拉菌、結核病分枝桿菌或肺炎衣原體(*Chlamydophila pneumoniae*)。