



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I608019 B

(45)公告日：中華民國 106 (2017) 年 12 月 11 日

(21)申請案號：101142961

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 11 月 16 日

(51)Int. Cl. : C07K7/62 (2006.01)

A61K38/12 (2006.01)

A61P31/04 (2006.01)

(30)優先權：2011/11/18 美國

61/561,361

(71)申請人：新製藥授權控股有限公司(馬爾他) (MT)

馬爾他

(72)發明人：撒阿迪 墨那 SAADI, MONA (GB)；都柏希 伊斯托 DUPERCHY, ESTHER (FR)；伯朗 帕梅拉 BROWN, PAMELA (GB)；多森 麥可 強 DAWSON, MICHAEL JOHN (GB)；瓦德曼 斯卓德 尼可拉斯 WADMAN, SJOERD NICOLAAS (NL)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

Katsuma N et al., Chem Pharm Bull (Tokyo). 2009 Apr;57(4):332-6.

Velkov T et al., J Med Chem. 2010 Mar 11;53(5):1898-916.

審查人員：魏鳳鳳

申請專利範圍項數：37 項 圖式數：3 共 85 頁

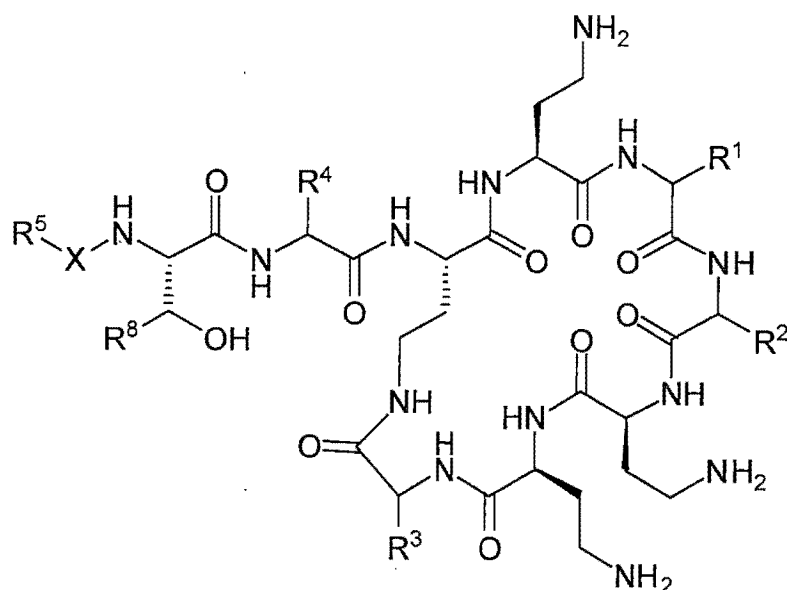
(54)名稱

多黏菌素衍生物

POLYMYXIN DERIVATIVES

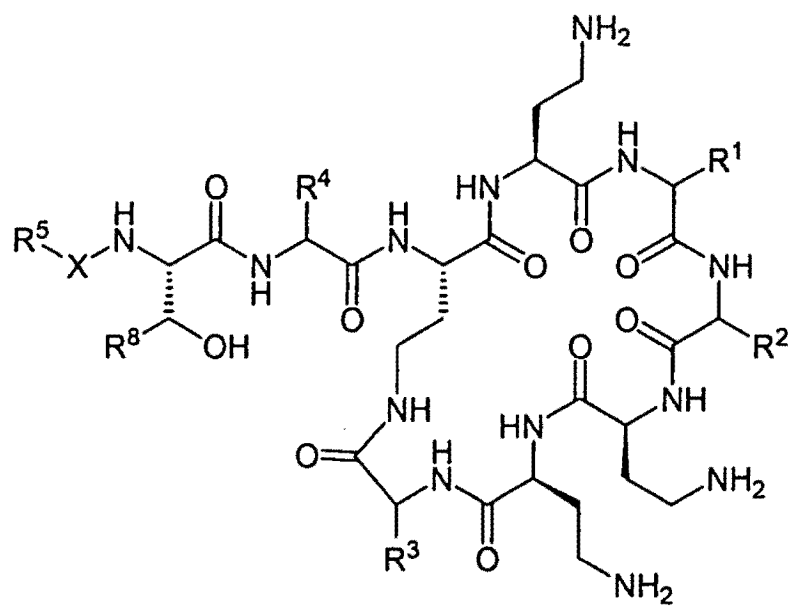
(57)摘要

本發明提供化合物，該等化合物於治療之用途，例如用於治療微生物感染、尤其革蘭氏陰性細菌(Gram negative bacteria)之微生物感染。該等化合物係基於多黏菌素且係由下式(I)代表：



及其醫藥上可接受之鹽，其中 X 係-NHC(O)-、-C(O)-、-OC(O)-、-CH₂-或-SO₂-；R⁵ 代表 C₀₋₁₂ 烷基(C₄₋₆ 雜環基)、或 C₂₋₁₂ 烷基或 C₀₋₁₂ 烷基(C₃₋₈ 環烷基)，且該烷基或環烷基具有一個、兩個或三個羥基，或-NR⁶R⁷ 基團，或一個-NR⁶R⁷ 基團及一個或兩個羥基；且 R¹ 至 R⁴ 及 R⁶ 至 R⁸ 係如說明書中所定義。

Provided are compounds, the use of the said compounds in treatment, for example treatment of microbial infections, particularly by Gram negative bacteria. The compounds are polymyxin-based and are represented by the formula (I):



and pharmaceutically acceptable salts thereof, where X is -NHC(O)-, -C(O)-, -OC(O)-, -CH₂- or -SO₂-; R⁵ represents C₀₋₁₂ alkyl(C₄₋₆ heterocyclyl), or C₂₋₁₂ alkyl or C₀₋₁₂ alkyl(C₃₋₈ cycloalkyl). and the alkyl or cycloalkyl bears one, two or three hydroxyl groups, or a -NR⁶R⁷ group, or one -NR⁶R⁷ group and one or two hydroxyl groups; and R¹ to R⁴ and R⁶ to R⁸ are as defined in the description.

指定代表圖：

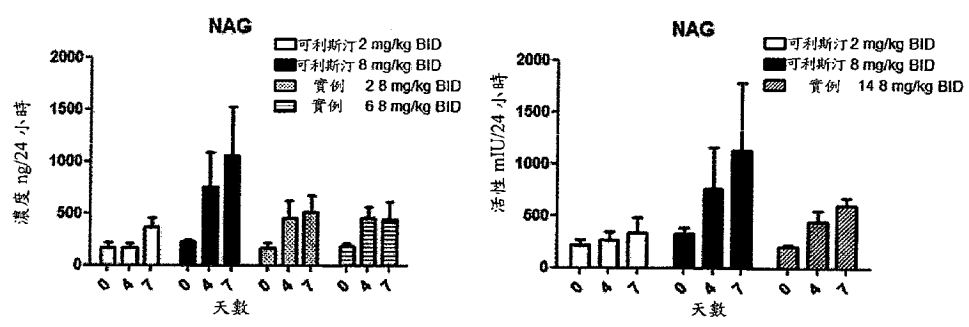
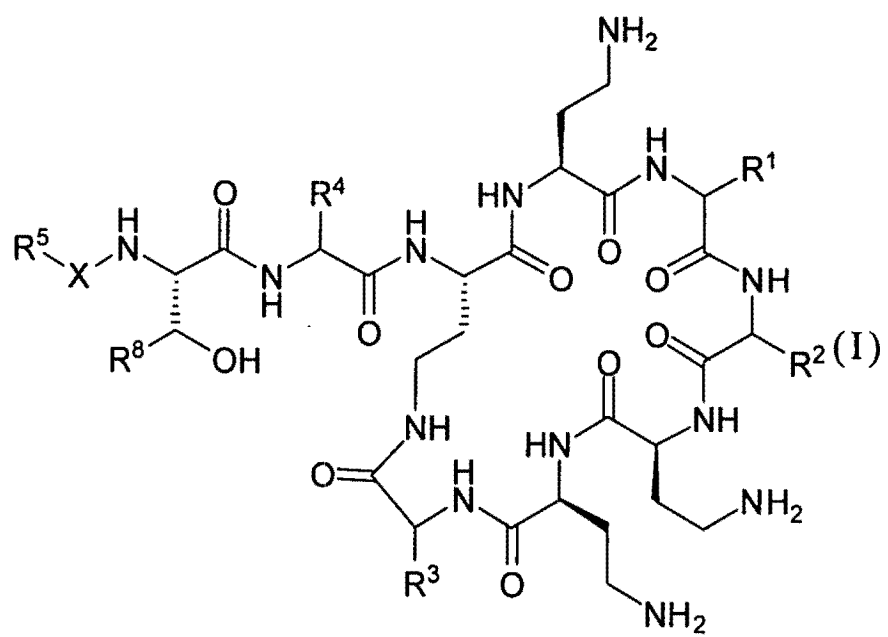


圖 1

特徵化學式：



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎化合物、包含該等化合物之醫藥組合物及該等化合物及醫藥組合物用於治療之用途，例如用於治療尤其由革蘭氏陰性細菌引起之微生物感染。

本發明主張於2011年11月18日(18/11/2011)提出申請之US 61/561361的優先權及權益，其內容以整體引用的方式併入本文中。

【先前技術】

在易感個體中，某些革蘭氏陰性細菌可造成嚴重併發症及感染，例如肺炎、尿路感染、傷口感染、耳部感染、眼部感染、腹膜內感染、口腔細菌過度生長及敗血症。在臨床實踐中，嚴重細菌感染之治療可能因抗生素耐性而變得複雜。近年來革蘭氏陰性細菌感染上升，其對包括廣譜抗生素在內之許多類型之抗菌劑具有抗性，例如氨基糖苷類、頭孢菌素類及甚至碳青黴烯類。因此，業內需要識別有效對抗革蘭氏陰性細菌、特定而言對抗多藥耐藥性革蘭氏陰性細菌之新抗菌劑。

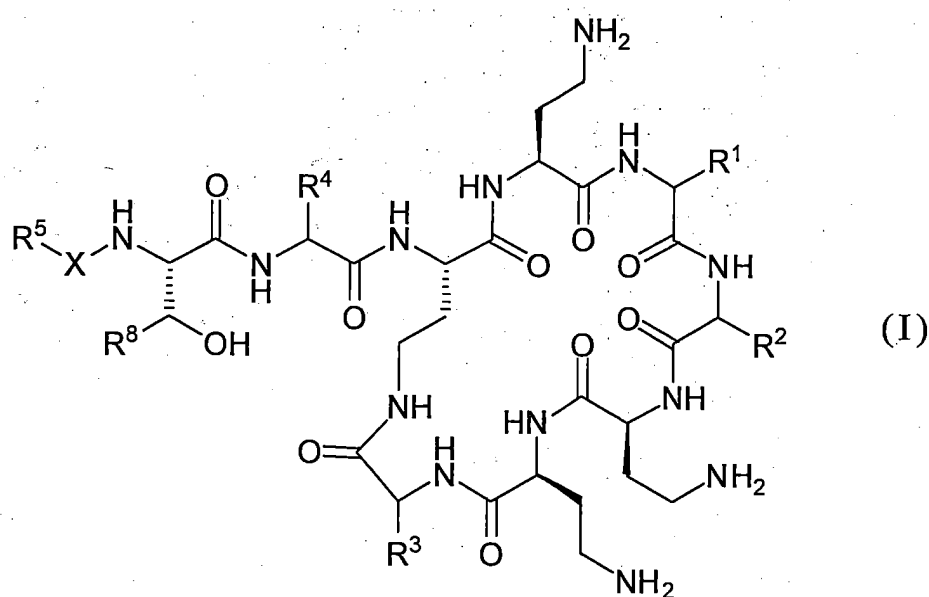
多黏菌素係一類由革蘭氏陽性細菌多黏芽孢桿菌(*Bacillus polymyxa*)產生之抗生素。首次在1940年代後期識別出的多黏菌素、尤其多黏菌素B及多黏菌素E(可利斯汀(colistin))用於治療革蘭氏陰性感染。然而，該等抗生素展現副作用，例如腎毒性。因此，該等在療法中之應用僅限於最後的治療手段。

WO 2008/017734 試圖藉由提供具有至少兩個但不多於三個正電荷之多黏菌素衍生物來解決此毒性問題。據說該等化合物係有效的抗菌劑，且毒性減小。在此發明中假設減少正電荷之數量將降低化合物對經分離大鼠腎組織之親和力，由此可使腎毒性減小。

令人驚訝地，本發明者已發現，某些替代多黏菌素型化合物(包括一些具有4個或更多個電荷者)具有適當抗菌活性，同時亦明顯展示較小毒性、尤其腎毒性。

【發明內容】

因此，本發明提供式(I)化合物：



其中：

X 代表 -NHC(O)- 、 -C(O)- 、 -OC(O)- 、 $\text{-CH}_2\text{-}$ 或 $\text{-SO}_2\text{-}$ ；且

R^1 連同其所連接碳之 α 位的羰基及氮一起代表苯丙胺酸、白胺酸或纈胺酸殘基；

R^2 連同其所連接碳之 α 位的羰基及氮一起代表白胺

酸、異白胺酸、苯丙胺酸、蘇胺酸、纈胺酸或正纈胺酸殘基；

R^3 連同其所連接碳之 α 位的羰基及氮一起代表蘇胺酸或白胺酸殘基；

R^4 連同其所連接碳之 α 位的羰基及氮一起代表 α,γ -二胺基丁酸或絲胺酸殘基；

R^5 代表

C_{0-12} 烷基(C_{4-6} 雜環基)，或

C_{2-12} 烷基或 C_{0-12} 烷基(C_{3-8} 環烷基)，其中該烷基或環烷基具有：

i) 一個、兩個或三個羥基，或

ii) $-NR^6R^7$ 基團，或

iii) 一個 $-NR^6R^7$ 基團及一個或兩個羥基；

R^6 代表氫或 C_{1-4} 烷基；且

R^7 代表氫或 C_{1-4} 烷基，

R^8 代表氫或甲基，或

其醫藥上可接受之鹽。

式(I)化合物之特徵在於分子之肽部分僅含有九個胺基酸，而天然多黏菌素包含10個胺基酸。

【實施方式】

令人驚訝地，式(I)化合物看起來具有比親代多黏菌素化合物低之毒性，同時仍保持有用之抗菌活性。

已知缺少醯基鏈之多黏菌素九肽具有減小之毒性，但缺乏有用之抗菌活性。然而，對簡單醯基多黏菌素B九肽衍

生物之鏈長度的研究(K. Okimura等人, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, 2007, 80, 543)提出鏈長度對抗菌活性之重要性, 且最佳大約8個碳原子, 且證實乙醯基衍生物具有極差的對抗大腸桿菌 (*E.coli*) 及鼠傷寒沙氏桿菌 (*Salmonella typhimurium*) 活性。此與來自醯基十肽系列之結論一致(P.C de Visser等人, *J. Peptide Res*, 2003, 61, 298), 其中戊醯基及丁醯基類似物展示活性之顯著下降。

吾等驚訝地發現, 本發明之多黏菌素B九肽(包括彼等具有短醯基鏈之經取代醯基九肽、尤其彼等具有胺基取代基者)具有良好之抗菌活性以及減小的毒性。

吾等懷疑多黏菌素型化合物之毒性係由與真核細胞膜之類似清潔劑相互作用所引起。此外, 多黏菌素型化合物之腎毒性可係由以下事實所引起: 其滯留在腎細胞內且因此累積而非自體內排出。儘管不期望受限於理論, 但假設本發明之化合物具有包含破壞其烷基組份之疏水性的取代基之基團R⁵。本發明者相信, 此破壞改變分子之疏水性與親水性的平衡, 此意味著其較不太適於將自身對準成形成膜之雙脂質層。此不能對準成膜之能力進而可導致在其中的較低駐留時間且因此可導致較低毒性。

本文所採用之多黏菌素九肽意欲指多黏菌素B或多黏菌素E之胺基酸2-10。

本文所採用之胺基酸殘基(例如白胺酸殘基等)意欲指失去水分子並與另一實體(例如另一胺基酸)藉助其羰基末端形成鍵且亦藉助其氮末端形成至另一實體(例如另一胺基

酸)之鍵的胺基酸。所形成之鍵可為例如醯胺鍵。

本文所用之烷基係指直鏈或具支鏈烷基，例如(但不限於)甲基、乙基、正丙基、異丙基、丁基、正丁基及第三丁基。在一個實施例中，烷基係指直鏈烷基。

在鏈接分子情況下之烷基(即取代烷基)明顯地延伸至伸烷基片段，包括其具支鏈及直鏈形式。支鏈可以烷基(例如 $-\text{CH}_3$)終止。

本文所採用之雜環基係飽和碳環，其包含至少一個氮環原子(例如1或2個氮環原子，例如僅1個氮環原子)且視情況含有選自氧及硫之另一環雜原子。 C_{4-6} 雜環基之實例包括氮雜環丁烷、吡咯啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基及嗎啉基。在一個實施例中，雜環基藉助氮鏈接至分子之其餘部分。在術語「 C_{4-6} 雜環基」中，表述 C_{4-6} 代表包括碳及雜原子在內之環原子總數。

在一個實施例中， R^1 連同其所連接碳之 α 位的羰基及氮一起代表苯丙胺酸殘基(例如D-苯丙胺酸)或白胺酸殘基(例如D-白胺酸殘基)。

在一個實施例中， R^2 連同其所連接碳之 α 位的羰基及氮一起代表白胺酸殘基。

在一個實施例中， R^3 連同其所連接碳之 α 位的羰基及氮一起代表蘇胺酸殘基。

在一個實施例中， R^4 連同其所連接碳之 α 位的羰基及氮一起代表 α,γ -二胺基丁酸(Dab)或絲胺酸殘基(例如L-Dab或D-Ser)。

在一個實施例中，X代表 $-C(=O)$ 。

在一個實施例中， R^5 代表氮雜環丁烷、吡咯啉基或六氫吡啶基。

在一個實施例中， R^5 C_{2-12} 烷基組份係 C_2 烷基、 C_3 烷基、 C_4 烷基、 C_5 烷基、 C_6 烷基、 C_7 烷基、 C_8 烷基、 C_9 烷基、 C_{10} 烷基、 C_{11} 烷基或 C_{12} 烷基。

在一個實施例中， R^5 C_{2-12} 烷基組份係 C_{3-10} 烷基，例如 C_{4-8} 烷基。

在一個實施例中， R^5 係 C_{3-8} 環烷基，例如 C_5 環烷基或 C_6 環烷基。

在一個實施例中， R^5 具有一個取代基。

在一個實施例中， R^5 具有兩個取代基。

在一個實施例中， R^5 具有三個取代基。

在一個實施例中， R^5 具有一個、兩個或三個羥基，例如一個羥基。

在一個實施例中， R^5 具有一個胺基團，例如具有一個胺之 C_{2-12} 烷基，例如具有一個胺之 C_{2-4} 烷基。

在一個實施例中， R^5 具有一個、兩個或三個羥基，例如一個羥基。

在一個實施例中， R^5 具有一個胺基團及一個羥基。

在一個實施例中， R^5 具有一個胺基團及兩個羥基。

在一個其中 R^5 具有一或多個羥基之實施例中，則烷基鏈係 C_{5-12} 。

在一個實施例中， R^5 不具有多於一個之胺基團。

在一個其中 R^5 具有多於一個之取代基的實施例中，該等取代基不位於同一碳原子上。

在一個實施例中，至少一個 R^5 取代基(例如一個取代基)位於 C_2 烷基、 C_3 烷基、 C_4 烷基、 C_5 烷基、 C_6 烷基、 C_7 烷基、 C_8 烷基、 C_9 烷基、 C_{10} 烷基、 C_{11} 烷基或 C_{12} 烷基上。

在一個實施例中，至少一個 R^5 取代基(例如一個取代基)係位於烷基直鏈或烷基支鏈(例如烷基直鏈)之末端碳上。

當取代基位於烷基直鏈之末端碳上(或實際上支鏈之末端碳)時，烷基鏈之其餘部分(或實際上支鏈之烷基鏈接部分)將形成伸烷基鏈接。因此，本文所用之術語烷基實際上係通用術語，其涵蓋其中部分或所有烷基部分實際上係伸烷基部分之情況。

本文所採用之末端碳意欲指在其不具有取代基之情況將為 $-CH_3$ 之碳。

在一個實施例中，至少一個(例如僅一個)取代基不位於末端碳上，即 $-CH(\text{取代基})-$ 。

在一個實施例中， R^6 係氫。

在一個實施例中， R^6 係 C_{1-4} 烷基，例如 C_1 烷基、 C_2 烷基、 C_3 烷基或 C_4 烷基，例如甲基。

在一個實施例中， R^7 係氫。

在一個實施例中， R^7 係 C_{1-4} 烷基，例如 C_1 烷基、 C_2 烷基、 C_3 烷基或 C_4 烷基，例如甲基。

在一個實施例中， R^6 及 R^7 二者均代表甲基。

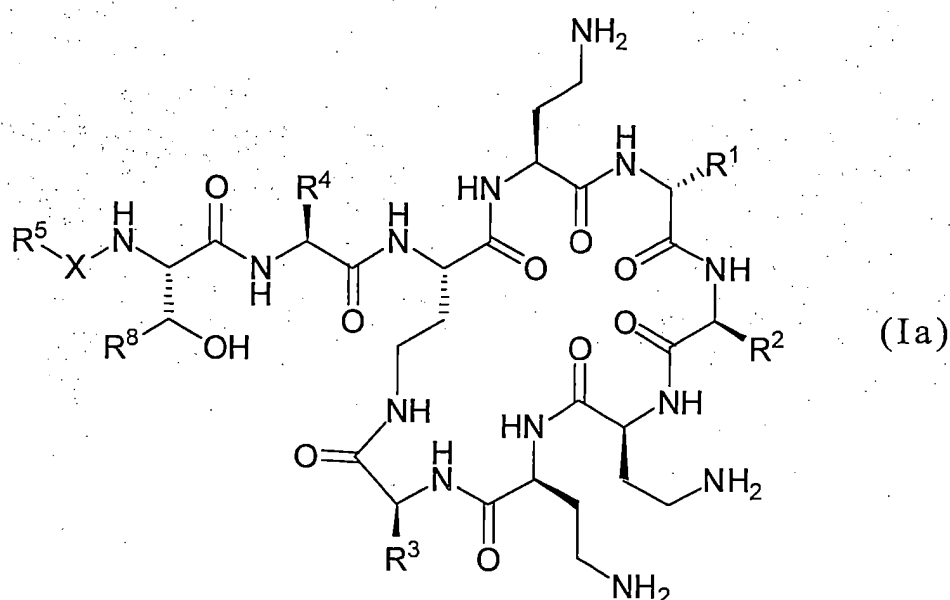
在一個實施例中， R^6 代表H且 R^7 代表甲基。

在一個實施例中， R^5 係選自 $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_5\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_7\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 及 $-(\text{CH}_2)_7\text{OH}$ 。

在一個實施例中， R^8 係甲基。

在一個實施例中， R^8 係氫。

在一個實施例中，化合物具有式(Ia)：



或其醫藥上可接受之鹽。

當 R^1 (連同相關聯基團一起)代表苯丙胺酸， R^2 (連同相關聯基團一起)代表白胺酸， R^3 (連同相關聯基團一起)代表蘇胺酸， R^4 (連同相關聯基團一起)代表 α,γ -二胺基丁酸；且 R^8 代表甲基(且連同相關聯基團一起代表蘇胺酸)時，式(Ia)化合物係具有多黏菌素B之胺基酸2-10之多黏菌素九肽。

當 R^1 (連同相關聯基團一起)代表白胺酸， R^2 (連同相關

聯基團一起)代表白胺酸， R^3 (連同相關聯基團一起)代表蘇胺酸， R^4 (連同相關聯基團一起)代表 α,γ -二胺基丁酸；且 R^8 代表甲基(且連同相關聯基團一起代表蘇胺酸)時，式(Ia)化合物係具有多黏菌素E之胺基酸2-10的多黏菌素九肽。

在一個實施例中，式(I)化合物具有三個正電荷。

在一個實施例中，式(I)化合物具有四個或五個正電荷，例如四個。

在一個實施例中，式(I)化合物具有五個正電荷。

在一個實施例中，式(I)化合物具有六個正電荷。

在一個實施例中，化合物係選自：

2-羥基辛醯基多黏菌素B九肽；

2-胺基乙醯基多黏菌素B九肽；

3-胺基丙醯基多黏菌素B九肽；

3-(*N,N*-二甲基胺基)-丙醯基多黏菌素B九肽；

4-胺基丁醯基多黏菌素B九肽；

6-胺基己醯基多黏菌素B九肽；

8-羥基辛醯基多黏菌素B九肽；

8-胺基辛醯基多黏菌素B九肽；

3-(*N*-甲基胺基)丙醯基多黏菌素B九肽；

2-胺基環戊烷羧基多黏菌素B九肽；

3-胺基丙醯基可利斯汀(多黏菌素E)九肽；

3-吡咯啉-3-羧基多黏菌素B九肽；

3-胺基-3-環己烷丙醯基]多黏菌素B九肽，或

其醫藥上可接受之鹽。

另外或另一選擇為，化合物係選自：

5-胺基戊醯基多黏菌素B九肽

羥基乙醯基多黏菌素B九肽

3-羥基辛醯基多黏菌素B九肽

4-(*N,N*-二甲基胺基)-丁醯基多黏菌素B九肽

7-胺基庚醯基多黏菌素B九肽

4-嗎啉基丁醯基多黏菌素B九肽

6-羥基己醯基多黏菌素B九肽

3-羥基丁醯基多黏菌素B九肽

4-(*N*-甲基胺基)-丁醯基多黏菌素B九肽，

反-4-胺基環己烷羧基多黏菌素B九肽，

4-胺基丁醯基多黏菌素E九肽，

2-羥基辛醯基多黏菌素E九肽，

順-4-胺基環己烷羧基多黏菌素B九肽，

4-胺基-4-甲基戊醯基多黏菌素B九肽

4-胺基-5-甲基己醯基多黏菌素B九肽，包括例如4-(*R*)-

胺基-5-甲基己醯基多黏菌素B九肽

3-(1-吡咯啉-2-基)-丙醯基多黏菌素B九肽，包括例如3-

(*S*)-(1-吡咯啉-2-基)-丙醯基多黏菌素B九肽

4-胺基戊醯基多黏菌素B九肽，包括例如4-(*S*)-胺基戊醯基多黏菌素B九肽

反-4-羥基環己烷羧基多黏菌素B九肽，

3-羥基丙醯基多黏菌素B九肽

(2-羥基-2-環己基)乙醯基多黏菌素B九肽

2-胺基辛醯基多黏菌素B九肽，或

其醫藥上可接受之鹽。

式(I)化合物之鹽的實例包括所有醫藥上可接受之鹽，例如(但不限於)強無機酸之酸加成鹽(例如HCl及HBr鹽)及強有機酸之加成鹽(例如甲磺酸鹽。鹽之其他實例包括硫酸鹽及乙酸鹽，例如三氟乙酸鹽或三氯乙酸鹽。

在一個實施例中，本發明之化合物係作為硫酸鹽提供。

本發明之化合物亦可作為前藥調配。前藥可包括本文所闡述之抗菌化合物，其中一或多個胺基經可在活體內裂解以釋放生物活性化合物之基團保護。在一個實施例中，前藥係「胺前藥」。胺前藥之實例包括磺甲基(如闡述於例如 Bergen 等人，*Antimicrob. Agents and Chemotherapy*, 2006, 50, 1953 中者)或 HSO₃-FMOC (如闡述於例如 Schechter 等人，*J. Med Chem* 2002, 45(19) 4264 中者)及其鹽。胺前藥之其他實例係由 Krise 及 Oliyai 在 *Biotechnology: Pharmaceutical Aspects*, 2007, 5(2), 101-131 中給出。

在一個實施例中，本發明之化合物係作為前藥提供。

本文之揭示內容延伸至式(I)化合物之溶劑合物。溶劑合物之實例包括水合物。

本發明之化合物包括彼等指定原子由天然存在或非天然存在之同位素代替者。在一個實施例中，同位素係穩定同位素。因此，本發明之化合物包括例如含有氘化合物及諸如此類。

本發明提供具有多黏菌素B之胺基酸2-10的化合物或如下文所闡述之其變化形式，其中對應於多黏菌素B中殘基2之胺基酸的N末端經基團 R^5 -X-修飾。變量 R^5 及X係如上文所定義。在本發明之化合物中，不存在多黏菌素B之殘基1。

化合物之變化形式係其中一或多個(例如1至5，例如1、2、3或4個)胺基酸經另一胺基酸取代之化合物。胺基酸係位於選自位置2、3、6、7或10之位置處(關於多黏菌素B中所用殘基之編號)。取代可針對另一胺基酸或針對立體異構體。

在位置2處，變化形式可具有D-Ser取代。

在位置3處，變化形式可具有Ser取代。

在位置6處，變化形式可具有Leu或Val取代。

在位置7處，變化形式可具有Ile、Phe、Thr、Val或Nva(正纈胺酸)取代。

在位置10處，變化形式可具有Leu取代。

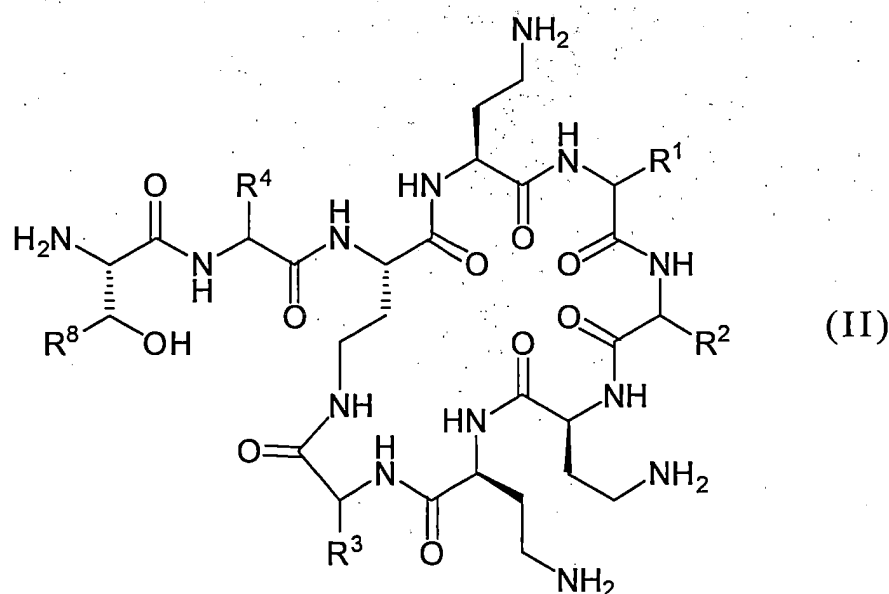
多黏菌素E化合物可視為在位置處6具有Leu取代之多黏菌素B化合物。

為方便起見，本發明之化合物係由式(I)表示，其中在位置2、3、6、7或10處之胺基酸分別由基團 R^8 、 R^4 、 R^1 、 R^2 及 R^3 之性質決定。本發明之化合物(包括以上所闡述之變化形式)具有生物活性。

式(I)化合物可藉由習用肽合成使用彼等熟悉此項技術者已知之方法來製備。適宜方法包括液相合成(例如由

Yamada等人，*J. Peptide Res.* 64, 2004, 43-50所闡述者)或固相合成(例如由de Visser等人，*J. Peptide Res.*, 61, 2003, 298-306，及 Vaara 等人，*Antimicrob. Agents and Chemotherapy*, 52, 2008. 3229-3236所闡述者)。該等方法包括適宜保護方案及用於環化步驟之方法。另一選擇為，化合物可自易於購得之多黏菌素來製備，例如藉由移除多黏菌素之N-末端胺基酸(殘基1)。此方法針對基於多黏菌素B及E之殘基2-10之化合物的製備闡述於本文中。

本發明亦提供製備式(I)之某些化合物的方法，其藉由使式(II)化合物：



或其經保護衍生物，其中：

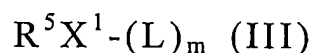
R^1 連同其所連接碳之 α 位的羰基及氮一起代表苯丙胺酸、白胺酸或纈胺酸殘基；

R^2 連同其所連接碳之 α 位的羰基及氮一起代表白胺酸、異白胺酸、苯丙胺酸、蘇胺酸、纈胺酸或正纈胺酸殘基；

R^3 連同其所連接碳之 α 位的羰基及氮一起代表蘇胺酸或白胺酸殘基；

R^4 連同其所連接碳之 α 位的羰基及氮一起代表 α,γ -二胺基丁酸或絲胺酸殘基；

與式(III)化合物：



或其經保護衍生物反應

其中

R^5 係上文針對式(I)化合物所定義；

X^1 代表偶合至式(II)化合物之後經轉換或可轉換成 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-CH_2-$ 或 $-SO_2-$ 之基團；且

L 代表離去基團，

m 代表 0 或 1，或

其醫藥上可接受之鹽，

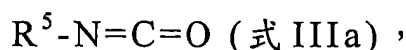
視情況隨後脫除保護基，以提供式(I)化合物。

一般而言，式(II)化合物將以其中所有三個不期望參與所建議反應之胺由適宜保護基團(例如第三丁氧羰基(BOC)、9-芴基甲氧基羰基(FMOC)或其他適宜胺保護基團，例如彼等闡述於「Protective groups in Organic Synthesis」，Theodora W. Green及Peter G. M. Wuts, Wiley, New York, 1999中者)保護之形式使用。

在所需化學反應之後，脫除保護基以提供式(I)化合物可使用標準方法來實施，例如彼等闡述於「Protective groups in Organic Synthesis」，Theodora W. Green及Peter

G. M. Wuts, Wiley, New York, 1999 中者。

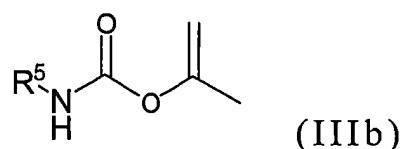
X 代表 -NHC(=O)- 之式 (I) 化合物可採用對應於異氰酸酯之式 (III) 化合物來合成，例如：



其中 R^5 係如上文所定義。

反應可在適宜溶劑(例如二氯甲烷)中視情況在鹼(例如三乙胺或 *N*-乙基二異丙基胺(DIPEA))之存在下實施。

另一選擇為，X 代表 -NHC(=O)- 之式 (I) 化合物可採用式 (IIIb) 化合物在鹼之存在下來合成：



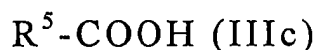
其中 R^5 係如上文所定義，

如闡述於 Gallon 等人，*J. Org. Chem.*, 2005, 70, 6960 中者。

X 代表 -C(=O)- 、 -OC(=O)- 或 $\text{-SO}_2\text{-}$ 之式 I 化合物可採用式 (III) 化合物來合成，其中 R^5 係如上文中所闡述， X^1 代表 -C(=O)- 、 -OC(=O)- 或 $\text{-SO}_2\text{-}$ ，且 L 代表離去基團，例如 Cl 或 Br。

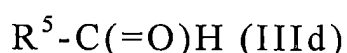
反應可在適宜溶劑(例如極性非質子溶劑，例如二氯甲烷)中實施。

X 代表 -C(=O)- 之式 (I) 化合物可採用式 (IIIc) 化合物來製備：



其中 R^5 係如上文所定義，該反應係例如在偶合劑(例如 HATU (六氟磷酸 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲鎘鹽)、HBTU (六氟磷酸 (2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎘鹽)、DCC (二環己基碳化二亞胺)或 PYBOP (六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基-三-吡咯啉酮-鎘鹽))之存在下在鹼性條件下在極性溶劑中實施。

X代表 $-CH_2-$ 之式(I)化合物可採用式(IIId)之醛來製備：



其中 R^5 係如上文中所闡述，該反應係例如在還原劑(例如三乙醯基硼氫化鈉、氰基硼氫化鈉或聚合物支撐之氰基硼氫化物)之存在下在溶劑(例如甲醇、二氯甲烷、DMF)中使用諸如 March's Advanced Organic Chemistry, Wiley, 2001 中所闡述之方法來實施。

在一個態樣中，本發明提供醫藥組合物，其包含(例如)治療有效量之式(I)化合物及醫藥上可接受之賦形劑、稀釋劑及/或載劑(包括其組合)。

投與(遞送)途徑包括(但不限於)以下途徑中之一或多種途徑：經口(例如，作為乾燥粉末/自由流動之顆粒調配物、錠劑、膠囊或作為可攝取之溶液或懸浮液)、含服、經舌下。

本發明之組合物包括彼等呈尤其經調配用於以下使用之形式者：非經腸、經口、含服、經直腸、局部、植入、眼用、鼻、經腸或泌尿生殖使用。在本發明之一個態樣中，藥劑係經口遞送，因此，該藥劑呈適於經口遞送之形式。

在一些情形下，可藉由以下途徑來遞送本發明化合物：局部、非經腸(例如藉由可注射形式)或經皮途徑，包括黏膜(例如作為供吸入之鼻噴霧劑或氣溶膠)、經鼻、經胃腸、脊柱內、腹膜腔內、肌內、靜脈內、子宮內、眼內、皮內、顱內、氣管內、陰道內、腦室內、大腦內、皮下、眼用(包括玻璃體內或眼房內)。

端視不同遞送系統或不同的投與途徑可能具有不同組合物/調配物要求。舉例而言，本發明醫藥組合物可經調配以藉由以下方式遞送：使用微型幫浦或經由黏膜途徑，例如，作為供吸入之鼻噴霧劑或氣溶膠或可攝取溶液；或非經腸，其中組合物調配成可注射形式以經例如靜脈內、肌內或皮下途徑遞送。另一選擇為，調配物可設計成藉由兩種途徑實施遞送。若合適，醫藥組合物可藉由以下方式投與：吸入；以栓劑或子宮托形式；局部，以洗劑、溶液、乳霜、軟膏或粉末化粉劑；藉由使用皮膚貼片；經口，以含有賦形劑(例如澱粉或乳糖)之錠劑形式；或以膠囊或陰道栓劑形式(單獨或與賦形劑混合)；或以含有矯味劑或著色劑之酏劑、溶液或懸浮液形式；或其可非經腸注射，例如經靜脈內、肌內或皮下。

對於非經腸投與，組合物最好以無菌水溶液形式使用，其可含有諸如足量鹽或糖等其他物質以使溶液與血液等滲。非經腸投與之實例包括以下中之一或多者：靜脈內、動脈內、腹腔內、鞘內、心室內、尿道內、胸骨內、顱內、肌內或經皮下投與藥劑，及/或藉由使用輸注技術投

與。

在一個實施例中，本發明化合物之調配物係作為脂質體調配物提供。脂質體之大小可在自低微米範圍至數十微米內變化，單層脂質體通常在較低大小範圍內，其中各種靶向配體連接至其表面以允許其表面連接並在病理區域中累積用於治療疾病。脂質體係人工製得之脂質雙層構成之囊泡。

在一個實施例中，調配物適於藉由輸注或緩慢注射來遞送。

在一個實施例中，調配物適於藉由彈丸式靜脈注射(bolus injection)來遞送。

對於含服或舌下投與，該等組合物可以錠劑或菱形糖錠形式投與，該等錠劑或菱形糖錠可以習用方式進行調配。

本發明化合物可(例如經口或局部)以可含有矯味劑或著色劑之錠劑、膠囊、陰道栓劑、酏劑、溶液或懸浮液形式投與，以用於立即釋放、延遲釋放、改良釋放、持續釋放、脈衝釋放或受控釋放應用。

本發明化合物亦可以適於經口或含服投與之形式用於人類或獸醫使用，例如呈溶液、凝膠、糖漿、漱口劑或懸浮液、或在使用前用水或其他適宜媒劑重構之乾燥粉末形式，其視情況含有矯味劑及著色劑。

亦可使用固體組合物，例如錠劑、膠囊、菱形糖錠、香錠、丸劑、粉劑、糊劑、顆粒劑、子彈形藥劑(bullet)或預混合製劑。用於經口使用之固體及液體組合物可根據熟悉

此項技術者所熟知之方法來製備。該等組合物亦可含有一或多種可呈固體或液體形式之醫藥上可接受之載劑及賦形劑。

錠劑可含有賦形劑，例如微晶纖維素、乳糖、檸檬酸鈉、碳酸鈣、硫酸鈣、磷酸氫鈣及甘胺酸、甘露醇、預膠凝澱粉、玉米澱粉、馬鈴薯澱粉；崩解劑，例如羥基乙酸澱粉鈉、交聯羧甲基纖維素鈉及某些複合矽酸鹽；及造粒黏合劑，例如聚乙烯吡咯啉酮、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羥丙基纖維素(HPC)、蔗糖、明膠及阿拉伯膠(acacia)。

另外，亦可包括潤滑劑，例如硬脂酸鎂、硬脂酸、甘油山萸酸酯及滑石粉。

亦可使用類似類型之固體組合物以明膠或HPMC(羥丙基甲基纖維素)膠囊形式投與。就此而言，適宜賦形劑包括微晶纖維素、乳糖、碳酸鈣、硫酸鈣、磷酸氫鈣及甘露醇、預膠凝澱粉、玉米澱粉、馬鈴薯澱粉或高分子量聚乙二醇。

對於水性懸浮液及/或酏劑而言，可將藥劑與各種甜味劑或矯味劑、著色物質或染料、以及乳化劑及/或懸浮劑及與稀釋劑(例如水、乙醇、丙二醇及甘油)及其組合進行組合。

膠囊可填充有粉末(藥劑單獨或作為與所選填充劑之混合物)或另一選擇為液體，各自包含一或多種本發明之鹽及視情況載劑。當膠囊填充有粉末時，可將本發明之鹽及/

或載劑研磨或微粉化以提供具有適當粒徑之物質。

另一選擇，可視需要將錠劑或膠囊填充至另一膠囊(較佳為HPMC膠囊，例如Capsugel®)中以提供存於膠囊中之錠劑或存於膠囊中之膠囊組態，當投與至患者後其在胃腸道中控制溶出，由此提供與腸溶包衣類似之效應。

因此，在一個態樣中，本發明提供本發明鹽之固體劑量調配物，例如其中該調配物具有腸溶包衣。

在另一態樣中，本發明提供包含保護性膠囊作為外層之固體劑量調配物，例如作為存於膠囊中之錠劑或存於膠囊中之膠囊。腸溶包衣可提供超過未經塗敷調配物之經改良穩定性。

本發明化合物在獸藥中亦可以液體灌藥劑(liquid drench)(例如活性成份與醫藥上可接受之載劑或賦形劑之溶液、懸浮液或分散液)形式經口投與。

本發明化合物亦可調配成(例如)栓劑(例如，含有用於人類或獸藥之習用栓劑基質)或子宮托(例如，含有習用子宮托基質)。

在一個實施例中，調配物以用於局部投與(包括吸入)之調配物形式提供。

適宜可吸入製劑包括可吸入粉末、含有推進劑氣體之計量氣溶膠或不含推進劑氣體之可吸入溶液。含有活性物質之本發明可吸入粉末可僅由上述活性物質組成，或由上述活性物質與生理學上可接受之賦形劑之混合物組成。

該等可吸入粉末可包括單糖(例如葡萄糖或阿拉伯糖)、

二糖(例如乳糖、蔗糖、麥芽糖)、寡糖及多糖(例如葡聚糖)、多元醇(例如山梨醇、甘露醇、木糖醇)、鹽(例如氯化鈉、碳酸鈣)或該等物質與另一物質之混合物。較佳使用單糖或二糖，使用乳糖或葡萄糖，尤其(但並非排他性的)呈其水合物形式。

用於沈積於肺中之粒子要求粒徑小於10微米，例如1-9微米，適宜地自0.1 μm 至5 μm ，尤其較佳自1 μm 至5 μm 。

可用於製備可吸入氣溶膠之推進劑氣體已自先前技術得知。適宜推進劑氣體係選自烴(例如正丙烷、正丁烷或異丁烷)及鹵代烴(例如甲烷、乙烷、丙烷、丁烷、環丙烷或環丁烷之氯化及/或氟化衍生物)。上文提及之推進劑氣體可單獨或以其混合物形式使用。

尤其適宜之推進劑氣體係選自TG11、TG12、TG134a及TG227之鹵化烴衍生物。在上文所提及鹵化烴中，TG134a (1,1,1,2-四氟乙烷)及TG227 (1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷)及其混合物適用於本發明調配物。

含有推進劑氣體之可吸入氣溶膠亦可含有其他成份，例如共溶劑、穩定劑、表面活性劑、抗氧化劑、潤滑劑及用於調整pH值之試劑。所有該等成份已為熟悉此項技術者所習知。

本發明含有推進劑氣體之可吸入氣溶膠可含有高達5重量%之活性物質。本發明之氣溶膠可含有(例如) 0.002重量%至5重量%、0.01重量%至3重量%、0.015重量%至2重量%、0.1重量%至2重量%、0.5重量%至2重量%或0.5重量%

至1重量%之活性物質。

本發明之鹽亦可與其他治療劑組合使用。因此，在另一態樣中，本發明提供包含本發明之鹽連同另一治療劑之組合。該組合可為(例如)式(I)化合物之鹽與抗生素(例如萬古黴素(vancomycin)、磷黴素(fosfomycin)、雷福黴素(rifamycin)、 β -內醯胺(例如頭孢菌素或碳青黴烯)、胺基葡糖苷、大環內酯、四環素、脂肽、噁唑啉酮)及/或消炎藥(例如類固醇)之組合。該組合可以共調配物或簡單包裝在一起之分開調配物提供，以同時或依序遞送。

在一個實施例中，提供本發明之鹽與另一治療劑之組合。

應瞭解，並非組合之所有化合物/鹽均需要藉由相同途徑來投與。因此，若療法包含一種以上的活性組份，則該等組份可藉由不同途徑來投與。

該等組合之個別組份可以分開或組合的醫藥調配物形式藉由任一習用途徑依序或同時投與。

當依序投與時，可首先投與本發明鹽或第二治療藥劑。當同時投與時，該組合可以相同或不同醫藥組合物投與。

上文所提及之組合可方便地以醫藥調配物形式提供使用，且因此包含上文所組合與醫藥上可接受之載劑或賦形劑之醫藥調配物構成本發明之又一態樣。

當組合於同一調配物中時，應瞭解，該兩種化合物/鹽必須穩定且彼此及與該調配物之其他組份相容。當分開調配時，該等組份可以任一習用調配物形式提供，以如業內

已知用於調配此等化合物之方式進行調配。

該等組合物可含有0.01%至99%之活性物質。例如，對於局部投與，該組合物通常將含有0.01%至10%、更通常例如0.01%至1%之活性物質。

當本發明鹽與有效對抗相同疾病狀態之第二治療藥劑組合使用時，各化合物/鹽之劑量可與化合物/鹽單獨使用時所用之劑量相同或不同。熟悉此項技術者將容易地瞭解合適劑量。亦應理解，用於治療之所需本發明鹽的量將視所治療病狀之性質及患者之年齡及狀況而變化，且最終將由會診醫師或獸醫決定。

通常，醫師將決定最適用於個別個體之實際劑量。用於任一特定個體之具體劑量及劑量頻率可有所變化且將端視各種因素而定，其包括所用具體鹽之活性、該鹽之代謝穩定性及作用時間長度、年齡、體重、總體健康狀況、性別、飲食、投與模式及時間、排泄速率、藥物組合、特定病狀之嚴重程度及接受療法之個體。

對於經口及非經腸投與給人類而言，藥劑之日劑量可為單次或分次劑量。對於全身投與而言，端視投與途徑及患者病狀而定，例如，成人治療所採用之日劑量在2 mg/Kg至100 mg/Kg體重之範圍內、例如5 mg/Kg至60 mg/Kg體重，其可以1至4次日劑量投與。當組合物包含劑量單元時，各單元較佳將含有100 mg至1 g活性成份。治療持續時間將由反應率決定，而非為任意天數。

在一個實施例中，治療方案持續1、2、3、4、5、6、

7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21天或更多天。

如上所述，本發明鹽可用於治療或預防人類及/或動物。

本發明進一步提供製備醫藥組合物之方法，該方法包含將本發明鹽或其醫藥上可接受之衍生物與醫藥上可接受之賦形劑、稀釋劑及/或載劑一起混合。

在另一態樣中，本發明提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或包含其之組合物用於療法，且特別用於治療感染，諸如細菌感染，例如革蘭氏陰性細菌感染。

在一個實施例中，本發明之化合物及組合物可用於治療肺炎、尿路感染、傷口感染、耳感染、眼感染、腹內感染、細菌過度生長及/或敗血症。

在一個實施例中，化合物可用於治療多藥耐藥性細菌之感染。

革蘭氏陰性細菌之實例包括(但不限於)大腸菌屬(*Escherichia spp.*)、克雷白氏菌屬(*Klebsiella spp.*)、腸內桿菌屬(*Enterobacter spp.*)、沙門氏桿菌屬(*Salmonella spp.*)、志賀桿菌屬(*Shigella spp.*)、檸檬酸桿菌屬(*Citrobacter spp.*)、摩根氏摩根氏菌(*Morganella morganii*)、假性結核病耶氏桿菌(*Yersinia pseudotuberculosis*)及其他腸內桿菌科(*Enterobacteriaceae*)、假單胞菌屬(*Pseudomonas spp.*)、不動桿菌屬(*Acinetobacter spp.*)、莫拉克氏菌(*Moraxella*)、螺旋桿菌(*Helicobacter*)、嗜麥芽窄食單胞菌

(*Stenotrophomonas*)、蛭弧菌(*Bdellovibrio*)、乙酸菌、退伍軍人菌(*Legionella*)，及 α -變形菌(alphaproteobacteria)，例如渥巴赫氏菌(*Wolbachia*)，及許多其他細菌。其他著名革蘭氏陰性細菌群包括藍藻細菌(cyanobacteria)、螺旋菌(spirochaetes)、綠硫菌(green sulfur bacteria)及綠非硫菌(green non-sulfur bacteria)。

醫學相關之革蘭氏陰性球菌包括三種生物，其造成性傳播疾病(淋病雙球菌(*Neisseria gonorrhoeae*))、腦膜炎(腦膜炎雙球菌(*Neisseria meningitidis*))及呼吸道症狀(黏膜莫拉克氏菌(*Moraxella catarrhalis*))。

醫學相關之革蘭氏陰性桿菌包括許多物種。其中之一些主要造成呼吸道問題(流行性感感冒嗜血桿菌(*Hemophilus influenzae*)、克雷白氏肺炎桿菌(*Klebsiella pneumoniae*)、退伍軍人嗜肺病菌(*Legionella pneumophila*)、綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*))、主要泌尿問題(大腸桿菌(*Escherichia coli*)、陰溝腸桿菌(*Enterobacter cloacae*))及主要胃腸道問題(幽門螺旋桿菌(*Helicobacter pylori*)、腸道沙門氏菌(*Salmonella enterica*))。

與院內感染(nosocomial infections)相關聯之革蘭氏陰性細菌包括鮑氏不動桿菌(*Acinetobacter baumannii*)，其在醫院建立之加護病房中造成菌血症、二次腦膜炎及呼吸器相關肺炎。

在一個實施例中，本發明之化合物及組合物可用於治療由一或多種以下革蘭氏陰性細菌引起之感染：大腸桿菌、

腸道沙門氏菌、克雷白氏菌屬：克雷白氏肺炎桿菌、產酸克雷白氏菌(*K. oxytoca*)；腸內桿菌屬：陰溝腸桿菌、產氣腸桿菌(*E. aerogenes*)、成團腸桿菌(*E. agglomerans*)、不動桿菌屬：乙酸鈣不動桿菌(*A. calcoaceticus*)、鮑氏不動桿菌；綠膿桿菌、嗜麥芽窄食單胞菌(*Stenotrophomonas maltophilia*)、普威登斯菌腸桿菌(*Providencia stuartii*)、變形桿菌(*Proteus*)：奇異變形桿菌(*P. mirabilis*)、普通變形桿菌(*P. vulgaris*)。

在一個實施例中，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或包含其之組合物可用於治療假單胞菌感染(包括綠膿桿菌感染)，例如皮膚及軟組織感染、胃腸道感染、尿路感染、肺炎及敗血症。

在一個實施例中，式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽或包含其之組合物可用於治療針對肺炎、尿路感染及敗血症之不動桿菌感染(包括鮑氏不動桿菌感染)。

在一個實施例中，式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽或包含其之組合物可用於治療針對肺炎、尿路感染、腦膜炎及敗血症之克雷白氏菌感染(包括克雷白氏肺炎桿菌感染)。

在一個實施例中，式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽或包含其之組合物可用於治療針對菌血症、膽囊炎、膽管炎、尿路感染、新生兒腦膜炎及肺炎之大腸桿菌感染(包括大腸桿菌感染)。

在一個實施例中，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或

包含其之組合物可用於長期治療。

在一個態樣中，提供式(I)化合物或包含其之組合物，其用以製造用於一或多種上文所定義適應症之藥劑。

在一個態樣中提供一種治療方法，其包含向有需要之患者(人類或動物)投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或包含其之醫藥組合物的步驟，例如用於治療本文所述之感染/病症或疾病。

在技術上適當之實施例可組合的情況下，且因此本發明擴展至本文所提供實施例之所有排列/組合。

在技術上適當之情況下，對式(I)化合物之偏好同樣可應用於本文所揭示之其他本發明化合物。

縮寫	含義
PMBN	多黏菌素B九肽
Thr	蘇胺酸
Ser	絲胺酸
DSer	D-絲胺酸
Leu	白胺酸
Ile	異白胺酸
Phe	苯丙胺酸
DPhe	D-苯丙胺酸
Val	纈胺酸
Dab	α,γ -二胺基丁酸
DIPEA	<i>N,N</i> -二異丙基乙胺

實例

中間體1. 多黏菌素B九肽

將多黏菌素B (20 g)、固定木瓜酶(185 ELU/g)、磷酸鉀

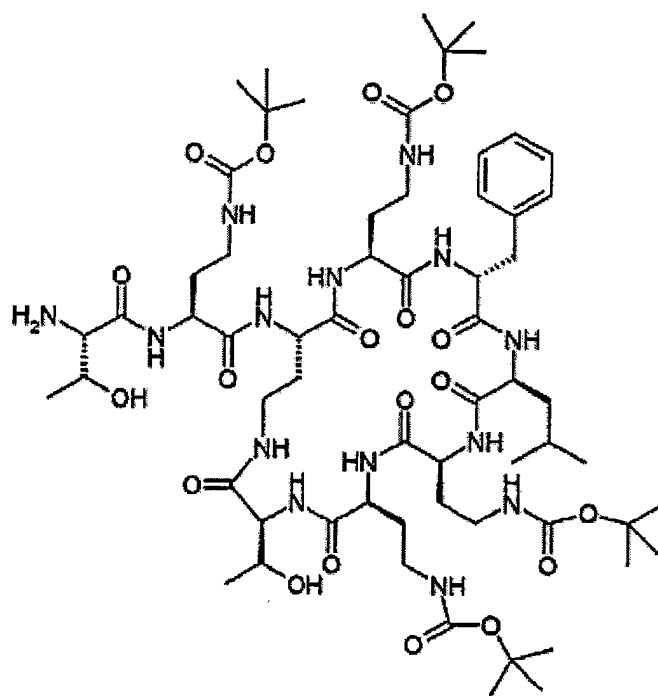
緩衝液(25 mM; pH 7, 1.25 L)、氯化鉀(30 mM)、EDTA (10 mM)及半胱胺酸(1 mM)之混合物在輕輕攪拌的同時於 37°C 下培養 18 小時。藉由 LC-MS 使用下表 1 中所列示之條件監測反應之進程。藉由過濾移除固定木瓜酶並將濾液在真空中濃縮，以留下固體殘餘物，將其重新懸浮於 10% 甲醇水溶液中並於室溫下靜置過夜。傾析出上清液並在真空中濃縮。藉由 SPE 於 C18 二氧化矽上用 0-10% 甲醇水溶液溶析來自殘餘物純化多黏菌素 B 九肽。將適當部分蒸餾獲得呈白色固體之產物。m/z 482, $[M+2H]^{2+}$

表 1. LC-MS 條件

Micromass Platform LC

管柱：	Zorbax 5 μ C18 (2) 150 $\times$ 4.6 mm			
流動相 A：	10% 乙腈 於 90% 水中，0.15% TFA 或 0.1% 甲酸			
流動相 B：	90% 乙腈 於 10% 水中，0.15% TFA 或 0.1% 甲酸			
流速：	1 mL/min			
梯度：	時間 0 min	100%	A	0% B
	時間 10 min	0%	A	100% B
	時間 11 min	0%	A	100% B
	時間 11.2 min	100%	A	0% B
	時間 15 min	100%	A	0% B
循環時間 15 min				
注射體積：	20 μ L			
檢測：	210 nm			

中間體 2. 四-(Boc)多黏菌素 B 九肽



分子量=1363.63

精確質量=1362

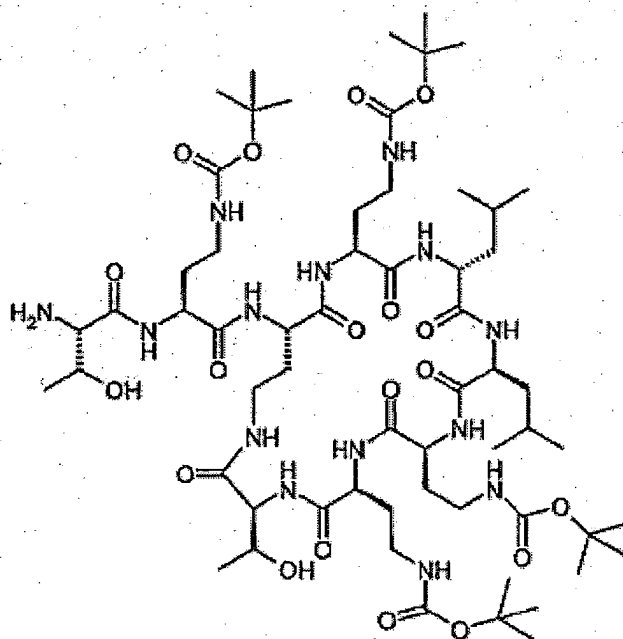
分子式=C₆₃H₁₀₆N₁₄O₁₉

使用 H. O'Dowd 等人, *Tetrahedron Lett.*, 2007, **48**, 2003-2005 之程序實施多黏菌素 B 九肽之 Dab 殘基上游離 γ -胺基之選擇性 BOC 保護。將多黏菌素 B 九肽(中間體 1 7.5 g, 7.78 mmol)懸浮於水(65 mL)中並超音波處理。添加二噁烷(65 mL)及三乙胺(65 mL)並在添加 1-(Boc-氧基亞胺基)-2-苯基乙腈(Boc-ON) (7.67 g; 31.15 mmol)之前將混合物於冰中冷卻 10 min。藉由 LC-MS 追蹤反應進程且在反應完成 30 分鐘後, 藉由添加 20% 甲醇氨(50 mL)將混合物驟冷。傾析出液相且藉由層析(溶析液 0-20% 甲醇於二氯甲烷中)於二氧化矽凝膠上純化殘餘固體, 獲得呈白色固體之四-(Boc)多黏菌素 B 九肽(2.5 g, 24 %)。TLC, R_f 0.2 (10% 甲醇於二氯甲烷中)。 m/z 1362.8 $[MH]^+$ 。

中間體 3. 可利斯汀(多黏菌素 E)九肽

在輕輕攪拌的同時將可利斯汀(多黏菌素E, 5 g)用固定木瓜酶(185 ELU/g)、磷酸鉀緩衝液(25 mM; pH 7、1.25 L)、氯化鉀(30 mM)、EDTA (10 mM)及半胱胺酸(1 mM)於37°C下處理32 h, 以獲得可利斯汀(多黏菌素E)九肽。藉由LC-MS使用中間體1之表1中所列示之條件監測反應之進程。藉由過濾移除固定木瓜酶並將濾液在真空中濃縮, 以留下固體殘餘物, 將其重新懸浮於10%甲醇水溶液中並於室溫下靜置過夜。傾析出上清液並在真空中濃縮。藉由SPE於C18二氧化矽(10 gm)上用0-25%甲醇水溶液溶析來自殘餘物純化可利斯汀(多黏菌素E)九肽。將適當部分蒸餾獲得白色固體狀產物。 m/z 465.32 $[M+2H]^{2+}$ 。

中間體4. 四-(Boc)可利斯汀(多黏菌素E)九肽



分子量=1329.61

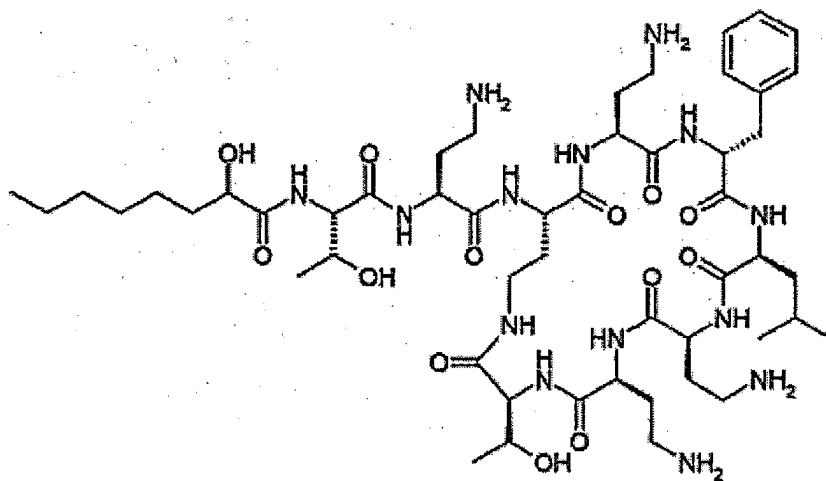
精確質量=1328

分子式=C₆₀H₁₀₈N₁₄O₁₉

將可利斯汀(多黏菌素E)九肽(2.5 g, 2.69 mmol)懸浮於水(35 mL)中並超音波處理。添加二噁烷(35 mL)及三乙胺(35

ml)並在添加 1-(Boc-氧基亞胺基)-2-苯基乙腈(Boc-ON) (2.65 g; 10.76 mmol)之前將混合物於冰中冷卻 10 min。藉由 LC-MS 追蹤反應進程且在反應完成 10 分鐘後，藉由添加 20% 甲醇氨 (25 mL) 使混合物驟冷。傾析出液相並將殘餘固體重新溶解於水中並相繼用二氯甲烷及異丁醇萃取。基於 LC-MS 分析，將傾析出之液體及二氯甲烷及異丁醇萃取物二者彙集在一起，隨後在真空中濃縮以獲得黃色膠狀物，將其裝載於急驟層析 (Si 60A-35-70) 上。將管柱用於二氯甲烷中之 0-20% 甲醇 (含有 2% 氨) 溶析。利用於二氯甲烷中之 7-10% 甲醇 (含有 2% 氨) 溶析管柱部分，獲得呈白色固體之四-(Boc)可利斯汀(多黏菌素 E)九肽 (1.18 g, 33 %)。 m/z 1329.7 $[M+H]^+$ 。

實例 1. [2(R,S)-2-羥基辛醯基]多黏菌素 B 九肽三氟乙酸鹽。

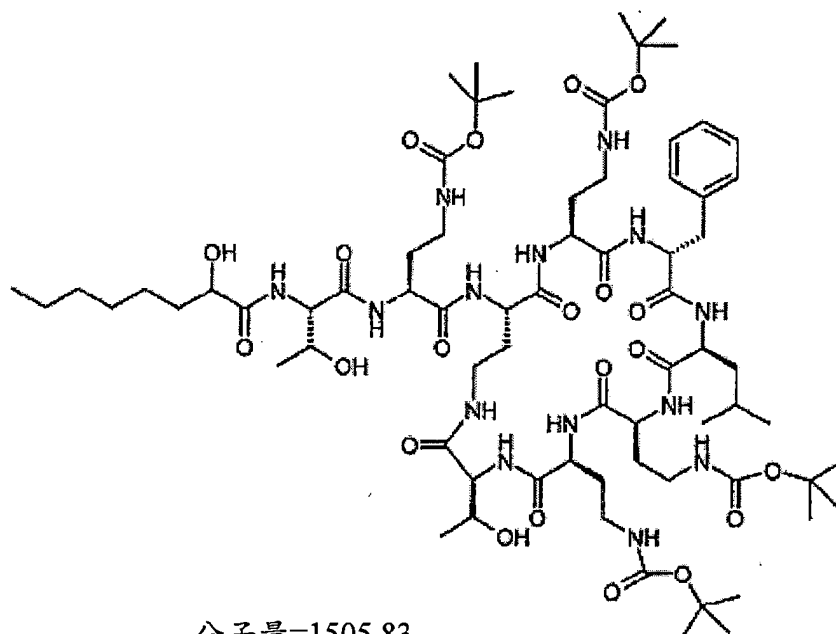


分子量=1105.36

精確質量=1104

分子式=C₅₁H₈₈N₁₄O₁₃

a) [2-(R,S)-2-羥基辛醯基][四-(Boc)]-多黏菌素 B 九肽



分子量=1505.83
精確質量=1504
分子式=C₇₁H₁₂₀N₁₄O₂₁

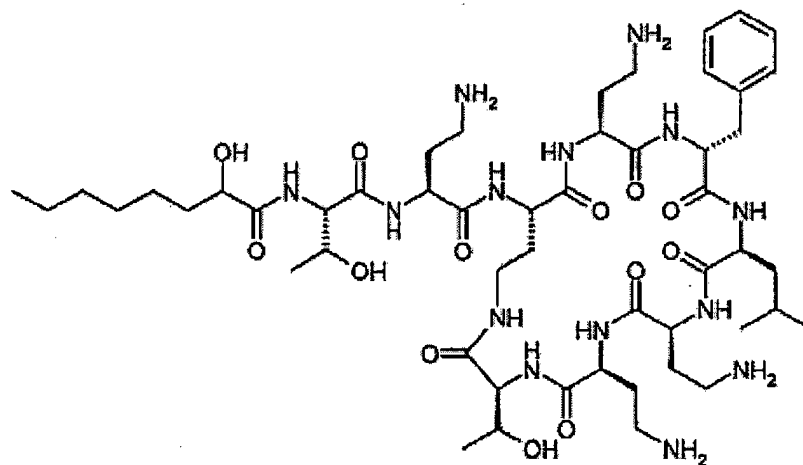
將2-羥基辛酸(1.16 g, 7.34 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)中。然後將*N,N*-二異丙基乙胺(1.19 mL, 7.34 mmol)及2-(1*H*-7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎗六氟磷酸鹽(HATU) (2.79 g, 7.34 mmol)添加於反應混合物中。於室溫下攪拌30 min後，添加中間體2化合物(2.0 g, 1.47 mmol)。16 h後，藉由LC-MS證實反應完成，並將蒸發至乾燥並使用管柱層析於二氧化矽凝膠(溶析液0-10%甲醇於二氯甲烷中)上純化。將適當部分濃縮，留下呈無色油狀物之[2(*R,S*)-2-羥基辛醯基][四-(Boc)]-多黏菌素B九肽(1.28 g, 58%)。TLC, R_f 0.6 (10% MeOH於二氯甲烷中)。 m/z 1527.5, $[M+Na]^+$ 。

b) 標題化合物：[2(*R,S*)-2-羥基辛醯基]多黏菌素B九肽三氟乙酸鹽

將2-羥基辛醯基[四-(Boc)]-多黏菌素B九肽(1.28 g, 0.85

mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)中。添加三氟乙酸(3.9 mL, 51.02 mmol)並將混合物於室溫下攪拌16 h, 之後LC-MS證實反應完成。將反應混合物在真空中濃縮, 留下呈無色油狀物之[2(R,S)-2-羥基辛醯基]多黏菌素B九肽三氟乙酸鹽(1.3 g, 93 %)。TLC, R_f基線(10% MeOH於二氯甲烷中)。m/z 1104.8 [MH]⁺。

實例2. [2(R,S)-2-羥基辛醯基]多黏菌素B九肽硫酸鹽。



分子量=1105.36

精確質量=1104

分子式=C₅₁H₈₈N₁₄O₁₃

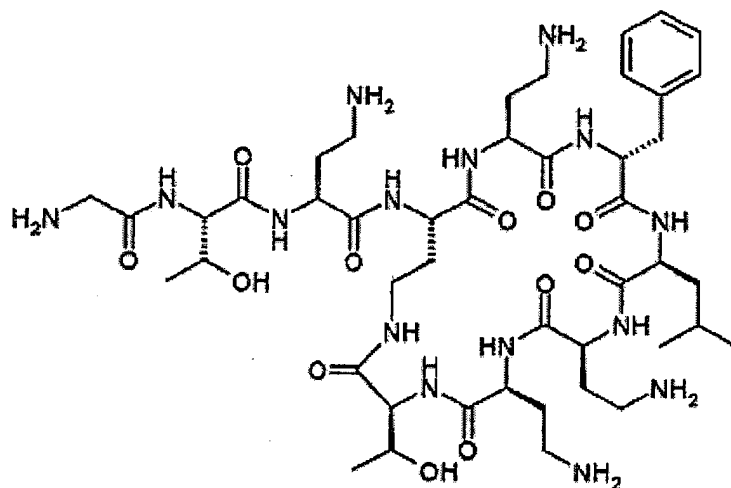
向實例1之化合物(1.3 g)中添加水(1 mL)並將混合物超音波處理5 min。向所得懸浮液中添加1 M NaHCO₃ (20 mL)直至混合物達到pH 9為止。然後使混合物通過10 g C18 SPE管柱相繼用0%、40%、50%、60%、70%、80%及100%甲醇水溶液溶析。各部分之LC-MS分析顯示, 期望產物溶析於60%、70%及80%甲醇水溶液部分中。將該等部分彙集並蒸發, 留下白色固體(0.5 g), 向其中添加0.1 M H₂SO₄

(30 mL)直至達到pH 7為止。添加第三丁醇(10 mL)並將混合物於室溫下攪拌16 h並隨後凍乾，留下呈白色固體之[2(R,S)-2-羥基辛醯基]多黏菌素B九肽硫酸鹽(0.52 g)。藉由HPLC根據表2中所列示之條件進行分析獲得保留時間為5.93分鐘。 m/z 1104.9 $[MH]^+$ 。

表 2. 分析型HPLC條件

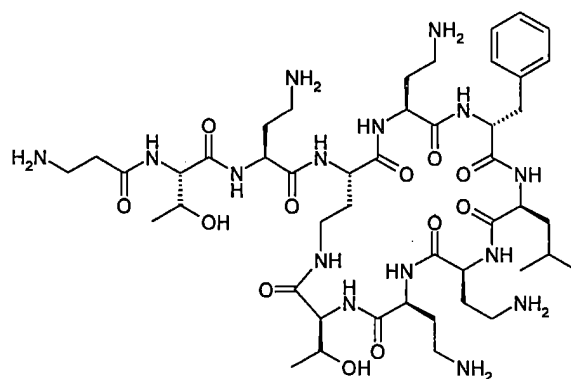
管柱：	Zorbax 5 μ C18(2) 150 $\times$ 4.6 mm			
流動相 A：	10%乙腈於90%水中，0.15% TFA或0.1%甲酸			
流動相 B：	90%乙腈於10%水中，0.15% TFA或0.1%甲酸			
流速：	1 mL/min			
梯度：	時間 0 min	100%	A	0% B
	時間 10 min	0%	A	100% B
	時間 11 min	0%	A	100% B
	時間 11.2 min	100%	A	0% B
循環時間 15 min				
注射體積：	20 μ L			
檢測：	210 nm			

實例 3. 2-胺基乙醯基多黏菌素B九肽硫酸鹽。



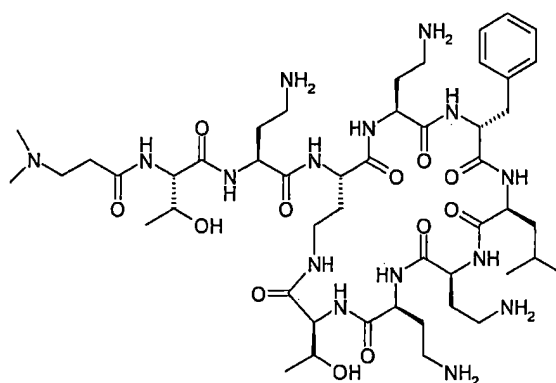
2-氨基乙酯基多黏菌素B九肽硫酸鹽係自四-(Boc)多黏菌素B九肽及2-(第三丁氧羰基氨基)-乙酸根據針對實例1及2所闡述之反應順序製得。保留時間(HPLC) 4.99 min; m/z 1020.8 $[MH]^+$ 。

實例4. 3-氨基丙酯基多黏菌素B九肽硫酸鹽。



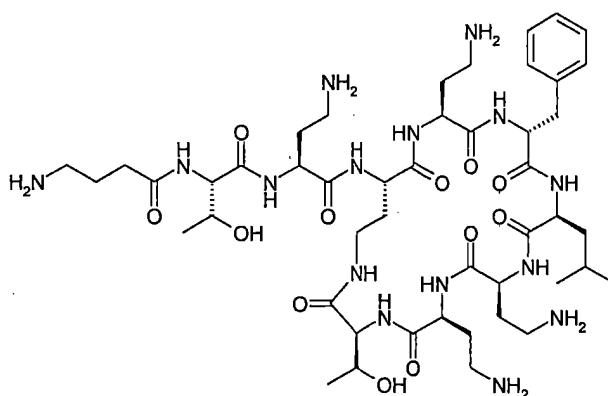
3-氨基丙酯基多黏菌素B九肽硫酸鹽係自四-(Boc)多黏菌素B九肽及3-(第三丁氧羰基氨基)-丙酸根據針對實例1及2所闡述之反應順序製得。保留時間(HPLC) 4.97 min; m/z 1034.42, $[MH]^+$ 。

實例5. 3-(*N,N*-二甲基氨基)-丙酯基多黏菌素B九肽硫酸鹽



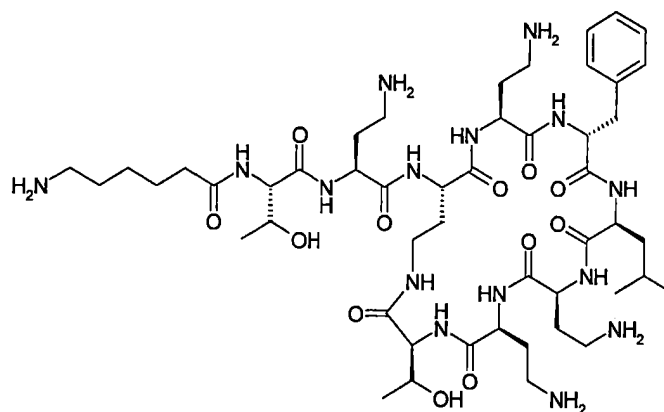
3-(N,N-二甲基胺基)-丙醯基多黏菌素B九肽硫酸鹽係自四-(Boc)多黏菌素B九肽及3-(N,N-二甲基胺基)丙酸根據針對實例1及2所闡述之反應順序製得。保留時間(HPLC) 5.01 min ; m/z 531.92, $[M+2H]^{2+}$ 。

實例6. 4-胺基丁醯基多黏菌素B九肽硫酸鹽。



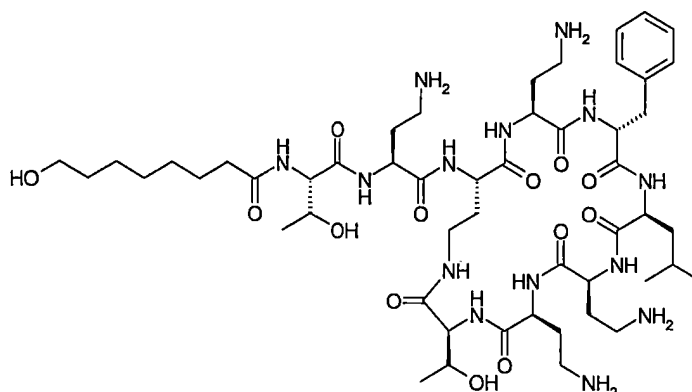
4-胺基丁醯基多黏菌素B九肽硫酸鹽係自四-(Boc)多黏菌素B九肽及4-(第三丁氧羰基胺基)-丁酸根據針對實例1及2所闡述之反應順序製得。保留時間(HPLC) 4.97 min ; m/z 524.91 $[M+2H]^{2+}$ 。

實例7. 6-胺基己醯基多黏菌素B九肽硫酸鹽。



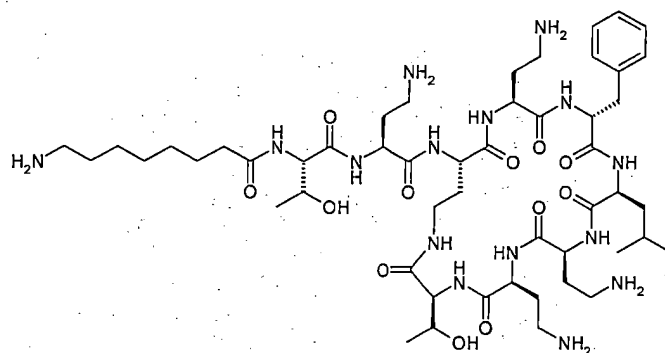
6-氨基己醯基多黏菌素B九肽硫酸鹽係自四-(Boc)多黏菌素B九肽及6-(第三丁氧羰基氨基)-己酸根據針對實例1及2所闡述之反應順序製得。保留時間(HPLC) 4.97 min ; m/z 1077.15 $[MH]^+$ 。

實例8. 8-羥基辛醯基多黏菌素B九肽硫酸鹽。



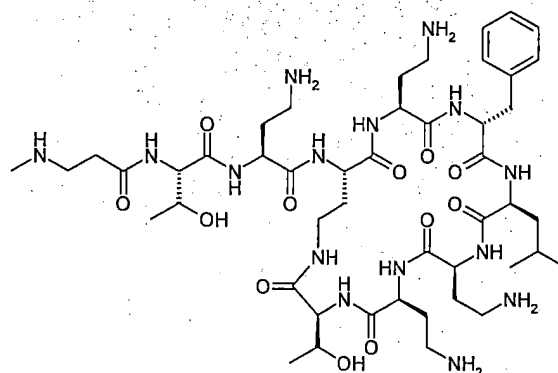
8-羥基辛醯基多黏菌素B九肽硫酸鹽係自四-(Boc)多黏菌素B九肽及8-羥基辛酸根據針對實例1及2所闡述之反應順序製得。保留時間(HPLC) 5.29 min ; m/z 1104.87, $[M]^+$ 。

實例9. 8-氨基辛醯基多黏菌素B九肽硫酸鹽。



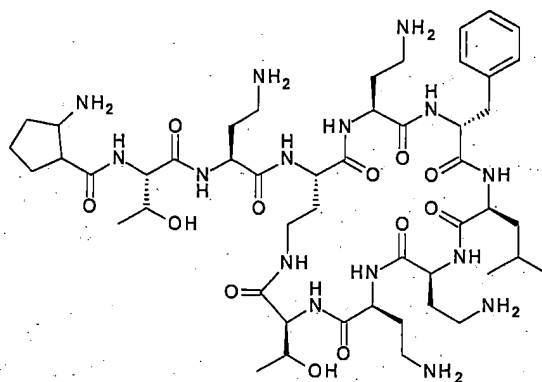
8-氨基辛醯基多黏菌素B九肽硫酸鹽係自四-(Boc)多黏菌素B九肽及8-(第三丁氧羰基氨基)-辛酸根據針對實例1及2所闡述之反應順序製得。保留時間(HPLC) 5.02 min; m/z 1105.2, $[MH]^+$ 。

實例10. 3-(N-甲基氨基)丙醯基多黏菌素B九肽硫酸鹽。



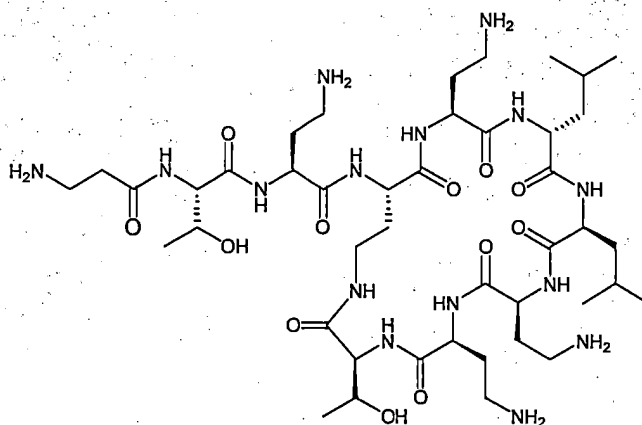
3-(N-甲基氨基)丙醯基多黏菌素B九肽硫酸鹽係自四-(Boc)多黏菌素B九肽及N-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-N-甲基β-丙胺酸根據針對實例1及2所闡述之反應順序製得。保留時間(HPLC) 5.0 min; m/z 525.05, $[M+2H]^{2+}$ 。

實例11. (1R,S/2R,S)-2-氨基環戊烷羰基多黏菌素B九肽硫酸鹽



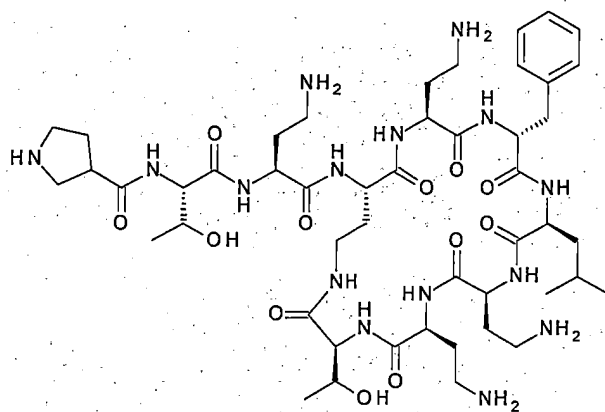
(1R, S/2R, S)-2-氨基環戊烷羧基多黏菌素B九肽硫酸鹽係自四-(Boc)多黏菌素B九肽及順-2-(第三丁氧羰基氨基)-環戊烷羧酸根據針對實例1及2所闡述之反應順序製得。保留時間(HPLC) 5.07 min; m/z 1074.87, $[MH]^+$ 。

實例12. 3-氨基丙醯基可利斯汀(多黏菌素E)九肽硫酸鹽



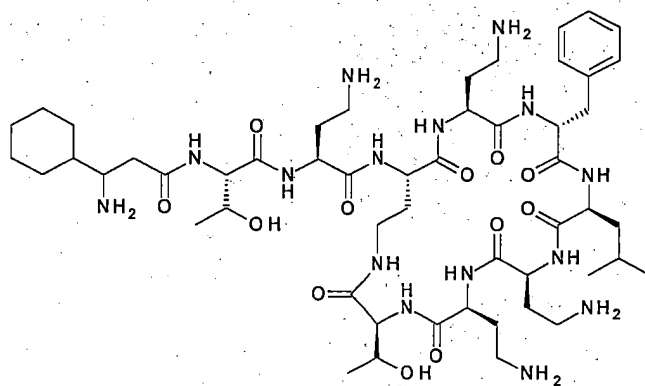
根據針對實例1及2所闡述之反應順序，3-氨基丙醯基可利斯汀(多黏菌素E)九肽硫酸鹽係自四-(Boc)可利斯汀(多黏菌素E)九肽(中間體4)及Boc-β-丙胺酸製得。保留(HPLC)時間4.98分鐘。 m/z 501, $[M+2H]^{2+}$ 。

實例13. [3-(R,S)-吡咯啉-3-羧基]多黏菌素B九肽硫酸鹽



[3(R,S)-吡咯啉-3-羧基]多黏菌素B九肽硫酸鹽係自四-(Boc)多黏菌素B九肽及3-(N-第三丁氧羰基)-吡咯啉羧酸根據針對實例1及2所闡述之反應順序製得。保留時間(HPLC) 4.91 min; m/z 1060.58 $[MH]^+$ 。

實例14. [3(R,S)-3-胺基-3-環己烷丙醯基]多黏菌素B九肽硫酸鹽



[3(R,S)-3-胺基-3-環己烷丙醯基]多黏菌素B九肽硫酸鹽係自四-(Boc)多黏菌素B九肽及3-(第三丁氧羰基胺基)-3-環己烷丙酸根據針對實例1及2所闡述之反應順序製得。保留時間(HPLC) 5.24 min; m/z 1116.78, $[MH]^+$ 。

額外實例15-35

實例15-35之額外化合物使用以上針對實例1及2所闡述

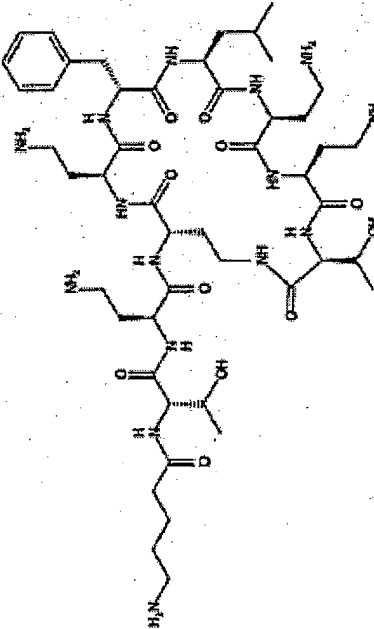
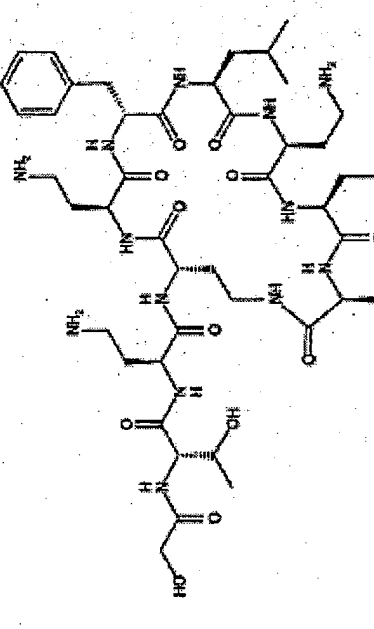
之製備方法來製備。因此，在多黏菌素B九肽N末端具有取代基之化合物係自四-(Boc)多黏菌素B九肽(中間體2)及適當羧酸在偶合劑(例如HATU)及鹼(例如DIPEA)之存在下製得(如實例1a中所闡述)，隨後利用酸(例如TFA)處理(如實例1a中所闡述)，並適當收集(如實例2中所闡述)。同樣地，在多黏菌素E九肽N末端具有取代基之化合物係自四-(Boc)可利斯汀(多黏菌素E)九肽(中間體4)及適當羧酸在偶合劑(例如HATU)及鹼(例如DIPEA)之存在下製得(如實例1b中所闡述)，隨後利用酸(例如TFA)處理(如實例1b中所闡述)，並轉化成硫酸鹽(如實例2中所闡述)。

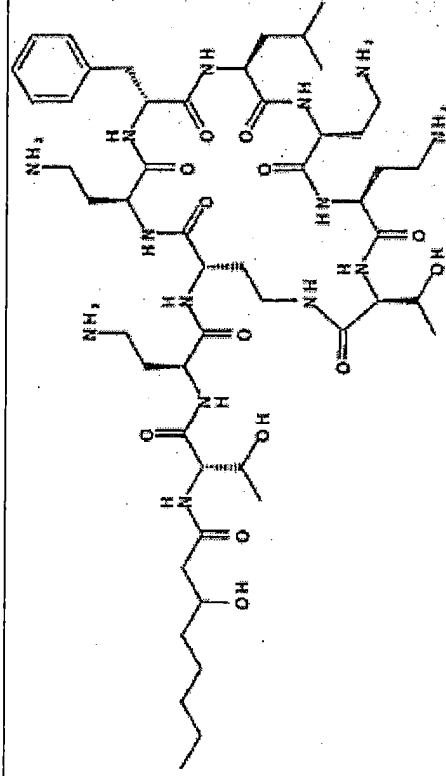
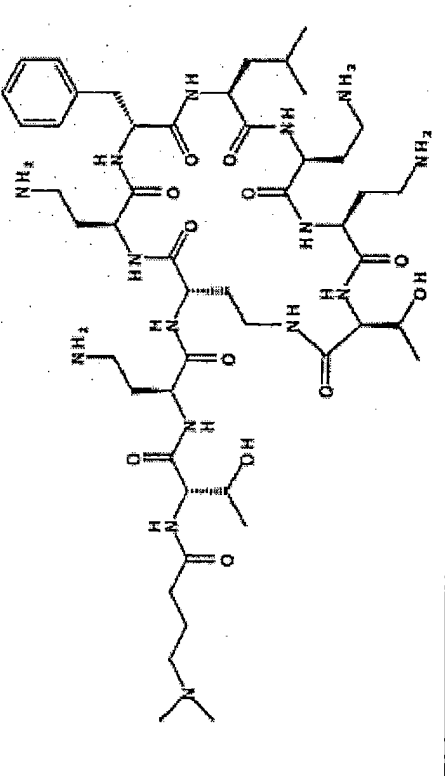
實例15-35之額外化合物呈現於下表3中。

下表中所給出之記錄保留時間及質量係使用以上表2中所闡述之LC-MS條件獲得。

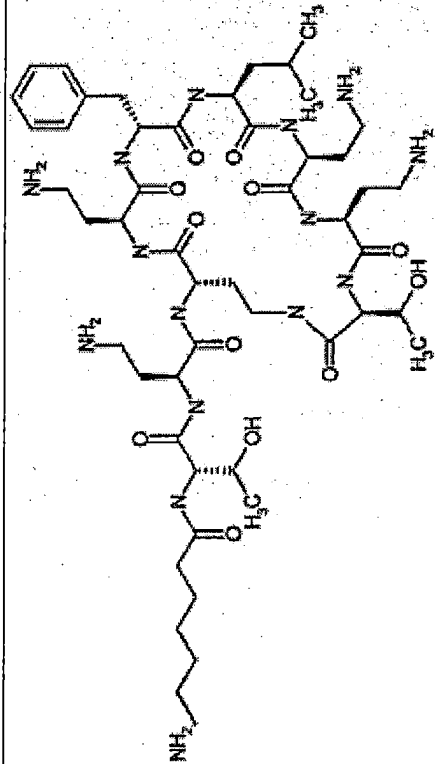
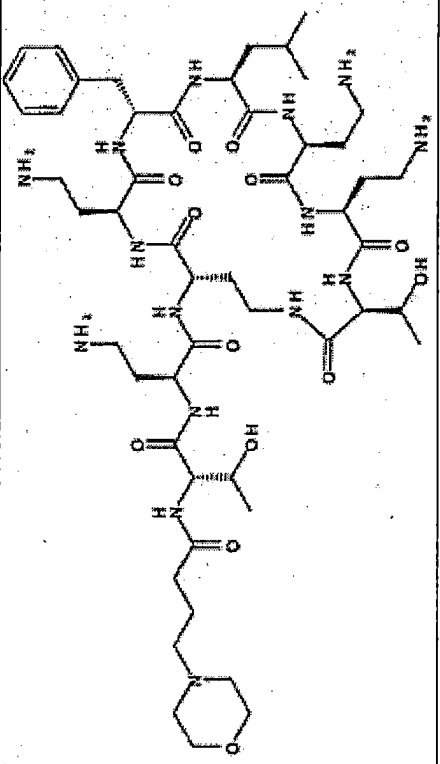
化合物係分離為所示化合物之硫酸鹽形式。

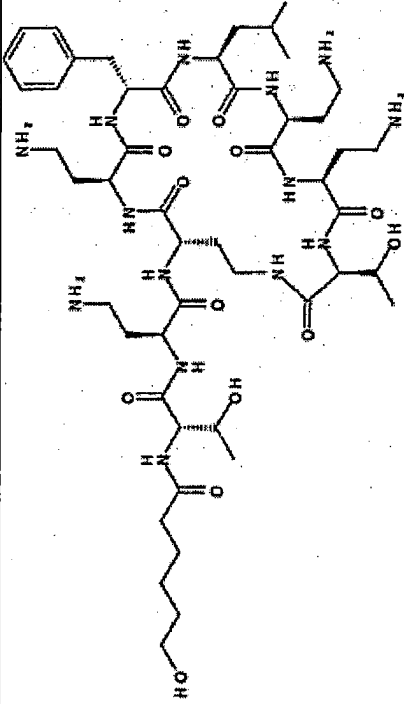
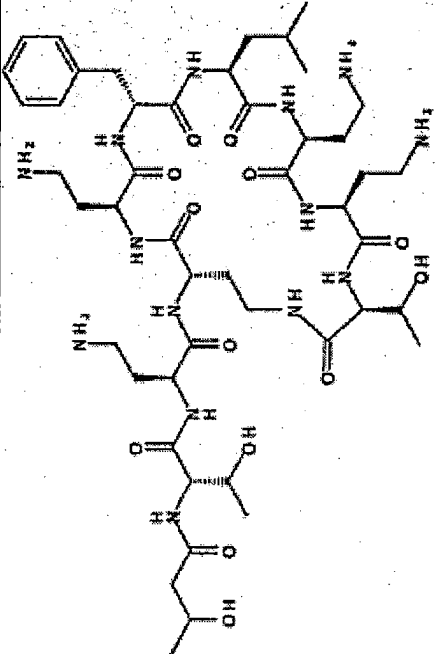
表 3

實例	化合物	名稱	式及預測質量	保留時間 (min)	m/z
15		5-氨基戊醯基多 黏菌素B九肽	C48H83N15O12 1061.63	5.09	1062.7 (MH ⁺)
16		羥基乙醯基多黏 菌素B九肽	C45H76N14O13 1020.57	5.00	1021.1 (MH ⁺)

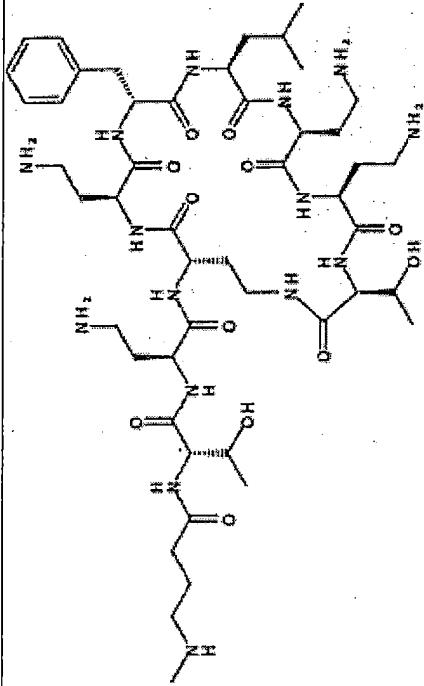
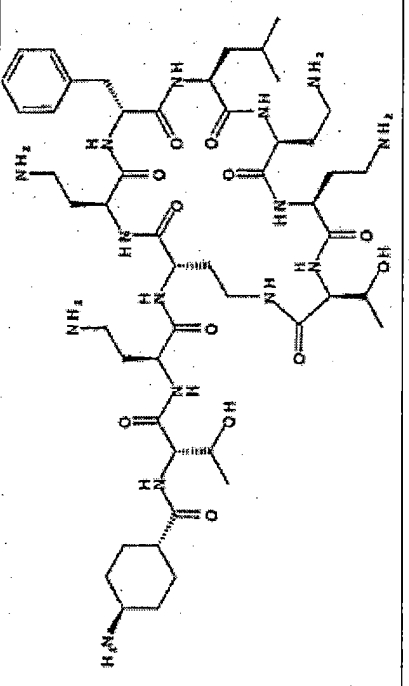
17		3-(R,S)-3-羥基辛 醯基多黏菌素B 九肽	C51H88N14O13 1104.67	6.04	1126.6 (M+Na ⁺)
18		4-(N,N-二甲基 基)-丁醯基多黏 菌素B九肽	C49H85N15O12 1075.65	4.92	1076 (MH ⁺)



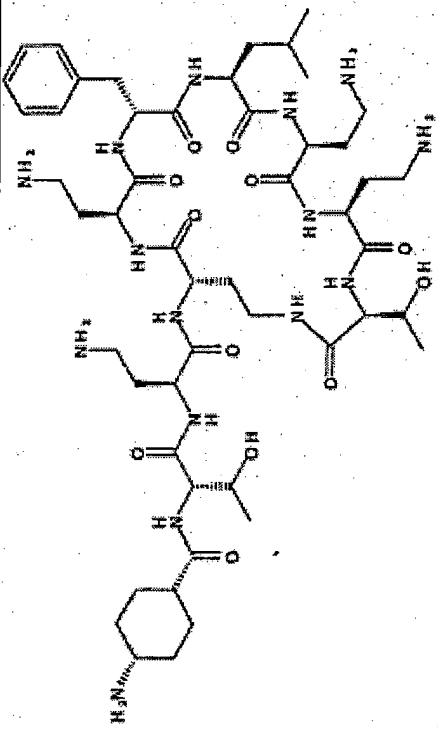
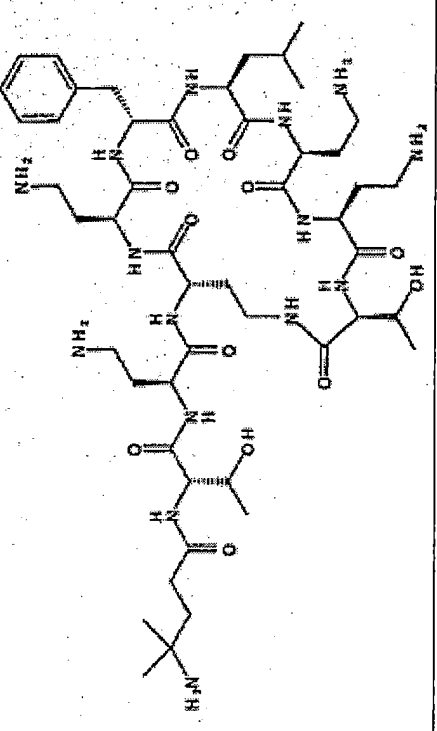
19	 Chemical structure of 7-aminocaproic acid derivative, showing a long chain with multiple amide and amine groups, and a terminal amine group.	7-氨基庚醯基多 黏菌素B九肽	C50H87N15O12 1090.34	4.751	1091.76 (MH ⁺)
20	 Chemical structure of 4-methylthio derivative, showing a long chain with multiple amide and amine groups, and a terminal amine group.	4-嗎啉基丁醯基 多黏菌素B九肽	C51H87N15O13 1117.66	5.08	1116.9 (M ⁺)

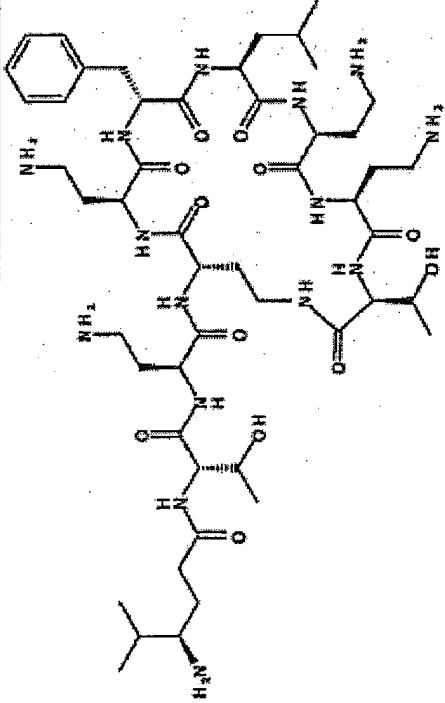
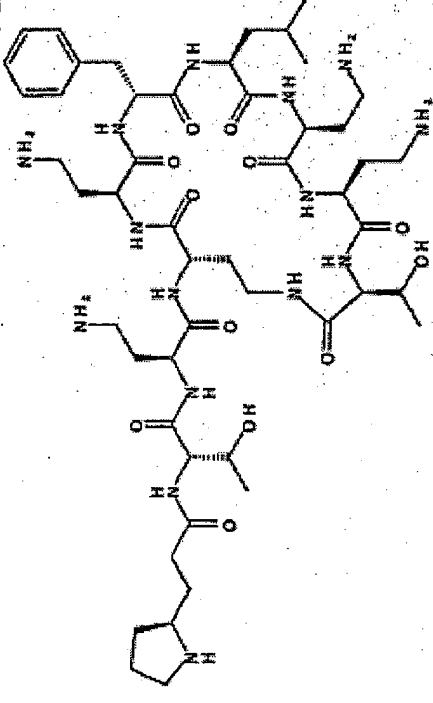
21		6-羧基己酰基多 黏菌素B九肽	C49H84N14O13 1076.63	5.01	539 (M+2H) ⁺²
22		3-(R,S)-3-羧基丁 酰基多黏菌素B 九肽	C47H80N14O13 1048.60	4.83	525.3 (M+2H) ⁺²



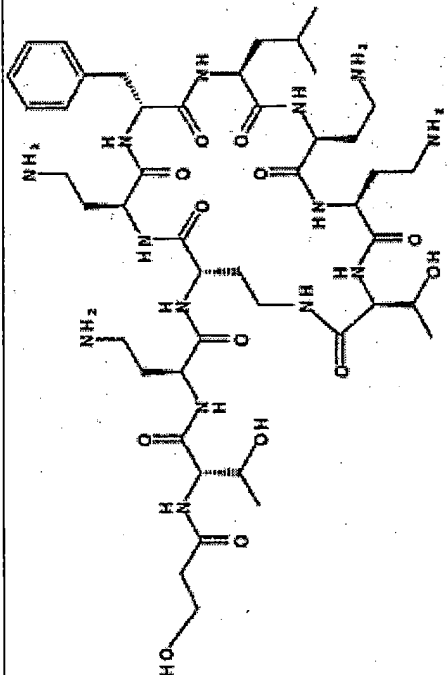
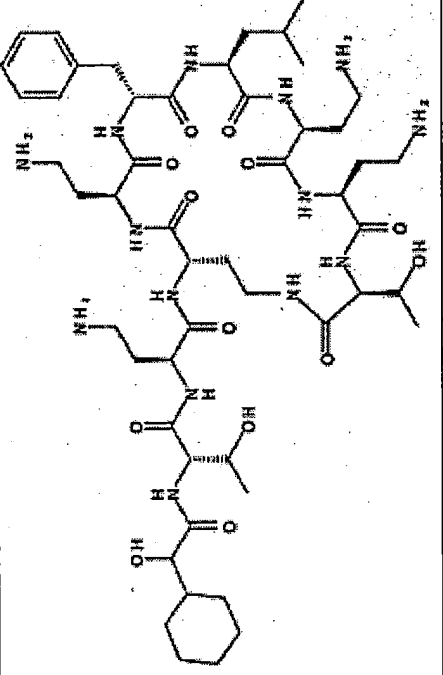
23		4-(N-甲基氨基)- 丁噻基多黏菌素 B九肽	C48H83N15O12 1061.63	4.92	1062.4 (MH ⁺)
24		反-4-氨基環己烷 羧基多黏菌素B 九肽	C50H85N15O12 1087.65	4.95	1087.1 (M ⁺)

- 50 -

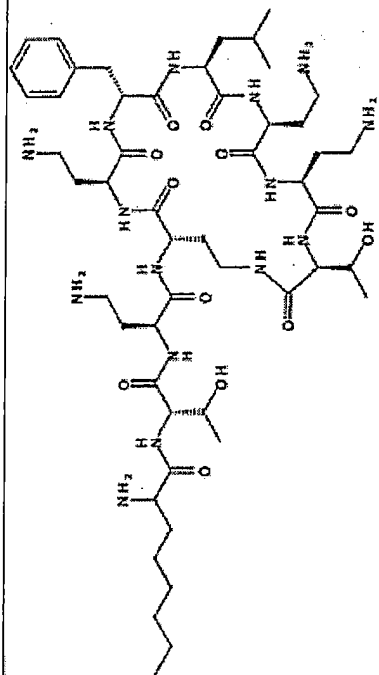
27		順-4-氨基環己烷 羧基多黏菌素B 九肽	C50H85N15O12 1087.65	5.27	1087.0 (M ⁺)
28		4-氨基-4-甲基戊 鹽基多黏菌素B 九肽	C49H85N15O12 1075.65	5.08	1076.3 (MH ⁺)

29		4-(R)-胺基-5-甲 基己醯基多黏菌 素B九肽	C50H87N15O12 1089.67	5.16	1089.6 (M ⁺)
30		3-(S)-(1-吡咯啉- 2-基)-丙醯基多黏 菌素B九肽	C50H85N15O12 1087.65	5.10	1087 (M ⁺)

31	C₄₈H₈₃N₁₅O₁₂ 1061.63 5.07 1062.1 (MH⁺) 4-(S)-氨基戊酰基 多黏菌素B九肽	
32	C₅₀H₈₄N₁₄O₁₃ 1088.63 5.13 1088.7 (M⁺) 反-4-羟基环己烷 羧基多黏菌素B 九肽	

33		3-羧基丙醯基多 黏菌素B九肽	C46H78N14O13 1034.59	5.19	1034.3 (M ⁺)
34		2-(R,S)-(2-羧基- 2-環己基)乙醯基 多黏菌素B九肽	C51H86N14O13 1103.65	5.80, 6.01	1103.9 (MH ⁺)



35		2-(R,S)-2-氨基辛 酰基多黏菌素B 九肽	C51H89N15O12 1103.68	5.42, 5.79	1104.94
----	---	--------------------------------	-------------------------	---------------	---------

抗細菌活性

為評估化合物之效能及譜，針對四種革蘭氏陰性病原體(大腸桿菌、綠膿桿菌、克雷白氏肺炎桿菌及鮑氏不動桿菌)各四個菌株執行易感性測試。

在測試前一天，自新鮮Mueller-Hinton瓊脂(MHA)板採集3至4個菌落並轉移至10 mL陽離子調整之MHB(CaMHB)中。培養物於37°C 250 rpm培養18-20小時，然後於新鮮CaMHB中稀釋100倍。使繼代培養物進一步生長，直至OD₆₀₀達到0.2-0.3 (對應於10⁵-10⁶ CFU/ml)為止。將積極生長之培養物於新鮮培養基中稀釋100倍並用於接種液。

藉由於CaMHB中之2倍連續抗生素稀釋液在無菌96孔微量滴定板中以總體積170 µL (150 µL含有抗菌劑之肉湯，20 µL接種液)執行MIC測試。分析係一式兩份執行。板於37°C有氧無搖動之情況下培育18-20小時，且MIC定義為藥物阻止可見生長之最低濃度。

表4展示與多黏菌素B (PMB)相比實例2至14之MIC (微克/mL)。

抗細菌活性之額外研究

表4A展示自額外實例15至35加實例2、6及14之化合物獲得之MIC值。數據係在類似於表4之條件下但使用不同批的陽離子調整之Muller-Hinton肉湯獲得。將該等化合物之MIC值與針對多黏菌素B、可利斯汀硫酸鹽、CB-182,804及NAB739 (呈TFA鹽)所獲得之值相比較。CB-182,804係

在N端有芳基脲取代基之多黏菌素十肽衍生物，已經聲稱具有比多黏菌素B低之毒性(WO 2010/075416中之化合物5，參見第37頁)。NAB739先前已由Vaara等人闡述。

表 4. 化合物 2 至 14 之 MIC 數據 (微克/mL)

菌株	PMB	實例 2	實例 3	實例 4	實例 5	實例 6	實例 7	實例 8	實例 9	實例 10	實例 11	實例 12	實例 13	實例 14
大腸桿菌 ATCC25922	0.5	1	2	2	1	0.5	2	2	2	0.5	2	4	0.5	0.5
大腸桿菌 ATCC700928	0.25	0.25	4	0.06	0.5	0.125	ND	0.5	1	0.125	0.125	ND	0.25	0.25
大腸桿菌 NCTC9001	0.25	0.25	4	0.25	ND	1	8	2	2	1	0.5	ND	ND	ND
大腸桿菌 NCTC12900	0.125	0.25	8	1	2	2	4	ND	1	2	2	ND	2	0.5
綠膿桿菌 ATCC27853	0.5	0.5	0.5	0.125	0.25	0.25	0.5	0.5	0.5	0.06	0.125	0.5	0.25	0.5
綠膿桿菌 ATCC9721	0.5	2	0.125	0.25	0.25	0.125	ND	ND	0.5	0.125	0.25	ND	0.125	0.25
綠膿桿菌 ATCC10145	0.5	1	0.25	0.5	0.5	0.25	ND	2	2	0.125	0.25	ND	0.5	0.25
綠膿桿菌 ATCCCRM-9027	0.25	0.25	0.125	0.25	0.5	0.125	0.25	0.25	0.5	0.125	0.125	ND	2	0.25
克雷白氏肺炎桿菌	0.5	0.5	1	0.125	0.25	0.125	0.5	ND	0.5	0.125	0.5	0.5	0.5	1



ATCC4352																				
克雷白氏肺炎桿菌 ATCCBAA-1706	0.25	0.5	16	0.25	0.5	0.25	0.06	ND	0.5	0.25	0.25	0.25	ND	1						
克雷白氏肺炎桿菌 NCTC7427	0.25	4	0.5	0.06	2	0.125	0.25	1	0.5	0.06	0.25	0.25	ND	0.25						
克雷白氏肺炎桿菌 NCTC8172	0.5	4	>32	2	>32	ND	>32	ND	>32	>32	2		ND	4						1
鮑氏不動桿菌 ATCC19606	0.5	2	2	1	1	0.25	ND	ND	16	0.125	2		32	0.5						0.5
鮑氏不動桿菌 ATCCBAA-747	0.25	2	>32	1	16	ND	8	ND	>32	4	1		ND	4						0.5
鮑氏不動桿菌 NCTC13423	0.25	1	16	1	16	ND	0.5	ND	>32	2	0.5		ND	2						0.06
鮑氏不動桿菌 NCTC7844	0.25	2	16	4	16	2	16	16	>32	4	4		ND	4						0.5

ND: 未測定

表 4A. 額外實例 15 至 35 加實例 2、6 及 14 之 MIC 數據 (微克/mL)

菌株	PMB	可利斯 汀硫酸 鹽	CB108 804	NAB739TFA 鹽	2	6	14	15	16	17	18	19	20
大腸桿菌 ATCC25922	1	1	2	2	2	2	2	2	32	8	0.5	1	4
大腸桿菌 NCTC9001	0.25	2	ND	ND	2	8	4	2	ND	ND	ND	ND	ND
大腸桿菌 NCTC12900	0.25	0.5	ND	ND	8	8	4	2	ND	ND	4	ND	ND
大腸桿菌 ATCC700928	0.25	0.25	ND	ND	0.5	2	2	1	ND	ND	0.25	ND	ND
綠膿桿菌 ATCC27853	0.5	0.5	1	1	0.5	0.25	0.25	0.25	0.25	2	0.125	0.25	1
綠膿桿菌 ATCC10145	1	0.5	ND	ND	1	0.5	0.5	1	ND	ND	0.25	ND	ND
綠膿桿菌 ATCC9721	0.125	0.5	ND	ND	0.5	0.125	0.25	0.125	ND	ND	ND	ND	ND

綠膿桿菌 AATCCRM9027	0.25	0.5	ND	ND	0.5	0.25	0.125	0.125	0.125	ND	ND	2	ND	ND
克雷白氏肺炎桿菌 ATCC4352	0.25	0.125	ND	2	1	1	0.5	0.5	0.5	8	8	0.5	2	>32
克雷白氏肺炎桿菌 NCTC7427	0.25	0.25	ND	ND	0.5	0.125	0.5	0.25	0.25	ND	ND	0.125	ND	ND
克雷白氏肺炎桿菌 NCTC8172	1	0.5	ND	ND	4	16	>32	4	4	ND	ND	>32	ND	ND
克雷白氏肺炎桿菌 ATCCBAA-1706	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.5	0.5	ND	ND	8	ND	ND
鮑氏不動桿菌 ATCC19606	0.125	ND	0.5	1	2	4	ND	1	32	4	4	1	16	>32
鮑氏不動桿菌 ATCCBAA-747	0.125	0.25	ND	ND	2	ND	0.5	8	ND	ND	ND	16	ND	ND
鮑氏不動桿菌 NCTC13423	<0.06	<0.06	ND	ND	1	ND	0.125	4	ND	ND	ND	4	ND	ND
鮑氏不動桿菌 NCTC7844	0.25	0.125	ND	ND	4	2	0.5	8	ND	ND	ND	8	ND	ND

菌株	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35
大腸桿菌 ATCC25922	32	4	0.5	2	8	8	2	4	8	16	>32	8	>32	0.5	ND
大腸桿菌 NCTC9001	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	8	ND
大腸桿菌 NCTC12900	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	8	ND
大腸桿菌 ATCC700928	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	2	ND	ND	ND	ND	ND	ND
綠膿桿菌 ATCC27853	1	0.5	0.25	0.125	4	4	0.125	<0.06	0.125	0.125	0.25	0.125	0.5	0.125	0.25
綠膿桿菌 ATCC10145	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.5	ND	ND	ND	ND	0.5	ND
綠膿桿菌 ATCC9721	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.25	ND	ND	ND	ND	0.25	ND
綠膿桿菌 AATCCRM9027	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.5	ND	ND	ND	ND	0.5	ND
克雷白氏肺炎桿菌	32	8	0.5	0.125	4	8	0.125	0.25	0.5	1	0.5	4	4	1	1

ND: 未測定

針對一組500株革蘭氏陰性細菌分離物評估實例2及6之化合物連同可利斯汀的活體外抗菌活性。該組係由鮑氏不動桿菌、大腸桿菌、克雷白氏肺炎桿菌及綠膿桿菌中每一者之100株臨床分離物組成。該組代表歐洲及美國之當前流行病且包括許多對當前臨床使用之抗菌劑具有所定義耐藥表型之相關應變。該等耐藥性菌株包括20株鮑氏不動桿菌、22株大腸桿菌、25株克雷白氏肺炎桿菌及20株綠膿桿菌株。

研究之結果匯總於表4B中。除可利斯汀(據估計最高至16 $\mu\text{g/mL}$ 之最大濃度)以外，所有化合物均以最高至64 $\mu\text{g/mL}$ 之最大濃度進行測試。

表4B - 實例2及6及可利斯汀針對一組400株革蘭氏陰性臨床分離物及具有所定義耐藥表型之100株革蘭氏陰性菌株之MIC值($\mu\text{g/mL}$)的匯總

實例	生物體	範圍 臨床分 離物	範圍 耐藥性 菌株	MIC ₅₀ 臨床分 離物	MIC ₅₀ 耐藥性 菌株	MIC ₉₀ 臨床分 離物	MIC ₉₀ 耐藥性 菌株
可利 斯汀	鮑氏不 動桿菌	0.5-4	1-4	2	2	2	2
	大腸 桿菌	0.5-4	0.25-2	2	1	2	1
	克雷白 氏肺炎 桿菌	1-16	1->16	2	2	4	8
	綠膿 桿菌	0.25-4	0.5-2	2	2	4	2

2	鮑氏不動桿菌	1-32	2-4	4	4	8	4
	大腸桿菌	1-16	0.5-4	2	1	4	2
	克雷白氏肺炎桿菌	2->64	2->64	8	8	32	32
	綠膿桿菌	1-8	1-4	2	2	4	4
6	鮑氏不動桿菌	0.5->64	1-4	2	2	8	4
	大腸桿菌	0.12->64	0.06-4	2	0.5	8	4
	克雷白氏肺炎桿菌	0.5->64	1->64	>64	>64	>64	>64
	綠膿桿菌	0.06-64	0.12-16	0.25	0.5	16	8

在小鼠中對抗大腸桿菌大腿感染之活體內功效

在大腸桿菌之小鼠大腿感染模型中評估8種本發明化合物(實例2、4、5、6、7、8、10及11)之活體內功效。結果匯總於表5中。

使用每組5只經稱重為 22 ± 2 g之雌性無特定病原體CD-1小鼠之多個群組。藉由在第-4天(150 mg/kg)及第-1天(100 mg/kg)腹膜腔內投與環磷醯胺使動物中性白血球減少。在第0天，動物肌內地經 10^5 CFU/小鼠之大腸桿菌分離物ATCC25922接種至右大腿中。在1 h時，測定5只小鼠

之CFU計數且剩餘小鼠(5只/組)在感染後1小時及6小時利用皮下注射藥物進行治療。在每一研究中，每一測試化合物有兩個劑量組，分別為1.5 mg/kg BID及5 mg/kg BID。於生理鹽水中以2 mg/mL準備實例2、4、5、6、7、8、10、11及多黏菌素B並視需要藉由添加0.1 M H₂SO₄或4.2% NaHCO₃將溶液調整至pH 6-7。感染後24小時，使小鼠人道地安樂死。收穫每一動物右大腿之肌肉，勻漿，連續稀釋並接種於腦心浸液瓊脂+0.5%木炭(w/v)上用於CFU測定。針對每一劑量組測定在感染後24小時時與對照計數相比右大腿之總CFU減少。

證實化合物2及6在10 mg/kg/天下之功效與多黏菌素B相當，其中細菌計數超過3 log₁₀減少。

表5：中性白血球減少小鼠中之活體內功效與大腸桿菌ATCC25922大腿感染

實例編號	總日劑量 (mg/kg)	相對於對照之平均log ₁₀ CFU減少
多黏菌素B	3	2.5 ^a
	10	4.2 ^a
2	3	0.98 ^b
	10	4.48 ^b
4	3	0 ^b
	10	0.82 ^b
5	3	0.52
	10	0.51
6	3	0.72 ^b
	10	3.38 ^b

7	3	1.09
	10	2.15
8	3	0.53
	10	0.82
10	3	0.17
	10	0.56
11	3	1.19
	10	1.85

^a 5個獨立研究之平均值；^b 2個獨立研究之平均值。

對抗小鼠中大腸桿菌大腿感染之活體內功效的額外研究

在大腸桿菌之小鼠大腿感染模型中使用以上實例所闡述之方法評估實例14之化合物的活體內功效。結果匯總於表5A中並與多黏菌素B相比較。

表5A：中性白血球減少小鼠中之活體內功效與大腸桿菌ATCC25922大腿感染

實例編號	總日劑量 (mg/kg)	相對於對照之平均log ₁₀ CFU減少
多黏菌素B	3	3.75
	10	4.87
14	3	0
	10	4.05

證實化合物14在10 mg/kg/天下之功效與多黏菌素B相當，其中細菌計數超過3 log₁₀減少。

在小鼠中對抗克雷白氏肺炎桿菌大腿感染的活體內功效的額外研究

使用上文所闡述的相同程序，在克雷白氏肺炎桿菌 ATCC10031 的小鼠大腿感染模型中使用可利斯汀(多黏菌素 E)作為比較劑來評估本發明三種化合物(實例 2、6 及 14)之活體內功效。結果匯總於表 5B 中。證實化合物 2、6 和 14 在 10 mg/kg/天下之功效與可利斯汀相當，其中細菌計數具有約 2 log₁₀ 減少。

表 5B：中性白血球減少小鼠中之活體內功效與克雷白氏肺炎桿菌 ATCC10031 大腿感染。

實例	總日劑量(mg/Kg)	相對於對照之平均log ₁₀ CFU減少
可利斯汀	10	2.60
2	10	2.22
6	10	1.92
14	10	2.30

藥物動力學及泌尿系統清除研究

在大鼠中評估本發明之 3 種化合物(實例 2、4 及 6)及多黏菌素 B 之藥物動力學及泌尿系統清除。

於生理鹽水中準備 4 mg/mL 之藥物溶液並添加適當體積之 0.1 M H₂SO₄ 或 4.2% NaHCO₃ 將 pH 調整至 6-7。將溶液進行過濾滅菌並儲存於 -80°C 下直至使用。在實驗當天，利用無菌生理鹽水將藥物溶液稀釋至 1 mg/mL。

在研究之前使每組 3 只雄性斯普拉-道來氏 (Sprague Dawley) 大鼠之多個群組適應至少 4 天。用異氟烷將大鼠麻醉並將插管插入至頸靜脈中。在手術後一天，藉助插管以 1 mg/kg 彈丸式靜脈注射溶液使大鼠服藥，隨後用生理鹽

水沖洗。在投與化合物之前且在此後0.08、0.25、0.5、1、3、6、8及24 h時藉助插管手動收集血液。藉由在血液收集之後立即離心來收穫血漿。在投與化合物之前及之後以0-4 h、4-6 h及6-24 h時間間隔收集24小時尿樣品。將血漿及尿樣品冷凍於-20℃下。

藉由液相層析質譜(LC-MS/MS)執行藥物之血漿及尿濃度的測定。在分析之前，如下準備血漿及尿樣品。在分析當天，將血漿樣品解凍並與含有0.1% (v/v)甲酸及100 ng/mL內標準物之3體積乙腈混合。離心之後，將上清液轉移至96孔板中並利用水1:1稀釋，準備好藉由LC-MS/MS進行分析。藉由在Oasis HLB管匣(Waters, UK)上利用100%甲醇溶析來藉由固相萃取(SPE)純化尿樣品。將等份試樣轉移至96孔板中並在添加內標準物溶液之前用水1:1稀釋，準備好藉由LC-MS/MS進行分析。

管柱： Kinetex 2.6 μ m XB-C18 50 $\times$ 2.1 mm

流動相 A： 水+0.15% TFA或0.1%甲酸

流動相 B： 乙腈+0.15% TFA或0.1%甲酸

流速： 0.5 mL/min

梯度：

時間 0 min	95%	A	5%	B
----------	-----	---	----	---

時間 1.20 min	5%	A	95%	B
-------------	----	---	-----	---

時間 1.50 min	5%	A	95%	B
-------------	----	---	-----	---

時間 1.51 min	95%	A	5%	B
-------------	-----	---	----	---

時間 3.00 min	95%	A	5%	B
-------------	-----	---	----	---

循環時間	4.5 min
------	---------

注射體積：	20 μ L
-------	------------

使用 WinNonLin v5.3 藉由非模室分析測定藥物動力學參數。記錄尿回收率作為在注射後前24小時時在尿中所回收完好藥物之百分數。

表 6 多黏菌素 B 及 PMBN 衍生物之藥物動力學

實例 編號	$t_{1/2}$ (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-inf} (ng.hr/mL)	CI (mL/hr/kg)	Vd (mL/kg)	尿回 收率 (劑量 %)
多黏菌 素B	1.94	1455	2372	429	1120	0.3
2	1.34	2400	4009	251	488	0.5
4	1.33	2524	2033	492	690	3.9
6	0.56	3581	2619	386	289	8.9

感興趣地是，所有化合物均展示比多黏菌素 B 高之尿回收率。先前研究報告多黏菌素 E (可利斯汀) 經歷廣泛性腎小管再吸收 (Li 等人, *Antimicrob. Agents and Chemotherapy*, 2003, 47(5) ; Yousef 等人, *Antimicrob. Agents and Chemotherapy*, 2011, 55(9))。儘管不希望受限於理論，但化合物之較高泌尿系統清除可反映降低之腎小管重吸收，此進而可減小其腎毒性可能性。

活體外腎細胞毒性分析

在活體外分析中使用 HK-2 細胞系 (源自正常人類腎臟之永生近端腎小管細胞系) 評價化合物之腎細胞毒性。闡述化合物毒性之終點係與細胞之代謝活性相關聯之刃天青 (resazurin) 減小。

將細胞於150 cm²燒瓶中於25 mL補充KSF (具有5 ng/mL EGF及50 µg/mL BPE)中進行培養。將細胞維持於70%鋪滿，其中最多繼代25代。

第1天：移除培養基並將細胞用10 ml DPBS洗滌。然後將含有EDTA之6 ml 0.25%胰蛋白酶溶液添加至燒瓶中並將細胞放回至培養箱中。培育1分鐘至2分鐘之後，向燒瓶中添加14 ml培養基以使胰蛋白酶失去活性。將細胞懸浮液轉移至離心管中並於1000 rpm下使細胞成顆粒達6分鐘。然後將細胞顆粒重新懸浮於補充有EGF及BPE之新鮮培養基中。計數細胞數量並將細胞於補充有EGF及BPE之新鮮培養基中稀釋至46875個細胞/mL。將7500個細胞以160 µl之體積分配於每一孔中並於37°C下培育24 h。

第2天：準備測試化合物直接加入培養基中。在新鮮培養基中以2倍稀釋自1000 µg/mL至1.95 µg/mL準備9個點的濃度。自培養箱移出微量滴定板並用100 µl化合物溶液之稀釋液代替培養基。每一組濃度均一式三份實施，並將陽性及陰性對照添加至每一板。然後將板於37°C下利用5% CO₂在濕潤氛圍中培育24 h。

第3天：將含有刃天青(CellTiter-Blue, Promega)之試劑稀釋於PBS中(1:4)並以20% (v/v)添加至每一孔中。然後將板於37°C下培育2h，然後檢測螢光素還原產物。

減去僅培養基之背景值，然後使用GraphPad Prism分析數據。將化合物濃度值作為log值繪製以使得能夠擬合劑量反應曲線並測定IC₅₀值(表7)。

表 7：多黏菌素 B 及實例 2-14 之 IC₅₀ 數據

實例編號	IC ₅₀ HK-2細胞(μg/mL) ^a
多黏菌素B	11 ^b
2	87
3	166
4	82
5	250
6	154
7	138
8	497
9	104
10	127
11	310
12	>500
13	158
14	60

^a 最多 6 個獨立研究之平均值；^b 16 個獨立研究之平均值。

針對活體外腎細胞毒性分析之額外研究

如以上實例中所闡述，在活體外分析中使用 HK-2 細胞評估額外實例化合物之腎細胞毒性。該等化合物之 IC₅₀ 值列示於下表 7A 中。出於比較，亦評價可利斯汀及 CB182,804 (WO2010/075416 中之化合物 5) 及 NAB739 之腎細胞毒性。

表 7A：可利斯汀及實例 15-35 之 IC_{50} 數據

實例編號	IC_{50} HK-2細胞($\mu\text{g/mL}$) ^a
可利斯汀	28 ^a
CB182,804	22
NAB739 TFA鹽	176
15	133
16	1000 ^c
17	84
18	>500
19	157 ^c
22	500 ^c
23	173
24	101
25	277
26	128
27	118
28	108
29	82
30	133
31	93
32	500
33	1000 ^c
34	86
35	82

^a 最多 6 個獨立研究之平均值；^c 在最高濃度處注意到溶解度問題

活體內腎毒性之額外研究

在大鼠中建立多黏菌素之腎毒性模型(根據Yousef等人, Antimicrob. Agents Chemother., 2011, 55 (9): 4044-4049改編)。在模型中檢查實例2、6及14之化合物並與可利斯汀(呈其硫酸鹽形式)比較。適應1週之後,使雄性斯普拉-道來氏大鼠手術準備頸靜脈插管並視需要在預先指定容納籠或代謝籠中個別圈養。在鹽水中準備可利斯汀及實例化合物。經由頸靜脈插管一天兩次引入化合物,每次間隔7小時並持續7天。在3天內使每一劑量均逐漸增加,直至研究結束時最高將投與最高劑量。在投藥之前及在第4天及第7天執行24小時尿收集(於冰)上。劑量方案列示於下表8中。

表8 -用於活體內腎毒性研究之劑量方案。劑量以mg藥物基質/kg指示。

劑量方案	第1天		第2天		第3天		第4天至第7天或第10天	
	a.m.	p.m.	a.m.	p.m.	a.m.	p.m.	a.m.	p.m.
2 mg/kg bid	0.25	0.5	0.625	0.625	0.875	1.375	2	2
8 mg/kg bid	1	2	2.5	2.5	3.5	5.5	8	8

使用來自Roche Applied Science之NAG分析套組分光光度分析測定N-乙醯基- β -D-胺基葡糖苷酶(NAG)之尿中活性。使用來自Multi-Spot® Assay System (Meso Scale Discovery)之Kidney Injury Panel II測定腎臟損傷之生物標記。

與相同劑量方案之可利斯汀相比，使用8 mg/kg方案服用實例2、6及14展示腎生物標記NAG、白蛋白及胱蛋白C之含量明顯降低(參見圖1至3)。該反應類似於由可利斯汀在最大濃度為2 mg/kg下所引發之反應。

【圖式簡單說明】

圖1展示對於化合物2、6及14及可利斯汀在第0天、第4天及第7天之NAG (ng/24 h)濃度。左手側圖形從左至右顯示可利斯汀(2 mg/kg BID)、可利斯汀(8 mg/kg BID)、化合物2 (8 mg/kg BID)及6 (8 mg/kg BID)。右手側圖形顯示可利斯汀(2 mg/kg BID)、可利斯汀(8 mg/kg BID)及化合物14 (8 mg/kg BID)。

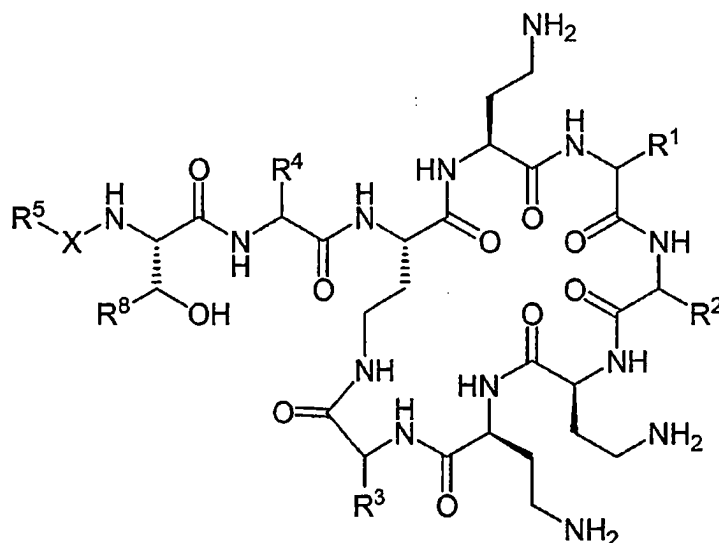
圖2展示對於化合物2、6及14及可利斯汀在第0天、第4天及第7天之白蛋白(ng/24 h)濃度。左手側圖形從左至右顯示可利斯汀(2 mg/kg BID)、可利斯汀(8 mg/kg BID)、化合物2 (8 mg/kg BID)及6 (8 mg/kg BID)。右手側圖形顯示可利斯汀(2 mg/kg BID)、可利斯汀(8 mg/kg BID)及化合物14 (8 mg/kg BID)。

圖3展示對於化合物2、6及14及可利斯汀在第0天、第4天及第7天之胱蛋白C (ng/24 h)濃度。左手側圖形從左至右顯示可利斯汀(2 mg/kg BID)、可利斯汀(8 mg/kg BID)、化合物2 (8 mg/kg BID)及6 (8 mg/kg BID)。右手側圖形顯示可利斯汀(2 mg/kg BID)、可利斯汀(8 mg/kg BID)及化合物14 (8 mg/kg BID)。

-NR⁶R⁷基團及一個或兩個羥基；且R¹至R⁴及R⁶至R⁸係如說明書中所定義。

三、英文發明摘要：

Provided are compounds, the use of the said compounds in treatment, for example treatment of microbial infections, particularly by Gram negative bacteria. The compounds are polymyxin-based and are represented by the formula (I):



and pharmaceutically acceptable salts thereof, where X is -NHC(O)-, -C(O)-, -OC(O)-, -CH₂- or -SO₂-; R⁵ represents C₀₋₁₂ alkyl(C₄₋₆ heterocyclyl), or C₂₋₁₂ alkyl or C₀₋₁₂ alkyl(C₃₋₈ cycloalkyl). and the alkyl or cycloalkyl bears one, two or three hydroxyl groups, or a -NR⁶R⁷ group, or one -NR⁶R⁷ group and one or two hydroxyl groups; and R¹ to R⁴ and R⁶ to R⁸ are as defined in the description.

八、圖式：

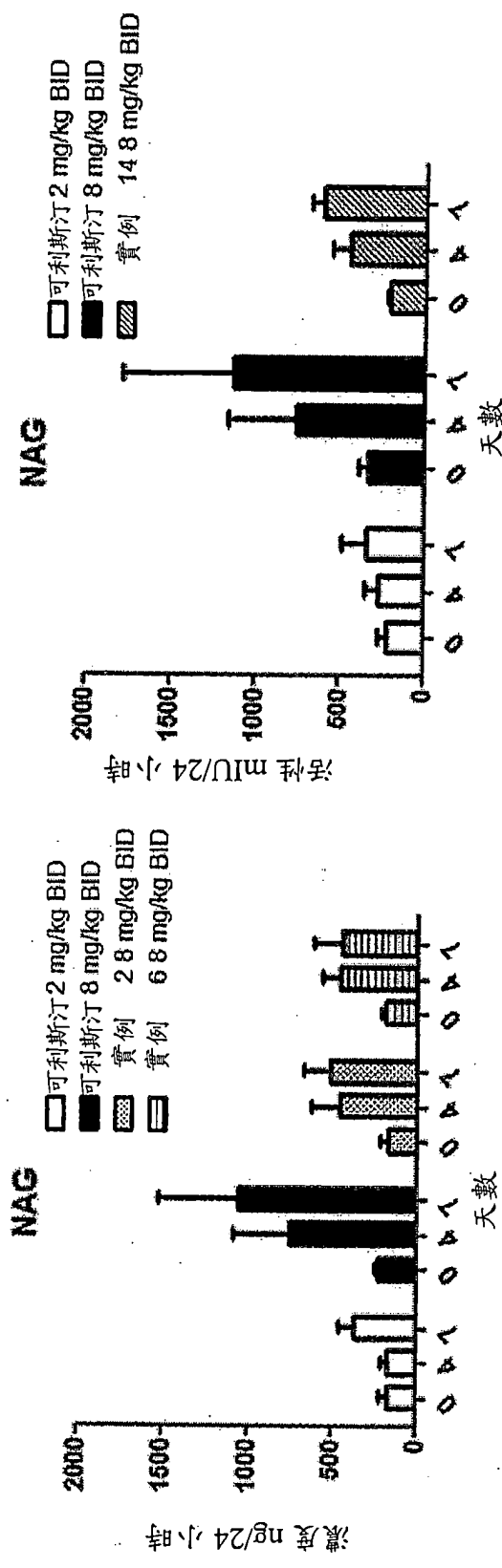


圖 1



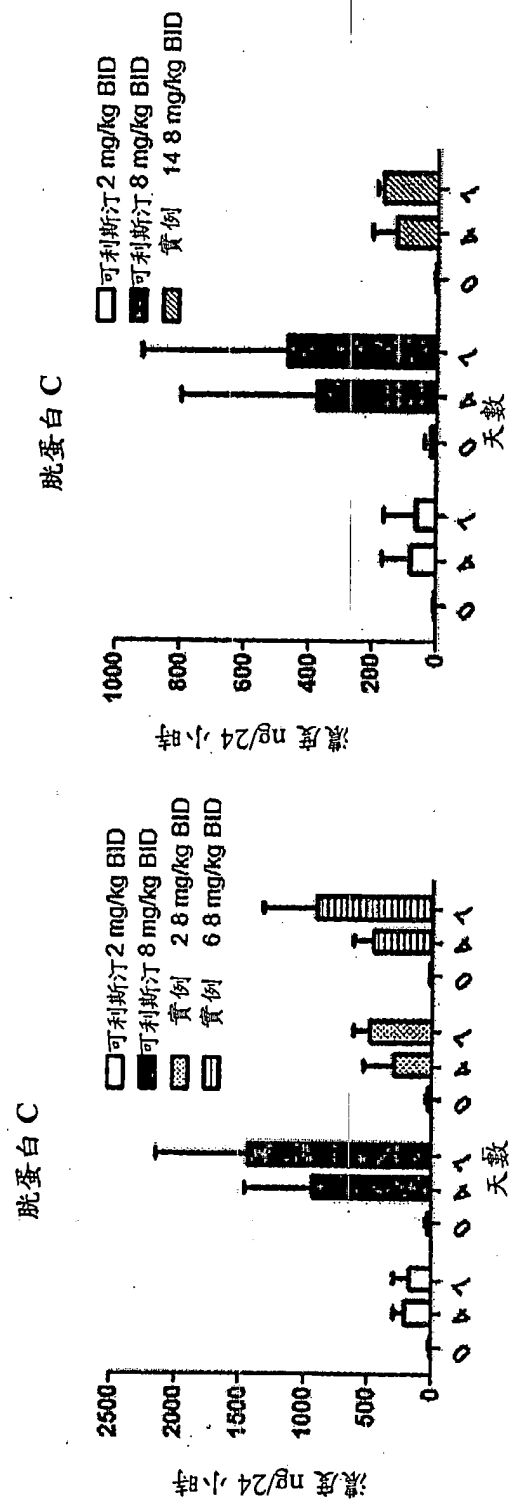


圖 3

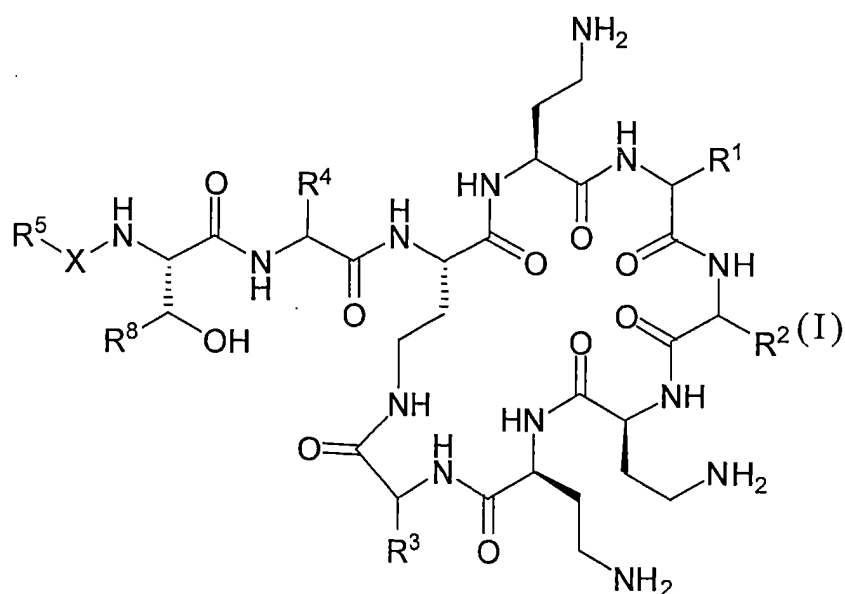
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



公告本

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：101142961

※ 申請日：101年11月16日

※IPC 分類：C07K; A61K^{38/12}; A61P^{31/04}
7/62

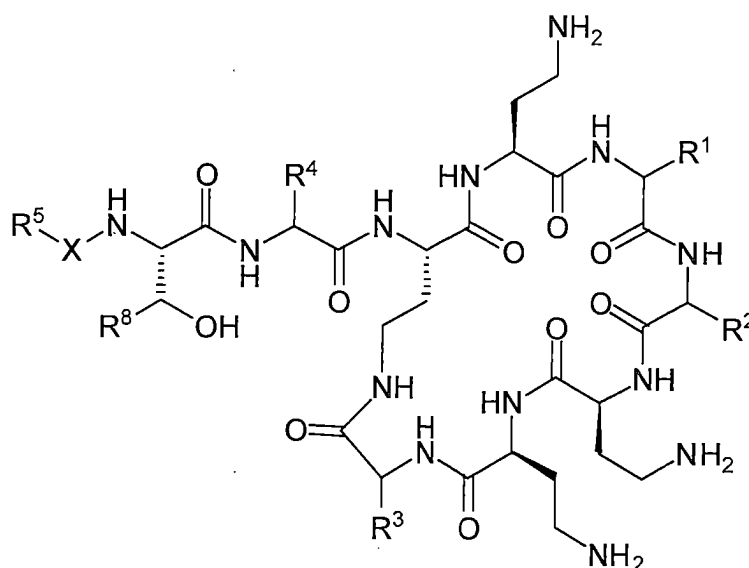
一、發明名稱：(中文/英文)

多黏菌素衍生物

POLYMYXIN DERIVATIVES

二、中文發明摘要：

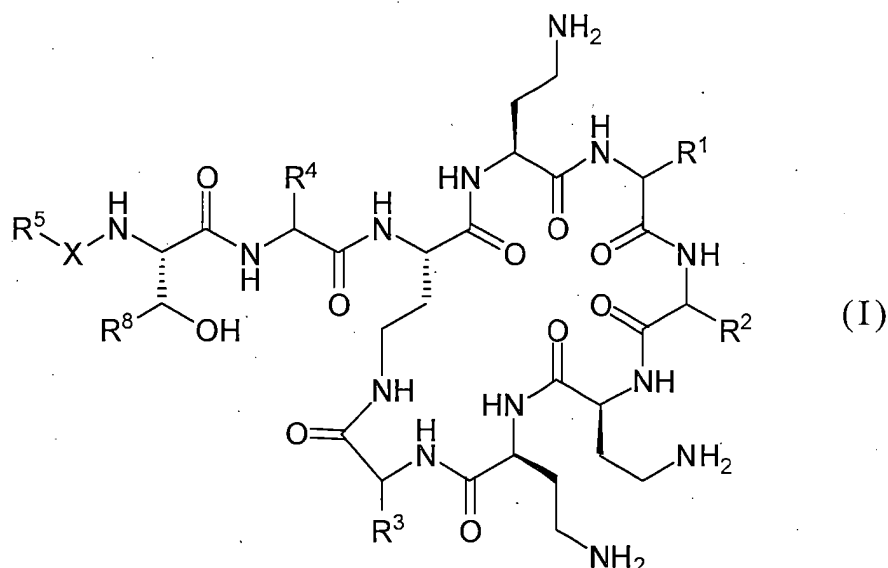
本發明提供化合物，該等化合物於治療之用途，例如用於治療微生物感染、尤其革蘭氏陰性細菌(Gram negative bacteria)之微生物感染。該等化合物係基於多黏菌素且係由下式(I)代表：



及其醫藥上可接受之鹽，其中X係-NHC(O)-、-C(O)-、-OC(O)-、-CH₂-或-SO₂-；R⁵代表C₀₋₁₂烷基(C₄₋₆雜環基)、或C₂₋₁₂烷基或C₀₋₁₂烷基(C₃₋₈環烷基)，且該烷基或環烷基具有一個、兩個或三個羥基，或-NR⁶R⁷基團，或一個

七、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物，



其中：

X 代表 -C(O)-、-NHC(O)-、-OC(O)-、-CH₂- 或 -SO₂-；且

R¹ 連同其所連接碳之 α 位的羰基及氮一起代表苯丙胺酸、白胺酸或纈胺酸殘基；

R² 連同其所連接碳之 α 位的羰基及氮一起代表白胺酸、異白胺酸、苯丙胺酸、蘇胺酸、纈胺酸或正纈胺酸殘基；

R³ 連同其所連接碳之 α 位的羰基及氮一起代表蘇胺酸或白胺酸殘基；

R⁴ 連同其所連接碳之 α 位的羰基及氮一起代表 α,γ -二胺基丁酸或絲胺酸殘基；

R⁵ 代表(a)至(g)之群，其中：

(a) 為 C₀₋₁₂ 烷基 (C₃₋₈ 環烷基) 且 C₀₋₁₂ 烷基係選自由

甲基、乙基、正丙基、異丙基、丁基、正丁基及第三丁基所組成之群，其中該烷基或該環烷基經以下取代：(i)一個、兩個或三個羥基，或(ii)一個- NR^6R^7 基團，或(iii)一個- NR^6R^7 基團及一個或兩個羥基；

(b) 為 C_{2-12} 烷基，其中該烷基經以下取代：(i)一個、兩個或三個羥基，或(ii)一個位於該烷基鏈之末端之- NR^6R^7 基團，或(iii)一個- NR^6R^7 基團及兩個羥基；

(c) 為 C_{0-12} 烷基 (C_{4-6} 雜環基)，其中該 C_{4-6} 雜環基含有至少一個氮環原子，或該 C_{4-6} 雜環基含有至少一個氮環原子且含有另一個選自氧及硫之環雜原子；

(d) 為 C_{3-8} 環烷基，且該環烷基經以下取代：(i)一個、兩個或三個羥基，或(ii)一個- NR^6R^7 基團及一個或兩個羥基；

(e) 為 C_{3-12} 烷基，其中該烷基經一個- NR^6R^7 基團及一個羥基取代；

(f) 為 C_{6-12} 烷基，其經一個- NR^6R^7 基團取代；及

(g) 為 C_5 環烷基，其經一個- NR^6R^7 基團取代，

R^6 代表氫或 C_{1-4} 烷基；

R^7 代表氫或 C_{1-4} 烷基，

R^8 代表甲基或氫，及/或

其醫藥上可接受之鹽。

2. 如請求項1之化合物，其中 R^5 為 C_{3-10} 烷基。
3. 如請求項1之化合物，其中 R^5 為 C_{0-12} 烷基(C_{3-8} 環烷基)，且 C_{0-12} 烷基係選自由甲基、乙基、正丙基、異丙基、丁基、正丁基及第三丁基所組成之群，其中該烷基或該環烷基經以下取代：(i)一個、兩個或三個羥基，或(ii)一個 $-NR^6R^7$ 基團，或(iii)一個 $-NR^6R^7$ 基團及一個或兩個羥基。
4. 如請求項1或3之化合物，其中 R^5 為 C_{0-12} 烷基(C_{3-8} 環烷基)，其中該烷基或該環烷基經以一個 $-NR^6R^7$ 基團取代。
5. 如請求項1或3之化合物，其中該 C_{3-8} 環烷基為 C_5 或 C_6 環烷基。
6. 如請求項1之化合物，其中 R^5 為 C_{2-12} 烷基，其中該烷基經以下取代：(i)一個、兩個或三個羥基，或(ii)一個位於該烷基鏈之末端之 $-NR^6R^7$ 基團，或(iii)一個 $-NR^6R^7$ 基團及兩個羥基。
7. 如請求項6之化合物，其中 R^5 為支鏈 C_{2-12} 烷基。
8. 如請求項6或7之化合物，其中 R^5 為 C_{2-12} 烷基，該 C_{2-12} 烷基經位於該烷基鏈之末端之 $-NR^6R^7$ 基團所取代。
9. 如請求項6或7之化合物，其中 R^5 為 C_{2-12} 烷基，該 C_{2-12} 烷基經一個、兩個或三個羥基取代。
10. 如請求項9之化合物，其中 R^5 為經一個羥基取代之 C_{2-12} 烷基。
11. 如請求項1之化合物，其中 R^5 為 C_{0-12} 烷基(C_{4-6} 雜環基)。
12. 如請求項1之化合物，其中 R^5 為 C_{3-8} 環烷基，且該環烷基

經以下取代：(i) 一個、兩個或三個羥基，或(ii)一個 -NR⁶R⁷基團及一個或兩個羥基。

13. 如請求項1之化合物，其中R⁵為C₃₋₁₂烷基，其中該烷基經一個 -NR⁶R⁷基團及一個羥基取代。

14. 如請求項13之化合物，其中R⁵為C₃₋₁₀烷基。

15. 如請求項1之化合物，其中R⁵為經一個 -NR⁶R⁷基團取代之C₆₋₁₂烷基。

16. 如請求項1之化合物，其中R⁵為經一個 -NR⁶R⁷基團取代之C₅環烷基。

17. 如請求項1至3、6、7及11至16中任一項之化合物，其中R⁶係氫或甲基。

18. 如請求項1至3、6、7及11至16中任一項之化合物，其中R⁷係氫或甲基。

19. 如請求項1至3、6、7及11至16中任一項之化合物，其中R¹連同其所連接碳之 α 位的羰基及氮一起代表苯丙胺酸殘基。

20. 如請求項19之化合物，其中該苯丙胺酸殘基為D-苯丙胺酸殘基。

21. 如請求項1至3、6、7及11至16中任一項之化合物，其中R²連同其所連接碳之 α 位的羰基及氮一起代表白胺酸殘基。

22. 如請求項1至3、6、7及11至16中任一項之化合物，其中R³連同其所連接碳之 α 位的羰基及氮一起代表蘇胺酸殘基。

23. 如請求項1至3、6、7及11至16中任一項之化合物，其中 R^4 連同其所連接碳之 α 位的羰基及氮一起代表 α,γ -二胺基丁酸殘基。
24. 如請求項1至3、6、7及11至16中任一項之化合物，其中 R^8 為甲基。
25. 如請求項1至3、6、7及11至16中任一項之化合物，其中X係-C(O)-。
26. 如請求項1之化合物，其選自由以下組成之群：
- 2-羥基辛醯基多黏菌素B九肽；
 - 3-胺基丙醯基多黏菌素B九肽；
 - 3-(*N,N*-二甲基胺基)-丙醯基多黏菌素B九肽；
 - 4-胺基丁醯基多黏菌素B九肽；
 - 6-胺基己醯基多黏菌素B九肽；
 - 8-羥基辛醯基多黏菌素B九肽；
 - 8-胺基辛醯基多黏菌素B九肽；
 - 3-(*N*-甲基胺基)丙醯基多黏菌素B九肽；
 - 2-胺基環戊烷羰基多黏菌素B九肽，
 - 3-胺基丙醯基可利斯汀(colistin)(多黏菌素E)九肽，
 - 3-吡咯啉-3-羰基多黏菌素B九肽；
 - 3-胺基-3-環己烷丙醯基多黏菌素B九肽，
 - 5-胺基戊醯基多黏菌素B九肽
 - 3-羥基辛醯基多黏菌素B九肽
 - 4-(*N,N*-二甲基胺基)-丁醯基多黏菌素B九肽
 - 7-胺基庚醯基多黏菌素B九肽
 - 4-嗎啉基丁醯基多黏菌素B九肽

- 6-羥基己醯基多黏菌素B九肽
3-羥基丁醯基多黏菌素B九肽
4-(*N*-甲基胺基)-丁醯基多黏菌素B九肽，
4-胺基丁醯基多黏菌素E九肽，
2-羥基辛醯基多黏菌素E九肽，
4-胺基-5-甲基己醯基多黏菌素B九肽
3-(1-吡咯啉-2-基)-丙醯基多黏菌素B九肽
反-4-羥基環己烷羧基多黏菌素B九肽，
3-羥基丙醯基多黏菌素B九肽
(2-羥基-2-環己基)乙醯基多黏菌素B九肽
2-胺基辛醯基多黏菌素B九肽，或
其醫藥上可接受之鹽。
27. 如請求項1至3、6、7、11至16及26中任一項之化合物，
其用於治療。
28. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至26中任一項之式
(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽以及醫藥上可接受之載
劑。
29. 如請求項28之醫藥組合物，其用於治療。
30. 一種如請求項1至26中任一項之化合物之用途，其係用
以製備用於治療細菌感染之藥物。
31. 如請求項30之用途，其中該細菌係多藥耐藥性。
32. 如請求項30或31之用途，其中該細菌係革蘭氏陰性
(Gram negative)。
33. 一種如請求項28之醫藥組合物之用途，其係用以製備用
於治療細菌感染之藥物。

34. 如請求項33之用途，其中該細菌係多藥耐藥性。
35. 如請求項33或34之用途，其中該細菌係革蘭氏陰性。
36. 一種如請求項1至26中任一項之化合物之用途，其係用以製備用於治療不動桿菌(*Acinetobacter*)感染或克雷白氏菌屬(*Klebsiella*)感染之藥物。
37. 一種如請求項28之醫藥組合物之用途，其係用以製備用於治療不動桿菌感染或克雷白氏菌屬感染之藥物。