

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6

B6

本案已向：

國(地區)	申請專利，申請日期：	案號：	， ☒ 有 ☐ 無主張優先權
美	1996.04.24	60/016,184	
英	1996.05.10	9609741.5	

有關微生物已寄存於：，寄存日期：，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (1)

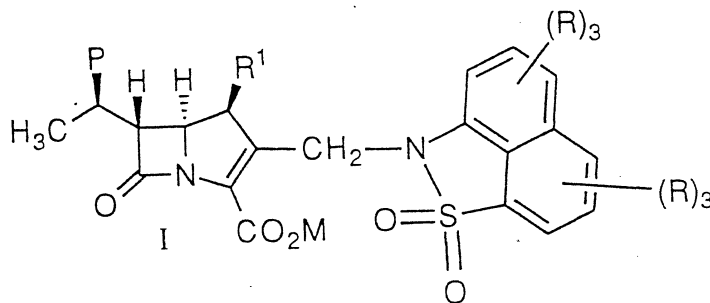
發明背景

本項發明是關於卡巴盤能抗菌藥劑，其中，卡巴盤能分子核的第二位有一 CH_2 連接一萘磺內醯胺。萘磺內醯胺又有各種不同取代基，其中至少含有一帶正電取代基。

本發明之卡巴盤能化合物對革蘭陽性細菌，特別是對二甲氧基苯青黴素有抗藥性的金黃色葡萄球菌 (methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)，表皮葡萄球菌 (methicillin resistant *Staphylococcus epidermidis*, MRSE) 及凝血酶陰性的葡萄球菌 (methicillin resistant coagulase negative *Staphylococci*, MRCNS) 有抗菌作用，因此，本發明的抗菌化合物對於這些不易控制的病原菌所引起的感染症，具有重要的治療作用，對於這類病原菌 (MRSA/MRCNS) 的治療藥物，需求正逐漸增加，同時在不良副作用方面，也要相對減少。

發明概要

本發明之化合物可以化學式 I 表示：



或其藥學上可接受的鹽類，其中：

五、發明說明(2)

R^1 代表氫原子或甲基；

CO_2M 代表羧酸，羧酸根陰離子，藥學上可接受的酯基或由保護基團保護的羧酸；

P 代表氫，羥基，F 或由羥基保護基團保護的羥基；

每個 R 是選自下列基團之一： $-R^*$ ； $-Q$ ；氫；鹵素； $-CN$ ； $-NO_2$ ； $-NR^aR^b$ ； $-OR^c$ ； $-SR^c$ ； $-C(O)NR^aR^b$ ； $-C(O)OR^h$ ； $-S(O)R^c$ ； $-SO_2R^c$ ； $-SO_2NR^aR^b$ ； $-NR^aSO_2R^b$ ； $-C(O)R^a$ ； $-OC(O)R^a$ ； $-OC(O)NR^aR^b$ ； $-NR^aC(O)NR^bR^c$ ； $-NR^aCO_2R^h$ ； $-OCO_2R^h$ ； $-NR^aC(O)R^b$ ；有一至四個 R^d 取代基或沒有取代的 $-C_{1-6}$ 直鏈或有支鏈的烷基；以及有一至四個 R^d 取代基或沒有取代的 $-C_{3-7}$ 環烷基；

但其中至少有一個 R 必須至少帶有一正電荷；

各 R^a ， R^b 及 R^c 分別代表氫， $-R^*$ ，有一至四個 R^d 取代基或沒有取代的 $-C_{1-6}$ 直鏈或有支鏈的烷基，或是有一至四個 R^d 取代基或沒有取代的 $-C_{3-7}$ 環烷基；

或者 R^a 及 R^b 與任何穿插其中之原子可共同代表 4-6 員飽和環，環內視需要可以穿插一或多個 O，S， NR^c ， R^c 則如上所述定義，或 $-C(O)-$ ，該環可以有一至四個 R^i 取代基或沒有取代；

或者 R^b 及 R^c 與任何穿插其中之原子共同形成一 4-6 員飽和環，環內視需要可以穿插一至三個 O，S， NR^a ， R^a 則如上所述定義，或 $-C(O)-$ ，該環可以有一至四個 R^i 取代基或沒有取代；

每個 R^d 分別代表鹵素； $-CN$ ； $-NO_2$ ； $-NR^eR^f$ ； $-OR^g$ ； $-SR^g$ ； $-CONR^eR^f$ ； $-COOR^g$ ； $-SOR^g$ ； $-SO_2R^g$ ； $-SO_2NR^eR^f$ ； $-NR^eSO_2R^f$ ； $-COR^e$ ； $-NR^eCOR^f$ ； $-OCOR^e$ ； $-OCONR^eR^f$ ；

五、發明說明(3)

$-\text{NR}^e\text{CONR}^f\text{R}^g$; $-\text{NR}^e\text{CO}_2\text{R}^h$; $-\text{OCO}_2\text{R}^h$; $-\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^f\text{R}^g$;
 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{NH})\text{NR}^f\text{R}^g$; $-\text{NR}^e\text{C}(\text{NR}^f)\text{R}^g$; $-\text{R}^*$ 或 $-\text{Q}$;

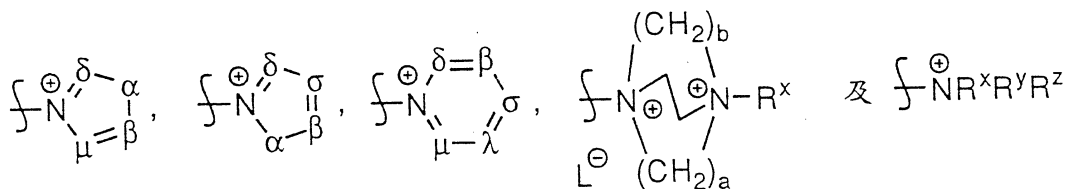
R^e , R^f 及 R^g 代表氫 ; $-\text{R}^*$; 有一至四個 R^i 基取代或沒有取代的 $-\text{C}_{1-6}$ 直鏈或有支鏈的烷基 ;

或者 R^e 及 R^f 與任何穿插其中之原子共同形成 4-6 員飽和環 , 環內視需要可以穿插一至三個 O , S , $-\text{C}(\text{O})-$ 或 NR^g , R^g 係如上所述定義 , 該環可以有一至四個 R^i 基取代或沒有取代 ;

每個 R^i 分別代表鹵素 ; $-\text{CN}$; $-\text{NO}_2$; 苯基 ; $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^h$; $-\text{OR}^h$, $-\text{SR}^h$; $-\text{N}(\text{R}^h)_2$; $-\text{N}^+(\text{R}^h)_3$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^h)_2$; $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^h)_2$; 雜芳基 ; 雜芳基鎗 ; $-\text{CO}_2\text{R}^h$; $-\text{C}(\text{O})\text{R}^h$; $-\text{OCOR}^h$; $-\text{NHCOR}^h$; 脒基 ; 甲脒基或脲基 ;

每個 R^h 代表氫 , $-\text{C}_{1-6}$ 直鏈或有支鏈的烷基 , C_3-C_6 環烷基或苯基 , 或者 , 如果具有兩個 R^h 時 , 該等 R^h 基團可以結合起來 , 形成 4-6 員飽和環 , 環內視需要可以穿插一或二個 O , S , SO_2 , $-\text{C}(\text{O})-$, NH 及 NCH_3 ;

Q 係選自下列基團 :



其中 :

a 與 b 是 1 , 2 或 3 ;

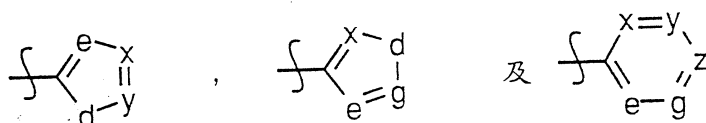
L- 是藥學上可接受的平衡離子 ;

五、發明說明 (4)

α 代表 O, S 或 NR^s ;

β , δ , λ , μ 及 σ 代表 CR^t , N 或 N^+R^s , 其限制為 β , δ , λ , μ 及 σ 當中, 最多只有一個是 N^+R^s ;

R^* 係選自下列 :



其中 :

d 代表 O, S 或 NR^k ;

e , g , x , y 及 z 代表 CR^m , N 或 N^+R^k , 其限制為上述任何結構式中的 e , g , x , y 及 z 當中, 最多只有一個是 N^+R^k ;

R^k 代表氫 ; 有一至四個 R^i 基取代或沒有取代的 $-\text{C}_{1-6}$ 直鏈或有支鏈的烷基 ; 或 $-(\text{CH}_2)_n\text{Q}$, 其中 $n=1, 2$ 或 3 , Q 則如前述定義 ;

每個 R^m 分別代表下列基團之一 : 氫 ; 鹵素 ; $-\text{CN}$; $-\text{NO}_2$; $-\text{NR}^n\text{R}^o$; $-\text{OR}^n$; $-\text{SR}^n$; $-\text{CONR}^n\text{R}^o$; $-\text{COOR}^h$; $-\text{SOR}^n$; $-\text{SO}_2\text{R}^n$; $-\text{SO}_2\text{NR}^n\text{R}^o$; $-\text{NR}^n\text{SO}_2\text{R}^o$; $-\text{COR}^n$; $-\text{NR}^n\text{COR}^o$; $-\text{OCOR}^n$; $-\text{OCONR}^n\text{R}^o$; $-\text{NR}^n\text{CO}_2\text{R}^h$; $-\text{NR}^n\text{CONR}^o\text{R}^h$; $-\text{OCO}_2\text{R}^h$; $-\text{CNR}^n\text{NR}^o\text{R}^h$; $-\text{NR}^n\text{CNHNR}^o\text{R}^h$; $-\text{NR}^n\text{C}(\text{NR}^o)\text{R}^h$; 有一至四個 R^i 基取代或沒有取代的 $-\text{C}_{1-6}$ 直鏈或有支鏈的烷基 ; 或有一至四個 R^i 基取代或沒有取代的 $-\text{C}_{3-7}$ 環烷基 ; 及 $-(\text{CH}_2)_n\text{Q}$, 其中 n 與 Q 則如上述定義 ;

R^n 及 R^o 代表氫, 苯基, 有一至四個 R^i 基取代或沒有取代的 $-\text{C}_{1-6}$ 直鏈或有支鏈的烷基 ;

五、發明說明 (5)

每個 R^s 個別代表氫，苯基，有一至四個 R^i 基取代或沒有取代的 $-C_{1-6}$ 直鏈或有支鏈的烷基；

每個 R^t 個別代表氫，鹵素；苯基； $-CN$ ； $-NO_2$ ； $-NR^uR^v$ ； $-OR^u$ ； $-SR^u$ ； $-CONR^uR^v$ ； $-COOR^h$ ； $-SOR^u$ ； $-SO_2R^u$ ； $-SO_2NR^uR^v$ ； $-NR^uSO_2R^v$ ； $-COR^u$ ； $-NR^uCOR^v$ ； $-OCOR^u$ ； $-OCONR^uR^v$ ； $-NR^uCO_2R^v$ ； $-NR^uCONR^vR^w$ ； $-OCO_2R^v$ ；有一至四個 R^i 基取代或沒有取代的 $-C_{1-6}$ 直鏈或有支鏈的烷基；

R^u 及 R^v 代表氫或有一至四個 R^i 基取代或沒有取代的 $-C_{1-6}$ 直鏈或有支鏈的烷基；

或者 R^u 及 R^v 與任何穿插其中之原子共同形成 4-6 員飽和環，環內視需要可以穿插一或多個 O，S， NR^w ，或 $-C(O)-$ ，該環可以有一至四個 R^i 基取代或沒有取代；

每個 R^w 個別代表氫，有一至四個 R^i 基取代或沒有取代的 $-C_{1-6}$ 直鏈或有支鏈的烷基； C_3-C_6 的環烷基，視需要可以有一至四個 R^i 基取代；苯基，視需要可以有一至四個 R^i 基取代，或者雜芳基，視需要可以有一至四個 R^i 基取代；

或者 R^h 及 R^w 與何何穿插其中之原子共同形成 5-6 員飽和環，環內視需要可以穿插一或二個 O，S， SO_2 ，NH 或 NCH_3 ；

R^x 代表氫或 $-C_{1-8}$ 直鏈或有支鏈的烷基，其中視需要可以穿插一或二個 O，S，SO， SO_2 ， NR^w ， $N^+R^hR^w$ ，或 $-C(O)-$ ，該鏈可以有一至四個鹵素，CN， NO_2 ， OR^w ， SR^w ， SOR^w ， SO_2R^w ， NR^hR^w ， $N^+(R^h)_2R^w$ ， $-C(O)-R^w$ ， $C(O)NR^hR^w$ ， $SO_2NR^hR^w$ ， CO_2R^w ， $OC(O)R^w$ ， $OC(O)NR^hR^w$ ， $NR^hC(O)R^w$ ， $NR^hC(O)NR^hR^w$ 或苯基或

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (6)

雜芳基取代或沒有取代，苯基或雜芳基上視需要又可以有一至四個 R^i 基取代，或有一至二個 C_{1-3} 直鏈或有支鏈的烷基取代，該烷基可以有一至四個 R^i 基取代或沒有取代；

R^y 及 R^z 代表氫；苯基；有一至四個 R^i 基取代或沒有取代- C_{1-6} 直鏈或有支鏈的烷基，視需要可穿插O，S， NR^w ， $N^+R^hR^w$ ，或 $-C(O)-$ ；

或者 R^x 及 R^y 與任何穿插其中之原子共同形成4-6員飽和環，環內視需要可以穿插O，S， SO_2 ， NR^w ， $N^+R^hR^w$ ，或 $-C(O)-$ ，該環可以有一至四個 R^i 基取代或沒有取代；

並且，如果 R^x 及 R^y 共同代表上述4-6員飽和環時，則 R^z 就如上述定義，或者 R^z 代表另一個與 R^x 及 R^y 所共同代表之環稠合之4-6員飽和環，環內視需要可穿插O，S， NR^w ，或 $-C(O)-$ ，該環可以有一至四個 R^i 基取代或沒有取代。

這裡也同時包括這種化合物的藥學組合物及其治療方法。

發明詳細說明

本發明詳細說明如下，除非另有規定，名詞均定義如下。

羧酸根陰離子係指帶負電荷的 $-COO^-$ 基團。

除另有說明，"烷基"係指含1至10個碳原子的單價烷(碳氫化合物)，可能是直鏈，支鏈或環狀，一般慣用的烷基包括甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，t-丁基，環戊基及環己基，如果有取代時，在任何可以連接的點上，烷基最多可以有四個取自 R^d 及 R^i 的取代基， R^d 及 R^i 則如定義所指，如果烷基係由另一烷基取代時，通常改稱為"有支鏈的烷基"。

"環烷基"是一含有3至15個碳原子的烷基，碳原子之間沒

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(7)

有可轉換或共振的雙鍵，它可以含有1至4個融合在一起的環。

"烯基"係指含有2至10個碳原子的直鏈，支鏈或環狀之碳氫化合物基團，其中至少有一碳原子之間的雙鍵，偏好的烯基包括乙烯基，丙烯基，丁烯基及環己烯基。

"炔基"係指含有2至10個碳原子的直鏈，支鏈或環狀之碳氫化合物基團，其中至少有一碳原子之間的參鍵，偏好的炔基包括乙炔基，丙炔基及丁炔基。

"芳基(Aryl)"係指芳香環化合物，例如苯基，有取代基的苯基，其他類似的結構，以及融合環，例如萘基，菲基(phenanthrenyl)及類似的結構，一芳香基，結構上至少必需有一由至少6個原子所組成的環，最多可以同時存在5個環，並且最多可以有22個原子，兩相鄰碳原子或適當的雜環原子之間，係以共振雙鍵結合，一般偏好使用的芳香基有苯基，萘基及菲基，芳香基結構上，可再有其他芳香取代基，一般偏好使用的芳香取代基包括苯基與萘基。

"雜芳基"係指一有5或6個環原子的單環芳香碳氫化合物，或是一最多含8至10個原子的雙環芳香族，其中至少含有一雜環原子O，S或N，取代鍵結的位置是在碳或氮原子，其他碳原子當中，有1或2個，可以視需要由O或S等雜環原子取代，其餘的碳原子當中，有1至3個，可以視需要由雜環原子，氮予以取代，這種雜芳香基的結構上，還可以有其他雜芳香取代基，舉例來說，這類化合物有吡咯，吡啶，噁唑，噻唑及嘮咩等，另外，環上的氮原子及氧原子或

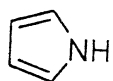
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

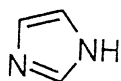
訂

五、發明說明(8)

硫原子，還可以有氮原子取代基，例如噻二唑，以下是一些例子：



吡咯(吡咯基)



咪唑(咪唑基)



噻唑(噻唑基)



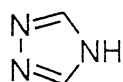
噁唑(噁唑基)



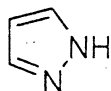
呋喃(呋喃基)



噻吩(噻吩基)



三唑(三唑基)



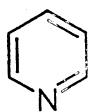
吡唑(吡唑基)



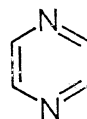
異噁唑(異噁唑基)



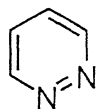
異噻唑(異噻唑基)



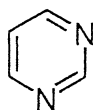
吡啶(吡啶基)



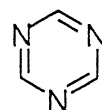
吡嘰(吡嘰基)



嗒嘰(嗒嘰基)



嘧啶(嘧啶基)



三嘰(三嘰基)

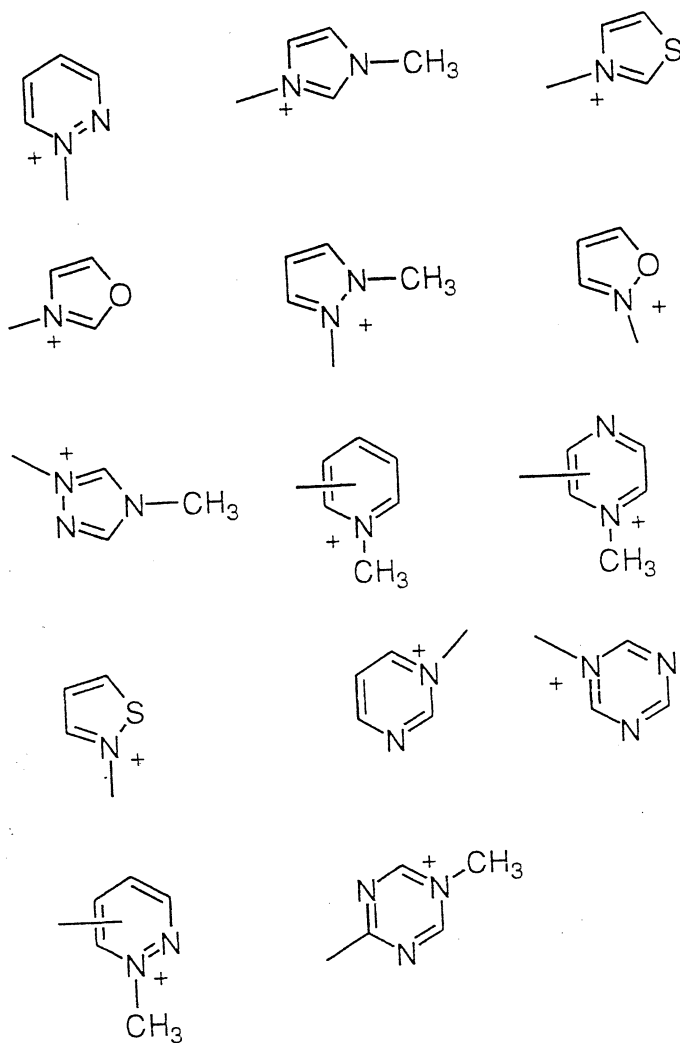
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(9)

雜芳香環鎗係指帶有四級氮原子的雜芳香基，因此它帶有一正電荷，舉例如下：



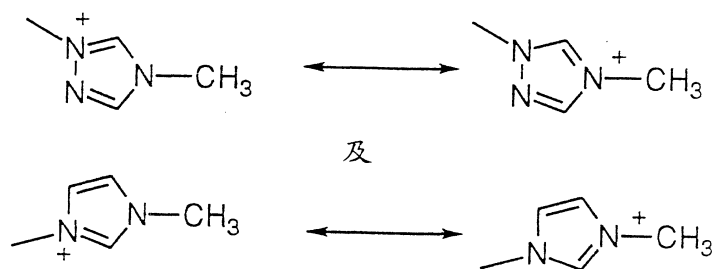
我們知道，一另外含有一或更多個氮原子的芳香環，如果其中某個氮原子帶了電荷，這個電荷可以藉由共振的作用，轉移到另外一氮原子。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (10)



"雜環烷基"係指一環烷基團(不是芳香基團)，環上的一碳原子被雜環原子O，S，或N取代，這種情況時，最多還可以有3個碳原可以被雜環原子取代。

"四級氮"及"正電荷"係指四價的，帶正電荷的氮原子，例如四烷基銨(例如四乙銨四甲基銨)，雜芳香環鎗(例如N-甲基-吡啶鎗)，處於生體pH內，被質子化的鹼性氮原子，以及類似結構中，帶正電荷的氮子，因此，就和體液內之鹼性氮原子會於生體pH被質子化一樣，陽離子基團也會包圍含氮的帶正電基團。

"雜環原子"係指獨立存在的O，S或N原子。

鹵素元素或"鹵素"係指溴，氯，氟與碘。

烷氧基係指C₁-C₄烷基連接-O-，其中的烷基，視需要可以有本文所述之取代。

如果我們稱某一基團是有取代的，除非另有說明，否則就表示該基團結構上含有1至4個取代基，就R，R^a，R^b與R^c而言，該烷基結構上適合採用的取代基，是R^d類的基團，至於許多其他基團結構，視需要，最多可以有4個Rⁱ類基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (11)

團的取代基，就 R^e ， R^f 與 R^g 而言，如果它們是代表有取代的烷基，其取代基則是取自 R^i 類的基團。

如果我們說某個官能基是"受保護的"，就表示這個基團是一經過修改的模式，可使受保護的位置不發生不需要的副反應，對本項發明的化合物而言，適合採用的保護基團，可以就技術層面考量，由目前的應用實例及參考書，例如 Greene, T. W. et al. Protective Groups in Organic Synthesis Wiley, New York (1991)當中，加以選擇，適合的保護基團，在本文的規格中都有舉例。

本發明的卡巴盤能化合物當中，有一些化合物之結構中的M基團是一很容易可以去除掉的羧酸保護基，P則代表一受羥基保護基所保護的羥基，這類傳統的保護基，是本說明文件所述之合成步驟當中，常用來保護羥基或羧基的基團，這些傳統的保護基團在必要的時候，可以使用一些不會影響分子其他部位的反應方法，很容易地將它們清除掉，這類方法包括化學或酵素水解反應，溫和的化學氧化還原劑處理，或者過渡金屬催化劑及親核劑與催化氫化反應。

羧酸保護基的種類可包括烯丙基，二苯甲基，2-萘甲基，苄基，t-丁基二甲基矽烷基(TBDMS)之類的矽烷基，苯醯基，p-甲氧苄基，鄰位硝基苄基，對位甲氧苄基(p-甲氧苄基)，對位硝基苄基，4-吡啶基甲基及t-丁基。

適合的C-6羥乙基保護基團包括三乙烷矽烷基(三乙基矽烷基)，t-丁烷二甲烷矽烷基(丁基二甲基矽烷基)，鄰位硝基苄氧基羰基，對位硝基苄氧基羰基，苄氧基羰基，丙烯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (12)

氧基羰基，t-丁氧基羰基，2，2，2-三氯乙氧基羰基及類似基團。

本發明的卡巴盤能化合物，本身及其藥學上可接受的鹽類、酯類或水合物，都可以治療動物與人體的細菌感染，這裡所謂的"藥學上可接受的鹽類、酯類或水合物"，係指本發明之化合物的鹽類、酯類或水合狀態，並且可供藥物化學家運用，也就是沒有明顯毒性的狀態，這對於該化合物的藥物動力學性質具有改良效果，例如味道，吸收，分佈，代謝與排泄，其他在選擇上更切合操作之需要，具同等重要性的因子，包括原料成本，結晶的難易，產率，安定性，溶解度，吸潮性及藥物產品的可流動性等，簡單來說，藥學組合物可以由有效成份與藥學上可接受的載體組成，因此，本發明內容也包括以這個新的卡巴盤能化合物做為有效成份，用以治療細菌感染的藥學組合物及其製造方法。

-CO₂M基團位在卡巴盤能分子核的第3位，它代表一羧酸基團(M代表H)，羧酸陰離子基團(M代表一負電荷)，一藥學可接受的酯類(M代表一構成酯類的基團)或一受保護基團保護的羧酸(M代表一羧酸保護基)，上述之藥學可接受的鹽類，可以以-COOM的形態存在，這時，M代表一負電荷，可以由一平衡離子平衡電價，例如鈉或鉀這類的鹼金屬陽離子，其他藥學可接受的平衡離子可以是鈣，鎂，鋅，銨基或烷銨基陽離子，例如四甲基銨，四丁基銨，膽鹼，三乙基氫銨，甲基葡萄糖胺，三乙醇氫銨等。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (13)

上述之藥學可接受的鹽類還包括加酸所形成的鹽類，因此分子式I之化合物，可以無機酸或有機酸所構成的鹽類形式使用，以下是這類鹽類的實際例子：醋酸鹽，己二酸鹽，藻朊酸鹽，天門冬氨酸鹽，苯酸鹽，苯磺酸鹽，酸式硫酸鹽，丁酸鹽，檸檬酸鹽，樟腦酸鹽，樟腦磺酸鹽，戊烷丙酸鹽，二葡萄糖酸鹽，十二烷基磺酸鹽，乙烷磺酸鹽，延胡索酸鹽，葡庚糖酸鹽，甘油磷酸鹽，半磺酸鹽，庚酸鹽，己酸鹽，氫氯酸，氫溴酸，氫碘酸，2-羥基乙烷磺酸酯，乳酸鹽，蘋果酸鹽，甲烷磺酸鹽，2-萘磺酸鹽，菸鹼酸鹽，草酸鹽，棕櫚酸鹽，果膠酸鹽，過磺酸鹽，3-苯丙酸鹽，苦酸鹽，三甲基醋酸鹽，丙酸鹽，琥珀酸鹽，酒石酸鹽，硫代氰酸鹽，甲苯磺酸鹽與十一碳烯酸鹽。

藥學可接受的酯類，是藥物化合物可應用的形態，也包括美國專利第4,309,438號的例子，這種藥學可接受的酯類當中，包括在生理環境中，可以進行水解的酯類，例如三甲基乙醯氧甲基，乙醯氧甲基，酞基，茛滿基與甲氧甲基，以及美國專利第4,479,947號的例子，這種酯類又稱為"易受生理環境影響的酯"。

易受生理環境影響的酯在生理環境中，可以水解，因為在胃或腸粘膜的吸收很好，不受胃酸分解，以及其他因素，因此適合口服使用，屬於易受生理環境影響的酯的化合物中，結構裡的M代表烷氧烷基，烷基羰基氧烷基，烷氧基羰基氧烷基，環烷氧烷基，烯基氧烷基，芳香基氧烷基，烷氧芳香基，烷基硫代烷基，環烷基硫代烷基，烯基硫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (14)

代烷基，芳香基硫代烷基或烷基硫代芳香基，這些基團結構中的烷基或芳香基，都可以換成醯基或鹵素族的基團，以下是一些M所代表，可以構成易受生理環境影響的酯的基團：乙醯氧甲基，1-乙醯氧乙基，1-乙醯氧丙基，三甲基乙醯氧甲基，1-異丙氧基羰氧基乙基，1-環己氧基羰氧基乙基，酞基及(2-氧-5-甲基-1,3-間二氧雜環戊烯-4-基)甲基。

必要時，L-可以存在或去除，以保持電價的平衡，L-如果存在時，是代表藥學上可接受的平衡離子，大部份來自於無機酸或有機酸的陰離子，都可以適用，以下是這類平衡離子的代表例子：醋酸根，己二酸根，氨基水楊酸根，無水亞甲基檸檬酸根，抗壞血酸根，天門冬氨酸根，苯甲酸根，苯磺酸根，溴離子，檸檬酸根，樟腦酸根，樟腦磺酸根，氯離子，松脂酸根，乙烷磺酸根，富馬酸根，葡庚糖酸根，葡萄糖酸根，谷氨酸根(glutamate)，乳糖酸根(lactobionate)，蘋果酸根(malate)，乳酸根，蘋果酸根，扁桃酸根，甲烷磺酸根，泛酸根，果膠酸根，磷酸根/二磷酸根，聚半乳糖酸醛酸根，水楊酸根，硬脂酸根，琥珀酸根，硫酸根，酒石酸根與甲苯磺酸根，其他合適的陰離子，係一般化學專業人員咸了解者。

此外，如果L-不只帶一個負電荷時，例如丙二酸根，酒石酸根或乙二胺-四乙酸根(EDTA)，則卡巴盤能分子數可視需要適度調整，以維持整體的電荷平衡與中和。

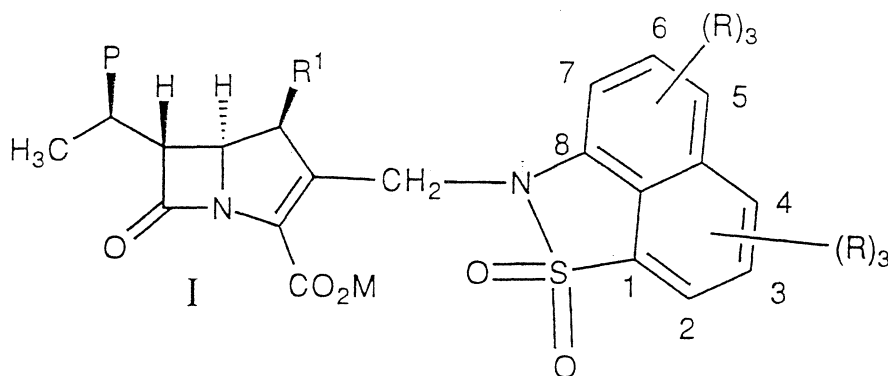
萘磺內醯胺結構位置的編號如下：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (15)



、 萘磺內醯胺結構上所接的R基團當中，至少必需有一帶有正電荷，因此，它可以包括-R*或Q，或是任何一帶有正電荷的基團。

在分子式I所代表的化合物中，有一類化合物的CO₂M是代表一羧酸根陰離子，所以它的M代表一負電荷，並且由一帶有正電荷的基團，例如帶正電荷的R基團，平衡其電荷，同樣地，如果R基團的正電荷多於一，就表示除羧酸根離子之外，另外還有一帶負電荷的平衡離子存在，使整體電荷保持中性。

在分子式I所代表的化合物中，另有一類化合物之結構中的一R基團是代表一帶有正電荷的基團，其餘R基團則代表氫原子，或是一有一至四個R^d基團取代或沒有取代的-C₁₋₆直鏈或有支鏈的烷基(alkyl)，更嚴格的說，這類由分子式I所代表的化合物，其R基團當中，有一是代表一帶有正電荷的基團，其餘的R基團則代表氫原子。

對於R基團所代表的這種帶正電荷基團，一般而言，1至3

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

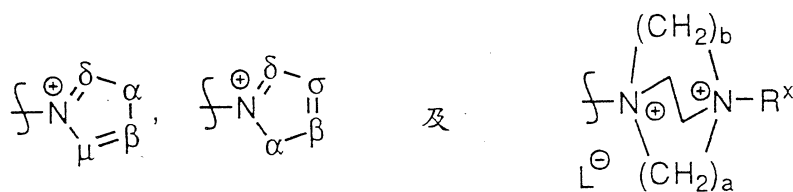
訂

五、發明說明 (16)

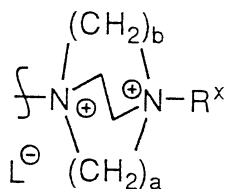
個正電荷均可接受，其中又以2個正電荷最好，這2個電荷可由羧酸根陰離子以及一帶負電荷的平衡離子予以平衡。

在分子式I所代表的化合物中，另有一類化合物之結構中的一R基團是代表一有一至四個R^d基團取代或沒有取代的-C₁₋₆直鏈或有支鏈的烷基，而這個R^d基團則代表-R^{*}或Q，也就是說，在烷基上有帶正電荷的-R^{*}或Q取代基。

另一類由分子式I所代表的化合物，其結構上的Q基團是代表下列基團其中的一種：



更嚴格的說，這類由分子式I所代表的化合物，其結構上的Q基團是代表下列之基團：



這類化合物，其結構中的L⁻，a及b與先前的定義相同，R^x也如先前所說明的定義，另外又可以代表下列基團之一

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (17)

：氫或 C_{1-8} 的直鏈或有支鏈的烷基，其中可視需要穿插 1 或 2 個 O，S，SO， SO_2 ， NR^w ， $N^+R^hR^w$ ，或 $-C(O)-$ ，該鏈可以沒有其他取代，也可以有 1 至 4 個鹵素，CN， NO_2 ， OR^w ， SR^w ， SOR^w ， SO_2R^w ， NR^hR^w ， $N^+(R^h)_2R^w$ ， $-C(O)-R^w$ ， $C(O)NR^hR^w$ ， $SO_2NR^hR^w$ ， CO_2R^w ， $OC(O)R^w$ ， $OC(O)NR^hR^w$ ， $NR^hC(O)R^w$ ， $NR^hC(O)NR^hR^w$ ，或苯基或雜芳基取代基，其中，苯基或雜芳基，又可視需要 1 至 4 個 R^i 取代基團，或有 1 至 2 個 C_{1-3} 的直鏈或有支鏈烷基取代，並且這種烷基可以沒有取代基，也可以有 1 至 4 個 R^i 取代基。

另一類由分子式 I 所代表的化合物，其結構上的 Q 基團是代表 $-N^+R^xR^yR^z$ 基團，其中， R^x ， R^y 與 R^z 的定義，均與原先相同。

另一類由分子式 I 所代表的化合物，其結構上的 R^* 基團是代表下列基團其中的一種：



這類化合物，其結構中的 d 代表 NR^k ； R^k 代表 C_{1-6} 的直鏈或有支鏈的烷基 e，g，x 與 y 則代表 CR^m 或 N^+R^k ， R^k 的定義與先前相同， R^m 則代表氫。

在化合物 I 所代表的各類化合物中，其中有一類的結構特

五、發明說明 (18)

徵如下：

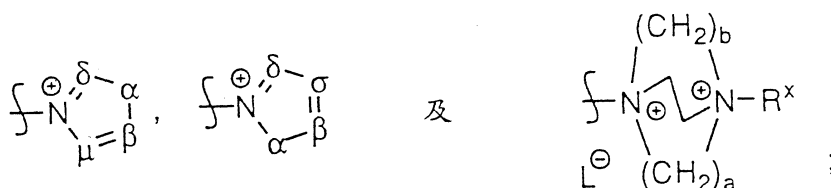
CO₂M代表羧酸根陰離子；

一個R基團連接苯磺內鹽胺平面型，其包含一個帶有正電荷之部份，其餘R基團則選自由氫或C₁₋₆的直鏈或有支鏈的烷基，烷基上可以沒有取代基，也可以有1至4個R^d基團取代；

R^d基團的定義與原先相同；

R^h代表氫原子，或是C₁₋₆的直鏈或有支鏈的烷基；

Q係選自下列基團：



這類化合物的結構中，L⁻，a及b與先前的定義相同，R^x則代表下列基團之一：氫或C₁₋₈的直鏈或有支鏈的烷基，其中可視需要穿插1或2個O，S，SO，SO₂，NR^w，N⁺R^hR^w，或-C(O)-，該鏈可以沒有其他取代，也可以有1至4個鹵素，CN，NO₂，OR^w，SR^w，SOR^w，SO₂R^w，NR^hR^w，N⁺(R^h)₂R^w，-C(O)-R^w，C(O)NR^hR^w，SO₂NR^hR^w，CO₂R^w，OC(O)R^w，OC(O)NR^hR^w，NR^hC(O)R^w，NR^hC(O)NR^hR^w，或苯基或雜芳基取代，其中，苯基或雜芳基，又可視需要有1至4個Rⁱ取代基團，

五、發明說明 (19)

或有1至2個C₁₋₃的直鏈或有支鏈烷基取代，並且這種烷基可以沒有取代基，也可以有1至4個Rⁱ取代基；

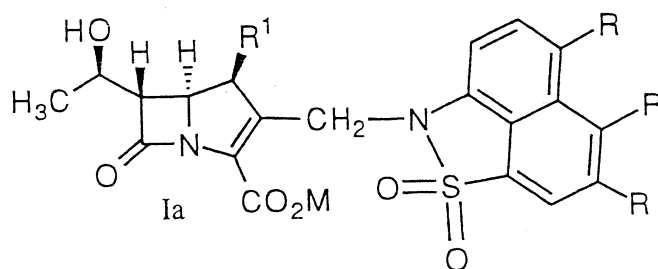
R^{*}是下列基團之一：



其中，d代表NR^k；R^k則代表C₁₋₆的直鏈或有支鏈的烷基，e，g，x與y則代表CR^m或N⁺R^k，R^k的定義與先前相同，R^m則代表氫。

這類化合物當中，所有符號均都與先前在式I的定義相同。

本發明之化合物中，比較令人感興趣的一類，可以分子式Ia來表示：



或其藥學上可接受的鹽類，其中：

CO₂M代表羧酸根陰離子；

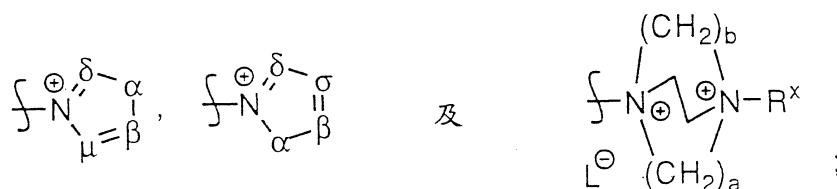
一個R基團連接萘磺內醯胺平面型所連接，其包含一個帶

五、發明說明 (20)

有正電荷之部份，其餘R基團則選自氫或C₁₋₆的直鏈或有支鏈的烷基，烷基上可以沒有取代基，也可以有1至4個R^d基團取代；

R^d基團的定義與原先相同；

Q基團是由下列基團當中的一種所組成：



這類化合物的結構中，L⁻，a及b與先前的定義相同，R^x則代表下列基團之一：氫或C₁₋₈的直鏈或有支鏈的烷基，其中可視需要穿插1或2個O，S，SO，SO₂，NR^w，N⁺R^hR^w，或-C(O)-，該鏈可以沒有其他取代，也可以有1至4個鹵素，CN，NO₂，OR^w，SR^w，SOR^w，SO₂R^w，NR^hR^w，N⁺(R^h)₂R^w，-C(O)-R^w，C(O)NR^hR^w，SO₂NR^hR^w，CO₂R^w，OC(O)R^w，OC(O)NR^hR^w，NR^hC(O)R^w，NR^hC(O)NR^hR^w，或苯基或雜芳基取代，其中，苯基或雜芳香基，又可視需要有1至4個Rⁱ取代基團，或有1至2個C₁₋₃的直鏈或有支鏈烷基取代，並且這種烷基可以沒有取代基，也可以有1至4個Rⁱ取代基；

R^h代表氫或C₁₋₆的直鏈或有支鏈的烷基；

R^w的意義與先前的定義相同；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (21)

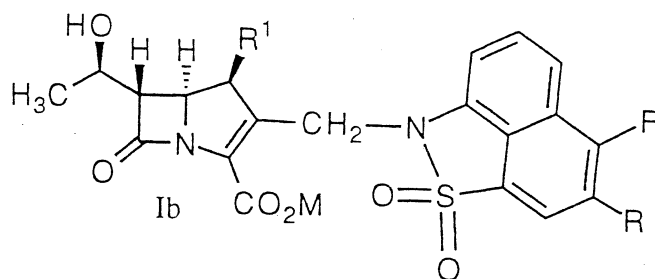
R^* 是下列基團之一：



其中， d 代表 NR^k ； R^k 則代表 C_{1-6} 的直鏈或有支鏈的烷基， e ， g ， x 與 y 則代表 CR^m 或 N^+R^k ， R^k 的定義與先前相同， R^m 則代表氫。

這類化合物當中，所有符號都與先前式 I 的定義相同。

本發明之化合物中，另一比較令人感興趣種類，可以分子式 Ib 來表示：



或其藥學上可接受的鹽類，其中：

CO_2M 代表羧酸根陰離子；

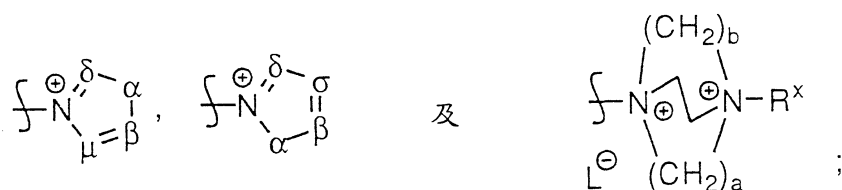
一個 R 基團連接萘磺內醯胺平面型，其包含一帶有正電荷之部份，其餘 R 基團則選自氫或 C_{1-6} 的直鏈或有支鏈的烷基

五、發明說明 (22)

，烷基上可以沒有取代基，也可以有1至4個 R^d 基團取代；

R^d 基團的定義與原先相同；

Q係選自下列基團：



這類化合物的結構中， L^- ， a 及 b 與先前的定義相同， R^x 則代表下列基團之一：氫或 C_{1-8} 的直鏈或有支鏈的烷基，其中可視需要穿插1或2個O，S，SO， SO_2 ， NR^w ， $N^+R^hR^w$ ，或 $-C(O)-$ ，該鏈可以沒有其他取代，也可以有1至4個鹵素，CN， NO_2 ， OR^w ， SR^w ， SOR^w ， SO_2R^w ， NR^hR^w ， $N^+(R^h)_2R^w$ ， $-C(O)-R^w$ ， $C(O)NR^hR^w$ ， $SO_2NR^hR^w$ ， CO_2R^w ， $OC(O)R^w$ ， $OC(O)NR^hR^w$ ， $NR^hC(O)R^w$ ， $NR^hC(O)NR^hR^w$ ，或苯基或雜芳基取代，其中，苯基或雜芳基又可視需要有1至4個 R^i 取代基團，或有1至2個 C_{1-3} 的直鏈或有支鏈烷基取代，並且這種烷基可以沒有取代基，也可以有1至4個 R^i 取代基；

R^h 代表氫或 C_{1-6} 的直鏈或有支鏈的烷基；

R^w 的意義與先前的定義相同；

R^* 是下列基團之一：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

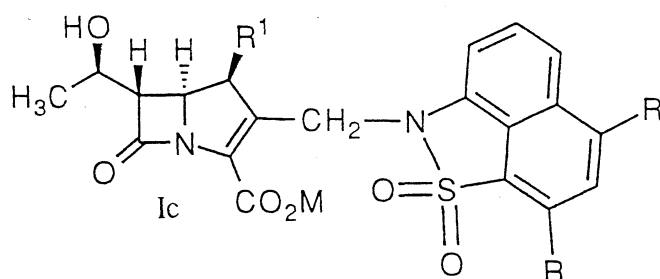
訂

五、發明說明 (23)



其中，d代表 NR^k ； R^k 則代表 C_{1-6} 的直鏈或有支鏈的烷基， e ， g ， x 與 y 則代表 CR^m 或 N^+R^k ， R^k 的定義與先前相同， R^m 則代表氫，這類化合物當中，所有符號，都與先前式I的定義相同。

本發明之化合物中，另一比較令人感興趣種類，以式Ic來表示：



或其藥學上可接受的鹽類，其中：

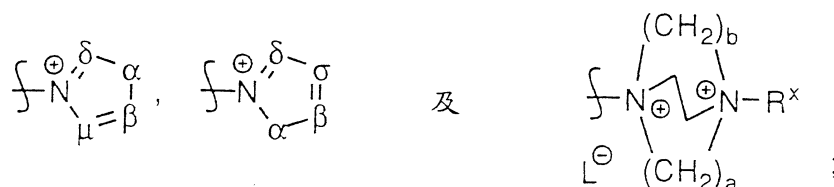
CO_2M 代表羧酸根陰離子；

一個R基團連接萘磺內醯胺平面型，其包含一帶有正電荷之部份，其餘R基團則選自氫或 C_{1-6} 的直鏈或有支鏈的烷基，烷基上可以沒有取代基，也可以有1至4個 R^d 基團取代；

R^d 基團的定義與原先相同；

Q係選自下列基團：

五、發明說明 (24)



這類化合物的結構中，L-，a及b都與先前的定義相同， R^x 則代表下列基團之一：氫或 C_{1-8} 的直鏈或有支鏈的烷基，其中可視需要穿插1或2個O，S，SO， SO_2 ， NR^w ， $\text{N}^+\text{R}^h\text{R}^w$ ，或 $-\text{C}(\text{O})-$ ，該鏈可以沒有其他取代，也可以有1至4個鹵素，CN， NO_2 ， OR^w ， SR^w ， SOR^w ， SO_2R^w ， NR^hR^w ， $\text{N}^+(\text{R}^h)_2\text{R}^w$ ， $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^w$ ， $\text{C}(\text{O})\text{NR}^h\text{R}^w$ ， $\text{SO}_2\text{NR}^h\text{R}^w$ ， CO_2R^w ， $\text{OC}(\text{O})\text{R}^w$ ， $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^h\text{R}^w$ ， $\text{NR}^h\text{C}(\text{O})\text{R}^w$ ， $\text{NR}^h\text{C}(\text{O})\text{NR}^h\text{R}^w$ ，或苯基或雜芳基取，其中，苯基或雜芳代基，又可視需要有1至4個 R^i 取代基團，或有1至2個 C_{1-3} 的直鏈或有支鏈烷基取代，並且這種烷基可以沒有取代基，也可以有1至4個 R^i 取代基；

R^h 代表氫或 C_{1-6} 的直鏈或有支鏈的烷基；

R^w 的意義與先前的定義相同；

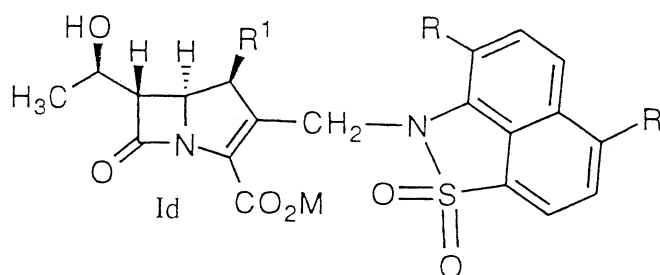
R^* 是下列基團當中的一種：



五、發明說明 (25)

其中，d代表 NR^k ； R^k 則代表 C_{1-6} 的直鏈或有支鏈的烷基，
e，g，x與y則代表 CR^m 或 N^+R^k ， R^k 的定義與先前相同，
 R^m 則代表氫，這類化合物當中，所有符號都與先前式I定義
相同。

本發明之化合物中，另一比較令人感興趣種類，可以分
子式Id來表示：



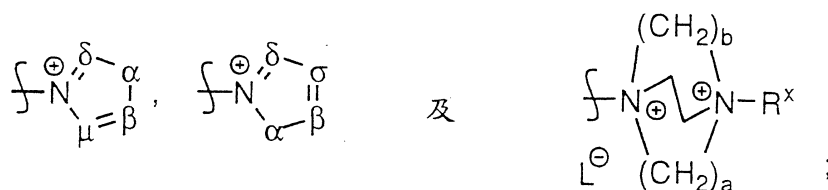
或其藥學上可接受的鹽類，其中：

CO_2M 代表羧酸根陰離子；

一個R基團連接萘磺內醯胺平面型，其包含 帶有正電荷
之部份，其餘R基團則選自氫或 C_{1-6} 的直鏈或有支鏈的烷基
，烷基上可以沒有取代基，也可以有1至4個 R^d 基團取代；

R^d 基團的定義與原先相同；

Q係選自由下列基團：



五、發明說明 (26)

這類化合物的結構中，L-，a及b，都與先前的定義相同， R^x 則代表下列基團之一：氫或 C_{1-8} 的直鏈或有支鏈的烷基，其中可視需要穿插1或2個O，S，SO， SO_2 ， NR^w ， $N^+R^hR^w$ ，或 $-C(O)-$ ，該鏈可以沒有其他取代，也可以有1至4個鹵素，CN， NO_2 ， OR^w ， SR^w ， SOR^w ， SO_2R^w ， NR^hR^w ， $N^+(R^h)_2R^w$ ， $-C(O)-R^w$ ， $C(O)NR^hR^w$ ， $SO_2NR^hR^w$ ， CO_2R^w ， $OC(O)R^w$ ， $OC(O)NR^hR^w$ ， $NR^hC(O)R^w$ ， $NR^hC(O)NR^hR^w$ ，或苯基或雜芳基取代，其中，苯基或雜芳基，又可視需要有1至4個 R^i 取代基團，或有1至2個 C_{1-3} 的直鏈或有支鏈烷基取代，並且這種烷基可以沒有取代基，也可以有1至4個 R^i 取代基；

R^h 代表氫或 C_{1-6} 的直鏈或有支鏈的烷基；

R^w 的意義與先前的定義相同；

R^* 是下列基團之一：



其中，d代表 NR^k ； R^k 則代表 C_{1-6} 的直鏈或有支鏈的烷基，e，g，x與y則代表 CR^m 或 N^+R^k ， R^k 的定義與先前相同， R^m 則代表氫原子，這類化合物當中，所有符號，都與先前式I的定義相同。

本發明之化合物中，另一也是比較令人感興趣種類，可

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

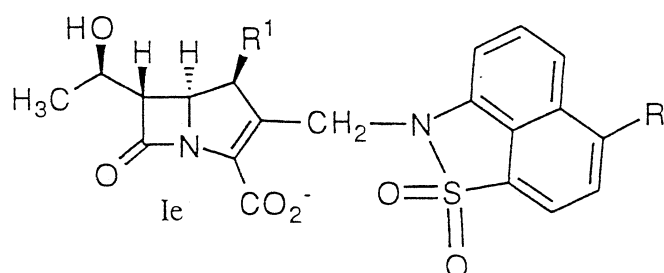
裝

訂

五、發明說明 (27)

以分子式 Ia 來表示，但第 4 位之 R 基團帶有一正電荷，第 3 位及第 5 位的 R 基團則代表氫原子。

更直接地說，這類化合物是由分子式 Ie 表示：

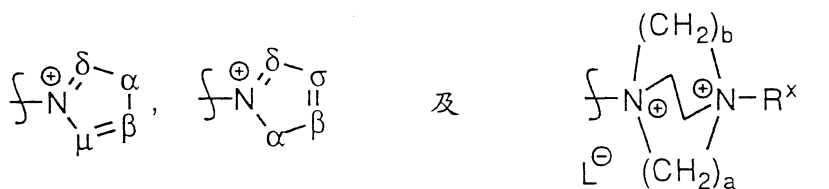


或其藥學上可接受的鹽類，其中：

R 包含帶有正電荷之部份，是選自 $-R^*$ ，Q，及 $-C_{1-6}$ 直鏈或有支鏈的烷基，而這個烷基鏈有一個 R^d 基團取代；

R^d 分別選自 $-R^*$ 或 Q；

Q 係選自下列基團：



這類化合物的結構中， L^- ，a 及 b 都與先前的定義相同， R^x 則代表下列基團之一：氫或 C_{1-8} 的直鏈或有支鏈的烷基，其中可視需要穿插 1 或 2 個 O，S，SO， SO_2 ， NR^w ，

五、發明說明 (28)

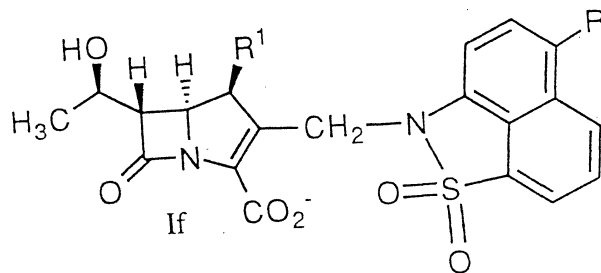
$N^+R^hR^w$ ，或 $-C(O)-$ ，該鏈可以沒有其他取代，也可以有 1 至 4 個鹵素， CN ， NO_2 ， OR^w ， SR^w ， SOR^w ， SO_2R^w ， NR^hR^w ， $N^+(R^h)_2R^w$ ， $-C(O)-R^w$ ， $C(O)NR^hR^w$ ， $SO_2NR^hR^w$ ， CO_2R^w ， $OC(O)R^w$ ， $OC(O)NR^hR^w$ ， $NR^hC(O)R^w$ ， $NR^hC(O)NR^hR^w$ ，或苯基或雜芳基取代，其中，苯基或雜芳基，又可視需要有 1 至 4 個 R^i 取代基團，或有 1 至 2 個 C_{1-3} 的直鏈或有支鏈烷基取代，並且這種烷基可以沒有取代基，也可以有 1 至 4 個 R^i 取代基；

R^* 是下列基團之一：



其中， d 代表 NR^k ； R^k 則代表 C_{1-6} 的直鏈或有支鏈的烷基， e ， g ， x 與 y 則代表 CR^m 或 N^+R^k ， R^k 的定義與先前相同， R^m 則代表氫原子。

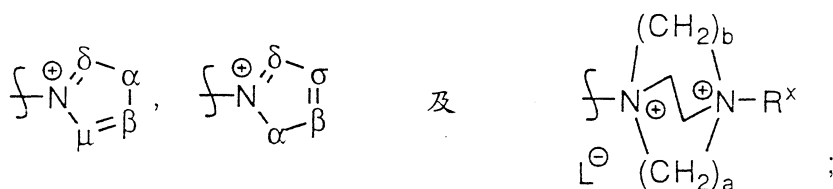
同樣地，這類化合物也可以分子式 If 表示：



或其藥學上可接受的鹽類，其中：

R^d 分別選自 $-R^*$ 或 Q ;

Q係選自下列基團：



這類化合物的結構中，L-，a及b都與先前的定義相同， R^x 則代表下列基團之一：氫或 C_{1-8} 的直鏈或有支鏈的烷基，其中可視需要穿插1或2個O，S，SO， SO_2 ， NR^w ， $N^+R^hR^w$ ，或 $-C(O)-$ ，該鏈可以沒有其他取代，也可以有1至4個鹵素，CN， NO_2 ， OR^w ， SR^w ， SOR^w ， SO_2R^w ， NR^hR^w ， $N^+(R^h)_2R^w$ ， $-C(O)-R^w$ ， $C(O)NR^hR^w$ ， $SO_2NR^hR^w$ ， CO_2R^w ， $OC(O)R^w$ ， $OC(O)NR^hR^w$ ， $NR^hC(O)R^w$ ， $NR^hC(O)NR^hR^w$ ，或苯基或雜芳基取代，其中，苯基或雜芳基，又可視需要有1至4個 R^i 取代基團，或有1至2個 C_{1-3} 的直鏈或有支鏈烷基取代，並且這種烷基可以沒有取代基，也可以有1至4個 R^i 取代基；

R^* 是下列基團之一：

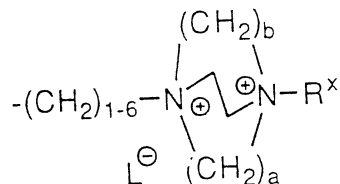
五、發明說明 (30)



其中，d代表NR^k；R^k則代表C₁₋₆的直鏈或有支鏈的烷基，e，g，x與y則代表CR^m或N⁺R^k，R^k的定義與先前相同，R^m則代表氫原子。

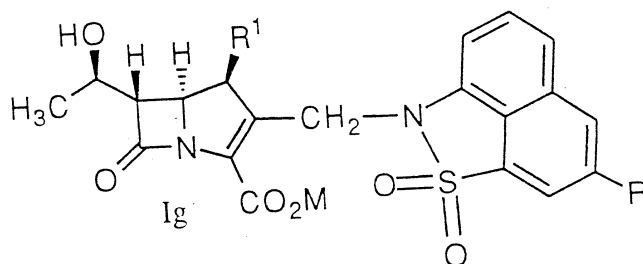
本發明之化合物中，另一也是比較令人感興趣種類，可以分子式Ie表示：

R代表



其中，R^x，a，b及L-都與先前的定義相同。

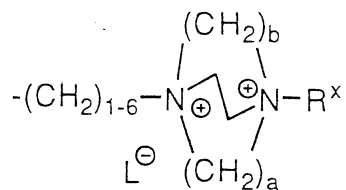
本發明之化合物中，另一比較令人感興趣種類，可以分子式Ig來表示：



五、發明說明 (31)

其中：

R 代表



其中， R^x ， a ， b 及 L^- 都與先前的定義相同。

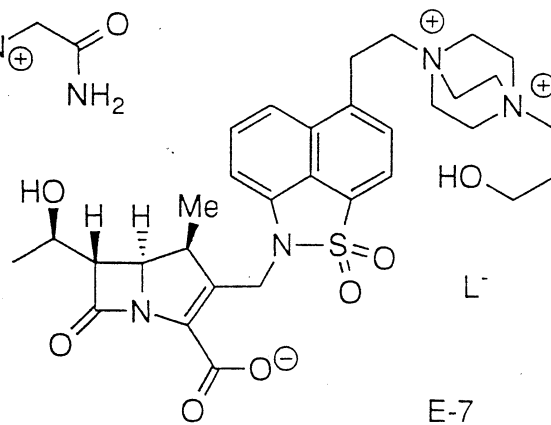
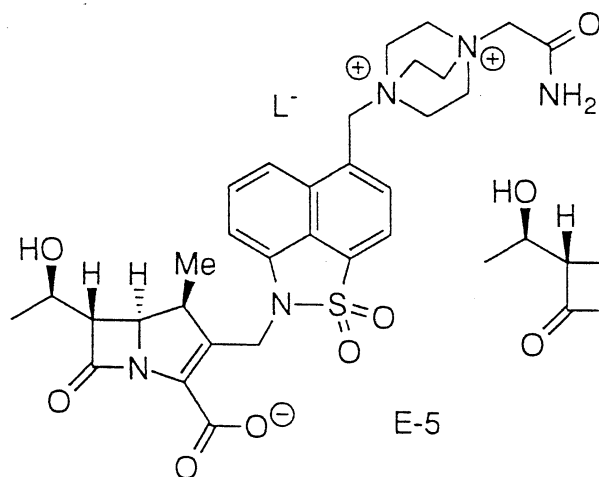
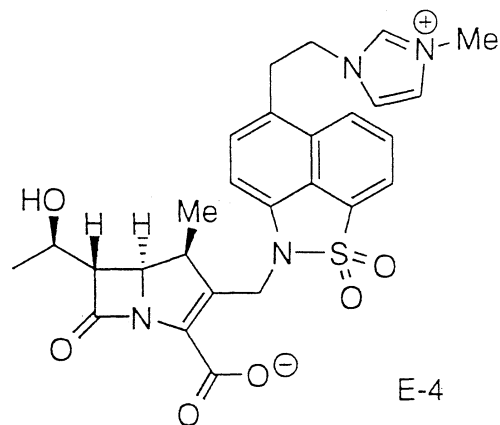
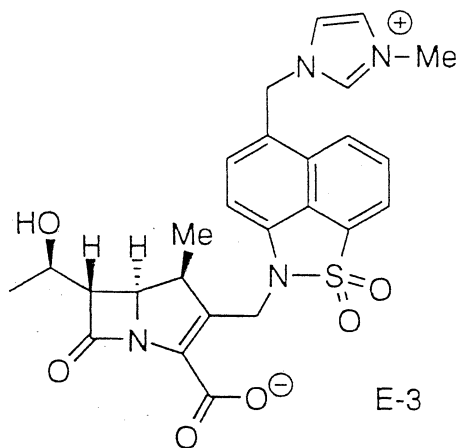
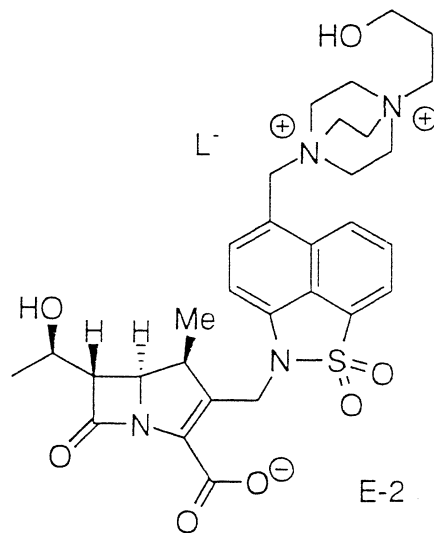
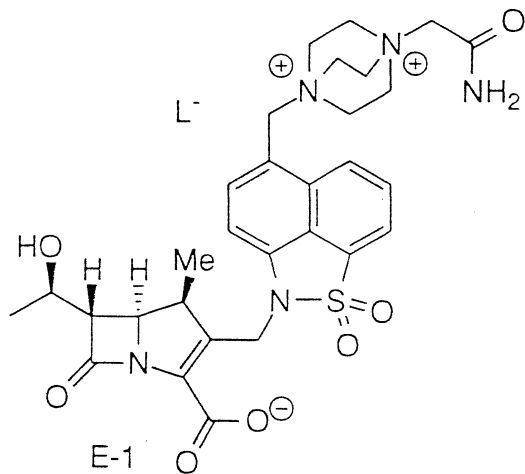
以下是一些本發明之化合物的實例：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (32)

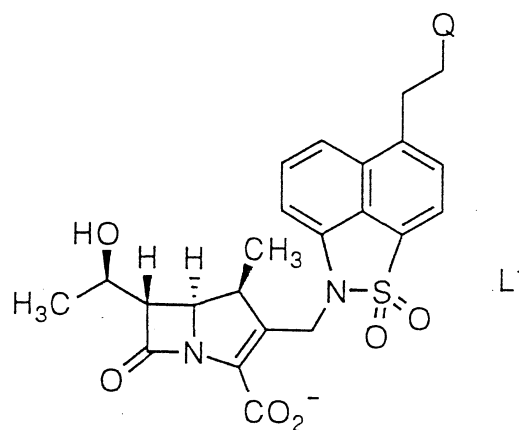
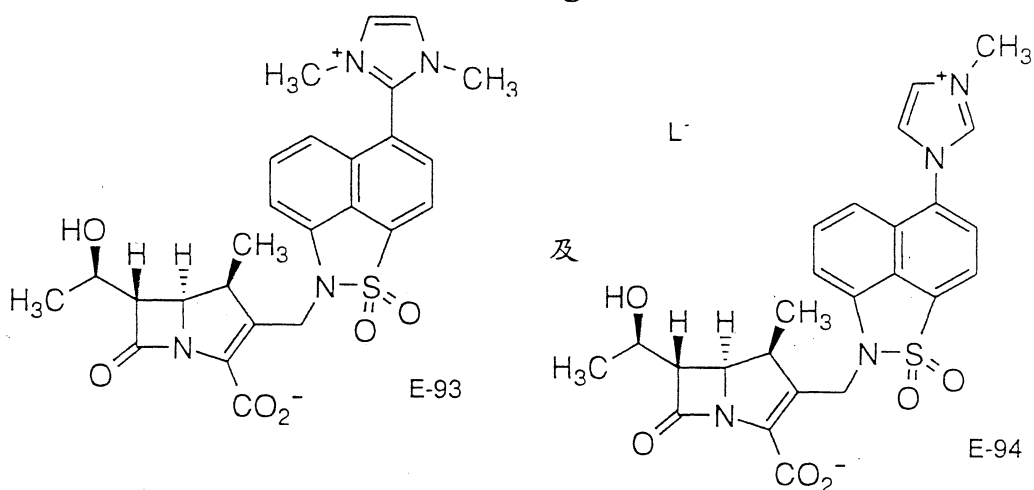
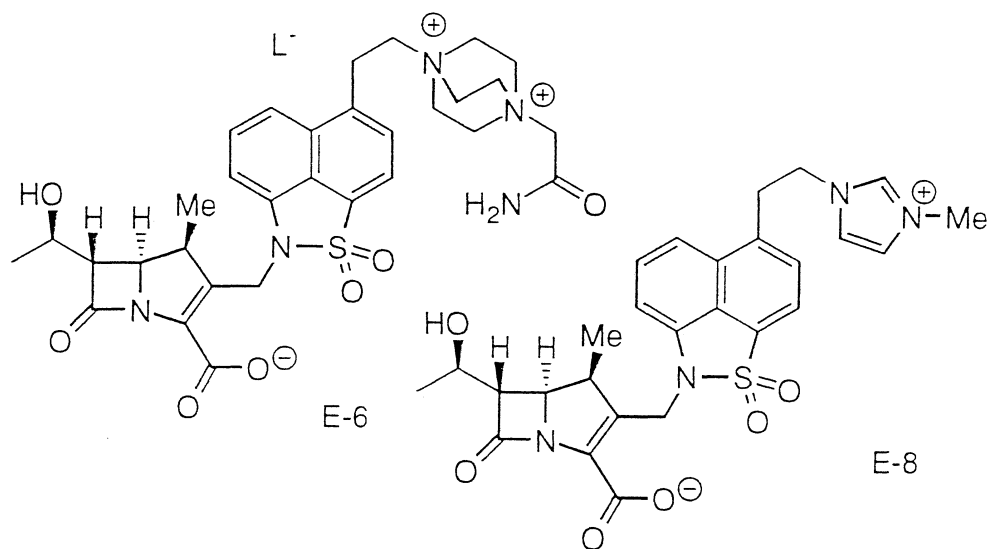


(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (33)



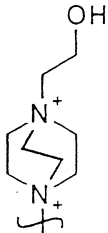
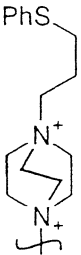
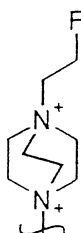
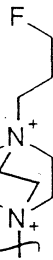
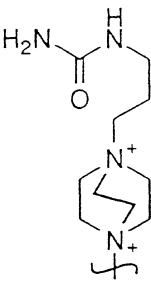
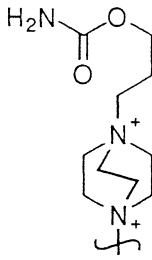
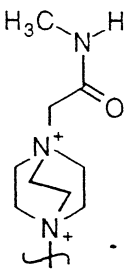
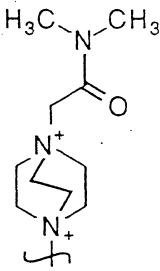
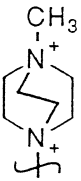
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (34)

表

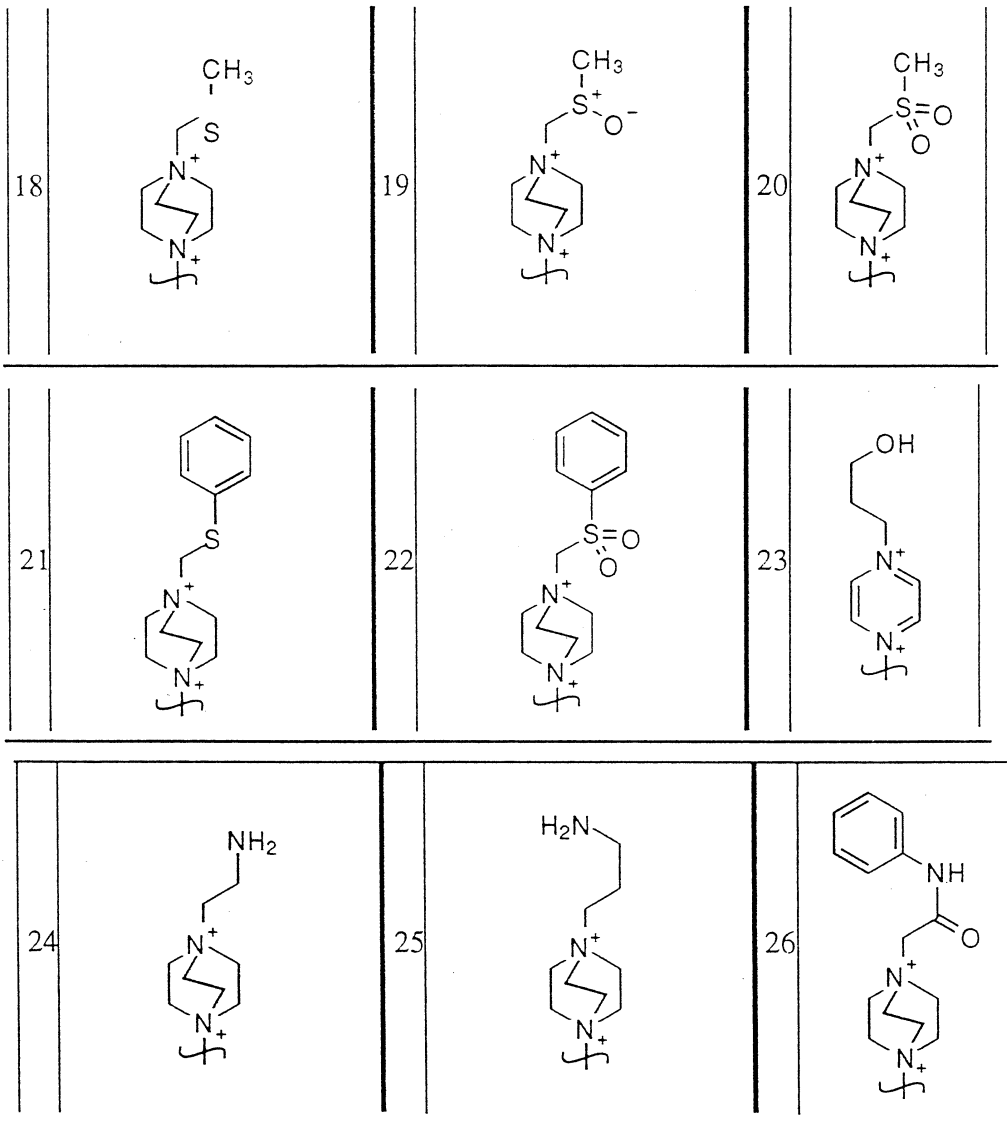
#	Q	#	Q	#	Q
9		10		11	
Ph = 苯基					
12		13		14	
15		16		17	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (35)

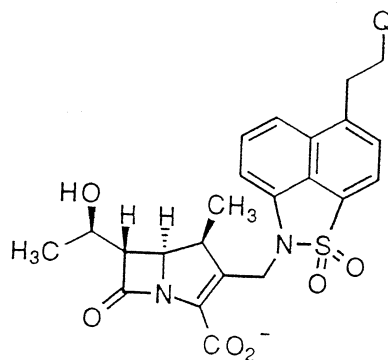


(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (36)



表

#	Q	#	Q	#	Q
27		28		29	
30		31		32	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

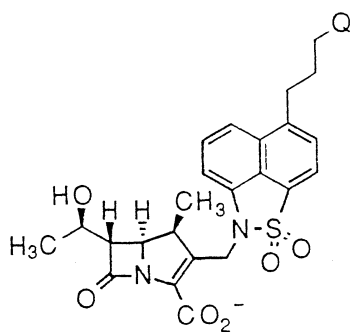
裝

訂

A7

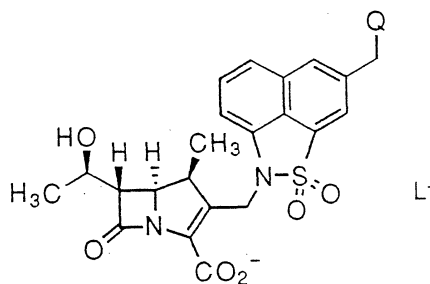
B7

五、發明說明 (37)



表

#	Q	#	Q	#	Q
34		35		36	



表

#	Q	#	Q	#	Q
38		39		40	

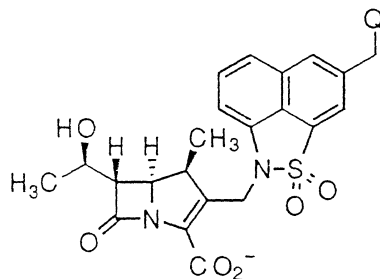
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

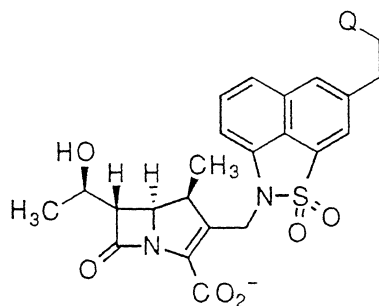
B7

五、發明說明 (38)



表

#	Q	#	Q	#	Q
41		42		43	



表

#	Q	#	Q	#	Q
45		46		47	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

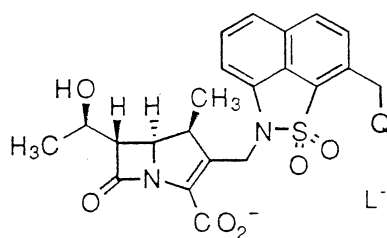
裝

訂

A7

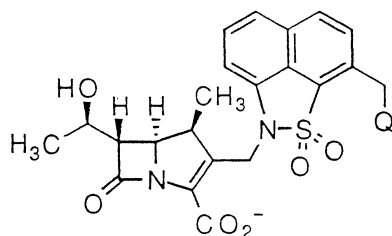
B7

五、發明說明 (39)



表

#	Q	#	Q	#	Q
49		50		51	



表

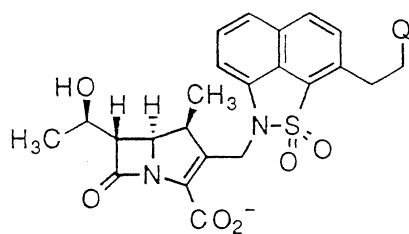
#	Q	#	Q	#	Q
52		53		54	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

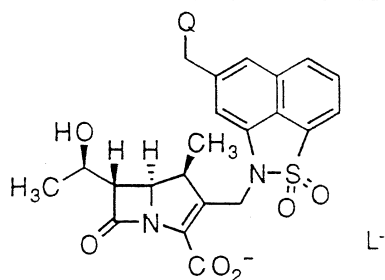
訂

五、發明說明 (40)



表

#	Q	#	Q	#	Q
56		57		58	



表

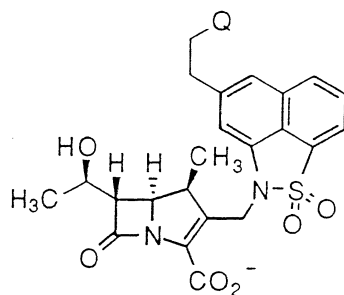
#	Q	#	Q	#	Q
60		61		62	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

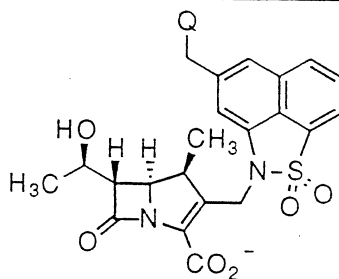
訂

五、發明說明 (41)



表

#	Q	#	Q	#	Q
67		68		69	



表

#	Q	#	Q	#	Q
63		64		65	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

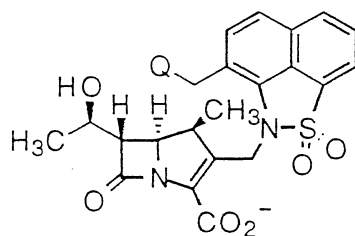
裝

訂

A7

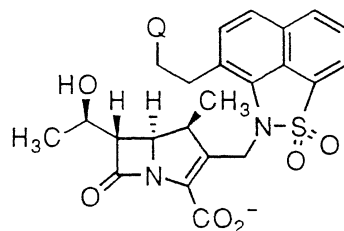
B7

五、發明說明 (42)



表

#	Q	#	Q	#	Q
74		75		76	



表

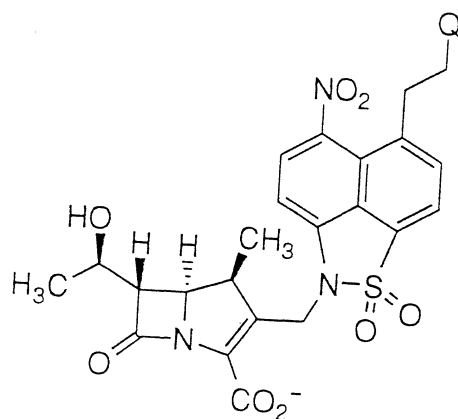
#	Q	#	Q	#	Q
78		79		80	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

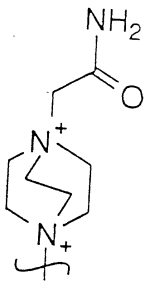
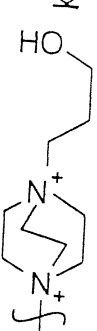
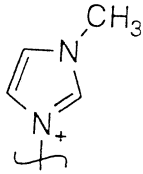
裝

訂

五、發明說明 (43)



表

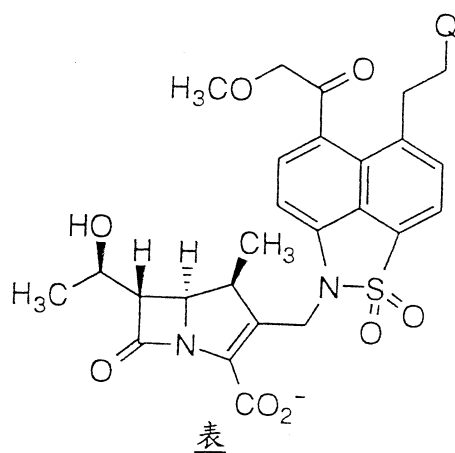
#	Q	#	Q	#	Q
82		83		84	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (44)



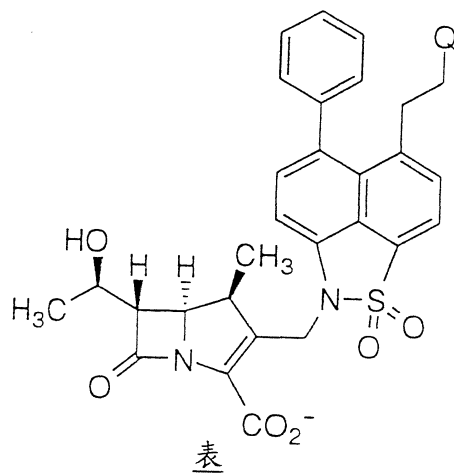
#	Q	#	Q	#	Q
86		87		88	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (45)



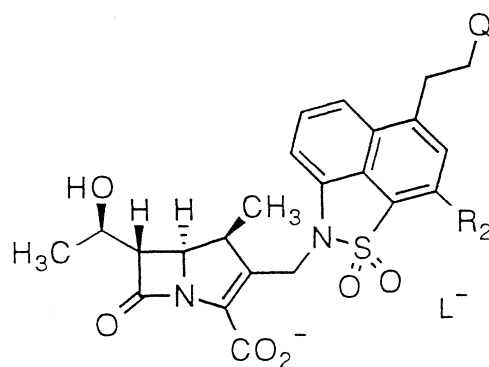
#	Q	#	Q	#	Q
90		91		92	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (46)



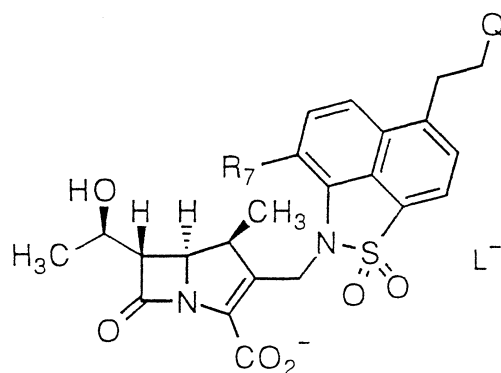
R_2	Q	R_2	Q	R_2	Q	R_2	Q
Cl		CH ₃		Cl		CH ₃	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (47)



R_7	Q	R_7	Q	R_7	Q	R_7	Q
Cl		CH ₃		Cl		CH ₃	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (48)

其中，Q所代表的結構，就如表中所示，L-則代表一藥學可接受的平衡離子。

本發明之化合物，利用一有適當保護，並經過活化的2-羥基甲基-卡巴盤-2-能-3-羧酸根，與一修改過的茶礬內鹽胺基團反應，即可合成出來，這裡的茶礬內鹽胺可以導入任何需要的側鏈，然後將保護基團去除，即可得到最終的產物，此合成步驟可以如下之一般流程加以說明：

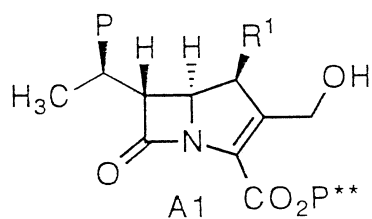
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (49)

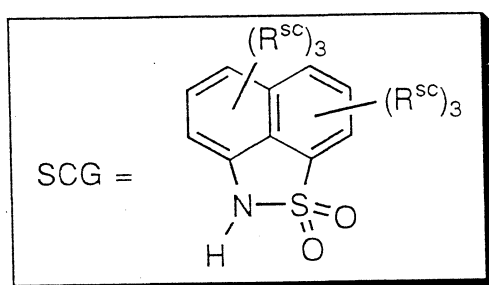
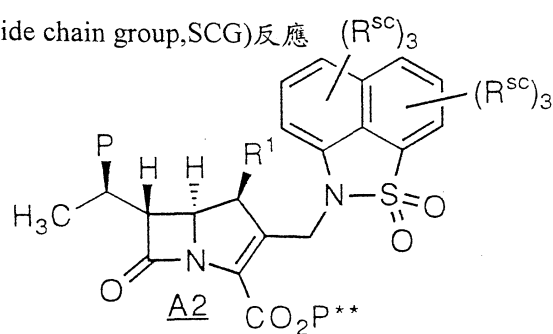
流程 A



1) 活化的羥基團，
具有取代作用

2) 與側鏈基團

(side chain group, SCG) 反應



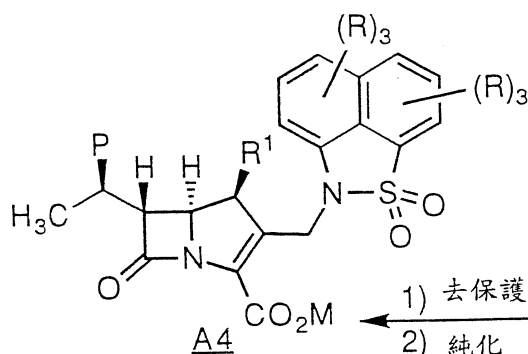
R^{SC} 內有羥基團的
化合物

R^{SC} 內有一具反應性
氮原子的化合物

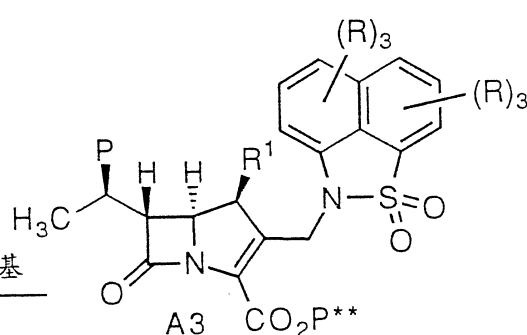
1) 活化的羥基團，
具有取代作用

2) 與 Q^* 反應

或過量的 AR



1) 去保護基
2) 純化



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (50)

在上述的流程圖A當中，圖示中的P，R¹，R，與M，意義都與分子式I所定義的相同。

P^{**}代表一羧基的保護基團。

R^{sc}基團可以是上述之R所代表的基團當中的一種，也可以不是，在合成分子式I所代表之化合物的過程當中，它還可以視需要做修改，使基團上，具有某種該類基團的結構，因此R^{sc}也可說是R的前驅體。

Q*代表一可以和中間產物A2起反應(A2的活化)，並將上述之Q代表的基團導入最終產物結構上的基團，因此Q*也可說是Q的前驅體。

AR是某種適當的烷化劑，例如甲基碘，甲基溴，苄基三氯乙醯亞胺酸鹽(acetimidate)，甲基三氟甲磺酸酯，三乙基氧鎢四氟硼酸及其他同類化合物。

在本發明之化合物的合成過程中所使用的茶磺內醯胺側鏈基團(SCG)，有些是在化學文獻中有記載的，有些是屬於前驅化合物，可以很快轉化為所需要的茶磺內醯胺，文獻中也都有記載，如果該茶磺內醯胺是在文獻中沒有記載的，就需要研究合成此茶磺內醯胺的新方法，在這類技術當中，先前所發表過，可以合成一茶磺內醯胺同類化合物的合成方法，也可以直接用來製備這種化合物，不需再多做試驗，以下將有許多茶磺內醯胺的合成實例。

一開始，茶磺內醯胺側鏈基團(SCG)要先與一合適的，有保護的卡巴盤-2-能-3-羧酸酯反應，並且這個羧酸酯結構上的第2位必須有一活化的羥基甲基。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (51)

第2位有一-CH₂OH取代基卡巴盤能分子核，可以依據 Schmitt, S. M. et al., J. Antibiotics 41(6): 780-787 (1982)的方法合成，這部份在本文當中會列入參考，卡巴盤能第3位上的羧酸基團，通常會有一羧基保護基團做為保護，這類保護基團例如對位硝基苯甲基(PNB)，烯丙基，對位甲氧苯甲基，三氯乙基，2-三甲基矽烷乙基及其他同類化合物，另外，6-(羥基乙基)側鏈的羥基基團，必要時，可以由三甲基矽烷基(TMS)，三乙基矽烷基(TES)，三丁基二甲基矽烷基(TBDMS)，三-丁基二苯基矽烷基(TBDPS)，乙醯，烯丙氧基羰基，2-三甲基矽烷乙氧羰基，2-三氯乙氧羰基及其他同類化合物等羥基保護基團加以保護。

要將萘磺內醯胺側鏈基團(SCG)接到卡巴盤能時，可在加有萘磺內醯胺側鏈基團的四氫呋喃(THF)，乙醚，乙腈，二甲基甲醯胺(DMF)，苯，二甲基氧化硫(DMSO)，及其他同類的適當溶液中，加入適當活化劑，例如二乙基偶氮二羧酸(DEAD)/三苯基膦，二異丙基偶氮二羧酸(DIAD)/三丁基膦及其他同類化合物，以與羥基甲基-卡巴盤能溶液作用，在-20℃至35℃時，反應約5至90分鐘。

另外，也可以將萘磺內醯胺與卡巴盤能和偶氮二羧酸或磷化氫試劑中的一混合，然後再加入另一活化劑(磷化氫或偶氮二羧酸)，萘磺內醯胺，卡巴盤能，以及活化試劑混合好之後，在-20℃至35℃時，進行反應約5至90分鐘。

反應後，依照這類技術的標準步驟，可由最後的混合液

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (52)

取得具有2-萘磺內醯胺-甲基取代的卡巴盤能化合物的粗產物，必要時，這些粗產物可再以再結晶處理，或使用矽膠色層分析予以純化，使用矽膠色層分析時，應以一或混合二種以上之適當溶劑進行，例如己烷，乙酸乙酯，乙醚，苯，二氯甲烷，氯仿，丙酮，甲醇及類似的溶劑。

修改化合物A2之萘磺內醯胺的側鏈，一般而言，是後續導入A4之帶電取代基團的必要步驟，並且最好是在除去保護基團之前進行，如果是側鏈，也就是R^{sc}基團為羥基的化合物，在導入正電荷取代基團時，首先要先活化羥基，將它轉化為一適當的脫去基團，例如三氟甲磺酸根，甲磺酸根(mesylate)，甲苯磺酸根(tosylate)，碘離子，氯離子，溴離子，以及類似基團，然後再以化合物Q*，例如N-甲基-咪唑，N-(2-羥基乙基)-咪唑，N-甲基-二氮二環辛烷，1-(氨基甲酸甲基)-4-氮-1-氮鎗二環-[2.2.2.]-辛烷，1-(3-羥基丙-1-基)-4-氮-1-氮鎗二環-[2.2.2.]-辛烷，吡啶，嗎啉及同類化合物，取代該脫去基團，Q*類化合物都帶有一氮原子，可作為親核劑，另外，帶電取代基有時可以先導入萘磺內醯胺的側鏈上，隨後萘磺內醯胺再接到卡巴盤能核上，或者在A2的保護基去除之後，再行導入，不過，最好是在去保護基之前，即修改A2，導入帶電基團。

有時候，利用化合物Q*的鹼性，活化反應時，可做為鹼的性質，我們可以一步驟，同時將羥基活化，並由Q*取代，製得A3。

轉化羥基成為一合適的脫去基團的反應，可將羥基取代

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (53)

的化合物溶於適當的溶劑，例如二氯甲烷，四氫呋喃，乙醚，苯，及其他類似溶劑，加入活化劑，例如三氯甲烷磺酸酐，甲烷磺酸酐，甲苯磺酸酐，甲烷磺醯氯，苯磺醯氯，甲苯磺醯氯，及其他同類試劑，以及一適當的鹼，例如三乙基胺，三丁基胺，二異丙基乙基胺，及其他同類鹼，在 -100°C 至 0°C 之下，反應約5至120分鐘，可以得到有脫去基團的中間產物，然後將中間產物溶於適當溶劑中，例如丙酮，可酮，及其他同類溶劑，並加入過量之碘化鈉或碘化鉀，在 -10°C 至 50°C 之下，反應0.25至24小時，可以轉化為另一脫去基團。

通常，碘的純度足夠，使用前，可以不再純化，但若是非結晶狀態的碘，為處理上的方便，可先溶於苯，冷凍乾燥後，可以得到無晶形，但方便處理的固態碘。

活化的中間產物與 Q^* 試劑作用後，活化的羥基或碘可以被取代掉，有時候，羥基的活化與取代反應，可以一次完成，先取羥基取代的化合物，在適當溶劑中，例如二氯甲烷，四氫呋喃，乙醚，DMF，苯，乙腈，DMSO，或前段所提過的其他同類溶劑，加入適當的鹼，再加入活化劑反應，生成的活化中間產物，加入1-3個莫耳當量的化合物 Q^* ，在 -78°C 至 50°C 之下，反應約15至120分鐘，有時候，我們希望在一溶劑中，合成中間產物，然後將活化的中間產物分離出來，再在另一溶劑中，進行取代反應，有時候，我們則希望不要分離，直接進行取代反應，這時， Q^* 也可以做為一鹼，在進行活化中間產物的合成反應時，同

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (54)

時加入。

有時候，取代反應最好是用碘，在碘溶液中，加入大約等量(0.9 - 1.05 莫耳當量)的化合物Q*，然後加入一非親核酸的銀鹽，例如銀三氟甲烷磺酸酯，四氟硼酸銀及其他類似鹽類，這種反應若不加銀鹽，也是可以進行，但加入銀鹽時，反應進行較快，並且銀鹽有助於將被取代出來的碘清除掉，可提高後續反應步驟的效率，最後按照一般標準的方法，取得粗產品，必要時，以再結晶法或色層分析法進行純化。

至於帶有氮原子的側鏈，也就是R^{sc}基團，在導入帶正電荷基團時，應使用一適當的烷化劑AR，例如甲基碘，甲基溴，苄基三氯乙醯亞胺酸鹽，甲基三氟甲烷磺酸酯，三乙基氧鎢四氟硼酸，或其他同類試劑，可將氮原子質子化，將側鏈上的氮原子質子化時，烷化劑必須稍微過量(1.05至1.2 莫耳當量)。

最後，運用已知的合成技術，將最後一中間產物的保護基團去除，整個反應就完成了，必要時，去掉保護基的最終產物，可以標準方法，例如離子交換色層分析法，逆相矽膠HPLC，逆相聚苯乙烯膠MPLC，或其他類似方法，或再結晶，進行純化。

終產物的結構，可以運用標準方法加以確認，例如NMR，IR，MS，及UV，又為處理上的方便，如果終產物不是結晶，則可溶於水，進行冷凍乾燥，可以取得無晶形，方便處理的固體。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (55)

本發明之化合物，是對各種革蘭氏陽性細菌與少數革蘭氏陰性細菌，相當有價值的抗菌劑，因此，是有用的人用與動物用藥物。

本發明之化合物中，許多對MRSA/MRCNS的抗菌作用，由體外的抗菌活性試驗，可以推測這些化合物在投與受感染者之後，對有感受性的細菌的抗菌活性。

使用標準的感受性試驗，可以測定本發明之化合物對抗MRSA的作用強度。

本發明之化合物，可以加上其他藥學上可接受的賦形劑，製成藥學上的組合物，後續將有這類賦形劑的使用例。

本化合物可以粉末，或結晶狀，做成水溶液或懸浮液使用，給藥方法也有多種，主要包括局部給藥，口服給藥及注射給藥(靜脈注射或肌肉注射)。

注射用的組合物，是一比較好的給藥劑型，可以製成單一劑量的安瓿，或充填於多次劑量的容器，注射用的組合可以做成懸浮劑，溶液劑，油中或水基劑中的乳劑，也可以含有多種處方用藥劑，另外，有效成份可以做成粉狀(冷凍乾燥或非冷凍乾燥)，使用時可直接以適當的溶劑溶解使用，例如滅菌水，在注射用的組合物中，其基劑通常是由滅菌水，生理食鹽水或另一注射用液體，例如肌肉注射用之花生油，也可以加入緩衝劑，保存劑或其他類似藥劑。

局部使用時，可做成疏水性或親水性基劑的處方，成為軟膏劑，乳霜劑，洗劑，也可以溶於水性，含油或含酒精溶液，做為成膏劑，或者加入乾性稀釋劑，做成粉劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (56)

口服用組合物可以做成錠劑，膠囊劑，口服懸浮劑及口服溶液劑，組成成份可以是傳統使用的處方藥劑，也可具有緩釋性質，以及快速釋出的狀態。

給藥劑量與幾個因素有很大的關係，包括用藥者的狀態、體型，給藥途徑、次數，病原菌對所使用之藥物的感受性，感染的嚴重度等，這些問題，都必須由臨床醫師依據治療原理，做適當選擇，除病患的感染性質之外，另一影響用藥正確與否的因素，則是化合物的分子量。

人用的組合物中，每單位製劑之有效成份的含量，不論是液態或固態，都可以自0.01%以至最高的99%，比較好的範圍是在10-60%之間，組合物中可以含大約15毫克至2.5克的有效成份，但一般來說，最好是在250毫克至1000毫克，注射給藥時，單位製劑通常純化合物溶於滅菌水溶液中，或者以可溶粉末的狀態，與溶液分開包裝，並且可以調整酸鹼值與等張性為中性。

本發明的敘述內容還包括一治療細菌感染的方法，這種治療方法包括將化學式I之化合物，以有效的劑量，給與受感染者，以治療其感染。

比較好的給藥方法包括口服及注射，例如靜脈輸注，靜脈注射，以及肌肉注射。

對於成人病患，劑量大約是每公斤體重5-50毫克，每天1至4次，比較好的是250至1000毫克，每天1至4次，更明確的說，對輕度感染，劑量大約是250毫克，每天2至3次，對於感受性較高的革蘭氏陽性細菌所引起的中度感染，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (57)

劑量大約是500毫克，每天3至4次，對於感受性較差的細菌所引起之危及性命的感染，建議劑量為1000至2000毫克，每天3至4次。

對於兒童病患，劑量是每公斤體重約5-25毫克，每天給2，3，或4次，一般建議的劑量是10毫克/公斤。

化學式I之化合物，屬於卡巴盤能類，許多卡巴盤能化合物，都容易受到稱為去氫胜肽酶(dehydropeptidase, DHP)的腎臟酶的破壞或分解，減低抗菌作用，然而，本發明之化合物中，許多是比較不受影響的，因此不需再合併使用DHP抑制劑，然而，視情況需要，本發明也含蓋這種併用方法，DHP的抑制作用，合併卡巴盤能使用，都已經在[European Patent Application 第79102616.4號，1979年7月24日送審(專利號碼第0 007 614)；以及第82107174.3號，1982年8月9日送審(發行號碼第0 072 014)]之類的文獻中公開。

需要抑制DHP時，本發明之化合物可與一些前述專利所述，或已公開的適當的DHP抑制劑合併使用，歐洲專利應用訂有規定，可以測定本卡巴盤能化合物、已知之適當的抑制劑，抑制劑的組合物，以及治療方法對DHP的感受度，組合物中之化學式I化合物及DHP抑制劑的含量比率，最好是大約1：1。

比較好的DHP抑制劑是7-(L-2-胺基-2-羧基乙基硫代)-2-(2, 2-二甲基環丙烷羧醯胺)-2-庚酸，或其可用的鹽類。

本發明內容也進一步包括以下各例子。

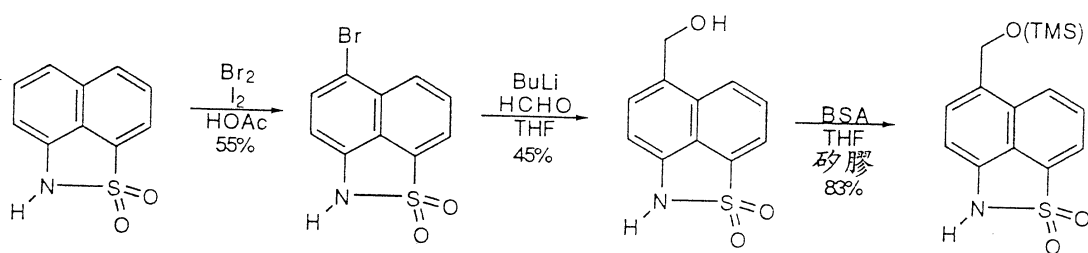
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (58)

製備方法例 1

5-(三甲基矽烷氧基甲基)-1,8-萘磺內醯胺的合成步驟1：5-溴-1,8-萘磺內醯胺

取溶有1,8-萘磺內醯胺(5克, 24.4毫莫耳)的醋酸懸浮液(20毫升), 加入碘(6.5克, 25.6毫莫耳)及溴(1.3毫升, 25.2毫莫耳)的醋酸溶液(20毫升), 10分鐘後, 開始攪拌95分鐘, 再於60°C油浴反應30分鐘, 然後冷卻至室溫, 再加入1%的NaHSO₃水溶液(300毫升), 過濾後, 可得到深色的沉澱物, 並以氮氣吹乾, 取乾燥後的固體(6克)溶於乙酸乙酯, 加入矽石(大約6克), 再於真空中蒸乾, 將這些經矽石吸附的混合物填入4.5×30公分的矽石管柱(矽膠60), 並以5%的乙酸乙酯/二氯甲烷沖提出來, 每25毫升沖提液為一收集單位, 將第24-60個收集的沖提液集合起來, 蒸乾, 可以得到一綠色固體, 以甲苯再結晶, 就得到淡綠色固體產物(3.8克)。

¹H NMR(CDCl₃, 500 MHz) δ 6.82(d, ArH), 6.83

五、發明說明 (59)

(br.s, NH), 7.80 (d, ArH), 7.93 (t, ArH), 8.05 (d, ArH) 及 8.38 (d, ArH)。

步驟2：5-(羥基甲基)-1, 8-萘磺內鹽胺

取含有5-溴-1, 8-萘磺內鹽胺(0.5克, 1.76毫莫耳)的無水四氫呋喃(10毫升)溶液置於三頸瓶中, 充入氮氣, 在乾冰/丙酮浴中冷卻, 加入N-丁基鋰(2.75毫升的1.6 M 己烷溶液, 4.4毫莫耳), 加入時間不要短於2分鐘, 所得到的懸浮液再繼續攪拌7分鐘, 在一試管的球置入聚甲醛(0.317克, 10.6毫莫耳), 此試管連接到反應瓶, 接著以火焰槍加熱, 使緩慢升起的氮氣吹過固體, 將所產生的甲醛導入反應瓶, 然後由另一瓶口, 經由一管線, 將氣體引到一火石活瓣, 為時13分鐘, 再5分鐘後, 取出反應液, 繼續攪拌10分鐘, 加入鹽酸溶液(2 N的溶液3毫升), 再攪拌10分鐘, 再加乙酸乙酯(50毫升)及水(50毫升)萃取, 取出乙酸乙酯層, 用飽和氯化鈉水溶液(20毫升)洗過, 並用硫酸鎂乾燥, 過濾, 蒸乾, 取乾燥後的固體(0.5克)溶於5%甲醇/二氯甲烷, 然後倒入24×4.5公分的矽石管柱(矽膠60, 使用5%甲醇/二氯甲烷充填, 載入及沖提), 每8毫升沖提液為一收集單位, 將第12-42個收集的沖提液集合起來, 蒸乾, 就得到白色固體產物(0.185克)。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 4.85(d, CH_2OH), 5.22 (t, CH_2OH), 6.82 (d, ArH), 7.52 (d, ArH), 7.83 (t, ArH), 8.13 (d, ArH) 及 8.38 (d, ArH)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

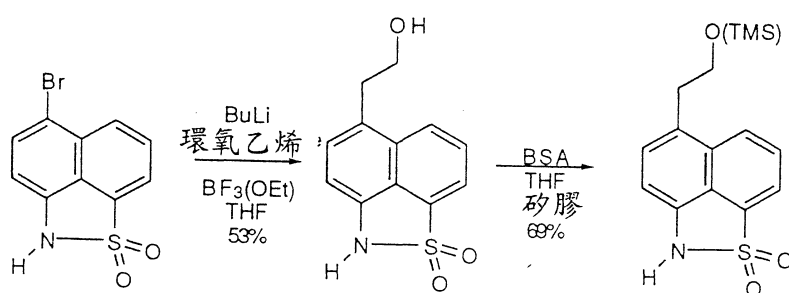
訂

五、發明說明 (60)

步驟3：5-(三甲基矽烷氧基甲基)-1，8-萘磺內醯胺

取含有5-(羥基甲基)-1，8-萘磺內醯胺(0.185克，0.79毫莫耳)的四氫呋喃溶液(1毫升)，加入N，O-雙(三甲基矽烷基)乙醯胺((BSA)，0.49毫升，1.98毫莫耳)，在室溫下，攪拌1小時，然後蒸乾，蒸乾後的油狀物溶於二氯甲烷(1毫升)，並用矽膠60(2.5克)過濾，再用二氯甲烷(50毫升)沖提矽石，沖提液在真空中蒸乾，並用苯(3毫升)做冷凍乾燥，可以得到白色的固體產物(0.20克)。

^1H NMR (CDCl_3 ，500 MHz) δ 0.19 (s, SiMe_3)，5.07 (s, CH_2)，6.83 (d, ArH)，6.87 (br.s, NH)，7.50 (d, ArH)，7.78 (t, ArH)，7.95 (d, ArH)及8.26 (d, ArH)。

製備方法例25-(2-(三甲基矽烷氧基)-乙基)-1，8-萘磺內醯胺的合成步驟1：5-(2-(羥基)-乙基)-1,8-萘磺內醯胺

取含有5-溴-1，8-萘磺內醯胺(0.6克，2.11毫莫耳)的無

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (61)

水四氫呋喃(10毫升)溶液，充入氮氣，在乾冰/丙酮浴中冷卻，加入N-丁基鋰(3.3毫升的1.6 M己烷溶液，5.28毫莫耳)，加入時間不要短於7分鐘，所得到的懸浮液再繼續攪拌8分鐘，慢慢通入過量的環氧乙烷5分鐘，然後加入三氟化硼醚合物(0.26毫升，2.11毫莫耳)，加入時間不要短於5分鐘，20分鐘後，加入醋酸(0.35毫升，6毫莫耳)，使反應停止，再加乙酸乙酯(100毫升)及水(100毫升)萃取，取出乙酸乙酯層，用飽和氯化鈉水溶液(50毫升)洗過，並用硫酸鎂乾燥，過濾，蒸乾，取乾燥後的油狀物(0.7克)溶於5%甲醇/二氯甲烷，然後倒入24×2.75公分的矽石管柱(矽膠60，使用5%甲醇/二氯甲烷充填，載入及沖提)，每8毫升沖提液為一收集單位，將第26-39個收集的沖提液集合起來，蒸乾，就得到油狀的產物(0.28克)。

^1H NMR (DMSO- d_6 ，500 MHz) δ 3.22(t, CH_2Ar)，3.87 (t, CH_2OH)，6.79 (d, ArH)，7.35 (d, ArH)，7.74 (t, ArH)，7.91 (d, ArH)及8.21 (d, ArH)。

步驟2：5-(2-(三甲基矽烷氧基)-乙基)-1，8-萘磺內醯胺

取含有5-(2-(羥基)-乙基)-1，8-萘磺內醯胺(0.09克，0.36毫莫耳)的四氫呋喃(1毫升)，加入N，O-雙(三甲基矽烷基)乙醯胺(0.223毫升，0.90毫莫耳)，在室溫下，攪拌20分鐘，然後蒸乾，蒸乾後的油狀物溶於二氯甲烷(3毫升)，並用矽膠60(2.7克)過濾，再用二氯甲烷(50毫升)沖提矽石，沖提液在真空中蒸乾，並用苯(3毫升)做冷凍乾燥，可以得到白色的固體產物(0.08克)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

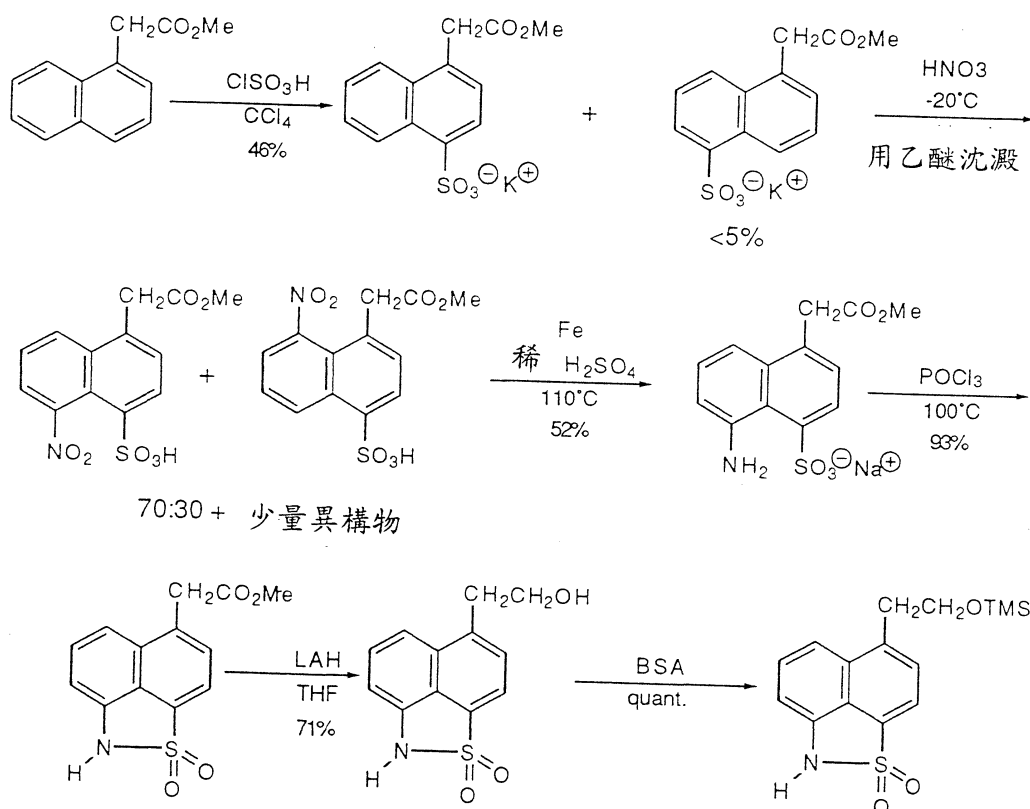
裝

訂

五、發明說明 (62)

製備方法例3

4-(2-(三甲基矽烷氧基)-乙基)-1,8-萘磺內鹽胺的合成



步驟1：1-(甲氧基羰基甲基)-4-萘磺酸鉀

取含有1-萘醋酸甲酯(1毫升，5.77毫莫耳)的四氯化碳(1毫升)溶液，充入氮氣，在冰浴中冷卻，逐滴加入氯磺酸(0.38毫升，5.7毫莫耳)，加入時間不要短於8分鐘，30分鐘後，將粘稠的反應液由冰浴中取出，並於室溫中攪拌17小時，可以得到白色固體，再用二氯甲烷(5毫升)及水(5毫升)萃取，經solka-floc過濾後，二氯甲烷層再用更多的水

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (63)

(2 × 5 毫升)萃取，將萃取液集中，以碳酸鉀鹼化，有沉澱物析出，此懸浮液濃縮到大約5毫升，然後以冰浴冷卻，然後過濾，固體用冰水(2毫升)洗過，並以氮氣吹乾，即可得到白色的固體產物(0.84克)。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 3.73 (s, OMe), 4.27 (s, CH_2Ar), 7.53 (d, ArH), 7.71 (t, ArH), 7.76 (t, ArH), 8.06 (d, ArH), 8.10 (d, ArH) 及 8.73 (d, ArH)。

步驟2：1-(甲氧基羰基甲基)-5-硝基-4-萘磺酸

分次將1-(甲氧基羰基甲基)-4-萘磺酸鉀(10克，31.4毫莫耳)加入90%硝酸溶液中，加入時間不要短於30分鐘，硝酸溶液並置於大約-15°C的甲醇/冰浴中冷卻，2小時後，冰浴的溫度提高為-10°C，加入乙醚(200毫升)，過濾出沉澱物，然後以乙醚(100毫升)及異丙醇(20毫升)洗過，並用氮氣吹乾，即可得到此化合物，其組成大約是以70：30的5-及8-硝基異構物組合而成(大約12克)。

^1H NMR (D_2O , 500 MHz) δ 3.69 (s, OMe), 4.30 (s, CH_2Ar), 7.67 (t, ArH), 7.71 (d, ArH), 8.18 (d, ArH), 8.29 (d, ArH) 及 8.33 (d, ArH)

步驟3：1-(甲氧基羰基甲基)-5-氨基-4-萘磺酸鈉

取1-(甲氧基羰基甲基)-5-硝基-4-萘磺酸(2克，6.15毫莫耳)溶於水(20毫升)，水中含有0.5毫升的濃硫酸，然後再逐滴加到回流中的鐵(4克，71.6毫莫耳)的懸浮液中(100毫升)，加入時間不要短於5分鐘，繼續回流1小時，再將此

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (64)

深色反應液冷卻至室溫，加入碳酸鈉鹼化，然後濃縮至大約30毫升，餘液移入CG-161琥珀色的樹脂管柱(2.5×30公分)，用水(200毫升)，10% MeCN/ H₂O (200毫升)，及25% MeCN/H₂O (400毫升)沖提，以每25毫升沖提液為一收集單位，將第21-28個收集的沖提液集合起來，蒸乾，就得到深色的油狀產物(0.675克)。

¹H NMR (D₂O, 500 MHz) δ 3.64 (s, OMe), 4.18 (s, CH₂Ar), 7.04 (d, ArH), 7.38 (d, ArH), 7.41 (d, ArH), 7.45 (t, ArH)及8.22 (d, ArH)。

步驟4：4-(甲氧基羰基甲基)-1, 8-萘磺內醯胺

取1-(甲氧基羰基甲基)-5-氨基-4-萘磺酸鈉(0.675克，2.13毫莫耳)與三氯氧化磷(10克，65.2毫莫耳)混合，加熱回流1小時，可以得到稀薄的懸浮液，將此懸浮液冷卻到室溫，再加乙酸乙酯(100毫升)及水(100毫升)萃取，水層用乙酸乙酯(50毫升)多抽取一次，然後將乙酸乙酯層合併，用飽和氯化鈉水溶液(100毫升)洗過，並用硫酸鎂乾燥，過濾，蒸乾，就得到固態的產物(0.55克)。

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 3.72 (s, OMe), 4.15 (s, CH₂Ar), 6.86 (br s, NH), 6.97 (d, ArH), 7.60 (t, ArH), 7.67 (d, ArH), 7.71 (d, ArH)及7.95 (d, ArH)。

步驟5：4-(2-(羥基)-乙基)-1, 8-萘磺內醯胺

取含有4-(甲氧基羰基甲基)-1, 8-萘磺內醯胺(0.2克，0.72毫莫耳)的四氫呋喃(2毫升)溶液，充入氮氣，在冰浴

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (65)

中冷卻，加入鋰鋁氫化物(1.44毫升的1.0 M THF溶液，1.44毫莫耳)，加入時間不要短於1分鐘，可以得到淡黃色的懸浮液，30分鐘後，小心加入水，然後用乙酸乙酯(30毫升)及1N的鹽酸溶液(10毫升)萃取，水層並用乙酸乙酯(50毫升)多抽取一次，然後將乙酸乙酯層合併，用飽和氯化鈉水溶液(10毫升)洗過，並用硫酸鎂乾燥，過濾，蒸乾，得到的固體(0.16克)用製備型的薄層色層分析法(2×1000微米的矽膠片，用5% MeOH/CH₂Cl₂展開、沖提)純化，就得到固體的產物(0.127克)。

¹H NMR (0.14 毫升 CDCl₃ 及 0.01 毫升 CD₃OD, 500 MHz) δ 3.33 (t, CH₂Ar), 3.91 (t, CH₂OH), 6.84 (d, ArH), 7.49 (dd, ArH) 7.59 (d, ArH), 7.59 (d, ArH) 及 7.83 (d, ArH)。

步驟6：4-(2-(三甲基矽烷基)-乙基)-1,8-萘磺內醯胺

將N，O-雙三甲基矽烷基乙醯胺(0.31毫升，1.25毫莫耳)加入含有4-(2-(羥基)-乙基)-1,8-萘磺內醯胺(0.125克，0.50毫莫耳)的四氫呋喃(1毫升)溶液，1小時後，將溶液蒸乾，然後再用二氯甲烷(2毫升)溶解，並以矽膠(2.5克)過濾，矽膠要用二氯甲烷(50毫升)沖提，沖提液蒸乾，並用苯(3毫升)做冷凍乾燥，即可得到油狀的產物(0.16克，夸)。

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 0.035 (s, TMS), 3.37 (t, CH₂Ar), 3.94 (t, CH₂O(TMS)), 6.95 (d, ArH), 7.56 (dd, ArH), 7.64 (d, ArH), 7.71 (d, ArH) 及 7.92 (d, ArH)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

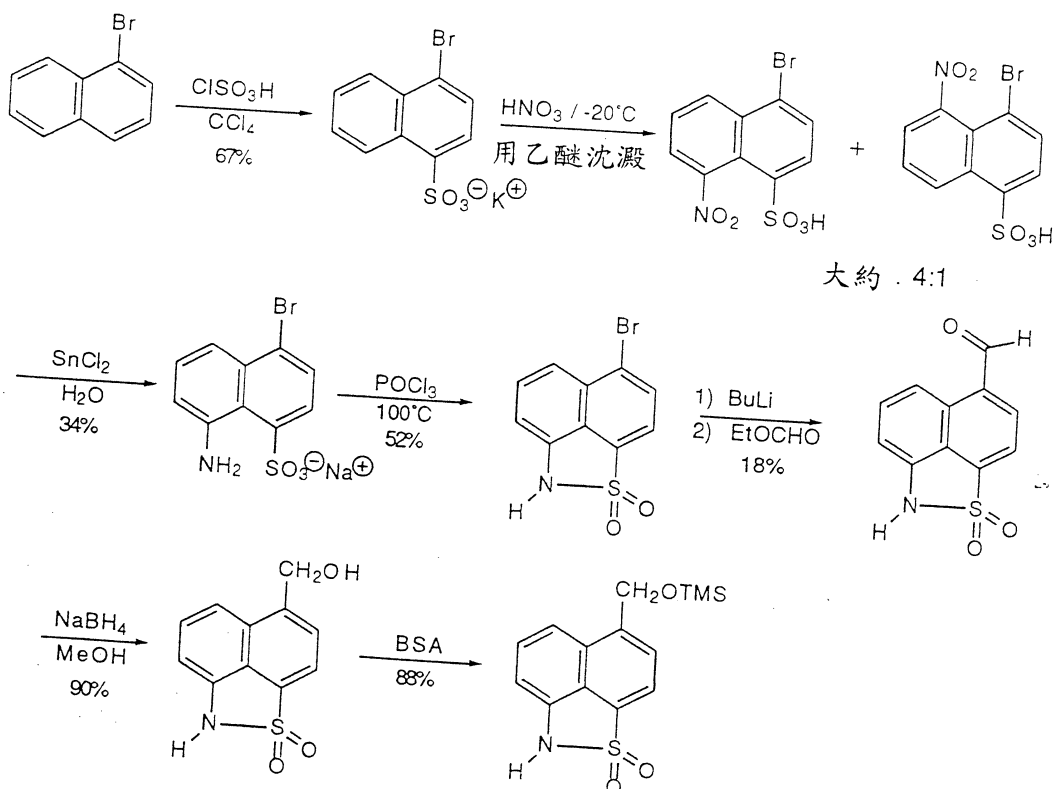
裝

訂

五、發明說明 (66)

製備方法實例4

4-(三甲基矽烷氧基甲基)-1,8-萘磺內鹽胺的合成



步驟1：1-溴-4-萘磺酸鉀

取含有1-溴萘(19毫升, 137毫莫耳)的四氯化碳(24毫升)溶液, 充入氮氣, 在冰浴中冷卻, 逐滴加入氯磺酸(9.1毫升, 137毫莫耳)加入時間不要短於20分鐘, 5分鐘後, 將深灰色的反應液由冰浴中取出, 並於室溫中攪拌16小時, 可以得到灰色糊狀物, 再用二氯甲烷(100毫升)及水(300毫升)萃取, 水層用碳酸鉀鹼化, 即得懸浮液, 過濾後, 所

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (67)

得固體用二氯甲烷(50毫升)及水(50毫升)洗過，並在真空下蒸乾，即可得到白色的固體產物(30克，67%)。

^1H NMR (DMSO- d_6 ，500 MHz) δ 7.61 (m, ArH)，7.65 (m, ArH)，7.82 (m, 2ArH)，8.14 (dd, ArH)，以及8.90 (dd, ArH)。

步驟2：1-溴-5-硝基-4-萘磺酸

分次將1-溴-4-萘磺酸鉀(1.38克，4.24毫莫耳)加入90%硝酸溶液(2毫升)中，加入時間不要短於20分鐘，硝酸溶液並置於大約-15°C的甲醇/冰浴中冷卻，1.5小時後，將反應物置於冰箱20小時，然後加入乙醚(20毫升)，過濾出沉澱物，然後以乙醚(100毫升)及異丙醇(20毫升)，洗過，並用氮氣吹乾，即可得到此化合物，其組成大約是以4：1的5-及8-硝基異構物組合而成(1.25克)。

^1H NMR (D_2O ，500 MHz) δ 7.70 (dd, ArH)，8.09 (d, ArH)，8.20 (d, ArH)，8.21 (dd, ArH)，以及8.63 (d, ArH)。

步驟3：1-溴-5-氨基-4-萘磺酸鈉

將1-溴-5-硝基-4-萘磺酸鹽(1克，3.01毫莫耳)及氯化錫二水合物(1.83克，8.1毫莫耳)加入水(10毫升)與乙醇(10毫升)的混合液，此懸浮液於100°C油浴中加熱3小時，然後冷卻至室溫、過濾，所得到的固體加入水(20毫升)中，並以碳酸鈉鹼化，然後移入CG-161琥珀色的樹脂管柱(3×9公分)，然後用水(300毫升)洗過，並以25% MeCN/ H_2O 沖提，以每12毫升沖提液為一收集單位，將第17-19個收集

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (68)

的沖提液集合起來，蒸乾，就得到固態的產物(0.33克)。

^1H NMR (D_2O , 500 MHz) δ 7.07 (dd , ArH) , 7.49 (t , ArH) , 7.83 (d , ArH) , 7.85 (dd ArH) 及 8.08 (d , ArH) 。

步驟4：4-溴-1,8-萘磺內鹽胺

取1-溴-5-氨基-4-萘磺酸鈉(1.2克，3.70毫莫耳)與三氯氧化磷(10毫升，107毫莫耳)混合，加熱回流1小時，可以得到稀薄的懸浮液，將此懸浮液冷卻到室溫，加冰(100毫升)，取得沉澱物，並用水(20毫升)洗過，然後在真空下乾燥(0.675克)，另外由濾液中，可以再取得一些產物(0.186克)，合併後，溶於5%甲醇的二氯甲烷溶液中，移到矽膠管柱中(29×3.5公分，以5%甲醇的二氯甲烷充填、展開)，以每8毫升沖提液為一收集單位，將第27-39個收集的沖提液集合起來，蒸乾，就得到固態的產物(0.55克)。

^1H NMR (0.14 毫升 CDCl_3 及 0.01 毫升 CD_3OD , 500 MHz) δ 6.89 (d , ArH) , 7.58(dd ArH) , 7.68 (d , ArH) , 7.73 (d , ArH) 及 7.95 (d , ArH) 。

步驟5：4-甲鹽-1,8-萘磺內鹽胺

取含有4-溴-1,8-萘磺內鹽胺(0.24克，0.845毫莫耳)的無水四氫呋喃(5毫升)溶液，充入氮氣，在乾冰/丙酮浴中冷卻，並加入n-丁基鋰(1.32毫升1.6 M的己烷溶液，2.11毫莫耳)，攪拌5分鐘，再加入甲酸乙酯(1毫升，12.4毫莫耳)，再5分鐘後，加入2 N的鹽酸溶液(3毫升)，然後將反應瓶移出，得到黃色的溶液，加入乙酸乙酯(30毫升)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (69)

與水(30毫升)萃取，乙酸乙酯層又用飽和的氯化鈉溶液(20毫升)洗過，使用硫酸鎂乾燥，過濾，蒸乾，所得的油狀物用製備型的矽膠片(3×1000微米/用5%甲醇/二氯甲烷展開、沖提)純化，就得到紅色的固體產物(0.035克)。

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.09 (d, ArH), 7.78 (dd, ArH), 8.12 (d, ArH), 8.30 (d, ArH), 8.70 (d, ArH) 及 10.5 (s, CHO)。

步驟6：4-(羥基甲基)-1,8-萘磺內醯胺

取含有4-甲醯基-1,8-萘磺內醯胺(0.035克，0.15毫莫耳)的無水甲醇(1毫升)溶液，充入氮氣，置於冰浴中冷卻，加入氫硼化鈉(0.011克，0.3毫莫耳)，攪拌30分鐘，再加入二氯甲烷(10毫升)及0.2 N鹽酸溶液(10毫升)萃取，水層再用含有5%甲醇的二氯甲烷(2×10毫升)萃取一次，將有機層合併，蒸乾，就得到黃色的固體產物(0.032克)。

^1H NMR (0.14毫升 CDCl_3 及 0.01毫升 CD_3OD , 500 MHz) δ 5.13 (s, CH_2OH), 6.85 (d, ArH), 7.50 (dd, ArH), 7.57 (d, ArH), 7.82 (d, ArH) 及 7.88 (d, ArH)。

步驟7：4-(三甲基矽烷氧基甲基)-1,8-萘磺內醯胺

取含有4-(羥基甲基)-1,8-萘磺內醯胺(0.032克，0.136毫莫耳)的四氫呋喃(0.5毫升)溶液，加入N,O-雙(三甲基矽烷基)乙醯胺(0.084毫升，0.34毫莫耳)，室溫下，攪拌45分鐘，所得的油狀物溶於二氯甲烷(1毫升)，並以矽膠60(1克)過濾，再用二氯甲烷(50毫升)沖提矽石，濾液

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

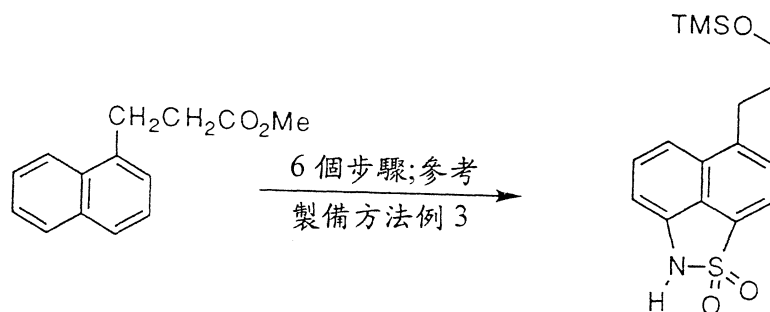
五、發明說明 (70)

在真空中蒸乾，再以苯(3毫升)進行冷凍乾燥，就得到白色的固體產物(0.037克)。

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0.23 (s, SiMe_3), 6.78 (brs, NH), 5.23 (s, CH_2), 6.97 (d, ArH), 7.58 (dd, ArH), 7.64 (d, ArH), 7.90 (d, ArH) 及 7.97 (d, ArH)。

製備方法實例5

4-(3-三甲基矽烷氧基丙-1-基)-1,8-萘磺內醯胺的合成



步驟1-6，4-(3-三甲基矽烷氧基丙-1-基)-1,8-萘磺內醯胺的合成

將製備方法例3中的1-萘醋酸甲酯換成1-萘丙酸甲酯，可以製備4-(3-三甲基矽烷氧基丙-1-基)-1,8-萘磺內醯胺。

實例1

(1S, 5R, 6S)-2-(5-(((胺基甲磺基)-1,4-重氮二環[2.2.2]辛-1-基)甲基)(1,8-萘磺內醯胺)甲基)-6-[1(R)-羥基乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸氯鹽的合成

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂



五、發明說明 (72)

步驟1：烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-(5-(三甲基矽烷氧基甲基)-1,8-萘磺內鹽胺)甲基)-6-[1(R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸

取含有烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-(羥基甲基)-6-[1(R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸(0.09克, 0.246毫莫耳), 5-(三甲基矽烷氧基甲基)-1,8-萘磺內鹽胺(0.076克, 0.246毫莫耳)及三苯基膦(0.097克, 0.369毫莫耳)的四氫呋喃(1.5毫升)溶液, 於冰浴中冷卻, 加入二乙基偶氮二羧酸(DEAD)(0.058毫升, 0.369毫莫耳), 反應25分鐘, 加入乙酸乙酯(20毫升)及水(20毫升)萃取, 水層用乙酸乙酯(10毫升)多抽取一次, 然後將乙酸乙酯合併, 用飽和氯化鈉水溶液(20毫升)洗過, 並用硫酸鎂乾燥, 過濾, 蒸乾, 所得的油狀物用製備性薄層色層分析法(3×1000微米的矽膠片, 5%EtOAc/CH₂Cl₂展開、沖提)純化, 即可得到油狀的產物(0.134克)。

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 0.18 (s, TMS), 1.31 (d, 1-CH₃), 1.46 (d, CH₃CHO(ALLOC)), 3.38 (dq, H-1), 3.45 (dd, H-6), 4.17 (dd, H-5), 4.60 及 4.89 (2m's, 2CH₂乙烯基), 5.07 (s, CH₂O), 5.13 (dq, H-8), 5.26, 5.34, 5.36 及 5.53 (4m's, 4乙烯基H's), 4.68 及 5.39 (2d's, CH₂N), 5.91 及 6.05 (2m's, 2CH₂乙烯基), 6.67 (d, ArH), 7.49 (d, ArH), 7.83 (dd, ArH), 8.02 (d, ArH) 及 8.33 (d, ArH)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (73)

步驟2：烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-(5-(羥基甲基-1,8-萘磺內醯胺)甲基)-6-[1(R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸

取含有烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-(5-(三甲基矽烷氧基甲基-1,8-萘磺內醯胺)甲基)-6-[1(R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸(0.068克, 0.104毫莫耳)的四氫呋喃(1毫升)及水(0.5毫升)的混合溶液, 加入1N三氟甲烷磺酸(0.02毫升, 0.02毫莫耳), 5分鐘後, 加入二氯甲烷(5毫升)及5%碳酸氫鈉溶液(5毫升)萃取, 水層用二氯甲烷(5毫升)再抽取一次, 然後將二氯甲烷層合併, 用硫酸鎂乾燥, 過濾, 蒸乾, 即可得到油狀的產物(0.06克, 夸)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.31 (d, 1- CH_3), 1.45 (d, $\text{CH}_3\text{CHO}(\text{ALLOC})$), 3.38 (dq, H-1), 3.45 (dd, H-6), 4.16 (dd, H-5), 4.59 及 4.89 (2m's, 2 CH_2 乙烯基), 5.08 (m, CH_2O), 5.13 (dq, H-8), 5.26, 5.34, 5.36 及 5.53 (4m's, 4 乙烯基 H's), 4.68 及 5.41 (2d's, CH_2N), 5.91 及 6.05 (2m's, 2 CH_2 乙烯基), 6.67 (d, ArH), 7.50 (d, ArH), 7.85 (dd, ArH), 8.03 (d, ArH) 及 8.41 (d, ArH)。

步驟3：烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-(5-(溴甲基-1,8-萘磺內醯胺)甲基)-6-[1(R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸

取含有烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-(5-(羥基甲基-1,8-萘磺內醯胺)甲基)-6-[1(R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (74)

巴盤-2-能-3-羧酸(0.12克, 0.206毫莫耳)的二氯甲烷(4毫升)溶液, 充入氮氣, 在冰浴中冷卻, 依序加入三乙基胺(0.05毫升, 0.361毫莫耳)及甲烷磺醯氯(0.024毫升, 0.31毫莫耳), 20分鐘後, 再加入三乙基胺(0.025毫升, 0.18毫莫耳)與甲烷磺醯氯(0.012毫升, 0.16毫莫耳), 50分鐘後, 又加入三乙基胺(0.05毫升, 0.36毫莫耳)與甲烷磺醯氯(0.024毫升, 0.31毫莫耳), 90分鐘後, 加入二氯甲烷(30毫升)及0.1 N鹽酸溶液(20毫升)萃取, 二氯甲烷層用水(80毫升)洗過, 用硫酸鎂乾燥, 過濾, 蒸乾, 以¹H NMR分析所得的油狀物, 顯示大部份是氯甲基衍生物, 有少許甲磺酸鹽(tlc, 5%乙酸乙酯/二氯甲烷, 甲磺酸鹽與起始使用的醇幾乎相同, R_f值大約0.2, 氯甲基衍生物則大約是在0.5。因此不需要加入過量試劑)。這些油狀物再溶於丙酮(3毫升), 然後加入碘化鈉(0.093克, 0.618毫莫耳), 在室溫下, 攪拌3小時, 反應後, 加入二氯甲烷(20毫升)及水(20毫升), 二氯甲烷層用5%的NaHSO₃, 溶液洗過, 用硫酸鎂乾燥, 過濾, 蒸乾, 所得油狀物以苯(3毫升)進行冷凍乾燥, 即得泡沫狀的產物(0.132克)。

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 1.30 (d, 1-CH₃), 1.42 (d, CH₃CHO(ALLOC)), 3.40 (dq, H-1), 3.43 (dd, H-6), 4.18 (dd, H-5), 4.59及4.89 (2m's, 2CH₂乙烯基), 4.88 (m, CH₂O), 5.15 (dq, H-8), 5.26, 5.34, 5.36及5.53 (4m's, 4乙烯基 H's), 4.65及5.55 (2d's, CH₂N), 5.91及6.05 (2m's, 2CH₂乙烯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (75)

基)，6.60 (d, ArH)，7.60 (d, ArH)，7.95 (dd, ArH)，8.03 (d, ArH)及8.37 (d, ArH)。

步驟4：(1S, 5R, 6S)-2-(5-(((胺基甲鹽甲基)-1, 4-重氮二環[2.2.2]辛-1-基)甲基)(1,8-萘磺內鹽胺)甲基)-6-[1(R)-羥基乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸氯

取含有烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-(5-(溴甲基-1,8-萘磺內鹽胺)甲基)-6-[1(R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基-卡巴盤-2-能-3-羧酸(0.025克, 0.036毫莫耳)的乙腈(0.3毫升)溶液，加入1-胺基甲鹽甲基-4-氮-1-氮鎗二環[2.2.2]-辛烷三氟甲烷磺酸鹽(0.012克, 0.036毫莫耳)及三氟甲烷磺酸銀(0.036毫升1.0 M的乙腈, 0.036毫莫耳)，室溫下，攪拌40分鐘，過濾，濾出液在真空中蒸乾，將所得的油狀物溶於二甲基甲鹽氮(0.5毫升)，再加入含有0.5 M乙基己酸鈉的乙酸乙酯(0.08毫升, 0.04毫莫耳)，以及乙基己酸(0.006毫升, 0.04毫莫耳)，同時置於冰浴中冷卻，使用一火石活瓣，將氮氣導入溶液表面，並加入三苯基膦(0.003克, 0.012毫莫耳)與肆(三苯基膦)鉀(0.014克, 0.012毫莫耳)，1小時後，接著加入乙醚(5毫升)，倒出上層液，沉澱之固體再用乙醚(5毫升)洗過，然後於真空乾燥，固體部份溶於1：1的乙腈/水(3毫升)，然後移到Bio-Rad的弱陽離子交換樹脂(3毫升, macroprep cm弱陽離子交換樹脂，鈉循環)，管柱用1：1乙腈/水(2毫升)與水(12毫升)洗過，然後用5%氯化鈉溶液沖提，以每3毫升沖提液為收集單位，將第1-5個收集的沖提液置於冰浴冷卻，然後

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (76)

再移入琥珀色的CG-161樹脂(3毫升)，用冰的去離子水(20mL)沖洗管柱，再用20%異丙醇水溶液沖提，以每4毫升沖提液為收集單位，將第1-4份合併，濃縮至大約1毫升，再以冷凍乾燥處理，即可得到該化合物(0.005克)。

$^1\text{H NMR}$ (D_2O , 500 MHz) δ 1.16 (d, 1- CH_3), 1.21 (d, CH_3CHOH), 3.10 (dq, H-1), 3.42 (dd, H-6), 4.03 (dd, H-5), 4.18 (dq, H-8), 4.05及4.20 (2m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4.36 (s, CH_2CONH_2), 4.63及5.25 (2d's, CH_2N), 5.20 (s, ArCH_2), 6.89(d, ArH), 7.78 (d ArH), 7.99 (dd, ArH), 8.13 (d, ArH) 及 8.40 (d, ArH)。

實例2

(1S, 5R, 6S)-2-(5-(((3-羥基丙-1-基)-1, 4-重氮二環[2.2.2]辛-1-基)甲基)(1,8-萘磺內鹽胺)甲基)-6-[1(R)-羥基乙基1-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸氯的合成

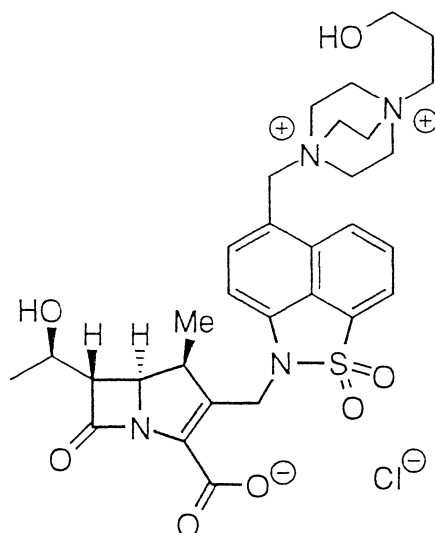
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

R = 烯丙基



取含有烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-(5-(溴甲基-1,8-萘磺內
鹽胺)甲基)-6-[1(R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡巴
盤-2-能-3-羧酸(0.035克, 0.051毫莫耳)的乙腈(0.3毫升
)溶液, 加入1-(3-羥基丙基)-4-氮-1-氮鎗二環[2.2.2]辛
烷三氟甲烷磺酸鹽(0.018克, 0.056毫莫耳)及三氟甲烷磺
酸銀(0.05毫升1.0 M的乙腈, 0.05毫莫耳), 室溫下, 攪
拌45分鐘, 過濾, 蒸乾, 將所得的油狀物溶於二甲基甲醯
氨(0.5毫升), 再加入含有0.5 M乙基己酸鈉的乙酸乙酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (78)

(0.08 毫升, 0.04 毫莫耳), 以及乙基己酸(0.006 毫升, 0.04 毫莫耳), 同時置於冰浴中冷卻, 使用一火石活瓣, 將氮氣導入溶液表面, 並加入三苯基膦(0.003 克, 0.012 毫莫耳)與肆(三苯基膦)鈀(0.014 克, 0.012 毫莫耳), 1 小時後, 接著加入乙醚(4 毫升), 倒出上層液, 沉澱之固體再用乙醚(4 毫升)洗過, 然後於真空乾燥, 固體部份溶於 1 : 1 的乙腈/水(3 毫升), 然後移到 Bio-Rad 的弱陽離子交換樹脂(3 毫升, macroprep cm 弱陽離子交換樹脂, 鈉循環), 管柱用 1 : 1 乙腈/水(2 毫升)與水(12 毫升)洗過, 然後用 5% 氯化鈉溶液沖提, 以每 3 毫升沖提液為收集單位, 將第 1-4 個收集的沖提液置於冰浴冷卻, 然後再移入琥珀色的 CG-161 樹脂(3 毫升), 用冰的去離子水(20 毫升)沖洗管柱, 再用 20% 異丙醇水溶液沖提, 以每 5 毫升沖提液為收集單位, 將第 1-4 份合併, 濃縮至大約 1 毫升, 再以冷凍乾燥處理, 即可得到該化合物(0.006 克)。

^1H NMR (D_2O , 500 MHz) δ 1.16 (d, 1- CH_3), 1.21 (d, CH_3CHOH), 2.00 (m, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.11 (dq, H-1), 3.42 (dd, H-6), 3.62 及 3.65 (m, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.93 及 4.05 (2m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4.05 (dd, H-5), 4.17 (dq, H-8), 4.36 (s, CH_2CONH_2), 4.63 及 5.26 (2d's, CH_2N), 5.20 (s, ArCH_2), 6.89 (d, ArH), 7.78 (d ArH), 7.99 (dd, ArH), 8.15 (d, ArH) 及 8.40 (d, ArH)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

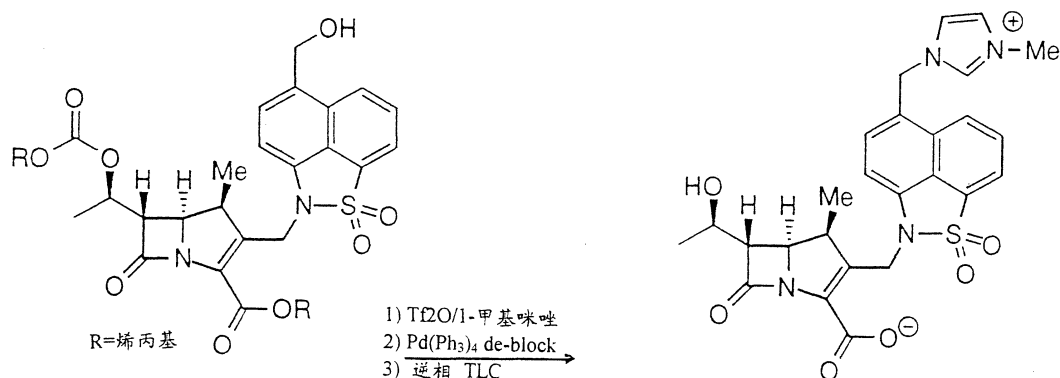
裝

訂

五、發明說明 (79)

實例3

(1S, 5R, 6S)-2-(5-((1-甲基咪唑-3-基)甲基)(1,8-萘磺內鹽胺)甲基)-6-[1(R)-羥基乙基-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸的合成



取含有烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-(5-(羥基甲基-1,8-萘磺內鹽胺)甲基)-6-[1(R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸(0.065克, 0.11毫莫耳)的二氯甲烷(2毫升)溶液, 充入氮氣, 在乾冰/丙酮浴中冷卻, 依序加入1-甲基咪唑(0.035毫升, 0.44毫莫耳)及三氟甲烷磺酸酐(0.038毫升, 0.22毫莫耳), 5分鐘後, 將反應瓶移出, 在室溫下攪拌45分鐘, 加入二氯甲烷(10毫升)及水(10毫升)萃取, 二氯甲烷層用水(10毫升)洗過, 用硫酸鎂乾燥, 過濾, 蒸乾, 所得油狀物(0.08克)溶於二氯甲烷(2毫升), 然後加入0.5 M 乙基己酸鈉的乙酸乙酯(0.22毫升, 0.11毫莫耳)溶液及乙基己酸(0.017毫升, 0.1毫莫耳)使用一火石活瓣, 將氮氣導入溶液表面, 並加入三苯基膦(0.008克,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (80)

0.03 毫莫耳)與肆(三苯基-膦)鈀(0.035 克, 0.03 毫莫耳), 反應40分鐘, 二氯甲烷用氮氣吹乾, 再加入二甲基甲醯氮(1.5 毫升), 15分鐘後, 加入乙醚(6 毫升), 倒出上層液, 沉澱之固體再用乙醚(6 毫升)洗過, 然後於真空乾燥, 所得固體移到1000 微米的逆相薄層層析板上, 於冰浴中, 以30% 乙腈/水展開, 再以80% 乙腈/水(25 毫升)沖提, 沖出液加去離子水(15 毫升), 並用己烷(25 毫升)洗過, 蒸乾至大約1 毫升, 冷凍乾燥後, 可得到此化合物(0.024 克)。

$^1\text{H NMR}$ (D_2O , 500 MHz) δ 1.13 (d, 1- CH_3), 1.21 (d, CH_3CHOH), 3.06 (dq, H-1), 3.40 (dd, H-6), 3.78 (s, ImMe), 4.02 (dd, H-5), 4.17 (dq, H-8), 4.57 及 5.22 (2d's, CH_2N), 5.70 (s, ArCH_2), 6.78 (d, ArH), 7.37 及 7.41 (2m, ImH), 7.59 (d, ArH), 7.83 (t, ArH), 8.05 (d, ArH), 8.14 (d, ArH) 及 8.63 (s, ImH)。

實例 4

(1S, 5R, 6S)-2-(5-(((2-(1-甲基咪唑-3-鎗)-乙基
)(1,8-萘磺內醯胺)甲基)-6-[1(R)羥基乙基]-1-甲基卡巴
盤-2-能-3-羧酸

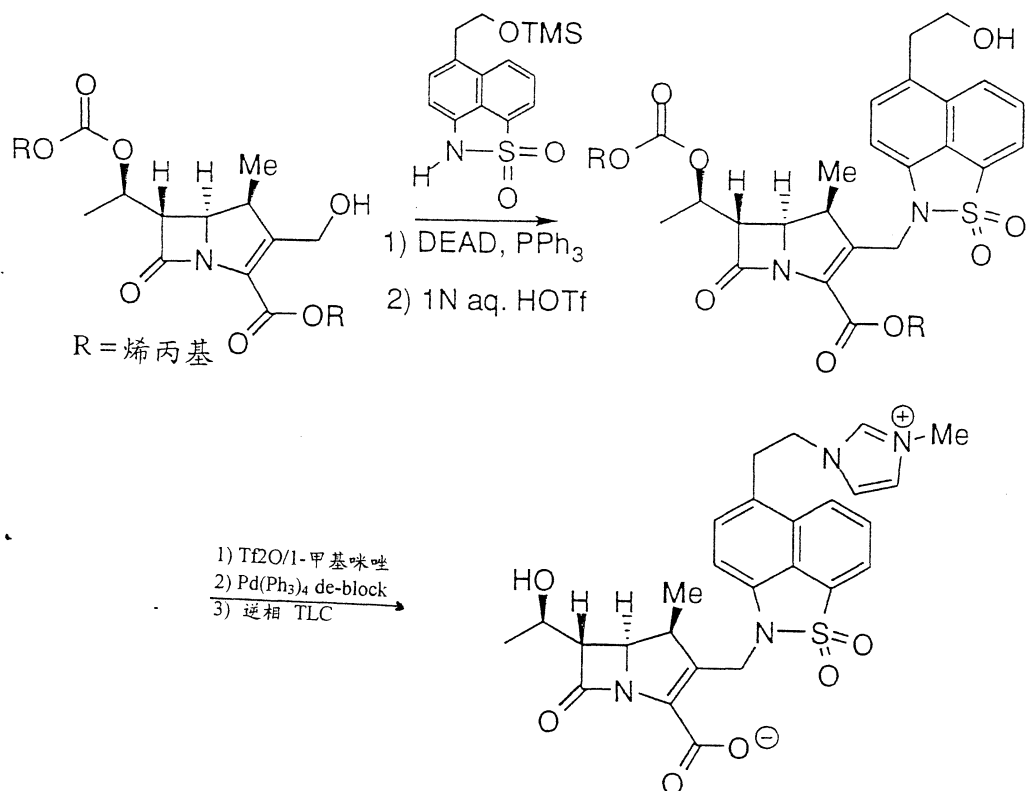
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (81)



步驟1：烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-(5-((2-羥基)-乙基)-1,8-萘磺內鹽胺)甲基)-6-[1(R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸的合成

取含有烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-(羥基甲基)-6-[1(R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸(0.086克, 0.235毫莫耳), 4-((2-三甲基矽烷氧基)-乙基)-1,8-萘磺內鹽胺(0.08克, 0.247毫莫耳)及三苯基膦(0.093克, 0.353毫莫耳)的四氫呋喃(1毫升)溶液, 於冰浴中冷卻, 加入二乙基偶氮二羧酸(0.056毫升, 0.353毫莫耳), 反應

五、發明說明 (82)

30分鐘，加入乙酸乙酯(20毫升)及水(20毫升)萃取，水層用乙酸乙酯(10毫升)多抽取一次，然後將乙酸乙酯層合併，用飽和氯化鈉水溶液(20毫升)洗過，並用硫酸鎂乾燥，過濾，蒸乾，所得的油狀物用製備性薄層色層分析法(2×1000 微米的矽膠片，5%EtOAc/ CH_2Cl_2 展開、沖提)純化，可以得到油狀物(0.074克，47%)，將油狀物溶於四氫呋喃(2毫升)與水(0.5毫升)的混合液，然後加入1 N三氟甲烷磺酸水溶液(0.02毫升，0.02毫莫耳)，5分鐘後，加入二氯甲烷(20毫升)及1%碳酸氫鈉溶液(20毫升)萃取，水層用二氯甲烷(5毫升)再抽取一次，然後將二氯甲烷層合併，用硫酸鎂乾燥，過濾，蒸乾，並以苯(3毫升)進行冷凍乾燥，即可得到固體的產物(0.062克)。

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.32 (d, 1- CH_3), 1.46 (d, $\text{CH}_3\text{CHO}(\text{ALLOC})$), 3.29 (m, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.40 (dq, H-1), 3.45 (dd, H-6), 3.97 (dt, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 4.17 (dd, H-5), 4.59及4.88 (2m's, 2 CH_2 乙烯基), 5.14 (dq, H-8), 5.26, 5.33, 5.35及5.53 (4m's, 4乙烯基 H's), 4.67及5.40 (2d's, CH_2N), 5.91及6.05 (2m's, 2 CH_2 乙烯基), 6.69 (d, ArH), 7.40 (d, ArH), 7.83 (dd, ArH), 8.02 (d, ArH)及8.28 (d, ArH)。

步驟2：(1S, 5R, 6S)-2-(5-((2-(1-甲基咪唑-3-鎗)-乙基)(1,8-萘磺內醯胺)甲基)-6-[1(R)-羥基乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (83)

取含有烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-(5-(2-羥基)乙基-1,8-萘磺內鹽胺)甲基)-6-[1(R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸(0.03克, 0.05毫莫耳)的二氯甲烷(0.5毫升)溶液, 充入氮氣, 在乾冰/丙酮浴中冷卻, 依序加入1-甲基咪唑(0.032毫升, 0.40毫莫耳)及三氟甲烷-磺酸酐(0.017毫升, 0.10毫莫耳), 5分鐘後, 將反應瓶移出, 在室溫下攪拌20分鐘, 加入二氯甲烷(20毫升)及水(20毫升)萃取, 二氯甲烷層用水(100毫升)洗過, 用硫酸鎂乾燥, 過濾, 蒸乾, 所得油狀物(0.053克)溶於二甲基甲醯氨(0.7毫升), 並置於冰浴中冷卻, 然後加入含有0.5 M 乙基己酸鈉的乙酸乙酯溶液(0.11毫升, 0.055毫莫耳)以及乙基己酸(0.018毫升, 0.11毫莫耳), 使用一火石活瓣, 將氮氣導入溶液表面, 並加入三苯基膦(0.004克, 0.0165毫莫耳)與肆(三苯基膦)鈦(0.019克, 0.0165毫莫耳), 反應70分鐘, 接著加入乙醚(5毫升), 倒出上層液, 沉澱之固體再用乙醚(5毫升)洗過, 然後於真空乾燥, 所得固體移到1000微米的逆相薄層層析板上, 於冰浴中, 以30%乙腈/水展開, 再以80%乙腈/水(15毫升)沖提, 沖出液加去離子水(10毫升)稀釋, 並用己烷(40毫升)洗過, 蒸乾至大約2毫升, 冷凍乾燥後, 可得到此化合物(0.020克)。

$^1\text{H NMR}$ (D_2O , 500 MHz) δ 1.11 (d, 1- CH_3), 1.20 (d, CH_3CHOH), 3.06 (dq, H-1), 3.29 (m, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{Q}$), 3.38 (dd, H-6), 3.60 (s, ImMe), 4.04 (dd, H-5), 4.17 (dq, H-8), 4.38 (m, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{Q}$),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

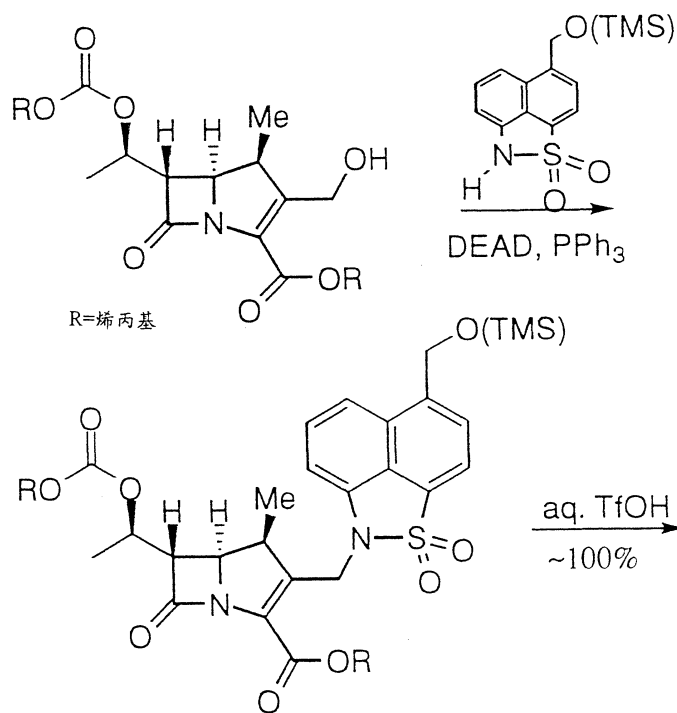
象

五、發明說明 (84)

4.50 及 5.14 (2d's, CH₂N), 6.56 (d, ArH), 6.96 (d, ArH), 7.15 及 7.20 (2m, ImH), 7.69 (dd, ArH), 7.91 (d, ArH), 7.95 (d, ArH) 及 8.15 (s, ImH)。

實例 5

(1S, 5R, 6S)-2-(4-(((胺基甲磺基)-1,4-重氮二環
[2.2.2]辛-1-基)甲基)(1,8-萘磺內鹽胺)甲基)-6-[1(R)-
羥基乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸氯



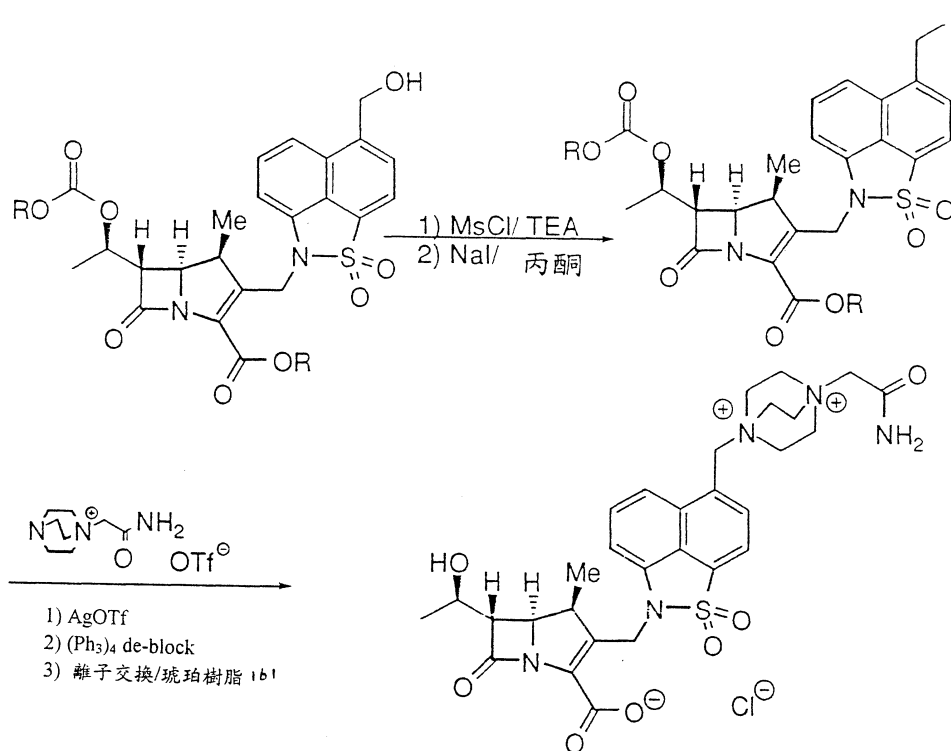
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (85)



步驟1：烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-(4-(三甲基矽烷氧基甲基)-1,8-萘磺內鹽胺)甲基)-6-[1(R)-(丙烯氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸

取含有烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-(羥基甲基)-6-[1(R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸(0.037克, 0.12毫莫耳), 4-(三甲基矽烷氧基甲基)-1,8-萘磺內鹽胺(0.049克, 0.12毫莫耳)及三苯基膦(0.047克, 0.18毫莫耳)的四氫呋喃(0.7毫升)溶液, 於冰浴中冷卻, 加入二乙基偶氮二羧酸(0.028毫升, 0.18毫莫耳), 反應30分

五、發明說明 (86)

鐘，加入乙酸乙酯(20毫升)及水(20毫升)萃取，水層用乙酸乙酯(10毫升)多抽取一次，然後將乙酸乙酯層合併，用飽和氯化鈉水溶液(20毫升)洗過，並用硫酸鎂乾燥，過濾，蒸乾，所得的油狀物用製備性薄層色層分析法純化，在1000微米的矽膠片，5% EtOAc/CH₂Cl₂展開、沖提，即可得到油狀的產物(0.045克)。

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 0.23 (s, TMS), 1.31 (d, 1-CH₃), 1.45 (d, CH₃CHO(ALLOC)), 3.40 (dq, H-1), 3.45 (dd, H-6), 4.16 (dd, H-5), 4.59 及 4.88 (2m's, 2CH₂ 乙烯基), 5.13 (dq, H-8), 5.22 (s, CH₂O), 5.26, 5.34, 5.35 及 5.53 (4m's, 4 乙烯基 H's), 4.68 及 5.40 (2d's, CH₂N), 5.91 及 6.05 (2m's, 2CH₂ 乙烯基), 6.72 (m, ArH), 7.53 (m, 2ArH), 7.90 (m, ArH), 及 7.98 (d, ArH)。

步驟2：烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-(4-(羥基甲基-1,8-萘磺內醯胺)甲基)-6-[1(R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸

取含有烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-(4-(三甲基矽烷氧基-甲基-1,8-萘磺內醯胺)甲基)-6-[1(R)-(丙烯氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸(0.045克, 0.069毫莫耳)的四氫呋喃(1毫升)與水(0.5毫升)的混合溶液，加入1 N三氟甲烷磺酸水溶液(0.01毫升, 0.01毫莫耳)，5分鐘後，加入二氯甲烷(20毫升)及5%碳酸氫鈉溶液(5毫升)萃取，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (87)

水層用二氯甲烷(5毫升)再抽取一次，然後將二氯甲烷層合併，用硫酸鎂乾燥，過濾，蒸乾，即可得到油狀的產物(0.04克，夸)。

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.30 (d, 1- CH_3), 1.44 (d, $\text{CH}_3\text{CHO}(\text{ALLOC})$), 3.39 (dq, H-1), 3.44 (dd, H-6), 4.15 (dd, H-5), 4.58 及 4.88 (2m's, 2 CH_2 乙烯基), 5.13 (dq, H-8), 5.22 (d, CH_2O), 5.25, 5.33, 5.34 及 5.52 (4m's, 4 乙烯基 H's), 4.67 及 5.40 (2d's, CH_2N), 5.90 及 6.04 (2m's, 2 CH_2 乙烯基), 6.73 (d, ArH), 7.53 (dd, ArH), 7.59 (dd, ArH), 7.88 (d, ArH) 及 7.97 (d, ArH)。

步驟3：烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-(4-(溴甲基-1,8-萘磺內醯胺)甲基)-6-[1(R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸

取含有烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-(4-(羥基甲基-1,8-萘磺內醯胺)甲基)-6-[1(R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸(0.043克, 0.074毫莫耳)的二氯甲烷(1.5毫升)溶液，充入氮氣，在冰浴中冷卻，依序加入三乙基胺(0.018毫升, 0.13毫莫耳)及甲磺醯氯(0.009毫升, 0.111毫莫耳)，30分鐘後，加入二氯甲烷(20毫升)及0.1N鹽酸溶液(20毫升)萃取，二氯甲烷層用硫酸鎂乾燥，過濾，蒸乾，以 ^1H NMR分析所得的油狀物，顯示已完全轉化為mesylate，這些油狀物再溶於丙酮(2毫升)，然後加入碘化鈉(0.067克, 0.444毫莫耳)，在室溫下，攪拌75分

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明(88)

鐘，反應後，加入二氯甲烷(20毫升)及水(20毫升)萃取，二氯甲烷層用5%的NaHSO₃ (20毫升)溶液洗過，用硫酸鎂乾燥，過濾，蒸乾，所得油狀物以苯(3毫升)進行冷凍乾燥，即得泡沫狀的產物(0.039克)。

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 1.31 (d, 1-CH₃), 1.46 (d, CH₃CHO(ALLOC)), 3.40 (dq, H-1), 3.46 (dd, H-6), 4.17 (dd, H-5), 4.59 及 4.89 (2m's, 2CH₂ 乙烯基), 4.90 (m, CH₂I), 5.14 (dq, H-8), 5.26, 5.34, 5.36 及 5.53 (4m's, 4 乙烯基 H's), 4.67 及 5.42 (2d's, CH₂N), 5.91 及 6.05 (2m's, 2CH₂ 乙烯基), 6.74 (m, ArH), 7.65 (m, 2ArH), 7.81 (d, ArH), 及 7.87 (d, ArH)。

步驟4：(1S, 5R, 6S)-2-(4-(((胺基甲醯甲基)-1, 4-重氮二環[2.2.2]辛-1-基)甲基)(1,8-萘磺內醯胺)甲基)-6-[1(R)-羥基乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸氯

取含有烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-(4-(溴甲基-1,8-萘磺內醯胺)甲基)-6-[1(R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基-卡巴盤-2-能-3-羧酸(0.039克, 0.056毫莫耳)的乙腈(0.5毫升)溶液，加入1-胺基甲醯甲基-4-氮-1-氮鎗二環[2.2.2]辛烷三氟甲烷磺酸鹽(0.022克, 0.0676毫莫耳)及三氟甲烷磺酸銀(0.056毫升1.0 M的乙腈溶液, 0.056毫莫耳)，室溫下，攪拌1小時，過濾，濾出液在真空中蒸乾，將所得的油狀物溶於二甲基甲醯氯(0.9毫升)，再加入含有0.5 M 乙基己酸鈉的乙酸乙酯溶液，以及乙基己酸(0.01毫升，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (89)

0.062毫莫耳)，同時置於冰浴中冷卻，使用一火石活瓣，將氮氣導入溶液表面，並加入三苯基膦(0.0044克，0.017毫莫耳)與肆(三苯基膦)鈾(0.02克，0.017毫莫耳)，1小時後，接著加入乙醚(25毫升)，倒出上層液，沉澱之固體再用乙醚(25毫升)洗過，然後於真空乾燥，合併的乙醚層用水(10毫升)萃取，然後將水層移到Bio-Rad的弱陽離子交換樹脂(2.5毫升，macroprep CM弱陽離子交換樹脂，鈉循環)，固體部份溶於1：1的乙腈/水(2毫升)溶液，同樣移到離子交換樹脂，管柱用1：1的乙腈/水(10毫升)與水(50毫升)洗過，然後用5%氯化鈉溶液沖提，以每8毫升沖提液為收集單位，將第1-6個收集的沖提液置於冰浴冷卻，然後再移入琥珀色的CG-161樹脂(3毫升)，用冰的去離子水(50毫升)沖洗管柱，再用20%異丙醇水溶液沖提，以每3毫升沖提液為收集單位，將第1與第2份合併，濃縮至大約1毫升，再以冷凍乾燥處理，即可得到該化合物(0.01克)。

^1H NMR (D_2O , 500 MHz) δ 1.07 (d, 1- CH_3), 1.22 (d, CH_3CHOH), 2.98 (dq, H-1), 3.37 (dd, H-6), 3.95 (dd, H-5), 4.15 (dq, H-8), 4.15及4.22 2m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4.36 (s, CH_2CONH_2), 4.57及5.17 (2d's, CH_2N), 5.34 (s, ArCH_2), 6.89 (d, ArH), 7.72(m, 2 ArH), 8.10 (dd, ArH)及8.16 (d, ArH)。

實例6

(1S, 5R, 6S)-2-(4-(2-(((胺基甲鹽甲基)-1.4-重氮二環[2.2.2]辛-1-基)))-乙基)(1,8-萘磺內鹽胺)甲基)-6-

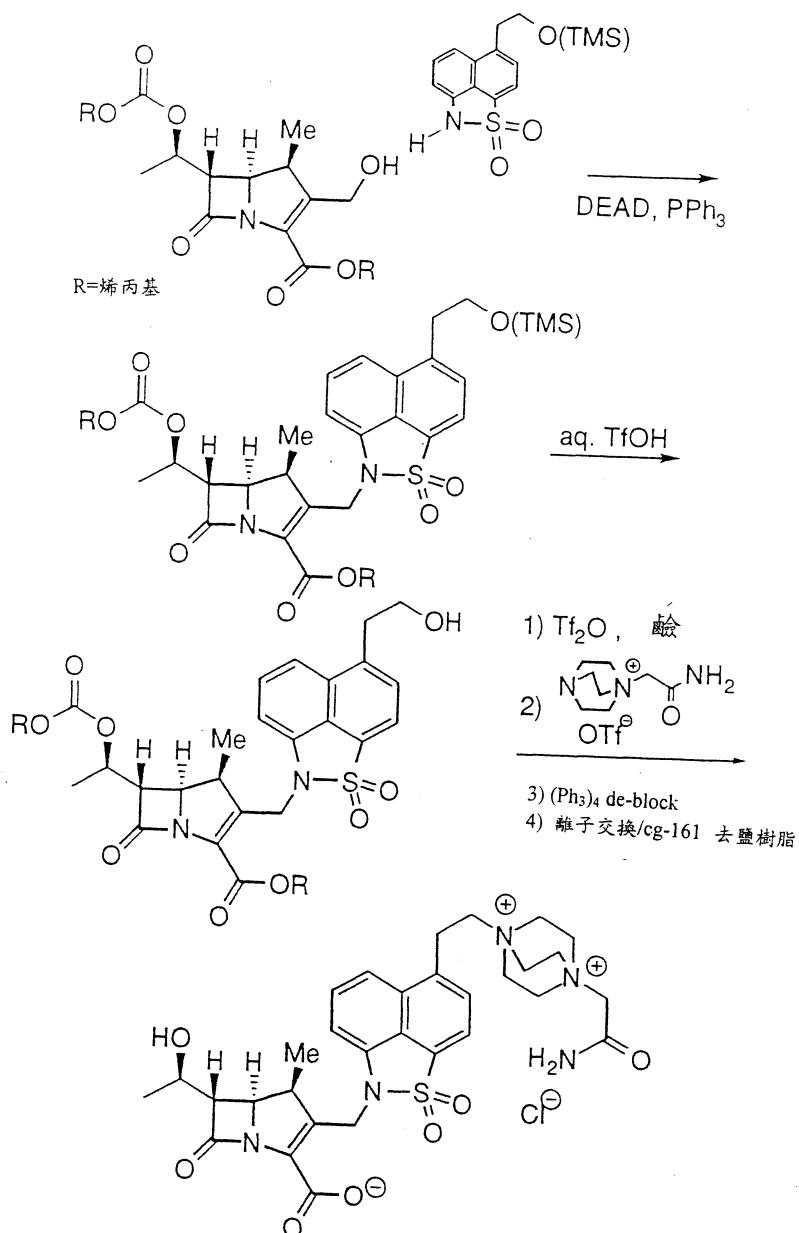
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (90)

[1(R)-羥基乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸氯的合成

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (91)

步驟1：烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-(4-(三甲基矽烷氧基乙基)-1,8-萘磺內鹽胺)甲基)-6-[1(R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸的合成

取含有烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-(羥基甲基)-6-[1(R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸(0.086克, 0.235毫莫耳), 4-(2-(三甲基矽烷氧基)-乙基)-1,8-萘磺內鹽胺(0.08克, 0.247毫莫耳)及三苯基膦(0.093克, 0.353毫莫耳)的四氫呋喃(1毫升)溶液, 於冰浴中冷卻, 加入二乙基偶氮二羧酸(0.056毫升, 0.353毫莫耳), 反應30分鐘, 加入乙酸乙酯(20毫升)及水(20毫升)萃取, 水層用乙酸乙酯(10毫升), 多抽取一次, 然後將有機層合併, 用飽和氯化鈉(30毫升)洗過, 並用硫酸鎂乾燥, 過濾, 蒸乾, 所得的油狀物用製備性薄層色層分析法(2×1000 微米的矽膠片, 以5%EtOAc/ CH_2Cl_2 展開、沖提)純化, 即可得到油狀的產物(0.105克)。

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0.04 (s, TMS), 1.31 (d, 1- CH_3), 1.45 (d, $\text{CH}_3\text{CHO(ALLOC)}$), 3.36 (t, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{O(TMS)}$), 3.40 (dq, H-1), 3.45 (dd, H-6), 3.93 (t, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{O(TMS)}$), 4.16 (dd, H-5), 4.60及4.89 (2m's, 2 CH_2 乙烯基), 5.14 (dq, H-8), 5.26, 5.34, 5.36及5.53 (4m's, 4乙烯基H's), 4.69及5.40 (2d's, CH_2N), 5.91及6.05 (2m's, 2 CH_2 乙烯基), 6.72 (d, ArH), 7.52 (t, ArH), 7.63 (d, ArH), 7.64 (d, ArH)及7.93 (d, ArH)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (92)

步驟2：烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-(4-(2-(羥基)-乙基-1,8-萘磺內鹽胺)甲基)-6-[1(R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸

取含有烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-(4-(2-(三甲基矽烷氧基)-乙基-1,8-萘磺內鹽胺)甲基)-6-[1(R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸(0.105克, 0.157毫莫耳)的四氫呋喃(2毫升)與水(0.5毫升)的混合溶液, 加入1N三氟甲烷磺酸水溶液(0.02毫升, 0.02毫莫耳), 5分鐘後, 加入二氯甲烷(20毫升)及5%碳酸氫鈉溶液(20毫升)萃取, 水用二氯甲烷(5毫升)再抽取一次, 然後將二氯甲烷合併, 用硫酸鎂乾燥, 過濾, 蒸乾, 即可得到油狀的產物(0.096克, 夸)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.31 (d, 1- CH_3), 1.45 (d, $\text{CH}_3\text{CHO(ALLOC)}$), 3.41 (t, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.41 (dq, H-1), 3.45 (dd, H-6), 4.04 (dt, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{O(TMS)}$), 4.16 (dd, H-5), 4.59 及 4.89 (2m's, 2 CH_2 乙烯基), 5.14 (dq, H-8), 5.26, 5.33, 5.35 及 5.53 (4m's, 4 乙烯基 H's), 4.69 及 5.41 (2d's, CH_2N), 5.91 及 6.05 (2m's, 2 CH_2 乙烯基), 6.73 (d, ArH), 7.54 (dd, ArH), 7.63 (d, ArH), 7.68 (d, ArH) 及 7.95 (d, ArH)。

步驟3：(1S, 5R, 6S)-2-(4-(2-(((胺基甲鹽甲基)-1,4-重氮二環[2.2.2]辛-1-基))-乙基)(1,8-萘磺內鹽胺)甲基)-6-[1(R)-羥基乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (93)

取含有烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-(4-((2-羥基)-乙基-1,8-萘磺內鹽胺)甲基)-6-[1(R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸(0.25克, 0.419毫莫耳)的二氯甲烷(8毫升)溶液, 充入氮氣, 置於甲醇/冰浴(-15°C)冷卻, 然後依序加入2,6-二甲基吡啶(0.147毫升, 1.26毫莫耳)及三氟甲烷磺酸酐(Tf₂O)(0.106毫升, 0.629毫莫耳), 30分鐘後, 加入二氯甲烷(80毫升)及0.05 N鹽酸溶液(80毫升)萃取, 二氯甲烷層用水(80毫升)洗過, 用硫酸鎂乾燥, 然後過濾到含有1-胺基甲鹽甲基-4-氮-1-氮鎗二環[2.2.2]辛烷三氟甲烷-磺酸鹽(0.147克, 0.461毫莫耳)之乙腈(4毫升)溶液的瓶中, 並於真空濃縮, 可以得到粘稠的油狀物(ca. 1毫升), 30分鐘後, 加入1-胺基甲鹽甲基-4-氮-1-氮鎗二環[2.2.2]辛烷三氟甲烷磺酸鹽(0.015克, 0.047毫莫耳), 並用二甲基甲鹽氨(5毫升)稀釋, 再加入含有0.5 M乙基己酸鈉的乙酸乙酯溶液(0.84毫升, 0.419毫莫耳), 以及乙基己酸(0.067毫升, 0.419毫莫耳), 同時置於冰浴中冷卻, 使用一火石活瓣, 將氮氣導入溶液表面, 並加入三苯基膦(0.033克, 0.126毫莫耳)與肆(三苯基膦)鈹(0.146克, 0.126毫莫耳), 1小時後, 接著加入乙醚(50毫升), 倒出上層液, 沉澱之固體再用乙醚(50毫升)洗過, 然後於真空乾燥, 將固體溶於1:1的乙腈/水(5毫升), 然後移入Bio-Rad的弱陽離子交換樹脂(21毫升, 2.75×4公分, macroprep cm弱陽離子交換樹脂, 鈉循環), 管柱用1:1的乙腈/水(20毫升)與水(100毫升)洗過, 然後

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

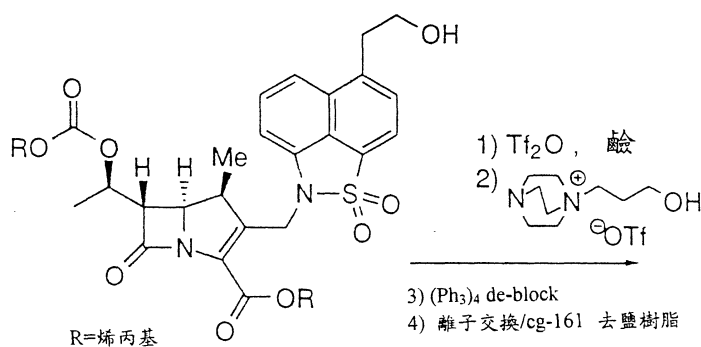
五、發明說明 (94)

用5%氯化鈉溶液沖提，以每8毫升沖提液為收集單位，將第4-36個收集的沖提液置於冰浴冷卻，然後再移入琥珀色的CG-161樹脂(30毫升， 8×2.5 公分)，用冰的去離子水(200毫升)沖洗管柱，再用20%異丙醇水溶液沖提，以每8毫升沖提液為收集單位，將第5-10份合併，濃縮至大約15毫升，再以冷凍乾燥處理，即可得到該化合物(0.157克)。

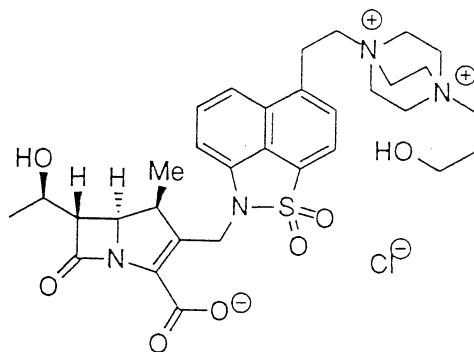
^1H NMR (D_2O , 500 MHz) δ 1.08 (d, 1- CH_3), 1.18 (d, CH_3CHOH), 3.01 (dq, H-1), 3.36 (dd, H-6), 3.67 (m, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{Q}$), 3.93 (m, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{Q}$), 3.93 (dd, H-5), 4.10 (dq, H-8), 4.25及4.37 (2m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4.46 (s, CH_2CONH_2), 4.51及5.12 (2d's, CH_2N), 6.63 (d, ArH), 7.37 (t, ArH), 7.42 (d, ArH), 7.73 (d, ArH)及8.00 (d, ArH)。

實例 7

(1S, 5R, 6S)-2-(4-(2-(((3-羥基丙-1-基)-1, 4-重氮鎘二環[2.2.2]辛-1-基))-乙基))(1,8-萘磺內鹽胺)甲基)-6-[1(R)-羥基乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸氯



五、發明說明 (95)



取含有烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-(4-((2-羥基)-乙基-1,8-萘磺內鹽胺)甲基)-6-[1(R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸(0.29克, 0.486毫莫耳)的二氯甲烷(9毫升)溶液, 充入氮氣, 置於甲醇/冰浴(-15°C)冷卻, 然後依序加入2, 6-二甲基吡啶(0.17毫升, 1.46毫莫耳)及三氟甲烷磺酸酐(0.123毫升, 0.729毫莫耳), 30分鐘後, 加入二氯甲烷(100毫升)及0.05 N鹽酸溶液(100毫升)萃取, 二氯甲烷層用水(100毫升)洗過, 用硫酸鎂乾燥, 然後過濾到含有1-胺基甲鹽甲基-4-氮-1-氮鎗二環[2.2.2]辛烷三氟-甲烷磺酸鹽(0.187克, 0.461毫莫耳)之乙腈(4毫升)溶液的瓶中, 並於真空濃縮, 可以得到粘稠的油狀物(ca. 1毫升), 30分鐘後, 用二甲基甲鹽氨(5毫升)稀釋, 再加入含有0.5 M乙基己酸鈉的乙酸乙酯溶液(0.84毫升, 0.419毫莫耳), 以及乙基己酸(0.067毫升, 0.419毫莫耳), 同時置於冰浴中冷卻, 使用一火石活瓣, 將氮氣導入溶液表面, 並加入三苯基膦(0.033克, 0.126毫莫耳)與肆(三

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (96)

苯基膦)鈀(0.146克, 0.126毫莫耳), 1小時後, 接著加入乙醚(50毫升), 倒出上層液, 沉澱之固體再用乙醚(50毫升)洗過, 然後於真空乾燥, 將固體溶於1:1的乙腈/水(5毫升), 然後移入Bio-Rad的弱陽離子交換樹脂(21毫升, 2.75×4 公分, macroprep cm弱陽離子交換樹脂, 鈉循環), 管柱用1:1的乙腈/水(22毫升)與水(100毫升)洗過, 然後用5%氯化鈉溶液沖提, 以每8毫升沖提液為收集單位, 將第5-30個收集的沖提液置於冰浴冷卻, 然後再移入琥珀色的161樹脂(30毫升, 8×2.5 公分), 用冰的去離子水(200毫升)沖洗管柱, 再用20%異丙醇水溶液沖提, 以每8毫升沖提液為收集單位, 將第5-9份合併, 濃縮至大約15毫升, 再以冷凍乾燥處理, 即可得到該化合物(0.18克)。

^1H NMR (D_2O , 500 MHz) δ 0.97 (d, 1- CH_3), 1.14 (d, CH_3CHOH), 2.05 (m, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 2.89 (dq, H-1), 3.29 (dd, H-6), 3.61 (m, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{Q}$), 3.74 (2m, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.83 (dd, H-5), 3.91 (m, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{Q}$), 4.05 (dq, H-8), 4.13及4.24 (2m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4.37及5.03 (2d's, CH_2N), 6.47 (d, ArH), 7.19 (t, ArH), 7.29 (d, ArH), 7.67 (d, ArH)及7.91 (d, ArH)。

實例8

(1S, 5R, 6S)-2-(4-(2-((1-甲基咪唑-3-鎗))-乙基)
(1,8-萘磺內鹽胺)甲基)-6-[1(R)-羥基乙基]-1-甲基卡巴
盤-2-能-3-羧酸

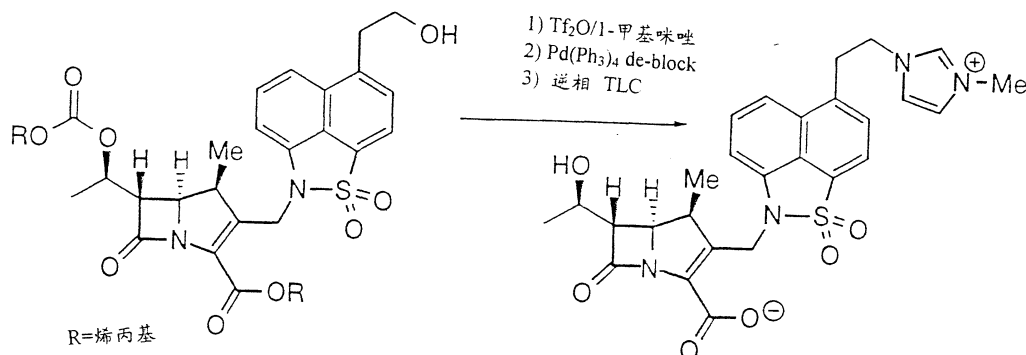
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (97)



取含有烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-(4-(2-(羥基)-乙基)-1,8-萘磺內醯胺)甲基)-6-[1(R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸(0.03克, 0.05毫莫耳)的二氯甲烷(0.5毫升)溶液, 充入氮氣, 在乾冰/丙酮浴中冷卻, 依序加入1-甲基咪唑(0.016毫升, 0.20毫莫耳)及三氟甲烷-磺酸酐(0.017毫升, 0.10毫莫耳), 5分鐘後, 將反應瓶移出, 在室溫下攪拌50分鐘, 再加入1-甲基-咪唑(0.016毫升, 0.20毫莫耳), 20分鐘後, 加入二氯甲烷(20毫升)及水(20毫升)萃取, 二氯甲烷層用水(100毫升)洗過, 用硫酸鎂乾燥, 過濾, 蒸乾, 所得油狀物(0.0436克)溶於二甲基甲醯氨(0.7毫升), 並置於冰浴中冷卻, 然後加入含有0.5 M乙基己酸鈉的乙酸乙酯(0.11毫升, 0.055毫莫耳)以及乙基己酸(0.018毫升, 0.11毫莫耳), 使用一火石活瓣, 將氮氣導入溶液表面, 並加入三苯基膦(0.004克, 0.0165毫莫耳)與肆(三苯基膦)鈰(0.019克, 0.0165毫莫耳), 反應70分鐘, 接著加入乙醚(6毫升), 倒出上層液, 沉澱之固體再用乙醚(6毫升)洗過, 然後於真空乾燥, 所得

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

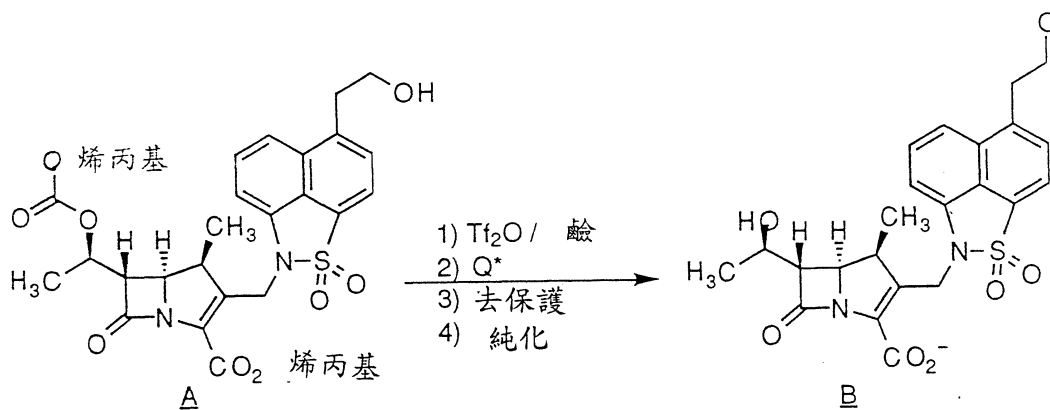
象

五、發明說明 (98)

固體移到1000微米的逆相薄層層析板上，以30%乙腈/水展開，再以80%乙腈/水(15毫升)沖提，沖出液加去離子水(15毫升)稀釋，並用己烷(40毫升)洗過，蒸乾至大約2毫升，冷凍乾燥後，可得到此化合物(0.017克)。

^1H NMR (D_2O , 500 MHz) δ 1.14 (d, 1- CH_3), 1.22 (d, CH_3CHOH), 3.08 (dq, H-1), 3.40 (dd, H-6), 3.55 (m, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{Q}$), 3.60 (s, ImMe), 4.04 (dd, H-5), 4.18 (dq, H-8), 4.52 (m, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{Q}$), 4.57 及 5.19 (2d's, CH_2N), 6.75 (d, ArH), 7.20 及 7.22 (2m, ImH), 7.24 (d, ArH), 7.39 (t, ArH), 7.47 (d, ArH), 7.93 (d, ArH) 及 8.20 (s, ImH)。

實例 9-23



實例 7 與 8 的程序做適當修改，烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-[N-(4-(2-羥基)-乙基)-1,8-萘磺內醯胺)-甲基]-6-[(1R)-(烯丙氧基羰氧基)乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸(化合物 A) 與化合物 Q^* 反應，可以合成分子式 B 所表示的化合物，其中， Q^* 與 Q 的結構，分別如下表所示。

五、發明說明 (99)

表

#	Q*	Q	#	Q*	Q	#	Q*	Q
9			10			11		
12			13			14		
15			16			17		
18			19			20		

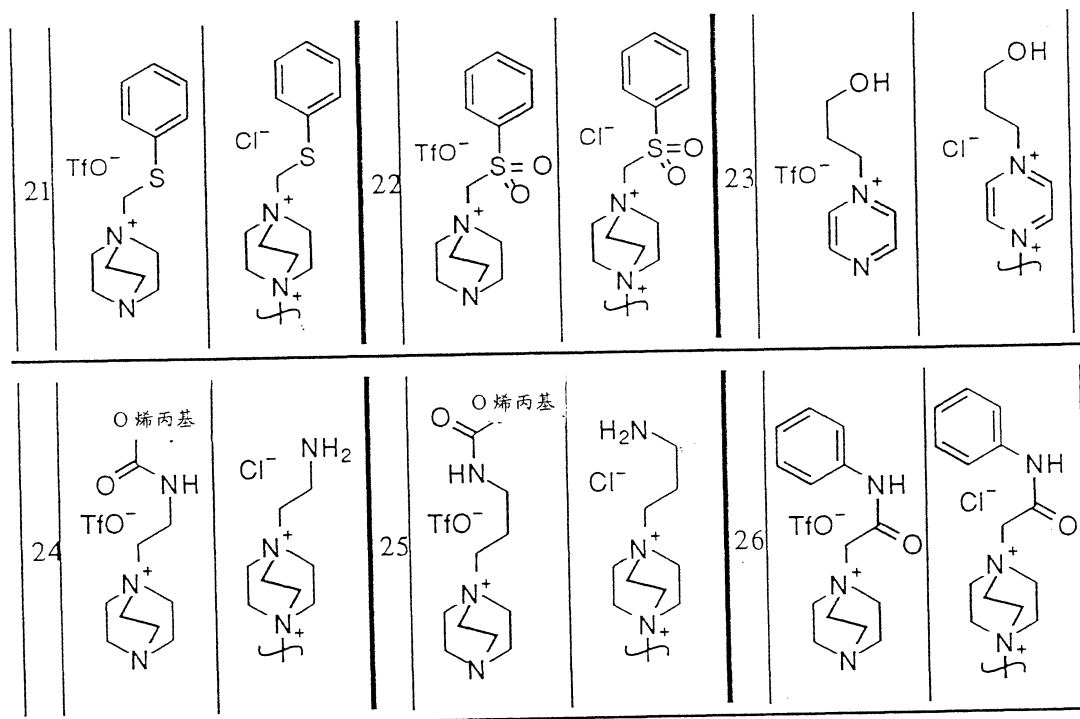
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

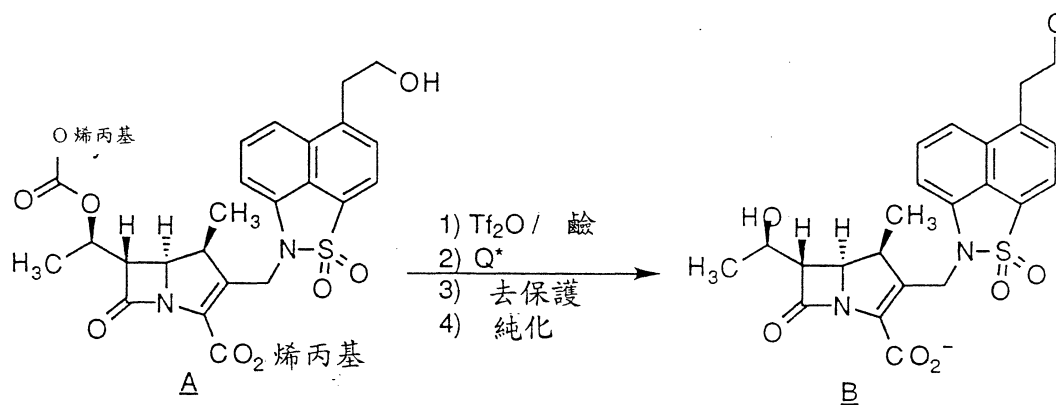
象

五、發明說明 (100)



TfO - 代表 triflate 陰離子

實例 27-32



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

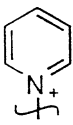
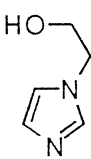
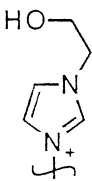
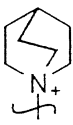
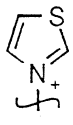
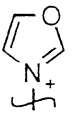
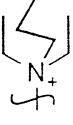
訂

東

五、發明說明 (101)

實例8的程序做適當修改，烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-[N-(4-(2-羥基)-乙基)-1,8-萘磺內醯胺)-甲基]-6-[(1R)-(烯丙氧基羰氧基)乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸(化合物A)與化合物Q*反應，可以合成分子式B所表示的化合物，其中，Q*與Q的結構，分別如下表所示。

表

#	Q*	Q	#	Q*	Q	#	Q*	Q
27			28			29		
30			31			32		

實例33

烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-(4-(3-(羥基)-丙基)-1,8-萘磺內醯胺)甲基)-6-[1(R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸的合成

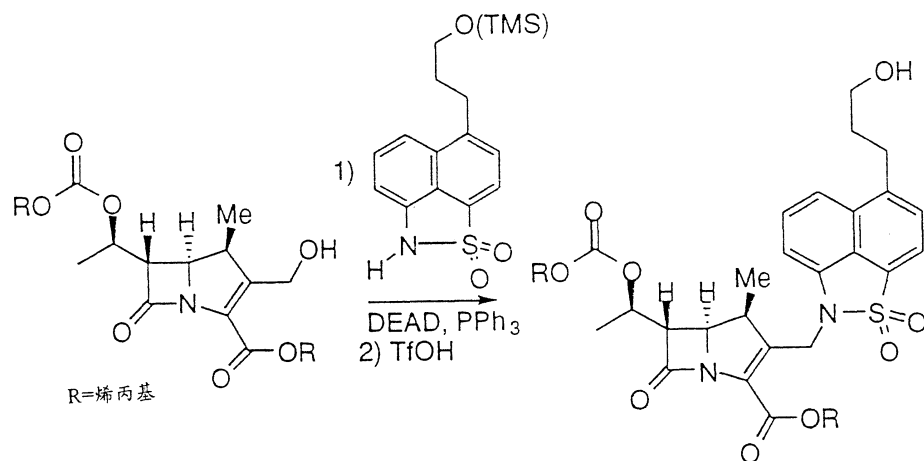
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (102)



步驟1與2：烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-(4-(3-(羥基)-丙基)-1,8-萘磺內醯胺)甲基)-6-[1(R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸

實例6步驟1與2的程序做適當修改，烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-(羥基甲基)-6-[1(R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸與4-(3-三甲基矽烷氧基丙-1-基)-1,8-萘磺內醯胺反應，可以生成烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-[N-(4-(2-羥基)-丙基)-1,8-萘磺內醯胺)-甲基)-6-[(1R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

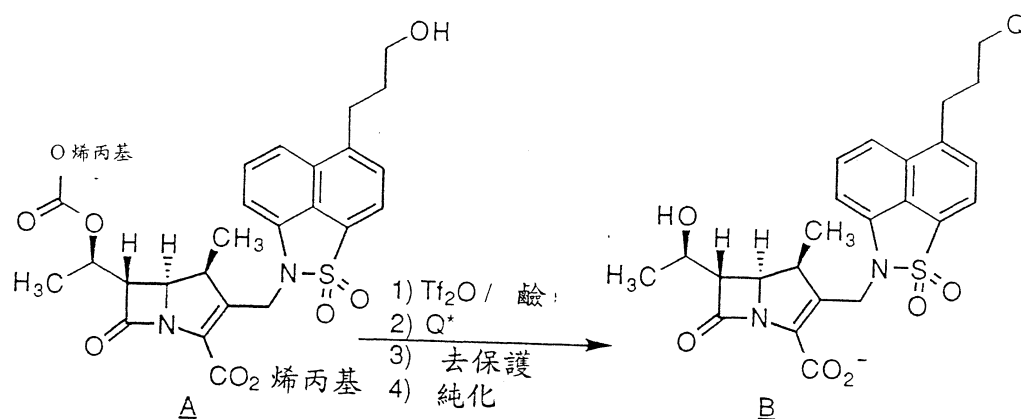
裝

訂

象

五、發明說明 (103)

實例 34-36



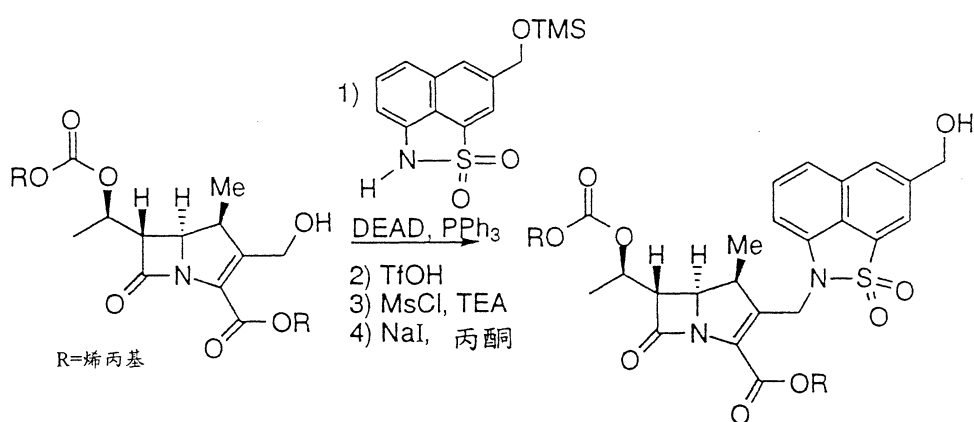
實例 7 與 8 的程序做適當修改，烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-[N-(4-(3-羥基)-丙基)-1,8-萘磺內醯胺)-甲基]-6-[(1R)-(烯丙氧基羧基)乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸(化合物 A)與化合物 Q^* 反應，可以合成分子式 B 所表示的化合物，其中， Q^* 與 Q 的結構，分別如下表所示。

表

#	Q^*	Q	#	Q^*	Q	#	Q^*	Q
34			35			36		

實例 37

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

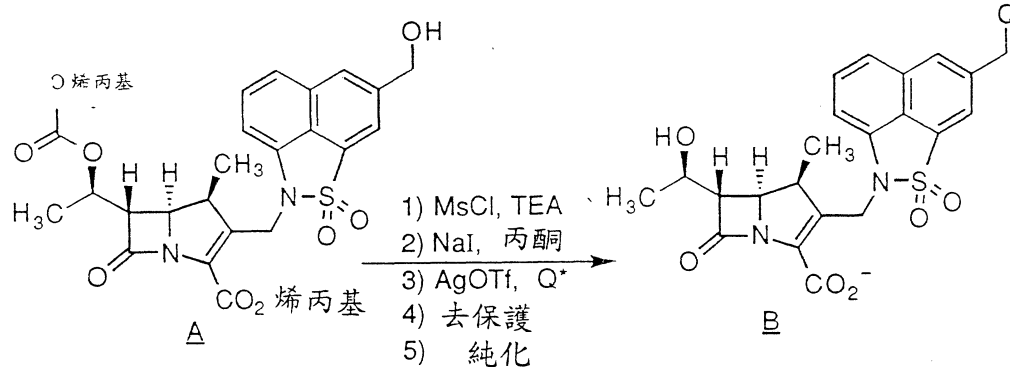


訂

實例1步驟1與2的程序做適當修改，烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-(羥基甲基)-6-[(1R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸與3-(三甲基矽烷氧基甲基)-1,8-萘磺內醯胺反應，可以生成烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-[N-(3-(羥基甲基)-1,8-萘磺內醯胺)-甲基)-6-[(1R)-(烯丙氧基羰基)乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸。

五、發明說明 (105)

實例 38-40



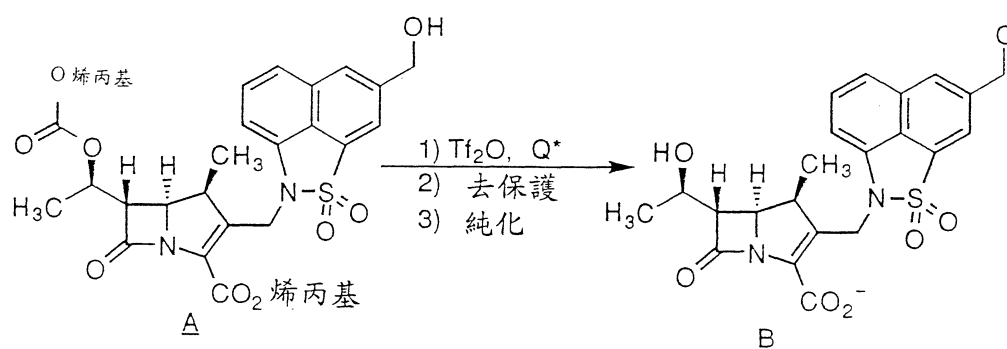
實例 1 步驟 3 與 4 的程序做適當修改，烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-[N-(3-(羥基甲基)-1,8-萘磺內醯胺)-甲基]-6-[(1R)-(烯丙氧基羰氧基)乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸(化合物A)與化合物Q*反應，可以合成分子式B所表示的化合物，其中，Q*與Q的結構，分別如下表所示。

表

#	Q*	Q	#	Q*	Q	#	Q*	Q
38			39			40		

五、發明說明 (106)

實例 41-43



實例3的程序做適當修改，烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-[N-(3-(羥基甲基)-1,8-萘磺內鹽胺)-甲基]-6-[(1R)-(烯丙氧基羰氧基)乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸(化合物A)與化合物 Q^* 反應，可以合成分子式B所表示的化合物，其中， Q^* 與Q的結構，分別如下表所示。

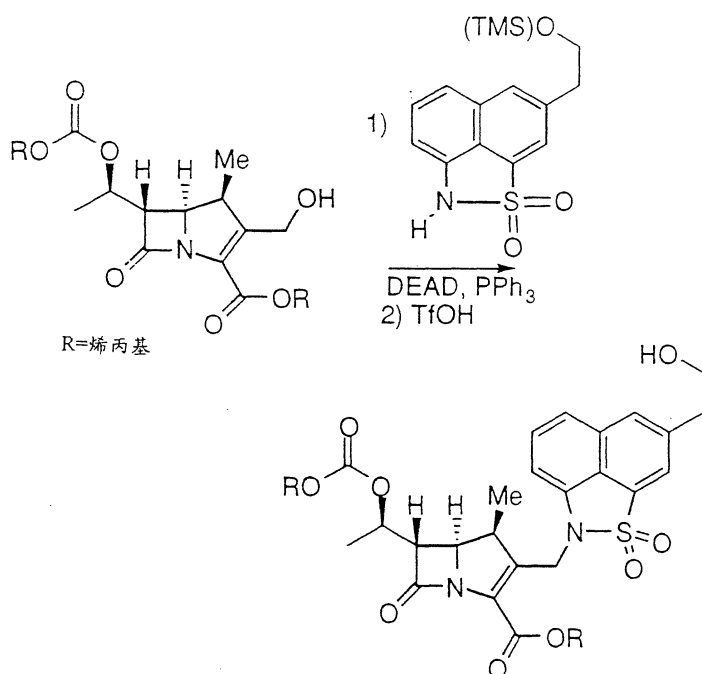
表

#	Q^*	Q	#	Q^*	Q	#	Q^*	Q
41			42			43		

五、發明說明 (107)

實例 44

烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-(3-(2-(羥基)-乙基)-1,8-萘磺
內鹽胺)甲基)-6-[1(R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡
巴盤-2-能-3-羧酸的合成



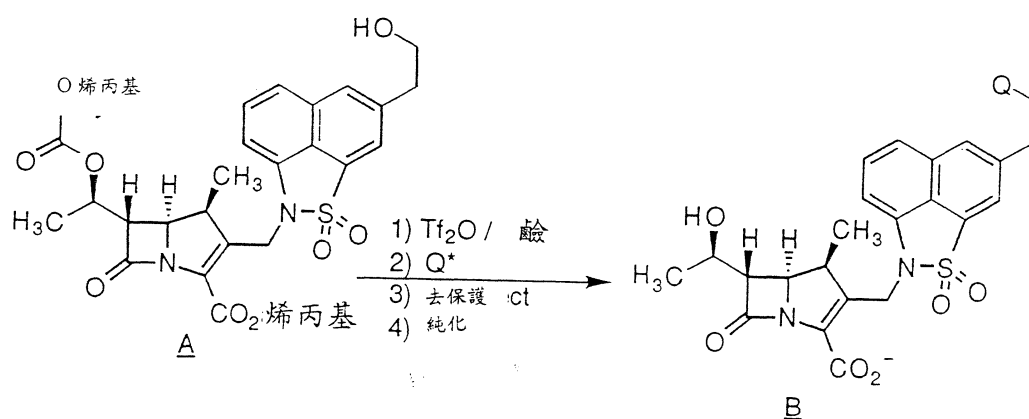
步驟 1 與 2：烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-(3-(2-(羥基)-乙基)-
1,8-萘磺內鹽胺)甲基)-6-[1(R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-
1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸

實例 6 步驟 1 與 2 的程序做適當修改，烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-(羥基甲基)-6-[1(R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲

五、發明說明 (108)

基卡巴盤-2-能-3-羧酸與3-(2-三甲基矽烷氧基乙-1-基)-1,8-萘磺內醯胺反應，可以生成烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-[N-(3-(2-羥基)-乙基)-1,8-萘磺內醯胺)-甲基]-6-[(1R)-(烯丙氧基羰氧基)乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸。

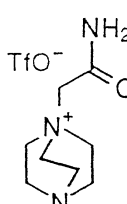
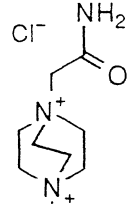
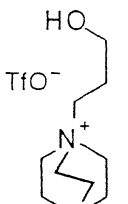
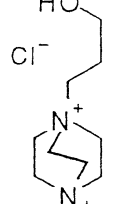
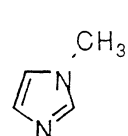
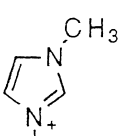
實例 45-47



實例 7 與 8 的程序做適當修改，烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-[N-(3-(2-羥基)-乙基)-1,8-萘磺內醯胺)-甲基]-6-[(1R)-(烯丙氧基羰氧基)乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸(化合物 A)與化合物 Q^* 反應，可以合成分子式 B 所表示的化合物，其中， Q^* 與 Q 的結構，分別如下表所示。

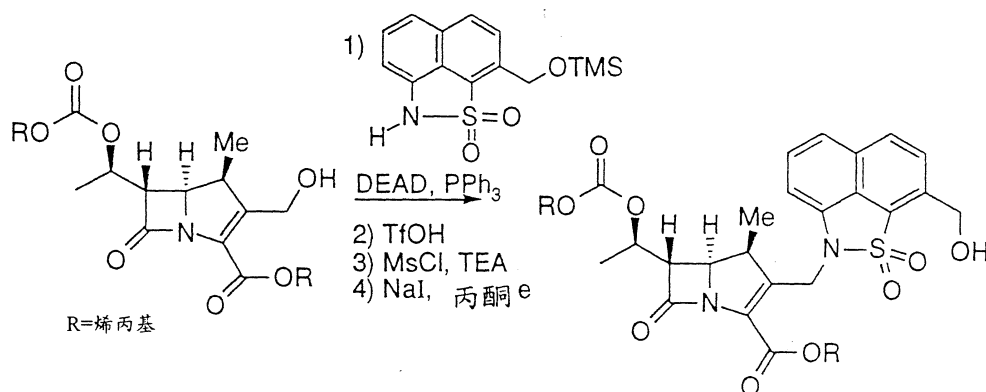
五、發明說明 (109)

表

#	Q*	Q	#	Q*	Q	#	Q*	Q
45			46			47		

實例 48

烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-(2-(羥基甲基-1,8-萘磺內鹽胺
)甲基)-6-[1(R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡巴盤-
2-能-3-羧酸的合成

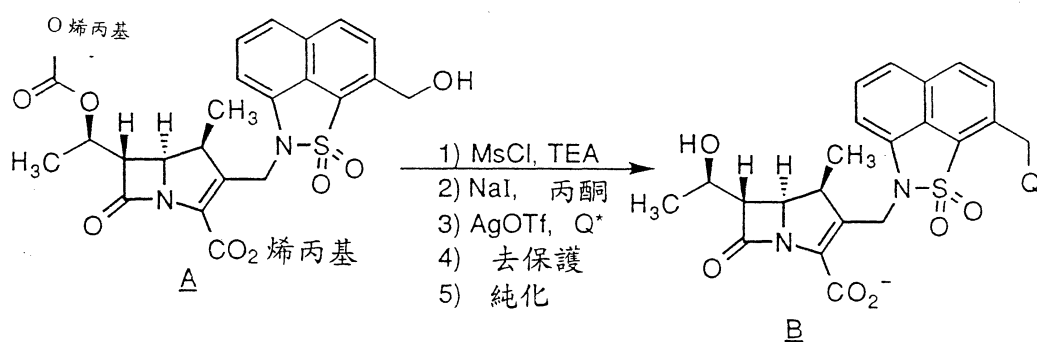


五、發明說明 (110)

步驟1與2：烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-(2-(羥基甲基)-1,8-萘磺內鹽胺)甲基)-6-[1(R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸

實例1步驟1與2的程序做適當修改，烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-(羥基甲基)-6-[1(R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸與2-(三甲基矽烷氧基甲基)-1,8-萘磺內鹽胺反應，可以生成烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-[N-(2-(羥基甲基)-1,8-萘磺內鹽胺)-甲基]-6-[(1R)-(烯丙氧基羰基)乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸。

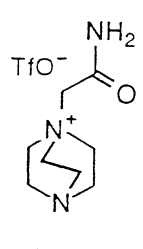
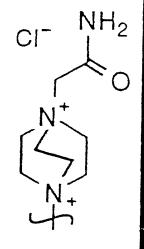
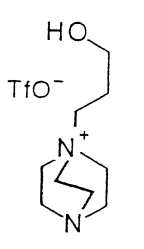
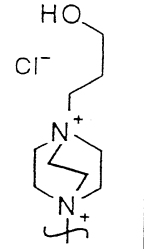
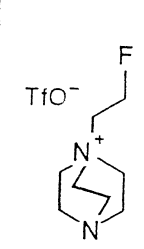
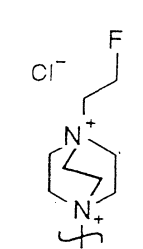
實例49-51



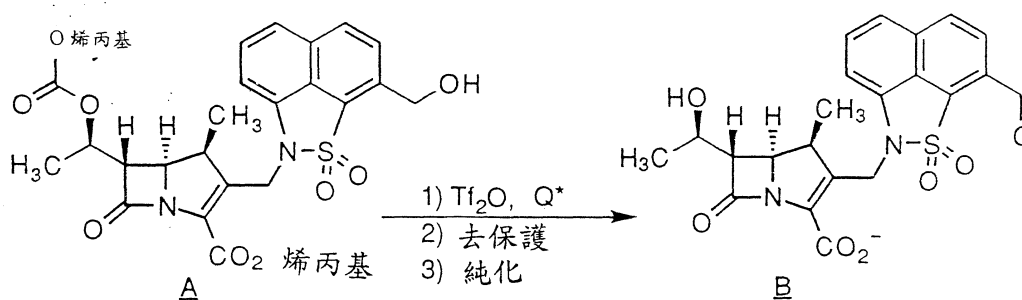
實例1步驟3與4的程序做適當修改，烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-[N-(2-(羥基甲基)-1,8-萘磺內鹽胺)-甲基]-6-[(1R)-(烯丙氧基羰基)乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸(化合物A)與化合物Q*反應，可以合成分子式B所表示的化合物，其中，Q*與Q的結構，分別如下表所示。

五、發明說明 (111)

表

#	Q*	Q	#	Q*	Q	#	Q*	Q
49			50			51		

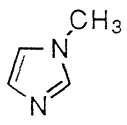
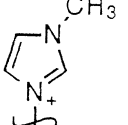
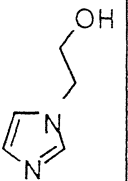
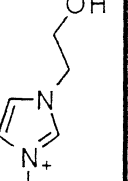
實例 52-54



實例3的程序做適當修改，烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-[N-(2-(羥基甲基)-1,8-萘磺內鹽胺)-甲基]-6-[(1R)-(烯丙氧基羰氧基)乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸(化合物A)與化合物 Q^* 反應，可以合成分子式B所表示的化合物，其中， Q^* 與Q的結構，分別如下表所示。

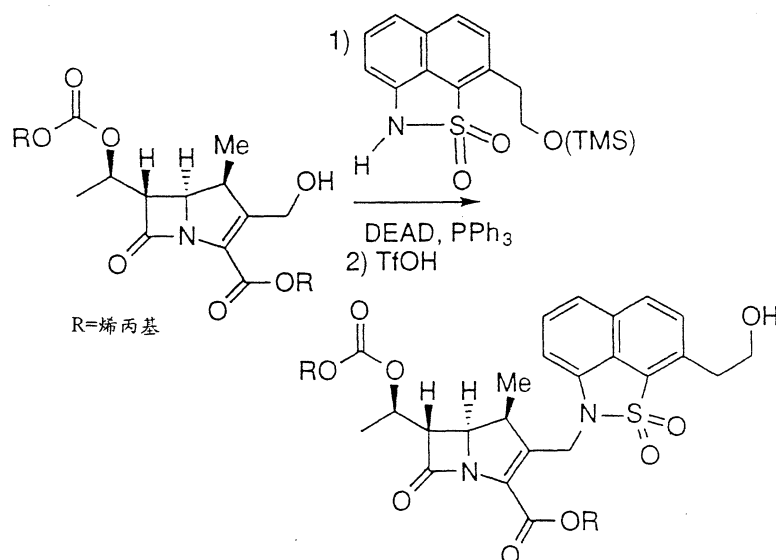
五、發明說明 (112)

表

#	Q*	Q	#	Q*	Q	#	Q*	Q
52			53			54		

實例 55

烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-(2-(2-(羥基)-乙基)-1,8-萘磺
內鹽胺)甲基)-6-[1(R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡
巴盤-2-能-3-羧酸的合成

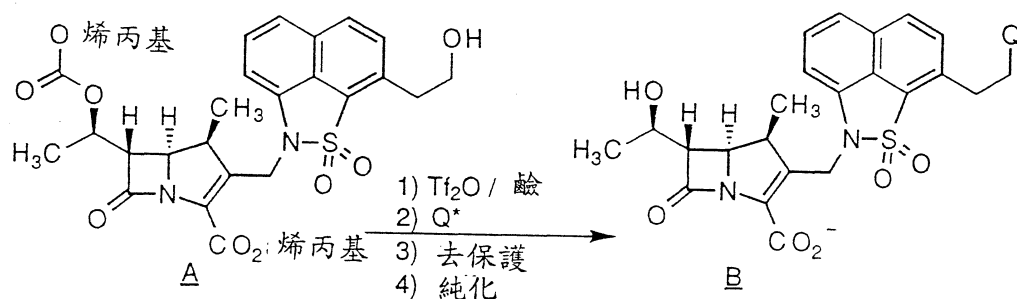


五、發明說明 (113)

步驟1與2：烯丙基 (1S, 5R, 6S)-2-(2-(2-(羥基)-乙基)-1,8-萘磺內鹽胺)甲基)-6-[1(R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸

實例6步驟1與2的程序做適當修改，烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-(羥基甲基)-6-[1(R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸與2-(2-三甲基矽烷氧基乙-1-基)-1,8-萘磺內鹽胺反應，可以生成烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-[N-(2-(2-羥基)-乙基)-1,8-萘磺內鹽胺)-甲基)-6-[(1R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸。

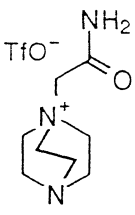
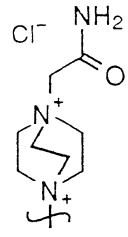
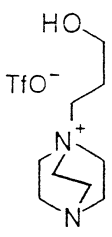
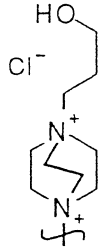
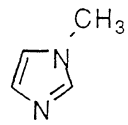
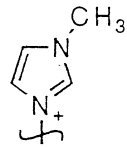
實例 56-58



實例7與8的程序做適當修改，烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-[N-(2-(2-羥基)-乙基)-1,8-萘磺內鹽胺)-甲基]-6-[(1R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸(化合物A)與化合物 Q^* 反應，可以合成分子式B所表示的化合物，其中， Q^* 與Q的結構，分別如下表所示。

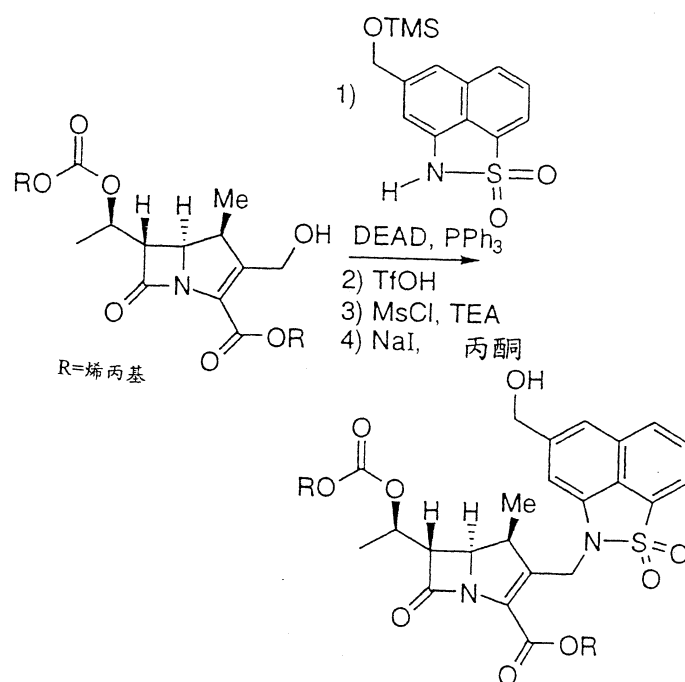
五、發明說明 (114)

表

#	Q*	Q	#	Q*	Q	#	Q*	Q
56			57			58		

實例 59

烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-(6-(羥基甲基-1,8-萘磺內鹽胺
(甲基)-6-[1(R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡巴盤-
2-能-3-羧酸的合成



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

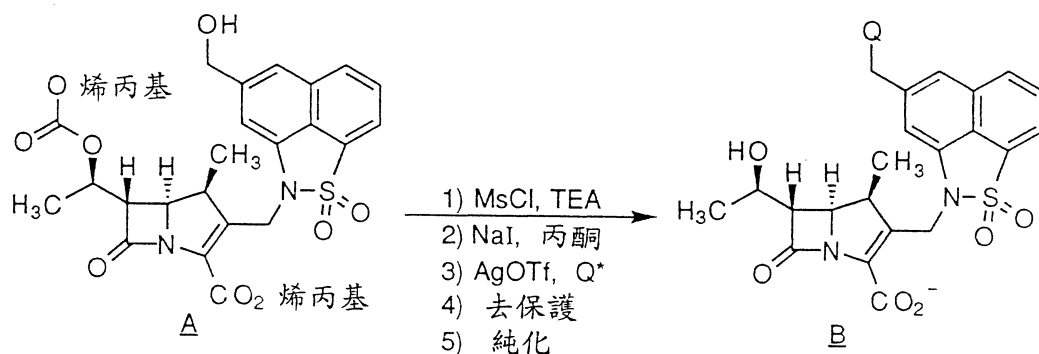
象

五、發明說明 (115)

步驟1與2：烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-(6-(羥基甲基)-1,8-萘磺內鹽胺)甲基)-6-[1(R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸

實例1步驟1與2的程序做適當修改，烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-(羥基甲基)-6-[1(R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸與6-(三甲基矽烷氧基甲基)-1,8-萘磺內鹽胺反應，可以生成烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-[N-(6-(羥基甲基)-1,8-萘磺內鹽胺)-甲基]-6-[(1R)-(烯丙氧基羰基)乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸。

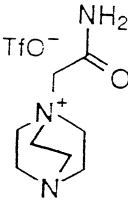
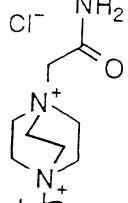
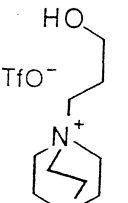
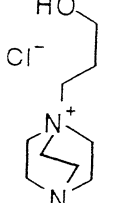
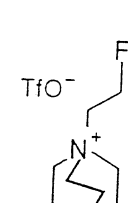
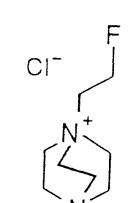
實例 60-62



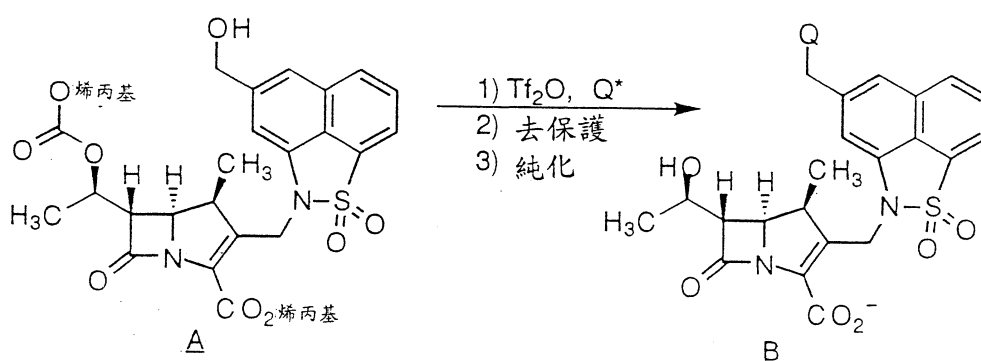
實例1步驟3與4的程序做適當修改，烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-[N-(6-(羥基甲基)-1,8-萘磺內鹽胺)-甲基]-6-[(1R)-(烯丙氧基羰基)乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸(化合物A)與化合物Q*反應，可以合成分子式B所表示的化合物，其中，Q*與Q的結構，分別如下表所示。

五、發明說明 (116)

表

#	Q*	Q	#	Q*	Q	#	Q*	Q
60			61			62		

實例 63-65



實例3的程序做適當修改，烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-[N-(6-(羥基甲基)-1,8-萘磺內醯胺)-甲基]-6-[(1R)-(烯丙氧基羰氧基)乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸(化合物A)與化合物Q*反應，可以合成分子式B所表示的化合物，其中，Q*與Q的結構，分別如下表所示。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

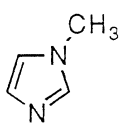
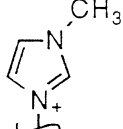
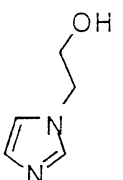
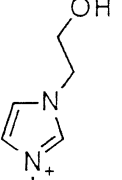
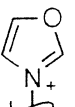
裝

訂

象

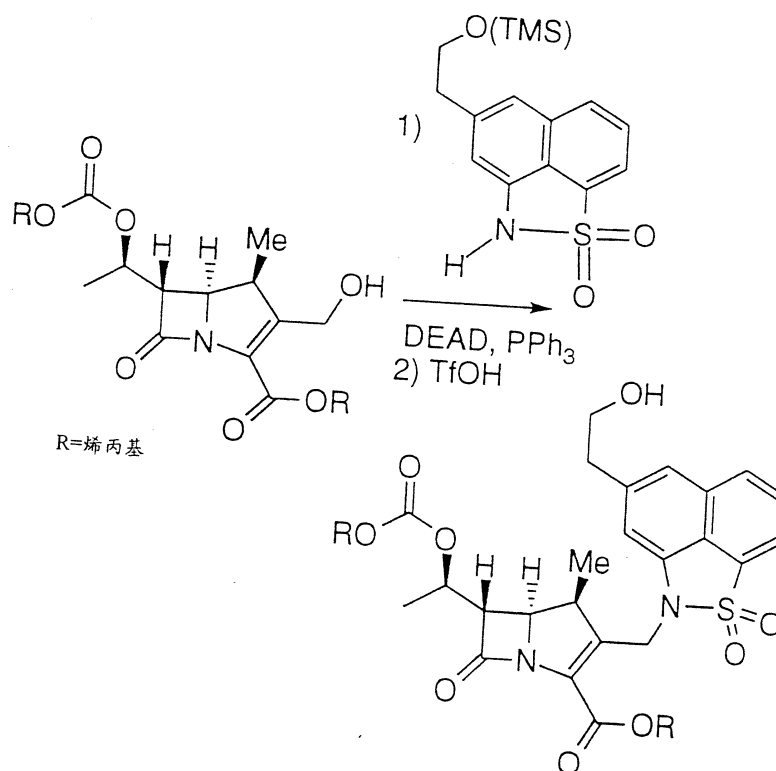
五、發明說明 (117)

表

#	Q*	Q	#	Q*	Q	#	Q*	Q
63			64			65		

實例 66

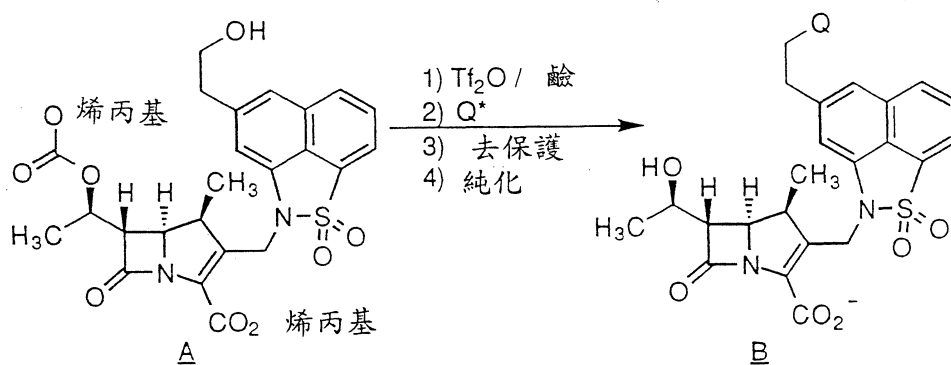
烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-(6-(2-(羥基)-乙基)-1,8-萘磺
 內醯胺)甲基)-6-[1(R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡
 巴盤-2-能-3-羧酸的合成



五、發明說明 (118)

步驟1與2：烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-(6-(2-(羥基)-乙基)-1,8-萘磺內鹽胺)甲基)-6-[1(R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸

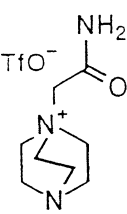
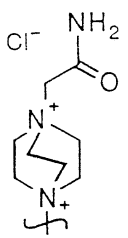
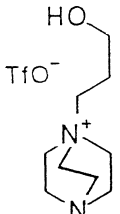
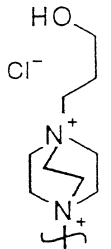
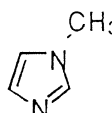
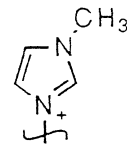
實例6步驟1與2的程序做適當修改，烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-(羥基甲基)-6-[1(R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸與6-(2-三甲基矽烷氧基乙-1-基)-1,8-萘磺內鹽胺反應，可以生成烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-[N-(6-(2-羥基)-乙基)-1,8-萘磺內鹽胺)-甲基]-6-[(1R)-(烯丙氧基羰氧基)乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸。

實例67-69

實例7與8的程序做適當修改，烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-[N-(6-(2-羥基)-乙基)-1,8-萘磺內鹽胺)-甲基]-6-[(1R)-(烯丙氧基羰氧基)乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸(化合物A)與化合物 Q^* 反應，可以合成分子式B所表示的化合物，其中， Q^* 與Q的結構，分別如下表所示。

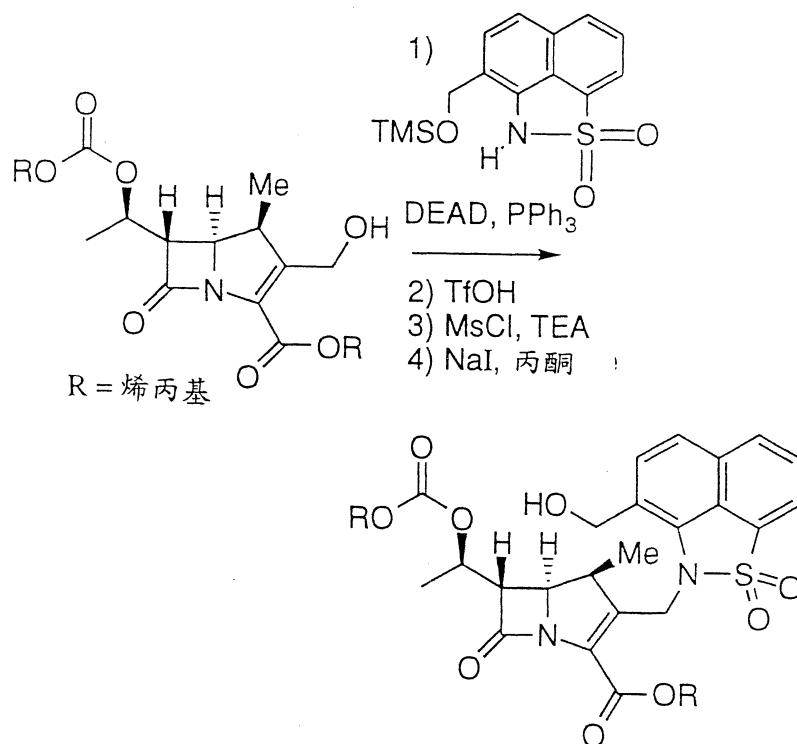
五、發明說明 (119)

表

#	Q*	Q	#	Q*	Q	#	Q*	Q
67			68			69		

實例 70

烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-(7-(羥基甲基-1,8-萘磺內鹽胺
)甲基)-6-[1(R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡巴盤-
2-能-3-羧酸的合成

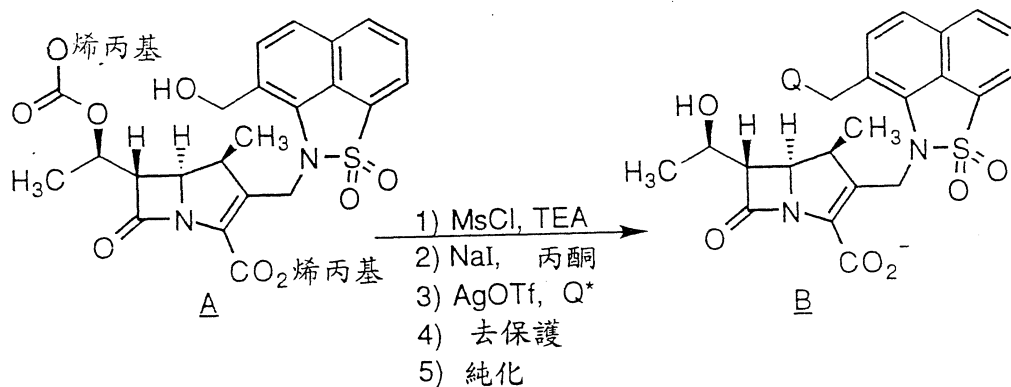


五、發明說明 (120)

步驟1與2：烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-(7-(羥基甲基-1,8-萘磺內鹽胺)甲基)-6-[1(R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸

實例1步驟1與2的程序做適當修改，烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-(羥基甲基)-6-[1(R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸與7-(三甲基矽烷氧基甲基)-1,8-萘磺內鹽胺反應，可以生成烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-[N-(7-(羥基甲基)-1,8-萘磺內鹽胺)-甲基]-6-[(1R)-(烯丙氧基羰基)乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸。

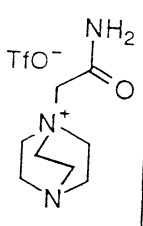
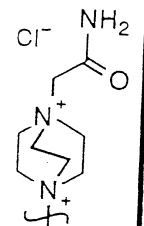
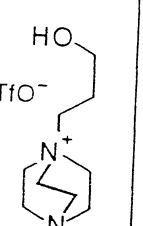
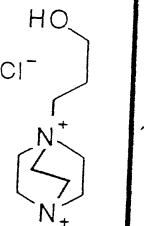
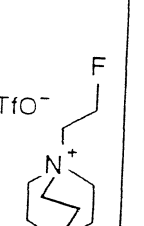
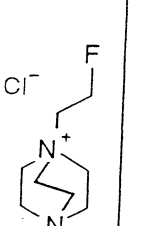
實例71-73



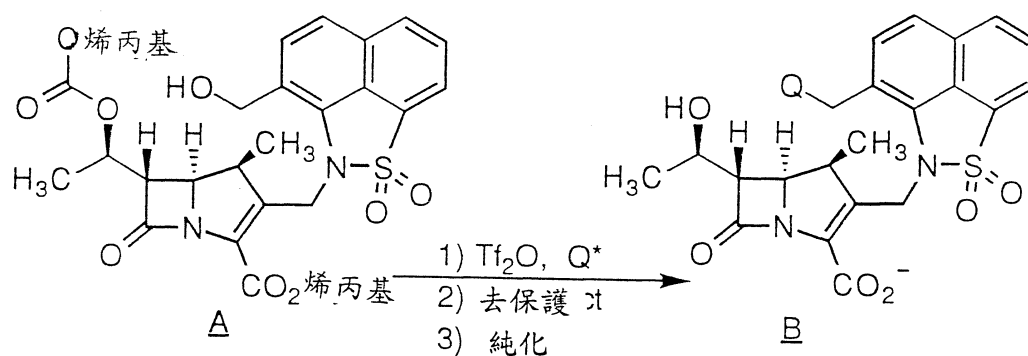
實例1步驟3、4的程序做適當修改，烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-[N-(7-(羥基甲基)-1,8-萘磺內鹽胺)-甲基]-6-[(1R)-(烯丙氧基羰基)乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸(化合物A)與化合物Q*反應，可以合成分子式B所表示的化合物，其中，Q*與Q的結構，分別如下表所示。

五、發明說明 (121)

表

#	Q*	Q	#	Q*	Q	#	Q*	Q
71			72			73		

實例 74-76



實例3的程序做適當修改，烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-[N-(7-(羥基甲基)-1,8-萘磺內醯胺)-甲基]-6-[(1R)-(烯丙氧基羰氧基)乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸(化合物A)與化合物Q*反應，可以合成分子式B所表示的化合物，其中，Q*與Q的結構，分別如下表所示。

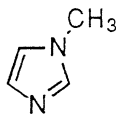
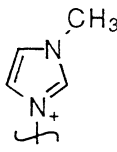
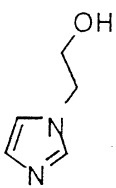
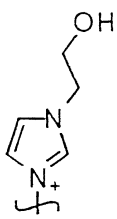
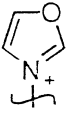
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

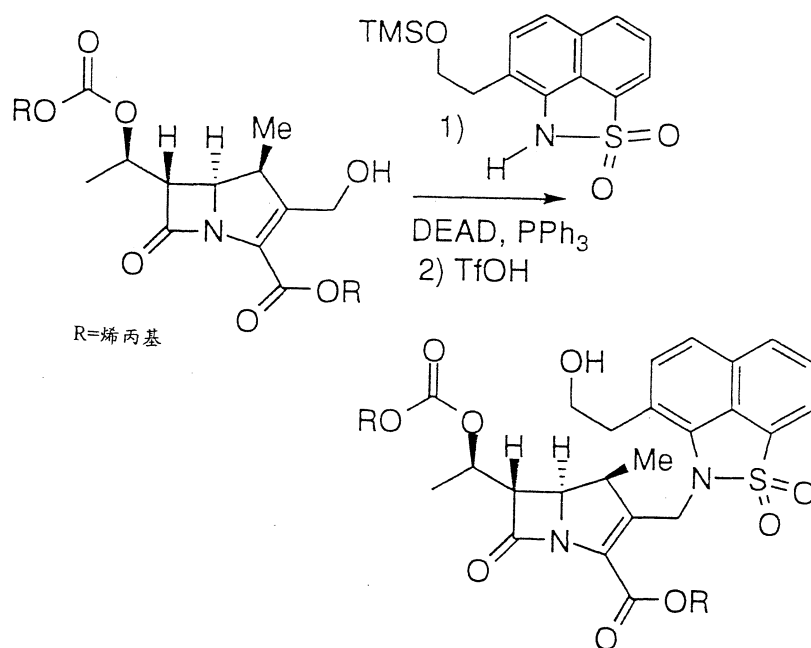
五、發明說明 (122)

表

#	Q*	Q	#	Q*	Q	#	Q*	Q
74			75			76		

實例 77

烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-(7-(2-(羥基)-乙基)-1,8-萘磺
內鹽胺)甲基)-6-[1(R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡
巴盤-2-能-3-羧酸的合成

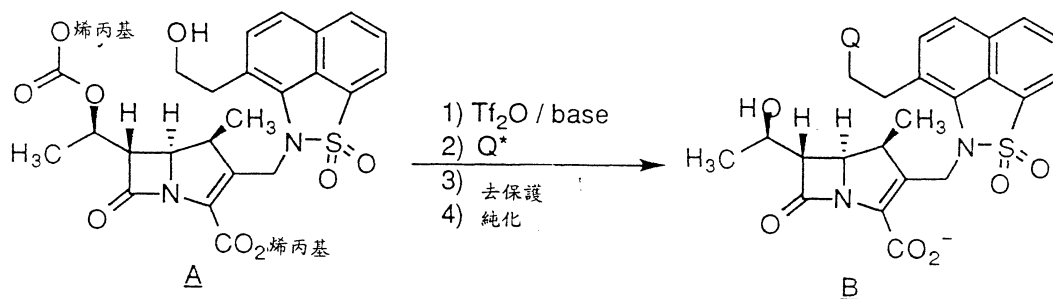


五、發明說明 (123)

步驟1與2：烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-(7-(2-(羥基)-乙基)-1,8-萘磺內醯胺)甲基)-6-[1(R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸

實例6步驟1與2的程序做適當修改，烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-(羥基甲基)-6-[1(R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸與7-(2-三甲基矽烷氧基乙-1-基)-1,8-萘磺內醯胺反應，可以生成烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-[N-(7-(2-羥基)-乙基)-1,8-萘磺內醯胺)-甲基]-6-[(1R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸。

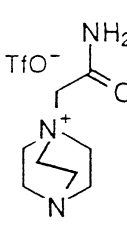
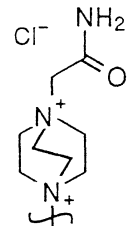
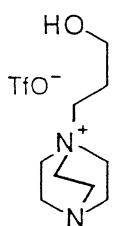
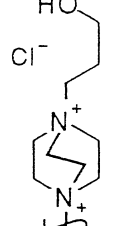
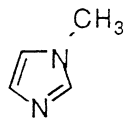
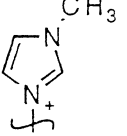
實例78-80



實例7及8的程序做適當修改，烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-[N-(7-(2-羥基)-乙基)-1,8-萘磺內醯胺)-甲基]-6-[(1R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸(化合物A)與化合物 Q^* 反應，可以合成分子式B所表示的化合物，其中， Q^* 與Q的結構，分別如下表所示。

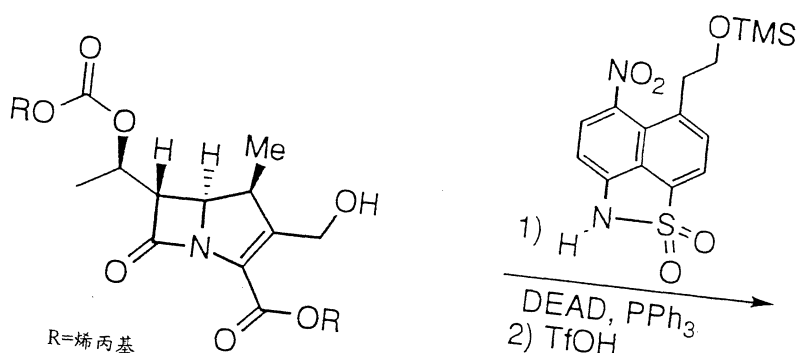
五、發明說明 (124)

表

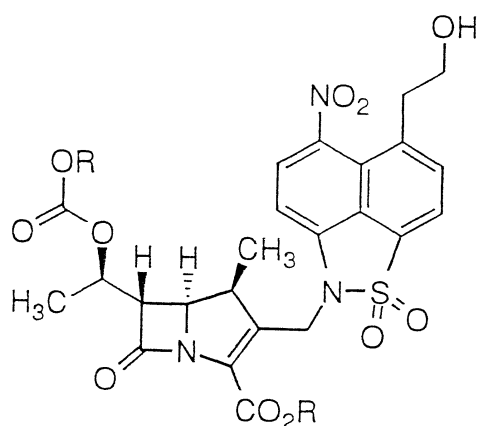
#	Q*	Q	#	Q*	Q	#	Q*	Q
78			79			80		

實例 81

烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-(4-(2-(羥基)-乙基-5-硝基-1,8-萘磺內醯胺)甲基)-6-[1(R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸的合成



五、發明說明 (125)



步驟1與2：烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-(4-(2-(羥基)-乙基)-5-硝基-1,8-萘磺內醯胺)甲基)-6-[1(R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸

實例6步驟1與2的程序做適當修改，烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-(羥基甲基)-6-[1(R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸與4-(2-三甲基矽烷氧基乙-1-基)-5-硝基-1,8-萘磺內醯胺反應，可以生成烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-[N-(4-(2-羥基)-乙基)-5-硝基-1,8-萘磺內醯胺)-甲基]-6-[(1R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

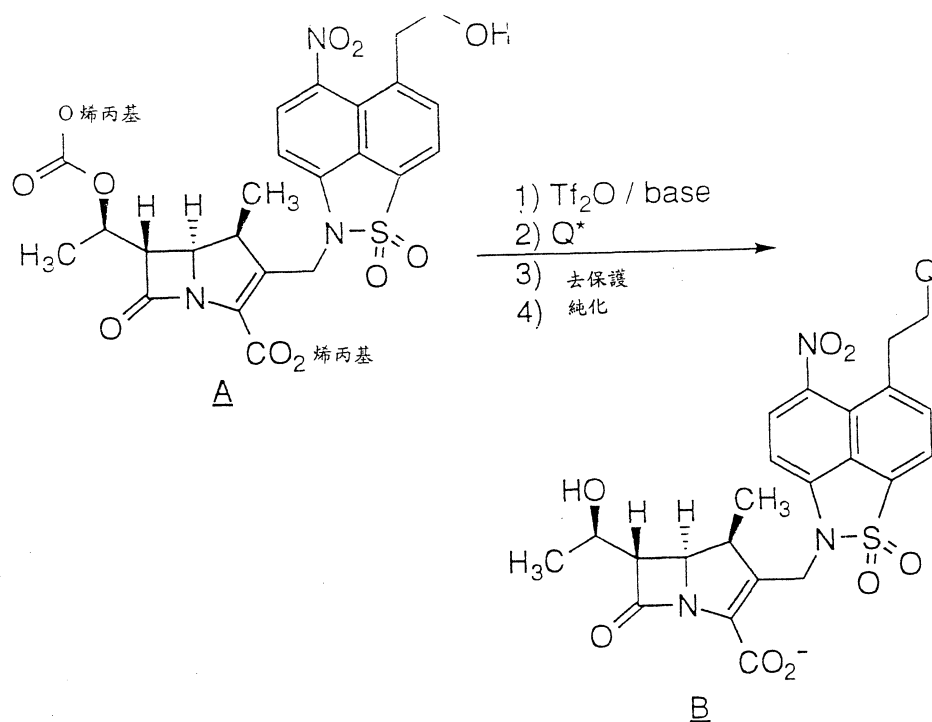
裝

訂

象

五、發明說明 (126)

實例 82-84



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

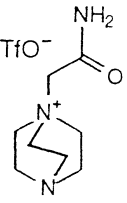
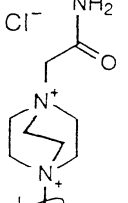
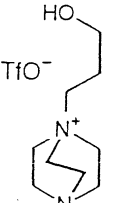
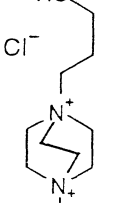
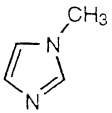
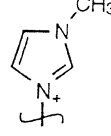
訂

象

實例 7 及 8 的程序做適當修改，烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-[N-(4-(2-羥基)-乙基)-5-硝基-1,8-萘磺內鹽胺)-甲基]-6-[(1R)-(烯丙氧基羧基)乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸(化合物 A)與化合物 Q^* 反應，可以合成分子式 B 所表示的化合物，其中， Q^* 與 Q 的結構，分別如下表所示。

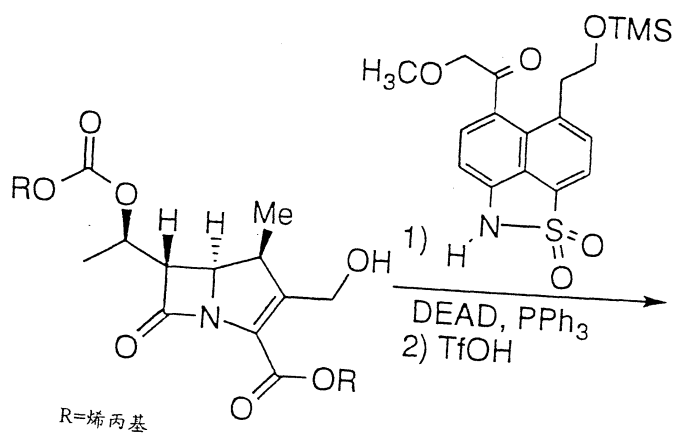
五、發明說明 (127)

表

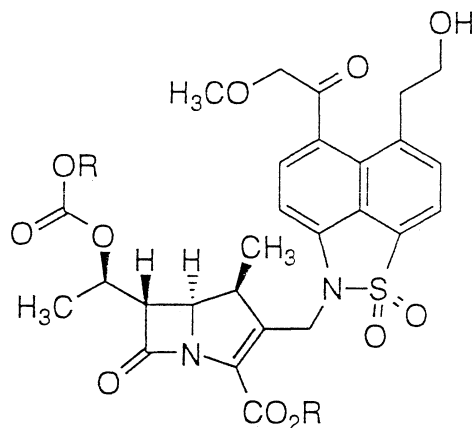
#	Q*	Q	#	Q*	Q	#	Q*	Q
82			83			84		

實例 85

烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-(4-(2-(羥基)-乙基)-5-甲氧乙
 鹽-1,8-萘磺內鹽胺)甲基)-6-[1(R)-(烯丙氧基羰基)氧乙
 基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸的合成



五、發明說明 (128)

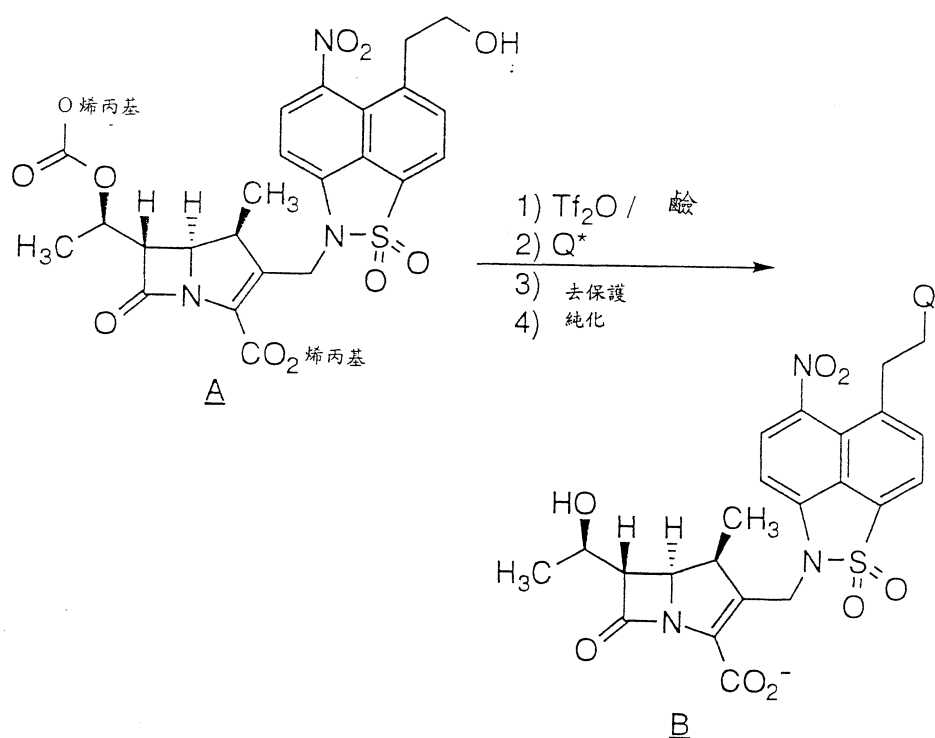


步驟1與2：烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-(4-(2-(羥基)-乙基)-5-甲氧基乙醯-1,8-萘磺內醯胺)甲基)-6-[1(R)(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸

實例6步驟1與2的程序做適當修改，烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-(羥基甲基)-6-[1(R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸與4-(2-三甲基矽烷氧基乙-1-基)-5-甲氧基乙醯-1,8-萘磺內醯胺反應，可以生成烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-[N-(4-(2-羥基)-乙基)-5-甲氧基乙醯-1,8-萘磺內醯胺)-甲基]-6-[(1R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸。

五、發明說明 (129)

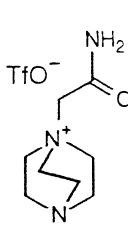
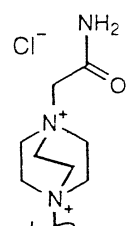
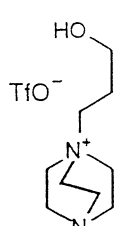
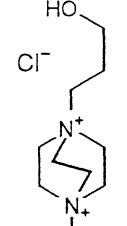
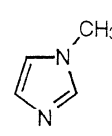
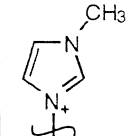
實例 86-88



實例 7 及 8 的程序做適當修改，烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-[N-(4-(2-羥基)-乙基)-5-甲氧乙醯-1,8-萘磺內醯胺)-甲基]-6-[(1R)-(烯丙氧基羧基)乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸(化合物 A)與化合物 Q^* 反應，可以合成分子式 B 所表示的化合物，其中， Q^* 與 Q 的結構，分別如下表所示。

五、發明說明 (130)

表

#	Q*	Q	#	Q*	Q	#	Q*	Q
86			87			88		

實例 89

烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-(4-(2-(羥基)-乙基-5-苯基-1,8-萘磺內鹽胺)甲基)-6-[1(R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-
1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸的合成

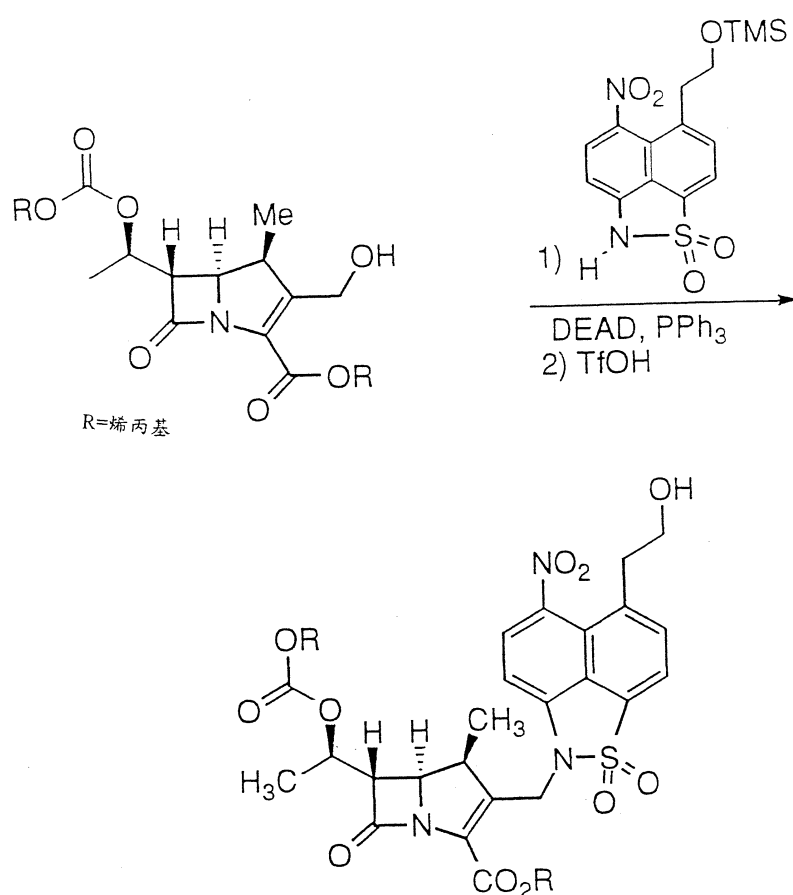
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (131)



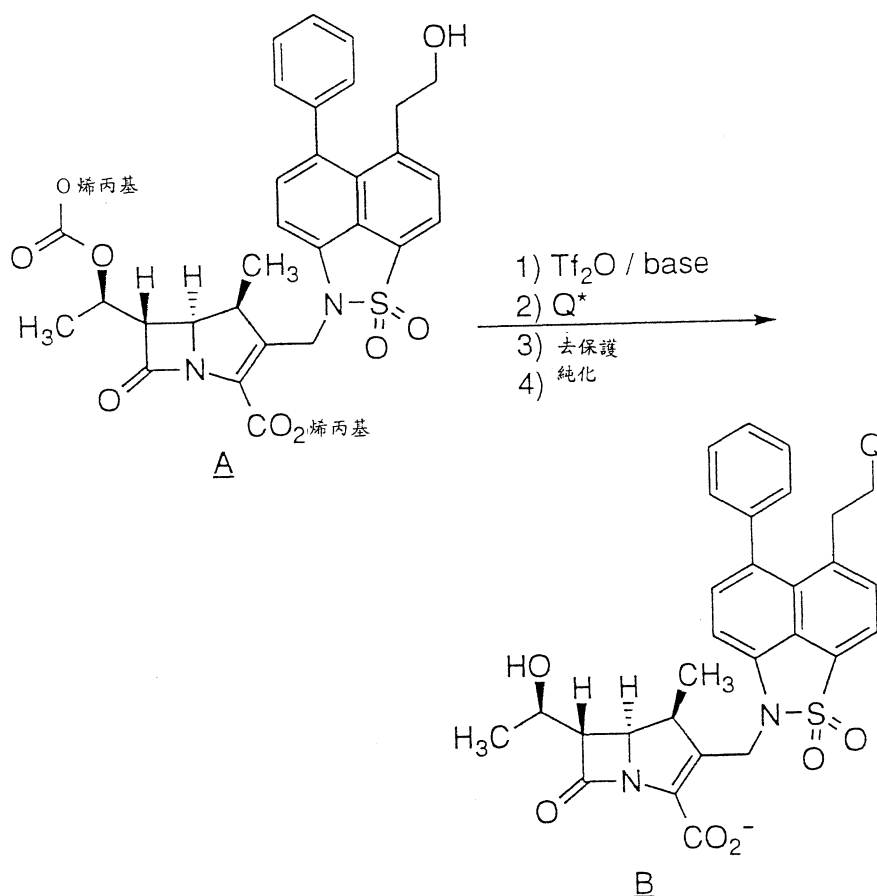
步驟1與2：烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-(4-(2-(羥基)-乙基-5-苯基-1,8-萘磺內醯胺)甲基)-6-[1(R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸

實例6步驟1與2的程序做適當修改，烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-(羥基甲基)-6-[1(R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸與4-(2-三甲基矽烷氧基乙-1-基)-5-苯基-1,8-萘磺內醯胺反應，可以生成烯丙基(1S, 5R,

五、發明說明 (132)

6S)-2-[N-(4-(2-羥基)-乙基)-5-苯基-1,8-萘磺內醯胺)-
甲基]-6-[(1R)-(烯丙氧基羰氧基)乙基]-1-甲基卡巴盤-2-
能-3-羧酸。

實例 90-92



實例 7 及 8 的程序做適當修改，烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-
[N-(4-(2-羥基)-乙基)-5-甲氧基乙醯-1,8-萘磺內醯胺)-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

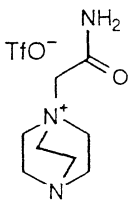
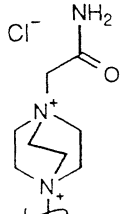
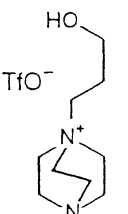
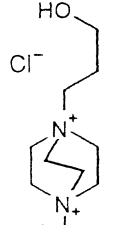
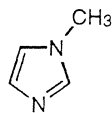
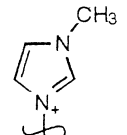
裝

訂

五、發明說明 (133)

甲基]-6-[(1R)-(烯丙氧基羰氧基)乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸(化合物A)與化合物Q*反應，可以合成分子式B所表示的化合物，其中，Q*與Q的結構，分別如下表所示。

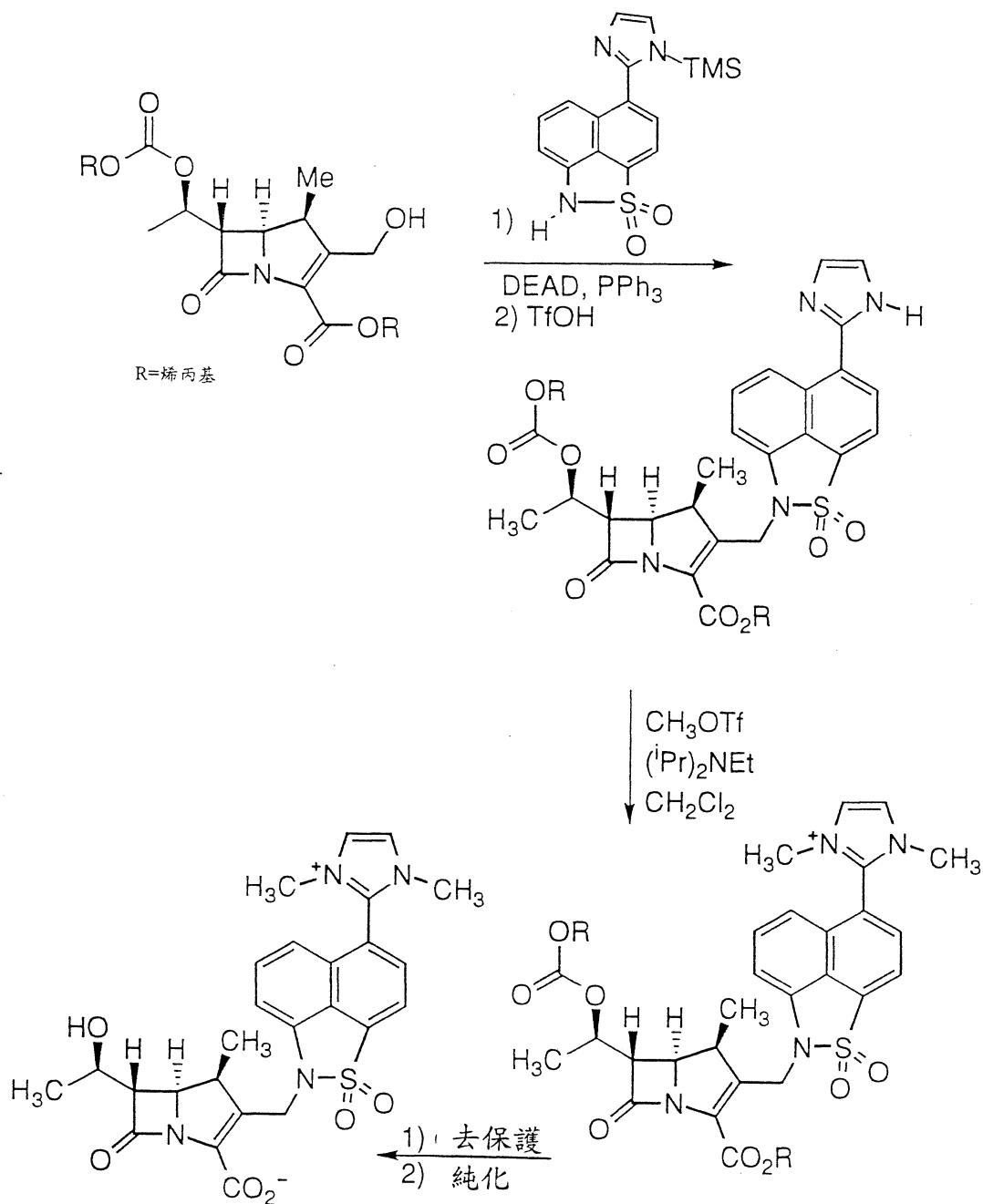
表

#	Q*	Q	#	Q*	Q	#	Q*	Q
90			91			92		

實例 93

(1S, 5R, 6S)-2-(4-((1,3-二甲基咪唑-2-鎗)-1,8-萘磺內鹽胺)甲基)-6-[1(R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸

五、發明說明 (134)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (135)

步驟1與2：烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-(4-(咪唑-2-基)-1,8-萘磺內醯胺)甲基)-6-[1(R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸

實例6步驟1與2做適當修改，烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-(羥基甲基)-6-[1(R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸與4-(咪唑-2-基)-1,8-萘磺內醯胺反應，可以合成烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-[N-(4-(咪唑-2-基)-1,8-萘磺內醯胺)-甲基]-6-[(1R)-(烯丙氧基羰氧基)乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸。

步驟3：烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-(4-(1,3-二甲基-咪唑-2-鎗)-1,8-萘磺內醯胺)甲基)-6-[1(R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸三氟甲烷磺酸酯

氮氣之下，將烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-[N-(4-(咪唑-2-基)-1,8-萘磺內醯胺)-甲基]-6-[(1R)-(烯丙氧基羰氧基)乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸(0.10毫莫耳)與二異丙基乙基胺(0.11毫莫耳)溶於二氯甲烷(5毫升)，並置於冰浴中冷卻，然後加入三氟甲烷磺酸甲酯(0.21毫莫耳)反應，30分鐘後取出，使回復到室溫，此混合物可以分佈於二氯甲烷(10毫升)與0.1 N, pH 7的磷酸鉀緩衝溶液(20毫升)，二氯甲烷層再用0.1 N, pH 7的磷酸鉀緩衝溶液(20毫升)洗過，並以硫酸鎂乾燥，過濾，蒸乾，即可合成本化合物。

步驟4：(1S, 5R, 6S)-2-(4-(1,3-二甲基-咪唑-2-鎗)-1,8-萘磺內醯胺)甲基)-6-[1(R)-羥基乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (136)

將前述步驟之烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-(4-(1, 3-二甲基-咪唑-2-鎗)-1,8-萘磺內鹽胺)甲基)-6-[1(R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸三氟甲烷磺酸酯溶於二甲基甲鹽胺(1.5毫升)，並在冰浴中冷卻，再加入0.5 M乙基己酸鈉的乙酸乙酯(0.22毫升，0.11毫莫耳)溶液及乙基己酸(0.036毫升，0.22毫莫耳)，使用火石閥在溶液上充填氮氣，並加入三苯基磷(0.033毫莫耳)及肆(三苯基-磷)鈹(0.033毫莫耳)，70分鐘後，加入乙醚(10毫升)，並將上清液倒出，殘留之固體再用乙醚(10毫升)洗過，在真空下乾燥，固體在冰浴下，以30%的乙腈/水，在1000微米逆相板上純化，並用80%乙腈/水(15毫升)洗出，洗出液用去離子水(10毫升)稀釋，再用己烷(40毫升)洗過，然後加熱蒸發到大約2毫升，再以冷凍乾燥，可以得到該化合物。

實例 94

(1S, 5R, 6S)-2-(4-((3-甲基咪唑-1-鎗)-1,8-萘磺內鹽胺)甲基)-6-[1(R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸的合成

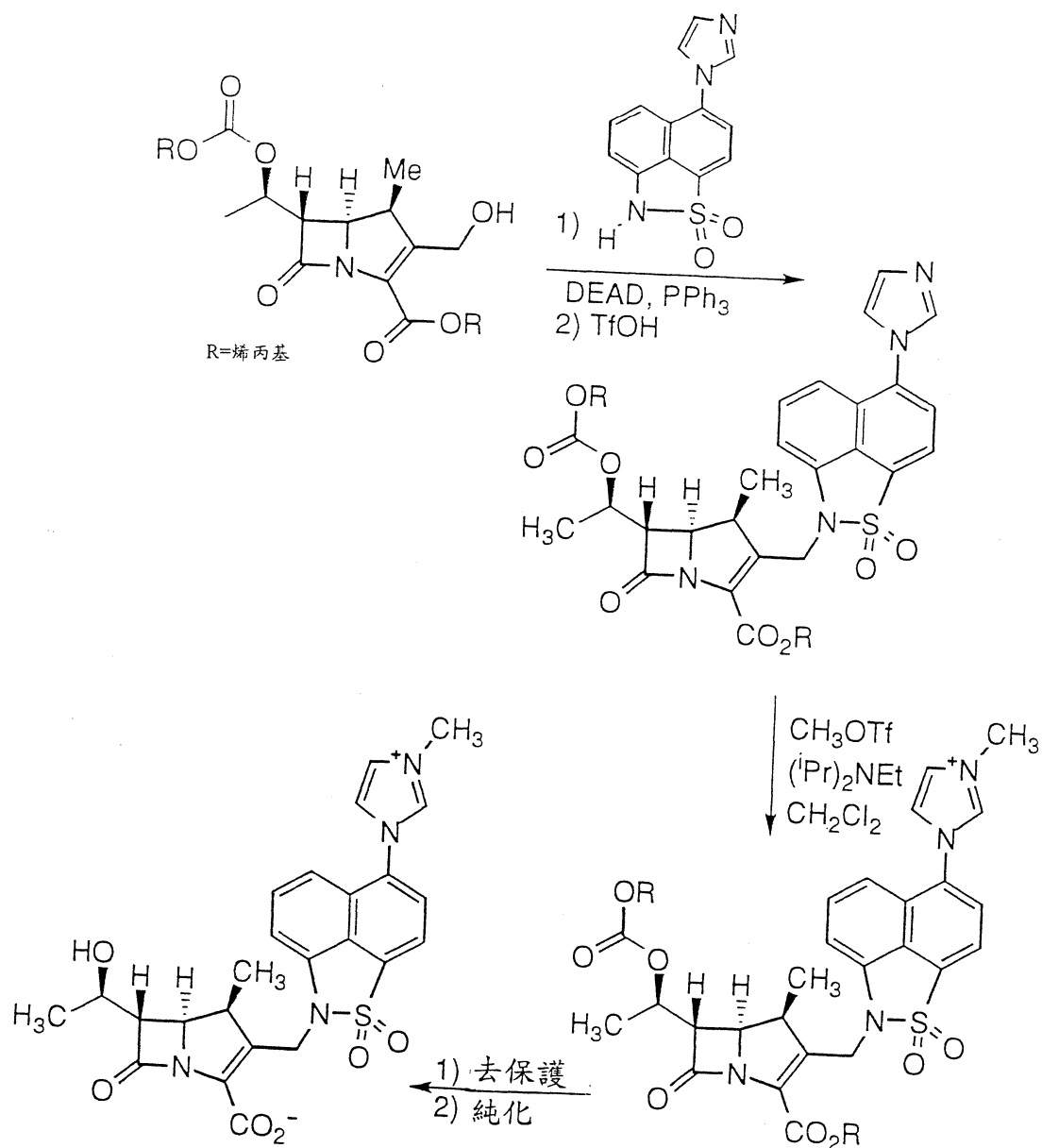
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

聚

五、發明說明 (137)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (138)

步驟1, 2: 烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-(4-(咪唑-1-基)-1,8-
萘磺內鹽胺)甲基)-6-[1(R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲
基卡巴盤-2-能-3-羧酸

實例6步驟1與2之程序做適當修改, 烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-(羥基甲基)-6-[1(R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸與4-(咪唑-1-基)-1,8-萘磺內鹽胺反應, 可以合成烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-[N-(4-(咪唑-1-基)-1,8-萘磺內鹽胺)-甲基]-6-[(1R)-(烯丙氧基羰氧基)乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸。

步驟3: 烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-(4-(3-甲基-咪唑-1-鎗)-1,8-萘磺內鹽胺)甲基)-6-[1(R)-(烯丙氧基羰基)氧乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸三氟甲烷磺酸酯

實例93步驟3之程序做適當修改, 烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-[N-(4-(咪唑-1-基)-1,8-萘磺內鹽胺)-甲基]-6-[(1R)-(烯丙氧基羰氧基)乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸與三氟甲烷磺酸甲酯反應, 可以合成此化合物。

步驟4: (1S, 5R, 6S)-2-(4-(3-甲基-咪唑-1-鎗)-1,8-萘磺內鹽胺)甲基)-6-[1(R)-羥乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸

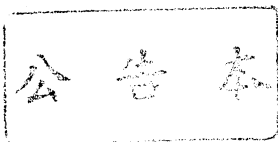
實例93步驟4之程序做適當修改, 將烯丙基(1S, 5R, 6S)-2-[N-(4-(3-甲基-咪唑-1-鎗)-1,8-萘磺內鹽胺)-甲基]-6-[(1R)-(烯丙氧基羰氧基)乙基]-1-甲基卡巴盤-2-能-3-羧酸去保護, 純化後, 可以得到此化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象



申請日期	86.04.23
案 號	086105293
類 別	C _{7D} 477/02, A _{61K} 31/00

修正
本 12年5月9日
補充 C4

539677

(以上各欄由本局填註)

中文說明書替換頁(92年5月)

發明專利說明書		
一、發明名稱	中 文	卡巴盤能抗菌化合物，含此化合物之組合物
	英 文	CARBAPENEM ANTIBACTERIAL COMPOUNDS COMPOSITIONS CONTAINING SUCH COMPOUNDS
二、發明人	姓 名	1. 羅伯 R. 維肯寧 2. 羅諾 W. 瑞契里夫 3. 帝曼詩 A. 布里查
	國 籍	均美國
	住、居所	1. 美國新澤西州美普吾市梭特地方11號 2. 美國新澤西州美它灣市美它灣大道234號 3. 美國新澤西州雷維市艾倫街2126號
	姓 名 (名 稱)	美國默克大藥廠
三、申請人	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國新澤西州雷維市東林肯大道126號
	代 表 人 姓 名	約瑟·夫·迪普瑞瑪

裝
訂
線

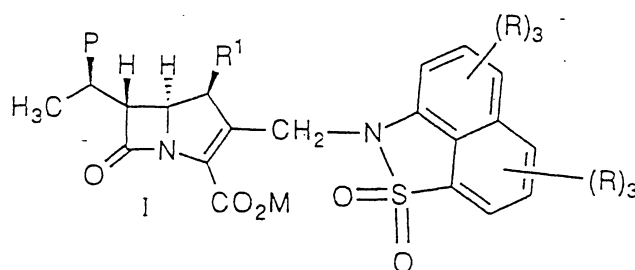
第 086105293 號專利申請案
中文說明書替換頁(92 年 5 月)

修正 本 92 年 5 月 9 日
補充 A5
B5

四、中文發明摘要(發明之名稱：卡巴盤能抗菌化合物，含此化合物之組合物)

本項發明是關於卡巴盤能抗菌藥劑，其中，卡巴盤能分子核心的第二位置經利用 CH_2 基團連接之萘磺內醯胺取代。萘磺內醯胺再經各種不同取代基取代，包括至少一個陽離子基團。

此化合物可由式 I 表示：

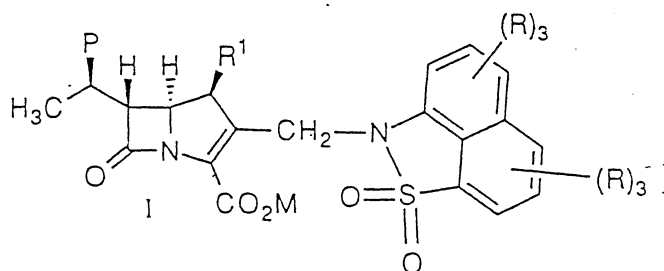


其中也包含醫藥組合物及其應用方法。

英文發明摘要(發明之名稱：CARBAPENEM ANTIBACTERIAL COMPOUNDS COMPOSITIONS CONTAINING SUCH COMPOUNDS)

The present invention relates to carbapenem antibacterial agents in which the carbapenem nucleus is substituted at the 2-position with a naphthosultam linked through a CH_2 group. The naphthosultam is further substituted with various substituent groups including at least one cationic group.

The compounds are represented by formula I:

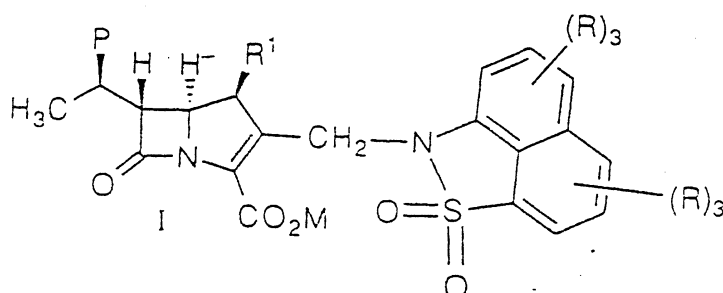


Pharmaceutical compositions and methods of use are also included.

本申請專利範圍

修正
補充 本 91 年 11 月 12 日

1. 一種以式 I 表示之化合物：



或其藥學上可接受的鹽類，其中：

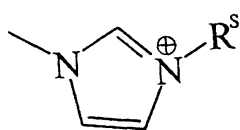
R^1 代表氫原子或甲基；

CO_2M 代表羧酸或羧酸根陰離子；

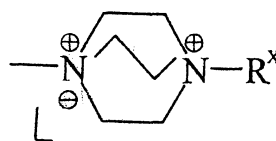
P 代表羥基；及

每個 R 是獨立選自下列基團：氫及被一個 Q 基團取代的 $-C_{1-6}$ 直鏈烷基；

其中 Q 係選自下列基團之組成：



及



其中：

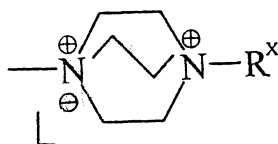
L- 是藥學上可接受的平衡離子；

R^S 代表 $-C_{1-6}$ 直鏈或有支鏈的烷基；

R^X 代表 $-C_{1-8}$ 直鏈烷基，該鏈係被 $-OH$ 或 $-C(O)NH_2$ 取代。

六、申請專利範圍

2. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 CO_2M 代表羧酸根陰離子。
3. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中一個R代表帶有正電荷的部份，其餘的R基團則代表氫。
4. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中R基團帶有1至2個正電荷。
5. 根據申請專利範圍第4項之化合物，其中R基團帶有2個正電荷，可由羧酸根陰離子以及一個帶負電荷的平衡離子平衡。
6. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中一個R代表有一個Q基團取代的 $-\text{C}_{1-6}$ 直鏈烷基。
7. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中Q代表：



L-係如申請專利範圍第1項所定義者， R^x 代表 C_{1-8} 的直鏈烷基，該鏈係被 $-\text{OH}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 取代。

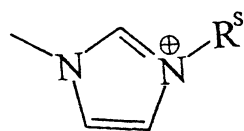
8. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中

CO_2M 代表羧酸根陰離子；

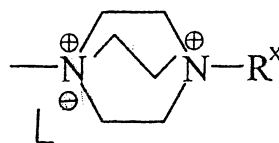
一個R基團附接茶磺內醯胺平面型，其包含至少一個正電荷部份，其餘R基團係為氫；

Q係選自下列基團：

六、申請專利範圍

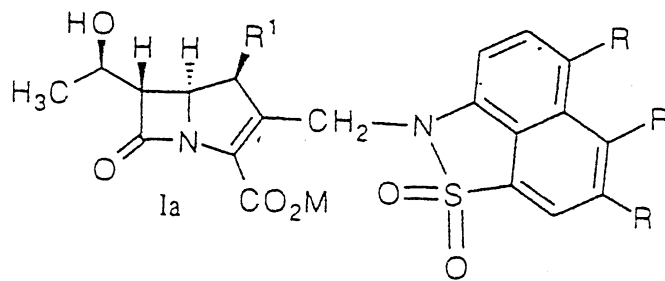


及



L-係如申請專利範圍第1項所定義者；且 R^x 則代表 C_{1-8} 的直鏈烷基，該鏈係被-OH或-C(O)NH₂取代。

9. 根據申請專利範圍第1項之化合物，由式Ia代表：

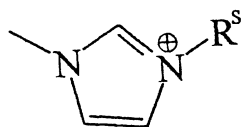


或其藥學上可接受的鹽類，其中：

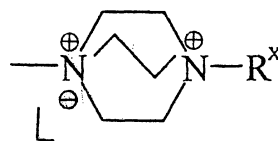
CO₂M代表羧酸根陰離子；

一個R包含帶有正電荷部份，其餘R基團係為氫；

Q係選自下列基團：



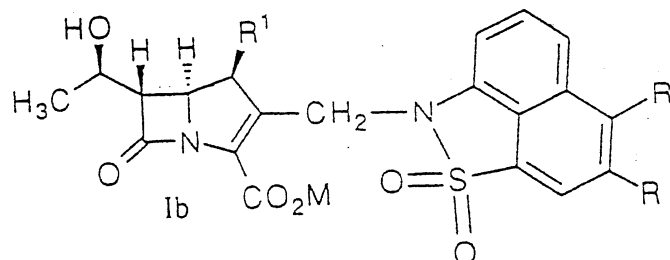
及



其中L-係如申請專利範圍第1項所定義者；且 R^x 則代表 C_{1-8} 的直鏈烷基，該鏈係被-OH或-C(O)NH₂取代。

10. 根據申請專利範圍第1項之化合物，由式Ib代表：

六、申請專利範圍

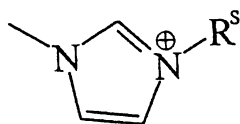


或其藥學上可接受的鹽類，其中：

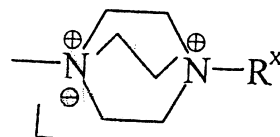
CO_2M 代表羧酸根陰離子；

一個R基團附接磺內醯胺平面型，其包含一個帶有正電荷部份，其餘R基團係為氫；

Q係選自下列基團：



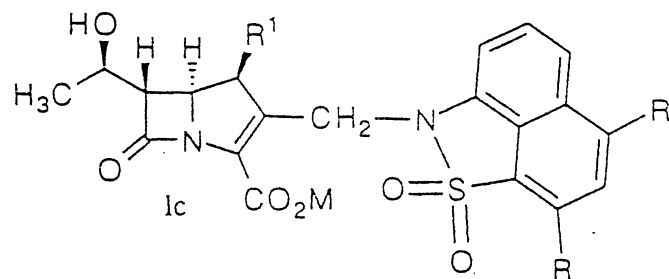
及



其中L-係如申請專利範圍第1項所定義者；且 R^x 則代表 C_{1-8} 的直鏈烷基，該鏈係被 $-\text{OH}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 取代。

在這類化合物當中，所有其化變更皆係如申請專利範圍第1項所定義者。

11. 根據申請專利範圍第1項之化合物，以式Ic表示：



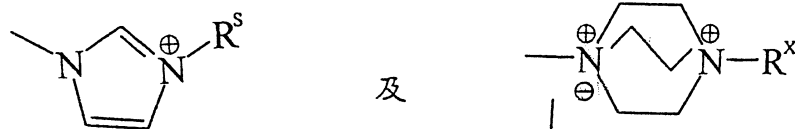
六、申請專利範圍

或其藥學上可接受的鹽類，其中：

CO_2M 代表羧酸根陰離子；

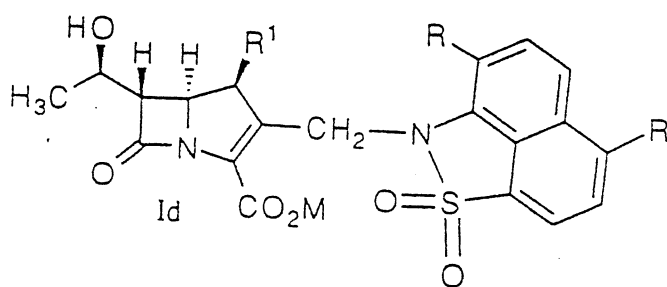
一個 R 基團附接磺內醯胺平面型，其包含帶有正電荷部份，其餘 R 基團係為氫；

Q 係選自下列基團：



其中 L-係如申請專利範圍第 1 項所定義者；且 R^x 則代表 C_{1-8} 的直鏈烷基，該鏈係被 $-\text{OH}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 取代。

12. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，以式 Id 表示：



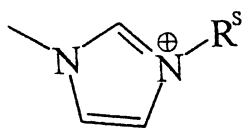
或其藥學上可接受的鹽類，其中：

CO_2M 代表羧酸根陰離子；

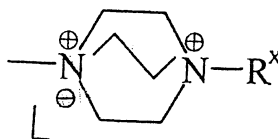
一個 R 基團附接磺內醯胺平面型，其包含帶有正電荷之部份，其餘 R 基團係為氫；

Q 係選自下列基團：

六、申請專利範圍

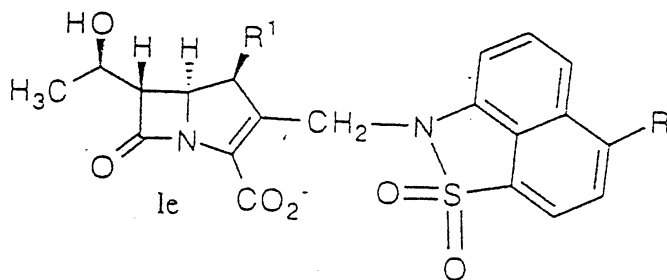


及



其中L-係如申請專利範圍第1項所定義者；且R^x則代表C₁₋₈的直鏈烷基，該鏈係被-OH或-C(O)NH₂取代。

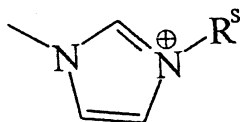
13. 根據申請專利範圍第1項之化合物，以式Ie表示：



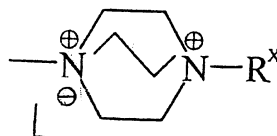
或其藥學上可接受的鹽類，其中：

R含有帶有正電荷部份，係選自：-C₁₋₆直鏈烷基，而這個烷基鏈有一個Q基團取代；

Q係選自下列基團：



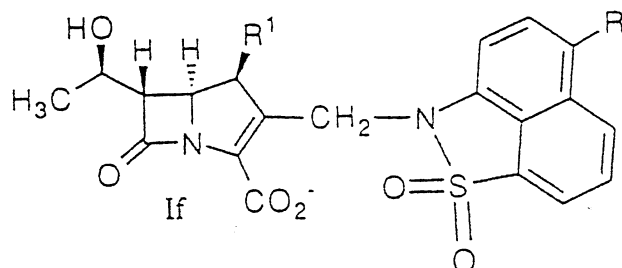
及



其中L-係如申請專利範圍第1項所定義者；且R^x則代表C₁₋₈的直鏈烷基，該鏈係被-OH或-C(O)NH₂取代。

14. 根據申請專利範圍第1項之化合物，以式If表示：

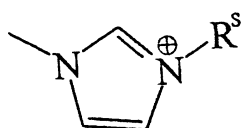
六、申請專利範圍



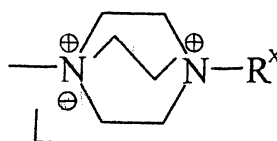
或其藥學上可接受的鹽類，其中：

R 包含帶有正電荷之部份，係選自： $-C_{1-6}$ 直鏈烷基，而這個烷基鏈有一個 Q 基團取代；

Q 係選自下列基團：



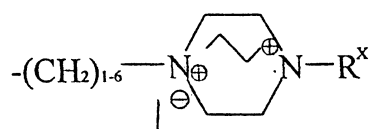
及



其中 L-係如申請專利範圍第 1 項所定義者；且 R^X 則代表 C_{1-8} 的直鏈烷基，該鏈係被 $-OH$ 或 $-C(O)NH_2$ 取代。

15. 根據申請專利範圍第 13 項之化合物，其中：

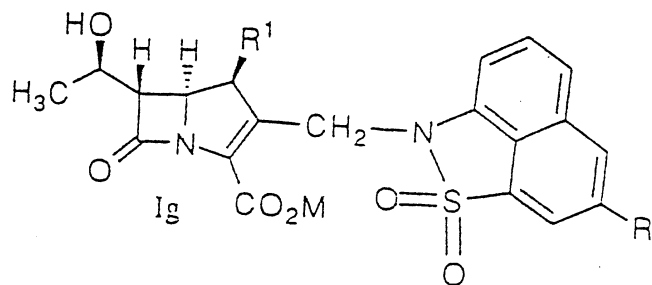
R 代表



R^X 及 L-係如申請專利範圍第 13 項所定義者。

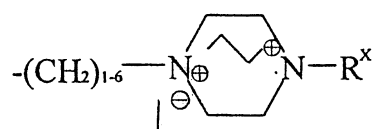
16. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，以式 Ig 表示：

六、申請專利範圍



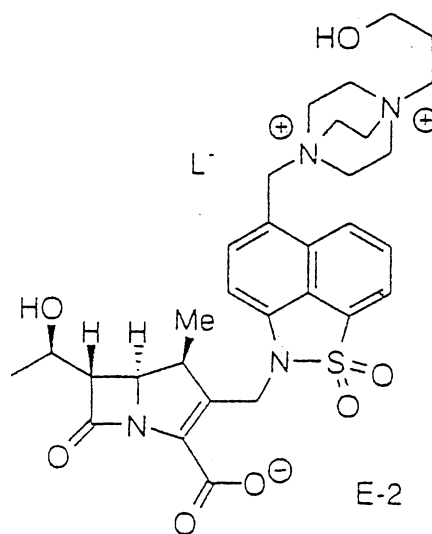
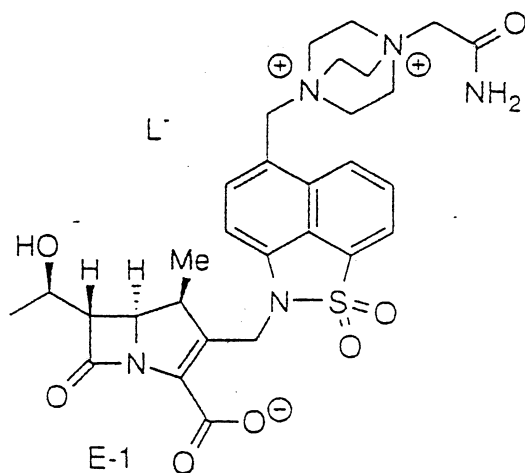
其中：

R 代表

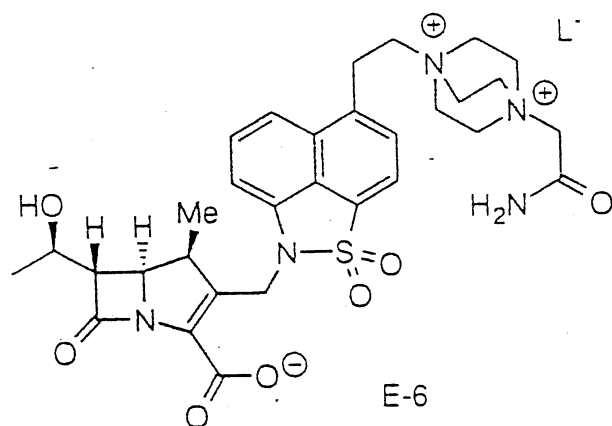
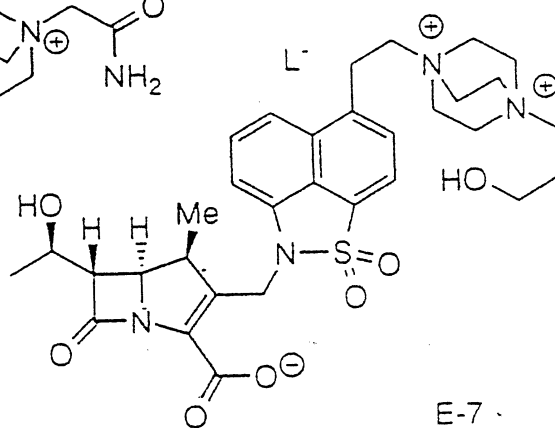
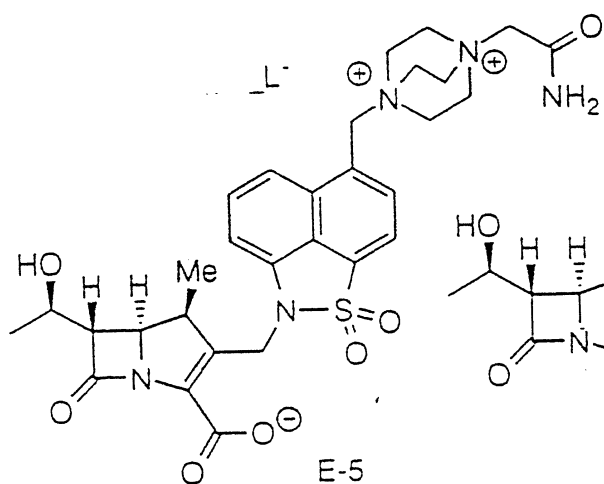
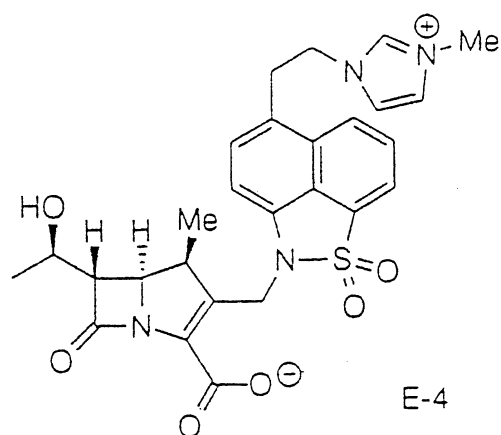
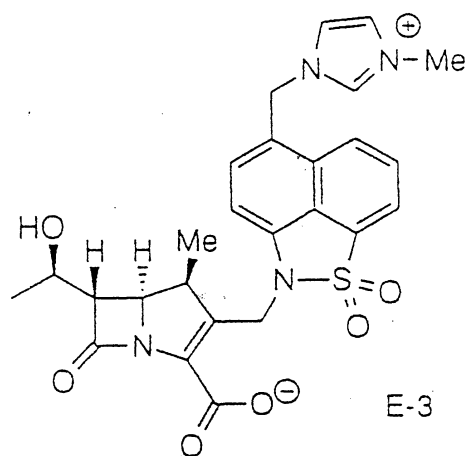


R^x 及 L⁻ 係如申請專利範圍第 1 項所定義者。

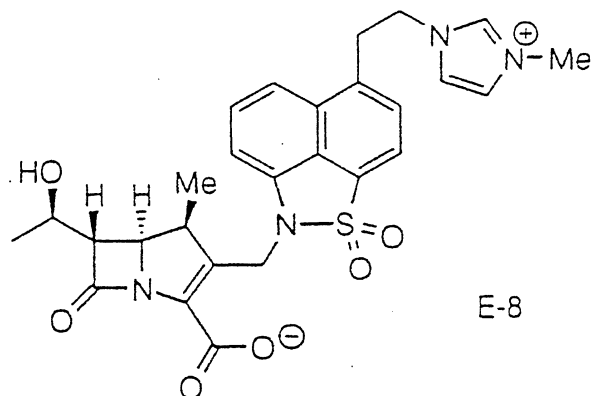
17. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其係以下列結構式表示：



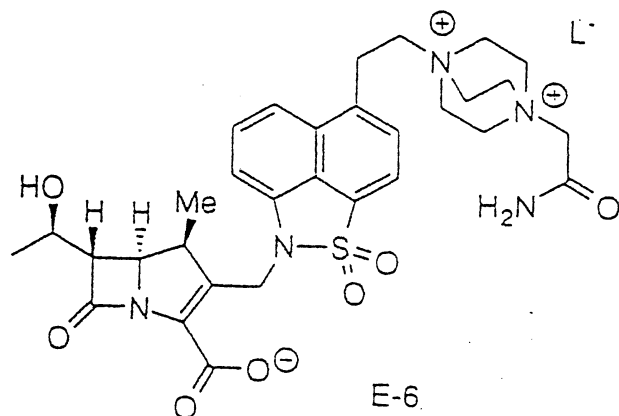
六、申請專利範圍



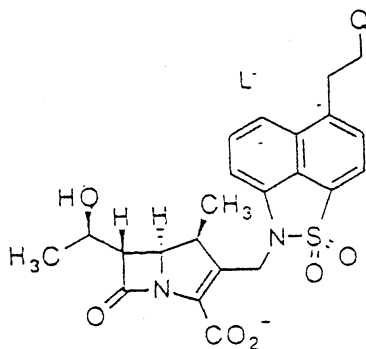
或



18. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係以結構式表示

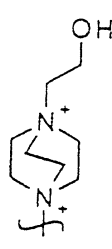


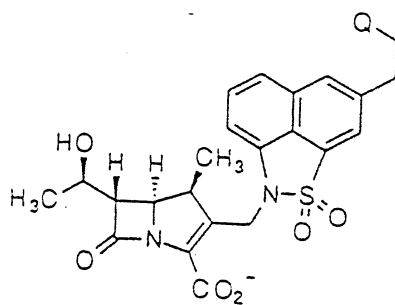
19. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係下表所示之化合物之一：



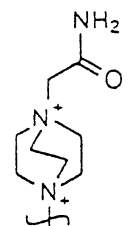
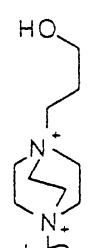
六、申請專利範圍

表

#	Q
9	



表

#	Q	#	Q
45		46	

其中L-代表藥學上可接受之平衡離子。

六、申請專利範圍

20. 一種用於治療或預防哺乳動物病患細菌感染之醫藥組合物，其包含根據申請專利範圍第1項之化合物，與藥學上可接受之載體之組合。

裝

訂