

(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

中國	2001年09月26日	01142289	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無主張優先權
美國	2001年10月10日	09/975,136	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無主張優先權

有關微生物已寄存於： 寄存日期： 寄存號碼：

裝  
訂  
線

## 五、發明說明(1)

### 技術領域

本發明係有關治療或預防由某些細菌(尤其是幽門螺旋菌(*H. pylori*)或大腸桿菌(*E. coli*))感染引起或有關的疾病或病變的方法和組合物。

### 背景技術

自從20世紀40年代抗生素商業化以來，由於它們消滅細菌又不傷病人，而被視為神奇子彈。然而，隨著時間的推移，大量抗生素不再有效，原因是對抗生素具有抗藥物之菌株數量日益增加。如：結核病和肺炎的感染越來越變成不治，就像抗生素未發現以前一樣。人類正面臨一個全球性的公共健康危機 (Neu, *Science*, 257: 1064-1073, (1992))。

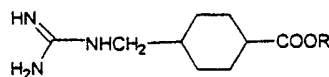
自從1929年發現青黴素以來，現在已有超過150種抗生素。它們分屬於幾大類，各有各的反應機制 (Lyon and Skurray, *Microbiol. Rev.*, 51: 88-134, (1987))。一般說來，這些化合物由能抑制細菌生長和增殖的活有機體製造。例如，萬古黴素和 $\beta$ -內醯胺能阻斷細菌細胞壁合成 (Chopra et al., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 41: 497-503, (1997))；和 (Nicolaou et al., *Scientific American*, 48-52 May (2001))。紅黴素和四環素能干擾蛋白質合成。磺胺干擾葉酸代謝，利福平 (rifampin) 能阻斷RNA合成，喹諾酮抑制DNA複製。

為了克服細菌的抗藥性，治療細胞感染的新方法正在研發中。這些新方法包括對現有抗生素賦予新的生命，如改變分子。最近，一類新的抗生素"自組肽奈米管"引起人們

## 五、發明說明(2)

興趣(Associated Press New, July 25, 2001)。這種化合物在顯微鏡下可觀察到，由氨基酸環形成的管可穿過細菌表面。在基因組領域同樣有許多新發展。他們干擾細菌的RNA (rRNA)和信使RNA (mRNA)。一種稱作"活體內表現技術"(IVET)的新技術也在研究中，這種技術能標記細菌的基因。另外，一種有希望的方法是用反義寡核苷酸治療細菌感染(Jasny et al., Science, 286: 443-491, (1999))。

有一類抗細菌化合物已被鑒定，它們針對涉及DNA合成中之專一性蛋白酶(Kato et al., Biol. Pharm. Bull., 16:120-124 (1998)); Irisawa et al., Biol. Pharm. Bull, 16:621-626 (1993); Irisawa et al., Biol. Pharm. Bull., 16:1211-1215 (1993); Kato et al., J. Enzyme Inhibition, 8:25-37 (1994); Kato et al., Eur. J. Biochem., 210:1007-1014 (1992) and Kato et al., Biol. Pharm. Bull., 16:552-557 (1993))。這類化合物由各種反式-4-胍甲環己烷羧酸(GMCHA)的芳香酯組成，在活體外作為競爭性胰蛋白酶抑制劑，(見下式I)：



幽門螺旋菌(H. pylori)為一種革蘭氏陰性螺旋狀細菌，1983年首次由Warren和Marshall從一位慢性胃炎病人身上分離得到(Warren et al., Lancet, 1:1273-1275 (1983))。許多證據顯示胃十二指腸疾病和幽門螺旋菌之間有緊密相關性。因此，認為幽門螺旋菌是一種重要的細菌病原體，誘發人類的慢性胃炎，並與胃十二指腸潰瘍，胃遠端腺癌和

## 五、發明說明( 3 )

胃淋巴瘤有關。最近，世界衛生組織將幽門螺旋菌歸為在胃癌發展中具主導作用之頭號致癌物(International Agency for Research on Cancer. World Health Organization, Lyon, France, Monograph on the evaluation of carcinogenic risk to humans. 61:177-240, 1994)。

1994年，美國國家衛生署(NIH)建議同時給與質泵壓抑劑(PPI)和抗細菌劑以根除幽門螺旋菌之療程(Helicobacter Pylori in peptic ulcer disease: NIH consensus development panel on Helicobacter Pylori in peptic ulcer disease. (JAMA, 272:65-69 (1994))。從那時起，口服甲硝唑(methonidazole)，PPI，那鈴錠黴素(clarithromycin)及甲紅霉素-羥胺苄青黴素(amoxicillin)被引入實用，對感染病例達到80-90%的治愈率。然而，應用抗細菌劑可引起一個嚴重問題，即會誘發幽門螺旋菌對抗細菌劑的抗性菌株。實際上，甲硝唑，那鈴錠黴素與羥胺苄青霉素的抗性菌株已屢見報導(Zwet et al., Lancet, 352:1595 (1998))。服用PPI和抗細菌劑引起的另一嚴重問題是PPI會誘發消化不良，大量抗細菌劑則導致消化道內菌落嚴重毀滅。

因此，找到消滅幽門螺旋菌的新化合物十分重要。本發明即針對這一需求及其相關技術之其他需求。

發明內容

本發明透過提供能抑制某些細菌DNA的起始複製之藥物，而進入抗細菌劑的行列。本發明一方面是有關如下式II的化合物，或其醫藥上可接受的鹽：

## 五、發明說明(6)

病變的方法。

### 圖式之簡要說明

圖1顯示化合物PH04對同步大腸桿菌細胞的細胞生長，DNA合成和蛋白酶In活性的作用。

圖2A與2B說明化合物(NE-2001)的抗幽門螺旋菌作用。

圖3A與3B說明化合物NE-2001在不同pH值時的抗幽門螺旋菌作用。

### 具體實施方式

爲了闡明發明內容且不受其侷限，本發明分成以下幾個小節詳細說明。

#### A. 定義

除非另有定義，否則本發明採用的所有技術和科學術語，與熟諳本發明所屬領域的通用技術的人士一般理解之定義相同。本文提到的所有專利案，申請案，已公告的申請案，和其他文獻及來自基因銀行與其他數據資料庫之序列已全面引用併入本文中。如果本節闡明的定義與本案所引用的所有申請案，已公告的申請案和其他文獻及來自基因銀行和其他數據資料庫的序列所出示的定義相反，或不一致時，以本節闡明的定義爲準。

本文所用，"一"或"一個"指"至少一個"或"一個或多個"。

本文所用"螺旋菌"指螺旋形的，卷曲的或直的，有圓形末端和多鞘鞭毛，鞭毛末呈球形端(單極的或雙極和側面的)的低好氧性細菌屬。它形成無色素的，半透明的菌落，通常直徑1-2毫米。對過氧化氫酶和氧化酶通常呈陽

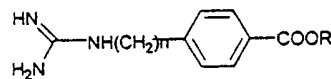
## 五、發明說明(7)

性反應。其出現在靈長類(包括人)和白鮑的胃黏膜內。有些種屬與胃和消化性潰瘍有關。

本文所用，"幽門螺旋菌"指螺旋菌屬的一種。它是S形或卷曲的革蘭氏陰性菌，不形成孢子，可以有鞭毛。在人胃中發現，最早叫做幽門彎曲菌屬。幽門螺旋菌感染產生脲酶，與包括胃炎和胃潰瘍，十二指腸潰瘍及消化性潰瘍的數種胃十二指腸疾病有關。

本文所用，"由幽門螺旋菌感染引起的疾病或病變"指由幽門螺旋菌感染單獨引起，或合併遺傳性和/或後天性的其他製劑與/或病症共同引起的疾病或病變。

本文所採用"抗幽門螺旋菌製劑"不包括本發明化合物，亦即如下式II化合物：



本文所用，"大腸桿菌"指生化學家廣泛用於實驗室工作的原始型細菌。它是棒狀的蘭氏陰性桿菌，大量存在於哺乳動物大腸(結腸)中。正常狀態下它是非致病性，但某些菌株，例如大腸桿菌O157株，通常存在於牛小腸中，最近導致若干病例死亡。

本文所用，"由大腸桿菌感染引起的疾病或病變"指由大腸桿菌感染單獨引起，或合併遺傳性和/或後天性其他製劑與/或病症共同引起的疾病或病變。

本文所用的用於治療某一特定疾病的化合物的"有效量"指足夠改善或在某種程度上減輕與此疾病相關的症狀的

## 五、發明說明( 8 )

量。這種劑量可呈單一劑量給藥，也可按照療程有效給藥。這種劑量可能治癒疾病，但典型的是為了改善該疾病症狀而給藥。可能需要重覆投藥以改善症狀。

本文所用，"醫藥上可接受的鹽，酯或其他衍生物"包括熟諳此技術之人員採用已知此等衍生物之製法很容易製備的任何鹽，酯或衍生物，如此生成的化合物可投與動物和人類，不具有實質毒性，而且該化合物可具藥物活性，或為前藥。

本文所用，"治療"指病症、疾病或病變的症狀用任何方式得以改善，或其他有益的改變。治療也包括本發明組合物之任何醫藥用途。

本文所用，給予某一特定藥物組合物"改善"某一特定病變的症狀是指該組合物的投藥所造成或相關之任何減輕效果，不論永久或暫時的，長期或過渡性均可。

本文所用，"實質上純"是指由熟諳此技術之人員採用標準分析方法測得其具充份均質性，而沒有可檢測之染質，為了達到這種純度而採用之標準分析方法如薄層層析法(TLC)，凝膠電泳和高效液相層析法(HPLC)，或者其純度足夠，即使進一步純化也不能改變該物質可檢測到的物化特性，如酶和生物活性。用於純化化合物製得實質上純化學性的方法是習此技術之人士已知的。然而實質上純化學性之化合物可以是立體異構體或同分異構體的混合物。在這種情況下，進一步純化也許會增加化合物的比活性。

本文所用，"前藥"指一種在活體內給藥的化合物，該化

## 五、發明說明(9)

合物可被代謝，或轉化為生物學上、醫藥上或醫療上的活性形式。為了製造前藥，醫藥活性化合物經過修飾，使該活性化合物可透過代謝過程再生。前藥可設計成改變藥物之代謝穩定性。或傳輸特性，以掩蓋其副作用或毒性，改良藥物的口味，或改變其他特性。熟諳此技藝之人士一旦已知一種醫藥活性化合物，即可根據藥物之動力學過程及其於活體內之藥物代謝作用，設計出該化合物的前藥。

(參見，例如 Nogrady Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, New York, pages 388-392 (1985))。

術語"實質上"相同或均勻或相似之用法依熟諳此相關技藝之人士對上下文中的理解可能有所改變，並且一般為相同性至少70%，較佳為至少80%，更佳為至少90%，最佳為至少95%。

這裡所用的"組合物"指任何混合物。可以是溶液、懸浮液、液體、粉末、糊劑、水性的、非水性的或其任何組合。

這裡所用的"組合"指兩種或多種之間的任何組合。

這裡使用的術語"對象"包括人和其他物動物品種，例如，狗，貓，牛，豬，嚙齒動物等。習此技藝之人士咸了解對象為適於願意接受治療或預防某些細菌感染，例如，幽門螺旋菌和大腸桿菌感染引起或相關的疾病或病變之個體。

這裡使用的任何保護性基團，胺基酸和其他化合物的縮

## 五、發明說明 ( 11 )

組態，或其混合物，例如，外消旋混合物。這裡考慮的化合物包括所有醫藥活性化合物種類，或其溶液或混合物。還包括其水合物型，如這些化合物的水溶液，水解產物或離子化產物；且這些化合物可含有不同數量的結合水分子。

本發明的化合物可按照任何合適的方法製備各合成。較佳地，採用下文F節中說明的合成法製備該化合物。

此外，較佳地，該化合物或其醫藥上可接受的鹽可呈醫藥組合物形式，可單獨使用，或與一醫藥上可接受的載體或賦形劑組合。

本發明化合物可使用任何合適酸製成其醫藥上可接受的鹽形式。可使用例如：無機酸如鹽酸、氫溴酸、硝酸、硫酸、磷酸、等等均可使用。其他例子中，可使用有機酸如甲酸、乙酸、丙酸、苯甲酸、馬來酸、富馬酸、琥珀酸、酒石酸、檸檬酸等等。另一個例子，可使用烷基磺酸如甲基磺酸、乙基磺酸等等。還有一個例子，可使用芳基磺酸、如苯磺酸，對甲苯磺酸等。

## C. 治療和預防方法

本發明另一方面係有關治療和預防由細菌感染引起的疾病或病變的方法，該方法包括對需要或願意接受這種治療或預防的對象投與有效量的選擇性抑制細菌DNA複製起始的藥劑或其醫藥上可接受的鹽，來治療或預防上述疾病或病變。

較佳地，上述疾病或病變由大腸桿菌或幽門螺旋菌引起

## 五、發明說明 ( 13 )

1: Wang et al., Negative selection of T cells by Helicobacter pylori as a model for bacterial strain selection by immune evasion. J. Immunol. 2001 Jul 15; 167(2):926-34。

2: Peek RM Jr., Helicobacter pylori strain-specific activation of signal transduction cascades related to gastric inflammation. J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2001 Apr; 280(4):G525-30。

3: Israel et al., Helicobacter pylori strain-specific differences in genetic content, identified by microarray, influence host inflammatory responses. Clin Invest. 2001 Mar; 107(5):611-20。

4: Vitkute et al., Specificities of eleven different DNA methyltransferases of Helicobacter pylori strain 26695. Bacteriol. 2001 Jan; 183(2):443-50。

5: DeLoney and Schiller, Characterization of an In vitro-selected amoxicillin-resistant strain of Helicobacter pylori. Antimicrob Agents Chemother. 2000 Dec; 44(12):3368-73。

6: Hua et al., Isolation of a single strain of Helicobacter pylori from the antrum and body of individual patients. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2000 Oct; 12(10):1129-34。

7: Occhialini et al., Distribution of open reading frames of plasticity region of strain J99 in Helicobacter pylori strains isolated from gastric carcinoma and gastritis patients in Costa Rica. Infect Immun. 2000 Nov; 68(11):6240-9。

## 五、發明說明 ( 14 )

8: Fassbinder et al., Structural and functional, analysis of the riboflavin synthesis genes encoding GTP cyclohydrolase II (ribA), DHBP synthase (ribBA), riboflavin synthase (ribC), and riboflavin deaminase/reductase (ribD) from *Helicobacter pylori* strain P1. FEMS Microbiol Lett. 2000 Oct 15; 191(2): 191-7.

9: Enroth et al., *Helicobacter pylori* strain types and risk of gastric cancer: a case-control study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2000 Sep; 9(9):981-5.

10: Petersen et al., Role of strain type, AGS cells and fetal calf serum in *Helicobacter pylori* adhesion and invasion assays. FEMS Immunol Med Microbiol. 2000 Sep; 29(1):59-67.

11: Matsui et al., Recurrence of gastric ulcer dependent upon strain-differences of *Helicobacter pylori* in urease B gene. Dig Dis Sci. 2000 Jan; 45(1):49-54.

12: Queiroz et al., Factors associated with *Helicobacter pylori* infection by a *cagA*-positive strain in children. J Infect Dis. 2000 Feb; 181(2):626-30.

13: Monteiro et al., Lipopolysaccharide structures of *Helicobacter pylori* genomic strains 26695 and J99, mouse model *H. pylori* Sydney strain, *H. pylori* P466 carrying sialy Lewis X, and *H. pylori* UA915 expressing Lewis B classification of *H. pylori* lipopolysaccharides into glyco-

## 五、發明說明 ( 15 )

families. Eur J Biochem. 2000 Jan; 267(2):305-20。

14: Peek et al., Helicobacter pylori strain-specific genotypes and modulation of the gastric epithelial cell cycle. Cancer Res. 1999 Dec 15; 59(24):6124-31。

15: Aspinall et al., A structural comparison of lipopolysaccharides from two strains of Helicobacter pylori, of which one strain (442) does and the other strain (471) does not stimulate pepsinogen secretion. Glycobiology. 1999 Nov; 9(11):1235-45。

16: Enroth et al., Occurrence of resistance mutation and clonal expansion in Helicobacter pylori multiple-strain infection: a potential risk in clarithromycin-based therapy. Clin Infect Dis. 1999 Jun; 28(6):1305-7。

17: Hua et al., Predominance of a single strain of Helicobacter pylori in gastric antrum. Helicobacter. 1999 Mar; 4(1):28-32。

18: van Doorn et al., Helicobacter pylori-associated gastritis in mice is host and strain specific. Infect Immun. 1999 Jun; 67(6): 3040-6。

19: van Doorn et al., The inflammatory response in CD1 mice shortly after infection with a CagA+/VacA+ Helicobacter pylori strain. Clin Exp Immunol. 1999 Mar; 115(3):421-7。

20: De Ungria et al., Molecular characterization and

## 五、發明說明(16)

interstrain variability of pHPS1, a plasmid isolated from the Sydney strain (SS1) of *Helicobacter pylori*. *Plasmid*. 1999 Mar; 41(2):97-109.

在預防或治療由幽門螺旋菌感染引起的疾病或病變時，本發明化合物可單獨使用或與抗幽門螺旋菌劑組合使用。任何合適的抗幽門螺旋菌劑均可與本發明化合物組合使用。此等抗幽門螺旋菌劑實例包括質子泵壓抑劑(PPI)，甲硝唑(metronidazole)，那鈴錠黴素(clarithromycin)，羥胺苄青黴素(amoxicillin)和法莫替丁(famotidine) (Gaschwantler et al., *Eur. J. Gastroenterol Hepatol*, 10(7): 579-82 (1998))。

較佳具體實施例中，可使用本發明化合物，但不投與抗幽門螺旋菌劑例如PPI，甲硝唑，那鈴錠黴素、羥胺苄青黴素和法莫替丁。更佳者，本發明化合物可用於治療或預防由PPI，甲硝唑，那鈴錠黴素、羥胺苄青黴素和法莫替丁之治療所誘發的抗藥性幽門螺旋菌株引起的疾病或病變。

可以採用任何合適方法單獨投與本發明化合物或與其他合適的抗幽門螺旋菌劑組合使用。例如，可以透過腔內注射，皮下注射，靜脈內注射，肌內注射，真皮內注射，口服或局部投與本發明化合物或其醫藥上可接受的鹽。

在一項明確具體實施例中，本方法進一步包括對感染幽門螺旋菌之對象進行診斷或預後(pragnosing)之方法。可以使用任何適合的方法診斷或預後幽門螺旋菌感染。診斷或

## 五、發明說明 ( 18 )

在另一項明確具體實例中，提供一種治療或預防由細菌感染，例如幽門螺旋菌，或大腸桿菌感染所引起的疾病或病變的方法，該方法包括對需要和願意接受這種治療或預防的對象投與有效量的上述組合製劑，或其醫藥上可接受的鹽，藉以治療或預防上述疾病或病變。

在另一項明確具體實施例中，提供一種套組藥盒，其包括本發明化合物或其醫藥上可接受的鹽，及說明可使用上述或其醫藥上可接受的鹽來治療或預防細菌，例如抗幽門螺旋菌或大腸桿菌感染引起的疾病或病變的使用說明書。

另一項具體實施例中，提供一種套組，其包括上述組合製劑及說明可使用該組合製劑治療或預防由細菌感染，例如幽門螺旋菌，或大腸桿菌感染所引起的疾病或病變的使用說明書。

## E. 調配物和劑量

根據本發明，可調配本發明化合物，單獨或併用其它藥劑，載體或賦形劑，供任何合適投藥途徑使用，如腔內注射、皮下注射、靜脈內注射、肌肉注射、真皮內注射、口服或局部用藥。本方法可以使用注射法投與調配物，其在安瓿或多劑量容器中並添加防腐劑呈單劑量形式注射給藥。調配物可採取以下形式如在油性或水性媒介中的懸浮液、溶液或乳液，可以含有調配劑(formulatory agents)如懸浮劑、穩定劑和/或分散劑。或者，活性成分可呈粉末形式，使用前才與合適的載體，無菌無熱原水或其他溶劑組成。本發明的局部用藥可採用泡沫，凝膠，軟膏，油

## 五、發明說明 ( 19 )

膏，穿皮式貼片，或膏狀物投與。

本發明可以使用的醫藥上可接受之組合物和方法包括，但不限於述於美國專利 5,736,154；6,197,801 B1；5,741,511；5,886,039；5,941,868；6,258,374 B1；和 5,686,102。

治療或預防用的劑量大小會依待治療之病情嚴重性和投藥途徑而變化。劑量和用藥頻度亦會依年齡，體重，病症和病人個體反應不同而不同。

應注意，隨診醫生也應當知道，由於毒性和副反應，何時和怎樣終止，中斷或降低治療劑量。反之，如果臨床反應不適當(不包括毒性副反應)，醫生亦應當知道何時和怎樣調整治療，提高劑量。

任何合適的投藥途徑均可採用。劑型包括片劑，錠劑，豆狀膠囊，勻散液，懸浮液，溶液，膠囊，貼及類似物。參見，雷明頓的藥物科學 (Remington's Pharmaceutical Sciences)。

在實際應用中，本發明化合物，單獨或與其他製劑組合，可以按照一般藥物學混合技術，與醫藥用載體或賦形劑，例如  $\beta$ -環糊精和 2-羥基-丙基- $\beta$ -環糊精均勻混合。載體可根據投藥的需要，依局部或非腸道途徑而呈多種形式。製備非腸道劑型用之組合物，例如靜脈內注射或輸液時，可採用習此技藝者已知之類似醫藥介質，水，乙二醇，油，緩衝劑，糖，防腐劑，脂質體等。這種非腸道組合物的例子包括，但不限於：5% W/V 的右旋糖，正常生理食鹽水或其他溶液。本發明化合物單獨或和其他製劑組

## 五、發明說明( 20 )

合，使用小瓶靜脈注射液給藥，其總劑量體積大約1毫升到2000毫升。根據投與的總劑量，稀釋液體積也會不同。

本發明還提供進行本發明療的套組。該套組將醫療有效量的本發明化合物呈醫藥上可接受的形式單獨或與其他試劑組合，包含在一個或多個容器中。較佳醫藥形式是與無菌生理食鹽水，右旋糖溶液，或緩衝溶液，或其他醫藥上可接受的無菌液體組合。或者，組合物可凍乾或乾燥；在這種情況下，套組可視需要再將醫藥上可接受的溶液，以無菌溶液較佳包含在一個容器中，以重新組成複合物，形成用供注射用的溶液。醫藥上可接受的溶液實例是生理食鹽溶液和右旋糖溶液。

另一項具體實施例中，本發明的套組尚包含用於注射組合物之針頭或針筒，最好呈無菌形式包裝和/或包裝的酒精墊。可視需要包括醫生或患者使用該藥組合物的說明。

## F. 實例

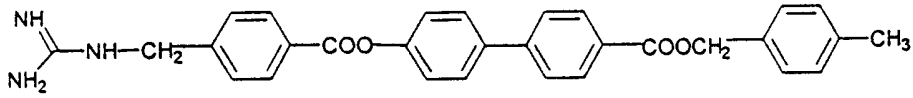
實例1. 新型抗幽門螺旋菌化合物系列的合成法

自1983年在慢性胃病病人的胃黏液中發現幽門桿菌以來，科學家們已對其進行了詳盡的研究。結果有強力的證據支持幽門桿菌可導致胃及十二指腸潰瘍的假設。

全世界大約有60%的人感染了幽門桿菌，並已成為全世界最常見之胃腸疾病感染。一部分人會由此感染發展為胃炎，消化性潰瘍甚至胃癌。由於它是一種螺旋型、外被厚殼，外殼有可幫助其自由移動的纖毛的細菌，使其非常適應胃腸(GI)道上部的環境，且很難根除。

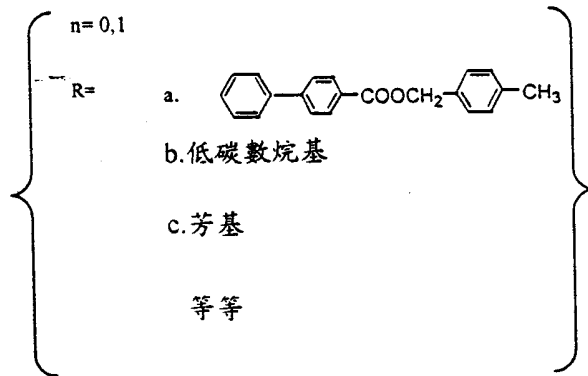
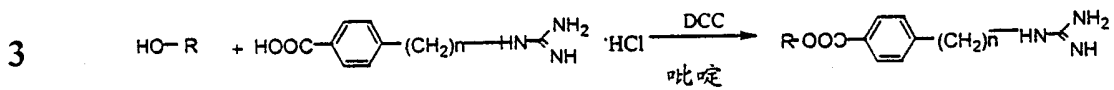
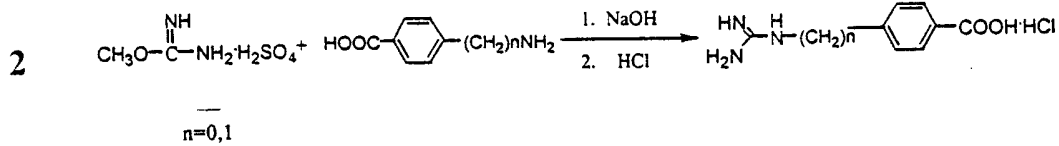
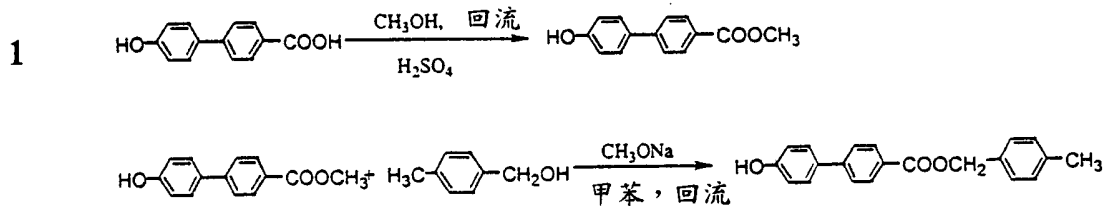
五、發明說明 ( 21 )

我們致力於研發系列化合物，發現化合物NE-2001對幽門桿菌具有專一且選擇性作用：



因此多重藥物療法為更高成本效益之方法。

合成反應圖



## 五、發明說明(22)

實驗實驗儀器及試劑

HP1100 HPLC系統，包括二元幫浦，連線真空脫氣機，自動取樣器，恆溫管柱箱，光二極管陣列檢測器。層析管柱為ZORBAX ODS (4.6\*250 mm)，流動相為甲醇/水=90:10 (0.1%乙酸)。流速為

1毫升/分鐘。檢測波長為254 nm。

所有溶劑為HPLC級。MS圖譜由API 2000 LC/MS/MS質譜分析儀測得。<sup>1</sup>H NMR數據由準東理工大學分析測試中心測得。所有合成起始原料均為市售產品。

4-(4-甲基苄基)-4'-羥基聯苯-4-羧酸酯合成法4-甲基-4'-羥基聯苯-4-羧酸酯

在填充A4分子篩的索氏萃取器的反應燒瓶中，加入21.4克(0.1莫耳)4-(4-羥基)苯甲酸之甲醇(500毫升)溶液。滴加2毫升濃硫酸。加熱混合物回流72小時。真空去除溶劑後，油狀殘質溶於甲苯(100毫升)中，水洗至pH=7。有機層用無水硫酸鎂脫水並過濾。濾液中添加適量活性碳，然後加熱回流10-15分鐘，並過濾。去除溶劑，得到4-甲基-4'-羥基聯苯-4-羧酸酯白色結晶物18.2克(產率80%)。

4-(4-甲基苄基)-4'-羥基聯苯-4-羧酸酯

取含9.0克(40.0毫莫耳)4-甲基-4'-羥基聯苯-4-羧酸酯，24.4克(200.0毫莫耳)4-甲基苄基醇，1.0克(4.0毫莫耳)甲醇鈉和20.0毫升甲苯之懸浮液，在氮氣保護下，加熱至回流2.5小時。在反應期間，另外再加入20.0毫升甲苯，以

## 五、發明說明 ( 23 )

帶出反應生成的甲醇。然後，冷卻至室溫，添加10毫升乙酸和40克冰調至pH=5。所得有機層減壓濃縮，排除溶劑與過量的4-甲基苄醇。冷卻得棕色油狀物。靜置緩慢結晶。使用甲苯/正己烷再結晶，得到4-(4-甲基苄基)-4'-羥基聯基-4-羧酸酯白色結晶體7.3克(產率71%)。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.35 (s, 3H), 5.35 (s, 2H), 6.90 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 8.10 (d, 2H)

4-胍烷基苯甲酸鹽酸鹽合成法4-胍甲基苯甲酸鹽酸鹽

於冰浴冷卻下，添加72毫升2N NaOH溶液至含20.0克(0.14莫耳)甲基異硫脲二硫酸鹽之36毫升水溶液中，並攪拌。滴加含21.0克(0.138莫耳)4-胺甲基苯甲酸之140毫升2N NaOH溶液。將混合物在室溫下靜置過夜，然後於冰浴中冷卻1小時。過濾出沉澱的白色晶體，並用冷水洗滌。將濾液溶於熱的1N HCl，並過濾去除不溶物。將溶液在真空濃縮至結晶。冷卻溶液結晶出無色棱晶，隨後過濾，乾燥得到4-胍甲基苯甲酸鹽酸鹽22.1克(產率70%)。

LC/MS=194(M+H)

4-胍基苯甲酸鹽酸鹽

於冰浴冷卻下，添加36毫升2N NaOH溶液至含10.0克(0.07莫耳)甲基異硫脲二硫酸鹽之36毫升水溶液中，並攪拌，然後滴加含9.5克(0.069莫耳)4-胺甲基苯甲酸之70毫升2N NaOH溶液。混合物在室溫下靜置過夜，然後於冰水

## 五、發明說明 ( 24 )

中冷卻1小時。過濾出沉澱的筞晶體並用冷水洗滌。濾液溶於溫熱的1N HCl並過濾去除不溶物。溶液真空濃縮至結晶。冷卻溶液結晶出無色棱晶，隨後過濾乾燥，得到4-胍基苯甲酸鹽酸鹽10.0克(產率67%)。

LC/MS=180(M+H)

4-胍烷基苯甲酸酯合成法4-(4-甲基苄基)-4'-[胍甲基苯甲醯氧基]聯苯-4-羧酸酯鹽酸鹽

取含2.42克(0.010莫耳)4-甲基苄基-4'-羥基聯苯-4-羧酸酯，2.3克(0.010莫耳)4-胍甲基苯甲酸鹽酸鹽和4.1克(0.020莫耳)二環己基碳化二亞胺的150毫升吡啶懸浮液，於室溫下攪拌48小時後，過濾除去不溶物。濾液蒸發至乾，並用0.1N HCl(50毫升)和乙醚(50毫升)處理殘餘固體，隨後，再次用乙醚洗滌水層並濃縮至20毫升。所得晶體於乙醇/己烷中再結晶，得到4-(4-甲基苄基)-4'-[胍甲基苯甲醯氧基]聯苯-4-羧酸酯鹽酸鹽2.9克(產率55%)。

LC/MS=494(M+H)

4-(4-甲基苄基)-4'-[胍基苯甲醯氧基]聯苯-4-羧酸酯鹽酸鹽

取含2.42克(0.010莫耳)4-甲基苄基-4'-羥基聯苯-4-羧酸酯，2.2克(0.010莫耳)4-胍基苯甲酸鹽酸鹽和4.1克(0.020莫耳)二環己基碳化二亞胺之150毫升吡啶懸浮液，於室溫下攪拌48小時後，過濾除去不溶物。濾液蒸發至乾後，將殘餘固體用0.1N HCl(50毫升)和乙醚(50毫升)處理。隨後，再次用乙醚洗滌水層並濃縮至20毫升。所得晶體於乙

## 五、發明說明(25)

醇/己烷中再結晶，得到4-(4-甲基苄基)-4'-[胍基苯甲醯氧基]聯苯-4-羧酸酯鹽酸鹽3.0克(產率60%)。

LC/MS=482(M+H)

4-苯基-4'-胍甲基苯甲酸酯鹽酸鹽

取含1.0克(0.011莫耳)苯酚，2.3克(0.010莫耳)4-胍甲基苯甲酸鹽酸鹽和4.1克(0.020莫耳)二環己基碳化二亞胺150毫升吡啶懸浮液，於室溫下攪拌48小時。過濾除去不溶物後，濾液蒸發至乾，將殘餘固體用0.1N HCl(50毫升)處理，用乙醚洗滌。隨後，將水層濃縮至20毫升。過濾產物結晶，用異丙醇/異丙醚洗滌，得到4-苯基-4'-胍甲基苯甲酸酯鹽酸鹽2.3克(產率75%)。LC/MS=269(M+H)

4-苯基-4'-胍基苯甲酸酯鹽酸鹽

取含1.0克(0.011莫耳)苯酚，2.2克(0.010莫耳)4-胍基苯甲酸鹽酸鹽和4.1克(0.020莫耳)二環己基碳化二亞胺之150毫升吡啶懸浮液，於室溫下攪拌48小時。過濾除去不溶物後，濾液蒸發至乾，並將殘餘固體用0.1N HCl(50毫升)處理，用乙醚洗滌。隨後，將水層濃縮至20毫升，過濾產物結晶，用異丙醇/異丙醚洗滌，得到4-苯基-4'-胍基苯甲酸酯鹽酸鹽2.2克(產率75%)。

LC/MS=255(M+H)

4-(4-聯苯基)-4'-胍甲基苯甲酸酯鹽酸鹽

取含1.7克(0.010莫耳)4-苯基苯酚，2.3克(0.010莫耳)4-胍甲基苯甲酸鹽酸鹽和4.1克(0.020莫耳)二環己基碳化二亞胺的150毫升吡啶懸浮液，於室溫下攪拌48小時。過濾

## 五、發明說明 ( 26 )

除去不溶物後，將濾液蒸發至乾，用0.1N HCl (50毫升)處理殘餘固體，用乙醚洗滌。隨後，將水層濃縮至20毫升。過濾產物結晶，用異丙醇/異丙醚洗滌，得到4-(4-聯苯基)-4'-胍甲基苯甲酸酯鹽酸鹽2.5克(產率65%)。

LC/MS=346 (M+H)。

4-(4-聯苯基)-4'-胍基苯甲酸酯鹽酸鹽

取含1.7克(0.010莫耳)4-苯基苯酚，2.2克(0.010莫耳)4-胍基苯甲酸鹽酸鹽和4.1克(0.020莫耳)二環己基碳化二亞胺的150毫升吡啶懸浮液，於室溫下攪拌48小時。過濾除去不溶物後，濾液蒸發至乾，用0.1N HCl (50毫升)處理殘餘固體，用乙醚洗滌。隨後，將水層濃縮至20毫升，過濾產物結晶，用異丙醇/異丙醚洗滌，得到4-(4-聯苯基)-4'-胍基苯甲酸酯鹽酸鹽2.6克(產率70%)。

LC/MS=332(M+H)

4-(4-甲基苯基)-4'-胍甲基苯甲酸酯鹽酸鹽

取含1.1克(0.010莫耳)4-甲基苯酚，2.3克(0.010莫耳)4-胍甲基苯甲酸鹽酸鹽和4.1克(0.020莫耳)二環己基碳化二亞胺的150毫升吡啶懸浮液，於室溫下攪拌48小時。過濾除去不溶物後，濾液蒸發至乾，用0.1N HCl (50毫升)處理殘餘固體，用乙醚洗滌。隨後，將水層濃縮至20毫升，過濾產物結晶，用異丙醇/異丙醚洗滌，得到4-(4-甲基苯基)-4'-胍甲基苯甲酸酯鹽酸鹽2.4克(產率75%)。

LC/MS=284(M+H)

4-(4-甲基苯基)-4'-胍基苯甲酸酯鹽酸鹽

## 五、發明說明 ( 27 )

取含 1.1 克 (0.010 莫耳) 4- 甲基苯酚， 2.2 克 (0.010 莫耳) 4- 胍基苯甲酸鹽酸鹽和 4.1 克 (0.020 莫耳) 二環己基碳化二亞胺 150 毫升吡啶懸浮液，於室溫下攪拌 48 小時。過濾除去不溶物後，濾液蒸發至乾，用 0.1N HCl (50 毫升) 處理殘餘固體，用乙醚洗滌。隨後，將水層濃縮至 20 毫升，過濾產物結晶，用異丙醇/異丙醚洗滌，得到 4-(4-甲基苯基)-4'-胍基苯甲酸酯鹽酸鹽 2.2 克 (產率 75%)。

LC/MS=270(M+H)

參考文獻與註解：

1. 美國專利案 No. 4,348,410
2. 有機化學月報 (J.O.C.) 33 卷 (1985) 652
3. 藥物合成反應聞韜主編化學工業出版社
4. 有機藥物合成法陳芬儿主編中國醫藥科技出版社

實例 2. GMCHA 衍生物的活性

發現 GMCHA 的不同修飾對大腸桿菌生長不同抑制作用 (表 1)。例如，苯酯 (PH01) 衍生物對大腸桿菌生長抑制作用的  $IC_{50} > 200 \mu M$ ，在 4- 甲苯基 (PH02)，4- 乙基苯基 (PH03)，4- 第三丁苯基 (PH04) 和 4- 聯苯基 (BP01) 的不同修飾中  $IC_{50}$  分別從  $>200$  降到 167，到 45，和  $26 \mu M$ 。重要的是，這些化合物的作用不侷限於大腸桿菌 (Irisawa et al., Biol. Pharm. Bull., 16:1211-1215 (1993); and Kato et al., J. Enzyme Inhibition, 8:25-37 (1994))。無論目標細胞是大腸桿菌，還是枯草桿菌，還是金色葡萄球菌，或表皮葡萄球菌，這類分子個別成員的相對作用仍然相同 (表 2)。對每

## 五、發明說明 ( 28 )

種細菌，最有效的化合物仍是4-聯苯基(BP01)衍生物。有趣的是，特定化合物對於不同細菌種屬之 $IC_{50}$ 卻有很大不同，被測對象間的差異幾乎達到2個對數級。例如：對於4-聯苯基酯(BP01)，葡萄球菌之敏感度似乎比桿菌高1個對數級，而桿菌又比大腸桿菌高1個對數級。

表1. GMCHA衍生物對大腸桿菌的生長和蛋白酶In活性的影響

化合物	結構	大腸桿菌生長 $IC_{50}$ ( $\mu M$ )	大腸桿菌 蛋白酶 $IC_{50}$ ( $\mu M$ )	胰蛋白酶 $K_i$ ( $\mu M$ )
PH01 苯基		>200	>200	110
PH02 4-甲苯基		>200	>200	78
PH03 4-乙苯基		167	>200	48
PH04 4-第三-丁苯基		45	38	64
PH05 2,4-二氯苯基		92	62	46
PH06 2,4,6-三氯苯基		44	35	273
BP01 4-聯苯基		26	17	54
BP02 2-聯苯基		74	83	187

## 五、發明說明 ( 29 )

表 2. 各種 GMCHA 芳香酯對不同細菌生長的影响



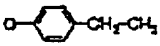


化合物	結構	大腸桿菌		枯草桿菌		金色葡萄球菌		表皮葡萄球菌	
		IC <sub>50</sub>	IC <sub>100</sub>	IC <sub>50</sub>	IC <sub>100</sub>	IC <sub>50</sub>	IC <sub>100</sub>	IC <sub>50</sub>	IC <sub>100</sub>
PH01 苯基		>200	>200	>200	>200	151	>200	128	>200
PH02 4-甲苯基		>200	>200	>200	>200	47	120	48	120
PH03 4-乙苯基		167	>200	129	>200	15	50	14	50
PH04 4-第三-丁苯基		45	90	26	50	3.4	15	2.9	10
BP01 4-聯苯基		26	40	4	10	0.6	2	0.4	1.5

圖 1 說明 GMCHA 衍生物對大腸桿菌同步化細胞的細胞生長，DNA 合成，以及蛋白酶 In 活性的影响。圖左，在沒有 PH04 化合物時的同步化細胞的生長。(a)，每間隔 5 分鐘測定一次活細胞數目 [<sup>3</sup>H] 胸苷吸收量，每 30 秒間隔測定一次蛋白酶 In 活性。出現第一個細胞分化設定為零時間。(b) 和 (c)，分別在 -30 和 +30 分鐘時出現之蛋白酶。P，Q 和 R 分別表示細胞分裂期，細胞分裂和染色體複製起始之間的間隔，及染色體複製起始和細胞分裂的間隔期。圖右，在 27 μM PH04 化合物存在時的同步化細胞生長。(a)，在 -8 分鐘時添加抑制劑(箭頭)。樣品說明如上。注意，在沒有 PH04 存在時，P，Q，R1，R2 分別是 15，15，15 和 10 分鐘，而有 PH04 存在時，在 30 分鐘時開始 DNA 合成，DNA 合成活性到 65 分鐘時加倍。R1 期由 15 分鐘延長到 35 分鐘。(b)，對照組在約 30 分鐘時出現蛋白酶活性，但半衰期延長。

由於 GMCHA 衍生物最早被判別為活體外胰蛋白酶的合

## 五、發明說明 ( 30 )

成抑製劑，因此我們研究是否能用熒光受質 Boc-Val-Pro-Arg-NH-Mec 在大腸桿菌萃取物中檢測到類似胰蛋白酶之蛋白酶活性 (Kato et al., Eur. J. Biochem., 210:1007-1014 (1992))。我們檢測到單一活性，並把它純化到均質。經八個步驟純化了 2,880 倍，收率為 15%。純化的酶分子量約 66 kDa，等電點 4.9。根據最適 pH，對各種合成受質的水解活性，以及各種已知蛋白水解酶抑製劑對活性的影響，這種大腸桿菌蛋白酶比哺乳動物胰蛋白酶和任何已知細菌酶有極為不同的專一性。最令人鼓舞的是，發現各種 GMCHA 衍生物對純化酶的敏感性，恰與它們對大腸桿菌的抑制作用平行(表 1)。這一發現說明這種蛋白酶在大腸桿菌細胞內可能是這類生長抑製劑的目標分子。我們已經證明，在同步化大腸桿菌培養物中，這種蛋白酶的表現恰好限於染色體 DNA 複製起始之前(圖 2 左)(Kato et al., Biol. Pharm. Bull., 16:552-557 (1993))。而且，在 DNA 合成起始以後添加 4-第三-丁苯基(PH04)衍生物，不影響細胞分裂循環，但使下一個循環之細胞分裂延後。然而，在 DNA 複製起始以前加入抑製劑，可導致同一個細胞分裂循環時間延長(圖 1 右)。總之，這些結果表示，這種蛋白酶可能直接參與大腸桿菌染色體 DNA 的複製起始，並且是 GMCHA 芳香酯抑制作用目標。我們命名這種酶蛋白酶為蛋白酶 In，它的基因和 prlC 基因相同。prlC 基因編碼 67 kDa 蛋白質，具有兩個活性中心，分別針對蛋白酶 In 和寡肽酶 A (Jiang et al., J. Biochem., 124:980-985 (1998))。從枯草桿菌中也部

## 五、發明說明 ( 31 )

分純化到類似蛋白酶In蛋白酶，也被各種GMCHA的酯強烈抑制，其抑制作用也與抑制細菌生長相關(Irisawa et al., Biol. Pharm. Bull., 16:1211-1215 (1993))。這些結果有力地表明，蛋白酶In或類似蛋白酶In之蛋白酶普遍存在於各種細菌中，它們的強抑製劑可作為新型抗細菌劑。

## 實例3. NE-2001的活性

這裡說明的新化合物NE-2001為4-(4-甲基苄基)-4'-[胍甲基苯甲醯氧基]聯苯-4-羧酸酯，專一性抑制幽門螺旋菌生長，可在各種pH下完全根除幽門螺旋菌。

檢測了幾種物質對9株幽門螺旋菌(ATCC43504，ATCC43629，ATCC43526，ATCC43579，ATCC49503，ATCC51110，ATCC51652，ATCC51653，ATCC51932)的最小抑制濃度(MICs)(微克/毫升)，NE-2001的最小抑制濃度(MICs)從0.10到0.48微克/毫升。總結在表3中。

表3.

對幽門螺旋菌之MIC之總結

物質	MIC範圍(微克/毫升)
NE-2001	0.10-0.48
羥胺苄青黴素	0.01-0.08
那鈴錠黴素	0.01-0.09
甲硝唑	0.65-2.45

圖2表出示化合物NE-2001的抗幽門螺旋菌作用。在不同濃度下(從0.15到2.50微克/毫升)測定殺菌作用168小時。

## 五、發明說明 ( 32 )

圖2顯示代表性曲線。NE-2001顯示很強的抗幽門螺旋菌作用。1.25微克/毫升以上濃度，3小時內未測到可見的活細菌。NE-2001顯示在所有測試的pH範圍(pH 3-7)內，具有抗幽門螺旋菌作用(見圖3)。

圖3表明NE-2001化合物在各種pH條件下的抗幽門螺旋菌作用。測定對抗NE-2001的天然抗性突變種的出現頻率(表4)。在NE-2001各種測定濃度(從0.30到1.20微克/毫升)下，顯然未出現天然抗性的菌株。

表4. NE-2001的天然抗性突變頻率

菌株	NE-2001選用濃度 (微克/毫升)	頻率
幽門螺旋菌	0.30	$<3.4 \times 10^{-8}$
ATCC43504	0.60	$<3.4 \times 10^{-8}$
	1.20	$<3.4 \times 10^{-8}$

進行了雄性小白鼠口服NE-2001單一劑量的毒性研究，在每公斤體重NE-2001 2000毫克(製成0.5%甲基纖維素懸浮液劑的最大劑量)劑量下，沒有動物死亡，所有動物體重均有增加。沒有一例發現全身毒性，顯然NE-2001是安全的。(表5)

表5. 單劑量NE-2001對小白鼠的毒性

動物/年齡	小白鼠/6週
投藥途徑	口服
性別	雄性
動物數/組	5
LD <sub>50</sub> (毫克/公斤)	>2000

## 五、發明說明 ( 33 )

上述例子僅作為說明的目的，本發明的範圍並不受此限制。習此技藝之人士咸了解，顯然可進行修改，因此本發明僅受所附申請專利範圍的限制。

裝

訂

線

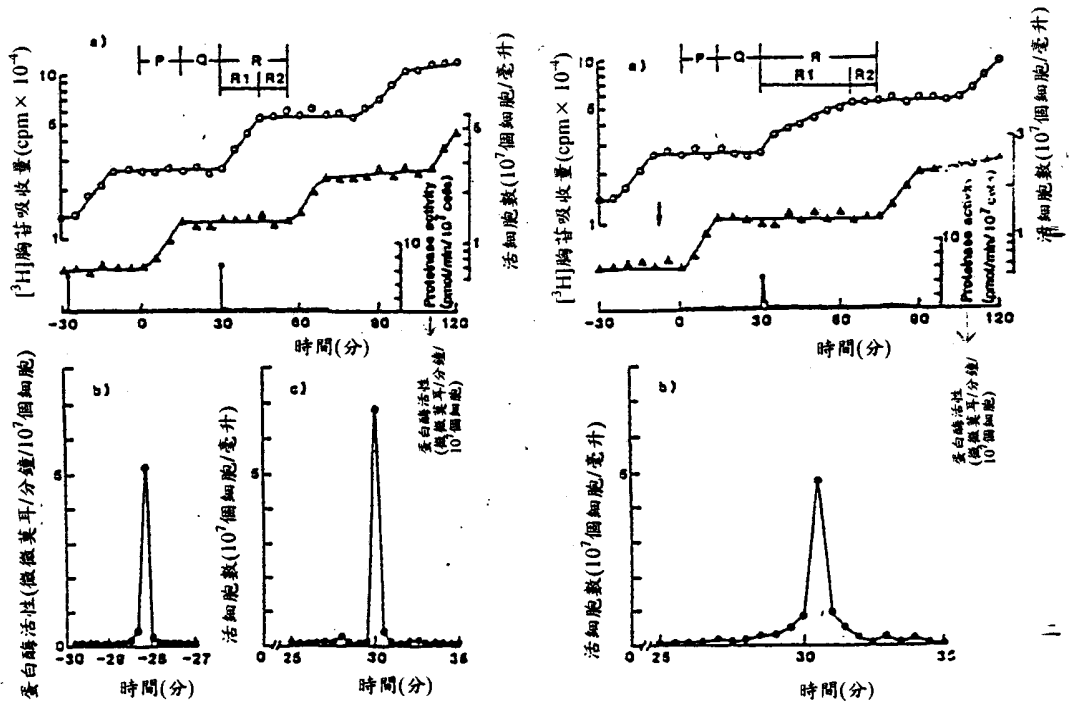


圖 1

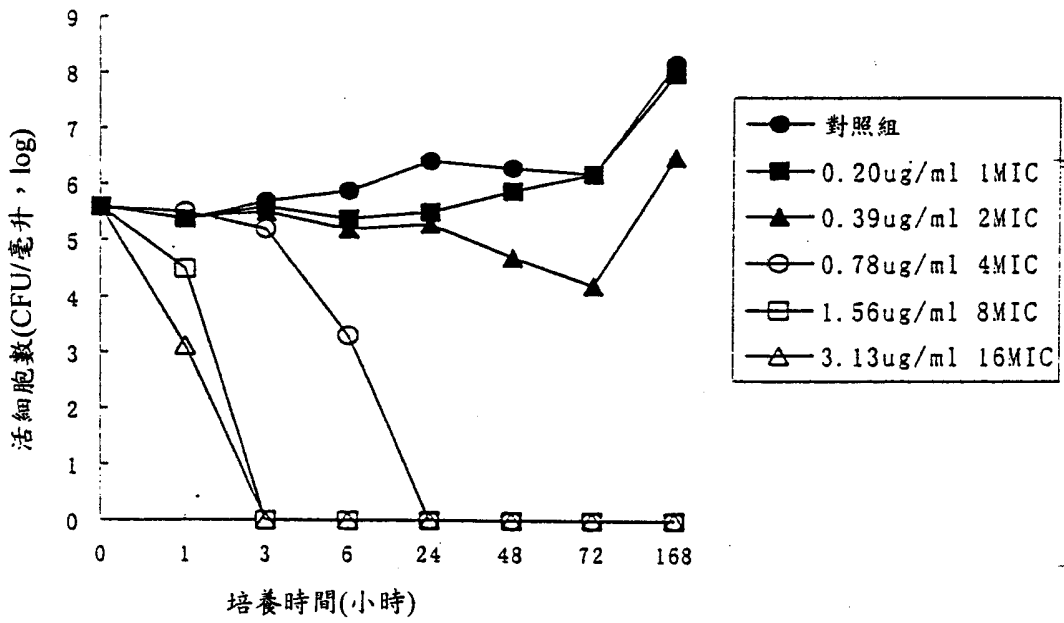


圖 2A

那鈴錠黴素	0.01-0.90
甲硝唑	0.65-2.45

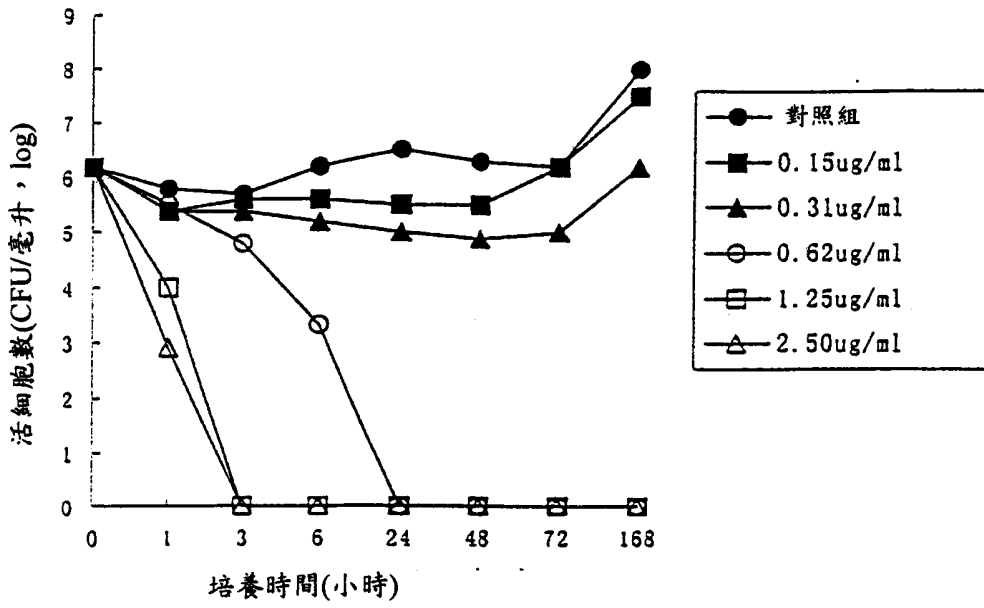


圖 2B

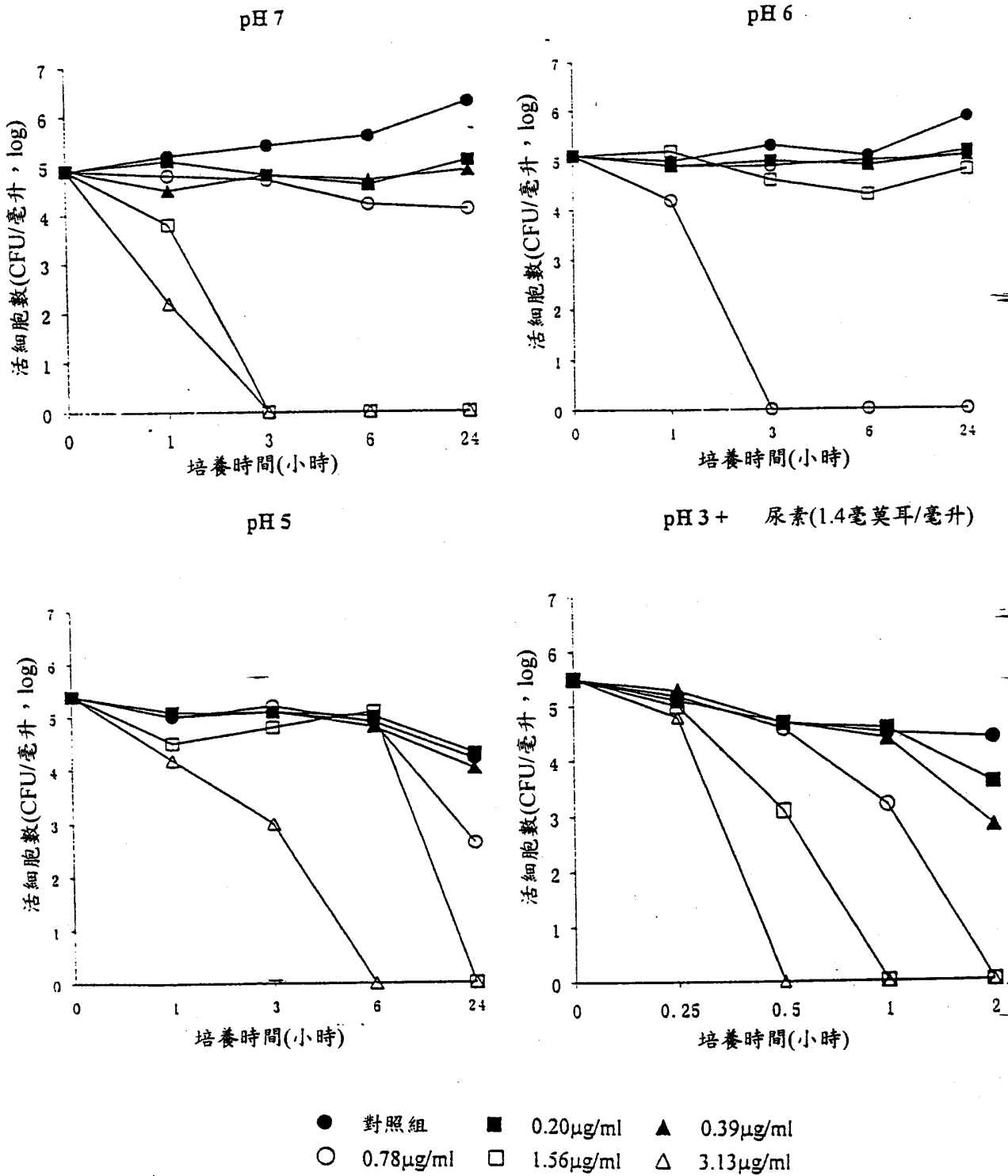
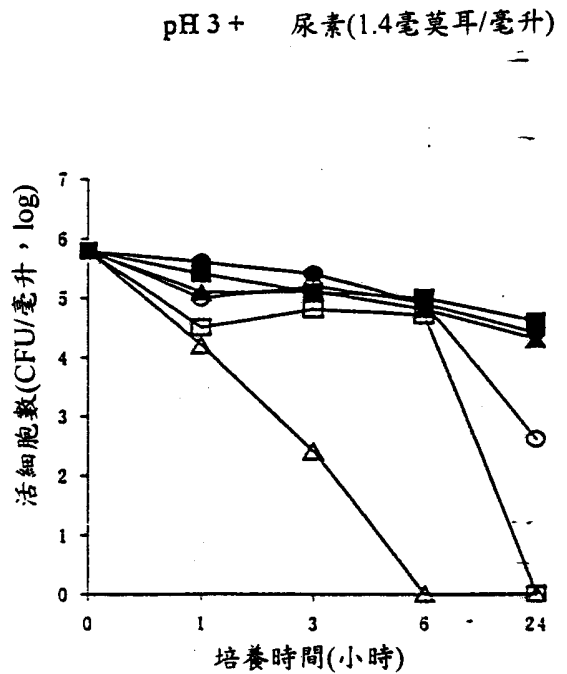
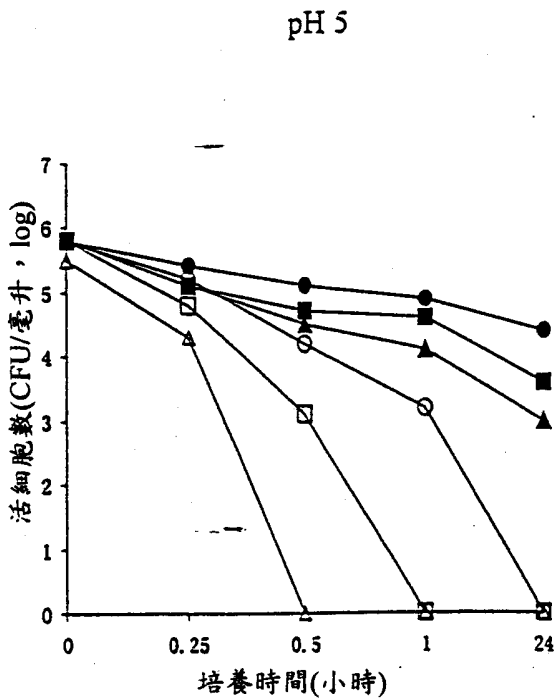
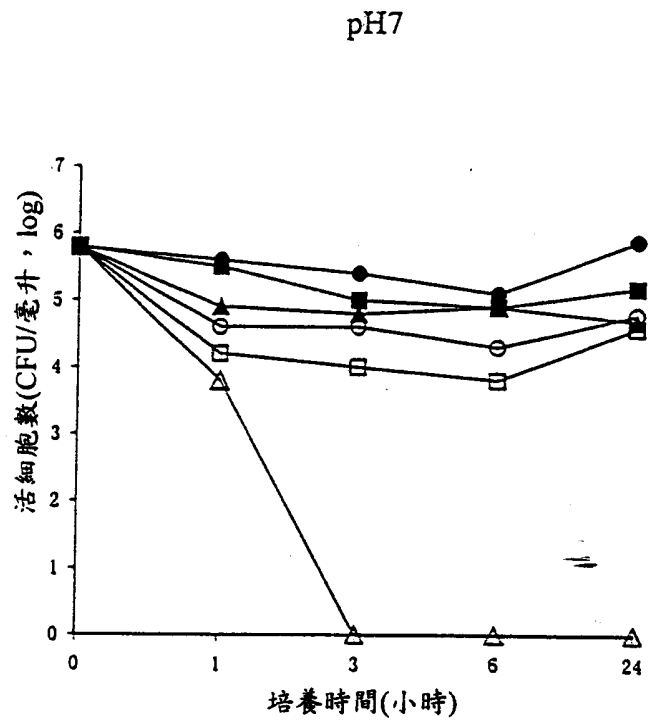
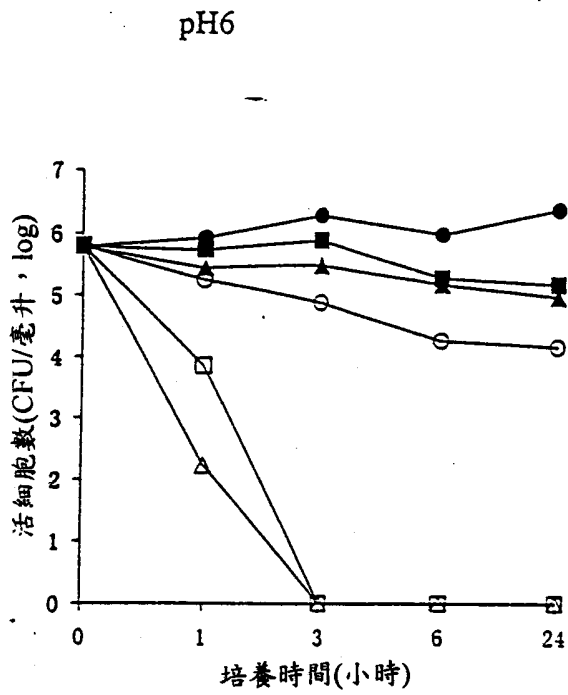


圖 3A



● 對照組    ■ 0.15µg/ml    ▲ 0.31µg/ml  
 ○ 0.62µg/ml    □ 1.25µg/ml    □ 2.50µg/ml

圖 3B

申請日期	90-11-7
案 號	090127657
類 別	CONC 279/04, A01K 31/159

86.8.3.修正  
補充



(以上各欄由本局填註) A01P 31/04 中文說明書替換頁(96年8月)

## 發 明 專 利 說 明 書

### 新 型

一、發明 名稱	中 文	治療細菌感染之方法及組合物
	英 文	"METHODS AND COMPOSITIONS FOR TREATING BACTERIAL INFECTION"
二、發明 創作人	姓 名	1.朱德煦 DEXU ZHU 2.村松 睦 MUTSUMI MURAMATSU 3.謝建樹 JIANSHU XIE
	國 籍	1.3.中國 2.日本
	住、居所	1.中國南京市南秀村25號503室 2.日本國德島市北山町岩崎6-2 3.中國上海市仁德路399弄8號501室
三、申請人	姓 名 (名稱)	1.中國東浩醫藥生物企業有限公司 SHANGHAI EAST BEST BIOPHARMACEUTICAL ENTERPRISES CO., LTD. 2.中國南京大學 NANJING UNIVERSITY
	國 籍	均中國
	住、居所 (事務所)	1.中國上海市漕河涇新興技術區田林路200號2樓 2.中國南京市漢口路22號
	代 表 人 姓 名	1.黃耀文 Yaowen Huang 2.蔣樹聲 Shusheng Jiang

申請日期	
案 號	
類 別	

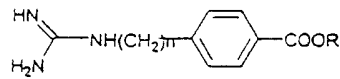
A4  
C4

(以上各欄由本局填註)

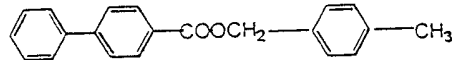
發 明 專 利 說 明 書		
一、發明名稱	中 文	
	英 文	
二、發明人	姓 名	4.程霓 CHENG NI 5.王明偉 MING-WEI WANG
	國 籍	4.中國 5.美國
	住、居所	4.中國江蘇省鎮江市經折路4-501 5.美國加州聖地亞哥市希拉特路7345號
三、申請人	姓 名 (名稱)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	

裝 訂 線

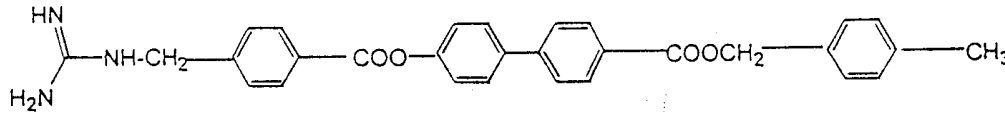
## 五、發明說明 ( 4 )



其中 n 是 0-1 的整數，R 選自氫，C<sub>1-10</sub> 烷基，C<sub>6-10</sub> 芳基和

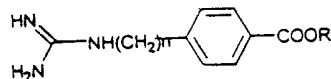


較佳地，該化合物如下式 III：(NE-2001)



亦較佳地，該化合物或其醫藥上可接受的鹽是呈醫藥組合物形式，或單獨使用，或與醫藥上可接受的載體和賦形劑組合使用。本發明還提供包括上述化合物的套組，用於治療或預防由細菌(例如幽門螺旋菌和大腸桿菌)感染所引起或相關的疾病或病變。

另一方面，本發明係有關治療或預防由細菌感染引起或與其相關的疾病或病變的方法。該方法包括對需要或願意接受這種治療或預防的對象，投予有效量的選擇性抑制細菌 DNA 複製起始的試劑，或其醫藥上可接受的鹽，以治療或預防上述疾病或病變。較佳地，上述疾病或病變由幽門螺旋菌感染或大腸桿菌感染引起或與之有關。亦較佳地，透過投與有效量的如下式 II 化合物或其醫藥上可接受的鹽可治療或預防由細菌感染，尤其是幽門螺旋菌感染和大腸桿菌感染引起或相關的疾病和病變：

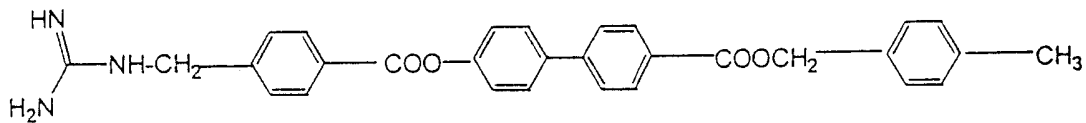


## 五、發明說明 ( 5 )

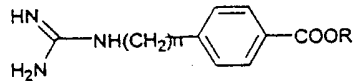
其中 n 是 0-1 的整數，R 選自氫、C<sub>1-10</sub> 烷基，C<sub>6-10</sub> 芳基和



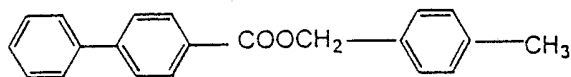
較佳地，投與之化合物如下式 III：(NE-2001)



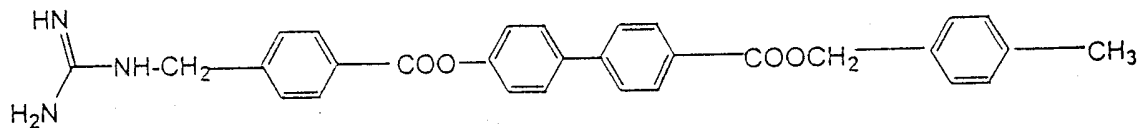
在另一方面，本發明係有關組合製劑，該組合製劑包括一種選擇性抑制幽門螺旋菌和大腸桿菌 DNA 複製起始的製劑或其醫藥上可接受的鹽，和一種抗幽門螺旋菌或抗大腸桿菌的製劑。較佳地，該組合製劑包括一種如下式 II 化合物或其醫藥上可接受的鹽和一種抗幽門螺旋菌製劑：



其中 n 是 0-1 的整數，R 選自氫、C<sub>1-10</sub> 烷基，C<sub>6-10</sub> 芳基和



更佳地，組合製劑中的化合物如下式 III：(NE-2001)



本發明還提供包括上述組合製劑的套組。本發明還進一步提供使用上述組合製劑與套組治療或預防由細菌感染，例如幽門螺旋菌感染和大腸桿菌感染引起或相關的疾病或

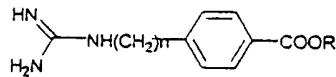
## 五、發明說明 ( 10 )

## 公告本

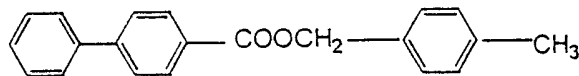
寫，除非另有說明，否則與它們通用的、公認的縮寫或 IUPAC-IUB 委員會頒佈生化命名一致。(見 Biochem. 11:1726 (1972))。

## B. 抗細菌劑

本發明提供可抑制某些細菌 DNA 複製起始的藥物而進入抗細菌劑的行列。本發明一方面係有關一種具有如下式 II 化合物，或其醫藥上可接受的鹽：

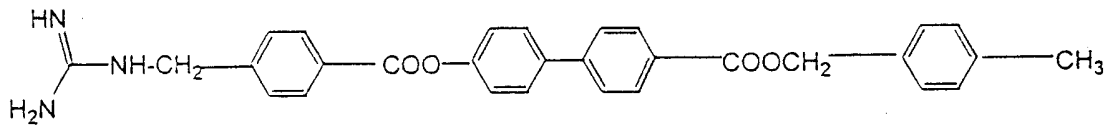


其中 n 是 0-1 的整數，R 選自氫、低碳數烷基，例如 C<sub>1-10</sub> 烷基、低碳數芳基，如 C<sub>6-10</sub> 芳基和



低碳數烷基可以是任何合適的脂族基團，包括烷、烯、炔和環脂族基團。低碳數烷基可以是直的碳氫基團，或包括合適的取代基，例如：鹵化物。低碳數芳基可以是直的碳氫基團，或可包括合適的取代基，例如：鹵化物。

較佳地，上述化合物如下式 III (NE-2001)



R 基團可包含芳香基或酯。或者，R 基團不包括任何芳香基或酯。

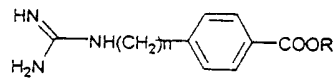
本發明的化合物可以是特定的立體異構體，例如 R- 或 S-



## 五、發明說明 ( 12 )

## 公告本

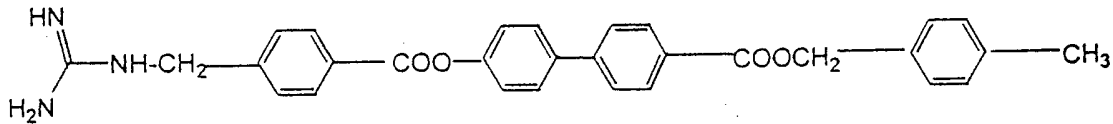
或有關。亦較佳地，治療或預防由細菌，尤其是大腸桿菌或幽門螺旋菌感染引起或有關的疾病或病變之方法為對某對象投與有效量之如下式II化合物，或其醫藥上可接受之鹽：



其中n是0-1的整數，R選自H，C<sub>1-10</sub>烷基，C<sub>6-10</sub>芳基和



可使用任何合適的化合物或其醫藥上可接受的鹽，包括上述B節中所述者。較佳地，投與的化合物如下式III (NE-2100)：



可以用本方法治療任何對象。較佳為哺乳動物，以人更佳。

本方法可用來治療或預防任何由大腸桿菌或幽門螺旋菌感染導致的疾病或病變。較佳者，可治療或預防由大腸桿菌或幽門螺旋菌感染引起之疾病或病變是慢性胃炎、胃十二指腸潰瘍、胃遠端腺癌、胃淋巴瘤和胃癌。

本方法可用來治療或預防由任何大腸桿菌株或幽門螺旋菌株引起的疾病或病變。例如：可以治療或預防由下述幽門螺旋菌株引起的疾病或病變：

## 五、發明說明 ( 17 )

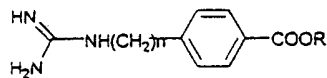


預後之方法可以根據檢測和/或鑒定任何或所有的幽門螺旋菌的蛋白質，例如其酶、抗原、抗體、核酸或其它病理性或臨床標記物及症狀。例如，可以使用WO 01/44815和美國專利案No. 5,571,674揭示的診斷或預後方法。

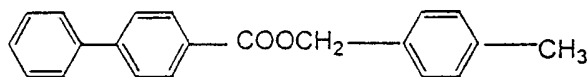
## D. 組合製劑，套組和組合用藥方法

本發明另一方面係有關組合製劑，這種組合包括一種對幽門螺旋菌或大腸桿菌選擇性抑制其DNA複製起始的藥劑，或其醫藥上可接受的鹽，和一種抗幽門螺旋菌劑或抗大腸桿菌劑。

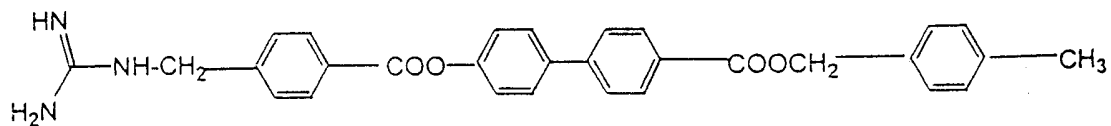
較佳地，這種組合包括如下式II化合物或其幽門螺旋菌鹽和一種抗幽門螺旋菌劑：



其中n是0-1的整數，R選自H、C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>6-10</sub>的芳基和



更佳者，組合製劑中包括的化合物如下式III (NE-2001)：



在本發明組合製劑中可以使用任何合適的抗幽門螺旋菌劑。在明確具體實施例中，於本發明組合製劑中使用之抗幽門螺旋菌為PPI，甲硝唑，那鈴錠黴素，羥胺苄青黴素，或法莫替丁。

四、中文發明摘要 (發明之名稱：治療細菌感染之方法及組合物)

本發明係有關治療或預防由某些細菌感染，尤其是幽門螺旋菌和大腸桿菌感染引起或有關的疾病或病變的方法和組合物。

英文發明摘要 (發明之名稱： "METHODS AND COMPOSITIONS FOR TREATING BACTERIAL INFECTION" )

The invention relates to compositions and methods for treating or preventing disease or disorders caused by or associated with certain bacterial infection, especially *Escherichia coli* (*E. coli*) or *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection.

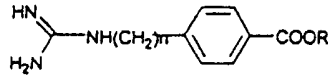
裝  
訂  
線

97年11月3日  
修正  
補充

## 六、申請專利範圍

## 公告本

1. 一種具下式I之化合物或其醫藥上可接受的鹽：

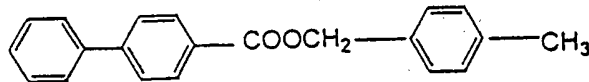


其中n是0-1的整數，R選自由C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>6-10</sub>芳基和



所組成之群，且其中當n是0時，R不是C<sub>6-10</sub>芳基。

2. 如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中R為



3. 一種用於治療由幽門螺旋菌(H. pylori)感染引起的疾病或病變之醫藥組合物，其包括有效量的如申請專利範圍第1或2項的化合物、或其醫藥上可接受的鹽，作為活性成份。
4. 如申請專利範圍第3項之醫藥組合物，其進一步含有醫藥上可接受的載體或賦形劑。
5. 如申請專利範圍第3項之醫藥組合物，其包括如申請專利範圍第2項的化合物或其醫藥上可接受的鹽。
6. 如申請專利範圍第3項之醫藥組合物，其中由幽門螺旋菌感染引起的疾病和病變是慢性胃炎、胃十二指腸潰瘍、胃遠端腺癌、胃淋巴瘤或胃癌。

## 六、申請專利範圍

7. 如申請專利範圍第3項之醫藥組合物，其中該幽門螺旋菌是因使用質子泵壓抑製劑、甲硝唑、那鈴錠黴素、羥胺苄青黴素治療而誘發之抗性菌株。
8. 如申請專利範圍第3項之醫藥組合物，其中該化合物或其醫藥上可接受的鹽係經調配以用於腔內注射、皮下注射、靜脈內注射、肌內注射、皮內注射、口服或局部投藥。
9. 一種用於治療由幽門螺旋菌(*H. pylori*)感染引起的疾病或病變之組合製劑，其包括如申請專利範圍第1或2項的化合物或其醫藥上可接受的鹽和抗幽門螺旋菌劑作為活性成份。
10. 如申請專利範圍第9項的組合製劑，其中該抗幽門螺旋菌劑為質子泵壓抑製劑、甲硝唑、那鈴錠黴素或羥胺苄青黴素。
11. 一種用於治療由幽門螺旋菌感染引起的疾病或病變之套組，其包括：
  - (a) 如申請專利範圍第1或2項的化合物或其醫藥上可接受的鹽；及
  - (b) 說明使用該化合物或其醫藥上可接受的鹽治療由幽門螺旋菌感染引起的疾病或病變的用藥指示。
12. 一種用於治療由幽門螺旋菌感染引起的疾病或病變之套組，其包括：
  - (a) 如申請專利範圍第9項的組合製劑；及
  - (b) 說明使用該組合製劑治療由幽門螺旋菌感染引起的

## 六、申請專利範圍

疾病或病變的用藥指示。

13. 一種如申請專利範圍第1或2項之化合物或其醫藥上可接受的鹽之用途，其係用於製備治療由幽門螺旋菌感染引起的疾病或病變之醫藥品。
14. 如申請專利範圍第13項之用途，其中由幽門螺旋菌感染引起的疾病和病變是慢性胃炎、胃十二指腸潰瘍、胃遠端腺癌、胃淋巴瘤或胃癌。
15. 如申請專利範圍第13項之用途，其中該幽門螺旋菌是因使用質子泵壓抑製劑、甲硝唑、那鈴錠黴素、羥胺苄青黴素治療而誘發之抗性菌株。
16. 如申請專利範圍第13項之用途，其中該醫藥品係經調配以用於腔內注射、皮下注射、靜脈內注射、肌內注射、皮內注射、口服或局部投藥。