

本案已向

國(地區)申請專利	申請日期	案號	主張優先權
美國 US	1998/06/08	60/088, 448	有
美國 US	1998/07/16	60/093, 072	有

有關微生物已寄存於	寄存日期	寄存號碼
-----------	------	------

無



五、發明說明 (1)

發明背景

發明領域

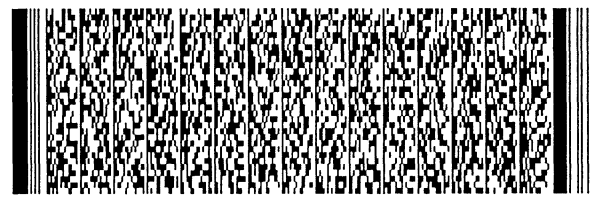
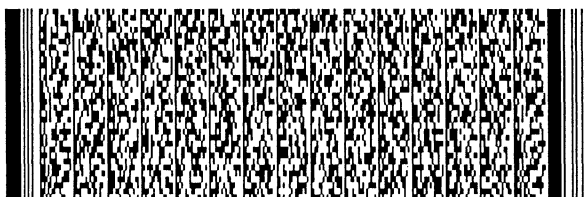
本發明係關於新穎多重結合化合物(劑)其為抗菌劑。本發明之多重結合化合物包含2-10個由聯結基共價聯結的配基，其中各該配基於其一價(亦即未聯結)態可結合至涉及細胞壁生物合成及代謝過程的酶，此乃一種用於合成細菌細胞壁及/或細菌細胞表面之前驅物藉此干擾細胞壁的合成及/或代謝。較佳配基係選自 β 內醯胺或糖肽類別抗菌劑。

本發明亦係關於醫藥組合物包含醫藥可接受性賦形劑及治療有效量之一或多種本發明化合物，此等化合物之用法及此等化合物之製法。

背景

細菌具有剛性外層亦即細胞壁。細胞壁可維持微生物的形狀，微生物具有高的內部滲透壓。細胞壁(例如藉溶菌酶)受傷或抑制細胞壁的生成可以使細胞溶解。

細胞壁含有化學成分獨特的複合體聚合物「黏液肽」(「胞壁素(murein)」，「肽基聚糖」)係由多醣類及高度交聯多肽組合而成。多醣類包含胺基糖N-乙醯基葡萄糖胺與N-乙醯基胞壁酸之交替共聚物，後者僅見於細菌。於N-乙醯基胞壁酸殘基附接五肽。胞壁之多醣主幹係由雙醣五肽前驅物(脂質中間物II)寡聚合形成，並係由稱作轉糖酶之酶催化。胞壁之最終剛性係由數種細菌酶(其中一種稱作肽基聚糖轉肽酶)進行轉肽反應結果使肽鏈交聯提供。



五、發明說明 (2)

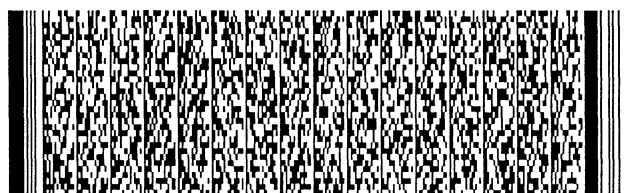
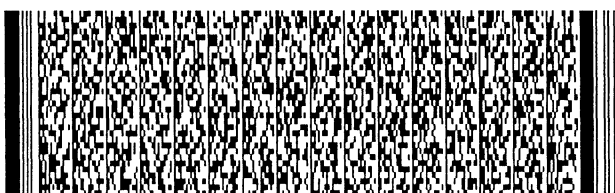
抗菌劑發揮其抗菌活性之方法係抑制轉糖酶，如此干擾細菌細胞壁合成的倒數第二步驟。雖然不欲受理論所限，但相信糖肽例如萬古黴素(vancomycin)可以高度親和力及特異性結合至稱作脂質中間物II之肽基聚糖前驅物之N中端序列(L離胺鹽基-D-丙胺鹽基-D-丙胺酸於萬古黴素易感性有機體)。藉由結合並阻隔此等前驅物，萬古黴素可防止其被細胞壁生物合成機構利用。因此就正式意義而言，萬古黴素抑制負責將脂質中間物II亞單位加成至肽基聚糖鏈的細菌糖肽酶。此種步驟進行交聯轉肽步驟，該步驟受 β 內醯胺抗生素抑制。相信 β 內醯胺抗生素結合至某些細胞受體(青黴素結合蛋白質PBP)，其催化轉肽反應及其它細胞壁代謝過程。不完整的細胞壁可作為細胞壁之自體分解酶的酶基質結果若環境為等滲壓時導致細胞溶解。

抗菌劑證實為對抗病原菌的利器。但逐漸出現有關抗菌劑效果問題，出現對此等藥劑具有高度抗性的細菌種系。因此高度希望找出對廣泛範圍之細菌特別抗菌種系具有活性之抗菌劑。也較佳發現對其目標顯示高活性及高選擇性且具有低毒性之抗菌劑。

本發明之多重結合化合物可滿足此項需求。

發明概述

本發明係關於新穎多重結合化合物(劑)其為抗菌劑。本發明之多重結合化合物包含2-10個配基由聯結基共價聯結，其中各該配基於其一價(亦即未聯結)態可結合涉及細胞壁生物合成及代謝過程之酶，此乃用於生物合成細菌細

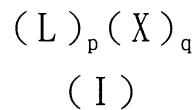


五、發明說明 (3)

胞壁及/或細菌細胞表面之前驅物，因而干擾細胞壁之合成及/或代謝。較佳配基係選自 β 內醯胺及糖肽類別抗菌劑。

本發明亦係關於醫藥組合物包含一種醫藥可接受性賦形劑及治療有效量之一或多種本發明化合物，此等化合物之用法及此等化合物之製法。

如此一方面，本發明提供一種式(I)多重結合化合物：



其中：

p 為2至10之整數；

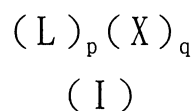
q 為1至20之整數；

各個配基L包含一配基領域可結合至青黴素結合蛋白質、轉肽酶、轉肽酶之酶基質、 β 內醯胺酶、青黴素酶、頭孢子菌素酶、轉糖酶或轉糖酶之酶基質；及

X為聯結基，其於各次出現時可相同或相異。

較佳本發明之多重結合化合物中q係小於p。

於第二方面，本發明提供一種式(I)多重結合化合物：

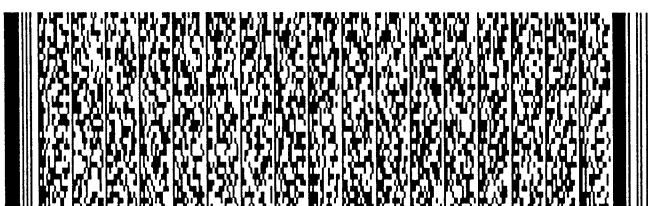


其中：

p 為2至10之整數；

q 為1至20之整數；

各個配基L為 β 內醯胺抗生素、選擇性取代糖肽抗生



五、發明說明 (4)

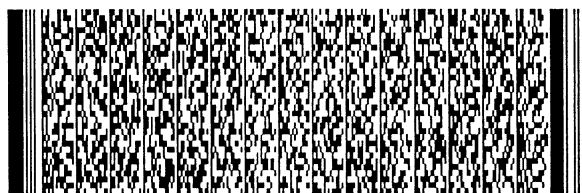
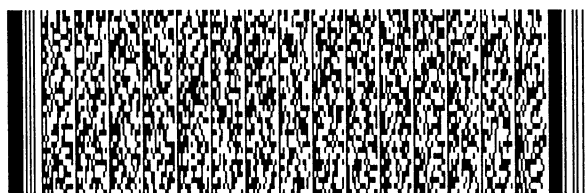
素、或選擇性取代糖肽抗生素之非糖部分衍生物；

X 為聯結基，其於各次出現時可相同或相異。

較佳 q 小於 p；

各配基其屬於 β 內醯胺抗生素者係選自包括吡念類 (penems)，吡喃類 (penams)，哌吩類 (cephems)，卡巴吡念類 (carbapenems)，哌哌吩類，卡巴哌吩類及單貝它內醯胺 (monobactam) 環系；及

各配基其屬於糖肽抗生素者係選自包括亞塔寧 (Actaplanin)，亞汀定 (Actinodidin)，歐打辛 (Ardacin)，亞歐辛 (Avoparcin)，亞如歐黴素 (Azureomycin)，A477，A35512，A40926，A41030，A42867，A47934，A80407，A82846，A83850，A84575，A84428，AB-65，巴黑黴素 (Balhimycin)，氯爾莫黴素 (Chloroeremomycin)，氯歐利素 (Chloroorienticin)，氯多孢子菌素 (Chloropolysporin)，狄卡寧 (Decaplanin)，N-去甲基萬古黴素，伊雷黴素 (Eremomycin)，佳拉定 (Galacardin)，和卡定 (Helvecardin)，伊如汀 (Izupeptin)，戚得林 (Kibdelin)，LL-AM374，曼諾汀 (Mannopeptin)，MM45289，MM47756，MM47761，MM47921，MM47766，MM55260，MM55266，MM55270，MM56579，MM56598，OA-7653，歐林辛 (Oreenticin)，帕歐辛 (Parvodicin)，麗絲汀 (Ristocetin)，麗絲黴素 (Ristomycin)，西曼辛 (Synmonicin)，苔可寧 (Teicoplanin)，UK-68597，UK-69542，UK-72051，萬古

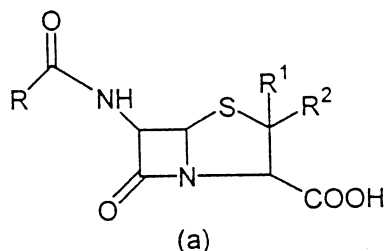


五、發明說明 (5)

黴素及其非糖部分衍生物。

更佳各配基其為 β 內醯胺抗生素者係選自包括：

(i) 式(a)化合物：

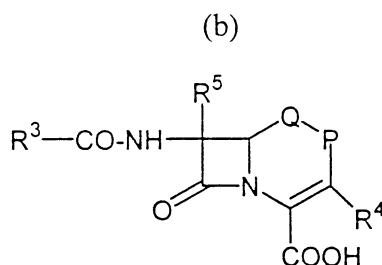


其中：

R 為取代烷基、芳基、芳烷基或雜芳基其中各該取代基選擇性透過共價鍵聯結(a)至聯結基，或者R為共價鍵其聯結(a)至聯結基；及

R^1 及 R^2 各自分別為烷基，或 R^1 及 R^2 中之至少一者為共價鍵聯結(a)至聯結基；

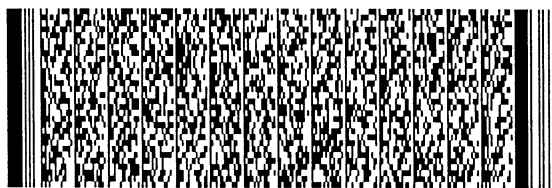
(ii) 式(b)化合物：



其中：

P 及 Q 之一者為 O，S，或 $-CH_2-$ 及另一者為 $-CH_2-$ ；

R^3 為取代烷基、雜芳基烷基、芳烷基、雜環基烷基或 $-C(R^6)=NOR^7$ (此種 R^6 為芳基，雜芳基或取代烷基；及 R^7 為烷



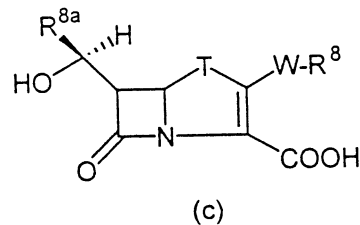
五、發明說明 (6)

基或取代烷基)其中各該取代基選擇性聯結(b)至聯結基，或者 R^3 為共價鍵其聯結(b)至聯結基；及

R^4 為氫，烷基，烯基，取代伸烯基，取代烷基，鹵原子，雜芳基烷基，雜環基烷基， $-SR^a$ (此處 R^a 為芳基，雜芳基，雜環基或環烷基)或 $-CH_2SR^a$ (此處 R^a 為芳基，雜芳基，雜環基或環烷基)其中各該取代基選擇性聯結(b)至聯結基，或 R^4 為共價鍵其聯結(b)至聯結基；

R^5 為氫，羥基或烷基；

(iii) 式(c)化合物：



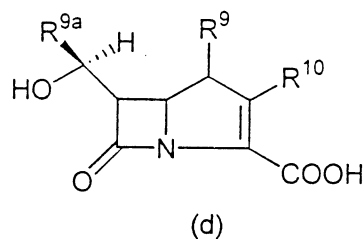
其中：

T為S或 CH_2 ；

R^{8a} 為烷基；

W為O，S， $-OCH_2-$ 或 CH_2 及 R^8 為 $-(伸烷基)-NHC(R^b)=NH$ 此處 R^b 為共價鍵聯結其聯結(c)至聯結基；或 $-W-R^8$ 為共價鍵其聯結(c)至聯結基；

(iv) 式(d)化合物：



五、發明說明 (7)

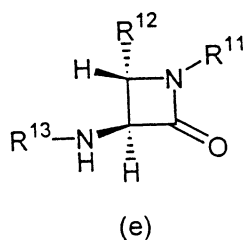
其中：

R^9 及 R^{9a} 為烷基；

R^{10} 係選自包括氫，烷基，取代烷基，鹵原子，芳基，雜芳基，雜環基，芳烷基，雜芳烷基，雜環基烷基或 $-CH_2SR^a$ (此處 R^a 為芳基，雜芳基，雜環基或環烷基) 其中各該取代基選擇性聯結(d)至聯結基，或者至少 R^9 及 R^{10} 之一者為共價鍵其聯結(d)至聯結基；或

R^9 及 R^{10} 與其附接之碳原子共同形成一個芳基，雜芳基，環烷基，取代環烷基或4至7個環原子的雜環基環，其中一個環原子選擇性聯結(d)至聯結基；或

(v) 式(e)化合物：

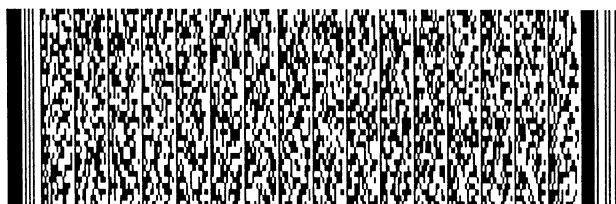


其中：

R^{11} 為 $-SO_3H$ 或 $-(伸烷基)-COOH$ ；

R^{12} 為烷基，取代烷基，鹵烷基，烷氧基，芳基，芳烷基，雜芳基，雜芳烷基，環烷基，取代環烷基或雜環基其中各該取代基選擇性結合(e)至聯結基，或者 R^{12} 為共價鍵其聯結(e)至聯結基；及

R^{13} 為烷基，醯基或 $-COC(R^{14})=N-OR^{15}$ 其中 R^{14} 為芳基，雜芳基其選擇性聯結(e)至聯結基，及 R^{15} 為 $-(伸烷基)-COOR^{16}$ 其中 R^{16} 為氫或選擇性聯結(e)至聯結基，或者 R^{13} 為共價鍵其



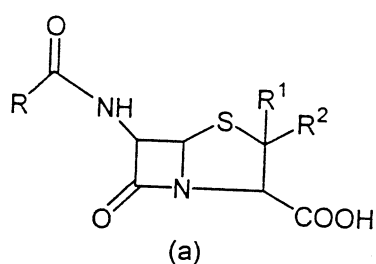
五、發明說明 (8)

聯結(e)至聯結基；及

各配基其為糖肽抗生素，亦即選擇性取代萬古黴素其透過任何羥基、羧基或胺基聯結至聯結基；及其醫藥可接受性鹽。

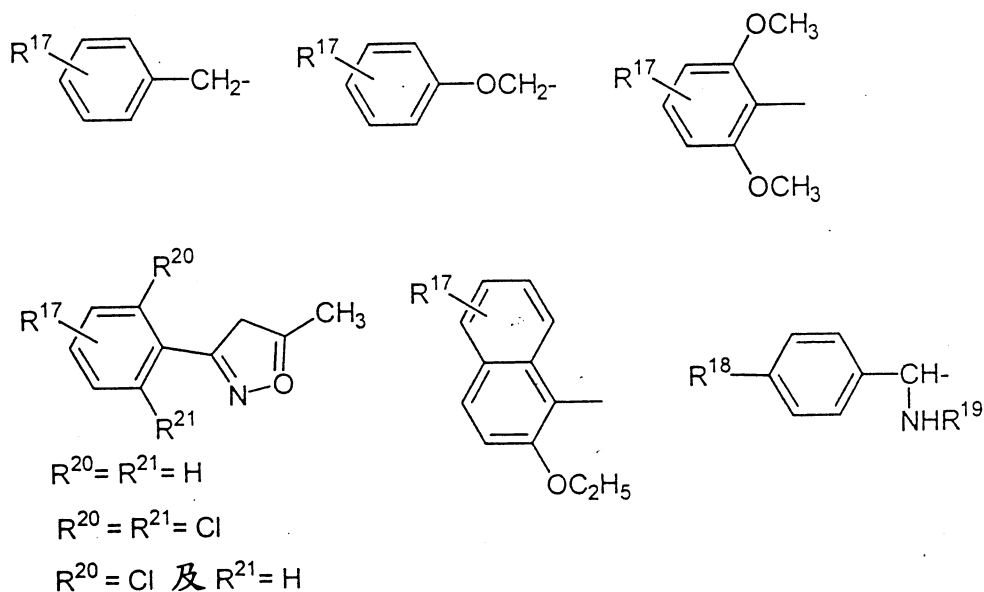
又更佳各配基其為 β 內醯胺抗生素者係選自包括：

(i) 式(a)化合物：

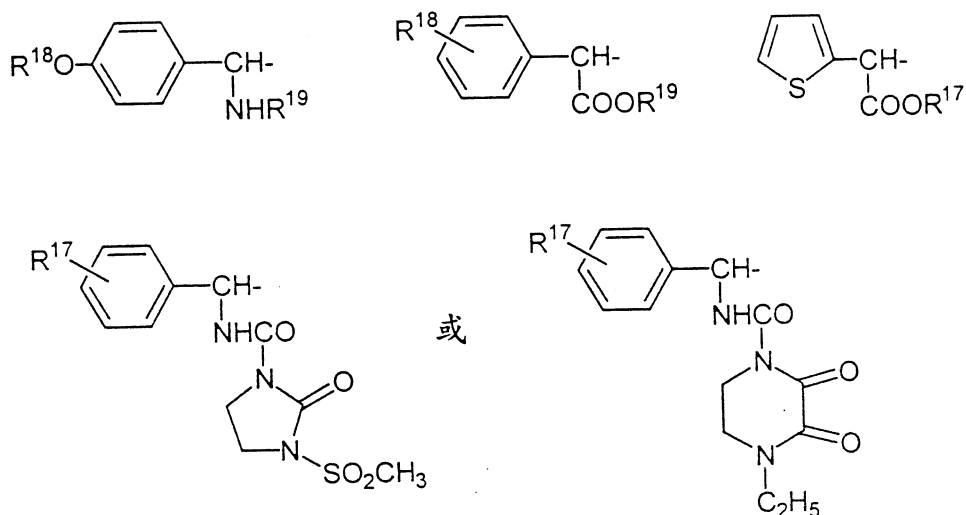


其中：

R 為：



五、發明說明 (9)



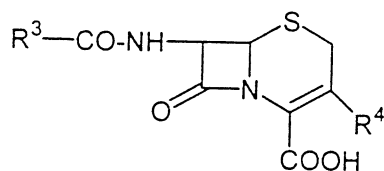
其中：

R^{17} 為共價鍵其聯結(a)基至聯結基；

R^{18} 及 R^{19} 之一者為氫，而另一者為共價鍵其聯結(a)基至聯結基；及

R^1 及 R^2 為甲基；

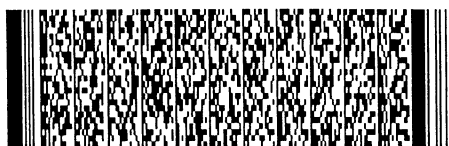
(ii) 式(b)化合物：



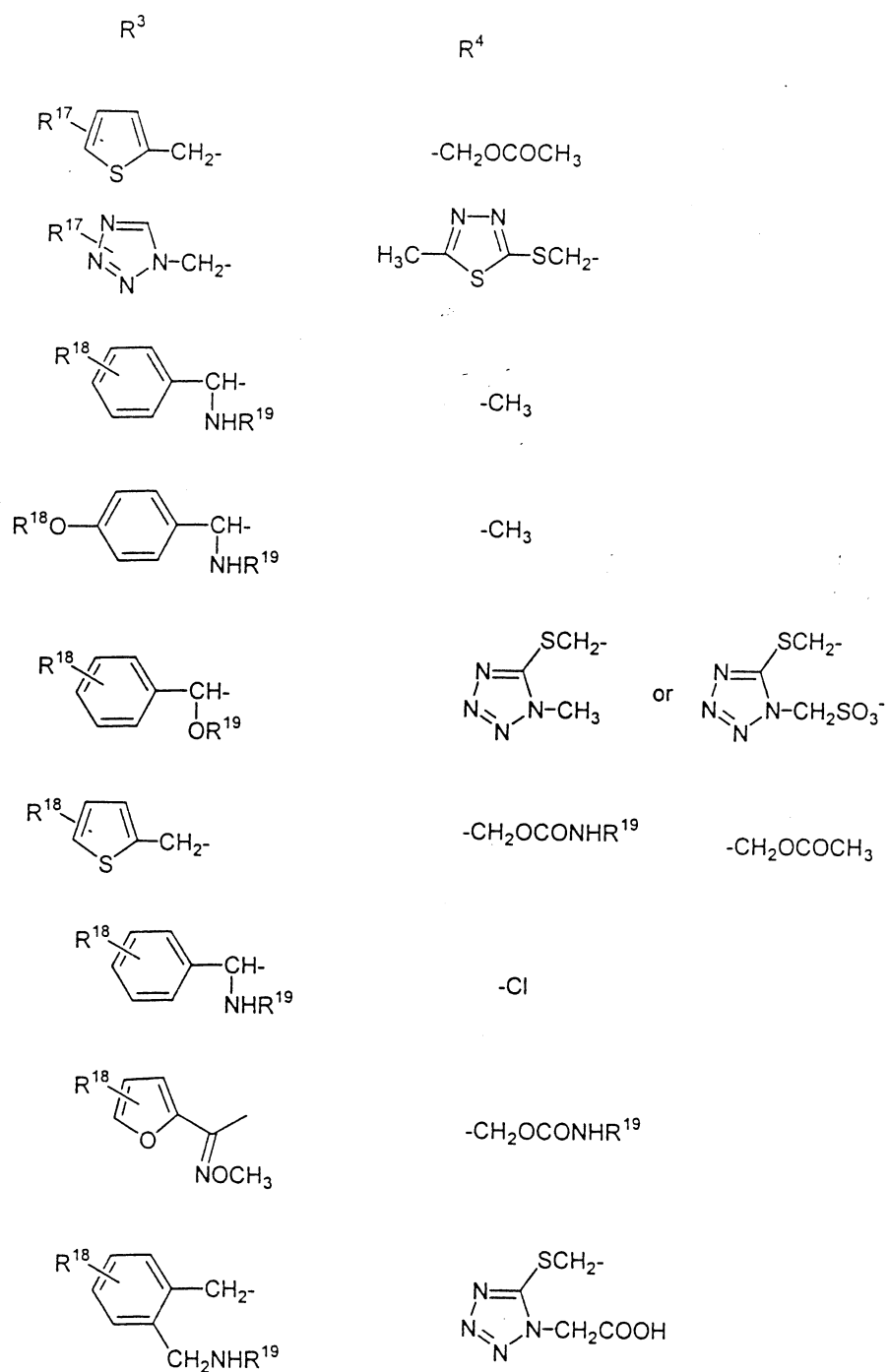
(b)

其中：

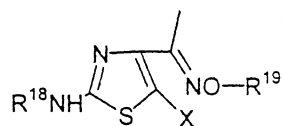
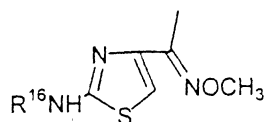
R^3 及 R^4 為：



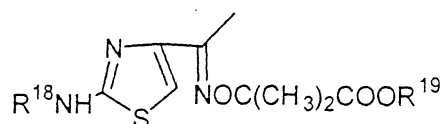
五、發明說明 (10)



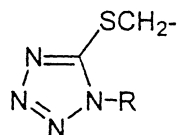
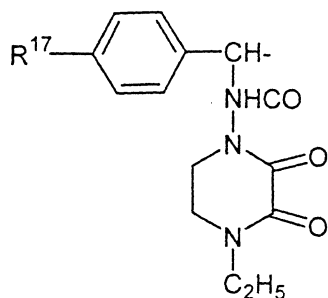
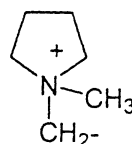
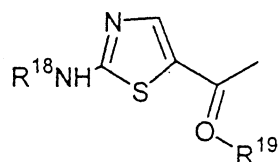
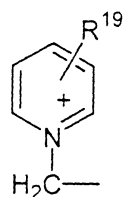
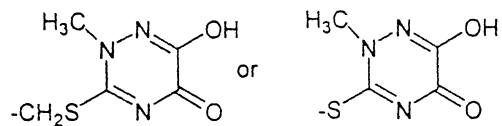
五、發明說明 (11)



X = 鹵原子



$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, H



(注：左欄之 R^3 基係與右欄之 R^4 配對)

其中：

R^{16} 為共價鍵其聯結(b)基至聯結基；

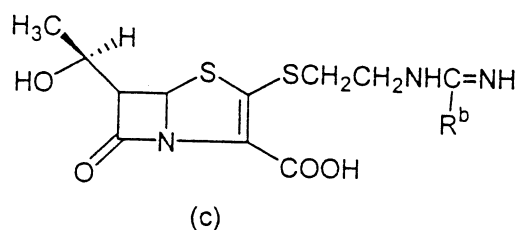
R^{18} 及 R^{19} 中之一者為氫或烷基，而另一者為共價鍵其聯結



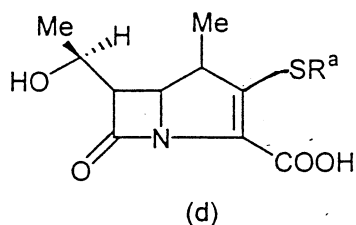
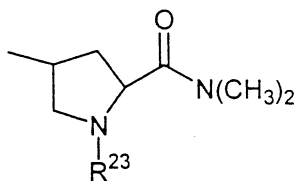
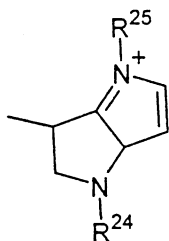
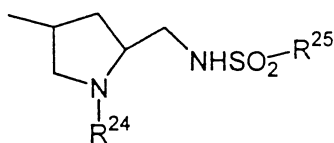
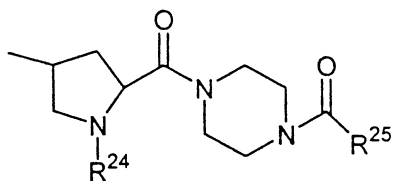
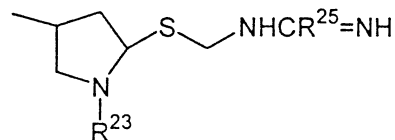
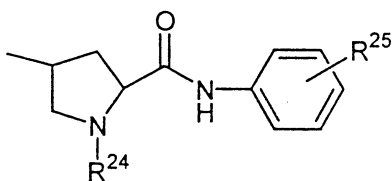
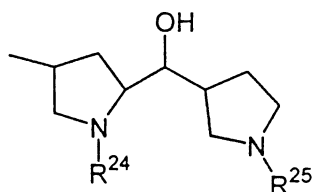
五、發明說明 (12)

(b) 基至聯結基；

(iii) 式(c)化合物：

其中 R^b 為共價鍵其聯結(c)至聯結基；

(iv) 式(d)化合物：

其中 R^a 為：

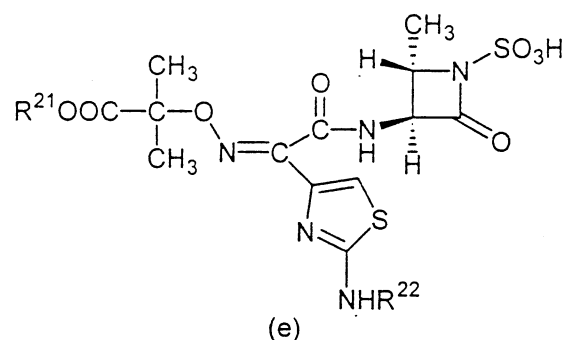
五、發明說明 (13)

此處：

R^{23} 為共價鍵其聯結(d)至聯結基；

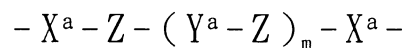
R^{24} 及 R^{25} 之一者為烷基，取代烷基或芳烷基，而另一者為共價鍵其聯結(d)至聯結基；或

(v) 式(e)化合物：



其中 R^{21} 及 R^{22} 中之一者為氫而另一者聯結(d)至聯結基；及其醫藥可接受性鹽。

於前述製備之較佳、更佳及又更佳基中，特佳一組化合物為其中聯結基係選自下式化合物：

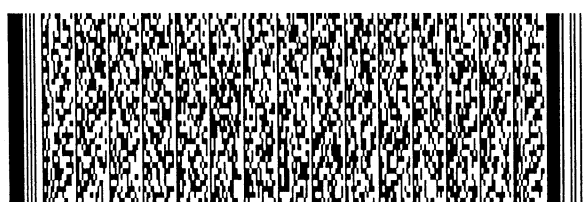


其中

m 為 0 至 20 之整數；

X^a 於各次分開出現時係選自包括 $-O-$ ， $-S-$ ， $-NR-$ ， $-C(O)-$ ， $-C(O)O-$ ， $-OC(O)-$ ， $-C(O)NR-$ ， $-NRC(O)-$ ， $C(S)$ ， $-C(S)O-$ ， $-C(S)NR-$ ， $-NRC(S)-$ 或共價鍵，此處 R 定義如後；

Z 於各次出現時係選自包括伸烷基，取代伸烷基，伸環烷基，取代伸環烷基，伸烯基，取代伸烯基，伸炔基，取



五、發明說明 (14)

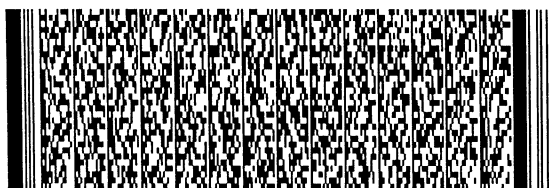
代伸炔基，伸環烯基，取代伸環烯基，伸芳基，伸雜芳基，伸雜環基或共價鍵；

各個 Y 於各次出現時係選自包括 $-O-$ ， $-C(O)$ ， $-OC(O)-$ ， $-C(O)O-$ ， $-NR-$ ， $-S(O)_n-$ ， $-C(O)NR'-$ ， $-NR'C(O)-$ ， $-NR'C(O)NR'-$ ， $NR'C(S)NR'-$ ， $-C(=NR')-NR'-$ ， $-NR'-C(=NR')-$ ， $OC(O)-NR'-$ ， $-NR'-C(O)-O-$ ， $-N=C(X^a)-NR'-$ ， $-NR'-C(X^a)=N-$ ， $-P(O)(OR')-O-$ ， $-O-P(O)(OR')-$ ， $-S(O)_nCR'R''-$ ， $-S(O)_n-NR'-$ ， $-NR'-S(O)_n-$ ， $-S-S-$ 及共價鍵；此處 n 為 0，1 或 2；及 R，R' 及 R'' 於各次分開出現時係選自包括氫，烷基，取代烷基，環烷基，取代環烷基，烯基，取代烯基，環烯基，取代環烯基，炔基，取代環炔基，芳基，雜芳基及雜環基。

於第二方面，本發明係關於一種治療患有可藉抗菌劑治療之疾病狀態之哺乳類之方法，包含對其投予治療有效量之式 I 化合物或式 I 化合物混合物。

於第三方面，本發明係關於一種醫藥組合物包含治療有效量之一或多種式 I 化合物或其醫藥可接受性鹽混合至少一種醫藥可接受性賦形劑。

於第四方面，本發明係針對一般合成方法用於產生多種多元體化合物存庫，該多元體化合物為具有多重結合性質的候選者。由本發明提供之多樣化多元體化合物存庫可經由組合聯結基與配基合成，因而提供多元體化合物存庫其中聯結基及配基各自具有互補功能基允許進行共價鍵聯。



五、發明說明 (15)

聯結基存庫較佳經選擇具有多樣化性質例如價數、聯結基長度、聯結基幾何及剛性，親水性或疏水性，親兩性性質，酸度，鹼度及偏極化。配基存庫較佳經選擇於同一配基具有多個附著點，於各方面皆相同之配基之相同位置具有不同官能基等。

於第五方面，本發明係針對多樣化多元體化合物存庫，該多元體化合物為具有多重結合性質之候選者。此等存庫係經由前述方法製備，且允許快速有效的評估何種分子可限制提供多重結合性質至鎖定某個受體之一配基或一類配基。

如此，於一方法方面，本發明係關於一種識別多元體配基化合物具有多重結合性質之方法，該方法包含：

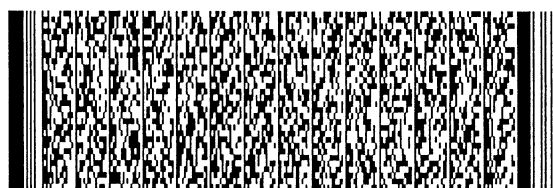
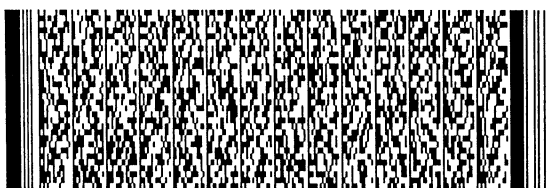
(a) 識別一配基或配基混合物，其中各配基含有至少一個反應性官能基；

(b) 識別聯結基存庫，其中於該存庫之各聯結基包含至少二官能基，其具有對該配基之至少一種反應性官能基之互補反應性；

(c) 製備一種多元體配基化合物存庫，製備方式係經由於規定條件下組合至少二化學計算當量之(a)識別的配基或配基混合物與(b)識別的聯結基存庫，該等條件中互補官能基反應而形成聯結基與至少二配基間之共價鍵聯；及

(d) 檢定分析於如上(c)產生之多元體配基化合物而識別具有多重結合性質之多元體配基化合物。

於另一方法方面，本發明係針對一種識別多元體配基化



五、發明說明 (16)

合物具有多重結合性質之方法，該方法包含：

(a) 識別配基存庫，其中各配基含有至少一個反應性官能基；

(b) 識別一聯結基或聯結基混合物，其中各聯結基包含至少二官能基具有與配基之反應性官能基中之至少一者互補的反應性；

(c) 製備一種多元體配基化合物存庫，製備方式係經由於規定條件下組合至少二化學計算當量之(a)識別之配基存庫與(b)識別之聯結基或聯結基混合物，該等條件中互補官能基反應而形成聯結基與至少二配基間之共價鍵聯；及

(d) 檢定分析於如上(c)產生之多元體配基化合物而識別具有多重結合性質之多元體配基化合物。

多元體配基化合物存庫之製備可藉由循序或並行組合二或多化學計算當量之(a)識別之配基與(b)識別之聯結基達成。當使用不同配基之混合物時，以循序添加為佳，俾便確保製備非均質二元體或多元體化合物。當至少部分製備的多元體化合物為均質多元體化合物時，以並行添加配基為佳。

(d) 引述之檢定分析方案可於如上(c)產生之多元體配基化合物存庫進行，或較佳存庫之各成員係藉製備性液相層析術質譜術(LCMS)分離。

於一組合物方面，本發明係關於一種多元體配基化合物存庫其具有多價性質，該存庫係經由一種方法製備，該方



五、發明說明 (17)

法包含：

(a) 識別一配基或配基混合物，其中各配基含有至少一個反應性官能基；

(b) 識別聯結基存庫，其中於該存庫之各聯結基包含至少二官能基，其具有對該配基之至少一種反應性官能基之互補反應性；及

(c) 製備一種多元體配基化合物存庫，製備方式係經由於規定條件下組合至少二化學計算當量之(a)識別的配基或配基混合物與(b)識別的聯結基存庫，該等條件中互補官能基反應而形成聯結基與至少二配基間之共價鍵聯。

於另一組合物方面，本發明係關於一種多元體配基化合物存庫其具有多價性質，該存庫係經由一種方法製備，該方法包含：

(a) 識別配基存庫，其中各配基含有至少一個反應性官能基；

(b) 識別一聯結基或聯結基混合物，其中各聯結基包含至少二官能基具有與配基之反應性官能基中之至少一者互補的反應性；及

(c) 製備一種多元體配基化合物存庫，製備方式係經由於規定條件下組合至少二化學計算當量之(a)識別之配基存庫與(b)識別之聯結基或聯結基混合物，該等條件中互補官能基反應而形成聯結基與至少二配基間之共價鍵聯。

較佳具體例中，用於本發明方法或存庫方面之聯結基存庫係選自包括撓性聯結基，剛性聯結基，疏水聯結基，親



五、發明說明 (18)

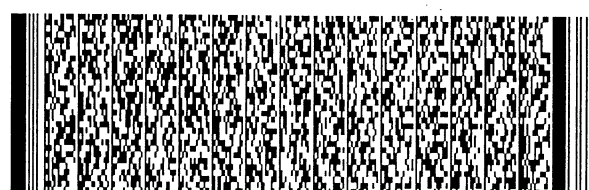
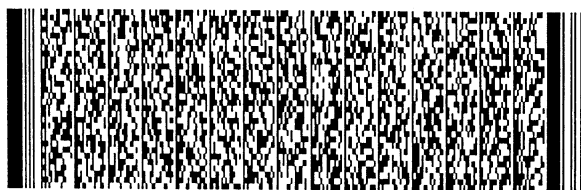
水聯結基，不同幾何聯結基，酸性聯結基，鹼性聯結基，不同極性及/或極化程度聯結基及親兩性聯結基。例如一具體例中，聯結基存庫之各聯結基包含不同鏈長度及/或具有不同互補反應性基之聯結基。此等聯結基長度較佳於約2至100埃之範圍。

另一較佳具體例中，聯結基或聯結基混合物經選擇於配基之不同位置具有反應性官能基，俾便提供配基於多元體配基化合物之定向範圍。此等反應性官能基舉例言之包括羧酸，羧醯鹵，羧酸酯，胺，鹵化物，假鹵化物，異氰酸酯，烯屬未飽和度，酮，醛，硫醇，醇，酐，二羥硼酸鹽及其前驅物。當然需了解，配基之反應性官能基經選擇而與聯結基之至少一個反應基互補，故介於聯結基與配基間可形成共價鍵聯。

其它具體例中，多元體配基化合物為均質元體(亦即各配基為相同，但可附著於不同點)或非均質元體(亦即至少一配基係與其它配基不同)。

除了此處所述組合方法外，本發明提供一種迭代方法用於理性評估何種分子會限制多重結合性質提供鎖定一受體目標之一類多元體化合物或配基。特別，此種方法方面係針對一種識別具有多重結合性質之多元體配基化合物，該方法包含：

(a)製備多元體化合物之第一集合或迭代，其係經由至少二化學計算當量之配基或配基混合物其鎖定一個受體目標接觸聯結基或聯結基混合物，其中該配基或配基混合物



五、發明說明 (19)

包含至少一反應性官能基，及該配基或配基混合物包含至少二官能基具有與配基之至少一個反應性官能基具有互補反應性，其中該接觸之進行條件為互補官能基反應而於聯結基與至少二配基間形成共價鍵聯；

(b) 檢定分析多元體化合物之第一集合或迭代而評估是否有任何多元體化合物具有多重結合性質；

(c) 重複前述(a)及(b)之過程直至發現至少一個多元體化合物具有多重結合性質為止；

(d) 評估何種分子限制對如上(a)-(c)引述之第一迭代所見多元體化合物賦與多重結合性質；

(e) 形成多元體化合物之第二集合或迭代，其致力於對第一迭代所見多元體化合物賦與多重結合性質之特定分子限制；

(f) 評估何種分子限制對如上(e)引述之第二集合或迭代所見多元體化合物賦與增進的多重結合性質；

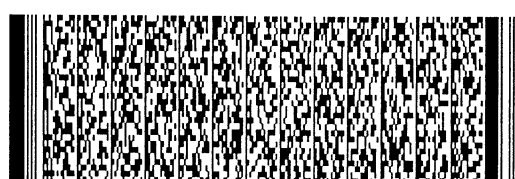
(g) 選擇性重複步驟(e)及(f)而進一步致力於說明該分子限制。

較佳步驟(e)及(f)至少重複2次，更佳至少重複2至50次，又更佳至少3至50次，及又更佳至少5-50次。

圖式之簡單說明

圖1說明包含2配基以不同形式附著至一聯結基之多重結合化合物之實例。

圖2說明包含3配基以不同形式附著至一聯結基之多重結合化合物之實例。



五、發明說明 (20)

圖3說明包含4配基以不同形式附著至一聯結基之多重結合化合物之實例。

圖4說明包含>4配基以不同形式附著至一聯結基之多重結合化合物之實例。

圖5, 6A及6B揭示若干式(a)及(b)化合物之代表例。

圖7-10揭示包含2配基以不同方式附接之多重結合化合物之例。

圖11-21說明式(I)化合物之合成。

發明之詳細說明

定義

本發明係針對多重結合化合物其為抗菌劑及含有此等化合物之醫藥組合物。討論此等化合物及組合物時，下列術語除非另行規定否則具有下述意義。任何未經定義的術語具有業界認知的意義。

「烷基」一詞表示較佳含1至40個碳原子，更佳1至10個碳原子，及又更佳1至6個碳原子之一價基分支或未分支飽和烴鏈。此術語例如甲基，乙基，正丙基，異丙基，正丁基，異丁基，正己基，正辛基，十四基等。

「取代烷基」一詞表示如上定義之烷基含有1至5個取代基，及較佳1至3個取代基選自包括烷氧基，取代烷氧基，環烷基，取代環烷基，環烯基，取代環烯基，鹼基，鹼基胺基，鹼氧基，胺基，取代胺基，胺基鹼基，胺基鹼氧基，氧胺基鹼基，疊氮基，氰基，鹵原子，羥基，酮基，硫酮基，羧基，羧基烷基，硫芳氧基，硫雜芳氧基，硫雜



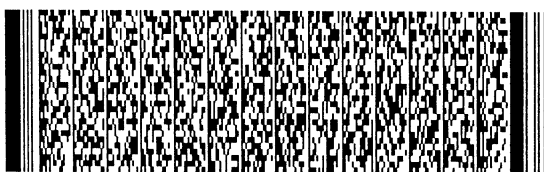
五、發明說明 (21)

環氧基，巯基，硫烷氧基，取代硫烷氧基，芳基，芳氧基，雜芳基，雜芳氧基，雜環基，雜環氧基，羥胺基，烷氧胺基，硝基，胍， $-C(=NR^a)NHR^b$ (此處 R^a 及 R^b 分別選自氫，烷基，芳基，芳烷基，雜芳基或雜芳烷基)， $-NHSO_2NHR^c$ (此處 R^c 為氫，烷基，芳基，芳烷基，雜芳基或雜芳烷基)， $-SO-$ 烷基， $-SO-$ 取代烷基， $-SO-$ 芳基， $-SO-$ 雜芳基， $-SO_2-$ 烷基， $-SO_2-$ 取代烷基， $-SO_2-$ 芳基及 $-SO_2-$ 雜芳基。本術語例如羥甲基，羥乙基，羥丙基，2-胺基乙基，3-胺基丙基，2-甲基胺基乙基，3-二甲基胺基丙基，2-磺醯胺基乙基，2-羧乙基等。

「伸烷基」一詞表示較佳含1至40個碳原子，更佳1至10個碳原子，及又更佳1至6個碳原子之分支或未分支飽和烴鏈之二價基。本術語例如為亞甲基($-CH_2-$)，伸乙基($-CH_2CH_2-$)，伸丙基異構物(例如 $-CH_2CH_2CH_2-$ 及 $-CH(CH_3)CH_2-$)等。

「取代伸烷基」一詞表示：

(a) 如上定義之伸烷基含有1至5個取代基，及較佳1至3個取代基選自包括烷氧基，取代烷氧基，環烷基，取代環烷基，環烯基，取代環烯基，醯基，醯胺基，醯氧基，胺基，取代胺基，胺基醯基，胺基醯氧基，氧胺基醯基，疊氮基，氰基，鹵原子，羥基，酮基，硫酮基，羧基，羧烷基，硫芳氧基，硫雜芳氧基，硫雜環氧基，巯基，硫烷氧基，取代硫烷氧基，芳基，芳氧基，雜芳基，雜芳氧基，雜環基，雜環氧基，羥胺基，烷氧胺基，硝基， $-SO-$ 烷



五、發明說明 (22)

基， $-SO-$ 取代烷基， $-SO-$ 芳基， $-SO-$ 雜芳基， $-SO_2-$ 烷基， $-SO_2-$ 取代烷基， $-SO_2-$ 芳基及 $-SO_2-$ 雜芳基。此外，取代伸烷基包括伸烷基之 2 個取代基稠合而形成一或多個環烷基，取代環烷基，環烯基，取代環烯基，芳基，雜環基或雜芳基稠合至伸烷基。較佳此等稠合基含有 1 至 3 個稠合環結構；

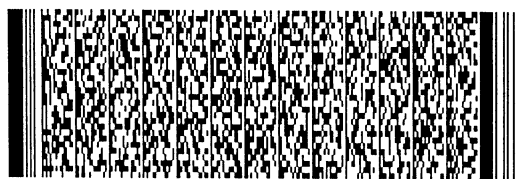
(b) 如上定義之伸烷基其中一或多個碳原子以氧，硫及 $-NR-$ 置換，此處 R 為氫，取代烷基，環烷基，烯基，環烯基，炔基，芳基，雜芳基及雜環基。

「烷芳基」或「芳烷基」一詞表示 $-$ 伸烷基-芳基及 $-$ 取代伸烷基-芳基，此處伸烷基、取代伸烷基及芳基定義如文。此等烷芳基例如苺基，苯乙基等。

「烷氧基」一詞表示烷基- $O-$ ，烯基- $O-$ ，環烷基- $O-$ ，環烯基- $O-$ 及炔基- $O-$ ，此處烷基，烯基，環烷基，環烯基及炔基定義如文。較佳烷氧基為烷基- $O-$ 及包括例如甲氧基，乙氧基，正丙氧基，異丙氧基，正丁氧基，第三丁氧基，第二丁氧基，正戊氧基，正己氧基，1,2-二甲氧丁氧基等。

「取代烷氧基」一詞表示取代烷基- $O-$ ，取代烯基- $O-$ ，取代環烷基- $O-$ ，取代環烯基- $O-$ ，及取代炔基- $O-$ ，此處取代烷基，取代烯基，取代環烷基，取代環烯基及取代炔基定義如文。

「烯基」一詞表示較佳含 2 至 40 個碳原子，更佳 2 至 10 個碳原子，及又更佳 2 至 6 個碳原子且含有至少 1 個，及較佳



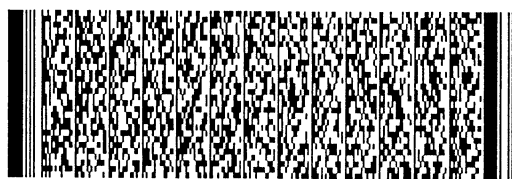
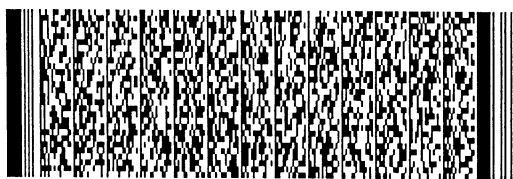
五、發明說明 (23)

1-6 個烯屬未飽和位置之分支或未分支未飽和烴基之一價基。較佳烯基包括乙烯基($-\text{CH}=\text{CH}_2$)，正丙烯基($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)，異丙烯基($-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$)等。

「取代烯基」一詞表示如上定義之烯基含1至5個，及較佳1至3個取代基選自包括烷氧基，取代烷氧基，環烷基，取代環烷基，環烯基，取代環烯基，醯基，醯基胺基，醯氧基，胺基，取代胺基，胺基醯基，胺基醯氧基，氧胺基醯基，疊氮基，氰基，鹵原子，羥基，酮基，硫酮基，羧基，羧基烷基，硫芳氧基，硫雜芳氧基，硫雜環氧基，巯基，硫烷氧基，取代硫烷氧基，芳基，芳氧基，雜芳基，雜芳氧基，雜環基，雜環氧基，羥胺基，烷氧胺基，硝基， $-\text{SO}-$ 烷基， $-\text{SO}-$ 取代烷基， $-\text{SO}-$ 芳基， $-\text{SO}-$ 雜芳基， $-\text{SO}_2-$ 烷基， $-\text{SO}_2-$ 取代烷基， $-\text{SO}_2-$ 芳基及 $-\text{SO}_2-$ 雜芳基。

「伸烯基」一詞表示較佳含2至40個碳原子，更佳2至10個碳原子，及又更佳2至6個碳原子，且具有至少1個及較佳1-6個烯屬未飽和位置之分支或未分支未飽和烴二價基。此術語例如為伸乙烯基($-\text{CH}=\text{CH}-$)，伸丙烯基異構物例如($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ 及 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$)等。

「取代伸烯基」一詞表示如上定義之伸烯基含有1至5個取代基，及較佳1至3個取代基選自包括烷氧基，取代烷氧基，環烷基，取代環烷基，環烯基，取代環烯基，醯基，醯胺基，醯氧基，胺基，取代胺基，胺基醯基，胺基醯氧基，氧胺基醯基，疊氮基，氰基，鹵原子，羥基，酮基，硫酮基，羧基，羧烷基，硫芳氧基，硫雜芳氧基，硫雜環



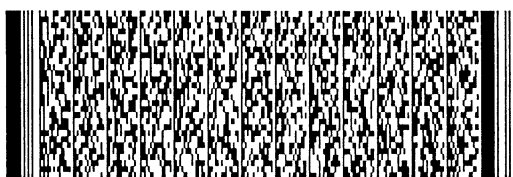
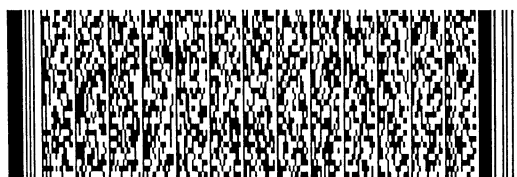
五、發明說明 (24)

氧基，巯基，硫烷氧基，取代硫烷氧基，芳基，芳氧基，雜芳基，雜芳氧基，雜環基，雜環氧基，羥胺基，烷氧胺基，硝基， $-SO-$ 烷基， $-SO-$ 取代烷基， $-SO-$ 芳基， $-SO-$ 雜芳基， $-SO_2-$ 烷基， $-SO_2-$ 取代烷基， $-SO_2-$ 芳基及 $-SO_2-$ 雜芳基。此外，取代伸烷基包括伸烷基之2個取代基稠合而形成一或多個環烷基，取代環烷基，環烯基，取代環烯基，芳基，雜環基或雜芳基稠合至伸烷基。

「炔基」一詞表示含2至40個碳原子，更佳2至20個碳原子，及又更佳2至6個碳原，且含有至少1個及較佳1-6個炔屬(參鍵)未飽和度位置之未飽和烴一價基。較佳炔基包括乙炔基($-C \equiv CH$)，丙炔基($-CH_2C \equiv CH$)等。

「取代炔基」一詞表示如上定義之炔基含1至5個，及較佳1至3個取代基選自包括烷氧基，取代烷氧基，環烷基，取代環烷基，環烯基，取代環烯基，醯基，醯基胺基，醯氧基，胺基，取代胺基，胺基醯基，胺基醯氧基，氧胺基醯基，疊氮基，氰基，鹵原子，羥基，酮基，硫酮基，羧基，羧基烷基，硫芳氧基，硫雜芳氧基，硫雜環氧基，巯基，硫烷氧基，取代硫烷氧基，芳基，芳氧基，雜芳基，雜芳氧基，雜環基，雜環氧基，羥胺基，烷氧胺基，硝基， $-SO-$ 烷基， $-SO-$ 取代烷基， $-SO-$ 芳基， $-SO-$ 雜芳基， $-SO_2-$ 烷基， $-SO_2-$ 取代烷基， $-SO_2-$ 芳基及 $-SO_2-$ 雜芳基。

「伸炔基」一詞表示較佳含2至40個碳原子，更佳2至10個碳原子，及又更佳2至6個碳原子，且具有至少1個及較佳1-6個炔屬(參鍵)未飽和位置之未飽和烴二價基。較佳



五、發明說明 (25)

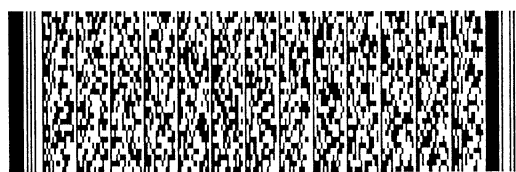
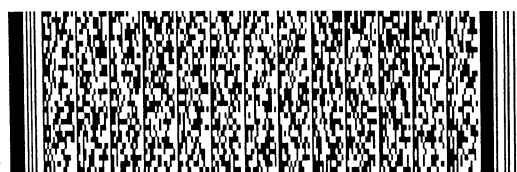
伸炔基包括伸乙炔基 ($-\text{C}\equiv\text{C}-$)，伸丙炔基 ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$) 等。

「取代伸炔基」一詞表示如上定義之伸炔基含有 1 至 5 個取代基，及較佳 1 至 3 個取代基選自包括烷氧基，取代烷氧基，環烷基，取代環烷基，環烯基，取代環烯基，醯基，醯胺基，醯氧基，胺基，取代胺基，胺基醯基，胺基醯氧基，氧胺基醯基，疊氮基，氰基，鹵原子，羥基，酮基，硫酮基，羧基，羧烷基，硫芳氧基，硫雜芳氧基，硫雜環氧基，巯基，硫烷氧基，取代硫烷氧基，芳基，芳氧基，雜芳基，雜芳氧基，雜環基，雜環氧基，羥胺基，烷氧胺基，硝基， $-\text{SO}-$ 烷基， $-\text{SO}-$ 取代烷基， $-\text{SO}-$ 芳基， $-\text{SO}-$ 雜芳基， $-\text{SO}_2-$ 烷基， $-\text{SO}_2-$ 取代烷基， $-\text{SO}_2-$ 芳基及 $-\text{SO}_2-$ 雜芳基。

「醯基」一詞表示 $\text{HC}(=\text{O})-$ ，烷基 $-\text{C}(=\text{O})-$ ，取代烷基 $-\text{C}(=\text{O})-$ ，烯基 $-\text{C}(=\text{O})-$ ，取代烯基 $-\text{C}(=\text{O})-$ ，環烷基 $-\text{C}(=\text{O})-$ ，取代環烷基 $-\text{C}(=\text{O})-$ ，環烯基 $-\text{C}(=\text{O})-$ ，取代環烯基 $-\text{C}(=\text{O})-$ ，芳基 $-\text{C}(=\text{O})-$ ，雜芳基 $-\text{C}(=\text{O})-$ 及雜環基 $-\text{C}(=\text{O})-$ ，此處烷基，取代烷基，環烷基，取代環烷基，環烯基，取代環烯基，芳基，雜芳基及雜環基定義如文。

「醯胺基」或「胺基羧基」一詞表示 $-\text{C}(=\text{O})\text{NRR}$ 基，此處各個 R 分別為氫，烷基，取代烷基，芳基，雜芳基，雜環基或此處兩個 R 基接合形成一個雜環基 (例如嗎啉基)，其中烷基，取代烷基，芳基，雜芳基及雜環基定義如文。

「磺醯胺基」一詞表示 $-\text{NRSO}_2\text{R}^a$ ，此處 R 為氫，烷基，取



五、發明說明 (26)

代烷基，芳烷基或雜芳烷基，及 R 噯烷基，取代烷基，胺基或取代胺基其中烷基、取代烷基、芳烷基、雜芳烷基及取代胺基定義如文。

「胺基鹽基」一詞表示 $-NRC(O)R$ 基，此處各個 R 分別表示氫，烷基，取代烷基，芳基，雜芳基或雜環基，其中烷基，取代烷基，芳基，雜芳基及雜環基定義如文。

「胺基鹽氧基」或「烷氧羰基胺基」一詞表示 $-NRC(O)OR$ 基，此處各個 R 分別為氫，烷基，取代烷基，芳基，雜芳基或雜環基，其中烷基，取代烷基，芳基，雜芳基及雜環基定義如文。

「鹽氧基」一詞表示烷基 $-C(O)O-$ ，取代烷基 $-C(O)O-$ ，環烷基 $-C(O)O-$ ，取代環烷基 $-C(O)O-$ ，芳基 $-C(O)O-$ ，雜芳基 $-C(O)O-$ ，及雜環基 $-C(O)O-$ ，其中烷基，取代烷基，環烷基，取代環烷基，芳基，雜芳基及雜環基定義如文。

「芳基」一詞表示含 6 至 20 個碳原子具有單環 (例如苯基) 或多個縮合 (稠合) 環 (例如萘基或蒽基) 之未飽和芳族碳環基。較佳芳基包括苯基，萘基等。除非另行藉芳基取代基定義限制，此等芳基可選擇性取代以 1 至 5 個取代基，較佳 1 至 3 個取代基選自包括鹽氧基，羥基，巯基，鹽基，烷基，烷氧基，烯基，炔基，環烷基，環烯基，取代烷基，取代烷氧基，取代烯基，取代炔基，取代環烷基，取代環烯基，胺基，取代胺基，胺基鹽基，鹽基胺基，烷芳基，芳基，芳氧基，疊氮基，羧基，羧基烷基，氰基，鹵原子，硝基，雜芳基，雜芳氧基，雜環基，雜環氧基，胺



五、發明說明 (27)

基 醯 氧 基， 氧 醯 基 胺 基， 硫 烷 氧 基， 取 代 硫 烷 氧 基， 硫 芳 氧 基， 硫 雜 芳 氧 基， $-SO$ -烷 基， $-SO$ -取 代 烷 基， $-SO$ -芳 基， $-SO$ -雜 芳 基， $-SO_2$ -烷 基， $-SO_2$ -取 代 烷 基， $-SO_2$ -芳 基， $-SO_2$ -雜 芳 基 及 三 鹵 甲 基。 較 佳 芳 基 取 代 基 包 括 烷 基， 烷 氧 基， 鹵 原 子， 氰 基， 硝 基， 三 鹵 甲 基 及 硫 烷 氧 基。

「 芳 氧 基 」 一 詞 表 示 芳 基 -O-基， 其 中 芳 基 定 義 如 前 包 括 選 擇 性 取 代 芳 基 亦 定 義 如 前。

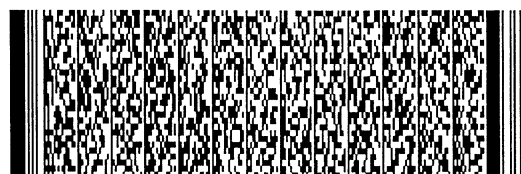
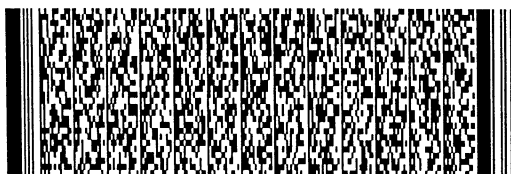
「 胺 基 」 一 詞 表 示 $-NH_2$ -基。

「 取 代 胺 基 」 一 詞 表 示 $-NRR$ 基， 此 處 各 個 R分 別 選 自 包 括 氫， 烷 基， 取 代 烷 基， 環 烷 基， 取 代 環 烷 基， 烯 基， 取 代 烯 基， 環 烯 基， 取 代 環 烯 基， 炔 基， 取 代 炔 基， 芳 基， 雜 芳 基 及 雜 環 基， 但 規 定 兩 個 R不 可 皆 為 氫。

「 羧 烷 基 」 或 「 烷 氧 羧 基 」 一 詞 表 示 「 $-C(O)O$ -烷 基 」， 「 $-C(O)O$ -取 代 烷 基 」， 「 $-C(O)O$ -環 烷 基 」， 「 $-C(O)O$ -取 代 環 烷 基 」， 「 $-C(O)O$ -烯 基 」， 「 $-C(O)O$ -取 代 烯 基 」， 「 $-C(O)O$ -炔 基 」 及 「 $-C(O)O$ -取 代 炔 基 」， 此 處 烷 基， 取 代 烷 基， 環 烷 基， 取 代 環 烷 基， 烯 基， 取 代 烯 基， 炔 基 及 取 代 炔 基 定 義 如 文。

「 環 烷 基 」 一 詞 表 示 含 3至 20個 碳 原 子 具 有 單 一 環 狀 環 或 多 個 縮 合 環 之 環 狀 烷 基。 環 烷 基 包 括 例 如 單 環 結 構 如 環 丙 基， 環 丁 基， 環 戊 基， 環 辛 基 等， 或 多 環 結 構 如 金 剛 烷 基 等。

「 取 代 環 烷 基 」 一 詞 表 示 如 上 定 義 之 環 烷 基 含 有 1至 5個

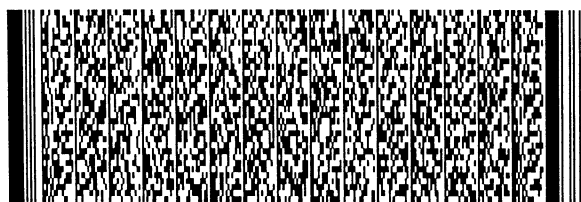


五、發明說明 (28)

取代基，及較佳 1 至 3 個取代基選自包括烷氧基，取代烷氧基，環烷基，取代環烷基，環烯基，取代環烯基，鹼基，鹼胺基，鹼氧基，胺基，取代胺基，胺基鹼基，胺基鹼氧基，氧胺基鹼基，疊氮基，氰基，鹵原子，羥基，酮基，硫酮基，羧基，羧烷基，硫芳氧基，硫雜芳氧基，硫雜環氧基，巯基，硫烷氧基，取代硫烷氧基，芳基，芳氧基，雜芳基，雜芳氧基，雜環基，雜環氧基，羥胺基，烷氧胺基，硝基， $-SO$ -烷基， $-SO$ -取代烷基， $-SO$ -芳基， $-SO$ -雜芳基， $-SO_2$ -烷基， $-SO_2$ -取代烷基， $-SO_2$ -芳基及 $-SO_2$ -雜芳基。

「環烯基」一詞表示含 4 至 20 個碳原子具有單一環狀環及至少一點內部未飽和度之環狀烯基。適當環烯基包括例如環丁-2-烯基，環戊-3-烯基，環辛-3-烯基等。

「取代環烯基」一詞表示如上定義之環烯基含有 1 至 5 個取代基，及較佳 1 至 3 個取代基選自包括烷氧基，取代烷氧基，環烷基，取代環烷基，環烯基，取代環烯基，鹼基，鹼胺基，鹼氧基，胺基，取代胺基，胺基鹼基，胺基鹼氧基，氧胺基鹼基，疊氮基，氰基，鹵原子，羥基，酮基，硫酮基，羧基，羧烷基，硫芳氧基，硫雜芳氧基，硫雜環氧基，巯基，硫烷氧基，取代硫烷氧基，芳基，芳氧基，雜芳基，雜芳氧基，雜環基，雜環氧基，羥胺基，烷氧胺基，硝基， $-SO$ -烷基， $-SO$ -取代烷基， $-SO$ -芳基， $-SO$ -雜芳基， $-SO_2$ -烷基， $-SO_2$ -取代烷基， $-SO_2$ -芳基及 $-SO_2$ -雜芳基。



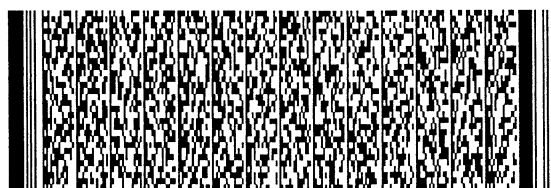
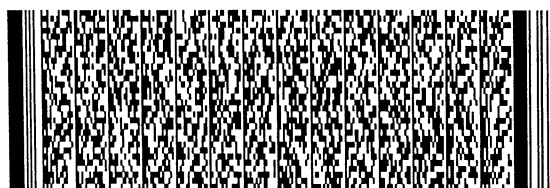
五、發明說明 (29)

「鹵原子」或「鹵素」一詞表示氟、氯、溴及碘。

「雜芳基」一詞表示含 1 至 15 個碳原子，及 1 至 4 個選自氧、氮及硫之雜原子於至少一個環（若有多於一個環）之芳族基。雜芳基環可選擇性稠合至環烷基或雜環基環。除非另行藉雜芳基取代基定義限制，此等雜芳基可選擇性取代以 1 至 5 個取代基，較佳 1 至 3 個取代基選自包括鹼氧基，羥基，巯基，鹼基，烷基，烷氧基，烯基，炔基，環烷基，環烯基，取代烷基，取代烷氧基，取代烯基，取代炔基，取代環烷基，取代環烯基，胺基，取代胺基，胺基鹼基，鹼基胺基，烷芳基，芳基，芳氧基，疊氮基，羧基，羧基烷基，氰基，鹵原子，硝基，雜芳基，雜芳氧基，雜環基，雜環氧基，胺基鹼氧基，氧鹼基胺基，硫烷氧基，取代硫烷氧基，硫芳氧基，硫雜芳氧基， $-SO-$ 烷基， $-SO-$ 取代烷基， $-SO-$ 芳基， $-SO-$ 雜芳基， $-SO_2-$ 烷基， $-SO_2-$ 取代烷基， $-SO_2-$ 芳基， $-SO_2-$ 雜芳基及三鹵甲基。較佳芳基取代基包括烷基，烷氧基，鹵原子，氰基，硝基，三鹵甲基，及硫烷氧基。雜芳基含有單環（例如吡啶基或呋喃基）或多個縮合環（例如吲哚基或苯并噻吩基）。較佳雜芳基包括吡啶基，吡咯基及呋喃基。

「雜芳氧基」一詞表示雜芳基 $-O-$ 基。

「雜環」或「雜環基」一詞表示含 1 至 40 個碳原子及 1 至 10 個雜原子，較佳 1 至 4 個雜原子選自氮、硫、磷及 / 或氧於環內部之含單環或多個縮合環之一價飽和或未飽和基及進一步其中一、二或三個環碳原子可選擇性以羧基（亦即



五、發明說明 (30)

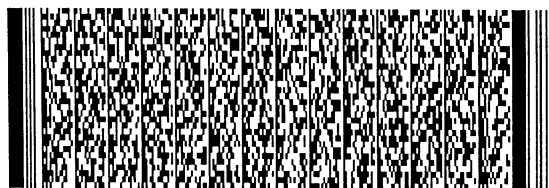
酮基)置換。雜環基可選擇性稠合至芳基或雜芳基環。除非另行受雜環取代基定義所限，此等雜環基可選擇性以1至5個及較佳1至3個取代基取代，該等取代基係選自包括烷氧基，取代烷氧基，環烷基，取代環烷基，環烯基，取代環烯基，醯基，醯胺基，醯氧基，胺基，取代胺基，胺基醯基，胺基醯氧基，氧胺基醯基，疊氮基，氰基，鹵原子，羥基，酮基，硫酮基，羧基，羧烷基，硫芳氧基，硫雜芳氧基，硫雜環氧基，巯基，硫烷氧基，取代硫烷氧基，芳基，芳氧基，雜芳基，雜芳氧基，雜環基，雜環氧基，羥胺基，烷氧胺基，硝基，-SO-烷基，-SO-取代烷基，-SO-芳基，-SO-雜芳基，-SO₂-烷基，-SO₂-取代烷基，-SO₂-芳基及-SO₂-雜芳基。此等雜環基含有單環或多縮合環。較佳雜環基包括嗎啉基，六氫吡啶基等。

[illegible]

「雜環氧基」一詞表示雜環-O-基。

「硫雜環氧基」一詞表示雜環-S-基。

「氧鹽胺基」或「胺基羰基氧基」一詞表示 $-OC(O)NRR$ 基，此處各個 R 分別為氫，烷基，取代烷基，芳基，雜芳



五、發明說明 (31)

基或雜環基，其中烷基，取代烷基，芳基，雜芳基及雜環基定義如文。

「螺附接環烷基」一詞表示環烷基透過一個兩個環共用之碳原子接合至另一環。

「巯基」一詞表示 -SH 基。

「硫烷氧基」一詞表示 -S-烷基。

「取代硫烷氧基」一詞表示 -S-取代烷基。

「硫芳氧基」一詞表示芳基 -S-，其中芳基定義如前，包括選擇性取代芳基亦定義如前。

「硫雜芳氧基」一詞表示雜芳基 -S-，其中雜芳基定義如前，包括選擇性取代芳基亦定義如前。

至於含一或多個取代基之任何前述基，當然須了解此等基不含任何於立體上不實際及 / 或於合成上不可能的取代或取代模式。此外，本發明化合物包括得自此等化合物之取代之全部立體化學異構物。

「醫藥可接受性鹽」一詞表示可保有本發明之多重結合化合物之生物功效及性質，而非生物上或其它方面非期望之鹽。許多例中，本發明之多重結合化合物由於存在有胺基及 / 或羧基或類似基而可形成酸鹽及 / 或鹼鹽。

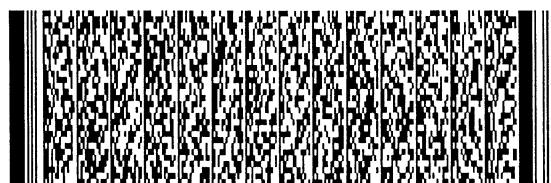
醫藥可接受性鹼加成鹽可製自無機鹼及有機鹼。衍生自無機鹼之鹽包括例如鈉，鉀，鋰，銨，鈣及鎂鹽。衍生自有機鹼之鹽包括但非限於一級、二級及三級胺之鹽，例如烷基胺類，二烷基胺類，三烷基胺類，取代烷基胺類，二(取代烷基)胺類，三(取代烷基)胺類，烯基胺類，二烯基



五、發明說明 (32)

胺類，三烯基胺類，取代烯基胺類，二(取代烯基)胺類，三(取代烯基)胺類，環烷基胺類，二(環烷基)胺類，三(環烷基)胺類，取代環烷基胺類，二取代環烷基胺類，三取代環烷基胺類，環烯基胺類，二(環烯基)胺類，三(環烯基)胺類，取代環烯基胺類，二取代環烯基胺類，三取代環烯基胺類，芳基胺類，二芳基胺類，三芳基胺類，雜芳基胺類，二雜芳基胺類，三雜芳基胺類，雜環基胺類，二雜環基胺類，三雜環基胺類，混合二-及三-胺類此處胺上之至少兩個取代基為相異，且係選自包括烷基，取代烷基，烯基，取代烯基，環烷基，取代環烷基，環烯基，取代環烯基，芳基，雜芳基，雜環基等。又包括胺類，此處二或多個取代基連同胺基氮形成雜環基或雜芳基。適當胺類實例包括例如異丙基胺，三甲基胺，二乙基胺，三(異-丙基)胺，三(正-丙基)胺，乙醇胺，2-二甲基胺基乙醇，三甲基胺(tromethamine)，離胺酸，精胺酸，組胺酸，咖啡因，普羅卡因，水巴明(hydrabamine)，膽鹼，菜鹼，伸乙基二胺，葡萄糖胺，N-烷基葡萄糖胺，可可豆鹼，嘌呤類，六氫吡咩，六氫吡啶，嗎啉，N-乙基六氫吡啶等。亦須了解其它羧酸衍生物可用於實施本發明，例如羧酸鹽胺類，包括羧鹽胺類，低碳烷基羧鹽胺類，二烷基羧鹽胺類等。

醫藥可接受性酸加成鹽可製自無機及有機酸。衍生自無機酸之鹽包括氫氯酸，氫溴酸，硫酸，硝酸，磷酸等。衍生自有機酸之鹽包括乙酸，丙酸，乙醇酸，丙酮酸，草



五、發明說明 (33)

酸，蘋果酸，丙二酸，丁二酸，順丁烯二酸，反丁烯二酸，酒石酸，檸檬酸，苯甲酸，桂皮酸，扁桃酸，甲烷磺酸，乙烷磺酸，對甲苯磺酸，水楊酸等。

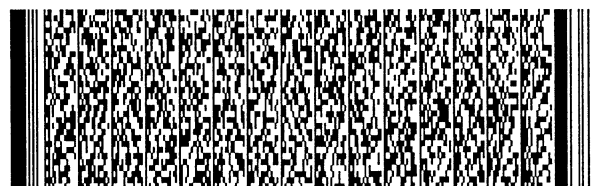
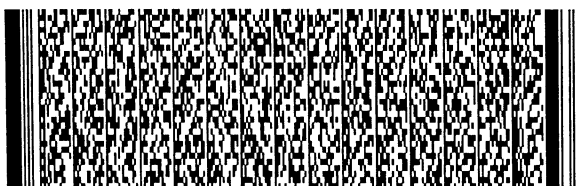
「醫藥可接受性陽離子」一詞於此處表示醫藥可接受性鹽之陽離子。

「保護基」或「封阻基」一詞表示當結合至化合物(包括其中間物)之一或多個羥基、巰基、胺基或羧基時，可防止此等基發生反應之基，保護基可藉習知化學或酶學步驟去除而重建羥基、巰基、胺基或羧基(參考 T.W. Greene 及 P.G.H. Wuts, 「有機合成保護基」, 第 2 版)。使用之特定可去除封阻基並無特殊限制，較佳可去除羥基封阻基包括習知取代基如烯丙基，苄基，乙醯基，氯乙醯基，硫苄基，亞苄基，苯甲醯基，第三丁基-二苯基矽烷基及任何其它可以化學方式引至羥基官能基，及稍候於可與產物性質相容的溫和條件下藉化學或酶學方法去除之任何其它基。較佳可去除巰基封阻基包括雙硫基，醯基，苄基等。

較佳可去除胺基封阻基包括習知取代基如第三丁氧羰基(t-BOC)，苄氧羰基(CBZ)，苄基甲氧-羰基(FMOC)，烯丙氧羰基(ALOC)等，其可藉與產物性質相容之習知條件去除。

較佳羧基保護基包括酯類如甲酯，乙酯，丙酯，第三丁酯等，其可藉與產物性質相容之溫和水解條件去除。

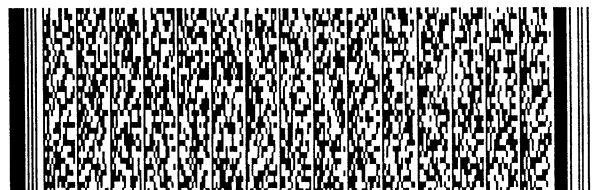
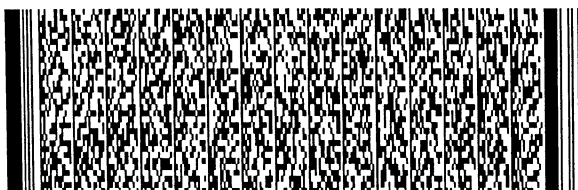
「選擇性」或「選擇性地」一詞表示隨後所述事件、情況或取代基可能出現或可能未出現，該說明包括該事件或



五、發明說明 (34)

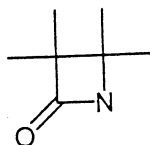
情況出現之例以及未出現之例。

「配基」一詞用於此處表示一種化合物其為青黴素結合蛋白質之結伴侶，青黴素酶，頭孢子菌素酶，轉肽酶，轉肽酶之酶基質， β 內醯胺酶，轉糖酶或轉糖酶糖之酶基質或可藉互補結合其上。配基之特定區其可由青黴素結合蛋白質、青黴素酶、頭孢子菌素酶、轉肽酶、轉肽酶之酶基質、 β 內醯胺酶，轉糖酶或轉糖酶之酶基質辨識之區稱作「配基領域」。配基本身可結合至目標，或可能需要存在有一或多個非配基結合組成分（例如 Ca^{+2} ， Mg^{+2} 或需水分子結合配基至各個配基結合位置）。本發明有用之配基實例敘述於此處。業界人士瞭解非為特異性分子辨識與結合活性所必要的配基結構部分大致可以非相關結構（例如使用如下定義之補助基）改變、置換或取代，某些案例可全然刪除而不影響結合交互作用。配基之主要要求為其為如上定義之配基領域。須瞭解配基一詞絕非意圖限於已知可用於結合至青黴素結合蛋白質、青黴素酶、頭孢子菌素酶、轉肽酶、轉肽酶之酶基質、 β 內醯胺酶，轉糖酶或轉糖酶之酶基質之化合物（例如已知藥物）。業界人士瞭解配基一詞同等施用於通常不具有青黴素結合蛋白質、轉糖酶或轉糖酶之酶基質結合性質之分子。此外須注意具有邊際活性或缺可作為單元體之有用活性之配基具有作為多價化合物之高度活性，原因為多價所提供的效果。此處使用「配基」一詞意圖包括配基之外消旋形式以及個別對映異構物及非對映異構物及其非外消旋混合物。

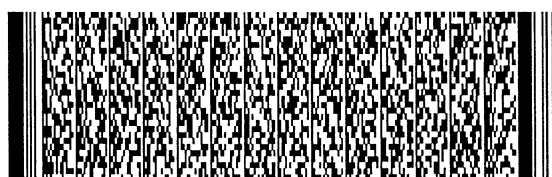


五、發明說明 (35)

「 β -內醯胺抗生素」一詞表示抗生素具有一個 β -內醯胺環中心，說明如後：



β -內醯胺抗生素歸類為青黴素類，頭孢子菌素類，卡巴吡念類，噁哌吩類，卡巴哌吩類及單內醯胺類且包括藥物例如青黴素 G，青黴素 V，美西西林 (Methicillin)，奧克西林 (Oxacillin)，克羅西林 (Cloxacillin)，狄克羅西林 (Dicloxacillin)，拿夫西林 (Nafcillin)，安比西林 (Ampicillin)，阿莫西林 (Amoxicillin)，卡班西林 (Carbenicillin)，卡班西林四氫茛基，堤卡西林 (Ticarcillin)，美茲羅西林 (Mezlocillin)，畢波西林 (Piperacillin)，西佛辛 (Cephalothin)，西法羅林 (Cefazolin)，西法雷辛 (Cephalexin)，西法朵斜 (Cefadroxil)，西法曼朵 (Cefamandole)，西佛西汀 (Cefoxitin)，西法克 (Cefaclor)，西福西米 (Cefuroxime)，西福西米阿絲堤 (Cefuroxime axetil)，羅拉卡比 (Loracarbef)，西風尼西 (Cefonicid)，西佛丹 (Cefotetan)，西佛藍尼 (Ceforanide)，西佛塔米 (Cefotaxime)，西波多米普西蝶 (Cefpodoxime proxetil)，西堤桌米 (Ceftizoxime)，西崔松 (Ceftriaxone)，西佛伯鐘 (Cefoperazone)，西塔茲米 (Ceftazidime)，西非米 (Cefepime)，伊米吡念，米羅吡



五、發明說明 (36)

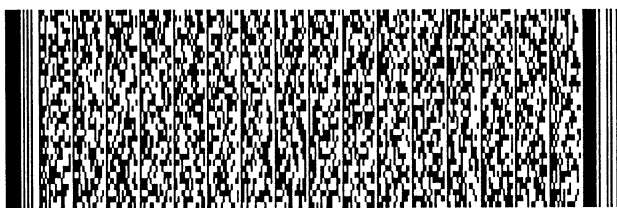
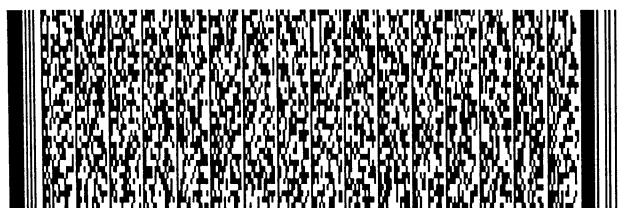
念 (Meropenem), 阿周南 (Aztreonam), 麗堤吡念 (Ritipenem), L-695256, GV-143253, 桑尼崔念 (Sanifitrimem), 芙吡念 (Fropenem), 拉堤文森 (Lactivicin), BO-2727, MEN-10700, Ro-48-8724, 西佛西麗 (Cefosilis), SB-216477, S-4661, GG-326, BLA-857, PGE-8335534, PGE-542860, LB-10522, GV-129606, BO-2052A, CS-834, MK-826, YH-1226, YM-40220, MDL-63908, FCE-25199, 班尼吡念 (Panipenem), TOC-50, TOC-39, TOC-29, E-1101, 沙羅吡念 (Sulopenem), DU-6681, MC-02479, 鐵蒿西林 (Temocillin), 卡莫南 (Carumonam), Ro-25-0534, SUN-A-0026, WS-1358A, Ro-25-1132, CGP-57701, CGP-37697A, TMA-230, Syn-2190, 比亞吡念 (Biapenem), CS-834, DWP-204, DX-8739, CS-976, CKD-529, ER-35786, DZ-2640, 4-AAz, KR-21012, R0-25-0993, DA-1211, BMS-181139, J-11225, L-786392, DK-35C, Ro-25-6833, S-1090, E-1101, FK-518, DP-736, 西狄脫廉 (Cefditoren), LY-215891, R0-09-1428, 西達羅米 (Cefdaloxime), 西佛色麗 (Cefoselis), KST-150185, Ro-09-1227, 西麗丁 (Cefclidin), 西福培南 (Cefluprenam), 西福添 (Cefotiam), LB-10522, 西坎尼 (Cefcanel), BRL-57342, 西皮米 (Cefprirome), YH-1226, 西普茲 (Cefprozil), CKD-604, KST-150288, 西卡潘



五、發明說明 (37)

(Cefcapene), Ro-24-8138, FK-312, 西福若班 (Cefozpran), RU-59863, 西堤不丹 (Ceftibuten), FR-193879, FK-041, 西丁爾 (Cefdinir), CP-6679, R0-63-9141, CFC-240, 西賓米佐 (Cefpimizole), 西米諾 (Cefminox), 西塔米特 (Cefetamet), CP-0467, PGE-7119699, R0-48-8391, AM-1817, AM-1732, MC-02002, BO-1341, BK-218, Ro-25-4835, R0-25-2016, YM-40220, Ro-23-9424, LY-206763, CR-240, YH-1266, MC-02331, Ro-44-3949, MC-02306, Ro-25-7103, BMS-180680。較佳 β 內醯胺抗生素為阿莫西林, 拿夫西林, 西法朵斜, 西崔松, 西法克, 阿周南, 西塔茲米, 伊米吡念, 米羅吡, 麗堤吡念, 西塔麗丁 (Ceftazidime), 畢波西林, 克勞麗尼酸 (Clauvlinic acid), 西非米, 西佛西汀, 西佛塔米, 西非西米 (Cefixime), 李福茲丁 (Lefluzidine) 及其衍生物。

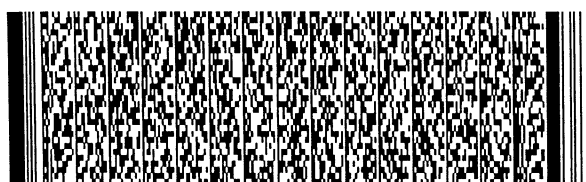
糖肽抗生素之特徵為多環肽中心及至少一個糖附接於各個位置, 其中以萬古黴素為重要實例。含括於此類定義之糖肽類別之配基可參考「糖肽類之分類、發生與發現」作者 Rao, R.C. 及 Crandall, L.W. (「藥物及醫藥科學」, 63 期, Ramakrishnan Nagarajan 編輯, Marcal Dekker 公司出版), 併述於此以供參考。揭示之糖肽標示為亞塔寧 (Actaplanin), 亞汀定 (Actinodidin), 歐打辛 (Ardacin), 亞歐辛 (Avoparcin), 亞如歐黴素 (Azureomycin), A477, A35512, A40926, A41030,



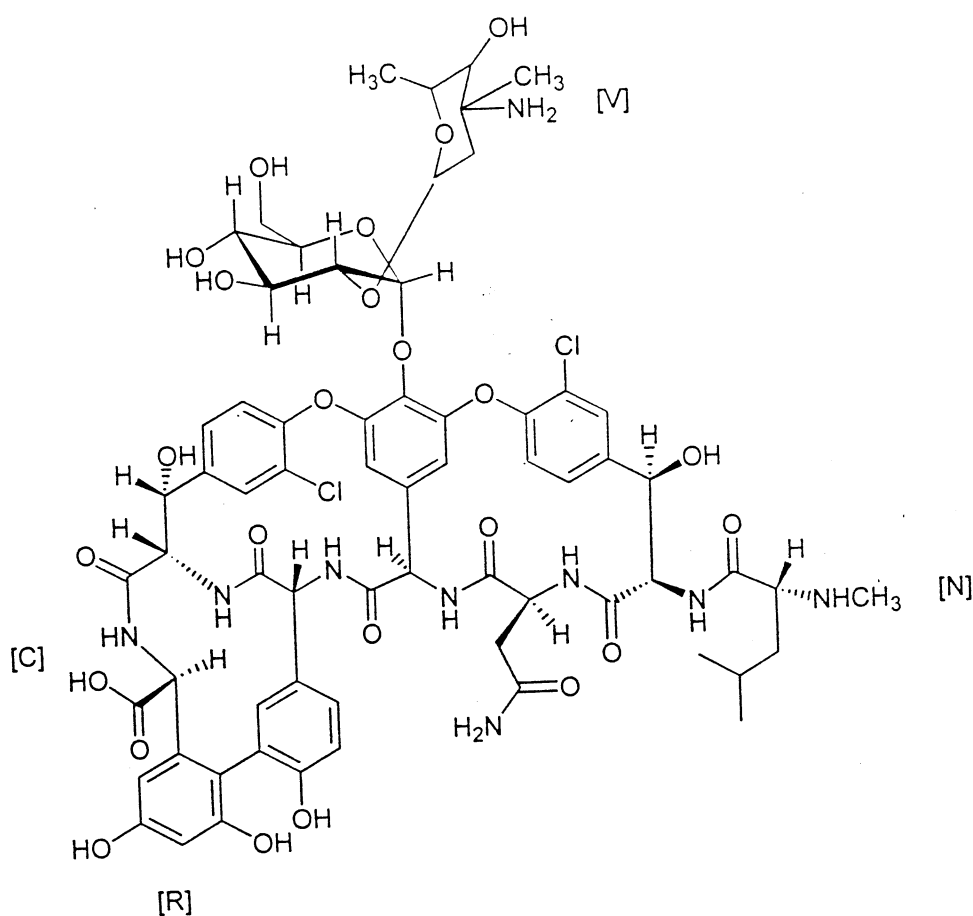
五、發明說明 (38)

A42867, A47934, A80407, A82846, A83850, A84575, A84428, AB-65, 巴黑黴素 (Balhimycin), 氯爾莫黴素 (Chloroeremomycin), 氯歐利素 (Chloroorientiein), 氯多孢子菌素 (Chloropolysporin), 狄卡寧 (Decaplanin), N-去甲基萬古黴素, 伊雷黴素 (Eremomycin), 佳拉定 (Galacardin), 和卡定 (Helvecardin), 伊如汀 (Izupeptin), 戚得林 (Kibdelin), LL-AM374, 曼諾汀 (Mannopectin), MM45289, MM47756, MM47761, MM47921, MM47766, MM55260, MM55266, MM55270, MM56579, MM56598, OA-7653, 歐林辛 (Oreentacin), 帕歐辛 (Parvodacin), 麗絲汀 (Ristocetin), 麗絲黴素 (Ristomycin), 西曼辛 (Synmonicin), 苔可寧 (Teicoplanin), UK-68597, UK-69542, UK-72051, 萬古黴素等。另一類較佳配基為如上揭示之一般糖肽類別其上不存在有糖部分。例如藉溫和水解去除旁出於萬古黴素 (如下式 II) 之酚之雙醣部分獲得萬古黴素之非糖配基。更佳類別為糖肽其已經以類似凡可糖胺 (vancosamine) 之方式進一步旁出額外醣殘基特別胺基糖苷類。

「萬古黴素」表示抗生素化合物其結構為如下式 II。

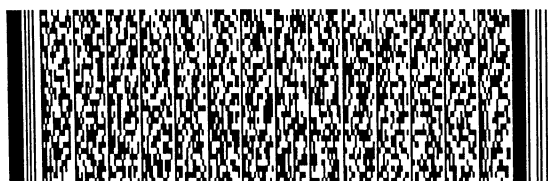


五、發明說明 (39)



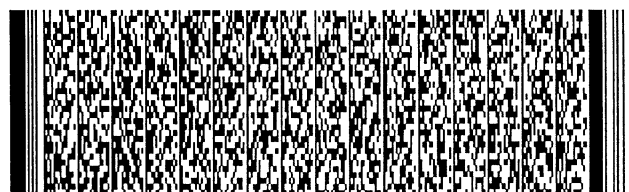
式 II

「選擇性」或「選擇性地」表示隨後出現之事件或情況可能或可未發生，及其說明包括該事件或情況發生以及未發生的案例。例如「選擇性取代糖肽」一詞述及式 I 化合物表示如上定義之配基，其中未聯結至 X 之該等位置可以或可未以如下定義之多種基取代。該術語也包括其中基本中心結構之一個胺基酸由另一胺基酸置換之例，例如述於「萬古黴素六肽及非葡萄糖萬古黴素六肽之製備及配置分



五、發明說明 (40)

析」，作者 Booth, P.M., Williams, D.H., Univ. Chem. Lab., 康橋, UK., J. Chem. Soc., Perkin Trans. I (1989), (12), 2335-9, 及「萬古黴素之艾得曼分解：萬古黴素六肽之製備」，Booth, P.M., Stone, D.J.M. Williams, D.H., Univ. Chem. Lab., 康橋, 英國化學會期刊, (1987), (22), 1694-5。『選擇性取代萬古黴素』述及本發明之多重結合劑表示萬古黴素其中於任何位置之羥基、[R]位置、於[C]位置之羥基或於[V]或[N]位置(其未附接至聯結基X)之胺基可或可未由多種基取代。此等基包括： R^a ，此處R於各次出現時係選自烷基，烷基選擇性以1-5個選自O，S，或 $-NR^b$ 之原子插入，此處R為烷基，芳基或雜芳基，全部皆為選擇性取代之鹵烷基、烯基、炔基、烷基胺基、烷基胺基烷基、環烷基、烷醯基、芳基、雜芳基、雜環基、額外糖殘基特別胺基糖苷類全部皆選擇性定義如上；及： NR^cR^d 其中R及R分別為氫，烷基，烯基，炔基，環烷基，烷醯基，芳基，雜芳基，芳基烷基或雜芳基烷基，或R及R當與其附接之氮原子結合時可表示雜環基，第四級烷基及芳基銨化合物，吡啶鎘離子，磺鎘離子等，全部皆經選擇性取代，定義如上。較佳[C]取代之實例為二甲基胺基丙基胺基及葡萄糖胺基；及較佳[V]取代之實例為烷基例如正癸基，或烷基胺基烷基例如正癸基胺基乙基。『選擇性取代萬古黴素之非糖部分』當述及本發明之多重結合技術表示萬古黴素非糖部分其中於任何位置之羥基特別於[O]位置、[R]位置之羥基，於[C]位置

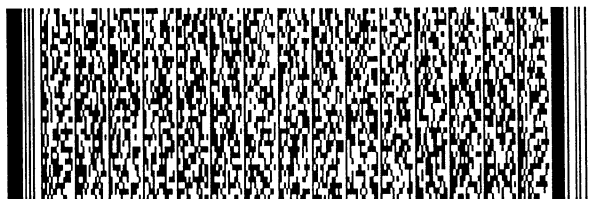
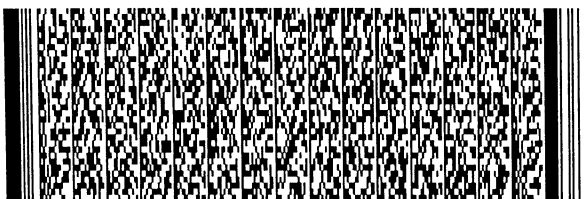


五、發明說明 (41)

之羧基或於 [N] 位置之胺基其未附接至聯結基 X 者可或可未由如上定義之多種 -R 嚙取代。

此處使用「轉糖酶之基質」一詞表示轉糖酶之分子目標。酶基質結合至酶及最終導致合成細菌細胞壁。此種之作用受結合至酶本身及 / 或酶基質之配基領域限制。配基例如萬古黴素結合至此種酶基質且作用於「阻隔」酶基質而防止其被酶辨識因而隨後被用於構成細菌細胞壁。也逐漸覺得若干糖肽類或其衍生物可直接結合且抑制轉糖酶。

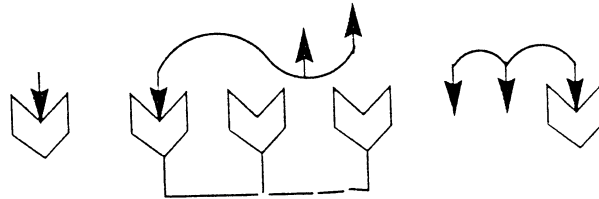
「多重結合化合物或劑」一詞表示一種化合物其可具有多價，定義如後，且含有 2-10 個配基共價鍵結至一或多個聯結基。各案例中，多重結合化合物之各配基及聯結基係獨立選擇因此多重結合化合物包括對稱性化合物（亦即各個配基以及各個聯結基皆相同）及非對稱化合物（亦即至少有一個配基與其它配基不同及 / 或至少有一個聯結基與其它聯結基不同）。多重結合化合物提供之生物及 / 或治療效果比較其相當之且可供結合用之未聯結配基之聚集體提供之效果更高。換言之附接至多重結合化合物之配基之生物及 / 或治療效果係大於藉等量未結合化合物可用於結合至配基結合位置（受體）所達成的效果。「生物或治療效果增高」一詞包括例如：親和力增高，對目標的選擇性增高，強度增高，對目標的特異性增高，效果增高，毒性減低，活性或作用時間改良，殺死細胞如真菌病原菌、癌細胞等之能力增高，副作用減少，治療指數增高，生物利用率改



五、發明說明 (42)

良，藥力學改良，活性範圍改良等。本發明之多重結合化合物具有至少一種及較佳多於一種前述效果。

「單價」用於此處表示此處定義之一個配基與此處定義之一個配基結合位置間之單一結合交互作用。須注意具有多套配基之分子當僅有一配基與一個配基結合位置交互作用時具有單價。單價交互作用示例說明如後。

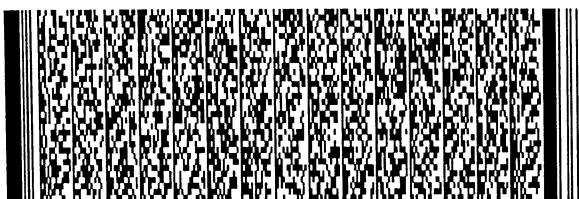
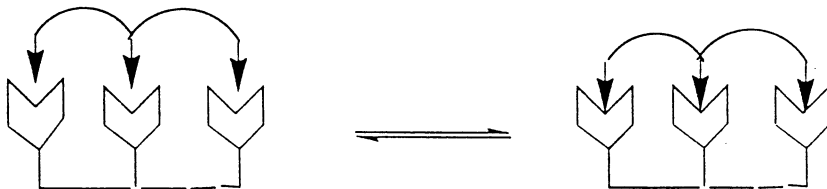


「多價」用於此處表示 2 至 10 個聯結配基 (可相同或相異) 與 2 或多個受體之對應配基結合位置 (可相同或相異) 同時結合。

例如兩個配基藉一聯結基同時結合至兩個配基結合位置可視為二價；如此聯結的三個配基為三價之例。三價示例說明帶有三個配基之多結合劑對單價結合交互作用顯示如後：



一價交互作用



五、發明說明 (43)

三價交互作用

須了解全部化合物其含有多套配基副本附著於聯結基無需具有多價現象，換言之多重結合劑之生物及/或治療效果係高於由配基結合位置(受體)可利用的未聯結配基聚集體之和。為了出現多價，藉聯結基結合的配基必須以特定方式藉聯結基呈現至其配基結合位置，俾便帶來預定配基定向結果，如此產生多重結合劑。

「強度」一詞用於此處表示配基可達成預定生物或治療效果之最低濃度。配基之強度典型係與其對配基結合位置之親和力成正比。若干案例中，強度可與其親和力成非線性關聯。比較兩種藥物強度，例如多重結合劑及其未聯結基配基之聚集體，各別之劑量-反應曲線係於相同試驗條件下決定(例如試管試驗或活體檢定分析，於適當動物模式)。發現多重結合劑比較聚集體未聯結配基於較低濃度具有相等生物或治療效果代表強度增進。

「選擇性」或「特異性」係測量配基對不同配基結合位置之結合偏好。配基相對於其目標配基結合位置相對另一配基結合位置之選擇性係以個別 K_d 值(亦即各配基-受體複合體之解離常數)之比表示；或當生物效果出現於低於 K_d 時，以個別 EC_{50} 's(對於兩個分立配基結合位置(受體)交互作用之配基產生 50%最大反應之濃度)之比表示。

「配基結合位置」一詞表示於青黴素結合蛋白質、轉肽酶、青黴素酶、頭孢子菌素酶、 β 內醯胺酶、轉肽酶之酶基質、轉糖酶及/或轉糖酶之酶基質之位置其辨識配基領



五、發明說明 (44)

域及提供配基之結合伴侶。配基結合位置可藉單元體或多元體結構定義。交互作用可產生獨特生物效果例如促效、拮抗及調控效果，或可維持正在進行中的生物事件等。

須瞭解酶或受體之參與生物多價結合交互作用之配基結合位置係受到其分子內及分子間之關聯約束至不等程度。例如配基結合位置可共價接合至單一結構，非共價結合於多元體結構，埋置於膜或聚合物母質內部等，因此比較相同結構於溶液中呈單元體存在時具有更低平移及旋轉自由度。

「惰性有機溶劑」或「惰性溶劑」一詞表示於所述相關條件下為惰性之溶劑包括僅供舉例說明之用苯，甲苯，乙腈，四氫呋喃，二甲基甲醯胺，氯仿，二氯甲烷，乙醚，乙酸乙酯，丙酮，異丁酮，甲醇，乙醇，丙醇，異丙醇，第三丁醇，二噁烷，吡啶等。除非有相反規定，否則用於本發明反應之溶劑為惰性溶劑。

「治療」一詞表示哺乳類特別人類之病理情況之治療：

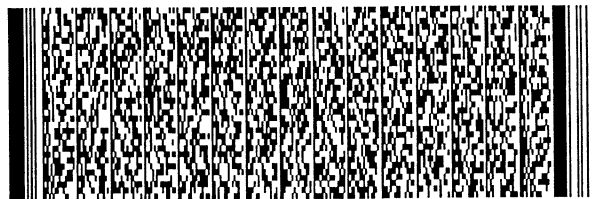
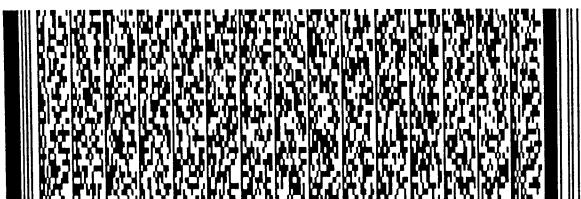
(i) 於可能好發某種病情但尚未被診斷出患有該疾病之個體預防病理情況的發生，如此治療構成疾病情況之預防性處理；

(ii) 抑制病理情況亦即停止其發展；

(iii) 緩解病理情況亦即使病理情況退行；或

(iv) 緩解由病理情況媒介的情況。

「藉由使用配基處理調控的病理情況」一詞涵蓋全部業界一般認知可成功地使用配基(其為抗菌劑)治療之全部疾



五、發明說明 (45)

病狀態 (亦即病理情況) 以及該等已經發現可藉本發明之特定多重結合化合物有效治療之疾病狀態。

「治療有效量」一詞表示多重結合化合物之量其當投予需要此種治療之哺乳類時，可發揮如上定義之治療。治療有效量係隨接受處理的個體及疾病病情，個體體重及年齡，病情嚴重程度，投藥方式等決定，方便由業界人士決定。

「聯結基」一詞以符號「X」表示，表示可共價鍵結 2 至 10 個配基 (定義如上) 之基，而其結合方式當於至少一個具有 2 或多個配基結合位置之細胞受體存在時可提供多價化合物。其它特點包括聯結基為配基定向實體其允許至少兩套配基 (可相同或相異) 附接於其上。若干案例中，配基可為生物活性。但「聯結基」一詞並未擴展至涵蓋固體惰性擔體如珠，玻璃粒子，纖維等。但須了解本發明之多重結合化合物，若有所需可附著於固體擔體，例如此種附接於固體擔體可用於分離及純化過程以及類似用途。

多價結合之實施係取決於接合配基之聯結基呈現本身給一或多個受體之配基結合位置的效率。除了呈現配基用於與配基結合位置之多價交互作用外，聯結基以空間少限制此等交互作用出現於聯結基界定之尺寸以內。如此，聯結基之結構特性 (價數，幾何，定向，大小，撓性，化學組成) 為多價化合物之特點，其於活性決定上扮演要角。

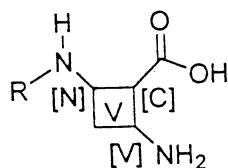
本發明使用之聯結基係選擇允許配基多重結合至涉及細胞壁生物合成及代謝之酶之配基結合位置者，此乃用於合



五、發明說明 (46)

成細菌細胞壁及/或細胞表面之前驅物，無論此等位置係位於酶結構內部、內部及周邊二者、或於其任何中間位置皆如此。

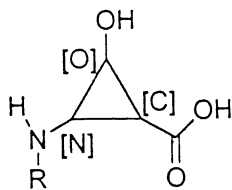
圖 9，10，14-16 中，糖肽係以簡化形式以遮蔽框說明，僅顯示羧基端標示為 [C]，糖胺端 (例如萬古糖胺) 標示為 [V]，及「非糖」胺基端標示為 [N] 如後：



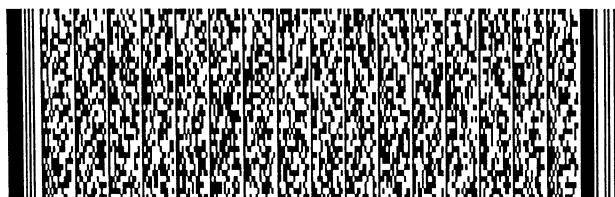
此處 R 為氫 (N-去甲基萬古黴素) 或甲基 (如於萬古黴素)。

例如一類屬於式 I 定義範圍之多價化合物其中糖肽配基係由一或多個聯結基於 [C]，[V] 或 [N] 端聯結。

另一類屬於式 I 定義範圍之多價化合物包括下述化合物，其中糖肽之非糖部分衍生物以三角形說明，僅顯示羧基端標示為 [C]，非糖羥基端標示為 [O]，及「非糖」胺基端標示為 [N] 如後：



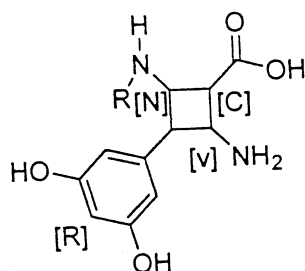
此處 R 為氫 (如於 N-去甲基萬古黴素非糖部分) 或甲基 (如於萬古黴素非糖部分)，其中非糖部分衍生物配基係由一或



五、發明說明 (47)

多個聯結基聯結於 [C]，[V] 或 [N] 端。

第三類屬於本發明範圍之化合物為其中糖肽類或其非糖部分衍生物係透過 [R] 位置聯結之化合物。說明此種聯結策略之反應圖係以前述簡化形式亦即遮蔽框說明配基其中羧基端標示為 [C]，萬古黴素胺基端標示為 [V] 及「非糖」胺基端標示為 [N]，加上 [R] 位置呈間苯二酚衍生物顯示如後：

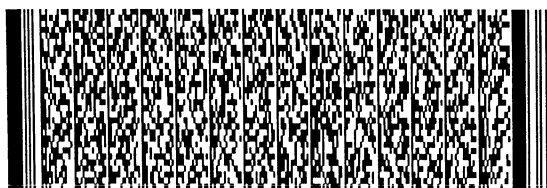


此處 R 為氫或甲基。

一般合成計畫

本發明化合物可藉下式反應圖說明之方法合成。

用於製備此等化合物之起始物料及反應物為商業供應商取得例如亞力胥 (Aldrich) 化學公司 (美國威斯康辛州密瓦基)，拜肯 (Bachem) (美國加州多倫斯)，伊米加雪密公司 (Emka-Chemie) 或西格瑪 (Sigma) (美國密蘇里州聖路易) 或可藉業界人士已知方法遵照下列參考文獻陳述之程序製備，如 Fieser and Fieser 有機合成反應劑，1-15 期 (約翰威利父子公司，1991 年)；Rodd 碳水化合物化學，1-5 期及補遺 (Elsevier 科學出版公司，1989 年)，有機反應，1-40 期 (約翰威利父子公司，1991 年)，March 先進有機化學 (約翰



五、發明說明 (48)

威利父子公司，第4版)及 Larock理解有機轉形(VCH出版公司，1989年)。

反應之起始物料及中間物若有所需可使用習知技術分離及純化，包括但非限於過濾、蒸餾、結晶、層析等。此等材料可使用習知手段包括物理常數及光譜資料特徵化。

此外須瞭解典型或對其它製程條件指定的較佳製程條件(亦即反應溫度、時間、反應物莫耳比、溶劑、壓力等)除非另行指示否則也可使用於此。最佳反應條件可隨使用之特定反應物或溶劑改變，但此等情況係由業界人士經由例行最佳程序決定。

此外如業界人士顯然易知，可能需要習知保護基來防止某些官能基進行非期望的反應。對特定官能基之適當保護基的選擇以及保護及脫保護的適當條件選擇為業界人士眾所周知。例如無數保護基及其引進及去除述於 T.W.

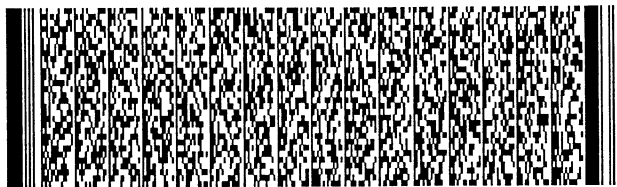
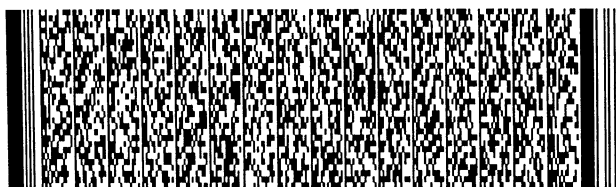
Greene及 G.M. Wuts, 有機合成之保護基，第二版，威利公司，紐約，1991年及其中引述之參考文獻。

此等反應計畫僅為本發明化合物可藉此合成之若干方法之說明例，業界人士參照本揭示內容後將可對此等反應計畫做出多種修改且將顯然自明。

式(I)多重結合化合物之製備

一般而言二價式(I)多重結合化合物可如下反應圖A之說明製備。

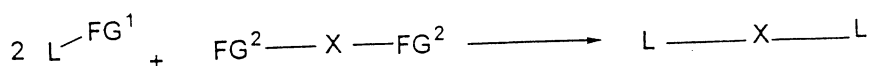
二價式(I)多重結合化合物可如下反應圖A所示，共價附接配基L至聯結基X製備。



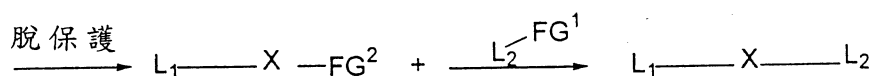
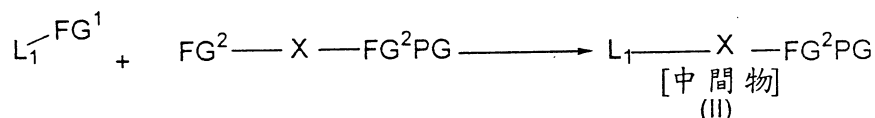
五、發明說明 (49)

反應圖 A

方法 (a)



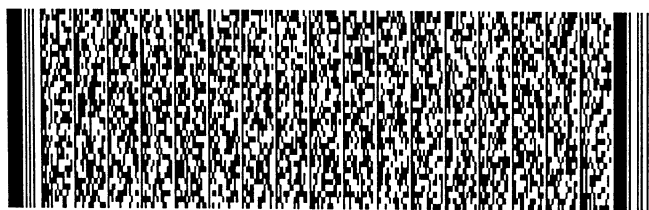
方法 (b)



方法 (a) 中，二價式 (I) 多重結合化合物係以單一步驟經由共價附接配基 L 至聯結基 X 製備，此處 FG^1 及 FG^2 表示官能基例如鹵原子，假鹵基，二羥硼酸基，胺基，羥基，硫基，醛基，酮基，羧基，羧基衍生物如鹽鹵，酯基，鹽胺基等。此種方法較佳用於製造兩個配基為相同之式 (I) 化合物。

方法 (b) 中，式 (I) 化合物係以逐步方式藉由共價附接一配基 L 與配基 X 製備，此處 FG^1 及 FG^2 表示如上定義之官能基，及 FG^2PG 為可獲得式 (II) 中間物之經保護之官能基。配基上第二官能基脫去保護接著與配基 L_2 (可與配基 L 相同或相異) 反應，則獲得式 (I) 化合物。此種方法適合製備其中配基非相同之式 (I) 化合物。

配基係使用習知用於共價聯結配基至聯結基之化學技術共價附接至聯結基。可獲得此種聯結之反應化學為業界眾



五、發明說明 (50)

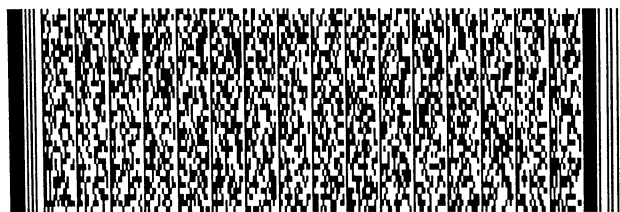
所周知，涉及使用聯結基及配基上的互補官能基，示於下表 I。

表 I

代表性互補結合化學

第一反應基	第二反應基	鍵聯
羧基	胺	醯胺
磺醯鹵	胺	磺醯胺
羥基	烷基 / 芳基鹵	醚
羥基	異氰酸酯	胺基甲酸酯
胺	環氧基	β -羥胺
胺	烷基 / 芳基鹵	烷基胺
羥基	羧基	酯
胺	醛 / NaCNBH_3	胺
羥基胺	磺醯鹵	磺醯胺
醛	胺 / NaCHBH_3	胺
醛	胺 / NaCHBH_3	胺
胺	異氰酸	脲

例如聯結基或 β -內醯胺之羧酸與 β -內醯胺或聯結基之第一級或第二級胺於適當眾所周知之活化劑如二環己基甲二醯亞胺存在下反應結果生成醯胺鍵共價聯結 β -內醯胺至聯結基；聯結基或 β -內醯胺之胺基與 β -內醯胺或聯結基之磺醯鹵於鹼如三乙基胺、吡啶等存在下反應結果生成磺醯胺鍵共價聯結 β -內醯胺至聯結基；及聯結基或 β -內醯胺之醇或酚基與 β -內醯胺或聯結基之烷基或芳基鹵於



五、發明說明 (51)

鹼如三乙基胺、吡啶等存在下反應結果生成醚鍵共價聯結 β -內醯胺至聯結基。

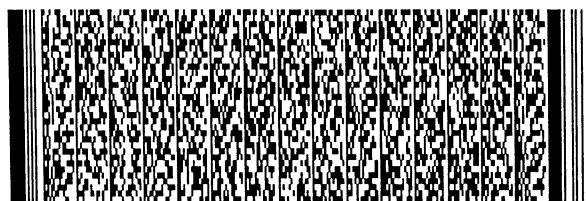
任何化合物屬於抗菌劑皆可用作本發明之配基。典型選用作為配基之化合物含有至少一個官能基例如胺基、羥基、巯基或羧基等及允許化合物方便偶合至聯結基。含有此種官能基之化合物為業界已知或可使用習知反應劑及程序藉例行修改已知化合物製備。

聯結基可附接至配基分子之不同位置而達成配基領域之不同方向性，因而輔助多價態。雖然配基的多個位置於合成上皆可實際用於聯結，但較佳保留對配基-受體結合最重要的該等配基次級結構。

業界人士顯然易知前述化學並非限於製備二價式(I)多重結合化合物而可用於製備三價、四價等式(I)多重結合化合物。

聯結基附接於配基之位置可保有配基領域-配基結合位置交互作用，特別允許配基之配基領域自行定向而結合至配基結合位置。此等位置及鍵聯合成方案皆為業界眾所周知。聯結基一詞涵蓋非屬配基部分之任何部分。

配基領域之相對方向性顯示為衍生自配基附接至聯結基之特定點以及顯示於骨架幾何。配基上可進行可接受之取代位置之決定典型係基於先前有關配基及/或同系物之結構-活性關係(SAR)之知識及/或有關配基-受體複合體之結構資訊(例如X光晶相學，NMR等)。此等共價附接位置及合成方法為業界眾所周知。於附接至選定的聯結基(或附接



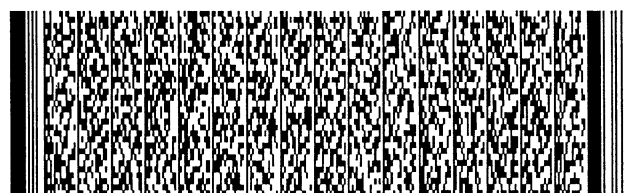
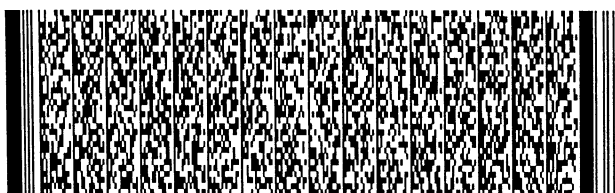
五、發明說明 (52)

至聯結基之有意義部分例如聯結基之2-10個原子)後，可於相關檢定分析測試單價聯結基-配基接合物是否仍然保有活性。

聯結基當共價接合至配基時，提供生物相容性，且大致非免疫原性多重結合化合物。多重結合化合物之生物活性對聯結基之價數、幾何、組成、大小、撓性或剛性等及對多重結合化合物之整體結構高度敏感，以及對聯結基上是否存在有陰離子電荷或陽離子電荷，聯結基之相對遠水性/親水性高度敏感。如此聯結基較佳選擇可獲得多重結合化合物之最大生物活性。通常聯結基可選自任何有機分子構成體，其定向二或多配基至受體而允許多價。就此方面而言，聯結基可視為配基排列俾便獲得預定配基定向結果的「骨架」，如此產生多重結合化合物。

例如不同方向性可藉由於骨架包括含單環或多環基，包括芳基及/或雜芳基，或合併一或多個碳-碳多鍵之結構(烯基，伸烯基，炔基或伸炔基)達成。其它基也包括寡聚物及聚合物其為分支鏈或直鏈物種。較佳具體例中，剛性可藉由存在有環狀基(例如芳基，雜芳基，環烷基，雜環基等)提供。其它較佳具體例中，環為六或十員環。又更佳具體例中，環為芳香環例如苯基或萘基。

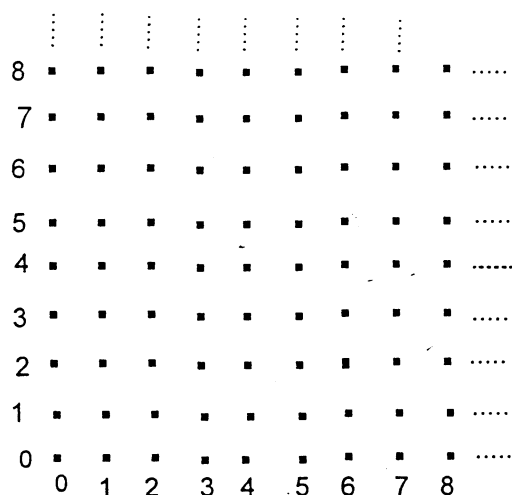
聯結基之不同疏水/親水特性以及帶電部分之存在或不存在方便由業界人士控制。例如衍生自六亞甲基二胺($(\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_6\text{NH}_2)$)或相關多胺類之聯結基之疏水性可藉由使用聚(氧伸烷基)置換伸烷基而大體變得更為親水性，例如



五、發明說明 (53)

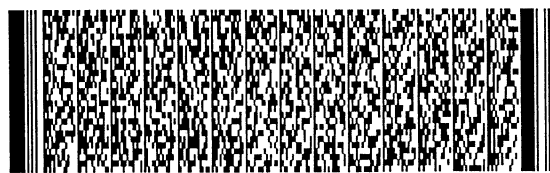
於市售之傑法民 (Jeffamines)。

不同骨架可設計成提供配基之較佳方向性。此等骨價可以點陣 (如下示) 表示，其中各點可能為一個原子，例如 C, O, N, S, P, H, F, Cl, Br 及 F, 或該點另外可能表示該位置的原子不存在。為了輔助瞭解骨架結構，下圖係以二度空間陣列說明骨架，但顯然骨架實際上可為三度空間陣列：



各點為一個原子選自碳、氫、氧、氮、硫、磷或鹵原子，或該點表示空間的一點 (亦即原子不存在)。如業界人士顯然易知，方格中僅有某些原子可以作為配基的附接點，亦即 C, O, N, S 及 P。

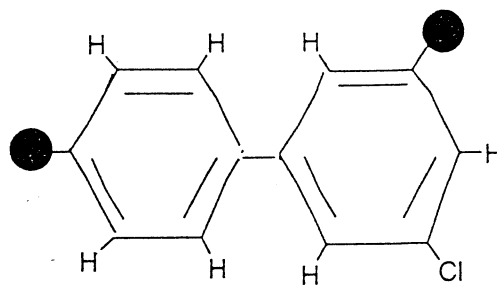
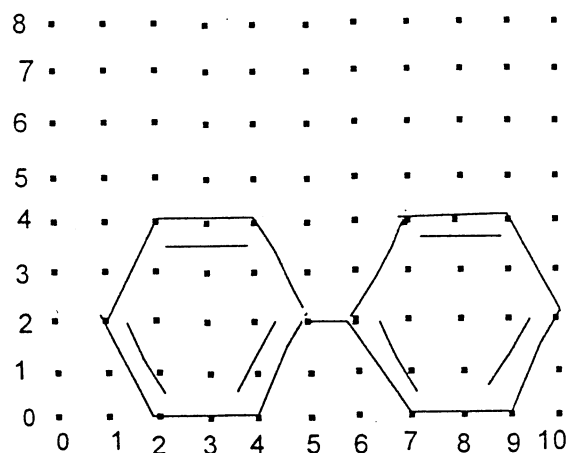
由於尋常化學鍵結之約束，原子可透過鍵結 (單鍵、雙鍵或參鍵具有可接受的共振及互變異構形式) 彼此聯結。配基可透過單鍵、雙鍵或參鍵附接至骨架 (帶有化學可接受之互變異構及共振形式)。多配基 (2至 10個) 可附接至骨架因此毗鄰配基間的最小最短路徑距離不超過 100個原



五、發明說明 (54)

子。較佳聯結基聯結至配基經選擇而使二毗鄰配基間之最大空間距離不超過 100 埃。

由方格呈現之聯結基之實例對聯苯構成體說明如後。

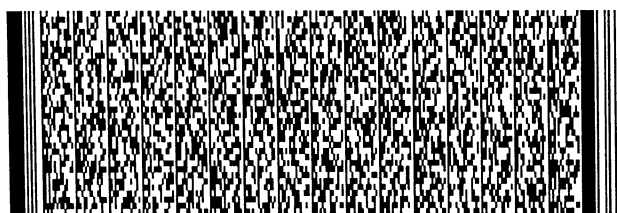


節點 (1, 2), (2, 0), (4, 4), (5, 2), (4, 0), (6, 2), (7, 4), (9, 4), (10, 2), (9, 0), (7, 0) 全部表示碳原子。節點 (10, 0) 表示氯原子。所有其它節點 (或點) 為空間點 (亦即表示原子不存在)。

節點 (1, 2) 及 (9, 4) 為附接點。氫原子固定於節點 (2, 4), (4, 4), (4, 0), (2, 0), (7, 4), (10, 2) 及 (7, 0)。節點 (5, 2) 及 (6, 2) 係透過單鍵聯結。

呈現之碳原子係以單鍵或雙鍵聯結，考慮共振及 / 或互變異構原理。

骨架 (聯結基) 與配基之交叉以及確實骨架 (聯結基) 本身可具有多種不同鍵結類型。三種接續原子排列之可接受類型示於下圖：

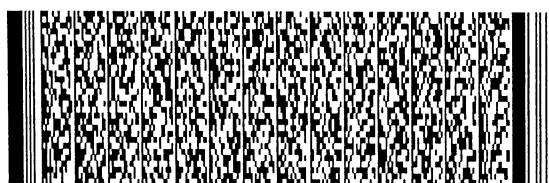


五、發明說明 (55)

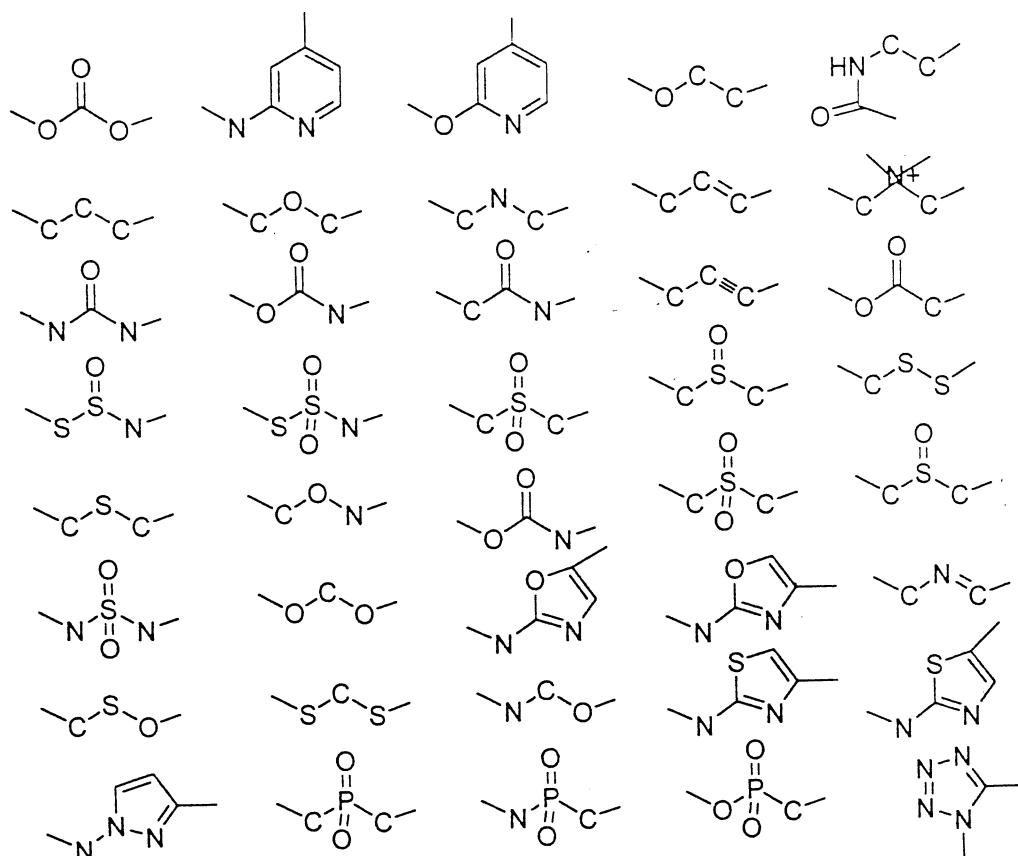
C C C	N C C	O C C	S C C	P C C
C C N	N C N	O C N	S C N	P C N
C C O	N C O	O C O	S C O	P C O
C C S	N C S	O C S	S C S	P C S
C C P	N C P	O C P	S C P	P C P
C N C	N N C	O N C	S N C	P N C
C N N	N N N	O N N	S N N	P N N
C N O	N N O	O N O	S N O	P N O
C N S	N N S	O N S	S N S	P N S
C N P	<u>N N P</u>	O N P	S N P	P N P
C O C	N O C	O O C	S O C	P O C
C O O	N O N	O O N	S O N	P O N
C O C	N O O	O O O	S O O	P O O
C O P	<u>N O P</u>	O O S	S O S	P O S
		<u>O O P</u>	<u>S O P</u>	<u>P O P</u>
C S C	N S C	O S C	S S C	P S C
C S N	N S N	O S N	S S N	P S N
C S O	N S O	O S O	S S O	P S O
C S S	N S S	O S S	S S S	P S S
C S P	<u>N S P</u>	O S P	<u>S S P</u>	<u>P S P</u>
C P C	N P C	O P C	S P C	P P C
C P N	N P N	O P N	S P N	P P N
C P O	N P O	O P O	S P O	P P O
C P S	N P S	O P S	S P S	P P S
<u>C P P</u>	<u>N P P</u>	<u>O P P</u>	<u>S P P</u>	<u>P P P</u>

業界人士可識別可產生多價化合物之鍵結類型。產生此等鍵結排列之方法述於March「先進有機化學」第4版，威利科學公司，紐約州紐約(1992年)。此等排列說明上圖所示點陣方格。顯示五種最佳原子的全部可能排列。各個原子有多種可接受的氧化態。下方畫線的鍵結排列較為不可接受且較不佳。

前述鍵結類型之分子結構可用作聯結基組成分之例顯示如後。

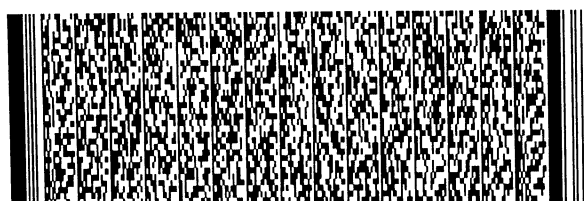


五、發明說明 (56)



適當骨架幾何之識別及配基領域呈現之大小為組成具有較高活性之多重結合化合物之主要步驟。系統性空間研究策略可透過迭代方法用來輔助識別較佳骨架。圖 1 說明決定最佳骨架對配基領域之呈現方向性的有用策略。多種其它策略為分子設計業界人士已知且可用於製備本發明化合物。

如圖 1 所示，環繞類似中心核結構之呈現向量例如苯基結構 (A 圖) 及環己烷結構 (B 圖) 可改變，如同配基領域與中心結構之間距 (亦即附接部分長度) 可改變般。須注意此處所示以外之中心結構可用於決定配基之最佳骨架呈現方向



五、發明說明 (57)

性。該方法要求使用多套相同中心核結構或不同類型顯示中心的組合。

前述方法可擴展至三元體(圖2)及更高價數化合物(圖3及4)。

如前述產生的集合中個別化合物之檢定分析將可獲得具有預定較高活性(例如強度,選擇性等)之化合物子集。使用例如組裝分子動力學等技術分析此子集將提供最有利於預定性質的骨架方向性。廣泛多種聯結基為市面可得(例如參考供應化學品字典(ACD))。多種適用於本發明之聯結基係屬於此種類別。其它可方便藉業界已知方法合成及/或說明如後。

已經選定較佳骨架幾何,聯結基之物理性質可藉由改變化學組成而最適化。聯結基組成可以多種方式改變而達成多重結合化合物之預定物理性質。

因此可知聯結基組合有多種機率。聯結基之例包括脂族部分、芳族部分、類固醇部分、肽類等。特例為肽類或聚醯胺類、烴類、芳族基、醚類、脂質類、陽離子基或陰離子基或其組合。

舉例如後,但須瞭解可做出多種變化及可取代相當變化而未悖離本發明之精髓及範圍。例如聯結基性質可藉加入或插入輔助基於聯結基而修改,例如改變多重結合化合物(於水、脂肪、脂質、生物體液等)之溶解度,疏水性,親水性,聯結基撓性,抗原性,安定性等。例如導入一或多個聚(乙二醇)(PEG)基於聯結基可提高多重結合化合物之



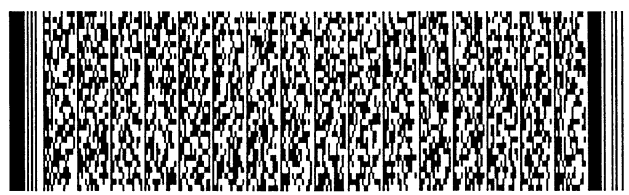
五、發明說明 (58)

親水性及水溶性，增加分子量及分子大小，以及隨著未經 PEG 化聯結基性質而定可延長於活體內的保留時間。進一步 PEG 可降低抗原性且可能提高聯結基之整體剛性。

補助基可增進聯結基之水中溶解度 / 親水性，如此所得多重結合化合物可用於實施本發明。如此，於本發明之範圍內使用補助基例如聚(乙二醇類)，醇類，多元醇類(如甘油，丙氧酸甘油酯，糖類，包括單糖，寡糖等)，羧酸酯類(例如小的麩胺酸、丙烯酸等重複單位)，胺類(例如四伸乙基五胺)等)提升本發明之多重結合化合物之水中溶解度及 / 或親水性。較佳具體例中，用於改良水中溶解度 / 親水性之補助基為聚醚。

合併親脂補助基於聯結基結構可提升此處所述多重結合化合物之親脂性及 / 或遠水性，且屬本發明之範圍。可用於本發明之聯結基之親脂基範例包括例如芳基及雜芳基，其如前述可為無取代或以其它基取代，但至少可以允許共價附接至聯結基之基取代。其它可用於本發明之聯結基之親脂基包括於水性介質不會形成雙層，直到達較高濃度為止的脂肪酸衍生物。

又本發明範圍內，使用可使多重結合化合物合併至囊體或其它膜狀結構如脂小體或小膠粒之補助基。「脂質」一詞表示任何可形成之雙層之脂肪酸衍生物，故脂質物質之遠水部分朝向雙層定向，而親水部分朝向水相定向。衍生自磷酸根、羧酸根、硫酸根、胺基、硫基、硝基及其它基之親水特性為業界眾所周知。遠水性可藉含括下列基提

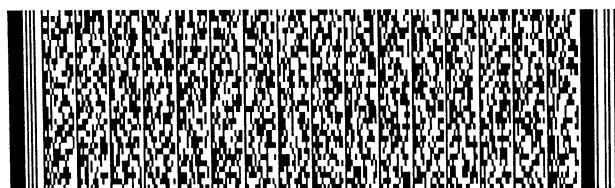


五、發明說明 (59)

供，包括但非限於含至多 20 個碳原子之長鏈飽和及未飽和脂族烴基，及由一或多個芳基，雜芳基，環烷基及 / 或雜環基取代之此等基。較佳脂質為磷酸甘油酯類及鞘磷脂類，其代表例包括磷脂基膽鹼，磷脂基乙醇胺，磷脂基絲胺酸，磷脂基肌糖醇，磷脂酸，棕櫚醯基磷脂基膽鹼，離磷脂基膽鹼，離磷脂基乙醇胺，二棕櫚醯基磷脂基膽鹼，二油醯基磷脂基膽鹼，二硬脂醯基磷脂基膽鹼或二亞油醯基磷脂基膽鹼皆可使用。其它缺磷化合物例如鞘磷脂及糖鞘磷脂族亦屬定義為脂質之範圍。此外，前述親兩性脂質可混合其它包括三酸甘油酯及固醇類之脂族。

聯結基之撓性可藉含括龐大及 / 或剛性補助基操控。存在有龐大或剛性基可能妨礙以聯結基之鍵，或聯結基與補助基之鍵，或聯結基與官能基之鍵為軸旋轉。剛性基包括例如其組態受存在於環及 / 或多鍵限制之基，例如芳基，雜芳基，環烷基，環烯基及雜環基。其它可賦與剛性之基包括多肽基如寡脯胺酸鏈或多脯胺酸鏈。

剛性也可以靜電方式提供。如此若補助基帶正或負電荷，則具有類似電荷之補助基將迫使顯現的聯結基成為可提供類似電荷間最大距離之組態。使類似電荷基彼此靠近之能量代價將使聯結基固定於可維持帶相同電荷補助基分開之組態。又帶有相反電荷之補助基傾向於吸引至帶相反電荷之相對部分，可能成為分子內及分子間離子鍵。此種非共價機轉傾向於將聯結基維持成允許帶相反電荷基間鍵結。加入帶電補助基，或當添加至聯結基後脫去保護時，



五、發明說明 (60)

包括脫保護羧基，羥基，巯基或胺基，經由改變 pH、氧化、還原或其它業界人士已知可去除保護基之機轉而帶有一個潛電荷屬於本發明之範圍。

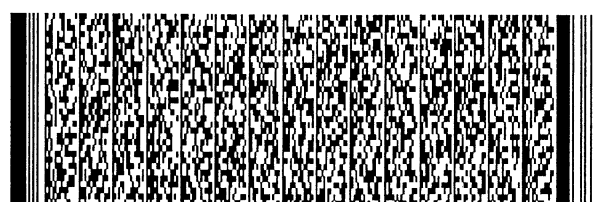
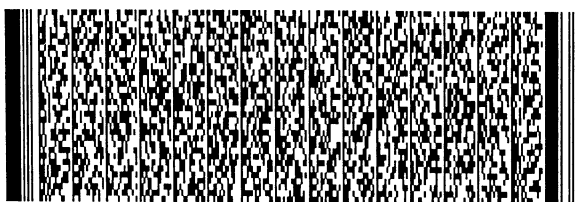
也可藉由內部氫鍵或疏水塌陷提供剛性。

龐大基包括例如大原子、離子(例如碘，硫，金屬離子等)或含大原子基，多環基，包括芳族基、非芳族基及合併一或多個碳-碳多鍵之結構(亦即烯類及炔類)。龐大基也包括分支及直鏈之寡聚物及聚合物。分支物種預期比直鏈物種可提高每單位分子量增重之結構剛性。

較佳具體例中，剛性係由於存在有環狀基(例如芳基，雜芳基，環烷基，雜環基等)。其它較佳具體例中，聯結基包含一或多個六員環。又進一步較佳具體例中，環為芳基例如苯基或萘基。

鑑於前文，顯然妥為選擇聯結基獲得適當方向性、限制/未受限制旋轉、預定疏水/親水程度等屬於業界技巧範圍。去除或降低此處所述多重結合化合物之抗原性亦屬本發明之範圍。某些案例中，多重結合化合物之抗原性可使用例如聚(乙二醇)等基消除或減低。

如前文說明，此處所述多重結合化合物包含 2-10 個配基附接於聯結基，聯結基附接配基之方式為可呈現給酶用於與其上/其內之配基結合位置進行多價交互作用。聯結基於空間上限制交互作用發生於聯結基界定之尺寸以內。此等及其它因素比較等數配基用於單一結合形式，大增多重結合化合物之生物活性。

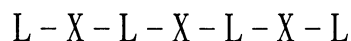


五、發明說明 (61)

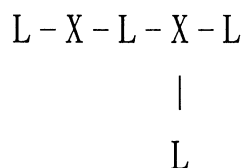
本發明之多重結合化合物較佳以實驗式 $(L)_p(X)_q$ 表示，此處 L 、 X 、 p 及 q 定義如前。意圖含括數種配基可聯結在一起之方式，俾便達成多價目的，詳細說明如後。

如前述，聯結基可視為配基附著的骨架。如此，須辨識配基可附著於骨架之任何適當位置，例如附著於直鏈終端或中間位置。

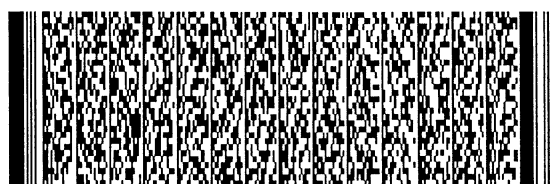
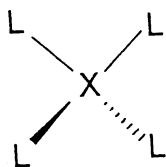
最簡單且最佳之多重結合化合物為二價化合物，其可表示為 $L-X-L$ ，此處 L 為配基且為相同或相異，及 X 為聯結基。此種二價化合物實例提供於圖 1 此處各遮蔽圓表示配基。三價化合物也可以線性方式呈現，亦即 $L-X-L-X-L$ 重複單位順序，其中 L 為配基且於各次出現時為相同或相異， X 亦然。但三元體亦可為包含三個配基附著於一個中心的多重結合化合物，如此表示為 $(L)_3X$ ，此處聯結基 X 包括例如芳基或環烷基。本發明之三價及四價化合物之說明可分別參考圖 2 及 3，此處再度遮蔽圓表示配基。四價化合物例如以線性陣列呈現：



分支陣列例如



(類似丁烷異構物之分支構成體，亦即正丁基，異丁基，第二丁基及第三丁基)或四面體陣列例如

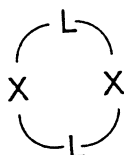


五、發明說明 (62)

此處 X及 L定義如文。另外可呈現為如上烷基、芳基或環烷基衍生物與四個配基附接至中心聯結基。

相同考量適用於本發明之含 5-10個配基之高級多重結合化合物如圖 4之舉例說明，再度遮蔽圓表示配基。但為了多重結合劑附著至中心聯結基例如芳基或環烷基，顯然需有足量附著位置於聯結基來配合存在的配基數目；例如苯環不可直接配合多於 6個配基，而多環聯結基（例如聯苯）可配合較多配基。

前述化合物另外可表示為環狀鏈形式：

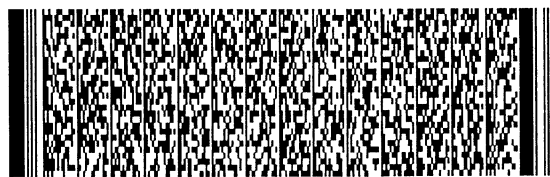


及其變化例。

全部前述變化例皆意圖屬於由式 $(L)_p(X)_q$ 定義之本發明之範圍。

此外聯結基部分可於任何原子藉一或多個烷基、取代烷基、環烷基、取代環烷基、烯基、取代烯基、環烯基、取代環烯基、炔基、取代炔基、芳基、雜芳基及雜環基選擇性地取代於其中任何一個原子。

有鑑於前文聯結基之說明，須了解「聯結基」當與「多重結合化合物」一詞合併使用時，包括多重結合化合物內部之一個共價連續單一聯結基（例如 $L-X-L$ ）及多個共價非連續聯結基（ $L-X-L-X-L$ ）。



五、發明說明 (63)

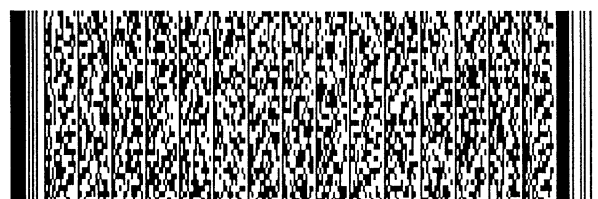
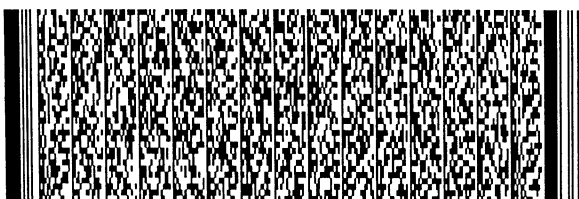
綜合性存庫

前述方法可用於識別具有多重結合性質之多元體化合物之綜合性辦法。

特別，多重結合化合物之個別配基相對於目標之相關結合位置陣列適當毗鄰設置等因素對於獲得多重結合化合物與其目標之最佳交互作用，以及透過多價獲得最高生物優點而言相當重要。一種辦法係識別候選多重結合化合物存庫，其具有跨據特定目標相關之多重結合參數性質。此等參數包括：(1)配基身分，(2)配基方向，(3)構成體價數，(4)聯結基長度，(5)聯結基幾何，(6)聯結基物理性質，及(7)聯結基化學官能基。

可能具有多重結合性質之多重結合化合物存庫(亦即候選多重結合化合物)，且包含多種此等變數之存庫經準備後透過習知對應於選定配基以及預定多重結合參數之檢定分析評估此等存庫。與此等變數相關之考慮列舉如下：
配基之選擇：

單一配基或一組配基選擇合併入候選多重結合化合物存庫，該存庫係針對特定生物目標。選用之配基之唯一要求為其可與選定之目標交互作用。如此，配基可為已知藥物，已知藥物之修改形式，已知藥物之次級結構，或已知藥物之修改形式之酶基質(其可能與目標產生競爭交互作用)或其它化合物。配基較佳基於已知有利性質選擇，且可投射而被攜帶過去或放大成為多重結合形式。有利的性質包括於人類病人驗證安全有效，具有適當PK/ADME側錄

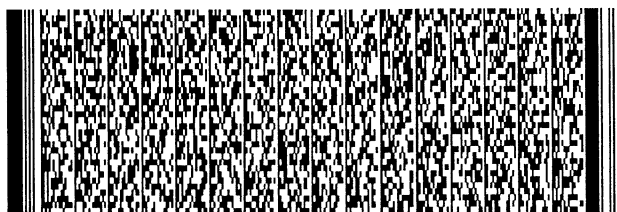
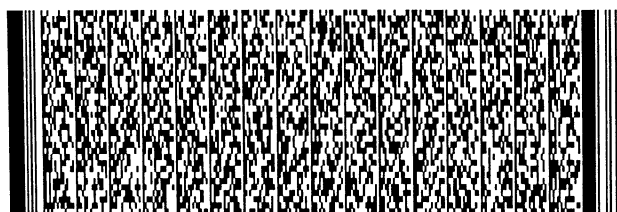


五、發明說明 (64)

(profile)，合成近接性及預定物理性質如溶解度、log P 等。但要緊地需注意由前表具有不利性質之配基透過多重結合化合物形成之過程可獲得較為有利的性質；亦即配基基於此種基準時無需被排除。例如對特定目標不夠強力，因而無法於人體產生效果之配基當以多重結合形式存在時可能變得高度強力有效。強力有效之配基，但因非機轉關聯毒性副作用而無用者作為多重結合化合物可具有較高的治療指數（強度相對於毒性）增高。於活體內具有短半生期的化合物作為多重結合化合物時，半生期延長。限制其用途之配基物理性質（例如由於溶解度低、疏水性、親水性造成生物利用率不良）可於多重結合形式理性調控，提供具有符合預定物理用途之理性質的化合物。

方向性：配基附著點及聯結化學之選擇

對各配基選擇數點來將配基附著於聯結基。配基/附著基被選定之附著點經官能化，而含有互補的反應性官能基。如此允許於多個相關方向探察配基呈現給它的受體的效果，此乃一項重要的多重結合設計參數。選擇配合點的唯一要求係附著點不會降低配基活性。此種附著點可藉可取得之結構資訊識別。另外，藉核磁共振評估配基/目標結合將可識別配基/目標結合非必要的位置。例如參考 Fesik 等人美國專利 5,891,643。當無法取得此種結構資訊時，利用配基之結構-活性關係 (SAR) 將提示允許與不允許作實質結構變化的位置。於不存在有結構資訊及 SAR 資訊之情況下，單純以多個附著點選擇的存庫允許以多個分立

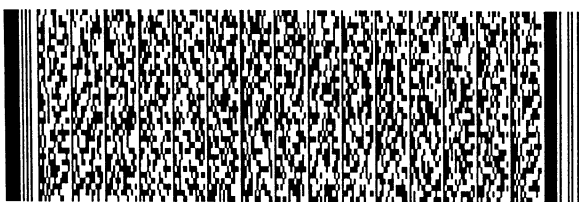


五、發明說明 (65)

方向呈現配基。隨後評估存庫指示何者位置適合附著。

要緊地，需強調確實會消除單元體配基活性之附著位置也較佳包括於存庫的候選多重結合化合物，但此種化合物帶有至少一個配基之結合方式係不會消除特有活性者。此種選擇係衍生自例如單一目標分子內部之非同質二價交互作用。例如考慮一受體拮抗劑配基結合至其目標受體，然後考慮修改此配基，修改方式係於該配基附著第二套相同配基，但具有一聯結基其允許第二配基與拮抗劑結合位置近處的相同受體分子交互作用，該聯結基包括受體元體其並非正式拮抗劑結合位置之一部分，及/或環繞受體之母質元體例如膜。此處第二配基分子與受體/母質交互作用之有利方向，可藉由將第二配基附著至聯結基的可於正式拮抗劑結合位置消除配基活性的位置達成。另一項考慮之道為於多重結合結構之個別配基之 SAR 經常與單元體形式之相同配基之 SAR 有別。

前文討論集中於帶有兩套相同配基經由不同附著點接合至單一聯結基的二元體化合物之二價交互作用，其中一配基可消除單元體配基之結合/活性。亦須了解使用帶有兩種不同配基其結合至共通目標或不同目標之非同質二元構成體也可達成相同的二價優點。例如 5HT 受體拮抗劑及膀胱選擇性蕁毒鹼 M 拮抗劑可透過附接點接合至聯結基，該附接點不會消除單元體配基對其個別受體位置之結合親和力。二元體化合物對兩個受體可達成增強的親和力，原因為 5HT 配基與正式 M 拮抗劑結合位置近端的 M 受體元體間



五、發明說明 (66)

以及 M 配基與正式 5HT 拮抗劑結合位置近端之 5HT 受體元體間進行有利的交互作用。如此二元體化合物可為過度刺激性膀胱之較為強力且具選擇性之拮抗劑以及排尿緊迫性尿失禁之優異治療。

一旦選擇配基附著點，則可識別該等點可能的化學鍵結類型。最佳化學鍵結類型為可與配基整體結構（或配基保護形式）相容的類型，方便且普遍性形成，於典型化學及生理條件下穩定且無害，以及可與大量可利用之聯結基相容。醯胺鍵，醚，胺，胺基甲酸酯，脲，以及磺醯胺僅為較佳聯結的少數例。

聯結基：透過選擇價數、聯結基長度、聯結基幾何、剛性、物理性質及化學官能基而跨據相關多重結合參數

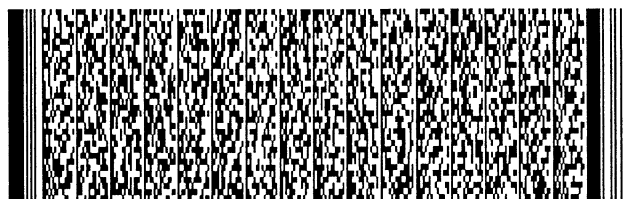
用於產生候選多重結合化合物存庫之聯結基存庫中，用於此聯結基存庫之聯結基的選擇考慮下列因素。

價數：

大半例中，聯結基存庫係以二價聯結基引發。配基的選擇以及二配基相對於結合位置之適當毗鄰設置將可使此等分子具有目標結合親和力及特異性充分較高，而賦與生物優點。此外，二價聯結基或構成體典型具有中等尺寸，因而可保有預定之小型分子之生物分布性質。

聯結基長度：

聯結基係於某種長度範圍選用而跨據某種配基間距範圍，其涵蓋指定二價交互作用偏好的距離。若干例中，較佳距離可由目標典型為酶及可溶性受體目標之高解析度結



五、發明說明 (67)

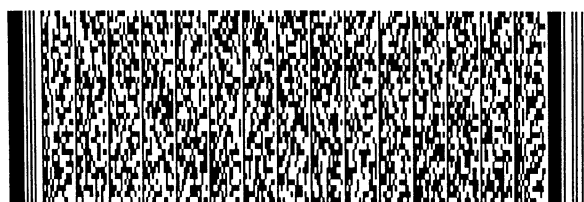
構資訊精確評估。其它情況下，當無法取得高解析度結構資訊(例如 7TM G蛋白質偶合受體)時，可使用簡單模式來估計毗鄰受體之結合位置或同一受體之不同結合位置間之最大距離。於二結合位置存在於同一目標(或多個亞單位之一目標亞單位)時，較佳聯結基距離為 2-20埃，更佳聯結基距離為 3-12埃。於二結合位置位在分開(例如蛋白質)目標位置之情況，較佳聯結基距離為 20-100埃，更佳距離為 30-70埃。

聯結基幾何及剛性：

配基附著位置、聯結基長度、聯結基幾何及聯結基剛性的組合決定候選多重結合化合物之配基於三度空間可表現的方式，因而以該方式呈現給其結合位置。聯結基幾何及剛性名目上係由化學組成及鍵結類型決定，其可經控制且作系統性改變作為另一跨據多重結合陣列的功能。例如聯結基幾何可經由附著二配基至苯環之鄰、間、及對位，或環繞環己烷中心以 1,1-相對於 1,2-相對於 1,3-相對於 1,4-配置之順或反排列，或於烯屬未飽和度之順或反排列。聯結基剛性係經由控制聯結基之不同配置狀態之數目及相對能量改變。例如帶有兩個由 1,8-辛基聯結基接合之配基之二價化合物具有更高自由度，因此比較二配基係附著於聯苯聯結基之 4,4'位置的化合物剛性較低。

聯結基之物理性質：

聯結基之物理性質名目上係由聯結基之化學組成及鍵結類型決定，聯結基之物理性質對其含括之候選多重結合化



五、發明說明 (68)

合物之整體物理性質造成影響。典型選擇某種範圍之聯結基組成來提供候選多重結合化合物之某種範圍的物理性質(疏水性，親水性，親兩性，極性，酸性及鹼性)。聯結基物理性質之特定選擇係屬於其接合之配基之物理性質範圍內，較佳該目的係產生具有有利的 PK/ADME 性質的分子。例如可選擇聯結基以防過度親水或過度疏水，而方便於活體內吸收及 / 或分布。

聯結基之化學官能基：

聯結基之化學官能基經選擇可與選用來聯結聯結基之配基之化學相容，以及賦與足夠跨據初步檢驗此種參數之物理性質範圍。

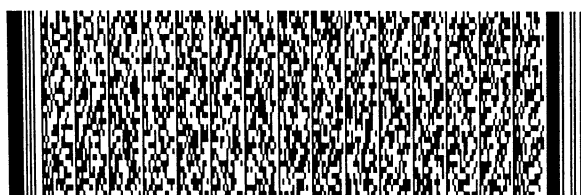
綜合性合成：

已經藉前述方法選擇一組 n 個配基 (n 係由各選用配基之不同附著點數目之和決定) 及 m 個聯結基，準備 $(n!)m$ 候選二價多重結合化合物存庫其跨據特定目標之相關多重結合設計參數。例如由二配基產生之陣列，一配基具有二附著點 ($A1, A2$) 及一配基具有一三附著點 ($B1, B2, B3$) 於全部可能的組合可提供至少 15 種可能的多重結合化合物組合：

A1-A1 A1-A2 A1-B1 A1-B2 A1-B3 A2-A2 A2-B1 A2-B2
A2-B3 B1-B1 B1-B2 B1-B3 B2-B2 B2-B3 B3-B3

當各組合係藉 10 種不同聯結基接合時，共獲得 150 種候選多重結合化合物存庫。

了解存庫之綜合性質，較佳使用常用化學來接合配基上之反應性官能基與配基之互補反應性官能基。因此，存庫



五、發明說明 (69)

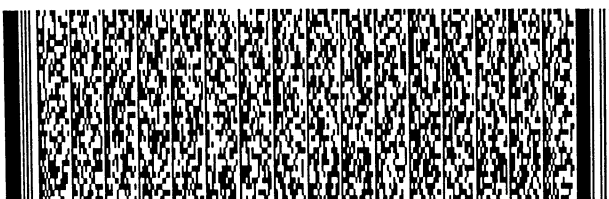
本身可進行有效平行合成方法。綜合存庫使用業界眾所周知之固相化學，其中配基及/或聯結基係附著於固體擔體。另外且較佳，綜合存庫係製備成液相。合成後，於例如藉層析方法(如 HPLC)檢定分析活性前可選擇性純化候選多重結合化合物。

藉生物化學、分析、藥理學及運算方法分析陣列

多種方法用於特徵化存庫內之候選多重結合化合物之性質及活性來決定何種化合物具有多重結合性質。決定物理常數如於多種不同溶劑條件下之溶解度及 $\log D/c\log D$ 值。NMR 光譜術及運算方法的組合可用於決定候選多重結合化合物於流體介質之低能構型。存庫成員結合至預定目標及其它目標之能力係由多種標準方法決定，包括受體及離子通道目標之放射性配基置換檢定分析，及多種酶目標之動態抑制分析。決定試管試驗效果例如受體促效劑及拮抗劑、離子通道阻斷劑、及抗微生物活性之試管試驗效果。藥理資料包括口服吸收、腸道滲透以及其它藥力學參數及效果資料可於適當模式決定。藉此方式獲得多重結合設計參數之結構-活性關係其隨後用於指導未來工作。

如此處定義，具有多重結合性質之存庫成員方便藉習知方法決定。首先具有多重結合性質之該等成員係藉前述習知方法識別，包括習知檢定分析(試管試驗及活體試驗)。

其次，確定具有多重結合性質之該等化合物結構可透過業界辨識之程序完成。例如存庫各成員可以適當資訊加密或加標籤，因而於稍後可決定相關成員的結構。例如參考



五、發明說明 (70)

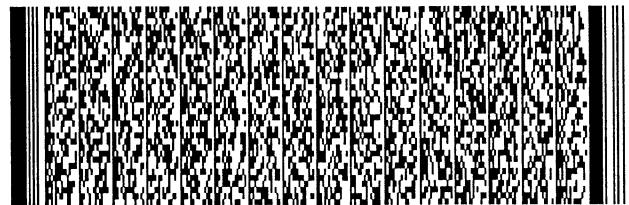
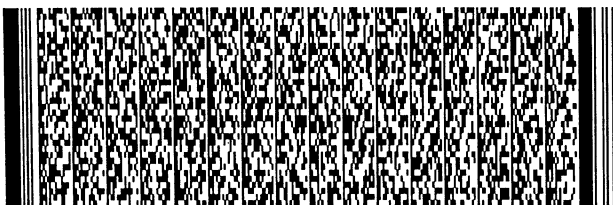
Dower等人國際專利申請公告案第 WO 93/06121號；
Brenner等人，Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 89:5181
(1992)；Gallop等人美國專利第 5,846,839號；各別併述
於此以供參考。另外，相關多價化合物之結構也可藉已知
方法由候選多價化合物之可溶且未加標籤存庫決定，例如
Hindsgaul等加拿大專利申請案第 2,240,325號，公告日
1998年 7月 11日所述。此種方法結合正面親和層析術及質
譜術可決定候選多重結合化合物對受體之結構及相對結合
親和力。

前述二元體候選多重結合化合物之方法當然可延伸至三
元體候選化合物及其更高級的類似物。

後續合成及額外陣列的分析：

基於透過分析最初存庫所得資訊，該過程之一種選擇性
組成係確定一或多種有展望的多重結合「先導」化合物，
如由特定的相對配基方向、聯結基長度、聯結基幾何等定
義。然後可環繞於此產生額外存庫，獲得有關結構於活性
關係的進一步資訊。此等陣列典型注意力更集中於聯結基
結構的變化，俾便進一步獲得最佳目標親和力及 /或對目
標之活性（拮抗性，部分促效性等），及 /或改變物理性
質。經由使用多重結合設計之新穎原理連同傳統藥物化
學、生物化學及藥理學辦法進行迭代再設計 /分析，可準
備並識別對目標具有生物學優點之最佳多重結合化合物並
用作治療劑。

為了進一步說明此程序，僅供舉例說明之用，適當二價



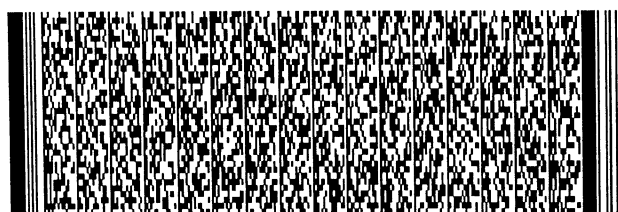
五、發明說明 (71)

聯結基包括衍生自二羧酸類，二磺醯鹵類，二醛，二酮類，二鹵化物類，二異氰酸酯類，二胺類，二醇類，羧酸混合物，磺醯鹵類，醛類，酮類，鹵化物類，異氰酸酯類，胺類及二醇類。任一例中，羧酸、磺醯鹵、醛、酮、鹵化物、異氰酸酯、胺及二醇官能基與配基上之互補官能基反應形成共價鍵聯。此種互補官能基為業界眾所周知且說明於下表，但僅供舉例說明之用：

互補結合化學

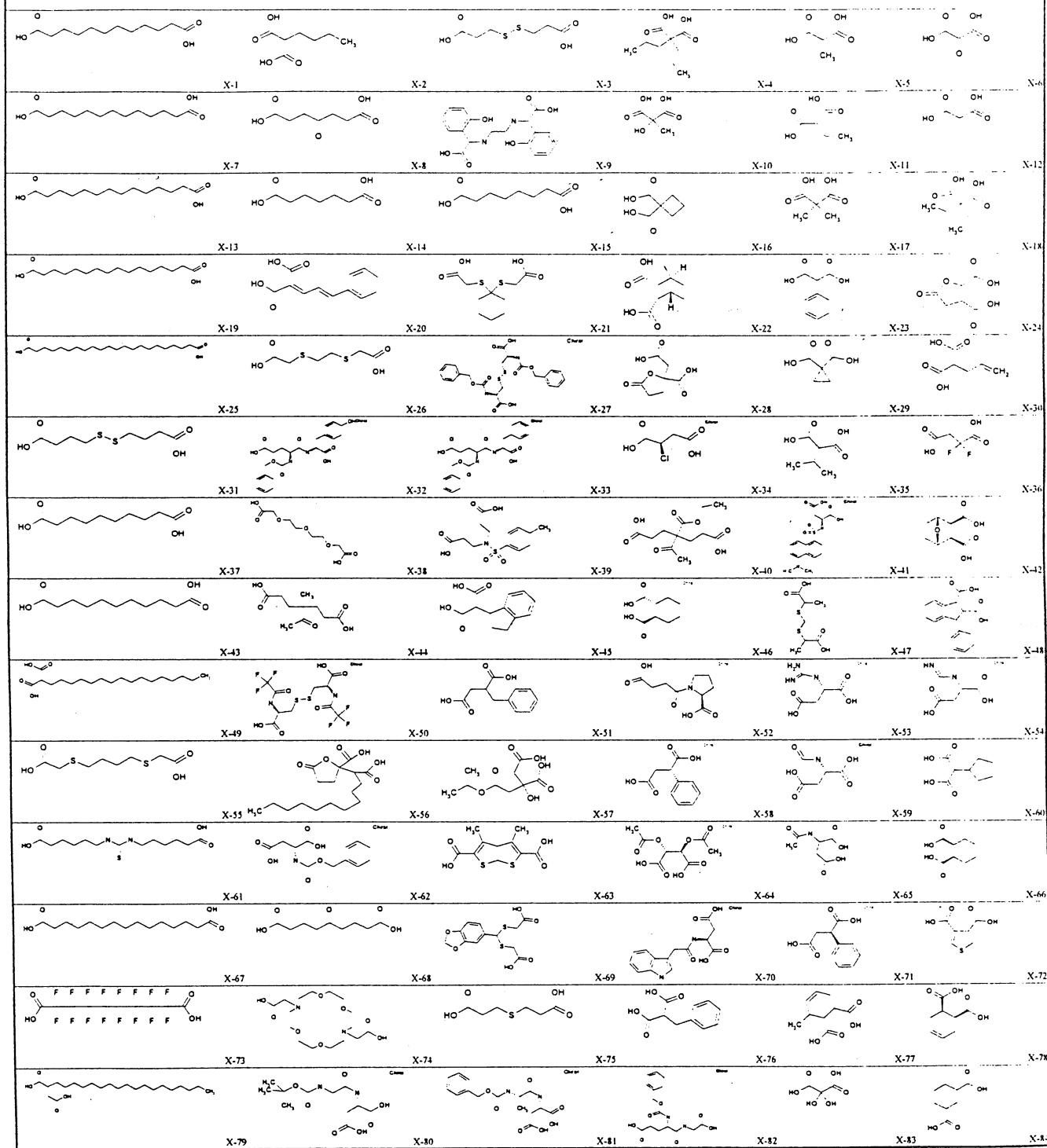
第一反應基	第二反應基	鍵聯
羧基	胺	醯胺
磺醯鹵	胺	磺醯胺
羥基	烷基 / 芳基鹵	醚
羥基	異氰酸酯	胺基甲酸酯
胺	環氧基	β -羥胺
胺	烷基 / 芳基鹵	烷基胺
羥基	羧基	酯
胺	醛 / NaCNBH_3	胺
羥基胺	磺醯鹵	磺醯胺
醛	胺 / NaCHBH_3	胺
醛	胺 / NaCHBH_3	胺
胺	異氰酸	脲

範例聯結基包括下列聯結基標示為 X-1至 X-418列舉如後：

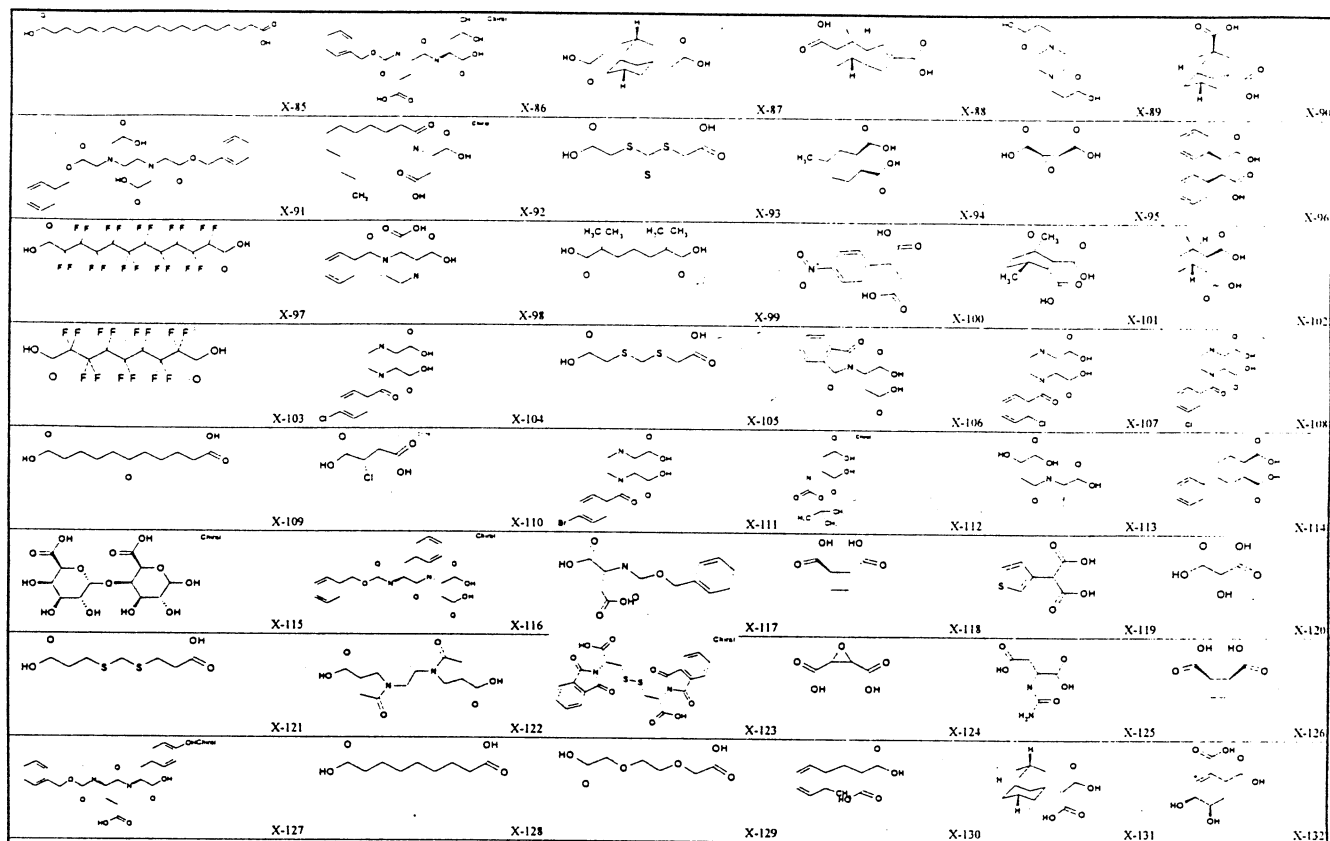


五、發明說明 (72)

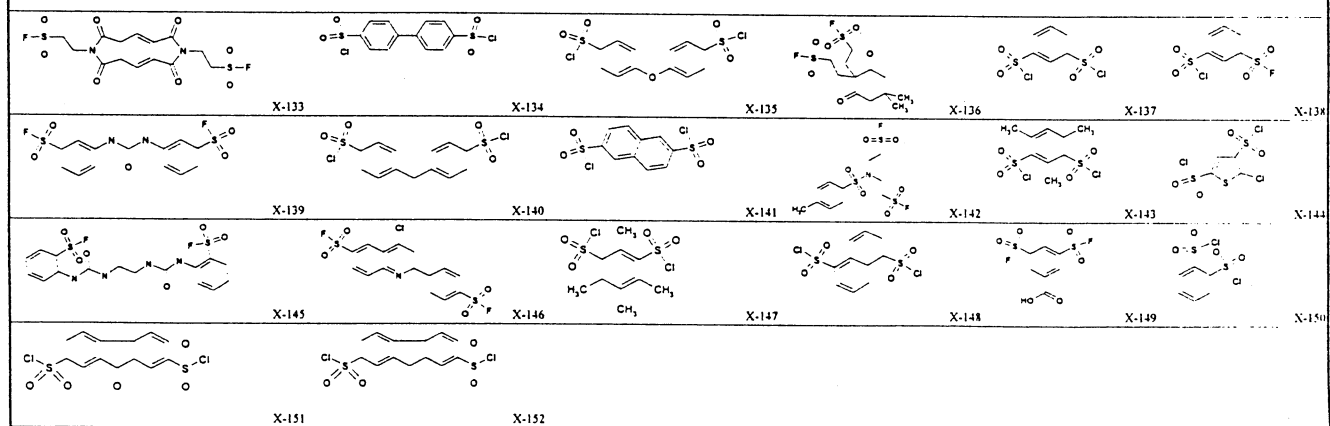
Diacids



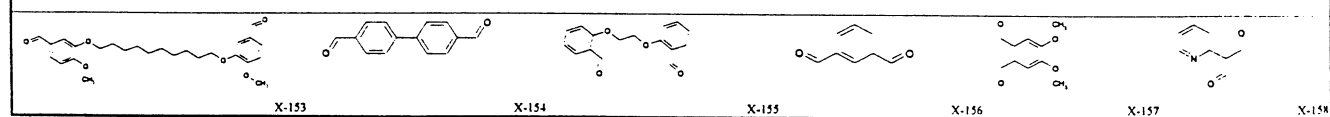
五、發明說明 (73)



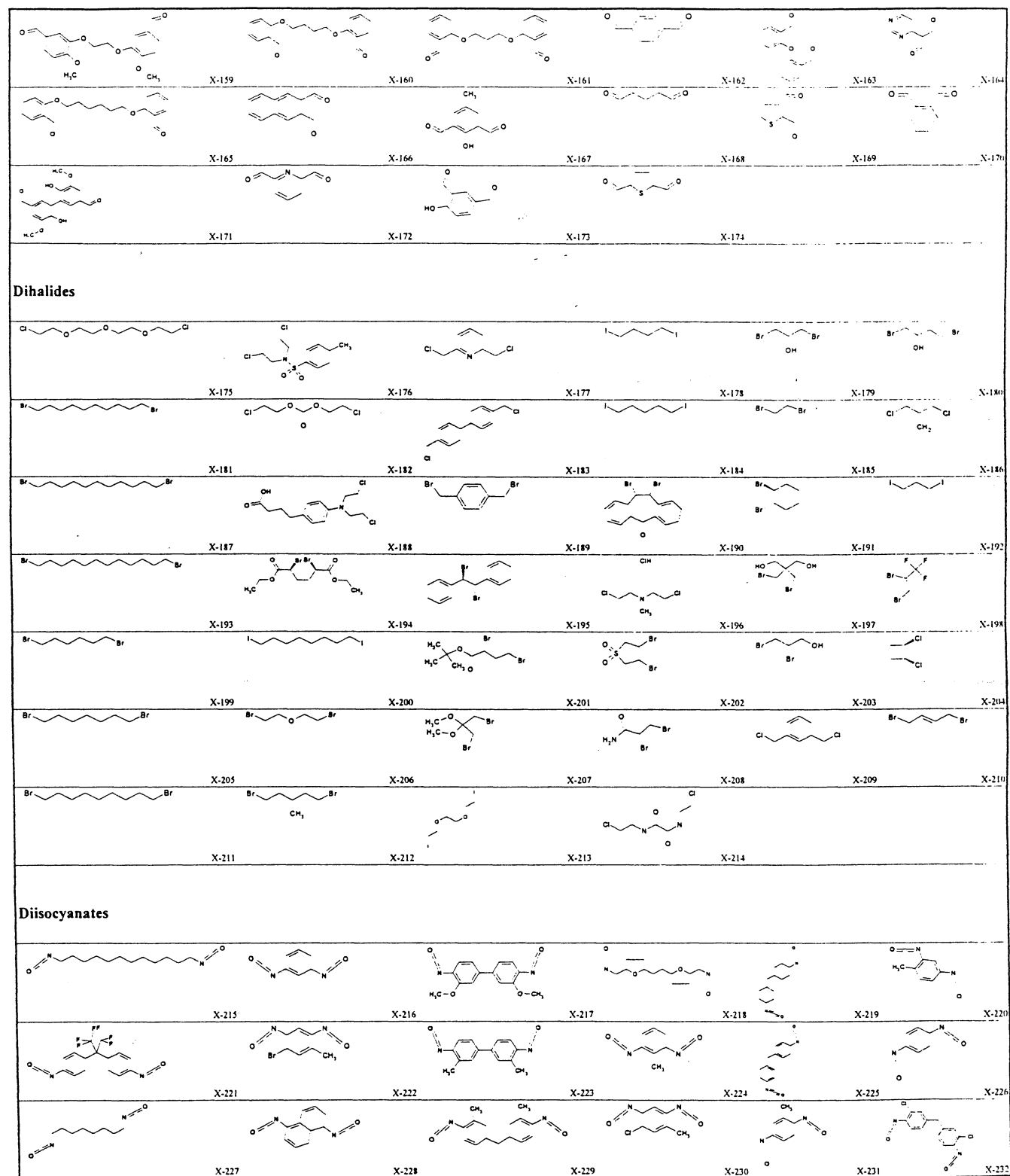
Disulfonyl Halides



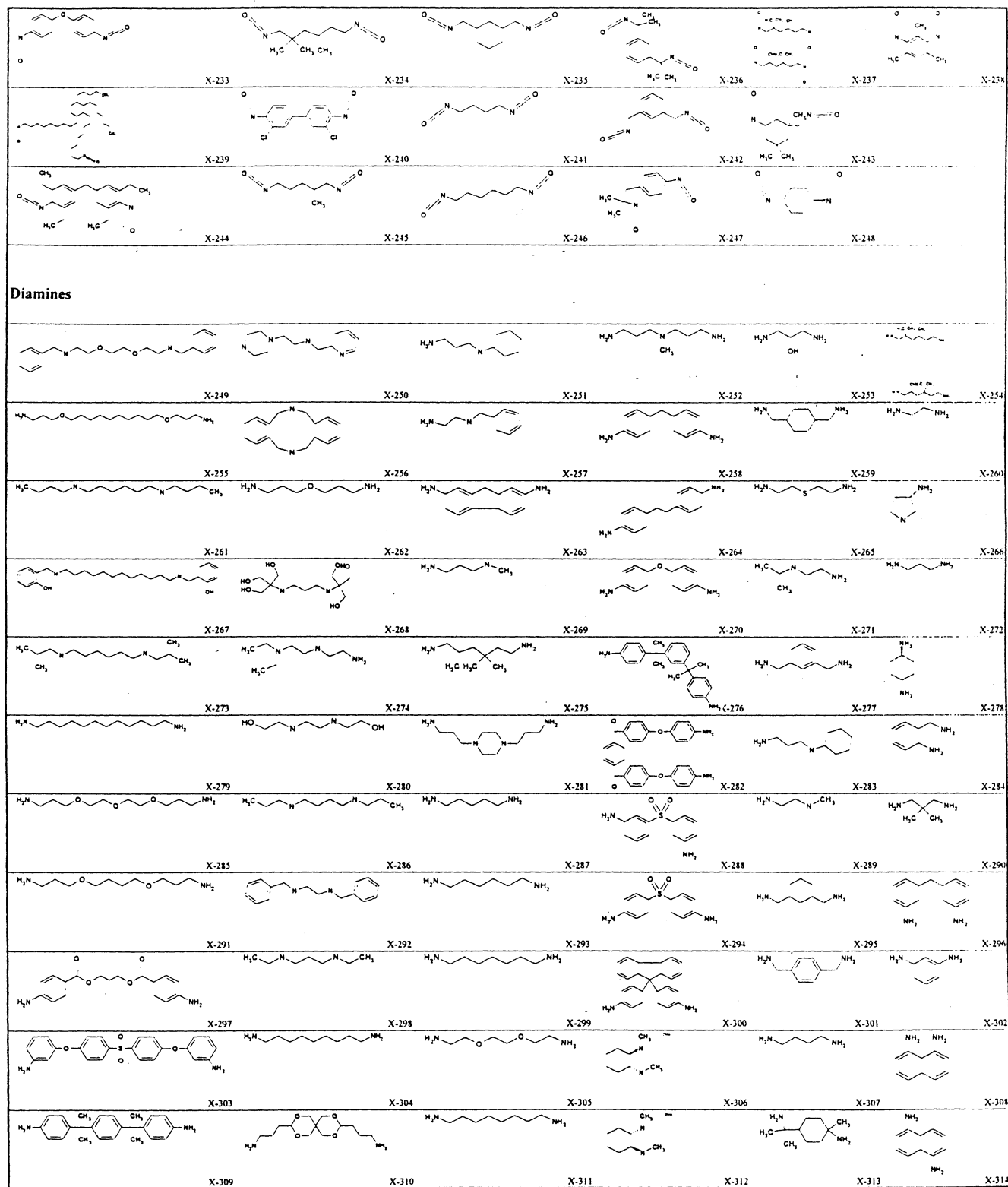
Dialdehydes



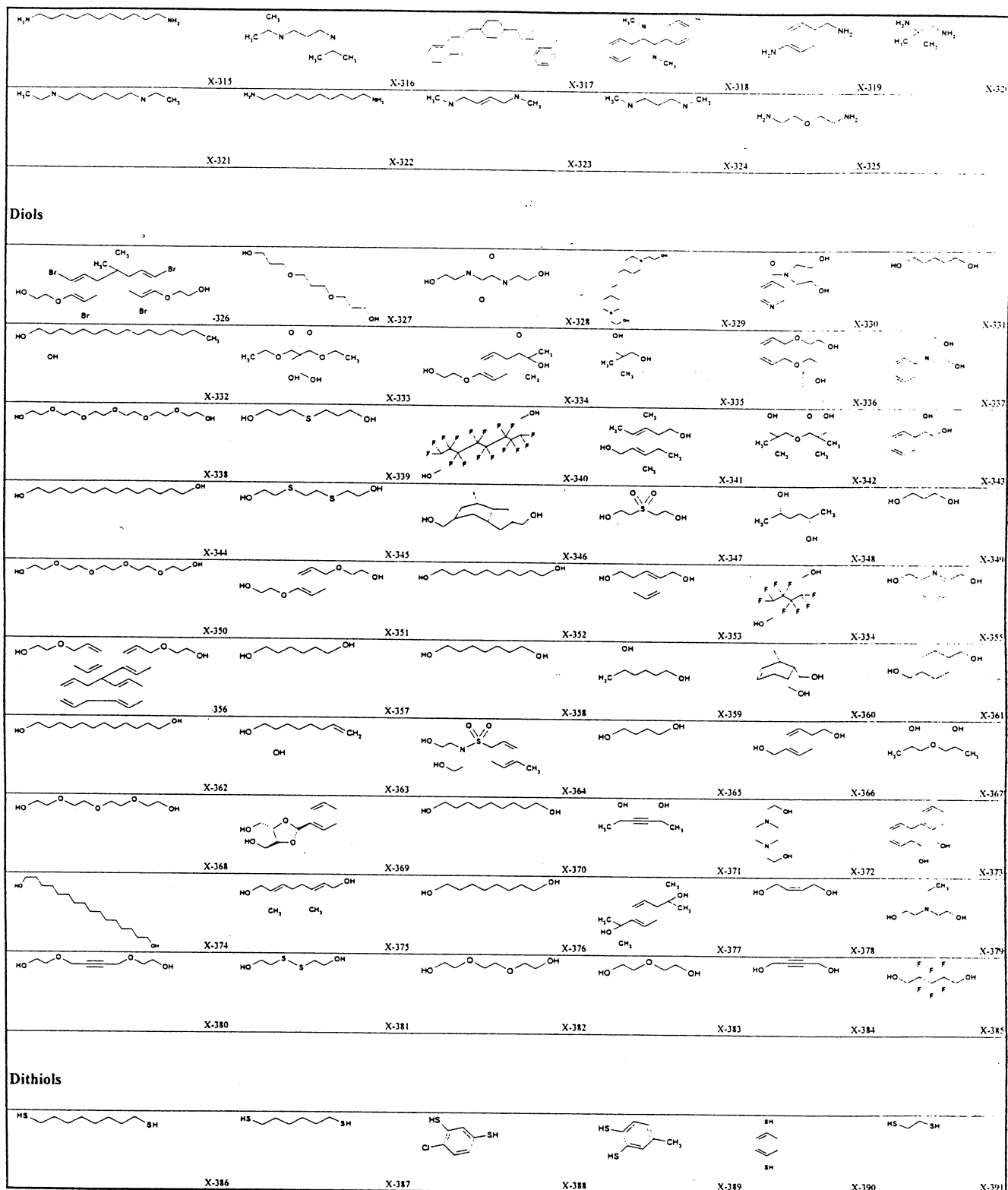
五、發明說明 (74)



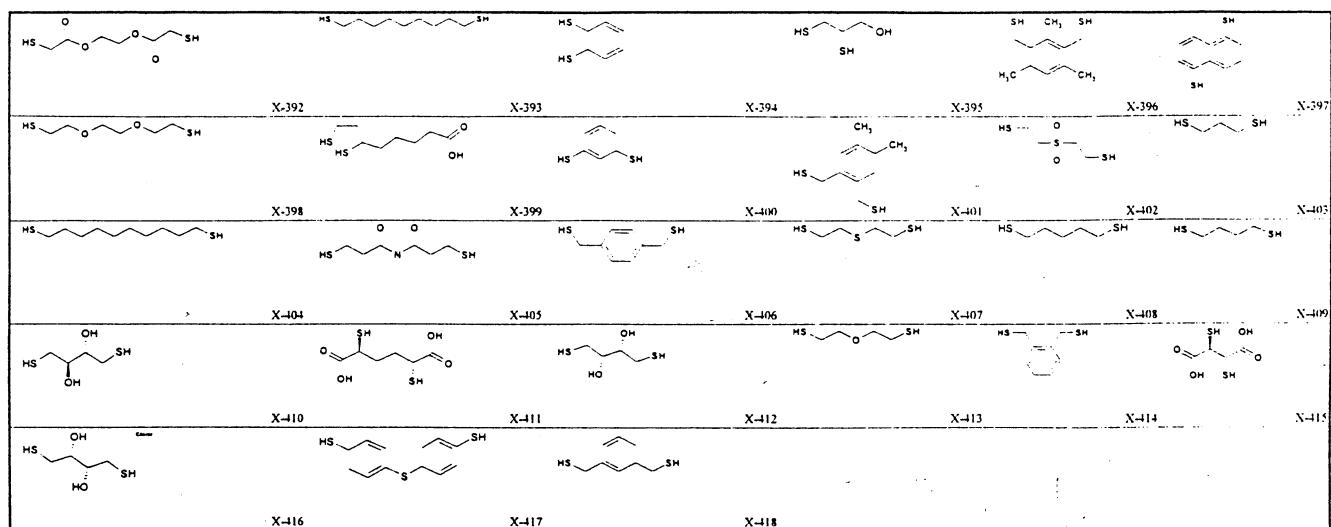
五、發明說明 (75)



五、發明說明 (76)



五、發明說明 (77)



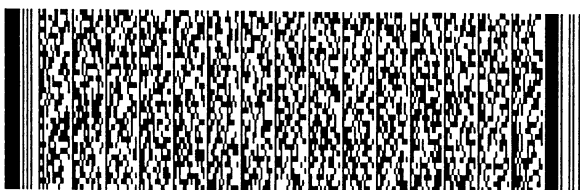
五、發明說明 (78)

至於本發明之二價多重結合化合物，用於本發明之以 L_1 表示之 β -內醯胺抗生素配基包括例如 L_1-1 至 L_1-5 ，配基 L_1-1 至 L_1-5 係選自本發明之概述揭示之式(a)-(e)化合物：化合物(a)(L_1-1)，化合物(b)(L_1-2)，化合物(c)(L_1-3)，化合物(d)(L_1-4)及化合物(e)(L_1-5)。

用於本發明以 L_2 表示之糖肽配基包括例如 L_2-1 至 L_2-2 ： L_2-1 為選擇性取代萬古黴素及 L_2-2 為選擇性取代萬古黴素之非糖部分衍生物。

配基(L_1 及 L_2)與聯結基(X)遵照本發明組合包括僅供舉例說明之用，非同質二元體其中第一配基 L_1 係選自如上 L_1-1 至 L_1-5 ，及第二配基 L_2 其聯結基X係選自下列：

$L_2-1/X-1-$	$L_2-1/X-2-$	$L_2-1/X-3-$	$L_2-1/X-4-$	$L_2-1/X-5-$	$L_2-1/X-6-$
$L_2-1/X-7-$	$L_2-1/X-8-$	$L_2-1/X-9-$	$L_2-1/X-10-$	$L_2-1/X-11-$	$L_2-1/X-12-$
$L_2-1/X-13-$	$L_2-1/X-14-$	$L_2-1/X-15-$	$L_2-1/X-16-$	$L_2-1/X-17-$	$L_2-1/X-18-$
$L_2-1/X-19-$	$L_2-1/X-20-$	$L_2-1/X-21-$	$L_2-1/X-22-$	$L_2-1/X-23-$	$L_2-1/X-24-$
$L_2-1/X-25-$	$L_2-1/X-26-$	$L_2-1/X-27-$	$L_2-1/X-28-$	$L_2-1/X-29-$	$L_2-1/X-30-$
$L_2-1/X-31-$	$L_2-1/X-32-$	$L_2-1/X-33-$	$L_2-1/X-34-$	$L_2-1/X-35-$	$L_2-1/X-36-$
$L_2-1/X-37-$	$L_2-1/X-38-$	$L_2-1/X-39-$	$L_2-1/X-40-$	$L_2-1/X-41-$	$L_2-1/X-42-$
$L_2-1/X-43-$	$L_2-1/X-44-$	$L_2-1/X-45-$	$L_2-1/X-46-$	$L_2-1/X-47-$	$L_2-1/X-48-$
$L_2-1/X-49-$	$L_2-1/X-50-$	$L_2-1/X-51-$	$L_2-1/X-52-$	$L_2-1/X-53-$	$L_2-1/X-54-$
$L_2-1/X-55-$	$L_2-1/X-56-$	$L_2-1/X-57-$	$L_2-1/X-58-$	$L_2-1/X-59-$	$L_2-1/X-60-$
$L_2-1/X-61-$	$L_2-1/X-62-$	$L_2-1/X-63-$	$L_2-1/X-64-$	$L_2-1/X-65-$	$L_2-1/X-66-$
$L_2-1/X-67-$	$L_2-1/X-68-$	$L_2-1/X-69-$	$L_2-1/X-70-$	$L_2-1/X-71-$	$L_2-1/X-72-$
$L_2-1/X-73-$	$L_2-1/X-74-$	$L_2-1/X-75-$	$L_2-1/X-76-$	$L_2-1/X-77-$	$L_2-1/X-78-$
$L_2-1/X-79-$	$L_2-1/X-80-$	$L_2-1/X-81-$	$L_2-1/X-82-$	$L_2-1/X-83-$	$L_2-1/X-84-$
$L_2-1/X-85-$	$L_2-1/X-86-$	$L_2-1/X-87-$	$L_2-1/X-88-$	$L_2-1/X-89-$	$L_2-1/X-90-$
$L_2-1/X-91-$	$L_2-1/X-92-$	$L_2-1/X-93-$	$L_2-1/X-94-$	$L_2-1/X-95-$	$L_2-1/X-96-$
$L_2-1/X-97-$	$L_2-1/X-98-$	$L_2-1/X-99-$	$L_2-1/X-100-$	$L_2-1/X-101-$	$L_2-1/X-102-$
$L_2-1/X-103-$	$L_2-1/X-104-$	$L_2-1/X-105-$	$L_2-1/X-106-$	$L_2-1/X-107-$	$L_2-1/X-108-$
$L_2-1/X-109-$	$L_2-1/X-110-$	$L_2-1/X-111-$	$L_2-1/X-112-$	$L_2-1/X-113-$	$L_2-1/X-114-$
$L_2-1/X-115-$	$L_2-1/X-116-$	$L_2-1/X-117-$	$L_2-1/X-118-$	$L_2-1/X-119-$	$L_2-1/X-120-$
$L_2-1/X-121-$	$L_2-1/X-122-$	$L_2-1/X-123-$	$L_2-1/X-124-$	$L_2-1/X-125-$	$L_2-1/X-126-$



五、發明說明 (79)

L ₂ -1/X-127-	L ₂ -1/X-128-	L ₂ -1/X-129-	L ₂ -1/X-130-	L ₂ -1/X-131-	L ₂ -1/X-132-
L ₂ -1/X-133-	L ₂ -1/X-134-	L ₂ -1/X-135-	L ₂ -1/X-136-	L ₂ -1/X-137-	L ₂ -1/X-138-
L ₂ -1/X-139-	L ₂ -1/X-140-	L ₂ -1/X-141-	L ₂ -1/X-142-	L ₂ -1/X-143-	L ₂ -1/X-144-
L ₂ -1/X-145-	L ₂ -1/X-146-	L ₂ -1/X-147-	L ₂ -1/X-148-	L ₂ -1/X-149-	L ₂ -1/X-150-
L ₂ -1/X-151-	L ₂ -1/X-152-	L ₂ -1/X-153-	L ₂ -1/X-154-	L ₂ -1/X-155-	L ₂ -1/X-156-
L ₂ -1/X-157-	L ₂ -1/X-158-	L ₂ -1/X-159-	L ₂ -1/X-160-	L ₂ -1/X-161-	L ₂ -1/X-162-
L ₂ -1/X-163-	L ₂ -1/X-164-	L ₂ -1/X-165-	L ₂ -1/X-166-	L ₂ -1/X-167-	L ₂ -1/X-168-
L ₂ -1/X-169-	L ₂ -1/X-170-	L ₂ -1/X-171-	L ₂ -1/X-172-		
L ₂ -1/X-173-	L ₂ -1/X-174-	L ₂ -1/X-175-	L ₂ -1/X-176-	L ₂ -1/X-177-	L ₂ -1/X-178-
L ₂ -1/X-179-	L ₂ -1/X-180-	L ₂ -1/X-181-	L ₂ -1/X-182-	L ₂ -1/X-183-	L ₂ -1/X-184-
L ₂ -1/X-185-	L ₂ -1/X-186-	L ₂ -1/X-187-	L ₂ -1/X-188-	L ₂ -1/X-189-	L ₂ -1/X-190-
L ₂ -1/X-191-	L ₂ -1/X-192-	L ₂ -1/X-193-	L ₂ -1/X-194-	L ₂ -1/X-195-	L ₂ -1/X-196-
L ₂ -1/X-197-	L ₂ -1/X-198-	L ₂ -1/X-199-	L ₂ -1/X-200-	L ₂ -1/X-201-	L ₂ -1/X-202-
L ₂ -1/X-203-	L ₂ -1/X-204-	L ₂ -1/X-205-	L ₂ -1/X-206-	L ₂ -1/X-207-	L ₂ -1/X-208-
L ₂ -1/X-209-	L ₂ -1/X-210-	L ₂ -1/X-211-	L ₂ -1/X-212-	L ₂ -1/X-213-	L ₂ -1/X-214-
L ₂ -1/X-215-	L ₂ -1/X-216-	L ₂ -1/X-217-	L ₂ -1/X-218-	L ₂ -1/X-219-	L ₂ -1/X-220-
L ₂ -1/X-221-	L ₂ -1/X-222-	L ₂ -1/X-223-	L ₂ -1/X-224-	L ₂ -1/X-225-	L ₂ -1/X-226-
L ₂ -1/X-227-	L ₂ -1/X-228-	L ₂ -1/X-229-	L ₂ -1/X-230-	L ₂ -1/X-231-	L ₂ -1/X-232-
L ₂ -1/X-233-	L ₂ -1/X-234-	L ₂ -1/X-235-	L ₂ -1/X-236-	L ₂ -1/X-237-	L ₂ -1/X-238-
L ₂ -1/X-239-	L ₂ -1/X-240-	L ₂ -1/X-241-	L ₂ -1/X-242-	L ₂ -1/X-243-	L ₂ -1/X-244-
L ₂ -1/X-245-	L ₂ -1/X-246-	L ₂ -1/X-247-	L ₂ -1/X-248-	L ₂ -1/X-249-	L ₂ -1/X-250-
L ₂ -1/X-251-	L ₂ -1/X-252-	L ₂ -1/X-253-	L ₂ -1/X-254-	L ₂ -1/X-255-	L ₂ -1/X-256-
L ₂ -1/X-257-	L ₂ -1/X-258-	L ₂ -1/X-259-	L ₂ -1/X-260-	L ₂ -1/X-261-	L ₂ -1/X-262-
L ₂ -1/X-263-	L ₂ -1/X-264-	L ₂ -1/X-265-	L ₂ -1/X-266-	L ₂ -1/X-267-	L ₂ -1/X-268-
L ₂ -1/X-269-	L ₂ -1/X-270-	L ₂ -1/X-271-	L ₂ -1/X-272-	L ₂ -1/X-273-	L ₂ -1/X-274-
L ₂ -1/X-275-	L ₂ -1/X-276-	L ₂ -1/X-277-	L ₂ -1/X-278-	L ₂ -1/X-279-	L ₂ -1/X-280-
L ₂ -1/X-281-	L ₂ -1/X-282-	L ₂ -1/X-283-	L ₂ -1/X-284-	L ₂ -1/X-285-	L ₂ -1/X-286-
L ₂ -1/X-287-	L ₂ -1/X-288-	L ₂ -1/X-289-	L ₂ -1/X-290-	L ₂ -1/X-291-	L ₂ -1/X-292-
L ₂ -1/X-293-	L ₂ -1/X-294-	L ₂ -1/X-295-	L ₂ -1/X-296-	L ₂ -1/X-297-	L ₂ -1/X-298-
L ₂ -1/X-299-	L ₂ -1/X-300-	L ₂ -1/X-301-	L ₂ -1/X-302-	L ₂ -1/X-303-	L ₂ -1/X-304-
L ₂ -1/X-305-	L ₂ -1/X-306-	L ₂ -1/X-307-	L ₂ -1/X-308-	L ₂ -1/X-309-	L ₂ -1/X-310-
L ₂ -1/X-311-	L ₂ -1/X-312-	L ₂ -1/X-313-	L ₂ -1/X-314-	L ₂ -1/X-315-	L ₂ -1/X-316-
L ₂ -1/X-317-	L ₂ -1/X-318-	L ₂ -1/X-319-	L ₂ -1/X-320-	L ₂ -1/X-321-	L ₂ -1/X-322-
L ₂ -1/X-323-	L ₂ -1/X-324-	L ₂ -1/X-325-	L ₂ -1/X-326-	L ₂ -1/X-327-	L ₂ -1/X-328-
L ₂ -1/X-329-	L ₂ -1/X-330-	L ₂ -1/X-331-	L ₂ -1/X-332-	L ₂ -1/X-333-	L ₂ -1/X-334-



五、發明說明 (80)

L ₂ -1/X-335-	L ₂ -1/X-336-	L ₂ -1/X-337-	L ₂ -1/X-338-	L ₂ -1/X-339-	L ₂ -1/X-340-
L ₂ -1/X-341-	L ₂ -1/X-342-	L ₂ -1/X-343-	L ₂ -1/X-344-	L ₂ -1/X-345-	L ₂ -1/X-346-
L ₂ -1/X-347-	L ₂ -1/X-348-	L ₂ -1/X-349-	L ₂ -1/X-350-	L ₂ -1/X-351-	L ₂ -1/X-352-
L ₂ -1/X-353-	L ₂ -1/X-354-	L ₂ -1/X-355-	L ₂ -1/X-356-	L ₂ -1/X-357-	L ₂ -1/X-358-
L ₂ -1/X-359-	L ₂ -1/X-360-	L ₂ -1/X-361-	L ₂ -1/X-362-	L ₂ -1/X-363-	L ₂ -1/X-364-
L ₂ -1/X-365-	L ₂ -1/X-366-	L ₂ -1/X-367-	L ₂ -1/X-368-	L ₂ -1/X-369-	L ₂ -1/X-370-
L ₂ -1/X-371-	L ₂ -1/X-372-	L ₂ -1/X-373-	L ₂ -1/X-374-	L ₂ -1/X-375-	L ₂ -1/X-376-
L ₂ -1/X-377-	L ₂ -1/X-378-	L ₂ -1/X-379-	L ₂ -1/X-380-	L ₂ -1/X-381-	L ₂ -1/X-382-
L ₂ -1/X-383-	L ₂ -1/X-384-	L ₂ -1/X-385-	L ₂ -1/X-386-	L ₂ -1/X-387-	L ₂ -1/X-388-
L ₂ -1/X-389-	L ₂ -1/X-390-	L ₂ -1/X-391-	L ₂ -1/X-392-	L ₂ -1/X-393-	L ₂ -1/X-394-
L ₂ -1/X-395-	L ₂ -1/X-396-	L ₂ -1/X-397-	L ₂ -1/X-398-	L ₂ -1/X-399-	L ₂ -1/X-400-
L ₂ -1/X-401-	L ₂ -1/X-402-	L ₂ -1/X-403-	L ₂ -1/X-404-	L ₂ -1/X-405-	L ₂ -1/X-406-
L ₂ -1/X-407-	L ₂ -1/X-408-	L ₂ -1/X-409-	L ₂ -1/X-410-	L ₂ -1/X-411-	L ₂ -1/X-412-
L ₂ -1/X-413-	L ₂ -1/X-414-	L ₂ -1/X-415-	L ₂ -1/X-416-	L ₂ -1/X-417-	L ₂ -1/X-418-

等取代 L₂-2。

用途、試驗及投藥

用途

本發明化合物及其醫藥可接受性鹽類可用於醫藥治療且具有生物活性包括抗菌活性可於實例說明之試驗中驗證。本化合物之抗菌活性可於標準化對最低抑制濃度 (MIC) 之試管內稀釋試驗進行。此等試驗為業界人士眾所周知，可參考且敘述於「抗生素於實驗室藥物」第四版，作者 Victor Lorian 博士，出版商威廉及威京，併述於此以供參考。使用此種標準微生物學程序，發現本發明化合物對革蘭氏陽性及革蘭氏陰性菌如金黃葡萄球菌、大腸桿菌及綠膿桿菌於試驗濃度時具有活性。



五、發明說明 (81)

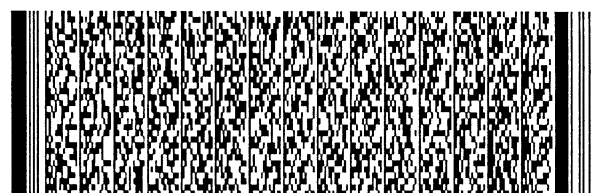
本發明化合物可用於治療哺乳類受革蘭氏陽性及革蘭氏陰性菌之細菌性感染。化合物可以醫藥組合物形式投予哺乳類其中包含本發明化合物混合醫藥可接受性賦形劑。

醫藥配方

當用作醫藥時，本發明化合物通常係呈醫藥組合物形式投藥。此等化合物可藉多種途徑投藥，包括經口、經直腸、經皮、皮下、靜脈，肌肉及鼻內。此等化合物可有效作為注射組合物及口服組合物。組合物係以醫藥業界眾所周知之方式製備，且包含至少一種活性化合物。

本發明也包括醫藥組合物，含有一或多種本發明化合物組合醫藥可接受性載劑作為活性成分。製造本發明組合物時，活性成分通常係混合賦形劑，藉賦形劑稀釋或包於載劑內，其可呈膠囊、藥包、紙或其它容器形式。當賦形劑係為稀釋劑時，可為固體、半固體或液體材料作為活性成分之媒劑、載劑或介質。如此，組合物可呈錠劑、丸劑、散劑、舌下錠、藥包、豆狀膠囊、酏劑、懸浮劑、乳液劑、溶液劑、糖漿劑、氣霧劑（呈固體或於液體介質）、軟膏劑例如至多含 10%重量比活性化合物、軟及硬明膠膠囊、栓劑、無菌注射液、及無菌包裝粉末劑型。

製備配方時，可能需研磨活性化合物獲得適當粒徑，隨後才合併其它成分。若活性化合物大致不可溶，則通常係研磨至小於 200 篩目粒徑。若活性化合物大致為水溶性，則粒徑通常係藉研磨調整而獲得於配方之實質均勻分布，例如約 40 篩目。



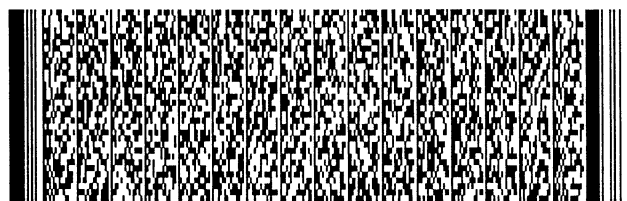
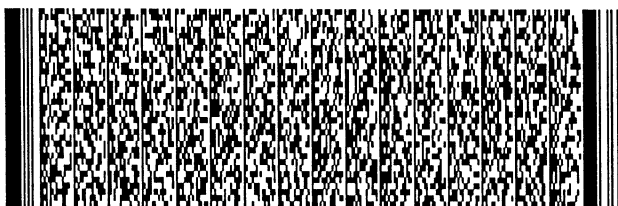
五、發明說明 (82)

適當賦形劑之若干實例包括乳糖，葡萄糖，蔗糖，山梨糖醇，甘露糖醇，澱粉類，阿拉伯膠，磷酸鈣，褐藻酸鹽類，西黃蓍膠，明膠，矽酸鈣，微晶纖維素，聚乙炔基咯啉酮，纖維素，無菌水，糖漿及甲基纖維素。配方可額外包括：潤滑劑如滑石，硬脂酸鎂及礦油；濕潤劑；乳化劑及懸浮劑；保藏劑如甲基-及丙基-羥苯甲酸酯；甜味劑；及矯味劑。本發明組合物可配方成於採用業界已知程序投予病人後，提供活性成分之快速、持續或延遲釋放。

組合物較佳配方成單位劑型，各劑量含有約 0.001 至約 1 克，更常見約 1 至約 30 毫克活性成分。「單位劑型」一詞表示適用於人體及其它哺乳動物體作為單位劑量之實體分立單元，各單位含預定量之活性物質經過計算可獲得預定療效組合適當醫藥賦形劑。較佳本發明化合物之用量不超過醫藥組合物之約 20 重量%，更佳不超過 15 重量%，差額為醫藥惰性載劑。

活性化合物於寬廣劑量範圍有效，且通常係以醫藥有效量投藥。但須了解，化合物之實際投藥量將由醫師鑑於相關條件決定，包括接受治療的病情，選用的投藥途徑，實際投予的化合物及其相對活性，個別病人之年齡、體重及反應，病人症狀嚴重程度等。

用於製備固體組合物例如錠劑，主要活性成分混合醫藥賦形劑形成固體預先配方組合物含有本發明化合物之均質混合物。當敘述預先配方組合物為均質時，表示活性成分均勻分散於組合物，故組合物方便再分為相等有效單位劑



五、發明說明 (83)

型如錠劑、丸劑及膠囊劑。然後此種固體預先配方再分成前述類型之單位劑型，含有例如 0.1 至約 500 毫克本發明之活性成分。

本發明之錠劑及丸劑可包衣或以其它方式混料而提供獲得長時間作用優點的劑型。例如錠劑或丸劑包含內劑成分及外劑成分，後者係呈封套形式套於前者。兩種成分可藉腸衣層分開，其用於對抗胃酸的崩解，且允許內部成分完整進入十二指腸或延遲釋放。多種物質皆可用於此種腸衣層或腸衣，此等物質包括多種聚合物酸類及聚合物酸與蟲膠、鯨蠟醇及乙酸纖維素等物質之混合物。

液體劑型其中合併本發明之新穎組合物供經口投藥或注射投藥之劑型包括水性溶液劑，適當矯味之糖漿劑，水性或油性懸浮液劑，及矯味乳液劑含食用油如玉米油、棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油，以及酞劑及類似之醫藥媒劑。

吸入或吹入用組合物包括溶液及懸浮液於醫藥可接受性水性或有機溶劑或其混合物及粉末。液體或固體組合物含有前述適當醫藥可接受性賦形劑。較佳組合物係經口或鼻之呼吸道路徑投藥發揮局部或系統性效果。於較佳醫藥可接受性溶劑之組合物可使用惰性氣體霧化。霧化溶液可由噴霧裝置直接吸入，或噴霧裝置可附著於面罩或間歇正壓呼吸器。溶液、懸浮液或粉末組合物可由以適當方式輸送配方之裝置投藥，較佳經口或經鼻。

實例



五、發明說明 (84)

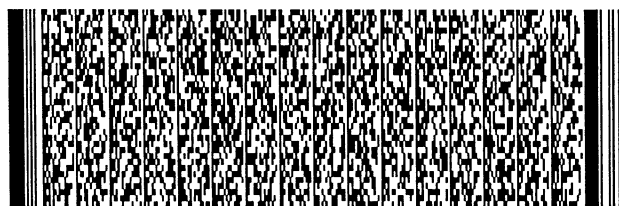
下列製備例及實例係供使業界人士更明白瞭解及實施本發明。此等製備例及實例不可視為限制本發明之範圍而僅供舉例說明之用且為其代表例。

下列實例中，下列縮寫之定義如後。除非另行陳述否則全部溫度皆為攝氏度數。若縮寫未經定義則具有一般接受的意義。

Å	=	埃
cm	=	厘米
DCC	=	二環己基甲二醯亞胺
DMF	=	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	=	二甲亞砜
g	=	克
HPLC	=	高效液相層析術
mg	=	毫克
min	=	分鐘
mL	=	毫升
mm	=	毫米
mmol	=	毫莫耳
N	=	當量濃度
THF	=	四氫呋喃
μL	=	微升
μm	=	微米

合成例

實例 1



五、發明說明 (85)

阿莫西林同質二元體之合成

(遵照圖 11)

步驟 1

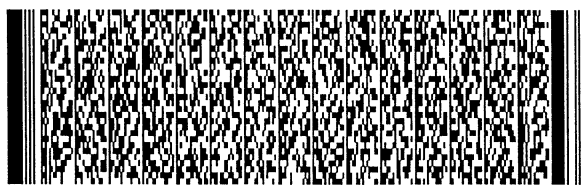
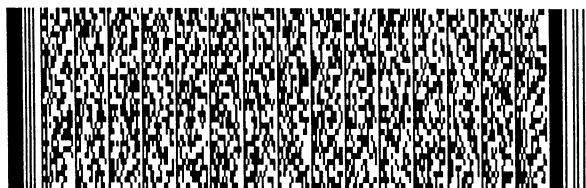
(D)-4-羥苯基甘胺酸 1 (10毫莫耳)於甲醇(100毫升)之漿液於冰浴中攪拌伴以冷卻。亞磺醯氯(11毫莫耳)以 15分鐘時間逐滴添加。添加完成後任混合物於冷卻浴又攪拌 2 小時。然後混合物濃縮至乾獲得粗製 (D)-4-羥苯基甘胺酸甲酯鹽酸鹽。此種材料溶解及攪拌於 100毫升二甲基甲醯胺，及以二異丙基乙基胺(22毫莫耳)接著以烯丙基 1-苯并三唑基碳酸酯(11毫莫耳)循序處理。於室溫攪拌 1小時後，於減壓下去除揮發物，及殘餘物藉矽膠層析術使用乙酸乙酯/己烷溶離劑分選獲得 Alloc保護之甲基酯 2。

步驟 2

化合物 2 (6.0毫莫耳)及四伸乙基二醇(3.0毫莫耳)於無水四氫呋喃(25毫升)之溶液於室溫於氮下攪拌，然後以三苯基磷(9.0毫莫耳)及二乙基偶氮二羧酸酯(6.6毫莫耳)循序處理。反應攪拌 4小時，然後於減壓下濃縮。粗料藉矽膠層析術使用乙酸乙酯/己烷溶離劑分選獲得 3。

步驟 3

化合物 3 (2.0毫莫耳)於 20毫升甲醇之溶液以氫氧化鋰(5毫莫耳)於 2毫升水之溶液處理。反應於室溫攪拌 2小時，然後倒入 100毫升 1 N硫酸氫鈉溶液及以乙酸乙酯萃取。有機萃取物以無水硫酸鈉脫水、過濾，然後真空濃縮至乾獲得粗製二酸 4，其未經進一步純化即供使用。



五、發明說明 (86)

步驟 4

二酸 4 溶解於 10 毫升無水二甲基甲醯胺及以羥苯并三唑 (5.0 毫莫耳)，二異丙基乙基胺 (4.0 毫莫耳) 及 PyBOP (4.0 毫莫耳) 循序處理。於室溫攪拌 15 分鐘後，活化二酸以 (+)-6-胺基青黴酸 5 (4.0 毫莫耳) 處理，偶合反應於室溫攪拌隔夜。真空去除揮發物，粗料藉反相 HPLC 使用乙腈於水 (二者皆使用 0.1% 三氟乙酸緩衝) 之線性梯度分選，而於凍乾適當溶離分後獲得 6。

步驟 5

二酸 6 (1.0 毫莫耳) 溶解於 10 毫升無水四氫呋喃及於氮下於室溫攪拌及以吡咯啉 (3.0 毫莫耳) 及以肆 (三苯基膦) 鈰 [0] (0.15 毫莫耳) 循序處理。2 小時後混合物蒸發至乾然後藉反相 HPLC 使用乙腈於水 (二者皆以 0.1% 三氟乙酸緩衝) 之線性梯度分選，而於凍乾適當溶離分後獲得預定阿莫西林二元體 7。

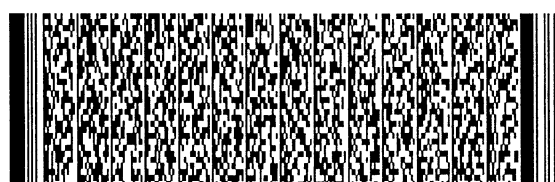
實例 2

伊米吡念同質二元體之合成

(遵照圖 12)

步驟 1

4, 4'-二-六氫吡啶鹽酸鹽 (10 毫莫耳) 溶解於水 (100 毫升)，於室溫攪拌及以三乙基胺 (40 毫莫耳) 及 2-亞胺基一硫伍園鹽酸鹽 (20 毫莫耳) 循序處理。二小時後反應混合物經冷凍及凍乾，二脒二硫醇 8 由鹽酸 / 乙醚結晶後回收呈二鹽酸鹽。



五、發明說明 (87)

步驟 2

化合物 9 (4.0毫莫耳)係如所述於乙腈(20毫升)產生 (Salzmann等人 J. Am. Chem. Soc. 1980, 102, 6163及 Lelillo等人四面體函件. 1980, 21, 2783)。然後以化合物 8 (2.0毫莫耳)及二異丙基乙基胺(9.0毫莫耳)處理，反應於 0°C 攪拌 1小時。經 PNB保護之加合物由反應混合物中沉澱及藉過濾分離。然後此材料溶解於四氫呋喃與水使用嗎啉基丙烷磺酸緩衝至 pH 7.0之混合物，使用 10%鈦/碳 (200毫克)處理及置於 40 psi 氫氣下 4小時。混合物通過西萊特 (celite)濾墊過濾去除觸媒，及於 4°C 於杜威 (Dowex) 50 X 4 (Na+週期，200-400篩目)樹脂管柱以去離子水溶離而層析。凍乾適當溶離分回收預定化合物 10。

實例 3

伊米吡念同質二元體之合成

(遵照圖 13)

啼那黴素 (Tienamycin) 11 (2.0毫莫耳)溶解於水性緩衝液(嗎啉基丙烷磺酸，pH 8.2)及於冰/水浴攪拌。二甲基辛烷二亞脒酸二鹽酸鹽 12 (1.0毫莫耳)呈固體添加，反應於冷卻浴中攪拌一小時然後於室溫攪拌二小時。混合物於 4°C 於杜威 (Dowex) 50 X 4 (Na+週期，200-400篩目)樹脂管柱以去離子水溶離而層析。凍乾適當溶離分回收預定化合物 13。

實例 4

萬古黴素-阿莫西林非同質二元體之合成



五、發明說明 (88)

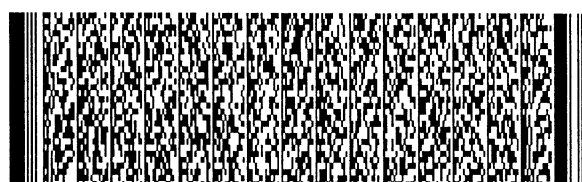
(遵照圖 14)

方法 A步驟 1

(D)-4-羥苯基甘胺酸 1 (10毫莫耳) 於甲醇 (100毫升) 之漿液於冰浴中以冷卻攪拌。亞磺醯氯 (11毫莫耳) 以 15分鐘時間逐滴添加。添加完成後任混合物又於冷卻浴攪拌 2小時。然後混合物濃縮至乾獲得粗製 (D)-4-羥苯基甘胺酸甲酯鹽酸鹽。此種材料溶解及攪拌於 100毫升二甲基甲醯胺，及以二異丙基乙基胺 (22毫莫耳) 接著以烯丙基 1-苯并三唑基碳酸酯 (11毫莫耳) 循序處理。於室溫攪拌 1小時後，真空去除揮發物，及殘餘物藉矽膠層析術使用乙酸乙酯 / 己烷溶離劑分選獲得經 Alloc 保護之 (D)-4-羥苯基甘胺酸甲酯。酯 (7.0毫莫耳) 溶解於甲醇 (40毫升)，於室溫攪拌及以氫氧化鋰 (8.0毫莫耳) 於 20毫升水之溶液處理。反應於室溫攪拌 2小時然後倒入 100毫升 1 N 硫酸氫鈉溶液，及以乙酸乙酯萃取。有機萃取物以無水硫酸鈉脫水、過濾然後於減壓下濃縮。粗料經由矽膠層析使用甲醇 / 二氯甲烷 / 三乙酸溶離劑分選獲得 N-Alloc (D)-4-羥苯基甘胺酸 14。

步驟 2

化合物 14 (5.0毫莫耳) 溶解於無水二甲基甲醯胺 (20毫升)，於室溫攪拌及以羥苯并三唑 (5.0毫莫耳)、二異丙基乙基胺 (5.0毫莫耳) 及 PyBOP (5.0毫莫耳) 處理。於室溫攪拌 15分鐘後活化酸以 (+)-6-胺基青黴酸 (5.0毫莫耳) 處理



五、發明說明 (89)

及偶合反應於室溫進行隔夜。然後混合物以烯丙基溴 (5.0 毫莫耳) 處理及又攪拌 24 小時。真空去除揮發物，粗料使用甲醇 / 二氯甲烷溶離劑藉矽膠層析分選獲得 N-AlOc (D)-4-羥苯基甘胺酸烯丙基酯 16。

步驟 3

化合物 16 (1.0 毫莫耳) 溶解於無水二甲基甲醯胺 (5.0 毫升)，於冰 / 水浴攪拌及以 N,N-二甲基胺基吡啶 (0.1 毫莫耳) 及羧基二咪唑 (1.0 毫莫耳) 循序處理。移開冰浴及任反應混合物溫熱至室溫。如此所得咪唑化物 16 可未經進一步處理即用於後述偶合反應。

步驟 4

萬古黴素 -2-胺基乙醯胺 18 (如下實例 5 所述製備之化合物 18, 1.0 毫莫耳) 溶解於 5.0 毫升無水二甲基甲醯胺，於室溫攪拌，以二異丙基乙基胺 (4.0 毫莫耳) 及咪唑化物 16 溶液 (如上步驟 3 製備) 循序處理。2 小時後真空去除揮發物及殘餘物以乙腈研製。然後固體再度溶解於 10 毫升 1:1 無水四氫呋喃：無水二甲基甲醯胺，於室溫於氮下攪拌，及以吡咯啉 (3.0 毫莫耳) 及肆 (三苯基膦) 鈀 [0] (0.25 毫莫耳) 循序處理。2 小時後混合物經真空濃縮及殘餘物溶解於 0.1% 三氟乙酸水溶液，及藉反相 HPLC 使用乙腈於水 (二者皆以 0.1% 三氟乙酸緩衝) 線性梯度分選，凍乾適當溶離分獲得預定化合物 19。

方法 B

步驟 1



五、發明說明 (90)

萬古黴素鹽酸鹽 17 (10毫莫耳)於 100毫升 1:1甲醇：無水二甲基甲醯胺調成漿液，於室溫攪拌及以二異丙基乙基胺 (20毫莫耳)及 Fmoc甘胺醛 (如 Salvi等人四面體函件 1994, 35, 1181-1184所述製備)循序處理。2小時後反應混合物於冰水浴冷卻及進一步以氰基硼氫化鈉 (4.0毫莫耳)及三氟乙酸 (30毫莫耳)處理。又經 2小時後，粗產物藉逐滴添加至十倍容積乙腈沉澱然後藉反相 HPLC使用乙腈於水 (二者皆以 0.1%三氟乙酸緩衝)之線性梯度分選獲得加合物其還原性烷化於 N-甲基胺基端 20及萬古黴素殘基 21之 N'-胺基。

步驟 2

化合物 20及 21(各 2.0毫莫耳)分別溶解於無水二甲基甲醯胺 (10毫升)，於室溫攪拌及以過量六氫吡啶 (1.0毫升)處理。一小時後粗產物藉逐滴添加至 50毫升乙腈伴以激烈攪拌而沉澱。粗產物使用乙腈於水 (二者皆以 0.1%三氟乙酸緩衝)之線性梯度藉反相 HPLC分選，凍乾適當溶離分獲得 N-胺基乙基加合物 22及 N'-胺基乙基加合物 23。

隨後化合物 22及 23分別遵照步驟 4所述用於將化合物 18轉成化合物 19之方式後續處理成為預定之非同質二價化合物 24及 25。

實例 5

萬古黴素-伊米吡念非同質二元體之合成

(遵照圖 15)

步驟 1

五、發明說明 (91)

萬古黴素鹽酸鹽 17(10毫莫耳)溶解於水(100毫升)，於室溫攪拌及以三乙基胺(40毫莫耳)及 2-亞胺基一硫伍圓鹽酸鹽(10毫莫耳)循序處理。二小時後反應混合物藉反相 HPLC 使用乙腈於水(二者皆以 0.1%三氟乙酸緩衝)之線性梯度分選獲得於 N-甲基胺基端修改之亞胺加合物化合物 26 及萬古黴素殘基之 N'-胺基修改之化合物 27。

步驟 2

化合物 28(2.0毫莫耳)如所述於乙腈(10毫升)產生 (Salzmann 等人, J. Am. Chem. Soc. 1980, 102, 6163 及 Lelillo 等人, 四面體函件, 1980, 21, 2783)。然後以化合物 26 (2.0毫莫耳)及二異丙基乙基胺(11毫莫耳)於 10 毫升無水二甲基甲醯胺之溶液處理，反應於 0°C 攪拌 1 小時。真空去除揮發物後，粗產物溶解於四氫呋喃與水以嗎啉基丙烷磺酸緩衝至 pH 7.0 之混合物，以 10%氧化鉑(20毫克)處理及置於 40 psi 氫氣下 4 小時。混合物經西萊特濾墊過濾去除觸媒及於 4°C 於杜威(Dowex) 50 X 4 (Na⁺週期, 200-400 篩目)樹脂管柱以去離子水層析。凍乾適當溶離分回收預定化合物 29。

以類似方式使用加合物 27 替代 26 製備化合物 30。

實例 6

萬古黴素-伊米吡念非同質二元體之合成

(遵照圖 16)

步驟 1

萬古黴素鹽酸鹽 17(10毫莫耳)溶解於 100 毫升 1:1 無水二



五、發明說明 (92)

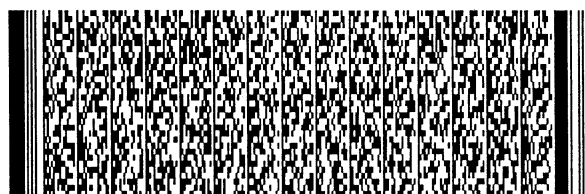
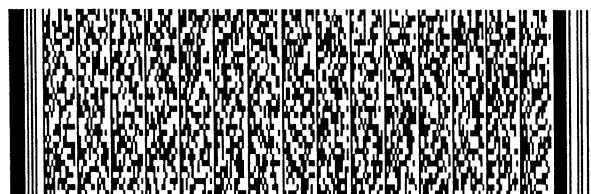
甲亞砒：二甲基甲醯胺，於室溫攪拌及以伸乙基二胺 (20 毫莫耳)、羥苯并三唑 (10 毫莫耳) 及 PyBOP (10 毫莫耳) 循序處理。2 小時後粗產物藉逐滴添加至 1 升激烈攪拌中的乙腈而沉澱，然後藉反相 HPLC 使用乙腈於水 (二者皆以 0.1% 三氟乙酸緩衝) 之線性梯度分選，凍乾適當溶離分後獲得化合物 31。

步驟 2

化合物 31 (5.0 毫莫耳) 溶解於水 (50 毫升)，於室溫攪拌及以三乙基胺 (20 毫莫耳) 及 2-亞胺基一硫伍園鹽酸鹽 (5.0 毫莫耳) 循序處理。二小時後反應混合物藉反相 HPLC 使用乙腈於水 (二者皆以 0.1% 三氟乙酸緩衝) 之線性梯度分選，凍乾適當溶離分後獲得化合物 32。

步驟 3

化合物 28 (2.0 毫莫耳) 如所述於乙腈 (10 毫升) 產生 (Salzmann 等人, J. Am. Chem. Soc. 1980, 102, 6163 及 Lelillo 等人, 四面體函件, 1980, 21, 2783)。然後以化合物 32 (2.0 毫莫耳) 及二異丙基乙基胺 (11 毫莫耳) 於 10 毫升無水二甲基甲醯胺之溶液處理，反應於 0°C 攪拌 1 小時。真空去除揮發物後，粗產物溶解於四氫呋喃與水以嗎啉基丙烷磺酸緩衝至 pH 7.0 之混合物，以 10% 氧化鉑 (20 毫克) 處理及置於 40 psi 氫氣下 4 小時。混合物經西萊特濾墊過濾去除觸媒及於 4°C 於杜威 (Dowex) 50 X 4 (Na⁺週期, 200-400 篩目) 樹脂管柱以去離子水層析。凍乾適當溶離分回收預定化合物 33。



五、發明說明 (93)

實例 7

西法克二元體之合成

(遵照圖 17)

步驟 1

10毫莫耳西法克 34(市售)於甲醇(10毫升)之溶液以乙酸處理至 pH 6。然後加入 1,3,5-三氧陸園(4毫莫耳)接著加入氰基硼氫化鈉(6毫莫耳)。當 HPLC指示反應完成時,以乙酸水溶液(維持 pH 6-6.5)淬熄及真空去除溶劑。粗產物藉 HPLC純化獲得化合物 35。

步驟 2

35(4毫莫耳)於 DMF(10毫升)之混合物以 2毫莫耳 1,8-二溴辛烷處理,反應於 40°C 維持至 HPLC指示反應完成為止。真空去除溶劑及粗產物藉 HPLC純化獲得預定化合物 36。

以類似方式可由市售阿莫西林 PNB酯製備化合物 42。

實例 8

西法克二元體之合成

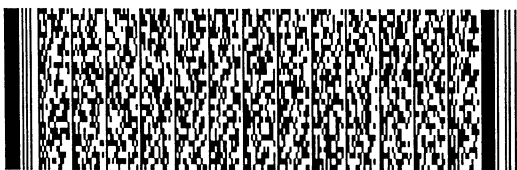
(遵照圖 18)

35(4毫莫耳)於 THF(10毫升)與 N-乙基二異丙基胺(4毫莫耳)之混合物以癸醯氯(2毫莫耳)處理,反應維持於室溫至 HPLC指示反應完成為止。真空去除溶劑及粗產物藉 HPLC純化獲得預定化合物 37。

實例 9

西法克-安比西林非同質二元體之合成

(遵照圖 19)



五、發明說明 (94)

化合物 35(4毫莫耳)及化合物 38於 DMF (10毫升)之混合物以 1,8-二溴辛烷(4毫莫耳)處理及反應於 40°C 維持至 HPLC指示完成為止。真空去除溶劑及粗產物藉 HPLC純化獲得預定化合物 39。

實例 10

卡巴吡念-阿莫西林非同質二元體之合成
(遵照圖 20)

步驟 1

卡巴吡念 40(4毫莫耳)及 1,8-二溴辛烷(10毫莫耳)於 DMF (5毫升)之混合物於 40°C 維持至 HPLC指示反應完成為止。真空去除溶劑及粗產物藉 HPLC純化獲得化合物 41。

步驟 2

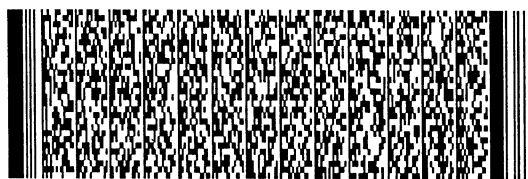
42(5毫莫耳)於無水 DMF(5毫升)與 N-乙基二異丙基胺(5毫莫耳)之溶液以氯三甲基矽烷(5毫莫耳)接著以化合物 41 處理及反應於 40°C 攪拌至 HPLC指示反應完成為止。加水(2毫升)及真空去除揮發物後，粗產物溶解於 THF與水使用嗎啉基丙烷磺酸緩衝至 pH 7.0之混合物，以 10%鈹/碳(200毫克)處理及置於 40 psi氫氣下 4小時。混合物經過濾及藉 HPLC純化獲得預定化合物 43。

實例 11

卡巴吡念-阿莫西林非同質二元體之合成
(遵照圖 21)

步驟 1

化合物 44(10毫莫耳)於 THF(10毫升)之溶液以 Boc無水物



五、發明說明 (95)

(11毫莫耳)處理及於1小時後真空去除揮發物獲得中間物45。

步驟 2

化合物46(2毫莫耳)於乙腈(10毫升)之溶液以中間物45(2毫莫耳)及N-乙基二異丙基胺基(11毫莫耳)於無水DMF(10毫升)之溶液處理及反應於0°C攪拌1小時。真空去除溶劑，粗產物藉HPLC純化獲得化合物47。

步驟 3

市售西法克48(20毫莫耳)於THF(25毫升)之溶液以Boc無水物(22毫莫耳)處理。1小時後加入對硝基苯甲醇(22毫莫耳)接著加入二環己基甲二醯亞胺(22毫莫耳)。當HPLC指示反應完成時，加入三氟乙酸(1毫升)，及當Boc基之去除完成時反應經過濾及去除溶劑。殘餘物藉層析術純化獲得化合物49。

步驟 4

中間物49(4毫莫耳)及N-Boc-8-胺基辛酸(4毫莫耳)於無水DMF(10毫升)之溶液於氮氣下以攪拌於冰水浴冷卻。攪拌後之溶液內加入1-羥苯并三唑(7毫莫耳)接著加入1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基甲二醯亞胺鹽酸鹽(5.5毫莫耳)。移開冷卻浴，藉TLC追蹤反應。反應完成時混合物分配於水與乙酸乙酯間，水相以乙酸乙酯回萃取。合併有機萃取物以水接著以飽和碳酸鈉洗滌，以硫酸鈉脫水及真空去除溶劑。粗產物藉層析術純化獲得化合物50。

步驟 5

五、發明說明 (96)

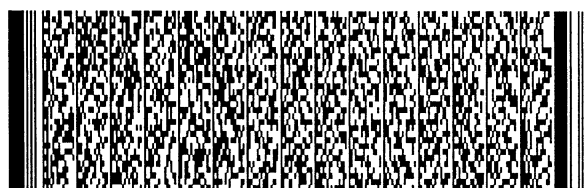
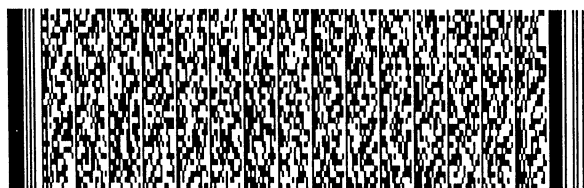
化合物 50 (4毫莫耳) 於二氯甲烷 (5毫升) 之溶液以三氟乙酸 (0.5毫升) 處理，當 Boc 去除完成時以碳酸氫鈉水溶液及水洗滌，以硫酸鈉脫水及去除溶劑。產物溶解於無水 DMF (10毫升) 及加入化合物 47 (4毫莫耳)。溶液於氮氣下以攪拌於冰水浴冷卻。攪拌後之溶液內加入 1-羥苯并三唑 (7毫莫耳) 接著加入 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基甲二醯亞胺鹽酸鹽 (5.5毫莫耳)。移開冷卻浴及藉 TLC 追蹤反應。反應完成時混合物分配於水與乙酸乙酯間及水相以乙酸乙酯回萃取。合併有機萃取物以水接著以飽和碳酸氫鈉洗滌，以硫酸鈉脫水及真空去除溶劑。粗產物藉層析術純化及溶解於 THF 及水以嗎啉基丙烷磺酸緩衝至 pH 7.0 之混合物。加入 10% 氧化鉑 (20毫克) 及反應混合物置於 40 psi 氮氣下 4 小時。反應混合物經過濾及藉層析術純化。產物溶解於 THF (5毫升) 及三氟乙酸 (0.5毫升) 之混合物。反應完成後真空去除揮發物及粗產物藉 HPLC 純化獲得預定化合物 51。

配方例實例 1

製備含下列成分之硬明膠膠囊：

<u>成分</u>	<u>數量 (毫克 / 膠囊)</u>
活性成分	30.0
澱粉	305.0
硬脂酸鎂	5.0

前述成分經混合並以 340 毫克量填充於硬明膠膠囊內。

實例 2

五、發明說明 (97)

使用下列成分製備錠劑配方：

<u>成分</u>	<u>數量 (毫克 /錠)</u>
活性成分	25.0
微晶纖維素	200.0
膠體二氧化矽	10.0
硬脂酸	5.0

各成分經攪混並打錠形成各重 240毫克之錠劑。

實例 3

製備含下列成分之乾粉吸入劑：

<u>成分</u>	<u>重量 %</u>
活性成分	5
乳糖	95

活性成分混合乳糖及將混合物加至乾粉吸入用具。

實例 4

各含 30毫克活性成分之錠劑製備如後：

<u>成分</u>	<u>數量 (毫克 /錠)</u>
活性成分	30.0毫克
澱粉	45.0毫克
微晶纖維素	35.0毫克
聚乙炔基吡咯啉酮 (呈 10%於無菌水之溶液)	4.0毫克
羧甲基澱粉鈉	4.5毫克
硬脂酸鎂	0.5毫克
滑石	1.0毫克



五、發明說明 (98)

總量 120毫克

活性成分、澱粉及纖維素通過 20號美國篩過篩，及徹底混合。聚乙炔基吡咯啉酮溶液混合所得粉末，然後通過 16號美國篩過篩。如此生產之顆粒於 50至 60°C 乾燥，及通過 16號美國篩過篩。然後事先通過 30號美國篩過篩之羧甲基纖維素鈉、硬脂酸鎂及滑石加至顆粒，於混合後於打錠機打錠獲得各重 120毫克之錠劑。

實例 5

各含 40毫克藥物之膠囊劑製備如後：

<u>成分</u>	<u>數量 (毫克 / 膠囊)</u>
活性成分	40.0毫克
澱粉	109.0毫克
硬脂酸鎂	1.0毫克
總量	150.0毫克

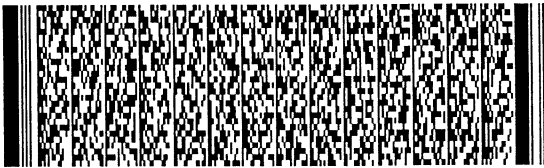
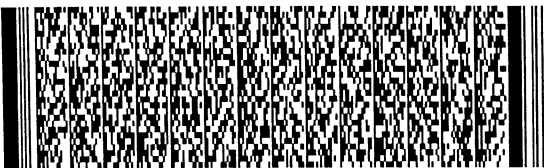
活性成分、澱粉及硬酸脂酸經攪混，通過 20號美國篩過篩，及以 150毫克量填裝入硬明膠膠囊。

實例 6

製備各含 25毫克活性成分之栓劑如後：

<u>成分</u>	<u>數量</u>
活性成分	25毫克
飽和脂肪酸甘油酯加至	2,000毫克

活性成分通過 60號美國篩過篩，並懸浮於事先使用最小需要量之熱熔化的飽和脂肪酸甘油酯。然後混合物倒入名目容量 2.0克之栓劑模內任其冷卻。



五、發明說明 (99)

實例 7

每劑 0.5 毫升各含 50 毫克藥物之懸浮液劑製備如後：

<u>成分</u>	<u>數量</u>
活性成分	50.0 毫克
黃膠	4.0 毫克
羧甲基纖維素鈉 (11%)	
微晶纖維素 (89%)	50.0 毫克
蔗糖	1.75 克
苯甲酸鈉	10.0 毫克
矯味劑及色料	適量
純水加至	5.0 毫升

活性成分、蔗糖及黃膠經攪混，通過 10 號美國篩過篩，然後混合事先製備之微晶纖維素及羧甲基纖維素鈉於水之溶液。苯甲酸鈉、矯味劑及色料以部分水稀釋，及以攪拌添加。然後加入足量水來獲得要求容積。

實例 8

一種配方製備如後：

<u>成分</u>	<u>數量 (毫克 / 膠囊)</u>
活性成分	15.0 毫克
澱粉	407.0 毫克
硬脂酸鎂	3.0 毫克
總量	425.0 毫克

活性成分、澱粉及硬脂酸鎂經攪混，通過 20 號美國篩過篩，及以 425.0 毫克量填裝入硬明膠膠囊。



五、發明說明 (100)

實例 9

一種配方製備如後：

<u>成分</u>	<u>數量</u>
活性成分	5.0毫克
玉米油	1.0毫升

實例 10

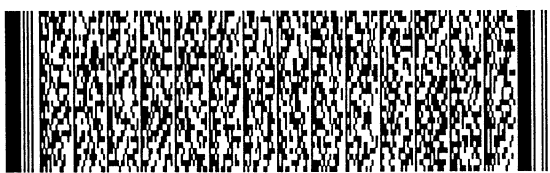
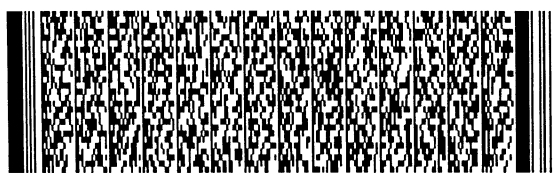
局部用配方製備如後：

<u>成分</u>	<u>數量</u>
活性成分	1-10克
乳化蠟	30克
液體石蠟	20克
白軟石蠟	加至 100克

白軟石蠟加熱至熔化。液體石蠟及乳化蠟經攪混及攪拌至溶解。加入活性成分及持續攪拌至分散。然後混合物冷卻至固化。

另一種用於本發明方法之較佳配方係使用經皮輸藥裝置(「貼片」)。此種經皮貼片可提供一控制量連續或非連續輸送本發明化合物。輸送藥劑之經皮貼片之構造及用途為業界眾所周知。例如參考 1991年 6月 11日獲頒之美國專利 5,023,252, 併述於此以供參考。此等貼片可構造成連續、脈衝式或視需要輸送藥劑。

其它可用於本發明之配方可參考雷明頓醫藥科學, E.W. Martin編輯 (Mack出版公司, 第 18版, 1990年)。

生物例

五、發明說明 (101)

實例 1抗菌活性之測定試管試驗抗菌活性之測定

獲得 β -內醯胺抗藥性細菌且基於其感受性分類表現型。遵照 NCCLS 指南於微稀釋醪程序測量最低抑制濃度 (MIC)。化合物於密勒-辛頓牛肉汁於 96 孔微力價平板進行一系列稀釋。細菌種系之隔夜培養係基於於 600 毫微米之吸光率稀釋，使各孔之終濃度為 5×10^5 cfu/毫升。平板送至 35°C 培育器。次日 (或於腸球菌種系之例 24 小時) 藉目測檢視平板決定 MIC。

於本模式可試驗之細菌種系包括但非限於下表 I 及表 II 所列。生長條件可視需要對各種系修改。表 I 及表 II 列舉各種系之生長條件及生長培養基為業界已知。

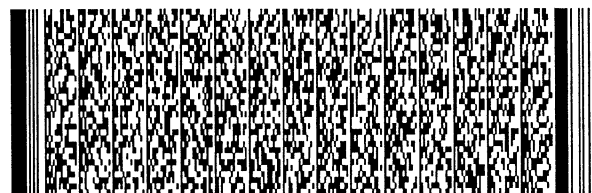
殺死時間之測定

決定殺死細菌所需時間之實驗係如 Lorian 所述進行。此等實驗係使用葡萄球菌及腸球菌種系進行。

基本上數個菌落於瓊脂平板上選擇及於 35°C 於恆常攪動下生長至達到約 1.5×10^8 CFU/毫升濁度。樣本稀釋至約 6×10^6 CFU/毫升及於 35°C 於恆常攪動下培育。於各時間取出一份作五次十倍系列稀釋。傾注板方法用於決定菌落形成單位 (CFU) 數目。

活體內抗菌活性之測定小鼠之急性忍受性研究

此等研究中，式 I 化合物經靜脈或皮下投藥及觀察 5-15



五、發明說明 (102)

分鐘。若無不良影響則對第二組小鼠提高劑量。此種劑量遞增持續至發生死亡或達最高劑量為止。通常劑量係始於20毫克/千克每次以20毫克/千克遞增至達最大忍受劑量(MTD)。

小鼠之生物利用率研究

小鼠以治療劑量(通常約50毫克/千克)經靜脈內或皮下投予式I化合物。多組動物置於代謝籠內，集合尿液及糞便供分析。多組藥物($n=3$)於不同時間犧牲(10分鐘，1小時及4小時)。藉心臟穿刺集合血液，以及集合下列器官：肺、肝、心、腦、腎及脾。組織稱重及準備HPLC分析。組織均化物及體液之HPLC分析用於測定式I化合物濃度。也測定改變成式I化合物之代謝產物。

小鼠敗血症模式

此等模式中適當毒力種系之細菌(最常見金黃葡萄球菌或糞腸球菌或屎腸球菌)經腹內投予小鼠($N=$ 每組5至10頭小鼠)。細菌合併豬胃黏液素提高毒力。細菌劑量(通常 10^5-10^7)足夠誘使全部小鼠在三日期間死亡。投予細菌後一小時，經靜脈或皮下投予單劑式I化合物。各劑係以由最高約20毫克/千克至最低低於1毫克/千克之劑量範圍投予每組5至10頭小鼠。陽性對照(通常為 β -內醯胺且使用 β -內醯胺易感性種系)用於各次實驗。由結果算出約50%動物存活劑量。

嗜中性血球減少性大腿模式

本模式中式I化合物之抗菌活性係對毒力適當之細菌種



五、發明說明 (103)

系 (最常見 β -內醯胺易感性或抗藥性金黃葡萄球菌) 評估。小鼠最初於第 0 日及第 2 日投予 200 毫克 / 千克環磷醯胺變成嗜中性血球減少。第 4 日於左前大腿肌肉注射單一劑細菌感染。小鼠於投予細菌後一小時投予式 I 化合物。不同的稍後時間 (通常為 1, 2.5, 4 及 24 小時) 犧牲小鼠 (每個時間點 3 頭)。切下大腿、均化並藉接種測定 (菌落形成單位) 數目。血液也接種來測定血液之 CFU。

藥力學研究

式 I 化合物由血液移出之速率係於大鼠或小鼠測定。於大鼠試驗動物於頸靜脈插管。式 I 化合物經尾靜脈注射投藥，於各時間點 (通常為 5, 15, 30, 60 分鐘及 2, 4, 6 及 24 小時) 由插管抽血。對小鼠於各時間點也透過尾靜脈投予式 I 化合物。血液通常係藉心臟穿刺獲得。剩餘式 I 化合物濃度係藉 HPLC 決定。

前述發明於若干細節係供舉例說明以求清晰瞭解。業界人士顯然易知於附隨之申請專利範圍內可作多種變化及修改。因此意圖前文說明僅供舉例說明之用而非限制性。因此本發明之範圍可未干擾前文說明決定，而係參照隨附之申請專利範圍連同申請專利範圍之完整相當範圍決定。

本案引述之全部專利案、專利申請案及公告案皆全體併述於此用於各種用途至如同個別專利案、專利申請案或公告案係個別引述的程度。



四、中文發明摘要 (發明之名稱：新穎抗菌劑)

英文發明摘要 (發明之名稱：NOVEL ANTIBACTERIAL AGENTS)

enzyme substrate; Preferably, the ligands are selected from the beta lactam or glycopeptide class of antibacterial agents.



圖式

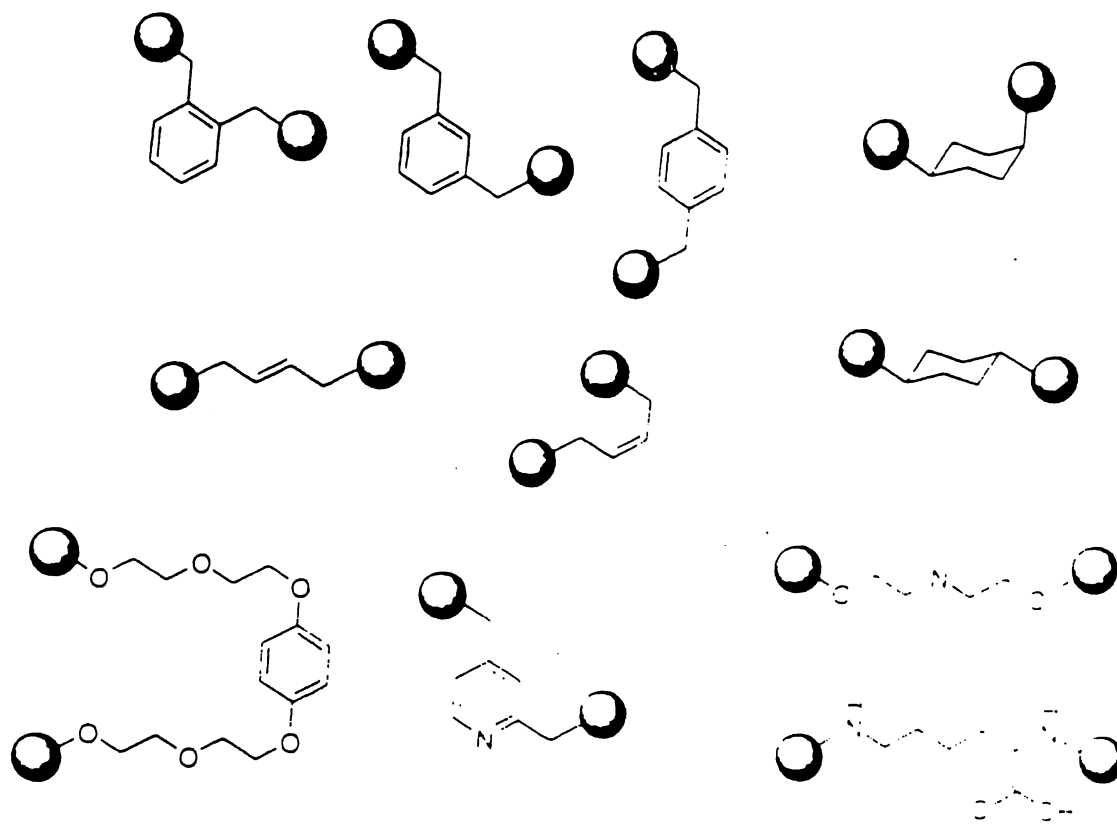


圖 1

圖式

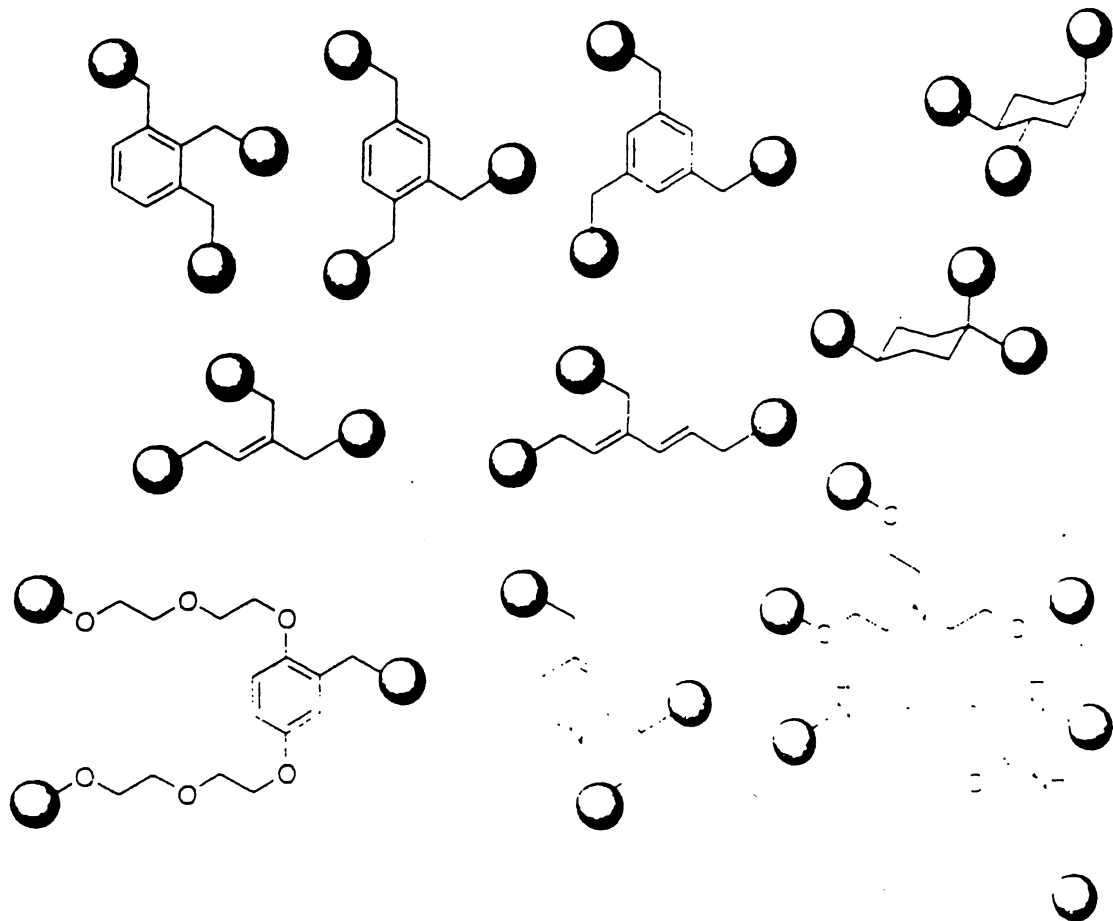


圖 2

圖式

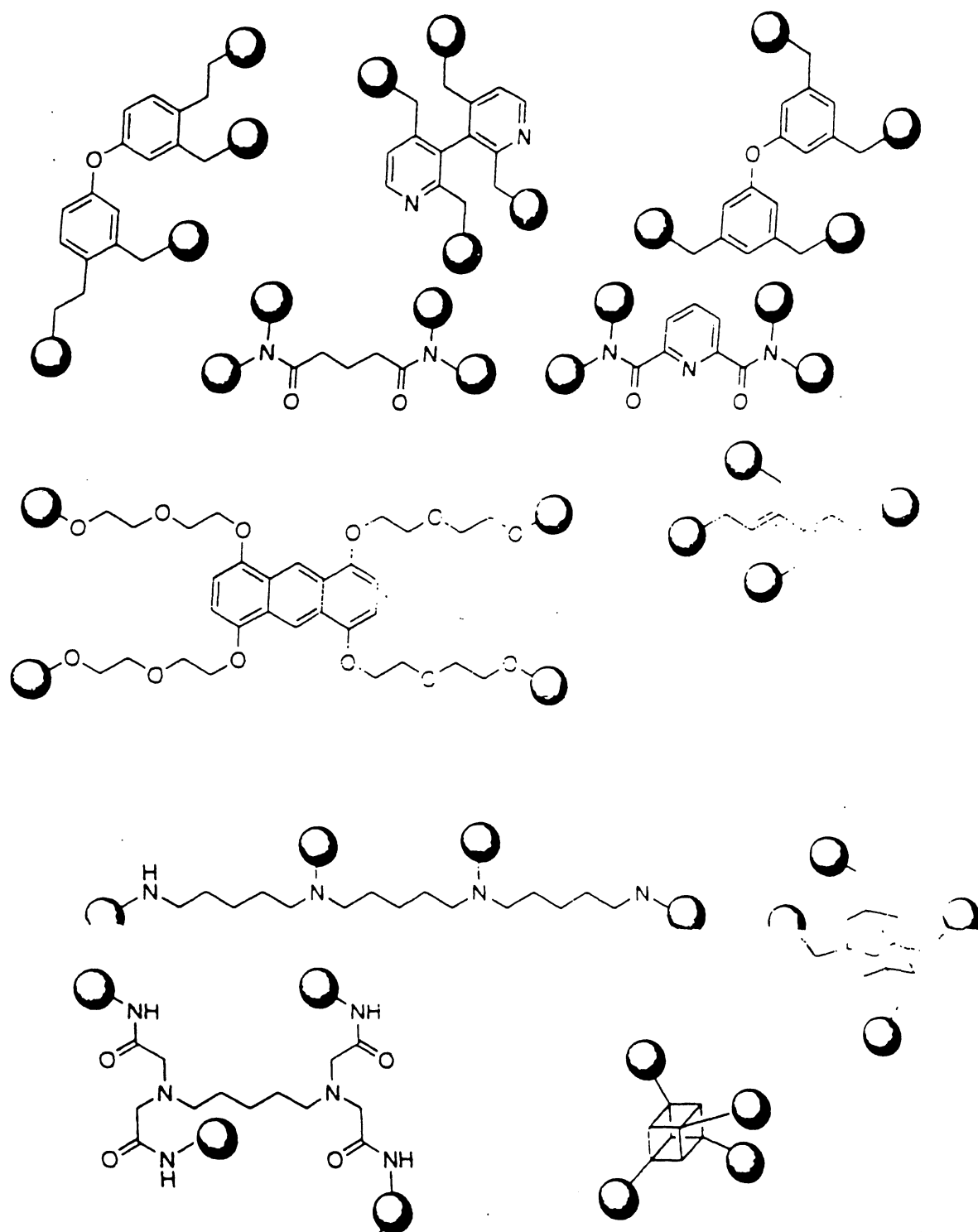


圖 3

圖式

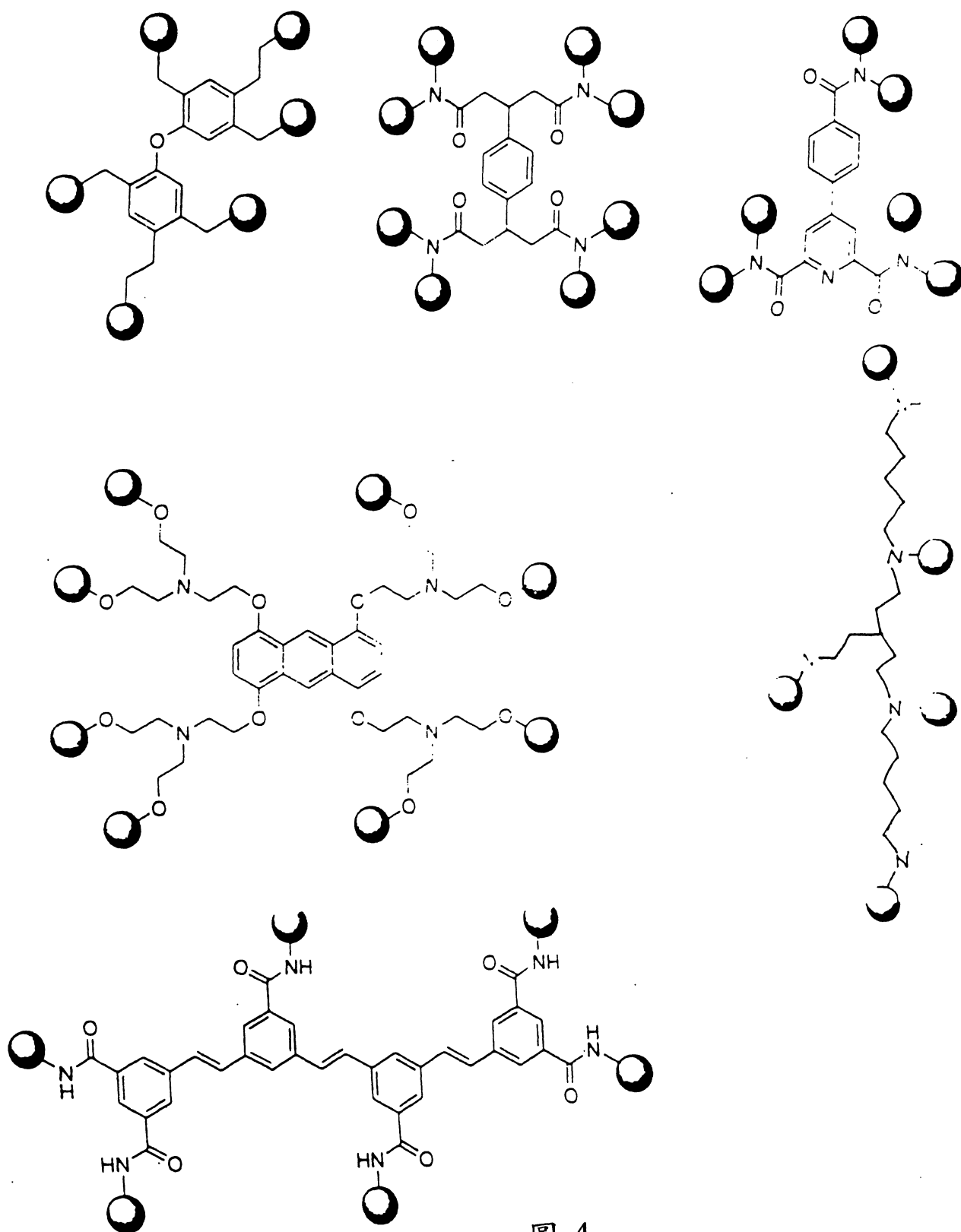
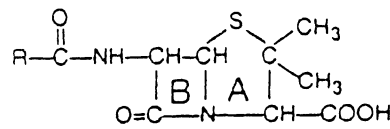


圖 4

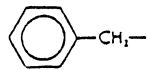
圖式



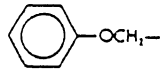
R

支鏈

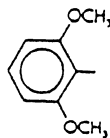
非專屬名稱



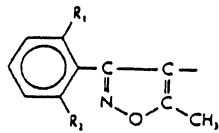
青黴素 G



青黴素 V



美西西林



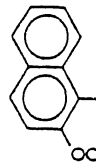
奧克西林

(R₁ = R₂ = H)

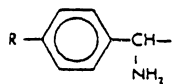
克羅西林

(R₁ = Cl; R₂ = H)

狄克羅西林

(R₁ = R₂ = Cl)

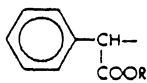
Nafcillin

安北西林⁺

(R = H)

阿莫西林

(R = OH)

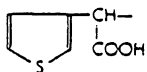


卡班西林

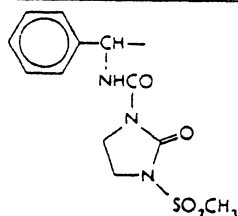
(R = H)

班西林四氫茚基

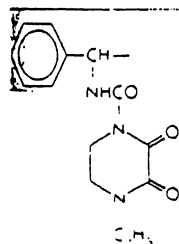
(R=S-四氫茚基)



堤卡西林



美茲羅西林



畢波西林

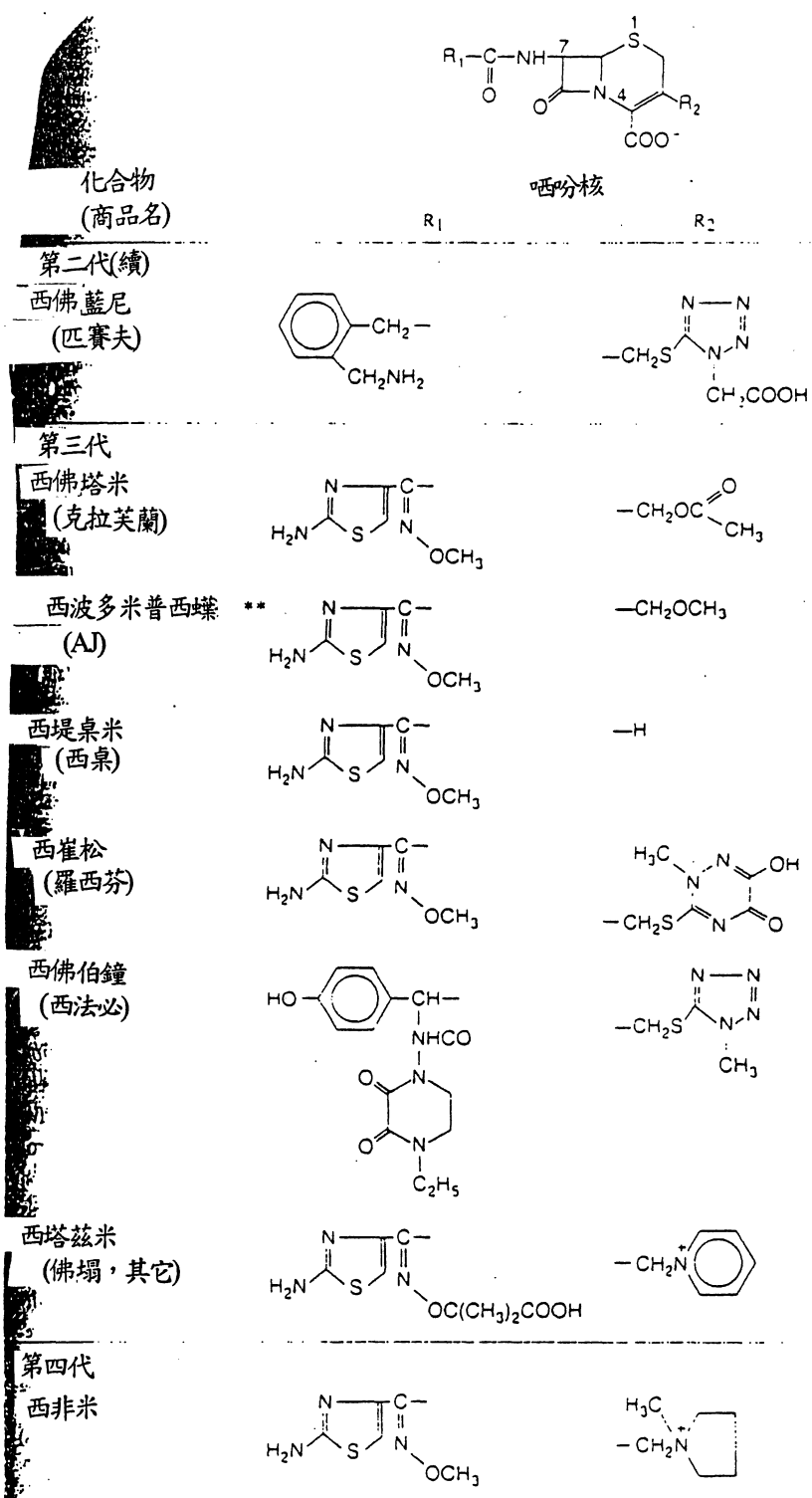
圖 5

圖式

化合物 (商品名)	R ₁	R ₂
第一代		
西佛辛 (凱芙林)		
西法羅林 (安塞夫, 凱英坐, 其它)		
西法雷辛 (凱芙特, 凱英克)		
西法朵斜 (杜賽夫, 阿賽夫)		
第二代		
西法曼朵 (曼朵)		
西佛西汀 (媚佛辛)		
西法克 (西克)		
西福西米 (凱芙羅, 齊賽夫)		
西福西米阿絲堤木 (西定)		
羅拉卡比 ⁺⁺ (西濟)		
西蜜尼西 (單西)		
西佛丹 (西佛丹)		

圖 6A

圖式



+ 西佛西汀乃西法徵素，於噻吩核7位置有-OCH₃基。

† 西福西米阿絲堤為西福西米之乙醯氧乙酯。

++ 羅拉卡比是種卡巴噻吩，有個碳替代噻吩核的位置的硫。

** 西波多米普西蝶有個-COOCH(CH₃)OCOOCH(CH₃)₂基於噻吩核4位置。

圖 6B

吡吩
 吡吩

吡吩
 吡吩

吡吩
 吡吩

吡吩
 吡吩

吡吩
 吡吩

吡吩
 吡吩

吡吩
 吡吩

吡吩
 吡吩

吡吩
 吡吩

吡吩
 吡吩

吡吩
 吡吩

吡吩
 吡吩

吡吩
 吡吩

吡吩
 吡吩

吡吩
 吡吩

吡吩
 吡吩

吡吩
 吡吩

吡吩
 吡吩

吡吩
 吡吩

吡吩
 吡吩

吡吩
 吡吩

吡吩
 吡吩

吡吩
 吡吩

吡吩
 吡吩

吡吩
 吡吩

吡吩
 吡吩

吡吩
 吡吩

吡吩
 吡吩

吡吩
 吡吩

吡吩
 吡吩

吡吩
 吡吩

吡吩
 吡吩

吡吩
 吡吩

吡吩
 吡吩

吡吩
 吡吩

吡吩
 吡吩

吡吩
 吡吩

吡吩
 吡吩

吡吩
 吡吩

吡吩
 吡吩

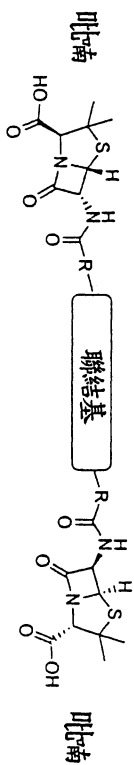
吡吩
 吡吩

吡吩
 吡吩

吡吩
 吡吩

7
回

回
8



同里：

第 頁

糖肽 (萬古黴素)

糖肽 (萬古黴素)

糖肽 (萬古黴素)

糖肽 (萬古黴素)

糖肽 (萬古黴素)

糖肽 (萬古黴素)

糖肽 (萬古黴素)

糖肽 (萬古黴素)

糖肽 (萬古黴素)

糖肽 (萬古黴素)

糖肽 (萬古黴素)

糖肽 (萬古黴素)

糖肽 (萬古黴素)

糖肽 (萬古黴素)

糖肽 (萬古黴素)

糖肽 (萬古黴素)

糖肽 (萬古黴素)

糖肽 (萬古黴素)

糖肽 (萬古黴素)

糖肽 (萬古黴素)

糖肽 (萬古黴素)

糖肽 (萬古黴素)

糖肽 (萬古黴素)

糖肽 (萬古黴素)

糖肽 (萬古黴素)

糖肽 (萬古黴素)

糖肽 (萬古黴素)

糖肽 (萬古黴素)

糖肽 (萬古黴素)

糖肽 (萬古黴素)

糖肽 (萬古黴素)

糖肽 (萬古黴素)

9

圖式

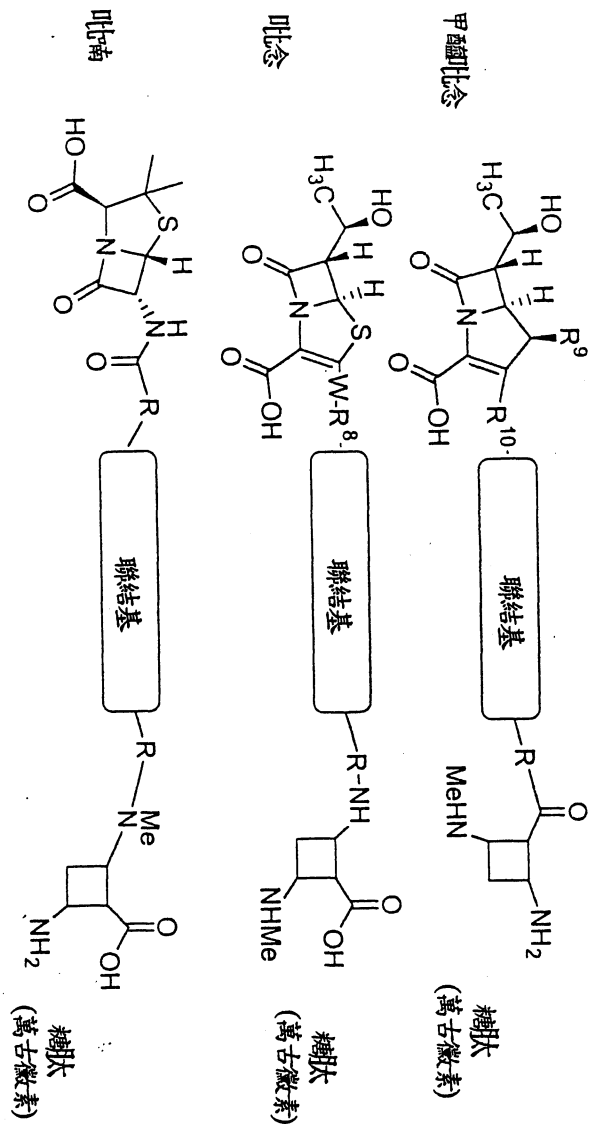


圖 10

圖式

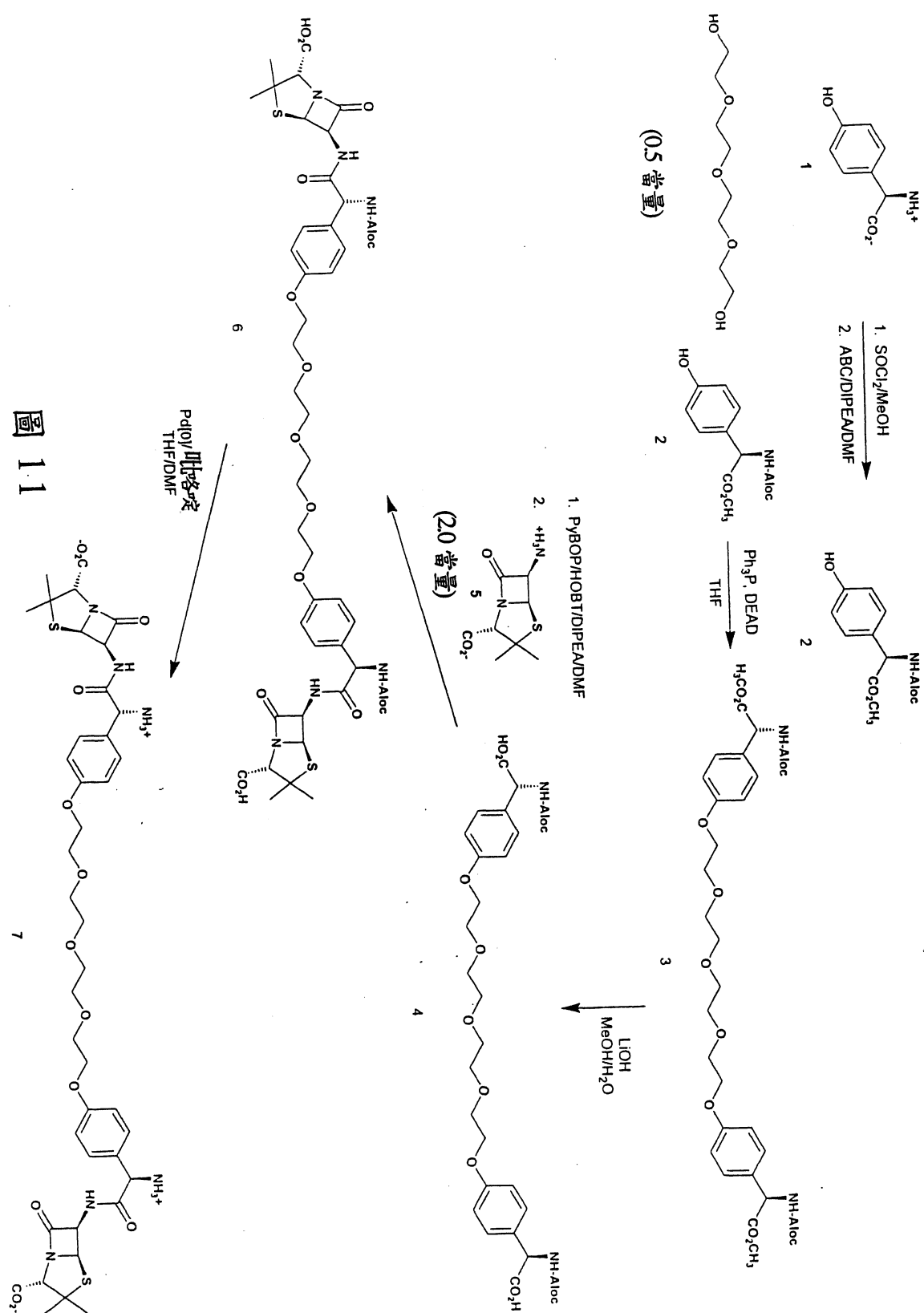


圖 1.1

圖式

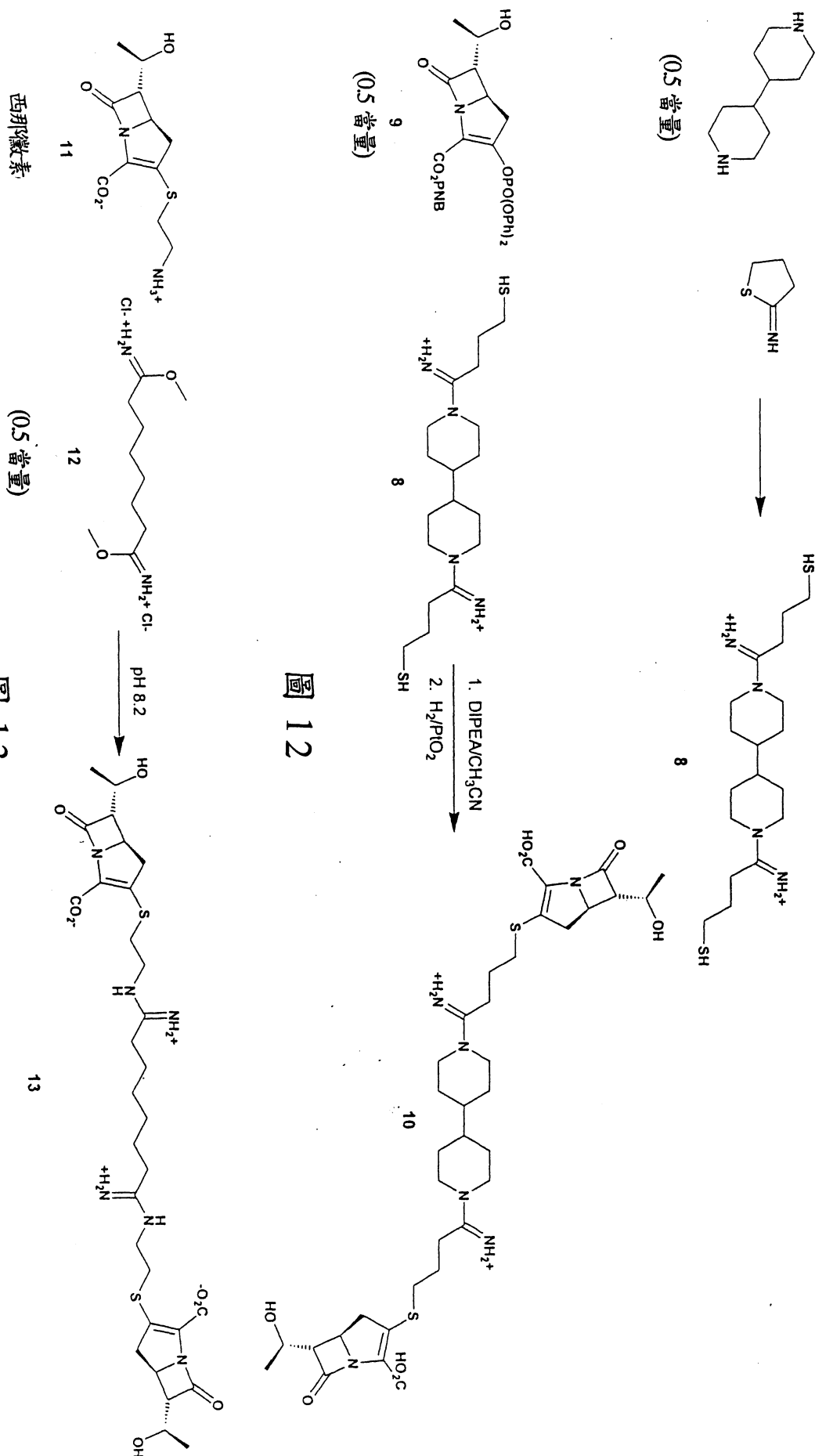


圖 12

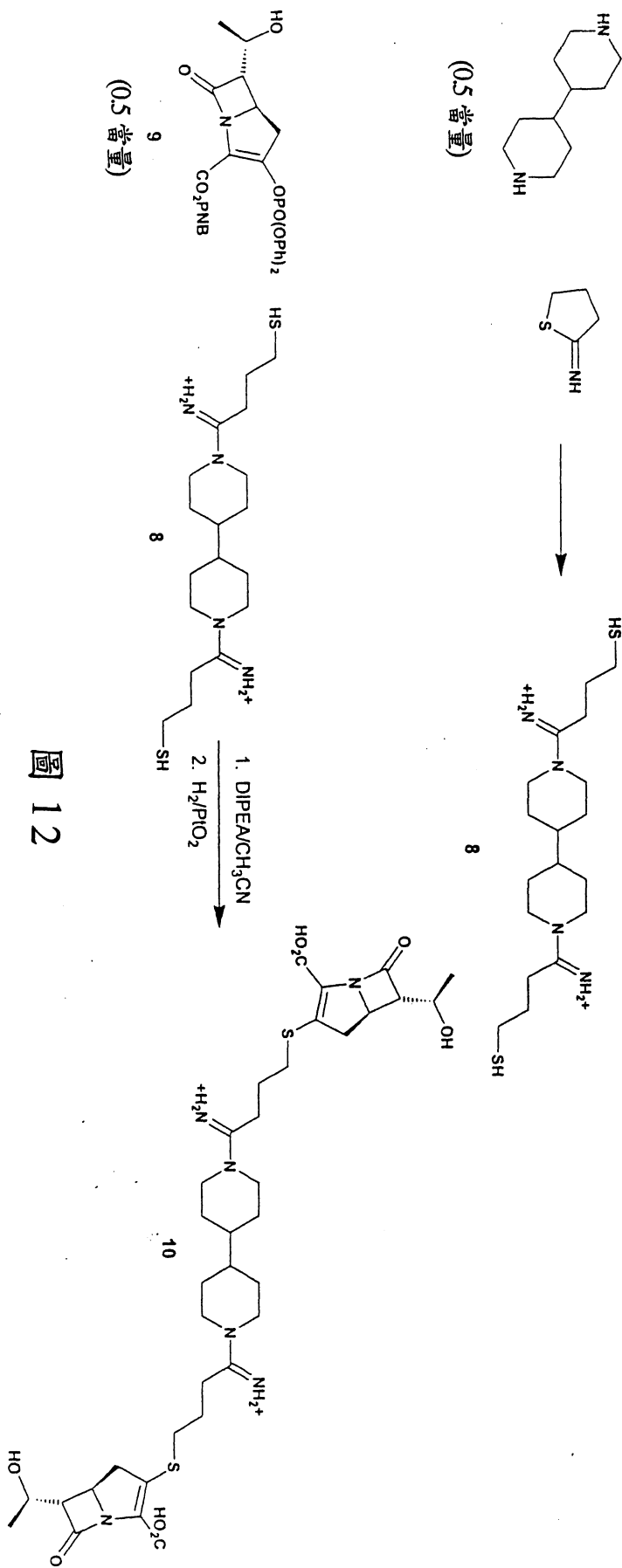


圖 14

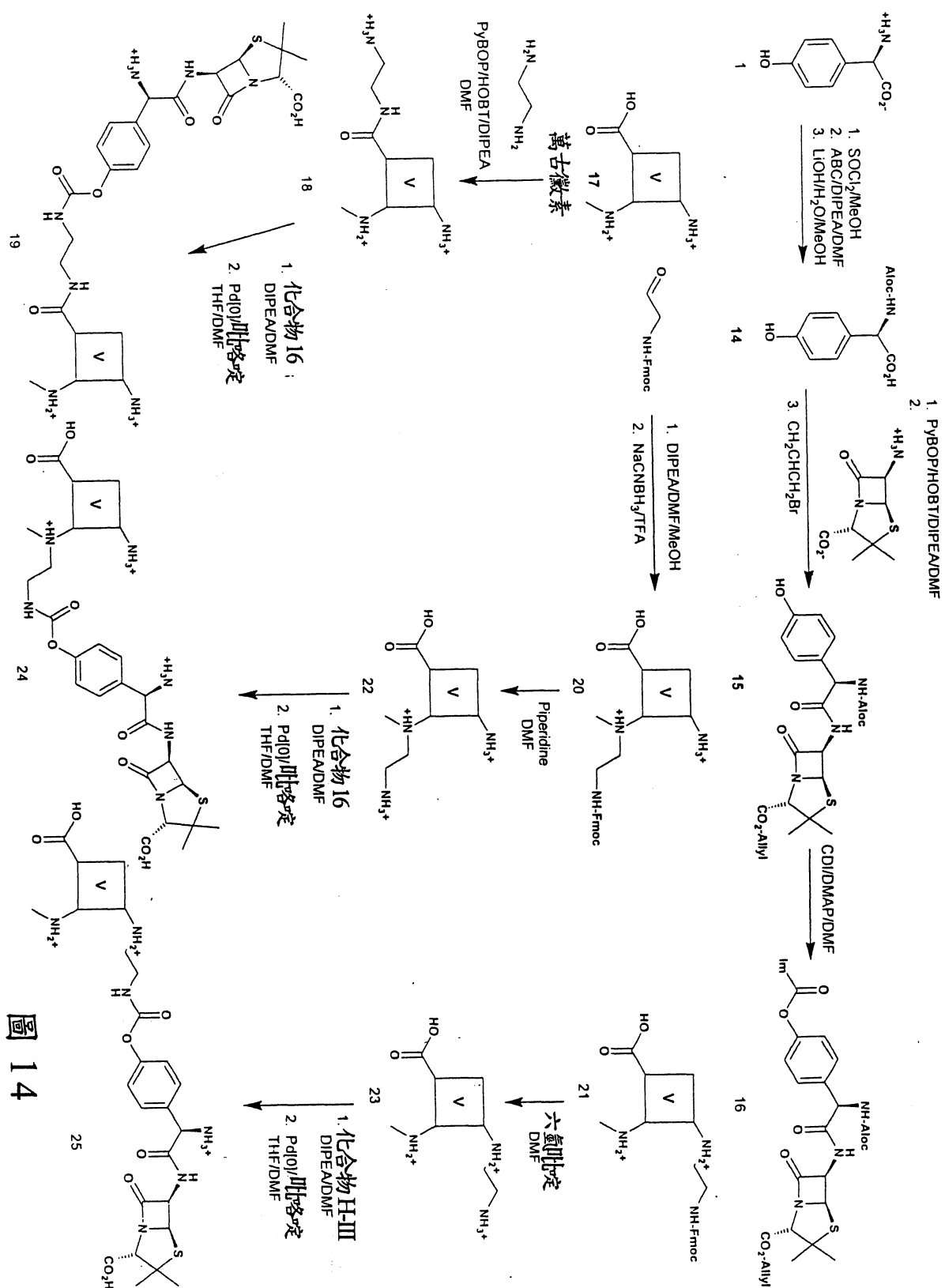
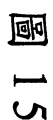
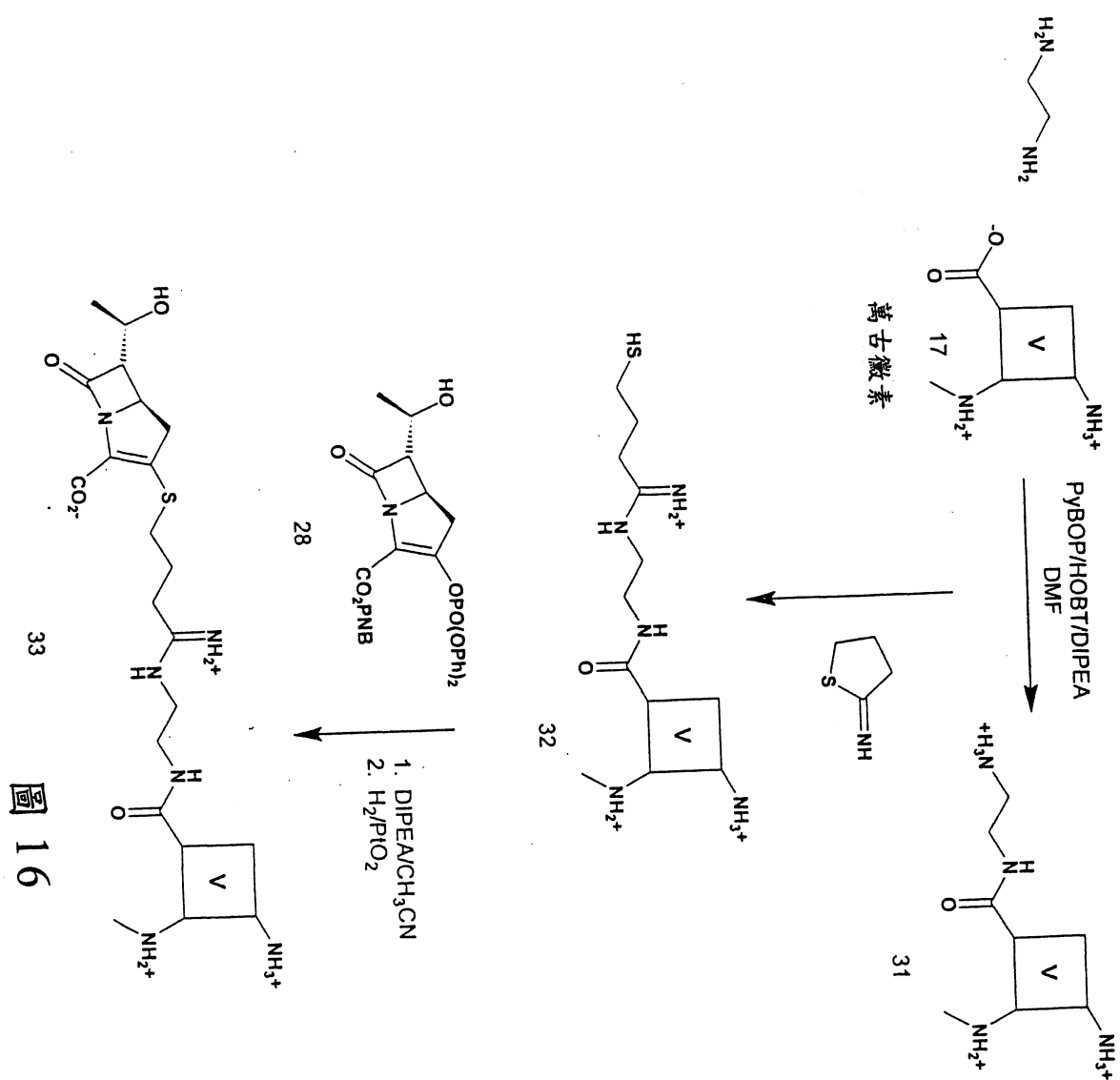


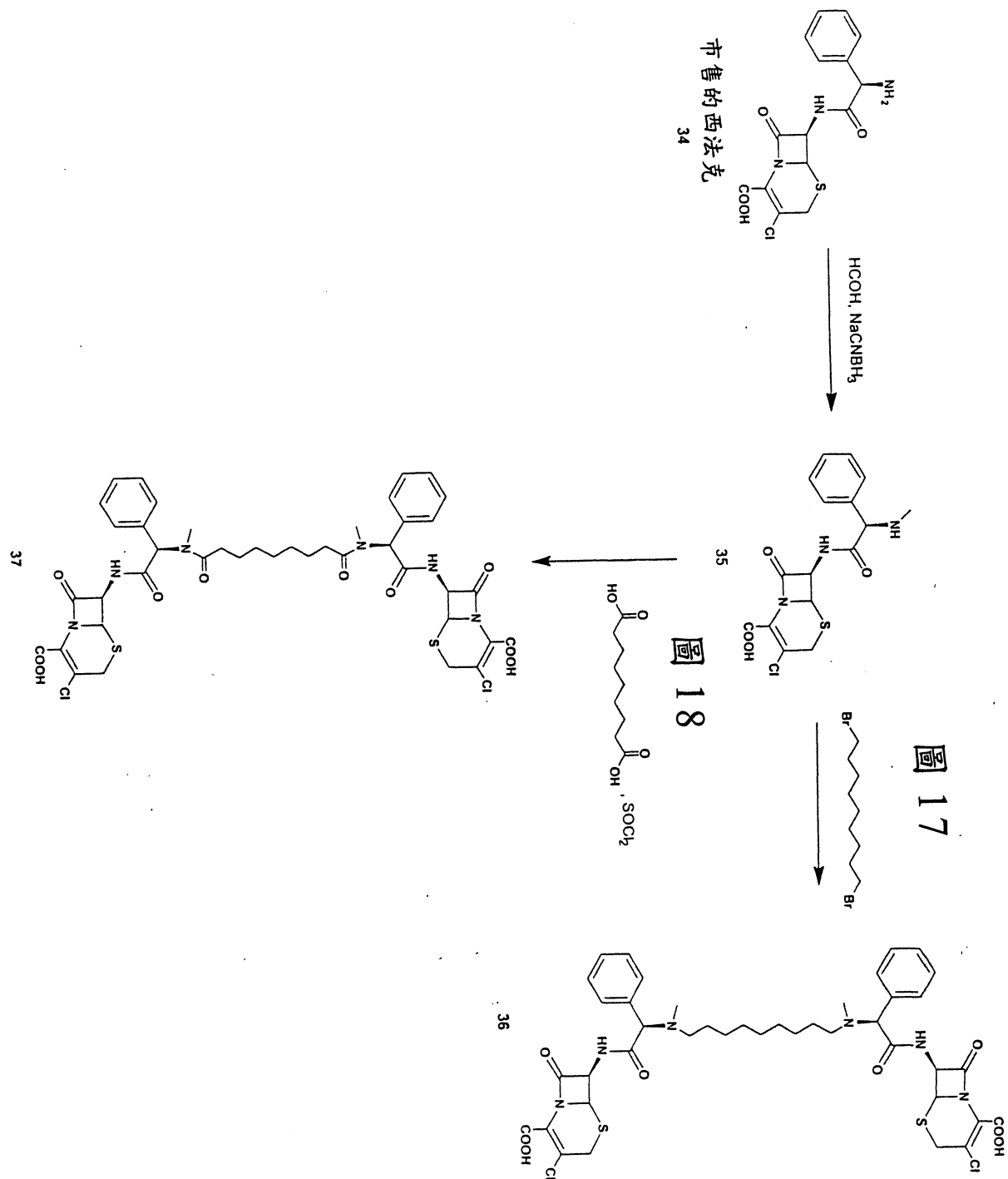
圖 15



圖式



圖式



圖式

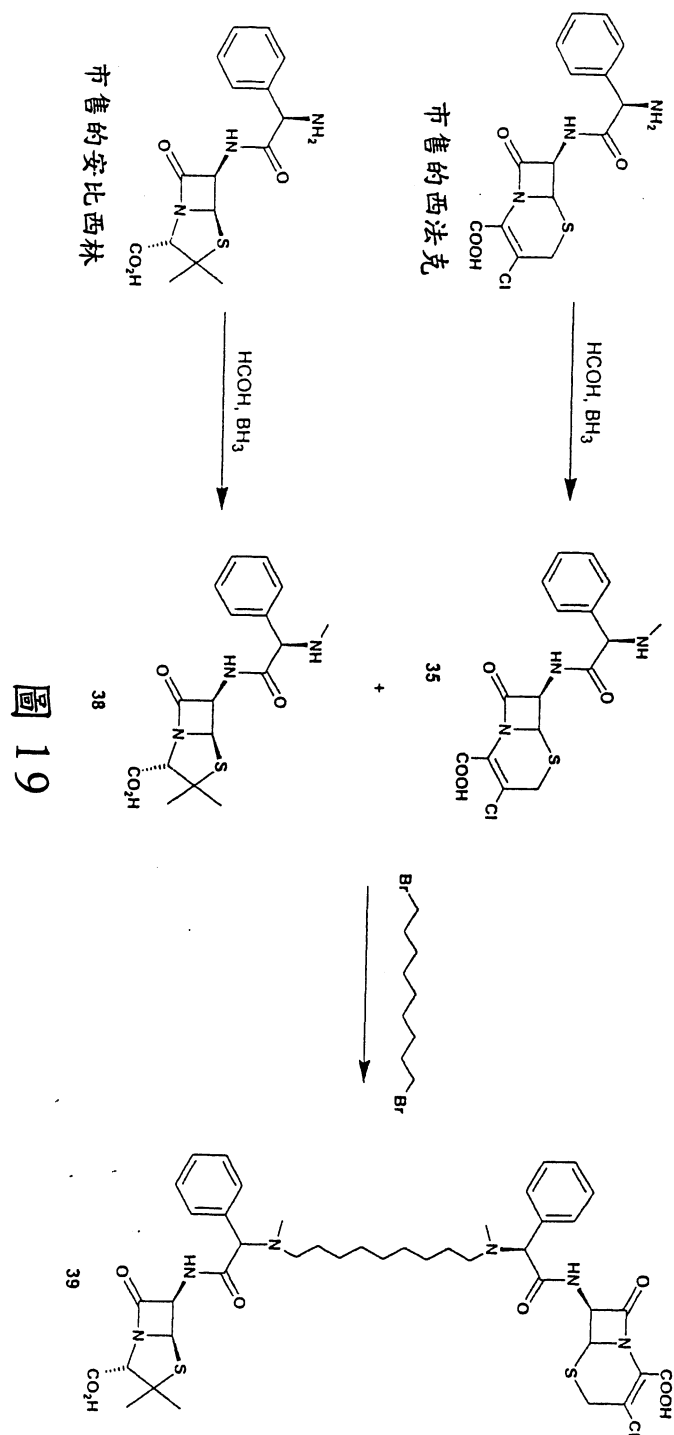


圖 19

圖式

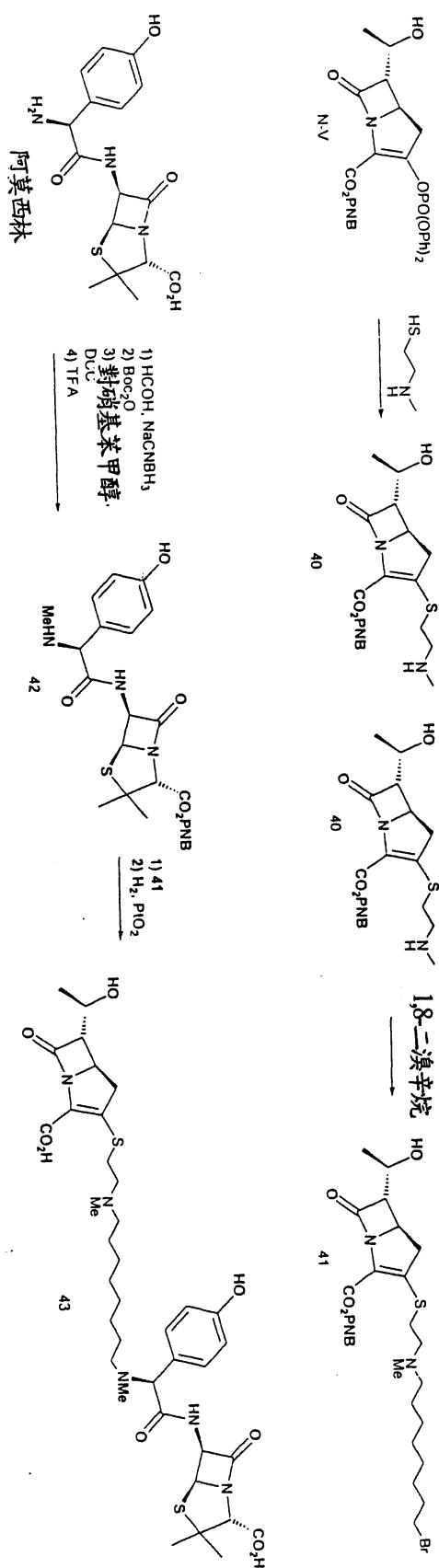


圖 20

圖式

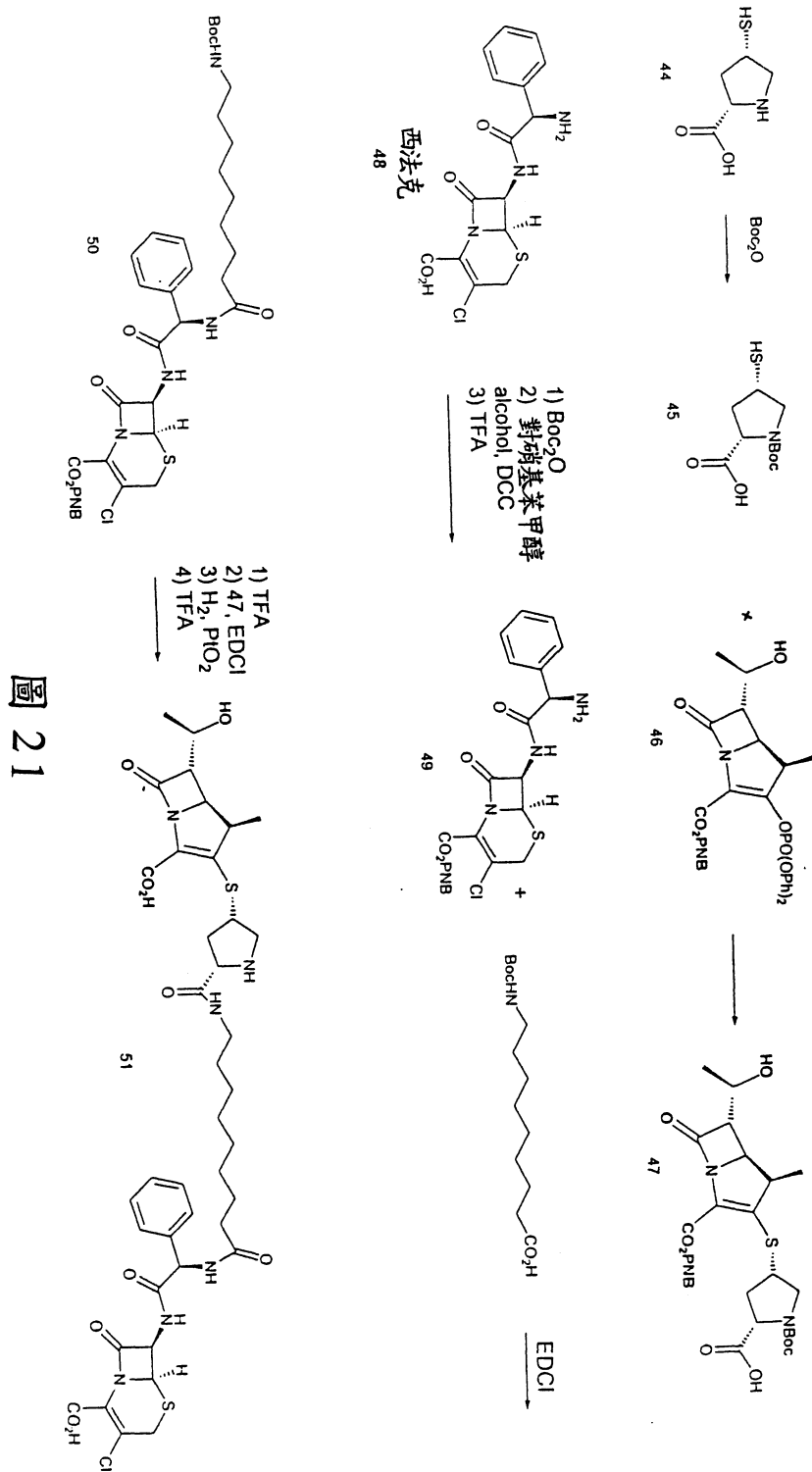


圖 21

申請日期: 88.6.8

案號: 88109469

類別: C07K 2/00, 4/00, A61K 38/00, 39/00, 51/00, G01N 33/53, 33/543, 33/566

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中文	新穎多重結合化合物，及包含其之用於治療細菌性疾病之醫藥組合物
	英文	NOVEL MULTIBINDING COMPOUNDS, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING THE SAME FOR TREATING BACTERIAL DISEASES
二、 發明人	姓名 (中文)	1. 約翰 H. 葛里芬 2. 艾德蒙 J. 莫倫 3. 博頓 G. 克里斯坦森 4. J. 凱文 朱帝斯
	姓名 (英文)	1. JOHN H. GRIFFIN 2. EDMUND J. MORAN 3. BURTON G. CHRISTENSEN 4. J. KEVIN JUDICE
	國籍	1. 美國 2. 加拿大 3. 美國 4. 美國
	住、居所	1. 美國加州亞瑟頓市沃那道56號 2. 美國加州舊金山市恰菲斯道131號 3. 美國加州歐拉莫市辰帝可勒道185號 4. 美國加州E1格拉那達市多羅斯街212號
三、 申請人	姓名 (名稱) (中文)	1. 美商施萬製藥
	姓名 (名稱) (英文)	1. THERAVANCE, INC.
	國籍	1. 美國
	住、居所 (事務所)	1. 美國加州南舊金山市林蔭大道901號
	代表人 姓名 (中文)	1. 大衛 E. 邦尼
	代表人 姓名 (英文)	1. DAVID E. BOONE

申請日期：	案號：88109469
類別：	

(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 (中文)	5. 永奎 莫 6. 約翰 L. 佩斯
	姓 名 (英文)	5. YONGQI MU 6. JOHN L. PACE
	國 籍	5. 中國 6. 美國
	住、居所	5. 美國加州拉斯艾托斯市萊爾街102號 6. 美國加州聖安瑟莫市印帝安石巷35號
三、 申請人	姓 名 (名稱) (中文)	
	姓 名 (名稱) (英文)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代表人 姓 名 (中文)	
	代表人 姓 名 (英文)	



五、發明說明 (104)

表I

革蘭氏陽球菌	革蘭氏陽性桿菌	革蘭氏陰性桿菌
觸酶正反應	<i>Arcanobacterium</i>	腸桿菌科
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>haemolyticum</i>	<i>Citrobacter</i> species
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Bacillus anthracis</i>	<i>Edwardsiella tarda</i>
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	<i>Bacillus cereus</i>	<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Staphylococcus species</i>	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>
觸酶負反應	<i>Corynebacterium jeikeium</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>Aerococcus</i> species	<i>Corynebacterium species</i>	<i>Escherichia species</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Gardnerella vaginalis</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Enterococcus species</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Morganella morganii</i>
<i>Gemella</i> species	<i>Mycobacterium avium</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Lactococcus</i> species	<i>Mycobacterium bovis</i>	<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Leuconostoc</i> species	<i>Mycobacterium chelonae</i>	<i>Providencia rettgeri</i>
<i>Pediococcus</i> species	<i>Mycobacterium fortuitum</i>	<i>Providencia stuartii</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Mycobacterium intracellulare</i>	<i>Salmonella choleraesuis</i>
(Group B)	<i>Mycobacterium kansasii</i>	<i>Salmonella paratyphi A</i>
<i>Streptococcus bovis</i> (Group D)	<i>Mycobacterium leprae</i>	<i>Salmonella paratyphi B</i>
<i>Streptococcus canis</i> (Group G)	<i>Mycobacterium marinum</i>	<i>Salmonella typhi</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<i>Salmonella</i> serotypes
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Mycobacterium species</i>	<i>Serratia liquefaciens</i>
(Group A)	<i>Noctidia asteroides</i>	<i>Serratia marcescens</i>
Viridans group streptococci	<i>Rhodococcus equi</i>	<i>Shigella boydii</i>
<i>Streptococcus anginosus</i>	<i>Rothia dentocariosa</i>	<i>Shigella dysenteriae</i>
<i>Streptococcus constellatus</i>		<i>Shigella flexneri</i>
<i>Streptococcus intermedius</i>		<i>Shigella sonnei</i>
<i>Streptococcus milleri</i>		<i>Yersinia enterocolitica</i>
<i>Streptococcus mitis</i>		<i>Yersinia pestis</i>
<i>Streptococcus mutans</i>		非腸桿菌科
<i>Streptococcus salivarius</i>		發酵性芽孢桿菌
<i>Streptococcus sanguis</i>		<i>Aeromonas</i> species
Nutritionally variant streptococci		<i>Pasteurella multocida</i>
革蘭氏陰性球菌		<i>Plesiomonas shigelloides</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>		<i>Vibrio cholerae</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>		<i>Vibrio parahaemolyticus</i>
<i>Neisseria meningitidis</i>		<i>Vibrio</i> species
<i>Neisseria</i> species		非腸桿菌科
		非發酵性芽孢桿菌
		<i>Acinetobacter</i> species
		<i>Alcaligenes</i> species
		<i>Brevundimonas</i> species
		<i>Burkholderia cepacia</i>
		<i>Burkholderia mallei</i>
		<i>Burkholderia pseudomallei</i>
		<i>Chryseobacterium</i> species
		<i>Comamonas</i> species
		<i>Eikenella corrodens</i>
		<i>Moraxella</i> species
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
		<i>Pseudomonas fluorescens</i>
		<i>Pseudomonas</i> species
		<i>Roseomonas</i> species
		<i>Shewanella putrefaciens</i>
		<i>Sphingobacterium</i> species
		<i>Sphingomonas</i> species
		<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>



五、發明說明 (105)

表II

革蘭氏陰性球桿菌

Actinobacillus actinomycetem-
comitans
Bartonella bacilliformis
Bartonella species
Bordetella pertussis
Bordetella species
Brucella species
Calymmatobacterium granulo-
matis
Campylobacter fetus
Campylobacter jejuni
Campylobacter species
Capnocytophaga species
Cardiobacterium hominis
Chlamydia pneumoniae
Chlamydia psittaci
Chlamydia trachomatis
Coxiella burnetii
Ehrlichia chaffeensis
Francisella tularensis
Haemophilus aegyptius
Haemophilus aphrophilus
Haemophilus ducreyi
Haemophilus influenzae
Helicobacter pylori
Kingella kingae
Legionella micdadei
Legionella pneumophila
Legionella species
Rickettsia akari
Rickettsia conorii
Rickettsia mooseri
Rickettsia prowazekii
Rickettsia rickettsii
Rickettsia tsutsugamushi
Streptobacillus moniliformis

微漿菌

Mycoplasma hominis
Mycoplasma pneumoniae
Mycoplasma species
Ureaplasma urealyticum

密螺旋體菌

(螺旋生物體)

Borrelia burgdorferi
Borrelia recurrentis
Leptospira interrogans
Treponema pallidum
Treponema species

革蘭氏陰性桿菌

Bacteroides fragilis group
Bacteroides species
Fusobacterium species
Mobiluncus species
Porphyromonas species
Prevotella melaninogenica
Prevotella species

革蘭氏陰性球菌

Veillonella parvula

非芽苞性革蘭氏陽性桿菌

Actinomyces israelii
Actinomyces species
Bifidobacterium species
Eubacterium species
Lactobacillus species
Propionibacterium acnes
Propionibacterium species

芽苞性革蘭氏陽性桿菌

Clostridium botulinum
Clostridium difficile
Clostridium perfringens
Clostridium tetani
Clostridium species

革蘭氏陽性球菌

Peptostreptococcus species



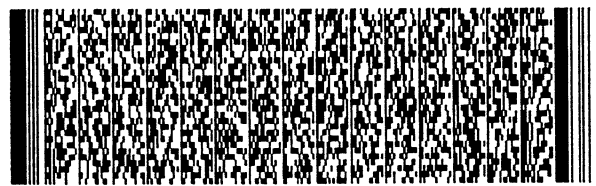
圖式簡單說明

四、中文發明摘要 (發明之名稱：新穎多重結合化合物，及包含其之用於治療細菌性疾病之醫藥組合物)

本發明係關於新穎多重結合化合物(劑)其為抗菌劑。本發明之多重結合化合物包含2-10個由聯結基共價聯結的配基，其中各該配基於其一價(亦即未聯結)態可結合至涉及細胞壁生物合成及代謝過程的酶，此乃一種用於合成細菌細胞壁及/或細菌細胞表面之前驅物藉此干擾細胞壁的合成及/或代謝。特別本發明之多重結合化合物包含2-10個由聯結基共價聯結之配基，其中各該配基具有一個結合結構區可結合至青黴素結合蛋白質、轉肽酶、轉肽酶之酶基質、 β 內醯胺酶、青黴素酶、頭孢子菌素酶、轉糖酶或轉糖酶之酶基質。較佳配基係選自 β 內醯胺或糖肽類別抗菌劑。

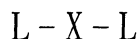
英文發明摘要 (發明之名稱：NOVEL MULTIBINDING COMPOUNDS, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING THE SAME FOR TREATING BACTERIAL DISEASES)

This invention relates to novel multibinding compounds (agents) that are antibacterial agents. The multibinding compounds of the invention comprise from 2-10 ligands covalently connected by a linker or linkers, wherein each of said ligands in their monovalent (i.e., unlinked) state have the ability to bind to a an enzyme involved in cell wall biosynthesis and metabolism, a precursor used in the synthesis of the bacterial cell wall and/or the bacterial cell surface thereby

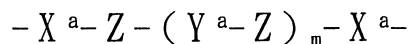


六、申請專利範圍

1. 一種下式化合物，



其中 X 為一下式之聯結基：



其中

m 為 0 至 4 之整數；

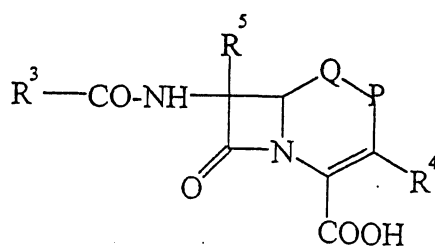
X^a 於各別出現時係選自包括由 $-S-$ ， $-NR-$ ， $-C(O)-$ ， $-C(O)O$ ，或一共價鍵所組成之群；

Y 於各別出現時係選自包括由 $-NR-$ ， $-NRC(O)-$ ，或 $-C(O)NR$ 所組成之群；

Z 於各別出現時係 C_{1-20} 伸烷基；且

R 於各別出現時係 H 或 C_{1-6} 烷基，

一個 L 為選自下式 (b) 之配基之 β 內醯胺抗生素：



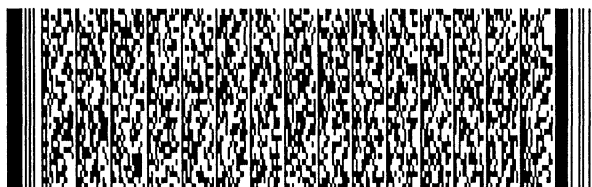
(b)

其中

Q 為 S；

P 為 $-CH_2-$ ；

R^3 為經噻吩基或硫苯基取代之 C_{1-6} 烷基，該噻吩基或硫



六、申請專利範圍

苯基可經一或二個鹵素原子所取代；苯基 C_1 -烷基，其中烷基之一個碳原子可由 N 替代；或 $-C(R^6)=NOR^7$ 其中 R^6 為噻唑基，其可經一個 NH 取代，且 R^7 為 C_1 -烷基，其中各個該取代基視情況聯結 (b) 至聯結基；

R 為 C_1 -烷基；鹵素；吡啶基 C_1 -烷基； $-SR^a$ ，其中 R 為苯基或吡啶基，其可經一個 C_1 -烷基或鹵素所取代；或 $-CH_2SR^a$ ，其中 R 為吡啶基，其可經一個 C_1 -烷基所取代，其中各個該取代基視情況聯結 (b) 至聯結基；且

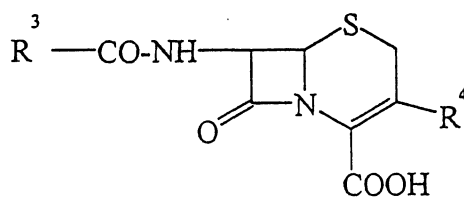
R^5 為氫；

另一個 L 為萬古黴素 (vancomycin)，其透過羧基、二羥苯環或胺基聯結至聯結基，

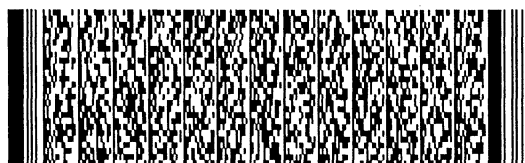
及其醫藥上可接受性鹽，

其限制條件為當一個配基為透過羧基接附之萬古黴素時，則另一個不為透過 α 胺基醯化接附至聯結基之西法雷斯 (cephalexin)。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中配基為下式 (b) 之 β 內醯胺抗生素：

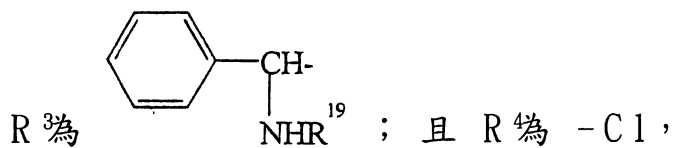


(b)



六、申請專利範圍

其中



其中 R^{19} 為 聯結 (b) 基團至聯結基之共價鍵。

3. 一種用於治療細菌性疾病之醫藥組合物，其包含一種醫藥上可接受性載體及有效量之如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物。

