

406080

Int.·Cl<sup>6</sup>

申請日期	86.2.3
案號	86101250
類別	C01D 417/4, A61K 31/425

公告本<sup>A4</sup><sub>C4</sub>

(以上各欄由本局填註)

## 發新 明 專 利 說 明 書

406080

一、發明 類型	中 文	米卡柯希汀 (micacocidin) 衍生物
	英 文	MICACOCIDIN DERIVATIVES
二、發明 人	姓 名	1. 早瀨善男 2. 小林忍 3. 上田和生 4. 飛鷹茂忠
	國 籍	日本國
三、申請人	住、居所	1. 日本國三重縣龜山市みずほ(瑞穂)台14-177 2. 日本國滋賀縣甲賀郡甲賀町大原中833-12 3. 日本國三重縣鈴鹿郡関町新所町1249 4. 日本國滋賀縣甲賀郡水口町虫生野1129-6
	姓 名 (名稱)	塩野義製藥股份有限公司
	國 籍	日本國
	住、居所 (事務所)	日本國大阪府大阪府中央區道修町3丁目1番8號
	代 表 人 姓 名	塩野芳彦

裝

訂

線

406080

(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  
 日本 1996年2月5日 特願平8-044243(主張優先權)

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)

發明之技術領域

本發明係有關在醫學及獸醫領域上有用之新穎化合物以及含有該化合物之醫藥及動物醫藥者。

以往技術

含有與本發明化合物類似構造之化合物已知有 ~~銹色假~~ 單胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 所產生之吡歐奇林 (Pyochelin) [J. Bacteriology 137(1), 357, 1979], 但是, 具有類似本發明之生物活性則是未知者。

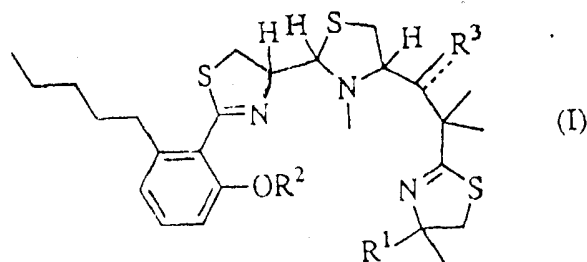
發明欲解決之問題

本發明之目的係提供在醫藥及動物醫藥之具有各種生物活性之有用的新穎化合物。

解決問題之方法

本發明人等為達成上述目的而進行深入之研究, 結果發現下列一般式 (I) 所示新穎化合物具有抗枝原體 (*mycoplasma*) 活性、抗球蟲 (*coccidium*) 活性、抗菌活性、抗真菌活性、及免疫抑制作用等。

亦即, 本發明係有關下列一般式 (I) 所示之化合物, 其塩類及金屬錯合物者 (但是, 當  $R^1$  示  $COOH$ ,  $R^2$  示氫原子及  $R^3$  示  $OH$  時, 較好將金屬錯合物除外):



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

泉

## 五、發明說明(2)

[式中， $R^1$ 示(1) $COOR^4$ ( $R^4$ 示氫原子、可被取代之烷基、可被取代之芳烷基、可被取代之雜芳基、或可被取代之雜芳烷基)，(2) $CONR^5R^6$ ( $R^5$ 、 $R^6$ 為相同或相異且示氫原子、羥基、可被取代之烷基、可被取代之烷氧基、可被取代之芳基、可被取代之芳烷基、可被取代之雜芳基、或可被取代之雜芳烷基；但是，當 $R^5$ 、 $R^6$ 之一示羥基或可被取代之烷氧基時，則另一者示氫原子，可被取代之烷基、可被取代之芳基、或可被取代之芳烷基)，(3) $CO-R^7-OR$ ( $R^7$ 示 $\alpha$ -胺基酸殘基； $R$ 示氫原子或烷基)、或(4) $CH_2OR^8$ [ $R^8$ 示氫原子、可被取代之烷基、可被取代之芳烷基、可被取代之雜芳基、可被取代之雜芳烷基、 $COR^9$ ( $R^9$ 示氫原子、可被取代之烷基、可被取代之芳基、可被取代之芳烷基、可被取代之雜芳基、或可被取代之雜芳烷基)、 $COOR^{10}$ ( $R^{10}$ 示可被取代之烷基、可被取代之芳基、可被取代之芳烷基、可被取代之雜芳基、或可被取代之雜芳烷基)、 $CONR^{11}R^{12}$ ( $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 為相同或相異且示氫原子、可被取代之烷基、可被取代之芳基、可被取代之烷基、可被取代之雜芳基、或可被取代之雜芳烷基)；

$R^2$ 示氫原子、可被取代之芳烷基、可被取代之雜芳基、可被取代之雜芳烷基、 $COR^{13}$ ( $R^{13}$ 示氫原子、可被取代之烷基、可被取代之芳基、可被取代之芳烷基、可被取代之雜芳基、或可被取代之雜芳烷基)、 $COOR^{14}$ ( $R^{14}$ 示可被取代之烷基、可被取代之芳基、可被取代之芳烷基、可被取代之雜芳基、或可被取代之雜芳烷基)、 $CONR^{15}R^{16}$ (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(3)

$R^{15}$ 、 $R^{16}$ 為相同或相異且示氫原子、可被取代之烷基、可被取代之芳基、可被取代之芳烷基、可被取代之雜芳基、或可被取代之雜芳烷基)；

虛線(…)示雙鍵存在或不存在，示雙鍵存在時 $R^3$ 為氧原子；示雙鍵不存在時 $R^3$ 為 $OR^{3'}$ ( $R^{3'}$ 示氫原子、可被取代之烷基、可被取代之芳烷基、可被取代之雜芳基、可被取代之雜芳烷基、 $COR^{17}$ ( $R^{17}$ 示氫原子、可被取代之烷基、可被取代之芳基、可被取代之芳烷基、可被取代之雜芳基、或可被取代之雜芳烷基)、 $COOR^{18}$ ( $R^{18}$ 示可被取代之烷基、可被取代之芳基、可被取代之芳烷基、可被取代之雜芳基、或可被取代之雜芳烷基)、或 $CONR^{19}R^{20}$ ( $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 為相同或相異且示氫原子、可被取代之烷基、可被取代之芳基、可被取代之芳烷基、可被取代之雜芳基、或可被取代之雜芳烷基))]

$R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 及 $R^{3'}$ 等所示之可被取代之烷基為含1至10個碳，較好含1至4個碳之烷基，其可具體例舉如甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基等。其中，較好為甲基、乙基、丙基，最好為甲基。

這些烷基被取代時，該等取代基可具體例舉如鹵素原子(例如氟、氯、溴、碘)；碳數為1~5，較好為1~3之烷氧基(例如甲氧基、乙氧基、丙氧基等)；碳數為1~5，較好是1~3之烷硫基(例如甲硫基、乙硫基、丙硫基等)；具

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(4)

有碳數為1~5，較好是1~3之烷氧基的烷氧羰基(例如甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基等)；羧基；羥基；可被碳數1~5、較好是1~3之烷基或烷醯基取代之胺基(例如胺基、單甲胺基、二甲胺基、乙醯胺基等)；碳數1~3之烷醯氧基(例如乙醯氧基等)。其中，較好為鹵素原子、烷氧基、羥基，最好是氯、氟、甲氧基、乙氧基、羥基。

這些取代基可在該烷基之任何可取代之位置結合，取代基數目較好為1~3個，更好是1~2個。

$R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 及 $R^{3'}$ 等所示之可被取代之芳烷基可具體例舉如苯甲基、苯乙基、( $\alpha$ -或 $\beta$ -)苯甲基等。此等芳烷基被取代時之取代基可例舉如鹵素原子(例如氟、氯、溴、碘)；碳數1~5，較好是1~3之烷基(例如甲基、乙基、丙基等)；碳數1~5，較好是1~3之烷氧基(例如甲氧基、乙氧基、丙烷基等)；碳數1~5，較好是1~3之鹵化烷基(例如氟甲基、三氯甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氯乙基等)；硝基；氰基等。這些取代基可在該芳烷基之任何可被取代之位置結合，取代基數目較好為1~3，更好是1~2個。

$R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 及 $R^{3'}$ 等所示之可被取代之雜芳基係指任意選擇於環內含有1個以上之氧原子、硫原子或氮原子之雜芳基，可例舉如吡啶基、噁啶基、咪喃基、噻吩基、吡咯基、喹啉基、嘔唑基、異嘔唑基、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

天

## 五、發明說明(5)

吡啶基等。此等雜芳基被取代時之取代基可例舉如鹵素原子(例如氟、氯、溴、碘); 碳數1~5, 較好是1~3之烷基(例如甲基、乙基、丙基等); 碳數1~5, 較好是1~3之烷氧基(例如甲氧基、乙氧基、丙氧基等); 碳數1~5, 較好是1~3之鹵化烷基(例如氟甲基、二氯甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氯乙基等); 硝基; 氰基等。此等取代基可在該雜芳基上任何可取代之位置結合, 取代基數目較好為1~3個, 更好是1~2個。又, 該雜芳基亦可與其他雜芳基或碳環縮合。

$R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 及 $R^{3'}$ 等所示之可被取代之雜芳烷基係指由上述雜芳基與碳數1~5, 較好是1~2之烷基(例如甲基、乙基等)所構成雜芳烷基, 可具體例舉如吡啶甲基、吡啶乙基、噁吩甲基、咪喃甲基等。此等雜芳烷基被取代時之取代基可例舉如同上述雜芳基之相同者。

$R^5$ 及 $R^6$ 所示之可被取代之烷氧基可列舉如碳數為1~5, 較好是1~3之烷氧基, 可具體例舉如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基等。此等烷氧基被取代時之取代基可例舉如鹵素原子(例如氟、氯、溴、碘); 碳數為1~5, 較好是1~3之烷氧基(例如甲氧基、乙氧基、丙氧基等); 可被取代之苯基(例如氯苯基、甲苯基、甲氧苯基、硝基苯基等)。這些取代基可在該烷氧基上任何可取代之位置結合, 取代基數目較好為1~3個, 更好是1~2個。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(6)

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 等所示之可被取代之芳基係指碳數為6~14，較好是6~10之芳基，可具體例舉如苯基、 $\alpha$ -萘基、 $\beta$ -萘基等。該芳基被取代時之取代基可例舉如鹵素原子(例如氟、氯、溴、碘)；碳數為1~5，較好是1~3之烷基(例如甲基、乙基、丙基等)；碳數為1~5，較好是1~3之烷氧基(例如甲氧基、乙氧基、丙氧基等)；碳數為1~5，較好是1~3之鹵化烷基(例如氟甲基、二氟甲基、二氟乙基、三氟乙基、二氯乙基等)；硝基；氰基等。這些取代基可在該芳基之任何可取代之位置結合，取代基數目較好為1~3個，更好是1~2個。

$R^7$ 所示之 $\alpha$ -胺基酸殘基可例舉如胱胺酸(Cys)殘基、甘胺酸(Gly)殘基、絲胺酸(Ser)殘基、丙胺酸(Ala)殘基等。

$R$ 所示之烷基可例舉如同前述 $R^2$ 等所示之可被取代之烷基所例示的相同例子。

$R^1$ 較好為 $COOR^4$ (此處 $R^4$ 較好為氫原子、可被取代之烷基或可被取代之苯甲基等)或 $CONR^5R^6$ (此處 $R^5$ 、 $R^6$ 各自獨立，較好為氫原子、經基、烷氧基、烷基、羧基烷基、烷氧羰基或經基烷基等)所示之基，更好是羧基、烷氧羰基、烷氧烷氧羰基、經烷氧羰基、苯甲氧基羰基、鹵化苯甲氧羰基、胺苯甲醯基、單烷基胺基甲醯基、二烷基胺基甲醯基、經基胺基甲醯基、 $N$ -烷基經基胺基甲醯基、羧基烷基胺基甲醯基、烷氧羰基烷基胺基甲醯基等。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

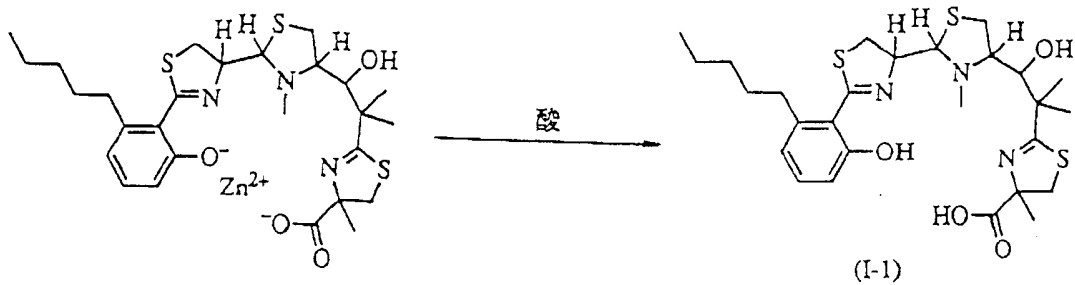
## 五、發明說明(7)

$R^2$ 較好為氫原子、可取代之烷基、可取代之苯甲基或烷醯基，更好是氫原子、烷基、烷氧烷基、鹵化烷基、鹵化苯甲基、烷醯基。

$R^3$ 較好為氧原子或 $OR^3$ '(此處 $R^3$ '較好為氫原子、可取代之烷基、可取代之苯甲基或烷醯基)所示之基，更好是氧原子、烷氧基、烷氧烷氧基、鹵化烷氧基、鹵化苯甲氧基、烷醯氧基。

本發明化合物之製造方法如下所示。

## 反應式 1



## 米卡柯希汀

本發明化合物(I-1)之製造，可將米卡柯希汀溶於適當溶劑中，與酸進行反應而得。

可使用之酸為，例如鹽酸，硫酸，硫酸氫鉀，甲磺酸，所用之量為米卡柯希汀之2~50當量，較好為3~10當量。

可使用之溶劑為，例如，鹵化碳氫化合物(例如，二氯甲烷，氯仿等)；酯類(例如，乙酸乙酯等)；醚類(例如乙醚，四氫呋喃等)；醇類(例如，甲醇，乙醇等)；水；以及上述溶劑之混合溶劑等。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

### 五、發明說明(8)

反應溫度為  $-20 \sim 50^{\circ}\text{C}$ ，較好為  $0 \sim 35^{\circ}\text{C}$ 。

反應時間為 1 分鐘  $\sim$  1 小時，較好為 5 分鐘  $\sim$  0.5 小時。

所得本發明化合物(I-1)可依常法(例如，管柱層析法，再結晶法等)加以純化。

於反應式 1 之反應中做為原料之米卡柯希汀，可由屬於假單胞菌(*Pseudomonas*)屬之微生物，例如，假單胞菌種 No. 57-250 菌株之培養產物中獲得。

假單胞菌種 No. 57-250 菌株之培養，可於多種組成之液體培養基中進行。於可用以生產米卡柯希汀之培養基中，其碳源可為，例如葡萄糖，氮源可為，例如酵母萃取物，大豆粉，砒碼培養基(Pharma Media)等。另外，當配製培養基時，必要時可加入碳酸鈣，鋅，銅，鐵等金屬鹽類。消泡劑(例如，聚丙二醇等)。於必要時亦可添加。培養時通常為好氣性培養，因此較好進行通氣攪拌培養。培養溫度可在微生物生長而生產米卡柯希汀之範圍內適當變更，最好在  $23 \sim 28^{\circ}\text{C}$  之間。pH 值以 pH7 左右為佳，培養時間通常為 24  $\sim$  48 小時，當米卡柯希汀之力價達最高時則終止培養。

自所得培養液中回收米卡柯希汀之方法，可依一般發酵生產物之回收方法進行，例如培養液以乙酸乙酯或氯仿等非親水性有機溶劑萃取，或將培養液以多孔合成區分樹脂 n(HP-20)等吸附之，再以甲醇或丙酮溶出，所得溶出液經減壓濃縮後，以乙酸乙酯等有機溶劑萃取之即得。

所得之米卡柯希汀粗產物可直接，或先以熟知且常用

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(9)

之脂溶性物質純化法處理後，例如使用矽膠等做為擔體進行管柱色層分析及薄層色層分析或以分子篩(LH-20等)與管柱色層分析之組合加以純化後，再於各種混合溶劑(例如，甲醇-水，乙醇-水，甲醇乙酸-乙酯等)中使析出結晶後，再進行下一步驟。

假單胞菌 No. 57-250 菌株之菌學性狀如下。

### 1. 形態

革蘭氏陰性，桿菌，大小為  $0.5 \sim 0.6 \mu m \times 2.0 \sim 3.0 \mu m$ 。有 1 根以上之極鞭毛，亦具運動性。

### 2. 培養性狀

#### 1) 肉汁培養基培養

菌體之生長緩慢，可看到少量淡黃色沉澱。

#### 2) 肉汁洋菜穿刺培養

沿穿刺線可確認有絲狀生長，培養基表面長滿菌體。未見氣體之發生及色素之生成。

#### 3) 肉汁羊菜斜面培養

菌體之生長緩慢。菌體呈淡黃色，有濕潤之深灰色光澤。表面是扁平之隆起狀。透明度在培養初期呈半透明狀，隨培養時間增加而漸成不透明狀。未見到氣體之發生及色素之生成。

#### 4) 肉汁洋菜平板培养基上之培養

菌體之生長緩慢。菌落先為小型，點狀之淡黃色半透明物。之後，菌落生長成圓型，呈不透明之淡黃色。表面呈扁平隆起或凸圓狀。未見氣體及可溶性色素之生成。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 10 )

## 3. 生理學及生化學之諸性狀

- (1) 氧氣要求性 : 有
- (2) 最適生長溫度 : 30℃ (於 28℃, 37℃ 生長良好, 10℃ 則生長遲緩。又, 在 40℃, 41℃ 不生長。)
- (3) 最適生長 pH: pH7 (pH5~8 均可生長, pH4 及 pH9 則不能生長)。
- (4) 脫氮反應 : 陰性
- (5) 硝酸鹽之還原 : 陰性
- (6) 氧化酶 : 陽性
- (7) 尿素酶 : 陽性
- (8) 過氧人氫酶 : 陽性 (弱)
- (9) 明膠之液化 : 陰性
- (10) 澱粉之分解 : 陰性
- (11) 甲基紅試驗 : 陰性
- (12) V-P 試驗 : 陰性
- (13) 吲哚之生成 : 陰性
- (14) H<sub>2</sub>S 之生成 : 陰性
- (15) 檸檬酸之利用 : 陽性 (葛瑞式天顯 (Grease tension) 培養基及西門氏 (Simons) 培養基)。
- (16) Tween 80 之加水分解性 : 陽性 (慢)
- (17) 七葉苷之加水分解 : 陰性
- (18) 精胺酸之加水分解 : 陰性
- (19) 離胺酸之脫碳酸 : 陰性
- (20) 鳥胺酸之脫碳酸 : 陰性

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 11 )

- (21)  $\beta$ -半乳糖酶 : 陰性
- (22) 牛乳之凝固 : 陰性
- (23) 牛乳之蛋白嫩化 : 陰性
- (24) O-F 試驗 : 酸化 (慢)
- (25) PHB 之蓄積 : 陰性
- (26) 喹酮之種類 : Q8
- (27) 螢光色素 : 陰性
- (28) 由糖產酸之能力

能由 D-葡萄糖, D-半乳糖, D-木糖生成酸, 不能由 D-果糖, 麥芽糖, D-甘露糖醇, 乳糖, 蔗糖, D-阿拉伯糖, D-山梨糖醇, D-甘露糖, D-蘇力糖生成酸。

## (29) 炭源之同化能

以 D-葡萄糖, D-半乳糖, D-木糖, 肌醇琥珀酸酯, 乳酸做為單一碳源可同化生長成菌體。另一方面, 以 D-果糖, 麥芽糖, D-甘露糖醇, 乳糖, 蔗糖, D-阿拉伯糖, D-山梨糖醇, D-甘露糖, D-蘇力糖, 香葉醇, L-纈胺酸,  $\beta$ -丙胺酸, OL-精胺酸, 甜菜鹼, 甲醇則不能被同化。

於含一種碳源之無機塩培養基中, No.57-250 菌株之生長非常緩慢且不旺盛。

由上述結果, 可判斷本菌係屬於假單胞菌。再進一步與 Bergey's m Manual of Systematic Bacteriology Vol.1 記載有關假單胞菌屬之菌種之各種性狀比較, 發現並無一致及相近者。因此將本菌命名為假單胞菌 No.57-250。本菌株寄存於茨城縣筑波市東 1 丁目 1 番 3 號通商產業

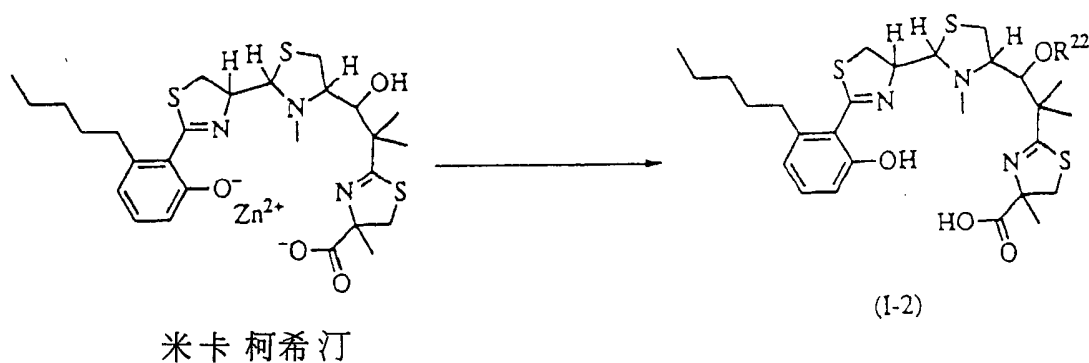
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 12 )

省工業技術院生命工學工業技術研究所，寄存編號 FERM P-14235 (寄存日：1994年3月17日)，1995年6月22日根據布達佩斯條約轉寄存於國際寄存 (寄存編號 FERM BP-5143)。

## 反應式 2



[式中， $R^{22}$ 為可被取代之烷基，可被取代之芳烷基，可被取代之雜芳基或可被取代之雜芳烷基， $COR^{17}$  ( $R^{17}$ 之意義如同前述)， $COOR^{18}$  ( $R^{18}$ 之意義如同前述)或  $CONR^{19}R^{20}$  ( $R^{19}R^{20}$ 之意義如同前述)]。

欲製造一般式 (I-2) 所示本發明化合物中， $R^{22}$ 為可被取代之烷基，可被取代之芳烷基，可被取代之雜芳基或可被取代之雜芳烷基之化合物，可於適當溶劑中在有或無鹼之存在下，將米卡柯希汀烷基化或芳基化後，必要時亦可與對應酸反應而製得。烷基化劑或芳基化劑之實例為，例如，二唑烷類 (例如，二唑甲烷，三甲基甲矽烷基二唑甲烷等)；鹵化烷類 (例如，碘化甲烷，溴化乙烷，苯甲基溴等)；鹵化雜芳基類 (例如，2-氯吡啶，4-氯嘧啶等)；鹵

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

## 五、發明說明 ( 13 )

化雜芳烷基類 (例如, 2-(氯甲基)苯并咪唑等); 硫酸酯 (例如, 硫酸二甲基酯, 硫酸二乙基酯等); 磷酸酯 (例如, 甲烷磷酸乙酯, 對甲苯磷酸苯乙酯等); 氯甲基烷基醚 (例如, 氯甲基甲基醚, 氯甲基乙基醚等)等, 其使用量對米卡柯希汀而言為 1~5 當量, 較好為 1~3 當量。

可使用之溶劑為例如, 醇類 (例如, 甲醇, 乙醇等); 鹵化碳氫化合物類 (例如, 二氯甲烷, 氯仿, 氯苯等); 酯類 (例如, 乙酸乙酯等); 醚類 (例如, 二乙基醚, 四氫呋喃, 二噁烷等); 醯胺類 (例如, N,N-二甲基甲醯胺, N,N-二甲基乙醯胺等); 亞砷類 (例如, 二甲基亞砷等); 碳氫化合物類 (例如, 己烷, 苯, 甲苯等); 酮類 (例如, 丙酮, 乙基甲基酮等); 腈類 (例如, 乙腈等); 水; 以及上述溶劑之混合溶劑等。

可使用之鹼實例為, 碳酸鹽類 (例如, 碳酸鉀, 碳酸鈉等); 苛性鹼類 (例如, 氫氧化鈉, 氫氧化鉀等); 胺類 (例如, 三乙胺, N,N-二異丙基乙基胺等)等, 其使用量對米卡柯希汀而言為 1~5 當量, 較好為 1~3 當量。

反應溫度為  $-20 \sim 120^{\circ}\text{C}$ , 較好為  $0 \sim 60^{\circ}\text{C}$ , 反應時間為 10 分鐘 ~ 24 小時, 較好為 30 分鐘 ~ 15 小時。與酸之反應, 可依上述反應式 1 之反應方法進行。

欲製造一般式 (I-2) 所示本發明化合物中,  $R^{22}$  為  $\text{COR}^{17}$  之化合物, 可於適當溶劑中, 在有或無鹼之存在下, 將米卡柯希汀醯化後, 必要時亦可與對應酸反應而製得。

可使用之醯化劑實例為, 例如, 酸酐 (例如, 醋酸酐,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

必

訂

## 五、發明說明 ( 14 )

安息香酸酐等)，鹵化碳氫化合物類（例如乙醯氯，苯醯氯，苯乙醯氯等）等，其使用量，對米卡柯希汀而言為1~5當量，較好為1~3當量。

可使用之溶劑實例為，鹵化碳氫化合物類（例如，二氯甲烷，氯仿，氯苯等）；酯類（例如，乙酸乙酯等）；醚類（例如，乙醚，四氫呋喃，二噁烷等）；醯胺類（例如，N,N-二甲基甲醯胺，N,N-二甲基乙醯胺等）；亞砒類（例如，二甲基亞砒等）；碳氫化合物類（例如，己烷，苯，甲苯等）；酮類（例如，丙酮，乙基甲基酮等）；腈類（例如，乙腈等）；以及上述溶劑之混合溶劑等。

可使用之鹼實例為，碳酸鹽類（例如，碳酸鉀，碳酸鈉等）；胺類（例如，三乙胺，N,N-二異丙基乙胺等）等，其使用量，對米卡柯希汀而言為1~5當量，較好為1~3當量。

反應溫度為-20~60℃，較好為0~40℃，反應時間為5分鐘~24小時，較好為10分鐘~8小時。

與酸之反應，可依上述反應式1之反應方法進行。

欲製造一般式(I-2)所示本發明化合物中， $R^{22}$ 為 $COOR^{18}$ 之化合物，可於適當溶劑中，在有或無鹼之存在下，將米卡柯希汀碳酸化後，必要時可與對應酸進行反應而製得。碳酸化劑其實例為，例如，鹵化碳酸酯類（例如，氯碳酸乙酯，溴碳酸第三丁酯，氯碳酸苯酯，氯碳酸苯甲酯等）等，其使用量為，對米卡柯希汀而言而為1~5當量，較好為1~3當量。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

不 訂

## 五、發明說明 ( 15)

可使用之溶劑實例為，鹵化碳氫化合物類（例如，二氯甲烷，氯仿，氯苯等）；酯類（例如，乙酸乙酯等）；醚類（例如，乙醚，四氫呋喃，二噁烷等）；醯胺類（例如，N,N-二甲基甲醯胺，N,N-二甲基乙醯胺等）；亞砒類（例如，二甲基亞砒等）；碳氫化合物類（例如，己烷，苯，甲苯等）；酮類（例如，丙酮，乙基甲基酮等）；腈類（例如，乙腈等）；以及上述溶劑之混合溶劑。

可使用之鹼實例為，碳酸鹽類（例如碳酸鉀，碳酸鈉等），胺類（例如，二乙胺，N,N-二異丙基乙胺等）等，其使用量，對米卡柯希汀而言為1~5當量，較好為1~3當量。

反應溫度為 $-20^{\circ}\text{C}$ ~ $60^{\circ}\text{C}$ ，較好為 $0^{\circ}\text{C}$ ~ $40^{\circ}\text{C}$ ，反應時間可為5分鐘~24小時，較好為10分鐘~8小時。與酸之反應，可依上述反應式1之相同方法進行。

欲製造一般式(I-2)所示本發明化合物中， $R^{22}$ 為 $\text{CONR}^{19}\text{R}^{20}$ 之化合物，可於適當溶劑中，在有或無鹼之存在下，將米卡柯希汀胺基甲醯化後，必要時亦可與對應酸反應而製得。

可使用之胺基甲醯化劑之實例為，例如異氰酸酯類（例如，甲基異氰酸酯，苯基異氰酸酯，苯甲基異氰酸酯等）；鹵化胺基甲醯類物類（例如，二甲基胺基甲醯氯等）等，其使用量，對米卡柯希汀而言可為1~5當量，較好為1~3當量。

可使用之溶劑其實例為，例如鹵化碳氫化合物類（例

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

表

訂

## 五、發明說明 ( 16 )

如二氯甲烷，氯仿，氯苯等)等；酯類(例如，乙酸乙酯等)；醚類(例如乙醚，四氫呋喃，二噁烷等)；鹽胺類(例如N,N-二甲基甲鹽胺，N,N-二甲基乙鹽胺等)；亞砷類(例如二甲基亞砷等)；碳氫化合物類(例如，己烷，苯，甲苯等)；腈類(例如，乙腈等)；以及上述溶劑之混合溶劑。

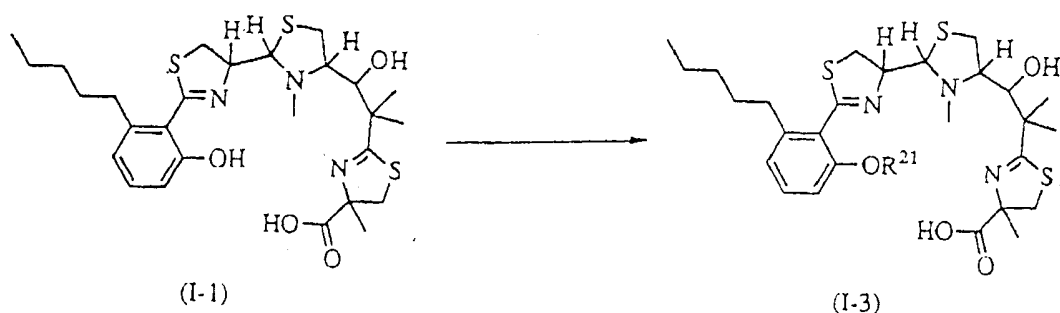
可使用之鹼其實例為，例如碳酸鹽類(例如，碳酸鉀，碳酸鈉等)；胺類(例如，三乙胺，N,N-二異丙基乙胺等)等，其使用量，對米卡柯希汀而言可為1~5當量，較好為1~3當量。

反應溫度可為-20~60℃，較好為0~40℃，反應時間可為5分鐘~24小時，較好為10分鐘~8小時。

與酸之反應，可依上述反應式1之相同方法進行。

所獲得之本發明化合物(1-2)，必要時可依常法(例如，管柱層析法，再結晶法等)加以純化。

## 反應式 3



[式中， $R^{21}$ 為可被取代之烷基，可被取代之芳烷基，可被取代之雜芳基或可被取代之雜芳烷基， $CO R^{13}$ ( $R^{13}$ 之意義如同前述)， $COOR^{14}$ ( $R^{14}$ 之意義如同前述)或 $CONR^{15}R^{16}$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

## 五、發明說明 ( 17 )

( $R^{15}$ ,  $R^{16}$ 之意義如同前述)。

欲製造一般式 (I-3) 所示本發明化合物中， $R^{21}$  為可被取代之烷基，可被取代之芳烷基，可被取代之雜芳基或可被取代之雜芳烷基之化合物，可於適當溶劑中，在有或無鹼之存在下，將本發明化合物 (I-1) 烷基化或芳基化後，必要時亦可於對應之適當溶劑中，以鹼進行加水分解而製得。

烷基化或芳基化反應可依上述反應式 2 之相同方法進行。進行水解反應時可使用之鹼實例為，例如碳酸塩類 (例如，碳酸鉀，碳酸鈉等)；苛性鹼類 (例如，氫氧化鈉，氫氧化鉀等) 等，其使用量，對化合物 (I-1) 而言可為 1~3 當量，較好為 1~2 當量。

可使用之溶劑實例為，例如醇類 (例如甲醇，乙醇等)；醚類 (例如乙醚，四氫呋喃，二噁烷等)；碳氫化合物類 (例如，己烷，苯，甲苯等)；酮類 (例如，丙酮，乙基甲基酮等)；水；以及上述溶劑之混合溶劑。

反應溫度可為  $-20 \sim 120^{\circ}\text{C}$ ，較好為  $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$ 。

反應時間可為 10 分鐘 ~ 24 小時，較好為 30 分鐘 ~ 15 小時。

欲製造一般式 (I-3) 所示本發明化合物中， $R^{21}$  為  $\text{COR}^{13}$  之化合物，可於適當溶劑中，在有或無鹼之存在下，將本發明化合物 (I-1) 加以醃化而製得。

醃化反應可依上述反應式 2 之相同方法進行。

欲製造一般式 (I-3) 所示本發明化合物中， $R^{21}$  為

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

衣  
訂

## 五、發明說明(18)

COOR<sup>14</sup>之化合物，可於當溶劑中，在有或無鹼之存在下，將本發明化合物(I-1)加以碳酸化而製得。

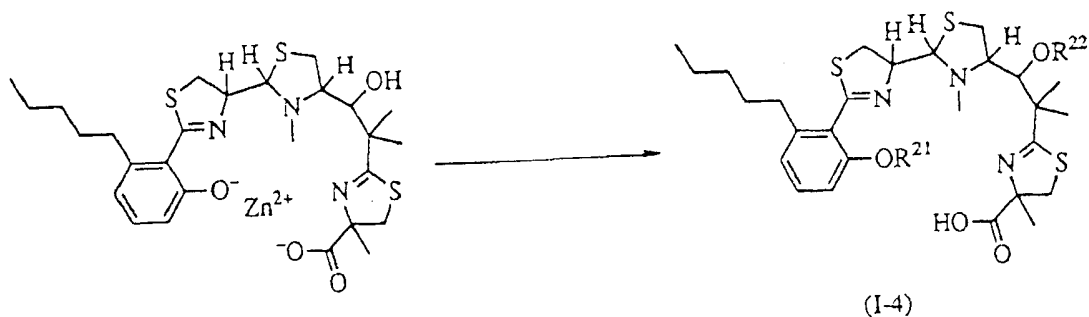
碳酸化反應可依上述反應式2之相同方法進行。

欲製造一般式(I-3)所示本發明化合物中，R<sup>21</sup>為CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>之化合物，可於適當溶劑中，在有或無鹼之存在下，將本發明化合物(I-1)加以胺基甲醯化而製得。

胺基甲醯化反應可依上述反應式2之相同方法進行。

所獲得之本發明化合物(I-3)，必要時可依常法(例如，管柱層析法，再結晶法等)加以純化。

## 反應式4



## 米卡柯希汀

[式中，R<sup>21</sup>及R<sup>22</sup>可相同或相異，其意義如同前述]。

欲製造一般式(I-4)所示本發明化合物中，R<sup>21</sup>及R<sup>22</sup>相同，為可被取代之烷基，可被取代之芳烷基，可被取代之雜芳基或可被取代之雜芳烷基之化合物，可於適當溶劑中，在有或無鹼之存在下，將米卡柯希汀烷基化或芳基化而製得。

烷基化或芳基化反應可依上述反應式2之相同方法進

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 19 )

行，欲製造一般式 (I-4) 所示之本發明化合物中， $R^{21}$  為  $COR^{13}$  以及  $R^{22}$  為  $COR^{17}$  之化合物，可於適當溶劑中，在有或無鹼之存在下，將米卡柯希汀醃化而製得。

醃化反應可依上述反應式 2 之相同方法進行。

欲製造一般式 (I-4) 所示本發明化合物中， $R^{21}$  為  $COOR^{14}$  及  $R^{22}$  為  $COOR^{18}$  之化合物，可於適當溶劑中，在有或無鹼之存在下，將米卡柯希汀碳酸化而製得。

碳酸化反應可依上述反應式 2 之相同方法進行。

欲製造一般式 (I-4) 所示本發明化合物中， $R^{21}$  為  $CONR^{15}R^{16}$  及  $R^{22}$  為  $CONR^{19}R^{20}$  之化合物，可於適當溶劑中，在有或無鹼之存在下，將米卡柯希汀胺基甲醃化而製得，胺基甲醃化反應可依上述反應式 2 之相同方法進行。

又，欲製造一般式 (I-4) 所示本發明化合物中， $R^{21}$  及  $R^{22}$  為各自相異之化合物，可將上述反應式 3 中所得一般式 (I-3) 所示之本發明化合物，依上述反應式 2 之相同方法進行反應，將與  $R^{21}$  相異之取代基  $R^{22}$  導入其中而製得。

所獲得之本發明化合物 (I-4)，必要時可依常法 (例如，管柱層析法，再結晶法等) 加以純化。

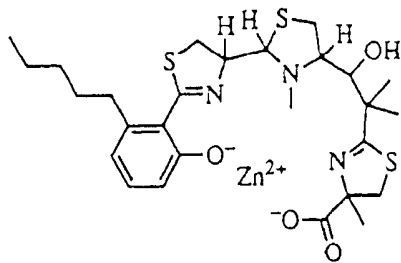
另外，可將上述反應式 2 中所得一般式 (I-2) 之化合物，依上述反應式 3 之相同方法進行反應，必要時可進行水解或接觸還原反應而製得。

## 反應式 5

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

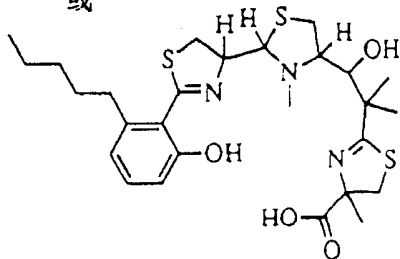
訂

## 五、發明說明 ( 20 )

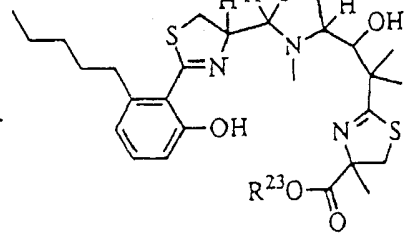


米卡柯希汀

或



(I-1)



(I-5)

[式中， $R^{23}$ 為可被取代之烷基，可被取代之芳烷基，可被取代之雜芳基或可被取代之雜芳烷基]。

欲製造一般式 (I-5) 所示之本發明化合物，可將米卡柯希汀或本發明化合物 (I-1)，於適當溶劑中，在有或無鹼之存在下，加以烷基化或芳基化而製得。

烷基化或芳基化反應可依上述反應式 2 之相同方法進行，但烷基化劑或芳基化劑以及鹼之使用量，對米卡柯希汀或化合物 (I-1) 而言可為 1~3 當量，較好為 1~1.5 當量。另外再於脫水劑 (例如，二環己基碳化二亞胺等) 之存在下，使化合物 (I-2) 與對應醇 ( $R^{23}OH$ ) 反應，先將化合物 (I-2) 製成反應衍生物 (例如，醯氯，活性酯等) 之後，再與  $R^{23}OH$  進行反應即可製得化合物 (I-5)。

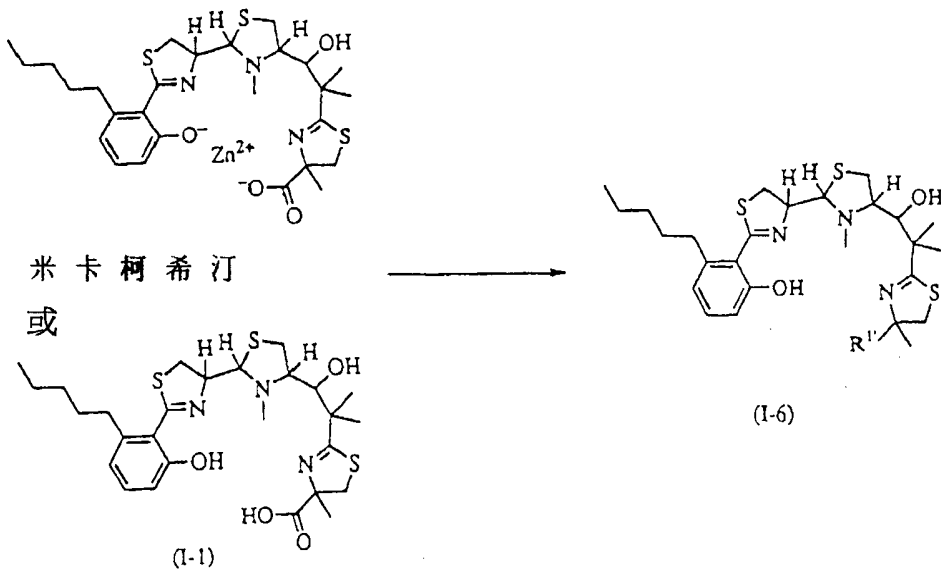
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 ( 21 )

所獲得之本發明化合物 (I-5)，必要時可依常法 (例如，管柱層析法，再結晶法等) 加以純化。

反應式 6



[式中， $R^{1'}$  為  $CONR^5R^6$  ( $R^5, R^6$  之意義如同前述)，或  $COR^7-OR$  ( $R^7, R$  之意義如同前述)]

欲製造一般式 (I-6) 所示之本發明化合物，可將米卡柯希汀或本發明化合物 (I-1)，於適當溶劑中，在有或無鹼之存在下，使用適當縮合劑與胺類縮合，將其醯胺化而製得。

胺類之實例為，例如， $\alpha$ -胺基酸酯 (例如，L-丙胺酸甲酯，L-絲胺酸甲酯，L-半光胺酸甲酯等)，烷胺類 (例如，甲基胺，乙基胺，二甲胺等)，脛胺類 (例如，脛基胺，N-甲基脛基胺，甲氧基胺等) 以及上述胺類之鹽酸鹽，其

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

### 五、發明說明 ( 22)

使用量，對米卡柯希汀或化合物 (I-1) 而言可為 1~5 當量，較好為 1~2 當量。

可使用之溶劑其實例為，例如鹵化碳氫化合物類 (例如二氯甲烷，氯仿，氯苯等)；醚類 (例如乙醚，四氫呋喃，二噁烷等)；醯胺類 (例如 N,N-二甲基甲醯胺，N,N-二甲基乙醯胺等)；亞礬類 (例如二甲基亞礬等)；碳氫化合物類 (例如，己烷，苯，甲苯等)；酮類 (例如，丙酮，乙基甲基酮等)；腈類 (例如，乙腈等)；以及上述溶劑之混合溶劑。

可使用之鹼實例為，例如胺類 (例如，三乙胺，N,N-二異丙基乙胺等) 等，其使用量，對米卡柯希汀或化合物 (I-1) 而言可為 1~5 當量，較好為 1~3 當量。

可使用之縮合劑實例為，例如，碳化二亞胺 (例如，1,3-二環己基碳化二亞胺 (DCC 等)，氰基磷酸二乙酯 (DEPC)，二苯基磷醯基疊氮化物 (DPPA)，苯并三唑-1-基氧代-三(二甲基胺)磷六氟磷酸酯 (Bop 試藥)，雙(2-氧代-3-噁唑啉基)磷醯氯 (BOP-Cl) 等，其使用量，對米卡柯希汀或化合物 (I-1) 而言可為 1~5 當量，較好為 1~2 當量。

反應溫度可為 -20~80℃，較好為 -~40℃，反應時間可為 5 分鐘~24 小時，較好為 30 分鐘~5 小時。

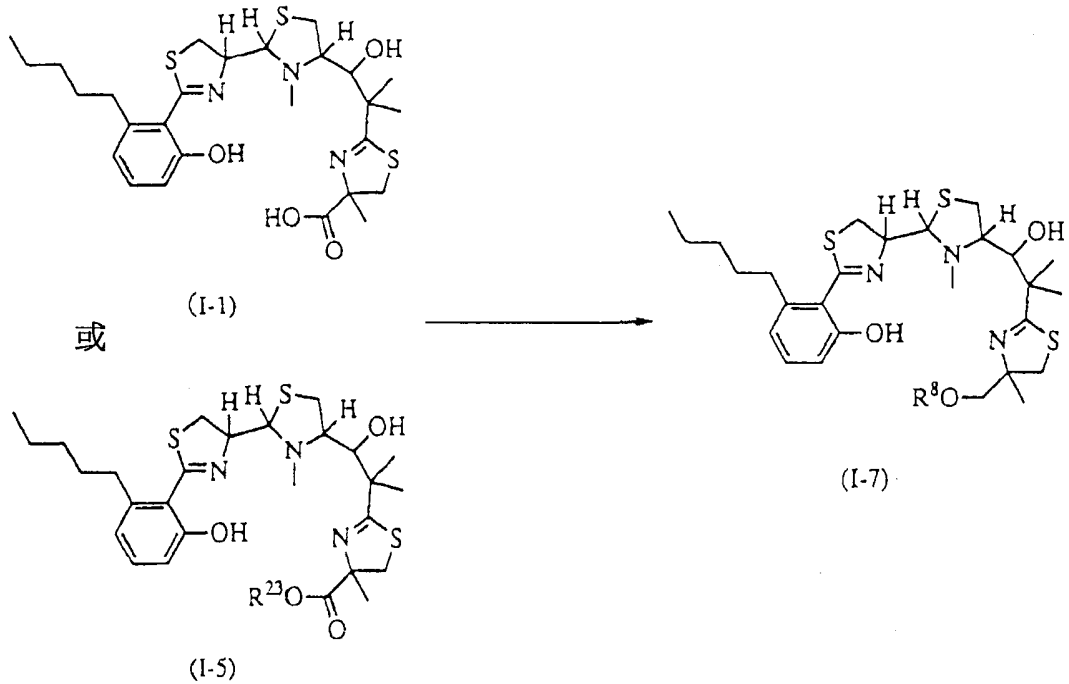
所獲得之本發明化合物 (I-6)，必要時可依常法 (例如，管柱層析法，再結晶法等) 加以純化。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 ( 23 )

反應式 7



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

[式中，R<sup>8</sup>及R<sup>23</sup>之意義如同前述]

欲製造一般式 (I-7) 所示之本發明化合物，可於適當溶劑中，將本發明化合物 (I-1) 或 (I-5) 加以還原而製得。

可使用之還原劑實例為，硼化物 (例如，乙硼烷，硼氫化鋰等)；鋁化物 (例如，氫化鋁鋰，氫化二異丙基鋁等) 等，其使用量，對化合物 (I-1) 或一般式 (I-5) 所示之化合物而言可為 1~5 當量，較好為 1~3 當量。

可使用之溶劑實例為，例如醚類 (例如乙醚，四氫呋喃，二噁烷等)；碳氫化合物類 (例如，己烷，苯，甲苯等)。

反應溫度可為 -78~60℃，較好為 -78~40℃，反應時間可為 10 分鐘~24 小時，較好為 30 分鐘~15 小時。

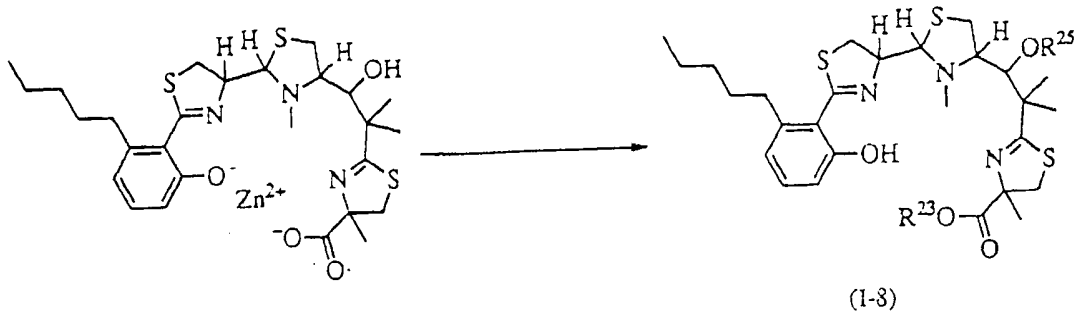
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

訂

五、發明說明 ( 24 )

所獲得之本發明化合物 (I-7)，必要時可依常法 (例如，管柱層析法，薄層層析法再結晶法等) 加以純化。

反應式 8



米卡柯希汀

[式中， $R^{23}$ 及 $R^{25}$ 可相同或相異，為可被取代之烷基，可被取代之芳烷基，可被取代之雜芳基或可被取代之雜芳烷基]

欲製造一般式 (I-8) 所示本發明化合物中， $R^{23}$ 及 $R^{25}$ 為相同之化合物，可於適當溶劑中，在有或無鹼之存在下，將米卡柯希汀烷基化或芳基化而製得。

烷基化或芳基化反應可依上述反應式 2 之相同方法進行。又，欲製造一般式 (I-8) 所示本發明化合物中， $R^{23}$ 及 $R^{25}$ 相異之化合物，例如，可將上述一般式 (I-2) 所示之本發明化合物，依上述反應式 5 之相同方法進行反應，將與一般式 (I-2) 中之 $R^{22}$ 相異之取代基 $R^{23}$ 導入其中而製得。

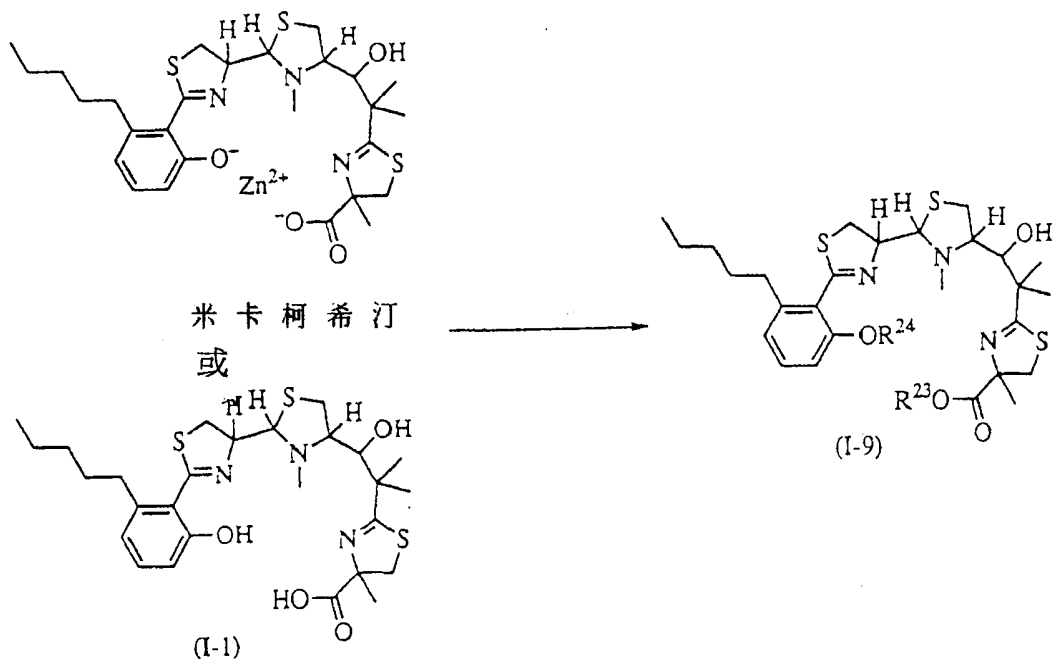
所獲得之本發明化合物 (I-8)，必要時可依常法 (例如，管柱層析法，薄層層析法，再結晶法等) 加以純化。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 25 )

## 反應式 9



[式中， $R^{23}$ 及 $R^{24}$ 可相同或相異，為可被取代之烷基，可被取代之芳烷基，可被取代之雜芳基或可被取代之雜芳烷基]

欲製造一般式 (I-9) 所示本發明化合物中， $R^{23}$ 及 $R^{24}$ 相同之化合物，可於適當溶劑中，在有或無鹼之存在下，將米卡柯希汀或本發明化合物 (I-1) 烷基化或芳基化而製得。

烷基化或芳基化反應可依上述反應式 2 之相同方法進行。又，欲製造一般式 (I-9) 所示本發明化合物中， $R^{23}$ 及 $R^{24}$ 相異之化合物，例如，可將上述一般式 (I-5) 所示之本發明化合物，依上述反應 3 之相同方法進行反應，將與一

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

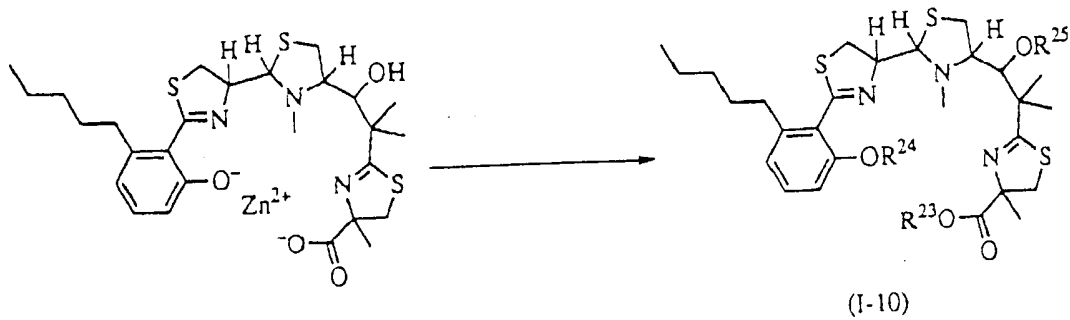
不  
訂

## 五、發明說明 ( 26 )

般式 (I-5) 中之  $R^{23}$  相異取代基  $R^{24}$  導入其中而製得。

所獲得之本發明化合物 (I-9)，必要時可依常法 (例如，管柱層析法，薄層層析法，再結晶法等) 加以純化。

## 反應式 10



米卡柯希汀

[式中， $R^{23}$ ， $R^{24}$  及  $R^{25}$  之意義如同前述]。

欲製造一般式 (I-10) 所示本發明化合物中， $R^{23}$ ， $R^{24}$  及  $R^{25}$  相同之化合物，可於適當溶劑中，在鹼之存在下，將米卡柯希汀烷基化或芳基化而製得。

烷基化或芳基化反應可依上述反應式 2 之相同方法進行。

又，欲製造一般式 (I-10) 所示本發明化合物中， $R^{23}$ ， $R^{24}$  及  $R^{25}$  任一者相異之化合物，例如，可將上述一般式 (I-4)，(I-8) 或 (I-9) 所示之本發明化合物，分別依上述反應式 5，3 或 2 之相同方法進行反應，將相異之取代基導入其中而製得。

所獲得之本發明化合物 (I-10)，必要時可依常法 (例如，管柱層析法，再結晶法等) 加以純化。

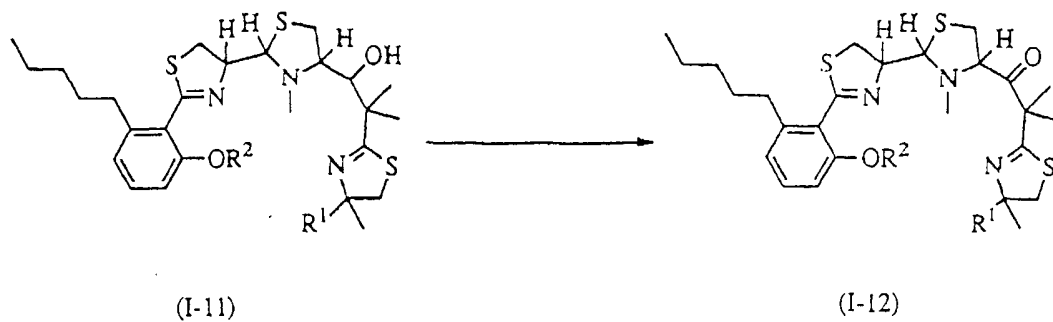
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 27 )

## 反應式 11



[式中， $R^1$ 以及 $R^2$ 之意義如同前述]。

欲製造一般式 (I-12) 所示本發明之化合物，可將一般式 (I-11) 所示之本發明化合物加以氧化而製得。

在有或無鹼之存在下，以及適當親電子試藥之存在下，可使用之氧化劑其實例為，例如二甲基亞砜 (DMSO) 等，其使用量，對一般式 (I-11) 所示之化合物而言可為 1~5 當量，較好為 1~3 當量。但 DMSO 亦可做為溶劑使用。

以 DMSO 做為氧化劑時，可使用之鹼實例為，例如胺類 (例如，三乙胺，N,N-二異丙基乙胺等) 等，其使用量，對一般式 (I-11) 所示之化合物而言可為 1~5 當量，較好為 1~3 當量。

以 DMSO 做為氧化劑時，可使用之親電子試藥為例如，碳化二亞胺類 (例如，1,3-二環己基碳化二亞胺 (DCC) 等)，酸酐類 (例如，乙酸酐等)，酸氯化物類 (例如，草醯氯等)，吡啶-三氯化硫錯合物等，其使用量，對一般式 (I-11) 所示化合物而言可為 1~5 當量，較好為 1~3 當量。

反應溫度可為  $-78 \sim 60^\circ\text{C}$ ，較好為  $-78 \sim 40^\circ\text{C}$ ，反應時

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

## 五、發明說明 ( 28 )

間可為 10 分鐘 ~ 24 小時，較好為 30 分鐘 ~ 15 小時。

所獲得之本發明化合物 (I-12)，必要時可依常法 (例如，管柱層析法，薄層層析法，再結晶法) 等加以純化。於本反應中做為原料使用之一般式 (I-11) 所示本發明化合物，可經由將上述反應適當組合而製得。

本發明化合物，在其羧酸部分亦可形成鹽。此鹽類實例為，鹼金屬鹽 (例如，鈉鹽，鉀鹽，鎂鹽)，銨鹽，有機鹽類 (例如，甲銨鹽，二甲銨鹽，三乙銨鹽，四丁基銨鹽等) 等。

又，一般式 (I) 所示本發明化合物亦可與 2 價或 3 價之金屬鹽 (氯化物，硫酸鹽，硝酸鹽等) 水溶液反應，而得金屬錯合物。

可使用之 2 價或 3 價金屬實例為， $Zn^{+2}$ ， $Cu^{+2}$ ， $Fe^{+2}$ ， $Fe^{+3}$ ， $Co^{+2}$ ， $Ni^{+2}$ ， $Mn^{+2}$ ， $Mn^{+3}$ ， $Cd^{+2}$ ， $Mg^{+2}$ ， $Ca^{+2}$ ， $Sr^{+2}$ ， $Ba^{+2}$ ， $V^{+2}$ ， $V^{+3}$ ， $Cr^{+2}$ ， $Al^{+3}$ ， $Sn^{+2}$ ， $Pb^{+2}$ ， $Ag^{+2}$  等。

本發明亦係提供一種含有一般式 (I) 所示化合物及 1 種或多種製藥上容許之載體之醫藥及動物用藥。

本發明一般式 (I) 所示之化合物，含有特殊之抗類菌質體活性，抗菌活性，抗真菌活性及免疫抑制活性，因此可做為抗類菌質體劑，抗菌劑，抗真菌劑及免疫抑制劑。

用於醫藥之情況時，可經口或非經口給藥。經口投藥之情況時，本發明化合物常用之劑形為，例如，錠劑，散劑，顆粒劑，膠囊劑等固形劑；水劑；油性懸濁劑；或糖

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

### 五、發明說明 ( 29 )

漿劑或醃劑等液劑，種種劑形均可使用。非經口給藥之情況時，本發明化合物可調製成水性或油性懸濁注射劑使用，另外亦可調製成坐劑形式使用。視各種情況，於調製時可加入慣用賦形劑，結合劑，水性溶劑，油性溶劑，乳化劑，懸濁化劑等必要之對應載體，又，亦可含有其他添加劑，例如保存劑，安定劑等。

本發明化合物之給藥量及給藥方法係視患者之年齡，體重，狀態及疾病之種類而異，通常可為1日約100~2000mg，較好為500~1000mg，以1~5回分次給藥為佳。

用於動物藥之情況時，例如，對雞，豬，牛等家禽及家畜動物而言，可以經口或非經口之方式給藥。經口給藥時，一般係與常用之載體（例如，脫脂米糠，脫脂大豆粉，麥麩，高嶺土，滑石，碳酸鈣，乳糖，水等）混合後給藥，若將此種混合物，或僅本發明化合物本身與動物飼料或水混合後給藥更佳。可做為動物飼料之實例為，任何一般常做為動物飼料之各種物質，例如，玉米，麥麩，米，麥，綿仔粗，高粱，大豆粕，魚粉，脫脂米糠，油脂，目替，碳酸鈣，磷酸鈣，氯化鈉，氯化膽鹼，維他命A，維他命D，維他命E，維他命B<sub>1</sub>，維他命B<sub>2</sub>，維他命B<sub>6</sub>，維他命B<sub>12</sub>，泛酸鈣，菸鹼醯胺，葉酸等維他命劑，硫酸鎂，硫酸鐵，硫酸銅，硫酸鋅，碘化鉀，硫酸鈷等無機鹽，這些物質可部分或全部一起混合使用。

飼料中所含本發明化合物之量可為，約每日給與100~2000ppm之範圍，較好為500~1000ppm。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

家

訂

### 五、發明說明 ( 30 )

非經口給藥之情況下，依上述非經口給藥時之相同劑量給藥。

本發明化合物之投藥量，通常，於經口給藥之情況下，動物體重與1kg，每天給與約50~2000mg，較好為100~500mg，非經口給藥之情況下，動物體重每1kg，每天約給與50~100mg，較好為約10~50mg，可連續數日給藥。

#### 實施例

以下所示之參考例及實施例係對本發明詳加說明，但本發明並非局限於此。

假單胞菌 No. 57-250 菌株之培養以及米卡柯希汀之製造。

#### 1) 種培養

將班尼特 (Bannet) 培養基 (葡萄糖 1%，酵母萃取物 0.2%，肉汁 0.1%，酪蛋白胺基酸 0.2%，pH7) 於高壓蒸餾釜中，121℃滅菌 20 分鐘後，接種假單胞菌 No. 57-250 菌株，於迴轉式振盪器內於 28℃，140rpm 下培養 18 小時。

#### 2) 本培養

於小型槽 (50L×2, 30L×2) 中裝入 80L 之醱酵用培養基 (葡萄糖 190，糊精 2%，酵母萃取物 1%，砒碼氏培養基 1%，硫酸銅六水合物 0.0002%，硫酸鋅 7 水合物 0.01%，pH6.5)，添加消泡劑聚丙二醇 2000 至其最終濃度達 0.01%。於 121℃ 滅菌 20 分鐘，冷卻後接種，接種量為最終濃度達 1%。其後，於下列條件下進行培養。

溫度 28℃，攪拌速度 290~600rpm，通氣量：50L 之小

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

### 五、發明說明 ( 31)

型槽：25L/分鐘，30L之小型槽：15L/分，培養42小時。

#### 3) 萃取及分離

(一) 於發酵液8.5L (pH8.3) 中加入等量之乙酸乙酯，進行二次液-液分配萃取。萃取物760mg以管柱層析法(矽膠140g, 70~230孔篩, 默克(MercK)公司製, 編號7734)區分之。於二氯甲烷/甲醇(95:5, v/v)系溶劑中溶出米卡柯希汀, 獲得11m5萃取物。再將此萃取物以薄層層析法(矽膠薄層板20×20cm, 0.5mm, 默克公司製編號5744加以分離純化之。再將該萃取物以氯仿/甲醇(9:1, v/v)系溶劑展開15cm, 刮取R<sub>f</sub>值0.5附近之明亮青色帶(紫外燈照射365nm), 以氯仿/甲醇(8:2, v/v)系溶劑萃取米卡柯希汀。再以葡聚糖凝膠(Sephadex) LH-20管柱(ID(5mm×870mm))進行純化。將試料溶於少量甲醇中並以甲醇進行分離步驟。將含有6.6mg米卡柯希汀之區分於甲醇/乙酸乙酯之溶劑系中再結晶而得無色菱形板晶3.6mg。融點226~228℃(分解)。

(二) 將培養醪70L加以離心, 使上清液66L與菌體分離。添加3.3kg HP-20至上清液中, 於室溫下攪拌1小時。以篩濾過濾HP-20後, 以水洗滌之, 再裝填至管柱內。以去離子水40L洗滌後, 以甲醇溶出而得活性區分12L。此區分經減壓濃縮後, 以乙酸乙酯溶洗之。另一方面, 菌體以甲醇萃取, 經過濾, 減壓濃縮後, 以乙酸乙酯萃取。將上清液及菌體部分分別以乙酸乙酯萃取, 其區分加以合併, 濃縮至乾, 而得粗萃取物11.3g。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

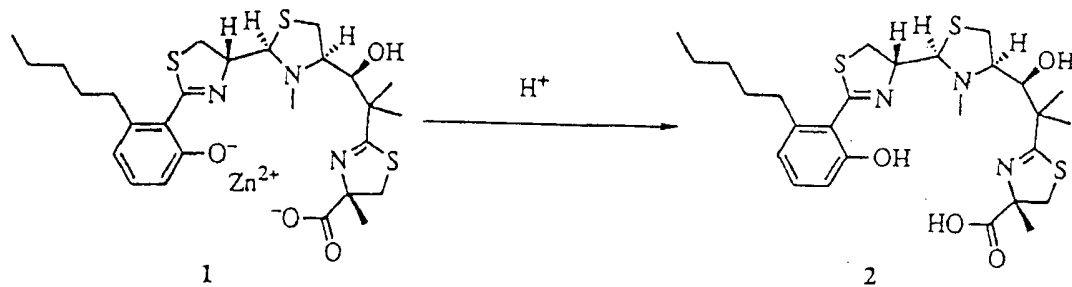
表

訂

## 五、發明說明 ( 32 )

將粗萃取物溶解於氯仿中，裝填至矽膠管柱(矽膠 350g，管柱：50×350mm)後，以氯仿-甲醇系展開之。以氯仿 500ml 及氯仿-甲醇(98:2) 1.6L 洗淨後，於氯仿-甲醇(9:1) 1.3L 處獲得含化合物 B 之粗區分物 5.7g。此區分物於乙酸乙酯-甲醇中反覆進行再結晶之步驟，而獲得 B 化合物(米卡柯希汀)之結晶 1.73g。

## 實施例 1



將 2mg 米卡柯希汀(下文，簡稱為化合物 1)溶解於 2ml 二氯甲烷中，加入 1N 鹽酸(或 5% 硫酸氫鉀溶液) 4ml 振盪攪拌之。二氯甲烷層以水洗滌後，於減壓下乾燥至固體，而獲得 1.8mg 化合物 2。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

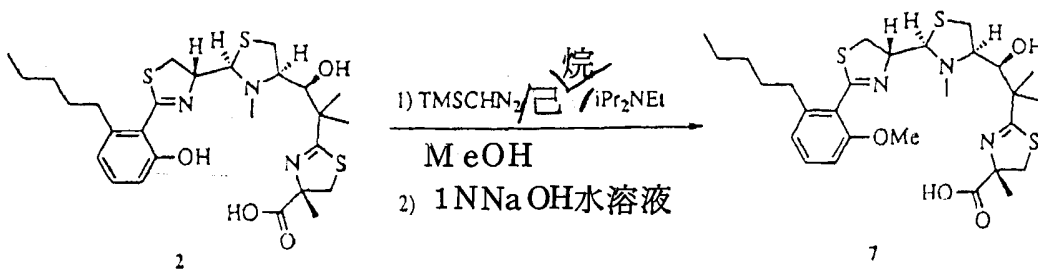
## 五、發明說明 ( 33 )

分子式：C<sub>27</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>3</sub>

SIMS m/z = 566 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 0.90ppm (3H, t, J=7.1Hz), 1.31ppm (3H, s), 1.32ppm (3H, s), 1.32-1.38ppm (4H, m), 1.59ppm (3H, s), 1.59-1.63ppm (2H, m), 2.63ppm (3H, s), 2.86-3.02ppm (3H, m), 3.17ppm (1H, dd, J=11.2Hz, 7.8Hz), 3.18ppm (1H, d, J=11.5Hz), 3.26ppm (1H, dd, J=11.2Hz, 7.1Hz), 3.34ppm (1H, m), 3.47ppm (1H, dd, J=11.2Hz, 8.8Hz), 3.61ppm (1H, d, J=6.8Hz), 3.65ppm (1H, d, J=11.5Hz), 4.21ppm (1H, d, J=8.7Hz), 4.76ppm (1H, ddd, J=8.8Hz, 8.7Hz, 7.8Hz), 6.71ppm (1H, dd, J=7.8Hz, 1.2Hz), 6.85ppm (1H, dd, J=8.3Hz, 1.2Hz), 7.21ppm (1H, dd, J=8.3Hz, 7.8Hz). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 14.05ppm (q), 22.50ppm (t), 23.89ppm (q), 24.15ppm (q), 24.20ppm (q), 31.89ppm (t), 32.17ppm (t), 35.03ppm (t), 35.40ppm (t), 36.73ppm (t), 41.12ppm (t), 45.61ppm (s), 46.12ppm (q), 72.72ppm (d), 78.04ppm (d), 78.08ppm (d), 79.35ppm (d), 83.87ppm (s), 115.43ppm (d), 116.29ppm (s), 121.46ppm (d), 132.25ppm (d), 143.80ppm (s), 159.57ppm (s), 172.11ppm (s), 175.08ppm (s), 181.87ppm (s).

## 實施例 2



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 34 )

將 88 mg (0.15 mM) 化合物 2 溶解於 1.0 ml 甲醇中，於室溫下加入 N,N-二異丙基乙胺 29.7 mg (0.23 mM)，於同溫攪拌下加入 2M 三甲基甲矽烷基二唑甲烷溶液 0.12 ml (0.24 mM)，攪拌一次。反應終了後，加入 3 ml 甲醇，於冰冷卻下加入 1N 氫氧化鈉 2 ml，室溫下攪拌 1 小時。於冰冷卻下，以 2N 鹽酸調節至 pH6，以二氯甲烷萃取 3 次，以水洗滌 2 次後，以無水硫酸鈉乾燥，蒸餾去除溶劑。而得 65 mg 之粗生成物，以 HPLC 分離精製之，獲得目的化合物 7。

(請先閱讀背面之注意事項再頁本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 35 )

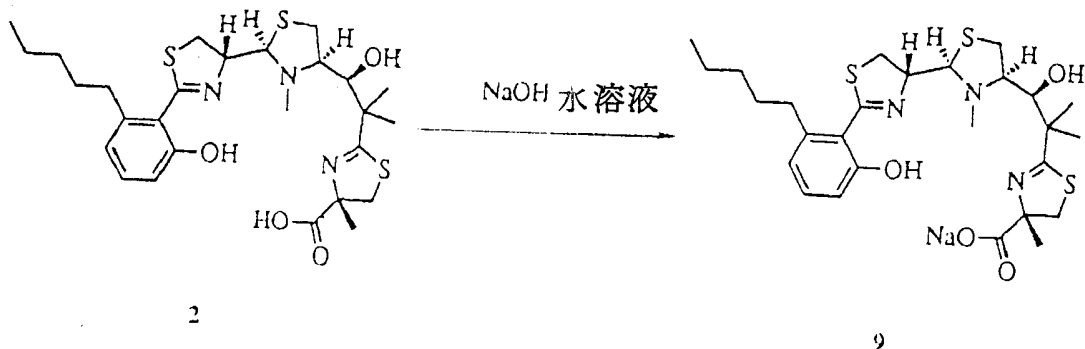
分子式：C<sub>28</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>3</sub>

FAB MS : m/z = 580 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 0.89ppm (3H, t, J=7.1Hz), 1.27ppm (3H, s), 1.30-1.34ppm (4H, m), 1.36ppm (3H, s), 1.39ppm (3H, s), 1.57-1.65ppm (2H, m), 2.54ppm (3H, s), 2.59-2.63ppm (2H, m), 2.99ppm (1H, dd, J=11.5Hz, 5.1Hz), 3.03ppm (1H, d, J=11.7Hz), 3.24ppm (1H, dd, J=11.5Hz, 7.3Hz), 3.27ppm (1H, dd, J=11.2Hz, 9.0Hz), 3.32ppm (1H, dt, J=7.3Hz, 5.1Hz), 3.50ppm (1H, d, J=5.1Hz), 3.57ppm (1H, dd, J=11.2Hz, 8.5Hz), 3.73ppm (1H, d, J=11.7Hz), 3.81ppm (3H, s), 4.30ppm (1H, d, J=9.3Hz), 4.91ppm (1H, ddd, J=9.3Hz, 9.0Hz, 8.5Hz), 6.73ppm (1H, d, J=7.8Hz), 6.82ppm (1H, d, J=7.3Hz), 7.25ppm (1H, dd, J=7.8Hz, 7.3Hz).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 14.03ppm (q), 22.53ppm (t), 23.92ppm (q), 24.57ppm (q), 26.21ppm (q), 30.79ppm (t), 31.81ppm (t), 32.72ppm (t), 37.04ppm (t), 37.21ppm (t), 40.79ppm (t), 45.24ppm (s), 45.75ppm (q), 55.95ppm (d), 71.97ppm (d), 78.93ppm (d), 80.55ppm (d), 81.25ppm (d), 84.26ppm (s), 108.45ppm (d), 121.38ppm (d), 122.54ppm (s), 130.16ppm (d), 142.55ppm (s), 156.94ppm (s), 168.16ppm (s), 174.57ppm (s), 181.33ppm (s).

## 實施例 3

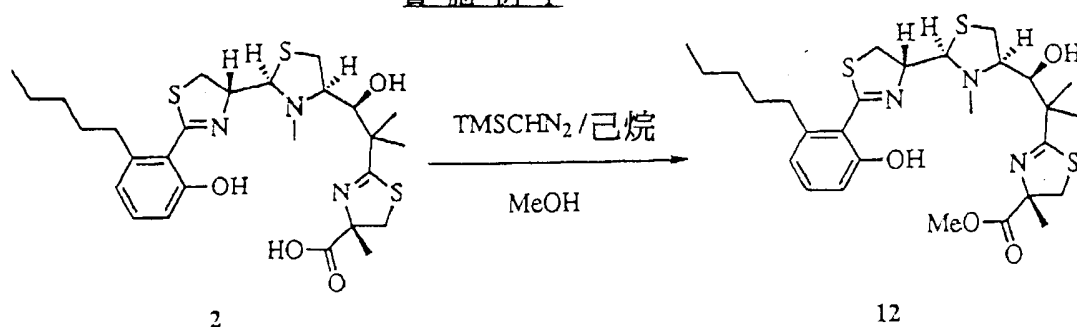


## 五、發明說明 ( 36)

將 8.9mg 化合物 2 (純度 94.9%) 溶於甲醇 1ml 中，加入 1N 氫氧化鈉 15.58  $\mu$ l 並攪拌之。數分鐘後於減壓下乾燥至固體，加水 0.5ml 溶解之，再經冷凍乾燥而得 9mg 化合物 9。

分子式：C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>3</sub>Na

## 實施例 4



將 150mg 化合物 2 (0.265mm) 溶於甲醇 2ml 中，於室溫攪拌下，將 2M 三甲基甲矽烷基二唑甲烷 / 己烷溶液 0.74ml (0.37mM) 加至其中，於室溫靜置 50 分鐘後濃縮之，以 PTLC 純化。獲得 88mg 油狀之化合物 12。構造確認及分析用樣品以 HPLC 純化之。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

不

訂

## 五、發明說明 ( 37)

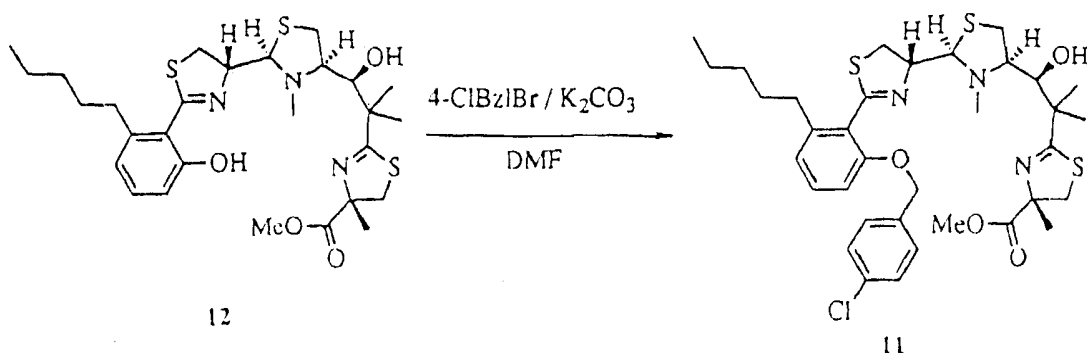
分子式：C<sub>28</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>3</sub>

SIMS : m/z = 580 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>) : 0.88ppm (3H, t, J=7.1Hz) , 1.29-1.37ppm (4H, m) , 1.30ppm (3H, s) , 1.33ppm (3H, s) , 1.51ppm (3H, s) , 1.58-1.62ppm (2H, m) , 2.62ppm (3H, s) , 2.83-3.04ppm (2H, m) , 2.91ppm (1H, dd, J=11.7Hz, 4.6Hz) , 3.10ppm (1H, d, J=11.4Hz) , 3.14ppm (1H, dd, J=11.4Hz, 7.8Hz) , 3.23ppm (1H, dd, J=11.7Hz, 7.1Hz) , 3.40ppm (1H, ddd, J=7.1Hz, 6.6Hz, 4.6Hz) , 3.45ppm (1H, dd, J=11.4Hz, 8.8Hz) , 3.51ppm (1H, d, J=6.6Hz) , 3.61ppm (1H, d, J=11.4Hz) , 3.77ppm (3H, s) , 4.18ppm (1H, d, J=9.2Hz) , 4.35ppm (1H, br) , 4.76ppm (1H, ddd, J=9.2Hz, 8.8Hz, 7.8Hz) , 6.70ppm (1H, dd, J=7.6Hz, 1.2Hz) , 6.85ppm (1H, dd, J=8.3Hz, 1.2Hz) , 7.20ppm (1H, dd, J=8.3Hz, 7.6Hz) , 12.86ppm (1H, br) .

<sup>13</sup>C-NMR (CDC1<sub>3</sub>) : 14.04ppm (q) , 21.90ppm (q) , 22.48ppm (t) , 23.41ppm (q) , 26.07ppm (q) , 31.87ppm (t) , 32.18ppm (t) , 35.02ppm (t) , 35.42ppm (t) , 36.65ppm (t) , 41.25ppm (t) , 45.65ppm (s) , 45.89ppm (q) , 52.73ppm (q) , 73.02ppm (d) , 77.73ppm (d) , 78.06ppm (d) , 79.67ppm (d) , 83.69ppm (s) , 115.36ppm (d) , 116.25ppm (s) , 121.36ppm (d) , 132.15ppm (d) , 143.77ppm (s) , 159.69ppm (s) , 171.73ppm (s) , 173.72ppm (s) , 178.05ppm (s) .

## 實施例 5



## 五、發明說明 ( 38)

將 10.7mg 之化合物 12, 碳酸鉀 50mg 懸浮於二甲基甲醯胺 190  $\mu$  l 中, 於室溫下加入 50mg 4-氯苯甲基溴攪拌 2 小時。添加二氯甲烷至反應液中, 以過量之硫酸氫鉀水溶液洗滌之。有機層以無水硫酸鈉乾燥後, 減壓蒸餾去除溶劑, 所得殘渣進行矽膠管柱色層分析 (20% 乙酸乙酯 / 己烷, 30% 乙酸乙酯 / 己烷依序溶出), 而得 10.7mg 之化合物 11。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

只

訂

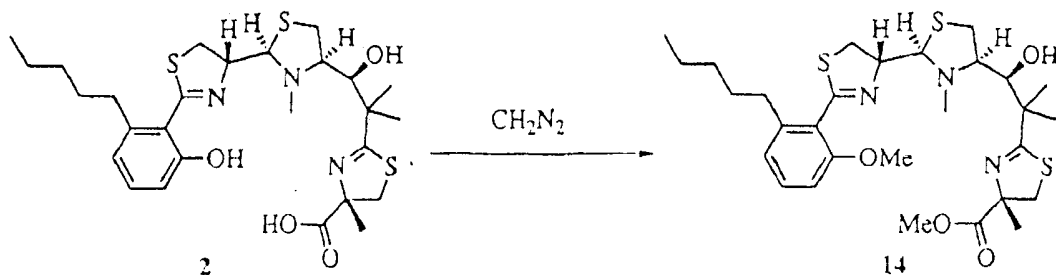
## 五、發明說明 ( 39 )

分子式：C<sub>35</sub>H<sub>46</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>3</sub>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 0.89ppm (3H, t, J=7.1Hz) , 1.27ppm (3H, s) , 1.31ppm (3H, s) , 1.32-1.34ppm (4H, m) , 1.50ppm (3H, s) , 1.58-1.62ppm (2H, m) , 2.47ppm (3H, s) , 2.60-2.64ppm (2H, m) , 2.81ppm (1H, dd, J=11.5Hz, 3.7Hz) , 3.09ppm (1H, d, J=11.2Hz) , 3.16ppm (1H, dd, J=11.5Hz, 7.1Hz) , 3.30ppm (1H, ddd, J=7.1Hz, 6.6Hz, 3.7Hz) , 3.34ppm (1H, dd, J=11.3Hz, 7.1Hz) , 3.45ppm (1H, d, J=6.6Hz) , 3.54ppm (1H, dd, J=11.3Hz, 8.8Hz) , 3.60ppm (1H, d, J=11.2Hz) , 3.77ppm (3H, s) , 4.27ppm (1H, d, J=8.8Hz) , 4.71ppm (1H, br) , 4.82ppm (1H, dt, J=7.1Hz, 8.8Hz) , 5.04ppm (2H, s) , 6.72ppm (1H, d, J=7.6Hz) , 6.85ppm (1H, d, J=7.1Hz) , 7.21ppm (1H, dd, J=7.6Hz, 7.1Hz) , 7.33ppm (2H, d, J=8.5Hz) , 7.38ppm (2H, d, J=8.5Hz) .

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 14.04ppm (q) , 22.08ppm (q) , 22.54ppm (t) , 23.40ppm (q) , 26.10ppm (q) , 30.88ppm (t) , 31.83ppm (t) , 32.85ppm (t) , 36.37ppm (t) , 37.02ppm (t) , 41.26ppm (t) , 44.86ppm (q) , 45.67ppm (s) , 52.73ppm (q) , 69.58ppm (t) , 72.25ppm (d) , 77.91ppm (d) , 79.49ppm (d) , 81.71ppm (d) , 83.61ppm (s) , 109.75ppm (d) , 121.99ppm (d) , 123.41ppm (s) , 128.49ppm (d) , 128.61ppm (d) , 129.95ppm (d) , 133.46ppm (s) , 135.60ppm (s) , 142.79ppm (s) , 155.64ppm (s) , 166.41ppm (s) , 173.80ppm (s) , 178.00ppm (s) .

## 實施例 6



## 五、發明說明 ( 40 )

將 12 mg 化合物 2 溶於 0.4 ml 甲醇中，添加二噻甲烷醚溶液，於室溫下反應 21 小時。反應後，於減壓下濃縮至乾，以 TLC 區分而得 12 mg 之化合物 14，再以 HLC 純化。

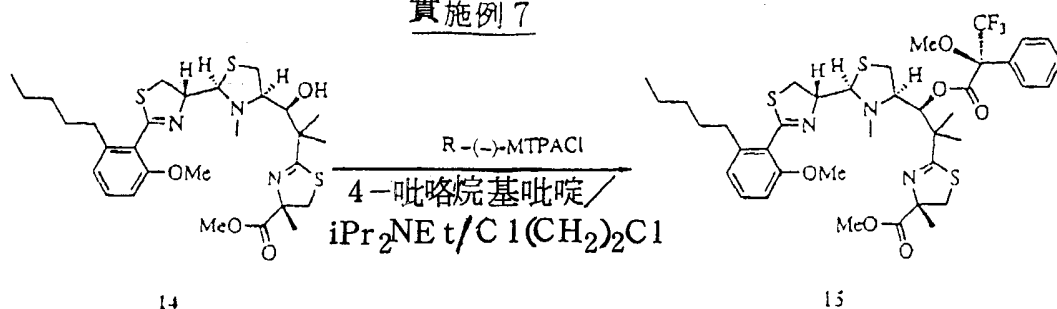
分子式： $C_{29}H_{43}N_3O_4S_3$

FAB MS： $m/z = 616 [M+Na]^+$ ， $594 [M+H]^+$

$^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ )：0.88ppm (3H, t,  $J=7.1Hz$ )，1.28ppm (3H, s)，1.32ppm (3H, s)，1.28-1.33ppm (4H, m)，1.51ppm (3H, s)，1.59-1.63ppm (2H, m)，2.58-2.65ppm (2H, m)，2.61ppm (3H, s)，2.83ppm (1H, dd,  $J=11.5Hz, 3.6Hz$ )，3.09ppm (1H, d,  $J=11.2Hz$ )，3.20ppm (1H, dd,  $J=11.5Hz, 7.1Hz$ )，3.32ppm (1H, m)，3.37ppm (1H, dd,  $J=11.2Hz, 7.3Hz$ )，3.47ppm (1H, d,  $J=6.6Hz$ )，3.55ppm (1H, dd,  $J=11.2Hz, 8.7Hz$ )，3.60ppm (1H, d,  $J=11.2Hz$ )，3.78ppm (3H, s)，3.79ppm (3H, s)，4.38ppm (1H, d,  $J=8.3Hz$ )，4.74ppm (1H, br)，4.87ppm (1H, ddd,  $J=8.7Hz, 8.3Hz, 7.3Hz$ )，6.73ppm (1H, d,  $J=8.3Hz$ )，6.83ppm (1H, d,  $J=7.6Hz$ )，7.24ppm (1H, dd,  $J=8.3Hz, 7.6Hz$ )。

$^{13}C-NMR$  ( $CDCl_3$ )：13.99ppm (q)，22.04ppm (q)，22.50ppm (t)，23.35ppm (q)，26.04ppm (q)，30.85ppm (t)，31.78ppm (t)，32.77ppm (t)，36.30ppm (t)，36.73ppm (t)，41.21ppm (t)，44.76ppm (q)，45.61ppm (s)，52.66ppm (q)，55.80ppm (q)，72.16ppm (d)，77.86ppm (d)，79.44ppm (d)，81.56ppm (d)，83.59ppm (s)，108.35ppm (d)，121.44ppm (d)，122.75ppm (s)，129.93ppm (d)，142.55ppm (s)，156.89ppm (s)，166.38ppm (s)，173.73ppm (s)，177.98ppm (s)。

## 實施例 7



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 41)

將 24.0mg 化合物 14 溶於 0.4ml 1,2-二氯乙烷中，添加 4-吡咯烷基吡啶 8mg，R-(-)- $\alpha$ -甲氧基- $\alpha$ -(三氟甲基)苯乙醯氯 (R-(-)-MTPAC1) 10  $\mu$ l，於 55 $^{\circ}$ C 攪拌之。30 分鐘後，再加入 N,N-二異丙基乙胺 70  $\mu$ l，R(-)- $\alpha$ -甲氧基- $\alpha$ -(三氟甲基)苯基乙醯氯 10  $\mu$ l，攪拌 30 分鐘後，追加 R-(-)- $\alpha$ -甲氧基- $\alpha$ -(三氟甲基)甲基乙醯氯 10  $\mu$ l，繼續攪拌 30 分鐘。再於 70 $^{\circ}$ C 下攪拌 1 小時後於冷，反應液以二氯甲烷稀釋，以 5% 硫酸氫鈉水溶液洗滌。有機層以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸餾去除溶劑。

所得殘渣溶於乙醚 1.0ml 及甲醇 0.5ml 中，加入過量之三甲基甲矽烷基二唑甲烷/己烷溶液進行反應後，反應混合物以乙酸乙酯稀釋，依序以 5% 硫酸氫鉀水溶液，飽和食鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鈉乾燥後，減壓蒸餾去除溶劑，所得殘渣進行矽膠管柱層析 (20% 乙酸乙酯/己烷，50% 乙酸乙酯/己烷依序溶出) 後，再以 HPLC 純化，而得 9.3mg 化合物 15。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

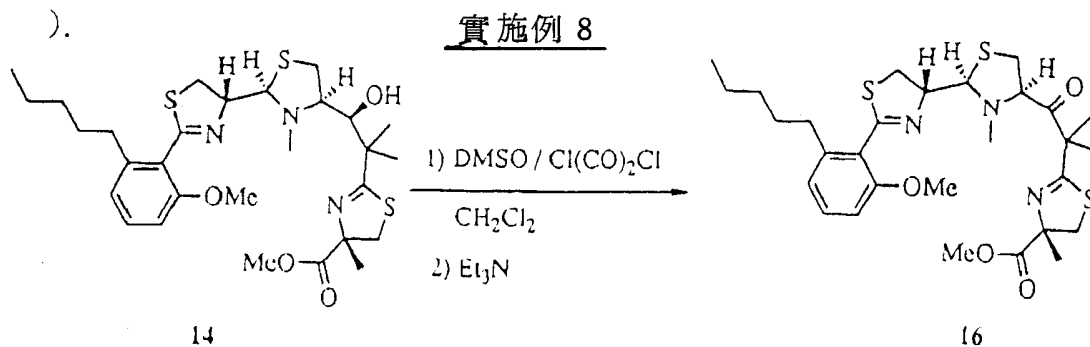
## 五、發明說明 ( 42 )

分子式：C<sub>39</sub>H<sub>50</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S<sub>3</sub>

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1) : 0.86ppm (3H, t, J=6.8Hz), 1.19ppm (3H, s), 1.24-1.30ppm (4H, m), 1.31ppm (3H, s), 1.51ppm (3H, s), 1.51-1.60ppm (2H, m), 2.42ppm (3H, s), 2.57-2.62ppm (2H, m), 3.01ppm (1H, dd, J=11.2Hz, 6.3Hz), 3.10ppm (1H, dd, J=11.2Hz, 7.8Hz), 3.14ppm (1H, d, J=11.4Hz), 3.25ppm (1H, ddd, J=7.8Hz, 7.5Hz, 6.3Hz), 3.41ppm (1H, dd, J=11.0Hz, 9.1Hz), 3.49ppm (1H, dd, J=11.0Hz, 9.3Hz), 3.53ppm (3H, s), 3.69ppm (1H, d, J=11.4Hz), 3.76ppm (3H, s), 3.78ppm (3H, s), 4.57ppm (1H, d, J=5.9Hz), 4.94ppm (1H, ddd, J=9.3Hz, 9.1Hz, 5.9Hz), 5.64ppm (1H, d, J=7.5Hz), 6.72ppm (1H, d, J=7.8Hz), 6.81ppm (1H, d, J=7.1Hz), 7.20-7.35ppm (3H, m), 7.24ppm (1H, dd, J=7.8Hz, 7.1Hz), 7.65ppm (2H, d, J=7.8Hz)

<sup>13</sup>C-NMR (CDC1<sub>3</sub>) : 14.02ppm (q), 21.05ppm (q), 22.50ppm (t), 23.25ppm (q), 26.48ppm (q), 31.04ppm (t), 31.38ppm (t), 32.88ppm (t), 33.49ppm (t), 35.94ppm (t), 40.59ppm (q), 41.70ppm (t), 44.92ppm (s), 52.85ppm (d), 55.30ppm (d), 55.93ppm (d), 71.29ppm (d), 78.37ppm (d), 80.50ppm (d), 80.77ppm (d), 84.01ppm (s), 84.92ppm (q), 108.38ppm (d), 121.51ppm (d), 123.07ppm (s), 123.45ppm (q), 128.09ppm (d), 128.40ppm (d), 129.47ppm (d), 129.82ppm (d), 131.72ppm (s), 142.76ppm (s), 156.93ppm (s), 165.97ppm (s), 166.31ppm (s), 173.37ppm (s), 176.82ppm (s)

).



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(43)

於乾冰/丙酮之冷卻下，一邊攪拌一邊將 $7.0\mu\text{l}$ 草酸  
氣滴入含 $9.0\mu\text{l}$ 二甲基亞砷及 $0.4\text{ml}$ 二氯甲烷之溶液中。  
再滴加含 $23.1\text{mg}$ 化合物14， $0.4\text{ml}$ 二氯甲烷之溶液，繼續  
攪拌30分鐘。然後滴入 $35\mu\text{l}$ 三乙胺，再使其緩緩回溫至  
室溫，繼續攪拌30分鐘後，反應混合物以二氯甲烷稀釋，  
以5%硫酸氫鉀水溶液洗滌。有機層以無水硫酸鈉乾燥，  
減壓蒸餾去除溶劑，所得殘渣進行矽膠管柱色層分析(以  
30%乙酸乙酯/己烷，50%乙酸乙酯/己烷，乙酸乙酯，  
10%甲醇/乙酸乙酯依序溶出)，然後以矽膠管柱層析法再  
純化而可得 $4.0\text{mg}$ 之化合物16。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

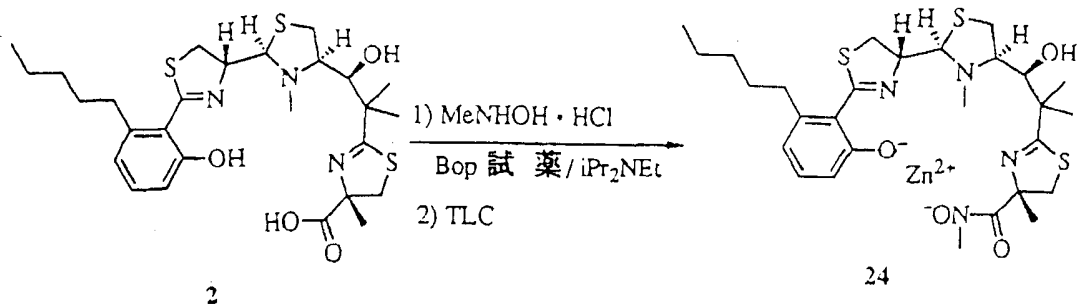
## 五、發明說明 ( 44 )

分子式：C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>3</sub>

<sup>1</sup>H-NMR (CDC l<sub>3</sub>) : 0.88ppm (3H, t, J=7.1Hz), 1.32-1.37ppm (4H, m), 1.46ppm (3H, s), 1.51ppm (3H, s), 1.54-1.62ppm (2H, m), 1.56ppm (3H, s), 2.40ppm (3H, s), 2.62-2.67ppm (2H, m), 2.81ppm (1H, t, J=10.2Hz), 3.06ppm (1H, dd, J=10.2Hz, 5.4Hz), 3.18ppm (1H, d, J=11.2Hz), 3.49ppm (1H, dd, J=11.0Hz, 9.3Hz), 3.74ppm (1H, dd, J=11.0Hz, 9.3Hz), 3.75ppm (1H, d, J=11.2Hz), 3.80ppm (3H, s), 3.81ppm (3H, s), 4.11ppm (1H, dd, J=10.2Hz, 5.4Hz), 4.66ppm (1H, d, J=3.9Hz), 5.16ppm (1H, dt, J=3.9Hz, 9.3Hz), 6.72ppm (1H, dd, J=8.3Hz, 0.7Hz), 6.82ppm (1H, dd, J=7.8Hz, 0.7Hz), 7.23ppm (1H, dd, J=8.3Hz, 7.8Hz).

<sup>13</sup>C-NMR (CDC l<sub>3</sub>) : 14.04ppm, 22.56ppm, 23.66ppm, 23.93ppm, 24.40ppm, 31.14ppm, 31.82ppm, 32.85ppm, 34.11ppm, 34.54ppm, 39.17ppm, 42.00ppm, 35.03ppm, 54.27ppm, 55.95ppm, 73.36ppm, 74.89ppm, 79.79ppm, 84.44ppm, 108.31ppm, 121.45ppm, 122.82ppm, 129.88ppm, 142.75ppm, 156.88ppm, 167.15ppm, 173.18ppm, 174.21ppm, 206.17ppm.

## 實施例 9



## 五、發明說明 ( 45)

將 34.9 mg (純度 77.7%) 化合物 2 溶於 1.0 ml 二甲基甲醯胺中，於冰冷卻攪拌下將 11 mg N-甲基羥基胺鹽酸鹽，54 mg BOP 試藥 (苯并三唑-1-基氧代三(二甲胺基)磷六氟磷酸酯)，N,N-二異丙基乙胺 17 mg / 苯 1.0 ml 加至其中，攪拌 15 分鐘後，於室溫下反應 16 小時。加水至反應液中，再以乙酸乙酯萃取。以無水硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮至乾燥而得 58 mg 之化合物 24。反應殘渣以 TLC 區分加以純化。

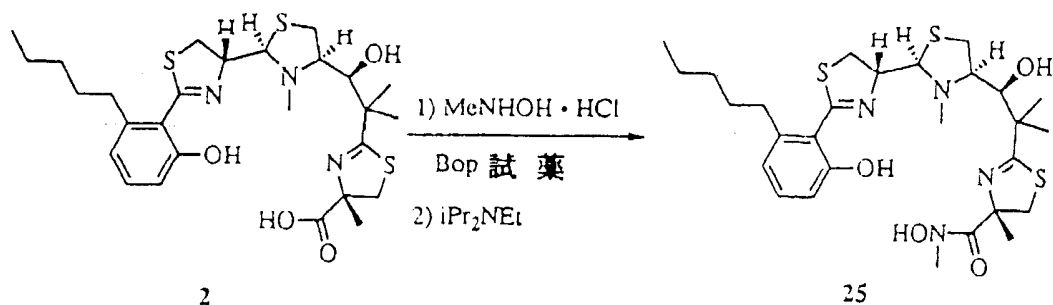
分子式： $C_{28}H_{40}N_4O_4S_3Zn$

SIMS： $m/z = 657 [M+H]^+$ , 441

$^1H-NMR$  (CDCl<sub>3</sub>) : 0.91ppm (3H, t, J=7.0Hz), 1.34ppm (3H, s), 1.34-1.37ppm (4H, m), 1.54-1.57ppm (2H, m), 1.57ppm (3H, s), 1.64ppm (3H, s), 2.30ppm (1H, m), 2.31ppm (3H, s), 2.78ppm (1H, dd, J=12.5Hz, 7.1Hz), 2.92ppm (3H, s), 3.01-3.05ppm (3H, m), 3.19ppm (1H, m), 3.57ppm (1H, m), 3.58ppm (1H, d, J=12.6Hz), 3.59ppm (1H, m), 3.74ppm (1H, d, J=12.6Hz), 3.94ppm (1H, d, J=10.8Hz), 4.44ppm (1H, dt, J=10.8Hz, 9.8Hz), 6.61ppm (1H, d, J=7.0Hz), 6.62ppm (1H, d, J=7.0Hz), 7.16ppm (1H, t, J=7.0Hz), 11.68ppm (1H, br).

$^{13}C-NMR$  (CDCl<sub>3</sub>) : 14.18ppm, 20.75ppm, 22.55ppm, 25.38ppm, 29.41ppm, 31.52ppm, 33.19ppm, 35.56ppm, 35.74ppm, 37.31ppm, 37.75ppm, 38.24ppm, 45.28ppm, 47.83ppm, 72.16ppm, 74.86ppm, 77.59ppm, 81.13ppm, 83.45ppm, 119.25ppm, 120.68ppm, 121.26ppm, 133.50ppm, 145.80ppm, 165.95ppm, 171.59ppm, 173.64ppm, 187.38ppm.

## 實施例 10



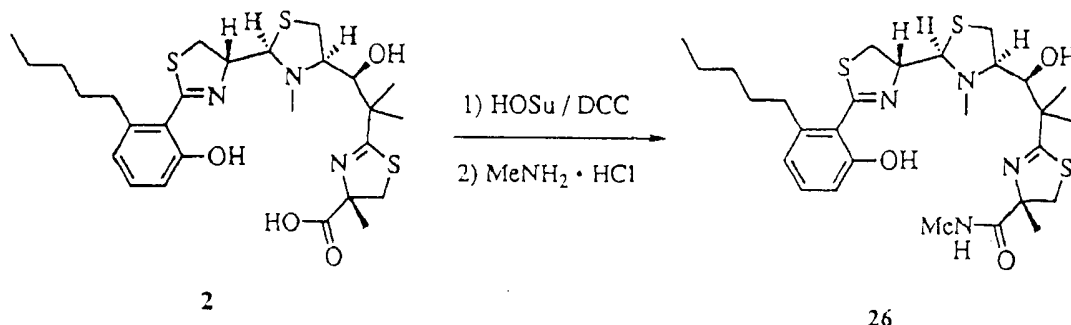
## 五、發明說明 ( 46 )

將 21mg (0.03mM) 化合物 2 溶於 1.0ml 二甲基甲醯胺中，於冰冷却攪拌下添加 13mg (0.16mM) N-甲基羥基胺鹽酸鹽及 57mg (0.13mM) BOP 試藥至其中。同溫下攪拌 10 分鐘後，加入含 21mg N,N-二異丙基乙胺 (0.16mM) 及 1ml 苯之溶液，攪拌 15 分鐘，再於室溫下攪拌二天。加水，以乙酸乙酯萃取，水洗，以無水硫酸鈉乾燥，蒸餾去除溶劑。而得 36mg 化合物 25 之粗純化物。以 HPLC 分離純化而得目的化合物。

分子式：C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>3</sub>

SIMS : m/z = 617 [M+Na]<sup>+</sup>, 595 [M+H]<sup>+</sup>, 379, 346, 248, 245

## 實施例 11



將 25mg 之化合物 2 溶於 0.5ml 二甲基甲醯胺後，於冰冷却下加入 5.5mg N-羥基琥珀醯亞胺及 9.9ml 1,3-二環己基碳化二亞胺，攪拌 1 小時。再加入 14.6mg 甲胺鹽酸鹽 / 1.0ml 二甲基甲醯胺，於冰冷却下攪拌 1 小時後再於室溫攪拌 16 小時。加水至反應液中，以乙酸乙酯萃取萃取物以下 TLC 區分純化而得 30mg 之化合物 26。然後再以 HPLC 區分加以純化。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

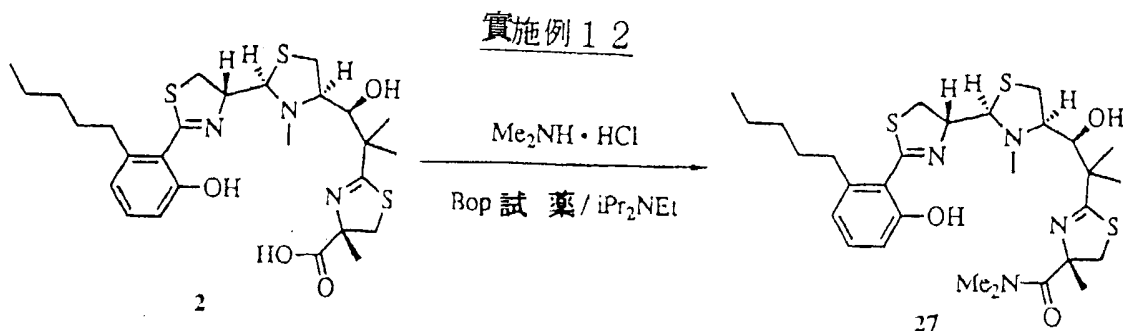
## 五、發明說明 ( 47 )

分子式：C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>3</sub>

SIMS : m/z = 579 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>) : 0.90ppm (3H, t, J=7.1Hz), 1.30ppm (3H, s), 1.30ppm (3H, s), 1.30-1.38ppm (4H, m), 1.51ppm (3H, s), 1.57-1.63ppm (2H, m), 2.63ppm (3H, s), 2.80ppm (3H, d, J=4.9Hz), 2.87-3.03ppm (2H, m), 2.95ppm (1H, dd, J=11.5Hz, 4.4Hz), 3.14ppm (1H, dd, J=11.5Hz, 7.3Hz), 3.15ppm (1H, d, J=11.5Hz), 3.24ppm (1H, dd, J=11.5Hz, 7.3Hz), 3.35ppm (1H, ddd, J=7.3Hz, 7.1Hz, 4.4Hz), 3.48ppm (1H, dd, J=11.5Hz, 8.8Hz), 3.56ppm (1H, d, J=11.5Hz), 3.68ppm (1H, d, J=7.1Hz), 4.19ppm (1H, d, J=9.5Hz), 4.42ppm (1H, br), 4.74ppm (1H, ddd, J=9.5Hz, 8.8Hz, 7.3Hz), 6.71ppm (1H, dd, J=7.6Hz, 1.0Hz), 6.84ppm (1H, dd, J=8.1Hz, 1.0Hz), 6.96ppm (1H, br), 7.21ppm (1H, dd, J=8.1Hz, 7.6Hz), 12.83ppm (1H, br)

<sup>13</sup>C-NMR (CDC1<sub>3</sub>) : 14.05ppm (q), 22.49ppm (t), 23.51ppm (q), 24.17ppm (q), 24.83ppm (q), 26.14ppm (q), 31.87ppm (t), 32.20ppm (t), 35.16ppm (t), 35.44ppm (t), 36.85ppm (t), 41.52ppm (t), 45.42ppm (s), 46.27ppm (q), 72.98ppm (d), 78.10ppm (d), 78.15ppm (d), 78.15ppm (d), 79.47ppm (d), 84.31ppm (s), 115.39ppm (d), 116.19ppm (s), 121.44ppm (d), 132.27ppm (d), 143.82ppm (s), 159.72ppm (s), 171.99ppm (s), 175.26ppm (s), 179.36ppm (s)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

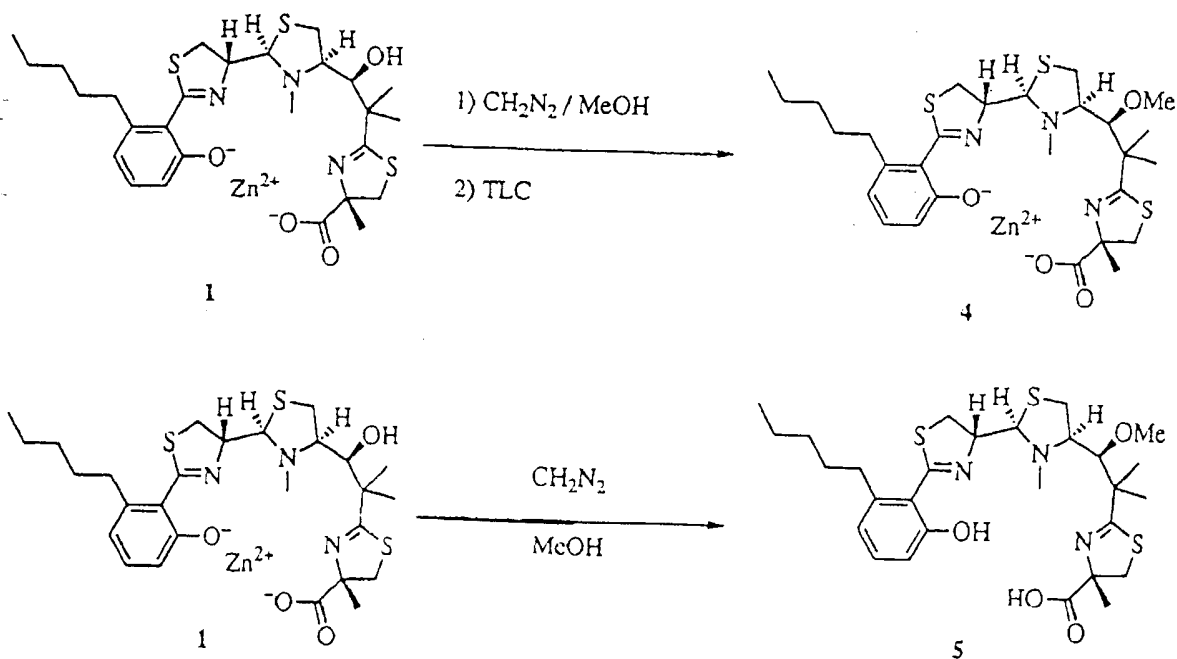
## 五、發明說明 ( 48 )

將 35mg 化合物 2 溶於 1.0ml 二甲基甲醯胺中，於冰冷却攪拌下，加入 10.6mg 二甲胺鹽酸鹽及 57mg BOP 試藥後，再添加 17mg N,N-二異丙基乙胺 / 1.0ml 苯，於同溫下攪拌 15 分鐘後，於室溫繼續攪拌 24 小時。加水至反應液中，以乙酸乙酯萃取，以 TLC 區分萃取出物，而得 15.5mg 之化合物 27。再以 HPLC 區分加以純化。

分子式：C<sub>29</sub>H<sub>44</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>3</sub>

SIMS : m/z = 593 [M+H]<sup>+</sup>, 379, 344

## 實施例 13



將 54mg 化合物 1 溶於 7ml 甲醇後，加入二嗪甲烷醚溶液，於室溫下反應 1 小時。反應後減壓濃縮至乾，以 TLC 區分及 HPLC 區分加以分離純化可得化合物 4 (7.6mg) 及化合物 5 (5.0mg)。

## 五、發明說明 ( 49 )

化合物 4 :

分子式 :  $C_{28}H_{39}N_3O_4S_3Zn$ SIMS  $m/z = 664 [M+Na]^+$ ,  $642 [M+H]^+$ 

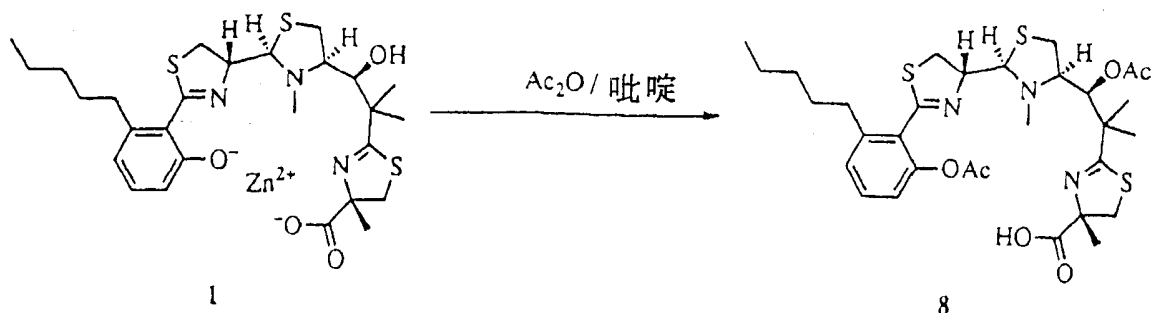
化合物 5 :

分子式 :  $C_{28}H_{41}N_3O_4S_3$ FAB MS  $m/z = 580 [M+H]^+$ 

$^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ ) : 0.90ppm (3H, t,  $J=7.1Hz$ ), 1.28ppm (3H, s), 1.30ppm (3H, s), 1.32-1.39ppm (4H, m), 1.53ppm (3H, s), 1.59-1.67ppm (2H, m), 2.64ppm (3H, s), 2.92-3.02ppm (4H, m), 3.13ppm (1H, m), 3.21ppm (1H, d,  $J=11.7Hz$ ), 3.22ppm (1H, dd,  $J=11.2Hz$ ,  $8.8Hz$ ), 3.37ppm (1H, d,  $J=7.8Hz$ ), 3.40ppm (1H, dd,  $J=11.2Hz$ ,  $8.8Hz$ ), 3.62ppm (1H, d,  $J=11.7Hz$ ), 4.15ppm (1H, d,  $J=8.1Hz$ ), 4.75ppm (1H, dt,  $J=8.1Hz$ ,  $8.8Hz$ ), 6.70ppm (1H, dd,  $J=7.6Hz$ ,  $1.2Hz$ ), 6.84ppm (1H, dd,  $J=8.3Hz$ ,  $1.2Hz$ ), 7.20ppm (1H, dd,  $J=8.3Hz$ ,  $7.6Hz$ )

$^{13}C-NMR$  ( $CDCl_3$ ) : 14.06ppm, 22.48ppm, 22.51ppm, 23.66ppm, 26.04ppm, 31.92ppm, 32.34ppm, 34.67ppm, 34.86ppm, 35.55ppm, 40.62ppm, 45.50ppm, 46.61ppm, 61.96ppm, 74.59ppm, 78.55ppm, 78.92ppm, 83.71ppm, 90.43ppm, 115.49ppm, 116.02ppm, 121.34ppm, 132.15ppm, 143.85ppm, 160.38ppm, 171.68ppm, 174.67ppm, 181.71ppm.

## 實施例 1 4



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 50 )

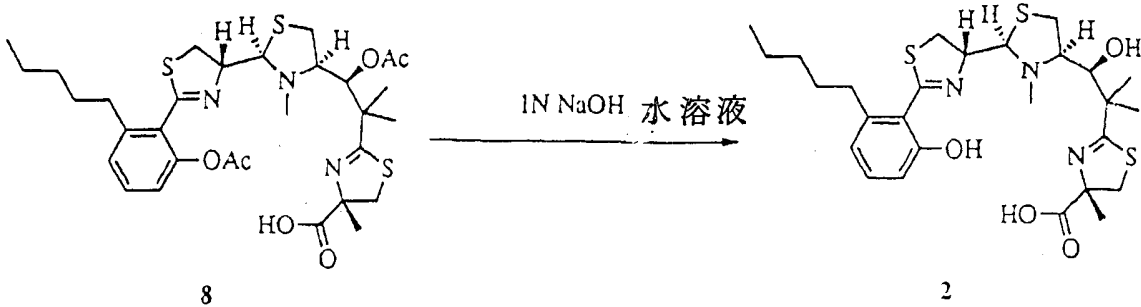
將 199mg 化合物 1 溶於吡啶後，加入醋酸酐 2.5ml，於室溫反應 16 小時後，減壓濃縮至乾。以 TLC 區分而得 165mg 之化合物 8。然後進一步以 HPLC 純化。

分子式： $C_{31}H_{43}N_3O_6S_3$

SIMS： $m/z = 672 [M+Na]^+$ ,  $650 [M+H]^+$

$^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ ) : 0.88ppm (3H, t,  $J=7.1Hz$ ), 1.32ppm (6H, s), 1.32-1.35ppm (4H, m), 1.51ppm (3H, s), 1.58-1.62ppm (2H, m), 2.09ppm (3H, s), 2.29ppm (3H, s), 2.57ppm (3H, s), 2.64-2.68ppm (2H, m), 2.97-3.06ppm (2H, m), 3.20ppm (1H, m), 3.21ppm (1H, d,  $J=11.7Hz$ ), 3.37ppm (1H, dd,  $J=11.2Hz$ ,  $8.8Hz$ ), 3.49ppm (1H, dd,  $J=11.2Hz$ ,  $9.8Hz$ ), 3.63ppm (1H, d,  $J=11.7Hz$ ), 4.50ppm (1H, d,  $J=5.6Hz$ ), 4.90ppm (1H, ddd,  $J=9.8Hz$ ,  $8.8Hz$ ,  $5.6Hz$ ), 5.30ppm (1H, d,  $J=6.3Hz$ ), 6.94ppm (1H, dd,  $J=8.0Hz$ ,  $1.2Hz$ ), 7.10ppm (1H, dd,  $J=7.8Hz$ ,  $1.2Hz$ ), 7.31ppm (1H, dd,  $J=8.0Hz$ ,  $7.8Hz$ ).

## 實施例 15



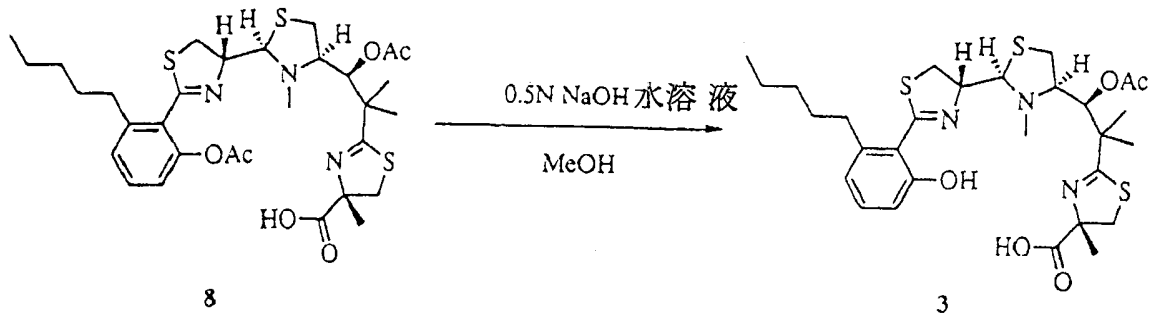
將 145mg 化合物 8 溶於 6ml 甲醇後，於冷卻下加入 3ml 氫氧化鈉水溶液後，於室溫下反應 16 小時。於冷卻下以 6N 鹽酸中和後，減壓濃縮去除甲醇，加以飽和食鹽水並以乙酸乙酯萃取。以無水硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮至乾而得 109mg 化合物 2，然後以 HPLC 區分純化。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 51)

## 實施例 16



將 22mg 化合物 8 溶於 3ml 甲醇後，於冰冷却及攪拌下加入 0.5N 氫氧化鈉，室溫下攪拌 15 分鐘。於冰冷却下以 0.5N 鹽酸調節 pH 至 6，然後減壓濃縮去除甲醇。加水至濃縮液後，以二氯甲烷萃取，水洗，以無水硫酸乾燥後，蒸餾去除溶劑。獲得 21mg 化合物 3。構造確認及分析用樣品則再以 HPLC 加以純化。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

本

訂

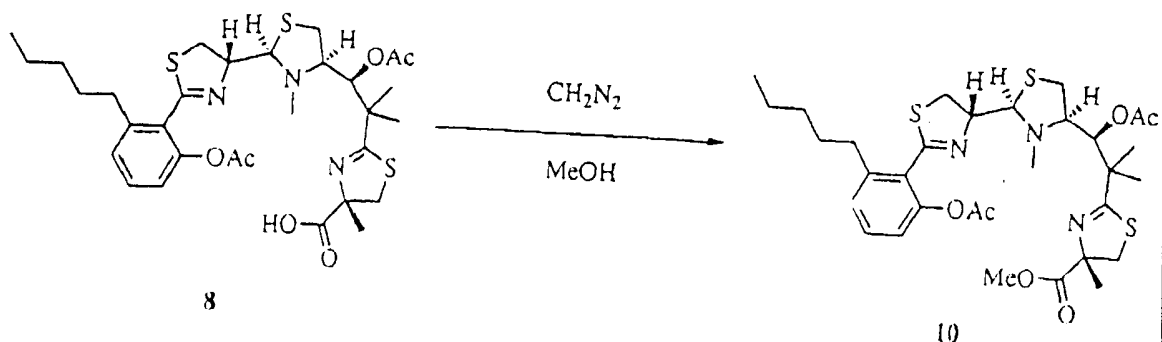
## 五、發明說明 ( 52 )

SIMS  $m/z = 608 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) : 0.90ppm (3H, t, J=7.2Hz), 1.33ppm (3H, s), 1.35ppm (3H, s), 1.35-1.39ppm (4H, m), 1.52ppm (3H, s), 1.60-1.64ppm (2H, m), 2.16ppm (3H, s), 2.58ppm (3H, s), 2.89-3.04ppm (2H, m), 3.04ppm (1H, dd, J=11.7Hz, 7.6Hz), 3.09ppm (1H, d, J=11.7Hz, 7.1Hz), 3.16ppm (1H, dd, J=11.2Hz, 8.3Hz), 3.23ppm (1H, d, J=11.5Hz), 3.30ppm (1H, ddd, J=7.6Hz, 7.1Hz, 6.8Hz), 3.36ppm (1H, dd, J=11.2Hz, 8.8Hz), 3.65ppm (1H, d, J=11.5Hz), 4.16ppm (1H, d, J=8.5Hz), 4.78ppm (1H, ddd, J=8.8Hz, 8.5Hz, 8.3Hz), 5.36ppm (1H, d, J=6.8Hz), 6.69ppm (1H, dd, J=7.6Hz, 1.2Hz), 6.83ppm (1H, dd, J=8.3Hz, 1.2Hz), 7.19ppm (1H, dd, J=8.3Hz, 7.6Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) : 14.06ppm (q), 21.05ppm (q), 22.52ppm (t), 23.34ppm (q), 23.72ppm (q), 24.87ppm (q), 31.92ppm (t), 32.30ppm (t), 34.61ppm (t), 35.40ppm (t), 35.50ppm (t), 40.78ppm (t), 44.76ppm (q), 44.95ppm (s), 71.86ppm (d), 77.95ppm (d), 78.73ppm (d), 78.89ppm (d), 83.89ppm (s), 115.45ppm (d), 116.14ppm (s), 121.24ppm (d), 132.02ppm (d), 143.89ppm (s), 160.30ppm (s), 170.53ppm (s), 171.45ppm (s), 174.73ppm (s), 180.51ppm (s).

## 實施例 17



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

家

訂

### 五、發明說明 ( 53 )

將 3.6 mg 化合物 8 溶於 1.0 ml 甲醇中，加入二噻甲烷醚溶液。置於室溫 30 分鐘後，濃縮至乾，殘渣以 HPLC 區分純化而得 2.4 mg 之化合物 10。

分子式：C<sub>32</sub>H<sub>45</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S<sub>3</sub>

SIMS : m/z = 664 [M+H]<sup>+</sup>

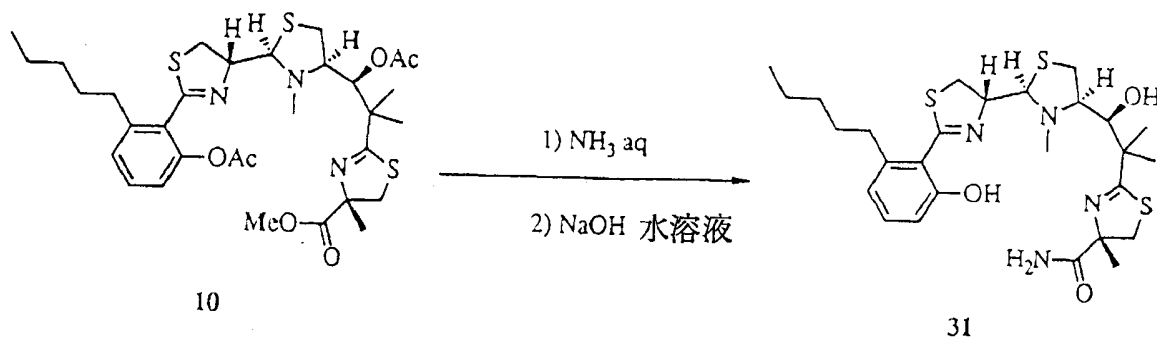
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 0.89ppm (3H, t, J=7.0Hz), 1.31-1.34ppm (4H, m), 1.34ppm (6H, s), 1.54ppm (3H, s), 1.59-1.61ppm (2H, m), 2.10ppm (3H, s), 2.29ppm (3H, s), 2.56ppm (3H, s), 2.65-2.69ppm (2H, m), 3.01ppm (1H, dd, J=11.5Hz, 6.8Hz), 3.04ppm (1H, d, J=11.5Hz, 6.8Hz), 3.12ppm (1H, d, J=11.2Hz), 3.21ppm (1H, q, J=6.8Hz), 3.37ppm (1H, dd, J=11.2Hz, 9.0Hz), 3.51ppm (1H, dd, J=11.2Hz, 10.0Hz), 3.67ppm (1H, d, J=11.2Hz), 3.78ppm (3H, s), 4.52ppm (1H, d, J=5.4Hz), 4.90ppm (1H, ddd, J=10.0Hz, 9.0Hz, 5.4Hz), 5.21ppm (1H, d, J=6.3Hz), 6.94ppm (1H, dd, J=8.1Hz, 1.0Hz), 7.10ppm (1H, dd, J=7.6Hz, 1.0Hz), 7.30ppm (1H, dd, J=8.1Hz, 7.6Hz).

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

答

訂

#### 實施例 18



將 21 mg 化合物 10 溶於 0.5 ml 甲醇中，於室溫下加入 60 mg 之 28% 氨水，同溫下放置 17 小時後，追加 60 mg 28% 氨水並再放置 24 小時。於室溫下加入 0.3 ml 1N 氫氧化鈉，同溫下攪拌 5 小時。於冰冷卻下，以 0.5N 鹽酸中和後，加

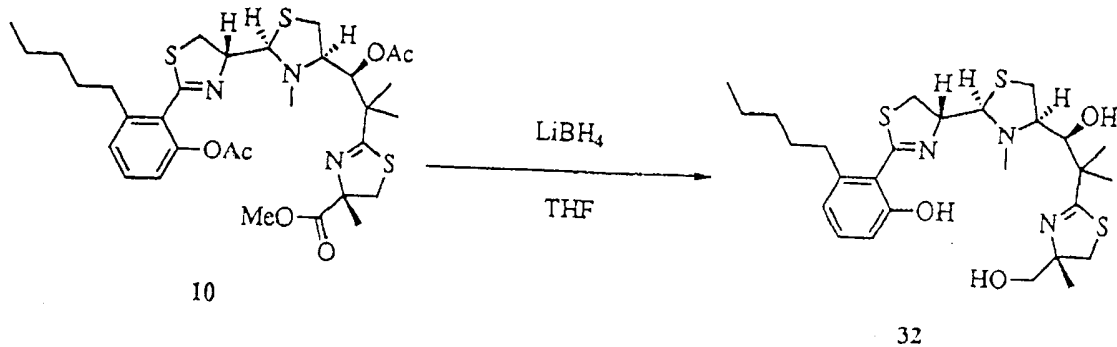
## 五、發明說明 ( 54 )

水並以二氯甲烷萃取，以水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥後，蒸餾去除溶劑，而獲得 17mg 化合物 31 之粗產物。構造確認及分析用樣品則再經過 HPLC 區分加以純化。

分子式： $C_{27}H_{40}N_4O_3S_3$

FAB MS :  $m/z = 587 [M+Na]^+$ ,  $565 [M+H]^+$ , 379, 349, 316

## 實施例 19

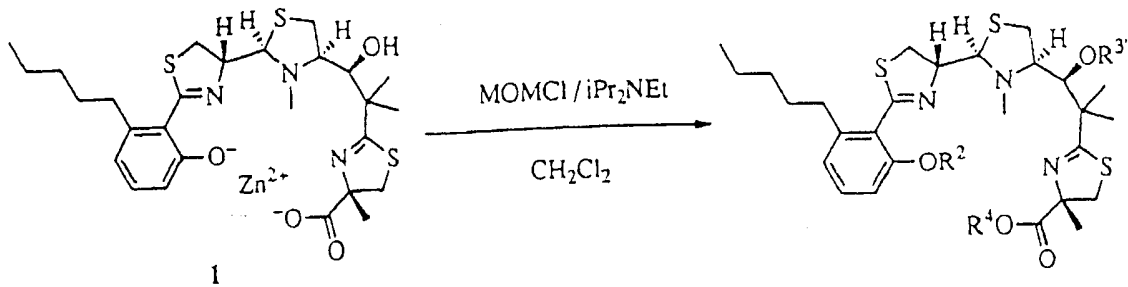


於冰冷却攪拌下，將含 5mg 硼氫化鋰之無水四氫呋喃溶液加至溶有化合物 10 (23mg) 之 0.5ml 無水四氫呋喃溶液中，於室溫攪拌 10 分鐘。再於冰冷却下加入 3mg 硼氫化鋰，於室溫攪拌 2 小時。加入丙酮及水後，以 0.5N 鹽酸中和，以乙酸乙酯萃取，水洗後以無水硫酸鈉乾燥，蒸餾去除溶劑。殘渣以 TLC 區分而得 9mg 之化合物 32。再以 HPLC 純化並確認其構造。

分子式： $C_{27}H_{41}N_3O_3S_3$

SIMS :  $m/z = 574 [M+Na]^+$ ,  $552 [M+H]^+$ , 379, 349, 303, 248

## 實施例 20



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 55 )

化合物編號	R <sup>4</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup> '
17	甲氧基甲基	甲氧基甲基	甲氧基甲基
18	甲氧基甲基	甲氧基甲基	H
19	甲氧基甲基	H	甲氧基甲基
20	甲氧基甲基	H	H

將 50 mg 化合物 1 溶於二氯甲烷中，於冰冷卻下加入 17  $\mu$ l N,N-二異丙基乙胺，7.0  $\mu$ l 氯甲基甲基醚 (MOMCl) 攪拌 5 小時。於反應混合物中注入含硫酸氫鉀之冰水，以二氯甲烷萃取。有機層以飽和食鹽水洗滌後，以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸餾去除溶劑，所得殘渣以矽膠管柱層析法純化 (20~50% 乙酸乙酯/己烷，乙酸乙酯，10~20% 甲醇/乙酸乙酯依序溶出)，然後使用 HPLC 進行再純化，而獲得化合物 17 (18.0 mg)，化合物 18 (14.2 mg)，化合物 19 (1.9 mg)，化合物 20 (5.8 mg)。

化合物 17:

分子式: C<sub>33</sub>H<sub>51</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S<sub>3</sub>

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 56 )

$^1\text{H-NMR}$  (CDC1<sub>3</sub>) : 0.88ppm (3H, t, J=7.1Hz) , 1.32ppm (3H, s) , 1.32-1.34ppm (4H, m) , 1.34ppm (3H, s) , 1.54ppm (3H, s) , 1.58-1.65ppm (2H, m) , 2.57-2.69ppm (2H, m) , 2.60ppm (3H, s) , 2.90ppm (1H, dd, J=11.2Hz, 8.3Hz) , 3.03ppm (1H, dd, J=11.2Hz, 6.4Hz) , 3.10ppm (1H, m) , 3.11ppm (1H, d, J=11.5Hz) , 3.41ppm (1H, dd, J=10.7Hz, 8.8Hz) , 3.42ppm (3H, s) , 3.47ppm (3H, s) , 3.48ppm (3H, s) , 3.55ppm (1H, dd, J=10.7Hz, 9.8Hz) , 3.66ppm (1H, d, J=11.5Hz) , 3.88ppm (1H, d, J=6.6Hz) , 4.49ppm (1H, d, J=5.4Hz) , 4.73ppm (1H, d, J=6.6Hz) , 4.98ppm (1H, ddd, J=9.8Hz, 8.8Hz, 5.4Hz) , 5.00ppm (1H, d, J=6.6Hz) , 5.14ppm (1H, d, J=6.6Hz) , 5.19ppm (1H, d, J=6.6Hz) , 5.29ppm (1H, d, J=5.9Hz) , 5.35ppm (1H, d, J=5.9Hz) , 6.87ppm (1H, d, J=7.8Hz) , 6.94ppm (1H, d, J=7.8Hz) , 7.21ppm (1H, t, J=7.8Hz) .

化合物 18 :

分子式 : C<sub>31</sub>H<sub>47</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S<sub>3</sub>

$^1\text{H-NMR}$  (CDC1<sub>3</sub>) : 0.89ppm (3H, t, J=7.0Hz) , 1.28ppm (3H, s) , 1.28-1.34ppm (4H, m) , 1.32ppm (3H, s) , 1.54ppm (3H, s) , 1.59-1.63ppm (2H, m) , 2.61ppm (3H, s) , 2.61-2.65ppm (2H, m) , 2.84ppm (1H, dd, J=11.7Hz, 3.7Hz) , 3.10ppm (1H, d, J=11.5Hz) , 3.22ppm (1H, dd, J=11.7Hz, 6.8Hz) , 3.34ppm (1H, m) , 3.36ppm (1H, dd, J=11.2Hz, 7.8Hz) , 3.47ppm (1H, d, J=7.1Hz) , 3.47ppm (3H, s) , 3.48ppm (3H, s) , 3.55ppm (1H, dd, J=11.2Hz, 8.8Hz) , 3.64ppm (1H, d, J=11.5Hz) , 4.37ppm (1H, d, J=8.5Hz) , 4.74ppm (1H, br) , 4.86ppm (1H, ddd, J=8.8Hz, 8.5Hz, 7.8Hz) , 5.16ppm (2H, s) , 5.29ppm (1H, d, J=5.9Hz) , 5.35ppm (1H, d, J=5.9Hz) , 6.88ppm (1H, d, J=7.8H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 57)

z) , 6.95ppm (1H, d, J=7.8Hz) , 7.23ppm (1H, t, J=7.8Hz) .

化合物 19 :

分子式 :  $C_{31}H_{47}N_3O_6S_3$

$^1H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>) : 0.90ppm (3H, t, J=7.1Hz) , 1.33ppm (3H, s) , 1.34ppm (3H, s) , 1.34-1.37ppm (4H, m) , 1.52ppm (3H, s) , 1.57-1.2ppm (2H, m) , 2.61ppm (3H, s) , 2.92-3.01ppm (3H, m) , 3.09ppm (1H, dd, J=11.7Hz, 6.8Hz) , 3.12ppm (1H, d, J=11.5Hz) , 3.19ppm (1H, dd, J=11.2Hz, 8.8Hz) , 3.20ppm (1H, m) , 3.38ppm (1H, dd, J=11.2Hz, 8.8Hz) , 3.44ppm (3H, s) , 3.49ppm (3H, s) , 3.68ppm (1H, d, J=11.5Hz) , 3.83ppm (1H, d, J=7.6Hz) , 4.14ppm (1H, d, J=8.5Hz) , 4.77ppm (1H, dt, J=8.5Hz, 8.8Hz) , 4.83ppm (1H, d, J=6.6Hz) , 5.07ppm (1H, d, J=6.6Hz) , 5.28ppm (1H, d, J=6.1Hz) , 5.36ppm (1H, d, J=6.1Hz) , 6.69ppm (1H, d, J=7.3Hz) , 6.84ppm (1H, d, J=7.0Hz) , 7.19ppm (1H, dd, J=7.3Hz, 7.0Hz) , 13.35ppm (1H, br) .

化合物 20 :

分子式 :  $C_{29}H_{43}N_3O_5S_3$

$^1H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>) : 0.90ppm (3H, t, J=7.1Hz) , 1.31ppm (3H, s) , 1.34ppm (3H, s) , 1.34-1.38ppm (4H, m) , 1.55ppm (3H, s) , 1.55-1.63ppm (2H, m) , 2.63ppm (3H, s) , 2.86-3.04ppm (2H, m) , 2.93ppm (1H, dd, J=11.7Hz, 4.4Hz) , 3.13ppm (1H, d, J=11.5Hz) , 3.14ppm (1H, dd, J=11.5Hz, 8.1Hz) , 3.26ppm (1H, dd, J=11.7Hz, 7.1Hz) , 3.42ppm (1H, ddd, J=7.1Hz, 6.6Hz, 4.4Hz) , 3.46ppm (1H, dd, J=11.5Hz, 8.8Hz) , 3.48ppm (3H, s) , 3.52ppm (1H, d, J=6.6Hz) , 3.66ppm (1H, d, J=11.5Hz) , 4.19ppm (1H, d, J=9.5Hz) , 4.38ppm (1H, br) , 4.77ppm (1H, ddd, J=9.5Hz, 8.8Hz, 8.1Hz) , 5.30ppm (1H, d, J=5.9Hz)

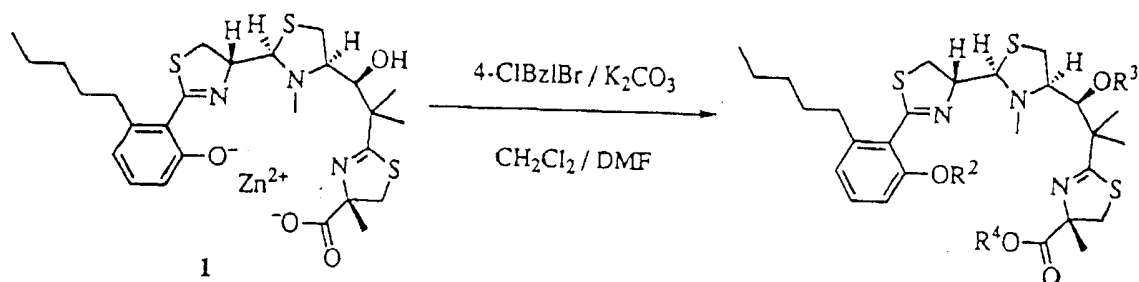
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 58 )

. 5.35ppm (1H, d, J=5.9Hz), 6.70ppm (1H, dd, J=7.6Hz, 1.2Hz), 6.85ppm (1H, dd, J=8.3Hz, 1.2Hz), 7.21ppm (1H, dd, J=8.3Hz, 7.6Hz), 12.84ppm (1H, br).

## 實施例 2 1



化合物番号	R <sup>4</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
2 1	-CH <sub>2</sub> (4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	-CH <sub>2</sub> (4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	-CH <sub>2</sub> (4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )
2 2	-CH <sub>2</sub> (4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	H
2 3	-CH <sub>2</sub> (4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	-CH <sub>2</sub> (4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )

於室溫下將 35mg 4-氯苯甲醯溴加至含 50mg 化合物 1, 220mg 碳酸鉀, 80 μl 二氯甲烷, 400 μl 二甲基甲醯胺之懸濁液中, 攪拌 20 小時。於反應混合物中加入二氯甲烷, 依序以 5% 硫酸氫鉀水溶液, 飽和食鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鈉乾燥後, 減壓蒸餾去除溶劑, 所得殘渣進行矽膠管柱層析 (此依序以 20% ~ 80% 乙酸乙酯/己烷, 乙酸乙酯溶出), 此部分純化之化合物可分別使用 HPLC 純化, 而得化合物 21 (7.2mg), 化合物 22 (6.0mg), 化合物 23 (23.2mg)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 59 )

化合物 2 1 :

分子式 :  $C_{48}H_{54}Cl_3N_3O_4S_3$

$^1H-NMR$  (  $CDCl_3$  ) : 0.87ppm (3H, t,  $J=7.1Hz$ ) , 1.26ppm (3H, s) , 1.30ppm (3H, s) , 1.30-1.33ppm (4H, m) , 1.50ppm (3H, s) , 1.59-1.61ppm (2H, m) , 2.51ppm (3H, s) , 2.64ppm (2H, dd,  $J=9.3Hz, 6.6Hz$ ) , 2.90ppm (1H, dd,  $J=11.4Hz, 8.5Hz$ ) , 3.02ppm (1H, dd,  $J=11.4Hz, 6.5Hz$ ) , 3.06ppm (1H, d,  $J=11.2Hz$ ) , 3.11ppm (1H, ddd,  $J=8.3Hz, 7.6Hz, 6.5Hz$ ) , 3.42ppm (1H, dd,  $J=10.8Hz, 8.5Hz$ ) , 3.53ppm (1H, dd,  $J=10.8Hz, 9.0Hz$ ) , 3.59ppm (1H, d,  $J=11.2Hz$ ) , 3.71ppm (1H, d,  $J=7.6Hz$ ) , 4.39ppm (1H, d,  $J=6.4Hz$ ) , 4.44ppm (1H, d,  $J=11.0Hz$ ) , 4.91ppm (1H, ddd,  $J=9.0Hz, 8.5Hz, 6.4Hz$ ) , 5.04ppm (2H, s) , 5.09ppm (1H, d,  $J=11.0Hz$ ) , 5.09ppm (1H, d,  $J=12.5Hz$ ) , 5.16ppm (1H, d,  $J=12.5Hz$ ) , 6.72ppm (1H, d,  $J=8.3Hz$ ) , 6.85ppm (1H, d,  $J=7.8Hz$ ) , 7.20-7.37ppm (13H, m) .

化合物 2 2 :

分子式 :  $C_{34}H_{44}ClN_3O_4S_3$

$^1H-NMR$  (  $CDCl_3$  ) : 0.90ppm (3H, t,  $J=7.1Hz$ ) , 1.28ppm (3H, s) , 1.31ppm (3H, s) , 1.34-1.38ppm (4H, m) , 1.52ppm (3H, s) , 1.59-1.63ppm (2H, m) , 2.58ppm (3H, s) , 2.85ppm (1H, dd,  $J=11.7Hz, 4.6Hz$ ) , 2.89ppm (1H, m) , 3.00ppm (1H, m) , 3.10ppm (1H, dd,  $J=11.7Hz, 7.0Hz$ ) , 3.10ppm (1H, d,  $J=11.5Hz$ ) , 3.13ppm (1H, dd,  $J=11.2Hz, 7.8Hz$ ) , 3.35ppm (1H, ddd,  $J=7.0Hz, 6.6Hz, 4.6Hz$ ) , 3.44ppm (1H, dd,  $J=11.2Hz, 8.8Hz$ ) , 3.49ppm (1H, d,  $J=6.6Hz$ ) , 3.59ppm (1H, d,  $J=11.5Hz$ ) , 4.16ppm (1H, d,  $J=9.3Hz$ ) , 4.36ppm (1H, br) , 4.75ppm (1H, ddd,  $J=9.3Hz, 8.8Hz, 7.8Hz$ ) , 5.14ppm (1H, d,  $J=12.5Hz$ ) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

家

訂

## 五、發明說明 ( 60 )

5.20ppm (1H, d, J=12.5Hz), 6.70ppm (1H, dd, J=7.6Hz, 1.2Hz), 6.85ppm (1H, dd, J=7.3Hz, 1.2Hz), 7.20ppm (1H, dd, J=7.6Hz, 7.3Hz), 7.29ppm (2H, d, J=8.8Hz), 7.33ppm (2H, d, J=8.8Hz), 12.87ppm (1H, br).

$^{13}\text{C}$ -NMR (CDC1<sub>3</sub>): 14.05ppm (q), 21.94ppm (q), 22.49ppm (t), 23.29ppm (q), 26.02ppm (q), 31.88ppm (t), 32.19ppm (t), 35.00ppm (t), 35.44ppm (t), 36.59ppm (t), 41.20ppm (t), 45.66ppm (s), 45.86ppm (q), 66.33ppm (t), 72.96ppm (d), 77.72ppm (d), 78.08ppm (d), 79.62ppm (d), 83.67ppm (s), 115.38ppm (d), 116.25ppm (s), 121.38ppm (d), 128.82ppm (d), 129.51ppm (d), 132.16ppm (d), 134.06ppm (s), 134.33ppm (s), 143.79ppm (s), 159.73ppm (s), 171.76ppm (s), 172.85ppm (s), 178.26ppm (s).

化合物 23:

分子式: C<sub>41</sub>H<sub>49</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>3</sub>

$^1\text{H}$ -NMR (CDC1<sub>3</sub>): 0.90ppm (3H, t, J=7.1Hz), 1.29ppm (3H, s), 1.32ppm (3H, s), 1.34-1.40ppm (4H, m), 1.50ppm (3H, s), 1.60-1.66ppm (2H, m), 2.58ppm (3H, s), 2.91-3.07ppm (4H, m), 3.08ppm (2H, d, J=11.2Hz), 3.16-3.22ppm (2H, m), 3.35ppm (1H, dd, J=11.4Hz, 8.8Hz), 3.61ppm (1H, d, J=11.2Hz), 3.75ppm (1H, d, J=8.0Hz), 4.11ppm (1H, d, J=8.8Hz), 4.56ppm (1H, d, J=11.2Hz), 4.75ppm (1H, dt, J=8.3Hz, 8.8Hz), 5.09ppm (1H, d, J=12.5Hz), 5.14ppm (1H, d, J=11.2Hz), 5.17ppm (1H, d, J=12.5Hz), 6.70ppm (1H, d, J=7.6Hz), 6.84ppm (1H, d, J=7.6Hz), 7.21ppm (1H, t, J=7.6Hz), 7.25-7.36ppm (8H, m), 13.62ppm (1H, br).

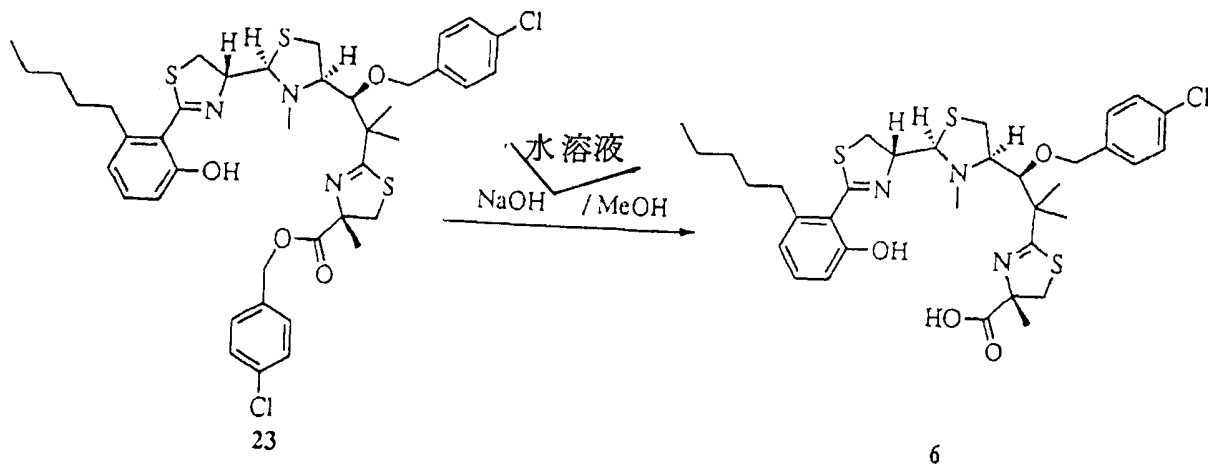
## 實施例 22

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

家

訂

## 五、發明說明 ( 61)



將 50  $\mu$  l 1N 氫氧化鈉水溶液加至含 19.6mg 化合物 23, 0.7ml 甲醇, 0.2ml 1,4-二噁烷之溶液中, 於室溫下攪拌 24 小時。加二氯甲烷至反應混合物中, 以 50% 硫酸氫鉀水溶液洗滌後, 有機層以無水硫酸鈉乾燥, 減壓蒸餾去除溶劑, 所得殘渣進行矽膠管柱層析 (以二氯甲烷, 1% 甲醇 / 二氯甲烷, 3% 甲醇 / 二氯甲烷依序溶出) 而得 14.6mg 化合物 6。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

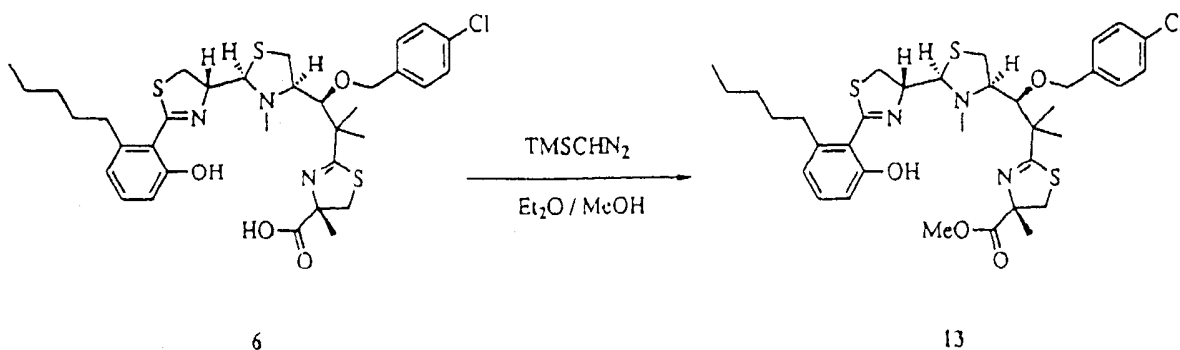
## 五、發明說明 ( 62 )

分子式：C<sub>34</sub>H<sub>44</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>3</sub>FAB MS m/z = 690 [M+H]<sup>+</sup>, 441, 125

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 0.90ppm (3H, t, J=7.1Hz), 1.32ppm (3H, s), 1.34ppm (3H, s), 1.36-1.39ppm (4H, m), 1.51ppm (3H, s), 1.59-1.65ppm (2H, m), 2.60ppm (3H, s), 2.93-3.08ppm (4H, m), 3.17-3.24ppm (2H, m), 3.18ppm (1H, d, J=11.7Hz), 3.37ppm (1H, dd, J=11.2Hz, 8.5Hz), 3.62ppm (1H, d, J=11.7Hz), 3.70ppm (1H, d, J=8.1Hz), 4.14ppm (1H, d, J=8.5Hz), 4.55ppm (1H, d, J=11.2Hz), 4.75ppm (1H, q, J=8.5Hz), 5.16ppm (1H, d, J=11.2Hz), 6.70ppm (1H, dd, J=7.6Hz, 1.3Hz), 6.84ppm (1H, dd, J=8.3Hz, 1.3Hz), 7.21ppm (1H, dd, J=8.3Hz, 7.6Hz), 7.28ppm (2H, d, J=8.8Hz), 7.35ppm (2H, d, J=8.8Hz).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 14.06ppm (q), 22.50ppm (t), 22.56ppm (q), 23.50ppm (q), 26.24ppm (q), 31.93ppm (t), 32.35ppm (t), 34.84ppm (t), 34.93ppm (t), 35.54ppm (t), 40.69ppm (t), 45.95ppm (q), 46.58ppm (s), 74.69ppm (t), 74.79ppm (d), 78.32ppm (d), 79.03ppm (d), 83.70ppm (s), 88.34ppm (d), 115.54ppm (d), 115.97ppm (s), 121.32ppm (d), 128.35ppm (d), 128.77ppm (d), 132.21ppm (d), 133.03ppm (s), 137.21ppm (s), 143.82ppm (s), 160.44ppm (s), 171.89ppm (s), 175.17ppm (s), 181.28ppm (s).

## 實施例 23



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

### 五、發明說明 ( 63 )

將 0.2M 三甲基甲矽烷基二唑甲烷 / 己烷溶液 0.1ml 加至含 12.5mg 化合物 6, 0.4ml 乙醚, 0.4ml 甲醇之溶液中, 於室溫下攪拌 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋, 以 5% 硫酸氫鉀水溶液, 飽和食鹽水依序洗滌後, 有機層以無水硫酸鈉乾燥, 於減壓下蒸餾去除溶劑, 所得殘渣進行矽膠管柱層析 (以二氯甲烷, 20% 乙酸乙酯 / 二氯甲烷依序溶出), 可再以 HPLC 純化而得 5.4mg 之化合物 13。

分子式:  $C_{35}H_{46}ClN_3O_4S$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

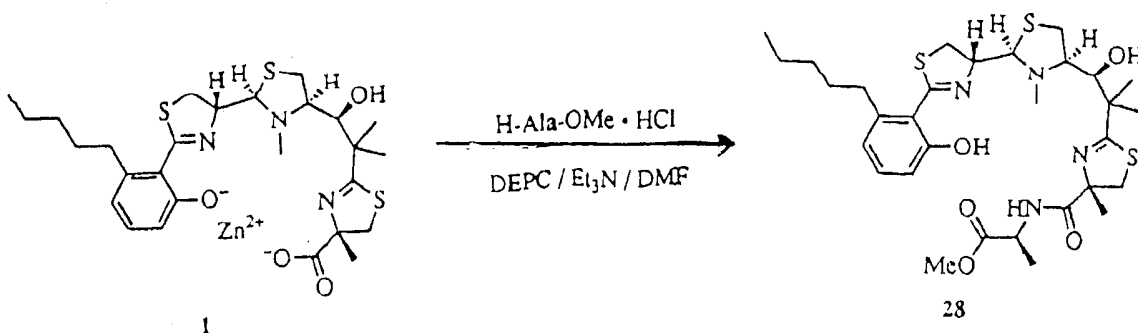
訂

## 五、發明說明 ( 64 )

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 0.90ppm (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ) , 1.32ppm (3H, s) , 1.35ppm (3H, s) , 1.35-1.47ppm (4H, m) , 1.50ppm (3H, s) , 1.60-1.66ppm (2H, m) , 2.60ppm (3H, s) , 2.91-3.05ppm (3H, m) , 3.10ppm (1H, d,  $J=11.5\text{Hz}$ ) , 3.11ppm (1H, dd,  $J=11.5\text{Hz}$ ,  $7.3\text{Hz}$ ) , 3.19ppm (1H, dd,  $J=11.2\text{Hz}$ ,  $8.5\text{Hz}$ ) , 3.21ppm (1H, m) , 3.38ppm (1H, dd,  $J=11.2\text{Hz}$ ,  $8.8\text{Hz}$ ) , 3.66ppm (1H, d,  $J=11.2\text{Hz}$ ) , 3.74ppm (3H, s) , 3.76ppm (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ) , 4.13ppm (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ) , 4.59ppm (1H, d,  $J=11.2\text{Hz}$ ) , 4.77ppm (1H, dt,  $J=8.5\text{Hz}$ ,  $8.8\text{Hz}$ ) , 5.17ppm (1H, d,  $J=11.2\text{Hz}$ ) , 6.70ppm (1H, dd,  $J=7.6\text{Hz}$ ,  $1.2\text{Hz}$ ) , 6.84ppm (1H, dd,  $J=8.3\text{Hz}$ ,  $1.2\text{Hz}$ ) , 7.21ppm (1H, dd,  $J=8.3\text{Hz}$ ,  $7.6\text{Hz}$ ) , 7.28ppm (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ) , 7.37ppm (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ) , 13.58ppm (1H, br) .

$^{13}\text{C-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 14.07ppm (q) , 21.99ppm (q) , 22.52ppm (t) , 23.39ppm (q) , 26.30ppm (q) , 31.94ppm (t) , 32.35ppm (t) , 34.90ppm (t) , 34.90ppm (t) , 35.54ppm (t) , 41.42ppm (t) , 46.00ppm (q) , 46.48ppm (s) , 52.75ppm (q) , 74.49ppm (t) , 74.88ppm (d) , 78.24ppm (d) , 79.36ppm (d) , 83.98ppm (s) , 88.30ppm (d) , 115.52ppm (d) , 116.05ppm (s) , 121.23ppm (d) , 128.29ppm (d) , 128.79ppm (d) , 132.11ppm (s) , 132.88ppm (d) , 137.55ppm (s) , 143.80ppm (s) , 160.50ppm (s) , 171.63ppm (s) , 173.59ppm (s) , 178.81ppm (s) ) ,

## 實施例 24



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

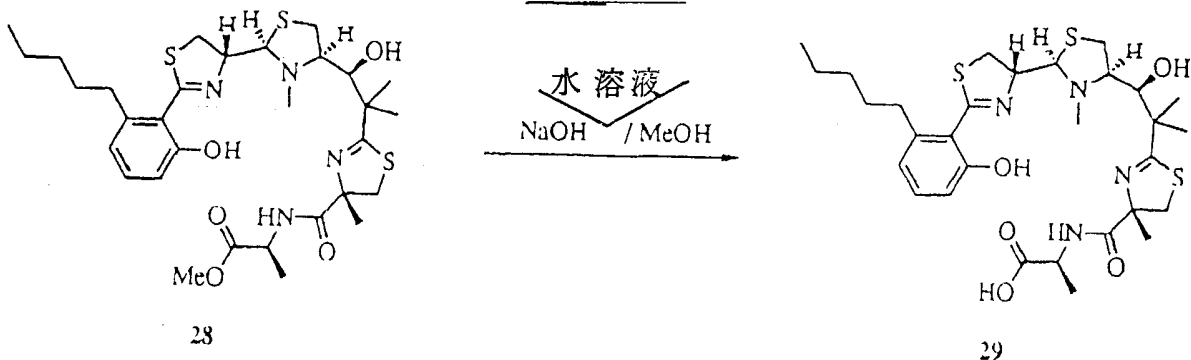
## 五、發明說明 ( 65 )

於室溫下將 (18  $\mu$  l 氨基磷酸二乙酯加至含 50 mg 化合物 1, 17 mg L-丙胺酸甲酯鹽酸鹽, 17  $\mu$  l 三乙胺, 0.4 ml 二甲基甲醯胺之混合物中, 攪拌 25 小時。反應混合物以二氯甲烷稀釋後, 以 5% 硫酸氫鉀水溶液洗滌。有機層以無水硫酸鈉乾燥, 減壓蒸餾去除溶劑, 殘渣進行矽膠管柱層析 (以二氯甲烷, 20~50% 乙酸乙酯/己烷, 乙酸乙酯, 10~20% 甲醇/乙酸乙酯依序溶出) 法粗製而得 34 mg 之化合物 28。

分子式:  $C_{31}H_{46}N_4O_5S_3$

$^1H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>): 0.90ppm (3H, t, J=7.1Hz), 1.32ppm (3H, s), 1.35ppm (3H, s), 1.35-1.39ppm (4H, m), 1.40ppm (3H, d, J=7.0Hz), 1.50ppm (3H, m), 1.59-1.63ppm (2H, m), 2.66ppm (3H, s), 2.84-3.04ppm (3H, m), 3.14ppm (1H, dd, J=11.5Hz, 7.8Hz), 3.17ppm (1H, d, J=11.5Hz), 3.23ppm (1H, dd, J=11.5Hz, 7.1Hz), 3.41ppm (1H, dt, J=7.1Hz, 4.2Hz), 3.47ppm (1H, dd, J=11.5Hz, 8.8Hz), 3.54ppm (1H, d, J=11.5Hz), 3.60ppm (1H, d, J=7.1Hz), 3.72ppm (3H, s), 4.20ppm (1H, d, J=9.3Hz), 4.54ppm (1H, dq, J=7.6Hz, 7.0Hz), 4.75ppm (1H, ddd, J=9.3Hz, 8.8Hz, 7.8Hz), 6.70ppm (1H, dd, J=7.6Hz, 1.3Hz), 6.84ppm (1H, dd, J=8.3Hz, 1.3Hz), 7.21ppm (1H, dd, J=8.3Hz, 7.6Hz), 7.43ppm (1H, d, J=7.6Hz)

## 實施例 25



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

家

訂

### 五、發明說明 ( 66 )

將 21.5 mg 化合物 28 溶於 1.7 ml 甲醇中，加入 1N 氫氧化鈉水溶液 35  $\mu$  l，於室溫下攪拌。24 小時後滴入 17  $\mu$  l 1N 氫氧化鈉溶液，再攪拌 24 小時，減壓下蒸餾去除約 2/3 之甲醇，以 5% 硫酸氫鉀水溶液調節至酸性，以二氯甲烷萃取之。有機層以無水硫酸鈉乾燥，於減壓下蒸餾去除溶劑，所得殘渣進行矽膠管柱層析 (以 30~50% 乙酸乙酯 / 己烷，乙酸乙酯，10% 甲醇 / 乙酸乙酯依序溶出) 而得 14.7 mg 之目的化合物 29。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

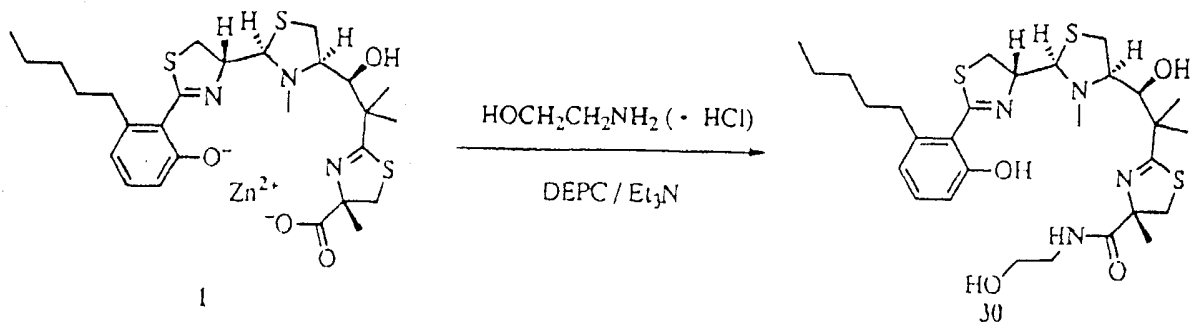
## 五、發明說明 ( 67 )

分子式： $C_{30}H_{44}N_4O_5S_3$

$^1H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>) : 0.90ppm (3H, t, J=7.1Hz) , 1.29ppm (3H, s) , 1.31ppm (3H, s) , 1.33-1.37ppm (4H, m) , 1.42ppm (3H, d, J=7.1Hz) , 1.54ppm (3H, s) , 1.59-1.63ppm (2H, m) , 2.61ppm (3H, s) . 2.86-3.01ppm (3H, m) . 3.15ppm (1H, dd, J=11.5Hz, 7.6Hz) , 3.15ppm (1H, d, J=11.5Hz) , 3.25ppm (1H, dd, J=11.5Hz, 7.1Hz) , 3.44ppm (1H, ddd, J=7.3Hz, 7.1Hz, 4.4Hz) , 3.48ppm (1H, dd, J=11.5Hz, 8.5Hz) , 3.59ppm (1H, d, J=11.5Hz) , 3.61ppm (1H, d, J=7.3Hz) , 4.18ppm (1H, d, J=9.5Hz) , 4.73ppm (1H, dq, J=7.5Hz, 7.1Hz) , 4.73ppm (1H, ddd, J=9.5Hz, 8.5Hz, 7.6Hz) , 6.72ppm (1H, dd, J=7.6Hz, 1.2Hz) , 6.85ppm (1H, dd, J=8.3Hz, 1.2Hz) , 7.22ppm (1H, dd, J=8.3Hz, 7.6Hz) , 7.55ppm (1H, d, J=7.5Hz) .

$^{13}C-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>) : 14.05ppm (q) , 17.90ppm (q) , 22.49ppm (t) , 23.87ppm (q) , 24.29ppm (q) , 24.89ppm (q) , 31.87ppm (t) , 32.15ppm (t) , 35.12ppm (t) , 35.36ppm (t) , 36.64ppm (t) , 41.38ppm (t) , 45.54ppm (s) , 46.06ppm (q) , 48.14ppm (s) , 72.89ppm (d) , 77.93ppm (d) , 78.19ppm (d) , 79.30ppm (d) , 84.23ppm (s) , 115.60ppm (d) , 116.16ppm (s) , 121.58ppm (d) , 132.39ppm (d) , 143.83ppm (s) , 159.57ppm (s) , 172.50ppm (s) , 174.66ppm (s) , 174.96ppm (s) , 179.33ppm (s) .

## 實施例 26



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 (68)

於室溫下將  $3.0 \mu\text{l}$  氟基磷酸二乙酯加至含  $10\text{mg}$  化合物 1,  $2.0\text{mg}$  乙醇胺鹽酸鹽,  $5.0 \mu\text{l}$  三乙胺及  $0.3\text{ml}$  二甲基甲醯胺,  $0.1\text{ml}$  二氯甲烷之混合物中並加以攪拌。24小時後, 加入  $2 \mu\text{l}$  乙醇胺,  $3.0 \mu\text{l}$  氟基磷酸二乙酯。5小時後再加入  $2 \mu\text{l}$  乙醇胺,  $3.0 \mu\text{l}$  氟基磷酸二乙酯繼續攪拌20小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋, 依序以5%硫酸氫鉀水溶液, 飽和碳酸氫鈉水溶液, 飽和食鹽水洗滌後, 有機層以無水硫酸鈉乾燥, 減壓蒸餾去除溶劑, 所得殘渣進行矽膠管柱層析(依序以二氯甲烷, 5%甲醇/二氯甲烷溶出)純化後, 再使用HPLC加以精製而得  $4.5\text{mg}$  化合物 30。

分子式:  $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_3$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $0.90\text{ppm}$  (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ),  $1.30\text{ppm}$  (6H, s),  $1.34-1.49\text{ppm}$  (4H, m),  $1.58\text{ppm}$  (3H, s),  $1.59-1.61\text{ppm}$  (2H, m),  $2.63\text{ppm}$  (3H, s),  $2.89-3.02\text{ppm}$  (3H, m),  $3.11\text{ppm}$  (1H, d,  $J=11.7\text{Hz}$ ),  $3.15\text{ppm}$  (1H, dd,  $J=11.5\text{Hz}, 7.3\text{Hz}$ ),  $3.27\text{ppm}$  (1H, dd,  $J=11.7\text{Hz}, 7.3\text{Hz}$ ),  $3.32-3.46\text{ppm}$  (3H, m),  $3.50\text{ppm}$  (1H, dd,  $J=11.5\text{Hz}, 8.5\text{Hz}$ ),  $3.62-3.65\text{ppm}$  (2H, m),  $3.64\text{ppm}$  (1H, d,  $J=11.7\text{Hz}$ ),  $3.80\text{ppm}$  (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ),  $4.17\text{ppm}$  (1H, d,  $J=9.8\text{Hz}$ ),  $4.55\text{ppm}$  (1H, br),  $4.72\text{ppm}$  (1H, ddd,  $J=9.8\text{Hz}, 8.5\text{Hz}, 7.3\text{Hz}$ ),  $6.72\text{ppm}$  (1H, dd,  $J=7.6\text{Hz}, 1.3\text{Hz}$ ),  $6.84\text{ppm}$  (1H, dd,  $J=8.3\text{Hz}, 1.3\text{Hz}$ ),  $7.22\text{ppm}$  (1H, dd,  $J=8.3\text{Hz}, 7.6\text{Hz}$ ),  $7.45\text{ppm}$  (1H, br)。

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $14.05\text{ppm}$  (q),  $22.50\text{ppm}$  (t),  $22.92\text{ppm}$  (q),  $4.12\text{ppm}$  (q),  $25.11\text{ppm}$  (q),  $31.88\text{ppm}$  (t);  $32.20\text{ppm}$  (t),  $35.29\text{ppm}$  (t),  $35.40\text{ppm}$  (t),  $36.90\text{ppm}$  (t),  $41.90\text{ppm}$  (t),  $42.31\text{ppm}$  (t),  $45.36\text{ppm}$  (s),  $46.44\text{ppm}$  (q),  $62.27\text{ppm}$  (t),  $72.99\text{ppm}$  (d),  $77.94\text{ppm}$  (d),  $78.48\text{ppm}$  (d),  $79.39\text{ppm}$  (d),  $84.40\text{ppm}$  (s),  $115.40\text{ppm}$  (d),  $116.17\text{ppm}$  (s),  $121.57\text{ppm}$  (d),  $132.37\text{ppm}$  (d),  $143.86\text{ppm}$  (s),  $159.61\text{ppm}$  (s),  $172.28\text{ppm}$  (s),  $175.68\text{ppm}$  (s),  $180.23\text{ppm}$  (s)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 69 )

依上述實施例之相同方法可得一般式 (I) 所示化合物，  
列於下表 3~7。表中所列者包括上述參考例及實施例所  
得之化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表  
訂

五、發明說明 ( 70 )  
表3

編號	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3'</sup>
1	COO <sup>-</sup> --- (Zn <sup>2+</sup> ) --	-	H
2	COOH	H	H
3	COOH	H	Ac
4	COO <sup>-</sup> --- (Zn <sup>2+</sup> ) --	-	Me
5	COOH	H	Me
6	COOH	H	CH <sub>2</sub> (4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )
7	COOH	Me	H
8	COOH	Ac	Ac
9	COONa	H	H
10	COOMe	Ac	Ac
11	COOMe	CH <sub>2</sub> (4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H
12	COOMe	H	H
13	COOMe	H	CH <sub>2</sub> (4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )
14	COOMe	Me	H
15	COOMe	Me	MTPA
16	COOMe	Me	=O
17	COOCH <sub>2</sub> OMe	CH <sub>2</sub> OMe	CH <sub>2</sub> OMe
18	COOCH <sub>2</sub> OMe	CH <sub>2</sub> OMe	H
19	COOCH <sub>2</sub> OMe	H	CH <sub>2</sub> OMe
20	COOCH <sub>2</sub> OMe	H	H
21	COOCH <sub>2</sub> (4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	CH <sub>2</sub> (4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	CH <sub>2</sub> (4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )
22	COOCH <sub>2</sub> (4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	H
23	COOCH <sub>2</sub> (4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	CH <sub>2</sub> (4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )
24	CONMeO <sup>-</sup> -- (Zn <sup>2+</sup> ) -	-	H
25	CONMeOH	H	H
26	CONHMe	H	H
27	CONMe <sub>2</sub>	H	H
28	CONHCHMeCOOMe	H	H
29	CONHCHMeCOOH	H	H
30	CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	H	H
31	CONH <sub>2</sub>	H	H
32	CH <sub>2</sub> OH	H	H
33	CO-Cys-OH	H	H
34	CO-Cys-OMe	Me	H
35	CO-Gly-OH	H	H
36	CO-Gly-OH	H	Me
37	CO-Gly-OH	Me	H
38	CO-Gly-OMe	H	H
39	CO-Gly-OMe	H	Me
40	CO-Gly-OMe	Me	H
41	CO-Ser-OH	H	H
42	CO-Ser-OMe	H	H
43	CONH <sub>2</sub>	Et	H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 71 )

表 4

編號	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
4 4	CONH <sub>2</sub>	i Pr	H
4 5	CONH <sub>2</sub>	Me	H
4 6	CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H
4 7	CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHMe	H	H
4 8	CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe	H	H
4 9	CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SMe	H	H
5 0	CONHMe	CHF <sub>3</sub>	H
5 1	CONHMe	Et	H
5 2	CONHMe	Me	H
5 3	CONHMe	Pr	H
5 4	CONMeOEt	Et	H
5 5	CONMeOH	CHF <sub>3</sub>	H
5 6	CONMeOH	Et	H
5 7	CONMeOH	i Pr	H
5 8	CONMeOH	Me	H
5 9	CONMeOMe	Me	H
6 0	CONMeOMe	Me	Me
6 1	COOCH <sub>2</sub> (2, 3-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	H	H
6 2	COOCH <sub>2</sub> (2, 3-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	H	Me
6 3	COOCH <sub>2</sub> (2, 3-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	Me	H
6 4	COOCH <sub>2</sub> (2, 4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	H	H
6 5	COOCH <sub>2</sub> (2, 4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	H	Me
6 6	COOCH <sub>2</sub> (2, 4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	Me	H
6 7	COOCH <sub>2</sub> (2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	H
6 8	COOCH <sub>2</sub> (3, 4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	H	H
6 9	COOCH <sub>2</sub> (3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	H
7 0	COOCH <sub>2</sub> (4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	H
7 1	COOCH <sub>2</sub> (4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	Me
7 2	COOCH <sub>2</sub> (4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	Me	H
7 3	COOCH <sub>2</sub> (4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	H
7 4	COOCH <sub>2</sub> (4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	Me
7 5	COOCH <sub>2</sub> (4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	Me	H
7 6	COOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F	H	H
7 7	COOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F	H	Me
7 8	COOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F	Me	H
7 9	COOCH <sub>2</sub> OMe	H	Me
8 0	COOCH <sub>2</sub> OMe	Me	H
8 1	COOCH <sub>2</sub> Ph	H	H
8 2	COOCH <sub>2</sub> Ph	H	Me
8 3	COOCH <sub>2</sub> Ph	Me	H
8 4	COOCH <sub>2</sub> SMe	H	H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

家

訂

五、發明說明 ( 72 )

表 5

編號	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3'</sup>
85	COOCH <sub>2</sub> SMe	H	Me
86	COOCH <sub>2</sub> SMe	Me	H
87	COOCHF <sub>2</sub>	CHF <sub>2</sub>	H
88	COOEt	CHF <sub>2</sub>	Me
89	COOEt	Et	Et
90	COOEt	Et	H
91	COOEt	H	H
92	COOEt	H	Me
93	COOEt	Me	H
94	COOH	CH <sub>2</sub> (2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H
95	COOH	CH <sub>2</sub> (3, 4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	H
96	COOH	CH <sub>2</sub> (3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H
97	COOH	CH <sub>2</sub> (4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H
98	COOH	CH <sub>2</sub> (4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	Me
99	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F	H
100	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F	Me
101	COOH	CH <sub>2</sub> OEt	H
102	COOH	CH <sub>2</sub> OMe	H
103	COOH	CH <sub>2</sub> Ph	H
104	COOH	CH <sub>2</sub> Ph	Me
105	COOH	CHF <sub>2</sub>	Ac
106	COOH	CHF <sub>2</sub>	COCF <sub>3</sub>
107	COOH	CHF <sub>2</sub>	COEt
108	COOH	CHF <sub>2</sub>	COiPr
109	COOH	CHF <sub>2</sub>	COPh
110	COOH	CHF <sub>2</sub>	COPr
111	COOH	CHF <sub>2</sub>	Et
112	COOH	CHF <sub>2</sub>	H
113	COOH	CHF <sub>2</sub>	iPr
114	COOH	CHF <sub>2</sub>	Me
115	COOH	CHF <sub>2</sub>	Pr
116	COOH	COEt	COEt
117	COOH	COEt	H
118	COOH	COiPr	COiPr
119	COOH	COiPr	H
120	COOH	CONHMe	H
121	COOH	CONHMe	Me
122	COOH	COOCH <sub>2</sub> Ph	H
123	COOH	COOCH <sub>2</sub> Ph	Me
124	COOH	COOEt	H
125	COOH	COOEt	Me

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ( 73 )

表6

編號	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3'</sup>
1 2 6	COOH	COOMe	H
1 2 7	COOH	COOMe	Me
1 2 8	COOH	COPh	COPh
1 2 9	COOH	COPh	H
1 3 0	COOH	Et	H
1 3 1	COOH	Et	Me
1 3 2	COOH	H	=O
1 3 3	COOH	H	CH <sub>2</sub> (2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )
1 3 4	COOH	H	CH <sub>2</sub> (3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )
1 3 5	COOH	H	CH <sub>2</sub> (4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )
1 3 6	COOH	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F
1 3 7	COOH	H	CH <sub>2</sub> Ph
1 3 8	COOH	H	COBu
1 3 9	COOH	H	COCF <sub>3</sub>
1 4 0	COOH	H	COEt
1 4 1	COOH	H	COiPr
1 4 2	COOH	H	CONHMe
1 4 3	COOH	H	COOCH <sub>2</sub> Ph
1 4 4	COOH	H	COOEt
1 4 5	COOH	H	COOMe
1 4 6	COOH	H	COPh
1 4 7	COOH	H	COPr
1 4 8	COOH	H	Et
1 4 9	COOH	H	iPr
1 5 0	COOH	H	Pr
1 5 1	COOH	iPr	H
1 5 2	COOH	iPr	Me
1 5 3	COOH	Me	Ac
1 5 4	COOH	Me	CH <sub>2</sub> (4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )
1 5 5	COOH	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F
1 5 6	COOH	Me	CH <sub>2</sub> Ph
1 5 7	COOH	Me	COCF <sub>3</sub>
1 5 8	COOH	Me	COEt
1 5 9	COOH	Me	COiPr
1 6 0	COOH	Me	CONHMe
1 6 1	COOH	Me	COOCH <sub>2</sub> Ph
1 6 2	COOH	Me	COOEt
1 6 3	COOH	Me	COOMe
1 6 4	COOH	Me	COPh
1 6 5	COOH	Me	COPr
1 6 6	COOH	Me	Et
1 6 7	COOH	Me	iPr
1 6 8	COOH	Me	Me
1 6 9	COOH	Pr	H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 74 )

表 7

編號	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3'</sup>
170	COO i Pr	H	H
171	COO i Pr	H	Me
172	COO i Pr	i Pr	H
173	COO i Pr	Me	H
174	COOMe	CH <sub>2</sub> (4-Me C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H
175	COOMe	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F	H
176	COOMe	CH <sub>2</sub> Ph	H
177	COOMe	COCF <sub>3</sub>	COCF <sub>3</sub>
178	COOMe	COEt	COEt
179	COOMe	CONHMe	H
180	COOMe	CONHMe	Me
181	COOMe	COOCH <sub>2</sub> Ph	H
182	COOMe	COOCH <sub>2</sub> Ph	Me
183	COOMe	COOEt	H
184	COOMe	COOEt	Me
185	COOMe	COOMe	H
186	COOMe	COOMe	Me
187	COOMe	COPh	COPh
188	COOMe	Et	H
189	COOMe	H	CH <sub>2</sub> (3, 4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )
190	COOMe	H	CH <sub>2</sub> (4-Me C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )
191	COOMe	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F
192	COOMe	H	CH <sub>2</sub> Ph
193	COOMe	H	CONHMe
194	COOMe	H	COOCH <sub>2</sub> Ph
195	COOMe	H	COOEt
196	COOMe	H	COOMe
197	COOMe	H	Et
198	COOMe	H	i Pr
199	COOMe	i Pr	H
200	COOMe	Me	CH <sub>2</sub> OMe
201	COOMe	Me	CONHMe
202	COOMe	Me	COOCH <sub>2</sub> Ph
203	COOMe	Me	COOEt
204	COOMe	Me	COOMe
205	COOMe	Me	Me

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 75 )

### 試驗例

#### 1. 抗 菌 活 性

##### (1) 方 法

抗 菌 活 性 之 測 定 係 依 據 日 本 化 學 療 法 學 會 指 定 之 方 法，以 洋 菜 之 稀 釋 法 對 枝 原 體 屬 (*Mycoplasma*) 之 菌 株 藉 液 體 稀 釋 法 測 定 其 最 小 抑 制 生 長 濃 度 (MIC,  $\mu\text{g/ml}$ )。在 試 驗 菌 中，對 *Serpulina* 及 梭 菌 屬 (*Clostridium*) 等 嫌 氣 菌 則 採 用 氣 體 袋 法 進 行 嫌 氣 培 養。各 試 驗 菌 係 採 用 下 列 組 成 之 培 養 基 進 行 測 定。

枝 原 體 (M) 之 雞 敗 血 枝 原 體 (*M. gallisepticum*) 係 採 用 添 加 馬 血 清 12%、葡 萄 糖 1% 之 PPLD 培 養 基 (Difco)；豬 肺 炎 枝 原 體 (*M. hyopneumoniae*) 係 採 用 含 0.5% 乳 白 蛋 白 之 漢 克 氏 (Hanks) 液 中 分 別 添 加 馬 血 清 10%、25% 之 酵 母 萃 取 物 5%、葡 萄 糖 1% 之 培 養 基；肺 炎 枝 原 體 (*M. pneumoniae*) 係 採 用 添 加 馬 血 清 20%、25% 之 酵 母 萃 取 物 10% 及 葡 萄 糖 1% 之 PPL0 培 養 基 (Difco)。又，在 這 些 培 養 基 上，為 了 從 色 調 之 變 化 確 認 菌 之 增 殖 而 添 加 0.025% 之 酚 紅。MIC 值 係 在 37℃ 培 養 120~168 小 時 後 判 定。

*Serpulina hyodysenteriae* 係 採 用 蛋 白 胰 · 大 豆 洋 菜 [Trypticase Soy Agar (TSA), BBL] 中 添 加 綿 羊 脫 纖 維 血 液 5% 之 培 養 基；產 氣 莢 膜 梭 菌 (*Clostridium perfringens*) 係 採 用 GAM 培 養 基 (日 水 公 司 產 品) 以 氣 體 袋 法 進 行 嫌 氣 培 養。*Serpulina hyodysenteriae* 係 於 37℃ 培 養 96~120 小 時 後 進 行 判 定；產 氣 莢 膜 梭 菌 係 於 37℃ 培 養

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 76)

24小時後進行判定。

對黏膜炎布蘭漢氏球菌 (Branhamella catarrhalis) 之抗菌活性係依據日本化學療法學會之最小抑制濃度之測定方法進行測定。亦即，感受性測定用培養基係使用感性圓片用培養基 (日水公司產品)，接種  $10^6$  CEU/ml 之菌液約  $1 \mu$  l 而實施。

這些菌以外，其餘均使用 MHA 為測定用培養基，於  $37^\circ\text{C}$  培養 20~24 小時後進行判定。

## (2) 結果

抗菌活性如表 8 所示，特別是化合物 7、8、12、18、20、28 等對枝原體 (Mycoplasma) 顯示低 MIC 值。

另外，化合物 7、18、20 等三種化合物對 Serpulina [螺旋體 (Treponema)] hyodysenteriae 及產氣英隴梭菌亦顯示具有抗菌活性。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

表 8

號碼	枝原體 (Mycoplasma)			其他抗 菌 活 性
	$\frac{M_p}{Mac(人)}$	$\frac{M_g}{S6(雞)}$	$\frac{M_h}{ST-11(豬)}$	
7	0.1	1.56	0.1	S. hydysenteriae ATCC S. aureus FDA 209p 產氣英膜梭菌 (C. perfringens) ATCC 13124 0.1
9	0.00625	0.2	0.025	黏膜炎布蘭漢氏球菌 (B. catarrhalis) A 25238 3.13 C. trachomatis D/UW-3/CX 16 E. avium A 14025 1.56(50)
12	$\leq 0.00625$	0.2	$\leq 0.025$	
18	0.025	1.56	0.05	
19	0.39	6.25	1.56	
20	$\leq 0.00625$	0.1	0.025	S. hydysenteriae ATCC 27164 產氣英膜梭菌 (C. perfringens) ATCC 13124 1.56 3.13
22	0.39	>3.13	0.1	
24	0.025	0.39	0.1	
26	0.78	6.25	6.25	
27	0.78	6.25	6.25	
28	0.05	0.39	0.1	
30	0.2	0.78	0.39	
31	0.2	0.39	0.2	
32	0.025	0.39	0.05	

五、發明說明 (77)

79

38637

## 五、發明說明 ( 78 )

Mp: 肺炎枝原體 (*M. pneumoniae*), Mg: 雞敗血枝原體  
(*M. gallisepticum*),

Mh: 豬肺炎枝原體 (*M. hyopneumoniae*)

2. 化合物 9 對雞敗血枝原體 (*M. gallisepticum*) 之生體內  
評價試驗

(1) 方法

本實驗係使用雞敗血枝原體 [野外分離之耐巨環內酯  
群抗生素 (macrolides) 之耐性菌株] 對 8 日齡之幼雞 (來亨  
雞, 每組 6 隻) 之右氣囊內接種以  $2.5 \times 10^2$  CFU (每隻), 然  
後立即分別以 25、50 及 100 mg/kg 經口投與化合物 9, 一次  
投與。

將幼雞於感染及投藥後第 7 天進行解剖檢驗, 並根據  
氣囊病變呈陽性之幼雞隻數及程度對化合物進行評價。

對照藥劑係使用動物專用之氯四環黴素製劑。化合物  
及對照藥劑均係溶於 3% 之阿拉伯膠溶液後使用。

(2) 結果

如表 9 所示, 藉投與化合物 9 可減少呈陽性病變之幼  
雞數目, 顯示具有效果。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

記

## 五、發明說明(79)

表 9

化合物號碼 或藥劑名	藥劑投與量 (mg/kg×次數)	投與方法	試驗 隻數	病變呈陽 性之隻數	氣囊病變(隻數)		
					無 (-)	輕度 (+)	中~強度 (++~+++)
9	25×1 次	經口投與	6	2	4	0	2
	50×1 次	經口投與	6	2	4	1	1
	100×1 次	經口投與	6	1	5	0	1
CTC*	50×1 次	經口投與	6	3	3	0	3
	100×1 次	經口投與	6	1	5	0	1
	200×1 次	經口投與	6	1	5	0	1
感染而無投藥之對照群			6	6	0	4	2
無感染且無投藥之對照群			6	0	6	0	0

\*CTC: 氯四環黴素(chlorotetracycline)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

心

## 五、發明說明 ( 89 )

## 3. 抗真菌活性

## (1) 方法

使用代表性之病原性真菌的白假絲酵母 (*Candida albicans*) Ca-15 菌株及烟麴黴 (*Aspergillus fumigatus*) MA 菌株作為試驗菌株進行抗真菌活性測定。使用 96 凹穴之微板，採用微量液體稀釋法測定之。將凍結保存之菌液以培養基調整為  $1 \times 10^5$  CFU/ml，於各凹穴中分注  $100 \mu\text{l}$ 。將本發明化合物溶解於二甲基亞砷 (DMSO)，作 2 倍等比稀釋分注於各凹穴之菌液中。培養基係使用 YNB 培養基及 RPMI 培養基。於  $30^\circ\text{C}$  培養 24 小時後以微板讀出儀測定混濁液 (波長 =  $595\text{nm}$ ) 以判定其抗真菌活性。

## (2) 結果

結果如表 10 所示。

表 10 抗真菌活性  $IC_{50}$  ( $\mu\text{g/ml}$ )

化合物號碼	白假絲酵母 ( <i>Candida albicans</i> )		烟麴黴 ( <i>Aspergillus fumigatus</i> )	
	YNB	YPMI	YNB	RPMI
2	6.3	1.6	3.2	0.2
9	6.3	1.6	3.2	0.2
20	>100	3.2	>100	>100
25	50	6.3	50	0.2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂

## 五、發明說明 ( 81)

結果顯示上述各化合物在試管試驗中均具有強力之抗真菌活性。

## 4. 對雞球蟲 (coccidium) 之生育阻害

對 SPF 初生小雞之腎臟進行無菌採取，以胃朮酶處理，將處理所得之腎臟細胞於 24 凹穴板中培養。將培養 72 小時後之單層培養細胞用調成所定濃度之化合物及人工脫殼之擬孢子蟲 (sporozooid) 一起處理並於 40℃ 培養。於顯微鏡下觀察未成熟及成熟之原蟲細胞。以接種擬孢子蟲但不以化合物處理者為對照組，將其成熟原蟲數作為 100%，並調查各處理組之生育阻害活性 (抑制率)。結果如表 11 所示，在數種顯示具有活性之化合物中，尤其以化合物 7 及 19 具有特別強力之生育阻害活性，其生育阻害作用濃度為 0.156  $\mu$ g/ml。又，本物質在此相同濃度下對初代腎臟培養細胞完全沒有細胞毒性。

表 11

對雞球蟲之家禽球胞蟲 (*Eimeria tenella*) 原蟲在試管中之生育阻害活性\*

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

紙

## 五、發明說明(82)

化合物號碼	有效投與量 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	細胞毒性 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )
2	2.5	10
3	10	>10
7	0.156	10
10	>10	>10
11	10	>10
12	0.625	>10
13	>10	>10
18	10	>10
19	0.156	10
20	0.625	>10
21	>10	>10
22	2.5	>10
28	10	>10
30	2.5	>10
31	-	10
32	10	>10

\* 生育阻害活性：抑制率達80%以上者為有效。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

水

## 五、發明說明(83)

## 5. 對小白鼠脾臟細胞之試管內促細胞分裂劑(mitogen)反應之抑制效果

將BDF1小白鼠之脾臟細胞 $5 \times 10^5$ 個懸浮於0.1ml之10%胎牛血清加RPMI 1640培養基(添加碳酸氫鈉2mM, 青黴素 $50 \mu / \text{ml}$ , 鏈黴素 $50 \mu \text{g} / \text{ml}$ , 及2-巰基乙醇 $5 \times 10^{-5} \text{M}$ 之培養基)之混合物, 然後將該懸浮液分注於96凹穴板中。於各凹穴中添加作為促細胞分裂劑之伴刀豆球蛋白(concanavalin)A(Con A) $5 \mu \text{g} / \text{ml}$ 或脂聚醣(lipopolysaccharide, LPS) $10 \mu \text{g} / \text{ml}$ , 各物質係以不同濃度添加, 各凹穴之最終體積為0.2ml。各物質係溶解於DMSO中, 以上述RPMI 1640培養基稀釋, 稀釋成最終濃度為 $10,000 \text{ng} / \text{ml}$ 以下後添加。將上述96凹穴板於RH100%、CO<sub>2</sub> 5%、空氣95%之環境下在37℃培養3天。培養完成後於各凹穴中添加6ml/ml之MTT[3-(4,5-二甲基噁唑-2-基)-2,5-二苯基四唑·溴酸鹽](Sigma公司)溶液 $25 \mu \text{l}$ , 於37℃相同條件下培養4小時。培養完成後添加20%之SDS[十二烷基磺酸鈉]之0.02N鹽酸溶液 $50 \mu \text{l}$ , 於37℃放置24小時使溶解所產生之色素產物福兒馬咕(formazan)。以免吸光測讀儀測定細胞所產生之福兒馬咕色素之OD<sub>570nm</sub>值(參照The Journal of Immunological Method, Vol, 65, P55-63, 1983)。

然後由各物質濃度與吸光強度之相關性算出對細胞增殖之抑制及IC<sub>50</sub>。

結果如表12及表13所示。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

結

請參閱說明書，本頁內容。

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

## 五、發明說明 ( 84)

表 12 對小白鼠脾臟細胞之 Con A 反應的抑制效果

化合物濃度 (ng/ml)	抑制率 (%)			
	化合物 6	化合物 7	化合物 18	化合物 20
39		10.0	14.7	
78		16.5	25.7	
156	0	60.7	75.5	
312	16.5	98.0	94.9	0
625	87.4	100.8	98.6	102.0
1250	98.6			101.0
2500	102.5			101.0
IC <sub>50</sub> 值	399	129	101	506

表 13 對小白鼠脾臟細胞之脂聚醣反應的抑制效果

化合物濃度 (ng/ml)	抑制率 (%)			
	化合物 6	化合物 7	化合物 18	化合物 20
39		17.2	27.4	
78		42.5	41.5	
156	17.7	80.0	74.6	
312	24.4	98.6	93.4	2.1
625	84.3	102.4	100.6	98.8
1250	98.0			98.2
2500	104.7			96.3
IC <sub>50</sub> 值	368	84	84	380

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

家

訂

## 五、發明說明 ( 85)

表 12 及 表 13 之 結 果 顯 示 化 合 物 6、7、18 及 20 對 脾 臟 細 胞 之 Con A 反 應 及 LPS 反 應 具 有 抑 制 作 用 。

### 發 明 效 果

本 發 明 之 一 般 式 (I) 所 示 化 合 物 特 別 具 有 抗 枝 原 體 活 性、抗 菌 活 性、抗 真 菌 活 性 及 免 疫 抑 制 活 性，因 此 可 用 做 抗 枝 原 體 劑、抗 菌 劑、抗 真 菌 劑 及 免 疫 抑 制 劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

冰

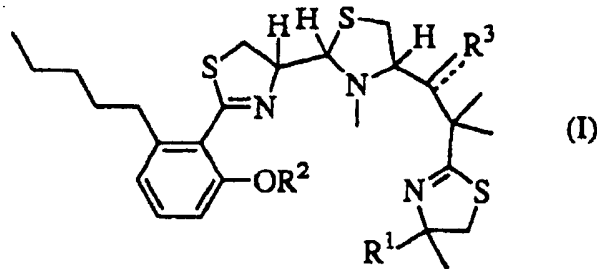
公告本

第 86101254 號專利申請案

申請專利範圍修正本

(89年3月9日)

1. 一種下列一般式(I)所示化合物、其鹽類或金屬錯合物：



[式中，

$R^1$  示 (1)  $COOR^4$  ( $R^4$  示氫原子、可被  $C_{1..5}$  烷氧基取代之  $C_{1..5}$  烷基或可被鹵素取代之苯基  $C_{1..5}$  烷基)，(2)  $CONR^5R^6$  ( $R^5$ 、 $R^6$  為相同或相異且示氫原子、羥基、可被  $C_{1..5}$  烷氧基取代之  $C_{1..5}$  烷基、 $C_{1..5}$  烷氧基、苯基或苯基  $C_{1..5}$  烷基；但是，當  $R^5$ 、 $R^6$  之一示羥基或  $C_{1..5}$  烷氧基時，則另一者示氫原子、可被羥基取代之  $C_{1..5}$  烷基、苯基、或苯基  $C_{1..5}$  烷基)，(3)  $CO-R^7-OR$  ( $R^7$  示  $\alpha$ -胺基酸殘基； $R$  示氫原子或  $C_{1..5}$  烷基)，或 (4)  $CH_2OR^8$  ( $R^8$  示氫原子、 $C_{1..5}$  烷基或苯基  $C_{1..5}$  烷基、 $COR^9$  ( $R^9$  示氫原子、 $C_{1..5}$  烷基、苯基或苯基  $C_{1..5}$  烷基)、 $COOR^{10}$  ( $R^{10}$  示  $C_{1..5}$  烷基、苯基或苯基  $C_{1..5}$  烷基)、

$CONR^{11}R^{12}$  ( $R^{11}$ 、 $R^{12}$  為相同或相異且示氫原子、 $C_{1..5}$  烷基、苯基或苯基  $C_{1..5}$  烷基))；

$R^2$  示氫原子、可被  $C_{1..5}$  烷氧基取代之  $C_{1..5}$  烷基、可被鹵

素取代之苯基 C<sub>1..5</sub> 烷基、COR<sup>13</sup>(R<sup>13</sup> 示氫原子、C<sub>1..5</sub> 烷基、苯基或苯基 C<sub>1..5</sub> 烷基)、COOR<sup>14</sup>(R<sup>14</sup> 示 C<sub>1..5</sub> 烷基、苯基或苯基 C<sub>1..5</sub> 烷基)、CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>(R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup> 為相同或相異且示氫原子、C<sub>1..5</sub> 烷基、苯基或苯基 C<sub>1..5</sub> 烷基)；

虛線(----)示雙鍵存在或不存在，示雙鍵存在時，R<sup>3</sup> 為氧原子；示雙鍵不存在時 R<sup>3</sup> 為 OR<sup>3'</sup>(R<sup>3'</sup> 示氫原子、可被 C<sub>1..5</sub> 烷氧基取代之 C<sub>1..5</sub> 烷基、可被鹵素取代之苯基 C<sub>1..5</sub> 烷基、COR<sup>17</sup>(R<sup>17</sup> 示氫原子、C<sub>1..5</sub> 烷基、苯基或可被鹵化 C<sub>1..5</sub> 烷基或 C<sub>1..5</sub> 烷氧基取代之苯基 C<sub>1..5</sub> 烷基)、COOR<sup>18</sup>(R<sup>18</sup> 示 C<sub>1..5</sub> 烷基、苯基或苯基 C<sub>1..5</sub> 烷基)、或 CONR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>(R<sup>19</sup>、R<sup>20</sup> 為相同或相異且示氫原子、C<sub>1..5</sub> 烷基、苯基或苯基 C<sub>1..5</sub> 烷基)](但 R<sup>1</sup> 為 COOH、R<sup>2</sup> 為氫原子及 R<sup>3</sup> 為 OH 基時之金屬錯合物除外)。

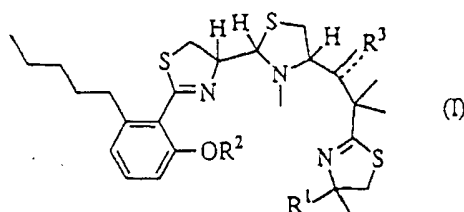
2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物、其鹽或金屬錯合物，其中，R<sup>1</sup> 係 COOR<sup>4</sup> 而 R<sup>4</sup> 示氫原子，可被 C<sub>1..5</sub> 烷氧基取代之 C<sub>1..5</sub> 烷基、或可被鹵素取代之苯甲基者。
3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物、其鹽或金屬錯合物，其中，R<sup>1</sup> 係 CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>，R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup> 為相同或相異且示氫原子、羥基、C<sub>1..5</sub> 烷氧基、C<sub>1..5</sub> 烷基、羧基 C<sub>1..5</sub> 烷基、C<sub>1..5</sub> 烷氧基羰基 C<sub>1..5</sub> 烷基或羥基 C<sub>1..5</sub> 烷基者。
4. 如申請專利範圍第 1 至 3 項之任一項之化合物、其鹽或金屬錯合物，其中，R<sup>2</sup> 係氫原子、可被 C<sub>1..5</sub> 烷氧基取代之 C<sub>1..5</sub> 烷基、可被鹵素取代之苯甲基或 C<sub>1..5</sub> 烷醯基者。
5. 如申請專利範圍第 1 至 3 項之任一項之化合物、其鹽或金屬

錯合物，其中， $R^3$  係  $OR^{3'}$ ， $E^{3'}$  示氫原子、可被  $C_{1-5}$  烷氧基取代之  $C_{1-5}$  烷基、可被鹵素取代之苯甲基或  $C_{1-5}$  烷醯基者。

6. 一種抗技原體之醫藥組成物，其特徵為含有如申請專利範圍第 1 至 5 任一項之化合物、其鹽或金屬錯合物作為有效成分。
7. 一種抗球蟲之醫藥組成物，其特徵為含有如申請專利範圍第 1 至 5 項之化合物、其鹽或金屬錯合物作為有效成份。
8. 一種抗菌醫藥組成物，其特徵為含有如申請專利範圍第 1 至 5 項之任一項之化合物、其鹽或金屬錯合物作為有效成份。
9. 一種抗真菌醫藥組成物，其特徵為含有如申請專利範圍第 1 至 5 項之任一項之化合物、其鹽或金屬錯合物作為有效成份。
10. 一種免疫抑制之醫藥組成物，其特徵為含有如申請專利範圍第 1 至 5 項之任一項之化合物、其鹽或金屬錯合物作為有效成份。

四、中文發明摘要(發明之名稱： 米卡柯希汀(micacocidin)衍生物 )

本發明係有關一種具有多種生物活性，可作為醫藥及/或動物用藥之新穎化合物、或其塩類或金屬錯合物。該化合物係如下列一般式(I)所示。



式中， $R^1$ 示 $COOR^4$ 、 $CONR^5R^6$ 、 $CO-R^7-OR$ 、或 $CH_2OR^8$ ； $R^2$ 示氫原子、烷基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、 $COR^{13}$ 、 $COOR^{14}$ 、 $CONR^{15}R^{16}$ ； $R^3$ 示氧原子或 $OR^{3'}$ ；及當 $R^3$ 為氧原子時虛線(…)表示雙鍵存在，或當 $R^3$ 為 $OR^{3'}$ 時表示無雙鍵存在。

英文發明摘要(發明之名稱： )

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

## 五、發明說明(83)

## 5. 對小白鼠脾臟細胞之試管內促細胞分裂劑(mitogen)反應之抑制效果

將BDF1小白鼠之脾臟細胞 $5 \times 10^5$ 個懸浮於0.1ml之10%胎牛血清加RPMI 1640培養基(添加碳酸氫鈉2mM, 青黴素 $50 \mu$ /ml, 鏈黴素 $50 \mu$ g/ml, 及2-巰基乙醇 $5 \times 10^{-5}$ M之培養基)之混合物, 然後將該懸浮液分注於96凹穴板中。於各凹穴中添加作為促細胞分裂劑之伴刀豆球蛋白(concanavalin)A(Con A) $5 \mu$ g/ml或脂聚醣(lipopolysaccharide, LPS) $10 \mu$ g/ml, 各物質係以不同濃度添加, 各凹穴之最終體積為0.2ml。各物質係溶解於DMSO中, 以上述RPMI 1640培養基稀釋, 稀釋成最終濃度為10,000ng/ml以下後添加。將上述96凹穴板於RH100%、CO<sub>2</sub> 5%、空氣95%之環境下在37℃培養3天。培養完成後於各凹穴中添加6ml/ml之MTT[3-(4,5-二甲基噁唑-2-基)-2,5-二苯基四唑·溴酸鹽](Sigma公司)溶液 $25 \mu$ l, 於37℃相同條件下培養4小時。培養完成後添加20%之SDS[十二烷基磺酸鈉]之0.02N鹽酸溶液 $50 \mu$ l, 於37℃放置24小時使溶解所產生之色素產物福兒馬咕(formazan)。以免吸光測讀儀測定細胞所產生之福兒馬咕色素之OD<sub>570nm</sub>值(參照The Journal of Immunological Method, Vol, 65, P55-63, 1983)。

然後由各物質濃度與吸光強度之相關性算出對細胞增殖之抑制及IC<sub>50</sub>。

結果如表12及表13所示。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

請參閱說明書，本頁內容

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

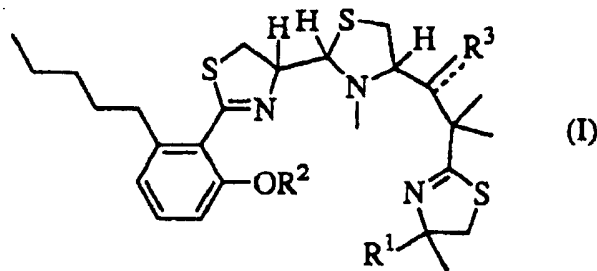
公告本

第 86101254 號專利申請案

申請專利範圍修正本

(89年3月9日)

1. 一種下列一般式(I)所示化合物、其鹽類或金屬錯合物：



[式中，

$R^1$  示 (1)  $COOR^4$  ( $R^4$  示氫原子、可被  $C_{1..5}$  烷氧基取代之  $C_{1..5}$  烷基或可被鹵素取代之苯基  $C_{1..5}$  烷基)，(2)  $CONR^5R^6$  ( $R^5$ 、 $R^6$  為相同或相異且示氫原子、羥基、可被  $C_{1..5}$  烷氧基取代之  $C_{1..5}$  烷基、 $C_{1..5}$  烷氧基、苯基或苯基  $C_{1..5}$  烷基；但是，當  $R^5$ 、 $R^6$  之一示羥基或  $C_{1..5}$  烷氧基時，則另一者示氫原子、可被羥基取代之  $C_{1..5}$  烷基、苯基、或苯基  $C_{1..5}$  烷基)，(3)  $CO-R^7-OR$  ( $R^7$  示  $\alpha$ -胺基酸殘基； $R$  示氫原子或  $C_{1..5}$  烷基)，或 (4)  $CH_2OR^8$  ( $R^8$  示氫原子、 $C_{1..5}$  烷基或苯基  $C_{1..5}$  烷基、 $COR^9$  ( $R^9$  示氫原子、 $C_{1..5}$  烷基、苯基或苯基  $C_{1..5}$  烷基)、 $COOR^{10}$  ( $R^{10}$  示  $C_{1..5}$  烷基、苯基或苯基  $C_{1..5}$  烷基)、

$CONR^{11}R^{12}$  ( $R^{11}$ 、 $R^{12}$  為相同或相異且示氫原子、 $C_{1..5}$  烷基、苯基或苯基  $C_{1..5}$  烷基))；

$R^2$  示氫原子、可被  $C_{1..5}$  烷氧基取代之  $C_{1..5}$  烷基、可被鹵