

公告本**發明專利說明書**

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：96119338

※申請日期：96.5.30

※IPC 分類：

C07D 513/52 (2006.01)

A61K 31/429 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

胺基噻唑及其用途

AMINOTHIAZOLES AND THEIR USES

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞士商諾華公司

NOVARTIS AG

代表人：(中文/英文)

美樂蒂 K 戴斯

DICE, MELODI K.

艾莉莎 A 哈賓

HARBIN, ALISA A.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士巴塞爾市利曲街 35 號

LICHTSTRASSE 35, 4056 BASEL, SWITZERLAND

國 籍：(中文/英文)

瑞士 SWITZERLAND

三、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 馬修 J 拉瑪爾奇
LAMARCHE, MATTHEW J.
2. 西門 布夏爾
BUSHELL, SIMON
3. 麥克 A 培塔尼
PATANE, MICHAEL A.
4. 路易斯 懷特海
WHITEHEAD, LEWIS

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.
2. 英國 U.K.
3. 美國 U.S.A.
4. 英國 U.K.

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. 美國；2006年05月31日；60/809,693

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 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】

本申請案闡述用於治療、預防及/或改善疾病之有機化合物。

【先前技術】

自發現盤尼西林(penicillin)以來，醫藥公司已生產多種抗菌劑來對抗各種細菌感染。在過去數年裏，抗該等抗生素中數種之細菌抗性之出現一直十分迅速。該等細菌病原體中多藥物抗性亦可歸因於導致更具毒性之臨床分離之突變。或許最令人煩惱的事情係對萬古黴素(vancomycin)產生抗性，該萬古黴素係一種通常被視為最後採取的用於嚴重革蘭氏陽性感染之藥劑的抗生素。

對於某些革蘭氏陽性病原體群情況尤其如此，例如葡萄球菌素(staphylococci)、肺炎雙球菌(pneumococci)及腸球菌(enterococci)(S. Ewig 等人；Antibiotika-Resistenz bei Erregern ambulant erworbener Atemwegsinfektionen (Antibiotic resistance in pathogens of outpatient-acquired respiratory tract infections); Chemother. J. 2002, 11, 12-26；F. Tenover之Development and spread of bacterial resistance to antimicrobial agents: an overview; Clin. Infect. Dis. 2001年9月15日，33增刊3，108-115)以及葡萄球菌屬(Staphylococcus)、鏈球菌屬(Streptococcus)、分枝桿菌屬(Mycobacterium)、腸道球菌(Enterococcus)、棒狀桿菌(Corynebacterium)、包柔氏螺旋體菌(Borrelia)、芽胞

桿菌屬 (Bacillus)、衣原體 (Chlamydia)、支原菌 (Mycoplasma) 及諸如此類。

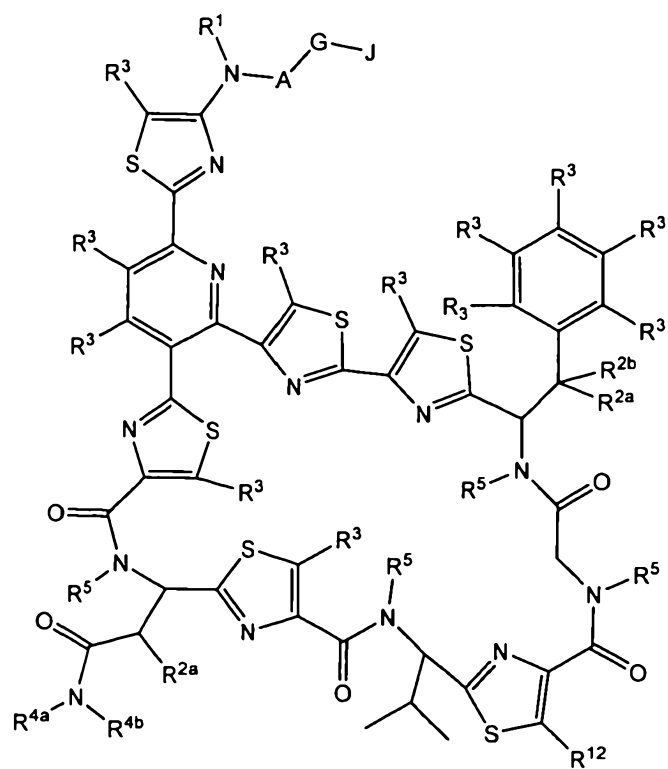
同樣嚴重之問題係世界範圍內發現的臨床分離物中更具毒性的抗甲氧苯盤尼西林 (methicillin) 金黃色葡萄球菌 (MRSA) 之出現逐漸增加。由於具有萬古黴素抗性有機體，多數 MRSA 菌株對大多數習知抗生素具有抵抗性，但 MRSA 菌株對萬古黴素仍保留敏感性。然而，鑒於關於萬古黴素抵抗性臨床分離物之報道不斷增多以及細菌抵抗性不斷出現的問題，業內急需新分子實體來有效抵抗剛出現及目前頗具問題之革蘭氏陽性有機體。

該種不斷出現的多藥物抵抗性近來重新燃起了人們對尋找抑制或殺死該等細菌之新結構種類抗生素的興趣。

【發明內容】

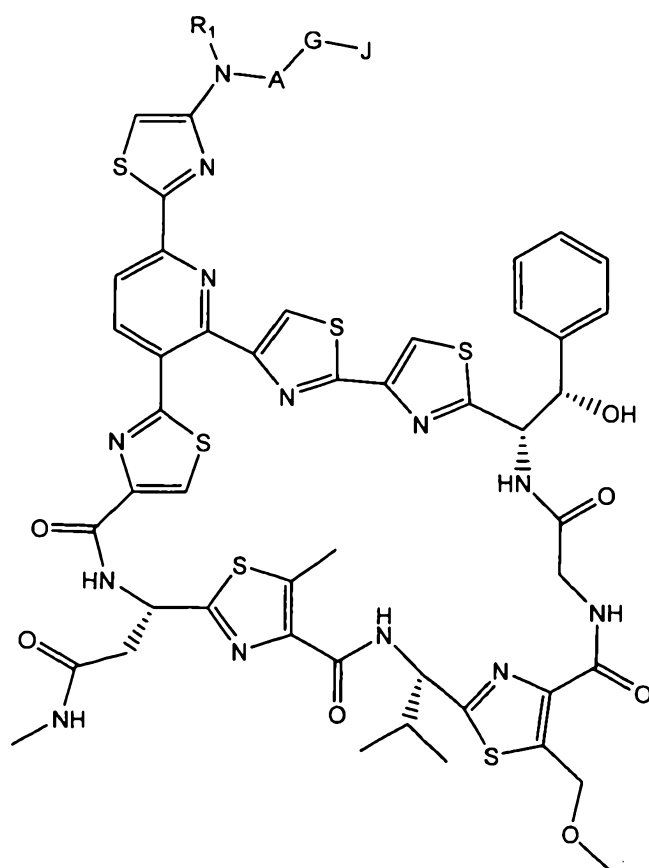
業內仍需要用於細菌感染之新治療及療法。業內亦需要用來治療或預防或改善一或多種細菌感染症狀之化合物。此外，業內需要使用本文所提供化合物調節延長因子 EF-Tu 活性之方法。

在一態樣中，本發明提供一種式 I 之化合物：



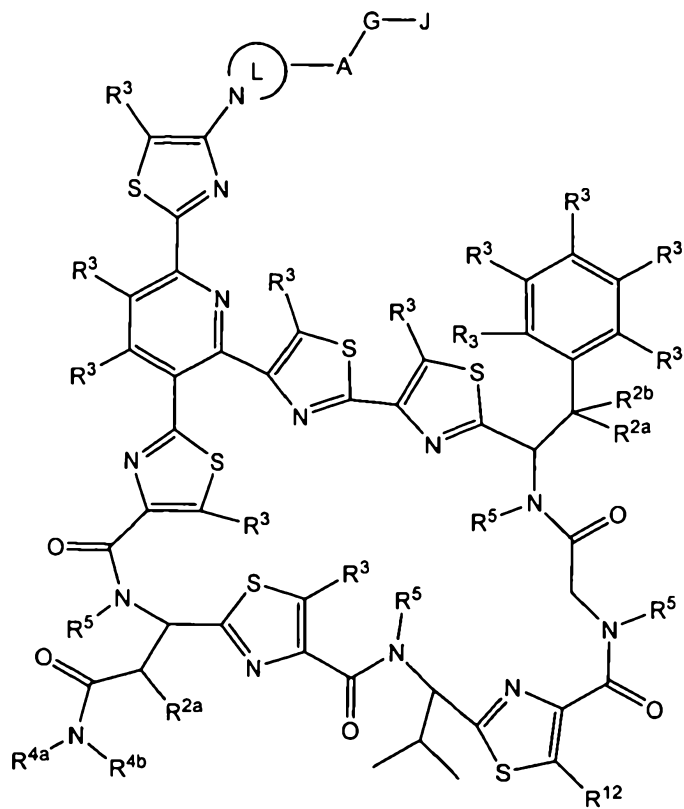
I。

在另一態樣中，本發明提供一種式II之化合物：



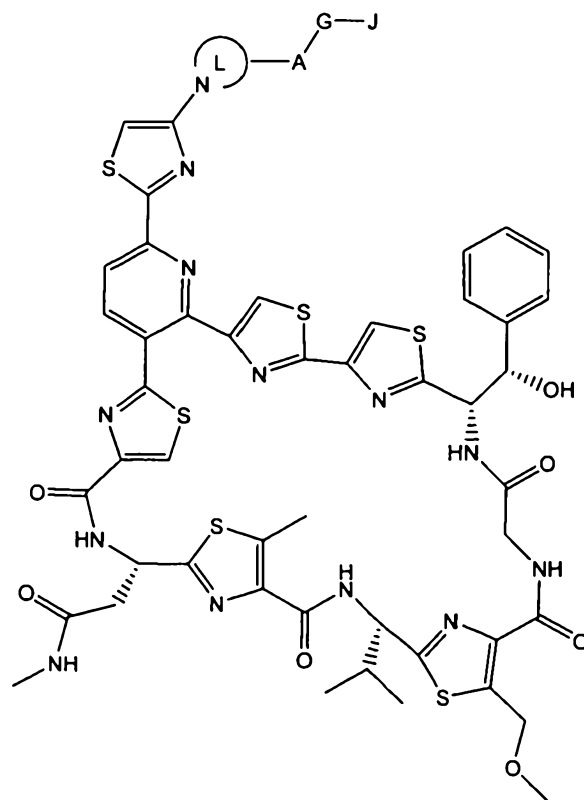
II。

仍在另一態樣中，本發明提供一種式III之化合物：



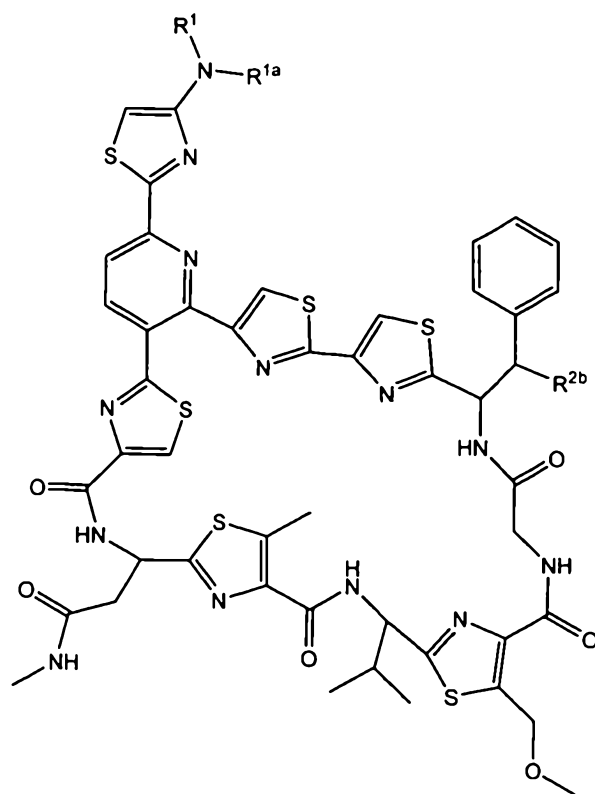
III。

在再一態樣中，本發明提供一種式IV之化合物：



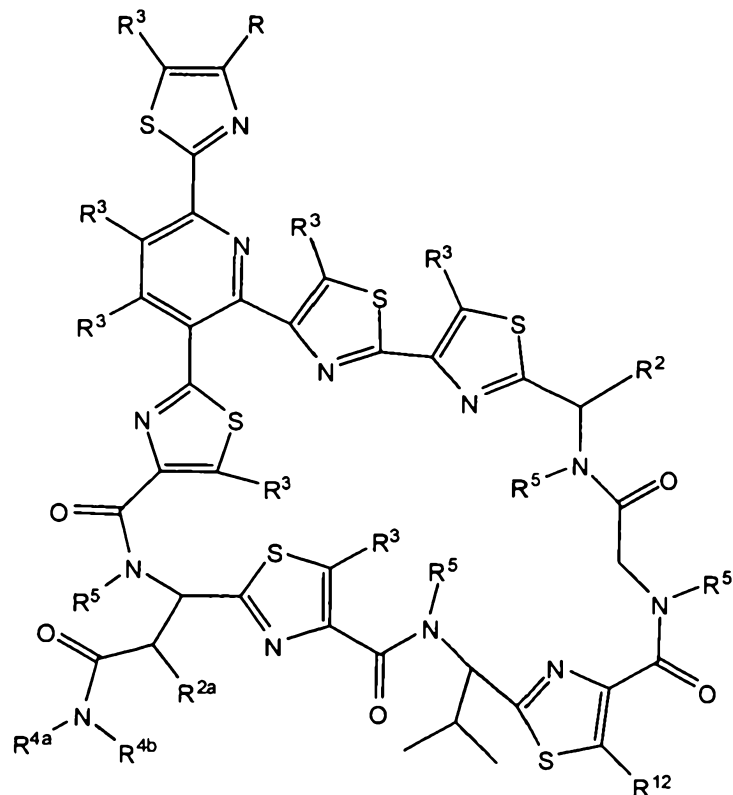
IV。

在又一態樣中，本發明提供一種式V之化合物：



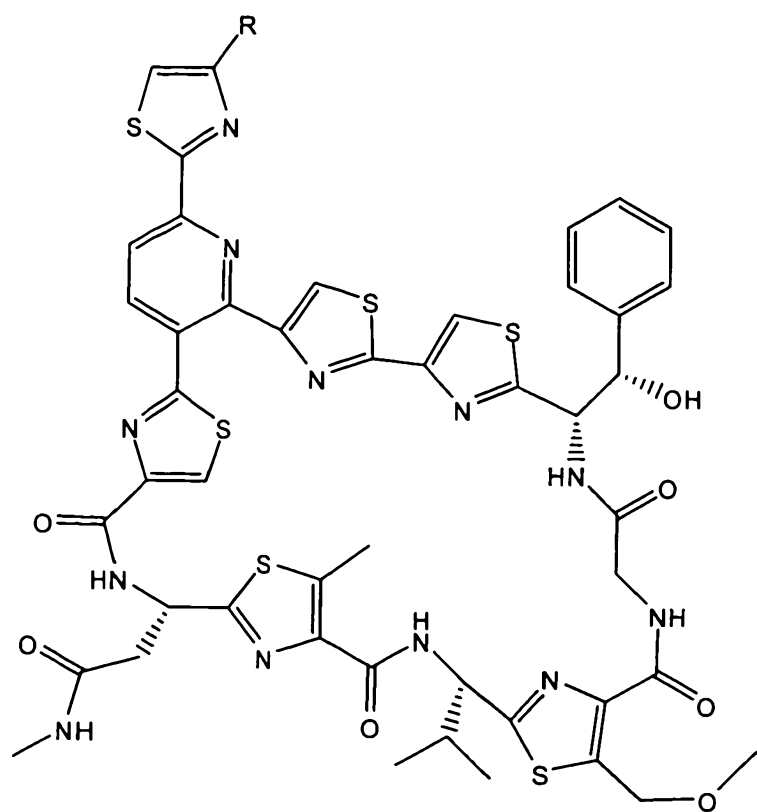
V。

在另一態樣中，本發明提供一種式VI之化合物：



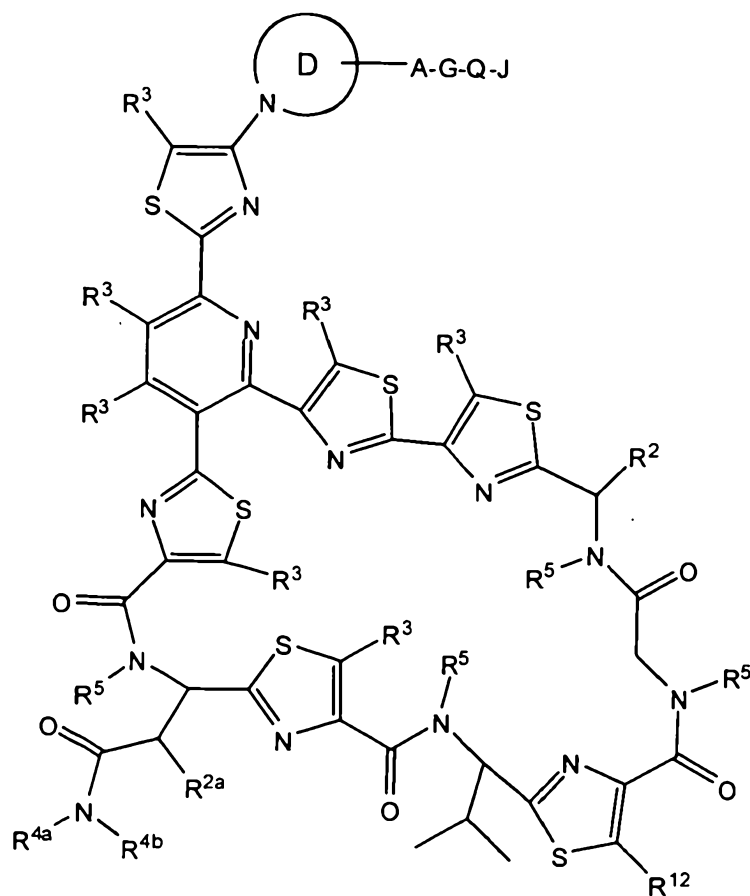
VI。

在再一態樣中，本發明提供一種式VII之化合物：



VII。

在再一態樣中，本發明提供一種式VIII之化合物：



VIII。

在另一態樣中，本發明提供一種治療細菌感染之方法，其中該治療包括向有其需要之個體投予醫藥上可接受之量之式I、II、III、IV、V、VI、VII或VIII化合物，以便治療該細菌感染。

在另一態樣中，本發明提供一種治療與EF-Tu有關之病況之方法，其中該治療包括向有其需要之個體投予醫藥上可接受之量之式I、II、III、IV、V、VI、VII或VIII化合物，以便治療與EF-Tu有關之病況。

仍在另一態樣中，本發明提供一種在有其需要之個體中治療、抑制或預防EF-Tu活性之方法，該方法包括向個體投予醫藥上可接受之量之式I、II、III、IV、V、VI、VII或VIII化合物。在一實施例中，治療有其需要之個體之細菌感染。

在另一態樣中，本發明提供一種在有其需要之個體中治療、抑制或預防細菌活性之方法，該方法包括向個體投予醫藥上可接受之量之式I、II、III、IV、V、VI、VII或VIII化合物，其中該化合物與細菌生命週期中任一靶相互作用。在一實施例中，該靶係EF-Tu。

在另一態樣中，本發明提供一種治療個體細菌感染之方法，其中該治療包括向有其需要之個體投予醫藥上可接受之量之式I、II、III、IV、V、VI、VII或VIII化合物及醫藥上可接受之載劑，以便治療該細菌感染。

仍在另一態樣中，本發明提供一種治療細菌感染之方法，其中該治療包括向有其需要之個體投予與醫藥上有效

量的其他治療劑組合之醫藥上有效量之式I、II、III、IV、V、VI、VII或VIII化合物，以便治療該細菌感染。在一實施例中，式I、II、III、IV、V、VI、VII或VIII化合物及其他醫藥藥劑係作為同一醫藥組合物之部分投予。在另一實施例中，式I、II、III、IV、V、VI、VII或VIII化合物及其他治療劑係作為分開醫藥組合物投予，且該化合物係在該其他藥劑投予之前、與此同時或其後投予。

在另一態樣中，本發明提供一種包裝細菌感染治療藥品，其由與關於使用有效量該化合物治療細菌感染之說明書包裝在一起的式I、II、III、IV、V、VI、VII或VIII構成。

在另一態樣中，本發明提供一種在有其需要之個體中治療瘡瘍之方法，其中該治療包括向個體投予醫藥上可接受之量之式I、II、III、IV、V、VI、VII或VIII化合物。

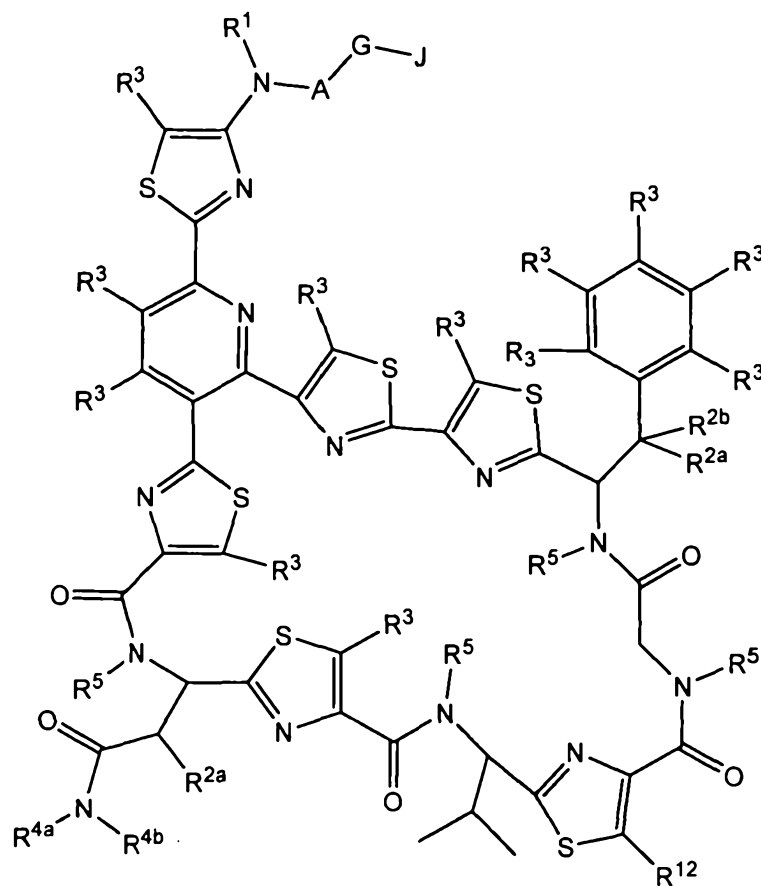
仍在另一態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，其包括式I、II、III、IV、V、VI、VII或VIII化合物及至少一醫藥上可接受之載劑或稀釋劑。

【實施方式】

本發明係關於諸如含硫肽化合物之化合物及其中間體以及包含該化合物用於治療細菌感染之醫藥組合物。本發明亦係關於作為延長因子EF-Tu之調節劑之本發明化合物或其組合物。該等化合物具體而言係用於干擾細菌的生命週期並用來治療或預防細菌感染或與其有關之生理狀況。本發明亦係關於使用本發明化合物或其醫藥組合物或套組來抑制細胞中EF-Tu活性或來治療或預防患者細菌感染之組

合治療的方法。

在一態樣中，本發明提供式I之化合物：



I

及其醫藥上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體、旋轉異構體、互變異構體、非對映異構體、限制構型異構體或外消旋體，包括其吡啶N-氧化物；

其中

A係選自由下列組成之群：鍵結、H、 $-(CH_2)-$ 、 $-C(\text{烷基})_2-$ 、 $-(CH_2)_{1-8}-$ 、 $-[C(\text{烷基})_2]_{1-8}-$ 、 $-(\text{環烷基})-$ 、 $-(\text{芳基})-$ 、 $-(\text{雜芳基})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{8a})-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2N(R^{8a})-$ 、 $-S(O)N(R^{8a})-$ 、 $-C(=NR^8)N(R^{8a})-$ 、 $-C(=NR^8)N(R^{8a})C(O)-$ 、 $-C(=NR^8)-$ 、 $-C=C-C(O)-$ 、 $-C=C-C(O)O-$ 、 $-C=C-C(O)N(R^{8a})-$ ；

G 不存在、或選自由下列組成之群： H 、 $-[C(R^a)(R^b)]_x-$ 、 $-[C(R^a)(R^b)]_x-O-[C(R^a)(R^b)]_y-$ 、 $-[C(R^a)(R^b)]_x-N(R^{8a})-[C(R^a)(R^b)]_y-$ 、 $-(\text{環烷基})-$ 、 $-(\text{雜環})-$ 、 $-(\text{芳基})-$ 、 $-(\text{雜芳基})-$ ；

J 係選自由下列組成之群： H 、 F 、 O -烷基、 $N(R^{8a})_2$ 、 $N^+(R^{8a})_3$ 、 $N(R^{8a})C(O)$ 烷基、 CO_2H 、 $C(=O)N(R^{8a})_2$ 、 CO_2 -烷基、 $P(O)(OH)_2$ 、 $P(O)(O\text{-烷基})_2$ 及經取代之含氮雜環；

R^a 係選自由下列組成之群： H 、烷基、 F 、 CO_2H 、 CO_2 -烷基、 $-N(R^1)_2$ 、 $-OR^1$ 、 $-(CH_2)_{0-4}-J$ 及 $-R^{4b}$ ；

R^b 係選自由 H 、烷基及 F 組成之群；

x 及 y 各自獨立係介於 $0-10$ 之間之整數；

R^1 係選自 $-H$ 、 $-C(\text{烷基})_2-J$ 、 $-R^{4b}$ ；

R^{2a} 係選自由下列組成之群： H 、經取代或未經取代之烷基、 OH 、 OR^{4a} 、 $OC(O)R^{4a}$ 、 $OC(O)N(R^{8a})_2$ 及 $N(R^{8a})_2$ ；

R^{2b} 係選自由不存在、 H 及烷基組成之群，或者 R^{2a} 與 R^{2b} 可一起形成 $=O$ 或 $=NH$ ；

R^3 及 R^{12} 各自獨立地選自由下列組成之群： H 、鹵素、 OR^{4b} 、 $-G-J$ 及 $N(R^{8a})_2$ ；

R^{4a} 係選自由 H 及烷基組成之群；

R^{4b} 係選自由烷基及 $-(CH_2-CH_2-O-)_n-R^9$ 組成之群，其中 n 係等於 $1-60,000$ 或對其求平均之整數，例如 $1-500$ 、 $1,000$ 、 $2,000$ 、 $3,000$ 、 $4,000$ 、 $5,000$ 、 $10,000$ 、 $20,000$ 、 $30,000$ 、 $40,000$ 、 $50,000$ 、 $60,000$ ；

R^5 係選自由 H 、烷基及 R^{4b} 組成之群；

R^8 係選自由下列組成之群： H 、 CN 、 NO_2 、烷基、環烷

基及 SO_2 -烷基；

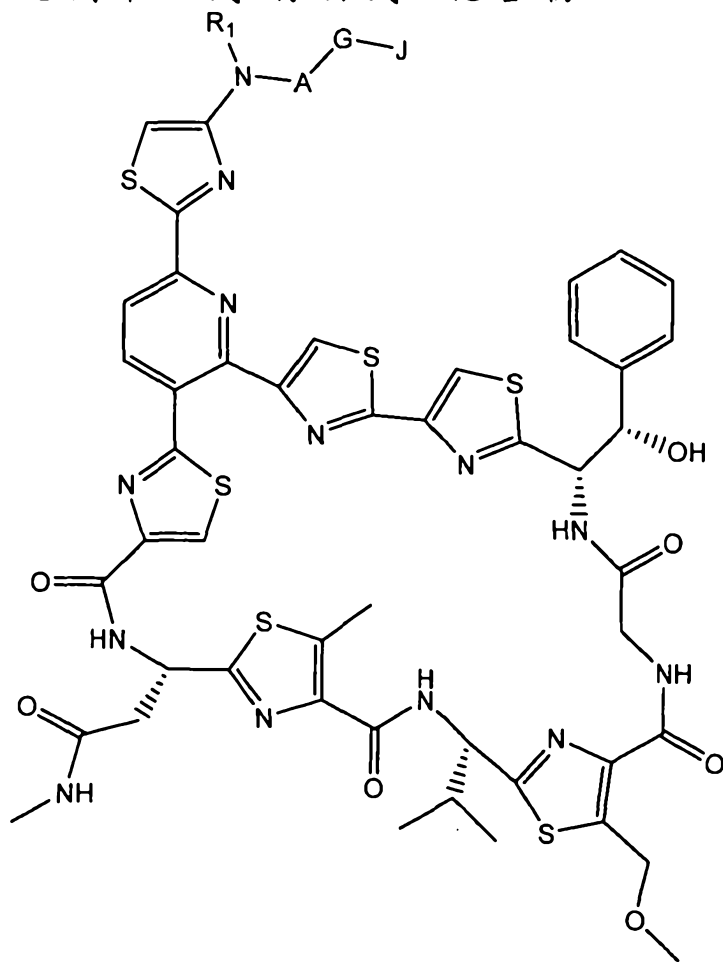
R^{8a} 不存在，或選自由 H、-(烷基)-、-(環烷基)-、C(烷基)₂-J、- R^{4b} 組成之群，其中 R^{8a} 亦可與 R^{8a} 與之鍵結之原子環化以形成芳香族或非芳香族且可包含一或多個雜原子之 3、4、5、6 或 7 員環，其中該環可進一步經相同或不同取代基取代一或多次；且

R⁹係選自由H、烷基及CH₂CO₂H組成之群。

在式I之一實施例中， R^{2b} 、 R^{4b} 及 R^5 係H，且 R^{4a} 係 CH_3 。

在式I之另一實施例中， R^{2b} 、 R^{4b} 及 R^5 係H， R^{4a} 係 CH_3 ，且 R^{12} 係 CH_2-O-CH_3 。

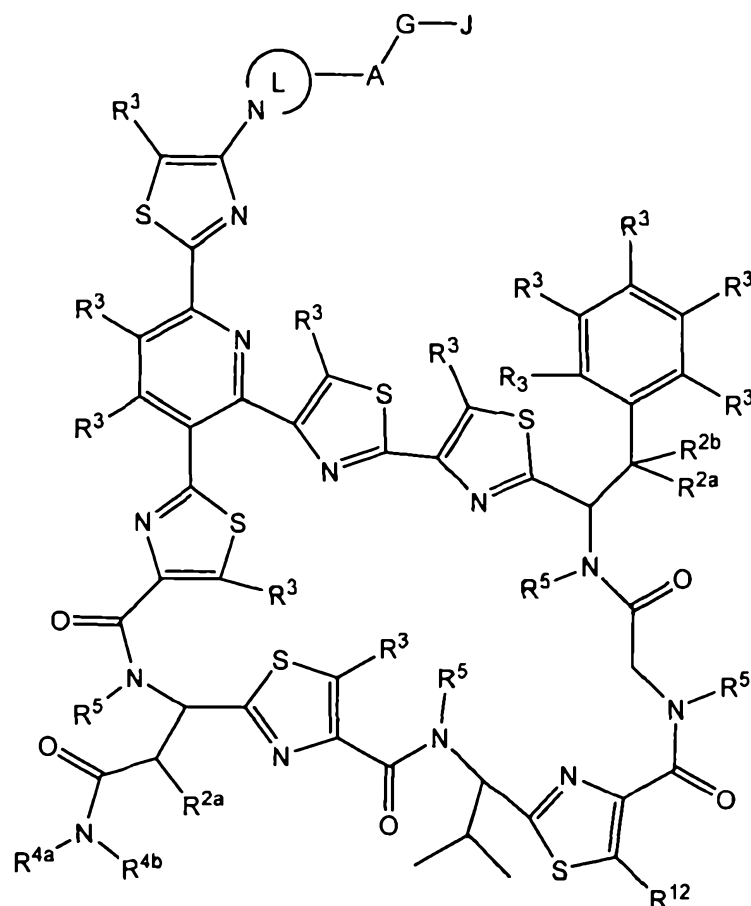
在另一實施例中，式I係由式II化合物：



II

及其醫藥上可接受之鹽表示。

在另一態樣中，本發明提供一種式 III 之化合物：



III

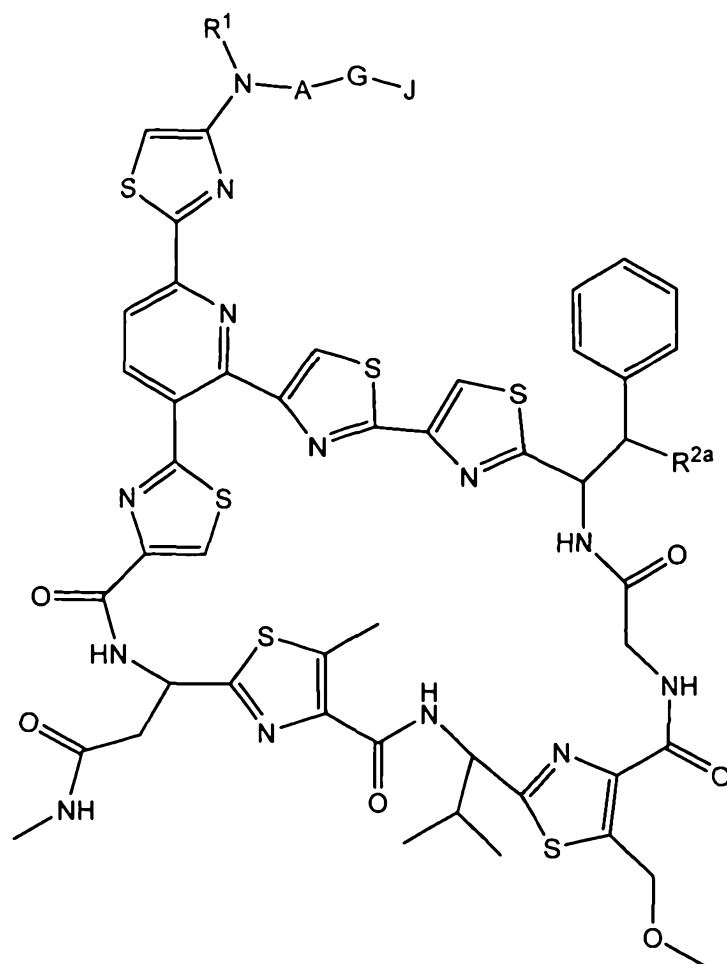
及其醫藥上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體、旋轉異構體、互變異構體、非對映異構體、限制構型異構體或外消旋體，包括其吡啶 N-氧化物；

其中

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^5 、 R^{12} 、A、G及J皆具有針對式 I 所述之含義；

且環 L 係選自由環烷基、雜環、芳基及雜芳基組成之群，其所有皆可進一步視情況經 -A-G-J 取代。

在式 III 之一實施例中， R^{2b} 、 R^{4b} 及 R^5 係 H，且 R^{4a} 係



V

其中 A-G-J 係 R^{1a}；

其中 R¹、R^{1a} 及 R^{2a} 各自獨立地選自由下列組成之群：

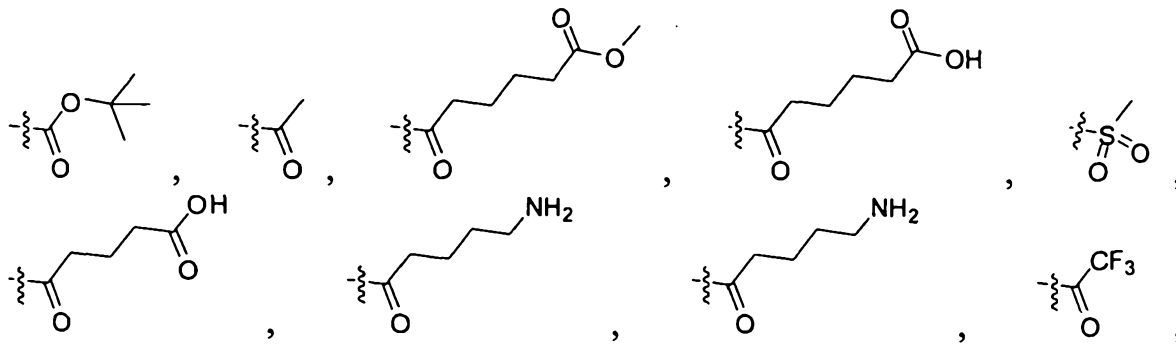
H、經取代或未經取代之烷基、烷基-芳基、雜烷基、雜環基、雜芳基、芳基-雜芳基、烷基-雜芳基、環烷基、烷氧基、烷基-芳氧基、芳氧基、雜芳氧基、雜環氧基、環烷氧基、胺基、烷基胺基、芳基胺基、烷基-芳基胺基、芳基胺基、雜芳基胺基、環烷基胺基、羧基烷基胺基、芳基烷氧基及雜環基胺基；其所有皆可進一步獨立地經 Z¹ 及 Z² 取代一或多次；其中 Z¹ 係烷基、烯基、炔基、環烷基、環烷基-烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、烷基芳基、芳基烷基、芳基雜芳基、雜芳基、雜環基胺基、烷基雜芳基

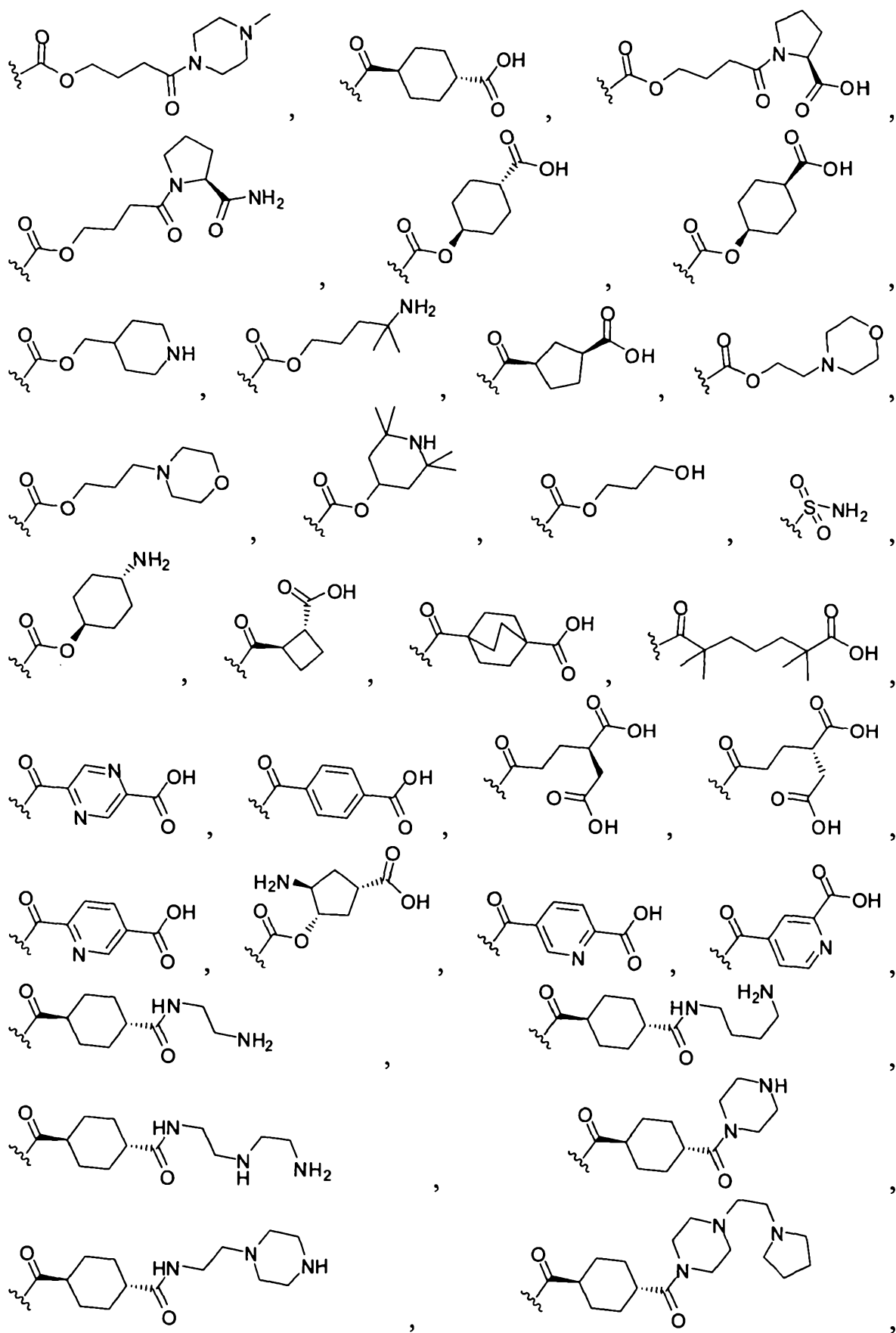
或雜芳基烷基；其中 Z^1 可獨立地經一或多個可相同或不同且獨立經選擇之 Z^2 部分取代；其中 Z^2 係羥基、烷基、芳基、烷氧基、芳氧基、硫、烷硫基、芳硫基、胺基、烷基胺基、芳基胺基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、烷基磺醯胺基、芳基磺醯胺基、羧基、烷氧羰基、甲醯胺基、烷氧基羰基胺基、烷氧基羰基氧基、烷基脲基、芳基脲基、鹵素、氰基、酮、酯或硝基；其中該烷基、烷氧基及芳基之每一個可未經取代或視情況獨立地經一或多個可相同或不同且獨立地選自下列之部分取代：烷基、烯基、炔基、環烷基、環烷基-烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、烷基芳基、芳基烷基、芳基雜芳基、雜芳基、雜環基胺基、烷基雜芳基及雜芳基烷基；

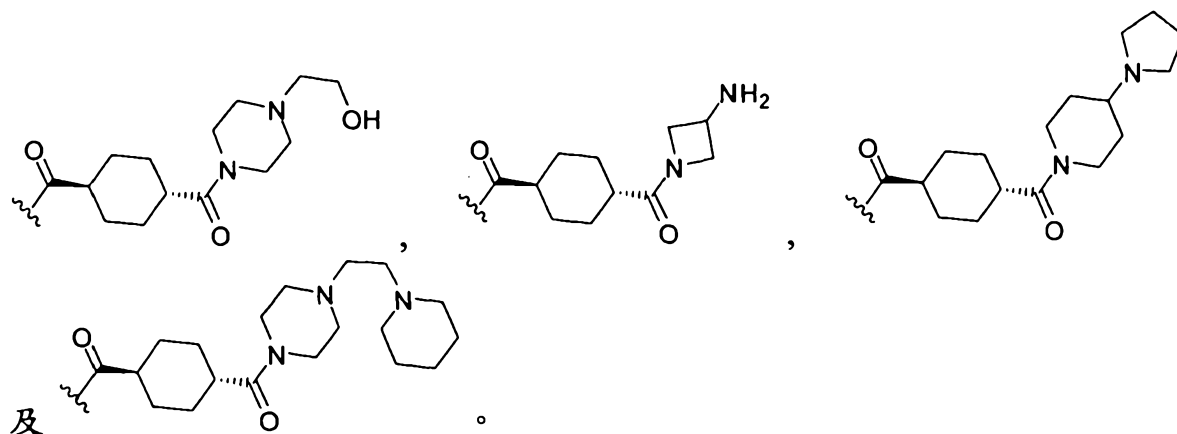
或者 R^1 與 R^{1a} 可一起形成芳香族或非芳香族且可包含一或多個雜原子之3、4、5、6或7員環，其中該環可進一步經相同或不同的取代基取代一或多次。

在式V之一實施例中， R^{2a} 係OH。

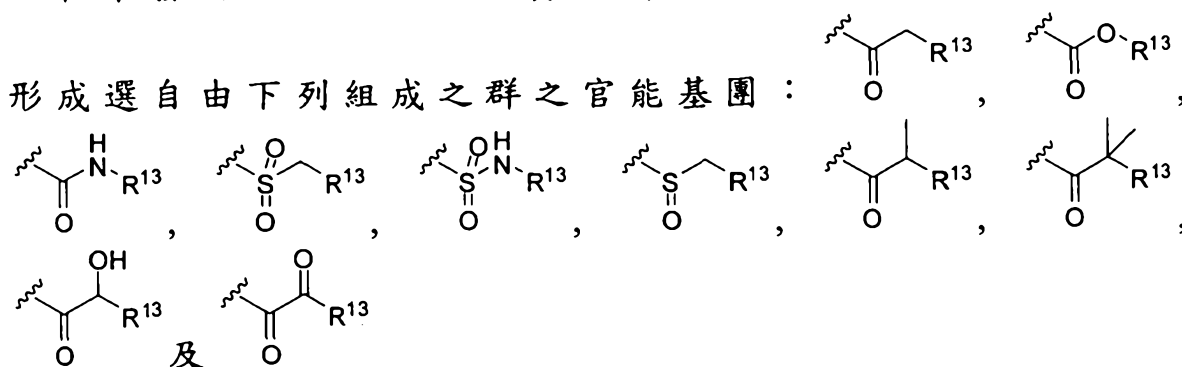
在本發明化合物之另一實施例中， R^1 係H或 CH_3 ，且A-G-J一起形成H，或一起形成選自由下列組成之群之官能基團：



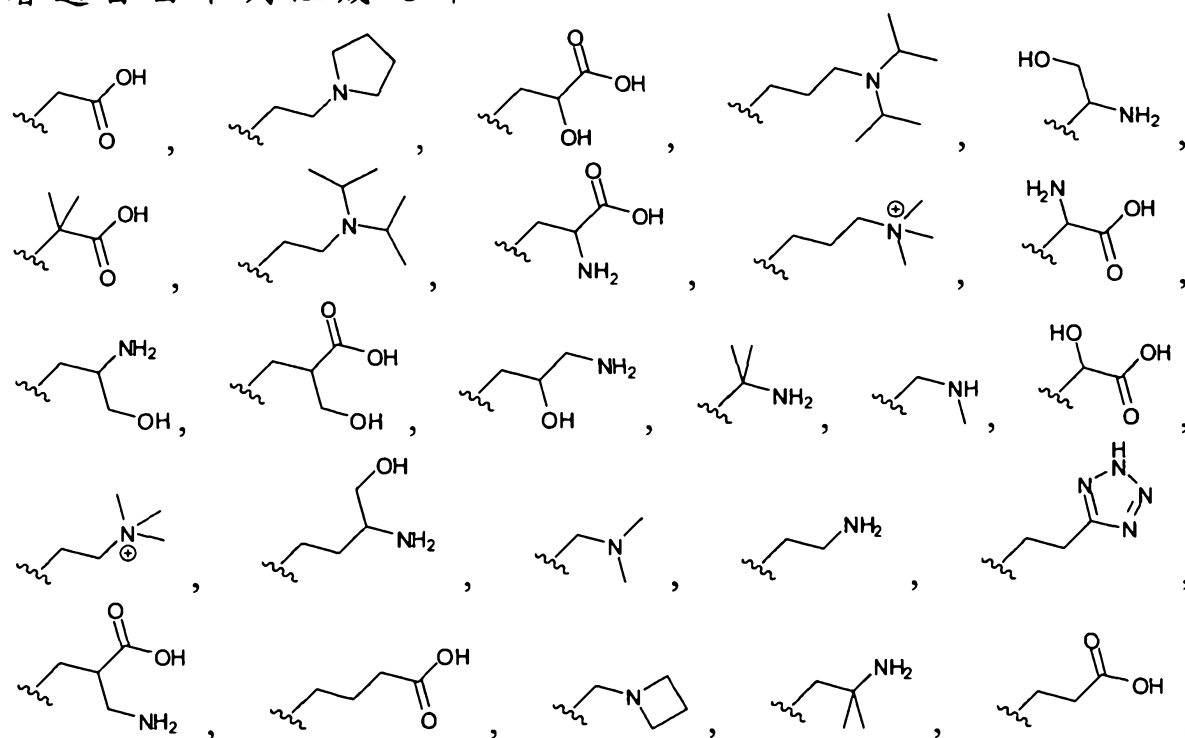




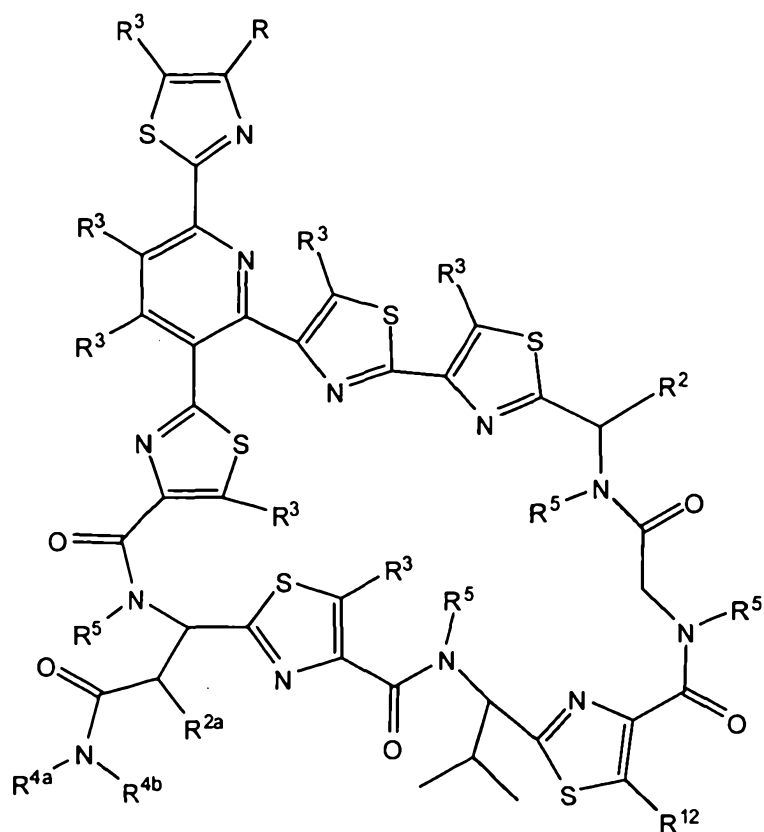
在本發明化合物之另一實施例中， R^1 係H，且A-G-J一起形成選自由下列組成之群之官能基團：



其中 R^{13} 係選自由氫、羥基甲基及胺基甲基組成之群或者選自由下列組成之群：







VI

及其醫藥上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體、旋轉異構體、互變異構體、非對映異構體、限制構型異構體或外消旋體，包括其吡啶N-氧化物；

其中

R係選自由 $N(R^1)_2$ 、 $N(R^1)$ -A-G-Q-J及-(雜芳基)-A-G-Q-J組成之群；

A係一鍵結或選自由下列組成之群： $-C(O)-$ 、 $-C(O)C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{8a})-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2N(R^{8a})-$ 、 $-S(O)N(R^{8a})-$ 、 $-C(=NR^8)N(R^{8a})-$ 、 $-C(=NR^8)N(R^{8a})C(O)-$ 、 $-C(=NR^8)-$ 、 $-C=C-C(O)-$ 、 $-C=C-C(O)O-$ 、 $-C=C-C(O)N(R^{8a})-$ ；

G不存在、選自由下列組成之群： $-[C(R^a)(R^b)]_x-$

、 $-[C(R^a)(R^b)]_x-C(R^a)=C(R^a)-[C(R^a)(R^b)]_y-$ 、 $-[C(R^a)(R^b)]_x-$ 、 $O-[C(R^a)(R^b)]_y-$ 及 $-[C(R^a)(R^b)]_x-N(R^{8a})-[C(R^a)(R^b)]_y-$ ，或者選自由下列組成之群： $-(環烷基)-$ 、 $-(雜環)-$ 、 $-(芳基)-$ 及 $-(雜芳基)-$ ，其每一個皆具有0-4個取代基；

Q不存在、選自由下列組成之群： $-C(O)-[C(R^a)(R^b)]_x-$ 、 $-C(O)-[C(R^a)(R^b)]_x-C(R^a)=C(R^a)-[C(R^a)(R^b)]_y-$ 、 $-C(O)-[C(R^a)(R^b)]_x-O-[C(R^a)(R^b)]_y-$ 及 $-C(O)-\{N(R^{8a})-[C(R^a)(R^b)]_y\}_p-$ ，或者選自由下列組成之群： $-(環烷基)-$ 、 $-(雜環)-$ 、 $-(芳基)-$ 、 $-(雜芳基)-$ 、 $-C(O)-(環烷基)-$ 、 $-C(O)-(雜環)-$ 、 $-C(O)-(芳基)-$ 及 $-C(O)-(雜芳基)-$ ，其每一個皆具有0-4個取代基；

J係選自由下列組成之群：H、 C_{1-4} 烷基、鹵素、 C_{1-4} 烷氧基、羥基、胺基、單-及二- C_{1-4} 烷基胺基、三 C_{1-4} 烷基銨、 $N(R^{8a})C(O)C_{1-4}$ 烷基、 CO_2H 、 $C(=O)N(R^{8a})_2$ 、 CH_2CO_2H 、 $CH_2C(=O)N(R^{8a})_2$ 、 CO_2-C_{1-4} 烷基、 $C(O)C_{1-4}$ 烷基、 $P(O)(OH)_2$ 、 $P(O)(O-C_{1-4}烷基)_2$ 、 C_{0-4} 伸烷基- $-(環烷基)$ 及 C_{0-4} 伸烷基- $-(雜環)$ ，該雜環可經取代0-4次；

R^a 係選自由下列組成之群：H、烷基、F、 CO_2H 、 CO_2- 烷基、 $-N(R^1)_2$ 、 $-OR^1$ 、 $-(CH_2)_{0-4}-J$ 及 $-R^{4b}$ ；

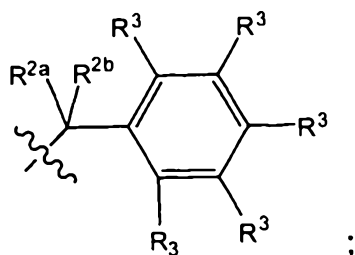
R^b 係選自由H、烷基及F組成之群；

p為0、1、2或3；

x及y每次出現時各自皆獨立地選自介於1-10之間之整數；

R^1 每次出現時皆獨立地選自-H、經J取代之烷基及 $-R^{4b}$ 。

R^2 係氫、 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{0-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{0-4} 烷基、芳基 C_{0-4} 烷基或下式之殘基：



R^{2a} 係選自由下列組成之群：H、 C_{1-6} 烷基、OH、 OR^{4a} 、 $OC(O)R^{4a}$ 、 $OC(O)N(R^{8a})_2$ 及 $N(R^{8a})_2$ ；

R^{2b} 係 H 或 C_{1-6} 烷基，或者 R^{2a} 與 R^{2b} 組合在一起形成氧代或亞胺基基團；

R^3 及 R^{12} 各自獨立地選自由下列組成之群：H、鹵素、 OR^{4b} 、-G-J 及 $N(R^{8a})_2$ ；

R^{4a} 係選自由 H 及烷基組成之群；

R^{4b} 係選自由烷基及 $-(CH_2-CH_2-O-)_n-R^9$ 組成之群，其中 n 係下列之整數：1-500、1,000、2,000、3,000、4,000、5,000、10,000、20,000、30,000、40,000、50,000 或 60,000，或者係數個如下數值之整數之平均值：1-500、1,000、2,000、3,000、4,000、5,000、10,000、20,000、30,000、40,000、50,000 或 60,000；

R^5 係選自由 H、烷基及 R^{4b} 組成之群；

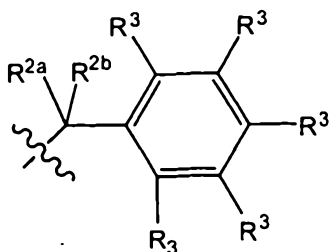
R^8 係選自由下列組成之群：H、CN、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基及 SO_2-C_{1-6} 烷基；

R^{8a} 不存在、或選自由下列組成之群：H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、經 J 取代之 C_{1-6} 烷基及 R^{4b} ，或者兩個 R^{8a} 殘基組合

在一起可形成具有3至7個環原子之飽和、不飽和或芳香族環，該環可經取代0-4次；且

R^9 係選自由H、烷基及 CH_2CO_2H 組成之群。

式VI之某些化合物包括其中 R^2 係下式殘基之彼等化合物：

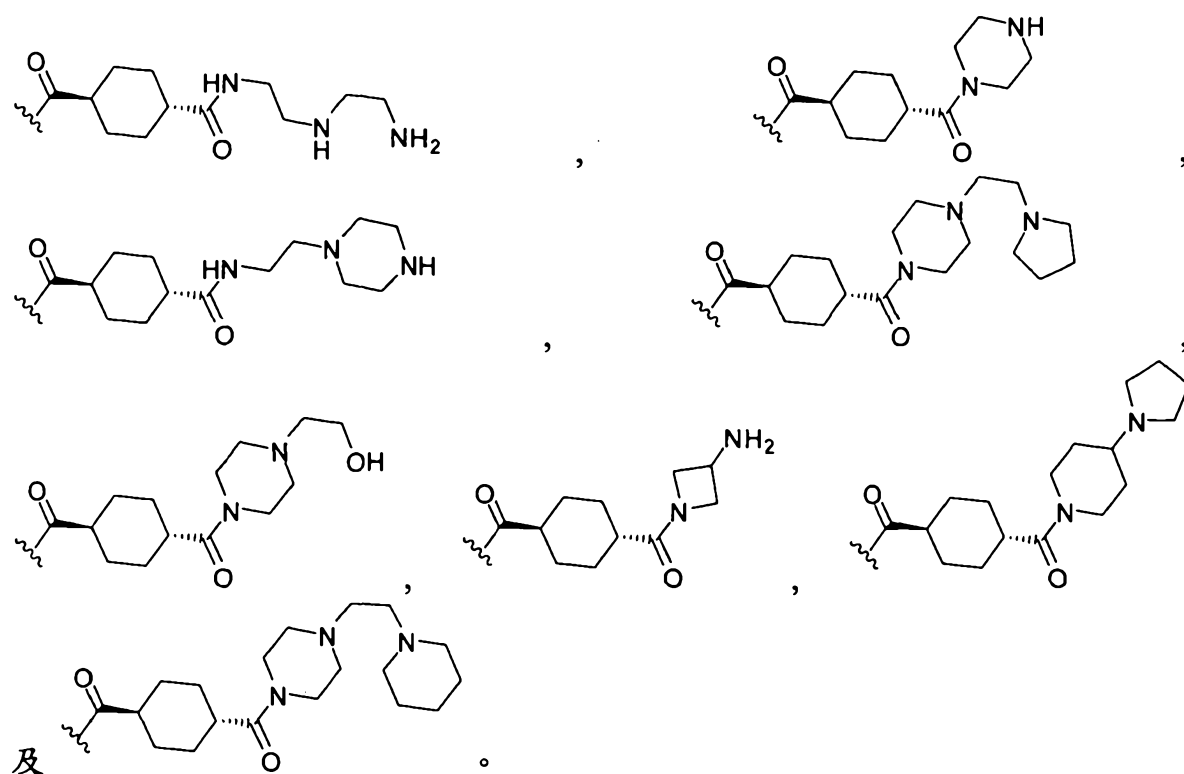


R^{2a} 係選自由下列組成之群：H、 C_{1-6} 烷基、OH、 OR^{4a} 、 $OC(O)R^{4a}$ 、 $OC(O)N(R^{8a})_2$ 及 $N(R^{8a})_2$ ；且

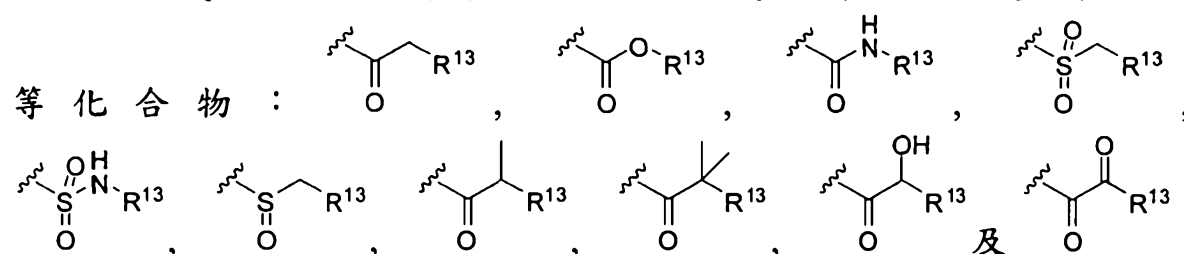
R^{2b} 係H或 C_{1-6} 烷基，或者 R^{2a} 與 R^{2b} 組合在一起形成氧代或亞胺基基團。

式VI之其他化合物包括其中 R^{2b} 、 R^{4b} 及 R^5 係H、且 R^{4a} 係 CH_3 之彼等化合物。式VI之某些其他化合物包括其中 R^{2b} 、 R^{4b} 及 R^5 係H、 R^{4a} 係 CH_3 、且 R^{12} 係 CH_2-O-CH_3 之彼等化合物。式VI之其他化合物包括其中 R^{2a} 係OH或OAc且 R^{2b} 係H之化合物。式VI之再其他化合物包括其中A係C(O)、C(O)O或C(O)NH、G係 C_{4-7} 環烷基、Q不存在、且J係 CO_2H 或 CO_2C_{1-4} 烷基之彼等化合物。

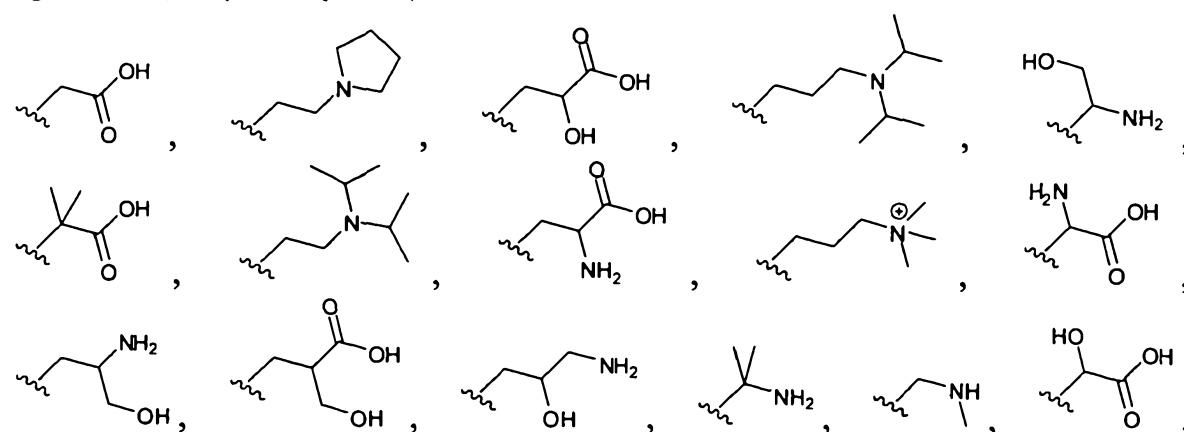
式VI之其他化合物包括其中R係 $N(R^1)-A-G-Q-J$ 、 R^1 係H且A-G-Q-J一起形成H或一起形成選自由下列組成之群之官能基團之彼等化合物：

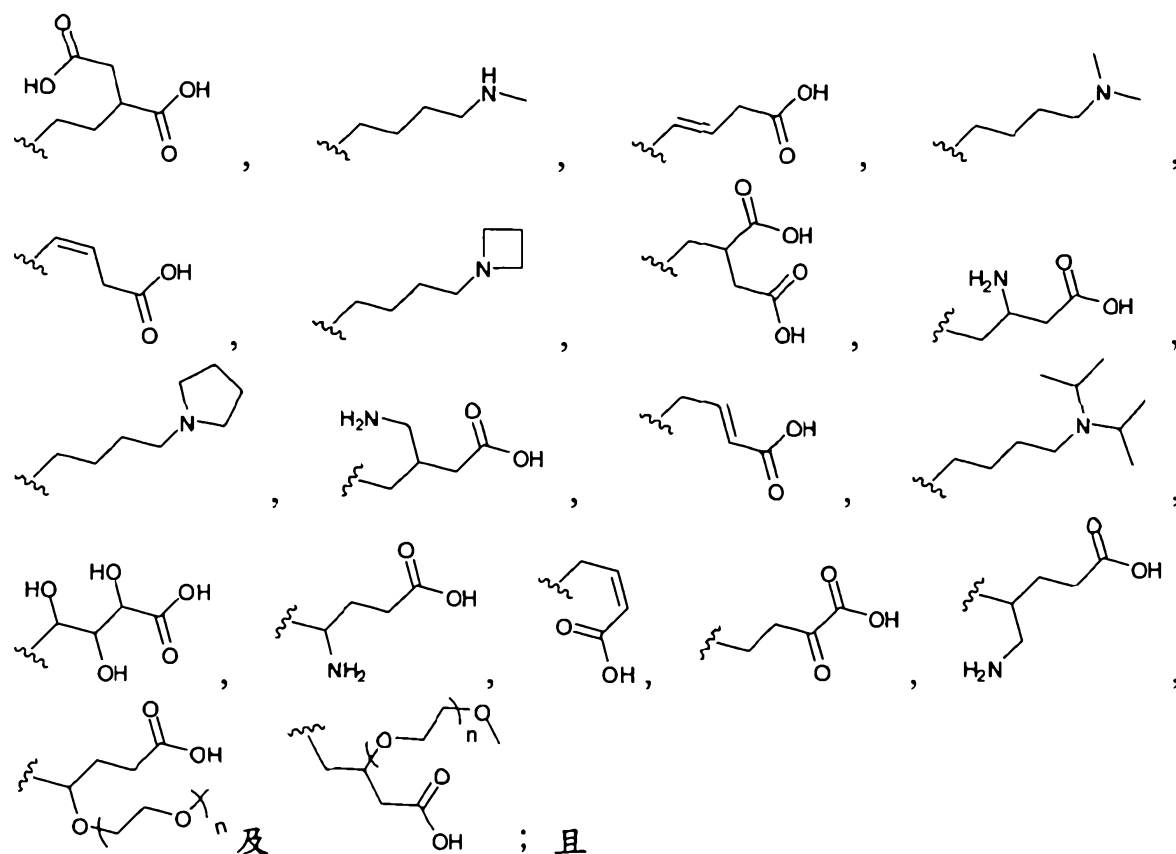


式 VI 之仍其他化合物包括其中 R 係 $N(R^1)$ -A-G-Q-J、 R^1 係 H 且 A-G-Q-J 一起形成選自由下列組成之群之官能基團之彼



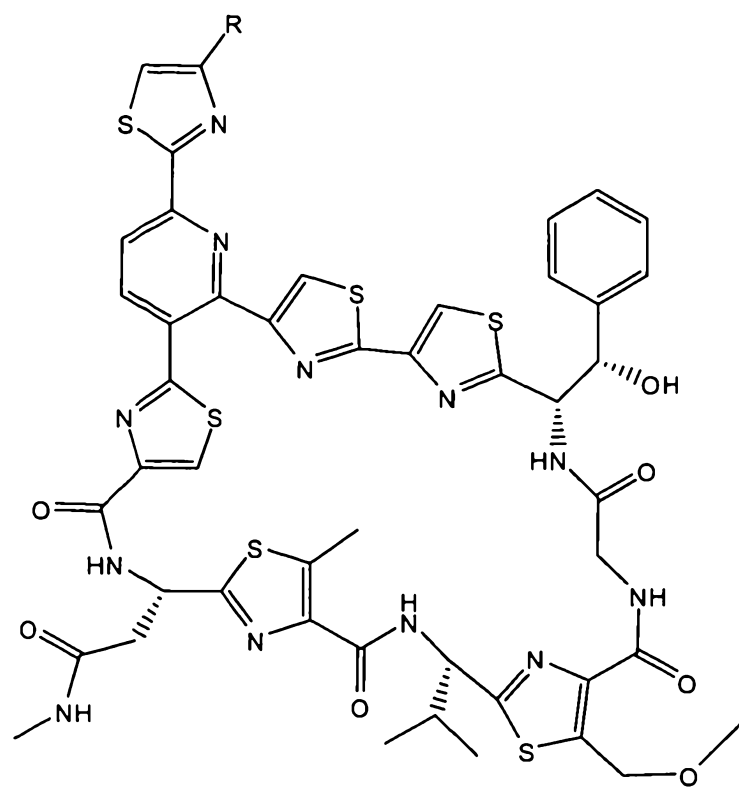
其中 R^{13} 係選自由氫、羥基甲基及胺基甲基組成之群或選自由下列組成之群：





n 係下列之整數：1-500、1,000、2,000、3,000、4,000、5,000、10,000、20,000、30,000、40,000、50,000或60,000，或者係數個如下數值之整數之平均值：1-500、1,000、2,000、3,000、4,000、5,000、10,000、20,000、30,000、40,000、50,000或60,000。

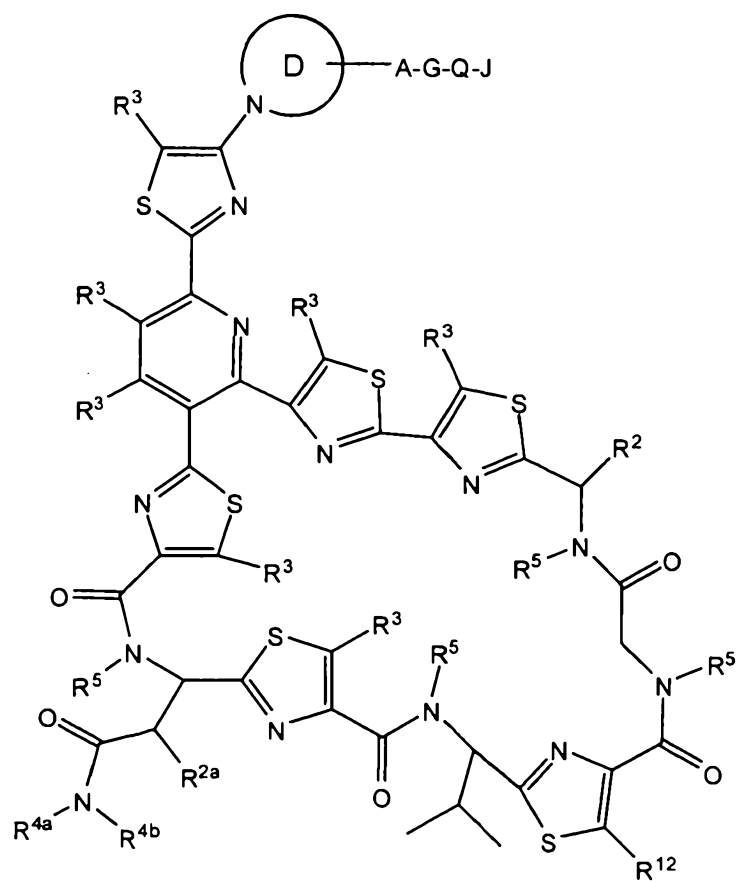
式VI之某些較佳化合物包括(但不限於)式VII之化合物：



VII

及其醫藥上可接受之鹽。

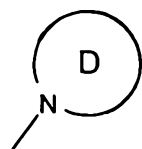
仍在另一態樣中，本發明提供式VIII之化合物：



VIII

及其醫藥上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體、旋轉異構體、互變異構體、非對映異構體、限制構型異構體或外消旋體，包括其吡啶N-氧化物；

其中



係具有0-2個其他環雜原子且經-A-G-Q-J殘基及0-4個其他取代基取代之4-7員雜芳基環；

A係一鍵結或選自由下列組成之群： $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{8a})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{8a})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{8a})-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^8)\text{N}(\text{R}^{8a})-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^8)\text{N}(\text{R}^{8a})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^8)-$ 、 $-\text{C}=\text{C}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}=\text{C}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}=\text{C}-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{8a})-$ ；

G不存在、選自由下列組成之群： $-\text{[C}(\text{R}^a)(\text{R}^b)]_x-$ 、 $-\text{[C}(\text{R}^a)(\text{R}^b)]_x-\text{C}(\text{R}^a)=\text{C}(\text{R}^a)-\text{[C}(\text{R}^a)(\text{R}^b)]_y-$ 、 $-\text{[C}(\text{R}^a)(\text{R}^b)]_x-\text{O}-\text{[C}(\text{R}^a)(\text{R}^b)]_y-$ 及 $-\text{[C}(\text{R}^a)(\text{R}^b)]_x-\text{N}(\text{R}^{8a})-\text{[C}(\text{R}^a)(\text{R}^b)]_y-$ ，或者選自由下列組成之群： $-(\text{環烷基})-$ 、 $-(\text{雜環})-$ 、 $-(\text{芳基})-$ 及 $-(\text{雜芳基})-$ ，其每一個皆具有0-4個取代基；

Q不存在、選自由下列組成之群： $-\text{C}(\text{O})-\text{[C}(\text{R}^a)(\text{R}^b)]_x-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{[C}(\text{R}^a)(\text{R}^b)]_x-\text{C}(\text{R}^a)=\text{C}(\text{R}^a)-\text{[C}(\text{R}^a)(\text{R}^b)]_y-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{[C}(\text{R}^a)(\text{R}^b)]_x-\text{O}-\text{[C}(\text{R}^a)(\text{R}^b)]_y-$ 及 $-\text{C}(\text{O})-\{\text{N}(\text{R}^{8a})-\text{[C}(\text{R}^a)(\text{R}^b)]_y\}_p-$ ，或者選自由下列組成之群： $-(\text{環烷基})-$ 、 $-(\text{雜環})-$ 、 $-(\text{芳基})-$ 、 $-(\text{雜芳基})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{環烷基})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{雜環})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{芳基})-$ 及 $-\text{C}(\text{O})-(\text{雜芳基})-$ ，其每一個皆具有0-4個取代基；

J係選自由下列組成之群：H、 C_{1-4} 烷基、鹵素、 C_{1-4} 烷氧基、羥基、胺基、單-及二- C_{1-4} 烷基胺基、三 C_{1-4} 烷基銨、 $N(R^{8a})C(O)C_{1-4}$ 烷基、 CO_2H 、 $C(=O)N(R^{8a})_2$ 、 CH_2CO_2H 、 $CH_2C(=O)N(R^{8a})_2$ 、 CO_2-C_{1-4} 烷基、 $C(O)C_{1-4}$ 烷基、 $P(O)(OH)_2$ 、 $P(O)(O-C_{1-4}烷基)_2$ 、 C_{0-4} 伸烷基-(環烷基)及 C_{0-4} 伸烷基-(雜環)，該雜環可經取代0-4次；

R^a 係選自由下列組成之群：H、烷基、F、 CO_2H 、 CO_2- 烷基、 $-N(R^1)_2$ 、 $-OR^1$ 、 $-(CH_2)_{0-4}-J$ 及 $-R^{4b}$ ；

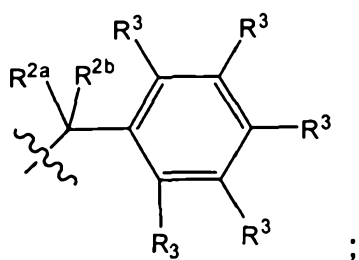
R^b 係選自由H、烷基及F組成之群；

p為0、1、2或3；

x及y每次出現時各自皆獨立地選自介於0-10之間之整數；

R^1 每次出現時皆獨立地選自-H、經J取代之烷基及 $-R^{4b}$ 。

R^2 係氫、 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{0-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{0-4} 烷基、芳基 C_{0-4} 烷基或下式之殘基：



R^{2a} 係選自由下列組成之群：H、 C_{1-6} 烷基、OH、 OR^{4a} 、 $OC(O)R^{4a}$ 、 $OC(O)N(R^{8a})_2$ 及 $N(R^{8a})_2$ ；

R^{2b} 係H或 C_{1-6} 烷基，或者 R^{2a} 與 R^{2b} 組合在一起形成氧代或亞胺基基團；

R^3 及 R^{12} 各自獨立地選自由下列組成之群：H、鹵素、

OR^{4b} 、 $-\text{G}-\text{J}$ 及 $\text{N}(\text{R}^{8a})_2$ ；

R^{4a} 係選自由H及烷基組成之群；

R^{4b} 係選自由烷基及 $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-)_n-\text{R}^9$ 組成之群，其中n係下列之整數：1-500、1,000、2,000、3,000、4,000、5,000、10,000、20,000、30,000、40,000、50,000或60,000，或者係數個如下數值之整數之平均值：1-500、1,000、2,000、3,000、4,000、5,000、10,000、20,000、30,000、40,000、50,000或60,000；

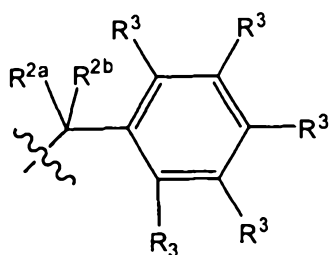
R^5 係選自由H、烷基及 R^{4b} 組成之群；

R^8 係選自由下列組成之群：H、CN、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基及 $\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}$ 烷基；

R^{8a} 不存在、或選自由下列組成之群：H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、經J取代之 C_{1-6} 烷基及 R^{4b} ，或者兩個 R^{8a} 殘基組合在一起可形成具有3至7個環原子之飽和、不飽和或芳香族環，該環可經取代0-4次；且

R^9 係選自由H、烷基及 $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 組成之群。

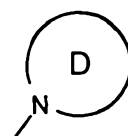
式VI之某些化合物包括其中 R^2 係下式之殘基之彼等化合物：

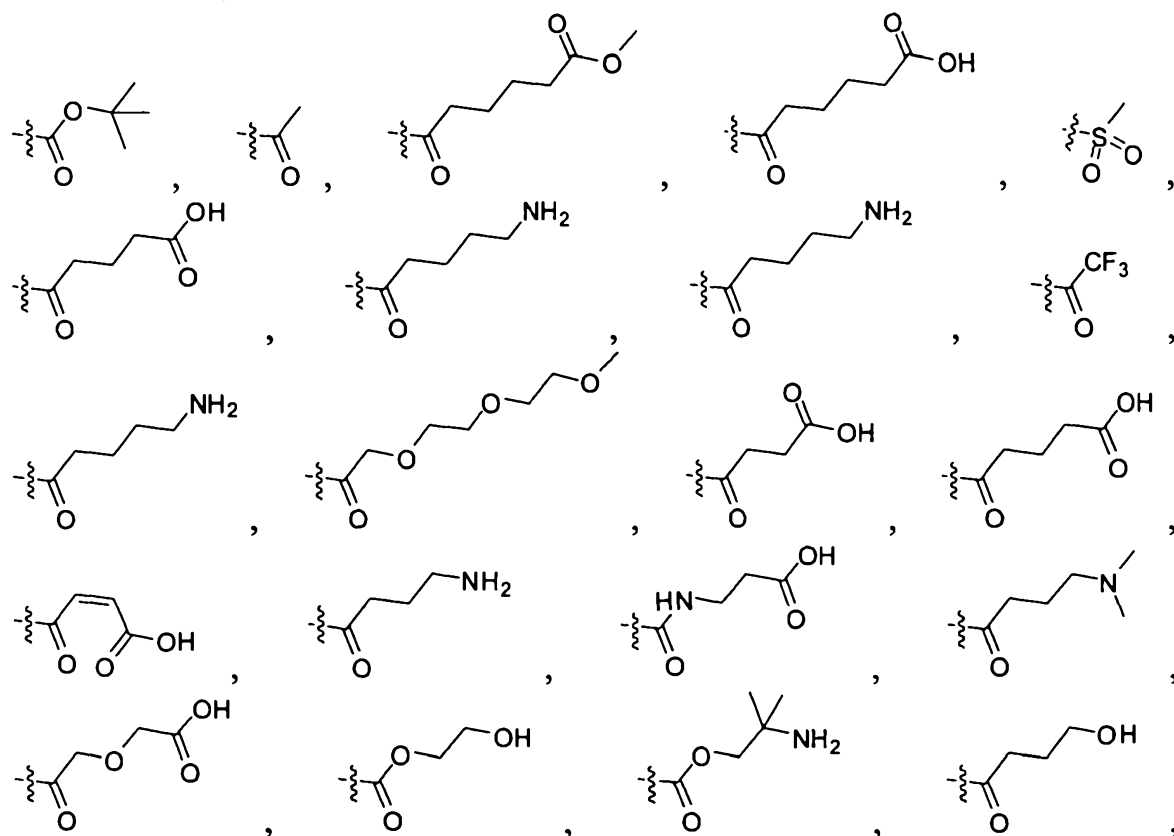


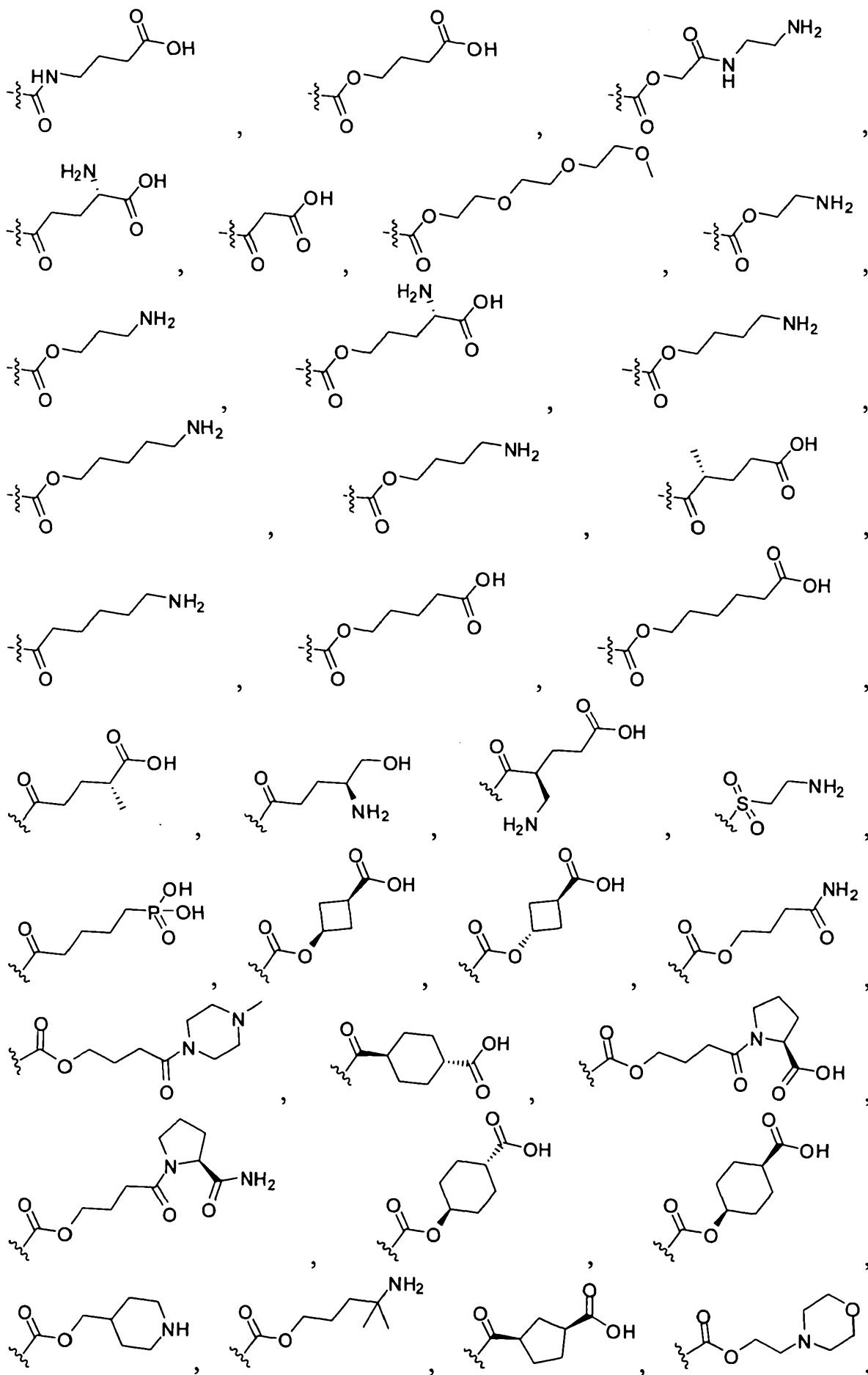
R^{2a} 係選自由下列組成之群：H、 C_{1-6} 烷基、OH、 OR^{4a} 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{4a}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{8a})_2$ 及 $\text{N}(\text{R}^{8a})_2$ ；且

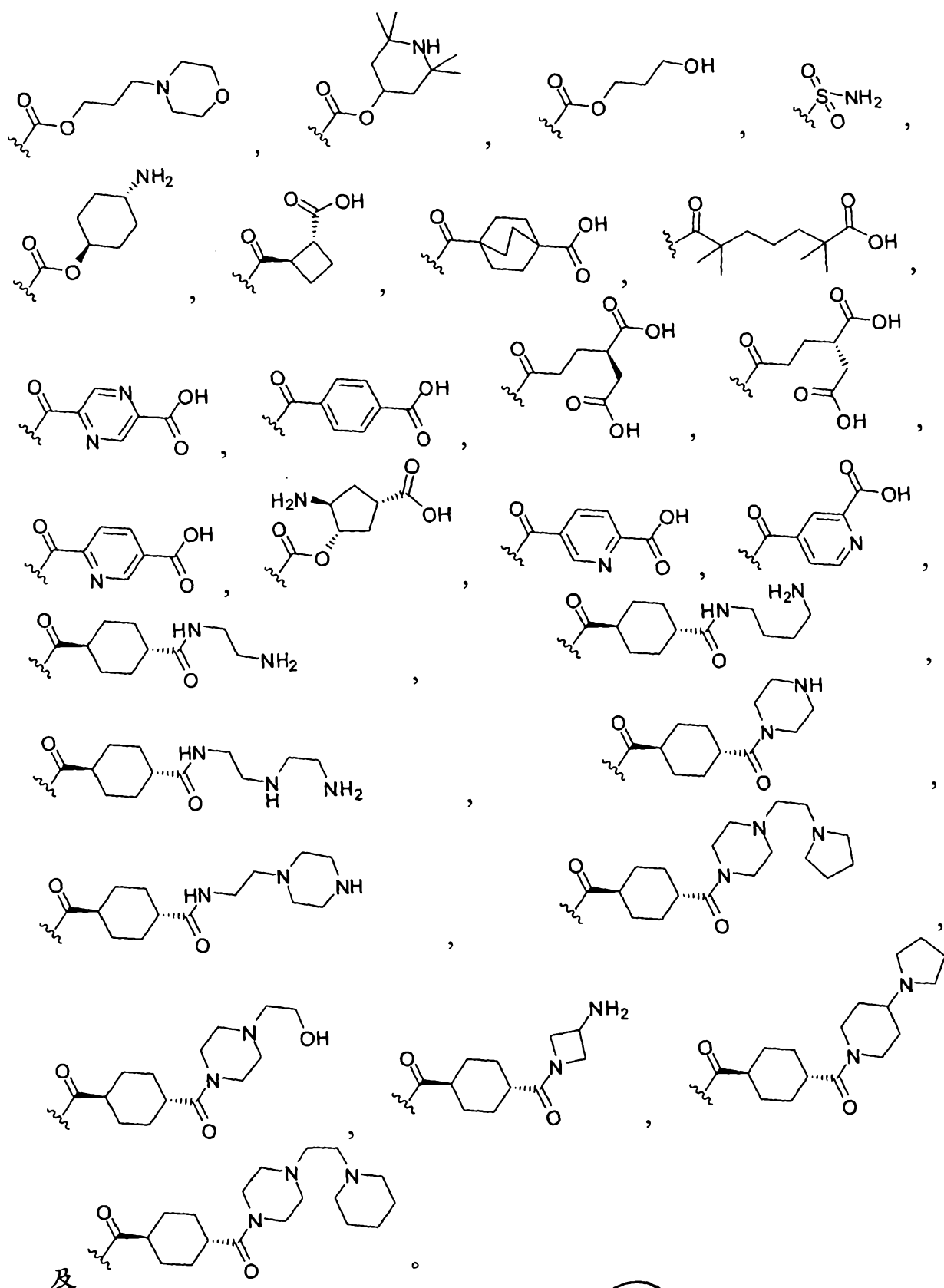
R^{2b} 係 H 或 C_{1-6} 烷基，或者 R^{2a} 與 R^{2b} 組合在一起形成氧代或亞胺基基團。

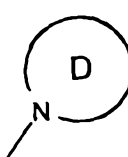
式 VIII 之仍其他化合物包括其中 R^{2b} 、 R^{4b} 及 R^5 係 H、且 R^{4a} 係 CH_3 之彼等化合物。式 VIII 之某些其他化合物包括其中 R^{2b} 、 R^{4b} 及 R^5 係 H、 R^{4a} 係 CH_3 、且 R^{12} 係 CH_2-O-CH_3 之彼等化合物。式 VIII 之其他化合物包括其中 R^{2a} 係 OH 或 OAc 且 R^{2b} 係 H 之化合物。式 VIII 之仍其他化合物包括其中 A 係 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 或 $C(O)NH$ 、G 係 C_{4-7} 環烷基、Q 不存在且 J 係 CO_2H 或 CO_2C_{1-4} 烷基之彼等化合物。

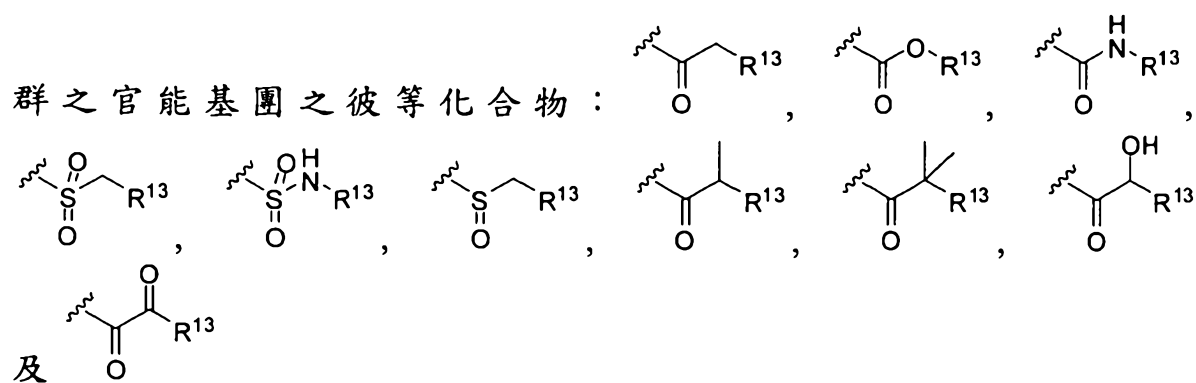
式 VIII 之仍其他化合物包括其中  殘基係經 A-G-Q-J 取代之咪唑基環；且 A-G-Q-J 一起形成 H 或一起形成選自由下列組成之群之官能基團之彼等化合物：



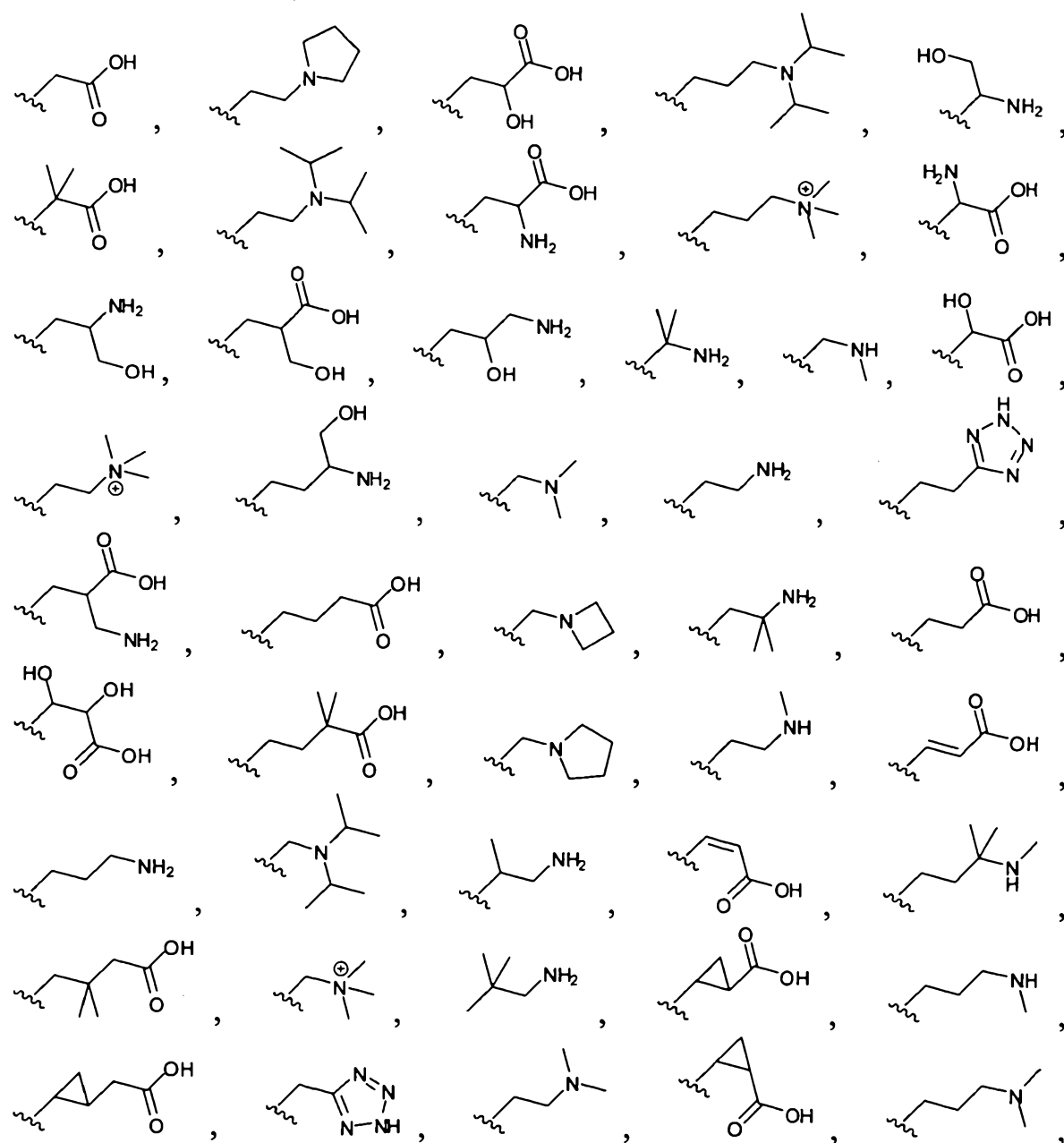


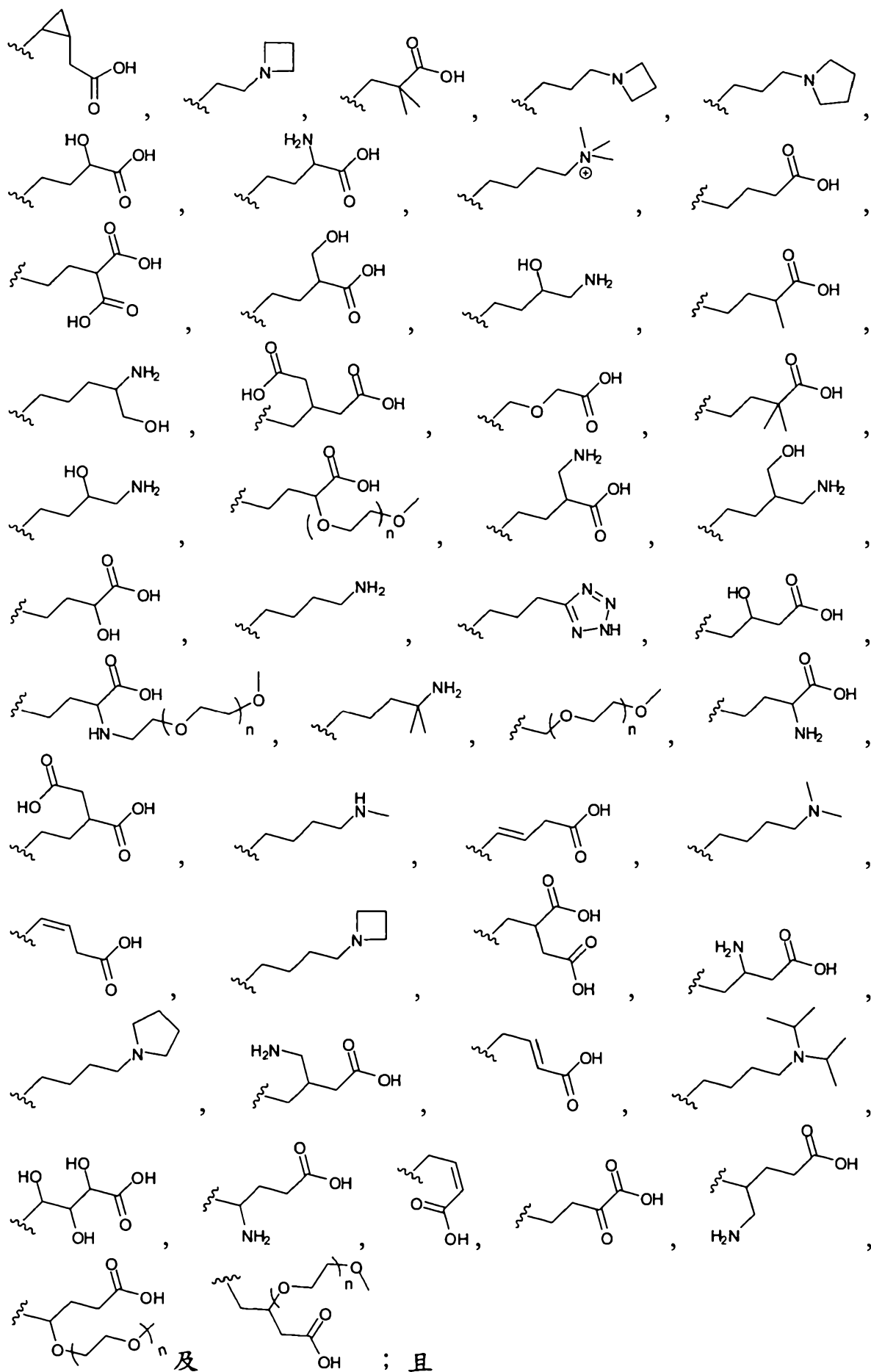


式 VIII 之其他化合物包括其中  殘基係經 A-G-Q-J 取代之咪唑基環；且 A-G-Q-J 一起形成選自由下列組成之

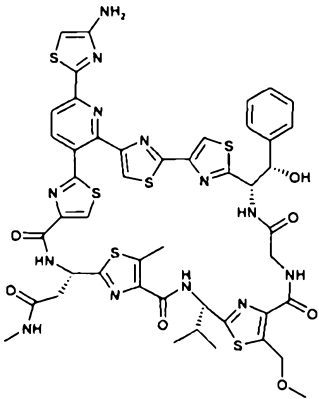
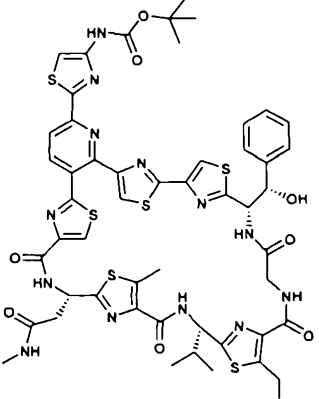
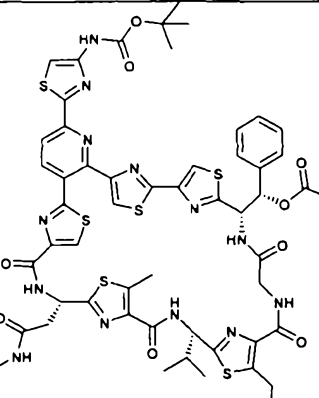
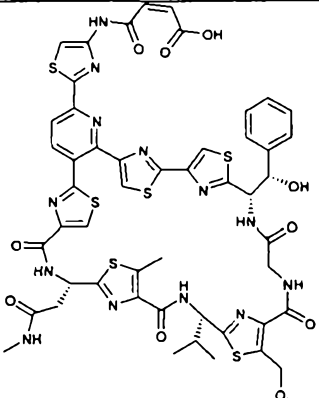
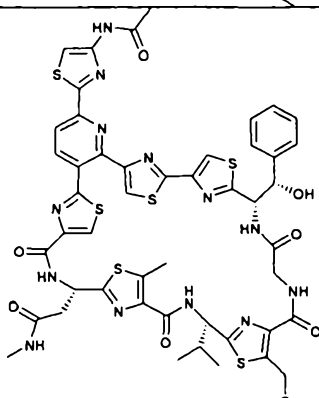
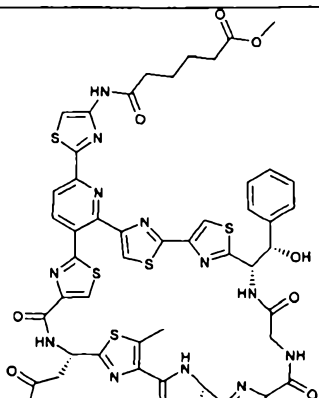


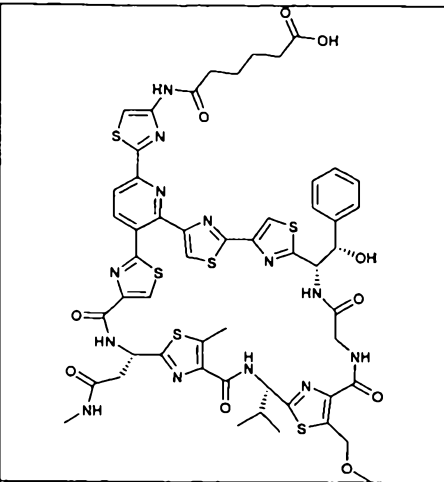
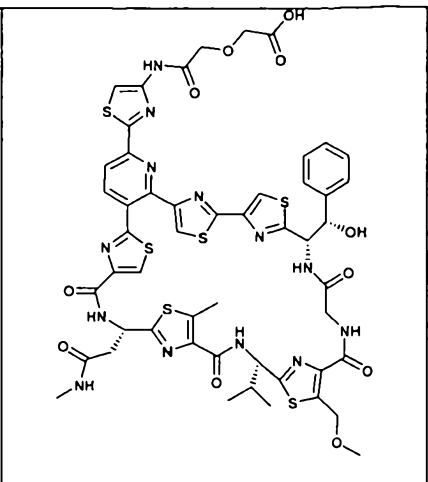
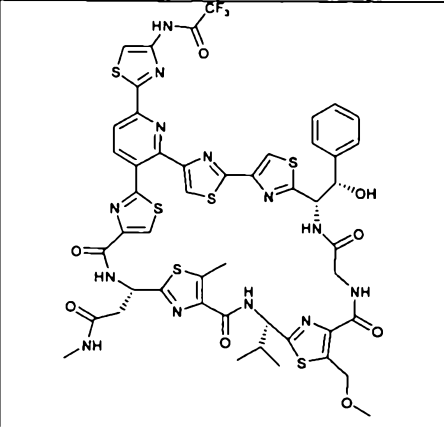
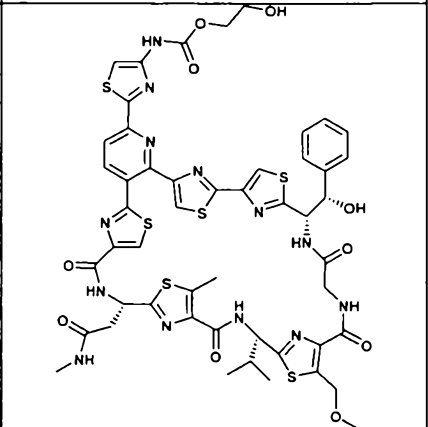
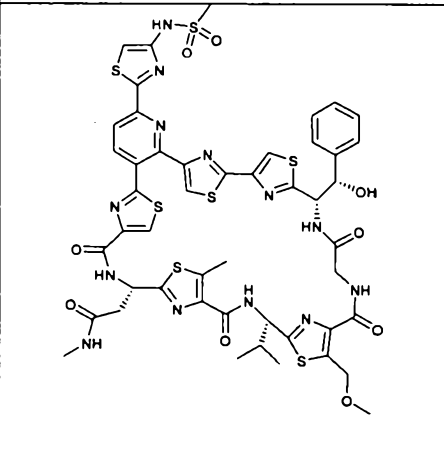
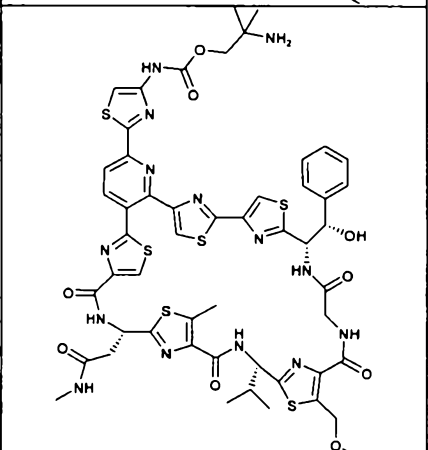
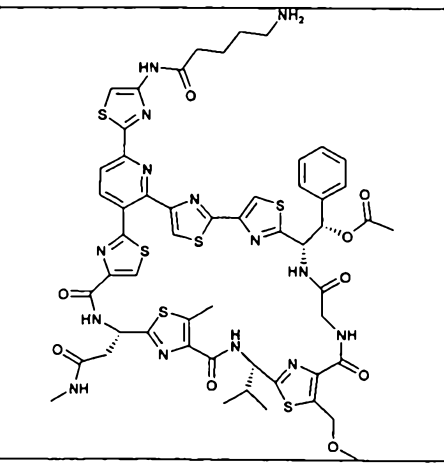
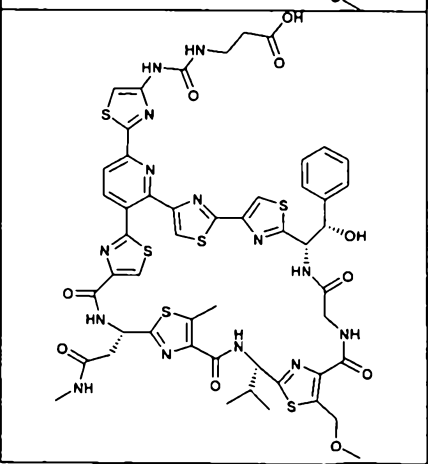
其中 R^{13} 係選自由氫、羥基甲基及胺基甲基組成之群或選自由下列組成之群：

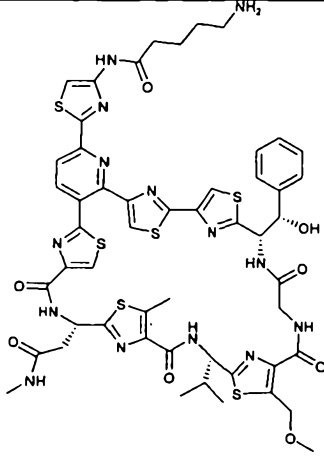
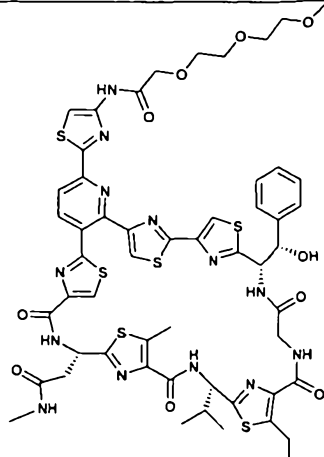
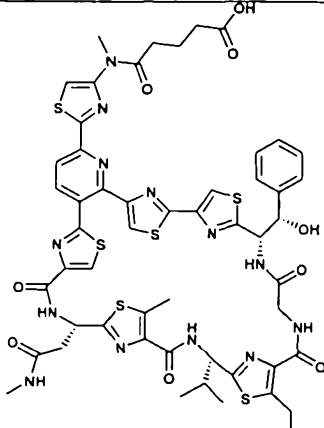
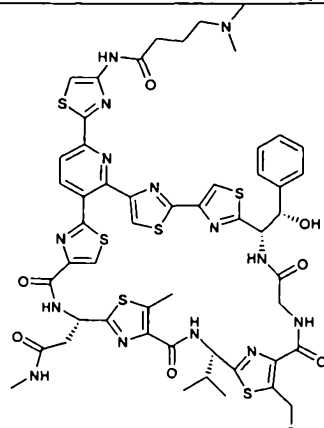
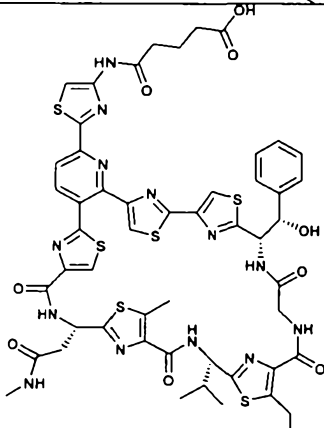
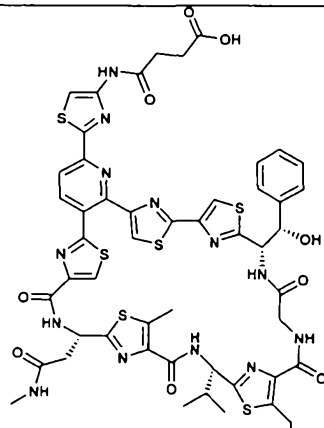
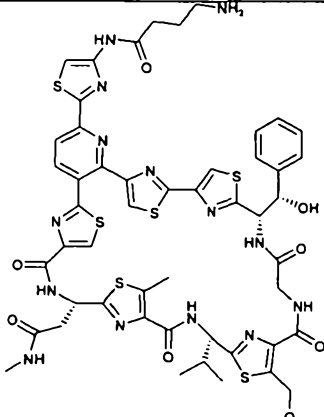
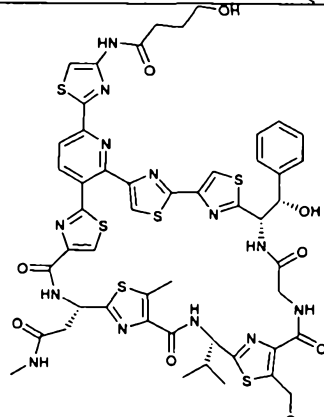


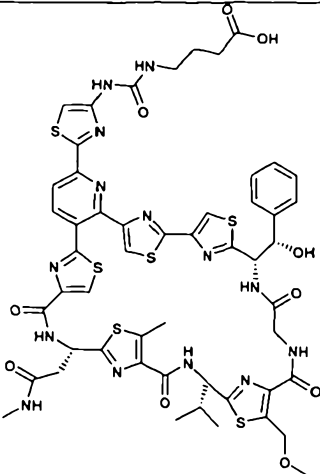
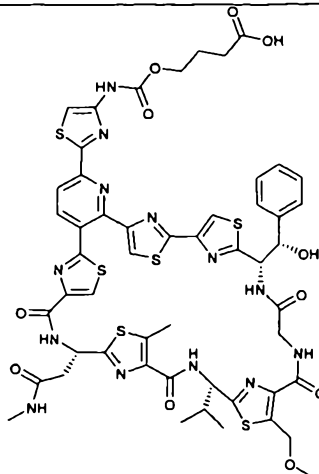
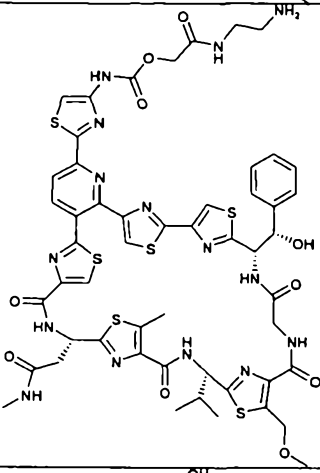
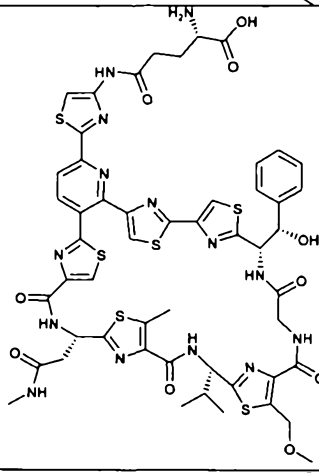
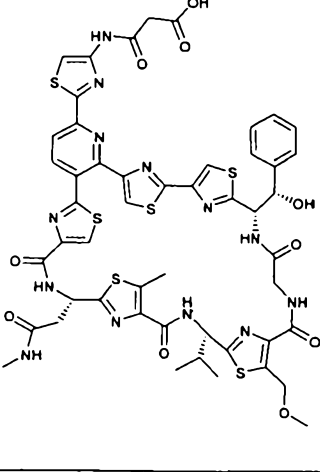
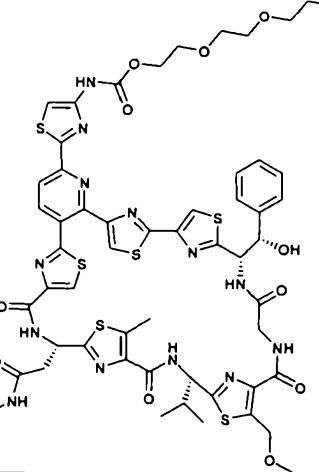
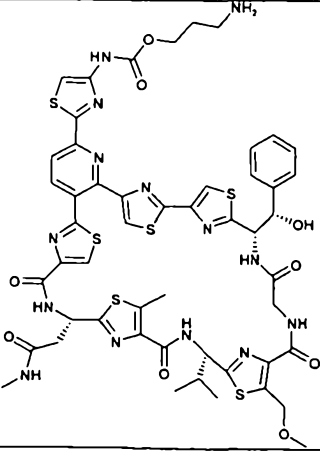
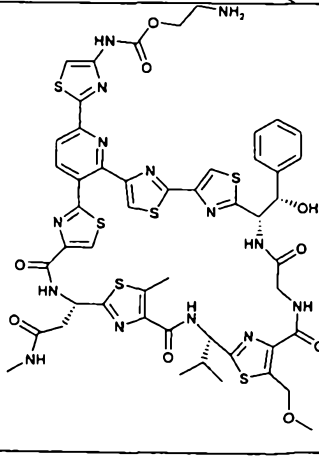


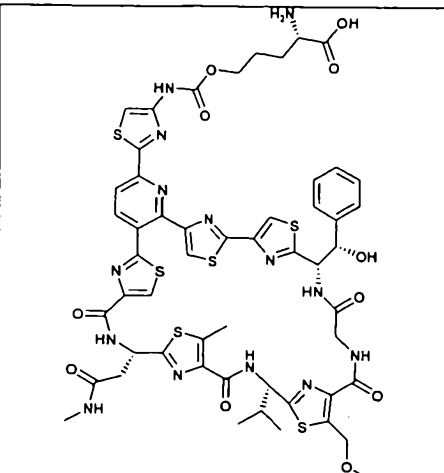
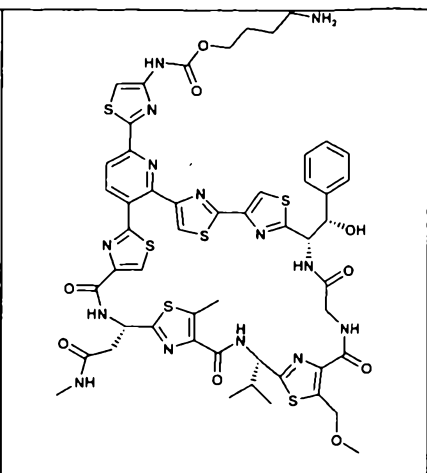
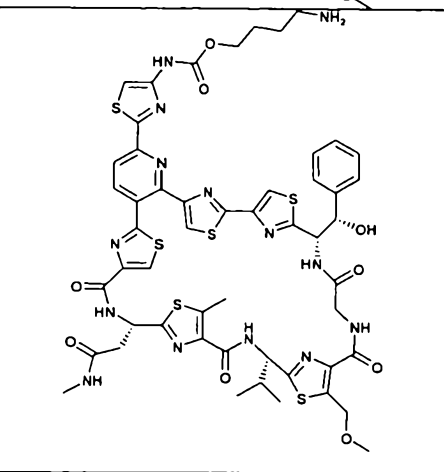
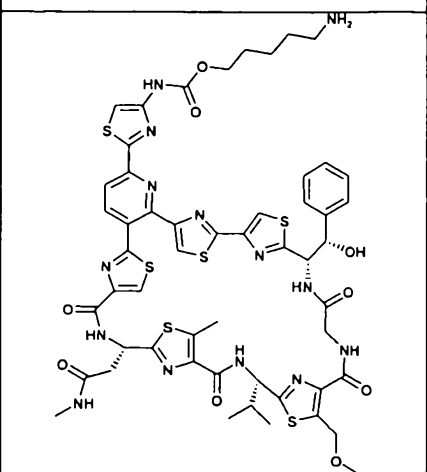
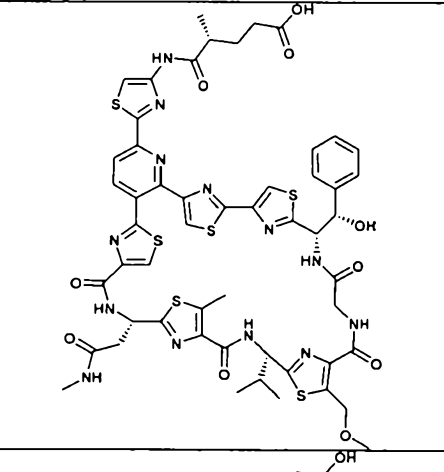
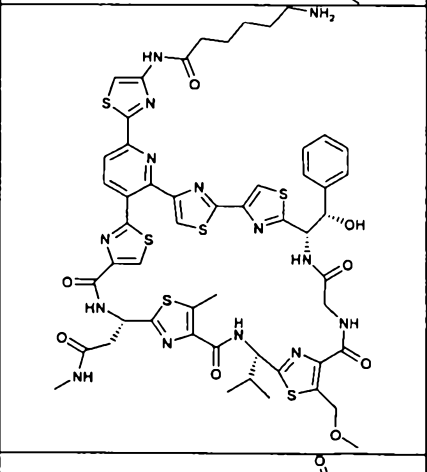
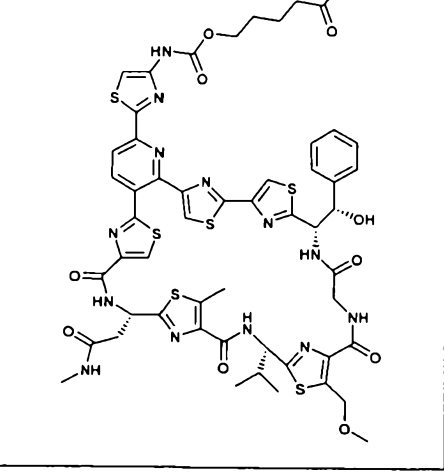
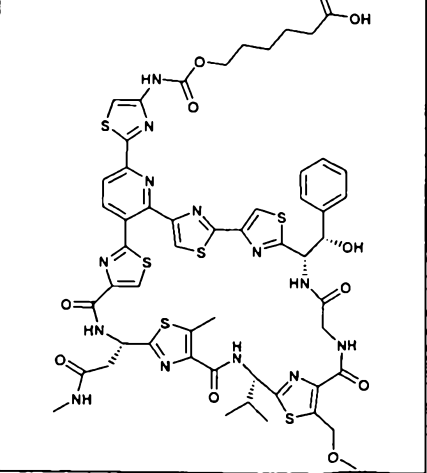
n係下列之整數：1-500、1,000、2,000、3,000、4,000、5,000、10,000、20,000、30,000、40,000、50,000或60,000
或者係數個如下數值之整數之平均值：1-500、1,000、2,000、3,000、4,000、5,000、10,000、20,000、30,000、40,000、50,000或60,000。

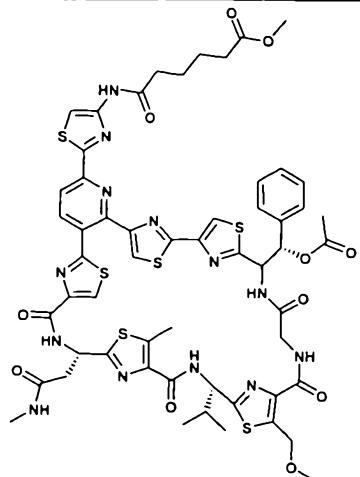
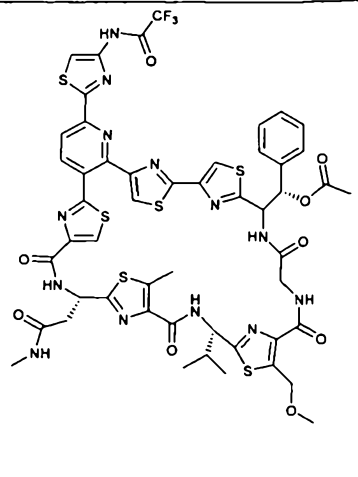
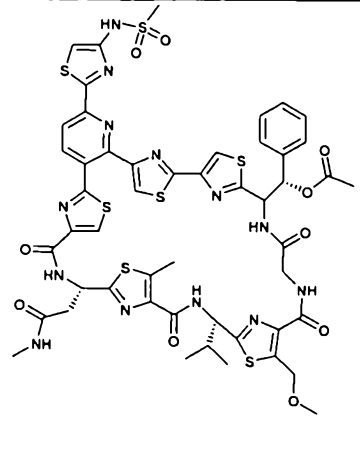
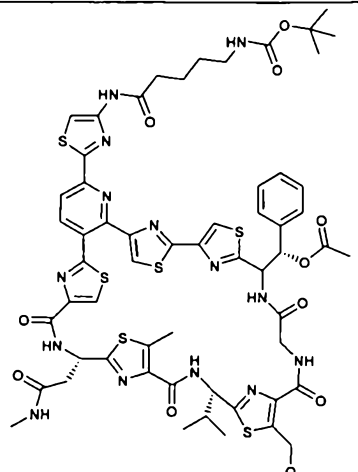
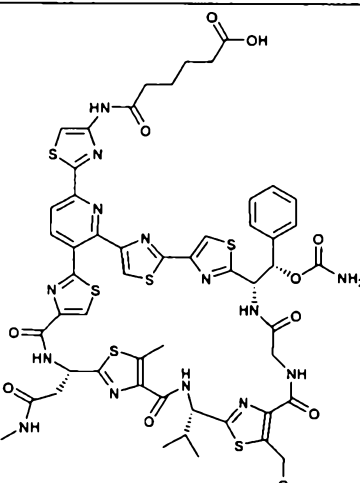
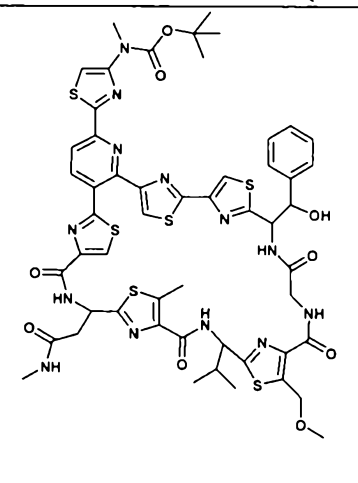
表 A			
化合物	結構	化合物	結構
1		2	
3		4	
5		6	

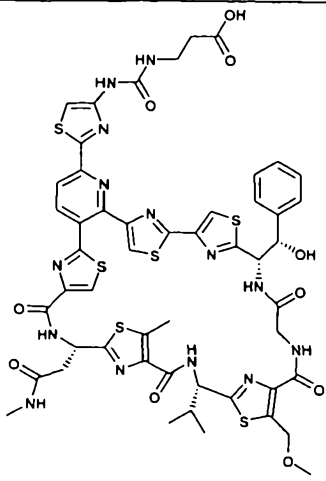
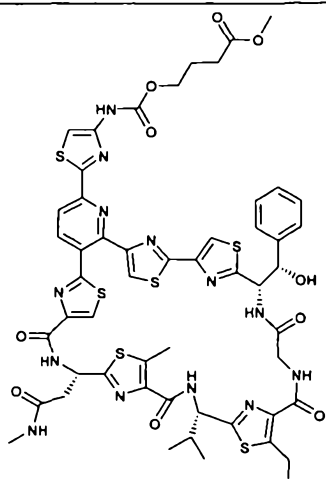
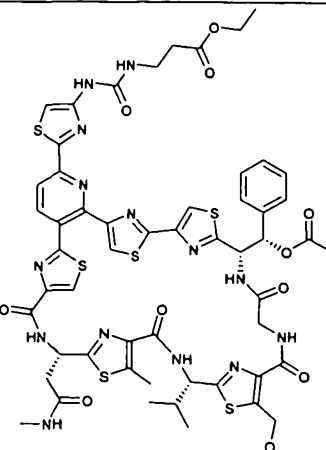
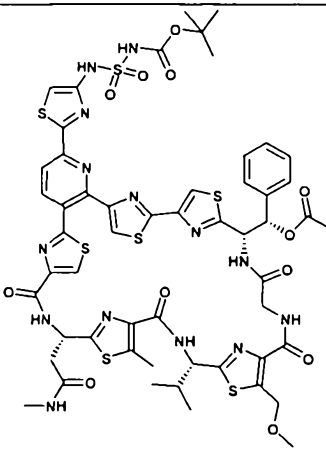
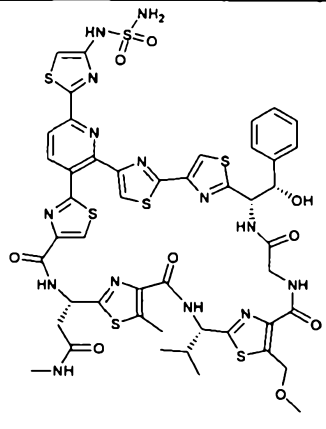
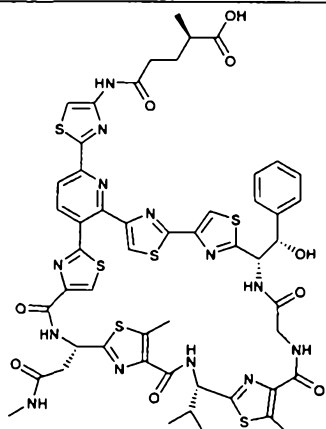
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	

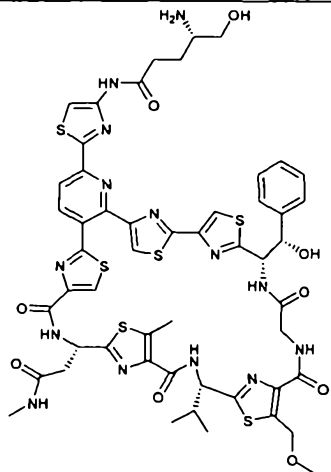
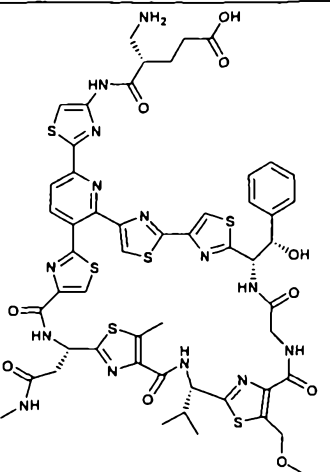
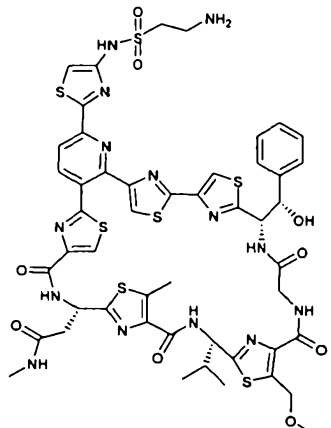
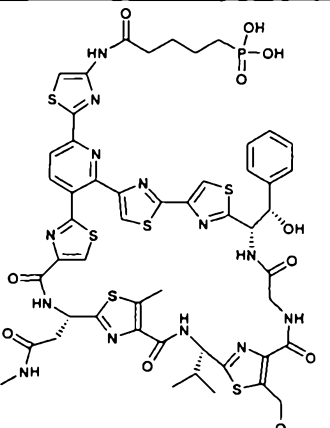
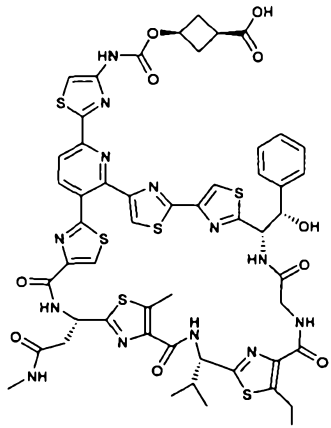
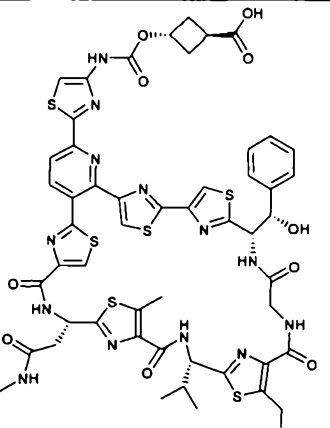
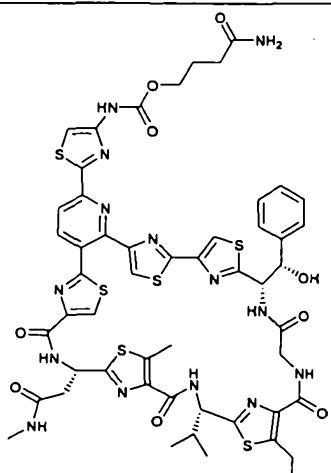
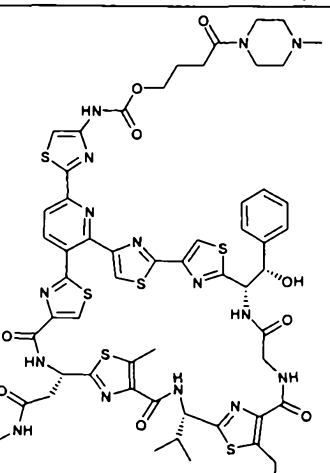
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	

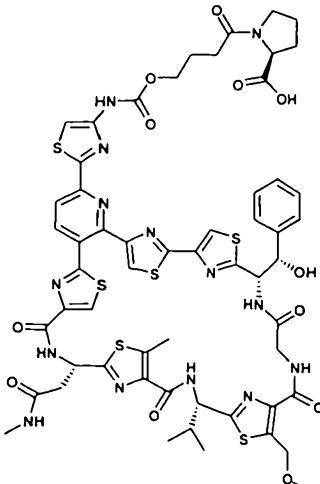
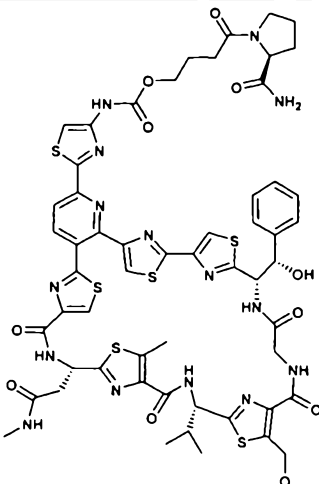
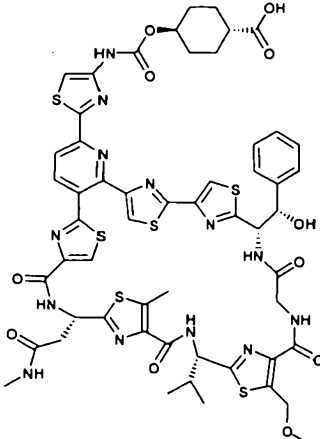
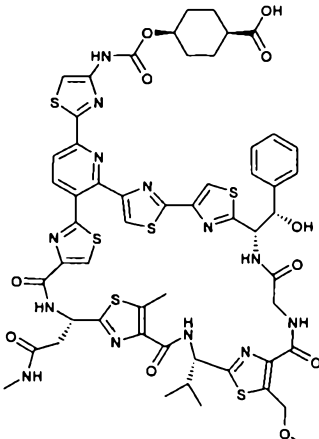
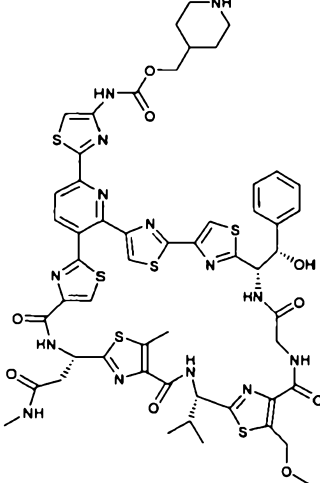
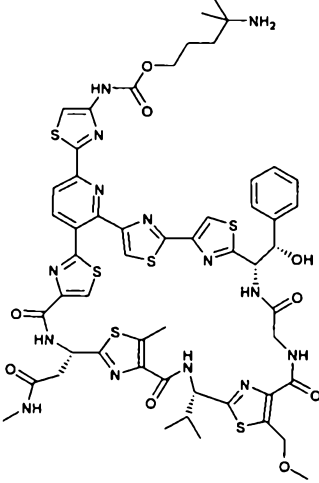
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	

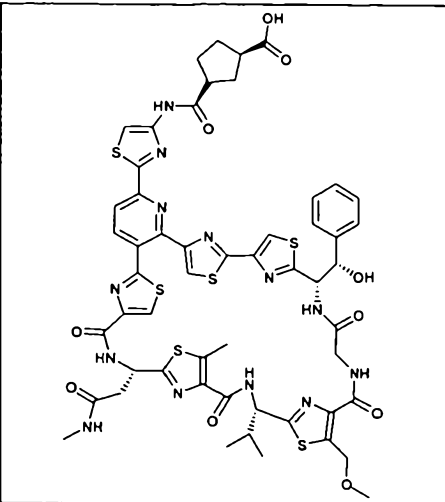
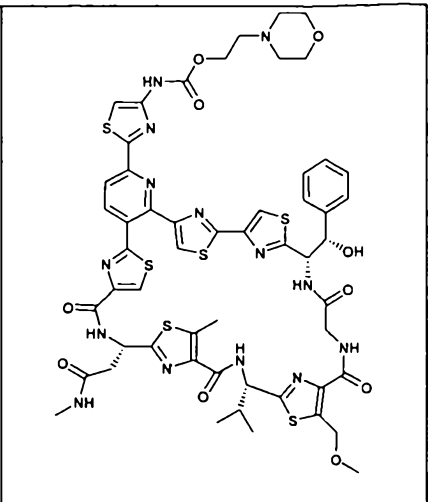
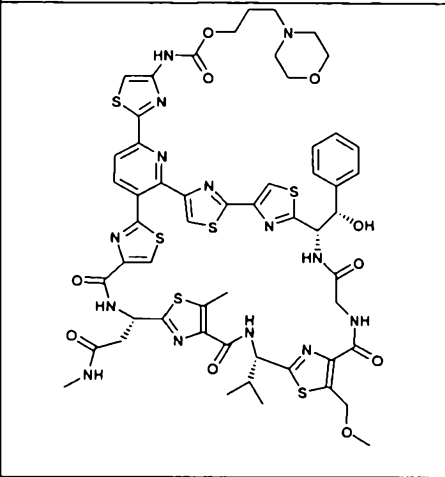
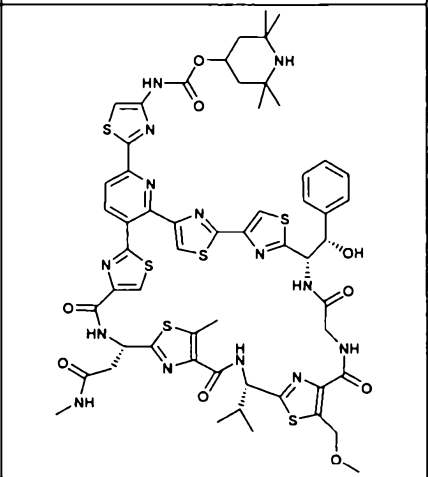
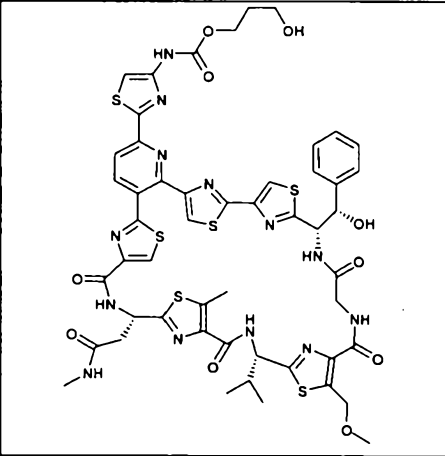
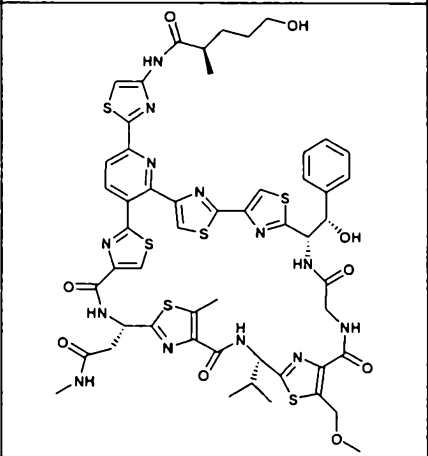
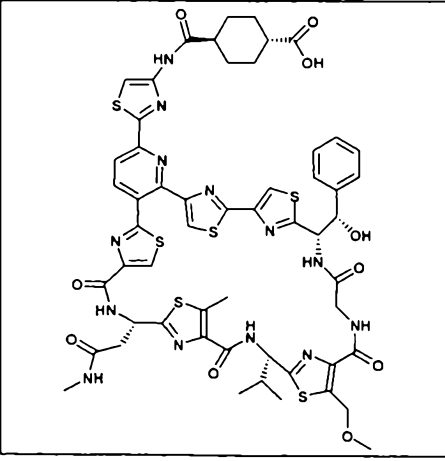
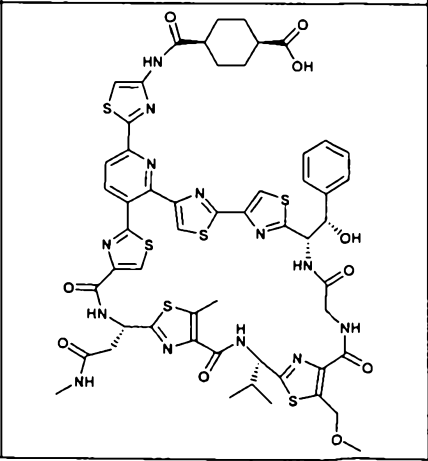
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	

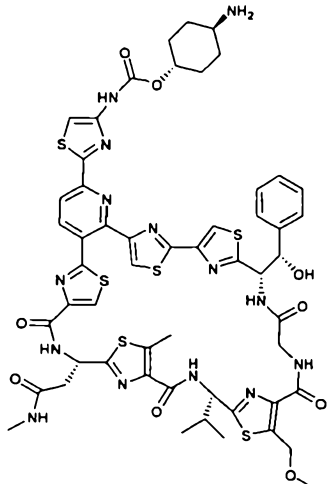
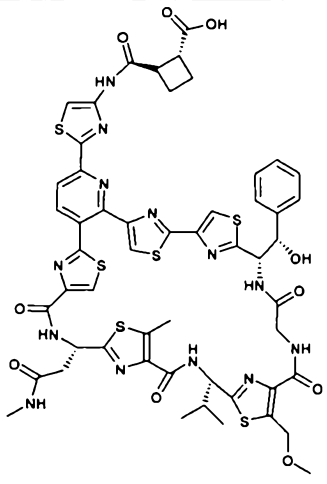
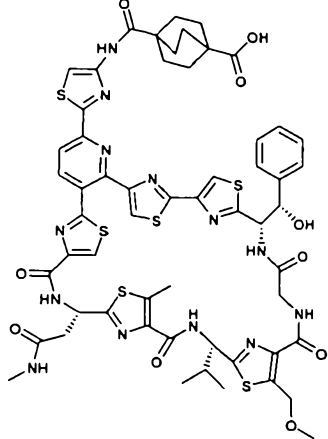
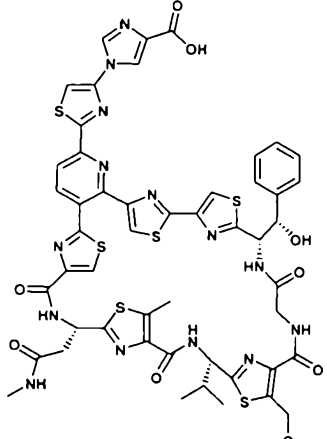
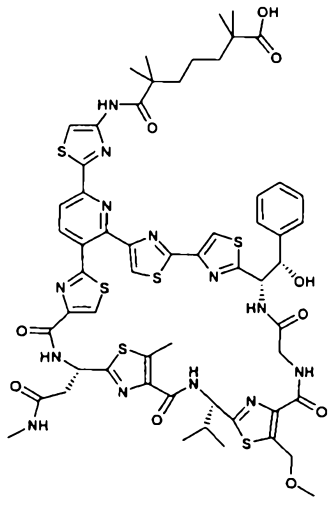
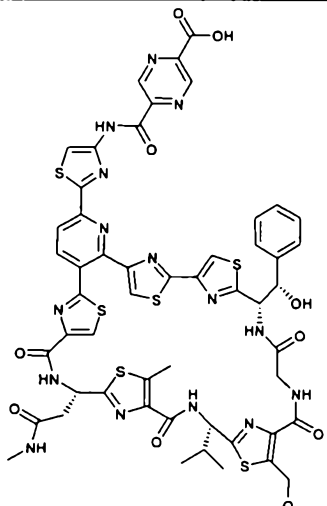
39		40	
41		42	
43		44	

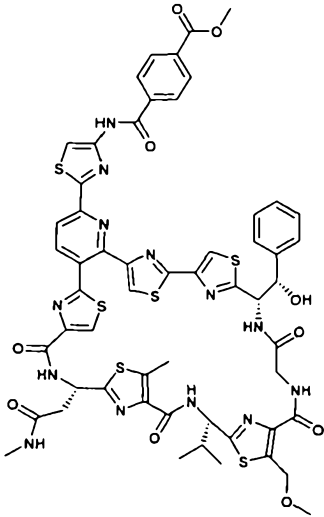
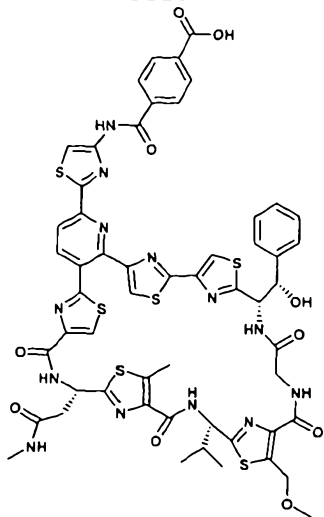
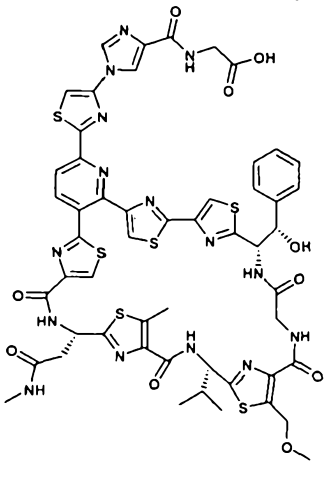
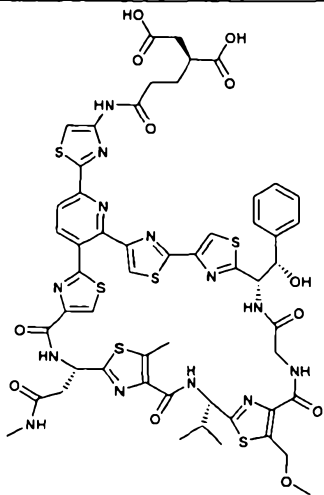
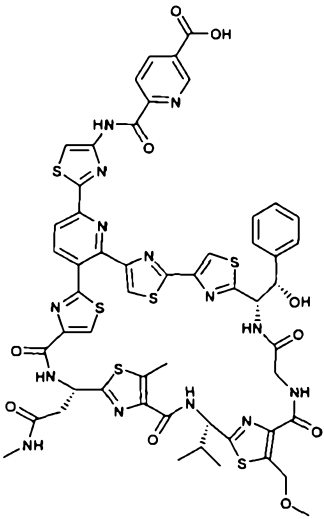
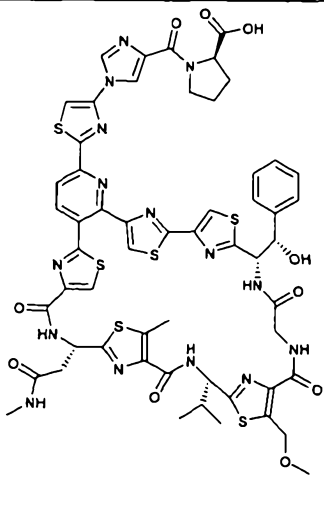
45		46	
47		48	
49		50	

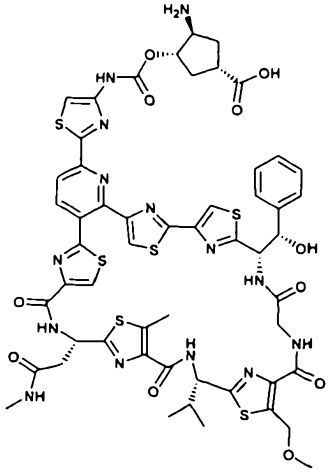
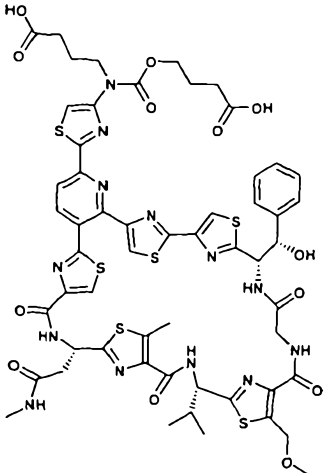
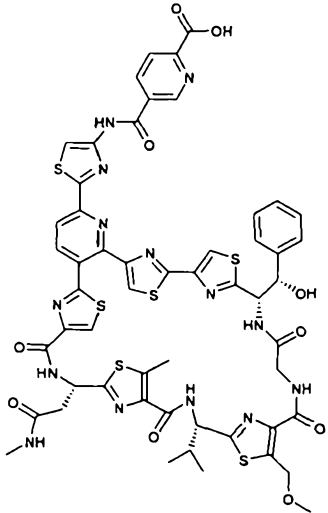
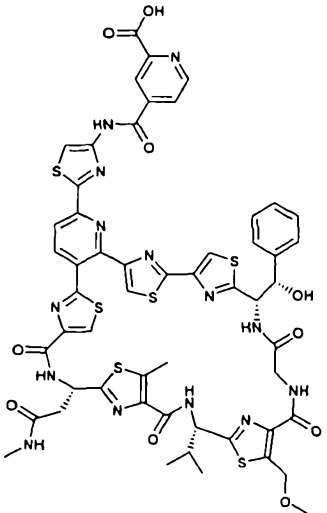
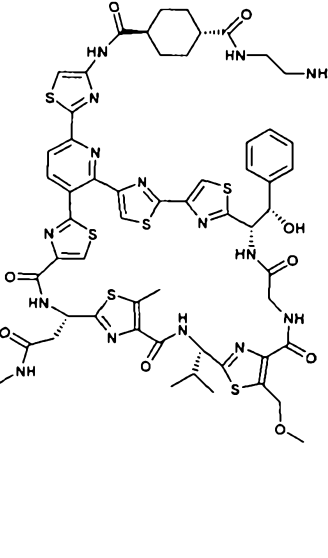
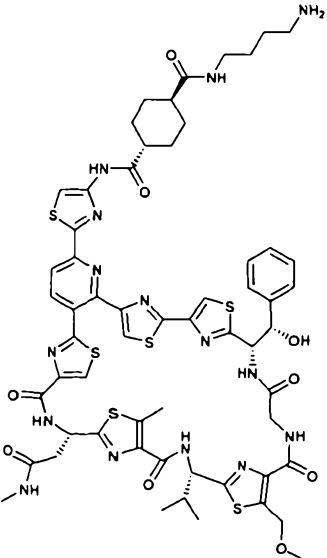
51		52	
53		54	
55		56	
57		58	

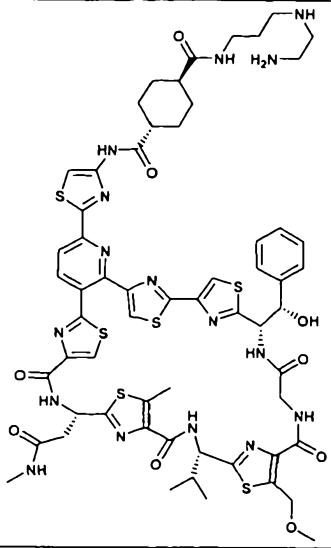
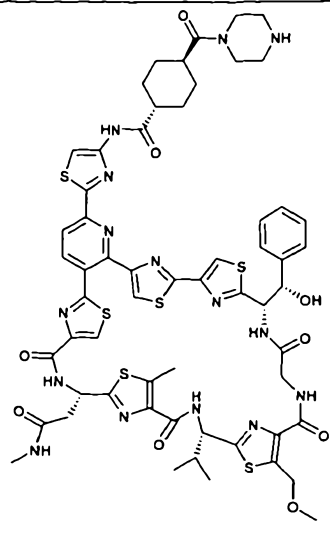
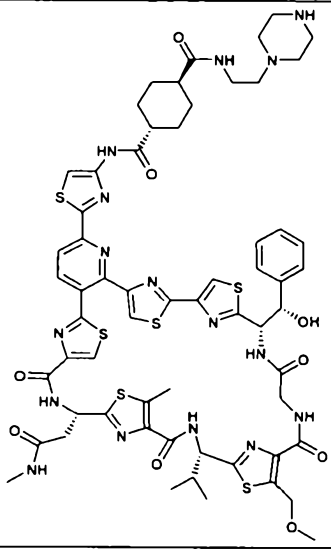
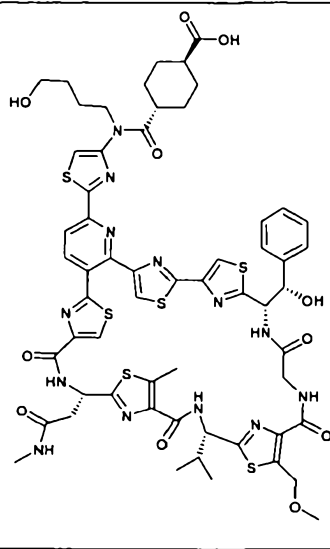
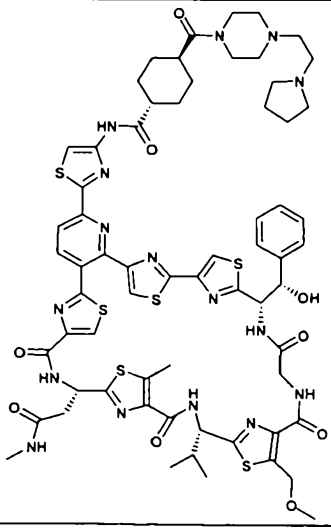
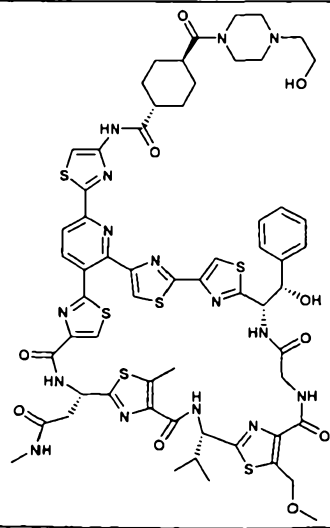
59		60	
61		62	
63		64	

65		66	
67		68	
69		70	
71		72	

73		74	
75		76	
77		78	

79		80	
81		82	
83		84	

85		86	
87		88	
89		90	

91		92	
93		94	
95		96	

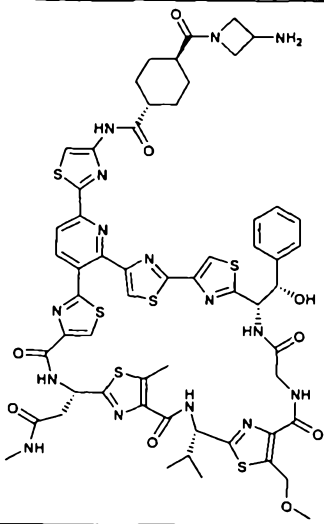
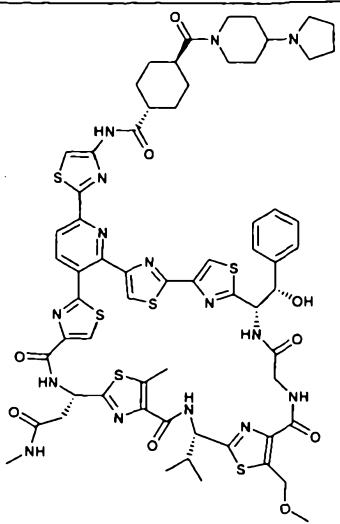
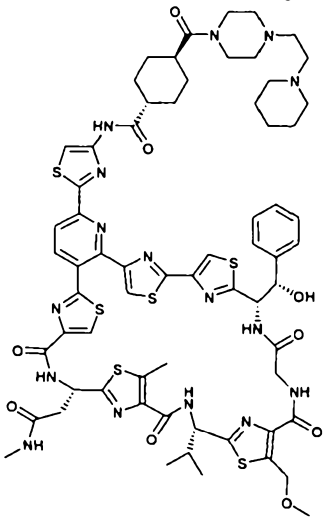
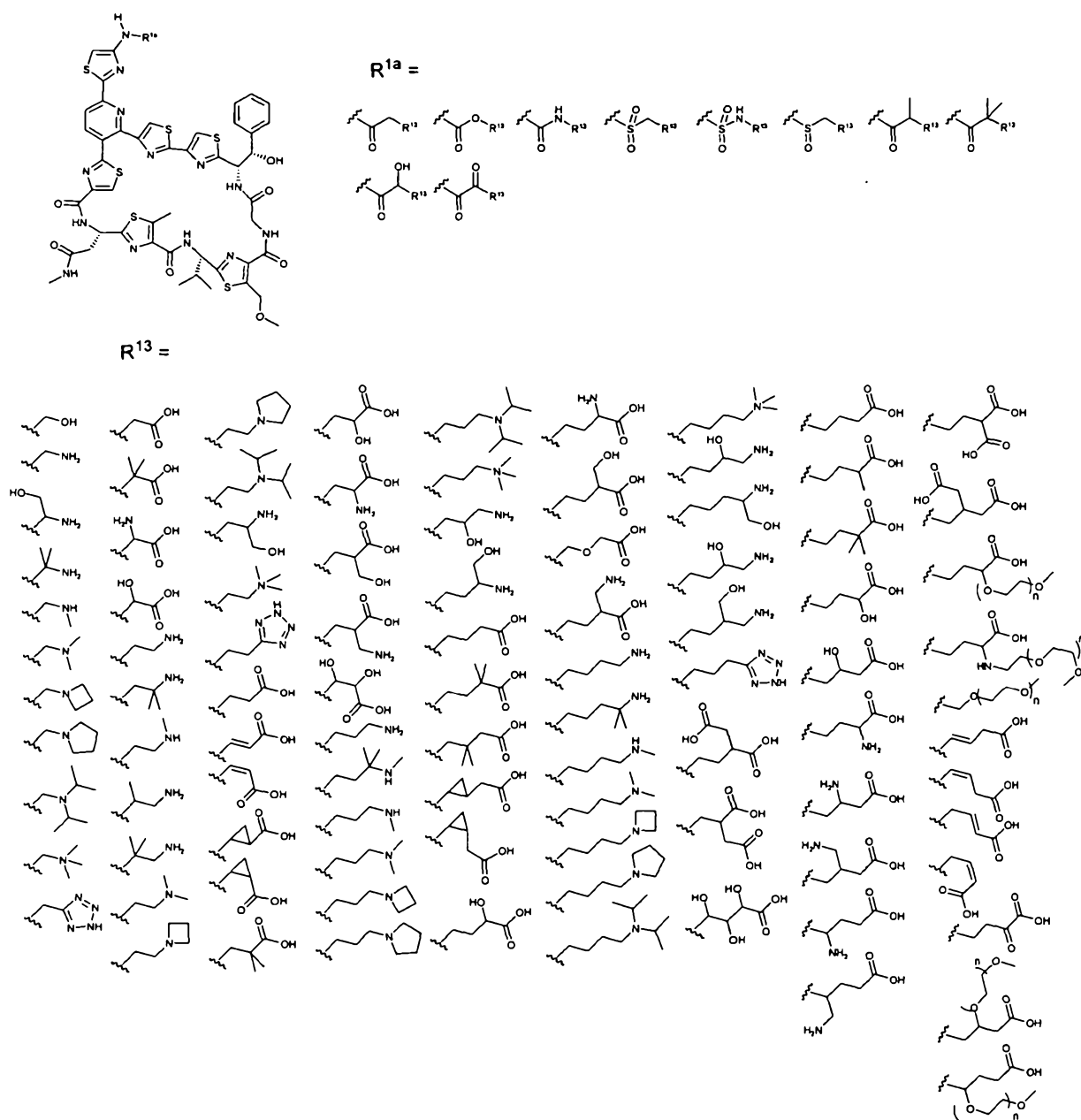
97		98	
99		100	

表 B



$n = 1-60,000$

在某些實施例中，本發明化合物另一特徵係作為包括原核 EF-Tu、且尤其包括細菌 EF-Tu 在內之 EF-Tu 的調節劑。

在較佳實施例中，本發明化合物係 EF-Tu 抑制劑。

本文所用術語"細菌感染"包括(但不限於)發生在哺乳動

物類、魚類及鳥類中的細菌感染以及與細菌感染有關之病症，其可藉由投予抗生素(例如，本發明化合物)加以治療或預防。除治療由金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、肺炎鏈球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、結核絲桿菌 (*Mycobacterium tuberculosis*)及腸球菌之抗多種藥物菌株引起之感染以外，本發明化合物亦用來治療由包括(但不限於)下列之其他細菌引起之感染：難辨梭狀芽孢桿菌 (*Clostridium difficile*)、痤瘡桿菌 (*Propionibacterium acnes*)、脆弱擬桿菌 (*Bacteroides fragilis*)、奈瑟氏淋病雙球菌 (*Neisseria gonorrhoeae*)、卡他布蘭漢氏菌 (*Branhamella catarrhalis*)、流感嗜血桿菌 (*Haemophilus influenzae*)、大腸桿菌 (*E. coli*)、綠膿桿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、普通變型桿菌 (*Proteus vulgaris*)、肺炎克雷伯氏菌 (*Klebsiella pneumonia*)及沙眼衣原體 (*Chlamydia trachomatis*)。

與此等感染有關之此等細菌感染及病症包括(但不限於)下列：痤瘡；紅斑痤瘡；皮膚感染；肺炎；中耳炎；鼻竇炎；支氣管炎；扁桃體炎及與由肺炎鏈球菌、流感嗜血桿菌、卡他莫拉菌 (*Moraxella catarrhalis*)、金黃色葡萄球菌、消化鏈球菌 (*Peptostreptococcus spp.*)或假單孢桿菌 (*Pseudomonas spp.*)感染有關之乳突炎；咽炎；風濕熱及與由膿腫鏈球菌 (*Streptococcus pyogenes*)、C及G群鏈球菌、白喉梭菌 (*Clostridium diphtheriae*)或溶血放線桿菌 (*Actinobacillus haemolyticum*)感染有關之腎小球腎炎；與

由肺炎支原體 (*Mycoplasma pneumoniae*)、嗜肺軍團菌 (*Legionella pneumophila*)、肺炎鏈球菌、流感嗜血桿菌或肺炎衣原體 (*Chlamydia pneumoniae*) 感染有關之呼吸道感染；非複雜性皮膚及軟組織感染；膿腫及骨髓炎及與由金黃色葡萄球菌、凝固酶陽性葡萄球菌 (coagulase-positive staphylococci) (即，表皮葡萄球菌 (*S. epidermidis*)、溶血性葡萄球菌 (*S. hemolyticus*) 等)、膿腫鏈球菌 (*S. pyogenes*)、無乳鏈球菌 (*S. agalactiae*)、鏈球菌群 C-F (微小菌落鏈球菌)、得草綠色鏈球菌 (viridans streptococci)、棒狀桿菌 (*Corynebacterium* spp.)、梭狀芽孢桿菌 (*Clostridium* spp.) 或韓瑟勒巴通氏菌 (*Bartonella henselae*) 感染有關之產後熱；與由腐生葡萄球菌 (*S. saprophyticus*) 或腸球菌 (*Enterococcus* spp.) 感染有關之非複雜性急性尿道感染；尿道炎及子宮頸炎；與由沙眼衣原體、杜克雷嗜血桿菌 (*Haemophilus ducreyi*)、梅毒螺旋體 (*Treponema pallidum*)、解脲脲原體 (*Ureaplasma urealyticum*) 或淋病奈瑟氏球菌 (*Nisseria gonorrhoeae*) 感染有關之性病；與由金黃色葡萄球菌 (*S. aureus*) (食物中毒及中毒性休克徵候群) 或群 A、S 及 C 鏈球菌感染有關之毒性疾病；與由幽門螺旋桿菌 (*Helicobacter pylori*) 感染有關之潰瘍；與由回歸熱螺旋體 (*Borrelia recurrentis*) 感染有關之全身性發熱症候群；與由伯氏疏螺旋菌 (*Borrelia burgdorferi*) 感染有關之萊姆病 (Lyme disease)；與由沙眼衣原體 (*C. trachomatis*)、淋球菌 (*N. gonorrhoeae*)、金黃色葡萄球菌、肺炎鏈球菌 (*S.*

pneumoniae)、膿鏈球菌、流感嗜血桿菌(*H. influenzae*)或李斯特桿菌(*Listeria* spp.)感染有關之結膜炎、角膜炎及淚囊炎；與由鳥分枝桿菌(*Mycobacterium avium*)或細胞內分枝桿菌(*Mycobacterium intracellulare*)感染有關之散播性鳥分枝桿菌綜合症(*disseminated Mycobacterium avium complex*)(MAC)疾病；與由空腸彎曲桿菌(*Campylobacter jejuni*)感染有關之腸胃炎；與由隱孢子蟲(*Cryptosporidium* spp.)感染有關之腸內原生動物；與由得草綠色鏈球菌感染有關之牙源性感染；與由百日咳桿菌(*Bordetella pertussis*)感染有關之持續性咳嗽；與由產氣莢膜梭菌(*Clostridium perfringens*)或類桿菌(*Bacteroides* spp.)感染有關之氣性壞疽；由金黃色葡萄球菌、痤瘡桿菌引起之皮膚感染；與由幽門螺旋桿菌或肺炎衣原體感染有關之動脈粥樣硬化或諸如此類。

在動物中可加以治療或預防與此等感染有關之其他細菌感染及病況包括(但不限於)下列：與由溶血性巴斯德桿菌(*P. haemolytica*)、敗血性巴斯德桿菌(*P. multocida*)、牛黴漿菌(*Mycoplasma bovis*)或博德氏桿菌(*Bordetella* spp.)感染有關之牛呼吸系統疾病；與由大腸桿菌或原生動物(即，雙孢子球蟲(*coccidia*)、隱孢子蟲(*cryptosporidia*)等)感染有關之牛腸疾病、與由金黃色葡萄球菌、乳房鏈球菌(*S. uberis*)、無乳鏈球菌、停乳鏈球菌(*S. dysgalactiae*)、克雷伯氏菌(*Klebsiella* spp.)、棒狀桿菌(*Corynebacterium*)或腸球菌感染有關之乳牛乳腺炎；與由豬胸膜肺炎放線桿

菌 (*A. pleuropneumoniae*)、敗血性巴斯德桿菌或黴漿菌 (*Mycoplasma spp.*) 感染有關之豬呼吸系統疾病；與由大腸桿菌、細胞內勞森氏菌 (*Lawsonia intracellularis*)、沙門氏菌 (*Salmonella spp.*) 或豬痢疾小蛇菌 (*Serpulina hyodysenteriae*) 感染有關之豬腸道疾病；與由梭桿菌 (*Fusobacterium spp.*) 感染有關之牛蹄腐爛；與由大腸桿菌感染有關之牛子宮炎；與由壞死梭桿菌 (*Fusobacterium necrophorum*) 或節瘤擬桿菌 (*Bacteroides nodosus*) 感染有關之牛毛疣；與由牛摩拉克氏菌 (*Moraxella bovis*) 感染有關之牛紅眼病；與由原生動物感染有關之牛早產 (即 *neosporium*)；與由大腸桿菌感染有關之狗及貓之尿道感染；與由表皮葡萄球菌、中間型葡萄球菌 (*S. intermedius*)、凝固酶陰性葡萄球菌 (*coagulase neg. Staphylococcus*) 或敗血性巴斯德桿菌感染有關之狗及貓之皮膚及軟組織感染；與由下列感染有關之狗及山羊之牙或口感染：產鹼菌 (*Alcaligenes spp.*)、擬桿菌 (*Bacteroides spp.*)、梭狀芽孢桿菌 (*Clostridium spp.*)、腸桿菌 (*Enterobacter spp.*)、真桿菌 (*Eubacterium spp.*)、消化鏈球菌 (*Peptostreptococcus spp.*)、*Porphfyromonas spp.*、彎曲桿菌 (*Campylobacter spp.*)、紐氏放線菌 (*Actinomyces spp.*)、丹毒桿菌 (*Erysipelothrix spp.*)、紅球菌 (*Rhodococcus spp.*)、錐蟲 (*Trypanosoma spp.*)、瘧原蟲 (*Plasmodium spp.*)、巴貝氏原蟲 (*Babesia spp.*)、弓漿菌 (*Toxoplasma spp.*)、肺孢子蟲 (*Pneumocystis spp.*)、利什曼原蟲 (*Leishmania spp.*)、滴蟲 (*Trichomonas spp.*) 或普雷沃

菌(*Prevotella* spp.)。根據本發明方法可加以治療或預防與此等感染有關之其他細菌感染及病症在J. P. Sanford等人之"The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy"第26版，(Antimicrobial Therapy公司，1996)中提及。

在動物中可加以治療或預防與此等感染有關之其他細菌感染及病證包括(但不限於)中樞神經系統感染、外耳感染、中耳感染(例如急性中耳炎)、硬腦膜竇感染、眼睛感染、口腔感染(例如牙齒、牙齦及黏膜感染)、上呼吸道感染、下呼吸道感染、生殖泌尿感染、胃腸道感染、婦科感染、敗血病、骨及關節感染、皮膚及皮膚結構感染、細菌性心內膜炎、燒傷、手術之抗細菌預防、經免疫抑制之患者(例如接受癌症化療之患者或器官移植患者)之抗細菌預防及由傳染性有機體引起之慢性疾病，例如動脈硬化。

細菌蛋白合成需要EF-Tu伴侶蛋白。EF-Tu係細菌中最豐富的蛋白之一，且係最為高度保守者之一，且在多數種類中，該基因係以相同功能進行複製。當鍵結至GTP時，EF-Tu可與大部分經胺基醯基化之tRNA形成複合體，將該tRNA裝載至核糖體上。在一實施例中，細菌感染與EF-Tu活性有關。不應受限於理論，吾人咸信由本發明化合物破壞EF-Tu蛋白活性將干預蛋白合成且從而干預細菌功能及/或增殖。由於EF-Tu在革蘭氏陽性及革蘭氏陰性細菌中皆係高度保守的，因此本發明化合物係用來治療兩種類型細菌之感染。

本文所用術語"與EF-Tu有關之病況"或"與EF-Tu有關之

病症"包括與EF-Tu活性有關之病症及病況(例如疾病病況)。與EF-Tu有關之病症之非限制性實例係個體細菌感染。

本發明包括治療如上所述細菌感染以及與EF-Tu有關之病症，但本發明並非意欲受限於由其該化合物實施其治療疾病之預期作用之方式。本發明包括以允許發生治療之任何方式治療本文所述之疾病，例如細菌感染。

在某些實施例中，本發明提供一種本發明化合物之任一種之醫藥組合物。在相關實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包括本發明化合物之任一種及該等化合物之任一種之醫藥上可接受之載劑或賦形劑。在某些實施例中，本發明包括作為新化學實體之化合物。

在一實施例中，本發明包括包裝細菌感染治療藥品。該包裝治療藥品包括與關於使用有效量本發明化合物用於預期用途之說明書包裝在一起之本發明化合物。

本發明化合物作為活性藥劑適用於尤其有效治療細菌感染之醫藥組合物。各個實施例中該醫藥組合物含有醫藥上有效量的本發明活性藥劑連同其他醫藥上可接受之賦形劑、載劑、填充劑、稀釋劑及諸如此類。本文所用短語"醫藥上有效量"表示投予宿主或投予宿主之細胞、組織或器官以達成治療結果、尤其抗細菌感染效果(例如抑制細菌增殖或抑制任何其他細菌感染)所需的量。

在其他實施例中，本發明提供一種抑制EF-Tu蛋白活性之方法。該方法包括細胞與本發明化合物之任一種接觸。

在相關實施例中，該方法進一步提供以有效量存在以選擇性抑制EF-Tu蛋白活性之化合物。

在其他實施例中，本發明提供一種本發明化合物之任一種之用途，其係用來製造治療個體細菌感染之藥劑。

在其他實施例中，本發明提供一種製造藥劑之方法，該方法包括調配本發明化合物之任一種用於治療個體。

定義

術語"治療(treat)"、"經治療(treated)"、"治療(treating)"或"治療(treatment)"包括減少或減輕至少一種與待治療病況、病症或疾病有關或由其引起之症狀。在某些實施例中，該治療包括誘導細菌感染，隨後活化本發明化合物，藉此減少或減輕與待治療細菌感染有關或由其引起之至少一種症狀。舉例而言，治療可為減少病症之一或數種症狀或完全根除病症。

術語"個體"意欲包括能經受或患有細菌感染之有機體，例如原核生物及真核生物。個體之實例包括哺乳動物，例如人類、狗、牛、馬、豬、綿羊、山羊、貓、小鼠、兔子、大鼠及轉殖基因之非人類動物。在某些實施例中，該個體係人類，例如已罹患、有罹患風險或可能罹患細菌感染及本文所述疾病或病況的人類。在另一實施例中，該個體係細胞。

用語"調節EF-Tu之化合物"、"EF-Tu之調節劑"或"EF-Tu抑制劑"係指調節(例如抑制或以其他方式改變)EF-Tu活性之化合物。調節EF-Tu之化合物之實例包括式I、II、III、

IV及V以及表A及表B之化合物(包括其醫藥上可接受之鹽以及其對映異構體、立體異構體、旋轉異構體、互變異構體、非對映異構體、限制構型異構體或外消旋體)。

另外，本發明方法包括投予個體有效量之本發明調節EF-Tu之化合物，例如式I、II、III、IV及V以及表A及表B之調節EF-Tu之化合物(包括其醫藥上可接受之鹽以及其對映異構體、立體異構體、旋轉異構體、互變異構體、非對映異構體、限制構型異構體或外消旋體)。

術語"烷基"包括飽和脂肪族基團，包括直鏈烷基基團(例如，甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基等)、分支鏈烷基基團(異丙基、第三-丁基、異丁基等)、環烷基(脂環族)基團(環丙基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基)、經烷基取代之環烷基基團及經環烷基取代之烷基基團。術語"烷基"亦包括烯基基團及炔基基團。此外，" C_x-C_y -烷基"(其中x為1-5且y為2-10)表示法係指具有特定碳數範圍之特定烷基基團(直鏈或分支鏈)。舉例而言， C_1-C_4 -烷基表示法包括(但不限於)甲基、乙基、丙基、丁基、異丙基、第三-丁基、異丁基及第二-丁基。此外，術語 C_{3-6} -環烷基包括(但不限於)環丙基、環戊基及環己基。如下文所討論，該等烷基基團以及環烷基基團可進一步經取代。" C_0-C_n 烷基"係指單共價鍵結(C_0)或具有1至n個碳原子之烷基基團；舉例而言" C_0-C_4 烷基"係指單共價鍵結或 C_1-C_4 烷基基團；" C_0-C_8 烷基"係指單共價鍵結或 C_1-C_8 烷基基團。在某些情況下，具體指明烷基基團

之取代基。舉例而言，" C_1 - C_4 羥基烷基"係指具有至少一個羥基取代基之 C_1 - C_4 烷基基團。

"伸烷基"係指如上所定義二價烷基基團。 C_0 - C_4 伸烷基係單共價鍵結或具有1至4個碳原子之伸烷基基團；且 C_0 - C_6 伸烷基係單共價鍵結或具有1至6個碳原子之伸烷基基團。"伸烯基"及"伸炔基"分別係指如上所定義二價烯基及炔基基團。

"環烷基"係包括一或多個其中所有環成員皆係碳之飽和及/或部分飽和環之基團，例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、金剛烷基、十氫-萘基、八氫-茚基及前述部分飽和變化形式，例如環己烯基。環烷基基團不包括芳香族環或雜環狀環。某些環烷基基團係 C_3 - C_8 環烷基，其中該基團包含具有3至8個環成員之單環。" $(C_3$ - C_8 環烷基) C_0 - C_4 烷基"係經由單共價鍵結或 C_1 - C_4 伸烷基基團連接之 C_3 - C_8 環烷基基團。在某些態樣中， C_3 - C_6 -環烷基基團經獨立選自下列之取代基取代一或多次(或較佳介於1次與5次之間)：鹵素原子、芳基、雜芳基、三鹵代甲基、 C_{1-4} -烷氧基或 C_{1-4} -烷基。

此外，烷基(例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基等)包括"未經取代之烷基"及"經取代之烷基"二者，其後者係指具有替代烴骨架之一或多個碳上氫之取代基之烷基部分，此允許該分子實施其預期作用。

術語"經取代"意欲闡述具有取代分子的一或多個原子(例如C、O或N)上氫之取代基之部分。此等取代基可包括(例

如)氧代、烷基、烷氧基、烯基、炔基、鹵素、羥基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸根基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、胺基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、磷酸根基、麟酸根基、次麟酸根基、胺基(包括烷基胺基、二烷基胺基、芳基胺基、二芳基胺基及烷基芳基胺基)、鹽基胺基(包括烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、胺甲鹽基及脲基)、脞基、亞胺基、肟基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸根基、硫酸根基、烷基亞磺鹽基、磺酸根基、胺磺鹽基、磺鹽胺基、硝基、三氟甲基、氟基、疊氮基、雜環基、烷基芳基、嗎啉基、苯酚、苄基、苯基、六氫吡嗪、環戊烷、環己烷、吡啶、5H-四唑、三唑、六氫吡啶或芳香族或雜芳香族部分及其任一組合。

不意欲受限之本發明取代基之其他實例包括選自下列之部分：直鏈或分支鏈烷基(較佳 C_1-C_5)、環烷基(較佳 C_3-C_8)、烷氧基(較佳 C_1-C_6)、硫代烷基(較佳 C_1-C_6)、烯基(較佳 C_2-C_6)、炔基(較佳 C_2-C_6)、雜環、碳環、芳基(例如苯基)、芳氧基(例如苯氧基)、芳烷基(例如苄基)、芳氧基烷基(例如苯氧基烷基)、芳基乙鹽胺基、烷基芳基、雜芳烷基、烷基羰基及芳基羰基或其他此鹽基基團、雜芳基羰基或雜芳基基團、 $(CR'R'')_{0-3}NR'R''$ (例如 $-NH_2$)、 $(CR'R'')_{0-3}CN$ (例如 $-CN$)、 $-NO_2$ 、鹵素(例如， $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 或 $-I$)、 $(CR'R'')_{0-3}C(鹵素)_3$ (例如 $-CF_3$)、 $(CR'R'')_{0-3}CH(鹵素)_2$ 、 $(CR'R'')_{0-3}CH_2(鹵素)$ 、 $(CR'R'')_{0-3}CONR'R''$ 、 $(CR'R'')_{0-3}$

$(\text{CNH})\text{NR}'\text{R}''$ 、 $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{NR}'\text{R}''$ 、 $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{CHO}$ 、
 $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{O}(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{H}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{S}(\text{O})_{0-3}\text{R}'$ (例如, $-\text{SO}_3\text{H}$ 、
 $-\text{OSO}_3\text{H}$)、 $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{O}(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{H}$ (例如, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 及 $-\text{OCH}_3$)
、 $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{S}(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{H}$ (例如, $-\text{SH}$ 及 $-\text{SCH}_3$)、 $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{OH}$
(例如, $-\text{OH}$)、 $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{COR}'$ 、 $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}$ (經取代或未經
取代之苯基)、 $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}(\text{C}_3\text{-C}_8\text{環烷基})$ 、 $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{CO}_2\text{R}'$
(例如 $-\text{CO}_2\text{H}$)或 $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{OR}'$ 基團或任一天然存在胺基酸
之側鏈；其中 R' 及 R'' 各自獨立係氫、 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_5$ 烯
基、 $\text{C}_2\text{-C}_5$ 炔基或芳基基團。此等取代基可包括(例如)鹵
素、羥基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳
氧基羰氧基、羧酸根基、烷基羰基、烷氧基羰基、胺基羰
基、烷硫基羰基、烷氧基、磷酸根基、膦酸根基、次膦酸
根基、氰基、胺基(包括烷基胺基、二烷基胺基、芳基胺
基、二芳基胺基及烷基芳基胺基)、鹽基胺基(包括烷基羰
基胺基、芳基羰基胺基、胺甲鹽基及脲基)、脒基、亞胺
基、肟、肟基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸根基、硫酸根
基、磺酸根基、胺磺鹽基、磺鹽胺基、硝基、三氟甲基、
氟基、疊氮基、雜環基或芳香族或雜芳香族部分及其任一
組合。在某些實施例中，羰基部分($\text{C}=\text{O}$)可用肟部分進一
步衍生，例如，醛部分可衍生成其肟($-\text{C}=\text{N}-\text{OH}$)類似物。
彼等熟習此項技術者應瞭解(若適宜)烴鏈上取代部分自身
可經取代。環烷基可進一步經(例如)上述取代基取代。"芳
烷基"部分係經芳基取代之烷基(例如，苯甲基(即苄基))。

術語"烯基"包括長度及可能取代基類似於上述烷基之不

飽和脂肪族基團，但其含有至少一個雙鍵。

舉例而言，術語"烯基"包括直鏈烯基基團(例如，乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸烯基等)、分支鏈烯基基團、環烯基(脂環族)基團(環丙烯基、環戊烯基、環己烯基、環庚烯基、環辛烯基)、經烷基或烯基取代之環烯基基團及經環烷基或環烯基取代之烯基基團。術語烯基進一步包括包含氧、氮、硫或磷原子替代烴骨架之一個或多個碳之烯基基團。在某些實施例中，直鏈或分支鏈烯基基團在其骨架中具有6個或更少碳原子(例如，對於直鏈為 C_2-C_6 ，對於分支鏈為 C_3-C_6)。同樣，環烯基基團在其環結構中可具有3-8個碳原子，且更佳在該環結構中具有5或6個碳。術語 C_2-C_6 包括包含2至6個碳原子之烯基基團。

另外，術語烯基包括"未經取代之烯基"及"經取代之烯基"二者，其後者係指具有替代烴骨架之一個或多個碳上氫之取代基之烯基部分。此等取代基可包括(例如)烷基基團、炔基基團、鹵素、羥基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸根基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、胺基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、磷酸根基、膦酸根基、次膦酸根基、氰基、胺基(包括烷基胺基、二烷基胺基、芳基胺基、二芳基胺基及烷基芳基胺基)、醯基胺基(包括烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、胺甲醯基及脲基)、脞基、亞胺基、醯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸根基、硫

酸根基、烷基亞磺基、磺酸根基、胺磺基、磺基胺基、硝基、三氟甲基、氰基、疊氮基、雜環基、烷基芳基、或芳香族或雜芳香族部分。

術語"炔基"包括長度及可能取代基類似於上述烷基之不飽和脂肪族基團，但其含有至少一個三鍵。

舉例而言，術語"炔基"包括直鏈炔基基團(例如，乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基、壬炔基、癸炔基等)、分支鏈炔基基團及經環烷基或環烯基取代之炔基基團。術語炔基進一步包括包含氧、氮、硫或磷原子替代烴骨架之一個或多個碳之炔基基團。在某些實施例中，直鏈或分支鏈炔基基團在其骨架中具有6個或更少碳原子(例如，對於直鏈為C₂-C₆，對於分支鏈為C₃-C₆)。術語C₂-C₆包括包含2至6個碳原子之炔基基團。

另外，術語炔基包括"未經取代之炔基"及"經取代之炔基"二者，其後者係指具有替代烴骨架之一個或多個碳上氫之取代基之炔基部分。此等取代基可包括(例如)烷基基團、炔基基團、鹵素、羥基、烷基羧基、芳基羧基、烷氧基羧基、芳氧基羧基、羧酸根基、烷基羧基、芳基羧基、烷氧基羧基、胺基羧基、烷基胺基羧基、二烷基胺基羧基、烷硫基羧基、烷氧基、磷酸根基、膦酸根基、次膦酸根基、氰基、胺基(包括烷基胺基、二烷基胺基、芳基胺基、二芳基胺基及烷基芳基胺基)、鹽基胺基(包括烷基羧基胺基、芳基羧基胺基、胺甲鹽基及脲基)、脒基、亞胺基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸根基、硫

酸根基、烷基亞磺基、磺酸根基、胺磺基、磺基胺基、硝基、三氟甲基、氟基、疊氮基、雜環基、烷基芳基、或芳香族或雜芳香族部分。

術語"胺"或"胺基"應理解為在寬範圍內適用於分子、或部分或官能基團，如業內通常所瞭解，且可為一級、二級或三級。術語"胺"或"胺基"包括其中氮原子係共價鍵結至至少一個碳、氫或雜原子之化合物。該術語包括(舉例而言)但不限於"烷基胺基"、"芳基胺基"、"二芳基胺基"、"烷基芳基胺基"、"烷基胺基芳基"、"芳基胺基烷基"、"烷基胺基烷基"、"磺胺"、"磺胺基"及"胺基羰基"。術語"烷基胺基"包括其中氮係鍵結至至少一個其他烷基基團之基團及化合物。術語"二烷基胺基"包括其中氮原子係鍵結至至少兩個其他烷基基團之基團。術語"芳基胺基"及"二芳基胺基"包括其中氮係分別鍵結至至少一個或兩個芳基基團之基團。術語"烷基芳基胺基"、"烷基胺基芳基"或"芳基胺基烷基"係指其鍵結至至少一個烷基基團及至少一個芳基基團之胺基基團。術語"烷基胺基烷基"係指鍵結至氮原子且該氮原子亦係鍵結至烷基基團之烷基、烯基或炔基基團。

術語"磺胺"、"磺胺基"或"胺基羰基"包括包含氮原子且該氮原子係鍵結至羰基或硫代羰基基團之碳之化合物或部分。術語包括"烷基胺基羰基"或"烷基胺基羰基"基團，該等包括鍵結至胺基基團且該胺基基團係鍵結至羰基基團之烷基、烯基、芳基或炔基基團。其包括芳基胺基羰基及芳

基羰基胺基基團，該等包括鍵結至胺基基團且該胺基基團係鍵結至羰基或硫代羰基基團之碳之芳基或雜芳基部分。術語"烷基胺基羰基"、"烯基胺基羰基"、"炔基胺基羰基"、"芳基胺基羰基"、"烷基羰基胺基"、"烯基羰基胺基"、"炔基羰基胺基"及"芳基羰基胺基"皆納入術語"醯胺"中。醯胺亦包括脲基(胺基羰基胺基)及胺基甲酸酯(氧基羰基胺基)。

術語"芳基"包括包括5及6員單-環芳香族基團在內之各個基團，該5及6員單-環芳香族基團可包括0至4個雜原子，舉例而言，苯基、吡咯、呋喃、噻吩、噻唑、異噻唑、咪唑、三唑、四唑、吡唑、噁唑、異噁唑、吡啶、吡嗪、噻嗪及嘧啶及諸如此類。此外，術語"芳基"包括多環芳基基團，例如，三環、二環，例如，萘、苯并噁唑、苯并二噁唑、苯并噻唑、苯并咪唑、苯并噻吩、亞甲基二氧基苯基、喹啉、異喹啉、蔥基、菲基、naphthridine、吲哚、苯并呋喃、嘌呤、苯并呋喃、脫氫嘌呤或吲嗪。在環結構中具有雜原子之彼等芳基基團亦可稱為"芳基雜環"、"雜環"、"雜芳基"或"雜芳香族"。該芳香環在一或多個環位置可經如上所述之此等取代基取代，舉例而言，例如，烷基、鹵素、羥基、烷氧基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸根基、烷基羰基、烷基胺基羰基、芳烷基胺基羰基、烯基胺基羰基、烷基羰基、芳基羰基、芳烷基羰基、烯基羰基、烷氧基羰基、胺基羰基、烷硫基羰基、磷酸根基、膦酸根基、次膦酸根基、氰基、

胺基(包括烷基胺基、二烷基胺基、芳基胺基、二芳基胺基、及烷基芳基胺基)、醯基胺基(包括烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、胺甲醯基及脲基)、脞基、亞胺基、巰基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸根基、硫酸根基、烷基亞磺醯基、磺酸根基、胺磺醯基、磺醯胺基、硝基、三氟甲基、氰基、疊氮基、雜環基、烷基芳基、或芳香族或雜芳香族部分。芳基基團亦可與非芳香族之環脂族環或雜環稠合或橋聯以形成多元環(例如，四氫化萘)。

本文所用術語雜芳基表示每個環中至多7個原子之穩定單環或二環，其中至少一個環係芳香族且包含1至4個選自由O、N及S組成之群之雜原子。該定義範圍內之雜芳基基團包括(但不限於)：吡啶基、呋喃基、噻吩基、喹啉基、吡唑基、噁唑基、咪唑基、吡嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、四氫喹啉。如同以下雜環之定義一樣，"雜芳基"亦應理解為包括任何含氮雜芳基之N-氧化物衍生物。應瞭解，在其中雜芳基取代基係二環且一個環係非芳族或不包含雜原子之情況下，則分別係經由芳香環或經由包含雜原子之環連接。

本文所用術語"雜環"或"雜環基"意欲指5至10員芳香族或非芳香族雜環，其包含1至4個選自由O、N及S組成之群之雜原子且包括二環基團。因此，"雜環基"包括上文所述之雜芳基及其二氫及四氫類似物。"雜環基"之其他實例包括

(但不限於)以下：苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并呋咕基、苯并吡唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、呋唑基、噻啉基、吡啉基、呋喃基、咪唑基、二氫吡啶基、吡啶基、吡啶拉嗪基(indolaziny)、吡唑基、異苯并呋喃基、異吡啶基、異噻啉基、異噻唑基、異噁唑基、茶吡啶基、噁二唑基、噁唑基、噁唑啉、異噁唑啉、氧雜丁環基、吡喃基、吡嗪基、吡唑基、噻嗪基、吡啶并吡啶基、噻嗪基、吡啶基(pyridyl)、嘧啶基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、喹噁啉基、四氫吡喃基、四唑基、四唑并吡啶基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基、氮雜環丁基、1,4-二噁烷基、六氫氮呋基、六氫吡嗪基、六氫吡啶基、吡啶-2-酮基、吡咯啶基、嗎啉基、硫嗎啉基、二氫苯并咪唑基、二氫苯并呋喃基、二氫苯并噻吩基、二氫苯并噁唑基、二氫呋喃基、二氫咪唑基、二氫吡啶基、二氫異噁唑基、二氫異噻唑基、二氫噁二唑基、二氫噁唑基、二氫吡嗪基、二氫吡唑基、二氫吡啶基、二氫嘧啶基、二氫吡咯基、二氫喹啉基、二氫四唑基、二氫噻二唑基、二氫噻唑基、二氫噻吩基、二氫三唑基、二氫氮雜環丁基、亞甲基二氧基苯甲醯基、四氫呋喃基及四氫噻吩基及其N-氧化物。可經由碳原子或經由雜原子連接雜環基取代基。

術語"醯基"包括包含醯基基團($\text{CH}_3\text{CO}-$)或羧基基團之化合物及部分。術語"經取代之醯基"包括其中一個或多個氫原子由(例如)下列之基團替代之醯基基團：烷基基團、炔基基團、鹵素、羥基、烷基羧氧基、芳基羧氧基、烷氧基

羧氧基、芳氧基羧氧基、羧酸根基、烷基羧基、芳基羧基、烷氧基羧基、胺基羧基、烷基胺基羧基、二烷基胺基羧基、烷硫基羧基、烷氧基、磷酸根基、膦酸根基、次膦酸根基、氰基、胺基(包括烷基胺基、二烷基胺基、芳基胺基、二芳基胺基及烷基芳基胺基)、鹽基胺基(包括烷基羧基胺基、芳基羧基胺基、胺甲鹽基及脲基)、脛基、亞胺基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸根基、硫酸根基、烷基亞磺鹽基、磺酸根基、胺磺鹽基、磺鹽胺基、硝基、三氟甲基、氰基、疊氮基、雜環基、烷基芳基、或芳香族或雜芳香族部分。

術語"鹽基胺基"包括其中鹽基部分係鍵結至胺基基團之部分。舉例而言，術語包括烷基羧基胺基、芳基羧基胺基、胺甲鹽基及脲基基團。

術語"烷氧基"包括共價連接至氧原子之經取代及未經取代之烷基、烯基及炔基基團。烷氧基基團之實例包括甲氧基、乙氧基、異丙氧基、丙氧基、丁氧基及戊氧基基團且可包括環狀基團，例如環戊氧基。經取代之烷氧基基團之實例包括經鹵代之烷氧基基團。該等烷氧基基團可經(例如)下列基團取代：烯基、炔基、鹵素、羥基、烷基羧氧基、芳基羧氧基、烷氧基羧氧基、芳氧基羧氧基、羧酸根基、烷基羧基、芳基羧基、烷氧基羧基、胺基羧基、烷基胺基羧基、二烷基胺基羧基、烷硫基羧基、烷氧基、磷酸根基、膦酸根基、次膦酸根基、氰基、胺基(包括烷基胺基、二烷基胺基、芳基胺基、二芳基胺基及烷基芳基胺

基)、鹽基胺基(包括烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、胺甲鹽基及脲基)、脒基、亞胺基、肟基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸根基、硫酸根基、烷基亞磺鹽基、磺酸根基、胺磺鹽基、磺鹽胺基、硝基、三氟甲基、氰基、疊氮基、雜環基、烷基芳基、或芳香族或雜芳香族部分。經鹵素取代之烷氧基基團之實例包括(但不限於)氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氯甲氧基、二氯甲氧基、三氯甲氧基等。

術語"羰基"或"羧基"包括包含與雙鍵連接至氧原子之碳之化合物及部分及其互變異構體形式。包含羰基之部分之實例包括醛、酮、羧酸、鹽胺、酯、酐等。術語"羧基部分"或"羰基部分"係指下列基團：例如"烷基羰基"基團，其中烷基基團係共價鍵結至羰基基團；"烯基羰基"基團，其中烯基基團係共價鍵結至羰基基團；"炔基羰基"基團，其中炔基基團係共價鍵結至羰基基團；"芳基羰基"基團，其中芳基基團係共價連接於羰基基團。此外，該術語亦係指其中一個或多個雜原子係共價鍵結至羰基部分之基團。舉例而言，該術語包括下列各個部分：例如，舉例而言，胺基羰基部分(其中氮原子係鍵結至羰基基團之碳，例如，鹽胺)；胺基羰氧基部分，其中氧及氮原子二者係鍵結至羰基基團之碳(例如，亦稱為"胺基甲酸酯")。此外，胺基羰基胺基基團(例如，脲)亦包括鍵結至雜原子(例如氮、氧、硫等以及碳原子)之羰基基團之其他組合。此外，該雜原子進一步可經一個或多個烷基、烯基、炔基、芳基、

芳烷基、鹼基等部分取代。

術語"硫代羰基"或"硫代羧基"包括包含藉由雙鍵連接至硫原子之碳之化合物及部分。術語"硫代羰基部分"包括類似於羰基部分之部分。舉例而言，"硫代羰基"部分包括胺基硫代羰基，其中胺基基團係鍵結至該硫代羰基基團之碳原子，另外其他硫代羰基部分包括氧硫代羰基(氧鍵結至碳原子)、胺基硫代羰基胺基基團等。

術語"醚"包括包含鍵結至兩個不同碳原子或雜原子之氧之化合物或部分。舉例而言，該術語包括"烷氧基烷基"，其係指共價鍵結至氧原子且該氧原子係共價鍵結至另一烷基基團之烷基、烯基或炔基基團。

術語"酯"包括包含鍵結至氧原子且該氧原子係鍵結至羰基基團之碳之碳或雜原子的化合物及部分。該術語"酯"包括烷氧基羧基基團，例如甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、丁氧基羰基、戊氧基羰基等。該烷基、烯基或炔基基團皆如上文所定義。

術語"硫醚"包括包含鍵結至兩個不同碳或雜原子之硫原子之化合物及部分。硫醚之實例包括(但不限於)烷硫基烷基、烷硫基烯基及烷硫基炔基。術語"烷硫基烷基"包括具有鍵結至硫原子且該硫原子係鍵結至烷基基團之烷基、烯基或炔基基團之化合物。類似地，術語"烷硫基烯基"及"烷硫基炔基"係指其中烷基、烯基或炔基基團係鍵結至硫原子且該硫原子係共價鍵結至炔基基團之化合物或部分。

術語"羥基(hydroxy)"或"羥基(hydroxyl)"包括具有-OH

或 $-O^-$ 之基團。

術語"鹵素"包括氟、溴、氯、碘等。術語"經全鹵代"通常係指其中所有氫皆由鹵素原子替代之部分。

術語"多環基"或"多環基團"包括具有兩個或更多個環之部分(例如,環烷基、環烯基、環炔基、芳基及/或雜環基),其中兩個或更多個碳為兩個鄰接環所共有,舉例而言,該等環係"稠合環"。經由非鄰接原子連接之環稱為"橋接"環。多元環之該等環之每一個皆可經如上所述此等取代基取代,舉例而言,例如鹵素、羥基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸根基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基胺基羰基、芳烷基胺基羰基、烯基胺基羰基、烷基羰基、芳基羰基、芳烷基羰基、烯基羰基、胺基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、磷酸根基、膦酸根基、次膦酸根基、氰基、胺基(包括烷基胺基、二烷基胺基、芳基胺基、二芳基胺基及烷基芳基胺基)、鹽基胺基(包括烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、胺甲鹽基及脲基)、脒基、亞胺基、肟基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸根基、硫酸根基、烷基亞磺鹽基、磺酸根基、胺磺鹽基、磺鹽胺基、硝基、三氟甲基、氰基、疊氮基、雜環基、烷基、烷基芳基、或芳香族或雜芳香族部分。

術語"雜原子"包括除碳或氫以外任何元素之原子。較佳之雜原子係氮、氧、硫及磷。

另外,短語"其任一組合"意味著任一數量的所列官能基團及分子可進行組合以產生更大的分子結構。舉例而言,

術語"苯基"、"羰基"(或" $=O$ ")、" $-O-$ "、" $-OH$ "及 C_{1-6} (即, $-CH_3$ 及 $-CH_2CH_2CH_2-$)可進行組合以形成3-甲氧基-4-丙氧基苯甲酸取代基。吾人應瞭解當組合官能基團及分子以產生更大分子結構時,可根據需要去除或添加氫以使每個原子之化合價達到飽和。

吾人應瞭解上文所述本發明所有化合物根據需要將進一步包括介於鄰接原子及/或氫之間之鍵結以使每個原子之化合價達到飽和。即,添加鍵結及/或氫原子以將以下數量的總鍵結提供至下列類型原子之每一個:碳:四個鍵結;氮:三個鍵結;氧:兩個鍵結;及硫:兩個至六個鍵結。

應注意,本發明某些化合物之結構包括不對稱碳原子。因此,吾人應瞭解由該不對稱產生之同分異構體(例如,所有對映異構體、立體異構體、旋轉異構體、互變異構體、非對映異構體或外消旋體)納入本發明範圍內。此等同分異構體可以大體上純淨之形式藉由經典分離技術及藉由立體化學控制合成獲得。此外,本申請案中所討論結構及其他化合物及部分亦包括其所有互變異構體。本文所述化合物可經由業內認可之合成策略獲得。

吾人亦應注意本發明某些化合物之取代基包括同分異構體環狀結構。因此,吾人應瞭解具體取代基之各個結構同分異構體皆納入本發明範圍內,除非另有說明。舉例而言,術語"四唑"包括四唑、 $2H$ -四唑、 $3H$ -四唑、 $4H$ -四唑及 $5H$ -四唑。

細菌感染中之用途

本發明化合物具有有價值的藥理特性並用來治療疾病。在某些實施例中，本發明化合物係用來治療細菌感染。

術語"用途"包括任何一個或多個下列本發明實施例，分別係：治療細菌感染中之用途；製造用於治療該等疾病之醫藥組合物(例如，製造藥劑中)之用途；治療該等疾病中使用本發明化合物之方法；含有本發明化合物用於治療該等疾病之藥物製劑；及用於治療該等疾病之本發明化合物；適宜及有利時，若未另加說明。具體而言，欲治療且因此對於使用本發明化合物較佳之疾病係選自細菌感染以及取決於EF-Tu活性之彼等疾病。該術語"用途"進一步包括本文組合物之實施例，該等組合物充分鍵結至EF-Tu蛋白以用作示蹤劑或標誌，以便當偶合至螢光劑或標記或變得具有放射性時，可用作研究試劑或用作診斷劑或顯影劑。

在某些實施例中，本發明化合物係用於治療與EF-Tu有關之疾病，且使用本發明化合物作為任何一種或多種EF-Tu蛋白之抑制劑。吾人預計一種用途可為抑制一種或多種EF-Tu同型異構體之治療藥物。

分析

藉由本發明化合物抑制抗細菌活性可使用業內可利用的多數分析實施量測。該分析之實例係根據CSLI指導原則實施之標準最小抑制劑濃度(MIC)測試。

醫藥組合物

用語化合物之"有效量"係必需或足以治療或預防細菌感染之量，例如預防細菌感染之各種形態學及軀體症狀，及/或本文所述疾病或病況。在一實例中，本發明化合物之有效量係足以治療個體中細菌感染之量。該有效量可端視諸如個體個頭及體重、疾病類型或本發明具體化合物等因素而變化。舉例而言，本發明化合物之選擇可影響"有效量"之構成。普通熟習此項技術者應能對本文所包含之因素進行研究並作出關於本發明化合物之有效量的決定而無需過多實驗。

投予方案可影響有效量之構成。本發明化合物可在細菌感染開始之前或之後投予個體。此外，若干分開劑量以及錯開劑量可每天或依次投予，或者該劑量可連續輸注，或者可為濃注。此外，依據治療或預防情況的緊急程度，本發明化合物之劑量可按比例增加或降低。

本發明化合物可用於治療如本文所述之病況、病症或疾病，或者用於製造用來治療該等疾病之醫藥組合物。使用本發明化合物治療該等疾病之方法，或含有本發明化合物用於治療該等疾病之醫藥製劑。

用語"醫藥組合物"包括適於投予哺乳動物(例如人類)之製劑。當本發明化合物係作為藥物投予哺乳動物(例如人類)時，其可以原狀或作為包含(例如)0.1至99.5%(更佳為，0.5至90%)活性成份並組合有醫藥上可接受之載劑之醫藥組合物給予。

短語"醫藥上可接受之載劑"在業內係公認的且包括適合

將本發明化合物投予哺乳動物之醫藥上可接受之材料、組合物或媒劑。該等載劑包括液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑、溶劑或封裝材料，該等參與將目標藥劑由一器官或體之部分攜帶或轉移至另一器官或該體之另一部分。在與調配物其他成份相容且不損害患者之意義上，每一載劑必須係"可接受的"。某些可用作醫藥上可接受之載劑之材料的實例包括：醣類，例如乳糖、葡萄糖及蔗糖；澱粉，例如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，例如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；粉狀磺基水楊酸；麥芽；明膠；滑石粉；賦形劑，例如可可油及栓劑蠟；油類，例如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及豆油；二醇類，例如丙二醇；多元醇類，例如甘油、山梨醇、甘露醇及聚乙二醇；酯類，例如油酸乙酯及月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，例如氫氧化鎂及氫氧化鋁；海藻酸；無致熱源的水；等滲鹽水；林格氏溶液(Ringer's solution)；乙醇；磷酸鹽緩衝溶液；及其他用於醫藥調配物中之無毒相容物質。

潤濕劑、乳化劑及潤滑劑(例如月桂基硫酸鈉及硬脂酸鎂)以及著色劑、脫離劑、包覆劑、甜味劑、矯味劑及加香劑、防腐劑及抗氧化劑亦可存在於該等組合物中。

醫藥上可接受之抗氧化劑之實例包括：水溶性抗氧化劑，例如抗壞血酸、鹽酸半胱胺酸、硫酸氫鈉、偏亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉及諸如此類；油溶性抗氧化劑，例如棕櫚酸抗壞血酯、丁基化羥基苯甲醚(BHA)、丁基化羥基甲苯

(BHT)、卵磷脂、沒食子酸丙酯、 α -生育酚、及諸如此類；及金屬螯合劑，例如檸檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨醇、酒石酸、磷酸及諸如此類。

本發明調配物包括彼等適合經口、經鼻、局部、口含、舌下、直腸、陰道及/或非經腸投予。該等調配物可方便地以單位劑型存在且可藉由製藥技術中熟知之任何方法製備。可與載劑材料組合以產生單獨劑型之活性成份之量通常應為產生治療效果之該化合物的量。一般而言，除100%外，該活性成份之量可介於約1%至約99%之間，較佳約5%至約70%，最佳約10%至約30%。

製備該等調配物或組合物之方法包括使本發明化合物與載劑及(視情況)一或多種輔助成份混合之步驟。一般而言，該等調配物藉由以下製備：使本發明化合物與液體載劑或微細分散固體載劑或二者均勻且充分地混合，且隨後(若必要)使產物成形。

適於經口投予之本發明調配物可呈下列形式：膠囊、扁囊劑、丸劑、錠劑、菱形錠劑(使用調味基質，通常為蔗糖及阿拉伯膠或磺苳膠)、粉劑、顆粒；或作為存於含水或不含水液體中之溶液或懸浮液形式；或作為水包油型或油包水型液體乳液；或作為酏劑或糖漿；或作為軟錠劑(使用惰性基質，例如明膠及甘油、或蔗糖及阿拉伯膠)及/或作為漱口劑及諸如此類，各自皆包含預定量的本發明化合物作為活性成份。本發明化合物亦可作為大丸劑、舐劑或糊劑投予。

在用於經口投予之本發明固體劑型(膠囊、錠劑、丸劑、糖衣藥丸、粉劑、顆粒及諸如此類)中，活性成份可與一或多種醫藥上可接受之載劑(例如檸檬酸鈉或磷酸氫鈣)及/或任一以下成份混合：填充劑或增量劑，例如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及/或矽酸；黏合劑，例如(舉例而言)羧甲基纖維素、藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啉酮、蔗糖及/或阿拉伯膠；保濕劑，例如甘油；崩解劑，例如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；溶液阻滯劑，例如石蠟；吸收加速劑，例如第四銨化合物；潤濕劑，例如(舉例而言)十六烷醇及甘油單硬脂酸酯；吸收劑，例如高嶺土及膨潤土；潤滑劑，例如滑石粉、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物；及著色劑。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，該醫藥組合物亦可包括緩衝劑。在使用諸如乳糖(lactose或milk sugar)以及高分子量聚乙二醇及諸如此類賦形劑之軟質及硬質填充明膠膠囊中，亦可使用類似類型的固體組合物作為填充劑。

可藉由壓製或模壓製備錠劑，其視情況含有一或多種助劑成份。壓製錠劑可使用黏合劑(例如，明膠或羥丙基甲基纖維素)、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、崩解劑(例如，羥乙酸澱粉鈉或交聯羧甲基纖維素鈉)、表面活性劑或分散劑來製備。模製錠劑可藉由在適宜機器中模製經惰性液體稀釋劑潤濕之粉末狀化合物之混合物來製備。

本發明醫藥組合物之錠劑及其他固體劑型(例如糖衣藥

丸、膠囊、丸劑及顆粒)視情況可經刻痕或使用諸如腸溶包膜及其他醫藥調配技術中熟知之包膜等包膜及外殼製備。亦可使用(例如)為提供期望釋放特徵之不同比例的羥丙基甲基纖維素、其他聚合物基質、脂質體及/或微球體對其進行調配以便在其中提供活性成份之緩慢或控制釋放。該等固體劑型可藉由(例如)通過細菌截留過濾器過濾或藉由納入殺菌劑來滅菌，該等滅菌劑呈可在剛好使用前溶於無菌水或某些其他無菌可注射介質中之無菌固體組合物形式。該等組合物亦可視情況包含遮光劑且亦可視情況為以延遲方式僅(或優先)在胃腸道之某一部分中釋放活性成份之組合物。可用包埋組合物之實例包括聚合物及蠟。若適宜，該活性成份亦可呈含有一或多種上述賦形劑之微膠囊形式。

用於本發明化合物經口投予之液體劑型包括醫藥上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。除活性成份以外，該等液體劑型可包含此項技術中常用的惰性稀釋劑，例如(舉例而言)水或其他溶劑、增溶劑及乳化劑，例如，乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苜醇、苯甲酸苜酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(具體而言，棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫呋喃醇、聚乙二醇及山梨糖醇酐脂肪酸酯及其混合物。

除惰性稀釋劑之外，該等口服組合物亦可包括佐劑，例如，潤濕劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、矯味劑、著色

劑、加香劑及防腐劑。

除活性化合物以外，懸浮液亦可包含懸浮劑，例如(舉例而言)經乙氧基化之異硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇及山梨糖醇酐酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂及磺著膠及其混合物。

用於直腸或陰道投予之本發明醫藥組合物之調配物可以栓劑形式存在，其可藉由使一或多種本發明化合物與一或多種適宜非刺激性賦形劑或載劑混合來製備，該等非刺激性賦形劑或載劑包括(例如)可可油、聚乙二醇、栓劑蠟或水楊酸酯，且其在室溫下係固體，但在體溫下係液體，因此將在直腸或陰道腔中溶解並釋放該活性化合物。

適合陰道投予之本發明調配物亦包括包含如業內已習知適宜之該等載劑之陰道栓、陰道塞、乳霜、凝膠、糊劑、泡沫或噴霧調配物。

用於本發明化合物局部或經皮投予之劑型包括粉劑、噴霧劑、軟膏、糊劑、乳霜、洗液、凝膠、溶液、貼劑及吸入劑。該活性化合物可在無菌條件下與醫藥上可接受之載劑並與可能所需的任何防腐劑、緩衝劑或推進劑混合。

除本發明活性化合物之外，該等軟膏、糊劑、乳霜及凝膠可含有賦形劑，例如動物及植物脂肪、油、蠟、石蠟、澱粉、磺著膠、纖維素衍生物、聚乙二醇、聚矽氧、膨潤土、矽酸、滑石粉和氧化鋅或其混合物。

除本發明化合物之外，粉劑及噴霧劑可含有賦形劑，例如乳糖、滑石粉、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣及聚醯胺粉末

或該等物質之混合物。噴霧劑可另外含有常用推進劑，例如氯氟烴類及揮發性未經取代之烴類，例如丁烷及丙烷。

經皮貼劑具有額外優點，即提供本發明化合物至身體之控制遞送。該等劑型可藉由將化合物溶於或分散於適當介質中而製備。亦可使用吸收促進劑來增加該化合物融化經過皮膚的流量。此流量之速率可藉由提供速率控制膜或將活性化合物分散於聚合物基質或凝膠中來加以控制。

眼用調配物、眼用軟膏、粉劑、溶液及諸如此類亦涵蓋於本發明範圍內。

適用於非經腸投予之本發明醫藥組合物包括一或多種本發明化合物以及一或多種醫藥上可接受之無菌等滲之含水或不含水溶液、分散液、懸浮液或乳液、或無菌粉劑，該等無菌粉劑可在剛好使用前重構成無菌可注射溶液或分散液，該等醫藥組合物可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑、可使調配物與預期接受者之血液等滲之溶質或懸浮劑或增稠劑。

可用於本發明醫藥組合物之適宜水性及非水性載劑之實例包括水、乙醇、多元醇(例如，甘油、丙二醇、聚乙二醇及諸如此類)及其適宜混合物、植物油(例如橄欖油)及可注射用有機酯(例如油酸乙酯)。適宜流動性可藉由(例如)下列來維持：使用諸如卵磷脂等包覆材料，倘若為分散液則藉助維持所需粒徑，以及使用表面活性劑。

該等組合物亦可包含佐劑，例如防腐劑、潤濕劑、乳化劑及分散劑。微生物作用之預防可藉由引入各種抗細菌及

抗真菌劑來確保，舉例而言，對羥基苯甲酸、氯丁醇、苯酚山梨酸及諸如此類。該等組合物中亦可期望納入等滲劑，例如醣類、氯化鈉及諸如此類。另外，藉由納入延緩吸收之試劑(例如，單硬脂酸鋁及明膠)可達成可注射醫藥形式之長效吸收。

在某些情況下，為延長藥物功效，需要減緩來自皮下或肌內注射之藥物的吸收。此可藉助具有較差水溶性之結晶或非晶形材料之液態懸浮液來達成。因而，藥物吸收速率需視其溶解速率而定，而溶解速率又可視晶體大小及結晶形式而定。或者，可藉由將非經腸投予之藥物溶解或懸浮於油媒劑中來達成該藥物形式之延時吸收。

注射用儲積形式係藉由於生物可降解聚合物(例如聚交酯-聚乙醇酸交酯)中形成目標化合物之微膠囊基質而製備。端視藥物與聚合物之比例及所用具體聚合物之屬性，可控制藥物釋放速率。其他生物可降解聚合物之實例包括聚(原酸酯)及聚(酸酐)。儲積注射用調配物亦可藉由將藥物包裹入與身體組織相容之脂質體或微乳化液中來製備。

本發明製劑可經口、非經腸、局部或直腸給予。當然，該等係以適於每種投予路徑之形式給予。舉例而言，該等係以錠劑或膠囊形式藉由注射、吸入投予，以眼睛洗劑、軟膏、栓劑等形式藉由注射、輸注或吸入投予；以洗劑或軟膏形式局部投予；及以栓劑形式直腸投予。經口及/或IV投予較佳。

本文所用短語"非經腸投予"及"以非經腸方式投予"意指

除經腸及局部投予以外的投予方式，通常係藉由注射，且包括(但不限於)經靜脈內、經肌內、經動脈內、經鞘內、經莖膜內、經眼窩內、經心臟內、經皮內、經腹膜腔內、經氣管、經皮下、經表皮下、經關節內、經囊下、經蛛網膜下、經脊柱內及經胸骨內注射及輸注。

本文所用短語"全身投予"、"以全身方式投予"、"末梢投予"及"以末梢形式投予"意指以不同於直接進入中樞神經系統之主式投予化合物、藥物或其他材料，以使其進入患者全身且從而經受代謝及其他類似過程，例如經皮下投予。

該等化合物可藉由任一適宜投予路徑投予人類及其他動物用於治療，該投予路徑包括經口、經鼻(如以(舉例而言)噴霧形式)、經直腸、經陰道內、非經腸、經腦池內及包括口含及舌下之局部(如以粉劑、軟膏或滴液形式)投予。

不管所選擇投予路徑如何，可以適宜水合形式使用之本發明化合物及/或本發明醫藥組合物係藉由已為彼等熟習此項技術者所習知之常用方法調配成醫藥上可接受之劑型。

本發明醫藥組合物中活性成份之實際劑量水平可加以變化，以獲得對於特定患者、組合物及投予模式達到期望治療響應而對患者不具毒性之有效活性成份的量。

經選擇劑量水平將端視各種因素而定，該等因素包括所用本發明特定化合物或其酯、鹽或鹽胺之活性、投予路徑、投予時間、所用特定化合物之排泄速率、治療持續時

間、與所用特定化合物組合使用之其他藥物、化合物及/或材料、待治療患者之年齡、性別、體重、身體狀況、健康狀況及先前病史及已為醫學技術中所熟知之類似因素。

普通熟習此項技術之內科醫師或獸醫師可容易地決定所需醫藥組合物的有效量並開具處方。舉例而言，內科醫師或獸醫師可以低於所需之水平開始醫藥組合物中所使用本發明化合物之劑量以達成期望的治療效果並逐漸增加該劑量直至達到所期望效果為止。

一般言之，本發明化合物之適宜日劑量係有效產生治療效果之最低劑量之化合物的量。此有效劑量通常端視上述各種因素而定。通常，對於患者當用於指明鎮痛效果時，本發明化合物之靜脈內及經皮下劑量係介於約0.0001至約100毫克/公斤體重/天、更佳約0.01至約50毫克/公斤/天、且仍更佳約1.0至約100毫克/公斤/天之間。有效量係治療細菌感染之量。

若需要，有效日劑量的活性化合物可作為分開投予之2、3、4、5、6或更多個分次劑量以適宜間隔於當天視情況呈單元劑型投予。

就本發明化合物而言，儘管可單獨投予，但較佳作為醫藥組合物投予該化合物。

合成程序

本發明化合物係使用彼等熟習此項技術者所習知之程序由通常可購得之化合物製備，該等程序包括(但不限於)下列條件之任何一個或多個：

在本文範圍內，除非上下文另有說明，否則僅將不為本發明化合物之尤其期望最終產物之構成且容易去除之基團稱為"保護基團"。藉由該等保護基團保護官能基團、該等保護基團本身及其去除反應闡述於(例如)標準參考文件中，例如(舉例而言)Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformation. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany. 2005. 第 41627 頁 (URL: <http://www.science-of-synthesis.com> (Electronic Version, 第 48 卷)) 中；J. F. W. McOmie之"Protective Groups in Organic Chemistry"，Plenum Press, London and New York 1973 中，於 T. W. Greene 及 P. G. M. Wuts之"Protective Groups in Organic Synthesis"，第 3 版，Wiley, New York 1999 中，於"The Peptides"第 3 卷(編輯：E. Gross 及 J. Meienhofer)，Academic Press, London and New York 1981 中，於"Methoden der organischen Chemie" (*Methods of Organic Chemistry*)，Houben Weyl, 第 4 版，第 15 卷 /I，Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974 中，於 H.-D. Jakubke 及 H. Jeschkeit之"Aminosäuren, Peptide, Proteine" (*Amino acids, Peptides, Proteins*)，Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach 及 Basel 1982 中並闡述於 Jochen Lehmann之"Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (*Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives*)，Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974 中。保護基團之特徵係其可藉由(例如)溶劑分解作用、還原作用、

光解作用或者在生理條件下(例如，藉由酶切)容易地去除(即不發生非期望副反應)。

具有至少一個鹽形成基團之本發明化合物之鹽可以本身習知之方式製備。舉例而言，具有酸基之本發明化合物之鹽可藉由下列而形成：(例如)用金屬化合物(例如，適宜有機羧酸之鹼金屬鹽，例如2-乙基己酸之鈉鹽)、用有機鹼金屬或鹼土金屬化合物(例如相應的氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽，例如鈉或鉀之氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽)、用相應的鈣化合物或用氨或適宜有機胺處理該等化合物，較佳使用化學計量或僅稍微過量的鹽形成試劑。本發明化合物之酸加成鹽係以常用方式獲得，例如，藉由用酸或適宜陰離子交換試劑處理該等化合物。舉例而言，含有酸及鹼鹽形成基團(例如，游離羧基基團及游離胺基基團)之本發明化合物之內鹽可藉由(例如)用弱鹼中和鹽(例如酸加成鹽)至等電點或藉由用離子交換劑處理而形成。

鹽可以常用方式轉化為游離化合物；金屬及銨鹽可藉由(例如)用適宜酸處理進行轉化，且酸加成鹽可藉由(例如)用適宜鹼試劑處理進行轉化。

根據本發明可獲得之同分異構體之混合物可以本身習知之方式分離成單獨的同分異構體；非對映異構體可藉由(例如)在多相溶劑混合物之間分配、再結晶及/或層析分離(例如經過矽膠或藉由(例如)中等壓力液相層析經過反相管柱)加以分離，且外消旋體可藉由(例如)與旋光純鹽形成試劑形成鹽並分離如此所得非對映異構體之混合物(例如借

助於分步結晶或藉由層析經過光學活性管柱材料)加以分離。

可根據標準方法(例如，使用層析方法、分佈方法、(再)結晶及諸如此類)對中間體及最終產物實施處理及/或純化。

通用過程條件

一般而言，下列適用於本發明揭示內容全文中所述之所有過程。

合成本發明化合物之過程步驟可在本身已習知之反應條件實施，該等條件包括具體所述之彼等：在溶劑或稀釋劑不存在下或通常存在下，該等溶劑或稀釋劑包括(例如)對所用試劑呈惰性並使其溶解之溶劑或稀釋劑；在觸媒、縮合劑或中和劑(例如離子交換劑，例如陽離子交換劑，例如，呈 H^+ 形式，端視反應及/或反應物之屬性而定)不存在下或存在下；在低溫、正常溫度或高溫下(例如溫度介於自約 $-100^{\circ}C$ 至約 $190^{\circ}C$ 之間，包括(例如)約 $-80^{\circ}C$ 至約 $150^{\circ}C$ ，例如在 -80 至 $-60^{\circ}C$ 下，在室溫下，在 -20 至 $40^{\circ}C$ 下或在回流溫度下)；在常壓下或在密閉容器中，其中該容器係在適當壓力下及/或在惰性氣氛中，例如在氫或氮氣氛下。

在該等反應之所有階段，所形成同分異構體之混合物可分離成單獨的同分異構體(例如非對映異構體或對映異構體)或者分離成任何所期望的同分異構體混合物(例如外消旋體或非對映異構體混合物)，例如，類似於 Science of

Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformation. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany. 2005 中所述之方法。

除非該等過程之闡述中另有說明，否則適合任一特定反應之彼等溶劑可由其加以選擇之溶劑包括具體所述之彼等，或者(例如)水、酯(例如較低碳數烷基-較低碳數鏈烷酸酯，例如乙酸乙酯)、醚(例如脂肪族醚，例如乙醚)或環醚(例如四氫呋喃或二氧雜環己烷)、液體芳香族烴(例如苯或甲苯)、醇(例如甲醇、乙醇或1-或2-丙醇)、腓(例如乙腓)、鹵代烴(例如二氯甲烷或氯仿)、鹽胺(例如二甲基甲鹽胺或二甲基乙鹽胺)、鹼(例如雜環狀氮鹼，例如吡啶或N-甲基吡咯啶-2-酮)、羧酸酐(例如較低碳數鏈烷酸酐，例如，乙酸酐)、環狀、直鏈或分支鏈烴(例如環己烷、己烷或異戊烷)或彼等溶劑之混合物(例如水溶液)。該等溶劑混合物亦可藉由(例如)層析或分配用於處理中。

該等化合物(包括其鹽)亦可以水合物形式獲得，或其晶體可(例如)包括用於結晶之溶劑。可存在不同晶型。

本發明亦係關於下列過程之彼等形式：其中在該過程之任一階段作為中間體獲得之化合物係用作起始材料並實施其餘過程步驟，或者其中起始材料係在反應條件下形成或以衍生物形式(例如以受保護形式或以鹽形式)使用，或藉由本發明方法獲得之化合物係在過程條件下產生並於原位進一步處理。

前藥

本發明亦涵蓋包含本發明化合物之醫藥上可接受之前藥化合物之醫藥組合物及經由投予本發明化合物之醫藥上可接受之前藥化合物治療細菌感染之方法。舉例而言，具有游離胺基、醯胺基、羥基或羧基之本發明化合物可轉化成前藥。前藥包括其中胺基酸殘基或具有兩個或更多個(例如兩個、三個或四個)胺基酸殘基之多肽鏈係經由醯胺或酯鍵共價連接至本發明化合物之游離胺基、羥基或羧基基團之化合物。該等胺基酸殘基包括(但不限於)20種通常由三個字母符號命名之天然存在胺基酸並亦包括4-羥基脯胺酸、羥基離胺酸、鎖鏈素、異鎖鏈素、3-甲基組胺酸、正纈胺酸、 β -丙胺酸、 γ -胺基丁酸、瓜胺酸、高半胱胺酸、高絲胺酸、鳥胺酸及甲硫胺酸。亦涵蓋其他類型的前藥。例如，游離羧基基團可衍生成醯胺或烷基酯。可使用包括(但不限於)半琥珀酸酯、磷酸酯、二甲基胺基乙酸酯及磷醯基氧基甲氧基羰基在內之基團所衍生之游離羥基基團，如 Advanced Drug Delivery Reviews, 1996, 19, 115 中所概述。亦納入羥基及胺基基團之胺基甲酸酯前藥，如羥基基團之碳酸酯前藥、磺酸酯及硫酸酯。本發明亦涵蓋將羥基基團衍生成(醯氧基)甲醚及(醯氧基)乙醚，其中該醯基基團可為視情況經包括(但不限於)醚、胺及羧酸官能團在內之基團取代之烷基酯或其中該醯基基團係如上所述之胺基酸酯。該類型前藥闡述於 J. Med. Chem. 1996, 39, 10 中。游離胺亦可衍生成醯胺、磺醯胺或磷醯胺。所有該等前藥部分皆可納入包括(但不限於)醚、胺及羧酸官能團在

內之各個基團。

因而，若適宜及方便，任何提及本發明化合物皆應理解為亦提及本發明化合物之相應前藥。

組合

本發明化合物亦可與其他藥劑(例如，係或不為本發明化合物之其他抗細菌化合物)組合使用用於治療個體中細菌感染。

術語"組合"意指以一劑量單位形式存在之固定組合，或用於組合投予之部件套組(其中本發明化合物及組合部份可同時獨立地投予或在時間間隔內分開投予，該等時間間隔尤其允許該等組合成份表現協作作用(例如協同作用))，或其任一組合。

本發明化合物可與另一抗菌劑組合使用。術語"抗菌劑"係指具有殺菌性或抑菌性即能殺死或抑制細菌細胞生長之任何物質。抗菌劑包括抗生素、殺生物劑、抗微生物劑及抑菌劑。該等習知類型的抗生素包括(例如)細胞壁合成抑制劑、細胞膜抑制劑、蛋白合成抑制劑及結合至DNA或RNA或影響DNA或RNA合成之抑制劑。適合用於治療與細菌有關之疾病及病症之多數抗生素藥劑已習知並揭示於(例如)The Physician's Desk Reference (PDR), Medical Economics公司(Montvale, N.J.), (第53次增訂版), 1999; Mayo Medical Center Formulary, Unabridged Version, Mayo Clinic (Rochester, Minn.), 1998年1月; Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals, (第

11次增訂版), Merck & Co.,公司(Rahway, N.J.), 1989 ;
University of Wisconsin Antimicrobial Use Guide,
<http://www.medsch.wisc.edu/clinsci/5amcg/amcg.html> ;
Introduction on the Use of the Antibiotics Guideline, of
Specific Antibiotic Classes, Thomas Jefferson University,
http://jeffiine.tju.edu/CWIS/OAC/Antibiotics_guide/intro.html
中及其中所述文獻中。

與本發明化合物組合使用之抗生素之實例包括(但不限於)喹諾酮(quinolone)、大環內酯(macrolide)、糖肽(glycopeptide)、噁唑啉酮、 β -內醯胺(包括阿莫西林(amoxicillin)、氨苄西林(ampicillin)、巴氣西林(bacampicillin)、羧苄西林(carbenicillin)、氯唑西林(cloxacillin)、雙氯西林(dicloxacillin)、氟氯西林(flucloxacillin)、甲氧西林(methicillin)、美洛西林(mezlocillin)、萘夫西林(nafcillin)、苯唑西林(oxacillin)、盤尼西林 G (penicillin G)、盤尼西林 V、哌拉西林(piperacillin)、匹氨西林(pivampicillin)、匹美西林(pivmecillinam)、替卡西林(ticarcillin)、舒巴坦(sulbactam)、三唑巴坦(tazobactam)、棒地酸(clavulanate))、頭孢菌素(頭孢克洛(cefaclor)、頭孢羥氨苄(cefadroxil)、頭孢孟多(cefamandole)、頭孢唑林(cefazolin)、頭孢地尼(cefdinir)、頭孢托倫(cefditoren)、頭孢吡肟(cefepime)、頭孢克肟(cefixime)、頭孢尼西(cefonicid)、頭孢哌酮(cefoperazone)、頭孢噻肟

(cefotaxime)、頭孢替坦(cefotetan)、頭孢西丁(cefoxitin)、頭孢泊肱(cefpodoxime)、頭孢丙烯(cefprozil)、頭孢他啶(ceftazidime)、頭孢布烯(ceftibuten)、頭孢唑肱(ceftizoxime)、頭孢曲松(ceftriaxone)、頭孢呋辛(cefuroxime)、頭孢氯苄(cephalexin)、頭孢金素(cephalothin)、頭孢匹林(cephapirin)、頭孢拉定(cephradine))、胺基糖甙類(包括慶大黴素(gentamycin)、鏈黴素(streptomycin)、阿米卡星(amikacin)、卡那黴素(kanamycin)、紫黴素(viomycin)、卷黴黴素(capreomycin))、乙硫磷醯胺(ethionamide)、丙硫異煙胺(prothionamide)、環絲胺酸(cycloserine)、胺苯砒(dapsone)、氯法齊明(clofazimine)、四環素類(tetracyclines)(四環素(tetracycline)、多西環素(doxycycline)、氯四環素(chlortetracycline)、氧四環素(oxytetracycline)、米諾環素(minocycline)、地美環素(demeclocycline))、噁唑啉酮類(利奈唑胺(linezolid)、羥哌噁酮(eperezolid))、甲硝唑(metronidazole)、利福布汀(rifabutin)、isoniazonid、乙胺丁醇(ethambutol)及其組合。

與本發明化合物組合使用之抗病毒藥劑之實例包括(但不限於)齊多夫定(zidovudine)、拉米夫定(lamivudine)、去羥肌苷(didanosine)、紮西他賓(zalcitabine)、司他夫定(stavudine)、阿巴卡韋(abacavir)、奈韋拉平(nevirapine)、地拉韋啉(delavirdine)、恩曲他濱(emtricitabine)、依法韋瑞(efavirenz)、沙喹那韋(saquinavir)、利托那韋

(ritonavir)、英地那韋(indinavir)、奈非那韋(nelfinavir)、安普那韋(amprenavir)、替諾福韋(tenofovir)、阿德福韋(adefovir)、阿它紫那韋(atazanavir)、夫沙那韋(fosamprenavir)、羥基脲、AL-721、阿普林津(ampligen)、丁基化羥基甲苯；polymannoacetate、栗精胺(castanospermine)；contracon；creme pharmitex、CS-87、噴昔洛韋(penciclovir)、泛昔洛韋(famciclovir)、阿昔洛韋(acyclovir)、cytofovir、更昔洛韋(ganciclovir)、硫酸葡聚糖(dextran sulfate)、D-青黴胺(D-penicillamine)、磷甲酸三鈉、梭鏈孢酸(fusidic acid)、HPA-23、依氟鳥氨酸(eflornithine)、壬苯醇醚(nonoxynol)、依西酸噴他脒(pentamidine isethionate)、肽T、苯妥英(phenytoin)、異煙肼(isoniazid)、利巴韋林(ribavirin)、利福布汀(rifabutin)、安莎黴素(ansamycin)、三甲曲沙(trimetrexate)、SK-818、蘇拉明(suramin)、UA001、恩夫韋地(enfuvirtide)、由gp41衍生之肽、CD4抗體、溶解性CD4、包含CD4之分子、CD4-IgG2及其組合。

可與本發明化合物組合使用之藥劑之其他實例包括(但不限於)游離基清除劑、抗壞血酸、維他命C、抗癌劑、化學治療藥劑、非類固醇抗炎藥物、類固醇抗炎藥物、抗真菌劑、排毒劑、鎮痛劑、支氣管擴張劑、用於治療血管局部缺血之藥物、抗體單株藥劑、用於局部施用於毛髮生長之米諾地爾(minoxidil)、利尿劑、免疫抑制劑、淋巴細胞活素(lymphokine)、 α -及- β -干擾素及其組合。

本發明化合物與任一其他藥劑可以分開劑型進行調配。或者，為減少投予患者之劑型數量，本發明化合物與任一其他藥劑可以任一組合形式一起調配。舉例而言，本發明化合物抑制劑可以一種劑型進行調配而該其他藥劑可以另一種劑型一起調配。任何分開劑型皆可同時或在不同時間投予。

或者，本發明組合物包括如本文所述之其他藥劑。每種組份可以單獨組合物、組合組合物、或以單一組合物形式存在。

本發明之例證

藉由下列實例進一步闡述本發明，但其不應視為進一步限制本發明。除非另有說明，否則本發明實施將使用細胞生物學、細胞培養學、分子生物學、轉基因生物學、微生物學及免疫學之常用技術，該等屬於此項技術範圍內。

通用合成方法

用來合成本發明化合物之所有起始材料、結構單元、試劑、酸、鹼、脫水劑、溶劑及觸媒皆可購得或可藉由為普通熟習此項技術者所習知之有機合成方法產生(Houben-Weyl第4版，1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, 第21卷)。此外，本發明化合物可藉由如下列實例中所示為普通熟習此項技術者所習知之有機合成方法產生。

實例

定義

AcOH

乙酸

aq	含水
Boc	第三-丁氧基羰基
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DCC	N,N-二環己基碳化二亞胺
DCE	二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
DMAP	4-二甲基胺基吡啶
DMSO	二甲基亞砷
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
eq	當量
LC	液相層析法
LCMS	液相層析質譜法
MeOH	甲醇
MHz	兆赫茲
PS	聚苯乙烯
RT	室溫
R _t	保留時間
s	固體
sat.	飽和的
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
h	小時

min	分鐘
m/z	質量/電荷
MS	質譜法
HRMS	高解析度質譜法
NMR	核磁共振法

分析方法

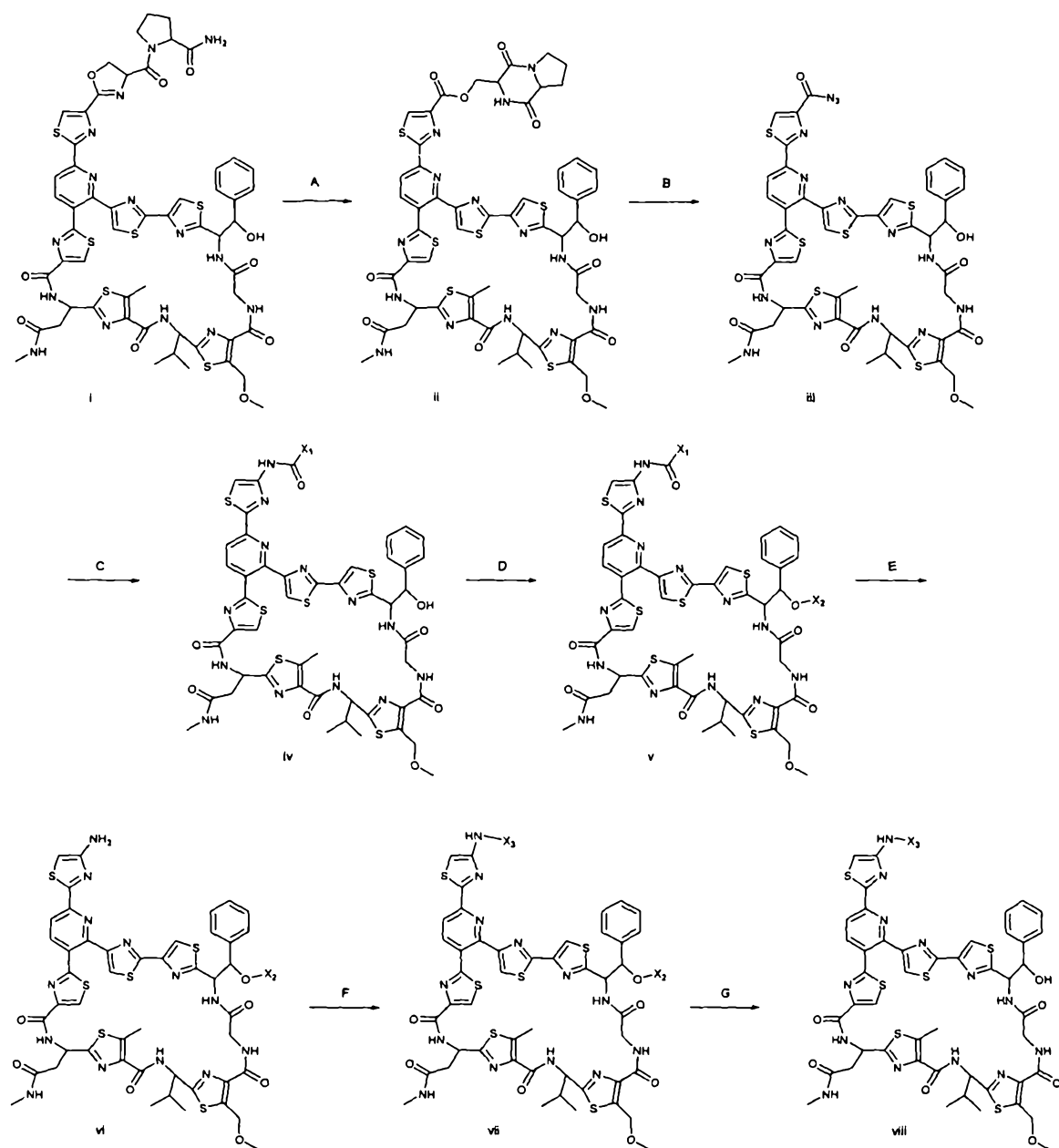
NMR：在 Bruker 400 MHz ultrashield 光譜計上記錄質子光譜。相對於甲醇 (δ 3.31)、二甲基亞砷 (δ 2.50) 或氯仿 (δ 7.26) 記錄化學位移。

LCMS：在帶有 2 分鐘梯度洗脫 (25% 乙腈 / H_2O / 5 mM 甲酸銨) 及 4 毫升 / 分子之流速之 Inertsil ODS-3 管柱 (C18, 50 x 4.6 毫米, 3 微米) 上對化合物實施分析。

HPLC 純化使用 C8 或 C18 管柱 (30 x 100 毫米, 5 微米, 商標：Sunfire 或 XTerra) 並根據兩種方法實施。方法 1 由 0.1% TFA 於 10%-95% ACN 水溶液中組成。方法 2 由 10 mM NH_4OH 於 40%-95% ACN 水溶液中組成。

LC 分析使用帶有梯度洗脫 (0-95% 乙腈水溶液 + 0.1% TFA) 之商標 Atlantis C18 管柱 (150 毫米)。

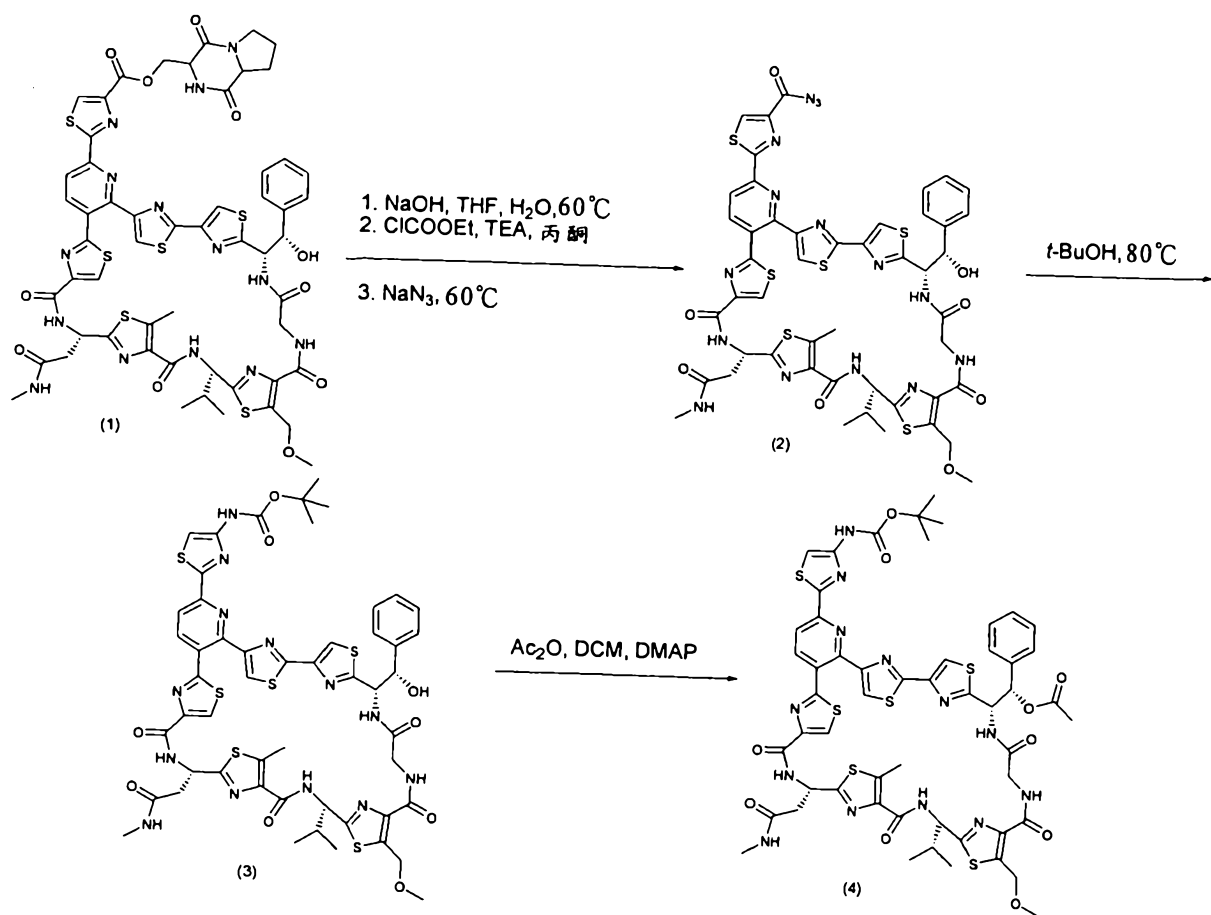
通用流程 1：



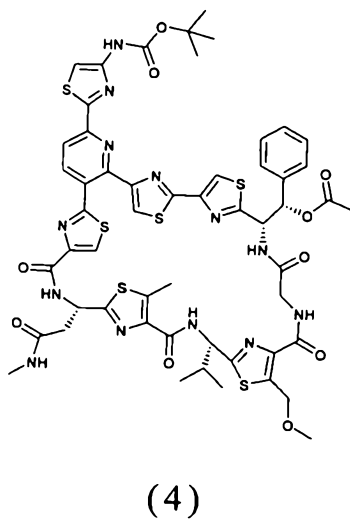
通式(i)之化合物可經由為彼等熟習此項技術者所熟知之合成方法製備或者另一選擇為自發酵液分離。參見，(例如)美國專利第5,202,241號，其全文併入本文中。通用結構式(ii)之化合物可由過程A藉由在水及適宜酸或鹼存在下由酸或鹼介導重排化合物(i)而製備。通式(iii)之化合物可在過程B中由(ii)直接經由與疊氮化物反應或者另一選擇經由多個步驟過程而製備，該多個步驟過程包括：經由用適宜鹼或酸水解而去除酯官能團，使用適宜活化劑活化羧酸

部分，及與適宜試劑(例如疊氮化物)反應。由式(iii)表示之疊氮化物在業內已習知且容易地由業內常用標準程序合成。通式(iv)之化合物可藉由疊氮化物(iii)與親核劑、醇、胺或保護基團(X_1)反應而製備。適宜保護基團可由彼等熟習此項技術者加以選擇。選擇保護基團以使其適於所述轉化並可根據較小損失或不損失產率之合成方法去除。保護基團之引入及選擇性去除教示於Greene及Wuts之"Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons (1991)中。通用結構式(v)之化合物可藉由使化合物(iv)與反應試劑(例如親電子試劑、烷基化試劑、醯基化試劑或保護基團(X_2))反應以得到化合物(v)而製備。通用結構(vi)之化合物可藉由使化合物(v)與酸、鹼、親核劑或親電子試劑反應以去除保護基團(X_1)而製備。通用結構(vii)之化合物可藉由使化合物(vi)與適宜親電子試劑、烷基化試劑或醯基化試劑(X_3)反應而製備。通用結構(viii)之化合物可藉由使化合物(vii)與酸、鹼、親核劑或親電子試劑反應以去除保護基團(X_2)而製備。或者，該等步驟(A-G)之任一個可以不同順序實施，或者去除或稍微改變某些步驟，此對於彼等熟習此項技術者顯而易見。

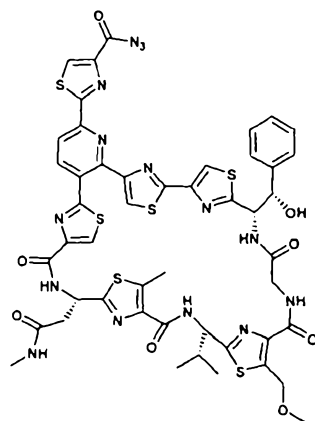
流程2：普通中間體Boc-胺(4)之製備：



普通中間體(4)之製備：



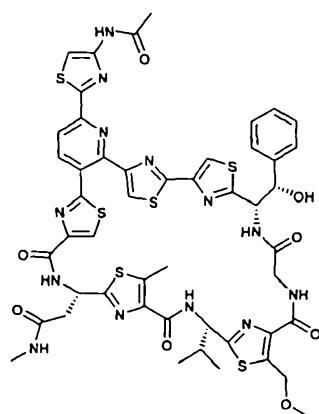
步驟1-3，鹽疊氮(2)之製備：



(2)

向酯(1, 1.5克, 1.16毫莫耳)溶於THF(300毫升)中之溶液中添加20毫升H₂O及NaOH (60毫克, 1.50毫莫耳)。在60℃下將該反應攪拌1.5小時並藉由TLC (10% MeOH/DCM)及LCMS實施監測。反應完成後, 將其濃縮至乾燥狀態。將灰白色固體懸浮於甲苯(100毫升)中並濃縮至乾燥狀態(重複3次), 藉此得到灰白色固體酸。在真空下(0.1托)將該粗固體儲存12小時。LCMS: R_t = 1.12分鐘, [M+H]⁺1125。

將該粗酸懸浮於300毫升丙酮中。對燒瓶實施超音波處理並將該燒瓶側壁上之固體刮下, 此持續15分鐘。向該懸浮液中添加TEA(2.0毫升, 14.2毫莫耳)及氯甲酸乙酯(2.0毫升, 20.91毫莫耳)。該反應看來溶解緩慢。進一步超音波處理並使用劇烈攪拌來破碎所有顆粒。於1小時後, 經由LCMS該反應看來已完成並添加NaN₃ (500毫克, 7.69毫莫耳)。在60℃下將懸浮液(外觀呈白色/黃色)攪拌1小時並藉由LCMS實施監測。再添加兩等份NaN₃ (500毫克, 7.69毫莫耳)並將該反應攪拌20分鐘。將該反應物濃縮至SiO₂上並藉由急驟層析(1.5" x 1.5" SiO₂管柱, 3公升EtOAc)實



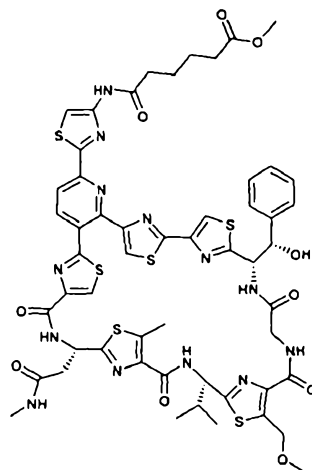
(5)

向該 Boc-胺(3, 10 毫克, 0.0083 毫莫耳)溶於 DCM (10 毫升)中之溶液中添加 TFA(1 毫升, 13.46 毫莫耳)。將該反應物攪拌 30 分鐘並實施濃縮。將所產生黃色泡沫溶於 DCM (10 毫升)中並進行濃縮(重複 3 次)。直接使用該粗胺鹽而無需進一步純化。LCMS: $R_t = 1.33$ 分鐘, $[M+H]^+ 1096$ 。

向該胺(0.0083 毫莫耳)溶於吡啶(1 毫升)中之溶液中添加乙酸酐(0.100 毫升, 0.979 毫莫耳)。在室溫下將該溶液攪拌 10 分鐘並傾倒至碳酸氫鈉飽和水溶液(100 毫升)中。用 EtOAc 提取該混合物(3x)並用 $MgSO_4$ 乾燥經合併有機提取物, 過濾並直接濃縮至 SiO_2 上。藉由急驟層析(梯度洗脫: 0-5% MeOH/DCM)純化粗產物以得到 6 毫克呈白色固體之醯胺(5)。 ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 11.14 (br s, 1 H), 9.00 (br d, 1 H), 8.68-8.66 (m, 2 H), 8.59 (s, 1 H), 8.45-8.42 (m, 1 H), 8.40 (d, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.13 (d, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.38-7.21 (m, 7 H), 6.01 (br d, 1 H), 5.32-5.17 (m, 3 H), 5.01-4.99 (m, 1 H), 4.97 (s, 2 H), 4.27 (dd, 1 H), 3.79 (dd, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 2.73-2.68 (m, 1 H),

2.46 (d, 3 H), 2.19-2.14 (m, 1 H), 2.10 (s, 3 H), 1.35-1.28 (m, 1 H), 0.87 (d, 3 H), 0.84 (d, 3 H)。LCMS : $R_t = 1.35$ 分鐘, $[M+H]^+ 1138$ 。

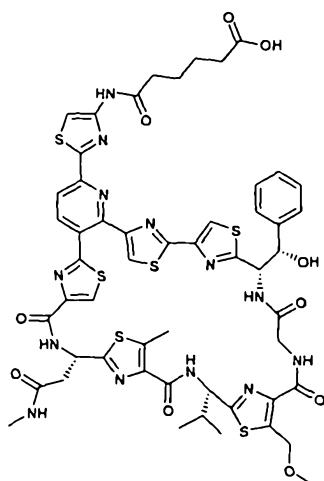
實例2，甲基酯(6)之製備：



(6)

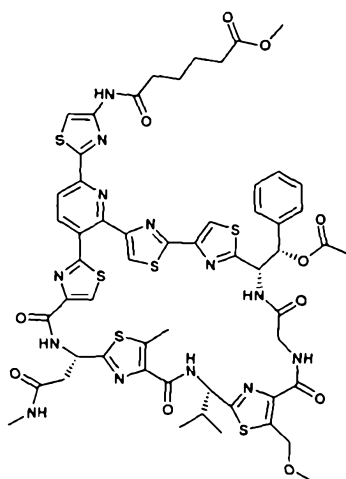
甲基酯(6)係根據實例1中所述之程序製備，只是使用己二酸單甲基酯氯化物作為醯基化試劑。¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ 11.11 (br s, 1 H), 9.00 (br s, 1 H), 8.68-8.66 (m, 2 H), 8.59 (s, 1 H), 8.44-8.41 (m, 1 H), 8.40 (d, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.13 (d, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.38-7.22 (m, 8 H), 6.02 (br d, 1 H), 5.31-5.17 (m, 3 H), 5.01-4.99 (m, 1 H), 4.97 (s, 2 H), 4.28 (dd, 1 H), 3.78 (dd, 1 H), 3.59 (s, 3 H), 3.38 (s, 3 H), 2.70 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 2.46 (d, 3 H), 2.40 (app t, 2 H), 2.34 (app t, 2 H), 2.20-2.12 (m, 1 H), 1.65-1.54 (m, 4 H), 1.35-1.32 (m, 1 H), 0.87 (d, 3 H), 0.84 (d, 3 H)。LCMS: R_t = 1.47分鐘，[M+H]⁺1238。

實例3，酸(7)之製備：



(7)

步驟 1-2，甲基酯-乙酸酯(8)之製備：



(8)

向 Boc-胺-乙酸酯(4，190毫克，0.153毫莫耳)溶於 DCM (10毫升)中之溶液中添加 TFA(5毫升，67.3毫莫耳)。將該反應物攪拌30分鐘並進行濃縮。將所產生黃色泡沫溶於 DCM (10毫升)中並進行濃縮(重複3次)。直接使用該粗胺鹽而無需進一步純化。LCMS： $R_t = 1.45$ 分鐘， $[M+H]^+ 1138$ 。

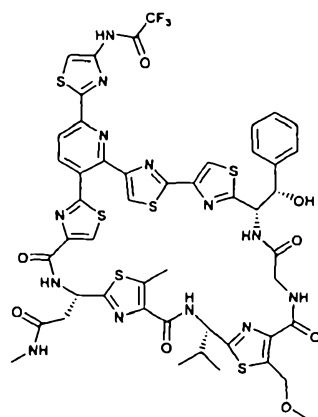
向該胺鹽溶於吡啶(5毫升)中之溶液中添加己二酸單甲基酯氯化物(0.200毫升，1.285毫莫耳)。在室溫下將該溶

液攪拌10分鐘並傾倒至碳酸氫鈉飽和水溶液(100毫升)中。用EtOAc提取該混合物(3x)並用MgSO₄乾燥經合併有機提取物，過濾並直接濃縮至SiO₂上。藉由急驟層析(梯度洗脫：50-80% EtOAc/己烷)純化粗產物，藉此得到170毫克酯-乙酸酯(8)。LCMS: R_t = 1.58分鐘，[M+H]⁺1280。

步驟3，酸(7)之製備：

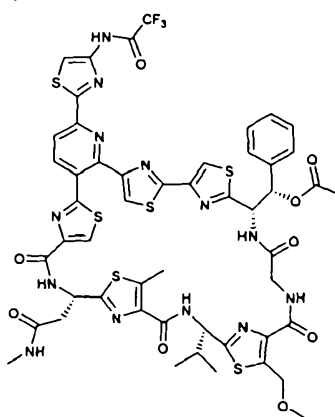
向該甲基酯-乙酸酯(8，170毫克，0.133毫莫耳)溶於MeOH(100毫升)中之溶液中添加H₂O(5毫升)及NaOH(100毫克，2.5毫莫耳)。將該溶液加熱至50°C，攪拌2小時並濃縮至SiO₂上。急驟層析(梯度洗脫：0-5% MeOH/DCM)提供95毫克呈棕褐色固體之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 12.05 (br s, 1 H), 11.13 (br s, 1 H), 9.44 (br d, 1 H), 8.70-8.65 (m, 2 H), 8.59 (s, 1 H), 8.45-8.42 (m, 1 H), 8.39 (d, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.13 (d, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.42-7.38 (m, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.29-7.17 (m, 6 H), 6.13 (br s, 1 H), 5.33-5.17 (m, 3 H), 5.03 (d, 1 H), 4.98 (s, 3 H), 4.32 (dd, 1 H), 3.83-3.76 (m, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 2.74-2.68 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 2.47 (d, 3 H), 2.40 (t, 2 H), 2.23 (t, 2 H), 2.19-2.14 (m, 1 H), 1.66-1.52 (m, 4 H), 1.34-1.29 (m, 1 H), 0.87 (d, 3 H), 0.74 (d, 3 H)。LCMS: R_t = 1.24分鐘，[M+H]⁺1224。

實例4，三氟乙酸酯(9)之製備：



(9)

步驟 1-2，乙酸酯(10)之製備：



(10)

向 Boc-胺-乙酸酯(4，400 毫克，0.323 毫莫耳)溶於 DCM (25 毫升)中之溶液中添加 TFA (5 毫升，67.3 毫莫耳)。將該反應物攪拌 30 分鐘並實施濃縮。將所產生黃色泡沫溶於 DCM (10 毫升)中並進行濃縮(重複 3 次)。直接使用該粗胺鹽而無需進一步純化。LCMS： $R_t = 1.45$ 分鐘， $[M+H]^+ 1138.0$ 。

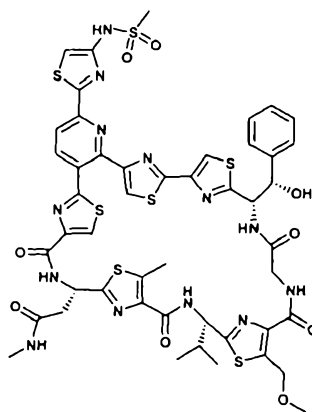
向該胺(0.323 毫莫耳)溶於吡啶(5 毫升)中之溶液中添加甲烷磺醯氯(0.050 毫升，0.646 毫莫耳)。將該溶液攪拌 30 分鐘並傾倒至碳酸氫鈉飽和水溶液(100 毫升)中。用 EtOAc 提取該混合物(3x)並用 $MgSO_4$ 乾燥經合併有機提取物，過濾並直接濃縮至 SiO_2 上。藉由急驟層析(梯度洗脫：50-

80% EtOAc/己烷)純化粗產物，藉此得到330毫克乙酸酯(10)。LCMS： $R_t = 1.67$ 分鐘， $[M+H]^+ 1234.0$ 。

步驟3，三氟乙酸酯(9)之製備：

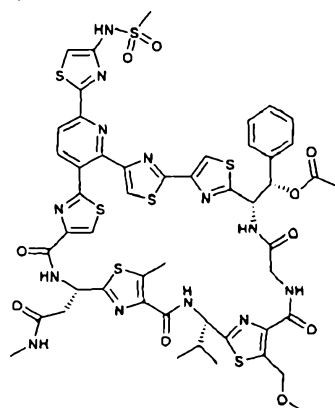
向該乙酸酯(10，200毫克，0.162毫莫耳)溶於MeOH (50毫升)中之溶液中添加 K_2CO_3 (50毫克，0.362毫莫耳)。將該反應物攪拌10分鐘並進行濃縮。將該固體懸浮於EtOAc中並傾倒至碳酸氫鈉飽和水溶液(100毫升)中。用EtOAc提取該混合物(3x)並用 $MgSO_4$ 乾燥經合併有機提取物，過濾並直接濃縮至 SiO_2 上。藉由HPLC(方法1)純化粗產物，藉此得到55毫克乙酸酯(9)。 ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 12.78 (br s, 1 H), 9.00 (br d, 1 H), 8.69-8.67 (m, 2 H), 8.59 (s, 1 H), 8.43-8.41 (m, 2 H), 8.27 (s, 1 H), 8.19 (d, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.39-7.21 (m, 7 H), 5.32-5.17 (m, 3 H), 5.00 (d, 1 H), 4.97 (s, 2 H), 4.28 (dd, 1 H), 3.79 (dd, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 2.70 (m, 1 H), 2.71 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 2.47 (d, 3 H), 2.20-2.12 (m, 1 H), 1.34-1.27 (m, 1 H), 0.87 (d, 3 H), 0.84 (d, 3 H)。LCMS： $R_t = 1.56$ 分鐘， $[M+H]^+ 1192$ 。

實例5，磺醯胺(11)之製備：



(11)

步驟 1-2，乙酸酯(12)之製備：



(12)

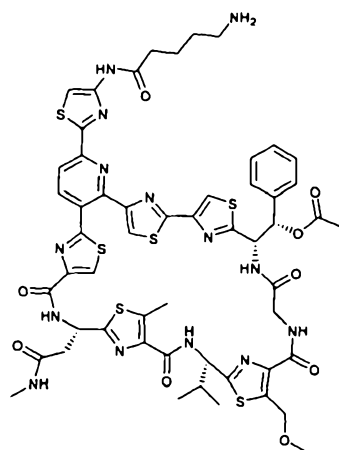
向 Boc-胺 - 乙酸酯 (4, 100 毫克, 0.081 毫莫耳) 溶於 DCM (25 毫升) 中之溶液中添加 TFA (5 毫升, 67.3 毫莫耳)。將該反應物攪拌 30 分鐘並進行濃縮。將所產生黃色泡沫溶於 DCM (10 毫升) 中並實施濃縮 (重複 3 次)。將該粗胺鹽溶於 EtOAc 中並傾倒至碳酸氫鈉飽和水溶液 (100 毫升) 中。用 EtOAc 提取該混合物 (3x) 並用 MgSO_4 乾燥經合併有機提取物，過濾並實施濃縮。直接使用該以游離為主之粗胺而無需進一步純化。LCMS: $R_t = 1.45$ 分鐘, $[\text{M}+\text{H}]^+ 1138$ 。

向該胺 (0.081 毫莫耳) 溶於吡啶 (5 毫升) 中之溶液中添加甲烷磺醯氯 (0.050 毫升, 0.646 毫莫耳)。將該溶液攪拌 30 分鐘並傾倒至碳酸氫鈉飽和水溶液 (100 毫升) 中。用 EtOAc 提取該混合物 (3x) 並用 MgSO_4 乾燥經合併有機提取物，過濾並直接濃縮至 SiO_2 上。將粗乙酸酯 (12) 用於下一步驟中而無需任何進一步純化。LCMS: $R_t = 1.42$ 分鐘, $[\text{M}+\text{H}]^+ 1216$ 。

步驟 3，磺醯胺 (11) 之製備：

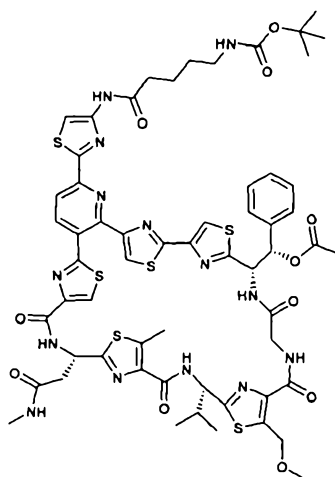
向磺醯胺(12)溶於MeOH (10毫升)中之溶液中添加 K_2CO_3 (50毫克, 0.362毫莫耳)。將該反應物攪拌5分鐘, 濃縮並藉由HPLC (方法2)實施純化以得到15毫克磺醯胺11。 ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10.62 (br s, 1 H), 9.00 (br d, 1 H), 8.68-8.66 (m, 2 H), 8.58 (s, 1 H), 8.44-8.41 (m, 1 H), 8.37 (d, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.15 (d, 1 H), 7.39-7.20 (m, 7 H), 7.07 (br s, 1 H), 6.02 (d, 1 H), 5.31-5.18 (m, 3 H), 5.01-4.98 (m, 1 H), 4.97 (s, 2 H), 4.27 (dd, 1 H), 3.77 (dd, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 3.12 (s, 3 H), 2.73-2.67 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 2.47 (d, 3 H), 2.19-2.13 (m, 1 H), 1.36-1.28 (m, 1 H), 0.87 (d, 3 H), 0.84 (d, 3 H)。LCMS: $R_t = 1.31$ 分鐘, $[M+H]^+ 1174$ 。

實例6, 胺(13)之製備:



(13)

步驟1-2, Boc-胺(14)之製備:



(14)

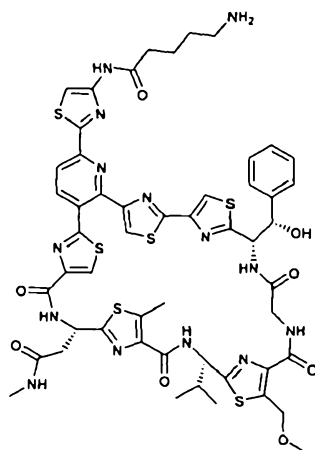
Boc-胺(14)之製備係根據實例3中所述之方法實施，只是使用5-(第三-丁氧基羰基胺基)-戊酸之鹽氣作為鹽基化試劑。LCMS： $R_t = 1.66$ 分鐘， $[M+2H]^+ 1338$ 。

步驟3，胺(13)之製備：

向Boc-胺(14，150毫克，0.112毫莫耳)溶於DCM (5毫升)中之溶液中添加TFA (2毫升，26.9毫莫耳)。將該溶液攪拌30分鐘並直接濃縮至 SiO_2 上。急驟層析(梯度洗脫：0-10% MeOH/DCM，然後100% DCM，然後0-10% MeOH/DCM及0.1% AcOH)提供90毫克胺13。 ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 11.16 (br s, 1 H), 9.23 (br d, 1 H), 8.77 (br d, 1 H), 8.62 (br d, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 8.44-8.42 (m, 1 H), 8.40 (d, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.14 (d, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.73-7.64 (m, 2 H), 7.41 (s, 1 H), 7.35-7.31 (m, 5 H), 7.28-6.95 (m, 2 H), 6.14 (d, 1 H), 5.46 (t, 1 H), 5.29-5.25 (m, 1 H), 5.19 (dd, 1 H), 4.97 (s, 2 H), 4.26 (dd, 1 H), 3.72 (dd, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 2.85-2.79 (m, 2 H), 2.71-2.65 (m, 2 H), 2.59 (s, 1 H), 2.46 (d, 3 H), 2.44-2.42 (m, 2 H), 2.22-2.15 (m, 1

H), 1.96 (s, 3 H), 1.70-1.56 (m, 4 H), 1.50-1.42 (m, 1 H), 0.88 (d, 3 H), 0.84 (d, 3 H)。LCMS: $R_t = 1.06$ 分鐘, $[M+2H]^+ 1238$ 。

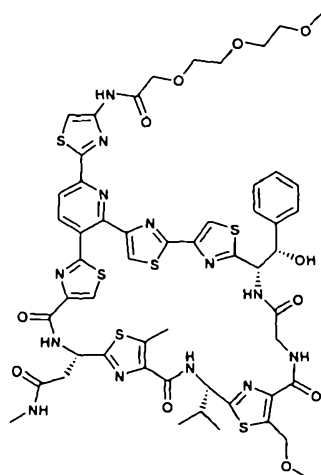
實例 7, 胺 (15) 之製備:



(15)

Boc-胺 (15) 係以實例 6 中所述之方式製備。然後根據實例 4 中所述之程序去除乙酸酯保護基團。根據實例 6 中所述之程序去除 boc 保護基團。HPLC 純化 (方法 1) 提供胺 (15)。 ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 11.16 (s, 1 H), 9.02, (br d, 1 H), 8.70-8.65 (m, 2 H), 8.60 (s, 1 H), 8.45-8.41 (m, 1 H), 8.40 (d, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.13 (d, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.69-7.62 (br s, 3 H), 7.38-7.20 (m, 7 H), 6.03 (br s, 1 H), 5.31-5.18 (m, 3 H), 5.02-4.99 (m, 1 H), 4.97 (s, 2 H), 4.28 (dd, 1 H), 3.78 (dd, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 3.12-3.06 (m, 4 H), 2.84-2.79 (m, 2 H), 2.73-2.69 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 2.47 (d, 3 H), 2.46-2.42 (d, 3 H), 2.20-2.12 (m, 1 H), 1.70-1.54 (m, 4 H), 1.29-1.22 (m, 1 H), 1.17 (t, 6 H), 0.87 (d, 3 H), 0.84 (d, 3 H)。LCMS: $R_t = 0.93$ 分鐘, $[M+2H]^+ 1196$ 。

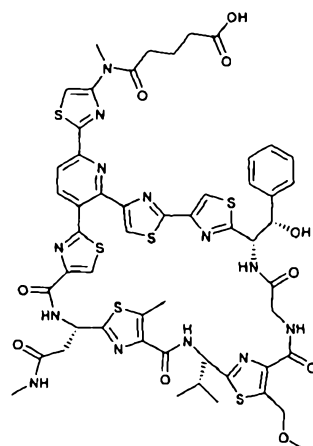
實例 8，鹽胺(16)之製備：



(16)

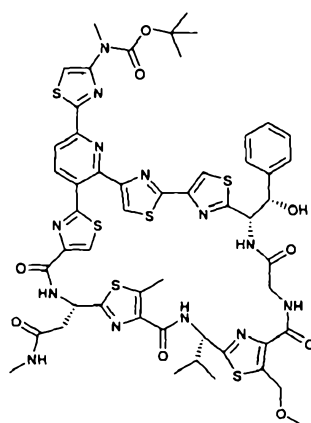
鹽胺(16)係根據實例3中所示之程序製備。 ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10.69 (s, 1 H), 9.00 (br d, 1 H), 8.68-8.66 (m, 2 H), 8.59 (s, 1 H), 8.45-8.41 (m, 1 H), 8.40 (d, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.16 (d, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.39-7.21 (m, 7 H), 6.03 (br s, 1 H), 5.31-5.18 (m, 3 H), 5.01-4.99 (m, 1 H), 4.97 (s, 2 H), 4.27 (dd, 1 H), 4.18 (s, 2 H), 3.78 (dd, 1 H), 3.70-3.68 (m, 2 H), 3.63-3.59 (m, 4 H), 3.52-3.50 (m, 2 H), 3.38 (s, 3 H), 3.24 (s, 3 H), 2.73-2.68 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 2.47 (d, 3 H), 2.20-2.12 (m, 1 H), 1.35-1.28 (m, 1 H), 0.87 (d, 3 H), 0.84 (d, 3 H)。LCMS: $R_t = 1.45$ 分鐘, $[\text{M}+\text{H}]^+ 1256$ 。

實例 9，酸(17)之製備



(17)

步驟 1：醯胺(18)之製備



(18)

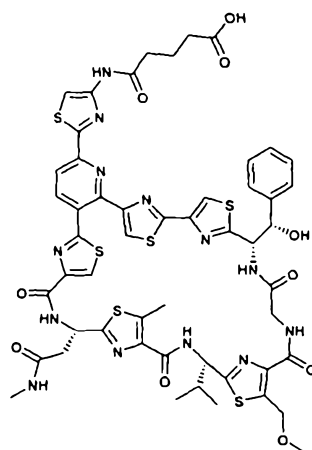
向 Boc-胺-乙酸酯 (3, 200 毫克, 0.167 毫莫耳) 溶於 DMF (5 毫升) 中之溶液中添加 Cs_2CO_3 (100 毫克, 0.309 毫莫耳) 及碘甲烷 (0.100 毫升, 1.61 毫莫耳, 用 Al_2O_3 中和)。將該溶液攪拌 2 小時, 濃縮並使用至下一步驟中而無需進一步純化。LCMS: $R_t = 1.85$, $[\text{M}+\text{H}]^+ 1210$ 。

步驟 2-4：酸(17)之製備

酸(17)係根據實例 3 中所述之程序製備。 ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 9.01 (br d, 1 H), 8.69-8.66 (m, 2 H), 8.59 (s, 1 H), 8.45-8.41 (m, 1 H), 8.38 (d, 1 H), 8.26 (s, 1

H), 8.22 (d, 1 H), 7.92 (br s, 1 H), 7.39-7.20 (m, 8 H), 5.31-5.18 (m, 3 H), 5.00-4.99 (m, 1 H), 4.97 (s, 2 H), 4.27 (dd, 1 H), 3.81-3.76 (dd, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 3.34 (br s, 3 H), 2.73-2.68 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 2.47 (d, 3 H), 2.46-2.40 (m, 2 H), 2.26-2.41 (m, 2 H), 2.19-2.12 (m, 1 H), 1.80-1.73 (m, 2 H), 1.33-1.25 (m, 1 H), 0.88 (d, 3 H), 0.84 (d, 3 H)。LCMS : $R_t = 1.27$, $[M+H]^+ 1224$ 。

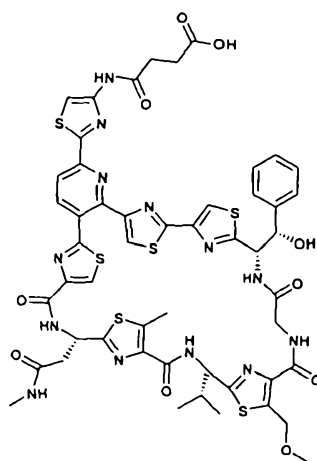
實例 10，酸(19)之製備



(19)

酸(19)係根據實例 3 中所述之程序製備。 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11.22 (s, 1 H), 9.27 (d, 1 H), 8.65-8.69 (m, 2 H), 8.58 (s, 1 H), 8.42-8.45 (m, 1 H), 8.38 (d, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.13 (d, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.19-7.46 (m, 8 H), 6.42 (br s, 1 H), 5.18-5.30 (m, 3 H), 5.02 (d, 1 H), 4.98 (s, 2 H), 4.27-4.34 (m, 1 H), 3.77-3.82 (m, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 2.69-2.74 (m, 2 H), 2.58 (s, 3 H), 2.41-2.46 (m, 5 H), 2.14-2.23 (m, 3 H), 1.79-1.85 (m, 2 H), 1.28-1.34 (m, 1 H), 0.83-0.88 (m, 6 H)。LCMS : $R_t = 1.18$, $[M+H]^+ 1210$ 。

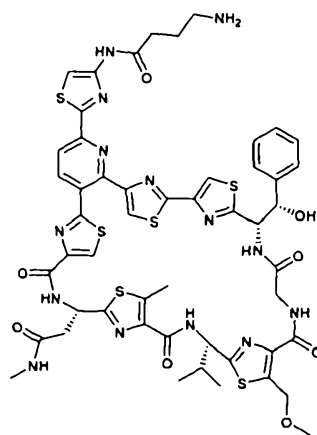
實例 11，酸 (20) 之製備



(20)

酸 (20) 係根據實例 3 中所述之程序製備。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 11.18 (s, 1 H), 9.00 (d, 1 H), 8.67 (d, 2 H), 8.59 (s, 1 H), 8.42 (d, 2 H), 8.24 (s, 1 H), 8.14 (d, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.22-7.38 (m, 8 H), 5.18-5.31 (m, 3 H), 5.00 (d, 1 H), 4.97 (s, 2 H), 4.24-4.30 (m, 1 H), 3.75-3.81 (m, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 2.63-2.73 (m, 2 H), 2.58 (s, 3 H), 2.53-2.56 (m, 1 H), 2.46-2.48 (m, 5 H), 2.13-2.19 (m, 1 H), 1.29-1.35 (m, 1 H), 0.83-0.88 (m, 6 H)。LCMS: R_t = 1.22 分鐘, [M+H]⁺1196。

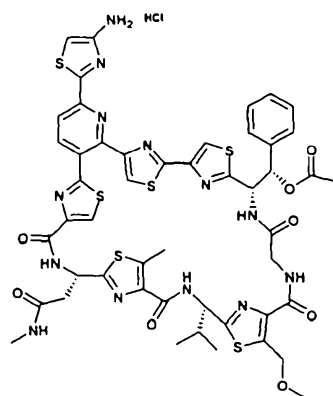
實例 12，胺 (21) 之製備



(21)

胺(21)係根據實例7中之程序製備。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.01 (d, 1 H), 8.65-8.69 (m, 2 H), 8.59 (s, 1 H), 8.39-8.44 (m, 2 H), 8.24 (s, 1 H), 8.13 (d, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.20-7.37 (m, 8 H), 6.02 (d, 1 H), 5.18-5.31 (m, 3 H), 5.00 (d, 1 H), 4.97 (s, 2 H), 4.24-4.30 (m, 1 H), 3.76-3.81 (m, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 2.66-2.72 (m, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 2.44-2.4 (m, 5 H), 2.14-2.18 (m, 1 H), 1.72-1.79 (m, 2 H), 1.24-1.33 (m, 1 H), 0.83-0.88 (m, 6 H)。LCMS: $R_t = 0.86$, $[\text{M}+\text{H}]^+ 1181$ 。

實例13，胺基噻唑氫氣酸(22)之製備

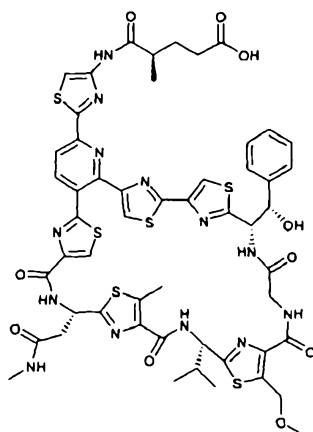


(22)

使氫氣酸經由經Boc保護之胺(4, 1.4克, 1.1毫莫耳)溶於DCM (20毫升)中之溶液鼓泡30分鐘。然後密封該反應混合物並攪拌30分鐘，其後用氫氣使該反應混合物鼓泡。該混合物失去其凝膠狀外觀。將DCM (5毫升)添加至該溶液中，並使HCl氣體經其再鼓泡20分鐘，隨後使氫氣鼓泡30分鐘。濃縮後得到呈亮橙色固體之粗產物(1.32克)並使用於下一步驟中而無需進一步純化。LCMS: $R_t = 1.5$ 分鐘，

$[M+H]^+$ 1138。

實例 14，酸(23)之製備：



(23)

步驟 1，使用 *N*-環己基碳化二亞胺、*N'*-甲基聚苯乙烯之偶合反應

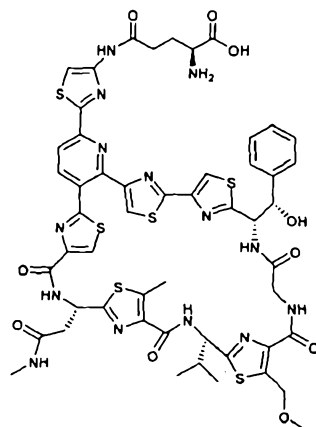
向胺基噻唑氫氯酸(22，348毫克，1當量)溶於DCM (20毫升)及吡啶(0.5毫升)中之溶液中添加 *R*-(-)-4-甲基戊二酸 1-單甲基酯(72.0微升，0.45毫莫耳，2當量)及 *N*-環己基碳化二亞胺、*N'*-甲基聚苯乙烯(348毫克，0.90毫莫耳，3當量)。將該反應混合物攪拌4小時，然後經由矽藻土過濾該溶液並進行濃縮。

步驟 2，乙酸酯之去保護並皂化至酸

將該濃縮物溶於THF (5.0毫升)、MeOH (5.0毫升)及水(2.0毫升)中。向該溶液中添加 4 M LiOH (0.34毫升，3.96毫莫耳)。添加氯化銨(飽和水溶液)以中和過量LiOH，並將該溶液濃縮至二氧化矽上。用存於DCM中之10% MeOH 第一次層析粗殘餘物(等度)。第二次層析(梯度洗脫：0-10% MeOH/DCM)得到產物 23。HRMS $[M+H]^+$ 1224.2688。

LC $R_t = 14.85$ 分鐘。

實例 15，胺基-酸(24)之製備：



(24)

步驟 1：

用於 24 醯胺偶合之條件與實例 14 相同，只是步驟 1 使用 Boc-(L)穀胺酸第三-丁基酯(27.3 毫克，0.09 毫莫耳)。

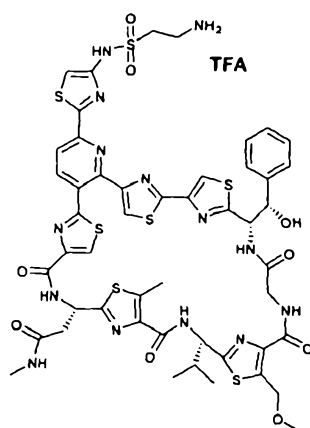
步驟 2：

使用實例 5 中程序來去除乙酸酯保護基團。急驟層析(50-80%乙酸乙酯/己烷)得到 239 毫克黃色固體。

步驟 3：Boc 及第三-丁基基團之去保護

將該材料溶於 DCM (50 毫升)中並使 HCl 氣體經由該溶液鼓泡 10 分鐘。然後用氮氣使該溶液鼓泡以去除過量酸。經由 HPLC 純化得到 24 (9 毫克)。LCMS： $R_t = 0.99$ 分鐘， $[M+2H]^+ 1226$

實例 16，磺醯胺(25)之製備：



(25)

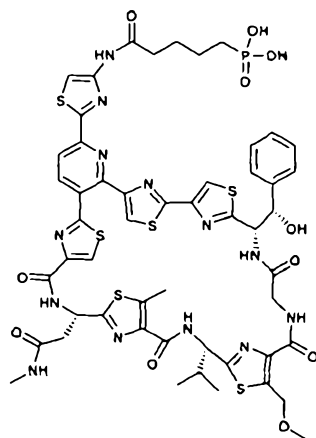
步驟 1：

向氨基嘧啶氫氯酸鹽(22, 1.0克, 0.85毫莫耳)溶於吡啶(30毫升)中之溶液中添加2-苯二甲醯亞胺基乙烷磺醯氯(700毫克, 2.6毫莫耳)。將該反應物攪拌2小時。再添加磺醯氯(236毫克, 1.3毫莫耳)。於攪拌30分鐘後, 將該混合物濃縮至矽膠上並經由急驟層析(梯度洗脫: 50-100% EtOAc/己烷)實施純化, 得到產物(500毫克)。

步驟 2：鄰苯二甲醯亞胺之去保護

向磺醯胺溶於MeOH (30毫升)中之溶液中添加水合肼(0.5毫升)。將該反應物攪拌1小時並將該混合物濃縮至矽膠上並經由急驟層析(梯度洗脫: 0-10% MeOH/DCM然後1% NH₄OH + 10% MeOH/DCM)實施第一次純化。第二次純化係使用Biotage管柱C18 (梯度洗脫: 10-70% CH₃CN/H₂O及0.01% TFA)實施, 提供呈白色固體之TFA鹽(10.4毫克)。HRMS: 1203.1965, LC R_t = 12.33分鐘。

實例 17, 磷酸(26)之製備



(26)

步驟 1：

化合物 26 之醯胺合成係根據上文所述之程序使用二乙基磷酸根基戊酸 (0.2 毫升) 及 PS-DCC 實施。

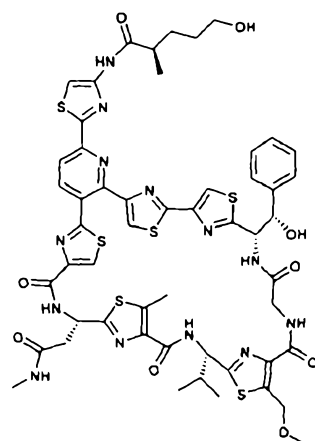
步驟 2：磷酸之去保護

在 0°C 下向磷酯 (275 毫克，0.21 毫莫耳) 溶於 DCM (50 毫升) 中之冷卻溶液中添加 TMSBr (1 毫升，>100 當量)。將該混合物攪拌 1 小時，然後溫熱至室溫。添加 TMSBr (2 毫升，>100 當量) 並在室溫下將該溶液攪拌 1 小時。將該混合物濃縮至乾燥狀態，直接使用該粗磷酸而無需進一步純化。

步驟 3：

乙酸酯去除係根據上文所述之程序實施。在 C18 biotage 管柱上實施純化。實施兩次純化 (梯度洗脫：20-80 % 乙腈 / 水及 0.1 % TFA；第二次管柱 20-80 % 乙腈 / 水及 0.1 %) 以得到產物 26。HRMS：m/z = 630.6124，LC R_t = 13.24 分鐘。

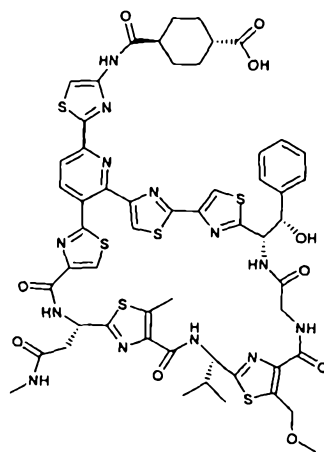
實例 18，醇 (27) 之製備：



(27)

向酸 23 (1.0 克，0.82 毫莫耳) 溶於 THF (20 毫升) 中之 0°C 溶液中添加 Et₃N (0.11 毫升，0.82 毫莫耳) 隨後添加 氣甲酸乙酯 (0.08 毫升，0.89 毫莫耳)。將該混合物攪拌 30 分鐘，然後溫熱至室溫並再攪拌 30 分鐘。過濾掉三乙胺氫氣酸鹽並再次將該溶液冷卻至 0°C。添加存於水 (3 毫升) 中之 NaBH₄ (68 毫克，1.8 毫莫耳)。將該混合物攪拌 30 分鐘，溫熱至室溫並再攪拌 30 分鐘。該混合物用 1 N HCl 中和並用 DCM 實施分配。收集有機提取物並實施濃縮。經由層析：管柱 1, Biotage C18 管柱，梯度洗脫 20-70% 乙腈/水及 0.1% TFA 純化產物。第二次純化重複管柱 1 之條件。第三次純化使用 Biotage C18 管柱 (梯度洗脫：20-70% 乙腈/水及 0.1% 甲酸銨) 以提供產物。LCMS R_t = 1.37 分鐘，[M+H]⁺ 1210。

實例 19，酸 (28) 之製備：



(28)

步驟 1：

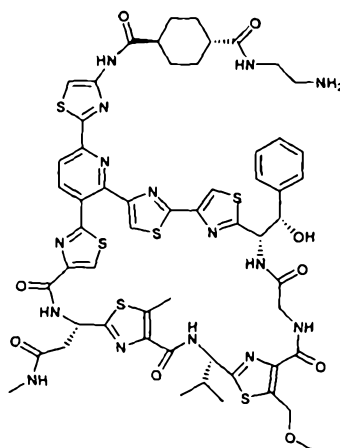
化合物 28 之醯胺合成係根據上文所述之 PS-DCC 程序使用反-4-羧甲氧基環己烷-1-甲酸 (316 毫克，1.70 毫莫耳) 實施。

步驟 2：

用於合成 28 之乙酸酯之去保護及皂化係根據上文所述程序實施。經由急驟層析 (等度洗脫：10% MeOH/DCM) 然後經由 HPLC 純化提供呈淺黃色固體之 28 (100 毫克)。

LCMS： $R_t = 1.37$ 分鐘， $[M+H]^+ = 1250$ 。

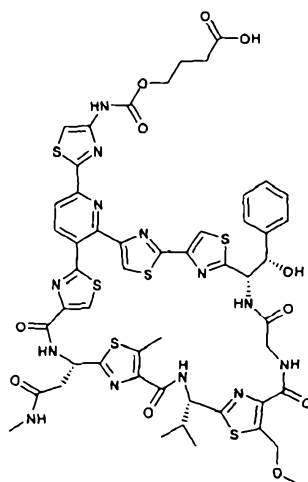
實例 20，胺基-醯胺 (29) 之製備：



(29)

向 28 (470 毫克, 0.38 毫莫耳) 溶於丙酮 (20 毫升)、水 (30 微升) 及 Et_3N (0.2 毫升, 1.5 毫莫耳) 中之溶液中添加氯甲酸乙酯 (0.07 毫升, 0.75 毫莫耳)。將該溶液攪拌 1 小時並添加乙二胺 (0.5 毫升, 7.5 毫莫耳)。然後將該粗溶液濃縮至矽膠上並經由急驟層析 (梯度洗脫: 0-20% MeOH/DCM) 然後經由 HPLC 實施純化以得到呈黃色固體之產物。LCMS: $R_t = 0.94$ 分鐘, $[\text{M}-\text{H}]^+ 1290$ 。

實例 21, 胺基甲酸酯 (30) 之製備:



(30)

步驟 1:

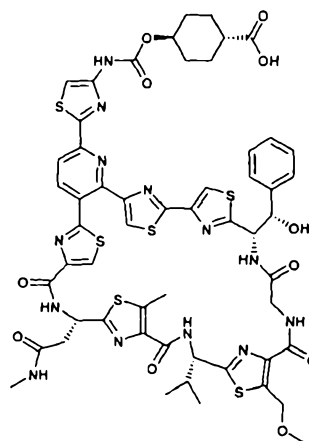
向鹽疊氮 2 (1.15 克, 1.00 毫莫耳) 存於甲苯 (60 毫升) 中之懸浮液中添加醇 (0.354 克, 3.00 毫莫耳) 並在 80°C 將該混合物攪拌 4 小時。在真空下濃縮該反應物並藉由急驟層析 (庚烷/ EtOAc) 純化粗產物以得到 1.01 克 (0.815 毫莫耳, 81.5%) 中間體酯。

步驟 2:

向該酯 (1.01 克, 0.815 毫莫耳) 溶於 MeOH (25 毫升) 及水 (3 毫升) 中之溶液中添加氫氧化鈉 (0.325 克, 8.13 毫莫耳) 並在

22℃下將該混合物攪拌16小時。使該反應物在真空下濃縮並藉由急驟層析(MeOH/DCM)純化粗產物以產生0.705克(0.575毫莫耳，71%)30。LC：R_t = 14.83分鐘，HRMS：[M+H]⁺ 1226.2257。

實例22，胺甲鹽基-酸(31)之製備：



(31)

步驟1：

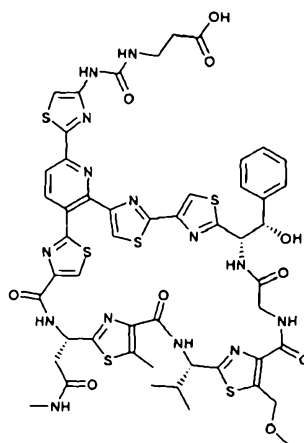
向鹽疊氮(2，0.600克，0.522毫莫耳)溶於甲苯(20毫升)中之懸浮液中添加反-4-羥基-環己烷甲酸乙基酯(0.134克，0.778毫莫耳)並在80℃下將該混合物攪拌5小時。使該反應物在真空下濃縮並藉由急驟層析(MeOH/DCM)純化粗產物以產生0.236克(0.182毫莫耳，35%)酯。

步驟2：

向該酯(0.236克，0.182毫莫耳)溶於THF(3.6毫升)及H₂O(1.2毫升)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.045克，1.29毫莫耳)並在22℃下將該混合物攪拌48小時。使該反應物在真空下濃縮並藉由急驟層析(MeOH/DCM)純化粗產物以產生0.119克(0.094毫莫耳，52%)31。經由HPLC(30 x 100毫米

C₁₈ Waters Sunfire, 梯度洗脫 30-80% ACN/H₂O、0.1% TFA、6 毫升/分鐘持續 9 分鐘)進一步純化得到 31。LC: R_t = 12.98 分鐘。HRMS: m/z, [M+2H]⁺ 633.6321。

實例 23, 脲(32)之製備:



(32)

步驟 1:

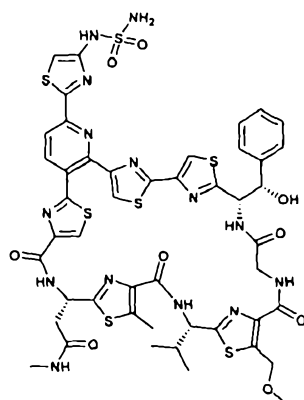
向胺 22(0.115 克, 0.101 毫莫耳)溶於吡啶(4 毫升)中之溶液中添加 3-異氰酸根基丙酸乙基酯(0.452 毫升, 0.343 毫莫耳)並在 22°C 下將該混合物攪拌 1 小時。使該反應物在真空下濃縮並使殘餘物與甲苯共沸以提供 0.129 克(0.101 毫莫耳)32 之乙酸-酯。LCMS: m/z [M+2H]⁺ 641。

步驟 2:

向該乙酸酯(0.129 克, 0.101 毫莫耳)溶於 MeOH(4 毫升)中之溶液中添加 K₂CO₃(42 毫克, 0.303 毫莫耳)並在 22°C 下將該混合物攪拌 2 小時。經由注射器添加溶於 H₂O (2 毫升)中之 NaOH (固體, 100 毫克, 2.5 毫莫耳)並將該反應混合物攪拌 24 小時。在減壓下去除各種揮發成份。藉由 HPLC(30-80% ACN/H₂O, 0.1 % TFA)純化殘餘物以提供 30 毫克

(25%)黃色固體32。LC: $R_t = 16.69$ 分鐘, MS $[M+H]^+$ 1211。

實例24, 磺醯基脲(33)之製備:



(33)

步驟1:

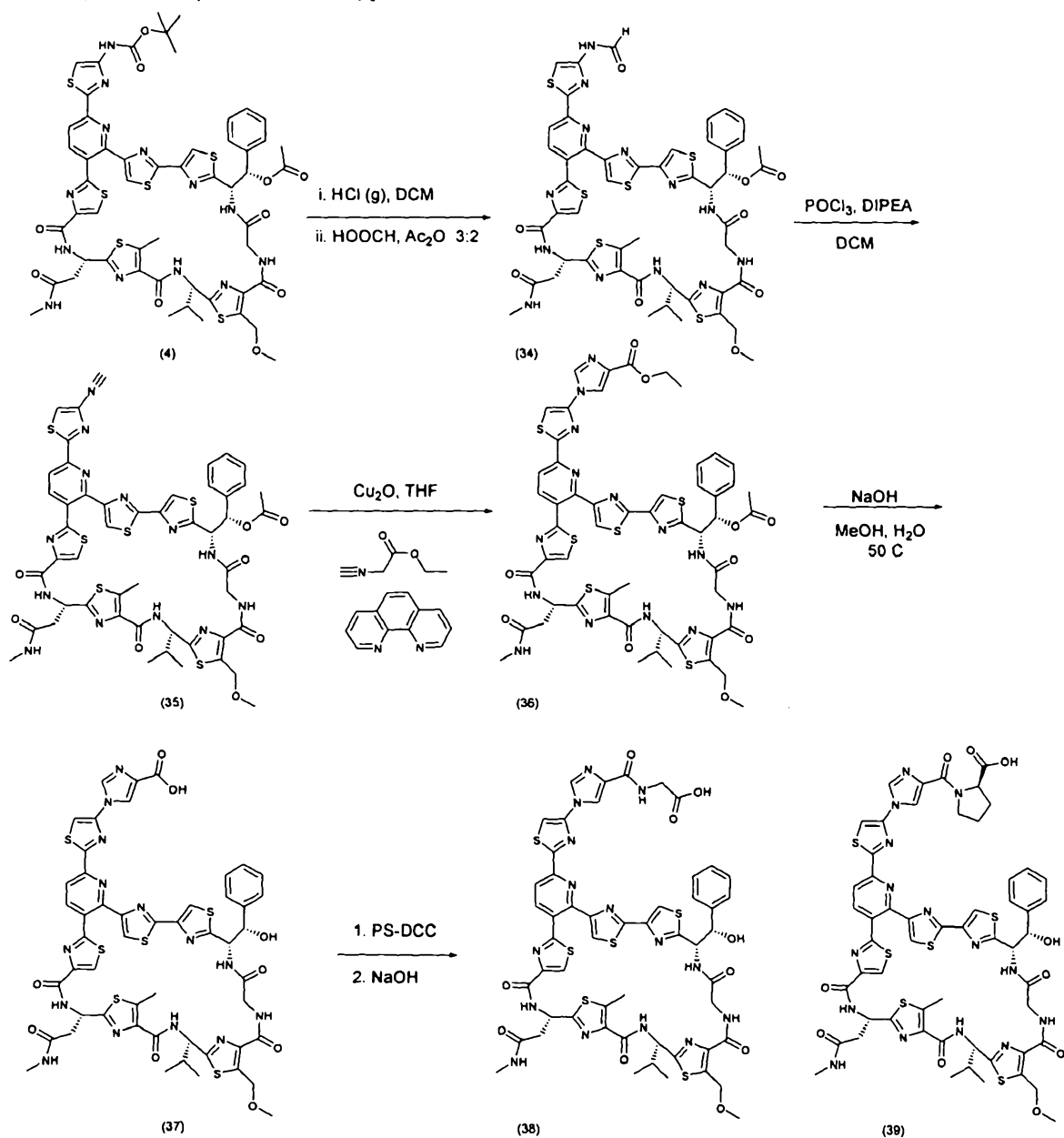
在 0°C 下向氯磺醯異氰酸酯(1.35克, 9.6毫莫耳)溶於DCM(50毫升)中之溶液中添加第三-BuOH(918微升, 9.6毫莫耳)並攪拌30分鐘, 同時保持溫度在 0°C 。向胺22 (820毫克, 0.72毫莫耳)溶於吡啶(12毫升)中之溶液中添加0.2 M 磺醯氯溶液(1.44毫莫耳, 0.72毫升)。在 0°C 下將該反應物攪拌5分鐘。在真空下蒸發溶劑並藉由鹼性氧化鋁急驟層析(梯度洗脫: 0-10% MeOH/DCM)純化固體以提供220毫克 boc-磺醯基脲。MS $(M+H)^+$ 1317。

步驟2:

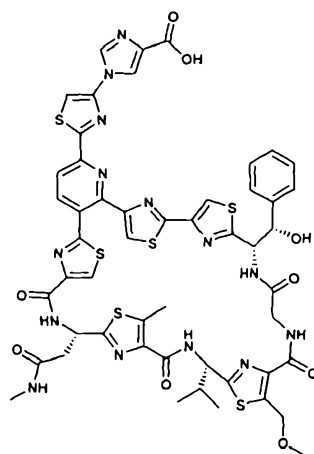
向中間體 boc-磺醯基脲(106毫克, 0.08毫莫耳)溶於MeOH(10毫升)中之溶液中添加 K_2CO_3 (111毫克, 0.8毫莫耳)。在 22°C 下將該反應物攪拌2小時。將1克 SiO_2 添加至該反應中並在真空下蒸發溶劑。藉由急驟層析(梯度洗脫: 0-10% MeOH/DCM)純化固體以提供102毫克黃色固體。將該黃色固體(120毫克, 0.09毫莫耳)溶於DCM(20毫

升)中，冷卻至0℃並將HCl(氣體)鼓泡至該溶液中持續10分鐘。對該反應實施封閉並攪拌2小時。將N₂氣鼓泡至反應中以去除過量HCl氣體。在真空下蒸發溶劑以提供140毫克粗黃色固體。藉由HPLC純化(梯度洗脫：30-50% ACN/H₂O，0.1 % TFA)純化固體以提供11毫克60%純度固體。第二次HPLC純化(梯度洗脫：50-55% ACN/H₂O，0.1 % TFA)提供6.7毫克產物33。LCMS：R_t 1.24分鐘，(M+H)⁺ 1175。

流程3：咪唑之合成



實例 25，咪唑(37)之製備：



(37)

步驟 1：

向 boc-胺 4(800 毫克，0.647 毫莫耳)存於 DCM (150 毫升)中之懸浮液中添加 HCl (氣體，流)持續 20 分鐘。對該反應實施封端反應並攪拌 30 分鐘。將該反應物濃縮至乾燥狀態並使用於下一步驟中而無需進一步純化。將殘餘物懸浮於 DCM (150 毫升)中並添加甲酸溶於乙酸酐(1 毫升，3:2)中之溶液隨後在室溫下攪拌 2 小時。將粗甲醯胺(34)濃縮至乾燥狀態並在真空下儲存 12 小時。LCMS： R_t 1.46 分鐘， $[M+H]^+$ 1166。

步驟 2：

向中間體甲醯胺(34，670 毫克)存於 DCM (100 毫升)中之懸浮液中添加 DIPEA(1 毫升，5.74 毫莫耳)及 $POCl_3$ (100 微升，1.27 毫莫耳)。在室溫下將該反應物攪拌 30 分鐘並添加第二份 DIPEA (1 毫升，5.74 毫莫耳)及 $POCl_3$ (100 微升，1.27 毫莫耳)。將該反應物再攪拌 30 分鐘且隨後濃縮至矽膠上。藉由急驟層析(梯度洗脫：60-100% EtOAc 於庚烷中)

純化得到150毫克異腓(35)。LCMS： R_t 1.72分鐘， $[M]$ 1148。

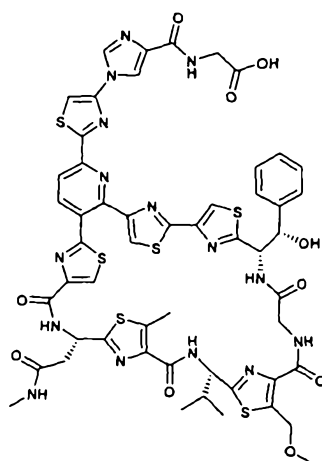
步驟3：

向異腓(35，100毫克，0.087毫莫耳)溶於THF(8毫升)中之溶液中添加 Cu_2O (觸媒)、異氰基乙酸乙酯(13.8毫克，0.122毫莫耳)及菲咯啉(3.1毫克，0.017毫莫耳)。將該反應物置於密閉管中並加熱至 80°C 持續2小時，然後冷卻至室溫。濃縮該反應物並藉由急驟層析(梯度洗脫：50-100% EtOAc於庚烷中)；第二管柱：(梯度洗脫：0-10% MeOH於DCM中)實施純化以提供咪唑-酯36。LCMS： R_t 1.62分鐘， $[M+2H]^+$ 1262。

步驟4：

向咪唑36溶於MeOH(8毫升)及 H_2O (2毫升)中之溶液中添加NaOH (固體，10毫克，0.25毫莫耳)並將該反應物加熱至 40°C 持續12小時。將該反應物冷卻至室溫並濃縮至乾燥狀態。藉由HPLC (梯度洗脫：45-55%乙腈於 H_2O 中及0.1% TFA)最後純化產生3毫克呈TFA鹽之37。LCMS： R_t 1.13分鐘， $[M+H]^+$ 1191。

實例26，咪唑(38)之製備：



(38)

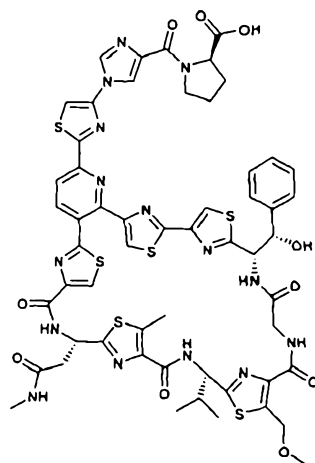
步驟 1：

向粗咪唑 37(180 毫克，0.151 毫莫耳)存於 DCM(10 毫升)及吡啶(500 微升)中之懸浮液中添加 PS-DCC(0.453 毫莫耳)及胺基-乙酸甲基酯(20 毫克，0.227 毫莫耳)。在室溫下將該反應物攪拌 48 小時且隨後加熱至 40℃ 持續 2 小時。將殘餘物濃縮至矽膠上並藉由急驟層析(梯度洗脫：50-100% EtOAc 於庚烷中)實施純化以產生 77 毫克甲基酯中間體。LCMS：R_t 1.35 分鐘，[M+H]⁺ 1262。

步驟 2：

將該甲基酯(77 毫克，0.061 毫莫耳)懸浮於 MeOH (5 毫升)及 H₂O(1 毫升)中並添加 NaOH (固體，40 毫克，1.00 毫莫耳)。在室溫下將該反應物攪拌 12 小時且隨後濃縮至矽膠上藉由急驟層析(梯度洗脫：0-10% MeOH 於 DCM 中 + 0.1% 乙酸)純化以產生 4.2 毫克咪唑酸 38。LCMS：R_t 1.18 分鐘，[M+2H]⁺ 1249。

實例 26，咪唑(39)之製備：



(39)

步驟 1：

向粗咪唑酸 37 (276 毫克, 0.232 毫莫耳) 存於 DCM (20 毫升) 及吡啶 (1.0 毫升) 中之懸浮液中添加 PS-DCC (0.695 毫莫耳) 及 (R)-吡咯啉-2-甲酸甲基酯 (60 毫克, 0.463 毫莫耳)。攪拌該反應物並加熱至 40°C 持續 24 小時。將該反應物濃縮至矽膠上並藉由急驟層析 (梯度洗脫: 0-5% MeOH 於 DCM 中) 實施純化 (兩次) 以產生 170 毫克甲基酯中間體。LCMS: R_t 1.45 分鐘, $[M+2H]^+$ 1303。

步驟 2:

將該甲基酯 (170 毫克, 1.305 毫莫耳) 懸浮於 MeOH (10 毫升) 中並添加 H_2O (2 毫升) 及 NaOH (固體, 40 毫克, 1.00 毫莫耳)。在室溫下將該反應物攪拌 18 小時然後加熱至 40°C 持續 12 小時。將該反應物裝載至矽膠上藉由急驟層析 (梯度洗脫: 0-10% MeOH 於 DCM 中) 純化隨後 HPLC 純化 (梯度洗脫: 40-60% 乙腈於 H_2O 中及 0.1% TFA) 以產生 5 毫克咪唑酸 39。LCMS: R_t 1.11 分鐘, $[M+H]^+$ 1288。

生物結果:

使用上文所述標準 MIC 測試及細菌糞腸球菌 (*Enterococcus faecalis*)、糞腸球菌 (*Enterococcus faecium*) 或金黃色葡萄球菌, 化合物 5-7、9、11、13、15-17、19-21、23-25、27-33、37-39 展示出介於 0.0010 微克/毫升至 128 微克/毫升之間之最小抑制濃度。

等效項

彼等熟習此項技術者僅使用常規實驗即可瞭解或能確定本文所述具體實施例及方法之許多等效項。該等等效項皆

意欲涵蓋於下列申請專利範圍之範圍內。

以引用方式併入

因此，所有專利、已公佈之專利申請案及本文所述其他參考文獻之整個內容皆以其整體引用方式明確併入本文中。

五、中文發明摘要：

本申請案闡述用於治療、預防及/或改善疾病之有機化合物。

六、英文發明摘要：

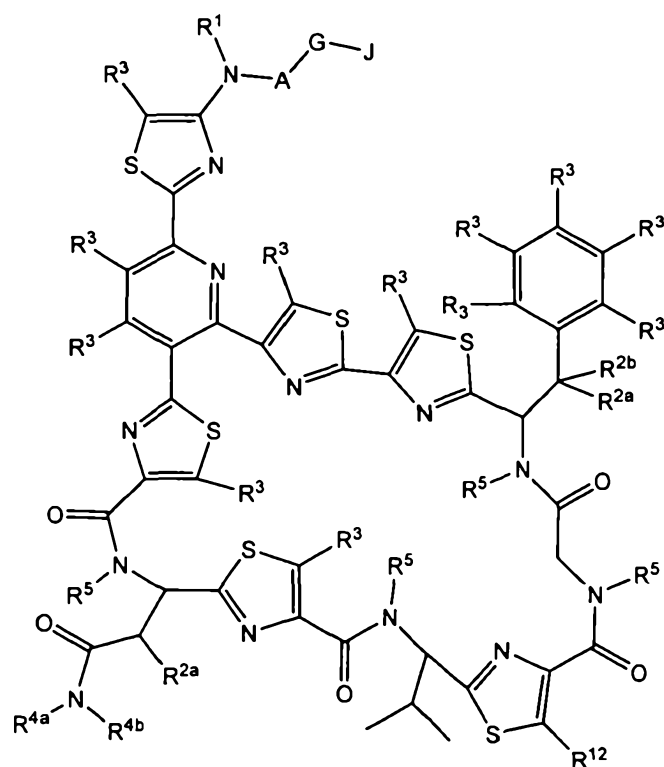
The present application describes organic compounds that are useful for the treatment, prevention and/or amelioration of diseases.

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：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

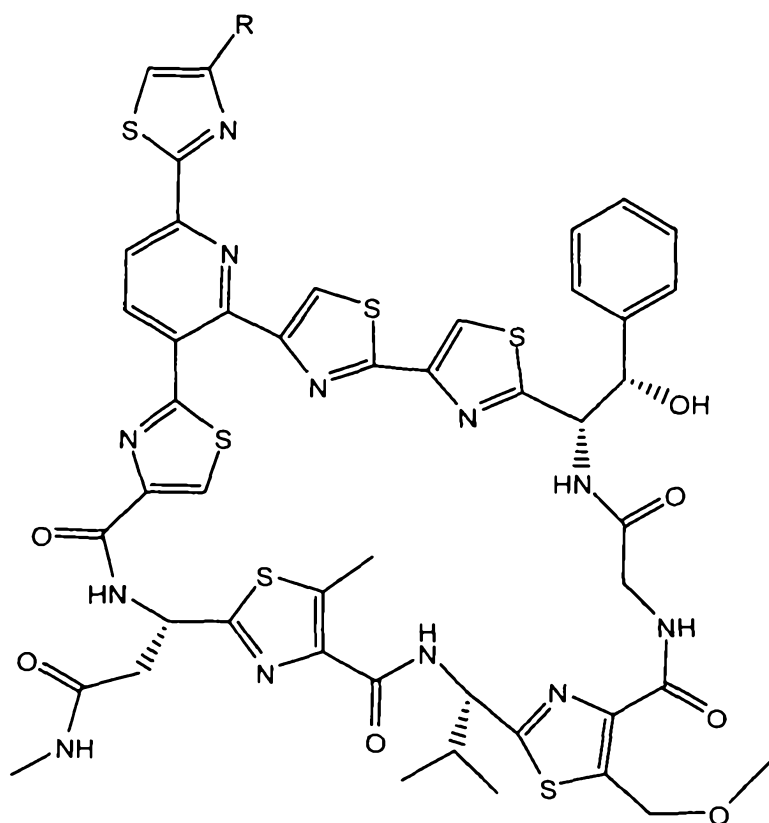


I

99年11月¹⁰日修正
補充

十、申請專利範圍：

1. 一種式 VII 之化合物：



VII

及其醫藥上可接受之鹽；

其中

R係選自由 $N(R^1)_2$ 及 $N(R^1)$ -A-G-Q-J 組成之群；

A係一鍵結或選自由下列組成之群： $-C(O)-$ 、 $-C(O)C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{8a})-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2N(R^{8a})-$ 、 $-S(O)N(R^{8a})-$ 、 $-C(=NR^8)N(R^{8a})-$ 、 $-C(=NR^8)N(R^{8a})C(O)-$ 、 $-C(=NR^8)-$ 、 $-C=C-C(O)-$ 、 $-C=C-C(O)O-$ 、 $-C=C-C(O)N(R^{8a})-$ ；

G不存在、選自由下列組成之群： $-[C(R^a)(R^b)]_x-$ 、 $-[C(R^a)(R^b)]_x-C(R^a)=C(R^a)-[C(R^a)(R^b)]_y-$ 、 $-[C(R^a)(R^b)]_x-$

O-[C(R^a)(R^b)]_y- 及 -[C(R^a)(R^b)]_x-N(R^{8a})-[C(R^a)(R^b)]_y- , 或者選自由 -(環烷基)-、-(雜環)-、-(芳基)-及-(雜芳基)-組成之群，其每一個皆具有0-4個取代基，其中環烷基包含3至10個碳原子；

Q不存在、選自由 -C(O)-[C(R^a)(R^b)]_x-、-C(O)-[C(R^a)(R^b)]_x-C(R^a)=C(R^a)-[C(R^a)(R^b)]_y-、-C(O)-[C(R^a)(R^b)]_x-O-[C(R^a)(R^b)]_y-及 -C(O)-{N(R^{8a})-[C(R^a)(R^b)]_y}_p-組成之群，或者選自由下列組成之群：-(環烷基)-、-(雜環)-、-(芳基)-、-(雜芳基)-、-C(O)-(環烷基)-、-C(O)-(雜環)-、-C(O)-(芳基)-及 -C(O)-(雜芳基)-，其每一個皆具有0-4個取代基，其中環烷基包含3至10個碳原子；

J係選自由下列組成之群：H、C₁₋₄烷基、鹵素、C₁₋₄烷氧基、羥基、胺基、單-及二-C₁₋₄烷基胺基、三C₁₋₄烷基銨、N(R^{8a})C(O)C₁₋₄烷基、CO₂H、C(=O)N(R^{8a})₂、CH₂CO₂H、CH₂C(=O)N(R^{8a})₂、CO₂-C₁₋₄烷基、C(O)C₁₋₄烷基、P(O)(OH)₂、P(O)(O-C₁₋₄烷基)₂、C₀₋₄伸烷基-(環烷基)及C₀₋₄伸烷基-(雜環)，該雜環可經取代0-4次，其中環烷基包含3至10個碳原子；

R^a係選自由下列組成之群：H、烷基、F、CO₂H、CO₂-烷基、-N(R¹)₂、-OR¹、-(CH₂)₀₋₄-J及-R^{4b}，其中烷基包含1至10個碳原子；

R^b係選自由H、烷基及F組成之群，其中烷基包含1至10個碳原子；

p為0、1、2或3；

x及y每次出現時各自獨立地選自介於0-10之間之整數；

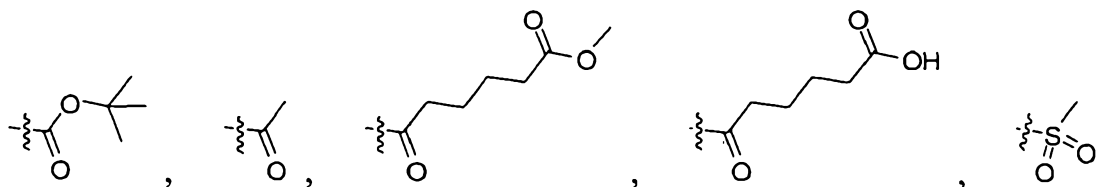
R^1 每次出現時獨立地選自-H、經J取代之烷基及 $-R^{4b}$ ，其中烷基包含1至10個碳原子；

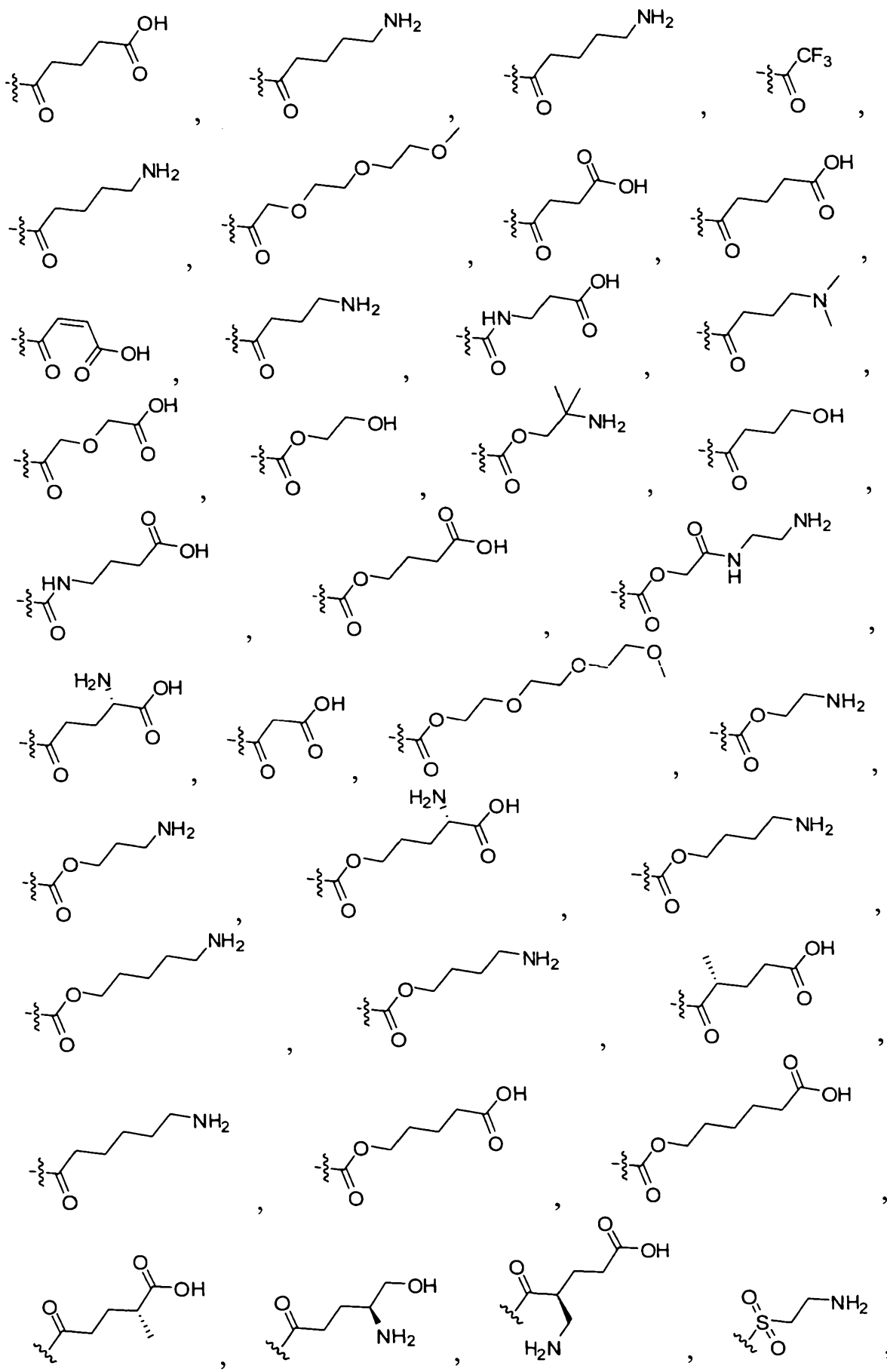
R^{4b} 係選自由烷基及 $-(CH_2-CH_2-O-)_n-R^9$ 組成之群，其中n係下列之整數：1-500、1,000、2,000、3,000、4,000、5,000、10,000、20,000、30,000、40,000、50,000或60,000或者係數個如下數值之整數之平均值：1-500、1,000、2,000、3,000、4,000、5,000、10,000、20,000、30,000、40,000、50,000或60,000，其中烷基包含1至10個碳原子；

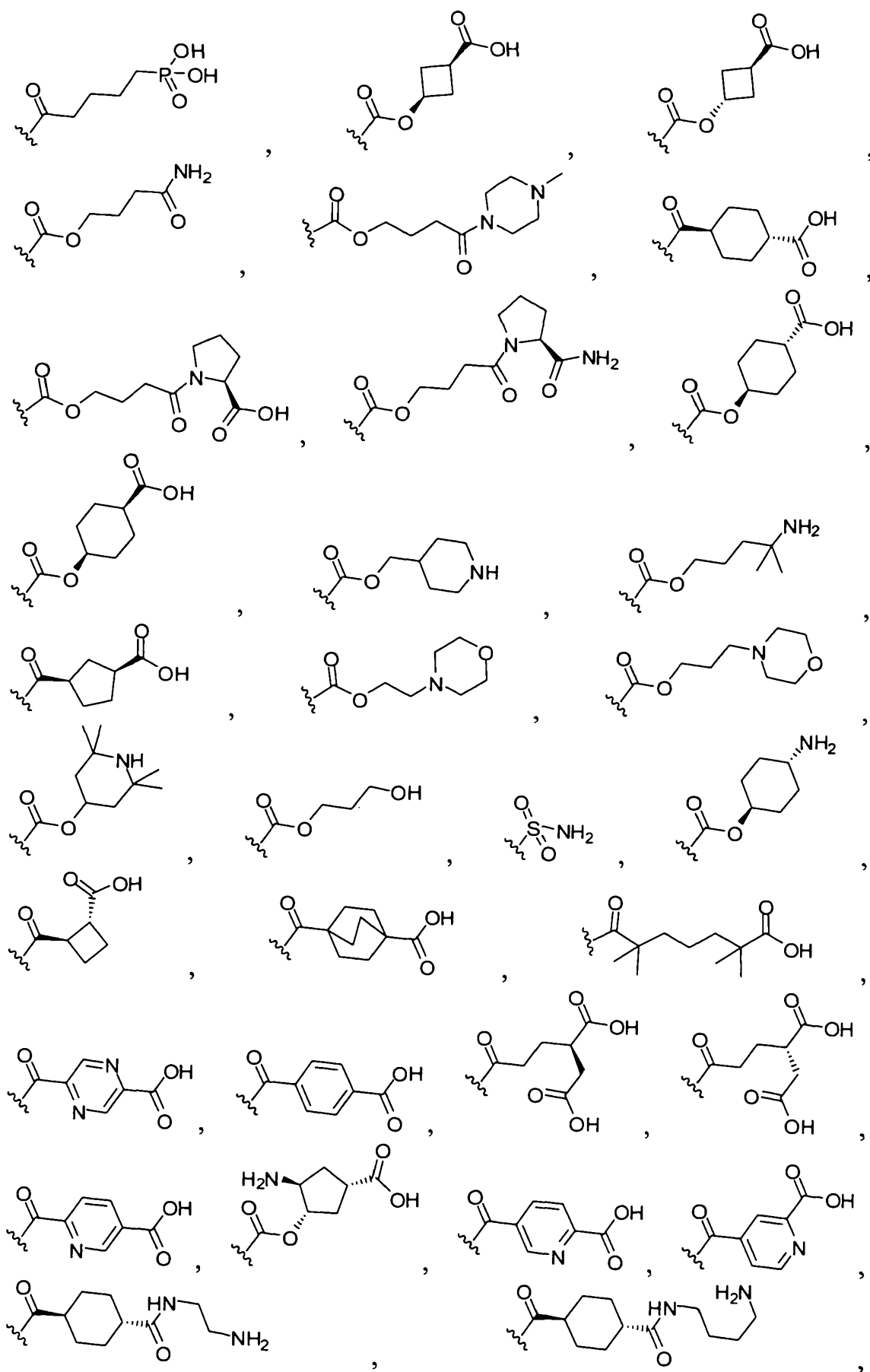
R^8 係選自由下列組成之群：H、CN、NO₂、C₁₋₆烷基、C₃₋₇環烷基及SO₂-C₁₋₆烷基；及

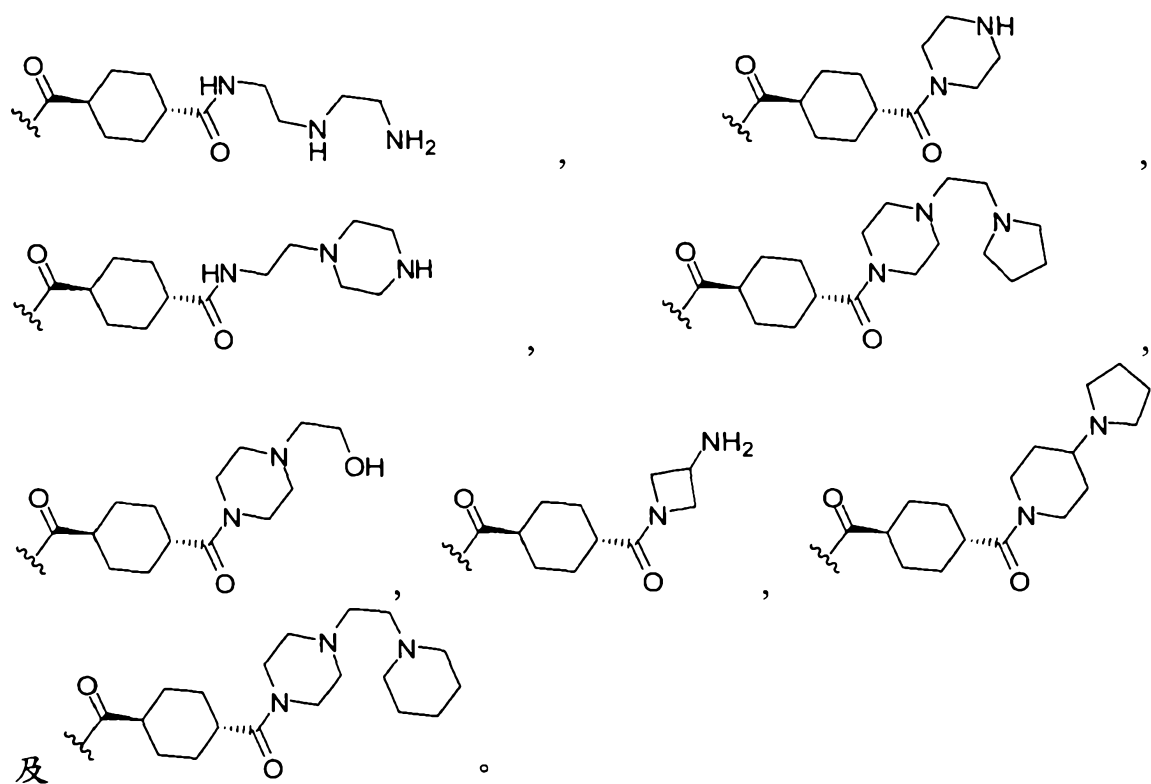
R^{8a} 不存在、或者選自由下列組成之群：H、C₁₋₆烷基、C₃₋₇環烷基、經J取代之C₁₋₆烷基及 R^{4b} ，或者兩個 R^{8a} 殘基組合在一起可形成具有3至7個環原子之飽和、不飽和或芳香族環，該環可經取代0-4次。

2. 如請求項1之化合物，其中R係N(R^1)-A-G-Q-J， R^1 係H且A-G-Q-J一起形成H，或者一起形成選自由下列組成之群之官能基團：

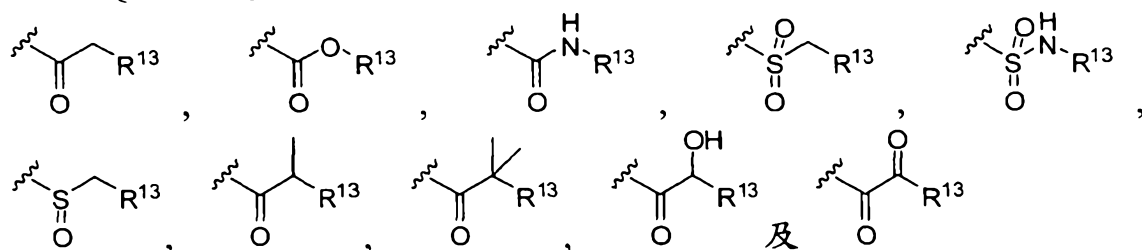




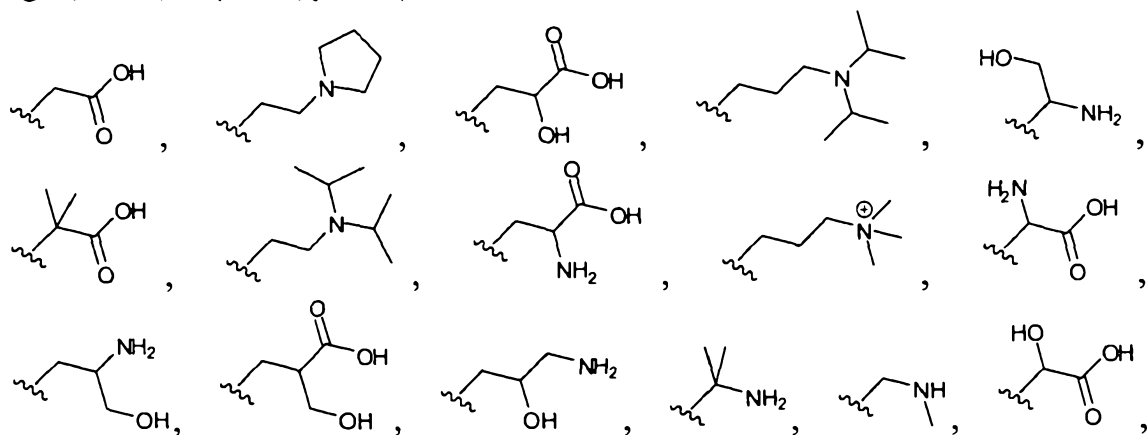


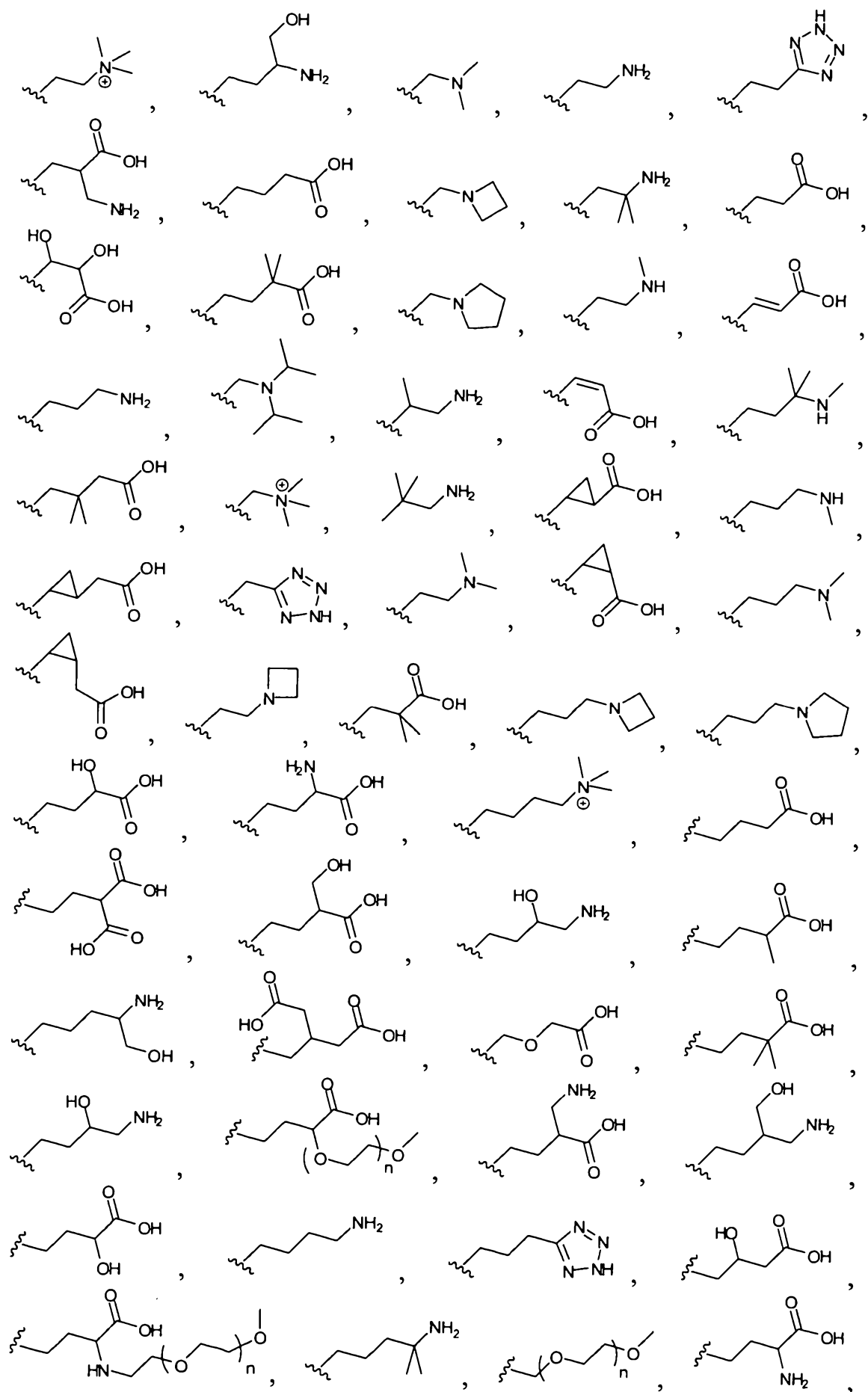


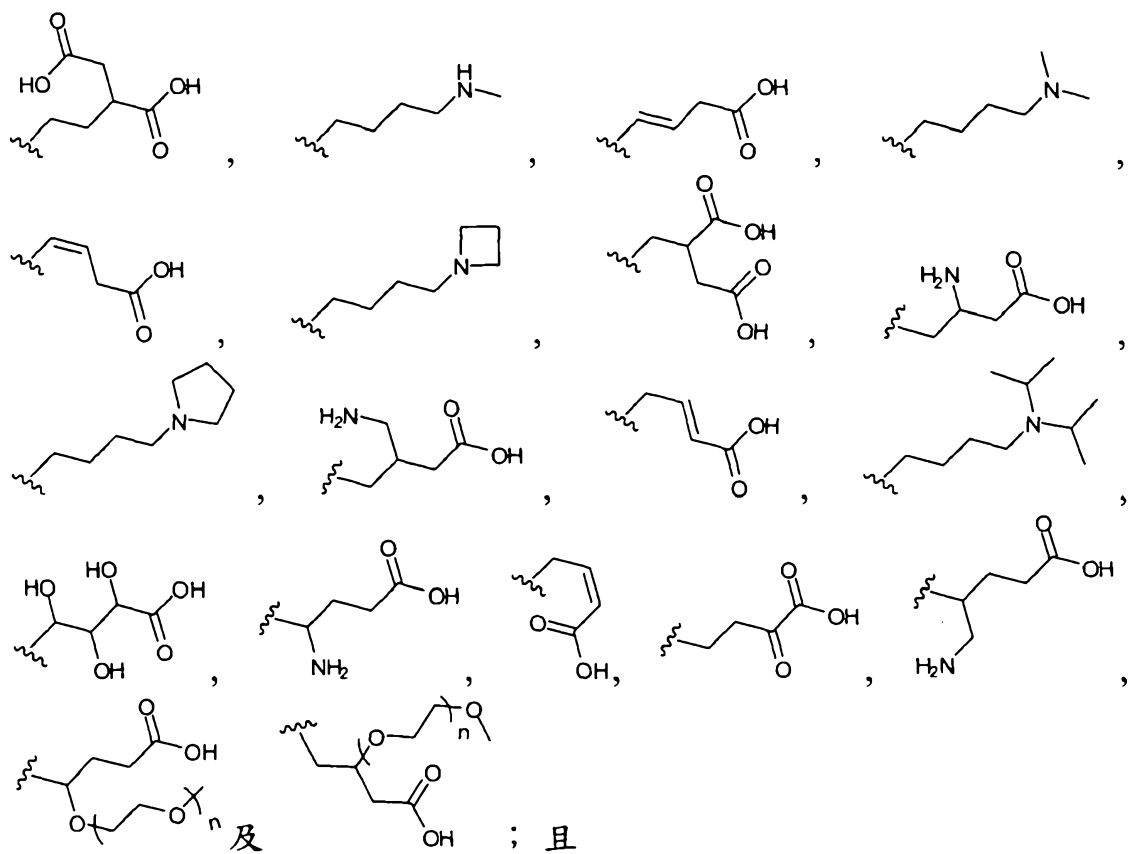
3. 如請求項1之化合物，其中R係N(R¹)-A-G-Q-J，R¹係H且A-G-Q-J一起形成選自由下列組成之群之官能基團：



其中R¹³係選自由氫、羥基甲基及胺基甲基組成之群或者選自由下列組成之群：

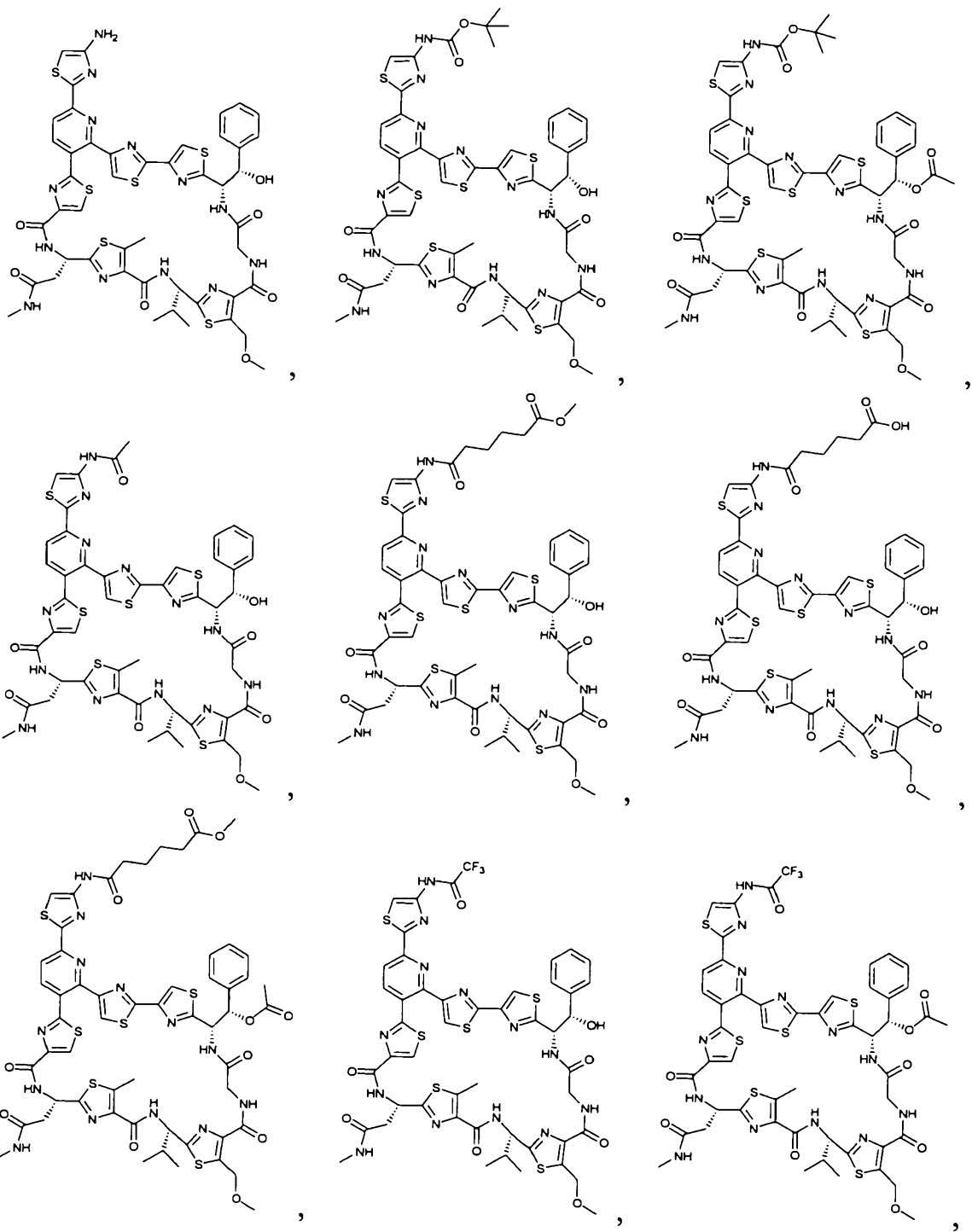


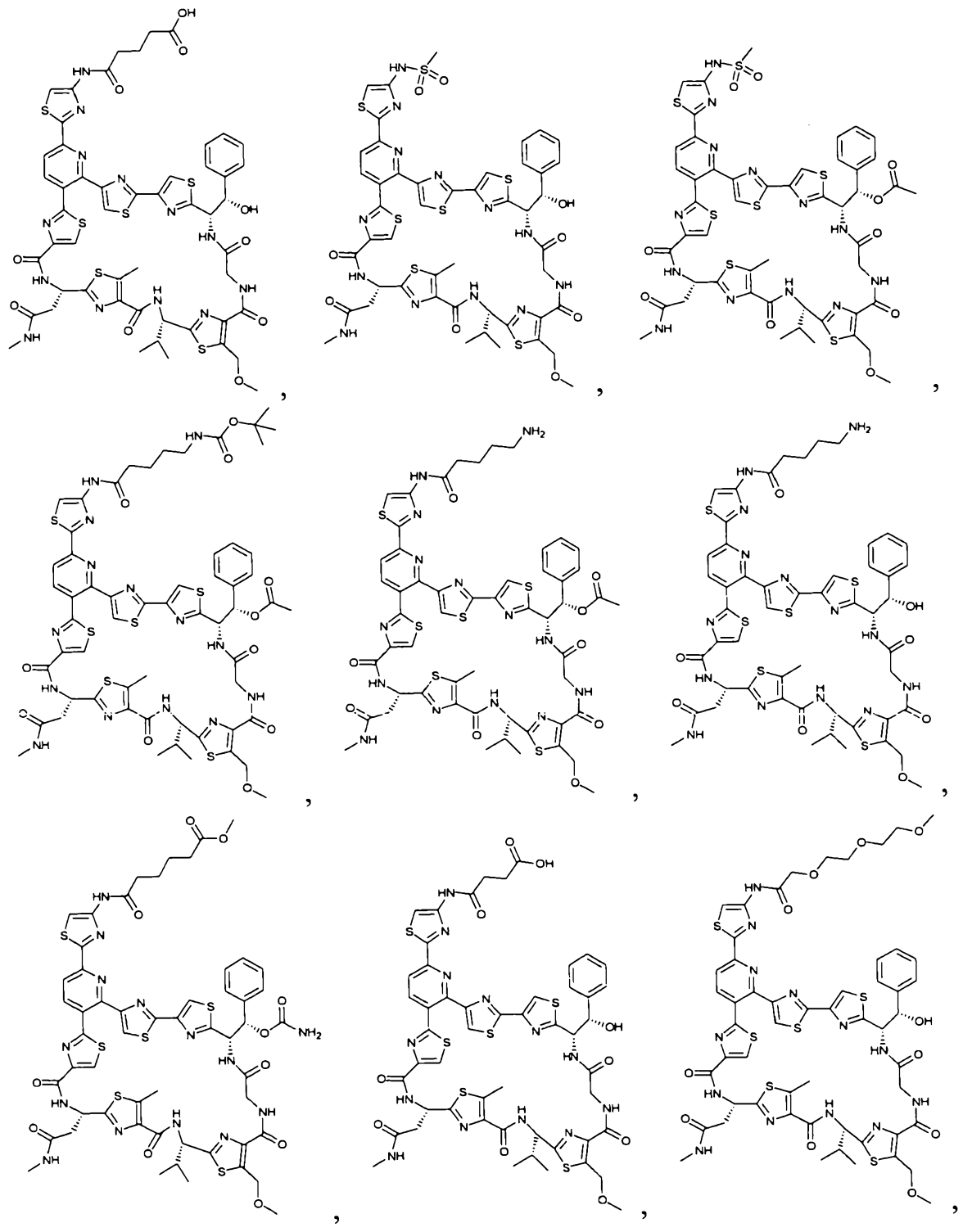


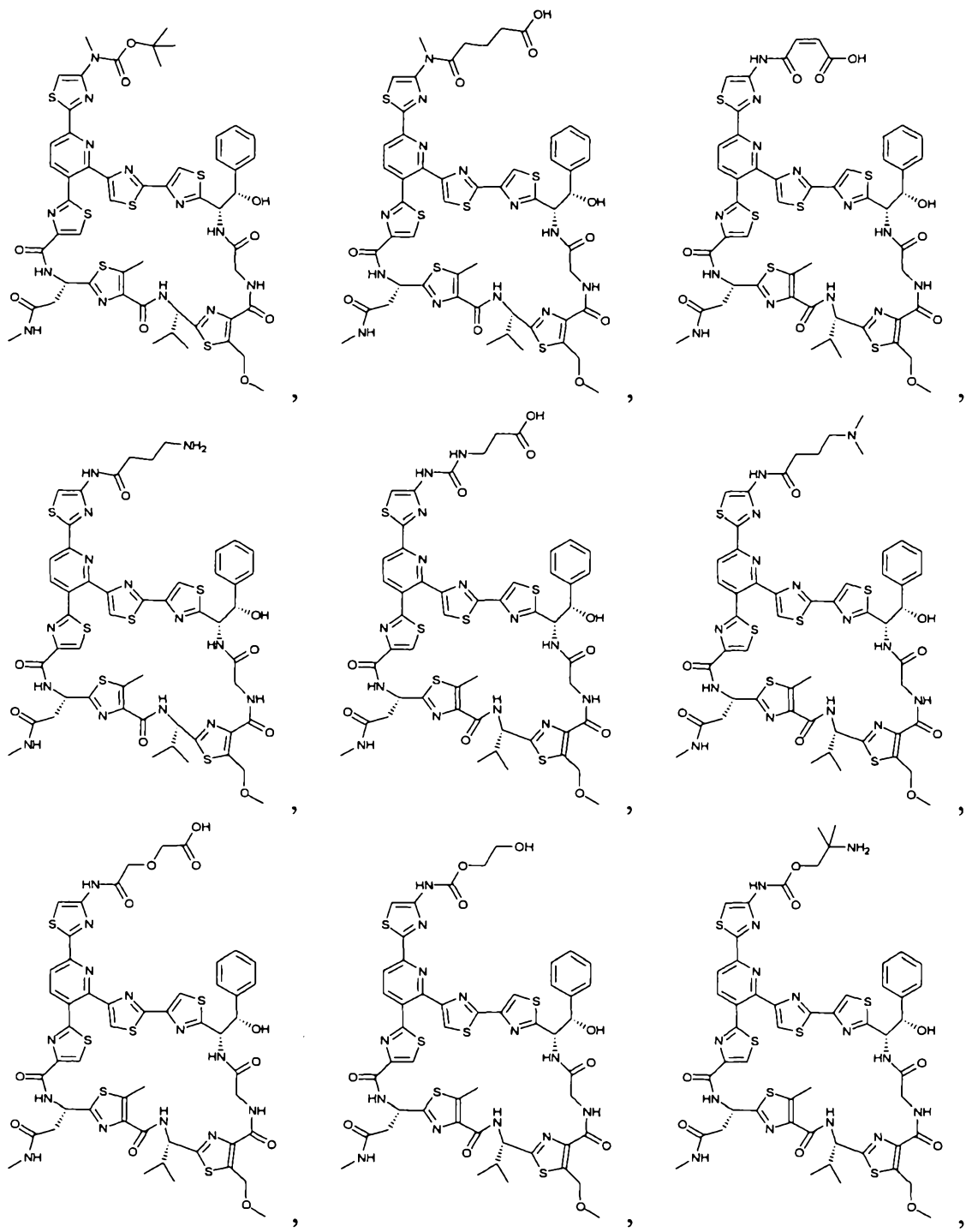


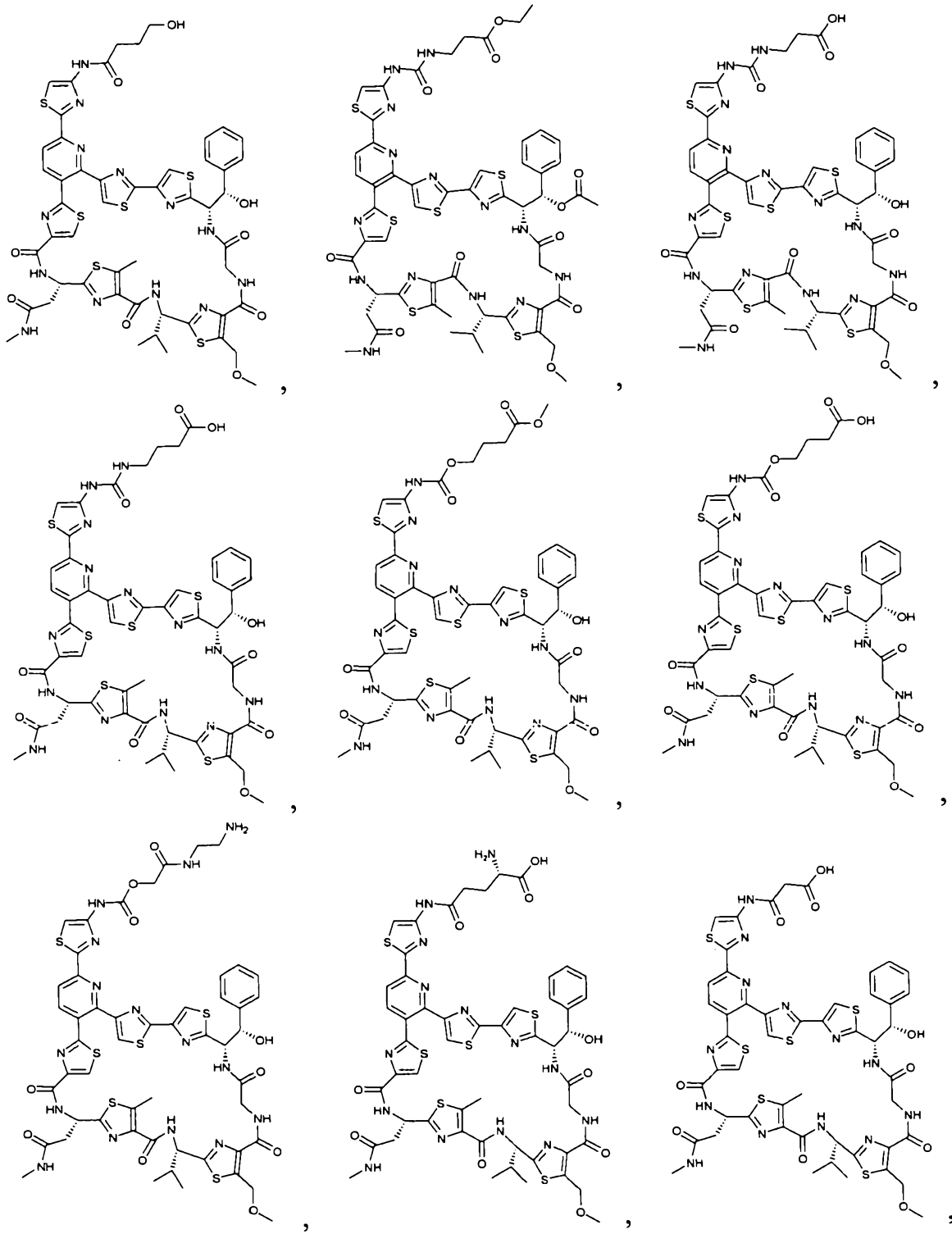
n係下列之整數：1-500、1,000、2,000、3,000、4,000、5,000、10,000、20,000、30,000、40,000、50,000或60,000或者係數個如下數值之整數的平均值：1-500、1,000、2,000、3,000、4,000、5,000、10,000、20,000、30,000、40,000、50,000或60,000。

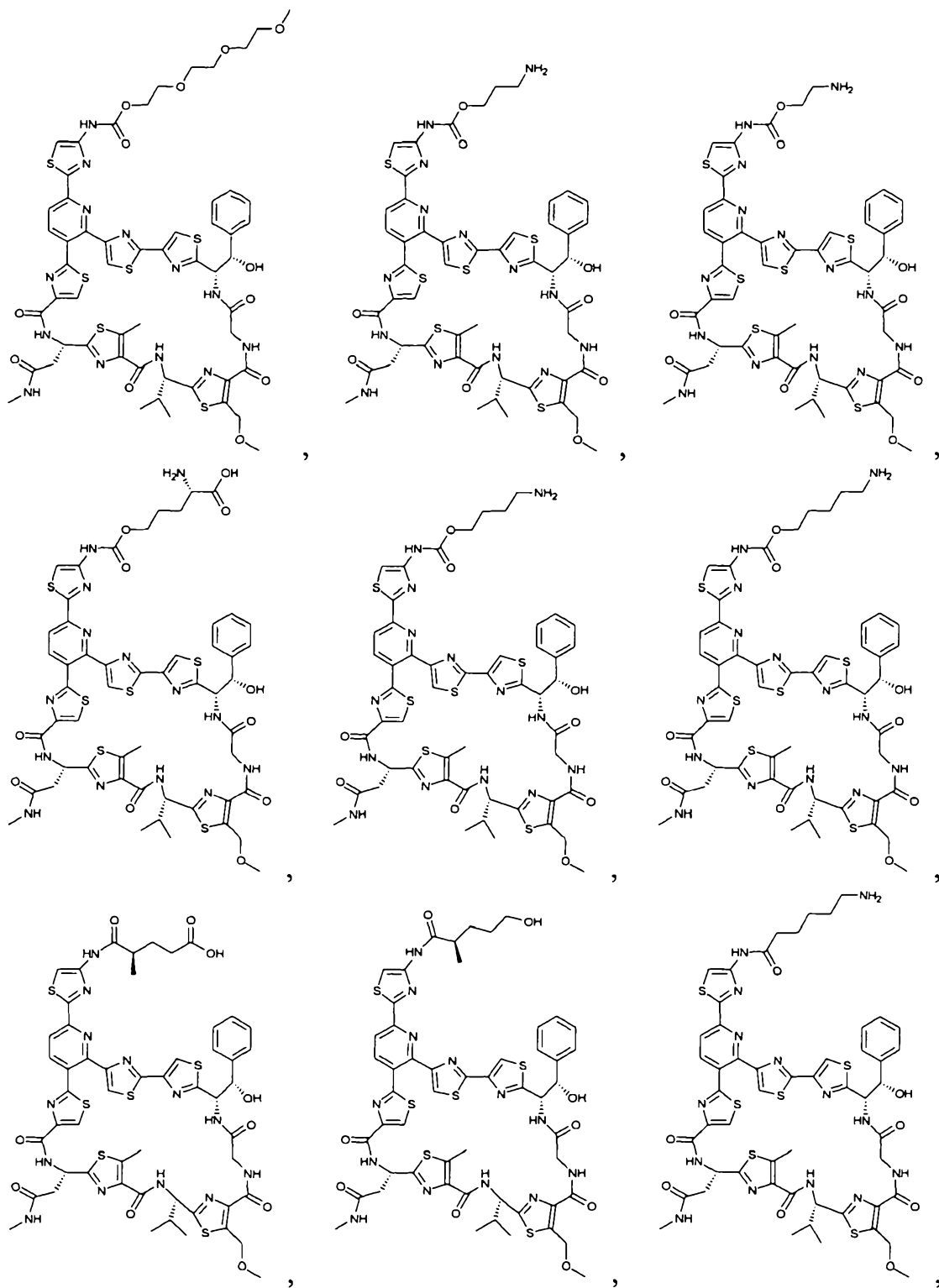
4. 如請求項1之化合物，其中A係C(O)、C(O)O或C(O)NH；
G係C₄₋₇環烷基；
Q不存在；且
J係CO₂H或CO₂C₁₋₄烷基。
5. 一種化合物，其選自由下列組成之群：

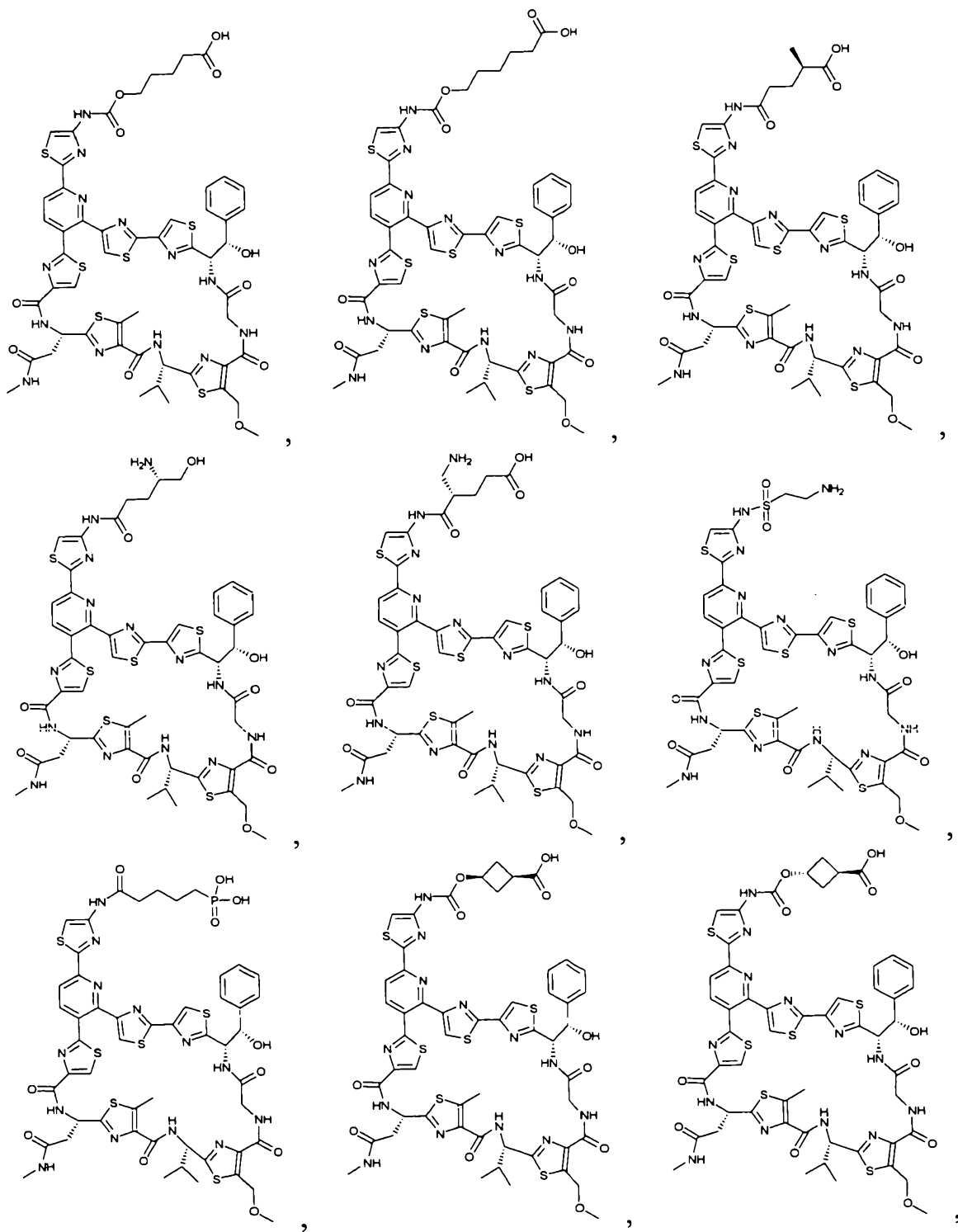


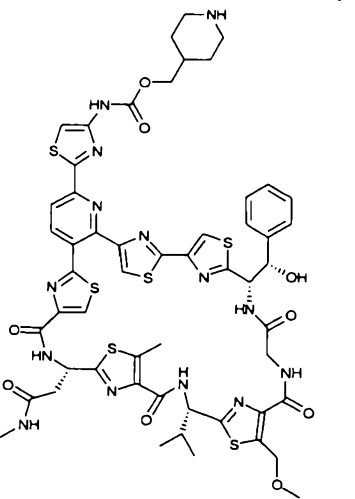
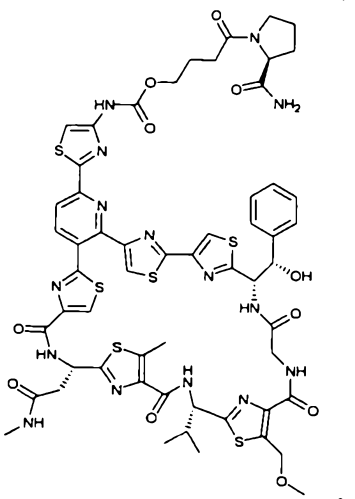
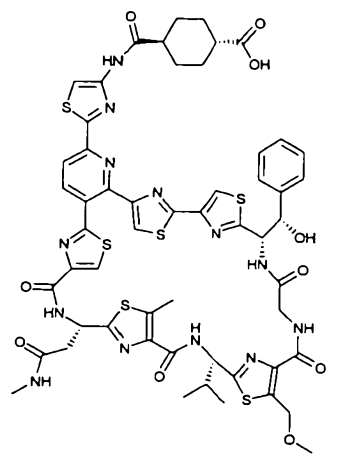


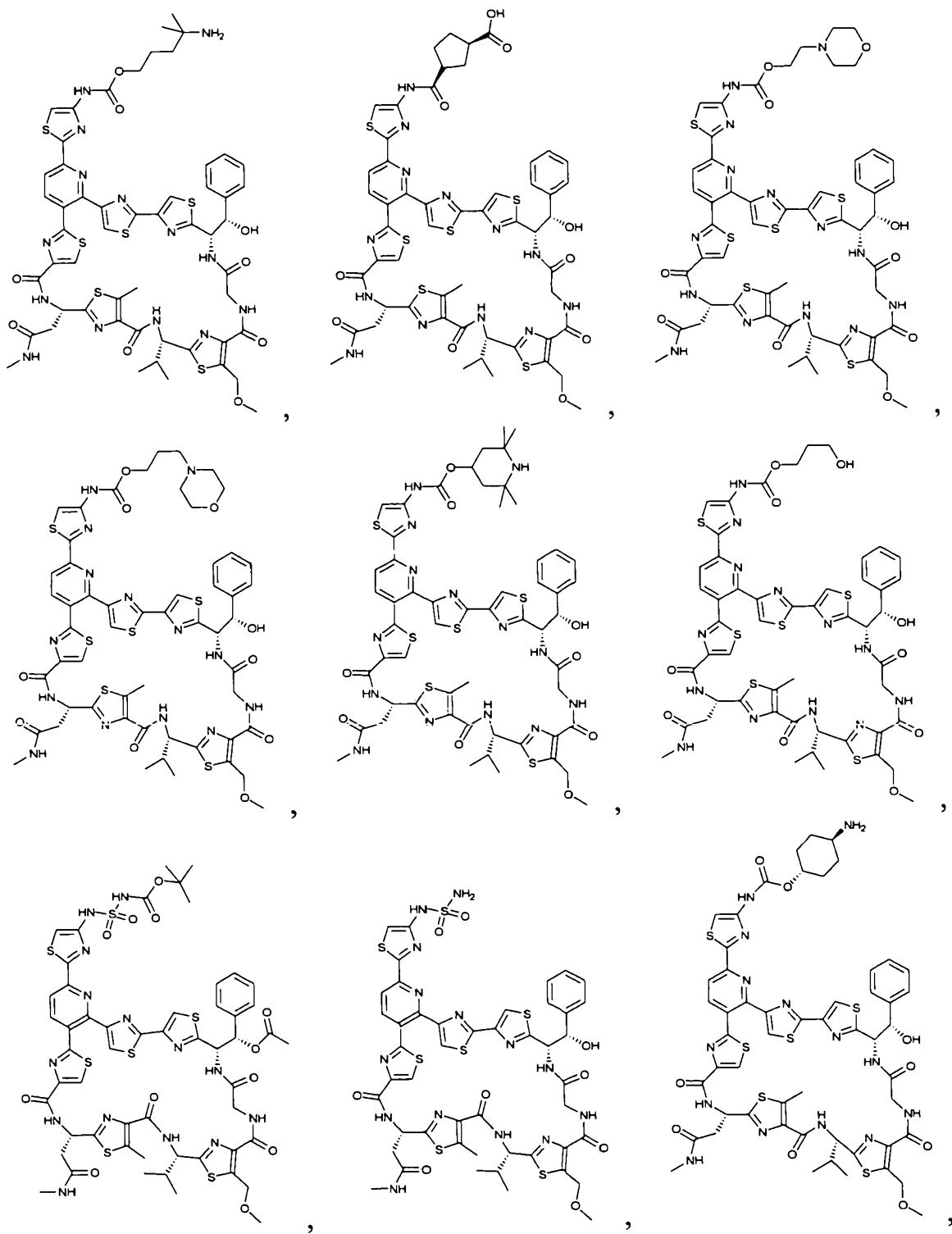


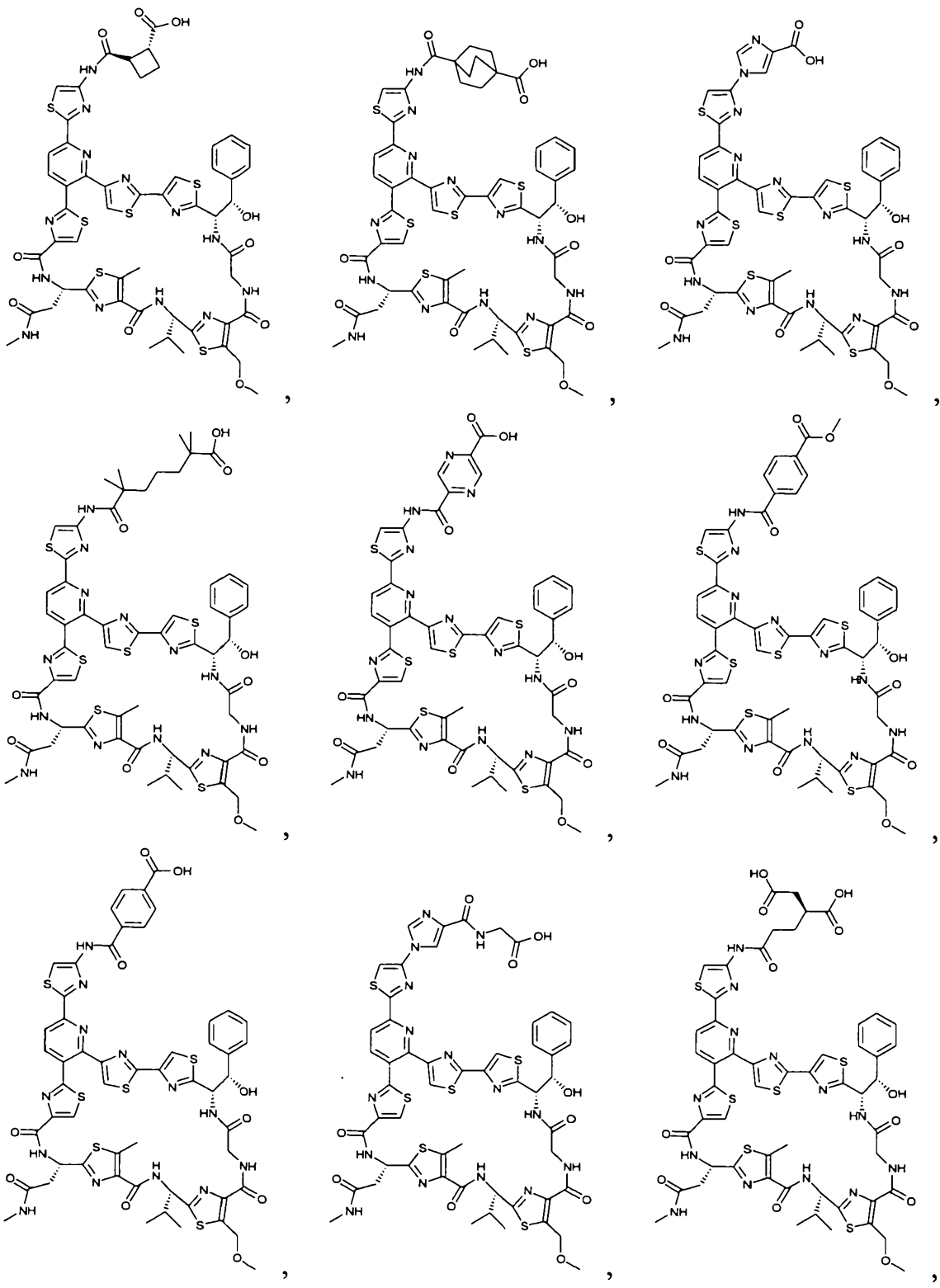


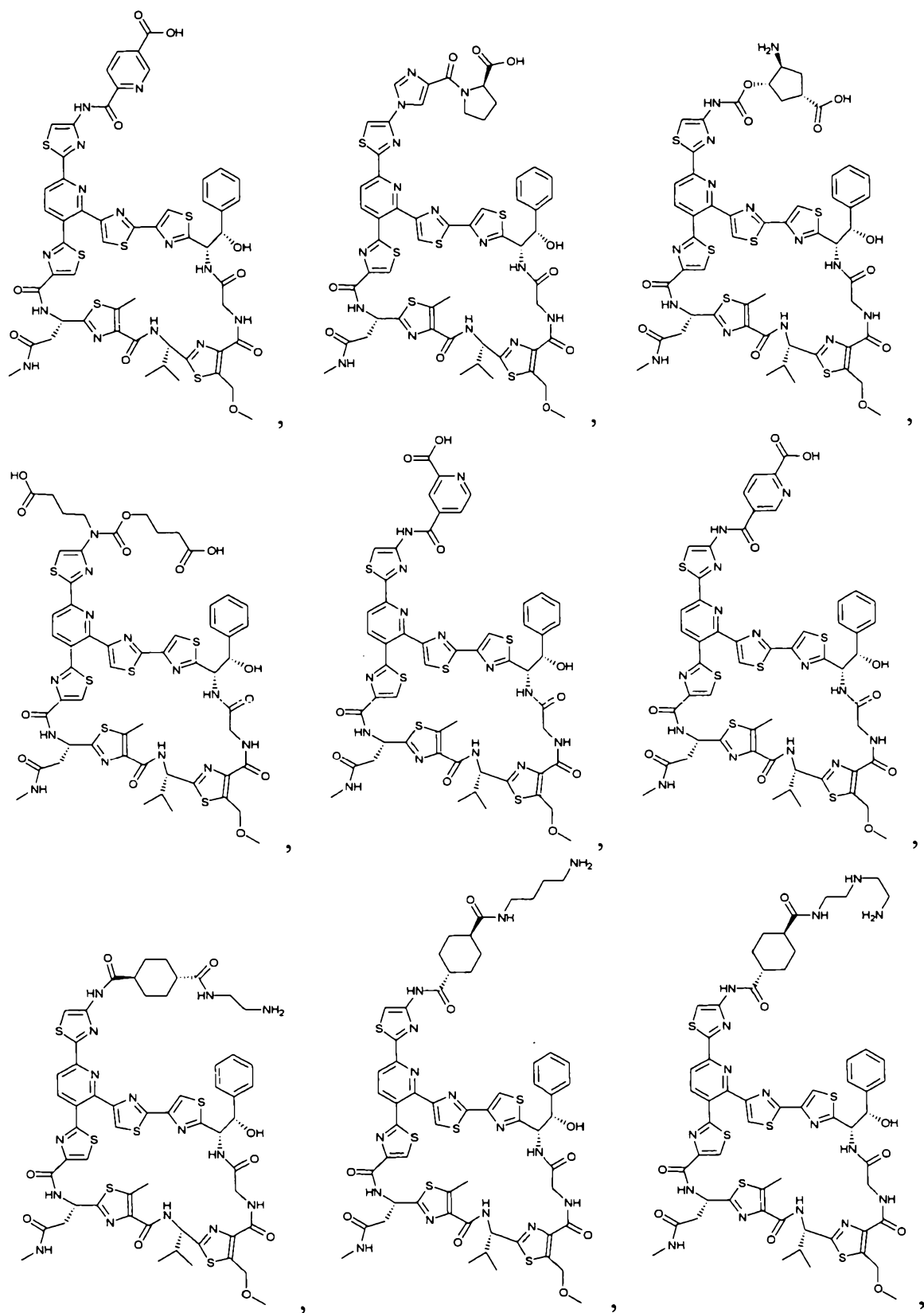


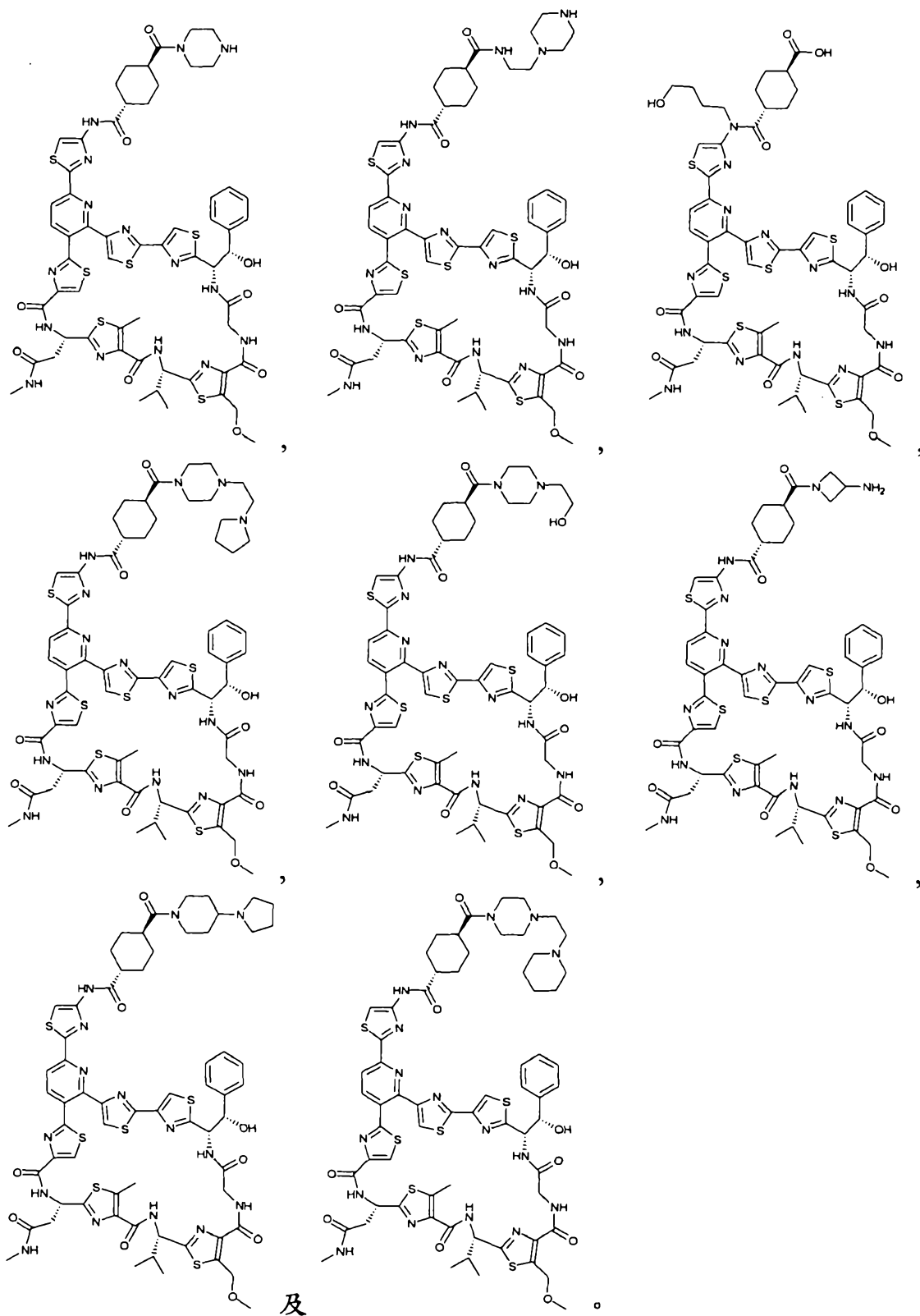












6. 一種如請求項1之化合物之用途，其係用於製造治療細菌感染用之藥劑。

7. 一種如請求項1之化合物之用途，其係用於製造治療、

抑制或預防 EF-Tu 活性用之藥劑。

8. 一種如請求項 1 之化合物之用途，其係用於製造治療瘡之藥劑。
9. 一種醫藥組合物，其包括如請求項 1 之化合物及至少一種醫藥上可接受之載劑或稀釋劑。